

100 - 109年度肉毒桿菌毒素製劑檢驗放行案件分析

林奇文 杜慧珍 李書芬 許家銓 林美智 曾素香 王德原

食品藥物管理署研究檢驗組

摘要

A型肉毒桿菌毒素已廣泛應用於醫學美容及肌肉張力異常、腺體亢進與疼痛等疾病的治療，目前國內核准輸入使用的A型肉毒桿菌毒素製劑共有5種廠牌，本研究對我國100 - 109年肉毒桿菌毒素製劑之檢驗放行案件進行統計和分析，以了解其檢驗、審查與放行情形。在100 - 109年共287批次肉毒桿菌毒素製劑的申請放行案件中，衛生福利部食品藥物管理署(下稱食藥署)共執行206批次檢驗及81批次同批號審查，而全部批次依中華藥典規定之檢驗項目共執行2,177項次之檢驗或審查，結果皆符合檢驗或產品規格，故予以放行共1,777,243瓶藥品。以5年為一區間統計得知：105 - 109年之放行批次與數量分別較100 - 104年增加60.9%與39.4%，可見我國對肉毒桿菌毒素製劑之需求量明顯增加。未來，食藥署將秉持相同的檢驗與審查標準，繼續為國人使用肉毒桿菌毒素製劑的安全嚴格把關。

關鍵詞：肉毒桿菌毒素、檢驗、批次、放行

前言

肉毒桿菌毒素(Botulinum toxin)是由幾種特定的梭狀芽孢桿菌(*Clostridium*)所產生的神經毒素⁽¹⁾，其中肉毒桿菌(*Clostridium botulinum*)最為大家所熟知，也是此類毒素命名的緣由。運用動物抗血清可將肉毒桿菌毒素區分為A、B、C、D、E、F、G七種血清型⁽¹⁾，其中A型肉毒桿菌毒素已廣泛應用於醫學美容及肌肉張力異常、腺體亢進與疼痛等疾病的治療，其治療原理係阻斷神經傳導物如乙醯膽鹼(Acetylcholine)或神經胜肽(Neuropeptide)的釋放⁽²⁾。美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)於1989年首次核准A型肉毒桿菌毒素用於顏面痙攣、斜視與眼瞼痙攣之治療，2002年再核准用於治療皺眉紋，自此

開啟了A型肉毒桿菌毒素於醫學美容方面的應用，而臺灣也於2010年正式引進A型肉毒桿菌毒素製劑用於臨床醫療⁽³⁾。由於肉毒桿菌毒素的醫學應用廣泛，其需求量愈來愈大，市場品牌也愈來愈多，而各種基因重組型的肉毒桿菌毒素製劑仍持續在發展中⁽⁴⁾。

目前國內核准輸入使用的A型肉毒桿菌毒素製劑有5種廠牌：保妥適、(Botox)、儷緻(Dysport)、淨優明(Xeomin)、保提拉(Letybo)及娜柏塔(Nabota) (表一)，前兩者引進臺灣已超過10年，後三者則是最近5年內核准輸入。除了淨優明是純毒素的冷凍乾燥製劑外，其餘4種均是毒素與血球凝集素及非毒性蛋白之複合物；其中儷緻和保提拉為冷凍乾燥製劑，而保妥適與娜柏塔為真空乾燥製劑⁽²⁾。各廠牌產品均添加人血清白蛋白作為毒素之賦形劑與安

表一、我國核准之A型肉毒桿菌毒素製劑

品名	原產國	劑型	包裝劑量 (U/瓶)	適應症	許可證字號 (核發年)
保妥適(Botox)	愛爾蘭	乾粉注射劑	50 ^a	肌張力異常 ^b 、臉部皺紋、液窩多汗症、 膀胱過動症、慢性偏頭痛	衛署菌疫輸字 第000525號(88)
			100 ^a		
			200 ^a		
儷緻(Dysport)	英國	凍晶注射劑	300 ^a	肌張力異常 ^b 、臉部皺紋、多汗症	衛署菌疫輸字 第000934號(101) 衛署菌疫輸字 第000870號(97)
			500 ^a		
淨優明(Xeomin)	德國	凍晶注射劑	50 ^a 100 ^a	肌張力異常 ^b 、臉部皺紋	衛部菌疫輸字 第000994號(105)
保提拉(Letybo)	韓國	凍晶注射劑	50 ^a	臉部皺紋	衛部菌疫輸字 第001095號(108)
			100 ^a		
			200 ^a		
娜柏塔(Nabota)	韓國	乾粉注射劑	100 ^a	臉部皺紋	衛部菌疫輸字 第001134號(109)

^a 臺灣進口的包裝劑量

^b 各廠牌製劑適用的肌張力異常疾病各不相同，詳細資料可參考其仿單

定劑，其所標示的毒素含量範圍在50 - 500 U/瓶。為了確保這些輸入產品的安全性及有效性，食品藥物管理署(簡稱食藥署)依照「藥事法」及「生物藥品檢驗封緘作業辦法」，對每批藥品進行必要的檢驗與文件審查，合格後才會核發生物藥品封緘證明書與藥物檢查證併予放行。

本研究對近10年來我國肉毒桿菌毒素製劑之檢驗放行案件進行統計和分析，以了解其檢驗、審查與放行情形，並作為日後檢驗同類產品時之參考依據，希望能達到兼顧檢驗時效與確保國人用藥安全之雙重目的。

材料與方法

一、生物藥品檢驗封緘資料

食藥署歷年生物藥品檢驗封緘資料均放置該署網頁下「食品藥物開放資料平臺(OpenData)」之「國產及輸入生物藥品檢驗封緘資料集」中，可供民眾下載查詢，也是本研

究之分析資料來源。

二、A型肉毒桿菌毒素製劑之檢驗

依照中華藥典規定，A型肉毒桿菌毒素製劑成品之檢驗項目應包括藥品外觀、鑑別試驗(鑑定是否為A型肉毒桿菌毒素)、pH值、含濕度(藥品含水百分比)、無菌試驗(確認藥品無微生物污染)、細菌內毒素(須低於規範值以確認安全)、效價測定(確認藥品效力)及異常毒性試驗(確認藥品無肉毒桿菌毒素以外之其他毒性)⁽⁵⁾；此外，某些廠牌之肉毒桿菌毒素製劑(如儷緻、淨優明及娜柏塔)亦有測定其成品的蛋白質含量，主要在檢測藥品中所添加的人血清白蛋白。由於此項目並非藥典所規定之必要檢驗項目^(5,6)，因此有些廠牌(如保妥適和保提拉)並未檢測。針對以上肉毒桿菌毒素製劑之檢驗項目，食藥署研究檢驗組依照中華藥典或原廠檢驗方法對各批次藥品進行檢驗，如某批次藥品與前已檢驗合格之藥品同批號，則進行各檢驗項目之書面審查。

三、資料分析與統計

本研究收集100 - 109年肉毒桿菌毒素製劑之檢驗放行案件進行分析與統計，分析的廠牌如表一所示，分析項目包括歷年之放行批次與數量、檢驗與同批號審查之批次、項次和比率，以及各廠牌批次與數量每五年之變化趨勢。為保持各廠牌數據資料之業務機密性，於呈現結果圖表時，5種廠牌肉毒桿菌毒素製劑分別以A - E字母代替。

結果與討論

一、放行批次與數量

100 - 109年肉毒桿菌毒素製劑之放行批次與數量如圖一所示。在100 - 104年，輸入產品僅有A牌與B牌，每年放行20-24批(圖一A)；但從105年起，因陸續有C、D及E牌獲得輸入許可，加上B牌增加進口批次，使放行批次逐年增加，至109年已達49批，與100年20批相比，增幅達145%。累計近10年(100 - 109年)共放行287批，其中100 - 104年為110批，105 - 109年為177批，近五年增加了60.9%。表二列出各廠牌放行批次所占比率，在100 - 104年，A牌與B牌各占72.7%與27.3%，至105 - 109年，A牌批次占比大幅下降為48.0%，而B牌則微幅上升至30.5%，其他3個新進廠牌則占0.6% -

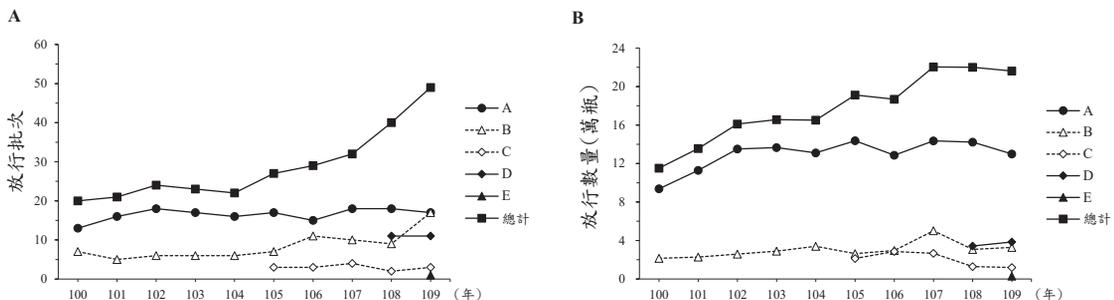
12.4%。A牌占比下降主要因近10年來進口批次無明顯改變(圖一A)，而被大幅增加的B牌批次(增幅80%)及其他新進廠牌稀釋了比率。

肉毒桿菌毒素製劑的放行數量亦逐年增加(圖一B)，從100年115,210瓶上升到109年216,167瓶，增幅為87.6%。累計近10年(100 - 109年)共放行1,777,243瓶，其中100 - 104年為742,523瓶，105 - 109年為1,034,720瓶，近五年增加了39.4%。表二亦列出各廠牌放行數量所占比率，在100 - 104年，A牌與B牌各占82.1%與17.9%，至105 - 109年，A牌放行數量占比明顯下降至66.5%，B牌亦微幅下降至16.4%，其他3個新進廠牌則占0.3% - 9.8%。A牌與B牌因近五年所增加之放行數量不及新進廠牌數量總和，故占比下降。

在100 - 109年287批肉毒桿菌毒素製劑中，於108年有3批D牌製劑各有部分藥品因儲運溫度不符合2 - 8°C規範，共3,616瓶予以退運或銷毀，其餘合乎規範的數量則仍予檢驗放行。

二、檢驗及同批號審查

100 - 109年肉毒桿菌毒素製劑放行案件之檢驗及同批號審查情形如圖二所示。在全部287批次放行案件中，71.8%批次為檢驗案，28.2%批次為同批號審查案。如按年度計算，



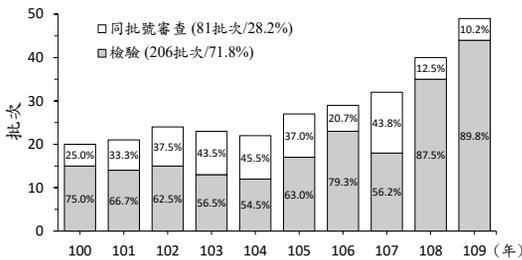
圖一、100 - 109年肉毒桿菌毒素製劑之放行批次(A)與數量(B)

註：為保持業務機密性，各廠牌肉毒桿菌毒素製劑以A-E字母代替

表二、各廠牌肉毒桿菌毒素製劑之放行批次與數量

年度	類別	A	B	C	D	E	總計
100-104	批次	80 (72.7%)	30 (27.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	110 (100%)
	數量	609,450 (82.1%)	133,073 (17.9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	742,523 (100%)
105-109	批次	85 (48.0%)	54 (30.5%)	15 (8.5%)	22 (12.4%)	1 (0.6%)	177 (100%)
	數量	688,120 (66.5%)	169,505 (16.4%)	101,410 (9.8%)	72,738 (7.0%)	2,947 (0.3%)	1,034,720 (100%)

註：為保持業務機密性，各廠牌肉毒桿菌毒素製劑以A-E字母代替；數量以瓶計



圖二、100 - 109年肉毒桿菌毒素製劑檢驗及同批號審查之批次與比率

檢驗批次佔54.5% - 89.8%，同批號審查批次佔10.2% - 45.5% (圖二)，其中108、109兩年的檢驗批次比率高達87.5% - 89.8%。此因108 - 109年肉毒桿菌毒素製劑的廠牌增多，鑒於廠商競爭性增加可能影響製藥品質，食藥署便增加各廠牌的檢驗比率，以更嚴格把關來確保藥品安全無虞。在全部287批次藥品中，共進行2,177項次檢驗或審查，結果皆符合檢驗或產品規格。

三、討論

本研究分析了近10年A型肉毒桿菌毒素製劑之檢驗放行案件，在5種廠牌共287批次藥品的申請案件中，共執行2,177項次檢驗或審查，結果皆符合檢驗或產品規格，故核發封緘證明，共放行1,777,243瓶藥品。為了確認肉毒桿菌毒素製劑的安全性與有效性，無菌試驗、細菌內毒素試驗、鑑別試驗及效價試驗為此類檢驗放行案件的重要檢驗項目，其中進行效價試驗需要犧牲許多小鼠，已逐漸不符合實驗動

物減量使用的原則⁽⁷⁾，故近年來各藥廠陸續發展細胞型效價試驗法(Cell-based potency assay, CBPA)來取代動物試驗作檢測^(8,9)，而本署也即將建立完成此方法，預計111年將開始用於肉毒桿菌毒素之常規效價檢測。

鑑於輸入我國肉毒桿菌毒素製劑的廠牌增加，食藥署提高檢驗批次的比率，以防藥品品質下降，目前檢驗結果均良好，未來可依照各廠牌的歷史檢驗記錄，建立一套更合理有效的檢驗機制，以兼顧檢驗時效及確保國人用藥安全之雙重目的。

參考文獻

1. Smith T.J., Hill K.K. and Raphael B.H. 2015. Historical and current perspectives on *Clostridium botulinum* diversity. *Res Microbiol.* 166(4): 290-302.
2. Pirazzini M., Rossetto O., Eleopra R. and Montecucco C. 2017. Botulinum neurotoxins: biology, pharmacology, and toxicology. *Pharmacol. Rev.* 69(2): 200-235.
3. 林宏謙。2013。肉毒桿菌素的發展。科學發展，485: 38-42。
4. Masuyer G., Chaddock J.A., Foster K.A. and Acharya K.R. 2014. Engineered botulinum neurotoxins as new therapeutics. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 54: 27-51.
5. 行政院衛生福利部中華藥典編修委員會。2016。中華藥典，第八版。763-764頁，行

- 政院衛生福利部食品藥物管理署，臺北。
6. Council of Europe. 2019. European Pharmacopoeia, 10th Edition. pp. 1993-1995. Strasbourg, Council of Europe.
 7. Taylor K., Gericke C., Alvarez L.R. 2019. Botulinum toxin testing on animals is still a Europe-wide issue. ALTEX. 36(1): 81-90. doi: 10.14573/altex.1807101.
 8. Fernández-Salas E., Wang J., Molina Y., Nelson J.B. and *et al.* 2012. Botulinum neurotoxin serotype A specific cell-based potency assay to replace the mouse bioassay. PloS One. 7(11): e49516. doi:10.1371/journal.pone.0049516.
 9. Basavanna U., Muruvanda T., Brown E.W., Sharma S.K. 2013. Development of a cell-based functional assay for the detection of *Clostridium botulinum* neurotoxin types A and E. Int J Microbiol. 2013: 593219. doi: 10.1155/2013/593219.

Analysis of Batch Release of Botulinum Toxin Preparations in Taiwan from 2011 to 2020

CHI-WEN LIN, HUEY-JEN DUH, SHU-FEN LEE, JIA-CHUAN HSU,
MEI-CHIH LIN, SU-HSIANG TSENG AND DER-YUAN WANG

Division of Research and Analysis, TFDA

ABSTRACT

Botulinum toxin A (BTA) is widely used in aesthetic medicine and treatment of dystonia, hypersecretory disorders and pain. Currently, five brands of BTA are licensed for importation and pharmaceutical use in Taiwan. In this report, we analyzed the cases of batch release of BTA preparations from 2011 to 2020 in Taiwan, and presented the statistical results of product testing and document review. There was a total of 287 batches of BTA preparations applied for release, of which products were tested on 206 batches and documents were reviewed on 81 batches with the same batch numbers as previously tested batches. Totally, tests and document reviews were performed on 2,177 items. All the testing and review results met the requirements and 1,777,243 vials of BTA in total were released. The number of batches and quantity released increased 60.9% and 39.4%, respectively, from 2016 to 2020, as compared to those from 2011 to 2015. It indicated increased need of BTA in Taiwan. For long-term safety in using botulinum toxin A, the same criteria in testing and document review will be strictly adhered to in the future.

Key words: botulinum toxin, batch release