



# 室温で3年間保存可能な後発医薬品 アミオダロン注射剤

トーアエイヨー株式会社

山口恭史／森 光二／山口香菜

## Development of the Generic Amiodarone Injection Which Can be Stored at Room Temperature for Three Years

### ● 要旨

アミオダロン塩酸塩注射剤は不整脈の緊急治療を目的として市販されており、その貯法及び有効期間は、それぞれ「凍結を避け、25℃以下に遮光して保存」及び「2年」となっている。我々は、製剤中にリン酸を添加して溶液中のpHを下げることによりアミオダロン塩酸塩の安定性が向上することを見出し、加速試験、長期保存試験及び冷凍保存試験の結果から、貯法及び有効期間として、それぞれ「遮光、室温」及び「3年」を確保した後発医薬品アミオダロン塩酸塩注射剤の開発に成功した。本製剤は『アミオダロン塩酸塩静注 150 mg 「TE」』として、2018年2月15日に本邦において医薬品製造販売承認を取得した。また、血管刺激性の動物実験により、リン酸によるpH調整は血管刺激性を増強しない可能性が示唆された。

### 緒 言

アミオダロン塩酸塩はVaughan Williams分類の第Ⅲ群に属する不整脈治療剤である<sup>1)</sup>。経口剤に加え、他の不整脈治療剤に抵抗性で緊急治療を必要とする心室細動あるいは血行動態が不安定な心室頻拍に対して、投与後の速やかな効果発現が期待される剤形として、アミオダロン塩酸塩の注射剤が開発され、本邦においても2007年に市販製剤としてアンカロン<sup>®</sup>注 150（以下、先発製剤）が発売されている。その効能・効果は、「生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合」における「心室細動，血行動態不安定な心室頻拍」，ならびに「電氣的除細動抵抗性の心室細動あるいは無脈性心室頻拍による心停止」となっている。また、先発製剤は承認時には毒薬指定を受けていたが、一刻を争う心肺蘇生においては毒薬であることによる管理の厳しさ（緊急時の対応の難しさ）から救命率に影響を及ぼしかねないという臨床現場の意見があり、

2013年5月に毒薬から劇薬へ指定区分が変更されている。一方で、先発製剤の貯法・保存条件は「凍結を避け、25℃以下に遮光して保存」となっている<sup>1)</sup>ことから、緊急時の薬剤使用の観点からは、救急カートへの配置等に対応可能な、貯法・保存条件を緩和した利便性の高い製剤の開発が期待されると推察される。

先発製剤は、その貯法・保存条件に加え、有効期間が安定性試験結果に基づき2年となっていることから<sup>2)</sup>、溶液中でのアミオダロン塩酸塩の安定性は高くないと考えられる。また、アミオダロン塩酸塩は水に対して難溶であり、先発製剤には可溶化剤として界面活性剤ポリソルベート80が添加されているが、凍結を避ける貯法となっていることから、製剤開発にあたっては、凍結によるアミオダロン塩酸塩の結晶析出等の可能性にも留意する必要があると考えた。

一方、先発製剤の臨床試験にて注射部位反応が認められており、末梢静脈内投与では中心静脈内投与

表1 本製剤と先発製剤の成分及びpH

|        |            | 本製剤  | 先発製剤  |
|--------|------------|--|---|
| 成分     |            | アミオダロン塩酸塩<br>ベンジルアルコール<br>ポリソルベート80<br>リン酸<br>注射用水 | アミオダロン塩酸塩<br>ベンジルアルコール<br>ポリソルベート80<br>注射用水 |
| 製剤のpH  |            | 2.0～3.0  | 3.5～4.5                                     |
| 希釈液のpH | 1.5 mg/mL  | 3.5  | 3.9   |
|        | 11.5 mg/mL | 2.9  | 3.8   |

に比し注射部位反応の発現率が高く<sup>2)</sup>、先発製剤の使用上の注意には「注射部位反応を避けるため、可能な限り本剤は中心静脈より点滴により投与すること」と記載されており<sup>1)</sup>、血管刺激性の検討が必要であると考えた。なお、動物試験（ラット、イヌ及びヒヒ）において、先発製剤の局所血管刺激性には注射剤に含まれる可溶化剤ポリソルベート80が一部関与するとされている<sup>2)</sup>。

今回、我々は、後発医薬品アミオダロン塩酸塩注射剤（以下、本製剤）の開発検討を行い、注射剤中のpHとアミオダロン塩酸塩の安定性が相関することを見出し、種々の添加剤によってpHを変化させたときの注射剤中のアミオダロン塩酸塩の不純物の生成率、アミオダロン塩酸塩の含量、ならびに温度変化条件下での不溶性異物及び不溶性微粒子に与える影響について精査した。また、ポリソルベート80及びpHの変動が血管刺激性に与える影響を動物実験により評価した。

## 実 験

### 1. 材 料

#### 1) 被験薬剤

アミオダロン塩酸塩は日本薬局方規格品、添加剤は医薬品製造専用の規格または市販試薬を用いた。本製剤（表1）は無菌操作法により調製した。先発製剤（表1）は市販品（アンカロン<sup>®</sup>注150、サノフィ株式会社）を用いた。

#### 2) 被験薬剤の調製

各pH条件下におけるアミオダロン塩酸塩の安定性評価を目的に、アミオダロン塩酸塩を5%、ポリソルベート80を10%、ベンジルアルコールを2%含有した水溶液を調製し、これに水酸化ナトリウム

または塩酸を加えることで2.6から4.9までの各pHに調整したアミオダロン溶液を調製した。

また、異なる種類の酸を添加した際の5%アミオダロン溶液の安定性を検討するために、アミオダロン塩酸塩を5%、ポリソルベート80を10%及びベンジルアルコールを2%含有した水溶液を調製し、これに酸として、静脈投与の注射剤として使用前例のある<sup>3)</sup>リン酸、酒石酸、酢酸、乳酸または塩酸を添加したアミオダロン溶液を調製した。

#### 3) 使用動物

動物実験は、「トーアエイヨー実験動物利用に関する規程」に従い実施した。15～17週齢の日本白色種雄性ウサギ（Kbs: JW）12匹を北山ラベス株式会社より購入し、約1週間の検疫馴化後に試験に供した。検疫馴化期間のうち異常が認められなかった動物から8匹を選抜し、2群に分けた（1群4匹）。

#### 4) 飼育条件

動物は設定温度20～26℃、湿度30～70%及び明暗12時間（明期7:00～19:00）の条件下で飼育し、制限給餌（1日1回120～150g）及び上水道水の自由摂取により飼育した。

### 2. 試験方法

#### 1) アミオダロン溶液及び本製剤の安定性試験

アミオダロン溶液の安定性評価のために、pHを調整したアミオダロン溶液または酸を添加し調製した5%アミオダロン溶液を60±2℃にて保存し、1及び4週間目の時点における不純物の量を求めた。測定は後述の条件により行った。

本製剤の安定性評価のために、本製剤を、安定性試験ガイドライン<sup>4)</sup>に準じ、加速試験及び長期保存試験として、40±1℃/75±5%RH及び25±2℃/60±5%RHで保存し、それぞれ0, 1, 3, 6カ月

目及び0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36カ月目の時点におけるアミオダロン塩酸塩の含量及び不純物の量を求めた。加速試験については、リン酸を含まない5%アミオダロン溶液（以下、pH未調整溶液）についても実施した。

アミオダロン塩酸塩の含量及び不純物の量は、高速液体クロマトグラフィー（アライアンス2695またはACQUITY UPLC H-Class：日本ウォーターズ株式会社）を用い、それぞれ以下の条件にて測定した。

#### 【含量測定】

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：242 nm）  
 カラム：Inert Sustain C18, 5  $\mu$ m, 4.0 mm $\times$ 150 mm（ジューエルサイエンス株式会社）  
 カラム温度：50℃付近の一定温度  
 移動相：アセトニトリル／2%ラウリル硫酸ナトリウム水溶液／リン酸（750：250：1）  
 流量：約0.9 mL/分

#### 【不純物量測定】

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：240 nm）  
 カラム：YMC-Triart C18, 5  $\mu$ m, 4.6 $\times$ 150 mm（株式会社ワイエムシィ）  
 カラム温度：30℃付近の一定温度  
 移動相：0.3%酢酸水溶液（アンモニア試液でpH 4.95に調整）／アセトニトリル／メタノール（3：4：3）  
 流量：約1 mL/分

#### 2) 本製剤の冷凍／解凍サイクル試験

本製剤を、25℃ $\rightarrow$ -20℃（3時間）／-20℃（9時間）／-20℃ $\rightarrow$ 25℃（3時間）／25℃（9時間）のプログラムで温度制御した繰り返し条件下にて保存し、0及び4週間目（28サイクル）の時点で不溶性異物試験及び不溶性微粒子試験を行った。両試験は、日本薬局方一般試験法<sup>5)</sup>に従い、不溶性異物は肉眼観察、不溶性微粒子は光遮蔽粒子計数法（自動微粒子測定装置KL-04：リオン株式会社）により行った。不溶性微粒子は1容器（3 mL）当たりの平均微粒子数を求め、10  $\mu$ m以上のもの6000個以下、25  $\mu$ m以上のもの600個以下を基準とした。

#### 3) 血管刺激性試験

ウサギの耳介後静脈中に一定時間検体を貯留させる静脈内貯留法<sup>6)</sup>により、被験薬剤を1.5及び11.5 mg/mLになるように5%ブドウ糖液で希釈し、そ

れぞれ左及び右耳介後静脈に0.05 mL/siteの液量で3分間貯留させた（各濃度の希釈液について1群4匹、単回投与）。血管刺激性は投与部位の肉眼的検査及び病理学検査について評価を行った。

① 投与部位の肉眼的検査：投与前、投与後3, 24, 48及び72時間に以下の項目及び指標に基づき観察を行った。

血栓：-；なし，+；小さい（1～4 mm），#；中等度（5～14 mm），##；大きい（15 mm以上）

炎症：-；なし，+；軽度（貯留部位に限局），#；中等度（貯留部位を中心に耳介の1/3にわたる），##；強度（耳介の1/2～全体にわたる）

腫脹：-；なし，+；あり

② 病理組織学的検査：投与後72時間の観察終了後、貯留部位の両端及び中央部の3カ所についてヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、検鏡した。

## 結 果

### 1. アミオダロン溶液及び本製剤の安定性の評価結果

pHを調整した5種類のアミオダロン溶液を用いて60℃で4週間保存した際の不純物の量を測定し、pHが安定性に及ぼす影響を比較評価した（**図1**）。その結果、保存による不純物の生成量と溶液pHには正の相関傾向が認められ、pHが低いほど不純物量が少なかった。増加した主な不純物は欧州薬局方に記載されている不純物D及び不純物Fであり（**図2**），pH 4.0（pH未調整）のアミオダロン溶液での生成量は4週間時点でそれぞれ4.37%及び1.95%であったが、pH 2.6に調整したアミオダロン溶液ではそれぞれ2.33%及び0.67%に減少した。

酸性条件にてアミオダロン塩酸塩溶液の安定化傾向が確認されたことから、異なる種類の酸を添加したアミオダロン溶液を、60℃で1及び4週間保存した際の不純物の量を測定した（**図3**）。その結果、酢酸以外の酸を添加したとき、酸を添加しないアミオダロン溶液（**図1**のpH 4.0の溶液に同じ）よりも不純物の生成量は減少する傾向を示した。その中でも、リン酸を添加した場合の不純物の量が最も少なく、4週間時点での不純物D及び不純物Fの生

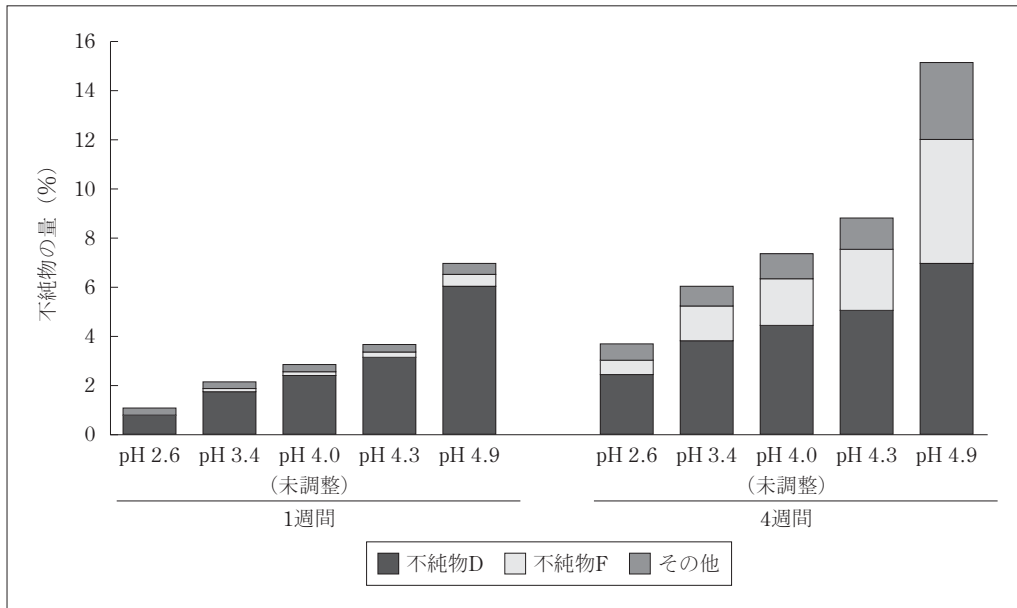


図1 各pHのアミオダロン溶液の60°C保存における不純物量 (n=1)

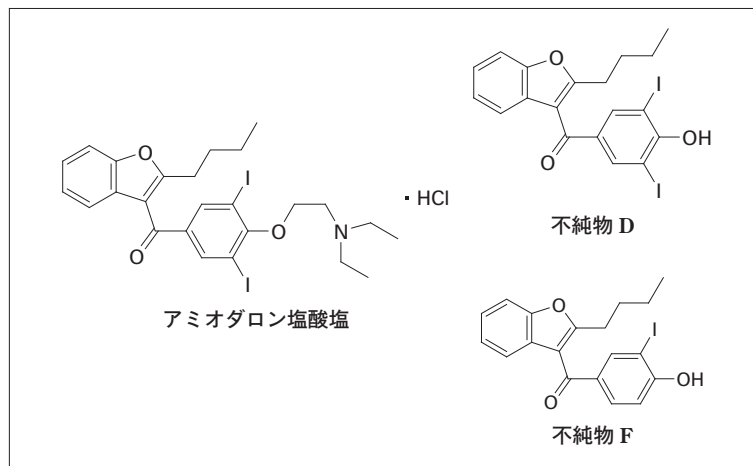


図2 アミオダロン塩酸塩及び不純物

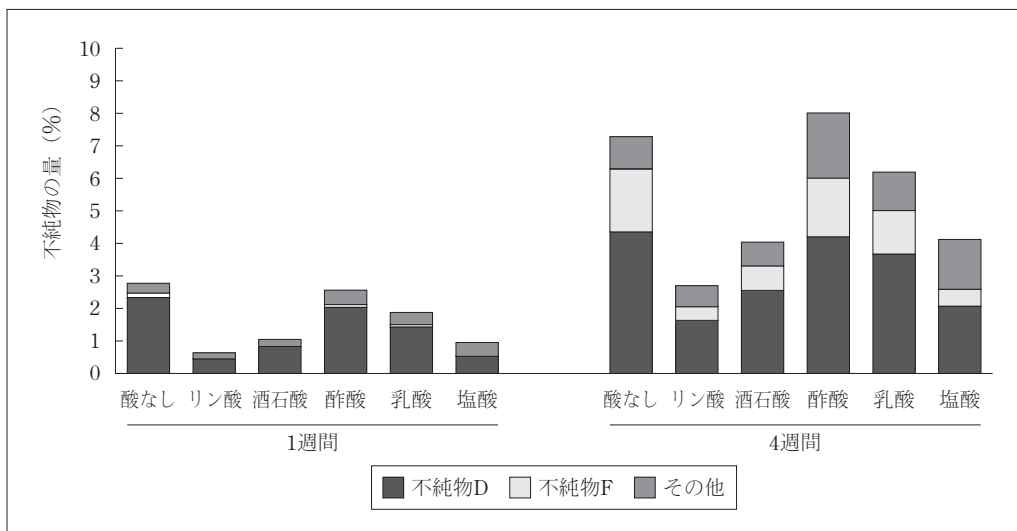


図3 各種酸を添加したアミオダロン溶液の60°C保存における不純物量 (n=1)

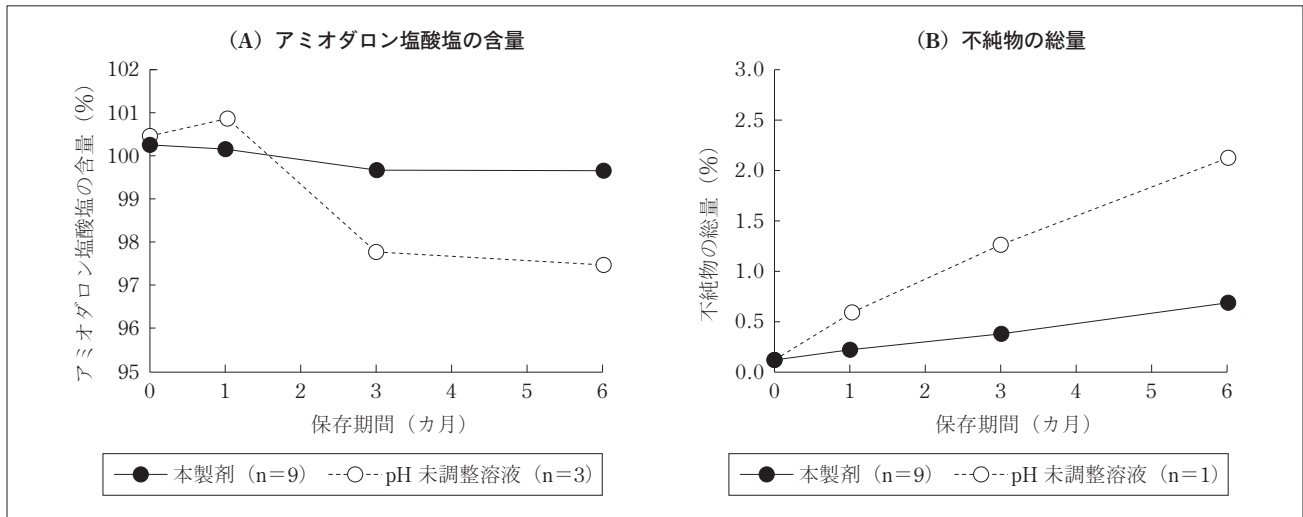


図4 加速試験結果 (40°C 75% RH) における含量及び不純物総量推移

表2 本製剤の長期保存試験結果 (25°C 60% RH) における含量及び不純物総量 (n=9)

| 保存期間 (カ月) | アミオダロン塩酸塩の含量 (%) | 不純物の総量 (%) |
|-----------|------------------|------------|
| 0         | 100.3            | 0.14       |
| 3         | 99.5             | 0.16       |
| 6         | 100.2            | 0.22       |
| 9         | 100.2            | 0.29       |
| 12        | 99.8             | 0.30       |
| 18        | 99.0             | 0.40       |
| 24        | 98.8             | 0.45       |
| 30        | 99.3             | 0.56       |
| 36        | 99.0             | 0.58       |

表3 本製剤の冷凍 / 解凍サイクル保存における不溶性異物及び不溶性微粒子 (n=3)

| 保存期間 | 不溶性異物* | 容器 (3 mL) 中の不溶性微粒子の個数 |         |
|------|--------|-----------------------|---------|
|      |        | ≥ 10 μm               | ≥ 25 μm |
| 保存前  | —*     | 1                     | 0       |
| 4週間  | —*     | 1                     | 0       |

\*— ; たやすく検出される不溶性異物を認めない

成量は 1.66% 及び 0.42% であったことから、リン酸を添加したアミオダロン溶液を本製剤として選択した (表1)。

本製剤の 40 ± 1°C / 75 ± 5% RH の加速条件試験の結果、pH 未調整溶液と比較して本製剤は含量低下がほとんど認められず、不純物の生成率も低く、6 カ月時点の本製剤のアミオダロン塩酸塩の含量及び不純物の総量は 99.7% 及び 0.70% であった (図4)。長期保存試験の 25 ± 2°C / 60 ± 5% RH の条件においても本製剤は含量低下がほとんど認められず、

36 カ月時点で 99.0% であった。不純物の総量は長期保存試験の 36 カ月時点で 0.58% であり、加速条件の 6 カ月時点と同等以下であった (表2)。

## 2. 本製剤の冷凍 / 解凍サイクル試験による評価結果

本製剤の冷凍 / 解凍サイクル試験を実施した結果、肉眼観察において、保存後もたやすく検出される不溶性異物は認められず、不溶性微粒子についても、保存期間における増加は認められず、4 週間保存後の 1 容器 (3 mL) 当たりの平均微粒子数は、

表4 ウサギ血管刺激性試験における1.5 mg/mL 投与群の肉眼的及び病理組織学的検査結果一覧

| 肉眼的検査 (n = 4)         |              | 本製剤 |   |   |   |   | 先発製剤 |   |   |   |   |
|-----------------------|--------------|-----|---|---|---|---|------|---|---|---|---|
|                       |              | —   | + | ± | ≠ | ≡ | —    | + | ± | ≠ | ≡ |
| 血栓                    | 投与前          | 4   | 0 | 0 | 0 | 0 | 4    | 0 | 0 | 0 | 0 |
|                       | 3時間          | 4   | 0 | 0 | 0 | 0 | 4    | 0 | 0 | 0 | 0 |
|                       | 24時間         | 4   | 0 | 0 | 0 | 0 | 4    | 0 | 0 | 0 | 0 |
|                       | 48時間         | 4   | 0 | 0 | 0 | 0 | 4    | 0 | 0 | 0 | 0 |
|                       | 72時間         | 4   | 0 | 0 | 0 | 0 | 4    | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 炎症                    | 投与前          | 4   | 0 | 0 | 0 | 0 | 4    | 0 | 0 | 0 | 0 |
|                       | 3時間          | 4   | 0 | 0 | 0 | 0 | 4    | 0 | 0 | 0 | 0 |
|                       | 24時間         | 1   | 3 | 0 | 0 | 0 | 2    | 2 | 0 | 0 | 0 |
|                       | 48時間         | 4   | 0 | 0 | 0 | 0 | 4    | 0 | 0 | 0 | 0 |
|                       | 72時間         | 4   | 0 | 0 | 0 | 0 | 4    | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腫脹                    | 投与前          | 4   | 0 |   |   |   | 4    | 0 |   |   |   |
|                       | 3時間          | 4   | 0 |   |   |   | 4    | 0 |   |   |   |
|                       | 24時間         | 4   | 0 |   |   |   | 4    | 0 |   |   |   |
|                       | 48時間         | 4   | 0 |   |   |   | 4    | 0 |   |   |   |
|                       | 72時間         | 4   | 0 |   |   |   | 4    | 0 |   |   |   |
| 投与後72時間の病理検査* (n = 4) |              | —   | ± | + | ≠ | ≡ | —    | ± | + | ≠ | ≡ |
| 先端側                   | 血管壁の壊死       | 1   | 3 | 0 | 0 | 0 | 3    | 1 | 0 | 0 | 0 |
|                       | 血管周囲の炎症性細胞浸潤 | 3   | 1 | 0 | 0 | 0 | 3    | 1 | 0 | 0 | 0 |
|                       | 血管周囲の水腫      | 3   | 1 | 0 | 0 | 0 | 4    | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 中央部                   | 血管壁の壊死       | 3   | 1 | 0 | 0 | 0 | 3    | 0 | 1 | 0 | 0 |
|                       | 血管周囲の出血      | 4   | 0 | 0 | 0 | 0 | 3    | 1 | 0 | 0 | 0 |
|                       | 血管周囲の水腫      | 3   | 1 | 0 | 0 | 0 | 2    | 2 | 0 | 0 | 0 |
| 耳根部                   | 血管壁の壊死       | 4   | 0 | 0 | 0 | 0 | 3    | 0 | 1 | 0 | 0 |
|                       | 血管周囲の出血      | 4   | 0 | 0 | 0 | 0 | 3    | 0 | 1 | 0 | 0 |
|                       | 血管周囲の水腫      | 3   | 1 | 0 | 0 | 0 | 3    | 1 | 0 | 0 | 0 |

\* : Grade — ; なし ± ; 軽微 + : 軽度 ≠ : 中等度 ≡ : 重度

10 µm 以上のものが1個, 25 µm 以上のものが0個であり, 日本薬局方の基準に適合した (表3)。

### 3. 血管刺激性の評価結果

先発製剤または本製剤をアミオダロン塩酸塩注射剤として臨床で使用される濃度 (1.5 及び 11.5 mg/mL) に希釈した投与液について, ウサギの血管刺激性について検討した (表4 及び表5)。投与部位の肉眼的検査では, 1.5 mg/mL 投与群は, 両製剤とも投与後24時間に軽度な炎症が認められたが, 以降の観察時点で異常は認められなかった。11.5 mg/mL 投与群は, 両製剤とも投与後3時間に軽度な炎症及び腫脹がみられ, 投与後24~72時間にかけて軽度~中等度の炎症及び腫脹が観察された。また, いずれの濃度においても血栓形成は認められず, 各観察時点で両製剤間に顕著な差はなかった。病理組織学的検査では, 1.5 mg/mL 投与群では,

両製剤とも血管壁の壊死, 血管周囲の炎症性細胞浸潤及び水腫が認められたが, いずれも軽微~軽度な変化であった。また, 11.5 mg/mL 投与群では, 両製剤とも1.5 mg/mL 投与群でみられた所見がやや強くなり, 血管周囲の出血も観察された。

## 考 察

アミオダロン溶液の60°Cの苛酷条件における安定性の評価結果から, pHが低いアミオダロン溶液ほど不純物量が少なく, 安定であると推測された。生成した不純物は欧州薬局方に記載されている不純物Dが最も多く, 次いで不純物Fであった。アミオダロンの不純物Dへの分解機構として, 水酸化物イオンを求核剤とした芳香族求核置換反応によるエトキシ基と水酸基の交換が報告されている<sup>7)</sup>。本機構によれば, 不純物DはpHが高く水酸化物イ

表5 ウサギ血管刺激性試験における 11.5 mg/mL 投与群の肉眼的及び病理組織学的検査結果一覧

| 肉眼的検査 (n = 4)           |              | 本製剤 |   |   |   |   | 先発製剤 |   |   |   |   |
|-------------------------|--------------|-----|---|---|---|---|------|---|---|---|---|
|                         |              | —   | + | + | + | + | —    | + | + | + | + |
| 血栓                      | 投与前          | 4   | 0 | 0 | 0 | 0 | 4    | 0 | 0 | 0 | 0 |
|                         | 3時間          | 4   | 0 | 0 | 0 | 0 | 4    | 0 | 0 | 0 | 0 |
|                         | 24時間         | 4   | 0 | 0 | 0 | 0 | 4    | 0 | 0 | 0 | 0 |
|                         | 48時間         | 4   | 0 | 0 | 0 | 0 | 4    | 0 | 0 | 0 | 0 |
|                         | 72時間         | 4   | 0 | 0 | 0 | 0 | 4    | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 炎症                      | 投与前          | 4   | 0 | 0 | 0 | 0 | 4    | 0 | 0 | 0 | 0 |
|                         | 3時間          | 0   | 4 | 0 | 0 | 0 | 1    | 3 | 0 | 0 | 0 |
|                         | 24時間         | 0   | 1 | 3 | 0 | 0 | 0    | 1 | 3 | 0 | 0 |
|                         | 48時間         | 0   | 1 | 3 | 0 | 0 | 0    | 2 | 2 | 0 | 0 |
|                         | 72時間         | 1   | 2 | 1 | 0 | 0 | 2    | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 腫脹                      | 投与前          | 4   | 0 |   |   |   | 4    | 0 |   |   |   |
|                         | 3時間          | 2   | 2 |   |   |   | 2    | 2 |   |   |   |
|                         | 24時間         | 0   | 4 |   |   |   | 0    | 4 |   |   |   |
|                         | 48時間         | 1   | 3 |   |   |   | 2    | 2 |   |   |   |
|                         | 72時間         | 2   | 2 |   |   |   | 3    | 1 |   |   |   |
| 投与後 72 時間の病理検査* (n = 4) |              | —   | ± | + | + | + | —    | ± | + | + | + |
| 先端側                     | 血管壁の壊死       | 0   | 3 | 1 | 0 | 0 | 0    | 3 | 1 | 0 | 0 |
|                         | 血管周囲の出血      | 2   | 1 | 1 | 0 | 0 | 3    | 1 | 0 | 0 | 0 |
|                         | 血管周囲の炎症性細胞浸潤 | 0   | 1 | 2 | 1 | 0 | 0    | 0 | 4 | 0 | 0 |
|                         | 血管周囲の水腫      | 1   | 1 | 1 | 1 | 0 | 0    | 2 | 1 | 1 | 0 |
| 中央部                     | 血管壁の壊死       | 0   | 4 | 0 | 0 | 0 | 0    | 3 | 1 | 0 | 0 |
|                         | 血管周囲の炎症性細胞浸潤 | 0   | 1 | 3 | 0 | 0 | 0    | 1 | 2 | 1 | 0 |
|                         | 血管周囲の水腫      | 0   | 2 | 2 | 0 | 0 | 1    | 2 | 0 | 1 | 0 |
| 耳根部                     | 血管壁の壊死       | 1   | 3 | 0 | 0 | 0 | 1    | 3 | 0 | 0 | 0 |
|                         | 血管周囲の炎症性細胞浸潤 | 1   | 1 | 1 | 1 | 0 | 0    | 1 | 2 | 1 | 0 |
|                         | 血管周囲の水腫      | 1   | 1 | 0 | 2 | 0 | 2    | 0 | 1 | 1 | 0 |

\* : Grade — ; なし ± ; 軽微 + : 軽度 # : 中等度 ## : 重度

オンが多いほど生じやすいと考えられるため、酸性側の pH では不純物 D の生成が抑制された可能性が推察された。これに対して、不純物 F の生成機構については明らかではないが、不純物 F は不純物 D からさらにヨウ素原子が脱離した構造であること (図 2) 及び保存初期に不純物 D が生成した後に増加していることから、不純物 D の生成を抑制することが不純物 F の生成の抑制にもつながった可能性が考えられた。また、酸を添加したアミオダロン溶液の安定性に与える影響を評価した結果、リン酸が最も効果が高く、これら不純物の生成抑制効果が最も期待できると考えられた。

本製剤の加速試験及び長期保存試験の結果から規格の逸脱は認められず、冷凍 / 解凍サイクル試験の結果から、4 週間、すなわち 28 回凍結と解凍を繰

り返しても、結晶の析出や不溶性微粒子の増加は認められず (表 3)、本製剤は、凍結と解凍を繰り返す条件下において高い溶解安定性を持つことが明らかとなった。また、25°C 条件下での保存はもとより、5°C の冷蔵条件下にて 3 年間保存した場合においても、結晶の析出や不溶性微粒子の増加、含量の低下は認められなかったことが確認されている (Data not shown)。これらの結果をもとに、本製剤の貯法及び有効期間は「遮光、室温」及び「3 年」と設定することができた。保管条件に係る制約が少なく、医薬品として一般的な有効期間を備える本製剤は、救急カートへの配置などにも適する可能性がある。

また、本製剤の安全性に関して、リン酸添加による pH の低下を考慮し、ウサギの血管刺激性につい

て検討を行った。その結果 (表4及び表5) から、リン酸による pH 調整は血管刺激性を増強しないと考えられた。本製剤は緩衝剤による pH 調整は実施しておらず希釈により pH が上昇する (表1) ことから、血管刺激性の原因としては、リン酸添加に伴う製剤 pH の変動による影響は少なく、先発製剤と同様に<sup>2)</sup> 可溶化剤ポリソルベート 80 が一部関与していると考えられる。なお、本製剤を中心静脈より投与する場合、血管刺激性試験条件と異なり、血流によりさらに希釈を受けることから、先発製剤と同様に血管刺激性がより減弱することが予想される。

## 結 論

リン酸を添加して溶液中の pH を下げることで、室温 (遮光) 下で、有効期間3年を担保できる本製剤の開発に成功した。本製剤は凍結 / 解凍させた場合でも安定であり、血管刺激性を増強しない可能性が示唆された。本製剤は『アミオダロン塩酸塩静注 150 mg 「TE」』として、2018年2月15日に本邦において医薬品製造販売承認を取得した<sup>8)</sup>。

## 参 考 文 献

- 1) サノフィ株式会社：アンカロン<sup>®</sup>注 150 添付文書 2015 年9月改訂 (第11版)。
- 2) 医薬品医療機器総合機構：アンカロン<sup>®</sup>注 150 審査報告書。平成18年10月10日作成。
- 3) 日本医薬品添加剤協会 編：医薬品添加物事典 2016。薬事日報社，東京，2016。
- 4) 厚生労働省医薬局審査管理課長：安定性試験ガイドラインの改定について。平成15年6月3日医薬審発第0603001号。http://www.pmda.go.jp/files/000156844.pdf
- 5) 第十七改正日本薬局方：平成28年3月7日厚生労働省告示第64号。厚生労働省。
- 6) 府川和永，伊藤義彦，三崎則幸，他：静脈注射による血栓性静脈炎に関する実験的研究。日本薬理学雑誌 1975；71：307-315。
- 7) Yoshida MI, Gomes EC, Soares CD, et al: Thermal behavior study and decomposition kinetics of amiodarone hydrochloride under isothermal conditions. Drug Dev Ind Pharm 2011; 37: 638-647.
- 8) アミオダロン塩酸塩静注 150 mg 「TE」添付文書 2018 年2月作成 (第1版)。トーアエイヨー株式会社。