

医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）

2018. 7. 13 初版

有効成分	リトドリン塩酸塩																										
品目名（製造販売業者） 【後発医薬品】	1	リトドール点滴静注50mg	共和クリティケア																								
	2	ウテロン点滴静注液50mg	サンド																								
	3	リトドリン点滴静注50mg「PP」	ポーラファルマ																								
	4	ルテオニン点滴静注用50mg	あすか製薬																								
	5	リトドリン塩酸塩点滴静注液50mg「F」	富士製薬工業																								
	6	リトドリン塩酸塩点滴静注液50mg「日医工」	日医工ファーマ																								
	7	リトドリン塩酸塩点滴静注液50mg「オーハラ」	共創未来ファーマ																								
品目名（製造販売業者） 【先発医薬品】	①	ウテメリン注50mg	キッセイ薬品工業																								
効能・効果	<a href="http://www.bbdb.jp">http://www.bbdb.jp</a>																										
用法・用量	<a href="http://www.bbdb.jp">http://www.bbdb.jp</a>																										
添加物	<a href="http://www.bbdb.jp">http://www.bbdb.jp</a>																										
解離定数 <sup>1)</sup>	pKa <sub>1</sub> =9.02 pKa <sub>2</sub> =10.13 pKa <sub>3</sub> =10.77																										
溶解度 <sup>1)</sup>	水に溶けやすい（本品1gを溶かすのに要する水の量；2.5～3.3mL）。																										
原薬の安定性 <sup>1)</sup>	水	なし																									
	液性(pH)	なし																									
	光	<table border="1"> <thead> <tr> <th>保存条件</th> <th>保存期間</th> <th>保存形態</th> <th>結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>直射日光下</td> <td>3か月</td> <td>無色プラスチックびん</td> <td>経時的に着色し、乾燥減量値が若干低下した。</td> </tr> </tbody> </table>			保存条件	保存期間	保存形態	結果	直射日光下	3か月	無色プラスチックびん	経時的に着色し、乾燥減量値が若干低下した。															
		保存条件	保存期間	保存形態	結果																						
直射日光下	3か月	無色プラスチックびん	経時的に着色し、乾燥減量値が若干低下した。																								
その他	<table border="1"> <thead> <tr> <th>保存条件</th> <th>保存期間</th> <th>保存形態</th> <th>結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>45℃</td> <td>3か月</td> <td>無色ガラスびん</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>60℃</td> <td>3か月</td> <td>無色ガラスびん</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>30℃, 80%RH</td> <td>3か月</td> <td>ガラスシャーレ(開放)</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>30℃, 91%RH</td> <td>3か月</td> <td>ガラスシャーレ(開放)</td> <td>2か月後より着色し、乾燥減量値が若干増大した。</td> </tr> <tr> <td>室温</td> <td>36か月</td> <td>最終包装品</td> <td>変化なし</td> </tr> </tbody> </table>			保存条件	保存期間	保存形態	結果	45℃	3か月	無色ガラスびん	変化なし	60℃	3か月	無色ガラスびん	変化なし	30℃, 80%RH	3か月	ガラスシャーレ(開放)	変化なし	30℃, 91%RH	3か月	ガラスシャーレ(開放)	2か月後より着色し、乾燥減量値が若干増大した。	室温	36か月	最終包装品	変化なし
保存条件	保存期間	保存形態	結果																								
45℃	3か月	無色ガラスびん	変化なし																								
60℃	3か月	無色ガラスびん	変化なし																								
30℃, 80%RH	3か月	ガラスシャーレ(開放)	変化なし																								
30℃, 91%RH	3か月	ガラスシャーレ(開放)	2か月後より着色し、乾燥減量値が若干増大した。																								
室温	36か月	最終包装品	変化なし																								
膜透過性	なし																										
BCS・Biowaiver option	なし																										
薬効分類	259 その他の泌尿生殖器官及び肛門用薬																										
規格単位	1%5mL1管																										

【記載データ一覧】

	品目名	製造販売業者	BE	品質再評価	純度	検査
1	リトドール点滴静注50mg	共和クリティケア	記載対象外	記載対象外	①No. 6*	
2	ウテロン点滴静注液50mg	サンド			①No. 10*	
3	リトドリン点滴静注50mg「PP」	ポーラファルマ			①No. 2*	
4	ルテオニン点滴静注用50mg	あすか製薬			①No. 3*	
5	リトドリン塩酸塩点滴静注液50mg「F」	富士製薬工業			①No. 4*	
6	リトドリン塩酸塩点滴静注液50mg「日医エ」	日医エファーマ			①No. 9* ②No. 3	
7	リトドリン塩酸塩点滴静注液50mg「オーハラ」	共創未来ファーマ			①No. 8*	

注)「BE」は、生物学的同等性(BE)試験結果を示す。有効成分が完全に溶解した注射剤で血管内に直接投与するものについては、血中濃度の推移を変化させる要因が存在しないため、生物学的同等性試験は不要である。

【3 ページ】

注)「品質再評価」は品質再評価結果通知が発出されている品目を示す。品質再評価は、内用固形製剤の溶出性を溶出試験で確認したものであり、注射剤は検討対象外である。【4 ページ】

注)「純度」は、ジェネリック医薬品品質情報検討会での純度試験結果を示し、上記表中に番号の記載があるものは、試験を実施した品目である(上記表中の番号は、本情報集に掲載された純度試験結果中の番号と対応している)。全品目で空欄となっている場合は、純度試験未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該試験実施以降に承認された品目等である。【5~6 ページ】

注)「検査」は、後発医薬品品質確保対策事業検査結果を示し、上記表中に○印がついているものは検査を実施した品目である。全品目で空欄となっている場合は、検査未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該検査実施以降に承認された品目等である。【7 ページ】

\*: 旧販売名で記載

【生物学的同等性（BE）試験結果】

記載対象外

【品質再評価（医療用医薬品品質情報（オレンジブック））】

記載対象外

製剤 No	製品名	製造販売元	備考
先発	ウテメリン注 50mg	キッセイ薬品工業(株)	先発医薬品
No. 2	リトドリン注「科薬」	ポーラファルマ(株)	製品名変更
No. 3	ルテオニン注	あすか製薬(株)	製品名変更
No. 4	リメトラーク点滴静注液 50mg	富士製薬工業(株)	製品名変更
No. 5	ウテロトップ注	川崎三鷹製薬(株)	承認整理済み
No. 6	リトドール点滴静注液 50mg	アイロム(株)	製品名・製造販売元変更
No. 7	ピロスデン静注液 50mg	大洋薬品工業(株)	承認整理済み
No. 8	ウテメナル点滴静注液 50mg	エール薬品(株)	製品名・製造販売元変更
No. 9	リンドルフ注	マルコ製薬(株)	製品名・製造販売元変更
No. 10	ウテロン注	サンド(株)	製品名変更

表27 リトドリン注射剤液のメインピーク以外のピーク面積の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	0.02
リトドリン注「科薬」	-	0.00	0.00	0.01	0.04	0.03	-	-	0.01	0.01	-	0.04	0.13
ルテオニン注	-	0.01	0.00	0.05	0.04	0.03	-	-	0.01	0.01	-	0.04	0.19
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	0.15
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	1.40
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	0.17
ピロスデン静注液50mg	-	0.01	-	0.04	0.01	-	-	-	-	0.32	0.04	-	0.10
ウテメナル点滴静注液50mg	-	0.00	-	0.01	0.04	0.01	-	-	0.01	0.01	-	0.04	0.11
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	0.81
ウテロン注	0.00	0.01	0.02	0.03	0.01	-	-	-	-	0.28	0.04	0.01	0.11

\* チラミン

\*\* トレオ体

リトドリン塩酸塩注射液 10 製品の純度試験結果を表 27 に示した。日局のリトドリン塩酸塩の原薬の純度試験に準じて試験を実施したところ、10 製品のうち、ウテロトップとリンドルフ以外の製品では、原薬の規格内であった。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、規格値をリトドリンのピーク面積に対する割合に換算すると、トレオ体の面積はリトドリンの 0.4% 以下、トレオ体以外のピーク面積はリトドリンの 0.15% 以下、トレオ体以外の類縁物質の合計面積はリトドリンの 2% 以下であった。ウテロトップ及びリンドルフにおいて、ピーク 4 は、「トレオ体以外のピーク面積はリトドリンの 0.15% 以下」の原薬規格を超えていた。製剤では分解生成物に関しては原薬とは規格設定が異なることも多く、原薬規格との比較は必ずしも適当ではないが、製品間で差が認められた。なお、リンドルフに関しては、承認申請書に設定されている不純物規格に基づいた試験法に従って薄層法を実施し、ヒドロキシベンズアルデヒド含量 0.2% 以下の製剤の規格に適合することを確認した。

メーカーの調査によって、ピーク 4 の不純物が他製品に比べて多い原因が加熱滅菌であることが明らかとなり、ピーク 4 が、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たことから、製品の安全性に特段の影響は無いと考えられた。今回の結果から、これらの 2 製品では、より不純物が少ない製品を製造するために工程変更を検討している。

※改善後の製剤については、ジェネリック医薬品品質情報検討会で純度試験が行われた（次ページ、【純度試験結果②（ジェネリック医薬品品質情報検討会）】参照。

【純度試験結果②（ジェネリック医薬品品質情報検討会）】<sup>3)</sup>

製剤 No	せ製品名	製造販売元	ロット番号	使用期限	備考
No. 1	ウテメリン注 50mg	キッセイ薬品工業 (株)	CEZ0502	2015. 08	先発医薬品
No. 2	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	承認整理 済み
No. 3	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	承認し、 製造販売元 変更

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	-	0.02
リトドリン注「科薬」	-	0.00	0.00	0.01	0.04	0.03	-	-	0.01	-	0.01	-	0.04	-	0.13
ルテオニン注	-	0.01	0.00	0.05	0.04	0.03	-	-	0.01	-	0.01	-	0.04	-	0.19
リメトラック点滴静注液50mg	-	-	-	0.01	0.04	0.02	0.01	-	0.01	-	0.03	-	0.07	-	0.15
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	-	1.40
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	-	0.17
ピロスデン静注液50mg	-	0.01	-	0.04	0.01	-	-	-	-	-	0.32	0.04	-	-	0.10
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	-	0.11
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	-	0.81
ウテロン注	0.00	0.01	0.02	0.03	0.01	-	-	-	-	-	0.28	0.04	0.01	-	0.11

\*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	0.12
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	-	0.11
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	-	0.08

\*\*トレオ体

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。

【後発医薬品品質確保対策事業検査結果】

なし

【分析法（純度試験）】

なし



**【関連情報】**

なし

**【引用情報】**

- 1) ウテメリン注 50mg（製造販売元：キッセイ薬品工業株式会社）医薬品インタビューフォーム（2015年12月改訂、第6版）
- 2) 第2回ジェネリック医薬品品質情報検討会 資料 2-1-4
- 3) 第11回ジェネリック医薬品品質情報検討会 資料 11-2-1