2024 西藥論壇

與談人

沈采穎 藥師

113年3月19日

台灣食藥署目前面臨著管理方面的重大挑戰，這對於食品與藥品安全造成了潛在的危險。

台灣食藥署的 Ranitidine 處理時間表

1

第一階段：檢驗結果公布

食藥署公布檢驗結果，確認含致癌物質。

檢驗報告公開： 食藥署公開檢驗結果，指出具有潛在風險的成分NDMA

警示發佈： 媒體通告食品安全警示，呼籲民眾停止使用

2

第二階段：下架通知發布

公告醫療院所、藥局及製藥廠停止販售。

1. 食藥署發布下架通知，提醒民眾停止使用。
2. 藥商接獲通知，展開產品回收流程。
3. 相關醫療單位停止處方和使用該藥品。

3

第三階段：停止販售指示

食藥署發布臨時停止販售指示。

1. 食藥署宣布停止販售該產品，並發出相關通知給各大通路銷售商。
2. 所有藥房及其他銷售通路應立即停止售賣該產品，並通知消費者暫停使用。
3. 醫療機構應退還或銷毀存貨，並且停止處方該產品。

現況分析：現行管理制度的不足

1. 食藥署管理制度存在漏洞
2. 監管不力，導致藥品食品安全問題
3. 法規不完善，無法應對新型食品藥品

改進方向：加強監管與改法規制

制定更嚴格的監管法規

加強對食藥品生產流程和品質標準的規範，以提升產品品質和安全性。

強化食藥品監督機制

加大對生產企業和市場的監督力度，確保產品合法合規。

加速法規修訂和更新

及時跟進國際標準和趨勢，強化食藥品監管的適應性與前瞻性。

建立更完善的食藥署管理制度

- 為了提高食品和藥品的安全性，必須建立更嚴格、更完善的食藥署管理制度。
- 需要從監管力度、法規制定、檢驗頻率、人員訓練、民間團體參與監督以及國際合作等各方面一起運作。

方案一：提高罰則與處罰力度

1

重新評估罰則

應檢討現行法條，並視違規情節適切提高罰金與處罰力度。

2

落實執行

建立有效監察機制，確保罰則嚴格執行，堅守食品藥品安全。

3

公開透明

建立罰則公開制度，提高透明度，警戒潛在違規者。

方案二：加強檢驗與抽樣頻率

- **提高檢驗含蓋範圍**

擴大對食品和藥品的檢驗範圍，確保品質安全。

- **增加抽樣頻率**

提高抽樣檢驗頻率有效監控商品品質

方案三：加強食藥署人員訓練

培訓

食藥署提供專業的相關課程

強化人員專業知識與技能

導師制度

建立導師制度

幫助新人快速融入並學習專業知識

持續學習

鼓勵人員持續學習

跟上市場最新發展趨勢

方案四：增加民間團體參與監督

- 為了確保食品和藥品安全性與合規性
- 鼓勵民間團體參與監督食藥署的工作
- 透過民間團體的參與可以增加透明度並提高監管效果

方案五：加強國際合作與交流

1. **建立跨國合作機制**
   促進與其他國家的合作協議，共同分享監管資訊和經驗。

2. **加入國際監管組織**
   積極加入國際監管組織，遵守國際監管準則與規範。

3. **促進跨國技術交流**
   與其他國家專家學者交流，吸收國際監管最佳實踐。

thank you

Note 1

從原料藥致癌看衛福部應做的事

■ TPBA 顧問 / 沈采穎藥師

2018 年 7 月 7 日全球首次召回纈沙坦含有 N- 亞硝基二甲胺（NDMA）的藥品，全球的製藥界及 FDA 開始討論 N-亞硝基二甲胺（NDMA）可能造成污染。浙江華海藥業使用無水氯化鋅和疊氮化鈉，優選在二甲基甲　胺（DMF）溶劑中獲得專利的四唑 (tetrazole) 形成，然而在這些條件下，DMF 可能分解產生二甲胺 (dimethylamine)，該專利建議用亞硝酸鈉 (NaNO2) 淬滅該反應，二甲胺會與亞硝酸鈉反應形成 NDMA 副產物。

從整個製程看來似乎是在合成活性藥物成分（active pharmaceutical ingredient，API）期間，從溶劑二甲基甲　胺（DMF）和試劑亞硝酸鹽生成了 NDMA。在幾年前就有科學文獻報導強調有些藥物明顯含有的雜質 NDMA 的風險，因此關於 API 含 NDMA 雜質的問題，可能會擴及到其他藥物。

迄今為止沒有任何藥典有測試 NDMA 的方法，僅有非常有限的藥物測定方法出版物出版。目前這些出版物綜述了亞硝胺（NAs）的分析，特別關注 NDMA 和討論檢測方法對藥物分析的潛在適用性。最近的大多數出版物都使用 GC-MS 或 GC-MS / MS，因為它具有高選擇性和低檢測水平， GC-TEA 對亞硝胺（NAs）還具有高選擇性，但是目前這種組合可用性非常有限，或者 LC-MS / MS 也在 NA 分析中進行。因為受影響的層面可能更廣，所以國外文獻建議未來藥典要整合可能含有毒性的 API(參考圖表 1. 及 2.)。

各國衛生主管機關針對 ARB 召回情形，FDA/EMA 宣布不合格遭回收產品，瑞士、加拿大公布 valsartan product 檢測結果，韓國 107 年 8 月宣佈全面停用 valsartan generics。諾華原廠的檢測標準是 0.05 ppm for NDMA, 0.01 ppm for NDEA。

2018 年 12 月 4 日 chemistry world 報導由此產生的過程導致污染和全世界的許多纈沙坦學名藥物下架。德國藥師中心實驗室（ZL）隨機測試了各種受影響的產品，發現每片受影響的片劑的 NDMA 含量為 3.7-22.0 μg， 考慮到每片中通常會有數百毫克的 API，這些濃度相對較小。 然而 ZL 指出，每天吸 20 支香煙的人通常會接觸到大約 17-85 μg 的亞硝胺，如 NDMA。這些結果並不意味著 NDMA 污染的纈沙坦患者的短期總體癌症風險顯著增加。 “但單一癌癥結果仍存在不確定性，需要更長時間的追蹤研究來評估長期癌症風險。”

台灣 FDA 應盡速公告臨時法規對目前已知 3 種不純物質 NDMA 、 NDEA、NMBA 濃度管理辦法讓藥廠有所遵循，也讓民眾安心！且應修正產品證明書 (Certificated of Analysis ，COA) 的規範，加強藥廠實驗室自主檢驗的能力，還有健保署應長期追蹤所有服用有問題藥物的病人的健康狀況！

Note 2

	NDMA		NDEA	
Active substance (max daily dose)	Maximum daily intake (ng)	Limit (ppm)	Maximum daily intake (ng)	Limit (ppm)
Candesartan (32 mg)	96.0	**3.000**	26.5	**0.820**
Irbesartan (300 mg)	96.0	**0.320**	26.5	**0.088**
Losartan (150 mg)	96.0	**0.640**	26.5	**0.177**
Olmesartan (40 mg)	96.0	**2.400**	26.5	**0.663**
Valsartan (320 mg)	96.0	**0.300**	26.5	**0.082**

Note 3

FDA: Temporary limits for NDMA and NDEA impurities

Drug	Maximum Daily Dose (mg/day)	Acceptable Intake NDMA (ng/day)*	Acceptable Intake NDMA (ppm)**	Acceptable Intake NDEA (ng/day)*	Acceptable Intake NDEA (ppm)**	Acceptable Intake NMBA (ng/day)*	Acceptable Intake NMBA (ppm)**
Valsartan	320	96	0.3	26.5	0.083	96	0.3
Losartan	100	96	0.96	26.5	0.27	96	0.96***
Irbesartan	300	96	0.32	26.5	0.088	96	0.32
Azilsartan	80	96	1.2	26.5	0.33	96	1.2
Olmesartan	40	96	2.4	26.5	0.66	96	2.4
Eprosartan	800	96	0.12	26.5	0.033	96	0.12
Candesartan	32	96	3.0	26.5	0.83	96	3.0
Telmisartan	80	96	1.2	26.5	0.33	96	1.2

* The acceptable intake is a daily exposure to a compound such as NDMA, NDEA, or NMBA that approximates a 1:100,000 cancer risk after 70 years exposure

** These values are based on a drug's maximum daily dose as reflected in the drug label

*** FDA is temporarily not objecting to losartan with NMBA below 9.82 ppm remaining on the market

EMA: Temporary limits for NDMA and NDEA impurities

	NDMA		NDEA	
Active substance (max daily dose)	Maximum daily intake (ng)	Limit (ppm)	Maximum daily intake (ng)	Limit (ppm)
Candesartan (32 mg)	96.0	**3.000**	26.5	**0.820**
Irbesartan (300 mg)	96.0	**0.320**	26.5	**0.088**
Losartan (150 mg)	96.0	**0.640**	26.5	**0.177**
Olmesartan (40 mg)	96.0	**2.400**	26.5	**0.663**
Valsartan (320 mg)	96.0	**0.300**	26.5	**0.082**