



2021 年 1 月 29 日
EMA/409815/2020 Rev.1

欧州議会及び理事会規則 (EC) 726/2004 の第 5 条第 3 項の定めに従い **CHMP** が作成したヒト用医薬品に含まれるニトロソアミン不純物に係る意見書に関する販売承認取得者/申請者向け質疑応答集

所在地 Domenico Scarlattilaan 6 ● 1083 HS Amsterdam ● The Netherlands
来訪及び配達先については、次を参照：www.ema.europa.eu/how-to-find-us
ご質問がある場合には、次を参照：www.ema.europa.eu/contact 電話 +31 (0)88 781 6000

欧州連合機関



目次

序論.....	3
1. ニトロソアミン混入によるリスクは、あらゆるヒト用医薬品に関して検討しなければならないのか？	3
2. 再調査要請 (call for review) とは何か？	4
3. 化学的に合成した医薬品及び生物学的医薬品に係る再調査要請に関して、MAH は、ステップ 1 及びステップ 2 をいつまでに当局に報告しなければならないか、また、報告の方法は、どのようなものか？ (改訂)	5
4. ニトロソアミン類が混入する根本原因は、現時点で、何であると考えられるか？ (改訂)	6
5. ステップ 1 及び/又はステップ 2 の終了時点において新規情報 (根本原因である可能性がある要因に関連した情報等) が得られた場合に、どのような措置が必要か？ (改訂)	7
6. リスク評価の優先順位を定めるうえで、どのような項目を考慮すべきか？	8
7. リスク評価はどのように行うべきか？	8
8. MAH や製造業者は、確認試験をどのように実施すればよいか？ (改訂)	9
9. 分析方法の要件は、どのようなものであるか？	10
10. 医薬品中に混入するニトロソアミン類に適用される限界値はどのようなものか？	10
11. 自社の医薬品にニトロソアミンが検出された場合、何をしなければならないか？	12
12. ニトロソアミンの混入リスクを低減する対策はどのようなものか？	13
13. 市販承認事項に関して、どのような変更が必要となるか？	13
14. 現在提出中及び新規の市販承認申請 (MAA) については、どのような扱いとなるか？	14
15. MA 申請書には、ニトロソアミン類に関しどのような試験が必要となるか？	15
16. CEP や ASMF に関して、API の MAH にはどのような責任があるか？	15
17. サルタン類にニトロソアミン類が混入した事例を対象とした教訓学習会は、第 5 条第 3 項に基づく調査依頼の結果とどのような関連があるか？	15
18. 他の地域における規制的要件はどのようなものであるか？	16

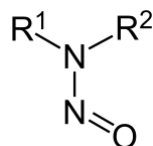
序論

欧州議会及び理事会規則 (EC) 726/2004 の第 5 条第 3 項の定めに従い、ヒト用医薬品委員会 (CHMP) が作成したヒト用医薬品に含まれるニトロソアミン不純物に関する[アセスメント報告書](#)は、ヒト用医薬品中にニトロソアミン類が混入するのを抑制、防止するための全般的な指針及び推奨事項を示している。この点に関し、ヒト用医薬品の製造販売業者 (MAH) や申請者は、原薬 (API) 及び最終製剤 (FP) の製造業者と協力して、ニトロソアミン不純物が医薬品に混入することを可能な限り抑制すると共に、限界値以下に管理しなければならない。この限界値は、ICH M7(R1)ガイドラインにおいて cohort of concern(極めて強い発がん性を示す可能性がある物質群) に該当すると認める物質に対して定められるものであって、生涯 1 日暴露量を考慮して算定され、可能な限り低く設定される。また、MAH や申請者は、適切なリスク低減措置を講じなければならない。

2019 年 9 月、第 5 条第 3 項の定めに従って CHMP による検討が行われていたが、規制当局は化学的に合成した API を含む医薬品に関する具体的な枠組み (以下、「再調査要請」という) [1,2](#) を策定した。この枠組みは、当局に対して MAH が報告する内容の詳細を定めると共に、リスク評価 (ステップ 1)、リスクアセスメント/検証試験 (ステップ 2) 及びリスク低減措置 (ステップ 3) が実施されるよう定めたものである。第 5 条第 3 項の定めに従って CHMP が見解を公表した後、生物学的 API を含む医薬品に関しても同様の対策が示されたが、その詳細については、本文書において更に詳しく解説する。詳細については、下記 Q2 に示した。

第 5 条第 3 項の定めに基づいて CHMP が公表した見解は、その実施に関する本質疑応答集により補足が行われており、これらの規定は、「製造販売業者に対するニトロソアミンに関する情報」と題する以前の書簡 (EMA/189634/2019、2019 年 9 月 19 日発行) に代わるものである。

本質疑応答集及び関連文書において用いられている、「ニトロソアミン」と「N-ニトロソアミン」の各用語は、同義であって、以下の構造を示すものとして解釈されなければならない。



本質疑応答集に当たっては、以下の定義を参照のこと。

リスク評価：ステップ 1 に該当するあらゆる活動

リスクアセスメント：ステップ 2 に該当するあらゆる活動

1. ニトロソアミン混入によるリスクは、あらゆるヒト用医薬品に関して検討しなければならないのか？

ヒト用医薬品の MAH/申請者は、ニトロソアミン類の混入を管理し、可能な限り抑制しなければならない。その義務は、市販後の状況や製品の種類 (後発医薬品や OTC 医薬品等) によって変わることはない。

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-information-nitrosamines-marketing-authorisation-holders_en.pdf

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-information-nitrosamines-marketing-authorisation_en.pdf

必要となる対策の詳細については、ニトロソアミン類の制限値に関する Q10 及びニトロソアミン類の混入を抑制する方法に関する Q12 を参照されたい。

MAH/申請者は、指令 2001/83/EC の第 23 条及び別添 I、並びに、規則 (EC) 726/2004 の第 16 条の定めにより、最新の科学的及び技術的進歩に基づいた工程及び方法を用いて、医薬品の製造・管理が行われるよう保証する義務がある。

それゆえ、MAH/申請者には、以下の義務がある。

- API や FP に *N*-ニトロソアミン類が混入することを可能であれば防止し、あるいは、その混入を可能な限り抑制できるように、製造工程及び管理方法を設計すること。
- API や FP にニトロソアミン不純物が混入するリスクがないかを評価し、その結果、生じる変更を承認書に反映すること（製造工程の変更等）。
- FP に用いる有効成分や賦形剤が指令 2001/83/EC の第 46 条第 f 項に従って、GMP に準拠して製造されることを保証すること。

規制当局は、GMP 査察等定期的な管理により、MAH/申請者が上述の義務を遵守していることを確認する。

ニトロソアミン不純物の管理に関する第 5 条第 3 項の推奨事項は、あらゆるヒト用医薬品に適用されるものであるが、再調査要請は、化学的に合成した API 又は生物学的 API を含むヒト用医薬品にのみ限定されており、その詳細については、下記 Q2 において説明する。

2. 再調査要請 (call for review) とは何か？

2019 年 9 月に、化学的に合成した API を含有する医薬品に関して、「再調査要請」が発出された。この要請は、MAH に対して、製造工程を再調査し、ニトロソアミン不純物が混入するリスクがあるかどうかを明らかにし、必要に応じて、そのリスクを抑制すると共に、結果を当局に報告するように命じたものである。この再調査は、第 5 条第 3 項に基づいて CHMP がヒト用医薬品中に含有されるニトロソアミン不純物に関する検討を行っている間に開始された。

第 5 条第 3 項に基づく調査の結論が出た後、CHMP は、生物学的医薬品、特に以下のようなリスク因子があるものについては、ニトロソアミン類が混入するリスクがあると判断した。

- 化学的に合成したフラグメントを含む生物製剤であって、化学的に合成した有効成分と同等のリスク因子が存在するもの。
- ニトロソ化試薬を意図的に添加する工程を用いて製造される生物製剤
- ニトロセルロースを含有するブリスターパック等特定の一次包装材を用いて包装した生物製剤

上記の理由により、現行の再調査要請の対象は拡張されて、ヒトに対して使用する生物学的医薬品は、すべて対象となっている。当該再調査活動の対象と考えられる生物学的医薬品の詳細については、[生物製剤に関する CMDh 質疑応答集 \(CMDh Questions & Answers on Biologicals\)](#) を参照のこと。

再調査要請は、以下の 3 ステップからなる。

- ステップ 1 : MAH は、リスク評価を行い、API や FP にニトロソアミンが混入するリスクがあるか否かを明らかにする。

- ステップ 2：混入のリスクが明らかとなった場合、MAH は、検証試験を行い、ニトロソアミン類の混入を確定又は否定する。MAH は、結果を速やかに報告しなければならない。
- ステップ 3：ニトロソアミンの混入が確定した場合、MAH は、変更申請を提出し、有効なリスク抑制対策を講じなければならない。

化学物質に関するタイムライン及び生物製剤に関するタイムラインを含め、「再調査要請」の詳細については、Q3 を参照のこと。

特例として、テトラゾール環を有するサルタン系医薬品に関しては、指令 2001/83/EC の第 31 条により再調査が行われており、詳細な指針が間もなく公表される予定となっている。

3. 化学的に合成した医薬品及び生物学的医薬品に係る再調査要請に関して、MAH は、ステップ 1 及びステップ 2 をいつまでに当局に報告しなければならないか、また、報告の方法は、どのようなものか？ (改訂)

ステップ 1 の結果の提出

2019 年 9 月 26 日以降に承認された製品であって、リスク評価が販売承認申請 (MAA) の審査により行われていないものについては、再調査要請の対応が終了していない場合、当該要請の締め切りに従わなければならない。

化学的に合成した API を含む製品に関しては、**2021 年 3 月 31 日**までに、ステップ 1 のリスク評価を終了し、結果を報告しなければならない。

生物学的 API を含む製品に関しては、遅くとも **2021 年 7 月 1 日**までに、ステップ 1 のリスク評価を終了し、結果を報告しなければならない。

MAH は、関連する規制当局に対して、[専用の様式](#)を用いて、リスク評価 (ステップ 1) の結果を報告しなければならない。

混入のリスクのあることが明らかとなった場合には、予測される試験のタイムラインを[専用の様式](#)により報告しなければならない。この段階では、追加の書類は不要である。しかしながら、リスク再調査に関する記録を適切に残しておき、要請があった場合には、関連書類を提出できるようにしておかなければならない。

API や FP に混入のリスクのあることが明らかになった場合、ステップ 2 を製品の優先順位 (Q6 参照) に従い、速やかに開始しなければならない。

API に混入のリスクのあることが明らかになった場合、MAH は、ステップ 1 用回答様式を用いて当該結果を報告すると共に、直ちにステップ 2 の FP 検証試験に移行する。API に混入のリスクのないことが明らかになった場合、MAH は、FP のリスク評価に移行し、API と FP 両方に関して最終結論が得られた時点で、ステップ 1 の結果を提出する。API にも FP にも混入のリスクのないことが明らかになった場合であっても、MAH は、リスク評価 (ステップ 1) の結果を関連する規制当局に報告しなければならない。

ステップ 1 の結果の通知に当たっては、同じ結果が得られた製品をまとめて 1 通の電子メールにより提出することができる。ただし、以下の条件が満たされている場合に限る。

- 専用のポータルサイトを有する加盟国にあっては、MAH は、当該ポータルサイトを經由して、提出すること。

- ステップ 1 の結果が「混入のリスクあり」である場合には、試験日が同一又は近接する製品（例：同一の四半期に試験が実施された場合）をまとめて回答することができる。この場合、各製品の試験日の一覧を表示すること。

ステップ 2 の結果の提出

ステップ 2 の検証試験は、製品の優先順位（Q6 参照）に従って実施する。

化学的に合成した API を含有する製品にあっては、ステップ 2 における検証試験及び販売承認の変更申請（ステップ 3、Q13 参照）を、遅くとも 2022 年 9 月 26 日までに完了すること。

生物学的 API を含有する製品にあっては、ステップ 2 における検証試験及び販売承認の変更申請（ステップ 3、Q13 参照）を、遅くとも 2023 年 7 月 1 日までに完了すること。

化学的に合成した API 又は生物学的 API を含有する製品に関し、ステップ 3 において販売承認の変更申請提出の期限に間に合わせるためには、ステップ 2 の検証試験を、当該期限前に終了させておく必要がある。

試験によりニトロソアミンの混入が確認された場合には、検出量にかかわらず、MAH は、専用の[報告様式](#)を用いて、直ちに当局に報告しなければならない。Q10 で定める限界値に基づいて患者に対する即時的リスクを評価すると共に、患者がニトロソアミン類に曝露することを防止又は最低限に抑制するために適切な対策を提案しなければならない。

ステップ 2 の検証試験結果の提出に関しては、製品をまとめて 1 つの書式で報告することは不可であって、製品ごとに回答を提出することが必要となる。

Q10 で定める限界値を超える一種類又はそれ以上のニトロソアミン化合物が認められた場合には、報告時に、以下に示す裏付け資料が求められる。

- ng 及び ppm 単位で記載した試験結果
- 根本原因（暫定的）、リスク抑制計画及びリスク便益アセスメントを含む中間調査報告書

回答に当たって、MAH は、専用の書式を用いて、[EMA](#) 及び [CMDh](#) のウェブサイトに記載された連絡先に報告すること。

4. ニトロソアミン類が混入する根本原因は、現時点で何であると考えられるか？（改訂）

現時点で、ニトロソアミン混入の原因として特定されているものは、以下のとおりである。

1. 二級又は三級アミン類の存在下で亜硝酸ナトリウム（ NaNO_2 ）その他のニトロソ化試薬を使用すること。各化合物は、製造プロセス内の同一の工程で使用されている場合も、異なる工程で使用される場合もある。
2. 二級又は三級アミン類に分解する可能性がある試薬、溶媒（DMF、DMAc、NMP 等）や触媒と併せて、亜硝酸ナトリウム（ NaNO_2 ）その他のニトロソ化試薬を使用すること。各化合物は、製造プロセス内の同一の工程で使用されている場合も、異なる工程で使用される場合もある。
3. API 製造プロセスにおいて、使用する原材料が汚染されている場合（溶媒、試薬、触媒等）。

4. 回収又はリサイクルした物質を使用したところ、当該物質が汚染されていた場合（溶媒、試薬、触媒等）。回収を第三者に依頼し、当該第三者が処理している物質の内容について承知していない場合や、専用ではない装置で回収作業が行われた場合を含む。
5. 業者から供給された出発物質や中間体を使用し、当該業者が残留ニトロソアミン類やニトロソ化試薬を含む工程や原材料を使用していた場合。
6. 製造プロセスにおいて意図的に合成したニトロソアミン類（例：中間体）が残留した場合。
7. 同一の製造ラインにおいて異なるプロセスを連続して実施したことにより、交差汚染が生じた場合。
8. 作業員による誤操作やバッチ記録が不完全であることにより、工程間で不純物の残留が生じた場合。例えば、精製過程で相分離が不十分となったような状況が考えられる。
9. 出発物質や中間体、有効成分の分解。物質固有の反応性により起こる場合（例：ニトロ基やオキシム基等の官能基を有する物質）や系外からニトロソ化試薬が混入することにより起こる場合が含まれる。このような事例は、最終製品の調製や保存中にも起こる可能性がある他、結晶構造、晶癖や保存条件（温度や湿度等）による影響を受ける可能性がある。詳細については、[Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC for ranitidine \(指令 2001/83/EC の第 31 条に基づくラニチジンに関する照会\)](#) の 6 ページ目及び文献³を参照のこと。
10. 一部の包装材の使用。蓋箔付きブリスターパックがニトロセルロースを含有する場合、保存した FP にニトロソアミンが混入することが確認されている。ブリスターの熱溶着工程でニトロセルロース分解物と、印刷用インクや FP 中に存在する低分子量アミン類からニトロソアミン類が生成し、ブリスター内の製品に移行することが明らかとなっている。
11. ニトロソ基を形成可能な窒素官能基が API やその不純物に存在し、かつ、FP の構成要素中にニトロソ化能を有する化合物が存在し、FP の調製又は保存中に反応する場合。

詳細な情報については、第 5 条第 3 項に基づいて CHMP が策定したヒト用医薬品に含まれるニトロソアミン不純物に関する[アセスメント報告書](#)を参照されたい。

5. ステップ 1 及び/又はステップ 2 の終了時点において新規情報（新たな根本原因である可能性がある要因に関連した情報等）が得られた場合に、どのような措置が必要か？（改訂）

管理戦略に従ってステップ 1 及び 2 を終了した後、MAH は、API 及び FP 製造業者と協力して、製品のライフサイクルを通じて品質維持に努めなければならない。そのため、新規情報（ニトロソアミンの生成又は混入の根本原因である可能性がある要因に関する情報等）が得られた場合には、リスク評価及び試験の結果を再検討する必要がある。新規に認められたリスクの度合いや影響範囲に応じて、リスク評価及び試験を実施する適切なスケジュールを策定し、実施しなければならない。MAA の確定後にニトロソアミン類に関する新たな潜在的リスクが判明した場合においても、同様の方法が有効である。

EMA 及び CMDh は、ニトロソアミン不純物の混入に関して新規に原因が判明した場合には、各ウェブサイトにおいて公表することとしている。

³ e.g. *Org. Process Res. Dev.* 2020, 24, 12, 2915–2926.

6. リスク評価の優先順位を定めるうえで、どのような項目を考慮すべきか？

リスク評価及びリスクアセスメントを実施するに当たって、MAH は、リスクに基づいた方法により製品の優先順位を決定して、リスク評価及び検証試験を実施する。MAH は、関係する医薬品の最大一日投与量、治療期間、適応症や治療対象患者数等の項目を考慮する。具体的には、一日投与量が多い医薬品や長期に使用するものは、優先順位が高くなる。

リスクのあることが判明した医薬品の分析を行うに当たって、MAH は、品質リスクマネジメントに関する [ICH Q9 ガイドライン](#) に示す欠陥モード影響解析 (FMEA) や欠陥モード影響致命度解析 (FMECA) 等のツールを用いることができる。

7. リスク評価はどのように行うべきか？

MAH/承認申請者は、API 及び FP 製造業者並びにその原材料供給業者と協力して、ICH Q9 ガイドラインに示す品質リスクマネジメントの原則に従い、リスク評価を行う。ICH M7 ガイドライン及び第 5 条第 3 項に基づいて CHMP が策定したヒト用医薬品に含まれるニトロソアミン不純物に関する [アセスメント報告書](#) において、毒性学的アセスメント、管理戦略及び有効成分の製造工程変更に関して示す原則も該当する。

API 及び FP の製造業者並びに原材料供給業者は、MAH/承認申請者が包括的なリスク評価を行う上で必要となる全情報を提供しなければならない。API/FP 製造工程の開発段階において、ニトロソアミン不純物が生成するリスクに関するアセスメントを実施した場合には、リスク評価結果を支持する情報として、当該アセスメントの情報を活用することができる。

リスク評価の一環として、MAH/承認申請者及び製造業者は、Q4 に示した根本原因を始めとして、ニトロソアミンが混入又は生成する可能性がある全ての要因について、検討を行わなければならない。

以下の項目に関連して、製品中にニトロソアミンが混入するリスクが高くなりうることから、生物学的 API を含む製品の MAH/申請者及び製造業者は、各項目について、考慮しなければならない。

- 化学的に合成したフラグメントを含む生物製剤であって、化学的に合成した有効成分と同等のリスク因子を含むもの。
- ニトロソ化試薬を意図的に添加する工程を用いて製造される生物製剤
- ニトロセルロースを含有するブリスターパック等特定の一次包装材を用いて包装した生物製剤

根本原因に関する詳細な情報については、第 5 条第 3 項に基づいて CHMP が策定したヒト用医薬品に含まれるニトロソアミン不純物に関する [アセスメント報告書](#) も参照されたい。

リスク評価終了後に、API 及び/又は FP に混入のリスクのあることが判明した場合には、MAH/承認申請者は、当該リスクを当局に報告し、遅滞なく検証試験を実施する (Q8 参照)。また、承認書・承認申請書に対して必要な変更を行う。

リスクが認められなかった場合であっても、全ての MAH は、リスク評価 (ステップ 1) の結果について、関連する規制当局に報告しなければならない。詳細については、Q3 を参照されたい。

8. MAH や製造業者は、検証試験をどのように実施すればよいか？ (改訂)

MAH に対する再調査要請により、ステップ 2 の一環として検証試験を実施する場合、試験は FP に対して実施する。リスク評価の結果、FP へのニトロソアミン混入元が API 又はその中間体である可能性が示された場合には、API 又はその中間体に対して試験を実施することも推奨される。そのような場合、根本原因の調査やニトロソアミン混入を適正管理戦略を策定する上で、API 又は中間体に関する試験結果を利用できる。

試験を行うバッチ数は、リスクの度合いに応じて決定する。MAH 及び製造業者は、FP の他、適宜、適切な出発物質、中間体、API 又は原料について、適切な数のバッチを試験しなければならない。リスク源が特定され、かつ、十分な理解が得られ（スパイク・ページ試験等による）、不純物レベルがバッチ間で一定と考えられる場合、年間バッチ数の 10% 又は一年当たり 3 バッチのいずれが多い方の試験を実施する。試験対象には、最近製造したバッチの他、有効期間内にあるバッチの保存サンプルを含める。年間製造バッチ数が 3 未満である場合には、全バッチを試験する。

混入リスクのある原材料に関し、製造業者、製造プロセス、供給源が複数ある場合（あるいは、従前より有効期間内にあるバッチの製造に、このような製造業者等を使用していた場合）には、これらのリスク因子を評価対象とできるように、追加のバッチを試験することが必要である。

テトラゾール環を有するサルタン類であるメトホルミン及びラニチジンに含まれる種々のニトロソアミン類の特定方法は、公的試験検査機関（Official Medicines Control Laboratories）が開発を行っており、[European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare \(EDQM\)](#)、[欧州評議会欧州医薬品医療品質部門](#)）のウェブサイトにて参照することができる。これらの成果を活用することにより、その他の API/FP の分析試験法を開発し、バリデートする上での出発点とすることができる。

実際に試験を実施する前に、その他の医薬品に含まれる特定のニトロソアミン類を適切な感度で分析する方法を、開発し、バリデートする必要がある。各ニトロソアミン不純物の定量限界（LoQ）は、当該不純物の許容限界値以下でなければならない。複数のニトロソアミン類に対して同じ分析方法を用いる場合には、当該方法により、各ニトロソアミンの LoQ において、選択的に検出可能であることが示されなければならない。

測定対象となるニトロソアミン類は微量であることから、分析方法を開発するに当たっては、以下の技術的な検討を行わなければならない。

- 試験に使用する物質（水分、気中浮遊物質、プラスチック製品、ゴム/エラストマー製品等）中に含まれる微量のニトロソアミン類により妨害作用が生じる可能性があること。
- （実験用手袋、膜、溶媒等からの交叉汚染を防止した）サンプル調製時に混入が発生し、偽陽性結果となる可能性があること。
- 分析中にその場でニトロソアミン類が生成する可能性があること。
- 特定のニトロソアミンに固有なピークを同定する際に妨害が起こるのを回避するため、正確な質量分析技術（MS/MS や高分解能質量分析装置）を使用することが求められる（例えば、DMF を NDMA と共溶出すると、偽陽性の結果が出る）。

上述した考察から、直交分析法等の方法により、サンプルを分析する対照実験を行うべきである。

分析方法に関連した詳細は、[EDQM ウェブサイト](#)の他、第 5 条第 3 項に基づいて CHMP が策定したヒト用医薬品に含まれるニトロソアミン不純物に関する[アセスメント報告書](#)にある。

9. 分析方法の要件は、どのようなものであるか？

分析方法には、微量のニトロソアミン不純物を適切に検出し、定量できるように、十分な感度を有していることが求められる。以下の原則が適用される。

- 定量限界 (LoQ) は、適切な正確性と精度により、分析対象物質の定量を行う最低限のレベルであり、不純物試験や意思決定に用いられるものである。
- 定量試験がルーチンの管理として通常に行われている場合、LoQ は、各ニトロソアミン不純物の適切な許容摂取量 (AI) に基づいて定める許容限界値以下でなければならない。
- 定量試験がスキップ試験を行う根拠として実施されている場合、用いる分析手法の LoQ は、AI に基づいて決定される許容限界値の 30%以下でなければならない。
- 定量試験が規格除外の根拠として実施されている場合、用いる分析手法の LoQ は、AI に基づいて決定される許容限界値の 10%以下でなければならない。
- 一日投与量が多い医薬品 (AI は使用する分析方法において技術的に可能なレベルよりも低い可能性がある) や、1 つの医薬品に複数のニトロソアミンが想定される又は特定されている場合には、例外的な扱いをする必要のあることが考えられる。

複数のニトロソアミン類を測定するためには、様々な分析方法が必要となる場合がある。複数のニトロソアミン類に対して同じ分析方法を用いる場合には、当該方法が、各ニトロソアミンを、選択的に検出可能であることが示されなければならない。

10. 医薬品中に混入するニトロソアミン類に適用される限界値はどのようなものか？

ICH M7 (R1) において、*N*-ニトロソアミン類は「cohort of concern」(高懸念群)と規定されており、医薬品中の限界値として、物質ごとに許容摂取量 (AI) が定められる (毒性学的懸念の閾値[TTC]である 1.5 ug/day は適用されない)。AI は、リスクが無視できると考えられる曝露量である (理論上の過剰発がんリスクは生涯曝露において 10 万分の 1 未満)。AI の算出に当たっては、医薬品の最大一日投与量を毎日生涯にわたって投与することを想定しており、ICH M7 (R1)ガイドラインに示した方法の他、第 5 条第 3 項に基づいて CHMP が策定したヒト用医薬品に含まれるニトロソアミン不純物に関する[アセスメント報告書](#)において、毒性学的評価に関連して記載されている原則に基づいている。

一生涯よりも短い期間 (LTL) に基づく方法は、上述した限界値の算出に適用することができないものの、当局との協議により、詳細な対策を実施するまでの間、汚染を上記で定めた限界値以下に抑制する暫定的な対策とすることができる。

進行がんを適応症とする医薬品は、ICH S9 ガイドラインの適用範囲において定義されており、*N*-ニトロソアミン不純物は、ICH Q3A(R2)及び ICH Q3B(R2)ガイドラインに従って管理が行われなければならない。具体的な内容は、ICH S9 ガイドラインの質疑応答集に記載されているとおりである。治療濃度において、有効成分自体に変異原性や染色体異常誘発性が認められる場合、*N*-ニトロソアミン不純物は、ICH M7(R1)に従って、非変異原性不純物に対する限界値により管理を行う。

(こちらは日本語参考訳です。原文と差異のある場合は原文を優先頂くものとします)

同様のリスク管理法は、全投与経路にも適用できる。投与経路による違いがデータに基づいて示されない限り、制限値に対する修正は一般的に認められない。

既知ニトロソアミンが一種類認められた場合における制限値の算出法

以下の *N*-ニトロソアミン類に関しては、適用すべき制限値が以下の通り設定されているので、これを適用すること。

<i>N</i>-ニトロソアミン (CAS 番号)	ng/day***
NDMA* (62-75-9)	96.0
NDEA*(55-18-5)	26.5
EIPNA**(16339-04-1)	26.5
DIPNA**(601-77-4)	26.5
NMBA**(61445-55-4)	96.0
MeNP**(16339-07-4)	26.5
NDBA**(924-16-3)	26.5
NMPA* (614-00-6)	34.3

上記制限値は、FP 中に単一の *N*-ニトロソアミンが含まれる場合のみに適用する。

*制限値は、発がん性データベース (CPDB) に示されている調和平均 TD50 値に基づいて算定した。

**制限値は、構造活性相関 (SAR) / リードアクロス法を用いて導出した。

***特定の医薬品に関し、規格に定める制限値を ppm で表示するためには、当該医薬品の SmPC に記されている最大一日投与量 (mg) を用いて、上記の制限値 (ng) を除することにより計算する。

単一の新規ニトロソアミンが認められた場合における制限値の算出法

新規ニトロソアミン類の検出シナリオとして、二つの状況が考えられる。

- *N*-ニトロソアミン類が認められ、物質特異的な動物発がん性データが十分にある場合、TD50 を算出し、ICH M7(R1)ガイドラインに従って、物質ごとに生涯曝露に伴う制限値を導出する。
- *N*-ニトロソアミン類が認められているが、ICH M7(R1)ガイドラインに従った物質ごとの生涯曝露の制限値を導出する物質特異的なデータが十分でない場合には、
 - デフォルト・オプションとして、ニトロソアミン類のクラスに特異的な TTC 値である 18ng/day (Lhasa 発がん性データベースから導出) を用いることができる。
 - 正当な根拠が存在する場合には、SAR に基づく方法により、許容摂取量の上限值を導出してもよい。

MAH/承認申請者は、講じる手段に関して、正当な根拠を示さなければならない。

このリスク管理法は、全投与経路に適用する。制限値の修正は、経路による違いを実証するデータがない限り、認められない。

上記のいずれのケースであっても、MAH/承認申請者は、当局と連絡を取り、講じる措置が受け入れられるものであることを確認しなければならない。

複数のニトロソアミン類が認められた場合における制限値の算出法

複数のニトロソアミン類の混入が認められた場合における制限値の決定に当たっては、ICH M7(R1)ガイドラインに示す許容リスクレベルである 10 万分の 1 のリスクを超えないために、二種類のアプローチが可能である。

1. 最も毒性が高い *N*-ニトロソアミンの AI と比較して、認められた全 *N*-ニトロソアミン類の 1 日当たりの総摂取量が、超えないように設定する方法。
2. 認められた全 *N*-ニトロソアミン類による総リスクレベルが、10 万分の 1 を超えないように設定する方法。

MAH/承認申請者は、選択する方法の妥当性の根拠を示さなければならない。

詳細な情報については、第 5 条第 3 項に基づいて CHMP が策定したヒト用医薬品に含まれるニトロソアミン不純物に関する[アセスメント報告書](#)を参照されたい。

11. 自社の医薬品にニトロソアミンが検出された場合、何をしなければならないか？

1 つ又は複数のニトロソアミンが、自社の医薬品に初めて検出された場合、

MAH/承認申請者は、再調査要請の対象となっている医薬品に関し、検出された量に関わらず、Q3 に記載したところに従い、直ちに当局に連絡しなければならない。

混入レベルは、ng 及び ppm 単位で報告すると共に、検出されたニトロソアミンによる曝露度合いを表すために用いた算定法を示すこと。曝露の度合いは、SmPC に記載されている最大推奨一日用量に基づいて算定する。加盟国間で SmPC の記載が異なる場合には、それぞれの最大曝露量に係る算定方法を提示しなければならない。算出方法の提示においては、算定過程が照査・検証できるよう詳細を十分に提示すること。

算定した曝露量を Q10 に示す制限値と比較する。

- 検出された単一のニトロソアミンに対する制限値を超えない場合、又は、複数のニトロソアミン類が混入している場合にあっては、生涯曝露による理論上の過剰リスクが 10 万分の 1 未満であるとき、MAH/承認申請者は、FP 中のニトロソアミンが当該レベル以下となるように管理する (Q10 参照)。また、医薬品にニトロソアミンが混入したり、医薬品中で生成するリスクを可能な限り抑制できるように、対策を講じなければならない (Q12 参照)。
- Q10 において定めた制限値と比較して、単一又は複数のニトロソアミンの曝露量が上回る場合には、MAH/承認申請者は、直ちに、(中間)調査報告書を提出し、(暫定的)根本原因、リスク回避策及び便益・リスクアセスメントを報告しなければならない。報告に基づいて、当局は、曝露が便益・リスクのバランスに及ぼす影響を評価し、措置を講じる必要があるか否かを判断する。

詳細な情報については、第 5 条第 3 項に基づいて CHMP が策定したヒト用医薬品に含まれるニトロソアミン不純物に関する[アセスメント報告書](#)を参照されたい。

リスク防止・低減措置に伴って販売承認事項の変更を行うときは、変更区分に関する指針に従い、遅滞なく行わなければならない (Q13 参照)。

医薬品中に特定のニトロソアミンが混入していることが、MAHにより当局に報告済みであって、かつ、その曝露量がQ10に定める制限値、又は、当局が承認した制限値を下回っている場合、当局に対して更に通知を行う必要はない。

製造記録は、当局による調査の対象となる。

12. ニトロソアミンの混入リスクを低減する対策はどのようなものか？

N-ニトロソアミンのFP中への混入は、可能な限り抑制すると共に、Q10で定める制限値以下にしなければならない。

MAHは、医薬品の製造工程を適切に設計・変更することにより、ニトロソアミン類の生成・混入のリスクを可能な限り防ぐ必要がある。

MAHは、N-ニトロソアミン類に関する管理戦略を実施しなければならない。戦略には、ニトロソアミン類が生成・混入するリスクを最小限に抑制するため現在実施している対策や今後導入する対策が含まれる（製造工程の変更、原料品質の変更、適切な規格の導入、適切な方法の開発、洗浄手順や環境モニタリング等の構造設備及び機器に関する対策等がある）。MAHは、Q10に定める制限値に従って、ニトロソアミン量を管理すると共に、今後行うあらゆる変更のうち、リスクに影響を及ぼす可能性があるもの（供給業者の変更、製造工程の変更、包装に関する変更等）についても管理しなければならない。

また、MAHは、FPに用いる有効成分や賦形剤がGMP及び指令2001/83/ECの第46条第f項に従って製造されることを保証しなければならない。

詳細な情報については、第5条第3項に基づいてCHMPが策定したヒト用医薬品に含まれるニトロソアミン不純物に関する[アセスメント報告書](#)を参照されたい。

13. 販売承認事項に関して、どのような変更が必要となるか？

MAHは、APIやFPに係る変更を行う場合には（製造工程、管理値や規格、製剤処方、原材料や包装等）、変更区分に関するガイドラインに従って、適切な変更申請を遅滞なく提出する。

ニトロソアミンが認められた場合には、Q10に定める制限値をFPの規格に追加しなければならない。試験方法に関する情報については、Q15を参照のこと。

変更申請書には、モジュール3（3.2.S及び3.2.P）に係る販売承認事項の変更に関する情報を記載する他、有効成分やFPに含まれるニトロソアミン不純物の管理を行うために必要となる、原薬登録原簿（ASMF）又は欧州薬局方適合証明書（CEP）を添付する。変更申請の届出は、変更分類に関する現行のガイドラインに従って行う。

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/betterreg/pharmacos/classification_guideline_adapted.pdf.

特定された根本原因や変更範囲に応じて、変更事項をグルーピングによりまとめるか、ワークシェアリング手順を適用することが可能となる場合がある：<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/variations/worksharing-questions-answers>.

14. 新規及び審査中の販売承認申請 (MAA) は、どのような扱いとなるか？

承認申請者は、API や FP に *N*-ニトロソアミン類が混入することを可能であれば防止し、あるいは、その混入を可能な限り抑制できるように、製造工程及び管理方法を設計しなければならない (Q12 参照のこと)。

MAA の一部として、ニトロソアミン類が混入する可能性について、評価しなければならない。具体的手順は、以下のとおりである。

- 申請段階：
 - － リスク評価に関して、承認申請者は、Q2 に従い、ステップ 1 の原則に従わなければならない。リスク評価の結果は、販売承認申請書のモジュール 1 の添付資料として提出し、モジュール 3.2 には、関連する参考資料を参照する。
 - － 医薬品にニトロソアミン類が混入するリスクが特定された場合、承認申請者は、医薬品の便益・リスクバランスに及ぼす影響を評価したリスクアセスメントを提示する他、リスク低減戦略を示すことが求められる。また、申請者は、ステップ 2 に示す検証試験計画又は検証試験データを提出しなければならない (Q2 参照)。
 - － MAA 申請時に、リスク評価結果を提出しなかった場合や、検証試験計画の作成が該当する場合に提出しなかった場合には、販売承認審査の過程でこれらの書類を提出しなければならない。
- 販売承認 (MA) の審査段階：
 - － MAA の一部としてリスク評価結果を提出しなかった場合、MA 審査の中で提出が要請される。リスク評価は、適切に文書化し、ニトロソアミン類が混入するリスクが判明した場合には、検証試験により裏付けを行う。この情報は、質問リストに対する回答の一部として提出する。
 - － 承認申請者がこの段階で、医薬品の便益・リスクプロファイルが良好であることを示す十分な情報と根拠を提示できない場合、ニトロソアミンの混入リスクについて更に評価を行うように要請される。この要請は、MA 審査の段階に応じて、追加質問あるいは課題懸念項目リストとして発出される。
 - － 製品品質に係る要件に関連した課題懸念事項は、MA 承認の最終意見発出前までに対応を完了させること。

新規及び審査中の販売承認申請においては、検証試験を行うバッチ数を、ICH M7(R1)ガイドラインに従い、リスクの度合いに応じて決定する。

不純物レベルがバッチ間で一定と考えられる等、リスク源について十分な理解が得られることが求められる (スパイク・ページ試験等による)。パイロットスケールでは最低で 6 バッチ、実生産スケールでは 3 バッチについて、試験結果が得られていれば十分と考えられる。ニトロソアミン混入のリスク因子に応じて (FP に近いリスク因子等)、更に多くのバッチの試験が必要となる場合がある。混入リスクのある原材料に関し、製造業者、製造プロセス、供給源が複数ある場合 (あるいは、開発段階でこのような要件が該当する場合) には、これらのリスク因子を評価できるように、追加のバッチを試験することが必要である。

15. MA 申請書には、ニトロソアミン類に関しどのような試験が必要となるか？

ステップ 2 の検証試験によりニトロソアミンが確認された場合には、最終製品の規格に制限値が含まれるのが通例であり、最終製品の試験が行われた場合には、規格に適合する必要がある。最終製品の製造工程に根本原因のあることが判明した場合、又は、ニトロソアミン類が最終製品から検知されているが、実際の汚染源が不明である場合、必須要件として、最終製品のルーチン試験が要求される。

ニトロソアミン類の管理ポイント（最終製品、API、中間体）の選定にあたっては、最終製品中に含まれる不純物が許容摂取量（AI）に基づいて定められる許容限度未満であることが保証するものとする。通常では、試験は最終製品で行われるが、ニトロソアミン不純物の発生源が有効成分の製造工程にあることが判明した場合には、ICH M7(R1)ガイドラインに記載の管理オプション 1 から 3 を用いることができる。これにより、AI に基づいて定める許容限界値を超える量のニトロソアミンが最終製品に存在しないことを示すことが可能となる。ニトロソアミンの管理ポイントが最終製品段階ではない場合であっても、最終製品の規格には限界値が含まれなければならない。また、バッチの試験をした場合には、その結果が規格に適合しなければならない。原料（賦形剤等）がニトロソアミン不純物の発生源である可能性がある場合には、原料の試験を実施することを検討する。

混入の根本原因について十分に究明されている場合には、以下のように、ルーチン試験を省略することが可能である。

- 最終製品中に含まれるニトロソアミン量が、AI に基づいて定める許容限界と比較して、一貫して 10% 未満である場合にのみ、試験を省略することができる。
- API 又は最終製品中に含まれるニトロソアミン量が、AI に基づいて定める許容限界と比較して、一貫して 30% 未満である場合にのみ、ICH Q6A に定めるスキップ試験が実施可能である。

16. CEP や ASMF にある、API について MAH にはどのような責任があるか？

MAH、承認申請者及び API 製造業者は、化学的に合成した API を含有するあらゆる医薬品の製造し、保存するに当たって、ニトロソアミン類が混入するリスクを低減するため協力して予防策を、講じなければならない。

MAH/承認申請者は、関連する MAH や API 製造業者（ASMF や CEP 取得者を含む）が、指令 2001/83/EC の第 46 条に従って、適切かつ堅牢なリスク評価を確実に実施することを保証しなければならない。

17. サルタン類にニトロソアミン類が混入した事例を対象とした教訓学習会は、第 5 条第 3 項に基づく調査依頼の結果とどのような関連があるか？

訓練学習会は、EU 規制ネットワークの専門家によって開催され、ニトロソアミン類が混入したサルタン類の事例を取り扱う上で、どのような教訓を学ぶことができるかを検討した。その目的は、医薬品中に含まれるこのような不純物によるリスクを低減する方法に関する推奨事項を発出すると共に、将来予期せぬ不純物混入に対して行政官が適切な管理を行うための準備をすることである。

この学習会では、テトラゾール環を有するサルタン類に対するアセスメントから得られた教訓に焦点がおかれていたが、推奨事項は、あらゆるヒト用医薬品に適用されるものである。

推奨事項では、不純物の管理（高懸念群 “cohort of concern” 化合物を含む）、GMP、製造業者及び MAH/承認申請者の役割と責務等の分野における新規指針や追加指針を定めた他、患者や医療専門家との連携の強化、国際的なパートナーとの協力に関する提案が盛り込まれた。[推奨事項の全体](#)は、[EMA のウェブサイト](#)から入手することができます。EU 薬事規制ネットワークでは、実施計画を策定すると共に、各対策を実施する当事者と連携することとしている。

教訓学習会の結果は、[第 5 条第 3 項の手順](#)に反映されていることに留意されたい。教訓学習会の推奨事項を実施することにより、規制の枠組みを強化すると共に、第 5 条第 3 項に基づく手順の結果を補完する。この手順により、ヒト用医薬品に混入するニトロソアミン不純物に関する科学的見解が得られている。

18. 他の地域における規制的要件はどのようなものであるか？

EU の規制当局は、アメリカ、カナダ、日本、シンガポール、スイス、オーストラリア、その他の国のパートナーと協力して、医薬品中に混入するニトロソアミンの低減に努めると共に、規制要件の整合性を図っている。EU 域外における規制要件に関する質問については、各当局に問い合わせて頂きたい。