



## 第二條附件一 人體細胞組織優良操作規範

### 壹、總則

- 一、為預防因使用人體細胞組織物而導入、傳播及擴散傳染病，特訂定本規範。

本規範協助細胞操作機構（以下簡稱機構）操作人體細胞組織物未含有傳染病病原，在製造過程中未受污染，且不致因製造不當而影響人體細胞組織物效用與完整性。

本規範適用於人體細胞組織物，其製造所使用之方法、設施及管制措施，包括人體細胞組織提供者之篩檢與檢驗、人體細胞組織物之採集、處理、貯存、標示、包裝及配送過程。

- 二、人體細胞組織物屬藥事法令規定之生物藥品或醫療器材者，依其規定，並以本規範作為補充規定。

人體細胞組織物屬人體器官移植條例、醫療法或其他法令所規範者，依其規定，並以本規範作為補充規定。

人體細胞組織物非屬現行法令所規範者，或應適用之法令不明確，於釐清法令適用疑義之前，適用本規範。

- 三、本規範專有名詞定義如下：

(一)人體細胞組織物：指用於植入(implanted)、移植(transplanted)、輸注(infused)或轉植(transferred)於人體之人體細胞、組織、或以人體細胞或組織所構成之產品 (human cell, tissue, or cellular or tissue-based product)。如骨骼、韌帶、皮膚、心瓣膜、眼角膜、取自臍帶血或周邊血液之造血幹細胞、自體移植使用之軟骨、合成基質上之上皮細胞、精液或其他生殖組織項目。但下列項目，不在此限：

1. 使用於移植，帶有血管之人體器官。
2. 全血、血液成分血或血液衍生產品 (blood derivative product)。
3. 人體分泌物或抽取物，如乳汁、膠原及細胞因子 (cell factors)。
4. 人體細胞組織物製造過程之輔助物。
5. 人類以外動物之細胞、組織或器官。
6. 體外使用之診斷用產品。

(二)製造 (manufacture)：指人體細胞組織物之採集、製程、貯存、標示、包裝、配送、對提供者之篩檢與檢驗過程之一部或全部。

(三)提供者 (donor)：指提供細胞或組織，供製造人體細胞組織物之人。

(四)接受者 (recipient)：指接受人體細胞組織物植入、移植、輸注或轉植之人。

(五)受貨人 (consignee)：指於配送過程中，收受人體細胞組織物之人。

(六)採集 (recovery)：指從捐贈者獲得細胞或組織之過程。

(七)處理 (processing)：指任何作用於產品上之行為，包括製備 (preparation)、滅菌 (sterilization)、外來病原之去活性化及移除

(steps to inactivate and remove adventitious agents)、防腐以備貯存 (preservation for storage)、自貯存中取出 (removal from storage)，但不包括採集、貯存、標示、包裝、配送、對捐贈者之篩檢與檢驗行為。

(八)貯存 (storage)：指保存產品以供未來之製程或配送。

(九)配送 (distribution)：指產品之運送 (包括進口及出口)，但不以持有該產品者為限。

(十)產品偏差 (product deviation)：指產品表現出偏離本規範、現行標準或規格，發生不良事件情形。發生不良事件，指該事件可能使產品傳播傳染病原或傳染病至接受者、使產品污染或使產品之效用或完整性受到負面影響者。

(十一)客戶怨訴 (complaint)：指客戶以書面、口頭或電子通訊方式提出之下列申訴：

1. 產品傳播或可能傳播傳染病予接受者。
2. 產品之效用或完整性受損。
3. 其他違反本規範之產品相關問題。

#### 四、本規範條款之適用原則

(一) 機構僅從事部分製造行為者，得僅遵守該部分製造行為之相關規定。但機構如以契約、協議或其他方式，利用其他機構從事製造者，仍應確保該製造行為符合本規範之規定。

(二) 核定產品符合放行標準並將其備妥供配送之機構，不論其是否自為配送，應確保該產品符合本規範及相關法令之規定。

(三) 本規範條款稱「視情況」(where appropriate)時，推定其為強制規定，但機構得證明有其他適當之代替方法。惟本規範條款之規定於下列情形視為強制規定，即機構如違反該規定時，可合理預期其產品將無法符合有關防止傳染病及其病原之導入、傳播及擴散之規定，或預期該機構將不能執行必要補救措施 (corrective actions)。

#### 貳、品質計畫之建立與維持

五、機構應依其所製造人體細胞組織物之性質及製造過程，建立並維持符合本規範規定之品質計畫 (quality program)。

六、品質計畫係為確保下列事項之實施：

(一) 建立並維持適當之作業程序，且遵守本規範第肆章有關程序之規定。

(二) 設置下列作業程序：

1. 接收、調查、評估及紀錄相關資訊。
2. 將任何有關產品效用與完整性、產品可能受污染或有傳染疾病潛在危險之資訊，通知收件者或曾自同一提供者採集細胞或組織之機構。

3. 對於產品配送後才獲得之資訊，評估其對產品之影響並通知該產品之配送對象，必要時實施檢疫、回收產品或通報中央主管機關。

(三) 採取必要補救措施 (corrective actions) (包括產品缺失 (deficiency) 之再稽核 (reaudits)) 並製作紀錄。補救措施應為有效，且不會對產品有不良影響。補救措施應視情況包含處理該問題之立即措施及預防缺失再發生之長期措施。

前項紀錄，應視情況記載下列事項：

1. 受影響產品之辨識及處置。
2. 問題之性質。
3. 採取之補救措施。
4. 採取補救措施之日期。

(四) 人員接受適當之教育訓練。

(五) 依本規範規定建立並維持必要之品質監控機制。

(六) 依本規範規定建立並維持紀錄保存機制。

(七) 依本規範或其他法令之規定，調查、記錄及通報產品偏差。上開調查，應包括產品偏差之審查、評估、原因之判斷、採取之補救措施。機構應每年至少一次定期回顧及分析所有產品偏差，以辨明產品偏差之趨勢，並採取適當預防措施。機構應依中央主管機關之通知，提出分析報告。

(八) 實施評估、調查、稽核及其他必要措施，確保遵守本規範之規定。

七、品質計畫之專責人員：機構應指派專責人員，並授權其負責確保品質計畫之有效建立與維持。該人員應向機構管理者報告品質計畫之執行情形，每年至少一次。該人員於機構中兼任其他工作，則對該工作不得自為最後之監督。

八、稽核：

(一) 本規範所規定之品質稽核，應每年至少執行一次。必要時，並應執行特別稽核。稽核應依一定程序為之，以確保品質計畫之有效執行，辨認產品偏差之趨向及重複發生之問題。

(二) 品質稽核人員應具備相關知識、訓練與經驗。被稽核事項之直接負責人員，不得自為稽核人員。

(三) 稽核或再稽核之報告應妥為保存，交由機構管理者審閱，並製作審閱紀錄。

九、使用電腦或自動化資料處理設備，從事有關品質計畫、製造或追蹤產品、資料紀錄工作者，機構應依計畫 (protocol) 對電腦軟體之預期功能執行確效 (validate) 檢查。如有變更軟體，在批准與發布之前亦應執行確效檢查。執行確效檢查與其結果，應製作紀錄。

十、應建立並維持執行品質計畫 (含品質稽核) 之作業程序。

參、組織與人員

- 十一、機構應設置適當之組織架構及充足之工作人員。
- 十二、工作人員應具備相關教育與經驗，並僅執行其可勝任之職務。
- 十三、工作人員應接受訓練或繼續教育，並明瞭執行職務不當可能造成之後果，如散布傳染病或其病原之危險、與傳染病或其病原有關之危害、產品效用與完整性受損所造成之危險。
- 十四、工作人員之教育、經歷、訓練與繼續教育之紀錄，應予保存。

#### 肆、作業程序

- 十五、機構應就製造人體細胞組織物之所有重要步驟，建立並維持相關作業程序。

前項程序應注意確保產品不含傳染病病原、產品於製程中未受污染、產品之效用與完整性未因不當製程而受損，以避免因使用產品而增加導入、傳播及散布傳染病之風險。

第一項之程序應確保符合本規範之規定。

所有程序於實施前，應經負責人員審查並核准。所有程序，並應每年定期審查至少一次，必要時，應予修正。上開審查結果，應製作紀錄。

第一項之程序，原則上應提供相關工作人員於工作地點查閱。

任何偏離作業程序之行為應有正當理由，且應經負責人員指示，並製作紀錄。

現行之標準作業程序（如其他機構所製作之技術手冊），如符合本規範之規定，機構得予採行。

作廢之程序，其紀錄應保存十年以上。

#### 伍、設施或場所

- 十六、製造設施或場所應有適當之空間、結構及地點，以便於清潔、維修及操作；並應有良好保養，充足之照明、通風、給水、排水、清洗及衛生設備。
- 十七、製造設施或場所應劃分成各獨立工作區域或設置管制機制，以避免產品之不當標示、混雜、污染、交叉污染或意外暴露於傳染病原。
- 十八、清潔與衛生：

(一) 製造設施或場所應保持清潔、衛生及秩序。

(二) 污水、垃圾或其他廢棄物之清理，應注意時效、安全及衛生。

(三) 機構應建立清潔衛生工作之作業程序，並就該程序描述具體工作方法與時間表。

(四) 主要清潔及衛生工作，均應製作並保存相關紀錄。

#### 陸、環境管制與監控

- 十九、當環境對產品之功能與完整性發生不良影響，或引起產品、設備之污染或交叉污染，或使產品意外曝露於傳染病病原，應建立並維持有關環境管制、監控及提供適當操作環境之作業程序。該程序應視情況提供下列管制及監控機制：

- (一) 溫度與濕度控制。
- (二) 通風與空氣濾淨。
- (三) 工作房與設備之清潔、消毒，以確保無菌操作。
- (四) 無菌操作環境控制設備之維護保養。
- (五) 環境中生物 (organisms) 之監控。

二十、環境管制機制應定期檢查，評核其妥適性及功能。必要時，應採取適當補救措施。

二十一、執行環境管制及監控，應製作並保存相關紀錄。

#### 柒、設備

二十二、供製造使用之設備，應依其預定功能妥為設計、安裝，並置於適當地點以便操作（含清潔與維護），且應不致對產品產生不良影響。供檢查、測量或測試使用之自動化、機械式、電子式、電腦或其他設備，應能產生有效結果。

二十三、為避免故障、污染、交叉污染、發生使產品暴露於傳染病病原之意外事件或其他對產品效用與完整性有不良影響之事件，就設備之清潔、消毒及保養工作，應建立並維持其作業程序。設備之清潔、消毒及保養，應依既定時間表實施。

二十四、供檢查、測量或測試使用之自動化、機械式、電子式、電腦或其他設備，應依既定作業程序及時間表實施校準。校準作業程序，應包括明確之說明，及有無可供適用之準確度與精密度限值。當校準未達到準確度與精密度之限值時，應重新設定限值，並評估其對產品之不良影響。

二十五、應定期檢查設備之潔淨度、衛生與校準。

二十六、本章規定之保養、清潔、衛生、校準工作，均應製作並保存相關紀錄。最近期間之紀錄應置於各該設備處供查閱。設備之使用紀錄（包括該設備所製造產品之辨識碼），應予保存。

#### 捌、物料與試劑

二十七、機構就受領供製造人體細胞組織物使用之物料與試劑，應建立及維持其進貨作業程序，並查核其是否符合規格，且於查核完成前，不得使用。

前項規格係指與避免因產品污染、產品效用與完整性受損所致導入、傳播、散布傳染病之風險增加有關之規格。

第一項之查核得由製造機構或供應商實施。

二十八、處理或保存人體細胞組織物所使用之試劑，應具有與使用目的相當之品質等級；必要時，並應為無菌。機構自製試劑者，其製造程序應經確效檢查且（或）經查核。

二十九、下列紀錄應予保存：

- (一) 進貨紀錄，包括類型、製造商、批號 (lot number)、進貨日期及有效期限。
- (二) 查核紀錄 (包括查核結果)，如係供應商查核，由供應商出具之查核證明。
- (三) 使用紀錄，包括使用該物料或試劑所製造人體細胞組織物之辨識碼。

#### 玖、製程管制

- 三十、開發、實施、管制及監控制造程序時，應注意確保其人體細胞組織物符合規格，未受污染，具有其效用與完整性，且避免散布傳染病。
- 三十一、當製程中使用之材料，可能對人體細胞組織物之效用或完整性有不良影響時，機構應就該材料之使用與移除工作，建立並維持其作業程序，以確保該材料已被移除或控制在不會對產品效用或完整性有不良影響之濃度內。該材料之移除或控制，應製作紀錄。
- 三十二、採集自不同提供者之細胞組織，不應在製造過程中混雜 (pooling) (指物理上之接觸或在同一容器內混合)。
- 三十三、機構應視情況建立並維持一定之作業程序，確保其製程中之中間產品是否符合特定規格。該程序應確保中間產品，於完成檢查、測試或其他查核前，或於取得批准及其記錄前，受到適當管制。中間產品之檢查取樣，應足以代表擬被評估之材料。

#### 拾、製程變更

- 三十四、製程之變更，應建立並維持一定之作業程序。  
製程之變更應接受查核 (verify) 或確效 (validate) 檢查，以確保其不致造成不良影響，並應經具備相關專業知識之負責人員核准後，始得實施。
- 三十五、製程之變更應製作紀錄，包括變更之理由、實施日期、變更之內容、併同修正之相關文件類目、核准者之簽名、核准日期及生效日期。製程變更經核准後，應及時通知相關人員。

#### 拾壹、製程之確效 (validation) 檢查

- 三十六、當某一製程之結果，無法藉由後續檢查與測試，澈底查核，則該製程應依一定作業程序執行確效檢查，並經核准。執行確效檢查之內容及結果應製作紀錄，由負責核准人員簽名並加註日期。
- 三十七、人體細胞組織物標示或宣傳資料涉及製程 (如滅菌或病毒去活性化)，該製程應經確效檢查。機構並應保存上開確效證明文件，供主管機關查廠時審閱。
- 三十八、處理硬腦膜 (dura matter) 應採用經確效檢查之製程。上開製程應於保持產品臨床效用同時，設法降低傳染性海棉狀腦病變 (transmissible spongiform encephalopathy) 之機率。

三十九、對於經確效之製程，應設置監測及管制之作業程序，以確保其持續遵守相關要求。

四十、對於經確效之製程，如有變更原製程或偏離原作業程序之行為時，機構應予審查及評估，視情況執行再確效（revalidation）檢查，並製作紀錄。

#### 拾貳、標示管制

四十一、人體細胞組織物之標示，應有管制作業程序（如標示正確性、易讀性及完整性之查核），以確保產品之辨識並防止產品混雜。上開程序應確保產品之標示符合本規範及相關法令規定，並確保產品於配送時，附有核定提供者合適性（donor suitability）之文件。

#### 拾參、貯存

四十二、機構應管制貯存與倉儲區域，防止人體細胞組織物或物料之混雜、混淆、變質、污染、交叉污染及任何對產品效用與完整性之不良影響，並防止不當之放行（release for distribution）。

#### 四十三、溫度：

- (一) 人體細胞組織物應貯存於適當之溫度，且不得逾越貯存期限。
- (二) 各項製程中之貯存溫度範圍，應予確立，以確保產品效用與完整性，防止產品變質，並抑制傳染病病原之生長。
- (三) 貯存之溫度應妥為維持，並製作紀錄。上開紀錄應定期檢查，以確保溫度未逾越範圍。

四十四、人體細胞組織物應視情況依下列因素訂定其有效期間：

- (一) 產品種類。
- (二) 製造程序（含保存方法）。
- (三) 貯存條件。
- (四) 包裝。

四十五、因故無法符合貯存條件時，應採取矯正措施並製作紀錄。

#### 拾肆、收受與配送

四十六、機構應就人體細胞組織物之收受（進料）（receipt）、驗收或退回（acceptance or rejection）、配送、及銷毀或廢棄（destruction or other disposition），建立並維持作業程序，且製作紀錄。

前項紀錄應記載下列事項：

- (一) 人體細胞組織物之辨識碼。
- (二) 作業內容與結果。
- (三) 作業日期。
- (四) 人體細胞組織物數量。
- (五) 人體細胞組織物之廢棄處置，如受貨人資料（identity of consignee）。

- 四十七、為處理、配送或其他製造作業，而收受（進料）、驗收或退回人體細胞組織物，應建立並維持一定之作業程序。收受（進料）人體細胞組織物後，應立即查核其當時狀況（如有關檢疫、捐贈者篩檢與檢驗、產品處理之狀況），並依產品狀況妥為處置。收受（進料）人體細胞組織物後，應依一定程序檢查產品有無損害、污染、變質或完整性受損之現象。驗收或退回應製作紀錄。
- 四十八、人體細胞組織物之配送，應建立並維持一定作業程序（如產品放行標準），對於檢疫中受到污染、已變質、違反本規範所製造、來自不合適之捐贈者、未完成捐贈者合適性評定之產品，應不予放行。人體細胞組織物配送前，機構應查核並記錄其是否符合放行標準，且審閱該人體細胞組織物所有相關紀錄。配送之核准應由負責人員製作紀錄並加註日期。
- 四十九、產品包裝與運送容器之設計、確效檢查、製作，應確保產品效用與完整性，並防止產品在通常之處理、貯存、作業或配送過程中，發生損害、變質、污染或其他不良影響。
- 五十、應訂定運送各類人體細胞組織物應遵守之運送條件。
- 五十一、應建立並維持程序，當產品被退回機構，據以決定該產品是否合適歸入盤存。
- 拾伍、紀錄
- 五十二、依本規範要求，執行重要步驟，應製作維持施行成效之紀錄。所有紀錄應屬準確、不得銷毀與易讀。凡涉及特定人體細胞組織物相關聯之人（部門、執事者）、事（執行經歷）、地、物、時（日期、時間），均應詳細紀錄。紀錄之保全系統，應足以保證人體細胞組織物提供者與接受者資料之機密性。
- 五十三、應建立及維持紀錄管理系統。在此系統之下，有關製造特定人體細胞組織物之紀錄，應保存於歷史檔案，有助於產品經銷前、或必要時對產品釋出後之審查，以作為追蹤評估或調查資料之一部分。附屬於生產每種型式人體細胞組織物之紀錄（如程序、規格、標示及包裝程序、設備日誌），應在紀錄管理系統下運作與維護。如紀錄分散多處保管，則紀錄管理系統應經設計以保證能迅速辨認、儲位及檢索所有紀錄。
- 五十四、應建立並維持程序，以保證遵守本規範規定保管紀錄要求，並應保存有關傳染病測試結果與詮釋文件，包括測試實驗室之名稱與地址。應建立篩檢提供者相關傳染病之結果與詮釋文件並維持之。應保存核決提供者適切性文件，包括權責者姓名及核決日期。有關提供者身分及相關醫療紀錄資訊，應使用中文；如文件使用其他語言，應翻譯成中文，並附上該特定翻譯文件之翻譯者有關正確無訛之實筆聲明。

- 五十五、紀錄得以電子形式、原始書面紀錄或照片寫真、顯微底片版或微膠片保存。儲存於自動資料處理系統之紀錄應有備份。電子文件與電子簽章，應遵照電子簽章法及其他相關規定辦理。
- 五十六、紀錄應保存十年，然有關人體細胞組織物之紀錄，於產品植入手術、產品移植手術、或注入與機轉成產品之日期以後，應再保存至少十年；如產品植入手術、產品移植手術、注入與機轉成產品之日期並不確定時，於產品配送、廢棄或過期之日期以後，應再保存至少十年。腦膜樣本經適當拋棄處置後，該腦膜樣本檔案應保存至少十年。機構應預備歇業之後，所有紀錄仍能依照規定要求之期限保存之。
- 五十七、契約、委託由其他機構製造加工之協議、合議，均應予以保存。該等紀錄應包含對方機構名稱、地址及合約、協議關係人之權責或其他合議。
- 拾陸、追蹤
- 五十八、機構製造人體細胞組織物，應依據本規範追蹤製程中任何步驟之每個產品。
- 五十九、產品追蹤方法：
- (一) 機構應建立並維持產品追蹤方法，據以追蹤人體細胞組織物：
1. 從提供者到接受者，以至最終處置。
  2. 接受者或提供者之最終處置。
- (二) 機構非完全獨自執行人體細胞組織物製程，部分步驟係責成其他分包商執行，機構僅須符合此部分追蹤方法之規定，另得由分包商就其製程部分，建立及維持轄下產品追蹤方法。
- 六十、機構應保證所生產每個人體細胞組織物，均受分派與標示明確之辨識碼，作為追蹤方法之一部分，如採行字母數字順序、關聯產品與提供者以及交付產品之全部紀錄。除非自體捐贈或指定捐贈之情況下，應製作特定號碼以利追蹤，且得不包含個人姓名、健康保險或病歷號碼，機構得採納其他參與製造過程之分包商所分派之編碼、或自行再另新分派代碼。機構應建立並維持程序，據以關連新舊代碼。
- 六十一、機構應保證經植入、移植、輸入、轉移至接受者之人體細胞組織物辨識件及型式，均記載於接受者之病歷或相關聯之紀錄，作為追蹤方法之一部分，以利自接受者追蹤至提供者。
- 六十二、機構應登載並保存每件人體細胞組織物之最終處置紀錄，作為追蹤方法之一部分，以利自提供者追蹤至接受者或最終處置。必要時，應維護資訊，以利立即鑑別產品之接受者。
- 六十三、機構將人體細胞組織物配送予收件者時或之前，應以書面方式告知收件者相關規定，及該收受機構應遵守規定建立並維持追蹤方法。
- 六十四、硬腦膜捐贈者特別要求：

每位硬腦膜捐贈者應保管適當之樣本存檔，貯存在適當之條件範圍，於貯存適當之期間，測試存檔物質是否具有傳染海綿性腦病變之證據，以及必要時，對受影響之硬腦膜作適當之棄置。

拾柒、怨訴檔案

- 六十五、機構應建立並維持程序，據以立即進行所有怨訴之審查、評估，並予以文件化證明；必要時，包含調查活動。
- 六十六、機構應保存每件怨訴檔案之紀錄。怨訴檔案，應包含足夠之怨訴資訊，以便進行審查與評估怨訴，包括怨訴提及人體細胞組織物之辨識件。經中央主管機關授權之人員要求下，怨訴檔案應能提供審查及影印。
- 六十七、每件怨訴應予審查及評估，以判別該怨訴是否與人體細胞組織物之偏差或不良反應（adverse reaction）有關。依藥物不良通報作業系統或其他相關規定進行通報。每件怨訴如應通報中央主管機關，應及時審查、評估及調查。如怨訴不須通報中央主管機關，亦應予以審查、評估，以決定是否需要調查；調查活動得包含轉送怨訴案副本至其他涉及怨訴有關製程步驟之機構。如不執行任何調查，機構應保存紀錄，包含未執行調查之理由及權責者之姓名。