

医薬品のニトロソアミン類管理の新潮流 — 構造ベース AI (CPCA) と NDSRI 対策 —

医薬事業部 西原 豊・柳 和則

1 はじめに

近年、発がん性物質のニトロソアミン類 (図1) の医薬品への混入は、国際的に重大な品質・安全性の課題として認識され、各国の規制当局が迅速に枠組み整備を進めてきました。特に、医薬品の有効成分 (Active Pharmaceutical Ingredient : API) の構造に由来するニトロソアミン原薬関連不純物 (Nitrosamine Drug Substance-Related Impurities : NDSRI) への対応は、原薬の製造方法、錠剤等の処方設計や包装、保管条件など広範にわたります。国内外の規制当局は、ニトロソアミン類の混入リスク評価・分析・管理を製薬企業に厳格に求めており、これに応じた分析・評価技術の高度化が進んでいます。本稿では、最近の欧州医薬品庁 (EMA) やアメリカ食品医薬品局 (FDA) の動向、厚生労働省の運用方針を概説するとともに、分析技術面から、当社の分析法開発から未知ピークの構造推定、規制対応、当局への申請支援など幅広い取り組みを紹介します。

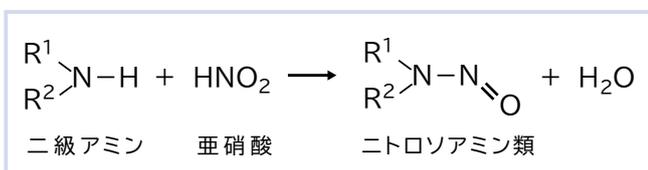


図1 ニトロソアミン類の生成反応 (二級アミンと亜硝酸の場合)

2 規制の背景と流れ

ニトロソアミン類は、食品や医薬品に含まれる可能性のある有害な化学物質で、発がん性があることが知られています。医薬分野では、2018年のサルタン系降圧薬 (バルサルタン等) における混入事例を契機に、ニトロソアミン類の管理は強化され、評価対象は製造工程から包装・保管までへと拡張されました。ニトロソアミン類は一般に強い発がん性を示し得るため、微量でも管理が必要です。各規制当局の動向は以下の通りです。

- EMA は、化学合成原薬を含む医薬品を中心に、包装・保管を含めた包括的なニトロソアミン類のリスク評価、必要に応じた分析法の確立、管理戦略の導入を求めています。ニトロソアミン類の混入・生成が複数の経路で発生し得ることが明らかになったため、製造工程の原料・反応剤 (亜硝酸塩等)、工程条件 (pH・温度)、包装材や保管条件、賦形剤中の亜硝酸塩等に起因する生成リスクまで評価範囲は拡張されました¹⁾。
- FDA も同様に、原薬由来・製剤由来双方の発生メカニズムに

着目し、想定経路の同定、適切な試験法の採用、許容摂取量 (AI: Acceptable Intake) に基づく管理を求めています²⁾。当初は NDMA (N-ニトロソジメチルアミン) など一部の低分子量ニトロソアミン類の混入に焦点が当てられていましたが、2019～2021年にかけて知見が拡充し、2020年頃より API 構造に由来する NDSRI を含む広範な生成・混入リスクを前提とした包括的な管理へと見直されました。2021年のバレニクリンにおける N-ニトロソバレニクリン検出・回収事例もあり、NDSRI への注目は一層高まりました。

3 NDSRI へのフォーカス：構造ベースの AI 設定 (CPCA)

従来、AI は個別の発がん性試験や構造活性相関 (SAR) に基づき設定されてきました。しかし、NDSRI は API の構造や製造・保管条件に依存して品目ごとに異なる構造が生成し得るため、個々の化合物について長期の毒性データが揃いにくいという課題があります。これに対する規制動向は以下の通りです。

- EMA は、2023年に Carcinogenic Potency Categorisation Approach (CPCA) を公表し、構造要素 (例：二級・三級アミン由来の N-ニトロソ基、 α 位置換、隣接ヘテロ原子、代謝活性化の可能性等) に基づいて発がん性ポテンシーをカテゴリー化し、長期毒性データのない NDSRI でも暫定的かつ保守的に AI を導出できる枠組みを示しました³⁾。
- FDA も、構造特徴や既存の発がん性データ等に基づき、多数の NDSRI について推奨 AI を公表しており、該当する場合はこれを管理基準として参照します。EMA の CPCA と整合性を持ちつつ、FDA は独自の評価手法を併用しています⁴⁾。
- 我が国では、2023年に厚生労働省が事務連絡にて CPCA を用いた AI 設定の活用を許容し、国際整合的なリスク評価・管理の枠組みが整備されました。これにより、製薬企業は構造情報と限られた分析データから迅速に管理方針を決定し、必要な閾値に基づく分析法・工程管理の設計が可能となりました⁵⁾。

なお、CPCA による AI は暫定的な位置づけであり、個別化合物の信頼性の高い毒性データが得られた場合は、化合物固有の AI が優先されます。AI は通常 ng/日 で提示され、製品の最大一日投与量 (MDD) に基づいて製品中の許容濃度 (ppm や ppb) に換算します。

4 我が国の自主点検後の継続的対応

2025年7月に公表された事務連絡に基づき、医薬品中ニトロソアミン類混入リスクの自主点検後の対応について、厚生労働省は継続的管理を製薬企業に求めています⁶⁾。次の状況に該当する場合には都度、ニトロソアミン類の混入リスク評価を実施し、必要に応じて適切なリスク低減措置についての検討および薬事手続きを行うことが求められます。

＜想定されるトリガーの例＞

- ①新規に医薬品の承認を取得しようとするとき
- ②製造方法、処方または一次包装の変更等、ニトロソアミン類の混入に影響があると考えられる変更を行おうとするとき
- ③ニトロソアミン類について新たな知見が得られたとき

なお、限度値超過時の対応や管理戦略、リスク低減措置の設定は、既存の通知・Q&A・薬事手続通知を参照します。国内外で限度値超過事例がある医薬品については、その医薬品が他社製剤であっても原則として規格値の設定が求められます。規格値を設定しない、または別の方法で対応する場合は、医薬品品質相談や後発医薬品品質相談で妥当性の確認を受ける必要があります。

5 高感度分析と安全対策の必要性

FDAのガイダンス²⁾は、各製品のMDDとAIに照らし、当該製品でAIを確実に満たしうる十分な感度と特異性を備えた分析法を求めています。一般にLC-MS/MS、GC-MS、LC-HRMS（高分解能質量分析）等の高感度・高選択的手法が用いられます。必要な定量下限（LOQ）は画一的ではなく、製品のMDDやAIに応じてサブppm～ppb、あるいはng/gレベルまでの感度が求められることがあります。高選択的な質量分析法の適用に加え、マトリックス由来のイオン抑制/増強の制御、共溶出リスクの低減（前処理・クロマト条件最適化）が重要です。また、試料調製や分析工程でのニトロソ化アーティファクト防止（亜硝酸塩の管理、pH・反応性の制御、阻害剤の適用等）にも留意が必要です。

ニトロソアミン類は発がん性物質であるため、取り扱いに際しては作業者の安全確保と交差汚染防止が極めて重要です。曝露・交差汚染リスクの低減には、適切な封じ込め技術と厳格な手順管理が不可欠です。

6 おわりに

今後は、CPCAの実運用で得られる実証データの蓄積を背景に、公表AIの拡充、カテゴリ一定義の精緻化、(Q)SARや限定毒性データとの統合、国際調和が一層進む見込みです。一方で、NDSRIはその生成がAPI構造に強く依存するため、画一的管理だけでは不十分です。

当社は、NDSRIについても、LC-MS/MSを中心とした手法により、LCによる夾雑成分からの分離、MSのイオン化・分離条件の最適化を図り、適合する分析法を開発します。さらに、LC-HRMSを併用することにより未知ピークの構造推定からター

ゲット分析への展開も可能です。高生理活性の原薬やNDSRI参照標品の調製・試験は、封じ込め施設を用いて安全に実施します。また、ICH Q2 (R2)に準拠した分析法バリデーションやGMP対応での製品分析に加え、CPCAを用いたAI設定支援、当局への報告および照会対応資料の作成、製造方法・処方・一次包装の変更時の再評価まで、幅広いサービスを提供します。これらの取り組みを通じて、製品のライフサイクル全体にわたり、お客様の製品の品質・安全性評価を支援します。

参考資料

- 1) EMA: "Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5 (3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products (2025-10-10)"
<https://www.ema.europa.eu/en/documents/opinion-any-scientific-matter/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-marketing-authorisation-holders-applicants-chmp-opinion-article-53-regulation-ec-no-726-2004-referral-nitrosamine-impurities-human-medicinal-products_en.pdf>, (accessed 2025-11-5).
- 2) FDA: "Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs Guidance for Industry (2024-8-30)"
<<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/control-nitrosamine-impurities-human-drugs>>, (accessed 2025-11-5).
- 3) EMA: "Carcinogenic Potency Categorisation Approach for N-nitrosamines (2023-10-12)"
<https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-carcinogenic-potency-categorisation-approach-n-nitrosamines_en.pdf>, (accessed 2025-11-5).
- 4) FDA: "Recommended Acceptable Intake Limits for Nitrosamine Drug Substance-Related Impurities (2023-8-4)"
<<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/recommended-acceptable-intake-limits-nitrosamine-drug-substance-related-impurities>>, (accessed 2025-11-5).
- 5) 厚生労働省：事務連絡、「[「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）」
<<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001148180.pdf>>, (accessed 2025-11-5).
- 6) 厚生労働省：事務連絡、「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後の対応について（令和7年7月24日）」
<<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001521940.pdf>>, (accessed 2025-11-5).

注記

本稿は2025年11月時点で公表・確認可能な情報に基づいています。最新動向は各当局の公式ウェブサイトをご確認ください。



西原 豊
(にしはら ゆたか)
医薬事業部



柳 和則
(やなぎ かずのり)
医薬事業部