

出國報告（出國類別：其他－國際會議）

赴印尼參加國際血漿分離協會舉辦之「血漿品質與供應 研討會」

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：鄧宇捷 技士

派赴國家：印尼

出國期間：106年3月1日至3月4日

報告日期：106年5月8日

摘要

本次奉派於 106 年 3 月 1 日至 3 月 4 日赴印尼日惹參加國際血漿分離協會(International Plasma Fractionation Association, IPFA)舉辦之第二屆亞太「血漿品質與供應研討會」，本次研討會的內容主要探討亞太地區之血液製劑品質管理系統、血液製劑臨床應用性、血液安全篩檢策略與新興檢驗技術及血漿原料收集管理等議題。「血液製劑品質管理系統」內容包括血漿原料蒐集到製造成血液製劑所需之相關國際或國內規範，以及目前執行情形；「血液製劑臨床應用性」探討目前血液製劑臨床治療情況以及使用策略；「血液安全篩檢策略與新興檢驗技術」內容包括探討新興血液傳染疾病之威脅以及如何防止輸血後感染；「血漿原料收集管理」討論血漿原料收集之管理以及供應現況。

本次會議由印尼血液基金會(IATM)及澳洲國家血清參考實驗室(NRL)籌辦，參加成員有來自臺灣、日本、韓國、泰國、美國、澳洲、非洲及歐洲各國官方代表及製造商等共計 178 人，會議期間並與各國代表進行意見交流。此次會議，除了了解亞太地區血液製劑品質管理概況，同時也掌握國際血漿品質管理及供應策略與趨勢，並建立日後與國際血液製劑相關組織交流之管道。

目次

| | |
|---------------|----|
| 壹、目的..... | 4 |
| 貳、行程..... | 5 |
| 參、會議內容重點..... | 9 |
| 肆、心得及建議..... | 32 |
| 伍、附件..... | 34 |

壹、 目的

第二屆亞太「血漿品質與供應研討會」(IPFA Asia Pacific Work shop on Plasma quality and supply)係由國際血漿分離協會(International Plasma Fractionation Association, IPFA)舉辦，該協會由國際血液專家、醫師及血液製劑製造廠業者等共同組成，作為血液供應者、血液收集機構、血液製劑製造業及病人間之橋梁。成立宗旨包括自願且非營利之血液供應、推動血液品質管理系統及輸血安全規範之建立、討論血液製劑臨床應用性及市場發展等。本研討會討論亞太地區國家與國際間血液製劑品質規範及供應情形以及未來發展方向，以健全亞太區血液安全相關品質系統與標準，並促進國際間協和化，確保安全與高品質之血品穩定供應。

本署負責血液製劑等生物藥品之品質把關工作，本次派員參加「血漿品質與供應研討會」會議，目的為了解國際間血液製劑之管理趨勢變化，提昇本署對血液產品品質之監控管理並充實國內管理，以健全我國之血液管理政策，同時並與各國管理單位相關領域專家交流並維持長遠之關係，有助於隨時了解亞太地區現況，並能邀請其他國家血液製劑相關單位來臺交流或參與其所舉辦之相關活動。

貳、 行程

(一)、 出國行程與工作紀要:

| 日期 | 行程與工作紀要 |
|---------|---|
| 3/1 | 啟程，抵達印尼日惹 |
| 3/2-3/3 | 參加「血漿品質與供應研討會」 IPFA Asia Pacific Work shop on Plasma quality and supply，研討內容包括品質管理系統、血液安全篩檢策略與新興檢驗技術及血漿原料收集管理等議題 |
| 3/4 | 返程，3/4 抵達臺灣 |

(二)、 會議議程

| 3月2日 | |
|--|--|
| 8:00-8:30 | 報到(Registration) |
| 8:30-10:15 Session 1: OPENING AND INTRODUCTION 開場及介紹 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 開場(Dr. Bambang Wibowo, Director General of Health Services, Ministry of Health, Indonesia; Dr. Paul Strengers, International Plasma Fractionation Association, the Netherlands) 2. 印尼血液服務概況(Overview of Blood Services in Indonesia-Dr. Gita Maya Kumara Sakti, Ministry of Health, Indonesia) 3. 亞太血液製劑概況(Overview of the status of plasma fractionation in the region-Dr. Cheuk-Kwong Lee, Asia Pacific Blood Network, China) 4. 血液製劑技術及組織面觀點 (Plasma fractionation: technical and organizational points to consider-Prof. Thierry Burnouf, Taipei Medical University, Taiwan) |
| 10:15-10:45 | 中場休息(Coffee Break) |
| 10:45-12:45 Session 2: | <ol style="list-style-type: none"> 1. 人類免疫球蛋白注射劑及血清白蛋白之適用狀況 (Appropriate Use of IVIG and Albumin-Dr. |

| | |
|---|--|
| <p>MEETING PATIENT NEEDS 符合病人需求</p> | <p>Mickey Koh, Singapore / United Kingdom)</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. 貧血之地區臨床治療管理(Clinical management of haemophilia in the region-Prof. Ampaiwan Chuansumrit, Thailand) 3. B型肝炎之臨床治療管理(Clinical management of Hepatitis B-Prof. Wan Cheng Chow, Singapore General Hospital, Singapore) 4. 專題討論-列入符合臨床需要之可得的指引及可採用的資源(to include availability of guidelines and adapting resources available to clinical needs) |
| <p>12:15-13:45</p> | <p>午餐 (Lunch)</p> |
| <p>13:45-15:15 Session 3: STEPS REQUIRED IN QUALITY SYSTEMS IN BLOOD ESTABLISHMENTS 血液機構品質系統的要求</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. 血液服務的支柱以及理想的品質系統基礎設施 (Pillars in the organization and infrastructure of optimal quality systems in blood transfusion services Prof. Dr. Christian Seidl, Red Cross Blood Donor Service Baden-Wurttemberg - Hessen, Germany) 2. 標準化、標準作業程序及教育訓練(Standardization & SOPs and Education & Training Ms. Lesley Bust, Western-Province Blood Transfusion Service, South Africa) 3. 發展血液機構之品質文化(Developing a culture of Quality in Blood Establishment-Dr. Peter Flanagan, New Zealand Blood Service, New Zealand) |
| <p>15:15-15:45</p> | <p>中場休息</p> |
| <p>15:45-17:00 Session 4: QUALITY MANAGEMENT IN BLOOD BANKING 血庫之品質管理</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. 血液機構中品保人員所扮演的角色(Role of QA person in Blood Establishments Dr. Shun-Chung Pai, Taipei Blood Centre, Taiwan) 2. 印尼血液機構之GMP計畫(GMP program on blood establishments in Indonesia-Dr. Togi Junice Hutadjulu, Indonesian Agency for Drug and Food Control, Indonesia) 3. 發展血漿分離製劑之品質系統-泰國之經驗分享(Dr. |

| | |
|---|--|
| | UbonwonCharoonruangrit, Thailand) |
| 17:00 | 第一天議程結束 |
| 3月3日 | |
| 8:00-9:45 Session 5: MANUFACTURERS' SESSION | <ol style="list-style-type: none"> 1. 血液及血漿篩檢方案之轉型(Transforming Blood and Plasma Screening Solutions-Ms. Wendy Wan, Abbott, Singapore) 2. 獲取一個維持血液安全的模範(The INTERCEPT Blood System for Pathogen Inactivation: Attaining a Sustainable Blood Safety Paradigm-Mr. Pascal Maillard, Cerus Corporation, Switzerland) 3. 亞太經濟體品質經營-製造廠業者的回應(Asia Pacific Economies Drive Quality-Industry's Response-Dr. Jerry Holmberg, Grifols, USA) 4. 了解病毒種類，提升血漿衍生之治療產品的安全性(Understanding and Achieving Increased Virus and Product Safety in PlasmaDerived Therapeutics-Mr. Louis Wong, Merck, Singapore) |
| 9:45-10:15 | 中場休息(Coffee Break) |
| 10:15-11:30 Session 6:DONOR RECRUITMENT AND PLASMA COLLECTION 捐血者招募與血 將收集 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 建立並啟用一個血漿分離術捐血站-香港之經驗分享(Setting up and running an apheresis facility-Experience in Hong Kong-Dr. Cheuk-Kwong Lee, Hong Kong Red Cross Blood Transfusion Service, China) 2. 捐血者流行病學以及篩檢策略在血液及血漿分離安全上的影響(Impact of donor epidemiology and screening strategies on the safety of blood and plasma for fractionation-Dr. Yoshihiko Tani, Japanese Red Cross Society, Japan) 3. 使全血捐血者成為血漿分離術捐血者(Conversion of whole blood donors to plasma pheresis donors -Dr. Jonathan Hughes, Blood Source, Inc., USA) |
| 11:30-13:00 | 午餐 (Lunch) |
| 13:00-14:30 Session 7: SCREENING | <ol style="list-style-type: none"> 1. 在規範不能滿足需求的地區，評估體外診斷試劑之品質(Assessing IVD quality where regulations are not as prescriptive as needed-Dr. Susie Braniff, |

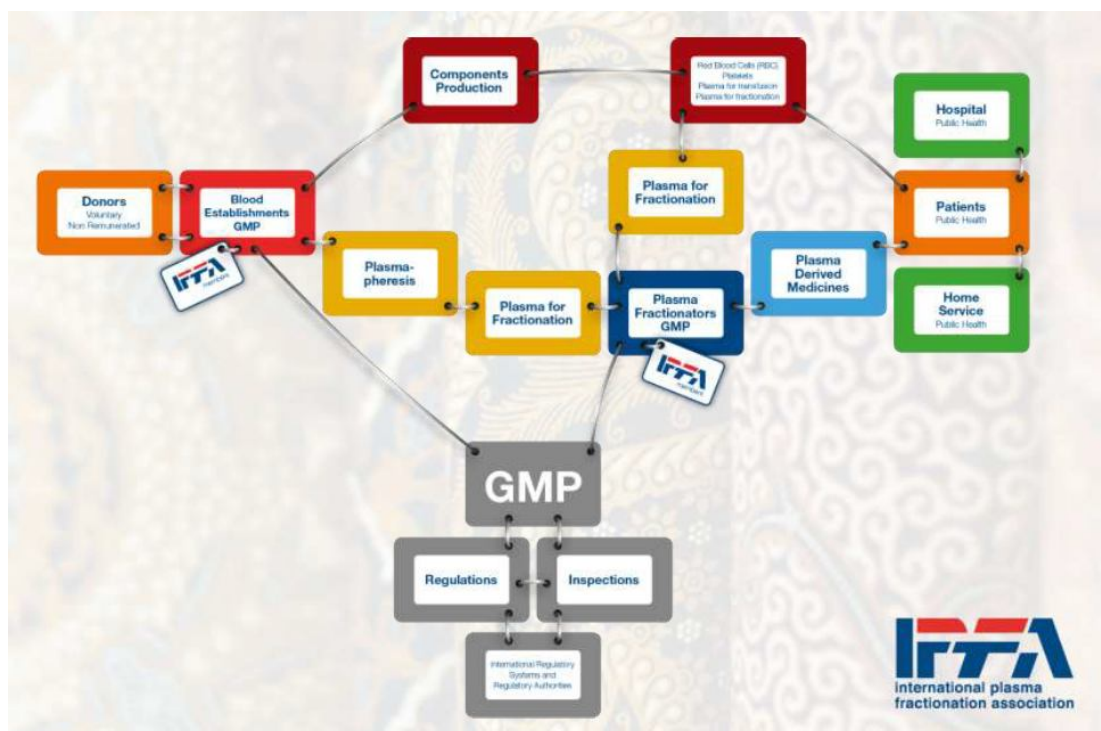
| | |
|---|---|
| <p>PROGRAMMES</p> <p>篩檢方案</p> | <p>National Reference Laboratory, Australia)</p> <p>2. 如何反應緊急的輸血感染事件(How to respond to emerging TTIs - Mr. Philip Kiely, Australian Red Cross Blood Service, Australia)</p> <p>3. 印尼的血液安全現況 (Blood safety status in Indonesia - Dr. Yuyun Soedarmono, Indonesian Association of Transfusion Medicine, Indonesia)</p> <p>4. 專題討論-地區的血液安全 (Panel discussion on blood safety status in the Region)</p> |
| <p>14:30-15:00</p> | <p>中場休息(Coffee Break)</p> |
| <p>15:00-16:45</p> <p>Session 8:</p> <p>RECOVERED PLASMA</p> <p>捐血者回收血漿</p> | <p>1. 取得基本權利-血液機構考慮血漿分離方案的先決條件 (Getting the Basics Right- what are the pre-requisites for a Blood Service before considering a plasma-for-fractionation program ?- Mr. Craig Spalding Australian Red Cross Blood Service, Australia)</p> <p>2. 血液製劑的血漿收集規範(Requirements of Plasma collection for PDMPs-Mr. Sebastien Merrien, LFB Biomedicaments, France)</p> <p>3. 血液製劑自給自足的要素(The key elements for self-sufficiency of Plasma Derived products-Mr. Masahige Tsuda, Japan Blood Products Organization, Japan)</p> <p>4. 臺灣血液製劑國血國用政策 (Policy for self-sufficiency of plasma-derived products in Taiwan-Dr. Chin-Chuan Yeh, Taiwan Blood Services Foundation, Taiwan)</p> |
| <p>16:45-17:00</p> | <p>閉幕(Closure)</p> |

參、 會議內容重點

會議內容針對亞太血液製劑概況、血液機構品質系統的要求以及血液製劑安全等議題進行討論，重點說明如下：

一、 血漿產品品質促進相關國際組織簡介

- (一) 國際血漿分離協會(International Plasma Fractionation Association, IPFA)設於歐洲荷蘭，目前成員分別來自 11 個國家之血液組織，本次舉辦第二屆亞太「血漿品質與供應研討會」，共有 29 個國家參予，研討會內容包括血漿收集、血液製劑製造、血液製劑品質管、規範(GMP)、臨床應用…等(圖一)。



圖一、研討會內容架構(資料來源：Dr. Paul Stengers 之演講資料)

- (二) 亞太血液網絡(Asia Pacific Blood Network, APBN)，是一

個非營利組織，成立於 2006 年，其成員由亞洲及西太平洋各國包含臺灣、中國、香港、澳門、新加坡、日本、韓國、澳大利亞、紐西蘭及泰國之血液相關組織組成，該網絡成員服務之人口數約 2.65 億人；APBN 成立宗旨為維持亞太地區安全、充足、經濟的血液及血液製劑的供應；組織活動包含知識交流、比較與增進成效、政策收集及水平掃描。

在 APBN 的會員國，所供應之血液製劑均足夠國內使用，另其中 8 個會員國收集並將所收集之血漿用於製造血液製劑，2014-2015 年血漿分離製劑的運輸，較 2011-2012 年成長 16%，總共 2,290,000 公升，其中 70% 為透過全血捐血所收集之原料，30% 為透過血漿分離術捐血所收集之原料。

APBN 之未來展望：

1. 對於血液製劑需求的增加須有相關應對措施，特別是免疫球蛋白靜脈注射劑 (IVIG)。
2. 透過自願且無償的捐血 (VNRBD) 而自足的供血政策，衡量對於輸入來自自償供血者的血液產品的需求。
3. 透過增加招募捐血者、提升血漿收集的品質與分離的產量等策略，以增加血漿原料收集。

二、亞太地區國血國用概況

為確保血液製劑之安全與品質，各國均以國血國用，血液製劑自給自足為最終目標，國血國用除可避免引進國外傳染病外，因血緣相近而可避免病人引起免疫反應所造成不良反應，且所含抗體成分較可預防地區傳染病，亦可避免受國際血液製劑缺貨之影響。講者

Mr. Masahige Tsuda 於會議中提到，血液製劑國血國用須考慮要素如下：

1. 血漿原料：血漿原料數量及品質。
2. 血漿的成本效益：市場大小以及平衡各種血液製劑的消耗。
3. 投資：投資計劃以及持續的技術提升。
4. 其他：符合品質規範以及提供安全的血液製劑。

在本次會議中臺灣血液基金會及印尼衛生部也針對國血國用推行概況進行介紹：

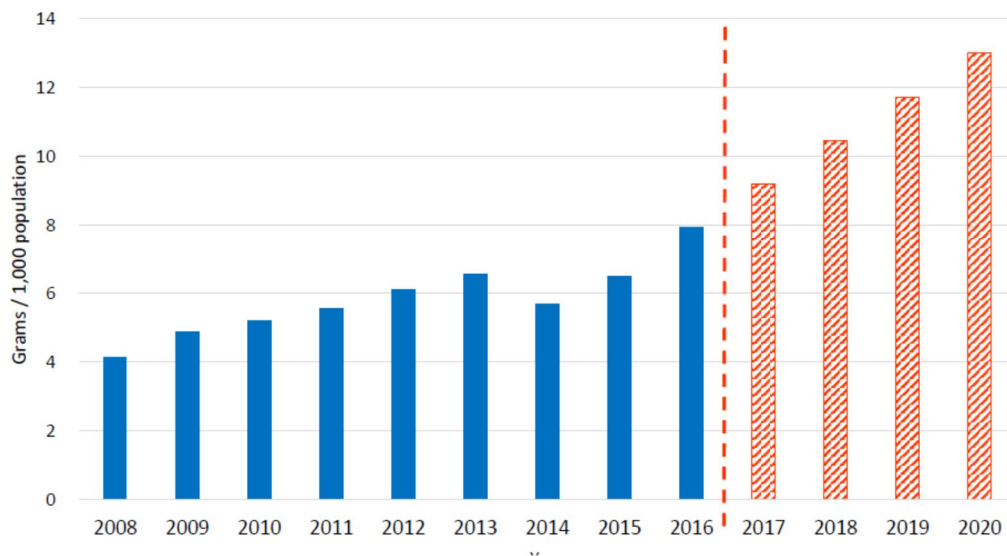
(一) 臺灣國血國用政策推行概況

臺灣依據世界衛生組織之決議，制訂「血液製劑條例」，除確保血液製劑之安全與品質，並以國血國用，血液製劑自給自足為最終目標。臺灣血液基金會配合國血國用衛生政策，於 2007 年 1 月開始收集血漿原料，委託澳洲 CSL 代工製造生產，本次研討會臺灣血液基金會葉金川董事長也應邀分享國血國用政策在臺灣之推行概況。

臺灣之捐血率達 7.50%，約 257 萬 7,147 人次，遠高於 WHO 統計先進國家之捐血率 3.68%，捐血者之病原篩檢陽性率為 1.77%，其中為 HBV 佔 0.11%，其次是 HCV 佔 0.03%，HIV 則佔 0.003%。臺灣之血液機構品質於 2012 年獲 ISO15189 認證，並於 2014 年通過 PIC/S GMP 查核。在臺灣目前使用國人血液製造成四大類血液製劑產品，分別為白蛋白注射劑、免疫球蛋白靜脈注射劑、第八凝血因子及第九凝血因子。四類產品於臺灣使用所占比分別為免疫球蛋白靜脈注射劑約 100%，白蛋白注射劑約占 10%、第八凝血因子約占 4%以及九凝血因

子約占 13%，估計未來免疫球蛋白靜脈注射劑之需求將會依臨床需要而提升(如圖二)。故臺灣未來國血利用之重點仍著重於免疫球蛋白靜脈注射劑，維持免疫球蛋白靜脈注射劑品質並精進其產值，並落實國血國用政策。

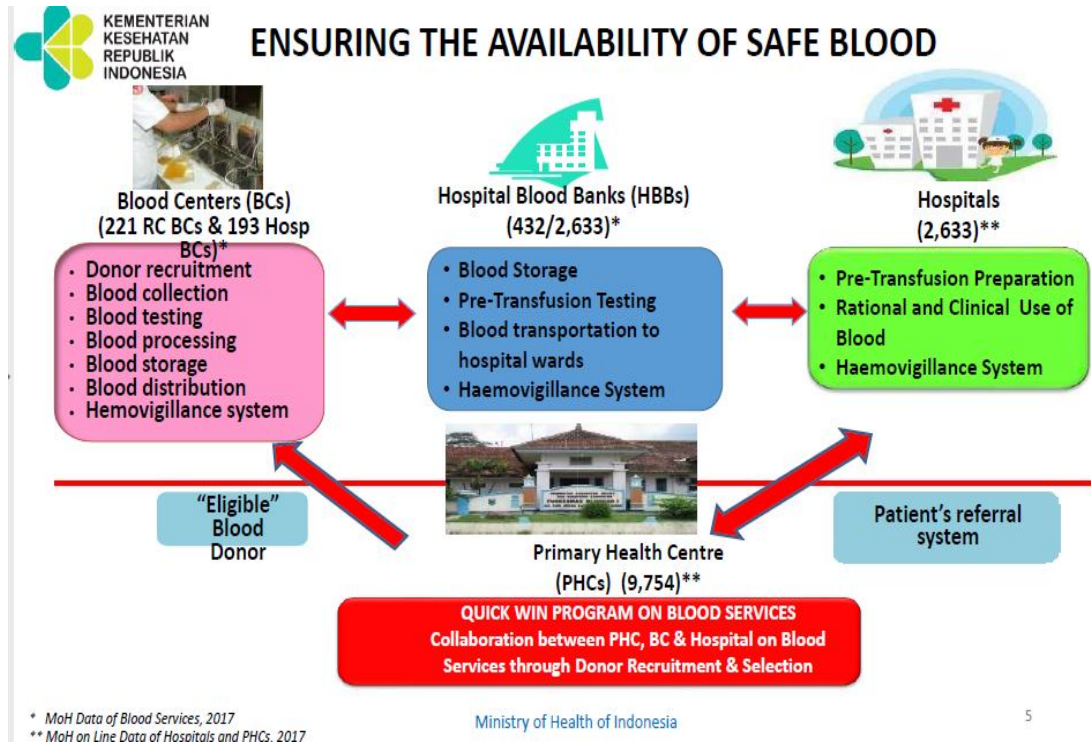
Projection of IVIg Utilization, 2017-2020, Taiwan



圖二、臺灣免疫球蛋白靜脈注射劑未來利用趨勢(資料來源：講者 Dr. Chin-Chuan Yeh 之演講資料)

(二) 印尼血液服務概況

印尼是全球最大的群島國家，位於太平洋及印度洋間，人口約 2.55 億，包含 34 省、98 市、416 個行政區，2,633 家醫院，9,754 家基層醫療中心(圖三)。



圖三、印尼當地醫療資源(資料來源：Dr. Gita Maya Kumara Sakti之演講資料)

根據WHO統計，印尼的血液需求為510萬袋/年，約占人口2%，印尼的血液安全網絡包括捐血中心、醫療機構血庫、醫療機構、基層醫療中心，服務對象涵蓋捐血者與病人。印尼政府目前針對血液服務進行規範之法規為Collaboration Work between PHC & BTU in Blood Supply No.92/2015，並於2016年將血液機構的GMP標準正式納入國家政策，並規範血液機構均需建立相關標準作業流程。該國衛生部Dr. Gita Maya Kumara Sakti表示，印尼血液服務仍待進步，並且需透過下列要點：

1. 血漿原料必須符合核准的規範。
2. 血漿分離經由國家製藥廠。

3. 建立捐血者獎勵制度。
4. 血液製劑價格由政府控制。

以確立法規標準、改善血液服務的技術面及管理面、加強人力資源，達成血液製劑國血國用之目標。

三、人類免疫球蛋白注射劑及血清白蛋白之使用現況

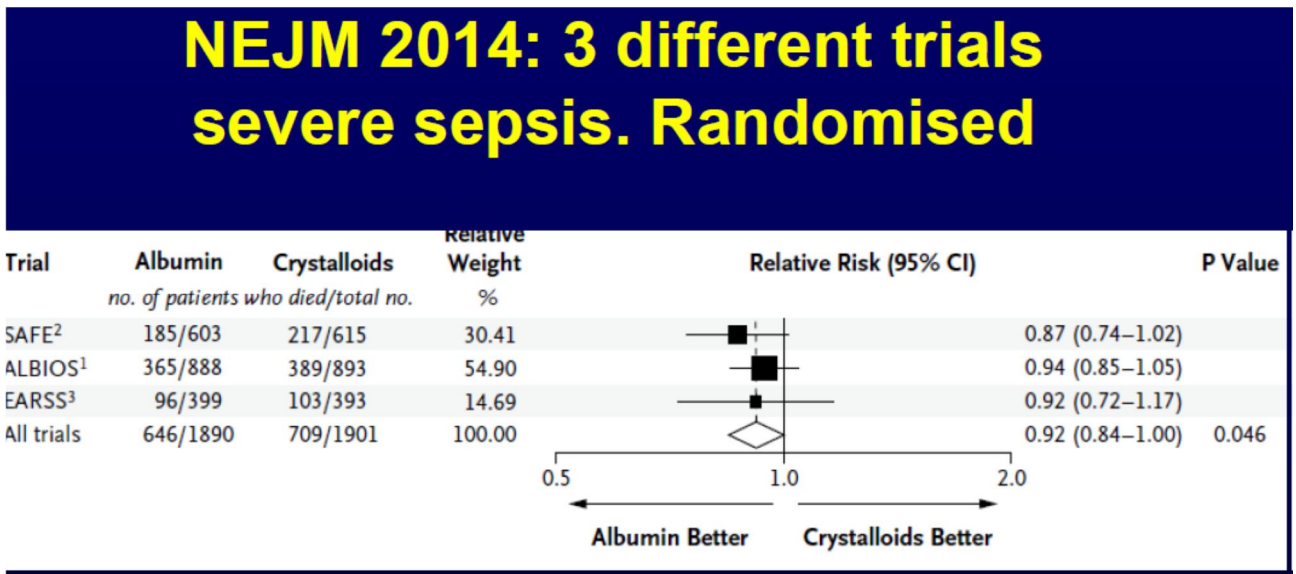
講者 Dr. Mickey Koh 於研討會中介紹目前人類免疫球蛋白注射劑及血清白蛋白在美國、英國及澳洲核准使用的適應症現況如下：

- (一) 人類免疫球蛋白注射劑：人類免疫球蛋白注射劑已被用於治療超過 60 年，現可用於治療多種疾病如自體免疫疾病、免疫缺乏症、感染症等醫療處置上。於各國核准用於多種適應症，在英國依據疾病優先順序分類，優先使用於 Alloimmune Thrombocytopenia、Guillain-Barre Syndrome 及 Kawasaki disease 等疾病，其次為 Acquired red cell aplasia、Autoimmune congenital heart block…等疾病；在美國，人類免疫球蛋白注射劑的使用分為神經性疾病(如 Guillain-Barre Syndrome)、免疫疾病(如 Primary immunodeficiencies)、血液疾病(如 Myeloma)及其他(如 Kawasaki disease)等四大類；在澳洲，則介紹人類免疫球蛋白注射劑用於免疫球蛋白置換治療，包含 Acquired hypogammaglobulinaemia secondary to haematological malignancies 以及 Primary immunodeficiency diseases with antibody deficiency 等兩類疾病以及其他需免疫調節

治療之疾病(如 Guillain-Barre Syndrome 及 Kawasaki disease...等)。而報告中也提及免疫球蛋白在使用上可能出現的不良反應，包括急性反應(如頭痛、發燒及過敏反應)及慢性反應(如輸液傳染疾病、增加 IgG 導致之腎臟損傷以及腦部或冠狀動脈栓塞)。

(二) 血清白蛋白：一般可被用於急性反應如燒燙傷及發燒，平衡體液以及治療低白蛋白血症。適當的臨床適應症為大量體液流失、急性細菌性腹膜炎、肝腎疾病、以及血漿置換等。有時可用於器官移植、營養不良所造成之低白蛋白血症以及大型手術、心臟手術造成之出血性休克。

講者 Dr. Mickey Koh 提到，近年有整合分析(meta-analysis)研究指出，敗血性休克病人使用血清白蛋白，與使用其他晶體或膠體靜脈注射劑比較，有較低死亡率(圖四)，將影響臨床血清白蛋白的使用策略。



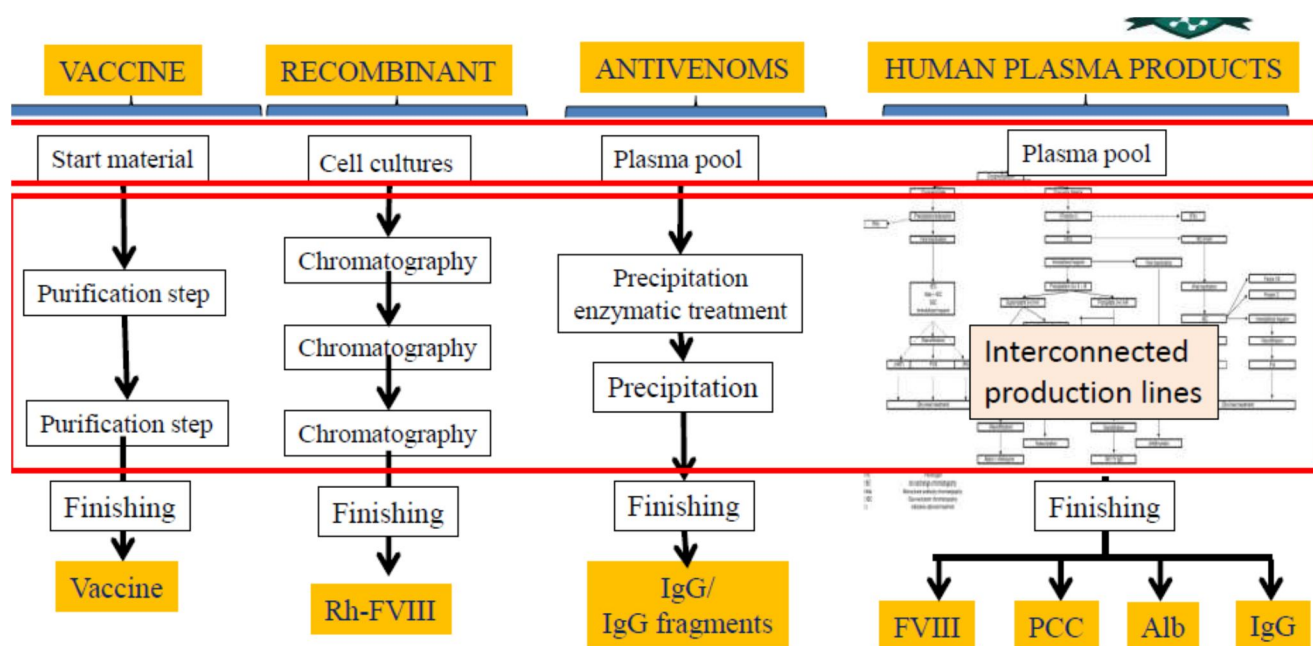
圖四·NEJM 2014 刊登之整合分析(meta-analysis)研究報告(資料來源：

四、 血液製劑品質的確保

(一) 血液製劑的特殊性

血液製劑具有下列特性：

1. 原料特殊：來自人體，內含許多物質，例如白蛋白、免疫球蛋白、凝血因子、纖維蛋白原…等。
2. 製程技術特殊：複雜且交互的製造過程(圖五)，相較於疫苗或其他從重組製劑，血液製劑需要多道處理程序，並產出不同血液產品。

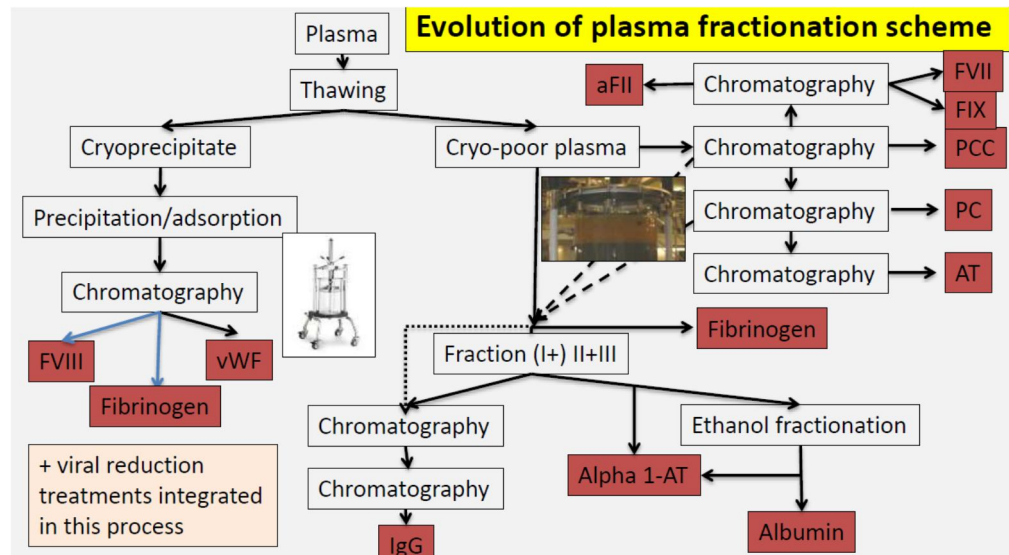


圖五、血液製劑與其他產品製造流程比較示意圖(資料來源：Prof.

Thierry Burnouf 之演講資料)

3. 一混合血漿可製造成多種血液製劑，現行可結合冷凍沉

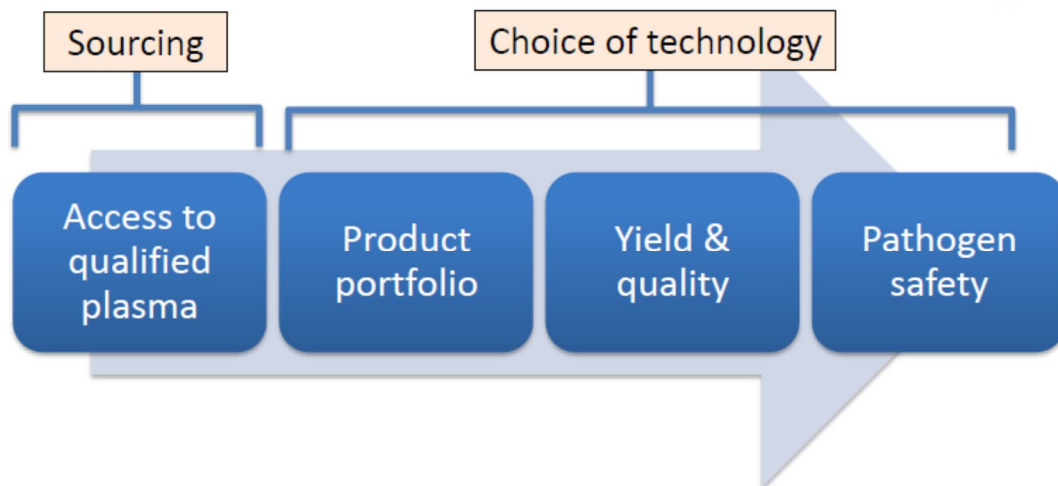
澱、膠體過濾層析法以及乙醇分餾技術製造血清白蛋白、凝血因子及免疫球蛋白靜脈注射劑，從血漿原料到製造成各種血液製劑，包含之各種技術之示意圖如圖六。



圖六、血液製劑流程及產品示意圖(資料來源：Prof. Thierry Burnouf 之演講資料)

(二) 血液製劑之品質管制重點

由於血液製劑的特殊性及製程複雜，血液製劑品質管制可分為兩個階段，第一個階段原料管制，其重點為確保血漿原料品質符合相關規範；第二階段則為製程管制，內容包含擬製造製劑之類型、製劑品質產量以及安全性(圖七)。



圖七、血液製劑製造階段之品質管制重點(資料來源：Prof. Thierry Burnouf 之演講資料)

(三) 血液服務機構之品質管制

血液服務的品管，捐血者到病人，包含血液收集、產品製造及試驗、產品儲存與分配及產品上市與監測。會議中講者 Prof. Dr. Christian Seidl 表示，血液服務品管的基礎為「5C」，分別為「Competence」、「Complexity」、「Continuity」、「Components」及「Competition」。

1. Competence: 血液機構中臨床診斷及血液收集的品管、治療措施以及生產與試驗。
2. Complexity: 法規及指引，包含：
 - (1) 國家：輸血法規、血液治療指引、藥事法規、感染保護法規、醫療產品法規。
 - (2) 歐洲(EC)：
 - A. EU Blood Directives : 2002/98/EC 及

technical annexes。

B. EU Tissue and Cell Directives：2004/23/EC
and technical annexes。

C. EU Pharmaceutical Directives：2001/83/EC。

D. GMP Guidance。

E. IVD：IVD Directive 98/79/EC。

(3) 國際：ISO 9001-ISO EN 15189、ISO EN 17025。

3. Continuity：品質政策，包含安全的血液產品、充足
供應、捐血者管理、研發科技。

4. Components：血液(紅血球、血小板、血漿…等)以及臨
床治療服務(診斷、治療、移植…等)。

5. Competition：

(1) 醫院與血液機構間的品質系統。

(2) 血液機構間服務的成本效益。

(3) 改善研發的資源管理。

(四) 歐盟血液與藥品的法規框架

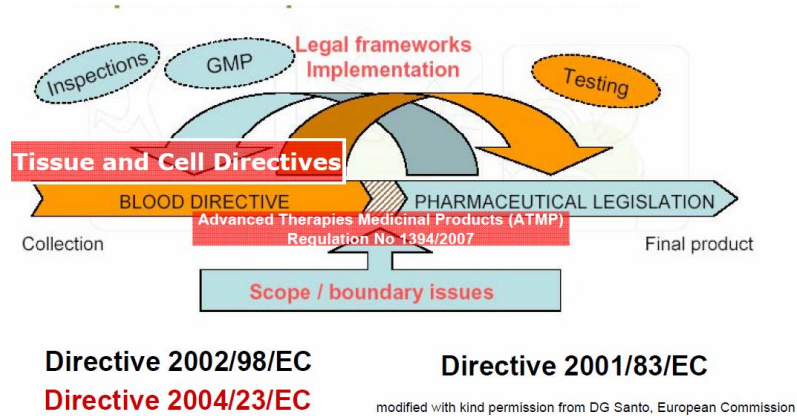
1. GMP 對於血液原料規範的範圍包含人體血液及血液物質
的收集與試驗；對血液處理的規範範圍包含製程處理、
儲存與分配(用於輸血)、或是製造成血漿製劑。會議中
講者 Prof. Dr. Christian Seidl 介紹歐盟之 GMP 規範
(圖八)，目前在歐洲各涉及之機構或單位須依照
Directive 2001/83/EC (EU GMP Guide)之規定導入 GMP
規範。另對於人體血液與血液成分之收集、檢驗、製備、
貯存與配送之品質及安全之標準，歐盟也頒布

Directive 2002/98/EC 進行規範，並後續制定相關指引：

- (1) 2004/23/EC and technical annexes：規範捐贈者知情同意、合適性判定、血液貯存、運輸及配送。
- (2) 2005/61/EC：不良反應追溯與通報。
- (3) 2005/62/EC：血液機構品質系統。

2016 年 7 月歐盟頒布「Directive 2016/1264/EC」：在原 Directive 2005/62/EC 規定外，明文強制要求各歐盟會員國必須採用歐盟執委會(EU Commission)與歐洲理事會藥品品質與衛生保健局（European Directorate for the Quality of Medicine & Health Care, the Council of Europe, 簡稱 EDQM）共同修訂的「血品製備、使用與品質保證規範（Guide to the Preparation, Use and QA of Blood Components）」，做為血液機構品質系統之標準。

Legal Framework – Blood and Pharma legislation Expected and experienced interactions



圖八、歐盟 GMP 的法規框架(資料來源：Prof. Dr. Christian Seidl 之演講資料)

2. PIC/S GMP

國際醫藥品稽查協約組織 (The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S) 所頒布 PIC/S GMP Guide (PE009-12)，其中附則「人類血液或血漿衍生之藥品的製造」係針對血液製劑之 GMP 要求，且規範生產血液製劑所使用的血液或血漿，必須依照國家或國際標準由血液機構進行收集與處理，並且應在具品質系統之實驗室中進行檢驗，血液機構必須經由國家主管機關核准並接受定期檢查。

我國相較於其他亞太經濟體已建立血液作業之品質管理系統，更積極推動血液機構符合 PIC/S GMP 規範並定

期進行 PIC/S GMP 查核。

五、血液製劑安全

(一) 血液原料安全性：

1. 捐輸血用之血品安全性：

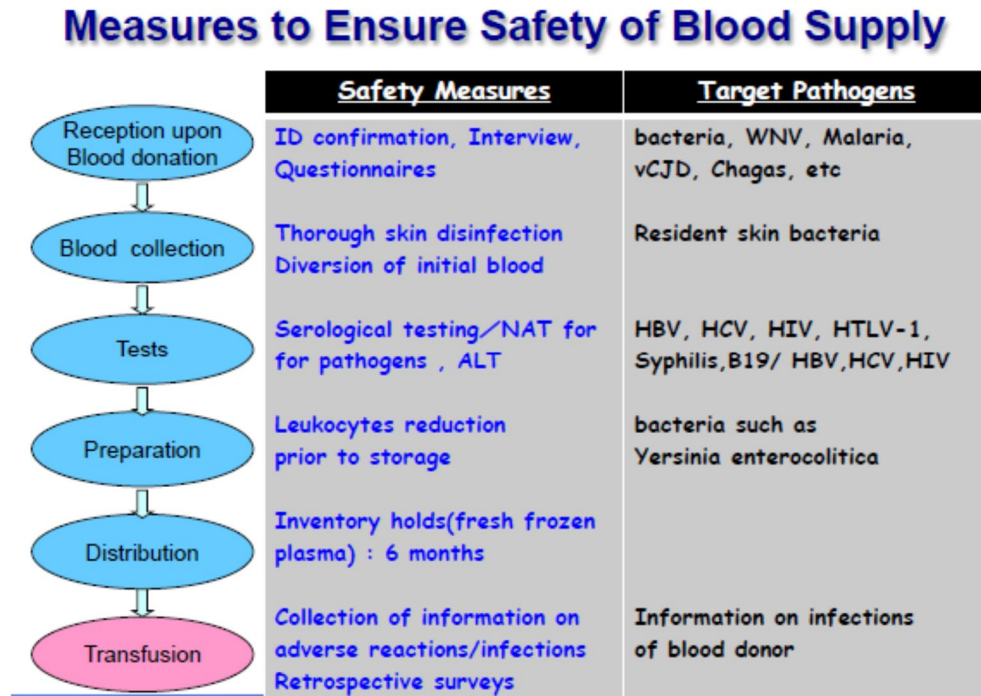
從捐血者、血漿分離、血液製劑製造至輸血/輸液，各須經各種不同的試驗確保血液或血液製劑產品的安全(圖九)。

(1) 捐血者捐血時，需做身分確認、訪談以及問卷，確認是否為合適之捐血者，訪談問卷內容主要鑑別捐血者是否可能感染。目標病原包括細菌、West Nile Virus、Malaria、v-CJD、Chagas 等。

(2) 血液收集時，需注意血液是否有被皮膚的細菌污染。

(3) 血液收集後，需經過病原的血清學或核酸試驗以及生化試驗(ALT)，試驗目的用於確保血液不含 B 型肝炎病毒(HBV)、C 型肝炎病毒(HCV)、人類免疫缺乏病毒(HIV)、人類嗜 T 淋巴球病毒(HTLV-1)及 parvovirus B19 等。

(4) 血液或血液製劑輸注至病人體內，須追蹤後續是否有感染或相關不良反應。



圖九、血液安全之相關措施(資料來源：Dr. Yoshihiko Tani 之演講資料)

2. 製造血液製劑所使用之血漿原料安全性

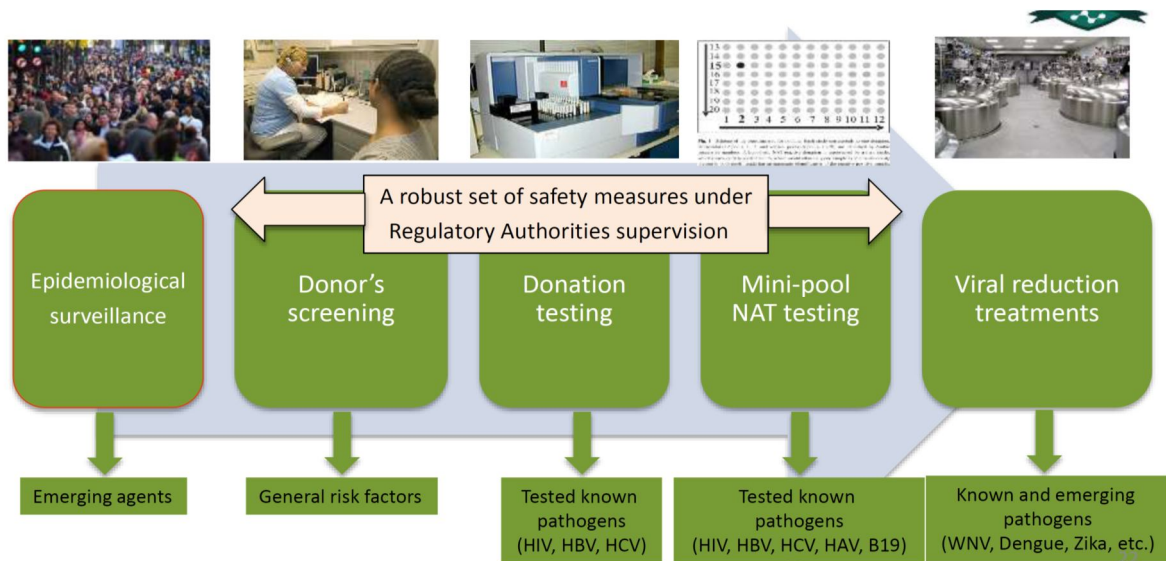
如所取得之血漿提供後續血液製劑製造，除前端血漿取得時所進行之流行病學監測、捐血者篩選及捐血試驗，尚包含迷你混合血漿的核酸試驗及病毒去活化/去除程序，以確保血液製劑之安全(圖十)。

捐血者之血液經由血液機構檢驗 ABO 及 Rh 血型之外，還包括血清轉胺酶 (ALT)、B 型肝炎病毒表面抗原、C 型肝炎病毒抗體、梅毒血清學試驗 (STS)、愛滋病毒抗

體(HIV-1、HIV-2)及人類嗜 T 淋巴球病毒抗體(HTLV-1、HTLV-2) 等相關血液病原檢驗。

通過檢驗的血袋收集成混合血漿或迷你混合血漿，再經由核酸擴增技術 (Nucleic Acid Amplification Technology, NAT)檢測 HIV、HBV 及 HCV 等已知病原，確認病毒為陰性後，始得供作進一步製造血液製劑之原料血漿。

原料血漿在製造成血液製劑時，需再經過病毒去活化/去除之處理，降低已知傳染病病原或新興傳染病病原 (如西尼羅病毒(WNV)、茲卡病毒(Zika)等)傳播風險，以確保產品安全。



圖十、血液製劑製造過程之病原檢驗(資料來源：Prof. Thierry Burnouf 之演講資料)

(二) 用於輸血用血品及血漿原料病原檢測之體外診斷試劑品質評估

血液機構所收集之血液或血漿，均需經過核酸擴增技術等實驗室檢驗，確認相關血液病原為陰性，方可提供病患使用或用於製造血液製劑。會議中講者 Dr. Susie Braniff 表示，在檢驗試劑品質規範尚不完備的地區，血液機構必須確保病原檢驗之品質，利用當地的檢體及設施環境評估檢驗試劑的效能，評估重點不在於製造廠，而是使用者端的檢驗效能。檢驗試劑評估分為兩個部分，審視試劑製造端的數據以及評估實驗室端的檢驗效能。

1. 審視試劑製造廠的數據：

- (1) 包含檢驗試劑組的儀器、效能數據(分析效能、臨床效能以及安定性)。
- (2) 確認測試檢體是否可代表當地人口族群。

2. 評估實驗室端的檢驗效能

實驗室需規劃檢驗試劑評估計畫，必須追求確保高品質的檢驗試劑、降低以及了解病原風險，提升捐血者管理效率，並保障血液製劑安全。效能評估的過程包含檢驗步驟、檢體、檢驗及結果分析、檢驗報告等(圖十一)。

- (1) 檢驗步驟必須定義如檢驗目的、供審查的項目、檢驗資源(如人員、儀器設備、試劑及檢體)、檢驗結果、檢驗規格及安全要求等。
- (2) 檢體需考慮其效能特性如敏感度(陽性測試組)、特異度(捐贈者檢體及醫院病人檢體)、精確度、不同

的 subtypes 以及檢體數。

(3) 檢驗及結果分析，必須遵循檢驗步驟並且保存完整記錄。

(4) 報告需包含所有相關的資訊如報告信賴區間、結果彙整表、以及完整的數據且圖表有需有正確的標示，在出報告前需進行同儕審查。

各階段評估重點整理如表一。

Performance evaluation process



● Develop Performance Evaluations Process SOP



Consistent approach

圖十一、實驗室端的檢驗效能評估流程(資料來源：Dr. Susie Braniff 演講資料)

表一、各步驟評估重點(整理自 Dr. Susie Braniff 之演講資料)

| | |
|------------------------------------|---|
| Protocol | <ul style="list-style-type: none"> ● Aim ● Parameters for investigation ● Resources required/available...etc. |
| Specimens | <ul style="list-style-type: none"> ● Performance characteristics-Sensitivity, Specificity, Precision...etc. ● Sample size |
| Testig&Results analysis | <ul style="list-style-type: none"> ● Follow the protocol ● Keep accurate and complete records |
| Report | <ul style="list-style-type: none"> ● Scientific format ● All relevant findings ● Correct labelling ● Peer review...etc. |

(三) 用於製造血液製劑之血漿原料病毒去活化

經過檢驗的血漿，確認相關血液病原(如 HIV、HBV 及 HCV) 等為陰性後方可做為血漿原料，此原料血漿需再經過病毒去活化處理，以確保產品安全。

1. 血漿病毒去活化方法之演進(圖十二)

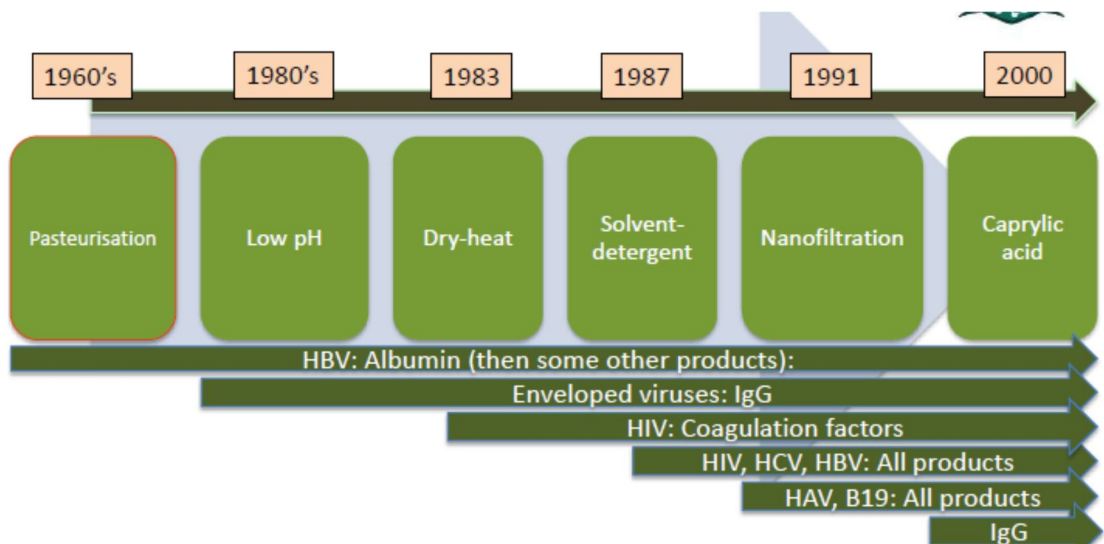
1960 到 1980 年代起血液製劑的製造過程，始有減低病毒量步驟(包括去活化及移除處理)，講者 Prof. Thierry Burnouf 介紹各年代處理的方式以及重點之血液製劑及病原如下：

- (1) 1960' s : Pasteurisation 法，其去活化方式為加熱，可有效去活化 HBV 等病毒，用於白蛋白及免疫球蛋白等產品。
- (2) 1980' s : 低 pH 可有效去活化/去除 HBV 及套膜病毒以及特定非套膜病毒(如 parvovirus B19)但無法

去活化 HAV，可用於免疫球蛋白產品。

- (3) 1983 : Dry-Heat 用於凝血因子等乾燥產品，可去活化 HIV。
- (4) 1987 : Solvent-detergent 如 TNBP 或 Triton X-100，可用於白蛋白、免疫球蛋白及凝血因子等所有血液製劑之 HIV、HBV 及 HCV 等套膜病毒之去除/去活化。
- (5) 1991 : Nanofiltration，可用於白蛋白、免疫球蛋白及凝血因子等所有血液製劑，可用於 HAV 及 parvovirus B19 等非套膜病毒之去除/活化。
- (6) 2000 : Caprylic acid 與原料血漿充分混和可去活化病毒，經離心取上清液、透析去除 Caprylic acid 後再濃縮過濾等處理，可製成免疫球蛋白。

講者 Prof. Thierry Burnouf 表示，目前經過 Nanofiltration 處理之原料血漿已可處理大部分新興傳染病原(圖十三)。



圖十二、血液製劑減低病毒量方法演進(資料來源：Prof. Thierry Burnouf 之演講資料)

Technologies in place can safeguard against recent "emerging" viruses

| VIRUS | Safety against emerging viruses should be built in the manufacturing process | | | | | |
|------------------|--|--|----|-----|--|--------|
| Avian Flu | | | E | | | 80-120 |
| SARS | | | E | | | 80-90 |
| Chikungunya | | | E | | | 60-70 |
| Dengue | | | E | S/D | | 40-45 |
| West Nile | | | E | | | 40-45 |
| MERS-coronavirus | | | E | | | 80-90 |
| Ebola | | | E | | | 120 |
| Hepatitis E | | | NE | | | 27-34 |

Note: A bracket on the right side of the table groups Dengue, West Nile, and MERS-coronavirus, with a label "nano-filtration" pointing to this group.

圖十三、新興傳染病毒可經由 Nanofiltration 處理(資料來源：Prof. Thierry Burnouf 之演講資料)

2. 血液製劑病毒安全國際規定

依據 EMA/CHMP/BWP/706271/2010(2011)指引，血漿的病毒去活化/去除的方式包含酒精沉澱、加熱法(水溶液或乾燥產品)、溶劑或清潔劑處理、過濾法以及低 pH 值處理，以去除含套膜及非套膜病毒。各種血液製劑病毒不活化之重點方式如下：

- (1) 血清白蛋白：可經由巴斯德加熱以達到病毒最佳安全值，然而必須經過確效，確認可去活化/去除病毒的程度。
- (2) 免疫球蛋白產品：免疫球蛋白因具中和性抗體，理論上在對於溶劑或清潔劑有抗性的非套膜病毒上具有良好的安全性，然而在已知或新興的非套膜病毒傳播之可能性或是捐贈者血漿對非套膜病毒抗體效價降低，而導致之風險不可排除。因此免疫球蛋白產品製造過程至少需有一道針對非套膜病毒去活化/去除之步驟。酒精分餾/沉澱步驟對於已知的無套膜病毒是有效的，但需評估可去活化/去除的程度，若發現無法有效去除，必須採行其他方式。過濾法對於多數非套膜病毒去活化/去除具有良好效果。
- (3) 凝血因子：套膜病毒在經過血液製劑病毒去活化/去除步驟後可有效被去除，但非套膜病毒如 HAV 及 parvovirus B19 在凝血因子曾經被傳播。第九凝血

因子產品需經由加熱及過濾(nanofiltration)以去除非套膜病毒；第八凝血因子、溫韋柏氏因子及纖維蛋白元等製劑，至少需有一種去除非套膜病毒之步驟，如過濾法。

- (4) SD 血漿：經過血液製劑病毒去活化/去除步驟以及因具有中和性抗體，理論上具有安全性，然而仍需注意新興病毒，因此製造端必須留意捐贈者之病毒流行病學。

講者 Mr. Louis Wong 整理 EMA/CHMP/BWP/706271/2010(2011)指引規範重點如表二。

為確保人用血漿藥品品質安全性，臺灣於民國 91 年已針對血漿製得之血液製劑規範其病毒去活化/去除步驟，以降低病毒經由該類製劑傳染之危險性。

表二、EMA/CHMP/BWP/706271/2010(2011)對血液製劑病毒去活化/去除之規範重點 (資料來源：講者 Mr. Louis Wong 之演講資料)

Virus inactivation/removal capacity
Points to consider for specific product classes
EMA/CHMP/BWP/706271/2010 (2011) / Section 8.3

| Product Class | Details |
|---------------------|--|
| Coagulation Factors | Non-enveloped viruses such as hepatitis A and B19V have been transmitted by this class of products. For Factor IX products, steps should be included in the process that are effective for HAV and B19V. |
| Immunoglobulins | Immunoglobulin products have a good safety record for the known non-enveloped viruses due in part to the contribution from neutralising antibodies in the product. |
| Albumin | Albumin manufactured by an established fractionation process that includes the terminal pasteurisation specified in the European Pharmacopoeia monograph, has an excellent virus safety record. |
| S/D Plasma | SD plasma has good safety measures for enveloped viruses and safety measures are in place for HAV and B19 (Ph. Eur. monograph Human Plasma (Pooled and Treated for Virus Inactivation)). |

肆、心得與建議

本次參與研討會，除了有機會了解亞太地區血液政策現況，以及東南亞推動血液服務機構 GMP 的情形與面臨挑戰，可藉此檢視我國在亞太地區血液政策的是否有不足或可學習其他國家之處。我國於 2005 年依據世界衛生組織之決議，制訂「血液製劑條例」，除確保血液製劑之安全與品質，並由財團法人臺灣血液基金會建立集中管理之捐/供血服務，共同推動無償捐血，並以國血國用，血液製劑自給自足為最終目標，在政府以及臺灣血液基金會的努力下，我國之政策已較其他東南亞國家趨前，並積極推動血液機構符合 PIC/S GMP 規範，對於血液製劑品質安全維護，依據「藥事法」第 74 條以及「生物藥品檢驗封緘作業辦法」規定逐批辦理血液製劑產品檢驗封緘。

本次出席會議之建議如下：

- 一、參加國際性相關會議，以促進國際合作與技術交流，密切掌握相關血液製劑品質規範最新發展。

為持續與國際血液製劑機構交流，建議應持續派員參加血液品質安全會議相關活動，並提升國際間互相參訪之機會。

- 二、持續進行血液製劑相關檢測技術及品質規範管理之國際協和化。我國已制定相關法規，要求血液製劑應符合相關檢驗及處理流程，確保血液製劑安全性，對於新興傳染病病原，則應持續密切了解，掌握國際流行病學趨勢及相關檢驗技術，並與國際血液製劑相關檢驗規範協和。

- 三、與 IPFA 等血漿產品品質促進國際組織之會員保持往來。

可增加至國外血液相關機構參訪之機會，或可邀請國外相關專家

學者來臺參訪，進行血漿產品相關品質規範及檢驗技術之意見交流，以提升本署同仁專業知能與國際觀。

伍、 附件

一、 印尼日惹地理位置

日惹(Yogyakarta)位於印尼爪哇島中南部，曾為印尼首都，目前是印尼最重要的大學城



二、 研討會現場





三、與泰國血液中心主任 UbonwonCharoonruangrit 合影



四、與臺灣血液基金會葉金川董事長及白舜仲組長合影

