

利福平和利福喷丁中亚硝胺类杂质控制策略综述

董晨欢, 龚青, 张新房

(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022)

[摘要] 本文综述了国外药品监管机构美国 FDA、WHO、欧洲 EMA 对利福平中亚硝胺类杂质 1-甲基-4-亚硝基哌嗪(MNP)和利福喷丁中 1-环戊基-4-亚硝基哌嗪(CPNP)控制策略,旨在为我国药品监管机构和药品上市许可持有人制定这 2 种药物中亚硝胺类杂质的控制限度提供参考。同时,对利福平和利福喷丁中亚硝胺类杂质的产生原因、每日可接受摄入量、检测方法进行分析,探讨降低药品中杂质含量的方法;借鉴国外监管机构经验,对我国制订 2 种药物中亚硝胺类杂质的防控措施提出意见和建议。

[关键词] 利福平;利福喷丁;亚硝胺;1-甲基-4-亚硝基哌嗪;1-环戊基-4-亚硝基哌嗪;控制策略

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2024)01-0023-05

Control strategies for nitrosamine impurities in rifampin and rifapentin

DONG Chen-huan, GONG Qing, ZHANG Xin-fang

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

[Abstract] This article reviews the control strategies of the nitrosamine impurities, such as 1-methyl-4-nitrosopiperazine (MNP) in rifampin and 1-cyclopentyl-4-nitrosopiperazine (CPNP) in rifapentine by FDA, WHO and EMA, in order to provide a reference for Chinese drug regulatory agency and Marketing Authorization Holder to establish the control limit of nitrosamine impurities in the two drugs. Meanwhile, the cause, acceptable limits and detection methods of nitrosamine impurities in rifampin and rifapentine are analyzed, and the methods of reducing the content of the impurities are discussed. Referring to the experience of foreign regulatory agencies, suggestions are put forward on the prevention and control measures of nitrosamine impurities in the two tuberculosis drugs in China.

[Key words] rifampin; rifapentine; nitrosamines; 1-methyl-4-nitrosopiperazine; 1-cyclopentyl-4-nitrosopiperazine; control strategy

自 2018 年 7 月在缙沙坦原料药中检出 *N*-亚硝基二甲胺(NDMA)以来,各个国家或地区的药品监管机构、医药界、学术界等开始高度关注药品中此类物质的存在。2020 年 5 月 8 日,国家药品监督管理局发布《化学药物中亚硝胺类杂质研究技术指导原则(试行)》^[1],为我国化学药物中亚硝胺类杂质的研究和控制提供指导。该指导原则指出,亚硝胺类杂质属于 ICH M7(R1)指南中提及的“关注队列”物

质^[2],即使摄入量低于毒理学关注阈值(TTC)水平,理论上仍会有潜在的显著致癌风险,属于高效致突变致癌物。药物中极微量的存在也会对服药者产生巨大的危害^[3],因此药品中亚硝胺类杂质应被严格控制。

美国疾病控制与预防中心(CDC)网站显示,2020 年 6 月,赛诺菲公司向结核病消除司(DTBE)及其他卫生机构和全球利益相关者发出警告,根据最近的监管标准在检测所有药品中的亚硝胺类杂质时,发现意大利生产和上市的利福喷丁中检测到新亚硝胺类杂质 1-环戊基-4-亚硝基哌嗪(CPNP),赛诺菲公司暂停了利福喷丁的供应,这是继 2019 年利

[作者简介] 董晨欢,女,主管药师,审评员,主要从事药品技术审评工作。联系电话:(010)80996365,E-mail: dongch@ced.org.cn。

[通讯作者] 张新房,男,副主任药师,主审审评员,主要从事药品技术审评工作。联系电话:(010)80996385,E-mail: zhangxf@ced.org.cn。

福喷丁供应短缺后的又一次供应中断,直接影响了该药物在美国市场的可及性。赛诺非公司积极开展杂质的来源调查以及安全隐患分析,并与美国 FDA 进行沟通^[4]。

2020 年 7 月 9 日,WHO 预认证药品小组(Prequalification Unit-Medicines Assessment Team, PQT/MED)首次通告赛诺非公司的抗结核药物利福喷丁(Rifpristin)中检出亚硝胺杂质 CPNP^[5],随后 2020 年 8 月 26 日,美国 FDA 发布声明,在抗结核药利福平和利福喷丁中检出的亚硝胺杂质超出每日可接受摄入量(acceptable intake, AI)^[6],提示结核病患者用药安全存在风险隐患。此后,国内外对这 2 种药物中亚硝胺类杂质的关注程度逐渐增加。

结核病是由结核分枝杆菌(MTB)引起的系统性疾病,威胁人类生命健康已有数千年历史。据 WHO 报道,结核病已超过艾滋病、病毒性肝炎等,成为排在首位的致死性传染病。在世界范围内,每年约新增 1 000 万例结核病患者,死亡上百万例^[7]。而中国属于高发地区,新发结核病患者约为 88 万例,约占全球患者的 9%,排名第 2^[8]。目前治疗结核病的药物有很多,但很多抗结核药物的毒性较大,不良反应多且价格昂贵,给患者带来巨大的经济压力和身体负担^[9]。利福平和利福喷丁具有疗效好、不良反应小等优点,是初治肺结核的首选药物,具有不可替代的临床价值^[10]。因此,对我国市场上的利福平和利福喷丁制剂进行亚硝胺类杂质含量的风险监测具有重要意义。

基于上述情况,本文综述了近年来国内外药品监管机构美国 FDA、欧洲 EMA、WHO 及国家药品监督管理局对生产及销售的利福平和利福喷丁药物中亚硝胺类杂质的监管措施,以期为我国抗结核药物中亚硝胺类杂质的检测及风险防控提供借鉴意义。

1 利福平和利福喷丁中亚硝胺类杂质的研究现状

1.1 产生机理

利福平中检出的亚硝胺类杂质为 1-甲基-4-亚硝基哌嗪(MNP 或 MeNP, CAS16339-07-4),文献报道 MNP 主要来源为:① 合成利福平的起始物料 1-氨基-4-甲基哌嗪(见图 1)引入。② 利福平原料药及制剂中的 1-氨基-4-甲基哌嗪氧化产生^[11]。此外,根据《化学药物中亚硝胺类杂质研究技术指导原则(试行)》,胺类化合物尤其是仲胺会与亚硝化试剂(如 NaNO₂ 等)反应产生亚硝胺类杂质,因此起始物料 1-氨基-4-甲基哌嗪中伯胺可能与

生产工艺中引入的亚硝基类杂质进行反应,生成 MNP。

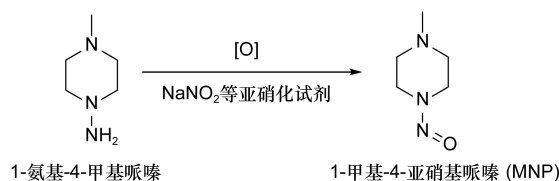


图 1 由起始物料 1-氨基-4-甲基哌嗪引入 MNP 反应机理

利福喷丁中检出的亚硝胺类杂质为 CPNP (CAS61379-66-6)。文献报道 CPNP 来自原料药的起始物料 1-氨基-4-环戊基哌嗪,产生机理与 MNP 相似^[11]。此外,该文献指出制剂中 CPNP 的含量比原料药(API)高,可能是因为起始物料的氧化降解,或者利福喷丁水解产生更多的起始物料。因此 CPNP 是利福喷丁固有的杂质,只能控制在较低水平,不能彻底去除(见图 2)。

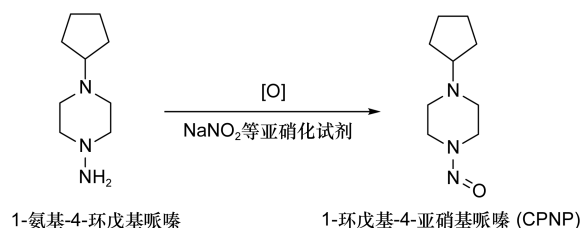


图 2 由起始物料 1-氨基-4-环戊基哌嗪引入 CPNP 反应机理

美国 FDA 于 2020 年 9 月 1 日发布的公告显示^[12],NDMA 会在室温下随储存时间的增加而增加,加速 2 周试验结果同样显示 NDMA 会随放置时间的延长而增加。上述产生机理提示应关注贮藏过程中 MNP 和 CPNP 的变化趋势。

因此,建议药品生产企业结合利福平、利福喷丁的合成工艺、降解途径、稳定性考察等综合分析,充分评估药品(原料药和制剂)中亚硝胺类杂质 MNP 及 CPNP 存在的风险,并密切关注贮藏过程中亚硝胺类杂质含量变化情况。同时,通过优化合成路线,改善储藏条件、包装材料等,将亚硝胺类杂质的含量降低到可接受水平。

1.2 AI

MNP 和 CPNP 属于亚硝胺类化合物,目前在权威机构数据库中未能检索到两者的直接毒理学数据来评估其致癌潜力。根据 ICH M7(R1)和

《化学药物中亚硝胺类杂质研究技术指导原则(试行)》^[1],可采用与其结构密切相关的化合物致癌性数据来计算其终生暴露时的限值。

基于分子结构分析,MNP 和 CPNP 的致癌性可能低于 NDMA。美国 FDA 采取了保守的方法设置 MNP 和 CPNP 的 AI,即采用 NDMA 的 AI 计算 MNP 和 CPNP 的可接受限度^[11]。美国 FDA 人用药品亚硝胺类杂质的行业指南^[12]、《化学药物中亚硝胺类杂质研究技术指导原则(试行)》^[1]等显示,NDMA 的 AI 为 $96 \text{ ng} \cdot \text{d}^{-1}$ (NDMA 在小鼠与大鼠的 TD_{50} 值分别为 0.189 和 $0.0959 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。按照更为保守的大鼠 TD_{50} 值 $0.0959 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 和人体重 50 kg 来计算人对应 NDMA 的 AI 为: $0.0959 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 50 \text{ kg} / 50000 = 0.000959 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1} \approx 96 \text{ ng} \cdot \text{d}^{-1}$,此时对应肿瘤发生风险为 $1/100000$)。按照利福平和利福喷丁的每日最大用量(MDD)分别为 600 mg (FDA 数据库 SANOFI-AVENTIS US 的 NDA 编号 050627)、 900 mg (FDA 数据库 SANOFI-AVENTIS US 的 NDA 编号 021024) 计算,利福平中 MNP 可接受限度为 0.16 ppm ,利福喷丁中 CPNP 可接受限度为 0.1 ppm 。

$\text{MNP 可接受限度} = \text{AI} / \text{MDD} = 96 \text{ ng} \cdot \text{d}^{-1} \div 600 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1} = 0.16 \text{ ppm}$

$\text{CPNP 可接受限度} = \text{AI} / \text{MDD} = 96 \text{ ng} \cdot \text{d}^{-1} \div 900 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1} = 0.109 \text{ ppm} \approx 0.1 \text{ ppm}$

欧洲 EMA 于 2022 年 3 月 24 日根据 SAR 关系(构效关系)分析,以结构较为相近的亚硝胺类化合物 *N,N*-二乙基亚硝胺(NDEA)的 AI 值 $26.5 \text{ ng} \cdot \text{d}^{-1}$ 作为 MNP 的 AI,以此计算的 MNP 可接受限度为 0.044 ppm ,较 FDA 计算限度 0.16 ppm 更严格^[13]。

$\text{MNP 可接受限度} = \text{AI} / \text{MDD} = 26.5 \text{ ng} \cdot \text{d}^{-1} \div 600 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1} = 0.044 \text{ ppm}$

1.3 检测方法 美国 FDA、欧洲 EMA 计算的 MNP 和 CPNP 的限度均为百万分之一数量级,可接受的含量极低,这对于检测方法的灵敏度提出了挑战。《中华人民共和国药典》2020 年版、《美国药典》第 43 版、《欧洲药典》第 10.2 版、《日本药典》第 18 版等均有收载利福平及其制剂的质量标准,但均尚未收载“1-甲基-4-亚硝基哌嗪(MNP)”检查项。各国药典尚未收载利福喷丁原料及其制剂。美国 FDA 提供了一种 LC-ESI-HRMS 方法,供监管机构、业界检测利福平中 MNP 和利福喷丁中 CPNP^[14],该方法的灵敏度见表 1。

表 1 FDA 对利福平中 MNP 和利福喷丁中 CPNP 检测方法的灵敏度

验证项目	MNP	CPNP
检测限/ $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	0.3	0.1
检测限/ppm	0.010	0.003
定量限/ $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	0.5	0.5
定量限/ppm	0.017	0.017
范围/ $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	0.5 ~ 200	0.5 ~ 200
范围/ppm	0.017 ~ 6.67	0.017 ~ 6.67

《化学药物中亚硝胺类杂质研究技术指导原则(试行)》^[1]要求对于明确有亚硝胺类杂质残留风险的品种应建立合适的分析方法,确保成品中亚硝胺类杂质低于限度要求。笔者建议药品上市许可持有人使用美国 FDA 公布的检测方法对利福平和利福喷丁中亚硝胺类杂质进行检测;若使用自拟方法,需进行详细的对比研究,并证明自拟方法的检出能力不低于国内外监管机构公布的方法。

2 国外药品监管机构对利福平和利福喷丁中亚硝胺类杂质的控制策略

2.1 美国 FDA 的控制策略 美国 FDA 于 2020 年 8 月发布公告,提示近期在抗结核药利福平和利福喷丁中检出的亚硝胺杂质超出 AI。考虑到肺结核是一种致命疾病,患者不服药的风险远远超过 CPNP 及 MNP 的潜在致癌风险。鉴于这些药物不可替代的临床使用价值,为了缓解或避免用药短缺,经风险-获益评估,美国 FDA 不会反对制药商暂时分销 MNP 低于 5 ppm 的利福平药物和 CPNP 低于 14 ppm 的利福喷丁药物^[6]。2020 年 10 月 29 日,美国 FDA 再次发布公告^[15],为进一步缓解药品供应短缺,保证结核病患者用药可及性,美国 FDA 暂时不反对厂家继续供应 CPNP 低于 20 ppm 的利福喷丁药物。当 CPNP 检出量大于 AI 计算值(0.1 ppm)时,厂家应及时与监管机构联系,美国 FDA 将逐案(case-by-case)分析该药品是否可以放行销售。

2021 年 1 月 28 日,美国 FDA 公布了 7 个厂家的 39 批利福平制剂(300 mg , 150 mg 规格口服固体制剂, 600 mg 规格注射剂)的 MNP 检测结果为 $0.80 \sim 3.47 \text{ ppm}$,其中赛诺菲公司的 3 批利福平注射剂中 MNP 的检测结果为 $0.80 \sim 1.11 \text{ ppm}$,超出 AI 计算值 0.16 ppm ,但均低于 5 ppm 。赛诺菲公司 3 批利福喷丁片(150 mg 规格)中 CPNP 的检出量为 $8.10 \sim 14.18 \text{ ppm}$,超出 AI 计算值 0.1 ppm ,但均低

于 20 ppm^[16]。

上述检测结果表明,目前供应美国市场的利福平和利福喷丁药物中亚硝胺类杂质在可控范围内,故尚未采取产品召回措施。美国 FDA 也将继续审查、监管药品质量,与药品生产商合作,尽快采取有效的改善措施,将杂质降低到终身服用时的 AI 水平,致力于为患者提供安全、有效、质量可控的药品。

2.2 WHO 的控制策略 2020 年 4 月,WHO 预认证药品小组(PQT/MED)要求所有治疗领域中的已上市和拟上市的原料药及制剂对亚硝胺杂质进行审查,并在 2020 年底之前完成风险评估^[17]。2020 年 7 月 9 日,WHO 通告赛诺菲公司生产的利福喷丁药物中检出亚硝胺类杂质 CPNP^[5]。

PQT/MED 随后进行了初步风险-获益评估,认为因产品召回或暂停供应造成的治疗中断给患者带来的风险远超过亚硝胺杂质相关的潜在致癌风险。因此,PQT/MED 于 2020 年 10 月 23 日发布公告,接受美国 FDA 关于不反对暂时供应 CPNP 在 14 ppm 以下利福喷丁药物的处理措施,10 月 30 日再次发布更新公告,参考美国 FDA 的处理措施,WHO 暂时不反对 CPNP 低于 20 ppm 的利福喷丁药物供应。2022 年 5 月,WHO 接受首个异烟肼/利福喷丁仿制产品中 CPNP 杂质的临时放行限度为 20 ppm。

2021 年 10 月 8 日,WHO 在利福平产品中亚硝胺问题更新报告显示^[18],在所有利福平原料和制剂检测批次中均存在微量 MNP,其水平均不超过 5 ppm(美国 FDA 临时放行限度)。

WHO 建议不要中断任何利福平药物的治疗;同时,将持续对该限度进行评估,在必要时采取措施,以降低亚硝胺类杂质在生产过程中存在的风险。

上述资料显示,目前 WHO 与美国 FDA 对利福平、利福喷丁中亚硝胺类杂质的处理措施和临时放行限度一致。

2.3 欧洲 EMA 的控制策略 上文提及欧洲 EMA 公布的 MNP 的 AI 为 0.044 ppm,其同样要求药品上市许可持有人在利福平药物上市前对亚硝胺类杂质进行检测,并在亚硝胺类杂质专题项下公布了利福平药物的 3 步处置措施:① 药品上市许可持有人应进行风险/获益评估。② 提交杂质检测报告及产生途径调查报告、降低风险计划(如优化生产工艺等)等。③ 及时进行相关变更申请^[19]。欧洲 EMA 也认为患者不服用利福平药物的风险远远超过 MNP 的潜在致癌风险,因此医生可照常开具利福平药物。

3 我国利福平和利福喷丁药物中亚硝胺类杂质的研究现状及监管建议

3.1 我国利福平和利福喷丁药物上市及申报情况

利福平和利福喷丁在我国是一线抗结核药,目前国内临床上使用的利福平制剂主要包括利福平胶囊、注射用利福平、利福平片、滴眼用利福平等,共计 589 个批准文号。利福喷丁制剂主要包括利福喷丁胶囊、利福喷丁分散片共 9 个批准文号。在原辅包登记平台登记的利福平原料药有 14 个,其中 11 个登记号的状态为 A(已批准在上市制剂使用),登记的利福喷丁原料药有 3 个,登记状态均为 A。

经查询药品审评中心(CDE)网站,目前有数家企业提交了利福平胶囊仿制药质量和疗效一致性评价申请和利福平原料药、注射用利福平仿制药申请,无利福喷丁原料及制剂的注册申请。

3.2 利福平和利福喷丁药物中亚硝胺类杂质的监管建议 我国尚未发布利福平药物中 MNP、利福喷丁药物中 CPNP 的处理措施和控制策略。笔者结合审评实践,基于当前认知,并参考国内外药品监管机构已公开、较为成熟的监管要求,对我国利福平和利福喷丁药物中亚硝胺类杂质的监管提出以下建议。

药品上市许可持有人应落实主体责任,按照我国药品监管机构发布的化学药物中亚硝胺类杂质的监管要求,并参考国外监管机构美国 FDA、欧洲 EMA 和 WHO 的处理措施,主动制订利福平药物中 MNP、利福喷丁药物中 CPNP 的合理控制策略。同时,药品上市许可持有人还应积极主动按照 CDE《化学药物中亚硝胺类杂质研究技术指导原则(试行)》的要求,并结合利福平和利福喷丁的工艺路线、降解途径、污染引入等分析,对亚硝胺类杂质的存在风险进行研究、评估,根据评估结果主动采取相应的风险控制措施,进一步完善利福平和利福喷丁药物中亚硝胺类杂质的控制策略。值得一提的是,考虑到起始原料 1-甲基-4-氨基哌嗪、1-氨基-4-环戊基哌嗪可能在合适的条件下分别转化为 MNP 和 CPNP,应同时对利福平中 1-甲基-4-氨基哌嗪的含量、利福喷丁中 1-氨基-4-环戊基哌嗪的含量进行严格控制。

药品上市许可持有人应按照国内、国外药品监管机构的监管要求,对已获批准利福平和利福喷丁原料、制剂中的亚硝胺类杂质进行检测,合格后方可放行和销售;同时,还应继续对此类杂质进行研究,密切跟进国内外监管机构最新监管动态,必要时进一

步完善控制策略,不断提高产品质量,降低用药安全隐患,积极思考和研究适合我国国情的控制策略,为国内外此类产品的质量控制在提供积极建议。

此外,药品上市许可持有人应针对利福平、利福喷丁药物中亚硝胺类杂质的潜在风险(MNP和CPNP的致癌性风险),根据《药物警戒质量管理规范》制定风险管理计划,实施有效的风险控制措施,定期评估本品获益、风险,对药品安全和质量进行全生命周期管理。

4 结语

结核病长期以来是全世界范围内难以攻克的问题,威胁着全球人类健康,不断提升患者的用药安全离不开国际组织的紧密合作,尤其在全球化浪潮不断加强的今天。因此,各国药品监管机构应不断加强沟通交流,合理制定适合各国国情的亚硝胺类杂质限度。

致突变杂质与其他杂质相比,极微量的存在就会对患者产生巨大的危害,因此亚硝胺类杂质对药品质量的影响不容忽视。本文对利福平和利福喷丁中亚硝胺类杂质产生机制、AI、检测方法进行了综述,并对美国FDA、WHO、欧洲EMA及我国药品监管机构对亚硝胺类杂质的控制策略进行了分析,以期为我国抗结核药物中亚硝胺类杂质的控制提供参考,对更好地控制产品质量、降低产品的安全性风险具有重要意义。

[参 考 文 献]

- [1] 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). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/776b663787ec5a60ac744071c3714d5a>.
- [2] International Council for Harmonization(ICH). ICH Harmonised Guideline Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk ICH M7[EB/OL]. (2023-04-03). <https://www.ich.org/page/multidisciplinary-guidelines>.
- [3] 张雅军,陈忠兰,徐翊雯,等. 定量核磁共振氢谱法测定5种N-亚硝胺类化合物的含量[J]. 中国新药杂志,2022,31(13):1326-1330.
- [4] Centers for Disease Control and Prevention(CDC). Reported Rifampentine Impurity[EB/OL]. (2020-06-18). https://www.cdc.gov/tb/publications/letters/reported_rifampentine.html.
- [5] WHO. Nitrosamine concerns in Prifitin (Rifapentine)[EB/OL]. (2020-07-09). <https://extranet.who.int/pqweb/news/nitrosamine-concerns-prifitin-rifapentine>.
- [6] FDA. FDA works to mitigate shortages of rifampin and rifapentine after manufacturers find nitrosamine impurities[EB/OL]. (2020-08-26). <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-nitrosamines-rifampin-and-rifapentine>.
- [7] 王彬,王秀珍. 具有潜在抗耐多药结核活性化合物的研究进展[J]. 国外医药抗生素分册,2018,39(4):251-257.
- [8] 余云,李士坤. 利福喷丁与利福平在肺结核治疗中的药效比较及安全性分析[J]. 航空航天医学杂志,2017,28(7):851-852.
- [9] 贾晓慧. 含利福喷丁与含利福平的抗结核方案对初治肺结核患者临床疗效与安全性的比较[J]. 中国药物与临床,2021,21(9):1559-1561.
- [10] 高丹丹. 抗结核药物的研究进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2020,41(7):882-885.
- [11] Treatment Action Group (TAG). Sandrine Cloëz, Mike Frick. N-nitrosamines and Tuberculosis Medicines Rifampicin and Rifapentine[EB/OL]. (2021-04-18). https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2021/02/nitrosamine_technical_brief_2021.pdf.
- [12] FDA. Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs, Guidance for Industry[EB/OL]. (2020-09-02). <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>.
- [13] EMA. 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[EB/OL]. (2022-03-24). https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/european-medicines-regulatory-network-approach-implementation-chmp-opinion-pursuant-article-53/2004-nitrosamine-impurities-human-medicines_en.pdf.
- [14] FDA. Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry (LC-ESI-HRMS) Method for the Determination of MNP in Rifampin and CPNP in Rifapentine Drug Substance and Drug Product[EB/OL]. (2020-09-02). <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/laboratory-analysis-rifampinrifapentine-products>.
- [15] FDA. FDA works to mitigate shortages of rifampin and rifapentine after manufacturers find nitrosamine impurities[EB/OL]. (2020-10-29). <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-nitrosamines-rifampin-and-rifapentine>.
- [16] FDA. Laboratory analysis of rifampin/rifapentine products[EB/OL]. (2021-01-28). <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/laboratory-analysis-rifampinrifapentine-products>.
- [17] WHO. WHO Prequalification Unit-Medicines request to manufacturers to conduct risk assessments to evaluate the potential for the presence of nitrosamine impurities[EB/OL]. (2020-04-02). <https://extranet.who.int/pqweb/news/manufacturers-conduct-risk-assessments>.
- [18] WHO. Nitrosamine concerns in rifampicin products-Update[EB/OL]. (2021-10-08). <https://extranet.who.int/pqweb/news/nitrosamine-concerns-rifampicin-products-update>.
- [19] EMA. Nitrosamine impurities[EB/OL]. (2021-04-25). <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/nitrosamine-impurities>.

编辑:杨青/接受日期:2023-07-03