

医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）

2018. 4. 25 初版

有効成分	シスプラチン		
品目名（製造販売業者） 【後発医薬品】	1	シスプラチン注10mg「日医工」	日医工
	2	シスプラチン点滴静注10mg「マルコ」	日医工ファーマ
	3	シスプラチン点滴静注液10mg「ファイザー」	ファイザー
	4	シスプラチン注25mg「日医工」	日医工
	5	シスプラチン点滴静注25mg「マルコ」	日医工ファーマ
	6	シスプラチン点滴静注液25mg「ファイザー」	ファイザー
	7	シスプラチン注50mg「日医工」	日医工
	8	シスプラチン点滴静注50mg「マルコ」	日医工ファーマ
	9	シスプラチン点滴静注液50mg「ファイザー」	ファイザー
品目名（製造販売業者） 【先発医薬品】	①	ブリプラチン注10mg	ブリistol・マイヤーズ スクイブ
	②	ランダ注10mg／20mL	日本化薬
	③	ブリプラチン注25mg	ブリistol・マイヤーズ スクイブ
	④	ランダ注25mg／50mL	日本化薬
	⑤	ブリプラチン注50mg	ブリistol・マイヤーズ スクイブ
	⑥	ランダ注50mg／100mL	日本化薬
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>	0.9%塩化ナトリウム溶液中では、中性物質でイオン性を示さず、酸解離定数 pKa は存在しない。		
溶解度	水に溶けにくい（溶解度：水（1mL） 1mg）。 <sup>1)</sup> 水に溶けにくい（1gを溶解するのに必要な溶媒量：913～933mL（測定温度 20±5℃））。 <sup>2)</sup>		
原薬の安定性	水 <sup>1)、2)</sup>	なし	
	液性(pH) <sup>1)、2)</sup>	なし	
	光	(1) <sup>1)</sup> 本品の原末本品の原末は、白色蛍光灯下 1000 ルクス 30 日、自然直射光下 30 日の保存条件で湿度及び光による影響は認められない。	

(2)<sup>2)</sup>

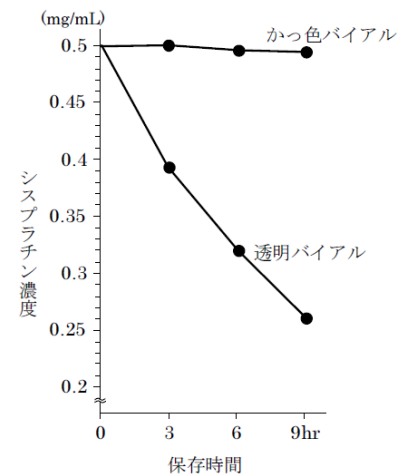
①シスプラチンの安定性

保存条件		保存期間	保存形態	結果
光	人工気象装置 (30,000ルクス)	7日	透明サンプル チューブ	変化なし
	室内散光 (600ルクス)	2ヵ月		

測定項目：性状（色）、確認試験、純度試験、乾燥減量、含量

②シスプラチン 0.5mg/mL 濃度の 0.9%塩化ナトリウム溶液の光に対する安定性

かつ色バイアル及び透明バイアル入りのシスプラチン 0.5mg/mL 濃度の 0.9%塩化ナトリウム溶液の光に対する影響（高圧水銀灯 100W）を検討した結果、以下に示すとおり、透明バイアルでは経時的に含量の低下がみられた。



その他

(1)<sup>1)</sup>

本品の原末は、室温密封 37 ヶ月、37°C密封 3 ヶ月、50°C密封 6 週の保存条件において安定である。また、50°C74%RH 開放 6 週の保存条件で湿度による影響は認められない。

(2)<sup>2)</sup>

シスプラチンの安定性

保存条件		保存期間	保存形態	結果
長期	室温	39 ヶ月	かつ色サンプルチューブ	変化なし
熱	40°C	8 ヶ月	かつ色サンプルチューブ	変化なし
	50°C	6 ヶ月		
	60°C	4 週		
湿度	40°C、RH90%	4 週	秤量びん(遮光)	変化なし
0.5mg/mL 0.9%塩化ナトリウム溶液*	室温	3 ヶ月	透明バイアル(遮光)	わずかな含量低下(2.0%)がみられた。
	40°C	3 ヶ月		経時的な含量低下(4.9%)及び pH 上昇がみられた。

測定項目：性状(色)、確認試験、純度試験、乾燥減量、含量

\* シスプラチンは、塩素イオンを含まない水溶液中ではアコ錯体が生成し、経時的に含量が低下するため、0.9%塩化ナトリウム溶液を用いて検討した。

膜透過性

なし

BCS・Biowaiver option	なし
薬効分類	429 その他の腫瘍用薬
規格単位	10mg 20mL 1瓶 25mg 50mL 1瓶 50mg 100mL 1瓶

【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	シスプラチン注10mg「日医工」	日医工	記載対象外	記載対象外	No. 4	
2	シスプラチン点滴静注10mg「マルコ」	日医工ファーマ			No. 5	
3	シスプラチン点滴静注液10mg「ファイザー」	ファイザー			No. 2*	
4	シスプラチン注25mg「日医工」	日医工				
5	シスプラチン点滴静注25mg「マルコ」	日医工ファーマ				
6	シスプラチン点滴静注液25mg「ファイザー」	ファイザー				
7	シスプラチン注50mg「日医工」	日医工				
8	シスプラチン点滴静注50mg「マルコ」	日医工ファーマ				
9	シスプラチン点滴静注液50mg「ファイザー」	ファイザー				

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。

【5 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。【6 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。【7~13 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。【14 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

表 1. 試験に使用した製剤

製剤 No	製品名	ロット番号	製造販売元	備考
No. 1	ブリプラチン注 10mg	0B57336	ブリistol・マイヤーズ(株)	先発医薬品
No. 2	プラトシン注 10	341PK	ファイザー(株)	製品名変更
No. 3	ランダ注 10mg/20mL	105620	日本化薬(株)	先発医薬品
No. 4	シスプラチン注 10mg「日医工」	CT0800	日医工(株)	
No. 5	シスプラチン点滴静注 10mg「マルコ」	Y601	日医工ファーマ(株)	
No. 6	シスプラチン点滴静注 10mg「マイラン」	BD032	マイラン製薬(株)	承認整理済み

はじめに

第 5 回ジェネリック医薬品品質情報検討会において、薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会にて委員から指摘のあったシスプラチンの後発品で腎障害が多かったとの研究報告に関連して、後発品の品質を確認するよう意見があったことから、シスプラチン注射剤の純度試験を実施し、検証することとした。

調査の実施方法

シスプラチン注射剤 6 製剤を購入し、以下の三通りの条件で純度試験を実施した。表 1 に製剤のリスト、使用したロット番号を、表 2 に製剤の添加物を記載した。

試験法 1：シスプラチンは日本薬局方（日局）収載品で、原薬の純度試験に、アンミニトリクロロ白金酸アンモニウム（トリクロロ体）の限度値が規定されており、この分析条件を準用して試験を行った。

試験法 2：承認申請書記載法で、多くの不純物を分離できるとされている HPLC 法を用いて純度試験を実施した。これは試験対象の 6 製剤中、4 製剤でトリクロロ体に対する純度試験法として採用されている方法と同様である。

試験法 3：ヨーロッパ各局方（EP）の原薬規格に収載されているトリクロロ体及びトランス体に関する純度試験に準じて試験を行った。

なお、米国薬局方（USP）には、原薬と注射剤が収載されており、日局とほぼ類似の方法がトリクロロ体の純度試験として設定され、トランスプラチンの限度試験としてもう一つの HPLC 法が設定されている。

## 1. 試験製剤

表 2. 試験製剤の添加物

製剤番号	製品名	添加物	
		安定剤・等張化剤	pH調整剤
1	ブリプラチン注10mg	塩化ナトリウム180mg	塩酸適量
2	プラトシン注10	塩化ナトリウム180mg	塩酸適量
3	ランダ注10mg/20mL	塩化ナトリウム180mg	塩酸適量
4	シスプラチン注10mg「日医工」	塩化ナトリウム180mg	塩酸適量
5	シスプラチン点滴静注10mg「マルコ」	塩化ナトリウム180mg	塩酸適量
6	シスプラチン点滴静注10mg「マイラン」	塩化ナトリウム180mg	塩酸適量、水酸化ナトリウム適量

## 2. 標準品

シスプラチン標準品：日本薬局方標準品

類縁物質：USP 標準品

アンミニトリクロロ白金酸アンモニウム (Potassium Trichloroammineplatinat, #1551300)

トランスプラチン (Transplatin, #1672803)

## 3. 試験法 1

### 3-1. 分析条件

日本薬局方原薬の純度試験に準じて以下の条件で行った。

HPLC 装置：島津 ProminenceLC-20 シリーズ

検出器：紫外吸光光度計（測定波長 209nm）

カラム：Waters Spherisorb S10 SAX 4.6x250mm (JPTI2006 シスプラチンの項を参考に選択した)

カラム温度：25°C付近の一定温度

移動相：硫酸アンモニウム溶液（1→800）

流量：アンミニトリクロロ白金酸アンモニウムの保持時間が約 8 分になるように調整する。

試料注入量：40  $\mu$ L

### 3-2. 標準溶液、使用溶液の調製

USP アンミニトリクロロ白金酸アンモニウム（トリクロロ体）標準品を、80°Cで3時間乾燥後、0.9%NaCl で溶解し、最終濃度 5  $\mu$ g/mL の標準溶液とした。同様に、USP トランスプラチン（トランス体）標準品 5  $\mu$ g/mL 溶液を調製した。各製剤は製剤そのまま（10mg/20mL=0.5mg/mL）で試料溶液とした。

### 3-3. 結果と考察

図 1 に 6 種のシスプラチン製剤の HPLC クロマトグラムとトリクロロ体の標準品のクロマトグラムを示した。シスプラチンのメインピークの前のピークはトランス体の溶出位置とほぼ一致するが、単一のピークではないと思われた。

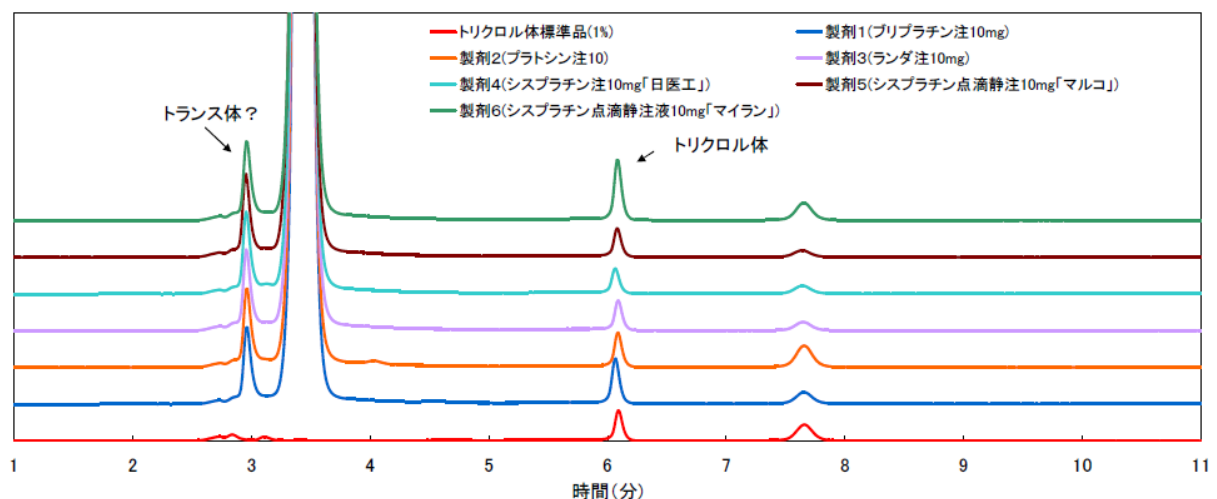


図 1 シスプラチン注射剤の HPLC クロマトグラム比較



各製剤の HPLC プロファイルは類似していた。約 6 分に溶出するトリクロロール体の含有量を、類似物質標準品トリクロロール体溶液（1%）との面積比から算出し、表 3 に示した。日局の原薬規格ではトリクロロール体の限度値は 1% 以下であるが、注射剤は収載されていないため、製剤としての限度値は無い。製剤の規格は承認申請書に規定されており、日局の試験法を用いているのは製剤 4 のみで、他は試験法 2 を用いている。製剤 4 のトリクロロール体の限度規格は 3% 以下であり、規格に適合していた。

我が国では、日局の原薬規格にも、製剤の承認申請書の規格にもトランス体の限度規格は設定されていない。なお、USP では、トランス体として、原薬、製剤共に 2% 以下、EP では原薬に 2% 以下の規格が設定されている。

表 3. シスプラチン注射剤中のトリクロロール体含有量

製剤	トリクロロール体含有量 (%)				
	No. 1	No. 2	No. 3	平均	標準偏差
1	0.73	0.71	0.69	0.71	0.01
2	1.34	1.30	1.26	1.30	0.03
3	0.53	0.52	0.50	0.52	0.01
4	0.50	0.50	0.48	0.49	0.01
5	0.42	0.41	0.40	0.41	0.01
6	1.08	1.06	1.02	1.05	0.02

局方シスプラチン原薬のトリクロロール体の規格は 1% 以下。

#### 4. 試験法 2

##### 4-1. 分析条件

承認申請書記載の方法に準じて、異なる試験法でさらに純度試験を試みた。

HPLC 装置：島津 ProminenceLC-20 シリーズ

検出器：紫外吸光光度計（測定波長 210nm）

カラム：Shodex OH pak SB-804HQ（8mmx300mm）

カラム温度：20℃

移動相：0.9%塩化ナトリウム水溶液

流速：1mL/min

試料注入量：40 μL

##### 4-2. 試料の調製

3-2 と同様

4-3. 結果と考察 図 2 に標準溶液と、6 製剤のクロマトグラムを示した。トリクロロール体とトランス体の溶出位置は、試験法 1 と逆になり、不純物の分離は大きく異なる条件であった。

トリクロロール体とシスプラチンとの分離が若干悪い傾向があったが、表 4 に、検出されたピークのシスプラチンピーク面積に対する割合を示した。シスプラチン注射剤の承認申請書では、トリクロロール体の限度試験として、製剤 4 では JP による試験法 1 が、他の製剤ではほぼ試験法 2 に準じた試験が設定されていた。製剤 5 では純度試験が設定されていなかった。それぞれの、承認申請書の限度値も表 5 に示した。

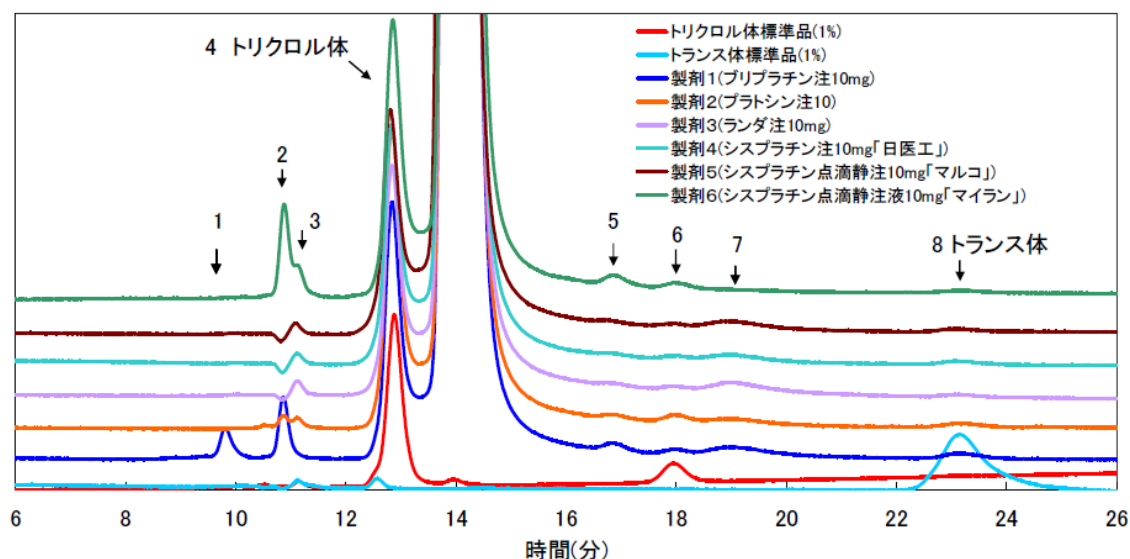


図2 標準溶液とシスプラチン注射剤の HPLC クロマトグラム

表4. シスプラチン注射剤のメインピーク以外のピーク面積のシスプラチン面積に対する割合 (%)

ピークNo.	1	2	3	4*	5	6	7	8**	合計
溶出時間 (分)	9.77	10.8	11.1	12.8	16.8	17.9	18.5	23	
1	0.23	0.31	-	1.61	0.06	-	0.12	0.09	2.41
2	-	0.06	0.05	1.93	-	0.05	-	0.06	2.14
3	-	-	0.06	1.41	-	-	0.13	-	1.61
4	-	-	0.05	1.42	-	-	0.07	0.05	1.59
5	-	-	0.05	1.31	-	-	0.08	-	1.44
6	-	0.47	0.13	1.73	0.08	-	-	-	2.41

\*トリクロル体、\*\*トランス体  
定量限界を0.05%とした

トリクロル含有量は、試験法1よりも数値的には大きくなった。これはピークの出現位置が異なるためと、ピークの分離がやや悪いためと思われる。いずれにしても、承認規格にはすべて適合していた。また、製剤としての純度試験が設定されていない製剤5でも、原薬には純度試験が設定されているため、製剤としてはほぼ同程度の品質が確保されている。トランス体含有量は少なく、試験法1では、トランス体を分離できていないことが示唆された。

表5には、トリクロル体とトランス体の標準溶液に対して求めた、類縁物質含有量、及び承認申請書の規格値を示した。値は表4より若干小さくなった。いずれも規格に適合していた。

表5 類縁物質標準液から求めた含有量%

溶出時間(分)	12.8	23	トリクロル体の承認申請書限度値
ピーク no.	4*(トリクロル体)	8**(トランス体)	
1	1.41	0.07	3%以下
2	1.71	0.05	3%以下
3	1.28	0.02	3%以下
4	1.30	0.04	3%以下
5	1.26	0.03	-
6	1.57	0.02	2%以下

## 5. 試験法 3

### 5-1. 分析条件

EP のシスプラチンの純度試験に準じて、純度試験を試みた。

HPLC 装置：島津 ProminenceLC-20 シリーズ

検出器：紫外吸光光度計（測定波長 210nm）

カラム：GL Science Inertsil C8-4 5 $\mu$ m 4.6x250mm (material lot no.FB5-2978)

カラム温度：20 $^{\circ}$ C

移動相：1.08g オクタンスルホン酸ナトリウム，1.70g 硫酸水素テトラブチルアンモニウム，2.72g リン酸二水素カリウムを 950mL の水に溶かし，1M 水酸化ナトリウムで pH5.9 とし、水を加えて 1000mL とする。

流速：1mL/min

試料注入量：20 $\mu$ L

### 5-2. 試料の調製

EP のシスプラチン原薬の純度試験に準じた。ただし、製剤の濃度が規定されている試料濃度の半分であることから、各製剤は 10mg/20mL (=0.5mg/mL) を希釈せずにそのまま用い、標準溶液を半分の濃度に変更した。

### 5-3. 結果と考察

各製剤を HPLC により分析した結果、メインピーク以外に 8 個のピークを検出した（図 3）。類縁物質の標準溶液よりピーク 2 がトランス体、ピーク 5 がトリクロル体と溶出時間が一致した。またピーク 6 は、シスプラチンのアコ体である。HPLC プロファイルには、製剤間で大きな差は認められなかった。

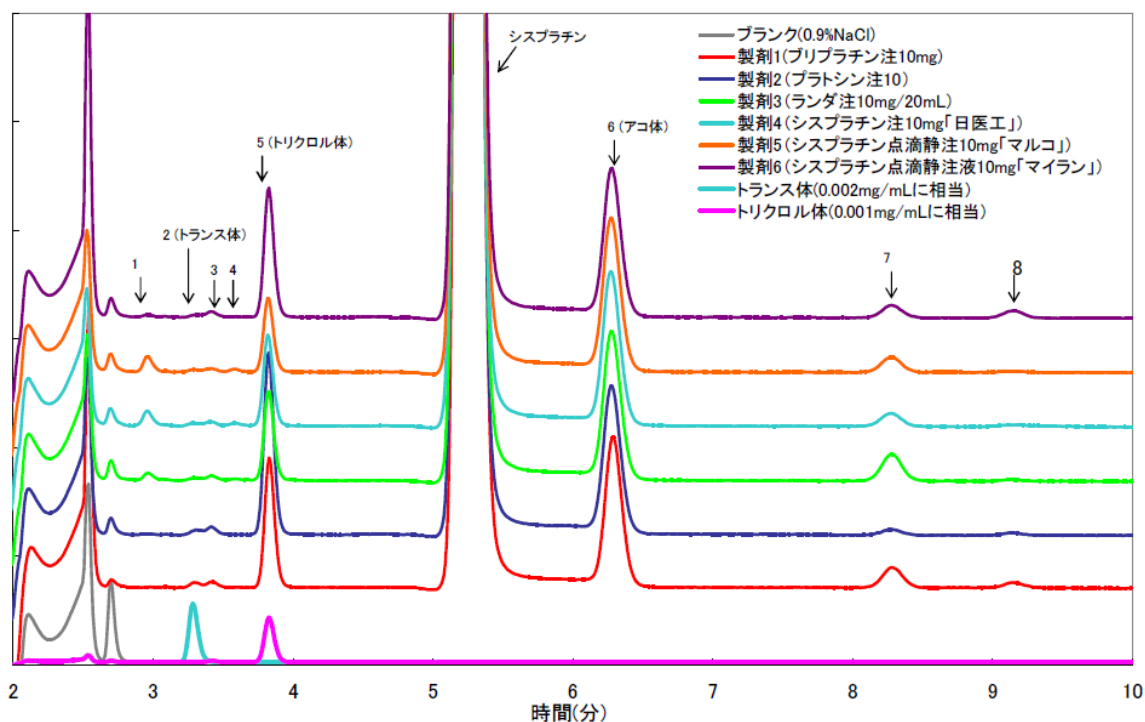


図 3 シスプラチン注射剤の HPLC クロマトグラム

溶出時間(分)	2.95	3.28	3.41	3.58	3.82	6.27	8.28	9.13	合計
ピークno.	1	2*	3	4	5**	6***	7	8	(2,5,6を除く)
1	-	-	-	-	0.97	1.83	0.31	0.08	0.39
2	-	-	-	-	0.99	1.36	0.07	0.03	0.10
3	-	-	-	-	0.49	1.37	0.30	0.01	0.31
4	0.09	-	-	-	0.50	1.42	0.15	0.02	0.26
5	0.10	-	-	-	0.44	1.53	0.19	0.02	0.31
6	-	-	-	-	0.72	1.40	0.14	0.08	0.22

\*トランス体, \*\*トリクロル体, \*\*\*アコ体

EPに従って, 0.05%以下のピークは無視できるピーク(-)とした.

各類縁物質ピークのシスプラチンのピーク面積に対する割合を表6に示した. EPに従って, 0.05%以下のピークは無視できるピークとした. これらの数値からも, シスプラチン注射剤の不純物は製剤間で大きな差がないと思われる.

次に, 忠実にEPの試験法に従って, 類縁物質の標準溶液を使って, 類縁物質の含有量を求めた結果を表7に示した. EPの原薬における規格値は, トランス体2%以下, トリクロル体1%以下である. トランス体はいずれも無視できる濃度とされる0.05%以下である.

表7 EP通りに求めた類縁物質の含有量%

溶出時間(分)	3.283	3.821
ピークNo.	2*	5**
1	0.04	0.61
2	0.04	0.86
3	0.03	0.42
4	0.03	0.43
5	0.02	0.35
6	0.02	0.61

\* 類縁物質A(トランス体)

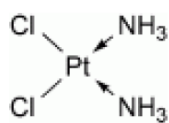
\*\* 類縁物質B(トリクロル体)

## 6. 結論

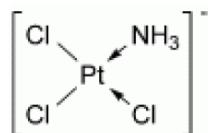
全体としてみると, 試験法によって類縁物質の分離状態は異なっており, 試験法1では, トランス体の, 試験法2ではトリクロル体で分離が良くないと思われた. 試験法3が最も良好な結果を与えていると思われる.

シスプラチン注射剤の不純物量は, 検討した純度試験条件下では, 製剤間で不純物量に大きな差は認められなかった.

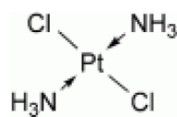
Appendix シスプラチンと類縁物質の構造式



シスプラチン



アンミントリクロロ白金酸塩  
(トリクロル体)



トランスプラチン (トランス体)

【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) ランダ注 10mg/20mL／25mg/50mL／50mg/100mL（製造販売元：日本化薬株式会社）医薬品インタビューフォーム（2013年10月改訂、第17版）
- 2) ブリプラチン注 10mg／25mg／50mg（製造販売元：ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社）医薬品インタビューフォーム（2014年12月改訂、第4版）
- 3) 第7回ジェネリック医薬品品質情報検討会 資料7-5