モンテルカスト錠 5 mg「トーワ」および モンテルカスト錠 10 mg「トーワ」の生物学的同等性

堀　雅晴[1)]　松島多映[2)]　春名由佳[2)]
村尾卓俊[2)]

Bioequivalence study of
MONTELUKAST TABLETS 5 mg "TOWA"
and MONTELUKAST TABLETS 10 mg "TOWA"

Masaharu Hori, *et al*., Nishikumamoto Hospital

Summary

MONTELUKAST TABLETS 5 mg "TOWA" and MONTELUKAST TABLETS 10 mg "TOWA" has been developed by Towa Pharmaceutical Co., Ltd. as a generic version of Singulair® Tablets 5 mg and Singulair® Tablets 10 mg, and the bioequivalence of each of these preparations was assessed.

Healthy Japanese adult male volunteers received MONTELUKAST TABLETS 10 mg "TOWA" as the test product and Singulair® Tablets 10 mg as the reference product in a two-way crossover design with a washout interval of at least 5 days in a bioequivalence study.

After verification of the bioequivalence between MONTELUKAST TABLETS 10 mg "TOWA" and Singulair® Tablets 10 mg, a dissolution test was performed using MONTELUKAST TABLETS 5 mg "TOWA" as the test product and MONTELUKAST TABLETS 10 mg "TOWA" as the reference product to determine bioequivalence between the two different strengths.

Of the 24 volunteers enrolled, 22 completed participation in the study for the 10 mg formulation. The 90% confidence intervals for the difference between mean values of logarithmic transformed bioequivalence parameters AUC_{24} and Cmax were computed, and were log(0.9282)～log(1.1258) for AUC_{24} and log(0.8996)～log(1.2332) for Cmax, all falling within the range of log(0.80)～log(1.25) and therefore meeting the criteria for bioequivalence. No serious adverse events were observed in any subjects given the investigational products.

For the 5mg formulation, the dissolution tests demonstrated that the difference between the mean dissolutions of the test product and reference product, and the individual dissolutions for the test products in each study met the criteria for equivalent dissolution specified in the guideline for bioequivalence studies for different strengths.

In conclusion, the test product and the reference product were bioequivalent, and appeared to be therapeutically equivalent.

Key words：Montelukast, bioequivalence, healthy Japanese male volunteers, plasma concentration, bioavailability, generic drug

---

1）医療法人相生会 にしくまもと病院（〒 861-4157 熊本県熊本市南区富合町古閑 1012 番地）
2）東和薬品株式会社（〒 571-8580 大阪府門真市新橋町 2 番 11 号）

要　旨

東和薬品株式会社において，モンテルカスト錠5 mg「トーワ」およびモンテルカスト錠10 mg「トーワ」を，シングレア®錠5 mgおよびシングレア®錠10 mgのジェネリック医薬品として開発したことから，製剤間の生物学的同等性について検証を行った。

モンテルカスト錠10 mg「トーワ」を試験製剤とした試験では，シングレア®錠10 mgを標準製剤として，日本人の健康成人男性志願者を対象に，休薬期間を5日間以上とした2剤2期クロスオーバー法による生物学的同等性試験を実施した。モンテルカスト錠5 mg「トーワ」を試験製剤とした試験では，シングレア®錠10 mgとの生物学的同等性試験を検証したモンテルカスト錠10 mg「トーワ」を標準製剤とした溶出試験により，生物学的同等性を評価した。

10 mg製剤において，組み入れられた24例のうち22例が試験を完了した。生物学的同等性評価パラメータのAUC_{24}およびCmaxについて，対数変換値の平均値の差の90%信頼区間は，AUC_{24}がlog(0.9282)～log(1.1258)，Cmaxがlog(0.8996)～log(1.2332)で，いずれもlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であり，生物学的同等性の判定基準に適合した。治験薬が投与された全被験者に重篤な有害事象は認められなかった。また，5 mg製剤の溶出試験では，標準製剤に対する試験製剤の平均溶出率および試験製剤の個々の溶出率が「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」における溶出挙動の同等性の判定基準に適合した。

したがって，それぞれの試験において試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であり，いずれも治療学的な同等性を保証できると考えた。

キーワード：モンテルカスト，生物学的同等性，健康成人，ヒト，血中濃度，バイオアベイラビリティ，ジェネリック医薬品

緒　　言

気管支喘息は，気道の慢性炎症を本態とし，臨床症状として可逆性の気道狭窄（喘鳴，呼吸困難）や咳嗽で特徴付けられる疾患である。本疾患の管理および治療の目標は，気道炎症を惹起する因子の回避や除去，薬物療法による炎症の抑制と気道拡張により，気道過敏性や気流制限を軽減ないし寛解して，可能な限り呼吸機能を正常化し，患者のQOLを改善して健常人と変わらない日常生活を送れるようにすることである[1]。

抗喘息薬は、長期管理薬と発作治療薬の2種類に大別され，長期管理薬は慢性期の管理のために継続的に使用し良好なコントロールを目指す薬剤，発作治療薬は喘息発作治療のために短期的に使用する薬剤と定義されている。長期管理薬には，吸入ステロイド薬，長時間作用性β_2刺激薬，ロイコトリエン受容体拮抗薬など，発作治療薬には，短時間作用性吸入β_2刺激薬，経口ステロイド薬，テオフィリン薬などが挙げられている[1]。

モンテルカストナトリウムは，長期管理薬のロイコトリエン受容体拮抗薬に分類されている[1]。ロイコトリエン類は，強力な気管支平滑筋の収縮作用，白血球の遊走化・活性化，血管透過性の亢進など，喘息の病態に大きな影響を及ぼす物質であることが判明している[2]。ロイコトリエン受容体拮抗薬は気管支収縮抑制作用と抗炎症作用を有し，気道過敏性の亢進を抑制し，喘息症状，呼吸機能，吸入β_2刺激薬の頓用回数，吸入ステロイド薬使用量，喘息増悪回数および患者のQOLを有意に改善させる[1]。また，ロイコトリエン受容体拮抗薬の特徴として，鼻粘膜の容積血管拡張や血管透過性を抑制し，鼻閉を改善することが挙げられている[3]。

モンテルカストナトリウムは2008年にアレルギー性鼻炎の効能を追加し，プランルカスト水和物と共にアレルギー性鼻炎治療に使用可能となっている[4]。現在，モンテルカストとして1錠中に5 mgおよび10 mg含有するシングレア®錠5 mgおよびシングレア®錠10 mgが，MSD株式会社から製造販売されている[5]。

今回そのジェネリック医薬品として，東和薬品株式会社においてモンテルカスト錠5 mg「トーワ」およびモンテルカスト錠10 mg「トーワ」が開発された。モンテルカスト錠10 mg「トーワ」については，シングレア®錠10 mg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

表 1　治験薬の概略

治 験 薬	試験製剤	標準製剤
製 剤 名	モンテルカスト錠 10 mg「トーワ」	シングレア®錠 10 mg
製造元または製造販売元	東和薬品株式会社	MSD 株式会社
ロット番号	MONT-203	3HQ29M
成分・含量	1 錠中にモンテルカストを 10 mg 含有	

表 2　検査項目

医師の診察	一般状態（自覚症状・他覚所見）の調査
理学的検査等	身長※，体重※，BMI※，理学的検査〔血圧・脈拍数（坐位，3 分安静後），体温（腋窩）〕，心電図（12 誘導心電図）
臨床検査	血液学検査〔白血球数，赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，血小板数，白血球像（好中球，リンパ球，単球，好酸球，好塩基球）〕， 生化学検査〔総蛋白，アルブミン，AST（GOT），ALT（GPT），LD（LDH），総ビリルビン，直接ビリルビン，ALP，γ-GT（γ-GTP），尿素窒素，クレアチニン，尿酸，ナトリウム，クロール，カリウム，総コレステロール，中性脂肪，グルコース〕， 尿検査〔比重，pH，糖定性，蛋白定性，潜血反応，ウロビリノーゲン定性〕， 免疫学検査※〔梅毒（RPR 法，TP 抗体法），HBs 抗原，HCV 抗体，HIV 抗原・抗体〕

※：スクリーニング検査時のみ実施

イドライン」およびその一部改正[6]（以下，「同等性試験ガイドライン」と略す）に準じて，日本人健康成人男性志願者を対象としたバイオアベイラビリティを比較する生物学的同等性試験を実施した。本治験は博多クリニック　臨床試験審査委員会の承認を得て，医薬品の臨床試験の実施に関する基準[7]（GCP）を遵守して実施した。

また，モンテルカスト錠 5 mg「トーワ」については，モンテルカスト錠 10 mg「トーワ」と有効成分および剤形が同一で，有効成分の含量が異なる製剤として開発されたことから，「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」[8]（以下，「含量違いガイドライン」と略す）に従い，モンテルカスト錠 10 mg「トーワ」を標準製剤とした溶出試験により生物学的同等性を評価した。

Ⅰ．モンテルカスト錠 10 mg「トーワ」の生物学的同等性試験

1. 治験薬の概略

試験製剤には，東和薬品株式会社で治験薬 GMP を遵守し，また実生産ロットの 1/10 以上の製造スケールで製造されたロットを用いた。また，標準製剤には，既承認医薬品の 3 ロットについて同等性試験ガイドラインで定める条件で溶出試験を実施し，適切に選択したロットを用いた。治験薬の概略を表 1 に示す。

なお，両製剤について同等性試験ガイドラインに従い溶出試験を実施した。

2. 生物学的同等性試験の方法

1）被 験 者

日本人の健康成人男性志願者に対し，事前に試験の目的，試験方法，危険性および被験者にとって臨床上の利益がないこと等について十分な説明を行い，各志願者から自由意思のもと文書による同意を得た。第Ⅰ期治験薬投与前 4 週以内にスクリーニング検査を実施し，試験参加に適格と判断された志願者を被験者として組み入れた。スクリーニング時および入所期間中に実施した検査項目を表 2 に示す。

2）試験デザイン

試験デザインを表 3 に示す。

被験者 24 例を無作為に 2 群に割り付け，クロスオーバー法により試験製剤および標準製剤を投与した。第Ⅰ期の最終採血から第Ⅱ期の治験薬投与までには，5 日間以上の休薬期間をおいた。

3）被験者の管理および試験スケジュール

各被験者は投与前日より，治験薬投与後 24 時間

表 3　試験デザイン

例数	被験者番号	第Ⅰ期	休薬期間	第Ⅱ期
12 例	201 ～ 212	標準製剤	5 日間以上	試験製剤
12 例	213 ～ 224	試験製剤		標準製剤

表 4　試験スケジュール

	前日	1 日目	2 日目
時刻	18 19 23	7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23	7 8 9
投与後時間（hr）		−2 0 1 2 3 4 5 6 8 12	24
薬物動態用採血		↑ ↑ ↑↑↑↑↑↑↑ ↑ ↑ ↑	↑
入所期間と食事（●）・睡眠（■）	● ■	■ ● ● ■	■
自覚症状，他覚所見	◆	◆	◆
薬剤投与		●	
診察，体温	●	● ●	●
血圧，脈拍		● ●	●
心電図		●	●
臨床検査		●	●

の諸検査終了時まで，医療法人相生会　にしくまもと病院において管理された。

第Ⅰ期，第Ⅱ期とも入所期間中は表 2 の検査項目を表 4 に示すスケジュールで実施した。また，入所期間中の食事は第Ⅰ期および第Ⅱ期とも全員同一の献立とした。

被験者の制限事項として入所期間中はアルコール，カフェインやグレープフルーツ含有飲食物の摂取および喫煙を禁止した。また，休薬期間を含め試験期間中は激しい運動および他の薬剤の使用を禁止した。

4）投与量および投与方法

治験薬投与前 10 時間以上絶食した被験者に，試験製剤または標準製剤 1 錠（ともにモンテルカストとして 10 mg）を水 150 mL とともに投与した。

5）採血方法および血漿の処理

薬物動態用の採血は投与前，投与後 1，2，2.5，3，3.5，4，4.5，5，6，8，12 および 24 時間の計 13 回とした。採血後，速やかに 4℃，3000 rpm で 10 分以上遠心分離して血漿を保存容器に分取し，濃度測定に用いるまで－ 80℃以下で凍結遮光保存した。

6）血漿中モンテルカスト濃度の測定

血漿中モンテルカスト濃度は，液体クロマトグラフィー / タンデムマススペクトロメトリーを用いて東和薬品株式会社で測定した。本測定の定量下限値は 5.0 ng/mL であり，定量下限値に満たないものはその血漿中濃度を 0.0 ng/mL として取り扱った。

7）薬物動態解析

試験製剤および標準製剤それぞれについて，最高血漿中濃度（Cmax）および最高血漿中濃度到達時間（tmax）は各被験者の実測値から算出した。0 ～ 24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{24}）および平均滞留時間（MRT_{24}）は台形法により算出した。消失速度定数（kel）および消失半減期（$t_{1/2}$）は消失相から最小二乗法により算出し，無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{∞}）は外挿法により算出した。薬物動態パラメータの算出および統計解析には，株式会社 CAC エクシケア（現：株式会社 CAC クロア）の「BESTS（Version 5.0.0.0-X01）」を用いた。

8）生物学的同等性の評価

同等性試験ガイドラインの生物学的同等性評価パラメータである AUC_{24} および Cmax について両製剤の対数変換値の平均値の差の 90％信頼区間を算出した。また，参考パラメータである AUC_{∞}，MRT_{24} および kel は対数変換値，tmax は未変換値を用いて，分散分析により両製剤の平均値の検定（$\alpha = 0.05$）を行った。

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性について

は，表 5 の基準を満たす場合に生物学的に同等と判定することとした。なお，参考パラメータは，試験製剤と標準製剤の平均値間に有意な差がある場合には，治療上問題とならない差であるか考察することとした。

9）安全性の評価

本治験において治験薬が投与された全被験者を安全性評価の対象とし，有害事象が発現した場合には，その程度を 3 段階（1. 軽度，2. 中等度，3. 高度），重篤性を 2 段階（1. 重篤，2. 非重篤）で判定することとした。

また治験薬との因果関係は 4 段階（1. 関連あり，2. 関連があるかもしれない，3. おそらく関連なし，4. 関連なし）で判定し，1 ～ 3 を治験薬との因果関係を否定できない有害事象とするものとした。

3. 試験結果

1）同等性および安全性評価対象例

治験薬を投与した全被験者は 24 例であり，年齢は 20 ～ 30 歳，身長は 158.8 ～ 181.0 cm，体重は 48.1 ～ 72.8 kg，BMI は 18.7 ～ 24.3 であった。投与した全被験者のうち，1 例（被験者番号 202）が有害事象により第Ⅱ期投与前に中止，1 例（被験者番号 221）が自己都合により第Ⅱ期入所日までに脱落となったため，試験を完了した 22 例を同等性の評価対象とした。安全性の評価は治験薬を投与した全被験者を評価対象とした。

2）血漿中モンテルカスト濃度の解析結果

被験者 22 例を解析対象とし，各被験者の血漿中モンテルカスト濃度推移を図 1 に，その平均濃度推移を図 2 に示す。また，薬物動態パラメータを表 6 に示す。

血漿中モンテルカスト濃度は両製剤ともほぼ同様の推移を示し，試験製剤で投与後 2.89 ± 1.26 hr，標準製剤で投与後 3.80 ± 1.65 hr に tmax となった。

各被験者の血漿中濃度より求めた Cmax は試験製剤で 612.21 ± 146.62 ng/mL，標準製剤で 601.94 ± 181.81 ng/mL，AUC_{24} は試験製剤で 4282 ± 915 ng・hr/mL，標準製剤で 4307 ± 1199 ng・hr/mL であった。また，$t_{1/2}$ は試験製剤で 4.704 ± 0.568 hr，標準製剤で 4.731 ± 0.711 hr であった。

3）生物学的同等性の評価

試験製剤と標準製剤の AUC_{24} および Cmax の対数変換値について，平均値の差およびその 90％信頼区間を表 7 に示す。また，両製剤の AUC_{∞}，MRT_{24} および kel は対数変換値，tmax は未変換値について，平均値の差および平均値の検定結果を表 8 に示す。

表 5　生物学的同等性の判定基準

生物学的同等性評価パラメータ（AUC_t，Cmax）	試験製剤と標準製剤の対数変換値の平均値の差の 90％信頼区間が log(0.80) ～ log(1.25) の範囲にある場合。

生物学的同等性評価パラメータの AUC_{24} および Cmax において，対数変換値の平均値の差の 90％信頼区間は，AUC_{24} が log(0.9282) ～ log(1.1258)，Cmax が log(0.8996) ～ log(1.2332) であり，いずれも log(0.80) ～ log(1.25) の範囲内であった。

なお，参考パラメータである AUC_{∞}，MRT_{24}，kel および tmax の検定の結果，MRT_{24} および tmax で両製剤の平均値間に有意差（$\alpha = 0.05$）を認めた。MRT_{24} については，平均値の差の 90％信頼区間が log(0.8519) ～ log(0.9544) と log(0.80) ～ log(1.25) の範囲内であり，問題となる差ではないと考えた。tmax については，試験製剤の平均 tmax（2.89 hr）は標準製剤の平均 tmax（3.80 hr）より約 1 時間速いが，tmax を補完する参考パラメータの MRT_{24} が信頼区間法の判定基準を満たしており，治療上問題とならない差であると考えた。

4）安全性の評価

シングレア®錠 10 mg 群で 23 例中 1 例（1 件）に有害事象が認められた。これは，下痢（1 件）で，治験薬との因果関係は否定された。処置することなく回復しており臨床上問題はないと判断された。有害事象の一覧を表 9 に示す。

5. 考察および結論

モンテルカスト錠 10 mg「トーワ」とシングレア®錠 10 mg の生物学的同等性を評価するため，同等性試験ガイドラインに従い日本人の健康成人男性に 2 剤 2 期のクロスオーバー法で単回経口投与したところ，生物学的同等性評価パラメータは生物学的同等性の判定基準に適合した。安全性においては，標準製剤に認められた有害事象はすべて臨床上問題はないと判断された。これらのことから，両製剤は生物学的に同等であり，治療学的な同等性を保証できると考えた。

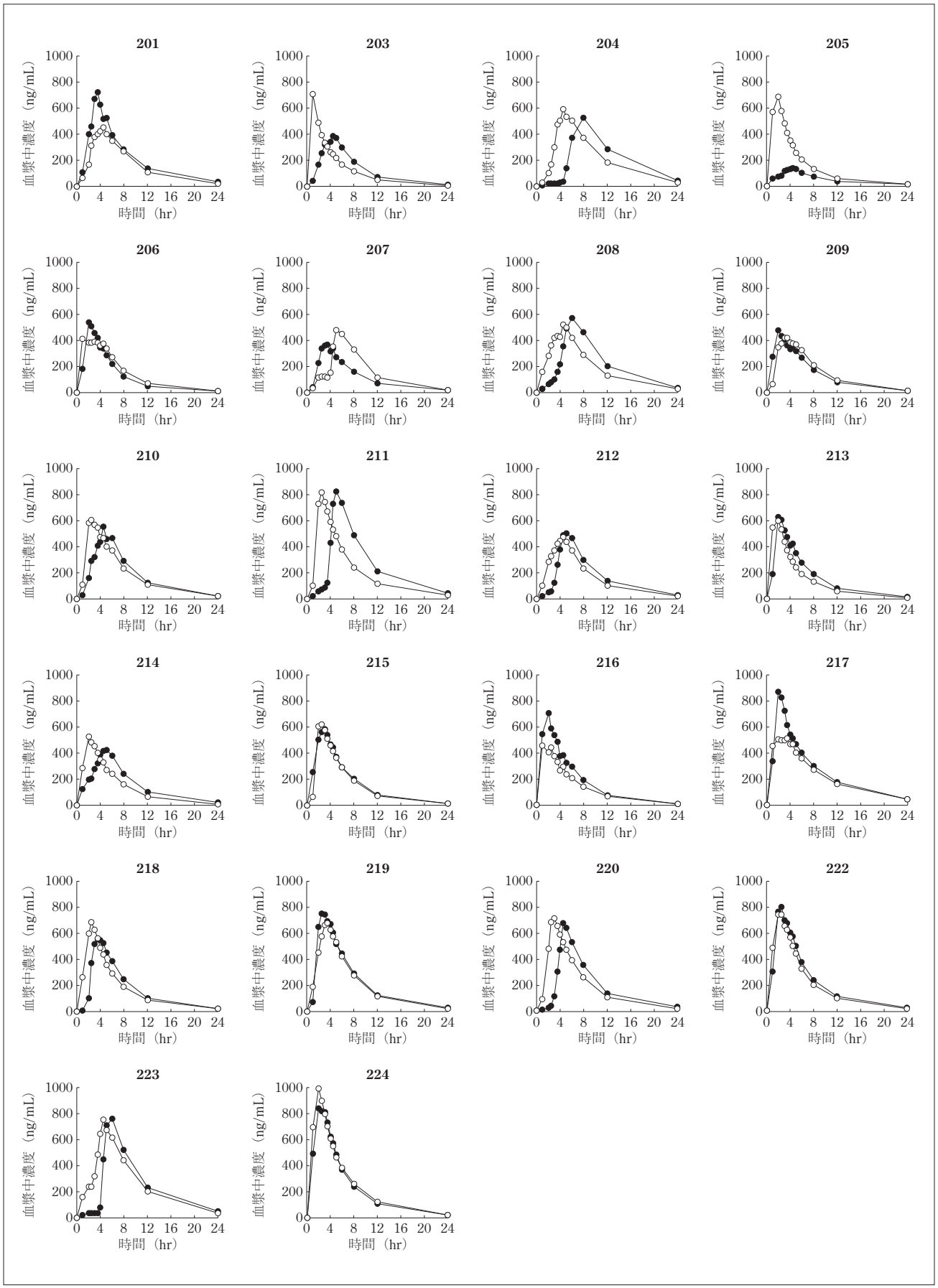

図 1　試験製剤および標準製剤の各被験者の血漿中モンテルカスト濃度推移
（―○―：試験製剤，―●―：標準製剤）

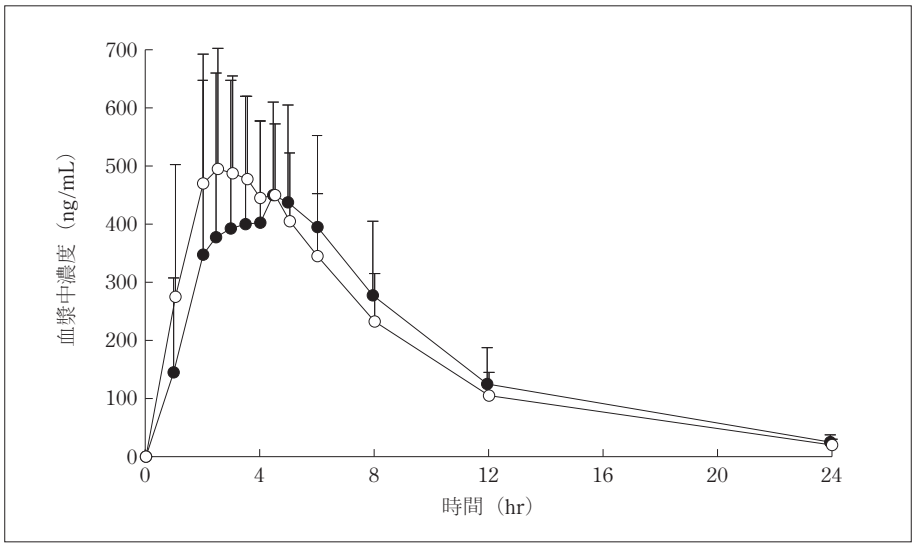

図 2　試験製剤および標準製剤の血漿中モンテルカスト平均濃度推移
（n＝22，平均値＋標準偏差，―○―：試験製剤，―●―：標準製剤）

表 6　試験製剤および標準製剤の薬物動態パラメータ

項目		試験製剤	標準製剤
AUC_{24}	（ng・hr/mL）	4282 ± 915	4307 ± 1199
Cmax	（ng/mL）	612.21 ± 146.62	601.94 ± 181.81
tmax	（hr）	2.89 ± 1.26	3.80 ± 1.65
$t_{1/2}$	（hr）	4.704 ± 0.568	4.731 ± 0.711
AUC_{∞}	（ng・hr/mL）	4430 ± 975	4484 ± 1269
MRT_{24}	（hr）	6.54 ± 0.96	7.28 ± 1.28
kel	（/hr）	0.1491 ± 0.0158	0.1492 ± 0.0190

n＝22，平均値 ± 標準偏差

表 7　生物学的同等性評価パラメータの対数変換値の平均値の差およびその 90%信頼区間

パラメータ	AUC_{24}	Cmax
平均値の差	log（1.0222）	log（1.0533）
平均値の差の 90%信頼区間	log（0.9282）～ log（1.1258）	log（0.8996）～ log（1.2332）

表 8　参考パラメータの平均値の差および平均値の検定結果

パラメータ	AUC_{∞}	MRT_{24}	kel	tmax
平均値の差	log（1.0143）	log（0.9017）	log（1.0025）	－ 0.2395
平均値の検定	N.S.	$p < 0.05$	N.S	$p < 0.05$

N.S.：有意差なし

表 9　有害事象の一覧

投与薬剤	被験者番号	有害事象名	程度	重篤性	因果関係
シングレア®錠 10 mg	202	下痢	軽度	非重篤	関連なし

表 10 5 mg 製剤の治験薬（試験製剤）の概略

項　　目	試験製剤
製 剤 名	モンテルカスト錠 5 mg「トーワ」
製造元または製造販売元	東和薬品株式会社
ロット番号	MONT-103
成分・含量	1 錠中にモンテルカストを 5 mg 含有

表 11 5 mg 製剤の溶出試験条件

試験法	試験回数	回転数（rpm）	試験液	サンプリング時間（分）	試験液量（mL）	試験液の温度（℃）
パドル法	n＝12	50	pH 1.2	5，15，30，45，60，120	900	37 ± 0.5
			pH 4.0	5，15，30，120，360		
			pH 6.8	5，15，30，60，120，360		
			水	5，10，15，30，120，360		
			pH 1.2（PS0.1%）	5，15，30，45，60，120		
			pH 4.0（PS0.1%）	5，15，30，60，120，360		
			pH 6.8（PS0.1%）	5，10，15，30，45		
		100	pH 6.8（PS0.1%）	5，10，15		

PS：ポリソルベート 80

Ⅱ．モンテルカスト錠 5 mg「トーワ」の生物学的同等性試験

1. 治 験 薬

試験製剤は，実生産ロットの 1/10 以上の製造スケールで製造された表 10 のロットを用いた。標準製剤は，シングレア®錠 10 mg とヒトにおける生物学的同等性が確認された表 1 のモンテルカスト錠 10 mg「トーワ」とした。

2. 生物学的同等性試験の方法

モンテルカスト 5 mg「トーワ」は，含量違いガイドラインに従い，モンテルカスト錠 10 mg「トーワ」を標準製剤とした溶出試験により生物学的同等性を評価した。各試験条件での溶出挙動が同等性の判定基準を満たすとき試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定することとした。溶出試験条件を表 11 に示す。

3. 5 mg 製剤の試験結果

試験製剤および標準製剤について実施した溶出試験の溶出率‐時間曲線を図 3 ～ 10 に，両製剤の平均溶出率および最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率の最大値，最小値を表 12 および表 13 に示した。

pH 1.2（50 rpm）では，標準製剤の平均溶出率は，規定された試験時間以内に 50%に達しなかった。そこで，規定された試験時間における標準製剤の平均溶出率の約 85%となる時点を Ta（60 分）とし，f2 関数を用いて比較した結果，f2 関数の値は 61 以上（69.8）であった。また，最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について，試験製剤の平均溶出率 ± 9%の範囲を超えるものはなかった。

pH 4.0（50 rpm）では，標準製剤の平均溶出率は，規定された試験時間以内に 10%に達しなかった。そこで，規定された試験時間において，試験製剤および標準製剤の平均溶出率を比較した結果，その差は ± 6%以内であった。また，最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について，試験製剤

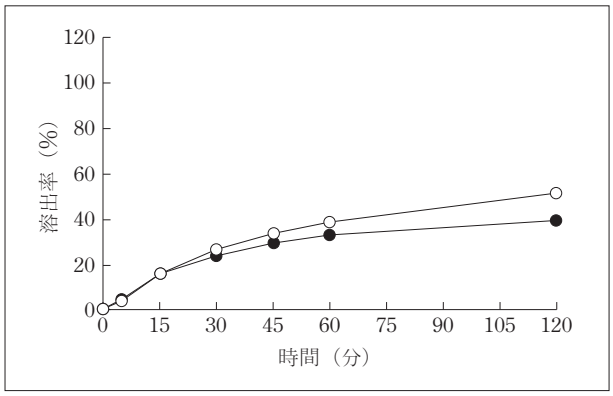

図 3　pH 1.2，50 rpm の試験製剤および標準製剤の溶出率－時間曲線
（—○—：試験製剤 5 mg 錠，—●—：標準製剤 10 mg 錠）

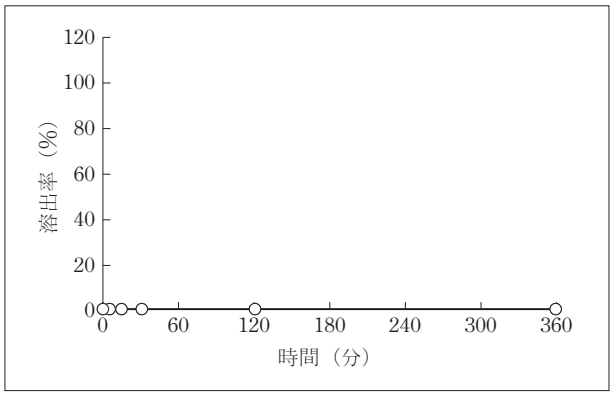

図 4　pH 4.0，50 rpm の試験製剤および標準製剤の溶出率－時間曲線
（—○—：試験製剤 5 mg 錠，—●—：標準製剤 10 mg 錠）

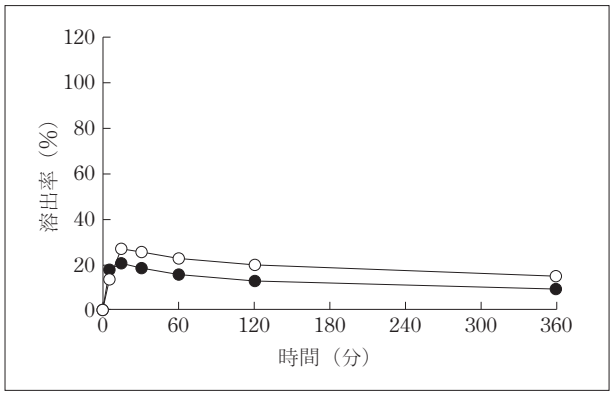

図 5　pH 6.8，50 rpm の試験製剤および標準製剤の溶出率－時間曲線
（—○—：試験製剤 5 mg 錠，—●—：標準製剤 10 mg 錠）

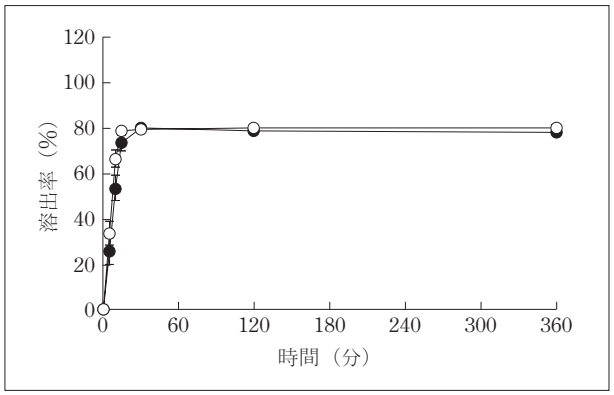

図 6　水，50 rpm の試験製剤および標準製剤の溶出率－時間曲線
（—○—：試験製剤 5 mg 錠，—●—：標準製剤 10 mg 錠）

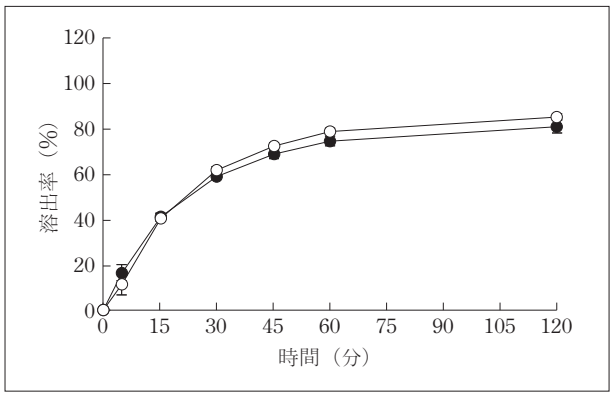

図 7　pH 1.2（PS 0.1%），50 rpm の試験製剤および標準製剤の溶出率－時間曲線
（—○—：試験製剤 5 mg 錠，—●—：標準製剤 10 mg 錠）

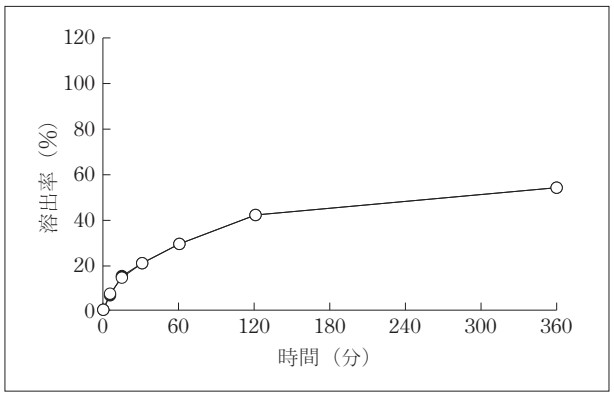

図 8　pH 4.0（PS 0.1%），50 rpm の試験製剤および標準製剤の溶出率－時間曲線
（—○—：試験製剤 5 mg 錠，—●—：標準製剤 10 mg 錠）

の平均溶出率±9%の範囲を超えるものはなかった。

pH 6.8（50 rpm）では，標準製剤の平均溶出率は，規定された試験時間以内に 50%に達しなかった。また，試験製剤および標準製剤ともに試験液中で溶出した有効成分が析出し，溶出率が見かけ上減

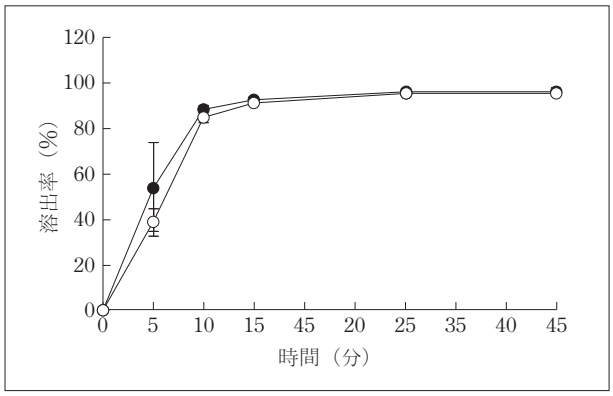

図 9 pH 6.8（PS 0.1%），50 rpm の試験製剤および標準製剤の溶出率 - 時間曲線
（—○—：試験製剤 5 mg 錠，—●—：標準製剤 10 mg 錠）

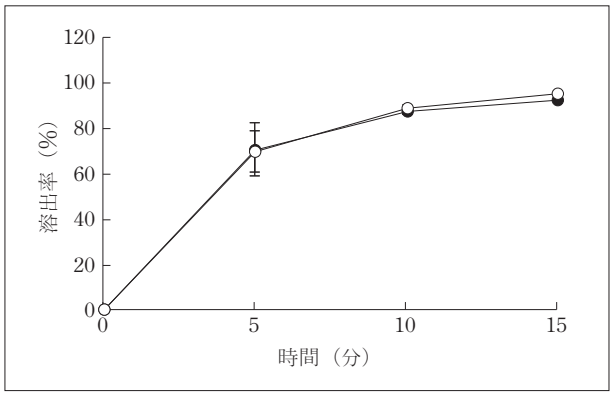

図 10 pH 6.8（PS 0.1%），100 rpm の試験製剤および標準製剤の溶出率 - 時間曲線
（—○—：試験製剤 5 mg 錠，—●—：標準製剤 10 mg 錠）

少した。平成 24 年 2 月 29 日事務連絡「『後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに関する質疑応答集（Q & A）について』等改正等について」の Q-42 において，「測定対象成分が分解，反応，析出などによって見かけ上減少するような場合には，極大までの推移で溶出挙動を比較する」旨が記載されている。そこで，標準製剤が極大の溶出率を示す時点（15 分）を規定された試験時間とし，比較時点を決定した。すなわち，極大の溶出率を示す時点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および極大の溶出率を示す時点の 2 時点において，試験製剤および標準製剤の平均溶出率を比較することとした。その結果，その差はいずれも ± 6% 以内であった。また，最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について，試験製剤の平均溶出率 ± 9%の範囲を超えるものはなかった。

水（50 rpm）では，標準製剤の平均溶出率は，規定された試験時間以内に 50%以上 85%に達しなかった。そこで，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時点および規定された試験時間の 2 時点において，試験製剤および標準製剤の平均溶出率を比較することとした。ただし，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時点は 15 分未満となるため，15 分を比較時点とした。その結果，それらの差はいずれも ± 8%以内であった。また，最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について，試験製剤の平均溶出率 ± 12%の範囲を超えるものはなかった。

0.1 % ポリソルベート 80 添加の pH 1.2（50 rpm）および pH 4.0（50 rpm）では，標準製剤の平均溶出率は，規定された試験時間以内に 50%以上 85%に達しなかった。そこで，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時点および規定された試験時間の 2 時点において，試験製剤および標準製剤の平均溶出率を比較した。その結果，それらの差はいずれも ± 8%以内であった。また，最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について，試験製剤の平均溶出率 ± 12%の範囲を超えるものはなかった。

0.1%ポリソルベート 80 添加の pH 6.8（50 rpm および 100 rpm）では，試験製剤および標準製剤ともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また，最終比較時点での試験製剤の個々の溶出率は，試験製剤の平均溶出率 ± 15%の範囲を超えるものはなかった。

以上より，含量違いガイドラインに従い，試験製剤と標準製剤の溶出挙動は同等性の判定基準を満たしていたことから，両製剤は生物学的に同等であり，治療学的な同等性を保証できると考えられた。

4. 考察および結論

モンテルカスト錠 5 mg「トーワ」は，含量違いガイドラインに従い，モンテルカスト錠 10 mg「トーワ」を標準製剤とした溶出試験により生物学的同等性を評価したところ，試験製剤と標準製剤は溶出挙動の同等性の判定基準に適合した。このことから 5 mg 製剤は 10 mg 製剤と生物学的に同等であり，治療学的な同等性を保証できると考えた。

表 12　5 mg 製剤の試験製剤および標準製剤の平均溶出率

試験条件		溶出時間（分）	平均溶出率（%）		溶出率の差（%）	f2 の値	同等性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤				
50 rpm	pH 1.2	15	15.6	16.1		69.8	③の c	適合
		30	26.3	23.9				
		45	33.8	29.2				
		60	38.5	32.7				
	pH 4.0	360	0.0	0.0	0.0			
	pH 6.8	5	13.5	18.0	− 4.5			
		15	26.8	20.8	6.0			
	水	15	78.9	73.5	5.4		③の b	
		360	80.4	78.5	1.9			
	pH 1.2（PS0.1%）	15	40.9	41.1	− 0.2			
		120	85.4	81.3	4.1			
	pH 4.0（PS0.1%）	60	29.6	29.6	0.0			
		360	54.2	54.3	− 0.1			
	pH 6.8（PS0.1%）	15	92.1	93.1			①	
100 rpm	pH 6.8（PS0.1%）	15	95.1	92.7				

PS：ポリソルベート 80

平均溶出率の判定基準[8)]

以下に示すいずれかの基準を満たすとき適合とする。

① 標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合：

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか，又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 10%の範囲にある。

② 標準製剤が 15 ～ 30 分に平均 85%以上溶出する場合：

標準製剤の平均溶出率が約 60%および 85%となる適当な 2 時点において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 10%の範囲にあるか，又は f2 関数の値が 50 以上である。

③ 標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合：

以下のいずれかの基準に適合する。

a.　規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるとき，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，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 10%の範囲にあるか，又は f2 関数の値は 50 以上である。

b.　規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき，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，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 8%の範囲にあるか，又は f2 関数の値が 55 以上である。

c.　規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき，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，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 6%の範囲にあるか，又は f2 関数の値が 61 以上である。ただし，規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 10%以下の場合，規定された試験時間でのみ評価し，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 6%の範囲にある。

Ⅲ．ま　と　め

モンテルカスト錠 5 mg「トーワ」およびモンテルカスト錠 10 mg「トーワ」の生物学的同等性試験を実施した。

モンテルカスト錠 10 mg「トーワ」は，同等性試

表 13 5 mg 製剤の最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率の最小値，最大値

回転数（rpm）	試験液	最終比較時点（分）	i）最小値～最大値（%）	ii）平均溶出率の±9%の範囲（%）	iii）平均溶出率の±15%の範囲（%）	i）が ii）を超えた数	i）が iii）を超えた数	同等性の判定基準	判定
50	pH 1.2	60	35.9 ～ 41.3	29.5 ～ 47.5	23.5 ～ 53.5	0	0	c	適合
	pH 4.0	360	0.0 ～ 0.0	－ 9.0 ～ 9.0	－ 15.0 ～ 15.0	0	0		
	pH 6.8	15	25.0 ～ 28.9	17.8 ～ 35.8	11.8 ～ 41.8	0	0		

回転数（rpm）	試験液	最終比較時点（分）	i）最小値～最大値（%）	ii）平均溶出率の±12%の範囲（%）	iii）平均溶出率の±20%の範囲（%）	i）が ii）を超えた数	i）が iii）を超えた数	同等性の判定基準	判定
50	水	360	78.0 ～ 81.7	68.4 ～ 92.4	60.4 ～ 100.4	0	0	b	適合
	pH 1.2（PS0.1%）	120	83.5 ～ 87.0	73.4 ～ 97.4	65.4 ～ 105.4	0	0		
	pH 4.0（PS0.1%）	360	52.3 ～ 56.6	42.2 ～ 66.2	34.2 ～ 74.2	0	0		

回転数（rpm）	試験液	最終比較時点（分）	i）最小値～最大値（%）	ii）平均溶出率の±15%の範囲（%）	iii）平均溶出率の±25%の範囲（%）	i）が ii）を超えた数	i）が iii）を超えた数	同等性の判定基準	判定
50	pH 6.8（PS0.1%）	15	89.6 ～ 94.0	77.1 ～ 107.1	67.1 ～ 117.1	0	0	a	適合
100	pH 6.8（PS0.1%）	15	91.8 ～ 97.5	80.1 ～ 110.1	70.1 ～ 120.1	0	0		

PS：ポリソルベート 80

個々の溶出率の判定基準[8)]

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について，以下のいずれかの基準を満たすとき適合とする。

a. 標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき，試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で，±25%の範囲を超えるものがない。

b. 標準製剤の平均溶出率が 50%以上に達し 85%に達しないとき，試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で，±20%の範囲を超えるものがない。

c. 標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき，試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で，±15%の範囲を超えるものがない。

験ガイドラインに従い，シングレア®錠 10 mg を標準製剤として日本人の健康成人男性志願者を対象に 2 剤 2 期のクロスオーバー法による生物学的同等性試験を実施した結果，生物学的同等性の判定基準に適合した。

モンテルカスト錠 5 mg「トーワ」は，含量違いガイドラインに従い，シングレア®錠 10 mg と生物学的同等性が確認されたモンテルカスト錠 10 mg「トーワ」を標準製剤とした溶出試験により生物学的同等性を評価した結果，溶出挙動の同等性の判定基準に適合した。

したがって，モンテルカスト錠 5 mg「トーワ」とシングレア®錠 5 mg，モンテルカスト錠 10 mg「トーワ」とシングレア®錠 10 mg は生物学的に同等であり，治療学的な同等性を保証できると考えられた。

謝　　辞

本稿を終えるにあたり，薬物動態専門家として御監修を賜りました，新潟薬科大学薬学部 薬物動態学教室教授 上野和行先生に衷心より篤く御礼申し上げます。

参 考 文 献

1）一般社団法人日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会 喘息予防・管理ガイドライン 2015 作成委員会：喘息予防・管理ガイドライン 2015. 協和企画，東京，2015.

2）鈴木　順，他：気管支喘息治療薬モンテルカストナトリウム（シングレア®錠・チュアブル錠）の薬理作用と臨床効果 . 日本薬理学雑誌 **120**：343-52，2002.

3）鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会 編：鼻アレルギー診療ガイドライン―通年性鼻炎と花粉症―2016 年版 . ライフ・サイエンス，東京，2015.

4）矢富正徳，他：2012 年度スギ花粉症に対するモンテルカスト初期療法の有効性について . 耳鼻咽喉科展望

57：73-81，2014.
5）シングレア®錠 5 mg，シングレア®錠 10 mg，シングレア®OD 錠 10 mg の医薬品添付文書〔2015 年 8 月改訂（第 26 版）〕（日本イーライリリー株式会社）.
6）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 日医薬審発第 786 号，平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号，平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発第 0229 第 10 号にて一部改正）〕.
7）医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令〔平成 9 年 3 月 27 日 厚生省令第 28 号（平成 15 年 6 月 12 日厚生労働省令第 106 号，平成 16 年 12 月 21 日 厚生労働省令第 124 号，平成 18 年 3 月 31 日 厚生労働省令第 24 号，平成 20 年 2 月 29 日 厚生労働省令第 24 号，平成 24 年 12 月 28 日厚生労働省令第 161 号にて一部改正）〕.
8）含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン〔平成 12 年 2 月 14 日 医薬審第 64 号（平成 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 786 号，平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号，平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発第 0229 第 10 号にて一部改正）〕.