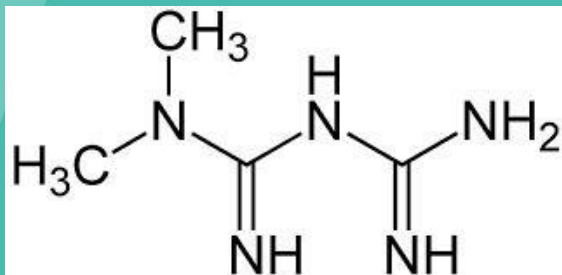


Metformin疑似含Nitrosamine 不純物說明

108.12.17



衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

<http://www.fda.gov.tw/>

大綱

- 本署作為
 - － 提供品項供評估及檢測可能產生Nitrosamine原料藥
 - － 持續監控國際警訊
- 本署要求配合事項
 - － 輸入原料藥檢驗
 - － 輸入、國產製劑檢驗

業者應自主評估及檢測Nitrosamines

108年11月13日FDA藥字第1081410864號函通知44項高風險藥品應自行評估檢驗。

發文日期：中華民國108年11月13日

發文字號：FDA藥字第1081410864號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：44項成分可能產生或含有NDMA之高風險藥品清單

主旨：為保障民眾用藥品質及安全，請貴會轉知會員應主動評估及檢測藥品製程所可能產生亞硝胺類(nitrosamine)不純物之風險，詳如說明段，請查照。

說明：

一、邇來國際間陸續發生原料藥檢出含NDMA、NDEA或NMBA等具動物致癌性之不純物事件，經本署彙整國際報告及文獻，有關可能產生亞硝胺類不純物風險之製程摘要如下，但不限於該等製程：

(一)二甲基甲醯胺(Dimethylformamide, DMF)在高溫下或與氫氧化鈉反應，可降解生成二甲胺(Dimethylamine)，在酸性條件下可與生成之亞硝酸反應，生成亞硝胺類不純物。

(二)N-甲基吡咯烷酮(N-Methyl-2-pyrrolidone, NMP)在高溫、鹼性條件下，可水解生成N-Methylaminobutyric acid，再經亞硝化反應，可能會生成亞硝胺類不純物。

(三)當原料藥製程步驟中存在二級、三級胺等製程物料，或該二級或三級胺屬於製程步驟之不純物或降解產物時，若製程步驟伴隨亞硝化反應，皆有生成亞硝胺類不純物之風險。

二、為保障民眾用藥安全，請貴會協助轉知會員下列事項：

(一)許可證持有者應主動評估及檢測藥品製程所可能產生亞硝胺類不純物之風險。

(二)對於可能生成亞硝胺類不純物時，應評估亞硝胺類是否會殘留於原料藥中，並且應以經確效之分析方法評估相關亞硝胺類不純物殘留情形。必要時，應申請辦理製程變更。

(三)依據二級或三級胺種類，原料藥製程中可能生成的亞硝胺類化合物包括但不限於：

- 1、NDMA (N-Nitrosodimethylamine)
- 2、NDEA (N-Nitrosodiethylamine)
- 3、NDIPA (N-Nitrosodiisopropylamine)
- 4、EIPNA (N-Nitrosoethylisopropylamine)
- 5、NMBA (N-Nitroso-N-methyl-4-aminobutyric acid)
- 6、NPYR (N-Nitrosopyrrolidine)
- 7、NPIP (N-Nitrosopiperidine)
- 8、NDELA (N-Nitrosodiethanolamine)

(四)本署已將「藥品中N-亞硝基二甲胺及N-亞硝基二乙胺之檢驗方法」建議檢驗方法公布於本署網站，供國內外各界參考引用，實驗室可視檢驗需求進行方法修正或自行評估建立檢驗方法，並經確效後使用。

(五)倘許可證持有者對於製程評估結果有任何疑問，得檢附相關資料至本署函詢。

三、目前本署亦持續進行亞硝胺類不純物風險評估，經蒐集國際文獻，並請專家協助評估後，已初步篩選44項成分可能產生或含有NDMA之高風險藥品(如附件)，針對可能產生亞硝胺類藥品，未來將提前予以管制或採取相關行政措施，請業者應優先評估該等品項之風險，併予敘明。

正本：中華民國學名藥協會、臺灣製藥工業同業公會、中華民國製藥發展協會、中華民國西藥代理商業同業公會、台北市西藥代理商業同業公會、台北市西藥商業同業公會、中華民國開發性製藥研究協會、台灣研發型生技新藥發展協會、中華民國西藥商業同業公會全國聯合會、台灣醫藥品法規學會



衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

高風險成分

風險品項(共44項)

抗生素類	抗組織胺類	精神用藥類	其他	含tetrazole ring
Erythromycin	Diphenhydramine	Citalopram	Benzalkonium chloride	alfentanil
Tetracycline	Carbinoxamin	Venlafaxine	Metformin	cefazolin
Meropenem	Chlorpheniramine	Escitalopram	Tramadol	cefamandole
Minocycline	Ranitidine	Promazine	Diltiazem	cefmenoxime
Chloramphenicol	Doxylamine	Chlorpromazine	N,N-diethyltoluamide	cefonicid
Clarithromycin	Dimenhydrinate	Doxepin	Mifepristone	cefoperazone
Azithromycine	Nizatidine	Amitriptyline	Sumatriptan	cefotetan
Oxytetracycline		Imipramine		cefotiam
Chlortetracycline		Clomipramine		cefpiramide
Oleandomycin		Chlorprothixene		cilostazol

新加坡HSA公告 (2019/12/04)

 A Singapore Government Agency Website



≡ Products regulation

Blood donation

Lab services

Who we are

E-services

HOME

ANNOUNCEMENTS

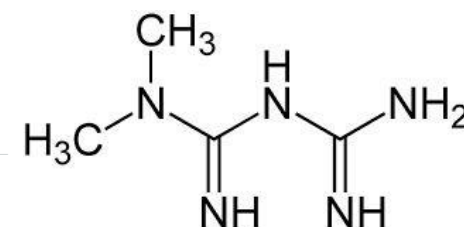
HSA UPDATES

HSA Recalls Three out of 46 Metformin Medicines

1 Three metformin medicines have been found to contain trace amounts of a nitrosamine impurity, N-nitrosodimethylamine (NDMA), which are above the internationally acceptable level. As a precautionary measure, the Health Sciences Authority (HSA) is recalling these three metformin medicines that are used to control high blood sugar levels in diabetic patients [see Table A for the list of recalled metformin medicines].

Table A: List of recalled metformin medicines

	Product name	Batch Recalled	Local supplier
1	Glucient XR Tablet 500mg	One batch: 2881382	Glorious Dexa Singapore
2	Meijumet Prolonged Release Tablet 750mg	All batches	Pharmazen Medicals Pte Ltd
3	Meijumet Prolonged Release Tablet 1000mg	All batches	Pharmazen Medicals Pte Ltd



<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-update-metformin-diabetes-medicines>



衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

其他各國公告摘要

- **US FDA** (108/12/5)，正在調查美國市場上的Metformin製劑是否含有NDMA，且每日可接受攝取量是否高於96 ng。FDA同時要求各公司檢驗Metformin製劑，假如發現高濃度的NDMA將會適時的回收。
- **Health Canada** (108/12/5)，要求各公司檢驗其製劑產品，並且官方從各公司取樣由進行檢驗。
- **EMA** (108/12/6)，尚未有數據顯示EU metformin製劑受影響，主管機關單位正與各廠商合作調查問題，待有新資訊再更新。
- **UK** (108/12/6)，經利益風險評估後，建議民眾持續用藥。MHRA與EMA及其他法規單位將密切合作並持續公布最新資訊。
- **TFDA** (108/12/7)，新加坡回收之3項藥品我國均未核准且未輸入，已針對藥品中亞硝酸類不純物採取風險管控措施，前於108年11月13日函請相關公學協會轉知藥品製造或輸入業者，應主動評估及檢測44項藥品製程所可能產生亞硝酸類不純物風險外，並針對風險程度較高之成分，要求業者應逐批檢驗原料藥，經檢驗合格者，始得輸入或供製劑使用。



Metformin製劑&原料藥許可證

	國產	輸入	總數
製劑許可證	69 (38家藥商)	40 (12家藥商)	109
原料藥許可證	0	11 (7家藥商)	11



配合事項: 輸入原料藥狀況

- 已於12/5通知各原料藥供應商應於**12/11(三)**提供近三年輸入原料藥之批號、數量、販售對象、檢驗結果等資訊。
- 請於**12/20(五)前**，提供製程是否會產生nitrosamines的評估報告及矯正措施。

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
Metformin輸入原料藥回報清單									
許可證字號	輸入批號	輸入數量(KG)	輸入日期	有效期限	販售對象	販售數量(KG)	剩餘庫存量(KG)	檢驗結果	檢驗LOQ
	XXXXX	100	108/12/5	111/12/5	0000	50	50	000	XXX



配合事項: 輸入原料藥逐批檢驗

- 第一階段: 輸入Metformin原料藥需逐批檢驗，**提供檢驗結果及檢驗方法(需註明LOQ)**，經本署確認後，方得輸入。(通關作業改成手動通關。)
 - 第二階段: 輸入Metformin原料藥需於6個月內將NDMA納入檢驗規格(109年6月30日前完成)，方得恢復自動通關。
- 業者應主動評估及檢測製程所可能產生之nitrosamine不純物之風險



配合事項: 輸入及國產製劑狀況

- 各製劑許可證持有者應自主檢驗效期內metformin製劑NDMA含量(最大允許量**96ng/day**)，可參考本署108年12月12日公告檢驗方法。
- 國產製劑輸出者，若曾被其他國家主管機關要求檢驗NDMA不純物含量者，請主動告知TFDA。
- 輸入製劑廠商**請提供製劑NDMA檢驗結果及檢驗方法(需註明LOQ)**，經本署評估後方可輸入。



請公會協助配合事項：國產製劑

- 請臺灣製藥工業同業公會協助彙整國產製劑業者填報製劑資訊及廠內原料藥資訊表格。

製劑資訊

製造廠	藥商	製劑品名	許可證字號 (填寫方式: 衛署藥製字第00000號)	主成分	製劑批號	生產日期 (填寫方式: 2019/03/07)	生產批量(最小單位: 顆、支)	製劑庫存批量(最小單位: 顆、支)	製劑效期 (填寫方式: 2019/03/07)	原料藥供應商	原料藥許可證字號 / 自用原料藥簽審號	原料藥廠名	原料藥廠址	原料藥批號	
														原料藥廠	製劑廠

廠內原料藥資訊

原料藥名稱	原料藥供應商	原料藥許可證字號 / 自用原料藥簽審號	原料藥廠名	原料藥廠址	原料藥批號		輸入日期	輸入量 (KG)	剩餘庫 存量 (KG)
					原料藥廠	製劑廠			

- 請於109年1月6日前回報本署窗口：
張先生 yychang@fda.gov.tw 電話：02-2787-7437
廖小姐 cedar@fda.gov.tw 電話：02-2787-7438



請公會協助配合事項：輸入製劑

- 請中華民國西藥代理商業同業公會、台北市西藥代理商業同業公會協助彙整輸入製劑業者填報製劑資訊表格。

製劑資訊

製造廠	藥商	製劑品名	許可證字號 (填寫方式: 衛署藥製字第00000號)	主成分	製劑批號	生產日期 (填寫方式: 2019/03/07)	生產批量(最小單位: 顆、支)	製劑庫存批量(最小單位: 顆、支)	製劑效期 (填寫方式: 2019/03/07)	原料藥供應商	原料藥許可證字號 / 自用原料藥簽審號	原料藥廠名	原料藥廠址	原料藥批號	
														原料藥廠	製劑廠

- 請於109年1月6日前回報本署窗口：
林先生 weiting0825@fda.gov.tw 電話：02-2787-8239
詹小姐 mlchan@fda.gov.tw 電話：02-2787-7481

本署公告檢驗方法

連結網址:<http://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=1574>

... | 回首頁 | 網站導覽 | English | 雙語辭彙 | 常見問答 | 為民服務信箱 | 衛生局專區 | RSS |

FDA 衛生福利部食品藥物管理署
Taiwan Food and Drug Administration

請輸入關鍵字
熱門關鍵字：食

公告資訊 機關介紹 **業務專區** 法規資訊 便民服務 出版品

食品 藥品 醫療器材 化粧品
管制藥品 實驗室認證 **研究檢驗** 製藥工廠管理 (GMP/GDP)
通報及安全監視專區

業務專區
食品
藥品
醫療器材

目前位置：首頁 > 業務專區 > 研究檢驗

公告檢驗方法
提供食品衛生檢驗之依據，並經法定公告程序發布。
[詳細內容]

食品藥物國家實驗室參訪
本署食品藥物國家實驗室參訪申請各項事宜
[詳細內容]

目前位置：首頁 > 業務專區 > 研究檢驗 > 建議檢驗方法

分類：全部 區域檢索：請輸入關鍵字 搜尋

序號	標題	發布日期
1	藥品中亞硝胺類化合物之檢驗方法 - 多重分析	2019-12-12
2	藥品中N-亞硝基二甲胺及N-亞硝基二乙胺之檢驗方法	2019-12-12
3	食品中動物用藥殘留量檢驗方法 - 荷爾蒙類多重殘留分析(TFDAV010.00)	2019-10-29
4	植物油中殘留農藥檢驗方法 - 多重殘留分析方法(TFDAP0016.00)	2019-10-29

業務專區
食品
藥品
醫療器材
化粧品
區管理中心

衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

認可實驗室

- 台灣檢驗科技股份有限公司(SGS)
- 全國公證檢驗股份有限公司
- 台灣歐陸食品檢驗科技股份有限公司



謝謝



衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

<http://www.fda.gov.tw/>