



## 治療指數狹窄之口服製劑品質監測

吳建霖 范孟棋 施博瀚 何蕙宇 張靜嘉 徐雅慧 林美智 曾素香 王德原

衛生福利部食品藥物管理署研究檢驗組

### 摘要

111年度藥品品質監測計畫係以風險評估為原則，選定治療安全範圍較狹窄之成分(含Levonorgestrel、Levothyroxine、Phenobarbital、Phenytoin及Warfarin成分)之口服製劑市售品進行品質監測，並於1至7月間委由全國各地方政府衛生局，前往轄區內醫院、診所、藥局、藥商及製造廠抽驗產品共計32件(國產25件、輸入7件)，參照中華藥典第九版、英國藥典2022及原核准檢驗規格與方法，進行主成分鑑別、含量測定、溶離、劑型單元含量均一度、有機不純物等項目之檢驗。經檢驗32件檢體皆符合規定。

**關鍵詞：**品質監測、Levonorgestrel、Levothyroxine、Phenobarbital、Phenytoin、Warfarin

### 前言

為有效監控上市後藥品之品質，加強市售品之抽驗，衛生福利部食品藥物管理署(下稱食藥署)自93年起即依風險管理原則，執行藥物化粧品品質監測計畫。本計畫品項之選擇係配合藥政管理政策，並依據食藥署歷年市售品品質監測計畫不合格率較高之品項、曾發生藥物不良反應或不良品通報之品項、化性較不穩定或治療安全範圍較狹窄之成分、國內用藥量、是否需長期使用、近期使用率漸增而國內尚未執行該品項之品質監測等風險評估因子及參酌各地方政府衛生局業務需求訂定品質監測品項，以確保國人用藥品質。111年度藥品品質監測計畫，係考量近期各界關切之學名藥品質議題，藥品治療指數狹窄及健保使用量等因素，選定Levonorgestrel、Levothyroxine、Phenobarbital、Phenytoin及Warfarin成分等口

服製劑進行品質監測。

Levonorgestrel為合成助孕素(Synthetic progestins)類藥品<sup>(1)</sup>，我國目前核有27張含該成分之單方口服製劑藥品許可證，主要用於無事前避孕措施之緊急避孕措施，為常見之事後避孕藥之一。Levothyroxine為一種合成甲狀腺賀爾蒙<sup>(2)</sup>，我國目前核有3張含該成分之單方口服製劑藥品許可證，核准適應症為「甲狀腺機能減退症」。Phenobarbital為Cyclic ureides，促進伽馬氨基丁酸(Gamma-aminobutyric acid, GABA<sub>A</sub>)受體反應，抑制興奮性突觸反應<sup>(3)</sup>，我國目前核有10張含該成分之單方口服製劑藥品許可證，核准適應症為癲癇。Phenytoin同為Cyclic ureides，其作用於電位閘控型鈉離子通道(Voltage gated sodium channels)，阻斷神經興奮，減少突觸施放麩胺酸等神經傳導物質，以達到控制癲癇之目的<sup>(4)</sup>，我國目前核有7張含該成分之單



方口服製劑藥品許可證，核准適應症為「大發作型癲癇之控制、預防及治療神經外科手術時所引起之癲癇發作」。Warfarin為香豆素抗凝血類藥品(Coumarin anticoagulants)，其作用於凝血酶原(Prothrombin)、凝血因子VII、IX、X及抗凝血蛋白C和S等凝血因子，藉由阻斷維生素K的還原作用，減少凝血因子生成，以達到抗凝血效果<sup>(5)</sup>，我國目前核有15張含該成分之單方口服製劑藥品許可證，主要用於預防及/或治療靜脈栓塞症及其相關疾病，以及肺栓塞、預防或治療心房纖維顫動及/或更換心臟瓣膜引起之血栓性栓塞症等。本計畫針對上述各成分製劑產品之主成分鑑別、含量測定、溶離、劑型單元含量均一度、有機不純物等試驗項目，依中華藥典、英國藥典及原核准檢驗規格與方法執行藥品品質評估，以全面瞭解該類產品市售品之品質狀況。監測所得結果可作為該類藥品之管理參考，亦可作為不合格產品處置及要求製造廠改善之依據，以防範劣質產品流入市面，保障民眾用藥安全。

## 材料與方法

### 一、材料

- (一)檢體來源：由全國各地方政府衛生局赴轄區內醫院、診所、藥局、製造廠及藥商等進行抽樣，共抽樣檢體32件。
- (二)對照標準品：Caffeine、Levothyroxine、Liothyronine、Phenobarbital、Phenytoin、Warfarin及 Warfarin Related Compound A均購自USP (United States Pharmacopeial Convention, Inc., USA)，Ethinylestradiol、Levonorgestrel、Norgestrel及Phenytoin sodium均購自British pharmacopoeia (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, United Kindom)。
- (三)試藥及溶劑

硼酸(Boric acid) 購自Honeywell Specialty Chemicals Seelze GmbH, Germany，冰醋酸(Glacial acetic acid)、三水醋酸鈉、三(羥甲)甲胺(Tris(hydroxymethyl)aminomethane)、三乙胺、氯化鉀、 $\gamma$ -環糊精(Gamma-cyclodextrin)、十二烷基硫酸鈉(Sodium dodecyl sulfate)及鉬絲均購自Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Germany，鹽酸(Hydrochloric acid)、磷酸二氫鉀、磷酸、氫氧化鈉、三氯甲烷(Trichloromethane)及四氫呋喃(Tetrahydrofuran)均購自Merck KGaA, Germany，甲醇(Methanol)及乙腈(Acetonitrile)均購自Avantor Performance Materials, LLC, USA。

### (四)儀器裝置

1. 高效液相層析儀(1100 series, Agilent, USA、1260 Infinity, Agilent, USA、1260 Infinity II, Agilent, USA、1290 Infinity II, Agilent, USA、Alliance 2695, Waters, USA及Dionex Ultamete 3000 series, Thermo, USA)
2. 溶離試驗機(VK-7010, Varian, USA及AT Xtend, Sotax, Switzerland)
3. 紫外光/可見光分光光譜儀(BioMate 3S, Thermo Scientific, USA、Cary 100 Conc, Agilent, USA、Cary 300, Varian, USA及SPECORD® 200 PLUS Jena Analytik Photometer, Sotax, Switzerland)
4. 四位數電子天平(XP204, Mettler Toledo, Switzerland、ML204, Mettler Toledo, Switzerland及PA214C, OHAUS, USA)
5. 五位數電子天平(MS105DU, Mettler Toledo, Switzerland、XP205DR, Mettler Toledo, Switzerland、XPR105DR, Mettler Toledo, Switzerland、AG135, Mettler Toledo, Switzerland及ES125SM, Precisa, Switzerland)



6. 六位數電子天平(XP56, Mettler Toledo, Switzerland)
7. 超音波振盪器(DC400, Delta, Taiwan及GT-2120QTS, GT SONIC, China)
8. 離心機(Z383K, Mermle, Germany)
9. 酸鹼度計(SevenEasy, Mettler Toledo, Switzerland、S213-B, Mettler Toledo, China及SP-2300, SUNTEX, Taiwan)
10. 本生燈

## 二、實驗方法

本計畫之檢驗規格及方法主要依據近3年藥典所收載資料，倘檢驗結果不符合藥典中成品之規格或原廠檢驗方法與藥典之檢驗方法不同時，則依原廠檢驗規格及方法進行檢驗。

### (一)含Levonorgestrel成分單方口服製劑

本品項檢驗項目包含主成分鑑別、溶離、劑型單元含量均一度、有機不純物及含量測定等項目。12件檢體中，除4件檢體之溶離檢驗項目依原製造廠之檢驗規格及方法外，其餘均參照英國藥典2022 Levonorgestrel Tablets<sup>(6)</sup>之檢驗規格及方法予以檢驗。

### (二)含Levothyroxine成分單方口服製劑

本品項之檢驗項目包含主成分鑑別、溶離、劑型單元含量均一度、有機不純物(去碘L-甲狀腺素鈉鹽之限量)及含量測定等項目。除溶離檢驗項目均依原製造廠之檢驗規格及方法外，其餘均參照中華藥典第九版L-甲狀腺素鈉鹽錠(Levothyroxine Sodium Tablets)<sup>(7)</sup>之檢驗規格及方法予以檢驗。

### (三)含Phenobarbital成分單方口服製劑

本品項之檢驗項目包含主成分鑑別、溶離、劑型單元含量均一度及含量測定等項目，均參照中華藥典第九版苯巴比妥錠(Phenobarbital Tablets)<sup>(8)</sup>之檢驗規格及方法予以檢驗。

### (四)含Phenytoin成分單方口服製劑

本品項之檢驗項目包含主成分鑑別、溶離、劑型單元含量均一度及含量測定等項目，4件檢體中，3件參照中華藥典第九版二苯妥因錠(Diphenylhydantoin Tablets)<sup>(9)</sup>之檢驗規格及方法予以檢驗，1件則以原製造廠之檢驗規格及方法予以檢驗。

### (五)含Warfarin成分單方口服製劑

本品項之檢驗項目包含主成分鑑別、溶離、劑型單元含量均一度、有機不純物及含量測定等項目，均參照中華藥典第九版苯甲香豆醇鈉鹽錠(Warfarin Sodium Tablets)<sup>(10)</sup>之檢驗規格及方法予以檢驗。

## 結果與討論

### 一、檢體抽樣

本計畫以分區分階段方式執行非監視成分學名藥中具治療指數狹窄之口服製劑之抽樣，由各地方政府衛生局依許可證清單於111年1至8月期間前往醫院、診所、藥局等地隨機抽樣市售藥品，未能抽得之品項再至製造廠或藥商進行源頭抽樣。有關本計畫抽得品項之檢體來源分布統計詳如表一。

111年度共抽得含Levonorgestrel成分之單方口服製劑12件，含Levothyroxine成分之單方口服製劑3件，含Phenobarbital成分之單方口服製劑3件，含Phenytoin成分之單方口服製劑4件及含Warfarin成分之單方口服製劑10件，總計32件(國產25件，輸入7件)，國產許可證整體抽驗率為47.2%，輸入許可證整體抽驗率為77.8%，經由查詢食藥署「西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢系統」，本次監測各項製劑核准之許可證張數、收載劑型及劑量，以及抽樣情形統計如表二。

本次藥品監測計畫未能將所有該等許可證之藥品抽得之因素，係因在源頭抽樣時經製造廠或藥商說明，雖領有藥品許可證，但未實際



表一、各項製劑抽樣地點分布

品項	抽樣地點(件數)				
	醫院	診所/衛生所	藥局	製造廠	藥商
含Levonorgestrel成分單方口服製劑	0	0	0	8	4
含Levothyroxine成分單方口服製劑	3	0	0	0	0
含Phenobarbital成分單方口服製劑	1	1	0	1	0
含Phenytoin成分單方口服製劑	3	0	0	1	0
含Warfarin成分單方口服製劑	5	1	2	2	0
總計	12	2	2	12	4

表二、各項製劑核准許可證張數、製造廠家數與抽驗檢體數統計表

品項	劑型及劑量	來源	抽驗 檢體 件數	許可證(張)			製造廠(家)		
				核准	抽驗 檢體	抽驗率 (%)	核准	抽驗 檢體	抽驗率 (%)
含Levonorgestrel成分 單方口服製劑	0.75或1.5 mg之錠劑	國產	9	22	9	40.9	9	6	66.7
		輸入	3	5	3	60.0	3	2	66.7
		小計	12	27	12	44.4	12	8	66.7
含Levothyroxine成分 單方口服製劑	50或100 µg之錠劑	國產	1	1	1	100.0	1	1	100.0
		輸入	2	2	2	100.0	1	1	100.0
		小計	3	3	3	100.0	2	2	100.0
含Phenobarbital成分 單方口服製劑	30、32或100 mg之錠劑	國產	3	10	3	30.0	8	3	37.5
		輸入	0	0	0	-	0	0	-
		小計	3	10	3	30.0	8	3	37.5
含Phenytoin成分 單方口服製劑	30或100 mg之錠劑或 膠囊	國產	4	7	4	57.1	5	4	80.0
		輸入	0	0	0	-	0	0	-
		小計	4	7	4	57.1	5	4	80.0
含Warfarin成分 單方口服製劑	1、2.5、3或5 mg之 錠劑	國產	8	13	8	61.5	4	3	75.0
		輸入	2	2	2	100.0	1	1	100.0
		小計	10	15	10	66.7	5	4	80.0
總計		國產	25	53	25	47.2	27	17	63.0
		輸入	7	9	7	77.8	5	4	80.0
		小計	32	62	32	51.6	32	21	65.6

生產製造、已停產或已無庫存品可供抽樣等原因所致。

## 二、檢驗結果

111年度藥品品質監測抽驗之32件檢體經

檢驗，其結果分述如下(詳見表三)：

(一)含Levonorgestrel成分單方口服製劑：12件檢體之主成分鑑別、溶離、劑型單元含量均一度、有機不純物及含量測定檢驗結果皆合格。



- (二)含Levothyroxine成分單方口服製劑：3件檢體之主成分鑑別、溶離、劑型單元含量均一度、有機不純物(去碘L-甲狀腺素鈉鹽之限量)及含量測定檢驗結果皆合格。
- (三)含Phenobarbital成分單方口服製劑：3件檢體之主成分鑑別、溶離、劑型單元含量均一度及含量測定檢驗結果皆合格。
- (四)含Phenytoin成分單方口服製劑：4件檢體之主成分鑑別、溶離、劑型單元含量均一度及含量測定檢驗結果皆合格。
- (五)含Warfarin成分單方口服製劑：10件檢體之主成分鑑別、溶離、劑型單元含量均一度、有機不純物及含量測定檢驗結果皆合格。

### 三、討論

有關含Levothyroxine成分單方口服製劑，該藥品於國內上市之藥品許可證共3張，分屬2家製造廠(國產1家、輸入1家)，食藥署曾於110年間赴該國內製造廠執行GMP查核，並現場抽樣Levothyroxine成分製劑由廠內人員執行含量測定，其結果未能符合廠規，經製造廠評估後主動回收該批號產品。本計畫再次抽驗前述

許可證產品進行檢驗，結果含量測定符合藥典規範。此外，本次抽樣之3件檢體，經檢視製造廠之成品檢驗方法與中華藥典收載之檢驗方法，其溶離檢測項目之媒液、裝置轉速、層析系統等參數均有差異，故均改依原製造廠之檢驗方法進行檢驗，檢驗結果符合原廠規格。

本計畫主要依據藥典之檢驗規格及方法進行檢驗，惟部分項目依照原廠之規格與方法，分述如下：含Levonorgestrel成分單方口服製劑共12件檢體，其中8件參照英國藥典2022收載之檢驗規格及方法執行，結果均符合藥典規範；另有4件分屬2家製造廠，經檢視製造廠之成品檢驗方法與英國藥典收載檢驗方法，於溶離時程條件有差異，廠規(45分鐘)均較藥典(30分鐘)之時程長，設定之規格範圍則與藥典規格一致，故改依原製造廠之檢驗方法進行檢驗，4件檢體之溶離測定結果皆符合廠規。含Phenytoin成分單方口服製劑抽得4件檢體，其中1件為膠囊劑型，因藥典尚未收載該種劑型製劑之檢驗方法及規格，爰以廠規進行檢驗，檢驗結果符合原廠規格。

有關劑型單元含量均一度，定義為劑型單元中藥品主成分之均一程度，因病人用藥後，

表三、111年度藥品品質監測計畫檢驗結果

監測項目		檢驗件數	合格件數 (合格率)	不符合件數 (不符合率)	不符合檢驗項目 (件數)	不合格檢體資訊 (件數)	
品項	檢驗項目					國產/ 輸入別	抽樣來源
含Levonorgestrel成分單方口服製劑	主成分鑑別、溶離、劑型單元含量均一度、有機不純物及含量測定	12	12 (100%)	0 (0%)	-	-	-
含Levothyroxine成分單方口服製劑	主成分鑑別、溶離、劑型單元含量均一度、有機不純物(去碘L-甲狀腺素鈉鹽之限量)及含量測定	3	3 (100%)	0 (0%)	-	-	-
含Phenobarbital成分單方口服製劑	主成分鑑別、溶離、劑型單元含量均一度及含量測定	3	3 (100%)	0 (0%)	-	-	-
含Phenytoin成分單方口服製劑	主成分鑑別、溶離、劑型單元含量均一度及含量測定	4	4 (100%)	0 (0%)	-	-	-
含Warfarin成分單方口服製劑	主成分鑑別、溶離、劑型單元含量均一度、有機不純物及含量測定	10	10 (100%)	0 (0%)	-	-	-





藥效之一致性建立在個別藥品中主成分含量是否能準確地被控制，故劑型單元含量均一度亦為評估製劑品質與安全之指標之一。劑型單元含量均一度係以含量均一度或重量差異呈現，含量均一度乃基於對多個劑量單位個別進行含量測定，並個別判定是否充分接近標誌含量；在某些條件下，如針對未包衣錠劑之劑型，標誌含量不少於25 mg且主成分與劑量之比例不少於25%，則以重量差異法試驗。本次計畫中，含Levonorgestrel、Levothyroxine及含Warfarin成分單方口服製劑之劑型單元標誌含量在0.05-5 mg間，採含量均一度法進行試驗，含Phenobarbital及含Phenytoin成分單方口服製劑之劑型單元標誌含量在30-100 mg間，採重量差異法進行試驗，結果顯示32件檢體之劑型單元含量均一度均符合規範。

綜上所述，本年度監測計畫抽得檢體在主成分鑑別、溶離、劑型單元含量均一度、有機不純物及含量測定等檢驗項目，結果均符合藥典或原核准之檢驗規範。針對治療安全範圍較狹窄之產品，因其含量、溶離及劑型單元含量均一度對產品品質及安全性影響甚鉅，建議可列入未來後市場抽驗優先監測對象，業者仍須落實上市後產品安定性之持續監測，經由產品架儲期全期之監控，方能確保在所標示的儲存條件下，該產品可以維持品質並符合規格，若發現品質已不符合要求時，應及時回收並通知衛生行政單位。再者，製造廠應落實自我審查之機制，定期審視檢驗規格方法、作業程序是否合宜，適時修正。必要時，在產品處方設計及製程確效與管制等方面加強研究及改進，以提升產品品質。

本計畫為延續性之藥品上市後品質監測計畫，食藥署將持續監控上市後產品之品質，以系統性之調查，執行全面性之檢測，並對生產藥品之製造廠進行定期或不定期查核，以確保民眾之用藥安全。

## 參考文獻

1. Katzung, B.G., Masters, S.B., Trevor, A.J. 2011. Basic & clinical pharmacology 12<sup>th</sup> ed. pp. 722-723. McGraw-Hill Companies, Inc. New York, USA.
2. Katzung, B.G., Masters, S.B., Trevor, A.J. 2011. Basic & clinical pharmacology. 12<sup>th</sup> ed. pp. 684-687. McGraw-Hill, Inc. New York, USA.
3. Katzung, B.G., Masters, S.B., Trevor, A.J. 2011. Basic & clinical pharmacology. 12<sup>th</sup> ed. pp. 411. McGraw-Hill, Inc. New York, USA.
4. Katzung, B.G., Masters, S.B., Trevor, A.J. 2011. Basic & clinical pharmacology. 12<sup>th</sup> ed. pp. 407. McGraw-Hill, Inc. New York, USA.
5. Katzung, B.G., Masters, S.B., Trevor, A.J. 2011. Basic & clinical pharmacology. 12<sup>th</sup> ed. pp. 603-609. McGraw-Hill, Inc. New York, USA.
6. British Pharmacopoeia Commission. 2021. The British Pharmacopoeia. 2022 pp. 891-893. The Stationery Office Ltd. London, UK.
7. 衛生福利部中華藥典編修諮議會。2021。中華藥典。第九版。3405-3407頁。衛生福利部，臺北。
8. 衛生福利部中華藥典編修諮議會。2021。中華藥典。第九版。4090-4091頁。衛生福利部，臺北。
9. 衛生福利部中華藥典編修諮議會。2021。中華藥典。第九版。2412-2413頁。衛生福利部，臺北。
10. 衛生福利部中華藥典編修諮議會。2021。中華藥典。第九版。5001-5003頁。衛生福利部，臺北。



## Surveillance On The Quality of Marketed Oral Preparations Whose Active Ingredients Have A Narrow Therapeutic Index In Taiwan, 2022

JIAN-LIN WU, MENG-CHI FAN, PO-HAN SHIH, HUI-YU HO,  
CHING-CHIA CHANG, YA-HUI HSU, MEI-CHIH LIN, SU-HSIANG TSENG  
AND DER-YUAN WANG

Division of Research and Analysis, TFDA, MOHW

### ABSTRACT

This study aimed to survey the quality of the marketed oral preparations containing active ingredients with a narrow therapeutic index, including Levonorgestrel, Levothyroxine, Phenobarbital, Phenytoin, and Warfarin. A total of 32 samples (25 domestic and 7 imported) were collected from hospitals, clinics, pharmacies, pharmaceutical firms and pharmaceutical manufacturers by local health authorities over the period of January-July 2022. All samples collected were inspected for quality control testings, including identification, assay, dissolution, uniformity of dosage units, and organic impurities. The analytical methods applied in evaluation consist of the regulations of Taiwan Pharmacopeia 9<sup>th</sup> edition, the British Pharmacopoeia 2022, and in-house methods from the manufactures with authorized specifications. The results indicated that all of the 32 samples met the requirements.

**Key words:** Surveillance on the quality, Levonorgestrel, Levothyroxine, Phenobarbital, Phenytoin, Warfarin