
ヒト用医薬品中に含まれる ニトロソアミン不純物の管理

業界向けガイダンス

アメリカ合衆国保健福祉省食品医薬品局
医薬品評価研究センター (CDER)

2021 年 2 月
医薬品品質/製造基準/現行 GMP (CGMP)

改訂版 1

ヒト用医薬品中に含まれる ニトロソアミン不純物の管理

業界向けガイダンス

追加のコピーは以下の部署から入手可能：

*Office of Communications, Division of Drug Information Center
for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration*

*10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor Silver
Spring, MD 20993-0002*

Phone: 855-543-3784 又は 301-796-3400; Fax: 301-431-6353

Email: druginfo@fda.hhs.gov

<https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs>

アメリカ合衆国保健福祉省食品医薬品局
医薬品評価研究センター（CDER）

2021 年 2 月
医薬品品質/製造基準/現行 GMP（CGMP）

改訂版 1

前書き

FDA は、本ガイダンスを実施するに当たり、一般からの意見を事前に募集していないが、その理由は、事前に一般の参加を募ることは実現困難あるいは不適當と判断したことによる（連邦食品・医薬品・化粧品法[FD&C 法]のセクション 701(h)(1)(C)(i)並びに 21 CFR 10.115(g)(2) 及び(g)(3)を参照のこと）。FDA によるこの決定は、事業者が講じるべきリスクアセスメント、試験その他の適切な措置に関する情報を適時提供することにより、医薬品有効成分（API）¹ 及び製剤中に含まれるニトロソアミン不純物を低減・軽減することが重要であると、判断したことによる。本ガイダンス文書は、速やかに実施されるものである一方で、FDA の優良指針規範に基づく意見公募の対象でもある。

意見は、いつでも提出可能であり、FDA による検討の対象となる。文書による意見は、以下の部署に提出されたい：Dockets Management Staff (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm.1061, Rockville, MD 20852。電子メールによる意見は、<https://www.regulations.gov> に送付されたい。意見には、事件整理番号 FDA-2020-D-1530 を明記の上、ガイダンスの正式なタイトルを含めること。

¹本ガイダンスで使用する API という用語は、原薬、すなわち、製剤の有効成分を示すものとして解釈する。21CFR 210.3(b)(7)（有効成分の定義）及び 314.3（原薬の定義）を参照のこと。

目次

I. 序論	1
II. 背景	2
A. ニトロソアミン不純物	3
B. API にニトロソアミン不純物が混入する一般的な根本原因.....	5
C. API 汚染以外の原因によって製剤中にニトロソアミン不純物が混入する場合.....	9
III. 推奨事項	9
A. 許容摂取量	10
B. API 製造業者に対する推奨事項.....	12
C. 製剤製造業者に対する推奨事項	14
IV. 医薬品供給の維持	15
V. FDA への変更の報告	16
A. リスクアセスメント、検証試験及び必要となる変更申請提出に関する推奨時期	16
付録 A その他の資料	19
付録 B FDA による許容摂取量の決定	20

業界向けガイダンス：ヒト用医薬品中に含まれるニトロソアミン不純物の管理¹

本ガイダンスは、標記の題目に関し、食品医薬品局（FDA）による現在の理解を示すものである。本文書は、いかなる者に対しても権利を付与するものではなく、また、FDA や一般に対して拘束力を有するものでもない。関連法令の要件を満たす限り、本書に示したところ以外の方法を講じることも可能である。他の方法について議論するためには、表題ページに示したところに従い、本ガイダンスを担当する FDA 部署に連絡を取られたい。

I. 序論

本ガイダンスでは、ニトロソアミン² 不純物が許容できないレベルで医薬品³中に含まれていることを検出し、これを防止するために API や製剤の製造業者が講じるべき対策について提言する。また、本ガイダンスでは、ニトロソアミン不純物が混入するおそれがある条件についても記載する。ニトロソアミン不純物は、ヒトに対して発がん性を示す可能性がある物資であるが、最近になって、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）⁴、ラニチジン⁵、ニザチジン⁶、メトホルミン⁷などの医薬品中に混入しているという予期せぬ知見が示された。このことにより、ニトロソアミン混入のリスクがある医薬品に対して、ニトロソアミン類混入の可能性に関するリスクアセスメント戦略を規定する必要があることが明らかになった。本文書は、同一のタイトルで、2020 年 9 月に発表したガイダンスの改訂版である。今回の改定により、初回のリスクアセスメントを準備する期間を延長し、2021 年 3 月 31 日までとした（最初のガイダンス発表から 7 ヶ月以内）。

¹ 本ガイダンスは、食品医薬品局医薬品評価研究センター（CDER）の医薬品品質課（Office of Pharmaceutical Quality (OPQ)）が作成した。本ガイダンスに関する意見は、いつでも受け付けている。意見は、事件整理番号 FDA-2020-D-1530 宛てに送ること（<https://regulations.gov/docket/FDA-2020-D-1530> からアクセス可能）（当該サイトにある意見提出に関する指示事項を参照）。

² 本ガイダンスで用いるニトロソアミンという用語は、N-ニトロソアミンを意味する。

³ 新薬承認申請（NDA）及び簡略化新薬承認申請（ANDA）の申請者やそのスポンサー、ドラッグマスターファイル（DMF）登録者、並びに、承認済み NDA や ANDA の対象ではない市販医薬品（例：OTC 医薬品として販売されている配合剤や医薬品）の所有権を有する者であって、かつ、製剤又は API の製造業者でない者は、その委託先製造業者と協力して、本ガイダンスで推奨する対策を講じなければならない。このことは、現在アメリカで市販されている医薬品の他、審査中の申請も対象となる。

⁴ ARB から最初に検出されたニトロソアミンは、N-ニトロソジメチルアミン（NDMA）であった。この物質は、動物に対して遺伝毒性及び発がん性があり、世界保健機関（WHO）傘下の国際がん研究機関（IARC）により、ヒトに対しておそらく発がん性あり（グループ 2A）として分類されている。その他のニトロソアミン類では、N-ニトロソエチルアミン（NDEA）や N-ニトロソ-N-メチル-4-アミノ酪酸（NMBA）などが、種々の ARB 製品から検出されている。

⁵ <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-ndma-zantac-ranitidine>

⁶ 脚注 5 を参照のこと。

⁷ <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-ndma-metformin>

数種類の製剤中からニトロソアミン類が検出されたことにより、FDA を始めとして、各国の規制当局は、影響を受ける API や製剤中に含まれるこのような不純物に関して、詳細な分析を実施した^{8,9}。本ガイダンスでは、FDA の現時点における理解に基づいて、ニトロソアミン生成の根本原因となる可能性について考察すると共に、API 及び製剤製造業者に対して、（１）自社の承認済み販売中の医薬品及び申請中の医薬品に対してリスクアセスメントを行うこと、（２）API 及び製剤中にニトロソアミン類が混入することを低減・防止するために適切な措置を講じることを提言する。

ニトロソアミン不純物が検出されたのは、限られた医薬品のみであり、許容できないレベルの不純物¹⁰が混入していた製品のバッチは回収されているものの、脆弱な製造工程やニトロソアミン不純物を生成する材料が使用されていることにより、他の API や製剤中にニトロソアミン不純物が混入する可能性は否定できない。そのため、本ガイダンスの提言は、化学的に合成した全ての API を対象とする。また、化学的に合成した API を含有する製剤も対象とする他、本ガイダンスで述べるその他の因子によって混入リスクがある製剤にも適用されるものであって（セクション II.B 及び II.C 参照）、対象は FDA の発表において特定された製剤だけではない。

一般論として、FDA のガイダンス文書は、法的強制力のある責任を課すものではない。ガイダンスは、各題目に関する FDA の現時点における理解を示すものであって、規制・法的要件が具体的に引用されていない限り、単に推奨事項としてみなされるべきものである。FDA ガイダンスにおいて、「べき」や「しなければならない」などといった言い回しが用いられる場合、推奨や提言を意味するものであって、拘束力を有するものではない。

II. 背景

FDA は、一部の製剤中に存在するニトロソアミン不純物について調査を行ってきた。2018 年以降、ARB、ラニチジン、ニザチジンやメトホルミンなどいくつかの製剤中に、許容できないレベルのニトロソアミン類が混入していたことが発覚している。

2018 年 6 月に、FDA は、ARB であるバルサルタン中に N-ニトロソジメチルアミン（NDMA）であると特定された不純物が混入しているとの報告を受けた¹¹。FDA では、調査を行った結果、バルサルタンの多数のロットや、製造業者が異なる数種類の ARB 製剤中に、許容できないレベルのニトロソアミン類が混入していることを確認した。

⁸ FDA が連携している他の規制当局には、欧州医薬品庁（EMA）、欧州評議会欧州医薬品医療品質部門（EDQM）、カナダ保健省（Health Canada、HC）、オーストラリア医療製品管理局（Therapeutic Goods Administration、TGA）、日本厚生労働省/医薬品医療機器総合機構（MHLW/PMDA）、シンガポール健康科学庁（Health Sciences Authority、HSA）、及びスイス医薬品局（Swissmedic）がある。

⁹ FDA がさまざまな医薬品中に含まれるニトロソアミン不純物の分析を行うに当たって用いたバリデート済み検査方法の他、各種の医薬品やバッチに対する分析結果は、以下のサイトから入手可能である：<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-statement-fdas-ongoing-investigation-valsartan-impurities-and-recalls-and-update-fdas-current>, <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-ndma-zantac-ranitidine>, 及び <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-ndma-metformin>。

¹⁰ 本ガイダンスのセクション III.A. に示す表 1 を参照のこと。

¹¹ <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-statement-fdas-ongoing-investigation-valsartan-impurities-and-recalls-and-update-fdas-current>

拘束性のない勧告を含む

医薬品製造業者は、これらの製品のうち、影響を受けたバッチを自主的に回収し¹²、その結果、影響を受けた医薬品の一部は品薄状態となった¹³。また、FDA は、一般的なアミン類を使用する合成工程の評価を行った。その結果、一般的な合成経路でも NDMA 以外のニトロソアミン不純物が生成しうることが判明した。

2019 年 9 月、FDA は、数種類の一般的な胸やけ用医薬品（ラニチジン[ザンタック]及びニザチジン[アキシド]）中に、許容できないレベルの NDMA が混入していたことを確認した¹⁴。FDA は、NDMA が許容可能レベルを超えると考えられるラニチジン及びニザチジン製品について、製造業者が自主回収するように勧告した^{15,16}。最近では、FDA が実施した安定性試験の予備的所見から、数種類のラニチジン製品を常温保管した場合に、NDMA が許容できないレベルにまで経時的に上昇する懸念が示されている。FDA による加速安定性試験の予備的結果からは、2 週間で全製品中に NDMA レベルの上昇が認められた。FDA の試験からは、保存期間に応じて NDMA レベルが上昇することが示唆されている。2020 年 4 月 1 日、FDA は、全てのラニチジン製品をアメリカの市場から撤去するように要請した。

2019 年 12 月に、FDA は、他の国で販売されている数種類のメトホルミン糖尿病薬に NDMA が混入していることが報告されているとの情報を得た。この情報に鑑みて、FDA はメトホルミン薬のサンプルを入手し、NDMA の試験を実施した。2020 年 2 月までに、FDA はいくつかのサンプル中に NDMA を検出したが、許容可能な摂取限度を超えるものではなかった。FDA が更に試験を行った結果、2020 年 5 月には、メトホルミン徐放製剤のいくつかのロットから、当局が推奨する許容摂取量を超える NDMA が検出された。この試験に基づいて、FDA は、特定した申請者に対して、徐放性メトホルミンのこれらのロットを自主回収するように要請した。FDA は、メトホルミンその他の医薬品に NDMA 不純物が含まれている可能性について調査を継続しており、今後、企業に対して適切な措置を勧告することとしている。

ニトロソアミン不純物の混入問題は、アメリカにおける医薬品供給のみに留まらないことから、FDA とその他の規制当局は協力して、情報の共有、査察の連携、各種のニトロソアミン類の検出・特定に有効な分析方法の共有に努め、安全かつ品質が確保された医薬品の供給が可能となるべく、迅速な解決法を策定している。

A. ニトロソアミン不純物

ニトロソアミンという用語は、ニトロソ基がアミンに結合した化学構造を有する一群の化合物を表すものであり($R_1N(-R_2)-N=O$)、その構造を図 1 に示す。この化合物は、アミン類（二級、三級又は四級アミン）と亜硝酸（酸性条件下の亜硝酸塩）との間でニトロソ化反応が起こることにより、生成する。

¹² リコール対象となった医薬品リストについては、FDA の Recalls, Market Withdrawals, & Safety Alerts（リコール、市場撤去及び安全性アラート情報）ウェブサイト（<https://www.fda.gov/node/360167>）参照のこと。

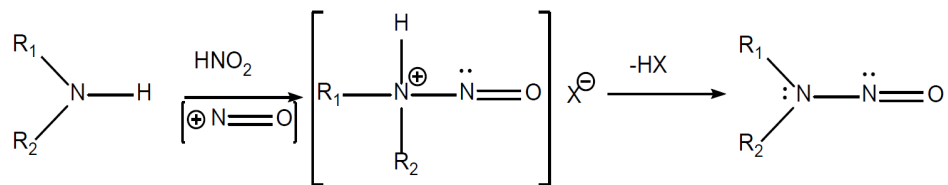
¹³ 医薬品不足については、以下の FDA 公開ウェブサイト参照のこと：<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-shortages>。また、FDA によるリコール ARB 医薬品については以下のサイトを参照のこと：<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/search-list-recalled-angiotensin-ii-receptor-blockers-arbs-including-valsartan-losartan-and-ranitidine-drugs>

¹⁴ <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-ndma-zantac-ranitidine>

¹⁵ <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-new-testing-results-including-low-levels-impurities-ranitidine-drugs>

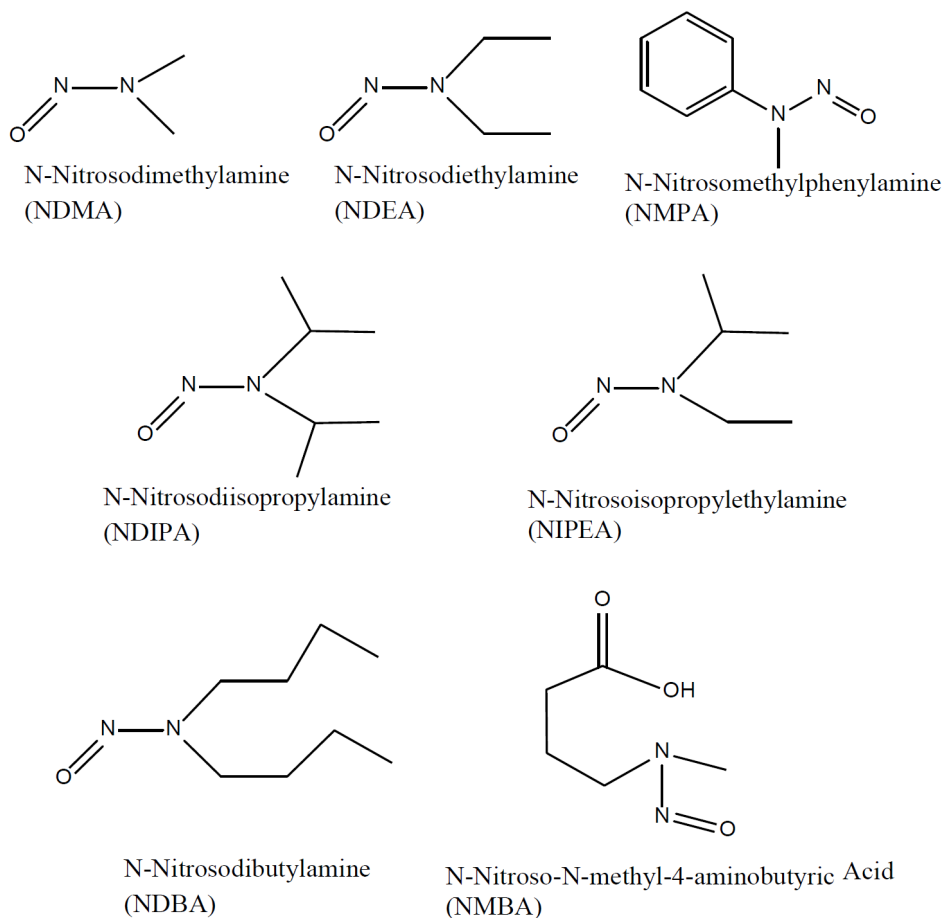
¹⁶ <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-statement-fdas-ongoing-investigation-valsartan-impurities-and-recalls-and-update-fdas-current>

図 1. ニトロソアミンを生成する一般的な反応式



FDA は、製剤中に理論上存在しうるニトロソアミン不純物として、以下の7種類の化合物を特定している：NDMA、N-ニトロソジエチルアミン（NDEA）、N-ニトロソ-N-メチル-4-アミノ酪酸（NMBA）、N-ニトロソイソプロピルエチルアミン（NIPEA）、N-ニトロソジイソプロピルアミン（NDIPA）、N-ニトロソジブチルアミン（NDBA）及びN-ニトロソメチルフェニルアミン（NMPA）（図2）。この内5種類の化合物（NDMA、NDEA、NMBA、NIPEA 及び NMPA）は、実際に原薬又は製剤中に検出されている。

図 2. API や医薬品中に不純物として存在する可能性があるニトロソアミン類の構造式



ニトロソアミン化合物は、複数の動物種に対して強力な遺伝毒性を示し、国際がん研究機関（IARC）により、ヒトに対しておそらく発がん性がある、又は、発がん性がある可能性がある¹⁷とされている化合物もある¹⁸。これらの化合物は、業界向けガイダンス：ICH M7(R1)潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドライン（2018 年 3 月）において、「cohort of concern（高懸念群）」化合物と呼ばれている¹⁹。本ガイドラインでは、ニトロソ化合物を始めとして、あらゆる既知の変異原性発がん物質を一定のレベル以下に管理することにより、変異原性を有する可能性がある不純物に対して曝露することに伴う発がんリスクを、無視できるレベルに制御することを推奨している。ARB 中にニトロソアミンの混入が認められたことから、FDA では、これらの不純物に関して、暫定的な許容摂取量を公表した²⁰。FDA では、製造業者に対して、自社医薬品におけるニトロソアミン量を測定し、暫定許容摂取量を上回る場合には、これらの不純物含有量を低減又は除去する措置を講じるよう勧告した。また、FDA は、暫定許容量に基づいて、追加的評価及び製品回収の即時的決定を指導すると共に²¹、発がん性物質に長期曝露するリスクと患者の臨床管理を中断するリスクとのバランスを検討した。

B. API にニトロソアミン不純物が混入する一般的な根本原因

FDA がこれまでに収集した情報から、API 中にニトロソアミン不純物が混入するいくつかの一般的な根本原因が明らかとなった。

1. ニトロソアミンが生成する一般条件

酸性条件下で、二級、三級又は四級アミン²²と亜硝酸塩²³とが存在すると、ニトロソアミン類が生成可能である。このような条件下では、亜硝酸塩が亜硝酸となり、アミンと反応してニトロソアミンとなる（図 1 参照）。残留アジド（テトラゾール環形成や分子内にアジド基を導入するために広く用いられる試薬）の失活を目的として亜硝酸を用いる場合に、前駆アミンが存在するとニトロソアミン生成のリスクが高くなる。

ある工程で試薬として使用した亜硝酸塩は、精製操作が行われた場合であっても、それ以降の工程に移行してアミン類と反応し、ニトロソアミン不純物の生成が起こる可能性がある。それゆえ、亜硝酸塩が存在している場合には、それ以降の工程に持ち越される可能性は否定できない。一般論として、二級、三級又は四級アミンが存在する中で亜硝酸塩を使用する工程には、ニトロソアミン不純物が生成するリスクがある。

¹⁷ NDBA は、IARC により、「発がん性がある可能性がある」（2B）化学物質に分類されている。

¹⁸ <https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications>

¹⁹ FDA は、ガイダンスを定期的に改定している。ガイダンスの最新版については、以下の FDA ガイダンスサイトを確認のこと：<https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/default.htm>。

²⁰ 2019 年 2 月 28 日の発表については、以下を参照のこと：<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-angiotensin-ii-receptor-blocker-arb-recalls-valsartan-losartan>。

²¹ <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-ndma-zantac-ranitidine>

²² 二級及び三級アミンは、不純物として、あるいは、四級アンモニウム塩の分解生成物として存在していることがある。

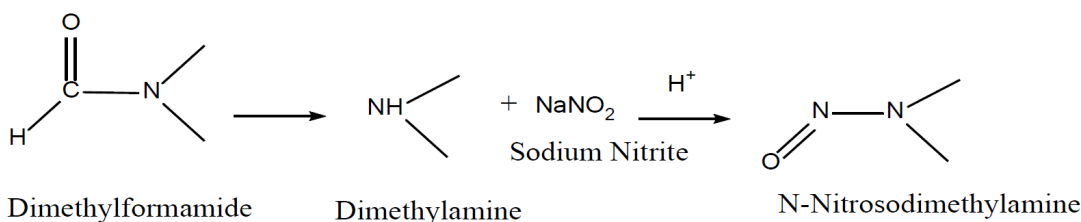
²³ 二級、三級及び四級アミンと亜硝酸塩は、ニトロソアミンの前駆物質とも呼ぶことができる。

2. ニトロソアミンを生成しうる二級、三級及び四級アミン源

種々の理由により、製造工程中にアミン類が存在することがある。API（あるいは、API の分解生成物）、中間体又は出発物質は、二級アミン又は三級アミンの官能基を有している場合がある。三級及び四級アミンは、試薬や触媒としての用途を意図的に加えられることがある。これらのアミンは、全て亜硝酸その他のニトロソ化試薬と反応することがあり、その結果、ニトロソアミンを生成する [24](#), [25](#), [26](#)。

アミド溶媒は、特定の反応条件下で分解しやすいので、二級アミン類の発生源となる。例えば、高反応温度下で長時間反応に用いると、N,N-ジメチルホルムアミドは、分解して、ジメチルアミンが生成する。ジメチルアミンは、亜硝酸と反応して、NDMA を生成する（図 3 参照）。N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルアセトアミドや N,N-ジエチルアセトアミドも類似の分解経路により、二級アミンを生成し、亜硝酸と反応することにより、ニトロソアミン不純物が生成される。二級アミンは、アミド溶媒中の不純物として存在している場合がある。例えば、ジメチルアミンは、亜硝酸と反応して NDMA を生成するが、N,N-ジメチルホルムアミド中の不純物として存在していることがある。

図 3. N,N-ジメチルホルムアミドから NDMA が生成する過程



API の合成に試薬として使用される三級及び四級アミンには、その他のアミン類が不純物として含まれていることがある。トリエチルアミンなどの三級アミン類は、微量の二級アミン類を含む場合がある（ジプロピルアミンやイソプロピルエチルアミンなど）。二級及び三級アミン類は、不純物として含まれる他、四級アミンの脱アルキル化反応の分解物として生成することがある。例えば、相間移動触媒として広く用いられる臭化テトラブチルアンモニウムには、トリブチルアミンやジブチルアミンが不純物として存在することがある。API にニトロソアミン混入が発生するアミン不純物のレベルは工程に依存することから、各 API 製造業者が決定する必要がある。

アミン試薬は幅広い範囲の合成変換を調節するために用いることから、上述の発生源リストは、すべてを網羅しているわけではない。製造業者は、アミン官能基を有する他の試薬に関して、ニトロソアミン生成の潜在的リスクの有無を調べなければならない。

²⁴ Smith, PAS and RN Loeppky, 1967, Nitrosative cleavage of tertiary amines, J AmChem Soc, 89(5): 1147–1157

²⁵ Fiddler, W, JW Pensabene, RC Doerr, and AE Wasserman, 1972, Formation of N-nitrosodimethylamine from naturally occurring quaternary ammonium compounds and tertiary amines, Nature, 236: 307

²⁶ Gillatt, PN, RJ Hart, CL Walters, and PI Reed, 1984, Susceptibilities of drugs to nitrosation under standardized chemical conditions, Food Chem Toxicol, 22(4): 269–274

3. 業者から調達した原材料における汚染

出発物質や原材料など、業者から調達した物質が汚染されている場合にも、ニトロソアミン不純物が混入する可能性がある。FDA は、以下のような汚染事例が、この根本原因によるものであることを確認している。

- 製造後 間もない溶媒（オルトキシレン、トルエン、塩化メチレン）を業者から輸送する間に汚染が起こることによって（保管容器間の移し替えの際など）、ニトロソアミン汚染が発生している。
- 亜硝酸ナトリウムは、一部の出発物質（アジ化ナトリウムなど）に不純物として存在することが知られているが、酸性条件下でアミン類と反応して、ニトロソアミン類を生成する場合がある。硝酸カリウムなど硝酸基を含む原料には、亜硝酸塩が不純物として含まれていることがある。許容可能な亜硝酸不純物の量は、工程に依存するため、各 API 製造業者が決定しなければならない。
- 二級又は三級アミン類は、一部の原材料の他（詳細は、本ガイダンスのセクション II.B.2 を参照）、トルエンなど新鮮な溶媒の不純物として報告されている。
- 出発物質や製造委託した中間体では、ニトロソアミン不純物が、これらの工程とは別の工程で生成される製造所で製造されている場合、交叉汚染が起こるリスクがある。

原材料のサプライチェーンについて認識することは、汚染を防ぐ上で重要な要素となる。例えば、API 製造業者は、供給業者から調達した原材料や出発物質がニトロソアミンに汚染されていることに気付かない場合がある。また、製造工程でニトロソアミンの生成が通常起こらない製造業者であれば、供給業者から調達した材料に、製造や輸送の際に不純物が混入した可能性を認識しないことがある。

4. 回収した溶媒、触媒や試薬が汚染源となる場合

溶媒、試薬、触媒などの物質を回収すると、残留アミン（トリメチルアミンやジイソプロピルエチルアミンなど）が存在することにより、ニトロソアミン不純物混入のリスクをもたらす可能性がある。回収過程に失活操作（すなわち、残留アジドを分解するために亜硝酸を使用する工程）が含まれている場合、溶媒の回収により、ニトロソアミン類が生成する可能性がある。これらのニトロソアミン類の沸点又は溶解度の特性が、回収対象の物質と類似する場合²⁷、回収及びその後の精製方法（水洗浄や蒸留など）によっては、同伴（*entrainment*）が起こることがある。それによって、原材料回収の際に、汚染リスクが高くなる。以上の理由により、一定の「低リスク」工程²⁸で製造した API を使用する製剤であっても、その一部には汚染が起こっていることが判明した。FDA は、以下のような汚染事例が、この根本原因によるものであることを確認している。

²⁷ NDMA 及び NDEA は、沸点がそれぞれ 151～153℃及び 175～177℃である(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)。両化合物ともに、水と混和し、有機溶媒に溶解する。

²⁸ 「低リスク」工程とは、ニトロソアミン生成が通常起こらないと考えられるものをいう。

拘束性のない勧告を含む

- 製造施設においては、同じ API を製造するに当たって、共通の溶媒を使用して複数の合成経路で製造する場合がある。そのような合成経路のうちのいずれかにおいて、ニトロソアミン類が生成したり、前駆アミン類が含まれている場合、回収する溶媒には汚染が起こるリスクがある。他の工程の溶媒や製造ラインをまたいで回収した溶媒を、管理やモニタリングせずに混合して使用する場合、ニトロソアミン不純物が混入する可能性がある。このような過程で汚染した回収溶媒を用いて API を製造すると、ニトロソアミン生成が通常起こらない合成経路であっても、当該 API には汚染が起こりうる。
- 原材料（溶媒、試薬、触媒など）の回収は、第三者業者に外部委託されることが多い。回収を委託した当該第三者業者が製造する原材料の成分に関して、当該業者に具体的な情報を十分に提供せず、通常の回収工程のみが行われている場合、作業工程の外部委託がリスクを生じる場合がある。

原材料汚染が発生しうる場合として、器具を顧客間で共用としている場合やいくつかの異なる原材料に共用される場合で、当該器具の洗浄が行われない場合、あるいは、当該器具に対して、懸念される個々の不純物の除去能のバリデーションがされていない場合がある。洗浄が適切に行われず、かつ、数社の顧客に対して共通の保存設備を使用したことによって、オルトキシレン及びトルエンの回収中に汚染が起こった事例が報告されている。数社の顧客から原材料を受領して、混合・回収するに当たって、ニトロソアミン汚染を防止するための予防策が講じられていない場合、洗浄方法が不十分であって、かつ、検証が行われていない場合に、交叉汚染につながる可能性がある。一例として、触媒トリ N-ブチルスズクロリド（アジ化トリ-N-ブチルスズの生成源として使用）の委託回収を行う第三者施設において、数社の顧客から回収した触媒を混合したことによって、汚染が起きている。

5. 失活工程がニトロソアミン汚染源となる場合

主要な反応溶液に対して直接失活操作を行う場合（すなわち、亜硝酸を反応液に添加して残留アジドを分解する場合）、ニトロソアミンが生成するおそれがある。この添加操作によって、製造工程で使用する原材料中に残留するアミン類と亜硝酸とが直接接触することになる。適切な除去若しくは精製操作が行われない場合、又は、懸念される特定の不純物を除去する操作が最適化されていない場合、生成するニトロソアミン不純物がその後の工程に持ち込まれる可能性がある。ニトロソアミン不純物が製造過程に混入すると、下流工程全体も汚染する可能性がある。失活工程が主要な反応系外で行われる場合であっても、汚染された回収物質を主要な工程に持ち込むと、汚染が起こるリスクがある（本ガイダンスのセクション II.B.4 を参照）。

6. 工程最適化及び管理の欠如

ニトロソアミン不純物が生成する他の潜在的な原因として、API の製造工程に対して、最適化が行われていないことが考えられる。すなわち、温度や pH の他、試薬、中間体、溶媒を加える順序などの反応条件が不適切であったり、管理不十分である場合が挙げられる。FDA では、反応条件がバッチ間で大きく変動する事例や、同一施設において同じ API を異なる設備で製造する場合でも、反応条件が大きく異なる事例を認識している。

ニトロソアミン汚染の根本原因として、種々の要因を上述したが、これらの原因は、全て一つの API 製造工程内で発生しうるものである。それゆえ、潜在的な汚染源を全て特定するためには、複数の戦略が必要となる。API の純度や同定の他、既知の不純物に関して一般的に実施するルーチン試験法（HPLC など）では、ニトロソアミン不純物を検出することはない。さらに、欠陥モードに基づく分析方法では、同一の API 製造業者の同一工程によるバッチであっても、バッチ間でニトロソアミンの種類や生成量が異なる場合があり、その結果、汚染が検知されるのは一部のバッチであって全バッチではないということが起こりうる。

C. API 汚染以外の原因によって製剤中にニトロソアミン不純物が混入する場合

亜硝酸塩は、ニトロソ化能を有する化合物であって、多くの賦形剤中に一般的な不純物として ppm レベルで混入していることが知られている。亜硝酸塩不純物は、一般的に使用されている各種の賦形剤に含まれているため、医薬品の製造工程や有効期間保管中に、製剤中でニトロソアミン不純物が生成する可能性がある。供給業者認定プログラム²⁹には、賦形剤ロットや供給者によって、亜硝酸塩不純物の混入度合いが異なる可能性があることを考慮すべきである。また、製剤製造業者は、飲用水中にも、亜硝酸塩やニトロソアミンの不純物が含まれている可能性があることに注意しなければならない。

一部の製剤は、分解経路により、ニトロソアミン不純物を生成する場合があり、このような分解は、製剤を保存している間に起こる可能性がある。

III. 推奨事項

ニトロソアミン類は、ヒトに対しておそらく発がん性がある、又は、発がん性がある可能性がある物質であることから、FDA では、製造業者に対して、本ガイダンスにおいて記載したニトロソアミン生成の潜在的な原因の他、観察された他の経路について検討すると共に、API や製剤においてニトロソアミンによる汚染や生成が起こるリスクを評価するよう推奨する。製造業者は、最大一日投与量、治療期間、適応症や治療患者数などの要因に基づいて、API 及び製剤に優先順位を定めて、評価を行うべきである³⁰。新たな情報が得られ、医薬品中のニトロソアミン類に関する FDA の理解が進むにつれて、FDA は、一定の医薬品について、優先的にリスクアセスメントを行うべきことを奨励する場合があります。

品質リスクの特定、分析及び管理に関する詳細については、業界向けガイダンス：ICH Q9 品質リスクマネジメントに関するガイドライン（2006 年 6 月）を参照されたい。API 及び製剤製造業者は、適切な対策を講じることにより、許容できないレベルのニトロソアミン不純物が自社の製品中に混入することを防止しなければならない。

²⁹ 業界向けガイダンス：ICH Q10 医薬品品質システムに関するガイドライン（2009 年 4 月）に従い、製造業者の医薬品品質システムは、購入原材料の品質管理も対象とする。供給業者認定プログラムとは、特定・承認したサプライチェーンにより、原材料を供給できる事業者を選定する製造業者のシステム（監査、原材料の評価、適格性確認など）をいう。

³⁰ 例えば、ニトロソアミン化合物の検出濃度が同じであれば、最大一日投与量（MDD）が 2000mg の医薬品は、MDD が 200mg である医薬品よりもリスクが高い。短期間使用することが想定されている製剤（例えば、抗生剤の 7 日間投与）は、長期間投与が想定される製剤よりもリスクが低い。

A. 許容摂取量

FDA は、ニトロソアミン不純物 NDMA、NDEA、NMBA、NMPA、NIPEA 及び NDIPA に関して、以下の許容摂取量 (AI) を推奨している (表 1) ³¹。更に、製造業者に対して、これらの AI 値を用いて、API 及び製剤中のニトロソアミン不純物の限度値を定めるように推奨している ³²。

表 1. 医薬品中の NDMA、NDEA、NMBA、NMPA、NIPEA 及び NDIPA の AI 上限値

ニトロソアミン	AI 上限値 Limit (ng/day) ^{1,2}
NDMA	96
NDEA	26.5
NMBA	96
NMPA	26.5
NIPEA	26.5
NDIPA	26.5

¹ AI 上限値は、NDMA、NDEA、NMBA、NMPA、NIPEA や NDIPA などの化合物に 70 年間曝露したときに、発がんリスクが約 10 万分の 1 増加する 1 日当たりの曝露量を示す。付録 B には、NDMA の AI 値を導出する方法を記載した。これは、FDA が ICH M7(R1) を適用して、限度値を設定した例である。

² AI 上限値を ppm に変換する方法は、品目によって異なり、医薬品の表示/添付文書に定める最大一日用量 (MDD) に基づいて計算する ($\text{ppm} = \text{AI (ng)}/\text{MDD (mg)}$)。

これらの制限値は、製剤中に単一のニトロソアミンが含まれる場合に適用する。表 1 に示したニトロソアミン不純物が複数検出される場合であって、かつ、最大一日用量 (MDD) に基づいて、ニトロソアミン不純物の総計量が 26.5ng/day (最も活性が強いニトロソアミンの AI 値) を超える場合には、製造業者は、FDA に連絡し、評価を依頼しなければならない。

MDD が 880mg/day 未満の製剤の場合、総ニトロソアミンに対する推奨限度値が 0.03ppm ならば、26.5ng/day 以下となり、許容範囲にあるとみなされる。MDD が 880mg/day を超える製剤の場合、総ニトロソアミンに対する上限値は、推奨限度値である 26.5ng/day を超えないように調整しなければならない ³³。

AI 上限値が公表されていないニトロソアミンが製剤中から検出された場合、製造業者は、ICH M7 (R1) に示す方法を用いて、ニトロソアミンに伴うリスクを判定し、FDA に連絡して、提案する限度値が受け入れられるも否か決定を仰ぐ ³⁴。

³¹ 許容摂取量 (AI) という用語は、ICH M7(R1)において用いられており、毒性学的懸念の閾値 (TTC) を表すものである。TTC とは、不純物による発がん性その他の毒性のリスクが無視できると考えられるレベルを示す。ニトロソアミンの上限値に関して、FDA の発表では、許容一日摂取量 (ADI) という用語が用いられている。本ガイダンスにおいては、用語として、ADIではなく、AIを用いている。

³² API 製造業者は、API を使用する製剤が推奨 AI 限度値に適合するように、ニトロソアミン不純物の管理を行わなければならない。

³³ API 又は製剤中に複数のニトロソアミン不純物が検出される場合であって、かつ、MDD に基づいて算出する総ニトロソアミン量が 26.5ng/day を超える場合には、製造業者は、[CDER-OPQ-Inquiries @fda.hhs.gov](mailto:CDER-OPQ-Inquiries@fda.hhs.gov) に連絡すること。この宛先に送信された照会は、適切な FDA 部署に転送される。

³⁴ 連絡先については、脚注 33 を参照のこと。

拘束性のない勧告を含む

一般論として、ニトロソアミン類に推奨されている低い AI 値に対応するためには、定量限界 (LOQ) が十億分率 (ppb) の範囲にある高感度分析法を用いることが必要となる。API 及び製剤製造業者は、LOQ が 0.03 ppm 以下の分析法を用いなければならない³⁵。最大一日用量が多い医薬品 (例: >1 g/day) に関して、製造業者は、LOQ 及び検出限界 (LOD) が、合理的かつ実用的に十分低い分析方法を確立しなければならない。表 1 に示したニトロソアミンが複数検出される場合、26.5ng/day 以下の総ニトロソアミン量を正確に定量するためには、LOQ が 0.03ppm 未満となるように分析法をバリデーションしなければならない。例えば、MDD が 1200mg であれば、LOQ は 0.02 ppm 未満であることが必要である。FDA の公開ウェブサイトには、数種類の API 及び医薬品中に含まれるニトロソアミン不純物を検出するバリデーション済み推奨分析法が掲載されている³⁶。³⁷

API 及び製剤製造業者は、自社製品中にニトロソアミン不純物が混入するのを軽減するために、以下の対策を講じなければならない。

1. API や市販されている医薬品の他、承認済み及び申請審査中の医薬品に関し、ニトロソアミン不純物が混入するリスクのアセスメントを行うこと。リスクアセスメントは、医薬品の優先順位付けを行って、遅滞なく実施しなければならない³⁸。製造業者は、リスクアセスメント文書を FDA に提出する必要はないが、要請があった場合には提示できるように、当該文書を保存しておかなければならない。
2. ニトロソアミン不純物が混入するリスクがある場合は、検証試験を実施すること³⁹。ニトロソアミン類の物理化学的特性により (分子量が低く、揮発性が一定程度あり、毒性が高い)、ニトロソアミン類の分析方法には、特異性、優れたクロマトグラフィー分離能及び高感度の検出能が求められる。
3. API 及び製剤中にニトロソアミン不純物が混入するのを防止・低減するために実施した変更を FDA に報告すること。この報告の対象には、21 CFR 314.420 (c) の定めによるドラッグマスターファイル (DMF) の修正、21 CFR 314.70 及び 314.97 で定める承認済み申請に対する変更、並びに、21 CFR 314.60 及び 314.96 に定める審査中の申請に対する変更が該当する。

³⁵ この LOQ 値は、ニトロソアミン不純物の報告閾値とみなすことができる (すなわち、試験成績書に不純物を報告しなければならない下限)。

³⁶ ニトロソアミン不純物を検出するための FDA 推奨分析法は、<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-ndma-zantac-ranitidine> 及び <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-ndma-metformin> にある。また、2018 年 12 月 12 日付けの改訂版は、<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm613916.htm> にある。

³⁷ 製造業者や分析機関にあっては、バリデーションした方法を公開することを奨励する (例えば、当該方法を開発した機関のウェブサイトに掲載するなどにより公開する)。公開することによって、他の類似医薬品に対する試験が速やかに行えるようになるためである。また、FDA は、民間が開発した分析方法を FDA のウェブサイトに掲載できるように依頼する。ただし、掲載するのは、当該分析方法の実施手順が科学的に適正なものであることを FDA が確認し、かつ、当該方法の所有者が FDA による掲載を文書で承認した場合に限る。希望する製造業者や分析機関は、自社の分析方法を CDER-OPQ-Inquiries@fda.hhs.gov 宛てに送りたい。

³⁸ 品質マネジメントの原則に則って、製造業者は、ニトロソアミン不純物の混入に影響を及ぼす可能性がある、製品ライフサイクルを通じた製造上の変更や変動に伴うリスクを検討すべきである。具体例として、原材料や賦形剤を新規の供給業者に変更する場合を挙げることができる。リスクは、定期的に再アセスメントを行う (ICH Q9 参照)。

³⁹ 試験は、適切にバリデートした方法により行い、API 製造業者が実施しても、適格性が確認されている分析機関が実施してもよい。

B. API 製造業者に対する推奨事項

大多数の API においては、製造中にニトロソアミン類が生成することは想定されないものの、化学的に合成した API の製造業者は、すべて、潜在的にニトロソアミン不純物が混入する可能性がある場合、適切な措置を講じて、ニトロソアミン汚染のリスクを低減するように努めなければならない。

API 製造業者は、自社の API 製造工程を点検し、リスクアセスメントを行って、ニトロソアミン不純物が混入する可能性を特定しなければならない。ニトロソアミン不純物の混入リスクが認められた場合、高感度、かつ、適切にバリデートした分析法を用いて、バッチの検証試験を実施する。リスクアセスメントにより、潜在的にニトロソアミン不純物が混入する可能性はないと判断される場合、追加措置を講じる必要はない。ニトロソアミン不純物が検出された場合、API 製造業者は、根本原因を調査しなければならない。また、API 製造業者は、製造工程を変更し、ニトロソアミン不純物の混入を低減又は防止すること⁴⁰。

1. API 中に混入するニトロソアミン不純物の低減

FDA は、API 製造業者に対して、以下の措置を講じるように推奨する。

API 製造業者は、API の合成経路（ROS）開発に際して、ニトロソアミン不純物の生成を防止、又は、低減するために、製造工程の設計を最適化をしなければならない。この点に関し、API 製造業者は、ICH M7(R1)、業界向けガイダンス：ICH Q7 原薬 GMP のガイドライン（2016 年 9 月）及び業界向けガイダンス：ICH Q11 原薬の開発と製造ガイドライン（2012 年 11 月）に示す推奨事項を参照のこと。製造工程の開発に当たっては、以下の点を考慮しなければならない。

- ニトロソアミン類が生成するおそれのある反応条件は、可能な限り回避すること。回避できない場合には、当該工程が適切に管理されていること、また、挙動及び除去（fate and purge）に関する適切で堅牢な試験に基づいて、ニトロソアミン不純物を確実に削減可能であることを実証しなければならない。
- ROS 条件下でニトロソアミン類が生成するおそれがある場合、（可能であれば）二級、三級又は四級アミン以外の塩基を使用すること。
- ROS にアミド溶媒（N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなど）を使用している場合には、注意すること。
- アジド分解工程では、亜硝酸塩を他の失活剤に変更すること。
- 反応の順序、工程及び反応条件（pH、温度、反応時間など）を最適化すると共に、継続して管理を行うこと。
- 下流の処理工程において、ニトロソアミン不純物を容易に除去できるように製造工程を設計すること。

拘束性のない勧告を含む

⁴⁰ 承認済みの申請及び DMF の変更について報告する方法については、本ガイダンスのセクション V を参照のこと。

- API 製造業者は、ニトロソアミンの生成リスクを抑制するため、主要な反応液から失活工程を除外することを検討すべきである（残留アジドを分解するために亜硝酸を使用するなど、ニトロソアミン生成のリスクがある場合）。アジド塩を用いた反応により合成した API 又は中間体は、母液から有機相に抽出することができる。有機相から分離した水性廃液に対して、亜硝酸で失活を行うことにより、API、その中間体又は回収する溶媒と接触することを回避できる。
- API 製造業者は、自社のサプライチェーンを監査すると共に、リスクのある原材料、出発原料及び中間体を監視しなければならない⁴¹。API 製造業者は、原材料製造業者及びその納入業者の名称⁴²、並びに、原材料を実際に製造している業者の役割の他、API 製造の前に材料を取り扱うあらゆる再包装業者や流通業者を含めて、記録を残しておかなければならない。適切な場合には、API 製造業者は、ニトロソアミンによる汚染を防ぐために、汚染リスクがある原材料について管理方法を規定すると共に、追加の規格を定めることを検討すべきである。
- 回収した溶剤、試薬、触媒などの材料を製造工程で使用する際に、交差汚染が起こるのを避けるため、回収した材料は、回収したのと同じ製造法における同じ工程又はそれ以前の工程（十分に精製が行われる場合）においてのみ使用しなければならない。回収した材料を再利用する前に、適切な基準を満たしていることを確認すること。材料の回収を第三者業者に外部委託している場合、API 製造業者は、当該業者における洗浄手順のバリデーションについて、監査を行う。API 製造業者は、ニトロソアミン又はニトロソアミン前駆物質との交差汚染を確実に防止するために、ICH Q7 の推奨事項に従って措置を講じなければならない。また、API 製造業者は、自社の工程で使用する原材料を販売する供給業者に対して、当該原材料が回収されたものかどうかを確認しなければならない。
- API 製造業者は、API 製造に使用する水道水中に、環境汚染によって、低濃度の亜硝酸塩やニトロソアミン類が含まれている可能性があることを認識する必要がある⁴³。また、処理水中に含まれる亜硝酸塩によって、API 製造にニトロソアミン汚染が起こる可能性がある。それゆえ、許容量を超えるニトロソアミン不純物が API 中に混入するのを防止するため、API 製造業者は、水中に含まれる亜硝酸塩及びニトロソアミンの濃度を分析し、許容限度を超える量の不純物を精製により除去した水を使用しなければならない。

ニトロソアミンが外因性の発生源を介して API に混入する場合であって、その発生源が回避可能な場合には⁴⁴、製造業者は当該発生源を取り除かなければならない。

- ニトロソアミン不純物量を管理するために、ICH Q7 に定める変更及び管理の規定に従って、API バッチに再加工又は再処理が行われる場合がある。バッチ中にニトロソアミンが含まれていることが判明し、何らかの方法で再加工又は再処理を行う場合、このような操作は、品質部門の監督下で行わなければならない。

⁴¹ 「リスクのある」原材料に関する説明については、本ガイダンスのセクション II.B を参照のこと。

⁴² ICH Q7

⁴³ 飲料水の品質に係る WHO の最新ガイドラインについては、以下のサイトを参照のこと：

https://www.who.int/water_sanitation_health/water-quality/guidelines/en/.

⁴⁴ 本ガイダンスにおいて、外因性の発生源とは、溶媒や原材料などの物質であって、汚染の原因となりうる合成反応や処理工程に使用するものをいう。

2. API 中に含まれるニトロソアミン不純物の管理

LOQ を超える量のニトロソアミン不純物が検出された場合、API 製造業者はニトロソアミン量を AI 限度値以下とするための戦略を策定しなければならない。製造業者は、API 中のニトロソアミン量が AI 限度値を十分に下回るように、規格値を含めて、適切な管理戦略を策定する。ニトロソアミン不純物及び当該不純物の医薬品への混入については不確実な要素があることから、LOQ を超える不純物が検出された API やリスクのある API は、出荷判定時にバッチ毎の試験を実施しなければならない。代替方法（上流工程での中間体試験など）を選択する場合には、工程に関する十分な理解と共に、適切な統計的管理による根拠が必要であり、実施前に追加申請（supplement）を FDA に提出しなければならない⁴⁵。

推奨 AI を超える量のニトロソアミン不純物が含まれていることが判明した API バッチは出荷してはならない。ただし、当該 API の出荷が、医薬品の品薄状態を防止又は緩和する上で必要であって、事前に FDA の同意を得ている場合はこの限りではない。

C. 製剤製造業者に対する推奨事項

製剤製造業者は、製剤中にニトロソアミン不純物が混入する可能性を判断するために、リスクアセスメントを実施しなければならない。リスクアセスメントには、API 製造業者と協力して、API の ROS その他の API 製造条件のうち、製剤にニトロソアミン不純物が混入するリスクが生じるものについて特定する作業などがある。また、リスクアセスメントでは、製剤の製造や保管中にニトロソアミン類が発生・混入するおそれがある、あらゆる経路（分解を含む）についても評価する。リスクアセスメントにより、潜在的にニトロソアミン不純物が混入する可能性はないと判断される場合、追加措置を講じる必要はない。

製剤中にニトロソアミン類が混入するリスクがあると判断された場合、適切にバリデートされた高感度分析法を用いてバッチの検証試験を行う必要がある⁴⁶。ニトロソアミン不純物が検出された場合には、製造業者は、根本原因を調査し、製造工程を変更してニトロソアミン不純物を軽減または削減する必要がある⁴⁷。

1. 製剤中に含まれるニトロソアミン不純物の管理

製剤製造業者は、21 CFR 211.84⁴⁸の定めに従い、リスクのある API のロットを含め、入庫するあらゆる原材料の代表的なサンプルを使用前に試験しなければならない。21 CFR 211 サブパート E に定める CGMP 規制に適合すると共に、業界向けガイダンス：ICH Q10 医薬品品質システム（2009 年 4 月）に準じるために、製剤製造業者は、API 供給業者が製造する API 中に、許容できない濃度のニトロソアミンが含まれないことを確認できるまで、API ロットの試験を継続しなければならない。

⁴⁵ 承認された規格を変更する場合には全て、事前審査申請（prior approval supplement）が必要である。

ただし、法令やガイダンスにより除外されている場合を除く（21 CFR 314.70(b)(2)及び業界向けガイダンス：承認済み NDA 又は ANDA に対する変更（2004 年 4 月）を参照のこと）。

⁴⁶ 適切にバリデートした試験は、API 製造業者または適格性が確認された分析機関が実施してもよい。

⁴⁷ 承認書及び DMF の変更の報告方法については、本ガイダンスのセクション V を参照のこと。

⁴⁸ リスクのある API には、二級、三級及び四級アミン基を含む API が含まれる。また、リスクのある原材料を用いる ROS によって製造される API もすべて該当する。（本ガイダンスのセクション II.B を参照のこと）。

製剤製造業者は、管理戦略を立てるに当たって、リスクのある API を使用する製造工程中に、亜硝酸塩が存在する可能性があるか否か評価しなければならない。また、有効期間中に最終製剤にニトロソアミン不純物が生成する可能性があるか否かについても評価する必要がある。ニトロソアミンが外因性の発生源により製剤に混入する場合であって、その発生源が回避可能な場合には、製造業者は当該発生源を取り除かなければならない。

LOQ を超える量のニトロソアミン不純物が検出された場合、製造業者は、ニトロソアミン量を AI 限度値以下とするための戦略を策定しなければならない。管理戦略には、同定したニトロソアミンに対する規格値を含めなければならない。このような管理戦略は、API の構造、API の ROS、API 若しくは製剤の製造工程により、ニトロソアミンの混入リスクが内在している場合にも推奨される。ニトロソアミン不純物及び当該不純物の医薬品への混入については不確実な要素があることから、出荷判定時にバッチ毎の試験を実施しなければならない。代替方法を選択する場合には、工程に関する十分な理解と共に、適切な統計的管理による根拠が必要であり、実施前に追加申請 (supplement) を FDA に提出しなければならない⁴⁹。

許容できない濃度のニトロソアミン不純物を含む製剤バッチがすでに流通している場合、製剤製造業者は、対象となる製剤について当局が規制措置を決定できるよう FDA に連絡しなければならない。製剤製造業者は、推奨 AI 以上の量のニトロソアミン不純物が含まれていることが確認された製剤バッチを市場出荷してはならない。リコールを開始する場合、製造業者は FDA に連絡しなければならない⁵⁰。所定の品質と純度の基準を満たすことを定めた CGMP の規定に準拠して製造、加工、包装又は保管が実施されていない医薬品は、食品医薬品化粧品法 (FD&C 法) セクション 501 により⁵¹、不良品 (adulterated) とみなされる。FDA は、医薬品の品薄状態を防止または軽減するために妥当と判断した場合、行政指導を行うことがある。

IV. 医薬品供給の維持

製造に関する変更又は製品回収により、医薬品の供給に支障が生じるおそれがある場合、製造業者は、CDER の医薬品不足担当部署 (drugshortages@fda.hhs.gov) に、直ちに連絡しなければならない。それによって、FDA は、API や製剤中のニトロソアミン不純物によるリスクを軽減し、医薬品の供給が中断するのを回避するため、製造業者と協力することができる。製造業者は、医薬品不足担当部署に連絡することによって、自社の医薬品製造の中止又は中断について、FD&C 法のセクション 506C に定める報告義務を満たすと共に、21 CFR 314.81 (b) (3) (iii) に定める要件を実施する上で支援を受けることができる。また、FDA にとっては、品薄状態を回避し、影響を受ける医薬品を必要とする患者の健康を守る上で、どのような措置が必要であるか、可及的速やかに検討することができるようになる。

⁴⁹ 承認された規格を変更する場合には全て、事前審査申請 (prior approval supplement) が必要である。ただし、法令やガイダンスにより除外されている場合を除く (21 CFR 314.70(b)(2) 及び業界向けガイダンス：承認済み NDA 又は ANDA に対する変更 (2004 年 4 月) を参照のこと)。

⁵⁰ 製造業者は、医薬品の種類及び所在地に応じて指定されている回収調整官に連絡することができる。回収調整官の連絡情報は、以下のサイトにある：<https://www.fda.gov/safety/industry-guidance-recalls/ora-recall-coordinators>。

⁵¹ 21 U.S.C. 351 を参照のこと。

V. FDA への変更の報告

製薬企業は、ニトロソアミン不純物の混入を防止又は削減するために実施する変更について、FDA 規制 (21 CFR 314.60、314.70、314.96 及び 314.97) に従って、報告しなければならない。

リスクアセスメント及び検証試験の結果に基づいて、API の DMF 保持者が ROS の工程を変更する場合、DMF 保持者は、21CFR 314.420 (c) に従って、変更を提出すると共に、DMF (審査中の申請及び承認済みの申請を含む) を参照する各製剤製造業者に対しこれを通知しなければならない。当該 API が申請者によって製造され、DMF の対象外である場合、製造業者は、21 CFR 314.70 及び 21 CFR 314.97 に従って、申請書に対する上記の ROS 変更を報告しなければならない。バッチ中にニトロソアミンが含まれていることが判明し、何らかの方法で再加工又は再処理を行う場合、当該操作は、DMF 又は申請書 (該当する場合) に記載し報告しなければならない。

DMF に合成経路が 1 つだけ記載されている場合であって、ニトロソアミンによる汚染を回避するために合成経路を変更する必要がある、かつ、元の製造工程の使用を直ちに停止できない場合には、API 製造業者は、両方の経路を記載した DMF を提出すると共に、最初の経路を削除できる最も早いスケジュールの予測を提示する。個々の合成経路の識別は、各経路で製造したバッチを特定する個別のコードを用いて行う。妥当な期間内に元の経路を停止できない場合には、新規又は変更後の経路を示した DMF を別途提出しなければならない。

ニトロソアミンの生成を防止するために、製剤に対して変更を行う必要がある、承認書において既に認められている変動幅を上回る変更を承認事項に対して行おうとする場合には、申請者は、21 CFR 314.70 及び 314.97 の定めに従い、追加申請 (supplement) を行い、FDA に届け出なければならない。申請が審査中の場合、申請者は、21 CFR 314.60 および 314.96 に従って修正を提出することにより、申請事項を変更しなければならない。

本ガイダンスのセクション V には、API 及び製剤に係る変更を通知するための追加情報が記載されている。

A. リスクアセスメント、検証試験及び必要となる変更申請提出に関する推奨時期

FDA は、医薬品の承認状況に応じて、いくつかの実施スケジュールを推奨している ⁵²。

⁵² 新薬承認申請 (NDA) 及び簡略化新薬承認申請 (ANDA) の許可証所有者やそのスポンサー、ドラッグマスターファイル (DMF) 保持者、並びに、承認済み NDA や ANDA の対象ではない市販医薬品 (例: OTC 医薬品として販売されている配合剤や医薬品) の所有権を有する者であって、かつ、製剤や API の製造業者ではない者は、委託先製造業者と協力して、本ガイダンスで推奨する対策を講じなければならない。この責務は、現在アメリカで市販されている製剤の他、申請が審査中のものも対象となる。

拘束性のない勧告を含む

1. 承認済み製剤・販売中の製剤

アメリカにおいて医薬品の安全な供給を確保するために、製造業者は、初版のガイダンスの発出から7か月以内に、承認済み製剤又は販売中の製剤に対して、リスクアセスメントを完了すること。すなわち、2021年3月31日までに、これを終了しておくことが推奨されている。検証試験は、リスクアセスメントによりニトロソアミンの混入リスクが特定された後、速やかに開始し、リスクが高いと考えられる医薬品については直ちに開始しなければならない。アメリカにおいて医薬品の安全な供給を確保するために、初版のガイダンスの発出から3年以内に、医薬品の検証試験と、必要となる変更申請を終了させることが必要であり、2023年10月1日までに、これらを終了しておくことが推奨されている。実施スケジュールの計画に当たっては、汚染又は生成の根本原因を調査し、根本原因を排除する変更（例えば、製造工程の変更、供給業者の変更）を特定すると共に、提案する変更によってニトロソアミンの汚染や生成のリスクが最小限に抑制されることを確認する作業があることを、FDAは認識している。また、実施スケジュールには、APIが使用される製剤の安全性を担保する根拠として、API製造業者が行う作業（すなわち、リスクアセスメント及び試験）も含まれる。FDAでは、得られる情報に基づいて、迅速なリスクアセスメントや検証試験を要請する他、その他の行政措置を講じることがある。

2. 審査中の申請

a. 申請前段階

FDAは、承認申請者が初回申請を行う前に、API並びに申請予定の製剤中に含まれるニトロソアミン不純物についてリスクアセスメントを実施し、必要に応じて検証試験を実施することを推奨する。ただし、リスクアセスメントの実施、検証試験結果の提出（必要な場合）及びDMF又は申請書への変更が初回の提出時に間に合わない場合、これらは後の変更として提出してもよい。当該変更は、申請書の審査スケジュールに影響を及ぼすことがないように、初回申請後、可及的速やかに行わなければならない⁵³。

b. 審査中の申請

申請が審査中の申請者は、迅速にリスクアセスメントを実施し、検証試験により、ニトロソアミンレベルがAIの上限値を超えていることが判明した場合には、FDAに通知しなければならない⁵⁴。LOQを超えるニトロソアミン不純物が検出されたが、AI制限値以内である場合には、申請者は、申請書を適切に修正する。FDAは、必要と判断した場合、審査期間中や承認直後、更に流通開始前に、申請者と協力して問題を解決する⁵⁵。

⁵³ NDA申請に当たって、製造業者は、NDA前の段階で、修正の必要の有無を相談すること。

⁵⁴ NDA申請者は、自社製品の審査担当部署に連絡すること。ANDA申請者は、当該ANDAの担当官に連絡すること。

⁵⁵ 事例によっては、米国市場における適切な供給を確保するため、FDAは、CDERの医薬品不足担当部署に相談する。

拘束性のない勧告を含む

一般論として、FDA は、2018～2022 年の処方薬ユーザーフィー法（PDUFA）再承認と 2017 年のジェネリック医薬品ユーザーフィー修正法（GDUFA II）再承認に定めた審査終了目標を遵守する。

付録 A その他の資料

本ガイダンスにおいて示した、API 及び製剤の変更届の推奨事項は、FDA の現行規則及びガイダンスに基づいたものである。以下に示すガイダンスは¹おおむね、API 及び製剤中の不純物に関連のあるものであり、不純物管理に係る変更の報告及び申請書提出に関する情報が含まれている²。

- Guidance for industry *SUPAC-IR: Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Scale-Up and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation* (November 1995)[業界向けガイダンス SUPAC-IR：経口固形即放性製剤：スケールアップ及び承認後変更：化学、製造、管理、インビトロ溶解性試験、及び、インビボ生物学的同等性に関する文書（1995 年 11 月）]
- Guidance for industry *SUPAC-SS: Nonsterile Semisolid Dosage Forms; Scale-Up and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls; In Vitro Release Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation* (May 1997) [業界向けガイダンス SUPAC-SS：非無菌半固形製剤：スケールアップ及び承認後変更：化学、製造、管理、インビトロ放出試験、及び、インビボ生物学的同等性に関する文書（1997 年 5 月）]
- Guidance for industry *SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms Scale -Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation* (October 1997)[業界向けガイダンス SUPAC-MR：経口固形徐放性製剤：化学、製造、管理、インビトロ溶解性試験、及び、インビボ生物学的同等性に関する文書（1997 年 10 月）]
- Guidance for industry *Changes to an Approved NDA or ANDA* (April 2004) [業界向けガイダンス：承認済み NDA 又は ANDA に対する変更(2004 年 4 月)]
- ICH guidance for industry *Q9 Quality Risk Management* (June 2006)[業界向けガイダンス：ICH Q9 品質リスクマネジメント（2006 年 6 月）]
- ICH guidance for industry *Q10 Pharmaceutical Quality System* (April 2009)[業界向けガイダンス：ICH Q10 医薬品品質システム（2009 年 4 月）]
- ICH guidance for industry *Q11 Development and Manufacture of Drug Substances* (November 2012) [業界向けガイダンス：ICH Q11 原薬の開発と製造（2012 年 11 月）]
- Guidance for industry *CMC Postapproval Manufacturing Changes To Be Documented in Annual Reports* (March 2014) [業界向けガイダンス：年次報告に記録する CMC 関連承認後製造変更（2014 年 3 月）]
- ICH guidance for industry *Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients* (September 2016) [業界向けガイダンス：ICH Q7 原薬 GMP のガイドライン（2016 年 9 月）]
- ICH guidance for industry *M7(R1) Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals To Limit Potential Carcinogenic Risk* (March 2018)[業界向けガイダンス：ICH M7(R1) 潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドライン（2018 年 3 月）]
- Draft guidance for industry *Postapproval Changes to Drug Substances* (September 2018) [業界向けガイダンス案：原薬に対する承認後変更（2018 年 9 月）]³

¹FDA は、ガイダンスを定期的に改定している。ガイダンスの最新版については、以下の FDA ガイダンスサイトを確認のこと：<https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/default.htm>。

²関連する現行 GMP（CGMP）を全て網羅するものではない。このガイダンスの本セクションにおけるポイントは、DMF 及び医薬品に関する報告の規定に関する事項である。

³このテーマに関する FDA の最新の理解は、最終版に示される。

付録 B FDA による許容摂取量の決定

本ガイダンスのセクション III に示した許容摂取量 (AI) は、業界向けガイダンス : ICH M7(R1) 潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理ガイドライン (2018 年 3 月) で推奨する手順に従い、定めたものである¹。物質 AI 値は、文献に報告されている TD₅₀ (腫瘍発現率が 50% となる投与量であり、発がんリスク 1 : 2 に相当する) などのげっ歯類における発がん能データに基づいて算出したものである。単純に TD₅₀ を 50,000 で割ることによって、10 万分の 1 の確率 (適用する許容生涯リスク) に線形外挿を行った。AI 値 (単位は mg/kg/day) に対してヒトの体重 (参照したガイダンスでは体重を 50kg と想定) をかけることにより、mg/day の単位に変換することができる。TD₅₀ 値から線形外挿を行う方法は、M7 に定めるクラス I (既知の変異原性発がん物質) に該当する不純物に対して AI 値を定める上で、適切な方法と考えられる。多くの場合、発がん性データは、発がん性データ (CPDB) から入手可能である。対象となる化学物質の TD₅₀ 値が CPDB において既に算出されている場合、この値を用いて AI を算出することができる。不純物に関する発がん性試験データが、ICH M7 に基づいて品質が低いと判断される場合には、発がん性データが既に得られている代替化合物を用いて許容摂取量を導出することが容認されるが、その方法について、科学的な妥当性を示す必要がある。

例として、NDMA の AI 値導出方法に関し、以下に要約する。NDMA は、数種類の動物種において変異原性発がん物質であることが判明しており、米国環境保護庁 (EPA) が策定した統合リスク情報システム (IRIS) において、ヒトに対しておそらく発がん性あり、として掲載されている。NDMA の TD₅₀ 値は、CPDB³によると、0.0959 mg/kg/day (ラット、Peto et al.²) 及び 0.189 mg/kg/day (マウス、) である。AI 値の算出には、低い方の数値 (より保守的) である、ラットの数値を用いる。70 年間暴露した場合に 10 万分の 1 の発がんリスクが増加する AI 値は、TD₅₀ を 50,000 で除した後に、50 をかけることにより、体重が 50kg の患者に対応する値として得ることができる。以上により、NDMA 量は、0.0000959 mg/day、すなわち、約 96 ng/day と算出される。

以上のことから、96ng/day の NDMA を一生涯毎日摂取することによって、理論上 10⁻⁵ の過剰発がんリスクが生じると考えられ、この数値が NDMA 不純物の AI 値となる。

¹ FDA は、ガイダンスを定期的に改定している。ガイダンスの最新版については、以下の FDA ガイダンスサイトを確認のこと : <https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/default.htm>。

² Peto, R, R Gray, P Brantom and P Grasso, 1991, Dose and time relationships for tumor induction in the liver and esophagus of 4080 inbred rats by chronic ingestion of N-nitrosodiethylamine or N-nitrosodimethylamine, Cancer Research, 51: 6452–6469

³ 発がん性データベースにある N-ニトロソジメチルアミン (NDMA、CAS 62-75-9) の登録データは、以下のサイトからアクセスした : <https://www.nlm.nih.gov/databases/download/cpdb.html>。