

衛生福利部食品藥物管理署 函

地址：11561 臺北市南港區昆陽街161-2
號

聯絡人：柯宏翰

聯絡電話：02-27878243

傳真：02-26532073

電子信箱：hhko@fda.gov.tw

受文者：中華民國西藥代理商業同業公會

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 (A210200001108141086403-1.png)

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-Methyl laminobutyric 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酸類不純物風險評估，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)，針對可能產生亞硝酸類藥品，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

副本：本署研究檢驗組、本署品質監督管理組

