

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 *N*-ニトロソアミン類／ニトロソアミン原薬関連不純物 (NDSRIs) の評価及び管理について考える～

開催テーマ：*N*-ニトロソアミン類／ニトロソアミン原薬関連不純物 (NDSRIs) の評価及び管理について

主催：一般社団法人 日本 PDA 製薬学会 技術教育委員会

日時：2024 年 4 月 19 日 (金) 10:30~17:50

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 *N*-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。*N*-ニトロソアミン類は、ICH M7 (R2)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。

諸外国においては、医薬品中の *N*-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 *N*-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 *N*-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。

2021 年のバレニクリンの回収以降、原薬自身または原薬関連の不純物がニトロソ化したニトロソアミン原薬関連不純物 (Nitrosamine Drug Substance-Related Impurities: NDSRIs) の混入事例が種々報告されており、世界的な問題となっています。NDSRIs は多くの場合で毒性データが存在しないため、許容摂取量の設定には多くの課題が存在します。欧米のガイダンスでは、新規 *N*-ニトロソアミン類の許容摂取量設定のために、Carcinogenic Potency Categorization Approach (CPCA) が提唱され、国内においても 2023 年 8 月 4 日に厚生労働省から発出された質疑応答集 (Q&A) の一部改正において、CPCA が実装されました。しかしながら、既存のリードアクロス法との使い分けや、*in vitro/in vivo* フォローアップ試験の解釈など、新規 *N*-ニトロソアミン類／NDSRIs の許容摂取量設定については、まだまだ課題が多い状況です。さらに、NDSRIs は多くの場合で製剤製造工程または保管中に、原薬構造のアミン部位と添加剤中に含まれる亜硝酸塩が反応して副生するため、管理が困難であることが問題となっています。そのため、NDSRIs が製品中に許容限度値を超えて副生する場合は、リスク低減のための原薬または製剤製造方法の変更が必要となります。

本シンポジウムでは、CMC 及び安全性の両側面における *N*-ニトロソアミン類に関する課題について、特に NDSRIs にフォーカスし、実際の NDSRIs の許容摂取量設定及びリスク低減措置について解説致します。また、*N*-ニトロソアミン類／NDSRIs 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 *N*-ニトロソアミン類／NDSRIs 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、*N*-ニトロソアミン類／NDSRIs の評価及び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

- 10:30~10:35 開会挨拶
檜山 行雄（技術教育委員会／国立医薬品食品衛生研究所）
- 10:35~10:50 ニトロソアミン原薬関連不純物（NDSRIs）の現状と当局の規制，動向
大森 雅之（技術教育委員会／エーザイ株式会社）
- 10:50~11:20 ニトロソアミン類の混入リスクに関するこれまでの対応と勘案事項について
浦 克彰（厚生労働省）
- 11:20~12:00 構造活性相関／リードアクロス法を用いた *N*-ニトロソアミン類／NDSRIs の許容摂取量の設定
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）
- 12:00~13:00 昼食休憩
- 13:00~13:40 Revisiting the Landscape of Potential Small and Drug Substance Related Nitrosamines in Pharmaceuticals (pre-recorded, 同時通訳あり)
Michael Burns (Lhasa Limited)
- 13:40~14:20 NDMA and beyond: Factors effecting the risk of nitrosamine formation in solid dosage products (pre-recorded, 同時通訳あり)
Ian Ashworth (AstraZeneca)
- 14:20~15:00 Management of Nitrosamine impurities in the EU (pre-recorded, 同時通訳あり)
Robert Bream (European Medicines Agency (EMA))
- 15:00~15:10 休憩
- 15:10~16:00 Inhibition of nitrosamine formation by formulation (pre-recorded, 同時通訳あり)
David Keire (Food and Drug Administration (FDA))
- 16:00~16:40 Setting Limits for NDSRIs (同時通訳あり)
Raphael Nudelman (Teva)
- 16:40~16:50 休憩
- 16:50~17:40 パネルディスカッション (同時通訳あり)
演者全員
- 17:40~17:50 閉会挨拶
今井 昭生（技術教育委員会委員長／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。
- ・ 演題の順番が変わる可能性があります。

ニトロソアミン原薬関連不純物（NDSRI）の現状と当局の規制，動向

大森 雅之

技術教育委員会／エーザイ株式会社

2018年のバルサルタン原薬への*N*-ニトロソジメチルアミン(NDMA)や*N*-ニトロソジエチルアミン(NDEA)の混入発覚以降、欧米では2020年に*N*-ニトロソアミン類の混入に関するガイダンスが、日本国内においても2021年に「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、医薬品の品質を確保すべくリスク評価等の自主点検が進められてきた。一方で、2021年のバレニクリンの回収を発端に、原薬自身または原薬関連の不純物がニトロソ化したニトロソアミン原薬関連不純物（Nitrosamine Drug Substance-Related Impurities: NDSRIs）の混入事例が種々報告され、現在世界的な問題となっている。NDSRIsは毒性データが未知であることが多いことから科学的に妥当な許容摂取量の設定に大きな課題を持つが、昨年欧米のガイダンスで毒性データが存在しない新規*N*-ニトロソアミン類の許容摂取量設定に対し Carcinogenic Potency Categorization Approach（CPCA）が提唱され、日本でもこのアプローチの適用が認められたことは大きなトピックであり、許容摂取量設定のアプローチは勿論のこと、混入の根本原因や毒性試験データの解釈等、常に更新されたガイダンスの内容や最新の文献情報等をキャッチアップしながら対応を議論することは今後も重要である。本講演では、本シンポジウムのイントロダクションとして、ニトロソアミン問題の全体像含め、NDSRIsの現状と3極のNDSRIs関連の規制及びその動向について概要を比較して紹介する。

ニトロソアミン類の混入リスクに関するこれまでの対応と勘案事項について

浦 克彰
厚生労働省

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たことを受け、厚生労働省は「医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検について」（令和3年10月8日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、医薬安全対策課長及び監視指導・麻薬対策課長連名通知。以下「自主点検通知」という。）を発出し、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の取扱いを定めたところです。自主点検通知においては、ニトロソアミン類の混入リスクを令和5年4月30日までに評価し、その結果、ニトロソアミン類の混入リスクのある品目については、当該医薬品に含まれるニトロソアミン量を測定し、ニトロソアミン類の混入が確認された品目については、令和6年10月31日までにリスク低減措置を講じることとされています。自主点検を円滑に行うため、「「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」に関する質疑応答集（Q&A）について」（令和4年12月22日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課、医薬安全対策課及び監視指導・麻薬対策課連名事務連絡）において、対象医薬品範囲や基本的な考え方をお示ししているほか、「「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」に関する質疑応答集（Q&A）について」の一部改正について」（令和5年8月4日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課、医薬安全対策課及び監視指導・麻薬対策課連名事務連絡）において、海外規制当局の動向等を踏まえ、限度値設定についてQ&Aを追加しました。国内での自主点検の対応について説明いたします。

構造活性相関／リードアクロス法を用いた *N*-ニトロソアミン類／NDSRI の許容摂取量の設定

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

近年、国内外において、複数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、一部の製品が自主回収されている。2021年のバレニクリンの回収以降、原薬自身または原薬関連の不純物がニトロソ化した Nitrosamine Drug Substance-Related Impurities (NDSRI) の混入事例が種々報告されており、世界的な問題となっている。NDSRI は、多くの場合で毒性データが存在しないため、許容摂取量の設定には多くの課題が存在する。昨今、欧米のガイダンスにおいて、新規 *N*-ニトロソアミン類の許容摂取量設定のために、Carcinogenic Potency Categorization Approach (CPCA) が提唱され、国内においても2023年8月4日に厚生労働省から発出された質疑応答集 (Q&A) の一部改正において、CPCA が実装された。しかしながら、CPCA とリードアクロス法との使い分けなどについては整理されておらず、さらにリードアクロス法の適用条件などについても明確化されていない状況である。

本発表では、新規 *N*-ニトロソアミン類 (NDSRI 含む) について、構造活性相関またはリードアクロス法を用いた許容摂取量の設定法について解説する。また、実際の NDSRI の許容摂取量設定について事例を用いて解説する。

Revisiting the Landscape of Potential Small and Drug Substance Related Nitrosamines in Pharmaceuticals

Michael Burns (Principal Scientist, Lhasa Limited)

With the emergence of NDSRIs as a cause for concern in pharmaceuticals, the scale of the problem for drug manufacturers was previously explored in silico and highlighted the potential risks associated with up to 43% of known APIs. Subsequently in June 2023 regulatory authorities released a new approach, namely the Carcinogenicity Potency Categorization Approach (CPCA), which had the potential to drastically alter the landscape for NDSRIs. Utilising the methodology previously used to explore the risk, the data has been revisited to understand how big an effect the CPCA has had on the control of NDSRIs. The results indicate that 2/3 of Nitrosamines derived from secondary amines within APIs belong to either class 4 or 5 from CPCA, and would therefore be controlled to the standard 1.5 µg/day TTC limit associated with other mutagens. In addition, tertiary amines provide a disproportionate source of class 1 and 2 Nitrosamines, but following an analysis based on learnings from recent experimental work, this risk is likely only applicable to ~18% of tertiary amines. This work demonstrated the significant steps forward the CPCA approach has provided to addressing nitrosamine risks within pharmaceuticals, but also identified a number of remaining challenges.

医薬品に含まれる可能性のある低分子・原薬関連ニトロソアミン類の状況の再検討

Michael Burns (Principal Scientist, Lhasa Limited)

医薬品における懸念事項として NDSRI が浮上したことを受け、医薬品メーカーにとっての問題の規模が *in silico* で調査され、既存の原薬の最大 43% に関連する潜在的リスクがあることが浮き彫りになった。その後、2023 年 6 月に規制当局は NDSRI の状況を劇的に変える可能性のある新しいアプローチである Carcinogenicity Potency Categorization Approach (CPCA) を発表した。CPCA が NDSRI の管理にどれほど大きな影響を与えたかを理解するために、以前リスクを調査するために使用された方法を利用してデータを再検討した。その結果、原薬中の第二級アミンに由来するニトロソアミンの 2/3 は、CPCA のクラス 4 または 5 のいずれかに属し、したがって他の変異原性物質に関連する標準的な TTC 規制値 1.5 μg / 日に管理されることが示された。さらに、第三級アミンはクラス 1 と 2 のニトロソアミンの不均衡な供給源となるが、最近の実験的研究から得られた知見に基づく分析によると、このリスクは第三級アミンの ~18% にしか当てはまらない可能性が高い。この研究は、医薬品中のニトロソアミンリスクに対処するために CPCA のアプローチが大きな前進をもたらしたことを実証したが、同時に多くの残された課題も明らかにした。

NDMA and Beyond: Factors Affecting the Risk of Nitrosamine Formation in Solid Dosage Products

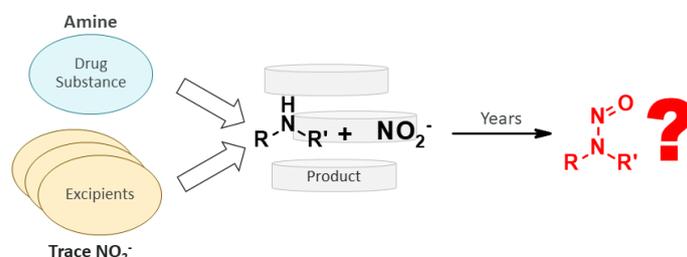
Ian W Ashworth

[a] Chemical Development, Pharmaceutical Technology & Development, Operations, AstraZeneca, Macclesfield, United Kingdom

Ian.ashworth@astrazeneca.com

The unexpected finding of nitroso dimethylamine NDMA in valsartan drug substance in 2018 and the subsequent findings of nitrosamines in additional drug products led regulatory agencies to call for pharmaceutical companies to review their products to determine the risk of nitrosamine contamination.[1] After an initial focus on drug substance synthesis, where obvious risks exist, it was found that traces of nitrite present in excipients could react with secondary amines present in solid drug products to form nitrosamines.[2,3] Given that many drug substances are secondary amines or contain secondary amines as specified or trace impurities many drug products could potentially contain nitrosamines. The environment within a drug product, method of drug product processing and storage conditions are all factors that may influence the formation of nitrosamines within a product over its shelflife.

A predictive model based on the published solution phase kinetics of amine nitrosation has been developed and validated.[4,5] The use of some conservative assumptions makes it possible to extend this model to consider the nitrosation of an amine occurring within a solid drug product. Limited validation of this approach has been carried out, which suggests that it may have some utility within the context of conducting a nitrosamine risk assessment.



Finally, the complex structures of many active pharmaceutical ingredients means that it is not always clear where reaction with nitrous acid will occur and if the product will be stable. Nitrosation experiments[6] may be used to investigate if an API will undergo nitrosation and where reaction will occur. Such experiments may also help to identify if a tertiary amine containing API is at risk of forming a nitrosamine upon exposure to trace nitrite.[7]

1. J Moser, J Schlingemann, C Saal, *J. Pharm. Sci.*, **2023**, *112*, 1161.
2. J Schlingemann *et al.*, *Int. J. Pharm.*, **2022**, *620*, 121740.
3. J Moser, I W Ashworth, L Harris, M C Hillier, K K Nanda, G Scrivens, *J. Pharm. Sci.*, **2023**, *112*, 1255.
4. I W Ashworth, O Dirat, A Teasdale, M Whiting, *Org. Process Res. Dev.*, **2020**, *24*, 1629.
5. I W Ashworth, D Dey, O Dirat, P McDaid, D Lee, J Moser, K K Nanda, *Org. Process Res. Dev.*, **2023**, *27*,

1759.

6. I W Ashworth, A Blanzs, J J Byrne, O Dirat, J W Fennell, N Kuhl, S L Wells, M P Whiting, *Org. Process Res. Dev.*, **2023**, *27*, 1784.
7. I W Ashworth, T Curran, O Dirat, J Zheng, M Whiting, D Lee, *Org. Process Res. Dev.*, **2023**, *27*, 1714.

NDMA, そしてその先へ： 固形製剤中のニトロソアミン生成リスクに影響する要因

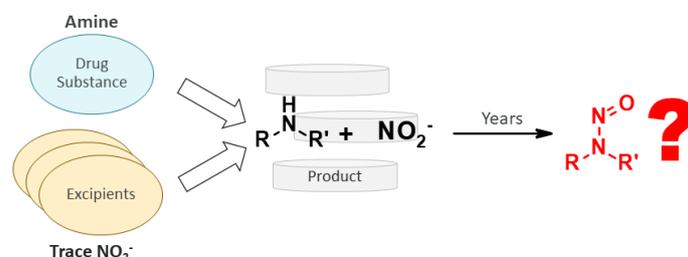
Ian W Ashworth

[a] Chemical Development, Pharmaceutical Technology & Development, Operations, AstraZeneca, Macclesfield,
United Kingdom

Ian.ashworth@astrazeneca.com

2018年にバルサルタン原薬からニトロソジメチルアミン NDMA が検出されるという予期せぬ事態が発生し、その後、追加の医薬品からニトロソアミンが検出されたことから、規制当局は製薬会社に対し、ニトロソアミン汚染のリスクを判断するために製品を見直すよう呼びかけた[1]。明らかなるリスクが存在する原薬合成に当初焦点を当てた後、賦形剤中に存在する微量の亜硝酸塩が固形製剤中に存在する第二級アミンと反応してニトロソアミンを形成する可能性があることが判明した[2,3]。多くの原薬が第二級アミンであるか、特定又は微量の不純物として第二級アミンを含むことから、多くの製剤がニトロソアミンを含む可能性がある。製剤内の環境、製剤の加工方法、保管条件などはすべて、製剤の有効期間中に製剤内でニトロソアミンが生成される可能性に影響を与える要因である。

公表されているアミンニトロソ化の溶液相速度論に基づく予測モデルが開発され、検証されている[4,5]。いくつかの保守的な仮定を用いることで、このモデルを固形製剤内で発生するアミンのニトロソ化を考慮するように拡張することが可能である。この手法の限定的な検証は実施されており、ニトロソアミンのリスク評価を実施するうえで、ある程度の有用性があることを示唆している。



最後に、多くの医薬品有効成分は構造が複雑であるため、亜硝酸との反応がどこで起こるか、また生成物が安定かどうかは必ずしも明らかでない。ニトロソ化実験[6]は、原薬にニトロソ化が起こるかどうかが、どこで反応が起こるかを調べるために使用できる。このような実験は、第三級アミンを含む原薬が微量亜硝酸にさらされた際にニトロソアミンを形成する危険性があるかどうかを特定するのにも役立つ可能性がある[7]。

1. J Moser, J Schlingemann, C Saal, *J. Pharm. Sci.*, **2023**, *112*, 1161.
2. J Schlingemann *et al.*, *Int. J. Pharm.*, **2022**, *620*, 121740.
3. J Moser, I W Ashworth, L Harris, M C Hillier, K K Nanda, G Scrivens, *J. Pharm. Sci.*, **2023**, *112*, 1255.
4. I W Ashworth, O Dirat, A Teasdale, M Whiting, *Org. Process Res. Dev.*, **2020**, *24*, 1629.

5. I W Ashworth, D Dey, O Dirat, P McDaid, D Lee, J Moser, K K Nanda, *Org. Process Res. Dev.*, **2023**, *27*, 1759.
6. I W Ashworth, A Blanz, J J Byrne, O Dirat, J W Fennell, N Kuhl, S L Wells, M P Whiting, *Org. Process Res. Dev.*, **2023**, *27*, 1784.
7. I W Ashworth, T Curran, O Dirat, J Zheng, M Whiting, D Lee, *Org. Process Res. Dev.*, **2023**, *27*, 1714.

Management of Nitrosamine impurities in the EU

Robert Bream (European Medicines Agency (EMA))

The presentation will cover the latest regulatory policies as a result of progress on the scientific understanding of nitrosamines. This will include recent developments in understanding of root causes for nitrosamine formation in finished products, as well as approaches for setting Acceptable Intakes based on an understanding of the impact of structural features.

EUにおけるニトロソアミン不純物の管理

Robert Bream (European Medicines Agency (EMA))

本講演では、ニトロソアミンの科学的理解の進展に伴う最新の規制政策を取り上げる。これには、最終製品におけるニトロソアミン生成の根本原因の理解における最近の進展や、構造的特徴の影響の理解に基づく許容摂取量設定のためのアプローチも含まれる。

Inhibition of nitrosamine formation by formulation

David Keire (Food and Drug Administration (FDA))

Formulation studies performed in US FDA CDER OPQ laboratories show that the inhibition potency of antioxidants vary depending on the drug product studied. In this presentation, data obtained on formulation studies with bumetanide or metformin activated pharmaceutical ingredients (APIs) will be presented. For these APIs, different amounts of the antioxidants, ascorbic acid, ferulic acid or caffeic acid were added or pH modifiers were used. For bumetanide formulations, ascorbic acid or pH adjustment with bicarbonate were the most effective inhibitors of nitroso-bumetanide formation. For metformin formulations, ferulic acid at 0.1% concentration or pH adjustment with bicarbonate were the most effective inhibitors of *N*-nitroso dimethylamine (NDMA). All tested antioxidants showed complete mitigation of NDMA formation at 0.5% and 1% levels. Overall, each API, drug manufacturing process and drug product has unique properties that require different strategies to mitigate the presence of nitrosamines to acceptable amounts.

製剤化によるニトロソアミン生成の抑制

David Keire (Food and Drug Administration (FDA))

米国 FDA CDER OPQ 試験室で実施された製剤研究から、抗酸化剤の阻害効力は検討する医薬品によって異なることが示された。本発表では、ブメタニドまたはメトホルミンの原薬 (API) を用いた製剤研究で得られたデータを紹介する。これらの API では、異なる量の抗酸化剤、アスコルビン酸、フェルラ酸、コーヒー酸が添加されるか、あるいは pH 調整剤が使用された。ブメタニド製剤では、アスコルビン酸または重炭酸塩による pH 調整が、ニトロソ-ブメタニド形成を最も効果的に阻害した。メトホルミン製剤では、濃度 0.1% のフェルラ酸または炭酸水素塩による pH 調整が、ニトロソジメチルアミン (NDMA) の最も効果的な阻害剤であった。試験したすべての抗酸化剤は、0.5% および 1% のレベルで NDMA 形成を完全に緩和した。全体として、各原薬、医薬品の製造工程、製剤には固有の特性があり、ニトロソアミンの存在を許容量まで緩和するためには、それぞれ異なる戦略が必要である。

Setting Limits for NDSRIs

Raphael Nudelman (Teva)

The landscape of *N*-nitrosamines is constantly changing. Setting acceptable intake (AI) limits for Nitrosamine Drug Substance Related Impurities (NDSRIs) has also undergone extensive changes, primarily based on understanding the mechanism of action of this class of nitrosamines and the constant emergence of new toxicological data.

Originally all nitrosamines needed to be controlled to the lowest defaults limits that were based on the available carcinogenicity data at the time, and eventually, after understanding that NDSRIs are in a different chemical space than the small dialkyl-nitrosamines and that SAR has a major effect on the mutagenic potential and potency, new paradigms were developed including the Carcinogenicity Potency Categorization Approach (CPCA) and the enhanced Ames test (EAT). Further investigations that are still ongoing are assisting in updating these paradigms as well as introducing new methods to set AIs for NDSRIs. This presentation will focus on the investigations that brought us to the position we are currently at, and on future expectations.

NDSRIの限度値の設定

Raphael Nudelman (Teva)

N-ニトロソアミンを取り巻く環境は常に変化している。ニトロソアミン薬物関連不純物 (NDSRI) の許容摂取量 (AI) 規制値の設定も、主にこのクラスのニトロソアミンの作用機序の理解と新しい毒性学的データの絶え間ない出現に基づいて、広範囲にわたって変更されてきた。当初は、すべてのニトロソアミンを、その時点で入手可能な発がん性データに基づく最低既定限界に管理する必要がありましたが、やがて、NDSRI が低分子ジアルキルニトロソアミンとは異なる化学空間にあり、SAR が変異原性潜在性と効力に大きな影響を及ぼすことが理解された後、Carcinogenicity Potency Categorization approach (CPCA) や Enhanced Ames test (EAT) などの新しいパラダイムが開発されました。現在も進行中のさらなる調査は、これらのパラダイムの更新を支援するとともに、NDSRI の AI を設定するための新しい方法を導入している。本講演では、現在のポジションに到達するまでの調査と、将来への期待に焦点を当てる。