

103年度國內藥廠原料之品質背景值調查

岳宗漢 張淑涵 王博譽 林美智 陳玉盆 周秀冠 陳惠芳

食品藥物管理署研究檢驗組

摘 要

103年度原料藥品質調查研究係以風險評估為原則，選定Doxazosin mesylate、Fenofibrate及Pioglitazone hydrochloride成分之原料藥進行調查，並於103年3至5月間委由國內6個縣市衛生局，前往其轄區內製藥廠抽驗檢體共計16件，包括Doxazosin 5件mesylate、Fenofibrate 4件及Pioglitazone hydrochloride 7件，並參照USP第36版之檢驗規格及方法，進行鑑別、水分、類緣化合物及含量測定等項目之檢驗，另參考USP第36版Guide to General Chapters〈467 Residual Solvents〉檢測有機溶劑殘留情形。檢驗結果，檢體Doxazosin mesylate、Fenofibrate及Pioglitazone hydrochloride均合格。本品質調查結果將提供藥政管理單位參考。

關鍵詞：原料藥、doxazosin mesylate、fenofibrate、pioglitazone hydrochloride、品質調查

前 言

原料藥之品質直接影響製劑之有效性及安全性，全球化來臨下，原料藥在國際間迅速流通，促進製藥業之發展，惟也因劣質原料藥之流竄，發生重大之藥品品質安全事件如Heparin受污染事件。國內於104年4月間爆發藥廠使用劣質碳酸鎂、碳酸鈣事件，經檢驗有部分檢驗項目未符合藥典規範，爰此，食品藥物管理署除將逐步釐清其使用情形，後續並將以往風險較低的原料藥列入稽查重點項目加強查核，以確保藥品的製造品質，保障國人用藥安全；另為強化源頭管理，衛生福利部已公告西藥原料藥製造工廠應於104年12月31日前全面實施GMP，並加強原料藥之來源與品質的管理，為藥品品質提供更嚴謹的保證。另為防止劣質原料藥情形發生，歐美日等先進國家採赴廠實地查核，並提升文件審查規格如原料藥主檔案(DMF)、通用技術文件(CTD)等方

式，嚴格管控原料藥來源以確保品質。歐盟更自102年7月起要求輸入歐盟之原料藥需經主管國開具GMP證明文件(Written Confirmation)，以證明該原料藥之製造與管制作業符合歐盟GMP相當之標準(如ICH Q7、WHO GMP for APIs、PIC/S GMP-part II)⁽¹⁾。

為確保製藥廠使用原料藥之品質，我國於91年4月公告「藥品優良製造規範-原料藥作業基準」，考量當時國內產業現況，以鼓勵方式進行GMP認證。前行政院衛生署藥物食品檢驗局於91、92年度起陸續進行國內藥廠使用之輸入或國產原料藥Diclofenac sodium等調查，共68件，其中5件Diclofenac sodium水分不合格⁽²⁾；隨著開放大陸原料藥進口後，為了解其品質，於94年度進行中國大陸原料藥Acetaminophen等11種品目之品質調查計畫，共抽驗29件，其中1件Aminophylline水分不合格⁽³⁾；96年度執行抗生素原料藥Clindamycin品質調查，共25件，結果均合格⁽⁴⁾，99年起前行

政院衛生署食品藥物管理局開始針對國內藥廠專案進口之自用原料藥品質，進行背景值之調查研究，並納入藥典通則中殘留溶劑檢驗項目，99年至102年間計完成Acarbose等12種成分計82件之背景值調查⁽⁵⁻⁸⁾，103年度持續進行此調查計畫。

103年度調查品項係依據103年(統計自102年7月1日起至103年3月31日止)國內藥廠專案進口之自用原料藥中，以使用率較高、健保用量高及疾病首選藥品等原則，挑選已核發許可證張數較多以及國人常用藥為主，選定Doxazosin mesylate、Fenofibrate及Pioglitazone hydrochloride等3種成分之原料藥進行品質調查研究。研究之結果可供食品藥物管理署作為未來制定原料藥管理政策之參考。

原料藥必須依其個別之物化性質，如對光、熱的安定性及對濕度的敏感性，審慎評估後儲存在適當的環境中，並確保在有效期限內能符合規範。故本計畫抽驗之採樣瓶為褐色緊密阻光材質，以防止運輸傳送時造成原料藥品質的改變。

材料與方法

一、材料

(一)檢體來源：103年3至5月委由國內桃園市、新竹縣、苗栗縣、臺中市、南投縣及臺南市等6個衛生局抽驗藥品製劑廠所使用之自用原料藥，共抽得16件檢體。

(二)對照標準品

1. Doxazosin mesylate、Doxazosin related compound A-F、Terazosin related compound A、Terazosin related compound C、Fenofibrate、Fenofibrate related compound A-C、Pioglitazone hydrochloride、Hydroxypioglitazone、Dihydrooxypioglitazone、N-Alkylpioglitazone及Benzophenone皆為USP對照標準品。
2. 殘留溶劑標準品

二氯乙烷、乙醇、甲苯、丙酮、丁酮及異丁醇標準品皆購自J.T. Baker公司(Boston, MA, USA)；甲醇對照用標準品購自Mallinckrodt公司(Dublin, Ireland)；甲苯、二甲基甲醯胺及醋酸對照用標準品皆購自Sigma-Aldrich公司(St. Louis, MO, USA)；乙酸甲酯對照用標準品購自Alfa Aesar公司(Ward Hill, MA, USA)。

(三)試藥

甲醇、乙腈、磷酸、冰醋酸、磷酸及費氏試劑均採試藥級。

(四)儀器裝置

1. 高效液相層析儀(Agilent 1100 series, Agilent, USA)
2. 頂空進樣氣相層析儀/火焰離子偵測器(HP7694 Headspace autosampler, HP 6890 Series GC system with FID, Fuerstenwalde, Switzerland)
3. 紅外線光譜儀(Spectrum One, PerkinElmer, USA)
4. 分光光譜儀(HP8453, Agilent, USA)
5. Karl Fisher水分測定器(787 K F, Metrohm, Switzerland)
6. 高溫灰化爐(F-30, ENSHINE, Taiwan)
7. 烘箱(DS45, Deng Yng, Taiwan)
8. 純水製造系統(Mill-Q-direct-16, Merk Millipore, USA)
9. 熔點測定器(Buchi 1535, Buchi, Switzerland)
10. 超音波振盪器(Branson, 8510, UK)
11. 分析天平(XP205DR, Mettler Toledo, Switzerland)
12. 水平振盪儀(902, Hotech, Taiwan)

二、實驗方法

依美國藥典(以下簡稱USP)第36版⁽⁹⁾所載之檢驗項目及方法進行一般檢查(外觀)、鑑別、pH值、乾燥減重、水分、熾灼殘渣、氯化物、重金屬、類緣化合物、層析法純度檢查

及含量測定等項目之檢驗(表一)，並判定是否符合USP規格。

本研究除了依照USP對各品目之檢驗項目要求外，並增加USP第36版Guide to General Chapters 〈467 Residual Solvents〉檢驗方法及限量規範⁽¹⁰⁾(表二)，執行殘留有機溶劑測定。

(一)Doxazosin mesylate檢驗項目簡述

1. 檢驗外觀：以目視觀察檢驗本身之性狀。

2. 鑑別

(1)依照USP<197K>溴化鉀錠法，以紅外線光譜儀測定檢驗之紅外光吸收光

表一、Doxazosin mesylate、Fenofibrate及Pioglitazone hydrochloride、原料藥之檢驗項目及規格一覽表

檢驗項目	Doxazosin mesylate	Fenofibrate	Pioglitazone hydrochloride
外觀	White to off white powder	White to off white powder	White to off white powder
鑑別	A: IR, B: LC	IR	A: IR, C: LC
熔點(°C)	-	79.0-82.0	-
乾燥減重(%)	NMT 2.0	NMT 0.5	-
水分(%)	-	-	NMT 0.5
熾灼殘渣%	NMT 0.1	NMT 0.1	NMT 0.1
氯化物	-	-	加硝酸銀試劑，即生白色凝乳狀沉澱物，此沉澱物不溶於硝酸，但可溶於微量的6 N氫氧化鉍
重金屬(%)	NMT 0.002	NMT 0.002	NMT 0.001
氯化物(%)	-	NMT 0.01	-
酸度(mL)	-	NMT 0.2	-
硫酸鹽(mL)	-	NMT 0.01	-
溶液之色	-	樣品溶液顏色不得比對照溶液深	-
類緣化合物(%)	1. Terazosin related compound A (NMT 0.3) 2. Doxazosin related compound A (NMT 0.25) 3. Doxazosin related compound B (NMT 0.25) 4. Doxazosin related compound C (NMT 0.25) 5. Terazosin related compound C (NMT 0.25) 6. Doxazosin related compound D (NMT 0.25) 7. Doxazosin related compound E (NMT 0.25) 8. Doxazosin related compound F (NMT 0.25) 9. Any other unidentified impurity (NMT 0.1) 10. Total impurities (NMT 1.0)	1. Fenofibrate related compound A (NMT 0.1) 2. Fenofibrate related compound B (NMT 0.1) 3. Fenofibrate related compound C (NMT 0.2) 4. Any other individual related compound (NMT 0.1) 5. All individual related substances (NMT 0.5)	1. Hydroxy pioglitazone (NMT 0.15) 2. Didehydroxy pioglitazone (NMT 0.15) 3. N-Alkyl pioglitazone (NMT 0.15) 4. Any other unknown impurity (NMT 0.1) 5. Total impurities (NMT 0.5)
含量測定(%)	98.0-102.0 (on the dried basis)	98.0-102.0 (on the dried basis)	98.0-102.0 (on the anhydrous basis)

—：表示該品目USP藥典未列該檢驗項目

表二、Doxazosin mesylate、Fenofibrate及Pioglitazone hydrochloride原料藥之殘留有機溶劑檢驗項目及其限量規範

檢驗項目	限量濃度(ppm)	Doxazosin mesylate	Fenofibrate	Pioglitazone hydrochloride
Methanol	3000	+	+	+
Ethanol	5000	+	+	
Methyl Ethyl Ketone	50	+	+	
Benzene	2	+		
Dimethylformamide	880	+	+	+
N-Methylpyrrolidone	530	+	+	
Methylene chloride	600			+
Ethyl Acetate	5000			+
Toluene	890		+	+
Acetone	5000			+
Acetic Acid	5000		+	+
2-Methyl-1-Propanol	5000		+	+

+: 執行之殘留有機溶劑檢驗項目

譜圖，與USP對照標準品比對鑑定。

(2)另於含量測定項，以高效液相層析法比較待測樣品與標準品之層析滯留時間是否相同。

3. 乾燥減重、熾灼殘渣及重金屬：分別按照USP<731>乾燥減重、<281>熾灼殘渣及<231>重金屬Method II，分析待測樣品。
4. 類緣化合物、層析法純度檢查與含量測定：以高效液相層析儀，測定檢品溶液之主成分或類緣化合物及其標準品溶液之波峯面積，以計算檢品中主成分及各類緣化合物之含量。
5. 殘餘溶劑：以頂空進樣氣相層析儀火焰離子偵測器檢測並計算殘餘溶劑之含量。

(二)Fenofibrate檢驗項目

1. 檢體外觀：以目視觀察檢體本身之性狀。
2. 鑑別：依照USP<197K>溴化鉀錠法，以紅外線光譜儀測定檢體之紅外光吸光光譜圖，再與USP對照標準品比對鑑定。
3. 酸度試驗、熔點測定、溶液之色、乾燥

減重、熾灼殘渣、氯化物、硫酸鹽及重金屬：分別按照Fenofibrate酸度檢查法<741>方法Ia、USP<631>溶液之色、<731>乾燥減重、<281>熾灼殘渣、<221>氯化物及硫酸鹽檢查法及<231>重金屬檢查法Method II等(收載於USP通則Guide to General Chapter)，分析待測樣品。

4. 類緣化合物限量、層析法純度檢查與含量測定：以高效液相層析儀，測定檢品溶液之主成分或類緣化合物及其標準品溶液之波峯面積，以計算檢品中主成分及各類緣化合物之含量。
5. 殘餘溶劑：以頂空進樣氣相層析儀配合火焰離子偵測器檢測測定並計算殘餘溶劑之含量。

(三)Pioglitazone hydrochloride檢驗項目

1. 檢體外觀：以目視觀察檢體本身之性狀。
2. 鑑別：
 - (1)依照<197K>溴化鉀錠法，以紅外線光譜儀測定檢體之紅外光吸光光譜圖，與USP對照標準品比對鑑定。

- (2)另於含量測定項，以高效液相層析法比較待測樣品與標準品之層析滯留時間是否相同。
3. 水分及重金屬：分別按照依USP<921>水分測定Method Ic以水分測定儀-庫倫氏測定法、<231>重金屬Method II測定檢品含水量及重金屬，分析待測樣品。
 4. 類緣化合物、層析法純度檢查與含量測定：以高效液相層析儀，測定檢品溶液之主成分或類緣化合物及其標準品溶液之波峯面積，以計算檢品中主成分及各類緣化合物之含量。
 5. 殘餘溶劑：以頂空進樣氣相層析儀配合火焰離子偵測器檢測並計算殘餘溶劑之含量

結果與討論

本研究預定抽樣原料藥18件，因抽樣時部分西藥製造廠已無原料，故實際抽樣件數分別為Doxazosin mesylate 5件、Pioglitazone hydrochloride 7件及Fenofibrate 4件，共16件，國別分析如表三，分別來自13家國內藥品製劑廠，抽樣來源如為相同原料藥製造廠時，分別取不同批號者檢驗之。調查結果分述如下：

一、Doxazosin mesylate適應症為高血壓、良

性前列腺肥大⁽¹¹⁾。經查詢藥物許可證系統Doxazosin mesylate目前有3張製劑許可證，分屬2家國產製劑廠，均為口服錠劑或持續性藥效膜衣錠劑型，有2種劑量，分別為每錠2 mg及4 mg。本研究經藥品管理單位協助提供自102年7月1日起至103年6月30日申請自用原料藥廠商名單，共計5家製造廠，並抽得5家製造廠之原料藥，抽樣百分率為100%。經分析其製造廠國別，計有瑞士1家、印度3家及德國1家，5件Doxazosin mesylate原料藥經檢驗，結果均符合USP第36版之規定(表四)。

二、Fenofibrate適應症為高脂質血症⁽¹¹⁾。經查詢藥物許可證系統Fenofibrate目前有5張製劑許可證，分屬4家製劑廠，包括國產3家及輸入1家，皆為膠囊劑，劑量分別為100 mg及200 mg。本研究經請藥品管理單位協助提供廠商名單，共計5家製造廠申請，並抽得4家製造廠，抽樣百分率為80%，經分析其製造廠國別，計有義大利2家、中國大陸1家及南韓1家。4件Fenofibrate原料藥經檢驗，結果均符合USP第36版之規定(表五)。

三、Pioglitazone Hydrochloride適應症為第二型糖尿病患者(非胰島素依賴型糖尿病，NIDDM)所使用⁽¹¹⁾。經查詢藥物許可證系統Pioglitazone目前有4張製劑許可證，分屬3家國產製劑廠，均為口服錠劑劑型，有2種劑量，分別為每錠15 mg及30 mg。本研究經藥品管理單位協助提供廠商名單，共計9家製造廠，並抽得5家製造廠之原料藥，抽樣百分率為56%，其中有3件原料藥各來自1家相同製造廠，因此總計共抽得5家原料藥廠，經分析其製造廠國別為印度6家及墨西哥1家，7件Pioglitazone原料藥經檢驗，結果均符合USP第36版之規定(表六)。

統計本署99年至103年進行自用原料品質調查，所抽驗自用原料之輸入國家，主要來自印度(40.8%)，中國大陸次之(32.7%)(圖一)，

表三、Doxazosin mesylate、Fenofibrate及Pioglitazone hydrochloride原料藥廠國別分析表

國別	抽樣件數		
	Doxazosin mesylate	Fenofibrate	Pioglitazone hydrochloride
墨西哥	0	0	1
瑞士	1	0	0
印度	3	0	6
德國	1	0	0
義大利	0	2	0
南韓	0	1	0
中國大陸	0	1	0
(共計)	5	4	7

表四、Doxazosin mesylate原料藥之檢驗結果

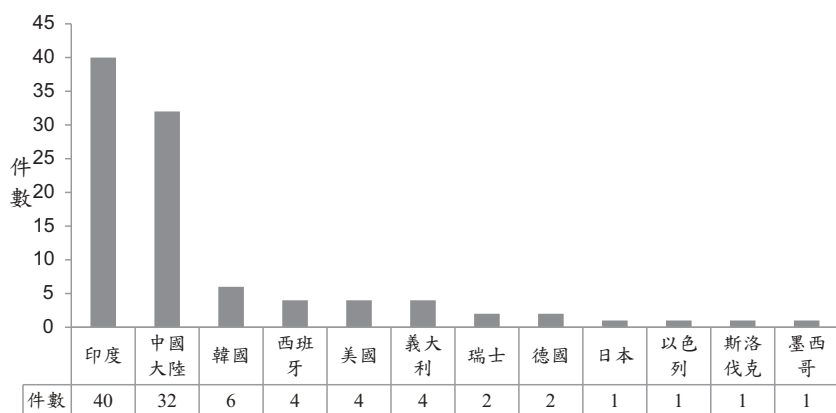
國別		Switzerland	India	India	Germany	India
製造廠		Cilaq AG	DR. REDDY'S HOLDINGS LTD.	AUROBINDO PHARMA LIMITED	CHEMISCHE FABRIK BERG GMBH	SRINI PHARMACEUTICALS LTD.
批號		A12AS0008	ADGH000574	AADM13G0090033	10460/1209B053	DOZ/0041110
製造日期		2012/01	2013/02	2013/11	2012/09	2010/11
檢驗項目		規格				
		檢驗結果				
外觀	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
鑑別	樣品與標準品FTIR圖譜比對結果相符	符合	符合	符合	符合	符合
	滯留時間不得超過1 min	符合	符合	符合	符合	符合
熾灼殘渣(%)	NMT 0.1	0.01	0.03	0.02	0.03	0.01
乾燥減重(%)	NMT 2.0	0.60	0.58	0.63	0.35	0.21
重金屬(ppm)	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20
類緣化合物含量(%)		適	適	適	適	適
Terazosin related compound A	NMT 0.3	未檢出	0.061	0.102	未檢出	未檢出
Doxazosin related compound A	NMT 0.25	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出
Doxazosin related compound B	NMT 0.25	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出
Doxazosin related compound C	NMT 0.25	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出
Terazosin related compound C	NMT 0.25	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出
Doxazosin related compound D	NMT 0.25	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出
Doxazosin related compound E	NMT 0.25	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出
Doxazosin related compound F	NMT 0.25	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出
Any other unidentified impurity	NMT 0.1	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出
Total impurities	NMT 1.0	未檢出	0.061	0.102	未檢出	未檢出
殘留溶劑	Concentration limit (ppm)	適	適	適	適	適
Methanol Ethanol	NMT 3000	58.0	26.9	18.0	17.2	21.9
	NMT 5000	39.2	8.4	1283.4	1786.6	6.9
Methyl Ethyl Ketone	NMT 50	未檢出	未檢出	未檢出	32.4	44.8
Benzene	NMT 2	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出
Dimethylformamide	NMT 880	未檢出	未檢出	827.3	未檢出	未檢出
N-Methylpyrrolidone	NMT 530	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出
含量測定(%)	98.0- 102.0	99.4	99.8	99.0	99.1	99.3

表五、Fenofibrate原料藥檢驗之結果

原料藥製造廠國別		China	Italy	Italy	Korea
原料藥製造廠		JIANGSU NHWA Pharmaceutical CO LTD	OLON S.P.A.	OLON S.P.A.	.DongBong Future Tech Life CO.,LTD
批號		W-F01-20130619-02	T14010062	1321053	J001
製造日期		2012/01	2013/02	2013/11	2012/09
檢驗項目	規格	檢驗結果			
外觀	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
鑑別	樣品與標準品FTIR 圖譜比對結果相符	符合	符合	符合	符合
	滯留時間不得超過 ± 1min	符合	符合	符合	符合
乾燥減重(%)	NMT 0.5	0.02	0.11	0.09	0.03
熾灼殘渣(%)	NMT 0.1	0.00	0.02	0.02	0.01
熔點(°C)	79.0-82.0	80.4	80.3	80.3	80.9
氯化物(mL)	NMT 0.01	符合	符合	符合	符合
酸度(mL)	NMT 0.2	符合	符合	符合	符合
硫酸鹽(mL)	NMT 0.01	符合	符合	符合	符合
溶液之色	樣品溶液顏色 不得比對照溶液深	符合	符合	符合	符合
類緣化合物含量(%)		符合	符合	符合	符合
Fenofibrate related compound A	NMT 0.1	未檢出	未檢出	0.033	未檢出
Fenofibrate related compound B	NMT 0.1	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出
Fenofibrate related compound C	NMT 0.2	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出
Any other individual related compound	NMT 0.1	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出
All individual related substances	NMT 0.5	未檢出	未檢出	0.033	未檢出
殘餘溶劑	Concentration limit (ppm)	適	適	適	適
Methanol	NMT 3000	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出
Ethanol	NMT 5000	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出
Methylethylketone	NMT 50	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出
Toluene	NMT 890	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出
N,N-Dimethylformaide	NMT 880	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出
N-Methylpyrrolidone	NMT 530	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出
2-Methyl-1-Propanol	NMT 5000	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出
Acetic Acid	NMT 5000	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出
含量測定(%)	98.0-102.0	98.6	98.6	98.7	98.5

表六、Pioglitazone hydrochloride原料藥之檢驗結果

國別	Mexico	India	India	India	India	India
原料藥製造廠	SIGNA, S.A. DE C. V	ABHILASH PHARMA. PVT. LTD.	SMILAX LABORATORIES LIMITED	Dr.Reddy's Laboratories Ltd.	BIOCON LIMITED	BIOCON LIMITED
批號	PIOFA00210	PZ022/13	PHD 0912006	AFGH001453	DA-B12-02- 000942/02403	DA-B13-02- 000498/01347
製造日期	2010/09	2013/04	2012/09	2013/03	2012/12	2013/10
檢驗項目	規格					
外觀	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
鑑別	樣品與標準品FTIR圖譜比對結果相符	符合	符合	符合	符合	符合
熾灼殘渣(%)	符合	符合	符合	符合	符合	符合
重金屬(ppm)	NMT 0.1	0.05	0.04	0.03	0.06	0.01
氯化物	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20
類緣化合物含量百分比(%)	符合	符合	符合	符合	符合	符合
Hydroxypioglitazone	適	適	適	適	適	適
Didehydroxypioglitazone	NMT 0.15	< 0.15	< 0.15	< 0.15	< 0.15	< 0.15
N-Alkylpioglitazone	NMT 0.15	< 0.15	< 0.15	< 0.15	< 0.15	< 0.15
Any other unknown impurity	NMT 0.1	< 0.10	< 0.10	< 0.10	< 0.10	< 0.10
Total impurities	NMT 0.5	< 0.5	< 0.5	< 0.5	< 0.5	< 0.5
殘留溶劑	Concentration limit (ppm)	適	適	適	適	適
Methanol	NMT 3000	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出
Methylene Chloride	NMT 600	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出
Ethyl Acetate	NMT 5000	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出
Toluene	NMT 890	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出
N,N-Dimethylformamide	NMT 880	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出
Acetone	NMT 5000	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出
Acetic Acid	NMT 5000	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出
2-Methyl-1-Propanol	NMT 5000	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出
水分(%)	NMT 0.5	0.08	0.13	0.06	0.09	0.08
含量測定(%)	98.0-102.0	99.5	99.1	99.2	100.0	99.2



圖一、99年至103年國內藥廠自用原料藥品質調查檢驗檢體之來源，以輸入國分析

表七、99年至103年國內藥廠自用原料藥之調查結果

原料藥	藥理分類	原料藥供應國(件數)	抽樣檢體件數(件數)	檢驗結果
99年度				
Acarbose	內分泌	中國大陸(7)、韓國(3)	10	合格(符合USP32版規定)
Meloxicam	止痛	中國大陸(4)、韓國(1)、印度(1)、西班牙(1)、義大利(2)、瑞士(1)	10	合格(符合USP32版規定)
100年度				
Acetaminophen	止痛	中國大陸(4)、日本(1)、美國(4)	9	合格(符合USP32版規定)
Amoxicillin trihydrate	抗生素	中國大陸(1)、印度(5)、西班牙(2)	8	5件檢體之殘留溶劑 dichloromethane 超過 USP32 版限量(600ppm)，其餘均符合規定
Dipyridamole	心血管	中國大陸(2)、西班牙(1)、斯洛伐克(1)	4	合格(符合USP32版規定)
101年度				
Clindamycin hydrochloride	抗生素	中國大陸(6)	6	合格(符合USP34版規定)
Ketorolac tromethamine	止痛	印度(5)	5	合格(符合USP34版規定)
Losartan potassium	降血壓	中國大陸(1)、印度(6)	7	合格(符合USP34版規定)
Pentoxifylline	心血管	印度(3)、義大利(1)、德國(1)	5	合格(符合USP34版規定)
102年度				
Carvedilol	心血管	中國大陸(1)、印度(4)、以色列(1)	6	合格(符合USP35版規定)
Fexofenadine hydrochloride	內分泌	印度(7)	7	合格(符合USP35版規定)
Rifampin	抗生素	中國大陸(4)、韓國(1)	5	1件Rifampin含量測定與類緣化合物Rifampin quinone均不合格，1件Rifampin含量測定不合格，其餘均符合USP35版規定
103年度				
Doxazosin mesylate	心血管	瑞士(1)、印度(3)、德國(1)	5	合格(符合USP36版規定)
Fenofibrate	內分泌	中國大陸(2)、義大利(1)、南韓(1)	4	合格(符合USP36版規定)
Pioglitazone hydrochloride	內分泌	印度(6)、墨西哥(1)	7	合格(符合USP36版規定)

其相關之品質調查結果，整理如表七。

本計畫之原料藥品質調查結果可提供食品藥物管理署作為擬訂原料藥管理政策之參考，以維護民眾用藥之品質及安全。

參考文獻

1. 許慧娟、陳映樺、林育靜、李明鑫等。2013。我國原料藥廠外銷現況暨實施GMP情形調查。食品藥物研究年報，4: 475-480。
2. 楊明玉、范孟棋、古凱文、黃明權等。2004。原料藥品質調查(二)。藥物食品檢驗局調查研究年報，22: 12-23。
3. 范孟棋、古凱文、楊明玉、陳玉盆等。2006。大陸原料藥品質調查。藥物食品檢驗局調查研究年報，24: 1-18。
4. 許家銓、王姿惠、蔡美麗、許鳳麟等。2008。氯林絲菌素(Clindamycin)原料藥之品質調查。藥物食品檢驗局調查研究年報，26: 45-49。
5. 張淑涵、楊明玉、王博譽、陳玉盆等。2011。九十九年度國內藥廠自用原料之背景值調查。食品藥物研究年報，2: 231-236。
6. 張淑涵、楊明玉、王博譽、陳玉盆等。2012。100年度國內藥廠自用原料之背景值調查。食品藥物研究年報，3: 215-224。
7. 張淑涵、楊明玉、王博譽、陳玉盆等。2013。101年度國內藥廠自用原料之背景值調查。食品藥物研究年報，4: 148-155。
8. 岳宗漢、張淑涵、王博譽、陳玉盆等。2014。102年度國內藥廠原料之品質背景值調查。食品藥物研究年報，5: 139-149。
9. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2012. The United States Pharmacopeia 36, The National Formulary 29. pp. 171-182. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD, USA.
10. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2012. The United States Pharmacopeia 30, The National Formulary 27. pp. 2813-2814. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD, USA.
11. 衛生福利部食品藥物管理署。藥物許可證暨相關查詢作業系統。[[http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(dxjytd551d4fg355yn4ile55\)\)/H0001.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(dxjytd551d4fg355yn4ile55))/H0001.aspx)]。
12. 陳惠玲、王澤民、陳志維、黃琴曉等。2012。西藥製劑廠使用自用原料之現況調查(II)。食品藥物研究年報，3: 225-229。

Survey of the Quality of Active Ingredients in Drug Formation in Pharmaceutical Manufacturers: Taiwan

ZONG-HAN YUE, SHU-HAN CHANG, MEI-CHIH LIN, PO-YU WANG,
YU-PEN CHEN, HSIU-KUAN CHOU AND HWEI-FANG CHENG

Division of Research and Analysis, TFDA

ABSTRACT

In order to ensure the quality of active pharmaceutical ingredients in Taiwan, six local health authorities collected 16 samples from pharmaceutical manufacturers between March to May of 2014. Of the samples collected, there were 5 containing Doxazosin mesylate, 7 containing Pioglitazone hydrochloride and 4 containing Fenofibrate. These samples analyzed followed guidelines of the specifications method, which refers to the respective monographs as described in the USP 36. We found that all samples had fulfilled the requirements of USP monograph specifications. In addition, the residual solvents (a total of 467) in all of the collected samples were analyzed per the USP Guide to General Chapters, in which results indicate that all had met the requirement.

Key words: active pharmaceutical ingredient, doxazosin mesylate, pioglitazone hydrochloride, fenofibrate, quality survey