

## 医薬品中のニトロソアミン類 (Nitrosamines)

ニトロソアミン類は発がん性を有しており、平成30年にサルタン系医薬品であるバルサルタン製剤において、*N*-ニトロソジメチルアミン(*N*-Nitrosodimethylamine, NDMA)が検出され、その後ラニチジン等の原薬や製剤への自主点検<sup>※1</sup>に波及しました。合成過程、保管状況等様々な経緯が考えられることから、NDMA等は原薬中の限度値<sup>※1</sup>が設けられています。ここでは、ニトロソアミン類7種を用いてESI及びAPCIによるLC-MS/MS分析を行いました。

Key words : L-column3 アンモニア 溶液液 LC-MS/MS ニトロソアミン類 Nitrosamines NDMA  
 Column : USP category: L1

ラニチジンは少し加熱するだけでNDMAが生成することが報告<sup>※2</sup>されています。ここでは130℃で1時間加熱したラニチジンを測定し、NDMAの生成の有無を確認しました。

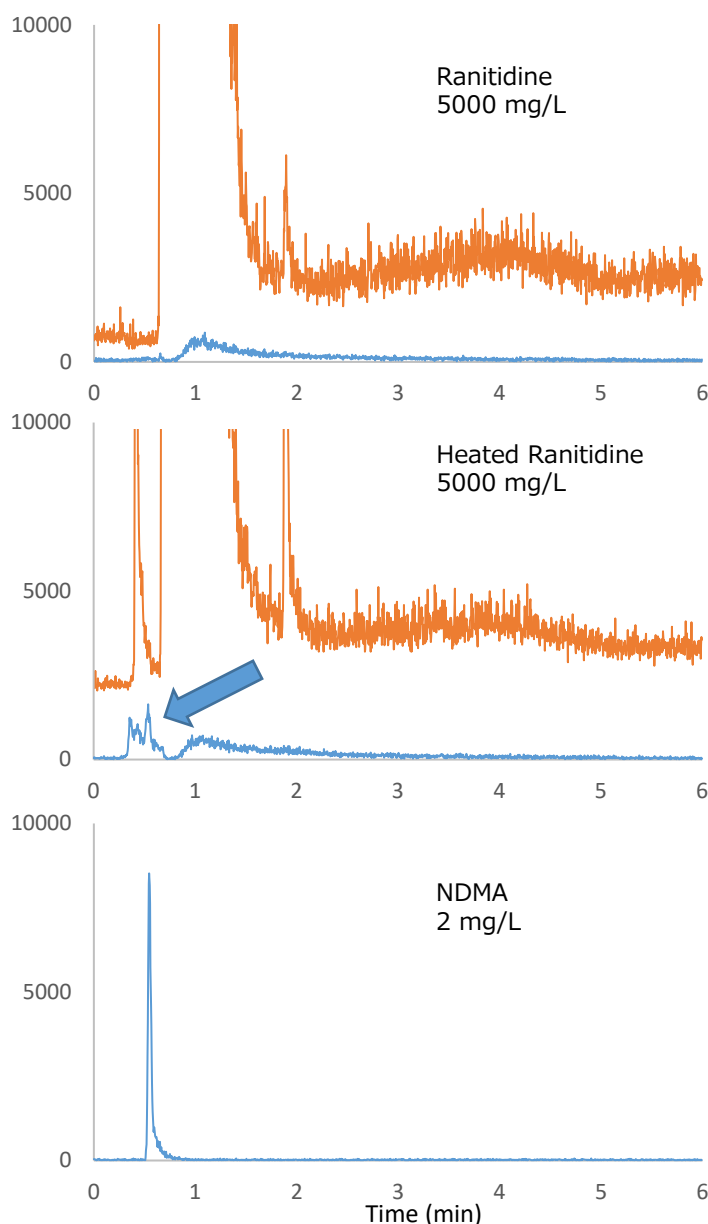


Fig.1 Chromatogram of ranitidine samples

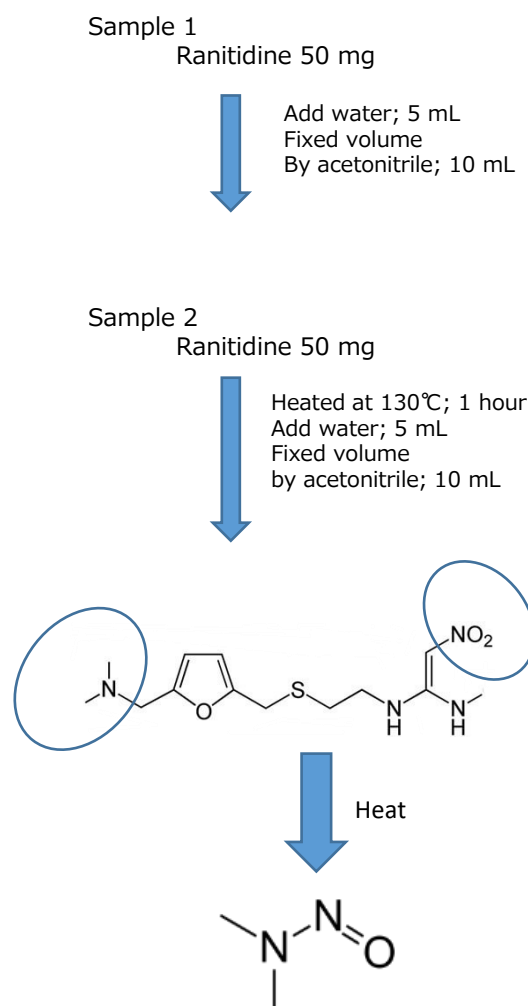


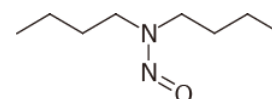
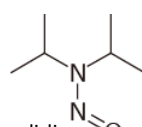
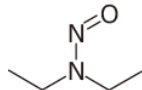
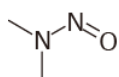
Fig.2 Formation process of NDMA <sup>※2</sup>

2022.11 OGT

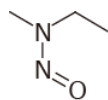
## [ Analytical conditions ]

Column : L-column3 C18 (2  $\mu$ m, 12 nm); 3.0 mm I.D.  $\times$  30 mm L.; Cat. No. 823650  
 Eluent : A: 0.1% HCOOH in H<sub>2</sub>O ; B: 0.1% HCOOH in CH<sub>3</sub>OH  
 A/B, 90/10(0-0.5 min)-5/95(5-6 min)  
 Flow rate : 0.5 mL/min  
 Temperature : 40°C  
 Detection : APCI-MS/MS(+), ESI-MS/MS(+)  
 Injection volume : 5  $\mu$ L  
 System : LC: Ultimate 3000 Bio RS (Thermo Fisher Scientific K.K.); MS/MS: 3200 QTRAP (SCIEX)  
 Sample : Nitrosamines 2 mg/L in H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>OH (9/1 v/v) each

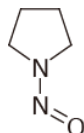
1. *N*-Nitrosodimethylamine (NDMA)  
*N*-ニトロソジメチルアミン  
*m/z* 75.0  $\rightarrow$  58.2
2. *N*-Nitrosodiethylamine (NDEA)  
*N*-ニトロソジエチルアミン  
*m/z* 103.0  $\rightarrow$  75.1
3. *N*-Nitrosodipropylamine (NDIPA)  
*N*-ニトロソジイソプロピルアミン  
*m/z* 131.0  $\rightarrow$  89.0
4. *N*-Nitrosodi-*n*-butylamine (NDBA)  
*N*-ニトロソジ-*n*-ブチルアミン  
*m/z* 159.2  $\rightarrow$  103.2



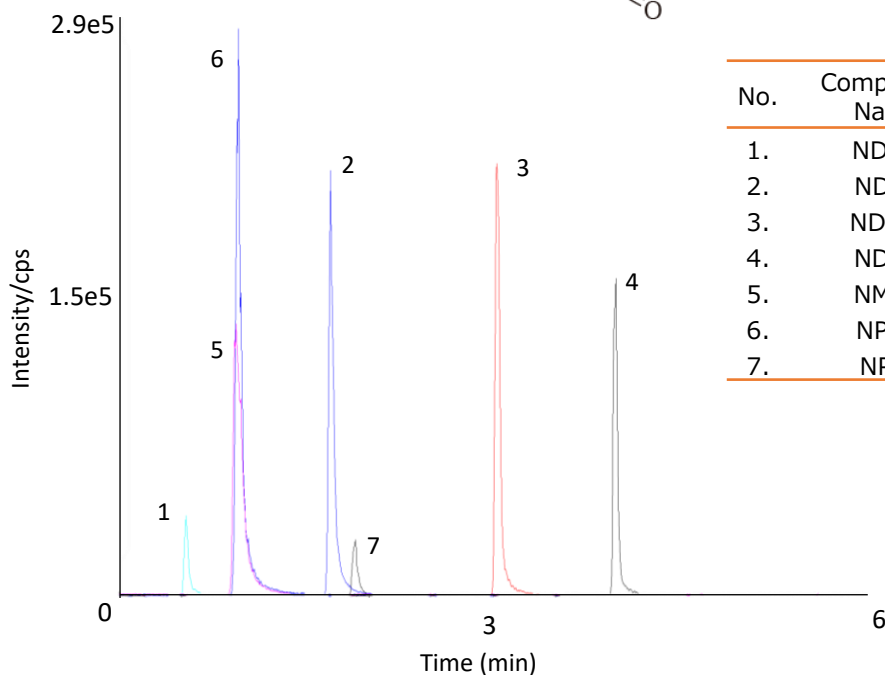
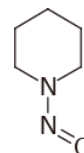
5. *N*-Nitrosomethylethylamine (NMEA)  
*N*-ニトロソメチルエチルアミン  
*m/z* 89.1  $\rightarrow$  61.0



6. *N*-Nitrosopyrrolidine (NPYR)  
*N*-ニトロソピロリジン  
*m/z* 101.0  $\rightarrow$  55.0



7. *N*-Nitrosopiperidine (NPIP)  
*N*-ニトロソピペリジン  
*m/z* 116.0  $\rightarrow$  70.3



No.	Component Name	Signal / Noise	
		APCI	ESI
1.	NDMA	1333	18
2.	NDEA	8524	67
3.	NDIPA	14274	644
4.	NDBA	18602	7321
5.	NMEA	2790	51
6.	NPYR	5133	1133
7.	NPIP	1300	164

Fig. 3 Chromatogram of nitrosamines standard solution (APCI)

ニトロソアミン類7種を用いてESI及びAPCIによるLC-MS/MS分析を行いました。

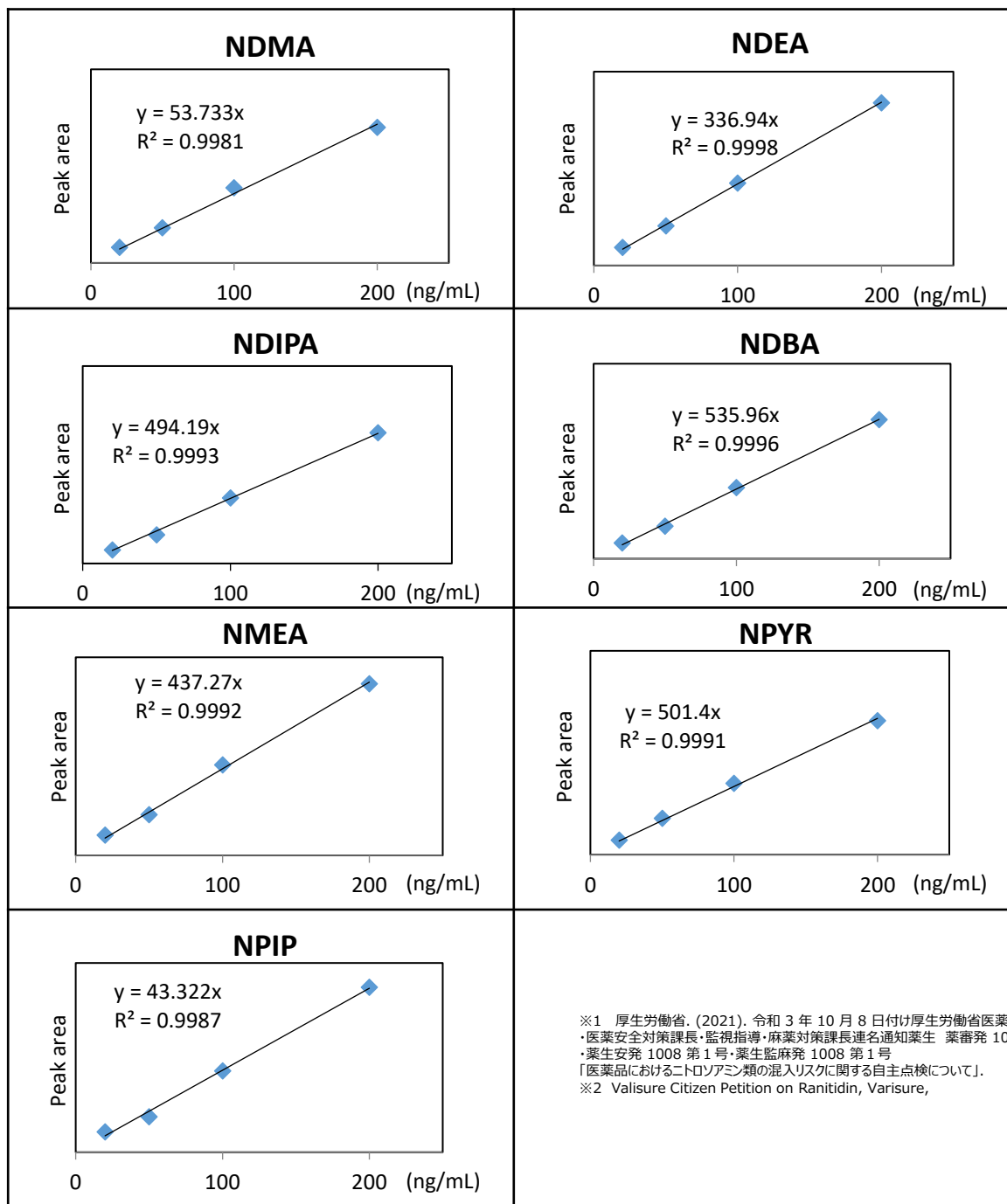
ここでは、長さ30 mmのカラムを用いて高速分析を行いました。ESIでは低分子量成分の感度が低いのに対し、APCIでは低分子量成分でも高感度に検出できました。

2022.11 OGT

ニトロソアミン類はFDAガイドライン(2020年9月)において定量下限値が0.03 ppm以下の試験法を用いることを求めており、規制の要求事項を満たすには高感度な分析法の設定が必要となります。

本法ではAPCIによるイオン化を行い、7成分すべてで20~200 ng/mLの濃度で良好な直線性が得られました。

また、SIMで行くとS/Nを2~5倍に向上させることができます。しかしながら分子量が小さいNDMAなどはベースラインの影響やマトリクスの影響を受けやすくなり、定量性が悪くなります。



CERIでは発がん性データに基づくニトロソアミン類の許容摂取量(AI)の設定に加え、発がん性データがない物質について、構造類似ニトロソアミンの発がん性データを利用したリードアクロスによるAI設定を承っています。

[https://www.cerij.or.jp/service/04\\_medicine/impurities.html](https://www.cerij.or.jp/service/04_medicine/impurities.html)

安全性評価技術研究所 評価事業部 [cac-reach@ceri.jp](mailto:cac-reach@ceri.jp)

2022.11 OGT