

我國輸入原料藥許可證GMP符合性之分析

許慧娟 黃瀚賜 陳映樺 李明鑫

食品藥物管理署風險管理組

摘 要

藥品品質管理首重源頭管理，其中原料藥品質良莠更是重要關鍵，實施原料藥GMP無疑是提升藥品品質的重要手段，為確保藥品品質與民眾用藥安全，衛生福利部於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」，領有許可證之輸入原料藥其製造廠必須於104年12月31日前經檢查符合GMP。食品藥物管理署(以下簡稱食藥署)自103年9月30日開始辦理領有許可證之輸入原料藥符合GMP檢查，截至104年12月31日止，應辦理GMP符合性檢查之1,755張輸入原料藥許可證中，提出檢查申請之許可證共計1,632張(佔許可證的93%)，檢查結果計有1,275張通過GMP符合性檢查(佔申請檢查之許可證79%)，共來自32個國家、計529家藥廠，主要來源國家為中國大陸及印度(合計約佔6成)，與全球原料藥供應市場一致。透過辦理輸入原料藥許可證之GMP檢查，有效防堵非GMP之原料藥進入台灣，食藥署亦將持續強化輸入原料藥GMP之後續追蹤管理，以確保民眾用藥安全及品質。

關鍵詞：原料藥、藥品優良製造規範

前 言

藥品品質管理首重於源頭管理，加上近年來國際原料藥品質異常事件層出不窮，如民國95年因原料供應商以二甘醇冒充甘油或丙二醇出售，導致藥廠將二甘醇誤作甘油使用於咳嗽藥水，造成全球數百人死亡；民國97年美國某藥廠因抗凝血劑肝素(Heparin)之原料來源受到污染，導致七百多人發生嚴重不良反應，更造成81人死亡。有鑒於此，為確保藥品品質與民眾用藥安全，國際間對於製劑產品所使用之原料藥品質越加重視。

一、國際原料藥品質管理趨勢

原料藥實施優良製造規範(GMP)為確保原料藥製造品質的關鍵措施之一，先進醫藥國家多已要求原料藥廠須符合GMP，並對於原料藥管理日趨嚴格。例如：民國97年美國將原料藥GMP符合性檢查，不合格者納入「美國聯邦食品/藥物/化粧品法」劣藥條款之適用範圍。民國100年歐盟European Commission頒布Directive 2011/62/EU及Directive 2001/83/EC，要求歐盟會員國必須確保其境內原料藥的製造、輸入、運銷皆符合GMP等規範；自民國102年7月2日起更進一步要求輸歐原料藥之製造應符合「與歐盟GMP相當」之標準，且須隨貨檢附生產國衛生主管機關出具之「書面證明(Written Confirmation)」，以證明其產品品

質及所接受的管控皆符合歐盟原料藥GMP規範或等同於ICH Q7或WHO GMP標準，嚴格把關輸入歐盟境內之原料藥品質⁽¹⁾。

二、我國原料藥GMP管理沿革

我國自民國71年開始公布實施藥品GMP時，僅要求製劑藥廠需實施GMP，原料藥則採自願性認證方式。為強化源頭管理，確保藥品品質，我國於91年4月22日參考ICH-Q7 (Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients)之內容，制訂「藥品優良製造規範-原料藥作業基準(草案)」公告「原料藥作業基準(含生物製劑)及階段性鼓勵措施」，並考量當時國內產業狀況，鼓勵原料藥廠自主性實施GMP⁽²⁾。其後因應生物科技之發展及國內產業趨勢，考量生物藥品製程複雜及產品變異度高，於97年12月15日公告「生物藥品查驗登記應符合原料藥優良製造規範」，要求生物藥品之原料藥應符合GMP⁽³⁾。後續為因應國際原料藥管理趨勢遂開始規劃原料藥GMP標準國際化及全面實施原料藥GMP。我國自102年成為PIC/S會員之後，GMP的管理及標準得與國際接軌，在原料藥GMP方面參照國際醫藥品稽查協約組織(Pharmaceutical Inspection Convention and Co-operation Scheme，簡稱PIC/S)公布之GMP指引(PIC/S GMP Guide Part II: GMP for APIs)為我國原料藥GMP之標準，並於102年5月22日正式公告⁽⁴⁾。此外，102年9月25日進一步公告「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」⁽⁸⁾，要求西藥原料製造工廠自103年7月1日起，凡申請新設、遷移或新查驗登記案者，應符合「藥品優良製造準則-第二編藥品優良製造規範(亦即PIC/S GMP Guide Part II: GMP for APIs)」之規定；對於已領有藥品許可證之原料藥品項，應於104年12月31日前全面符合GMP，領有許可證之國產與輸入原料藥製造工廠同步實施。

三、輸入原料藥許可證之GMP符合性管理

依據102年歐盟官方公布之輸歐原料藥統計資料，歐盟製藥工廠使用之原料藥多仰賴進口，前十大原料藥來源國家依序為印度、中國大陸、美國、日本、瑞士、南韓、以色列、墨西哥、巴西與加拿大，其中第一名印度及第二名中國大陸分別約佔33% (496家原藥廠)及27% (438家原藥廠)⁽⁵⁾。有鑑於臺灣藥品的原料藥來源主要亦來自於中國大陸及印度，以及國際上對於原料藥之管理趨勢，我國近年在確保原料藥來源品質上，積極推動原料藥管理相關政策，包括：102年7月1日起要求自用原料進口及藥品查驗登記採用大陸原料時，應檢附原料藥來源品質證明文件⁽⁶⁾，103年1月1日起來自印度之原料藥亦須檢附其品質證明文件⁽⁷⁾。

而為配合原料藥GMP的全面施行食藥署參照國際管理趨勢與做法，除嚴格要求西藥製劑廠應依PIC/S GMP規定，建立與落實使用原料之供應商評估及原料品質確認等管理責任，及針對高風險者(如生物藥品原料藥)啟動GMP實質檢查(書面或實地查廠)外，對於領有許可證之輸入原料藥製造工廠則以「採認官方核發之原料藥符合原料藥GMP證明文件」之方式辦理(但食藥署仍保有執行GMP實質檢查的權力)，並於103年9月30日函知各大公協會轉知所屬會員遵照辦理，以確認輸入原料藥之製造工廠符合我國現行原料藥GMP標準-PIC/S GMP Guide Part II (GMP for APIs)，或符合與PIC/S GMP Part II標準相當之EU GMP Guide Part II、ICHQ7或WHO GMP等規範。

材料與方法

為確認輸入原料藥許可證之GMP符合性，食藥署要求業者自民國103年7月1日起，輸入原料藥新查驗登記與產地變更申請案，

應於申請查驗登記時，應同時檢附「該原料品項符合GMP之證明文件」供核；對於已領有許可證之輸入原料藥亦自103年9月30日起開始要求，須於103年12月31日前備齊「原料藥許可證影本」及「該原料品項符合GMP之證明文件」，向食藥署申請GMP符合性檢查。截至104年12月31日止，申請GMP檢查之輸入原料藥許可證計1,632張，本報告統計分析其GMP符合性檢查結果、未能通過GMP檢查之原因及原料藥來源等，藉此探討輸入原料藥GMP符合現況，及未來精進輸入原料藥製造廠GMP管理之建議。

結果與討論

截至104年12月31日止，應辦理GMP符合性檢查之1,755張輸入原料藥許可證中，提出檢查申請計1,632張(佔許可證的93%)；未提出檢查之許可證計123張，其中未提申請者，主要因為廠商已多未輸入或原廠已多年未生產。經審查，申請GMP檢查之1,632張許可證中，計有1,275張(79%)通過GMP符合性檢查(詳表一)。

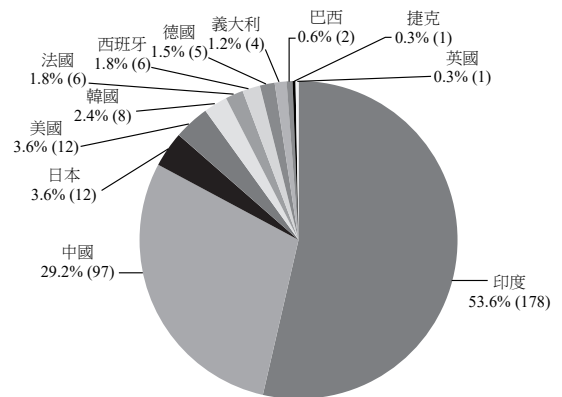
表一、輸入原料藥通過及未通過GMP檢查結果分析
104年12月31日止

結果	未通過之原因	許可證張數	百分比 %
通過		1,275	79
未通過	廠商無法檢附認可之GMP證明文件	233	20
	涉及許可證變更或資料不全待廠商補件/說明	99	
審查中		25	1
合計		1,632	

一、未通過GMP檢查之原因分析

分析未能通過GMP檢查的332張輸入原料

藥許可證，未通過的原因包括：廠商無法檢附認可之GMP證明文件、涉及許可證變更或資料不全待廠商補件/說明。其中，計 233 張許可證(佔70%)廠商無法檢附認可GMP證明文件，主要因為該原料藥品項尚未經官方衛生主管機關GMP查核通過。分析未通過GMP檢查之332張許可證來源，前五名依序為印度、中國大陸、日本、美國與韓國，其中第一名印度及第二名中國大陸分別佔54及29%，其許可證來源國家如圖一。對於無法於104年12月31日前符合GMP規定之輸入原料藥許可證，自105年1月1日起禁止進口。是以，食藥署另要求未通過GMP檢查之輸入原料藥許可證持有者，必須提供該原料藥供應情形，並提醒下游之製劑廠，儘速尋找其他供貨來源，以避免造成缺藥情況。



圖一、未通過GMP檢查之輸入原料藥許可證國家分布

*()內數字為許可證張數

二、符合GMP輸入原料藥許可證之來源分析

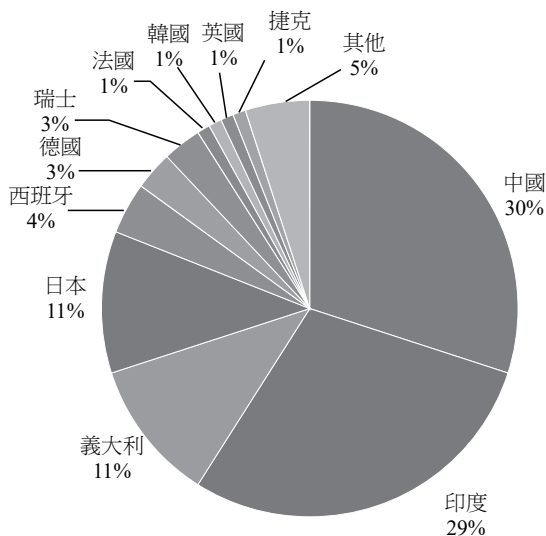
分析已通過GMP檢查之1275張輸入原料藥許可證之來源，前五大來源國家依序為中國大陸、印度、義大利、日本與西班牙，其中第一名中國大陸及第二名印度分別佔30及29%(圖二)。進一步分析該等通過GMP檢查原

表二、通過GMP檢查之輸入原料藥廠國家分布

原料藥廠所在國家	原料藥廠數	百分比(%)
中國	186	35.30
印度	140	26.60
日本*	54	10.20
義大利*	40	7.60
西班牙*	24	4.60
韓國*	14	2.70
法國*	10	1.90
德國*	9	1.70
美國*	8	1.50
瑞士*	7	1.30
泰國	4	0.80
英國*	3	0.60
以色列*	3	0.60
奧地利*	3	0.60
荷蘭*	3	0.60
捷克*	2	0.40
丹麥*	2	0.40
巴西	2	0.40
拉脫維亞*	2	0.40
斯洛維尼亞*	1	0.20
波蘭*	1	0.20
土耳其	1	0.20
馬來西亞*	1	0.20
比利時*	1	0.20
伊朗	1	0.20
匈牙利*	1	0.20
新加坡*	1	0.20
澳洲*	1	0.20
挪威*	1	0.20
葡萄牙*	1	0.20
墨西哥	1	0.20
紐西蘭*	1	0.20
合計	529	100.00

*PIC/S會員國家

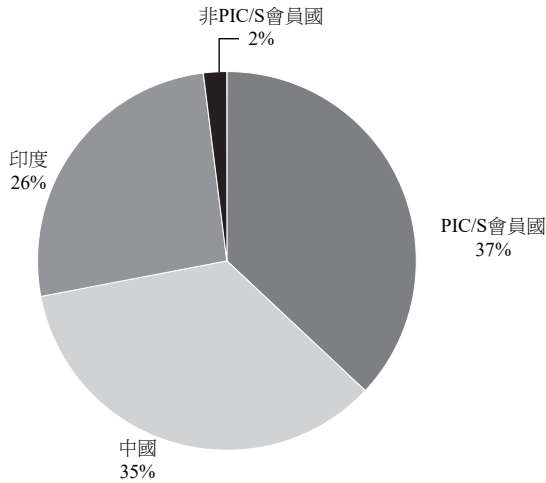
料藥廠之國家分布，分別來自32國家、計529家原藥廠，原料藥廠數的前十大國家依序為中國、印度、日本、義大利、西班牙、南韓、法國、德國、美國與瑞士，其中第一名中國大陸及第二名印度分別佔35及27%(表二)，而位於國際醫藥品稽查協約組織(PIC/S)會員國境內之原料藥廠則約佔37%，扣除中國大陸與印度之非PIC/S會員國境內之原料藥廠僅佔2% (圖三)。由此可見，通過我國GMP檢查之輸入原料藥許可證來源，與全球原料藥供應市場一致，如同歐盟國家，皆以中國大陸與印度來源為主，佔了約六成。



圖二、通過GMP檢查之輸入原料藥許可證張數之國家分布

結 論

透過辦理輸入原料藥許可證之GMP檢查，對於無法於104年12月31日前符合GMP規定之輸入原料藥許可證，已於105年1月1日起禁止進口，有效確保國內使用原料藥之品質。食藥署亦建立輸入原料藥許可證之原料藥廠資料庫，未來將持續強化輸入原料藥GMP之後續追蹤管理，包括隨時接收來自PIC/S警訊通



圖三、通過GMP檢查之輸入原料廠國家分布

報系統平台、歐洲理事會EDQM及美國FDA等原料藥不良品/回收/嚴重違反GMP通報，並視情節啟動相關後續處置，以及持續定期追蹤輸入原料藥許可證之GMP符合性，並將原藥廠之GMP狀態、異動情形、國際警訊、產品回收等資料納入資料庫管理，以利進一步進行風險分析，對於無菌原料藥、常有不良事件通報之高風險原料藥廠列入未來啟動實地查廠之優先對象。

參考文獻

1. 歐盟執委會。輸往歐盟國家之原料藥需同時檢附出產國主管機關出具之輸歐證明文件。102.07.02第2001/83/EC號指令第46B(2)條款及第2011/62/EU號指令。
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。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. 行政院衛生署。2013。西藥藥品優良製造規範第二部(原料藥)。102.05.22署授食字第1021101127號公告。
5. European Commission- Pharmaceutical Committee. 2013 Implementation of the new rules on importation of active substances, 2013.03.27
6. 食品藥物管理局。2013。自本(102)年7月1日起，申請大陸進口之自用原料藥應檢附原料藥來源品質證明文件。102.03.01 FDA風字第1021100565號函。
7. 食品藥物管理署。2014。進口之自用原料藥及申請藥品查驗登記時採用印度原料之來源品質證明文件相關規範。103.01.01 FDA風字第1021453646號公告。
8. 衛生福利部。2013。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。102.09.25部授食字第1021150475號公告。

Survey on the GMP Qualification of Imported Active Pharmaceutical Ingredients

HUI-CHUAN HSU, HAN-SIH HUANG,
YING-HUA CHEN AND MING-SHIN LEE

Division of Risk Management, TFDA

ABSTRACT

To ensure the safety, quality and efficacy of medicinal products for human use, it is important for active pharmaceutical ingredients (APIs) to be manufactured in accordance with good manufacturing practice (GMP). On 25 September 2013, the Ministry of Health and Welfare has officially announced the rules and timeline of GMP implementation for the manufacture of APIs. From 1 January 2016, all active substances imported into Taiwan have to be manufactured in accordance with GMP. The Taiwan Food and Drug Administration (TFDA) is responsible for verifying GMP compliance since 30 September, 2014. As at 31 December 2015, 1,632 of 1,755 (93%) imported product licenses of APIs have applied and been reviewed for GMP compliance. 1,275 of 1,632 (79%) were found to be GMP compliant. In total, there are 529 qualified manufacturers from 32 countries that supply APIs to Taiwan. The top two countries, China and India, account for 60% of the manufacturers, which is a proportion similar to the global API supply market. The verification of GMP compliance is effective in preventing non-GMP APIs from entering Taiwan. The TFDA will continue to enhance the follow-up management of imported APIs to ensure the safety and quality of medicinal products.

Key words: active pharmaceutical ingredients (APIs), Good Manufacturing Practice (GMP)