

「藥品查驗登記審查準則—人用血漿製劑之查驗登記」

為了加強血漿製劑的管理，預防和避免經由血漿製劑傳播的疾病，確保血漿製劑的品質及安全，爰依據藥事法第四十二條及七十四條，制定「人用血漿製劑之查驗登記」。本審查準則適用於血漿製劑查驗登記及檢驗封緘時，對於血漿原料、製程管理以及產品之品質、安全及管理的要求。

第一條、本準則所稱之「人用血漿製劑」，係指將多袋人血漿混合(pooling)、分層(Fractionation)精製而得之治療性產品。於某些情況下，亦可篩檢出含高力價特定抗體之人血漿，混合後分層精製而得。人血漿之收集可由血漿分離術或由全血經離心而得。

第二條、人用血漿製劑應檢附之資料：

- 一、血漿原料來源之管制：
- 二、血漿原料規格：
- 三、產品製造及純化過程
- 四、病毒去活化/去除確效資料
- 五、血漿製劑藥品技術性資料：
- 六、血漿製劑的製造管制標準書
- 七、安定性資料：
- 八、藥理及毒性試驗資料
- 九、臨床使用文獻
- 十、其他

第三條、血漿原料來源之管制：

- 一、血漿原料來源清單：血漿原料係指「原料血漿（分離術血漿）」及「回收血漿」等用於製造血漿製劑之原料。
 - (一)、血漿原料之規格應符合中華藥典。
 - (二)、用來製造血漿製劑之人血漿來源蒐集機構(如：國內之捐血中心或經核准之國外機構等)，應有血漿管制標準書(Plasma Master File)。內容應明確敘述其來源與管制，包括捐(供)血者之篩選、原料中病原標誌之檢驗、運送方式、儲存溫度及不合格血漿之處理方式等。
 - (三)、血漿來源將依疾病之發生、健康之要求及監視作業系統之完善，適時做必要之管制。
- 二、捐(供)血者及血漿混合液(Plasma Pool)以 anti - HIV 1/2、anti-HCV 及 HBsAg 之篩檢結果應為陰性反應。
- 三、血漿混合液應有以核酸擴增技術(Nucleic acid amplification technology; NAT)檢測，至少應有對 HCV 之 RNA 的 NAT 檢驗為陰性的結果報告。
- 四、NAT 的檢測方法：若 NAT 檢測方法尚未於我國取得許可證，申請廠商應將其檢驗規格、方法及靈敏度等，依輸血用診斷試劑查驗登記之要求，檢附相關資料供審查評估。
- 五、NAT 篩檢試驗：行政院衛生署將參考其他國家之規定，公告新增之篩檢項目及要求。

六、對於血漿原料應有可回溯之追蹤紀錄(Traceability)，對於供血者之健康及受血者之不良反應，應及時通報並採取必要之作業。

第四條、血漿製劑之原料、規格、標準品、試劑、材料及動物性原料、試劑及成分的管制：

一、血漿原料應檢附原廠及原產國要求的血漿原料規格。

二、原料之活性：應敘述以製造廠對照標準品(標準批次或試驗批次)測定產品效價／生物活性之生物學試驗，包括所使用之方法與標準品，及該試驗之變異性以及可接受之範圍。

三、對照標準品／血清組：

(一)、對照標準品：如使用國際對照標準品，須檢附該標準品之規格與分析成績書。若無對照標準品，可自行建立廠內一級對照標準品。但須檢附該對照標準品之製備標準作業程序、特性、規格、分析成績書及安定性數據。

(二)、廠內工作標準品：廠內工作標準品須檢附其製備、特性、規格、試驗及結果。亦應檢附該廠內工作標準品以前述對照標準品所校正之數據。

四、試劑及材料之管制

(一)、應表列所有使用於血漿製劑製造之特殊試藥和材料，如緩衝液、血清、抗生素、單株抗體與保藏劑之測試方法與其相關規格。對於購買之原料應有供應商之分析證明及自家檢定結果。

(二)、某些情況下(如使用單株抗體於製造時)應詳述其製備過程及特性。若人類組織被用於吸收或吸附作用，則應敘述捐贈者之合適性。

五、動物性原料、試劑及成分的管制：

(一)、若於製造過程中有使用由動物來源取得之原料時，需證明其不含外來物質，如牛海綿狀腦病變(Bovine Spongiform Encephalopathy, BSE)物質，與其他動物病毒。

(二)、若有使用由動物來源取得之原料於製造過程中，應依實際需要載明：

1、動物來源及使用緣由

2、免疫方法

3、廠內飼養(in-house)動物之管制

(1)、外來物質之篩選與檢疫步驟

(2)、獸醫監督

(3)、採血過程

4、製造用動物之飼養場所及其環境條件

第五條、產品製造及純化過程：對於血漿製劑製造過程中之分層、純化等步驟應有完整之敘述。並檢附書面作業程序。

一、選擇方法之合理性

(一)、製造或再製(reprocessing)過程

1、對於產品再製或其相關方法的完整確效資料

2、對於批次之全部或部份產品再製之容許條件

- (二)、純化過程
- (三)、製程中之過濾方法，應提供資料及數據
- 二、去除／不活化感染性病原之製程及廢棄物之不活化步驟
- 三、滅菌及無菌操作過程：應無微生物之污染
 - (一)、確保內容物不受污染或交叉污染的方法
 - (二)、製程中微生物負荷量與內毒素的限度

第六條、病毒去活化／去除確效資料：人來源之血漿製劑於製程中須加入經確效之病毒去除／不活化之驟。病毒之去活化／去除確效資料應能將個別之標準病毒(Model virus)減少至1/10,000以下。

第七條、血漿製劑產品之規格與分析方法等技術性資料：

- 一、組成：應詳述血漿製劑最終成品之組成。
- 二、製造與包裝：應詳述血漿製劑最終成品之製造日期、有效期限、標仿單及包裝資料。
- 三、檢驗規格及檢驗方法：應具備該製劑之鑑別、安定性與製造一致性等分析方法與測試結果
 - (一)、應檢附批次紀錄放行試驗之規格及分析方法，有效期限之制定及管制規格，以確保其鑑別、純度、強度或效價及批次間之一致性。若為非公定書之檢驗方法，應予確效以證實其合適性。
 - (二)、應具備批次放行計畫書，須包含該產品具代表性批次之規格範圍。規格可包含（但不侷限）生物化學純度、安全性、外觀、pH 值、含濕度、賦形劑、內毒素與無菌性等。
 - (三)、應敘述產品包裝中所附之材料，例如稀釋液或注射針筒。
 - (四)、應充分詳述試驗方法與合格標準，包含抽樣計畫及分析方法之準確度與精密度。
 - (五)、物理化學試驗：依實際需要選擇下列或其他適當項目分析之：
 - 1、效價試驗
 - 2、色層分析
 - 3、電泳，如：硫酸十二酯鈉聚丙稀醯胺膠體電泳(SDS-PAGE)
 - 4、免疫墨點分析(Immunoblot Analysis)
 - 5、流式細胞儀分析(Flow Cytometer Analysis)
 - 6、酵素結合免疫分析(ELISA)
 - (六)、不純物：應具備不純物包括蛋白質是否變異（如斷裂、聚集、去胺與氧化）與其他不純物或殘留物（如製程中試劑及細胞培養成分）之分析資料。應鑑識可能存在之其他活性血漿成分，並訂定各種不純物規格。
 - (七)、賦形劑：對於人類或動物來源之非活性成分，應具備分析成績書，或其他足以證明其不含外來污染物者。
 - (八)、容器與封蓋：應有製程中所用之容器與封蓋對於原料及產品之合適性評估測試，如吸附、可滲出物、生物測試等。並應有儲存期限中容器及封蓋完整性之證明及供應商資訊。若容器或封蓋系統已獲許可，應具備許可證明供參。
- 四、檢驗成績書：

- (一)、應註明批號、檢驗日期、檢驗人員及負責人簽名
- (二)、應包括所有原料及成品之檢驗成績書
- (三)、應依規格逐項檢驗
- (四)、原料檢驗成績書應為所附成品批次使用之原料檢驗成績書
- (五)、檢驗結果為數值者應以數據表示，檢驗方法為比對標準品者可以「Pass」表示

五、方法確效：應具備方法確效與數據分析。

第八條、血漿製劑的製造管制標準書：應附由原料製成每一組成份(半成品)的製程及製程管制標準書

- 一、應包括在分裝前之製造過程各階段均適時取樣、化驗的管制標準書。
- 二、完成分裝前之各項試驗,包括單一血袋、混合血漿,純化後之產物,分裝前溶液及最終產品等各階段之試驗項目。
- 三、完整批次製造紀錄或製程管制標準書(應與所送之成品為同批次):應有各批次製造與測試之完整紀錄。
 - (一)、應註明每批產量、下料量
 - (二)、應註明製造方法(原料混合次序、時間、加熱…)及完整製造過程-管制項目及範圍(含水量測定、pH、充填量…)
 - (三)、抽樣方法(如抽樣頻率、抽樣量)

第九條、安定性資料：應敘述產品之安定性以訂定其儲藏條件與有效期限，必要時應有半製品或調配原液在特定儲存或運送條件下之安定性及其確效資料。安定性試驗報告應依行政院衛生署公告之「藥品安定性試驗準則」內容確實執行，並檢附實驗方法、統計分析及定量分析方法的確效等資料。

第十條、藥理及毒性試驗資料

血漿製劑至少應提供單一劑量之毒性試驗資料，以說明其安全性。

第十一條、臨床使用文獻

- 一、血漿製劑應提供國外臨床文獻以說明該產品之製程與配方等臨床安全性資料。
- 二、與經核准之血漿製劑之組成、適應症及特性等有顯著不同時，仍應執行國內臨床試驗。
- 三、血漿製劑之藥品許可證持有者應執行藥品上市後不良作用監視，並定期提供該藥品之監視資料。

第十二條、其他

- 一、輸入或製造之血漿製劑，應申請檢驗封緘後，始得銷售。
- 二、血漿製劑之藥品許可證持有者，須於每年三月一日前檢送前一年元月一日起至十二月卅一日止之各品目、批號血漿製劑輸入或製造數量及運銷紀錄至署備查。逾期未辦理者，許可證持有藥商暫不准申請血漿製劑類查驗登記。
- 三、血漿製劑之回收計劃書：血漿製劑之藥品許可證持有者應訂定回收作

業計畫書，以因應危害藥物之回收，其內容包括下列各項資料：

- (一)、藥品之品名。
- (二)、藥品之批號或序號等識別資料與編號。
- (三)、藥品回收之原因及其可能產生之危險。
- (四)、停止銷售該藥品之指示及其他應執行的動作。

四、血漿製劑之適應症及仿單應加刊之事項

- (一)、肌肉注射用人免疫血清球蛋白 (Immunoglobulin Human) 之適應症為「免疫血清球蛋白缺乏症、A型肝炎的預防、麻疹的預防和治療」。
- (二)、人血清白蛋白 (Albumin Human) 之適應症應為「低蛋白血症、休克、燒傷」。
- (三)、以人血為來源之血漿製劑，係自人類血漿分離而得之產品，為使病患充分了解使用之風險與利益，特規定該類製劑之外盒，應以中文標示「請與你的醫師討論使用此產品之風險與利益」，其中文仿單應加刊下列注意事項：

1、凝血因子應加刊：

(1)、注意事項：

本品係由人類血漿製得，自人類血漿所製得之產品，可能存在著某些感染源，例如致病性之病毒；藉由篩檢血漿之捐血者，檢驗某些現有病毒感染源，再經由去活化及，或去除某些病毒，即可降低此產品傳染感染源之危險性。惟縱然採取上述措施，此類產品仍有可能傳染疾病。某些病毒，例如 parvovirus B19或A型肝炎病毒，特別難去除或去活化。Parvovirus B19對孕婦或免疫不全的人影較嚴重。由於仍有可能存在某些未知的感染源，因此，所有感染病人，均應直接向診療醫師及製造廠或代理商報告。請與你的醫師討論使用此產品之風險及利益。

(2)、警語：

Parvovirus B19之感染症狀為發燒、昏睡、發寒及流鼻水，接著大約二週後會產生發疹及關節痛。A型肝炎則包含幾天至一週之食慾不振、倦怠及發燒，接著噁心、嘔吐及肚子痛。深色尿及面色略黃亦為一般症狀，如果這些症狀產生，請向醫生諮詢。

2、其它血漿製劑應加刊：

本品係由自人類血漿所製得之產品，可能存在著某些感染源，例如致病性之病毒。藉由篩檢血漿之捐血者，檢驗某些現有病毒感染源，再經由去活化及\或去除某些病毒，即可降低此產品傳染感染源之危險性。惟縱然採取上述措施，此類產品仍有可能存在某些未知的感染源。因此，所有感染病人，均應直接向診療醫師及製造廠或代理商報告。請與你的醫師討論使用此產品之風險及利益。

參考文獻：

1. For the submission of chemistry, manufacturing and control and establishment description information for human plasma-derived biological products, animal plasma or serum-derived products. CBER/FDA/HHS Feb 1999.
2. Manufacture of medicinal products derived from human blood or human plasma. European Commission March, 2000. ENTR/III/5717/99-en