

西藥製劑廠使用自用原料之現況調查(III)

陳惠玲 王澤民 黃郁婷 黃琴曉 李明鑫 陳惠芳

食品藥物管理署風險管理組

摘要

近年來關於生產藥品的原料(原料藥)安全事件層出不窮，尤以中國大陸輸出「假甘油」及「抗凝血劑Heparin」導致藥品品質重大危害事件，最受注目，又因近年來偽劣藥品的猖獗，行政院為杜絕偽劣假藥源頭、打擊不法，於99年9月20日「加強取締偽劣假藥及非法廣播電台」專案第25次會議決議，針對西藥製劑廠進口的自用原料加強實地查核，了解我國西藥製劑廠使用自用原料之現況，以防止自用原料流入不法之用途。本署自99年11月起，連續3年查核進口自用原料之流向及使用情形。發現不符合情形已逐年下降，由99年71家(64%)降到101年18家(15%)，顯示在本署以及地方衛生局共同的努力下，業者對於自用原料的使用已有明顯改善。現階段以健全自用原料申請與使用之回饋機制，並配合公告之PIC/S GMP國際標準、推動原料藥GMP之執行等措施，強化自用原料管理，以保障民眾用藥安全。

關鍵詞：GMP、自用原料、西藥製劑廠

前言

我國於71年開始推動實施製藥工廠之藥品優良製造規範(Good Manufacturing Practice，簡稱GMP)，是亞洲地區繼日本之後，第二個實施藥品GMP的國家。因應國際發展趨勢，84年推動實施確效作業，並發展符合世界潮流的cGMP動態管理規範；96年公告實施國際GMP標準(PIC/S GMP)，並於102年1月1日領先日韓成為國際醫藥品稽查協約組織(The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S)第43個會員國，此乃我國以政府官方單位成為國際組織正式會員之首例，大幅提昇國產藥品國際能見度。

近年來關於生產藥品的原料(原料藥)安全事件層出不窮，尤以中國大陸輸出「假甘油」及「抗凝血劑Heparin」導致藥品品質重大危

害事件⁽¹⁾，最受注目。關於原料藥的管理，衛生署於91年4月22日公告「藥品優良製造規範-原料藥製造基準(含生物製劑)」及階段性鼓勵措施⁽²⁾，惟，考量當時國內產業現況，未強制要求實施GMP，其管理方式係採用GMP自由認證的方式。另，為因應生物科技發展及國內產業趨勢，本署於97年12月15日公告生物藥品(製劑與原料藥)應符合優良製造規範⁽³⁾，但對一般原料藥仍採取自由認證的方式。

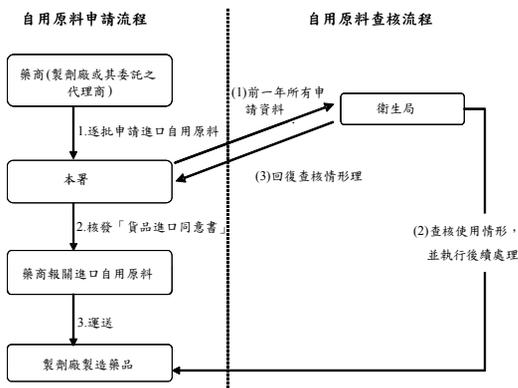
我國在推動西藥製劑廠實施GMP初期，為鼓勵製劑廠符合GMP標準及提升國內藥品之研究與發展，開放自用原料進口，以解決部分因原料藥使用量少，不易取得國外原料藥廠代理權的問題，此項措施大大促進了國內製藥產業發展。惟鑒於近年來偽劣藥猖獗，行政院於99年9月20日召開「加強取締偽劣假藥及非法廣播電台」專案第25次會議，會議通過阻斷偽劣假藥源頭策略，提出加強查核西藥製劑廠

使用自用原料之情形，防止自用原料流入非法用途。本署自99年11月起進行申請進口之自用原料的使用情形查核。本報告係延續100年及101年發表之「西藥製劑廠使用自用原料現況調查」，將99年至102年查核結果(99-101年之申請案)進行彙整與分析，且102年制定之自用原料管理政策已參採本研究結果。

材料與方法

本署自99年11月起，陸續查核99年起申請進口之自用原料，同時將查核所見缺失請轄區衛生局進行後續調查處理，經查核發現部分製劑廠對於自用原料之管理不佳，提升自用原料查核強度成為當務之急，因此自101年上半年起由本署會同各縣市衛生局人員配合GMP查廠行程，查核轄區內西藥廠之自用原料使用情形，使衛生局同仁掌握自用原料查核重點後，101年下半年起至102年由各縣市衛生局執行查核轄區內西藥製劑廠前一年申請進口之自用原料使用情形，並針對所發現缺失進行相關後續處理。本署依衛生局提供之自用原料使用異常情形進行分析，研擬相關防範措施，並持續監督及控管自用原料流向，以保障國人用藥安全。自用原料之申請與查核流程如圖一，查核方法如下：

一、依據藥事法⁽⁴⁾第16條第2項規定，「藥品製造業者輸入自用原料，應於每次進口前向中央衛生主管機關申請核准後，始得進

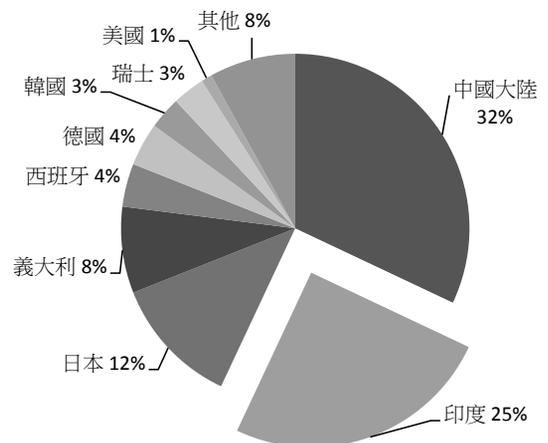


圖一、102年我國自用原料申請與查核流程

口；已進口之自用原料，非經中央衛生主管機關核准，不得轉售或轉讓」：查核實際進口數量與入庫數量是否相符，調閱原料藥進口報關單和貨品進口同意書，掌握實際進口數量，再比對廠內原料藥帳卡，調查申請進口之自用原料是否全數入庫。二、查核實際進口之自用原料來源是否與申請相同：比對自用原料之檢驗報告(Certificate Of Analysis, COA)，掌握原料藥實際的來源(製造廠與國別)，再與貨品進口同意書上填具之來源比對，瞭解其原料藥來源是否一致。

結果與討論

目前國內西藥製劑廠共有139家，統計99年至101年度申請進口自用原料之西藥製劑廠分別有111家、112家及120家，顯示國內大部分的藥廠都有申請進口自用原料。另統計分析自用原料之來源國家(圖二)，以來自中國大陸者最高(32%)，第二為印度(25%)，第三為日本(12%)。而原料藥之品質良窳會影響到最終成品品質，例如95年間發現中國原料供應商以外觀近似、價格較便宜的二甘醇冒充丙二醇或甘油出售，藥廠使用該原料製造咳嗽藥水，結果造成全球數以千計的人傷亡，另97年間，美國百特藥廠使用遭Oversulfated Chondroitin污染



圖二、99年至101年度自用原料輸入國家統計

的Heparin為原料藥，導致將近800人發生不良反應、81人死亡。為防止類似情形發生，本署於推動實施藥廠符合PIC/S GMP⁽⁵⁾之國際標準過程中，特別規範藥廠必須落實原料藥供應商評估管理，以確保原料藥品質，保障民眾用藥安全。本署自99年11月起，陸續查核99至101年申請之自用原料流向及使用情形查核結果依年度統計如表一，缺失分類及百分比如圖三。

查核99年至101年申請進口的自用原料，其缺失樣態歸納為三大類，詳細說明如下：

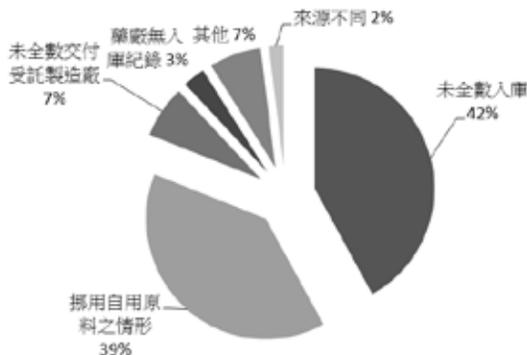
一、實際進口數量與入庫數量不同

- (一)自用原料未全數入庫(共291筆品項，佔42%)，製劑廠委託代理商申請進口自用原料，該原料藥並未全數入庫，部分暫放於代理商處，需要時才分批入庫。
- (二)向代理商挪用自用原料(共268筆品項，佔39%)，製劑廠委託代理商申請進口自用原料，發現部分代理商未經核准，先行挪用其他製劑廠申請之原料藥，轉售其他製

表一、查核結果一覽表

查核品項 年度	品項		製劑廠數	
	自用原料 進口資料	總缺失 (%)	自用原料 進口資料	總缺失 (%)
99年	3,467	437 (4.2%)	111	71 (64%)
100年	3,485	211 (3.8%)	112	55 (49%)
101年	3,089	42 (1.4%)	120	18 (15%)

註：當年度申請案，下年度查核



圖三、99年至101年度自用原料查核缺失

劑廠。

- (三)未全數交付給受託製劑廠(共48筆品項，佔7%)，部分接受委託製造之製劑廠，因其並非自用原料申請者，故無法得知申請自用原料進口之數量，又自用原料申請者並未將原料藥全數交付受託製造廠，造成原料數量上有出入。
- (四)製劑廠無入庫紀錄(共21筆品項，佔3%)，製劑廠申請自用原料進口，卻無任何入庫紀錄，廠方無法提出合理說明。

二、自用原料來源與申請不同(共12筆品項，佔2%)

實際進口之原料藥製造廠或國別與申請核准者不符，部分代理商因無法自原申請核准之製造廠取得原料藥，且不熟知原料藥來源變更需事先向本署申請核准，便擅自變更原料藥供應來源。

三、其他(共50筆品項，佔7%)

另發現部分自用原料是經由快遞運送，並無經過報關手續。雖然該原料藥取得申請核准且領有貨品進口同意書，但因未經正常進口報關手續，該同意書並未使用及核銷，造成該同意書在有效期限內仍具有進口該原料藥效力，增加了管理上的風險。

本署因應措施：

- 一、有關自用原料申請方面，已要求申請自用原料時，需將其申請廠名、數量等明細詳列於進口同意書中，另，若為委託生產，需要許可證持有者及製造廠共同簽名申請，以加強對自用原料申請進口資料之確認，建立申請與使用之回饋機制。另外，對於自用原料使用情形有缺失者，責請地方衛生局進行後續處理，加強代理商管理，若發現不法情事將以藥事法處辦。至目前為止99年至101年有缺失之144廠次中，共有25家藥廠19家代理商依違反藥事法第16條第2項處辦。
- 二、另針對高風險地區生產之原料藥如中國大

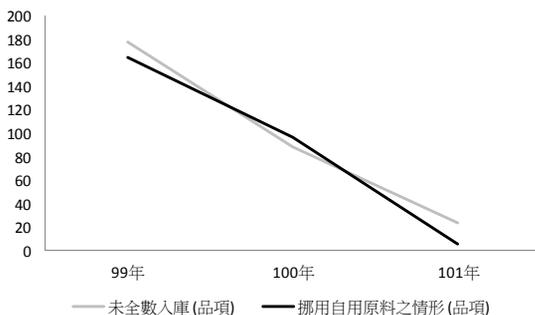
陸，本署於102年7月1日起，規定申請自中國大陸進口之自用原料藥需檢附品質證明文件，並規劃104年1月1日起所有輸入之自用原料藥皆需檢附品質證明文件，如藥品銷售證明書(原料藥)、GMP原料藥廠證明書或原料藥DMF資料，保障原料藥來源安全，未來也規劃所有製劑產品(含既有許可證)皆須檢附原料藥品質證明文件登錄原料藥來源。。

三、我國加入PIC/S組織後，相關會員國會通知其查廠發現嚴重缺失的警示，讓我國可以第一時間掌握這些藥品或原料藥是否有輸入台灣，進而立即進行後續處理。

四、全球化趨勢下，國際間藥品管理與規範趨於一致化，為提升國內原料藥品質管理，加強原料藥品質與安全性，進而協助產業之發展，本署已於102年5月公告第一階段原料藥實施DMF品項，並預計108年起我國製劑皆須採用具DMF之原料藥。

結 論

依據99年至101年調查自用原料使用之情形結果，缺失家數由99年原本71家(64%)下降至101年的18家(15%)，另針對比率高之缺失(未全數入庫及挪用自用原料之行)，進行年度分析(圖四)，發現缺失情形大幅降低，顯示國內西藥製劑廠使用自用原料情形在本署以及地方衛生局的努力下，已有明顯改善。另外，本署正積極推動原料藥製造品質管理措施，並分



圖四、99年至101年自用原料查核缺失(未全數入庫及挪用自用原料情形)分析



圖五、推動原料藥GMP時程

別於101年9月27日及102年1月23日召開業者協商會與討論會，對原料藥製造品質定位成藥品製劑廠的責任，屬供應商管理一環，而原料藥品質保證分三階段推動(圖五)：

第一階段-GMP法規標準國際化：衛生福利部於102年5月22日公告原料藥GMP採用PIC/S GMP Part II。

第二階段-原料藥符合GMP：本署於102年9月25日公告「西藥原料藥製造工廠實施藥品優良製造規範之方法及時程」，自103年7月1日起，凡申請新設、遷移或新查驗登記案之西藥原料藥製造工廠應符合PIC/S GMP Part II，已領有藥品許可證之原料藥品項，應於103年12月31日前申請GMP檢查，並於104年12月31日前全面符合GMP，許可證變更或展延申請案，自105年1月1日起，應符合GMP相關規定。

第三階段-製劑廠全面使用GMP原料藥。

未來原料藥全面符合GMP，同時結合原料藥主檔案(DMF)管理，自藥品源頭把關開始，保障國人用藥安全。

參考文獻

1. 衛生福利部食品藥物管理署。2013。台灣藥品GMP的蛻變與成長。第一版。188-189頁。衛生福利部食品藥物管理署。台北。
2. 行政院衛生署。2002。藥品優良製造規範-原料藥作業基準。91.04.22衛署藥字第09100028259號公告。
3. 行政院衛生署。2008。公告生物藥品查驗登記應符合原料藥優良製造規範。97.12.15衛署藥字第0970332993號公告。
4. 總統府公報。2006。藥事法。95.05.30總統華總一義字第09500075771號令。

5. 行政院衛生署。2011。國際醫藥品稽查協約組織藥品優良製造指引(PIC/S : Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products)。100.01.13署授食字第0991104248號公告。

Survey on the Usage of Active Pharmaceutical Ingredients Imported by Pharmaceutical Manufacturers (III)

HUI-LING CHEN, TSE-MIN WANG, YU-TING HUANG,
CHYN-LIAN HUANG, MING-SHIN LEE AND HWEI-FANG CHENG

Division of Risk Management, FDA

ABSTRACT

In recent years, the safety incidents from raw materials (APIs) made for producing drug products are increasing. Among these, the incidents of “fake glycerin” and “Heparin” made in China had caused significant concern. In view of the rampant situation of counterfeit and inferior drugs, the Executive Yuan convened the 25th session of “Strength on cracking down the counterfeit/inferior drugs and illegal radio stations” on September 29th, 2010 and passed a resolution of “Block Source and Ban Illegality”. In which inspection on raw materials used by modern pharmaceutical manufacturers will be reinforced to prevent the raw materials from being used illegally. Since November 2010, the inspections of raw materials used by modern pharmaceutical manufacturers were conducted by TFDA. After consecutive inspections for 3 years, the happening of deficiency has decreased. In 2010, there were 71 pharmaceutical manufactures found to violate Pharmaceutical Affairs Law. In 2012, the number of violations was down to 18. It shows under the joint effort of TFDA and the local health bureaus, the usage of raw materials by modern pharmaceutical manufacturers has improved significantly. It indicated that raw materials should be managed with more attention, at the present stage, by developing a feedback system on the application and usage of raw materials, reinforcing the management of agents, implementing the high standard PIC/S GMP, and implementing GMP on raw materials, to protect public safety of drug usage.

Key words: GMP, raw materials, modern pharmaceutical manufactures