

リトドリン塩酸塩注射液の品質に関する検討状況について

国立医薬品食品衛生研究所
薬品部

H20.12.17. 第2回ジェネリック医薬品品質情報検討会

第2回ジェネリック医薬品品質情報検討会において、リトドリン塩酸塩注射液の純度試験結果が報告された（資料 2-1-4）。

原薬の純度試験に従い試験を実施し、2 製品（リンドルフ注、ウテロトップ注）において、原薬の規格を超える量の不純物ピークが認められた。メーカーにより、この物質が製造工程中における加熱滅菌によって生じる亜硫酸イオンの付加体であることが確認され、改善を行なうこととなった。

H25. 2.25. 第10回ジェネリック医薬品品質情報検討会

第10回ジェネリック医薬品品質情報検討会において、これまで課題として指摘された製剤の改善状況について説明され、リトドリン塩酸塩注射液については、各メーカーより以下の回答があった（資料 10-2）。

リンドルフ注（マルコ製薬(株)→日医工(株)）

製造工程の変更の検討の結果、製造工程の変更ではなく、原料追加（変更）を行うことにしました。原料追加の一変申請は、平成 23 年 1 月に承認を得ました。

以降、使用原料をより不純物の少ない新規原料（*注）に切り替えたことにより、トレオ体、加熱滅菌により増加するピーク 4 の不純物などの含有量を減少させることができ、変更前の製品と比べ、改善されたものと考えます。

原薬以外のピーク面積のリトドリン面積に対する割合（%）

変更前製品：トレオ体(0.35)、ピーク 4 (0.29)

トレオ体以外の最大値(0.29)

トレオ体以外の合計値(0.81)

変更後製品：トレオ体(0.01)、ピーク 4 (0.04)

トレオ体以外の最大値(0.04)

トレオ体以外の合計値(0.14)

なお、改善された製品は平成 23 年 3 月より出荷しています。

* 審議時の資料には原薬メーカー名を記載。

ウテロトップ注（川崎三鷹製薬(株)→共立製薬(株)）

ウテロトップ注の当時の製造方法では、滅菌の工程にて「加熱滅菌」を採用していましたが、この加熱滅菌により、ピーク 4 の不純物の増加が見られることが判明したため、本剤の製造方法における滅菌方法を「無菌ろ過」に変更すべく、本剤についての「製造

販売承認事項一部変更承認申請書」を平成 22 年 1 月 8 日付にて提出し、平成 23 年 5 月 10 日付にて承認されましたので、現在は、本剤の製造過程では「加熱滅菌」ではなく「無菌ろ過」を採用して製造されております。

「無菌ろ過」を採用して製造された製品の経時的安定性試験（6 か月加速安定性試験及び 3 年の長期安定性試験）も実施いたしました。その結果、本剤の経時的安定性も確保しております。

「ウテロトップ注」は「代替新規申請」により、現在は「ウテロトップ点滴静注液 50mg」に「販売名」を変更しています。

H25.10.17. 第 11 回ジェネリック医薬品品質情報検討会

第 2 回検討会において不純物についての課題が報告されたリトドリン塩酸塩注射液 2 製剤について、第 10 回検討会で報告された改善状況を確認する目的で、純度試験を実施した（資料 11-2-1）。

市場流通品を試料とした試験において、第 2 回検討会で指摘された不純物の大幅な減少を確認するとともに、その他の不純物についても原薬規格内であることが示された。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、その内容について了承された。

また、資料 11-2-2 として、リトドリン塩酸塩注射液の先発品と後発品について副作用発現頻度を比較した文献が事務局から紹介された。引き続き関係部署と協力し、情報収集を行なうと共に、必要に応じて本検討会で品質確認等の対応を行なうこととなった。