

立法院第 8 屆第 7 會期
社會福利及衛生環境委員會全體委員會議

- 一、以工業級原料製藥之事件檢討藥品產業及藥品許可證管理機制之漏洞
- 二、PIC/S 國際管理規範與台灣的比較

專案報告

報告人：衛生福利部
報告日期：中華民國 104 年 4 月 15 日

主席、各位委員女士、先生：

今天 大院第 8 屆第 7 會期社會福利及衛生環境委員會全體委員會議，邀本部針對「以工業級原料製藥之事件檢討藥品產業及藥品許可證管理機制之漏洞」以及「PIC/S 國際管理規範與台灣的比較」提出報告，先向委員說明所謂工業級原料應稱化學原料，敬請各位委員不吝指教。

一、「化學原料製藥之事件檢討藥品產業及藥品許可證管理機制之漏洞」

壹、針對化學原料製藥處理原則及政策方向

一、處理原則：

有關 104 年 3 月 31 日彰化地檢署查獲「誼興公司」其產品部分流向製藥廠一事，本部對製劑、原料藥與賦形劑皆依法管理，依藥事法之規定，如做為原料藥(藥品有效成分，主成分)須具有藥品許可證或依藥事法第 16 條規定輸入自用原料藥，如做為賦形劑者，應符合藥典規格。且依 GMP 規範，原物料進廠時需經逐批檢驗，檢驗合格始得用於製造，藥廠負有對於原物料供應商的認可及監督之責，違反者之涉案產品停止生產，另可視情節，依涉藥事法第 21 條或第 57 條處分。產品可依同法第 80 條立即下架回收，回收品及庫存品可依同法第 79 條規定沒入銷燬，各衛生局可依案情及實際調查結果予以認定。衛福部處理原則始終認定製藥業者應遵守藥事法及 GMP 規範，不得使用未經本部同意或檢驗未合格之原料。

二、現行政策方向：

(一) 藥品許可證現況：

藥品須依藥事法第 39 條規定申請查驗登記並取得藥品許可證始得製造或輸入，至 104 年 1 月 15 日統計共 26,683 張，其中製劑許可證 23,966 張，原料藥許可證 2,717 張。

(二) 藥政管理機制：

國內藥品管理措施，主要以安全、療效及品質為其三大訴求，若以生命週期來區隔，可分為上市前管理，包括藥廠管理及藥品審查，以及上市後之藥品品質抽驗及安全監測防護網。

1. **上市前管理部分**，製劑產品上市前依藥事法第 39 條及授權訂定之藥品查驗登記審查準則(簡稱準則)，要求應檢送技術文件資料，以審查其安全、療效及品質，其中包括制定製造管制標準書，以確保藥品持續穩定生產外，另需制定檢驗規格及方法，且每批藥品之檢驗結果需符合核准之標準方可放行，並依藥事法第 57 條及其授權子法要求藥廠應符合 GMP 規範，以確保製造之質量、強度、純度及恆定性。

對於原料藥的管理，亦有書面文件審查及定期對製藥工廠查廠的把關機制，藉此確保原料藥及製劑藥品的安全及品質。在書面文件審查方面，依第 39 條及授權訂定之準則，要求檢附技術性資料以供審查。賦形劑審查方面，除逐步全面實施藥品仿單賦形劑標示，另於 103 年 11 月 10 日公告賦形劑應送之技術文件草案。另依藥事法第 57 條及其授權子法，原料的管理亦為 GMP 規範之一部分，藥廠負擔有原物料供應商的認可及監督之職責，原料須經檢驗合格後才可用於藥品的製造。

2. **上市後管理部分**，要求藥品許可證相關之變更，須依

準則或其他有關法令及公告事項之規定辦理，另亦建立各種監控機制，包括藥品療效相等性主動監控及評估機制、藥品不良品通報系統、主動監控國外藥品品質警訊、市售品抽驗、製造廠定期及機動性查廠等，確保上市後藥品之安全及品質。

貳、由本事件檢討管理制度之缺口與未來規劃

一、藥品源頭管理應再強化

由此次事件來看，過去原料供應來源與品質管理多由藥廠依 GMP 規範自主管理，雖為國際通用管理模式，但國際間原料安全事件層出不窮，各國確實皆重新檢討並強化源頭審查與稽查管理，以充分確保國人用藥安全。

為全面管理製劑使用之原料品質，預定自 105 年 1 月 1 日起所有製劑產品應使用符合 GMP 規範之原料藥並完成來源登錄，並將於申請輸入自用原料藥時要求檢附符合 GMP 規範之證明文件，對於賦形劑品質管理，雖國際間並無一致性規範，但仍規劃藉由評估各國管理規定，訂定符合我國藥政管理需求之審查規範。

二、落實藥品上市後稽查

緊密扣合書面審查作業與藥廠實地稽核作業，並落實藥廠/藥商的風險管控，確保藥品製造相關資料與原登記資料相符，且無以不實資料申報之情事。

目前已規劃結合審查與稽查人員針對風險較高的品項，查核上市後產品生產製造文件是否符合原查驗登記規範，另將於查廠時進行產品抽驗並強化 PIC/S GMP 對供應商認可與監督之稽查，以維護藥品品質與安全。

二、PIC/S 國際管理規範與台灣的比較

壹、推動藥廠實施 PIC/S GMP 與國際接軌

一、我國推動 GMP 歷程

GMP 是一個與時俱進的動態要求，隨著國際間對於藥品品質觀念不斷提升，我國自民國 71 年推動藥品實施 GMP 制度以來，由於標準的提升及投資成本的考量，藥廠家數由原來的 500 餘家減少至民國 77 年的 211 家，而後因應國際標準的提升，84 年推動實施確效作業，96 年再度推動實施國際 GMP 標準，過程中逐步淘汰體質不良的廠商，透過資源整合、委託製造，提高製藥產業的競爭力。截至 104 年 4 月 10 日止，通過 PIC/S GMP 評鑑之藥廠包括西藥製劑廠 104 家及醫用氣體廠 34 家，其所生產項目已涵蓋各類劑型產品，市場供應穩定。輸入藥品管理方面，輸入藥品製造工廠與國內藥廠同步全面要求符合 PIC/S GMP，現行輸入藥品製造工廠 GMP 管理制度，只有 PIC/S 會員國境內藥廠，可自行決定採「書面審查」或「實地查核」，而對於非 PIC/S 會員國境內藥廠則要求「實地查核」；所有取得我國 GMP 核備之國外藥廠，每 2-4 年皆須接受定期 GMP 檢查，與國內藥廠 GMP 管理是一致性的。

二、積極參與國際組織，國際交流活絡

國際醫藥品稽查協約組織(PIC/S)係由全球各國的藥品 GMP 稽查官方機構所組成，其宗旨為促進法規制度與稽查標準一致化，並提供國際合作平台。我國自 102 年 1 月 1 日起正式成為該組織會員，每年亦積極參與該組織所舉辦之各項活動，透過 PIC/S 平台公布的藥品快速預警通報系統，可立即取得第一手的國外藥品不良品或回收事件等之通報警訊。

三、台灣實施 PIC/S GMP 現況

我國於 103 年 12 月 31 日如期全面完成西藥製劑工廠實施國際 PIC/S GMP 製藥標準，製藥品質已全面升級並順利與國際接軌，使國人得以享受與先進國家相同的用藥品質。而為確保所有市面藥品在有效期限內皆能維持應有的品質，PIC/S GMP 的管理特別注重以下各項：

- (一)從製藥源頭啟動對原物料供應商管理，建置符合規範之廠房、設施與設備。
- (二)謹慎地要求製程，避免交叉污染、防止混淆等生產與品質管制作業，以確保穩定的藥品製造品質。
- (三)對於無菌製劑產品或高致敏性、細胞毒類、女性荷爾蒙類等高風險藥品加強其風險控制，嚴格避免交叉汙染。
- (四)藥品放行後，亦須同時進行全面性、周期性的品質監控與檢討，每年都須執行藥品持續性的安定性試驗直到藥品末效期。

四、強化藥廠後續管理

除定期每 2-3 年執行例行性查廠外，因應一些特殊事件(例如檢舉案、市售品質監測結果不合格、不良品通報及新聞事件等)啟動機動性查廠，以不事先通知方式執行，確認藥廠是否落實 GMP 管理。為確認上市產品之品質，更進一步以專案管理計畫辦理主題式查核，採實際赴廠並抽取樣品進行品質監測，若經檢測結果不合格，即責成廠商將產品自市面回收。

五、強化源頭管理與下游運銷管制

民眾的用藥安全仰賴於廠商的自主管理與政府的嚴格監督把關，除持續監控 PIC/S GMP 的製藥品質外，亦透過提升原料藥的製造品質落實源頭管理，強化藥品供應鏈之運銷管理，確保所有交付到病患的藥品，在製造、儲存、

運輸及配送過程，均有一致的品質保證。

(一)依據 PIC/S GMP 的要求，落實原料供應商管理，藥廠須購買合格供應商所提供之原料，且所有原料進廠時需逐批檢驗合格始得用於製造；此外 102 年 9 月 25 日公告西藥原料藥應於 104 年 12 月 31 日前全面完成實施 GMP，為原料藥的製造品質提供保證。

(二)已著手先行由本部所屬之醫院率先將主動實施藥品優良運銷規範(GDP)之業者的產品，納入聯標作業考評項目並優先採購，藉由拋磚引玉的理念，持續推廣。

貳、藥廠使用「允成」與「誼興」公司提供之碳酸鎂與碳酸鈣原料事件之過程與後續因應

一、依藥事法規定，原料作為藥品主成分者，需具有藥品許可證，也可依藥事法第 16 條輸入自用原料藥；做為賦形劑者，應符合藥典規定。另，依 GMP 規定，所有進廠之原料須經檢驗合格，始得用於產品之生產。

二、事件發生後，為釐清允成與誼興之碳酸鎂、碳酸鈣原料使用情形，已於 104 年 4 月 1 日及 4 月 2 日派員赴正長生、強生、人生及衛達等 4 家製藥廠進行機動性查核，查核結果發現強生與人生藥廠使用允成與誼興之碳酸鎂、碳酸鈣原料作為主成分，已責成廠商立即下架回收，並由轄區衛生局抽驗強生與正長生之庫存原料送驗。目前，來自允成化學工業股份有限公司及誼興貿易有限公司之檢體均不符合「中華藥典第七版」對於碳酸鎂之規定。

三、啟動全面性專案清查，優先查核使用碳酸鎂、碳酸鈣原料等之藥廠，截至 104 年 4 月 10 日止已清查 27 家，未發現使用允成或誼興之碳酸鎂(鈣)原料的情形，但發現有 13 家業者共 23 項產品，其碳酸鎂或碳酸鈣主成分原

料為食品級或僅有食品添加物許可證，已要求廠商將相關產品於 4 月 15 日午夜前下架，30 日內完成回收，庫存品封存停止出貨；在賦形劑部分，廠商皆依藥典規格逐批抽樣檢驗合格後使用；後續將持續展開第二波清查。

參、總結

台灣製藥管理制度多年來與時俱進與國際接軌，藥品查驗登記上與國際進行合作，各項精進管理措施，包含原料藥及賦形劑等原料管理亦持續積極推動，並責成藥廠持續改進，其目的都是要提升民眾用藥品質，讓民眾用藥更安心，更放心。

本部承 大院各委員對業務推動之支持與協助，在此敬致謝忱。尚祈 各位委員，繼續給予支持。