

モンテルカストチュアブル錠5mg「明治」の生物学的同等性に関する資料

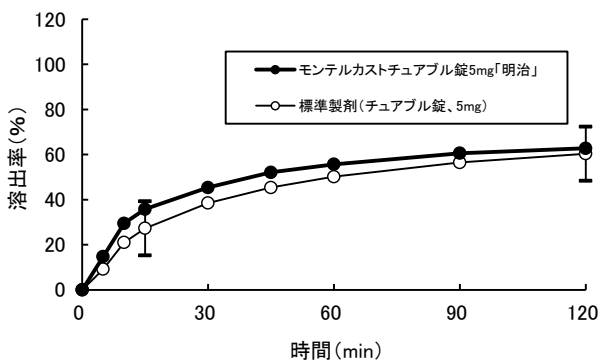
日新製薬株式会社

1. 生物学的同等性試験

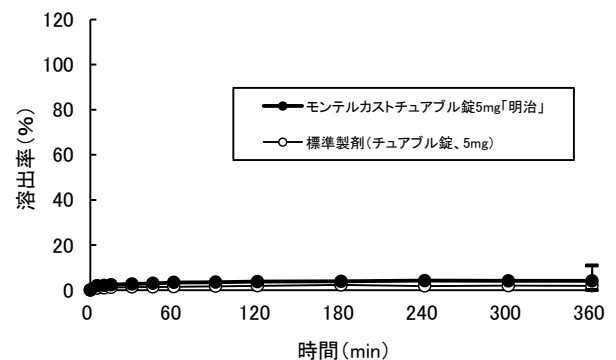
1-1. 溶出挙動の類似性

モンテルカストチュアブル錠5mg「明治」(日新製薬)及び標準製剤(チュアブル錠、モンテルカストとして5mg)のヒトでの生物学的同等性試験に先立ち、溶出挙動により両製剤の類似性を推察した。その結果、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン 4. 溶出挙動の類似性の判定」に従い判定するとき、いずれの場合においても溶出挙動が類似していると判定された。

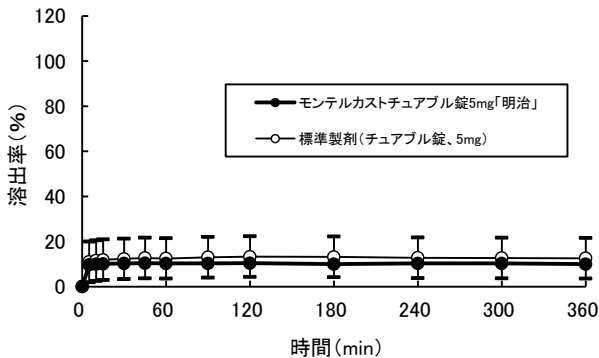
【 pH1.2 50rpm 】



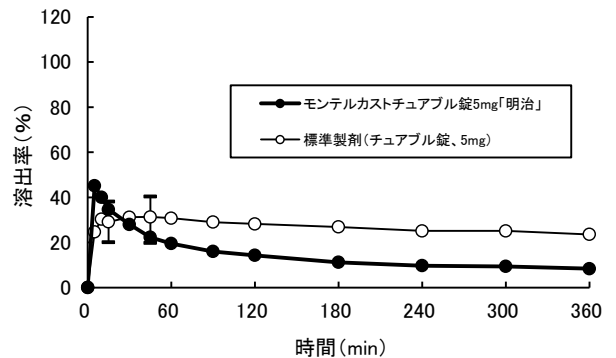
【 pH4.0 50rpm 】



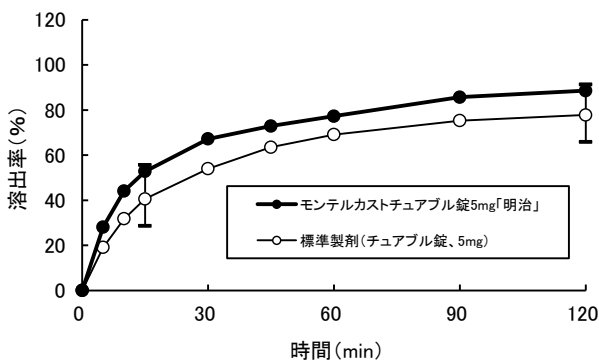
【 pH6.8 50rpm 】



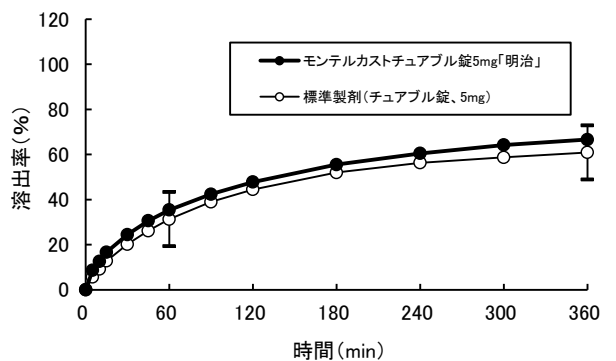
【 水 50rpm 】



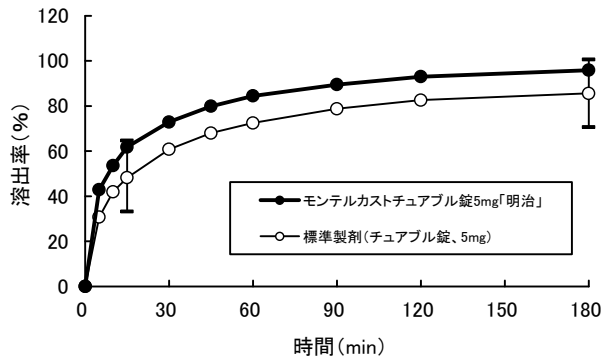
【 pH1.2[ポリソルベート 80 添加 0.01% (w/v)] 50rpm 】



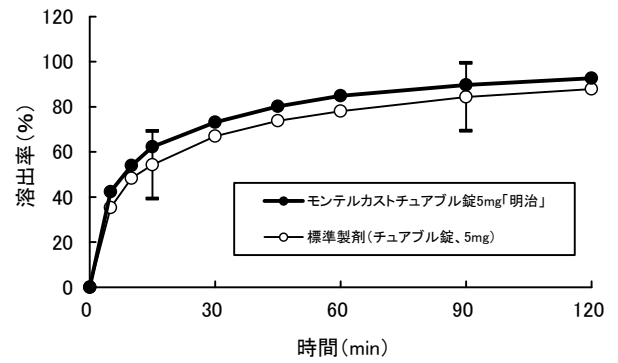
【 pH4.0[ポリソルベート 80 添加 0.01% (w/v)] 50rpm 】




【 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	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±12%の範囲にあった。
	pH4.0	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±9%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±9%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±9%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±12%の範囲にあった。
	pH4.0 [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±12%の範囲にあった。
	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±15%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±15%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±9%、±12%又は±15%の範囲を  で示す。

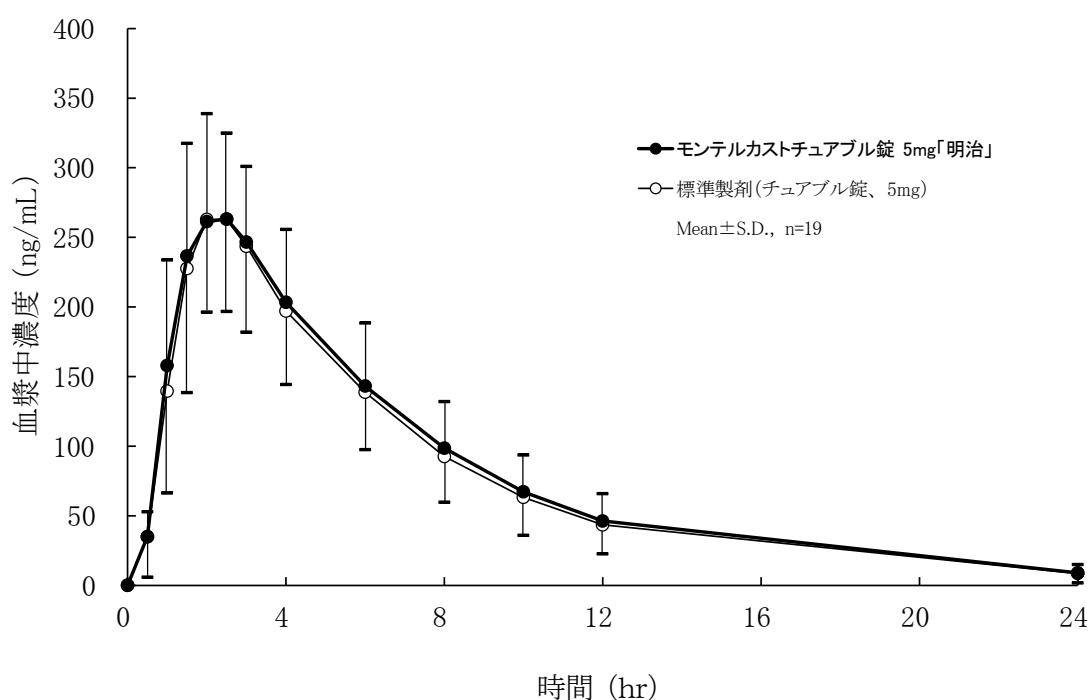
1-2. 血漿中濃度比較試験

1-2-1. 口中で溶かして水とともに服用

健康成人男子 19 名に、モンテルカストチュアブル錠 5mg「明治」及び標準製剤（チュアブル錠、5mg）を、それぞれ 1 錠（モンテルカストとして 5mg）絶食時単回経口投与（口中で溶かして水 150mL とともに服用）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 T_{max} はモンテルカストチュアブル錠 5mg「明治」が 2.2 時間、標準製剤が 2.3 時間で、最高血漿中濃度 C_{max} はそれぞれ 293ng/mL、290ng/mL、消失半減期 $T_{1/2}$ はともに 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_{0-24} は $\log(0.9780) \sim \log(1.1125)$ 、 C_{max} は $\log(0.9603) \sim \log(1.0691)$ 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 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。



薬剤名	血漿中濃度 (ng/mL)													AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
	0 hr	0.5 hr	1 hr	1.5 hr	2 hr	2.5 hr	3 hr	4 hr	6 hr	8 hr	10 hr	12 hr	24 hr				
モンテルカストチュアブル錠5mg「明治」	0.00	35.11	157.89	236.62	261.27	263.19	246.67	203.35	143.14	98.59	67.26	46.26	9.04	1963	293	2.2	4.7
± S.D.	-	17.67	75.90	80.93	64.98	61.67	54.27	52.29	45.30	33.49	26.43	19.64	5.95	526	47	0.7	0.7
標準製剤(チュアブル錠、5mg)	0.00	34.85	139.58	227.52	262.81	263.00	243.59	197.11	138.76	92.60	63.25	43.52	8.63	1888	290	2.3	4.7
± S.D.	-	28.92	73.17	89.13	76.02	66.29	61.67	52.78	41.32	32.81	27.31	20.84	6.81	568	57	0.6	0.8

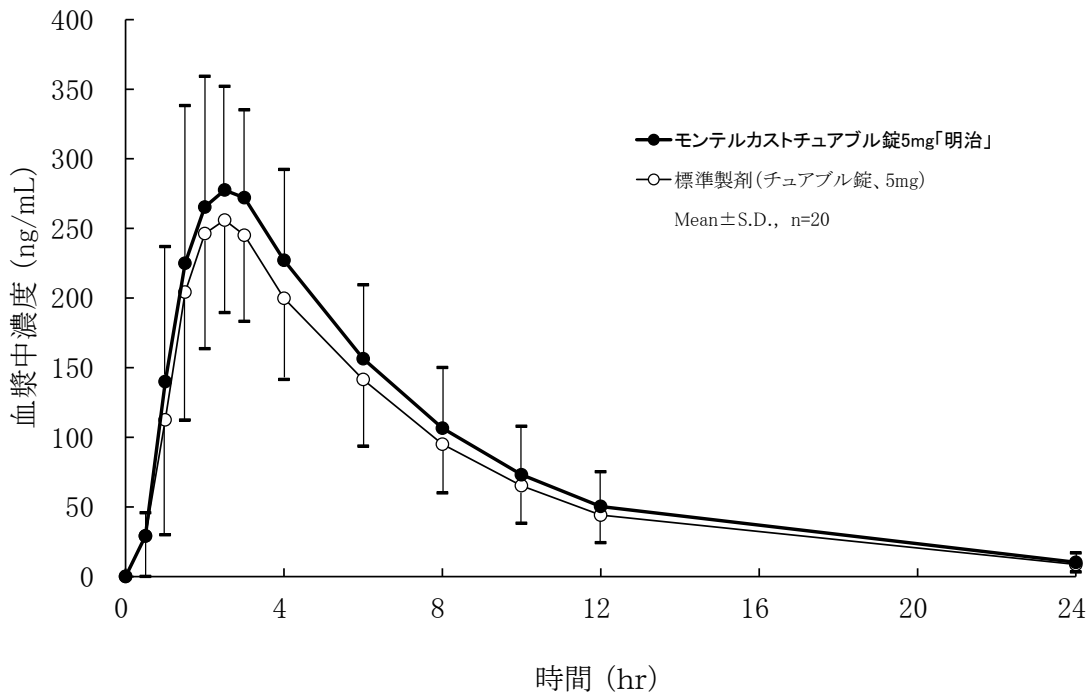
(n=19)

1-2-2. 口中で溶かして唾液とともに服用（水なし）

健康成人男子 20 名に、モンテルカストチュアブル錠 5mg「明治」及び標準製剤（チュアブル錠、5mg）を、それぞれ 1 錠（モンテルカストとして 5mg）絶食時単回経口投与（口中で溶かして唾液とともに服用）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 T_{max} はモンテルカストチュアブル錠 5mg「明治」が 2.4 時間、標準製剤が 2.3 時間で、最高血漿中濃度 C_{max} はそれぞれ 304ng/mL、278ng/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_{0-24} は $\log(1.0582) \sim \log(1.1699)$ 、 C_{max} は $\log(1.0407) \sim \log(1.1530)$ 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 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。



薬剤名	血漿中濃度 (ng/mL)													AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
	0 hr	0.5 hr	1 hr	1.5 hr	2 hr	2.5 hr	3 hr	4 hr	6 hr	8 hr	10 hr	12 hr	24 hr				
モンテルカストチュアブル錠5mg「明治」	0.00	29.21	139.98	225.01	265.38	277.58	272.05	227.16	156.41	106.60	73.13	50.34	10.25	2099	304	2.4	4.9
±S.D.	-	16.65	97.04	113.21	93.77	74.37	63.04	65.15	53.06	43.56	34.81	24.96	6.71	727	73	0.7	0.4
標準製剤(チュアブル錠、5mg)	0.00	29.03	112.57	204.23	246.26	256.00	245.09	199.87	141.45	95.09	65.22	44.11	8.69	1872	278	2.3	4.7
±S.D.	-	39.19	82.50	91.87	82.63	66.43	61.87	58.42	47.73	35.08	26.99	19.77	5.36	574	68	0.6	0.6

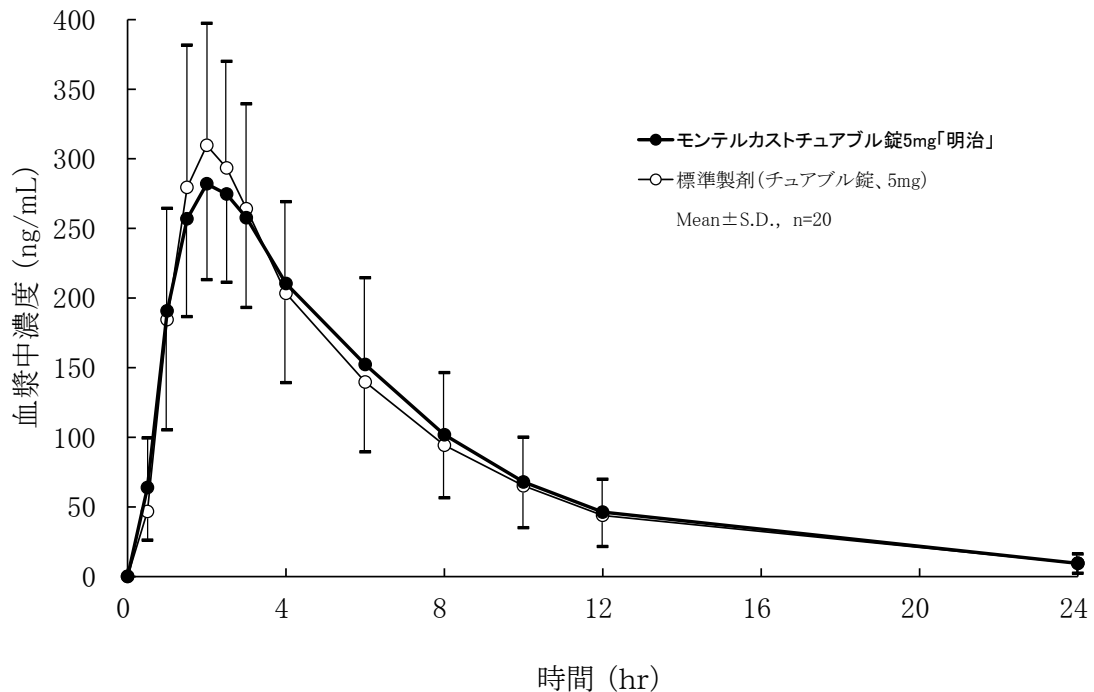
(n=20)

1-2-3. 口中で噛み砕いて水とともに服用

健康成人男子 20 名に、モンテルカストチュアブル錠 5mg「明治」及び標準製剤（チュアブル錠、5mg）を、それぞれ 1 錠（モンテルカストとして 5mg）絶食時単回経口投与（口中で噛み砕いて水 150mL とともに服用）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 T_{max} はモンテルカストチュアブル錠 5mg「明治」が 2.2 時間、標準製剤が 2.1 時間で、最高血漿中濃度 C_{max} はそれぞれ 307ng/mL、321ng/mL、消失半減期 $T_{1/2}$ はともに 4.9 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_{0-24} は $\log(0.9667) \sim \log(1.0883)$ 、 C_{max} は $\log(0.9100) \sim \log(1.0374)$ 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 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。



薬剤名	血漿中濃度 (ng/mL)													AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
	0 hr	0.5 hr	1 hr	1.5 hr	2 hr	2.5 hr	3 hr	4 hr	6 hr	8 hr	10 hr	12 hr	24 hr				
モンテルカストチュアブル錠5mg「明治」	0.00	63.90	190.84	256.82	282.02	274.64	257.67	210.46	152.33	101.79	67.96	46.29	9.55	2069	307	2.2	4.9
± S.D.	-	35.55	73.51	70.23	68.85	63.31	64.45	58.64	62.28	44.66	32.11	23.56	6.57	661	51	1.0	0.7
標準製剤(チュアブル錠、5mg)	0.00	46.73	184.43	279.43	309.61	293.45	264.14	203.38	139.72	94.33	65.18	43.93	9.51	2023	321	2.1	4.9
± S.D.	-	20.54	79.08	102.25	87.69	76.57	75.24	64.12	50.23	37.80	30.19	22.32	7.17	708	83	0.4	0.8

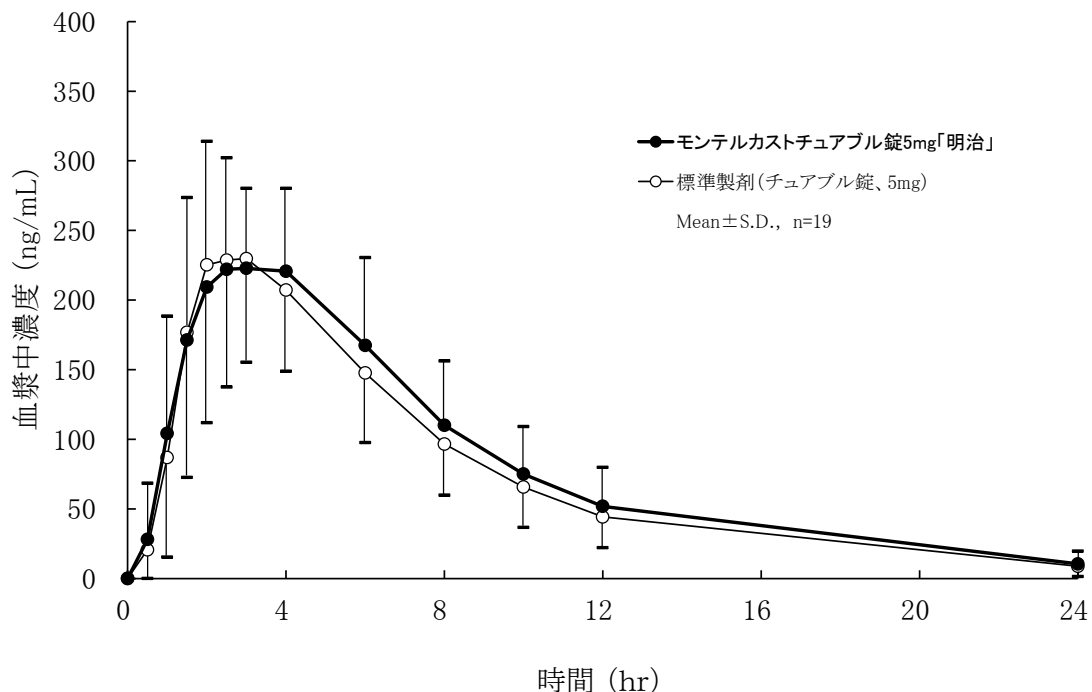
(n=20)

1-2-4. 口中で噛み砕いて唾液とともに服用（水なし）

健康成人男子 19 名に、モンテルカストチュアブル錠 5mg「明治」及び標準製剤（チュアブル錠、5mg）を、それぞれ 1 錠（モンテルカストとして 5mg）絶食時単回経口投与（口中で噛み砕いて唾液とともに服用）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 T_{max} はモンテルカストチュアブル錠 5mg「明治」が 2.8 時間、標準製剤が 2.5 時間で、最高血漿中濃度 C_{max} はそれぞれ 287ng/mL、281ng/mL、消失半減期 $T_{1/2}$ はそれぞれ 4.8 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_{0-24} は $\log(1.0341) \sim \log(1.1325)$ 、 C_{max} は $\log(0.9630) \sim \log(1.0908)$ 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 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。



薬剤名	血漿中濃度 (ng/mL)														AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
	0 hr	0.5 hr	1 hr	1.5 hr	2 hr	2.5 hr	3 hr	4 hr	6 hr	8 hr	10 hr	12 hr	24 hr					
モンテルカストチュアブル錠5mg「明治」	0.00	28.13	104.19	171.29	209.31	222.10	222.81	220.69	167.50	110.10	75.03	51.86	10.53	1997	287	2.8	4.8	
±S.D.	-	40.41	84.32	98.67	97.46	84.51	67.54	59.54	63.00	46.11	34.20	28.01	9.11	577	33	1.2	0.7	
標準製剤(チュアブル錠、5mg)	0.00	20.67	86.97	176.81	225.28	228.70	229.76	207.14	147.61	96.63	65.72	44.29	8.89	1836	281	2.5	4.7	
±S.D.	-	21.82	71.54	96.75	88.71	73.49	50.49	58.20	50.01	36.70	29.02	22.06	7.40	470	44	0.8	0.8	

(n=19)

1-3. まとめ

モンテルカストチュアブル錠 5mg「明治」と標準製剤（チュアブル錠、5mg）は生物学的に同等であり、臨床の場においても同等の効果が期待できると判断した。

2. 溶出試験

モンテルカストチュアブル錠 5mg「明治」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チュアブル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