

參加「血液製劑病毒安全性研討會」與「血液病毒之核酸擴增技術檢測」 專題演講之記要與心得

楊依珍、陳瑜絢、陳惠芳

衛生署為加強血液製劑之管理，於 91 年 12 月 17-18 日於福華國際文教會館舉辦「血液製劑病毒安全性研討會」，會中邀請美國 FDA/CBER 官員 Dr. Mei-ying Wong Yu (余翁美瑛) 與曾任職於英國 NIBSC 現服務於加拿大輸血中心之感染疾病專家 Dr. John Saldanha 等二位蒞台演講，同時亦安排該二位專家於 19 日蒞臨本局參訪指導，並進行「血液病毒之核酸擴增技術檢測」專題演講。

首先由 FDA CBER 之余翁美瑛博士介紹美國對於血液與血漿之管理規範，內容包括 CBER 組織架構、管理之法源依據如 21CFR、及相關管理措施如機構須註冊與產品須經核准等。自捐血者篩選至血液製劑上市後各項確保血液與血液製劑安全之各項注意事項。其次介紹另一主題 - 病毒清除研究之評估，內容涵蓋現行病毒不活化及去除之方法、病毒安全評估或確效研究之相關指引規範，以及病毒不活化/去除確效研究之相關注意事項及其限制。此外，並介紹輸血用血品之病原不活化方法及其機轉，以及對其效果之利益風險評估重點。最後談及血液製劑諮詢委員會 (BPAC) 建議 FDA 將 Parvovirus B19 核酸擴增檢測 (NAT) 列為血液製劑之製程管制項目，不同於將 HCV, HIV 等項目列為 donor screening 項目，也毋須進行臨床試驗來確效該檢測方法，同時建議 Manufacturing pool 必須低於 10^4 IU/mL，才能進一步製造血液製劑。對於 HAV 亦列為血液製劑之製程管制項目，亦毋須進行臨床試驗來確效該檢測方法。

另外，由 Dr. John Saldanha 介紹核酸擴增檢測之確效與標準化相關內容，由於核酸擴增檢測相當靈敏而易產生偽陽性之情形，且易因微小的變異而產生偽陰性之情形，因此必須將核酸擴增檢測標準化，以確保實驗數據之品質，內容涵蓋核酸擴增檢測標準化之方法及 NIBSC 建立 WHO 國際標準品之詳細流程 working reagent 之 Calibration study，以及 HCV 與 HIV Genotype study；之後並簡介歐洲相關主管機關對於血液製劑病毒安全之法規要求。

原亦被邀請之 FDA CBER 官員 Dr. Indira Hewlett 因事無法來台，而由余翁美瑛博士代其介紹有關 FDA 對於 donor screening 及體外診斷試劑之管理規範，內容主要著重於 CBER 管理之部份，包含各項 donor screening 試劑（涵蓋 HIV、HCV、HBV、HTLV、syphilis、CMV）與 confirmatory tests、血型診斷試劑、診斷監測 HIV 感染之試劑，另外 HLA 分型試劑、幹細胞分離器及骨髓收集套組則屬於 CBER 新成立之細胞與基因治療部門之管理範圍。對於反轉錄病毒診斷試劑之審核途徑與 CDRH 相同（IDE/PMA/510K），各項 donor screening 試劑與 confirmatory tests 之審核途徑與生物製劑申請許可證相同（IND/BLA）。此外，並說明核酸擴增檢測之審核規範、現行許可證核發情形、實際執行核酸檢測之情形及相關判定，並提及以 HIV NAT 取代 HIV p24 之考量重點、HBV NAT 現行狀態及取代 HBsAg 之討論，以及暫緩捐血者 Re-entry 之判定方式。第二部份提及 CBER 對於使用於 donor screening 試劑與體外診斷試劑的核酸檢測方法之確效與標準化要求，內容涵蓋一般之確效要素如設計管制、製造過程與製程一致性，一般之試驗要素如檢體處理、檢測方法中重要成份（如引子與聚合酵素等、控制組、校正組、儀器或其他試劑）以及檢測結果判定等之注意重點，並介紹 FDA 之標準品與 Reference panels，對於如 National Genetic Institute (NGI) 提供檢測服務而無診斷試劑產品者，FDA 會寄送未標示濃度之 panels 來檢視其試驗靈敏度。

另外，於本局進行「血液病毒之核酸擴增技術檢測」專題演講時，就實驗室實際執行核酸擴增技術與核酸標準品製備之細節與注意事項作進一步之討論。余翁美瑛博士為美國 FDA/CBER 之血液製劑專家，亦為本組之國外科技顧問，而 Dr. John Saldanha 具有豐富之病毒核酸標準品製備經驗，NIBSC 所提供之 HBV、HCV、B19 及 HAV 等四類 WHO 國際核酸標準品乃均由 Dr. Saldanha 所製備的；余翁美瑛博士及 John Saldanha 博士對於本署與本局有極寶貴之建議：（1）由於台灣人感染 B 型及 C 型肝炎之情況較歐美國家嚴重，為縮短捐血者病毒篩檢之空窗期，應推動以核酸擴增技術檢測捐血者血液中病毒感染之情形，不但可以提高檢測率、縮短空窗期，更可以偵測到 HBsAg 突變之病毒，以確保國人用血安全。（2）現階段本局之病毒核酸擴增技術實驗室應重新規劃，對於病毒核酸萃取部份，目前採以 DNA 和 RNA 操作區分開，則建議可以合併使用，但應移至生物安全操作箱，並於使用完畢後以紫外光照射以維護操作者與環境之安全；另一方面，核酸萃取、核酸增幅放大、檢體操作及反應物偵測等部份應分別於獨立之空間進行，以確保實驗準確性及安全性。（3）本局應儘快建立所有經血液傳染病毒包括 HBV、HCV、HIV、HAV 及 ParvovirusB19 之核酸檢測方式以確保血液製劑之安全，部份工作如核酸萃取可以採用自動化機器，以縮短時效。（4）國家 B 型肝炎核酸標準品業已著手進行製備，應加緊完成以確保國內各機構病毒核酸檢測之準確性（5）

由於生物製劑及檢驗方法日新月異，應定期派員參與國際性研討會及赴歐美等技術較成熟之國家進行訓練及交流，以期能迅速獲得相關資訊以增進檢驗技術及獲取新知。

美國已將核酸擴增檢測技術應用於血源篩檢及血液製造廠製程管制試驗 (in-process control test)，由於 NAT 是非常靈敏之試驗，故進行 NAT 試驗需要有具公信力之核酸標準品以確效並使試驗達標準化。目前 FDA CBER 自不同病毒空窗期血漿製備出包括：HCV、HIV、HAV 及 B19 等病毒之 NAT 對照標準品 (reference NAT panels)，其中 HCV、HIV-1 之 NAT 對照標準品可供血源篩檢用 NAT 檢驗試劑 (NAT kit) 申請 BLA 及進行批次放行測試之對照標準品；至於 HAV、B19 之 NAT 對照標準品則用於血液製造廠製程管制試驗。

因應 NAT 技術應用於血源篩檢之國際趨勢，將有各種 NAT 檢驗試劑之上市，本組負責血液製劑與生物性診斷試劑之品質檢驗管理，同仁有幸參加此研討會與專題演講，獲得了血液製劑病毒安全性方面之最新管理訊息、病毒不活化/去除方法之最新發展趨勢、NAT 檢驗試劑之管理以及病毒核酸標準品製備之相關資訊，對於相關業務之推動有極大之助益。



藥物食品檢驗局 元月份大事記

- 1 月 13 日 辦理「九十三年度食品衛生檢驗業務協調會」。邀請美國奧勒岡州立大學蘇意誠博士蒞局，專題演講「增進食品安全的新技術」。
 - 1 月 14 日 辦理「各衛生局 LIMS 功能展示及實機試作說明會」。舉辦 LC/MS/MS 在食品檢測之原理及應用系列說明會。
 - 1 月 20 日 發布「切勿任意使用不合法壯陽產品」新聞。
- 
- 