

112年度含Chlorpheniramine maleate等7項成分口服錠劑之品質(含亞硝胺類不純物)監測

吳建霖 范孟棋 施博瀚 何蕙宇 侯雅雯 張雅鈞
張靜嘉 徐雅慧 林美智 曾素香 王德原

衛生福利部食品藥物管理署研究檢驗組

摘 要

112年度藥品品質監測計畫係以風險評估為原則，選定對可能生成「*N*-亞硝基二甲胺」(NDMA)、「*N*-亞硝基二乙胺」(NDEA)及「*N*-亞硝基-*N*-甲基-4-胺基丁酸」(NMBA)等亞硝胺類化合物之高風險品項，依健保使用量大、長期使用等因素及行政管理需求，選定Chlorpheniramine maleate、Cilostazol、Diltiazem、Diphenhydramine hydrochloride、Escitalopram oxalate、Imipramine hydrochloride及Venlafaxine hydrochloride成分之口服製劑進行市售品品質監測，並於1至6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、藥商及製造廠抽驗產品共計54件(國產50件，輸入4件)，參照中華藥典第九版、英國藥典2022年版、日本藥典第18版、衛生福利部食品藥物管理署公布之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、不純物(亞硝胺類化合物)等項目之檢驗。經檢驗54件檢體皆符合規定，且均未檢出17種亞硝胺類化合物。

關鍵詞：亞硝胺類化合物、品質監測、Chlorpheniramine、Cilostazol、Diltiazem、Diphenhydramine、Escitalopram、Imipramine、Venlafaxine

前 言

為有效監控上市後藥品之品質，加強市售品之抽驗，衛生福利部食品藥物管理署(下稱食藥署)自93年起即依風險管理原則，執行藥物化粧品品質監測計畫。本計畫品項之選擇係配合藥政管理政策，依據國際文獻及專家評估資料，篩選可能產生或含有NDMA之高風險藥品，包括抗生素類、抗組織胺類、精神用藥類、含Tetrazole ring類等成分，並依據健保使用量大、長期使用、使用劑量大、口服製劑、不可替代等風險評估因子及參酌各地方政府衛

生局業務需求訂定品質監測品項，以確保國人用藥品質。

112年度藥品品質監測計畫，係以近年各界關切之藥品中亞硝胺類不純物議題，食藥署已針對NDMA、NDEA及NMBA等亞硝胺類不純物，於107-109年間完成802件原料藥及西藥製劑檢體之抽樣檢驗，110年完成Valsartan製劑20件檢體之抽樣檢驗，112年爰以監測高風險藥品中尚未監測之品項中，健保使用量大及病患需長期服用之品項，選定Chlorpheniramine maleate、Cilostazol、Diltiazem、Diphenhydramine hydrochloride、

Escitalopram oxalate、Imipramine hydrochloride 及 Venlafaxine hydrochloride 成分等口服製劑進行品質監測。

Chlorpheniramine 為抗組織胺(Histamine receptor antagonists)類藥品，我國目前核有26張含該成分之單方口服製劑藥品許可證，主要用於緩解過敏性鼻炎、枯草熱所引起之相關症狀及過敏所引起之搔癢、皮膚癢疹⁽¹⁾，為常見之抗組織胺藥之一。Cilostazol 為一種血小板凝集抑制劑(Antiplatelet agents)，我國目前核有9張含該成分之單方口服製劑藥品許可證，核准適應症包含使用於無休息時疼痛及周邊組織壞死之間歇性跛行病人、用於增加最大及無痛行走距離及經生活模式改變及其他治療後，仍無法充分改善間歇性跛行症狀病人之二線治療、無法耐受Aspirin且屬非心因性栓塞之腦梗塞患者，以預防腦梗塞之再復發⁽²⁾。Diltiazem 為鈣離子通道拮抗劑(Calcium channel blocker)⁽³⁾，我國目前核有14張含該成分之單方口服製劑藥品許可證，核准適應症包含狹心症、輕度至中度之本態性高血壓。Diphenhydramine 同為抗組織胺類藥品，我國目前核有4張含該成分之單方口服錠劑藥品許可證，適應症與Chlorpheniramine相似⁽⁴⁾。Escitalopram 為選擇性血清素再吸收抑制劑(Selective serotonin reuptake inhibitors)，係消旋異構物Citalopram的S-鏡像異構物，也是具有治療活性的異構物⁽⁵⁾，我國目前核有20張含該成分之單方口服製劑藥品許可證，核准適應症包含憂鬱症之治療及預防復發。Imipramine 為三環類抗憂鬱藥品，我國目前核有7張含該成分之單方口服錠劑藥品許可證，核准適應症包含憂鬱症及夜尿。Venlafaxine 為血清素及正腎上腺素再吸收抑制劑(Serotonin- norepinephrine reuptake inhibitors)，我國目前核有4張含該成分之單方口服製劑藥品許可證，核准適應症包含鬱症、泛焦慮症、社交焦慮症、恐慌症。

本計畫擬針對上述各成分製劑藥品之主成

分鑑別、溶離、不純物(亞硝酸類化合物)及含量測定等試驗項目，依藥典之規範、國際之建議限量標準及原核准檢驗規格與方法執行藥品品質評估，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，以防範劣質藥品流入市面，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，共抽樣檢體54件。

(二)對照標準品：

1. 鑑別、含量測定及溶離測項：
Benzophenone購自Sigma-Aldrich (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Germany)；Cilostazol、Citalopram related compound C、Desacetyl diltiazem hydrochloride、Dexchlorpheniramine maleate、Diltiazem hydrochloride、Escitalopram oxalate、Imipramine、Methylparaben及Venlafaxine hydrochloride均購自USP (United States Pharmacopeial Convention, Inc., USA)；Chlorpheniramine maleate購自JP (Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science Society of Japan, Japan)；Diphenhydramine hydrochloride購自BP (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, United Kingdom)
2. 不純物(亞硝酸類化合物)測項：
N-Nitrosodibutylamine (NDBA)、N-Nitrosodiethylamine (NDEA)及N-Nitrosodimethylamine (NDMA)均購自AccuStandard (AccuStandard, Inc., USA)

及USP；*N*-Nitrosodicyclohexylamine (NDCHA)、*N*-Nitrosodiisobutylamine (NDiBA)、*N*-Nitrosodiisononylamine (NDiNA)、*N*-Nitrosodiisopropanolamine (NDiPLA)、*N*-Nitrosodiphenylamine (NDPhA)及*N*-Nitrosomorpholine (NMOR)均購自TRC (Toronto Research Chemicals Inc., Canada)；*N*-Nitrosodiethanolamine (NDELA)、*N*-Nitrosomethylethylamine (NMEA)及*N*-Nitrosopyrrolidine (NPYR)均購自Chemservice (Chem service Inc., USA)；*N*-Nitrosodiisopropylamine (NDiPA)、*N*-Nitrosodipropylamine (NDPA)、*N*-Nitrosoethylisopropylamine (NEiPA)及*N*-Nitroso-*N*-methyl-4-aminobutyric acid (NMBA)均購自EP (EDQM Council of Europe, France)；*N*-Nitrosopiperidine (NPIP)購自AccuStandard；同位素內部標準品NDEA-d₄、NDiBA-d₄、NDiNA-d₄、NDiPA-d₁₄、NDPA-d₁₄、NDPhA-d₁₀、NEiPA-d₅、NMBA-d₃、NMEA-d₃及NPYR-d₄均購自TRC；NDMA-d₆購自USP。

(三)試藥及溶劑：Acetic acid購自Honeywell (Honeywell Specialty Chemicals Seelze GmbH, Germany)及Merck (Merck KGaA, Germany)；Acetone購自Avantor (Avantor Performance Materials, USA)；Acetonitrile、Ethanol、Ether、Ethyl acetate及*N,N*-Dimethyl formamide均購自J.T. Baker (J.T. Baker Inc., USA)；Ammonium acetate、Carbon disulfide、Phosphoric acid及1 N Hydrochloric acid solution均購自Honeywell；Ammonium hydrogen carbonate及Sodium acetate均購自Thermo (Thermo Fisher Scientific Inc., USA)；Ammonium hydroxide solution

購自Avantor及Honeywell；Chlorform購自J.T. Baker及Tedia (Tedia Co., USA)；Dipotassium hydrogen phosphate anhydrous購自Merck；Hexane購自Sigma-Aldrich (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Germany)及J.T. Baker；Hydrochloric acid購自Honeywell及J.T. Baker；Methanol購自Duksan (Duksan Techopia Co., Ltd, Korea)及J.T. Baker；Potassium dihydrogen phosphate購自Honeywell及Merck；Sodium lauryl sulfate購自景明化工股份有限公司 (Echo chemical Co., Ltd, Taiwan)；Sodium 1-heptanesulfonate購自Sigma-Aldrich；Triethylamine購自J.T. Baker及Sigma-Aldrich；1 N Sodium hydroxide solution購自Honeywell及Merck。

(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, USA、1290 Infinity II, Agilent, USA、Alliance 2695, Waters, USA及Dionex Ultimate 3000 series, Thermo, USA)
2. 高效液相層析串聯質譜儀(Acquity UPLC system, Waters, USA coupled with SCIEX QTRAP® 6500 LC-MS/MS, AB SCIEX, USA及SCIEX ExionLC™ AD Series, AB SCIEX, USA coupled with SCIEX QTRAP® 6500+ LC-MS/MS, AB SCIEX, 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、Cary 100 Conc, Agilent, USA、Cary 300, Varian, USA及Cary 60, Varian, USA)
5. 傅立葉轉換紅外光譜儀(IRAffinity-1S, Shimadzu, Japan、Spectrum Two, Perkin-

- Elmer, USA)
6. 旋光度計(P-1030 Polarimeter, JASCO, Japan)
 7. 四位數電子天平(XP204, Mettler Toledo, Switzerland、ML204, Mettler Toledo, Switzerland及PA214C, OHAUS, USA)
 8. 五位數電子天平(MS105DU, Mettler Toledo, Switzerland、XP205DR, Mettler Toledo, Switzerland、XPR105DR, Mettler Toledo, Switzerland、AG135, Mettler Toledo, Switzerland及ES125SM, Precisa, Switzerland)
 9. 六位數電子天平(XP56, Mettler Toledo, Switzerland)
 10. 超音波振盪器(DC400, Delta, Taiwan、Elmasonic D-78224, Elma Schmidbauer GmbH, Germany 及GT-2120QTS, GT SONIC, China)
 11. 迴轉式振盪器(YD-TS-520D, Yihder Co., Ltd, Taiwan、Orbital shaker D500, DENG YNG, Taiwan)
 12. 離心機(Z383K, Mermle, Germany及KUBOTA 4000, KUBOTA, Japan)
 13. 酸鹼度計(SevenEasy, Mettler Toledo, Switzerland、S213-B, Mettler Toledo, China及SP-2300, SUNTEX, Taiwan)
 14. 烘箱(Binder vacuum drying oven, BINDER GmbH, Germany)

二、實驗方法

本計畫之鑑別、溶離及含量測定檢驗規格及方法主要依據近3年藥典所收載資料，倘檢驗結果不符合藥典之規格或原廠檢驗方法與藥典之檢驗方法不同時，則依原廠檢驗規格及方法進行檢驗；亞硝胺類化合物不純物之檢驗均參照食藥署109年8月24日修正建議檢驗方法「藥品中亞硝胺類化合物之檢驗方法－多重分析(液相層析串聯質譜法)」⁽⁶⁾及109年8月24日

公開建議檢驗方法「藥品中亞硝胺類化合物之檢驗方法－多重分析(氣相層析串聯質譜法)」⁽⁷⁾，並針對分析方法不適之基質成分，調整方法層析參數或質譜參數，並經確效後使用。

(一)含Chlorpheniramine maleate成分單方口服製劑

本品項主成分包含消旋異構物Chlorpheniramine及其旋光異構物*d*-Chlorpheniramine，共抽得17件。主成分為Chlorpheniramine maleate之製劑計9件，檢驗項目之主成分鑑別、溶離及含量測定等項目，參照日本藥典第18版Chlorpheniramine maleate Tablets之檢驗規格與方法⁽⁸⁾予以檢驗。而主成分為*d*-Chlorpheniramine maleate之製劑計8件，其檢驗項目之主成分鑑別、溶離及含量測定等項目，則參照中華藥典第九版右旋氯菲安明縮蘋酸鹽錠(Dexchlorpheniramine maleate Tablet)⁽⁹⁾之檢驗規格及方法予以檢驗。

(二)含Cilostazol成分單方口服製劑

本品項檢驗項目之主成分鑑別、溶離及含量測定等項目，6件檢體中，除1件檢體之溶離改依原廠檢驗規格及方法予以檢驗外，其餘均參照中華藥典第九版西洛他唑錠(Cilostazol Tablets)⁽¹⁰⁾之檢驗規格及方法予以檢驗。

(三)含Diltiazem成分單方口服製劑

本品項檢驗項目之主成分鑑別、溶離及含量測定等項目，12件檢體中，除2件檢體之溶離改依原廠檢驗規格及方法予以檢驗外，其餘均參照中華藥典第九版迪太贊鹽酸鹽錠(Diltiazem Hydrochloride Tablets)⁽¹¹⁾之檢驗規格及方法予以檢驗。

(四)含Diphenhydramine hydrochloride成分單方口服製劑

本品項檢驗項目之主成分鑑別、溶離及含

量測定等項目，參照英國藥典2022年版Diphenhydramine Hydrochloride Tablet⁽¹²⁾之檢驗規格及方法予以檢驗。

(五)含Escitalopram成分單方口服製劑

本品項檢驗項目之主成分鑑別、溶離及含量測定等項目，參照中華藥典第九版艾斯息達普林錠(Escitalopram tablets)⁽¹³⁾之檢驗規格及方法予以檢驗。本品項主成分Escitalopram為Citalopram消旋異構物之S-鏡像異構物，鏡像異構物鑑別方法係參考相關文獻⁽¹⁴⁾予以檢驗。

(六)含Imipramine hydrochloride成分單方口服製劑

本品項檢驗項目之主成分鑑別、溶離及含量測定等項目，5件檢體中，除3件檢體之含量測定另以原製造廠之檢驗方法及規格予以檢驗外，其餘均參照中華藥典第九版伊米胺鹽酸鹽錠(Imipramine Hydrochloride Tablets)⁽¹⁵⁾之檢驗規格及方法。

(七)含Venlafaxine hydrochloride成分單方口服製劑

本品項檢驗項目之主成分鑑別、溶離及含量測定等項目，參照中華藥典第九版文拉法辛鹽酸鹽錠(Venlafaxine Hydrochloride

Tablets)⁽¹⁶⁾之檢驗規格及方法予以檢驗。

結果與討論

一、檢體抽樣

本計畫以分區分階段方式執行抽樣，由各地方政府衛生局於112年1至6月期間前往醫院、診所、藥局等抽樣市售藥品，未能抽得之品項再至製造廠或藥商源頭抽樣。有關本計畫抽得品項之檢體來源分布統計詳如表一。

112年度共抽得含Chlorpheniramine maleate成分單方口服錠劑17件，含Cilostazol成分單方口服錠劑6件，含Diltiazem成分單方口服錠劑12件，含Diphenhydramine hydrochloride成分單方口服錠劑3件，含Escitalopram oxalate成分單方口服錠劑10件，含Imipramine hydrochloride成分單方口服錠劑5件，含Venlafaxine hydrochloride成分單方口服錠劑1件，總計54件(國產50件、輸入4件)，國產許可證整體抽驗率為69.4%，輸入許可證整體抽驗率為30.8%，經查詢食藥署「西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢系統」，本次所監測各項製劑核准之許可證張數、收載劑型及劑量，以及抽樣情形統計如表二。

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
含Chlorpheniramine maleate成分單方口服錠劑	2	2	9	3	1
含Cilostazol成分單方口服錠劑	5	0	1	0	0
含Diltiazem成分單方口服錠劑	4	1	3	4	0
含Diphenhydramine hydrochloride成分單方口服錠劑	1	2	0	0	0
含Escitalopram oxalate成分單方口服錠劑	6	2	1	1	0
含Imipramine hydrochloride成分單方口服錠劑	4	1	0	0	0
含Venlafaxine hydrochloride成分單方口服錠劑	1	0	0	0	0
總計	23	8	14	8	1

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 (%)
含Chlorpheniramine maleate成分單方口服錠劑	2、2.5、4或8 mg之錠劑	國產	17	27	17	63.0	24	15	62.5
		輸入	0	0	0	-	0	0	-
		小計	17	27	17	63.0	24	15	62.5
含Cilostazol成分單方口服錠劑	50或100 mg之錠劑	國產	6	9	6	66.7	6	5	83.3
		輸入	0	0	0	-	0	0	-
		小計	6	9	6	66.7	6	5	83.3
含Diltiazem成分單方口服錠劑	30、60、90、120或180 mg之錠劑	國產	10	11	10	90.9	7	7	100.0
		輸入	2	3	2	66.7	1	1	100.0
		小計	12	14	12	85.7	8	8	100.0
含Diphenhydramine hydrochloride成分單方口服錠劑	10或50 mg之錠劑	國產	3	4	3	75.0	4	3	75.0
		輸入	0	0	0	-	0	0	-
		小計	3	4	3	75.0	4	3	75.0
含Escitalopram oxalate成分單方口服錠劑	5、10、15或20 mg之錠劑	國產	8	10	8	80.0	7	6	85.7
		輸入	2	10	2	20.0	4	1	25.0
		小計	10	20	10	50.0	11	7	63.6
含Imipramine hydrochloride成分單方口服錠劑	10或25 mg之錠劑	國產	5	7	5	71.4	5	4	80.0
		輸入	0	0	0	-	0	0	-
		小計	5	7	5	71.4	5	4	80.0
含Venlafaxine hydrochloride成分單方口服錠劑	37.5 mg之錠劑	國產	1	4	1	25.0	4	1	25.0
		輸入	0	0	0	-	0	0	-
		小計	1	4	1	25.0	4	1	25.0
總計		國產	50	72	50	69.4	57	41	71.9
		輸入	4	13	4	30.8	5	2	40.0
		小計	54	85	54	63.5	62	43	69.4

本次藥品監測計畫未能將所有該等許可證之藥品抽得之因素，係因在源頭抽樣時經製造廠或藥商說明，雖領有藥品許可證，但未實際生產製造、已停產或已無庫存品可供抽樣等原因所致。

二、檢驗結果

112年度藥品品質監測抽驗之54件檢體經檢驗，其結果分述如下(詳見表三)：

(一)含Chlorpheniramine maleate成分單方口服錠劑：17件檢體之主成分鑑別、溶離及含量測定檢驗結果皆合格且均未檢出17項亞硝胺類化合物。

(二)含Cilostazol成分單方口服錠劑：6件檢體之主成分鑑別、溶離及含量測定檢驗結果皆合格且均未檢出17項亞硝胺類化合物。

(三)含Diltiazem成分單方口服錠劑：12件檢體之主成分鑑別、溶離及含量測定檢驗結果

表三、112年度藥品品質監測計畫檢驗結果

監測項目		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)	
品項	檢驗項目					國產/ 輸入別	抽樣 來源
含Chlorpheniramine maleate成分單方口服錠劑	主成分鑑別、溶離、不純物(亞硝胺類化合物)及含量測定	17	17 (100%)	0 (0%)	-	-	-
含Cilostazol成分單方口服錠劑	主成分鑑別、溶離、不純物(亞硝胺類化合物)及含量測定	6	6 (100%)	0 (0%)	-	-	-
含Diltiazem成分單方口服錠劑	主成分鑑別、溶離、不純物(亞硝胺類化合物)及含量測定	12	12 (100%)	0 (0%)	-	-	-
含Diphenhydramine hydrochloride成分單方口服錠劑	主成分鑑別、溶離、不純物(亞硝胺類化合物)及含量測定	3	3 (100%)	0 (0%)	-	-	-
含Escitalopram oxalate成分單方口服錠劑	主成分鑑別、溶離、不純物(亞硝胺類化合物)及含量測定	10	10 (100%)	0 (0%)	-	-	-
含Imipramine hydrochloride成分單方口服錠劑	主成分鑑別、溶離、不純物(亞硝胺類化合物)及含量測定	5	5 (100%)	0 (0%)	-	-	-
含Venlafaxine hydrochloride成分單方口服錠劑	主成分鑑別、溶離、不純物(亞硝胺類化合物)及含量測定	1	1 (100%)	0 (0%)	-	-	-

- 皆合格且均未檢出17項亞硝胺類化合物。
- (四)含Diphenhydramine hydrochloride成分單方口服錠劑：3件之主成分鑑別、溶離及含量測定檢驗結果皆合格且均未檢出17項亞硝胺類化合物。
- (五)含Escitalopram oxalate成分單方口服錠劑：10件檢體之主成分鑑別、溶離及含量測定檢驗結果皆合格且均未檢出17項亞硝胺類化合物。
- (六)含Imipramine hydrochloride成分單方口服錠劑：5件檢體之主成分鑑別、溶離及含量測定檢驗結果皆合格且均未檢出17項亞硝胺類化合物。
- (七)含Venlafaxine hydrochloride成分單方口服

錠劑：1件檢體之主成分鑑別、溶離及含量測定檢驗結果皆合格且未檢出17項亞硝胺類化合物。

三、討論

有關主成分鑑別檢驗項目，54件檢體參照藥典收載檢驗規格及方法執行，結果均符合藥典規範，其中10件含Escitalopram oxalate成分單方口服錠劑，經參考相關文獻，再就其鏡像異構物進行鑑別，結果均合格。

有關溶離測定檢驗項目，54件檢體中，51件係參照藥典收載檢驗規格及方法執行，均符合藥典規範，其餘3件(1件含Cilostazol之檢體及2件含Diltiazem成分之檢體)不適用藥典檢

驗方法，故依原製造廠之檢驗方法進行檢驗。前述含Cilostazol成分之檢體1件，經檢視製造廠之成品檢驗規格及方法，與中華藥典所載規格範圍一致(標誌含量之80%，Q)，然於溶離媒液之濃度、酸鹼值及測量之吸收波長均有所差異，故依原製造廠之檢驗規格及方法進行檢驗，而2件含Diltiazem成分之檢體係因劑型屬控釋劑型，非藥典所載一般錠劑，故依原製造廠之檢驗規格及方法進行檢驗。3件檢體經檢驗其溶離結果皆符合廠規。

有關含量測定檢驗項目，54件檢體中，51件係參照藥典收載檢驗規格及方法執行，均符合藥典規範，另有3件含Imipramine hydrochloride成分之檢體，分屬3家製造廠，經檢視製造廠之成品檢驗規格及方法，與中華藥典所載規格範圍一致(標誌量之93.0 - 107.0%)，然於檢體配製時所用之稀釋液及分析方式或層析條件與藥典所載內容有差異，2件檢體為液-液萃取之前處理方式，以紫外光-可見光光譜法測定檢品溶液，1件檢體為改以50%甲醇溶液作為稀釋液，以C18顆粒充填之管柱，於等梯度沖提之條件進行液相層析分析，故此3件檢體再依原製造廠之檢驗方法進行檢驗，含量測定結果皆符合廠規。

不純物(亞硝胺類化合物)檢驗項目，54件檢體中，均未檢出NDMA、NDEA及NMBA等17項亞硝胺類化合物，針對可能產生或含有NDMA之高風險藥品之產品，因其不純物對產品品質及安全性影響甚鉅，食藥署已於108年彙整相關文獻，篩選44項可能產生或含有NDMA之高風險藥品成分，並函請相關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並採取對應之管控。針對該等高風險藥品，建議可持續列入未來後市場抽驗優先監測對象。

綜上所述，本年度監測計畫抽得檢體在主成分鑑別、溶離及含量測等檢驗項目，結果均符合藥典或原核准之檢驗規範，不純物(亞硝

胺類化合物)則均未檢出，顯示國內外製造廠對於相關藥品品質尚能符合要求。業者仍需落實上市後藥品安定性之持續監測，經由藥品架儲期全期之監控，方能確保在所標示的儲存條件下，該藥品可以維持品質並符合規格，若發現品質已不符合要求時，應及時回收並通知衛生行政單位。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、作業程序是否合宜，適時修正。必要時，在藥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，以提升藥品品質。

本計畫為延續性之藥品上市後品質監測計畫，食藥署將持續監控上市後藥品之品質，以系統性之調查，執行全面性之檢測，並對生產藥品之製造廠進行定期或不定期查核，以確保民眾之用藥安全。

誌 謝

本監測計畫係由地方政府衛生局協助抽樣，並由全國公證檢驗股份有限公司及台灣檢驗科技股份有限公司協助檢驗工作，謹此誌謝。

參考文獻

1. 衛生福利部食品藥物管理署藥品仿單查詢平台，2022，"榮民"治鼻敏錠4毫克(衛署藥製字第003442號)。[http://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/衛署藥製字第003442號]
2. 衛生福利部食品藥物管理署藥品仿單查詢平台，2022，大塚普達錠100毫克(衛署藥製字第044124號)。[http://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/衛署藥製字第044124號]
3. Katzung, B.G., Masters, S.B. and Trevor, A.J. 2011. Basic & clinical pharmacology 12th ed. pp. 202-204. McGraw-Hill Companies, Inc. New York, USA.

4. 衛生福利部食品藥物管理署藥品仿單查詢平台，2022，柏那膜衣錠10毫克(內衛藥製字第005124號)。[http://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/內衛藥製字第005124號]
5. Katzung, B.G., Masters, S.B. and Trevor, A.J. 2011. Basic & clinical pharmacology 12th ed. pp. 525-528. McGraw-Hill Companies, Inc. New York, USA.
6. 衛生福利部食品藥物管理署。2020。藥品中亞硝胺類化合物之檢驗方法－多重分析(液相層析串聯質譜法)。[<http://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?id=f637810560098225213&type=2&cid=34555>]
7. 衛生福利部食品藥物管理署。2020。藥品中亞硝胺類化合物之檢驗方法－多重分析(液相層析串聯質譜法)。[<http://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?id=f637354323736143142&type=2&cid=34554>]
8. The Society of Japanese Pharmacopoeia. 2021. The Japanese Pharmacopoeia, 18th. pp.742-743. The Ministry of Health, Labour And Welfare. Tokyo, Japan.
9. 衛生福利部中華藥典編修諮議會。2021。中華藥典。第九版。2311-2312頁。衛生福利部，臺北。
10. 衛生福利部中華藥典編修諮議會。2021。中華藥典。第九版。2094-2095頁。衛生福利部，臺北。
11. 衛生福利部中華藥典編修諮議會。2021。中華藥典。第九版。2386-2388頁。衛生福利部，臺北。
12. British Pharmacopoeia Commission. 2022. The British Pharmacopoeia. 2022 pp. 548-549. The Stationery Office Ltd. London, UK
13. 衛生福利部中華藥典編修諮議會。2021。中華藥典。第九版。2633-2635頁。衛生福利部，臺北。
14. 張靜嘉、范孟棋、張淑涵、吳建霖等。2011。109年度降血壓藥、降血糖藥、抗憂鬱症藥、鎮靜安眠藥及抗思覺失調症藥物等口服製劑之品質監測。食品藥物研究年報，12: 152-159。
15. 衛生福利部中華藥典編修諮議會。2021。中華藥典。第九版。3146-3148頁。衛生福利部，臺北。
16. 衛生福利部中華藥典編修諮議會。2021。中華藥典。第九版。4960-4961頁。衛生福利部，臺北。

Quality Surveillance of Oral Preparations Containing Chlorpheniramine maleate, Cilostazol, Diltiazem, Diphenhydramine hydrochloride, Escitalopram oxalate, Imipramine hydrochloride, and Venlafaxine hydrochloride in 2023

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

Division of Research and Analysis, TFDA, MOHW

ABSTRACT

This study aimed to survey the quality of marketed oral preparations containing Chlorpheniramine, Cilostazol, Diltiazem, Diphenhydramine, Escitalopram, Imipramine, and Venlafaxine that may generate nitrosamines such as N-nitrosodimethylamine (NDMA), N-nitrosodiethylamine (NDEA), and N-nitroso-N-methyl-4-aminobutyric acid (NMBA). A total of 54 samples, fifty domestic and 4 imported, were collected from hospitals, clinics, pharmacies, pharmaceutical firms and pharmaceutical manufacturers by local health authorities over the period of January to June 2023. All samples collected were subjected to quality control testings, including identification, assay, dissolution, and nitrosamine impurities. The analytical methods applied consisted of the promulgated regulations of TWP. IX, BP 2022, JP XVIII, TFDA-published analytical methods and in-house methods from the manufacturers with authorized specifications. The results indicated that all of the 54 samples met the requirements and 17 nitrosamine impurities were not detected in all of the samples.

Key words: Nitrosamine impurities, Chlorpheniramine, Cilostazol, Diltiazem, Diphenhydramine, Escitalopram, Imipramine, Venlafaxine