

アミオダロン塩酸塩速崩錠 50mg 「TE」
アミオダロン塩酸塩速崩錠 100mg 「TE」

生物学的同等性試験

トーアエイヨー株式会社

アミオダロン塩酸塩速崩錠 100mg 「TE」 の生物学的同等性試験

1 はじめに

アミオダロン塩酸塩速崩錠 100mg 「TE」につき、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」平成9年12月22日 医薬審第487号（平成13年5月31日 医薬審発第786号及び平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号にて一部改正）に従い、既に上市されている同一有効成分を同量含有する錠剤を標準製剤として生物学的同等性を検討した。

2 製剤

試験製剤：アミオダロン塩酸塩速崩錠 100mg 「TE」

標準製剤：市販錠剤（アミオダロン塩酸塩として 100mg）

3 溶出試験

3.1 試験条件

試験方法：日本薬局方（JP15）一般試験法 溶出試験法のパドル法

試験液の温度：37°C±0.5°C

試験液の量：900mL

回転数及び試験液：50rpm ①日本薬局方溶出試験第1液（pH1.2）

②薄めた McIlvaine 緩衝液（pH5.0）

③日本薬局方溶出試験第2液（pH6.8）

④日局精製水（水）

⑤酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（pH4.0）

100 rpm ⑥薄めた McIlvaine 緩衝液（pH5.0）

⑦酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（pH4.0）

試験回数：12 ベッセル

測定方法：紫外可視吸光度測定法

3.2 試験結果

各試験条件における標準製剤（錠剤、100mg）及びアミオダロン塩酸塩速崩錠 100mg 「TE」の平均溶出曲線の比較を図1に、比較時点における平均溶出率の比較を表1に示した。

アミオダロン塩酸塩速崩錠 100mg 「TE」及び標準製剤（錠剤、100mg）は、全ての試験条件において溶出挙動の類似性の判定基準に適合したため、両製剤の溶出挙動は類似していると判断された。

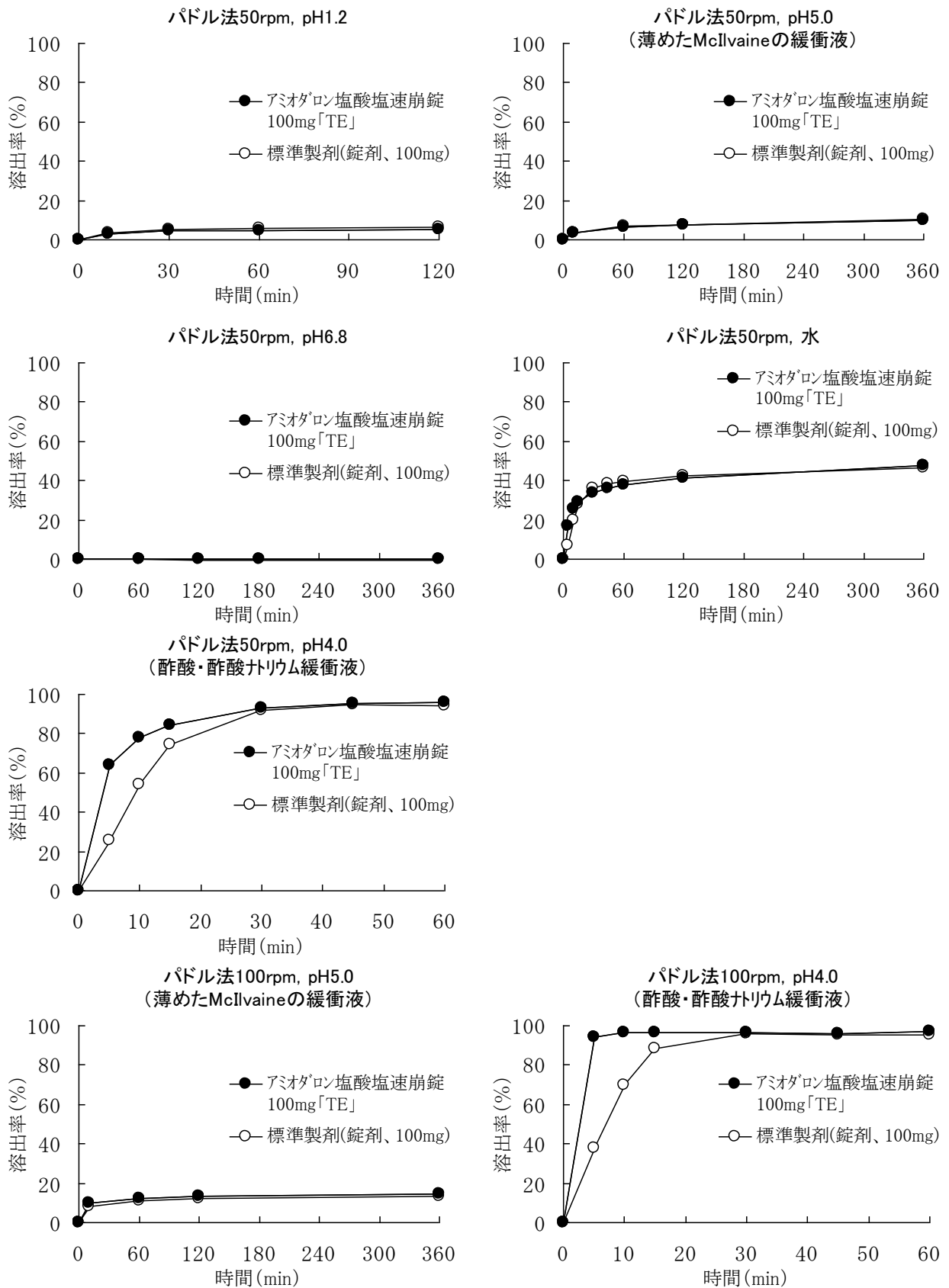


図1 各試験条件における標準製剤(錠剤、100mg)及びアミオダロン塩酸塩速崩錠100mg「TE」の平均溶出曲線の比較 (n=12)

表1 標準製剤（錠剤、100mg）及びアミオダロン塩酸塩速崩錠 100mg「TE」の比較時点における平均溶出率の比較

試験条件		溶出時間	平均溶出率 (%)			f2関数	判定
回転数	試験液		標準製剤	試験製剤	差		
50rpm	pH1.2	10分 ¹⁾	3.3	2.9	-0.4	—	適合*1
		120分 ²⁾	6.4	5.2	-1.2		
	pH5.0	60分 ¹⁾	6.7	6.2	-0.5	—	適合*1
		360分 ²⁾	10.3	9.9	-0.4		
	pH6.8	120分 ¹⁾	-0.3	0.0	0.3	—	適合*1
		360分 ²⁾	-0.5	0.2	0.7		
	水	10分 ¹⁾	19.9	25.6	5.7	—	適合*1
		360分 ²⁾	46.5	47.5	1.0		
	pH4.0 (酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液)	10分 ³⁾	54.0	78.0	24.0	61.2	適合*2
		15分	74.2	84.3	10.1		
30分 ⁴⁾		91.6	92.9	1.3			
45分		94.8	95.3	0.5			
100rpm	pH5.0	10分 ¹⁾	8.1	9.8	1.7	—	適合*1
		360分 ²⁾	13.4	14.4	1.0		
	pH4.0 (酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液)	15分	88.6	96.6	8.0	—	適合*3

(n=12)

- 1) 規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率の試験時間
- 2) 規定された試験時間
- 3) 標準製剤の平均溶出率が60%付近の試験時間
- 4) 標準製剤の平均溶出率が85%付近の試験時間

*1：標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合 規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にある。

*2：標準製剤が15～30分に平均85%以上溶出する場合 標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上である。

*3：標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合 試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出する。

4 生物学的同等性試験

4.1 試験方法

健康成人男子 22 例を対象に、アミオダロン塩酸塩速崩錠 100mg「TE」及び標準製剤（錠剤、100mg）の各製剤（1 錠）について 2 剤 2 期のクロスオーバー法にて絶食単回経口投与したときの血漿中アミオダロン濃度を測定した。AUC₀₋₄₈ 及び C_{max} の対数変換値を用いて 90%信頼区間を推定し、両製剤の生物学的同等性を評価した。

4.2 試験結果

アミオダロン塩酸塩速崩錠 100mg「TE」及び標準製剤（錠剤、100mg）の血漿中薬物濃度の経時的推移及び算出された薬物動態パラメータをそれぞれ図 2 及び表 2 に、同等性判定パラメータである AUC₀₋₄₈ 及び C_{max} について、試験製剤と標準製剤の対数変換値の平均値の差及びその 90%信頼区間を表 3 に示した。

AUC₀₋₄₈ に関しては、製剤間の対数変換値の平均値の差は log (0.99)、その 90%信頼区間は log (0.93) ~ log (1.05) であった。C_{max} に関しては、製剤間の対数変換値の平均値の差は log (1.00)、その 90%信頼区間は log (0.93) ~ log (1.08) であった。

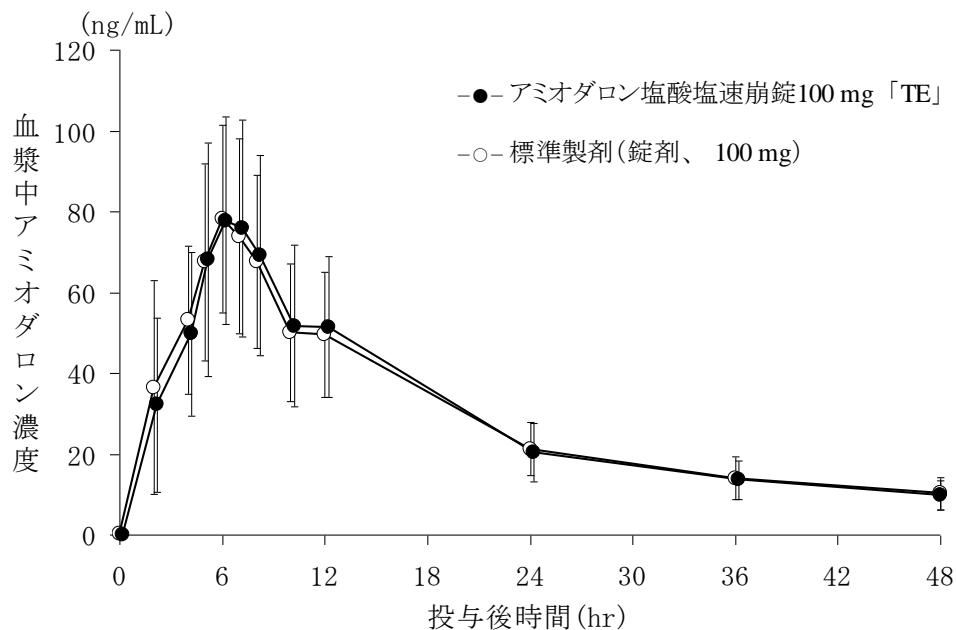


図 2 血漿中アミオダロン濃度推移 (平均値±標準偏差, n=22)

表2 薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₄₈ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
アミオダロン塩酸塩 速崩錠100mg「TE」	1396.06±462.03	83.05±29.37	6.7±1.4	15.61±2.14
標準製剤 (錠剤、100mg)	1406.43±443.48	81.99±25.37	6.3±0.7	16.14±2.20

(平均値±標準偏差, n=22)

表3 同等性判定パラメータの対数変換値の平均値の差及びその90%信頼区間

	AUC ₀₋₄₈	C _{max}
平均値の差	log(0.99)	log(1.00)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.93)~log(1.05)	log(0.93)~log(1.08)

4.3 結論

アミオダロン塩酸塩速崩錠100mg「TE」及び標準製剤（錠剤、100mg）のAUC₀₋₄₈及びC_{max}の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもlog(0.80)~log(1.25)の範囲にあったことから、両製剤は生物学的に同等な製剤であると判断した。

アミオダロン塩酸塩速崩錠50mg「TE」の生物学的同等性試験

1 はじめに

アミオダロン塩酸塩速崩錠 50mg「TE」は、臨床現場における本剤維持量の低用量化の背景と、用量調節の潜在的なニーズを満たすべく開発された新規格製剤である。

アミオダロン塩酸塩速崩錠 50mg「TE」は、既に上市されている同一有効成分を同量含有する錠剤との生物学的同等性が確認されたアミオダロン塩酸塩速崩錠 100mg「TE」と同一処方であることから、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」平成12年2月14日 医薬審第64号（平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号にて一部改正）に従い、アミオダロン塩酸塩速崩錠 100mg「TE」を標準製剤として生物学的同等性について検討した。

2 製剤

試験製剤：アミオダロン塩酸塩速崩錠 50mg「TE」

標準製剤：アミオダロン塩酸塩速崩錠 100mg「TE」

3 溶出試験

3.1 試験条件（規格及び試験方法に設定された溶出試験条件）

試験方法：日本薬局方（JP15）一般試験法 溶出試験法のパドル法

試験液の温度：37°C±0.5°C

試験液の量：900mL

回転数及び試験液：50rpm 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（pH4.0）

試験回数：12 ベッセル（各々50mg「TE」2錠、100mg「TE」1錠）

測定方法：紫外可視吸光度測定法

3.2 試験結果

アミオダロン塩酸塩速崩錠 50mg「TE」2錠及びアミオダロン塩酸塩速崩錠 100mg「TE」1錠の、規格及び試験方法に設定された溶出試験条件における平均溶出曲線の比較を図3に、比較時点における平均溶出率の比較を表4に示した。

試験条件において、平均溶出率は標準製剤（アミオダロン塩酸塩速崩錠 100mg「TE」）が15分以内に85%以上溶出し、試験製剤（アミオダロン塩酸塩速崩錠 50mg「TE」）も15分以内に85%以上溶出した。試験製剤の個々では、最終比較時点である15分における試験製剤の平均溶出率と試験製剤の個々の溶出率の差の最大値は3.4%であり、全ての試験製剤の個々の溶出率が試験製剤の平均溶出率±15%の範囲であった。平均溶出率及び個々の溶出率共に溶出挙動の同等性の判定基準に適合したので、両製剤の溶出挙動は同等と判断された。

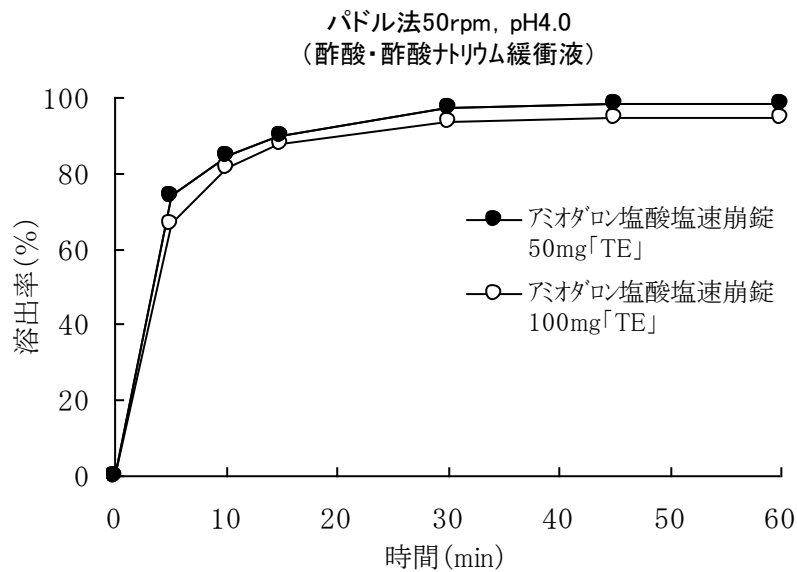


図3 アミオダロン塩酸塩速崩錠 100mg「TE」及びアミオダロン塩酸塩速崩錠 50mg「TE」の平均溶出曲線の比較 (n=12)

表4 アミオダロン塩酸塩速崩錠 100mg「TE」及びアミオダロン塩酸塩速崩錠 50mg「TE」の比較時点における平均溶出率の比較及び試験製剤の個々の溶出率の比較

試験条件		溶出時間	溶出率 (%)			判定
回転数	試験液		標準製剤 平均	試験製剤 平均	差	
50rpm	pH4.0 (酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液)	15分	87.9	89.8	1.9	適合*4
				個々	平均値との差	
				88.0	1.8	適合*5
				87.6	2.2	
				88.6	1.2	
				89.4	0.4	
				86.7	3.1	
				88.5	1.3	
				93.2	3.4	
				90.7	0.9	
				92.3	2.5	
				92.0	2.2	
				88.7	1.1	
91.3	1.5					

(n=12)

*4: 平均溶出率 標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合 試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出する。

*5: 個々の溶出率 標準製剤の平均溶出率が85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

3.3 結論

アミオダロン塩酸塩速崩錠 50mg「TE」2錠は、市販標準製剤（錠剤、100mg）と生物学的同等性が確認されたアミオダロン塩酸塩速崩錠 100mg「TE」1錠と溶出挙動が同等であった。

以上より、アミオダロン塩酸塩速崩錠100mg「TE」と市販標準製剤（錠剤、100mg）、及びアミオダロン塩酸塩速崩錠50mg「TE」の同一用量服用は生物学的に同等であると判断した。