

正本

檔 號：
保存年限：

行政院衛生署 函

機關地址：10341 臺北市塔城街36號

傳 真：02-2787-7498

聯絡人及電話：羅美玲 02-2787-8000#7436

電子郵件信箱：pamling@fda.gov.tw

10478

台北市中山區建國北路二段92號9樓

受文者：中華民國西藥代理商商業同業公會

發文日期：中華民國102年5月22日

發文字號：署授食字第1021401590號

速別：

密等及解密條件或保密期限：

附件：藥品減塑處理原則

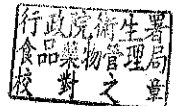
主旨：為推動製藥產業製造不含塑藥品，建置藥品減塑環境，函知有關「藥品減塑處理原則」詳如附件，請貴會週知會員，請查照。

說明：

- 一、本原則適用對象為含Dibutyl phthalate（簡稱DBP）或Diethyl phthalate（簡稱DEP）之藥品。
- 二、擁有含DBP為賦形劑之藥品許可證者，請參考本項原則於發文日起1年內，向本署食品藥物管理局申請賦形劑變更登記(毋需繳交規費)事宜，逾期未申請變更者，許可證將不准予展延。
- 三、擁有含DEP為賦形劑之藥品許可證者，亦可參考本項原則於發文日起1年內，向本署食品藥物管理局申請賦形劑變更登記(毋需繳交規費)事宜。
- 四、前項變更，應依藥品查驗登記審查準則相關規定辦理。

正本：台灣製藥工業同業公會、台北市西藥代理商商業同業公會、中華民國西藥代理商商業同業公會、中華民國西藥商業同業公會全國聯合會、中華民國藥品行銷暨管理協會、中華民國開發性製藥研究協會、中華民國製藥發展協會、社團法人中華民國學名藥協會、台灣研發型生技新藥發展協會

副本：財團法人醫藥工業技術發展中心、財團法人醫藥品查驗中心(以上含附件)



署長 邱文達

本署依分層負責規定授權局長決行

壹、背景

查 100 年度發生業者惡意添加 DEHP 等塑化劑，取代合格食品添加物製作起雲劑事件，造成食品污染，本署食品藥物管理局已針對國內常用之 DEHP、DBP、DINP、BBP 及 DIDP 等 5 種塑化劑，訂出每日耐受量 (Tolerable Daily Intake, 簡稱 TDI)，作為產品污染含量風險評估之估算依據。

考量國際間對於 DBP 及 DEP 等經動物試驗顯示有潛在安全性風險，本項原則包含建議替代成分，以取代 Dibutyl phthalate (下稱 DBP) 及 Diethyl phthalate (下稱 DEP) 於藥品賦形劑之使用。

根據現有歐、美、澳洲、加、瑞士等國主管機關的管理規範或研究報告，DEP 與 DBP 兩種 Phthalates 中，以 DBP 的動物及臨床研究結果較多。動物試驗研究顯示 DBP 會影響雄性生殖器官之發育，並會影響服用對象的體重。人體試驗顯示，Phthalates 會出現懷孕婦女的子宮中，亦可能分泌於乳汁中。目前德國、瑞士、美國等主管單位已針對 DBP 作為藥品賦形劑提出管理措施。DEP 則尚未被列入國際間 Phthalates 添加作為藥品賦形劑之管理對象。

貳、前言

為提高藥品膜衣的柔韌性，並避免易脆裂等缺點，目前我國核准有

些錠劑或膠囊可添加微量 DBP 及 DEP 作為賦形劑，以達到持效或延緩釋出等功能。更以國際間亦未禁止 DBP 及 DEP 等塑化劑使用於藥品，且我國核准含量亦較美國核准者低，但經前項食品含塑事件影響，藥品「減塑」為我國應致力之方向。

參、本項原則適用對象、DBP 或 DEP 替代成分及申請含 DBP 或 DEP 賦形劑變更登記處理原則如下：

一、適用對象：本原則適用於以賦形劑方式存在於藥品之 DBP 或 DEP，並不適用於以不純物存在於產品及由包材及傳輸系統浸出物(leachables)測出的 DBP 及 DEP。

二、DBP 或 DEP 替代成分：參考建議表如附件

三、申請含 DBP 或 DEP 賦形劑變更登記處理原則：

(一)不須執行生體相等性試驗之製劑：依藥品查驗登記審查準則自行評估其變更不影響藥品特性者，得逕行變更，評估資料及結果留廠(商)備查。

(二)已執行生體相等性試驗之製劑：

1、除另有規定外，本類製劑得以溶離率曲線比對試驗取代藥品生體可用率或生體相等性試驗報告。

2、狹窄治療指數藥品 (Narrow Therapeutic Index Drugs) 除得以溶離率曲線比對試驗取代藥品生體可用率或生體相等性試驗報告外，應檢送

三批連續製程批次的溶離率曲線比對試驗供審查。

(三)其他未規定事項應依藥品查驗登記審查準則第 56 條辦理。

(四)外銷專用之藥品若須維持原外銷配方時，得依藥品查驗登記審查準則第 67 條規定，以外銷專用賦形劑方式辦理。

四、DBP 如作為藥品之賦形劑使用時，廠商經自行評估後認為無法以其他賦形劑取代時，應提供合理佐證資料向本署食品藥物管理局申請備查，經同意後可維持原配方內容，但應於藥品仿單加刊下列【警語】：

本藥品含 DBP (Dibutyl phthalate)，經動物試驗顯示 DBP 於高劑量下會對於生殖器官的發育產生不良反應。建議懷孕婦女及哺乳期婦女僅在絕對必要的情況下，才服用含 DBP 的藥品。

五、以 DEP 作為藥品賦形劑使用者，得維持原核准處方規定；惟若須申請刪除 DEP 賦形劑變更登記，亦得適用本項原則。

肆、配套措施

為鼓勵廠商配合遵循本項原則，凡持有含 DBP 或 DEP 作為賦形劑之藥品許可證者，可於本項原則發文後 1 年內向本署食品藥物管理局申請賦形劑變更，毋須繳交規費，該局並以專案方式辦理，期快速達到我國藥品減少使用塑化劑之目標。

伍、參考資料

一、行政院衛生署101.07.30 署授食字第1011405753 號令修正發布藥品查

驗登記審查準則。

二、行政院衛生署98.04.02 衛署藥字第0980316265 號令訂定發布 藥品生

體可用率及生體相等性試驗準則。

三、 Guidance for Industry: Limiting the Use of Certain Phthalates as

Excipients in CDER-Regulated Products. CDER, US FDA. December 2012.

四、 Guidance for Industry: SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage

Forms. CDER, US FDA. September 1997.

五、 Phthalate in Arzneimitteln: BfArM warnt vor Verunsicherung. BfArM.

July 3, 2006.

六、 Phthalate in Arzneimitteln, Sachstand, Nationale Risikobewertungen und

Stufenplanverfahren. BfArM. January 2, 2011.

七、 Communication regarding with Swissmedic and TFDA. 13 July, 2011.

DBP或DEP替代成分參考建議表

DBP 及DEP 在藥物製劑上的目的為在一般或腸溶劑型中,作為可塑劑 (Plasticizer), 以提高膜衣的柔韌性, 並避免易脆易裂等缺點; 或在控釋製劑中, 作為膜衣形成劑 (Film-forming agent), 以達到持效性釋出、延緩性釋出等功能。因此參考美國Handbook of Pharmaceutical Excipients (6th edition)、US FDA 賦形劑資料檔及日本Handbook of Pharmaceutical Excipients (5th edition), 彙整具類似功用之賦形劑及含量參考建議如下:

1.可塑劑(Plasticizer)替代成分及含量參考建議表

項次	成分	Maximum Potency (mg)
1	Benzyl benzoate ^{*1}	
2	Dextrin	9.25 - 22
3	Dibutyl sebacate	0.893 - 43.2
4	Glycerin	25 - 197.88
5	Hypromellose phthalate ^{*2} compatible	12.7 - 302.4
6	Mannitol	8.6 - 1035.175
7	Palmitic acid	6
8	Polyethylene glycol200-2,000,000	0.008 – 1425.96
9	Propylene glycol	0.7954 - 148.31
10	Sorbitol	5 - 337.28
11	Stearic acid	3 - 187.5
12	Triacetin	0.72 - 15.12
13	Triethyl citrate	0.5 - 20.177

註*:1. Benzyl benzoate有收錄在 USFDA IIG list中，但只有針對注射製劑提供 Maximum potency建議範圍，並沒有針對口服製劑提供 Maximum potency建議範圍。

2.本表第5項之"Phthalates"為一結構式名字，並無安全性風險，僅特定的DEHP、DBP、DEP等成分才有動物實驗顯示具影響生殖器官發育之風險。

2.膜衣形成劑 (Film-forming agent) 替代成分及含量參考建議表

項次	成分	Maximum Potency (mg)
1	Copovidone	2.5 - 853.8
2	Dibutyl sebacate	0.893 - 43.2
3	Ethylcellulose	1.05 - 308.8
4	Gelatin	1.608 - 1000
5	Hydroxyethyl cellulos	e 2.98 - 150
6	Hydroxypropyl cellulose	2.85 - 240
7	Hypromellose	0.1% - 480
8	Maltodextrin	0.158 - 292
9	Polydextrose	3.83 - 8.125
10	Polyethylene glycol 200-2,000,000	0.008 – 1425.96