【 审评规范 】

FDA“亚硝胺类药物相关杂质推荐可接受摄入量限度行业指导原则”的介绍和启示

陈美灵，周植星*

国家药品监督管理局药品审评中心，北京　100022

摘　要：亚硝胺类药物相关杂质（NDSRI）与原料药（API）具有结构相似性（在化学结构中具有 API 或 API 片段），是每种原料药特有的杂质。NDSRI 通常是由药物制剂中含有仲胺或叔胺的 API（或 API 片段）在接触亚硝化剂（如制剂辅料中的残留亚硝酸盐）时形成。NDSRI 通常缺乏致癌性和致突变性试验数据，因此无法根据该数据确定可接受摄入量限度。美国美国食品药品监督管理局（FDA）于 2023 年 8 月发布了“亚硝胺类药物相关杂质推荐可接受摄入量限度行业指导原则”，该指导原则重点介绍了如何利用亚硝胺类杂质的结构特点预测其致癌性，并根据致癌潜力类型确定该杂质可接受摄入量限度的方法。详细介绍 FDA 该指导原则的前言、背景，根据该指导原则提出了根据预测的致癌性分类确定可接受摄入量限度内容和对 NDSRI 推荐的可接受摄入量限度的实施的具体建议，期望能为我国亚硝胺类杂质可接受摄入量限度的研究和监管提供一定的参考。

关键词：美国食品药品监督管理局；亚硝胺类药物相关杂质；致癌性，可接受摄入量限度；监管

中图分类号：R979.1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674 - 6376(2025)06 - 1403 - 08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.06.003

Introduction and implications of FDA's "*Recommended Acceptable Intake Limits for Nitrosamine Drug Substance-Related Impurities Guidance for Industry*"

CHEN Meiling, ZHOU Zhixing

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

Abstract: Nitrosamine drug substance-related impurities (NDSRIs) share structural similarity to the API (having the API or API fragment in the chemical structure) and are therefore unique to each API. NDSRIs generally form in the drug product through nitrosation of APIs (or API fragments) that have secondary or tertiary amines when exposed to nitrosating agents such as residual nitrites in excipients used to formulate the drug product. NDSRIs often lack carcinogenicity and mutagenicity study data from which an acceptable intake limit can be determined. In August 2023, the FDA issued the " Recommended Acceptable Intake Limits for Nitrosamine Drug Substance Related Impurities Guidance for Industry", which focused on how to use the structural characteristics of nitrosamine impurities to predict their carcinogenicity, and determine the acceptable intake limits of the impurities according to carcinogenic potency category.This paper introduces the content of FDA's guideline in detail, hoping to provide some reference for the research and supervision of acceptable intake limits of nitrosamine impurities in China.

Key words: Food and Drug Administration; nitrosamine drug substance related impurities; carcinogenicity; acceptable intake; supervision

美国食品药品监督管理局（FDA）于 2023 年 8 月 7 日发布了指导原则“亚硝胺类药物相关杂质（nitrosamine drug substance related impurities，NDSRI）推荐可接受摄入量限度行业指导原则”[1]，该指导原则由 FDA 药物评价与研究中心（CDER）组织发布。FDA 在实施本指导原则前并未事先征求公众意见，因为 FDA 认为，由于这类亚硝胺杂质在多种药物制剂中发现，也可能存在于原料药（API）中，对于药品申请人和生产企业而言，及时提供该议题的补充信息非常重要，因此让公众提前参与评

收稿日期：2025-01-08

作者简介：陈美灵（1989—），女，主管药师，主要从事药品技术审评工作。E-mail: chenml@cde.org.cn

***通信作者：**周植星，男，博士，副研究员，主要从事新药药理毒理审评工作。E-mail: zhouzhx@cde.org.cn

论并不可行或不合适。自 FDA《人用药品亚硝胺类杂质控制行业指导原则》发布以来，FDA 已经收到了关于 NDSRI 的报告。NDSRI 与原料药具有结构相似性（在化学结构中具有 API 或 API 片段），是每种 API 特有的杂质。根据原料药的化学结构，在大量药物制剂中存在形成 NDSRI 的风险。因此该指导原则在 FDA 发布之日起执行，但仍会根据 FDA 的优良指导原则规范接受各方意见。

我国于 2020 年 5 月 8 日发布了《化学药物中亚硝胺类杂质研究技术指导原则（试行）》[2]，该指导原则主要涉及工艺产生、降解途径和污染引入等途径产生的亚硝胺杂质，未涉及 NDSRI。国际人用药品注册技术协调会（ICH）于 2024 年 6 月成立了 M7 亚硝胺亚组，计划在 2030 年 3 月前完成亚硝胺相关杂质的国际协调。本文将详细介绍 FDA“亚硝胺类药物相关杂质推荐可接受摄入量限度行业指导原则”主要内容，以期为我国亚硝胺类药物相关杂质可接受摄入量限度制定及药物开发评价给予一定的启发和帮助。

1 该指导原则的前言

该指导原则为药品生产企业和申请人提供了一种用于预测药品中 NDSRI 可能存在的致突变性和致癌性潜力的原则，并对 NDSRI 的可接受摄入量（acceptable intake，AI）限度给出了建议。NDSRI 通常是由制剂中含有仲胺或叔胺的 API（或 API 片段）在接触亚硝化剂（如制剂辅料中的残留亚硝酸盐）时形成。NDSRI 通常缺乏致癌性和致突变性试验数据，因此无法根据该数据确定 AI 限度。本指导原则提供了一种利用 NDSRI 的结构特征预测其致癌潜力类型并根据不同的类型推荐相应 AI 限度的方法。

由于对药品中 NDSRI 的存在和可接受水平具有不确定性，因此对该类药品的监管具有一定的挑战性，可能导致一些申请人进行不必要的研究或在某些情况下停售药品。此外，由于在许多药品中发现亚硝胺杂质，可能导致药物因供应中断而出现药品短缺。

FDA 建议对 NDSRI 进行基于风险的安全性评估。生产企业和申请人可结合该指导原则以及 FDA 于 2021 年 2 月发布的《人用药中亚硝胺杂质控制行业指导原则》[3]的建议确定其制剂和原料药中 NDSRI 的 AI 限度。FDA 认为，FDA 推荐的 AI 限度以及生产企业和申请人得出的 AI 限度可能会随着亚硝胺学科发展以及研究进展而变化。随着业界对亚硝胺杂质的致突变性和致癌性风险的认识增加，FDA 鼓励业界分享此类研究信息以帮助扩展现有的知识库。

该指导原则适用范围包括已批准或待批准的新药注册申请（NDA）或仿制药注册申请（ANDA）所涉及的处方药和非处方药，以及未通过药品申请而销售的产品，如《联邦食品，药品和化妆品法》第 505G 节的非处方药，或符合现行良好生产规范（cGMP）的其他药品。本指导原则也适用于临床开发中的处方药和非处方药，还适用于含有化学合成片段的生物制品或含有药物成分的生物主导组合产品。本指导原则不适用于晚期抗肿瘤药中的 NDSRI［此类药物可参考 ICH S9、ICH Q3A（R2）、ICH Q3B（R2）］。

2 该指导原则的背景

自 2018 年 FDA 获知缬沙坦[4]中存在一种 *N*-亚硝基甲胺（NDMA）杂质以来，FDA 一直致力于解决药品中亚硝胺杂质的评价和监管问题。药品中最初报告的亚硝胺杂质是小分子亚硝胺，如 NDMA，该化合物是由胺（仲胺、叔胺或季胺）和亚硝酸盐通过亚硝化反应形成，通常是由于在原料药合成时加入了亚硝酸、亚硝酸盐和酰胺溶剂。2020 年，FDA 发布了《亚硝胺指导原则》，建议 API 和制剂生产企业采取相应的措施对杂质进行检测，防止药品中的亚硝胺杂质含量超标或尽量避免亚硝胺杂质的产生。《亚硝胺指导原则》建议生产企业和申请人应采取三步法以减少药品中亚硝胺杂质：（1）对其 API 和制剂中的亚硝胺进行风险评估；（2）发现风险后进行确证性检测；（3）对已经批准或正在审评的 NDA 和 ANDA 品种，为避免或减少原料药和制剂中亚硝胺杂质的产生而实施的变更应当向 FDA 报告。根据《亚硝胺指导原则》，API 和制剂生产企业应采取适当措施以防止亚硝胺杂质超标。由于亚硝胺类化合物对多种动物种属具有潜在的遗传毒性，有些被归类为潜在的致癌物，因此在《ICH M7（R2）评估和控制药物中的 DNA 活性（致突变）杂质以限制潜在的致癌风险》（2023 年 7 月）中，将它们归入关注队列（cohort of concern）。ICH M7（R2）指导原则提供了控制已知或潜在致突变致癌物的建议，如硝基化合物，保证人体在一定的暴露水平下致癌性风险基本可忽略不计[5]。

在 AI 限度水平下，保守假设人一生（70 年）

中每日都暴露于该杂质，每 10 万人中会增加 1 例患癌症风险。换句话说，AI 限度是指每天接触一种化合物如 NDMA，在接触 70 年后，患癌症的风险约为 1∶100 000。与人类一生中罹患任何类型癌症的总发病率（高于 1/3）相比，这一风险在理论上只是小幅增加。如果已明确亚硝胺杂质具有潜在风险，并且已通过适当的检测方法确认了亚硝胺水平，则应制定合理的控制策略，以确保亚硝胺杂质保持在或低于 AI 限度。根据 ICH M7（R2）的建议，AI 限度通常基于数据库和文献搜索到的致癌性和细菌致突变数据来确定。

随着 FDA 对 NDRSI 的认识不断深入，该指导原则建议对 NDSRI 进行基于风险的安全性评估。该指导原则中提出的预测致癌性潜力分类方法（CPCA）是对 ICH M7（R2）中提供方法的补充。它基于 ICH M7（R2）的原则，建议使用结构-活性关系（SAR）对杂质的致突变性和致癌性风险进行评估和分类，以限制潜在的致癌性风险。由于对 *N*-硝基化合物的 SAR 的科学研究已取得一定进展，因此，FDA 建议使用这种预测方法来评估 NDSRI 的致癌性，并更准确地预测其致突变潜力，对于不同致癌性分类的 NDSRI 将推荐不同的 AI 限度。

确定 NDSRI 的 AI 限度通常比确定小分子亚硝胺的 AI 限度更具挑战性，因为对每种 API 来说 NDSRI 都是独特的，所以 NDSRI 的安全性数据（如啮齿类动物致癌性数据）有限。FDA 已经对有限数量的 NDSRI 发布了推荐的 AI 限度，但与更常见的亚硝胺不同，目前大多数 NDSRI 尚未确定推荐的 AI 限度。

AI 限度的确定需要基于安全性评估，并且 AI 限度需维持或低于 FDA 已确定的不会对患者造成安全性担忧的杂质水平。一种化合物特定的 AI 可根据已发表的科学文献中啮齿类动物致癌性数据计算，例如 TD_{50} 值（该剂量下导致肿瘤发生率达到 50%，相当于癌症风险概率 1/2）。致癌性数据可从致癌性数据库（CPDB）或 Lhasa 致癌性数据库（LCDB）获取。约有 140 个亚硝胺类化合物（大多数为小分子亚硝胺）的 TD_{50} 值最早在 CPDB 中报告，并已被纳入 LCDB。这些化合物的致癌效力值差异较大（范围超过 4 个数量级），并且有一些亚硝胺为非致癌物质[6]。然而，很多研究数据并不可靠，所以不能仅依靠这些研究来确定 AI 限度。

当 NDSRI 的致突变性没有得到充分表征时，FDA 和申请人支持使用定量（Q）SAR 方法确定一种经可靠方法检测过的替代化合物（其结构和反应性与 NDSRI 相似）以此预估致癌性，根据此方法也可以得到具有科学性的 AI 限度。在这种情况下，替代化合物在与 NDSRI 相同的化学环境中应含有 *N*-硝基警示结构，并且具有可靠的致癌性数据[7-9]。替代品的选择依据非常重要，因为从替代化合物中获得的数据将用于对缺少相关数据的化合物进行定量或定性的评估（通常称为交叉参照评估，read-across analysis）。

在选择合适的参比化合物进行交叉参照评估时，NDSRI 的 *N*-亚硝基基团的周围结构环境是一个重要考虑因素，这些结构环境可能包括取代度、空间体积、电子的影响、代谢活化潜力、产生的代谢物的稳定性/反应性和总相对分子质量。

3　根据预测的致癌性分类确定 AI 限度

3.1　预测 CPCA 简介

该指导原则推荐了一种可根据 NDSRI 的激活和失活结构特征预测 NDSRI 的致癌性分类从而确定 AI 限度的方法。激活或失活的结构特征分别指增加或降低 NDSRI 致癌性的分子亚结构。该方法参考了近年来文献发表的亚硝胺化合物 SAR 概念[7-9]，认为 α-羟基化代谢激活机制[10]是导致许多亚硝胺化合物致突变和强致癌性的原因，因此可根据 NDSRI 的结构特征来预测其致突变和致癌潜力，认为含有直接促进或抑制代谢激活的结构特征，或可通过其他生物途径加快亚硝胺清除的结构特征将对 NDSRI 致癌性产生相应的影响。

该指导原则中提出的预测致癌性分类方法适用于 *N*-亚硝胺基团两侧结合一个碳原子的 NDSRI，这些碳原子不直接通过双键与杂原子连接（例如 *N*-亚硝基酰胺、*N*-亚硝基脲、*N*-亚硝基胍和其他类似分子结构，都不包括在该指导原则内）。此外，该方法不适用于 *N*-亚硝胺基团在芳香环结构内的 NDSRI（例如亚硝基吲哚）。

该指导原则中提出的预测致癌性方法是基于 CPDB 和 LCDB 中公布的小分子亚硝胺数据信息，同时参考了在近期文献中发表的亚硝胺化学和生物机制考虑因素[6,11]。在开发该模型时主要根据以下几个方面确定激活和失活结构特征权重，如已发表文献中报告的 SAR 趋势，在 CPDB 和 LCDB 中观察到的 SAR 趋势，以及对化合物的化学和生物机制途径的一般科学性解读。NDSRI 可应用基于结

构特征的方法来预测 NDSRI 的相对致癌性，相比于采用亚硝胺替代分子确定 AI，这种方法考虑了分子中多种特征的影响，并利用了已发表的科学文献中更多的致癌性数据。FDA 预计对这些结构特征的分析以及对这些特征的权重分配，可能会随着科学的进步和积累数据的增多而发生改变。

FDA 认为，该方法不适用于 FDA 在某些情况下推荐的 AI 限度（例如，基于特定化合物评估或替代化合物交叉参照评估）。通常，FDA 会通过直接与申请人或生产企业沟通或通过 FDA 指导原则（亚硝胺指导原则）来讨论推荐的 AI 限度。当 FDA 根据特定化合物评估或替代化合物交叉参照评估发布推荐的 AI 限度时，生产企业和申请人应当采用 FDA 推荐的 AI 限度，而非该指导原则中的预测致癌性分类方法来确定推荐的 AI 限度。

该指导原则中描述的预测致癌性分类方法是一种保守的方法，代表了当前最具科学性的方法，并有望随着新数据的获得而进一步完善和扩展。此外，同所有指导性文件一样，在满足适用的法规要求下，生产企业和申请人也可以使用其他替代方法。

3.2 预测 CPCA 的具体应用

FDA 建议根据 NDSRI 预测 CPCA 制定以下 AI 限度。表 1 展示了预测的致癌性分类和相应建议的 AI 限度。

表 1 NDSRI 的 5 种预测致癌性分类和相关推荐 AI 限度

Table 1 Five predicted carcinogenic potency categories and associated recommended AI limits for NDSRIs

致癌性分类	推荐的 AI/(ng·d^{-1})	注解
1	26.5	推荐 AI 限值为 26.5 ng·d^{-1}*，基于致癌性最强、经可靠测试的亚硝胺即 *N*-亚硝基二乙胺（NDEA）的类别特异性限度（class-specific limit）确定
		**归类为 1 类的 NDSRI，预测其致癌性不高于亚硝胺杂质的类别特异性限度
2	100.0	推荐的 100 ng·d^{-1} 的 AI 限度代表了 2 种强效的、经可靠测试的亚硝胺，即 *N*-亚硝基二甲胺（NDMA）和 4-(甲基亚硝胺)-1-(3-吡啶)-1-(丁酮)（NNK），这 2 种亚硝胺推荐的 AI 限度分别为 96 ng·d^{-1} 和 100 ng·d^{-1}
		归类为 2 类的 NDSRI，其预测致癌性不高于 NDMA 和 NNK
3	400.0	与 2 类致癌性分类相比，这一类 NDSRI 具有较弱的致癌性，这主要是源于它们化学结构中存在较弱的失活结构特征
		推荐的 AI 限度是为了反映与第 2 类相比致癌性降低了 4 倍
4	1 500.0	归类为第 4 类的 NDSRI 可能通过 α 羟基化途径代谢激活产生活性致癌代谢物，但预计其致癌性较低，例如，由于位阻效应或电子效应，活化通路受阻或者活化前被清除。
		根据 ICH M7（R2）***的毒理学关注阈值（TTC），建议 AI 限值为 1 500 ng·d^{-1}
5	1 500.0	归类为第 5 类的 NDSRI 由于空间位阻或缺乏 α-氢，预计不会通过 α-羟基化途径代谢激活，或者预测产生的代谢物不稳定，无法与 DNA 发生反应
		根据 ICH M7（R2）的 TTC，建议的 AI 限度为 1 500 ng·d^{-1}

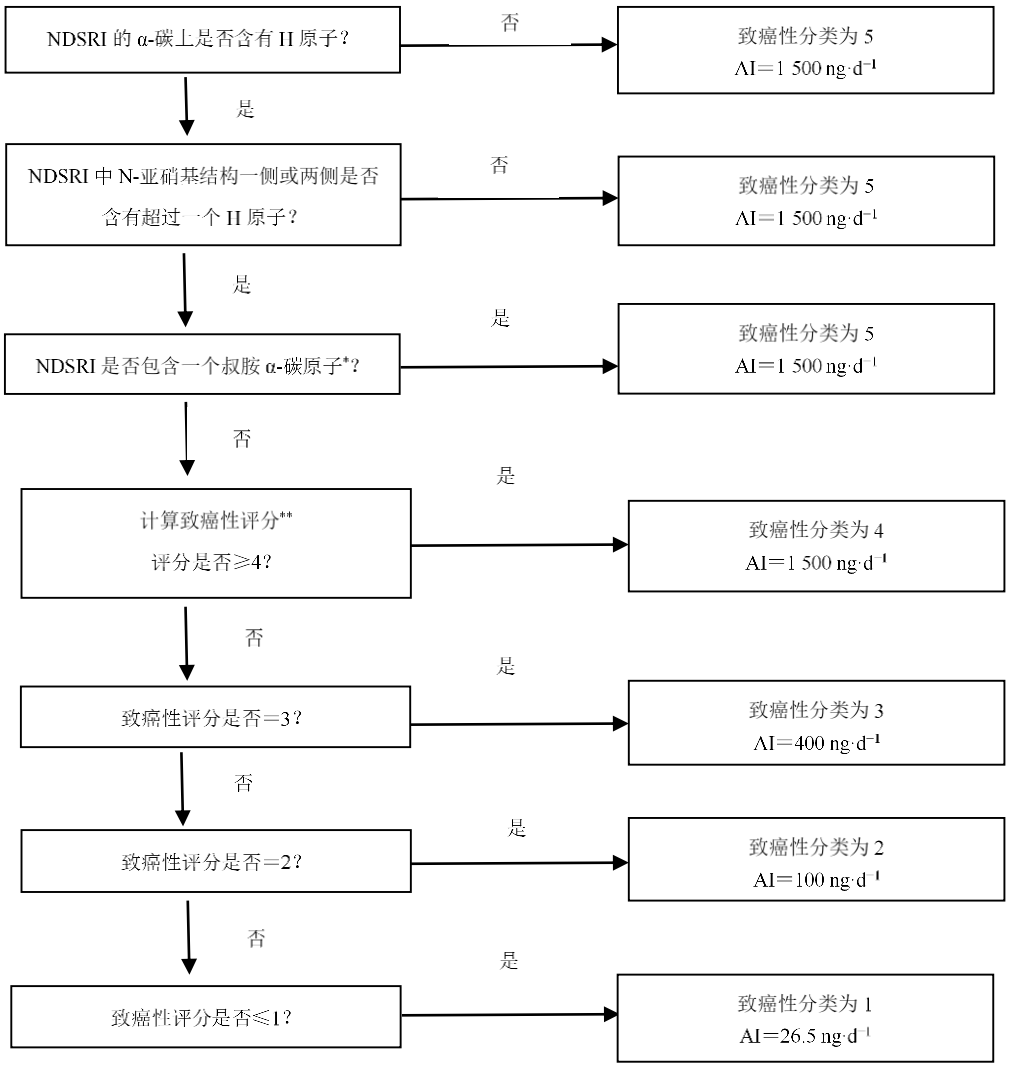
*不管其他监管地区是否使用了不同的限度，对于准备在美国销售的产品，FDA 建议对分类为 1 类的 AI 值为 26.5 ng·d^{-1}；**参见《人用药中亚硝胺杂质控制行业指导原则》（2021 年 2 月）；***根据 ICH M7（R2），TTC 为 1 500 ng·d^{-1}，该值代表了任何未经研究的化合物可能引起可忽略不计的致癌性或其他毒性风险。

*For products intended for marketing in the United States, FDA recommends an AI limit of 26.5 ng·d^{-1} for Category 1, even if a different limit is recommended in other regulatory regions; **See the guidance for industry Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs (February 2021); *** See the International Council for Harmonisation guidance for industry M7 (R2) Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk (July 2023) (ICH M7(R2)). The threshold of toxicological concern (TTC) of 1.5 micrograms/day (1 500 ng·d^{-1}) as explained in ICH M7(R2), represents an AI for any unstudied chemical that poses a negligible risk of carcinogenicity or other toxic effect.

3.3 预测 CPCA 和推荐相应的 AI 限度

图 1 所示的流程图根据 NDSRI 中激活和失活结构特征展示了将 NDSRI 归类为不同致癌性分类的过程，并推荐了相应的 AI 限度。该指导原则附录 A[1]提供了 2 个案例展示如何对致癌效力评分并确定相应的致癌性分类。流程图中 NDSRI 中 α-和 β-碳是相对于 *N*-亚硝基定义的，如图 2 所示。

如上所述，该指导原则中描述的预测致癌性分类和推荐的 AI 限度方法适用于 *N*-亚硝基两侧均含有碳原子的 NDSRI，其中碳原子不直接与杂原子双键连接（例如 *N*-亚硝酰胺、*N*-亚硝基脲、*N*-亚硝基胍和其他相关结构除外）。此外，致癌性分类方法不



*叔胺 α-碳原子被定义为 1 个处于 sp3 杂化态的 α-碳原子与另外 3 个碳原子成键；**附录 A[1]中展示了如何计算致癌性评分。

*A tertiary α-carbon is defined as an α-carbon atom in an sp3 hybridization state, bonded to three other carbon atoms; **To calculate Potency Score, see Appendix A[1].

图 1　预测 NDSRI 致癌性分类并确定相关推荐 AI 限度的流程图

Fig. 1　Flowchart to Predict the Carcinogenic Potency Category of an NDSRI and identify an associated recommended AI limit

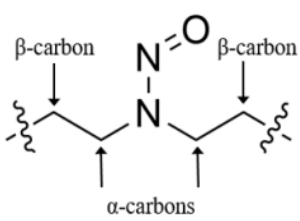


图 2　NDSRI 中 α-和 β-碳的结构表征

Fig. 2　Structural Representation of α- and β-carbons on an NDSRI

适用于 *N*-亚硝基位于芳香环内的 NDSRI（例如亚硝化吲哚）。图 1 描述了如何预测 NDSRI 的致癌性分类，并推荐了相应的 AI 限度。对于含有 2 个 *N*-亚硝基的 NDSRI，应选择预测致癌性最高的基团来确定整个分子的 AI 限度。

3.4　对药品含有多种亚硝胺的生产厂家和申请人的建议

FDA 指出，NDSRI 推荐的 AI 限度是针对药物中单一的 NDSRI。如果药物中检测到多个亚硝胺杂质（多个 NDSRI 和/或小分子亚硝胺），并且根据每日最大剂量推算，亚硝胺的总水平超过了药物中致癌性最强的亚硝胺的推荐 AI 限度，生产企业或申请人应与 FDA 联系。如果单个亚硝胺的推荐 AI 限

度差异很大，那么根据致癌性最强的单个亚硝胺限度来确定总亚硝胺限度可能不切实际，在这种情况下，也鼓励申请人与 FDA 沟通，讨论亚硝胺杂质限度问题。

3.5 针对某些 API 中存在生成 NDSRI 风险的推荐 AI 限度

经确认，一些含有仲胺或叔胺的 API 可能存在生成 NDSRI 风险。假设在特定的制剂处方和生产工艺条件下，例如药物辅料中含有残留的亚硝酸盐，这些 API 可能会生成 NDSRI。FDA 将基于对化学结构的分析，得出当 API 中含有亚硝化形式的仲胺和二甲基叔胺基团时，可以对 API 中形成的 NDSRI 采用预测致癌性分类方法推荐 AI 限度的结论[12]。

4 对 NDSRI 推荐的 AI 限度的实施（包括采用 CPCA 方法）

4.1 NDSRI 的推荐实施时间线

FDA 期望生产企业和申请人参照《亚硝胺指导原则》中第 III 和 V 节中描述的三步缓解策略来确定是否存在亚硝胺杂质包括 NDSRI，但《亚硝胺指导原则》中推荐的时间线不适用于与 NDSRI 相关的风险评估、确证性检测和提交变更。对于 NDSRI，FDA 根据药品的监管状态为生产企业和申请人推荐了不同的实施时间线。

4.1.1 对于已批准或上市药品的推荐时间线 FDA 已了解到，一些生产企业和申请人已经考虑了在《亚硝胺指导原则》中最初确定的亚硝胺杂质，但并未对 NDSRI 进行风险评估。FDA 建议，如果之前并未对 NDSRI 进行风险评估，作为整体风险管理的一部分，生产企业和申请人应在本指导原则发布后 3 个月内重新评估风险，建议在 2023 年 11 月 1 日之前完成评估。一旦确定了 NDSRI 的风险，应尽快采用灵敏且经过适当验证的方法进行确证性检测，对于具有高风险的药品应立即进行确证性检测。如果在药物中检测到的 NDSRI 水平超过了推荐的 AI 限度，FDA 建议生产企业和申请人制定控制策略和/或设计方法，控制 NDSRI 在可接受的水平内。FDA 建议在 2025 年 8 月 1 日前完成药品 NDSRI 确证性检测，同时在药品申请时提交必要变更。至 2025 年 8 月 1 日，生产企业和申请人应确保其药品中 NDSRI 符合 FDA 推荐的 AI 限度要求。

FDA 认为实施时间线包括调查 NDSRI 杂质产生的根本原因，确定适当的有效变更（例如，变更生产工艺、成分供应商、制剂处方等）[13]，并证明变更将尽可能减少 NDSRI 的产生而不会对药品质量产生不利影响。FDA 可根据现有信息要求申请人进行加快的风险评估、确证性检测或采取其他监管措施。

如果确定药品中存在 NDSRI 风险，则应采用灵敏且经过适当验证的方法对各批次进行确证性检测。如果检测到亚硝胺杂质，生产企业应研究亚硝胺杂质产生的根本原因，并根据《亚硝胺指导原则》中的建议，对生产工艺或制剂处方实施变更，以彻底避免或减少亚硝胺杂质的产生。生产企业必须按照适当的要求实施变更。此外，申请人必须通过补充或修正申请的方式提交拟订的制剂变更。一般而言，FDA 认为已上市药品的制剂处方变更为重大变更，此类变更需要提交事先批准补充申请（PAS）。

如果根据预测 CPCA 确定 NDSRI 等于或低于 FDA 推荐的 AI 限度，生产企业或申请人仍应制定适当的控制策略，以确保亚硝胺水平不高于 AI 限度。申请人应向 FDA 报告对已批准药物的相应变更。如果检测到的 NDSRI 水平超过 FDA 建议的 AI 限值，应参见第 V 章 B 节中的建议（即本文中 4.2 部分内容）。

4.1.2 对于正在研究和正在审评过程中的药品的推荐时间线 提交前阶段：FDA 建议申请人在提交首次申请之前，应对 NDSRI 进行风险评估，并酌情进行确证性检测。但是，如果在首次申请提交时尚未完成风险评估及确证性检测（如适用），且未提交药物主文件（DMF）变更或申请变更，上述材料可以通过修正案形式提交。此类修订应在首次申请提交后尽快提交，以尽量减少对申请审评时间线的任何潜在不良影响。

待 FDA 审评的申请：待审品种的申请人应尽快对产品进行风险评估，并在确证性检测发现 NDSRI 水平高于该指南推荐的 AI 限度时通知 FDA。如果检测到的 NDSRI 水平超过推荐的 AI 限度，申请人应酌情修订申请。FDA 将与申请人共同努力在审评周期内解决问题。

4.2 对 NDSRI 水平高于 FDA 推荐 AI 限度的已上市产品的建议

一般而言，对于任何药物批次，若检出 NDSRI 水平高于推荐的 AI 限度，药品生产企业不应该放行分销，并可能需要从市场上撤回药品。生产企业

如果启动召回应联系 FDA，FDA 可根据情况行使自由裁量权，防止或缓解药品短缺。

维持上市药品供应的其他考虑　如果在售药品批次中检出的 NDSRI 水平超过 FDA 推荐的 AI 限值，或生产企业的变更或召回有可能导致药品供应短缺，生产企业和申请人应通过邮件立即联系 CDER 药物短缺工作人员。若 FDA 被告知药品供应可能中断，FDA 需根据具体问题具体分析的原则评估每种情况。FDA 可能会直接与申请人沟通，考虑是否在短期内推荐临时 AI 限度。如果 FDA 推荐了临时 AI 限度，通常表示不反对在特定时期特定的情况下根据具体问题具体分析的原则放行含有 NDSRI 水平不高于临时 AI 限度的药品（即使该放行有可能不遵循 cGMP 要求）。

在特定情况下，如果多家药品生产企业被批准销售 NDSRI 水平不高于推荐的临时 AI 限值的药品，FDA 将会在官网上发布推荐的临时 AI 限度[14]。生产企业作为责任主体，决定是否放行药品批次，并确保其药品的生产符合所有适用要求（包括 cGMP），FDA 希望申请人密切监控并及时向 FDA 报告任何用药不良反应或其他可能影响产品质量或安全的问题。

4.3　证明拟定的替代 AI 限度合理的方法

如果在药品中发现 NDSRI 水平超过 FDA 推荐的 AI 限度，FDA 建议申请人采取控制措施减少或避免 NDSRI 产生。申请人应提交科学合理的论证依据，以证明其 AI 限度高于 FDA 推荐的 AI 限度的合理性。使用安全性数据可能有助于支持更高的 AI 限度，如获得特定化合物的数据或对替代化合物进行交叉参照评估。申请人应注意，FDA 可能要求提供本指导原则之外的其他安全性数据以支持替代 AI 限度。如果采用特定化合物的数据或交叉参照评估方法，建议采取以下措施：

（1）致突变性评估[14-15]：当使用细菌致突变试验（Ames 试验）检测 NDSRI 时，FDA 建议采用经济合作与发展组织（OECD）指导原则 471[16]中提到的全部测试菌株，采用预孵育法，使用浓度为 30% 的大鼠和仓鼠 S9，S9 通常是采用 CYP450 诱导剂（如苯巴比妥和 β-萘黄酮组合）处理的动物而制备的。此外，应采用推荐的 30 min 预孵育时间作为检测致突变性信号的最佳条件。

（2）基于替代品的交叉参照评估：NDSRI 可能根据替代化合物推测一个合理的 AI 限度，该 AI 限度是基于该替代化合物出现十万分之一的癌症风险确定，且可能高于根据 NDSRI 预测的致癌性分类而确定的 AI 限度。当基于替代化合物进行交叉参照评估时，申请人可根据 ICH M7（R2）中所述的建议进行（Q）SAR 分析，以预测潜在致突变性。FDA 建议选择具有可靠致癌性数据的替代化合物，但 FDA 认为通常难以获得一种能充分代表 NDSRI 结构和机制特征且经过可靠测试的亚硝胺替代化合物。因此，由于下述化合物具有较可靠的致突变和致癌性数据，在经过合理论证的情况下应考虑将其用作替代化合物：*N*-亚硝基二甲胺（NDMA），*N*-亚硝基哌啶（NPIP），4-(甲基亚硝胺)-1-(3-吡啶基)-1-丁酮（NNK），*N*-亚硝基吡咯烷（NPYR）和 *N*-亚硝基吗啉（NMOR）。

FDA 说明，本节所述的证明拟定的替代 AI 限度合理的方法，应在实施前采用补充或修正案形式提交给 FDA。

5　结语

FDA 的“亚硝胺类药物相关杂质推荐可接受摄入量限度行业指导原则”，重点讨论了如何利用亚硝胺类杂质的结构特点预测其致癌潜力，并根据致癌潜力类型确定该杂质可接受摄入量限度的方法，该方法是对 ICH M7（R2）中提供的方法的补充。当前国内尚未发布亚硝胺类药物相关杂质推荐可接受摄入量限度相关的指导原则，对于致突变杂质的限度要求目前国内主要参考 ICH M7（R2），我国药品监管机构正在参与 ICH M7 亚硝胺杂质亚组对于亚硝胺杂质的国际协调工作。由于近年来国际上对 *N*-硝基化合物的结构-活性关系的科学研究已取得一定进展，且亚硝胺类杂质常在多种药物制剂或 API 中发现，提供 FDA 对该议题及时的相关技术要求，期望能为国内含亚硝胺类杂质的药物监管和药物开发评价提供一定的借鉴和思考，降低药品的潜在致癌性风险，保障患者或受试者的健康安全。

本文仅介绍了 FDA 发布的《亚硝胺类药物相关杂质推荐可接受摄入量限度行业指导原则》，不代表当前国家药品监督管理局对亚硝胺类药物相关杂质的监管要求。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] FDA. Recommended Acceptable Intake Limits for Nitrosamine Drug Substance-Related Impurities

（NDSRIs） guidance for industry [EB/OL].（2023-08-07）[2024-12-22]. https://www.fda.gov/media/170794/download.

[2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药物中亚硝胺类杂质研究技术指导原则（试行） [EB/OL].（2020-05-08 ） [2024-12-22]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfocommon/776b663787ec5a60ac744071c3714d5a.
Center for Drug Evaluation, NMPA. The guidance for Control of Nitrosamine Impurities in Drugs [EB/OL].（2020-05-08 ）[2024-12-22]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/776b663787ec5a60ac744071c3714d5a.

[3] FDA. Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs: Guidance for Industry [EB/OL].（2024-09-05） [2024-12-22]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents.

[4] FDA. FDA Statement on FDA's ongoing investigation into valsartan impurities and recalls and an update on FDA's current findings [EB/OL].（2018-08-30） [2024-12-22]. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-statement-fdas-ongoing-investigation-valsartan-impurities-and-recalls-and-update-fdas current.

[5] ICH. M7（R2） Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in harmaceuticals to limit potential carcinogenic risk [EB/OL]. (2023-07-25) [2024-12-22].https://www.ich.org/page/multi-disciplinary-guidelines.

[6] Thresher A, Gosling JP, Williams R. Generation of TD50 values for carcinogenicity study data [J]. Toxicol Res, 2019, 8(5):696-703.

[7] Cross K P, Ponting D J. Developing structure-activity relationships for *N*-nitrosamine activity [J]. Comput Toxicol, 2021, 20: 100186.

[8] Thomas R, Tennant R E, Oliveira A A F, et al. What makes a potent nitrosamine? Statistical validation of expert-derived structure-activity relationships [J]. Chem Res Toxicol, 2022, 35(11): 1997–2013.

[9] Ponting D J, Dobo K L, Kenyon M O, et al. Strategies for assessing acceptable intakes for novel *N*-nitrosamines derived from active pharmaceutical ingredients [J]. J Med Chem, 2022, 65: 15584-15607.

[10] Li Y, Hecht S S. Metabolic activation and DNA interactions of carcinogenic *N*-nitrosamines to which humans are commonly exposed [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9): 4559.

[11] Thresher A, Foster R, Ponting D J, et al. Are all nitrosamines concerning? A review of mutagenicity and carcinogenicity data [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2020, 116: 104749.

[12] FDA. Recommended Acceptable Intake Limits for Nitrosamine Drug Substance-Related Impurities（NDSRIs） [EB/OL].（2024-11-20） [2024-12-22]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cder-nitrosamine-impurity-acceptable-intake- limits.

[13] FDA. Updates on possible mitigation strategies to reduce the risk of nitrosamine drug substance-related impurities in drug products [EB/OL].（2021-11-18） [2024-12-22]. https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/updates-possible-mitigation-strategies-reduce-risk-nitrosamine-drug-substance-related-impurities.

[14] FDA. CDER Nitrosamine Impurity Acceptable Intake Limits [EB/OL]. (2024-11-20) [2024-12-22]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cder-nitrosamine-impurity-acceptable-intake-limits.

[15] Li X, Le Y. Revisiting the mutagenicity and genotoxicity of N-nitroso propranolol in bacterial and human in vitro assays [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2023, 141: 105410.

[16] OECD. Test No. 471 Bacterial Reverse Mutation Test：OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4 [EB/OL]. (2020-07-29) [2024-12-22]. https://www.oecd.org/en/publications/test-no-471-bacterial-reverse-mutation-test_9789264071247-en.html.

[责任编辑 刘东博]