

生物学的同等性試験

モンテルカスト錠5mg「ニプロ」

(ロイコトリエン受容体拮抗薬／気管支喘息・アレルギー性鼻炎治療薬)

モンテルカスト錠5mg「ニプロ」について、下記の省令等に準じ、標準製剤を対照とした生物学的同等性試験(溶出試験及び血中濃度測定)を実施した。

- ・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日一部改正 医薬審第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号)(以下、同等性試験ガイドライン)

I. 試料

試験製剤: モンテルカスト錠5mg「ニプロ」
 (1錠中にモンテルカスト5mg含有)
 標準製剤: 錠剤、5mg
 (1錠中にモンテルカスト5mg含有)

II. 試験

1. 溶出試験

1) 試験条件

装置	回転数	試験液	試験液量	温度	製剤の投与数
パドル法	50 rpm	pH 1.2	900 mL	37±0.5 °C	1錠/1ベッセル
		pH 4.0			
		pH 6.8			
		水			
	100 rpm	pH 6.8			

2) 試験結果

試験液	標準製剤の平均溶出率	試験製剤の平均溶出率	判定
pH 1.2 (50 rpm)	30分以内に平均85%以上溶出せず、規定された試験時間において50%に達しなかった	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、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった	適
pH 4.0 (50 rpm)	30分以内に平均85%以上溶出せず、規定された試験時間において50%に達しなかった(10%以下)	規定された試験時間において、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった	適
pH 6.8 (50 rpm)	30分以内に平均85%以上溶出せず、規定された試験時間において50%に達しなかった	標準製剤の極大平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び標準製剤の平均溶出率が極大となった時点において、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲になかった	不適
水 (50 rpm)	15分以内に平均85%以上溶出した	15分以内に平均85%以上溶出した	適
pH 6.8 (100 rpm)	30分以内に平均85%以上溶出せず、規定された試験時間において50%に達しなかった	標準製剤の極大平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点において、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。しかし、標準製剤の平均溶出率が極大となった時点においては、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲になかった	不適

同等性試験ガイドラインに従ってモンテルカスト錠5mg「ニプロ」と標準製剤の溶出挙動を比較した。その結果、pH6.8試験液(50rpm及び100rpm)を除く試験条件については、標準製剤と試験製剤の溶出挙動の類似性が認められたが、pH6.8試験液(50rpm及び100rpm)では類似性が認められなかった。なお、健康成人男子を対象とした生物学的同等性試験では、両製剤は生物学的に同等であることが確認されている。

各試験条件における試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線 (Mean±S.D., n=12)

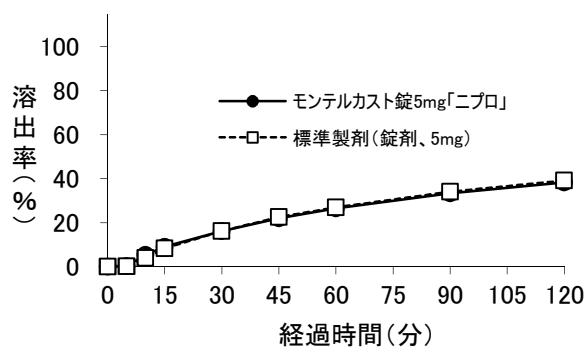


図1-1 試験液:pH 1.2 (50 rpm)

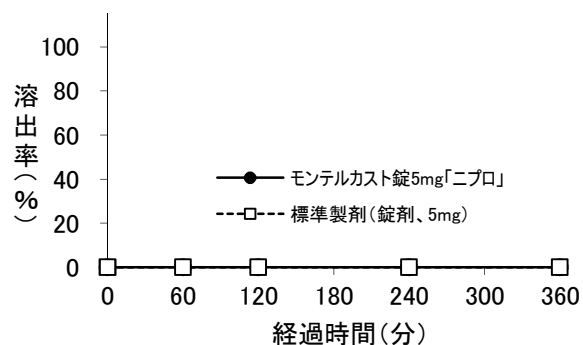


図1-2 試験液:pH 4.0 (50 rpm)

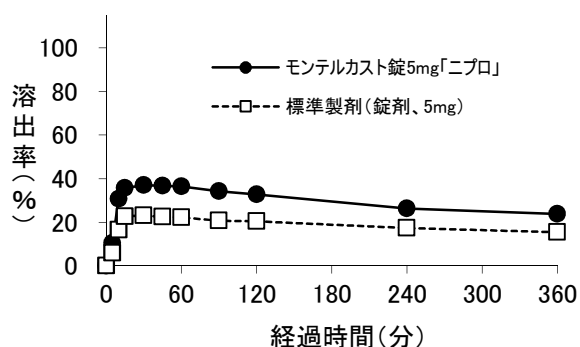


図1-3 試験液:pH 6.8 (50 rpm)

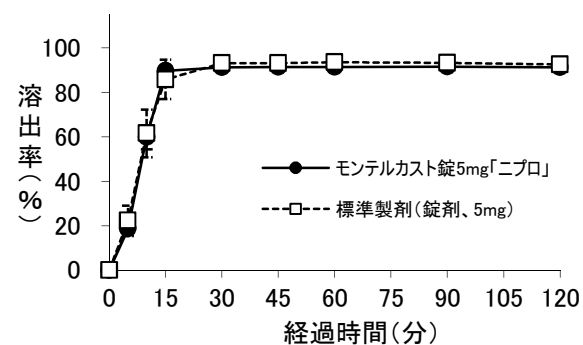


図1-4 試験液:水 (50 rpm)

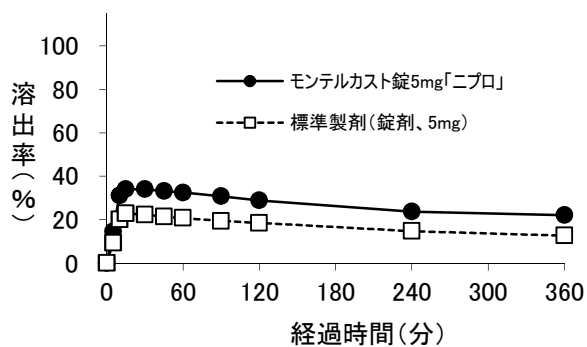


図1-5 試験液:pH 6.8 (100 rpm)

2. 血中濃度測定及び統計解析

1) 治験の実施

被験者	日本人の健康成人男子志願者 (n= 20)	
試験製剤	モンテルカスト錠5mg「ニプロ」	1 錠
標準製剤	錠剤、5mg	1 錠
投与量	モンテルカストとして5mg	
投与条件	クロスオーバー法 (休薬期間: 7 日間以上) 10時間以上の絶食後、水150 mLとともに単回経口投与した。	
採血時間	0、0.5、1、2、3、4、6、8、12、24hr	
測定対象物質	モンテルカスト	
測定方法	LC/MS/MS法	

2) 結果

(1) 血漿中濃度測定 (Mean±S.D.、n=20)

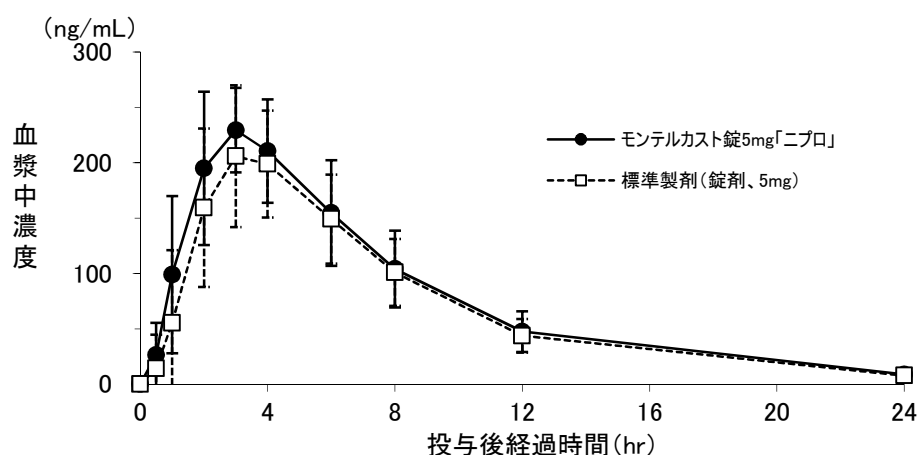


図2 血漿中モンテルカスト濃度推移

(2) 統計解析

表1 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→24hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
試験製剤	1879.8±434.6	245.10±41.13	2.90±0.72	4.37±0.56
標準製剤	1708.5±381.5	227.19±46.73	3.40±0.88	4.24±0.45

(Mean±S.D.、n=20)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

表2 生物学的同等性判定パラメータ

	平均値の差の90%信頼区間	判定
AUC _{0→24hr}	log(1.022) ~ log(1.180)	適
Cmax	log(0.997) ~ log(1.190)	適

得られた薬物動態パラメータ(AUC_{0→24hr}及びCmax)について90%信頼区間法にて統計解析を実施した結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両製剤は生物学的に同等であると判断した。