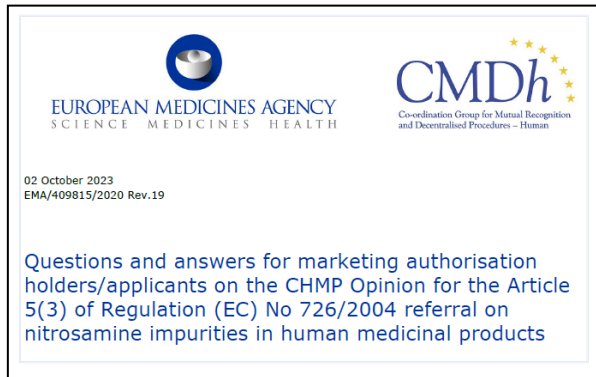


ニトロソアミン検討用の参考資料  
(EMA の Q&A 文書の対訳)

02 October 2023

EMA/409815/2020 Rev.19



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

ヒト用医薬品中のニトロソアミン不純物に関する規則(EC)No 726/2004 の  
第 5 条(3)付託に関する CHMP 意見に関する販売承認保持者/申請者への  
質問と回答

**Official address** Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to [www.ema.europa.eu/how-to-find-us](http://www.ema.europa.eu/how-to-find-us)

Send us a question Go to [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact) Telephone +31 (0)88 781 6000

© European Medicines Agency, 2023. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged

An agency of the European Union

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 EMA/409815/2020

(邦訳者は遺伝毒性の知識を持たないので、訳文は参考程度です。必ず原文による解釈をお願いします)

## 目 次

<b>Revision History 改定履歴</b> .....	<b>5</b>
<b>Introduction はじめに</b> .....	<b>8</b>
<b>1. Should the risk of presence of nitrosamines be considered for all human medicinal products?</b>	
<b>全てのヒト用医薬品についてニトロソアミンの存在リスクを考慮すべきか？</b> .....	<b>11</b>
<b>2. What is the ‘call for review’? ‘call for review’ (審査請求)とは何か？</b> .....	<b>13</b>
<b>3. For the ‘call for review’ for chemically synthesised and biological medicinal products, when and how should MAHs report steps 1 and 2 to competent authorities? (Updated)</b>	
<b>化学合成医薬品と生物学的製剤の「審査請求」について、MAH はいつ、どのようにステップ 1 と 2 を管轄当局に報告すべきか？(更新).</b> .....	<b>17</b>
<b>4. What are the currently identified risk factors for presence of nitrosamines?</b>	
<b>現在確認されているニトロソアミンの危険因子は何か</b> .....	<b>24</b>
<b>5. What to do if after submission of step 1 and /or step 2 responses, new information (e.g. related to new potential risk factors or root causes) is identified?</b>	
<b>ステップ 1 および/またはステップ 2 の回答提出後、新たな情報 (新たな潜在的リスク要因や根本原因に関連するものなど) が確認された場合、どうすればよいか？</b> .....	<b>32</b>
<b>6. What factors should be considered in prioritising the risk evaluation?</b>	
<b>リスク評価の優先順位付けにおいて、どのような要素を考慮すべきか？</b> .....	<b>34</b>
<b>7. How should the risk evaluation be performed?</b>	
<b>リスク・アセスメントをどの様に行うべきか？</b> .....	<b>35</b>

## 8. How should confirmatory tests be conducted by MAHs and manufacturers?

MAH とメーカーは、確認試験をどのように実施すべきか？ ..... 38

## 9. What are the requirements of the analytical method(s)?

その分析法の要件はどのようなものであるか？ ..... 44

## 10. Which limits apply for nitrosamines in medicinal products? (updated)

医薬品中のニトロソアミンにはどの規制値が適用されるか？ (更新) ..... 46

## 11. What should I do if a nitrosamine is detected in my medicinal product?

ニトロソアミンが自己が服用している医薬品から検出された場合、  
どうすればよいですか？ ..... 60

## 12. Which are the measures to mitigate the risk of presence of nitrosamines?

ニトロソアミンの存在リスクを最小化するために、どのような方法があるか？ ..... 62

## 13. Which changes would be required for Marketing Authorisations?

販売承認にはどのような変更が必要か？ ..... 64

## 14. What is the approach for new and ongoing marketing authorisation applications (MAA)?

新規および進行中の製造販売承認申請 (MAA) に対するアプローチは？ ..... 66

## 15. When should a test for nitrosamines be included in the MA dossier?

ニトロソアミンの試験は、いつ MA の申請説明資料に含めるべきか？ ..... 71

## 16. What are the responsibilities of MAHs for APIs with CEPs or ASMFs?

CEP または ASMF を持つ API に対する MAH の責任は？ ..... 73

## 18. What about regulatory requirements in other regions?

他の地域の規制要件はどうか？ ..... 76

**19. What is the approach for line extensions and variations applications not linked to changes required as part of article 5(3) recommendation?**

5 条 3 項の勧告の一部として要求される変更とリンクしていない

路線の延長や変更の申請に対するアプローチは？ ..... 77

**20. What are the regulatory steps taken by authorities following the identification of an N-nitrosamine exceeding the AI?**

AI を超える N-ニトロソアミンが特定された後、当局は

どのような規制措置を取るのですか？ ..... 78

**21. What is the approach to control the presence of nitrosamines until a substance specific AI is established?**

ある物質の特異的 AI が確立されるまでの間の、ニトロソアミンの

存在を管理するアプローチは？ ..... 81

**22. What is the approach to control presence of N-nitrosamine exceeding the AI during CAPA implementation?**

CAPA 実施中に AI を超える N-ニトロソアミンの

存在を管理するアプローチは？ ..... 82

**Annex 1: Decision tree with control options for products containing multiple**

**N-nitrosamines: ..... 85**

付属書 1：複数の N-ニトロソアミンを含む製品の管理オプションを

示した デシジョンツリー：(次頁に訳文を掲載) ..... 85

\*\*\*

## Revision History 改定履歴

Rev.	Summary of changes made	Date
0	<p>Replace obsolete Q&amp;A published in 2019 to support the initial “call for review” with a new version reflecting the main principles agreed as part of the Article 5(3) referral which concluded in July 2020.</p> <p>最初にあった「審査請求 (call for review)」をサポートするために、2019 年に発表された旧版の Q&amp;A を、2020 年 7 月に終了した第 5 条第 3 項付託の一部として合意された主要原則を反映した新しいバージョンに置き換える。</p>	03rd August 2020
1	<p>Update to Q&amp;A 3 in order to clarify products in scope of the call for review. レビューの要求範囲内で、製品を明確にするために、Q&amp;A 3 を更新する。</p> <p>Update to Q&amp;A 4 in order to add the link to the outcome of the referral under article 3 of Directive 2001/83/EC for ranitidine. ラニチジン (ranitidine) に関する指令 2001/83/EC 第 3 条に基づく照会結果へのリンクを追加するため、Q&amp;A 4 を更新。</p>	29th January 2021
2	<p>Update to Q&amp;A 3 on indicating testing timeline at the time of step 1 “risk identified” reporting. Step 1 「リスクが特定された」報告時の検査スケジュールの表示に関する Q&amp;A3 の更新。</p>	24th February 2021
3	<p>Update to Q&amp;A 3 on the approach for non-marketed medicines. 非上市医薬品のアプローチに関する Q&amp;A 3 の更新。</p> <p>New Q&amp;A 19 on the requirements for line extensions and variation applications. ラインエクステンション (line extension : 製造ラインの拡張) と、一変申請 (variation) の要件に関する新しい Q&amp;A 19。</p>	15th April 2021
4	<p>Update to Q&amp;A 3 on combining step 2 response for multiple products from the same MAH. 同じ MAH (販売承認保持者: Marketing Authorisation Holder) の複数の製品に関するステップ 2 の回答の組み合わせに関する Q&amp;A 3 を更新した。</p>	18th May 2021
4*	<p>Updates to Q&amp;A 3 on when to perform step 2 confirmatory testing in order to meet the established deadline for step 3. ステップ 3 の定められた期限に間に合わせるために、ステップ 2 の確認の試験を何時実施するかについての Q&amp;A 3 を更新。</p> <p>Update and Q&amp;A 10 to add an AI for NMOR Q&amp;A10 を更新し、NMOR (N-ニトロソモルホリン標準品 : N-Nitrosomorpholine Standard) の AI (acceptable intake) を追加する。</p>	29th June 2021
5	<p>Update to Q&amp;A 10 to add an AI for NNV. Q&amp;A10 を更新し、NNV (訳注 : N-ニトロソバレニクリン?) の AI を追加。</p>	21st September 2021
6	<p>Guidance on confirmatory testing requirements for marketed (Q&amp;A 8) and on-going applications (Q&amp;A 14) to include cases where a potential nitrosamine impurity cannot be synthesised, and when a product is available in multiple strengths of the same dosage form. ニトロソアミン不純物の可能性が合成できない場合や、同じ剤形で複数の強度の製品が入手可能な場合を含む、上市 (Q&amp;A 8) 及び継続申請 (Q&amp;A 14) の確認の試験要件</p>	14th October 2021

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 EMA/409815/2020

(邦訳者は遺伝毒性の知識を持たないので、訳文は参考程度です。必ず原文による解釈をお願いします)

Rev.	Summary of changes made	Date
	に関するガイダンス。	
7	Inclusion of additional guidance on control strategies for products containing more than one nitrosamine impurity including examples (Q&A 10) and a decision tree (Annex 1). 事例 (Q&A 10) 及び意思決定ツリー (Annex 1) を含め、1つ以上のニトロソアミン不純物を含む製品の、管理戦略に関する追加ガイダンスを含めた。	31st January 2022
8	Update to guidance on root causes and risk factors for nitrosamine contamination (Q&A 4) and on policy for confirmatory testing (Q&A 8) and dossier requirements (Q&A 15) to allow testing of intermediates, raw materials or API under certain circumstances. ニトロソアミン汚染の根本原因とリスク要因に関するガイダンス (Q&A 4)、確認の試験に関する方針 (Q&A 8)、および特定の状況下で中間体、原料、原薬の試験を許可するための書類要件 (dossier requirements) (Q&A 15) の更新。	24th March 2022
9	New Q&A 20 providing clarifications on what are the regulatory steps for dealing with scenario A cases and update Q&A10 with new AIs (N-nitrosomethylphenidate, N-nitrosopiperidine, N-nitrosorasagilene, 7-Nitroso-3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo-[4,3-a]pyrazine, N-nitroso-1,2,3,6-tetrahydropyridine, N-nitrosonortriptyline, N-methyl-N-nitrosophenethylamine) and guidance on use of Ames test. 新たな Q&A20 では、シナリオ A の事例に対処するための規制上のステップを明確化し、Q&A10 では、新規の AI (N-ニトロソメチルフェニデート、N-ニトロソピペリジン、N-ニトロソラサギレン、7-ニトロソ-3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ-[4,3-a]ピラジン、N-ニトロソ-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、N-ニトロソノルトリプチリン、N-メチル-N-ニトロソフェネチルアミン) と、エイムズ試験 (Ames test) の使用に関するガイダンスを更新した。	20th May 2022
10	Update to Q&A 5 to provide clarifications on the expectation for MAHs to continue to re-visit risk evaluations when new information becomes available with specific reference to API-nitrosamine risk. Update to Q&A 10 to include newly adopted AI for N-nitrosodabigatran and to indicate APIs where related nitrosamines have been identified. Clarification of how to set limits for products containing salt, hydrate or solvate forms of the API. Update to Q&A 14 to reference the new risk evaluation template for use in marketing authorisation applications. Q&A 5 を更新し、原薬-ニトロソアミンリスク (API-nitrosamine risk) に具体的に言及し、新たな情報が入手可能になった場合、MAH がリスク評価の再検討を継続することへの期待を明確にする。 Q&A 10 を更新し、新たに採用された N-ニトロソダビガトランの AI を含めるとともに、関連するニトロソアミンが特定された API を示す。 原薬の塩 (塩)、水和物または溶媒和物を含む製品の制限値の設定方法の明確化。 Q&A14 を更新し、製造販売承認申請で使用する新しいリスク評価テンプレートを参照する。	23rd June 2022
11	Update to Q&A 3 on submission of amended step 1 response and extension of Step 3 deadline for chemical medicines. 化学医薬品に関するステップ 1 の修正回答提出と、ステップ 3 の期限延長に関する	29th July 2022



Rev.	Summary of changes made	Date
	Q & A3 を更新。	
12	Update of Q&A 10 to add nitrosoduloxetine and introduction of Q&A 21 on approach to control presence of nitrosamine while the AI is being established.  Q&A10 を更新し、N-ニトロソフルオキセチン、N-ニトロソパロキセチン、N-ニトロソジフェニルアミン、N-ニトロソメフェナム酸、N-ニトロソピロリジン、N-ニトロソジエタノールアミンが追加された。	10th October 2022
13	Update of Q&A 10 to add N-nitrosofluoxetine, N-nitrosoparoxetine, N-nitrosodiphenylamine, N-nitroso-mefenamic acid, N-nitrosopyrrolidine and N-nitrosodiethanolamine.  Q&A10 を更新し、N-ニトロソフルオキセチン、N-ニトロソパロキセチン、N-ニトロソジフェニルアミン、N-ニトロソメフェナム酸、N-ニトロソピロリジン、N-ニトロソジエタノールアミンを追加した。	5th December 2022
14	Introduction of Q&A 22 on approach to control presence of N-nitrosamine exceeding the AI while CAPAs are being implemented.  Update of Q&A 20 to consider the possibility of an interim limit based on the LTL approach during CAPA implementation.  Update of Q&A 21 for increased clarity on the application of the temporary universal limit.  CAPAs (是正措置・予防措置) 実施中に、AIを超えるN-ニトロソアミンの存在を管理するためのアプローチに関するQ&A22の導入。 Q&A 20を更新し、CAPA実施中のLTLアプローチに基づく暫定規制値の可能性を検討する。 Q&A 21を更新し、一時的な普遍的規制値の適用をより明確にする。	22nd December 2022
15	Amendment of Q&A 22 to indicate that no variation should be submitted to implement temporary above AI limits in specifications.  Q&A 22を修正し、規格における一時的にAI限度値を上方に高める（訳注：緩める）という一変申請（variation）を提出すべきではないことを示した。	30th March 2023
16	Amendment to Q&A 10 to include the Carcinogenic Potency Categorization Approach (CPCA) and the enhanced Ames test (EAT) for establishing AIs for N-nitrosamines. Addition of Appendix 1, listing the nitrosamines for which AI have been established by the Non-clinical Working Party (NcWP), including new AIs for N-nitrosamines determined using the CPCA. Addition of Annex 2, describing the Carcinogenic Potency Categorization Approach for N-nitrosamines. Addition of Annex 3, describing the Enhanced Ames Test Conditions for N-nitrosamines.  N-ニトロソアミンのAIを設定するための発がん性分類アプローチ（CPCA）と強化エイムズ試験（EAT；enhanced Ames test）を含めるためのQ&A10の修正。 付属書1に、非臨床作業部会（NcWP：Non-clinical Working Party）により、AIが確立されたニトロソアミンを列挙して追加した（これには、CPCAを用いて決定されたN-ニトロソアミンの新しいAIを含む）。 付属書2に、N-ニトロソアミンの発がん性分類アプローチを追加。 付属書3に、N-ニトロソアミンの強化エイムズ試験条件の記載を追加。	7th June 2023
17	Amendment of Q&A 22 on approach to control presence of N-nitrosamine exceeding the AI	28th July 2023

Rev.	Summary of changes made	Date
	<p>while CAPAs are being implemented to extend the scope to authorised products for chronic use and clarify the applicable limits and exemptions.</p> <p>Q&amp;A 22 を修正し、CAPA が実施されている間に AI (Approved Intak) を超える N-ニトロソアミンの存在を管理するためのアプローチを記載する。この間、CAPA は、慢性使用の認可製品に適用範囲を拡大し、適用される限界と適用除外を明確にするために実施されている。</p> <p>Amendment of Q&amp;A 20 and Q&amp;A 21 on approach to control presence of nitrosamine while the AI is being established to clarify that as the AIs can be established with the new carcinogenic category approach (CPCA) the approach for a universal temporary AI (t-AI) while a formal AI is established is no longer considered necessary.</p> <p>Q&amp;A 20 および Q&amp;A 21 を修正し、新しい発がん性カテゴリーアプローチ (CPCA : carcinogenic category approach) により AI を設定できるため、正式な AI が設定される間の普遍的な一時的 AI (t-AI) のアプローチはもはや必要ないと考えられることを明確にした。</p>	
18	<p>Update of Q&amp;A 3 to highlighting the responsibilities of MAH(s) to control, report and mitigate the detection of Nitrosamine impurities throughout the product life-cycle, by using the established procedure.</p> <p>Q&amp;A 3 を更新し、製品のライフサイクルを通じて、ニトロソアミン不純物の検出を管理、報告、緩和する MAHs (販売承認保持者 : Marketing Authorisation Holder) の責任を強調する。</p>	2nd October 2023
19	<p>Update of Q&amp;A 10 to allow referral to other sources for CPCA categorisation, change reference from ICH M7(R1) to ICH M7(R2) guideline and removal of information in Annexes 2 and 3 to Appendices 2 and 3, respectively.</p> <p>「Q&amp;A10 を更新し」、「CPCA の分類について他の情報源を参照できるようにして」、「ICH M7(R1)から ICH M7(R2)ガイドラインへの参照を変更し」、「付属書 2 および付属書 3 の情報を、それぞれ付属書 2 および付属書 3 へと移動した」。</p>	12 October 2023

## Introduction はじめに

The assessment report of the CHMP’s Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 opinion on nitrosamine impurities in human medicinal products provides general guidance and recommendations on mitigating and preventing the presence of nitrosamines in human medicinal products.

ヒトの医薬品中のニトロソアミン不純物 (nitrosamine impurities) に関する CHMP (Committee for Human Medicinal Products : ヒト用医薬品委員会) の、規則 (EC) No 726/2004 の第 5 条(3)の意見の評価報告書は、ヒト医薬品中のニトロソアミンの存在を緩和させ、防止するための一般的なガイダンスと勧告を提

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 EMA/409815/2020

(邦訳者は遺伝毒性の知識を持たないので、訳文は参考程度です。必ず原文による解釈をお願いします)



供している。

In this context all MAHs/Applicants of human medicinal products should work with the manufacturers of their Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) and finished products (FPs) in order to ensure that the presence of nitrosamine impurities in their medicinal products is mitigated as much as possible and controlled at or below a limit defined based on ICH M7(R2) principles for substances of the “cohort of concern” reflected in this guideline and calculated considering a lifetime daily exposure and kept as low as possible and that appropriate risk mitigating measures are taken.

この脈絡において、ヒト用医薬品の全ての販売承認保持者 (MAHs : Marketing Authorization Holder(s)/申請者 (Applicant) は、医薬品中のニトロソアミン不純物の存在が可能な限り緩和され、本ガイドラインに反映された「**cohort of concern**」(訳注参照) の物質について、ICH M7(R2)の原則に基づき定義され、生涯一日ばく露量 (lifetime daily exposure) を考慮して算出された限度値以下で管理され、可能な限り低く抑えられ、適切なリスク軽減措置が講じられることを確実にするために、医薬品原薬 (API : Active Pharmaceutical Ingredients) 及び最終製品 (FPs : finished products) の製造業者 (manufacturers) と協力すべきである。

訳注：“cohort of concern” (コフォート・オブ・コンサーン) とは「強い変異原性をもつ発がん性物質のグループを指す」

While the review by CHMP under Article 5(3) was ongoing, the regulatory authorities established in September 2019 a specific framework (hereinafter ‘call for review’)<sup>1,2</sup> for medicinal products containing chemically synthesised APIs, to provide details on the reporting to the authorities by the MAHs and set expectations regarding risk evaluation (step 1), risk assessment/confirmatory testing (step 2) and risk mitigation measures (step 3) to be carried out. Following the CHMP’s Article 5(3) opinion, a similar exercise is launched for medicinal products containing a biological API, as further explained in this document. Further details are provided in Q&A 2 below.

CHMP (欧州医薬品委員会 : 「欧州医薬品庁: European Medicines Agency : EMA」で、意見を纏める役割を担っている) による第 5 条 (3) に基づく審査が継続されている間、規制当局は 2019 年 9 月に化学合成原薬を含む医薬品に関する具体的な枠組み (以下、‘call for review’(審査要請) )<sup>1,2</sup> を定め、MAH による当局への報告に関する詳細を提供し、実施すべきリスク評価 (ステップ 1)、リスク評価/確認試験 (ステップ 2)、リスク軽減措置 (ステップ 3) に関する期待値を設定した。CHMP の第 5 条 3 項意見書に従って、生物学的原薬を含む医薬品についても、この文書でさらに説明されているように、同様の作業が開始される。詳細は以下の Q&A2 に記載されている。

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 EMA/409815/2020

(邦訳者は遺伝毒性の知識を持たないので、訳文は参考程度です。必ず原文による解釈をお願いします)

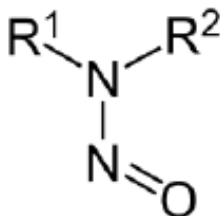
- 1 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-information-nitrosamines-marketing-authorisation-holders\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-information-nitrosamines-marketing-authorisation-holders_en.pdf)
- 2 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-information-nitrosamines-marketing-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-information-nitrosamines-marketing-authorisation_en.pdf)

The published CHMP Article 5(3) opinion, supplemented by the current Question and Answer document on its implementation, will replace the previous letter entitled ‘Information on nitrosamines for marketing authorisation holders’ (EMA/189634/2019, published on 19 September 2019).

公表された CHMP 第 5 条 (3) 意見は、その実施に関する最新の質疑応答文書 (the current Question and Answer document) によって補足され、「販売承認保持者向けのニトロソアミンに関する情報 (Information on nitrosamines for marketing authorisation holders)」 (EMA/189634/2019、2019 年 9 月 19 日公表) と題された以前の書簡に取って代わることになる。

The terms “nitrosamine” and “N-nitrosamine” are used interchangeably within this Q&A and related documents and should both be understood to refer to the following structure:

「ニトロソアミン」および「N-ニトロソアミン」という用語は、本 Q&A および関連文書内で互換的に使用されており、いずれも以下の構造を指すものと理解されたい：



For the purpose of this Q&A please see definitions below:

本 Q&A では、以下の定義を参照されたい：

(訳注：“6. What factors should be considered in prioritising the risk evaluation?” の最初の段落に、以下の 2 つの単語が、一つの文章の中に並んで出てくる) また、主要項目の第 19 項も参照のこと。

**訳注：**リスク評価の優先順位付けにおいて、両者の概念区別は要注意である。

Risk evaluation: all activities in step 1.

リスク・イバリュエーション (Risk evaluation) : ステップ 1 の全ての活動。

(この文書の次の “2. What is the ‘call for review’?” 項の中ほどの記載。下の行も同じ)

Risk assessment: all activities in step 2.

リスク・アセスメント (Risk assessment) : ステップ 2 のすべての活動。

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 EMA/409815/2020

(邦訳者は遺伝毒性の知識を持たないので、訳文は参考程度です。必ず原文による解釈をお願いします)

訳注：【evaluation と assessment の概念の違いについて】

“evaluation” と “assessment” との概念の違いについては調査中： とりあえず、ネットでの仮の資料を挿入。

**Evaluation**： - 誰かまたは何かの質、有効性、または価値を評価または判断するプロセスを指します。 - データや情報を分析および解釈して判断や結論を出す行為について話す。 - プログラム、プロジェクト、またはプロセスを体系的に調査して、その成功または改善すべき領域を判断する。

【別資料】

**the process of judging or calculating the quality, importance, amount, or value of something:**

Evaluation of this new treatment cannot take place until all the data has been collected.

Part of the rankings include evaluations by three administrators of other colleges in the same category.

**Assessment**： 誰かの知識、スキル、またはパフォーマンスを評価するために情報またはデータを収集するプロセスを指します。 - 何かの価値、品質、または重要性を測定または決定する行為について話す。 - 状況、問題、または状態の評価を記述して、その性質を理解したり、情報に基づいた決定を下したりします。

【別資料】

**the act of judging or deciding the amount, value, quality, or importance of something, or the judgment or decision that is made:**

Would you say that is a fair assessment of the situation?

Both their assessments of production costs were hopelessly inaccurate.

We conduct an annual assessment of the system to determine the need for any safety improvements.

## 1. Should the risk of presence of nitrosamines be considered for all human medicinal products? 全てのヒト用医薬品についてニトロソアミンの存在リスクを考慮すべきか？

MAHs/Applicants of all human medicinal products should ensure that the presence of nitrosamines is controlled and kept as low as possible, irrespective of marketing status or the type of product (e.g. generics and over the counter (OTC) products).

全てのヒト医薬品の販売承認保持者／申請者（MAHs/Applicants）は、販売状況や製品の種類（ジェネリック医薬品や一般用医薬品など）にかかわらず、ニトロソアミンの存在を確実に管理し、可能な限り低く抑えるべきである。

For details on the approach required, please refer to Q&A 10 on the limits for nitrosamines and Q&A 12 on the measures to mitigate the risk of presence of nitrosamines.

要求されるアプローチの詳細については、ニトロソアミンの規制値に関するQ&A 10、及びニトロソアミンの存在リスクを軽減するための措置に関するQ&A 12を参照されたい。

MAHs/Applicants are reminded of their obligations to ensure that, in accordance with Article 23 and Annex I of Directive 2001/83/EC and Article 16 of Regulation (EC) No 726/2004, their medicinal products are manufactured and controlled by means of processes and methods in compliance with the latest state of scientific and technical progress.

販売承認保持者／申請者は、指令2001/83/ECの第23条と、付属書 I および規則(EC)No 726/2004 の第16条に従って、医薬品が最新の科学的・技術的進歩に準拠したプロセスと方法によって製造・管理されていることを保証する義務 (obligations to ensure) があることに留意されたい。

Therefore, MAH/ Applicants shall:

従って、販売承認保持者／申請者は、以下のことを行わなければならない：

- design their manufacturing processes and controls to prevent if possible or mitigate as much as possible the presence of *N*-nitrosamines in their API and FP(s);  
原薬 (API) 及びFP (最終製品 : finished product) 中の*N*-ニトロソアミンの存在を可能な限り防止、又は軽減するように、製造工程及び管理を設計すること；
- assess the risk of presence nitrosamine impurities in their API(s) and FP(s) and introduce any resultant changes to the dossier as needed (e.g. changes to their manufacturing processes);  
原薬及びFP (最終製品) 中のニトロソアミン不純物の存在リスクを評価し、必要に応じて添付文書に変更を加えること (例えば、製造工程の変更など) ；
- ensure that active substances and excipients used in their FPs are manufactured in compliance with good manufacturing practices in line with Article 46(f) of Directive 2001/83/EC.  
FP (最終製品) に使用する原薬 (active substances) 及び添加剤 (excipients) が、指令2001/83/ECの第46条 (f) に沿った適正製造規範 (good manufacturing practices : GMP) に準拠して製造されていることを確認する。

Compliance of the MAHs/Applicants with the above-mentioned obligations is subject to regular controls by competent authorities including during GMP inspections.

上記の義務を販売承認保持者／申請者 (MAHs/Applicants) が遵守することは、GMP査察時を含む所轄官庁による定期的な管理の対象となる。

While the Article 5.3. recommendations on controlling nitrosamine impurities apply to all human medicinal products, the call for review applies only to human medicines containing chemically synthesised APIs or biological APIs, as further explained in Q&A 2 below.

ニトロソアミン不純物の管理に関する 5.3.条 の勧告は、全てのヒト医薬品に適用されるが、審査の要請 (call for review) は、以下のQ&A2で更に説明するように、化学的に合成された原薬または生物学的原薬を含む、ヒト医薬品にのみ適用される。

## 2. What is the ‘call for review’? ‘call for review’ (審査請求)とは何か？

In September 2019, a ‘call for review’ was launched for medicinal products containing chemically synthesised APIs to request MAHs to review their manufacturing processes in order to identify and, if necessary, mitigate the risk of presence of nitrosamine impurities and report the outcome back to authorities. This exercise was started while the review by CHMP under Article 5(3) for Nitrosamine impurities in human medicinal products was ongoing.

2019年9月に、「[審査要請](#)」(call for review)が、化学合成された原薬を含む医薬品を対象に、販売承認保持者/申請者(MAHs/Applicants)に対して発出された。これは、ニトロソアミン不純物の存在リスクを特定し、必要であれば軽減するために製造工程を見直し、その結果を当局に報告するようMAHに要請するものである。この活動は、ヒト医薬品中のニトロソアミン不純物に関するCHMP (Committee for Human Medicinal Products : ヒト用医薬品委員会) による第5条(3)に基づく審査が進行している間に開始された。

Following the conclusion of the review under Article 5(3), the CHMP considered that there is also a risk of presence of nitrosamines in biological medicinal products, in particular for the biological medicines with the following risk factors:

第5条(3)に基づくレビューのその結論を受けて、CHMPは生物学的医薬品にもニトロソアミンの存在リスクがあると考え、特に以下のリスク因子を持つ生物学的医薬品について検討した：

- biologicals containing chemically synthesised fragments, where risk factors similar to chemically synthesised active substances are present;

化学的に合成されたフラグメントを含む生物学的製剤で、化学的に合成された活性物質と同様のリスク要因が存在する場合；

- biologicals using processes where nitrosating reagents are deliberately added;

ニトロソ化試薬が意図的に添加されたプロセスを用いた生物学的製剤；

- biologicals packaged in certain primary packaging material, such as blister packs containing nitrocellulose.

ニトロセルロースを含むブリスターパックなど、特定の一次包装材で包装された生物学的製剤。

**For the above reasons the current call for review has been extended to cover also all**

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 EMA/409815/2020

(邦訳者は遺伝毒性の知識を持たないので、訳文は参考程度です。必ず原文による解釈をお願いします)



## biological medicinal products for human use.

For further reference on what is considered to be a biological medicinal product for the purpose of this exercise, please consult the [CMDh Questions & Answers on Biologicals](#).

上記の理由により、今回の審査対象はヒトに使用されるすべての生物学的製剤に拡大された。生物学的製剤 (biological medicinal product) とは何かについては、[CMDhの生物学的製剤に関するQ&A](#)を参照されたい。

訳注：“CMDh” とは、複数の EU 加盟国において承認された医薬品に関する PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) からの勧告に対し、最終的な position を決定するための規制グループである。(Webより転載)

The call for review consists of 3 steps:

(訳注：販売承認保持者/申請者/製造業者に対する) 審査の要求は3つのステップで構成される：

- **Step 1:** MAHs to perform a risk evaluation to identify if APIs and/or FPs could be at risk of presence of nitrosamine;

MAH (販売承認保持者) は、「原薬 及び / 又はFPにニトロソアミンが存在するリスクがあるかどうかを特定するために、リスク・イバリュエーション (risk evaluation) を実施する；

- **Step 2:** if a risk is identified, MAHs to proceed with confirmatory testing in order to confirm or refute the presence of nitrosamines. MAHs should report outcomes as soon as possible;

もしリスクが特定されたならば、MAHはニトロソアミンの存在を確認または否定するために確認の試験を実施する。MAHはできるだけ早く結果を報告すべきである；

- **Step 3:** if the presence of nitrosamine(s) is confirmed, MAHs should implement effective risk mitigating measures through submission of variation.

もしニトロソアミンの存在が確認された場合、MAHsは一変手続き (variation) の提出を通じて、効果的なリスク軽減策を実施すべきである。

Please refer to Q&A 3 for further details on the ‘call for review’ including the timelines for chemicals and the timelines for biologicals.

化学物質のスケジュールや生物学的製剤のスケジュール (timelines) を含む「審査請求 (call for review)」の詳細については、Q&A 3を参照されたい。

For the specific case of sartans with a tetrazole ring that have been subject to a review under Article 31 of Directive 2001/83/EC, further guidance will be published soon.

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 EMA/409815/2020

(邦訳者は遺伝毒性の知識を持たないので、訳文は参考程度です。必ず原文による解釈をお願いします)



指令 2001/83/EC の第 31 条に基づく審査の対象となったテトラゾール環 (tetrazole ring) を有するサルタン (sartans) の特定のケースについては、近日中に更なるガイダンスが発表される予定である。

**訳注：**

**テトラゾール環 (tetrazole ring)** ウィキペディアより

テトラゾール (tetrazole) は、分子式  $\text{CH}_2\text{N}_4$  で表される、5 員環の芳香族複素環式化合物である。環は炭素 1 個と窒素 4 個から成る。熱や衝撃により爆発することがあり、消防法による危険物（第 5 類アゾ化合物 第 1 種自己反応性物質）に指定されている。

テトラゾール	
	
IUPAC名	1H-tetrazole
分子式	$\text{CH}_2\text{N}_4$
分子量	70.05
CAS登録番号	288-94-8
形状	白色結晶
融点	89-91 °C
沸点	156-158 °C
SMILES	<chem>N1N=NN=C1</chem>
出典	MSDS (同仁化学研究所) 

**テトラゾール環を有する化合物**

医薬化学において、テトラゾール環はカルボン酸の等価体と見なされ、医薬品の部分構造に汎用されている。これは前述のように pKa がほぼ等しいため、またカルボン酸をテトラゾール環に置換すると脂溶性が高くなり、バイオアベイラビリティの向上が期待できるためである。一例として、アンギオテンシン II 受容体拮抗薬であるロサルタンやカンデサルタンが挙げられる。

(中略)

テトラゾールの共役酸をテトラゾリウム (tetrazolium) と呼ぶ。MTT アッセイ法による細胞増殖試験では、テトラゾリウム塩である MTT 試薬(3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyl tetrazolium bromide) が生細胞中のみでホルマザン色素に代謝されることを利用し、吸光度を測定することで細胞数が測定できる。

**サルタン (sartans)**

本項については、ネット上に良い解説資料があったので、そのリンク以下に示す。

高橋秀依、夏苺 英昭、「なぜニトロソ化合物が？」

[https://www.jstage.jst.go.jp/article/medchem/30/1/30\\_47/pdf-char/ja](https://www.jstage.jst.go.jp/article/medchem/30/1/30_47/pdf-char/ja) 2023.11.23 アクセス

(訳注：終わり)

### 3. For the ‘call for review’ for chemically synthesised and biological medicinal products, when and how should MAHs report steps 1 and 2 to competent authorities? (Updated) 化学合成医薬品と生物学的製剤の「審査請求」について、MAHはいつ、どのようにステップ1と2を管轄当局に報告すべきか？(更新).

#### Submission of **step 1 outcome** ステップ1の結果の提出

Products that have been approved after 26 September 2019 but for which a risk evaluation was not assessed within the MAA procedure should comply with the call for review deadlines, if not already done so.

2019年9月26日以降に承認された製品であって、MAA（marketing authorisation applications：販売承認申請）手続きの中でリスク評価が行われなかったものは、その審査請求期限に従うべきである（should comply with the call for review deadlines）。

For product containing **chemically** synthesised APIs, the step 1 risk evaluation should be concluded and reported at the latest by **31st March 2021**.

化学合成原薬を含む製品については、遅くとも2021年3月31日までにステップ1のリスク評価を終了し、報告すべきである。

For product containing **biological** APIs, step 1 risk evaluation should be concluded and reported at the latest by **01st July 2021**.

生物学的原薬（**biological** APIs）を含む製品については、遅くとも2021年7月1日までにStep1のリスク評価を終了し、報告すること。

The risk assessment has to be performed for all products for which a potential risk has been identified in step 1, irrespective of the marketing status of the product or whether any registered manufacturers are actively used in supply.

However, it is recognised that step 2 may not be possible for medicines that are not marketed, including the case of manufacturers not actively used in supply, since there may be no finished product batches available for confirmatory testing.

リスク・アセスメントは、ステップ1で潜在的リスクが特定されたすべての製品について、その製品の販売状況や登録された製造業者が積極的に供給を行っているか、否かにかかわらず、実施しなければならない。

しかし、確認のための試験（confirmatory testing）に利用できる最終製品バッチ（finished product batches）が存在しない可能性がある。

これには、積極的に供給されていない製造業者 (manufacturers) の場合を含め、市販されていない医薬品については、ステップ 2 が実施できない場合があることは、認識されている。

In these cases, i.e. where no batches of finished products are available, it would be acceptable to submit a written commitment that step 2 confirmatory testing will be conducted once finished product has been manufactured and/or the product is launched.

このような場合、すなわち完成品のバッチが入手できない場合には、完成品が製造され、及び/又は、製品が上市された (launched) 時点で、ステップ 2 の確認のための試験を実施するとの特約書を提出することが許容されるであろう。

The outcome of step 2 testing as well as any necessary variation(s) as part of step 3 will therefore need to be submitted and approved before the product can be placed on the market or the manufacturer can be actively used in supply, even if this is after the step 2 and 3 deadlines. MAHs'/Applicants' compliance with the above-mentioned obligations is subject to regular controls by competent authorities including during inspections.

従って、ステップ 2 及びステップ 3 の期限後であっても、製品が上市される前、又は製造業者が積極的に供給する前に、ステップ 2 の試験結果及びステップ 3 の一部として必要な一部変更申請 (variation(s)) を提出し、承認される必要がある。販売承認保持者 (MAHs) /申請者 (Applicants') が上記の義務を遵守することは、査察時を含め、所轄当局による定期的な管理の対象となる。

All MAHs should inform the concerned Competent Authorities of the outcome of their risk evaluation (step 1) using the [dedicated templates](#).

全ての MAH (販売承認保持者) は、その専用の文書様式 ([dedicated templates](#)) を用いて、リスク評価 (ステップ 1) の結果を関係主管庁に報告すべきである。

If a risk has been identified, the expected timeline for the testing activities should also be provided as foreseen in the [dedicated template](#). No additional documentation is required at this stage. However, the risk review should be adequately documented, and related documentation should be made available upon request.

もしリスクが特定されたのであれば、その専用の文書様式 ([dedicated templates](#)) で予見される試験活動の予定スケジュールも提供されなければならない。この段階では、追加の文書は必要ない。ただし、リスクレビューを適切に文書化し、要求があれば関連文書を入手できるようにすべきである。

Step 2 should be started as soon as a risk is identified in API and/or FP and in accordance with product prioritisation (see Q&A 6).

ステップ 2 は、原薬 (API) 及び/又は最終製品 (FP) においてリスクが特定され次第、製品の優先順位付け (product prioritisation ; Q&A 6 参照) に従って、それを開始するべきである。

If a risk has been identified for the API, the MAH is advised to report this outcome by using step 1 response template and to proceed directly to step 2 confirmatory testing of the FP. If no risk has been identified in the API, the MAH is advised to proceed with the risk evaluation of the FP and to present the result of Step 1 when a final conclusion has been reached on both the API and the FP. MAHs should inform the concerned Competent Authorities of the outcome of their risk evaluation (step 1) even if no risk has been identified in the API or FP.

もし原薬のリスクが特定されたのであれば、MAH (販売承認保持者) はステップ 1 の回答テンプレート (step 1 response template) を用いてこの結果を報告し、FP (最終製品) のステップ 2 の確認のための試験に直接進むよう助言される。原薬にリスクが特定されなかった場合、MAH は FP のリスク評価を進め、原薬及び FP の両方について最終的な結論に達した時点でステップ 1 の結果を提示するよう助言される。MAHs (販売承認保持者) は、原薬または FP にリスクが特定されていない場合でも、リスク評価 (ステップ 1) の結果を関係主管庁 に情報を提供すべきである。

It is acceptable for the submission of the outcome of step 1 to submit one email notification grouping products with identical outcome under the following provisions:

ステップ 1 の結果の提出は、以下の規定に基づき、同一の結果を有する製品をグループ化した 1 通の電子メール通知 (one email notification) を提出することが認められる：

- For those Member States that have a dedicated portal, the MAH should submit the notification via this portal;  
専用のポータルを有する加盟国については、MAH はこのポータルを通じて通知を提出すること；
- If the outcome of step 1 is “risk identified”, it is possible to provide a response by grouping these products. MAHs are still required to indicate the expected testing timeline on the related “Step 1 risk identified response template” excel file.  
ステップ1の結果が「リスクが特定された (risk identified) 」場合は、これらの製品をグループ化して回答を提供することが可能である。MAH (販売承認保持者) は、関連する “Step 1 risk identified response template” (ステップ 1 のリスクが特定された回答用テンプレート) のエクセルファイルに、予想される試験スケジュール(expected testing timeline)を示すことが、引

き続き要求される。

In specific cases it may be possible to correct a former step 1 outcome from “risk” to “no risk” by using the “Step 2 no nitrosamine detected response template”. This template now contains a tick box for such cases. The possibility to amend the step 1 outcome may only be used in those cases where data was missing at the March 2020 deadline and is now available.

特定のケース (specific cases) では、“Step 2 no nitrosamine detected response template” (ステップ2のニトロソアミン不検出対応テンプレート) を使用することにより、以前のステップ1の結果を「リスクあり」から「リスクなし」に修正することが可能な場合がある。このテンプレートには、そのような場合のためのチェックボックス (tick box) が含まれるようになった。ステップ1の結果を修正する可能性があるのは、2020年3月の期限時点でデータが欠落しており、現在そのデータが利用可能な場合のみである。

### Submission of step 2 outcome ステップ2の結果の提出

The step 2 confirmatory testing should be conducted in accordance with product prioritisation (see Q&A 6).

ステップ2の確認の試験は、製品の優先順位に従って実施するべきである (Q&A 6参照)。

For product containing **chemically** synthesised APIs, confirmatory testing activities at Step 2 are expected to be finalised at the latest by **26th September 2022**. MAHs should refrain from submitting incomplete step 2 outcomes.

化学的に合成された原薬を含む製品については、ステップ2の確認の試験活動は遅くとも**2022年9月26日**までに終了することが期待される。MAH (販売承認保持者) は、不完全なステップ2の結果 (incomplete step 2 outcomes) の提出を控えるべきである。

The deadline for the submission of any changes required to Marketing Authorisations (Step 3, see Q&A 13) is by **1st October 2023**.

製造販売承認 (Marketing Authorisations) に必要な変更 (ステップ3、Q&A13参照) の提出期限は**2023年10月1日**である。

For product containing **biological** APIs, confirmatory testing activities at Step 2 and submission of any changes required to Marketing Authorisations (Step 3, see Q&A 13), are expected to be finalised at the latest by **1st July 2023**.



生物学的原薬を含む製品 (product containing **biological APIs**) については、ステップ 2 での確認の試験と製造販売承認 (Marketing Authorisations) に必要な変更の提出 (Step 3、Q&A13参照) は、遅くとも **2023年7月1日** までに完了することが期待される。

In order to meet the above deadlines for submission of any changes required to Marketing Authorisations at Step 3 for products containing chemically synthesised or biological APIs, it would be expected that confirmatory testing activities at Step 2 are finalised in advance of these deadlines.

化学合成または生物学的原薬を含む製品 (products containing chemically synthesised or biological APIs) について、ステップ3での製造販売承認に必要な変更の提出期限を遵守するためには、ステップ 2 での確認試験活動がこれらの期限より前に最終化されることが期待される。

MAHs should forthwith inform the competent authorities if tests confirm the presence of nitrosamine, irrespective of the amount detected and by utilising the dedicated **reporting templates**. The immediate risk to patients should be assessed based on the limits defined in Q&A 10 and appropriate action proposed to avoid or minimise the exposure of patients to nitrosamines.

MAH (販売承認保持者) は、もし試験によってニトロソアミンの存在が確認されたならば、検出量にかかわらず、また**専用の報告テンプレート (dedicated reporting templates)** を利用することによって、管轄当局に直ちに報告すべきである。患者に対する当面のリスクは、Q&A10で定義された限界値に基づいて評価され、患者のニトロソアミンへの曝露を回避または最小化するための適切な措置を提案すべきである。

For the submission of the outcome of step 2 confirmatory testing several products can be combined when the outcome is “no nitrosamines detected”. When the outcome is “nitrosamines detected” all strengths and pharmaceutical forms of one marketing authorisation can be combined in one response template when the supporting documentation is completely identical for all products concerned; if not the response has to be submitted separately.

ステップ 2 の確認の試験の結果の提出では、結果が「ニトロソアミンが不検出」の場合、複数の製品を組み合わせることができる。結果が「ニトロソアミンが検出された (nitrosamines detected)」場合、関係するすべての製品について添付文書が完全に同一であれば、1つの製造販売承認のすべての剤形 (pharmaceutical forms) と強度 (strengths : 訳注 製品の主剤の表示量) を1つの回答テンプレートにまとめることができる。：もし、その **response (応答?)** が異なるのであれば、別々に提出しなければならない。

In case one or more nitrosamines are identified that exceed the limit defined in Q&A 10, the following supportive documentation is required at the time of reporting:

Q&A 10で定義された限度値を超えるニトロソアミンが1つ以上確認された場合、報告時に、以下の裏付け資料が必要となる：

- testing results expressed in ng and ppm;  
ng および ppm で表された試験結果；
- interim investigation report including (preliminary) root cause, risk mitigating plan and benefit/risk assessment.  
(予備的調査段階の) 根本原因 (root cause)、リスク軽減計画 (risk mitigating plan)、及び利益/リスク評価 (benefit/risk assessment) を含む中間調査報告書。

For their responses, MAHs are required to use dedicated templates and contact points as outlined on the [EMA](#) and [CMDh](#) websites.

その回答にあたり、MAHs (販売承認保持者) は、[EMA](#) 及び [CMDh](#) のウェブサイトに記載されている専用テンプレートおよび連絡窓口を使用することが求められる。

**Please note the set deadlines of the Call For Review (Step 1, 2 and 3) as described above for medicines containing chemically synthesised and biological active substances have passed. Any MAHs that have not reported identified Nitrosamine impurities to the relevant Competent Authority, should do so as a matter of priority, including any updates to previous notifications.**

化学合成および生物学的活性物質を含有する医薬品については、上記の審査公募 (Step1、2、3) の期限を過ぎたので注意されたい。特定されたニトロソアミン不純物を所轄庁に報告していないMAHs (販売承認保持者) は、以前の通知の更新も含め、優先的に報告する必要がある。

MAH(s) should report in accordance with the established limits and recommendations described in this guidance. MAH(s) should continue to use the response templates and available communication mechanisms previously established.

MAH (s)は、本ガイダンスに記載されている確定された限度期間内、及び勧告に従って報告すべきである。MAH(s) (販売承認保持者) は、以前に確立された対応テンプレートと利用可能なコミュニケーション・メカニズムを引き続き使用すべきである。

MAH(s) are reminded of their responsibilities to ensure the quality, safety and efficacy of

their medicines and to adhere to the Nitrosamines guidance outlined by the EU Network. MAHs and Manufacturers should work together and take precautionary measures to mitigate the risk of presence of nitrosamines during the manufacturing and storage of all authorised medicinal products and throughout the lifecycle of the product if any changes are made.

MAH(s)は、それら医薬品の品質、安全性及び有効性を確保し、EU Network が概説したニトロソアミンガイダンス (Nitrosamines guidance) の遵守責任があることを再認識すべきである。MAH (販売承認保持者) と製造業者 (Manufacturers) は協力し、すべての認可された医薬品の製造と保管の間、そして変更が加えられた場合には製品のライフサイクル全体を通して、ニトロソアミンの存在リスクを軽減するための予防措置を講じるべきである。

Authorities in the EU will continue take all necessary measures to protect patients and ensure that medicines in the EU meet the required quality standards. The Authorities in the EU will also continue to collaborate with international partners on Nitrosamine to reflect scientific advances.

EU当局 (Authorities in the EU) は、患者を保護し、EU域内の医薬品が要求される品質基準を満たすことを確保するために、今後も必要なあらゆる措置を講じていく。EU当局はまた、科学の進歩を反映させるため、ニトロソアミンに関する国際的なパートナーとの協力を継続する。

#### 4. What are the currently identified risk factors for presence of nitrosamines?

現在確認されているニトロソアミンの危険因子は何か

*N*-Nitrosamines can be formed when an amine and nitrosating agent are combined under favourable conditions although other generation pathways are also possible, such as e.g. oxidation and reduction processes from hydrazine-type compounds and *N*-nitro derivatives.<sup>3,4</sup> Root causes for *N*-nitrosamines in medicinal products identified to date can be grouped as risk factors linked exclusively with the manufacturing process and storage of active substance and/or as risk factors associated with manufacture and storage of the finished product. Moreover, there are risk factors specifically linked to GMP aspects. Currently identified risk factors for *N*-nitrosamine impurities in medicinal products are listed below, along with some identified in the literature. However, the list is not exhaustive and further root causes may also be applicable – it is up to MAHs to determine if there is a risk with their product:

*N*-Nitrosamines は、アミン (amine) とニトロソ化剤 (nitrosating agent) が好適な条件下で結合したときに生成される可能性があるが、ヒドラジン型化合物 (hydrazine-type compounds) や、*N*-ニトロ誘導体 (*N*-nitro derivatives) からの酸化・還元過程など、他の生成経路も考えられる<sup>3,4</sup>。さらに、GMPの側面に特に関連したリスク因子もある。現在確認されている医薬品中の*N*-ニトロソアミン不純物 (*N*-nitrosamine impurities) のリスク因子を、文献で確認されているものと共に以下に示す。しかしながら、このリストは網羅的なものではなく、さらなる根本原因も該当する可能性がある：その製品にリスクがあるかどうかを判断するのはMAHs (販売承認保持者) である：

##### ***Risk factors related to the manufacture of the active substance:***

活性物質の製造に関連するリスク因子

1. Use of nitrite salts and esters (e.g. NaNO<sub>2</sub>, alkyl nitrites), or other nitrosating agents (e.g. nitroso halides, nitrosonium salts, nitrogen oxides, nitro alkanes, halogenated nitro alkanes, Fremy's salt, nitroso sulfonamides),<sup>3,4</sup> in the presence of secondary or tertiary amines within the same or different steps of the manufacturing process.  
Sources for secondary or tertiary amines can also be starting materials, intermediates, reagents, solvents (e.g. DMF, DMAc and NMP) and catalysts, which contain amine functionality, amine impurities (e.g. quaternary ammonium salts) or which are susceptible to degradation to reveal amines.

亜硝酸塩およびエステル（例えば、 $\text{NaNO}_2$ 、亜硝酸アルキル）、または他のニトロソ化剤（ハロゲン化ニトロソ (nitroso halides)、ニトロソニウム塩 (nitrosonium salts)、窒素酸化物 (nitrogen oxides)、ニトロアルカン (nitro alkanes)、ハロゲン化ニトロアルカン (halogenated nitro alkanes)、フレイミーの塩 (Fremy's salt)、ニトロソスルホンアミド (nitroso sulfonamides) など) **3,4**を、製造工程の同一または異なる工程内で、第二級または第三級アミンの存在下で使用すること。

第二級または第三級アミンの供給源としては、出発原料 (starting materials)、中間体 (intermediates)、試薬 (reagents)、溶媒（例えば、DMF、DMAc、NMP）、および触媒 (catalysts) を挙げることができ、これらはアミン官能基 (amine functionality)、アミン不純物（第四級アンモニウム塩など）を含むか、または分解されやすくアミンが出現する。

**注 3** Lessons learnt from presence of N-nitrosamine impurities in sartan medicines  
EMA/526934/2019.

**注 4** Org. Process Res. Dev. 2020, 24 (9), 1558–1585  
(下の図は、Wikipediaより引用)

アミン(amine)とは、アンモニアの水素原子を炭化水素基または芳香族原子団で置換した化合物の総称である。  
置換した数が1つであれば第一級アミン、2つであれば第二級アミン、3つであれば第三級アミンという。また、アルキル基が第三級アミンに結合して第四級アンモニウムカチオンとなる。一方、アンモニアもアミンに属する。  
塩基、配位子として広く利用される。



2. Nitrite formation by oxidation of hydroxylamine or nitrite release from nitro-aromatic precursors (e.g. by fluoro de-nitration), in the presence of secondary or tertiary amines within the same or different steps of the manufacturing process (see 1). **5**

ヒドロキシルアミン (hydroxylamine) の酸化による亜硝酸塩 (nitrite) の生成、またはニトロ芳香族前駆体 (nitro-aromatic precursors) からの亜硝酸塩の遊離（例えば、フルオロ脱硝 (fluoro de-nitration) による）、製造工程の同一または異なる工程内における第二級または第三級アミン (secondary or tertiary amines) の存在下での亜硝酸塩生成 (**1** 参照) **5**。

**注 5** Chem. Rev. 2016, 116, 422–518

3. Use of disinfected water (chlorination, chloro-amination, ozonisation) in the presence secondary or tertiary amines within the same or different steps of the manufacturing process (see 1). **6,7,8,9**

製造工程の同一または異なる工程内で、第二級または第三級アミンの存在下で、消毒された（塩素化 (chlorination)、クロロアミノ化 (chloro-amination)、オゾン化 (ozonisation)）水を使用すること (**1** 参照) **6,7,8,9**。

- 6 Crit. Rev. in Environ. Sci. 2017, 47, (24), 2448-2489
- 7 J. Pharm. Biomed., 2019, 164, 536-549
- 8 Water Research, 2011, 45 (2), 944-952
- 9 J. Org. Chem. 2021, 86, 2037–2057

4. Oxidation of hydrazines, hydrazides and hydrazones by hypochlorite, air, oxygen, ozone and peroxides in the manufacturing process or during storage.<sup>4</sup> Use of contaminated raw materials in the API manufacturing process (e.g. solvents, reagents and catalysts).

製造工程中または保管中の、次亜塩素酸塩 (hypochlorite)、空気、酸素、オゾン、過酸化物 (peroxides) によるヒドラジン (hydrazines)、ヒドラジド (hydrazides)、ヒドラゾン (hydrazones) の酸化<sup>4</sup>。原薬製造工程における汚染された原材料の使用 (例えば、溶剤、試薬、触媒)。

5. Use of contaminated recovered or recycled materials (e.g. solvents, reagents and catalysts).

汚染された回収またはリサイクル原料の使用 (溶剤、試薬、触媒など)。

6. Use of contaminated starting materials and intermediates supplied by vendors who use processes or raw materials which may contain residual nitrosamines or nitrosating agents.

残留ニトロソアミン (residual nitrosamines) またはニトロソ化剤 (nitrosating agents) を含む可能性のあるプロセス、または原料を使用する業者から供給される汚染された出発原料および中間体の使用。

7. Carry-over of nitrosamines deliberately generated (e.g. as starting materials or intermediates) during the manufacturing process.

製造工程で意図的に発生したニトロソアミン (nitrosamines deliberately generated) (出発原料や中間体など) のキャリーオーバー。

***Risk factors also related to the finished product:***

リスク因子は、また最終製品にも関係している

8. Reaction of nitrosatable nitrogen functionality in APIs or their impurities/degradants with nitrosating agents present in components of the FP during formulation or storage.

A particular risk of formation of nitrosamines should be noted for active substances that



contain a nitrosatable amine functional group.

Several examples have been reported where the amine functionality was shown to be vulnerable to nitrosation and formation of the corresponding *N*-nitroso impurity (i.e. NO-API).

Secondary amines appear particularly vulnerable to this reaction although some cases with tertiary amines have also been observed. Vulnerable amines could also be formed by degradation (e.g. hydrolysis) during formulation or storage.

原薬又はその不純物/分解物に含まれるニトロソ化可能な窒素官能基 (nitrosatable nitrogen functionality) と、製剤化又は保存中に FP (最終製品) の成分中に存在するニトロソ化剤 (nitrosating agents) との反応。ニトロソアミンの形成のリスクは、ニトロソ化可能なアミン官能基を含む活性物質について特に注意すべきである。

アミン官能基がニトロソ化されやすく、対応する*N*-ニトロソ不純物 (すなわちNO-API) が形成されやすいことが示された例がいくつか報告されている。

第二級アミンはこの反応に特に弱いようであるが、第三級アミンの例も観察されている。脆弱なアミンは、製剤中または貯蔵中の分解 (加水分解 : hydrolysis など) によっても生成される可能性がある。

Nitrites have been identified as impurities in many common excipients.<sup>10</sup> MAHs and/or applicants should be aware that *N*-nitroso API impurities can form at levels exceeding the AI even if nitrite levels in the excipients are very low.

亜硝酸塩 (nitrites) は多くの一般的な賦形剤中の不純物として同定されている<sup>10</sup>。MAHs (販売承認保持者) 及び及び/又は申請者 (applicants) は、賦形剤中の亜硝酸塩レベルが非常に低くても、AI を超えるレベルで形成される可能性があることに留意すべきである。

<sup>10</sup> AAPS Pharm. Sci. Tech. 2011, 12 (4), 1248- 1263

The overall nitrite content will also depend on the relative composition in terms of the excipients. As it has been reported that *N*-nitroso impurities can form from APIs or their impurities/degradants (containing amine functionality or susceptible to degradation to reveal amines) during manufacture of the finished product, as well as during storage, MAHs should give consideration to the stability of the finished product and should ensure that the AI of any *N*-nitrosamine impurity is not exceeded until the end of shelf life of the FP.

全体的な亜硝酸塩含量 (nitrite content) は、添加剤 (excipients) の相対的組成にも依存する。

N-ニトロソ原薬不純物 (N-nitroso impurities) が、原薬またはその不純物・分解物 (アミン官能基 (amine functionality) を含むか、またはアミンに分解されやすいもの) からN-ニトロソ系不純物が生成する可能性があることが報告されているため、保管中は勿論のこと、MAH (販売承認保持者) は最終製品の安定性に配慮し、N-ニトロソアミン系不純物の AI を FP (最終製品) の貯蔵期間終了まで超えないようにする必要がある。

For further information, please refer to the assessment report of the CHMP's Article 5(3) opinion on nitrosamine impurities in human medicinal products.

詳細については、ヒト用医薬品中のニトロソアミン不純物に関するCHMPの第5条 (3) 意見の評価報告書 (assessment report) を参照されたい。

**9.** Degradation processes of active substances, including those induced by inherent reactivity (e.g. presence of nitro-alkyl, oxime, or other functionality<sup>311,4</sup>) or by the presence of an exogenous nitrosating agent. This could potentially occur during both active substance and finished product manufacturing processes or during storage and could be influenced by crystal structure, crystal habit and storage conditions (temperature, humidity etc.). For more details, refer to page 6 of Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC for ranitidine and published literature.<sup>11,12</sup>

活性物質 (active substances) の分解過程。これには固有の反応性 (例えば、ニトロアルキル (nitro-alkyl) 、オキシム (oxime) 又はその他の官能性の存在 311,4) 又は外因性ニトロソ化剤 (exogenous nitrosating agent) の存在によって誘発されるものを含む。

この現象は、原薬及び最終製品の製造工程中、又は貯蔵中に発生する可能性があり、結晶構造 (crystal structure) 、晶癖 (しょうへき ; 訳注参照) 及び貯蔵条件 (温度、湿度等) の影響を受ける可能性がある。詳細については、ラニチジン (ranitidine) に関する指令 2001/83/EC 第 31 条に基づく付託の 6 ページ (Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC for ranitidine) 、及び公表文献を参照のこと<sup>11,12</sup>。

**訳注 :** 晶癖とは結晶の外観の形状のことである。同じ結晶構造・結晶面数を持つ結晶であっても、それぞれの結晶面の生長速度の違いによって、晶癖の異なった結晶が形成される。結晶面の数も異なっている場合は「晶相」の用語が使われ、晶癖とは区別される。ウィキペディア

**11** *Org. Process Res. Dev.* 2020, 24 (12), 2915–2926

**12** *Chem. Pharm. Bull.*, 2021, 69, 872–876

**10. Oxidation of hydrazine or other amine-containing functional groups present in active substances or their impurities/degradants (e.g. from hydrazones and hydrazides), either in active substance manufacturing processes or during storage.**<sup>4</sup>

活性物質 (active substances) 又は、(ヒドラゾン (hydrazones) やヒドラジド (hydrazides) などからの) その不純物/分解物に存在するヒドラジンや、その他のアミン含有官能基の酸化、あるいは活性物質の製造プロセス、または保管中<sup>4</sup>での、同様なこと。

This root cause has also been observed during manufacture and storage of finished products containing such functional groups. Potential oxidants include oxygen and peroxides (common impurities in some excipients).<sup>10</sup>

その根本的な原因 (root cause) は、このような官能基を含む最終製品の製造中や保管中にも観察されている。潜在的な酸化剤としては、酸素及び過酸化物 (oxygen and peroxides) (一部の添加剤に含まれる一般的な不純物)<sup>10</sup> の使用が含まれる。

**11 Use of certain packaging materials.** Relevant nitrosamine contamination has been observed in primary packaging of finished products in blister with lidding foil containing nitrocellulose. During the blister heat-sealing process, nitrogen oxides can be generated thermally from nitrocellulose. Under these conditions, nitrosamines have been shown to form from low molecular weight amines present either in printing ink or in the finished product and to transfer to the product and/or to the cavity via evaporation and condensation.

特定の包装材料の使用。関連するニトロソアミン汚染は、ニトロセルロースを含む蓋ホイルでブリスターに包装された完成品の一次包装においても、観察されている。ブリスターのヒートシール工程 (blister heat-sealing process) 中に、窒素酸化物 (nitrogen oxides) は、ニトロセルロース (nitrocellulose) から、熱的に発生する。このような条件下で、ニトロソアミン (nitrosamines) は、印刷インキ中、または最終製品中に存在する低分子量アミンから生成され、蒸発や凝縮を介して製品 および/または キャビティ (空洞部) に移行することが示されている。

6. *Crit. Rev. in Environ. Sci.* 2017, 47, (24), 2448-2489

7. *J. Pharm. Biomed.*, 2019, 164, 536-549

8. *Water Research*, 2011, 45 (2), 944-952

9. *J. Org. Chem.* 2021, 86, 2037-2057

10. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2011, 12 (4), 1248- 1263

11. *Org. Process Res. Dev.* 2020, **24** (12), 2915–2926

12. *Chem. Pharm. Bull.*, 2021, **69**, 872–876

12. Reaction of amines leaching from quaternary ammonium anion exchange resins (e.g. used for purification steps) with nitrosating agents present in the liquid phase.

A recent example of this was in the production of water for injections where residual chloramine used to disinfect incoming water reacted with dimethylamine leaching from the anion exchange resin used in the demineralisation step to form NDMA.

第 4 級アンモニウム陰イオン交換樹脂（例えば精製工程に使用）から溶出するアミンと、液相中に存在するニトロソ化剤との反応。

この事の最近の例では、注射用水の製造において、流入水の消毒に使用された残留クロラミンが、脱塩工程で使用された陰イオン交換樹脂から溶出したジメチルアミンと反応して NDMA (N-ニトロソジメチルアミン) を生成した。

In addition, disinfection procedures such as e.g. chlorination, chloro-amination and ozonisation can lead to significant *N*-nitrosamine generation as by-products in case vulnerable amines are present<sup>6,7,8,9</sup>.

Given the source of contamination, risk is related to the concentration of the reactive agent(s) and thus to the volume of water in or used to dilute a particular product. The same risks could be associated with active substances or finished products manufactured using water purified using similar resins.

さらに、塩素化 (chlorination)、クロロアミノ化 (chloro-amination)、オゾン化 (ozonisation) のような消毒方法は、脆弱なアミン (vulnerable amines) が存在する場合、副生成物として大量の *N*-ニトロソアミンの生成を引き起こす可能性がある<sup>6,7,8,9</sup>。

汚染源を考慮すると、リスクは、反応剤 (reactive agent(s)) の濃度に関連する。したがって、それは、特定の製品に含まれる、又は特定の製品を希釈するために使用される水の量となる。同じリスクは、同様の樹脂を使用して精製された水を使用して製造された活性物質または最終製品にも、関連する可能性がある。

### ***Risk factors related to GMP aspects:*** ***GMP 概念に関連するリスク因子***

13. Cross-contamination due to different processes being run successively on the same manufacturing line.

同一製造ラインで、異なる工程が連続して行われることによる交差汚染。

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 EMA/409815/2020

(邦訳者は遺伝毒性の知識を持たないので、訳文は参考程度です。必ず原文による解釈をお願いします)

14. Carry-over of impurities between process steps due to operator-related errors or insufficiently detailed batch records such as inadequate phase separations during work-up procedures.

オペレーターに関係するミスや、ワークアップ（work-up）手順中の相分離が不十分であるなど、バッチ記録の詳細化が不十分であることによる、工程間での不純物のキャリーオーバー。

15. Use of contaminated recovered or recycled materials (e.g. solvents, reagents and catalysts) where the recovery is outsourced to third parties who are not aware of the content of the materials they are processing. Recovery processes carried out in non-dedicated equipment should also be considered.

汚染された回収材料やリサイクル材料（溶剤、試薬、触媒など）を使用する場合、その回収が、処理する材料の含有量を知らない第三者に委託されている場合。非専用の設備で行われる回収工程も考慮すべきである。

## 5. What to do if after submission of step 1 and /or step 2 responses, new information (e.g. related to new potential risk factors or root causes) is identified?

ステップ 1 および/またはステップ 2 の回答提出後、新たな情報（新たな潜在的リスク要因や根本原因に関連するものなど）が確認された場合、どうすればよいか？

MAHs together with API and FP manufacturers are expected to maintain the quality of their product throughout its lifecycle. Therefore, once step 1 and/or 2 responses are submitted, MAHs are expected to continue to review and re-visit the outcome of the risk evaluation as and when new information becomes available. MAHs are advised to routinely check this Q&A document and in particular Q&A 4 which will be kept up to date as regards newly identified risk factors for formation of nitrosamines, and also Q&A 10 concerning limits for nitrosamines.

原薬（API）及び最終医薬品（FP）製造業者とともに、MAHs（販売承認保持者）は製品のライフサイクルを通じてその品質を維持することが期待される。それゆえ、Step 1 及び/又は Step 2 の回答が提出された後も、MAH（販売承認保持者）は新しい情報が入手可能になった場合には、リスク評価の結果を継続的に見直し、再検討することが期待される。MAHは、このQ&A文書、特に新たに特定されたニトロソアミン生成のリスク要因に関するQ&A 4、及びニトロソアミンの限度値に関するQ&A 10を定期的にチェックすることを推奨する。

In particular, MAHs should note the risk of formation of nitrosamine impurities from active substances (or their related impurities) containing a vulnerable amine during finished product formulation and/or storage due to the presence of traces of nitrites. This has been recently elaborated as a risk factor to Q&A 4 (bullet 8) based on understanding gained during the call for review. MAHs that did not take into account this risk as part of step 1 response for their products containing active substances with vulnerable amines should reconsider their original step 1 risk evaluations in light of this new information and proceed to step 2 confirmatory testing as appropriate (see also see also [Appendix 1](#)).

特に、MAH（販売承認保持者）は、亜硝酸塩（nitrites）の微量の存在により、最終製品の製剤化、及び/又は、保管中に、脆弱なアミン（vulnerable amine）を含む活性物質（又はその関連不純物）からニトロソアミン不純物が生成されるリスクに注意すべきである。これは最近、審査要請（call for review）中に得られた理解に基づき、Q&A 4（箇条書き8）のリスク要因として詳しく述べられた。脆弱なアミンを含む活性物質を含有する製品について、Step 1の対応の一部としてこのリスクを考慮していなかったMAH（販売承認保持者）は、この新しい情報に照らして、



当初のステップ 1 のリスク評価を再考し、必要に応じてステップ 2 の確認試験に進むべきである (Appendix 1 も参照)。

Appropriate timelines for reviewing the previous risk evaluation and for conducting confirmatory testing (if needed), should be followed depending on the risk identified.

前回のリスク評価を見直し、確認の試験 (confirmatory testing) (必要な場合) を実施するための適切なスケジュールは、特定されたリスクに応じて従うべきである。

The same approach should be followed for medicinal products granted a positive opinion and marketing authorisation during the call for review.

同様のアプローチは、審査要請 (call for review) 中に、肯定的意見 (positive opinion) と製造販売承認 (marketing authorisation) を付与された医薬品も、これに従うべきである。

## 6. What factors should be considered in prioritising the risk evaluation?

リスク評価の優先順位付けにおいて、どのような要素を考慮すべきか？

When conducting the risk evaluation and risk assessment, MAHs should use a risk-based approach to prioritise products for evaluations and confirmatory testing. MAHs may consider factors such as the maximum daily dose taken for the concerned medicinal product, duration of treatment, therapeutic indication and number of patients treated. For example, medicinal products with higher daily dose and those for chronic use may take priority.

リスク・イバリュエーション (risk evaluation) とリスク・アセスメント (risk assessment) を実施する際、MAHs (販売承認保持者) はリスクベースのアプローチを用いて、評価と確認の試験の優先順位をつけるべきである。MAHs (販売承認保持者) は、当該医薬品の 1 日最大服用量 (maximum daily dose taken for the concerned medicinal product)、治療期間 (duration of treatment)、治療適応症 (therapeutic indication)、治療患者数 (number of patients treated) などの要素を考慮することができる。例えば、1 日の服用量が多い医薬品や、慢性的に使用される医薬品が優先される可能性がある。

In order to undertake the analysis of the identified medicinal products at risk, MAHs can also use tools such as Failure Mode Effects Analysis (FMEA) and Failure Mode, Effects and Criticality Analysis (FMECA) as outlined in the [ICH Q9 guideline](#) on quality risk management.

リスクのあることが特定された医薬品の分析を行うために、MAH (製造販売承認保持者) は品質リスクマネジメントに関する [ICH Q9 ガイドライン](#) に概説されているように、潜在的故障モード影響解析 (FMEA : Failure Mode and Effects Analysis) や、故障モード・影響及び致命度解析 (FMECA : failure mode, effects and criticality analysis) のようなツールを使用することもできる。

## 7. How should the risk evaluation be performed?

ここから、下方向へ!

リスク・アセスメントをどの様に行うべきか?

MAHs/Applicants in collaboration with API, FP manufacturers and their raw material suppliers are required to perform risk evaluations using quality risk management principles, as outlined in ICH Q9 guideline. The principles described in ICH M7 guideline and in the [Assessment report](#) of the CHMP's Article 5(3) opinion on nitrosamine impurities in human medicinal products in relation to the toxicology assessment, control strategy and changes to the manufacturing processes for active substances should also apply.

販売承認保持者/申請者は、原薬、FP（最終製品）製造業者、及びそれらの原料供給業者と協力して、ICH Q9 ガイドラインに概説されているように、品質リスクマネジメントの原則を用いてリスク評価を実施することが求められる。また、ICH M7 ガイドライン及び CHMP

(Committee for Human Medicinal Products : ヒト用医薬品委員会) のヒト医薬品のニトロソアミン不純物に関する第 5 条 (3) 項の意見書の [評価報告書 \(Assessment report\)](#) に記載された、活性物質の毒性評価、管理戦略及び製造工程の変更に関する原則も適用されるべきである。

Manufacturers of active substances and FP and their raw material suppliers should provide MAHs/applicants with all information necessary for a comprehensive risk evaluation. If the risk of nitrosamine impurity formation was assessed during the development phase of the API/FP manufacturing processes, the information from this assessment can be used to support the risk evaluation.

原薬 (active substances) 及びFP (最終製品) の製造業者とその原料供給者は、包括的なリスク評価に必要なすべての情報を販売承認保持者/申請者 (MAHs/applicants) に提供しなければならない。もし、ニトロソアミン不純物生成のリスク (risk of nitrosamine impurity formation) が、原薬/FP の製造工程の開発段階で評価された場合、この評価からの情報をリスク評価の支援に用いることができる。

MAHs/Applicants and manufacturers should consider as part of the risk evaluation all potential sources of contamination or formation of nitrosamine, notably the root causes listed under Q&A 4.

販売承認保持者/申請者、及び製造業者 (manufacturers) は、リスク評価の一環として、ニトロソアミンの潜在的な汚染源や生成源、特に Q&A 4 に列挙されている根本原因 (root causes) を全

での考慮をすべきである。

As MAHs/Applicants and manufacturers for products containing biological APIs should consider the following aspects that may increase the risks of nitrosamine presence in their products:

販売承認保持者/申請者、及び生物学的原薬を含む製品の製造業者 (manufacturers for products containing biological APIs) は、製品中のニトロソアミン存在リスクを高める可能性のある以下の側面を考慮すべきである：

- biologicals containing chemically synthesised fragments, where risk factors similar to chemically synthesised active substances are present;  
化学的に合成されたフラグメントを含む生物学的製剤で、化学的に合成された活性物質と同様のリスク要因が存在するもの；
- biologicals using processes where nitrosating reagents are deliberately added;  
ニトロソ化試薬 (nitrosating reagents) が意図的に添加される工程を使用する生物学的製剤；
- biologicals packaged in certain primary packaging material, such as blister packs containing nitrocellulose.  
ニトロセルロースを含むブリスターパックなど、特定の一次包装材で包装された生物学的製剤。

For further information on root causes, please refer also to the [assessment report](#) of the CHMP's Article 5(3) opinion on nitrosamine impurities in human medicinal products.

根本原因に関する更なる情報については、ヒト医薬品中のニトロソアミン不純物に関する CHMP の第 5 条(3)項意見書の[評価報告書](#)も参照されたい。

If, after completion of the risk evaluation, a risk is identified in the API and/or the FP, MAHs/applicants must notify the competent authorities of the identified risk, proceed without further delay with confirmatory tests (see Q&A 8) and introduce any necessary changes to the dossier.

リスク評価の終了後、原薬 (API) 及び/又は FP (最終製品) にリスクが特定された場合、販売承認保持者/申請者は、特定されたリスクを所轄官庁に通知し、確認の試験 (Q&A8 参照) を遅滞なく実施し、添付文書に必要な変更を加えなければならない。

All MAHs should inform the concerned Competent Authorities of the outcome of their risk evaluation (step 1) even if a risk has not been identified, please see Q&A 3 for further details.

全ての MAH（販売承認保持者）は、リスクが特定されていない場合でも、リスク評価（Step 1）の結果を、関係する所轄庁に通知する必要がある。

## 8. How should confirmatory tests be conducted by MAHs and manufacturers?

### MAH とメーカーは、確認試験をどのように実施すべきか？

For the purpose of confirmatory testing as part of step 2 of the call for review to MAHs, testing should generally be carried out on the FP.

Testing of the API, its intermediates, starting materials, solvents, reagents, excipients or any other raw materials for nitrosamines, amines, nitrites or other compounds with potential to generate nitrosamines is also recommended, if the risk assessment indicates that they are a potential source of nitrosamine impurities in the FP. In such cases, the results of testing API, intermediates or other relevant materials may be used to support root cause investigations and the development of a justified control strategy for nitrosamine impurities.

MAH に対する審査要請の Step 2 の一環としての確認の試験の目的で、試験は一般に FP（最終製品）に対して実施すべきである。原薬、その中間体（intermediates）、出発原料（starting materials）、溶媒、試薬、添加剤（excipients）、またはその他の原材料（raw materials）を、「ニトロソアミン（nitrosamines）、アミン（amines）、亜硝酸塩（nitrites）、またはニトロソアミンを生成する可能性のある他の化合物」について試験を行うことは、それが最終製品において、リスクアセスメントが FP に含まれるニトロソアミン不純物の潜在的な原因であることを示す場合には推奨される。このような場合、原薬、中間体、その他関連原料の試験結果は、根本原因調査やニトロソアミン不純物に対する正当な管理戦略の策定を支援するために使用することができる。

However, some root causes may only be linked to the API manufacturing process (see Q&A 4). In these cases, testing of the API or intermediates upstream of the active substance could be used as a surrogate for testing the finished product, provided that the risk assessment performed on the FP concluded no additional risk factors for formation of nitrosamine impurities in the finished product (see Q&A 4, risk factors related to the finished product).

しかしながら、根本原因の中には原薬の製造工程にのみ関連するものもある（Q&A 4 参照）。このような場合、原薬（API）または原薬の上流にある中間体（intermediates upstream of the active substance）の試験を、最終製品の試験の代用とすることができる。ただし、FP（最終製品）に対して実施したリスク・アセスメントにより、最終製品にニトロソアミン不純物が生成する追加的なリスク因子がないと結論づけられた場合に限る（Q&A 4「最終製品に関連するリスク因子」参照）。

If testing is carried out on an intermediate, then there should also be no risk factors



associated with subsequent steps in the API manufacturing process or the finished product. The confirmatory testing strategy is the responsibility of the MAH and should be justified based on the risk assessment for the finished product and documented in the MAH's pharmaceutical quality system. It should be clearly justified why testing of the active substance or intermediate is appropriate and why further risk of nitrosamine formation in the finished product or subsequent API manufacturing steps can be excluded. If nitrosamines are detected, then an appropriate control strategy should be implemented in the dossier.

もし中間体 (intermediate) について試験が実施されるのであれば、この時、原薬製造工程または最終製品の後続工程に関連するリスク要因も存在しないことが望ましい。確認の試験戦略 (confirmatory testing strategy) はMAH (販売承認保持者) の責任であり、最終製品のリスク・アセスメントに基づいて正当化され、MAHの医薬品品質システムに文書化されるべきである。なぜ、活性物質 (active substance) 又は中間体 (intermediate) の試験が適切であり、かつ最終製品又は後続の原薬製造工程におけるニトロソアミン生成のさらなるリスクを除外できる理由を明確に正当化 (clearly justified) すべきである。もしニトロソアミンが検出された場合は、適切な管理戦略を文書化すべきである。

In any case, if the control point of nitrosamines is not in the finished product, the responsibility for quality lies with the MAH.

いずれにせよ、ニトロソアミンの管理ポイントが最終製品に存在していない場合、品質責任はMAH (販売承認保持者) にある。

The number of batches to be tested should be commensurate with the risk. MAHs and manufacturers should test a representative number of batches of FP and the relevant starting materials, intermediates, API or raw materials as applicable. If the source of risk has been identified and is well understood (e.g. by spike and purge studies) such that impurity levels are expected to be consistent from batch to batch, testing should be conducted on 10% of annual batches, or 3 per year, whichever is highest. This includes testing not only of newly produced batches but also retained samples of batches still within expiry date. If fewer than 3 batches are manufactured annually, then all batches should be tested.

試験するバッチ数は、リスクに見合うものでなければならない。販売承認保持者 (MAH) 及び業者 (manufacturers) は、該当する FP (最終製品) 及び関連する出発物質、中間体、原薬 (API) 又は原料 (raw materials) の代表的なバッチ数を試験すべきである。もし不純物レベルがバッチ

間で一定であると予想されるようなリスク源が特定され、よく理解されている場合（例えばスパイク試験や、パージ試験（purge studies：（訳注）ガス置換を行った状態で実施する試験か？））により、試験は年間バッチの 10%、または年間 3 バッチのいずれか高い方について実施するべきである。これには、新たに製造されたバッチの試験だけでなく、有効期限内（within expiry date）のバッチの残留サンプル（retained samples）の試験も含まれる。年間製造バッチ数が 3 バッチ未満の場合は、全バッチを検査すべきである。

If multiple manufacturers, manufacturing processes and/or sources of at-risk raw materials are used, (or were used historically for batches still within expiry date), then testing of additional batches would be necessary to cover these risk factors.

もし複数の製造業者、製造工程、及び／又はリスクのある原材料の供給源が使用されているのであれば（あるいは、有効期限内のバッチについて、過去に使用されていた場合）、これらのリスク要因をカバーするために、追加のバッチの試験が必要となる。

If a product is available in multiple strengths of the same dosage form with the same risk factors applicable to each, then testing could be rationalised by testing only the worst-case scenario strength.

製品が同じ剤形（dosage form）で複数の強度（strengths：訳注 最大の成分処方がされている製品をいう）のものが入手可能で、それぞれに同じリスク因子が適用されるのであれば、ワーストケースのシナリオの強度のものだけを試験することにより、試験を合理化（rationalised：訳注 データに基づき、その正当性を立証すること）することができる。

The worst-case approach should be justified by the MAH on a case-by-case basis. The justification should be documented in the risk assessment in the MAH's pharmaceutical quality system.

ワーストケース（訳注：最も条件が過酷と思われる事例を選択する方法）のアプローチは、ケースバイケースで、販売承認保持者（MAH）によって正当化（justification：訳注 論理的正当性を立証すること）がされるべきである。その正当性は、MAHの医薬品品質システムのリスク・アセスメントに文書化されるべきである。

During development of an analytical method, a reference standard of the relevant nitrosamine impurity is generally needed. If, despite extensive efforts, it becomes apparent that the relevant nitrosamine impurity cannot be synthesised, then this could be an

indication that the nitrosamine either does not exist or that there is no risk of it being formed.

分析法を開発する際には、一般に該当するニトロソアミン不純物の標準物質 (reference standard) が必要である。広範な努力にもかかわらず、関連するニトロソアミン不純物が合成できないことが明らかになった場合、これはニトロソアミンが存在しないか、生成する危険性がないことを示す可能性がある。

In such cases, it may not be necessary to conduct confirmatory testing. This should be justified thoroughly on a case-by-case basis according to appropriate scientific principles. The justification could include relevant literature, information on structural/stereo-electronic features and reactivity of the parent amine, stability of the nitrosamine and experimental data to illustrate the efforts made to synthesise and to analyse the impurity. The justification should be documented in the risk assessment in the MAH's pharmaceutical quality system.

このような場合、確認の試験 (confirmatory testing) を実施する必要がないかもしれない。この場合は、適切な科学的原則に従って、ケースバイケースで、徹底的に正当化 (justified thoroughly : 訳注：十分な論理的正当性を示すこと) されなければならない。その論理的正当性の提示 (justification) には、関連文献、親アミン (parent amine) の構造/立体電子特性 (structural/stereo-electronic features) と反応性 (reactivity) に関する情報、ニトロソアミンの安定性、不純物を合成し分析するために行われた努力を示す実験データを含めることができる。その論理的正当性 (justification) は、MAHの医薬品品質システムのリスク・アセスメントにおいて文書化されなければならない。

Methods for determination of various nitrosamines in sartans with a tetrazole ring, metformin and ranitidine have already been developed by the Official Medicines Control Laboratories and are available for reference on the [European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare \(EDQM\) website](#). These may serve as a starting point for the development and validation of analytical methods for testing other APIs/FPs.

テトラゾール環 (tetrazole ring) を有するサルタン (sartans)、メトホルミン (metformin)、及びラニチジン (ranitidine) 中の各種ニトロソアミンの定量法は、すでに[Official Medicines Control Laboratories](#) (リンクあり) によって開発されており、[European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare \(EDQM\)](#) のウェブサイトで見ることができる。これらは、他の原薬/FP を試験するための分析法の開発及びバリデーションの出発点となる。

Appropriately sensitive analytical methods for determination of specific nitrosamines in other medicinal products should be developed and validated accordingly before testing. The limit of quantification (LoQ) should be at or below the acceptable limit for the respective nitrosamine impurity. If the same analytical method is used to test for multiple nitrosamines, then the selectivity of the method should be demonstrated at the LoQ for each nitrosamine.

他の医薬品中の特定のニトロソアミン(nitrosamines)を測定するための適切な感度の分析法を開発し、試験前に適宜バリデーションを行うべきである。定量限界 (limit of quantification : LoQ) はそれぞれのニトロソアミン不純物の許容限界以下でなければならない。同じ分析法を複数のニトロソアミンの試験に用いる場合は、各ニトロソアミンのLoQで分析法の選択性を示すべきである。

Given the trace levels of nitrosamines to be measured, the following technical aspects should be considered when developing analytical methods:

ニトロソアミンの微量レベルを測定することを考えると、分析法を開発する際には以下の技術的側面を考慮すべきである：

- Interference caused by presence of trace amounts of nitrosamines in testing materials utilised (e.g. water, airborne sources, plastics products and rubber/elastomeric products);

使用される試験材料（水、空気中、プラスチック製品、ゴム/エラストマー製品など）に微量のニトロソアミンが存在することによる干渉；

- Contamination during sample preparation (avoiding cross contaminations from gloves, membranes, solvents etc.) which could lead to false positive results;

擬陽性結果 (false positive results) を招くであろう試料調製時の汚染（手袋、メンブラン、溶剤などによる交差汚染を避ける）；

- *In situ* formation of nitrosamines during analysis;

分析中のニトロソアミンのその箇所での生成；

- Use of accurate mass techniques are required (MS/MS or high-resolution accurate mass systems) in order to overcome interference in the identification of the specific peak of a certain nitrosamine (e.g. false positives have been observed from DMF co-eluting with NDMA).

あるニトロソアミンの特定ピークの同定における干渉を克服するために、精密な質量分析技術 (MS/MS または高分解能精密質量システム) を使用する必要がある (例えば、NDMA と共溶出 (co-eluting) する DMF (訳注: N,N-Dimethylformamide ?) による偽陽性が観察されている)。

As a result of the above considerations, control experiments should be conducted such as analysing samples by orthogonal analytical methods.

上記の検討の結果、直交する分析方法 (orthogonal analytical methods ; 訳注 詳細不明。恐らく直交表などを利用した実験割り付けで、交互作用を検出できるようにした実験計画) で試料を分析するなどの対照実験を行う必要がある。

Further details in relation to analytical methodology can be found on [EDQM website](#) and in the CHMP [assessment report](#) of the CHMP's Article 5(3) opinion on nitrosamine impurities in human medicinal products.

分析の方法論に関する更なる詳細は、[EDQM website](#) およびヒト医薬品中のニトロソアミン不純物に関する CHMP の第 5 条(3)意見書の [CHMP assessment report](#) に記載されている。

## 9. What are the requirements of the analytical method(s)?

その分析法の要件はどのようなものであるか？

The analytical methods need to be sufficiently sensitive in order to adequately detect and quantify trace levels of nitrosamine impurities. The following principles apply:

その分析方法は、微量レベルのニトロソアミン不純物を適切に検出・定量するために、十分な感度が必要である。以下の原則が適用される：

- The limit of quantification (LoQ) provides the minimum level at which an analyte can be quantified with acceptable accuracy and precision and should thus be used for impurity testing and decision-making;

定量限界(LoQ)は、ある分析物が許容できる精度と正確さで定量できる最小レベルを示すものであり、それ故に、不純物試験 (impurity testing) と意思決定 (decision-making) に用いるべきである；

- If quantitative testing is performed as a routine control, the LoQ should be  $\leq$  of the acceptable limit based on the relevant acceptable intake (AI) for the respective nitrosamine impurity;

定量的試験が日常管理として実施される場合、LoQ は、それぞれのニトロソアミン不純物に関連する許容摂取量 (AI) に基づく許容限界の $\leq$  (訳注：同等以上) でなければならない；

- If quantitative testing is performed to justify skip testing, the LoQ of the analytical procedure employed should be  $\leq$  30% of the acceptable limit based on the AI;

もし定量試験を、スキップ試験 (skip testing) を正当化するために実施する場合、採用する分析手法のLoQは、AI に基づく許容限界値の30%以下でなければならない；

- If quantitative testing is performed to justify omission of specification, the LoQ of the analytical method employed should be  $\leq$  10% of the acceptable limit based on the AI;

規格の省略 (omission of specification) の論理的妥当性を説明する (justify) ために定量試験を実施する場合、採用する分析法の LoQ は、AI に基づく許容限界値の 10%以下でなければならない；

- Exceptions are anticipated for medicinal products used at high daily doses (AI may be



below technical feasibility of the method), or in case more than one nitrosamine is anticipated or identified in a given medicinal product.

高い日常服用量 (high daily doses) で使用される医薬品 (AI が分析法の技術的実現可能性を下回る可能性がある) または、ある医薬品に複数のニトロソアミンが予想される、あるいは同定された場合は例外とする。

Different analytical methods may be used for determination of multiple nitrosamines. If the same analytical method is used for multiple nitrosamines, the selectivity of the method should be demonstrated for each nitrosamine.

様々な分析方法 (different analytical methods) を、複数のニトロソアミンの定量に用いてもよい。もし、複数のニトロソアミンに同じ分析法を使用する場合は、その分析方法の選択性は、各ニトロソアミンについて証明する必要がある。

## 10. Which limits apply for nitrosamines in medicinal products? (updated)

医薬品中のニトロソアミンにはどの規制値が適用されるか？ (更新) .

ICH M7(R2) guideline defines N-nitrosamines as substances of the “cohort of concern” for which limits in medicinal products refer to the so-called substance-specific acceptable intake (AI) (the Threshold of Toxicological Concern, TTC, value of 1.5 ug/day cannot be routinely applied) which is associated with a negligible risk (theoretical excess cancer risk of <1 in 100,000 over a lifetime of exposure).

ICH M7(R2)ガイドラインは、N-ニトロソアミン(N-nitrosamines)を“cohort of concern”（懸念されるコホート）の物質と定義し、医薬品における限度値は、無視できるリスク（生涯暴露における理論的過剰発がんリスクが10万分の1未満）に関連する、いわゆる物質特異的許容摂取量（the so-called substance-specific acceptable intake (AI) 【毒性学的懸念の閾値（Threshold of Toxicological Concern : TTC）】値である 1.5ug / 日は、ルーチンで適用できない）に言及している。

The calculation of AI assumes a lifelong daily administration of the maximum daily dose of the medicinal product and is based on the approach outlined in the ICH M7(R2) guideline as well as the principles described in relation to the toxicological evaluation in the [assessment report](#) of the CHMP’s Article 5(3) opinion on nitrosamine impurities in human medicinal products.

AI の計算は、その医薬品の1日最大用量を生涯にわたって毎日投与することを想定しており、ICH M7(R2)ガイドラインに概説されているアプローチと、ヒト医薬品中のニトロソアミン不純物に関するCHMPの第5条(3)意見の評価報告書に記載されている毒性学的評価に関する原則に基づいている。

The ‘less than lifetime’ (LTL) approach should not be applied in calculating the limits as described above but can only be considered after consultation with competent authorities as a temporary measure until further measures can be implemented to reduce the contaminant at or below the limits defined above.

「LTL (less than lifetime)」アプローチは、上記の限界値を算出する際に適用すべきではなく、汚染物質を上記で定義された限界値以下に低減するための更なる措置が実施されるまでの一時的な措置として、所轄官庁と協議の上、検討されるに過ぎない（下記の訳注参照）。

訳注：この関係の国内資料として、令和3年度のICH即時報告会資料として、ネット上で公開されて

いる。M7(R2) 「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」の改訂： [https://www.jpma.or.jp/english/ich/list/06\\_ich210707.pdf](https://www.jpma.or.jp/english/ich/list/06_ich210707.pdf)  
2023年11月26日 アクセス

For products intended for advanced cancer only as defined in the scope of the ICH S9 guideline, N-nitrosamine impurities should be controlled according to ICH Q3A(R2) and ICH Q3B(R2) guidelines, as specified in the Q&A document to ICH S9 guideline. If the active substance itself is mutagenic or clastogenic at therapeutic concentrations, N-nitrosamine impurities should be controlled at limits for non-mutagenic impurities according to ICH M7(R2).

ICH S9 ガイドラインの適用範囲に定義されている進行性がん (advanced cancer) のみを対象とする製品については、ICH S9 ガイドラインの Q&A 文書に規定されているように、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されるべきである。もし活性物質そのものが治療濃度において変異原性又はクラスト原性 (clastogenic：下記参考資料を参照) を有する場合、N-ニトロソアミン不純物は ICH M7(R2) に従って非変異原性不純物の基準値で管理されるべきである。

#### 【参考資料】

[https://www.jstage.jst.go.jp/article/jems/25/1/25\\_1\\_45/\\_pdf/-char/ja](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jems/25/1/25_1_45/_pdf/-char/ja) Accessed 26 Nov., 2023

論文の表題部分を右に示した。

#### UK COM 遺伝毒性ガイダンス (翻訳)

浅野間 光治<sup>1,2</sup>, 荒木 春美<sup>1,3</sup>, 大澤 浩一<sup>1,4</sup>, 中井 康晴<sup>1,5</sup>,  
林 宏行<sup>1,6</sup>, 若田 明裕<sup>1,7</sup>, 森田 健<sup>1,8\*</sup>

<sup>1</sup>日本製薬工業協会 〒103-0023 東京都中央区日本橋本町3-4-1 トリイ日本橋ビル

<sup>2</sup>大鵬薬品工業(株) 安全性研究所 〒771-0194 徳島県徳島市川内町平石夷野 224-2

<sup>3</sup>富山化学工業(株) 安全性研究所 〒930-8508 富山県富山市下奥井 2-4-1

<sup>4</sup>大正製薬(株) 医薬研究所 〒330-8530 埼玉県さいたま市古野町 1-403

<sup>5</sup>帝人(株) 医薬開発研究所 〒191-8512 東京都日野市旭が丘 4-3-2

<sup>6</sup>明治製菓(株) 安全性研究所 〒222-8567 神奈川県横浜市港北区師岡町 760

<sup>7</sup>山之内製薬(株) 安全性研究所 〒174-8511 東京都板橋区小豆沢 1-1-8

<sup>8</sup>グラクソ・スミスクライン(株) 前臨床開発部 〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

The same risk approach is applicable to all routes of administration. Corrections to limits are generally not acceptable unless route-specific differences are justified by data.

同じリスクアプローチがすべての投与経路に適用される。投与経路ごとの差異がデータによって正当化されない限り、限度値に対する修正は、一般に許容されない。

## Establishment of the Ais Ais の設立

訳注：表題の“Ais”とは、“AI” (acceptable intake：許容摂取量)の複数形である。

Two scenarios are foreseen for detection of new nitrosamines:

2つのシナリオが、新たなニトロソアミンの検出に予測される。

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 EMA/409815/2020

(邦訳者は遺伝毒性の知識を持たないので、訳文は参考程度です。必ず原文による解釈をお願いします)

- A. If N-nitrosamines are identified with sufficient substance specific animal carcinogenicity data, the TD50 should be calculated and used to derive a substance specific limit for lifetime exposure as recommended in ICH M7(R2) guideline.

もし十分な物質特異的動物発がん性データ (substance specific animal carcinogenicity data) がある N-ニトロソアミンが特定された場合、ICH M7(R2) ガイドラインで推奨されているように、TD50 を算出し、それを用いて生涯ばく露の物質特異的限度値 (substance specific limit for lifetime exposure) を導出すべきである。

- B. If N-nitrosamines are identified without sufficient substance specific data to derive a as recommended in ICH M7(R2) guideline,

もし ICH M7(R2)ガイドラインで推奨される生涯ばく露の物質別限度値を算出するのに十分な物質特異的データ (substance specific limit for lifetime exposure) が無く、N-ニトロソアミンが同定された場合、

1. The Carcinogenic Potency Categorization Approach (CPCA) for N-nitrosamines (Appendix 2) should be used to establish the AI, unless other robust data are available that would override this AI.

N-ニトロソアミンの発がん性分類アプローチ (Carcinogenic Potability Categorization Approach : CPCA) (付属書 2) は、この AI を上書きするような他の確実なデータがない限り、AI を設定するために、これを使用する べきである。

2. A negative result in an GLP-compliant enhanced Ames test (EAT, Appendix 3) allows control of the N-nitrosamine at 1.5 µg/day. For substances testing positive, the AI should be established using options 1 or 3.

GLP に準拠した強化エイムズ試験 (enhanced Ames test : EAT、添付文書 3) で陰性であった場合、N-ニトロソアミンを 1.5 µg/日 で管理を許容することができる。陽性と判定された物質については、オプション 1 または 3 を使用して AI を設定する。

3. If a surrogate nitrosamine is available with sufficiently robust carcinogenicity data, the TD50 from the surrogate substance can serve as a point of departure for derivation of AI by SAR and read across.

もし代替ニトロソアミン (surrogate nitrosamine) が、十分に頑健な発がん性データを有していて、かつそれが入手可能な場合、その代替物質の TD50 は、SAR (構造活性相関 : [リンクアドレス](#)) による AI の導出の出発点となり、横断的に読み取る (read across) ことができる。

4. A negative result in a relevant well-conducted in vivo mutagenicity study can allow control of the N-nitrosamine as a non-mutagenic impurity, i.e. according to Q3A/B limits, irrespective of the limit calculated through option 1, 2 or 3. For substances testing positive, the AI should be established using options 1 or 3.

関連する十分に実施された in vivo 変異原性試験 (relevant well-conducted in vivo mutagenicity study) において陰性結果は、非変異原性不純物 (non-mutagenic impurity) として管理することが可能となる。すなわち、options 1、2 または 3 によって算出された限界値にかかわらず、Q3A/B の限界値に従って管理することができる。陽性と判定された物質については、options 1 または 3 を用いて AI を設定すべきである。

The risk approach is applicable to all routes of administration. Corrections to limits are generally not acceptable unless data justify route-specific differences.

リスクアプローチはすべての投与経路に適用される。投与経路ごとの差異を論理的に正当化するデータがない限り、一般的に、限界値の補正は認められない。

Appendix 1 lists the nitrosamines for which acceptable intakes have been established by the Non-clinical Working Party.

Appendix 1 は、非臨床作業部会 (Non-clinical Working Party) によって許容摂取量 (acceptable intakes) が設定されたニトロソアミンの一覧である。

If the nitrosamine is not included in Appendix 1, MAH/MA applicants can also refer to a CPCA category from another source e.g. CPCA categories published by other regulatory authorities, but this will need confirmation to allow control of the substance at the level corresponding to that category.

ニトロソアミンが Appendix 1 に含まれていない場合、MAH/MA 申請者は、他の規制当局が公表した CPCA カテゴリーなど、別の情報源から CPCA カテゴリーを参照することもできるが、そのカテゴリーに対応するレベルでの、物質の管理を可能にするためには確認が必要である。

## Calculation of the limit when a single known nitrosamine is identified

単一の既知のニトロソアミンが特定された場合の限度値の計算

The conversion to a specification limit in ppm for a particular medicinal product is calculated by dividing the respective AI in Appendix 1 (ng) by the maximum daily dose (mg) of a given product as reflected in the SmPC.

特定の医薬品の ppm 単位の規格限界値への換算は、添付文書 1 の各 AI (ng) を、SmPC に反映されている所定製品の 1 日最大投与量 (mg) で割ることによって計算される。

The maximum daily dose is defined in line with the definition of the product strength in the Guideline on the SmPC. Therefore, the limit in ppm should usually be expressed per active moiety (free base, free acid or anhydro 字 us/non-solvated material) for control point in the FP. Exceptions to this are active substances in medicinal products where the strength has traditionally been expressed in the form of a salt or hydrate and active substances present in the formulation as ester or pro-drug.

最大 1 日投与量は、SmPC に関するガイドラインの製品強度 (product strength ; 訳注：製品の主薬表示量) に沿って定義される。従って、ppm 単位の限界値は、通常、FP の管理点の活性部位 (遊離塩基 (free base)、遊離酸 (free acid)、または無水/非溶解物 (anhydrous/non-solvated material)) ごとに表されなければならない。

この例外として、従来、強度 (strength ; 訳注：製品の主薬表示量) が塩または水和物の形で表されてきた医薬品中の活性物質や、製剤中にエステルまたはプロドラッグ (pro-drug) として存在する活性物質がある。

訳注：プロドラッグ (pro-drug) とは、投与されると生体による代謝作用を受けて活性代謝物へと変化し、薬効を示す医薬品である。 [ウィキペディア](#)

For a control point in the API only, the limit should be expressed in general per drug substance (i.e. relating to form of salt, hydrate, solvate etc. where relevant).

原薬中の管理点のみの場合、その限度値は、一般的に原薬ごとに表現されるべきである (即ち、該当する場合、塩 (エン)、水和物、溶媒和物などの形態に関連させて表現される)。



## Calculation of limit when more than one nitrosamine is identified in the same product

同一製品中に複数のニトロソアミンが確認された場合の限度値の計算

Please also refer to the decision tree in Annex 1 for further guidance.

更なるガイダンスについては、付属書 1 のデシジョンツリーも参照されたい。

For determining limits in the case of presence of more than one nitrosamine, two approaches are considered acceptable in order not to exceed the acceptable risk level of 1:100,000 as outlined in ICH M7(R2) guideline:

複数のニトロソアミンが存在する場合の限度値の決定には、**ICH M7(R2)ガイドライン**に概説されている許容可能なリスクレベル1:100,000を超えないようにするため、2つのアプローチが許容可能であると考えられる：

1. The total daily intake of all identified *N*-nitrosamines not to exceed the AI of the most potent *N*-nitrosamine identified, or

同定されたすべてのN-ニトロソアミンの1日総摂取量 (total daily intake) が、同定された最も強力なN-ニトロソアミンのAIを超えない、または

2. Total risk level calculated for all identified *N*-nitrosamines not to exceed 1 in 100,000.

同定された全てのN-ニトロソアミンについて計算された総リスクレベルが、100,000分の1 (訳注：1/10万) を超えない。

The approach chosen needs to be duly justified by the MAH/Applicant.

選択されたアプローチは、MAH (販売承認保持者：販売承認保持者) / Applicant (申請者) によって十分に正当化される必要がある。

Specifications for individual *N*-nitrosamines should generally include an AI limit expressed in ppm or ppb. The conversion to an AI limit in ppm/ppb for a particular medicinal product is calculated by dividing the respective above AI (in ng/d) by the maximum daily dose (in mg) of a given product as reflected in the SmPC. The calculation of the specification limit does not take into account the molecular weight of the *N*-nitrosamine.

個々のN-ニトロソアミンに関する規格には、一般的にppmまたはppbで表される AI 限度値を含

めるべきである。特定の医薬品の ppm/ppb 単位の AI 限度値への換算は、上記のそれぞれの AI (単位：ng/d) を、SmPC に反映されている所定製品の 1 日最大投与量 (単位：mg) で割ることによって計算される。規格限界値の計算では、N-ニトロソアミンの分子量は考慮されない。

It is considered that the presence of one or more *N*-nitrosamines at <10% of their respective AI constitutes a negligible toxicological risk, and as such, they do not need to be specified. *N*-Nitrosamines present below 10% of their respective AI do not need to be factored into the calculation of limits for individual or total *N*-nitrosamine(s).

1 つ又は複数の N-ニトロソアミンがそれぞれの AI の 10% 未満で存在することは、無視できる毒性学的リスクであり、そのような場合にあっては、指定する必要はないと考えられている。N-ニトロソアミンがそれぞれの AI の 10% 未満での存在は、個々の N-ニトロソアミンまたは総 N-ニトロソアミンの制限値の計算に考慮する必要はない。

However, the overall principle of the Article 5(3) referral should still be considered, notably that “*the presence of N-nitrosamines in human medicinal products shall be mitigated as much as possible.*” Therefore, manufacturers are encouraged to improve their processes, even if they result in only very small amounts (<10% AI) of multiple nitrosamines, as processes and controls should be designed to prevent if possible or mitigate as much as possible the presence of *N*-nitrosamines in APIs and FPs (see Q&A 1).

しかしながら、第 5 条(3)の付託 (referral) の全体的な原則は依然として考慮されるべきであり、特に「ヒト医薬品中の N-ニトロソアミンの存在は、可能な限り軽減されなければならない」ということである。それ故に、製造業者は、たとえ複数のニトロソアミンがごく少量 (<10% AI) しか検出されなくても、原薬や FP 中の N-ニトロソアミンの存在を可能な限り防止するか、可能な限り緩和するように工程や管理を設計すべきであるとして、工程を改善することが奨励される (Q&A 1 参照)。

For option 1, the AI limit for total *N*-nitrosamines should be set in ppm/ppb according to the most potent *N*-nitrosamine present at  $\geq 10\%$  of its AI. The most potent nitrosamine is the one with the lowest AI (see [Appendix 1](#)). Limits for individual *N*-nitrosamines can be defined but are not necessarily needed. However, it should be clearly stated which *N*-nitrosamines are included in the calculation of total *N*-nitrosamines.

オプション 1 (option 1) では、総 N-ニトロソアミンの AI 限度値は、その AI の 10% 以上で存在する最も強力な N-ニトロソアミンに従って ppm/ppb で設定するべきである。最も強力なニト

ロソアミンは、AIが最も低いものである（付録1参照）。個々のN-ニトロソアミンの限界値を定めることはできるが、必ずしも必要ではない。しかしながら、どのN-ニトロソアミンが総N-ニトロソアミンの算出に含まれるかを明示すべきである。

For option 2, the limits for *N*-nitrosamines should ensure an overall risk of not more than 1 in 100,000. Different approaches can be employed to achieve this risk requirement:

オプション2は、N-ニトロソアミンの規制値は、全体的なリスクが100,000分の1（訳注：十万分の1）を超えないことを保証すべきである。このリスク要件を達成するために、異なるアプローチを採用することができる：

**Fixed approach:** fixed AI limits (in ppm/ppb) are set for individual nitrosamines and no limit for total *N*-nitrosamines is needed. The limit for each *N*-nitrosamine should be set at a percentage of its AI limit such that the sum of the % AI limits for each specified nitrosamine does not exceed 100%.

**固定的アプローチ (Fixed approach) :** 個々のニトロソアミンに対して固定の AI 限度値

(ppm/ppb) が設定され、総 N-ニトロソアミンに対する限度値は必要ない。各 N-ニトロソアミンの限度値は、指定された各ニトロソアミンの%AI 限度値の合計が、100%を超えないように、その AI 制限値の百分率で設定されるべきである。

**Flexible approach:** each *N*-nitrosamine should be specified at its AI limit in ppm/ppb and an additional limit for total *N*-nitrosamines is required. The calculation for total *N*-nitrosamines could be written as:

**柔軟なアプローチ (Flexible approach) :** 各 N-ニトロソアミンは、ppm/ppb の AI 限界値で指定されるべきであり、総 N-ニトロソアミンに対する追加の限度値が必要である。総 N-ニトロソアミンの計算は次のように書くことができる：

$$\sum_{i=2}^n \frac{X_i}{AI_i} \times 100\% \leq 100\%$$

Where  $X_i$  is the amount of each single *N*-nitrosamine  $i$  in ppm and  $AI_i$  is the AI limit of each *N*-nitrosamine  $i$  in ppm.

ここで、 $X_i$  は ppm 単位の各単一の N-ニトロソアミン  $i$  の量であり、 $AI_i$  は ppm 単位の各 N-ニトロソアミン  $i$  の AI 限度値である。

For each batch, to determine whether the limit for total *N*-nitrosamines is met, the amount of each *N*-nitrosamine present (in ppm/ppb) should be converted to a percentage of its respective AI limit. The sum of % AI limits of specified *N*-nitrosamines should not exceed 100%.

各バッチについて、総 N-ニトロソアミンの限度値が満たされているかどうかを判断するために、存在する各 N-ニトロソアミンの量 (ppm/ppb) は、それぞれの AI リミットのパーセンテージに変換するべきである。特定された N-ニトロソアミンの %AI 限度値の合計は 100% を超えてはならない。

### Example of control options and specifications for multiple nitrosamines in the same finished product:

同じ最終製品に含まれる複数のニトロソアミンに対する管理オプションと規格の例:

#### The case of two NAs: 二つのNAの場合:

Two NAs both at or above 10% of their respective AI  
2つのNAが共にそれぞれのAIの10%以上

#### Example: 例

NDMA and NDEA are both detected at or above 10% of their respective AI) in a finished product with maximum daily dose of 300 mg.

1日最大投与量300mgの最終製品で、NDMAとNDEAがともにそれぞれのAIの10%以上で検出された場合。

#### AI limit AI限界値

- NDEA:  $26.5 \text{ ng/day} / 300 \text{ mg/day} = 0.088 \text{ ppm}$  or 88 ppb = most potent N-nitrosamine

NDEA:  $26.5 \text{ ng/日} / 300 \text{ mg/日} = 0.088 \text{ ppm}$  または 88 ppb  
= 最も強力なN-ニトロソアミン

- NDMA:  $96.0 \text{ ng/day} / 300 \text{ mg/day} = 0.32 \text{ ppm}$  or 320 ppb

NDMA :  $96.0 \text{ ng/日} / 300 \text{ mg/日} = 0.32 \text{ ppm}$  または 320 ppb

**Specification possibilities for different control options: 各種管理選択肢の規格可能性**

Nitrosamine	Option 1	Option 2 - Fixed Example 20:80 ratio <sup>2</sup>	Option 2 - Flexible
NDMA	Not needed	NMT 64 ppb (320 ppb x 0.2)	NMT 320 ppb
NDEA	Not needed	NMT 70 ppb (88 ppb x 0.8)	NMT 88 ppb
Total Nitrosamines	NMT 88 ppb	Not needed	NMT 100% <sup>1</sup>

$$1 \left( \frac{[NDMA] \text{ ppb}}{320 \text{ ppb}} + \frac{[NDEA] \text{ ppb}}{88 \text{ ppb}} \right) \times 100\% \leq 100\%$$

NMT 100% = 1:100,000 theoretical excess cancer risk.

<sup>2</sup> For option 2 fixed approach, a ratio of 20% NDMA to 80% NDEA (20:80) is used as an example only. Different ratios could be used in different situations dependent on relative amounts present, provided that the sum of the % AI limits for each specified nitrosamine does not exceed 100%.

(上記 2 項の訳文) Option 2 の固定的なアプローチについては、80%のNDEAに対して、20%のNDEAの比率は、事例としてのみ、引用で使用する。もし、各特定されたニトロソアミンの% AIの和が、100%を超さないのであれば、存在する相対的な量によって、様々な状況が使用されることになる。

**Example of presentation of acceptable batch results for each control option:**

各コントロールオプションの許容バッチ結果の提示例：

Model data from 1 batch: 1 バッチからのモデル・データ

- NDMA found at 38 ppb NDMAが、38 ppb発見された
- NDEA found at 44 ppb NDEAが、44 ppb 発見された

	Option 1		Option 2 - Fixed Example 20-80 ratio		Option 2 - Flexible	
	Limit	Results	Limit	Results	Limit	Results
NDMA	Not needed	-	NMT 64 ppb	38 ppb	NMT 320 ppb	38 ppb (12% of AI)
NDEA	Not needed	-	NMT 70 ppb	44 ppb	NMT 88 ppb	44 ppb (50% of AI)
Total NA	NMT 88 ppb	82 ppb	Not needed	-	NMT 100%	62%

**Control options for Genotoxic APIs 遺伝毒性原薬の管理の選択肢**

Genotoxicity encompasses mutagenicity, clastogenicity and aneugenicity.

遺伝毒性には、変異原性 (mutagenicity)、クラスト原性 (clastogenicity) 及び無性遺伝性 (aneugenicity) が含まれる。

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 EMA/409815/2020

(邦訳者は遺伝毒性の知識を持たないので、訳文は参考程度です。必ず原文による解釈をお願いします)

訳注：以下の用語をWebで検索して、下記に掲載した。

**変異原性** (mutagenicity)：変異原とは、生物の遺伝情報に変化をひき起こす作用を有する物質または物理的作用をいう。GHSの定義では、「変異原性物質とは、細胞の集団または生物体に突然変異を発生する頻度を増大させる物質」であり、「突然変異とは、細胞内の遺伝物質の量または構造における恒久的な変化」である。 [ウィキペディア](#)

**クラスト原性** (clastogenicity)：Clastogen (染色体異常誘発物質) により引き起こされる現象である。ウィキペディアの英語から翻訳は、次のように記載する：-染色体異常誘発物質は、通常のDNA関連プロセスを妨害するか、DNA鎖の切断を直接引き起こし、染色体セクション全体の削除、挿入、または再配列を引き起こす変異原性物質です。これらのプロセスは突然変異誘発の一形態であり、修復せずに放置したり、不適切に修復したりすると、癌を引き起こす可能性があります。

[ウィキペディア \(英語\)](#)

**無性遺伝性** (aneugenicity)：(web検索で、適切な解説が見当たらなかった；2023.11.26現在)

Mutagenic APIs are defined as substances having DNA-reactive properties as described in ICH M7.

変異原性原薬 (mutagenic APIs) は、[ICH M7](#) に記載されている DNA 反応性を有する物質と定義される。

Clastogenic APIs are substances causing structural chromosomal aberrations.

異数誘発性原薬 (Clastogenic APIs) とは、構造的な染色体異常を引き起こす物質である。

訳注：([ウィキペディアの英語版から翻訳](#)) -異数性物質は、娘細胞に異常な数の染色体または異数性を持たせる物質です。物質の異数性は、異数性を誘発する能力を反映しています。クラストゲンとは異なり、異数性イベントは染色体の物理的構造に損傷を与えませんが、染色体全体の追加コピーの削除または挿入を表します。 [ウィキペディア \(英語\)](#)

Aneugenic APIs are substances causing numerical chromosomal changes.

**Aneugenic** (訳語不明) APIsとは、数的染色体変化を引き起こす物質である。

(Webに“Aneugenic”の適切な情報なし)

The ICH M7(R2) guideline does not apply to drug substances and drug products intended for advanced cancer indications as defined in the scope of ICH S9 (Ref. 4). Additionally, there may be some cases where a drug substance intended for other indications is itself genotoxic at therapeutic concentrations and may be expected to be associated with an increased cancer risk. Exposure to a mutagenic impurity in these cases would not significantly add to the cancer risk of the drug substance. Therefore, impurities could be controlled at acceptable levels for non-mutagenic impurities. Below it is explained in more detail how this is applied to the control of nitrosamine impurities.



ICH M7(R2)ガイドラインは、ICH S9 (参考文献 4) の適用範囲に定義されている進行がんの適応症 (advanced cancer indications) とする原薬及び製剤には適用されない。更に、他の適応症 (indications) を意図した原薬自体が、治療濃度において遺伝毒性 (genotoxic) を有し、発がんリスクの上昇と関連することが予想される場合がある。このような場合に変異原性不純物 (mutagenic impurity) への曝露は、その原薬の発がんリスク (cancer risk) を著しく高めることはないだろう。それ故、変異原性でない不純物 (non-mutagenic impurities) については、許容レベルで管理することが可能である。以下では、これがニトロソアミン不純物の管理にどのように適用されるかを詳しく説明する。

## 1. Policy for products not within the scope of ICH S9

### ICH S9 の適用範囲外の製品に関する方針

#### a. Containing mutagenic or clastogenic APIs:

変異原性又はクラスト原性の原薬を含む：

**訳注：**clastogenicは、“染色体異常誘発性の／染色体異常誘発物質” 意味である。

[ウィキペディア \(英語版の訳文\)](#) では、次の様な説明がされている：

染色体異常誘発物質は、通常のDNA関連プロセスを妨害するか、DNA鎖の切断を直接引き起こし、染色体セクション全体の削除、挿入、または再配列を引き起こす変異原性物質です。これらのプロセスは突然変異誘発の一形態であり、修復せずに放置したり、不適切に修復したりすると、癌を引き起こす可能性があります。

- i. Control nitrosamine at or below ICH Q3A/B qualification threshold<sup>1</sup> when genotoxicity of API is considered to produce a significant risk for mutagenicity/clastogenicity at therapeutic exposures;

原薬の遺伝毒性が、治療曝露において変異原性 (mutagenicity) /クラスト原性 (clastogenicity) の重大なリスクをもたらすと考えられる場合、ニトロソアミンを ICH Q3A/B 適合基準値<sup>1</sup> 以下で管理する；

**1** Wherever it is quoted "Control nitrosamine at or below ICH Q3A/B qualification threshold", this implies that control at the qualification threshold is justified from a safety perspective.

「ICH Q3A/B 適合基準値以下でニトロソアミンを管理する」と引用されている場合、これは安全性の観点から適合性が確認されている閾値で管理することが正当化されることを意味する。

- ii. The rules established for the control of nitrosamines as explained in the Article 5(3) referral or elsewhere in the Q&A apply when mutagenicity/clastogenicity

of API is considered not to produce a significant risk for mutagenicity/clastogenicity at therapeutic exposures.

原薬の変異原性 (mutagenicity) / クラスト原性 (clastogenicity) が、治療曝露において原薬の変異原性 / クラスト原性についての重要なリスクを生じないと考えられる場合には、第 5 条 (3) 参照 又は Q&A の他の箇所 で説明されているニトロソアミンの管理について確立された規則を適用する。

b. Containing aneugenic APIs: 異数性誘発性の原薬を含む :

- i. The rules established for the control of nitrosamines as explained in the Article 5(3) referral or elsewhere in the Q&A apply since aneugenicity of API is considered not to produce a significant risk for carcinogenicity at therapeutic exposures

原薬の異数性誘発性 (aneugenicity) は、治療的曝露において発がん性の有意なリスクを生じないと考えられるため、第 5 条(3) の参照、又は Q&A の他の箇所 で説明されているニトロソアミンの管理のために確立された規則が適用される。

c. Containing non-genotoxic APIs 非遺伝毒性原薬を含む

- i. The rules established for the control of nitrosamines as explained in the Article 5(3) referral or elsewhere in the Q&A apply

第 5 条 (3) の参照、又は Q&A の他の箇所 で説明されているように、ニトロソアミンの管理のために確立された規則が適用される。

2. Policy for products within the scope of ICH S9

ICH S9 の適用範囲内の製品に関する方針

a. Containing genotoxic or non-genotoxic APIs:

遺伝毒性又は非遺伝毒性原薬を含む :

- i. Control nitrosamine at or below ICH Q3A/B qualification threshold.

ニトロソアミンを ICH Q3A/B 適合基準値以下に管理する。

Higher limits may be set for nitrosamines in certain cases. However, it is expected that the Applicant/MAH will ensure that the presence of nitrosamine impurities in their medicinal products is mitigated as much as possible.

場合によっては、ニトロソアミンに対してより高い基準値が設定されることもある。しかし、申請者/MAH は、医薬品中のニトロソアミン不純物の存在を、可能な限り緩和することを保証することが期待される。

## 11. What should I do if a nitrosamine is detected in my medicinal product?

ニトロソアミンが自己が服用している医薬品から検出された場合、どうすればよいですか？

If one or several nitrosamine(s) is detected for the first time in my medicinal product:

もし、一つ以上のニトロソアミンが、自分の医薬品から初めて検出されたならば：

The MAH/Applicant should forthwith inform the competent authorities, irrespective of the amount detected as described in Q&A 3 for medicinal products subject to the call for review.

MAH/申請者は、審査請求 (call for review) の対象となる医薬品の Q&A 3 に記載されているように、検出された量に関係なく、直ちに所轄官庁に報告しなければならない。

The levels should be reported in ng and ppm, together with the corresponding calculations used to describe the potential exposure to the detected nitrosamine based on the maximum daily dosage recommended in the SmPC. If SmPCs differ between Member States, the calculations should be provided for each different maximum exposure. Sufficient details should be provided to enable the calculations to be reviewed and verified.

レベルは、検出されたニトロソアミンへの潜在的曝露をSmPCで推奨される1日最大投与量に基づいて説明するために使用される対応する計算とともに、ngとppmで報告されるべきである。もしSmPC（訳注：製品概要／添付文書；SmPCは、summary of Product Characteristicsの略号である）が加盟国間で異なる場合は、異なる最大暴露量ごとに計算を提供すべきである。計算をレビューし検証できるように、十分な詳細を提供すべきである。

The calculated exposure(s) should then be compared to the limit defined in Q&A 10:

算出された曝露量は、Q&A 10 で定義された限度値と比較しなければならない：

- If the limit is not exceeded for the detected nitrosamine or, in case of presence of multiple nitrosamines, if the total risk remains below a theoretical lifetime excess risk of <math><1:100,000</math>, the MAH/Applicant shall control the nitrosamine(s) in the FP at or below this limit (see Q&A 10) and should take measures to mitigate the risk of nitrosamine formation or contamination in the medicinal product as much as possible (see Q&A 12). 検出されたニトロソアミンがこの限度値を超えていない場合、または複数のニトロソアミンが存在する場合、総リスクが理論上の生涯超過リスクである <math><1:100,000</math>（訳注：1/10 万未満）を下回っている場合、販売承認保持者／申請者はニトロソアミンを管理するものとする。

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 EMA/409815/2020

(邦訳者は遺伝毒性の知識を持たないので、訳文は参考程度です。必ず原文による解釈をお願いします)

最終製品 (FP) がこの制限値以下である場合 (Q&A 10 を参照)、医薬品中のニトロソアミン生成または汚染のリスクを可能な限り軽減する措置を講じる必要がある (Q&A 12 を参照)。

- Where the limit defined in Q&A 10 for single or multiple nitrosamines is exceeded, the MAH/Applicant should submit forthwith an (interim) investigation report including (preliminary) root cause, risk mitigating plan and benefit/risk assessment. The competent authorities will then assess the impact on the benefit/risk balance and the consequent need for any action to be taken.

単一又は複数のニトロソアミンについてQ&A10 に規定された限界値を超えた場合、MAH/申請者は、(暫定的な) 根本原因、リスク軽減計画及び利益/リスク評価を含む (中間) 調査報告書を直ちに提出しなければならない。その後、管轄当局は、ベネフィット/リスクバランスへの影響と、その結果としての措置の必要性を評価する。

Please refer to the [Assessment report](#) of the CHMP's Article 5(3) opinion on nitrosamine impurities in human medicinal products for further information.

詳細については、ヒト医薬品中のニトロソアミン不純物に関する CHMP 第 5 条 3 項意見書の[評価報告書 \(Assessment report\)](#) を参照されたい。

Changes to the marketing authorisation related to measures to prevent or minimise the risk should be introduced without delay and in accordance with the guideline on classification of variation (please refer to Q&A 13).

リスクを防止又は最小化するための措置に関連する販売承認の変更は、遅滞なく、かつ一変申請 (variation) の分類に関するガイドラインに従って導入されるべきである (Q&A 13 を参照)。

**If the presence of specific nitrosamine(s) in a medicinal product has already been reported to the authorities by the MAH and is below the limit defined in Q&A 10 or a limit approved by the authorities, there is no need for a further notification to the authorities.**

もし医薬品中の特定のニトロソアミンの存在がすでに MAH から当局に報告されており、かつ Q&A 10 に規定された限度値または当局が承認した限度値以下である場合には、当局へのさらなる届出は必要ない。

Batch records are subject to inspection by competent authorities.

バッチ記録書は、所轄官庁の査察対象となる。

## 12. Which are the measures to mitigate the risk of presence of nitrosamines?

ニトロソアミンの存在リスクを最小化するために、どのような方法があるか？

The presence of N-nitrosamines in the FP shall be mitigated as much as possible and shall be at or below a limit defined in Q&A 10.

FP（最終製品）中の N-ニトロソアミンの存在は可能な限り軽減されなければならないが、Q&A 10 に規定された限界値以下でなければならない。

MAHs shall design or adapt the manufacturing process of their medicinal products to prevent formation of and contamination with nitrosamines whenever possible.

販売承認保持者（MAHs）は、可能な限りニトロソアミンの生成及び混入を防止するよう、医薬品の製造工程を、設計又は適合させなければならない。

MAHs should implement a control strategy regarding N-nitrosamines, which should include current and prospective measures to minimise the risk of generation of/contamination with nitrosamines (e.g. change of manufacturing process, change of raw material quality, introduction of appropriate specifications and development of appropriate methods, and measures on the premise and equipment such as cleaning procedures and environmental monitoring).

MAHs should control nitrosamine levels in accordance with the limits defined in Q&A 10 and any future changes that may impact on the risk (e.g. change of supplier, change of manufacturing process and change of packaging).

販売承認保持者（MAH）は、N-ニトロソアミンに関する管理戦略を実施すべきであり、これには、ニトロソアミンの発生/汚染のリスクを最小化するための現在及び将来の対策（例えば、製造工程の変更、原料品質の変更、適切な規格の導入及び適切な方法の開発、並びに清掃手順及び環境モニタリングのような施設及び設備に関する対策）を含むべきである。

MAH は、Q&A10 で定義された限度値、及びリスクに影響を与える可能性のある将来の変更（供給業者の変更、製造工程の変更、包装の変更など）に従って、ニトロソアミン濃度を管理すべきである。

MAHs shall also ensure that active substances and excipients used in their FPs are manufactured in compliance with good manufacturing practices in line with Article 46(f) of Directive 2001/83/EC.



販売承認保持者 (MAH) はまた、最終製品 (FP) に使用される活性物質および賦形剤が、指令 2001/83/EC の第 46 条 (f) に沿った適正製造規範 (GMP) に準拠して製造されていることを保証しなければならない。

Please refer to the [Assessment report](#) of the CHMP's Article 5(3) opinion on nitrosamine impurities in human medicinal products for further information.

詳細については、ヒト医薬品中のニトロソアミン不純物に関する CHMP の第 5 条 (3) 意見の [評価報告書](#) を参照されたい。

### 13. Which changes would be required for Marketing Authorisations?

#### 販売承認にはどのような変更が必要か？

MAHs should introduce changes to their API and/or FP (e.g. manufacturing process, controls and specification, product formulation, raw materials and packaging), through the timely submission of appropriate variation(s) in accordance with the guideline on classification of variations.

販売承認保持者 (MAHs) は、原薬 及び/又は 最終製品 (FP) の変更 (製造工程、管理及び仕様、製剤、原材料及び包装など) を、変更の分類に関するガイドライン (guideline on classification of variations) に従い、適切な一変届 (variation(s)) を、適時に提出すること。

When nitrosamine(s) is (are) identified, the corresponding limit(s) as defined in Q&A 10 should be introduced in the specifications of the FP. Please refer to Q&A 15 for information on the test modalities.

ニトロソアミン (単数または複数) が特定された場合は、Q&A 10 に定める対応する規制値を最終製品 (FP) の規格に導入する。試験方法案については Q&A15 を参照されたい。

The application for a variation should contain information on amendments to the marketing authorisation – i.e. in module 3 (3.2.S and 3.2.P), the active substance master files (ASMF) or the Certificate of Suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia (CEP) that is necessary to control nitrosamine impurities in the active substance and/or FP. Variations should be submitted according to the existing variations classification guideline: [EUR-Lex - 52013XC0802\(04\) - EN - EUR-Lex \(europa.eu\)](#) .

変更承認申請書には、原薬及び/又は FP のニトロソアミン不純物を管理するために必要な製造販売承認、すなわちモジュール 3 (3.2.S、3.2.P) 、原薬マスターファイル (ASMF) 又は欧州薬局方モノグラフへの適合性証明書 (CEP) の変更に関する情報を記載しなければならない。一部変更申請 (一変申請 : variation) は、既存のバリエーション分類ガイドラインに従って提出すること : [EUR-Lex - 52013XC0802\(04\) - EN - EUR-Lex \(europa.eu\)](#) .

Depending on the root cause identified and extent of changes to be made, grouping of variations or use of work-sharing procedures might be applicable:

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/variations/worksharing-questions-answers>.

特定された根本原因 (root cause) と変更すべき範囲によっては、。一部変更申請 (一変申請 : variation) のグループ化やワークシェアリング手順の使用が適用される場合がある :

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/variations/worksharing-questions-answers>.

## 14. What is the approach for new and ongoing marketing authorisation applications (MAA)?

### 新規および進行中の製造販売承認申請 (MAA) に対するアプローチは？

Applicants shall design their manufacturing processes and controls to prevent if possible or mitigate as much as possible the presence of *N*-nitrosamines in their API and FPs (please refer to Q&A 12).

申請者は、もし可能であるならば、原薬および最終製品 (FP) に含まれる *N*-ニトロソアミンの存在を可能な限り防止するか、または可能な限り軽減するように、製造工程および管理を設計しなければならない (Q&A 12 を参照)。

The potential presence of nitrosamines must be evaluated as part of the MAA as follows:

ニトロソアミンの潜在的な存在は、販売承認申請 (MAA) の一部として以下のように評価しなければならない (must be) :

- **At the submission stage:** – For the risk evaluation, Applicants are required to follow the principles for step 1 as per Q&A 2. The risk evaluation should be submitted as an attachment to Module 1 with a corresponding reference in Module 3.2 of the marketing authorisation dossier. To supplement the detailed risk evaluation, the template located on the CMDh nitrosamine website (section “For additional specific information related to nationally authorised products (including MRP/DCP)”) could also be submitted: <https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/advice-from-cmdh/nitrosamine-impurities.html> . The template is optional for CAPs. For NAPs, and DCPs, the template is mandatory and the CMDh practical guidance located in the same section of the same website should be followed.

- **提出段階 :**

リスク評価については、Q&A 2 に記載されているステップ 1 の原則に従うことが求められる。リスク評価は、Module 1 の添付資料として提出し、販売承認添付資料の Module 3.2 に対応する参照先を記載する。

詳細なリスク評価 (risk evaluation) を補足するために、CMDh のニトロソアミンに関するウェブサイト (「国内承認製品 (MRP/DCP を含む) に関連する追加的な具体的情報について」の項) にあるテンプレートを提出することもできる :

<https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/advice-from-cmdh/nitrosamine-impurities.html>

このテンプレートはCAPについては任意である。NAPとDCPについては、そのテンプレートは必須であり、その同じウェブサイトの同じセクションにあるCMDhの実務ガイドンスに従うべきである。

- If a risk of presence of nitrosamines in the medicinal product is identified, applicants are required to provide the risk assessment outlining the impact on the benefit-risk balance of the product and a risk mitigation strategy. Applicants should also submit confirmatory testing plans or confirmatory testing data as mentioned in step 2 (see Q&A 2).

もしその医薬品中にニトロソアミンが存在するリスクが確認された場合、申請者は、製品のベネフィット・リスクのバランスへの影響と、リスク軽減戦略 (risk mitigation strategy) を概説したリスク・アセスメント (risk assessment) を提出することが求められる。また、申請者はステップ2で述べた確認の試験計画書 (confirmatory testing) 又は確認試験データ (confirmatory testing data) を提出しなければならない (Q&A 2参照)。

- In case applicants have not submitted a risk evaluation and, if applicable, confirmatory testing plans with their MAA, these should be submitted during the marketing authorisation review procedure.

申請者がリスク評価 (risk evaluation) と、該当する場合は確認の試験計画をMAA (Marketing Authorisation Applications : 販売承認申請) とともに提出していない場合は、製造販売承認審査手続き中に提出する必要がある。

#### • During the Marketing Authorisation (MA) evaluation procedure:

販売承認 (MA) 評価手続き中 :

もしリスク評価 (risk evaluation) が、販売承認 (MA)

- If the risk evaluation was not submitted as part of the MAA, it will be requested during the MA review process. Risk evaluation will have to be adequately documented and, if applicable, supported by confirmatory testing in case a possible risk of presence of nitrosamines has been identified. This information should be submitted as part of the responses to the list of questions.

リスク評価 (risk evaluation) がMAAの一部として提出されていない場合は、それはMA (販売承認) の審査過程で要求される。リスク評価 (risk evaluation) は、適切に文書化さ

れなければならず、ニトロソアミンが存在する可能性のあるリスクが特定された場合には、場合によっては確認の試験 (confirmatory testing) による裏付けが必要となる。この情報は、質問リストへの回答 (list of questions) の一部として提出されなければならない。

- If the applicant is not able to provide satisfactory information and justification of a favourable benefit-risk profile of the product at this stage, a request to further assess the risk of presence of nitrosamine will be part of the further list of questions / outstanding issues depending on the stage of the MA procedure.

申請者がこの段階で、製品の好ましいベネフィット・リスク・プロファイルについて満足のいく情報と正当性を提供できない場合、ニトロソアミンの存在リスクをさらに評価する要請は、MA手続きの段階に応じて、さらなる質問リスト/未解決問題の一部となる。

- Any outstanding issues related to the quality requirements of the product would have to be addressed before the final opinion on the granting of the MA.

製品の品質要件に関する未解決の問題は、MAの付与に関する最終見解の前に解決されなければならない。

For new and on-going marketing authorisation applications, the number of batches to be tested as part of any confirmatory testing should be commensurate with the risk in line with ICH M7(R2) guideline. The source of risk has to be well understood (e.g. by spike and purge studies) such that impurity levels are expected to be consistent from batch to batch. Test results from a minimum of 6 pilot scale batches or 3 production scale batches may be sufficient. Depending on the risk factors for nitrosamine presence, e.g. with risk factors being closer to the FP, more batches may need to be tested. If multiple manufacturers, manufacturing processes and/or sources of at-risk raw materials are used, (or were used historically during development), then testing of additional batches would be necessary to cover these risk factors.

新規及び継続中の販売承認申請の場合、確認試験の一部として試験されるバッチ数は、ICH M7(R2)ガイドラインに沿ったリスクに見合ったものでなければならない。リスク源 (source of risk) は、不純物レベルがバッチ間で一定であると予想されるようにして (例えばスパイク試験やページ試験により)、十分に理解されていなければならない。最低6つのパイロット・スケール・バッチ (pilot scale batches) 、または3つの生産スケール・バッチの試験結果で十分であろう。ニトロソアミンの存在に関するリスク因子 (risk factors) によっては、例えばリスクファクタ



一が FP（最終製品）に近い場合には、より多くのバッチを試験する必要があるかもしれない。複数の製造業者、製造プロセス及び／又はリスクのある原材料の供給源を使用する場合（又は開発中に、履歴的に見て使用していた場合）には、これらのリスク因子をカバーするために、追加バッチの試験が必要となる。

If a product is available in multiple strengths of the same dosage form with the same risk factors applicable to each, then testing could be rationalised by testing only the worst-case scenario strength. The worst-case approach should be justified by the MAH on a case-by-case basis.

製品が同じ剤形で複数の強度（訳注：当該製剤の主剤の表示濃度の製品の存在）があり、それぞれに同じリスク因子が適用される場合、最悪のシナリオの強度（訳注：基本的な組成が同じであることを前提にした場合、通常は、その主剤の最も濃度の高い製品となる）のみを試験することにより、試験を合理化することができる。ワーストケースのアプローチは、ケースバイケースで MAH（販売承認保持者）によって正当化されるべきである。

During development of an analytical method, a reference standard of the relevant nitrosamine impurity is generally needed. If, despite extensive efforts, it becomes apparent that the relevant nitrosamine impurity cannot be synthesised, then this could be an indication that the nitrosamine either does not exist or that there is no risk of it being formed. In such cases, it may not be necessary to conduct confirmatory testing.

分析方法の開発中には、関連するニトロソアミン不純物の標準物質が、一般的に必要とされる。広範な努力にもかかわらず、関連するニトロソアミン不純物が合成できないことが明らかになった場合、これはニトロソアミンが存在しないか、生成するリスクがないことを示す可能性がある。このような場合、確認の試験を実施する必要はないかもしれない。

This should be justified thoroughly on a case-by-case basis according to appropriate scientific principles. The justification could include relevant literature, information on structural/stereo-electronic features and reactivity of the parent amine, stability of the nitrosamine and experimental data to illustrate the efforts made to synthesise and to analyse the impurity. The justification should be included in the submitted risk assessment.

この場合は、適切な科学的原則に従って、ケースバイケースで徹底的に論理的正当性を説明可能（justified thoroughly on a case-by-case basis）としなければならない。その論理的妥当性の正当性の説明（justification）には、関連文献（relevant literature）、親アミンの構造的／立体電子的特徴

(structural/stereo-electronic features) や反応性に関する情報 (reactivity of the parent amine) 、ニトロソアミンの安定性 (stability of the nitrosamine) 、及び不純物を合成し分析するために行われた努力を示す実験データ (experimental data to illustrate the efforts made to synthesise and to analyse the impurity) を含めることができる。提出されたリスクアセスメント (submitted risk assessment) には、その論理的妥当性の説明 (justification) を含めるべきである。

## 15. When should a test for nitrosamines be included in the MA dossier?

### ニトロソアミンの試験は、いつ MA の申請説明資料に含めるべきか？

When a nitrosamine is identified after Step 2 confirmatory testing, a limit will usually need to be included in the specifications of the finished product and the product must comply if tested. If the root cause has been identified in the finished product manufacturing process or storage, or nitrosamines have been detected in the finished product, but the actual source of contamination remains unclear, routine testing of the finished product is required by default.

ステップ 2 の確認の試験 (confirmatory testing) の後、ニトロソアミンが特定された場合は、特定された場合、通常、最終製品の規格に限度値を含める必要があり、試験をした場合、製品はこれに適合しなければならない。最終製品の製造のプロセスまたは保管 (process or storage) において根本原因が特定された場合、または最終製品からニトロソアミンが検出されたが、実際の汚染源は不明のままである場合、最終製品のルーチンの試験が既定で義務付けられる。

The control point (finished product, API or an intermediate) for nitrosamines should be selected in such a way that it will give assurance of presence of the impurity below the acceptable limit based on acceptable intake (AI) in the finished product. Testing is usually expected to be carried out in the finished product, however if the source of a nitrosamine impurity is identified in the active substance manufacturing process, control options 1 to 3 as stated in ICH M7(R2) guideline could be used to demonstrate that the nitrosamine will not be present above the acceptable limit based on AI in the finished product.

ニトロソアミンの管理点 (最終製品、原薬又は中間体) は、最終製品中の許容摂取量 (acceptable intake : AI) に基づく許容限度以下の不純物の存在を保証するように選択するべきである。通常、試験は最終製品で実施されることが期待されるが、活性物質の製造工程でニトロソアミンの不純物の発生源が特定された場合には、ICH M7(R2)ガイドラインに記載されている管理オプションの 1 から 3 を用いて、最終製品中に AI に基づく許容限度を超えてニトロソアミンが存在しないことを証明することができる。

Testing of raw materials (e.g. excipients) should also be considered if these are potential sources of nitrosamine impurities. Exceptions from routine testing may be possible, if the root cause of contamination is demonstrated to be well-understood:

原材料 (添加剤など) がニトロソアミンの不純物源となる可能性がある場合には、原材料の試

験も考慮すべきである。汚染の根本原因がよく理解されていることが証明されれば、ルーチン試験の実施を例外とすることも可能である：

- Only if the amount of nitrosamine present is consistently below 10% of the acceptable limit based on AI in the API or in the finished product, then a test for the nitrosamine could be omitted from the specification.

存在するニトロソアミンの量が、原薬中または最終製品中のAIに基づく許容限界の10%未満で一貫している場合に限り、ニトロソアミンの試験を規格から省略することができる。

- Only if levels of a single nitrosamine are consistently below 30% of the acceptable limit based on AI in the API or the finished product, skip-testing according to the ICH Q6A definition could be acceptable.

単一のニトロソアミンのレベルが、原薬または最終製品中のAIに基づく許容限界の30%未満で一貫している場合にのみ、ICH Q6Aの定義に従ったスキップテストが許容され得る。

## 16. What are the responsibilities of MAHs for APIs with CEPs or ASMFs?

### CEP または ASMF を持つ API に対する MAH の責任は？

MAHs/Applicants, manufacturing authorisation holders and API manufacturers should work together and take precautionary measures to mitigate the risk of presence of nitrosamines during the manufacture and storage of all medicinal products containing chemically synthesised APIs.

販売承認保持者／申請者、製造承認保持者 (manufacturing authorisation holders)、及び原薬製造業者 (API manufacturers) は協力し、化学合成された原薬を含む全ての医薬品の製造及び保管中に、ニトロソアミンが存在するリスクを軽減するための予防措置を講じるべきである。

MAHs/Applicants must ensure that appropriate and robust risk evaluations are carried out by the relevant manufacturing authorisation holders and API manufacturers (including ASMF or CEP holders) in accordance with Article 46 of Directive 2001/83/EC.

販売承認保持者／申請者は、指令 2001/83/EC の第 46 条に従って、関連する製造承認保持者 (relevant manufacturing authorisation holders) 及び原薬製造業者 (ASMF 又は CEP の保有者を含む) が適切で強固なリスク評価を実施することを保証しなければならない。

## 17. How does the lessons learnt exercise from presence of nitrosamines in sartans relate to the Article 5(3) Referral Outcome?

サルタン中のニトロソアミンが存在することから得られた教訓は、第 5 条第 3 項の照会結果とどのように関連しているか?

The lessons learnt exercise was conducted by experts from the EU Regulatory Network to determine which lessons can be learnt from the handling of the cases of sartans with nitrosamine impurities. The objective is to make recommendations on how to reduce the risk of such impurities in medicines and to ensure that regulators are better prepared to manage cases of unexpected impurities in the future. Although the exercise focussed on lessons learnt from the assessment conducted for the sartans with a tetrazole ring, the recommendations apply to all human medicines.

ニトロソアミンが不純物として混入したサルタン製剤の事例の対応から、どのような教訓を学ぶことができるかを明らかにするために、EU規制当局ネットワークの専門家により、教訓のための演習 (lessons learnt exercise) が行われた。その目的は、そのような不純物が医薬品に混入するリスクをどのように低減させるかについて提言を行い、今後、規制当局が予期せぬ不純物が混入したケースを管理するための準備をより確実にすることにある。この訓練 (exercise) では、テトラゾール環 (tetrazole ring) を有するサルタンの評価から得られた教訓に焦点を当てたが、勧告はすべてのヒト用医薬品に適用される (訳注参照)。

訳注：サルタンとニトロアミンの関連の日本国内のWebsiteを、以下に幾つか列記した。

- 1) 医薬品中のニトロソアミン類(NDMA 及び NDEA)について (日本食品分析センター)  
[https://www.jftrl.or.jp/storage/file/news\\_vol7\\_no12.pdf](https://www.jftrl.or.jp/storage/file/news_vol7_no12.pdf)
- 2) 医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検 (厚労省)  
<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000855225.pdf>
- 3) [医薬品におけるニトロソアミン類 \(NDMA・NDEA\) の生成経路を解説](#)  
(リンクは長いので、上記に埋め込み)
- 4) 医薬品による副作用、救済給付の仕組みは? 日経メディカル  
<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/series/tanabe/202302/578387.html>

The recommendations set forward include new or additional guidance on areas such as the control of impurities (including cohort of concern compounds), Good Manufacturing Practice, the roles and responsibilities of manufacturers and MAHs/Applicants but also proposals for improvement of communication with patients and healthcare professionals and cooperation with international partners. The [full recommendations](#) are available on



[EMA's website](#). The European medicines regulatory network will develop an implementation plan and then work with the parties that will implement each action.

この勧告 (recommendations set forward) には、不純物 (懸念化合物のコホートを含む) の管理、適正製造基準 (GMP)、製造業者および販売承認保持者(MAH)/申請者の役割と責任、更には患者や医療従事者とのコミュニケーションの改善や国際的なパートナーとの協力に関する提案など、新たなガイダンスや追加ガイダンスが含まれている。勧告の全文は [EMA のウェブサイト](#) で閲覧できる。欧州医薬品規制ネットワークは実施計画を策定し、各アクションを実施する関係者と協力していく。

It should be noted that the lessons learnt exercise outcome has been taken into account in the [Article 5\(3\) procedure](#). The implementation of recommendations of the lessons learnt exercise will strengthen the regulatory framework and complement the outcome of this Article 5(3) procedure which provides the scientific opinion on the presence of nitrosamine impurities in human medicines.

なお、[5 条 3 項の手続き](#)において、教訓の実施結果が考慮されていることに留意をされたい。教訓を生かした行動の勧告の実施は、規制の枠組みを強化し、ヒト医薬品中のニトロソアミン不純物の存在に関する科学的意見を提供するこの第 5 条 3 項の手続きの結果を補完するものである。

## 18. What about regulatory requirements in other regions?

### 他の地域の規制要件はどのようなのか？

Regulatory authorities in the EU have been cooperating with international partners in the United States, Canada, Japan, Singapore, Switzerland, Australia and other countries to mitigate presence of nitrosamines in medicinal products and to align requirements. For questions about regulatory requirements outside the EU, please contact the relevant authorities.

EUの規制当局は、米国、カナダ、日本、シンガポール、スイス、オーストラリア、その他の国々の国際的なパートナーと協力し、医薬品中のニトロソアミンの存在を緩和し、要件の調整を図ってゆく。EU域外の規制要件に関するご質問は、関連当局にお問い合わせされたい。

## 19. What is the approach for line extensions and variations applications not linked to changes required as part of article 5(3) recommendation?

5条3項の勧告の一部として要求される変更とリンクしていない線路の延長や変更の申請に対するアプローチは？

No risk evaluation is generally necessary when submitting line extension or variation application. The risk evaluation is only required to be submitted for products in scope of the call for review as reported in Q&A 3.

ラインエクステンション（製造ラインの拡張）や一変申請（一部変更申請：variation application）を行う場合、一般的にリスク評価は不要である。リスク評価の提出が求められるのは、Q&A 3で報告された審査公募の範囲に含まれる製品のみである。

Nevertheless, in some exceptional cases questions on the presence of nitrosamines in the product may be raised if a potential risk is identified during the assessment.

ただし、審査中に潜在的リスク（potential risk）が特定された場合、例外的に製品中のニトロソアミンの存在に関する質問が提起される場合がある。

## 20. What are the regulatory steps taken by authorities following the identification of an N-nitrosamine exceeding the AI?

AI を超える N-ニトロソアミンが特定された後、当局はどのような規制措置を取るのですか？

The regulatory process dealing with the outcomes of the call for review is outlined in [European Medicines Regulatory Network approach for the implementation of the CHMP Opinion pursuant to Article 5\(3\) of Regulation \(EC\) No 726/2004 for nitrosamine impurities in human medicines.](#)

“call for review” (審査要求)の結果に対処する規制プロセスは、[「ヒト医薬品中のニトロソアミン不純物に関する規則 \(EC\) No 726/2004の第5条 \(3\) に従ったCHMP意見の実施に関する欧州医薬品規制ネットワークのアプローチ」](#)に概説されている。

Chapter 3.2 provides a description on how regulators will approach the outcome from the call for review in accordance with the different scenarios reported by MAHs.

第3.2章では、MAHから報告されたさまざまなシナリオに従って、規制当局が審査要請の結果にどのようにアプローチするかについて説明している。

In case of identification of one or more N-nitrosamine exceeding the AI in the finished product, or in case that the sum of all detected N-nitrosamines exceeds the 1 in a 100,000 lifetime risk (scenario A), the following steps are taken in order to protect public health and ensure availability of critical medicines:

最終製品中にAIを超えるN-ニトロソアミンが1つ以上検出された場合、または検出されたN-ニトロソアミン全ての合計が生涯リスク10万分の1を超える場合 (シナリオA)、公衆衛生を保護し、重要な医薬品の入手を確保するために、以下の措置が取られる：

- A lead authority is identified as responsible for reviewing the information available and for providing the (preliminary) assessment of the case. The lead authority is selected as outlined in chapter 5.1.

入手可能な情報を検討し、事案の (予備的) 評価を行う責任者として、主管庁が特定される。主導機関は、5.1 章に概説されているように選定される。

- The Rapid Alert Network (**RAN**) and the availability Single Point Of Contacts

(SPOCs) are informed in order to determine the criticality of the product (in accordance with [Criteria for classification of critical medicinal products for human and veterinary use](#)).

Rapid Alert Network (RAN)、及び Single Point Of Contacts (SPOCs) (訳注「利用可能な一本化した対応窓口」を意味する) が通知され、([Criteria for classification of critical medicinal products for human and veterinary use](#)にしたがって) その製品の重要性を判断することが行われる。

- The feedback from RAN and availability SPOCs is taken into account by the lead authority when providing the preliminary recommendations on any interim or eventual required market actions and on the acceptability of corrective and preventive actions proposed by the MAH.

RAN及び利用可能なSPOCからのフィードバックは、暫定的又は最終的に必要とされる市場措置 (interim or eventual required market actions) 及びMAH (販売承認保持者) が提案する是正措置及び予防措置 (corrective and preventive actions) の可否に関する、予防的勧告 (preliminary recommendations) を行う際に、主管庁によって考慮される。

- The Incident Review Network (IRN) is consulted in order to facilitate the exchange of information and to evaluate whether additional measures are needed or whether a different regulatory pathway is warranted.

Incident Review Network (IRN) は、情報交換を促進し、追加措置が必要かどうか、または別の規制経路が正当化されるかどうかを評価するために協議を行う。

- If market actions are recommended, each National Competent Authority (NCA) will follow up in accordance with their national procedures and depending on the criticality of the product for their markets.

もし市場措置 (market actions) が勧告されたならば、各国所轄庁 (National Competent Authority : NCA) は、それぞれの国の手続きに従い、その市場にとっての製品の重要性に応じてフォローアップを行う。

- The use of an interim limit based on the LTL approach during CAPA implementation, as described in Q&A 22, may be considered, as applicable, by the lead authority and NCAs on a temporary basis for market action purposes. Please refer to chapter 3.2.1.1 of the regulatory process dealing with the outcomes of the call for review referenced above.

Q&A 22 に記載されているように、CAPA 実施中の LTL (less than lifetime) アプローチに基

づく暫定的な制限 (interim limit) の使用は、市場措置の目的のために、主管庁及び NCA が該当する場合、一時的に検討することができる。上記のレビュー要請の結果については、規制プロセス (the regulatory process) の第3.2.1.1章を参照されたい。



## 21. What is the approach to control the presence of nitrosamines until a substance specific AI is established?

ある物質の特異的 AI が確立されるまでの間の、ニトロソアミンの存在を管理するアプローチは？

Considering the new approaches for setting nitrosamines limits using the carcinogenic potency categorisation approach (CPCA) and the enhanced AMES test (EAT) protocol (see Q&A 10 above), the approach for a universal temporary AI (t-AI) while a formal AI is established is no longer considered necessary, as such the contents of this question has been deleted in July 2023.

発がん性分類アプローチ (arcinogenic potency categorisation approach : CPCA) および強化 AMES (エイムズ) 試験 (enhanced AMES test : EAT) プロトコルを用いたニトロソアミンの規制値設定の新しいアプローチ (上記 Q&A10 参照) を考慮すると、正式な AI が確立される間の普遍的な一時的 AI (temporary AI : t-AI) のアプローチはもはや必要ないと考えられるため、この質問の内容は 2023 年 7 月に削除された。

## 22. What is the approach to control presence of N-nitrosamine exceeding the AI during CAPA implementation?

### CAPA 実施中に AI を超える N-ニトロソアミンの存在を管理するアプローチは？

In accordance with the regulatory steps taken by authorities following the identification of an *N*-nitrosamine exceeding the AI (and outlined in Q&A20, the less-than lifetime (LTL) concept or the use of interim limits may be considered by the lead authority and NCAs on a temporary basis in order to inform market actions and at the same time ensure availability of medicines.

「AI (Approved Intak) を超えるN-ニトロソアミンが特定された後に当局がとる規制上の措置」と、「Q&A 20に概説されている」ように、市場措置の情報を提供すると同時に、医薬品の入手可能性を確保するために、主管庁とNCAs (各国所轄庁：National Competent Authority) は一時的にLTL (Less-than-Lifetime：訳注：生存時間より少ない時間の意味) の概念または暫定規制値の使用を検討することができる。

MAHs are expected to establish and implement corrective and preventive actions (CAPAs) in authorised medicines without any delays in order to ensure patients safety and product quality. Nevertheless, it is recognised that implementation of CAPAs may require some time before the MAH is able to mitigate the presence of the identified *N*-nitrosamine below the established AI.

MAHは、患者の安全性と製品の品質を確保するため、承認された医薬品については是正措置・予防措置 (CAPA：corrective and preventive actions) を遅滞なく確立し、実施することが期待されている。とはいえ、CAPAを実施することにより、MAHが特定されたN-ニトロソアミンの存在を設定されたAI以下に軽減できるようになるまでには、ある程度の時間を要する場合があることが認識されている。

Therefore, in order to avoid unnecessary risk of supply disruptions, a harmonised approach promoting the establishment of interim limits in a streamlined way is agreed.

The approach is applicable to all authorised products that have:

したがって、不必要な供給途絶のリスク (supply disruptions) を回避するために、合理的な方法で暫定規制値の設定を促進する調和されたアプローチが合意された。このアプローチは、以下のようなすべての認可製品に適用される：

- CAPA implementation timeline of up to 3 years from the establishment and publication of the AI (nevertheless MAHs are expected to expedite CAPAs implementation).

CAPA実施スケジュールは、AIの設定・公表から最長3年（ただし、MAHはCAPA実施を早めることが期待される）。

Treatment duration 治療期間	Up to 12 months 12ヶ月まで	>12 months 12月を超えてから
Interim limit	13.3 x AI*	6.7xAI*

\*In any case the limit should not exceed 1.5 µg/day unless the established AI (See [Appendix 1](#)) is > 1.5 µg/day or the nitrosamine concerns a category 5 according to CPCA or the nitrosamine is shown to be negative in an enhanced Ames test (EAT).

確立されたAI（付録1参照）が1.5µg/日を超えるか、ニトロソアミンがCPCAによるカテゴリーの5に該当するか、またはニトロソアミンが強化エイムズ試験（EAT）で陰性であることが示されない限り、いかなる場合においても上限は1.5µg/日を超えてはならない。

The approach is not applicable to the below instances where other approaches may be considered on a case-by-case basis in consultation with the appropriate regulatory authority:

本アプローチは、以下のような、適切な規制当局と協議の上、ケースバイケースで他のアプローチを検討することができる事例には適用されない：

- CAPA implementation exceeding 3 years from the establishment and publication of the AI;  
AI の設定及び公表から 3 年を超える CAPA の実施；
- New/ongoing regulatory applications. 新規／進行中の規制申請（適用？）

The above interim limits are based on the LTL approach outlined in the ICH M7 guideline, using the two most conservative adjustment factors (6.7 and 13.3 x AI). The application of these adjustment factors would not be expected to exceed a theoretical excess cancer risk of 1 in 100,000 during the period of CAPA implementation.

上記の暫定規制値は、最も保守的な2つの調整係数（6.7および13.3×AI）を用いて、ICH M7ガイドラインに概説されている LTL（less-than lifetime）アプローチに基づいている。これらの調整係数を適用しても、CAPA実施期間中の理論的過剰がんリスクが10万分の1を超えることはないと予想される。

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 EMA/409815/2020

（邦訳者は遺伝毒性の知識を持たないので、訳文は参考程度です。必ず原文による解釈をお願いします）

The approach is intended to be evaluated by the lead authority during the assessment of the case and is expected to be communicated by the lead authority to the concerned MAH as part of assessment conclusions. In terms of retrospective application, where more restrictive interim limits were previously agreed for some products as part of case assessment, upon request from the MAH, the lead authority can re-assess interim limits taking into consideration this approach to control presence of N-nitrosamine exceeding the AI during CAPA implementation.

このアプローチは、ケースのアセスメント中に主管庁によって評価されることが意図されており、アセスメントの結論の一部として、主管庁から関係するMAH ( ) に通知されることが期待される。遡及適用 (retrospective application) に関しては、事例評価 (case assessment) の一部として、より制限的な暫定規制値 (more restrictive interim limits) が一部の製品について以前に合意された場合、販売承認保持者 (MAH) からの要請があれば、主管庁は、CAPA実施中にAIを超えるN-ニトロソアミンの存在を管理するために、このアプローチを考慮して暫定規制値を再評価することができる。

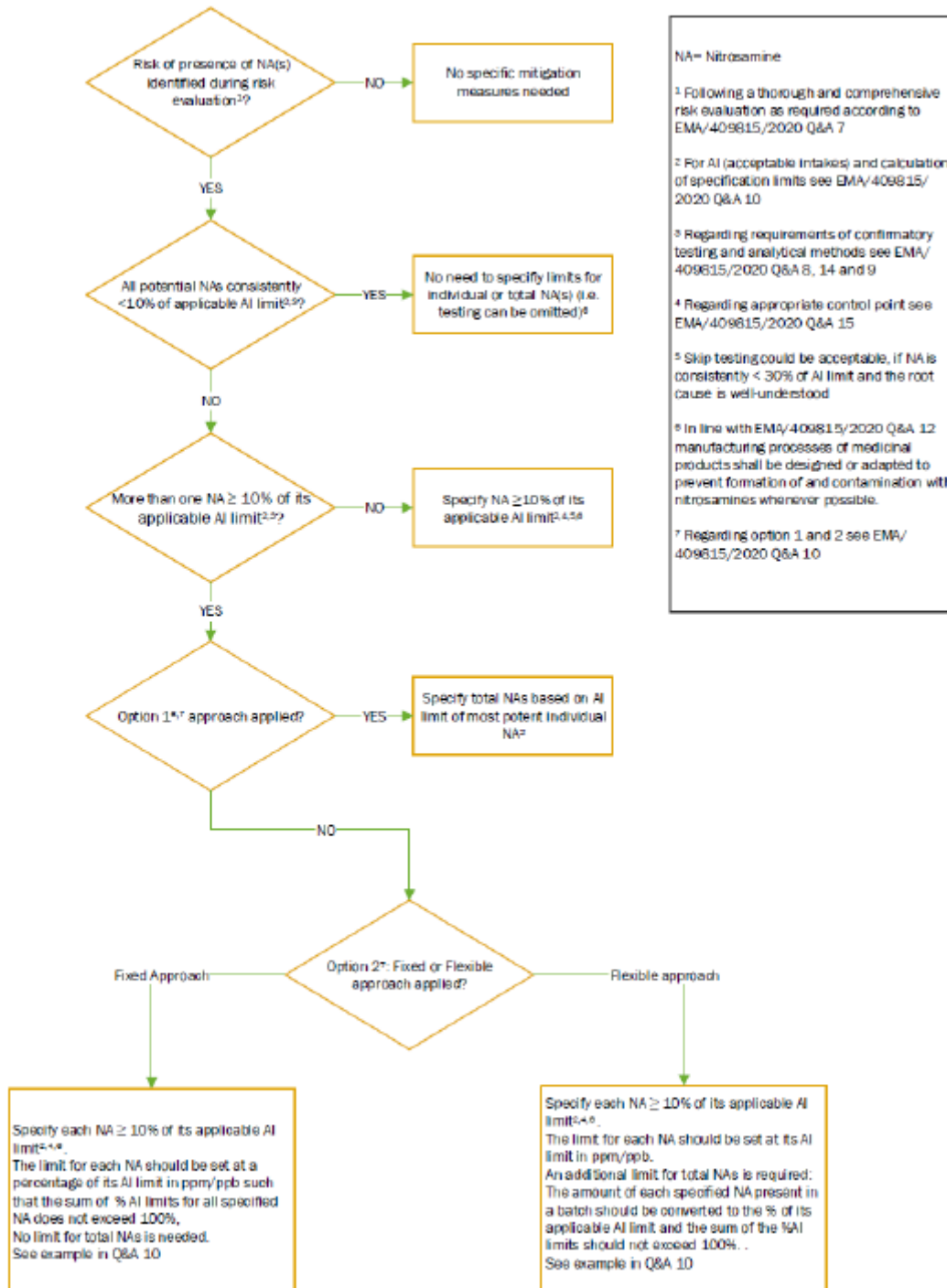
MAHs are expected to ensure that the implementation of adequate controls for the detected nitrosamines is done as a matter of priority. During the use of the interim limit, monitoring measures may be evaluated by the lead authority as required. However, it is not the expectation that MAHs include these interim limits in specifications via variation.

販売承認保持者 (MAHs) は、検出されたニトロソアミンに対する適切な管理を優先的に実施することが期待されている。暫定限度値 (interim limit) の使用中、必要に応じて主管庁がモニタリング対策を評価することがある。しかし、MAH が変動を通じてこれらの暫定規制値を規格に含めることは期待されていない。

(第 22 項「CAPA 実施中に AI を超える N-ニトロソアミンの存在を管理するアプローチ」はここで終わり)

## Annex 1: Decision tree with control options for products containing multiple N-nitrosamines:

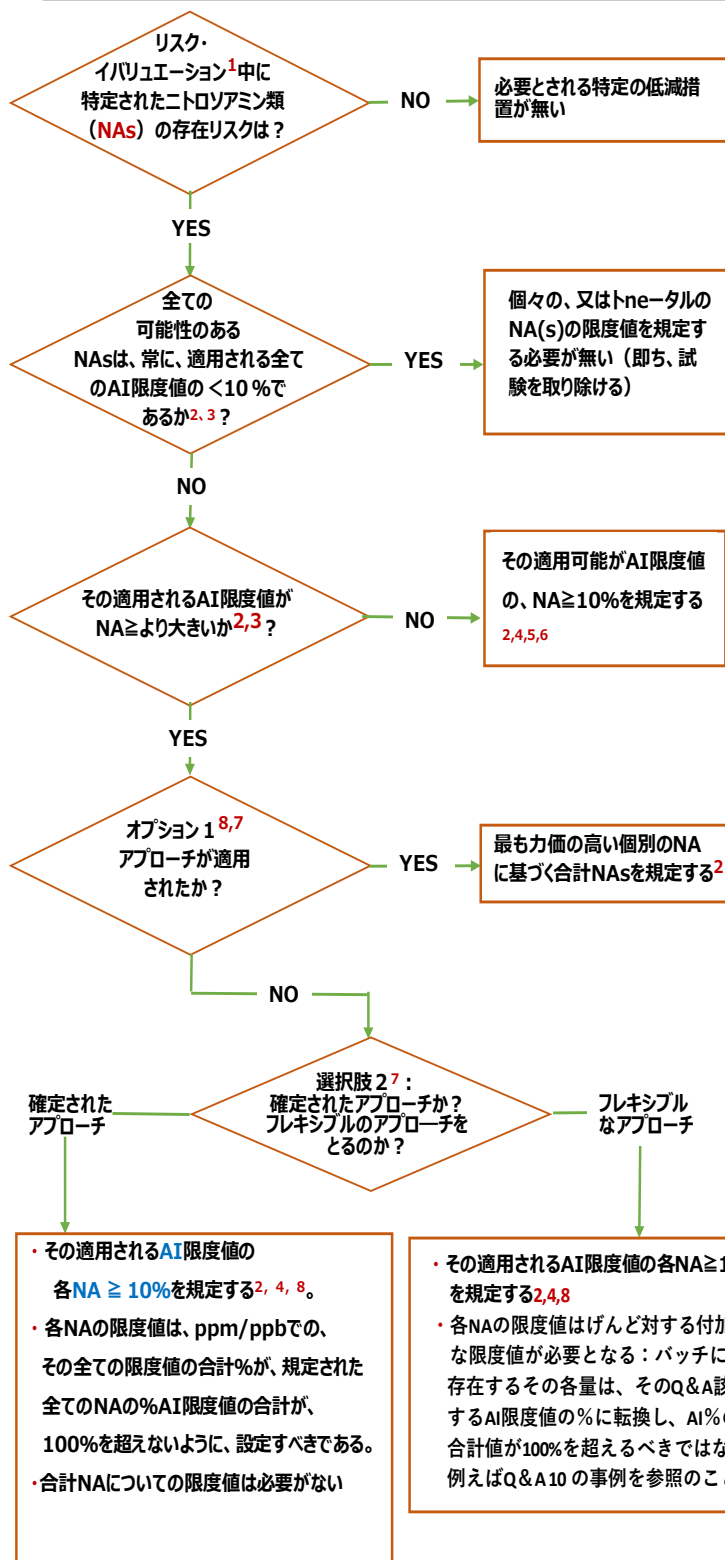
付属書 1：複数の N-ニトロソアミンを含む製品の管理オプションを示した  
デシジョンツリー：(次頁に訳文を掲載)



(次頁に訳文を掲載)

Annex 1: Decision tree with control options for products containing multiple N-nitrosamines:

付属書 1：複数のN-ニトロソアミン類を含む製品の管理選択肢の意志決定ツリー



NA = Nitrosoami ニトロソアミン

1. Following a thorough and comprehensive risk evaluation as required according to EMA/409815/2020 Q&A Q&A 7.

EMA/ 409815/2020 Q&A Q&A 7.に従って要求される徹底的かつ包括的なリスク評価を行なう。

2. For AI (accountable intakes) and calculation of specification limits see EMA/40985/2020 Q&A 10.

AI (accountable intakes) および規格基準値の算出については、EMA/40985/2020 Q&A 10を参照のこと。

3. Regarding requirements of confirmatory testing and analytical methods see EMA/409815/2020 Q&A8, 14 and 9.

裏付け試験および分析法の要件については、EMA/409815/2020 Q&A8, 14, 9を参照のこと。

4 Regarding appropriate control point see EMA/409815/2020 Q&A 15.

適切な管理ポイントに関しては、EMA/409815/2020 Q&A 15参照

5 Skip testing could be acceptable if NA is consistently < 30% of AI limit and the root cause is well-understand.

スキップテストは、NAが一貫してAIリミットの30%未満であり、根本的原因がよく理解されている場合には、許容される可能性がある。

6 In line with EMA/409815/2020 Q&A 12 manufacturing processes of medicinal products shall be designed or adapted to prevent formation of and contamination with nitrosoamines whenever possible.

EMA/409815/2020 Q&A 12 に従い、医薬品の製造工程は、可能な限りニトロソアミンの生成および混入を防止するよう設計または適合されなければならない。

7 Regarding option 1 and 2 see EMA/409815/2020 Q & A 10.

オプション 1 および 2 については、EMA/409815/2020 Q & A 10 を参照のこと。

(EOF: 2023.11.28 邦訳了)