

# シスプラチン注射剤の純度試験結果

国立医薬品食品衛生研究所

## 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、以下の二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記載した。

**試験法1**：シスプラチンは局方収載品で、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(トリクロル体)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製剤で純度試験(トリクロル体)法として記載されている方法と同様な分析条件である。

なお、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ル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一つのHPLC法が設定されている。EPには原薬に、トリクロル体及びトランスプラチンの純度試験が設定されている。

## 1. 試験製剤

表1. 試験に使用した製剤

製剤番号	製品名	ロットNo.	製造販売元
1	ブリプラチン注10mg	OB57336	ブリistol・マイヤーズ株式会社
2	プラトシン注10	341PK	ファイザー株式会社
3	ランダ注10mg	105620	日本化薬株式会社
4	シスプラチン注10mg「日医工」	CTO800	日医工株式会社
5	シスプラチン点滴静注10mg「マルコ」	Y601	日医工ファーマ株式会社
6	シスプラチン点滴静注液10mg「マイラン」	BD032	マイラン製薬株式会社

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*	○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*	○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液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

\*25mg製剤の塩化ナトリウムは450mg

## 2. 類縁物質の標準品

USP 標準品      アンミニトリクロロ白金酸アンモニウム (Potassium Trichloroammineplatinate, #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）

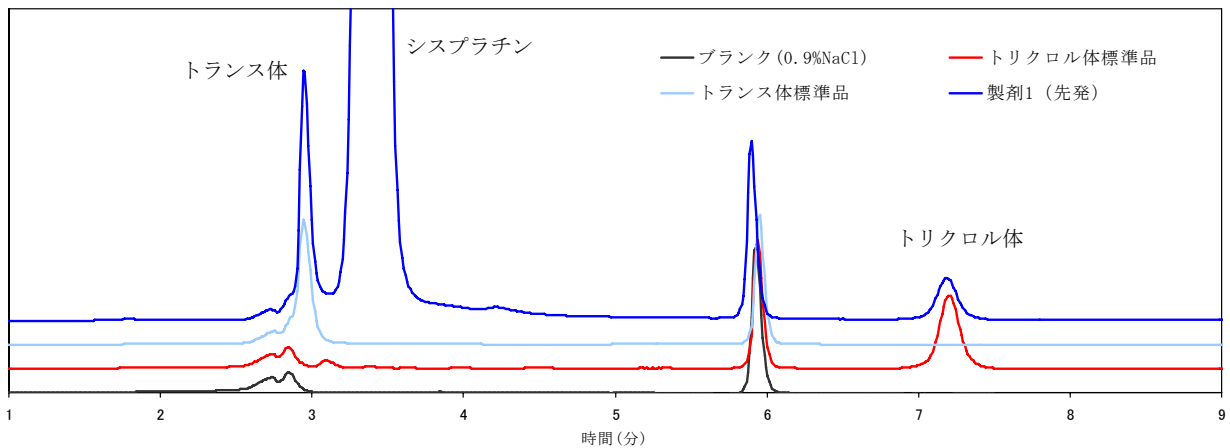
#### 3-2. 標準溶液，使用溶液の調製

USP アンミニトリクロロ白金酸アンモニウム(トリクロル体)標準品を，80℃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

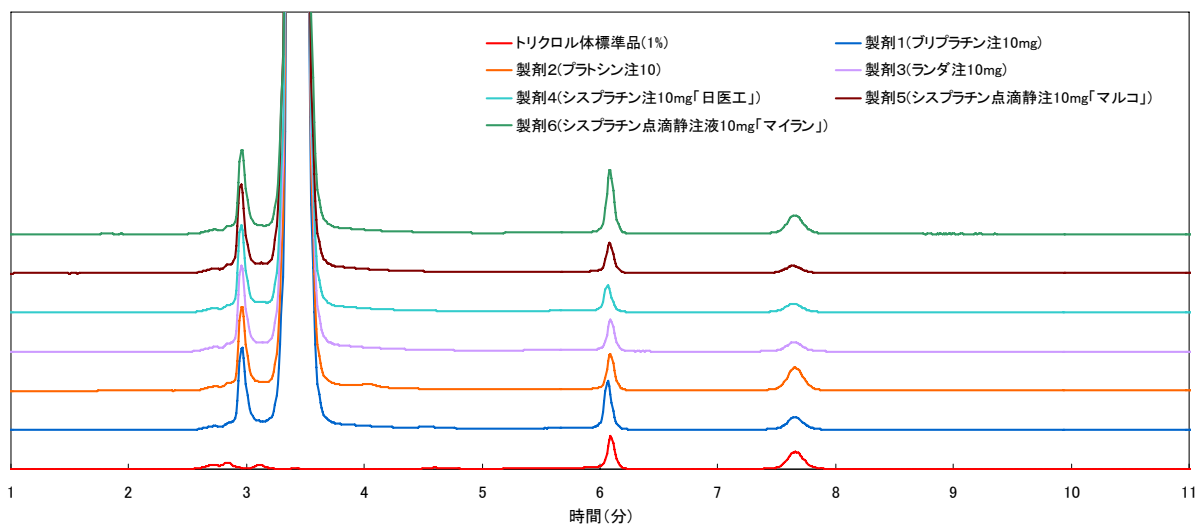
図1に製剤1のクロマトグラムと，それぞれの標準溶液のクロマトグラムを示した．トランス体はシスプラチンのすぐ前に溶出し，トリクロル体は溶媒由来と思われるバックグラウンドピークの後に溶出した．

図1 標準溶液および製剤のクロマトグラム



6種のシスプラチン製剤のHPLCクロマトグラムを図2に示した.

図2 シスプラチン注射剤のHPLCクロマトグラム比較



各製剤のクロマトグラムは類似していた。約8分に溶出するトリクロル体の含有量を、類似物質標準品トリクロル体溶液(1%)との面積比から算出し、表3に示した。それぞれの製剤の承認申請書の分析法は局方の方法とは異なるものもあるが、いずれの場合も承認申請書の規格の限度値より下回っていた。

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が、参考にトランス体の含有量を計算し、表4に示した。ただし、トランス体はシスプラチンのピークと接近しており、やや分離が悪い傾向がある。

表3. シスプラチン注射剤中のトリクロル体含有量

製剤番号	トリクロル体含有量 (%)					承認申請書
	No. 1	No. 2	No. 3	平均	標準偏差	限度値
1	0.73	0.71	0.69	0.71	0.01	3%以下
2	1.34	1.30	1.26	1.30	0.03	3%以下
3	0.53	0.52	0.50	0.52	0.01	3%以下
4	0.50	0.50	0.48	0.49	0.01	3%以下
5	0.42	0.41	0.40	0.41	0.01	-
6	1.08	1.06	1.02	1.05	0.02	2%以下

局方シスプラチン原薬の規格は1%以下

各社の申請書のシスプラチン注射剤の規格は2%もしくは3%以下

ただし、各製剤の試験法はそれぞれ異なる。

表4. シスプラチン注射剤中のトランス体含有量 (参考値)

製剤番号	トランス体含有量 (%)				
	No. 1	No. 2	No. 3	平均	標準偏差
1	1.18	1.15	1.06	1.13	0.05
2	1.22	1.17	1.08	1.16	0.06
3	1.23	1.16	1.08	1.16	0.06
4	1.24	1.18	1.11	1.18	0.05
5	1.26	1.19	1.12	1.19	0.06
6	1.22	1.17	1.07	1.15	0.06

USPのシスプラチン注射剤の規格は2%以下

各製剤の承認申請書には規格値の設定は無い

#### 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。

検出器：紫外吸光光度計（測定波長 210nm）

カラム：Shodex OH pak SB-804HQ 8mmx300mm gel-lot:L011055

カラム温度：20℃

移動相：0.9%塩化ナトリウム水溶液

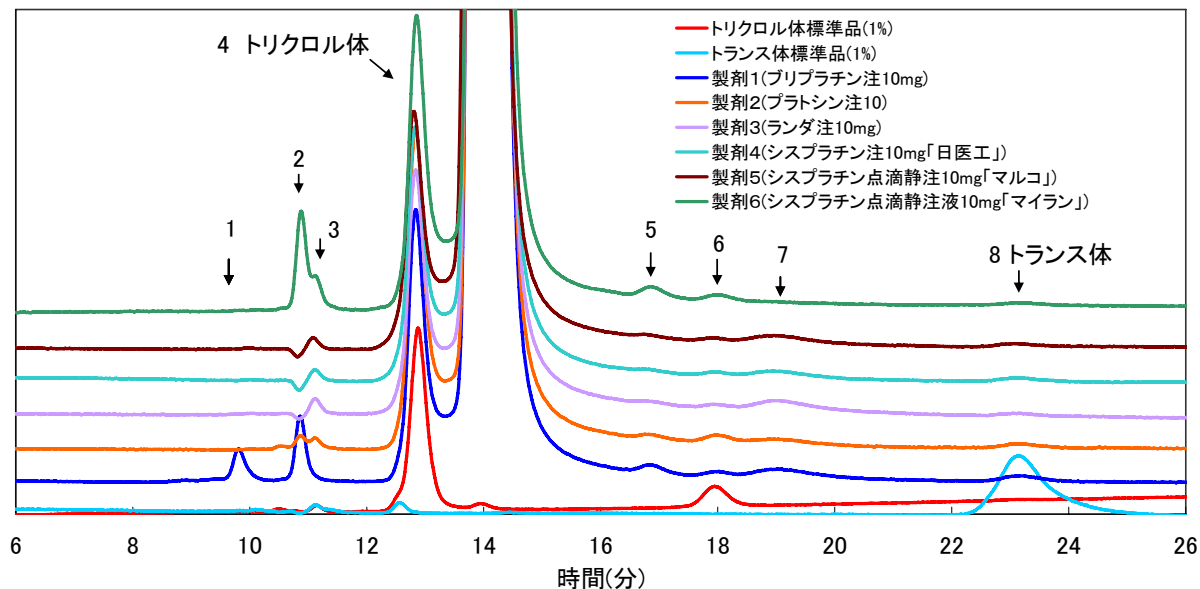
流速：1mL/min 試料注入量：40uL

##### 4-2. 試料の調製

3-2. と同様

4-3. 結果と考察 図3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。

図3 標準溶液とシスプラチン注射剤の HPLC クロマトグラム



\* 矢印ピークは表5で面積値を算出したピークを表す

表5. 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 (%)

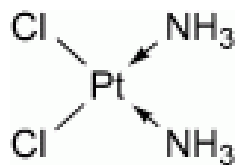
ピークNo.	1	2	3	4*	5	6	7	8**	合計
溶出時間 (分)	9.77	10.8	11.1	12.8	16.8	17.9	18.5	23	
1	0.23	0.31	-	1.61	0.06	-	0.12	0.09	2.41
2	-	0.06	0.05	1.93	-	0.05	-	0.06	2.14
3	-	-	0.06	1.41	-	-	0.13	-	1.61
4	-	-	0.05	1.42	-	-	0.07	0.05	1.59
5	-	-	0.05	1.31	-	-	0.08	-	1.44
6	-	0.47	0.13	1.73	0.08	-	-	-	2.41

\*トリクロル体、\*\*トランス体  
定量限界を0.05%とした

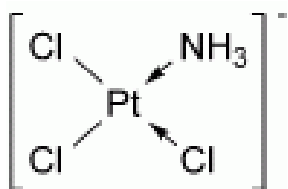
## 5. 結論

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。

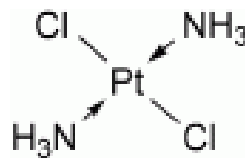
Appendix シスプラチンと類縁物質の構造式



シスプラチン



アンミニ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)