

國際藥品警訊監測管理現況分析

吳佩純 賴蔚榕 梁玉君 謝綺雯 陳映樺 遲蘭慧

食品藥物管理署品質監督管理組

摘要

為加強上市後藥品品質之管理，各國衛生主管機關透過多樣化機制，包括製造廠之定期及不定期查核、上市後監控、藥品警訊系統及藥品回收等機制，確保製造廠在適當管控之條件下製造符合規格之藥品，保障消費者用藥之品質及安全。食品藥物管理署(以下簡稱食藥署)近年積極建置藥品警訊系統，除透過國際醫藥品稽查協約組織(Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S)之快速警訊平台、歐洲醫藥品品質審查委員會(European Directorate for the Quality of Medicines, EDQM)及與情、代理商自主通報等多元管道接收警訊外，並主動查詢國外衛生主管機關發布之違反GMP警訊，對於警訊涉及之藥品或製藥廠，依風險等級執行對應之後續處理。本研究分析107年至110年間製劑及原料藥之相關警訊案件數、來源及後續處理情形，結果顯示主要來源為PIC/S快速警訊平台，以藥品品質瑕疵回收之警訊為主。另，GMP警訊案件以原料藥製造廠為大宗，占所有案件之65%。食藥署將持續與各國衛生主管機關雙向交流警訊，即時掌握警訊來源並處理，健全我國藥品警訊監控系統，確保藥品之品質與安全。

關鍵詞：快速警訊、藥品優良製造規範

前言

藥品管理強調全生命週期管理，自原料藥製造至藥品運輸皆有相關法規管理，國際間衛生主管機關除藥品上市前之查驗登記審查及製藥廠GMP符合性檢查外，亦建立上市後藥品監控機制，包括藥品不良品通報系統、回收機制、市售產品抽驗等，以阻絕品質缺陷藥品於市面上流通，並針對相關警訊即時處置，降低民眾使用問題藥品造成更嚴重危害。

食藥署持續精進上市後藥品監控機制，自102年成為國際醫藥品稽查協約組織(Pharmaceutical Inspection Convention

and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, 簡稱PIC/S)組織一員，即透過該組織之快速警訊平台(Rapid Alert)接收來自其他會員發布之藥品、醫療器材、食品等品質警訊、偽品流通及藥廠違反GMP警訊，第一時間將警訊轉知相關業務單位，即時評估我國受影響情形，立即採取必要之處置。為符合PIC/S 組織鼓勵成員多利用平台分享藥品警訊相關資訊，當我國製藥廠生產的藥品發生品質疑慮需執行回收，且有涉案產品輸往PIC/S 會員國時，亦配合通報PIC/S組織會員，以達雙向有效管理。

食藥署透過該平台即時獲得國際藥品警訊

資訊，能立即啟動調查與因應，如107年7月發生中國某原料藥製造廠生產之原料藥，疑似含有致癌物質事件，食藥署係於第一時間接獲來自西班牙衛生主管機關通知，隨即召集相關業務單位展開全面性調查及回收涉案藥品，並持續自平台接獲各國衛生主管機關針對本事件展開之根本原因調查報告與後續處置，該些訊息有助食藥署擬定藥品含有害物質之因應措施。另，食藥署於110年2月接獲日本厚生勞動省通知當地某製藥廠生產的藥品，其持續安定性試驗結果有超出規格情形，因該藥品已輸入我國，立即針對該涉案藥品回收，並調查該製藥廠在我國登記情形，透過即時處理避免影響範圍擴大。

此外，食藥署於103年5月與歐洲醫藥品品質審查委員會(European Directorate for the Quality of Medicines，簡稱EDQM)簽訂品質協議，雙方就原料藥GMP查核資訊、原料藥之歐洲藥典適用性證明(Certificate of suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia, CEP)等進行交流分享，EDQM即時通知我國有關CEP之凍結、註銷等警訊，考量該些警訊涉原料藥品質相關議題，爰食藥署一併將其納入警訊監控，強化我國原料藥管理制度。

為確保於販售之藥品製造品質符合上市許可要求，各國衛生主管機關對製藥廠皆有嚴格的管控措施，我國也不例外，規範國內外製藥廠之相關作業應全面符合PIC/S GMP。依據中央健康保險署及財團法人工業技術發展中心統計，國產藥廠營業額約佔整體健保藥品市場之三分之一，由此可知國人使用之藥品仍以輸入為主⁽¹⁾，爰此，落實國外製藥廠之GMP管理極為重要。目前食藥署對於國外藥品(製劑及生物原料藥)製造廠GMP符合性確認係採書面審查(PMF)及海外實地查廠雙軌制；對領有許可證之輸入原料藥製造廠，係採認出產國衛生主管機關核發之符合GMP證明文件方式，為有效運用行政資源，對於已取得我國GMP核

准之國外製藥廠採取風險分級施與不同強度管理，維持輸入製藥廠GMP符合狀態。除透過前述管理方式外，食藥署定期查詢國外衛生主管機關公開藥廠違反GMP訊息，如美國食品藥物管理署(Food And Drug Administration，FDA)官方網站更新之製藥廠警告信(Warning Letter)、歐洲藥品組織(European Medicines Agency)之違反GMP藥廠資訊，即時掌握藥廠GMP之符合性狀態。

食藥署持續監控國內外藥品相關輿情，並鼓勵業者落實自主通報機制，透過快速警訊平台之通報及主動蒐集警訊，提升我國對藥品品質監控機制之完整性。

材料與方法

食藥署參考PIC/S組織公告之「Procedure For Handling Rapid Alerts And Recalls Arising From Quality Defects」⁽²⁾制訂「快速警訊與回收作業程序」⁽³⁾，規範藥品品質與回收相關警訊之接收、處理等作業程序。鑒於國際藥品警訊樣態日益多元，為能即時且有效執行警訊案之處理，食藥署針對輸入製藥廠違反GMP之警訊案件且該廠於我國申請GMP檢查中或已取得GMP核准之製藥廠，導入風險管理概念，評估該廠涉案內容之風險等級，訂有相對應之處理程序。另，食藥署於111年3月29日訂定「輸入藥品涉違反GMP國際警訊之代理商應配合辦理事項」⁽⁴⁾，供輸入藥品製造廠之代理商了解所代理之製造廠倘經衛生主管機關判定違反GMP之處理流程，以避免有品質疑慮之藥品輸入或用於製劑生產。

本研究彙整自107年至110年期間接收之警訊案件，統計分析各年度之警訊案件數、警訊來源、警訊案件類型、警訊樣態分布、風險分級之案件情形及違反GMP警訊件數及後續處理。

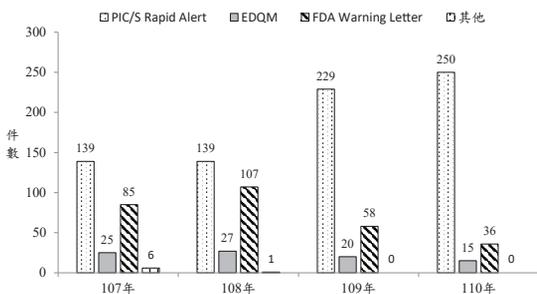
結果與討論

一、歷年警訊件數與來源統計分析

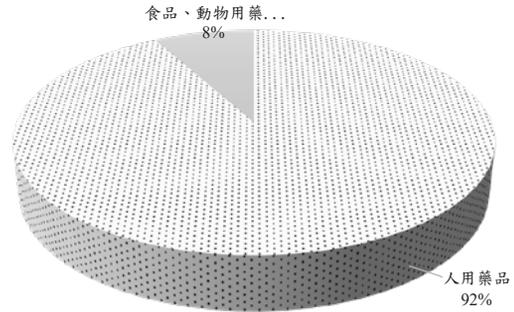
現有警訊主要來源為PIC/S快速警訊平台、EDQM及查核結果、輿情及美國FDA發布製藥廠Warning Letter等，統計107至110年間各年度國際藥品警訊件數共計1,236件，分析各年度警訊來源分布如圖一，來自PIC/S快速警訊平台通報之案件數最多，美國FDA發布之Warning Letter為其次，自分布圖顯示近2年來自PIC/S組織來源之警訊案件數皆有超過200件，尤其是藥品含有害不純物質之警訊案件數大幅增加，係各國主管機關開始執行可能含有害不純物質藥品之清查及檢驗作業，即時傳遞各主管機關查核結果。另，發現近2年蒐集來自美國FDA發布Warning Letter警訊案件相較往年減少一倍，推測可能原因為COVID-19疫情影響，限制國內或跨國查核，因而減少境內或境外之GMP檢查家數，而來自EDQM之警訊案件數亦有減少情形，亦有可能因疫情因素導致案件審查進度及GMP檢查計畫延緩執行。

二、藥品警訊之類型分析

由於目前警訊來源主要為PIC/S快速警訊平台，其警訊案件類型多元，包括藥品、食品、動物用藥、醫療器材等品質與回收相關議題、藥品製造廠違反GMP、偽禁品流通等，分析107年至110年警訊類型分布如圖二，其中



圖一、107年至110年警訊案件數與來源分布



圖二、107年至110年警訊案件類型分析

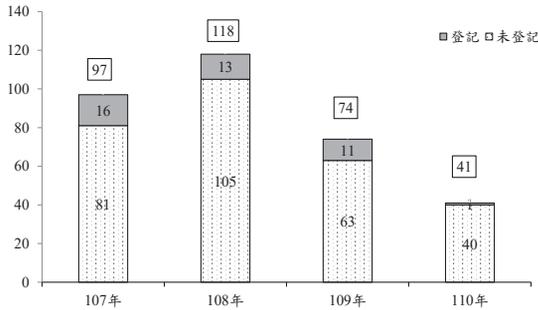
表一、107年至110年警訊案件樣態分析

警訊類型			
品質議題		違反GMP	
藥品 (含偽品流通)	非藥品 (食品、動物 用藥等)	原料藥 製造廠	製劑製 造廠
810件 (89.1%)	99件 (10.9%)	61件 (18.7%)	266件 (81.3%)
共909件		共327件	
總計1236件			

人用藥品共1137件(92%)，非人用藥品(食品、動物用藥、偽禁品流通等)計99件(8%)；進一步分析警訊樣態如表一，屬品質議題共計909件，佔所有案件之73.5%，其中屬人用藥品計810件，佔所有品質議題件數之89.1%；再分析違反GMP之警訊類型，共計327件，其中以製劑製造廠違規佔大宗81.3%。

三、輸入藥品製造廠違反GMP警訊之風險分析及後續處理

分析經他國衛生主管機關判定違反GMP警訊之藥品製造廠於我國之登記情形，統計107年至110年度違反GMP警訊案件數及登記情形如圖三，107年至110年度共蒐集330件違反GMP警訊，其中41件之涉案藥品製造廠已於我國登記，經查於我國登記之國外藥品製造廠



圖三、歷年違反GMP警訊案件數分布

約計1,800間，由此可知，約97%輸入藥品製造廠能持續維持GMP狀態。另，結果顯示自109年起違反GMP警訊件數有逐漸下降情形，推測係因COVID-19疫情各國衛生主管機關改採書面審查方式，減少實地GMP查核。

為降低於我國登記之輸入藥品製造廠經判定違反GMP警訊對藥品品質影響，食藥署導入風險判定程序(詳見表二)，依判定風險並參考國外衛生主管機關之建議，採取對應之後續處理措施，若警訊內容涉製藥品質系統失效、系統性造假、嚴重交叉污染、嚴重違反GMP或經當地國主管機關判定應停工、撤銷GMP證明等情事，係屬高風險案，食藥署限制涉案藥品之輸入及庫存藥品出貨，代理商應檢送警訊相關資料至食藥署，須待製造廠重新取得原判定違反GMP之主管機關，或其他PIC/S會員國查核通過之相關證明文件，始可申請解除警

表二、違反GMP警訊之風險判定因子

風險等級	風險判定因子
高風險	撤銷GMP證明 判定停工 嚴重違反GMP 缺失內容涉及製藥品質系統失效、系統性造假或產品交叉污染等 近3年內有2次以上經判定違反GMP
低風險	違反GMP之缺失內容未涉上述高風險情事者

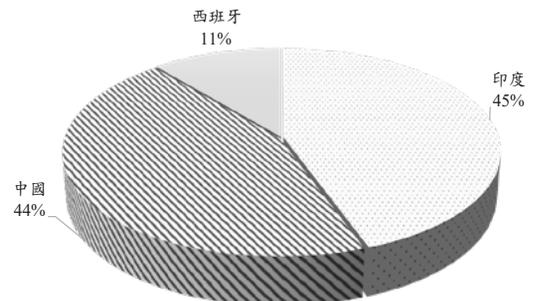
訊；另針對低風險案，亦請涉案製造廠檢送後續改善資料，並納入後續實地查核之名單。

107年至110年執行後續處理違反GMP警訊案件之風險分析情形如表三，其中14件為製劑製造廠，屬低風險；原料藥製造廠共計26件，屬高風險者計12件，低風險計14件，進一步分析原料藥且屬高風險案件之製造廠所在國家如圖四，主要位於印度(45%)及中國(44%)。

綜上，違反GMP警訊且經食藥署執行處理之案件以原料藥製造廠為大宗，多屬高風險且來自印度(45%)及中國(44%)佔約89%。目前領有我國原料藥許可證之製造廠近6成位於中國及印度⁽⁵⁾，依上述結果顯示應加強中國及印度之原料藥製造廠GMP符合性管理，另國內製劑製造廠應善盡供應商管理之責，持續確認所使用之原料藥製造廠符合GMP，確保使用之原料藥品質。

表三、違反GMP警訊案件之風險分級分析

	製劑(件)		原料藥(件)	
	高風險	低風險	高風險	低風險
107年	0	5	6	3
108年	0	5	1	7
109年	0	4	3	1
110年	0	0	2	3
總計	0	14	12	14
	14(35%)		26(65%)	



圖四、涉高風險警訊案件之原料藥製造廠分布國家

結 論

本研究分析我國自107年至110年自PIC/S快速警訊平台接收之警訊案件，顯示藥品品質缺陷/回收等警訊佔多數，違反GMP警訊案件數較少，且近2年有大幅減少情形，可能係因COVID-19疫情影響各國衛生主管機關減少跨國及境內之製藥廠GMP之查核；另有執行後續處理之違反GMP警訊以原料藥製造廠佔多數，且多屬高風險等級。

鑒於我國藥品之來源以輸入為主，為避免品質疑慮之藥品輸台，除持續與國外衛生主管機關雙向交流警訊外，並積極進行風險評估與後續處置，同時轉知違反GMP警訊供國內製造廠執行使用之原料藥影響評估，並持續追蹤管理。透過各衛生主管機關、食藥署與業者共同合作把關，健全藥品警訊機制，為國人提供高品質藥品，守護國人用藥安全。

參考文獻

1. 經濟部工業局。2021。2021生技產業白皮書。經濟部工業局，台北市。[<https://www.biopharm.org.tw/images/2021/2021-Biotechnology-Industry-in-Taiwan.pdf>]。
2. Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. 2017. Procedure For Handling Rapid Alerts And Recalls Arising From Quality Defects (PI 010-5). [<https://picscheme.org/docview/2681>]
3. 食品藥物管理署。2021。快速警訊與回收作業程序。藥品優良製造工廠稽查發證系統品質文件。
4. 衛生福利部。2022。輸入藥品涉違反GMP國際警訊之代理商應配合辦理事項。111.03.29衛授食字第1111101572號函。
5. 許慧娟、黃瀚賜、陳映樺、李明鑫。2016。我國輸入原料藥許可證GMP符合性之分析。食品藥物研究年報，7:295-300。

Analysis of Status on International Pharmaceutical Alert Monitoring and Management System

PEI-CHUN WU, WEI-RONG LAI, YU-CHUN LIANG, CHI-WEN HSIEH,
YING-HUA CHEN AND LAN-HUI CHIH

Division of Quality Compliance and Management, TFDA

ABSTRACT

To strengthen the quality management of post-marketing medicinal product, the regulatory authorities worldwide use various mechanisms, including periodic, unannounced inspections of pharmaceutical manufacturers, post-marketing monitoring mechanisms, medicinal product alert systems and recall mechanisms to ensure that the drug products produced by the pharmaceutical manufacturers are under proper control, and thus, safeguard the quality and safety of medicinal product for consumers. The Taiwan Food and Drug Administration (TFDA) has been actively establishing a drug alert system in recent years. Other than receiving alerts from the rapid alert system of the International Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S), The European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM) and channels, such as public opinion and pharmaceutical agent self-report, the TFDA also actively searches for the GMP noncompliance alerts issued by foreign health authorities. For the medicinal products or the pharmaceutical manufacturers involved in the alert, the TFDA takes follow-up actions according to the risk level of the alert. This study analyzes the numbers, sources and follow-up actions of medicinal product, and API related alert cases between 2018 and 2021. The results show that the main source is the PIC/S rapid alert system, and among the alerts it delivered, issues related to drug quality defect account for the largest share. In addition, of all the GMP noncompliance notification, API manufacturers account for 65% of all cases. The TFDA will continue to exchange alerts with other regulatory authorities, deal with alerts in a timely manner, and improve the drug alert monitoring system, and therefore, ensure the quality and safety of drugs.

Key word: Rapid Alert, Good Manufacturing Practice (GMP)