

**モンテルカスト** チュアブル錠 5mg「科研」

生物学的同等性試験

発 売 元: 科研製薬株式会社

製造販売元: ダイト株式会社

## モンテルカストチュアブル錠 5mg「科研」の生物学的同等性に関する資料

### 【はじめに】

モンテルカストチュアブル錠 5mg「科研」と標準製剤との生物学的同等性を評価するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日改正 薬食審査発 0229 第 10 号 別紙 1）に従い、ヒトにおける投与後の血漿中濃度比較試験により比較検討した。

(1) 水あり口中で溶かす

### 【試験方法】

#### 1. 被験薬剤

試験製剤：モンテルカストチュアブル錠 5mg「科研」

（製造販売元：ダイト株式会社、ロット番号：6245003）

標準製剤：1 錠中にモンテルカスト 5mg を含有する製剤

#### 2. 試験対象と投与方法

健康成人男子 20 名を無作為に 2 群に割り付け、クロスオーバー法により試験を行った。10 時間以上の絶食後、試験製剤又は標準製剤 1 錠（モンテルカスト 5mg）を被験者の舌の上に置き、口を閉じて口腔内で錠剤を噛まずに唾液で溶かした。錠剤が全て溶けた後、そのまま水 150mL とともに経口投与した。投与後 4 時間は絶食とした。また、試験製剤投与期と標準製剤投与期の休薬期間は、投与開始時から 7 日間以上とした。

#### 3. 採血時間

採血は投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12 及び 24 時間（計 12 時点）に行った。

### 【試験結果】

投与後の平均血漿中モンテルカスト未変化体濃度推移を図 1 に示した。

### 【評価】

血漿中モンテルカスト未変化体の薬物動態パラメータを表 1 に示した。

血漿中モンテルカスト未変化体の AUC 及び Cmax の対数値の平均値の差の 90%信頼区間はそれぞれ  $\log(0.9311) \sim \log(1.0339)$  及び  $\log(0.9034) \sim \log(1.0573)$  であった。「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の同等性の判定基準（AUC 及び Cmax の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲にあるとき試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定する）に基づき判定を行った結果、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であった。

### 【結論】

モンテルカストチュアブル錠 5mg「科研」及び標準製剤をクロスオーバー法により健康成人男子に投与し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の同等性の判定基準に基づき検討を行った結果、モンテルカストチュアブル錠 5mg「科研」と標準製剤は生物学的に同等であると判断された。

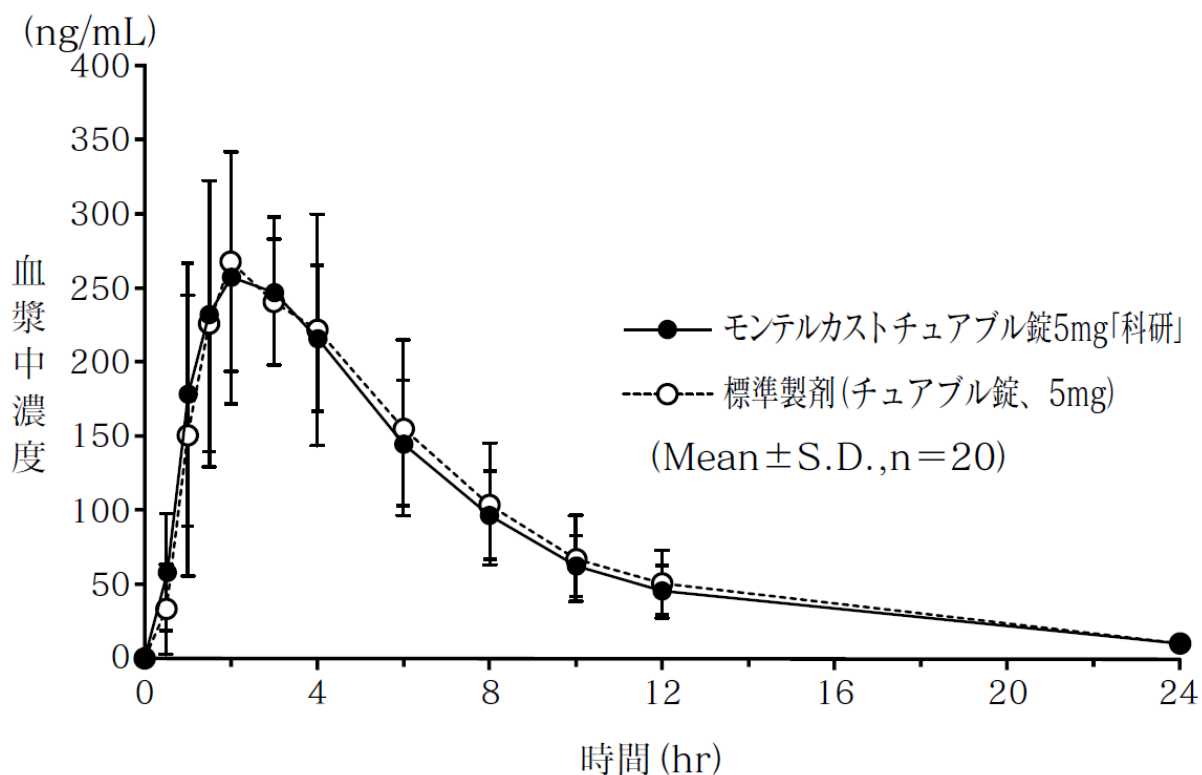


図1 平均血漿中モンテルカスト未変化体濃度推移 (水あり口中で溶かす)

表1 薬物動態パラメータ (血漿中モンテルカスト未変化体) (水あり口中で溶かす)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
モンテルカストチュアブル錠 5mg 「科研」	1991 ± 421	298.89 ± 58.46	2.6 ± 1.1	5.2 ± 0.5
標準製剤 (チュアブル錠、5mg)	2047 ± 535	307.96 ± 70.93	2.5 ± 1.0	5.1 ± 0.5

(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。

AUC : 血漿中濃度-時間曲線下面積

Cmax : 最高血漿中濃度

Tmax : 最高血漿中濃度到達時間

T<sub>1/2</sub> : 消失半減期

(2) 水なし口中で溶かす

#### 【試験方法】

##### 1. 被験薬剤

試験製剤：モンテルカストチュアブル錠 5mg 「科研」

(製造販売元：ダイト株式会社、ロット番号：6245003)

標準製剤：1錠中にモンテルカスト 5mg を含有する製剤

##### 2. 試験対象と投与方法

健康成人男子 20 名を無作為に 2 群に割り付け、クロスオーバー法により試験を行った。10 時間以上の絶食後、試験製剤又は標準製剤 1 錠 (モンテルカスト 5mg) を被験者の舌の上に置き、口を閉じて口腔内で錠剤を噛まずに唾液で溶かした。錠剤が全て溶けた後、そのまま唾液とともに経口投与した。投与後 4 時間は絶食とした。また、試験製剤投与期と標準製剤投与期の休薬期間は、投与開始時から 7 日間以上とした。

##### 3. 採血時間

採血は投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12 及び 24 時間 (計 12 時点) に行った。

#### 【試験結果】

投与後の平均血漿中モンテルカスト未変化体濃度推移を図 2 に示した。

#### 【評価】

血漿中モンテルカスト未変化体の薬物動態パラメータを表 2 に示した。

血漿中モンテルカスト未変化体の AUC 及び Cmax の対数値の平均値の差の 90%信頼区間はそれぞれ  $\log(0.9286) \sim \log(1.0326)$  及び  $\log(0.9636) \sim \log(1.0994)$  であった。「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の同等性の判定基準 (AUC 及び Cmax の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲にあるとき試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定する) に基づき判定を行った結果、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であった。

#### 【結論】

モンテルカストチュアブル錠 5mg 「科研」 及び標準製剤をクロスオーバー法により健康成人男子に投与し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の同等性の判定基準に基づき検討を行った結果、モンテルカストチュアブル錠 5mg 「科研」と標準製剤は生物学的に同等であると判断された。

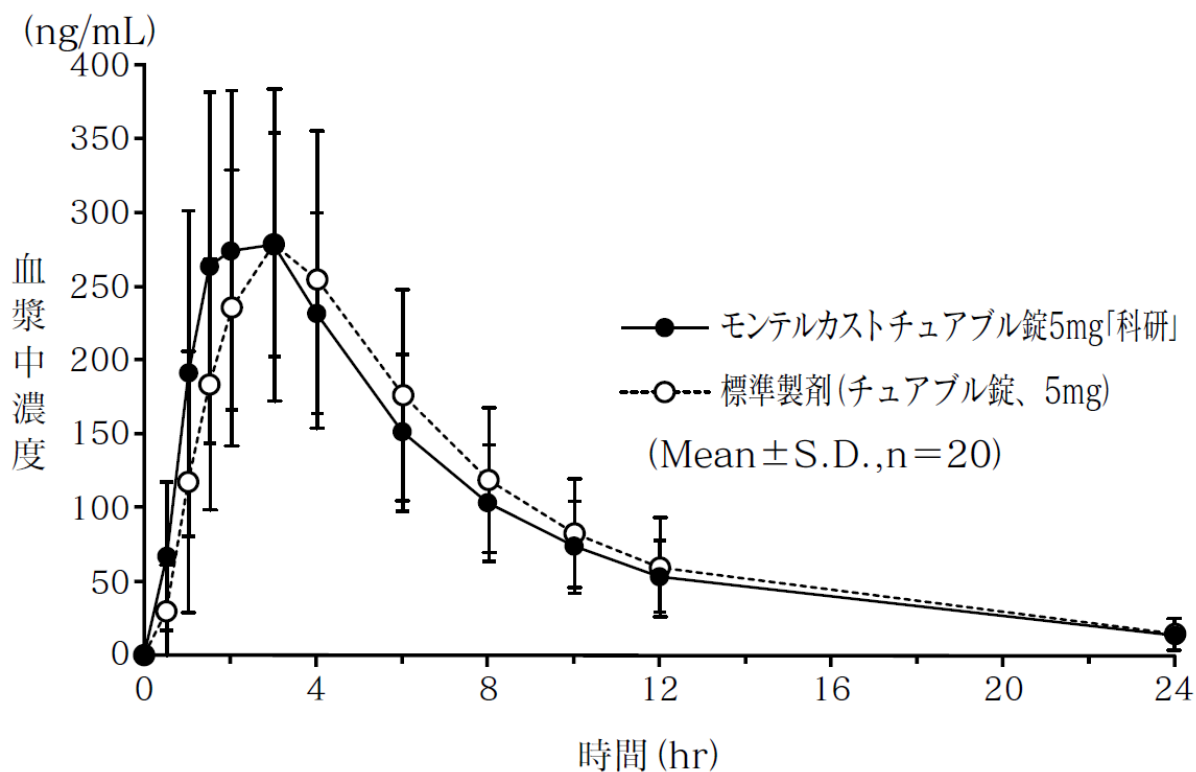


図2 平均血漿中モンテルカスト未変化体濃度推移 (水なし口中で溶かす)

表2 薬物動態パラメータ (血漿中モンテルカスト未変化体) (水なし口中で溶かす)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
モンテルカストチュアブル錠 5mg 「科研」	2186 ± 698	321.76 ± 92.89	2.4 ± 0.8	5.5 ± 0.8
標準製剤 (チュアブル錠、5mg)	2245 ± 814	311.97 ± 92.95	2.9 ± 1.0	5.3 ± 0.7

(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。

AUC : 血漿中濃度-時間曲線下面積

Cmax : 最高血漿中濃度

Tmax : 最高血漿中濃度到達時間

T<sub>1/2</sub> : 消失半減期

### (3) 水あり噛み砕き

#### 【試験方法】

##### 1. 被験薬剤

試験製剤：モンテルカストチュアブル錠 5mg 「科研」

(製造販売元：ダイト株式会社、ロット番号：6245003)

標準製剤：1錠中にモンテルカスト 5mg を含有する製剤

##### 2. 試験対象と投与方法

健康成人男子 20 名を無作為に 2 群に割り付け、クロスオーバー法により試験を行った。10 時間以上の絶食後、試験製剤又は標準製剤 1 錠 (モンテルカスト 5mg) を被験者の舌の上に置き、口を閉じて口腔内で錠剤を 10 回以上噛み砕き、嚥下可能な状態まで噛み砕いた後、そのまま水 150mL とともに経口投与した。投与後 4 時間は絶食とした。また、試験製剤投与期と標準製剤投与期の休薬期間は、投与開始時から 7 日間以上とした。

##### 3. 採血時間

採血は投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12 及び 24 時間 (計 12 時点) に行った。

#### 【試験結果】

投与後の平均血漿中モンテルカスト未変化体濃度推移を図 3 に示した。

#### 【評価】

血漿中モンテルカスト未変化体の薬物動態パラメータを表 3 に示した。

血漿中モンテルカスト未変化体の AUC 及び Cmax の対数値の平均値の差の 90%信頼区間はそれぞれ  $\log(0.9976) \sim \log(1.1036)$  及び  $\log(1.0230) \sim \log(1.1466)$  であった。「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の同等性の判定基準 (AUC 及び Cmax の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲にあるとき試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定する) に基づき判定を行った結果、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であった。

#### 【結論】

モンテルカストチュアブル錠 5mg 「科研」 及び標準製剤をクロスオーバー法により健康成人男子に投与し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の同等性の判定基準に基づき検討を行った結果、モンテルカストチュアブル錠 5mg 「科研」と標準製剤は生物学的に同等であると判断された。

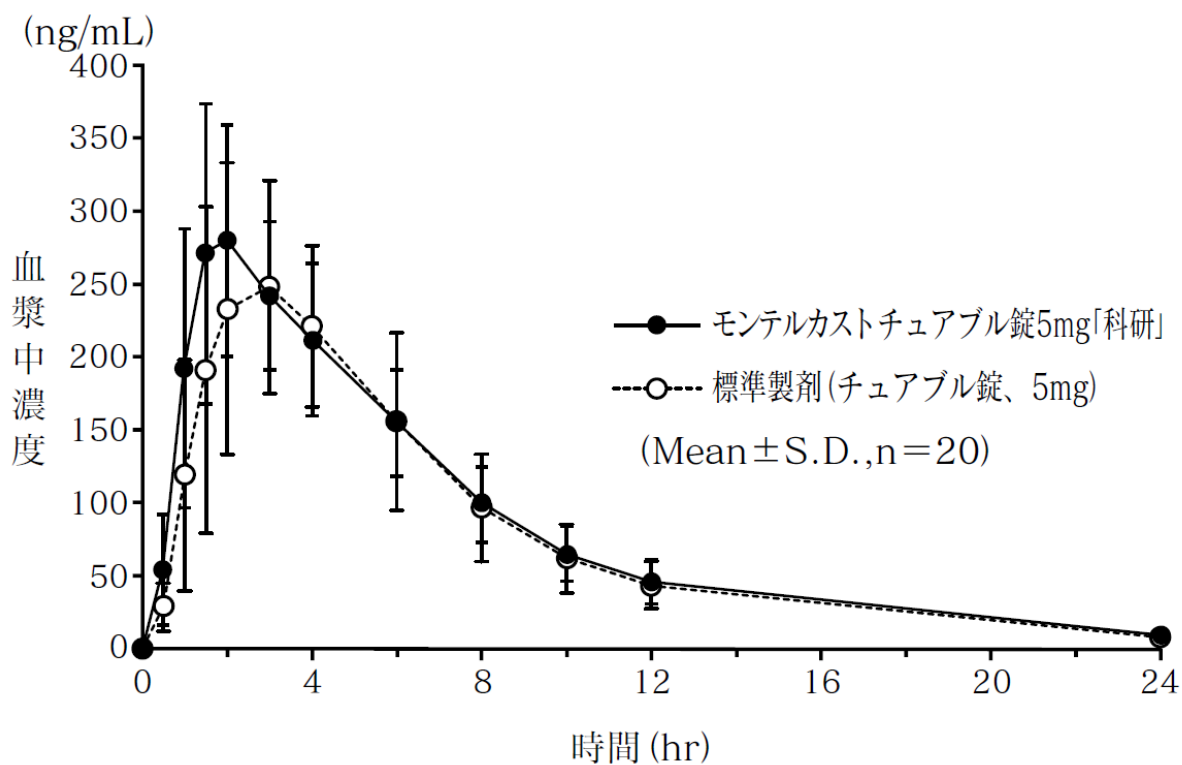


図3 平均血漿中モンテルカスト未変化体濃度推移（水あり噛み砕き）

表3 薬物動態パラメータ（血漿中モンテルカスト未変化体）（水あり噛み砕き）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
モンテルカストチュアブル錠 5mg 「科研」	2055 ± 657	323.36 ± 81.58	2.6 ± 1.4	5.2 ± 0.6
標準製剤 (チュアブル錠、5mg)	1917 ± 451	296.93 ± 72.17	2.9 ± 1.4	4.9 ± 0.4

(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。

AUC : 血漿中濃度－時間曲線下面積

Cmax : 最高血漿中濃度

Tmax : 最高血漿中濃度到達時間

T<sub>1/2</sub> : 消失半減期

#### (4) 水なし噛み砕き

##### 【試験方法】

##### 1. 被験薬剤

試験製剤：モンテルカストチュアブル錠 5mg 「科研」

(製造販売元：ダイト株式会社、ロット番号：6245003)

標準製剤：1錠中にモンテルカスト 5mg を含有する製剤

##### 2. 試験対象と投与方法

健康成人男子 20 名を無作為に 2 群に割り付け、クロスオーバー法により試験を行った。10 時間以上の絶食後、試験製剤又は標準製剤 1 錠 (モンテルカスト 5mg) を被験者の舌の上に置き、口を閉じて口腔内で錠剤を 10 回以上噛み砕き、嚥下可能な状態まで噛み砕いた後、そのまま唾液とともに経口投与した。投与後 4 時間は絶食とした。また、試験製剤投与期と標準製剤投与期の休薬期間は、投与開始時から 7 日間以上とした。

##### 3. 採血時間

採血は投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12 及び 24 時間 (計 12 時点) に行った。

##### 【試験結果】

投与後の平均血漿中モンテルカスト未変化体濃度推移を図 4 に示した。

##### 【評価】

血漿中モンテルカスト未変化体の薬物動態パラメータを表 4 に示した。

血漿中モンテルカスト未変化体の AUC 及び Cmax の対数値の平均値の差の 90%信頼区間はそれぞれ  $\log(0.9082) \sim \log(1.0444)$  及び  $\log(0.9540) \sim \log(1.1153)$  であった。「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の同等性の判定基準 (AUC 及び Cmax の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲にあるとき試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定する) に基づき判定を行った結果、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であった。

##### 【結論】

モンテルカストチュアブル錠 5mg 「科研」 及び標準製剤をクロスオーバー法により健康成人男子に投与し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の同等性の判定基準に基づき検討を行った結果、モンテルカストチュアブル錠 5mg 「科研」と標準製剤は生物学的に同等であると判断された。



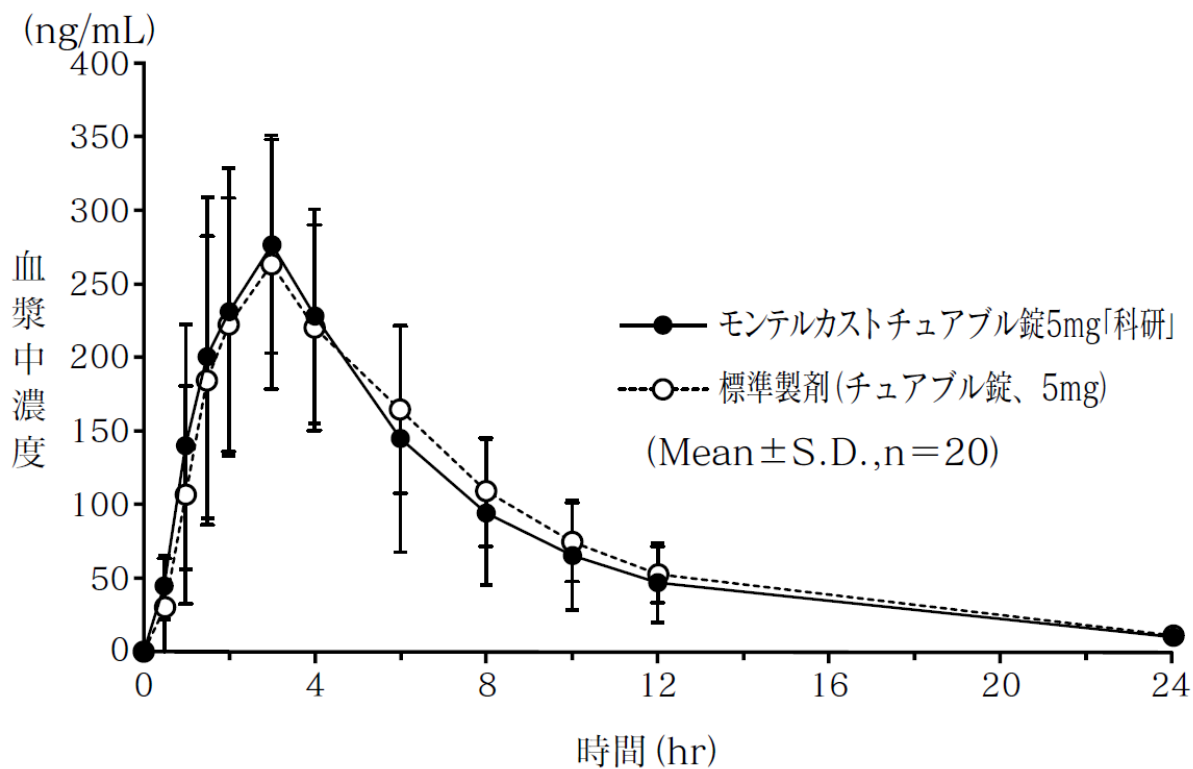


図4 平均血漿中モンテルカスト未変化体濃度推移（水なし噛み砕き）

表4 薬物動態パラメータ（血漿中モンテルカスト未変化体）（水なし噛み砕き）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
モンテルカストチュアブル錠 5mg 「科研」	1991 ± 354	306.36 ± 50.27	2.6 ± 0.8	5.2 ± 0.5
標準製剤 (チュアブル錠、5mg)	2059 ± 461	298.74 ± 61.17	3.1 ± 1.5	5.2 ± 0.5

(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。

- AUC : 血漿中濃度－時間曲線下面積
- Cmax : 最高血漿中濃度
- Tmax : 最高血漿中濃度到達時間
- T<sub>1/2</sub> : 消失半減期

