

医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）

2018.3.16 初版

|                             |   |   |            |             |
|-----------------------------|---|---|------------|-------------|
| 有効成分                        | アマンタジン塩酸塩   |   |            |             |
| 品目名（製造販売業者）<br>【後発医薬品】      | 1   | アマンタジン塩酸塩錠50mg「ZE」  | 全星薬品工業     |             |
|                             | 2   | アテネジン錠50mg  | 鶴原製薬       |             |
|                             | 3   | アマンタジン塩酸塩錠50mg「サワイ」   | 沢井製薬       |             |
|                             | 4   | アマンタジン塩酸塩錠50mg「杏林」  | キョーリンリメディオ |             |
|                             | 5   | アマンタジン塩酸塩錠50mg「日医工」   | 日医工        |             |
|                             | 6   | アテネジン錠100mg   | 鶴原製薬       |             |
|                             | 7   | アマンタジン塩酸塩錠100mg「日医工」  | 日医工        |             |
|                             | 8   | アマンタジン塩酸塩錠100mg「ZE」   | 全星薬品工業     |             |
|                             | 9   | アマンタジン塩酸塩錠100mg「サワイ」  | 沢井製薬       |             |
|                             | 10  | アマンタジン塩酸塩錠100mg「杏林」   | キョーリンリメディオ |             |
| 品目名（製造販売業者）<br>【先発医薬品】      | ①   | シンメトレル錠50mg   | サンファーマ     |             |
|                             | ②   | シンメトレル錠100mg  | サンファーマ     |             |
| 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><br>(25℃) | pKa : 10.3±0.2 (アミノ基、滴定法)   |   |            |             |
| 溶解度 <sup>1)</sup><br>(20℃)  | pH1.2 : 1.3 g/mL<br>pH4.0 : 1.0 g/mL<br>pH6.8 : 9×10 <sup>-3</sup> g/mL<br>水 : 1.1 g/mL |   |            |             |
| 原薬の安定性 <sup>2)</sup>        | 水   | なし  |            |             |
|                             | 液性 (pH)   | なし  |            |             |
|                             | 光   | 試験項目として外観、溶状 (1→10)、pH (1→10)、定量、赤外吸収スペクトル、類縁物質について調べた結果は下表のとおりである。 |            |             |
|                             |   | 保存条件  | 期間         | 包装形態        |
|                             |   | 室内散光  | 12 ヶ月      | ガラス瓶密栓 (透明) |
|                             | キセノンランプ   | 20 時間   |            |             |
| その他                         | 試験項目として外観、溶状 (1→10)、pH (1→10)、定量、赤外吸収スペクトル、類縁物質について調べた結果は下表のとおりである。                     |   |            |             |
|                             | 保存条件  | 期間  | 包装形態       |             |
|                             | 室温  | 12 ヶ月   | ガラス瓶密栓     |             |
|                             | 35℃   |   |            |             |
|                             | 45℃   |   |            |             |
|                             | 50℃   | 6 ヶ月  |            |             |
| 35℃45%RH                    | 3 ヶ月  | ガラス瓶開栓  |            |             |

|                      |                                    |       |       |        |  |  |
|----------------------|------------------------------------|-------|-------|--------|--|--|
|                      |                                    | 110°C | 20 時間 | ガラス瓶密栓 |  |  |
| 膜透過性                 | なし                                 |       |       |        |  |  |
| BCS・Biowaiver option | なし                                 |       |       |        |  |  |
| 薬効分類                 | 116 抗パーキンソン剤 117 精神神経用剤 625 抗ウイルス剤 |       |       |        |  |  |
| 規格単位                 | 50mg 1錠 100mg 1錠                   |       |       |        |  |  |

【記載データ一覧】

|    | 品目名                  | 製造販売業者     | BE | 品質<br>再評価 | 溶出                 | 検査 |
|----|----------------------|------------|----|-----------|--------------------|----|
| 1  | アマンタジン塩酸塩錠50mg「ZE」   | 全星薬品工業     | ○+ | ○*        | ①No. 8             | ○  |
| 2  | アテネジン錠50mg           | 鶴原製薬       | ○+ | ○*        | ①No. 3*<br>②No. 2  | ○  |
| 3  | アマンタジン塩酸塩錠50mg「サワイ」  | 沢井製薬       | ○  | ○*        | ①No. 2*            | ○* |
| 4  | アマンタジン塩酸塩錠50mg「杏林」   | キョーリンリメディオ | ○+ | ○*        | ①No. 5*<br>②No. 3* | ○* |
| 5  | アマンタジン塩酸塩錠50mg「日医工」  | 日医工        | ○+ |           | ①No. 4*            | ○* |
| 6  | アテネジン錠100mg          | 鶴原製薬       | ○+ | ○*        |                    | ○  |
| 7  | アマンタジン塩酸塩錠100mg「日医工」 | 日医工        | ○  |           |                    | ○  |
| 8  | アマンタジン塩酸塩錠100mg「ZE」  | 全星薬品工業     | ○+ | ○*        |                    | ○  |
| 9  | アマンタジン塩酸塩錠100mg「サワイ」 | 沢井製薬       | ○  | ○*        |                    | ○* |
| 10 | アマンタジン塩酸塩錠100mg「杏林」  | キョーリンリメディオ | ○+ | ○*        |                    | ○* |

注)「BE」は、生物学的同等性(BE)試験結果を示し、○印がついているものは本情報集にデータを掲載している。○印の右に+印がついているものは動物試験のデータ。【4~6 ページ】

注)「品質再評価」の項目に○印がついているものは、品質再評価結果通知<sup>3)</sup>が発出されている品目である。空欄となっているものは、品質再評価指定以降に承認された品目等である。なお、参考として、品質再評価の際の先発医薬品の溶出曲線測定例を本情報集に掲載している。【7 ページ】

注)「溶出」は、ジェネリック医薬品品質情報検討会での溶出試験結果を示し、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溶出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、溶出試験未実施である。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。【8~11 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。【12 ページ】

注)全星薬品工業及び日医工の錠50mgは、承認時において共同開発されたものである。日医工及び沢井製薬の錠100mgは、承認時において共同開発されたものである(医薬品審査管理課調査による)。

\*: 旧販売名で記載

## 【生物学的同等性 (BE) 試験結果】

### 1 <参考>

アマンタジン塩酸塩錠 50mg「ZE」と標準製剤をクロスオーバー法によりそれぞれ4錠(アマンタジン塩酸塩として200mg)を雄性日本白色在来種家兔10羽に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、統計解析を行った結果、両製剤の血中濃度推移に有意差は認められなかった。

(社内資料より)

### 2 <参考>

アテネジン錠 50mg と標準製剤との生物学的同等性を検討するため、家兔を用いたクロスオーバー法による両製剤それぞれ1錠(アマンタジン塩酸塩として50mg)経口投与後の血清中アマンタジン塩酸塩濃度推移を比較した。

#### 実験方法

##### (6) 使用薬剤

アテネジン錠 50mg

標準製剤

##### (7) 対象

家兔 10羽

##### (8) 投与量

製剤試験により同等と認められた両製剤を経口投与した。

##### (9) 投与方法

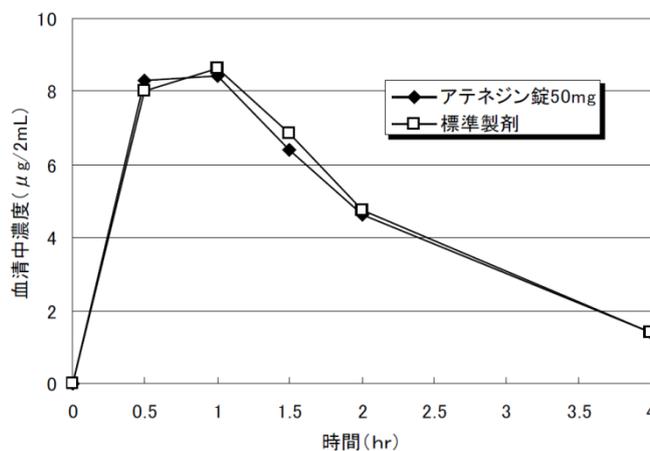
家兔10匹を2群に分け、1群にはアテネジン錠50mg、他群には標準製剤を空腹時経口投与した。

##### (10) 採血時間

投与前、0.5時間、1時間、1.5時間、2時間、4時間

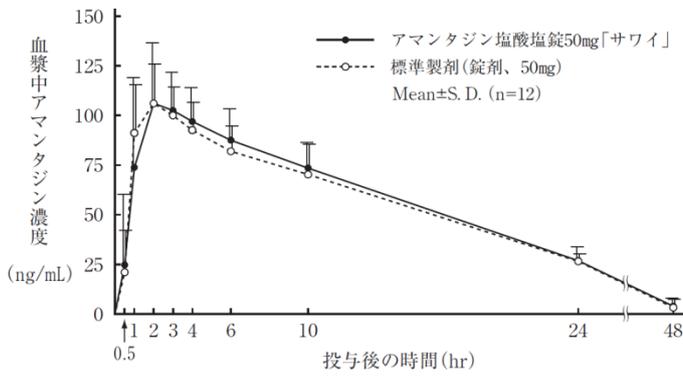
#### 結果

血清中濃度は1時間目に両製剤ともピークに達し、アテネジン錠50mgでは平均 $8.44 \mu\text{g}/2\text{mL}$ 、標準製剤では $8.66 \mu\text{g}/2\text{mL}$  検出された。その後減少し、投与後4時間で両製剤ともピーク時の約1/6に減少した。この結果について、繰り返しのある2元配置で分散分析したところ、投与順序(A因子)および投与製剤(B因子)の寄与は共に小さく問題はなかった。また各時間におけるアマンタジンの平均値について有意差検定をした結果、どの時間でも有意差は認められなかった。以上よりアテネジン錠50mgおよび標準製剤は同等の製剤であると認められる。

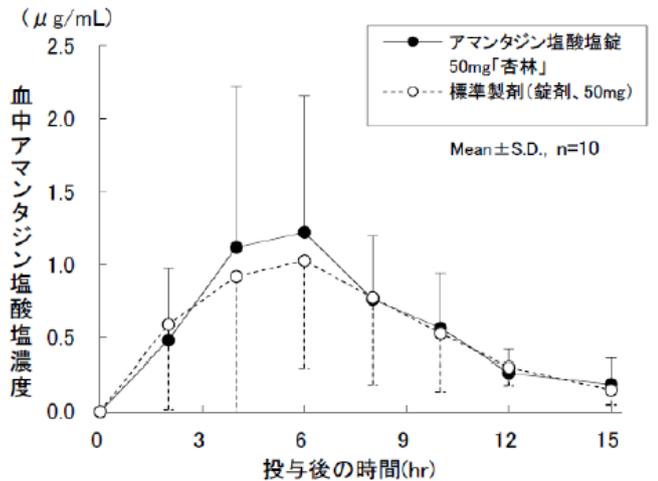


(インタビューフォームより)

3



4 <参考> (家兎投与試験)



(インタビューフォームより)

5 <参考>

アマンタジン塩酸塩錠 50mg「日医工」と標準製剤をクロスオーバー法によりそれぞれ4錠(アマンタジン塩酸塩として 200 mg)雄性家兎(n=10)に経口投与し、アマンタジン塩酸塩血中濃度について比較検討したところ、各時間の血中濃度の分散及び平均値間に有意差は認められなかった。

(社内資料より)

6 <参考>

アテネジン錠 100mg と標準製剤との生物学的同等性を検討するため、家兎を用いたクロスオーバー法による両製剤それぞれ1錠(アマンタジン塩酸塩として 100mg)経口投与後の血清中アマンタジン塩酸塩濃度推移を比較した。

実験方法

(11) 使用薬剤

アテネジン錠 100mg

標準製剤

(12) 対象

家兎 10羽

(13) 投与量

製剤試験により同等と認められた両製剤を経口投与した。

(14) 投与方法

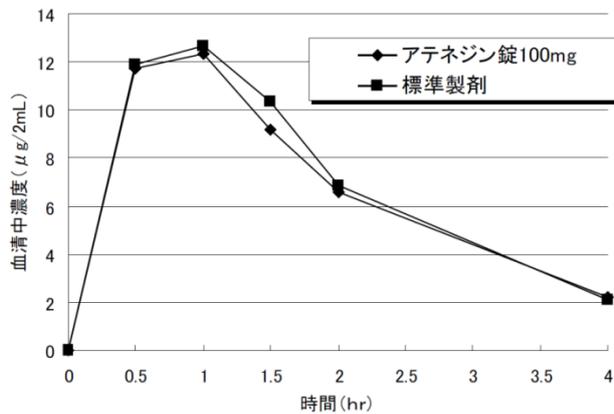
家兎 10匹を2群に分け、1群にはアテネジン錠 100mg、他群には標準製剤を空腹時経口投与した。

(15) 採血時間

投与前、0.5時間、1時間、1.5時間、2時間、4時間

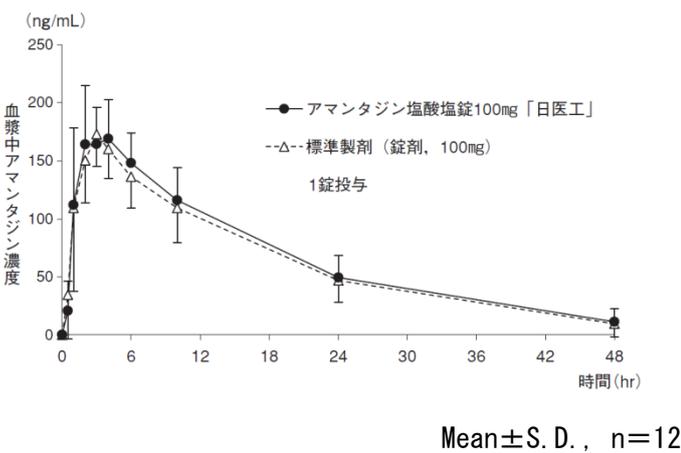
結果

血清中濃度は1時間目に両製剤ともピークに達し、アテネジン錠 100mg では平均 12.34  $\mu\text{g}/2\text{mL}$ 、標準製剤では 12.65  $\mu\text{g}/2\text{mL}$  検出された。その後減少し、投与後4時間で両製剤ともピーク時の約 1/6 に減少した。この結果について、繰り返しのある2元配置で分散分析したところ、投与順序 (A 因子) および投与製剤 (B 因子) の寄与は共に小さく問題はなかった。また各時間におけるアマンタジンの平均値について有意差検定をした結果、どの時間でも有意差は認められなかった。以上よりアテネジン錠 100mg および標準製剤は同等の製剤であると認められる。



(インタビューフォームより)

7

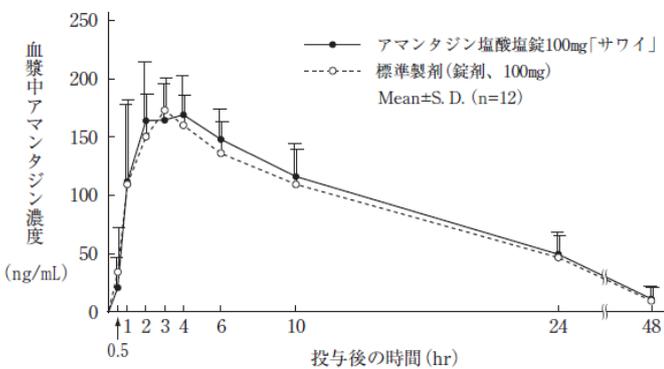


8 <参考>

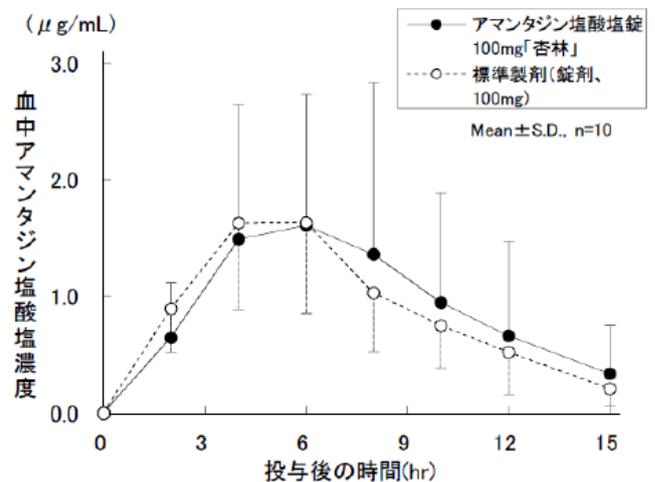
アマンタジン塩酸塩錠 100mg「ZE」と標準製剤をクロスオーバー法によりそれぞれ2錠 (アマンタジン塩酸塩として 200mg) を雄性日本白色在来種家兎 10羽に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、統計解析を行った結果、両製剤の血中濃度推移に有意差は認められなかった。

(社内資料より)

9



10 <参考> (家兎投与試験)



(インタビューフォームより)

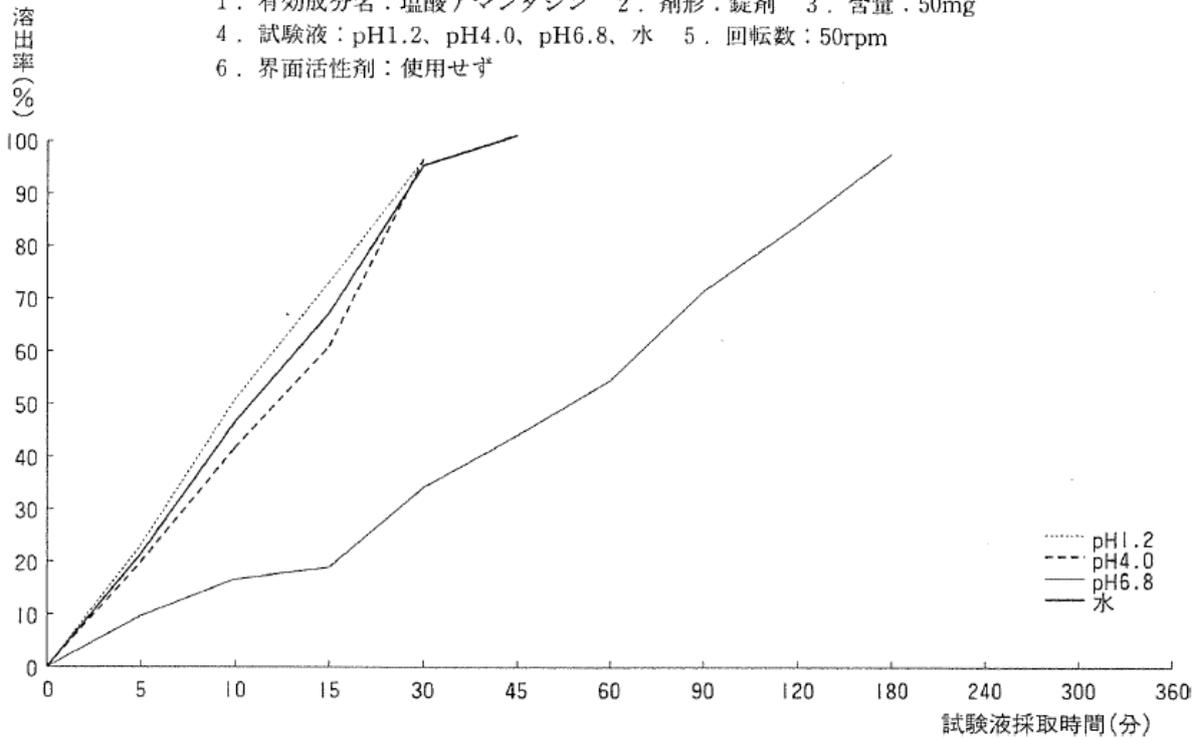
【品質再評価（医療用医薬品品質情報（オレンジブック））】<sup>1)</sup>

※先発医薬品の溶出曲線測定例を示す。

溶出曲線測定例

塩酸アマンタジン錠50mg

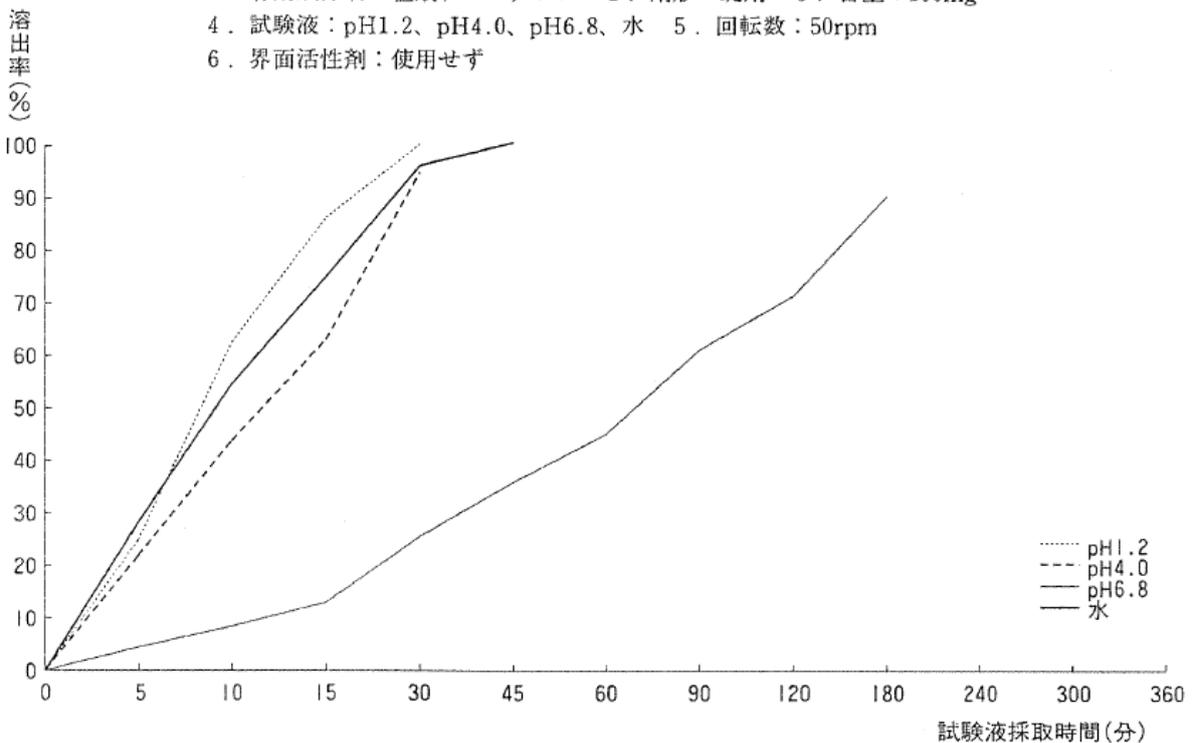
1. 有効成分名：塩酸アマンタジン
2. 剤形：錠剤
3. 含量：50mg
4. 試験液：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
5. 回転数：50rpm
6. 界面活性剤：使用せず



溶出曲線測定例

塩酸アマンタジン錠100mg

1. 有効成分名：塩酸アマンタジン
2. 剤形：錠剤
3. 含量：100mg
4. 試験液：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
5. 回転数：50rpm
6. 界面活性剤：使用せず



【溶出試験結果①（ジェネリック医薬品品質情報検討会）】<sup>4)</sup>

| 製剤 No | 製品名                 | 製造販売元         | ロット番号  | 使用期限     | 備考  |
|-------|---------------------|---------------|--------|----------|---|
| No. 1 | シンメトレル錠 50mg        | ノバルティスファーマ(株) | P0297  | 2013. 06 | 先発医薬品。<br>製造販売元変更。                            |
| No. 2 | アマゾン錠 50            | 沢井製薬(株)       | 08202  | 2011. 01 | 製品名変更   |
| No. 3 | アテネジン 50            | 鶴原製薬(株)       | 8032   | 2013. 01 | 製品名変更   |
| No. 4 | 塩酸アマンタジン錠 50「日医工」   | 日医工(株)        | BU0701 | 2011. 02 | 製品名変更   |
| No. 5 | トーフアルミン錠 50         | キョーリンリメディオ(株) | 24FA   | 2013. 01 | 製品名変更   |
| No. 6 | ロティファミン錠 50         | 大洋薬品工業(株)     | 693401 | 2010. 08 | 製品名及び製造販売元変更                                  |
| No. 7 | ボイダン錠 50mg          | (株)イセイ        | 8G24K9 | 2011. 09 | 製品名及び製造販売元変更。薬価削除経過措置期間中（平成 30 年 3 月 31 日まで）。 |
| No. 8 | アマンタジン塩酸塩錠 50mg「ZE」 | 全星薬品工業(株)     | 146K   | 2010. 04 | 製品名変更   |

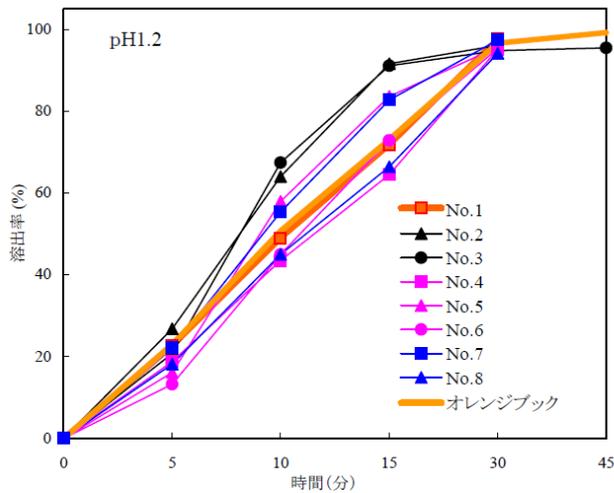


図 18 アマンタジン塩酸塩錠の pH1.2 における溶出挙動

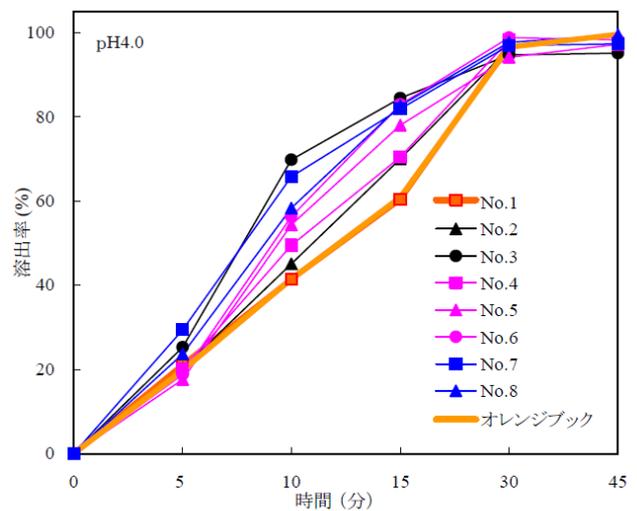


図 19 アマンタジン塩酸塩錠の pH4.0 における溶出挙動

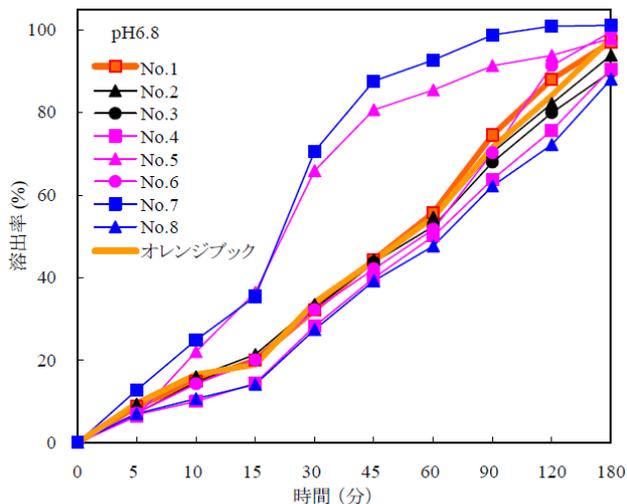


図 20 アマンタジン塩酸塩錠の pH6.8 における溶出挙動

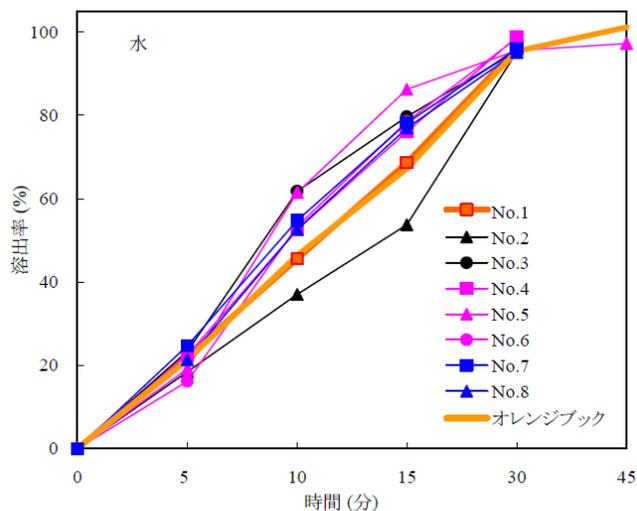


図 21 アマンタジン塩酸塩錠の水における溶出挙動

各試験液における溶出曲線を図 18～21 に示した。ただし、複数回の試験を実施した製剤に関しては、判定溶出時間における各試験回の平均溶出率と全ての試験の総平均とを比較し、両者の差が最も小さい試験回の溶出率をその製剤の代表値として採用した。

アマンタジン塩酸塩 50mg 錠の公的溶出規格は、水を試験液として、毎分 50 回転で試験を行うとき、30 分後に 85%以上であり、すべての製剤が規格に適合した。

先発製剤 No. 1 とオレンジブックの溶出挙動を比較するとほぼ一致していた。

ジェネリック製剤とオレンジブックの溶出挙動を比較すると、pH1.2、pH4、水を試験液とした場合には、すべて許容範囲内と判断された。

pH6.8 では、製剤 No. 5 および製剤 No. 7 で、平均溶出率の差も f2 関数値も許容範囲外であり類似性が十分ではないと考えられた。また製剤 No. 3 ではすべての試験液で錠剤間の溶出率のばらつきが大きく、個々の錠剤間で溶出性に大きな差が認められた。製剤 No. 3 では、溶出性が適切にコントロールされていないと思われた。

なお、類似性が許容範囲になかった製剤のうち、No. 5 はメーカーでは製法に起因していると推定しており、製法変更による改善を検討している。また、製剤 No. 7 においても、製法の改良を目指すこととしている。なお、錠剤間で溶出性のバラツキの大きいことが認められた製剤 No. 3 では、フィルムコートにバラツキが生じていると推察しており、メーカーが改善を検討中である。

※ 改善後の製剤については、溶出試験が行われている（次ページ、【溶出試験結果②（ジェネリック医薬品品質情報検討会）】参照）

| 製剤 No | 製品名           | 製造販売元         | ロット番号  | 使用期限    | 備考                                 |
|-------|---------------|---------------|--------|---------|------------------------------------|
| No. 1 | シンメトレル錠 50mg  | ノバルティスファーマ（株） | P0532  | 2015.12 | 先発医薬品。<br>製造販売元変更                  |
| No. 2 | アテネジン錠 50mg   | 鶴原製薬（株）       | 203    | 2017.11 |                                    |
| No. 3 | トーフアルミン錠 50mg | キョーリンリメディオ（株） | 50LM   | 2017.11 | 製品名変更                              |
| No. 4 | ボイダン錠 50mg    | （株）イセイ        | 3A29J9 | 2016.03 | 製品名及び製造販売元変更。                      |
|       |               |               |        |         | 薬価削除経過措置<br>期間中（平成30年<br>3月31日まで）。 |

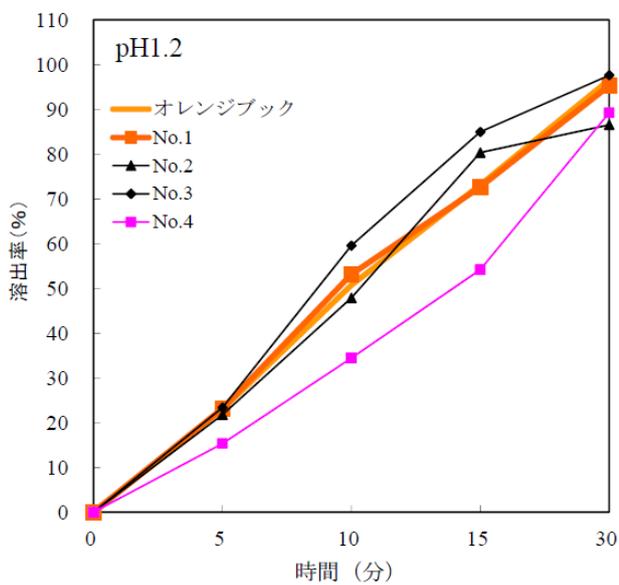


図1 アマンタジン塩酸塩錠の pH1.2における溶出挙動

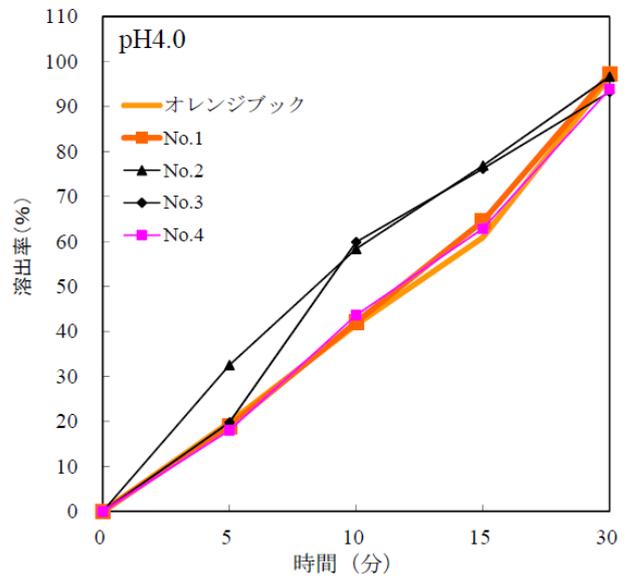


図2 アマンタジン塩酸塩錠の pH4.0における溶出挙動

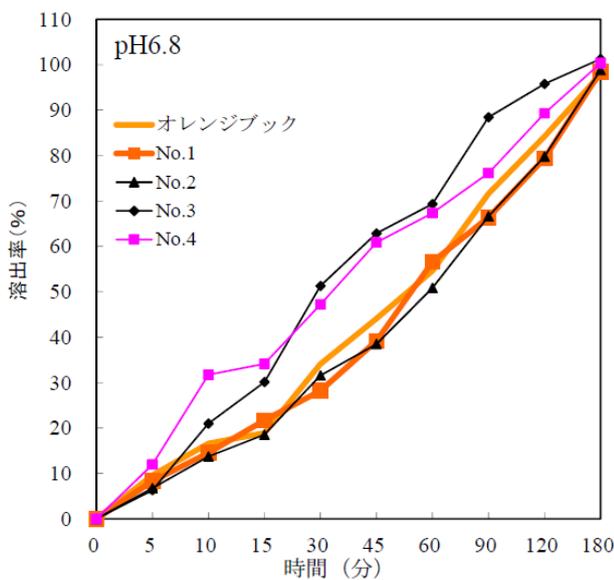


図3 アマンタジン塩酸塩錠の pH6.8における溶出挙動

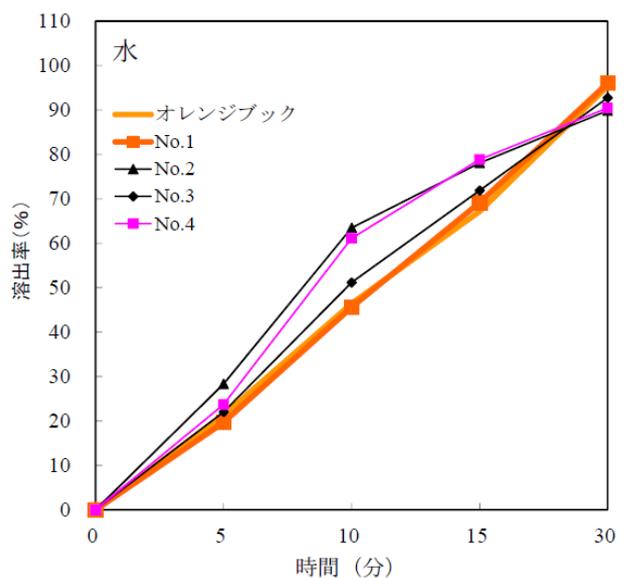


図4 アマンタジン塩酸塩錠の水における溶出挙動

各試験液における溶出曲線を図1～4に示す。以後の全ての図中で同様であるが、No. 1は類似性の比較対照となる先発品、オレンジブックと記しているのは、品質再評価時の標準製剤の溶出プロファイルを示している。

アマンタジン塩酸塩錠50mgの公的溶出規格は、水を試験液として毎分50回転で試験を行なうとき、30分間の溶出率が85%以上であり、全ての製剤が規格に適合していた（図4）。

pH6. 8において、前回の報告時に溶出が速い傾向にあった製剤No. 3およびNo. 4は、今回も速い傾向にあったものの、先発製剤との比較において類似の範囲内であった。その他の試験液においては、いずれの製剤もオレンジブックおよび先発品の溶出挙動との類似性が認められた。

また第4回検討会において、製剤No. 2は、錠剤間のバラつきが課題となっていたが、今回の再試験結果における製剤No. 2の錠剤間のバラつきは、標準製剤のバラつきと同程度に収まっていることが確認された。

【後発医薬品品質確保対策事業検査結果】<sup>6)</sup>

|                  |
|------------------|
| 平成 24 年度（溶出試験） 適 |
|------------------|

**塩酸アマンタジン錠**  
**Amantadine Hydrochloride Tablets**

**溶出試験** 本品 1 個をとり、試験液に水 900mL を用い、溶出試験法第 2 法(ただし、シンカーを用いる)により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.5 μm 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10mL を除き、次のろ液 1mL を正確に量り、表示量に従い 1mL 中に塩酸アマンタジン(C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N·HCl)約 56 μg を含む液となるように水を加えて正確に V' mL とし、試料溶液とする。別に塩酸アマンタジン標準品を 105°C で 3 時間乾燥し、その約 0.028g を精密に量り、水に溶かし、正確に 100mL とする。この液 4mL を正確に量り、水を加えて正確に 20mL とし、標準溶液とする。試料溶液、標準溶液及び水 1mL ずつを正確に量り、それぞれを共栓試験管 T, S 及び B に入れる。これらに pH9.0 のホウ酸・水酸化ナトリウム緩衝液 9mL ずつを正確に加え、振り混ぜながらフルオレスカミンのアセトン溶液(3→2500) 5mL ずつを正確に加える。更に水 10mL ずつを正確に加え、激しく振り混ぜた後、60 分間放置する。これらの液につき、蛍光光度法により試験を行い、励起の波長 391nm、蛍光の波長 474nm における蛍光の強さ F<sub>T</sub>、F<sub>S</sub> 及び F<sub>B</sub> を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

塩酸アマンタジン(C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N·HCl)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times \frac{F_T - F_B}{F_S - F_B} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 180$$

W<sub>S</sub>: 塩酸アマンタジン標準品の量(mg)

C: 1 錠中の塩酸アマンタジン(C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N·HCl)の表示量(mg)

溶出規格

| 表示量   | 規定時間 | 溶出率   |
|-------|------|-------|
| 50mg  | 30 分 | 85%以上 |
| 100mg | 30 分 | 80%以上 |

**塩酸アマンタジン標準品** 塩酸アマンタジン(日局)。

#### 【関連情報】

なし

#### 【引用情報】

- 1) 医療用医薬品品質情報集（オレンジブック）（平成 14 年 1 月版、厚生労働省医薬局審査管理課）
- 2) シンメトレル錠 50mg／錠 100mg／細粒 10%（製造販売元：サンファーマ株式会社）医薬品インタビューフォーム（2016 年 11 月改訂、第 6 版）
- 3) 医療用医薬品再評価結果 平成 13 年度（その 6）について（平成 13 年 12 月 25 日付け医薬発第 1407 号、厚生労働省医薬局長）
- 4) 第 4 回ジェネリック医薬品品質情報検討会 資料 4-1-1
- 5) 第 13 回ジェネリック医薬品品質情報検討会 資料 13-2
- 6) 平成 24 年度「後発医薬品品質確保対策事業」検査結果報告書（平成 25 年 8 月、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課）
- 7) 日本薬局方外医薬品規格第三部の一部改正について（平成 13 年 12 月 25 日付け医薬発第 1411 号、厚生労働省医薬局長通知）