

東和薬品におけるニトロソアミンリスク管理戦略

加来 智弘

東和薬品株式会社 常務付

略 歴

1992 年
東京大学 理学部 化学科 卒業

1994 年
東京大学 大学院 理学系研究科
化学専攻 修士課程修了

1994 年
武田薬品工業株式会社 入社

2011 年
武田薬品工業株式会社
医薬研究本部
中枢創薬ユニット 主席研究員

2015 年
東京大学 学位（薬学博士）取得

2017 年
武田薬品工業株式会社
リサーチ 中枢創薬疾患ユニット
ディレクター

2025 年
東和薬品株式会社 入社
常務付主事

所属学会・資格等

日本薬学会 医薬化学部会

2018 年にバルサルタン原薬において、遺伝性発がん性物質である NDMA (*N*-ニトロソジメチルアミン) や NDEA (*N*-ニトロソジエチルアミン) が検出されて以降、サルタン系以外の医薬品に関してもニトロソアミン類混入リスクの調査が進められました。その結果、ラニチジン、ニザチジン、メトホルミン製剤においても NDMA の検出が報告され、ニトロソアミン類混入の**根本原因の解明**および**医薬品製造工程における低分子ニトロソアミン類の適切な管理方法**に注目が集まっています。2021 年には、「原薬自体がニトロソ化されたニトロソ・バレニクリンがバレニクリン製剤に混入している」としてバレニクリン製剤が出荷停止となり、低分子ニトロソアミン類混入対策に加えて、**新たな NDSRIs (Nitrosamine Drug Substance-Related Impurities) の管理戦略と対策**が求められています。

このように医薬品へのニトロソアミン類の混入が、一部の医薬品に留まらず数多くの医薬品の安全性を脅かす事態に急拡大している状況の中で、東和薬品はいち早くこの課題に着目し、科学的な見地から独自のアプローチを展開して課題解決に取り組んできました (<https://www.towayakuhin.co.jp/nox-thinktank/concept/>)。本課題に着手した当初は、低分子ニトロソアミン類に関して多検体を効率的に分析する手法が確立されておらず、また特定の NDSRIs の測定、分析法の検討も十分ではありませんでした。そこでまず分析法の開発に注力し、低分子ニトロソアミン類の前駆体である種々のアミン類を纏めて評価（カセットスクリーニング）する分析手法‘**東和アミンアプローチ**’を開発いたしました。本手法により、厚労省通知 9 種に加えて欧米で懸念されていた NDPA (*N*-ニトロソジプロピルアミン) を含むニトロソアミン類 10 種に対応する低分子アミン類を効率的に分析することが可能となり、**低分子ニトロソアミン類混入の迅速なリスク評価及びその対策立案**が現実のものとなりました。

さらに私たちは、製剤の原料調達段階～製品出荷に至る各製造工程の詳細分析を進め、製剤中のニトロソアミン類生成・混入要因の一つとして、**空気中に存在する NOx 関与の可能性を 2020 年に見出しました**。本仮説を提唱した当時は、空気中に存在する極微量の NOx が、一体どのような製造環境下でニトロソアミン類の生成に関与するのか、またその関与の大小などより詳細に検証すべき疑問点が多く、実生産を模倣したモデル実験系を構築して各種検証実験を行いました。その結果、系内に存在する極微量の NOx 濃度や温度依存的にニトロソアミン類が増加することを確認し、世界で初めて‘**空気中に存在する極微量の NOx が、ニトロソアミン生成に関与している事実を科学的に証明することに成功**’しました。

本講演では、医薬品業界全体が直面するニトロソアミン問題を振り返り、東和薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに対する原因究明及びその対策としての実践的なアプローチ（実装）を紹介し、今後のニトロソアミン類のリスク管理戦略について私見を述べたいと思います。