

【Letter to the Editor】

イベルメクチン、ファビピラビルのジェネリック医薬品：液体クロマトグラフィー/質量分析法 (LC-MS) を用いた品質評価
Generic Drugs of Ivermectin and Favipiravir: Quality Evaluation Using Liquid Chromatography/Mass Spectrometry (LC-MS)鈴木信孝^{1,*}, 滝埜昌彦²Nobutaka SUZUKI^{1,*}, Masahiko TAKINO²¹ 日本補完代替医療学会 理事長² アジレント・テクノロジー株式会社 LC・LC/MS グループ¹ Chairman of the Japanese Society for Complementary and Alternative Medicine² Agilent Technologies Japan, Ltd. LC・LC/MS group【キーワード】 イベルメクチン, ファビピラビル, ジェネリック医薬品, 品質評価,
液体クロマトグラフィー/質量分析法

Key words : Ivermectin, Favipiravir, generic drugs, quality evaluation, LC-MS

はじめに

変異株の出現などコロナ禍を取り巻く状況は刻々と変化している。ワクチンが普及する現況下においても治療薬の早期開発を求める声は日々増しており、なかにはイベルメクチンやファビピラビルのジェネリック医薬品を個人輸入し使用している者も多く、懸念される状況にある。そこで今回、主として海外で製造されているイベルメクチンとファビピラビルのジェネリック医薬品をランダムに選出し、その品質を Liquid Chromatography/Mass Spectrometry (LC-MS) を用いて解析した。

材料・方法

イベルメクチンのジェネリック医薬品としては、1. Iversun (12 mg/錠)【Sunrise 社製】、2. Ivermectol (12 mg/錠)【Akums Drugs & Pharmaceuticals 社製】、3. Cynive (12 mg/錠)【Cyno 社製】、4. Ivernom (12 mg/錠)【Naiom 社製】を使用した。また、我が国の純正品として 5. ストロメクトール【マルホ株式会社製】を使用した (Fig.1)。ファビピラビルのジェネリック医薬品としては、1. Cyfavir (800 mg/錠)【Cyno 社製】、2. Fabiflu (400 mg/錠)【Glenmark 社製】、3. Fabiflu (200 mg/錠)【Glenmark 社製】を用いた (Fig.2)。また、標準品としてイベルメクチンは富士フィルム和光純薬社製を、ファビピラビルは Toronto Research 社製をそれぞれ用いた (Fig.1,2)。

イベルメクチン錠剤の調製は、錠剤 (1～5) の 1 錠の重量を秤量したところ、試料 1 : 200 mg, 2 : 260 mg, 3 : 200 mg, 4 : 300 mg, 5 : 60 mg であった。各錠剤を乳鉢で粉体化後、正確に 1/2 量を秤量することで、含有量を計算、秤量した結果、試料中イベルメクチンの含有量は試料 1～4 はそれぞれ 6 mg, 試料 5 は 1.5 mg であった。各試料は 5 mL のメタノールで 20 分間超音波抽出し、上清をろ過して測定試料とした。各試料中イベルメクチンの濃度は、試料 1～4 は 1200 ppm, 試料 5 は 300 ppm であった。測定はアジレント・テクノロジー株式会社製の Agilent1260 Infinity II Prime LC System, Agilent 6230B TOF LC/MS system を用いた。なお、Table1 に測定条件を記した。

受理日 : 2021 年 7 月 12 日

* 〒 921-8142 石川県金沢市光が丘 1 丁目 78 番地 Tel: 076-227-8485 Fax: 076-227-8486

E-mail: pcam@cam-kanazawa.com



Fig.1 イベルメクチン標準品と各種製剤



Fig.2 ファビピラビルの標準品と各種製剤

ファビピラビル錠剤の調製は以下のように行った。錠剤(1~3)の重量を秤量したところ、試料1:522 mg (1/2錠), 2:250 mg (1/2錠), 3:260 mg (1錠)であった。各錠剤を乳鉢で粉体化後、正確に1/10量を秤量することで、含有量を計算、秤量した結果、試料中のファビピラビルの含有量はそれぞれ試料1:40 mg, 2:20 mg, 3:20 mgであった。測定はイベルメクチンと同様にアジレント・テクノロジー株式会社製のものを用いた。測定条件はTable2に記した。

Table1 イベルメクチンの測定条件

Agilent1260 Infinity II Prime LC System
Flexible Pump G7104C
Viialsampler G7129C
Multicolumn Thermostat G7116A
カラム : ZORBAX Eclipse Plus C18 RRHD(50 mm, 2.1 mm, 1.8 um)
移動相 : A: 5 mMギ酸アンモニウム+0.1 %ギ酸水溶液 B: メタノール
グラジエント条件 : 30 %B----(20 min)----100 %B/4min
流量 : 0.2 mL/min
カラム温度 : 40℃
注入量 : 1 uL

Agilent 6230B TOF LC/MS system
イオン化法 : AJS (Positive)
乾燥ガス温度 : 200 °C
乾燥ガス流量 : 10 L/min
シースガス温度 : 400 °C
シースガス流量 : 12 L/min
フラグメンター電圧 : 120 V
ノズル電圧 : 500 V

Table2 ファビピラビルの測定条件

Agilent1260 Infinity II Prime LC System
Flexible Pump G7104C
Viialsampler G7129C
Multicolumn Thermostat G7116A
カラム : ZORBAX Eclipse Plus C18 RRHD(50 mm, 2.1 mm, 1.8 um)
移動相 : A: 5 mMギ酸アンモニウム+0.1 %ギ酸水溶液 B: メタノール
グラジエント条件 : 2 %/6min
流量 : 0.2 mL/min
カラム温度 : 40℃
注入量 : 1 uL

Agilent 6230B TOF LC/MS system
イオン化法 : AJS (Positive)
乾燥ガス温度 : 250 °C
乾燥ガス流量 : 10 L/min
シースガス温度 : 400 °C
シースガス流量 : 12 L/min
フラグメンター電圧 : 120 V
ノズル電圧 : 0 V

結果

各イベルメクチン錠剤を調製し測定した結果、TIC（全イオンクロマトグラム：Total Ion Chromatogram）上、主ピークが検出され、そのマススペクトルのイオンの精密質量から組成式が $C_{47}H_{72}O_{14}$ のイベルメクチンと考えられた。また、標準品ともよく一致しており、質量確度も、相対質量誤差で1.2-1.8 ppmと良好であった。イベルメクチン標準液及び錠剤抽出液（原液100倍希釈液）のTICはFig.3に、イベルメクチン標準液及び錠剤抽出液（原液100倍希釈液）中の主ピークのマススペクトルはFig.4に記した。また、高濃度（原液10倍希釈液）のピークはFig.5に記した。製剤としての純度は高濃度（10倍希釈液）で標準品と比較してピークA（推定組成式： $C_{18}H_{35}NO$ ）が検出されたが（Fig.6）、これは全ての錠剤から検出されており、錠剤を作成する際の賦形剤由来と思われた。それ以外のピークは見つからず純度は高いと考えられた。また、イベルメクチン標準液及び錠剤抽出液（原液100倍希釈液）のEIC（抽出イオンクロマトグラム：Extracted Ion Chromatogram）はFig.7に記した。各錠剤抽出液（原液の100倍希釈液）濃度は表示されている含有量から計算して試料1～4は12 ppm、5は3 ppmだが、標準液から定量した結果は試料1：10.86 ppm、2：11.08 ppm、3：11.11 ppm、4：10.79 ppm、5：4.55 ppmであった。

ファビピラビル標準液及び錠剤抽出液（原液1000倍希釈液、100倍希釈液）のTICはそれぞれFig.8,9に、ファビピラビル標準液及び錠剤抽出液（原液1000倍希釈液）中の主ピークのマススペクトルはFig.10に、EICはFig.11に記した。錠剤（1～3）を調製し測定した結果、TIC（クロマトグラム）上、主ピークが検出され、そのマススペクトルのイオンの精密質量から組成式が $C_5H_4F_3N_3O_2$ のファビピラビルと考えられた。また、標準品ともよく一致しており、質量確度も、相対質量誤差で-0.45～2.24 ppmと良好であった。純度は高く、標準品と比較しても100倍希釈液中でもファビピラビル以外のピークは確認されなかった。

各錠剤抽出液（原液の1000倍希釈液）濃度は表示されている含有量から計算して1:8 ppm、2:4 ppm、3:4 ppmである。標準液から定量した結果はそれぞれ試料1：6.67 ppm、2：4.21 ppm、3：4.21 ppmであり、試料1(Cyfavir-800)が若干低い値ではあったものの、純度としては問題がないと思われた。

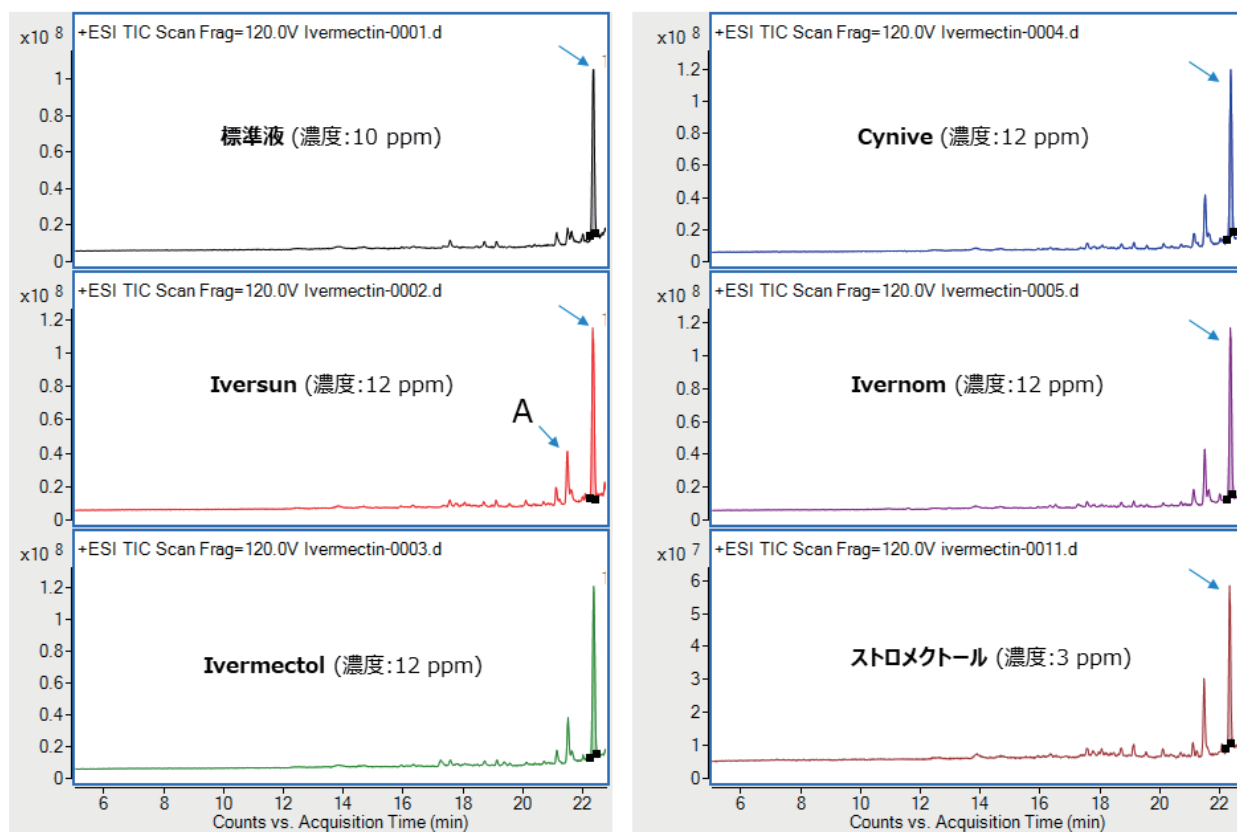


Fig.3 イベルメクチン標準液及び錠剤抽出液（原液100倍希釈液）のTIC
TIC: Total Ion Chromatogram

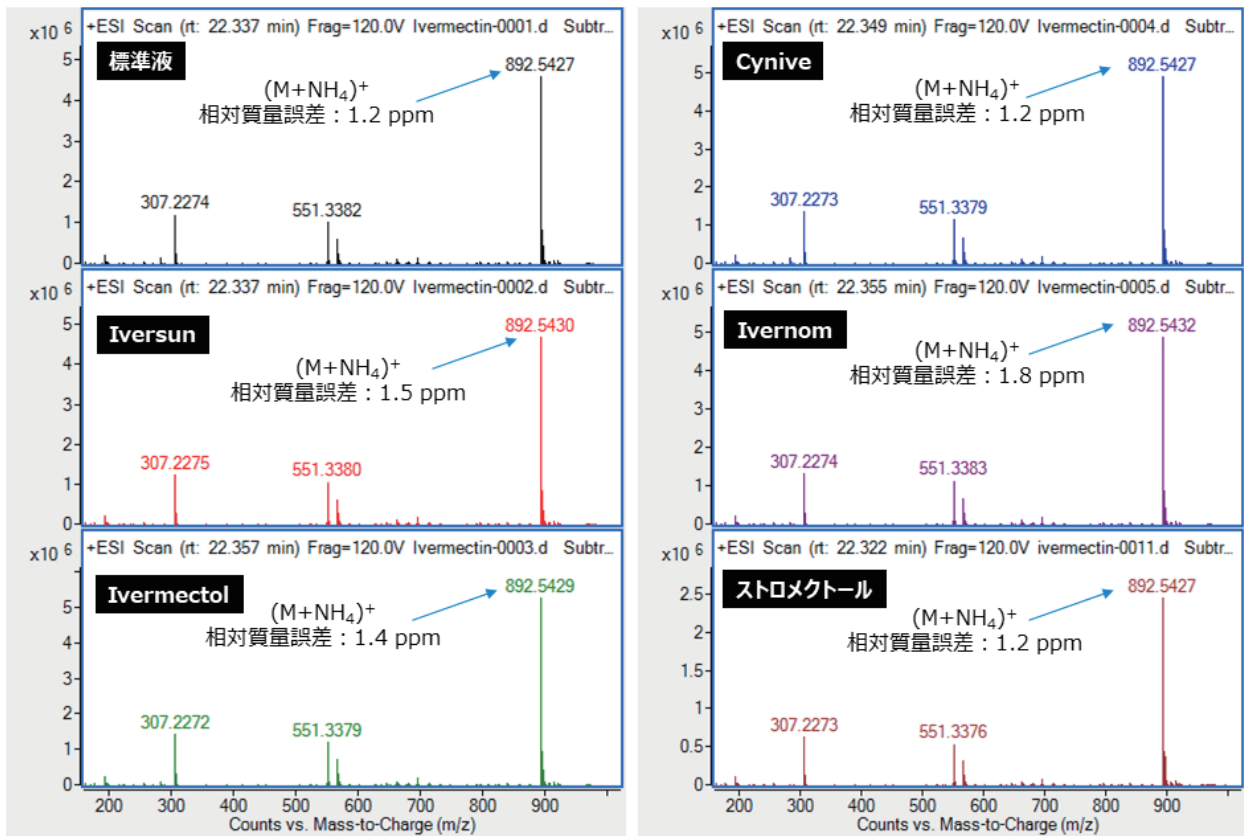


Fig.4 イベルメクチン標準液及び錠剤抽出液 (原液 100 倍希釈液) 中の主ピークマススペクトル

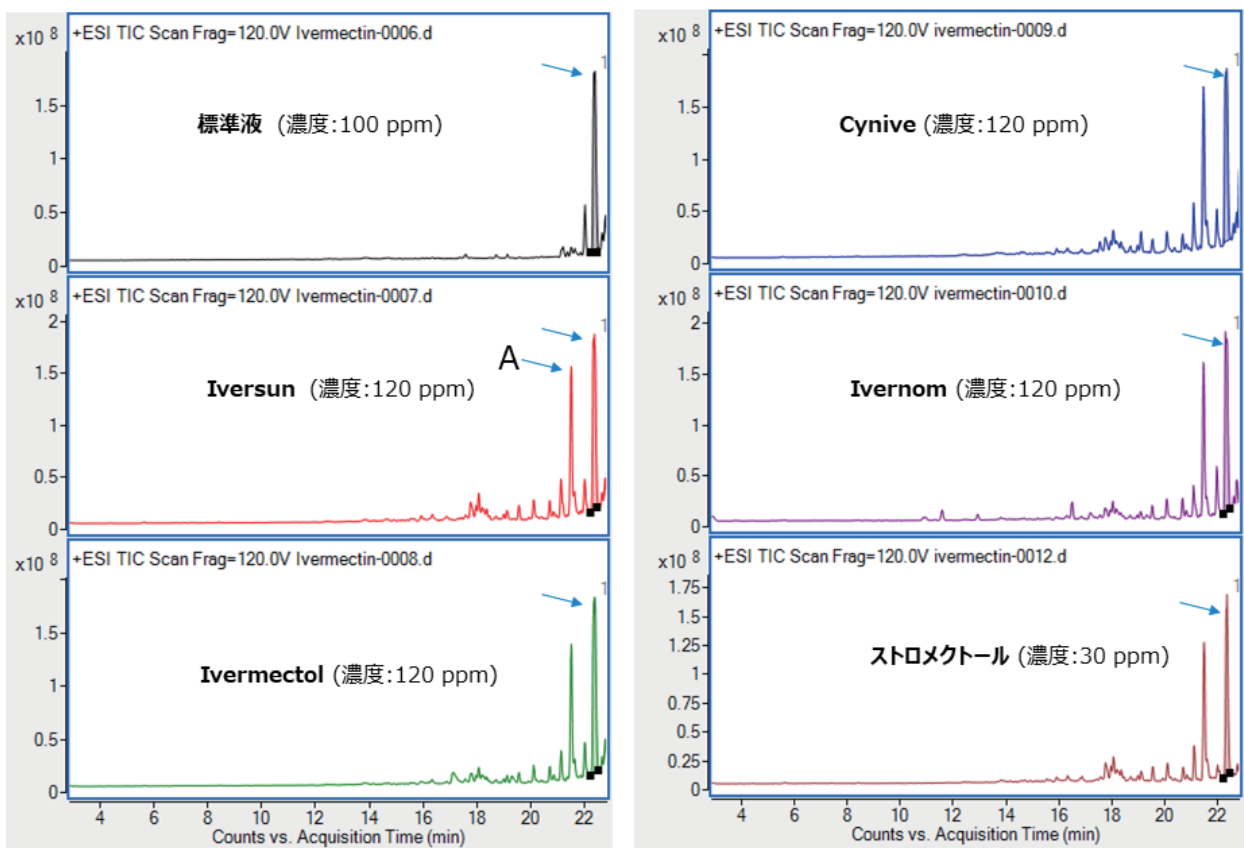


Fig.5 イベルメクチン標準液及び錠剤抽出液 (原液 10 倍希釈液) の TIC

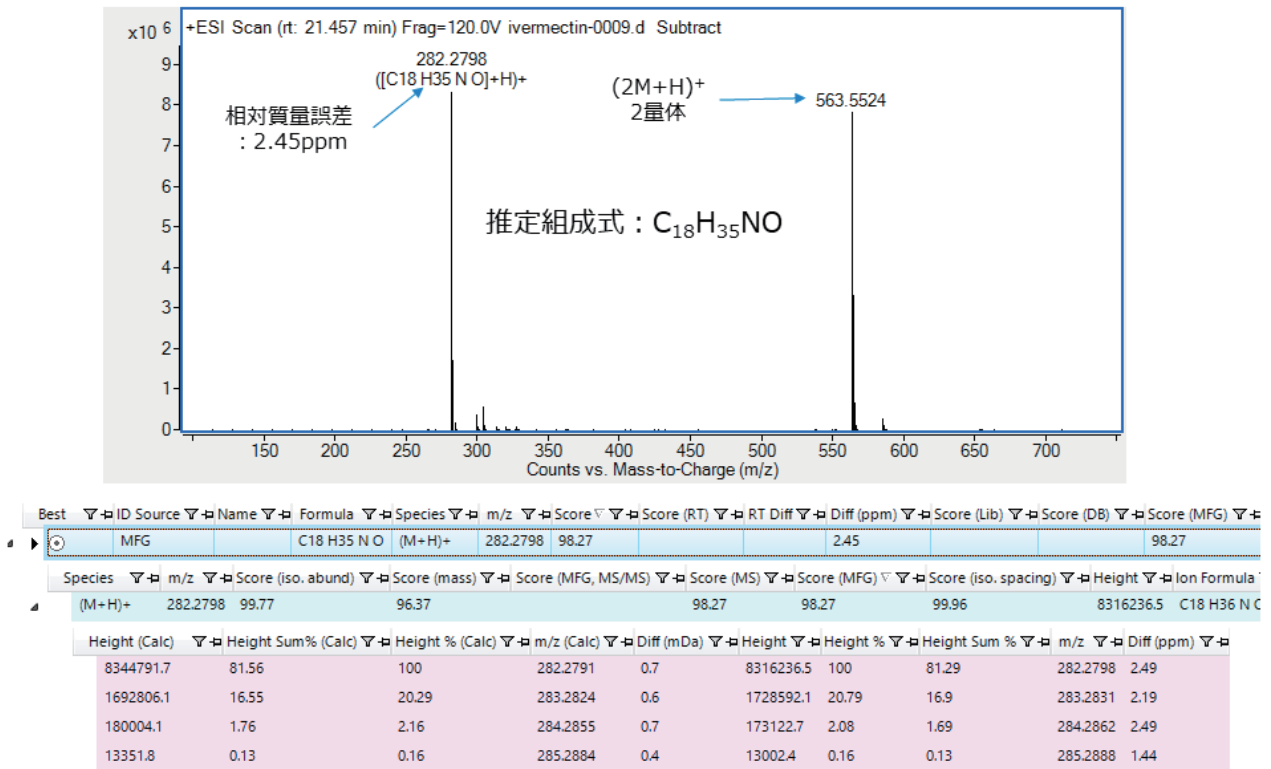
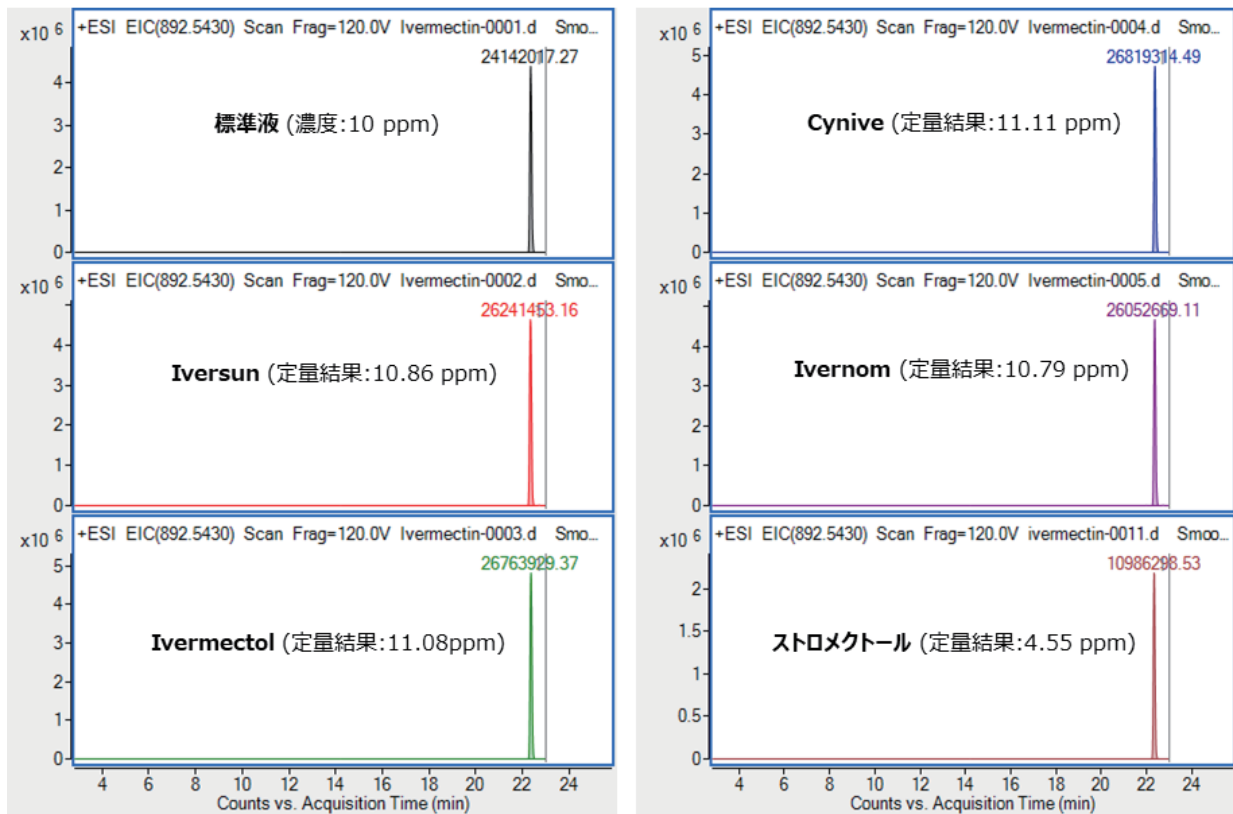


Fig.6 Iversun (10 倍希釈液) 中のピーク A のマススペクトル

Fig.7 イベルメクチン標準液及び錠剤抽出液 (原液 100 倍希釈液) の EIC
EIC: Extracted Ion Chromatogram

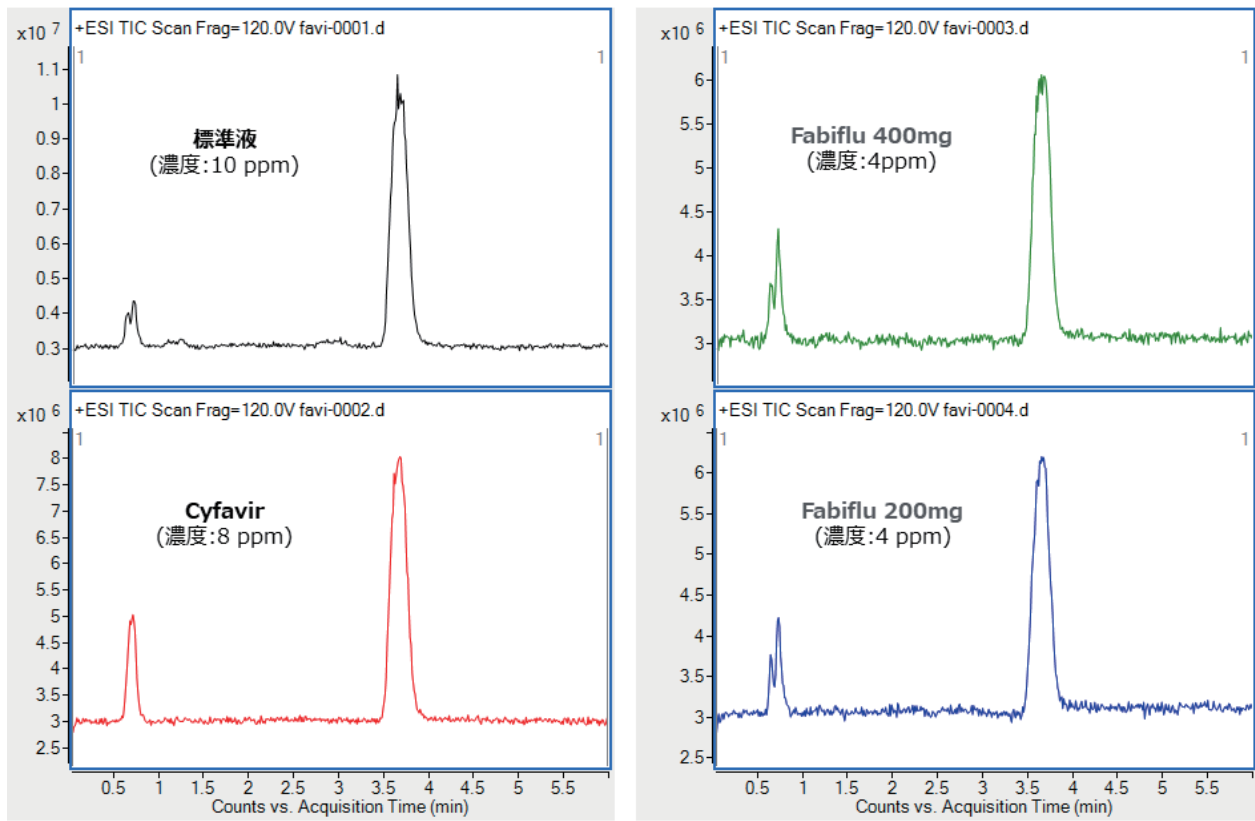


Fig.8 ファビピラビル標準液及び錠剤抽出液 (原液 1000 倍希釈液) の TIC

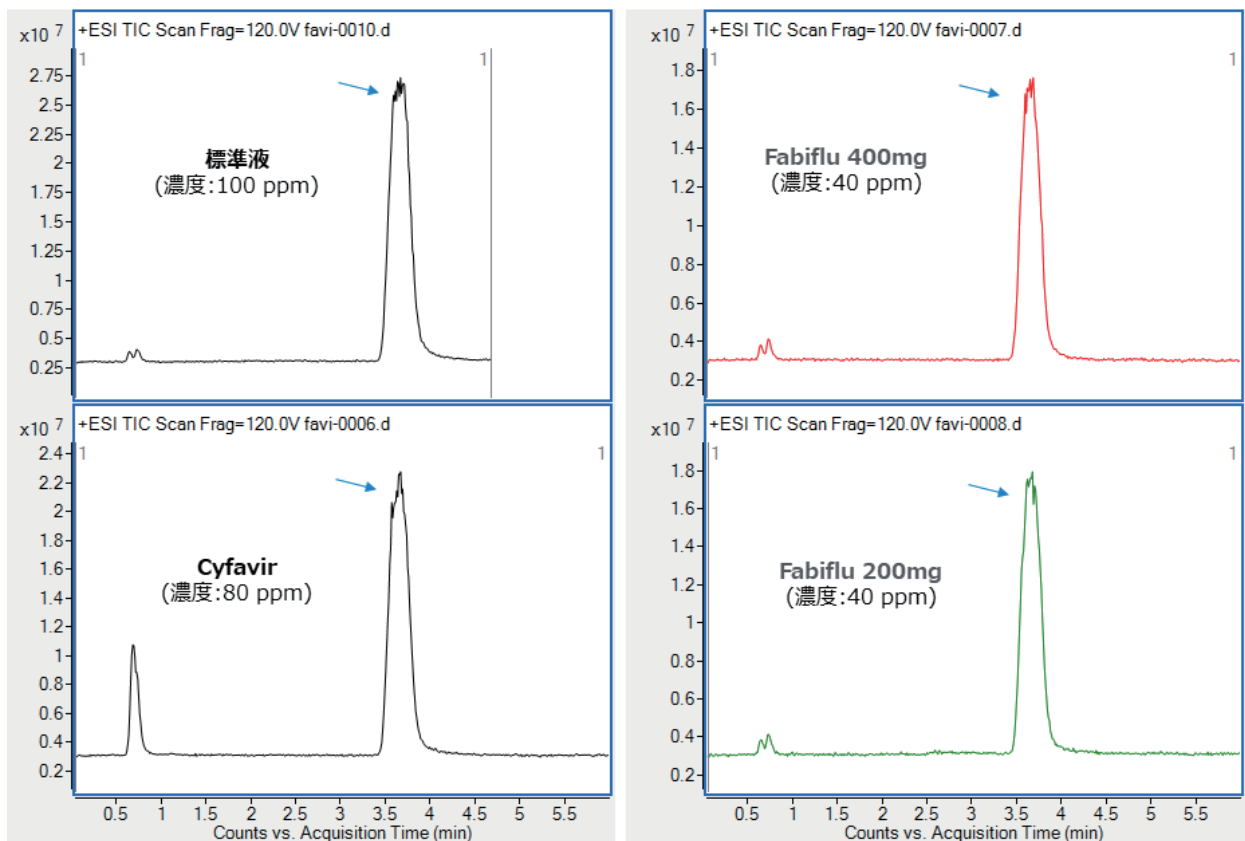


Fig.9 ファビピラビル標準液及び錠剤抽出液 (原液 100 倍希釈液) の TIC

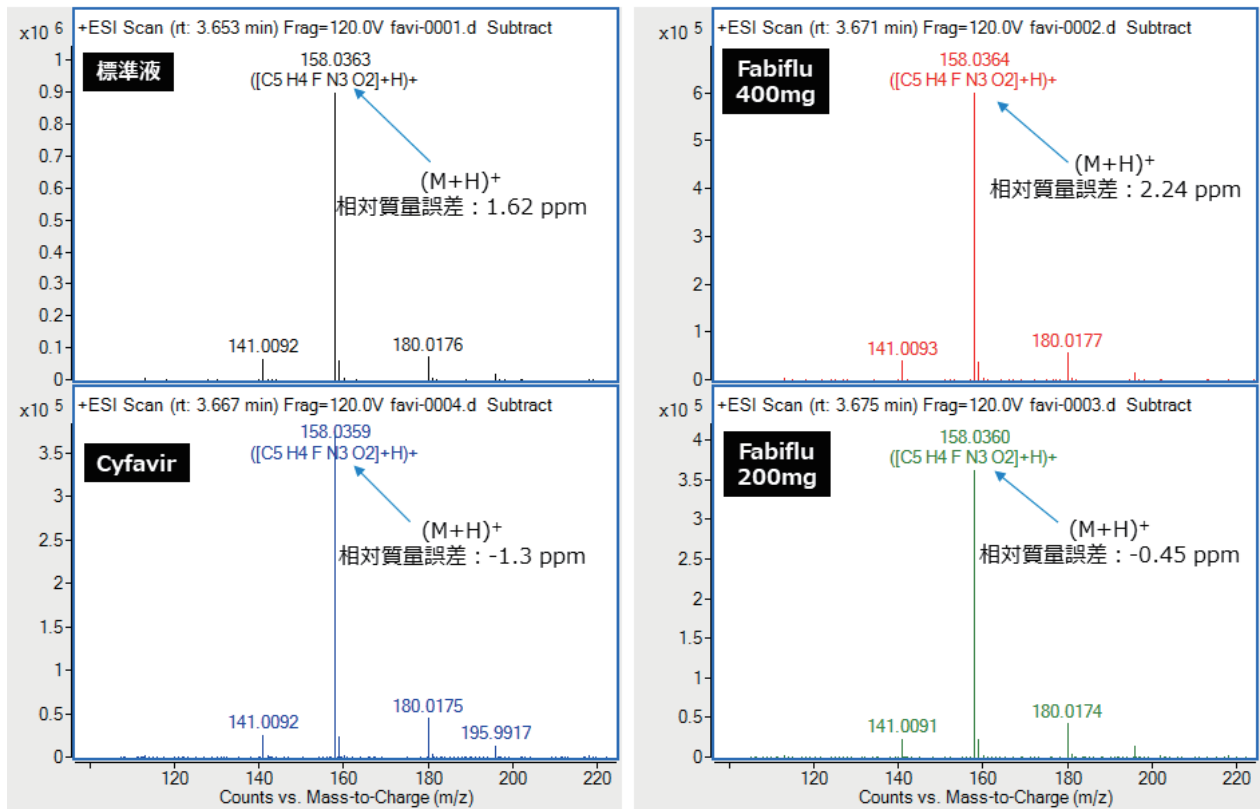


Fig.10 ファビピラビル標準液及び錠剤抽出液 (原液 1000 倍希釈液) 中の主ピークマススペクトル

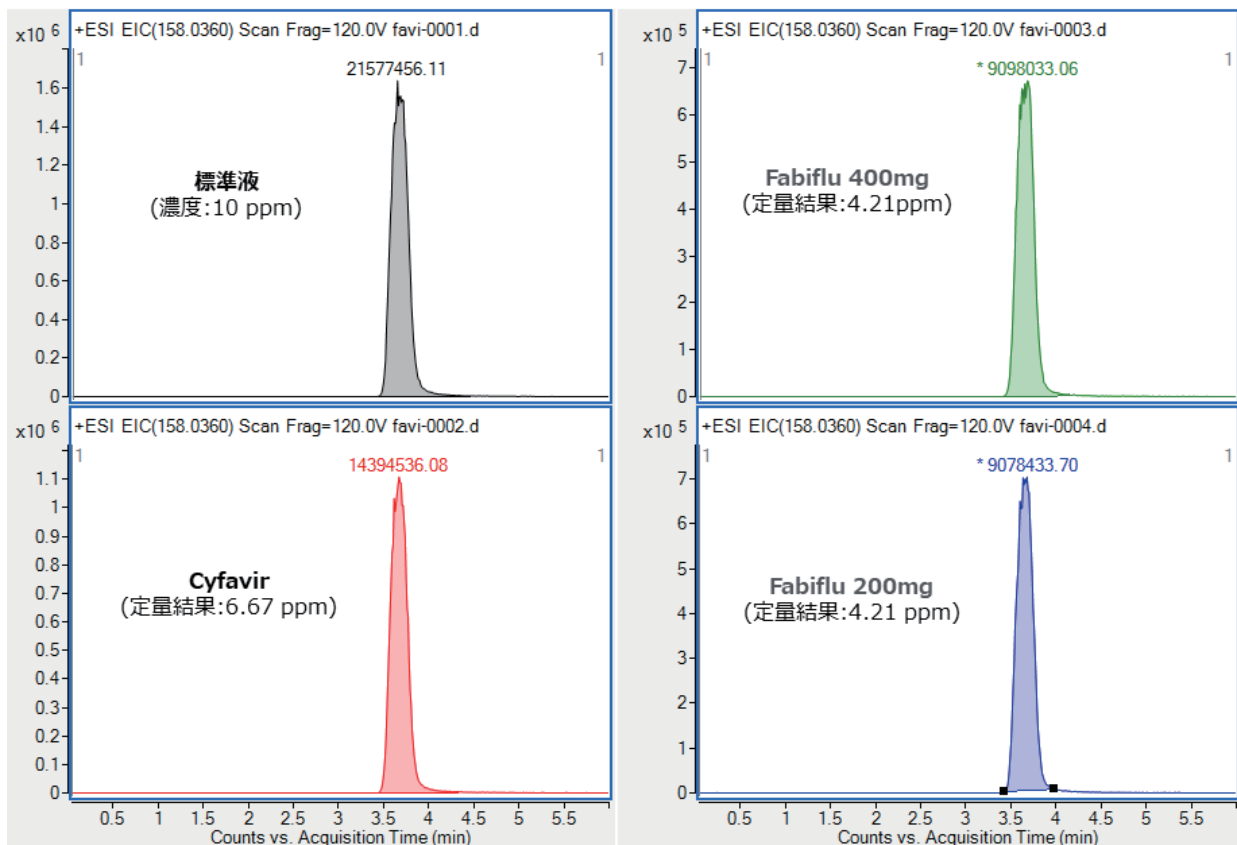


Fig.11 ファビピラビル標準液及び錠剤抽出液 (原液 1000 倍希釈液) の EIC

考 察

医薬品等の個人輸入については、偽造医薬品や粗悪なものもあり、通常、メリットよりも危険性（リスク）のほうが大きいと言われている。また、日本国内で正規に流通している医薬品は、医薬品医療機器等法に基づいて品質、有効性及び安全性の確認がなされているが、個人輸入される外国製品にそのような保証はない。さらに、国によっては、医薬品の品質について、我が国と同じレベルでの確認が行われていない場合もあるという。

今回測定したイベルメクチンとファビピラビルは、数あるジェネリック品から無作為に選出したものであったが、今回の測定結果からは、海外のジェネリック医薬品の純度は高く、品質の面でもとくに大きな問題点は見受けられなかった。

結 論

海外のイベルメクチン4種類、ファビピラビル3種類のジェネリック医薬品の品質をLC/MSを用いて検証したが、いずれの製品も純度は高く、品質上もとくに問題点はなかった。

参考資料

啓発パンフレット「健康食品や医薬品、化粧品、医療機器等を海外から購入しようとする方へ」（厚生労働省）

<https://www.mhlw.go.jp/topics/0104/dl/tp0401-1b.pdf>