

## 糾 正 案 文

壹、被糾正機關：衛生福利部食品藥物管理署。

貳、案由：衛生福利部食品藥物管理署對於原料藥已建立輸入許可、GMP認證、上市監測及業者自主管理等機制，國內卻仍於民國107年7月至108年2月陸續發生6家國外原料藥藥廠生產、輸入國內之原料藥檢出含NDMA或NDEA成分之事件，顯見現有之管理機制及執行查核之結果，仍未能確保原料藥之安全；又該署對於沙坦類（Sartan）成分原料藥及製劑之清查仍有疏漏，未能確保已無藥廠再使用到含NDMA或NDEA之原料藥，亦未能確認國內各輸入業者及藥廠使用之各批號之Sartan成分藥品均已納入檢驗範圍，使高血壓藥原料藥或製劑檢出NDMA、NDEA及NMBA之事件接連發生，尚未獲得有效解決，損及政府對藥品安全把關之威信，顯有失當，爰依法提案糾正。

參、事實與理由：

經向衛生福利部（下稱衛福部）食品藥物管理署（下稱食藥署）調取卷證資料<sup>1</sup>，及約詢食藥署陳副署長惠芳等相關主管人員到院說明<sup>2</sup>，已完成調查，發現該署確有違失，應予糾正促其注意改善。茲臚列事實與理由如下：

- 一、按「藥事法」第39條第1項規定，製造、輸入藥品，應將其成分、原料藥來源、規格、性能、製法之要旨，檢驗規格與方法及有關資料或證件，……申請中央衛生主管機關查驗登記，經核准發給藥品許可證後，始得製造或輸入。同法第57條第2項前段規定：藥物製造，其廠

---

<sup>1</sup>包括：衛生福利部 107 年 8 月 2 日衛部中字第 1070123414 號函、食藥署 107 年 8 月 6 日 FDA 藥字第 1079023685 號函、同年 12 月 21 日 FDA 藥字第 1071410537 號函、108 年 1 月 19 日 FDA 藥字第 1081400318 號函。

<sup>2</sup>食藥署 107 年 12 月 3 日 FDA 藥字第 1070038869 號函及詢問筆錄。

房設施、設備、組織與人事、生產、品質管制、儲存、運銷、客戶申訴及其他應遵行事項，應符合藥物優良製造準則之規定，並經中央衛生主管機關檢查合格，取得藥物製造許可後，始得製造；同條文第 4 項規定：輸入藥物之國外製造廠，準用前 2 項規定，並由中央衛生主管機關定期或依實際需要赴國外製造廠檢查之。次按「藥品查驗登記審查準則」第 42 條附件 8 及附件 9，申請原料藥查驗登記應檢附技術文件資料，包括規格、檢驗設備、檢驗方法與檢驗紀錄，另視個案須檢附製造管制資料，以確保原料藥品質及能夠穩定生產。

二、國內於民國（下同）71 年推動藥品 GMP 制度（Good Manufacturing Practice for Medicinal Products），西藥製劑廠優先實施，原料藥則採藥廠自主申請作法；前行政院衛生署於 91 年 4 月 22 日公告「原料藥作業基準（含生物製劑）及階段性鼓勵措施」，建議醫院優先採用使用 GMP 原料藥之製劑，以鼓勵原料藥廠自主實施原料藥 GMP；迄 97 年 12 月公告「生物藥品」原料藥應符合 GMP，嗣 102 年 9 月 25 日<sup>3</sup>依「藥物優良製造準則」第 3 條<sup>4</sup>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」，規定領有原料藥許可證之原料藥品項，應自 104 年 12 月 31 日起全面符合 GMP，廠商於辦理輸入原料藥許可證查驗登記時，必須檢附原料藥製造廠符合 GMP 之效期內備查函，方可取得藥品許可證，或同意變更、展延。爰輸入之原料藥，輸入業者須檢附國外原料藥廠等同 PIC/S GMP 標準之查廠通過證明文件，向食藥署提出 GMP 符合性申請，食藥署之 GMP 檢查方式

---

<sup>3</sup> 衛福部於 102 年 9 月 25 日以部授食字第 1021150475 號公告「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」。

<sup>4</sup> 藥物優良製造準則第 3 條規定：西藥藥品含外銷專用產品之製造、加工、分裝、包裝、儲存及運銷，應符合中央衛生主管機關參照國際醫藥品稽查協約組織（PIC/S）其規範所訂定之西藥藥品優良製造規範。該規範之適用，得分階段施行；其分階段施行之項目、時程，由中央衛生主管機關公告之。

同製劑廠，可採用書面審查或實地查廠。

三、依據上述藥事法、優良藥品製造規範、藥物優良製造準則等規定，國內製劑廠及輸入原料藥之製藥廠均應符合 GMP，所有原料進廠時均應逐批檢驗合格始可用於製造。另食藥署業建立多元監控機制，包括對製藥廠定期及機動性進行查廠及 GMP 例行性查核，並於查核時抽樣及檢查藥廠是否依規定執行，以及確認相關檢驗紀錄及報告。查食藥署自 101 年迄 107 年底執行約 411 廠次之 GMP 例行性查核，藥廠執行原料之接收及檢驗大致符合 GMP 規定；且抽查廠內使用之 449 個品項原料藥，亦大致與原登記事項相符。惟國內輸入中國浙江華海製藥公司（下稱中國浙江華海）、中國珠海潤都製藥股份有限公司（下稱中國珠海潤都）、中國浙江天宇藥業股份有限公司（下稱中國浙江天宇）、印度 Aurboindo Pharma Limited（下稱印度 Aurboindo）、印度 Mylan Laboratories Limited（下稱印度 Mylan）、印度 IPCA Laboratories Limited（下稱印度 IPCA）、印度 Hetero Laboratories Limited（下稱印度 Hetero）等藥廠生產之原料藥或製劑，於 107 年 7 月至 108 年 3 月間陸續檢出具動物致癌性之「N-亞硝基二甲胺（NDMA）」、「N-亞硝基二乙胺（NDEA）」或「N-亞硝基-N-甲基-4-氨基丁酸（NMBA）」等不純物，其情形如下：

（一）中國浙江華海生產 Valsartan 原料藥檢出 NDMA：

食藥署於 107 年 6 月 27 日接獲 PIC/S Rapid Alert System 通報中國浙江華海生產 Valsartan 原料藥，被檢出含基因毒性之 NDMA 成分<sup>5</sup>。經食藥署調查，冰島

---

<sup>5</sup> 食藥署於 107 年 6 月 27 日接獲西班牙 Spanish Agency of Medicines and Medical Devices 透過 PIC/S Rapid Alert System 通報「Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd (BS1) (即中國大陸浙江華海製藥公司，廠址：Chuannan Site, RC-317016 CHUANNAN, DUQIAO, LINHAI, ZHEJIANG PROVINCE, CHINA)」所生產 Valsartan 原料藥檢出具基因毒性之 NDMA 成分，西班牙於 7 月 4 日再次通知及說明該不純物具致癌性，將啟動藥品回收作業。英國及香港分別於 7 月 5 日及 7 月 6 日發布冰島藥廠 Actavis 委託浙江華海製造 Valsartan 並使用該公司原料藥之製劑藥品啟

藥廠 Actavis 委託中國浙江華海生產 Valsartan 類高血壓藥含 NDMA 成分，但該製劑藥品未輸入國內。然比對藥品原料藥來源登錄資料及供應商提供之原料藥流向資料，國內永信藥品工業股份有限公司（下稱永信製藥）製造之「樂速降膜衣錠 160 毫克」及「樂速降膜衣錠 80 毫克」、生達化學製藥股份有限公司（下稱生達製藥）製造之「舒心樂膜衣錠 160 毫克」及「舒心樂膜衣錠 80 毫克」、瑞安大藥廠股份有限公司製造之「凡內膜衣錠 160 毫克」及瑪科隆股份有限公司委託羅得化學製藥股份有限公司製造「科適壓膜衣錠 80/12.5 毫克」等 6 項國產藥品使用該原料藥。

(二) 中國珠海潤都生產 Valsartan 原料藥檢出 NDMA：

食藥署於 107 年 8 月 2 日發布生達製藥自主送驗使用之中國珠海潤都生產 Valsartan 原料藥製劑，檢出 NDMA 成分，有「舒心樂膜衣錠 160 毫克」、「舒心樂膜衣錠 80 毫克」、「得平壓膜衣錠 5/80 毫克」及「利壓舒膜衣錠 80/12.5 毫克」等 4 項國產藥品使用該原料藥。

(三) 中國浙江天宇生產 Valsartan 原料藥檢出 NDMA：

食藥署於 107 年 8 月 3 日發布中國浙江天宇之 Valsartan 原料藥，部分批號檢出含 NDMA，該等批號原料藥尚未製成製劑，故市售藥品未受影響，惟檢出 NDMA 之原料藥不得再供作藥品製造，該原料藥來源暫停輸入。

(四) 印度 Aurboindo 生產原料藥 Irbesartan (艾比沙坦)，檢

---

動回收，之後，加拿大及日本於 7 月 9 日發布，瑞士於 7 月 11 日發布，美國於 7 月 13 日發布回收使用該原料藥之製劑藥品。我國食藥署於 7 月 4 日通知輸入藥品相關公協會，請其轉知會員有關浙江華海 Valsartan 原料藥品質疑慮事件，並於 7 月 6 日通知國產藥品相關公協會，請其轉知所屬會員在品質疑義釐清前，暫停使用該原料藥，並應取得佐證資料進行評估以釐清其品質疑慮，已使用該藥廠相關原料藥生產之產品，應全面進行品質檢討，並文件化資料可佐證。7 月 7 日啟動藥品回收並發布警訊。

出 NDEA：

食藥署於 107 年 10 月 31 日監視國際藥物安全訊息時發現美國食品藥物管理局（FDA）發布 ScieGen Pharmaceuticals 公司自願召回 Irbesartan 資訊，理由為該製劑使用印度 Aurobindo 公司生產原料藥 Irbesartan 檢出 NDEA 成分，經確認國內無該來源之原料藥許可證，但健亞生物科技股份有限公司（下稱健亞生技）申請自用之原料藥曾輸入該來源之 Irbesartan 原料藥，該公司製造之「平壓妥膜衣錠 300 毫克」曾使用該原料藥，但該來源非美國 FDA 發布安全訊息所涉及批號。

(五)印度 Mylan 生產 Valsartan 原料藥檢出 NDEA：

食藥署於 107 年 11 月 20 日發布，經抽驗發現印度 Mylan 生產之 Valsartan 原料藥，部分批號檢出 NDEA 成分，國內健亞生技製造之「壓穩膜衣錠 80 毫克」及「壓穩膜衣錠 160 毫克」等 2 項藥品使用該原料藥。

(六)印度 IPCA 生產 Losartan(洛沙坦)原料藥檢出 NDEA：

食藥署於 107 年 12 月 26 日發布接獲壽元化學工業股份有限公司通知，印度 IPCA 生產之 Losartan 原料藥，有 1 批號檢出 NDEA 成分，國內有健亞生技製造之「脈莎平膜衣錠 50 毫克」使用該原料藥。

(七)中國浙江天宇生產 Valsartan 原料藥於 107 年 8 月後第 1 次檢出 NDMA 後，再次檢出 NDMA：

食藥署於 108 年 2 月 15 日發布健喬信元醫藥生技股份有限公司自主送驗該公司 106 年留樣之浙江天宇生產 Valsartan 原料藥之製劑，檢出 NDMA 成分，計有「衛欣保膜衣錠 80 毫克」及「衛欣保膜衣錠 160 毫克」藥品，再追查該批號原料藥之流向，發現景德製藥股份有限公司亦購用該批號原料藥，產製「定壓寧

膠囊 80 毫克」，計 3 項藥品使用該原料藥。

(八)中國浙江天宇生產 Valsartan 原料藥於 108 年 2 月 15 日檢出 NDMA 後，第 3 次檢出 NDMA：

食藥署於 108 年 2 月 27 日發布瑩碩生技醫藥股份有限公司（下稱瑩碩生技）及美商亞培股份有限公司臺灣分公司（下稱亞培公司）自主送驗 106 年留樣之中國浙江天宇生產 Valsartan 原料藥之製劑，檢出 NDMA 成分，計有瑩碩生技之「德壓悅膜衣錠 160 毫克」及「可德壓悅膠囊 80/12.5 毫克」及亞培公司之「易德壓悅膜衣錠 5/80 毫克」等 3 項藥品受影響。

(九)印度 Hetero 生產原料藥 Losartan，檢出 NMBA 成分：

食藥署於 108 年 3 月 2 日發布收到美國 FDA 發布召回 Losartan 資訊，理由為印度 Hetero 公司生產原料藥檢出 NMBA 成分，係繼檢出 NDMA、NDEA 不純物後第 3 種製程中可能產生之不純物。國內吉富貿易有限公司輸入製劑「緩壓膜衣錠 50 毫克」及瑩碩生技「壓寧悅膜衣錠 50/12.5 毫克」可能使用到該產品。

四、查中國浙江華海生產 Valsartan 原料藥於 107 年 6、7 月經檢出 NDMA 後，食藥署依據原料藥業者調查報告及國際藥政管理單位推論，認 NDMA 不純物產生原因可能與製程相關，推測類似製程之原料藥亦可能產生 NDMA，遂於 107 年 7 月 9 日至 8 月 3 日間，抽驗中國浙江華海、珠海潤都、浙江天宇及印度 IPCA、Mylan 及 Jubilant 等 6 家公司生產之 Valsartan 原料藥，其中中國浙江華海、珠海潤都、浙江天宇生產之 Valsartan 原料藥均有批號被檢出 NDMA<sup>6</sup>，食藥署即函漢旭公司對中國浙江華海及天宇之原料藥停止輸入及供應，另中國珠海潤都之原料藥為生達製藥自用原料藥進口，未為其他製

---

<sup>6</sup> 中國珠海潤都製藥股份有限公司 15 件之 Valsartan 原料藥及中國浙江天宇藥業股份有限公司（下稱浙江天宇） 11 件之 Valsartan 檢出 NDMA。

劑廠使用。

五、嗣印度 Aurboindo 生產原料藥 Irbesartan 於 107 年 10 月底再檢出含 NDEA 成分，食藥署參考國際藥政管理單位資訊，推論高血壓用藥中之 5 種沙坦類（Sartan）成分（Valsartan, Losartan, Irbesartan, Olmesartan（奧美沙坦），Candesartan（坎地沙坦））之製程可能有產生 NDMA 及/或 NDEA 不純物之風險，該等成分雖具動物致癌性，然對人類資料尚未證明。惟為加強管控藥品品質，食藥署 107 年 11 月 23 日函請業者對於 Sartan 成分之藥品原料藥須逐批檢驗，未檢出 NDMA 及 NDEA 始得供製造使用，並納入 GMP 稽查重點，又針對含前開 5 種 Sartan 成分之效期內輸入製劑、國產製劑所使用之原料藥展開調查。嗣食藥署於 108 年 1 月 19 日發布，已對衛生局抽樣 142 件原料藥（來自 20 項原料）及 53 件輸入製劑檢體全數完成檢驗，計檢出 43 件檢體含 NDMA 或 NDEA，均係之前發布之中國浙江華海、珠海潤都、浙江天宇、印度 Mylan 之 Valsartan，及印度 Aurobindo 之 Irbesartan 經檢出 NDMA 或 NDEA，皆已要求暫停輸入與供應，有使用到上述有疑慮原料藥之 11 項製劑皆已完成下架及回收作業，其餘原料藥檢體及輸入製劑檢體均未檢出。詎食藥署於 107 年 11 月底函業者須逐批檢驗原料藥且未檢出 NDMA 或 NDEA 始得供製造使用，且於 108 年 1 月 19 日發有疑慮原料藥之製劑皆已完成下架及回收作業，該署卻又於 108 年 2 月 15 日再發布健喬生技公司自主送驗該公司 106 年留樣之浙江天宇生產 Valsartan 原料藥之製劑，檢出 NDMA 成分；顯見該署對於 Sartan 類藥品之清查仍有疏漏，未能確保已無藥廠再使用到含 NDMA 或 NDEA 之原料藥，若係因藥廠涉嫌假冒、未落實執行原料之逐批檢驗，或未確實清查有品質疑慮之原料藥所致，應依法究辦。

- 六、原料藥安全把關責任應由政府以監督之立場管理，及藥品輸入及製造業者本誠信良知，所有原料進廠時均應逐批檢驗合格始可用於製造。食藥署對境外輸入原料藥安全及品質把關，係透過上市前應辦理查驗登記，且國外原料藥廠應獲得當地衛生主管機關以等同 PIC/S GMP 之標準認證，另透過通報系統、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進行多元監控，惟國內雖已建立前述輸入許可、GMP 認證、上市監測等機制，卻仍於 107 年 7 月發生中國浙江華海 Valsartan 原料藥檢出 NDMA 成分，該原料藥為 GMP 藥廠製造，且於 104 年取得國內輸入許可證，106 年獲核准原料藥變更製程中使用之試劑及溶劑等事項，合法製造或輸入並經食藥署審查後發給許可證之原料藥卻仍檢出未預期之 NDMA 或 NDEA，顯見現有之管理機制、執行查核及對於製程變更之審查結果，仍未能確保原料藥之安全無虞。
- 七、又中國浙江華海、珠海潤都及浙江天宇生產之 Valsartan 原料藥檢出 NDMA 或 NDEA 等不純物，各國藥典皆未訂定檢驗方法及限量標準，故國內長期以來未對沙坦類（Sartan）原料藥於製程可能產生 NDMA 及/或 NDEA 進行把關，食藥署於 106 年核准中國浙江華海原料藥變更製程中使用之試劑及溶劑等事項，進行書面審查後即同意，未對其是否產生未預期之不純物進行科學驗證，而例行性 GMP 查核及業者依檢驗品項自主檢驗，恐仍未能確保藥廠確實逐批檢驗原料，亦難及時發覺製程中可能產生之未預期物質。又食藥署於 108 年 1 月 19 日發布 5 種 Sartan 成分原料藥、效期內輸入製劑、國產製劑之調查結果，雖稱使用有疑慮原料藥之 11 項製劑皆已完成下架及回收作業，惟中國浙江天宇之 Valsartan 原料藥當時已經停止輸入及供應，食藥署卻於 108 年 2 月 15 日再發布之前有未經檢查之中國浙江天宇生產之

Valsartan 原料藥檢出 NDMA 成分，顯見該署對於 Sartan 類藥品之清查仍有疏漏，未能確保已無藥廠再使用到含 NDMA 或 NDEA 之原料藥。

綜上所述，衛生福利部食品藥物管理署對於原料藥已建立輸入許可、GMP 認證、上市監測及業者自主管理等機制，國內卻仍於民國 107 年 7 月至 108 年 2 月陸續發生 6 家國外原料藥廠生產、輸入國內之原料藥檢出含 NDMA 或 NDEA 成分之事件，顯見現有之管理機制及執行查核之結果，仍未能確保原料藥之安全；又食藥署對於沙坦類（Sartan）成分原料藥及製劑之清查仍有疏漏，未能確保已無藥廠再使用到含 NDMA 或 NDEA 之原料藥，亦未能確認國內各輸入業者及藥廠使用之各批號之 Sartan 成分藥品均已納入檢驗範圍，使高血壓藥原料藥或製劑檢出 NDMA、NDEA 及 NMBA 之事件接連發生，尚未獲得有效解決，損及政府對藥品安全把關之威信，顯有失當，爰依憲法第 97 條第 1 項及監察法第 24 條之規定提案糾正，移送衛生福利部轉飭所屬確實檢討改善見復。

提案委員：張武修