

調 查 報 告

壹、案由：據悉，國內多家廠商委託中國藥廠（包括浙江華海製藥公司）生產 Valsartan 原料藥疑似涉嫌假冒，並含致癌物與基因毒性「N-亞硝基二甲胺（NDMA）」成分，致含致癌原料藥等多項藥品流入國內。究其肇事原因為何？相關主管機關是否有違失？有深入調查之必要案。

貳、調查意見：

為調查「國內多家廠商委託中國藥廠生產 Valsartan（顯沙坦）原料藥疑似涉嫌假冒，並含致癌物與基因毒性『N-亞硝基二甲胺（NDMA）』成分，致含致癌原料藥等多項藥品流入國內。究其肇事原因為何？相關主管機關是否有違失？」案，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¹，及約詢食藥署陳副署長惠芳等相關主管人員到院說明²，已完成調查，調查意見如下：

- 一、食藥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（下同）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

¹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。

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

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：

- (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 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³依「藥物優良製造準則」第 3 條⁴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

³ 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」。

⁴ 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。

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：

1、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⁵。經食藥署調查，冰島藥廠 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

⁵ 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。

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。

2、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。

3、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。

4、印度 Aurboindo 生產原料藥 Irbesartan (艾比沙坦)，檢出 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。

5、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。

6、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。

7、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。

8、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。

9、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 NDMA⁶，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。

⁶ 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。

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。

- (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，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。

(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。

(八)綜上，食藥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 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；又食藥署對於沙坦類（Sartan）成分原料藥、效期內輸入製劑、國產製劑之清查結果，仍有疏漏，目前仍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。

二、食藥署與海關允應互相協助，於邊境即進行原料藥安全品質之把關，並強化輸入原料藥通關資訊之正確性及完整性，以利食藥署取得輸入批號等資訊，俾落實輸入原料藥之查驗及有效從源頭管理原料藥流向：

(一)按藥事法第 71 條之 1 規定：「為加強輸入藥物之邊境管理，中央衛生主管機關得公告其輸入時應抽查、檢驗合格後，始得輸入。前項輸入藥物之抽查及檢驗方式、方法、項目、範圍、收費及其他應遵行事項之辦法，由中央衛生主管機關定之。」次按輸入藥物邊境抽查檢驗辦法第 7 條第 1 項規定：「輸入經公告應施查驗之中藥材，應由報驗義務人檢具下列文件，向查驗機關申請查驗：一、查驗申請書。二、中藥商許可執照影本。三、進口報單影本。四、中央衛生主管機關公告認可之檢驗實驗室，或符合藥物優良製造準則之藥廠，或出口國主管機關所出具之檢驗證明。五、其他經中央衛生主管機關公告之文件。」同辦法第 8 條規定：「查驗機關對輸入之中藥材實施查驗，除審核前條規定應檢具之文件外，並得就下列方式擇一或合併為之：一、逐批檢驗：對各批次輸入之中藥材均予檢驗。二、抽批檢驗：按百分之二至百分之五十之抽查率為之。三、現場查核：於產品之堆

置地點執行品目核對、包裝外觀及標示項目之檢查。」衛福部為防止製毒原料假冒藥品原料藥進口，並強化原料藥進口管理及通關資訊正確性，爰將輸入原料藥納入應施行邊境查驗之項目，於 107 年 8 月 22 日修正輸入藥物邊境抽查檢驗辦法，增訂第 4 條之 1 規定，略以：原料藥屬中華民國輸出入貨品分類表第 28 章、第 29 章分類號列者，前條第 2 款抽批檢驗方式，規定如下：一、抽中者：(一) 以快速檢測儀器進行檢驗。經判定為毒品者，移請海關或司法警察機關處理。.....二、未抽中者：由查驗機關審核其申請查驗文件，符合規定者，依第 19 條⁷規定辦理。

(二)中藥材邊境查驗係依藥事法第 71 條之 1 及輸入藥物邊境抽查檢驗辦法執行。查驗機關對輸入經公告應施查驗之中藥材實施查驗，審核查驗申請書、中藥商許可執照影本、進口報單影本及檢驗證明⁸等文件，並得就逐批檢驗、抽批檢驗或現場查核等方式為之。自 104 年至 106 年，共受理 10,818 批輸入中藥材報驗通關案，其檢附之檢驗證明文件，皆符合規定。應實施抽批查驗中藥材共檢驗 1,260 批，其中 104 年查驗 155 批，105 年查驗 273 批，全數合格，但於中藥材邊境檢驗經費由 104 年 79 萬 9,600 元提高至 106 年 344 萬 9,600 元後，抽驗比率由 4.88% 提高至 20.85%，106 年查驗批數增加至 832 批，即檢驗出 39 批因重金屬、二氧化硫等異常物質含量超出限量，判定不合格，依法退運或銷燬，顯見提高抽驗比率，可強

⁷輸入藥物邊境抽查檢驗辦法第 19 條第 1 項規定：

輸入藥物經查驗合格者，查驗機關應核發輸入許可通知予報驗義務人；報驗義務人亦得向查驗機關申請核發書面之許可通知書。

⁸ 由中央衛生主管機關公告認可之檢驗實驗室，或符合藥物優良製造準則之藥廠，或出口國主管機關所出具。

化中藥材邊境管理，將不符合安全衛生標準之中藥材防堵於境外，保障消費者中藥用藥安全。

(三)國內目前用於製劑之原料藥品項超過 2,000 項，其中由國內藥廠生產之原料藥品項約 300 多項，大部分原料藥仰賴國外輸入。惟食藥署於 107 年 8 月 22 日修正實施輸入藥物邊境抽查檢驗辦法前，業者報關輸入原料藥雖需檢附輸入許可證，然食藥署於邊境僅進行書面審核，並未進行檢驗，而係由海關確認並進行抽驗把關，合格即可通關；又原料藥「批號」原非屬進口報單「規格」欄位之必要申報事項，亦非屬海關查驗貨物之應查核項目，故業者輸入原料藥之國外製造藥廠批號，食藥署及海關並未在源頭進行掌握，一旦發生藥品安全疑慮事件需追查各批號原料藥之流向時，僅能依製藥廠之紀錄進行追蹤及管理。迄衛福部於 107 年 11 月 7 日始函請藥業相關公會轉知會員自即日起於輸入藥品原料藥及產品時，應於進口報單之「規格」欄位註明「批號」⁹。

(四)食藥署於 107 年 11 月 23 日¹⁰函請相關製劑廠商逐批檢驗所使用之沙坦類 (Sartan) 類成分原料藥是否含 NDMA 或 NDEA，該署亦針對 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全面調查，並主動抽驗 37 批之 Losartan 原料藥，其中 25 批之來源為印度 IPCA 公司，但壽元化工 107 年 12 月 26 日通知檢出 NDEA 成分之 Losartan 批號，卻未納入食藥署檢驗範圍；另中國浙江天宇生產 Valsartan 原料藥於 107 年 8 月即經食藥署檢出含 NDMA 成分，該署卻未能掌握該公司生產之 Valsartan 原料藥流向，迄健喬信元生技於 108 年 2 月 15

⁹衛福部 107 年 11 月 7 日衛授食字第 1071105681 號函。

¹⁰食藥署 107 年 11 月 23 日 FDA 藥字第 1071409901 號函。

日自主送驗 106 年留樣之 Valsartan 原料藥並通報檢出 NDMA 成分後，該署始知尚有中國浙江天宇生產之 Valsartan 原料藥仍被販售及使用，顯見食藥署對於輸入原料藥之流向未能確實掌握，致藥品發生安全疑慮事件時，對於藥品流向之追蹤仍有所疏漏。

(五)國家行政機關各有職司業務，並於權限範圍內互相協助。業者於輸入原料藥報關查驗後，由海關確認並進行抽驗把關，食藥署於邊境僅進行書面審核，而輸入原料藥之「批號」原非屬進口報單「規格」欄位之必要申報事項，亦非屬海關查驗貨物之應查核項目，故原料藥通關後，海關未能將輸入批號等資訊提供予食藥署，一旦發生藥品安全之風險時，食藥署即難以從源頭確實追溯以釐清其流向，只能依賴業者自主管理提供之紀錄。又食藥署對於輸入之原料藥原未進行檢驗，但衛福部為防堵不肖業者利用進口原料藥掩護違法製毒原料，已修正輸入藥物邊境抽查檢驗辦法，未來所有原料藥須依不同風險針對是否疑似毒品進行抽驗，確認屬實者依毒品危害防制條例移送法辦，惟製毒原料可能假冒原料藥外，原料藥亦可能有不符合安全衛生標準之情形，有賴食藥署於邊境進行藥品安全衛生之把關。爰上，食藥署與海關允應互相協助，於邊境即進行原料藥安全品質之把關，並強化輸入原料藥通關資訊之正確性及完整性，以利食藥署取得輸入批號等資訊，俾落實輸入原料藥之查驗及有效從源頭管理原料藥之流向。

三、食藥署允應蒐集業者對國外原料藥廠品質管理之重要資訊，將輸入量大之品項及非 PIC/S 會員國境內之高風險藥廠等之情資納入，以精進國內輸入原料藥廠之本土資料庫；並對沙坦類 (Sartan) 原料藥何時開始含 NDMA 或

NDEA 等不純物及其根本原因，以及是否可能再產生其他尚未發現不純物之疑慮，進行調查研究或蒐集相關資訊，以確實釐清並建立預警機制，避免影響民眾用藥安全或造成恐慌：

- (一)國內原料藥多數自國外輸入，迄今有 718 家國外原料藥廠取得食藥署 GMP 備查，其中約 30%位於印度、35%位於中國。食藥署自 103 年起，針對通過 GMP 備查之原料藥廠系統性追蹤原料藥 GMP 相關警訊資訊，並與歐洲醫藥品品質審查委員會(EDQM)進行原料藥 GMP 資訊交換、接收 PIC/S Rapid Alert 平台警訊通報¹¹及主動蒐集美國 FDA 發布之原料藥廠警訊，以追蹤通過 GMP 備查之國外原料藥廠是否被提出警訊。據食藥署表示，資料顯示以中國、印度的原料藥廠被提出警訊之頻度為高，故食藥署對於輸入原料藥之查驗登記，原本主要係確認國外上市之製售證明及檢驗成績書，然對中國及印度之原料藥已強化技術性資料要求，輸入之原料藥分別於 102 年間及 103 年 1 月 1 日起應檢附品質證明文件。
- (二)依據食藥署之答復，該署透過與歐洲藥物管理局 (European Medicines Agency ; EMA) 聯絡，推論 Valsartan 檢出 NDMA 之原因，係因 Valsartan 合成步驟之四唑環化 (Tetrazole ring) 過程中，所使用之二甲醯胺 (Dimethylformamide) 溶劑在高溫下降解為二甲胺 (Dimethylamine)，加上中和反應添加之試劑亞硝酸鈉 (Sodium nitrite)，於酸性環境轉化為亞硝酸 (Nitrous acid)，並由前述兩項產物在酸性條件下反應後產生未預期之不純物 NDMA。經食藥署查，中國 3 家 Valsartan 原

¹¹參與主管機關含現有 PIC/S 組織 49 國計 52 個會員及 WHO。

料藥廠驗出 NDMA 之製程相似，其 Valsartan 合成第四步驟四唑環化過程中，皆使用溶劑二甲醯胺、中和試劑亞硝酸鈉及高溫等反應條件，推測因此產生非預期不純物 NDMA。另查印度等 3 家未驗出 NDMA 原料藥廠 IPCA、Mylan 及 Jubilant 之 Valsartan 製程與前述 3 家中國原料藥廠製程不同，具不同的反應溶劑、試劑及反應條件，產生非預期不純物 NDMA 風險較低。

(三)國內原料藥多數由國外進口，國外原料藥廠應經當地衛生主管機關以等同 PIC/S GMP 之標準（例如 WHO GMP 或 ICH Q7）查廠通過，食藥署基於風險，對「高風險之生物原料藥廠」採行實地查廠或書面檢查，對「其他原料藥廠」則以檢附等同 PIC/S GMP 之標準查廠通過之證明文件，提出 GMP 備查申請以取得藥品許可證、同意變更及展延。依食藥署函復資料，案內之中國浙江華海曾由國內代理商漢旭公司檢附中國「國家食品藥品監督管理局」之「藥品 GMP 證書」申請原料藥許可證，另據食藥署表示該廠通過美國、德國、義大利、歐洲醫藥品品質審查委員會（EDQM）及世界衛生組織（WHO）之查廠。惟發生 Valsartan 污染事件後，美國 FDA 於公元 2018 年 7 月 30 日至 8 月 3 日赴該廠查核，結果有缺失待改善；義大利/EMA/EDQM 於同年 9 月 10-13 日赴該廠針對 Valsartan 原料藥進行實地查核，結果判定「不符合 GMP」，顯見國外原料藥申請輸入許可證時檢附等同 PIC/S GMP 之標準查廠通過之證明文件之原料藥廠，僅能確認查廠當時之 GMP 符合性現況，卻未必能持續確保其輸入該原料藥之安全及品質無疑慮及與申請文件所載內容同等。

(四)全球原料藥廠約 30% 位於印度、35% 位於中國，但中國及

印度非 PIC/S 會員國，此兩國原料藥廠被提出警訊之頻度亦高，且國內自中國及印度輸入原料藥之數量約占 40%。國內輸入原料藥主要來源之製造廠，與國外未必相同，以公元 2018 年 6 月 PIC/S 警訊之冰島藥廠 Actavis 委託中國浙江華海生產 Valsartan 類製劑，國內即未進口；再以同年 10 月 31 日美國 FDA 發布召回印度 Aurobindo 公司生產原料藥 Irbesartan 為例，國內亦無該來源之原料藥許可證，故國際間查廠之結果雖可作為國內管理之參考，但國內原料藥來源之藥廠，未必與國際主要來源相同，不能僅依賴國際發布之資訊進行管理，且國外藥廠家數甚多，國內對於國外藥廠藥品安全衛生之信譽恐未有能力全盤掌握，因此若無準確情資，實不易發現國外輸入藥品安全疑慮問題。爰食藥署允應針對非 PIC/S 會員國境內之高風險藥廠、輸入量大之品項等，精進國內輸入原料藥廠之本土資料庫，蒐集業者對國外原料藥廠品質管理之重要資訊，作為查驗國外原料藥廠之重要情資。

- (五)另 Valsartan 藥品之原廠藥，於 87 年 5 月 26 日即取得國內核發之輸入藥品許可證，首家學名藥在國內亦於 91 年 9 月 30 日取得輸入許可證。以國內某藥廠為例，該藥廠於 100 年間查驗登記申請時登載之有效成分來源為中國浙江華海，而當時國內原料藥 GMP 制度尚未實施。惟國內業者取得 Valsartan 藥物之許可證超過 20 年，何以之前未曾發生 Valsartan 藥物含 NDMA 或 NDEA 成分之事件？係因當時已存在此問題，卻因檢驗能力不足而未能發現？或係原料藥廠為變更製程，更換溶劑，近期才產生未預期之不純物？另美國 FDA 於公元 2018 年 7 月 18 日警訊之內容，懷疑 Valsartan 藥物含有此種不純物已超過

4 年，依該警訊內容，原料藥含 NDMA 可能回溯至 103 年，當時國內原料藥 GMP 制度尚未實施，業者不需強制提供技術文件及製造管制等資料，故發生安全疑慮事件相關藥品含 NDMA 或 NDEA 等不純物係開始於何時？自輸入後，其製程何時改變？是否確於製程變更後始發生未預期之不純物，均為檢討根本原因時應檢視之核心問題。再以食藥署於 3 月 2 日發布印度藥廠 Hetero 生產原料藥 Losartan 檢出另一不純物 NMBA，為第 3 種不純物，則沙坦類（Sartan）成分之藥品於製程中是否再產生其他尚未發現不純物，攸關 Sartan 藥品是否可能再發生安全疑慮事件，食藥署允應確實釐清並調查，甚至建立預警機制。

(六)綜上，食藥署允應蒐集業者對國外原料藥廠品質管理之重要資訊，針對輸入量大之品項及非 PIC/S 會員國境內之高風險藥廠等之情資，精進國內輸入原料藥廠之本土資料庫；並應對沙坦類（Sartan）藥物何時開始含 NDMA 或 NDEA 等不純物及其根本原因，以及是否可能再產生其他尚未發現不純物之疑慮，進行調查研究或蒐集相關資訊，以確實釐清並建立預警機制，避免影響民眾用藥安全或造成恐慌。

參、處理辦法

- 一、調查意見一，糾正衛生福利部食品藥物管理署。
- 二、調查意見二、三，函衛生福利部食品藥物管理署檢討改進見復。

調查委員：張武修

中 華 民 國 1 0 8 年 4 月 日