

第8回ジェネリック医薬品品質情報検討会で検討課題となった
アミオダロン塩酸塩錠の試験結果報告

国立医薬品食品衛生研究所
薬品部

第8回ジェネリック医薬品品質情報検討会（平成24年2月）において、事務局より、抗不整脈薬であるアミオダロン塩酸塩錠に関して、海外でジェネリック医薬品の有効性に対する問題指摘論文が出されており、その情報を受けて国内の臨床現場においても不信任感が表明されていることから、本検討会で取り上げ、製剤試験を実施することとされた。

そこで、アミオダロン塩酸塩錠の溶出挙動を比較検討した。

1. 試験製剤と試験方法

アミオダロン塩酸塩錠市場流通品は、卸業者を通じて国立医薬品食品衛生研究所で購入した。アミオダロン塩酸塩錠 100mg 錠の製剤のリストを表 1 に示した。No.1 が、先発製剤である。ジェネリック医薬品は 4 製剤あり、いずれも品質再評価後の承認である。

表1 アミオダロン塩酸塩錠製品リスト

製剤No.	製品名	製造販売元	ロット番号	使用期限
No.1	アンカロン錠100	サノフィ/アベンティス（株）	021D1	2014.10
No.2	アミオダロン塩酸塩錠100mg「サワイ」	メディサ新薬（株）	11502	2014.04
No.3	アミオダロン塩酸塩錠100mg「トーワ」	東和薬品（株）	B008	2015.02
No.4	アミオダロン塩酸塩錠100mg「サンド」	サンド（株）	L0004	2012.10
No.5	アミオダロン塩酸塩速錠100mg「TE」	三全製薬（株）	AS052	2014.09

アミオダロン塩酸塩錠は、品質再評価対象製剤であり、オレンジブックにプロファイルが収載されているため、承認申請書の記載を確認しつつ、溶出挙動にはほとんど pH 依存性が認められないことから、オレンジブックの 4 液性の条件で試験を実施した。

なお、溶出試験としては、プロファイルの類似性を検討するための試験のみを実施した。先発製剤との溶出挙動の類似性の評価にあたっては、後発医薬品の生物学的同等性ガイドラインで設定されている溶出性の類似の許容範囲をやや広げ、±20%、f2 関数では、35 以上へ変更して、これに適合するものを許容範囲内と判断することとした。

2. 溶出試験結果

アミオダロン塩酸塩錠 100mg 錠における、pH1.2、pH4.0、pH6.8、水での溶出曲線を図 1～4 に示した。オレンジブックでは、pH4.0 の試験液として、pH4.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液¹⁾を用いており、通常の pH4.0 の 0.05M 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液²⁾よりも、塩濃度が濃い緩衝液となっている。また、局方収載の溶出規格は、pH4.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液で試験を行うとき、30 分 85%以上である。

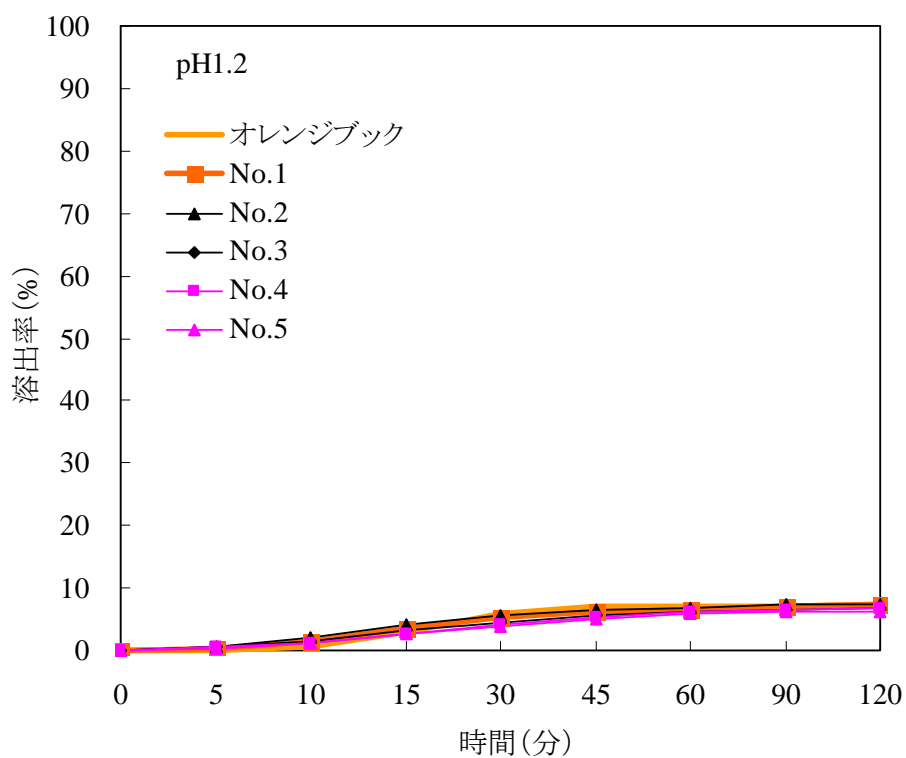


図1 アミオダロン塩酸塩 100mg 錠の pH1.2 における溶出挙動

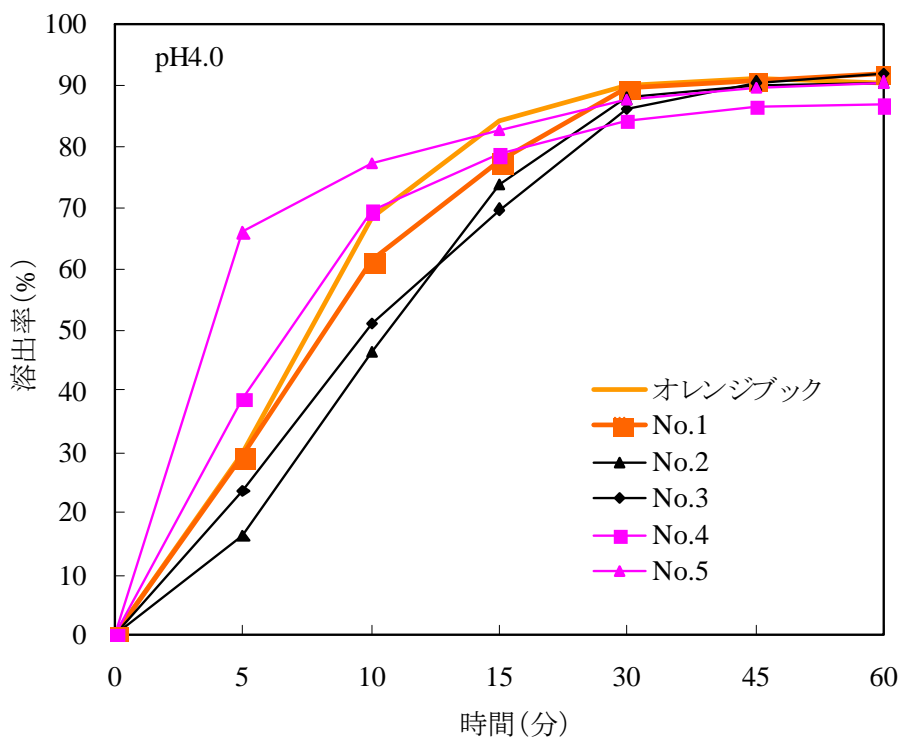


図2 アミオダロン塩酸塩 100mg 錠の pH4.0 における溶出挙動

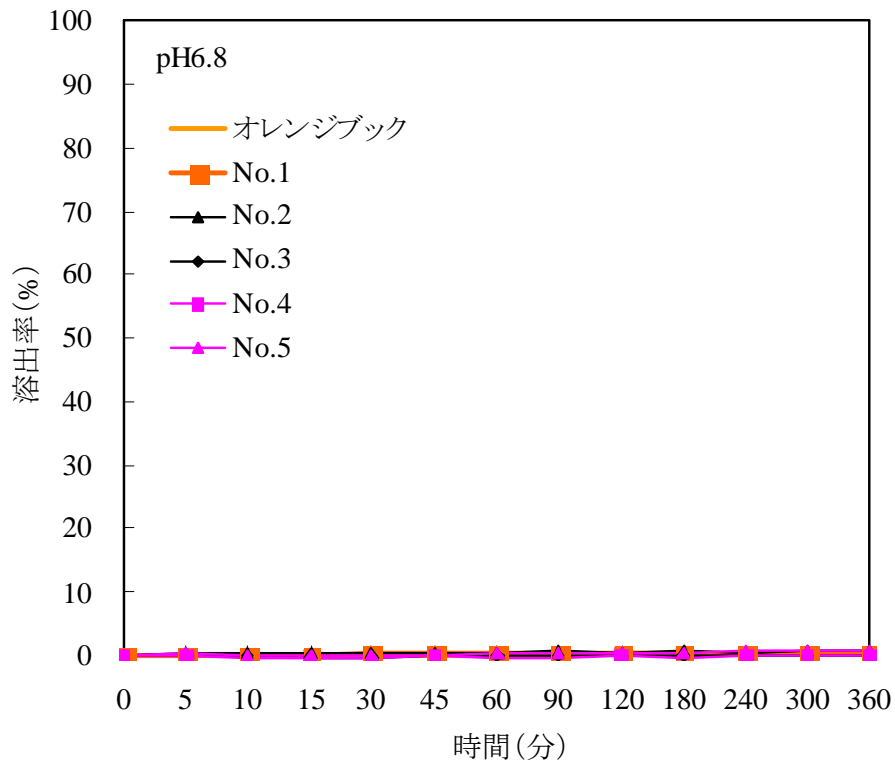


図3 アミオダロン塩酸塩 100mg 錠の pH6.8 における溶出挙動

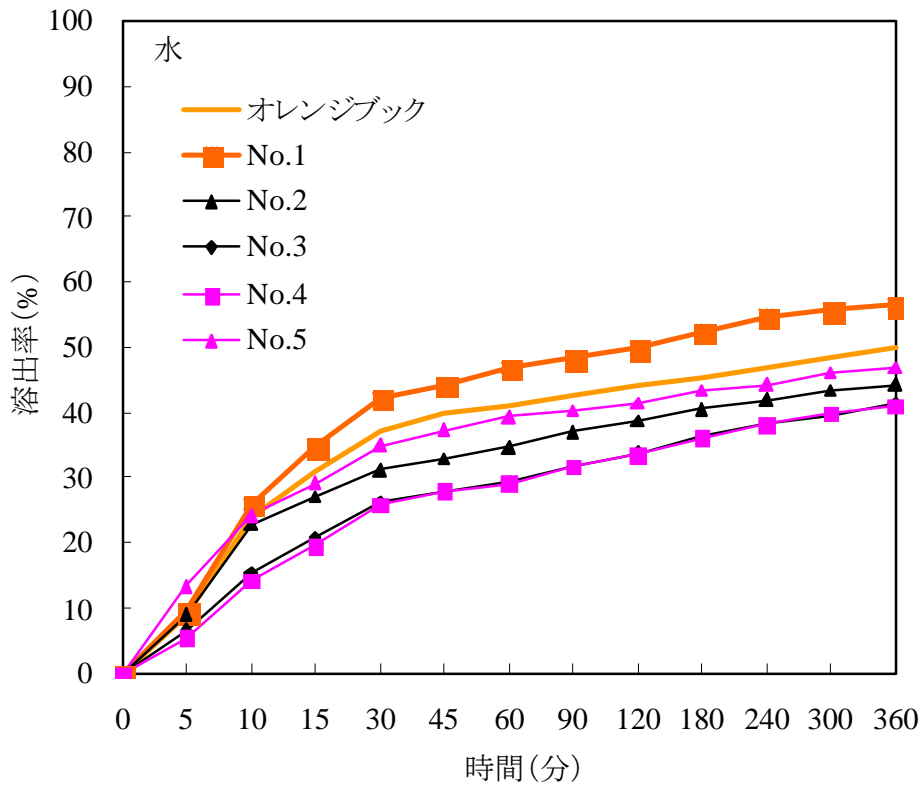


図4 アミオダロン塩酸塩 100mg 錠の水における溶出挙動

アミオダロン塩酸塩錠は、pH6.8 ではほとんど溶出せず、pH1.2 でも 10%以下の溶出率であった。pH4.0 及び水における溶出の類似性は、オレンジブックあるいは先発医薬品のいずれかに対して検討会の許容範囲内にあった。ジェネリック医薬品には、先発医薬品と比較して特に溶出性の問題は認められなかった。

なお、アミオダロン塩酸塩の溶解度は、オレンジブック記載の物理化学特性によると、pH1.2 では、106 $\mu\text{g/mL}$ 、pH4.0 では 11.1 mg/mL 、pH6.8 では、0.6 $\mu\text{g/mL}$ 、水では 0.43 mg/mL であり、水でも十分な溶解度があると考えられるが、溶出性は良くない。また、pH4.0 の 0.05M 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を試験液とした場合、図 2 と比較すると、溶出率は 60 分後に 70%程度にまで低下するという特性があった。

注：緩衝液組成

- 1) 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液：pH4.0 酢酸ナトリウム三水和物 5.44g を水 900mL に溶かし、酢酸(100)を滴加し、pH4.0 に調整した後、水を加えて 1000mL とする。
- 2) 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液：0.05mol/L、pH4.0 酢酸(100)3.0g に水を加えて、1000mL とした液に、酢酸ナトリウム三水和物 3.4g を水に溶かして 500mL とした液を加え、pH4.0 に調整する。