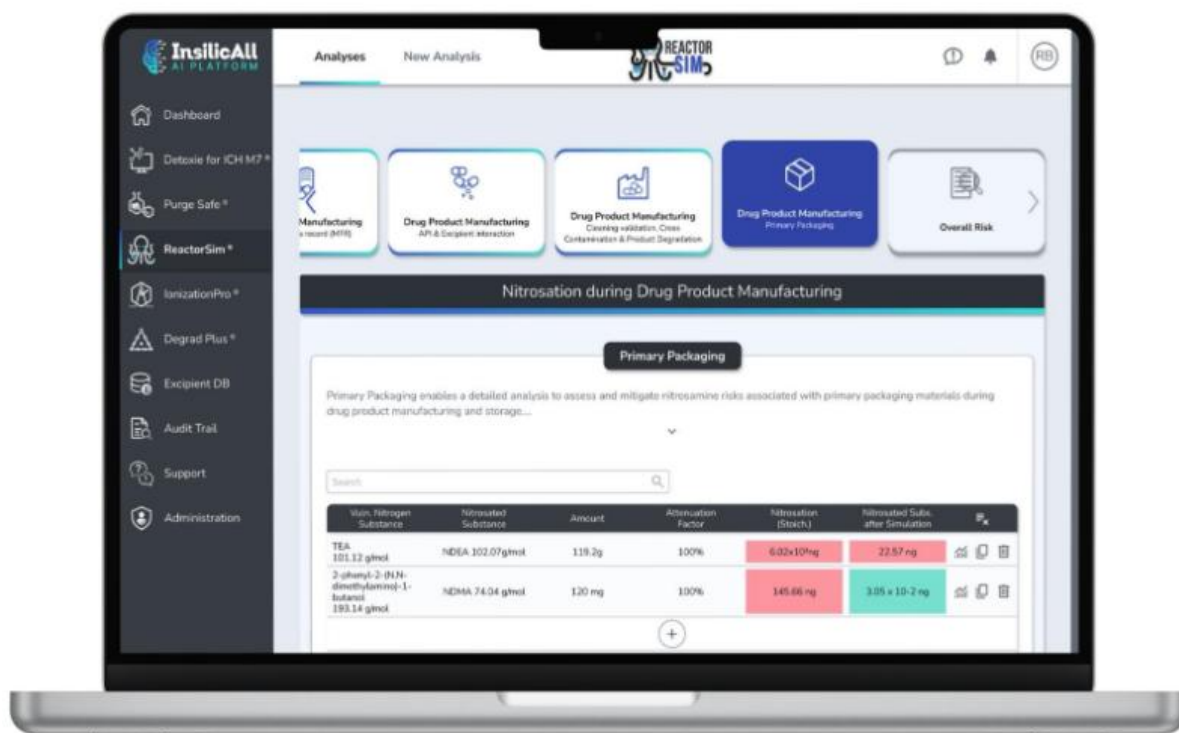


ニトロソアミン生成リスク評価プラットフォーム

# ReactorSim

# ニトロソアミンに関する規制上の意思決定を支援する定量的リスク評価ツール

API製造および製剤化のあらゆる経路におけるニトロソアミン生成を、反応速度論、化学量論的制御、AIを活用したDMF分析を用いてシミュレーションし、規制当局が求める定量的エビデンスを提供します。



ReactorSim®は、反応速度モデル、化学量論的ワーストケースシミュレーション、実験計画法 (DoE)、および生成AIエージェント (NitroSafe AI) を統合し、ANVISA、EMA、FDAへの規制当局への申請に必要な、完全かつ説得力のあるニトロソアミンリスク評価を作成します。

合成経路の検討から完成医薬品の保存期間予測に至るまで、あらゆる結果は、透明性の高い計算、追跡可能な入力データ、および規制基準を満たす監査文書によって裏付けられています。

# なぜReactor Simが選ばれるのか

## 単一のプラットフォームでニトロソアミンに関する定量的なエビデンスを提供

化学量論的ワーストケース、反応速度論、およびDoEシミュレーションを、1つの統合ワークフローで実行します。すべての計算は再現性があり、完全にパラメータ化されており、特定のプロセスステップと紐付けられています。手作業による転記や、ツール間のフォーマット不一致は発生しません。

出力データは、CTDモジュール3およびANVISA (RDC 677/2022 + Guia nº 50 v4)、EMA (EMA/CHMP/403470/2020)、FDA向けの規制用資料に直接組み込める形式で提供されます。

## あらゆる生成経路をシミュレートする

速度論モデルは、3つの主要なニトロ化経路 ( $\text{ClNO}$ 、 $\text{N}_2\text{O}_3$ 、 $\text{H}_2\text{NO}_2^+$ ) をすべて同時に考慮しており、第二級アミン、第三級アミン、アミド、および2つのイオン化可能な窒素原子を持つ両性化合物について、それぞれのアミン種に固有の速度定数を設定しています。

## AIを活用してDMFおよびDIFAの審査を迅速化

統合型生成AIエージェント「NitroSafe AI」は、アップロードされたPDF形式のDrug Master Files (DMF) およびDIFAを読み取り、合成経路リスク一覧表、不純物ごとのニトロ化分析、製剤マトリックス評価、およびCTDモジュール3への記載用にフォーマットされた正式な規制要約書を自動生成します。通常、医薬品化学者が手作業で完了するのに数日かかる作業を、汎用テンプレートではなく実際の文書内容に基づいて、数分で完了させます。

## さまざまな規制要件に対応

FDA 21 CFR Part 11、ANVISA RDC 964/2025、およびGAMP 5に準拠した検証文書がすべて含まれています。包括的な監査証跡により、ALCOA+のデータ完全性原則を満たしています。QR検証コードが埋め込まれた改ざん不可能なPDFレポートは、品質管理システムや規制当局への提出資料に直接統合できます。

# Reactor Simの予測性能

ICH M7の規制に特化して設計された医薬品不純物のエンドツーエンドな変異原性および発がん性評価を提供します。

「化学量論的ワーストケース」、「反応速度論」、そして「AIを活用した文書分析」という3つの相互補完的な計算レイヤーを基盤とするReactorSim®は、製薬チームが薬事申請を行うために必要な、生成メカニズムの詳細なモデリング、プロセスの網羅性、および規制上のトレーサビリティを提供します。

## 反応速度シミュレーション — 検証済みの3世代のモデル

ReactorSim®は、これまでに発表された3世代にわたるAshworthの反応速度論フレームワークを実装しており、アレニウス温度補正およびアミン種ごとの反応速度定数を用いて、3つのニトロ化経路 ( $\text{ClNO}$ 、 $\text{N}_2\text{O}_3$ 、 $\text{H}_2\text{NO}_2^+$ ) を同時に解析します。

### Model 1 — Ashworth et al. 2020 (Org. Process Res. Dev.)

第二級アミンのニトロソ化に関する基礎的な溶液相モデル。単塩基性（単一pKa）アミンの種構成に基づき、API製造過程における水中の微量亜硝酸塩が著しいレベルのN-ニトロソアミンを生成するリスクを評価します。ReactorSimにおいて、API製造工程への適用に加え、最悪ケースの体積仮定を用いることで、固形製剤の初期スクリーニングにも活用されます。

### Model 2 — Ashworth et al. 2023 (Org. Process Res. Dev.)

ジ-n-ブチルアミンを用いた自動ニトロ化試験による実験的検証を行い、本モデルの意図的な保守性を確認しています。この検証は、第三級アミン（反応性が約1,000倍低く、脱アルキル化+ニトロ化の反応シーケンスには亜硝酸塩とアミンのモル比が2:1を必要とする）および二塩基性種（2つのpKa値を持つ）を有する両性アミンにも拡張されており、第三級アミン基質、アミノ酸、ポリアミン、および二塩基性種（2つのpKa値）を持つ両性APIに適用されています。

### Model 3 — Ashworth 2025 (J. Pharm. Sci.)

このモデルは、アミン含有賦形剤粒子と亜硝酸塩含有賦形剤粒子の界面における飽和溶液層という概念を通じて、固形製剤へと適用範囲を拡張したものです。実験データによる検証を経た本モデルは、製造プロセスの種類に応じた校正補正係数を用いることで、固形製剤における生成量の保守的な推定値を提供します。

### Amide nitrosation model — InsilicAll

酸触媒によるニトロソ化を経由したN-ニトロソアミド形成の独自の反応経路に関するモデルで、Ashworthのジアルキルアミン枠組みでは説明できない、より遅いアミド形成メカニズムを捉えています。

## 化学量論的ワーストケースモデル

ニトロソアミン生成の熱力学的上限値を算出する：反応速度論に依存せず、制限反応物の特定に基づいて算出されます。

報告される最終生成量は、常に反応速度シミュレーションによる予測値と化学量論的上限のいずれか小さい方となり、これにより、モデルが物理的に可能な最大値を超える生成量を予測することは決してありません。

3つのシミュレーションモードにより、複数の反応性アミンとニトロ化剤が各プロセス工程でどのように相互作用するかが制御されます：

### **Attenuated Stoichiometric + Sequential Kinetic**

試薬は順次消費され、各ステップで利用可能な試薬が減少する  
使用例：現実的な多段階API合成

### **Worst-Case Stoichiometric + Sequential Kinetic**

各段階において、それまでの消費量にかかわらず、最大濃度と仮定する  
使用例：保守的なシミュレーション

### **Independent Worst-Case (Parallel reactions) (Default)**

各アミン・亜硝酸塩のペアについて、最大濃度で個別にシミュレーションする  
使用例：ハイリスクなペアの探索

## 固体製剤シナリオ（オプション）

固形製剤をモデル化する際、ユーザーはオプションとして、検証済みの補正係数を化学量論的なワーストケースの計算に適用することができます（これらの係数は反応速度シミュレーションには適用できません）。これにより、製造プロセスの種類および水分を介した接触の程度に基づいて、予測されるニトロソアミン生成量を上限設定することができます：

### **Dry Granulation / Direct Compression**

上限：溶液相予測の13%  
使用例：湿気への曝露を最小限に抑え、粒子同士の接触のみ考慮する場合

### **Wet Granulation**

上限：溶液相予測の23%  
使用例：わずかな水分によりアミンと亜硝酸塩の接触が増加した場合

### **Worst-Case Observed**

上限：溶液相予測の38%  
固形製剤において実験的に観測された最大変換率

固形製剤のシナリオは必須ではありません。シナリオが選択されていない場合、上限値を設定せずに溶液相の完全な化学量論的結果が報告されます。これは、液剤、注射用溶液、原薬の製造工程、あるいはユーザーが最も保守的な推定値を好む場合に適しています。

## 実験計画法 (DoE) – 応答曲面解析

ユーザーが定義したpH (0.5単位刻み)、温度 (25~55° C)、および時間 (時間、日、または月) のグリッド全体にわたって完全な動的シミュレーションを実行し、インタラクティブなヒートマップや応答曲面プロットを生成します。

生成量が規制上の閾値を超えるプロセス領域を特定し、より狭いプロセス制御範囲やより厳格な仕様設定をデータに基づいて正当化することを可能にします。

## NitroSafe AIエージェント – DMFおよびDIFA審査のための生成AIエージェント

アップロードされたPDF形式の医薬品マスターファイルおよびDIFA資料 (最大3ファイル、各20MB) を読み込み、数分で体系的なニトロソアミンリスク評価を作成します。以下の4つの自動分析タスクを実行可能です。

合成経路およびプロセスリスク表：すべての反応段階を抽出するとともに、すべての試薬、溶媒、およびプロセス条件を特定し、各アミンを分類 (第一級/第二級/第三級/第四級) し、ニトロ化剤の発生源 (酸、亜硝酸塩、WHO基準3ppmのプロセス水) を特定し、反応機構に基づく根拠とともにリスクレベル (高/中/低) を割り当てます。

不純物特異的ニトロ化分析：第二級または第三級アミノ基を有するすべての不純物を特定し、ニトロ化剤が使用される工程へ持ち込まれた場合の生成リスクを評価するとともに、アミン前駆体を除去する精製工程の効率を評価します。特に、酸性または高温条件下でのDMFの加水分解によるジメチルアミン (DMA) への生成を重点的に指摘します。

完成医薬品 (FPP) のマトリクス評価：製剤中のニトロソアミンリスクを評価するもので、最悪ケースの亜硝酸塩濃度 (CoAの証拠がない窒素含有添加物については3 ppm) を想定し、pH安定性範囲および保存期間中の動態を評価した上で、保存期間終了時点における潜在的なニトロソアミン濃度を予測します。

規制上の根拠および結論：CTDモジュール3への組み込みに適した形式の正式なリスクサマリーを作成し、確認試験が必要な手順を特定するとともに、ANVISA RDC 677/2022およびEMA/CHMP/403470/2020に準拠した結論を構成します。複素環式芳香族窒素化合物 (ピリジン、イミダゾール) は、側鎖の脆弱性が確認されない限り、低リスクに分類されます。

AI分析は非同期で実行されます。クレジットの使用量はジョブの開始時に記録され、分析が失敗した場合は自動的にクレジットが返金されます。

## CPCA予測および許容摂取量の照会

決定木ロジックを用いたAI予測による発がん性ポテンシー分類法（CPCA）は、化合物ごとの基準値が設定されていない新規ニトロサミンについて、許容摂取量を導出します。

ANVISA、EMA、FDA、HealthCanada、および査読済み文献から公表されている規制値（ng/日）を自動的に取得し、CPCAによって算出された値と並べて表示します。

## データ添加剤データベース：115種類以上の医薬品添加剤と、各サプライヤー固有の品質データ

亜硝酸塩含有量（ppm）：サプライヤーの分析証明書（CoA）または公開文献に基づく測定値。出典の追跡可能性（文書のアップロード、URL、日付）が確保されています。添加剤ごとに複数の測定値がある場合、最悪ケース、平均値、またはサプライヤー固有のモデリングが可能となる。これをReactorSimの実験に追加すると、亜硝酸塩含有量は自動的に製剤相互作用モデルに反映されます。

有機不純物：SMILES、CAS番号、PubChem CID、および化学分類が記載された不純物。不安定な窒素基を含む不純物は、最終製剤に持ち込まれる可能性のあるニトロソアミン前駆体としてフラグが立てられます。

元素不純物（ICH Q3D）：各元素ごとのプロファイル（ICH分類、分析方法、測定値、報告限界（ppm）、意図的な添加の有無を含む）。

残留溶媒（ICH Q3C）：ICH分類および濃度限界値を含む溶媒ごとのプロファイル。特に、酸性または高温条件下で加水分解してジメチルアミンを生成するDMF（ジメチルホルムアミド）など、分解により有害なアミンを生成する溶媒に重点を置いています。

サプライヤーの文書管理：原薬の分析証明書（CoA）および関連書類を、添加剤ごとにアップロード・保存し、監査可能なトレーサビリティを確保しています。

## 医薬品有効成分の網羅性：5つのカテゴリーを網羅

5つの物質タイプはすべて、同じ動的エンジンでモデル化されており、実験レベルでの統一的なリスク要約に貢献しています。

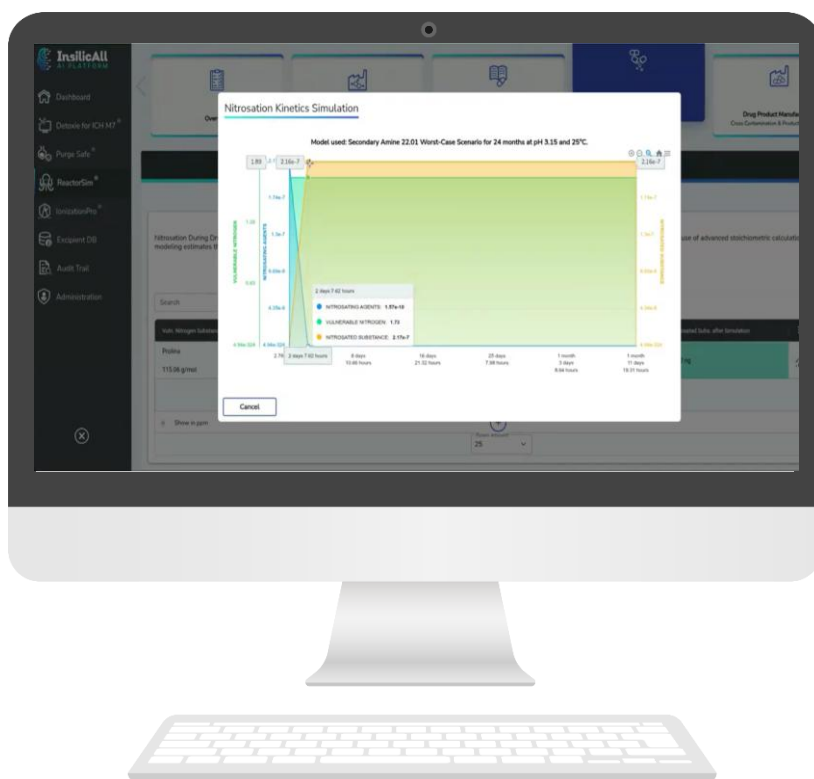
カテゴリー	概要
API	製造工程の投入物:アミン系基質、ニトロ化剤、共反応剤、プロセス条件
添加剤	製剤中のニトロソアミン生成に対する添加物由来の亜硝酸塩の寄与
相互作用	製剤(溶液または固形剤)におけるアミンと亜硝酸塩の相互作用
コンタミネーション	微量レベルの汚染物質で、窒素やニトロ化剤となる可能性をもつもの
包装資材	一次包装材料(ゴム製栓、フィルム)からのN-ニトロソアミンの移行

## 規制対応レベルの監査証跡とレポート機能

ReactorSim® 実験におけるすべての操作は、改ざん不可能な監査証跡として記録されます。これには、変更前後の値を含む入力パラメータの変更、すべてのパラメータが記録されたシミュレーション実行、変更ごとのユーザーIDとタイムスタンプ、およびNitroSafe AIのジョブ送信、進行状況、結果が含まれます。

すべての監査記録は、ALCOA+のデータ完全性原則を満たしています：帰属性（特定のユーザーに紐付けられている）、可読性（構造化され、人間が読み取れる）、同時性（操作の瞬間にタイムスタンプが記録されている）、原本性（改変不可能な一次記録）、正確性（保存前に検証済み）、完全性（選択的な削除がない）、一貫性（時系列順に並べられている）、永続性（バックアップを伴う耐久性のある保存）、および可用性（検査のために要求に応じて取得可能）

QR検証コードが埋め込まれた改ざん防止型のPDFレポートは、FDA 21 CFR Part 11、ANVISA RDC 964/2025、およびGAMP 5に準拠しています。プラットフォームのインフラはISO 27001情報セキュリティマネジメントシステムの下で運用されており、独自の分子構造、シミュレーションデータ、および規制関連文書がライフサイクル全体を通じて確実に保護されます。



# Reactor Simでの解析プロセス

## 1. 実験の設定とアミンの同定

プロジェクト内でReactorSim実験を作成します。API構造（SMILESまたは描画形式）を入力します。プラットフォームは反応性の窒素原子を特定し、それぞれを第二級アミン、第三級アミン、またはアミドに分類します。また、統合されたIonizationProエンジンを介してpKa値を自動的に取得するため、手動での検索は不要です。

## 2. プロセスステップの設定

各製造ステップまたは医薬品原薬のカテゴリ（原薬合成、添加剤との相互作用、不純物、包装）を追加します。それぞれについて、アミン量、ニトロ化剤の種類および量、溶媒／共反応剤の条件、pH、温度、反応時間を入力します。固形製剤については、適切な固形製剤のシナリオを選択してください。

## 3. NitroSafe AI DMFレビュー（オプション）

APIのドラッグマスターファイル（最大3つのPDFファイル、各20MBまで）をアップロードしてください。NitroSafe AIが文書全体を読み取り、数分以内に4つのタスクからなる構造化されたレポートを生成します。その内容は、合成経路リスク表、不純物分析、FPPマトリックス、およびCTDモジュール3の規制概要です。結果は化学式付きで表示され、プラットフォーム上で直接確認することができます。

## 4. 反応速度論シミュレーションとDoE最適化

個々のプロセス条件について反応速度論シミュレーションを実行します。その後、DoE解析を開始し、pH×温度×時間の全プロセス空間にわたるニトロソアミン生成の分布を可視化します。ヒートマップにより、生成量が許容摂取閾値を超える条件を特定できるため、データに基づいたプロセス制御範囲の正当化や、より厳格な仕様の設定が可能になります。

## 5. リスク分類とレポート作成

本プラットフォームは、すべてのシミュレーション結果、CPCAの許容摂取値、および規制値を一元的に集約し、総合的なリスク概要表にまとめます。リスクは、設定された安全限界値に対して「安全」、「中程度」、または「高」に分類されます。変更不可能なPDF形式の監査証跡レポートやシミュレーション概要レポートを生成し、規制当局への直接提出に活用できます。

製造元



輸入販売元



**フィルジェン 株式会社**  
バイオインフォマティクス部

【お問い合わせ】

〒459-8011 愛知県名古屋市長区定納山1丁目1409番地

TEL : 052-624-4388 FAX : 052-624-4389

E-mail : support@filgen.jp URL : <https://filgen.jp/>

代理店

(Jun.,2026)