

# ニトロソアミン類の除去を目指して

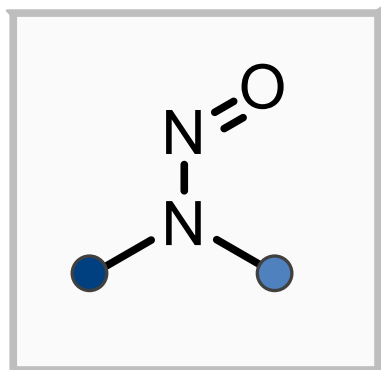
岡山大学 学術研究院環境生命自然科学学域 (工) 工  
助教 山崎 賢

2024年7月23日

# 目次

1. ニトロソアミン類とは
2. 社会的な位置づけ
3. 技術紹介
4. 今後の方向性
5. 産学連携

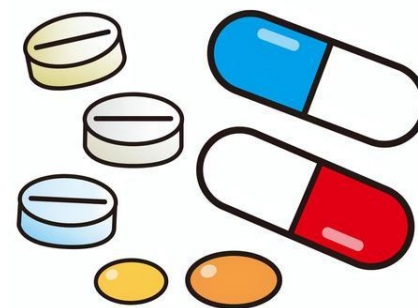
# ニトロソアミン類とは



**N**-ニトロソアミン

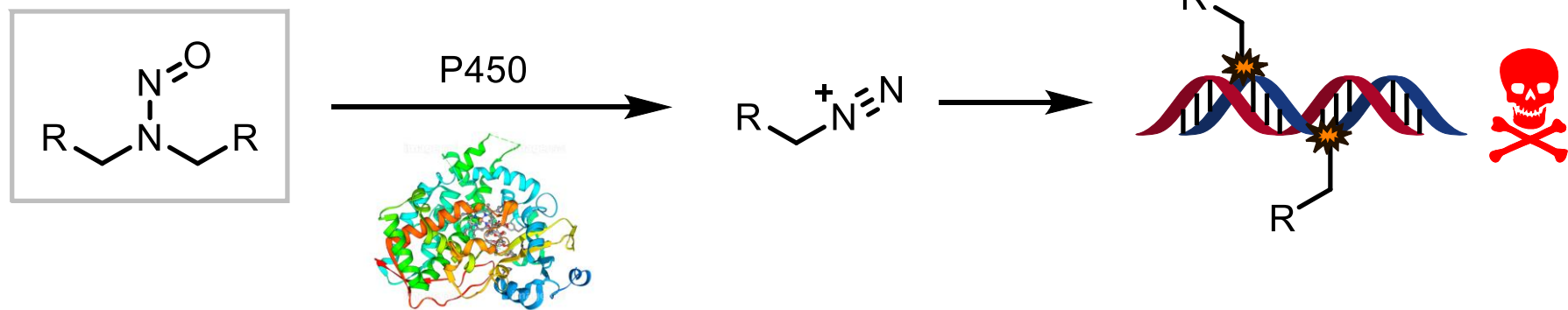


**発がん性**  
DNAがアルキル化

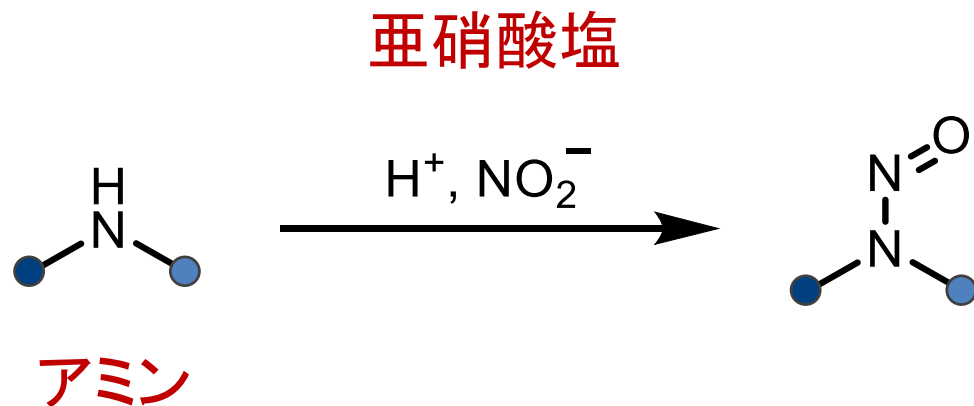


**安定性**  
環境・体内に残留

## 発がん性



## 生成経路

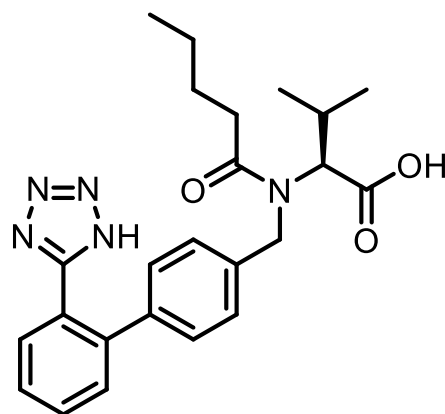


## 化学安定性

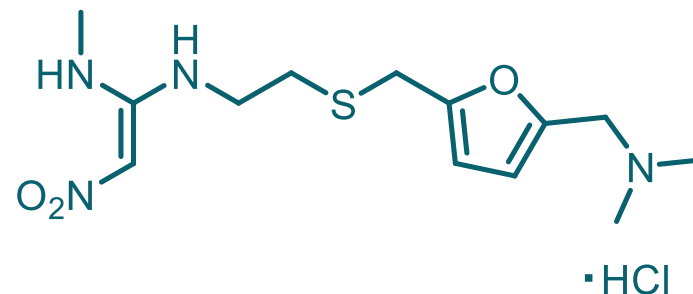
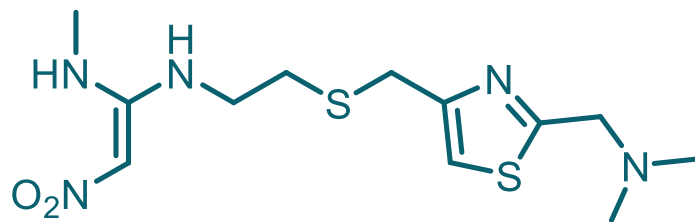
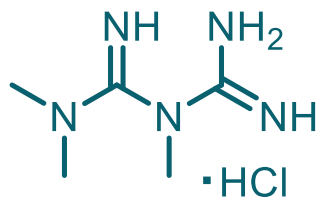
- 紫外線照射
- 高温
- 強酸
- 還元剤

# 医薬品混入事例

2018年：サルタン系医薬品（バルサルタン）からNDMA、NDEAが検出



→相次いでメトホルミン・ラニチジン・ニザチジンなどからも検出



# 国内外での規制

https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000855225.pdf

## 厚生労働省

令和3年11月19日  
令和3年度第2回  
医薬品等安全対策部会  
資料1-4

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  
令和3年10月8日

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長  
(公 印 省 略)  
厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長  
(公 印 省 略)  
厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長  
(公 印)

医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに關



独立行政法人 医薬品医療機器総合機構  
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

サイト内検索

PMDAについて 安全性情報 回収情報等 添付文書等検索 医療用医薬品 医療機器 よくみるページ一覧 お問い合わせ先 再生医療等製品 一般用・要指導医薬品 体外診断用医薬品 各種様式ダウンロード 地図・交通案内

訪問者別ナビゲーション おすすめのコンテンツをご案内します 一般の方向け 医療従事者向け アカデミア向け 企業向け 製品種類別ナビへ切替

ホーム 審査関連業務 安全対策業務 健康被害救済業務 レギュラトリーサイエンス・基準作成調査・日本薬協方 国際活動 (ICH-IMDRF等)

ホーム > 安全対策業務 > 情報提供業務 > 医薬品 > 注意喚起情報 > 安全対策に関する通知等 > 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

安全対策業務
■ 安全対策業務の概要
▣ 副作用・不具合等情報の収集・整理業務
▣ 安全対策の検討・実施に関する相談(企業向け)
▣ 調査・分析業務(疫学調査等)
▣ MID-NET
▣ 情報提供業務

### 医薬品におけるニトロソアミン類混入リスクへの対策

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、メトホルミン等から、発がん性物質であるN-ニトロソメチルアミン等の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。厚生労働省は、これらの事例を踏まえ、医薬品中のニトロソアミン類の混入を低減・管理するために、製造販売業者に対しニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検を行うよう通知しており、本ページではその関連情報を掲載しています。

< 目次 >

- 1. 自主点検に関する情報

## 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)

https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0371.html(pmda.go.jp)

https://extranet.who.int/prequal/news/update-n-nitrosamine-impurities



Prequalification of  
Medical Products  
PQDs, Medicines, Vaccines and Immunisation  
Devices, Vector Control

## World Health Organization (WHO)

Product Streams Events News ePQS About

### Latest News

- 19 December, 2023 - 10:20 (CET) WHO Public Assessment Reports (WHOPARs) published
- 14 December, 2023 - 17:34 (CET) WHO Public Assessment Reports (WHOPARs) published
- 12 December, 2023 - 14:04 (CET) WHO Public Assessment Reports (WHOPARs) published
- 6 December, 2023 - 13:00 (CET) WHO Public Assessment Reports (WHOPARs) published
- 27 November, 2023 - 07:46 (CET) WHO Public Assessment Reports (WHOPARs) published

### Update on N-nitrosamine impurities

NEWS 18 September, 2023 - 09:00 (CEST)

M

Applicants are reminded of the latest N-nitrosamines assessment policies for active pharmaceutical ingredients (APIs) and finished pharmaceutical products (FPPs):

- Nitrosamine Contamination Policy for Finished Pharmaceutical Products (FPPs) applications
- Guidance - Nitrosamine contamination policy for Active Pharmaceutical Ingredients

#### New approaches to define acceptable intakes (AIs) for N-nitrosamine impurities in medicines

New approaches have been developed by medicines regulatory authorities collaborating under the Nitrosamines International Technical Working Group (NITWG) and Nitrosamines International Strategic Group (NISG).

The *Carcinogenic Potency Categorization Approach (CPCA)* for N-nitrosamines categorizes N-nitrosamine impurities, including nitrosamine drug substance-related impurities (NDSRIs), into predefined predicted carcinogenic potency categories, each with a corresponding acceptable intake (AI) features present in the molecule. The CPCA and related clarifications: <https://www.ema.europa.eu/en/impurities-human-medical-product>

In addition, *The Enhanced Ames Test* given nitrosamine in a product are for document can be consulted for more



Medicines Human regulatory Veterinary regulatory Committees News & events Partners & networks About us

Home > Human regulatory > Post-authorisation > Pharmacovigilance > Referral procedures > Nitrosamine impurities

## Nitrosamine impurities

Human Referrals

### Page contents

Scientific review on the risk of nitrosamine impurities in human medicines

Nitrosamine Implementation Oversight Group

Guidance for marketing authorisation holders

Sartan medicines

The European Medicines Agency (EMA) has assessed the risk of nitrosamine formation or presence during the manufacture of human medicines and has provided guidance to marketing authorisation holders to avoid the presence of nitrosamine impurities.

Nitrosamines are chemical compounds classified as probable human carcinogens on the basis of animal studies. EU regulators first became aware of nitrosamines in medicines in mid-2018 when nitrosamine impurities, including N-nitrosodimethylamine (NDMA), were detected in blood pressure medicines known as 'sartans'.

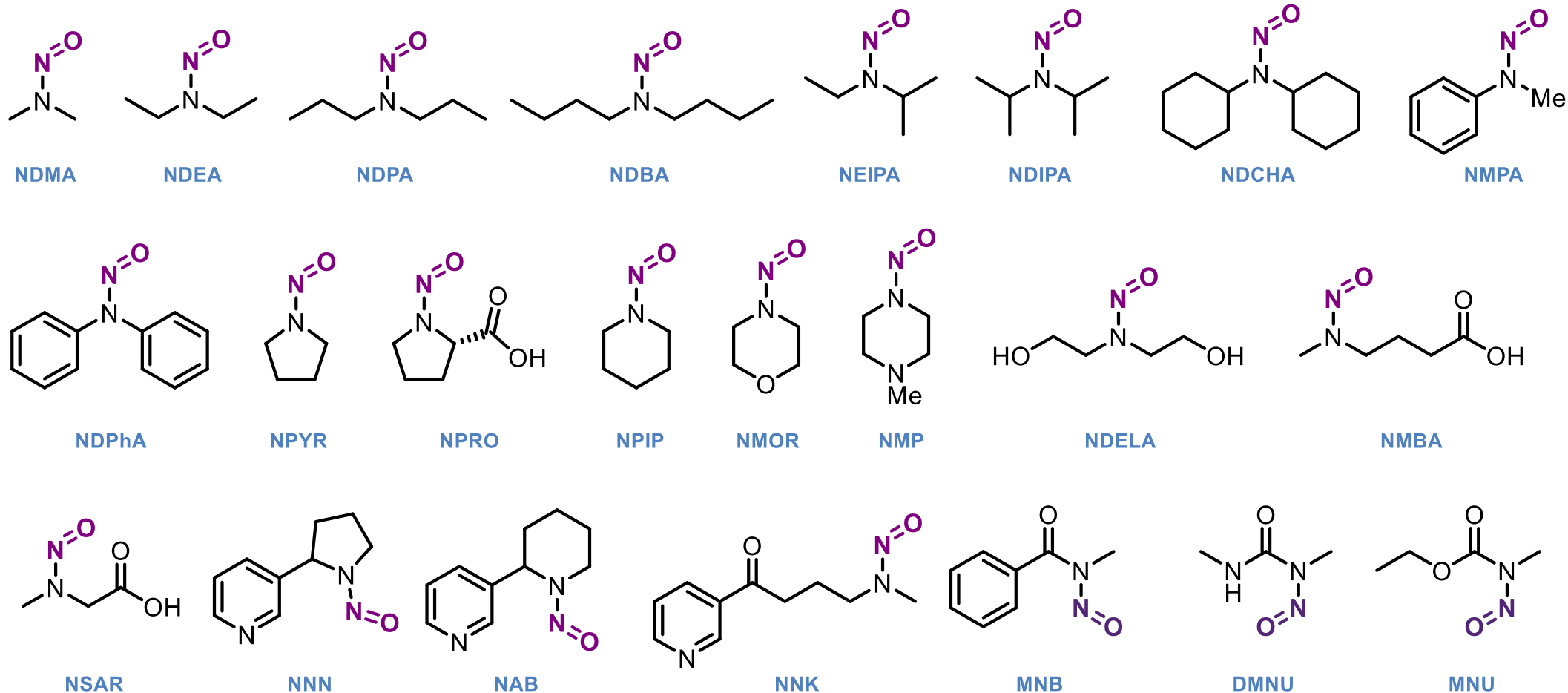
There is a very low risk that nitrosamine impurities at the levels found in medicines could cause cancer in humans.

### Scientific review on the risk of nitrosamine impurities in human medicines

## European medicines Agency

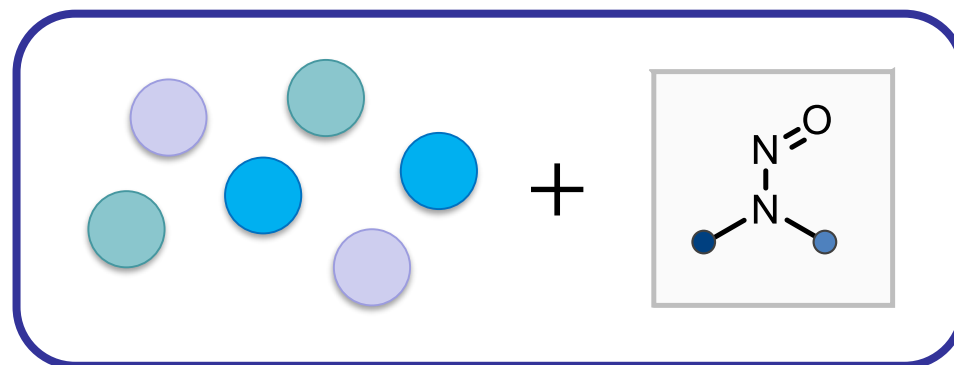
https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/referral-procedures-human-medicines/nitrosamine-impurities

# 規制対象のニトロソアミン類

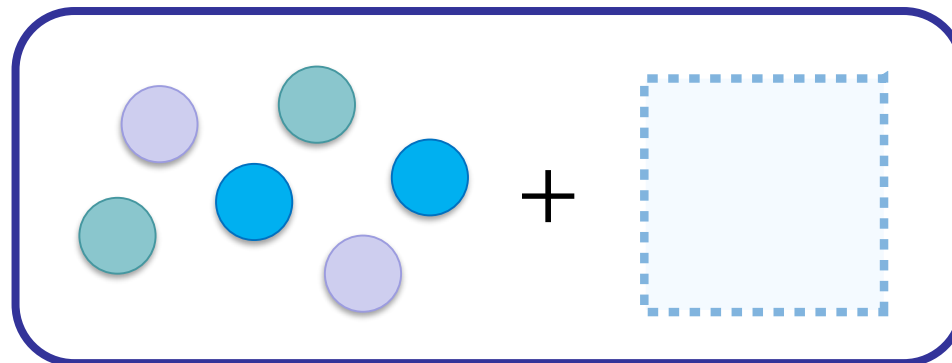


他にも数多く存在する！

## 現状の課題



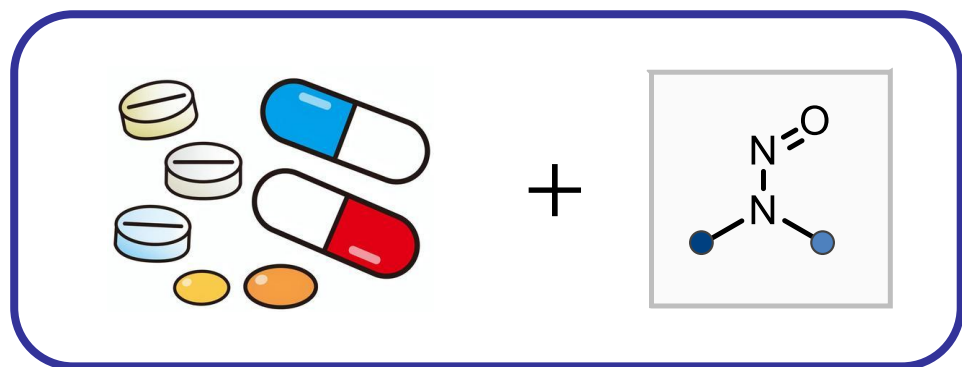
混合物



**選択的なニトロソアミン類のみの除去が困難！**



# 我々の技術



ニトロソアミン類が混入した  
医薬品原薬

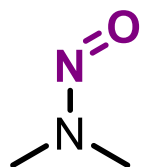
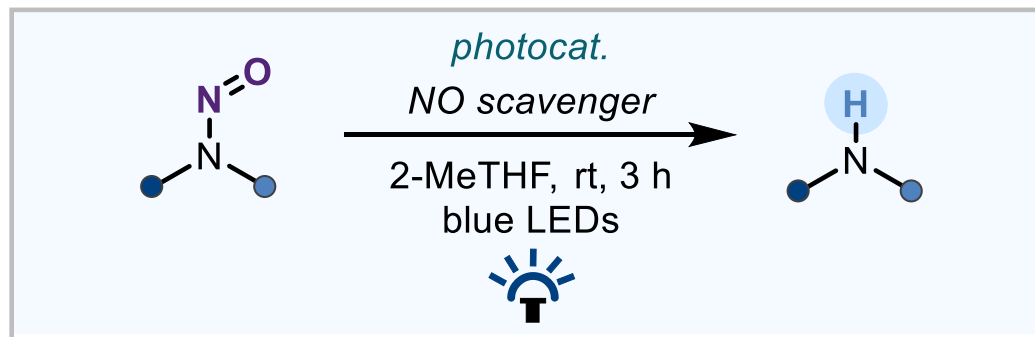


- 可視光照射
- 室温
- 短時間



ニトロソアミン類だけ  
選択的に除去！

# 技術の汎用性



**NDMA**

(許容摂取量 : 96.0 ng/day)

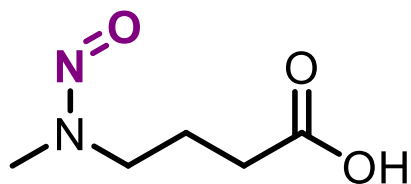
**分解率 : >99%**



**NDEA**

(許容摂取量 : 26.5 ng/day)

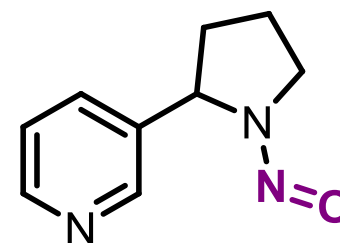
**分解率 : >99%**



**NMBA**

(許容摂取量 : 96.0 ng/day)

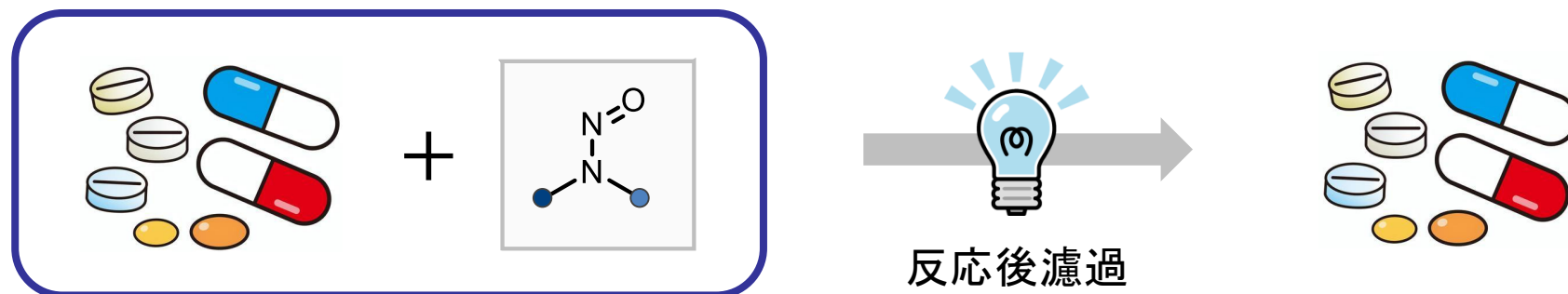
**分解率 : >99%**



**NNK**

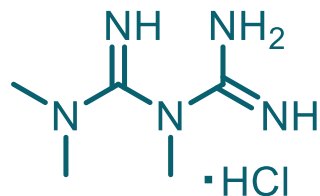
(タバコのニコチン由来)

**分解率 : >99%**



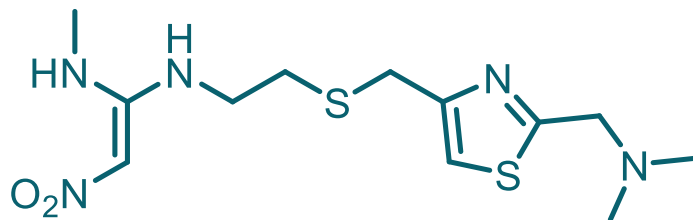
ニトロソアミン10%混合

メトホルミン



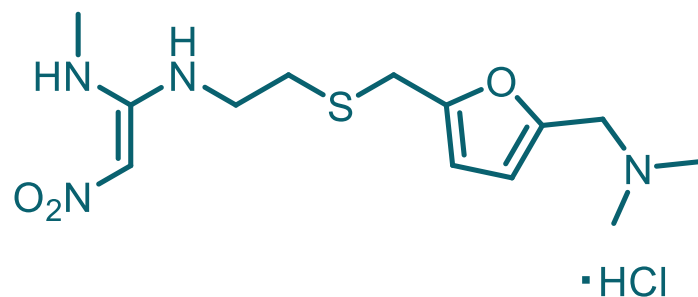
ニトロソアミン分解率 : >99%  
メトホルミン回収率 : 92%

ニザチジン



ニトロソアミン分解率 : >99%  
ニザチジン回収率 : 90%

ラニチジン



ニトロソアミン分解率 : >99%  
ラニチジン回収率 : 91%

# 今後の展開・企業への期待

## 1. ニトロソアミン類で汚染された化学合成品を無毒化

→数千億円規模での損失が生まれる医薬品のリコールを緩和・防止

## 2. 原薬合成のコスト削減

→工業的に安価な試薬を使用可能

→精密分析との組み合わせが必要

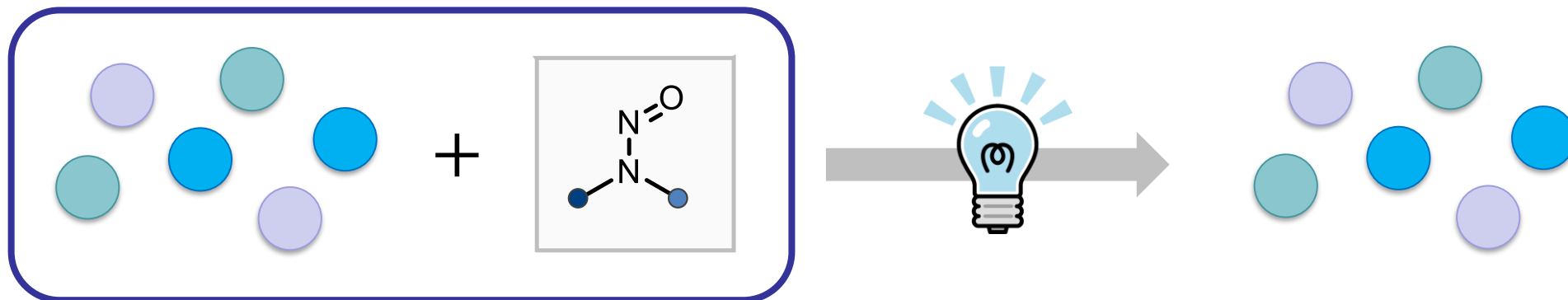
## 3. 水中でのニトロソアミン類除去への展開

→水道水に含まれるニトロソアミン類やその前駆体である亜硝酸塩の除去への応用へ繋げる

## 本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : ニトロソアミンの除去方法、ニトロソアミンが除去された組成物の製造方法、組成物、除去キット、除去用触媒組成物、除去装置、及び除去システム
- 出願番号 : 特願2024-035888
- 出願人 : 国立大学法人 岡山大学
- 発明者 : 山崎賢、三浦智也

## まとめ



1. 穏和な条件で**発がん性**のニトロソアミン類を分解
2. 混合物中でも**選択的に**除去可能
3. 幅広い産学連携の可能性

# お問い合わせ先

**岡山大学**

**研究・イノベーション共創機構**

**知的財産本部**

T E L : 086 - 251 - 8417

e-mail : [chizai@okayama-u.ac.jp](mailto:chizai@okayama-u.ac.jp)

H P : <https://www.orzd.okayama-u.ac.jp>