

110年度降血壓藥(含Valsartan成分)、降血脂藥(含Atorvastatin calcium及Pitavastatin calcium成分)及降血糖藥(含Acarbose成分)等口服製劑之品質監測

吳建霖 范孟棋 施博瀚 何蕙宇 張靜嘉 徐雅慧 林美智 曾素香 王德原

食品藥物管理署研究檢驗組

摘 要

110年度藥品品質監測計畫係以風險評估為原則，選定降血壓藥(含Valsartan成分)、降血脂藥(含Atorvastatin calcium及Pitavastatin calcium成分)及降血糖藥(含Acarbose成分)等口服製劑市售品進行品質監測，並於1至8月間委由全國各地方政府衛生局，前往轄區內醫院、診所、藥局、製造廠及藥商抽驗產品共82件(國產60件，輸入22件)，參照中華藥典第八版、美國藥典第43版、日本藥典第17版、食品藥物管理署公開建議檢驗方法及原核准檢驗規格與方法，進行主成分鑑別、含量測定、溶離、劑型單元含量均一度、有機不純物及亞硝酸類化合物等項目之檢驗。結果82件檢體中，計有2件含Atorvastatin calcium成分製劑之含量測定不符合原廠規格，其中1件之有機不純物亦不符合其原廠規格，本計畫監測結果將提供作為行政管理參考。

關鍵詞：降血壓藥、降血糖藥、降血脂藥

前 言

為有效監控上市後藥品之品質，食品藥物管理署(下稱食藥署)自93年起即依風險管理原則，執行藥品品質監測計畫，加強市售藥品之抽驗。本計畫品項之選擇係配合藥政管理政策，並依據食藥署歷年市售藥品品質調查計畫不合格率較高之品項、曾發生藥物不良反應或不良品通報之品項、含化性較不穩定或治療安全範圍較狹窄之成分、國內用藥量較高、長期使用、近期使用率漸增而國內尚未執行該品項之品質監測等風險因子評估，並參酌各地方政府衛生局業務需求擇定藥品品質監測品項，以確保國人用藥品質。110年度藥品品

質監測計畫，係參考國內藥品使用量高及國內尚未執行該品項之品質監測者，選定降血壓藥(含Valsartan成分)、降血脂藥(含Atorvastatin calcium及Pitavastatin calcium成分)及降血糖藥(含Acarbose成分)等口服製劑進行品質監測。

Valsartan為血管張力素II受體拮抗劑⁽¹⁾，我國目前核有34張含該成分之單方口服製劑藥品許可證，主要用於治療高血壓，為國人常用之心血管疾病用藥之一。Atorvastatin為一種羥甲基戊二酸單醯輔酶A還原酶(HMG-CoA還原酶)的選擇性競爭抑制劑⁽²⁾，我國目前核有46張含該成分之單方口服製劑藥品許可證，核准適應症為「高膽固醇血症、高三酸甘油血症」。Pitavastatin同為HMG-CoA還原酶

的選擇性競爭抑制劑⁽³⁾，我國目前核有21張含該成分之單方口服製劑藥品許可證，核准適應症為「高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症」。Acarbose為由微生物質發酵萃取而得的偽四多醣(pseudotetrasaccharide)口服降血糖藥，其作用為是抑制腸道內負責分解澱粉及雙醣的 α -glucosidase，延緩碳水化合物分解成葡萄糖進入全身循環，以達到控制血糖之目的⁽⁴⁾，我國目前核有24張含該成分之單方口服製劑藥品許可證，核准適應症為「非胰島素依賴型糖尿病之治療」。

本計畫針對上述各成分製劑產品之主成分鑑別、含量測定、溶離、劑型單元含量均一度及有機不純物等試驗項目，依藥典之規範及原核准檢驗規格與方法執行藥品品質評估，此外，因108至109年間國際間陸續發生Valsartan成分藥品中檢出具基因毒性之亞硝胺類化合物事件，故本計畫亦對所抽得Valsartan成分製劑檢體進行亞硝胺類化合物之檢驗，以全面瞭解該類產品市售品之品質狀況。監測所得結果可作為該類藥品之管理參考，亦可作為不合格產品處置及要求製造廠改善之依據，以防範劣質產品流入市面，保障民眾用藥安全。

材料與方法

一、材料

(一)檢體來源：由全國各地方政府衛生局赴轄區內醫院、診所、藥局、製造廠及藥商等進行抽樣，抽樣檢體共82件(78張許可證)，於接獲抽樣檢體後，均針對各檢體進行拍照並核對其許可證資料。

(二)對照標準品：Valsartan、Valsartan related compound B、Atorvastatin calcium、Atorvastatin related compound B、Atorvastatin related compound D、Atorvastatin related compound H、Acarbose及Acarbose impurity mixture皆

購自USP (United States Pharmacopeial Convention, Inc., USA)；Pitavastatin methylbenzylamine購自Japanese Pharmacopoeia (Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science Society of Japan, Japan)；*N*-nitrosodiethylamine (NDEA)、*N*-nitrosodimethylamine (NDMA)及*N*-nitrosodimethylamine-*d*₆皆購自AccuStandard (AccuStandard, Inc., USA)；*N*-nitrosodiethylamine-*d*₄及*N*-nitroso-*N*-methyl-4-aminobutyric acid-*d*₃皆購自TRC (Toronto Research Chemicals, Canada)；*N*-nitroso-*N*-methyl-4-aminobutyric acid (NMBA)購自Carbosynth (Carbosynth Ltd., United Kindom)。

(三)試藥及溶劑：

氨水(Ammonia water)、無水檸檬酸(Anhydrous citric acid)、無水磷酸氫二鈉(Dibasic sodium phosphate, anhydrous)、甲酸(Formic acid)、冰醋酸(Glacial acetic acid)、磷酸二氫鉍(Monobasic ammonium phosphate)、磷酸二氫鉀(Monobasic potassium phosphate)、二甲基甲醯胺(*N,N*-Dimethylformamide)、磷酸(Phosphoric acid)、醋酸鈉(Sodium acetate)、氯化鈉(Sodium chloride)及氫氧化鈉(Sodium hydroxide)均採試藥級；甲醇(Methanol)、乙腈(Acetonitrile)及無穩定劑四氫呋喃(Stabilizer-free tetrahydrofuran)均採HPLC級。

(四)儀器裝置：

1. 高效液相層析儀(1100 series, Agilent, USA、1260 Infinity, Agilent, USA、1260 Infinity II, Agilent、1290 Infinity II, Agilent, USA及Alliance 2695, Waters, USA)
2. 高效液相層析串聯質譜儀(Acquity UPLC system coupled to a

110年度降血壓藥(含Valsartan成分)、降血脂藥(含Atorvastatin calcium及Pitavastatin calcium成分)及降血糖藥(含Acarbose成分)等口服製劑之品質監測

Xevo TQ-S micro tandem mass spectrometer, Waters, USA)

3. 溶離試驗機(VK-7010, Varian, USA及AT Xtend, Sotax, Switzerland)
4. 紫外光/可見光分光光譜儀(BioMate 3S, Thermo Scientific, USA及Cary 100 Conc, Agilent, USA)
5. 四位數電子天平(XP204, Mettler Toledo, Switzerland、ML204, Mettler Toledo, Switzerland及PA214C, OHAUS, USA)
6. 五位數電子天平(MS105DU, Mettler Toledo, Switzerland、XP205DR, Mettler Toledo, Switzerland、AG135, Mettler Toledo, Switzerland及ES125SM, Precisa, Switzerland)
7. 六位數電子天平(XP56, Mettler Toledo, Switzerland)
8. 超音波振盪器(DC400, Delta, Taiwan及GT-2120QTS, GT SONIC, China)
9. 離心機(Z383K, Mermle, Germany)
10. 水分滴定儀(KF Titrino 852, Metrohm, Switzerland及V30S, Mettler Toledo, Switzerland)
11. 水平振盪儀(MTV-2500, ChromTech, Taiwan)
12. 酸鹼度計(SevenEasy, Mettler Toledo, Switzerland、S213-B, Mettler Toledo, China及SP-2300, SUNTEX, Taiwan)

二、實驗方法

本計畫之檢驗方法及規格主要依據近3年藥典所收載資料及食藥署公開建議檢驗方法，檢驗結果不符合藥典中成品之規格時，依原廠檢驗方法及規格進行檢驗。

(一)含Valsartan成分單方口服製劑

本品項檢驗項目之主成分鑑別、溶離、含量測定、劑型單元含量均一度及有機不純物等試驗，參照中華藥典第八版續沙坦錠

(Valsartan Tablets)⁽⁵⁾之檢驗規格及方法，亞硝胺類化合物試驗參照食藥署108年12月12日修正「藥品中*N*-亞硝基二甲胺及*N*-亞硝基二乙胺之檢驗方法」與109年7月28日修正「沙坦類原料及其製劑中*N*-亞硝基-*N*-甲基-4-胺基丁酸之檢驗方法」公開建議檢驗方法，其中有1件檢體之溶離另以原製造廠之檢驗方法及規格予以檢驗。

(二)含Atorvastatin calcium成分單方口服製劑

本品項之檢驗項目為主成分鑑別、溶離、含量測定、劑型單元含量均一度及有機不純物等試驗，參照美國藥典第43版Atorvastatin Calcium Tablets⁽⁶⁾之檢驗規格及方法，其中有4件檢體之含量測定、3件檢體之溶離、2件檢體之有機不純物另以原製造廠之檢驗方法及規格予以檢驗。

(三)含Pitavastatin calcium成分單方口服製劑

本品項之檢驗項目為主成分鑑別、溶離、含量測定、劑型單元含量均一度及有機不純物等試驗，參照日本藥典第17版Pitavastatin Calcium Tablets⁽⁷⁾之檢驗規格及方法予以檢驗。

(四)含Acarbose成分單方口服製劑

本品項之檢驗項目為主成分鑑別、溶離、含量測定、劑型單元含量均一度及有機不純物等試驗，參照美國藥典第43版Acarbose Tablets⁽⁸⁾之檢驗規格及方法，有1件檢體之溶離、3件檢體之有機不純物另以原製造廠之檢驗方法及規格予以檢驗。

結果與討論

一、檢體抽樣

本計畫以分區分階段方式執行降血壓藥(含Valsartan成分)、降血脂藥(含Atorvastatin calcium及Pitavastatin calcium成分)及降血糖藥(含Acarbose成分)等口服製劑之抽樣，由各地方政府衛生局於110年1至8月期間前往醫院、診

所、藥局等抽樣市售藥品，不足者再至製造廠或藥商源頭抽樣，抽樣場所分布統計如表一。

110年度共抽得含Valsartan成分之錠劑20件，含Atorvastatin calcium成分之錠劑32件，含Pitavastatin calcium成分之錠劑14件，含Acarbose成分之錠劑16件，總計82件(國產60件，輸入22件)，國產許可證整體抽驗率為57.8%，輸入許可證整體抽驗率為82.6%，經由查詢食藥署「西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢系統」，本次監測各項製劑之許可證張數、收載劑型及劑量，以及抽樣情形統計如表二。

本次藥品監測計畫未能將所有許可證之藥品全數抽得，係因許多製造廠或藥商，雖領有藥品許可證，但未生產製造、停產及無庫存品可供抽樣等原因所致。

二、檢驗結果

110年度藥品品質監測抽樣之82件檢體經檢驗，其結果分述如下(詳見表三)：

- (一)含Valsartan成分單方口服製劑：20件檢體之鑑別、溶離、含量測定、劑型單元含量均一度及有機不純物檢驗結果皆合格，且均未檢出NDMA、NDEA及NMBA等亞硝胺類化合物。
- (二)含Atorvastatin calcium成分單方口服製劑：32件檢體中有2件(6.2%；佔總件數

之2.4%)含量測定結果未符合原核准規格，經依原核准檢驗方法檢驗，其主要成分Atorvastatin calcium含量分別為87.1及82.3%，皆低於原核准合格範圍(95.0－105.0%)。另，該2件檢體之其中1件，經依原核准檢驗方法進行其有機不純物檢驗，結果「Any other individual impurity」為1.76% (允收基準 $\leq 0.2\%$)，「Total impurities」為5.19% (允收基準 $\leq 2.0\%$)，皆超過原核准規格。本計畫依美國藥典第43版所載方法檢驗32件檢體之有機不純物，結果顯示尚有5件檢體未符合該版藥典規格，該5件產品之原廠檢驗規格皆未收載有機不純物規格。

(三)含Pitavastatin calcium成分單方口服製劑：14件檢體之鑑別、溶離、含量測定、劑型單元含量均一度及有機不純物檢驗結果皆合格。

(四)含Acarbose成分單方口服製劑：16件檢體之鑑別、溶離、含量測定及劑型單元含量均一度檢驗結果皆合格，另，本計畫依美國藥典第43版所載方法檢驗16件檢體之有機不純物，結果顯示有1件檢體未符合該版藥典規格，而該產品之原廠檢驗規格未收載有機不純物規格。

總計抽驗82件檢體中，有2件不合格(不合

表一、各項製劑抽樣場所分布

品項	抽樣場所(件數)				
	醫院	診所/衛生所	藥局	製造廠	藥商
降血壓藥 (含Valsartan成分)	4	1	10	3	2
降血脂藥 (含Atorvastatin calcium成分)	12	3	8	8	1
降血脂藥 (含Pitavastatin calcium成分)	6	1	1	5	1
降血糖藥 (含Acarbose成分)	9	0	4	3	0
總計	31	5	23	19	4

110年度降血壓藥(含Valsartan成分)、降血脂藥(含Atorvastatin calcium及Pitavastatin calcium成分)及
降血糖藥(含Acarbose成分)等口服製劑之品質監測

表二、各項製劑核准許可證張數、製造廠家數與抽驗檢體數統計表

品項	劑型及劑量	來源	抽驗 檢體件數	許可證(張)			製造廠(家)		
				核准	抽驗 檢體	抽驗率 (%)	核准	抽驗 檢體	抽驗率 (%)
降血壓藥 (含Valsartan成分)	80或160毫克之錠 劑及膜衣錠	國產	13	27	13	48.1	13	8	61.5
		輸入	7	7	7	100.0	3	2	66.7
		小計	20	34	20	58.8	16	10	62.5
降血脂藥 (含Atorvastatin calcium成分)	10、20或40毫克 之膜衣錠	國產	24	36	23	63.9	11	10	90.9
		輸入	8	10	7	70.0	4	3	75.0
		小計	32	46	30	65.2	15	13	86.7
降血脂藥 (含Pitavastatin calcium成分)	1、2或4毫克之錠 劑	國產	10	17	10	58.8	8	7	87.5
		輸入	4	4	3	75.0	2	2	100.0
		小計	14	21	13	61.9	10	9	90.0
降血糖藥 (含Acarbose成分)	50或100毫克之錠 劑及膜衣錠	國產	13	22	13	59.1	17	11	64.7
		輸入	3	2	2	100.0	1	1	100.0
		小計	16	24	15	62.5	18	12	66.7
總計		國產	60	102	59	57.8	49	36	73.5
		輸入	22	23	19	82.6	10	8	80.0
		小計	82	125	78	62.4	59	44	74.6

表三、110年度藥品品質監測計畫檢驗結果

品項	檢驗項目	檢驗 件數	合格 件數 (合格率)	不符合 件數 (不符合率)	不符合 檢驗項目 (件數)	不合格 檢體資訊 (件數)	
						國產/ 輸入別	抽樣 場所
降血壓藥 (含Valsartan成分)	主成分鑑別、溶離、含量測定、劑型單元含量均一度、有機不純物及亞硝酸類化合物	20	20 (100%)	0 -	- -	- -	- -
降血脂藥 (含Atorvastatin calcium成分)	主成分鑑別、溶離、含量測定、劑型單元含量均一度及有機不純物	32	30 (93.8%)	2 (6.2%)	含量(1) 含量測定、 有機不純物(1)	國產(2)	醫院(1) 診所(1)
降血脂藥 (含Pitavastatin calcium成分)	主成分鑑別、溶離、含量測定、劑型單元含量均一度及有機不純物	14	14 (100%)	0 -	- -	- -	- -
降血糖藥 (含Acarbose成分)	主成分鑑別、溶離、含量測定、劑型單元含量均一度及有機不純物	16	16 (100%)	0 -	- -	- -	- -

格率為2.4%)，其中1件為含量測定及有機不純物皆不符合原核准規格，另1件為含量測定檢驗結果不符合原核准規格。以上產品分屬2張許可證，2家製造廠。本計畫針對不合格產品，已函送原送驗衛生局處辦，並會知食藥署藥品組及品質監督管理組，啟動產品回收作業，限期請製造廠回收；藥品回收相關資訊皆登載在食藥署食品藥物消費者專區整合查詢服務之產品回收資訊。同時，食藥署要求不合格產品之製造廠，針對不合格情形執行全面性調查，提出預防矯正措施及預計改善時程，另並安排機動性查廠，追蹤後續改善情形。

三、抽樣檢體包裝標示

本計畫抽樣82件檢體中，有1件含Atorvastatin calcium成分錠劑國產產品，其部分鋁箔錠片之保存期限壓印錯誤，食藥署已要求許可證持有商限期回收改善，並於網路登載產品回收資訊，本計畫另抽驗該許可證之其他批號產品，檢驗結果合格。

四、討論

110年度藥品品質監測結果顯示，不合格之情形發生於含Atorvastatin calcium成分製劑之主成分含量測定(2件；佔總抽驗件數2.4%)，其抽樣場所分別為醫院及診所，不合格原因是否與儲存環境有關，抑或為產品之處方設計及製程品質控管等因素，業者應進一步去探討，評估改善方案並確實執行相關改進措施，以避免因主成分含量不足而影響藥品療效。

另，藥品中不純物影響藥品之品質及安全，本計畫依新版藥典規格對抽驗藥品執行不純物監測，另對含Valsartan成分單方口服製劑增加亞硝胺類化合物之監測，監測結果顯示，所抽得含Valsartan及Pitavastatin calcium成分檢體之不純物檢驗結果尚無不符合之情形，且含Valsartan成分檢體皆未檢出NDMA、NDEA及NMBA等亞硝胺類化合物。然於含Atorvastatin

calcium及Acarbose成分共48件檢體中，則有6件檢體之有機不純物未符合新版藥典(美國藥典第43版)規格，且其原廠檢驗規格皆未收載有機不純物規格，建議藥廠應考量製劑製造及保存過程中，可能造成藥品成分分解之因素如：水解、氧化及光解，以及影響安定性如溫濕度等因素，進而提升原料藥品質、處方設計、製程管制或貯存環境，以精進產品品質。並依藥品查驗登記審查準則規定，依最新版藥典制定規格，若因產品特性於申請查驗登記時未採用藥典規格者，依食藥署公布之「藥品查驗登記審查修正之相關問答集Q&A」⁽⁹⁾，業者應於藥品許可證展延時提供如品質安全管控等評估結果(如不純物管控等)，以供食藥署定期審視其廠規之妥適性。

綜上，110年度監測計畫在主成分鑑別、劑型單元含量均一度及溶離等檢驗項目，檢驗結果均符合原核准之檢驗規範，惟部分成分產品之主成分含量及有機不純物部分需加強控管。至於檢驗結果不合格之產品，建議持續列入後市場抽驗優先監測對象，並請業者落實上市後產品安定性之持續監測，藉由產品架儲期全期之監控，方能確保藥品在所標示的儲存條件下，可以持續維持品質，若發現品質已不符合要求時，應即時回收並通知衛生單位。再者，製造廠應落實自我審查之機制，定期審視檢驗規格方法、作業程序，適時修正。必要時，在產品處方設計及製程確效與管制等方面，仍須加強研究及改進，以提升產品品質。

本計畫為食藥署持續監控上市後藥品品質之延續性監測計畫，藉由系統性之調查，執行全面性之抽樣檢測，並對生產藥品之製造廠定期或不定期進行查核，以確保民眾之用藥安全。

參考文獻

1. Katzung, B. G., Masters, S. B., Trevor, A. J. 2011. Basic & clinical pharmacology 12th.

110年度降血壓藥(含Valsartan成分)、降血脂藥(含Atorvastatin calcium及Pitavastatin calcium成分)及
降血糖藥(含Acarbose成分)等口服製劑之品質監測

- pp.185-188. McGraw-Hill Companies, Inc. New York, USA.
2. Katzung, B. G., Masters, S. B., Trevor, A. J. 2011. Basic & clinical pharmacology 12th. pp.625. McGraw-Hill Companies, Inc. New York, USA.
3. Katzung, B. G., Masters, S. B., Trevor, A. J. 2011. Basic & clinical pharmacology 12th. pp.626-627. McGraw-Hill Companies, Inc. New York, USA.
4. Katzung, B. G., Masters, S. B., Trevor, A. J. 2011. Basic & clinical pharmacology 12th. pp.759-764. McGraw-Hill Companies, Inc. New York, USA.
5. 衛生福利部中華藥典編修諮議會。2016。中華藥典。第八版。2493-2494頁。衛生福利部，臺北。
6. United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2020. The United States Pharmacopeia 43th, The National Formulary 38. pp. 418. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD, USA.
7. The Society of Japanese Pharmacopoeia. 2016. The Japanese Pharmacopoeia, 17th. pp.1425-1427. The Ministry of Health, Labour And Welfare. Tokyo, Japan.
8. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2020. The United States Pharmacopeia 43th, The National Formulary 38. pp. 31 United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD, USA.
9. 衛生福利部食品藥物管理署。2021。藥品查驗登記審查準則修正之相關問答集Q&A。[<http://www.fda.gov.tw/TC/siteContent.aspx?sid=11880>]。

Surveillance on the Quality of Oral Preparations of Antihypertensives, Anti-hyperlipidemic Agents, and Anti-diabetic agents in Taiwan, 2021

JIAN-LIN WU, MENG-CHI FAN, PO-HAN SHIH, HUI-YU HO,
CHING-CHIA CHANG, YA-HUI HSU, MEI-CHIH LIN, SU-HSIANG TSENG
AND DER-YUAN WANG

Division of Research and Analysis, TFDA

ABSTRACT

This study aimed to survey the quality of the marketed oral preparations of antihypertensives, anti-hyperlipidemic agents and anti-diabetic agents in Taiwan. A total of 82 samples (60 domestic and 22 imported) were collected from hospitals, clinics, pharmacies, pharmaceutical firms and pharmaceutical manufacturers by local health authorities over the period of January to August 2021. All samples collected were inspected for quality control testings, including identification, assay, dissolution, uniformity of dosage units, organic impurities, and nitrosamines impurities. The analytical methods applied in evaluation consisted of the regulations of Ch. P VIII, USP 43, JP XVII, TFDA-published testing methods and in-house methods from the manufactures with authorized specifications. The results indicated that 2 out of the 82 samples did not meet the requirements, including two samples of atorvastatin calcium tablets failed to meet the authorized specification of drug content, and one of them also failed to meet the authorized specification of organic impurities. The surveillance results will be used for administrative management reference.

Key words: antihypertensives, anti-diabetic agents, anti-hyperlipidemic agents