

生物学的同等性試験

モンテルカストチュアブル錠5mg「ニプロ」

(ロイコトリエン受容体拮抗薬／気管支喘息治療薬)

モンテルカストチュアブル錠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: モンテルカストチュアブル錠5mg「ニプロ」 (1錠中にモンテルカスト5mg含有)
 標準製剤: チュアブル錠、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			
		pH 1.2(0.01w/v%ポリソルベート80添加)			
		pH 4.0(0.01w/v%ポリソルベート80添加)			
		pH 6.8(0.01w/v%ポリソルベート80添加)			
	100 rpm	pH 6.8(0.01w/v%ポリソルベート80添加)			

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%以上85%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±12%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10%以下であった	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	標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2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
水 (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%以上85%に達しなかった	f2関数の値が46以上でなかった	不適
pH 1.2 (0.01w/v%ポリソルベート80添加) (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%以上85%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±12%の範囲にあった	適
pH 4.0 (0.01w/v%ポリソルベート80添加) (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%以上85%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±12%の範囲にあった	適
pH 6.8 (0.01w/v%ポリソルベート80添加) (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85%以上となった	標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった	適
pH 6.8 (0.01w/v%ポリソルベート80添加) (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85%以上となった	標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった	適

同等性試験ガイドラインに従ってモンテルカストチュアブル錠5mg「ニプロ」と標準製剤の溶出挙動を比較した。その結果、水(50rpm)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、水(50rpm)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)

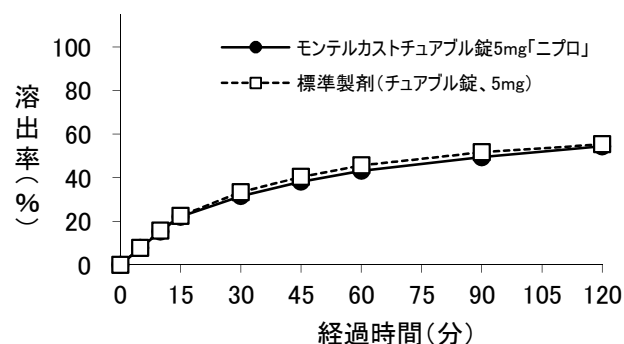


図1-1 試験液:pH 1.2 (50 rpm)

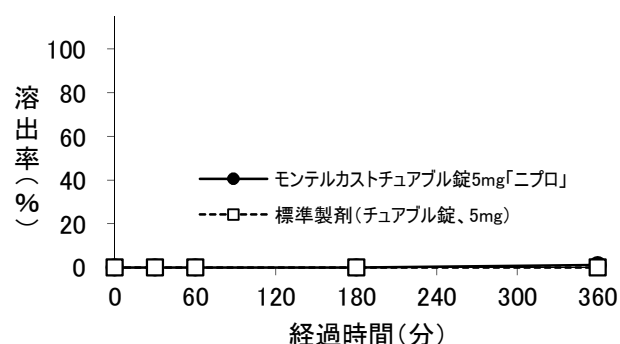


図1-2 試験液:pH 4.0 (50 rpm)

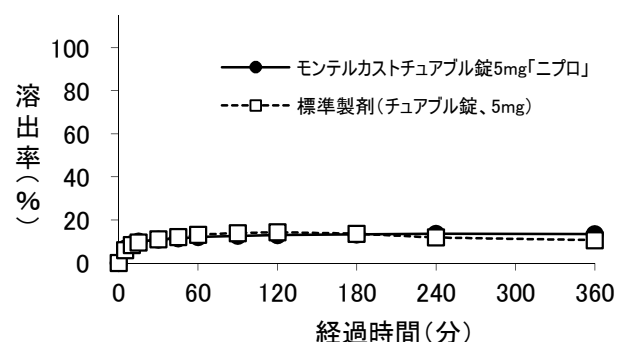


図1-3 試験液:pH 6.8 (50 rpm)

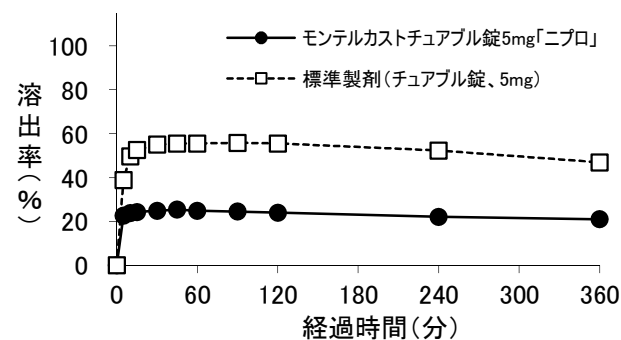


図1-4 試験液:水 (50 rpm)

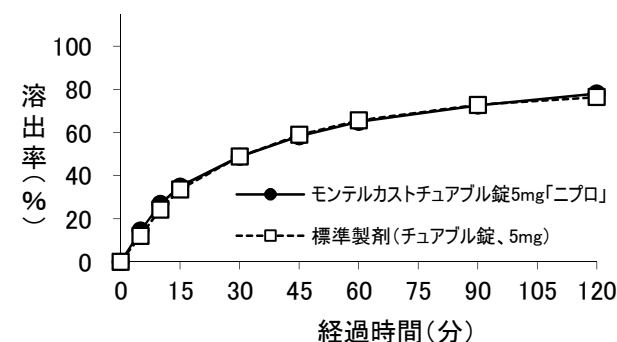


図1-5 試験液:pH 1.2(0.01w/v%ポリソルベート80添加)
(50rpm)

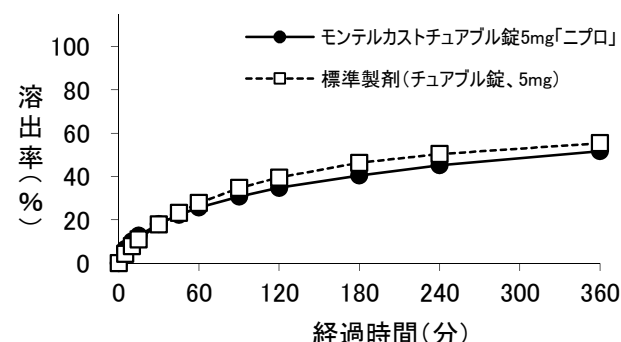


図1-6 試験液:pH 4.0(0.01w/v%ポリソルベート80添加)
(50rpm)

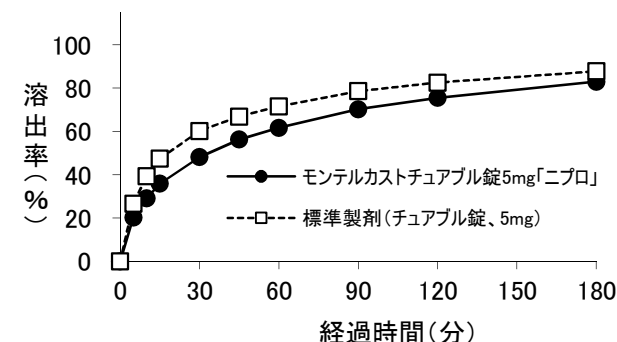


図1-7 試験液:pH 6.8(0.01w/v%ポリソルベート80添加)
(50rpm)

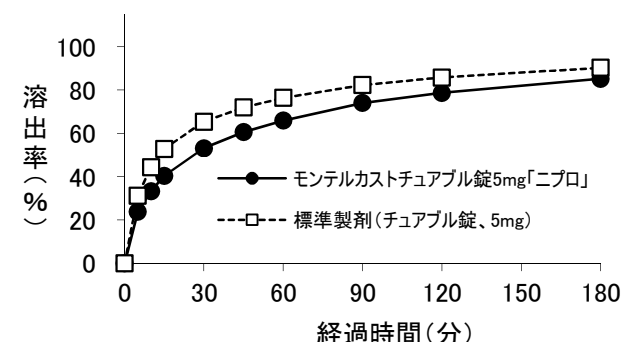


図1-8 試験液:pH 6.8(0.01w/v%ポリソルベート80添加)
(100rpm)

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	モンテルカストチュアブル錠5mg「ニプロ」 : 1 錠
標準製剤	チュアブル錠、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) 口中溶解・水あり投与試験: 10時間以上絶食後、水なしで舌の上で溶かし、水150 mLとともに1分以内に単回経口投与した。 口中溶解・水なし投与試験: 10時間以上絶食後、水なしで舌の上で溶かし、唾液とともに1分以内に単回経口投与した。 咀嚼・水あり投与試験: 10時間以上絶食後、20回咀嚼して噛み砕き、水150mLとともに1分以内に単回投与した。 咀嚼・水なし投与試験: 10時間以上絶食後、20回咀嚼して噛み砕き、水なしで唾液とともに1分以内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)

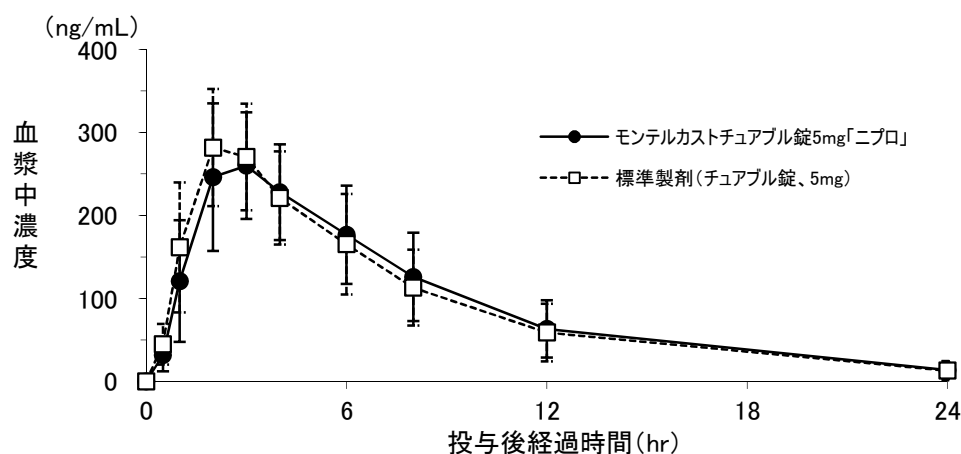


図2-1 血漿中モンテルカスト濃度推移(口中溶解・水あり)

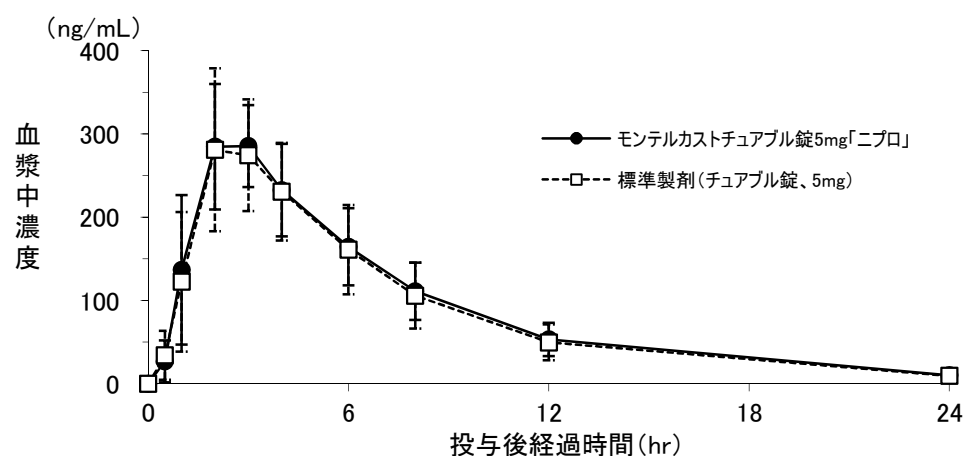


図2-2 血漿中モンテルカスト濃度推移(口中溶解・水なし)

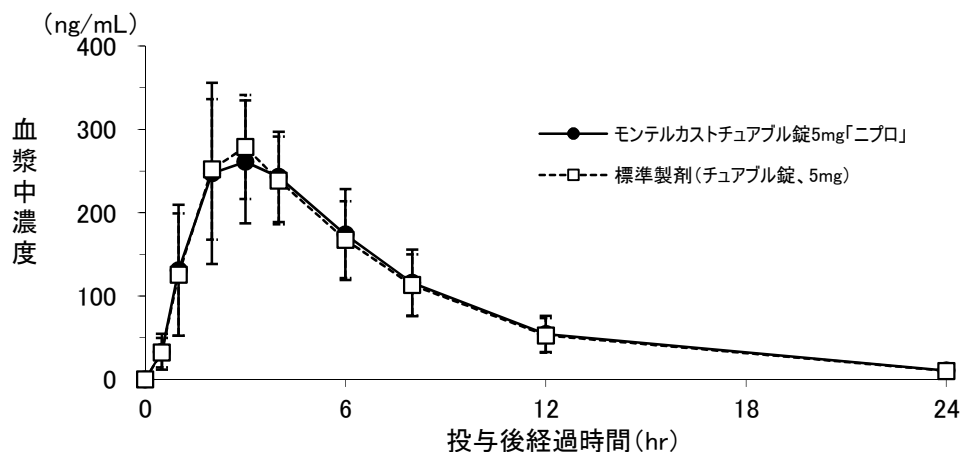


図2-3 血漿中モンテルカスト濃度推移(咀嚼・水あり)

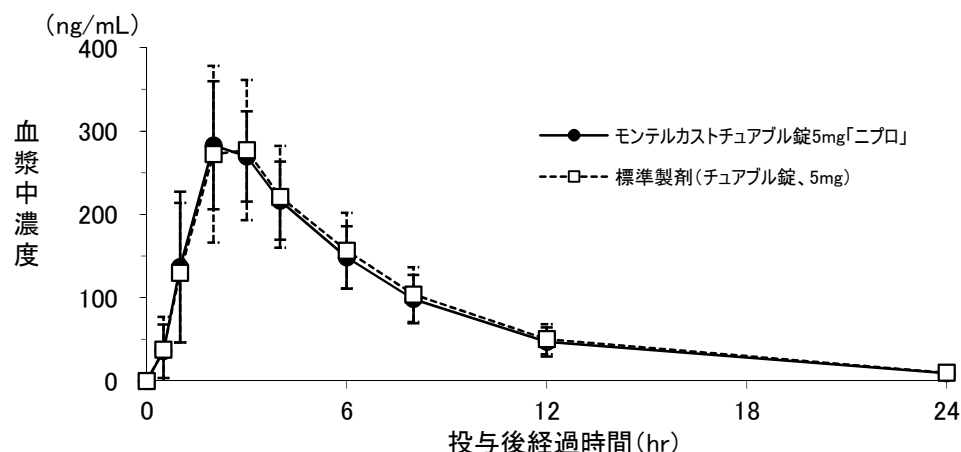


図2-4 血漿中モンテルカスト濃度推移(咀嚼・水なし)

(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)
口中溶解 水あり	試験製剤	2272.4±766.7	289.33±54.59	2.95±1.19	4.77±0.70
	標準製剤	2246.7±751.1	307.08±52.87	2.30±0.66	4.83±0.87
口中溶解 水なし	試験製剤	2186.8±488.3	321.02±56.52	2.50±0.69	4.53±0.46
	標準製剤	2106.3±507.8	324.74±53.57	2.50±1.05	4.55±0.47
咀嚼 水あり	試験製剤	2182.3±486.6	306.78±61.59	2.90±1.12	4.55±0.50
	標準製剤	2155.8±452.5	302.31±51.73	2.65±0.75	4.49±0.41
咀嚼 水なし	試験製剤	2019.0±488.1	298.25±62.10	2.35±0.49	4.62±0.46
	標準製剤	2081.8±512.2	319.59±69.02	2.45±1.00	4.67±0.44

(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
口中溶解 水あり	AUC _{0→24hr}	log(0.939) ~ log(1.079)	適
	Cmax	log(0.881) ~ log(1.003)	適
口中溶解 水なし	AUC _{0→24hr}	log(0.985) ~ log(1.103)	適
	Cmax	log(0.934) ~ log(1.042)	適
咀嚼 水あり	AUC _{0→24hr}	log(0.965) ~ log(1.053)	適
	Cmax	log(0.927) ~ log(1.102)	適
咀嚼 水なし	AUC _{0→24hr}	log(0.927) ~ log(1.019)	適
	Cmax	log(0.891) ~ log(0.984)	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。