



インシリコ評価の利用と課題 ～医薬品ニトロソアミン不純物を例に～

国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター
安全性予測評価部 増村健一

令和8年度国立衛研シンポジウム

New Approach Methodologies (NAMs) —社会実装を見据えた挑戦 (2026.07.28)

まとめ

医薬品における**N**-ニトロソアミン不純物の管理のため、インシリコ評価手法が各国規制当局によって導入されている。

発がん性データがない評価対象物質に対して、**QSAR**やリードアクロスを用いた評価手法の開発および実装が進むことが期待される。

NAMsの社会実装に向けて、手法の妥当性、性能、適用範囲、透明性などの情報を整備する必要。

インシリコ手法においては、性能評価やバリデーションにおいて従来の考え方が適用できないことが想定されるため、標準化、ガイドライン化等の方法論を新たに検討する必要がある。

使用目的と適用範囲を明らかにして利用することが重要。

- ・ 専門家判断において証拠の重みづけ (**weight of evidence**) として利用
- ・ あらかじめ定められた条件下において判定基準として利用

医薬品中の変異原性ニトロソアミン不純物問題（１）

2018年： 中国の原薬メーカーが製造した高血圧治療薬「バルサルタン」 から、発がん性物質である**N**-ニトロソジメチルアミン（**NDMA**）が検出され、世界的な製品回収となった。

2019年： 胃腸薬「ラニチジン」等から **NDMA** が検出され、大規模な回収・出荷停止に発展した。

対応：

既知の変異原性発がん性物質である**NDMA**について、発がん試験データに基づいて一日許容摂取量**AI**（**ng/day**）を設定し、管理を行う。（**ICH M7**）

医薬品のニトロソアミン不純物のリスク評価

ICH M7(R2)：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ガイドライン

表 1：潜在的な変異原性及びがん原性に関する不純物の分類と管理措置

クラス	定義	提案される管理措置 (詳細は 7 項及び 8 項に記載)
1	既知の変異原性発がん物質	化合物特異的な許容限度値以下で管理する
2	発がん性が不明の既知の変異原性物質（細菌を用いる変異原性試験で陽性*であり、げっ歯類の発がん性データがない物質）	許容限度値（適切な TTC）以下で管理する
3	警告構造を有し、原薬の構造とは関連しない警告構造であり、変異原性試験のデータが存在しない	許容限度値（適切な TTC）以下で管理する、又は細菌を用いる変異原性試験を実施する 変異原性がない場合はクラス 5 変異原性がある場合はクラス 2
4	警告構造を有するが、試験によって変異原性がないことが示されている原薬又は原薬に関連する化合物（工程中間体など）と同じ警告構造である	非変異原性不純物として扱う
5	警告構造を有しないか、警告構造を有するが変異原性もしくは発がん性のないこと示す十分なデータが存在する	非変異原性不純物として扱う

(1) 発がん性データあり
→化合物特異的な許容限度値（AI: acceptable intake）以下で管理

(2) 発がん性不明
→毒性学的懸念の閾値（TTC：Threshold of Toxicological Concern）以下で管理

1) 発がん性データあり

→化合物特異的な許容限度値 (AI: acceptable intake) 以下で管理

化合物特異的AIの算出：

TD₅₀値（腫瘍発生率が50%となる用量であり、発がんリスクの確率が1/2であることと同等）などのげっ歯類の発がん性データから、化合物特異的許容摂取量を算出することができる。

10 万分の1の確率（すなわち、生涯許容リスクレベル）への直線外挿は、TD₅₀を50,000 で除すことで実施できる。

発がん物質のTD₅₀値の参照元：

The Carcinogenic Potency Database (CPDB) (Gold et al., 2005)

<https://files.toxplanet.com/cpdb/>

Lhasa Carcinogenicity Database (LCDB) (Lhasa, 2023)

<https://carcdb.lhasalimited.org/>

TD₅₀値を用いる代わりに、10%ベンチマーク用量信頼下限値（BMDL₁₀：benchmark doselower confidence limit 10%、げっ歯類における発がん率が10%以下であると95%の確率で信頼できる推定最低用量）のようなベンチマーク用量を用いることもできる。その場合、BMDL₁₀を10,000で除すことで、10万分の1（すなわち、生涯許容リスクレベル）の確率への直線外挿を実施できる。

2) 発がん性データなし

→毒性学的懸念の閾値 (TTC : Threshold of Toxicological Concern) 以下で管理

毒性学的懸念の閾値 (TTC : Threshold of Toxicological Concern)

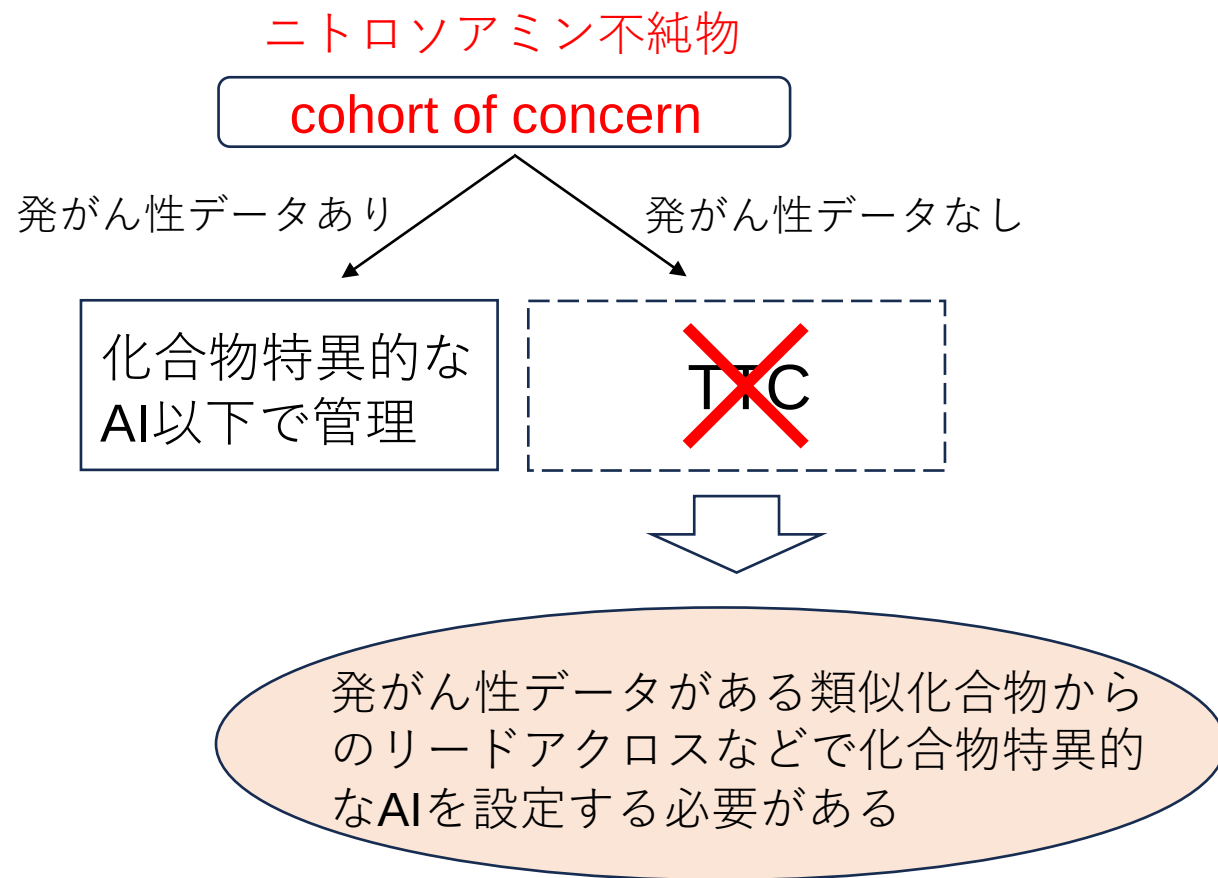
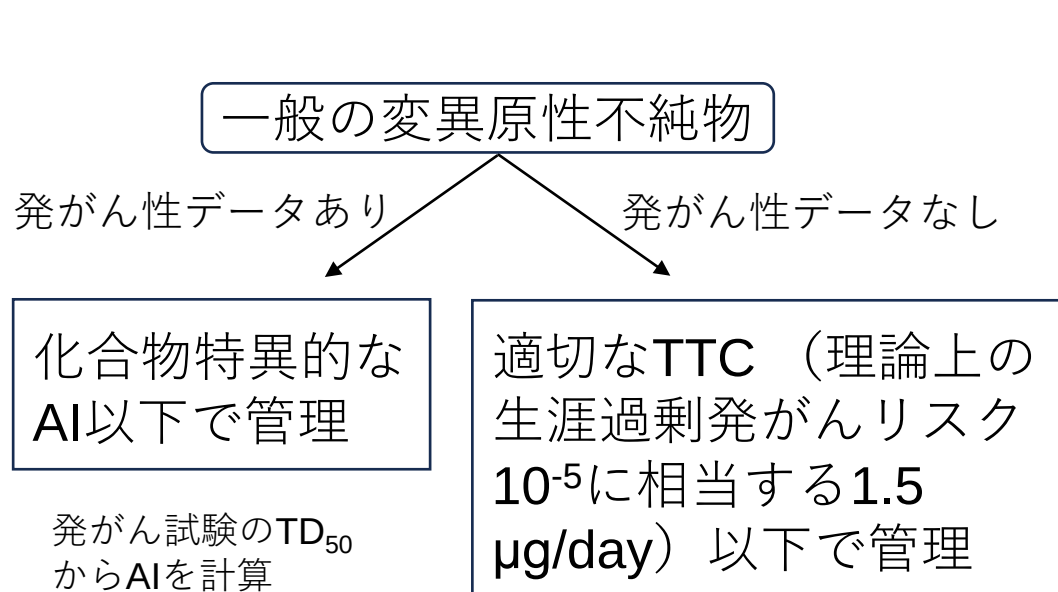
あらゆる化学物質についてそれ以下の暴露量では明らかな有害影響が現れないと考えられる閾値。変異原性不純物のTTCに基づく許容摂取量である1.5 µg/person/day は、リスクが無視できる程度（理論上の過剰発がんリスクは生涯曝露において10 万分の1 未満）とみなされており、一般的には多くの医薬品に対し、管理に用いる許容限度値を算出する既定値として使用できる。

※一部の強い変異原性発がん物質のグループは「cohort of concern」と呼ばれ、TTCを下回る用量でも高い発がんリスクの可能性がある。

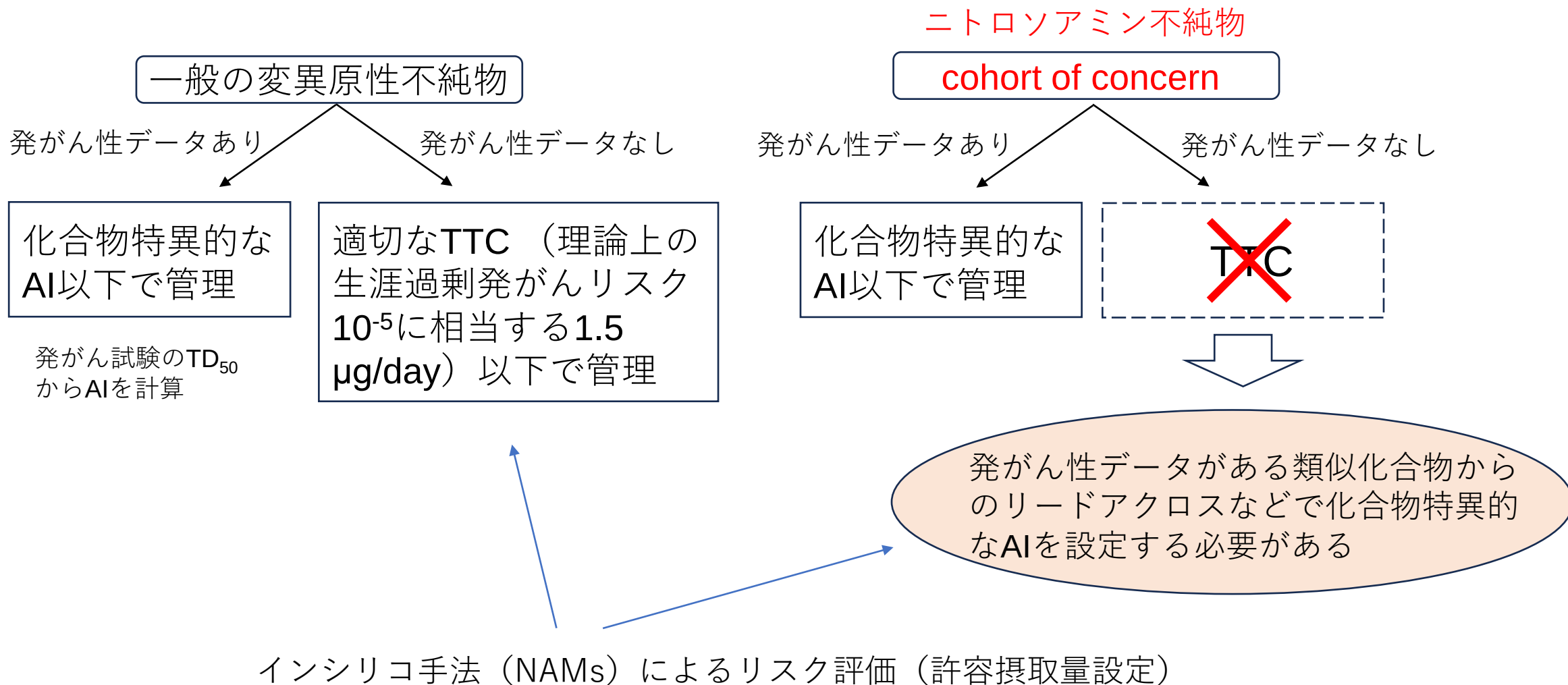
ICH M7(R2)

・ 例えばアフラトキシン様構造、N-ニトロソ構造、アルキルアゾキシ構造などの一部の変異原性物質の構造クラスに分類される化合物は、極めて強い発がん性を示す可能性がある（cohort of concern）。このような化合物が医薬品中に不純物として認められた場合には、これらの強い発がん物質に対する許容摂取量は本ガイドラインに規定された許容摂取量よりも著しく低い値となることが見込まれる。本ガイドラインの原則を使用することは可能だが、医薬品開発及び市販製品における許容摂取量を正当化するためには、例えば、可能なら類似構造を持つ物質の発がん性データを用いるなどして、通常、ケースバイケースの方法を開発するべきである。

ICH M7（医薬品中DNA反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドライン）による管理



ICH M7（医薬品中DNA反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドライン）による管理



医薬品中の変異原性ニトロソアミン不純物問題（2）

2020年以降： 多岐にわたる医薬品に拡大。多様なニトロソアミン不純物が報告される。

原薬関連ニトロソアミン（NDSRI）問題： 2級アミン構造を持つ広範な医薬品に潜在的なニトロソアミン生成リスクが想定される。

製剤の製造・保存中に生成（添加剤中の微量の亜硝酸塩と反応 etc.）

対応：

対象となるニトロソアミンの発がん試験データがない場合は化合物特異的AIが設定できない。

発がん試験の実施はコスト的に現実的でない。

対象となるニトロソアミン不純物の数が多い。微量、分析困難

ニトロソアミン不純物の化合物特異的AI設定の問題

- ・ 評価対象物質の発がん性データがない（NDSRIs）
- ・ 構造が類似した物質の発がん情報を用いたリードアクロスによる評価
 - 発がん性データがある**N**-ニトロソアミンは数が限られており、低分子のものが多い。
 - 評価対象物質に適切なサロゲート物質を見つけることが困難（構造類似性の評価は難しい）

対応：

1. 強発がん性ニトロソアミンNDEAに基づいた最も保守的なデフォルトAI値を設定する
(18 ng/day (EMA, HC) or 26.5 ng/day (FDA))
2. 構造的特徴が共通した化合物をグループ化し、その中で最も低いAIをグループAIに設定する

Practical and Science-Based Strategy for Establishing Acceptable Intakes for Drug Product *N*-Nitrosamine Impurities

Krista L. Dobo,* Michelle O. Kenyon, Olivier Dirat, Maria Engel, Andrew Fleetwood, Matthew Martin, Susan Mattano, Alyssa Musso, James Christopher McWilliams, Alexandros Papanikolaou, Patricia Parris, Jessica Whritenour, Shu Yu, and Amit S. Kalgutkar



Cite This: *Chem. Res. Toxicol.* 2022, 35, 475–489



Read Online

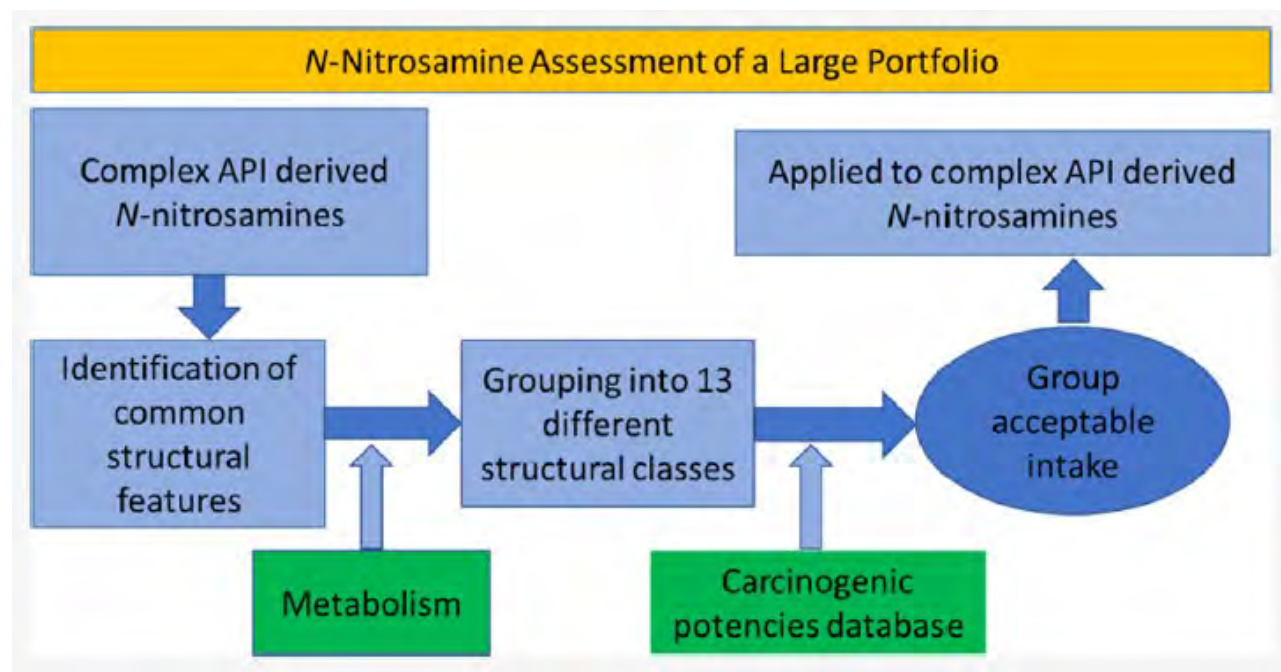
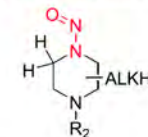


Table 8. Structural Group 10: Summary of Carcinogenic Potencies for Group AI Determination^{26,44,46,47,e}



Structural Group 10

Nitrosamine	CAS No.	TD ₅₀ (mg/kg/day) ^a	Reference
	16339-07-4	0.140 ^{b,c}	Klein <i>et al</i> ⁴⁴
	75881-18-4	0.153 ^d	LCDB ²⁶
	75881-17-3	0.921 ^b	Singer <i>et al</i> ⁴⁶
	67774-31-6	0.866 ^b	Singer <i>et al</i> ⁴⁶
	55380-34-2	3.1	LCDB ²⁶
	140-79-4	8.7	LCDB ²⁶
	61034-40-0	9.1	LCDB ²⁶
	5632-47-3	34.6 ^b	Love <i>et al</i> ⁴⁷

^aAs reported in LCDB unless otherwise noted; the TD₅₀ from the most sensitive organ site from the study deemed the most robust study is reported. ^bCalculated TD₅₀. ^cA 100% tumor incidence observed in the only treatment group included in the study therefore does not result in a reliable estimate of TD₅₀. This TD₅₀ value was not considered in the derivation of the AI. ^dThe AI for structural group 10 was calculated based on the lowest most robust TD₅₀ from 1,2,6-trimethyl-4-nitrosopiperazine. ^eLCDB, Lhasa Carcinogenicity Database; TD₅₀, dose producing a 50% tumor incidence.

例：N-ニトロソアモキサピン

事務連絡
令和4年11月9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

N-ニトロソアモキサピンが検出されたアモキサピン製剤の
使用による健康影響評価の結果等について

アモキサピン製剤については、ニトロソアミン類に分類される化学物質（N-ニトロソアモキサピン）が検出されており、これを受けて同製剤の製造販売業者は、「長期的服用による発がん性リスクは払拭できない」として、令和5年2月に自主回収するとともに出荷を停止する予定としています。

今般、現在アモキサピン製剤を服用中の方々及び過去にアモキサピン製剤を使用した方々における健康への影響について評価を行い、令和4年度第17回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会において報告いたしましたので、本件について患者から相談を受けた場合等には下記の事項を参考とされたく、貴管下医療機関及び薬局に対する周知方お願いいたします。

記

1. 「アモキサピン製剤におけるニトロソアミン類の検出への対応について」（令和4年9月1日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課、同局監視指導・麻薬対策課連名事務連絡）でお示したとおり、同剤は、三環系抗うつ剤であり、服用の中止により離脱症状等を生じる可能性があります。そのため、医療機関等に対しては、患者自身の自己の判断のみにより服用を中止しないよう説明いただきたいこと、また、現在アモキサピン製剤を服用している患者には他の治療選択肢について医師又は薬剤師より説明いただくよう周知方お願いいたします。

2. N-ニトロソアモキサピンは、がん原性試験等のデータがなく、動物における発がん性の有無は不明ですが、N-ニトロソアモキサピンが発がん性を有すると仮定した場合の発がんリスクの程度について、N-ニトロソアモキサピンと構造が一定程度類似し、かつ発がんリスクに関するデータのあるニトロソアミン類を参考に検討した結果、同製剤75mg及び300mgを一生涯70年間毎日服用したときの理論上の発がんリスクは、75mg投与ではおよそ20万人に1人が、300mg投与ではおよそ5万人に1人が生涯（70年間）でその曝露により過剰にがんを発症する程度のリスクに相当すると評価されています*1。

なお、医薬品規制調和国際会議「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ガイドライン」（ICH-M7ガイドライン）においては「およそ10万人に1人の増加」のリスクは許容可能とされています。

※1：発がんリスクの評価は、以下の前提で行っています。

- ・ 1日使用量については、アモキサピン製剤の添付文書における用法及び用量が「アモキサピンとして、1日25～75mgを1～数回に分割経口投与する。効果不十分と判断される場合には1日量150mg、症状が特に重篤な場合には1日300mgまで増量することもある。」であることを踏まえ、75mg及び300mgを設定
- ・ 製剤中のN-ニトロソアモキサピンの含量については、アモキサピン製剤は長期間の服用が想定され、単一の製剤ロットの使用は想定されないことから、製剤ロット間の含量のばらつきはあるものの、製剤ロットの分析結果（10ロット）の平均値（1.01ppm）を含量として設定
- ・ N-ニトロソアモキサピンの1日許容摂取量は、N-ニトロソアモキサピンと同じN-ニトロソピペラジン構造を有し、がん原性試験の結果が公表されている化合物のうち、TD₅₀値が最も低くかつ信頼性の高いと考えられた1,2,6-trimethyl-4-nitrosopiperazineのTD₅₀値（0.153mg/kg/day）を基に算出

参考資料：

○令和4年度第17回医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料1-1～1-3

<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001004591.pdf>

<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001004592.pdf>

<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001004627.pdf>

Table 8. Structural Group 10: Summary of Carcinogenic Potencies for Group AI Determination^{a,26,44,46,47,c}

Structural Group 10			
Nitrosamine	CAS No	TD ₅₀ (mg/kg/day) ^a	Reference
	16339-07-4	0.140 ^a	Klein et al ⁴⁴
1-Methyl-4-nitrosopiperazine			
	75881-18-4	0.153 ^a	LCDB ²⁶
1,2,6-Trimethyl-4-nitrosopiperazine			
	75881-17-3	0.921 ^b	Singer et al ⁴⁶
1-(2,6-Dimethyl-4-nitrosopiperazin-1-yl)ethan-1-one			
	67774-31-6	0.866 ^b	Singer et al ⁴⁶
3,5-Dimethyl-1-nitrosopiperazine			
	55380-34-2	3.1	LCDB ²⁶
1,4-Dinitroso-2,6-dimethylpiperazine			
	140-79-4	8.7	LCDB ²⁶
1,4-Dinitrosopiperazine			
	61034-40-0	9.1	LCDB ²⁶
2,6-Dimethyl-4-nitrosopiperazin-1-yl (phenyl)ethanone			
	5632-47-3	34.6 ^b	Love et al ⁴⁷
1-Nitrosopiperazine			

^aAs reported in LCDB unless otherwise noted; the TD₅₀ from the most sensitive organ site from the study deemed the most robust study is reported. ^bCalculated TD₅₀. ^cA 100% tumor incidence observed in the only treatment group included in the study therefore does not result in a reliable estimate of TD₅₀. This TD₅₀ value was not considered in the derivation of the AI. ^dThe AI for structural group 10 was calculated based on the lowest most robust TD₅₀ from 1,2,6-trimethyl-4-nitrosopiperazine. ^eLCDB, Lhasa Carcinogenicity Database; TD₅₀, dose producing a 50% tumor incidence.

ニトロソアミン不純物の化合物特異的AI設定の問題

- ・ 評価対象物質の発がん性データがない（NDSRIs）
- ・ 構造が類似した物質の発がん情報を用いたリードアクロスによる評価
 - 発がん性データがある**N**-ニトロソアミンは数が限られており、低分子のものが多い。
 - 評価対象物質に適切なサロゲート物質を見つけることが困難（構造類似性の評価は難しい）

対応：

1. 強発がん性ニトロソアミンNDEAに基づいた最も保守的なデフォルトAI値を設定する
(18 ng/day (EMA, HC) or 26.5 ng/day (FDA))
2. 構造的特徴が共通した化合物をグループ化し、その中で最も低いAIをグループAIに設定する

課題：

- ・ 安全サイドに立った手法
- ・ 過度に保守的な管理値の設定 → 医薬品の安定的な供給に影響する懸念

医薬品中の変異原性ニトロソアミン不純物問題（3）

2023年：多種多様なNDSRIsの評価に対応するための新たな管理手法が求められる

→発がん性機構に基づいたリスク評価

N-ニトロソアミンの発がんメカニズムは、**CYP**による代謝活性化（α炭素の水酸化）、DNAへの反応を経た変異原性の誘発による。

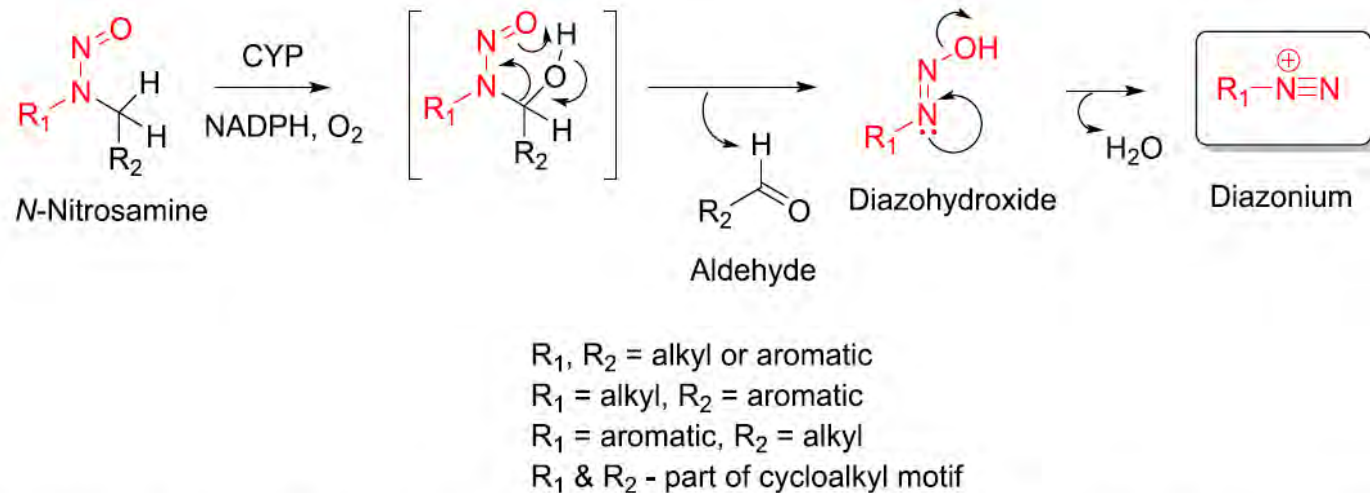


Figure 1. CYP-mediated bioactivation of *N*-nitrosamines to electrophilic diazonium intermediates capable of reacting with DNA.

Dobo et al. 2022 35 475–489 Chem Res Toxicol

Carcinogenic Potency Categorization Approach (CPCA) for *N*-nitrosamines

ニトロソアミン不純物（NDSRIs含む）の化学構造に基づいて発がん性の強さを分類する方法

構造活性相関（SAR：Structure Activity Relationship）

発がん性ニトロソアミンの作用機序（代謝活性化による変異原性）を根拠として、この代謝反応を増強・低減させるような構造的特徴に注目する。これらの特徴が発がん性の強さに相応の影響を及ぼすと考える。

既存の*N*-ニトロソアミン発がん性データに基づいたカテゴリ分類

（81 *N*-nitrosamines with TD₅₀ from CPDB, Lhasa Carcinogenicity Database）



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Regulatory Toxicology and Pharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yrtph



Determining recommended acceptable intake limits for *N*-nitrosamine impurities in pharmaceuticals: Development and application of the Carcinogenic Potency Categorization Approach (CPCA)

Naomi L. Kruhlak^{a,*}, Marianne Schmidt^b, Roland Froetschl^c, Stefan Graber^d, Bodo Haas^c, Irene Horne^e, Stephen Horne^f, Sruthi T. King^a, Iryna A. Koval^g, Govindaraj Kumaran^a, Anja Langenkamp^d, Timothy J. McGovern^a, Tyler Peryea^a, Alan Sanh^h, Aline Siqueira Ferreiraⁱ, Leon van Aerts^g, Alisa Vespa^f, Rhys Whomsley^j

^a US Food and Drug Administration (US FDA), Silver Spring, MD, USA

^b Danish Medicines Agency (DKMA), Copenhagen, Denmark

^c Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM), Bonn, Germany

^d Swiss Agency for Therapeutic Products (Swissmedic), Bern, Switzerland

^e Therapeutic Goods Administration (TGA), Canberra, Australia

^f Pharmaceutical Drugs Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

^g Medicines Evaluation Board (MEB), Utrecht, Netherlands

^h French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM), Saint-Denis, France

ⁱ Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Brasília, Brazil

^j European Medicines Agency (EMA), Amsterdam, Netherlands

医薬品ニトロソアミン不純物のリスク評価と規制の情報交換の場として設置された各国規制当局専門家による技術作業部会 Nitrosamines International Technical Working Group (NITWG)での議論と合意を踏まえて各国ガイダンスに反映

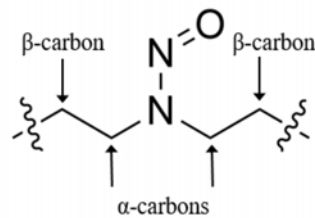
CPCAのカテゴリ分類

N-ニトロソアミンの化学構造に基づいて予測される発がん性の強さを5カテゴリに分類する。

Potency Category	Recommended AI Limit (ng/day)	Comment
1	18 (or 26.5)	“class-specific TTC for <i>N</i> -nitrosamine impurities” 強発がん性ニトロソアミンNDEAのAIに基づく。
2	100	頑強な発がんデータがあるNDMA (AI=96 ng/day), NNK (AI=100 ng/day)のAIに基づく。 同カテゴリのニトロソアミンの発がん性の強さはNDMA, NNK と同等以下と予想される。
3	400	カテゴリ2より発がん性が弱い。カテゴリ2の4倍のAI値を設定。
4	1500	代謝活性化反応が起こりうる構造だが、立体的あるいは電子的 な影響により、あるいはクリアランス経路が優先されるため、 発がん性は低いと予測される。
5	1500	α 位に水素がないため、または立体障害等の影響のため、 α 水 酸化経路で代謝活性化されないと予測されるか、DNAと反応し ない不安定な化学種を形成すると予測される。 AI=1500 ng/dayはICH M7のTTCに基づく。

CPCA計算例

N-nitroso-meropenem



α 炭素に結合する水素がある？

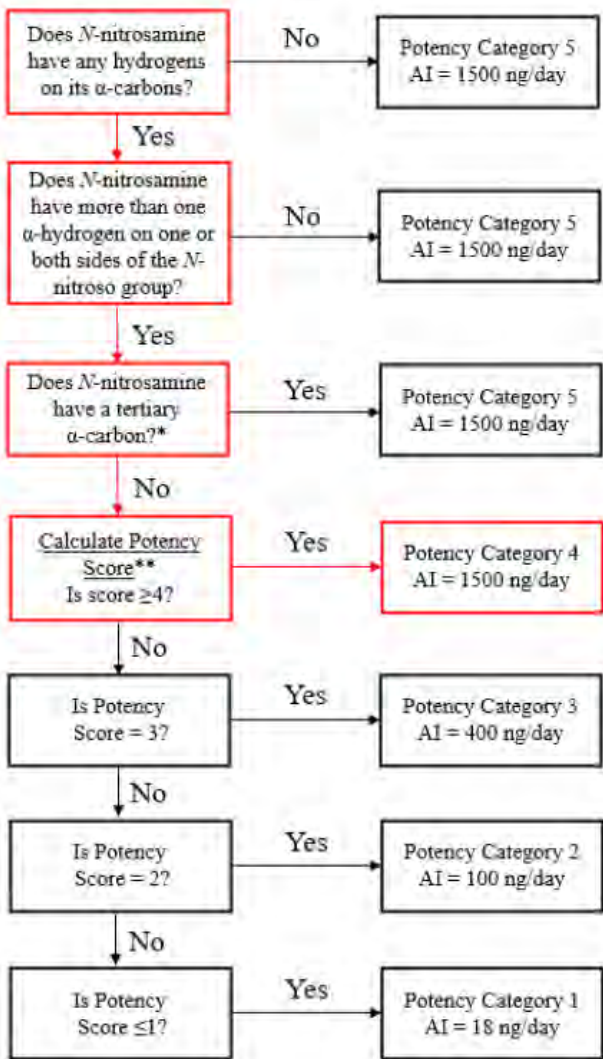
α 炭素に水素が2個以上結合（ニトロソ基の片側or両側）？

tertiary α 炭素構造あり？

Potency Score が4以上？



カテゴリ-4：AI = 1500 ng/day



Example 5 – N-Nitroso-meropenem

Example 5 shows how the potency categorization approach flow chart (Figure 2) can be applied to the *N*-nitrosamine, *N*-nitroso-meropenem. A Potency Score of 4 is calculated for *N*-nitroso-meropenem, resulting in its placement in Potency Category 4 with an associated AI limit of 1500 ng/day.

Count of α -Hydrogens	Score	Feature Highlighted in Red
1,2	3	
Deactivating Features	Score	Feature Highlighted in Red
Carboxylic acid group anywhere on molecule	+3	
<i>N</i> -nitroso group in a pyrrolidine ring	+3	
Electron-withdrawing group bonded to α -carbon on <u>only one</u> side of <i>N</i> -nitroso group (cyclic or acyclic)	+1	
No Activating Features Present		
Potency Score = 3 + 3 + 3 + 1 = 10		Potency Category 4 AI = 1500 ng/day

CPCAの利点

化学構造の情報のみで発がん性の強さのカテゴリ分類とAI設定が可能

方法が比較的容易で、特殊な計算ツールが不要

（QSARソフト（Derek Nexus、QSAR Flexなど）もCPCA計算機能に対応）

最大でAI=1500 ng/day（変異原性不純物のTTC）まで緩和可能

CPCA

OECD (Q)SARアセスメントフレームワーク（QAF）への対応

QSAR Model Reporting Format (QMRF)：個々のQSARモデルの概要・重要情報を記載した文書の整備

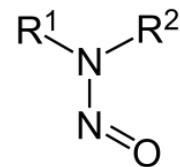
	QMRF identifier (JRC Inventory): Not Applicable
	QMRF Title: Carcinogenic Potency Categorization Approach (CPCA)
	Printing Date: October 11, 2024
1.QSAR identifier	
1.1.QSAR identifier (title): Carcinogenic Potency Categorization Approach (CPCA)	
1.2.Other related models: None	
1.3.Software coding the model: The model does not require software for implementation; however, a free and open-source custom command-line Java application called "Featurize-Nitrosamines" for automated implementation is available for download at https://github.com/FDA/featurize-nitrosamines . Further details about the application are available in the following publication: Kruhlak, N. L., Schmidt, M., Froetschl, R., Graber, S., Haas, B., Horne, I., Horne, S., King, S. T., Koval, I. A., Kumaran, G., Langenkamp, A., McGovern, T. J., Peryea, T., Sanh, A., Siqueira Ferreira, A., van Aerts, L., Vespa, A., Whomsley, R., 2024. Determining Recommended Acceptable Intake Limits for N-Nitrosamine Impurities in Pharmaceuticals: Development and Application of the Carcinogenic Potency Categorization Approach (CPCA). Regulatory Toxicology and Pharmacology, 150:105640.	
2.General information	
2.0.Abstract The CPCA is a categorical human expert rule-based structure-activity relationship model that predicts the carcinogenic potency of an N-nitrosamine compound and assigns it to 1 of 5 potency categories, each with a corresponding acceptable intake (AI) limit. In this context, an AI limit is a regulated level of a nitrosamine impurity that may be present in a marketed human pharmaceutical. The model considers the number and distribution of α-hydrogens at the N-nitroso center, and other activating and deactivating structural features of a nitrosamine encoded as molecular fragments that affect the α-hydroxylation metabolic activation pathway implicated in carcinogenesis. The CPCA has been adopted internationally by several drug regulatory authorities as a starting point to determining recommended AI limits for nitrosamines where compound-specific empirical data are not available.	
2.1.Date of QMRF: October 11, 2024	
2.2.QMRF author(s) and contact details: Dr. Naomi L. Kruhlak US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Silver Spring, MD, 20993 USA Naomi.Kruhlak@fda.hhs.gov	
2.3.Date of QMRF update(s): N/A	
2.4.QMRF update(s): N/A	
2.5.Model developer(s) and contact details: Nitrosamines International Technical Working Group (NITWG), Safety Subgroup, SAR Subteam Contact through:	

4.1. Type of model:
Human expert rule-based SAR model with categorical prediction of carcinogenic potency.

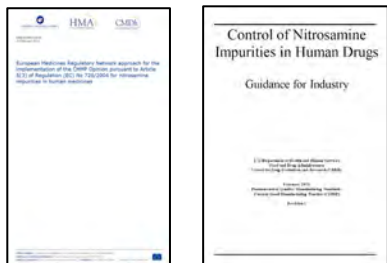
3.2. Endpoint: Carcinogenic potency in a 2-year rat carcinogenicity bioassay. Carcinogenic potency is calculated as a TD50 value (tumorigenic dose-rate in 50% of test animals) and is then converted to an acceptable intake (AI) limit in humans.

5.1. Description of the applicability domain of the model: Limited to N-nitroso compounds 1) bearing a carbon atom directly bonded to both sides of the Nnitroso group; 2) where the carbon atom is not directly double bonded to a heteroatom (i.e., Nnitrosamides, N-nitrosoureas, N-nitrosoguanidines and other related structures are excluded); and 3) where the N-nitroso group is not bonded to a nitrogen. No further limitations on N-nitrosamine structures covered by the CPCA have been implemented, reflecting the extent of available data at the time of publication.

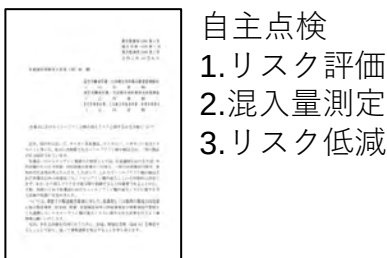
医薬品のニトロソアミン不純物問題



EMA、FDA
ガイダンス発出



日本 ガイダンス発出



2018

Valsartan (NDMA, NDEA)

2019

Ranitidine (NDMA)

Metformin (NDMA)

2020

Rifampicin (MeNP)

1-nitroso-4 methyl piperazine

2021

Varenicline (*N*-nitroso-varenicline)

Propranolol (*N*-nitroso-propranolol)

etc.

2022

2023

一般的な原薬の最大40%、原薬不純物の30%
が潜在的な*N*-ニトロソアミン前駆物質。
より反応性の高い二級アミンだけを考慮して
も、原薬の13-15%に潜在的なリスクあり。

Nudelman et al. 2023 <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.3c00100>

NDMA, NDEA等の
既知の発がん性低分子ニトロソアミン

既存の発がん試験データに基づいて化合物特異的な
許容摂取量 (AI: acceptable intake) を設定可能

原薬関連ニトロソアミン不純物
(NDSRIs: Nitrosamine Drug Substance-
Related Impurities)

原薬と構造が類似した不純物
製剤の製造・保存中に生成 (添加剤中の微量の亜硝酸塩
NaNO₂と反応)

多くの場合は変異原性、発がん性のデータなし
→リードアクロス (RA) によるAI設定

・構造類似物質選択の妥当性に客観的根拠が不足
・robustなAIを設定できるサロゲート物質が少ない

N-ニトロソアミン不純物の効率的なリスク管理のため、新たな手法として

- ・化学構造から発がん性の強さのカテゴリー分類を行う **Carcinogenic Potency Categorization Approach (CPCA)**
- ・*N*-ニトロソアミンの変異原性を高感度に検出する **Ames試験条件 (EAT)**

が2023年7~8月に欧米当局のガイダンスで導入された。日本も自主点検Q&Aの改正を行い、EMAガイダンスを参照する形でCPCAを利用可能とした。

N-ニトロソアミン不純物（NDSRIs含む）のAI設定

評価対象物質



Carcinogenicity data

発がんデータに基づく化合物特異的なAI

In silico

CPCA（化合物特異的なカテゴリAI。AI = 18 (or 26.5), 100, 400, 1500 ng/day)

リードアクロス（化合物特異的なAI。サロゲート物質の妥当性必要）

In vitro

EAT（陰性ならAI = 1500 ng/day）

In vivo

In vivo mutagenicity test (主にTGR assay)（陰性ならICH M7クラス5（非変異原性不純物））

現在、規制当局が個別の***N***-ニトロソアミン不純物の**AI**値を公表している（～数**100**物質） 2026年時点

ICH M7への取り込み

2024.2 業界からM7の**addendum**作成に関するトピック提案。内容修正を経て、**ICH**福岡会合（2024.6）で採択。2025年から**M7 subgroup**として議論開始。

N-ニトロソアミン不純物の適切かつ効率的な管理手法の策定

- ・ 投与期間を考慮した管理（**LTL**）
- ・ **CPCA**の改良
- ・ **In vitro, in vivo**変異原性試験で陰性の場合の扱い 等

ニトロソアミン不純物のリスク評価におけるインシリコ手法（**CPCA**等）の課題

- ・ **CPCA**で計算した**AI**値と、構造類似物質（サロゲート物質）を用いたリードアクロス（**RA**）で求めた**AI**値が異なる場合

現状は合意されたルールはない。簡便な**CPCA**が優先される傾向があるが、**RA**を根拠として緩和的な**AI**が提案されるケースもある。現状では**RA**の妥当性の判断は当局によるケースバイケースの対応となる。

※EMAのリストではRAを根拠にAI設定しているものは約1割（24/244物質、20260601時点）

- ・ 他のニトロソ化合物は**CPCA**適用対象外
- ・ **CPCA**は現時点のサイエンスに基づく保守的なアプローチであり、新規データや**SAR**の発展により、スコア計算、カテゴリ判定、**AI**値などが改定される可能性

QSAR等のインシリコ評価法を「評価」する際の課題

同じエンドポイントに対する複数の予測手法の判定結果が異なった場合の判断
(in vivo, in vitro試験でもありうる)

同じQSARモデルでもバージョン更新等により判定結果が変わる可能性

商用ソフトで機械学習トレーニングセットの物質情報が非公開

AI利用によるアルゴリズムの曖昧さ、不透明さ

性能評価（参照物質に対する予測性）によるバリデーションが有効でない場合（学習済み等）

個々のインシリコ毒性予測結果の妥当性をどのように判断すればよいか？？？

まとめ（再掲）

医薬品における**N**-ニトロソアミン不純物の管理のため、インシリコ評価手法が各国規制当局によって導入されている。

発がん性データがない評価対象物質に対して、**QSAR**やリードアクロスを用いた評価手法の開発および実装が進むことが期待される。

NAMsの社会実装に向けて、手法の妥当性、性能、適用範囲、透明性などの情報を整備する必要。

インシリコ手法においては、性能評価やバリデーションにおいて従来の考え方が適用できないことが想定されるため、標準化、ガイドライン化等の方法論を新たに検討する必要がある。

使用目的と適用範囲を明らかにして利用することが重要。

- ・ 専門家判断において証拠の重みづけ（**weight of evidence**）として利用
- ・ あらかじめ定められた条件下において判定基準として利用