

島津検測(SAT)

遺伝毒性不純物分析ソリューション

创造，给世界带来惊奇，感动！
Make a Difference Together
— Best for Our Customers —

背景：薬品中に含まれる遺伝毒性不純物の管理監督は益々厳しくなっていく

2018年7月、中国国内有力なバルサルタン薬生産メーカーの薬からから発がんの可能性のある物質であるN-ニトロソジメチルアミン(NDMA)を検出され、製薬業界に大きなショックを及ぼした。それから、他の製薬会社にも原料薬や製薬製剤から遺伝毒性不純物NDMAとNDEAを検出され、リコールになりました。対象はバルサルタン薬だけではなく、サルタン類薬もよく注目を集めています。

2019年9月13日、多種類のラニチジン薬の中に、低濃度の発がんの可能性のある物質であるN-ニトロソジメチルアミン(NDMA)を検出された後、アメリカのFDAから公示された後、世界各国でラニチジン薬はリコールすることになって、関連生産メーカーも発がん性の影響を及ぼす噂で経営の苦しみになりました。それに、患者様の健康に潜在的なリスクをもたらす可能性があると判定されたので、薬品管理監督局は薬品中に含まれる可能性のある遺伝毒性不純物に対する品質管理要求と審査は益々厳しくなっています。



遺伝毒性不純物というのは



遺伝毒性不純物 (genotoxic impurities, GTIs) は、薬品の中に微量レベルで存在して、細胞DNA の構造・機能に直接あるいは間接的に影響を与え、その結果、DNA 損傷やDNA 修復、細胞の突然変異や染色体異常を引き起こす不純物 (遺伝毒性) となる。それは薬物生産各過程に生じる可能性があり、例えば、原料薬、反応物、触媒、試薬、溶媒、中間体、副産物、分解産物など。遺伝毒性不純物は非常に低い暴露レベルで深刻な毒性を引き起こす特徴があるので、薬品の安全性に深刻な脅威をもたらします。

创造，给世界带来惊奇，感动！
Make a Difference Together
— Best for Our Customers —

遺伝毒性不純物に関する医薬法規・分析標準

ここ数年、FDA、EMA、ICH、USP、CFDA など数多くの世界権威機関は相次いで遺伝毒性不純物に関する分類やコントロール対策を発行し、製薬会社が原料薬及び製剤を生産過程に発生した遺伝毒性不純物に対する分析とコントロールすることを要求されています。

主な法規及び指導規則主要法規

- PhRMA意見書
- FDA /『ICH 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)不純物の評価および管理』『EMA遺伝毒性不純物の制限ガイドライン』
- 中国薬典2020年バージョン—
 - 第四部:『9306遺伝毒性不純物の制限ガイドライン』を追加
 - 第二部:十種類の薬品に対して、p-スルホン酸アルキルエステル類とN-ニトロソジメチルアミン類の制限要求を追加。

常見的な遺伝毒性不純物の分類と分析

常見的な遺伝毒性不純物の分類と分析

分類	例えば	主な分析方法
スルホン酸塩類	メタンスルホン酸メチル/エチル/イソプロピル、ブタンスルホン酸メチル/エチル/イソプロピル、メタンスルホン酸エチル、p-トルエンスルホン酸メチル/エチル/イソプロピル、カンファースルホン酸エステルなど	GCMS/GCMSMS 誘導体化+HS+GCMS LCMSMS
揮発性ニトロソアミン類	N-ニトロソジメチル/エチル/プロピル/ブチルアミン、N-ニトロソピペリジン/ピロリジン/モルホリン/ジフェニルアミンなど	GCMS/GCMSMS HS+GCMS/GCMSMS
溶媒残留類	メタノール、アセトニトリル、ジクロロメタン、n-ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、3, 4-ジクロロアニリンなど	HS + GCMS
ヒドラジン類	ヒドラジン水和物など	HS + GCMS (揮発性) LCMS/LCMSMS (非揮発性)
エポキシド類	エチレンオキシド、エピクロロヒドリンなど	HS+GCMS
硫酸アルキル類	硫酸ジメチル/エチル/イソプロピルなど	GCMS
その他	ハロアルカン類など。	HS + GCMS (揮発性) LCMS/LCMSMS (非揮発性)

创造，给世界带来惊奇，感动！
Make a Difference Together
— Best for Our Customers —

島津検測(SAT)遺伝毒性不純物の分析ソリューション

製薬会社に対して、遺伝性毒性不純物のコントロールと分析は医薬品の研究・開発の過程に、ますます注目されている内容になり、どのように遺伝毒性不純物をモニターして、薬品の登録申告要求を満たすかは、製薬会社が直面している厳しいチャレンジだと思われます。

島津検測(SAT)は島津グループの第三者受託分析機構として、優秀な検査分析技術チームと先端的な分析装置を活かして、製薬会社や薬品検査機構、研究開発センター、CROとCDMO会社などに向けて、総合的な遺伝毒性不純物の検査サービスを提供しております



创造，给世界带来惊奇，感动！
Make a Difference Together
— Best for Our Customers —

島津検測(SAT)分析サービス内容

遺伝性毒性不純物の評価

プロセス評価(識別)
毒性評価(分類)
毒性原理評価
分析方法開発と検証
制限対策の作成

分析方法の開発

物理と化学原理を基に、指定されるサンプルに対して、遺伝性毒性不純物の分析方法を開発と検証

分析方法の検証

法規と薬典の要求により、個性的な分析方法を検証

島津検測(SAT)は様々な法規を基に、生産過程のうちに生じる可能性がある遺伝性毒性不純物のリスク評価、含有量分析、分析方法開発と検証などトータルソリューションを提供しております。

実例応用その1: アパルタミドの原料薬中にNDMA含有量の定量分析と検証

試料名: アパルタミドの原料薬

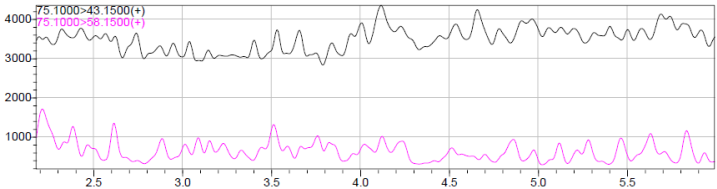
検証項目:

验证项目	要求	结果			
专属性	空白溶剂和供试品对检测目标峰无干扰	空白溶剂不干扰 NDMA 检测；供试品溶液，目标杂质 NDMA 无相邻峰干扰。专属性符合要求。			
检测限	检测限(LOD)浓度小于等于限度的 15%，信噪比 S/N≥3	NDMA 检测限	S/N 最小值	相当于供试品浓度 ppm	浓度 ng/mL
			8	0.040	2
		NDMA 检测限信噪比符合要求，检测限在限度(0.32ppm)10%一下。			
定量限	定量限(LOQ)浓度小于等于限度的 30%，S/N≥10，6 针峰面积的 RSD ≤10.0%	NDMA 定量限	S/N 最小值	相当于供试品浓度 ppm	浓度 ng/mL
			18	0.100	5
		NDMA 定量限信噪比符合要求，定量限在限度（0.4ppm）30%以下；连续 6 针定量限溶液 NDMA 峰面积 RSD 为 4.2%。			
结论	各验证项目均符合要求。	方法可准确、有效检测阿帕他胺原料药中的 NDMA。			

表 1 專屬性分析-NDMA の保留時間などの結果

溶媒分類	目標不純物	保留時間 (min)
20ng/mL NDMA 对照品溶媒	NDMA	4.118
ブランク溶媒	ブランク溶媒は NDMA 検測に干渉しなかった	
試料溶媒	隣の NDMA のピークに干渉しなかった	
100%限度の標準品入れ試料溶媒		

図 1: ブランク溶媒スペクトログラム



創造, 给世界带来惊奇, 感动!
Make a Difference Together
— Best for Our Customers —

実例応用その1: アパルタミドの原料薬中にNDMA含有量の定量分析と検証

試料名: アパルタミドの原料薬

図 2: 20ng/mL NDMA 対照品溶媒スペクトログラム

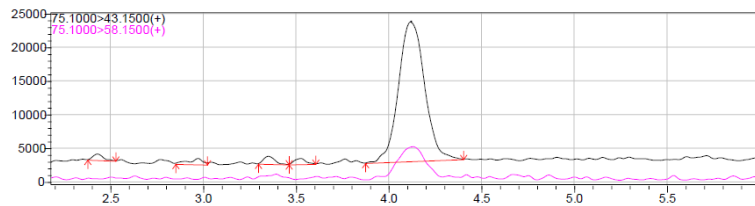


図 3: 試料溶媒スペクトログラム

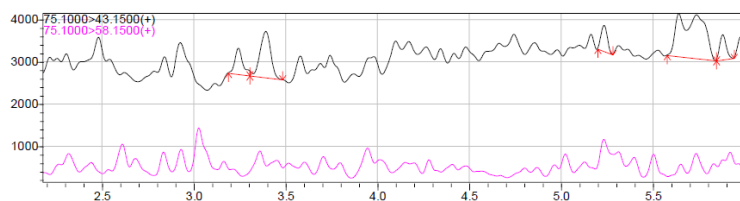
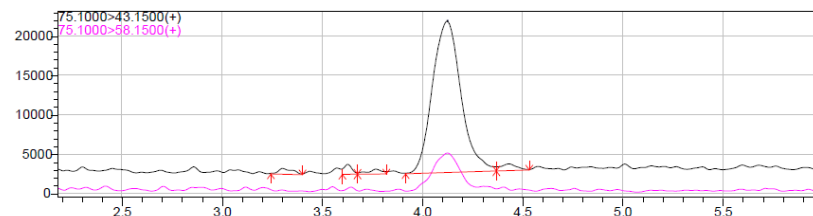


図 4: 100%限度の標準品入れ試料溶媒スペクトログラム



結論: ブランク溶媒は NDMA 検測に干渉しませんでした。試料溶媒は隣の NDMA のピークに干渉しませんでした。専属性は優れていたと思われます。

創造, 给世界带来惊奇, 感动!
Make a Difference Together
— Best for Our Customers —

実例応用その1: アパルタミドの原料薬中にNDMA含有量の定量分析と検証

試料名: アパルタミドの原料薬

2. 検出下限値、定量下限値

異なっている濃度のNDMA 対照品溶媒を二つ分析装置に注入して、6回連続で分析を行いました。分析結果は下記表2にご参照ください。

表2 検出下限値、定量下限値の結果

No.	濃度	限界濃度に相当	試験対象の濃度に相当	ピーク面積	信号対雑音比	ピーク面積のRSD(%)	備考
1	2ng/mL	10%	0.040ppm	22,072	8	/	検出下限値
2	5ng/mL	25%	0.100ppm	46,927	18	4.2	て
				50,031	20		
				49,335	22		
				51,521	27		
				51,393	18		
				52,919	25		

結論:NDMA の定量濃度は 5ng/mL、試験対象の濃度は 0.100ppm(限度 0.4ppm)に相当しました。6回連続で分析を行ってから、NDMA のピーク面積 RSD は 4.2%と検出しました。検出下限の濃度は 2ng/mL、試験対象の濃度は 0.040ppm(限度は 0.4ppm)に相当しました。従って、分析方法の感度は分析標準の要求に満足しました。

3. 結論

3.1.1 専属性項目により、ブランク溶媒は NDMA の検出に干渉しませんでした。試験対象溶媒も不純物である NDMA に対して、隣のピークから干渉を受けませんでしたので、専属性は優れていたと思われました。

3.1.2 検出下限値、定量下限値、定量下限値の重複性により、NDMA の定量濃度は 5ng/mL、試験対象の濃度は 0.100ppm(限度 0.4ppm)に相当にしました。6回連続で分析を行ってから、NDMA のピーク面積 RSD は 4.2%と検出しました。検出下限の濃度は 2ng/mL、試験対象の濃度は 0.040ppm(限度は 0.4ppm)に相当しました。従って、分析方法の感度は分析標準の要求に満足しました。

3.2 結論

今回の分析方法はアパルタミドの原料薬における NDMA 含有量分析に相応しいだと判断します。

創造、给世界带来惊奇，感动！
Make a Difference Together
— Best for Our Customers —

実例応用その2: 塩酸ラニジンカプセル中のNDMA含有量の定量分析

試料名: 塩酸ラニジンカプセル

測定結果

試料名: 塩酸ラニジンカプセル

試料番号	試験結果	分析下限値	定量下限値	単位
210910062	5.395	0.016	0.033	mg/kg

備考: N.D. — というのは検出値が分析下限値以下で、<LOQ — というのは検出下限値が定量下限値以下ということです。

実例応用その3: メロペネム中にNDMA、NDEA、NEIPA及び NDIPA含有量の定量分析

試料名: メロペネムの粗品

測定結果

試料名: メロペネムの粗品

試料番号	ロット	分析対象	試験結果	分析下限値	単位
200611002	020332006600003	NDMA	0.049	0.002	mg/kg
		NDEA	N.D.	0.002	mg/kg
		NEIPA	N.D.	0.002	mg/kg
		NDIPA	N.D.	0.002	mg/kg

備考: N.D.—というのは検出されていなかった若しくは検出値が分析下限値以下ということです。

実例応用その4:メロペネムバルサルタン薬におけるNDMAとNDEA分析

試料名:メロペネムバルサルタン原料薬

2.1 標準溶媒スペクトログラム

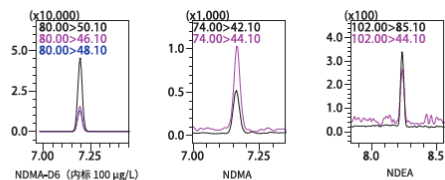
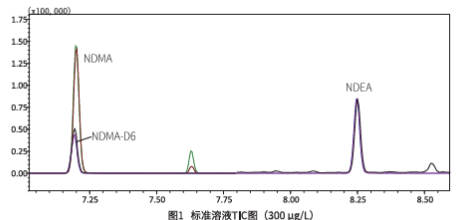


表1 各组分信息

No.	名称	CAS号	保留时间 (min)	定量离子对	CE	定性离子对1	CE	定性离子对2	CE
1	NDMA-D6	17829-05-9	7.156	80.00>50.1	6	80.00>46.10	24	80.00>48.10	12
2	NDMA	62-75-9	7.161	74.00>42.10	21	74.00>44.1	6		
3	NDEA	55-18-5	8.234	102.00>85.1	6	102.00>44.1	12		

2.2 標準チャートと検出下限値

2.5、5、10、25、50、80、100、300µg/Lの標準溶媒を調製して、NDMA-6を内標準物質として入れて、内標準物質の濃度は100µg/Lまで調製した後、1µg/Lを分析装置に注入します。横軸に濃度比、縦軸にピーク面積比を取って、標準検量線を作成します。分析結果は下記の通りになります。

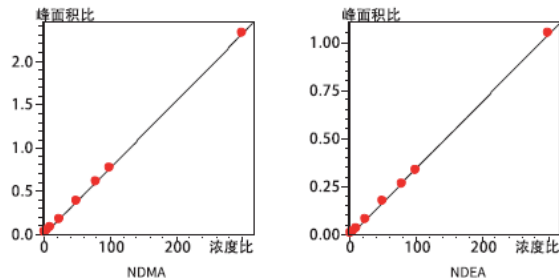


図3 化合物標準曲線

表2 相関係数及灵敏度测试结果

ID	组分名称	相関係数 (R)	2.5 µg/L标准溶液信噪比ASTM
1	NDMA	0.9999	23.39
2	NDEA	0.9998	35.81

创造，给世界带来惊奇，感动！
Make a Difference Together
— Best for Our Customers —

実例応用その4: メロペネムバルサルタン薬におけるNDMAとNDEA分析

試料名: メロペネムバルサルタン原料薬

2.3 重複性試験

2.5μg/Lの標準サンプル溶液を秤量して、サンプルを連続的に6回注入して、分析の重複性を検証する。

重複性試験結果

No	组分	面积 1	面积 2	面积 3	面积 4	面积 5	面积 6	RSD (%)
1	NDMA	772	756	768	705	776	770	3.52
2	NDEA	552	520	552	563	508	572	4.60

2.4 標準品回収率

メロペネムバルサルタン原料薬サンプル6つに、25ng/g、250ng/g、500ng/gの標準品を入れて分析を行い、NDMAとNDEAの結果は表4と表5にご参照ください。

No.	样品测试 结果 (ng/g)	加标量 (25 ng/g)		加标量 (250 ng/g)		加标量 (500 ng/g)	
		加标测试结果 (ng/g)	加标回收率 (%)	加标测试结果 (ng/g)	加标回收率 (%)	加标测试结果 (ng/g)	加标回收率 (%)
1	0.00	23.15	92.58	233.93	93.57	540.35	108.07
2	0.00	29.10	116.40	230.20	92.08	526.28	105.26
3	0.00	26.82	107.26	240.28	96.11	511.59	102.32
4	13.61	35.26	86.60	233.40	87.92	630.04	123.28
5	0.00	27.51	110.05	244.53	97.81	519.38	103.88
6	0.00	22.59	90.37	232.90	93.16	545.94	109.19

表5 NDEAサンプル検測及び回収率結果

No.	样品测试 结果 (ng/g)	加标量 (25 ng/g)		加标量 (250 ng/g)		加标量 (500 ng/g)	
		加标测试结果 (ng/g)	加标回收率 (%)	加标测试结果 (ng/g)	加标回收率 (%)	加标测试结果 (ng/g)	加标回收率 (%)
1	7.71	39.31	126.41	257.72	100.00	535.35	105.53
2	10.69	40.51	119.27	266.07	102.15	521.41	102.14
3	13.05	37.08	96.12	260.60	99.02	506.86	98.76
4	12.47	37.09	98.51	255.30	97.13	624.21	122.35
5	0.00	24.18	96.71	253.50	101.40	514.58	102.92
6	0.00	27.55	110.18	234.99	94.00	540.89	108.18

创造，给世界带来惊奇，感动！
Make a Difference Together
— Best for Our Customers —

対応窓口



Address

広東省広州市黄埔区80号広州
科技创新基地D区二階201-213#



Phone & E-mail

連絡先: 020-32058871
ファックス: 020-32068891
メールアドレス: satsales@shimadzu-sat.com.cn



Website & Social Media

www.shimadzu-sat.com.cn



创造，给世界带来惊奇，感动！
Make a Difference Together
— Best for Our Customers —