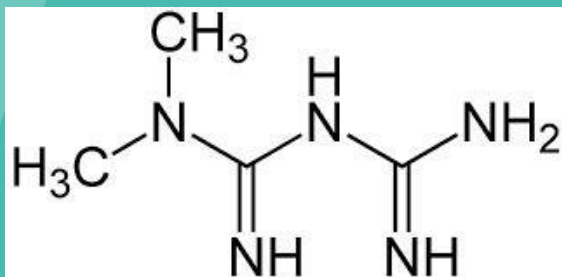


Metformin藥品含NDMA之後續 處理說明

109.8.27

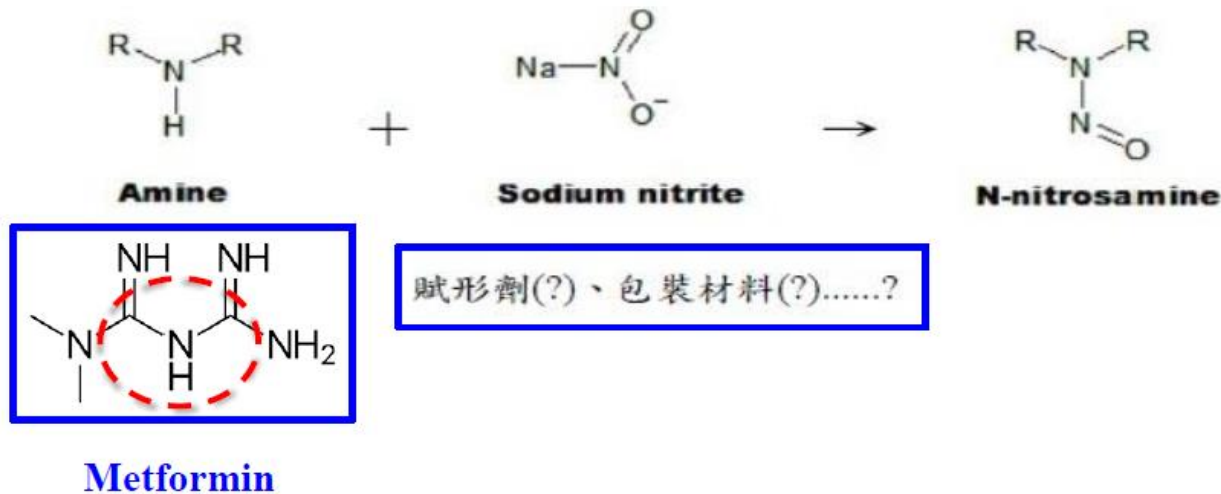


衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

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

國際警訊啟示

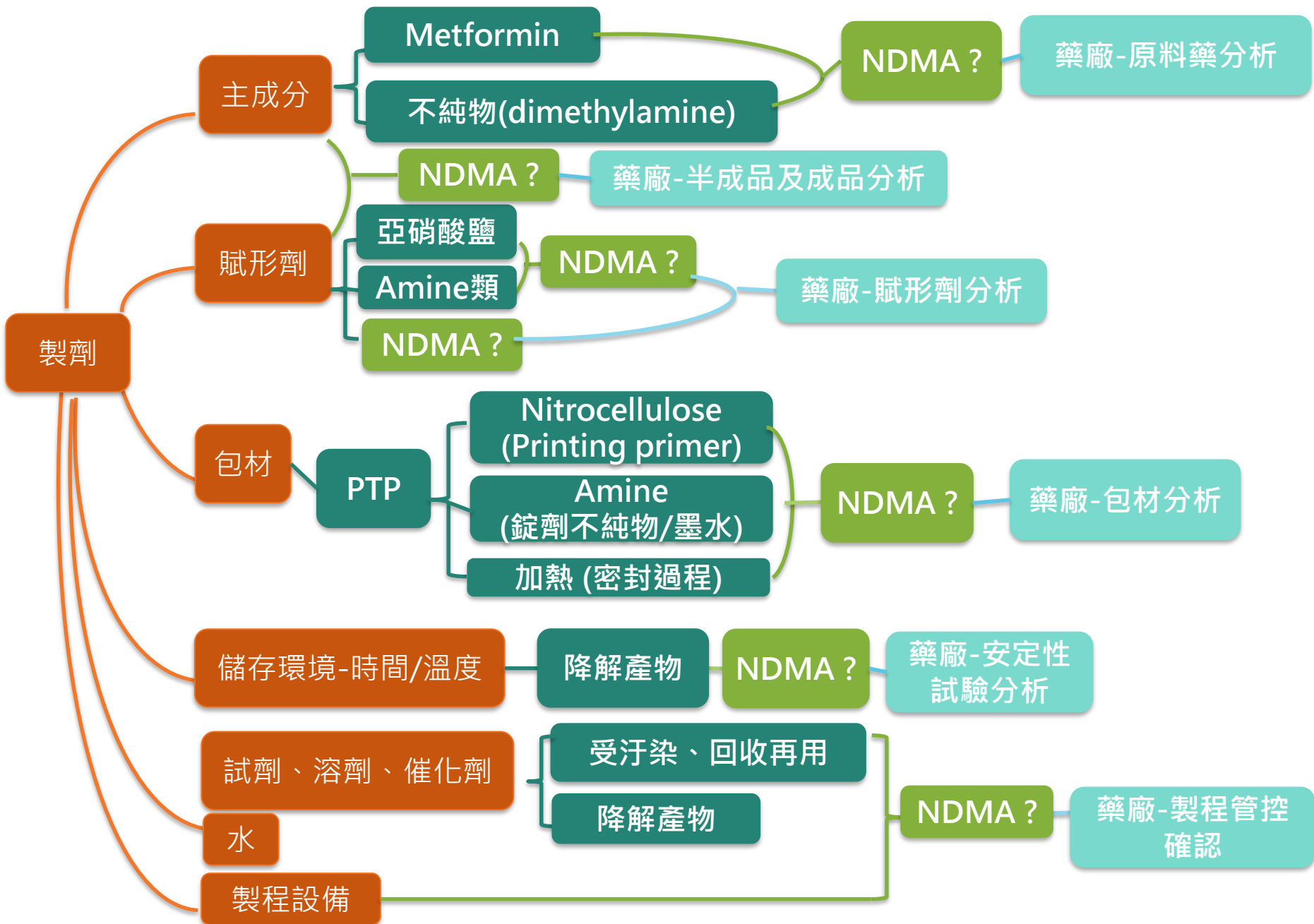
- 國際警訊：108年12月6日至109年8月24日期間，透過PIC/S共接收**9件Metformin**因**NDMA**超過容許量而進行**回收**之通報
- NDMA可能的來源



- 透過調查其根本原因，以進行矯正預防措施
 - 使用有效的監測與管控系統，對製程性能與產品品質建立並維持管制狀態
 - 供應商管理、留樣品.....

-
- Metformin可能形成NDMA原因分析

Metformin可能形成NDMA原因分析



- 賦形劑中不純物相關文獻

賦形劑中不純物相關文獻

Table II. Profiling of Reactive Impurities in Selected Lots of Pharmaceutical Excipients

Excipients	Sources/lot	Impurity (ppm)							
		Glucose	HCHO	Hydrogen peroxide	NO ₂	NO ₃	Monochloroacetate	Heavy metals	Trace metals
Microcrystalline cellulose, PH102	FMC/1	79.6	4.8	<2	N/A	N/A	N/A	<10	<5 Mg, Mn; <10 Al, Cr, Cu, Fe, Ni, Zn; 10 Ca
	FMC/2	59.5	5.1	<2	9.4	23.0	0.9	N/A	N/A
	FMC/3	40.7	4.1	ND	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Lactose Fast Flo	Foremost	ND	N/A	<2	10.4	12.4	12.0	<10	<5 Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Ni, Zn; <10 Al; 15 Ca
Lactose monohydrate	Foremost/1	ND	1.4	<2	5.1	9.1	1.0	<10	<5 Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Ni, Zn; <10 Al, Ca
	Foremost/2	ND	ND	<2	5.5	8.0	0.9	<10	<5 Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Ni, Zn; <10 Al, Ca
Lactose anhydrous	Quest/1	ND	7.4	<2	5.4	4.3	0.6	<10	<5 Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Ni, Zn; <10 Al; 37 Ca
	Quest/2	ND	3.6	<2	3.7	6.0	0.6	<10	<5 Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Ni, Zn; <10 Al; 32 Ca
Pre-gelatinized starch	Colorcon/1	ND	14.7	<2	14.5	29.2	4.4	<10	<10 Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Ni, Zn; <20 Al, Ca
	Colorcon/2	ND	10.9	<2	11.8	22.9	2.3	<10	<10 Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Ni, Zn; <20 Al, 21 Ca
	Colorcon/3	ND	11.1	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Povidone	ISP/1	INC	INC	37	2.2	13.6	ND	<10	<5 Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Ni, Zn; <10 Al, Ca
	ISP/2	INC	INC	72	1.6	13.1	ND	<10	<5 Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Ni, Zn; <10 Al, Ca
Crospovidone	ISP/1	ND	40.8	66	17.2	52.4	ND	N/A	<5 Mn; <10 Al, Cr, Cu, Fe, Ni, Zn; 5 Mg; 10 Ca
	ISP/2	ND	8.5	69	10.5	30.4	ND	N/A	<5 Mg, Mn; <10 Al, Ca, Cr, Cu, Fe, Ni, Zn
Sodium starch glycolate	Roquette/1	-	4.6	<2	279.2	183.1	ND	<10	<5 Cr, Cu, Fe, Mn, Ni, Zn; <10 Al, 79 Ca; 9 Mg
	Roquette/2	-	1.5	<2	285.6	117.3	135.8	<10	<5 Cr, Cu, Fe, Mn, Ni, Zn; <10 Al, 75 Ca; 8 Mg
Croscarmellose Na	FMC/1	ND	6.5	<2	2.4	23.8	52.2	N/A	N/A
	FMC/2	ND	6.6	<2	1.4	10.3	21.6	<10	<10 Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Ni, Zn; <20 Al, 42 Ca
Magnesium stearate	Mallincrodt/1	ND	3.8	<2	2.1	6.0	ND	<10	<5 Mn; <10 Al, Ca, Cr, Cu, Fe, Ni, Zn;
	Mallincrodt/2	ND	3.7	<2	5.3	12.5	0.7	N/A	N/A
Stearic acid	Crompton	ND	3.1	<2	3.5	6.6	ND	ND	<5 Mn; <10 Al, Ca, Cr, Cu, Fe, Ni, Zn; 30 Mg
Hydroxypropyl cellulose	Hercules/1	ND	11.4	13	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	Hercules/2	ND	9.4	13	0.9	3.5	ND	<10	<5 Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Ni, Zn; <10 Al, 23 Ca
Silicone dioxide	Degussa/1	ND	6.1	<2	5.8	12.5	ND	N/A	7 Mg; <5 Mn; <10 Al, Ca, Cr, Cu, Fe, Ni, Zn
	Degussa/2	N/A	N/A	<2	1.5	8.7	ND	N/A	200 Al; 480 Ca; 30 Fe; 130 Mg; <5 Mn, <10 Cr, Cu, Ni, Zn

ND not detectable, N/A not available, INC incompatible

Heavy metals and trace metals analysis conducted using Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy (ICP-AES) - Microwave digestion in acid was used for treatment of insoluble excipients

Ref: Wu, Y., Levons, J., Narang, A.S. et al. Reactive Impurities in Excipients: Profiling, Identification and Mitigation of Drug-Excipient Incompatibility. AAPS PharmSciTech 12, 1248-1263 (2011).

後續處理

- 本署要求配合事項
 - － 輸入原料藥
 - － 輸入、國產製劑

配合事項

可能因子		可採取措施	本署管理作為(主辦單位)	
主成分	原料藥	檢視原料藥製程，並執行原料藥檢驗	<p>已於108年12月17日要求相關原料藥商及製劑商配合metformin原料藥及製劑管制措施。</p> <p>一 函請許可證持有藥商自即日起需<u>逐批檢驗製劑成品中NDMA含量</u>，符合限量標準者始得放行。</p> <p>二 建議應將NDMA列入檢驗規格。</p> <p>三 本署查廠時檢視相關資料。</p> <p>四 應全面評估製劑成品，建議方向：</p> <ol style="list-style-type: none"> 賦形劑是否含亞硝酸鹽Amine類成分。 PTP包材是否存在Nitrocellulose或因熱釋出amine類等。 製程管控：溶劑、水等是否受污染。 其他產生amine類成分之成因。 	
	原料藥中不純物	成品檢驗處方評估		
賦形劑	亞硝酸鹽	成品檢驗處方評估		
	胺類			
包材	PTP			硝化纖維素(Printing primer)
				胺類(錠劑不純物/墨水)
				加熱(密封過程)
試劑、溶劑、催化劑	受污染、回收再用			成品檢驗及安定性試驗分析
	降解產物			
水				
製程設備				
其他未知因素				
儲存環境	降解產物			
			<p>一 除列入檢驗規格，<u>持續安定性試驗亦應檢驗及追蹤評估</u>。</p> <p>二 查廠時檢視相關資料。</p>	

109年8月24日發布應逐批檢驗含Metformin成分藥品製劑



- 公告資訊
- 本署公告
- 本署新聞**
- 維護公告
- 活動訊息
- 預告法規沿革區
- 食藥關誼專區
- 食藥膨風廣告專區
- 本署徵才(新版)
- 重大政策
- 科技計畫
- 招標資訊
- 科研採購
- 新聞API服務

目前位置：首頁 > 公告資訊 > 本署新聞



食藥署要求逐批檢驗含metformin成分藥品製劑【發布日期：2020-08-24】

衛生福利部食品藥物管理署(以下簡稱食藥署)已於108年11月要求藥品製造、輸入業者，應主動評估及檢測藥品製程所可能產生亞硝酸類不純物風險，且針對風險程度較高之成分，已要求業者應逐批檢驗原料藥。近期國際間研究發現metformin原料藥雖經檢驗未含有N-亞硝基二甲胺(N-Nitrosodimethylamine, NDMA)，惟在其產製之部分製劑中，仍發現有微量不純物NDMA，目前其發生原因不明，各國仍在持續調查中。為保障民眾用藥安全，食藥署已要求metformin藥品製劑之製造、輸入業者，應逐批檢驗是否含有不純物NDMA，且應確認於仿單所載每日最大使用劑量之情形，符合攝取最大容許量96ng/日，始得放行、販賣。

食藥署表示已接獲部分業者主動通知，經其評估後已自主啟動市售效期內含metformin成分藥品回收作業。食藥署提醒有服用metformin之民眾，NDMA雖具動物致癌性，然尚未證明對人類之致癌風險，目前metformin所帶來的效益遠大於其可能存在NDMA之風險，切勿自行任意停藥。另根據美國糖尿病協會所公布之糖尿病醫療照護指引(Standards of Medical care in diabetes)及中華民國糖尿病學會之糖尿病臨床照護指引，metformin為第二型糖尿病之第一線用藥，已使用metformin之病人，除有不能使用metformin之禁忌症外，均應持續使用。倘如擅自停藥，可能導致血糖控制不佳，進而產生糖尿病各項急性或慢性併發症，例如：神經病變、眼睛病變、腎臟病變，甚至昏迷及死亡等。

食藥署將持續執行藥品中亚硝酸類不純物風險管控措施，以確保藥品品質安全，且與國際合作，如國內有受影響之藥品，將即時公布資訊，並透過多方管道提醒醫療人員及民眾注意，以保障民眾用藥安全。

配合事項

❁ 國產/輸入製劑自即日起需逐批檢驗製劑成品中NDMA含量，符合限量標準者始得放行。

❁ 至109年12月31日前應將逐批檢驗結果檢送本署備查(送件時需依下列表格填附資料，**表列未檢出者須提供LOD以及LOQ**)。

藥商名稱 (製劑許可證)	製造廠名稱 (製劑許可證)	製劑品名	許可證字號	主成分	製劑批號	生產日期	生產批量	製劑效期	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		檢驗單位	檢驗結果 / 檢驗日期 NDMA(數值/單位)	備註 (未檢出LOD/LOQ)
													原料藥廠	製劑廠			

❁ 為維護民眾用藥安全，藥品許可證應辦理檢驗規格及檢驗方法變更，增列NDMA檢驗項目，或檢附評估報告、檢驗結果、持續安定性評估及風險預防措施，說明NDMA不存在製劑成品，以申請免除檢驗及辦理檢驗規格變更。

本署公告檢驗方法

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

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

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

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]

建議檢驗方法
供國內外各界參考及實驗室依循，實驗室可視檢驗需求進行方法修正，並經確效後使用，惟其定量極限須與建議方法訂有定量極限者一致。

目前位置: 首頁 > 業務專區 > 研究檢驗 > 建議檢驗方法

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

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
- 嘉藥學校財團法人嘉南藥理大學(食品藥物暨化粧品實驗室)

謝謝

.....

聯絡人

國產藥品許可證：廖小姐(cedar@fda.gov.tw)

輸入藥品許可證：林先生 (weiting0825@fda.gov.tw)



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

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