



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

美國 FDA 於 2020 年 9 月發表「人類用藥之亞硝酸胺類不純物管控」指引

發表單位： 美國 FDA
發表時間： 2020/09/01
類 別： 指引

摘要整理： 聶菱甫
內容歸類： CMC
關 鍵 字： Nitrosamine、NDMA、
NMBA、NDEA、NMPA、
NIPEA、NDIPA、nitrite salts

資料來源：[Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs-Guidance for Industry](#)

- 重點內容：
1. 本指引描述可能產生亞硝酸胺類不純物污染的原因，並提供原料藥及製劑製造者，用以偵測及防止亞硝酸胺類不純物污染的方法。
 2. FDA 認為理論上有七種亞硝酸胺類不純物可能污染藥品，分別為 N-nitrosodimethylamine (NDMA)、N-nitrosodiethylamine (NDEA)、N-nitroso-N-methyl-4-aminobutanoic acid (NMBA)、N-nitrosoisopropylethyl amine (NIPEA)、N-nitrosodiisopropylamine (NDIPA)、N-nitrosodibutylamine (NDBA) 及 N-nitrosomethylphenylamine (NMPA)。其中，於藥品中已驗出五種亞硝酸胺類不純物(NDMA、NDEA、NMBA、NIPEA 及 NMPA)。
 3. 可能造成亞硝酸胺類不純物污染原料藥的原因如下：
 - (1) 一般而言，在酸性條件下，同時存在胺類(二級、三級或四級胺)及亞硝酸鹽時，亞硝酸胺類不純物即可能生成。
 - (2) 胺類的來源很多，例如：原料藥或原料藥的降解產物、中間體、起始物可能含有胺類的官能基，另外，使用的試劑或催化劑也可能是二級或三級胺類。此外，醯胺類溶劑 N,N-dimethylformamide、N-methylpyrrolidone、N,



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

N-dimethylacetamide 及 N, N-diethylacetamide 亦可能降解而產生胺類。

- (3) 亞硝胺類不純物的污染可能來自於供應商提供的起始物或原料，例如：溶劑(ortho-xylene、toluene 及 methylene chloride)於運輸中可能遭受汙染、起始物可能含亞硝酸鈉、原物料可能含二級或三級胺類不純物、起始物或中間體可能遭到亞硝胺類不純物之交叉污染。
 - (4) 回收的溶劑、催化劑及試劑可能含有亞硝胺類不純物或胺類不純物。
 - (5) 淬熄(quenching)反應步驟可能產生亞硝胺類不純物。例如：使用亞硝酸淬熄殘留之疊氮化物(azide)時，亞硝酸與殘留的胺類化合物反應生成亞硝胺類不純物。
 - (6) 缺乏製程(如：反應溫度、pH、原物料添加之順序)的最佳化與管控，致使亞硝胺類不純物產生並汙染原料藥。
4. 除了原料藥之外，賦形劑及生產用水亦可能遭受亞硝胺類不純物汙染。此外，製劑於架儲期中發生的降解反應，有可能生成亞硝胺類不純物。
 5. 若原料藥或製劑中僅含單一種類之亞硝胺類不純物，則其容許攝取量(acceptable intake, AI)的限量值如下：NDMA、NMBA 為 96 ng/day；NDEA、NMPA、NIPEA 及 NDIPA 為 26.5 ng/day。若原料藥或製劑含一種以上之亞硝胺類不純物，測得之總亞硝胺不純物以每日最高劑量(maximum daily dose, MDD)計算，超過 26.5 ng/day 時，須與法規單位聯絡評估之。
 6. 原料藥製造者應執行原料藥的製程最佳化，以避免或減少亞硝胺類不純物的生成，於製程開發時，應考量以下：
 - (1) 盡可能避免會產生亞硝胺類不純物的反應條件，若無法避免，則應有適當的方式管制並減低亞硝胺類不純物的含量。
 - (2) 若合成路徑可能會產生亞硝胺類不純物，則應避免使用二級、三級或四級胺類。
 - (3) 若合成路徑使用醯胺類溶劑時，應注意降解。



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

- (4) 淬熄過量之疊氮化物時，可使用其他試劑以取代亞硝酸鹽。
- (5) 反應順序、操作流程及反應條件需要最佳化並管控。
- (6) 在製程設計中導入可以移除亞硝酸類不純物的步驟。
7. 若原料藥批次需要經過重製或再製以移除亞硝酸類不純物時，應於品質管理部門的監控下執行。
8. 製劑製造者應執行風險評估(包括架儲期之安定性)，若發現製劑可能遭受亞硝酸類不純物污染，則應檢驗製劑中亚硝酸類不純物之含量。若市場販售的製劑發現含有過量之亞硝酸類不純物，則製造者應告知 FDA，FDA 會決定處理方式。
9. FDA 建議應於本指引發布後六個月內完成核准或上市之藥品的風險評估，若發現有亞硝酸類不純物之污染風險，則應立即執行確認試驗。確認試驗及相關之變更，應於本指引發布後三年內送交 FDA 審查。