世界卫生组织

20, AVENUE APPIA – CH-1211 GENEVA 27 – SWITZERLAND – TEL CENTRAL +41 22 791 2111 – FAX CENTRAL +41 22 791 3111 – WWW.WHO.INT

Ref. EMP/RHT/Information Note_Nitrosamine impurities **2019 年 11 月 20 日**

世卫组织情况说明

关于亚硝胺杂质的最新动态

背景

2018 年 7 月，药品监管部门首次在含有缬沙坦的产品中发现 N-二甲基亚硝胺（NDMA）。NDMA 是亚硝胺杂质。缬沙坦是血管紧张素 II 受体阻滞剂（ARB），属于通称为沙坦类化合物的家族。

随后，在沙坦家族的其他药物中检测到其他亚硝胺杂质，例如 N-二乙基亚硝胺（NDEA）、N-二异丙基亚硝胺（NDIPA）、N-乙基异丙基亚硝胺（NEIPA）和 N-亚硝基-N-甲基-4-氨基丁酸（NMBA）。

据最近报道，在含有吡格列酮和雷尼替丁的产品中也发现存在亚硝胺杂质 [1-3]。

什么是亚硝胺?

亚硝胺，或者更准确地说 N-亚硝胺，指的是任何含有亚硝基官能团的分子。亚硝胺杂质令人关注，可能会导致人类癌症。尽管某些食物和饮用水含有亚硝胺，但药物中不应存在这一物质。

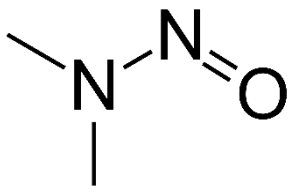

图 1：N-二甲基亚硝胺（NDMA）

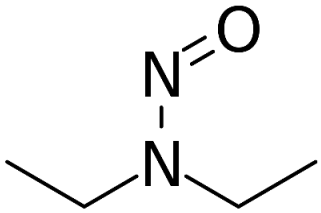

图 2：N-二乙基亚硝胺（NDEA）

为什么会出现亚硝胺?

通常，只有在仲胺或叔胺与亚硝酸产生反应的情况下，才有可能形成亚硝胺。亚硝酸本身并不稳定，但在酸性条件下可由亚硝酸盐（NO2）原位形成。

沙坦化合物大多含有四唑环，而四唑环的形成是与使用亚硝酸钠分不开的。所用溶剂含有胺或含有微量胺可能是观察到 NDMA 和 NDEA 的原因。目前仍不清楚多批雷尼替丁药品中 NDMA 含量的来源。

据目前的调查结论，存在亚硝胺杂质含量的原因可能较为复杂，不能仅简单归结于在活性药物成分（API）合成中同时存在亚硝酸盐和胺 [4]。

证据表明，起始原料、试剂和溶剂（例如普通溶剂二甲基甲酰胺（DMF）中的二甲胺）可能会造成意外污染，带来亚硝酸盐或胺，进而形成亚硝胺。后续步骤中残留的亚

硝酸盐或胺也可能会导致形成亚硝胺。值得注意的是，经确定，外部污染是亚硝胺含量的一个来源。尤应注意的是，使用含有亚硝胺的回收材料和溶剂可能会造成污染。例如，在回收过程中，可能会使用亚硝酸钠淬灭 DMF，以销毁残留的叠氮化物。此外，材料和溶剂回收通常外包给第三方，而第三方可能并不一定会妥善控制其正在处理的材料的含量。如果客户之间所用设备未予充分清洁，材料和溶剂就可能会被亚硝胺或杂质交叉污染，这些杂质可能会在下游产生反应并形成亚硝胺 [4b]。

需指出的是，这些额外机制，特别是交叉污染机制，在不同程度上具有产品非特异性，可能会影响那些原本不会有亚硝胺形成风险的产品。出于对这些问题较广泛的担忧，欧洲药品管理局（EMA）[5] 要求所有成品药物（FPPs）的市场授权持有者（MAh）进行风险评估，以确定亚硝胺含量风险。

毒性

NDMA 和 NDEA 属于所谓的“关注类”高诱变致癌物，该类物质已被世卫组织国际癌症研究机构归入可能是人类致癌物类别。尽管这些杂质有影响，但所发现的亚硝胺杂质水平导致人类癌症的风险仍然很低。

仅获得了 NDMA 和 NDEA 有限的特定杂质毒性数据。根据这方面信息，大多数主要监管机构确定了这些特定杂质的临时可接受摄入量（见表 1）。

国际监管机构认为，由于其结构相似性，NDIPA、NEIPA 和 NMBA 具有 NDMA 和 NDEA 同样的毒物学特征。

对于未列入表 1 中的亚硝胺杂质，建议根据 ICH M7（R1）指南 [8] 中所列的各项原则确定可接受的摄入量。Ames 试验结果显示，缬沙坦的至少一种类亚硝胺物质呈阴性 [4]。

表 1：一些亚硝胺杂质的临时允许每日摄入量限值

杂质名称缩写	化学名称	允许每日摄入量(AI)
NDMA[6]	N-二甲基亚硝胺	96.0 ng/日
NDEA[6]	N-二乙基亚硝胺	26.5 ng/日
NMBA[7]	N-亚硝基-N-甲基-4-氨基丁酸	96.0 ng/日
DIPNA[7]	N-亚硝基二异丙胺	26.5 ng/日
EIPNA[7]	N-硝基乙基异丙胺	26.5 ng/日

监管行动

欧洲联盟（欧盟）在根据第 31 条对有可能含有亚硝胺杂质的沙坦（含四唑环的沙坦）进行审查后 [9]，要求各制造商审查并改变其生产工艺，以尽可能减少亚硝胺杂质。允许在两年过渡期中作出这些调整。在此过渡期内，对产品实行表 1 中所列的临时限值。欧盟不允许在一批产品中有单项杂质超过这些限值或一批产品中同时含有 NDMA 和 NDEA。

正在修订《欧洲药典》中关于沙坦系列药物的专论，以纳入亚硝胺检测内容。此外，正修订活性药物成分的通用专论（通用专论 2034），在该通用专论中纳入适当监测内容。

在采取了这些措施后，从欧盟市场暂时召回了多种沙坦产品。其中许多产品现已重返市场。欧盟对患者的建议是，除非药剂师或医生建议他们停止治疗，否则不要停止治疗。

美国食品药品管理局也以类似方式发现和召回超过临时可接受限值的药物。美国食品药品管理局公布了一份受体阻滞剂及其亚硝胺含量情况清单 [10]。和欧洲药品管理局一样，美国食品药品管理局强调指出，突然停用这些药物的风险（如中风）远远超过继续使用含有这些杂质的药物的风险。

最近，在一些批次的雷尼替丁和尼扎替丁产品中检测到 NDMA 杂质含量。雷尼替丁药物被广泛用于处理胃灼热和胃溃疡等疾病患者的胃酸问题。它们可以按处方或不用处方购买。

监管机构反应不一。一些欧洲国家监管机构以及瑞士医药管理局和加拿大卫生部采取了预防措施，在批次分析显示 NDMA 含量低于可接受水平之前，召回或暂停销售所有雷尼替丁产品。欧洲药品管理局正评估现有数据，以查明使用雷尼替丁的患者是否会受到 NDMA 任何影响 [11]。

其他一些机构，如美国食品药品管理局，要求在测试结果显示 NDMA 水平高于临时限值的情况下自愿召回产品 [12]。美国食品药品管理局指出，在大多数雷尼替丁和尼扎替丁产品中所观察到的 NDMA 水平与食用烤肉或熏肉等普通食品时预期摄入的 NDMA 水平相似。

许多公司采取预防措施，主动召回了雷尼替丁产品。

作为一般措施，欧洲药品管理局要求所有成品药物的市场授权持有者评估在所有含有化学合成活性药物成分的产品中含有亚硝胺的可能性 [5]。尽管在绝大多数药物的生产过程中不会形成亚硝胺，但考虑到交叉污染或无意引入胺和亚硝酸盐的可能性，欧洲药品管理局要求公司在此方面开展预防性审查。这些审查预计范围广泛，需考虑到生产过程的所有方面，包括成品药物制作。欧洲药品管理局要求市场授权持有者在 6 个月内完成审查。

检测方法

亚硝胺杂质含量低给检测带来了挑战。为协助检测样品，美国食品药品管理局公布了可供在检测活性药物成分或成品药物中亚硝胺含量时采用的几种检测方法。

https://www.USFDA.gov/media/124025/download -
https://www.USFDA.gov/media/115965/download
https://www.USFDA.gov/media/130801/download
https://www.USFDA.gov/media/131868/download

鉴于 LC-HRMS 检测法所需温度较低，美国食品药品管理局建议采用这一检测法检测雷尼替丁；一些检测方法所需的较高温度条件可能会导致样品产生 NDMA[13]。

同样，欧洲委员会的官方药物控制实验室（OMCLs）网络也公布了几种可供使用的检测亚硝胺方法，见 https://www.edqm.eu/en/ad-hoc-projects-omcl-network。

建议

对于已确定含有亚硝胺的沙坦、雷尼替丁和其他产品，监管机构应采取以下措施：

通过国家检测实验室或供应商自我声明，核实市场上各产品中的亚硝胺含量。应使用适当的检测方法。要求这些产品的市场授权持有者进行风险评估，确定亚硝胺污染的原因，并制定限制措施，确保将这些杂质控制在可接受限度内。要求市场授权持有者作出调整，确保其产品今后基本不含亚硝胺。作为临时措施，表 1 列出了关于每日允许摄入量限值的最佳可用信息。对于表 1 未列出的其他亚硝胺杂质，建议根据 ICH M7(R1)指南 [8] 中概述的各项原则来确定可接受的摄入量。

对亚硝胺含量的调查结果显示，很明显，需要全面考虑成品药物可能受到亚硝胺污染问题，而不是仅考虑在制备活性药物成分时是否同时使用了含胺和含亚硝酸盐的物质。生产各种成品药物的制造商应评估其产品，看是否存在可能意外导致亚硝胺含量的任何情况，并采取措施降低这些风险。欧盟在对制造商提出的要求中详细说明了应考虑的各种因素 [5]。

如果观察到任何单项亚硝胺杂质的水平均低于临时可接受的限值，这类产品通常是安全的，可以继续留在市场上。

如果亚硝胺含量超过可接受的限值，或者观察到多种亚硝胺，这类产品一般不允许上市。但在考虑采取这一行动时，国家主管部门还必须平衡不再能获得此产品对患者的影响。这包括确定本国市场上是否有替代品牌或其他治疗手段，并需要确定停用此产品或转用另一治疗方法的临床影响。

总之，迄今为止，建议患者不要停止治疗，只有经专业人员同意后才可停止治疗。

世卫组织将继续监测亚硝胺污染问题，并将根据需要提供最新信息。还应注意美国食品药品管理局和欧洲药品管理局网站上关于目前调查工作的新信息。

参考文献

1 https://www.ema.europa.eu/documents/press-release/update-nitrosamine-impurities-ema-continues-work-prevent-impurities-medicines_en.pdf
2 https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-review-ranitidine-medicines-following-detection-ndma
3 https://www.USFDA.gov/news-events/press-announcements/statement-alerting-patients-and-health-care-professionals-ndma-found-samples-ranitidine
4 https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/sartans-article-31-referral-chmp-assessment-report_en.pdf
4b https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-information-nitrosamines-marketing-authorisation-holders_en.pdf
5 https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-companies-steps-take-avoid-nitrosamines-human-medicines
6 February 2019, EMA/44960/2019: Sartan medicines: companies to review manufacturing processes to avoid presence of nitrosamine impurities.
7 20 August 2019 EMA/351053/2019 rev 1: Temporary interim limits for NMBA, DIPNA and EIPNA impurities in sartan blood pressure medicines.
8 https://database.ich.org/sites/default/files/M7_R1_Guideline.pdf
9 https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/valsartan-article-31-referral-sartan-medicines-companies-review-manufacturing-processes-avoid_en.pdf
10 https://www.USFDA.gov/drugs/drug-safety-and-availability/USFDAs-assessment-currently-marketed-arb-drug-products
11 https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/ranitidine-containing-medicinal-products
12 https://www.USFDA.gov/drugs/drug-safety-and-availability/laboratory-tests-ranitidine.
13 https://www.USFDA.gov/drugs/drug-safety-and-availability/USFDA-updates-and-press-announcements-ndma-zantac-ranitidine