

Agilent 6470 トリプル四重極 LC/MS を 用いたラニチジン中の NDMA 不純物の測定

医薬品製造工程などから生じる規制対象の遺伝毒性不純物の
検出

著者

Chander Mani and
Saikat Banerjee
Agilent Technologies, Inc.



概要

処方薬中に存在する不純物は、FDA に承認された安全かつ有効な医薬品を服用する患者や消費者にとって、大きな懸念事項です。ラニチジンおよびニザチジンは胃の中の酸の量を減少させるヒスタミン-2 (H2) 受容体拮抗薬であり、胃炎（胃壁の炎症）および消化性潰瘍の治療に用いられています。ラニチジンについては、原薬と医薬品に N-ニトロソジメチルアミン（NDMA）と呼ばれる発がん性のニトロソアミン不純物が含まれていることがわかりました。そして、結果的に多くの製品がリコールされました。さらに、ラニチジンと構造が類似したニザチジンにも NDMA が存在する傾向があります。そのため、このような医薬品中の問題のあるニトロソアミン不純物を検出できる分析メソッドが求められています。このアプリケーションノートでは、Agilent 6470 トリプル四重極 LC/MS を用いてラニチジン原薬および医薬品中の NDMA を検出して定量する高感度の LC/MS/MS メソッドについて説明します。

はじめに

医薬品製造時の不純物 NDMA（図 1）はニトロソアミン化合物として分類されており、製造時の微量副生成物として最終医薬品に混入してきた可能性があります。ニトロソアミン化合物は人間に対して発がん性の疑いがある物質に分類されており、その潜在的な危険性から、規制機関の注目を集めるようになりました。米国 FDA は先ごろ、ラニチジン医薬品の特定のバッチに NDMA が存在することを発見し、その結果、多くの製品がリコールされました。ラニチジンとその誘導体に NDMA が含まれている可能性が高いと結論付けられたため、米国 FDA、中国 FDA、EMA など世界中の規制機関によって重点的にモニタリングされるようになりました。

トリプル四重極 LC/MS ペースのメソッドは、特異性と感度が非常に高く、ラニチジン原薬および医薬品中の NDMA を検出、定量するために開発されたメソッドの中で基本となっています。このアプリケーションノートでは Agilent 6470 トリプル四重極 LC/MS で測定したメソッドについて説明し、きわめて低い検出限界での NDMA の網羅的な検出について示します。

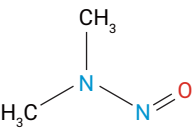


図 1. N-ニトロソジメチルアミン（NDMA）の化学構造

実験方法

材料および試薬

この研究で用いた NDMA 標準は、PS3 Labs LLP（ハイデラバード、TS、インド）から入手しました。メタノールや水など、LC/MS グレードの溶媒は Honeywell（シャーロット、ノースカロライナ州、米国）から購入しました。分析グレードのギ酸は Fluka（現在の Honeywell）から購入しました。

サンプル前処理

原薬：原薬 120 mg を正確に計量して 15 mL の遠心分離チューブに入れ、4 mL の水に希釈しました。溶液が完全に溶解するまでボルテックスミキサーで混合しました。

医薬品：適量の錠剤を粉末状に砕き、目標濃度 30 mg/mL の API 水溶液を作成しました。粉末状の医薬品を 15 mL の遠心分離チューブに移して水を加え、目標濃度にしました。溶液をボルテックスミキサーで約 1 分間混合し、次に振とう機にセットして 40 分間振とうしました。サンプルを抽出した後、4,500 rpm で 15 分間遠心分離しました。上澄み液を 0.2 μm ナイロンシリンジフィルタでろ過した後、採取しました。

LC の構成とパラメータ

表 1. UHPLC の構成と設定

パラメータ	設定値																																
装置	Agilent 1290 Infinity II ハイスピードポンプ（G7120A） Agilent 1290 Infinity II マルチサンブラ（G7167B） Agilent 1290 Infinity II マルチカラムサーモスタット（G7116B） Agilent 1290 Infinity II 可変波長検出器（G7114B）																																
ニードル洗浄	80:20、メタノール：水																																
サンプル希釈液	水																																
マルチサンブラ温度	6 ± 2 °C																																
注入量	20 µL																																
分析カラム	Agilent InfinityLab Poroshell HPH-C18、 4.6 × 150 mm、2.7 µm (p/n 693975-702)																																
カラム温度	40 °C																																
移動相 A	0.1 % ギ酸水溶液																																
移動相 B	0.1 % ギ酸メタノール溶液																																
流量	0.3 mL/min																																
グラジエント	<table><tr><th>時間（分）</th><th>% A</th><th>% B</th><th>流量（mL/min）</th></tr><tr><td>0</td><td>95</td><td>5</td><td>0.3</td></tr><tr><td>6</td><td>92</td><td>8</td><td>0.3</td></tr><tr><td>6.1</td><td>92</td><td>8</td><td>0.5</td></tr><tr><td>11</td><td>5</td><td>95</td><td>0.5</td></tr><tr><td>11.1</td><td>5</td><td>95</td><td>0.3</td></tr><tr><td>11.2</td><td>95</td><td>5</td><td>0.3</td></tr><tr><td>14</td><td>95</td><td>5</td><td>0.3</td></tr></table>	時間（分）	% A	% B	流量（mL/min）	0	95	5	0.3	6	92	8	0.3	6.1	92	8	0.5	11	5	95	0.5	11.1	5	95	0.3	11.2	95	5	0.3	14	95	5	0.3
時間（分）	% A	% B	流量（mL/min）																														
0	95	5	0.3																														
6	92	8	0.3																														
6.1	92	8	0.5																														
11	5	95	0.5																														
11.1	5	95	0.3																														
11.2	95	5	0.3																														
14	95	5	0.3																														
ストップタイム	14 分																																
ポストタイム	1 分																																
UV 波長	230 nm、300 nm																																

トリプル四重極質量分析装置の構成およびパラメータ

表 2. 質量分析計の構成とソース設定

パラメータ	設定値
機器	Agilent 6470A トリプル四重極 LC/MS
イオン源	大気圧化学イオン化 (APCI)
MS/MS モード	MRM
イオンモード	ポジティブ
ドライガス温度	300 °C
ドライガス流量	5 L/min
ネブライザ圧力	35 psi
APCI ヒーター	350 °C
APCI ニードル、ポジティブ	4 µA
キャピラリ電圧、ポジティブ	4,000 V
MS1/MS2 分解能	0.7/0.7 (unit/unit)
ドウェルタイム	200 msec

成分の MS/MS 化合物情報

表 3. Agilent 6470 トリプル四重極 LC/MS の MRM モードでの詳細な MRM 設定

化合物	プリカーサイオン (<i>m/z</i>)	プロダクトイオン (<i>m/z</i>)	フラグメンタ (V)	コリジョン エネルギー (V)	CAV (V)	極性
NDMA (定量)	75.1	43.1	75	18	1	+
NDMA (定性)	75.1	58.1	75	10	1	+

メソッド開発とデータ解析

原液の濃度 1,000 ng/mL をフローインジェクションモードで 1 µL 注入して、メソッドを開発しました。MRM トランジションは Agilent MassHunter Acquisition Optimizer ソフトウェアを用いて、プリカーサイオンやプロダクトイオン、フラグメンタ電圧、およびコリジョンエネルギーを測定して最適化しました。データの取り込みと解析には、Agilent MassHunter ソフトウェアバージョン 10 を使用しました。

結果と考察

キャリブレーション濃度の範囲は 0.1 ～ 100 ng/mL でした（結果は表 5 参照）。NDMA の R² 値は 0.9997 を超えており、濃度範囲全体にわたり良好な直線性を示しました。図 2 は、Agilent 6470 トリプル四重極 LC/MS から得られた代表的な抽出イオン MRM クロマトグラムを示しており、1 ng/mL の標準溶液およびラニチジン（30 mg/mL）中に NDMA が溶出していることがわかります。ダイバータバルブプログラム（表 4）を用いて、高濃度のラニチジンを廃液に流しました。

表 4. ラニチジンのピークを廃液に流すために用いたダイバータバルブプログラム

#	開始時間（分）	スキャンタイプ	ダイバータバルブ
1	0	MRM	廃液
2	6	MRM	MS
3	8.2	MRM	廃液

表 5. Agilent 6470 トリプル四重極 LC/MS の結果のまとめ。S/N 比、定量下限（LOQ）計算値、検出下限（LOD）、回帰係数、および検量線近似を示します。NDMA では、1/x 重み付き検量線を用いました。

Agilent 6470 トリプル四重極 LC/MS						
化合物	LOD (ng/mL)	LOD (S/N)	LOQ (ng/mL)	LOQ (S/N)	R ²	直線性範囲 (ng/mL)
NDMA	0.1	20.85	0.25	45.11	0.9997	0.1 ～ 100

* S/N 比は Agilent MassHunter Quantitative 10 ソフトウェアを用いて自動 RMS アルゴリズムにより計算しました。
また、ノイズリファレンスはサンプルとして選択し、ノイズ幅は 0.2 分にしました。

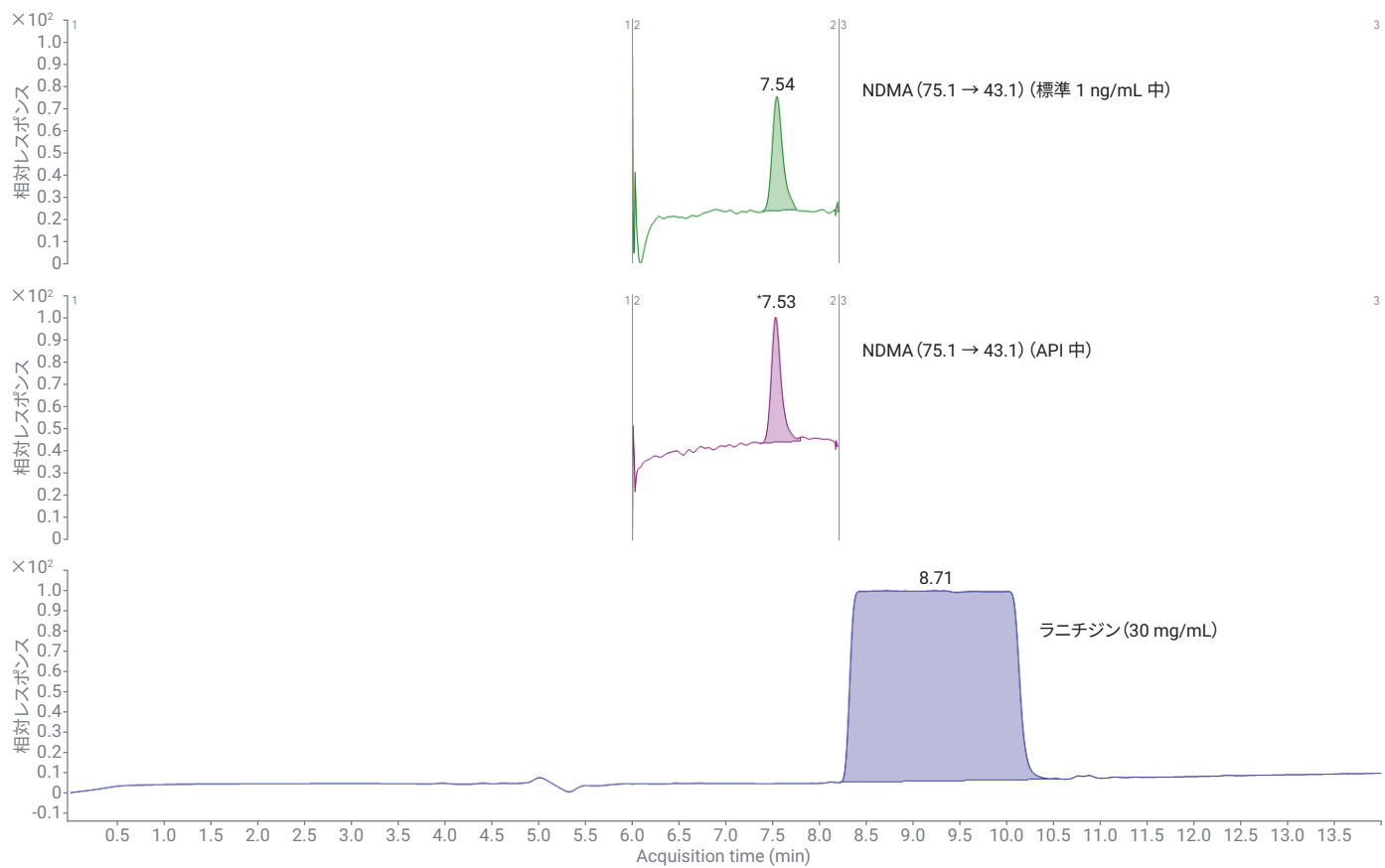


図 2. 代表的な NDMA (1 ng/mL) の MRM クロマトグラムとラニチジンの UV クロマトグラム

精度および再現性

NDMA の検量線（図 4）は、定量下限で予測された濃度の 20 % 以内の精度で収まっています。キャリブレーションレベルを表 6B に示します。すべてのレベルでの再現性は変動係数（CV）が 15 % 未満でした。

表 6A. ランチジン中の 1 ng/mL NDMA の代表的な繰り返し再現性

番号	1 ng/mL のレスポンス
1	17,404
2	17,560
3	17,656
4	17,337
5	17,412
6	17,497
7 (ブラケットイング)	17,643
8 (ブラケットイング)	17,488
9 (ブラケットイング)	17,464
平均	17,495.67
SD	107.93
RSD (%)	0.62

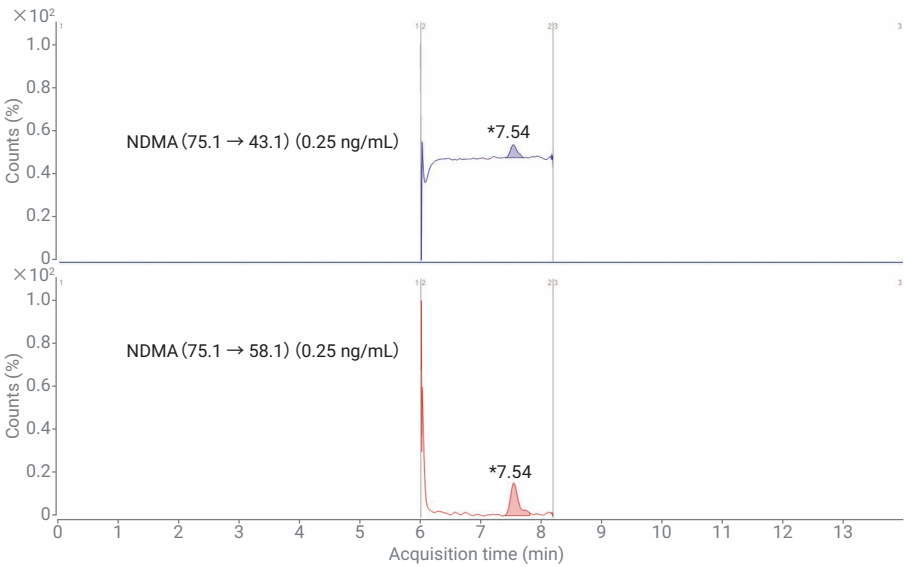


図 3. NDMA (0.25 ng/mL) の代表的な抽出イオン MRM クロマトグラム

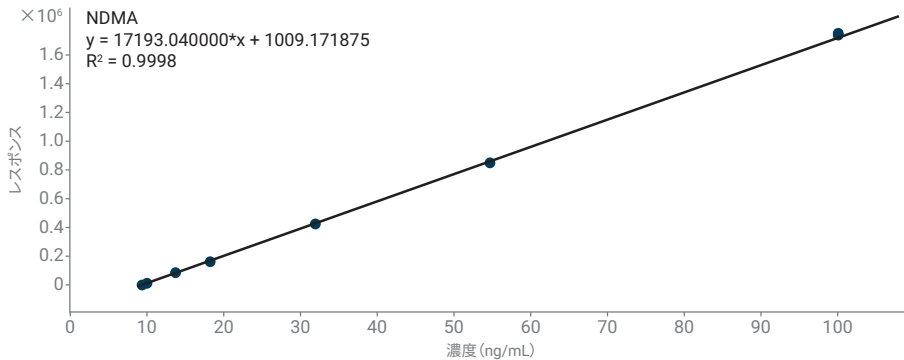


図 4. クロマトグラムで得られた NDMA の代表的な検量線。検量線近似では、1/x 重み付け係数を用いました。

表 6B. NDMA の各濃度における代表的な精度および再現性

Sample					NDMA M.L.	NDMA Results								Qualifier (75.1 -> 58.1) Result	
Name	Data File	Type	Level	Dil.	Exp. Conc.	RT	Resp.	MI	Calc. Conc.	Final Conc.	S/N	Accuracy	Ratio	MI	
Blank	Blank-r001.d	Blank		1.0000		7.46	83	☐	0.00	0.00	2.66		0.2	☐	
0.1 ppb	0.1 ppb-r01.d	Cal	1	1.0000	0.100	7.55	2840	☐	0.11	0.11	25.58	108.7	12.1	☐	
0.1 ppb	0.1 ppb-r02.d	Cal	1	1.0000	0.100	7.54	2850	☐	0.11	0.11	51.45	109.3	12.5	☐	
0.1 ppb	0.1 ppb-r03.d	Cal	1	1.0000	0.100	7.54	2762	☐	0.10	0.10	20.85	104.1	12.7	☐	
0.15 ppb	0.15 ppb-r01.d	Cal	2	1.0000	0.150	7.55	3873	☐	0.17	0.17	36.42	112.5	12.0	☐	
0.15 ppb	0.15 ppb-r02.d	Cal	2	1.0000	0.150	7.56	3885	☐	0.17	0.17	30.03	113.0	12.8	☐	
0.15 ppb	0.15 ppb-r03.d	Cal	2	1.0000	0.150	7.54	3807	☐	0.16	0.16	51.22	110.0	11.9	☐	
0.25 ppb	0.25 ppb-r001.d	Cal	3	1.0000	0.250	7.54	4913	☐	0.23	0.23	45.11	91.7	15.2	☐	
0.25 ppb	0.25 ppb-r002.d	Cal	3	1.0000	0.250	7.54	4967	☐	0.23	0.23	77.74	93.0	14.5	☐	
0.5 ppb	0.5 ppb-r001.d	Cal	4	1.0000	0.500	7.54	9215	☐	0.48	0.48	105.09	95.9	15.3	☐	
0.5 ppb	0.5 ppb-r002.d	Cal	4	1.0000	0.500	7.54	9175	☐	0.48	0.48	70.79	95.4	15.5	☐	
1 ppb	1 ppb-r001.d	Cal	5	1.0000	1.000	7.54	17404	☐	0.96	0.96	247.40	95.6	15.7	☐	
1 ppb	1 ppb-r002.d	Cal	5	1.0000	1.000	7.54	17560	☐	0.96	0.96	151.33	96.5	16.4	☐	
1 ppb	1 ppb-r003.d	Cal	5	1.0000	1.000	7.54	17656	☐	0.97	0.97	183.09	97.0	15.2	☐	
1 ppb	1 ppb-r004.d	Cal	5	1.0000	1.000	7.54	17337	☐	0.95	0.95	157.95	95.2	15.3	☐	
1 ppb	1 ppb-r005.d	Cal	5	1.0000	1.000	7.54	17412	☐	0.96	0.96	195.77	95.6	15.2	☐	
1 ppb	1 ppb-r006.d	Cal	5	1.0000	1.000	7.54	17497	☐	0.96	0.96	156.49	96.1	15.0	☐	
5 ppb	5 ppb-r001.d	Cal	6	1.0000	5.000	7.54	84350	☐	4.85	4.85	916.65	97.0	15.7	☐	
5 ppb	5 ppb-r002.d	Cal	6	1.0000	5.000	7.54	86047	☐	4.95	4.95	767.70	99.0	15.2	☐	
10 ppb	10 ppb-r001.d	Cal	7	1.0000	10.000	7.54	170350	☐	9.85	9.85	1559.19	98.5	15.7	☐	
10 ppb	10 ppb-r002.d	Cal	7	1.0000	10.000	7.54	169259	☐	9.79	9.79	1959.80	97.9	15.7	☐	
25 ppb	25 ppb-r001.d	Cal	8	1.0000	25.000	7.54	426448	☐	24.75	24.75	3071.92	99.0	16.0	☐	
25 ppb	25 ppb-r002.d	Cal	8	1.0000	25.000	7.54	425667	☐	24.70	24.70	4586.77	98.8	15.9	☐	
50 ppb	50 ppb-r001.d	Cal	9	1.0000	50.000	7.54	849615	☐	49.36	49.36	11449.61	98.7	16.3	☐	
50 ppb	50 ppb-r002.d	Cal	9	1.0000	50.000	7.54	852273	☐	49.52	49.52	9389.86	99.0	16.3	☐	
100 ppb	100 ppb-r001.d	Cal	10	1.0000	100.000	7.54	1732267	☐	100.70	100.70	17270.41	100.7	16.4	☐	
100 ppb	100 ppb-r002.d	Cal	10	1.0000	100.000	7.54	1750803	☐	101.78	101.78	26786.79	101.8	16.5	☐	
Blank	Blank0001.d	Blank		1.0000		7.38	58	☐	0.00	0.00	1.77		3.3	☐	
API 1	API 1-r001.d	Sample		0.0333		7.53	42993	☐	2.44	0.08	271.83		14.6	☐	
API 1	API 1-r002.d	Sample		0.0333		7.52	43152	☐	2.45	0.08	242.10		13.7	☐	
API 2	API 2-r001.d	Sample		0.0333		7.52	77665	☐	4.46	0.15	573.65		14.5	☐	
API 2	API 2-r002.d	Sample		0.0333		7.52	77600	☐	4.46	0.15	562.52		14.8	☐	
API 3	API 3-r001.d	Sample		0.0333		7.53	78169	☐	4.49	0.15	480.63		14.9	☐	
API 3	API 3-r002.d	Sample		0.0333		7.52	78036	☐	4.48	0.15	602.97		14.6	☐	
API 4	API 4-r001.d	Sample		0.0333		7.53	45485	☐	2.59	0.09	305.13		14.6	☐	
API 4	API 4-r002.d	Sample		0.0333		7.52	45776	☐	2.61	0.09	298.66		15.1	☐	
Tablet 1	Tablet 1-r001.d	Sample		0.0333		7.53	418616	☐	24.29	0.81	2490.74		16.0	☐	
Tablet 1	Tablet 1-r002.d	Sample		0.0333		7.52	412148	☐	23.92	0.80	1636.55		16.0	☐	
Tablet 2	Tablet 2-r001.d	Sample		0.0333		7.52	935299	☐	54.35	1.81	2625.31		16.2	☐	
Tablet 2	Tablet 2-r002.d	Sample		0.0333		7.52	968082	☐	56.25	1.87	3133.06		16.2	☐	
1 ppb	1 ppb-r008.d	QC	5	1.0000	1.000	7.54	17643	☐	0.97	0.97	155.79	97.0	14.4	☐	
1 ppb	1 ppb-r009.d	QC	5	1.0000	1.000	7.54	17488	☐	0.96	0.96	215.70	96.1	17.2	☐	
1 ppb	1 ppb-r010.d	QC	5	1.0000	1.000	7.54	17464	☐	0.96	0.96	228.05	95.9	15.1	☐	

表 7A. 各濃度における代表的な回収率データ

Sample					NDMA M...	NDMA Results							Qualifier (75.1 -> 58.1) Resul...	
Name	Data File	Type	Level	Dil.	Exp. Conc.	RT	Resp.	MI	Calc. Conc.	Final Conc.	S/N	Accuracy	Ratio	MI
Blank	Blank0001.d	Blank		1.0000		7.38	58	☐	0.00	0.00	1.77		3.3	☐
API 1	API 1-r001.d	Sample		0.0333		7.53	42993	☐	2.44	0.08	271.83		14.6	☐
API 1	API 1-r002.d	Sample		0.0333		7.52	43152	☐	2.45	0.08	242.10		13.7	☐
Tablet 1	Tablet 1-r001.d	Sample		0.0333		7.53	418616	☐	24.29	0.81	2490.74		16.0	☐
Tablet 1	Tablet 1-r002.d	Sample		0.0333		7.52	412148	☐	23.92	0.80	1636.55		16.0	☐
1 ppb	1 ppb-r008.d	QC	5	1.0000	1.000	7.54	17643	☐	0.97	0.97	155.79	97.0	14.4	☐
1 ppb	1 ppb-r009.d	QC	5	1.0000	1.000	7.54	17488	☐	0.96	0.96	215.70	96.1	17.2	☐
1 ppb	1 ppb-r010.d	QC	5	1.0000	1.000	7.54	17464	☐	0.96	0.96	228.05	95.9	15.1	☐
Spike Standard 1.2 ppb	Spike Standard 1.2 ppb-r001.d	Sample		1.0000		7.54	19878	☐	1.10	1.10	172.32		15.8	☐
Spike Standard 1.2 ppb	Spike Standard 1.2 ppb-r002.d	Sample		1.0000		7.54	20055	☐	1.11	1.11	153.59		14.6	☐
Spike Standard 3 ppb	Spike Standard 3 ppb-r001.d	Sample		1.0000		7.54	47768	☐	2.72	2.72	375.00		15.6	☐
Spike Standard 3 ppb	Spike Standard 3 ppb-r002.d	Sample		1.0000		7.54	48768	☐	2.78	2.78	694.55		15.5	☐
Spike Standard 6 ppb	Spike Standard 6 ppb-r001.d	Sample		1.0000		7.54	91959	☐	5.29	5.29	734.28		15.8	☐
Spike Standard 6 ppb	Spike Standard 6 ppb-r002.d	Sample		1.0000		7.54	91015	☐	5.24	5.24	572.61		15.8	☐
Spike Standard 24 ppb	Spike Standard 24 ppb-r001.d	Sample		1.0000		7.54	389055	☐	22.57	22.57	2923.45		15.9	☐
Spike Standard 24 ppb	Spike Standard 24 ppb-r002.d	Sample		1.0000		7.54	389143	☐	22.58	22.58	5110.55		16.1	☐
Spike Standard 48 ppb	Spike Standard 48 ppb-r001.d	Sample		1.0000		7.54	776451	☐	45.11	45.11	6201.45		16.1	☐
Spike Standard 48 ppb	Spike Standard 48 ppb-r002.d	Sample		1.0000		7.53	773383	☐	44.93	44.93	4509.49		16.2	☐
Blank	Blank-r00001.d	Blank		1.0000		7.30	41	☐	0.00	0.00	1.76		2.7	☐
API 1_Spike 1.2 ppb	API 1_Spike 1.2 ppb-r001.d	Sample		0.0333		7.53	59441	☐	3.40	0.11	293.24		14.8	☐
API 1_Spike 1.2 ppb	API 1_Spike 1.2 ppb-r002.d	Sample		0.0333		7.52	58789	☐	3.36	0.11	487.66		15.4	☐
API 1_Spike 1.2 ppb	API 1_Spike 1.2 ppb-r003.d	Sample		0.0333		7.52	60290	☐	3.45	0.11	278.26		14.7	☐
API 1_Spike 3 ppb	API 1_Spike 3 ppb-r001.d	Sample		0.0333		7.53	89357	☐	5.14	0.17	586.84		14.4	☐
API 1_Spike 3 ppb	API 1_Spike 3 ppb-r002.d	Sample		0.0333		7.53	84080	☐	4.83	0.16	595.11		14.6	☐
API 1_Spike 3 ppb	API 1_Spike 3 ppb-r003.d	Sample		0.0333		7.52	87804	☐	5.05	0.17	445.13		13.8	☐
API 1_Spike 6 ppb	API 1_Spike 6 ppb-r001.d	Sample		0.0333		7.53	122493	☐	7.07	0.24	800.46		14.7	☐
API 1_Spike 6 ppb	API 1_Spike 6 ppb-r002.d	Sample		0.0333		7.52	123129	☐	7.11	0.24	721.82		14.6	☐
API 1_Spike 6 ppb	API 1_Spike 6 ppb-r003.d	Sample		0.0333		7.52	118258	☐	6.82	0.23	827.85		15.3	☐
Tablet1_Spike 24 ppb	Tablet1_Spike 24 ppb-r001.d	Sample		0.0333		7.52	785466	☐	45.63	1.52	3496.02		15.0	☐
Tablet1_Spike 24 ppb	Tablet1_Spike 24 ppb-r002.d	Sample		0.0333		7.52	785694	☐	45.64	1.52	4132.82		15.3	☐
Tablet1_Spike 24 ppb	Tablet1_Spike 24 ppb-r003.d	Sample		0.0333		7.52	779892	☐	45.31	1.51	4947.35		14.9	☐
Tablet1_Spike 48 ppb	Tablet1_Spike 48 ppb-r001.d	Sample		0.0333		7.52	1093565	☐	63.55	2.12	4758.37		15.8	☐
Tablet1_Spike 48 ppb	Tablet1_Spike 48 ppb-r002.d	Sample		0.0333		7.52	1102529	☐	64.07	2.13	4654.77		15.7	☐
Tablet1_Spike 48 ppb	Tablet1_Spike 48 ppb-r003.d	Sample		0.0333		7.52	1102972	☐	64.10	2.13	8666.73		15.8	☐

表 7B. ラニチジン原薬の回収率実験のまとめ

ニトロソアミン不純物	ラニチジン API (30 mg/mL) と混合した 添加濃度 (ng/mL)	回収率 %
NDMA	1.2	86.4
	3	93.3
	6	86.5

注：原薬と製剤の両方がすでにある程度の量の NDMA を含んでいるため、より高い濃度で回収実験を行いました。

表 7C. 錠剤形態のラニチジン医薬品の回収率実験のまとめ

ニトロソアミン不純物	30 mg/mL ラニチジン錠剤の 添加濃度 (ng/mL)	回収率 %
NDMA	24	94.9
	48	87.4

結論

Agilent 6470 トリプル四重極 LC/MS では、規制項目で要求されている低濃度でニトロソアミン不純物を分析することが可能です。このアプリケーションノートでは、ラニチジン原薬および医薬品中の NDMA ニトロソアミン不純物を検出するための Agilent 6470 トリプル四重極 LC/MS の感度について示しています。ラニチジンは (30 mg/mL の非常に高濃度の場合でも) NDMA ニトロソアミン不純物とラニチジンの API が適切にクロマトグラフィー分離されているため、ダイバータバルブプログラムを用いて高濃度のラニチジンの API を除外することが可能です。結果的に、ラニチジンの API は質量分析計に導入されていないため、この LC/MS メソッドは感度と再現性が実際に非常に高くなっています。

参考文献

1. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-angiotensin-ii-receptor-blocker-arb-recalls-valsartan-losartan>
2. FDA guidance document: Development and Validation of a RapidFire-MS/MS Method for Screening of Nitrosamine Impurities.
3. FDA guidance document: Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry (LC-HRMS) Method for the Determination of Six Nitrosamine Impurities in ARB Drugs.
4. FDA guidance document: Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry (LC-HRMS) Method for the Determination of NDMA in Ranitidine Drug Substance and Drug Product.
5. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-alerting-patients-and-health-care-professionals-ndma-found-samples-ranitidine>
6. Determination of Nitrosamine Impurities Using the Ultivo Triple Quadrupole LC/MS. *Agilent Technologies application note*, publication number 5994-1383EN, **2019**.
7. <https://www.registrarcorp.com/fda-drugs/definitions/>

定義

原薬:「医薬品有効成分」。疾病の診断、治療、緩和、処置、予防において薬理活性またはその他の直接的影響を与えるか、または人間やその他の動物の身体構造または機能に影響を与えることを目的とした医薬品成分。有効成分には、医薬品の製造中に化学的に変化する可能性のある製品の成分、および特定の作用または影響を与えることを目的として医薬品中に修飾型で存在する可能性のある製品の成分も含まれます。

医薬品:錠剤、カプセル、液剤などのように最終的な剤形にしたもの。通常は 1 種類の医薬品有効成分が含まれていますが、必ずしも 1 種類であるとは限らず、非有効成分も含まれます。

参考文献: Manufacturing, Processing, or Holding Active Pharmaceutical Ingredients FDA Guidance

謝辞

NDMA ニトロソアミン標準をご提供いただいた PS3 Labs LLP (ハイデラバード、TS、インド) に謝意を表します。

ホームページ

www.agilent.com/chem/jp

カスタムコンタクトセンタ

0120-477-111

email_japan@agilent.com

本製品は一般的な実験用途での使用を想定しており、医薬品医療機器等法に基づく登録を行っておりません。本文書に記載の情報、説明、製品仕様等は予告なしに変更されることがあります。

アジレント・テクノロジー株式会社
© Agilent Technologies, Inc. 2020
Printed in Japan, January 6, 2020
5994-1668JAJP
DE.4089930556