

後発医薬品注射剤における純度試験

はじめに

ジェネリック医薬品は、品質、有効性及び安全性が先発医薬品と同等であるとして、科学的な評価をされている一方で、その品質に対する懸念は多く、ジェネリック医薬品の普及のためには、その品質の信頼性の向上を図ることが急務となっている。

そのような中、ジェネリック医薬品の品質確保に向けて、平成19年度に、国立医薬品食品衛生研究所及び地方衛生研究所において、注射剤の不純物に関する試験を行ったところである。

1. 試験実施品目の選定について

平成16年9月～平成19年8月までの3年間分の文献検索等から、注射剤の不純物に関する指摘等のある成分を中心に、表1に示した10成分、12製剤の94製品の注射剤について試験を実施した。

表1 注射剤の純度試験実施製剤一覧

製 剂	規 格	含 量	対象製品数
エルカトニン注射液	日局、原薬	10エルカトニン単位1管	13 (先1、後12)
注射用オザグレルナトリウム	第一追補	20mg1瓶	11 (先2、後9)
オザグレルナトリウム注射液	承認申請書	20mg1管、80mg1管	5 (先0、後5)
注射用セファゾリンナトリウム	第一追補	1g1瓶	5 (先1、後4)
ニカルジピン塩酸塩注射液	日局	10mg 1管	7 (先1、後6)
注射用バンコマイシン塩酸塩	日局	0.5g 1瓶	8 (先1、後7)
注射用ピペラシリンナトリウム	日局	1g1瓶	7 (先1、後6)
注射用ファモチジン	日局	20mg 1管	6 (先0、後6)
ファモチジン注射液	承認申請書	20mg 1管	1 (先1、後0)
注射用ミノサイクリン塩酸塩	第一追補	100mg 1瓶	6 (先1、後5)
注射用ナファモスタットメシリ酸塩	承認申請書	10mg 1瓶(1製剤は50mg1瓶)	15 (先1、後14)
リトドリン塩酸塩注射液	日局、原薬	50mg1管	10 (先1、後9)
		合 計	94 品目

2. 各製剤の純度試験の実施方法

規格試験方法は、表1に示したように、日局、同第一追補に純度試験法が収載されているものは、それぞれの規格試験法に従い、公的規格が設定されておらず、承認申請書に純度規格が設定されているものについては、承認申請書に記載されている方法に従った。なお、エルカトニン注射液及びリトドリン塩酸塩注射液については、日局原薬の純度試験方法に準じて試験を行った。

2.1 試験製剤一覧

試験を実施した製剤について、製品一覧を表2～表13に示した。

2.2 試験操作法

2.2.1 エルカトニン注射液

日局のエルカトニン原薬における純度試験を準用した。本品をそのまま試料溶液とし、その 200μL を正確にとり、日局エルカトニンの純度試験の方法に従って、液体クロマトグラフィーにより試験を行い、試料溶液の各々のピーク面積を自動積分法により測定する。

[装置]

HPLC:島津 LC-10Vp システム

カラム:YMC-ODS-AM S-5 (4.6×150mm, 5μm)

2.2.2 注射用オザグレルナトリウム

日局第1追補の注射用オザグレルナトリウムの純度試験を適用した。

[装置]

HPLC:島津 LC-10Aシステム

カラム:TSK gel ODS 80T_M (4.6×150mm, 5μm)

2.2.3 オザグレルナトリウム注射液

オザグレルナトリウム注射液の純度試験はそれぞれの製造承認申請書に記載されており、試験法は、製品間でほぼ同様であったため、最も厳しい規格を設定している製品の純度試験法を全ての製品に適用して比較した。すなわち、表示量に従い、オザグレルナトリウム 20mg に対応する量をとり、移動相を加えて正確に 50mL とし、試料溶液とした。別にオザグレル 4 級塩標準品約 10mg を精密に量り、メタノールを加えて溶かし、正確に 100mL とする。次にオザグレルシス体標準品及びオザグレルナトリウム標準品約 10mg ずつを正確に量り、移動相を加えて溶かし、正確に 100mL とする。これらの液 1mL ずつを正確に量り、移動相を加えて正確に 50mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 5μL につき、次の条件で液体クロマトグラフィー法により試験を行う。試料溶液のオザグレル 4 級塩のピーク面積 AT₁、オザグレルシス体のピーク面積 AT₂ 及びその他のピーク面積 AT₃、標準溶液の 4 級塩のピーク面積 AS₁、シス他のピーク面積 AS₂ 及びオザグレルのピーク面積 AS₃ を測定し、それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定し、次式により、これらの量を計算する。

$$4 \text{ 級塩の量} (\%) = \text{液体クロマトグラフィー用 4 級塩の量} (\text{mg}) \times AT_1 / AS_1 \times 410.40 / 424.88^{*1} \times 1/20$$

$$\text{シス体の量} (\%) = \text{液体クロマトグラフィー用シス体の量} (\text{mg}) \times AT_2 / AS_2 \times 250.23 / 264.71^{*2} \times 1/20$$

$$\text{その他の各々の類縁物質の量} (\%) = \text{オザグレルナトリウム標準品の量} (\text{mg}) \times AT_3 / AS_3 \times 1/20$$

*1) 410.40:4 級塩の分子量, 424.88:液体クロマトグラフィー用 4 級塩の分子量

*2) 250.23:シス体の分子量, 264.71:液体クロマトグラフィー用シス体の分子量

[試験条件]

検出器:紫外吸光光度計(測定波長:272nm)

カラム:内径約4.6mm、長さ約15cmのステンレス管に5μmの液体クロマトグラフィー用オクタデシル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度:30°C付近の一定温度

移動相:酢酸アンモニウム溶液(3→1000)／メタノール混液(4:1)

流量:オザグレルの保持時間が約8分になるように調整する。

面積測定範囲:溶媒ピークの後ろから得たオザグレルの保持時間の2倍の範囲

[装置]

HPLC:島津LC-10Aシステム

カラム:TSK gel ODS 80T_M(4.6×150mm, 5μm)

2.2.4 注射用セファゾリンナトリウム

日局第1追補の注射用セファゾリンナトリウムの純度試験を適用した。

[装置]

HPLC:島津LC-10Aシリーズ

カラム:Chemco Pak Nucleosil 10C18(4.0×150mm, 10μm)

2.2.5 ニカルジピン塩酸塩注射液

日局のニカルジピン塩酸塩注射液の純度試験を適用した。

[装置]

HPLC:島津LC-10Aシリーズ

カラム:YMC-Pack Pro C18RS(4.6×150mm, 5μm)

2.2.6 注射用バンコマイシン塩酸塩

日局の注射用バンコマイシン塩酸塩の純度試験を適用した。

[装置]

HPLC:日本分光Guliverシリーズ

カラム:Inertsil ODS-3(4.6×250mm, 5μm)

2.2.7 注射用ピペラシンナトリウム

日局の注射用ピペラシンナトリウムの純度試験を適用した。

[装置]

HPLC:Waters 2695-996

カラム:Develosil ODS-HG-5(4.6×150mm, 5μm)

2.2.8 注射用ファモチジン

日局の注射用ファモチジンの純度試験を適用した。

[装置]

HPLC:島津 Prominence LC-20 シリーズ

カラム:L-Column ODS (4.6×150mm, 5μm)

2.2.9 ファモチジン注射液

ファモチジン注射液（ガスター注射液 20mg）の製造承認申請書の規格及び試験方法に従い、本品 2.5mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 50mL とし、試料溶液とする。別に定量用ファモチジン約 10mg を精密に量り、メタノールを加えて溶かし、正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 100mL とし標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液の 20μL ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、各々の面積を自動積分法により測定する。次式により各々の類縁物質の量(%)を計算する。

各々の類縁物質の量(%) = (定量用ファモチジンの秤取量(mg)/10) × (各々の類縁物質のピーク面積／標準溶液におけるファモチジンのピーク面積)

類縁物質の総量(%) = (定量用ファモチジンの秤取量(mg)/10) × (類縁物質のピーク面積の合計／標準溶液におけるファモチジンのピーク面積)

[試験条件]

検出器:紫外吸光光度計(測定波長:254nm)

カラム:内径約 4.6mm, 長さ約 15cm のステンレス管に、5μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度:40°C付近の一定温度

移動相:1-ペンタンスルホン酸ナトリウム 1.74g を水 900mL に溶かし、薄めた酢酸(100)(1→10)を加えて pH4.0 に調整した後、水を加えて 1000mL とする。この液 840mL にメタノール 80mL 及びアセトニトリル 40mL を加える。

流量:ファモチジンの保持時間が約 17 分になるように調整する。

面積測定範囲:最大ピークとして検出される添加剤のピークの後からファモチジンの保持時間の約 4 倍の範囲

[装置]

HPLC:島津 Prominence LC-20 シリーズ

カラム:Inertsil ODS-2 (4.6×150mm, 5μm)

2.2.10 注射用ミノサイクリン塩酸塩

日局第1追補の注射用ミノサイクリン塩酸塩の純度試験を適用した。

[装置]

HPLC: Waters 616-717-996
カラム: Inertsil C8 (4.6×150mm, 5μm)

2.2.11 注射用ナファモスタッフメシル酸塩

注射用ナファモスタッフメシル酸塩(注射用フサン 10)の製造承認申請書の規格試験法に従った。本操作は遮光した容器を用いて行う。ナファモスタッフメシル酸塩注射剤 10mg に移動相 10mL を正確に加えて溶かし試料溶液とする。なお、注射用ブセロンについては 50mg 製剤に移動相 10mL を正確に加えて溶かし、この液 5mL を正確に取り移動相を加えて正確に 25mL にし試料溶液とする。

試料溶液 5mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 100mL とする。更にこの液 10mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10μL ずつを正確にとり、以下、日局第一追補、ナファモスタッフメシル酸塩の液体クロマトグラフィーにより試験を行った。なお移動相の調製方法は先発品に従った。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定する。

[試験条件]

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 260nm)

カラム: 内径約 4.6mm、長さ約 25cm のステンレス管に、5μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度: 40°C 付近の一定温度

移動相: 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム 6.07g を薄めた酢酸(100)溶液(3→500)に溶かし 1000mL とする。この液 700mL にアセトニトリル 300mL を加える。

流量: ナファモスタッフの保持時間が約 7 分になるように調整する。

面積測定範囲: ナファモスタッフの保持時間の約 4 倍の範囲

[装置]

HPLC: 島津 LC-10A シリーズ

カラム: Inertsil ODS-3V (4.6×250mm, 5μm)

2.2.12 リドリン塩酸塩注射液

リドリン塩酸塩注射剤につき、日局のリドリン塩酸塩の原薬の純度試験を準用し、注射剤を試験操作と同濃度となるように移動相で希釈して測定した。

[装置]

HPLC: Agilent 1100 シリーズ

カラム: Mightysil RP-18GP (4.6×150mm, 5μm)

2.3 検出限界を基準とするピークの読み取り範囲の決定

高速液体クロマトグラフィー通則 JIS K0124 に従って、標準溶液を希釈し、SN10 程度となる溶液を調製し、6 回繰り返し注入して、面積値の標準偏差を求め、測定回数を減らした場合の t 値、4.03 を乗じ、それを濃度に換算した。

純度試験の HPLC では、それぞれの検出限界を 3 倍した定量限界に相当する面積値を読み取る範囲の目安とした。最終的に得られた数値は、規格値との桁数よりも一桁多い数値までを表示することとした。

(なお、結果の表中、定量限界以下の場合にはーで示している。0.0 等の数値は、四捨五入により数値が表示桁数以下であることを示す。)

2.4 添加剤由来のピークの除外

それぞれの注射剤に含まれる添加剤の溶液を HPLC に注入し、添加剤由来のピーク位置を確認して、各製剤の HPLC クロマトグラム上のピークから添加剤に由来するピークを確認し、純度試験結果から添加剤由来のピークを除外した。

3. 純度試験結果

各注射剤の規格が、標準溶液の面積に対する比として設定されているものについては、結果の記載の中に標準溶液の濃度を明記し、それぞれの有効成分のメインピークに対する割合(%)で結果を示した。規格が、試料溶液中の各ピークの面積百分率で記載されているものは、そのまま面積百分率(%)で示した。

3.1 エルカトニン注射液

先発医薬品を含むエルカトニン注射液 13 製品の純度試験結果を表 14 に示した。日局の規格は試料溶液の 3% の濃度の標準溶液との比較で設定されており、規格値をエルカトニンのピーク面積に対する割合に換算すると、類縁物質の個々のピーク面積はエルカトニンのピーク面積の 1% 以下、すべての類縁物質の面積の合計はエルカトニンのピーク面積の 3% 以下となる。不純物ピークの数や溶出位置は製品間でやや異なっていたものの、11 製品ではエルカトニンの原薬の純度規格内であった。エルカトニンの主ピーク以外に他のピークを検出しなかったのは 13 製品中、先発医薬品を含め 5 製品であった。オステトニン注 10 には無痛化剤としてベンジルアルコールが配合されており、エルカトニン注射液にはポリソルベート 80 が添加されていたため、それら添加剤由来のピークは除外した。

また、2 製品で、原薬の規格より不純物量が多いのは、他の製剤では見られない 10.4 分に溶出するピークが原因であった。その後のメーカーによる調査から、10.4 分のピークは、製造ラインから混入したと考えられるフェノールであることが明らかとなった。フェノール含量は通常の製剤に添加される量と比較して極僅かで、エルカトニン注射液の安全性に特段の影響は無いと考えられた。

3.2 注射用オザグレルナトリウム

注射用オザグレルナトリウム 11 製品の純度試験結果を表 15 に示した。すべての製品で、試料溶液の各々のピーク面積を測定し、面積百分率法によりそれらの量を求めるとき、オザグレル以外のピークの量はそれぞれ 0.2% 以下、また、これらのピークの合計量は 0.5% 以下となり、規格に適合した。

3.3 オザグレルナトリウム注射液

オザグレルナトリウム注射液 5 製品の純度試験結果を表 16 に示した。すべての製品でそれぞれの製造承認申請書の純度試験規格（表 17）に適合した。特に個別規格が設定されている、4 級塩（溶出位置 3.0 分）及びシス体（溶出位置 7.4 分）のピークは、すべての製品で確認されなかった。

3.4 注射用セファゾリンナトリウム

注射用セファゾリンナトリウム 5 製品の純度試験結果を表 18 に示した。試料溶液の各々のピーク面積を測定し、面積百分率法によりそれらの量を求めるとき、セファゾリン以外のピーク面積は、1.5% 以下であり、セファゾリン以外のピークの合計面積は 2.5% 以下であった。また、先発品以外の製品において、リテンションタイム 2~3 分に 2 つのピークが見られたが、いずれも 0.12% 以下であり、すべての製品が規格に適合した。

3.5 ニカルジピン塩酸塩注射液

ニカルジピン塩酸塩注射液 7 製品の純度試験結果を表 19 に示した。規格は、試料溶液の 2% の濃度の標準溶液との比較で設定されているが、規格値をニカルジピンのピーク面積に対する割合に換算すると、試料溶液のニカルジピンのピーク以外の各々のピーク面積は、ニカルジピンピーク面積の 2% 以下であり、試料溶液以外のピークの各々の合計面積はニカルジピンのピーク面積の 4% 以下となり、すべての製品が規格に適合した。不純物の成分や含量は製品ごとに異なり、後発品の方が含有量の少ないものも認められた。なお、すべての製品で認められた 15.5 分のピークはニカルジピンの光分解産物であるピリジン体の L-1 に相当すると推測された。

3.6 注射用バンコマイシン塩酸塩

注射用バンコマイシン塩酸塩 8 製品の純度試験結果を表 20 に示した。規格は、試料溶液の 4% の濃度の標準溶液との比較で設定されているが、規格値をバンコマイシンのピーク面積に対する割合に換算すると、試料溶液のバンコマイシンのピーク以外の各々のピーク面積はバンコマイシンピーク面積の 4% 以下であり、試料溶液のバンコマイシン以外のピークの合計面積はバンコマイシンのピーク面積の 12% 以下となり、すべての製品が規格に適合した。

3.7 注射用ピペラシンナトリウム

注射用ピペラシンナトリウム 7 製品の純度試験結果を表 21 に示した。規格は、試料溶液の 1% の濃度の標準溶液との比較で設定されているが、規格値をピペラシンのピーク面積に対する割合に換算すると、保持時間約 6 分のアンピシリンのピーク面積はピペラシンに対し 0.5 % 以下であり、保持時間約 17 分および約 21 分の類縁物質 1 のピーク面積の和はピペラシンに対し 2 % 以下であり、保持時間約 55 分の類縁物質 2 のピーク面積はピペラシンに対し 1 % 以下、アンピシリン、類縁物質 1, 2 およびその他の類縁物質のピーク面積の総和はピペラシンに対し 5% 以下となり、すべての製品が規格に適合した。

3.8 注射用ファモチジン

注射用ファモチジン 6 製品 (20mg) の純度試験結果を表 22 に示した。規格は、試料溶液の 1% の濃度の標準溶液との比較で設定されているが、規格値をファモチジンのピーク面積に対する割合に換算すると、ファモチジン以外のそれぞれの各々ピークの合計面積はファモチジンのピーク面積の 1% 以下であり、すべての製品が規格内であった。なお、すべての製剤において認められたピーク 10 は、ファモチジンの分解生成物であることが推測された。

3.9 ファモチジン注射液

先発の 1 製品について、承認申請書収載の方法に従って、純度試験を実施したところ、規格に適合した(表 23)。すなわち、保持時間 1.3 倍の類縁物質は 3.0% 以下であり、保持時間 1.5 倍の類縁物質は 3.0% 以下、その他の類縁物質は 0.5% 以下、類縁物質の総量は 5.0% 以下であった。

3.10 注射用ミノサイクリン塩酸塩

注射用ミノサイクリン塩酸塩 6 製品の純度試験結果を表 24 に示した。試料溶液の各々のピーク面積を測定し、面積百分率法によりミノサイクリンに対する相対保持時間 0.83 のエピミノサイクリンの量を求めるとき、6.0% 以下であり、すべての製品が規格に適合した。

3.11 注射用ナファモスタッフメシリ酸塩

注射用ナファモスタッフメシリ酸塩 15 製品の純度試験結果を表 25 に示した。注射用ナファモスタッフメシリ酸塩の承認申請書における純度規格は、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おり、規格値をナファモスタッフのピーク面積に対する割合に換算すると、表 26 に示すように製品ごとに若干異なり、分解物である p-グアニジノ安息香酸は 0.2~0.5% 以内、6-アミジノ-2-ナフトールは 0.2~0.5% 以内、その他ピークが各々 0.1~0.5% 以内、総ピークが 0.5~1% 以内となっている。

すべての製品は、その承認書規格、並びに 15 局第一追補のナファモスタッフメシリ酸

塩の原薬の純度試験規格（ナファモスタッフのピーク面積に対する割合として、各ピーク面積 0.1%未満、総ピーク面積 0.5%未満）にも適合した。

3.12 リトドリン塩酸塩注射液

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。

表2 エルカトニン注射液

	製品名	製造販売元
先発	エルシトニン注10単位	旭化成ファーマ（株）
2	エカトリリスト筋注10単位	伊藤ライフサイエンス（株）
3	エルベスターント注10	（株）富士薬品
4	エルカ筋注10単位	日医工（株）
5	エスカトニール筋注10単位	東和薬品（株）
6	エルカトニン注10	ニプロファーマ（株）
7	ラスカルトン注10	大洋薬品工業（株）
8	エカテニン10注	川崎三鷹製薬（株）
9	ポセビン注10	沢井製薬（株）
10	オステラン注10	宇治製薬（株）
11	オステトニン注10	富士製薬工業（株）
12	エリンダシン注10単位	東菱薬品工業（株）
13	アデビロック注10	（株）イセイ

表3 注射用オザグレルナトリウム

	製品名	製造販売元
先発	注射用カタクロット20mg	小野薬品工業（株）
先発	キサンボン注射用20mg	キッセイ薬品工業（株）
3	注射用オグザロット20mg	（株）ポーラファルマ
4	注射用オザグレルナトリウム20mg「F」	富士製薬工業（株）
5	アトロンボン注射用20mg	高田製薬（株）
6	注射用オサグレン20	東和薬品（株）
7	注射用オザメルク20mg	マイラン製薬（株）
8	注射用オザマリン20	沢井製薬（株）
9	オキリコン点滴静注用20mg	大洋薬品工業（株）
10	静注用カタクロン20	日医工（株）
11	注射用デアセロン20mg	（株）イセイ

表4 オザグレルナトリウム注射液

製品名	製造販売元
1 オザグレルNa点滴静注20mg 「MEEK」	小林化工（株）
2 キサクロット注2%	アイロム製薬（株）
3 オザグレルナトリウム点滴静注液20mg 「JD」	ジェイドルフ製薬（株）
4 オザペン注20mg	（株）富士薬品
5 オザグロン注20	日本薬品工業（株）

表5 注射用セファゾリンナトリウム

製品名	製造販売元
先発 セファメジンα注射用	アステラス製薬（株）
2 トキオ注射用	（株）イセイ
3 注用セフマゾン	ニプロファーマ（株）
4 タイセゾリン注射用	大洋薬品工業（株）
5 ラセナゾリン注射用	マルコ製薬（株）

表6 ニカルジピン塩酸塩注射液

製品名	製造販売元
先発 ペルジピン注10mg	アステラス製薬（株）
2 アプロバン注10mg	富士薬品（株）
3 ラジストミン注10mg	大洋薬品工業（株）
4 ニカルビン注10mg	沢井製薬（株）
5 ニスタジール注10mg	東和薬品（株）
6 イセジピール注10mg	（株）イセイ
7 サリペックス注0.1%	日医工（株）

表7 注射用バンコマイシン塩酸塩

製品名	製造販売元
先発 塩酸バンコマイシン点滴静注用0.5g	塩野義製薬（株）
2 点滴静注用ソルレイン0.5g	東和薬品（株）
3 バンコマイシン塩酸塩注射剤0.5g 「メルク」	マイラン製薬（株）
4 バンマイシン点滴静注用0.5g	日医工（株）
5 点滴静注用バンコマイシン0.5 「M E E K」	小林化工（株）
6 塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g 「TX」	（株）トライックス
7 バンコマイシン塩酸塩点滴静注用0.5g 「サワイ」	沢井製薬（株）
8 バンコマイシン塩酸塩点滴静注用0.5g 「ホスピーラ」	ホスピーラ・ジャパン（株）

表8 注射用ピペラシンナトリウム

	製品名	製造販売元
先発	ペントシリン注射用1g	富山化学工業（株）
2	ピペュンシン注射用	（株）ケミックス
3	ペンマリン注射用1g	沢井製薬（株）
4	タイペラリシン注射用1g	大洋薬品工業（株）
5	ピシリアント注射用2g	シオノケミカル（株）
6	プランジン注射用1g	東和薬品（株）
7	ビクフェニン注射用1g	マルコ製薬（株）

表9 注射用ファモチジン

	製品名	製造販売元
1	ファモチジン注射用20「サワイ」	沢井製薬（株）
2	ガスポート注射用20mg	大洋薬品工業（株）
3	注射用ファモスタジン20mg	東和薬品（株）
4	ファスタニール注射用20mg	高田製薬（株）
5	ガモファー注射用20mg	大原薬品工業（株）
6	プロゴーギュ注射用20mg	日医工（株）

表10 ファモチジン注射液

	製品名	製造販売元
先発	ガスター注射液20mg	アステラス製薬（株）

表11 注射用ミノサイクリン塩酸塩

	製品名	製造販売元
先発	点滴注射用ミノマイシン	ワイス（株）
2	ミノサイクリン塩酸塩点滴静注用100mg「タイヨー」	大洋薬品工業（株）
3	クーペラシン点滴静注用100mg	高田製薬（株）
4	ミノサイクリン塩酸塩点滴静注用100mg「日医工」	マルコ製薬（株）
5	点滴静注用ナミマイシン	富士製薬工業（株）
6	ミノベン点滴静注用100mg	沢井製薬（株）

表12 注射用ナファモスタッフメシル酸塩

	製品名	製造販売元
先発	注射用フサン10	鳥居薬品（株）
2	注射用コアヒビター10	味の素（株）
3	注射用ブセロン50	沢井製薬（株）
4	注射用モフサート10	シー・エイチ・オ一新薬（株）
5	注射用ロナスタッフ10	（株）イセイ
6	注射用ナファモスタッフ10「MEEK」	小林化工（株）
7	注射用ベラブ10mg	東菱薬品工業（株）
8	注射用ナファタット10	日医工（株）
9	注射用オプサン10	（株）三和化学研究所
10	注射用ナモスタッフ10mg	（株）ポーラファルマ
11	注射用ナファストン10	富士製薬工業（株）
12	注射用ブイペル10	大洋薬品工業（株）
13	注射用パスロン10	ニプロファーマ（株）
14	注射用サメット10	エール薬品（株）
15	注射用ナオタミン10	旭化成ファーマ（株）

表13 リトドリン塩酸塩注射液

	製品名	製造販売元
先発	ウテメリソ注50m g	キッセイ薬品工業（株）
2	リトドリン注「科薬」	（株）ポーラファルマ
3	ルテオニン注	あすか製薬（株）
4	リメトラーク点滴静注液50mg	富士製薬工業（株）
5	ウテロトップ注	川崎三鷹製薬（株）
6	リトドール点滴静注液50mg	アイロム（株）
7	ピロスデン静注液50mg	大洋薬品工業（株）
8	ウテメナール点滴静注液50mg	エール薬品（株）
9	リンドルフ注	マルコ製薬（株）
10	ウテロン注	サンド（株）

表14 各エルカトニン注射液中のメインピーク以外のピーク面積のエルカトニン面積に対する割合

Peak No.	1	2	3	4	5	6	7	合計
Retention time(min)	4.7	10.4	13.3	23.3	27.6	28.0	29.1	
エルシトニン注10単位	-	-	-	-	-	-	-	0
エカトリリスト筋注10単位	-	-	-	-	-	-	-	0
エルベスタール注10	-	-	-	-	-	0.62	-	0.62
エルカ筋注10単位	-	-	1.31	-	-	0.84	-	2.15
エスカトニール筋注10単位	-	-	-	-	-	0.58	-	0.58
エルカトニン注10	-	-	-	-	-	-	-	0
ラスカルトン注10	-	-	-	-	-	-	-	0
エカテニン10注	0.58	-	-	-	-	-	-	0.58
ポセビン注10	-	-	-	-	-	-	-	0
オステラン注10	-	2.86*	-	-	0.55	0.92	-	4.33
オステトニン注10	-	-	-	-	-	0.80	-	0.80
エリンダシン注10単位	-	16.02*	-	-	-	-	1.03	17.05
アデビロック注10	-	-	-	0.66	-	-	-	0.66

*プレフィルターや製造ラインに残留したフェノールが混入したものと考えられた。

表15 注射用オザグレルナトリウムの類縁物質の面積百分率 (%)

Peak No.	1	2*	3	4	5**	
Retention time(min)	2.1	3.0	3.7	5.9	7.4	合計
注射用カタクロット20mg	—	—	—	—	—	0
キサンボン注射用20mg	0.01	0.03	0.01	—	—	0.05
注射用オグザロット20mg	—	—	—	—	0.01	0.01
注射用オザグレルナトリウム20mg「F」	—	—	—	—	—	0
アトロンボン注射用20mg	—	—	—	—	—	0
注射用オサグレン20	0.03	—	—	—	0.01	0.04
注射用オザメルク20mg	—	—	—	—	—	0
注射用オザマリン20	—	—	—	—	—	0
オキリコン点滴静注用20mg	—	—	—	—	—	0
静注用カタクロン20	—	—	—	—	—	0
注射用デアセロン20mg	—	—	—	0.01	—	0.01

*4級塩、** シス体

表16 オザグレルナトリウム注射液の4級塩、シス体のそれぞれの標準溶液の面積に対する割合(%) 及びその他の類縁物質のオザクレルナトリウム標準溶液の面積に対する割合(%)

Peak No.	1*	2	3	4**	4級塩、シス体以外の類縁物質	総類縁物質
Retention time(min)	3.0	3.4	5.9	7.4		
オザグレルNa点滴静注20mg「MEEK」	—	—	0.01	—	0.01	0.01
キサクロット注2%	—	—	—	—	0	0
オザグレルナトリウム点滴静注液20mg	—	—	0.01	—	0.01	0.01
オザペン注20mg	—	0.01	0.01	—	0.02	0.02
オザグロン注20	—	—	—	—	0	0

*4級塩、** シス体

表17 オザグレルナトリウム注射液の類縁物質規格、4級塩、シス体のそれぞれの標準溶液の面積に対する割合(%)及びその他の類縁物質のオザクレルナトリウム標準溶液の面積に対する割合(%)

製品	4級塩	シス体	その他の類縁物質	総類縁物量
オザグレルNa点滴静注20mg 「MEEK」	0.5%以下	0.5%以下	—	0.5%以下
キサクロット注2%	0.5%以下	0.5%以下	総量1%以下	—
オザグレルナトリウム点滴静注液20mg	0.5%以下	0.5%以下	個々0.5%以下	0.5%以下
オザベン注20mg	0.25%以下	0.25%以下	個々0.1%以下	0.5%以下
オザグロン注20	0.5%以下	0.5%以下	個々0.1%以下	0.5%以下

表18 注射用セファゾリンナトリウムの類縁物質の面積百分率(%)

Peak No.	1	2	3	合計
Retention time(min)	1.3	2.3	2.9	
セファメジンα注射用	0.08	-	-	0.08
トキオ注射用	0.30	0.09	0.04	0.43
注用セフマゾン	0.46	0.12	0.08	0.66
タイセゾリン注射用	0.74	0.11	0.08	0.93
ラセナゾリン注射用	0.46	0.07	0.07	0.60

表19 ニカルジピン塩酸塩注射液中の類縁物質のニカルジピンの面積に対する百分率 (%)

Peak No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20*	21	22	合計	
Retention time(min)	1.3	1.4	1.5	1.5	1.8	1.9	2.2	2.6	3.5	3.6	3.8	4.4	4.9	5.2	5.6	6.0	6.5	7.2	7.4	15.5	17.5	26.4		
ペルジピン注10mg	-	-	-	0.03	-	0.11	-	0.02	-	-	0.04	-	-	0.02	0.01	-	0.02	-	0.03	0.22	0.02	0.02	0.54	
アプロバン注10mg	-	-	-	-	-	0.32	-	0.02	-	-	0.01	-	-	0.04	0.02	-	0.05	0.02	-	0.09	-	-	0.58	
ラジストミン注10mg	-	0.02	-	0.01	0.02	0.22	-	0.02	-	-	0.02	-	-	0.03	0.03	0.01	-	0.06	0.02	-	0.23	-	-	0.71
ニカルビン注10mg	-	-	0.02	-	-	0.10	-	0.01	-	-	0.01	-	-	0.02	-	-	0.01	-	-	0.25	-	-	0.42	
ニスタジール注10mg	0.05	-	-	-	-	0.13	0.01	0.01	-	-	0.02	0.02	-	0.02	-	-	0.01	-	-	0.15	-	-	0.37	
イセジピール注10mg	-	-	-	-	-	0.17	-	0.01	-	-	0.01	0.01	-	0.02	0.01	0.01	0.02	-	-	0.10	-	-	0.35	
サリペックス注10mg	0.29	-	0.04	-	0.01	0.24	-	0.02	0.01	-	0.01	0.02	-	0.02	0.01	-	0.04	0.02	-	0.52	-	-	0.97	

*ニカルジピンの光分解産物であるピリジン体のL-1に由来するピークと考えられる

表20 注射用バンコマイシン塩酸塩中の類縁物質のバンコマイシン面積に対する割合 (%)

Peak No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	合計
Retention time(min)	1.7	2	2.4	2.8	3.2	3.5	3.9	4.6	4.8	5.6	6.1	6.5	11.7	13.5	15.5	16.4	17	17.4	18.6	19.2	21.2	
塩酸バンコマイシン点滴静注用0.5g	0.02	0.02	-	-	-	0.04	-	0.64	0.20	0.05	0.17	0.71	0.12	-	0.26	0.95	-	0.25	-	-	0.13	3.56
点滴静注用ソルレイン0.5g	0.06	0.10	0.09	0.02	-	0.05	0.17	1.26	-	0.58	0.34	0.33	0.06	-	-	1.90	0.03	0.39	-	-	0.18	5.56
バンコマイシン塩酸塩注射剤0.5g「メルク」	0.08	-	0.02	0.09	-	0.09	0.06	1.60	-	-	0.24	2.25	0.12	0.14	-	1.31	-	0.64	0.07	0.11	0.30	7.12
バンマイシン点滴静注用0.5g	0.07	0.07	0.10	0.04	-	0.09	0.14	1.90	-	0.60	0.45	0.39	0.10	0.04	-	2.08	0.03	0.54	0.04	-	0.24	6.92
点滴静注用バンコマイシン0.5「M E E K」	0.02	-	0.02	0.06	-	-	0.14	1.20	-	-	0.10	2.57	-	-	-	0.55	-	0.08	-	0.22	0.06	5.02
塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g「TX」	0.04	0.04	0.02	0.10	0.02	0.05	0.14	1.12	-	0.10	0.26	0.38	0.14	-	0.20	1.13	0.03	0.57	0.06	-	0.20	4.60
バンコマイシン塩酸塩点滴静注用0.5g「サワイ」	0.07	0.08	0.06	0.08	0.02	0.12	0.17	1.64	-	0.52	0.45	0.27	0.19	0.09	-	2.03	0.03	0.74	0.06	-	0.39	7.01
バンコマイシン塩酸塩点滴静注用0.5g「ホスピーラ」	0.06	-	0.25	0.07	0.02	0.07	0.14	1.57	0.94	0.25	0.08	0.71	0.33	0.12	-	1.22	-	0.65	0.05	-	0.29	6.82

表21 ピペラシリン注射剤中のメインピーク以外のピーク面積のピペラシリン面積に対する%

Peak No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	アンピ シリン	類縁物 質1-1	類縁物 質1-2	類縁物 質2	その 他の 合計	合計
Retention time(min)	12.8	13.9	15.8	18.2	20.4	23.4	29.8	47.7	49.2	50.2	51.2	51.6	6.2	17.1	20.7	55.1		
ペントシリン注射用1g	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.07	0.13	0.04	0.08	0.28	0.21	0.20	0.82	
ピペュンシン注射用	-	-	-	0.11	-	0.09	-	0.06	-	0.07	-	0.09	0.10	0.17	0.34	0.15	0.42	1.19
ペンマリン注射用1g	-	-	-	0.12	-	0.09	-	0.06	0.07	0.07	-	0.14	0.07	0.36	0.42	0.15	0.56	1.56
タイペラリシン注射用1g	-	-	0.07	0.22	-	0.11	0.09	-	-	-	-	0.17	0.15	0.59	0.63	0.22	0.67	2.25
ピシリアント注射用2g	-	-	0.07	0.21	-	0.13	0.16	-	-	-	-	0.16	0.14	0.66	0.54	0.16	0.73	2.21
プランジン注射用1g	-	-	0.07	0.23	-	0.13	0.10	-	-	-	-	0.15	0.13	0.63	0.41	0.23	0.68	2.08
ビクフェニン注射用1g	0.07	0.25	0.09	0.18	0.07	0.20	-	0.10	-	-	0.09	0.14	0.13	0.65	0.46	0.01	1.17	2.42

表22 注射用ファモチジンのファモチジンの面積に対する各類縁物質の面積百分率(%)

Peak No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	合計
Retention time(min)	3.11	3.90	4.11	4.72	5.07	5.64	7.44	7.76	7.95	8.98	10.53	
ファモチジン注射用20「サワイ」	0.01	-	0.01	0.01	-	0.00	0.01	-	0.01	0.08	-	0.13
ガスポート注射用20mg	0.05	0.01	0.01	0.02	0.01	0.04	0.08	-	0.06	0.11	0.02	0.41
注射用ファモスタジン20mg	0.01	-	0.01	-	-	0.01	-	0.02	-	0.10	-	0.15
ファスタニール注射用20mg	0.02	-	0.01	0.02	-	0.01	-	-	0.02	0.09	-	0.17
ガモファー注射用20mg	0.01	-	0.00	-	-	0.01	-	-	-	0.07	-	0.09
プロゴーギュ注射用20mg	0.02	-	0.01	0.01	-	0.02	-	-	0.04	0.10	-	0.20

表23 ファモチジン注射液における各々の類縁物質の量 (%)

Peak No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Retention time(min)	9.03	10.26	15.24	21.59*	24.52**	30.20	33.73	36.49	39.76	合計
ガスター注射液20mg	0.01	0.01	0.01	0.09	0.34	0.02	0.03	0.01	0.01	0.53

*相対保持時間1.3倍のピーク

**相対保持時間1.5倍のピーク

表24 注射用ミノサイクリン塩酸塩の類縁物質の面積百分率 (%)

Peak No.	1	2	3	4	5*	6	7
Retention time(min)	2.15	2.25	6.06	6.93	9.28	10.86	26.32
点滴注射用ミノマイシン	0.17	0.03	0.23	0.16	2.42	0.03	0.08
ミノサイクリン塩酸塩点滴静注用100mg「タイヨ-」	0.23	0.04	0.07	0.25	2.11	0.03	0.18
クーペラシン点滴静注用100mg	0.22	0.05	0.15	0.31	5.81	0.03	0.19
ミノサイクリン塩酸塩点滴静注用100mg「日医工」	-	-	0.13	0.04	3.73	0.12	0.16
点滴静注用ナミマイシン	0.23	0.04	0.15	0.36	3.16	0.05	0.18
ミノペン点滴静注用100mg	-	-	0.07	0.04	2.55	0.08	0.17

* エピミノサイクリン

表25 ナファモスタッフメシル酸塩注射剤中のメインピーク以外の
ピーク面積のナファモスタッフ面積に対する割合%

Peak No.	1	2*	3**	4	5	6	7	合計
Retention time(min)	1.8	2.8	4.0	4.8	6.3	14.2	19.0	
注射用フサン10	-	0.02	0.06	-	-	0.01	-	0.09
注射用コアヒビター10	-	0.02	0.05	-	-	0.02	0.01	0.10
注射用ブセロン50	-	0.03	0.05	-	-	0.01	0.02	0.11
注射用モフサート10	-	0.03	0.08	-	-	-	-	0.11
注射用ロナスタット10	-	0.03	0.06	0.01	0.01	-	-	0.11
注射用ナファモスタッフ10「MEI」	-	0.02	0.04	-	-	0.02	-	0.08
注射用ベラブ10mg	0.02	0.05	0.08	-	-	-	0.01	0.16
注射用ナファタット10	-	0.02	0.04	-	-	-	0.01	0.07
注射用オプサン10	-	0.03	0.06	-	-	0.02	-	0.11
注射用ナモスタッフ10mg	-	0.03	0.06	-	-	-	-	0.09
注射用ナファストン10	-	0.02	0.04	-	-	-	-	0.06
注射用ブイペル10	-	0.04	0.06	-	-	-	-	0.10
注射用パスロン10	-	0.03	0.05	-	-	-	-	0.08
注射用サメット10	-	0.02	0.03	-	-	-	-	0.05
注射用ナオタミン10	-	0.02	0.04	0.01	0.01	-	-	0.08

* p-グアニジノ安息 ** 6-アミジノ-2-ナフトール

表26 注射用ナファモスタッフメシル酸塩の承認申請書における純度試験規格（ナファモスタッフの面積値に対する割合(%)）に換算)

製剤名	p-グアニジノ安息香酸	6-アミジノ-2-ナフトール	その他	合計
注射用フサン10	0.4%以下	0.4%以下	0.2%以下	1%以下
注射用コアヒビター10	0.4%以下	0.4%以下	0.2%以下	1%以下
注射用ブセロン50	0.5%以下	0.5%以下	0.5%以下	-
注射用モフサート10	0.3%以下	0.3%以下	0.1%以下	1%以下
注射用ロナスタッフ10	0.4%以下	0.4%以下	0.2%以下	1%以下
注射用ナファモスタッフ10「MEEK」	0.4%以下	0.4%以下	0.2%以下	1%以下
注射用ベラブ10mg	0.2%以下	0.2%以下	0.1%以下	0.5%以下
注射用ナファタット10	0.4%以下	0.4%以下	0.2%以下	1%以下
注射用オプサン10	0.4%以下	0.4%以下	0.2%以下	1%以下
注射用ナモスタッフ10mg	0.3%以下	0.4%以下	0.2%以下	1%以下
注射用ナファストン10	0.2%以下	0.2%以下	0.2%以下	1%以下
注射用ブイペル10	0.4%以下	0.4%以下	0.2%以下	1%以下
注射用パスロン10	0.2%以下	0.3%以下	0.2%以下	0.5%以下
注射用サメット10	0.4%以下	0.4%以下	0.2%以下	1%以下
注射用ナオタミン10	0.4%以下	0.4%以下	0.2%以下	1%以下

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
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	以外合計
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

** トレオ体