モンテルカスト錠 5mg「日新」の生物学的同等性に関する資料

日新製薬株式会社

1．生物学的同等性試験

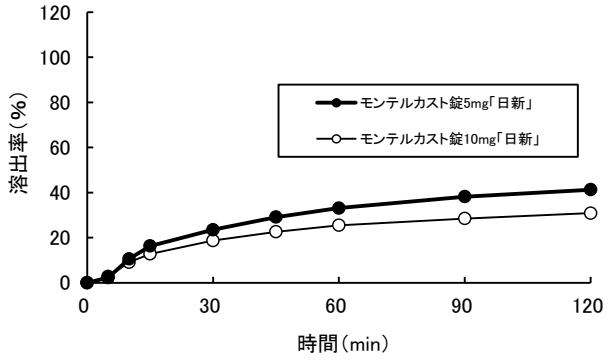
1-1．溶出挙動の同等性

モンテルカスト錠 5mg「日新」（日新製薬）について、「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」の第３章「製剤の処方変更水準と要求される試験」の「2．要求される試験」のB水準に従い、モンテルカスト錠 10mg「日新」（日新製薬）を標準製剤として溶出試験を行った。なお、モンテルカスト錠 10mg「日新」は、ヒトを対象とした生物学的同等性試験より標準製剤（錠剤、モンテルカストとして 10mg）との同等性が確認されている。

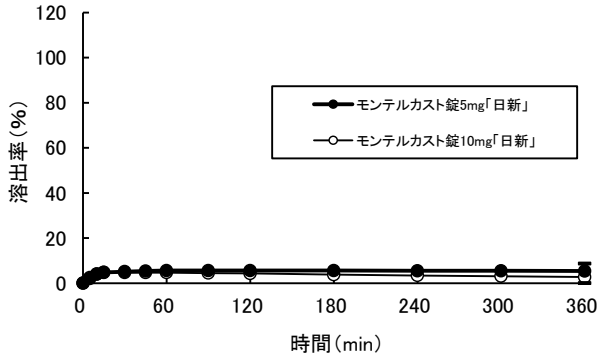
結果は以下のとおりであり、平均溶出率及び個々の溶出率ともにガイドラインの基準を全て満たし溶出挙動が同等と判断されたため、両製剤は生物学的に同等とみなされた。

（1）平均溶出率：全ての試験条件において、平均溶出率の判定は基準に適合していた。

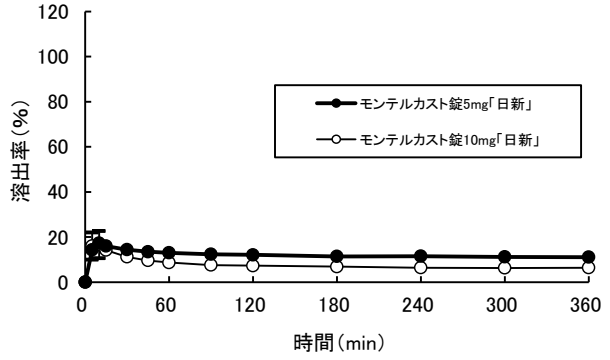
【 pH1.2　50rpm 】



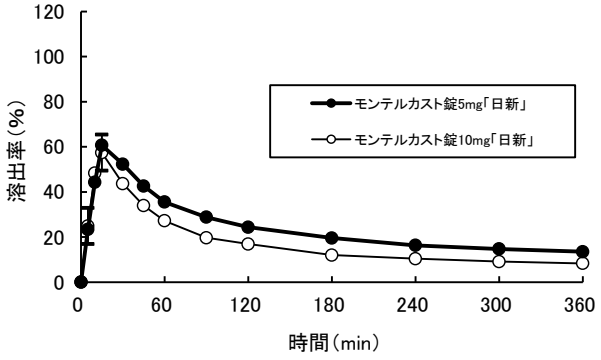
【 pH4.0　50rpm 】



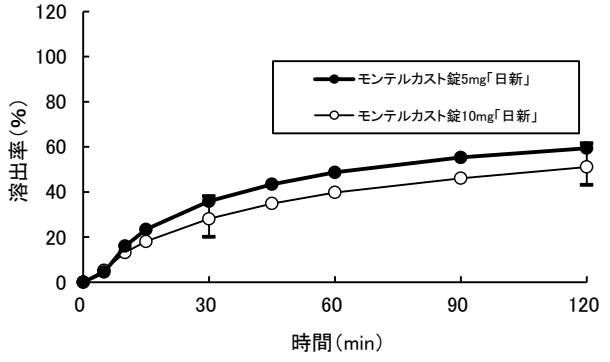
【 pH6.8　50rpm 】



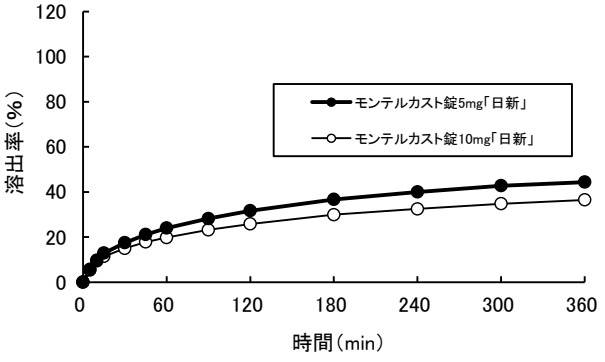
【 水　50rpm 】



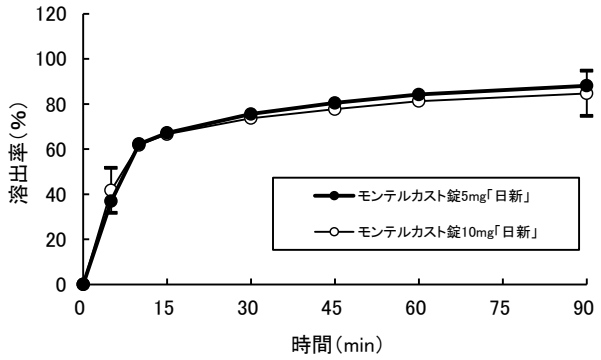
【 pH1.2[ポリソルベート 80 添加 0.01%(w/v)] 50rpm 】



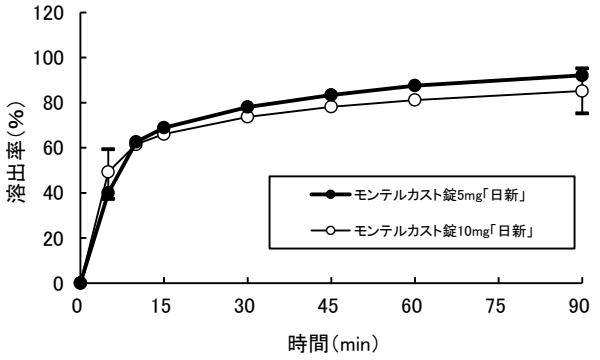
【 pH4.0[ポリソルベート 80 添加 0.01%(w/v)] 50rpm 】



【 pH6.8[ポリソルベート80添加0.01%(w/v)] 50rpm 】



【 pH6.8[ポリソルベート80添加0.01%(w/v)] 100rpm 】



回転数	試験液	平均溶出率の判定
パドル法 50rpm	pH1.2	f2関数の値が61以上だった。
	pH4.0	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±6%の範囲にあった。
	pH6.8	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±6%の範囲にあった。
	水	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±8%の範囲にあった。
	pH1.2 [ポリソルベート80添加0.01%(w/v)]	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±8%の範囲にあった。
	pH4.0 [ポリソルベート80添加0.01%(w/v)]	f2関数の値が61以上だった。
	pH6.8 [ポリソルベート80添加0.01%(w/v)]	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±10%の範囲にあった。
パドル法 100rpm	pH6.8 [ポリソルベート80添加0.01%(w/v)]	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±10%の範囲にあった。

※判定ポイントにおける標準製剤の平均溶出率の±6%、±8%又は±10%の範囲を ⊖ で示す。

（2）個々の溶出率：全ての試験条件において、個々の溶出率の判定は基準に適合していた。

回転数	試験液	個々の溶出率の判定
パドル法 50rpm	pH1.2	試験製剤の個々の溶出率は、最終比較時点において、試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±15%の範囲を超えるものはなかった。
	pH4.0	
	pH6.8	
	水	試験製剤の個々の溶出率は、最終比較時点において、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±20%の範囲を超えるものはなかった。
	pH1.2 [ポリソルベート80添加0.01%(w/v)]	
	pH4.0 [ポリソルベート80添加0.01%(w/v)]	試験製剤の個々の溶出率は、最終比較時点において、試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±15%の範囲を超えるものはなかった。
	pH6.8 [ポリソルベート80添加0.01%(w/v)]	試験製剤の個々の溶出率は、最終比較時点において、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はなかった。
パドル法 100rpm	pH6.8 [ポリソルベート80添加0.01%(w/v)]	

1-2. 血漿中濃度比較試験

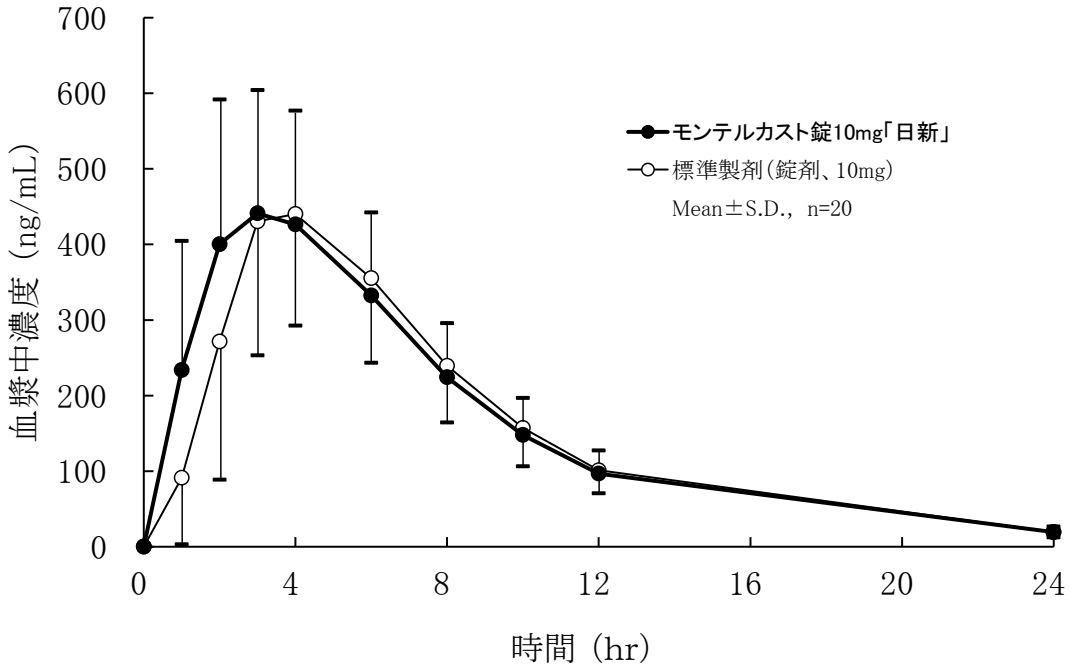
モンテルカスト錠 5mg「日新」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い溶出試験にて生物学的同等性を検証した結果、モンテルカスト錠 10mg「日新」と生物学的に同等とみなされた。

よって、血漿中濃度比較試験については、モンテルカスト錠 10mg「日新」の結果を示す。

健康成人男子 20 名に、モンテルカスト錠 10mg「日新」及び標準製剤（錠剤、10mg）を、それぞれ 1 錠（モンテルカストとして 10mg）絶食時単回経口投与し、7 日間の休薬期間をおいた 2 剤 2 期クロスオーバー法で両製剤の血漿中濃度を比較検討した。

その結果、モンテルカストの血漿中未変化体濃度推移は以下に示したとおりで、最高血漿中濃度到達時間Tmax はモンテルカスト錠 10mg「日新」が 3.1 時間、標準製剤が 3.8 時間で、最高血漿中濃度Cmax はそれぞれ 513ng/mL、499ng/mL、消失半減期 $T_{1/2}$ はそれぞれ 4.9 時間、4.7 時間と算出された。

得られた薬物動態パラメータをもとに 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、0～24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{0\text{-}24}$ は log(0.9584)～log(1.0843) 、Cmax は log(0.9227)～log(1.1203)であり、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインが要求する log(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。



薬剤名	血漿中濃度(ng/mL)										$AUC_{0\text{-}24}$	Cmax	Tmax	$T_{1/2}$
	0 hr	1 hr	2 hr	3hr	4 hr	6 hr	8 hr	10 hr	12 hr	24 hr	(ng・hr/mL)	(ng/mL)	(hr)	(hr)
モンテルカスト錠10mg「日新」	0.00	233.86	400.47	441.15	426.40	332.52	224.24	147.93	96.72	19.43	3918	513	3.1	4.9
±S.D.	−	170.86	191.17	163.16	133.76	89.28	59.83	41.73	26.21	7.41	991	134	1.3	0.6
標準製剤（錠剤、10mg）	0.00	91.19	271.58	430.62	440.26	355.39	239.50	157.22	101.19	19.22	3782	499	3.8	4.7
±S.D.	−	88.15	183.10	177.35	136.57	86.75	56.41	39.70	26.09	7.07	822	127	1.2	0.5

(n=20)

2. 溶出試験

モンテルカスト錠 5mg「日新」は、日本薬局方医薬品各条に定められたモンテルカストナトリウム錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

試験液	回転数	規定時間	溶出規格
ラウリル硫酸ナトリウム溶液（1→200）	50rpm	20 分	85%以上

2016 年 8 月作成