

# モンテルカストチュアブル錠 5mg 「タカタ」

## 生物学的同等性に関する資料

モンテルカストチュアブル錠 5mg 「タカタ」と標準製剤(チュアブル錠、5mg)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等の一部改正について(平成24年2月29日付薬食審査発0229 第10号)の別紙1 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、健康成人男子志願者を被験者とした非盲検2剤2期のクロスオーバー法により両製剤を絶食下单回経口投与し、投与後24時間までの未変化体の血漿中濃度から、バイオアベイラビリティを比較した。

### 1. 噛み砕いて水なしで服用

#### (1) 薬剤

試験製剤：モンテルカストチュアブル錠 5mg 「タカタ」(Lot No. MT1CW04)

標準製剤：チュアブル錠、5mg (Lot No. 3JQ12M)

#### (2) 被験者

健康成人男子志願者 20 名を無作為に 2 群に振り分けた。

#### (3) 試験デザイン

非盲検 2 剤 2 期のクロスオーバー法 (休薬期間は初回投与後 7 日以上)

#### (4) 投与量及び投与方法

投与量：モンテルカストとして 1 回 5mg

投与方法：投与前日の夕食後から 10 時間以上絶食した翌朝の空腹時に試験製剤又は標準製剤 1 錠を口腔内でかみくだき、唾液とともに経口投与させた。投与前 1 時間から投与後 2 時間は絶水、投与後 4 時間までは絶食とした。

#### (5) 採血時間

投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、6、8、10、12、及び 24 時間の計 14 回、前腕静脈から採血した。

#### (6) 結果

モンテルカストチュアブル錠 5mg 「タカタ」及び標準製剤(チュアブル錠、5mg)投与後の LC/MS により測定したモンテルカストの平均血漿中濃度の推移を図 1 に、薬物動態パラメータを表 1 に、また、評価パラメータの平均値の差及び差の 90% 信頼区間を表 2 に示した。統計解析にて 90% 信頼区間を求めた結果、評価パラメータの対数値の平均値の差は  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された。

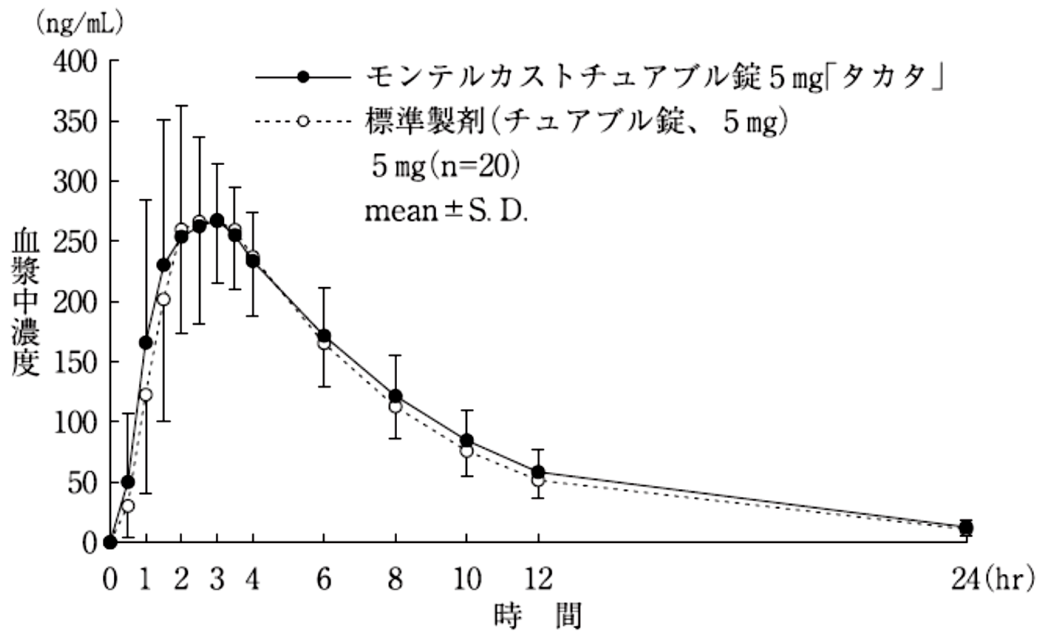


図1 モンテルカストチュアブル錠 5mg「タカタ」と標準製剤の平均血漿中濃度推移  
(噛み砕いて水なしで服用)

表1 薬物動態パラメータ (噛み砕いて水なしで服用)

製剤	評価パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (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 「タカタ」	2274.25 ± 386.29	311.36 ± 50.05	2.45 ± 0.89	5.11 ± 0.53
標準製剤 (チュアブル錠、5mg)	2132.80 ± 379.59	309.36 ± 49.01	2.55 ± 0.78	5.00 ± 0.59

(mean ± S. D.)

※血漿中濃度並びに AUCt、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 評価パラメータの平均値の差及び差の 90%信頼区間 (噛み砕いて水なしで服用)

パラメータ		AUCt (対数変換)	Cmax (対数変換)
平均値の差		log 1.0686	log 1.0062
平均値の差の 90%信頼区間	下側限界値	log 1.0332	log 0.9559
	上側限界値	log 1.1053	log 1.0591

## **2. 噛み砕いて水で服用**

### **(1) 薬剤**

試験製剤：モンテルカストチュアブル錠 5mg 「タカタ」 (Lot No. MT1CW04)

標準製剤：チュアブル錠、5mg (Lot No. 3JQ12M)

### **(2) 被験者**

健康成人男子志願者 20 名を無作為に 2 群に振り分けた。

### **(3) 試験デザイン**

非盲検 2 剤 2 期のクロスオーバー法 (休薬期間は初回投与 7 日以上)

### **(4) 投与量及び投与方法**

投与量：モンテルカストとして 1 回 5mg

投与方法：投与前日の夕食後から 10 時間以上絶食した翌朝の空腹時に試験製剤又は標準製剤 1 錠を口腔内にかみくだき、水 150mL とともに経口投与させた。投与後 4 時間までは絶食とした。

### **(5) 採血時間**

投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、6、8、10、12、及び 24 時間の計 14 回、前腕静脈から採血した。

### **(6) 結果**

モンテルカストチュアブル錠 5mg 「タカタ」及び標準製剤 (チュアブル錠、5mg) 投与後の LC/MS により測定したモンテルカストの平均血漿中濃度の推移を図 2 に、薬物動態パラメータを表 3 に、また、評価パラメータの平均値の差及び差の 90%信頼区間を表 4 に示した。統計解析にて 90%信頼区間を求めた結果、評価パラメータの対数値の平均値の差は  $\log (0.80) \sim \log (1.25)$  の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された。

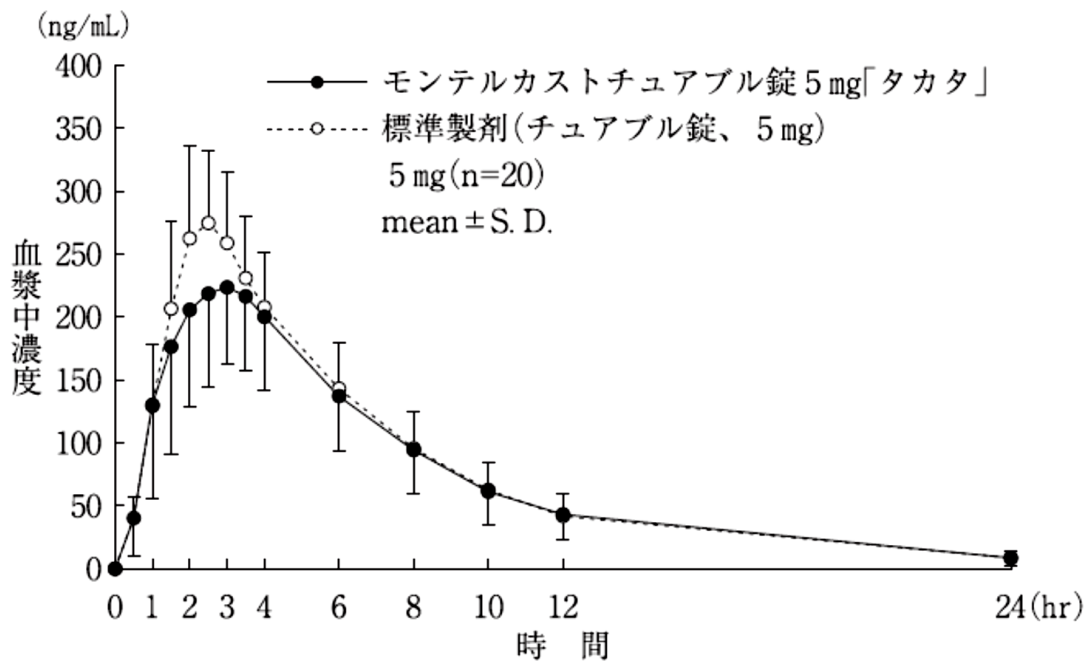


図2 モンテルカストチュアブル錠 5mg「タカタ」と標準製剤の平均血漿中濃度推移 (噛み砕いて水で服用)

表3 薬物動態パラメータ (噛み砕いて水で服用)

製剤	評価パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (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 「タカタ」	1795.95 ± 462.13	262.39 ± 56.36	2.65 ± 0.93	4.81 ± 0.63
標準製剤 (チュアブル錠、5mg)	1909.32 ± 448.34	288.35 ± 53.05	2.35 ± 0.59	4.83 ± 0.62

(mean ± S. D.)

※血漿中濃度並びに AUCt、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4 評価パラメータの平均値の差及び差の90%信頼区間 (噛み砕いて水で服用)

パラメータ		AUCt (対数変換)	Cmax (対数変換)
平均値の差		log 0.9370	log 0.9021
平均値の差の 90%信頼区間	下側限界値	log 0.8925	log 0.8213
	上側限界値	log 0.9837	log 0.9908

### **3. 口腔内で溶かして水なしで服用**

#### **(1) 薬剤**

試験製剤：モンテルカストチュアブル錠 5mg 「タカタ」 (Lot No. MT1CW04)

標準製剤：チュアブル錠、5mg (Lot No. 3JQ12M)

#### **(2) 被験者**

健康成人男子志願者 20 名を無作為に 2 群に振り分けた。

#### **(3) 試験デザイン**

非盲検 2 剤 2 期のクロスオーバー法 (休薬期間は初回投与後 7 日以上)

#### **(4) 投与量及び投与方法**

投与量：モンテルカストとして 1 回 5mg

投与方法：投与前日の夕食後から 10 時間以上絶食した翌朝の空腹時に試験製剤又は標準製剤 1 錠を口腔内で溶かし、唾液とともに経口投与させた。投与前 1 時間から投与後 2 時間は絶水、投与後 4 時間までは絶食とした。

#### **(5) 採血時間**

投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、6、8、10、12、及び 24 時間の計 14 回、前腕静脈から採血した。

#### **(6) 結果**

モンテルカストチュアブル錠 5mg 「タカタ」及び標準製剤 (チュアブル錠、5mg) 投与後の LC/MS により測定したモンテルカストの平均血漿中濃度の推移を図 3 に、薬物動態パラメータを表 5 に、また、評価パラメータの平均値の差及び差の 90%信頼区間を表 6 に示した。統計解析にて 90%信頼区間を求めた結果、評価パラメータの対数値の平均値の差は  $\log (0.80) \sim \log (1.25)$  の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された。

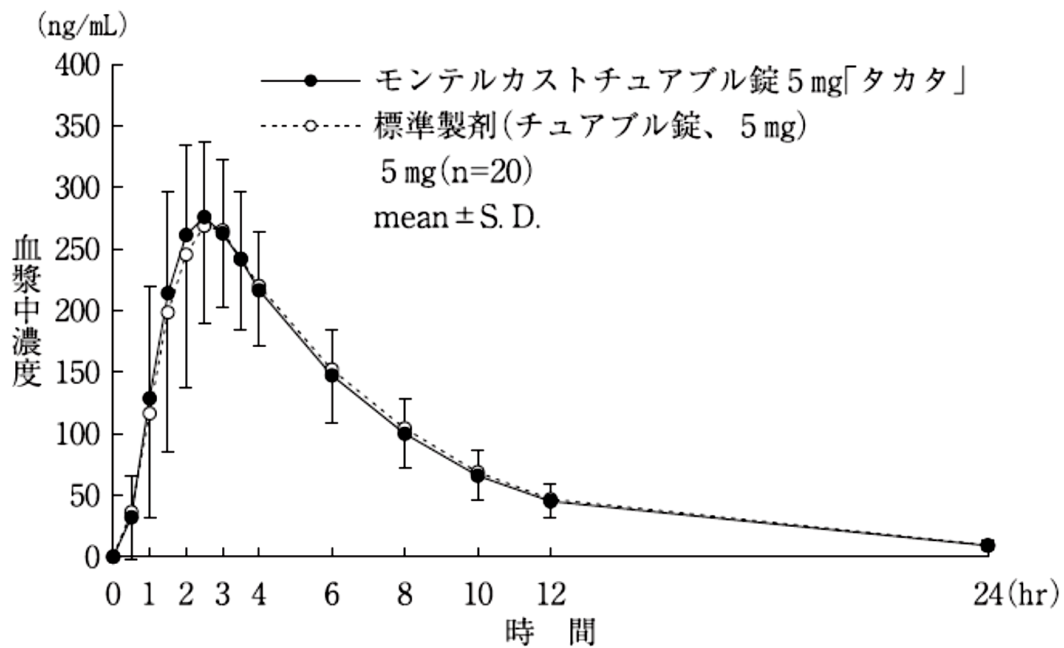


図3 モンテルカストチュアブル錠 5mg「タカタ」と標準製剤の平均血漿中濃度推移  
(口腔内で溶かして水なしで服用)

表5 薬物動態パラメータ (口腔内で溶かして水なしで服用)

製剤	評価パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (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 「タカタ」	1973.76 ± 451.36	296.47 ± 57.62	2.43 ± 0.65	4.89 ± 0.52
標準製剤 (チュアブル錠、5mg)	1995.59 ± 437.31	305.98 ± 59.28	2.58 ± 1.02	4.90 ± 0.51

(mean ± S. D.)

※血漿中濃度並びに AUCt、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6 評価パラメータの平均値の差及び差の 90%信頼区間

(口腔内で溶かして水なしで服用)

パラメータ		AUCt (対数変換)	Cmax (対数変換)
平均値の差		log 0.9863	log 0.9671
平均値の差の 90%信頼区間	下側限界値	log 0.9387	log 0.9164
	上側限界値	log 1.0363	log 1.0206

#### **4. 口腔内で溶かして水で服用**

##### **(1) 薬剤**

試験製剤：モンテルカストチュアブル錠 5mg 「タカタ」 (Lot No. MT1CW04)

標準製剤：チュアブル錠、5mg (Lot No. 3JQ12M)

##### **(2) 被験者**

健康成人男子志願者 20 名を無作為に 2 群に振り分けた。

##### **(3) 試験デザイン**

非盲検 2 剤 2 期のクロスオーバー法 (休薬期間は初回投与後 7 日以上)

##### **(4) 投与量及び投与方法**

投与量：モンテルカストとして 1 回 5mg

投与方法：投与前日の夕食後から 10 時間以上絶食した翌朝の空腹時に試験製剤又は標準製剤 1 錠を口腔内で溶かし、水 150mL とともに経口投与させた。投与後 4 時間までは絶食とした。

##### **(5) 採血時間**

投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、6、8、10、12、及び 24 時間の計 14 回、前腕静脈から採血した。

##### **(6) 結果**

モンテルカストチュアブル錠 5mg 「タカタ」及び標準製剤 (チュアブル錠、5mg) 投与後の LC/MS により測定したモンテルカストの平均血漿中濃度の推移を図 4 に、薬物動態パラメータを表 7 に、また、評価パラメータの平均値の差及び差の 90%信頼区間を表 8 に示した。統計解析にて 90%信頼区間を求めた結果、評価パラメータの対数値の平均値の差は  $\log (0.80) \sim \log (1.25)$  の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された。

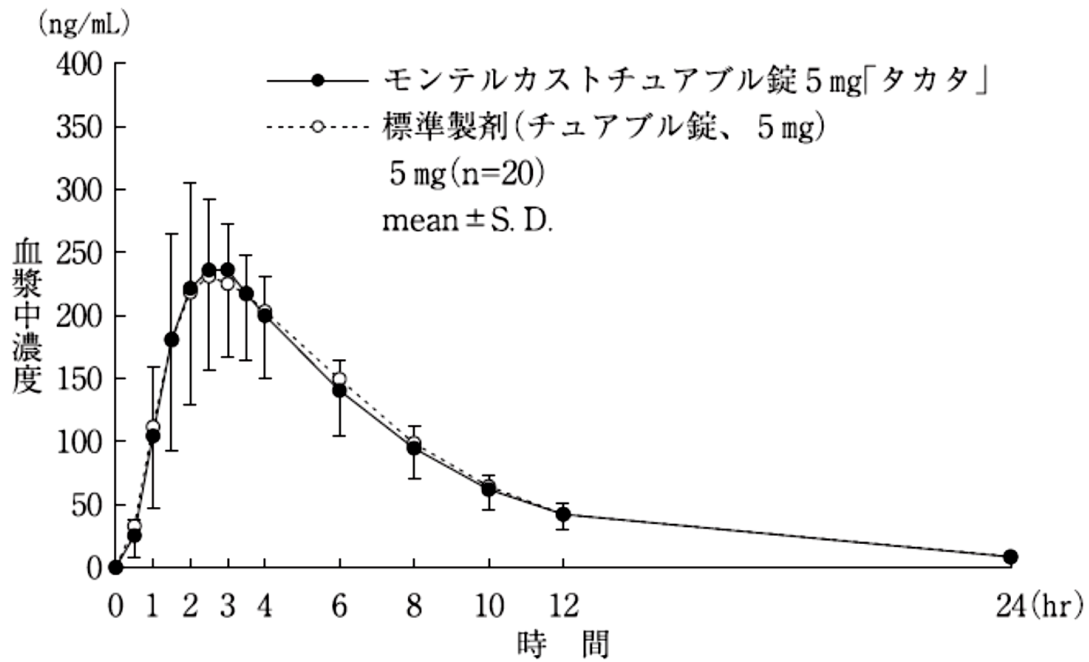


図4 モンテルカストチュアブル錠 5mg「タカタ」と標準製剤の平均血漿中濃度推移  
(口腔内で溶かして水で服用)

表7 薬物動態パラメータ (口腔内で溶かして水で服用)

製剤	評価パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (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 「タカタ」	1799.20 ± 268.04	262.31 ± 43.02	2.58 ± 0.65	4.86 ± 0.43
標準製剤 (チュアブル錠、5mg)	1834.84 ± 345.97	271.95 ± 50.40	2.78 ± 1.03	4.92 ± 0.55

(mean ± S.D.)

※血漿中濃度並びに AUCt、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8 評価パラメータの平均値の差及び差の 90%信頼区間 (口腔内で溶かして水で服用)

パラメータ		AUCt (対数変換)	Cmax (対数変換)
平均値の差		log 0.9877	log 0.9675
平均値の差の 90%信頼区間	下側限界値	log 0.9406	log 0.9053
	上側限界値	log 1.0372	log 1.0339