

21PO-pm107

LC-UV-MS/MS 法によるバルサルタン錠中のニトロソアミン類評価の基礎検討
○八木 翔子¹, 高橋 未来², 井之上 浩一^{1,2} (¹立命館大薬, ²立命館大院薬)

【目的】2018 年, 国際的にバルサルタン錠剤から, *N*-nitrosodimethylamine (NDMA) が検出され, リコール問題へと発展した. また, その後, 他の Angiotensin II receptor blocker (ARB) から NDMA や *N*-nitrosodiethylamine (NDEA) が検出され, 早急なモニタリングが議論されてきた. その中, 米国 FDA は Headspace 及び Direct injection ガスクロマトグラフィー質量分析法を中心に分析法が検証されている. 一方で, 様々な医薬品製剤への応用, 原薬からの微量ニトロソアミン類の簡易測定, そして汎用性を考慮して, 液体クロマトグラフィー(LC)を基盤とした分析技術が望まれる. そこで, 本研究では, 厚生労働省の ICH-M7 に基づいた管理指標の不純物質の限界値を目的とした LC-紫外可視吸光光度法(UV)-タンデム質量分析法(MS/MS)の基礎検討を実施した.

【方法】装置は ACQUITY UPLC H-Class/PDA eλ/Xevo TQD(Waters 社製), カラムは様々な逆相系カラムを検討した. 移動相は酢酸アンモニウムや酢酸水溶液など, UV 及び MS/MS に対応できるものを検討した. 流速 0.2 mL/min とした.

【結果および考察】厚生労働省の発表した NDMA 及び NDEA 限界値は約 0.1 ppm である. また, 逆相系 LC-UV-MS/MS で検討した結果, 上記の移動相及びカラムを最適し, 分析時間 10 分以内に相関係数 0.999 以上の直線性を示し, 定量限界(LOQ)は 0.03 ppm 程度となった. 限度値では, 原薬中濃度との規定であり, 本研究では製剤を対象とした場合, 1/2 程度の LOQ を確保する必要性があった. そこで, 前処理には, 固相抽出法や液/液抽出法などを検証し, 回収率として, 80%以上を確保することとした. 以上より, LC-UV もしくは MS/MS を用いることで, ARB 製剤中のニトロソアミン類の分析が可能と考えられた.