

化学药物中亚硝胺类杂质研究技术指导原则（试行）

一、概述

自2018年7月在缬沙坦原料药中检出*N*-亚硝基二甲胺（NDMA）以来，陆续在其他沙坦类原料药中检出了各类亚硝胺杂质，如NDMA、*N*-亚硝基二乙胺(NDEA)等。进一步的调查发现，在个别供应商的非沙坦类的药物中（如雷尼替丁），亦有亚硝胺类杂质的检出。亚硝胺类杂质属于ICH M7（R1）（《评估和控制药物中DNA反应性（致突变）杂质以限制潜在致癌风险》）指南^{【1】}中提及的“关注队列”物质。根据世界卫生组织公布的致癌物清单^{【2】}，NDMA和NDEA均属于2A类致癌物质；根据国际认可数据库，已有部分亚硝胺类杂质有公开的致癌性数据，如NDMA、NDEA、*N*-亚硝基-*N*-甲基-4-氨基丁酸（NMBA）、*N*-亚硝基二丁胺（NDBA）等。

为了保证药品的安全和质量可控，实现有效的风险控制，特制定本技术指导原则，旨在为注册申请上市以及已上市化学药品中亚硝胺类杂质的研究和控制提供指导。

药品上市许可持有人/药品生产企业应切实履行药品质量管理主体责任，对药品的安全和质量进行全生命周期管理，尽可能的避免亚硝胺类杂质的引入，若确不能完全避免的，应充分评估药品中亚硝胺类杂质的风险，并将亚硝胺类杂质水平控制在安全限度以下。

二、亚硝胺类杂质产生的原因

根据目前所知，亚硝胺类杂质有多种产生原因【3】，如工艺产生、降解途径和污染引入等。具体来讲，亚硝胺类杂质可能通过以下途径引入【4】：

（一）由工艺引入亚硝胺类杂质的风险

目前所知，NDMA、NDEA 杂质可能通过亚硝化机理生成。即在一定条件下，胺类化合物尤其是仲胺，与亚硝酸钠 (NaNO_2) 或其他亚硝化试剂反应产生亚硝胺类杂质。

在同一工艺步骤中使用了能引入仲胺和亚硝化试剂的物料（包括起始物料、溶剂、试剂、催化剂、中间体等），有较高的风险引入亚硝胺类杂质；即使在不同的工艺步骤中分别使用能引入仲胺和亚硝化试剂的物料，也可能产生亚

硝胺类杂质。

除物料本身带有仲胺结构外，仲胺可能的来源有：伯胺、叔胺及季铵可能引入仲胺杂质；酰胺类溶剂（如 *N,N*-二甲基甲酰胺、*N*-甲基吡咯烷酮等）在适宜的条件下（如：酸性，高温等）可能产生仲胺。

亚硝化试剂可能引入来源有：亚硝酸盐、亚硝酸酯、亚硝酸、由亚硝酸盐制备的物质（如：叠氮化钠等），胺类化合物的氧化等。

（二）由污染引入的风险

原料药生产过程中使用了被亚硝胺类杂质污染的物料（起始物料、中间体、溶剂、试剂、催化剂等）可能带来亚硝胺类杂质的风险。

使用回收的物料亦有引入亚硝胺类杂质的风险。已发现的回收物料被亚硝胺污染的实例包括邻二甲苯、氯化三丁基锡（用作叠氮化三丁基锡的来源）、*N,N*-二甲基甲酰胺（DMF）。

在同一生产线生产不同的品种，交叉污染也可能成为引

入亚硝酸胺类杂质的潜在原因。

（三）降解产生风险

某些药物本身会降解产生亚硝酸胺类杂质，如雷尼替丁在高温下会产生亚硝酸胺类杂质。

三、控制策略

（一）基本控制理念

由于亚硝酸胺类杂质在人体中可接受限度较小，微量杂质的检测和控制难度大。因此对于亚硝酸胺类杂质的控制应采取避免为主，控制为辅的策略。

避免为主是指在药品的研发阶段应根据亚硝酸胺类杂质产生的原因从原料药工艺路线的选择、物料的选择与质控、工艺条件的优化等方面尽量避免亚硝酸胺类杂质的产生，并在生产过程中严格执行各操作规范。药品上市许可持有人/药品生产企业应与各物料（原料药应包括起始物料、溶剂、试剂、催化剂、中间体等，制剂应包括原料药、辅料、包材等等）生产商充分沟通，对物料生产和回收工艺进行系统评估。风险评估方法可以采用 ICH Q9（《质量风险管理》）中所述的 FMEA (Failure Mode Effects Analysis) 或 FMECA (Failure

Mode, Effects and Criticality Analysis) [5], 或其他科学合理的方法。

若评估发现有生成亚硝酸胺类杂质的风险, 应首先分析亚硝酸盐或者可能形成亚硝酸胺类杂质的相关试剂和溶剂在工艺中使用的必要性, 尽量避免选择可能生成亚硝酸胺类杂质的生产工艺 [6]。

控制为辅的策略是指当评估药品具有亚硝酸胺类杂质残留风险且相关工艺无法避免时, 应尽可能将该步骤调整至工艺的早期, 利用后续多步骤的操作降低亚硝酸胺类杂质残留风险。同时须根据工艺路线分析可能生成的亚硝酸胺结构, 并优化工艺, 制定详细的过程控制策略, 保证生产过程中此类杂质的有效去除。

由降解产生亚硝酸胺类杂质的情况, 应分析降解产生的条件, 通过优化生产工艺、处方、贮存条件等, 降低降解杂质的产生风险。例如有研究显示 [7]: 某些雷尼替丁制剂中的 NDMA 含量在室温下会随着时间的推移而增加, 温度升高也会导致 NDMA 的含量增加。在此种情况下, 应进一步研

究并确认 NDMA 杂质的含量在药品有效期内仍低于安全限度。

对于明确有亚硝酸胺类杂质残留风险的品种应建立合适的分析方法，确保成品中亚硝酸胺类杂质低于限度要求。

（二）限度控制

药物中亚硝酸胺类杂质的控制策略建议参考 ICH M7(R1) 指南的相关规定，应保证最终拟定的控制策略和杂质限度具有充分合理的科学依据。亚硝酸胺类杂质的致癌风险较高，不适合按照 ICH M7 (R1) 提出的 1.5 μ g/天的毒理学关注阈值 (TTC) 控制限度。

药品上市许可持有人/药品生产企业应根据研发品种的物料属性、工艺路线、生产过程、降解情况、分析测试结果、监管机构的要求确定应该控制的亚硝酸胺类杂质种类。药物中亚硝酸胺类杂质的控制应在符合 ICH M7 (R1) 要求基础上制订控制策略，以使该类杂质在原料药和制剂中的水平低于可接受限度。

1.能在权威机构数据库中查找到 TD₅₀ 值 (50%肿瘤发生

率) 的亚硝酸胺类杂质

根据 ICH M7 (R1), 应使用来自最敏感性别和物种的最敏感目标器官的 TD_{50} 值来计算可接受的摄入量。亚硝酸胺类杂质致癌风险高, 根据 ICH M7 (R1), 应使用来自研究设计完善的致癌性试验中的最低 TD_{50} 值, 或与人类风险评估最相关的种属、性别和肿瘤发生器官部位的最低 TD_{50} 值来计算可接受摄入量, 设定对应肿瘤发生风险为十万分之一, 人体体重统一按 50kg 计算, 则该亚硝酸胺类杂质的每日可接受摄入量 (Acceptable Intake, AI) 为: $TD_{50} \text{ (mg/kg/天)} \times 50\text{kg}/50000$ 。

结合各药品法定说明书中规定的每日最大用药量, 可计算出该药品中亚硝酸胺类杂质的控制限度。计算公式为:

限度 = AI/每日用药量。

具体可参考本文所附示例 1。

2. 未在权威机构数据库中查见 TD_{50} 值的亚硝酸胺类杂质

未能在权威机构数据库中查询到 TD_{50} 值时, 可选用以下几种方法分别获得该亚硝酸胺类杂质的控制限度, 并建议取

其中最小值：

A.可以参考国际权威机构，如 WHO、国际化学品安全性方案（International Programme on Chemical Safety, IPCS）等公布的数据或建立的风险评估方法。

B.与已有 TD_{50} 值的亚硝酸胺类杂质结构相似，可以导用其 TD_{50} 值计算杂质限度。如示例 2。

（三）检测方法的建立

药物中亚硝酸胺类杂质的分析测试方法，可以参考权威机构发布的方法，亦可自行开发方法，均需注意分析方法灵敏度应与所论证的杂质限度相匹配，并采用杂质对照品进行完整的方法学验证，保证亚硝酸胺类杂质能够准确有效的检出。若采用自行开发方法，需证明该方法等效于或者更优于同品种官方公布的方法。

（四）全生命周期的风险控制

对于申报上市的产品，申请人在研发中，应进行亚硝酸胺类杂质的风险评估，对明确有亚硝酸胺类杂质潜在风险的品种应进行充分的研究，在申报资料的相应章节提交亚硝酸胺类杂

质的研究资料及检测结果，同时应注意用于研究的样品的批次、批量必须具有代表性以及科学依据。

对于已上市药品，药品上市许可持有人/药品生产企业也应主动对于亚硝胺类杂质存在的风险进行评估，若存在潜在的亚硝胺类杂质产生风险，可参照本指导原则以及其他相关指导原则的要求进行研究，根据研究结果采取相应的措施，以防止或最小化患者亚硝胺类杂质的暴露。

四、其他

NDMA 是一种常见亚硝胺类物质，在水中和食物中，包括熏肉和烤肉、奶制品和蔬菜中均有发现，所有人均会暴露于一定水平的 NDMA。目前，NDMA 暂时可接受摄入量为 96ng/天。长期暴露于高出可接受水平的致突变性致癌物如 NDMA 可能会增加患癌风险，但持续 70 年每天服用含有等于或低于可接受水平 NDMA 的药品的人并不会增加患癌风险。【8】

目前各国药品监管机构正在对药品中的亚硝胺类杂质积极开展相应的探索研究，本指导原则将基于各方研究结果

及风险效益评估原则不断完善。

五、附件

示例 1：有权威机构推荐的 TD₅₀ 值的亚硝胺类杂质的限度【9】

一般来说，对于具有阳性致癌数据的诱变杂质，建议根据国际公认数据库中致癌性物质的 TD₅₀ 值来计算每日可接受的摄入量 (AI)。NDMA 在小鼠与大鼠的 TD₅₀ 值分别为 0.189mg/kg/天和 0.0959mg/kg/天。按照更为保守的大鼠 TD₅₀ 值 0.0959mg/kg/天和人体重 50kg 来计算人对 NDMA 的每日最大摄入量为： $0.0959\text{mg/kg/天} \times 50\text{kg}/50000 = 0.0000959\text{mg/天} \approx 96\text{ng/天}$ ，此时对应肿瘤发生风险为十万分之一。

若按照缬沙坦每日最大用药 320mg 计算，则其 NDMA 限度设定为：

$$96\text{ng}/320\text{mg} = 0.00003\% = 0.30\text{ppm}。$$

示例 2：未在权威机构数据库中查见 TD₅₀ 值的亚硝胺类杂质的限度【9b】

国际公认数据库中暂无 *N*-亚硝基二异丙胺 (DIPNA) 和 *N*-亚硝基乙基异丙基胺 (EIPNA) 的 TD₅₀ 数据。根据 ICH M7 (R1) , 应采用具体问题具体分析原则来确定可接受摄入量, 如采用密切相关结构的致癌性数据。为确定密切相关结构, 进行了专家构-效关系 (SAR) 分析。该分析提示, 根据密切的 SAR 和烷基重氮离子形成, NDMA 和 NDEA 的数据可用于外推 DIPNA 和 EIPNA 的 AI 值。Sulc 等人 (2010 年) 研究结果显示, 烷基 *N*-亚硝胺可通过 α -羟基化进行生物转化并释放羰基化合物, 如对相应的烷基重氮离子甲醛化, 导致 DNA 共价修饰。

根据缬沙坦每日用药量和用药周期, 参考示例 1 的计算方法, 可以得出 DIPNA、EIPNA 的人每日最大摄入量为 26.5ng/天, 此时对应肿瘤发生风险为十万分之一。

六、参考文献

1. ICH M7(R1) Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals of limit potential carcinogenic risk [EB/OL] (2017-03-31)

2. 世界卫生组织国际癌症研究机构致癌物清单, <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL1991/215896.html>

3. (a) Assessment report, 14 February 2019, EMA/217823/2019. (b) A Screening Procedure for the Formation of Nitroso Derivatives and Mutagens by Drug-Nitrite Interaction, *Chem. Pharm. Bull.* 1982, *30(9)*, 3399-3404. (c) Formation of *N*-Nitrosodimethylamine (NDMA) from Dimethylamine during Chlorination, *Environ. Sci. Technol.* 2002, *36*, 588-595. (d) *N*-nitrosomethylaniline, *Org. Synth.* 1933, *13*, 82. (e) Nitrosomethylurea. *Org. Synth.* 1935, *15*, 48.

4. (a) Information on nitrosamines for marketing

authorisation holders , EMA/189634/2019. (b)
Questions and answers on “ Information on
nitrosamines for marketing authorisation holders” ,
EMA/CHMP/428592/2019 Rev.1

5 . ICH Q9 Quality risk management [EB/OL]
(2005-11-09)

6 . Inhibition of Nitrosamine Formation by
Inorganic and Organic Salts, *Chem Pharm Bull*, 1986,
34(8), 3485-3487.

7. Questions and Answers: NDMA impurities in
ranitidine (commonly known as Zantac) ,
<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/>

8. Statement from Janet Woodcock, M.D., director
of FDA’ s Center for Drug Evaluation and Research, on
impurities found in diabetes drugs outside the U.S.
<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/>

nts/statement-janet-woodcock-md-director-fdas-cent
er-drug-evaluation-and-research-impurities-found

9 . (a) Sartan medicines: companies to review manufacturing processes to avoid presence of nitrosamine impurities, 17 April 2019, EMA/248364/2019 Rev 1. (b) Temporary interim limits for NMBA, DIPNA and EIPNA impurities in sartan blood pressure medicines, 20 August 2019, EMA/351053/2019 rev 1. (c) FDA updates table of interim limits for nitrosamine impurities in ARBs, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm613916.htm>