

Identification, Assessment, and Control of Nitrosamine Drug Substance-Related Impurities in Human Drug Products; Establishment of a Public Docket; Request for Comments

FR でのパブコメ : 2023 年 05 月 04 日 公開

ヒト用医薬品中の Nitrosamine 原薬関連不純物の同定、評価及び管理
<https://www.federalregister.gov/documents/2023/05/04/2023-09526/identification-assessment-and-control-of-nitrosamine-drug-substance-related-impurities-in-human-drug>

A Notice by the **Food and Drug Administration on 05/04/2023**

This document has a **comment period that ends in 57 days. (07/03/2023)**

DOCUMENT DETAILS [文書の詳細](#)

Printed version: PDF (<https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2023-05-04/pdf/2023-09526.pdf>)

Publication Date 公開日: 05/04/2023 (/documents/2023/05/04)

Agencies: **Food and Drug Administration**

Dates: Either electronic or written comments must be submitted by July 3, 2023.

Comments Close: 07/03/2023

Document Type: Notice

Document Citation: 88 FR 28557

Page: 28557-28562 (**6 pages**)

Agency/Docket Number: **Docket No. FDA-2023-N-1585**

Document Number: **2023-09526**

【SUMMARY: 要約】

The Food and Drug Administration (FDA, Agency, or we) is announcing the establishment of a docket to solicit public comments on the identification, assessment, and control of N-nitrosamine (nitrosamine) drug substance-related impurities (NDSRIs) that may be considered by the Agency in its regulation of these types of impurities in drug products.

This notice identifies scientific and regulatory considerations regarding the identification, assessment, and control of NDSRIs, including areas that may benefit from collaborative efforts, and requests comments on these topics. This notice is not intended to communicate FDA's regulatory expectations on these issues but is instead intended to seek input from the public to inform scientific and/or regulatory approaches as appropriate.

食品医薬品庁 (FDA、Agency、または 我々 : we) は、**N-ニトロソアミン (nitrosamine)** 医薬品関連

不純物 (NDSRI^s : N-nitrosamine (nitrosamine) drug substance-related impurities) の同定、アセスメント、および管理について、医薬品中のこれらのタイプの不純物を規制する際に、考慮されるかもしれないパブコメを募集するためのドケットの設置を発表している。

この通知は、NDSRI の同定、アセスメント (評価)、および管理に関する科学的および規制上の考慮事項を特定し、共同作業から利益を得ることができる分野を含め、これらのトピックに関するコメントを求めている。この通知は、これらの問題に対する FDA の規制上の期待を伝えることを意図したのではなく、科学的および/または規制上のアプローチの適切さを伝えるために、一般からの意見を求めることを意図している。

(中略)

SUPPLEMENTARY INFORMATION: 補足説明

I. Background 背景

A. Nitrosamines, Including NDSRI^s, in Human Drug Products

ヒト用医薬品中のニトロソアミン (NDSRI^s を含む)

FDA has been investigating the presence of nitrosamine impurities in certain drug products since June 2018. Nitrosamines are common in water and foods, including cured and grilled meats, dairy products, and vegetables. Nitrosamines may increase the risk of cancer if people are exposed to them above acceptable levels.

The acceptable intake (AI) limit is a level that approximates an increased cancer risk of one additional case in 100,000 people based on a conservative assumption of daily exposure to the impurity or impurities over a lifetime (70 years) (See FDA guidance for industry “Control of Nitrosamine Impurities in Human Drug Products” (Nitrosamine Guidance) at 10, available at <https://www.fda.gov/media/141720/download> (Ref. 3).(<https://www.fda.gov/media/141720/download>))

FDA は、2018 年 6 月以来、特定の医薬品に含まれるニトロソアミン不純物の存在を調査してきた。ニトロソアミン (Nitrosamines^s : 訳注 複数の物質から構成されている。「ニトロソアミン関連不純物」とした方が正確な表現であるが、以下では訳文では、出来るだけ区別したが、誤って単数形として表記場合もある。出来るだけ原文を参照のこと) は、水や食品中に一般的に存在し、これには、保存調理され、グリルで焼かれた肉類、日常的な食品、及び野菜に含まれている。ニトロソアミンは、人々が許容レベルを超えて暴露されると、癌のリスクを高める可能性がある。

許容摂取量 (AI : acceptable intake) の上限は、生涯 (70 年間) にわたってその不純物あるいは不純物類に毎日、曝露されるという控えめな仮定 (conservative assumption) に基づいて、100,000 人に 1 人の追加症例のがんリスクの増加に近似するレベルである。

(FDAの産業界向けのガイダンス ; “Control of Nitrosamine Impurities in Human Drug Drugs”の引用文献 3 (<https://www.fda.gov/media/141720/download>)の10頁目を参照されたい。

When FDA was informed of the presence of an impurity identified as N-nitrosodimethylamine (NDMA) in valsartan, an angiotensin II receptor blocker (ARB), it began an investigation in which it determined that numerous lots of valsartan and a few other ARB drug products from different manufacturers contained unacceptable levels of nitrosamines. The drug product manufacturers voluntarily recalled the affected batches of these drug products, which led to a drug shortage in some of the affected products.

In addition, FDA evaluated processes used in synthesis of the active pharmaceutical ingredient (API) and learned that common synthetic pathways could also introduce other types of nitrosamine impurities besides NDMA. FDA has continued to learn of the existence of nitrosamine impurities such as NDMA in drug products in several drug classes (see Ref. 3 at 2–3).

FDA は、アンジオテンシン II 受容体遮断薬 (ARB : angiotensin II receptor blocker) であるバルサルタンに N-ニトロソジメチルアミン (N-nitrosodimethylamine : NDMA) と特定された不純物が存在することを知らされたとき、調査を開始した。その時、バルサルタンの多数のロットと、様々なメーカーのARB製品のいくつかには、許容できないレベルのニトロソアミンが含まれていた。医薬品メーカーは、これらの医薬品の影響を受けたバッチを自発的に回収したため、影響を受けた製品の一部で医薬品の市場欠品 (drug shortage) が発生した。

更に、FDA は医薬品有効成分 (API) の合成に使用されるプロセスを評価し、一般的な合成経路が NDMA 以外の他の種類のニトロソアミン不純物を導入する可能性があることを知った。FDA は、幾つかの医薬品クラスの医薬品に NDMA などのニトロソアミン不純物が存在することを引き続き把握している (参考文献 3 の 2 ~ 3 を参照)。

FDA originally published the Nitrosamine Guidance on September 3, 2020 (85 FR 55017), and updated the guidance on February 24, 2021 (Ref. 3). The guidance provides recommendations for industry regarding nitrosamines, and NDSRIs are a subcategory of these impurities that share structural similarity with the active pharmaceutical ingredient in drug products.

In the Nitrosamine Guidance, FDA recommends manufacturers of APIs and drug products should take steps to detect and prevent unacceptable levels of nitrosamine impurities in drug products, or avoid their presence when feasible.[1]

FDA は当初、2020 年 9 月 3 日にNitrosamine Guidanceを発行し (85 FR 55017)、2021 年 2 月 24 日にガイダンスを更新した (Ref. 3)。このガイダンスは、nitrosamines に関する業界向け

の推奨事項を提供しており、そして NDSRI はこれらの不純物のサブカテゴリであり、医薬品の医薬品有効成分 (active pharmaceutical ingredient) と構造的に類似している。

Nitrosamine Guidance において FDA は、API および医薬品の製造業者が、医薬品中の許容できないレベルのニトロソアミン不純物 (nitrosamine impurities) を検出し、そして防止するための措置を講じるか、可能であれば、それらの存在を回避するための措置を講じることを推奨している [1]。

Specifically, FDA recommends a three-step process that manufacturers should take to mitigate nitrosamine impurities in their products: (1) conduct risk assessments for nitrosamines in their products; (2) conduct confirmatory testing if risks are identified; and (3) report changes implemented to prevent or reduce the presence of nitrosamine impurities in drug products in approved and pending new drug applications (NDAs) and abbreviated new drug applications (ANDAs). The Nitrosamine Guidance describes some conditions that may introduce or create nitrosamine impurities (a nitrosating reaction between secondary, tertiary, or quaternary amines and nitrous acid (nitrite salts under acidic conditions)) and provides **FDA-recommended AI limits for six nitrosamine impurities** that could be present in drug products (see Ref. 3 at 10).

具体的には、FDA は、製造業者が製品中の nitrosamine impurities (ニトロソアミン関連不純物) を軽減するために取るべき 3 段階のプロセスを推奨している；

- (1) 製品中のニトロソアミンのリスク評価を実施する；
- (2) リスクが特定された場合、確認試験を実施する；
- (3) 承認済み及び保留中の新薬申請 (NDA : new drug applications) および簡略化新薬申請 (ANDA : abbreviated new drug applications) において、医薬品中のニトロソアミン不純物の存在を、防止または低減するために実施された変更を報告する。

Nitrosamine Guidance は、ニトロソアミン不純物 (nitrosamine impurities ; 2 級、3 級、または 4 級アミンと亜硝酸 (酸性条件下での亜硝酸塩) との間のニトロソ化反応) を導入または生成する可能性があるいくつかの条件を説明し、6 つのニトロソアミン不純物に関して、FDA が推奨する、医薬品に存在する **許容摂取量 (AI : acceptable intake)** を提供している (see Ref. 3 at 10)。

More recently, and often in response to the risk assessment recommended in the Nitrosamine Guidance, FDA has received an increasing number of reports of certain types of nitrosamine impurities that have formed in drug products across multiple drug classes. These NDSRI are a class of nitrosamines sharing structural similarity to the API, and thus, differ in certain respects from small molecule nitrosamine impurities (*i.e.*, nitrosamine

impurities that do not share structural similarity to the API, and are therefore, not considered NDSRIs) identified in the Nitrosamine Guidance (see Ref. 3 at 10). NDSRIs can be generated during manufacturing, or during the shelf-life storage period of the drug product.

より最近では、多くの場合、Nitrosamine Guidanceで推奨されているリスク評価へのリスポンスで、FDA は、複数の医薬品クラスにわたって、医薬品に形成された特定の種類の nitrosamine impurities に関する多数の報告を受け取っている。これらの NDSRIs は、そのAPI（原薬）と構造的類似性を共有するニトロソアミンのクラスであるため、その Nitrosamine Guidance で考慮の対象となっている小分子ニトロソアミン不純物（つまり、API と構造的類似性を共有しないため、NDSRIs (N-ニトロソジメチルアミン類) とは異なっている (see Ref. 3 at 10))。NDSRIs は、製造中、または医薬品の保存期間中に発生する可能性がある。

They can also be generated during the synthesis of the drug substance. In some cases, the root cause of NDSRI formation has been attributed to nitrite impurities present in excipients at parts-per-million amounts. Nitrite impurities have been observed in a range of commonly used excipients (as well as water) and may lead to the formation of NDSRIs in certain drug products. In general, there is a risk of generating nitrosamine impurities when nitrites are in the presence of secondary, tertiary, or quaternary amines. Secondary or tertiary amines are known to be part of the chemical structure of several hundred APIs. Accordingly, depending on the formulation and manufacturing process for the drug product, as well as ongoing oversight of the quality of materials produced by suppliers, there may be a risk of nitrosamine formation in a substantial number of drug products.

それらは、原薬の合成中にも生成される可能性がある。場合によっては、NDSRI 形成の根本的な原因は、百万分の 1 の量で賦形剤に存在する亜硝酸塩不純物に起因するとされている。亜硝酸不純物 (nitrite impurities) は、一般的に使用される様々な添加剤 (excipients) (水は勿論のことであるが) で観察されており、特定の医薬品で NDSRIs の形成につながる可能性がある。一般に、亜硝酸塩が 2 級、3 級、または 4 級アミンの存在下にある場合、ニトロソアミン不純物を生成するリスクがある。二級または三級アミンは、数百の API (原薬) の化学構造の一部であることが知られている。したがって、医薬品の処方と製造プロセス、およびサプライヤーが製造する材料の品質の継続的な監視によっては、かなりの数の医薬品でニトロソアミンが形成されるリスクが認められる可能性がある。

In November 2021, FDA alerted the public regarding the presence of NDSRIs and indicated that manufacturers could ascertain the presence of NDSRIs using the same three-step process identified in the Nitrosamine Guidance (Ref. 4). As discussed further below, FDA

also conveyed possible mitigation strategies, and encouraged applicants to develop control strategies or design approaches to reduce NDSRIs to acceptable levels or eliminate them (where feasible).

2021 年 11 月に、FDA は NDSRIs の存在について一般に警告し、製造業者はニトロソアミン ガイダンスで特定されたのと同じ 3 段階のプロセスを使用して NDSRI の存在を確認できることを示した (Ref. 4)。以下でさらに議論するように、FDA は可能な緩和戦略 (mitigation strategies) についても伝え、NDSRIs を許容レベルまで下げるか、(可能な場合は) 除去するための管理戦略または設計アプローチを開発するよう申請者に奨励した。

NDSRIs present unique scientific and regulatory challenges for FDA because each NDSRI is unique to the API, and there is limited compound-specific data that is available to inform safety assessments. Additionally, design of validated test methods for identification of NDSRIs and modification of existing test methods for assessment of their mutagenic potential may raise novel scientific considerations.

NDSRIsは、FDA に独特な科学のおよび規制上の課題を提示している。というのは、各 NDSRI はそれぞれのAPI (原薬) に固有のものであり、そして安全性評価を提供するために利用できる化合物固有のデータは限られているからである。更に、NDSRIs を同定するための有効な試験方法の設計と、それらの変異原性の可能性を評価するための既存の試験方法の修正は、新しい科学的考察を引き起こす可能性がある。

B. Safety Assessments of the Potential for Mutagenic and Carcinogenic Risk

変異原性・発がん性リスクの可能性に関する安全性評価

In the Nitrosamine Guidance, FDA recognizes that nitrosamine compounds are potent genotoxic agents in several animal species, and some have been classified as probable or possible human carcinogens by the World Health Organization's International Agency for Research on Cancer (see Ref. 3 at 5).

The framework for identifying, categorizing, qualifying and controlling DNA reactive (mutagenic) impurities to limit potential carcinogenic risk is provided in FDA and International Council for Harmonisation guidance for industry entitled “M7(R1) Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals To Limit Potential Carcinogenic Risk” (ICH M7(R1) Guidance), available at <https://www.fda.gov/media/85885/download> (Ref. 5). (The ICH M7(R1) Guidance was prepared under the auspices of the ICH). Nitrosamines as a structural group are referred to as “cohort of concern” compounds in the ICH M7(R1) Guidance because of their classification as high-potency mutagenic

carcinogens. It is currently unknown if all or some NDSRIs are associated with this classification.

Nitrosamine Guidanceにおいて、FDA は nitrosamine 化合物がいくつかの動物種で強力な遺伝毒性物質であることを認識しており、その一部は、世界保健機関の国際がん研究機関によってヒト発がん物質である可能性を持つか (probable) 、 (癌を) 起すことが可能であろう (possible) と分類されている (Ref. 3 at 5)。

潜在的な発がんリスクを制限するために DNA 反応性 (変異原性: mutagenic)を同定 (identifying) し、分類 (categorizing) し、格付け (qualifying) 、そして管理 (controlling) するフレームワーク (枠組み) は、FDAと、次のもので提供されている ;

- International Council for Harmonisation guidance for industry :

[“M7\(R1\) Assessment and Control of DNA Reactive \(Mutagenic\) Impurities in Pharmaceuticals To Limit Potential Carcinogenic Risk” \(ICH M7\(R1\) Guidance\)](#)

[潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性 \(変異原性\) 不純物の評価及び管理ガイドラインの補遺 \(ステップ5 ; 2018年6月27日\)](#)

構造群としてのニトロソアミンは、強力な変異原性発がん物質として分類されているため、ICH M7(R1) ガイダンスでは「懸念されるコホート (訳注参照) 」化合物と呼ばれている。全ての、または一部の NDSRIs がこの分類に関連付けられているかどうかは、現在不明である。

訳注 : コホート “cohort” の意味 : a group of people with a shared characteristic.

The ICH M7(R1) Guidance provides guidance to derive AI limits for some chemicals that are considered mutagens and carcinogens and are also commonly used in the synthesis of pharmaceuticals or are useful examples to illustrate the principles for deriving compound-specific intakes otherwise described in the ICHM7(R1) Guidance (see the **Federal Register** notice issued March 14, 2018 (83 FR 11210)).

ICH M7(R1) ガイダンス (訳注参照) は、変異原性物質および発がん物質と見なされ、医薬品の合成にも一般的に使用される化学物質の AI (許容摂取量の) 限度値を導き出すためのガイダンスを提供するか、あるいは化合物固有の摂取量を導き出すための原則を説明するのに役立つ例である。ICHM7(R1) ガイダンス (2018 年 3 月 14 日に発行された連邦官報通知 (83 FR 11210) を参照)。

訳注 : PMDAのリンクは 次の通りである (邦訳も含む) ;
<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0036.html>

Specifically, the ICH M7(R1) Guidance recommends applicants use a hazard assessment,

which involves an initial analysis of actual and potential impurities by conducting database and literature searches for carcinogenicity and bacterial mutagenicity data, to classify impurities into one of five classes and proposes action for control based on the resulting class (with Class 1 being known mutagenic carcinogens and Class 5 being impurities with no structural alerts, or alerting structure with sufficient data to demonstrate lack of mutagenicity or carcinogenicity) (see Ref. 5 at 10).

具体的には、ICH M7(R1) ガイダンスは、申請者にハザード アセスメント (hazard assessment) を使用することを推奨している。これは、発がん性および細菌変異原性データのデータベースおよび文献検索を実施するものであり、不純物を 5つのクラスのいずれかに分類し、その得られたクラスに基づいて管理の措置を提案するものである (Class 1は、既知の変異原性発がん物質であり、クラス5は構造的な警告 (structural alerts) のない不純物、または変異原性または発癌性の欠如を実証するのに十分なデータを有する警告構造である) ((see Ref. 5 at 10))。

If data are not available for such a classification, a computational toxicology assessment should be conducted using two (quantitative) structure-activity relationship ((Q)SAR) methodologies that can predict the outcome of a bacterial mutagenicity test (see Ref. 5 at 9–10).

In the ICH M7(R1) Guidance, FDA recommends that impurities for each class be controlled at specified limits; for example, it recommends Class 1 impurities be controlled at or below compound-specific acceptable limits, and Class 5 impurities be controlled as non-mutagenic impurities (see Ref. 5 at 10).

もし、そのような分類のためのデータが利用できない場合には、細菌変異原性試験の結果を予測できる 2つの (定量的) 構造活性相関 ((Q)SAR) 方法論を使用して、コンピューターによる毒性評価を実施する必要がある (see Ref. 5 at 9–1)。

ICH M7(R1) ガイダンスでは、FDA は各クラスの不純物を特定の限度値で管理することを推奨している ; 例えば、クラス 1 の不純物は化合物固有の許容限界以下に管理することを推奨し、クラス 5 の不純物は非変異原性不純物として管理することを推奨している (see Ref. 5 at 10)。

1. ASSESSMENT OF POTENTIAL MUTAGENICITY AND CARCINOGENICITY

潜在的な変異原性および発がん性の評価

FDA typically requests that applicants assess the potential for an impurity to be mutagenic by conducting a standard in vitro bacterial reverse mutation test (Ames test). If this in vitro mutagenicity testing is negative for a nitrosamine impurity, FDA has requested further testing

because standard methods used for the Ames test may not be adequate to characterize the mutagenic potential of nitrosamines, in some cases producing negative results with known mutagenic nitrosamines.

FDA は通常、申請者に対し、標準的な *in vitro* bacterial reverse mutation test (細菌復帰突然変異試験：Ames test エイムズ テスト；訳注参照) を実施することにより、不純物が変異原性である可能性を評価するよう要求する。この *in vitro* 変異原性試験でニトロソアミン不純物 (nitrosamine impurity) が陰性である場合、FDA は更なる試験を要求する。というのは、Ames 試験に使用される標準的な方法では、ニトロソアミンの変異原性の可能性を特徴付けるのに十分ではない可能性があり、場合によっては、既知の変異原性ニトロソアミンで、陰性の結果が得られるからである。

訳注：Ames test エイムズ テスト (ウィキペディアより)；エイムズ テスト (Ames test) とは、物質の変異原性を評価するためのバイオアッセイ試験法である[1]。カリフォルニア大学バークレー校のブルース・エイムズ (Bruce N. Ames) 教授らにより1970年代に開発されたため、エイムズ テストの名がある。変異原性物質には発癌性物質 (イニシエーター) でもあるものが多いため、エイムズ テストは発癌性予測の意味でも実施されている。ただしエイムズ テスト陽性物質と発癌性物質は重ならない部分も多い[2]。

Information in published scientific literature suggests that some Ames tests (*e.g.*, those conducted with rat S9) may not be sensitive enough to assess the mutagenicity of nitrosamine compounds because of species-specific differences in metabolic activation of potential mutagens. Additionally, there is limited experience on the sensitivity of these tests for NDSRIs, which are more complex structures than the more commonly identified nitrosamines in the Nitrosamine Guidance.

公表された科学文献の情報では、一部のエイムズ テスト (ラット S9 を用いて行った試験など) は、潜在的な変異原の代謝活性化が種によって異なるため、ニトロソアミン化合物の変異原性を評価するには感度が十分でない可能性があることが示唆されている。更に Nitrosamine Guidanceで、より一般的に特定されているニトロソアミンよりも複雑な構造である NDSRIs に対するこれらのテストの感度に関する経験は、限られている。

Therefore, FDA's National Center for Toxicological Research has been testing different conditions to develop an enhanced Ames test that is intended to provide a more reliable assessment of potential mutagenicity in small molecule nitrosamine impurities and NDSRIs.

それゆえ、FDA のNational Center for Toxicological Research (国立毒性研究センター)、様々な条件をテストして、低分子ニトロソアミン不純物 (small molecule nitrosamine impurities) および NDSRIs の潜在的な変異原性のより信頼できる評価を提供することを目的とした強化された Amesテスト

を開発している。

In some circumstances in which the results of an enhanced Ames test are negative, the mutagenic potential of the impurity was further assessed in an in vivo transgenic gene mutation test to confirm the in vitro findings. If further in vivo testing is to be conducted, the selection of the in vivo mutagenicity tests should be scientifically justified based on knowledge of the mechanism of action of the impurity and expected target tissue exposure (see Ref. 5 at 11 and at (Note 3) 21–22).

To avoid potentially duplicative nonclinical in vitro or in vivo testing of NDSRIs by manufacturers of drug products containing the drug substance, FDA is interested in exploring the feasibility of collaborative efforts among applicants and manufacturers of affected drug products.

改良エイムズ テスト (enhanced Ames test) の結果が陰性である場合には、in vitroでの所見を確認するために in vivo transgenic gene mutation test (インビボトランスジェニック遺伝子変異試験) で不純物の変異原性をさらに評価する。更に、in vivo 試験を実施する場合、in vivo mutagenicity tests (変異原性試験) の選択は、不純物の作用機序と予想される標的組織への曝露に関する知識に基づいて科学的に正当化されるべきである (see Ref. 5 at 11 and at (Note 3) 21–22)。

原薬を含む医薬品の製造業者による NDSRI の非臨床 in vitro または in vivo 試験が重複する可能性を回避するために、FDA は、影響を受ける医薬品の申請者と製造業者の間の共同作業の実現可能性を調査することに関心を持っている。

2. COMPUTATIONAL TOXICOLOGY 計算毒性学

In general, (Q)SAR models are accepted as a scientific tool for predicting and classifying the biological activities of untested chemicals. A computational toxicology assessment using (Q)SAR methodologies can predict, with acceptable confidence, the outcome of an Ames test by using two complementary, validated modeling methodologies (statistical-based and expert rule-based) and can be used to classify an impurity as mutagenic or non-mutagenic (see Ref. 5 at 10). The methodology uses statistical and/or manual approaches to correlate and rationalize variations in the biological activity of a series of chemicals with variations in their molecular structures, which are often represented by a set of quantities commonly known as “structural descriptors.”

一般的に、(Q)SAR (構造相関活性) モデルは、未試験の化学物質の生物活性を予測し分類するための科学的ツールとして受け入れられている。(Q) SAR手法を用いた計算毒性学的評価は、2

つの補完的でバリデータ済みのモデル化手法（統計ベースと専門家のルールベース）を用いることで、エイムズテストの結果を許容できる信頼度で予測でき、不純物を変異原性または非変異原性として分類するために使用できる（see Ref. 5 at 10）。この方法論は、一連の化学物質の生物学的活性の変動を、その分子構造の変動と相関させ合理化するために、統計的及び／又は手動のアプローチを使用するものであり、一般に " structural descriptors (構造記述子) " として知られている一連の量によって表されることが多い。

Because (Q)SAR models can generate a prediction of a chemical's biological activity from structural descriptors more rapidly than in vitro or in vivo testing can be conducted, they provide a means to efficiently assess nitrosamine toxicity when experimental data are unavailable. However, the predictive performance of (Q)SAR models depends on many factors, particularly on the quality of biological training data, descriptor selection, and modeling algorithm. Therefore, FDA has been working with model developers and stakeholders to advance predictive toxicology, with a focus on the use of (Q)SAR methodologies in assessing potential mutagenicity and carcinogenicity of NDSRIs.

(Q)SAR (構造相関活性) モデルは、in vitroやin vivoの試験よりも迅速に構造記述子から化学物質の生物活性を予測することができるため、実験データがない場合にニトロソアミン毒性を効率的に評価する手段を提供することができる。しかしながら、しかし、(Q)SARモデルの予測性能は多くの要因、特に生物学的トレーニングデータの質、記述子の選択 (descriptor selection)、モデル化アルゴリズムに依存する。それゆえに、FDAは、モデル開発者 (model developers) や関係者 (stakeholders) と協力し、NDSRIsの潜在的な変異原性および発がん性の評価における (Q) SAR手法の使用に焦点を当て、予測的毒性学を発展させている。

3. DETERMINING AI LIMITS FOR NDSRIS NDSRIs に対する許容摂取量の決定

A recommended AI limit is based on a safety assessment that includes evaluation of the mutagenic and carcinogenic potential of the impurity and represents the level at or below which FDA has determined that the impurity or impurities would not pose a safety concern for patients taking the drug product. The AI limit is a level that approximates an increased cancer risk of 1:100,000 based on a conservative assumption of daily exposure to the impurity or impurities over a lifetime (70 years) (see Ref. 3 at 10 and Appendix B "FDA Determination of Acceptable Intake Limits").

推奨されるAI 限界値 (AI : acceptable intake : 許容摂取量) は、不純物の変異原性および発がん性の評価を含む安全性評価に基づき、FDAが不純物または不純物が医薬品を服用する患者さん

に安全上の懸念を与えないと判断したレベルまたはそれ以下であることを表している。AI 限界値は、生涯（70年）にわたって不純物または不純物に毎日曝露するという保守的な仮定に基づき、10万分の1の、癌（がん）リスクの増加に近似するレベルである（Ref. 3 at 10 及び付録 B 「FDA Determination of Acceptable Intake Limits」を参照）。

The AI limit is generally described in nanograms per day, and each applicant establishes specifications to control for the level of impurity or impurities in their drug products (in parts per million) based on the maximum daily dose of the drug product under the labeled conditions of use.

AI（許容摂取量の）限度値は一般に 1 日あたりのナノグラムで記述され、各申請者は、ラベル表示された使用条件下での医薬品の最大 1 日用量に基づいて、医薬品中の不純物のレベルを制御するための規格を確立する (ppm 単位)。

Once a recommended AI limit has been established, applicants and manufacturers would generally be expected to control impurities within the recommended AI limit (see Ref. 3 at 14, 15). Applicants or manufacturers should contact FDA regarding drug products with unacceptable levels of nitrosamine impurities that are already in distribution (see Ref. 3 at 14, 15). Additionally, applicants and manufacturers may need to modify the manufacturing processes or reformulate their drug products to control impurities within the recommended AI limit or submit additional testing to FDA that would demonstrate the applicant's proposed limit is safe.

推奨される AI（許容摂取量の）限度値が確立されると、申請者と製造業者は一般に、推奨される AI 限度内で不純物を管理することが期待される (see Ref. 3 at 14, 15)。申請者または製造業者は、すでに流通している許容できないレベルのニトロソアミン不純物を含む医薬品について FDA に連絡する必要がある (参考文献 3 の 14、15 を参照)。さらに、申請者と製造業者は、推奨される AI 制限内で不純物を制御するために製造プロセスを変更したり、医薬品を再処方したり、申請者が提案した制限が安全であることを証明する追加の試験を FDA に提出の必要が生じる場合があります。

Calculating a recommended AI limit for NDSRIs is often more challenging than calculating recommended AI limits for small molecule nitrosamines, primarily because NDSRIs are unique to each API and there is usually limited or no existing safety data (e.g., rodent carcinogenicity data) on NDSRIs (see also Ref. 5 at 12 and note 4 on calculating a compound-specific AI limit).

FDA has published recommended AI limits for a limited number of NDSRIs, but unlike more

commonly known nitrosamines (such as those identified in the Nitrosamine Guidance), a recommended AI limit has not yet been determined for most NDSRIs.

NDSRI の推奨 AI（許容摂取量の）限界値の計算は、低分子ニトロソアミンの推奨 AI 限度値の計算よりも難しいことがよくある。これは主に、NDSRI が各 API（原薬）に固有のものであり、NDSRI に関する既存の安全性データ（げっ歯類の発がん性データなど）が通常限られているか、全くないためである（また、参照 5 の 12 及び、化合物固有の AI 限度の計算に関する注記 4を参照）。

FDA は限られた数の NDSRI について推奨される AI 制限を公開しているが、より一般的に知られているニトロソアミン（ニトロソアミン ガイダンスで特定されているものなど）とは異なり、ほとんどの NDSRI について推奨される AI 限度値はまだ決定されていない。

If mutagenic potential is identified through toxicological testing or computational toxicology models, FDA and applicants have used (Q)SAR methods to identify and select a data-rich surrogate that is similar in structure and reactivity to the data-poor NDSRI to generate an estimate of carcinogenic potency from which an AI limit can be determined. In this scenario, surrogates are compounds containing an N-nitroso structural alert in the same chemical environment as an NDSRI and for which robust carcinogenicity data are available (see Ref. 5 at 11–12).

The rationale for the choice of surrogate (similar in structure and reactivity) is significant because test data from the identified surrogate is then used to generate an estimate, either quantitatively or qualitatively, for the data-poor compound (commonly referred to as a “read-across analysis”).

もし、変異原性の可能性が毒物学的試験または計算毒性学モデルによって特定された場合、FDA と申請者は (Q)SAR 法を使用して、データの少ない NDSRI と構造と反応性が類似しているデータの豊富な代替物を特定および選択し、AI 限界値を決定できる発がん性から、発がん性の力価の推定値を得る。このシナリオでは、サロゲート（代替とした化合物）は、NDSRI と同じ化学環境で N-ニトロソ構造アラートを含む化合物であり、堅牢な発がん性データが利用可能です（参考文献 5 の 11–12 を参照）。

サロゲート（構造と反応性が似ている）を選択する合理的根拠（rationale）は重要である。なぜなら、特定されたサロゲートからのテスト データは、データの少ない化合物に関しては、定量的あるいは定性的な推定値を得るために使用されるからである（これは、“read-across analysis”とされている）。

The nitrosamine structural alert environment is an important factor when selecting appropriate reference compounds for a read-across analysis and may include consideration

of the degree of substitution, steric bulk, electronic influences, potential for metabolic activation, stability/reactivity of the resulting metabolites, and overall molecular weight. Additionally, the quality of carcinogenicity studies in the published scientific literature can be quite variable; however, use of less robust data can sometimes be considered acceptable when no more complete data exist, given the highly conservative nature of the risk assessment (see Ref. 5 at 36).

ニトロソアミン構造アラート環境 (nitrosamine structural alert environment) は、リードアクロス分析 (read-across analysis) に適した参照化合物を選択する際の重要な要素であり、置換度 (degree of substitution)、立体バルク (steric bulk)、電子的影響 (electronic influences)、代謝活性化の可能性 (potential for metabolic activation)、結果として生じる代謝物の安定性/反応性 (electronic influences)、および全体の分子量 (overall molecular weight) を含む場合がある。しかしながら、ただし、リスク評価の非常に保守的な性質を考えると、これ以上完全なデータが存在しない場合は、信頼性の低いデータの使用が許容できると見なされる場合がある (see Ref. 5 at 36)。

C. FDA's Ongoing Work on Nitrosamine Risk Assessment and Mitigation

Nitrosamine のリスク評価と軽減に関する FDA の進行中の作業

Since the issuance of the Nitrosamine Guidance, FDA has continued to work to better understand the root causes of nitrosamines, develop mitigation strategies that can eliminate or minimize the presence of nitrosamines in drug products, and improve approaches to risk assessment (mutagenicity and carcinogenicity) of NDSRIs in drug substances and drug products that can inform recommended AI limits.

Nitrosamine Guidance の発行以降、FDA は、ニトロソアミンの根本原因の理解を深め、医薬品中のニトロソアミンの存在を排除または最小化できる緩和戦略を開発し、リスク評価 (変異原性および発がん性) へのアプローチを改善するための取り組みを続けてきた。そして、推奨されるAI 限度値を知らせることが出来る原薬および医薬品中のNDSRIsのリスクアセスメントの改善している。

As FDA learned more about NDSRI formation and received increasing numbers of reports from industry on the presence of NDSRIs, the Agency identified on its web page two examples of mitigation strategies related to formulation design to assist manufacturers in reducing the levels of NDSRIs in drug products.

One mitigation strategy was derived from published literature reports that demonstrated that commonly used antioxidants, such as ascorbic acid (vitamin C) or alpha-tocopherol (vitamin E), inhibit the formation of nitrosamines in vivo, based on data from human gastric fluid in vitro

studies (see Ref. 4).

FDA は、NDSRI 形成についてより多くを学び、NDSRI の存在に関する産業界からの報告の増加を受けて、FDA はその Web ページで、製造業者が医薬品中の NDSRI のレベルを下げるのを支援するための製剤設計に関連する緩和戦略の 2 つの事例を特定した。

緩和戦略の 1 つは、公表された論文から導きさせたものである。この報告は、アスコルビン酸 (ビタミン C) や α -トコフェロール (ビタミン E) などの一般的に使用される抗酸化物質が、in vitro でのヒト胃液のデータに基づいて、in vivo でニトロソアミンの形成を阻害することを実証した (see Ref. 4)。

FDA advised that recent work preliminarily demonstrated that the addition of these antioxidants to formulations may significantly inhibit the formation of NDSRIs in drug products. FDA also presented a second possible mitigation strategy related to formulation design based on the fact that the formation of nitrosamines typically occurs under acidic conditions, whereas, in a neutral or basic environment, the kinetics of these reactions are significantly reduced (Ref. 4). FDA has encouraged manufacturers to consider these as well as other innovative strategies to reduce the formation of NDSRIs to acceptable levels in drug products.

FDA は、最近の研究で、これらの抗酸化物質を製剤に添加すると、医薬品中の NDSRIs の形成が著しく阻害される可能性があることが予備的に証明されたと述べている。FDA はまた、ニトロソアミンの形成は通常、酸性条件下で発生するのに対し、中性または塩基性環境では、これらの反応速度が大幅に低下するという事実に基づいて、製剤設計に関連する 2 つ目の可能な軽減戦略を提示した (Ref. 4)。FDA は、医薬品中の NDSRIs の生成を許容レベルまで減らすために、これらの戦略やその他の革新的な戦略を検討することを製造業者に奨励している。

D. Regulatory Challenges 法規制上の課題

(邦訳者注：この項は内容と用語が複雑で、邦訳できなかった。

AI翻訳結果を、多少修正した訳文を記載している。)

The identification of a new impurity, such as an NDSRI, may have implications for a cohort of pending or approved NDAs (including applications submitted pursuant to section 505(b)(2) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 355(b)(2))) and ANDAs and (<https://www.govinfo.gov/link/uscode/21/355>) also creates unique challenges from a regulatory perspective. For example, a generic drug applicant typically may qualify the level of an impurity that does not have a limit in an applicable U.S. Pharmacopeia monograph or that

does not otherwise have a recommended AI limit (*e.g.*, as described in applicable guidance) by comparing its proposed product to the observed amounts of the impurity in the previously approved drug product (the reference listed drug) on which it relies for approval (see Refs. 1 and 2).

NDSRI などの新しい不純物の同定は、保留中または承認済みの NDA のコホート (cohort : 群、集団) に影響を与える可能性があり (連邦食品医薬品化粧品法 (21 U.S.C. 355(b)(2)))、そして ANDA および (<https://www.govinfo.gov/link/uscode/21/355>) も、規制の観点から独自の課題を生み出している。例えば、ジェネリック医薬品の申請者は、通常、適用される米国薬局方のモノグラフに制限がないか、推奨される AI (体内摂取の) 制限値 (例えば、適用されるガイダンスに記載されている) がない不純物のレベルを、その提案された値と比較することによって認定することができる。以前に承認された医薬品 (参考文献に記載されている医薬品) の不純物の観察された量に基づいて製品を承認する必要がある (see Refs. 1 and 2)。

This approach reflects that identification and evaluation of certain impurities to establish the biological safety of the impurity at the level(s) present in the API or drug product typically occurs before approval of the NDA for the reference listed drug, and subsequently, ANDA applicants can conduct comparative testing of their products and the reference listed drug to qualify impurities.

However, challenges arise when each applicant in a cohort of pending or approved NDAs (including section 505(b)(2) applications) and ANDAs concurrently conducts risk assessments for the presence of an NDSRI in their drug products and, if present, develops data to support an AI limit and specifications for controlling the impurity in their drug products.

このアプローチは、API または医薬品に存在するレベルでの不純物の生物学的安全性を確立するための特定の不純物の特定および評価が、通常、参照リストに記載されている医薬品の NDA の承認前に行われることを反映しており、その後、ANDA 申請者は、不純物を認定するために、自社製品と参照リストにある医薬品の比較試験を実施する。

ただし、保留中または承認済みの NDA (セクション 505(b)(2) の申請を含む) のコホート、および ANDA の各申請者が、医薬品中の NDSRI の存在についてリスク評価を同時に実施し、もし (リスクが) 存在する場合は、データを作成する際に課題が生じる。医薬品の不純物を制御するための AI 限度値と規格を支援するためのデータを開発する。

Moreover, information on impurities in drug products that may reveal an aspect of an applicant's manufacturing method or process generally has been protected from public disclosure, unless such information has been previously disclosed by the applicant or is otherwise publicly available.

Thus, FDA maybe limited in the impurity information that it can disclose to facilitate efficient evaluation of other products and to inform applicants of actions they can take to mitigate nitrosamine risk.

In addition, there are considerations that may constrain FDA's ability to disclose certain information provided by an applicant in FDA's evaluation of other applicants' submissions to FDA, which can lead to potentially duplicative nonclinical tests (which may include animal testing) to characterize the risk and inform a recommended AI limit.

This can be a significant concern when a newly identified NDSRI may have implications for a cohort of pending or approved marketing applications.

更に、申請者の製造方法またはプロセスの側面を明らかにする可能性のある医薬品中の不純物に関する情報は、そのような情報が申請者によって以前に開示されているか、または他の方法で一般に入手可能でない限り、一般に公開から保護されてきた。

したがって、FDAは、他の製品の効率的な評価を促進し、ニトロソアミンリスクを軽減するために申請者が取ることができる行動を知らせるために、開示できる不純物情報に制限があるかもしれない。

さらに、FDAが他の申請者のFDAへの提出物を評価する際に申請者から提供された特定の情報を開示する能力を制限する可能性がある考慮事項があり、これはリスクを特徴付け、推奨AI（摂取量）制限を知らせるための非臨床試験（動物試験を含む場合がある）の重複の可能性につながる可能性がある。

これは、新たに特定されたNDSRIが、申請中または承認済みの販売申請のコホートに影響を与える可能性がある場合に、重大な懸念となり得る。

For example, there are circumstances in which potential constraints regarding disclosure could hamper FDA's ability to quickly and publicly identify a compound-specific recommended AI limit for an NDSRI that may be applicable to all drug products that contain the API.

Potential constraints related to disclosure of certain information regarding impurities could also lead to delays in providing applicants, including follow-on and generic drug products, with information to develop drug products with acceptable impurity profiles.

Additionally, uncertainty about the presence and/or acceptability of the level of an impurity raises additional regulatory challenges and could lead to some applicants conducting unnecessary studies or even discontinuing drug products from the market, potentially resulting in drug shortages. These difficulties can impact patient access to medications, including drugs that are considered medically necessary.

例えば、開示に関する潜在的な制約が、原薬を含むすべての医薬品に適用される可能性のある

NDSRI の化合物固有の推奨AI制限値を迅速かつ公に特定するFDAの能力を妨げる可能性がある状況が存在する。

また、不純物に関する特定の情報の開示に関連する潜在的な制約は、後続品やジェネリック医薬品を含む申請者に、許容できる不純物プロファイルを持つ医薬品を開発するための情報を提供することの遅れにつながる可能性がある。

更に、不純物の存在や許容範囲に関する不確実性は、さらなる規制上の課題を提起し、一部の申請者が不必要な試験を実施したり、医薬品の販売を中止して医薬品不足を引き起こしたりする可能性さえある。このような問題は、医療上必要とされる医薬品を含む、患者の医薬品へのアクセスに影響を与える可能性がある。

To avoid these potential issues, at times, FDA generates and makes publicly available information or research to support the development of recommended AI limits by conducting additional studies, developing enhanced Ames testing, or using (Q)SAR methodology to identify appropriate surrogates from which read-across can be used to estimate carcinogenic potency.

Applicants can use this FDA-generated information to set individual drug product specifications. The absence of publicly available data to support a recommended AI limit for an NDSRI can result in potentially duplicative studies to support a recommended AI limit.

Moreover, if in vivo animal studies are necessary to assess the risk of a particular NDSRI, such potentially duplicative testing may not align with FDA's policy to replace, reduce, and refine the use of animals for safety testing (the 3R principles), where possible (see, e.g., Ref. 6 at 1).

これらの潜在的な問題を回避するために、時として、FDA は、追加の研究の実施、強化された Ames 試験の開発、または (Q)SAR 方法論を使用した適切な代用を特定することによって、推奨される AI (摂取許容) 限度値の開発をサポートするために、一般に利用可能な情報または研究を生成および作成することがある。

申請者は、個々の製品の規格を設定するために、このようなFDAが生成させた情報を使用することが出来る。NDSRI に対する推奨されるAI 限度値に対する一般的に利用可能なデータが存在しないことは、推奨されるAI 限度値を裏付けるための、潜在的な重複した研究を生じさせることが出来る。

更にもしin vivoでの動物による研究が、特定のNDSRIのリスクを評価するのに必要であるならば、そのような重複している研究は、FDAのポリシーである「可能な場合、安全性試験に関して動物の使用を、代替し (replace) 、減少し (reduce) 、そして洗練させる (refine) : “the 3R principles”」(3Rの原則 (reduction, replacement, refinement ; 削減、代替、改善 ; 下記の訳注参照) と一致していない可能性を持つ (see, e.g., Ref. 6 at 1) 。

訳注：下記の文献にこの3Rの説明があったので、抜粋した。

「試験に動物が使用される場合には、動物の供給元、飼育環境及び取扱いにばらつきのある可能性があることについて、NCL は注意を払う必要がある。**3R の原則 (reduction, replacement, refinement ; 削減、代替、改善)** を適用して、倫理的な理由から動物の使用を最小限にとどめることが望ましい。適格性が確認された in vitro 代替試験法が利用できるのであれば、それを選択することが好ましい。しかしながら、根拠の確実なデータを得るための科学的な必要性に応じて、試験のタイプを選択すべきである。さらに、全世界で実施される動物試験を最少化するという精神に則って、輸出国の NCL 又はその他の NCL と相互認証又は協力に関する協定を結んで、他国の NCL において先行して実施された動物試験の結果を利用するように努力すべきである。」

出典：厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「ワクチンの品質確保のための国家検定制度の抜本的改正に関する研究」平成26年度 総括・分担研究報告書. p.113
https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/download_pdf/2014/201427002A.pdf 2023.05.10 Accessed 5・10, 2023

E. Collaborative Efforts To Develop NDSRI Data

NDSRIデータを開發するための共同努力

FDA has encouraged collaborative efforts by applicants and other stakeholders, together with the Agency as appropriate, to help address the challenges presented by NDSRIs. FDA also has collaborated with international regulatory agencies through the Nitrosamines International Strategic Group and the Nitrosamines International Technical Working Group, which were formed to share scientific knowledge and current thinking on technical safety and quality topics related to nitrosamines and to promote technical convergence among member jurisdictions, where possible.

FDA は、NDSRIs によって提示された課題への対処を支援するために、申請者およびその他の利害関係者による協力的な取り組みを、必要に応じて当局とともに奨励してきた。

FDA はまた、“Nitrosamines International Strategic Group”及び“Nitrosamines International Technical Working Group”を通して、国際的な規制当局とのコラボを行ってきている。これらのグループは、科学的なナレッジを共有し、nitrosaminesに関連する技術上の安全及び品質の話題についての最新の考え方も共有し、そして可能であれば、加盟国間の技術的収斂を促進するために結成されたものである。

In other areas, FDA is collaborating on multi-laboratory projects being organized by the Health and Environmental Sciences Institute's Genetic Toxicology Technical Committee that include industry stakeholders and regulatory agencies such as Health Canada and European Medicines Agency.

Additionally, FDA has been actively engaged with model developers and stakeholders to

advance predictive toxicology with a focus on the use of (Q)SAR methodologies in assessing potential mutagenicity and carcinogenicity of NDSRIs.

他の分野では、FDA は、カナダ保健省や欧州医薬品庁などの業界関係者や規制機関を含む、健康環境科学研究所の遺伝毒性技術委員会によって組織されている複数の研究所プロジェクトに協力している。

さらに、FDA は、NDSRI の潜在的な変異原性および発がん性の評価における (Q)SAR 方法論の使用に焦点を当てた予測毒性学を前進させるために、モデル開発者および利害関係者と積極的に関与してきた。

Development of laboratory test methods to identify NDSRIs is an area that could benefit from collaborative efforts. In the Nitrosamine Guidance, FDA encourages manufacturers or laboratories to make validated test methods publicly available (e.g., by posting on the method developer's website) to facilitate faster testing of other similar drug products. FDA also accepts requests to post privately developed methods on FDA's website if FDA's review of the method protocol finds it scientifically sound and if the method owner provides written authorization for posting by FDA (see Ref. 3 at 11, footnote 37).

NDSRI を同定するための実験室試験法の開発は、共同作業から利益を得ることができる分野である。Nitrosamine Guidance では、FDA は、製造業者または研究所が、バリデートがされた試験方法を公に利用できるようにすること (例えば、方法開発者の Web サイトに投稿することによって) を奨励し、他の同様の医薬品の迅速な試験を促進するものである。

FDA はまた、方法プロトコル (method protocol) の FDA の審査が、それを科学的に妥当であると判断し、方法の所有者が FDA による掲載の書面による許可を提供した場合、FDA のウェブサイトに非公開で開発された方法を掲載する要求を受け付している (see Ref. 3 at 11, footnote 37)。

As another example, a positive bacterial mutagenicity result may warrant an additional in vivo gene mutation assay, typically a transgenic mutation assay, to understand the relevance of the bacterial mutagenicity test under in vivo conditions (see Ref. 5 at 11 and (Note 3) (identifying the transgenic mutation assay as appropriate for follow up for any positive bacterial mutagenicity test as opposed to other tests, which are recommended under more limited circumstances).

When such in vivo testing is warranted, industry collaboration on the testing to develop robust data and share results among themselves could enhance scientific analyses and could facilitate regulatory decision-making.

Similarly, we have encouraged applicants to publish scientific research and test results to

further scientific knowledge on NDSRIs and facilitate regulatory decision-making, as appropriate.

別の例として、細菌変異原性の陽性結果 (positive bacterial mutagenicity result) は、in vivo 条件下での細菌変異原性試験の関連性を理解するために、追加の in vivo 遺伝子変異試験 (in vivo gene mutation assay)、通常はトランスジェニック変異試験を正当化する可能性がある (参考文献 5 の 11 および (注 3) を参照) (より限定された状況下で推奨される他の試験とは対照的に、陽性の細菌変異原性試験のフォローアップに適切なトランスジェニック突然変異アッセイ (transgenic mutation assay) を特定するものである)。

そのような in vivo 試験が正当化される場合、堅牢なデータを開発するための試験に関する業界との協力は、頑健性を持つデータを開発し、そしてそれらの間の結果を共有は、科学的な分析を高めるものであり、規制当局の方針決定 (decision-making) を促進するものである。

同様に我々は、NDSRI に関する科学的知識を更に深めために、科学的な調査と試験結果を公表することを、申請者に推奨している。

II. Issues for Consideration and Request for Comments 検討事項の公表と意見募集

FDA is requesting comments from the public regarding the identification, assessment, and control of NDSRIs in drug product development and regulatory review to provide interested parties an opportunity to comment on scientific and regulatory considerations, including areas that may benefit from collaborative efforts.

FDA is also interested in any challenges preventing industry from identifying, assessing, and controlling NDSRIs that may assist FDA in its analysis.

FDA は、医薬品開発および規制審査における NDSRIs の特定、評価、および管理に関する一般からのコメントを求めており、関係者が科学的小および規制上の考慮事項についてコメントする機会を提供している。

FDA はまた、その分析において、FDAを助けるうえでの課題 (NDSRIs を特定し、評価し、そして管理することを妨げている事項) にも関心を持っている。

The questions posed below are not meant to be exhaustive. FDA is interested in other pertinent information that stakeholders would like to provide on issues and challenges related to addressing NDSRIs. FDA is particularly interested in comments on the following topics:

以下の質問は、網羅的なものではない。FDA は、利害関係者が NDSRIs への対処に関連する問題や課題について提供したいと考えている。FDA は、次のトピックに関するコメントに特に関

心がある。

A. General Questions 一般的な質問

1. What additional topics related to the evaluation of nitrosamines should be a priority for the Agency to address through guidance documents?

ニトロソアミンの評価に関連して、当局がガイダンス文書を通じて取り組む優先課題とすべき追加のトピックは何であるか？

2. What factors should FDA consider in prioritizing its evaluation of NDSRIs on a compound-specific basis?

FDA は、化合物ごとに NDSRIs の評価を優先する際に、考慮すべき要素は何であるか？

3. What additional mitigation strategies should be considered for reducing NDSRI formation or eliminating these impurities (where feasible)?

NDSRIの形成を減らす、またはこれらの不純物を排除するために、どのような追加の緩和戦略を検討する必要があるか？ (実行可能な場合)？

B. NDSRI Risk Assessment NDSRI (ニトロソアミン) リスクアセスメント

1. What scientific and technical factors should FDA consider in developing best practices for conducting testing for NDSRIs (e.g., Ames test, enhanced Ames test, follow up in vitro mutagenicity, in vivo transgenic gene mutation test) in support of establishing AI limits?

AI limits (許容限度値) の設定を裏付けるために、FDA が NDSRIs の試験 (例えば、Ames 試験、強化された Ames 試験、in vitro 変異原性のフォローアップ、in vivo トランスジェニック遺伝子変異試験) を実施するための、ベストプラクティスを開発する際に考慮すべき科学的および技術的要素は何であるか？

a. Are there other tests recommended for assessing mutagenic potential of NDSRIs, and how supportable are these methods?

NDSRIs の変異原性の可能性を評価するために推奨される他の試験はあるか？ そしてこれらの方法はどの程度支持されるか？

b. Would “short-term” carcinogenicity testing (e.g., 6-month transgenic mouse model) be informative to evaluate the risk associated with NDSRIs?

「短期」発がん性試験 (例えば、6ヶ月のトランスジェニックマウスモデル) は、NDSRIsに 関連するリスクを評価するのに有益であるか？

c. If so, what are the advantages and disadvantages to such testing?

もしそうであるなら、そのようなテストの長所と短所は何か?

d. Are there other types of studies that may further inform FDA about the risk associated with NDSRI (e.g., in vitro/in vivo metabolism, DNA biomarkers, identification of reactive intermediates)?

NDSRI に関連するリスクについて FDA にさらに情報を提供する可能性のある他の種類の研究 (例えば、in vitro/in vivo 代謝、DNA バイオマーカー、反応性中間体の同定) はあるか?

2. FDA recommended in the Nitrosamine Guidance that confirmatory testing of drug products and submission of required changes in drug applications be concluded on or before October 1, 2023 (see Ref. 3 at 17). Would an extension of the recommended timeline for submission of changes in drug applications as described in the guidance to June 1, 2024, allow for additional assessment of NDSRIs and enable collaborative efforts among affected applicants? How can FDA further support manufacturers' efforts toward completion of confirmatory testing?

FDA は、Nitrosamine Guidance で、医薬品の確認試験 (confirmatory testing) と医薬品申請に必要な変更の提出を 2023 年 10 月 1 日までに完了することを推奨した (see Ref. 3 at 17)。

ガイダンスに記載されているように、医薬品申請の変更を提出するための推奨タイムラインを 2024 年 6 月 1 日まで延長することで、NDSRI の追加評価が可能になり、影響を受ける申請者間の共同作業が可能になるか? FDA は、確認試験の完了に向けた製造業者の取り組みをさらにどのように支援できるか?

C. Collaborative Efforts To Develop NDSRI Data and Establish and Implement Recommended AI Limits

NDSRI データを開発し、推奨される AI 制限を確立および実装するための共同作業

1. How can FDA facilitate collaborative efforts to generate reliable compound-specific data on NDSRIs and reduce the need for additional and potentially duplicative testing?

FDA は、NDSRI に関する信頼性の高い化合物固有のデータを生成し、追加の潜在的に重複する試験の必要性を減らすための共同作業を、どのように促進できるか?

2. Are there obstacles that industry has encountered when engaging in collaborative efforts that could allow companies to share data to assess the safety of NDSRIs, particularly with the intent of reducing redundant testing and integrating the 3R principles?

Such examples of collaboration may include enhancing (Q) SAR methods and models, conducting in vitro mutagenicity testing and/or in vivo transgenic gene mutation tests. If

there are such obstacles, are there ways that FDA could facilitate collaboration?

企業が NDSRIs の安全性を評価するためにデータを共有できるようにする共同作業に従事する際に、特に、冗長な試験と 3R 原則の統合化に関して、業界が遭遇した障害はあるか？

このような協力の例には、(Q) SAR 手法およびモデルの強化、in vitro 変異原性試験および／または in vivo トランスジェニック遺伝子変異試験の実施が含まれる。もし、そのような障害がある場合、FDA が協力を促進できる方法はあるか？

D. Establishing and Implementing Recommended AI Limits and Access to Medications

推奨される AI Limits (摂取限度量) と薬へのアクセスの確立と実施

1. In implementing recommendations for controlling nitrosamines, including NDSRIs, have manufacturers or suppliers experienced difficulties with meeting recommended AI limits that has led to discontinuation of manufacturing or distribution?

NDSRIs を含め、ニトロソアミンを管理するための推奨事項を実施する際に、製造業者または供給業者は、製造または流通の中止につながる推奨される AI 限度値を満たすのに困難を経験したか？

III. References 文 献

The following references are on display at the Dockets Management Staff (see **ADDRESSES**) and are available for viewing by interested persons between 9 a.m. and 4 p.m., Monday through Friday; they are also available electronically at <https://www.regulations.gov>. FDA has verified the website addresses, as of the date this document publishes in the **Federal Register**, but websites are subject to change over time. (<https://www.regulations.gov>)

1. Food and Drug Administration (FDA) guidance for industry “ANDAs: Impurities in Drug Substances,” June 2009, available at <https://www.regulations.gov/document/FDA-1998-D-0021-0008>. (<https://www.regulations.gov/document/FDA-1998-D-0021-0008>)
2. FDA guidance for industry “ANDAs: Impurities in Drug Products,” November 2010, available at <https://www.fda.gov/media/71351/download>. (<https://www.fda.gov/media/71351/download>)
3. FDA guidance for industry “Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs,” February 2021, available at <https://www.fda.gov/media/141720/download>. (<https://www.fda.gov/media/141720/download>)
4. FDA, “Updates on Possible Mitigation Strategies To Reduce the Risk of Nitrosamine Drug Substance-

Related Impurities in Drug Products,” available at <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/updates-possible-mitigation-strategies-reduce-risk-nitrosamine-drug-substance-related-impurities> . Last accessed April 14, 2023.(<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/updates-possible-mitigationstrategiesreduce-risk-nitrosamine-drug-substance-related-impurities>)

5. FDA and International Council for Harmonisation guidance for industry “M7(R1) Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals To Limit Potential Carcinogenic Risk,” March2018, available at <https://www.fda.gov/media/85885/download> (<https://www.fda.gov/media/85885/download>) .

6. FDA and International Council for Harmonisation guidance for industry, “M3(R2) Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals” January2010, available at <https://www.fda.gov/media/71542/download> .(<https://www.fda.gov/media/71542/download>)

Dated: May 1, 2023.

Lauren K. Roth,

Associate Commissioner for Policy.

Footnotes 脚注

1. *The Nitrosamine Guidance notes that new drug application (NDA) and abbreviated new drug application (ANDA) holders or applicants, drug master file holders, and owners of marketed products that are not the subject of approved NDAs or ANDAs (such as compounded products or products marketed under an over-the-counter drug monograph) who are not also the manufacturer of the drug products and APIs should work with their contract manufacturers to take the steps recommended in the Nitrosamine Guidance. This applies to drug products currently available on the U.S. market as well as those with pending applications. See Ref. 3 at 1, footnote 3. Holders of biologics license applications for biological products that contain chemically synthesized fragments or biologic-led combination products that contain a drug constituent part also may be affected.*

2. *The ICH M7(R1) Guidance defines a structural alert in the context of the guidance as “a chemical grouping or molecular (sub) structure which is associated with mutagenicity” (Ref. 5 at 129).*

3. *For recommendations to API manufacturers and drug manufacturers see Ref. 3 at 11–15.*

4. See, e.g., generally Ref. 5, which provides a framework for the identification, categorization, qualification, and control of mutagenic impurities to limit potential carcinogenic risk, at 4 and “Table 1: Impurities Classification With Respect to Mutagenic and Carcinogenic Potential and Resulting Control Actions,” at 10. The guidance further explains that if an impurity has a positive bacterial mutagenicity result and cannot be controlled at an appropriate acceptable limit, then it may be recommended that the impurity be tested in an *in vivo* gene mutation assay, which may support recommending a compound-specific impurity limit (see Ref. 5 at 11).

(EOF)