

Recommended Acceptable Intake Limits for Nitrosamine Drug Substance-Related Impurities (NDSRI)

ニトロソアミン原薬関連不純物（NDSRI）の
推奨許容摂取限度量

Guidance for Industry
業界向けガイダンス(FDA)

This guidance is for immediate implementation.

このガイダンスは即日実施する

FDA is issuing this guidance for immediate implementation in accordance with 21 CFR 10.115(g)(2). Submit one set of either electronic or written comments on this guidance at any time. Submit electronic comments to <https://www.regulations.gov>. Submit written comments to the Dockets Management Staff (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852. You should identify all comments with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

FDA は 21 CFR 10.115(g)(2)に従い、本ガイダンスを直ちに実施するためにこれを発行する。

本ガイダンスに対する電子コメントまたは書面コメントのいずれかを、随時に1セット提出されたい。電子コメントは <https://www.regulations.gov> に提出されたい。

書面による意見の提出先： Dockets Management Staff (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852。すべての意見には、連邦公報（*Federal Register*）に掲載される利用可能通知（the notice of availability）に記載されている文書番号（the docket number）を明記されたい。

For questions regarding this document, contact (CDER) Jason Bunting (301) 796-1292.

この文書に関するご質問は、（CDER）Jason Bunting (301) 796-1292までご連絡されたい。

**U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)**

August 2023

Pharmacology/Toxicology

Recommended Acceptable Intake Limits for Nitrosamine Drug Substance-Related Impurities (NDSRIs)

ニトロソアミン原薬関連不純物（NDSRIs）の
推奨許容摂取限度量

Guidance for Industry

業界向けガイダンス(FDA)

Additional copies are available from:

Office of Communications, Division of Drug Information

Center for Drug Evaluation and Research

Food and Drug Administration

10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor

Silver Spring, MD 20993-0002

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

Email: druginfo@fda.hhs.gov

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

U.S. Department of Health and Human Services

Food and Drug Administration

Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

August 2023

Pharmacology/Toxicology

Preface 序 文

The Food and Drug Administration (FDA or Agency) is implementing this guidance without prior public comment because the Agency has determined that prior public participation is not feasible or appropriate (see section 701(h)(1)(C)(i) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 371(h)(1)(C)(i)) and 21 CFR 10.115(g)(2) and (g)(3)). FDA made this determination because of the importance of providing additional timely information to manufacturers and applicants regarding recommended acceptable intake limits of nitrosamine drug substance-related impurities (NDSRIs), a class of nitrosamine impurities that have been identified in many drug products and also could be present in active pharmaceutical ingredients (APIs).

食品医薬品局（“FDA”または“Agency”と記載）は、事前のパブリックコメントを行うことなく、本ガイダンスを実施する。それは事前の一般参加が実行不可能または適切でないと判断したためである（連邦食品医薬品化粧品法（21 U.S.C. 371(h)(1)(C)(i) および 21 CFR 10.115(g)(2) および (g)(3)を参照）。FDAがこれを決定したのは、次の理由によっている；

「多くの医薬品で確認され、また原薬(APIs)にも含まれる可能性のあるニトロソアミン不純物の一種である、**ニトロソアミン原薬関連不純物（NDSRIs）**： nitrosamine drug substance-related impurities： 訳注 NDSRIsの日本語訳は現段階では確定していない）の推奨許容摂取限度（recommended acceptable intake limits）に関する追加情報を、製造業者や申請者にタイムリーに提供することの重要性を考慮した。」

Since the publication of the guidance for industry *Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs*, FDA has received reports of NDSRIs, which share structural similarity to the API and are unique to each API. Based on the chemical structure of the API, there is a risk of NDSRIs forming in a substantial number of drug products. This guidance is being implemented immediately, but it remains subject to comment in accordance with the Agency’s good guidance practices.

業界向けのガイダンス “*Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs*”の公表後、FDAは原薬と構造的に類似し、各原薬に固有のNDSRIの報告を受けている。原薬の化学構造に基づき、相当数の医薬品にNDSRI（訳注：単数形と複数形の区分けに要注意）が形成されるリスクがある。このガイダンスは直ちに施行されるが、FDAの適正ガイダンス運営規範に従い、引き続きコメントの対象となっている。

Comments may be submitted at any time for Agency consideration. Submit written comments to the Dockets Management Staff (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852. Submit electronic comments to <https://www.regulations.gov>. All comments should be identified with the docket number FDA-2020-D-1530 and complete title of the guidance.

コメントは、FDA の検討のためにいつでも提出できる。書面によるコメントを、5630 Fishers Lane, Rm. FDA の文書管理スタッフ (HFA-305) に提出されたい。

電子によるコメントは <https://www.regulations.gov> に送信されたい。全てのコメントは、整理番号 FDA-2020-D-1530 とガイダンスのフルタイトル (complete title) で識別されている必要がある。

目次

I. INTRODUCTION はじめに	6
II. SCOPE 適用範囲	10
III. BACKGROUND 背景	11
A. Challenges in Determining AI Limits for NDSRIs	
NDSRIs の AI 限度値を決定する上での課題	15
IV. RECOMMENDATIONS FOR AI LIMITS BASED ON PREDICTED	
CARCINOGENIC POTENCY CATEGORIZATION	
予測される発がん性効力の分類に基づく AI の推奨値	18
A. Introduction to Predicted Carcinogenic Potency Categorization Approach	
予測される発がん性の効力の分類手法の紹介	18
B. Specific Application of the Predicted Carcinogenic Potency Categorization Approach	
予測的発がん性効力の分類アプローチの具体的な適用	23
C. Determining the Predicted Carcinogenic Potency Categorization and	
Associated Recommended AI Limit	
予測される発がん性効力の分類と関連する推奨 AI 限度値の決定	26
D. Recommendations for Manufacturers and Applicants Whose Drug Products Contain Multiple Nitrosamines	
医薬品に複数のニトロソアミンが含まれている場合の製造業者および申請者への推奨事項	29
E. Recommended AI Limits for NDSRIs at Risk of Formation in Certain APIs	
特定の原薬に含まれる生成リスクのある NDSRI の推奨 AI 限度量	30
V. IMPLEMENTATION OF RECOMMENDED AI LIMITS FOR NDSRIs,	
INCLUDING THOSE BASED ON THE PREDICTED CARCINOGENIC POTENCY CATEGORIZATION	
NDSRI に対する推奨される AI 制限値の実施（予測されるがん原性分類に基づくものを含む）	31
A. Recommended Timeline for Implementing Risk Assessments, Confirmatory Testing, and Submission of Required	
Changes for NDSRIs	
NDSRIs のリスクアセスメントの実施、確認試験、必要な変更の提出に関する推奨スケジュール	31
1. <i>Recommended Timeline for Approved or Marketed Drug Products</i>	
承認済あるいは市販医薬品の推奨されるタイムライン	32
2. <i>Recommended Timeline for Drug Products in Development and Under FDA Review</i>	
開発中および FDA レビュー中の医薬品の推奨スケジュール	36
B. Recommendations for Manufacturers and Applicants That Have Marketed Products With Levels of NDSRIs Above	
the FDA Recommended AI Limits	
FDA が推奨する AI 限度値を超えるレベルの NDSRIs を含む製品を販売した	
製造業者および申請者に対する推奨事項	38
APPENDIX A: DETERMINATION OF POTENCY SCORE 付属書 A：効力評点の決定	45

Recommended Acceptable Intake Limits for Nitrosamine Drug Substance-Related Impurities

ニトロソアミン原薬関連不純物（NDSRI）の
推奨許容摂取限量

Guidance for Industry ¹

¹ This guidance has been prepared by the Office of Regulatory Policy in the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) at the Food and Drug Administration.

本ガイダンスは、米国食品医薬品庁（FDA）の医薬品評価研究センター（CDER）の法規制政策室（Office of Regulatory Policy）によって作成された。

This guidance represents the current thinking of the Food and Drug Administration (FDA or Agency) on this topic. It does not establish any rights for any person and is not binding on FDA or the public. You can use an alternative approach if it satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. To discuss an alternative approach, contact the FDA staff responsible for this guidance as listed on the title page.

本ガイダンスは、このトピックに関する食品医薬品庁（FDA または Agency と表記）の現在の考え方を示すものである。このガイダンスは、いかなる人の権利も確立するものではなく、FDA や一般市民を拘束するものでもない。適用される法規制の要件を満たすのであれば、別のアプローチを用いることができる。代替アプローチについて議論するためには、タイトルページに記載されているこのガイダンスを担当する FDA スタッフに連絡されたい。

I. INTRODUCTION はじめに

This guidance provides manufacturers and applicants of drugs, including prescription and over-the-counter (OTC) drug products,^{2,3} with a recommended framework for predicting the mutagenic and carcinogenic potential of nitrosamine drug substance-related impurities (NDSRI) that could be present in drug products and recommends acceptable intake (AI) limits for NDSRI. NDSRI are a class of nitrosamine impurities that have been identified in many drug products⁴ and also could be present in active pharmaceutical ingredients (APIs).⁵

このガイダンスは、要処方薬（prescription drug products）や一般用医薬品（OTC）を含む医薬品の製造業者や申請者^{2,3}に対して、医薬品に含まれる可能性のあるニトロソアミン系原薬物質関連不純物（nitrosamine drug substance-related impurities : NDSRI）の変異原性および発がん性の可能性を予測し、NDSRI の許容摂取量（acceptable intake : AI）を推奨する枠組みを提供するものである。NDSRI はニトロソアミン系不純物の一種で、多くの医薬品で確認されており⁴、原薬（active pharmaceutical ingredients : APIs）にも含まれる可能性がある⁵。

- 2** For purposes of this guidance, we use the term drug or drug product to refer to human drug and biological products, including drug-led and biologic-led combination products, regulated by CDER, unless otherwise specified. See section II (Scope) for full description of the applicability of this guidance document.

このガイダンスの目的に関して、別段の定めない限り、CDER が規制するヒト医薬品及び生物学的製剤（医薬品由来（drug-led）及び生物学的製剤由来（biologic-led）型のコンビネーションプロダクト（combination products）を含む）に、医薬品（human drug）又は生物学的製剤（biological products）という用語を使用する。本ガイダンスの適用範囲については、第 II 章（適用範囲）を参照のこと。

- 3** For purposes of this guidance, we use the term manufacturers and applicants to refer collectively to new drug application, abbreviated new drug application, and biologics license application applicants and application holders, sponsors of proposed drug products, drug master file (DMF) holders, owners, manufacturers, or compounders of marketed drug products that are not the subject of approved applications (such as drug products compounded by outsourcing facilities pursuant to section 503B of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) (21 U.S.C. 353b) or drug products subject to section 505G of the FD&C Act (i.e., OTC monograph drugs)), unless otherwise specified, and active pharmaceutical ingredient (API) and drug product manufacturers.

このガイダンスの目的上のために、製造者（manufacturers）および申請者（applicants）という用語は、新薬申請（new drug application）、簡略化新薬申請書（abbreviated new drug application）、生物製剤ライセンス申請書（biologics license application applicants）および生物製剤ライセンス申請（biologics license application applicants）および申請者（application holders）、提出された医薬品のスポンサー（sponsors of proposed drug products）、ドラッグマスターファイル（drug master file：DMF）の所有者、所有者、製造業者、あるいは市販医薬品の調剤業者（compounders）を総称するために使用する。ただし、承認申請の対象ではない市販医薬品の製造業者、または調合業者（連邦食品医薬品化粧品法（FD&C 法）第 503B 条（21 U.S.C. 353b）に準拠して外部委託施設によって配合された医薬品など）、または 特に明記されていない限り、FD&C 法のセクション 505G の対象となる医薬品（つまり、OTC モノグラフ医薬品）、および医薬品有効成分（API）および医薬品メーカー該当する。（訳注：この項の訳文は、問題あり。意味を取り違えているリスクあり。）

- 4** Generally, the presence of high levels of NDSRI has been associated with drug products rather than APIs because NDSRI formation usually results from a reaction between the API or API fragment and nitrosating agents in the drug formulation. However, NDSRI can potentially form in APIs when nitrosating agents are present in the API manufacturing process or when APIs undergo processing steps that can potentially induce their formation such as fluid bed drying at an elevated temperature and jet milling because these can create favorable conditions in which nitrogen oxides can react with at-risk APIs. Because the presence of NDSRI is predominantly associated with drug products rather than APIs, for simplicity, we use the term drug product or drug products throughout this guidance. However, the recommendations in this guidance also apply to APIs to the extent that NDSRI are associated with APIs.

一般に、NDSRI の形成は通常、製剤中の API または API フラグメントとニトロソ化剤との反応によって生じるため、高レベルの NDSRI の存在は API ではなく医薬品（訳注：の製造プロセス）と関連付けられる。というのは、NDSRI の形成は、ただし、API の製造プロセスにニトロソ化剤（nitrosating agents）が存在する場合、又は API が高温での流動床乾燥（fluid bed drying）やジェットミリング（jet milling）などの形成を潜在的に誘発する可能性のある処理ステップを受ける場合、API 内で NDSRI が形成される可能性がある。というのは、窒素酸化物はリスクのある API と反応する可能性が存在するからである。NDSRI の存在は主に API ではなく医薬品に関連しているため、判りやすくするために、このガイダン

ス全体を通して医薬品（drug product or drug products）という用語を使用する。ただし、のガイダンスの推奨事項は、この NDSRIs が API に関連付けられている範囲で API にも適用される。

（訳注：この項の訳文は、問題あり。意味を取り違えているリスクあり。）

- 5** The term API used throughout this guidance refers to the active ingredient in a drug product. See 21 CFR 210.3(b)(7) and 314.3(b) (defining active ingredient and drug substance). The terms API and drug substance are also used interchangeably in this guidance.

本ガイダンスを通して使用される原薬（active ingredient）という用語は、医薬品中の有効成分（active ingredient）を指す。これについては、21 CFR 210.3(b)(7)及び 314.3(b)（有効成分及び原薬の定義）参照のこと。本ガイダンスでは“API”と“drug substance”という用語は同じ意味で使用される。

These impurities share structural similarity to the API (having the API or API fragment in the chemical structure) and are therefore unique to each API. NDSRIs generally form in the drug product through nitrosation of APIs (or API fragments) that have secondary or tertiary amines when exposed to nitrosating agents such as residual nitrites in excipients used to formulate the drug product. NDSRIs often lack carcinogenicity and mutagenicity study data (typically from animal studies) from which an AI limit can be determined.

これらの不純物は API と構造的に類似しており（化学構造中に API または API の断片（fragment）フラグメントを有する）、したがって各 API に固有のものである。NDSRIs は一般に、第2級または第3級アミンを有する API（または API 断片）が、製剤化に使用される賦形剤中の残留亜硝酸塩などのニトロソ化剤にさらされた際に、ニトロソ化することにより製剤中に生成する。NDSRIs には、しばしば、AI 限度値（許容摂取量：acceptable intake：AI）を決定できる発がん性や変異原性の試験データ（通常、動物試験による）が、存在しないことが多い。

This guidance provides a recommended methodology for AI limit determination that uses structural features of NDSRIs to generate a predicted carcinogenic potency categorization and corresponding recommended AI limit that manufacturers and applicants can apply, in the absence of other FDA recommended AI limits, in their evaluations of approved and marketed drug products as well as products in development or under review by FDA.

このガイダンスは、NDSRIs の構造的特徴を用いて、予測される発がん性効力の分類とそれに対応する推奨 AI 限度値を作成し、製造業者や申請者が、承認・上市された医薬品や FDA が開発中または審査中の製品の評価において、他の FDA 推奨の AI 限界値がない場合に、適用できる AI 限度値の決定方法についての、推奨をするものである。

Uncertainty about the presence and acceptability of the level of an NDSRI in drug products raises regulatory challenges and has led to some applicants conducting unnecessary studies or, in some cases, discontinuing drug products from the market. Because nitrosamine

impurities have been identified in many drug products, disruptions in supply and access have increased, sometimes resulting in drug shortages. These challenges can impact patient access to medications, particularly with respect to drug products that are considered medically necessary.

医薬品中のニトロソアミン不純物の存在とその許容範囲に関する不確実性は、規制上の課題を提起し、一部の申請者は不必要な試験を実施したり、場合によっては医薬品の上市を中止したりすることにつながっている。多くの医薬品でニトロソアミン不純物が確認されているため、供給と入手（supply and access）の混乱が拡大し、時には医薬品が不足する事態も生じている。このような課題は、特に医療上で必要と考えられる医薬品に関して、患者の医薬品への入手に影響を与える可能性がある。

This guidance recommends a risk-based safety assessment of NDSRI and can be used by manufacturers and applicants to identify AI limits for NDSRI in their drug products and APIs in conjunction with the recommendations in the guidance for industry *Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs* (February 2021) (Nitrosamine Guidance).⁶ FDA recognizes that the AI limits recommended by the Agency and those generated by manufacturers and applicants may evolve with advances in the science and generation of data for nitrosamines. As industry groups and consortia perform investigations that provide insights into mutagenicity and carcinogenicity risks of nitrosamine impurities, FDA encourages sharing such information to help expand the available knowledge base.

このガイダンスは、NDSRI のリスクベースの安全性評価を推奨しており、製造業者や申請者は、業界向けのガイダンス “Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs (February 2021) (Nitrosamine Guidance)”（ヒト用医薬品中のニトロソアミン不純物の管理：ニトロソアミン・ガイダンス）の推奨事項と併せて、自社の医薬品および API に含まれる NDSRI の AI 制限を特定するために使用できる⁶。FDA は、FDA当局 が推奨する AI 限度値および、製造業者および申請者が作成した AI 限度値が、科学の進歩とニトロソアミンのデータ生成に伴って進化する可能性があることを認識している。業界団体やコンソーシアム（consortia：共同事業体）が、ニトロソアミン不純物の変異原性と発がん性リスクに関する洞察を提供する調査を実施する中、FDA は利用可能な知識ベースの拡大に役立てるため、そのような情報を共有することを奨励している。

⁶ FDA published the Nitrosamine Guidance on September 3, 2020 (85 FR 55017) and updated it on February 24, 2021.

We update guidances periodically. To make sure you have the most recent version of a guidance, check the FDA guidance web page at <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>.

FDAはニトロソアミン・ガイダンスを2020年9月3日に公表し（85 FR 55017）、2021年2月24日に更新した。FDAは定期的にガイダンスを更新している。ガイダンスの最新版を確認されたい。

In general, FDA’s guidance documents do not establish legally enforceable responsibilities. Instead, guidances describe the Agency’s current thinking on a topic and should be viewed only as recommendations, unless specific regulatory or statutory requirements are cited. The use of the word *should* in Agency guidances means that something is suggested or recommended, but not required.

一般的に、FDA のガイダンス文書は法的強制力のある責任を定めるものではない。その代わりに、ガイダンス類は、トピックに関する FDA の現時点での考え方を記述したものであり、特定の規制または法的要件が引用されていない限り、推奨（recommendations）としてのみ見なされるべきである。FDA が “*should*” 用語をしていることは、何かが提案または推奨されているが、必須ではないことを意味する。（訳注：訳文では “*should*” “すべきである” という訳語を充てた）

II. SCOPE 適用範囲

This guidance applies to drugs, including prescription and OTC drug products that are the subject of an approved or pending new drug application (NDA) or abbreviated new drug application (ANDA), as well as products⁷ not marketed under a drug application, including nonprescription drugs subject to section 505G of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) (i.e., OTC monograph drugs), or otherwise subject to current good manufacturing practice (CGMP).

このガイダンスは、承認済みまたは申請中の新薬承認申請（NDA）または簡略化新薬承認申請（ANDA）の対象となる医療用医薬品、及び OTC 医薬品を含む医薬品、ならびに連邦食品・医薬品・化粧品法（FD&C 法）第 505G 条の対象となる非処方薬（すなわち、OTC モノグラフ医薬品）、またはその他の現行適正製造規範（CGMP）の対象となる、医薬品申請に基づいて販売されない製品⁷ に適用される。

⁷：脚注 2 を参照のこと。

This guidance also applies to prescription and OTC drug products in clinical development. In addition, this guidance applies to biological products⁸ that contain chemically synthesized fragments or biologic-led combination products that contain a drug constituent part whether such products are in development or the subject of an approved or pending biologics license application (BLA). The recommendations in this guidance apply to both drug product and drug substance manufacturers.⁹

本ガイダンスは、臨床開発（clinical development）中の医療用医薬品（prescription drug products）及び一般用医薬品（OTC drug products）にも適用される。さらに、このガイダンスは、化学的に合成されたフラグメント（chemically synthesized fragments）を含む生物学的製剤⁸や、医薬品の構成部分（drug constituent part）を含む生物学的製剤主導のコンポーネント製剤に適用され、これらの製品が開発中であるか、承認済みまたは申請中の生物製剤承認申請（BLA：biologics license application）の対象であるかを問わない。このガイダンスの勧告は、医薬品製造業者と原薬製造業者の両方に適用される⁹。

⁸ As explained in footnote 2, we use the term *biological products* in this guidance to refer only to biological products regulated by CDER.

脚注2で説明されているように、本ガイダンスではCDERが規制する生物学的製剤のみを指すために生物学的製剤という用語を使用している。

⁹ See footnote 5. 脚注5を参照のこと。

The recommendations in this guidance do not apply to NDSRI that are detected in products indicated for use in patients with advanced cancers (i.e., drug products falling under the scope of International Council for Harmonisation (ICH) guidance for industry S9 Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals (March 2010) (ICH S9)). Principles of ICH S9, ICH guidance for industry Q3A(R2) Impurities in New Drug Substances (June 2008), and ICH guidance for industry Q3B(R2) Impurities in New Drug Products (August 2006) may be applied to set impurity specifications for these products.

このガイダンスの推奨は、進行がん患者（advanced cancers）への使用を目的とする製剤で検出されたNDSRIには適用されない（すなわち、すなわち、国際整合化会議（ICH）の業界向けガイダンス S9「抗がん剤の非臨床評価（2010年3月）」（ICH S9）の適用範囲に該当する医薬品）。ICH S9、ICH ガイダンス Q3A(R2)「Impurities in New Drug Substances（新医薬品中の不純物）」（2008年6月）の原則を適用して、これらの製品の不純物規格を設定することも可能である。

III. BACKGROUND 背景

FDA has been addressing the evaluation and management of nitrosamine impurities in certain drug products since 2018 when FDA was informed of the presence of an impurity identified as N-nitrosodimethylamine (NDMA) in the angiotensin receptor blocker valsartan.¹⁰

FDA は 2018 年にアンジオテンシン受容体拮抗薬バルサルタン（angiotensin receptor blocker valsartan）中

に、N-ニトロソジメチルアミン（N-nitrosodimethylamine：NDMA）と特定される不純物が存在することを知らされて以来、特定の医薬品に於けるニトロソアミン不純物の評価と管理に取り組んできました。

- 10** See the FDA Statement on FDA’s Ongoing Investigation Into Valsartan Impurities and Recalls and an Update on FDA’s Current Findings, available at <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-statement-fdas-ongoing-investigation-valsartan-impurities-and-recalls-and-update-fdas-current>.

The initial reports of nitrosamine impurities in drug products were of small molecule nitrosamines such as NDMA, compounds that form by a nitrosating reaction between amines (secondary, tertiary, or quaternary amines) and nitrous acid (nitrite salts under acidic conditions), generally due to API synthesis conditions that introduce nitrous acid, nitrite and amide solvents. In 2020, FDA issued guidance to industry, the Nitrosamine Guidance, recommending that manufacturers of APIs and drug products take steps to detect and prevent unacceptable levels of nitrosamine impurities in drug products, or to avoid their presence when feasible.

医薬品中のニトロソアミン不純物の最初の報告は、NDMA（N-ニトロソジメチルアミン）のような低分子ニトロソアミンであった。例えば、一般に亜硝酸、亜硝酸塩、アミド溶媒を導入する原薬合成条件に起因する所の、アミン（第二級、第三級、第四級アミン）と亜硝酸（酸性条件下での亜硝酸塩）のニトロソ化反応によって形成される化合物であった。2020年に、FDAは業界向けのガイダンス“Nitrosamine Guidance”を発行し、原薬や医薬品の製造業者に対し、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を検出・防止する、あるいは可能な限りその存在を回避するための措置を講じるよう勧告した。

The Nitrosamine Guidance introduced a three-step process that manufacturers and applicants should take to mitigate nitrosamine impurities in their drug products:

- (1) conduct risk assessments for nitrosamines in their APIs and drug products;
- (2) conduct confirmatory testing if risks are identified; and
- (3) report changes implemented to prevent or reduce the presence of nitrosamine impurities in APIs and drug products in approved and pending NDAs and ANDAs.

この“Nitrosamine Guidance”は、医薬品中のニトロソアミン不純物を軽減するために、製造業者と申請者が取るべき3段階のプロセスが紹介された：

- (1) 原薬と医薬品中のニトロソアミンのリスク評価を行う；
- (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、及び申請中のNDAs及びANDAsにおいて、APIs（原薬）及び医薬品中の

ニトロソアミン不純物の存在を防止又は低減するために実施された変更を報告する。

As explained in the Nitrosamine Guidance, manufacturers of APIs and drug products should take appropriate measures to prevent unacceptable levels of nitrosamines impurities in their drug products.¹¹ Because nitrosamine compounds have the potential to be potent genotoxic agents in several animal species and some are classified as probable or possible human carcinogens,¹² they are included in a group of high potency mutagenic carcinogens referred to as *cohort of concern* compounds in the ICH guidance for industry *M7(R2) Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk* (July 2023) (ICH M7(R2)).

“Nitrosamine Guidance” 説明されているように、原薬や製剤の製造者は、その製剤中に許容できないレベルのニトロソアミン不純物が含まれないよう適切な対策を講じるべきである¹¹。ニトロソアミン化合物は、いくつかの動物種（animal species）で強力な遺伝毒性物質（potent genotoxic agents）となる可能性があり、その幾つかはヒト発がん性物質（human carcinogens）の可能性が高いか、または可能性を持つと分類されているため¹²、産業界向けのICHガイダンスM7(R2) *Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk* (July 2023) (ICH M7(R2))では、懸念化合物のコホート（*cohort of concern compounds*）と呼ばれる高活性変異原性発がん物質のグループに含まれている。

（訳注：コホートとは、共通した因子を持ち、観察対象となる集団のこと；出典 Wikipedia）

¹¹ Nitrosamine Guidance at 9.

¹² See the International Agency for Research on Cancer (IARC) Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans web page at <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications>. See, e.g., NDMA, *N*-nitroso piperidine (NPIP), 4-(methylnitrosoamino)-1-(3-pyridinyl)-1-butanone (NNK), *N*-nitroso pyrrolidine (NPYR), and *N*-nitroso morpholine (NMOR).

The ICH M7(R2) guidance provides recommendations on control of any known or potential mutagenic carcinogens, such as nitroso-compounds at or below a level associated with negligible human cancer risk associated with exposure to these impurities.¹³

ICH M7(R2) ガイダンスは、ニトロソ化合物のような既知または潜在的な変異原性発がん物質（known or potential mutagenic carcinogens）を、これらの不純物への曝露に関連するヒト発がんリスクが無視できるレベル以下に管理することに関する勧告を提供している¹³。

¹³ See ICH M7(R2), available at <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>.

An 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 over a lifetime (70 years). To phrase it another way, an AI limit is a daily exposure to a compound such as NDMA that approximates a 1:100,000 cancer risk after 70 years of exposure.¹⁴ This risk level represents a small theoretical increase in risk when compared to human overall lifetime incidence of developing any type of cancer, which is greater than 1 in 3.

AI 限度値（許容摂取量：acceptable intake：AI）とは、生涯（70年間）にわたって不純物に毎日暴露されるという保守的な仮定に基づき、10万人に1人の割合で追加的に発がんリスクが増加するという近似値である。別の言い方をすれば、AI限度値とは、NDMAのような化合物への毎日の暴露が、70年間暴露した後の発がんリスクを10万分の1に近似させるものである¹⁴。このリスクレベルは、あらゆる種類のがんを発症する人間の生涯発生率全体（3人に1人以上）と比較すると、理論上のリスク増加はわずかである。

¹⁴ See Nitrosamine Guidance at 10 and Appendix B (FDA Determination of Acceptable Intake Limits).

If a potential risk for a nitrosamine impurity has been identified, and appropriate testing has confirmed the nitrosamine level, then an appropriate control strategy leveraging process understanding and analytical controls should be developed to ensure that the nitrosamine impurity is at or below the AI limit.¹⁵ As recommended in ICH M7(R2), an AI limit is generally determined based on database and literature searches for carcinogenicity and bacterial mutagenicity data.

もしニトロソアミン不純物の潜在的リスクが特定され、適切な試験でニトロソアミンのレベルが確認された場合、ニトロソアミン不純物がAI限度値以下であることを保証するために、プロセスの理解と分析的管理を活用した適切な管理戦略を策定すべきである¹⁵。ICH M7(R2)で推奨されているように、AI限度値は一般に、発がん性と細菌変異原性データのデータベースと文献検索に基づいて決定される。

¹⁵ An AI limit can be converted into a parts per million (ppm) control limit for a manufacturer or applicant. The conversion varies by product and is calculated based on a drug's maximum daily dose (MDD) as reflected in the drug labeling (ppm = AI (nanograms (ng))/MDD (milligrams)). Nitrosamine Guidance at 10.

AI 限度値は、製造業者または申請者のために 100 万分の 1 (ppm) 規制値に換算することができる。換算方法は製品によって異なり、医薬品の添付文書に記載されている 1 日最大投与量 (MDD) に基づいて計算される (ppm=AI (ナノグラム (ng)) / MDD (ミリグラム))。Nitrosamine Guidance の 10。

As FDA's understanding of NDSRIs is evolving, this guidance recommends a risk-based safety assessment of NDSRIs. The predicted carcinogenic potency categorization approach

recommended in this guidance complements the approach recommended in ICH M7(R2). It is based on principles of ICH M7(R2) that recommend the use of structure-activity relationship (SAR) concepts to assess and classify the mutagenic and carcinogenic risk of impurities to limit potential carcinogenic risk in drug products. The science on structure-activity relationships of *N*-nitroso compounds has progressed, so that at this time, FDA recommends that this predictive methodology be used to assess the carcinogenic potency of NDSRIs and more accurately predict their mutagenic potential.

NDSRIs に対する FDA の理解が進展していることから、このガイダンスでは NDSRIs のリスクベースの安全性評価を推奨している。本ガイダンスで推奨する予測的発がん性の分類アプローチは、ICH M7(R2)で推奨されているアプローチを補完するものである。これは ICH M7(R2)の原則に基づくもので、医薬品中の潜在的な発がん性リスクを制限するために、不純物の変異原性および発がん性リスクの評価と分類に構造活性相関（SAR）の概念を用いることを推奨している。N-ニトロソ化合物の構造活性相関に関する科学は進歩しており、現時点では、FDA は現時点では、FDA は NDSRIs の発がん性を評価し、変異原性の可能性をより正確に予測するために、この予測手法を使用することを推奨している。

This is important because it is currently unknown if all or some NDSRIs are in fact high potency mutagenic carcinogens. This guidance considers that not all NDSRIs have the same carcinogenic potency, as reflected by the different recommended AI limits associated with each potency category.

このことは重要である。というのも、すべての NDSRI が、あるいは一部の NDSRI が、実際に高効力の変異原性発がん物質であるかどうかは、現在のところ不明だからである。本ガイダンスでは、各効力のカテゴリー（potency category）ごとに推奨される AI 限度値が異なることからわかるように、すべての NDSRI が同じ発がん性効力を持つのではないと考える。

A. Challenges in Determining AI Limits for NDSRIs

NDSRIsのAI限度値を決定する上での課題

Determining an AI limit for NDSRIs is often more challenging than determining AI limits for small molecule nitrosamines, primarily because NDSRIs are unique to each API and, therefore, there are usually limited or no existing safety data (e.g., rodent carcinogenicity data) on NDSRIs.¹⁶ FDA has communicated 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 previously been determined for

most NDSRI.

NDSRIのAI限度値を決定することは、低分子ニトロソアミンのAI規制値を決定するよりも困難であることが多いが、これは主にNDSRIが各APIに固有であり、そのためNDSRIに関する既存の安全性データ（例えばげっ歯類の発がん性データ）が限られているか、全くないことが多いためである¹⁶。FDAは限られた数のNDSRIについて推奨AI限度値を通知しているが、より一般的に知られているニトロソアミン（Nitrosamine Guidanceで特定されたものなど）とは異なり、ほとんどのNDSRIについて推奨AI限度値は、これまで決定されていない。

16 See ICH M7(R2) at 9 to 11 and Note 4 on calculating a compound-specific AI limit.

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. A compound-specific AI can be calculated based on rodent carcinogenic potency data such as TD₅₀ values (doses giving a 50 percent tumor incidence equivalent to a cancer risk probability level of 1:2) identified in the published scientific literature. Carcinogenicity data may be available from the Carcinogenic Potency Database (CPDB) or Lhasa Carcinogenicity Database (LCDB).¹⁷

推奨 AI 限度値は、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くものであり、FDAがその不純物または不純物が医薬品を服用する患者に安全性の懸念を与えないと判断したレベルまたはそれを下回るレベルを示す。化合物固有のAI (compound-specific AI) は、公表された科学文献で特定されたTD₅₀値（発がんリスク確率レベル1：2に相当する50%の腫瘍発生率を与える用量）などのげっ歯類の発がん性の効力データに基づいて算出することができる。発がん性データは、CPDB（Carcinogenic Potency Database）またはLCDB（Lhasa Carcinogenicity Database）から入手できる¹⁷。

TD₅₀ values for approximately 140 nitrosamines, mostly small molecule nitrosamines, were originally reported in the CPDB and have been incorporated into the LCDB. The carcinogenic potency values range over four orders of magnitude, and some nitrosamines have been found to be non-carcinogenic.¹⁸ However, many studies are not robust and cannot solely be relied on for calculating AI limits.

約 140 種類のニトロソアミン（主に低分子ニトロソアミン）の TD₅₀ 値は、もともと CPDB で報告されており、LCDB に組み込まれている。発がん性の効力の値は 4 桁以上の範囲にあり、一部のニトロソアミンには発がん性がないことが判っている¹⁸。しかしながら、多くの研究は堅

牢性がなく (not robust) ので、AI 限度値の計算のみに依存することはできない。

- 17** Lhasa Carcinogenicity Database (LCDB) is available at <https://carcdb.lhasalimited.org>. As indicated in the Field Descriptions from LCDB, LCDB includes data from Carcinogenic Potency Database (CPDB). CPDB is available at <https://files.toxplanet.com/cpdb/index.html>.

ラサ発がん性データベース (LCDB) は <https://carcdb.lhasalimited.org> で入手できる。LCDB のフィールドの説明に示されているように、LCDB には発癌性効力データベース (CPDB) のデータが含まれている。CPDB は <https://files.toxplanet.com/cpdb/index.html> で入手できる。

- 18** For example, see Thresher A, Gosling JP, and Williams R, 2019, Generation of TD50 Values for Carcinogenicity Study Data, *Toxicol Res*, 8:696-703; Thresher A, Foster R, Ponting DJ, et al., 2020, Are All Nitrosamines Concerning? A Review of Mutagenicity and Carcinogenicity Data, *Regul Toxicol Pharmacol*, 116:104749.

例えば、Thresher A、Gosling JP、および Williams R、2019 年、発がん性研究データの TD₅₀ 値の生成、*Toxicol Res*, 8:696-703 を参照。Thresher A、Foster R、Ponting DJ、他、2020、すべてのニトロソアミンは懸念されていますか？変異原性および発がん性データのレビュー、*Regul Toxicol Pharmacol*, 116:104749。

When the mutagenic potential of an NDSRI is not adequately characterized, FDA and applicants have used (quantitative) SAR methods to support the identification of a robustly-tested surrogate that is similar in structure and reactivity to the NDSRI to generate an estimate of carcinogenic potency from which an AI limit can be scientifically 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. **19**

NDSRI の変異原性の可能性が十分に特徴づけられていない場合、FDA と申請者は、堅牢に試験された代替物質 (robustly-tested surrogate) の同定をサポートするために (定量的) SAR 法を使用している。この代替物質は、AI限度値を科学的に推定できるようにするために、発がん性の効力 (carcinogenic potency) の推定値を生成に対して、構造及び反応性を類似させたものである。このシナリオでは、代替物質は、NDSRI と同じ化学環境で *N*-ニトロソ構造警告を含み、確実な発がん性データが利用可能な化合物である。

- 19** For example, see Cross KP and Ponting DJ, 2021, Developing Structure-Activity Relationships for *N*-Nitrosamine Activity, *Comput Toxicol*, 20:100186; Thomas R, Tennant RE, Oliveira AAF, and Ponting DJ, 2022, What Makes a Potent Nitrosamine? Statistical Validation of Expert-Derived Structure-Activity Relationships, *Chem Res Toxicol*, 35:1997–2013; and Ponting DJ, Dobo KL, Kenyon MO, and Kalgutkar AS, 2022, Strategies for Assessing Acceptable Intakes for Novel *N*-Nitrosamines Derived From Active Pharmaceutical Ingredients, *J Med Chem*, 65:15584–15607. (翻訳は省略)

The rationale for the choice of surrogate (similar in structure and reactivity) is significant because test data from the identified surrogate are then used to generate an estimate, either

quantitatively or qualitatively, for the data-poor compound (commonly referred to as a *read-across analysis*).²⁰

（構造及び反応性が類似している）代替物質の選定の論理的な説明根拠（rationale）は、重要である。というのは、特定された代替物質（surrogate）は、それに続いて、データが殆どない化合物（data-poor compound）に使用されるからである（一般的に“*read-across analysis*”と呼ばれる）²⁰。

²⁰ See section IV.

The structural environment surrounding the *N*-nitroso group of the NDSRI is an important factor when selecting appropriate reference compounds for a read-across analysis. It 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.

NDSRI の *N*-ニトロソ基を取り巻く構造的環境（structural environment）は、read-across analysis（訳注：脚注 20 の文章参照）に適切な参照化合物を選択する際の重要な要素である。これには、置換の程度（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）、得られる代謝産物の安定性／反応性（stability / reactivity of the resulting metabolites）、および全体の分子量（overall molecular weight.）への考慮が含まれる場合がある。

IV. RECOMMENDATIONS FOR AI LIMITS BASED ON PREDICTED CARCINOGENIC POTENCY CATEGORIZATION

予測される発がん性効力の分類に基づく AI の推奨値

A. Introduction to Predicted Carcinogenic Potency Categorization Approach

予測される発がん性の効力の分類手法の紹介

This section describes a recommended methodology that uses predicted carcinogenic potency categorization to assign a recommended AI limit to an NDSRI based on the NDSRI's activating and deactivating structural features. In the context of this guidance, activating or deactivating features are defined as molecular substructures that are associated with an increase or decrease, respectively, in carcinogenic potency. The predicted carcinogenic potency categorization approach to determine a recommended AI limit incorporates SAR concepts described in recent scientific publications for nitrosamine compounds.²¹

このセクションでは、推奨される方法について説明している。この方法は、NDSRIの活性化および不活性化の構造的特徴に基づき、予測された発がん性効力の分類を使用して、NDSRIに対して推奨されるAI限界値を割り当てるものである。このガイダンスとの関わりあいでは、活性化または不活性化の特徴は、それぞれ、発がん性効力の増加または減少に関連する分子部分構造と定義される。推奨されるAI 限度値を決定するための予測される発がん性の分類アプローチは、ニトロソアミン化合物に関する最近の科学的発表に記載されているSARの概念を取り入れている²¹。

The approach assumes that the α -hydroxylation mechanism of metabolic activation²² is responsible for the mutagenic and highly potent carcinogenic response observed for many nitrosamines. Structural features that directly increase or decrease the favorability of the activation mechanism or that increase the clearance of the nitrosamine by other biological pathways will have a corresponding effect on carcinogenic potency. Therefore, a prediction of the mutagenic potential and carcinogenic potency of an NDSRI can be generated based on its structural features.

このアプローチでは、代謝活性化の α -ヒドロキシル化機構²²が、多くのニトロソアミンで観察される変異原性および非常に強力な発がん反応の原因であると仮定している。活性化機構の好ましさを直接増減させる構造的特徴、あるいは他の生物学的経路によるニトロソアミンのクリアランスを増加させる構造的特徴は、発がん性効力に相応の影響を及ぼす。したがって、NDSRIの変異原性および発癌性効力の予測は、その構造的特徴に基づいて行うことができる。

²¹ See footnote 18.

²² Li Y and Hecht SS, 2022, Metabolic Activation and DNA Interactions of Carcinogenic N-Nitrosamines to Which Humans Are Commonly Exposed, *Int J Mol Sci*, 23:4559.

The predicted carcinogenic potency categorization approach described in this guidance applies to NDSRI bearing a carbon atom on both sides of the *N*-nitroso group, where the carbon is not directly double bonded to a heteroatom (i.e., *N*-nitrosamides, *N*-nitrosoureas, *N*-nitrosoguanidines and other related structures are excluded). Additionally, the predicted carcinogenic potency categorization approach does not apply to NDSRI where the *N*-nitroso group is within an aromatic ring (e.g., nitrosated indoles).

このガイダンスに記載されている予測的発がん性効力分類法 (predicted carcinogenic potency categorization approach) は、N-ニトロソ基の両側に炭素原子を有し、炭素がヘテロ原子に直接二重結合していないNDSRIに適用される（すなわち、N-ニトロソアミド、N-ニトロソウレア、N-ニトロソグアニジン、及びその他の関連構造は、除外される）。更に、N-ニトロソ基が芳香環内にあるNDSRI（例えば、ニトロソ化インドール）には、この予測される発がん性効力の分類手法は適用されない。

The predicted carcinogenic potency categorization approach enables manufacturers and applicants to identify the appropriate potency category and associated recommended AI limits for NDSRI in APIs and drug products and to facilitate development of methods for confirmatory testing of impurity levels in drug batches. Potency categorization offers a science-based predictive solution to recommending AI limits for NDSRI. FDA scientists, in collaboration with other international drug regulatory authorities, developed an approach to evaluate the predicted carcinogenic potency of NDSRI based on the structural features of these compounds.

予測的発がん性効力分類のアプローチ（predicted carcinogenic potency categorization approach）は、製造業者や申請者は、原薬や医薬品に含まれる NDSRI の適切な効力分類と関連する推奨 AI 限度値を特定し、医薬品バッチ中の不純物レベルの確認試験方法の開発を促進することができる。効力分類（potency categorization）は、NDSRI の AI 規制値を推奨するための科学的根拠に基づく予測的解決手段を提供するものである。FDA の科学者は、他の国際的な医薬品規制当局と協働してこれらの化合物の構造的特徴に基づく NDSRI の予測発がん性効力を評価するアプローチを開発した。

The approach is based on information from published data on small molecule nitrosamines that are available through CPDB and LCDB, combined with chemical and biological mechanistic considerations described in recent nitrosamine scientific publications.²³ The goal is to set recommended AI limits by predicting the potency of the substances using activating and deactivating structural features present in nitrosamines. In developing the model, relative weights were assigned to activating and deactivating features based on SAR trends reported in the published literature, SAR trends observed in the CPDB and LCDB, and a general scientific understanding of the chemical and biological mechanistic pathways of the compounds.

このアプローチは、CPDB と LCDB を通じて入手可能な低分子ニトロソアミンの公表データからの情報と、最近のニトロソアミンに関する科学論文に記載されている化学的・生物学的メカニズムに関する考察に基づいている²³。その目的は、ニトロソアミンに存在する活性化と不活性化の構造的特徴を用いて物質の効力を予測することにより、推奨される AI 限度値を設定することである。モデルの開発では、発表された文献で報告された SAR の傾向、CPDB と LCDB で観察された SAR の傾向、及びその化合物の化学的および生物学的なメカニズム経路に関する一般的な科学的理解に基づいて、活性化および不活性化の特徴に相対的な重みを割り当てた。

²³ See footnote 18.

The approach based on structural features can then be applied to an NDSRI to predict the

relative carcinogenic potency of the NDSRI. This approach considers the effects of multiple features in the molecule and leverages a larger body of carcinogenicity data in the published scientific literature than is available for establishing an AI based on a surrogate nitrosamine molecule. FDA anticipates that the analysis of these structural features, and the weighting that has been assigned to these features, may change over time as the science advances and additional data are generated.

次に、構造的特徴に基づくアプローチを NDSRI に適用して、NDSRI の相対的な発がん性効力を予測することができる。このアプローチは、分子内の複数の特徴の影響を考慮し、そして代替ニトロソアミン分子（surrogate nitrosamine molecule）に基づく許容摂取量（acceptable intake : AI）を確立するために利用できるよりも、より多くの科学文献の発がん性データを活用するものである。FDA は、これらの構造的特徴の分析、およびこれらの特徴に割り当てられた重み付けは、科学が進歩して追加データが生成されるにつれて、時間の経過とともに変更される可能性があると予想している。

The predicted carcinogenic potency categorization and resulting recommended AI limit approach described in this guidance should not be applied to NDSRI in circumstances in which FDA otherwise recommends an AI limit (e.g., based on compound-specific assessments or read-across analysis from a surrogate).²⁴ Generally, FDA has communicated recommended AI limits directly to an applicant or manufacturer or through an FDA guidance (the Nitrosamine Guidance). FDA may continue to do so, including in connection with this guidance.²⁵

このガイダンスに記載されている、予測される発がん性効力の分類とその結果として推奨される AI 制限アプローチは、FDA が別の方法で AI 限度値を推奨している状況（例えば、化合物固有の評価やサロゲートからのリードアクロス分析（訳注：脚注20の文章を参照のこと）に基づく）では、NDSRI に適用すべきではない²⁴。一般的にFDA は、推奨される AI 限度値を、申請者または製造業者に直接、または FDA ガイダンス（Nitrosamine Guidance）を通じて伝えてきた。FDA は、このガイダンスに関連する場合も含めて、今後もそのようにする可能性がある²⁵。

²⁴ In corresponding with certain manufacturers and applicants, FDA previously recommended that certain NDSRI, for which there is no compound-specific data and no suitable surrogate for a read-across analysis, be controlled at levels that do not exceed a conservative AI limit of 26.5 ng/day. For these NDSRI, we now recommend that manufacturers and applicants use the framework recommended in this guidance to determine an appropriate predicted carcinogenic potency category and corresponding recommended AI limit.

特定の製造業者や申請者との対応において、FDAは以前、化合物固有のデータがなく、リード・アクロス分析に適したサロゲートがない特定の NDSRI について、保守的なAI限界値 26.5 ng/日 を超えないレベルで管理することを推奨していた。これらの NDSRI については、製造業者と申請者が、このガイダンスで推奨されている枠組みを使用して、適切な予測的発がん効力カテゴリー（predicted carcinogenic potency

category) と、それに対応する推奨される AI 限度値を決定することを推奨する。

25 To reflect the evolving and highly technical nature of the relevant information, FDA intends to provide certain updated information on recommended AI limits for NDSRI, in connection with this guidance, at the CDER web page at <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/updated-information-recommended-acceptable-intake-limits-nitrosamine-drug-substance-related>. This associated information will be updated periodically. For the most recent version, check the web page.

関連情報の発展的かつ、高度に技術的な性質を反映するため、FDA はこのガイダンスに関連して、NDSRI の推奨 AI 限度に関する一定の更新情報を CDER のウェブページ (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/updated-information-recommended-acceptable-intake-limits-nitrosamine-drug-substance-related>) で提供する予定である。この関連情報は定期的に更新されます。最新版については、ウェブページを確認されたい。

When FDA communicates a recommended AI limit based on compound-specific assessments or read-across analysis from a surrogate, manufacturers and applicants should apply that recommended AI limit rather than using the predicted carcinogenic potency categorization approach in this guidance to identify a recommended AI limit.

FDA が化合物固有の評価または代替物質 (surrogate) からの [read-across analysis](#) に基づいて推奨 AI 制度値を明らかにする場合、製造業者および申請者は推奨されている AI 限度値を特定するために、このガイダンスの予測的発がん性効力分類アプローチ (predicted carcinogenic potency categorization approach) を使用するのではなく、その推奨 AI 限度値を適用する必要がある。

FDA continues to work with international regulators in the development and use of this modeling approach to identify recommended AI limits for NDSRI to minimize the potential impact of nitrosamine impurities on the drug supply.

FDA は、医薬品供給に対するニトロソアミン不純物 (nitrosamine impurities) の潜在的な影響を最小限に抑えるために、NDSRI に推奨される AI 限度値を特定するために、このモデリング アプローチ (modeling approach) の開発と使用に於いて、国際規制当局と協力し続けている。

The Agency recognizes that the science is evolving in the prediction of mutagenic potential and carcinogenic potency based on SAR concepts. Therefore, the predicted carcinogenic potency categorization method described in section IV.B is a conservative approach that represents the best available science at this time and is expected to be further refined and expanded as new data become available. Additionally, as with all guidance documents, manufacturers and applicants can use an alternative approach if it satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations.

FDA は SAR の概念に基づく変異原性及び発がん性効力の予測において、科学が進展しているこ

とを認識している。従って、IV.B 項に記載された予測的発がん性効力の分類法は、現時点で入手可能な最善の科学を示す保守的なアプローチであり、新しいデータが入手可能になるにつれて、さらに改良され、拡大されることが期待される。更に、全てのガイダンス文書と同様に、製造業者や申請者は、適用される法規制の要件を満たすのであれば、別のアプローチを用いることができる。

B. Specific Application of the Predicted Carcinogenic Potency Categorization Approach

予測的発がん性効力の分類アプローチの具体的な適用

FDA recommends the following AI limits based on the predicted carcinogenic potency categorization approach for NDSRI.

FDA は、NDSRI の予測的発がん性の効力アプローチに基づいて、次の AI 限度値を推奨している。

Table 1 shows the predicted carcinogenic potency categories and associated recommended AI limits. Notably, the associated recommended AI limits generally represent the conservative lower limit for the range of potencies falling within each category.

表 1 は、予測的発がん性効力のカテゴリーと、それに関連する推奨される AI 限度値を示している。特に、関連する推奨 AI 限度値は、通常、各カテゴリーに該当する効力の範囲の保守的な（訳注：安全をみての）下限値（conservative lower）を表している。

Table 1. The Five Predicted Carcinogenic Potency Categories and Associated Recommended AI Limits for NDSRIs

5 つの予測的発がん性効力カテゴリーおよび関連する推奨事項 NDSRI の AI 限度値

Potency Category 効力 区分	Recommended AI 推奨 AI (ng/day)	Potency Category 効力区分
1	26.5	<p>The recommended AI limit of 26.5 ng/day* is equal to the class-specific limit for nitrosamine impurities based on the most potent, robustly tested nitrosamine, <i>N</i>-nitrosodiethylamine (NDEA).** NDSRIs assigned to Category 1 are predicted to have carcinogenic potency no higher than the class-specific limit for nitrosamine impurities.</p> <p>推奨される AI 限界値 26.5 ng/日*は、最も強力で堅牢に試験されたニトロソアミンである <i>N</i>-ニトロソジエチルアミン（<i>N</i>-nitrosodiethyl : NDEA）に基づくニトロソアミン不純物のクラス別の限度値に等しい。** カテゴリー1（区分1）に指定された NDSRIs は、（訳注：この表の）ニトロソアミン不純物のクラス別の限度値を <u>超えない</u> 発がん性効力を有すると予測される。</p>
2	100	<p>The recommended AI limit of 100 ng/day is representative of two potent, robustly tested nitrosamines, <i>N</i>-nitrosodimethylamine (NDMA) and 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-(butanone) (NNK), which have recommended AI limits of 96 ng/day and 100 ng/day, respectively. NDSRIs assigned to Category 2 are predicted to have carcinogenic potency no higher than NDMA and NNK.</p> <p>推奨される AI 限界値 100 ng/day は、強力かつ頑健性をもって試験された2つのニトロソアミンである「<i>N</i>-nitrosodimethylamine (NDMA)」と 4-4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-(butanone) : NNK の代表値であり、推奨される AI 限度値はそれぞれ 96 ng/day と 100 ng/day である。区分2に指定された NDSRI は、NDMA および NNK よりも発がん性が高くないと予測される。</p>
3	400	<p>Compared to Potency Category 2, NDSRIs in this category have lower carcinogenic potency due to, for example, the presence of a weakly deactivating structural feature. The recommended AI limit was set to reflect a 4-fold decrease in carcinogenic potency from Category 2.</p> <p>効力区分2と比較すると、この区分の NDSRIs は、例えば弱く不活性化する構造的特徴が存在するため、発がん性が低い。推奨されるAI限界値は、効力区分2から発がん性が、4倍低下するように設定された。</p>
4	1500	<p>NDSRIs assigned to Category 4 may be metabolically activated through an alpha-hydroxylation pathway but are predicted to be of low carcinogenic potency, for example, because the pathway is disfavored due to steric or</p>

Potency Category 効力 区分	Recommended AI 推奨 AI (ng/day)	Potency Category 効力区分
		<p>electronic influences, or because clearance pathways are favored. The recommended AI limit of 1500 ng/day is set at the TTC per ICH M7(R2).***</p> <p>区分 4 に割り当てられた NDSRIs は、α-ヒドロキシル化経路(alpha-hydroxylation pathway) を通じて代謝的に活性化される可能性があるが、例えば、この経路が立体的または電子的な影響により不利になるため、又はクリアランス経路が優先されるため、発がん性は低いと予測されている。</p> <p>推奨される AI 限度値 1500 ng/day は、ICH M7(R2) に従って TTC に設定されている。***</p>
5	1500	<p>NDSRIs assigned to Category 5 are not predicted to be metabolically activated via an α-hydroxylation pathway due to steric hindrance or the absence of α-hydrogens, or are predicted to form unstable species that will not react with DNA. The recommended AI limit of 1500 ng/day is set at the TTC per ICH M7(R2).***</p> <p>区分 5 に割り当てられた NDSRIs は、立体障害または α-水素の欠如により、α-ヒドロキシル化経路を介して代謝的に活性化されるとは予測されず、または DNA と反応しない不安定な種 (unstable species) を形成すると予測される。推奨される AI 制度値 1500 ng/day は、ICH M7(R2) に従って TTC に設定されている。</p> <p>***</p>

AI = acceptable intake; ng = nanogram; NDSRI = nitrosamine drug substance-related impurities; TTC = threshold of toxicological concern.

AI (許容摂取限度量) ; ng = ナノグラム ; NDSRI = ニトロソアミン原薬関連不純物 ;
TTC = 毒性学的懸念の閾値。

*** For products intended for marketing in the United States, FDA recommends an AI limit of 26.5 ng/day for Category 1, even if a different limit is recommended in other regulatory regions.**

* 米国での販売を目的とした製品の場合、FDA は、他の規制地域で異なる制限値が推奨されている場合でも、カテゴリー 1 の AI 限度値 26.5 ng/day を推奨している。

**** See the guidance for industry Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs (February 2021).**

“[guidance for industry Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs \(February 2021\)](#)” ; ヒト用医薬品中のニトロソアミン不純物の業界管理に関するガイダンス (2021 年 2 月) を参照されたい。

***** See the International Council for Harmonisation guidance for industry M7(R2) Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk (July 2023) (ICH M7(R2)).** The threshold of toxicological concern (TTC) of 1.5 micrograms/day (1500 ng/day) as explained in ICH M7(R2), represents an AI for any unstudied chemical that poses a negligible risk of carcinogenicity or other toxic effect.

「[International Council for Harmonisation guidance for industry M7\(R2\) Assessment and Control of DNA Reactive \(Mutagenic\) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk](#) (発がん性リスクを制限するための医薬品中の DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価と管理 (2023 年 7 月))」(ICH M7(R2)) を参照のこと。ICH M7(R2)で説明されている 1.5 マイクログラム/day(1500ng/日)の毒性学的懸念の閾値(TTC) は、発がん性または、その他の毒性作用のリスクが無視できる未検討の化学物質の AI を表している。

必ず、原文による解釈をお願い申し上げます。訳文は誤訳、誤謬そしてタイプミスを含んでいます。邦訳者は、この分野の専門家ではありません。

C. Determining the Predicted Carcinogenic Potency Categorization and Associated Recommended AI Limit

予測される発がん性効力の分類と 関連する推奨 AI 限度値の決定

The flowchart shown in Figure 1 describes the recommended process of assigning an NDSRI to a predicted carcinogenic potency category, with a corresponding recommended AI limit, based on an assessment of activating and deactivating structural features present in the NDSRI. Two example calculations for determining the Potency Score and corresponding potency category are provided in Appendix A. The α - and β -carbons in the NDSRI referenced in the flowchart are defined relative to the *N*-nitroso group, as illustrated in Figure 2.

図 1 に示すフローチャートは、予測的発がん性効力区分（predicted carcinogenic potency category）に対して、NDSRI を割り当てる推奨プロセスを述べている。これは、その NDSRI に存在する活性化および不活性化の構造的特徴の評価に基づき、その対応する推奨 AI 限度値を示すものである。Appendix A に 2 つの計算例を示す。これは、Potency Score（効力の評点）と、それに対応する potency category（効力区分）を決定するためのものである。（下線部の訳文要検討）フローチャートで言及されている NDSRI の α - および β - の炭素は、図 2 に示されているように、*N*-ニトロソ基（*N*-nitroso group）に対して定義されている。

As noted above, the predicted carcinogenic potency categorization and recommended AI limit approach described in this guidance applies to NDSRIs bearing a carbon atom on both sides of the *N*-nitroso group, where the carbon is not directly double bonded to a heteroatom (i.e., *N*-nitrosamides, *N*-nitrosoureas, *N*-nitrosoguanidines and other related structures are excluded). Additionally, the potency categorization approach does not apply to NDSRIs where the *N*-nitroso group is within an aromatic ring (e.g., nitrosated indoles).

Figure 1 illustrates how to predict the potency categorization of an NDSRI, and crosswalk to the recommended AI limit. For NDSRIs containing two *N*-nitroso groups, the group with the highest predicted carcinogenic potency category should be used to determine the recommended AI limit for the entire molecule.²⁶

上述したように、このガイダンスに記載されている予測的発がん性効力の分類（predicted carcinogenic potency categorization）と、推奨 AI 限度値のアプローチ（recommended AI limit approach）は、*N*-ニトロソ基の両側に炭素原子を持ち、炭素がヘテロ原子に直接二重結合していない NDSRI に適用される（すなわち、*N*-ニトロソアミド、*N*-ニトロソウレア、*N*-ニトロソグアニジンおよびその他の関連構造は除外される）。更に、*N*-ニトロソ基が芳香環内にある NDSRI（例えば、ニトロソ化インドール：nitrosated indoles）には、効力の分類アプローチ（potency categorization approach）は

適用されない。

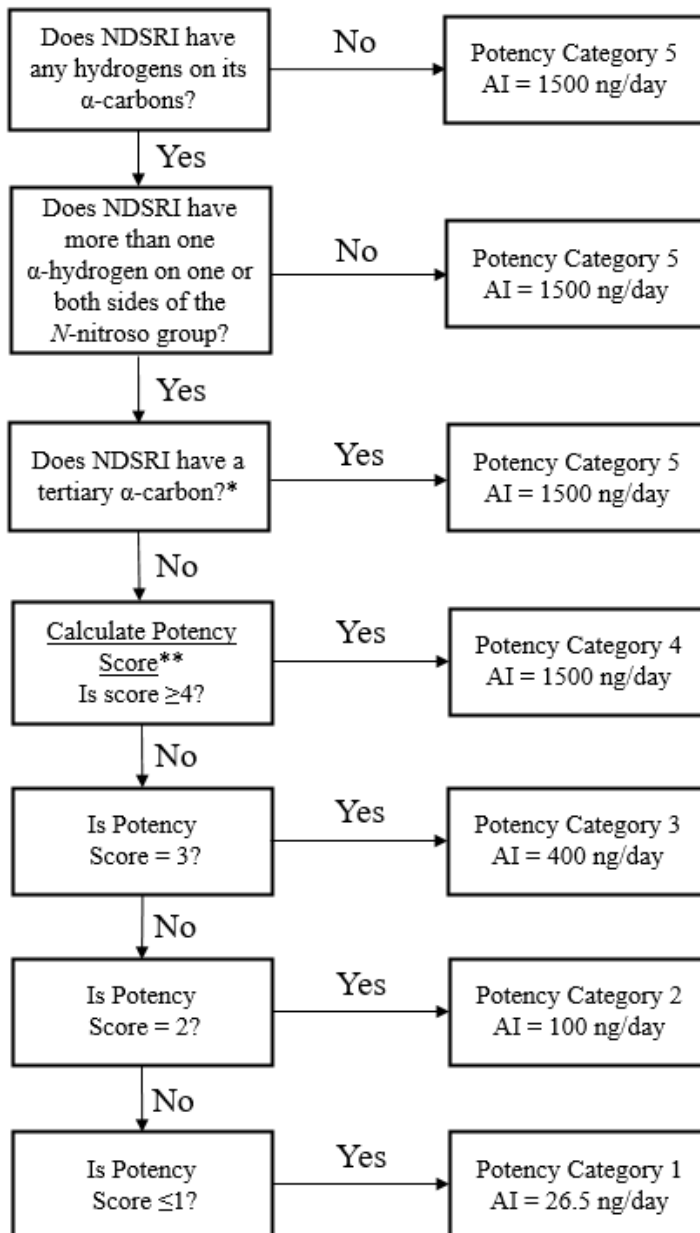
図 1 は、NDSRI の効力分類を予測し、推奨される AI 限度値とクロスウォーク（crosswalk）：

訳注 “斜め読み”の意味か？）する方法を示している。N-ニトロソ基を 2 つ含む NDSRIs の場合、分子全体の推奨 AI 限度値を決定するために、予測される発がん性効力区分（predicted carcinogenic potency category）が最も高い基（group：訳注 <化学的な> 基(原子団)）を使用すべきである ²⁶。

²⁶ For NDSRIs containing more than two *N*-nitroso groups, the applicant or manufacturer should contact the Agency for further guidance.

Figure 1. Flowchart to Predict the Carcinogenic Potency Category of an NDSRI and Identify an Associated Recommended AI Limit

NDSRI の発がん性効力の分類を予測し、関連する推奨 AI 限度値を特定するためのフローチャート



NDSRI = nitrosamine drug substance-related impurities; **AI** = acceptable intake; **ng** = nanogram.

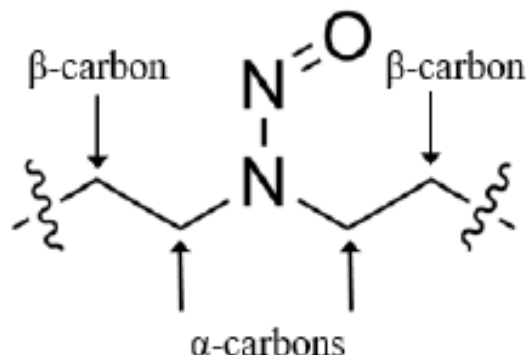
* A tertiary α -carbon is defined as an α -carbon atom in an sp^3 hybridization state, bonded to three other carbon atoms.

三級 α 炭素とは、他の3つの炭素原子に結合した、 sp^3 混成状態の α 炭素原子と定義される。

**To calculate Potency Score, see Appendix A. 効力区分を算出する：Appendix A 参照

Figure 2. Structural Representation of α - and β -carbons on an NDSRI.

図 2. NDSRI 上の α -炭素と β -炭素の構造表現。



D. Recommendations for Manufacturers and Applicants Whose Drug Products

Contain Multiple Nitrosamines

医薬品に複数のニトロソアミンが含まれている場合の、製造業者および申請者への推奨事項

As discussed above, the recommended AI limits for NDSRI(s) correspond to a single NDSRI in a drug product. If more than one nitrosamine impurity (NDSRI(s) and/or small molecule nitrosamine(s)) is identified and the total level of nitrosamines exceeds the recommended AI limit for the most potent nitrosamine in the drug product based on the maximum daily dose, the manufacturer or applicant should contact the Agency. FDA also recognizes that if the recommended AI limits for the individual nitrosamines vary greatly, basing the total nitrosamine limit on the most potent individual nitrosamine limit might not be practical. In such cases, FDA encourages manufacturers to contact the Agency if proposing a nitrosamine limit other than the recommended AI of the most potent nitrosamine impurity detected.²⁷

上述したように、NDSRI(s) の推奨 AI 限度値は、医薬品中の単一の NDSRI (a single NDSRI) に対応している。もし、複数のニトロソアミン不純物 (NDSRI(s) 及び/又は 低分子ニトロソアミン) が同定されたならば、ニトロソアミンの総レベルが最大 1 日投与量に基づく医薬品中の最も効力の大きなニトロソアミンに対する推奨 AI 限度を超える場合には、製造業者または申請者は FDA に連絡すべきである。FDA はまた、個々のニトロソアミンに対する推奨 AI 限度値が大きく異なる場合、総ニトロソアミン限度値を最も強力な個々のニトロソアミン限度値に基づくことは現実的でないかもしれないことを認識している。このような場合、FDA は、検出された最も強力なニトロソアミン不純物の推奨 AI 以外のニトロソアミン規制値を提案する場合は、FDA まで連絡するよう製造業者に奨励している²⁷。

27 Applicants can discuss with FDA or propose an AI limit of total nitrosamine impurities through the following mechanism, as appropriate: Type C meeting requests for NDAs and 351(a) BLAs, pre-ANDA meetings, and pre-submission meetings for ANDAs as well as supplements, amendments, controlled correspondences for NDAs, ANDAs, and BLAs.

申請者は、必要に応じて以下のメカニズムを通じて、FDA と議論したり、総ニトロソアミン不純物（total nitrosamine impurities）の AI 制度値を提案したりすることができる： NDA および 351(a)BLA のタイプ C 会議要求、NDA 事前会議、ANDA の提出前会議、ならびに NDA（新薬申請）、ANDA（簡略化新薬申請）、BLAs（[訳注参照](#)）の補足、修正（amendments）、管理された対応。

訳注 1：A controlled correspondence is a communication submitted to FDA by or on behalf of a generic drug manufacturer or related industry requesting information on a specific element of generic drug product development or certain postapproval submission requirements.

(DeepL による参考訳)

controlled correspondence とは、ジェネリック医薬品製造業者または関連業界から FDA に提出される、ジェネリック医薬品開発の特定の要素または承認後の特定の提出要件に関する情報を要求するコミュニケーションである。

([出典：ここにリンクあり](#)) Accessed 6/11, 2023.

訳注 2：Biologics Licensing Application (BLA). 米国において新規生物製剤を市販する認可を得るための FDA への申請。

E. Recommended AI Limits for NDSRI at Risk of Formation in Certain APIs

特定の原薬に含まれる生成リスクのあるNDSRIの推奨AI限量度

FDA has identified a number of APIs that have secondary or tertiary amines and are therefore at risk for forming NDSRI. Hypothetically, under certain conditions related to the formulation and manufacturing process for the drug product, such as residual nitrites in excipients used to formulate the drug product, these APIs could form NDSRI. FDA applied the predicted carcinogenic potency categorization to these APIs. More specifically, based on scientific analysis of chemical structures, we have concluded that when an API contains hypothetical nitrosated forms of secondary amine- and dimethyl tertiary amine- groups, these recommended AI limits based on predicted carcinogenic potency should be applied to the NDSRI to the extent that they form in these APIs. **28**

FDA は、第二級または第三級のアミンを有し、したがって NDSRI を形成する危険性がある多くの原薬（API）を特定した。仮に、医薬品の製剤化や製造工程に関連する特定の条件下、例えば医薬品の製剤化に使用される賦形剤に亜硝酸塩が残留している場合、これらの原薬は NDSRI を形成する可能性がある。FDA は、これらの原薬に予測的発がん性効率の分類を適用した。より具体的には、化学構造の科学的分析に基づき、我々 FDA は API が二級アミン基とジメチル三級アミン基の仮説的なニトロソ化形態（hypothetical nitrosated forms）を含む場合、予測さ

れる発がん効率に基づくこれらの推奨 AI 限度値は、これらの APIs で形成される範囲の NDSRIs に適用されるべきであると結論づけた²⁸。

²⁸ To reflect the evolving and highly technical nature of the relevant information, FDA intends to provide a list of APIs that hypothetically could be at risk of forming NDSRIs due to the presence of secondary or tertiary amines. This list will include associated recommended AI limits for these hypothetical NDSRIs based on predicted carcinogenic potency categorization, in connection with this guidance, at the CDER web page at <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/updated-information-recommended-acceptable-intake-limits-nitrosamine-drug-substance-related>. This is not an all-inclusive list of APIs that have the potential to form NDSRIs. In addition, the recommended AI limits for the APIs on this website do not necessarily correspond to the presence or level of any NDSRI(s) found in any particular drug product. This associated information will be updated periodically. For the most recent version, check the web page.

関連情報の進化する高度な技術的性質を反映するために、FDA は、第 2 級または第 3 級アミンの存在により、NDSRIs を形成するリスクがあると仮定される API のリストを提供する予定である。このリストには、このガイダンスに関連して、CDER Web ページ (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/updated-information-recommended-acceptable-intake-limits-nitrosamine-drug-substance-related>) にある予測的発がん性効力分類に基づく所の、これらの仮説的な NDSRI に関連する推奨 AI 限度値が含まれる。これは、NDSRIs を形成する可能性のある API のすべてを網羅したリストではない。更に、この Web サイト上の APIs に対して推奨される AI 限度値は、特定の医薬品に含まれる NDSRIs の存在またはレベルに必ずしも対応するわけではない。この関連情報は定期的に更新される。最新バージョンについては、Web ページを確認されたい。

V. IMPLEMENTATION OF RECOMMENDED AI LIMITS FOR NDSRIs, INCLUDING THOSE BASED ON THE PREDICTED CARCINOGENIC POTENCY CATEGORIZATION

NDSRI に対する推奨される AI 制限値の実施（予測されるがん原性分類に基づくものを含む）

A. Recommended Timeline for Implementing Risk Assessments, Confirmatory Testing, and Submission of Required Changes for NDSRIs

NDSRI のリスクアセスメントの実施、確認試験、必要な変更の提出に関する推奨スケジュール。

FDA expects manufacturers and applicants to ascertain the presence of nitrosamine impurities, including NDSRIs, using the three-step mitigation strategy described in sections III and V of the Nitrosamine Guidance, but is clarifying here that the recommended timelines in that guidance do not apply to risk assessments, confirmatory testing, and submission of required changes related to NDSRIs.²⁹ For NDSRIs, FDA recommends different implementation timelines for manufacturers and applicants depending on the regulatory status of the drug product.

FDA は、製造業者と申請者が、ニトロソアミンの不純物の存在の有無を確定することを期待している。これには、Nitrosamine Guidance のセクション III 及び V に述べられている 3 段階の緩

和戦略を用いることも含まれているが、同ガイダンス（Nitrosamine Guidance）は、「同ガイダンスの推奨するスケジュールは、リスク評価、確認試験、NDSRIに関する要求される変更の提出には適用されない」ことをここで明確にしている²⁹。NDSRIについては、FDAは医薬品の規制状況に応じて、製造業者と申請者に対して異なる実施スケジュールを推奨している。

²⁹ See, e.g., 21 CFR 314.60, 314.70, 314.96, 314.97, and 601.12.

1. Recommended Timeline for Approved or Marketed Drug Products

承認済あるいは市販医薬品の推奨されるタイムライン

FDA has learned that some manufacturers and applicants have considered the nitrosamine impurities originally identified in the Nitrosamine Guidance but have not considered NDSRI in their risk assessments. FDA recommends that if NDSRI were not considered in previous risk assessments, manufacturers and applicants reevaluate the risk *within 3 months* of publication of this guidance, with a recommended completion date by November 1, 2023, as part of overall risk management. Confirmatory testing using sensitive and appropriately validated methods should start as soon as the risk of an NDSRI is identified and should begin immediately for drug products considered to be at high risk.

FDAは、一部の製造業者や申請者が、Nitrosamine Guidanceで当初特定されたニトロソアミン不純物を考慮したが、リスクアセスメントでNDSRI（Nitrosamine Drug Substance-Related Impurities：ニトロソアミン原薬関連不純物）を考慮していなかったことを知った。FDAは、NDSRIが以前のリスクアセスメントで考慮されていなかった場合、製造業者と申請者は、全体的なリスク管理の一環として、2023年11月1日までに完了することを推奨し、このガイダンスの発行から3ヶ月以内にリスクを再評価することを推奨する。高感度で適切にバリデートされた方法を用いた確認試験は、NDSRIのリスクが特定され次第直ちに開始すべきであり、リスクが高いと考えられる医薬品については直ちに開始すべきである。

If NDSRI are detected in the drug product at levels that exceed the recommended AI limit (e.g., associated with their predicted carcinogenic potency category), then FDA recommends that manufacturers and applicants develop control strategies and/or design approaches to control NDSRI within acceptable levels.³⁰

もしNDSRIが推奨されるAI限度値（例えば、予測される発がん性カテゴリーに関連する）を超えるレベルで医薬品から検出された場合、FDAは製造業者と申請者に対し、NDSRIを許容レベル内に管理するための管理戦略および／または設計アプローチを開発することを推奨している

³⁰。

To enable manufacturers and applicants to complete the three-step mitigation strategy based on increased awareness of NDSRIs, FDA recommends conclusion of NDSRI confirmatory testing of drug products and submission of required changes in drug applications by August 1, 2025.³¹

製造業者と申請者が、NDSRIs の認知度向上に基づく3段階の緩和戦略を完了できるように、FDA は2025年8月1日までに医薬品のNDSRI 確認試験を終了し、必要な変更を医薬品申請書に提出することを推奨する³¹。

By August 1, 2025, manufacturers and applicants should ensure that any NDSRIs in their drug products meet the FDA-recommended AI limit (e.g., associated with their predicted carcinogenic potency category).³²

2025年8月1日までに、製造業者と申請者は、医薬品に含まれるNDSRIs が、FDAが推奨するAI限度値（例えば、予測される発がん性効力カテゴリーに関連する）を満たすようにしなければならない³²。

³⁰ See section V.B.1. FDA intends to issue additional guidance on approaches to reduce or prevent NDSRI formation in drug products.

Section V.B.1.を参照のこと。FDA は、医薬品におけるNDSRI の形成を、低減または防止するためのアプローチに関する追加ガイダンスを発行する予定である。

³¹ See, e.g., 21 CFR 314.60, 314.70, 314.96, 314.97, and 601.12.

³² In certain circumstances, consistent with those described in section V.C., manufacturers or applicants may provide a scientifically justified rationale to pursue an AI limit different than the FDA-recommended limit. In those cases, we recommend that manufacturers complete this process in time to submit any relevant changes to applications by August 1, 2025.

特定の状況においては、セクションV. のC.に記載されたものと一致するが、製造業者または申請者は、FDA が推奨する上限値とは異なるAI 上限値を追求する科学的に正当化された根拠を提供することができる。そのような場合、FDA は、製造業者が2025年8月1日までに申請書に関連する変更を提出できるように、このプロセスを完了させることを推奨する。

FDA acknowledges that the implementation timeline includes investigating the root causes of NDSRI impurities, identifying effective changes as appropriate (e.g., changes in manufacturing process, component supplier, or product formulation),³³ and confirming that any proposed changes will minimize the presence of NDSRIs without otherwise adversely affecting drug product quality. FDA may request an expedited risk assessment, confirmatory testing, or other regulatory action based on information available to the Agency.

FDA は、実施スケジュール（implementation timeline）には、「NDSRI 不純物の根本原因の調査」、「適切な効果的変更（製造工程、成分供給者、または製品処方の変更など）の特定」³³、および

「提案された変更が医薬品の品質に悪影響を及ぼすことなく NDSRI の存在を最小限に抑えること」を確認することが含まれると認識している。FDA は、入手可能な情報に基づいて、迅速なリスクアセスメント、確認試験、またはその他の規制措置を要請することができる。

33 See, e.g., 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 June 4, 2023.

If a risk of NDSRIs in a drug product is identified, confirmatory testing of batches should be conducted using sensitive and appropriately validated methods.³⁴ If a nitrosamine impurity is detected, manufacturers should investigate the root cause and implement changes in the manufacturing process or product formulation to eliminate, mitigate, or reduce nitrosamine impurities consistent with the recommendations in the Nitrosamine Guidance.³⁵ Manufacturers must implement any changes in accordance with appropriate requirements.³⁶ In addition, applicants must submit proposed formulation changes through supplements or amendments to their applications.³⁷ Generally, FDA considers reformulation of an approved drug product a major change requiring a prior approval supplement (PAS).³⁸

もしニトロソアミン不純物が検出された場合、バッチの確証のための試験（confirmatory testing of batches）は、（訳注：十分な）感度を持ち、かつ適切にバリデートされた方法を使用して行うべきである³⁴。もしニトロソアミン不純物（nitrosamine impurity）が検出されたならば、製造業者は根本的な原因を調査し、Nitrosamine Guidance の勧告³⁵ に沿って、ニトロソアミン不純物を除去、緩和、あるいは低減するために、製造工程や製品処方の変更を実施しなければならない。製造業者は適切な要求に従って、何等かの変更（any changes）を実施しなければならない³⁶。更に、申請者（applicants）は、申請書の補足または修正を通じて、製剤処方変更案（proposed formulation changes）を提出しなければならない³⁷。一般的に、FDA は、承認済み医薬品の再製剤化（reformulation of an approved drug product）を、事前審査（PAS：Prior Approval Supplement）を必要とする重大な変更（major change）とみなしている³⁸。

34 To reflect the evolving and highly technical nature of the relevant information, FDA may provide certain updated information on testing methods for NDSRIs, in connection with this guidance, at the CDER web page at <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/updated-information-recommended-acceptable-intake-limits-nitrosamine-drug-substance-related>. This associated information will be updated periodically. For the most recent version, check the web page.

関連情報の発展的かつ高度な技術的性質を反映するため、FDA は本ガイダンスに関連して、NDSRI の試験方法に関する特定の最新情報を CDER のウェブページ（<https://www.fda.gov/regulatory-information/search->

[fda-guidance-documents/updated-information-recommended-acceptable-intake-limits-nitrosamine-drug-substance-related](https://www.fda.gov/oc/ohrt/fda-guidance-documents/updated-information-recommended-acceptable-intake-limits-nitrosamine-drug-substance-related)) で提供することがある。この関連情報は定期的に更新される。最新版については、ウェブページを確認されたい。

35 See Nitrosamine Guidance at 14.

36 See, e.g., requirements related to manufacturing changes in section 506A of the FD&C Act (21 U.S.C. 356a). See also 21 CFR 314.70, 21 CFR 314.97, and 21 CFR 601.12. Regardless of the change, the methods used in, and the facilities and controls used for, the manufacture, processing, packing, or holding of a product, including packaging and labeling operations, testing, and quality control of products, must comply with CGMP (see sections 501 of the FD&C Act (21 U.S.C. 351) and 21 CFR parts 210, 211, 212, and 600 through 680.) All manufacturing changes must be reviewed and approved by the quality control unit (see 21 CFR 211.100(a) and 211.160(a)).

例えば、FD&C Act（食品・医薬品・化粧品法）の section 506A には、製造に関する要求事項があり、21 CFR 314.70、21 CFR 314.97 及び 21 CFR 601.12 も参照されたい。その変更だけに関わらず、製品の製造、加工、包装、または保持（包装およびラベリング作業、試験、および製品の品質管理を含む）に使用される方法、および使用される施設および管理は、CGMP に準拠しなければならない（FD&C 法第 501 条（21 U.S.C.351）および 21 CFR パート 210、211、212、および 600 から 680 を参照）。全ての製造上の変更は、品質管理部門によって検討され、承認されなければならない（21 CFR 211.100(a) および 211.160(a) を参照）。

37 21 CFR 314.70, 314.97, and 601.12

38 See 21 CFR 314.70(b); see also 21 CFR 314.97(a) and 601.12(b).

If an NDSRI falls at or below the FDA-recommended AI limit (e.g., associated with its predicted carcinogenic potency category),³⁹ the manufacturer or applicant should still develop an appropriate control strategy to ensure that the nitrosamine level is reliably at or below that AI limit. Where applicable, applicants should report changes to an approved application.⁴⁰

もし NDSRI が FDA が推奨する AI 限度値（例えば、予測される発がん性効力区分に関連する）³⁹ を下回った場合でも、製造業者または申請者は、ニトロソアミン濃度が確実にその AI 限度値以下になるように、適切な管理戦略を策定すべきである。該当する場合、申請者は承認された申請書の変更を報告すべきである。⁴⁰

If an NDSRI level is detected above the FDA-recommended AI limit (e.g., associated with its predicted carcinogenic potency category),⁴¹ see the recommendations in section V.B.

もし NDSRI のレベルが、FDA が推奨する AI 限度値（例えば、予測される発がん性効力のカテゴリ一に関連する）を超えて検出された場合⁴¹ は、セクション V の B 項の勧告を参照のこと。

39 In certain circumstances, consistent with those described in section V.C., manufacturers or applicants may provide a scientifically justified rationale to pursue an AI limit different than the FDA-recommended limit.

特定の状況においては、セクション V の C 節に記載との一致すれば、製造業者または申請者は、FDA が推奨する上限値とは異なる AI 上限値を追求する科学的に正当化された根拠を提示することができる。

40 See 21 CFR 314.70(b)(2) and the guidance for industry Changes to an Approved NDA or ANDA (April 2004); see also 21 CFR 314.97 and 21 CFR 601.12.

41 In certain circumstances, consistent with those described in section V.C., manufacturers or applicants may provide a scientifically justified rationale to pursue an AI limit different than the FDA-recommended limit.

(訳注：39 の脚注と同じ文章となっている。)

2. Recommended Timeline for Drug Products in Development and Under FDA Review

開発中および FDA レビュー中の医薬品の推奨スケジュール

a. Pre-submission stage 提出前の段階

FDA recommends that an applicant conduct a risk assessment for NDSRIs and conduct confirmatory testing as appropriate prior to submission of an original application. However, the risk assessment and submission of confirmatory testing, if appropriate, and changes to the drug master file or application may be submitted in an amendment if these are not available at the time of the original application submission. Such an amendment should be submitted as quickly as possible after the original application submission to minimize any potential adverse impact on the application assessment timeline.⁴²

FDA は、申請者が最初の申請を提出する前に、NDSRIs のリスク評価を実施し、必要に応じて確認検査 (confirmatory testing) を実施することを推奨している。ただし、リスク評価 および 確認試験の提出 (該当する場合)、および医薬品マスターファイル (drug master file) または申請書 (application) への変更は、最初の申請書提出時に入手できない場合には、修正 (amendment) として提出することができる。このような修正 (amendment) は、出願の評価スケジュールに対する潜在的な悪影響を最小限に抑えるために、最初の出願の提出 (original application submission) 後、できるだけ早く提出する必要がある⁴²。

42 For NDA submissions, applicants should discuss the need for an amendment with the Agency at the pre-NDA stage.

NDA (新薬申請) 提出の場合、申請者はNDA前の段階で当局と補正の必要性について話し合う必要がある。

b. Applications pending with the Agency 当局での申請の保留

Applicants with pending applications should conduct the risk assessment expeditiously and inform FDA if confirmatory testing finds NDSRI levels above the AI limits recommended in this guidance.⁴³ If an NDSRI is detected above the recommended AI limit, the applicant should amend the application as appropriate. The Agency will work with the applicant in an effort to resolve issues during the review cycle.

申請保留中の申請者（applicants with pending applications）は、リスク評価を迅速に実施し、確認のための試験（confirmatory testing）で、このガイダンスで推奨されている AI 制限を超える NDSRI レベルが検出された場合は FDA に通知する必要がある⁴³。もし NDSRI が推奨 AI 限度値を超えて検出された場合、申請者は必要に応じて申請を修正する必要がある。当庁は申請者と協力して、審査サイクル中に問題を解決するよう努める。

⁴³ For NDAs, the applicant should contact the review regulatory project manager for the specific product. For ANDAs, the applicant should contact the project manager specified for the ANDA. NDA の場合、申請者は特定の製品の審査規制プロジェクトマネージャー（review regulatory project manager）に連絡すること。ANDA（簡略化新薬申請）の場合、申請者は ANDA に指定されたプロジェクトマネージャーに連絡すること。

FDA intends to review applications consistent with the performance goals and procedures agreed to by FDA and industry in the respective commitment letters that accompany the Prescription Drug User Fee Act reauthorization for fiscal years 2023 to 2027 (PDUFA VII) and the Generic Drug User Fee Amendments reauthorization for fiscal years 2023 to 2027 (GDUFA III).

FDA は、2023～2027 の会計年度（fiscal years）についての処方薬使用料法再承認（Prescription Drug User Fee Act reauthorization : PDUFA VII）、及びおよびジェネリック医薬品使用料修正再承認（Generic Drug User Fee Amendments reauthorization for fiscal years 2023 to 2027 : GDUFA III）に伴うそれぞれのコミットメントレターで FDA と業界が合意した業績目標（the performance goals）と手順に沿って申請を審査する予定である。

B. Recommendations for Manufacturers and Applicants That Have Marketed Products With Levels of NDSRI Above the FDA Recommended AI Limits

FDA が推奨する AI 限度値を超えるレベルの NDSRI を含む製品を販売した製造業者
および申請者に対する推奨事項

Generally, any drug product batch found to contain levels of an NDSRI above the FDA-recommended AI limit (e.g., associated with its predicted carcinogenic potency category),⁴⁴ should not be released by the drug product manufacturer for distribution and may warrant removal from the market, because such drug products may be considered adulterated under section 501 of the FD&C Act,⁴⁵ for example if they are not manufactured, processed, packed, or held in conformity with CGMP. As discussed further below, FDA may exercise enforcement discretion when warranted to prevent or mitigate a shortage of a drug.⁴⁶ Manufacturers should contact the Agency if a recall is initiated.⁴⁷

一般的に、FDA が推奨する AI 制限を超えるレベルの NDSRI が含まれていることが判明した医薬品バッチ（例えば、予測的発がん性効力区分に関連するもの）⁴⁴ は、医薬品メーカーによって流
通用として発売されるべきではなく、市場から収去される可能性がある。なぜなら、そのような医
薬品は、FD&C 法第 501 条に基づいて不良医薬品（adulterated）と見做される可能性がある⁴⁵。例
えば、もし CGMP と適合しないで製造し、プロセス処理し、包装し、そして保管がされなければ、
不良医薬品として位置づけされる。以下で更に説明するように、医薬品の不足を防止または緩和す
ることが正当である場合、FDA はその執行権を行使する可能性がある⁴⁶。リコールが開始された場
合、製造業者は FDA に連絡する必要がある。⁴⁷

⁴⁴ In certain circumstances, consistent with those described in section V.C., manufacturers or applicants may provide a scientifically justified rationale to pursue an AI limit different than the FDA-recommended limit. 特定の状況においては、セクション V の C.節に記載されたものと一致した場合、製造業者または申請者は、FDA が推奨する上限値とは異なる AI 上限値を追求する科学的に正当化された根拠を提示することができる。

⁴⁵ See 21 U.S.C. 351.

⁴⁶ FDA, Drug Shortages Management, Manual of Policies and Procedures 4190.1 Rev.3 (Nov. 30, 2018). MAPPs can be found on the Manual of Policies and Procedures web page at <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research/cder-manual-policies-procedures-mapp>. See also section 506D(b) and (c) of the FD&C Act.

⁴⁷ Manufacturers can contact the recall coordinator assigned to the product type and location. 製造業者は、製品の種類と場所に対して割り当てられている回収コーディネータとコンタクト可能である。Contact information for recall coordinators is available at <https://www.fda.gov/safety/industry-guidance-recalls/ora-recall-coordinators>

1. Additional Considerations for Maintaining the Drug Supply for Marketed Products 上市された製品の医薬品供給を維持するための追加的考慮事項

If drug product batches already in distribution contain levels of NDSRI above the FDA-recommended AI limit (e.g., associated with their predicted carcinogenic potency category),⁴⁸ and manufacturing changes or recalls are likely to lead to a disruption in the drug supply, then manufacturers and applicants should immediately contact the Center for Drug Evaluation and Research's Drug Shortage Staff at drugshortages@fda.hhs.gov. Contacting the Drug Shortage Staff can assist manufacturers in meeting any obligations to report discontinuances or interruptions in their drug manufacture under section 506C of the FD&C Act and implementing regulations under 21 CFR 314.81(b)(3)(iii). Timely contact with the Drug Shortage Staff also enables FDA to consider, as soon as possible, what actions, if any, may be needed to avoid shortages and protect the health of patients who depend on the affected products.⁴⁹

すでに流通している医薬品バッチに、FDAが推奨する AI 限度値（例えば、予測される発がん性効力区分に関連する）を超えるレベルのNDSRIが含まれ⁴⁸、製造変更または回収が医薬品供給の混乱につながる可能性がある場合、製造業者および申請者は直ちに医薬品評価研究センター（Center for Drug Evaluation）と医薬品市場欠品担当者（Research's Drug Shortage Staff：drugshortages@fda.hhs.gov）に連絡する必要がある。医薬品市場欠品担当者（Drug Shortage Staff）への連絡は、FD&C 法 506C 条 及び 21CFR314.81(b)(3)(iii) の施行規則に基づく医薬品製造の中止または中断を報告する義務をメーカーが果たすための助けとなる。

また、医薬品市場欠品担当者（Drug Shortage Staff）とのタイムリーな連絡により、FDAは、市場欠品を回避し、影響を受ける製品に依存する患者の健康を守るために必要な措置があれば、それをできるだけ早く検討することができる⁴⁹。

- 48 In certain circumstances, consistent with those described in section V.C., manufacturers or applicants may provide a scientifically justified rationale to pursue an AI limit different than the FDA-recommended limit.

特定の状況においては、セクションVのC節に記載されたものと一致すれば、製造業者または申請者は、FDAが推奨する上限値とは異なるAI上限値を追求する科学的に正当化された根拠を提示することができる。

- 49 See footnote 46.

When contacted about a potential disruption in the drug supply, FDA intends to evaluate each circumstance on a case-by-case basis. FDA may work directly with a specific manufacturer or applicant of the marketed drug and intends to consider whether it is appropriate or not appropriate to recommend an interim AI limit for a temporary period. If FDA recommends an interim AI limit, it generally does not intend to object, for example based on applicable underlying CGMP violations, to distribution of such drug product batches that contain NDSRI

levels at or below the recommended interim AI limit during the specified period under certain circumstances on a case-by-case basis.

医薬品供給の中断の可能性について連絡を受けた場合、FDAはそれぞれの状況をケースバイケースで評価する意向である。FDAは、上市された医薬品の特定の製造業者または申請者と直接協力することがあり、一時的な期間の暫定的なAI 限度値を推奨することが適切かどうかを検討する意向である。FDA が暫定的な AI 制限を推奨する場合、通常、たとえば該当する基礎となる CGMP 違反に基づいて、特定の期間中に推奨される暫定的な AI 限度値以下の NDSRI レベルを含む医薬品バッチの流通に対 (to distribution) して反対するつもりはない。状況はケースバイケースとなる。 (注意：この下線部の訳文は、問題が残る)

In certain cases where FDA does not intend to object to the distribution of drug products from multiple drug manufacturers that contain NDSRI levels at or below the recommended interim AI limit, FDA intends to post such recommended interim AI limit on the FDA website in connection with this guidance.⁵⁰

FDA が、推奨される暫定的な AI 限度値以下の NDSRI レベルを含む複数の製薬メーカーからの医薬品の流通に異議を唱えるつもりがない特定のケースでは、FDA はこのガイダンスに関連して、推奨される暫定的な AI 限度値を FDA のウェブサイトに掲載する意向である⁵⁰。

⁵⁰ To reflect the evolving and highly technical nature of the relevant information, FDA intends to provide updated information on these recommended interim AI limits, in connection with this guidance, at the CDER web page at <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/updated-information-recommended-acceptable-intake-limits-nitrosamine-drug-substance-related>. This associated information will be updated periodically. For the most recent version, check the web page.

関連情報の発展的かつ高度な技術的性質を反映するため、FDA は、本ガイダンスに関連して、推奨される暫定的な AI 限度値に関する更新情報を CDER のウェブページ (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/updated-information-recommended-acceptable-intake-limits-nitrosamine-drug-substance-related>) で提供する予定である。この関連情報は定期的に更新される。最新版については、ウェブページを確認されたい。

A decision to release lots remains solely the firm's responsibility. Firms are responsible for ensuring that their drugs are manufactured in compliance with all applicable requirements, including CGMP, and FDA expects them to vigilantly monitor and promptly report to FDA any adverse drug experiences or other findings that may affect product quality or safety.⁵¹

ロット出荷の決定は、あくまでも企業の責任である。企業は、医薬品がCGMPを含む適用されるすべての要件に準拠して製造されていることを保証する責任があり、FDAは、企業が注意深く監視し、製品の品質または安全性に影響を及ぼす可能性のある副作用またはその他の所見を速やかにFDAに報告することを期待している。

⁵¹ See, e.g., 21 CFR 314.80(a) and (c), and 314.81(b)(1).

C. Approaches to Justify or Qualify a Proposed Alternative AI Limit

提案された代替 AI 限度値を正当化または認定するためのアプローチ。

If the observed level of an NDSRI in a drug product exceeds the FDA-recommended AI limit (e.g., associated with the predicted carcinogenic potency category for that NDSRI), the Agency recommends that manufacturers and applicants pursue mitigation efforts to reduce or remove the NDSRI.⁵² A manufacturer or applicant should submit a scientifically justified rationale to pursue an AI limit higher than the FDA-recommended limit associated with the predicted carcinogenic potency category for that NDSRI.

もし医薬品中のNDSRIの観察されたレベルが、FDAが推奨する AI 限度値（例えば、そのNDSRIの予測的発がん性効力区分に関連しての）を超える場合、当局は製造業者および申請者に対し、NDSRI を、低減または除去する緩和努力を行うことを推奨している⁵²。製造業者あるいは申請者は、そのNDSRI の予測的発がん性効力区分に関連するFDA 推奨限度値よりも高い、その AI 限度値を続行させる科学的に妥当とされる論理的説明（scientifically justified rationale）を提出すべきである。

⁵² 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 June 4, 2023.

Alternative approaches using safety data, such as obtaining compound-specific data or using read-across assessment to a suitable surrogate, could be used to support a higher AI limit. Importantly, manufacturers and applicants should note that the Agency may request additional safety data, beyond what is described here, to support alternative AI limits. If compound-specific data or a read-across approach is pursued, we recommend the following:

化合物固有のデータを取得したり、適切な代替物（surrogate）へのリードアクロス評価（read-across assessment：訳注 毒性学などで用いられる最新的手法と思われるが、簡潔な説明資料が見当たらず）を使用したりするなどのような、安全性データを使用する代替アプローチを使用して、より高い AI 制限をサポートできる可能性がある。重要なのは、製造業者と申請者は、代替 AI 限度値をサポートするために、ここで説明されているものを超える追加の安全性データを当局が要求する可能性があることに注意する必要がある。もし化合物固有のデータまたは read-across approach を追求する場合は、FDAは次のことを推奨する。

a. Mutagenicity assessment:^{53,54}

When testing the NDSRI using a bacterial mutagenicity assay (Ames assay), FDA

recommends use of the full complement of testing strains described in Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) 471,⁵⁵ utilizing the preincubation method and using both rat and hamster S9 at concentrations of 30 percent. FDA recommends using S9 fractions typically prepared from animals treated with an inducer of CYP450s, like a combination of phenobarbital and beta naphthyl flavone. Manufacturers and applicants should use the recommended pre-incubation time of 30 minutes as part of the optimal conditions for detecting a signal for mutagenicity.

変異原性評価（mutagenicity assessment）： 53, 54

細菌変異原性アッセイ（Ames assay：エイムズアッセイ）を使用して NDSRI を試験する場合、FDA は、経済協力開発機構（OECD）471,⁵⁵に記載されている試験菌株の完全な補完（full complement）を使用することを推奨している。そして30パーセントの濃度でのプレインキュベーション法とラットとハムスターの S9 を使用することをFDAは推奨する（訳注：先頭からこの部分まで意味不詳）。

FDA は、通常、フェノバルビタールとベータナフチルフラボンの組み合わせなどの CYP450s 誘導剤で治療された動物から調製された S9 画分の使用を推奨している。

製造業者および申請者は、変異原性のシグナルを検出するための最適条件の一部として、推奨される前培養時間30分を使用すべきである。

53 For nitrosamines, enhanced testing conditions for the Ames assay are recommended due to the reported reduced sensitivity of the assay under standard conditions for some nitrosamines. FDA is investigating experimental conditions that improve Ames assay sensitivity for nitrosamines and NDSRI. See also Li X et al., 2023, Revisiting the Mutagenicity and Genotoxicity of N-nitroso Propranolol in Bacterial and Human In Vitro Assays, *Regul Toxicol Pharmacol*, 141:105410.

ニトロソアミンについては、いくつかのニトロソアミンについて標準条件下でのアッセイの感度低下が報告されているため、エイムズアッセイの試験条件を改善することが推奨されている。FDAはニトロソアミンと、NDSRIのエイムズアッセイ感度を改善する実験条件を調査中である。また、Li Xら、2023、細菌およびヒトのインビトロアッセイにおけるN-ニトロソプロプラノロールの変異原性および遺伝毒性の再検討、*Regul Toxicol Pharmacol*, 141:105410 も参照のこと。

54 To reflect the evolving and highly technical nature of the relevant information, FDA intends to provide certain updated information on safety testing methods for NDSRI, in connection with this guidance, at the CDER web page at <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/updated-information-recommended-acceptable-intake-limits-nitrosamine-drug-substance-related>. This associated information will be updated periodically. For the most recent version, check the web page.

関連情報の発展的かつ高度な技術的性質を反映するため、FDAは本ガイダンスに関連して、NDSRIの安全性試験法に関する一定の最新情報をCDERのウェブページ

(<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/updated-information-recommended-acceptable-intake-limits-nitrosamine-drug-substance-related>) で提

供する予定である。この関連情報は定期的に更新される。最新版については、ウェブページを確認されたい。

55 See OECD (2020), Test No. 471 Bacterial Reverse Mutation Test, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, available at <https://doi.org/10.1787/9789264071247-en>

b. Read-across assessment based on surrogate: An NDSRI may have a well-justified AI limit based on a surrogate that maintains a 1 in 100,000 cancer risk estimate and is higher than the recommended AI limit associated with the predicted carcinogenic potency category for that NDSRI in certain cases.

代替物質（surrogate）に基づくリードアクロス評価（read-across assessment）：NDSRI には、10 万分の1の発がんリスク推定値（100,000 cancer risk estimate）を維持するサロゲートに基づく、十分に正当化された AI 限界値を有する場合があります、特定の場合には、そのNDSRIの予測的発がん効率区分（predicted carcinogenic potency category）に関連する推奨 AI 限界値よりも高いものとなっている。

When conducting a read-across assessment based on a surrogate, manufacturers and applicants can perform a (Q)SAR analysis to predict mutagenic potential by following recommendations described in ICH M7(R2). To calculate an AI limit, the Agency recommends selection of surrogates with robust carcinogenicity data. **56**

サロゲートに基づいてリードアクロス評価を実施する場合、製造業者および申請者は、ICH M7(R2) に記載されている推奨事項に従って、(Q)SAR 分析を実行して変異原性の可能性を予測できる。AI の限度値を計算するために、当局は、確実な発がん性データを持つ代替物質を選択することを推奨している **56**。

56 See also section III.

The Agency recognizes that a robustly tested surrogate nitrosamine that adequately represents the structural and mechanistic characteristics of the NDSRI is frequently unavailable. Therefore, when appropriately justified, the following compounds should be considered for use as surrogates due to the availability of robust mutagenicity and carcinogenicity data: NDMA, *N*-nitroso piperidine (NPIP), 4-(methylnitrosoamino)-1-(3-pyridinyl)-1-butanone (NNK), *N*-nitroso pyrrolidine (NPYR), and *N*-nitroso morpholine (NMOR). **57**

FDA は、「NDSRI の構造的および機構的特徴を適切に表す、堅牢にテストされた代替となるニトロソアミン（robustly tested surrogate nitrosamine）」が、しばしば利用可能ではないことが

多いことを認識している。したがって、適切に論理的正当性を説明可能（appropriately justified）であれば、堅牢な変異原性および発がん性データが利用には、次の化合物を代替物質として使用することを考慮する必要がある：NDMA, N-nitroso piperidine (NPIP), 4-(methylnitrosoamino)-1-(3-pyridinyl)-1-butanone (NNK), N-nitroso pyrrolidine (NPYR), 及び N-nitroso morpholine (NMOR).⁵⁷

⁵⁷ See footnote 12.

Approaches to justify or qualify a proposed alternative AI limit, as described in this section, should be submitted to FDA in a supplement or amendment, as appropriate, before implementation.⁵⁸

このセクションで説明されている、提案された代替 AI 限度値（proposed alternative AI limit）を正当化または認定するためのアプローチは、実施前に必要に応じて補遺または修正として FDA に提出される必要がある⁵⁸。

58 Generally, changes in specifications from those in the approved application must be submitted in a prior approval supplement unless otherwise exempted by regulation or guidance (see 21 CFR 314.70(b)(2) and 314.97(a) and the guidance for industry *Changes to an Approved NDA or ANDA*; see also 21 CFR 601.12(b)(2)).

一般に、承認された申請書からの規格の変更は、規則またはガイダンスで除外されていない限り、事前承認の補完文書（prior approval supplement）として提出しなければならない（21 CFR 314.70(b)(2) および 314.97(a)、ならびに業界向けガイダンス *Changes to an Approved NDA or ANDA* を参照のこと。）

APPENDIX A: DETERMINATION OF POTENCY SCORE

付属書 A：効力評点の決定

For nitrosamine drug substance-related impurities (NDSRI) not assigned to Potency Category 5, the Potency Score is calculated as the sum of the α -Hydrogen Score (Table A), Deactivating Feature Score (Table B), and Activating Feature Score (Table C) based on selected structural features present in the NDSRI. An NDSRI structure is expected to match exactly one of the α -hydrogen definitions in Table A, but it may contain multiple or no structural features identified in Tables B and C.

In cases where one or more features from Tables B and C are contained in the NDSRI, the Potency Score should be calculated as outlined in the box below. In cases where the NDSRI contains no features from Tables B and C, the Potency Score will be equal to the α -Hydrogen Score.

効力区分 5 (Potency Category 5) に分類されないニトロソアミン原薬関連不純物 (NDSRI) については、その効力評点 (Potency Score) は、NDSRI 中に存在する選択された構造的特徴に基づき、 α -Hydrogen Score (α -水素評点：Table A)、Deactivating Feature Score (不活性化特徴評点：Table B)、及び Activating Feature Score (活性化特徴スコア：Table C) の合計値として算出する。

表 B および表 C から一つ以上の構造的特徴を含む場合は、その効力評点 (Potency Score) は、下のボックスで概説されるように計算するべきである。

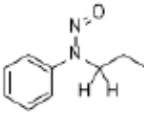
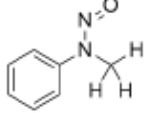




NDSRI に表 B および表 C の特徴が含まれない場合、効力評点は α -水素スコアと等しくなる。

Potency Score = α -Hydrogen Score + Deactivating Feature Score (sum all scores for features present in NDSRI) + Activating Feature Score (sum all scores for features present in NDSRI)

効力スコア = α -Hydrogen 評点
+ 機能無効化 評点 (NDSRI に存在する特徴の全ての評点の合計)
+ 活性化特性評点 (NDSRI に存在する特徴の全ての評点の合計)

Table A. Count of hydrogen atoms on each α -carbon (lowest count first) and corresponding α -Hydrogen Score. Examples are intended to be illustrative only and are not intended to be exhaustive.

各 α -炭素上の水素原子の数（数の少ないものから順に）および対応する α -水素スコア。これらの例は、あくまで例示であり、網羅することを意図していない。

Count of Hydrogen Atoms on Each α -Carbon, Lowest First	Example	α -Hydrogen Score
0,2		3 ^{\$}
0,3		2
1,2		3
1,3		3
2,2		1
2,3		1

\$ A score of 3 applies when the methylene α -carbon is not part of an ethyl group.
If the methylene α -carbon is part of an ethyl group, a score of 2 should be applied.

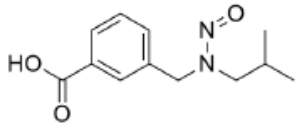
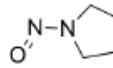
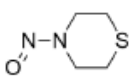
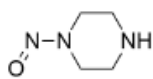
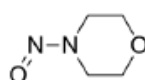
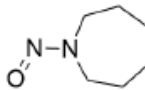
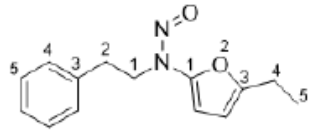
メチレン α -炭素がエチル基の一部でない場合、3点適用される。

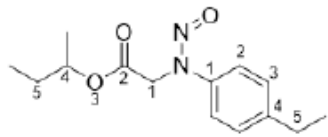
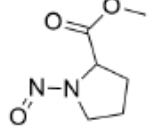
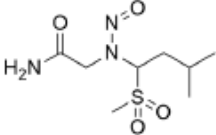
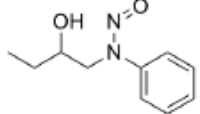
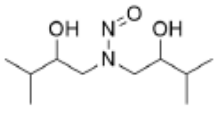
メチレン α -炭素がエチル基の一部である場合は、2点を適用する。

Table B. List of deactivating features and associated scores. To calculate Deactivating Feature Score, sum the individual scores for all listed features present in the NDSRI structure. Each deactivating feature row in the table may only be counted once. For NDSRI where the *N*-nitroso group is within more than one ring, the feature score for only the smallest matching ring should be applied. Examples are intended to be illustrative only and are not intended to be exhaustive.

非活性化フィーチャーと関連評点のリスト。

非活性化フィーチャー評点を計算するには、NDSRI 構造内に存在するリストされたフィーチャーの個々のスコアを合計する。表中の各非活性化フィーチャーの行は1回のみカウントできる。N-ニトロソ基が複数の環内に存在する NDSRI の場合、最も小さい環の特徴スコアが適用される。例は例示であり、網羅することを意図していない。

Deactivating Feature	Example	Individual Deactivating Feature Score
Carboxylic acid group anywhere on molecule		+3
<i>N</i> -nitroso group in a pyrrolidine ring		+3
<i>N</i> -nitroso group in a 6-membered ring containing at least one sulfur atom		+3
<i>N</i> -nitroso group in a 5- or 6-membered ring*		+2
<i>N</i> -nitroso group in a morpholine ring		+1
<i>N</i> -nitroso group in a 7-membered ring		+1
Chains of ≥ 5 consecutive non-hydrogen atoms (cyclic or acyclic) on both sides of acyclic <i>N</i> -nitroso group. Not more than 4 atoms in each chain may be in the same ring.		+1

		
Electron-withdrawing group** bonded to α -carbon on <u>only one</u> side of <i>N</i> -nitroso group (cyclic or acyclic)		+1
Electron-withdrawing groups** bonded to α -carbons on <u>both</u> sides of <i>N</i> -nitroso group (cyclic or acyclic)		+2
Hydroxyl group bonded to β -carbon*** on <u>only one</u> side of <i>N</i> -nitroso group (cyclic or acyclic)		+1
Hydroxyl group bonded to β -carbons*** on <u>both</u> sides of <i>N</i> -nitroso group (cyclic or acyclic)		+2

* Excludes examples where *N*-nitroso group is in a pyrrolidine ring, a 6-membered ring containing at least one sulfur atom, or a morpholine ring (all counted separately).

N-ニトロソ基がピロリジン環、少なくとも 1 つの硫黄原子を含む 6 員環、またはモルホリン環（すべて別々に数える）にある例は除く。

** Excludes carboxylic acid and aryl (counted separately), and ketone (conflicting data). Additional electron withdrawing group examples are limited to those described in Cross KP and Ponting DJ, 2021, Developing Structure-Activity Relationships for *N*-Nitrosamine Activity, *Comput Toxicol*, 20:100186, where they are referred to as “ β -carbon electron withdrawing groups.”

カルボン酸とアール（別々にカウント）、ケトン（相反するデータ）を除く。追加の電子吸引性基の例は、Cross KP and Ponting DJ, 2021, Developing Structure-Activity Relationships for *N*-Nitrosamine Activity, *Comput Toxicol*, 20:100186 に記載されているものに限られ、そこでは “ β -炭素電子吸引性基 ” と呼ばれている。

*** β -Carbon must be in an sp^3 hybridization state for this feature to apply.

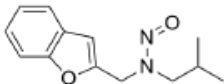
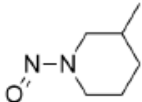
この機能が適用されるためには、 β -炭素が sp^3 混成状態でなければならない。

Table C. List of activating features and associated scores. To calculate Activating Feature Score, sum the individual scores for all listed features present in the NDSRI structure. Each activating feature row in the table may only be counted once. Examples are intended to be illustrative only and are not intended to be exhaustive.

活性化フィーチャーと関連評点のリスト。

活性化フィーチャー評点を計算するには、NDSRI 構造に存在するリストされたすべてのフィーチャーの個々の評点を合計する。

表中の各活性化特徴行は、1回のみカウントすることができる。例は例示であり、網羅的であることを意図していない。

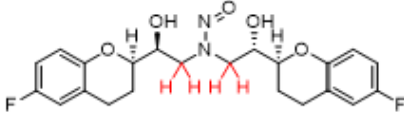
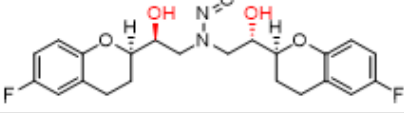
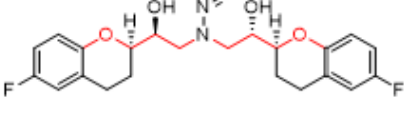
Activating Feature	Example	Individual Activating Feature Score
Aryl group bonded to α -carbon (i.e., benzylic or pseudo-benzylic substituent on <i>N</i> -nitroso group)		-1
Methyl group bonded to β -carbon (cyclic or acyclic)		-1

Example 1 below shows how the predicted carcinogenic potency categorization approach flow chart (Figure 1) can be applied to the hypothetical NDSRI, *N*-nitroso-1-nebivolol. A Potency Score of 4 is calculated for *N*-nitroso-1-nebivolol, resulting in its placement in Potency Category 4 with an associated recommended acceptable intake limit of 1500 nanograms (ng)/day.

以下の例 1 は、予測的発がん性効率分類手法のフローチャート（図 1）を、仮想的な NDSRI である *N*-ニトロソ-1-ネビボロールにどのように適用できるかを示している。

N-ニトロソ-1-ネビボロールのポテンシースコアは 4 と算出され、その結果、効率区分 4 に分類され、関連する推奨許容摂取限量は 1500 ナノグラム (ng) / 日となる。

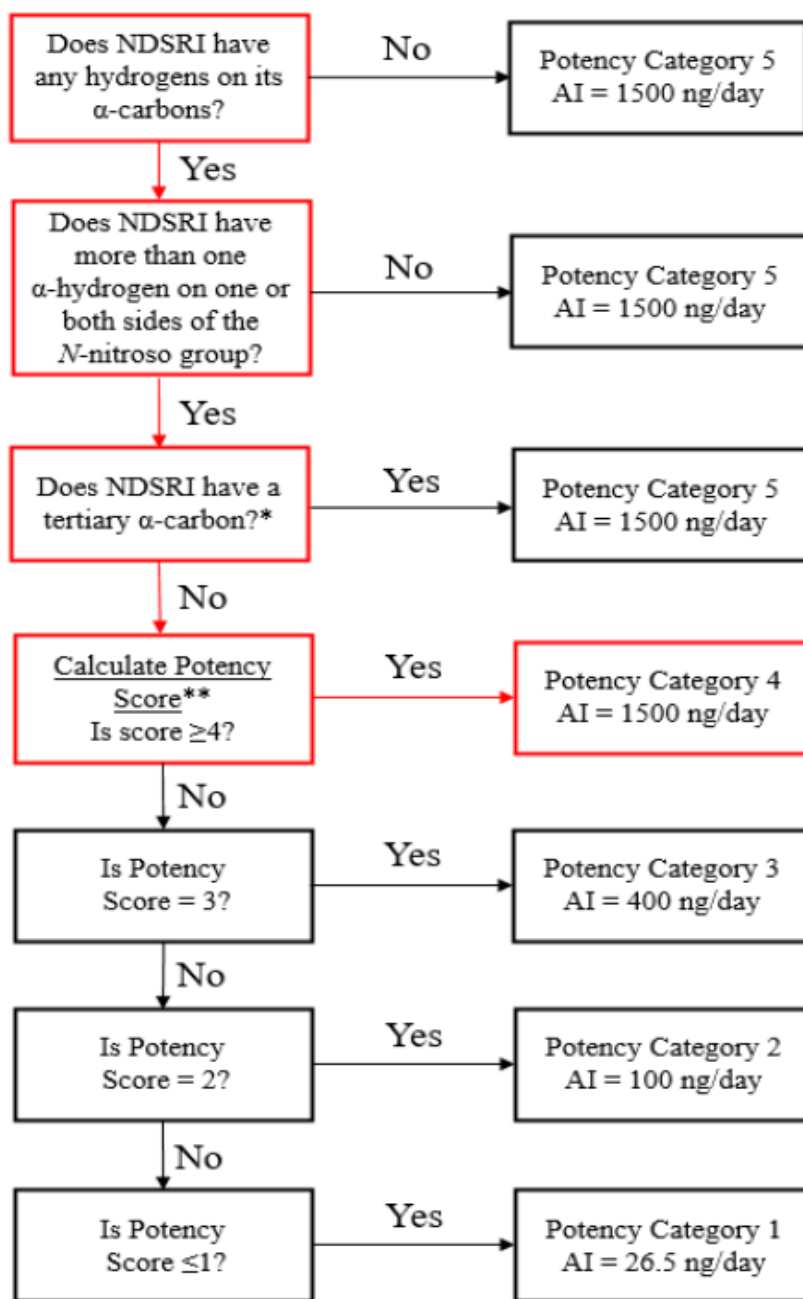
Example 1 – *N*-Nitroso-*l*-neбиволol 事例1 – *N*-ニトロソ-*l*-ネビボロール

Count of α -Hydrogens	Score	Feature Highlighted in Red
2,2	1	
Deactivating Features	Score	Feature Highlighted in Red
Hydroxyl group bonded to β -carbons*** on both sides of <i>N</i> -nitroso group (cyclic or acyclic)	+2	
Chains of ≥ 5 consecutive non-hydrogen atoms (cyclic or acyclic) on both side of acyclic <i>N</i> -nitroso group. Not more than 4 atoms in each chain may be in the same ring.	+1	
No Activating Features Present		

Potency Score =1+2+1=4	Potency Category 4	AI = 1500 ng/day
-------------------------------	---------------------------	-------------------------

*** β -Carbon must be in an sp³ hybridization state for this feature to apply.

β -炭素は sp³ 混成状態でなければならない。



NDSRIs = nitrosamine drug substance-related impurities; AI = acceptable intake; ng = nanogram. ニトロソアミン原薬関連不純物；AI＝許容摂取量；ng＝ナノグラム

* A tertiary α -carbon is defined as an α -carbon atom in an sp^3 hybridization state, bonded to three other carbon atoms.

第三級 α 炭素とは、他の3つの炭素原子に結合した、 sp^3 混成状態の α 炭素原子と定義される。

**To calculate Potency Score, see Appendix A.

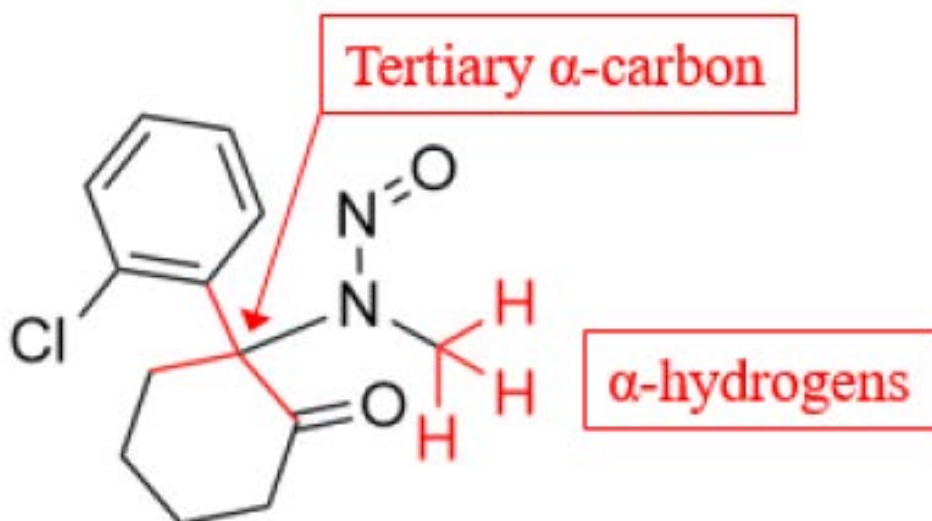
効力評点算出のため、Appendix A 参照

Example 2 below shows how the predicted carcinogenic potency categorization approach flow chart (Figure 1) can be applied to the hypothetical NDSRI, *N*-nitroso-ketamine. *N*-nitroso-ketamine is placed in Potency Category 5 with an associated recommended acceptable intake limit of 1,500 ng/day.

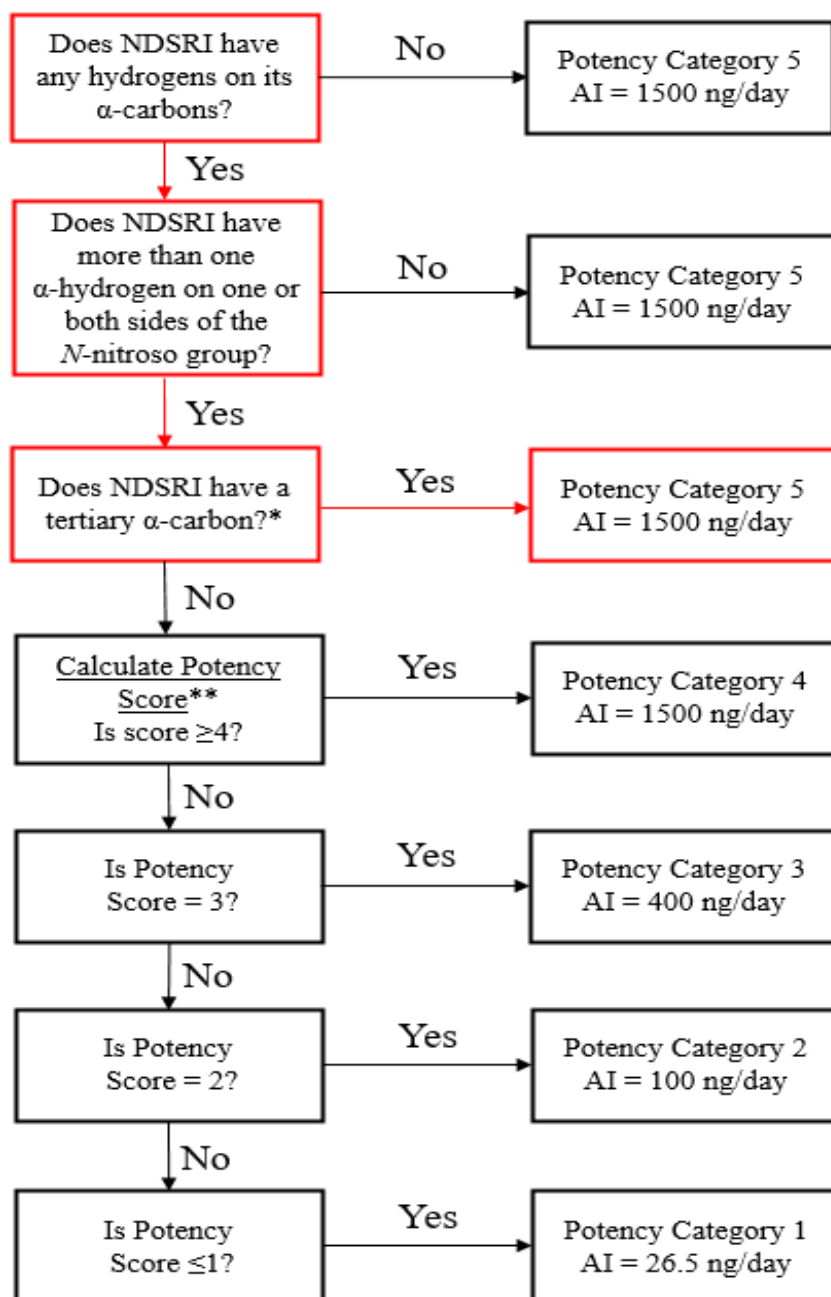
下記の事例2は、予測的発がん効力区分アプローチフローチャート（流れ図）を、仮定のNDSRIであるN-ニトロソ-ケタミンにどのように適用できるかを示している。

N-ニトロソ-ケタミンはポテンシーカテゴリー5に分類され、関連する推奨許容摂取限界は1,500 ng/日となる。

Example 2 – *N*-Nitroso-ketamine 事例2 – N-ニトロソケタミン



Potency Category 5 効力区分 5	AI = 1500 ng/day 許容摂取量 = 1500 ng/day
------------------------------	---



NDSRI = nitrosamine drug substance-related impurities; AI = acceptable intake; ng = nanogram.

NDSRI = ニトロソアミン原薬関連不純物；AI=摂取許容量；ng=ナノグラム

* A tertiary α -carbon is defined as an α -carbon atom in an sp^3 hybridization state, bonded to three other carbon atoms.

第3級 α -炭素とは、3つの炭素原子に結合した sp^3 混成状態の α -炭素原子と定義される。

**To calculate Potency Score, see Appendix A.

効率の評点の算出は、Appendix Aを参照のこと。

End of File (2023.08.13 訳了)