ニカルジピン注射剤の先発医薬品と後発医薬品中の ニカルジピン分解物(L-1)含有量の違いに関する研究

大久保 正

弘前大学医学部附属病院・治験管理センター

Difference in Nicardipine Degradation Product (L-1) Content among Brand-name and Generic Nicardipine Injection Products

Tadashi Ohkubo

Clinical Research Center, Hirosaki University Hospital

[Received June 7, 2004
Accepted November 18, 2004]

Using high performance liquid chromatography (HPLC), the author determined the content of nicardipine degradation product (L-1) in brand-name and generic-name nicardipine injection products. The mobile phase consisted of 0.25% KH_2PO_4 (pH 6.5)- CH_3OH (25 : 75, v/v) and the detection wavelength was set at 254 nmUV. A separate peak for L-1 was identified by using reference standard compounds. Several products of nicardipine injection on the Japanese market were analysed and the L-1 contents varied among them. Through this study, we found that there were differences in quality between the brand-name and generic nicardipine injection products, and that there were also differences in quality among the individual generic products.

Key words — nicardipine, nicardipine degradation product, nicardipine, injection medicine, generic drugs

緒 言

これまで著者は、先発医薬品と後発医薬品の品質に関して医薬品情報の質という観点から種々研究を行ってきた¹⁻³⁾。医薬品情報に関しては、先発医薬品と後発医薬品間において、特に薬物動態など生物学的同等性に関するデータの質に大きな差があるという結論が得られている。

昨今、切迫する医療費の高騰を抑制する打開策として、後発医薬品の使用が奨励されている。しかし、その製剤品質に関する先発医薬品と後発医薬品の違いを理解するためのデータが十分に得られない状況では、後発医薬品の品質特性に関して十分な理解が得られないまま採用をせざるを得なかったのが医療現場の状況である。

先発医薬品と後発医薬品の製剤の品質に関するこれまでの報告では、錠剤の崩壊特性の違いによる薬物動態パラメーターのばらつきなどの例がある^{4,5)}。しかし、わが国での先発医薬品と後発医薬品の製剤の質に関するデータは、研究事例が少なく、散発的に出される研究結

果の一面的データに頼ってその違いを評価せざるを得ないのが現状である。

わが国の先発医薬品と後発医薬品の製剤品質を考えるとき、公定規格に定められた基本的項目に関してはいずれの製剤も規格をクリアーしており、その意味では製剤間に品質の差はないと判断できる。

しかし、後発医薬品を導入した医療現場でそれらを扱っていると、先発医薬品との間で微妙な差があることに気づくことが多い。先に著者は、ヒベンズ酸チペジンシロップの配合変化に関して先発製剤と後発製剤の間に違いがあることを報告し、その原因を製剤特性の観点から解明した⁶⁾。また、セフメタゾールナトリウム注射剤の後発品と先発品において、溶解時の色調に微妙な違いがあることを見出しその原因と製品間の違いに関しても解明した⁷⁾。

本論文では、塩酸ニカルジピン注射剤中に含まれるニカルジピン分解産物のビリジン体(L-1)の含有量に関して先発製剤と後発製剤において比較し、各社製剤間での品質の差に関して考察を行った。

* 青森県弘前市本町53 ; 53, Honcho, Hirosaki-shi, Aomori, 036-8563 Japan

方 法

結 果

1. 試薬

塩酸ニカルジピンはシグマ(株)製を用い、ニカルジピンピリジン体(L-1)は山之内製薬(株)より恵与いただいた物を用いた。塩酸ニカルジピン製剤は、先発製剤であるペルジピン®注射液(山之内製薬(株))と後発製剤はNKR®注(S製薬), APR®注射液(F薬品), RAD®注射液(T薬品工業), SAR®注(NI工業)を用いた。後発製剤の略名と製造承認番号は表1に示した。HPLC法の内部標準物質として用いたdi-n-butylphthalate(DBP)は和光純薬工業(株)製を用い、その他の試薬ならびにHPLC用溶媒はいずれも和光純薬工業(株)製の特級品を用いた。

2. 塩酸ニカルジピンならびにL-1のHPLC

塩酸ニカルジピンとL-1の分離定量にはHPLCを用いた。用いた装置は、日本分光(株)製 Model PU-980クロマトグラフィーポンプ、可視・紫外外部吸収検出装置は日本分光(株)製 Model UV-970を用い検出波長254nmにて検出を行った。HPLCのインジェクターはレオダイン社製 Model 7120(ループ容量100 μ L), 分離カラムは各社製の従来のODS-5 (150 $\times$ 4.6mm I.D.)と(株)YMC製YMC-Pack Pro C₁₈ RS (150 $\times$ 4.6mm I.D.)を用いた。移動相は0.25% KH₂PO₄:CH₃OHを25:75(v/v)の混合比で用い流量は1 mL/minとした。

3. L-1の検量線と精度・正確度

内部標準としてDBPを用い注射溶液中の濃度測定を想定し、L-1濃度0.5-10ng/mLの範囲において良好な直線性($r=0.9999$)が得られた。精度・正確度はL-1濃度0.5, 2.5, 10.0ng/mLにおいて6回繰り返し検定を行い精度・正確度を検討した。

4. 先発製剤と後発製剤のニカルジピン注射製剤中L-1の含有量定量

ニカルジピン注射製剤の測定は、各ニカルジピン注射製剤を精製水で5倍希釈し、希釈溶液0.5mLと内部標準物質のDBP(1 μ g/0.5mL)溶液0.5mLを混合し、その混合液20 μ LをHPLCに注入した。L-1の濃度は各試料のクロマトグラムから内部標準法にて濃度を算出した。

表1. ニカルジピン注射製剤(10mg)の略称と製造承認番号

略称	メーカー略称	製造承認番号
ペルジピン®注射液	山之内製薬	63AM-965
NKR®注	S製薬	21000AMZ00255000
APR®注射液	F薬品	21100AMZ00224
RAD®注射液	T薬品工業	21500AMZ00058000
SAR®注0.1%	NI工業	21300AMZ00164000

図1にニカルジピン注射液のクロマトグラムを示した。図1a)に見られるようにニカルジピンとL-1の分離は、通常のC₁₈カラムである従来のODS-5 (TSK gel ODS-80T, Develosil ODS-5, COSMOSIL 5 C₁₈)においては分離が不十分であり、図1b)に見られるように今回用いたYMC-Pack Pro C₁₈ RS (150 $\times$ 4.6mm I.D.)と0.25% KH₂PO₄:メタノールを25:75(v/v)の混合比の移動相の組み合わせで分離能 $R_s=2.05$ で完全な分離が可能であった。ニカルジピンとL-1のピークの同定は、標準添加法により、ニカルジピン注射製剤の各サンプルにL-1の標準品を添加しそのピークの増大により確認した。図1から見られるように、今回のクロマトグラフィー条件では大過剰に含まれるニカルジピンのピークからL-1のピークを完全に分離することができた。また、この結果は約100万分の1の含量であるL-1をニカルジピンとの混合状態の中で定量することも可能とした。

図2にDBPを内部標準物質に用いた場合のL-1の検量線を示した。検量線においては、0.5-10ng/mLの範囲で良好な直線性($r=0.9999$)を示し、微量なニカルジピン注射製剤の試料で約100万分の1の痕跡程度に含ま

図1. カラムの違いによるニカルジピンとL-1の分離

HPLC条件: a) Develosil ODS-5 カラム (150 $\times$ 4.6mm I.D.), b) YMC-Pack Pro C₁₈ RS (150 $\times$ 4.6mm I.D.) c) YMC-Pack Pro C₁₈ RS (150 $\times$ 4.6mm I.D.).

サンプル: a) ペルジピン®注射液, b) L-1 標準品, c) ペルジピン®注射液.

ピーク: 1: ニカルジピン, 2: L-1, 溶離液: 0.25% KH₂PO₄ (pH6.5): CH₃OH (25:75 v/v), 1mL/min, 検出波長: 254nmUV.

れる L-1 の定量可能性が示唆された。

図 3 には先発製剤であるペルジピン®注射液と後発医薬品である SAR®注(NI 工業), NKR®注(S 製薬), APR®注射液(F 薬品), RAD®注射液(T 薬品工業)の各注射液のクロマトグラムを示した。各製剤のクロマトグラムにおいて, L-1 はニカルジピンの大過剰のピークから完全に分離($R_s=2.05$)されており, 今回の分離システムが約100万分の1の含量の L-1 を定量するのに十分満足しうる分離システムであることが改めて示唆された。

表 2 には, ニカルジピンの含有量と L-1 含量を示した。表 2 から明らかなように, ニカルジピン含有量は先発品と後発品では大きな差が認められなかった。一方

L-1 の含有率においては, ペルジピンを100%とした場合, SAR®注(NI 工業)で576.9%, NKR®注(S 製薬)で83.2%, APR®注射液(F 薬品)で120.3%, RAD®注射液(T 薬品工業)で45.1%の L-1 含量をそれぞれ示した。ここで, 先発品と後発品間で L-1 の含量に大きな違いが見られたとともに, 後発品間でも含量の違いが見出された。なお, ロット番号の違いに関してはニカルジピンにおいてのみ検討した結果, ロット番号による L-1 の含量に差異は見られなかった。また, 後発医薬品に関してはロット番号の異なる製剤を購入できなかったため検討は行っていない。

また, 本分離系を用いて行った各製剤のニカルジピンの含量の測定は, 各製剤間で公定規格以内での若干の変動はあったものの, いずれの製剤も公定規格を満足するものであった。

図 2. L-1 の標準品による検量線 ($n=6$)

表 2. ニカルジピンと L-1 の各製剤における相対的含有量

略称	ニカルジピン(mg/mL)	L-1(ng/mL)
ペルジピン®注射液	0.98	1.13
NKR®注	1.00	0.94
APR®注射液	0.99	1.36
RAD®注射液	0.92	0.51
SAR®注0.1%	0.95	6.52

図 3. 先発および後発ニカルジピン注射液中ニカルジピン分解物 L-1 の HPLC 挙動

HPLC条件: YMC -Pack Pro C_{18} RS (150×4.6mm I.D.)
 ピーク: 1: ニカルジピン, 2: ニカルジピン分解物 L-1, 3: 内部標準物質 (DBP),
 サンプル: a) ペルジピン®注射液, b) SAR®注射液, c) NKR®注射液, d) APR®注射液, e) RAD®注射液, その他の条件は図 1 に同じ。

考 察

ジヒドロピリジン系カルシウム阻害薬は、ニフェジピンに典型例を見るようにジヒドロピリジン環が酸化を受けピリジン誘導体へ変化することが広く知られている⁸⁾。ニカルジピンは、ニフェジピンが持つ光化学反応性を抑えた光化学反応に安定なジヒドロピリジン系カルシウム阻害薬として開発されたが、原薬中に含まれる可能性のある不純物としてピリジン体であるL-1が知られ、L-1は強い光により生成する光分解産物でもあることが解明されている⁹⁾。

本研究では、ニカルジピン注射剤の先発品と後発品における品質の違いを検討するためその分解産物であるL-1に着目し、先発品を基準としてその含有量を比較検討した。その結果として、先発品と後発品では約5.7倍のL-1含有量の違いが見出された。一方、後発品間でもL-1含量に大きな差が見出され今回実験を行った後発剤4種類の間では約12.8倍の違いが見出された。また、今回検討した後発剤の中には、L-1の含量において先発品のペルジピンを凌ぎ、約半分量のL-1しか含まれていない製剤も見られた。さらにピークの同定には至っていないが、後発品の中にはL-1以外の夾雑物によるピークが出現する製剤も見られ、公定規格以下とはいえ製品を評価するという観点からは注目すべき点だと思われる。

以上の結果は、現在わが国で上市されているニカルジピン注射液製剤において、用いられているニカルジピン原薬の純度が異なることが推察される。これらの事実、用いている原薬の製造メーカーの技術力はもとより、原薬の生産国の違いにもよるものとも考えられる。

さらに、今回実験に用いた各々の製剤はすべて公定規格をクリアしていることは明確であり医薬品として何ら問題があるものではない。しかし後発医薬品を導入する際、後発医薬品製剤であれば価格的には同等であることから複数存在する後発医薬品の中からどのメーカーの製品を選択するかは判断に迷う点であると思われる。

今回の研究の結果は、後発医薬品間でも公定規格以外の面で品質に差が存在することを示すデータである。特に微量に含まれる不純物の含量の違いは、その製剤の品質を決定する大きな要因の一つとなることから、これらのデータは医薬品採用に際して大きな手がかりを与えられるものと考えられる。

各医療機関で先発医薬品を後発医薬品に切り替えたことにより副作用が発現した例は間々見られており¹⁰⁾、後発医薬品を採用・管理するに当たっては後発医薬品の中でも最も品質の高いものを選択することが薬を管理する薬剤師に課せられた大きな責務である。

このような観点から、今回の研究で示した後発医薬品における公定規格以外の品質の差に関するデータは、後発医薬品を選択する医療現場の薬剤師に有益な情報を提供するものであり、かつ品質の向上を目指して日夜努力を重ねている後発医薬品メーカーに対しても今後の品質改善のためのヒントを与える結果となると考えられる。

引用文献

- 1) 大久保正, わが国における後発医薬品の現状と問題点, 薬局, **53**, 1745-1754 (2002).
- 2) 大久保正, ブランド品とジェネリック製剤における医薬品情報の比較(第3報)—アテノロール製剤13品目における比較—, 第11回日本医療薬学会年会要旨集, 東京, 2001, p. 85.
- 3) 大久保正, ブランド品とジェネリック製剤における医薬品情報の比較(第4報)—ジクロフェナクナトリウム製剤16品目における比較—, 第12回日本医療薬学会年会要旨集, 福岡, 2002, p. 172.
- 4) 緒方安泰, 同種同効医薬品のバイオアベイラビリティ・バイオエクイバレンス, 月刊薬事, **36**, 2479-2482 (1994).
- 5) 松永光弘, 高中篤, 古庄賢巳, 小安勝, 菅原克也, 宮村栄樹, ジピリダモール錠の血中濃度の比較試験, 医薬ジャーナル, **24**, 1249-1252 (1988).
- 6) 大久保正, 0.5%ヒベンズ酸チペジジンシロップ後発品と塩化リゾチームシロップの混合による白色沈殿の生成機構と調剤上の問題がもたらす後発品採用の是非, 薬局, **54**, 2871-2874 (2003).
- 7) 大久保正, セフメタゾールナトリウム注射剤溶解時の先発品と後発品の色調の違いと製剤としての評価, 医薬ジャーナル, **40**, 3304-3310 (2004).
- 8) T. Ohkubo, H. Noro, High-performance liquid chromatographic determination of nifedipine and trace photodegradation product in hospital prescription, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **10**, 67-70 (1992).
- 9) 山之内製薬(株), ペルジピン®注射液インタビューフォーム, 3-6 (2000).
- 10) アルフレッサファーマ(株), パナベート副作用・感染症調査, アルフレッサファーマ(株)社内資料 (2004).