モンテルカスト OD 錠 5 mg「タカタ」および モンテルカスト OD 錠 10 mg「タカタ」の 生物学的同等性試験

沖　守[1)]　菊池五美[2)]　山田　倫[2)]
渡邊将作[2)]　吉田寿一[2)]　小菅宏喜[2)]
吉田久男[2)]　尾崎明芳[2)]

要　旨

高田製薬株式会社は，シングレア®錠 5 mg およびシングレア®錠 10 mg（MSD 株式会社製）のジェネリック医薬品として，口腔内崩壊錠であるモンテルカスト OD 錠 5 mg「タカタ」およびモンテルカスト OD 錠 10 mg「タカタ」を開発した。

モンテルカスト OD 錠 10 mg「タカタ」については，「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い，先発医薬品であるシングレア®錠 10 mg を標準製剤として，溶出挙動の類似性を評価した後，健康成人男子志願者を被験者とした 2 剤 2 期のクロスオーバー法により両製剤を絶食下単回経口投与し，投与後 24 時間までの未変化体の血漿中濃度から，試験製剤と標準製剤の生物学的同等性を評価した。なお，本剤は口腔内崩壊錠であることから，水あり試験（試験製剤と標準製剤を水で服用する試験），水なし試験（試験製剤を水なしで，標準製剤を水で服用する試験）の両試験を実施した。

水あり試験における試験製剤および標準製剤投与後の薬物動態パラメータ（平均値 ± SD）は，AUC_t が 4024.24 ± 1109.01 および 3866.27 ± 997.60 ng･hr/mL，C_{max} が 531.08 ± 129.04 および 496.90 ± 115.67 ng/mL であった。水なし試験における試験製剤および標準製剤投与後の薬物動態パラメータ（平均値 ± SD）は，AUC_t が 4321.68 ± 1189.85 および 4150.19 ± 1209.83 ng･hr/mL，C_{max} が 571.56 ± 123.63 および 490.96 ± 130.81 ng/mL であった。

評価パラメータである AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の 90％信頼区間を求めた結果，水あり試験の AUC_t が log 0.9778 ～ log 1.1007，C_{max} が log 0.9945 ～ log 1.1413，水なし試験の AUC_t が log 0.9980 ～ log 1.0930，C_{max} が log 1.1181 ～ log 1.2455 であり，水あり試験および水なし試験ともに生物学的同等の許容域である log 0.80 ～ log 1.25 の範囲にあった。よって，両製剤は生物学的に同等と判断された。

モンテルカスト OD 錠 5 mg「タカタ」については，「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」に従い，シングレア®錠 10 mg との生物学的同等性が確認されたモンテルカスト OD 錠 10 mg「タカタ」を標準製剤とし，溶出試験により生物学的同等性を評価した。この結果，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は，溶出挙動の同等性の判定基準を満たしていた。よって，モンテルカスト OD 錠 5 mg「タカタ」はモンテルカスト OD 錠 10 mg「タカタ」と生物学的に同等とみなされた。

以上のとおり，モンテルカスト OD 錠 5 mg「タカタ」およびモンテルカスト OD 錠 10 mg「タカタ」は，先発医薬品であるシングレア®錠 5 mg およびシングレア®錠 10 mg と，臨床上の有効性および安全性に差はないと考えられた。

Key words：Montelukast，bioequivalence，plasma concentration

1）医療法人社団成守会 成守会クリニック　2）高田製薬株式会社 分析研究部

は じ め に

モンテルカストナトリウムは，システイニルロイコトリエンタイプ 1 受容体（Cys LT_1 受容体）に対する選択的かつ競合的拮抗薬である。1 日 1 回の服用で有効性を示し，日本を含む世界 100 カ国以上で承認・発売されている。

本邦においては，2001 年 6 月に成人（シングレア®錠 10 mg）および 6 歳以上の小児（シングレア®チュアブル錠 5 mg）の気管支喘息に対する適応を取得し，2007 年 7 月に 1 歳以上 6 歳未満（シングレア®細粒 4 mg）の気管支喘息に対して適応を取得した。また，服用が容易で高い有効性および安全性を有する新たなアレルギー性鼻炎治療薬として開発が続けられ，2008 年 1 月に成人に対するアレルギー性鼻炎の治療薬として，シングレア®錠 10 mg の効能追加ならびに新剤形であるシングレア®錠 5 mg が承認されている。

高田製薬株式会社は，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，口腔内崩壊錠であるモンテルカスト OD 錠 5 mg「タカタ」およびモンテルカスト OD 錠 10 mg「タカタ」を開発した。

モンテルカスト OD 錠 10 mg「タカタ」については，「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」[2)～5)]（以下，ガイドラインという）に従い，シングレア®錠 10 mg との生物学的同等性を評価した。モンテルカスト OD 錠 5 mg「タカタ」については，「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」[3)～6)]（以下，含量違いのガイドラインという）に従い，モンテルカスト OD 錠 10 mg「タカタ」を標準製剤として，溶出試験により生物学的同等性を確認した。

Ⅰ．モンテルカスト OD 錠 10 mg「タカタ」の生物学的同等性試験

1. 試験方法

1）製　　剤

治験薬は表 1 のものを用いた。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。なお，ガイドラインに従い選択した溶出試験液である 0.01％（W/V）ポリソルベート 80 を添加した pH 6.8（溶出試験第 2 液）において，シングレア®錠 10 mg の 3 ロットについて溶出試験（パドル法，50 rpm，各ロット n＝6）を行い，中間の溶出性を示したロットを標準製剤とした。

試験製剤および標準製剤について，pH 1.2（溶出試験第 1 液），pH 4.0（pH 4.0 の薄めた McIlvaine の緩衝液），pH 6.8（溶出試験第 2 液），水，0.01％（W/V）ポリソルベート 80 を添加した pH 1.2，0.01％（W/V）ポリソルベート 80 を添加した pH 4.0 および 0.01％（W/V）ポリソルベート 80 を添加した pH 6.8 を試験液とした溶出試験（パドル法，50 rpm または 100 rpm，各条件 n＝12）を実施した。この結果は図 1 に示すとおりであり，水，0.01％（W/V）ポリソルベート 80 を添加した pH 4.0 および 0.01％（W/V）ポリソルベート 80 を添加した pH 6.8 において，ガイドラインに示された基準に適合せず，両製剤の溶出挙動は類似しているとは判定できなかった。

2）治験計画

本治験は，「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」，当該省令の一部を改正する省令および関連通知（GCP 省令）を遵守し，医療法人社団成守会　成守会クリニックの治験審査委員会の承認を得た治験実施計画書に従って実施した。

3）被 験 者

投与前 4 週間以内に事前健診を実施し，治験責任

表 1　治験薬〈10 mg 錠：水あり試験，水なし試験〉

項　　目	試験製剤	標準製剤
製　剤　名	モンテルカスト OD 錠 10 mg「タカタ」	シングレア®錠 10 mg
製 造 会 社	高田製薬株式会社	MSD 株式会社
表　示　量	1 錠中モンテルカストとして 10 mg を含有する	
ロット番号	MT2TD03	3HQ03M

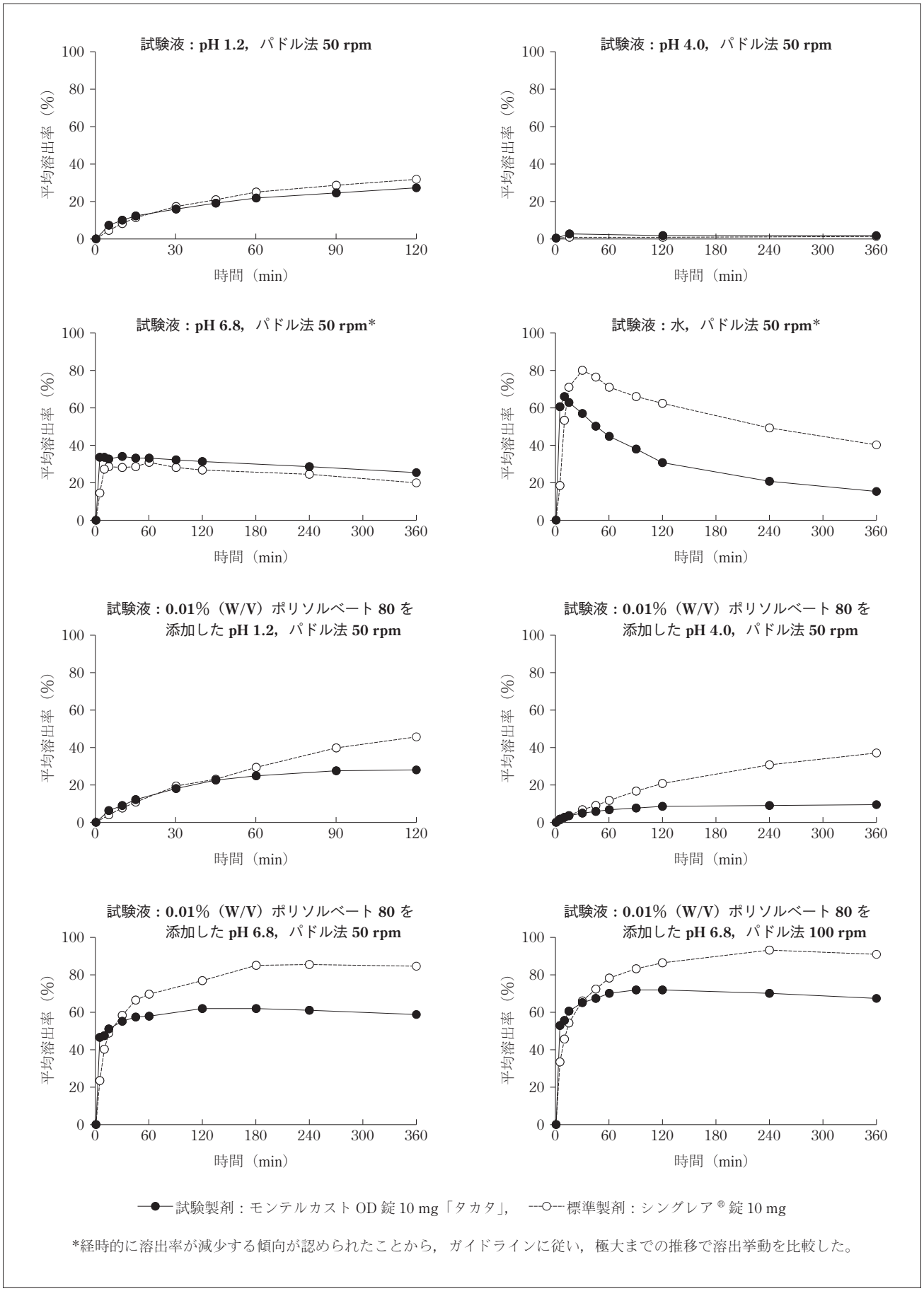

図 1　溶出試験における平均溶出曲線（各条件 n＝12）〈10 mg 錠〉

表2 割り付け〈10 mg錠：水あり試験〉

群	被験者数	第Ⅰ期	休薬期間	第Ⅱ期
1	12名	標準製剤	7日間	試験製剤
2	12名	試験製剤		標準製剤

表3 割り付け〈10 mg錠：水なし試験〉

群	被験者数	第Ⅰ期	休薬期間	第Ⅱ期
1	26名	標準製剤	7日間	試験製剤
2	26名	試験製剤		標準製剤

医師または治験分担医師が適当と判断した健康成人男子志願者を被験者とした。なお，被験者には事前に治験の目的，方法，予測される不利益，その他治験に必要な事項について説明文書に基づき十分な説明を行い，全員から本人の自由意思に基づき，文書による治験参加の同意を得た。

4）投与方法および投与量

水あり試験では被験者24名を1群12名の2群に無作為に分け，水なし試験では被験者52名を1群26名の2群に無作為に分け，各々試験製剤と標準製剤をラテン方格に割り付けた。なお，水あり試験，水なし試験ともに休薬期間は初回投与後7日間とした（表2，表3）。

製剤の投与は2剤2期のクロスオーバー法による絶食下単回経口投与とし，投与前日の夕食後から10時間以上絶食させた翌朝の空腹時，試験製剤または標準製剤1錠（モンテルカストとして10 mg：先発医薬品の1投与単位）を経口投与した。水あり試験では試験製剤，標準製剤を水150 mLとともに服用させ，投与後4時間までは絶食とした。水なし試験では試験製剤は舌の上で溶かし唾液とともに1分以内に，標準製剤は水150 mLとともに服用させ，投与前1時間から投与後2時間までは投与時を除き絶水，投与後4時間までは絶食とした。

5）被験者の管理

被験者は投与日の前日（入院日）の17時から投与後24時間の検査終了時まで入院とし，治験責任医師または治験分担医師の管理下においた。入院期間中は，指定されたもの以外の飲食物の摂取を禁止し，第Ⅰ期，第Ⅱ期は同一献立とした。治験の実施中，治験責任医師は被験者の安全に対して十分な監視体制をとり，自覚症状・他覚所見とあわせて治験の進行の是非を確認し，有害事象が発現した場合には治験責任医師または治験分担医師が被験者に適切な処置を施すこととした。

6）臨床観察および検査項目

第Ⅰ期，第Ⅱ期ともに，治験スケジュール（表4）に従い医師の診察，生理学的検査および臨床検査を実施した。また，治験実施期間中に発現した自覚症状および他覚所見については，適宜治験責任医師または治験分担医師が確認した。

⑴ 診察

問診，聴診，触診等

⑵ 生理学的検査

血圧（臥位），脈拍数（臥位），体温（腋窩），安静時12誘導心電図

⑶ 臨床検査

① 血液学的検査

WBC，RBC，Hb，Ht，血小板数，白血球分画（Neutro，Eosino，Baso，Mono，Lymp）

② 生化学的検査

TP，T-BIL，AST（GOT），ALT（GPT），AL-P，LDH，γ-GTP，CK（CPK），BUN，Cr，UA，T-CHO，TG，Na，K，Cl

③ 尿検査

蛋白定性，糖定性，潜血反応，ウロビリノーゲン定性

7）採血時間および採血方法

文献[1]を参考とし，投与前，投与後0.5，1，1.5，2，2.5，3，3.5，4，5，6，7，8，10，12および24時間の計16回，ヘパリンナトリウム加真空採血管を用い，前腕静脈からそれぞれ5.5 mLの血液を採

表 4　治験スケジュール〈10 mg 錠：水あり試験，水なし試験〉

	時刻	経過時間（hr）	薬剤投与	食事	観察・検査項目					
					自覚症状他覚所見	診察	血圧脈拍数体温	心電図	臨床検査用採血・採尿	薬物濃度測定用採血
入院日	～ 17：00	－ 16（入院）			随時観察					
	19：00	－ 14		○						
1 日目	投与前					○	○	○	○	○
	9：00	0	○							
	9：30	0.5								○
	10：00	1								○
	10：30	1.5								○
	11：00	2								○
	11：30	2.5								○
	12：00	3								○
	12：30	3.5								○
	13：00	4		○		○	○			○
	14：00	5								○
	15：00	6								○
	16：00	7								○
	17：00	8								○
	19：00	10		○						○
	21：00	12								○
2 日目（退院日）	9：00	24				○	○	○	○	○

取した。採取した血液は速やかに 4℃，毎分 3000 回転で 10 分間遠心分離して血漿を分取し，得られた血漿を分析時まで－ 80℃で凍結保存した。

8）血漿中濃度の測定

血漿中の未変化体濃度は LC/MS 法により測定した。本測定法の定量範囲は 1 ～ 1000 ng/mL であり，分析法バリデーションの結果，「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」[7] のいずれの項目（選択性，検量線，真度および精度，安定性等）においても良好な結果が得られた。

9）生物学的同等性の評価

ガイドラインに従い，以下のとおり評価した。解析は BESTS（株式会社 CAC エクシケア製）を用いて実施し，定量下限（1 ng/mL）未満の測定値は「0」とした。

⑴ パラメータ

AUC_t および C_{max} を生物学的同等性の評価パラメータ，T_{max}，AUC_∞，MRT および k_{el} を参考パラメータとし，別に $t_{1/2}$ を求めた。

⑵ 分散分析

AUC_∞，MRT および k_{el} については対数変換データ，T_{max} については未変換データにつき，2×2 ラテン方格法による分散分析を行った。

⑶ 生物学的同等性の判定

試験製剤と標準製剤の AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の 90％信頼区間（非対称，最短区間）が，log 0.80 ～ 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こととした。

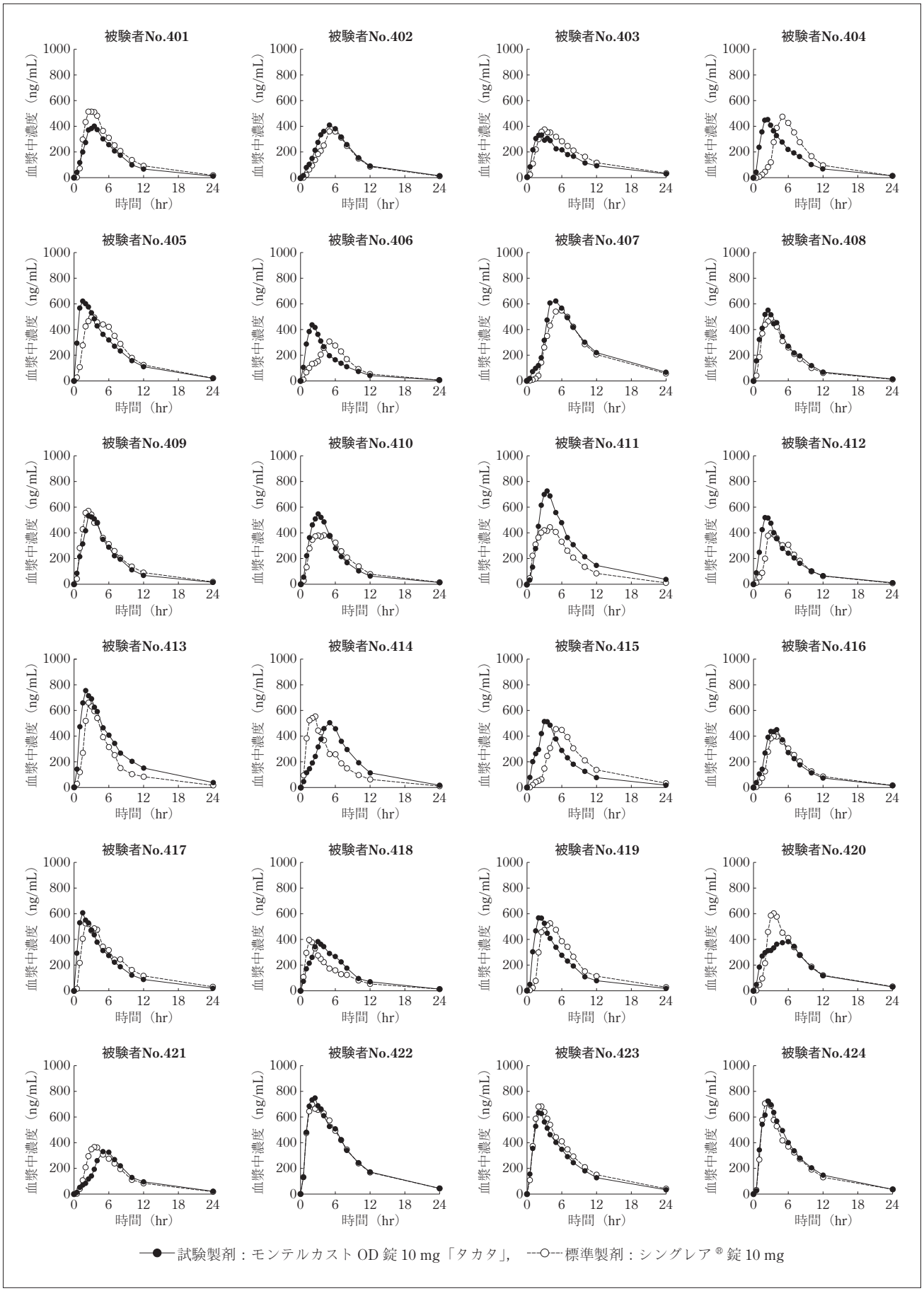

図 2 各被験者の血漿中未変化体濃度の推移〈10 mg 錠：水あり試験〉

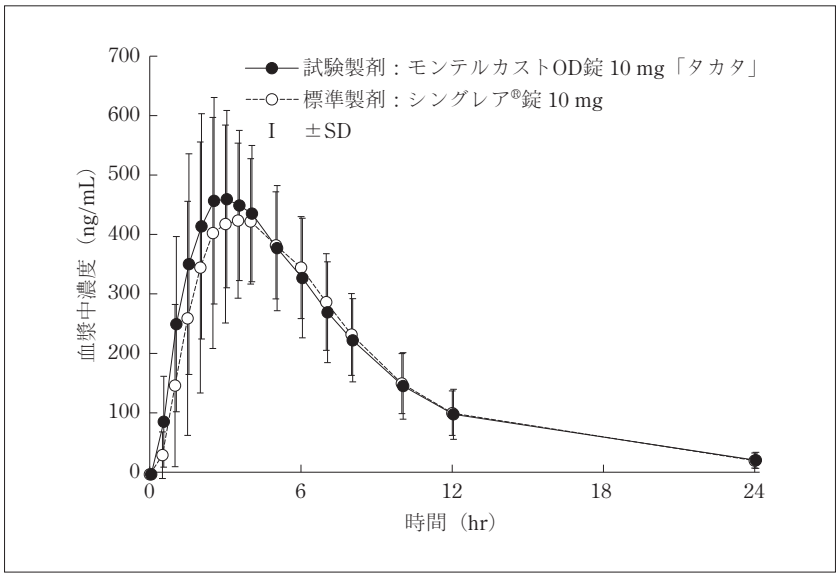

図 3　試験製剤および標準製剤投与後の平均血漿中未変化体濃度の推移（n＝24）〈10 mg 錠：水あり試験〉

表 5　薬物動態パラメータ〈10 mg 錠：水あり試験〉

パラメータ（単位）		試験製剤	標準製剤
AUC_t	（ng•hr/mL）	4024.24 ± 1109.21	3866.27 ± 997.60
C_{max}	（ng/mL）	531.08 ± 129.04	496.90 ± 115.67
T_{max}	（hr）	3.08 ± 1.27	3.40 ± 1.16
AUC_∞	（ng•hr/mL）	4213.76 ± 1218.22	4048.85 ± 1102.01
MRT	（hr）	6.755 ± 0.803	7.090 ± 0.807
k_{el}	（hr^{-1}）	0.1323 ± 0.0143	0.1374 ± 0.0211
$t_{1/2}$	（hr）	5.30 ± 0.60	5.15 ± 0.75

平均値 ± SD（n＝24）

表 6　評価パラメータの平均値の差と平均値の差の 90％信頼区間〈10 mg 錠：水あり試験〉

パラメータ		AUC_t（対数変換）	C_{max}（対数変換）
平均値の差		log 1.0374	log 1.0654
平均値の差の 90％信頼区間	下側限界値	log 0.9778	log 0.9945
	上側限界値	log 1.1007	log 1.1413

表 7　参考パラメータの分散分析における製剤間の検定結果〈10 mg 錠：水あり試験〉

パラメータ	T_{max}（未変換）	AUC_∞（対数変換）	MRT（対数変換）	k_{el}（対数変換）
p 値	0.2634	0.3205	0.0758	0.0799

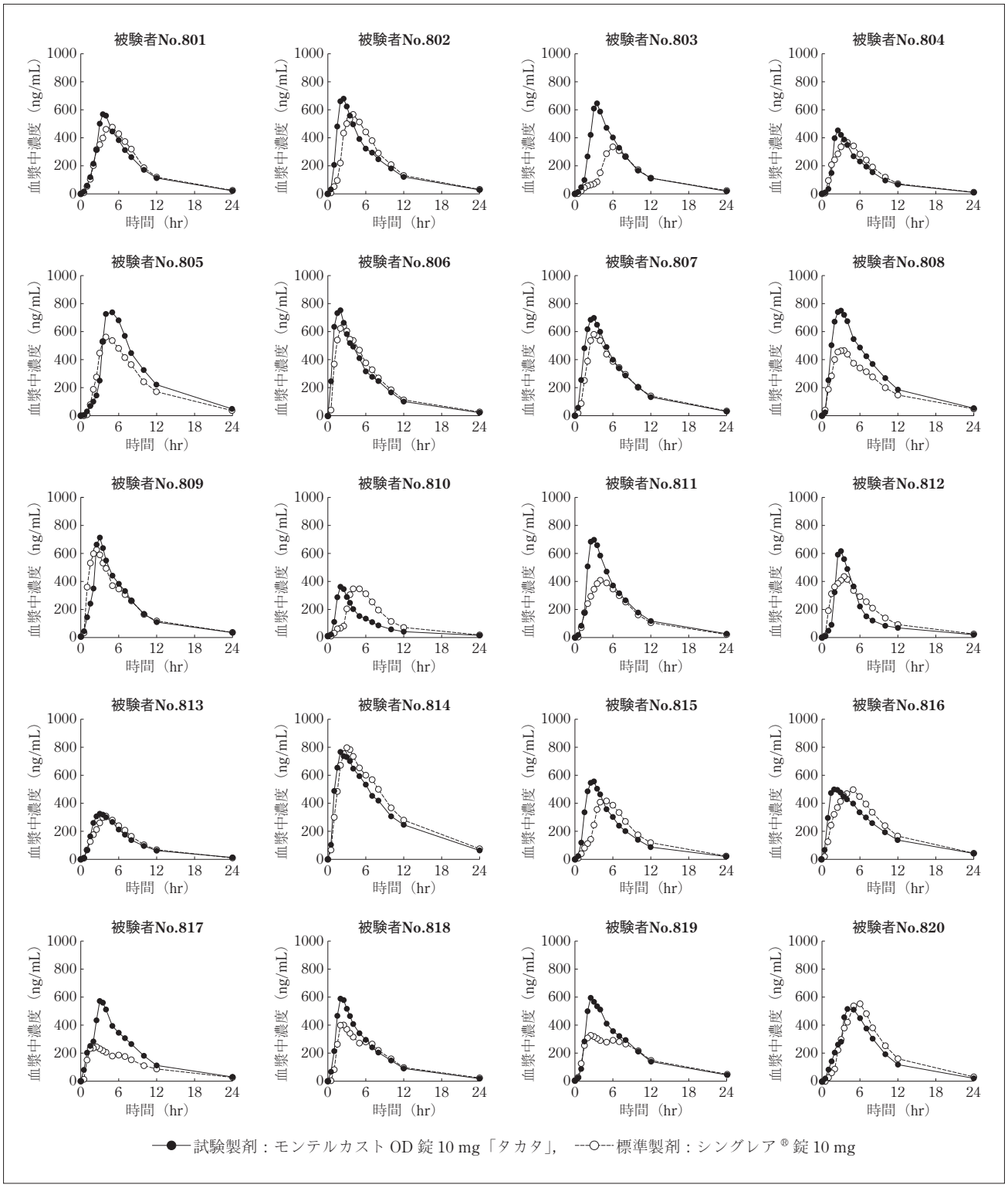

図 4 各被験者の血漿中未変化体濃度の推移〈10 mg 錠：水なし試験〉(1)

2. 水あり試験の試験結果

1）被 験 者

中止・脱落した被験者はなく，全被験者（24 名）を生物学的同等性および安全性の評価対象とした。なお，被験者 24 名の年齢は 20 ～ 39 歳，体重は 54.7 ～ 75.9 kg，BMI は 19.2 ～ 23.6 であった。

2）薬物動態

試験製剤および標準製剤経口投与後の各被験者の血漿中未変化体濃度の推移を図 2 に，平均血漿中未変化体濃度の推移を図 3 に，薬物動態パラメータを

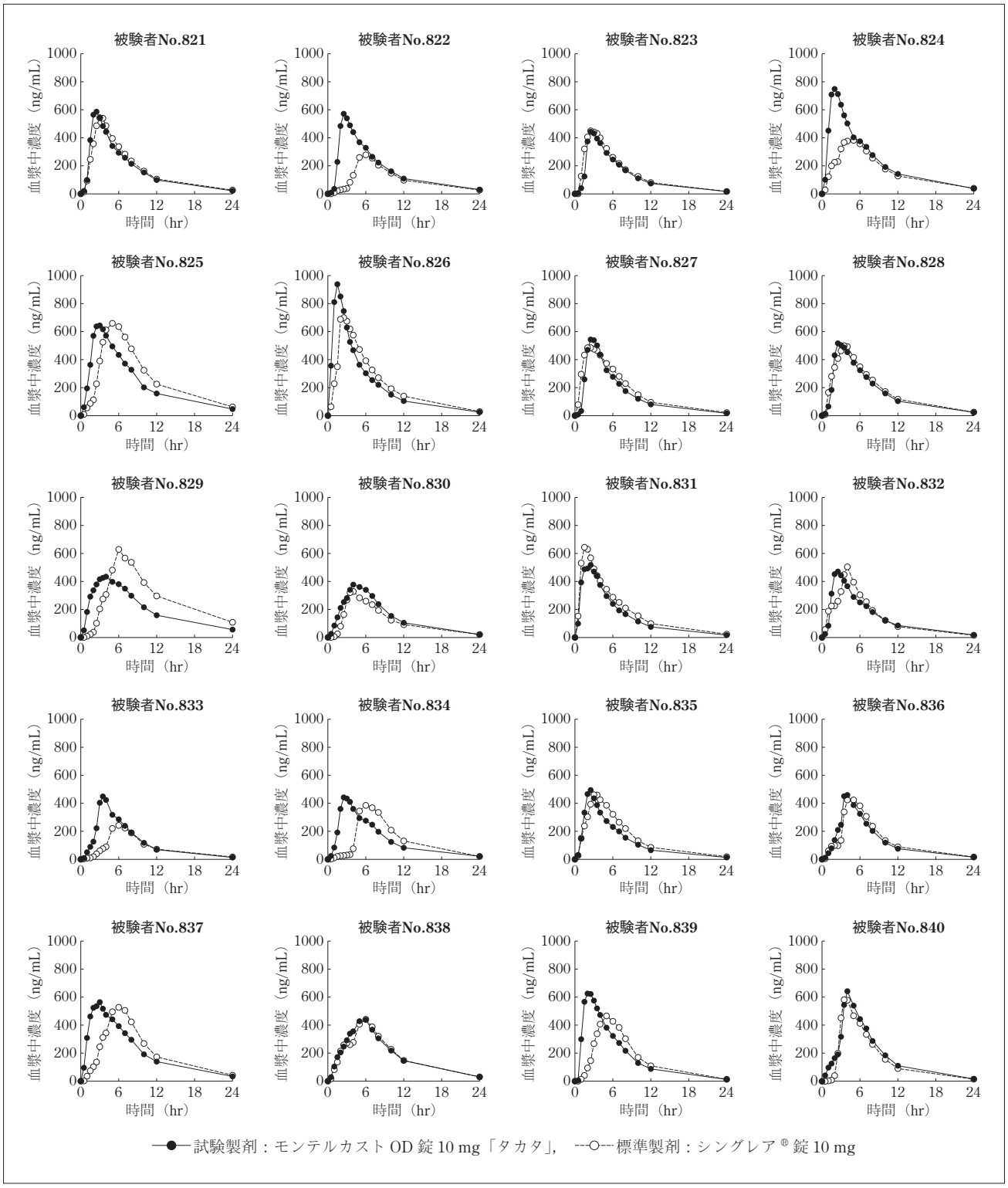

図 4　各被験者の血漿中未変化体濃度の推移〈10 mg 錠：水なし試験〉⑵

表 5 にそれぞれ示した。

試験製剤および標準製剤投与後の薬物動態パラメータ（平均値±SD）は，AUC_t が 4024.24±1109.01 および 3866.27±997.60 ng･hr/mL，C_{max} が 531.08±129.04 および 496.90±115.67 ng/mL であった。

3）生物学的同等性の評価

評価パラメータ（AUC_t，C_{max}）の平均値の差と平均値の差の 90%信頼区間を表 6 に，参考パラメータ（T_{max}，AUC_∞，MRT，k_{el}）の分散分析における

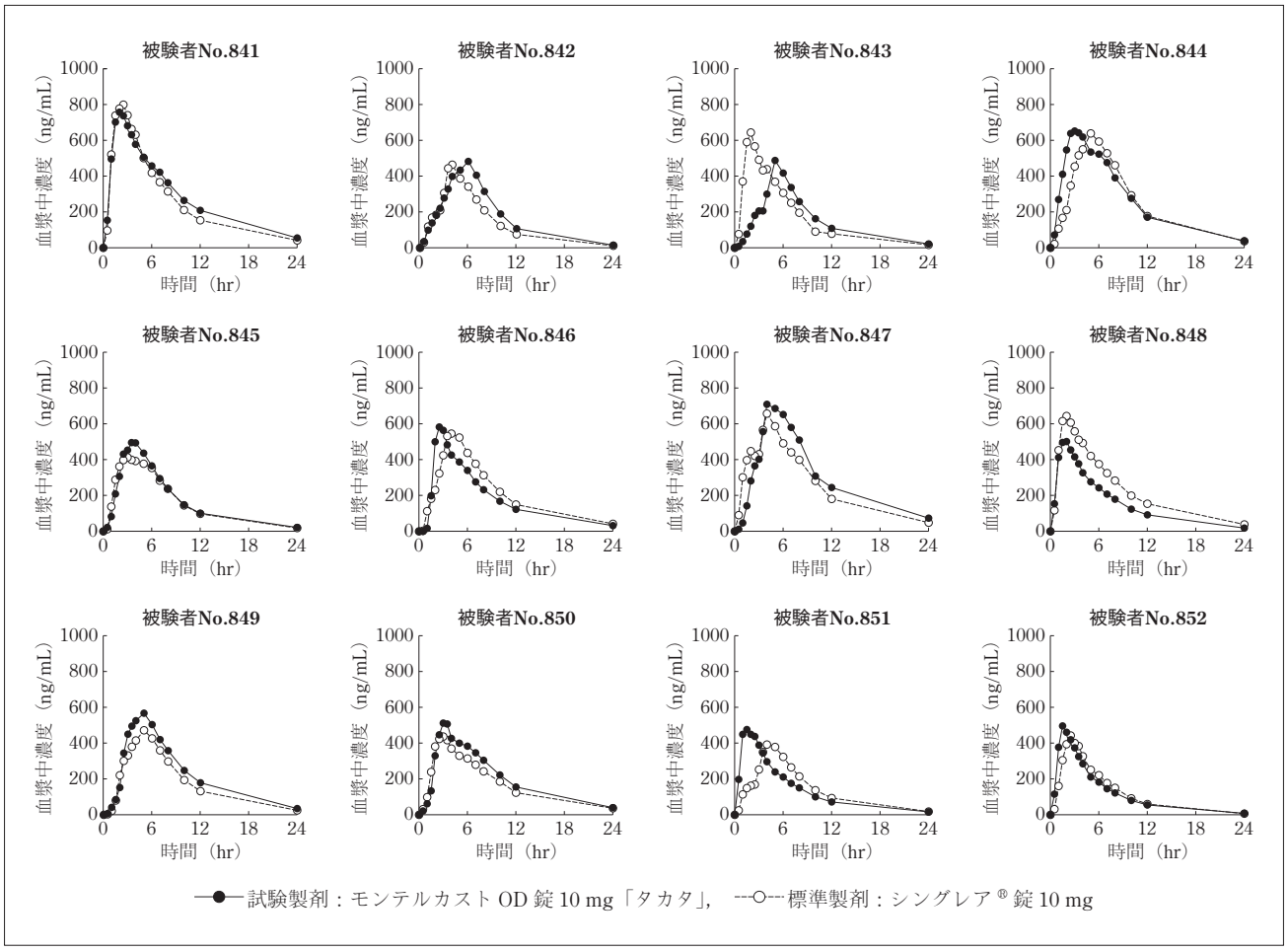

図 4 各被験者の血漿中未変化体濃度の推移〈10 mg 錠：水なし試験〉(3)

製剤間の検定結果を表 7 にそれぞれ示した。

評価パラメータの対数値の平均値の差の 90%信頼区間を求めた結果，AUC_t が log 0.9778 ～ log 1.1007，C_{max} が log 0.9945 ～ log 1.1413 と，いずれも生物学的同等の許容域である log 0.80 ～ log 1.25 の範囲にあり，生物学的に同等と判断された。また，参考パラメータの分散分析の結果，いずれのパラメータも製剤間に有意差（$p < 0.05$）は認められなかった。

4）安 全 性

治験薬が投与された被験者 24 名を安全性の評価対象とした。被験者 24 名において有害事象の発現は認められなかった。

なお，臨床検査値については，基準値から逸脱した被験者が散見されたものの，いずれも生理的変動または被験者固有の変動の範囲内と考えられ，臨床上問題となる所見は認められなかった。

以上のことから，安全性について問題はないと判断した。

3. 水なし試験の試験結果

1）被 験 者

中止・脱落した被験者はなく，全被験者（52 名）を生物学的同等性および安全性の評価対象とした。なお，被験者 52 名の年齢は 21 ～ 39 歳，体重は 53.7 ～ 81.7 kg，BMI は 19.1 ～ 24.6 であった。

2）薬物動態

試験製剤および標準製剤経口投与後の各被験者の血漿中未変化体濃度の推移を図 4 に，平均血漿中未変化体濃度の推移を図 5 に，薬物動態パラメータを表 8 にそれぞれ示した。

試験製剤および標準製剤投与後の薬物動態パラメータ（平均値 ± SD）は，AUC_t が 4321.68 ± 1189.85 および 4150.19 ± 1209.83 ng•hr/mL，C_{max} が 571.56 ± 123.63 および 490.96 ± 130.81 ng/mL であった。

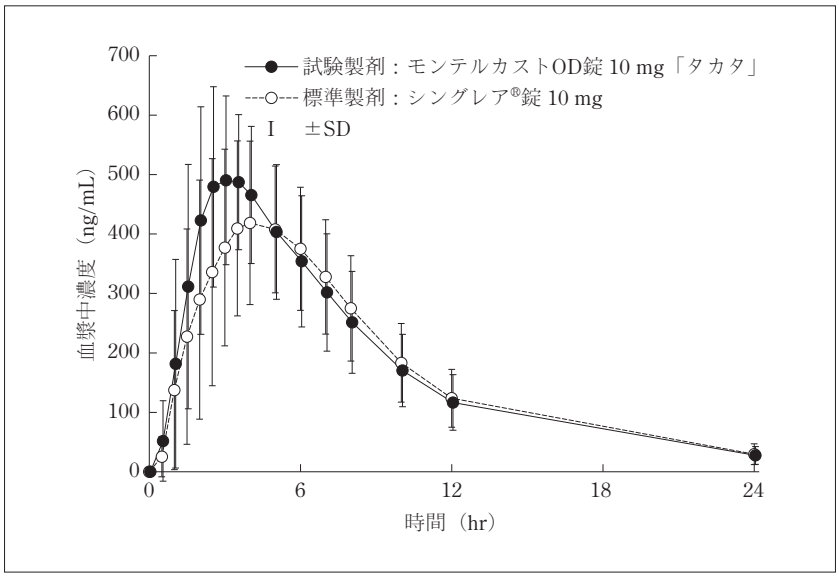

図 5　試験製剤および標準製剤投与後の平均血漿中未変化体濃度の推移（n＝52）〈10 mg 錠：水なし試験〉

表 8　薬物動態パラメータ〈10 mg 錠：水なし試験〉

パラメータ（単位）		試験製剤	標準製剤
AUC_t	（ng•hr/mL）	4321.68 ± 1189.85	4150.19 ± 1209.83
C_{max}	（ng/mL）	571.56 ± 123.63	490.96 ± 130.81
T_{max}	（hr）	3.00 ± 1.05	3.91 ± 1.31
AUC_∞	（ng•hr/mL）	4545.81 ± 1316.38	4393.76 ± 1353.70
MRT	（hr）	7.026 ± 0.715	7.612 ± 0.877
k_{el}	（hr^{-1}）	0.1325 ± 0.0192	0.1333 ± 0.0211
$t_{1/2}$	（hr）	5.34 ± 0.79	5.33 ± 0.83

平均値 ± SD（n＝52）

表 9　評価パラメータの平均値の差と平均値の差の 90％信頼区間〈10 mg 錠：水なし試験〉

パラメータ		AUC_t（対数変換）	C_{max}（対数変換）
平均値の差		log 1.0444	log 1.1801
平均値の差の 90％信頼区間	下側限界値	log 0.9980	log 1.1181
	上側限界値	log 1.0930	log 1.2455

表 10　参考パラメータの分散分析における製剤間の検定結果〈10 mg 錠：水なし試験〉

パラメータ	T_{max}（未変換）	AUC_∞（対数変換）	MRT（対数変換）	k_{el}（対数変換）
p 値	0.0000*	0.1710	0.0000*	0.7338

*：$p < 0.05$

表 11 試験製剤〈5 mg 錠〉

項　　目	5 mg 錠
製 剤 名	モンテルカスト OD 錠 5 mg「タカタ」
製 造 会 社	高田製薬株式会社
表 示 量	1 錠中モンテルカストとして 5 mg を含有する
ロット番号	MT1TD03

標準製剤は表 1 に示したモンテルカスト OD 錠 10 mg「タカタ」とした。

3）生物学的同等性の評価

評価パラメータ（AUC_t，C_{max}）の平均値の差と平均値の差の 90%信頼区間を表 9 に，参考パラメータ（T_{max}，AUC_∞，MRT，k_{el}）の分散分析における製剤間の検定結果を表 10 にそれぞれ示した。

評価パラメータの対数値の平均値の差の 90%信頼区間を求めた結果，AUC_t が log 0.9980 ～ log 1.0930，C_{max} が log 1.1181 ～ log 1.2455 と，いずれも生物学的同等の許容域である log 0.80 ～ log 1.25 の範囲にあり，生物学的に同等と判断された。なお，参考パラメータの分散分析の結果，T_{max} および MRT において製剤間に有意差（$p < 0.05$）が認められた。T_{max} について有意差が認められたものの，試験製剤および標準製剤とも T_{max} は 1.5 ～ 6 時間の広範囲に分布しており，本剤が即効性を期待する薬物でないことから，臨床上の影響はないと考えられた。また，MRT の有意差については，試験精度が良好であり，わずかな差を有意差として認識したことに起因しており，臨床上の影響はないと考えられた。

4）安 全 性

治験薬が投与された被験者 52 名を安全性の評価対象とした。被験者 52 名において有害事象の発現は認められなかった。

なお，臨床検査値については，基準値から逸脱した被験者が散見されたものの，いずれも生理的変動または被験者固有の変動の範囲内と考えられ，臨床上問題となる所見は認められなかった。

以上のことから，安全性について問題はないと判断した。

4. モンテルカスト OD 錠 10 mg「タカタ」の生物学的同等性試験の評価

水あり試験および水なし試験において，評価パラメータである AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が生物学的同等の許容域である log 0.80 ～ log 1.25 の範囲にあったことから，モンテルカスト OD 錠 10 mg「タカタ」とシングレア®錠 10 mg は生物学的に同等と判断された。

Ⅱ. モンテルカスト OD 錠 5 mg「タカタ」の生物学的同等性試験

1. 試験方法

試験製剤は表 11 のものを用いた。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。モンテルカスト OD 錠 5 mg「タカタ」は，モンテルカスト OD 錠 10 mg「タカタ」と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，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 OD 錠 10 mg「タカタ」を標準製剤として，含量違いのガイドラインに従い，pH 1.2，pH 4.0，pH 6.8，水，0.1%（W/V）ポリソルベート 80 を添加した pH 1.2，0.1%（W/V）ポリソルベート 80 を添加した pH 4.0 および 0.1%（W/V）ポリソルベート 80 を添加した pH 6.8 で溶出試験（パドル法，50 rpm または 100 rpm，各条件 n＝12）を実施した。溶出試験の結果，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みなすこととした。

2. 試験結果

モンテルカスト OD 錠 5 mg「タカタ」の溶出試験の平均溶出曲線を図 6 に，各製剤の平均溶出率の結果を表 12 に，最終判定時間における試験製剤の個々の溶出率の結果を表 13 にそれぞれ示した。

溶出試験の結果，平均溶出率については，すべての試験条件で含量違いのガイドラインの判定基準に適合していることを確認した。また，最終判定時間における試験製剤の個々の溶出率についても，含量違いのガイドラインの判定基準に適合していることを確認した。よって，試験製剤と標準製剤の溶出挙動は同等と判断された。

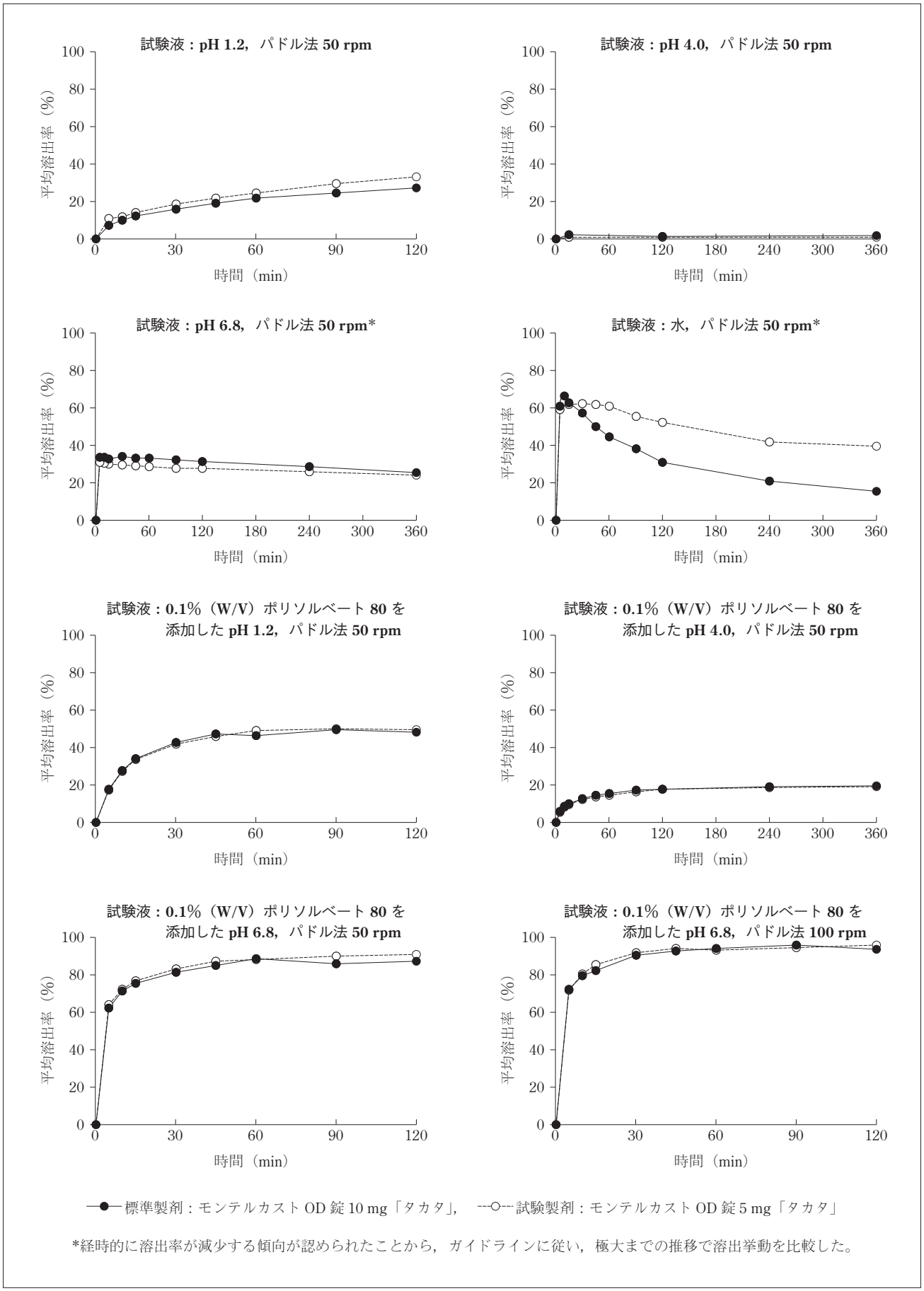

図 6　溶出試験における平均溶出曲線（各条件 n＝12）〈5 mg 錠〉

表 12 試験製剤と標準製剤の平均溶出率（パドル法，50 rpm または 100 rpm，各条件 n＝12）〈5 mg 錠〉

条　件	パドル法 50 rpm					
試 験 液	pH 1.2		pH 4.0	pH 6.8		水
判定時間（min）	15	120	360	15	30	15
標準製剤（10 mg 錠）の平均溶出率（%）	12.3	27.1	1.7	32.6	34.3	62.9
試験製剤（5 mg 錠）の平均溶出率（%）	14.3	33.2	0.8	30.1	29.7	61.9
溶出率の差（%）	2.0	6.1	−0.9	−2.5	−4.6	−1.0
溶出の同等性の判定基準	d		e	d		c
溶出の同等性の判定	適合		適合	適合		適合

条　件	パドル法 50 rpm						パドル法 100 rpm
試 験 液	0.1% (W/V) ポリソルベート 80 を添加した pH 1.2		0.1% (W/V) ポリソルベート 80 を添加した pH 4.0		0.1% (W/V) ポリソルベート 80 を添加した pH 6.8		0.1% (W/V) ポリソルベート 80 を添加した pH 6.8
判定時間（min）	15	120	15	360	15	45	15
標準製剤（10 mg 錠）の平均溶出率（%）	34.0	48.3	9.9	19.6	75.6	84.9	82.5
試験製剤（5 mg 錠）の平均溶出率（%）	33.6	49.6	9.4	19.2	76.6	87.3	85.6
溶出率の差（%）	−0.4	1.3	−0.5	−0.4	1.0	2.4	3.1
溶出の同等性の判定基準	d		d		b		a
溶出の同等性の判定	適合		適合		適合		適合

a: 標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 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
b: 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
c: 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
d: 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
e: 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

以上のとおり溶出挙動が同等と判断されたことから，モンテルカスト OD 錠 5 mg「タカタ」は，モンテルカスト OD 錠 10 mg「タカタ」と生物学的に同等であるとみなされた。

Ⅲ．考　　察

モンテルカスト OD 錠 10 mg「タカタ」については，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，生物学的同等性試験を実施した。なお，本剤は口腔内崩壊錠であることから，水あり試験，水なし試験の両試験を実施した。この結果，水あり試験，水なし試験ともに血漿中未変化体濃度推移が十分に確認できたことから投与量に対する定量範囲の設定は適切であったと考えられた。採血ポイント，休薬期間についても，ガイドラインの基準を十分に満たしていたことから，試験デザインについては妥当であったと判断した。

評価パラメータである AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間を求めた結果，水あり試験，水なし試験ともに生物学的同等の許容域である log 0.80 ～ log 1.25 の範囲にあった。よって，試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判断された。安全性については，水あり試験，水なし試験とも全被験者において有害事象は認められず，臨床的に問題ないものと考えられた。

モンテルカスト OD 錠 5 mg「タカタ」については，含量違いの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 OD 錠 10 mg「タカタ」を標準製剤として溶出試験により生物学的同等性を確認した。この結果，溶出挙動は同等と判断された。

以上より，モンテルカスト OD 錠 5 mg「タカタ」およびモンテルカスト OD 錠 10 mg「タカタ」は，先発医薬品であるシングレア®錠 5 mg およびシン

表 13　最終判定時間の試験製剤の個々の溶出率（パドル法，50 rpm または 100 rpm，各条件 n＝12）〈5 mg 錠〉

条　件		パドル法 50 rpm			
試 験 液		pH 1.2	pH 4.0	pH 6.8	水
最終判定時間（min）		120	360	30	15
試験製剤の平均溶出率（%）		33.2	0.8	29.7	61.9
最終判定時間の試験製剤の個々の溶出率（%）	最大値（%）	34.8	1.1	30.5	63.9
	最小値（%）	31.9	0.0	29.0	58.8
溶出の同等性の判定基準		c	c	c	b
溶出の同等性の判定		適合	適合	適合	適合

条　件		パドル法 50 rpm			パドル法 100 rpm
試 験 液		0.1% (W/V) ポリソルベート 80 を添加した pH 1.2	0.1% (W/V) ポリソルベート 80 を添加した pH 4.0	0.1% (W/V) ポリソルベート 80 を添加した pH 6.8	0.1% (W/V) ポリソルベート 80 を添加した pH 6.8
最終判定時間（min）		120	360	45	15
試験製剤の平均溶出率（%）		49.6	19.2	87.3	85.6
最終判定時間の試験製剤の個々の溶出率（%）	最大値（%）	53.3	20.3	91.0	86.7
	最小値（%）	47.0	18.0	84.7	83.4
溶出の同等性の判定基準		c	c	a	a
溶出の同等性の判定		適合	適合	適合	適合

a: 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: 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: 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

グレア®錠 10 mg と，臨床上の有効性および安全性に差はないと考えられた。

ま　と　め

高田製薬株式会社は，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，口腔内崩壊錠であるモンテルカスト OD 錠 5 mg「タカタ」およびモンテルカスト OD 錠 10 mg「タカタ」を開発した。

ガイドラインに従い，シングレア®錠 10 mg とモンテルカスト OD 錠 10 mg「タカタ」の生物学的同等性を評価した結果，両製剤は生物学的に同等と判断された。また，含量違いのガイドラインに従い，モンテルカスト OD 錠 5 mg「タカタ」とモンテルカスト OD 錠 10 mg「タカタ」の生物学的同等性を評価した結果，溶出挙動は同等と判断された。

以上より，モンテルカスト OD 錠 5 mg「タカタ」およびモンテルカスト OD 錠 10 mg「タカタ」は，先発医薬品であるシングレア®錠 5 mg およびシングレア®錠 10 mg と，臨床上の有効性および安全性に差はないと考えられた。

参　考　文　献

1）シングレア®錠 5 mg・10 mg，シングレア®OD 錠 10 mg，シングレア®チュアブル錠 5 mg，シングレア®細粒 4 mg の医薬品インタビューフォーム：MSD 株式会社，2016 年 7 月（改訂第 36 版）
2）平成 9 年 12 月 22 日付医薬審第 487 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」
3）平成 13 年 5 月 31 日付医薬審発第 786 号「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」
4）平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 号「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」
5）平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号「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」
6）平成 12 年 2 月 14 日付医薬審第 64 号「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ついて」
7）平成 25 年 7 月 11 日付薬食審査発 0711 第 1 号「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドラインについて」