

リスペリドン内服液およびガベキサートメシル酸塩注射用の

純度試験および製剤均一性試験結果

国立医薬品食品衛生研究所
薬品部

第11回ジェネリック医薬品品質情報検討会（平成25年10月）において、精神神経用剤であるリスペリドン内服液と蛋白分解酵素阻害剤であるガベキサートメシル酸塩注射用に関して、後発品の品質を懸念する文献情報があったことから、国立医薬品食品衛生研究所にて純度試験および製剤均一性試験を実施したので結果を報告する。なお、これらの製剤は、品質に対して疑いがあると判断されたものではなく、あくまで品質を確認し、安心して使用できるようにすることを目的として試験を実施したものである。

1. 試験製剤

各試験対象製剤は市場流通品を使用することとし、原則として卸業者を通じて国立医薬品食品衛生研究所で購入したものを使用した。

検討対象となった製剤の一覧を表1、表2に示した。製剤No.1が先発製剤である。

表1. リスペリドン内服液 1mg/mLの製品リスト

製剤No.	製品名	製造販売元	ロット番号	使用期限
No.1	リスパダール内用液1mg/mL	ヤンセンファーマ(株)	0608A	2017.06
No.2	リスペリドン内用液1mg/mL「タカタ」	高田製薬(株)	P605630	2017.06
No.3	リスペリドン内用液1mg/mL「トーフ」	東和薬品(株)	A170	2017.04
No.4	リスペリドン内用液1mg分包「ファイザー」	ファイザー(株)	A052AW4	2017.04
No.5	リスペリドン内用液分包1mg「アメル」	共和薬品工業(株)	1407	2017.10
No.6	リスペリドン内用液分包1mg「日医工」	日医工(株)	FP1501	2017.06
No.7	リスペリドン内用液1mg/mL「MEEK」	小林化工(株)	L4LLB1	2017.10
No.8	リスペリドン内用液1mg/mL「ヨシトミ」	同仁医薬化工(株)	40990	2017.06

表2. ガベキサートメシル酸塩注射用100mg 製品リスト

製剤No.	製品名	製造販売元	ロット番号	使用期限
No.1	注射用エフオーワイ100	小野薬品工業(株)	443FA	2017.03
No.2	ガベキサートメシル酸塩注射用100mg「サワイ」	沢井製薬(株)	14403	2017.06
No.3	レミナロン注射用100mg	高田製薬(株)	P8B2	2017.08
No.4	注射用パナベート100	エール薬品(株)	F29F	2017.05
No.5	注射用メクロセート100mg	(株)イセイ	3L27	2016.12
No.6	注射用プロビトール100mg	日医工(株)	KK2000	2016.11

2. 試験方法

2-1. リスペリドン内服液

リスペリドン内服液は、日本薬局方収載品目であることから、日本薬局方に記載の純度試験・類縁物質および質量偏差試験に準じて試験を実施した。

2-2. ガベキサートメシル酸塩注射用

ガベキサートメシル酸塩注射用は、日本薬局方未収載品目であることから、日局に収載のガベキサートメシル酸塩原薬の純度試験を参照し、ガベキサートメシル酸塩の主分解物であるパラオキシ安息香酸エチル（図1、構造式(C)）の濃度について検討した。また製剤均一性試験は、日局に収載の含量均一性試験に準じて判定を行なった。

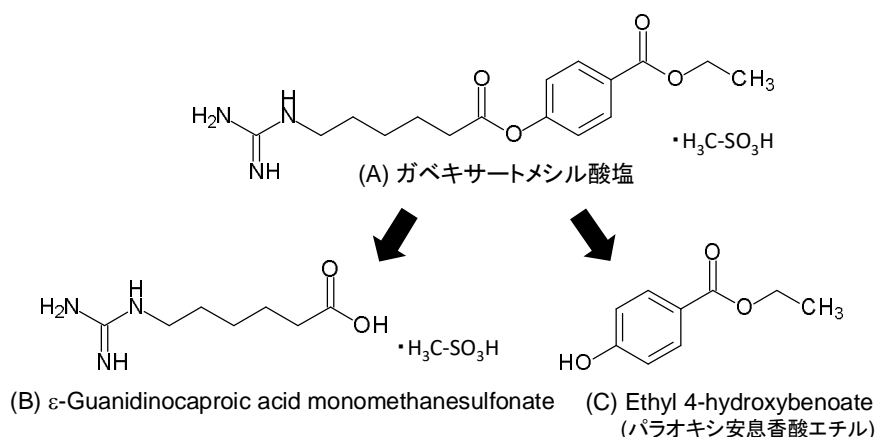


図1. ガベキサートメシル酸塩と分解物の構造式

3. 判定方法

3-1. リスペリドン内服液

3-1-1. 純度試験

日局に記載の判定方法、『試料溶液のリスペリドン以外のピーク面積は、標準溶液のリスペリドンのピーク面積の1/2より大きくない。また、試料溶液のリスペリドン以外のピークの合計面積は、標準溶液のリスペリドンのピーク面積より大きくない。ただし、リスペリドンに対する相対保持時間約0.4及び約1.6のピーク面積は、自動積分法で求めた面積にそれぞれ感度係数1.9および1.5を乗じた値とする。』に基づいて判定した。

3-1-2. 質量偏差試験

試料10個の質量と定量法により求めた含量から含量推定値を計算し、得られる判定値が15を超えないとき、適合とした。

3-2. ガベキサートメシル酸塩注射用

3-2-1. 純度試験

日局に記載の判定方法、『内標準物質のピーク面積に対するパラオキシ安息香酸エチルのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求めるとき、 Q_T は Q_S より大きくない。』に基づいて判定した。これは、ガベキサートメシル酸塩100 mgあたり、パラオキシ安息香酸エチル0.5 mg以下に相当する。

3-2-2. 含量均一性試験

試料10個の有効成分量を定量し、得られる判定値が15を超えないとき、適合とした。

4. 結果

4-1. リスペリドン内服液

4-1-1. 純度試験

各製剤の試料溶液のクロマトグラムを図2に示す。リスペリドンのピークは、保持時間約13.8分に認められた。リスペリドン以外のピークとして保持時間1.7分（ピーク1）および5.3分（ピーク2）が認められたが、リスペリドン内服液に使用されている添加剤を同様に分析したところ、保持時間5.3分のピーク2は全ての製剤で使用されている添加剤の安息香酸であることが確認された（図3）。また、安息香酸以外の不純物ピークは、標準溶液のリスペリドンのピーク面積の1/2より大きくなく、全て製剤が日局に記載の純度規格を満たしていることが確認された（表4）。なお、日局に記載のあったリスペリドンに対する相対保持時間約0.4及び約1.6に該当する不純物ピークは検出されなかった。

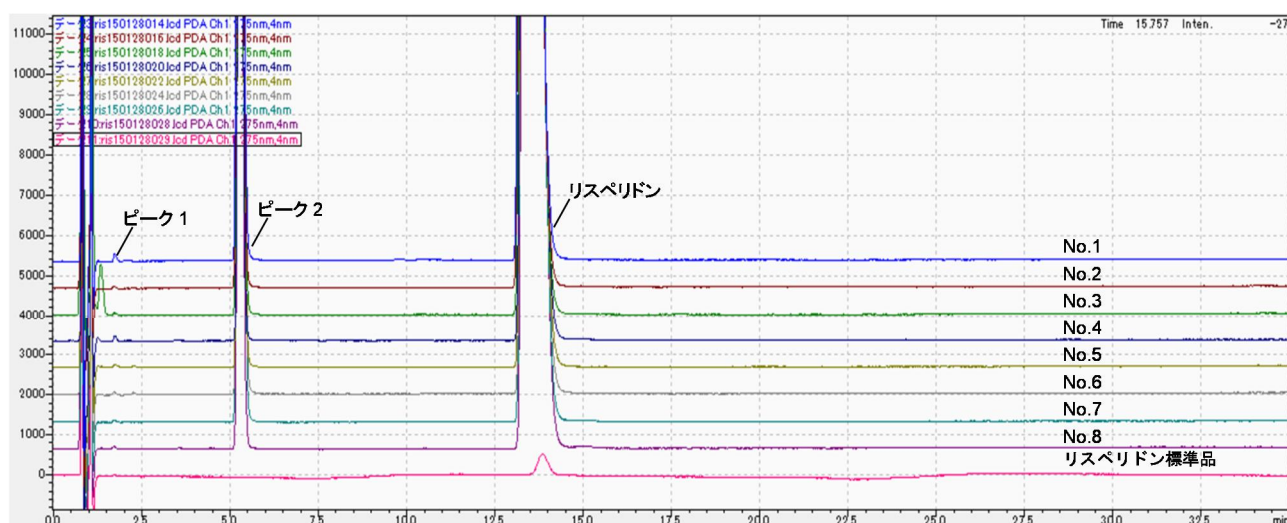


図2. リスペリドン内服液のクロマトグラム

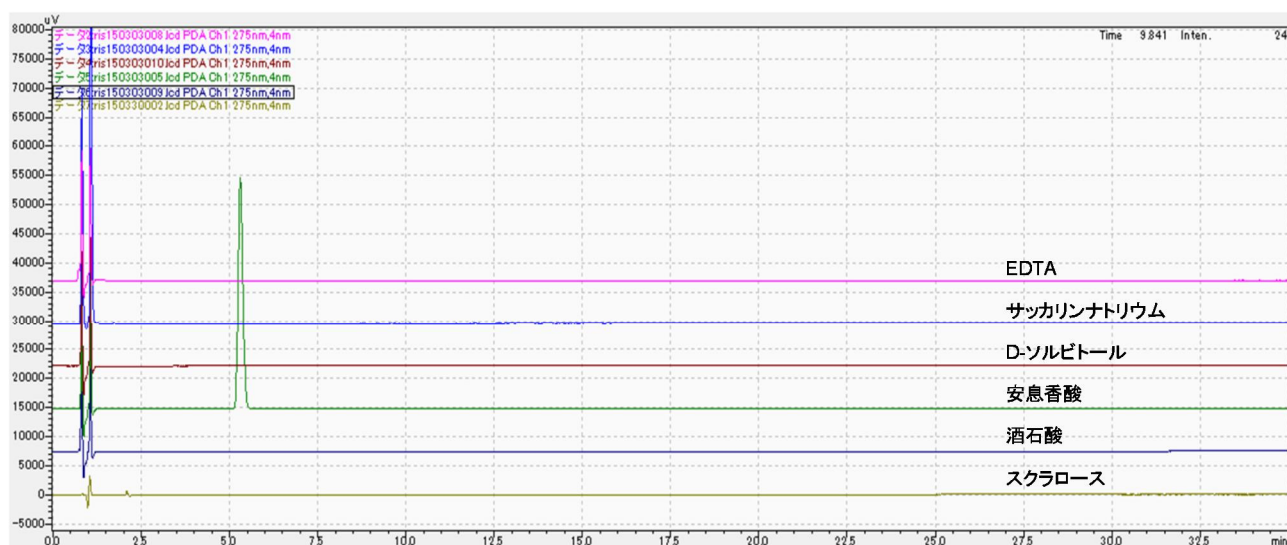


図3. リスペリドン内服液に使用されている添加剤のクロマトグラム

表4. リスペリドン内服液の純度試験における試料溶液および標準溶液のピーク面積

製剤No.	製品名	試料溶液		標準溶液	
		Peak No 保持時間	1 1.7	2 5.3	リスペリドンの ピーク面積
No.1	リスパダール内用液1mg/mL		1291	1408276	12367
No.2	リスペリドン内用液1mg/mL「タカタ」			1383447	12273
No.3	リスペリドン内用液1mg/mL「トーワ」			1401961	13440
No.4	リスペリドン内用液1mg分包「ファイザー」		837	1380330	11777
No.5	リスペリドン内用液分包1mg「アメル」		582	1434328	12932
No.6	リスペリドン内用液分包1mg「日医工」		557	1415343	12754
No.7	リスペリドン内用液1mg/mL「MEEK」			1407361	13730
No.8	リスペリドン内用液1mg/mL「ヨシトミ」		536	1388447	12957

4-1-2. 質量偏差試験

リスペリドン内服液の定量値および質量偏差試験の判定値を表 5 に示す。各製剤の定量値は 97.60～100.31%、質量偏差試験の判定値は 1.03～3.77 の範囲にあり、いずれも規格に適合していることが確認された。

表5. リスペリドン内服液の定量試験および質量偏差試験

製剤No.	製品名	定量値(%)	SD	判定値
No.1	リスパダール内用液1mg/mL	99.96	0.43	1.03
No.2	リスペリドン内用液1mg/mL「タカタ」	99.71	0.81	1.95
No.3	リスペリドン内用液1mg/mL「トーワ」	98.64	1.57	3.77
No.4	リスペリドン内用液1mg分包「ファイザー」	100.31	1.02	2.46
No.5	リスペリドン内用液分包1mg「アメル」	98.34	1.05	2.68
No.6	リスペリドン内用液分包1mg「日医工」	98.40	0.88	2.21
No.7	リスペリドン内用液1mg/mL「MEEK」	98.86	0.73	1.76
No.8	リスペリドン内用液1mg/mL「ヨシトミ」	97.60	0.57	2.26

4-2. ガベキサートメシル酸塩注射用

4-2-1. 純度試験（パラオキシ安息香酸エチル）

表 6 に純度試験結果を示した。いずれの製剤も、パラオキシ安息香酸エチルと内標準物質（パラオキシ安息香酸ブチル）のピーク面積の比 Q_T は、標準溶液の同ピーク面積比 Q_S より大きくなり、原薬の純度試験の規格を満たしていることが確認された。

表6. ガベキサートメシル酸塩注射用および標準溶液のピーク面積比

製剤No.	製品名	内標準物質の面積	p-オキシ安息香酸 エチルの面積		面積比 (Q _T)
No.1	注射用エフオーワイ100	1782409	7578		0.0043
No.2	ガベキサートメシル酸塩注射用100mg「サワイ」	1768809	4704		0.0027
No.3	レミナロン注射用100mg	1774812	4040		0.0023
No.4	注射用パナベート100	1785594	4253		0.0024
No.5	注射用メクロセート100mg	1782221	16387		0.0092
No.6	注射用プロビトール100mg	1776676	16034		0.0090
		内標準物質の面積	p-オキシ安息香酸 エチルの面積		面積比 (Q _S)
	標準溶液	1789966	25180		0.0141

4-2-2. 含量均一性試験

ガベキサートメシル酸塩の定量値は、100.55～101.63%の範囲であった（表7）。また含量均一性試験の判定値は 1.06～1.76 と狭い範囲に収まっており、いずれの製剤も規格に適合していることが確認された。

表7. ガベキサートメシル酸塩注射用の定量試験および含量均一性試験結果

製剤No.	製品名	定量値 (%)	SD	判定値
No.1	注射用エフオーワイ100	100.60	0.44	1.06
No.2	ガベキサートメシル酸塩注射用100mg「サワイ」	100.55	0.73	1.76
No.3	レミナロン注射用100mg	101.23	0.48	1.17
No.4	注射用パナベート100	100.88	0.53	1.28
No.5	注射用メクロセート100mg	101.00	0.55	1.33
No.6	注射用プロビトール100mg	101.63	0.43	1.17