

衛生福利部食品藥物管理署 函

機關地址：11561 臺北市南港區昆陽街161-2號

傳 真：

聯絡人及電話：詹美玲02-27877481

電子郵件信箱：mlchan@fda.gov.tw

10478

臺北市建國北路2段123號3樓

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110年5月12日

發文字號：FDA藥字第1101403924號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：

主旨：為保障民眾用藥品質及安全，請貴會轉知會員有關含metformin成分製劑申請免除不純物N-nitrosodimethylamine (以下簡稱NDMA)檢驗及辦理檢驗規格變更時，所檢附風險評估報告應包含之評估項目及免除檢驗之標準。

說明：

- 一、為保障民眾用藥品質及安全，本署前於109年8月24日以FDA藥字第1091408872號函，請持有含metformin成分製劑業者，應逐批檢驗製劑是否含有不純物NDMA。另依據109年9月7日FDA藥字第1091409132號函「藥品中亞硝胺類不純物管制措施討論會議(二)」會議紀錄結論，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，或檢附風險評估報告、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，以申請免除檢驗及辦理檢驗規格變更，合先敘明。
- 二、為強化廠商檢附風險評估報告之品質，針對含metformin成分製劑申請免除NDMA檢驗及辦理檢驗規格變更，廠商檢送風險評估報告應包含以下資料，送本署審查評估核備後，方可免除或接受減頻檢測(skip testing):
 - (一)製劑之風險評估(risk evaluation)資料，其中應包含製劑使用的原料藥與賦形劑之NDMA的風險評估，且應包括製劑的製造流程、製程設備、容器封蓋系統等可能使製劑遭受NDMA污染之風險評估。此外，亦應評估製劑的NDMA殘留量是否會隨儲存時間變化而增加。
 - (二)適當批數且具代表性之製劑的NDMA檢驗結果，當風險來源已確認，並可預期批次間之不純物含量具一致性時，原則上，於製劑上市後評估時，應提供至少年產3批或10%的年產批數(二者中取較多者)之製劑的

NDMA檢驗結果，其中，製劑的NDMA批次檢驗結果應包含最新的生產批次與未超過架儲期的批次。若製劑的年產批數小於3批，則製劑須逐批檢驗NDMA。於藥品查驗登記申請案中，應提供至少連續6批先導性規模或連續3批量產規模之製劑的NDMA檢驗結果。然，應視製劑遭受NDMA污染的風險因子，須檢附更多批次之製劑的NDMA檢驗結果。

(三)當製劑的亞硝胺類不純物(nitrosamine impurities)僅有NDMA時，NDMA之acceptable intake (AI)為96 ng/day，若以NDMA之AI換算為製劑的規格限量(單位為ppm)，則應以NDMA之AI與該製劑仿單載明的每日最大劑量計算，即96 ng/day除以每日最大攝取之metformin hydrochloride重量(mg/day)。若製劑的NDMA檢驗結果小於96 ng/day的10% (即小於9.6 ng/day)，則製劑可免除NDMA檢驗。若製劑的NDMA檢驗結果小於96 ng/day的30% (即小於28.8 ng/day)，則製劑應將NDMA納入檢驗規格管控，並可接受減頻檢測(skip testing)。

(四)檢測製劑殘留NDMA含量之分析方法及分析方法確效。

三、當未來有揭露新的NDMA風險成因，或國際間有更新的規範時，廠商應主動重新評估，並檢送風險評估報告及相關資料供本署審查。

正本：中華民國學名藥協會、台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商業同業公會、台北市西藥代理商商業同業公會、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：本署品質監督管理組、本署研究檢驗組

署長吳秀梅