

藥品品質監視回收之現況與展望

楊博文 陳可欣 戴雪詠 劉麗玲

食品藥物管理署藥品組

摘要

藥品上市後品質監測及回收作業，是確保民眾用藥品質及安全之重要管理機制，包括藥品不良品通報系統及廠商主動通報等被動監視機制，並藉由政府端之市售藥品品質監測、國外藥品品質警訊監控及製造廠稽查等主動監控，即時偵測藥品品質異常訊號，立即調查及處理，必要時啟動藥品回收作業，以確保民眾用藥品質。我國並於101年精進藥品回收管理規範，且已符合國際醫藥品稽查協約組織規範。本研究針對102年度藥品品質監視回收案件進行探討，共計72件回收案件，其中被動監視之回收案件(38件)與主動監控之回收案件數(34件)相當，顯示醫療機構、藥局及廠商端之通報機制，與政府端之主動監控同屬重要。而被動監視之回收案件類型主要為口服製劑疑似藥品本身出現變質情形(9件)或檢驗結果未符合規格(6件)，亦發現有5件為含類固醇成分外用製劑藥品發生含量測定未符合規格之情形。未來將強化被動監視與主動監控之聯結，並持續精進藥品回收管理。

關鍵詞：藥品回收、藥品品質監測

前言

一、背景

藥品上市前雖須經查驗登記嚴謹之審查過程，以確保藥品上市後品質之一致性，但上市後因製程變更、運輸及儲存環境變異等諸多不確定因素，皆可能影響藥品品質。因此，必須藉由建立完善之上市後藥品品質監控機制，即時偵測藥品品質缺失情形，要求藥廠進行預防矯正措施，避免風險之再發生，必要時並透過啟動藥品回收作業，以減少不良品對民眾之危害。

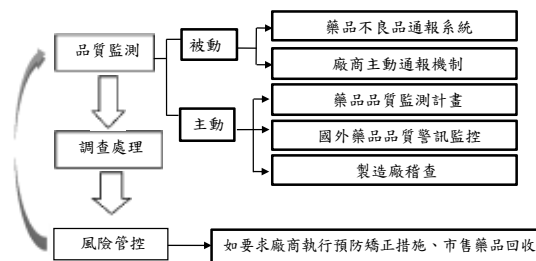
二、上市後藥品品質監測機制

我國已建立「被動監視」及「主動監控」相輔相成之上市後藥品品質監測機制(圖一)，即時偵測藥品品質異常情形，立即調查處理，

以確保民眾用藥品質及安全。其中「被動監視」是藉由醫療機構、藥局及廠商端之通報機制，而「主動監控」則係藉由政府端主動進行藥品品質監控，各機制執行現況說明如下：

(一)被動監視

1. 藥品不良品通報系統：我國自92年建置藥品不良品通報系統，以供醫療人員及民眾發現疑似藥品不良品時進行通報，



圖一、上市後藥品品質監測機制

以利政府即時進行調查及處理。

2. 廠商主動通報機制：藥品品質之確保，廠商須負最大之責任，且依據「國際醫藥藥品稽查協約組織藥品優良製造指引」⁽¹⁾之規定，藥廠須持續進行藥品之安定性計畫，且具有接受外界申訴之機制，若發現產品有製造瑕疵、產品變質、發現仿冒品或任何其他嚴重的品質問題，而考慮採取動作時，應通知主管機關。

(二)主動監控

1. 藥品品質監測計畫：我國自93年起即依風險管理原則挑選藥品品項，例如過去品質監測不合格率較高之品項、曾發現疑似療效不等通報之藥品、化性較不穩定之藥品，進行市售品品質監測，若經檢驗發現有未符合檢驗規格之情形，則啟動回收作業。
2. 國外藥品品質警訊監控：每日監控國外衛生主管機關所發布之藥品品質警訊，以及國際醫藥藥品稽查協約組織所通知之藥品回收訊息，以追蹤回收藥品是否輸入國內。
3. 製造廠稽查：定期進行製造廠稽查，系統性地檢視製造廠之品質管理系統，並針對藥品重大品質疑慮事件，啟動專案查廠，實地瞭解藥品之製造及品質管制情形，若發生有可能影響藥品品質或安全時，則要求廠商啟動回收作業。

三、藥品回收機制

藥品回收機制為避免民眾接觸不良藥品之重要一環，我國於89年5月16日公告「藥物回收作業實施要點」⁽²⁾，將藥物之回收依其危害之嚴重程度，分為第一、二、三級處理，其中第一級回收之風險最高，並規範藥商於有事實認定其所提供之藥物有危害使用者安全與健康之虞時，即應依該要點回收藥物，同時通知政府及該藥物之供應者，並於回收期限內收回市售品及庫存品。醫療機構、藥局及藥商當獲知藥品回收訊息，則應立即將回收藥品下架，並

配合回收作業之執行。

此外，為精進我國藥品回收作業程序，與國際規範接軌，於101年8月17日修訂「藥物回收作業實施要點」⁽³⁾，並於同年12月7日修訂藥事法施行細則第37條有關藥品回收之規定，強化政府、廠商及藥品供應者端(包括醫療機構、藥局及藥商)之回收處理程序，並已符合國際醫藥藥品稽查協約組織規範，其精進重點如下：

- (一)符合國際分級：針對藥品品質缺失之回收，依據國際醫藥藥品稽查協約組織對於回收藥品之品質缺失情形⁽⁴⁾分級。
- (二)強化回收訊息之傳遞及發布：規範各級衛生主管機關於要求廠商啟動藥品回收作業時，應相互通報，以利各級主管機關傳遞回收訊息並督導回收作業之執行。此外，食品藥物管理署並即時將藥品回收訊息公布於網站，以利各界查詢。
- (三)修訂回收作業計畫書及回收報告書內容：確保衛生主管機關確實掌握回收資訊。
- (四)提升國外藥品回收訊息之監控：我國自102年正式成為國際醫藥藥品稽查協約組織之會員，透過該組織之藥品回收訊息傳遞機制⁽³⁾，有助於即時獲知可能輸入國內之回收藥品。
- (五)強化回收品及其庫存品後續處置之追蹤：規範地方衛生局應確認回收品及其庫存品之後續處置情形，以避免其再流入市面。

材料與方法

一、材料

本研究係針對102年度藉由品質監視之回收案件進行件數分析，總計72件，並針對藥品不良品通報系統及廠商主動通報機制之回收案件，進行進一步之探討，包括回收等級、回收原因、回收藥品劑型、品質缺失之發生原因等，以供廠商進行藥品品質管理，以及政府規劃藥品品質管理政策之參考。

二、方法

有關藥品因品質缺失情形之回收程序，主要包括「啟動回收作業」、「回收執行作業」及「回收完成及後續追蹤作業」等三個階段，說明如下：

(一)啟動回收作業

1. 藥品製造或輸入業者：檢送回收作業計畫書予衛生主管機關，其內容包含回收藥品資訊、回收批號、銷售數量、回收原因、可能造成之危害情形、回收執行之方式、運銷紀錄。
2. 衛生主管機關：依據國際醫藥品稽查協約組織對於回收藥品之品質缺失情形⁽³⁾進行分級，要求廠商於限期內完成回收，並進行藥品回收訊息之發布及傳遞，包括於網站發布回收訊息、副知各縣市衛生局督導回收作業之執行。

(二)回收執行作業

1. 藥品製造或輸入業者：將回收訊息通知相關供應者(包括醫療機構、藥局及藥商)，並將回收藥品及其庫存品隔離儲存。
2. 醫療機構、藥商及藥局：立即將回收藥品下架，並配合回收作業之執行。
3. 衛生主管機關：由地方衛生主管機關轉知轄內相關機構藥品回收訊息，並督導回收作業之執行。

(三)回收完成及後續追蹤作業

1. 藥品製造或輸入業者：將回收完成報告書交付中央及所屬地方衛生主管機關，其內容包括回收藥品數量及其庫存量、後續處置方式、品質缺失情形之調查報告及預防矯正措施。
2. 衛生主管機關：由藥品製造或輸入業者所在地之衛生主管機關就近確認藥品回收情形，並追蹤回收品及其庫存品之最終處置結果。並由中央主管機關確認及追蹤廠商預防矯正措施之執行情形。

結果與討論

一、回收案件數分析

102年度藉由品質監測所發現藥品品質缺失而啟動回收之案件共計72件(圖二)，該案件皆已完成回收作業，並由衛生局確認回收情形，以及收回市售品及其庫存品之最後處置情形。說明如下：

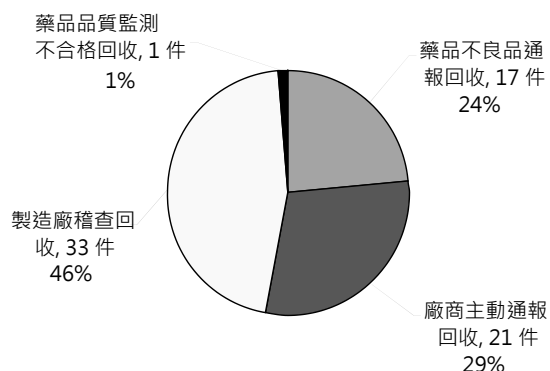
(一)藥品不良品通報：102年共計接獲831件藥品不良品通報案件，其中多數屬輕微品質瑕疵，例如錠劑碎裂、空包，或屬單一個案，經調查及評估後，共計17項藥品啟動回收作業。

(二)廠商主動通報：102年廠商主動通報藥品回收案件共計21件。

(三)市售藥品品質監測：102年之藥品市售品品質監測計畫，共計抽驗85件藥品，包括含clopidogrel成分藥品16件、betamethasone口服製劑藥品21件及amoxicillin成分藥品48件，其中有1項含betamethasone成分口服製劑藥品，經檢驗，其溶離度試驗項目未符合規格。

(四)製造廠稽查：102年由製造廠稽查所啟動之回收案件共計33件，且其中有8件因其系統性缺失涉及多項產品品質，而一次回收多項產品。

(五)國外藥品品質警訊監控：102年監控國外衛生主管機關所發布之藥品品質警訊共計



圖二、102年藥品品質缺失啟動回收案件分布情形

表一、國外藥品品質警訊監控來源

警訊來源	則數	百分比(%)
美國食品藥物管理局	397	57.0
日本厚生勞動省	84	12.1
加拿大衛生部	74	10.5
英國藥物與保健產品法規管理局	44	6.3
澳洲診療產品局	37	5.3
香港衛生署	29	4.2
瑞士SwissMedic	21	3.0
澳門衛生局	4	0.6
新加坡	3	0.4
中國國家食品藥品監督管理局	4	0.6
總計	697	100.0

697則(表一)，前三名分別為美國食品藥物管理局397則、日本厚生勞動省84則、加拿大衛生部74則。並經調查追蹤，有3項回收藥品，其品質異常批號有於國內販售，廠商並已同時主動通報啟動回收作業。

進一步比較被動監視及主動監控之回收案件數，其中來自通報機制之被動監視回收案件共計38件(藥品不良品通報回收17件、廠商主動通報回收21件)，與主動監控之回收案件數相較(共計34件，製造廠稽查回收案件有33件，藥品品質監測計畫回收案件有1件)，其數量相當，顯示通報機制對於藥品上市後監視亦

具有重要功能。

二、被動監視通報機制之回收情形研析

(一)回收等級分析

分析被動監視通報機制之回收案件等級，大部分屬第二級回收，共69件(96%)，第一級回收者有3件(4%)，無第三級回收之案件。進一步分析第一級回收情形，皆為注射製劑藥品，其中2件之回收原因為產品有微生物污染之疑慮，故廠商採取預防性回收，其發生原因分別為製程管制之抽驗樣品(其玻璃瓶之橡膠有被穿刺之痕跡)混入合格產品中，以及在例行性無菌測試時，發現其生產設備受污染，因而可能無法確保產品之無菌情形。另1件第一級回收，則為產品外包裝之主成分單位含量有標示錯誤，而可能導致治療過程發生調劑錯誤之情形。

(二)回收原因分析

分析被動監視通報機制之回收原因，主要為藥品本身疑似發生變質情形(包括變色、結晶析出、外用製劑油水分離)，有15件(約38%)，以及檢驗未合格，有12件(約32%)(表二)。

進一步分析藥品不良品通報案件之回收原因，皆為可透過通報者以肉眼辨識之產品品質異常情形，包括藥品本身疑似發生變質情形(11件)，其他則如有外來異物(3

表二、被動監視回收案件之回收原因分析

回收原因	來源		廠商主動通報回收		合計	
	件數	(%)	件數	(%)	件數	(%)
藥品本身疑似發生變質情形	11	65	4	19	15	38
檢驗結果未合格	0	0	12	57	12	32
有外來異物	3	17	0	0	3	8
標示錯誤	2	12	1	5	3	8
有微生物污染疑慮	0	0	2	9	2	5
摻雜不同藥品	1	6	0	0	1	3
其他(例如未更換最新仿單)	0	0	2	9	2	5

件)、標示錯誤(2件)、摻雜不同藥品(1件)等。而廠商主動通報回收案件之回收原因，則主要為廠商進行藥品持續安定性試驗所發現產品檢驗結果未符合規格之情形(12件)。

(三)回收藥品劑型分析

就被動監視通報機制回收藥品之劑型統計，其中口服製劑有19件(約50%)、眼用製劑有8件(約21%)、外用製劑有8件(約21%)及眼耳鼻用製劑有3件(約8%)。進一步將劑型與回收原因交叉分析(表三)，有關藥品本身疑似發生變質情形，常發生於口服製劑(9件)及注射製劑(3件)，這些回收案件大多來自藥品不良品通報，此可能與該等劑型藥品於臨床使用量較大有關。至於產品檢驗未合格之情形，則較常出現於口服製劑(7件)及外用製劑(5件)，其中主成分含量測定未合格有8件，溶離度試驗未合格者有4件，值得注意的是，有5件為含類固醇成分(如hydrocortisone、betamethasone)之外用製劑藥品出現主成分含量測定未合格之情形，其可能與該等類固醇成分於製造成外用製劑過程中，因須加酸或鹼調整pH值，而可能造成主成分不安定之情形，此外主成分與賦型劑是否均勻混合，亦會影響主成分之安定性及含量均一性。

(四)回收案件品質異常之發生原因分析

分析被動監視回收案件中藥品本身疑似發生變質情形之回收案件(共計15件)之品質異常發生原因，其中有8件與賦型劑相關，例如賦型劑來源變更、賦型劑本身產生之變質、配方不適當因而影響主成分之安定性等，顯示藥品之品質，除主成分原料之管理外，賦型劑之品質管理亦屬重要。另其他發生原因，包括包裝瑕疵(2件)、製程變更(2件)、半成品儲存不良(1件)、使用者端儲存不當(1件)、未能調查出明確原因並暫停販售(1件)等。

另針對檢驗結果未合格之發生原因(12件)，其中有10件因廠商未能調查出原因，故採取暫停販售，1件經調查與製程相關，1件與配方不適當相關。

三、展望

(一)強化被動監視與主動監控之聯結

雖然透過政府端之檢驗或稽查等主動監控機制，較能確實瞭解藥品之品質情形，然而在政府資源有限之情況下，必須藉由其他機制，分析較有可能出現品質異常之藥品或製造廠，加強抽驗或稽查，以發揮政府資源之最大運用。因此，透過廣泛及低成本之被動監視機制，鼓勵醫療機構、藥局及廠商積極通報，除即時針對市售藥品

表三、被動監視回收案件不同劑型藥品之回收原因分析

回收原因	劑型		口服製劑		注射製劑		外用製劑		眼耳鼻用製劑	
	件數	(%)	件數	(%)	件數	(%)	件數	(%)	件數	(%)
藥品本身疑似發生變質情形	9	47	3	38	2	25	1	33		
檢驗結果未合格	6	32	0	0	5	63	1	33		
有外來異物	1	5	1	13	1	13	0	0		
標示錯誤	2	11	1	13	0	0	0	0		
有微生物污染疑慮	0	0	2	25	0	0	0	0		
摻雜不同藥品	0	0	1	13	0	0	0	0		
其他(例如未更換最新仿單)	1	5	0	0	0	0	1	33		
總計	19	100	8	100	8	100	3	100		

品質缺失情形進行調查處理，並可納入政府主動監控政策規劃之參考。例如100年度針對含betamethasone成分外用製劑之藥品品質監測計畫，發現其含量測定不合格率達17.8%⁽⁵⁾，而本研究之廠商主動通報回收案件中，仍有5件含類固醇成分外用製劑藥品(其中hydrocortisone有4件、betamethasone有1件)，於進行持續性安定性試驗時，發現含量測定結果未合格之情形，因此未來將持續加強含類固醇成分外用製劑藥品進行品質監測，包括列入市售藥品品質監測之品項，並加強確認製程確效執行情形，以確保民眾使用該等藥品之品質及療效。

此外，食品藥物管理署已於103年建立藥品上市後品質管理系統，整合藥品上市後被動監視及主動監控之資訊，以加速偵測藥品品質疑慮訊號，並有利於政府端主動監測管理之規劃。

(二)持續精進藥品回收管理機制

我國藥品回收之管理機制，經持續精進，已符合國際醫藥品稽查協約組織規範。另藥事法第80條於102年12月11日經總統令發布修正，新增第三項，授權中央衛生主管機關制定藥物回收辦法之依據，未來將制定藥物回收處理辦法，提升其法律效力，以強化各級衛生主管機關、藥物製造或輸入業者、醫療機構、藥局及藥商之權責，確保回收作業之運作。此外，未來並將持續強化藥品回收訊息之傳遞與發布，例如加強經銷藥商轉知回收訊息之責

任、建立與醫療機構或藥局之緊急聯絡窗口、開放藥品回收訊息之開放資料(open data)，藉此確保相關醫療機構與藥局能夠即時獲知藥品回收訊息，立即將回收藥品下架，避免民眾接觸。

誌 謝

本計畫由各縣市衛生局、全國藥物不良反應通報中心(委託財團法人藥害救濟基金會)及本署相關單位之共同合作，謹誌謝忱。

參考文獻

1. 行政院衛生署。2011。國際醫藥品稽查協約組織之藥品優良製造指引(第一部、附則)。100.01.13署授食字第0991104248號公告。
2. 行政院衛生署。2000。藥物回收作業實施要點。89.05.16衛署藥字第89027604號公告。
3. 行政院衛生署。2012。藥物回收作業實施要點。101.08.17署授食字第1011406475號公告。
4. The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme .2011.Procedure for handling rapid alerts and recalls arising from quality defects. 1 January 2011, PI 010-4.
5. 黃秋羽、楊明玉、王博譽、陳玉盆、施養志。2012。含類固醇類(betamethasone esters)外用製劑之品質監測。食品藥物研究年報，3: 204-209。

The Current Status and Future Prospect for the Post-Marketing Pharmaceutical Products Quality Surveillance and Recalling

PO-WEN YANG, KE-HSIN CHEN, HSUEH-YUNG TAI AND LI-LING LIU

Division of Medicinal Products, FDA

ABSTRACT

Post-marketing pharmaceutical products quality surveillance and recalling is designed for the assurance of the drug safety and quality control for the general public. For example, passive surveillance system includes drug defects reporting system and manufacturer obligatory reporting system; active surveillance system comprises quality surveillance, alert monitoring and manufacture site inspection by government. These systems can effectively provide unusual signal detection which will allow government to promptly perform an inspection and take any needed actions. The drug recalling regulations were improved in 2012, and currently are in compliance with the PIC/S regulations. This research involves discussion related to the recalled pharmaceutical products from quality surveillance system back in 2013. In total of 72 recalled cases, 38 cases are from passive surveillance system and 34 cases are from active surveillance. These data highlight the importance of reporting system, while the passive surveillance is equivalent to the active surveillance. In those recalling cases of passive surveillance, 9 cases of the oral medication are deterioration, 6 cases of the oral medication and 5 cases of the steroid-contained topical medication are not compliance with the specification. In the near future, the integration of passive surveillance system and active surveillance system will be reinforced and the drug recalling regulations will be improved progressively.

Key words: drug recall 、 post-marketing pharmaceutical products quality surveillance