

日本 PDA 製薬学会 技術教育委員会シンポジウム  
～医薬品開発におけるニトロソアミン不純物の管理～

開催テーマ：ニトロソアミン不純物の管理について

主催：一般社団法人 日本 PDA 製薬学会 技術教育委員会

日時：2022 年 10 月 14 日（金）10:00~17:30

場所：web 開催

■ 開催趣旨

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。ニトロソアミン類は、ICH M7 ガイドラインにおいて極めて高い発がん性を有する Cohort of concern に該当し、ICH M7 で規定された許容摂取量よりもさらに厳格な基準値による管理が求められるため、適切な管理方法については大きな課題となっています。医薬品へのニトロソアミン類の混入原因として、原薬合成過程における生成、製剤製造過程における生成、共用設備からの交叉汚染、回収溶媒や試薬中への混入、包装資材由来、保存時の経年変化による生成等を考慮する必要があります。

諸外国においては、医薬品中のニトロソアミン類の管理に関するガイダンスが 2019 年頃から発出され、医薬品へ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等について」の通知が発出され、国内においても製造販売業者等は医薬品へのニトロソアミン類の混入リスクを定められた期限内に評価することになりました。一方、ニトロソアミン類の混入リスク評価方法についてはガイダンス等には具体的に明記されておらず、その実施方法については課題となっています。さらに、ニトロソアミン類は厳格な基準値での管理が必要なため、その分析方法の開発も課題となっています。

本シンポジウムでは、原薬製造、製剤製造に加え、分析法開発の視点からもニトロソアミン不純物に関する課題に取り組むと共に、リスク評価の実施例についても紹介します。また、ニトロソアミン不純物の管理について、日本より先行している海外の行政及び企業のエキスパートにニトロソアミン不純物管理の今後の展望について講演頂きます。さらに、シンポジウムの最後には、演者らによるパネルディスカッションの時間を設け、ニトロソアミン不純物の管理に関連した課題等について議論する予定です。

■ プログラム

10:00~10:10 開会挨拶

檜山 行雄（技術教育委員会委員長／国立医薬品食品衛生研究所）

10:10~10:20 不純物ガイドラインの全体概要（ニトロソアミンを含む）

横山 誠（技術教育委員会／エーザイ株式会社）

10:20~11:00 ニトロソアミン国内通知等の動向に関して

福地 準一（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）

- 11:00~11:40 医薬品におけるニトロソアミン類の分析法 – 国立衛研の取り組み –  
内山 奈穂子 (国立医薬品食品衛生研究所)
- 11:40~12:20 原薬製造におけるニトロソアミン類の管理 – サクラミル原薬を事例に –  
長遠 裕介 (技術教育委員会 / 富士フイルム富山化学株式会社)
- 12:20~13:20 昼食休憩
- 13:20~14:00 沢井製薬の後発医薬品開発における製剤中ニトロソアミン類の管理戦略  
山本 浩之 (沢井製薬株式会社)
- 14:00~14:40 EU experience of nitrosamines impurities: lessons learnt and future perspective.  
Robert Bream (European Medicines Agency (EMA))
- 14:40~14:55 休憩
- 14:55~15:35 Current Status of *N*-Nitrosamines – are we approaching the end game?  
Andrew Teasdale (AstraZeneca)
- 15:35~16:15 US experience with nitrosamines in pharmaceuticals: risks and mitigation strategies  
David Keire (Food and Drug Administration (FDA))
- 16:15~16:30 休憩
- 16:30~17:20 パネルディスカッション (同時通訳あり)  
演者全員
- 17:20~17:30 閉会挨拶  
今井 昭生 (技術教育委員会 / エーザイ株式会社)

#### 講演について

- ・ 海外の方の講演は日本語字幕表示または同時通訳を実施予定です。
- ・ web セミナーとなりますので、イヤホンやヘッドセットなどのご使用をおすすめ致します
- ・ 事前資料及びセミナーの URL は後日ご案内致します。

## ■ 要旨

### 1. 不純物ガイドラインの全体概要（ニトロソアミンを含む）

横山 誠（技術教育委員会／エーザイ株式会社）

本講演では、シンポジウム主催分科会（原薬バイオ分科会）の活動概要を紹介するとともに、各不純物ガイドライン及びニトロソアミン不純物管理のガイドラインについて、その概要を比較して紹介する。

### 2. ニトロソアミン国内通知等の動向に関して

福地 準一（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）

近年、国内外の一部の医薬品から発がん性物質であるニトロソアミン類が検出されています。医薬品中へのニトロソアミン類の混入原因と考えられているものには、合成プロセスでの生成、回収された溶媒と試薬の汚染、一部の包装材料の使用、および保管中の生成が含まれます。これまでにニトロソアミン類が検出された医薬品以外にも、ニトロソアミン類が混入している可能性は否定できず、混入のリスクを可能な限り低減することが重要です。

本発表は、医薬品中のニトロソアミン類による汚染の危険性に関する自主検査の取扱いに関する厚生労働省の通知や最近の動向について概説することを目的としています。

### 3. 医薬品におけるニトロソアミン類の分析法 ー国立衛研の取り組みー

内山 奈穂子（国立医薬品食品衛生研究所）

注）資料公開はありません

### 4. 原薬製造におけるニトロソアミン類の管理 ーサクラミル原薬を事例にー

長遠 裕介（技術教育委員会／富士フイルム富山化学株式会社）

医薬品中のニトロソアミン不純物の管理は医薬品の品質及び患者の安全性を保証する観点から重要な課題となっている。医薬品へのニトロソアミン類の混入原因として、原薬合成過程における生成、製剤製造過程における生成、共用設備からの交叉汚染、回収溶媒や試薬中への混入、包装資材由来、保存時の経年変化による生成等を網羅的に考慮してリスク評価を実施する必要がある。しかしながら、ニトロソアミン類の混入リスク評価方法の詳細についてはガイダンス等には具体的に明記されておらず、その実施方法については課題となっている。本発表では、原薬製造におけるニトロソアミン不純物のリスク評価方法について、サクラミル原薬を仮想事例に用いて紹介する。

### 5. 沢井製薬の後発医薬品開発における製剤中ニトロソアミン類の管理戦略

山本 浩之（沢井製薬株式会社）

製剤中のニトロソアミン類のリスク評価・管理においては、生成要因及びそれらの関係性の理解が重要である。本講演では、沢井製薬が行う後発医薬品開発におけるニトロソアミン管理戦略の構築及び適用事例を紹介する。

### 6. EU experience of nitrosamines impurities: lessons learnt and future perspective.

Robert Bream (European Medicines Agency (EMA))

- Why are nitrosamines an issue? Toxicity mechanism.
- Historical context of how we got to where we are today - sartans, ranitidine, metformin, rifampicin (including some root cause chemistry) - various referrals and "Call for Review" for all products
- What we have learnt over the last 2 years - additional risk factors, nitrosamines related to the structure of the API/trace nitrite in excipients (vs original focus on low molecular weight NAs)
- Scientific gaps still to fill (safety science (Ames/QSAR/endogenous), how to reduce/prevent formation (potential CAPAs)).

## 7. Current Status of *N*-Nitrosamines – are we approaching the end game?

Andrew Teasdale (AstraZeneca)

We have been seeking to address the challenge of control of *N*-Nitrosamines for 4 years now and thus this presentation will seek to explore that journey. Examining the evolution of the issue and how our understanding has increased, looking at control both in respect to Nitrosamines formed during active substance synthesis and also during drug product manufacture. It will examine how scientific investigations have allowed us to better understand the risks, what can be controlled and also the limitations of control. Key factors considered include risks associated with water, nitrites in excipients, packaging and also the significant challenges faced in relation to assessment of carcinogenic potential of *N*-Nitrosamines. Finally it will look at the current challenges faced in management of complex Nitrosamine drug substance related impurities (NDSRIs), the difficulties in establishing acceptable limits and the implications of this for current medicines and their availability.

Critical factors to consider include

- How can we establish safe limits for Complex – API like Nitrosamines (NDSRIs). Limits that ensure both patient safety and accessibility to vital medicines – avoiding withdrawals and shortages.
- What are the timescales for key activities, pre-clinical studies, potential reformulation – reduction of nitrite content in excipients and / or potential use of scavengers.
- Finally what are the current risks and how do we avoid a crisis.

## 8. US experience with nitrosamines in pharmaceuticals: risks and mitigation strategies

David Keire (Food and Drug Administration (FDA))

- Overview of analytical methods (including e.g. precautions to avoid artefacts)
- Collaboration between regional agencies (e.g. metformin, valsartan)
- NDSRI issues (API-derived nitrosamines)
- Investigation of mitigation strategies in model systems (pH/anti-oxidants)