



有機化学の役割と共に描く レギュラトリーサイエンスの未来

2024年8月6日 創立150周年記念特別衛研シンポジウム

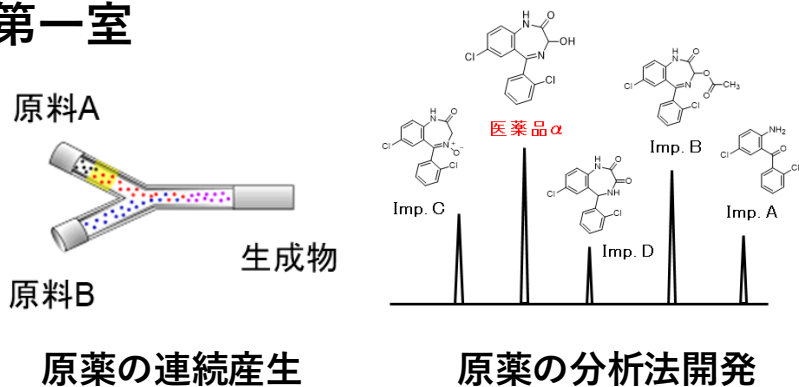


国立医薬品食品衛生研究所
有機化学部

出水 庸介

「有機合成化学」を基盤とした レギュラトリーサイエンス研究

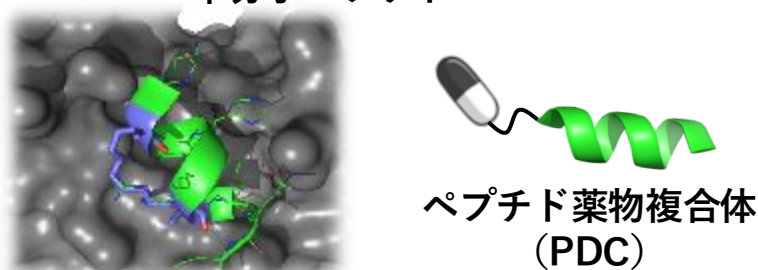
第一室



新技術によって製造される化学薬品の
規制環境整備

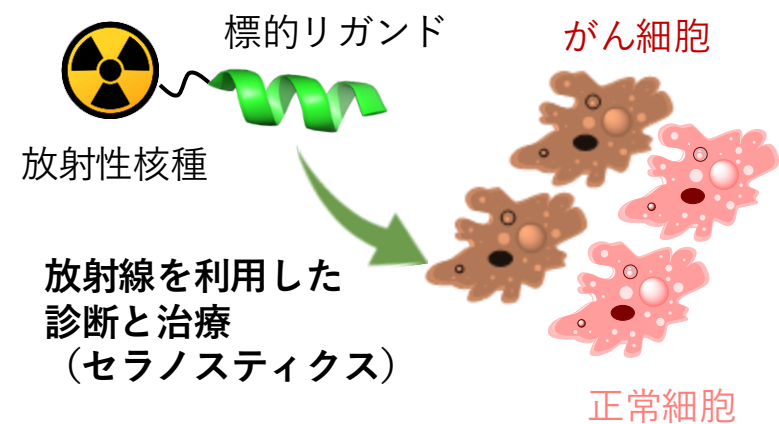
日局の国際化に向けた新規試験法開発

第二室 中分子ペプチド



中分子ペプチドやPDCの高品質製造、品質評価、構造特性解析等を行い、その成果を中分子ペプチド医薬品、PDCガイドライン作成に活用

第三室



放射性医薬品の規制ガイドラインの策定
や試験法の規定に向けたRS研究

- ・ 職員：7名
- ・ 非常勤職員：7名
(研究：3, 事務：4)
- ・ 研究生・実習生：16名
(博士：7, 修士：8, 学部：1)
- ・ 客員・協力研究員：10名

有機合成化学を基盤とした基礎支援

- ・ 医薬品の品質確保に係る有機化学的研究
例：In silicoを活用した不純物の生成リスク評価
- ・ 違法薬物規制に係る有機化学的研究
例：THC, LSD, フェンタニル類縁体の化学合成

新規モダリティの開発効率化に資する有機化学的研究

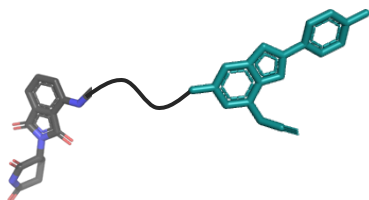
➤ タンパク質分解医薬品, 中分子ペプチド医薬品, ペプチド薬物複合体, 放射性医薬品等

- 品質・安全性評価法構築のためのモデル化合物の合成
- 国内外の開発動向調査
- 留意点文書の作成

- 「非天然型構造を有する化学合成ペプチド医薬品の非臨床安全性評価に関するガイドライン（案）」
厚生労働省医薬品審査管理課パブコメ（令和5年10月30日）
- 「化学合成ペプチド医薬品の品質評価に関するガイドライン（案）」
厚生労働省医薬品審査管理課パブコメ（令和5年12月13日）

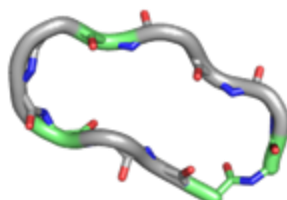
有機化学部, 齋藤副所長, 生物薬品部, 薬品部, 医薬安全科学部, 遺伝子医薬部, ゲノム安全科学部

タンパク質分解医薬品



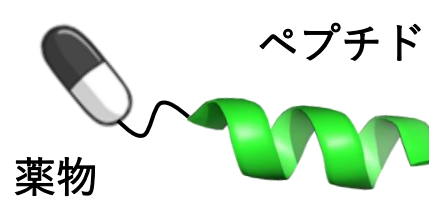
Yokoo H, et al., *J. Med. Chem.* **2021**.
Kurohara T, et al., *RSC Med. Chem.* **2022**.
Naganuma M, et al., *Bioconjug. Chem.* **2023**.
Yokoo H, Tsuji G. et al., *Bioorg. Chem.* **2024**.

中分子ペプチド



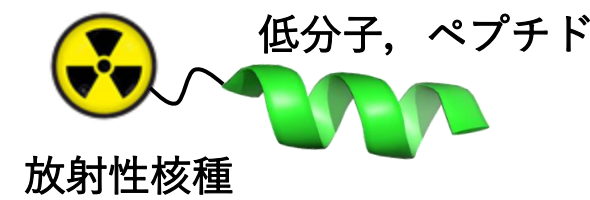
Yokoo H, et al., *Chem. Rec.* **2020**.
Misawa T, et al., *ACS Omega* **2022**.
Ito T, et al., *ACS Biomater. Sci. Eng.* **2023**.
Hirano M, et al., *Chem. Sci.* **2023**.

ペプチド薬物複合体



Takada H, et al., *Bioconjug. Chem.* **2022**.
Yokoo H, et al., *Expert Opin. Drug Discov.* **2024**.

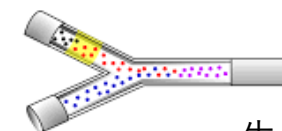
放射性医薬品



➤ 化学合成医薬品（低分子医薬品）の先端的製造法に関する研究

- 連続生産は, 複数工程の連結化, 設備の小スケール化, 省スペース化, 生産規模のスケールアップ（ダウン）が容易になる.
- 設備投資コストダウン, 生産拠点の国内回帰, 開発期間短縮, ジェネリック医薬品への応用等の開発促進に繋がる.

原料A



原料B

生成物

本日のトピック

- ✓ 有機化学の役割：違法薬物対策
- ✓ 有機化学の役割：医薬品中の高リスク不純物評価

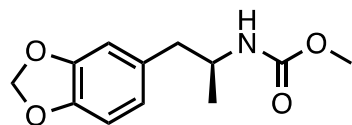
「違法薬物・危険ドラッグ等」を 取り締まるための研究

- 危険ドラッグには、既に規制されている麻薬や覚醒剤の化学構造を少しだけ変えた物質が含まれており、体への影響は麻薬や覚醒剤と変わらない。
- 構造を見たときに、その酵素を阻害することを目的に合成したことは容易に予想できる。
(活性があるなしにかかわらず)
- 偽薬に対する規制を考えたとき、この構造だけで迅速に規制することが重要。
(国民の安全を考えて)

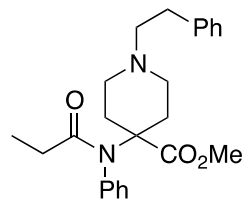
違法薬物規制に関する業務

国内において違法薬物の濫用・流通が確認された場合、**分析用の高純度標品**、**動物試験用の化合物**を逸早く確保する必要がある。

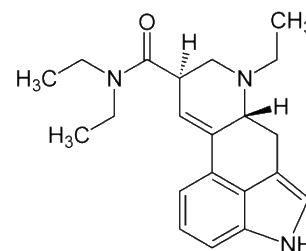
- 化学合成によるサンプルの迅速・安定供給



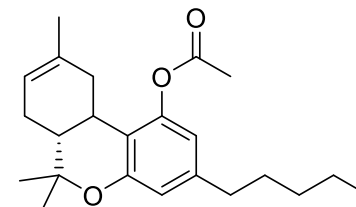
フェネチルアミン系



フェンタニル系

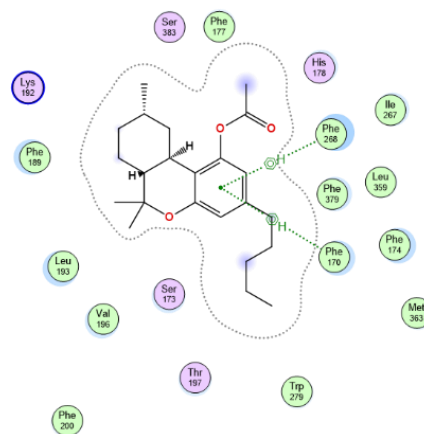
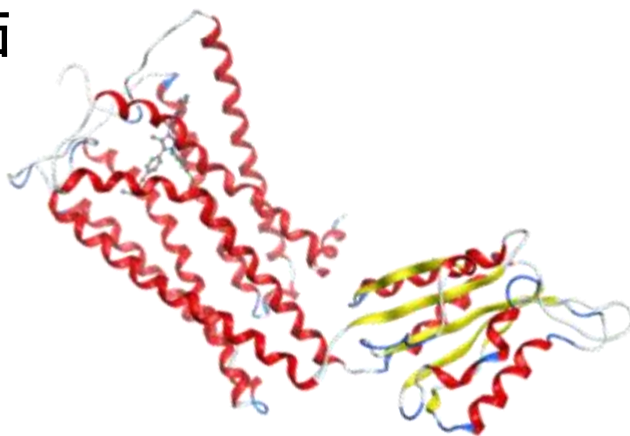


LSD系

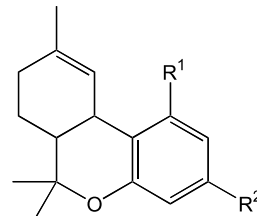


カンナビノイド系

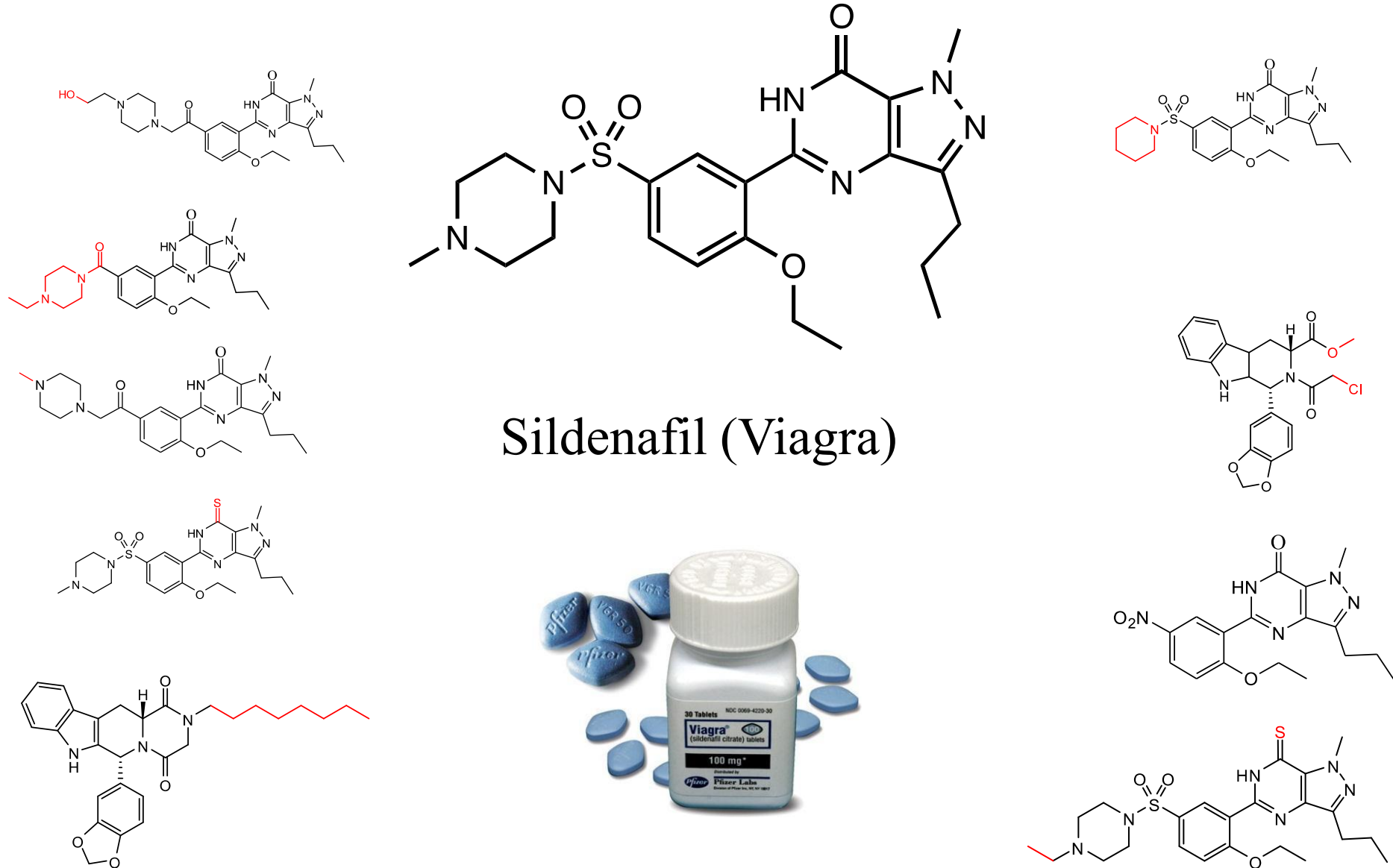
- In silico*評価



- 指定薬物の包括指定（2023.8.31, 2023.12.27, 2024.5.1施行）

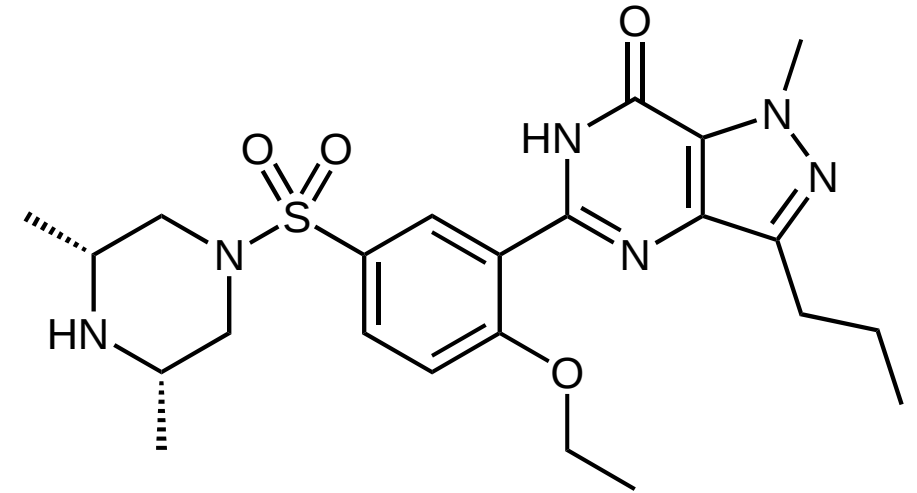
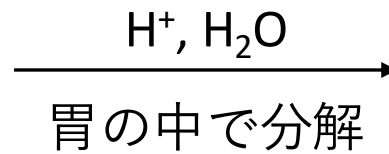
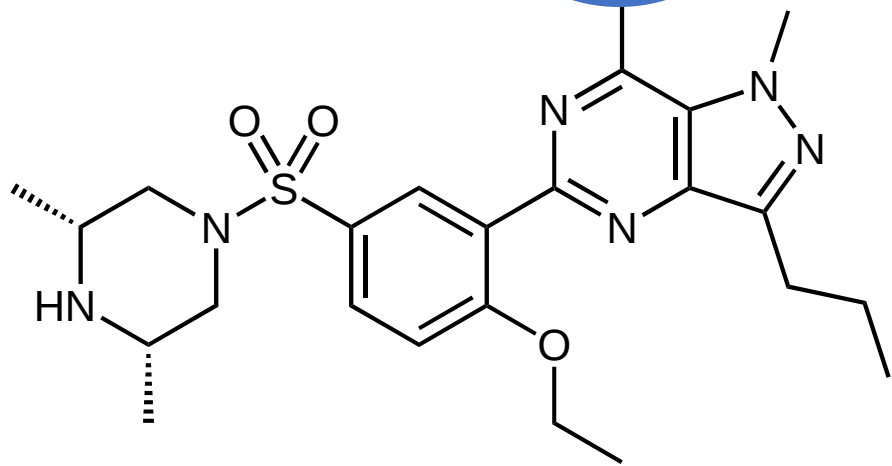
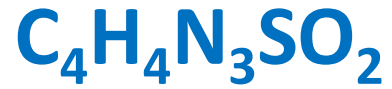
物質名記	6a, 7, 8, 10a-テトラヒドロ-6, 6, 9-トリメチル-6H-ジベンゾ[<i>b, d</i>]ピランの1位に水酸基又はアセトキシ基が一つ結合し、かつ、3位に直鎖状アルキル基（炭素数が3から8までのものに限る。）が結合する物であって、1位及び3位以外の位置に置換基が結合していないもの並びにこれらの塩類。ただし、麻薬及び向精神薬取締法に規定する麻薬を除く。
構造式	 $R^1 = -OH$ 又は $-OC(=O)CH_3$ $R^2 = n-C_nH_{2n+1}$ ($n = 3 \sim 8$)

無認証無認可医薬品の規制に関する研究



無認証無認可医薬品の規制に関する研究

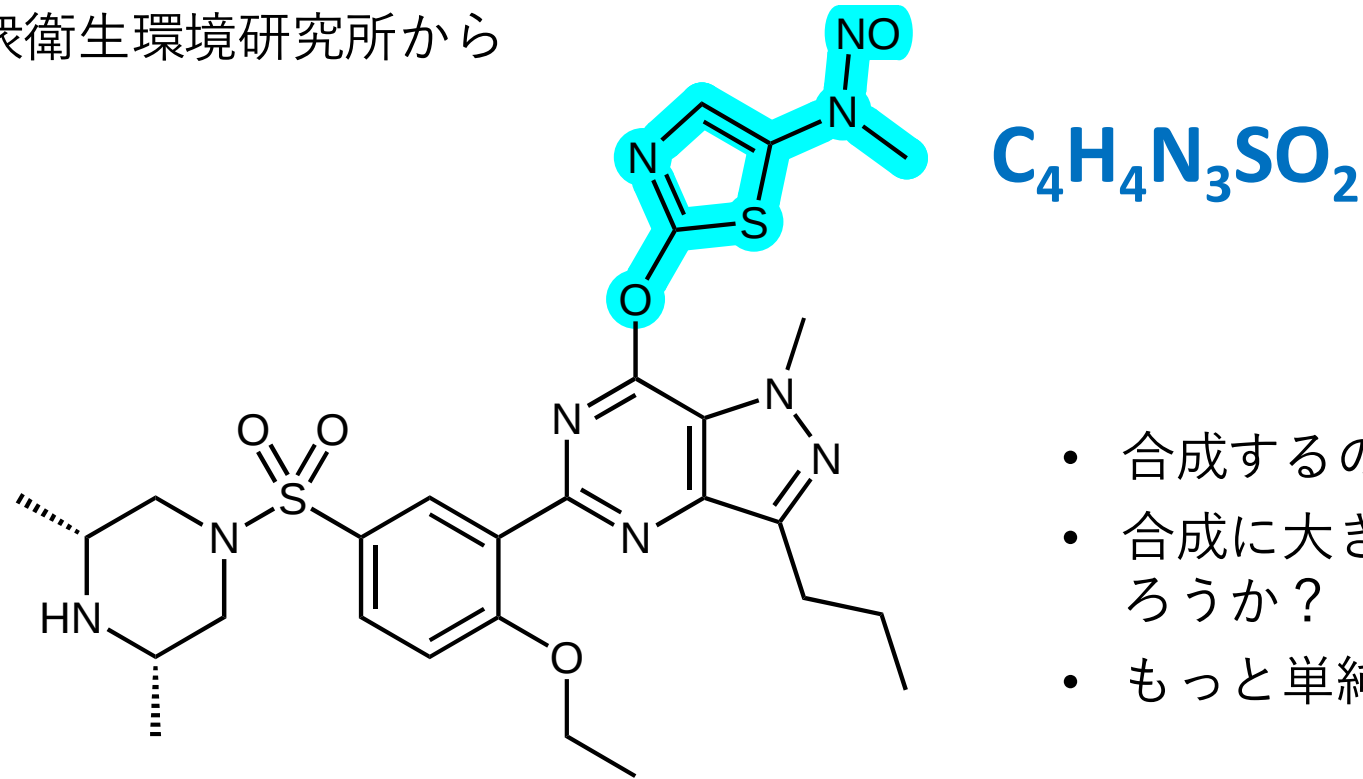
合田先生（2011年，生薬部長）に
ご指導いただきました



Aildenafil

無認証無認可医薬品の規制に関する研究

オランダ国立公衆衛生環境研究所から
報告された構造

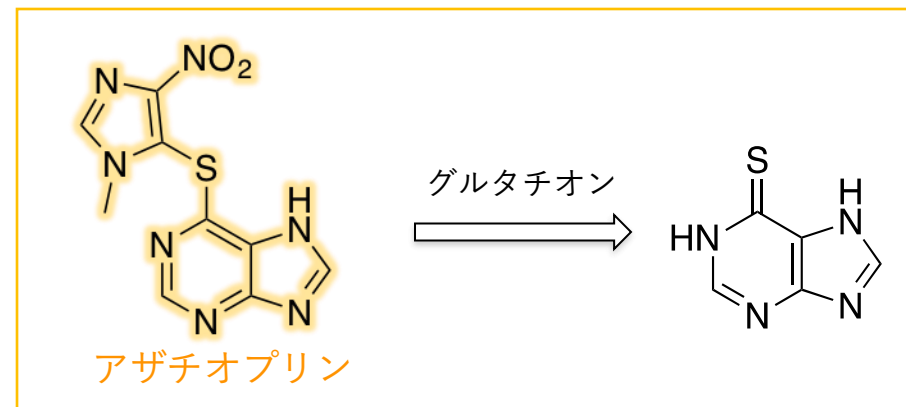
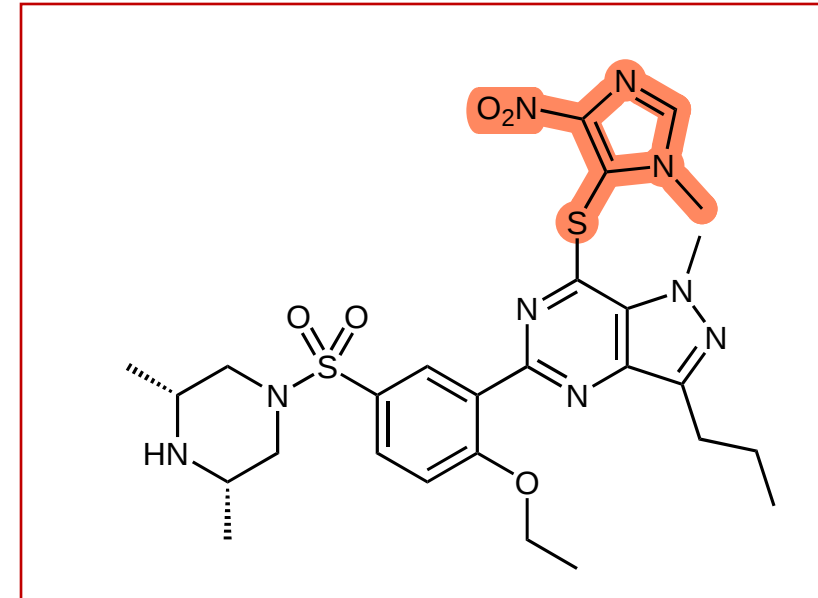
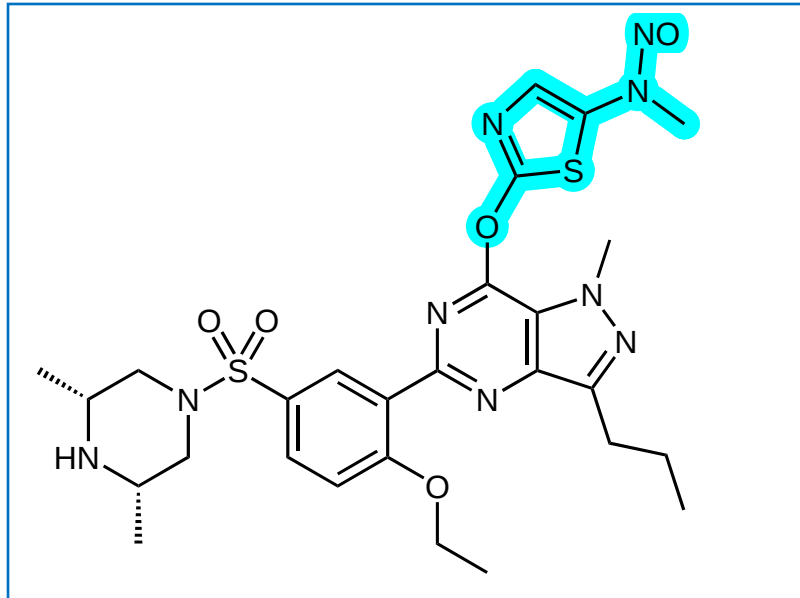


- 合成するの大変そう…
- 合成に大きなリソースを割くだろうか？
- もっと単純な構造ではないか？

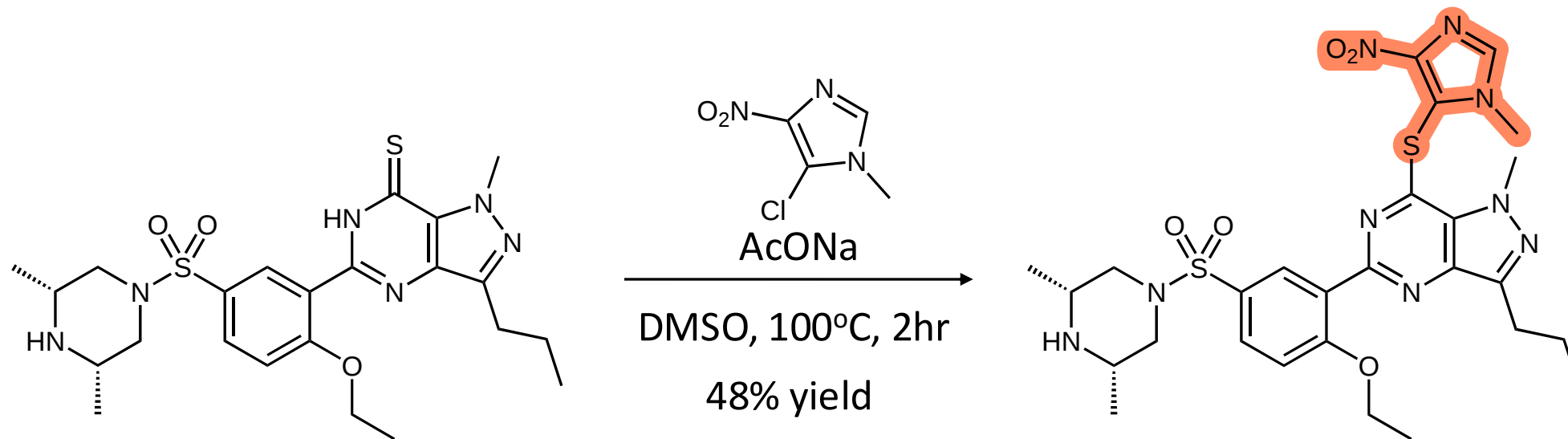
J. Pharm. Biomed. Anal. 54, 735-741 (2011).

無認証無認可医薬品の規制に関する研究

類推した構造

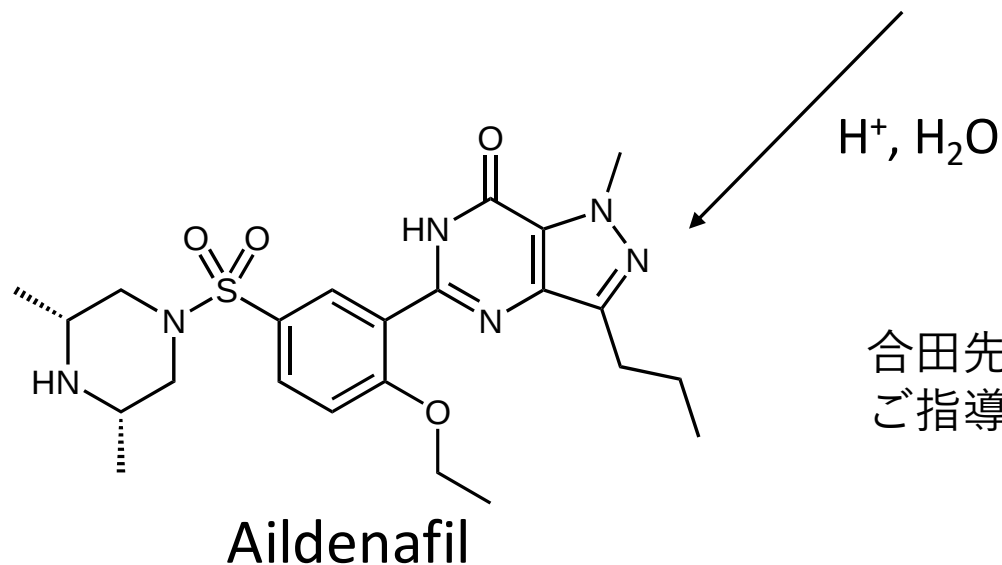


無認証無認可医薬品の規制に関する研究



Thioaildenafil

Mutaprodenafil



Aildenafil

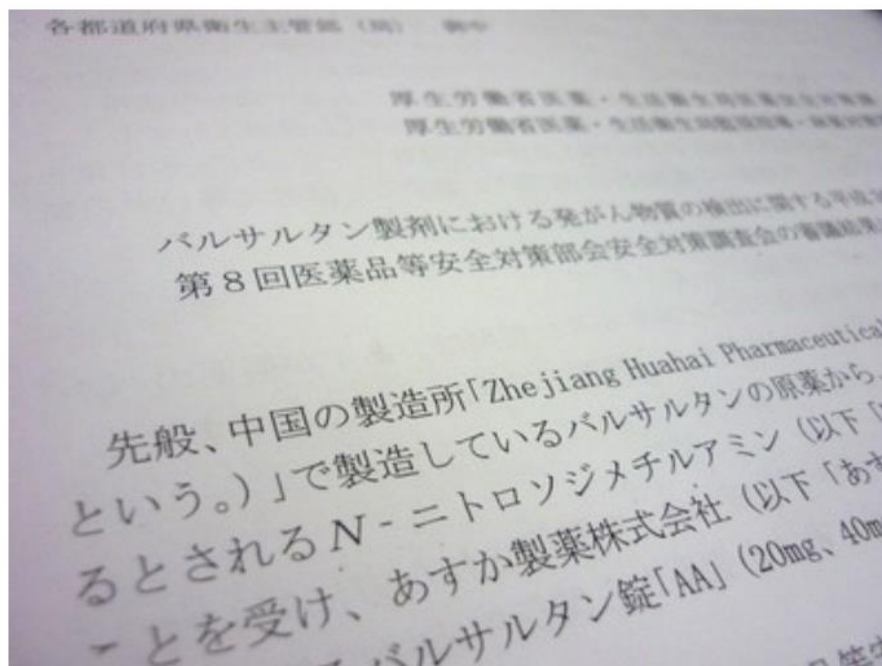
合田先生（2011年，生薬部長）に
ご指導いただきました

**高血圧治療剤の発がん性リスク、医療機関に周知
厚労省、あすか製薬の自主回収で事務連絡**

2018年10月09日 16:30

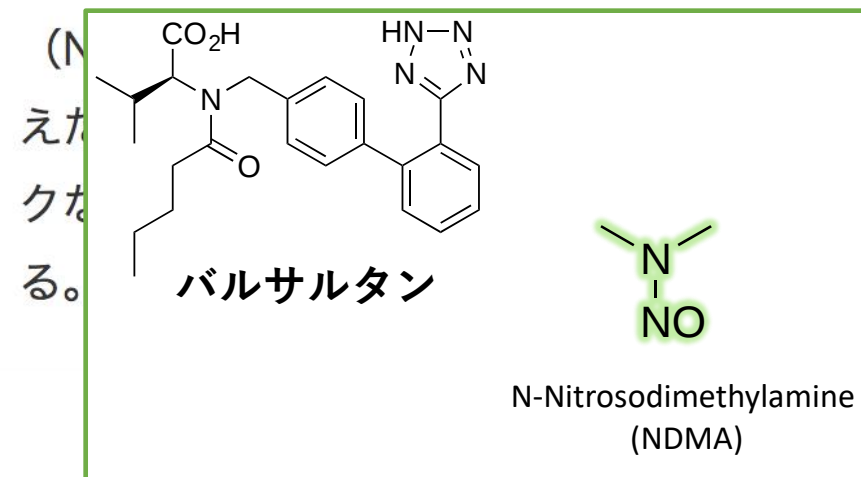


 スクラップブック

 印刷用

厚生労働省が都道府県に出した高血圧治療剤の発がん性リスクに関する事務連絡

厚生労働省は9日までに、あすか製薬が自主回収した高血圧治療剤「バルサルタン錠『AA』」に関する事務連絡を都道府県に出した。中国で製造していた原薬から発がん性があるとされる物質の「N-ニトロソジメチルアミン」



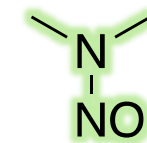
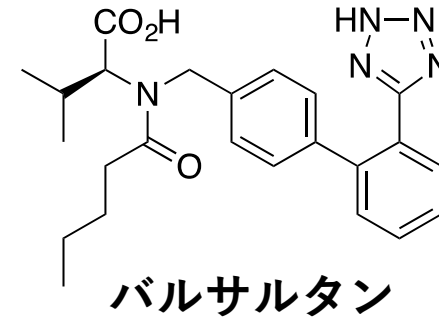
サルタン系薬剤を対象としたNDMA混在リスク評価

 **厚生労働省**
Ministry of Health, Labour and Welfare

Press Release

平成 30 年 7 月 6 日

【照会先】
医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課
課長補佐 日田 充 (内線 2763)
係長 伊藤 竜太 (内線 2766)
(直通電話) 03-3595-2436
医薬・生活衛生局医薬安全対策課
専門官 鉄橋 正士 (内線 2744)
主査 武内 聡 (内線 2691)
(直通電話) 03-3595-2435



N-Nitrosodimethylamine
(NDMA)

報道関係者

FDA News Release

FDA announces voluntary recall of several medicines containing valsartan following detection of an impurity

[f SHARE](#) [TWEET](#) [LINKEDIN](#) [PIN IT](#) [EMAIL](#) [PRINT](#)

For Immediate Release July 13, 2018

Release

For additional information related to valsartan recalls

This press release was updated on July 13, 2018, to include information about the detection of an impurity in valsartan and to update the content of the recall.

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is announcing a voluntary recall of several drugs containing the active ingredient valsartan, used to treat high blood pressure, due to an impurity, N-nitrosodimethylamine (NDMA), in the valsartan active ingredient. However, not all products containing valsartan are affected. NDMA is classified as a probable human carcinogen based on results from laboratory tests. The presence of NDMA is thought to be related to changes in the way the active ingredient was manufactured.

The FDA's review is ongoing and has included testing of the recalled products, assessing the possible effect on patients who have been taking them and what measures can be taken to reduce or eliminate the impurity from future batches produced by the company.



5 July 2018
EMA/459276/2018

EMA reviewing medicines containing Zhejiang Huahai following detection of an impurity

Some valsartan medicines being recalled across the EU

The European Medicines Agency (EMA) is reviewing medicines containing the active ingredient valsartan that is supplied by Zhejiang Huahai Pharmaceuticals, a Chinese manufacturer. The review was triggered after the company detected an impurity in the valsartan active substance which the company supplies to manufacturers of valsartan medicines available in the EU.

NDMA is classified as a probable human carcinogen (a substance which may cause cancer) based on results from laboratory tests. The presence of NDMA was unexpected and changes in the way the active substance was manufactured.

While the review is underway, national authorities across the EU are advising patients to continue taking their valsartan supplied by Zhejiang Huahai.

Health Canada expands recall of some heart, high blood pressure drugs

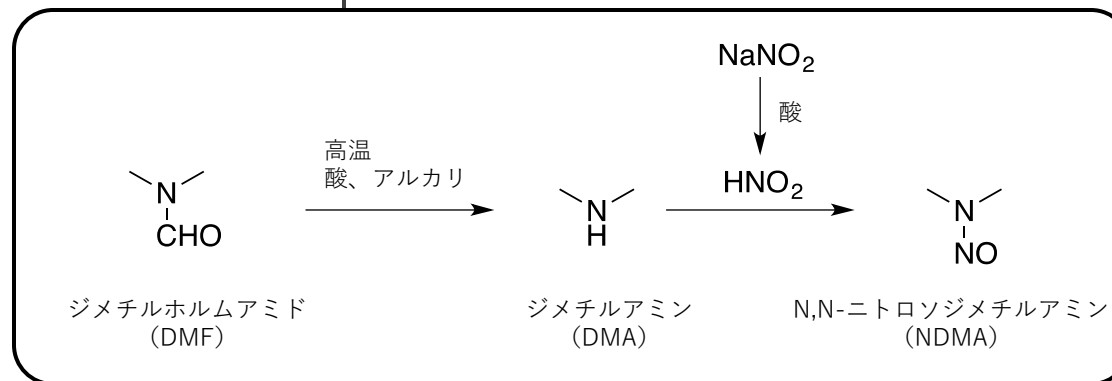
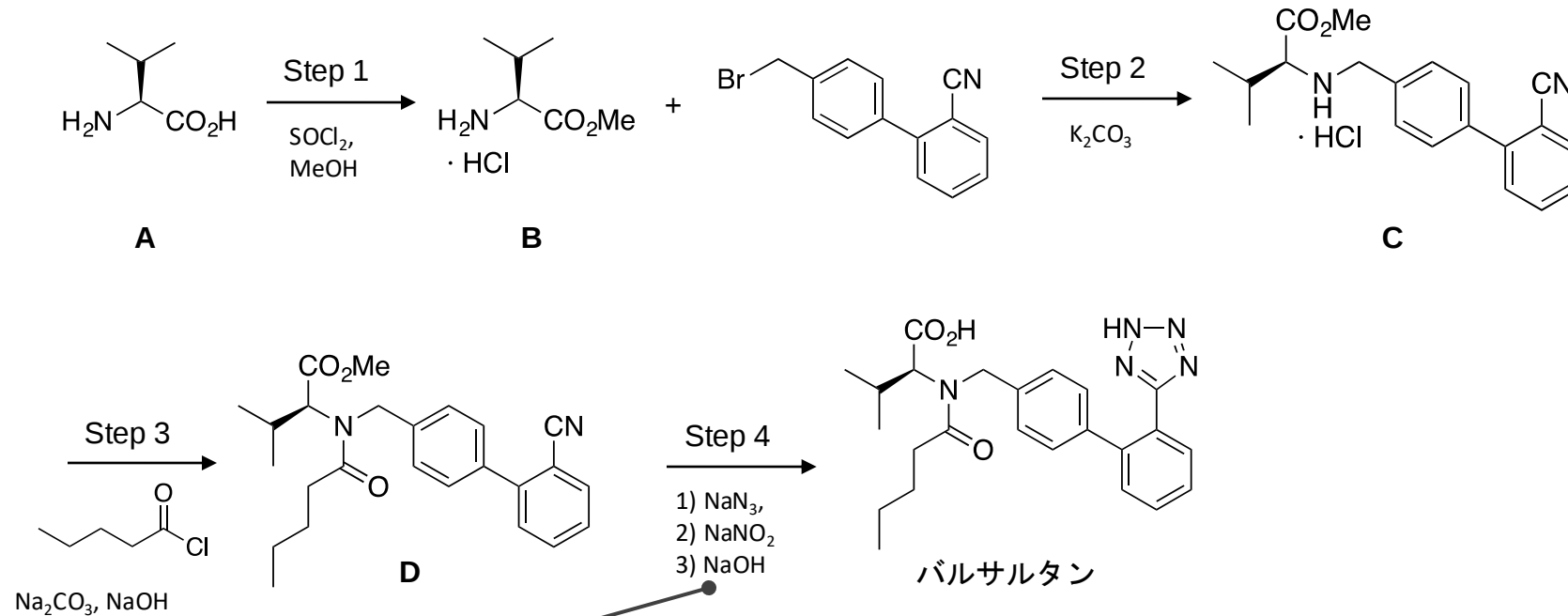


Affected medications contain valsartan manufactured at Zhejiang Huahai Pharmaceuticals in China

CBC News · Posted: Aug 20, 2018 4:18 PM ET | Last Updated: August 21



サルタン系薬剤を対象としたNDMA混在リスク評価



工程管理書からNDMA混在のリスクを評価

各都道府県へ通知

事務連絡
平成 30 年 9 月 7 日

各都道府県衛生主管部（局） 御中

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

バルサルタン製剤における発がん物質の検出に対する対応について

平成 30 年 7 月 6 日にあすか製薬株式会社（以下、「あすか製薬」という。）が原薬製造所で製造している原薬中に、ヒトに対して発がん性があるとされる N - ニトロソジメチルアミン（以下、「NDMA」という。）が検出されたことを受け、同社が製造販売する高血圧治療薬のバルサルタン錠「AA」を自主回収した旨公表しましたが、本事案のその後の対応状況は以下のとおりですので、お知らせします。

20mg 錠中：0.7～1.1 μ g、40mg 錠中：1.5～2.7 μ g
80mg 錠中：3.1～5.3 μ g、160mg 錠中：5.1～10.7 μ g
原薬中：36～74ppm

これを踏まえ、あすか製薬及び厚生労働省では、これまでに当該製剤を服用された方の健康への影響について現在評価を行っているところです。

Top 100 in Chemistry in 2019

SCIENTIFIC
REPORTS
nature research

OPEN

Rapid and efficient high-performance liquid chromatography analysis of N-nitrosodimethylamine impurity in valsartan drug substance and its products

Sayaka Masada, Genichiro Tsuji, Ryoko Arai, Nahoko Uchiyama, Yosuke Demizu, Tomoaki Tsutsumi, Yasuhiro Abe , Hiroshi Akiyama, Takashi Hakamatsuka, Ken-ichi Izutsu, Yukihiko Goda & Haruhiro Okuda

In July 2018, certain valsartan-containing drugs were voluntarily recalled in Japan owing to contamination with N-nitrosodimethylamine (NDMA), a probable human carcinogen. In this study, an HPLC method was developed for the quantitative detection of NDMA simultaneously eluted with valsartan. Good linearity with a correlation coefficient (R^2) > 0.999 was achieved over the concentration range of 0.011–7.4 μ g/mL. The limits of detection and quantification were 0.0085 μ g/mL and 0.0285 μ g/mL, respectively. When the recalled valsartan samples were subjected to this method, the observed NDMA contents were in agreement with the reported values, indicating that our method achieved sufficient linearity, accuracy, and precision to detect NDMA in valsartan drug substances and products. Moreover, six samples (valsartan drug substances and tablet formulations), which had a possibility for NDMA contamination, were analyzed; none of the samples contained NDMA at detectable levels. Our method would be useful for the rapid screening and quantification of NDMA impurity in valsartan drug substances and products.

Valsartan-containing drugs contain the active pharmaceutical ingredient (API) valsartan. Valsartan [(2S)-3-Methyl-2-(N-[[2'-[(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]pentanamido]butanoic acid], an angiotensin II receptor antagonist, is mainly used for the treatment of hypertension and congestive heart failure. On 6th July 2018, the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) in Japan released that N-nitrosodimethylamine (NDMA) was detected as an impurity in valsartan-containing drugs whose API was supplied by Zhejiang Huahai Pharmaceutical in China. Simultaneously, ASKA Pharmaceutical Co., Ltd. in Japan announced a voluntary product recall of valsartan-containing drugs, because they found that there could be a risk of contamination of NDMA in the API purchased from Zhejiang Huahai Pharmaceutical¹. In addition, the MHLW recently notified that NDMA impurity in valsartan drug substances should not exceed 0.599 ppm².

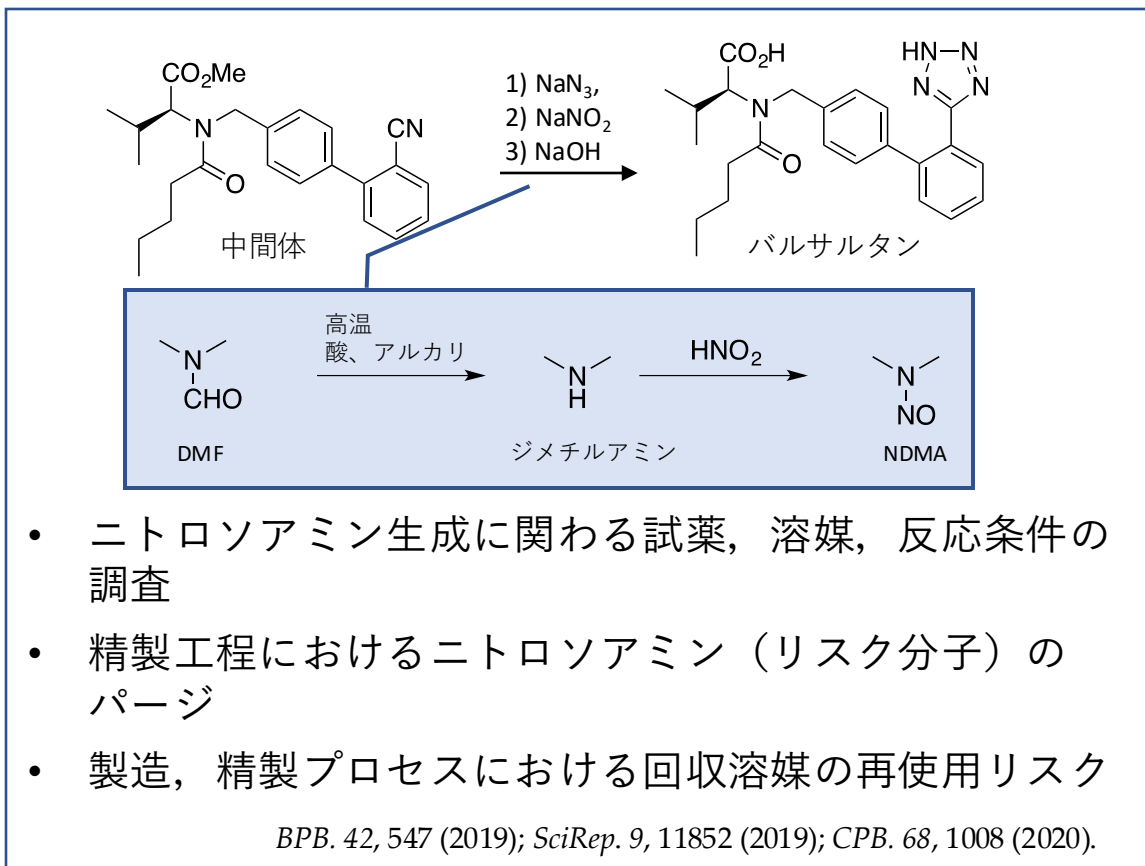
NDMA is classified as a probable human carcinogen based on results from laboratory animal tests^{3–5} and is listed under WHO/IARC group 2A and EPA group B2^{6–8}. NDMA contamination was thought to be caused by the following changes in the production process of valsartan API^{9,10}: NDMA was generated during the tetrazole-formation step owing to the presence of dimethylamine as an impurity or a degradant in N,N-dimethylformamide (DMF) solvent and the presence of nitrous acid generated from sodium nitrite under acidic conditions (Fig. 1).

National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa, 210-9501, Japan. Sayaka Masada and Genichiro Tsuji contributed equally. Correspondence and requests for materials should be addressed to N.U. (email: nuchiyama@nihs.go.jp) or Y.D. (email: demizu@nihs.go.jp)

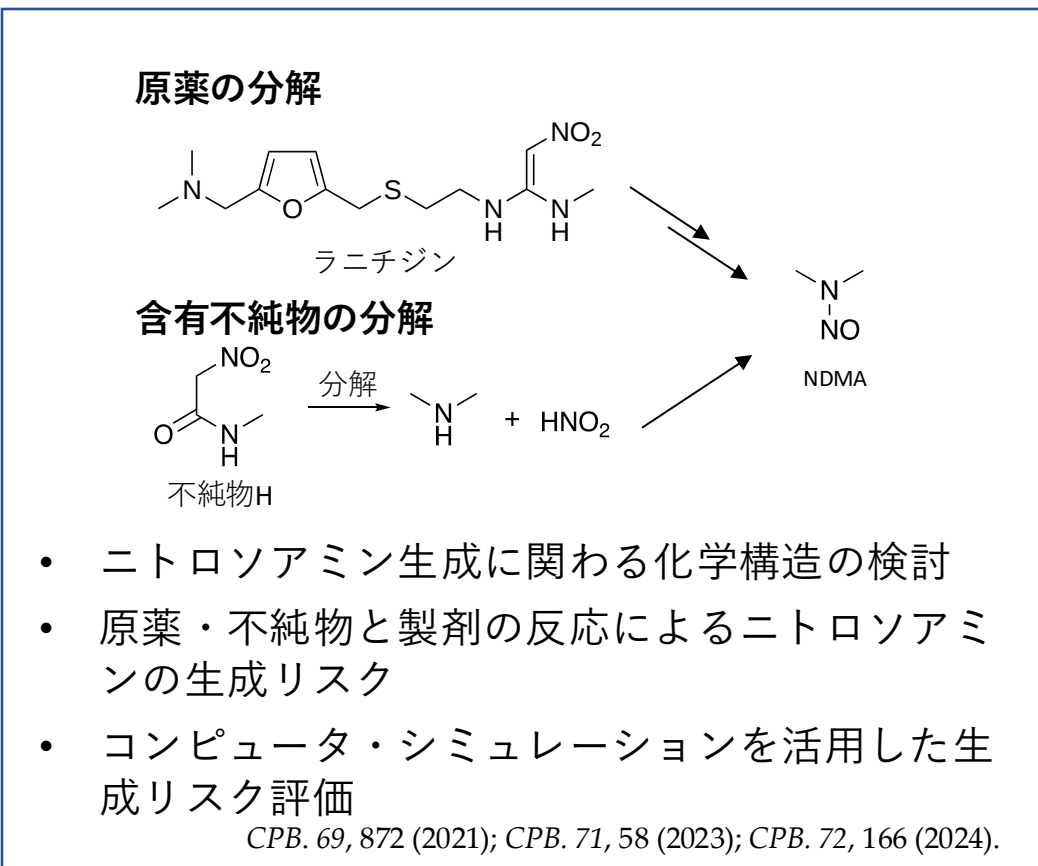
医薬品中の高リスク不純物評価

- 高リスク不純物について、**医薬品の製造工程や保存過程に対するプロアクティブな対策**。
- 医薬品原薬及び製剤の品質確保、安全な医薬品開発に資する**先端的分析手法の開発**。

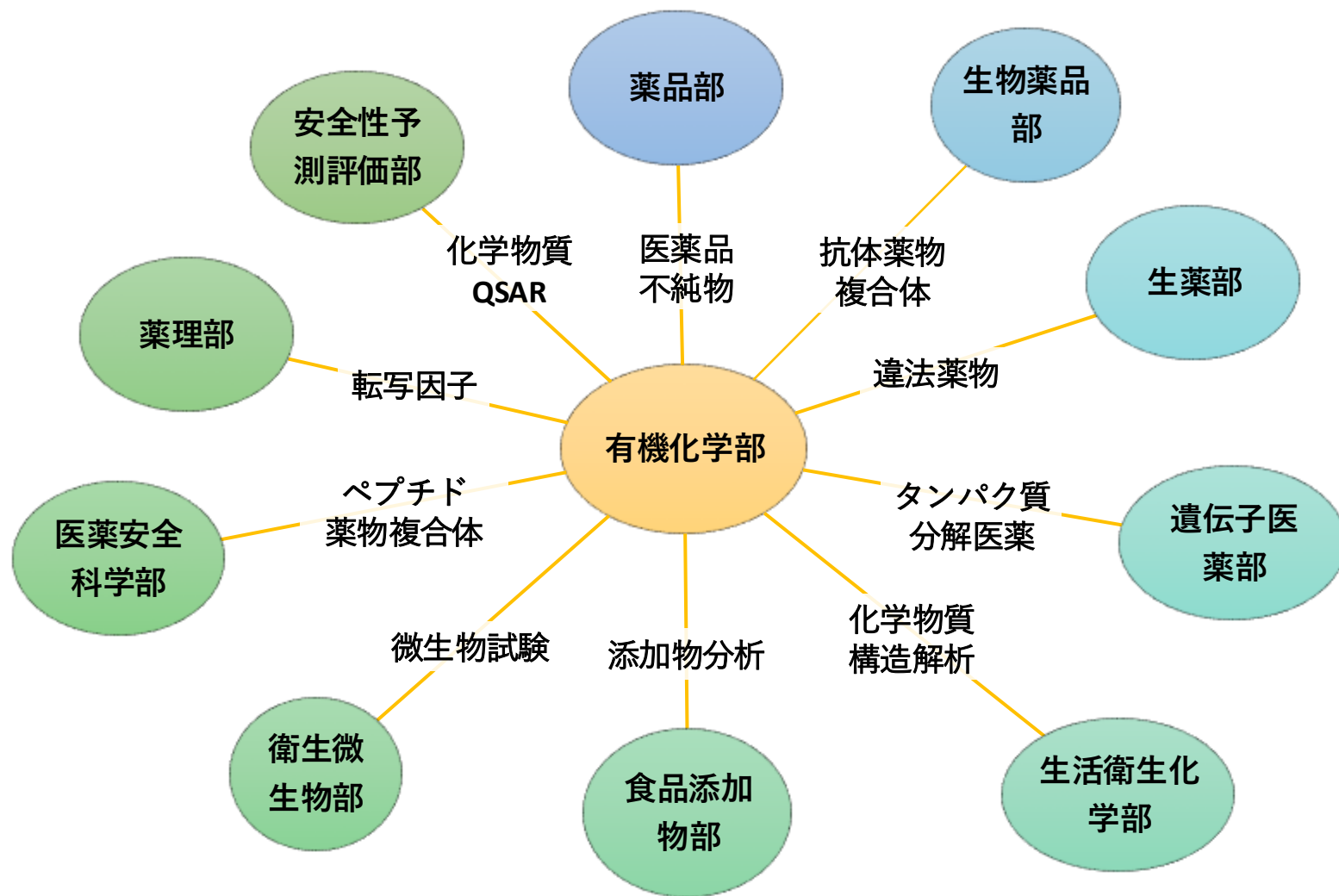
原薬の合成過程



原薬及び不純物の分解



有機化学の役割とレギュラトリーサイエンス



所内共同研究として
発表した論文 (2017~)

- JPBA Open in press.
Methods Mol. Biol. 2780, 345 (2024).
Bioorg. Med. Chem. Lett. 107, 129778 (2024).
Bioorg. Med. Chem. Lett. 102, 129677 (2024).
Bioorg. Chem. 145, 107204 (2024).
Chem. Pharm. Bull. 72, 471 (2024).
Drug Test. Anal. 16, 588 (2024).
Chem. Pharm. Bull. 72, 166 (2024).
Chem. Pharm. Bull. 72, 149 (2024).
Bioconjug. Chem. 34, 1780 (2023).
ACS Biomater. Sci. Eng. 9, 4654 (2023).
Biomolecules 13, 1002 (2023).
ACS Med. Chem. Lett. 14, 827 (2023).
Bioorg. Med. Chem. 86, 117293 (2023).
Bioorg. Med. Chem. 84, 117259 (2023).
Expert Opin. Drug Discov. 18, 357 (2023).
Heterocycles 106, 82 (2023).
Chem. Pharm. Bull. 71, 58 (2023).
Yakugaku Zasshi 143, 297 (2023).
RSC Med. Chem. 13, 1495 (2022).
ACS Med. Chem. Lett. 13, 1885 (2022).
Bioorg. Med. Chem. 73, 117021 (2022).
ACS Omega 7, 46573 (2022).
J. Pharmacol. Sci. 150, 233 (2022).
ChemistryOpen 11, e303300131 (2022).
J. Pharm. Biomed. Anal. 218, 114874 (2022).
AAPS PharmSciTech 23, 150 (2022).
Pharm. Tech. Japan 38, 213 (2022).
J. Pharmacol. Sci. 149, 81 (2022).
Int. J. Mol. Sci. 23, 6847 (2022).
ACS Med. Chem. Lett. 13, 134 (2022).
Pharm. Res. 39, 89 (2022).
PLoS ONE 17, e0261893 (2022).
Methods Mol. Biol. 2418, 363 (2022).
Bioorg. Med. Chem. 49, 116425 (2021).
J. Med. Chem. 64, 15868 (2021).
Int. J. Mol. Sci. 22, 8772 (2021).
J. Pept. Sci. e3360 (2021).
Chem. Pharm. Bull. 69, 872 (2021).
Yakugaku Zasshi 141, 961 (2021).
Front. Chem. 9, 674967 (2021).
Bioorg. Med. Chem. Lett. 43, 128052 (2021).
Chem. Pharm. Bull. 69, 573 (2021).
Mol. Cell 81, 1411 (2021).
ACS Med. Chem. Lett. 12, 236 (2021).
Chem. Pharm. Bull. 69, 211 (2021).
Methods Mol. Biol. 2365, 331 (2021).
Yakugaku Zasshi 141, 591 (2021).
Bioorg. Med. Chem. Lett. 32, 127713 (2021).
Chem. Pharm. Bull. 68, 1008 (2020).
Chem. Pharm. Bull. 68, 797 (2020).
Bioorg. Med. Chem. 28, 115595 (2020).
Pharmaceuticals 13, 34 (2020).
J. Cell. Biol. 219, e201912144 (2020).
Oncogene 39, 3867 (2020).
ACS Chem. Biol. 14, 2822 (2019).
ChemMedChem 14, 1911 (2019).
Anal. Sci. 35, 1275 (2019).
Sci. Rep. 9, 11852 (2019).
Chem. Commun. 55, 7792 (2019).
MedChemComm 10, 896 (2019).
Biol. Pharm. Bull. 42, 547 (2019).
Bioorg. Med. Chem. 26, 5494 (2018).
Chem. Pharm. Bull. 66, 575 (2018).
Bioorg. Med. Chem. 26, 1638 (2018).
J. Med. Chem. 61, 576 (2018).
Bioconjug. Chem. 28, 3029 (2017).
Bioorg. Med. Chem. Lett. 27, 4985 (2017).
Bioorg. Med. Chem. Lett. 27, 4478 (2017).
Bioorg. Med. Chem. Lett. 27, 3950 (2017).
Med. Chem. (Bentham) 13, 206 (2017).
Bioorg. Med. Chem. 25, 1846 (2017).
Mol. Pharmacol. 91, 159 (2017).

