



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

美國 FDA 於 2023 年 8 月發表「原料藥相關的亞硝酸類不純物建議攝入量」指引

發表單位： 美國 FDA 摘要整理： 邱子航
發表時間： 2023/08/04 內容歸類： CMC
類 別： Guidance document 關 鍵 字： Nitrosamine、NDSRIs、
Acceptable Intake Limit

資料來源：[Recommended Acceptable Intake Limits for Nitrosamine Drug Substance-Related Impurities](#)

- 重點內容：
1. 美國 FDA 於 2023 年 8 月 4 日發表「原料藥相關的亞硝酸類不純物(nitrosamine drug substance-related impurities，以下簡稱 NDSRIs)建議可接受攝入量」指引，提供一項可預測 NDSRIs 致突變性與致癌性，並建立相關可接受攝入量的方法。NDSRIs 是已在許多製劑中被發現的亞硝酸類不純物，也可能存在於原料藥中，這些不純物與原料藥具有結構相似性，因此於不同原料藥中都是獨一無二的。
 2. NDSRIs 通常經由具二級胺或三級胺結構的原料藥(或原料藥片段)與亞硝化試劑(例如，用於配製製劑的賦形劑中，所殘留的亞硝酸鹽)進行亞硝化反應。在製劑中形成的 NDRIs，通常缺乏致癌性和致突變性的研究數據，可以用以確立可接受攝入量。
 3. 本指引提供建立 NDSRIs 可接受攝入量的建議，此方法為以其結構特徵來預測致癌活性類別，以及相應的可接受攝入量。製造商和申請人可在美國 FDA 沒有接受攝入量的建議情況下，以此方法評估建立已核准與已上市的藥品，及正在開發或正在接受美國 FDA 審查的產品的 NDSRIs 可接受攝入量。



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

4. 本指引的建議不適用於 ICH S9 指引所涵括用於晚期癌症病人的藥品中所檢測到之 NDSRIs。ICH S9、Q3A(R2)及 Q3B(R2)指引的原則，可用於建立這些藥品的不純物規格。此外，如美國 FDA 對於 NDSRIs 已有建議的可接受攝入量時，本指引中所述關於預測致癌性分類的方法和相應的建議的可接受攝入量，不適用於該類 NDSRIs。
5. 此預測致癌性的分類方法補充了 ICH M7(R2)指引中建議的方法，建議使用結構-活性關係(structure-activity relationship, SAR)的原則，來評估與分類不純物致突變性和致癌性的風險，以限制製劑中的潛在致癌性風險。
6. 預測致癌性的分類方法，適用於 N-亞硝基兩側帶有碳原子的 NDSRIs，其中碳原子不直接與雜原子雙鍵鍵結(即 N-nitrosamides、N-nitrosoureas、N-nitrosoguanidines 和其他相關結構)，此方法不適用於 N-亞硝基位於芳香環內的 NDSRIs(例如 nitrosated indoles)。
7. 對於 NDSRIs，本指引依其致癌潛力分為 5 類，其建議的可接受攝入量由第 1 類至第 5 類分別為 26.5 ng/day、100 ng/day、400 ng/day、1500 ng/day 及 1500 ng/day。第 1 類的建議可接受攝入量是基於其最高的致癌潛力，且可穩定檢測的亞硝胺類，例如 N-nitrosodiethylamine (NDEA)，預期分類至第一類的 NDSRIs，其致癌潛力不高於此特定限量的亞硝胺類不純物；第 2 類的建議可接受攝入量代表了兩種亞硝胺類，N-nitrosodimethylamine (NDMA)及 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-(butanone) (NNK)，其建議的可接受攝入量分別為 96 ng/day 及 100 ng/day，預期分類至第二類的 NDSRIs，其致癌潛力不高於 NDMA 及 NNK；第 3 類與第 2 類相比，其致癌潛力較低，例如，該化合物具有較弱



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

的去活化結構特徵；第 4 類 NDSRIs 可能會經由 α -羥基化途徑代謝活化，但預期其致癌潛力較低，例如因立體結構或電子效應的影響，導致該途徑較為不利，或因其清除途徑較有利；第 5 類則為因立體阻礙或無 α -氫原子，或經預測不會形成可能與 DNA 反應的不穩定化合物，而預測其不會經由 α -羥基化途徑代謝活化。

8. 對於已核准或已上市的藥品，美國 FDA 建議，如果在先前的風險評估中未考量 NDSRIs，則製造商和申請人應在本指引發表後 3 個月內重新評估風險，一旦發現有 NDSRIs 的風險，就應立即使用靈敏且經過適當確效的方法，進行確認性檢測，如果製劑中檢測到的 NDSRIs 含量超過建議的可接受攝入量，則建議製造商和申請人制定控制策略及/或設計，將 NDSRIs 控制在可接受的含量內。
9. 美國 FDA 建議申請人在送件之前對 NDSRIs 進行風險評估，並進行確認性檢測；對於正在等待核准的申請人，應迅速進行風險評估。如果在確認性檢測發現 NDSRIs 含量高於本指引中建議的可接受攝入量，則應通知美國 FDA 並進行適當修正。
10. 如果製劑中觀察到的 NDSRIs 含量超過建議的可接受攝入量，建議製造商和申請人採取緩解措施，例如供應商品質管理等，以減少或清除 NDSRIs；製造商或申請人應提交具科學性的合理說明，例如可使用特定或適當替代物的交叉參照評估作為安全性評估資料，以支持高於美國 FDA 建議的可接受攝入量。