注射用塩酸リトドリン製剤の先発医薬品と 後発医薬品における品質比較

木村康浩*, 柴田ゆうか, 小豆原結佳, 土井穂波, 木平健治
広島大学病院薬剤部

Quality Assessment of Original and Generic Versions of Injectable Ritodrine Hydrochloride Products

Yasuhiro Kimura*, Yuuka Shibata, Yuka Shozuhara,
Honami Doi and Kenji Kihira

Department of Pharmaceutical Services, Hiroshima University Hospital

[Received December 22, 2005]
[Accepted April 25, 2006]

Very little information is available on the quality of generic products. In this regard, it has recently been reported that several adverse reactions, among them angialgia and phlebitis, occurred when generic versions of injectable ritodrine hydrochloride products were used in pregnant patients and that these adverse reactions subsided when the generic products were switched to the original product. This suggests that the generic products contained impurities that caused the adverse reactions. It is therefore essential to determine the constituents of generic products and compare them with those of the original product.

On doing this for the original and generic ritodrine hydrochloride products using high performance liquid chromatography, we found that 4 out of the 8 generics examined contained significantly higher amounts of impurities than the original product. In addition, it seemed that the generics contained unidentified impurities that were not present in the original product. For the other four generics, there was no difference in the proportion of impurities between them and the original product. These results suggest that there can be a great difference in quality between the original product and some generics. We must therefore choose generics based on quality information to minimize unpredictable adverse reactions so that more cost effective therapy may be achieved.

In the present study, we obtained information on the quality of a particular group of generic products, but we feel it is necessary to gather information on more generic products to ensure safety when using them.

Key words — ritodrine hydrochloride, quality, original product, generic product, adverse drug reaction, impurity

緒 言

わが国において、年々医療費は増大し、現在抜本的な薬価制度の見直しが審議され、薬剤費の節減を考える上で医療経済学的に安価な後発医薬品(以下、後発品と略す)の代用は重要な選択肢の一つとして認識されつつある。しかし、後発品が先発医薬品(以下、先発品と略す)と有効性、安全性においてまったく同一のものであることが確認されて初めて臨床使用が可能となると考えられるが、未だ後発品に関する情報は十分であるとはいえず、また製品格差が大きいために実際に医療現場で後発

品が十分に有効かつ安全に利用されているとはいいがたいのが現状と思われる。後発品の有効性・安全性に関しては平成10年度からは溶出試験規格を承認基準に設定して、一部の製剤においては同等性も確認・公表されつつある¹⁾。すでに錠剤や散剤、カプセル剤等の内用固形製剤に関しては多数の施設にて崩壊試験や溶出試験、安定性試験等が試みられ、先発品と後発品の比較が報告されている。一方、注射用製剤に関しては品質に関する報告は少なく、またその報告は義務付けられていない。しかしながら、注射用製剤は、直接体内に投与される剤形であるため、その無菌的な製造および品質の管理は、他の剤形と同様に厳格な good manufacturing practice の下に

* 広島市南区霞 1-2-3 ; 1-2-3, Kasumi, Minami-ku, Hiroshima-shi, 734-8551 Japan

実施される必要がある。一般に後発品は、製剤の品質、安定供給、情報提供などの面でやや信頼性が低いという不安があり、特に各製剤の品質を客観的、科学的に評価することは重要である。最近、注射用メシル酸ナファモスタットの後発品中には先発品より夾雑物の種類、含有量ともに多く、また後発品のロット間に夾雑物含有量のバラツキが認められたと報告されている²⁾。すなわち、この注射用製剤の後発品においては先発品と同程度の品質が保証されていない可能性が考えられ、後発品全般において安全性の確認が必要であることを示唆するものである。

β 刺激剤である注射用塩酸リトドリンは子宮収縮剤として切迫流産治療に汎用されており、2005年7月現在9社から後発品が発売されている。しかし、これまでに過敏性血管炎、血管痛、静脈炎などの副作用が後発品使用時にのみ高頻度に発現し薬剤変更に至ったなどの臨床症例が複数の医療機関から連続して報告された³⁻⁵⁾。したがって、上述の注射用メシル酸ナファモスタット製剤において認められたようにこの注射用塩酸リトドリン後発品においても夾雑物が存在する可能性が考えられた。

今回、われわれは後発品使用時における副作用を回避することの重要性を考慮し、後発品の品質試験を行う目的で、先発品と入手可能であった8社の後発品の含有成分量について高速液体クロマトグラフ(HPLC)法により比較検討を行った。また、複数ロットが入手可能であった製品についてロット間の品質格差に関して検討を行った。

方 法

1. 試験材料

試験材料は2005年7月の時点で製造承認されている注射用塩酸リトドリン製剤の先発品および入手可能であった後発品(8製剤)とした。検討した各製品の浸透圧比、pH、検討したロットの数、および製造番号を表1に示す。以下、後発品は製品A~Hと表記する。

2. HPLC 条件

カラムはProdigy 5 μ ODS(粒径5 μ m, 4.6mm i.d.×150mm, Phenomenex)を用い、220nmにおける吸光度を測定した。移動相は50mM リン酸二アンモニウム(0.1%オクタンスルホン酸ナトリウム含有):メタノール(70:30)を用い、流速0.5mL/minにて分析を行った。カラムオープン温度は35℃に設定し、試料注入量は20 μ Lとした。使用した試薬はすべて特級で、移動相用の溶媒はHPLC gradeを使用した。

3. 試料溶液および標準溶液の調製および測定

試料溶液は各製品(すべて塩酸リトドリンとして10mg/mL)を直接使用することとし、製品を移動相にて1000倍に希釈して標準溶液(10 μ g/mL)とした。各試料溶液、標準溶液をHPLCにより分析し、検出されたピーク面積を自動積分にて算出した。なお、各製品の単一ロットあたり3試料を測定し、その平均値を求めた。

4. データ処理

各試料溶液のクロマトグラムから算出された夾雑物の

表1. 試験に使用した注射用塩酸リトドリン製剤の浸透圧比、pH、および製造番号一覧

		浸透圧比*	pH*	ロット数	製造番号		
先発品		1	4.7 - 5.5	3	CVD1202	CVD1207	CVH0107
後 発 品	A	1	4.7 - 5.5	3	L010	L019	L018
	B	0.9 - 1.1	4.7 - 5.5	1	31111	-	-
	C	0.9 - 1.1	4.7 - 5.5	1	4PL02	-	-
	D	1	5 - 5.5	1	A2A4B	-	-
	E	1	4.7 - 5.5	3	B4001	C5001	K4006
	F	1	4.7 - 5.5	1	U21K	-	-
	G	0.9 - 1.1	4.7 - 5.5	3	5B003	-	-
	H	1	4.7 - 5.5	3	S051	T057	T056

* 浸透圧比、pHは各製品の添付文書より抜粋

ピーク面積を、対応する標準溶液のクロマトグラムから算出されたリトドリンのピーク面積で除することにより、その割合を算出した。複数ロットが入手可能であった製品に関しては全ロットにおける平均値で評価した。

各夾雑物の製品間比較には Dunnett の多重比較検定を、またロット間の各成分含有量の比較には一元配置分散分析を用い、それぞれ有意水準 5 % 未満で有意差があるものとした。

結 果

1. 各製品における成分分析

各製品の成分を HPLC により分析した結果、クロマトグラム上で先発品を含む全製品に主成分以外の物質由来と思われるピークが認められ、製品 A, B, C, D と製品 E, F, G, H はそれぞれほぼ同様の溶出パターンを示した。製品 A, B, C, D の夾雑物由来と思われるピークは先発品に比べ大きなものであり、一方製品 E, F, G, H のそれは先発品のものと同程度であった。以下、製品 A~D を高濃度群、製品 E~H を低濃度群とする。図 1 に先発品、および高濃度群(製品 A)と低濃度群(製品 E)の代表的なクロマトグラムを示す。製品 A に代表されるように高濃度群のクロマトグラムには夾雑物由来と思われるピーク 1, ピーク 2, ピーク 3 の存在が認められ、ピーク 1 は先発品では検出されなかった。低濃度群でもピーク 1 は検出されず、ピーク 2, ピーク 3 のいずれも高濃度群に比べそのピーク面積は小さく、先発品と同程度のものであった。図 2 に先発品および高濃度群と低濃度群において検出された夾雑物の合計ピーク面積を示す。なお、各製品のリトドリン標準溶液を分析

した結果、製品間のリトドリンピーク面積は同等であり、有意差は認められなかった。各製品で検出された夾雑物由来と考えられるピーク面積の合計を先発品と高濃度群および低濃度群との間で比較検討した。高濃度群のすべての製品の合計ピーク面積は先発品に比べ有意に大きいものであったのに対し、低濃度群ではすべての製品において先発品との差は有意なものではなかった。

2. 各製品におけるそれぞれの夾雑物含有量の比較

クロマトグラムに認められたピーク 1, ピーク 2, ピーク 3 の各製品間の含有量をリトドリン含有量に対する割合として比較した。表 2 に各製品における各夾雑物含有量を各ピーク面積をリトドリンピーク面積に対する割合として示す。ピーク 1 に関しては先発品および低濃度群では検出されなかったが、高濃度群においてはいずれの製品においても検出された。次にピーク 2 の含有量についてであるが、高濃度群の含有量は先発品に比較していずれの製品においても有意に高いものであったが、低濃度群では有意差は認められなかった。また、ピーク 3 の含有量に関しては高濃度群では先発品の約 10~20 倍であり、いずれも先発品に比べ有意に高い含有量であった。一方、低濃度群におけるピーク 3 の含有量は先発品の 1~4 倍程度であったが、製品 G を除くすべての製品で有意に高い含有量であった。

3. 各製品のロット間における夾雑物含有量の差

複数ロットの入手が可能であった先発品および後発品 A, E, H のロット間における各夾雑物含有量の差を一元配置分散分析により検討した。表 3 に分散分析の結果および各製品の夾雑物含有量の変動係数を示す。先発品

図 1. 注射用塩酸リトドリン製剤の HPLC クロマトグラム
(1)先発品 (2)後発品高濃度群の一例(製品 A) (3)後発品低濃度群の一例(製品 E)
①: ピーク 1, ②: ピーク 2, ③: ピーク 3, ④リトドリン

図2. 先発品および後発品の総夾雑物含有量の主成分に対する割合

表2. 先発品および後発品における各夾雑物の含有量
(リトドリンに対するピーク面積の割合として示す)

	リトドリンに対する割合(%)		
	ピーク1	ピーク2	ピーク3
先発品	ND	0.004±0.001	0.004±0.001
A	0.082±0.006	0.620±0.047 *	0.067±0.012 *
B	0.063±0.005	0.485±0.037 *	0.052±0.005 *
C	0.025±0.004	0.206±0.023 *	0.106±0.009 *
D	0.066±0.006	0.498±0.049 *	0.054±0.006 *
E	ND	0.006±0.001	0.013±0.001 *
F	ND	0.007±0.001	0.017±0.001 **
G	ND	0.025±0.001	0.007±0.001
H	ND	0.024±0.003	0.019±0.004 *

先発品に対して *p < 0.01, ** p < 0.05
ND : not determined

ではロット間格差は認められなかったが、高濃度群である製品Aではすべての夾雑物含有量に有意なロット間格差が認められた。また、低濃度群の製品Eではピーク2とピーク3に、製品Hではピーク3に有意なロット間格差が認められた。さらに先発品におけるピーク2、ピーク3の含有量の変動係数は10%以下であったのに対し、ロット間格差の認められた製品の各夾雑物含有量の変動係数は先発品のそれより大きいものであった。

考 察

錠剤やカプセル剤の後発品の承認要件としては、規格および試験法、安定性、生物学的同等性に関する資料の

提出が要求されている⁶⁾。一方、注射用製剤に関しては今回のような夾雑物含有量に関する比較試験はほとんど実施されていない。注射用塩酸リトドリン製剤の後発品においても同様な状況であり、経口剤については生物学的同等性が確認されているものの、注射用製剤については品質に関して先発品と後発品とを比較した資料はほとんどないのが現状である。さらに、メシル酸ナファモスタット製剤の比較試験報告²⁾にもみられるように先発品との間に大きな品質格差のある後発品が製造販売されているという事実からも、後発品の選定・導入の際、何らかの品質試験を行い安全性が確認できた品目を決定することは必要不可欠であると思われる。

今回の検討では、注射用塩酸リトドリン製剤の後発品

表3. 先発品および後発品(A, E, H)における各夾雑物含有量のロット間比較

	自由度	ピーク1			ピーク2			ピーク3		
		F	P	変動係数 (%)	F	P	変動係数 (%)	F	P	変動係数 (%)
先発品	2	—	—	—	3.139	0.1167	8.8	4.596	0.0616	3.8
高濃度群 (A)	2	10.246	0.0116	22.7	11.364	0.0091	23.5	5.872	0.0387	30.1
低濃度群 (E)	2	—	—	—	17.688	0.0030	54.5	6.025	0.0367	34.2
低濃度群 (H)	2	3.888	0.0826	20.4	1.915	0.2274	19.6	30.524	0.0007	35.4

: $p < 0.05$

の中には有意に高い濃度で夾雑物を含有する製剤が存在し、また先発品には認められない成分が一部の後発品に存在することが明らかとなった。さらに先発品におけるロット間の夾雑物含有量の差は軽微なものと考えられるが、後発品の一部にはロット間格差の存在が示唆され、先発品は一定規格の製品が製造・供給されているが、後発品においては品質のみならずロット間格差をも考慮する必要があると考えられる。これらの結果から、先発品を後発品に切り替えるべきかどうか、あるいは実際に切り替える場合には複数の後発品製剤からどの製品を選択するか慎重に議論すべきであると思われる。

塩酸リトドリン製剤先発品の開発時および再審査期間中における血管痛の発現率は0.22% (4例/1800例)であったのに対し、後発品に切り替えた後では血管痛の発現率が7.6% (5例/66例)に上昇したことが報告されている⁴⁾。一般に製剤の浸透圧比やpHが血管痛、静脈炎に与える因子として考えられるが、注射用塩酸リトドリン製剤の場合には先発品と後発品との間に浸透圧比、pHともに同等であることからこれらの因子がこれらの有害事象に関与しているとは考えにくい。ただし、すべての製剤中に含まれる緩衝剤や安定化剤は必ずしも同一ではなく、これらの添加剤が原因となっているか否かは不明である。しかしながら、注射用塩酸リトドリン製剤の先発品と後発品の一部との間に夾雑物の含有量に大きな差があることが判明したことから、これらの成分が原因となり上述のような副作用の一因となっている可能性は大いに考慮すべきと思われる。

今回、注射用塩酸リトドリン製剤の先発品と後発品の

品質比較試験を行った結果、後発品には夾雑物を含有する製品が数多く見受けられた。しかし、特筆すべきは夾雑物を大量に含有するものと先発品と同程度のものの二極化が認められたことである。このような極端な後発品の二極化が存在する事実は、本医薬品の後発品の中から一製品を選択する上で重要な情報となり得ると思われる。高濃度群と低濃度群が存在することに関する原因は明らかではないが、夾雑物が製造工程で混入した可能性、各製品に含有される安定化剤、緩衝剤等の添加物の違いにより製品化後の安定性に差が生じた可能性、また添加剤そのものが夾雑物として検出された可能性などが考えられる。この原因を明らかにすることにより後発品の品質評価のための有用な指針が確立できることが期待され、今後詳細な検討が必要である。

今回、夾雑物の同定に関する検討は行っていないが、一般に夾雑物として主成分の類縁体が混入する可能性が考えられる。図3に示すようにチラミンはリトドリンの類縁体であり、図1におけるピーク3とチラミン標準品のピークが一致したことから夾雑物の一つはチラミンであることが示唆された。高濃度群は先発品の10-20倍のピーク3由来の成分を含有しており、有害事象の一因となっている可能性が考えられる。今後、質量分析等によりチラミンが含有されていることを確認するとともに、さまざまな有害事象の原因がその他の夾雑物による可能性も否定できないため、これらの物質に関しても同定を行い有害事象との因果関係を検討する必要があると思われる。

注射用塩酸リトドリン製剤においては、先発品の品質

図3. リトドリンおよびチラミンの化学構造式

を基準として考えた場合、後発品の一部では夾雑物を非常に多く含有する製品が存在すること、先発品には含有されない物質が検出されたこと、またロット間格差が大きいことから、少なくとも先発品を上回る高品質の後発製品はないことが判明した。今回の注射用塩酸リトドリン製剤の品質試験の結果から安全面を最優先した場合、先発品か少なくとも低濃度群の使用が推奨されることが考えられる。

わが国では後発品の導入においてはまだ日が浅く、目先のコスト削減が優先されていることは否めない。高騰する医療費の抑制のためには、後発品を有効活用し、医療現場に定着させることも必要と思われる。しかしながら、後発品の使用によって患者不利益が生じないためには、今回のような検討を行い、高品質な製品のみを臨床使用していくための取り組みが必要と思われる。後発品の製造承認にあたっては一定症例を対象とした臨床試験を行うことにより安全性を明確にすること、また市販直後調査における副作用モニタリングにより安全性・有効性を保持することも今後検討する必要があると考える。

引用文献

- 1) 財団法人日本公定書協会編, 医療用医薬品品質情報集 [オレンジブック], 薬事日報社.
- 2) 本田義輝, 齋藤秀之, 注射用メシル酸ナファモスタット製剤の先発および後発医薬品におけるロット間品質試験, 医療薬学, **31**, 391-398 (2005).
- 3) 小川正樹, 矢次信三, 細谷直子, 佐藤朗, 平野秀人, 田中俊誠, 塩酸リトドリンの後発品の持続点滴静注により耳下腺腫脹と血清アミラーゼ値の上昇を繰り返した1例, 産科と婦人科, **119**, 391-394 (2004).
- 4) 三室卓久, 石塚文平, ウテメリン®注の後発品で頻発した液漏れ, 血管痛などの有害事象についての検討, 産科と婦人科, **127**, 827-830 (2004).
- 5) 三輪勝洋, 塩酸リトドリン注の後発医薬品投与により過敏性血管炎が発現した一症例, *Pharma Medica*, **21**, 124-125 (2003).
- 6) 厚生労働省医薬局審査管理課長通知, 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について, 医薬審発第786号, (平成13年5月31日).