

【综述】

药品中亚硝胺类杂质监管与检验技术研究进展

王胜鹏, 赵晓婷, 刘 刚, 王 慧
中国食品药品检定研究院, 北京 100050

摘要: 遗传毒性物质亚硝胺类杂质是近年来化学药品质量控制重点关注和检验指标之一。对比分析中国、欧盟、美国等药品监管机构对亚硝胺杂质的监管策略, 分析各药品监管部门的监管机构的亚硝胺杂质检验技术研究与应用进展, 提出应加强亚硝胺杂质来源的监管科学研究、完善基于风险评估的监管策略、强化监管机构间监管策略和标准的协调、加快检验技术开发和利用好抽样检验监管手段保障药品供应链安全, 为做好我国化学药品质量控制提供参考。

关键词: 亚硝胺; 杂质; 检验技术; 药品安全; 药品监管

中图分类号: R927.11 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2024) 07-1631-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.07.023

Advance of nitrosamine impurity inspection technology and drug administration

WANG Shengpeng, ZHAO Xiaoting, LIU Gang, WANG Hui
National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China

Abstract: Genotoxic substances-nitrosamine impurity are one of the key inspection indicators for chemical drug quality control in recent years. The China, European and USA drug regulatory authorities present supervision strategies of nitrosamine impurities were studied, and the research advance of nitrosamine impurity inspection technology in each drug administration authority was analyzed. It was put forward that the regulatory scientific research on nitrosamine impurities must be strengthened, regulatory strategies based on risk assessment should be improved, regulatory strategies and standards coordination among drug regulatory authorities was supposed to be strengthened, the development of inspection technology ought to be accelerated, drug sampling and testing methods should be utilized to ensure the security of the pharmaceutical supply chain, so as to provide reference for chemical drug quality control in China.

Key words: nitrosamines; impurities; inspection technology; drug safety; drug administration

2018年7月, 欧洲食品药品监督管理局(EMA)首次在降压药物缬沙坦中发现N-二甲基亚硝胺(NDMA), 美国食品药品监督管理局(FDA)和EMA先后要求召回相关产品^[1]。2019年, 雷尼替丁、尼扎替丁和盐酸二甲双胍等药品也先后被检测出含有过量的NDMA^[2-3]。日本厚生劳动省(MHLW)对检出NDMA的雷尼替丁等药品启动召回^[4]。2023年10月, 加拿大药品监管部门要求药品上市许可持有人召回检出亚硝胺杂质的32批盐酸阿米替林片和7批次阿昔洛韦片^[5]。N-亚硝基二甲胺和N-亚硝

基二乙胺(NDEA)等亚硝胺类物质, 被国际癌症研究机构(IARC)列为2A类致癌物, 该类物质可以直接或间接损伤DNA等遗传物质, 诱导基因突变^[6]。人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)在ICH M7指导原则中将亚硝胺类列为具有较高致癌风险的“关注队列”, 并予以严格的监管^[6-7]。世界卫生组织(WHO)认为保障药品质量, 药品中不应当存在该类遗传毒性物质^[1, 6]。现实的严峻性在于, 亚硝胺类物质在自然界分布广泛, 部分食物和饮用水中也含有亚硝胺^[8-9], 且部分亚硝胺杂质来源于药品分子降

收稿日期: 2024-01-15

基金项目: 国家重点研发计划课题(2018YFC0830802); 中国食品药品检定研究院中青年发展研究基金资助项目(2022G1)

第一作者: 王胜鹏, 硕士, 主要从事药事管理与药品技术监管研究。E-mail: wangshengpeng@nifdc.org.cn

*通信作者: 王 慧, 主任药师, 主要从事化妆品技术监督管理工作。E-mail: wanghui@nifdc.org.cn

解。多年来,药品监管部门关注并致力于亚硝胺类杂质的监管研究,持续开发针对亚硝胺类物质监管工具和检验方法^[1-2,10-15]。2023年8月,FDA更新了对亚硝胺类物质的系列监管要求^[3]。2024年1月,欧洲药典委员会(EPC)更新了对亚硝胺类物质的监管策略^[16]。文献研究表明^[4-5,10],日本等国药品监管部门要求药品上市许可持有人应当遵循FDA和EMA的监管策略。本文拟对药品中亚硝胺类杂质监管与检验技术研究进展进行分析和回顾,以期为我国药品中亚硝胺类物质的质量控制提供参考。

1 药品中亚硝胺类杂质监管策略

1.1 美国对药品中亚硝胺杂质监管策略

2020年9月,FDA发布《人用药品中亚硝胺杂质控制》指南文件,列举了可能引入亚硝胺杂质的条件,建议原料药和药品上市许可持有人采取必要的措施,控制药品中亚硝胺杂质含量^[2,11]。2021年,FDA更新了该指南文件,将原料药和药品上市许可持有人对已批准和已上市药品开展风险评估完成时限,由6个月调整为7个月,药品上市许可持有人保存文件备查,但不需要向FDA提交其风险评估文件^[15]。2023年8月,FDA发布《亚硝胺药物成分相关杂质的推荐可接受摄入量限度》指南文件,以预测可能在药品中存在的亚硝胺药物成分相关杂质的可接受摄入量限度^[2]。

2020年6月,美国药典(USP)推出6种亚硝胺类杂质标准物质,发布《美国药典—国家处方集(USP-NF)》通则<1469>亚硝胺杂质,该通则于

2021年12月1日正式实施,明确了定量方法建立中线性范围、准确度、重现性、中间精密度和定量限参数的参考标准^[11,15]。

1.2 欧盟对药品中亚硝胺杂质监管策略

2020年,EMA发布《人用药品中亚硝胺杂质风险的科学评估报告》,为药品上市许可持有人如何避免药品中含有亚硝胺杂质提供指南^[3]。欧盟人用医学制品委员会(CHMP)要求药品上市许可持有人对化学药品和生物制品进行风险评估并对存在风险的药品进行检验,CHMP评估后认为应采取一切可能手段降低亚硝胺杂质风险,应关注含有化学合成或含化学成分相似的片段、使用亚硝化试剂生产工艺生产的生物制品的亚硝胺杂质风险^[13]。2021年,根据CHMP评估结果,EMA、欧洲药品质量管理局(EDQM)联合采取简单、有效的监管措施,同时与欧盟以外的监管机构合作,继续监测药物中亚硝胺杂质质量风险^[12-14]。

2021年,为适应EMA的监管要求,EPC对欧洲药典(EP)总论药用物质(2034)和药物制剂(2619)的“生产”部分进行了修订(表1),同时采用快速修订程序出版了5部关于含有四唑环的沙坦类药物各论^[17-18]。2024年,EPC在保持继续对亚硝胺杂质进行控制的监管要求的同时,再次修订EP亚硝胺杂质监管标准,即删除原料药各论中N-亚硝胺杂质的生产部分,明确只有当N-亚硝胺是工艺相关杂质或贮存过程中产生的降解杂质时,才需建立检验标准。药物制剂中除非有特别要求,一般不纳入亚硝胺杂质检验标准^[16-18]。

表1 欧洲药典原料药各论亚硝胺杂质监管策略修订情况

Table 1 Amendment of regulatory strategies for nitrosamine impurities in active pharmaceutical ingredients Monographs in EP

序号	各论名称	监管策略
1	缬沙坦、厄贝沙坦、坎地沙坦酯、奥美沙坦酯、氯沙坦	删除各论中生产部分,以EP增补本形式发布,并于2025年1月1日起实施
2	氯帕胺、达肝素钠	原料药涉及情形复杂,已纳入专家组计划并适时发布进展
3	格列齐特、吗多明、吲达帕胺、三乙醇胺	包含特定亚硝胺杂质,此次暂未调整监管策略

1.3 我国对药品中亚硝胺类杂质监管策略

为确保我国药品供应链的安全,国家药品监督管理局组织对国内亚硝胺类物质安全风险进行排查,涵盖国内在产的7家缬沙坦原料药生产企业,结果表明,除涉及FDA责令召回的缬沙坦原料药NDMA杂质超出限值外,剩余几家缬沙坦原料药生产企业NDMA杂质检出值低于限值或者未检出^[19]。

为控制药物中遗传毒性杂质潜在的致癌风险,《中国药典》2020年版新增了《遗传毒性杂质控制指导原则》。该原则适用于药品质量标准的管理,以及对已上市药品的安全性进行再评估。各论中,对涉及的缬沙坦等6个沙坦类品种均增订生产要求项,要求必要时采用适宜的检验方法,以确认相关遗传毒性杂质的含量符合我国药品监管部门相关指导原则或ICH M7指导原则^[20]。

2020年,国家药品监督管理局药品审评中心发布《化学药物中亚硝胺类杂质研究技术指导原则(试行)》。为注册申请上市以及已上市化学药物中亚硝胺类杂质的研究和控制提供指导。明确NDMA的每日最大摄入量为96 ng,此时对应的肿瘤发生风险为十万分之一。要求有亚硝胺类杂质残留风险的药品,应建立合适的分析方法,以确保药品中亚硝胺类杂质低于限度要求^[21]。

药品抽检是药品监管的重要手段,各国药品监管机构广泛应用于上市后产品质量监管^[18,22],2019年开始,我国药品抽检均安排有对存在亚硝胺杂质风险的药品制剂开展抽样检验,以持续评估亚硝胺杂质对药品质量的可能影响,经研究发现,应关注特殊剂型如缓释片剂中亚硝胺杂质质量风险,以及解决同品种不同生产批次间亚硝胺杂质含量差异明显的问题^[19,23]。

2 亚硝胺杂质检验技术

亚硝胺杂质的风险评估和质量研究,离不开用准确、灵敏、专属性强的分析方法来开展定性或定量研究。各国药品监管机构就亚硝胺杂质的有效检测进行了研究,提供了多项检验技术。

2.1 美国药品监管机构推荐的亚硝胺检验技术

FDA持续关注亚硝胺杂质质量控制,先后发布了5份关于检测药物中亚硝胺类杂质的参考方法,为药品研制和生产提供指导^[2,5,11,15]。其中,气相色谱-质谱(GC-MS)方法具有较强的专属性和灵敏度,可以使用单杆和三重四级杆质谱,根据药物的溶解性的差异可以选择的进样方式包括直接进样或者顶空进样。液相色谱-高分辨率质谱(HPLC-HRMS)方法,可以排除检验过程中可能出现的假阳性。FDA在监管中发现第三方实验室之前的检验

方法需要较高温度条件,过高温度有导致雷尼替丁药品生成较高水平NDMA的风险,而HPLC-HRMS检测法所需温度较低,使用HPLC-HRMS方法检测雷尼替丁样品成为FDA推荐标准^[12,20]。FDA发现非监管机构实验室在NDMA检验方面与FDA官方实验室的差异,认为非监管机构实验室未有效排除二甲基甲酰胺可能的干扰,基于该研究结果,EMA已建议原料药生产商避免使用二甲基甲酰胺(DMF)溶剂。此外,FDA持续进行方法的开发,建立高灵敏度的GC-MS/MS分析方法,用于二氯甲烷、醋酸乙酯、甲苯和邻二甲苯溶剂中同时测定6种亚硝胺杂质,优化未知杂质与亚硝胺杂质峰的分离度^[24]。

《美国药典—国家处方集(USP-NF)》通则<1469>亚硝胺杂质部分,为药品上市许可持有人对亚硝胺杂质的控制提供了一种基于科学和风险的管理评估方法。该通则适用于对原料药和制剂中可能存在的亚硝胺杂质进行有效的识别、评估和控制(表2)^[11]。该通则提供了用于监测亚硝胺杂质水平的4种定量检验方法和方法的验证要求。对于这4种定量分析方法,需要做药典方法的确认。通则指出合适的样品制备方法是有效开展亚硝胺杂质分析的关键,应防止痕量级的亚硝胺杂质在样品处理过程中可能的损失风险。

2.2 欧盟药品监管机构推荐的亚硝胺检验技术

欧盟官方药品质量控制实验室(OMCL)在亚硝胺杂质监管中致力于开发高灵敏度的检验方法,以覆盖各种亚硝胺杂质和检验不同类型的原料药^[16-18]。OMCL先后开发了3种NDMA检验方法和1种NEDA专属检验方法以及NDIPA、NDBA、NMBA等杂质的检验方法。德国OMCL首先建立

表2 美国药典通则中亚硝胺杂质的检验技术
Table 2 Inspection technology for nitrosamine impurities in USP general chapters

序号	检验方法	样品前处理方法	适用亚硝胺杂质种类
1	HPLC-HRMS	采用甲醇稀释并涡旋直至完全分散或溶解	用于缬沙坦、厄贝沙坦和氯沙坦钾的NDMA、NDEA、 <i>N</i> -亚硝基二异丙胺(NDIPA)、 <i>N</i> -亚硝基- <i>N</i> -乙基异丙胺(NEIPA)、 <i>N</i> -亚硝基- <i>N</i> -甲基-4-氨基丁酸(NMBA)和 <i>N</i> -亚硝基二正丁胺(NDBA)测定
2	GC-MS	采用咪唑溶解后加入乙腈	用于缬沙坦、厄贝沙坦、氯沙坦钾、奥美沙坦酯、坎地沙坦酯和替米沙坦的NDMA、NDEA、NDIPA和NEIPA测定
3	HPLC-MS/MS	采用1%甲酸水溶液溶解	用于缬沙坦、氯沙坦钾、奥美沙坦酯、坎地沙坦酯和替米沙坦的NDMA、NDEA、NDIPA、NEIPA、NMBA和NDBA测定
4	GC-MS/MS	采用二氯甲烷进行提取	用于缬沙坦、氯沙坦钾和坎地沙坦酯的NDMA、NDEA、NDIPA、NEIPA和NDMA测定

了同时测定沙坦片中NDMA和NDEA的检验方法,巴伐利亚OMCL建立了NMBA的检验方法。2024年3月,OMCL首次发布对亚硝胺药物成分相关杂质的检验方法^[25]。

欧洲药典发布了欧洲药典通则2.5.42<原料药中亚硝胺物质>,为评估药物中的亚硝胺杂质提供了3种检测方法^[12-14],分别是GC-MS、液相色谱与质谱联用(LC-MS/MS)和GC-MS/MS(表3)。该药典通则由OMCL协助制定以提供“分析工具箱”,帮助药品上市许可持有人建立亚硝胺杂质质量控制方

法。该通则并未提供N-亚硝胺杂质的详细检验方法参数。该通则涵盖了药典各论的5种血管紧张素II受体拮抗剂(包括缬沙坦、氯沙坦钾、坎地沙坦酯、厄贝沙坦和奥美沙坦酯)中的亚硝胺杂质的质量控制。上述3种方法已针对所列亚硝胺物质进行了验证,方法1和2可以针对目标浓度为30 μg·mL⁻¹的物质开展定性分析,方法3可以开展定量分析。除了这5种沙坦类药物之外,经过相应的分析方法验证之后,其他药物可以通过以上的分析方法进行相关的亚硝胺杂质检验^[16-18]。

表3 欧洲药典通则中亚硝胺杂质的检验技术

Table 3 Inspection technology for nitrosamine impurities in EP general chapters

序号	检验方法	适用亚硝胺杂质种类
1	LC-MS	NDMA、NDEA、NMBA、NDIPA、NEIPA
2	GC-MS	NDMA、NDEA
3	GC-MS/MS	NDMA、NDEA、NDBA、NDIPA、NEIPA、NDPA

2.3 中国药品监管机构推荐的亚硝胺检验技术

国家药品监督管理局药品审评中心发布的《化学药物中亚硝胺类杂质研究技术指导原则(试行)》为亚硝胺杂质质量控制的指导文件^[21]。药物中亚硝胺类杂质的检验方法的确立,可以参考权威机构发布的检验方法,也可自行开发检验方法,相应的检验方法的灵敏度应当与目标杂质限度相匹配,并采用杂质对照品进行完整的方法学验证,保证能够准确有效地检出亚硝胺类杂质。对于自行开发检验方法,药品上市许可持有人应当证明该方法等效于或者更优于同品种权威机构公布的方法。我国不同领域研究学者对原料药和药物制剂中的亚硝胺杂质质量控制进行研究,徐文峰等^[26]采用高分辨质谱分析(LC-Q-TQF-MS)法检测氯沙坦钾中NMBA;孙爽等^[27]采用顶空进样气相色谱三重四级杆质谱联用(HS-GC-MS/MS)法测定富马酸丙酚替诺福韦中NDMA。

3 思考与展望

3.1 加强亚硝胺杂质来源等监管科学研究

我国正在着力建设药品监管科学重点实验室,监管科学研究体系涵盖药品安全技术评价、检验检测技术开发等新工具和新方法。应当通过监管科学研究完善对亚硝胺杂质的来源、致病机制等认识,以提出对亚硝胺杂质质量控制行之有效的监管措施。FDA在《人用药品中亚硝胺杂质控制》指南文件中列出了可能引入亚硝胺杂质的6种原因,EMA的《人用药品中亚硝胺杂质风险的科学评估报

告》也提出了可能的杂质来源^[3,12-13]。这种来源的多样性及不确定性,使得对药品中亚硝胺杂质进行准确的风险评估极具挑战性。亚硝胺可能是原料药合成过程中的起始物料、中间体、试剂、副产物,以及在合成、储存或者制剂过程中的降解产物。生产工艺中若使用了回收物料,如溶剂、试剂和催化剂等,存在因为有残留胺等杂质而具有引入亚硝胺类杂质的风险。如果同时存在仲胺和亚硝酸盐,两者在酸性条件下可能反应生成亚硝胺类杂质。原料纯化、药物生产和存储运输(与包装物接触)中均有可能产生亚硝胺。原料药生产商和药品上市许可持有人在药物研发时,应当深入研究可能导致亚硝胺产生的原因,优化生产工艺和控制措施,尽可能防止或减少原料药和制剂中存在的N-亚硝胺;评估其原料药和制剂中存在亚硝胺杂质的风险,根据需要申请变更;生产中应确保制剂中所用原料与辅料的生产符合药品生产质量管理规范的要求。

3.2 完善以质量安全风险评估的监管策略

对于上市后药品质量控制应建立基于安全风险评估的监管策略。EMA和FDA均要求原料药生产商和药品上市许可持有人应当使用三步走的流程缓解其药品中的亚硝胺杂质。首先,药品上市许可持有人进行风险评估,以确定原料药或制剂是否存在亚硝胺的风险;其次如果识别出风险,药品上市许可持有人将继续进行确证性检测,以确认或否认亚硝胺的存在,并尽快报告结果;最后,如果确认存在亚硝胺,药品上市许可持有人应通过提交变更

来实施有效的风险缓解措施^[2-3,15,18]。

对于药品的单个N-亚硝胺,基于ICH M7(R1)“关注性”物质原则^[2,7,15],计算可接受摄入量(AI)限度。对于存在多种亚硝胺杂质时,可以考虑所有确定的亚硝胺的每日AI不应超过已确定的、最有活性的亚硝胺限度,或者所有检测到的亚硝胺之和的总风险水平,终生风险不超过十万分之一。对于未设定限度的亚硝胺杂质,可按照ICH M7(R1)指南的建议,计算半数中毒剂量(TD₅₀),以得出特定物质的终生暴露限度。因有限数据不足以得出限度的,其特定的毒理学关注阈值(TTC)为每天18 ng,用于杂质限度的制定。此外,监管部门可基于ICH M7(R1)中的“短于终生”(LTL)概念,评估短期更高限度的可接受性,直至开发出新的监管策略。

3.3 加强检验工具和方法的开发与利用

亚硝胺类杂质的每日允许暴露量低至纳克级,不仅考虑原料药工艺中是否同时使用了含胺和含亚硝酸盐的物质,还需要全面考虑药物制剂可能受到亚硝胺污染问题^[1-3]。目前亚硝胺杂质分析方法在灵敏度等典型验证参数可以满足要求,但检验方法均是局限于特定目标化合物的检验技术,在检验前需要对原料药及制剂中可能存在的特定亚硝胺杂质种类进行预判。这种预判受限于当前对亚硝胺类杂质产生机制研究不充分,同时无法做到原料药生产经营的全链条把握。

EMA在亚硝胺类杂质指南中建议^[16-18,25],采用正交法有助于降低检验方法策略的不足。将正交法应用于起始的整体筛查策略,可以实现对样品中亚硝胺杂质总量的评估。亚硝胺杂质总量应等于各个单种特定亚硝胺杂质残留量的总和,若两者存在差异,则表明样品中还可能还存在其他类型的亚硝胺杂质。实施正交筛查方法,要求检验方法能够在适当定量限水平下实现对亚硝胺基团的特异性检测,检验方法还要适用于各种不同的样品类型和基质,对成分相对简单的原料药和配方复杂的药物制剂均适用。因此,监管机构、官方实验室和上市许可持有人应进一步加强合作,共同加快检验方法的开发利用。

3.4 提升监管资源协同效应

加强监管标准的协同。在美国药典通则<1469>亚硝胺杂质监管标准形成过程中,USP除了邀请FDA的参与之外,还邀请EDQM参与该通则制定,美国药品监管与欧盟药品监管的协同,使不同监管机构的标准趋于一致,确保通则内容在世界范围内使用

时尽可能小地对制药企业或监管机构造成脱节或挑战^[11,15]。

检验技术标准的协同。来自世界6个药品监管机构(分别来自美国、加拿大、法国、瑞士、德国和澳大利亚)的实验室进行的1项亚硝胺杂质的实验室间检验研究,实验室采用自己的检验方法来检验同一组样品中的亚硝胺含量,研究结果表明,可以通过多种检验方法实现痕量亚硝胺的精确定量,并对基于质谱的分析方法在准确性、重复性和重现性方面的性能特征进行深入分析^[17]。

我国药品监管机构于2017年加入ICH,《化学药物中亚硝胺类杂质研究技术指导原则(试行)》与EMA和FDA监管策略接轨,2023年国家药品监督管理局成为药品检查合作计划正式申请者,中国食品药品检定研究院等检验机构具备世界卫生组织药品质量控制认证(WHO-PQ)实验室,我国药品注册、现场检查、检验监测等领域可以与国际监管机构开展更加深入的合作。

3.5 完善保障药品供应链安全的监管方法

药品中的亚硝胺类杂质,不仅对药品本身质量有影响,更会加剧公众对药品安全性的担忧,对药品的可及性产生重要影响。我国通过对上市后药品的广泛抽检摸清市售产品质量,必要时提供优先选择药品清单以保障药品可及性,通过深入开展探索性研究和质量分析,对比不同厂家来源、不同剂型、不同生产经营环节的药品亚硝胺杂质的差异,发挥药品抽检对亚硝胺杂质质量控制的作用。

欧盟注重以问题为导向的药品抽检对亚硝胺杂质质量控制的作用,通过分散抽样、集中检验,能够确保各成员国检验机构采用相近的检验标准和仪器设备进行质量控制,以为各药品监管机构提供技术支撑^[12,22]。EMA针对亚硝胺杂质的抽样检验中,在抽样计划制定时,注重听取各成员国和检查人员的意见,注重对抽样计划和检验结果的信息公开和结果共享。OMCL既是抽检的重要成员单位,也是检验标准制定的重要参与单位,药品抽检除对已上市药品质量进行质量监管外,也为相关亚硝胺杂质检验药典标准提升提供建议。欧盟和美国的相关工作经验可以供我国药品质量抽查检验借鉴。

4 结语

亚硝胺杂质的监管策略逐步完善,检验技术和药典标准等分析工具箱的开发已经有所成效,但随着基础研究的加强和新的亚硝胺杂质的发现,亚硝胺杂质质量的监管和控制仍然存在挑战。我国可

借助监管科学全国重点实验室力量,加强亚硝酸胺杂质基础研究和检验技术的开发;通过域内外监管机构的协同和信息共享,使药品监管策略和监管标准保持一致;通过药品质量抽查检验等监管手段,加强上市后药品的质量监管和研究,保障我国药品供应链的安全。药品上市许可持有人履行药品质量管理的责任,持续关注国内外药品监管部门对化学药物中亚硝酸胺类杂质的监管要求,对新发现的杂质进行风险评估并制定合理的控制策略,实现药品安全和质量的全生命周期管理。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] World Health Organization. Information Note Nitrosamine impurities [EB/OL]. (2020-11-20) [2023-12-26]. <https://www.who.int/news/item/20-11-2019-information-note-nitrosamine-impurities>.
- [2] Food and Drug Administration. Recommended Acceptable Intake Limits for Nitrosamine Drug Substance-Related Impurities (NDSRIs) [EB/OL]. (2023-08-04) [2023-12-26]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/updated-information-recommended-acceptable-intake-limits-nitrosamine-drug-substance-related-predicted>.
- [3] European Medicines Agency. Questions and answers on "Information on nitrosamines for marketing authorisation holders" [EB/OL]. (2022-03-27) [2023-12-26] https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-and-answers-information-nitrosamines-marketing-authorisation-holders-obsolete_en.pdf.
- [4] Pfizer Japan drawn into valsartan recall after finding API from Mylan is tainted. [EB/OL]. (2019-02-08) [2024-3-12] <https://www.fiercepharma.com/manufacturing/pfizer-japan-finds-impurities-its-valsartan-drugs-made-by-mylan>.
- [5] Health Canada. Nitrosamine impurities in medications: Recalls. [EB/OL]. (2023-10-01) [2023-12-26]. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/compliance-enforcement/information-health-product/drugs/nitrosamine-impurities/recalls.html>.
- [6] IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans: Some *N*-nitroso compounds [J]. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Man, 1978, 17: 1-349.
- [7] European Medicines Agency. ICH Guideline M7(R1) on Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk Step 5 [S]. 2018.
- [8] Choi M J, Zheng H M, Kim J M, et al. Protective effects of Centella asiatica leaf extract on dimethylnitrosamine-induced liver injury in rats [J]. Mol Med Rep, 2016, 14 (5): 4521-4528.
- [9] Sheweita S A, El Banna Y Y, Balbaa M, et al. *N*-nitrosamines induced infertility and hepatotoxicity in male rabbits [J]. Environ Toxicol, 2017, 32(9): 2212-2220.
- [10] The Department of Health and Aged Care. Nitrosamine impurities in medicines. [EB/OL]. (2023-09-29) [2023-12-26]. <https://www.tga.gov.au/how-we-regulate/monitoring-safety-and-shortages/industry-information-about-specific-safety-alerts-recalls-and-shortages/nitrosamine-impurities-medicines>.
- [11] USP. Nitrosamine Impurities (1469) [S]. 2023.
- [12] EDQM. Ad-hoc project of the OMCL Network [EB/OL]. (2022-05-31) [2023-12-26]. <https://www.edqm.eu/en/ad-hoc-projects-of-the-omcl-network>.
- [13] European Medicines Agency. Nitrosamines: EMA aligns recommendations for sartans with those for other medicines [EB/OL]. (2020-11-13) [2023-12-26] <https://www.ema.europa.eu/en/news/nitrosamines-ema-aligns-recommendations-sartans-those-other-medicines>.
- [14] EDQM. Nitrosamines risk assessment: update for CEP holders [EB/OL]. (2020-11-13) [2023-12-26]. <https://www.edqm.eu/en/w/nitrosamines-risk-assessment-update-for-cep-holders-1>.
- [15] FDA. Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs. [EB/OL]. (2021-02-24) [2023-12-26]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/control-nitrosamine-impurities-human-drugs>.
- [16] EDQM. New strategy for *N*-nitrosamine impurities in Ph. Eur. Monographs [EB/OL]. (2024-01-22) [2024-3-21]. <https://www.edqm.eu/en/-/new-strategy-for-n-nitrosamine-impurities-in-ph-eur-monographs>.
- [17] Yang J Y, Kakarla R, Marzan T, et al. Performance characteristics of mass spectrometry-based analytical procedures for quantitation of nitrosamines in pharmaceuticals: Insights from an inter-laboratory study [J]. J Pharm Sci, 2023, 112(10): 2685-2695.
- [18] EDQM. *N*-nitrosamine contamination in brief. [EB/OL]. (2023-08-09) [2023-12-26]. <https://www.edqm.eu/en/n-nitrosamine-contamination-in-brief>.
- [19] 王立杰, 翟铁伟. 应对药品"*N*-亚硝基二甲胺杂质"事件监管措施分析 [J]. 中国新药杂志, 2022, 31(12): 1146-1150.

- Wang L J, Zhai T W. Analysis of regulatory measures in response to "N-nitrosodimethylamine impurity" pharmaceutical incidents [J]. Chin J New Drugs, 2022, 31(12): 1146-1150.
- [20] 中国药典 [S]. 四部. 2020.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume IV. 2020.
- [21] 叶倩, 耿兴超, 张河战, 等. 亚硝胺类遗传毒性杂质的监管策略及思考 [J]. 中国药事, 2021, 35(2): 127-137.
Ye Q, Geng X C, Zhang H Z, et al. Regulatory strategies and reflections on genotoxic impurities of nitrosamines [J]. Chin Pharm Aff, 2021, 35(2): 127-137.
- [22] 王胜鹏, 朱炯, 张弛, 等. 中国与欧盟药品抽查检验监管对比研究 [J]. 中国药事, 2020, 34(2): 146-157.
Wang S P, Zhu J, Zhang C, et al. Comparative research of drug sampling and testing administration between China and European union [J]. Chin Pharm Aff, 2020, 34(2): 146-157.
- [23] 中国食品药品检定研究院. 国家药品抽检年报(2019). [EB/OL]. (2020-03-23) [2023-12-26]. <https://www.nifdc.org.cn/nifdc/bshff/gjchj/gjchjtzgg/20200323143900758.html>.
NIFDC. National drug sampling and testing annual report (2019). [EB/OL]. (2020-03-23) [2023-12-26]. <https://www.nifdc.org.cn/nifdc/bshff/gjchj/gjchjtzgg/20200323143900758.html>.
- [24] Hemanth P R V, Tegginamath P K, Gunjan K, et al. Nitrosamines crisis in pharmaceuticals-insights on toxicological implications, root causes and risk assessment: A systematic review [J]. J Pharm Anal, 2024, 14(5): 100919.
- [25] EDQM. First OMCL analytical procedures for determination of nitrosamine drug substance-related impurities (NDSRIs) and intermediate-related contaminants published. [EB/OL]. (2024-03-28) [2024-3-28]. <https://www.edqm.eu/en/-/first-omcl-analytical-procedures-for-determination-of-nitrosamine-drug-substance-related-impurities-ndsris-and-intermediate-related-contaminants-published>.
- [26] 葛雨琦, 叶晓霞, 乐健, 等. N-亚硝胺类基因毒性杂质毒性与检测方法研究进展 [J]. 药物分析杂志, 2020, 40(1): 83-89.
Ge Y Q, Ye X X, Le J, et al. Research progress on toxicity and detection methods of N-nitrosamines genotoxic impurities [J]. Chin J Pharm Anal, 2020, 40(1): 83-89.
- [27] 孙爽, 王娜, 雷勇胜, 等. HS-GC-MS/MS测定富马酸丙酚替诺福韦中微量的基因毒性杂质N-亚硝基二甲胺 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(8): 1608-1612.
Sun S, Wang N, Lei Y S, et al. Microdetermination of genotoxic impurity N-nitrosodimethylamine in tenofovir alafenamide fumarate by HS-GC-MS/MS [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(8): 1608-1612.

[责任编辑 刘东博]