



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

歐盟 EMA 於 2022 年 7 月發表更新之「對許可證持有者/申請人提供歐盟人體用藥委員會(CHMP)關於人用藥品中亞硝胺類不純物 Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 意見之問答集」

發表單位： 歐盟 EMA

摘要整理： 蕭雅珊

發表時間： 2022/07/29

內容歸類： 化學管制製造 (CMC)

類別： 問答集

關鍵字： Nitrosamines、NDMA、
NDEA、Marketing
authorisation
holders/applicants (MAHs)

資料來源：
[Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5\(3\) of Regulation \(EC\) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products](#)

重點內容： 歐盟 EMA 於 2022 年 7 月 29 日發表更新之「對許可證持有者/申請人提供 CHMP 關於人用藥品中亞硝胺類不純物 Article 5 (3) of Regulation (EC) No 726/2004 意見之問答集」，說明所有人類用藥之許可證持有者/申請人 (marketing authorisation holders/applicants；以下簡稱 MAHs)應與原料藥和製劑廠合作，評估其產品中是否存在亞硝胺不純物(nitrosamines)之風險，並採取適當之風險緩解措施。可參考 Article 5 (3) of Regulation (EC) No. 726/2004 進行產品風險評估。

本篇持續更新內容，以下僅從第 7 版至第 11 版之更新部分重點整理：

1. 更新問題 3 中，MAHs 於 call for review 第一步驟依報告範本提交評估結果時，在特殊狀況下，可用步驟二「未檢出亞硝胺不純



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

物之報告範本」將之前步驟一之結果從“有風險”更正為“無風險”，並延長化學藥品提交第三步驟變更資料之期限至 2023 年 10 月 1 日。

2. 問題 4 中，將原本亞硝酸胺不純物之污染根本原因和相關風險因素，重新分類為以原料藥、製劑與工廠 GMP 等方面進行評估。關於活性成分方面有以下更新：

- (1) 使用亞硝酸鹽和酯類(例如 NaNO_2 、亞硝酸烷基酯)或其他亞硝化試劑(如亞硝基鹵化物、亞硝鎊鹽、氮氧化物、硝基烷烴、鹵化硝基烷烴、Fremy's 鹽、亞硝基磺胺類)，並在相同或不同製造步驟中使用 2 級胺或 3 級胺。2 級胺或 3 級胺之來源也可能是起始物、中間體、試劑、溶劑(例如 DMF、DMAc 和 NMP)和催化劑。
- (2) 使用含有 2 級胺或 3 級胺之消毒水(氯化、氯胺化、臭氧化)。
- (3) 在製造過程或儲存過程中，使用次氯酸鹽、空氣、氧氣、臭氧和過氧化物對聯氨(hydrazines)、醯肼(hydrazides)和脞(hydrazones)進行氧化反應而生成。

3. 承 2，關於製劑方面更新產生來源，可能由 4 級胺陰離子交換樹脂中浸出之胺與液相中之亞硝化劑反應，因而產生亞硝酸胺類不純物。近期案例，是在注射用水中，進行消毒時之殘留氯胺與陰離子交換樹脂中浸出之二甲胺反應，生成 NDMA。

4. 更新問題 5 之說明，建議 MAHs 應定期追蹤此問答集，特別是問題 4，歐盟會及時更新經確認生成亞硝酸胺不純物之新風險因子，以及問題 10 關於亞硝酸胺不純物限値之更新。特別是 MAHs 應注意在製劑配製和/或儲存過程中，由於含有少量亞硝酸鹽，導致含有易反應胺基之原料藥(或其相關雜質)有生成亞硝酸胺雜質之風險。若未於第一步驟評估時考慮到其產品活性成分含有易反應胺



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

- 基，MAHs 應根據新公告重新評估風險。
- 關於問題 10，表格一中新增八個新亞硝酸胺類不純物 (N-nitrosomethylphenidate、N-nitrosopiperidine、N-nitrosorasagiline、N-nitroso-1,2,3,6-tetrahydropyridine、7-nitroso-3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo-[4,3-a]-pyrazine、N-nitrosonortriptyline、N-methyl-N-nitrosophenethylamine 與 N-nitrosodabigatran) 之限量標準 (ng/day)，並標示出可能生成之來源，但須注意這不代表該亞硝酸胺類不純物一定會出現在標示之來源中，應參考問題 4 評估相關可能之生成風險。
 - 更新當原料藥含鹽類、水合物或溶劑化合物，如何建立原料藥中亞硝酸胺類不純物之限值。計算亞硝酸胺類不純物限值時，除在藥品中原料藥給藥劑量係以鹽類或水合物形式表示，以及以酯或前驅藥形式存在於配方中之原料藥外，製劑應依據仿單中標示之活性成分 (free base、free acid 或 anhydrous/non-solvated material) 計算每日最大劑量。若於原料藥廠評估時，應以原料藥之一般形式(包含鹽類、水合物、溶劑化合物等形式)計算。
 - 新增問題 20，當於製劑中發現一種或多種亞硝酸胺類不純物超出可接受攝入量 (acceptable intake) 限值時，應參考 European Medicines Regulatory Network approach for the implementation of the CHMP Opinion pursuant to Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 for nitrosamine impurities in human medicines 第 3.2 章節裡之審查與處理程序，確保藥物供應鏈正常與大眾之用藥品質。