

104年度血液製劑檢驗封緘案件分析

謝郁琦 杜慧珍 何明純 張婷雅
柳逸照 陳瓏元 楊依珍 陳惠芳

食品藥物管理署研究檢驗組

摘 要

本報告係食藥署104年度執行生物藥品中血液製劑檢驗封緘案件之統計分析，以了解國人使用之血液製劑整體品質概況，並確認各血液製劑品質均能符合中華藥典或原廠之規範。104年度放行血液製劑檢驗封緘產品共146批，經現場查核儲運溫度並抽樣檢體後，已完成檢驗總計放行1,137,717瓶，經逐批進行19項1,666次之檢驗與審查，結果均符合中華藥典或原廠規範，合格率100%，並核發封緘證明書，供國人用於治療或預防相關疾病。104年度放行之146批產品分別來自12間藥商所持有之33張許可證；統計104年度申請檢驗封緘之批數前3名依序為血清白蛋白、纖維蛋白止血組及B肝免疫球蛋白，總數量前3名則為血清白蛋白、免疫球蛋白靜脈注射劑及B肝免疫球蛋白；在國血製劑方面，其檢驗封緘放行數量為9批141,277瓶，佔總量12.4%。

關鍵詞：血液製劑、檢驗封緘

前 言

血液製劑係由血清或血漿等精製、純化或濃縮而得，如未經良好之血漿原料管理，易發生感染血液病原之情事，如早期血友病患因長期且持續性使用凝血因子血液製劑而感染愛滋病等事件，為消弭此一治療之感染風險，我國規定所有血液製劑查驗登記資料均需檢附血漿原料來源清單與規格及製造廠製造管制標準書，且血液製劑於製程中應加入經確效之病毒去除或不活化步驟，以確保產品中不含有血液病原⁽¹⁾。

在血漿來源管制部分，依據中華藥典⁽²⁾規定，個別供血者需以酵素免疫分析法(Enzyme Immunoassay, EIA)進行檢驗，且不

得出現「人類免疫缺乏病毒第一型及第二型(human immunodeficiency virus type 1 and type 2, HIV-1 and HIV-2)抗體」、「B型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)」及「C型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)抗體」陽性反應；此外，配合高靈敏度核酸擴增技術(nucleic acid amplification technology, NAT)發展，該規定亦增加以NAT法檢測混合血漿(plasma pool)中人類免疫缺乏病毒、B型肝炎病毒及C型肝炎病毒等血液病原核酸，以縮短檢驗空窗期，降低血漿原料受血液病毒病原污染之風險。近年為提升血液製劑之安全性，同時參考歐洲藥典⁽³⁾對於血漿原料規範再加入檢測混合血漿(plasma pool)中A型肝炎病毒及B19病毒核酸之相關規定。藉由前述原料至成品之

嚴格品質管控，已大幅降低血液製劑使用者感染特定病原之風險。

除原料及製程管理外，為確保血液製劑之品質安全，我國自85年11月起即依據「藥事法」⁽⁴⁾第74條及「生物藥品檢驗封緘作業辦法」⁽⁵⁾規定逐批辦理血液製劑產品之檢驗封緘。所有血液製劑，包含血友病患所使用之凝血因子注射劑，治療低蛋白血症、休克及燒傷患者，以維持血漿容積及膠體滲透壓之白蛋白注射劑，用於免疫球蛋白缺乏病患或改善免疫調節機能之免疫球蛋白注射劑，治療或預防特定微生物病原之免疫球蛋白注射劑(如B型肝炎免疫球蛋白注射劑)，及作為外科手術促進癒合與止血之組織修復凝合劑等，於製造或輸入後，均需向食藥署申請生物藥品檢驗封緘申請，經審核文件符合規定，並經抽樣檢驗確認其安全性及有效性符合標準後，核發該批血液製劑「封緘證明書」，並於產品外盒加貼「藥物檢查證」，始得合法販售供患者使用。

本研究係針對104年度輸入之血液製劑，經現場查核其運送溫度，並將抽樣檢體依中華藥典第7版所載方法進行試驗與判定，若中華藥典尚未收載者則依原廠方法進行試驗，並以核准之原廠規格與產品標示作為判定依據，保障國人用藥品質安全。

材料與方法

一、材料

(一)檢體

本研究分析之檢體為食藥署自104年度1月1日至12月31日止，所完成封緘檢驗之輸入血液製劑，總計146批。

(二)標準品與試藥

1. 一般與化學試驗類：所用試藥均為試藥級，包括無水甲醇、Karl-Fischer titration reagent、Disodium phosphate

、Sodium phosphate monohydrate、氯化鈉、Sodium azide、冰醋酸、Micro BCA Protein Assay Reagent kit、HPLC級Acetonitrile、Trifluoroacetic acid。

2. 安全性試驗類：Agar strip (Biotest，德國)、Fluid Thioglycollate Medium、Soybean Casein Digest Medium、Steritest unit稀釋及沖洗液(Millipore，美國)、Isopropyl myristate、Trypticase soy agar及Sabouraud Dextrose Agar (啟新，臺灣)、紐西蘭白兔(家畜衛生試驗所，臺灣)、Control Standard Endotoxin、Limulus Amebocyte Lysate、LAL Reagent water、Pyrogen free buffer、Pyrogen free NaOH and HCl、Standard for Prekallikrein Activator、S2302 solution 及Tris-hydroxymethylaminomethane。

3. 鑑別試驗類：抗牛血清、抗馬血清、抗豬血清、抗羊血清、抗人血清、ATX Tris buffer、ATX Ponceau S Red Solution、ATX Decolorant Solution、ATX Clear Solution。

4. 效價試驗類：Enzygnost ELISA kit、Agarose、Hycor Tetanus Kit、Factor IX deficient plasma、International standard for FIX Concentrate、Owren's Veronal buffer、0.025 M calcium chloride、APTT-LS solution、Imidazole buffer、Human albumin、Fibrinogen reagent、Thrombin standard、Chromogenic substrate for Factor VIII potency test、Dade Fibrinogen determination Reagents Test Kit、Thrombin standard、Activated PTT Reagent、Factor VIII international standard、Factor VIII deficient plasma、CA system buffer、豚鼠(國家實驗動物中心，臺灣及Charles River Laboratories

Inc.，美國)、白喉毒素及標準白喉抗毒素。

5. 器材：Pyrogen free reaction glass tube (Cape Cod，美國)、Pyrogen free微量吸管尖(Cape Cod，美國)、定量瓶、Steritest for ampoules等。

(三)儀器設備

主要使用之儀器設備包括pH meter (CyberScan pH 1000，Eutech，新加坡)、電子天平(XS4250C/-SCS，Precisa，瑞典)、水浴恆溫槽(WB212-B2，TKS，日本)、培養箱(MIR-554，Panasonic，日本)、酵素免疫分析裝置(ELX405，Biotek，美國)、離心機(KN-70，Kubota，日本)、無菌操作臺(Class II，Bioquell，美國)、高壓蒸汽滅菌器(SS-325，Tomy，日本)、環境空氣採樣器(MairT，Millipore，美國)、熱原測定器(APT 75，Ellab，美國)、Steritest II System (Steritest equinox，Millipore，美國)、水分測定儀(MKS-510，KEM，日本)、液相層析儀(LPG 3400，Dionex，美國)及凝血測定儀(ACL TOP 500，Beckman coulter，美國)等。

二、方法

依中華藥典第7版所載方法進行試驗與判定，並參考美國藥典第38版⁽⁶⁾及歐洲藥典第8版，若中華藥典尚未收載者則依查驗登記核定之原廠檢驗方法進行試驗，且以原廠規格與產品標示作為判定依據。

三、資料處理

受理之申請案，承辦員於檢驗封緘完畢後，於食藥署檢驗管理系統鍵入相關資料，包括收文號、許可證內容、檢體批號、包裝、製造日期、有效期限、封緘劑量、檢驗結果、封

緘日期等。而本報告之檢驗結果與檢體分佈等相關資料即針對104年度1月1日至12月31日間完成檢驗封緘之血液製劑加以探討。

結果與討論

一、檢驗結果之統計

經統計104年度1月1日至12月31日間之生物藥品檢驗封緘案共有457件，包括國產及輸入之疫苗與類毒素類286件、抗毒素與抗血清類3件、血液製劑類146件及肉毒桿菌毒素等其他生物藥品22件。146件血液製劑分別來自12間藥商所持有之33張許可證，其中狂犬病免疫球蛋白雖無許可證但因係防疫需求，得經核准以專案進口方式輸入。經統計進行檢驗及審查之項目與次數列於表一，依試驗屬性分為4大類，共計19項試驗項目，各項試驗之檢驗與審查次數分述如下：

(一)一般與化學試驗類：8種試驗項目合計697次，包括外觀(165次)、pH值(131次)、蛋白質含量(125次)、熱安定性試驗(103次)、鈉含量(66次)、鉀含量(66次)、含濕度(27次)及聚合體含量(14次)。

(二)安全性試驗類：6種試驗項目合計578次，包括無菌試驗(330次)、熱原試驗(153次)、PKA含量(75次)、細菌內毒素試驗(8次)、抗補體活性(6次)及抗A與抗B血球凝集素(6次)。

(三)鑑別試驗類：2種試驗項目合計237次，包括鑑別(136次)及純度試驗(101次)。

(四)效價試驗類：3種試驗項目合計154次，包括效價試驗(117次)、比活性(17次)及含量測定(20次)。

全部19項試驗項目共1,666次之審查與檢驗均合格，合格率100%，各類別中以一般與化學試驗總次數最高，主要目的在於檢測血液製劑產品的安定性；其次為安全性試驗類，確

表一、104年度血液製劑檢驗封緘各項試驗項目檢驗與審查次數統計表

項目名稱	次數	項目名稱	次數	項目名稱	次數	項目名稱	次數
一般與化學試驗類		安全性試驗類		鑑別試驗類		效價試驗類	
外觀	165	無菌試驗	330	鑑別	136	效價試驗	117
pH值	131	熱原試驗	153	純度試驗	101	含量測定	17
蛋白質含量	125	PKA含量	75			比活性試驗	20
熱安定性試驗	103	細菌內毒素試驗	8				
鈉含量	66	抗A與抗B血球凝集素	6				
鉀含量	66	抗補體活性	6				
含濕度	27						
聚合體含量	14						
項數小計	697		578		237		154
項數總計					1,666		

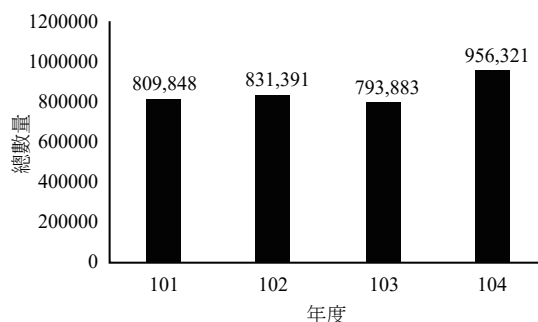
保血液製劑之安全性；再其次為鑑別試驗類，以確認血液來源及血液製劑純度；最後為效價試驗類，效價試驗分為測定特定抗體之保護效價(34次)及測定凝血因子之凝血效價(83次)，為確保血液製劑之有效性。

由於檢驗封緘之檢驗項目較為繁複，且血液製劑需用者多為重症、相關血液疾病或免疫低下等需迫切治療者，有其急迫及時效性。上述分析結果可供食藥署日後執行血液製劑檢驗封緘之參考，預先備齊相關檢驗材料，以利及早提供患者或防疫所需，確保民眾之健康安全。

二、各類血液製劑檢驗封緘之批次數與數量統計

104年度完成檢驗封緘之146批1,137,717瓶血液製劑，經依其主要成分類別概分為白蛋白、免疫球蛋白、凝血因子注射劑、纖維蛋白止血組及其他等5大類，後再細分為15類，批次數與數量之統計結果如表二所示。

白蛋白注射劑包括血清白蛋白及血漿蛋白2類，批次數共66批(佔42.5%)，數量共956,321瓶(佔84.1%)，104年度之封緘數量為近年來最



圖一、101-104年度白蛋白注射劑檢驗封緘放行總數量

高(圖一)，分析其原因，係104年6月27日發生之八仙樂園派對粉塵爆炸事故造成多人嚴重燒燙傷，因白蛋白注射劑可用於治療燒傷患者，以維持血漿容積及膠體滲透壓，事件發生後食藥署隨即與各衛生局及各大醫院建立通報機制，以確保供藥無虞⁽⁷⁾，為使患者能夠有充足的白蛋白注射劑可使用，各家許可證持有藥商均積極協助向國外原廠調度貨源，食藥署亦派員清查相關藥品進貨期程，以配合於藥品進口後立即派員抽樣，此外，針對檢驗所需之材料等預作準備，以利於取得抽樣檢體後得以最短

表二、104年度血液製劑檢驗封緘之批次數與總數量統計表

主成分分類	產品分類	許可證數	批次數	總數量(瓶)	批次數合計(%)	數量(瓶)合計(%)
白蛋白注射劑	血清白蛋白	10	62	946,737	66 (42.5)	956,321 (84.1)
	血漿蛋白	1	4	9,584		
免疫球蛋白注射劑	B型肝炎免疫球蛋白	4	19	41,408	35 (24.0)	117,511 (10.3)
	兔抗胸腺細胞免疫球蛋白	1	5	8,880		
	破傷風免疫球蛋白	1	1	180		
	狂犬病免疫球蛋白	1	1	40		
	免疫球蛋白靜脈注射劑	1	3	61,463		
	抗D(Rho)免疫球蛋白	1	2	940		
	巨細胞病毒免疫球蛋白	1	4	4,600		
凝血因子注射劑	高純度第九凝血因子	2	3	3,018	20 (13.7)	42,736 (3.8)
	抗抑制子凝血複合物	1	2	2931		
	第八凝血因子	3	5	17,287		
	第九凝血因子複合體	2	10	19,500		
纖維蛋白止血組	纖維蛋白止血組	4	21	19,749	21 (14.4)	19,749 (1.7)
其他	血基賞濃縮注射液	1	4	1,400	4 (2.7)	1400 (0.1)
總計		34	146	1,137,717		

時間內完成檢驗及審查作業，並於產品檢驗合格後儘速放行封緘，在食藥署與各藥商的協調與互相配合之下，患者均能及時獲得妥善醫療及用藥，並未出現缺藥之情況。

免疫球蛋白注射劑包括B型肝炎免疫球蛋白、兔抗胸腺細胞免疫球蛋白、破傷風免疫球蛋白、免疫球蛋白、免疫球蛋白靜脈注射劑、抗D (Rho)免疫球蛋白及巨細胞病毒免疫球蛋白等7類，批次數共35批(佔24.0%)，數量共117,511瓶(佔10.3%)。此外，主要供給血友病患者之凝血因子，包括高純度第九凝血因子、第九凝血因子複合體、第八凝血因子及抗抑制子凝血複合物4種，共計20批(13.7%) 42,736瓶(3.8%)完成檢驗封緘。纖維蛋白止血組則因含有Fibrinogen、Thrombin及Aprotinin等主要成分，可模擬人體凝血機制，共有21批(14.4%) 19,749組(1.7%)檢驗封緘放行。而未列於上述

分類中的血基賞濃縮輸注液為罕見疾病用藥，主要治療肝臟型紫質症(急性間歇性紫質症、異位型紫質症、遺傳性紫質症)之急性發作，104年封緘總數量為4批(2.7%) 1,400瓶(0.1%)。

從表二可得知各類血液製劑完成檢驗封緘批次數與數量之變化趨勢，104年度完成檢驗封緘之15類146批1,137,717瓶血液製劑中，放行批數之前三名，依序為血清白蛋白(62批)、纖維蛋白止血組(21批) 及B型肝炎免疫球蛋白(19批)，放行數量前三名依序為血清白蛋白(946,737瓶)、免疫球蛋白靜脈注射劑(61,463瓶)及B型肝炎免疫球蛋白(41,408瓶)。

三、各製造廠申請檢驗封緘之批次與劑量統計

104年度輸入血液製劑至國內申請檢驗封緘者共有8家製造廠，其放行之批次與數量，

表三、104年度血液製劑各廠檢驗封緘放行批次與總數量

廠商名稱	批次數(%)	總數量(%)
Grifols	39 (26.7)	425,907 (37.4)
CSL	30 (20.5)	444,788 (39.1)
Baxter	34 (23.3)	117,697 (10.3)
Biotest	26 (17.8)	117,890 (10.4)
Kedrion	6 (4.1)	19,856 (1.7)
Omxix	2 (1.4)	1,299 (0.1)
EVER Pharm Jena	4 (2.7)	1,400 (0.1)
Genzyme	5 (3.4)	8,880 (0.8)

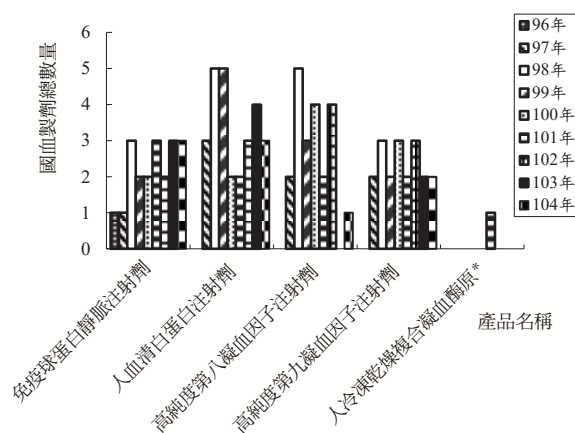
分別為Grifols公司39批(425,907瓶)、CSL公司30批(444,788瓶)、Baxter公司34批(117,697瓶)、Biotest公司26批(117,890瓶)、Kedrion公司6批(19,856瓶)、Omxix公司2批(1,299瓶)、EVER Pharma Jena公司4批(1,400瓶)及Genzyme公司5批(8,880瓶)。表三顯示批次數以Grifols公司39批為最多，其次為Baxter公司，再其次為CSL公司；表三顯示數量為CSL公司為最多，其次為Grifols公司，再其次為Biotest公司。其中Biotest公司104年度之檢驗封緘數量較前一年度大幅增加，主要由於其白蛋白注射劑之封緘放行數量自103年的16,550瓶增加為104年有98,340瓶之進口量，主要原因即為前述所提到，為供應八仙樂園派對粉塵爆炸事故之傷者所需。而Omxix公司104年度首次以纖維蛋白止血組之新產品申請封緘檢驗，因此輸入批數及數量仍占較少數。

四、國血國用血液製劑之逐批檢驗封緘統計

鑒於仰賴進口之血液製劑因受限於國外製造廠銷售策略及以原產地國家需求為主，常有缺藥之風險，我國依據世界衛生組織之決議，制訂「血液製劑條例⁽⁸⁾」，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

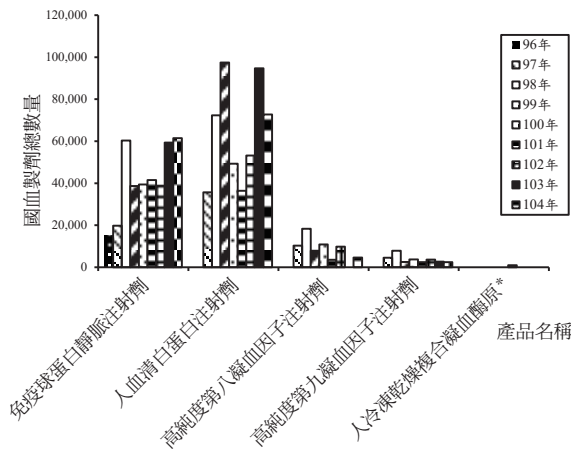
自足為最終目標；除可避免引進國外傳染病外，因血緣相近而可減少病人引起免疫反應之機會，且所含抗體成分較可預防本地傳染病，亦可避免受國際血液製劑缺貨之影響。臺灣血液基金會配合國血國用衛生政策，於96年1月開始收集血漿原料，委託澳洲CSL代工製造生產，並於同年取得「國血製劑益康」人類免疫球蛋白注射劑、「國血製劑益康」(20%)人血清白蛋白注射劑、「國血製劑益康」高純度第九凝血因子注射劑、「國血製劑益康」高純度第八凝血因子注射劑四項產品之許可證，開始申請檢驗封緘放行供國人使用，其後於100年經查驗登記取得「國血製劑益康」人冷凍乾燥複合凝血酶原許可證。

自96年起，國血製劑每年申請檢驗封緘放行之批次數量如圖二及圖三。國際上各國均實行相關措施落實國血國用政策，某些國家甚至限制同類血液製劑之輸入，而我國則是採優先使用國血製劑之原則，如「血液製劑條例」第9條規範：醫療機構、醫師使用血液製劑時，應優先使用國內捐血製造之血液製劑，並提供病人血液製劑之用藥資訊；另「全民健康保險醫療辦法」⁽⁹⁾第19條：保險對象需要輸血及使



圖二、歷年國血製劑檢驗封緘批次數趨勢圖

備註：人冷凍乾燥複合凝血酶原100年取得許可證



圖三、歷年國血製劑檢驗封緘總數量趨勢圖

備註：人冷凍乾燥複合凝血酶原100年取得許可證

用血液製劑時，應優先使用其家屬、親友捐贈或捐血機構供應之血液及其製劑。均期能以相關法令推動國血製劑之使用，達到落實國血國用衛生政策之目標。

目前國血製劑除免疫球蛋白靜脈注射劑產量可全面供國人使用外，白蛋白注射劑因國內使用量極高，國血製劑產量尚無法足夠全面供應，仍須仰賴其他國家輸入來共同供給需求，此外，凝血因子製劑因近年來治療選擇之轉變，反而有國血製劑使用量減少之趨勢。若提高目前血漿原料使用量產製足供全國使用的白蛋白注射劑，雖可更進一步達成國血國用政策之目的，然而卻同時會造成其他國血產品產量過剩之問題，如何使國內血液製劑之供需與國血國用政策之落實取得平衡，使醫療資源得到完善運用，並為降低受國際上缺藥影響之衝擊，相關單位已積極研議國內血液製劑廠等產業獎勵與輔導，期能建構良好之發展環境，逐步達成自給自足之目標，落實國血國用政策，確保國人健康。

為確保血液製劑安全、品質及穩定供應，並促進血液製劑安全性技術之研發及發展國內血液製劑產業，中央衛生主管機關訂定「血液

製劑發展方案」，推動相關發展措施，使國內血液製劑供應不虞匱乏，並定期召開「國血國用諮詢委員會」研議相關政策之施行與督導，期以自給自足為目標，提供國人安全無虞的血液製劑，確保國人健康。

結 論

- 一、104年間共計完成146批1,137,717瓶輸入血液製劑之檢驗封緘，經逐批進行共19項1,666次之審查與檢驗，結果均符合中華藥典或原廠之規定，合格率100%。
- 二、此146批血液製劑分別來自8家製造廠，而由11家藥商所持有之33張許可證，其中12.4%的數量為國血製劑，87.6%則為其他輸入產品，放行數量以CSL公司製造之產品為最多，其次為Grifols公司，再其次為Biotest公司。
- 三、依血液製劑的分類統計，104年完成檢驗封緘之血液製劑中，白蛋白注射劑之數量佔84.1%，免疫球蛋白注射劑佔10.3%，凝血因子類則佔3.8%，纖維蛋白止血組為1.7%，而未列於上述分類中的血基質濃縮輸注液為罕見疾病用藥僅佔0.1%。完成批數前三名，依序為血清白蛋白、纖維蛋白止血組及B型肝炎免疫球蛋白，數量前三名則依序為血清白蛋白、免疫球蛋白靜脈注射劑及B型肝炎免疫球蛋白。
- 四、104年6月27日發生之八仙樂園派對粉塵爆炸事故造成多人嚴重燒燙傷，各家許可證持有藥商均積極協助向國外原廠調度貨源，因此104年度白蛋白注射劑之輸入批數及數量較近幾年增加許多，在各界協助與配合下並未出現缺藥之情況，然而卻也引發國血製劑是否持續積極研議提升產量之關注，期使未來發生重大事件時，可降低受國際上缺藥影響或貨源調度不及之衝擊。

參考文獻

1. 行政院。2013。藥品查驗登記審查準則-人用血漿製劑之查驗登記。102.07.19院臺規字第1020141353號公告。
2. 行政院衛生署中華藥典編修委員會。2011。中華藥典 第七版，行政院衛生署，台北。
3. The Directorate for the Quality of Medicines of the Council of Europe. 2014. European Pharmacopoeia 8.0. The Directorate for the Quality of Medicines of the Council of Europe, France.
4. 總統府公報。2013。藥事法。102.12.11華總一義字第10200225161號令。
5. 衛生福利部。2014。生物藥品檢驗封緘作業辦法。103.10.23部授食字第1031203329號令。
6. United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2015. The United States Pharmacopeia 38, The National Formulary 33. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD. USA.
7. 食品藥物管理署。2015。「有關八仙樂園粉塵爆炸案所需藥物備品說明」。[\[http://www.fda.gov.tw/TC/news.aspx\]](http://www.fda.gov.tw/TC/news.aspx)。
8. 總統府公報。2005。血液製劑條例。94.01.19華總一義字第09400004941號令。
9. 衛生福利部。2013。全民健康保險醫療辦法。102.08.01衛部保字第1022660188號令。

Results from Annual Surveillance of Batch Release: Blood Products in Taiwan, 2015

YU-CHI HSIEH, HUEY-JEN DUH, MING-CHUN HO,
TING-YA-CHANG, YI-CHAO LIU, LUNG-YUAN CHEN,
YI-CHEN YANG AND HWEI-FANG CHENG

Division of Research and Analysis, TFDA

ABSTRACT

This report presents results from the batch release of imported blood products in Taiwan in 2015. In order to evaluate 146 batches, which included a total of 1,131,717 bottles, 19 items and 1,666 tests were conducted. All of the results complied with the specifications listed in the Chinese Pharmacopeia or the respective company's specifications. These 146 batches belonged to 33 licensed products. In summary, the top three batches of blood products were Albumin, Fibrin sealant set and Hepatitis B immunoglobulin, respectively, and the three highest quantities of blood products were Albumin, Intravenous immunoglobulin and Hepatitis B immunoglobulin, respectively. In addition, there were 61,463 bottles of intravenous immunoglobulin, 72,758 bottles of albumin, 4,642 bottles of high purity factor VIII concentrate and 2,414 bottles of high purity factor IX concentrate, all of which were prepared from human plasma obtained from voluntary blood donors in Taiwan.

Key words: blood product, batch release