原薬製造におけるニトロソアミン類

の混入リスク評価のためのチェックリスト

*注）本チェックリストは日本PDA製薬学会が推奨するものではなく，技術教育委員会が提案する事例として取扱いの程お願い致します。*

# 緒言

近年，国内外において，サルタン系医薬品，ラニチジン，ニザチジン及びメトホルミン等から，発がん性物質であるニトロソアミン類が検出され，一部の製品が自主回収されています。

医薬品へのニトロソアミン類混入の原因としては，合成過程における生成，共用設備からの交叉汚染，回収溶媒や試薬中への混入，一部の包装資材の使用，保存時の生成等が考えられます。したがって，これまでにニトロソアミン類が検出された医薬品以外の医薬品にもニトロソアミン類が混入している可能性は否定できず，また，その混入リスクを可能な限り低減することは非常に重要です。諸外国においては，医薬品中のニトロソアミン類の混入リスク評価を製造販売業者等に対して求めています。

国内においては，2021年10月8日に厚生労働省より，「医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検について」として通知が発出され1，国内の医薬品においても製造販売業者は医薬品中のニトロソアミン類の混入リスクを期限までに評価する必要があります。医薬品中のニトロソアミン類の混入リスク評価は，原薬及び製剤の製造法の評価のみならず，使用する試薬，溶媒，添加剤及び容器施栓系，さらに出発物質及び中間体の製造法等の評価も必要となるため，これらの供給業者からの情報提供が不可欠です。

# 目的

【会社名を記載】では，医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクを評価するために，原薬／製剤の製造または包装に係る製造業者及び添加剤，試薬，容器施栓等の供給業者に対して，ニトロソアミン類の混入リスクに関する情報提供を要請している所です。試薬，触媒または溶媒等の原材料や出発物質／中間体は，一般的に複数の化学変換を経て合成されており，特定の条件下では工程内でニトロソアミン類が副生する可能性があります。また，原材料中に含まれるニトロソ化剤やアミン成分が原因となり，最終製剤中のニトロソアミン類の生成または含有に寄与する可能性があります。

本チェックリストでは，【会社名を記載】が最終製剤におけるニトロソアミン類の混入リスクを評価する際の参考情報となるよう，原薬製造工程におけるニトロソアミン類の混入リスク評価に関する情報提供を目的としています。本チェックリストのリスク評価項目の内容については，国際医薬品添加剤協会（IPEC）が発出している質問票2を参考にし，EMAガイダンス3, 4，FDAがガイダンス5及びその他の規制当局や業界団体が発行したガイダンス6, 7に定められた要件に基づき設定しました。

貴社におかれましては，以下の質問事項にご回答頂き，質問票受領後【期間を記載】以内に返送頂きたく存じます。

# 原薬の詳細情報

|  |  |
| --- | --- |
| 原薬の名称 |  |
| CAS No.（該当する場合） |  |
| 販売業者 |  |
| 製造業者 |  |

# チェックリスト回答者情報

|  |  |
| --- | --- |
| 会社名 |  |
| 部署名 |  |
| 氏名 |  |
| 役職名 |  |
| 電話番号 |  |
| 電子メールアドレス |  |
| 住所 |  |

# ニトロソアミン類の混入リスク源に関する具体的な質問

ニトロソアミン類の混入リスク評価のために，以下のステップに沿ってご回答ください。尚，原薬製造工程（GMP管理工程）で使用する原材料（試薬，触媒及び溶媒）または出発物質／中間体の製造法に関するリスク評価については，別途専用のチェックリスト（書式1）に従ってそれぞれ回答をお願い致します。その際に，【会社名を記載】から支給される原材料または出発物質／中間体は評価の対象外とします。また，ニトロソアミン類の混入リスク源として，下記の質問以外にも必要と思われる追加情報がある場合は，別添資料としてご提出ください。

## 原薬製造工程（GMP管理工程）に関するリスク評価

### 原薬の合成ルートに関するリスク評価

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | a | 当該原薬は製造工程で化学変換反応を伴う化学合成品でしょうか？注：化学合成品の対象として，原薬がADCやPEG化タンパク質等の化学的に合成された成分を含みます。（原薬が化学的に合成したフラグメントを含まない生物起源由来製品または生薬の場合は「No」に印をつけ，質問3に進んでください。） | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| 2 | a | もし1aがYesの場合，原薬の合成ルート情報を開示可能ですか？ | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| b | もし2aがYesの場合，合成ルート情報を別添資料としてご提出ください。 |  |  |

### ニトロソアミン類の混入リスク評価

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 3 | a | 製造工程のいずれかのステップで，試薬または触媒としてニトロソアミン類を使用していますか？ | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| b | 製造工程で使用される原材料または出発物質／中間体の製造において，ニトロソアミン類が使用されていますか？ | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| 不明 | ☐ |
| c | 製造工程で使用される試薬，触媒または加工助剤の製造において，ニトロソアミン類が使用されていますか？ | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| 不明 | ☐ |
| d | ニトロソアミン類が，製造工程中に発生しますか？または発生する可能性がありますか？ | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| 不明 | ☐ |
| e | もし3a-3dのいずれかがYesの場合，ニトロソアミン類の化学名及び構造式についてもご回答ください。 |  |  |
| ニトロソアミン類の化学名 |  |  |
| ニトロソアミン類の構造式 |  |  |
| 4 | a | 原薬中のニトロソアミン類の含量の分析結果はありますか？ | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| b | もし4aがYesの場合，分析結果及び適用した試験方法の概要を別添資料としてご提出ください。 |  |  |
| c | また，4aがYesの場合，試験を自社で実施したか，外部委託施設で実施したかについても併せてご回答ください。 | 自社 | ☐ |
| 外部 | ☐ |

### ニトロソ化剤の混入リスク評価

注：ニトロソ化剤の供給源についてはガイダンス1を参照

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 5 | a | 製造工程のいずれかのステップで，試薬または触媒として亜硝酸ナトリウム（NaNO2）等の亜硝酸塩，またはその他のニトロソ化剤を使用していますか？ | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| b | 製造工程で使用される原材料または出発物質／中間体の製造において，亜硝酸ナトリウム（NaNO2）等の亜硝酸塩，またはその他のニトロソ化剤が使用されていますか？ | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| 不明 | ☐ |
| c | 製造工程で使用される試薬，触媒または加工助剤の製造において，亜硝酸ナトリウム（NaNO2）等の亜硝酸塩，またはその他のニトロソ化剤が使用されていますか？ | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| 不明 | ☐ |
| d | 亜硝酸ナトリウム（NaNO2）等の亜硝酸塩，またはその他のニトロソ化剤が，製造工程中に発生しますか？または発生する可能性がありますか？ | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| 不明 | ☐ |
| e | もし5a-5dのいずれかがYesの場ニトロソ化剤の化学名及び構造式についてもご回答ください。 |  |  |
| ニトロソ化剤の化学名 |  |  |
| ニトロソ化剤の構造式 |  |  |
| 6 | a | 原薬中の亜硝酸塩，硝酸塩またはその他のニトロソ化剤の含量の分析結果はありますか？ |  |  |
| 亜硝酸塩 | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| 硝酸塩 | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| その他のニトロソ化剤 | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| b | もし6aがYesの場合，分析結果及び適用した試験方法の概要を別添資料としてご提出ください。 |  |  |
| c | また，6aがYesの場合，試験を自社で実施したか，外部委託施設で実施したかについても併せてご回答ください。 | 自社 | ☐ |
| 外部 | ☐ |
| 7 | a | 製造工程で水を使用している場合，水のグレードについてご回答ください。 | 常水 | ☐ |
| 精製水 | ☐ |
| UF水 | ☐ |
| 注射用水 | ☐ |
| b | 機器の洗浄に使用する水のグレードについてご回答ください。 | 常水 | ☐ |
| 精製水 | ☐ |
| UF水 | ☐ |
| 注射用水 | ☐ |
| c | 製造用水及び洗浄用水の消毒を目的としてクロラミンを使用していますか？ | 製造用水で使用 | ☐ |
| 洗浄用水で使用 | ☐ |
| 不使用 | ☐ |
| d | 製造用水及び洗浄用水の浄水処理にオゾンを使用していますか？ | 製造用水で使用 | ☐ |
| 洗浄用水で使用 | ☐ |
| 不使用 | ☐ |
| e | 製造で使用する製造用水及び洗浄用水の製造に第四級アンモニウムアニオン交換樹脂を使用していますか？（例えば，精製工程において使用など） | 製造用水で使用 | ☐ |
| 洗浄用水で使用 | ☐ |
| 不使用 | ☐ |
| f | 使用する製造用水及び洗浄用水に亜硝酸塩及び硝酸塩の規格を設定していますか？ | 製造用水で設定 | ☐ |
| 洗浄用水で設定 | ☐ |
| 未設定 | ☐ |
| g | もし7fのいずれかで規格設定している場合，規格値についてご記載ください。 |  |  |
| 【製造用水】亜硝酸塩　　　　　　　 ppm硝酸塩　　　　　　　　 ppm |  |  |
| 【洗浄用水】亜硝酸塩　　　　　　　 ppm硝酸塩　　　　　　　　 ppm |  |  |
| h | 使用する製造用水及び洗浄用水中の亜硝酸塩及び硝酸塩の含有量を測定していますか？ | 製造用水で測定 | ☐ |
| 洗浄用水で測定 | ☐ |
| 未測定 | ☐ |
| i | もし7hのいずれかで含有量を測定している場合，実測値についてご記載ください。 |  |  |
| 【製造用水】亜硝酸塩　　　　　　　 ppm硝酸塩　　　　　　　　 ppm |  |  |
| 【洗浄用水】亜硝酸塩　　　　　　　 ppm硝酸塩　　　　　　　　 ppm |  |  |

### アミン源の混入リスク評価

注：第二級及び第三級アミンの供給源についてはガイダンス2を参照

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 8 | a | 製造工程中で原材料として第二級または第三級アミンを使用していますか？ | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| b | 製造工程中で中間体として第二級または第三級アミンを使用していますか？ | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| c | 製造工程中で試薬として第二級または第三級アミンを使用していますか？ | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| d | 製造工程中で加工助剤として第二級または第三級アミンを使用していますか？ | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| e | 製造工程中で触媒／塩基として第二級または第三級アミンを使用していますか？ | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| f | 製造工程中で溶媒として第二級または第三級アミンを使用していますか？ | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| g | もし8a-8fのいずれかがYesであり，かつ質問5a-5dでニトロソ化剤を使用しているとご回答された場合，どの製造工程で第二級または第三級アミンとニトロソ化剤を使用していますか？また，使用した第二級または第三級アミンの化学名及び構造式についてもご回答ください。さらに，ニトロソ化剤と当該アミン成分との反応によるニトロソアミン類の副生リスクについて考察し，リスク評価結果をご記載ください。 | ニトロソ化剤は不使用 | ☐ |
| ニトロソ化剤が導入される工程と同じ工程で第二級または第三級アミンを使用している。 | Yes | ☐ |
| ニトロソ化剤が導入される工程の前後4工程以内で第二級または第三級アミンを使用している。 | Yes | ☐ |
| ニトロソ化剤が導入される工程の前後5工程以上離れた工程で第二級または第三級アミンを使用している。 | Yes | ☐ |
| 第二級または第三級アミンの化学名 |  |  |
| 第二級または第三級アミンの構造式 |  |  |
| ニトロソアミン類の副生リスク評価結果 |  |  |
| 9 | a | 製造工程中で原材料としてアミド，第一級アミンまたは第四級アンモニウム塩を使用していますか？ | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| b | 製造工程中で中間体としてアミド，第一級アミンまたは第四級アンモニウム塩を使用していますか？ | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| c | 製造工程中で試薬としてアミド，第一級アミンまたは第四級アンモニウム塩を使用していますか？ | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| d | 製造工程中で加工助剤としてアミド，第一級アミンまたは第四級アンモニウム塩を使用していますか？ | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| e | 製造工程中で触媒／塩基としてアミド，第一級アミンまたは第四級アンモニウム塩を使用していますか？ | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| f | 製造工程中で溶媒としてアミド，第一級アミンまたは第四級アンモニウム塩を使用していますか？ | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| g | 製造工程中で設備等の洗浄剤としてアミド，第一級アミンまたは第四級アンモニウム塩を使用していますか？ | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| h | もし9a-9gのいずれかがYesであり，かつ質問5a-5dでニトロソ化剤を使用しているとご回答された場合，どの製造工程でアミド，第一級アミンまたは第四級アンモニウム塩を使用していますか？また，使用したアミド，第一級アミンまたは第四級アンモニウム塩の化学名及び構造式についてもご回答ください。さらに，ニトロソ化剤と当該アミド，第一級アミンまたは第四級アンモニウム塩との反応によるニトロソアミン類の副生リスクについて考察し，リスク評価結果をご記載ください。 | ニトロソ化剤は不使用 | ☐ |
| ニトロソ化剤が導入される工程と同じ工程でアミド，第一級アミンまたは第四級アンモニウム塩を使用している。 | Yes | ☐ |
| ニトロソ化剤が導入される工程の前後4工程以内でアミド，第一級アミンまたは第四級アンモニウム塩を使用している。 | Yes | ☐ |
| ニトロソ化剤が導入される工程の前後5工程以上離れた工程でアミド，第一級アミンまたは第四級アンモニウム塩を使用している。 | Yes | ☐ |
| アミド，第一級アミンまたは第四級アンモニウム塩の化学名 |  |  |
| アミド，第一級アミンまたは第四級アンモニウム塩の構造式 |  |  |
| ニトロソアミン類の副生リスク評価結果 |  |  |
| 10 | a | 原薬中のアミン成分の含量の分析結果はありますか？ | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| b | もし10aがYesの場合，分析結果及び適用した試験方法の概要を別添資料としてご提出ください。 |  |  |
| c | また，10aがYesの場合，試験を自社で実施したか，外部委託施設で実施したかについても併せてご回答ください。 | 自社 | ☐ |
| 外部 | ☐ |

### その他の潜在的なニトロソ化に関するリスク評価

注：その他の潜在的なニトロソ化リスクについてはガイダンス1を参照

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 11 | a | 製造工程でニトロ化反応を実施していますか？（実施していない場合は「No」に印をつけ，質問12に進んでください。） | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| b | 11aがYesの場合，製造工程中で還元剤を使用していますか？ | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| c | 11bがYesの場合，どの製造工程で還元剤を使用していますか？また，使用している還元剤の化学名及び構造式をご回答ください。さらに，質問8a-8fで第二級アミンまたは第三級アミンを使用しているとご回答された場合，製造工程におけるニトロ化反応の副反応及び硝酸（硝酸塩）と還元剤の反応に基づくニトロソアミン類の副生リスクについて考察し，リスク評価結果をご記載ください。 | アミンは不使用 | ☐ |
| ニトロ化工程と同じ工程で還元剤を使用している。 | Yes | ☐ |
| ニトロ化工程の前後4工程以内で還元剤を使用している。 | Yes | ☐ |
| ニトロ化工程の前後5工程以上離れた工程で還元剤を使用している。 | Yes | ☐ |
| 還元剤の化学名 |  |  |
| 還元剤の構造式 |  |  |
| ニトロソアミン類の副生リスク評価結果  |  |  |
| 12 | a | 製造工程でヒドロキシルアミンを使用していますか？（使用していない場合は「No」に印をつけ，質問13に進んでください。） | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| b | 12aがYesの場合，製造工程中で酸化剤を使用していますか？ | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| c | 12bがYesの場合，どの製造工程でヒドロキシルアミンと酸化剤を使用していますか？ また，使用した酸化剤の化学名及び構造式についてもご回答ください。さらに，質問8a-8fで第二級アミンまたは第三級アミンを使用しているとご回答された場合，ヒドロキシルアミンと酸化剤の反応に基づくニトロソアミン類の副生リスクについて考察し，リスク評価結果をご記載ください。 | アミンは不使用 | ☐ |
| ヒドロキシルアミンと酸化剤を同じ工程で使用している。 | Yes | ☐ |
| ヒドロキシルアミンを使用する工程の前後4工程以内で酸化剤を使用している。 | Yes | ☐ |
| ヒドロキシルアミンを使用する工程の前後5工程以上離れた工程で酸化剤を使用している。 | Yes | ☐ |
| 酸化剤の化学名 |  |  |
| 酸化剤の構造式 |  |  |
| ニトロソアミン類の副生リスク評価結果 |  |  |
| 13 | a | 製造工程でクロラミン（Monochloramine，Dichloramine等）を使用していますか？（使用していない場合は「No」に印をつけ，質問14に進んでください。） | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| b | 13aがYesの場合でかつ質問8a-8fで第二級アミンまたは第三級アミンを使用しているとご回答された場合，どの製造工程でクロラミンと第二級アミンまたは第三級アミンを使用していますか？ また，使用しているクロラミンの化学名及び構造式をご回答ください。さらに，クロラミンと第二級アミンまたは第三級アミンの反応に基づくニトロソアミン類の副生リスクについて考察し，リスク評価結果をご記載ください。 | アミンは不使用 | ☐ |
| クロラミンと第二級アミンまたは第三級アミンを同じ工程で使用している。 | Yes | ☐ |
| クロラミンを使用する工程の前後4工程以内で第二級アミンまたは第三級アミンを使用している。 | Yes | ☐ |
| クロラミンを使用する工程の前後5工程以上離れた工程で第二級アミンまたは第三級アミンを使用している。 | Yes | ☐ |
| クロラミンの化学名 |  |  |
| クロラミンの構造式 |  |  |
| ニトロソアミン類の副生リスク評価結果 |  |  |
| 14 | a | 製造工程でオゾンを使用していますか？（使用していない場合は「No」に印をつけ，質問15に進んでください。） | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| b | 14a がYesの場合でかつ質問8a-8fで第二級アミンまたは第三級アミンを使用しているとご回答された場合，どの製造工程でオゾンと第二級アミンまたは第三級アミンを使用していますか？ さらに，オゾンと第二級アミンまたは第三級アミンの反応に基づくニトロソアミン類の副生リスクについて考察し，リスク評価結果をご記載ください。 | アミンは不使用 | ☐ |
| オゾンと第二級アミンまたは第三級アミンを同じ工程で使用している。 | Yes | ☐ |
| オゾンを使用する工程の前後4工程以内で第二級アミンまたは第三級アミンを使用している。 | Yes | ☐ |
| オゾンを使用する工程の前後5工程以上離れた工程で第二級アミンまたは第三級アミンを使用している。 | Yes | ☐ |
| ニトロソアミン類の副生リスク評価結果 |  |  |
| 15 | a | 製造工程でニトロメタンを使用していますか？（使用していない場合は「No」に印をつけ，質問16に進んでください。） | Yes | ☐ |
| b | 15aがYesの場合，製造工程で酸化剤を使用していますか？ | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| c | 15bがYesの場合，どの製造工程でニトロメタンと酸化剤を使用していますか？ また，使用した酸化剤の化学名及び構造式についてもご回答ください。さらに，質問8a-8fで第二級アミンまたは第三級アミンを使用しているとご回答された場合，ニトロメタンと酸化剤の反応に基づくニトロソアミン類の副生リスクについて考察し，リスク評価結果をご記載ください。 | アミンは不使用 | ☐ |
| ニトロメタンと酸化剤を同じ工程で使用している。 | Yes | ☐ |
| ニトロメタンを使用する工程の前後4工程以上離れた工程で酸化剤を使用している。 | Yes | ☐ |
| ニトロメタンを使用する工程の前後5工程以上離れた工程で酸化剤を使用している。 | Yes | ☐ |
| 酸化剤の化学名 |  |  |
| 酸化剤の構造式 |  |  |
| ニトロソアミン類の副生リスク評価結果 |  |  |
| 16 | a | 製造工程でアジド塩やアジド化合物を使用していますか？（使用していない場合は「No」に印をつけ，質問17に進んでください。） | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| b | 16aがYesの場合，アジド塩やアジド化合物中の亜硝酸塩の分析データがあればご回答ください。 |  |  |
| 亜硝酸塩　　　　　　　 ppm |  |  |
| c | 16aがYesの場合，クエンチに亜硝酸または亜硝酸塩を使用していますか？ | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| d | 16cがYesの場合，クエンチ処理に基づくニトロソアミン類の副生リスクについて考察し，リスク評価結果をご記載ください。 |  |  |
| 17 | a | 製造工程で硝酸または硝酸塩を使用しますか？（使用していない場合は「No」に印をつけ，質問18に進んでください。） | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| b | 17aがYesの場合，製造工程中で還元剤を使用していますか？ | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| c | 17bがYesの場合，どの製造工程で硝酸または硝酸塩と還元剤を使用していますか？ また，使用した還元剤の化学名及び構造式についてもご回答ください。さらに，質問8a-8fで第二級アミンまたは第三級アミンを使用しているとご回答された場合，硝酸または硝酸塩と還元剤の反応に基づくニトロソアミン類の副生リスクについて考察し，リスク評価結果をご記載ください。 | アミンは不使用 | ☐ |
| 硝酸または硝酸塩と還元剤を同じ工程で使用している。 | Yes | ☐ |
| 硝酸または硝酸塩を使用する工程の前後4工程以内で還元剤を使用している。 | Yes | ☐ |
| 硝酸または硝酸塩を使用する工程の前後5工程以上離れた工程で還元剤を使用している。 | Yes | ☐ |
| 還元剤の化学名 |  |  |
| 還元剤の構造式 |  |  |
| ニトロソアミン類の副生リスク評価結果 |  |  |
| 18 | a | 製造工程でジアルキルヒドラジン，ジアルキルヒドラジドまたはジアルキルヒドラゾンを使用していますか？（使用していない場合は「No」に印をつけ，質問19に進んでください。） | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| b | 18aがYesの場合，製造工程中で酸化剤を使用していますか？ | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| c | 18bがYesの場合，どの製造工程で，ジアルキルヒドラジン，ジアルキルヒドラジドまたはジアルキルヒドラゾンと酸化剤を使用していますか？ また，ジアルキルヒドラジン，ジアルキルヒドラジドまたはジアルキルヒドラゾンと使用した酸化剤の化学名及び構造式についてもご回答ください。さらに，ジアルキルヒドラジン，ジアルキルヒドラジドまたはジアルキルヒドラゾンと酸化剤の反応に基づくニトロソアミン類の副生リスクについて考察し，リスク評価結果をご記載ください。 |  |  |
| ジアルキルヒドラジン，ジアルキルヒドラジドまたはジアルキルヒドラゾンと酸化剤を同じ工程で使用している。 | Yes | ☐ |
| ジアルキルヒドラジン，ジアルキルヒドラジドまたはジアルキルヒドラゾンを使用する工程の前後4工程以内で酸化剤を使用している。 | Yes | ☐ |
| ジアルキルヒドラジン，ジアルキルヒドラジドまたはジアルキルヒドラゾンを使用する工程の前後5工程以上離れた工程で酸化剤を使用している。 | Yes | ☐ |
| ジアルキルヒドラジン，ジアルキルヒドラジドまたはジアルキルヒドラゾン及び酸化剤の化学名 |  |  |
| ジアルキルヒドラジン，ジアルキルヒドラジドまたはジアルキルヒドラゾン及び酸化剤の構造式 |  |  |
| ニトロソアミン類の副生リスク評価結果 |  |  |

## 分解生成物に関するリスク評価

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 19 | a | 原薬の分解生成物の評価を実施していますか？（評価していない場合は「No」に印をつけ，質問23に進んでください。） | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| 20 | a | 原薬の保管中にニトロソアミン類が生成する可能性はありますか？ | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| b | もし20aがYesの場合，該当するニトロソアミン類の化学名及び構造式についてもご回答ください。 |  |  |
| ニトロソアミン類の化学名 |  |  |
| ニトロソアミン類の構造式 |  |  |
| 21 | a | 原薬の保管中にニトロソ化剤が生成する可能性はありますか？注：考慮すべきニトロソ化剤の種類についてはガイダンス1を参照 | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| b | もし21aがYesの場合，該当するニトロソ化剤の化学名及び構造式についてもご回答ください。 |  |  |
| ニトロソ化剤の化学名 |  |  |
| ニトロソ化剤の構造式 |  |  |
| 22 | a | 原薬の保管中にアミン成分が生成する可能性はありますか？注：考慮すべきアミン成分についてはガイダンス2を参照 | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| b | もし22aがYesの場合，該当するアミン成分の化学名及び構造式についてもご回答ください。 |  |  |
| アミン成分の化学名 |  |  |
| アミン成分の構造式 |  |  |

## リサイクル／回収原材料によるニトロソアミン類の混入リスク評価

注：リサイクル／回収原材料によるニトロソアミン類の混入リスクについてはガイダンス3を参照

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 23 | a | 製造工程において，リサイクルまたは回収した溶媒を使用していますか？（使用していない場合は「No」に印をつけ，質問24に進んでください。） | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| b | もし23aがYesの場合，リサイクル／回収する溶媒名をご記載ください。 |  |  |
| c | 溶媒のリサイクル／回収工程は，自社または外部委託施設のどちらで実施していますか？ | 自社 | ☐ |
| 委託先 | ☐ |
| d | リサイクル／回収は専用化設備で実施されていますか？ | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| e | リサイクル／回収工程を外部委託施設で実施している場合，リサイクル／回収作業において，ニトロソアミン類の混入リスクについて外部委託先に説明をしていますか？ | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| f | 溶媒のリサイクル／回収工程において，ニトロソアミンの混入リスクを防ぐためにどのような管理を実施していますか？ |  |  |
| 24 | a | 製造工程において，リサイクルまたは回収した試薬または触媒を使用していますか？（使用していない場合は「No」に印をつけ，質問25に進んでください。） | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| b | もし24aがYesの場合，リサイクル／回収する試薬名または触媒名をご記載ください。 |  |  |
| c | リサイクル／回収工程は，自社または外部委託施設のどちらで実施していますか？ | 自社 | ☐ |
| 委託先 | ☐ |
| d | リサイクル／回収は専用化設備で実施されていますか？ | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| e | リサイクル／回収工程を外部委託施設で実施している場合，リサイクル／回収作業において，ニトロソアミン類の混入リスクについて外部委託先に説明をしていますか？ | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| f | 試薬または触媒のリサイクル／回収工程において，ニトロソアミンの混入リスクを防ぐためにどのような管理を実施していますか？ |  |  |

## 交叉汚染によるニトロソアミン類の混入リスク評価

注：交叉汚染によるニトロソアミン類の混入リスクについてはガイダンス3を参照

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 25 | a | 原薬はマルチパーパスの製造設備で製造されていますか？（専用化設備の場合は「No」に印をつけ，質問26に進んでください。） | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| b | もし25aがYesの場合，品目切り替え洗浄を実施していますか？ | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| c | マルチパーパスの製造設備は，ニトロソ化剤またはニトロソアミン類の生成リスクが確認された原薬や中間体等の製造に使用されていますか？ | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| d | もし25cがYesの場合，該当するニトロソ化剤またはニトロソアミン類の化学名及び構造式についてご回答ください。 |  |  |
| ニトロソ化剤またはニトロソアミン類の化学名 |  |  |
| ニトロソ化剤またはニトロソアミン類の構造式 |  |  |
| e | マルチパーパスの製造設備は，ニトロソアミン類の混入リスクを防ぐためにどのような管理を実施していますか？ |  |  |
| 26 | a | 機器の洗浄に使用する洗浄剤にニトロソアミン類，ニトロソ化剤またはアミン成分が含まれていますか？注：ニトロソ化剤及びアミンの供給源についてはガイダンス1及び2を参照 | Yes | ☐ |
| No | ☐ |
| 不明 | ☐ |
| b | もし26aがYesの場合，該当するニトロソアミン類，ニトロソ剤またはアミン成分の化学名及び構造式についてご回答ください。 |  |  |
| ニトロソアミン類，ニトロソ化剤またはアミン成分の化学名 |  |  |
| ニトロソアミン類，ニトロソ化剤またはアミン成分の構造式 |  |  |

## その他のニトロソアミン類の混入リスク評価

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 27 | 上記質問1～26に含まれるものを除き，その他特定されたニトロソアミン類の混入リスクがあれば詳細情報を別添資料としてご提出ください。 |  |  |

# 署名

上記回答内容に事実相違はございません。

品質保証部門の署名

氏名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

職位：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

日付：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

# ニトロソアミン類の混入リスク評価に関するガイダンス

## ガイダンス1（ニトロソ化剤の供給源）2, 6

考慮すべきニトロソ化剤としては，亜硝酸塩（亜硝酸ナトリウム（NaNO2）など），亜硝酸（HNO2），一酸化窒素（NO），ハロゲン化ニトロシル（ClNO，BrNOなど），三酸化二窒素（N2O3），四酸化二窒素（N2O4），有機亜硝酸塩（*t*-BuONOなど）などが含まれる7。製造工程で意図的に使用される，または不純物として導入されるニトロソ化剤を考慮する必要がある（例えば，原材料や水からの混入）。この評価には，化学反応だけでなく，クエンチや後処理で使用されるプロセス内のすべての化学物質の使用を含める必要がある。

その他の潜在的なニトロソ化リスクとしては下記等がある。

* NaCl，NaOH，Na2CO3 など合成時に使用される無機物質は低レベル（ppm）の亜硝酸塩を含むことがあり，亜硝酸塩分析のための微量分析法が報告されている8。無機物質のグレードによって亜硝酸塩の含有量が異なる可能性があることに注意する必要がある。
* 分析評価によって製造用水中の亜硝酸塩レベルは一般的に非常に低い事が示されており（飲料水では 3 ppb 未満，精製水では 0.1 ppb 未満），使用する水の亜硝酸塩含有量を把握することで水由来のリスクは除去できる可能性がある9。
* ニトロ化反応における副反応。硝酸は通常，二酸化窒素を含むため，不純物として四酸化二窒素が含まれる。還元剤が存在する場合には，ニトロソ化を引き起こす亜硝酸が生成される可能性がある。
* ニトロアルカン，ハロゲン化ニトロアルカン，フレミー塩，ニトロソスルホンアミド及び芳香族ニトロ化合物は，いくつかの状況によってはニトロソ化剤を生じさせる可能性がある（例えば，fluoro denitration）10。
* ヒドロキシルアミン，ヒドラジン類，ヒドラジド類及びヒドラゾン類は，酸化的条件下（空気，次亜塩素酸塩，酸素，オゾン及び過酸化物など）において，ニトロソ化剤を生成する可能性がある11–16。
* クロラミンは，特定の条件下（例えば，第二級アミンまたは第三級アミンとの反応など）でニトロソアミン類を生成することが知られている11, 17–19。
* オゾンは，アミンを亜硝酸塩に酸化させ，ニトロソアミン類の副生を引き起こす可能性がある12, 20。
* アジド塩やアジド化合物の使用後には，一般的に亜硝酸や亜硝酸塩によるクエンチが行われ，亜硝酸塩が残留する可能性がある3。
* アジ化ナトリウム中に不純物として亜硝酸塩が含まれている場合があることが報告されている5。
* 硝酸カリウム等，硝酸基を含む原料には，亜硝酸塩が不純物として含まれていることがある。
* 還元条件下において，硝酸や硝酸塩は，ニトロソ化活性を有する副生成物が生じる場合がある。
* 水道水や井戸水には硝酸塩や亜硝酸塩が含まれる事が知られており，独自のシステムで水を処理している場合（例えば，クロラミンの添加など）はニトロソアミン生成のリスク評価が必要である9。
* その他，複数の反応経路によるニトロソ化のリスクが報告されている11。

## ガイダンス2（第二級及び第三級アミンの供給源）2, 6

アミンは原薬合成において，試薬，触媒または溶媒として汎用的に使用されており，出発物質，中間体または原薬の分子構造に第二級または第三級アミン官能基が含まれている場合がある21。“脆弱な”アミン（vulnerable amine）は，亜硝酸や他のニトロソ化剤と反応して安定なニトロソアミン類を生成する可能性がある22。

第二級アミン類及び第三級アミン類（及びその塩）のみが，ニトロソアミン類を形成する事ができる。第一級アミン類は，ニトロソ化剤と反応して不安定なジアゾニウム種を形成し，生成したアルキルジアゾニウムイオンは非常に反応性が高いために速やかに分解されることが予想される（例えば，水との反応によるヒドロキシ化合物への分解）21。第四級アンモニウム塩類は，配位的に飽和している（正電荷を帯びている）ために，直接ニトロソ化を受ける事ができない。しかしながら，第四級アンモニウム塩類の中には，特定の条件下で脱アルキル化して，（ニトロソ化可能な）第三級アミン類を生成する場合があるので注意する必要がある（主にメチル基を有する場合）21。第二級アミン類は，第三級アミン類よりもはるかに早くニトロソ化剤と反応するため，最も懸念される。

第三級アミン（トリエチルアミン，ジイソプロピルエチルアミン，*N*-メチルモルホリンなど）は，亜硝酸塩等の存在下，脱アルキル化反応を伴いながらニトロソアミンが副生することが知られている11。ジアルキル芳香族アミン類の脱アルキル化は，トリアルキルアミン類の脱アルキル化よりも早い事が報告されている23。また，他の構造的特徴により，ニトロソアンモニウム種から直接ニトロソアミンを遊離する場合がある11。

すべての第二級／第三級脂肪族及び芳香族アミン類は，出発物質，中間体または原薬の構造の一部に含まれる場合だけでなく，試薬，触媒，溶媒，原材料中に含まれる不純物または工程で副生する不純物（例えば，アミドの加水分解によって副生するアミン類）として導入される場合も含めて考慮する必要がある24。

第二級及び第三級アミンは下記のような不純物または分解生成物として導入される可能性がある。

* *N*,*N*-ジメチルホルムアミド（DMF），*N*,*N*-ジメチルアセトアミド（DMAc），*N*-メチルピロリジノン（NMP）などの一般的なアミド系極性溶媒の不純物または分解生成物
* 臭化テトラブチルアンモニウム（TBAB）などの第四級アンモニウム塩の不純物または分解生成物
* エチルアミンなどの第一級アミンの不純物または分解生成物
* 出発物質，中間体または原薬自身の不純物または分解生成物

この評価には，化学反応だけでなく，クエンチやワークアップで使用されるプロセス内のすべての化学物質の使用を含める必要がある。

## ガイダンス3（汚染リスクの可能性）2, 6

原薬や製剤の製造工程にニトロソアミン類の生成リスクがない場合においても，使用する原材料や製造設備にニトロソアミン類の汚染の可能性がある場合，最終製品中にニトロソアミン類が混入するリスクがある。導入されるすべての原材料及び使用する製造設備について，潜在的な汚染源（ニトロソアミン類，ニトロソ化剤，“脆弱な”アミン不純物）を考慮する必要がある。特に，原材料の製造において第二級アミンを使用する場合は，導入される原材料中のニトロソアミン類の存在の可能性を考慮する必要がある。

出発原料，中間体，試薬，溶媒など，ベンダーから調達する原材料が汚染されている場合，ニトロソアミン類が混入する可能性がある。通常，原薬及び製剤メーカーは，ベンダーから調達した原材料が製造中や輸送中にニトロソアミン不純物が混入している可能性を把握する事ができないため，原材料のサプライチェーンのリスク評価は，汚染を防ぐための重要な要素である。

回収材料（溶媒，試薬，触媒）の使用は，残留アミンが含有する場合など，適切な管理が行われていない場合はニトロソアミンの汚染が特に懸念される。*N*,*N*-ジメチルホルムアミド，オルトキシレン，塩化トリブチルスズは，ニトロソアミン類による交叉汚染のリスクがある原材料としてEMAに指摘されている。また，アジ化ナトリウムは，カナダ保健省により亜硝酸塩との交叉汚染のリスクがあると指摘されている。

マルチパーパスの共有設備を用いている場合，ニトロソ化剤やアミン類の他の工程からの交叉汚染を特に考慮すべきである。GMP下で実施される工程（適切な管理がされた溶媒／試薬の使用，並びにその回収と再利用の管理）は，交叉汚染のリスクが低いと考えられる。また，製造設備の洗浄溶媒（例えば，*N*,*N*-ジメチルホルムアミド等のアミド系極性溶媒）についてもリスク評価が必要である。

# 参考文献

1. 医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検について, 薬生薬審発1008第1号，薬生安発1008第1号，薬生監麻発1008第1号，2021.
2. IPEC, Questionnaire for Excipient Nitrosamines Risk Evaluation version 1 – February 2023.
3. *Procedure under Article 5 (3) of Regulation EC (No) 726/2004: Nitrosamine Impurities in Human Medicinal Products;* Procedure Number: EMEA/H/A-5 (3)/1490; European Medicines Agency (EMA), 2020; June 25, EMA/369136/2020.
4. *Questions and Answers for Marketing Authorisation Holder/Applicants on the CHMP Opinion for the Article 5 (3) of Regulation (EC) No 726/2004 Referral on Nitrosamine Impurities in Human Medicinal Products;* European Medicines Agency (EMA), 2022; December 21, EMA/409815/2020 Rev. 14.
5. United States Food and Drug Administration (U. S. FDA). *Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs, Guidance for Industry, Revision 1;* 2021.
6. EFPIA, Workflows for Quality risk management of nitrosamine risks in medicines Version 2.0., 2022.
https://www.efpia.eu/media/676632/efpia-nitrosamines-quality-risk-management-workflows-sep-2022.pdf
7. APIC, Additional guidance on the assessment on the risk assessment for presence of *N*-nitrosamines in APIs., 2020.
8. Boetzel, R.; Schlingemann, J.; Hickert, S.; Korn, C.; Kocks, G.; Luck, B.; Blom, G.; Harrison, M.; François, M.; Allain, L.; Wu, Y.; Bousraf, Y. A Nitrite Excipient Database: A useful Tool to Support *N*-Nitrosamine Risk Assessments for Drug Products. *J. Pharm. Sci.* in press. DOI: https://doi.org/10.1016/j.xphs.2022.04.016
9. Ashworth, I. W.; Dirat, O.; Teasdale, A.; Whiting, M. Potential for the Formation of *N*-Nitrosamines during the Manufacturing of Active Pharmaceutical Ingredients: An assessment of the Risk Posed by Trace Nitrite in Water. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 1629–1646.
10. Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H. Next Generation of Fluorine-Containing Pharmaceuticals, Compounds Currently in Phase II–III Clinical Trials of Major Pharmaceutical Companies: New Structural Trends and Therapeutic Areas. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422–518.
11. López-Rodríguez, R.; McManus, J. A.; Murphy, N. S.; Ott, M. A.; Burns, M. J. Pathways for *N*-Nitroso Compound Formation: Secondary Amines and Beyond. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 1558–1585.
12. Yang, L.; Chen, Z.; Shen, J.; Xu, Z.; Liang, H.; Tian, J.; Ben, Y.; Zhai, X.; Shi, W.; Li, G. Reinvestigation of the Nitrosamine-Formation Mechanism during Ozonation. *Environ. Sci. Technol.* **2009**, *43*, 5481–5487.
13. Padhye, L. P.; Hertzberg, B.; Yushin, G.; Huang, C-H. *N*-Nitrosamines Formation from Secondary Amines by Nitrogen Fixation on the Surface of Activated Carbon. *Environ. Sci. Technol.* **2011**, *45*, 8368–8376.
14. Tato, M. P. V.; Castedo, L.; Riguera, R. The Oxidation of Hydroxylamine by Fremy’s Salt. Preparation of *N*-Nitrosamines and Tetrazenes. *Chem. Lett.* **1985**, *14*, 623–626.
15. Pham, H.; Wahman, D. G.; Fairey, J. L. The Role of Hydroxylamine as a Nitrification Intermediate in *N*-Nitrosamine Formation. Water Quality Technology Conference, Nov 13-17, 2016, Indianapolis, IN.
16. Jireš, J.; Douša, M.; Gibala, P.; Kubelka, T. *N*-Nitrosation in the Absence of Nitrosating Agents in Pharmaceuticals? *J. Phram. Biomed. Anal.* **2022**, *218*, 114872.
17. Beard, J. C.; Swager, T. M. An Organic Chemist’s Guide to *N*-Nitrosamines: Their Structure, Reactivity, and Role as Contaminants. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 2037–2057.
18. Nawrocki, J.; Andrzejewski, P. Nitrosamines and Water. *J. Hazard. Mater.* **2011**, *189*, 1–18.
19. Liu, Y. D.; Selbes, M.; Zeng, C.; Zhong, R.; Karanfil, T. Formation Mechanism of NDMA from Ranitidine, Trimethylamine, and Other Tertiary Amines during Chloramination: A Computational Study. *Environ. Sci. Technol.* **2014**, *48*, 8653–8663.
20. Wang, W. Liang, F.; Guo, Y.; Wu, R.; Pan, F.; Jin, C.; Wang, J. Formation of Multiple Nitrosamines from the Ozonation of Corresponding Precursor Secondary Amines: Influencing Factors and Transformation Mechanisms. *Water Air Soil Pollut.* **2019**, *230*: 41.
21. Schlingemann, J.; Burns, M. J.; Ponting, D. J.; Avila, C. M.; Romero, N. E.; Jaywant, M. A.; Smith, G. F.; Ashworth, I. W.; Simon, S.; Saal, C.; Wilk, A. The Landscape of Potential Small and Drug Substance Related Nitrosamines in Pharmaceuticals. *J. Pharm. Sci.* in press. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2022.11.013>
22. SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety), Opinion on Nitrosamines and Secondary Amines in Cosmetic Products, SCCS/1458/11.
23. Teuten, E. L.; Loeppky, R. N. The Mechanistic Origin of Regiochemical Changes in the Nitrosative *N*-Dealkylation of *N*,*N*-Dialkyl Aromatic Amines. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1097–1108.
24. Horne, S.; Vera, M. D.; Nagavelli, L. R.; Sayeed, V. A.; Heckman, L.; Johnson, D.; Berger, D.; Yip, Y. Y.; Krahn, C. L.; Sizukusa, L. O.; Rocha, N. F. M.; Bream, R. N.; Ludwig, J.; Keire, D. A.; Condran, G. Regulatory Experiences with Root Causes and Risk Factors for Nitrosamine Impurities in Pharmaceuticals. *J. Pharm. Sci.* in press. DOI: https://doi.org/10.1016/j.xphs.2022.12.022