

ニトロソアミン類測定

- 簡易定量法試験で 迅速・シンプルに確実な対応を -

ユーロフィン分析科学研究所 (以下、E-ASL) では、GMP省令準拠で管理された分析機器を用いて、ニトロソアミン類分析の試験法開発、バリデーション、定量試験もしくは限度試験が可能です。
E-ASLが推奨するリスク評価及び簡易定量法試験によるスピーディで利便性の高いサービスをご紹介します。

ニトロソアミン類のリスク評価と分析 リスク評価の進め方

1. 優先順位の決定

◇ 優先順位リストの作成

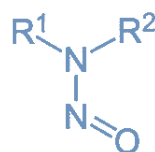
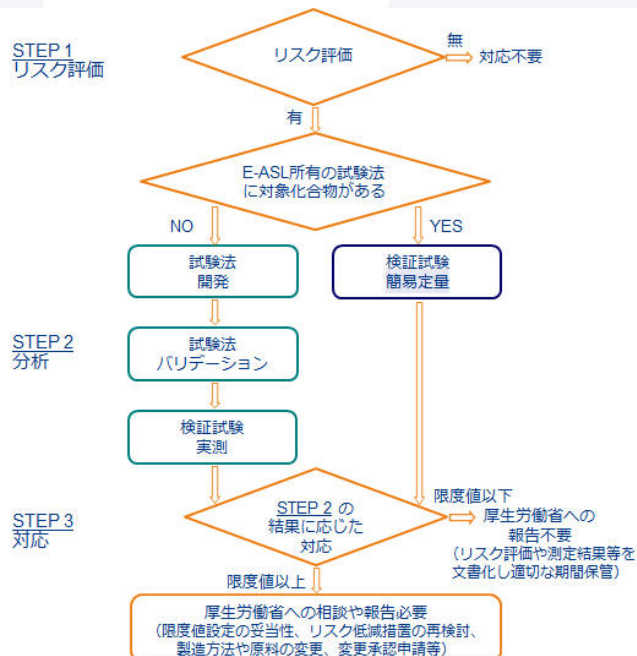
- 最大一日投与量、治療期間、適応症、治療対象患者数などの項目を考慮し、リストを作成
- 限度値の算出

2. リスク評価

- ◇ 製造工程の照査
- ◇ 工程管理の状況調査
- ◇ 製造工程で使用する原材料 (試薬、溶媒及び触媒) または出発物質及び中間体の製造法

リスク評価後に、混入または生成リスクがあると判断された場合、当局に報告し、遅延なく検証試験を実施する。また、承認書・承認申請書に対して、必要な変更を行う必要がある。

図1: リスク評価と分析のステップ



簡易定量法試験

• E-ASLのニトロソアミン類 (PMDA指定9種のニトロソアミン類 + NDPA、NDXT) の同時分析法を用いて、お客様の原薬や製剤等に含まれるニトロソアミン類の簡易定量を実施 (限度値: 0.005 ~ 0.3 ppmに対応)

• E-ASLは、複数の試験法を有しており、事前の質問票による物性情報を基に、事前検討にて最適な試験法の組み合わせを選択

• お客様のご希望の許容限度値をクリアできるよう、各ニトロソアミン類の基準濃度及び試料調製濃度を決定し、LC-MS/MSを用いて簡易定量 (限度試験) を実施

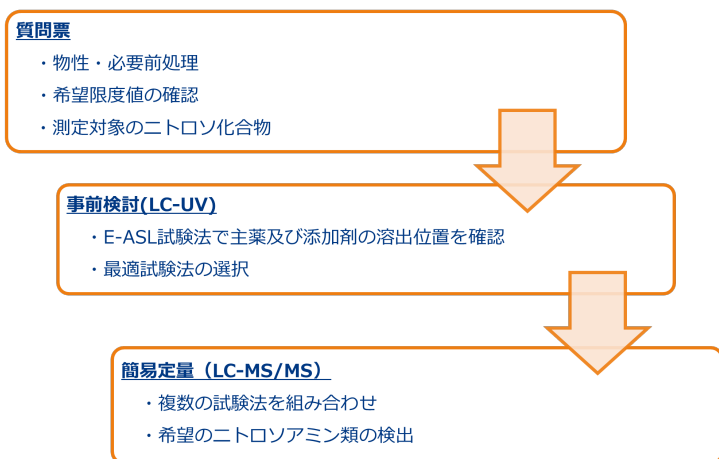
表1: E-ASLで同時測定が可能なニトロソアミン類
(PMDA指定9種のニトロソアミン類 + NDPA、NDXT)*

略称	略称説明
NDMA	N-ニトロソジメチルアミン
NDEA	N-ニトロソジエチルアミン
NMBA	N-ニトロソ-N-メチル-4-アミノ酪酸
NMPA	N-ニトロソメチルフェニルアミン
NIPEA	N-ニトロソイソプロピルエチルアミン
NDIPA	N-ニトロソジイソプロピルアミン
MeNP	メチルニトロソピペラジン
NDBA	N-ニトロソジブチルアミン
NMOR	N-ニトロソモルホリン
NDPA	N-ニトロソジプロピルアミン
NDXT	N-ニトロソデュロキセチン

* 標準溶液および添加回収サンプルの測定によりデータの信頼性を担保

簡易定量法試験のフロー

表2: E-ASLの試験法を用いた簡易定量のフロー



簡易定量法試験のメリット

- ・試験法開発不要で、試験実施が可能: E-ASLでバリデートした試験法で測定するため、試験法開発・バリデーションが不要
- ・試験毎に異なる基準値を選択: 0.005 ~ 0.3 ppmの範囲で基準値を選択できるため、一日摂取量に合わせて基準値を設定することが可能
- ・新たなニトロソアミン類が当局により指定された場合、容易に対応が可能: 随時、E-ASLが試験法を更新し対応

バリデーション (GMP)

・簡易定量法試験 (Non-GMP) 以外にも、お客様のご要望に合わせて、LC-MS/MSを用いて許容限度値をクリアできる試験法の開発、ICH-Q2ガイドラインに基づいた分析法バリデーション (GMP)、バリデートされた分析法を用いた定量試験もしくは限度試験の受託が可能

参照資料:

欧州

- ・ EMA Assessment report [EMA/369136/2020](#)
- ・ 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 [EMA/409815/2020 Rev.17](#)
- ・ N-Nitrosamines in active substances [EP 2.5.42](#)

米国

- ・ Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs [FDA Guidance for Industry](#)
- ・ Nitrosamine Impurities [USP <1469>](#)

ICH

- ・ Assessment and Control of DNA reactive (Mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk [ICH M7\(R1\)](#)

海外ラボ (イタリアミラノ) との連携

- ・ 欧州医薬品庁 (EMA) や米国食品医薬品局 (FDA) のガイドラインに合わせて、20種類の化合物の同時測定が可能
- ・ 規制当局から許容摂取量が規定されていない、新規ニトロソアミン類やAPIsに関するニトロソアミン類 (NDSRIs: Nitrosamine Drug Substance-Related Impurities) に対する毒性学的評価や海外規制対応のコンサルティングが可能
- ・ 2018年から欧州の製薬企業を中心に受託してきた実績
- ・ GMP省令準拠で管理されたLC-MS/MS、LC-HR/MS、GC-MS/MSを複数台保有し、迅速に対応
- ・ ウェビナーやワークショップの開催
- ・ 海外ラボで実施する試験は、E-ASLが全面的にサポート

ユーロフィンバイオフィーマプロダクトテストング (BPT) が選ばれる理由

- ・ GMP省令準拠で管理された分析機器 LC-MS/MS、GC-MS/MS、UPLC-HR/MS、SPME-HS-GC-MS/MSシステムを用いて高感度・高精度な分析が可能 (E-ASLでは、島津製作所社のNexera X3システム及びエービー・サイエックス社のQTRAP® 6500+ LC-MS/MS システムを保有)
- ・ 2018年に欧州のラボ共同でニトロソアミンタスクフォースを立ち上げ、EMA/FDAの通知等動向にタイムリーに追従し、準拠したサービスを提供してきた経験と実績
- ・ リスク評価から対応可能
- ・ Sartans、Ranitidine、Metforminなど、様々な原薬・製剤について、剤形を問わず対応可能
- ・ NDSRIsも測定が可能

お問い合わせ: ユーロフィン分析科学研究所
Email: easl.cserv@bpjp.eurofinsasia.com

Comprehensive GMP Testing Services

Method Development & Validation • Release Testing • Raw Materials Testing
Cell Banking Services • Virology Services • Facility & Process Validation
Chemistry • Biochemistry • Molecular & Cell Biology • Microbiology
Stability Testing & Storage • Primary & Secondary Package Testing

Flexible Service Models

Fee For Service (FFS)
Full-Time-Equivalent (FTE)
PSS Insourcing Solutions®



BioPharma
Product Testing

www.eurofins.com/BPT

<https://www.eurofins.co.jp/e-asl/>

FL003-05-J02