参考資料 2 - 2

バルサルタン錠「AA」に係る製品回収及び N-ニトロソジメチルアミン摂取に伴うリスク評価に関する報告書

平成 30 年 8 月 25 日 あすか製薬株式会社

目次

1.	はじめに	1
	回収に至る経緯、分類及び理由等	
	回収の実施状況	
	諸外国の対応状況	
5.	NDMA 分析方法と分析結果	3
6.	本剤に含まれる NDMA 摂取に伴うリスクの評価	4
7.	今後の対応	7
8	参考文献	7

参考資料

参考資料1:諸外国の対応状況

参考資料 2:日本食品分析センターの分析法

参考資料 3: あすか製薬の分析法

参考資料 4:分析試験成績書

参考資料 5: HPLC 法による製剤中の NDMA 含量測定結果

1. はじめに

バルサルタン錠 20mg「AA」、バルサルタン錠 40mg「AA」、バルサルタン錠 80mg「AA」及びバルサルタン錠 160mg「AA」(以下「本剤」)は、当社の子会社であった、あすか Actavis 製薬(平成 29 年 4 月に当社に吸収合併された)が平成 26 年 2 月に製造販売承認を取得し、同年 6 月より販売が開始された。その後、平成 29 年 2 月に当社が承継したのち、同年 3 月に販売を中止し、経過措置期間を経て平成 30 年 4 月に薬価削除となり、同年 6 月に承認整理した。

今般、本剤の原薬に発がん性物質である N-ニトロソジメチルアミン (以下「NDMA」) が混入 しているとの情報を厚生労働省より受け、当社は、万全を期すために、市場に残っている全ての 製品を回収するとともに、本剤に含まれる NDMA 含有量を分析し、リスク評価を行ったので、 その結果について報告する。

回収品目の販売名、承認番号・年月日

販売名	承認番号	承継届出年月日	承認整理
蚁 冗名	承認年月日	被承継者	届出年月日
バルサルタン錠 20mg「AA」	22600AMX00329000	平成 28 年 12 月 15 日	平成30年6月5日
	平成 26 年 2 月 14 日	あすか Actavis 製薬	平成30年6月3日
バルサルタン錠 40mg「AA」	22600AMX00331000	平成 28 年 12 月 15 日	平成30年6月5日
	平成 26 年 2 月 14 日	あすか Actavis 製薬	平成30年6月3日
バルサルタン錠 80mg「AA」	22600AMX00332000	平成 28 年 12 月 15 日	平成30年6月5日
	平成 26 年 2 月 14 日	あすか Actavis 製薬	平成30年6月3日
バルサルタン錠 160mg「AA」	22600AMX00330000	平成 28 年 12 月 15 日	平成30年6月5日
	平成 26 年 2 月 14 日	あすか Actavis 製薬	平成 50 平 0 月 3 日

2. 回収に至る経緯、分類及び理由等

(1) 回収に至る経緯

厚生労働省から、中国製造所 Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd. (以下「Huahai」)で製造された原薬に NDMA が混入しており、欧州の規制当局が当該原薬を用いて製造した製品の回収を決定したとの情報提供があった。当社製品においても Huahai の原薬を使用しており、NDMA が混入している可能性があることから 7月 5日に自主回収を決定し、製品回収に着手した。

(2) 回収分類、回収範囲の特定理由

回収分類:クラス I

回収対象ロット:全ロット

原薬への NDMA 混入の原因と考えられる原薬製造方法の変更が平成 24 年で、本剤の製造販売開始以前であることから全ロットに混入している可能性が否定できないため対象ロットを全ロットとした。

3. 回収の実施状況

(1) 納入施設数及び販売数量

1)納入施設数

1,290 施設 (病院・医院:177 軒、薬局:1,113 軒)

2) 販売数量(錠数)

規格	販売錠数
20mg	656,560 錠
40mg	3,716,460 錠
80mg	7,573,400 錠
160mg	412,052 錠

(2) 回収情報の周知方法

当社ホームページにプレスリリースを掲載し、当社 MR による卸売販売業者及び納入医療機関への情報伝達を実施した。また、東京証券取引所に対して適時開示情報閲覧サービス (TDnet) を用いて電子的にプレスリリースを提出した。合わせて兜倶楽部にも情報提供を行い、本町記者会に対しても情報提供と記者に対する説明を行った。

(3) 回収結果

回収は8月21日に終了し、回収数(錠数)は以下のとおりである。

規格	20mg	40mg	80mg	160mg
回収錠数	3465.5 錠	6520 錠	6323.5 錠	1112 錠

4. 諸外国の対応状況

欧州、米国においても NDMA 混入の可能性があるバルサルタン製品の回収が行われている。欧州医薬品庁(以下「EMA」)及び米国食品医薬品局(以下「FDA」)の情報を含めた諸外国の対応状況をまとめた結果を参考資料1に示す。

現在、調査が進行中であり、今後も EMA 及び FDA を含めた諸外国の動向を注視していく。

5. NDMA 分析方法と分析結果

(1) 分析方法

当社において、本剤 25 ロット中の NDMA 含量測定を HPLC 法(参考資料 2) にて予備的 に実施した。また、本測定は日本食品分析センターにおいて、バルサルタン原薬全 9 ロット 及び本剤 25 ロット中の NDMA 含量測定を GC/MS 法(参考資料 3) にて実施した。

HPLC 法については、確立した方法ではなく NDMA 含量を早期に測定するための予備的 に測定したものである。一方、GC/MS 法は、事前に予備検討を行い、測定法を確立した後 に精密な測定を行った。従って、以下の分析結果については GC/MS 法の結果を用いる。

(2) 分析結果

原薬及び製剤中の NDMA 含量を GC/MS 法により測定した結果を以下に示す(参考資料 4-1 及び 4-2)。また、HPLC 法による製剤中の NDMA 含量測定結果を参考資料 5 に示す。

1) 原薬中の NDMA 含量

本剤に使用した原薬9ロットの測定結果を以下に示す。

原薬ロット名	原薬ロット番号	NDMA 含量【平均値(個々の測定値)】
A	C5355-13-012M	69 ppm (69、68)
В	C5355-13-025M	74 ppm (73、74)
C	C5355-13-053M2	45 ppm (43、46)
D	C5355-14-093M1	46 ppm (46、47)
Е	C5355-14-093M2	46 ppm (45、47)
F	C5355-14-304M1	36 ppm (36、37)
G	C5355-15-107M	39 ppm (41、37)
Н	C5355-15-141M	58 ppm (57, 60)
I	C5355-15-197M	38 ppm (39、38)

2) 製剤中の NDMA 含量

本剤 25 ロットの測定結果を以下に示す。

製剤含量	製剤 ロット番号	使用した原薬 ロット名	NDMA 含量(1 錠中の含量) 平均値(個々の測定値)
20mg	F004A	A	1.1 μg(1.1、1.1)
	H005A	A	1.0 μg(1.0、0.9)
	H006A	A、C	0.7 μg (0.7、0.7)
	H010A* (H008A、 H009A)	D	0.7 μg (0.7、0.7)
	J013A* (J011A、J012A)	G	0.7 μg (0.7、0.7)
40mg	F006A* (F004A、F005A)	В	2.7 μg (2.7、2.6)
	H007A	A, D, E	1.9 μg (1.9、2.0)

1000 4	C	1.5 (1.4.1.5)
J008A	G	1.5 μg (1.4、1.5)
J009A	G	1.5 μg (1.5、1.5)
J010A	G、I	1.5 μg (1.5、1.5)
F004A	В	5.0 μg (4.7、5.2)
F005A	A, B	5.3 μg (5.6、5.1)
F006A	A	5.1 μg (5.1、5.1)
F007A	A, C	3.9 μg (3.9、4.0)
H008A* (H009A、H010A)	С	3.3 μg (3.4、3.3)
H011A* (H012A)	D	3.4 μg (3.3、3.5)
H013A	E	4.2 μg (4.1、4.2)
J014A	F, G	3.1 μg (3.0、3.2)
J017A* (J015A、J016A)	G	3.0 μg (3.1、2.9)
J018A	G、H	3.8 μg (3.9、3.7)
J020A* (J019A)	Н	4.2 μg (4.3、4.2)
J022A* (J021A、J021B)	I	3.1 μg (3.1、3.1)
F005A* (F004A、F005B)	A	10.7 μg(10.9、10.4)
J006A	F	5.1 μg (4.8、5.4)
J007A* (J007B)	G	6.0 μg (6.1、6.0)
	J010A F004A F005A F006A F007A H008A* (H009A, H010A) H011A* (H012A) H013A J014A J017A* (J015A, J016A) J018A J020A* (J019A) J022A* (J021A, J021B) F005A* (F004A, F005B) J006A	J009A G J010A G, I F004A B F005A A, B F006A A F007A A, C H008A* (H009A, H010A) C H011A* (H012A) D H013A E J014A F, G J017A* (J015A, J016A) G J018A G, H J022A* (J021A, J021B) I F005A* (F004A, F005B) A J006A F

^{*}原薬ロットが同じであるため代表として測定

6. 本剤に含まれる NDMA 摂取に伴うリスクの評価

(1) NDMA の生成及び発がん性

NDMA は、ニトロソ化可能物質(第二級アミン)やニトロソ化剤(亜硝酸塩)に分類され、自然環境に存在する前駆物質が相互に化学反応することによって生成」されるため、水、大気及び土壌中に存在する。また、食品の加工処理の過程、調理中や保存中に、特定の食品中に含まれる前駆物質から生成され、さらに食品に含まれる前駆物質(肉や魚ではジメチルアミン、野菜では硝酸塩/亜硝酸塩)から体内で内因的に産生される²こともある。その他、化粧品、ゴム含有製品、タバコ製品などからも発生し」、人は、自然環境、食品・嗜好品等から微量の NDMA に日常的に暴露しており、実際に人の組織や体液中から NDMA が検出されている³。

NDMA は、細菌を用いた復帰突然変異試験 ⁴及びほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験 ^{5.6}において陽性の結果が報告されている。さらに、NDMA はトランスジェニックマウスを 用いた遺伝子突然変異原性試験 ⁷で遺伝子突然変異を誘発し、げっ歯類を用いた小核試験 ⁸では染色体異常を誘発することが知られている。

ラット及びマウスに NDMA を経口投与あるいは吸入暴露し、発がん性を検討した試験が多数行われ 9-14、NDMA が主に肝腫瘍を誘発することが示されている。その他、NDMA 投与により、腎臓、肺及び精巣(ライディッヒ細胞)についても腫瘍発生率を増加させることが報告されており、動物実験で NDMA が発がん性を有する十分な証拠が得られている。

腫瘍誘発機序については、代謝の過程で発生したメチルジアゾニウムイオンによって形成された DNA 付加体が関与していることが強く示唆されており、NDMA 暴露後の DNA 付加体形成にはげっ歯類とヒトには本質的な相違はないと考えられている ¹。

国際がん研究機関(IARC)では、NDMA について、実験動物に対する発がん性の十分な 証拠があり、ヒトとげっ歯類による代謝の類似性が証明されたことに基づいて、「ヒトに対 しておそらく発がん性がある(クラス 2A)」と分類している。

(2) NDMA 摂取に基づく生涯過剰発がんリスクの評価

NDMA は遺伝毒性発がん物質であることから、NDMA の発がんリスクの評価には、WHO が行った飲料水のガイドライン策定 15 に用いた直線外挿法を適用した。WHO は、大規模なラットの発がん性試験 10,12,13 から、過剰腫瘍発生リスク 5%に相当する用量(TD_{05})の 95%信頼区間を雌ラットでは $18\sim60~\mu g/kg/day$ 、雄ラットでは $29\sim48~\mu g/kg/day$ と算出している 1,15 。これらの結果を基に、経口曝露時の最大の unit risk(slope factor: SF)を、0.05(5%)から TD_{05} の 95%信頼下限用量($18~\mu g/kg/day$)で除すことにより、2.78~(mg/kg/day) 「と算出した。

この SF を適用すると、本剤の 4 つの含量規格に含まれる NDMA の最大量を一生涯 (70年間) 飲み続けた場合の生涯過剰発がんリスクは下表のように計算できる。

過剰発がんリスク= 摂取量 (mg/kg/day) × SF (mg/kg/day) -1

本剤に含まれるNDMAの最大量を一生涯服用した場合の生涯過剰発がんリスク

含量規格	NDMAの最大摂取量		SF	Risk
占里 观俗	mg/day	mg/kg/day*	(mg/kg/day) ⁻¹	KISK
20 mg	0.0011	2.2×10 ⁻⁵		6.12×10 ⁻⁵
40 mg	0.0027	5.4×10 ⁻⁵	2.79	1.50×10 ⁻⁴
80 mg	0.0053	1.06×10 ⁻⁴	2.78	2.95×10 ⁻⁴
160 mg	0.0107	2.14×10 ⁻⁴		5.95×10 ⁻⁴

^{*}ヒトの体重を50kgとして計算した。

本剤 $160 \, mg$ 錠に含まれるNDMAの最大量($10.7 \, \mu g$)を一生涯服用した場合の過剰発がんリスクは 5.95×10^4 であり、10,000人に約6人の割合でがんの発生率を増加させる危険性があると推定される。

次に、本剤の国内販売期間は4年であるため、最長4年間服用した場合の生涯過剰発がんリスクを算出した。発がんリスクは、累積摂取量に応じて増加するとされているため、本剤を4年間服用した時の過剰発がんリスクは、一生涯のNDMAの累積摂取量を総暴露日数にわたって均等に分配した摂取量の補正値から求めた。

摂取量の補正値(mg/kg/day)= NDMA の最大摂取量(mg/kg/day)/各錠剤×4年/70年

本剤に含まれるNDMAの最大量を4年間服用した場合の生涯過剰発がんリスク

含量規格	NDMAの最大摂取量		SF	Risk
古 里 솄 俗	mg/kg/day*	mg/kg/day(補正値)	(mg/kg/day) ⁻¹	KISK
20 mg	2.2×10 ⁻⁵	1.257×10 ⁻⁶		0.35×10 ⁻⁵
40 mg	5.4×10 ⁻⁵	3.086×10 ⁻⁶	2.79	0.86×10 ⁻⁵
80 mg	1.06×10 ⁻⁴	6.057×10 ⁻⁶	${10^{-6}}$ 2.78	1.68×10 ⁻⁵
160 mg	2.14×10 ⁻⁴	1.223×10 ⁻⁵		3.40×10 ⁻⁵

^{*}ヒトの体重を50kgとして計算した。

 $160 \, \mathrm{mg}$ 錠に含まれるNDMAの最大含量($10.7 \, \mu\mathrm{g}$ /錠)を最長4年間服用した場合の過剰発がんリスクは 3.40×10^{-5} であり、100,000人に約3人の割合でがんの発生率を増加させる危険性があると推定される。

本剤服用による生涯過剰発がんリスクは、最長4年間、本剤に含まれるNDMA最大含量を 摂取した場合には、受動的リスク (Involuntary Risk or Passive Risk) の許容限度値として一般 的に用いられているリスクである 1×10^{-5} をわずかに上回る程度であった。

本剤の服用者数は、1 人の服用者が 4 年間服用したと仮定し、販売数量 (3 (1) 2) 参照) から、20mg 錠では 450 人、40mg 錠では 2,546 人、80 mg 錠では 5,187 人、160 mg 錠では 282 人と推定することが出来る。推定服用者数に生涯過剰発がんリスク (4 年間服用) を乗じて算出した過剰発がんリスク上昇者数は、20mg 錠では 450 人中 0.002 人、40mg 錠では 2,546 人中 0.02 人、80 mg 錠では 5,187 人中 0.09 人、160 mg 錠では 282 人中 0.01 人であり、実際に本剤の服用者に対するリスクは低いものと考えられた。

(3) 市販後安全性情報

本剤の発売以降、発売中止するまでの期間に副作用は報告されていない。また、これまでに本件に起因する健康被害は報告されていない。

(4) 総合的なリスク評価

本剤の最大 NDMA 含量を最長で 4 年間服用し続けた場合を想定して生涯過剰発がんリスクを算出した結果、20mg 錠では 0.349×10⁻⁵(10 万人に 0.35 人)、40mg 錠では 0.858×10⁻⁵(10 万人に 0.86 人)、80mg 錠では 1.68×10⁻⁵(10 万人に 1.68 人)、160mg 錠では 3.40×10⁻⁵(10 万人に 3.40 人)であり、80mg 錠及び 160mg 錠においては、受動的リスク(Involuntary Risk or Passive Risk)の許容限度とされる 1×10⁻⁵(10 万人に 1 人)をわずかに上回っていた。しかしながら、これを基に 1 人の服用者が本剤を 4 年間服用し続けたと仮定し、販売数量から求めた服用者数よりリスクを算出したところ、概算で 20mg 錠では約 500 人に 0.002人、40mg 錠では約 2,500人に 0.02人、80mg 錠では約 5,000人に 0.09人、160mg 錠では約

300人に 0.01人であり、本剤に混入した NDMA による過剰発がんリスクの懸念は問題となるものではない程度と推定された。

7. 今後の対応

欧米の規制当局は、患者に対して、直ちに重大な健康被害を生じるわけではないことから、代替品が手に入るまでは医師又は薬剤師に相談することなく服用を中止してはいけない旨の注意喚起を行っているが、それ以上の措置等は現時点では講じられていない。

本剤はすでに販売を中止し、承認整理が行われ、現在、本剤を服用している患者はほとんどいない状況である。厚生労働省及び欧米の規制当局において、本件に係るリスク評価が進行中であることから、現時点ではこれら規制当局における評価結果を待ち、その結果に基づき、適切な措置を講じることとする。

8. 参考文献

- 1. WHO (2002): Concise International Chemical Assessment Document No38 N-Nitrosodimethylamine.
- 2. Vermeer ITM., et al. (1998): Volatile N-nitrosamine formation after intake of nitrate at the ADI level in combination with an amine-rich diet. Environ Health Perspect. 106(8): 459-463.
- 3. Dunn SR., et al. (1986): Analysis of human blood for volatile N-nitrosamines by gas chromatography–chemiluminescence detection. J Chromatogr. 377: 35–47.
- 4. Araki A., et al. (1984): Comparison of mutagenicities of N-nitrosamines on Salmonella tvnhimurium TAl00 and Escherichia coli WP2 UVRA/PK101 using rat and hamster liver S9. Gann. 75: 8-16.
- 5. Ikeuchi T., et al. (1981): Differential inducibility of chromosome aberrations and sister-chromatid exchanges by indirect mutagens in various mammalian cell lines. Mutat Res. 90: 149-161.
- 6. Ishidate M Jr., et al. (1980): Chromosome aberration tests with Chinese hamster cells in vitro with and without metabolic activation: A comparative study on mutagens and carcinogens. In: Further studies in the assessment of toxic actions. Arch Toxicol Suppl. 4: 41-44.
- 7. Butterworth BE., et al. (1998): Long-term mutagenicity studies with chloroform and dimethylnitrosamine in female lac I transgenic B6C3F1 mice. Environ Mol Mutagene. 31: 248–256.
- 8. Mehta R., et al. (1987): Micronucleus formation induced in rat liver and esophagus by nitrosamines. Cancer letters. 35: 313–320.
- 9. Arai M., et al. (1979): Long- term experiment of maximal non-carcinogenic dose of dimethylnitrosamine for carcinogenesis in rats. Gann. 70: 549–558.
- Brantom, P.G. (1983): Dose–response relationships in nitrosamine carcinogenesis. Ph.D. thesis, University of Surrey, Guildford. Carshalton, Surrey, British Industrial Biological Research Association (BIBRA). 158 pp.
- 11. Peto R., et al. (1984): Nitrosamine carcinogenesis in 5120 rodents: chronic administration of sixteen different concentrations of NDEA, NDMA, NPYR and NPIP in the water of 4440 inbred rats, with parallel studies on NDEA alone of the effect of age of starting (3, 6 or 20 weeks) and of species (rats,

- mice or hamsters). IARC Sci Publ. 57: 627-665.
- 12. Peto R., et al. (1991): Effects on 4080 rats of chronic ingestion of N-nitrosodiethylamine or N-nitrosodimethylamine: a detailed dose–response study. Cancer Res. 51: 6415–6451.
- 13. Peto R., et al. (1991): Dose and time relationships for tumor induction in the liver and esophagus of 4080 inbred rats by chronic ingestion of N-nitrosodiethylamine or N-nitrosodimethylamine. Cancer Res. 51: 6452–6469.
- 14. Terracini B., et al. (1966): Carcinogenicity of dimethylnitrosamine in Swiss mice. Br J Cancer. 20: 871–876.
- 15. WHO (2008): N-Nitrosodimethylamine in drinking-water Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality.

国名等	HP掲載日	患者向け情報	医療専門家向け情報	リスク評価	情報源
MA	7月5日	されない不純物が検出された。 ・EU内の一部のバルサルタン含有医薬品のみが影響を受けており、これらが現在回収されている。 ・医師または薬剤師からバルサルタンの服用を中止するように指示されていない限り、バルサルタン含有医薬品の服用を中止してはならない。	有効成分バルサルタンから検出された。 ・その結果、Zhejiang Huahaiが製造する有効成分を含有するバルサルタン含有医薬品がEU圏内から回収されている。	レビューはEMAの欧州ヒト用医薬品委員会(CHMP)が実施する。	EMA reviewing medicines containing valsartan from Zhejiang Huahai following detection of an impurity [Some valsartan medicines being recalled across the EU]
	7月17日			療を中止しないことが推奨される。医療専門家は、各国規制当局によるバルサルタンに関する具体的な指示に従うべきである。	following detection of impurity in active substance [Assessing potential impact on patients is priority]
	7月17日			当該製造業者が実施した小規模な無作為抽出によるAPIバッチの検査によると、検出されたNDMAのレベルは3.4ppmから120ppmの範囲であり、平均すると66.5ppmであった。ICH-M7の原則に従うと、これは懸念を引き起こすレベルである。	Notification to CHMP/EMA secretariat of a referral under article 31 of directive 2001/83/EC
	8月2日			患者へのリスクの予備評価 EMAは、Zhejiang Huahai Pharmaceuticalsによって製造された活性物質に見られる不純物であるNDMAを含有するバルサルタン製剤を服用している可能性がある患者の健康への影響を検討している。 NDMAは、動物試験に基づき、ヒトの発がん性物質(がんを引き起こす可能性のある物質)に分類される。これはいくつかの食物や水の供給源に含まれているが、非常に低いレベルで摂取すると害を引き起こすとは考えられていない。 予備評価後、EMAは、バルサルタン最高用量(320mg)を毎日7年間服用すると、患者5,000人のうち1人にがんが発症する可能性があると推定しています。これは、Zhejiang Huahai Pharmaceuticalsの活性物質で検出されたこの不純物の平均レベル(60ppm)に基づいている。 可能性のあるがんのリスクは動物実験から外挿されており、EUにおけるがんの生涯リスク(3人に1人)と他の供給源からのNDMA暴露との関連で考慮されるべきである。この予備的評価は、活性物質中に存在するNDMAが同じ量の最終製品中に持ち越されるという仮定に基づいている。バルサルタン製剤でZhejiang Huahaiの活性物質を使用していた企業は、最終製品の実際のNDMAレベルを決定するためにサンプルを検査する必要がある。EUの公的検査機関が追加検査を実施している。これら試験からのデータが入手可能になると、EMAは、不純物がもたらしたEU内の患者に対する可能性のあるリスクについてより多くの情報を提供することができる。 患者に直ちにリスクがないことに注意することが重要である。影響を受けた薬を服用していても、代替薬に切り替えていない患者は、医師または薬剤師に相談せずに薬の服用を中止してはいけない。	

国名等	HP掲載日	患者向け情報	医療専門家向け情報	リスク評価	情報源
アメリカ FDA	7月13日	患者と医療従事者向けの情報 ・バルサルタンは重篤な症状を治療するための医薬品に使用されている ため、回収されたバルサルタン含有医薬品を服用していた患者は、代替 製品を入手するまで、これらの医薬品の服用を継続するべきである。 ・特定の製品が回収されたものかどうかを判断するために、患者は処方ボトル上のラベルに表示された薬剤名と企業名を確認すること。ボトル上に情報が表示されていない場合は、患者は当該薬品の調剤を行った薬局に連絡を取ること。 ・患者が下記に表示された回収対象の医薬品を服用していた場合、特定の企業が提供している回収指示に従うこと。この情報はFDAのウェブサイト(/Drugs/DrugSafety/DrugRecalls/default.htm)に掲載される予定である。 ・今回の回収対象医薬品の中に自身が服用している薬剤が含まれていた場合、患者は、担当の医療従事者(医薬品の調剤を行った薬剤師または医薬品を処方した医師)に連絡を取り、自身の治療に関して話し合うこと。その中で、今回の回収の影響を受けていない別のバルサルタン含有製品、または代替治療の選択肢について検討される可能性もある。		から不純物を低減または除去するために講じることのできる対策が含まれる。	FDA News Release FDA announces voluntary recall of several medicines containing valsartan following detection of an impurity
	7月18日	けではありません。 ・バルサルタンを含む医薬品を服用している場合は、処方箋瓶の情報とこのリストの情報(/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM613921.pdf)(会社、National Drug Code、ロット番号)とを比較して、現在の薬がリコールされました。確実でない場合は、薬剤師に相談してください。 ・リコールに薬が含まれている場合は、薬剤師に相談してください。 薬剤師は、別の会社が作ったバルサルタンを提供することができます。	ヘルスケア専門家は何を知るべきか ・FDAは、リコールされたバルサルタン製品が患者に不必要なリスクをもたらすと判断した。 したがって、FDAは、他の企業が製造したバルサルタン含有医薬品を患者が使用することを推奨しているか、または患者の病状に対して他の利用可能な治療オプションを考慮している。 ・これらの企業からの医薬品サンプルがある場合は、製品を隔離し、患者に提供しないでください。 消費者および医療従事者は、バルサルタン含有製品の有害反応を、FDAのMedWatchプログラム(https://www.fda.gov/safety/medwatch/)に報告して、代理店が問題の範囲をよりよく理解できるよう支援する必要があります。 ・www.fda.gov/medwatch/report.htmでレポートを作成して提出してください。 ・適切な用紙をダウンロードして記入し、ファックス(1-800-FDA-0178)で提出してください。	いくつかのレベルの不純物は、バルサルタン含有製品中に4年間も存在する可能性がある。 バルサルタン含有製品の調査が進行中である。	FDA updates health care professionals and patients on recent valsartan recalls
	7月27日			米国におけるバルサルタンのN-ニトロソジメチルアミン(NDMA)濃度の解析 NDMAは、動物実験でがんの発生を増加させることが見出されている。この動物実験は、回収したバルサルタン製剤の不純物レベルよりもはるかに高い量のNDMAを用いて実施された。 米国環境保護庁は、これらの動物実験に基づき、NDMAにヒト発がん性があると考えている。 NDMAは飲料水や食品にも含有されており、96 ng/日までのNDMA摂取は、人に対して合理的に安全であると考えられている。生涯にわたりこの量のNDMAを摂取した場合、10万人に1件未満のがんが発生すると推定されている。 現在、米国の3人に1人はがんを経験している。 回収されたバルサルタン製剤で見出されたNDMAの量は、この許容レベルを超えており、当局は、高濃度のNDMAを含んでいたかもしれないバルサルタンを服用した患者にもたらされた潜在的なリスクとの係わりについて説明を望んでいる。 製造業者からの記録に基づくと、不純物はバルサルタン含有製品中に4年間も存在している可能性がある。 FDAの科学者は、毎日8,000人がバルサルタン320 mgを4年間服用した場合、この8,000人の生涯にわたり1件のがんが発生する可能性があると見積もっている。この評価により、FDAはこれらの製剤の回収を決定した。	FDA updates on valsartan recalls
ドイツ BfArM	7月4日	バルサルタン含有製剤を服用している患者が、医師へ相談せずにこの製剤を中断することは望ましくない。中断による健康へのリスクは、汚染によって起り得るリスクより何倍も高いからである。急性の患者へのリスクはない。			valsartanhaltiger Arzneimittel, deren
	7月16日	バルサルタンを含む医薬品を服用している患者は、医師または薬剤師に相談してください。これらは、現在服用している薬が回収されたバッチの1つに由来するかどうかを明確にすることができます。		NDMAは、製造業者からの活性物質を含有する最終医薬品にも含まれる可能性が高いと考えられる。必要な分析が複雑であるため、これに関する信頼できる知見は現時点では入手できません。	
イギリス MHRA	7月5日	あなたが影響を受けたバルサルタン製品のいずれかを服用している場合は、あなたの投薬をやめないことが肝要ですが、できるだけ早く医師または医療従事者と連絡を取るべきです。この問題の影響を受けない代替バルサルタン含有製品は、英国で入手可能です。			Press release Blood pressure and heart medication recalled from Pharmacies [We are working with UK pharmacies to recall blood pressure and heart medication as a precaution]

国名等	HP掲載日	患者向け情報	医療専門家向け情報	リスク評価	情報源
	7月5日	附属書に記載されている医薬品を使用している場合は、治療を中断せず、この品質欠陥の影響を受けていない同じ組成の別の医薬品に交換するために医師に相談してください。また、影響を受ける容器で薬局に行くことができます。薬局では、薬が影響を受けたロットの一部であるかSNSの処方箋であるかどうかがチェックされ、患者に無償で交換されます。	・医師のための推奨事項 彼らは進行中の治療法を検討し、影響を受けたプレゼンテーションのいずれかの治療を受けている患者に、影響を受けていない同じ組成の別の薬剤と置き換えるべきである。 AEMPSのオンライン医学情報センターでは、CIMA https://cima.aemps.es附属書に記載されている影響を受けたプレゼンテーションで使用可能な代替案を検討することができます。 ・薬剤師のための勧告 患者にバルサルタンの容器が付いている場合、薬局は影響を受けたロットの一部であるのかSNSの処方箋であるのかをチェックし、患者に無償で交換されます。	◇N - ニトロソジメチルアミン(NDMA)は、国際がん研究機関(IARC、1987)によって「ヒトにおそらく発癌性」(第2A群)と分類されている	RETIRADA DEL MERCADO DE ALGUNOS LOTES DE MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN VALSARTÁN
アイルランド HPRA		に中止するという健康上のリスクは、不純物によってもたらされる潜在的なリスクよりも高くなる。 ・この問題は、上記のバルサルタン薬にのみ適用される。あなたが不確実な場合、あなたが取っている薬が影響を受けているかどうかをあなたの薬剤師があなたに知らせることができる。 ・あなたの薬剤師があなたのために投薬することができる他のバルサルタン薬がある。上記のバルサルタン薬を現在使用している場合は、早急に薬局に戻って代替薬を探すべきである。 ・あなたの薬剤師があなたのために代替薬を投薬できない場合は、早急に医師に相談して、代替薬について話し合う必要がある。 ・薬局や医師に行くときは、バルサルタンを含む薬を持って行くべきである。 ・この問題に関する懸念や疑問がある場合は、医師または他の医療従事者と相談する必要がある。	れている。このリコール・レターは、アイルランド医薬品協会(HPA)の要請によりE メールで送付されている。リコール書類のコピーは、製品がリコールされている3社 の製薬会社によっても薬局に送られる。すべてのバルサルタン含有医薬品がリ コールの影響を受けるわけではない。患者にバルサルタンを含む代替医薬品やそ の他の治療法がある。		
アイスランド		さい。アイスランドの医薬品局は、撤回は慎重に行われると述べている。 懸念がある場合は、医師または薬剤師に相談してください。 ・急激な旅行の危険はありません。あなたの医者に相談せずに薬の服用 を中止しないでください。薬物を変更する前に短期間服用するよりも、薬物 の中止のリスクが高くなります。 ・あなたの薬にバルサルタンが含まれていてもリストにない場合、このリ	 汚染物質は、癌を引き起こす可能性のあるN-ニトロソジメチルアミン(NDMA)です。 バルサルタン薬は、高血圧および心不全を治療するために使用されるアンギオテンシンII阻害剤である。それらはバルサルタン単独で、および他の活性物質と組み合わせて利用可能である。 ・例えば、他のアンギオテンシンII阻害剤(カンデサルタン、ロサルタン、テルミサルタン)に患者の治療法を変更する可能性がある。 ・利尿薬と組み合わせたバルサルタン医薬品を有する患者の場合、治療を同様の 	アイスランドの医薬品庁は現在、欧州の姉妹機関と協力して、症例の範囲の概要を把握し、この薬を服用した患者のための他の方法を模索しています。事件の進行状況を注意深く監視し、必要に応じて情報を発信する。	Nokkur lyf sem innihalda valsartan innkölluð Innköllunin nær til allra Evrópuríkja
デンマーク		・上記リストの影響を受けた製品で治療されている場合は、できるだけ早く医師に相談して、別の薬剤に切り替えることができます。医師があなたの病気に取り組んでいるため、医師と話をしなければ治療を止めてはいけません。 ・一部のバルサルタン含有医薬品のみが回収されていますが、バルサルタン含有医薬品ではありません。あなたの薬が上のリストにない場合、あなたの薬は回収されず、通常どおり治療を続けるべきです。	バルサルタンは、高血圧および心不全を治療するために使用されるアンギオテンシンII受容体アンタゴニストである。それは、単一物質製品として、または他の活性	純物は、長期間使用すると癌を引き起こす可能性があります。 現時点では、同定された不純物は過去5年間に医薬品中に存在していたようである。 したがって、長期間治療を受けた患者は、数年間このような不純物に曝されていた可能	Recall of valsartan blood pressure medicine

国名等	HP掲載日	患者向け情報	医療専門家向け情報	リスク評価	情報源
フランス ANSM		患者にとって急性のリスクはない。 しかし、これらの専門分野で治療を受けた患者は、自分の治療をやめたり、薬局に箱を戻したりしてはいけません。 次の配達時に、薬剤師はこの欠陥に関係しないバルサルタンまたはバルサルタン/ヒドロクロロチアジドを含む専門分野の1つを提案する。		品質欠陥の調査は欧州レベルで進行中である。ANSMは、この不純物の存在の影響の決定的な分析を待っている。	Rappel de certains médicaments à base de valsartan - Point d'information
		患者にとってこの品質欠陥に関連する急性のリスクはない。 しかし、そのような治療の急激な中止の危険性は現実的である(高血圧性 発作、代償不全心臓、神経学的事故)。	医者に: - 治療開始の場合: - がルサルタンで株式を保存するための新しい治療法を開始しないこの欠陥のない専門分野: - すでにバルサルタン治療を受けている患者の場合: - どんな状況下でも自分たちの治療を止めてはならないことを彼らに忘れないでください。この欠陥によって薬剤が懸念され、急性のリスクがないことを知らせる。 - 薬剤師が関係する専門分野をもはや提供しないことを彼らに安心させるこのリコールに関係しない別の専門分野を発行する。 薬剤師に: - 患者に、治療を中止するべきではない薬は、無差し迫ったリスクを持つ製品に関するものです。 - 自分の治療法を変更したいと思う患者を医師に紹介する彼らはソリューションです。 - 患者に、影響を受けた専門家の箱を戻す必要はないと説明します。即時のリスクを示さない製品。 - 緊急の場合や患者の利益のために、薬剤師は、処方者に通知した後に1を処方したもの。 CNAMはこの例外的な状況を考慮に入れ、特に薬物管理条件の観点(納入量と包装最も経済的)と従来のコミットメント(ジェネリック医薬品に対する第三者支払い)十分な一般的な提供の欠如。指示はcaisseネットワークに送信されます選挙区の薬剤師に連絡します。		Lettre aux professionnels de santé
カナダ Health Canada		何をすべきか 医師または薬剤師の指示がない限り、バルサルタンが含まれている場合 は薬を服用してください。 バルサルタンを含む薬を服用している場合は、薬剤が回収されているか どうかを伝えることができる薬剤師に相談してください。 影響を受ける製品を使用している場合は、できるだけ早く担当の医療従事 者に連絡して、治療オプションについて話し合ってください。 バルサルタンを含む製品を使用した臨床試験中に疑問がある場合は、治 験中に医師に相談してください。		「カナダ保健省がやっていること カナダ保健省は同社のリコールを監視している。 追加の安全性情報が特定されなければ、カナダ保健省は適切な措置を講じ、カナダ人に通知する」と述べた。	Several drugs containing valsartan being recalled due to contamination with a potential carcinogen

ルニトロソジメチルアミン(1/3)

- 検体名 1) V錠 160mg ロット番号:F005A
 - 2) V錠 160mg ロット番号: J006A
 - 3) V錠 160mg ロット番号: J007A
 - 4) V錠80mg ロット番号:F004A
 - 5) V錠80mg ロット番号:F005A
 - 6) V 錠 80mg ロット番号:H007A
 - 7) V錠80mg ロット番号:H008A
 - 8) V錠80mg ロット番号:H011A
 - 9) V錠80mg ロット番号:H013A
 - 10) V錠80mg ロット番号:J014A
 - 11) V錠80mg ロット番号:J017A
 - 12) V錠 80mg ロット番号: J018A
 - 13) V錠80mg ロット番号:J020A
 - 14) V錠80mg ロット番号:J022A
 - 15) V錠 40mg ロット番号:F006A
 - 16) V錠 40mg ロット番号:H007A
 - 17) V錠 40mg ロット番号: J008A
 - 18) V錠 40mg ロット番号: J009A
 - 19) V錠 40mg ロット番号: J010A
 - 20) V錠 20mg ロット番号:F004A
 - 21) V錠 20mg ロット番号:H005A
 - 22) V錠 20mg ロット番号:H006A
 - 23) V錠 20mg ロット番号:H010A
 - 24) V錠 20mg ロット番号: J013A
 - 25) V 錠原薬 ロット番号: C5355-13-025M
 - 26) V錠原薬 ロット番号:C5355-13-053M2
 - 27) V錠原薬 ロット番号:C5355-14-093M1
 - 28) V錠原薬 ロット番号:C5355-14-093M2
 - 29) V 錠原薬 ロット番号: C5355-15-141M
 - 30) V錠原薬 ロット番号:C5355-15-197M
 - 31) V錠原薬 ロット番号:C5355-13-012M
 - 32) V錠原薬 ロット番号:C5355-14-304M1
 - 33) V錠原薬 ロット番号:C5355-15-107M
 - 34) V錠80mg ロット番号:F006A

№ニトロソジメチルアミン(2/3)

ガスクロマトグラフ-質量分析計操作条件

機 種: 7890A/5975C [Agilent Technologies]

カ ラ ム: DB-WAX φ0.1 mm×20 m, 膜厚 0.1 μm [Agilent Technologies]

温 度:注入口 150 ℃

カラム 40 ℃(2 min保持)→5 ℃/min昇温→100 ℃→20 ℃/min昇温→

220 ℃→30 ℃/min昇温→250 ℃(2 min保持)

注入方法:スプリットレス

注 入 量:1 μL

キャリヤーガス:ヘリウム 0.2 mL/min

インターフェース温度:250 ℃

イオン源温度 230 ℃ イオン化電圧:70 eV

イオン化法:EI

設定質量数: N-ニトロソジメチルアミン; m/z 74

内標準物質 (N-ニトロソジメチルアミン- d_6); m/z 80

N-ニトロソジメチルアミン(3/3)

*1 分取量,定容量及び内標準物質添加量を表-1に示した。

表-1 分取量、定容量及び内標準物質添加量

検体番号 1) 2)	分取量 (mL) 1	定容量 (mL) 2	内標準物質 添加量(ng)
1) 2)	1		添加量(ng)
2)		2	
		∠	20
	2	2	20
3)	2	2	20
4)	1	2	20
5)	1	2	20
6)	1	2	20
7)	2	2	20
8)	2	2	20
9)	2	2	20
10)	2	2	20
11)	2	2	20
12)	2	2	20
13)	2	2	20
14)	2	2	20
15)	1	2	20
16)	2	2	20
17)	2	2	20
18)	2	2	20
19)	2	2	20
20)	1	2	20
21)	2	2	20
22)	2	2	20
23)	2	2	20
24)	2	2	20
25)	0. 5	4	40
26)	0. 5	4	40
27)	0. 5	4	40
28)	0. 5	4	40
29)	0.5	4	40
30)	0. 5	4	40
31)	0. 5	4	40
32)	0. 5	4	40
33)	0. 5	4	40
34)	1	2	20

操作条件の追加

【試料の粉砕方法】

錠剤については、木槌で粉砕したものを試料とする。なお、ふるいは使用しない。

注)NDMA は揮発性が高いため、粉砕機等で微粉末調製すると熱で揮発する恐れがあるため上記のとおりに調製する。

原薬については、そのまま秤量して試験に供する。

【抽出時の超音波処理】

試料を遠心管に採取して、超音波水浴及び振とう抽出にかける。

注)錠剤が調製では微粉末化していないため、超音波を 5 分間かけることで微細化させる。

超音波の設定値は特になく、卓上タイプの超音波水浴にて約 40 k Hz で処理する。

【脱水ろ過】

無水硫酸ナトリウムを使用する。

【添加する内標準物質(d 標識体)の濃度と調製する際の希釈溶媒】

内標準物質溶液の濃度: 0.4 μg/mL 希釈溶媒はジクロロメタンを使用する。

【GC 測定時の検量線溶液の濃度範囲】

検量線の濃度範囲: 0.005~0.2 μg/mL

希釈溶媒については、希釈用の標準溶液 $(1 \mu g/mL)$ まではメタノールを使用し、検量線作成用の標準溶液についてはジクロロメタンで希釈する。

バルサルタン錠 20mg/40mg/80mg/160mg「AA」中の *N*-ニトロソジメチルアミン (NDMA) の定量

(1) 試験方法

本品を粉末とし、20mg 錠は 156 mg、40~160mg 錠は 78 mg(バルサルタン約 25 mg に対応する量)を精密に量り、希釈液を加えてよく振り混ぜた後、希釈液を加えて正確に 50 mL とする。この液を遠心分離(毎分 3500 回転、5 分間)し、上澄液を試料溶液とする。別に NDMA 標準物質 0.1 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 10 mL とする。この液 0.1 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 10 mL を正確に量り、希釈液を加えて正確に 10 mL とし、標準原液とする。標準原液 0.1 mL を正確に量り、希釈液を加えて正確に 10 mL とし、標準溶液 5 とする。標準原液 0.5 mL を正確に量り、同様に操作し、標準溶液 25 とする。標準原液 1 mL を正確に量り、同様に操作し、標準溶液 50 とする。試料溶液及び標準溶液 100 μ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行い、それぞれの液の NDMA のとピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。3 濃度の標準溶液から検量線を作成し、その結果をもとに NDMA の含量を下式により求める。

標準溶液中の NDMA 濃度* $(ng/mL) = V \times T_S \times 50/100$

V:標準原液の採取量 (mL)

Ts: NDMA 標準物質の純度 (%)

錠剤中の NDMA $(C_2H_6N_2O)$ の含量 $(ppm) = (A_T - b) /a \times 1/M_T \times 50$

a:検量線から得られた回帰直線の傾き (mL/ng)

b: 検量線から得られた回帰直線のy切片

*M*_T: 試料の秤取量 (mg)

*NDMA の比重が 1.0048 であることから、NDMA 標準物質 0.1 mL = 100 mg とする。

希釈液: 酢酸(100) 1 mL に水を加えて 500 mL とする。この液 500 mL にアセトニトリル 500 mL を加える。

試験条件

分析機器: Prominence-i LC-2030C(島津製作所)

検出器:紫外吸光光度計(測定波長:235 nm)

カラム: 内径 4.6 mm、長さ 15 cm のステンレス管に 3 μ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充塡する(Alltima C18 3 μ 、HiCHROM)

カラム温度:25℃付近の一定温度

移動相:酢酸(100)2 mLに水を加えて1000 mLとする。この液550 mLにアセトニトリル

450 mL を加える。

流量:毎分 0.85 mL (NDMA の保持時間約 2.4 分、バルサルタンの保持時間約 11 分)

(2) 試験材料

名称	等級	製造元
N-ニトロソジメチルアミン標準品 (NDMA 標準物質)	ガスクロマトグラフ用	富士フイルム和光純薬
メタノール	高速液体クロマトグラフ用	富士フイルム和光純薬
アセトニトリル	高速液体クロマトグラフ用	富士フイルム和光純薬
酢酸	試薬特級	富士フイルム和光純薬

水は、超純水製造装置で製造したものを使用する。

(3) 代表的クロマトグラム

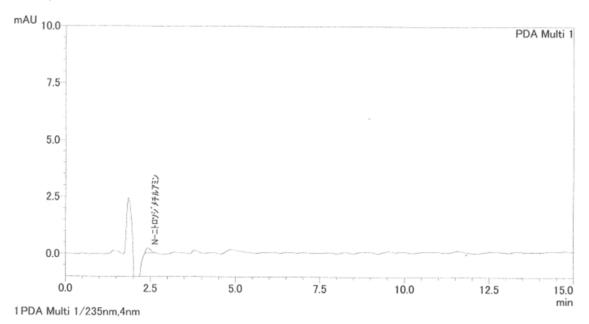


図 1. 標準溶液 5

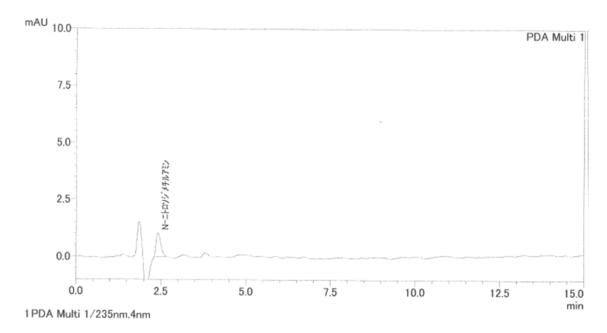


図 2. 標準溶液 25

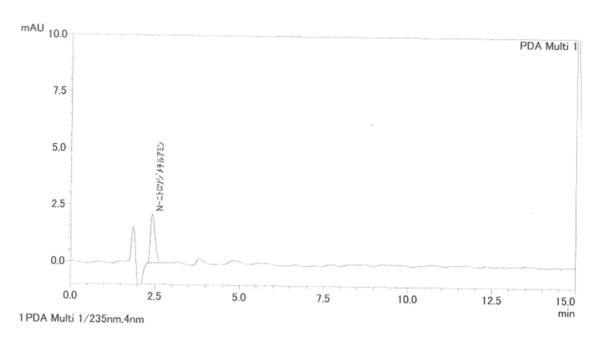


図 3. 標準溶液 50

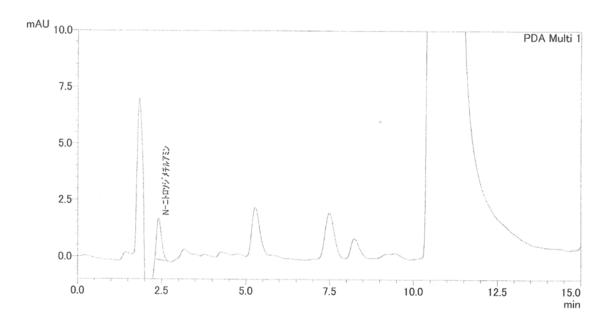


図 4. 試料溶液(バルサルタン錠 20mg「AA」、ロット F004A)



依 頼 者 あすか製薬株式会社

検 体 名 V錠80mg ロット番号:F004A



2018年(平成30年)07月09日 当センターに提出された上記検体について分析試験した結果は次のとおりです。

分析試験結果

分析試験項目	結 果	定量下限	注	方 法
Nーニトロソシ [*] メチルアミン	20 ppm		ŀ	ガスクロマトグラフィー質量分 析法



依 頼 者 あすか製薬株式会社

検 体 名 V錠80mg ロット番号:F005A



2018年(平成30年)07月09日 当センターに提出された上記検体について分析試験した結果は次のとおりです。

分析試験結果

分析試験項目	結 果	注 方 法
Nーニトロソシ [*] メチルアミン	21 ppm	 ガスクロマトグラフィー質量分 析法



依 頼 者 あすか製薬株式会社

検 体 名 V錠80mg ロット番号:H007A



2018年(平成30年)07月09日 当センターに提出された上記検体について分析試験した結果は次のとおりです。

分析試験結果

分析試験項目	結 果	定量下限	注 方 法
Nーニトロソシ [*] メチルアミン	16 ppm		ガスクロマトグラフィー質量分 析法



依 頼 者 あすか製薬株式会社

検 体 名 V錠80mg ロット番号:H008A



2018年(平成30年)07月09日 当センターに提出された上記検体について分析試験した結果は次のとおりです。

分析試験結果

分 析 試 験 項 目	結 果	定量下限	注	方 法
Nーニトロソシ゛メチルアミン	13 ррш			ガスクロマトグラフィー質量分 析法



依 頼 者 あすか製薬株式会社

検 体 名 V錠80mg ロット番号:H011A



2018年(平成30年)07月09日 当センターに提出された上記検体について分析試験した結果は次のとおりです。

分析試験結果

分析試験項目	結 果	定量下限	注 方 法
N-ニトロソシ、メチルアミン	14 ppm		ガスクロマトグラフィー質量分 析法



依 頼 者 あすか製薬株式会社

検 体 名 V錠80mg ロット番号:H013A



2018年(平成30年)07月09日 当センターに提出された上記検体について分析試験した結果は次のとおりです。

分析試験結果

分析試験項目	結 果	定量下限	注 方 法
Nーニトロソシ゛メチルアミン	17 ppm		ガスクロマトグラフィー質量分 析法



依 頼 者 あすか製薬株式会社

検 体 名 V錠80mg ロット番号: J014A



2018年(平成30年)07月09日 当センターに提出された上記検体について分析試験した結果は次のとおりです。

分析試験結果

分析試験項目	結 果	定量下限	注	方 法
Nーニトロソシ [*] メチルアミン	13 ppm			ガスクロマトグラフィー質量分 析法



依 頼 者 あすか製薬株式会社

検 体 名 V錠80mg ロット番号: J017A



2018年(平成30年)07月09日 当センターに提出された上記検体について分析試験した結果は次のとおりです。

分析試験結果

分析試験項目	結 果	定量下限	注 方 法
N-=トロソシ、メチルアミン	12 ppm		ガスクロマトグラフィー質量分 析法



依 頼 者 あすか製薬株式会社

検 体 名 V錠80mg ロット番号: J018A



2018年(平成30年)07月09日 当センターに提出された上記検体について分析試験した結果は次のとおりです。

分析試験結果

分析試験項目	結 果	定量下限	方 法
Nーニトロソシ゛メチルアミン	15 ppm		ガスクロマトグラフィー質量分 析法



依 頼 者 あすか製薬株式会社

検 体 名 V錠80mg ロット番号: J020A



2018年(平成30年)07月09日 当センターに提出された上記検体について分析試験した結果は次のとおりです。

分析試験結果

分析試験項目	結 果	定量下限	方 法
Nーニトロソシ [*] メチルアミン	17 ppm		ガスクロマトグラフィー質量分 析法



依 頼 者 あすか製薬株式会社

検 体 名 V錠80mg ロット番号: J022A



2018年(平成30年)07月09日 当センターに提出された上記検体について分析試験した結果は次のとおりです。

分析試験結果

分析試験項目	結果	定量下限	注	方 法
N-ニトロソシ゛メチルアミン	12 ppm		- 1	ガスクロマトグラフィー質量分 析法



依 頼 者 あすか製薬株式会社

検 体 名 V錠40mg ロット番号:F006A



2018年(平成30年)07月09日 当センターに提出された上記検体について分析試験した結果は次のとおりです。

分析試験結果

分析試験項目	結 果	定量下限	注	方 法
Nーニトロソシ゛メチルアミン	21 ppm			ガスクロマトグラフィー質量分 析法



依 頼 者 あすか製薬株式会社

検 体 名 V錠40mg ロット番号:H007A



2018年(平成30年)07月09日 当センターに提出された上記検体について分析試験した結果は次のとおりです。

分析試験結果

分析試験項目	結 果	定量下限	注 方 法
N-=トロソシ* メチルアミン	16 ppm		ガスクロマトグラフィー質量分 析法



依 頼 者 あすか製薬株式会社

検 体 名 V錠40mg ロット番号: J008A



2018年(平成30年)07月09日 当センターに提出された上記検体について分析試験した結果は次のとおりです。

/\ Lr	・ベード・ストード・	₽
∕~~ `∧⊓	試験結果	"
ノゴヤ	ローマックス・カロン	\sim

分析試験項目	結 果	定量下限	注 方 法
N-ニトロソシ [®] メチルアミン	12 ppm	******	ガスクロマトグラフィー質量分 析法



依 頼 者 あすか製薬株式会社

検 体 名 V錠40mg ロット番号: J009A



2018年(平成30年)07月09日 当センターに提出された上記検体について分析試験した結果は次のとおりです。

分析試験結果

分析試験項目	結 果	定量下限	注 方 法	
Nーニトロソシ [*] メチルアミン	12 ppiii		カ゛スクロマトク゛ラフィー質量ケ 析法	}



依 頼 者 あすか製薬株式会社

検 体 名 V錠40mg ロット番号: J010A



2018年(平成30年)07月09日 当センターに提出された上記検体について分析試験した結果は次のとおりです。

分析試験結果

分析試験項目	結 果	定量下限	注	方 法
Nーニトロソシ゛メチルアミン	12 ppm			ガスクロマトグラフィー質量分 析法



依 頼 者 あすか製薬株式会社

検 体 名 V錠20mg ロット番号:F004A



2018年(平成30年)07月09日 当センターに提出された上記検体について分析試験した結果は次のとおりです。

分析試験結果

分析試験項目	結 果	定量下限	注	方 法
Nーニトロソシ [*] メチルアミン	9 ppm			ガスタロマトグラフィー質量分 析法



依 頼 者 あすか製薬株式会社

検 体 名 V錠20mg ロット番号:H005A



2018年(平成30年)07月09日 当センターに提出された上記検体について分析試験した結果は次のとおりです。

分析試験結果

分析試験項目	結 果	定量下限 注	方 法
N-=トロソシ* メチルアミン	8 ppm		ガスクロマトグラフィー質量分 析法



依 頼 者 あすか製薬株式会社

検 体 名 V錠20mg ロット番号:H006A



2018年(平成30年)07月09日 当センターに提出された上記検体について分析試験した結果は次のとおりです。

分析試験結果

分析試験項目	結 果	定量下限	注	方 法
N-ニトロソシ [*] メチルアミン	6 ppm			ガスクロマトグラフィー質量分 析法



依 頼 者 あすか製薬株式会社

検 体 名 V錠20mg ロット番号:H010A



2018年(平成30年)07月09日 当センターに提出された上記検体について分析試験した結果は次のとおりです。

分析試験結果

分析試験項目	結 果	注 方 法
N-=トロソシ [*] メチルアミン	6 ppm	 ガスクロマトグラフィー質量分 析法



依 頼 者 あすか製薬株式会社

検 体 名 V錠20mg ロット番号: J013A



2018年(平成30年)07月09日 当センターに提出された上記検体について分析試験した結果は次のとおりです。

分析試験結果

分析試験項目	結 果	定量下限	注	方 法
N-=トロソシ [*] メチルアミン	6 ppm			ガスクロマトグラフィー質量分 析法



依 頼 者 あすか製薬株式会社

検 体 名 V錠原薬 ロット番号:C5355-13-025M



2018年(平成30年)07月13日 当センターに提出された上記検体について分析試験した結果は次のとおりです。

分析試験結果

分析試験項目	結 果	定量下限	注	方 法
Nーニトロソシ゛メチルアミン	74 ppm		- 1	ガスクロマトグラフィー質量分 析法



依 頼 者 あすか製薬株式会社

検 体 名 V錠原薬 ロット番号:C5355-13-053M2



2018年(平成30年)07月13日 当センターに提出された上記検体について分析試験した結果は次のとおりです。

分析試験結果

分析試験項目	結 果	,	注	方 法
Nーニトロソシ [*] メチルアミン	45 ppm			ガスクロマトグラフィー質量分 析法



依 頼 者 あすか製薬株式会社

検 体 名 V錠原薬 ロット番号:C5355-14-093M1



2018年(平成30年)07月13日 当センターに提出された上記検体について分析試験した結果は次のとおりです。

分析試験結果

分析試験項目	結 果	1 定量 1/16 1.	注 方 法
Nーニトロソシ [*] メチルアミン	46 ppm		ガスクロマトグラフィー質量分 析法



依 頼 者 あすか製薬株式会社

検 体 名 V錠原薬 ロット番号:C5355-14-093M2



2018年(平成30年)07月13日 当センターに提出された上記検体について分析試験した結果は次のとおりです。

分析試験結果

分析試験項目	結 果	定量下限	注	方 法
Nーニトロソシ゛メチルアミン	46 ppm			ガスクロマトグラフィー質量分 析法



依 頼 者 あすか製薬株式会社

検 体 名 V錠原薬 ロット番号:C5355-15-141M



2018年(平成30年)07月13日 当センターに提出された上記検体について分析試験した結果は次のとおりです。

分析試験結果

分析試験項目	結 果	定量下限	注	方 法
Nーニトロソシ [®] メチルアミン	58 ppm		カ [*] スク 析法	ロマトク・ラフィー質量分



依 頼 者 あすか製薬株式会社

検 体 名 V錠原薬 ロット番号:C5355-15-197M



2018年(平成30年)07月13日 当センターに提出された上記検体について分析試験した結果は次のとおりです。

分析試験結果

分析試験項目	結 果	定量下限	注	方 法
Nーニトロソシ" メチルアミン	38 ppm		- 1	ガスクロマトグラフィー質量分 折法



依 頼 者 あすか製薬株式会社

検 体 名 V錠原薬 ロット番号:C5355-13-012M



2018年(平成30年)07月13日 当センターに提出された上記検体について分析試験した結果は次のとおりです。

分析試験結果

分析試験項目	結 果	定量下限	注	方 法
N-=トロソシ メチルアミン	69 ppm		- 1	ガスクロマトグラフィー質量分 析法
	L			10 124



依 頼 者 あすか製薬株式会社

検 体 名 V錠原薬 ロット番号:C5355-14-304M1



2018年(平成30年)07月13日 当センターに提出された上記検体について分析試験した結果は次のとおりです。

分析試験結果

分析試験項目	結 果	定量下限	主 方 法
Nーニトロソシ [*] メチルアミン	36 ppm		ガスクロマトグラフィー質量分 析法



依 頼 者 あすか製薬株式会社

検 体 名 V錠原薬 ロット番号:C5355-15-107M



2018年(平成30年)07月13日 当センターに提出された上記検体について分析試験した結果は次のとおりです。

分析試験結果

分析試験項目	結 果	定量下限	
Nーニトロソシ゛メチルアミン	39 ppm		ガスクロマトグラフィー質量分 析法



依 頼 者 あすか製薬株式会社

検 体 名 V錠80mg ロット番号:F006A



2018年(平成30年)07月11日 当センターに提出された上記検体について分析試験した結果は次のとおりです。

分析試験結果

分析試験項目	結 果	定量下限	方 法
Nーニトロソシ [*] メチルアミン	20 ppm		ガスクロマトグラフィー質量分 析法

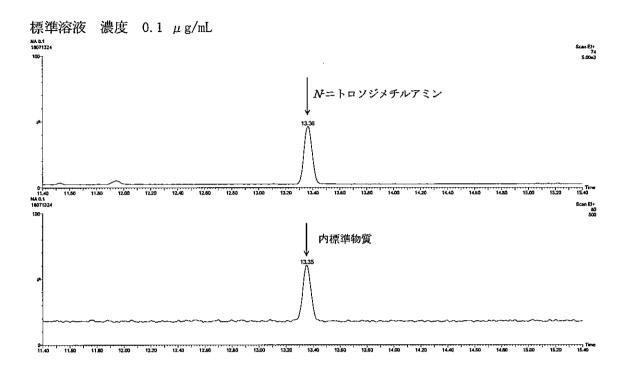
N-ニトロソジメチルアミン実測値(1/2)

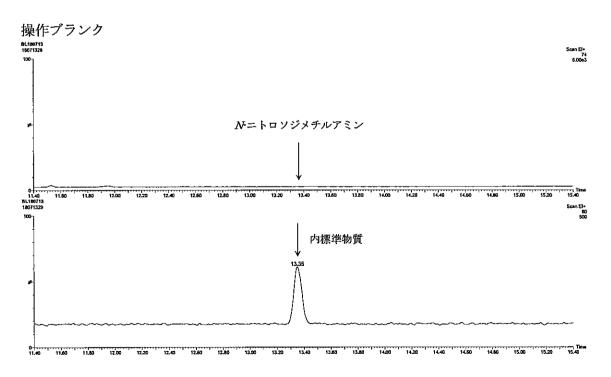
- 検体名 1) V錠80mg ロット番号:F004A
 - 2) V錠80mg ロット番号:F005A
 - 3) V錠80mg ロット番号:H007A
 - 4) V錠80mg ロット番号:H008A
 - 5) V錠80mg ロット番号:H011A
 - 6) V錠80mg ロット番号:H013A
 - 7) V錠80mg ロット番号:J014A
 - 8) V錠80mg ロット番号:J017A
 - 9) V錠80mg ロット番号:J018A
 - 10) V錠80mg ロット番号:J020A
 - 11) V錠 80mg ロット番号: J022A
 - 12) V 錠 40mg ロット番号:F006A
 - 13) V 錠 40mg ロット番号:H007A
 - 14) V錠 40mg ロット番号:J008A
 - 15) V錠 40mg ロット番号: J009A
 - 16) V錠 40mg ロット番号: J010A
 - 10) , St. 10mg .) , E . J. J. 101.
 - 17) V錠 20mg ロット番号:F004A
 - 18) V 錠 20mg ロット番号:H005A
 - 19) V錠 20mg ロット番号:H006A
 - 20) V錠 20mg ロット番号:H010A
 - 21) V錠 20mg ロット番号: J013A
 - 22) V錠原薬 ロット番号:C5355-13-025M
 - 23) V 錠原薬 ロット番号:C5355-13-053M2
 - 24) V錠原薬 ロット番号:C5355-14-093M1
 - 25) V錠原薬 ロット番号:C5355-14-093M2
 - 26) V錠原薬 ロット番号:C5355-15-141M
 - 27) V錠原薬 ロット番号:C5355-15-197M
 - 28) V錠原薬 ロット番号:C5355-13-012M
 - 29) V 錠原薬 ロット番号: C5355-14-304M1
 - 30) V錠原薬 ロット番号:C5355-15-107M
 - 31) V錠80mg ロット番号:F006A

N→ニトロソジメチルアミン実測値(2/2)

₩₩₩₽	結果 (ppm)		
検体番号	1回目	2回目	報告値
1)	18. 9	20. 7	20
2)	22. 4	20. 2	21
3)	15. 4	15. 8	16
4)	13.6	13, 1	13
5)	13. 3	14. 1	14
6)	16. 4	16.8	17
7)	12.06	12. 97	13
8)	12. 3	11.6	12
9)	15.6	14.8	15
10)	17. 0	16. 9	17
11)	12. 3	12. 2	12
12)	21. 9	21.0	21
13)	15. 4	15. 7	16
14)	11.5	11.9	12
15)	11.6	12.0	12
16)	12. 2	12. 1	12
17)	8. 5	8. 5	9
18)	8. 1	7.3	8
19)	5. 4	5. 8	6
20)	5. 3	5. 8	6
21)	5. 69	5. 37	6
22)	72. 57	74. 49	74
23)	43. 14	45. 87	45
24)	45. 7	46.8	46
25)	45. 1	47. 1	46
26)	56. 5	59. 7	58
27)	38. 6	38. 0	38
28)	69. 2	68. 1	69
29)	35. 5	37. 1	36
30)	41.0	36. 9	39
31)	20. 2	20. 3	20

N-ニトロソジメチルアミンのクロマトグラム (1/17)

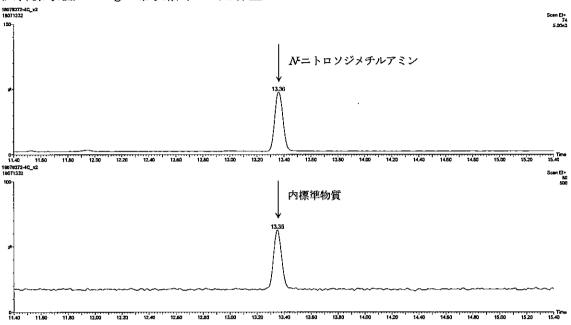




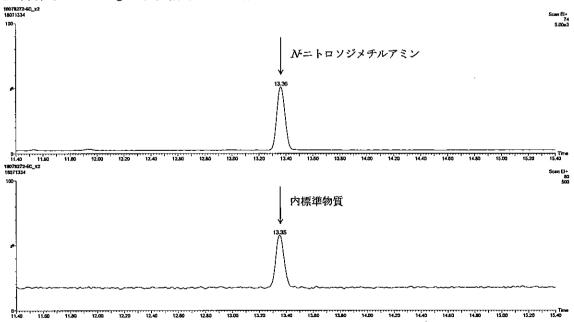
N→ニトロソジメチルアミンのクロマトグラム (2/17)

検体名:V錠80mg ロット番号:F004A

試料採取量 0.5 g 希釈倍率2 定容量 50 mL



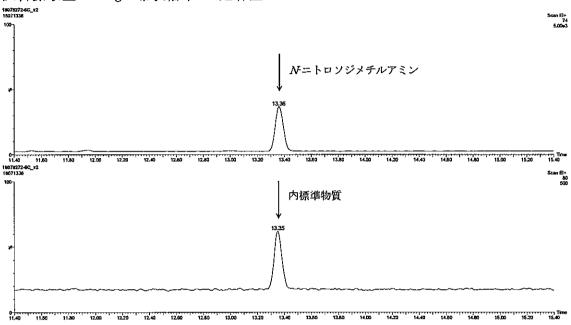
検体名:V錠80mg ロット番号:F005A



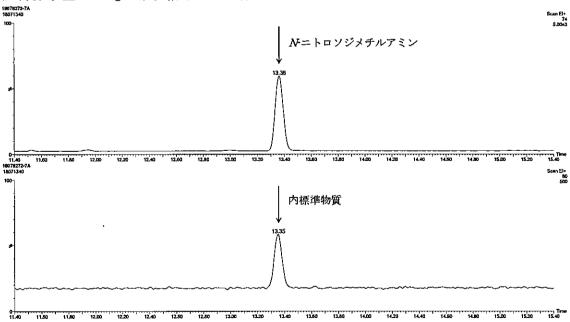
N→ニトロソジメチルアミンのクロマトグラム (3/17)

検体名:V錠80mg ロット番号:H007A

試料採取量 0.5 g 希釈倍率2 定容量 50 mL



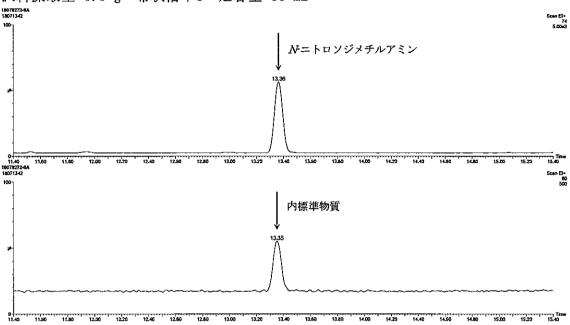
検体名:V錠80mg ロット番号:H008A



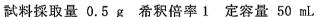
N-ニトロソジメチルアミンのクロマトグラム (4/17)

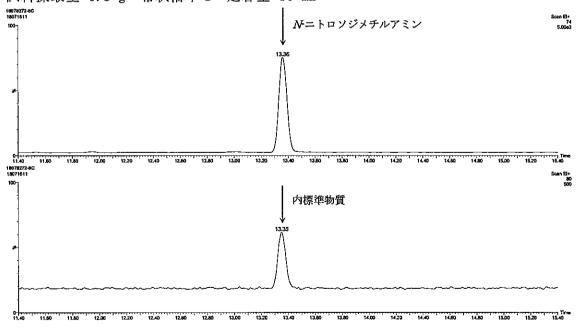
検体名:V錠80mg ロット番号:H011A

試料採取量 0.5 g 希釈倍率1 定容量 50 mL



検体名:V錠80mg ロット番号:H013A

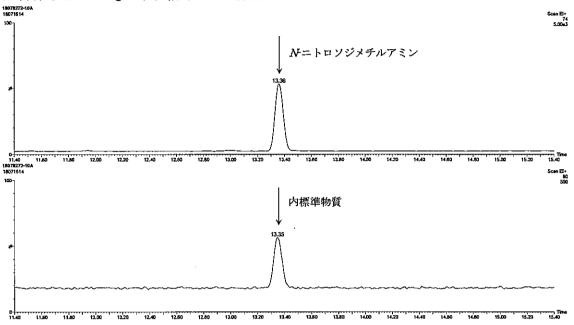




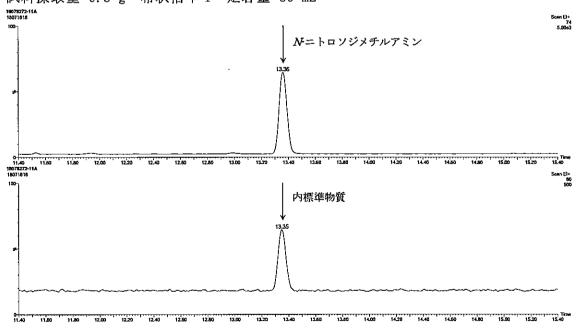
N−ニトロソジメチルアミンのクロマトグラム (5/17)

検体名:V錠80mg ロット番号:J014A

試料採取量 0.5 g 希釈倍率1 定容量 50 mL



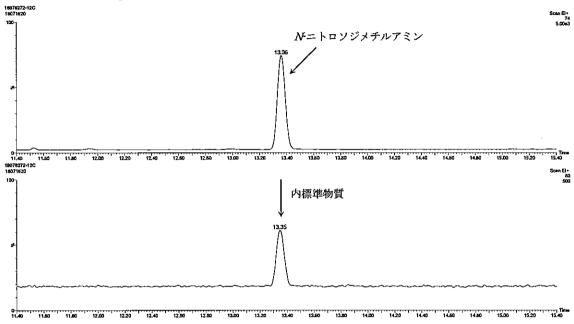
検体名:V錠80mg ロット番号:J017A



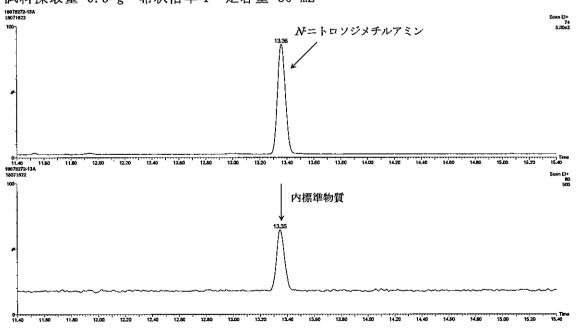
N→ニトロソジメチルアミンのクロマトグラム (6/17)

検体名:V錠80mg ロット番号:J018A

試料採取量 0.5 g 希釈倍率1 定容量 50 mL



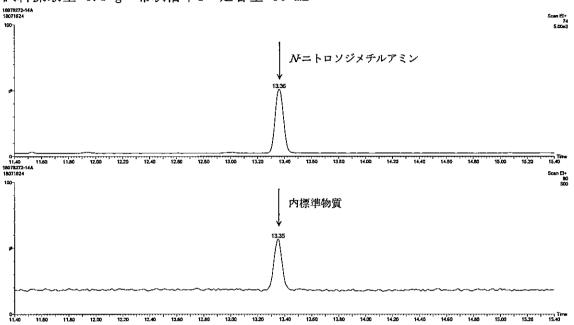
検体名:V錠80mg ロット番号:J020A



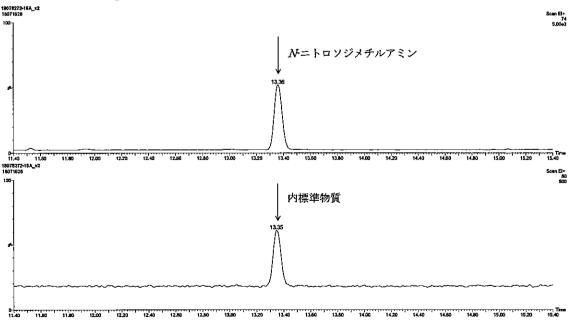
N-ニトロソジメチルアミンのクロマトグラム (7/17)

検体名:V錠80mg ロット番号:J022A

試料採取量 0.5 g 希釈倍率1 定容量 50 mL



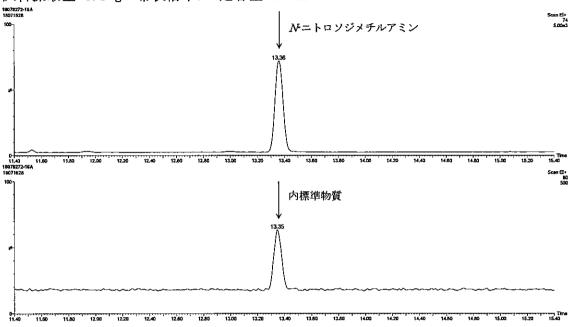
検体名:V錠40mg ロット番号:F006A



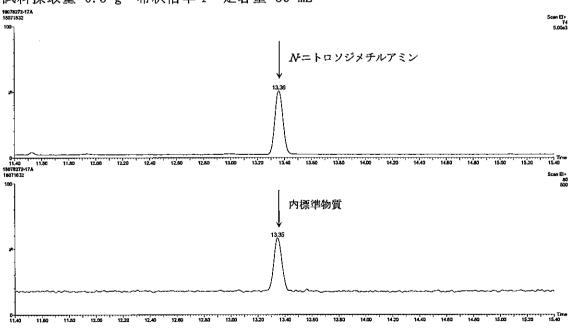
N→ニトロソジメチルアミンのクロマトグラム (8/17)

検体名:V錠40mg ロット番号:H007A

試料採取量 0.5 g 希釈倍率1 定容量 50 mL



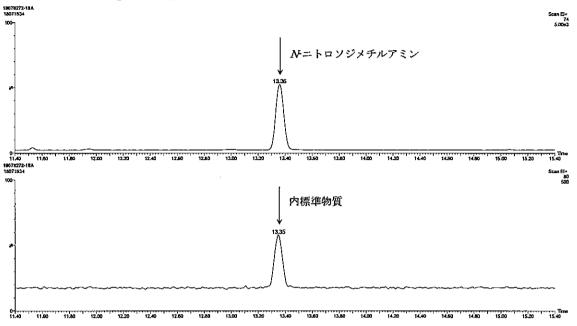
検体名:V錠40mg ロット番号:J008A



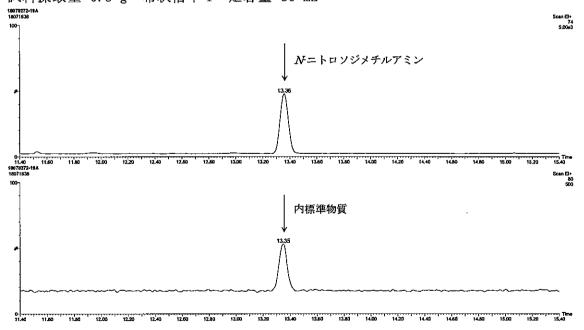
*№*ニトロソジメチルアミンのクロマトグラム (9/17)

検体名:V錠40mg ロット番号:J009A

試料採取量 0.5 g 希釈倍率1 定容量 50 mL



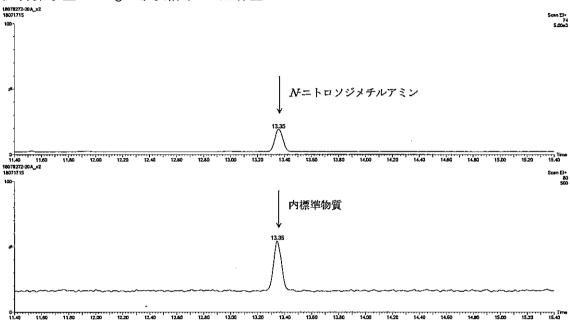
検体名:V錠40mg ロット番号:J010A



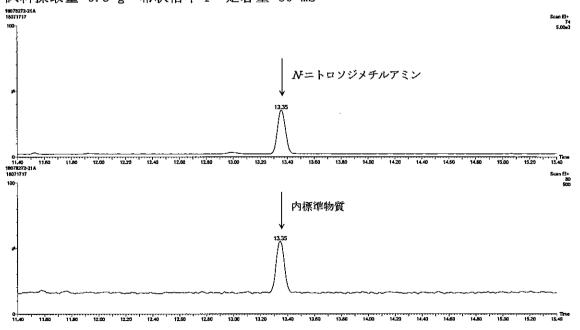
M-ニトロソジメチルアミンのクロマトグラム (10/17)

検体名:V錠20mg ロット番号:F004A

試料採取量 0.5 g 希釈倍率2 定容量 50 mL



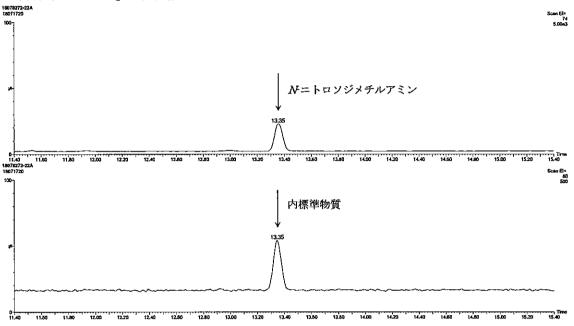
検体名:V錠20mg ロット番号:H005A



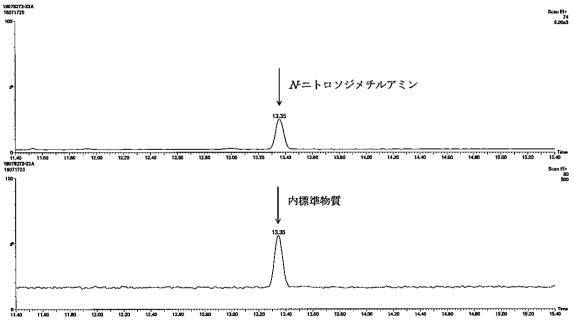
N−ニトロソジメチルアミンのクロマトグラム (11/17)

検体名:V錠20mg ロット番号:H006A

試料採取量 0.5 g 希釈倍率1 定容量 50 mL



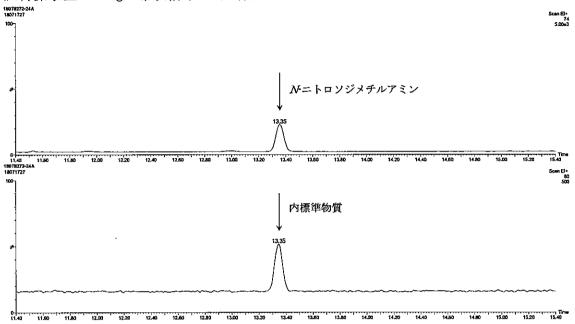
検体名:V錠20mg ロット番号:H010A



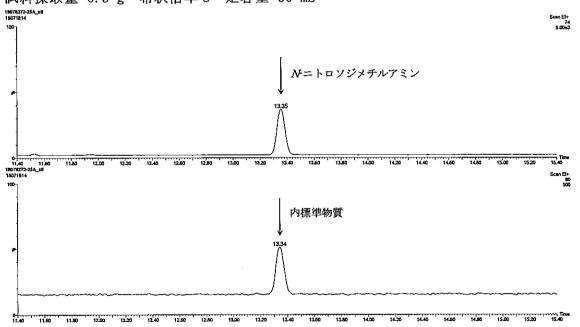
N→ニトロソジメチルアミンのクロマトグラム (12/17)

検体名: V錠20mg ロット番号: J013A

試料採取量 0.5 g 希釈倍率1 定容量 50 mL



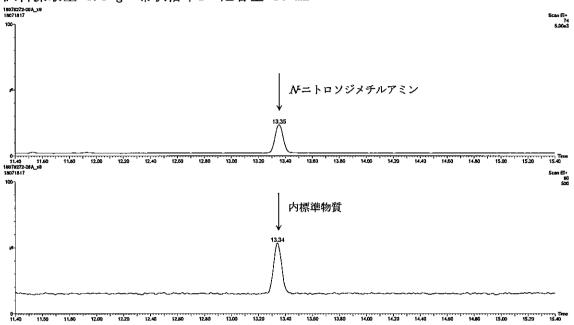
検体名:V 錠原薬 ロット番号:C5355-13-025M



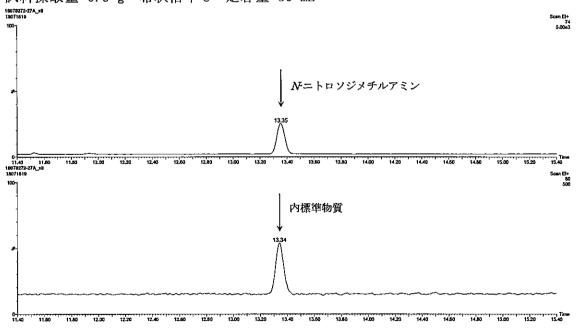
N-ニトロソジメチルアミンのクロマトグラム (13/17)

検体名:V錠原薬 ロット番号:C5355-13-053M2

試料採取量 0.5 g 希釈倍率8 定容量 50 mL



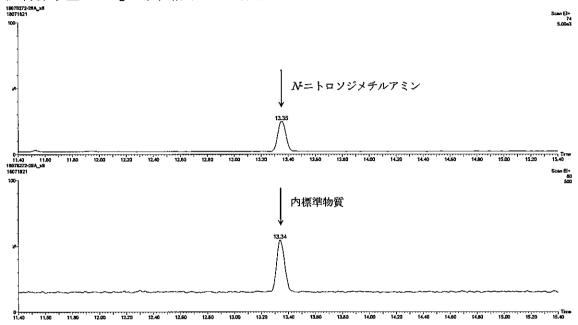
検体名:V錠原薬 ロット番号:C5355-14-093M1



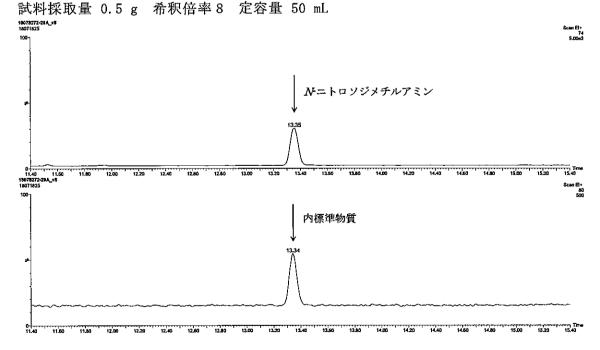
N−ニトロソジメチルアミンのクロマトグラム (14/17)

検体名:V錠原薬 ロット番号:C5355-14-093M2

試料採取量 0.5 g 希釈倍率8 定容量 50 mL



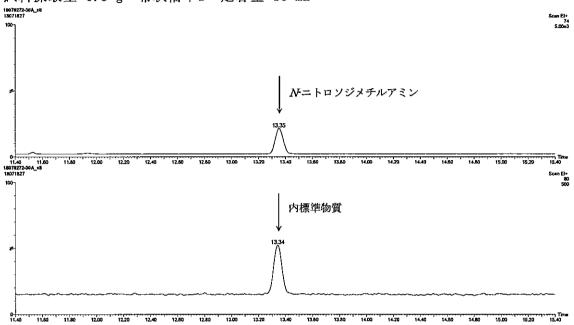
検体名:V 錠原薬 ロット番号:C5355-15-141M



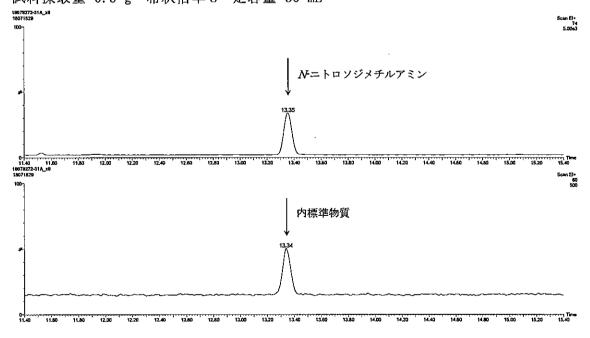
M-ニトロソジメチルアミンのクロマトグラム (15/17)

検体名:V錠原薬 ロット番号:C5355-15-197M

試料採取量 0.5 g 希釈倍率8 定容量 50 mL

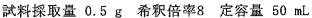


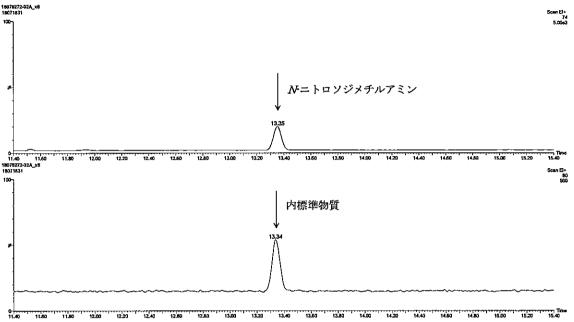
検体名:V錠原薬 ロット番号:C5355-13-012M



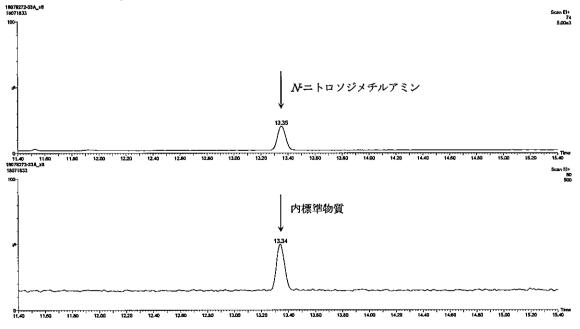
N-ニトロソジメチルアミンのクロマトグラム (16/17)

検体名:V錠原薬 ロット番号:C5355-14-304M1





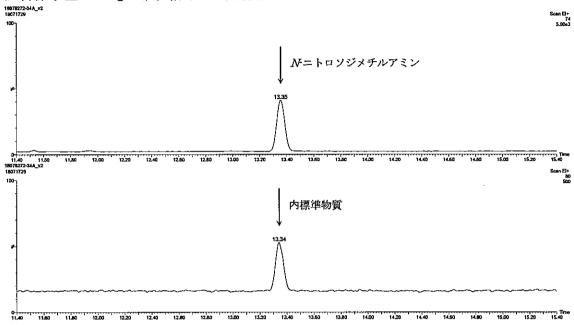
検体名:V錠原薬 ロット番号:C5355-15-107M



ルニトロソジメチルアミンのクロマトグラム (17/17)

検体名:V錠80mg ロット番号:F006A

試料採取量 0.5 g 希釈倍率 2 定容量 50 mL



ガスクロマトグラフ-質量分析計操作条件

機 種:7890A/5975C [Agilent Technologies]

カラム: DB-WAX φ0.1 mm×20 m, 膜厚 0.1 μm [Agilent Technologies]

温 度:注入口 150 ℃

カラム 40 ℃ (2 min保持)→5 ℃/min昇温→100 ℃→20 ℃/min昇温→

220 ℃→30 ℃/min昇温→250 ℃(2 min保持)

注入方法:スプリットレス

注入量:1 μL

キャリヤーガス: ヘリウム 0.2 mL/min

インターフェース温度:250 ℃

イオン源温度 230 ℃ イオン化電圧:70 eV

イオン化法:EI

設定質量数: N-ニトロソジメチルアミン; m/z 74

内標準物質(N-ニトロソジメチルアミン-d); m/z 80

ルニトロソジメチルアミン(1/3)

- 検体名 1) V錠 160mg ロット番号:F005A
 - 2) V錠 160mg ロット番号: J006A
 - 3) V 錠 160mg ロット番号: J007A
 - 4) V錠80mg ロット番号:F004A
 - 5) V錠80mg ロット番号:F005A
 - 6) V錠80mg ロット番号:H007A
 - 7) V 錠 80mg ロット番号:H008A
 - 8) V錠80mg ロット番号:H011A
 - 9) V錠80mg ロット番号:H013A
 - 10) V錠 80mg ロット番号:J014A
 -) T [] TO [
 - 11) V錠 80mg ロット番号: J017A
 - 12) V錠80mg ロット番号:J018A
 - 13) V錠80mg ロット番号:J020A
 - 14) V錠80mg ロット番号:J022A
 - 15) V 錠 40mg ロット番号:F006A
 - 16) V錠 40mg ロット番号:H007A
 - 17) V錠 40mg ロット番号:J008A
 - 18) V錠 40mg ロット番号: J009A
 - 19) V錠 40mg ロット番号: J010A
 - 20) V錠 20mg ロット番号:F004A
 - 21) V錠 20mg ロット番号:H005A
 - 22) V錠 20mg ロット番号:H006A
 - 23) V錠 20mg ロット番号:H010A
 - 24) V錠 20mg ロット番号:J013A
 - 25) V錠原薬 ロット番号:C5355-13-025M
 - 26) V錠原薬 ロット番号:C5355-13-053M2
 - 27) V錠原薬 ロット番号:C5355-14-093M1
 - 28) V錠原薬 ロット番号:C5355-14-093M2
 - 29) V錠原薬 ロット番号:C5355-15-141M
 - 30) V 錠原薬 ロット番号:C5355-15-197M
 - 31) V錠原薬 ロット番号:C5355-13-012M
 - 32) V錠原薬 ロット番号:C5355-14-304M1
 - 33) V錠原薬 ロット番号:C5355-15-107M
 - 34) V錠80mg ロット番号:F006A

N−ニトロソジメチルアミン(2/3)

ガスクロマトグラフ-質量分析計操作条件

機 種:7890A/5975C [Agilent Technologies]

カラム: DB-WAX φ0.1 mm×20 m, 膜厚 0.1 μm [Agilent Technologies]

温 度:注入口 150 ℃

カラム 40 \mathbb{C} (2 min保持)→5 \mathbb{C} /min昇温→100 \mathbb{C} →20 \mathbb{C} /min昇温→220 \mathbb{C} →30 \mathbb{C} /min昇温→250 \mathbb{C} (2 min保持)

注入方法:スプリットレス

注入量:1 μL

キャリヤーガス:ヘリウム 0.2 mL/min

インターフェース温度:250 ℃

イオン源温度 230 ℃ イオン化電圧:70 eV

イオン化法:EI

設定質量数: N-ニトロソジメチルアミン; m/z 74

内標準物質 (Nニトロソジメチルアミン $-d_{g}$); m/z 80

ルニトロソジメチルアミン(3/3)

*1 分取量,定容量及び内標準物質添加量を表-1に示した。

表-1 分取量、定容量及び内標準物質添加量

衣□Ⅰ	万以里, 足名	ド軍及ひ内標準4	勿員你加里
松 / 安 · 里	分取量	定容量	内標準物質
検体番号	(mL)	(mL)	添加量(ng)
1)	1	2	20
2)	2	2	20
3)	2	2	20
4)	1	2	20
5)	1	2	20
6)	1	2	20
7)	2	2	20
8)	2	2	20
9)	2	2	20
10)	2	2	20
11)	2	2	20
12)	2	2	20
13)	2	2	20
14)	2	2	20
15)	1	2	20
16)	2	2	20
17)	2	2	20
18)	2	2	20
19)	2 .	2	20
20)	1	2	20
21)	2	2	20
22)	2	2	20
23)	2	2	20
24)	2	2	20
25)	0. 5	4	40
26)	0. 5	4	40
27)	0. 5	4	40
28)	0. 5	4	40
29)	0.5	4	40
30)	0.5	4 .	40
31)	0.5	4	40
32)	0. 5	4	40
33)	0.5	4	40
34)	1	2	20

M-ニトロソジメチルアミン実測値

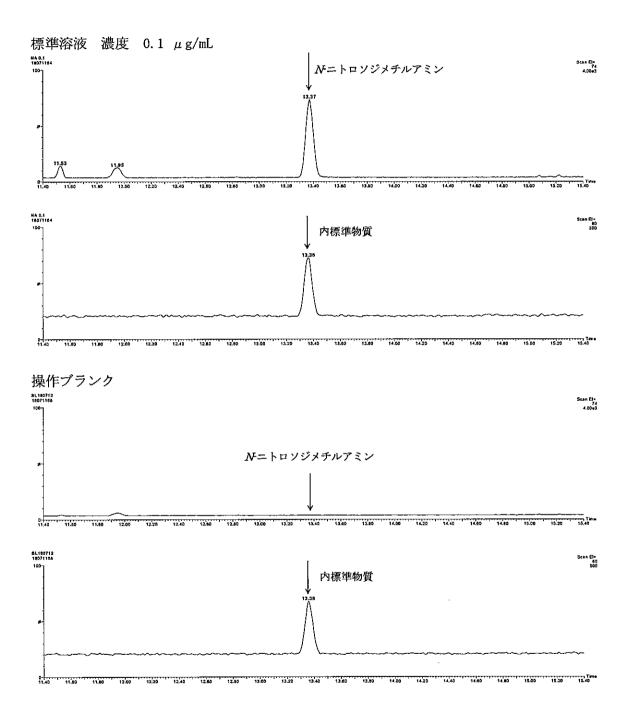
検体名 1) V錠160mg ロット番号:F005A

2) V錠160mg ロット番号:J006A

3) V錠160mg ロット番号:J007A

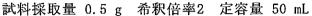
検体番号	結果 (ppm)		
快冲街方	1回目	2 回目	報告値
1)	21.8	20. 9	21
2)	9. 7	10.8	10
3)	12. 2	12. 0	12

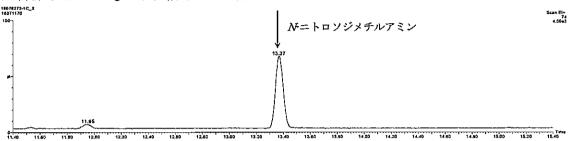
N-ニトロソジメチルアミンのクロマトグラム (1/3)

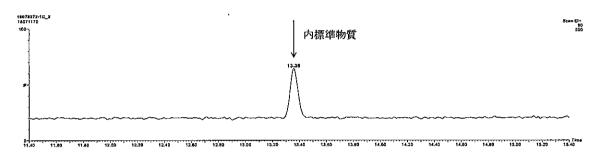


N-ニトロソジメチルアミンのクロマトグラム (2/3)

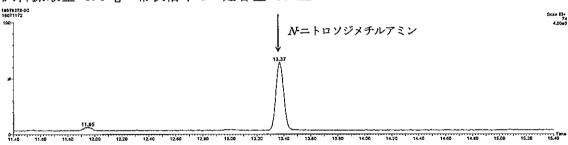
検体名:V錠160mg ロット番号:F005A

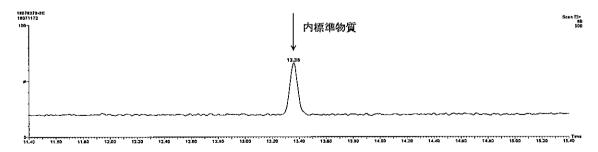






検体名:V錠160mg ロット番号:J006A

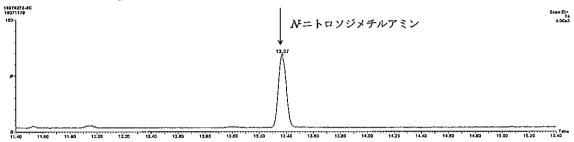


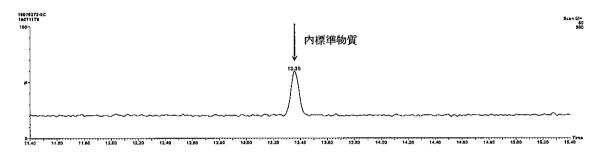


N-ニトロソジメチルアミンのクロマトグラム (3/3)

検体名:V錠160mg ロット番号:J007A

試料採取量 0.5 g 希釈倍率 1 定容量 50 mL





ガスクロマトグラフ-質量分析計操作条件

機 種:7890A/5975C [Agilent Technologies]

カ ラ ム:DB-WAX ϕ 0.1 mm×20 m, 膜厚 0.1 μ m [Agilent Technologies]

温 度:注入口 150 ℃

カラム 40 ℃(2 min保持)→5 ℃/min昇温→100 ℃→20 ℃/min昇温→

220 ℃→30 ℃/min昇温→250 ℃(2 min保持)

注入方法:スプリットレス

注入量:1 μL

キャリヤーガス: ヘリウム 0.2 mL/min

インターフェース温度:250 ℃

イオン源温度 230 ℃

イオン化電圧:70 eV

イオン化法:EI

設定質量数: N-ニトロソジメチルアミン; m/z 74

内標準物質(N-ニトロソジメチルアミン-d); m/z 80

M-ニトロソジメチルアミン

検体名 1) V錠 160mg ロット番号:F005A

2) V錠 160mg ロット番号: J006A

3) V錠 160mg ロット番号: J007A

試料秤量 0.5 g
 十ジクロロメタン 40 mL
 抽出
 超音波 5分間
 振とう 30分間
 遠心分離(2500 r/min) 5分間
 脱水ろ過
 脱水ろ過
 一定容
 一クロロメタンで 50 mL に定容
 十内標準物質(ルーニトロソジメチルアミンーd_g)
 ガスクロマトグラフー質量分析計

ガスクロマトグラフ-質量分析計操作条件

機 種: 7890A/5975C [Agilent Technologies]

カ ラ ム: DB-WAX φ0.1 mm×20 m, 膜厚 0.1 μm [Agilent Technologies]

温 度:注入口 150 ℃

カラム 40 ℃ (2 min保持)→5 ℃/min昇温→100 ℃→20 ℃/min昇温→220 ℃→30 ℃/min昇温→250 ℃ (2 min保持)

注入方法:スプリットレス

注 入 量:1 μL

キャリヤーガス: ヘリウム 0.2 mL/min

インターフェース温度:250 ℃

イオン源温度 230 ℃ イオン化電圧:70 eV

イオン化法:EI

設定質量数: N-ニトロソジメチルアミン; m/z 74

内標準物質(Mニトロソジメチルアミン-d_g); m/z 80

製剤	製剤	使用した原薬	NDMA 含量
含量	ロット番号	ロット名	NDMA 占量 (1 錠中の含量、n=1)
20mg	F004A	A	1.7 μg
	H005A	A	2.1 μg
	H006A	A, C	1.3 μg
	H010A* (H008A、H009A)	D	1.7 μg
	J013A* (J011A、J012A)	G	1.2 μg
40mg	F006A* (F004A、F005A)	В	4.4 μg
	H007A	A, D, E	3.2 μg
	J008A	G	2.4 μg
	J009A	G	2.5 μg
	J010A	G, I	2.8 μg
80mg	F004A	В	6.3 μg
	F005A	A, B	8.0 μg
	F006A	A	7.8 μg
	F007A	A, C	6.1 μg
	H008A* (H009A、H010A)	С	3.9 μg
	H011A* (H012A)	D	5.1 μg
	H013A	E	6.5 μg
	J014A	F, G	3.9 μg
	J017A* (J015A、J016A)	G	4.4 μg
	J018A	G、H	5.6 μg
	J020A* (J019A)	Н	6.3 μg
	J022A* (J021A、J021B)	I	5.2 μg
160mg	F005A* (F004A、F005B)	A	12.0 μg
	J006A	F	6.6 μg
	J007A* (J007B)	G	7.6 µg

^{*}原薬ロットが同じであるため代表として測定

原薬ロット名	原薬ロット番号	原薬ロット名	原薬ロット番号
A	C5355-13-012M	F	C5355-14-304M1
В	C5355-13-025M	G	C5355-15-107M
С	C5355-13-053M2	Н	C5355-15-141M
D	C5355-14-093M1	I	C5355-15-197M
Е	C5355-14-093M2		