

〔総 説〕

医薬品製造過程で生成するニトロソアミン類の現状と展望

Current Status and Future Outlook regarding Nitrosamines Produced in Pharmaceutical Manufacturing Processes

内川 治 OSAMU UCHIKAWA

東和薬品株式会社取締役

Summary : Six years have passed since we first received reports of contamination of drugs with nitrosodimethylamine (NDMA), which is known to be carcinogenic. At the present time, not only contamination with various nitrosamine impurities such as NDMA, but also NDSRIs, in which the amino groups of a drug substance are directly nitrosated, are shaking the pharmaceutical industry worldwide. The overall picture of the repercussions of such contamination has still not been clarified, and both the causes and countermeasures remain unclear. Here, I would like to express my humble opinion regarding how we should approach the task of eradication of nitrosamines.

Key words : nitrosamine, metformin, NDMA, NDSRIs, NOx

要旨 : 発がん性が認められているニトロソジメチルアミン (NDMA) が薬剤に混入しているとの報道を耳にして6年が経ち、現在はNDMAのような様々なニトロソアミン不純物の混入にとどまらず、原薬を構成するアミン部分が直にニトロソ化されたNDSRIsが全世界の製薬業界を揺るがしている。その波紋の全体像はいまだに杳として知れず、混入の原因と対策は混沌としている。ニトロソアミン類の根絶に対して、私達はどうか向かうべきかについての私見を述べたい。

キーワード : ニトロソアミン, メトホルミン, NDMA, NDSRIs, NOx

はじめに

「発がん性が疑われている *N*-ニトロソジメチルアミン (*N*-Nitrosodimethylamine = NDMA) が降圧剤であるバルサルタン原薬 (薬の有効成分) に混

入¹⁾」との2018年の報道に端を発した回収事例が他の薬剤にも急拡大している (Fig. 1)。すべての医薬品製造販売業者に対して、2019年には欧州²⁾で、2020年には米国³⁾で、2021年10月には日本⁴⁾で、混入リスクを評価して適切な低減策を講じるための

* 〒570-0081 大阪府守口市日吉町 2-5-15
TEL : 06-7167-8760 FAX : 06-6991-3355
E-mail : o-uchikawa@towayakuhin.co.jp

〔筆者略歴〕

・学歴

1982年 3月 九州大学理学部化学科卒業
1984年 3月 九州大学大学院理学研究科 化学専攻修士課程修了

・職歴

1984年 4月 武田薬品工業株式会社 医薬研究本部化学研究所
2011年 4月 武田薬品工業株式会社 医薬研究本部化学研究所所長
2017年 4月 立命館大学 グローバルイノベーション研究機構教授

2018年 4月 東和薬品株式会社 執行役員原薬事業本部長
2021年 6月 大地化成株式会社 代表取締役会長(現任)
2022年 3月 TOWA International 取締役
2023年 6月 東和薬品株式会社 取締役 (現任)

・学位

1997年 6月 理学博士 (九州大学)

・専門分野

有機化学, 創薬化学

・受賞歴

メラトニン受容体作動薬 TAK-375 の創製 (製品名: ロゼレム 一般名: ラメルテオン)
2002年 11月 日本薬学会 医薬化学部会賞
2009年 3月 日本薬学会 創薬科学賞
2015年 6月 全国発明表彰 日本弁理士会 会長賞

通達及びガイダンス（以下、「通知」と略す）が相次いで発出されたことは記憶に新しい。

表題のニトロソアミン類とは、例えばニトロソニウムイオン (NO^+) とアミン類 ($\text{RR}'\text{NH}$ など) とが結合した化合物群を指しており、バルサルタンの場合は“溶媒として使用されたジメチルホルムアミド (DMF) から副生したジメチルアミン (DMA)”と“原薬製造時に使用された亜硝酸ナトリウム (NaNO_2) 由来のニトロソニウムイオン”が結合した NDMA を指す。現在は NDMA のようなニトロソアミン不純物の混入にとどまらず、原薬を構成するアミン部分が直にニトロソ化された NDSRIs⁵⁻⁶⁾ (Nitrosamine drug substance related impurities, 例えば $\text{RR}'\text{N}-\text{NO}$ など) が全世界の製薬業界を揺るがしている (Fig. 2)。

アミンは薬剤の構成成分として汎用されるため、これまで私たちが服用してきた身近な薬剤にも、発

がん性が疑われるニトロソアミン類混入のリスクが忍び寄っている。リスク回避策は2つ、“混入ありきの許容摂取量（閾値）の設定” and/or “ニトロソアミン類生成の根絶”である。

管理および試験法、ガイドラインに関しては、厚生労働省から既にいくつかの報告⁷⁾ が示されているが、“許容摂取量（閾値）の設定”については、薬剤毎の“服用期間を考慮した発がん性の可能性”についての議論を待たねばならず、一朝一夕には結論を下せない状況にある。よってここでは、“ニトロソアミン類の根絶”にフォーカスを絞り、弊社で発生したメトホルミン製剤への NDMA 混入とその原因解明についての事例研究^{8,9)} を交えながら、現段階でどのような対策を講じることができるかについて私見を述べたい。本拙論がニトロソアミン類の生成・混入を根絶する一助となり、安心・安全な医薬品の安定供給に繋がれば幸いである。

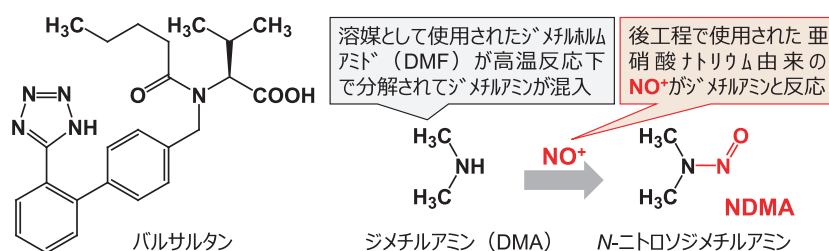


Fig. 1 バルサルタンならびに混入した N-ニトロソジメチルアミン (NDMA) の化学構造

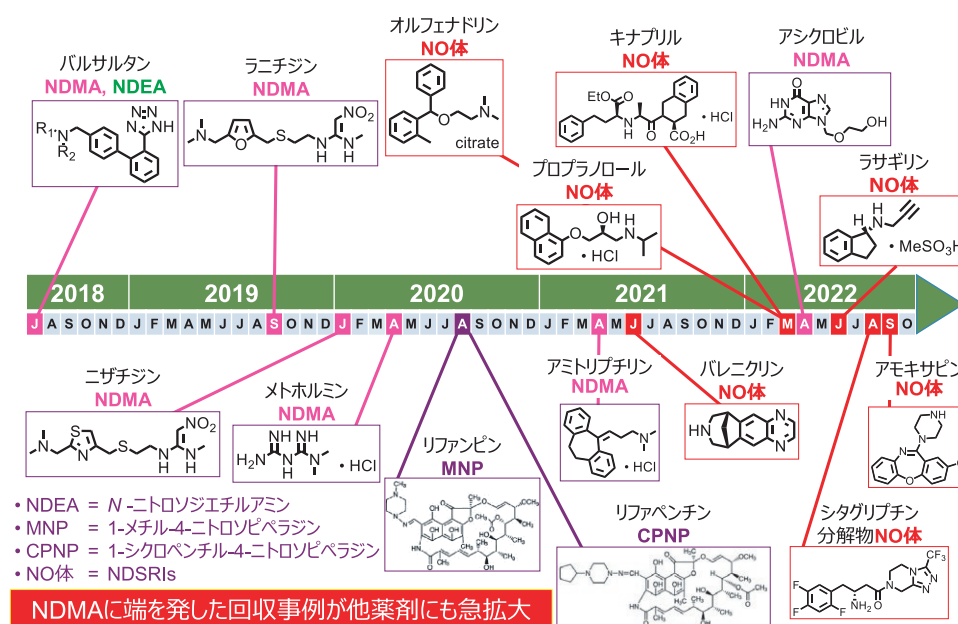


Fig. 2 ニトロソアミン類混入による主な回収事例と推移

潜在的発がんリスクを低減するための 医薬品中 DNA 反応性(変異原性)不純物の評価 及び管理(ICH-M7)に関するガイドライン

薬事規制の国際調和を推進するために、世界各国の医薬品規制当局や製薬業界の代表者が一堂に会して、薬事規制に関するガイドラインを作成する医薬品規制調和国際会議 (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* = **ICH**) が 1990 年に創設され、医薬品の承認審査や市販後安全対策などのガイドライン作成の役割を担っている。具体的には、①患者が新しい医薬品を適時にかつ継続的に利用できるようにする、②不必要なヒト臨床試験の重複を避ける、③安全性・有効性・品質の高い医薬品が効率的に開発・登録・製造される、④安全性・有効性を判断するための動物試験は必要最小限にとどめる、などの国際調和や公衆衛生の促進が目的とされている。2023 年 10 月時点での ICH メンバーは 21 団体 (厚生労働省・医薬品医療機器総合機構、米国食品医薬品局、欧州委員会・欧州医薬品庁、日本製薬工業協会、米国研究製薬工業協会、欧州製薬団体連合会、国際ジェネリック・バイオシミラー医薬品協会など)、ICH オブザーバーは 37 団体 (世界保健機構、国際製薬団体連合会、医薬品原薬委員会、国際医学団体協議会、米国薬局方、ビル&メリンダ・ゲイツ財団など) にのぼる。

具体的には、専門家作業部会 (Expert Working Group = EWG) が、科学的見地から医薬品承認に必要な品質 (Quality = Q)、有効性 (Efficacy = E)、安全性 (Safety = S) および複合領域 (Multidisciplinary = M) に関するガイドラインを定めており、NDMA は“複合領域 (M1~M15) の M7 = 潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理指針¹⁰⁾”に分類 (ICH-M7) されている。

ニトロソアミン類の生成・混入は、原薬の製造工程由来と考えるのが適切だろうか？

「バルサルタン原薬に NDMA が混入」との一報を受けた当初は、真っ先に原薬の製造工程を疑った。ケミストならば、“アミン類 + 亜硝酸塩 (NO 源) ⇒ ニトロソアミン類の生成 & 混入”のスキームを即刻思い浮かべるはずである。真相は知る由もないが、溶媒の *N, N*-ジメチルホルムアミドが熱

分解によってジメチルアミン (DMA) を生じ、後工程の過剰量のアジ化ナトリウム (NaN_3) を分解するために使用された亜硝酸ナトリウム (NaNO_2) が NO 源となって NDMA の生成・混入に至ったとされている (Fig. 1)。原薬の製造法起因による生成・混入であれば予見可能だが、残留/回収溶媒や製造設備由来の交差汚染によるニトロソアミン類生成となると予見は難しく、原因解明は困難を極める。従って“原薬中の不純物混入 (アミン類やニトロソアミン類) の有無を常にウォッチングして、異常検知の際は速やかに原薬製造所に警告を発して対策を講じる”しか手はない。

ここでニトロソアミン類に加えてアミン類をも視野に入れておかねばならない理由は、後述するように、ニトロソアミン類の生成には空気中の極微量の窒素酸化物 NO_x (NO , NO_2 , NO_3 , N_2O , N_2O_3 , N_2O_4 , N_2O_5 など) も関与していると考えている^{8,9)} からである。すなわち原薬中に残存しているアミン類が NO_x に曝されると、例えば NO_x を含む圧縮空気を用いてアミン類を含有する原薬を粉碎すると、当該のニトロソアミン類が生成することは論をまたない。

アミン類と NO_x が反応して ニトロソアミン類を生成するのか？

メトホルミン製剤において NDMA が検出 (2019 年 12 月) され、シンガポールで本製剤の自主回収が行われたことは記憶に新しい¹¹⁾。メトホルミンは 2 型糖尿病治療の第一選択薬として位置づけられており、“Standards of Medical Care in Diabetes”として米国糖尿病学会 (ADA) および欧州糖尿病学会 (EASD) がその服用を推奨し、数多くの患者がその恩恵を享受している。従って、発がん性が懸念される NDMA 混入と供給不安は、医療関係者はもとより数多くの服用患者を不安に陥れた。弊社においても、厚生労働省の通知¹²⁾を受け、国内 2 工場 (大阪工場および山形工場：相互補完/バックアップ生産体制) で製造されたメトホルミン製剤全 881 バッチの NDMA 含有量を測定した結果、一部のバッチ (全体の 1.9%) から暫定基準値 (43 ppb) を上回る NDMA が検出され自主回収¹³⁾するに至った。

まず原薬製造工程での NDMA 混入を疑ったが、原薬への混入は一切認められなかった。一方で、製剤処方や添加物、印刷インク、包装資材、水含有不

純物によるニトロソ化が起こっていたのであれば、一部の製品群にとどまらず、数多くの製品が同様に暫定基準値を超えたはずである。そこで「製剤化工程で、果たしてニトロソアミン類を生成する化学反応が起こるのだろうか？」との半信半疑の思いで、NDMA 混入バッチに紐づく各種データを検証したところ、“同じ原薬”ならびに“同じ添加物”を使用していたにもかかわらず、“大阪工場製造品の一部のバッチのみに、暫定基準値（43 ppb）を上回る NDMA を検出”という事実が判明した。原薬中に NDMA が存在せず、製剤中で NDMA が検出された事実には驚きを隠せなかったが、流通過程を含め外部からの混入は考えられず、改めて原薬製造工程ならびに製剤化工程を徹底検証した。

Fig. 3 に示すように、ジメチルアミン（DMA）とニトロソ基（NO）から構成されている NDMA が原薬中に不純物として存在せず、製剤中にのみ混入しているのならば、原薬中に微量の DMA が不純

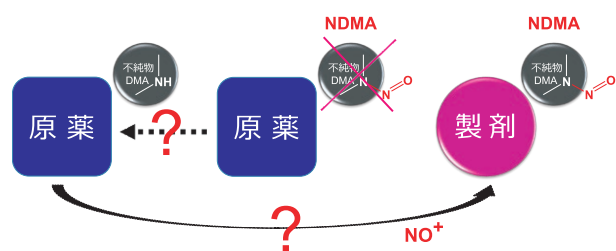


Fig. 3 どの製造工程で NDMA が発生・混入したのか？

物として紛れ込んでいるに違いないと推測した。そこで原薬中の微量分析を実施したところ、予想通り微量の DMA を検出した。すなわち、原薬中の微量の DMA が、製剤工程においてニトロソ化されて NDMA が混入したことが疑われた。次に確認すべきポイントは、“NO 源の特定”と“製剤化工程での NDMA 生成の可否”に絞られた。

NO 源の特定

大阪工場製造品のみに NDMA が検出されたことから、NO 源は工場の立地条件の違いによるものと考えて、各工場の所在地である大阪府門真市および山形県上山市の空気中の二酸化窒素（NO₂）濃度公表値を調査した。その結果、驚くべきことに“製剤中の NDMA 含有量（Fig. 4 の●，○）”と“空気中の NO₂ 量の季節変動（同，×，—）”との間に各々明確な相関が認められた。

741 バッチ（大阪工場製造品 400 バッチ，山形工場製造品 341 バッチ）の NDMA 含有量を左の Y 軸に準じてプロット，右の Y 軸に準じて空気中の NO₂ 濃度をプロットして得られた“経時的な NDMA 含有量の推移”を Fig. 4 に示す。

- 1) 門真市（大阪工場所在地）の空気中 NO₂ 濃度公表値（×）は約 8～24 ppb，上山市（山形工場所在地）の空気中 NO₂ 濃度公表値（—）は約 2～8 ppb で推移していた。
- 2) 年間を通じて、門真市の NO₂ 濃度公表値（×）

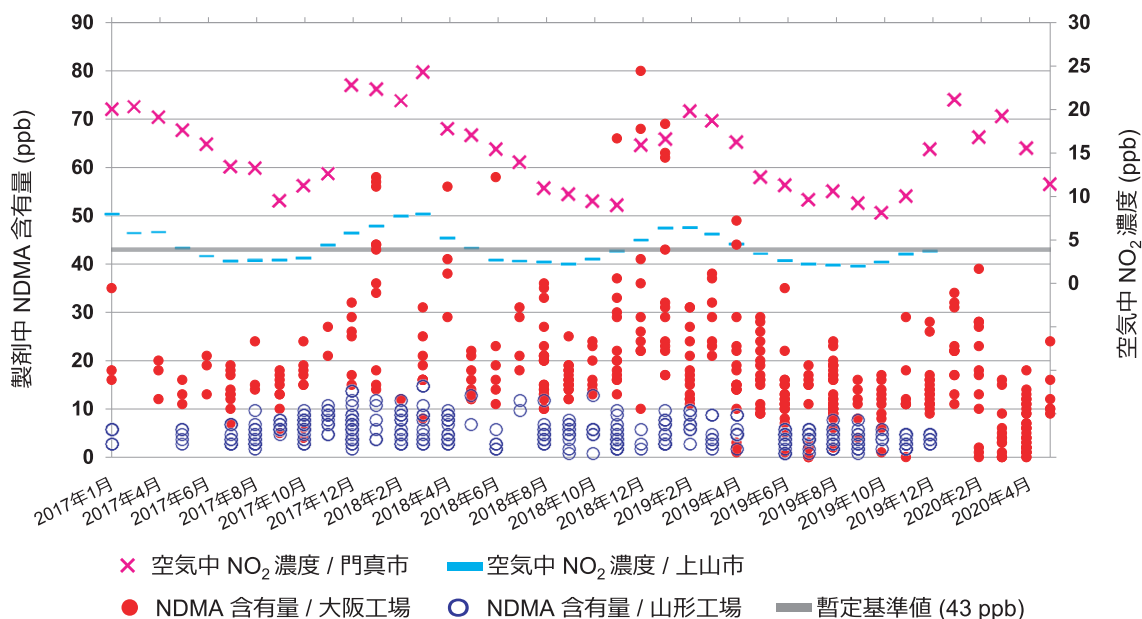


Fig. 4 メトホルミン製剤中の NDMA 含有量と二酸化窒素濃度（2017～2020 公表値）

は上山市（－）よりも高く、NDMA含有量（● vs. ○）にも同様の傾向が認められた。

- 3) NO₂ 濃度公表値には季節変動があり、NDMA 含有量との相関性が認められた。すなわち製剤中の NDMA 含有量は、空气中 NO₂ 濃度が高い冬季に上昇しており、暫定基準値（43 ppb）を超えた 17 バッチのうち、16 バッチが 10 月から 3 月に製造されていた。

経時変化軸を除いて、“製剤中の NDMA 含有量（Y 軸）vs. 空气中 NO₂ 濃度公表値（X 軸：月平均値）”にフォーカスを当てて再解析したデータを Fig. 5 に示す。

- 1) 空气中の NO₂ 濃度の増加に伴って、製剤中の NDMA 含有量が増加する傾向が認められた。
- 2) NO₂ 濃度が 8.7 ppb 未満のタイミングで製造された NDMA 含有量は暫定基準値（43 ppb）以下であった。
- 3) A 社製原薬を用いて製造したメトホルミンのみに、暫定基準値（43 ppb）を超える NDMA（●）が検出された。

以上の結果から、“NO 源が空气中の NO_x であり、製剤化工程において原薬中に含まれていた微量の DMA が空气中の窒素酸化物 NO_x と反応して NDMA を生じた”とする道筋がおぼろげながら見えてきた。NO₂ 濃度公表値と NDMA 生成量との齟齬を説明するために、後日、大阪工場ならびに山形

工場の吸気口付近の空気をサンプリングして NO_x 濃度を連続測定¹⁴⁾したところ、門真市および上山市の公表値とおおむね一致すること、いくつか認められていた異常値は製造時間帯の風向により説明できることがわかった。

モデル実験により製剤化工程での NDMA 生成の可否を検証

次の疑問は、“製剤化工程での NDMA 生成の可否”であった。NO 源が空气中の NO_x ならば、製剤化工程で大量の空気（給気）に曝露されるタイミングが必ず存在するはずである。各工程を精査したところ、加温下で大量の空気を導入する“造粒工程”や“乾燥工程”がその線上に浮上した。

そこで早速、NDMA が検出された製剤に使用された原薬および添加物を用いて、温度ならびに NO₂ 濃度可変モデル実験系を構築、得られた各種データをもとに上記仮説を検証した（Fig. 6）。

メトホルミン塩酸塩（原薬）、アドソリダー®（軽質無水ケイ酸）を攪拌しながら、濃度可変 NO₂ ガスを流入させ、スプレーガンから造粒液（エタノール：水 = 1：5.5）を噴射、直列に接続した 2 つのトラップ管の水を通して排気した。なお、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを造粒液から除いて顆粒形成を阻止、生成する気体が速やかに気化してトラップ管に捕集されるように誘導した。

NO₂ 濃度を変化させて（0, 25, 50, 100 ppb）、A 社製メトホルミン原薬を造粒条件（65℃, 150 min）

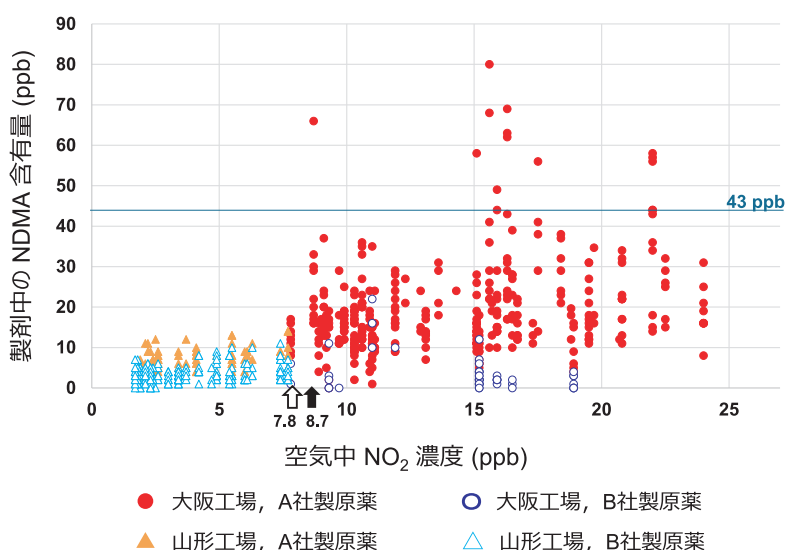


Fig. 5 メトホルミン製剤中の NDMA 含有量と二酸化窒素濃度

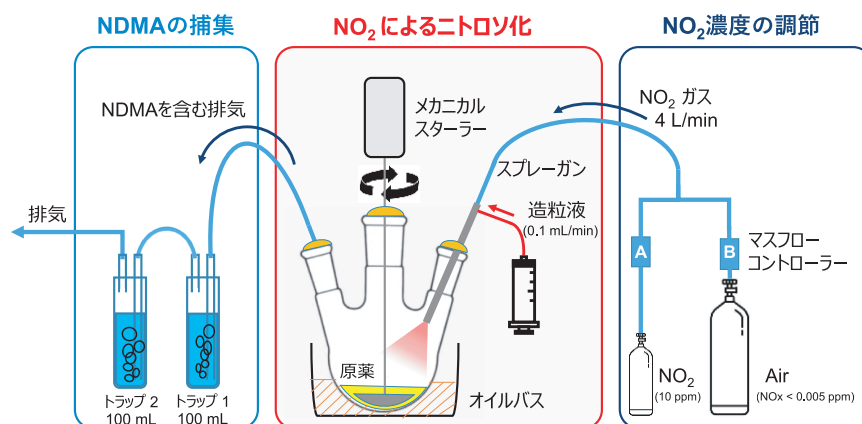


Fig. 6 NDMA 生成の可否を検証（モデル実験）

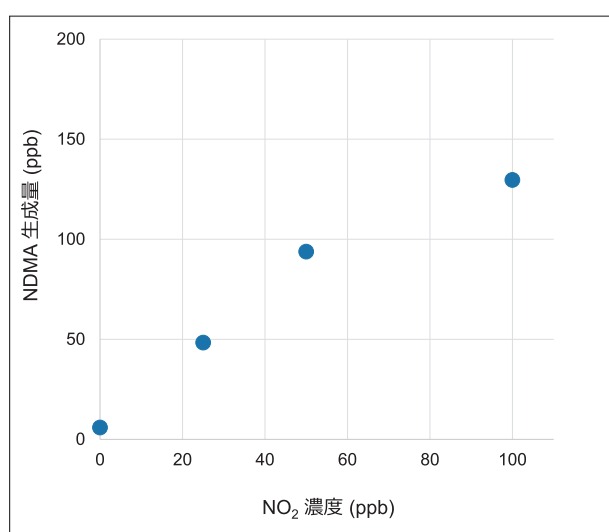


Fig. 7 NDMA 生成量 vs. NO₂ 濃度（モデル実験）

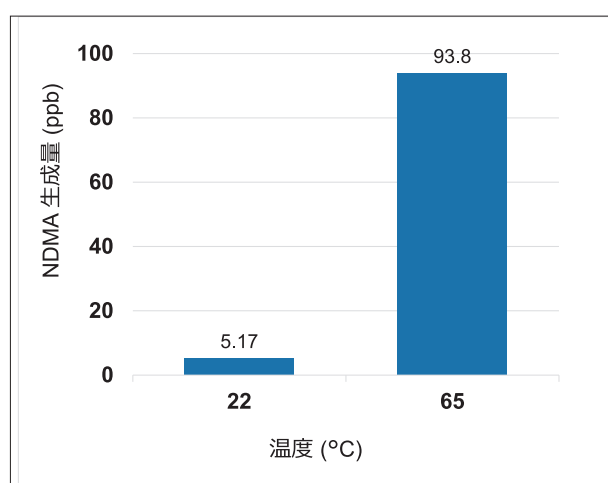


Fig. 9 NDMA 生成量 vs. 温度（モデル実験）

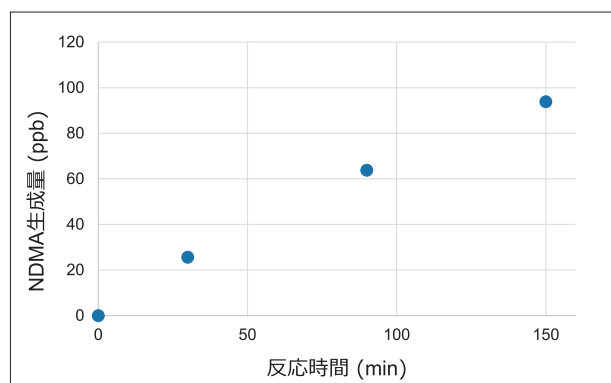


Fig. 8 NDMA 生成量 vs. 反応時間（モデル実験）

に付したところ，“NDMA が NO₂ 濃度依存的に生成，増加”した (Fig. 7). NO₂ 濃度と温度を固定 (NO₂ = 50 ppb, 65°C) して反応時間を変化させた場合は，“時間経過と共に NDMA 生成量が直線的に増加”した (Fig. 8). また NO₂ 濃度と時間を固定

(NO₂ = 50 ppb, 150 min) して加温 (65°C) したところ，NDMA 生成量が大幅に増加した (Fig. 9). どの反応条件においてもフラスコ内に残った原薬中に NDMA は検出されず，NDMA はトラップ管のみで検出された。

以上のモデル実験結果から，“製剤化工程において原薬中に含まれていた微量の DMA が，空気中の窒素酸化物 NO_x と反応して NDMA を生じた”とする道筋が裏付けられた。

なお，NO₂ によるニトロソ化は，NO₂ の二量化とニトロソニウムイオンの生成，ニトロソニウムイオンによるアミンのニトロソ化を経て起こっている¹⁵⁾と考えられる (Fig. 10).

錠剤に成型すればニトロソアミン類は増えないか？

原薬や製剤化工程において NO_x に曝されることによるニトロソアミン類生成・混入の可能性について

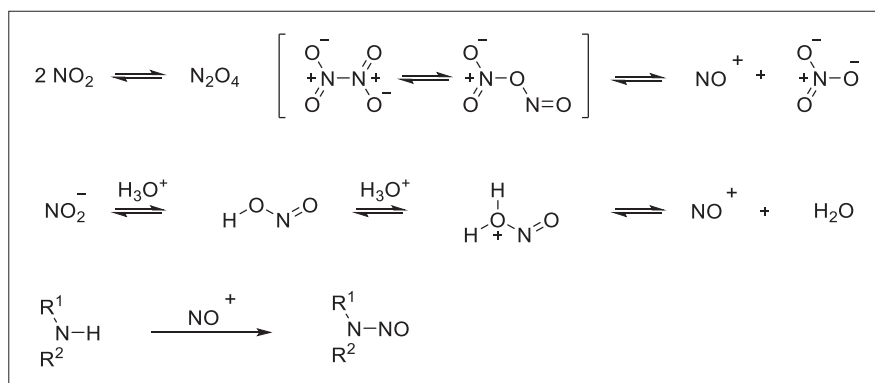


Fig. 10 ニトロソニウムイオンによるニトロソ化の反応メカニズム

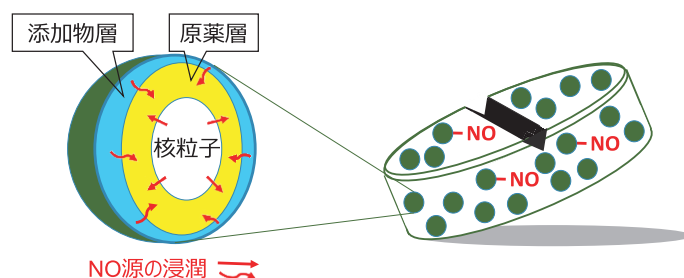


Fig. 11 核粒子や添加物層から NO 源が原薬層に浸潤してニトロソアミン類を生成（モデル図）

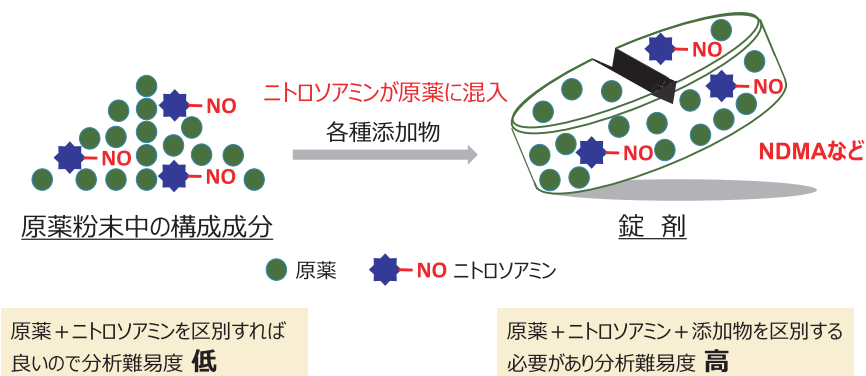


Fig. 12-1 原薬および錠剤中の構成成分（イメージ図）

て述べたが、例えば錠剤に成型した後の閉鎖された環境下においても、亜硝酸イオンを含む添加物（賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤など）が共存すれば、経時的に NO 源が浸潤、ppm オーダーのニトロソ化が進行してニトロソ体が増加、検出される (Fig. 11)。従って、製剤化処方抜本の見直しと共に、印刷インクや包装資材についても個々に検証する必要がある。

どうやってニトロソアミン類を確実に検出するか？

薬剤の製造にあたっては、服用時の吸収や安定性、服用方法、服用者の利便性などを考慮した製品

化を実現するために、原薬に各種添加物（賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤など）が加えられるのが一般的である。従って、例えば薬の成分の大半を占める原薬 + 添加物の中から、微量の厚生労働省通知のニトロソアミン 9 種類⁴⁾を検出して分析することは容易ではない。

そこでまずバルサルタンの事例にならって、“ニトロソアミン類が原薬製造時点から混入している”との前提に立って、各種添加物が加えられる前の原薬粉末中のニトロソアミン類分析による、“分析の負担軽減”ならびに“分析難易度の低減”を図った (Fig. 12-1)。

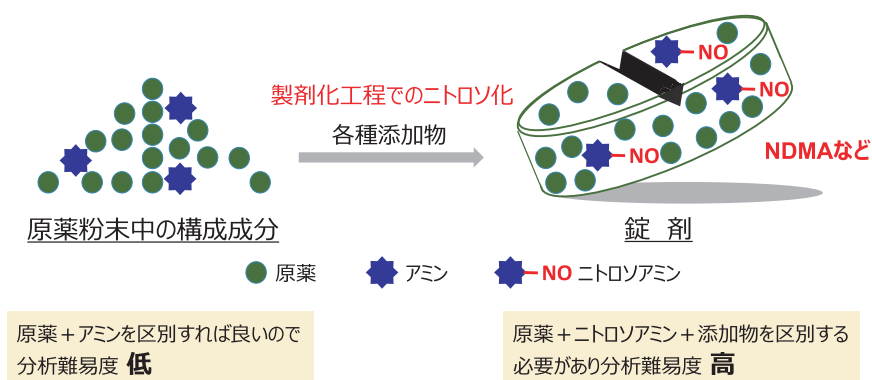


Fig. 12-2 原薬および錠剤中の構成成分（イメージ図）

アミン類	ニトロソアミン類	アミン類	ニトロソアミン類
ジメチルアミン (DMA)	<i>N</i> -ニトロソジメチルアミン (NDMA)	ジイソプロピルアミン (DIPA)	<i>N</i> -ニトロソジイソプロピルアミン (NDIPA)
ジエチルアミン (DEA)	<i>N</i> -ニトロソジエチルアミン (NDEA)	<i>N</i> -メチルピペラジン (MeP)	メチルニトロソピペラジン (MeNP)
メチル-4-アミノ酪酸 (MBA)	<i>N</i> -ニトロソ- <i>N</i> -メチル-4-アミノ酪酸 (NMBA)	ジブチルアミン (DBA)	<i>N</i> -ニトロソジブチルアミン (NDBA)
<i>N</i> -メチルアニリン (MPA)	<i>N</i> -ニトロソメチルフェニルアミン (NMPA)	モルホリン (MOR)	<i>N</i> -ニトロソモルホリン (NMOR)
エチルイソプロピルアミン (IPEA)	<i>N</i> -ニトロソイソプロピルエチルアミン (NIPEA)	ジプロピルアミン (DPA)	<i>N</i> -ニトロソジプロピルアミン (NDPA)

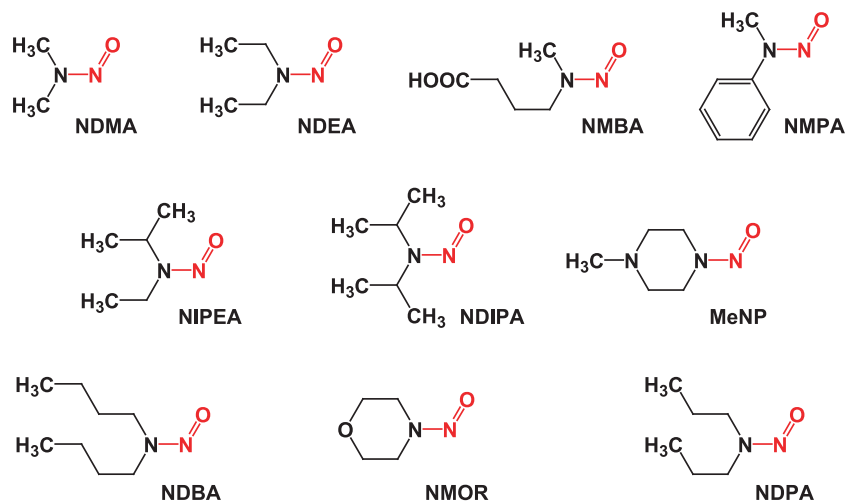


Fig. 12-3 東和アミンアプローチ 選抜 10 種アミン類

一方、先述の通り、ニトロソアミン類が原薬製造以降の製剤化工程で混入するのならば、ニトロソ化されるべきアミン類が原薬中に必ず潜んでいる。そこで 300 成分を超える原薬とアミン 10 種類（厚生労働省通知 9 種 + ジプロピルアミン（DPA）を加えた計 10 種）との分離を可能とする網羅的分析法

（東和アミンアプローチ）を構築¹⁶⁾してスクリーニングを実施，“分析の負担軽減”ならびに“分析難易度の低減”を図った（Fig. 12-2, 12-3）。

原薬の構成成分であるアミンが直にニトロソ化された NDSRIs に関しては、製剤の分析難易度が高いこともあいまって、その波紋の全体像はいまだに明

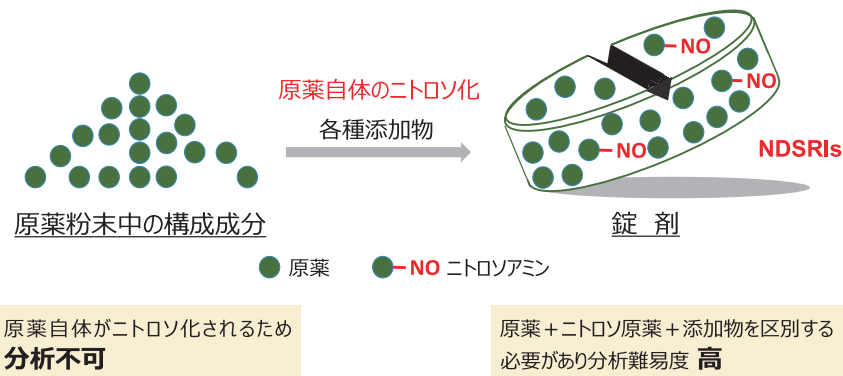


Fig. 12-4 原薬および錠剤中の構成成分（イメージ図）

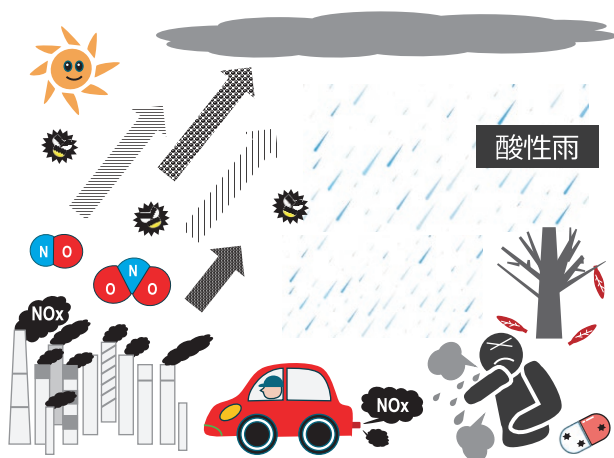


Fig. 13 NOx の大気循環

確ではなく、許容摂取量（閾値）はもとより混入原因や具体策は混沌としている（Fig. 12-4）。

さいごに

空気のおよそ8割を占める窒素 N_2 分子は化学的に安定だが、高温下では窒素と酸素が結合（吸熱反応）して一酸化窒素 NO をはじめとするさまざまな窒素酸化物が生成する。空気中の窒素酸化物の大部分は、移動発生源（自動車など）や固定発生源（工場のボイラーなど）からの人為的排出ガスであり、その濃度は、気象条件や地域、高度差によって変化する。これらの窒素酸化物が環境汚染物質（光オキシダント、光化学スモッグ、酸性雨など）として広く知られている一方で、 NO はシグナル伝達に関与し、その血管拡張作用を活かしてニトログリセリンやミノキシジル、シルデナフィルなどの薬剤が見出された。また NO_2 が、多くの窒素化合物の製造原料として、必要不可欠な存在であることは言う

までもない（Fig. 13）。

ニトロソアミン類混入が話題に上がった当初は、「机上で NDMA 混入の回避策を講じることが可能ではないか？」と考える向きもあったが、上述したように混入原因が非常に多岐に渡っており、予見することは容易ではない。机上のみで混入の可否を判断するのではなく、原薬や製剤をひとつひとつ丁寧に分析して対策を講じる手間と時間を惜しんではならない。

食品への NDMA の混入¹⁷⁻¹⁸⁾ は古くから知られており、“ビール製造における麦芽のガスバーナー直火焙燥（発芽した麦の成長を止めるために加熱、乾燥させる醸造工程）で生じた NO_x が、麦芽中の DMA と反応して NDMA が生成・混入する¹⁹⁾”として世間の耳目を集めたこともあった。その後、焙燥工程の熱源を、ガスバーナー直火から電気乾燥に切り替えることにより NO_x の生成が抑制され、NDMA 混入の不安は払拭された。すなわち“ NO_x 源を断つことが問題解決”に繋がった。

今回取り上げたメトホルミン製剤のケースは、“原薬や製剤の製造条件の見直し”に加えて、“原薬中に不純物として微量混在していたジメチルアミンの除去”and/or“ NO_x の除去”により NDMA の生成・混入を回避することができる。一方、アミンが原薬分子に組み込まれている NDSRIs のニトロソ化を阻止するためには、“アミンの反応性を考慮”の上で、“原薬や製剤の製造条件の見直し”and/or“ NO_x 除去”が必要である（Fig. 14）。

“ニトロソアミン類生成の根絶”を究極の目標に、製造工程（原薬、製剤）の見直しはもとより、各種ニトロソ化物質の特定や添加物の見直し、そして空気中の ppb（10 億分の 1）レベルの NO_x 濃度コン

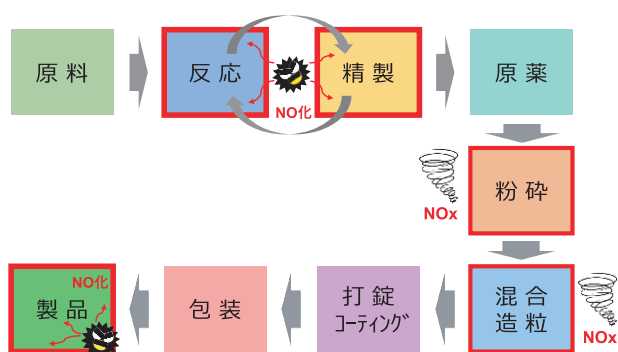


Fig. 14 どの製造工程でニトロソアミン類が生成するか？

トロールによる安心・安全な医薬品の安定供給の実現に向けて、今後ともたゆまぬ追求と挑戦を続ける覚悟である。

謝辞

NOx 測定ならびに解析に関して多くのご助言をいただいた竹中規訓先生（大阪公立大学・教授／現代システム科学研究科長），本プロジェクトを牽引した吉田逸郎氏（東和薬品・代表取締役社長），原因解明のために毎日のように共に議論を重ねた近藤加奈子氏（同分析技術統括部），分析法を確立して881 バッチにのぼる分析データを取得した中瀬裕美子氏，柴田崇博氏（同分析技術統括部），鈴木健介氏（同製剤技術統括部），東和アミンアプローチの確立と運用に注力した星山雄大氏，福田昭平氏（同分析技術統括部），モデル実験系を構築して製剤化工程での生成・混入を証明した福本正司氏（同原薬事業統括部）ら多くの関係諸氏に深謝いたします。

利益相反（COI）の開示

本稿作成に関し、開示すべき利益相反関係はない。

引用文献

- 1) European Medicines Agency. EMA reviewing medicines containing valsartan from Zhejiang Huahai following detection of an impurity: some valsartan medicines being recalled across the EU. 5 July 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-reviewing-medicines-containing-valsartan-zhejiang-huahai-following-detection-impurity-some-valsartan-medicines-being-recalled-across-eu> (参照 2024-05-27).
- 2) European Medicines Agency. Nitrosamine impurities.

- 3) The Daily Journal of the United States Government. A Notice by the Food and Drug Administration on 09/03/2020. <https://www.federalregister.gov/documents/2020/09/03/2020-19519/control-of-nitrosamine-impurities-in-human-drugs-guidance-for-industry-availability> (参照 2024-05-27).
- 4) 厚生労働省. 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. 薬生薬審発 1008 第 1 号, 令和 3 年 10 月 8 日. <https://www.pmda.go.jp/files/000243028.pdf> (参照 2024-05-27).
- 5) FDA. Guidance for Industry, Updated Information | Recommended acceptable intake limits for nitrosamine drug substance-related impurities (NDSRIs). <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/updated-information-recommended-acceptable-intake-limits-nitrosamine-drug-substance-related> (参照 2024-05-27).
- 6) Fukuda S, Nakase Y, Imagaki K, et al. Simple and practical method for the quantitative high-sensitivity analysis of *N*-nitroso duloxetine in duloxetine drug products utilizing LC-MS/MS. *ACS Omega*, 2024; 9: 13440-6.
- 7) 医薬品医療機器総合機構. 医薬品におけるニトロソアミン類混入リスクへの対策. <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0371.html> (参照 2024-05-27).
- 8) Fukuda S, Kondo K, Fukumoto S, et al. *N*-nitrosodimethylamine formation in metformin drug products by the reaction of dimethylamine and atmospheric NO₂. *Organic Process Research & Development*, 2023; 27: 2123-33.
- 9) 内川治. 発がん性ニトロソアミン類混入の問題解決に向けて～メトホルミン製剤に *N*-ニトロソジメチルアミン (NDMA) が混入した原因解明に迫る～. *Pharm Tech Japan*, 2024; 40: 427-33.
- 10) 医薬品医療機器総合機構. 複合領域 (Multidisciplinary): 品質・安全性・有効性の複数領域に関わるガイドライン. <https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0066.html> (参照 2024-05-27).
- 11) Keire DA, Bream R, Wollein U, et al. International regulatory collaboration on the analysis of nitrosamines in metformin-containing medicines. *The AAPS Journal*, 2022; 24: 56.
- 12) 厚生労働省. メトホルミン塩酸塩における発がん性物質の検出に対する対応について. 事務連絡, 令和元年 12 月 9 日. <https://www.pmda.go.jp/files/000232925.pdf> (参照 2024-05-27).
- 13) 東和薬品株式会社. プレスリリース: メトホルミン塩酸塩錠 500 mgMT「トール」自主回収 (クラス I) のお知らせ. 2020 年 9 月 16 日.

- https://www.towayakuhin.co.jp/company/press/2020/09/500_mgmt.php (参照 2024-05-27).
- 14) 紀本電子工業株式会社, 窒素酸化物自動計測機 NA-721.
<https://www.kimoto-electric.co.jp/product/pdf/NA721.pdf> (参照 2024-05-27).
- 15) López-Rodríguez R, McManus JA, Murphy NS, et al. Pathways for *N*-nitroso compound formation: Secondary amines and beyond. *Organic Process Research & Development*, 2020; 24: 1558-85.
- 16) 福田昭平, 星山雄大, 近藤加奈子ほか. ニトロソアミン生成原因アミン 10 種の一斉分析法の開発. 日本薬学会第 144 年会 (横浜), 31P-am151.
- 17) 国立医薬品食品衛生研究所. 国際化学物質簡潔評価文書 2008, No.38 *N*-ニトロソジメチルアミン.
<https://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/no38/full38.pdf> (参照 2024-05-27).
- 18) 慶田雅洋, 津郷友吉. 食品中のニトロソアミンについて. 食品衛生学雑誌, 1969 ; 10 : 59-67.
https://www.jstage.jst.go.jp/article/shokueishi/1960/10/2/10_2_59/_pdf/-char/ja (参照 2024-05-27).
- 19) 真木俊夫, 田村行弘, 嶋村保洋ほか. ビール中のニトロソアミンとその成因について. 食品衛生学雑誌, 1980 ; 21 : 184-8
https://www.jstage.jst.go.jp/article/shokueishi/1960/21/3/21_3_184/_pdf (参照 2024-05-27).