

西藥製劑廠使用自用原料之現況調查(II)

陳惠玲 王澤民 陳志維 黃琴曉 陳惠芳

食品藥物管理局風險管理組

摘 要

鑑於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，針對西藥製劑廠自用原料加強查核，了解我國西藥製劑廠使用自用原料之現況，以防止原料藥流入不法之用途，本報告係延續去年所發表之「西藥製劑廠使用自用原料之現況調查」(99年11月至100年4月間查核結果)，另新增100年度之調查結果一併討論。

本局自99年11月起配合GMP後續查核西藥製劑廠，進行99至100年申請之自用原料的使用情形查核。99年申請案中，已查核60家藥廠，其中47家(78.3%)自用原料使用情形尚有缺失；100年申請案中，已查核44家藥廠，其中28家(63.6%)自用原料使用情形尚有缺失，顯示西藥製劑廠自用原料之管理應有再加強之必要。現階段以健全自用原料申請與使用之回饋機制，並配合PIC/S GMP國際標準之全面實施、原料藥GMP之執行以及藥事法的修訂等措施，強化自用原料藥管理，以保障民眾用藥安全。

關鍵詞：GMP、自用原料、西藥製劑廠

前 言

藥品品質攸關國民健康，為確保藥品品質與民眾用藥安全，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)，逐步推行GMP藥廠後續查核管理計畫，建立每二年一次後續性查廠的機制，並於96年12月19日正式公告西藥製劑製造工廠實施國際GMP標準(PIC/S GMP)，使我國西藥的製造，從品質要求、品質保證，進入以風險管理為基礎之品質管理，而得與國際標準接軌。

關於生產藥品的原料(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⁽¹⁾，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，於97年

12月15日公告生物藥品(製劑與原料藥)之查驗登記應符合原料藥優良製造規範⁽²⁾，但對一般原料藥仍採取自由認證的方式。

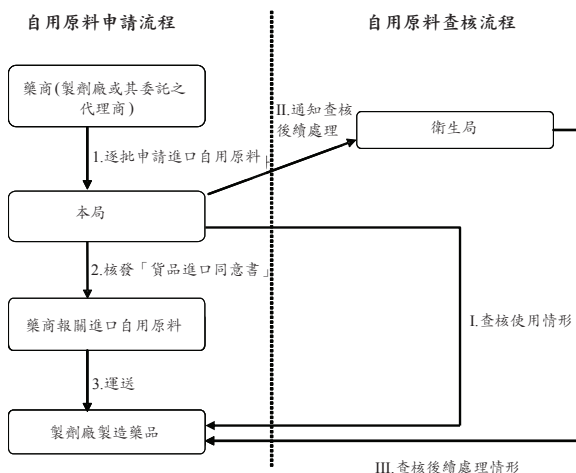
我國在推動西藥製劑廠實施GMP初期，為鼓勵製劑廠符合GMP標準及提升國內藥品之研究與發展，開放自用原料進口，以解決部分因原料藥使用量少，不易取得國外原料藥廠代理權的問題，此項措施大大促進了國內製藥產業發展。惟鑒於近年來偽劣藥猖獗，行政院於99年9月20日召開「加強取締偽劣假藥及非法廣播電台」專案第25次會議，會議通過阻斷偽劣假藥源頭策略，提出加強查核西藥製劑廠使用自用原料之情形，防止自用原料流入不法用途，本局自99年11月起配合GMP後續查核西藥製劑廠，進行99至100年申請進口之自用原料的使用情形查核，本報告係延續100年所發表之「西藥製劑廠使用自用原料之現況調查」(99年11月至100年4月間查核結果)，針

對查核結果進行彙整與分析，並將結果提供作為制訂原料藥管理政策之參考。

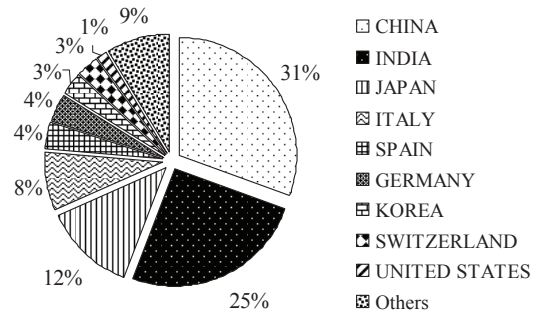
材料與方法

本局自99年11月起配合GMP後續查核西藥製劑廠⁽⁴⁾，陸續查核99及100年申請進口自用原料(分別有111與112家GMP西藥製劑廠申請進口自用原料共3465與3485個品項)，同時將查核所見缺失請轄區衛生局進行後續調查處理，自用原料之申請與查核流程詳如圖一，查核重點及項目說明如下：

- 一、依據藥事法⁽³⁾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、為確保原料藥品質一致，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(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。



圖一、我國自用原料申請與查核流程



圖二、99 至 100 年度自用原料輸入國家統計

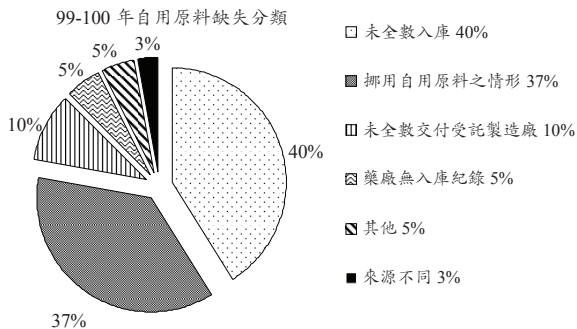
結果與討論

至100年底國內西藥製劑廠共有149家(原152家，有3家辦理歇業中)，統計99與100年度分別有111與112家GMP西藥製劑廠申請進口自用原料，可見國內約75%的藥廠都有申請進口自用原料。另統計分析其自用原料之來源國家(圖二)，以來自中國大陸者最高(31%)，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，例如2008年年初美國FDA發布有關Baxter藥廠之Heparin產品因使用來自大陸品質有問題之原料藥，造成死亡而大舉回收市售產品之案例，為防止類似情形發生，本局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稽核管理，以確保原料藥品質，保障民眾用藥安全。

本局自99年11月起配合GMP後續查核西藥製劑廠，同時查核申請自用原料之使用情形，至100年底，99年申請案，已完成查核60家藥廠1942個品項，100年申請案，已完成查核44家藥廠844個品項，查核結果依年度統計如表一，缺失分類及百分比如圖三。

表一、查核結果一覽

年度	品項		製劑廠數	
	99	100	99	100
自用原料進口資料	3,467	3,485	111	112
已查核	1,942	844	60	44
有缺失	349	86	47	28
%	18.0	10.2	78.3	63.6



圖三、99 至 100 年度自用原料缺失分類

茲就查核常見缺失詳細說明如下：

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179筆品項，佔40%)，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，需要時分批入庫。
- (二)向代理商挪用自用原料(共160筆品項，佔37%)，製劑廠委託代理商申請進口自用原料，發現部分代理商先行挪用其他製劑廠申請之原料藥，轉售其他製劑廠。
- (三)未全數交付給受託製劑廠(共42筆品項，佔10%)，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5%)，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3%)

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局申請核准，便擅自變更原料藥供應來源。

三、其他(共21筆品項，佔5%)

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。

依據去年所發表之「西藥製劑廠使用自用原料之現況調查」(99年11月至100年4月間查核結果)的因應措施，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。另外將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，目前99年度自用原料申請案已查核60家藥廠，100年度自用原料申請案已查核44家藥廠，總計共查核74廠次，有54廠次經查廠發現有自用原料使用缺失，有缺失之藥廠經衛生局後續調查處理者，有23廠次依情況分別對14家代理商和10家藥廠以違反藥事法第16條第2項規定處辦。已查核74廠次中，經查核2次之11家藥廠，比較前後缺失情形如表二，可發現藉由上述措施管控及與業者進行溝通與宣導後，缺失情形已有改善。

表二、11家藥廠查核第一、二次情形

	缺失品項數/總品項數	缺失(%)
第一次查核	104/379	27.40
第二次查核	25/221	11.30

結 論

由本調查結果顯示，99年申請案，已完成查核60家藥廠，其中47家(78.3%)部分自用原料使用情況有缺失，13家自用原料使用情況符合規定，100年申請案已完成查核44家藥廠，其中28家(63.6%)部分自用原料使用情況有缺失，16家自用原料使用情況符合規定，顯示西藥製劑廠對自用原料之管理應再加強。

對於自用原料查核結果之回饋追蹤機制，將由現階段因應措施與未來策略二方面著手：

一、現階段因應措施

(一)加強自用原料查核效率

現階段自用原料查核配合GMP查廠進行，查核發現部分製劑廠對於自用原料之管理應再加強，提升自用原料查核速度成為當務之急，因此自101年上半年由本局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，讓衛生局同仁掌握自用原料相關查核重點後，下半年起將由各縣市衛生局執行查核轄區內西藥廠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，本局將就其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，以保障國人用藥安全。

(二)加強輔導西藥製造業者

為確保國人用藥安全，有效管理自用原料之使用，杜絕非法流入偽劣假藥之製造，本局已於100年7月4日函知公會轉知所屬會員，建請公會提醒會員應遵循下列處理原則，若製造廠無法提出合理之使用說明，將依嚴重違反GMP相關規定處辦。(1)申請之自用原料應全數入庫，不得暫存於代理商處。(2)申請數量應與入庫數量一致。(3)實際進口之原料藥製造廠、國別應與原核准者相同。(4)委託製造時，由許可證持有者確認所購之自用原料無誤後，併同核准同意書及進口報關單影本轉交受託廠，並全數入庫。另有關發現部分自用原料是經由快遞運送，並無經過報關手續，將責請地方衛生局輔導，原料藥若為快遞進口，仍需進行報關手續。本局於執行GMP查廠時，亦會再次進行宣導自用原料使用相關之規範，有效管理自用原料。

(三)配合藥事法修訂，建立藥物製造許可(Manufacturing Authorization)之制度，於查廠時發現嚴重違反GMP且情節重大者，得立即停止部分或全部製造，以保障國人用藥安全。

二、未來策略

(一)持續推動加入PIC/S國際組織並要求國內西藥製劑廠全面符合PIC/S GMP標準，落實原料藥供應商稽核制度。PIC/S代表團已於101年6月來台進行入會實地評鑑，為我國加入PIC/S組織更邁前一步，未來成為PIC/S會員，將可運用PIC/S國際資源確保國人用藥安全，更可提升我國製藥產業之國際知名度，進而推動我國製藥產業拓展國際市場與帶動我國生技醫藥產業發展。

(二)原料藥實施GMP，持續提升藥品品質，推動「全民健康保險提升民眾用藥品質方案」將原料藥符合GMP納入藥品支付價格調整，做為鼓勵措施，規劃於今年年底前提出相關規範。

藉由現階段及未來策略二階段措施，逐步將原料藥管理導向與國際同步，以確保藥品品質與民眾用藥安全。

註：101年10月2日於烏克蘭基輔所召開的第35屆PIC/S會員代表大會中，本局與紐西蘭同時獲得全體會員通過「於102年1月1日起正式成為PIC/S會員」。

參考文獻

1. 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。
2. 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。
3. 行政院衛生署。2006。藥事法。95.05.30總統華總一義字第09500075771號令。
4. 行政院衛生署。2008。藥物製造業者檢查辦法。97.02.20衛署藥字第0970303329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 by Modern Pharmaceutical Manufacturers (II)

HUI-LING CHEN, TSE-MIN WANG, CHIH-WEI CHEN,
CHYN-LIAN HUANG AND HWEI-FANG CHENG

Division of Risk Management, FDA

ABSTRACT

In view of rampant situation of counterfeit and inferior drugs recently, the Executive Yuan convened the 25th session of “Strength on cracking down on the counterfeit/inferior drugs and illegal radio stations” on September 29th, 2010 and passed a resolution of “Block Source and Ban Illegality”. In order to block the source of counterfeit and inferior drugs, inspection on raw materials used by modern pharmaceutical manufacturers will be reinforced to prevent the raw materials from being used illegally.

Since November 2010, in order to cooperate with the follow-up GMP inspection of modern pharmaceutical manufacturers, the inspections of raw materials usage by modern pharmaceutical manufacturers during 2010 to 2011 were conducted at the same time. Forty-seven were found to have deficiencies in a total of 66 inspected manufacturers in 2010, and 28 in a total of 44 in 2011. It indicated that raw materials should be managed with more attention, at the present stage, by developing the feedback system on the application and usage of raw materials, reinforcing the management of agents, implementing the high standard PIC/S GMP in the future, implementing GMP on raw materials and amending Pharmaceutical Affairs Act, to protect the safety of public drug usage.

Key words: GMP, raw materials, modern pharmaceutical manufactures