

ニトロソアミン類の混入リスクの評価と管理について

PMDA ジェネリック医薬品等審査部
内野 雅浩

免責事項

本発表は発表者の個人的見解であり、
PMDAの公式見解ではありません。

ニトロソアミンとは

- ICH M7ガイドラインにおいて、N-ニトロソ構造クラスに分類される化合物は、**極めて強い発がん性を示す可能性がある (cohort of concern)** とされている。
- 許容摂取量は、ICH M7ガイドラインに規定された許容摂取量 (TTC 1.5 µg/day) よりも**著しく低い値**となることが見込まれる。

→ ニトロソアミンの許容摂取量の例 : NDEA **26.0 ng/day**、NDMA **96.0 ng/day**

→ 例えば、バルサルタン製剤の場合 (海外の1日最大用量は320 mg/day)

類縁物質 (ICH Q3A) : 1000 ppm (0.10%)

変異原性不純物 (ICH M7) : 4.6 ppm

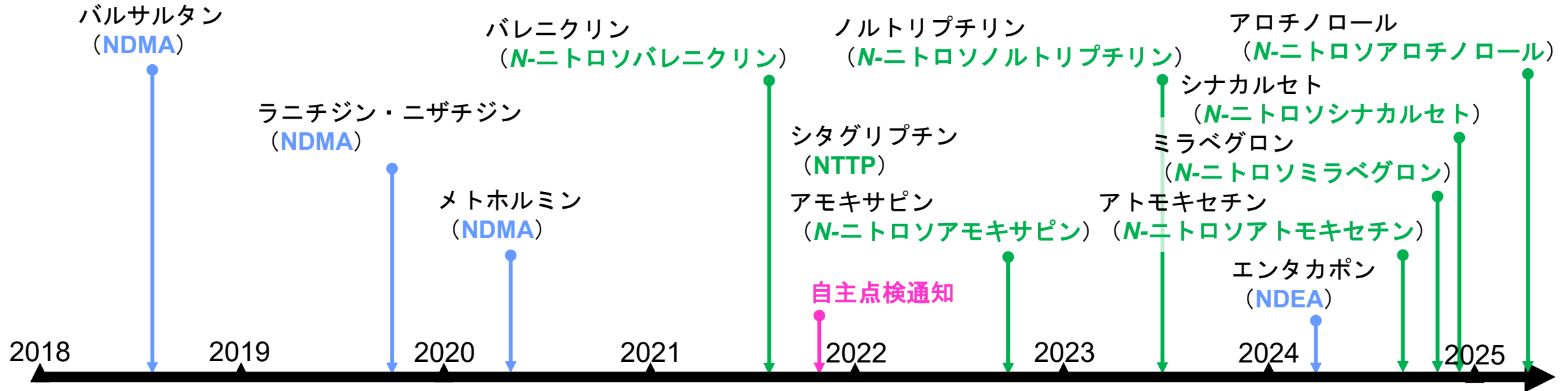
NDMA : 0.300 ppm

NDEA : 0.082 ppm

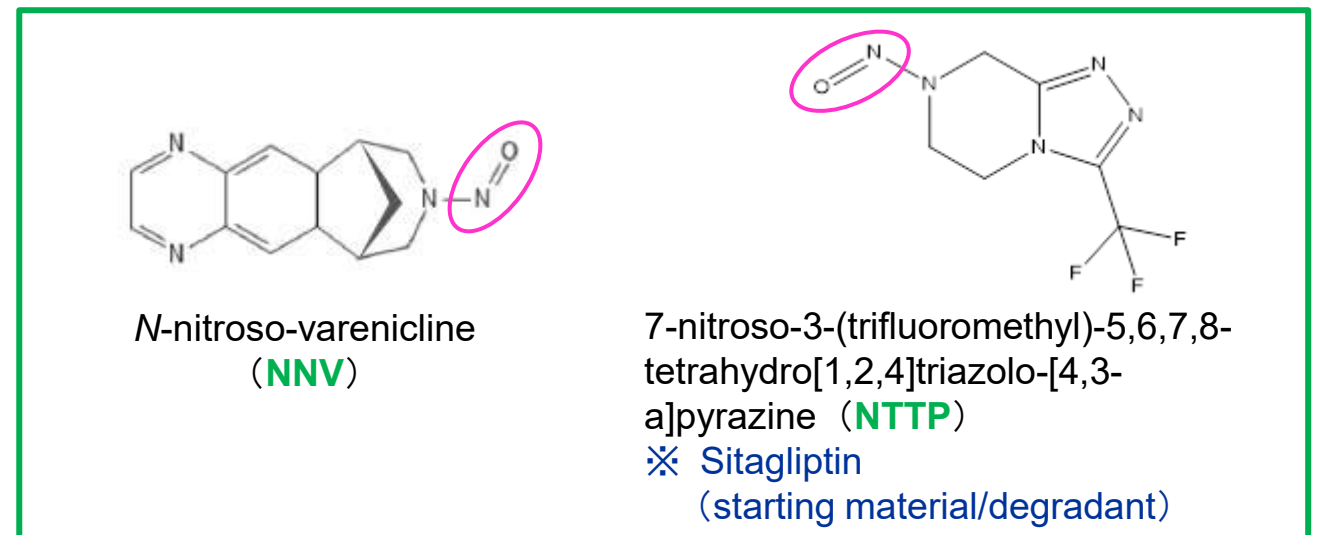
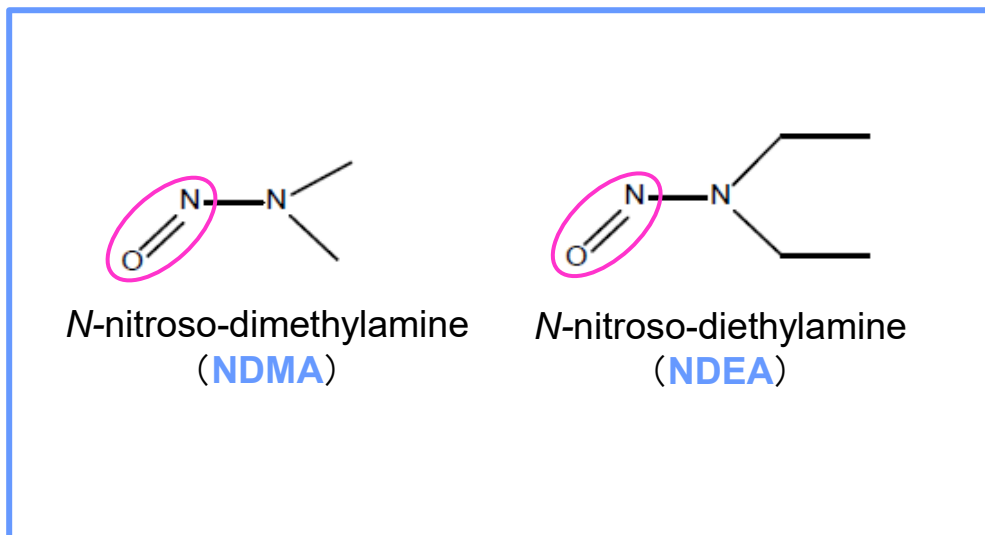


- 300種以上のニトロソアミンが知られている。 (Front. Med. 8:782536. doi: 10.3389/fmed.2021.782536)

医薬品への混入



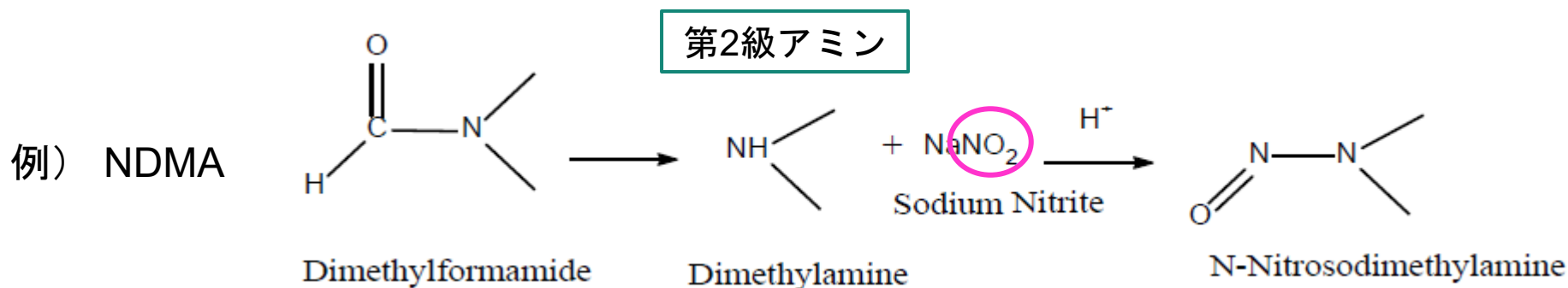
Small nitrosaminesとNDSRIs (Nitrosamine drug substance-related impurities)



医薬品中にニトロソアミン類が検出される要因

- 二級又は三級アミン類とニトロソ化剤（亜硝酸ナトリウム等）が存在する場合、ニトロソアミン類が生成する可能性がある。

※ 高温＋酸性の条件下で生成しやすいが、「高温又は酸性ではないので生成しない」は間違い。



例えば、

- 原薬の製造工程に原材料由来の第2級又は第3級アミン類と亜硝酸が存在する。[サルタン系]
- 製剤の保存中に有効成分が分解し、ニトロソアミン類が生成する。[ラニチジン/ニザチジン]
- 添加剤や包装資材（PTPアルミ箔の印刷インク等を含む）にニトロソ化剤の生成・混入源となる物質が含まれており、製剤の製造工程中及び保存中に原薬由来のアミン類と反応し、ニトロソアミン類が生成する。[メトホルミン]
- 第2級アミンの構造を持つ有効成分（その出発物質、中間体、分解物等を含む）が、添加剤中の亜硝酸と反応し、ニトロソ化される。[NDSRIs]

ニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検

「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について」
(令和3年10月8日薬生薬審発1008第1号・薬生安発1008第1号・薬生監麻発1008第1号)

<概要>

- ・ 米国及び欧州のガイダンスを参考に、下記の①～③の3ステップで実施期限までに自主点検を行うこと。

① リスク評価 (Risk assessment) : 令和5年4月30日まで (終了)



② 測定 (Confirmatory testing) : ③と併せて **令和7年8月1日** ~~令和6年10月31日~~まで



③ 低減措置 (Submission of required changes) : 一変申請・軽変届出を含め **令和7年8月1日** ~~令和6年10月31日~~まで

※ 「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について」の実施期限延長について
(令和6年7月30日医薬薬審発0730第3号・医薬安発0730第1号・医薬監麻発0730第1号)

<対象> → 自主点検通知のQ&A (令和4年12月22日事務連絡) も参照。

- ・ 化成品については、**ほとんど全ての**医薬品 (一般薬を含む) が対象。
(ICH S9ガイドラインの進行がんのみを適応症とする医薬品及び人の身体に直接使用されない医薬品は対象外)

審査上の留意点

- 既に混入リスクが特定されている成分（サルタン、ラニチジン、ニザチジン、メトホルミン等の通知が発出されている成分）
- 新たにリスクが特定された成分（審査時点の国内外の情報、リスク評価結果や測定結果が提示された場合はそれらの結果等）

→ 審査においてリスク評価結果及びリスク管理措置の適切性を確認します。

一方、上記の成分には該当しないものの、

- 新規申請時及び一変申請時の添付資料（**MFのCTD M3に相当する資料**を含む）において、ニトロソアミン類のリスク評価結果及びリスク管理措置に関する説明がある場合（「**混入するリスクは極めて低い**」、「**管理不要**」等の説明を含む。）

→ リスク評価結果の詳細について、照会します。

✓ リスク評価やリスク管理措置の検討が不十分な場合は、令和7年8月1日までに適切に対応してください。

よくある説明①

原薬の製造工程において二級アミンの存在下で亜硝酸ナトリウム（ NaNO_2 ）を使用していないことから、原薬の製造工程でニトロソアミン類が生成する可能性はないと判断した。

- 二級アミンの生成・混入源となる原材料は、二級アミンそのものだけではありません（→ 後述）。
- ニトロソ化剤の生成・混入源となる原材料は、亜硝酸ナトリウムだけではありません（→ 後述）。
- これらの原材料を同じステップで使用していなければ、ニトロソアミン類が生成しないというわけではありません。
→ アミン類や亜硝酸は次工程以降にキャリーオーバーすることがあります。

- ✓ 出発物質や原材料の製造工程まで遡って、リスク評価を行ってください。
- ✓ 医薬品の品質、有効性及び安全性に及ぼす影響並びにヒトの健康に及ぼす影響に関する適正な評価を行う必要があることから、必要な情報を入手してください（Q&A 6）。

二級アミンの生成・混入源となる主な原材料

● 三級アミン及び四級アンモニウム塩

主な三級アミン・四級アンモニウム塩	二級アミン（不純物等）	ニトロソアミン
トリエチルアミン（TEA）	ジエチルアミン	NDEA
ジイソプロピルエチルアミン（DIPEA）	ジイソプロピルアミン イソプロピルエチルアミン ジエチルアミン	NDIPA NIPEA NDEA
テトラブチルアンモニウムブロミド（TBAB）	ジブチルアミン	NDBA
N,N-ジメチルアニリン（DMA）	N-メチルアニリン	NMPA

● アミド溶媒

アミド溶媒の例	二級アミン（分解等により生成）	ニトロソアミン
N,N-ジメチルホルムアミド（DMF） N,N-ジメチルアセトアミド（DMA）	ジメチルアミン	NDMA
N-メチルピロリドン（NMP）	4-メチルアミノ酪酸	NMBA

ニトロソ化剤の生成・混入源となる主な原材料

- ニトロソ化剤そのもの

亜硝酸塩（ NaNO_2 など）のほか、 HNO_2 、 NO 、ハロゲン化ニトロシル（ ClNO 、 BrNO など）、 N_2O_3 、 N_2O_4 、 t-BuONO （tert-Butyl nitrite）など

- 硝酸

- アジ化物（アジ化ナトリウムなど）

- ヒドロキシルアミン、ヒドラジン、ヒドラゾン

<参考>

- IPEC EUROPE: Questionnaire for Excipient Nitrosamines Risk Evaluation, Annex, Guidance 1
- EFPIA: Workflows for Quality risk management of nitrosamine risks in medicines, Guidance 1

よくある説明②

原薬の製造工程において二級アミン及びニトロソ化剤の生成・混入源となる原材料を使用しており、ニトロソアミン類が生成するリスクはあるものの、ニトロソアミン類は水や有機溶媒に対して非常に溶けやすいことから、製造工程において除去されるため、原薬にニトロソアミン類が混入する可能性は非常に低いと判断した。

- 水や有機溶媒を使用した精製・洗浄を行っていても、原薬中にニトロソアミン類が検出される事例は散見されています。
- 予測的パージファクターやスパイクテスト（添加実験）の結果とは異なり、原薬中にニトロソアミン類が検出される事例も散見されています。
- スケールアップや製法変更によりニトロソアミン類の残留量が増加した事例も散見されています。

- ✓ 予測的パージファクターやスパイクテスト（添加実験）の結果を過信しないでください。
- ✓ スケールアップや製法変更によりニトロソアミン類の残留量が増加する可能性も考慮し、適切な管理戦略を検討してください。

よくある説明③（※MFを引用する製剤の製造販売業者の説明）

原薬へのニトロソアミン類の混入リスクはないことから、製剤の製造工程中及び保管中においてもニトロソアミン類が生成・混入する可能性はないと判断した。

- 原薬にニトロソアミン類の混入リスクはなくても、製剤の製造工程中及び保管中において原薬に含まれるアミン類と添加剤に含まれる亜硝酸が反応し、**ニトロソアミン類が生成・混入する可能性**があります。
 - 原薬に含まれるアミン類のうち、以下のものは特に注意してください。
 - 出発物質や原材料として使用される二級アミン
 - 有効成分の類縁物質（出発物質や中間体、副生成物、分解生成物など）のうち、二級アミンの構造を有するもの
- 製剤において**ニトロソアミン類が生成するリスク要因**となります。

✓ MFを引用する製剤の製造販売業者に原薬中のこれらの二級アミンの残留量及び保管中の増加量について情報共有してください。

原薬に含まれるアミン類（特に注意を要するもの）

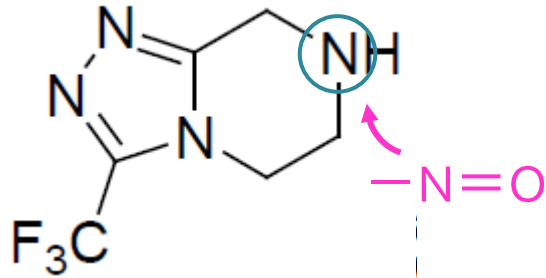
① 出発物質や原材料として使用される二級アミン

主な二級アミン	ニトロソアミン
ジメチルアミン	NDMA
ジエチルアミン	NDEA
ピペリジン	N-nitroso-piperidine
1-アミノ-4-メチルピペラジン	MeNP（1-methyl-4-nitrosopiperazine）
ジプロピルアミン	NDPA（N-nitrosodipropylamine）

- ✓ 二級アミンが**出発物質**として使用されている場合や原材料として**合成経路の下流**で使用される場合は、**原薬に残留しやすい**ので、注意してください。

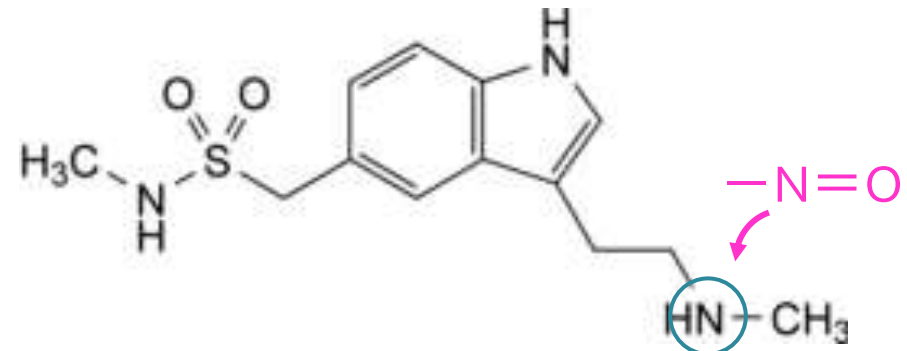
原薬に含まれるアミン類（特に注意を要するもの）

② 有効成分の類縁物質のうち、二級アミンの構造を有するもの



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
(シタグリプチンの原料又は分解生成物)

→ NTTPの検出



スマトリプタンのモノメチル体（デスメチル体）
(スマトリプタンの副生成物（EP Impurity B）)

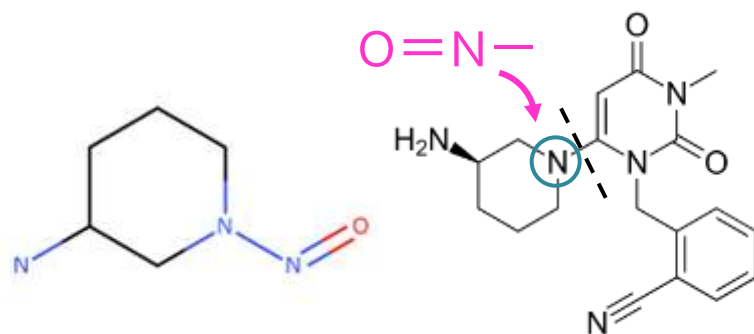
→ N-nitroso-N-desmethyl- sumatriptanの検出

- ✓ ICH Q3Aに基づき原薬に設定されている類縁物質の規格値（0.10%（1000 ppm）以下）では、ニトロソアミン類のリスク管理措置としては不十分です。
- ✓ 原薬中の残留量及び保管中の増加量について、適切な検出限界及び定量限界を検討した上で、測定・管理してください。

注意を要する有効成分の構造

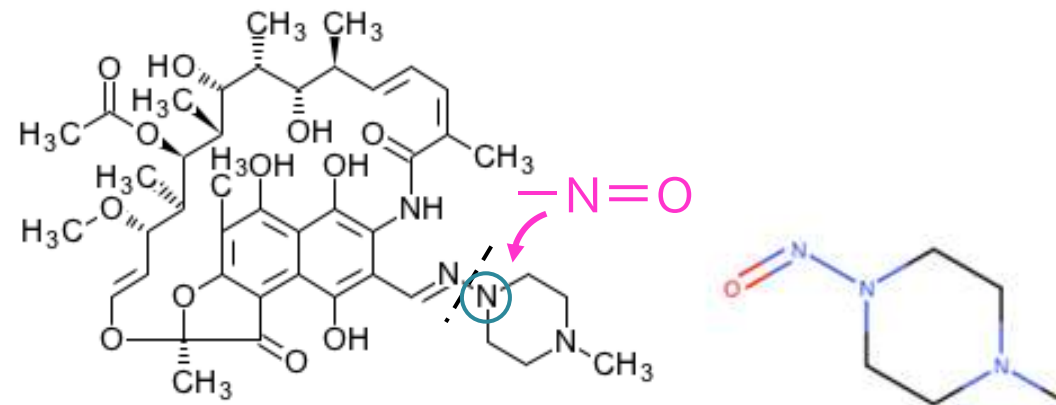
→ 原薬中の二級アミンの含有量を測定・管理してください。

● ピペリジン／ピペラジンの構造を有する場合



アログリプチン

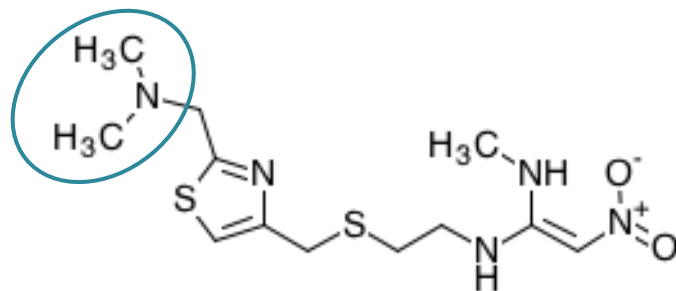
→ 3-amino-N-nitrosopiperidineの検出



リファンピシン

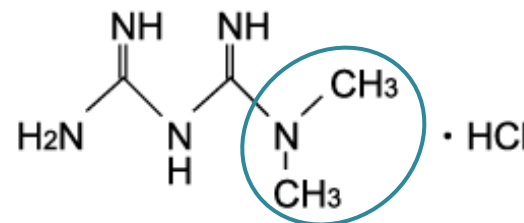
→ 1-methyl-4-nitrosopiperazine (MeNP) の検出

● ジメチルアミン／ジエチルアミンの構造を有する場合



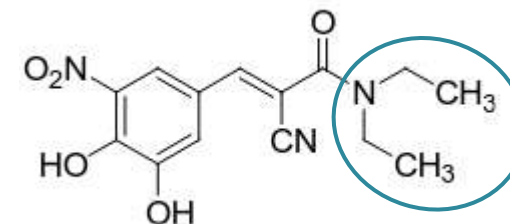
ニザチジン

→ NDMAの検出



メトホルミン塩酸塩

→ NDMAの検出



エンタカポン

→ NDEAの検出

よくある説明④

原薬にニトロソアミン類が含まれるリスクはあるものの、原薬3ロットにおける当該ニトロソアミン類の測定結果は限度値の10%未満であり、管理不要と判断した。

- 限度値の10%未満であることを示す実測値のみでは、管理不要であることの妥当性を説明するには不十分です。

例えば、

- 出発物質の製造工程にニトロソアミン類の生成・混入リスクがある場合、出発物質の製造方法や供給業者が変わっても、限度値の<10%??
- 原材料（溶媒等）を回収して再使用する場合、恒常的に限度値の<10%??
- 測定（Confirming testing）により、リスク要因がなくなるわけではありません。
- MFを引用する製剤の製造工程中及び保管中の生成・混入リスクも考慮してください。

- ✓ 管理戦略は、ニトロソアミン類の規格値の設定に限りませんが、ニトロソアミン類が生成・混入するリスク要因を十分に理解した上で、適切なリスク管理措置を検討する必要があります。

ニトロソアミン類薬事手続通知

「ニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検に基づくリスク管理措置に係る薬事手続について」
(令和6年12月26日医薬薬審発1226第1号・医薬安発1226第7号・医薬監麻発1226第1号)

1. 限度値を超えるニトロソアミン類の混入が確認された品目について（抜粋）

- 必要なリスク管理措置を講じて、原則、一部変更承認申請を行うこと。
- 原薬等国内管理人は、速やかに必要なMF変更登録申請を行い、製造販売業者へ報告すること。

2. 限度値を超えないニトロソアミン類の混入が確認された品目について（抜粋）

- 今後も限度値を超える製品が流通しないよう適切なリスク管理措置を講じる必要があること。
 - (1) 製剤の規格にニトロソアミン類の規格値を追加する場合
 - 速やかに必要な薬事手続を完了させる観点から、令和7年8月31日までに届出するものに関し、軽微変更届出での対応を可能とする。
 - (2) 上記（1）以外リスク管理措置を講じる場合
(例えば、原薬のニトロソアミン類の規格値設定や製法変更等)
 - 原則、一部変更承認申請（必要に応じてMF変更登録申請）を行うこと。
 - 原薬の保管中にニトロソアミン類が生成又は増加する可能性がある場合は、一部変更承認申請時に当該リスク管理措置の妥当性を説明するにあたり、安定性データ等も提出すること。

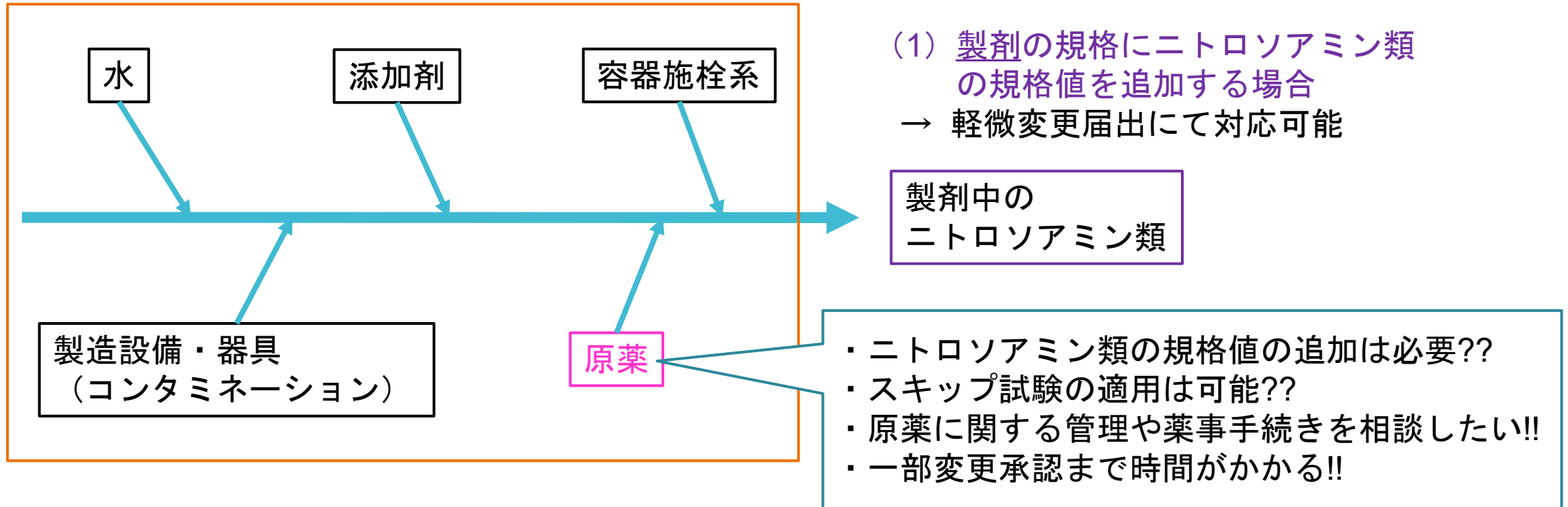
2. 限度値を超えないニトロソアミン類の混入が確認された品目について（続き）

- 今後も限度値を超える製品が流通しないよう適切なリスク管理措置を講じる必要があること。

(2) (1) 以外のリスク管理措置を講じる場合

審査でリスク評価及びリスク管理措置の妥当性（十分性）を確認します。

→ 原則、一部変更承認申請（必要に応じてMF変更登録申請）



ニトロソアミン類薬事手続通知

令和6年12月26日付事務連絡（薬事手続通知Q&A）

● ニトロソアミン類の規格値の追加を不要とする場合、あるいは、スキップ試験を適用する場合

No.	質問	回答
1	医薬品に含まれるニトロソアミン類の量を測定した結果、ニトロソアミン類の混入が確認されたものの、限度値の10%未満であれば、製剤の規格（承認書の「規格及び試験方法」欄）へのニトロソアミン類の規格値の追加を不要とすることは可能か。また、限度値の30%未満であれば、スキップ試験を適用することは可能か。	製剤の規格へのニトロソアミン類の規格値の追加によらない管理やスキップ試験の適用は、ニトロソアミン類の混入原因（root causes）が十分に理解されていることが前提であり、製剤におけるニトロソアミン類の実測値が限度値に対してある一定の割合を下回ることのみでは可能とは判断できない。 なお、限度値を超えないニトロソアミン類の混入が確認された品目について、製剤の規格へのニトロソアミン類の規格値の追加を不要とする、あるいは、スキップ試験を適用する場合には、リスク要因を特定し、適切なリスク管理措置を承認書に承認事項として反映する必要がある。その薬事手続については、原則、一部変更承認申請を行う必要があるが、懸念がある場合には、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の担当審査部（以下単に「担当審査部」という。）に相談すること。

- ✓ 原薬（MF）についても考え方は同様です（リスク要因を特定した上で、適切なリスク管理措置をMF（FD）に反映する必要があります）。
- ✓ 「ニトロソアミン類の混入が確認されなければ、MF（FD）にリスク管理措置を反映する必要はない」ということではありません（もしリスク要因があれば、考え方は同様です）。

ニトロソアミン類薬事手続通知

令和6年12月26日付事務連絡（薬事手続通知Q&A）（続き）

● 原薬に関する管理や薬事手続に絞ってその妥当性を確認したい場合

No.	質問	回答
3	リスク管理措置の一つとして、 原薬の規格にニトロソアミン類の規格値を追加することも考えられるが、この場合はどのように対応すべきか。	本通知で求められているニトロソアミン類のリスク管理措置は、 原薬の管理のみならず、添加剤の管理や、製剤の製造工程中や保管中にニトロソアミン類が生成・増加しないことなど、市場に出荷される製剤の全ての側面におけるリスク管理措置 である。その上で、質問のように 原薬に関する管理や薬事手続に絞ってその妥当性を確認したい場合 には、担当審査部に相談すること（ 後発医薬品MF確認相談等 ）。

● 一部変更承認が得られるまでの対応

No.	質問	回答
6	リスク管理措置として、 原薬や添加剤等にニトロソアミン類やアミン類、亜硝酸等の含量の規格値を追加する（規格値に合わせて製造工程を変更する場合を含む）場合において、一部変更承認までの間、当該規格値又は、製剤にニトロソアミン類の規格値を社内規格として設定しても、承認書との相違とはしないという理解でよいか。	当該規格値を追加する一部変更承認申請中の品目 については、その理解でよい。

ご静聴いただき、ありがとうございました。