

第2回ジェネリック医薬品品質情報検討会で品質課題が指摘された
リトドリン塩酸塩注射液の再試験結果報告

国立医薬品食品衛生研究所
薬品部

はじめに

第2回ジェネリック医薬品品質情報検討会（平成20年12月）において、切迫流産・早産治療薬であるリトドリン塩酸塩注射液の純度について、原薬の純度試験に準じて試験を実施したところ、10製剤中2製剤の原薬でピーク4の不純物が他に比べて多いことが報告された（第2回検討会資料2-1-4）。ピーク4は、加熱滅菌の過程でリトドリンに亜硫酸イオンが付加したものであることが確認され、各製造販売会社で改善が検討された。

その後、第10回ジェネリック医薬品品質情報検討会（平成25年2月）で、より不純物が少ない製品を製造するための改善状況が報告された。同検討会で、改善された製剤について確認のための再試験を行なうこととなった（第10回検討会資料10-2）ことから、先発製剤と併せて純度試験を実施した。

1. 試験製剤と試験方法

リトドリン塩酸塩注射液の市場流通品を、卸業者を通じて国立医薬品食品衛生研究所で購入した。再試験を実施したリトドリン塩酸塩注射液の製剤リストを表1に示した。ウテメリン注50mgが先発製剤である。なお、ウテロトップ注およびリンドルフ注は、第2回の検討会以降にそれぞれ販売名が変更となっている。

表1. リトドリン塩酸塩注射液 試験製剤リスト

製品名	製造販売元	ロット番号	使用期限
ウテメリン注50mg	キッセイ薬品工業(株)	CEZ0502	2015.08
ウテロトップ点滴静注液50mg (旧 ウテロトップ注)	共立製薬(株)	110808	2014.07
リトドリン塩酸塩点滴静注液50mg「日医工」 (旧 リンドルフ注)	日医工(株)	KI2005	2015.11

試験方法は、前回と同様、日局のリトドリン塩酸塩原薬の純度試験を準用した。

[試験装置]

HPLC：島津 LC-10A シリーズ

カラム：Mightysil RP-18 (4.6 x 150 mm, 5 μm)

2. 純度試験結果

第2回検討会で報告したリトドリン塩酸塩注射液の純度試験結果を表2に、今回の3製品の再試験結果を表3に示した。前回の報告において、不純物とされたのは、ピーク4(表2)である。これは、トレオ体の保持時間から相対的に推測すると、今回の結果ではピーク1(表3)に該当すると考えられ、別途、オートクレーブ処理した製品において不純物ピーク1が特異的に増大することを確認している。

原薬規格は、試料溶液の0.5%の濃度の標準溶液との比較で設定されているが、規格値のリトドリンのピーク面積に対する割合に換算すると、トレオ体の面積がリトドリンの0.4%以下、トレオ体以外のそれぞれのピーク面積がリトドリンの0.15%以下、トレオ体以外のピーク面積の合計がリトドリンの2%以下となる。

前回、問題とされた不純物ピーク1(表3)の面積値は、2後発品とも0.02%と、原薬規格の範囲内であることが確認された。またそれ以外の不純物ピークについても、再試験を実施した3製品全てにおいて、トレオ体の面積、トレオ体以外の各面積およびそれらの合計面積は、原薬規格内であった。

以上の結果より、第2回の検討会で品質課題が指摘された2製品のリトドリン塩酸塩注射液について、現在の市場流通品は不純物含量に問題がないことが確認された。

表2 第2回ジェネリック医薬品品質情報検討会で報告された試験結果

表27 リトドリン注射液のメインピーク以外のピーク面積のドリトドリン面積に対する割合 (%)

Peak No.	1	2	3	4	5*	6	7	8	9	10**	11	12	トレオ体 以外合計
Retention time (min)	2.39	2.62	3.11	3.70	4.23	5.86	6.45	7.47	7.66	13.73	20.47	27.79	-
ウテメリン注50mg	-	-	-	0.01	0.01	-	-	-	-	0.01	-	0.01	-
リトドリン注「科薬」	-	0.00	0.00	0.01	0.04	0.03	-	-	0.01	0.01	-	0.04	-
ルテオニン注	-	0.01	0.00	0.05	0.04	0.03	-	-	0.01	0.01	-	0.04	-
リメトラーク点滴静注液50mg	-	-	-	0.01	0.04	0.02	0.01	-	0.01	0.03	-	0.07	-
ウテロトップ注	0.00	0.15	0.02	1.06	0.08	0.04	0.01	-	0.01	0.10	0.03	0.01	-
リトドール点滴静注液50mg	0.00	0.00	-	0.03	0.04	0.02	-	0.01	-	0.02	0.03	0.03	-
ピロスデイン静注液50mg	-	0.01	-	0.04	0.01	-	-	-	-	0.32	0.04	-	-
ウテメナール点滴静注液50mg	-	0.00	-	0.01	0.04	0.01	-	-	0.01	0.01	-	0.04	-
リンドルフ注	0.02	0.04	0.02	0.29	0.12	0.02	0.05	0.05	0.06	0.35	0.05	0.08	-
ウテロン注	0.00	0.01	0.02	0.03	0.01	-	-	-	-	0.28	0.04	0.01	-

*チラミン体

**トレオ体

表3 リトドリン注射液のメインピーク以外のピーク面積のドリトドリン面積に対する割合 (%)

Peak No.	1	2	3	4	5	6	7**	8	9	トレオ体 以外合計			
Retention time (time)	-	-	-	3.2	3.7	5.0	6.4	6.8	7.9	11.9	24.1	27.2	
ウテメリン注50mg	-	-	-	-	0.02	0.01	-	0.01	-	0.01	0.05	0.02	0.06
ウテロトップ点滴静注液50mg	-	-	-	0.02	0.02	0.01	-	0.01	0.01	0.01	-	0.03	-
リトドリン塩酸塩点滴静注液50mg「日医工」	-	-	-	0.02	0.02	0.01	-	-	-	0.01	-	0.03	-

**トレオ体