

101至103年度血液製劑檢驗封緘案件分析

謝郁琦 杜慧珍 葉美伶 林佳蓓 何明純 柳逸照 楊依珍 陳惠芳

食品藥物管理署研究檢驗組

摘 要

本報告係食品藥物管理署(以下稱食藥署)101至103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需求概況,並藉此確認各血液製劑品質均能符合中華藥典或原廠之規範。101至103年度放行血液製劑檢驗封緘產品共370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2,911,495瓶,經逐批進行檢驗與審查,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。而血液製劑主要可分為四大類,白蛋白注射劑、免疫球蛋白注射劑、凝血因子注射劑及纖維蛋白止血組;



圖一、藥物檢查證圖示，具變色油墨防偽功能(上圖)，及無法重複黏貼之防拆功能(下圖)

擴增技術(nucleic acid amplification technology, NAT)可偵測病毒核酸，靈敏度更佳，可縮短檢驗空窗期，降低血漿來源受血液病毒病原污染之風險；因此，增加以核酸擴增技術檢測混合血漿(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，其結果均應為陰性之相關規範。

另一血液製劑之相關重大政策，即我國於94年公布隔年起施行「血液製劑條例」，目的在於提升血液製劑之安全與品質，並確保其穩定供應，以維護國民健康⁽⁵⁾。除此之外，為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，訂定血液製劑發展方案，目前已即將進入第三期計畫，其中血液製

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。

受理之申請案檢驗封緘完畢後，於食管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。而本報告之檢驗封緘數量統計等相關資料即針對101至103年度間完成檢驗封緘之四大類血液製劑分別加以探討，以了解國內相關產品之使用需求及現況，可作為相關政策擬定之參考。另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。藉由批次數統計了解每年檢驗封緘之申請件數，亦可供本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。

結果與討論

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、纖維蛋白止血組等4大類，101至103年間共計完成370批2,911,495瓶輸入血液製劑之檢驗封緘，以下針對各大類血液製劑及國血製劑產品於101至103年度間之檢驗封緘數量進行統計分析。

乏病患或改善免疫調節機能；B型肝炎免疫球蛋白等特定免疫球蛋白用於治療或預防特定微生物病原引起之感染症；大多免疫球蛋白具特殊治療目的且患者使用數量少，因此檢驗封緘數量較少且各年度間差異並不大，此一分類中檢驗封緘數量最多者為免疫球蛋白靜脈注射劑或B型肝炎免疫球蛋白(表二)，與其患者使用數量及治療適應症之廣泛性有關；此外，102

年度為因應突發之狂犬病疫情，疾病管制署申請專案進口6批狂犬病免疫球蛋白，後續因疫情趨緩103年度未持續申請輸入。

三、凝血因子注射劑

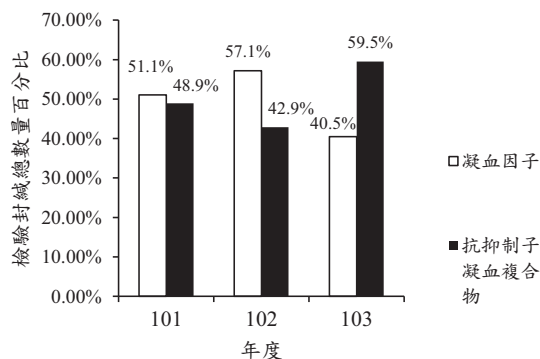
凝血因子注射劑為治療與預防凝血因子缺乏引起之出血，過去血友病患因治療需要經常性使用凝血因子血液製劑而感染愛滋病等血液傳染疾病之報導層出不窮，為消弭此一治療風險，相關捐輸血篩檢、血液製劑品質安全規範之制定與新興生物科技之發展，並藉由自原料至成品之嚴格品質管控，已大幅降低血友病患之感染風險，相關案例近年來已鮮少聽聞，然而血漿來源之凝血因子注射劑檢驗封緘申請量仍漸趨減少(表三)，可能原因為基因工程凝血因子製劑之興起，患者治療轉而選用未具感染風險之基因工程製劑。而抗抑制子凝血複合物

表二、101至103年度免疫球蛋白注射劑檢驗封緘之批次量及總數量統計表

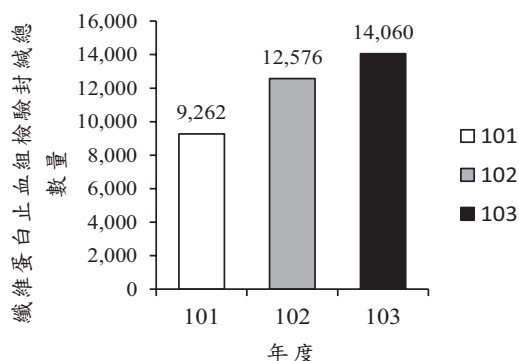
主成分分類	產品分類	年度	批次數	總數量
免疫球蛋白注射劑	B型肝炎 免疫球蛋白	101	17	43,217
		102	13	34,391
		103	16	48,699
	兔抗胸腺細胞 免疫球蛋白	101	4	4,704
		102	5	7,729
		103	4	5,889
	破傷風 免疫球蛋白	101	1	180
		102	3	540
		103	1	380
	免疫球蛋白	101	2	9,921
		102	1	4,971
		103	1	4,956
	免疫球蛋白 靜脈注射劑	101	3	41,521
		102	5	42,836
		103	3	59,362
	抗D(Rho) 免疫球蛋白	101	2	640
		102	1	580
		103	1	760
	巨細胞病毒 免疫球蛋白	101	4	5,408
		102	0	0
		103	4	3,000
	狂犬病 免疫球蛋白	101	1	10
		102	6	4,670
		103	0	0
合計(%)		98 (26.5)	324,364 (11.1)	

表三、101至103年度凝血因子注射劑檢驗封緘之批次量及總數量統計表

主成分分類	產品分類	年度	批次數	總數量
凝血因子注射劑	高純度第九凝血因子	101	4	3,364
		102	4	4,271
		103	3	3,257
	第九凝血因子複合體	101	1	1,465
		102	1	966
		103	1	1,466
	第八凝血因子	101	6	12,048
		102	10	22,207
		103	3	7,374
	複合凝血酶原	101	1	974
		102	0	0
		103	0	0
	抗抑制子凝血複合物	101	10	17,106
		102	10	20,579
		103	8	17,792
合計	101	22	34,957	
	102	25	48,023	
	103	15	29,889	



圖三、101至103年度凝血因子與抗抑制子凝血複合物檢驗封緘之總數量百分比



圖四、101至103年度纖維蛋白止血組檢驗封緘之總數量趨勢圖

的研發應用更是血友病患者的一大福音，血友病患者因長期使用凝血因子，易產生凝血因子之抑制抗體(inhibitor)，造成治療無效，而抗抑制子凝血複合物即可治療及預防有抑制抗體之血友病患者出血，亦可與凝血因子製劑合併使用，以消除抑制抗體，使患者得以恢復與無抗體病患相同之凝血因子常規治療。抗抑制子凝血複合物因其治療優勢，檢驗封緘數量在此一分類中所佔比例有逐年增加趨勢(圖三)。

四、纖維蛋白止血組

纖維蛋白止血組含有Fibrinogen、Thrombin及Aprotinin等主要成分，可模擬人體凝血機制，為外科手術促進癒合與止血的密合劑，可使傷口癒合時間縮短、快速止血黏合組織並恢復，101至103年度檢驗封緘數量逐年略增(圖四)。

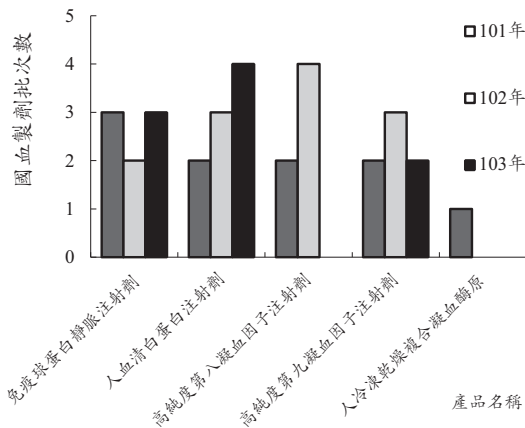
五、國血國用血液製劑

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」，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101年起，國血製劑每年申請檢驗封緘放行之批次數量如圖五及圖六。各項國血製劑在相同類別之血液製劑中檢驗封緘數量所佔比例，免疫球蛋白靜脈注射劑除102年度因委託製造之澳洲製造廠罷工，食管署為避免缺貨危機影響患者權益，而開放自國外輸入3批共4,012瓶製劑並經檢驗封緘放行，其餘年度均為100%國血國用，使用「國血製劑益康人類免疫球蛋白注射劑」，無其他進口製劑；其次為「國血製劑益康高純度第九凝血因子注射劑」佔約8成，而因血清白蛋白輸入產品眾多，使「國血製劑益康(20%)人血清白蛋白注射劑」在同類別中數量僅佔1成左右；另由於新興基因工程凝血因子之產品研發上市，及患者對於血漿來源製劑之疑慮無法完全消除，導致血漿來源之「國血製劑益康高純度第八凝血

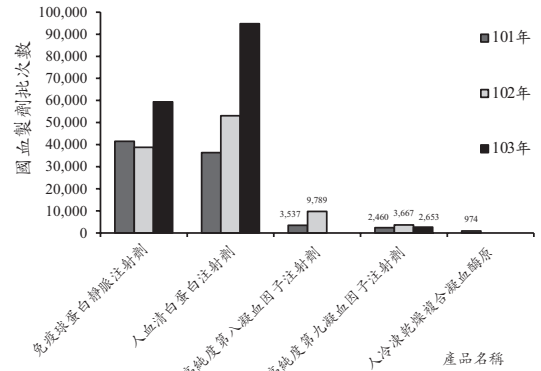
101至103年度血液製劑檢驗封緘案件分析



(註1：高純度第八凝血因子注射劑103年無檢驗封緘申請批次)

(註2：人冷凍乾燥複合凝血酶原102年及103年均無檢驗封緘申請批次)

圖五、101至103年度國血製劑檢驗封緘批次數趨勢圖



(註1：高純度第八凝血因子注射劑103年無檢驗封緘申請數量)

(註2：人冷凍乾燥複合凝血酶原102年及103年均無檢驗封緘申請數量)

圖六、101至103年度國血製劑檢驗封緘總數量趨勢圖

因子注射劑」需求量銳減，103年甚至未進口該產品(表四)。

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」⁽⁶⁾第19條：保險對象需要輸血及使用血液製劑時，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

表四、101至103年度國血製劑與其他同類血液製劑檢驗封緘之批次數與總數量統計表

產品分類	免疫球蛋白靜脈注射劑			白蛋白製劑			高純度第九凝血因子			第八凝血因子		
年度	101	102	103	101	102	103	101	102	103	101	102	103
國血製劑	批次數	3	2	3	2	3	4	2	3	3	2	4
	(%)	(100)	(40)	(100)	(4.8)	(5.9)	(8.2)	(50)	(75)	(75)	(33.3)	(40)
國血製劑	總數量	41,521	38,824	59,362	36,406	53,154	94,724	2,460	3,667	2,653	3,537	9,789
	(%)	(100)	(90.6)	(100)	(4.5)	(6.5)	(12.2)	(73.1)	(85.9)	(81.5)	(29.4)	(44.1)
其它輸入產品	批次數	0	3	0	40	48	45	2	1	1	4	6
	(%)	(0)	(60)	(0)	(95.2)	(94.1)	(91.8)	(50)	(25)	(25)	(66.7)	(60)
其它輸入產品	總數量	0	4,012	0	764,468	763,845	608,574	904	604	604	8,511	12,418
	(%)	(0)	(9.4)	(0)	(95.5)	(93.5)	(87.8)	(26.9)	(14.1)	(18.5)	(70.6)	(55.9)

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，相關單位仍持續研擬最佳解決方式，如102年11月血液基金會捐贈2,000瓶第八凝血因子製劑予世界血友病聯盟(World Federation of Hemophilia)⁽⁷⁾，不僅能夠妥善運用寶貴的醫療資源，解決了產量過剩之問題，亦可將國人捐血愛心遠播海外，更未違背捐血者無償捐血嘉惠他人之初衷。

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、101至103年間共計完成370批2,911,495瓶輸入血液製劑之檢驗封緘，經逐批進行審查與檢驗，結果均符合中華藥典或原廠之規定，合格率100%。
- 二、此370批血液製劑其中11.9%的數量為國血製劑，88.1%則為其他輸入產品，國血製劑放行數量在同類別血液製劑中所佔比例以免疫球蛋白靜脈注射劑最多，其次為高純度第九凝血因子注射劑。
- 三、依101至103年度血液製劑之統計分析，我國血液製劑大多仰賴國外製造輸入，亦受國外原廠對於製劑銷售配額的影響易有缺藥風險，雖國血國用政策之發展期能降低

受國際血液製劑缺貨之影響，然而102年度發生委託製造廠之罷工事件，更加突顯發展國內血液製劑產業之重要性。

- 四、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；並為使國內血液製劑之供需與國血國用政策之落實取得平衡，將持續研議規劃如何有效利用國人血漿原料，使醫療資源得到完善運用，並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。

參考文獻

1. 總統府公報。2013。藥事法。102.12.11總統華總一義字第10200225161號令。
2. 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。
3. 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。
4. 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。
5. 總統府公報。2005。血液製劑條例。94.01.19總統華總一義字第09400004941號令。
6. 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。
7. 血液基金會。2014。採血、供血業務現況及未來發展。[<http://www.blood.org.tw/>]。

Analyzing Batch Release of Blood Products in Taiwan, 2012-2014

YU-CHI HSIEH, HUEY-JEN DUH, MEI-LING YEH,
CHIA-PEI LIN, MING-CHUN HO, YI-CHAO LIU,
YI-CHEN YANG AND HWEI-FANG CHENG

Division of Research and Analysis, TFDA

ABSTRACT

This report presents the investigation of the annual batch release of imported blood products from 2012 to 2014. We evaluated a total of 370 batches, which included a total of 2,911,495 bottles. All of the results complied with the specifications listed in the Chinese pharmacopeia, as well as in other regulations. Our tests indicated that the blood products collected contained items such as albumin injection, immunoglobulin, coagulation factor, and fibrin sealant set. In this study, the top batches and the highest quantities of blood products were Albumin. We also tested for intravenous immunoglobulin, albumin, high purity factor VIII concentrate, and high purity factor IX concentrate, which were prepared from human plasma, and were obtained from voluntary blood donors in Taiwan. In conclusion, all of the products tested have met quality, safety and efficacy requirements.

Key words: blood product, batch release