

モンテルカストチュアブル錠 5mg 「三和」  
生物学的同等性試験

(株) 三和化学研究所

2017.02 作成

## 1. はじめに

日本人健康成人男子を対象に、モンテルカストチュアブル錠5mg「三和」（以下、試験製剤）と先発医薬品シングレアチュアブル錠5mg（以下、標準製剤）との生物学的同等性評価を行う目的で、2剤×2期のクロスオーバー法による絶食単回経口投与試験を行った。

試験は、平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」に基づき実施した。

## 2. 試験方法

### 2. 1. 治験薬

治験薬の一覧を表1に示す。

表1 治験薬一覧

	試験製剤	標準製剤
製品名	モンテルカストチュアブル錠5mg「三和」	シングレアチュアブル錠5mg
含有量	1錠中にモンテルカストナトリウム5.2mg（モンテルカストとして5.0mg）を含有	
剤形	素錠	裸錠

### 2. 2. 方法

#### 2. 2. 1. 口腔内で噛み砕いた場合

試験製剤と標準製剤をクロスオーバー法により、それぞれ1錠（モンテルカストとして5mg）を口腔内で噛み砕いて水なし又は水200mLとともに健康成人男子に絶食単回経口投与し、血漿中モンテルカスト濃度をLC/MS/MS法にて測定した。

#### 2. 2. 2. 口腔内で溶かした場合

試験製剤と標準製剤をクロスオーバー法により、それぞれ1錠（モンテルカストとして5mg）を口腔内で溶かして水なし又は水200mLとともに健康成人男子に絶食単回経口投与し、血漿中モンテルカスト濃度をLC/MS/MS法にて測定した。

## 3. 試験結果

### 3. 1. 口腔内で噛み砕いた場合

水なし投与試験及び水あり投与試験における血漿中モンテルカスト濃度をもとに算出した薬物動態パラメータの結果を表2及び表3に、被験者全体の平均血漿中モンテルカスト濃度推移図を図1及び図2に示した。

生物学的同等性の評価パラメータである $AUC_{0-24h}$ 及び $C_{max}$ の対数値の平均値の差の90%信頼区間は水なし投与ではそれぞれ $\log(0.9316) \sim \log(1.0274)$ 及び $\log(0.9596) \sim \log(1.1012)$ であり、水あり投与ではそれぞれ $\log(0.904) \sim \log(1.000)$ 及び $\log(0.884) \sim \log(1.014)$ 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（ $AUC_t$ 及び $C_{max}$ 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断する）に基づき判定を行った結果、口腔内で噛み砕いた場合の試験製剤と標準製剤は水なし投与試験、水あり投与試験ともに生物学的に同等であった。

### 3. 2. 口腔内で溶かした場合

水なし投与試験及び水あり投与試験における血漿中モンテルカスト濃度をもとに算出した薬物動態パラメータの結果を表 4 及び表 5 に、被験者全体の平均血漿中モンテルカスト濃度推移図を図 3 及び図 4 に示した。

生物学的同等性の評価パラメータである  $AUC_{0-24h}$  及び  $C_{max}$  の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は水なし投与ではそれぞれ  $\log(0.906) \sim \log(1.018)$  及び  $\log(0.871) \sim \log(1.081)$  であり、水あり投与ではそれぞれ  $\log(0.8899) \sim \log(0.9986)$  及び  $\log(0.9190) \sim \log(1.0011)$  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 ( $AUC_t$  及び  $C_{max}$  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断する)に基づき判定を行った結果、口腔内で溶かした場合の試験製剤と標準製剤は水なし投与試験、水あり投与試験ともに生物学的に同等であった。

### 4. 結論

モンテルカストチュアブル錠 5mg「三和」及び標準製剤をクロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠を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「三和」と標準製剤は生物学的に同等であると判断された。

<口腔内で噛み砕いた場合>

—水なし投与試験—

表 2 薬物動態パラメータ

	評価パラメータ		参考パラメータ		
	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	Ke1 (h <sup>-1</sup> )
モンテルカスト チュアブル錠 5mg「三和」	2165.9 ±474.2	304.4 ±54.3	2.45 ±0.60	5.121 ±0.931	0.1405 ±0.0310
標準製剤 (チュアブル錠、 5mg)	2218.2 ±552.0	298.2 ±65.1	2.78 ±1.07	5.310 ±0.887	0.1335 ±0.0192

(Mean±S.D., n=20)

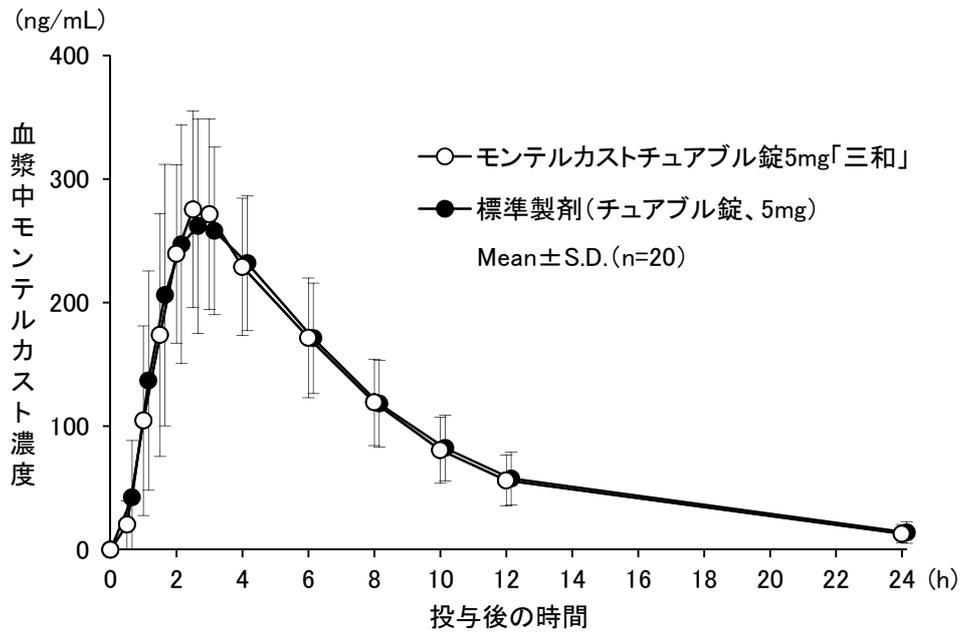


図 1 血漿中モンテルカスト濃度推移

<口腔内で噛み砕いた場合>

—水あり投与試験—

表 3 薬物動態パラメータ

	評価パラメータ		参考パラメータ		
	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	Kel (h <sup>-1</sup> )
モンテルカスト チュアブル錠 5mg「三和」	1750 ±378	257 ±55.4	3.1 ±1.2	4.37 ±1.20	0.173 ±0.0558
標準製剤 (チュアブル錠、 5mg)	1870 ±485	274 ±66.1	2.9 ±1.1	4.49 ±1.02	0.164 ±0.0465

(Mean±S.D., n=20)

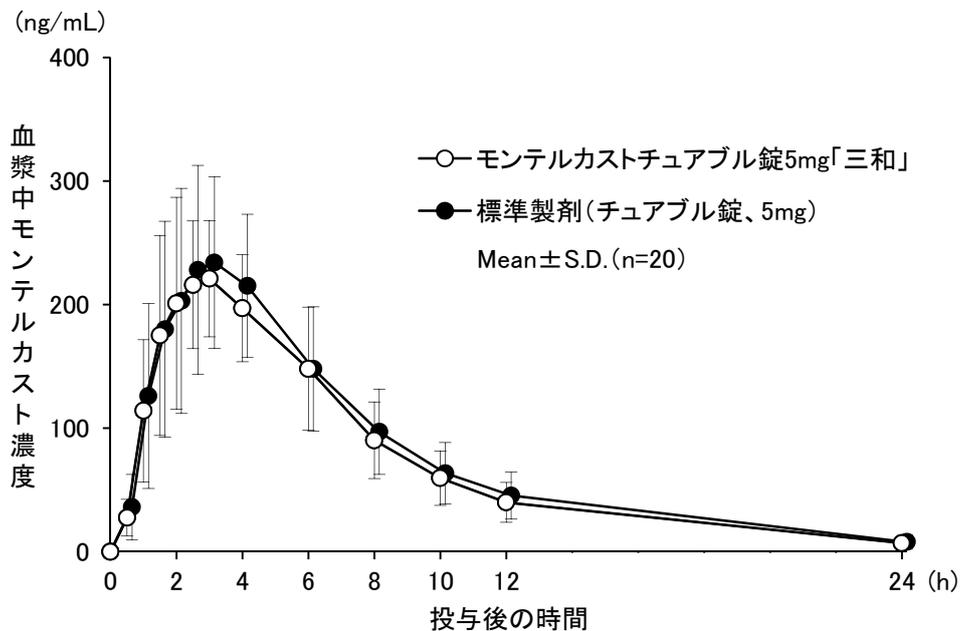


図 2 血漿中モンテルカスト濃度推移

<口腔内で溶かした場合>

—水なし投与試験—

表 4 薬物動態パラメータ

	評価パラメータ		参考パラメータ		
	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	Ke1 (h <sup>-1</sup> )
モンテルカスト チュアブル錠 5mg「三和」	1610 ±364	274 ±58.7	2.6 ±1.5	4.12 ±1.12	0.182 ±0.0538
標準製剤 (チュアブル錠、 5mg)	1670 ±390	282 ±62.3	2.5 ±1.1	3.99 ±1.04	0.187 ±0.0513

(Mean±S.D., n=19)

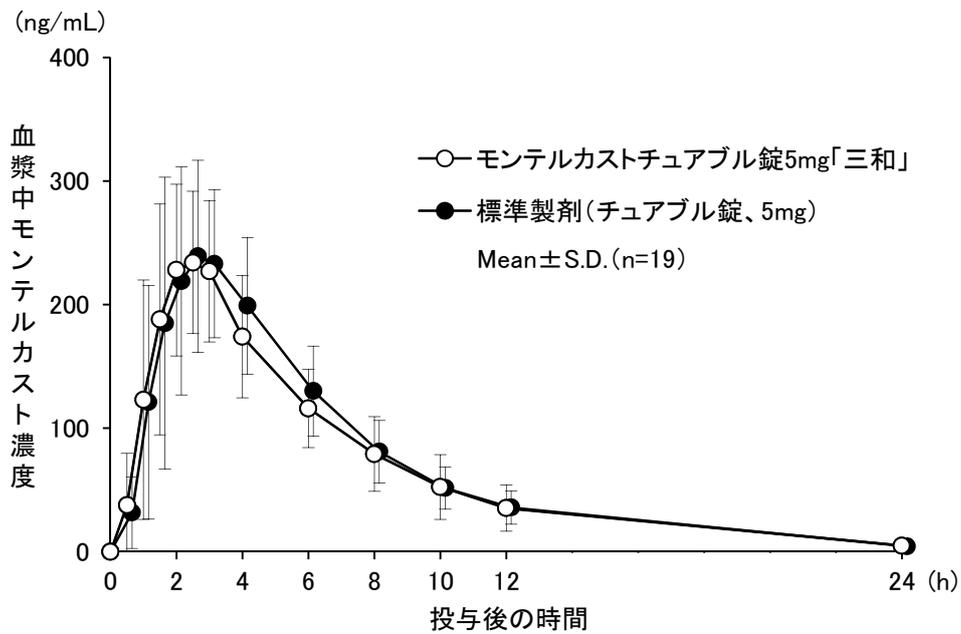


図 3 血漿中モンテルカスト濃度推移

<口腔内で溶かした場合>

—水あり投与試験—

表 5 薬物動態パラメータ

	評価パラメータ		参考パラメータ		
	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	Kel (h <sup>-1</sup> )
モンテルカスト チュアブル錠 5mg「三和」	1924.6 ±439.7	299.1 ±53.3	2.25 ±0.66	4.675 ±1.002	0.1571 ±0.0448
標準製剤 (チュアブル錠、 5mg)	2047.9 ±500.8	313.5 ±63.5	2.40 ±0.85	4.906 ±0.982	0.1493 ±0.0427

(Mean±S.D., n=20)

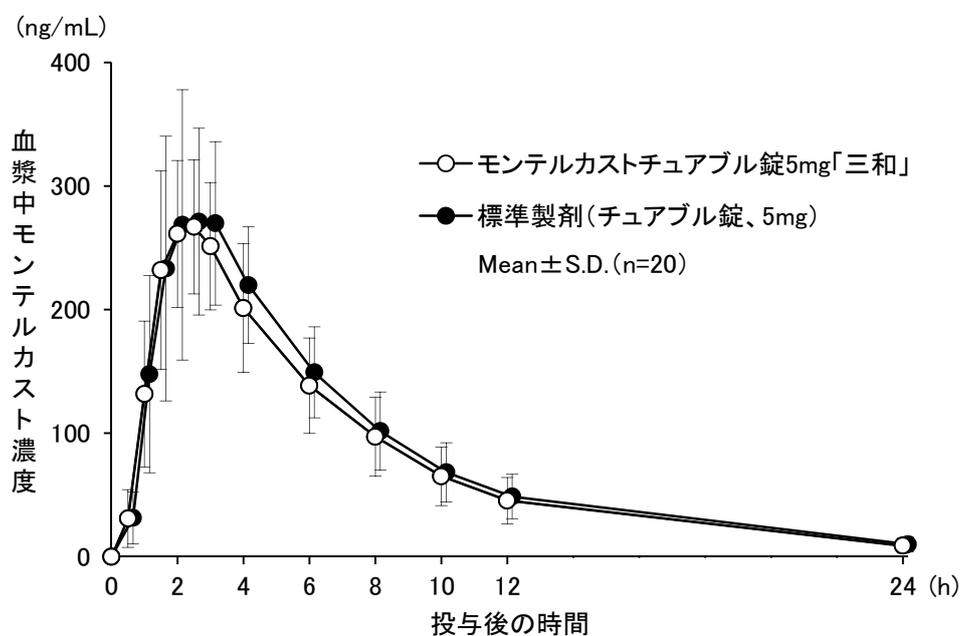


図 4 血漿中モンテルカスト濃度推移