

モンテルカスト錠の溶出挙動に関わる資料

ニプロ E S ファーマ株式会社

モンテルカスト錠 5mg 「タナベ」

モンテルカスト錠 5mg 「タナベ」は、1 錠中にモンテルカストとして 5mg を含有するフィルムコーティング錠である。その処方を「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」(薬食審査発 0229 第 10 号：平成 24 年 2 月 29 日一部改正)「第 3 章. 1. 製剤の処方変更水準」に基づき、ヒトを対象とした生物学的同等性試験により先発医薬品との同等性が確認されているモンテルカスト錠 10mg 「タナベ」の処方と比較したところ、A 水準であった。

モンテルカスト錠 10mg 「タナベ」を標準製剤として、「第 3 章. 2. 要求される試験 A 水準」に従い規格及び試験方法に設定されている 1 液性で溶出挙動の同等性を評価した。

1. 試験方法

(1) 検体

試験製剤：モンテルカスト錠 5mg 「タナベ」(Lot No.ABMC)

標準製剤：モンテルカスト錠 10mg 「タナベ」(Lot No.ABNA)

有効成分：モンテルカストナトリウム

(2) 試験条件

試験法	回転数	試験液	試験液量
パドル法	50rpm	ラウリル硫酸ナトリウム溶液(1→200)	900mL

試験液の温度：37±0.5℃

(3) 溶出挙動の同等性の判定基準

ガイドラインの判定基準に従った(該当する基準をガイドラインより抜粋)。

(1) 平均溶出率

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 略

③ 略

(2) 個々の溶出率

最終比較時点(15 分)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に適合する。

a. 標準製剤の平均溶出率が 85% (徐放性製剤では 80%) 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. 略

c. 略

2. 結果

次表に示す如く、試験製剤の平均溶出率及び個々の溶出率について、いずれの条件においてもガイドラインの基準に適合した。

平均溶出率を用いての判定

判定時点(分)	平均溶出率(%), n=12			判定基準*2	判定
	標準製剤	試験製剤	溶出率の差(%) *1		
15	88.6	95.0	6.4	±10%以内	適

* 1 溶出率の差(%) = 試験製剤の平均溶出率(%) - 標準製剤の平均溶出率(%)

* 2 判定基準：平均溶出率あるいは平均溶出率の差

個々の溶出率(%)を用いての判定

最終比較時点(分)	判定結果		判定基準	判定
15	±15%を超えるもの	0 個	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	適
	±25%を超えるもの	0 個		

3. 結論

モンテルカスト錠 5mg「タナベ」及び標準製剤について、ガイドラインで定められている試験条件で溶出性を比較検討した結果、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

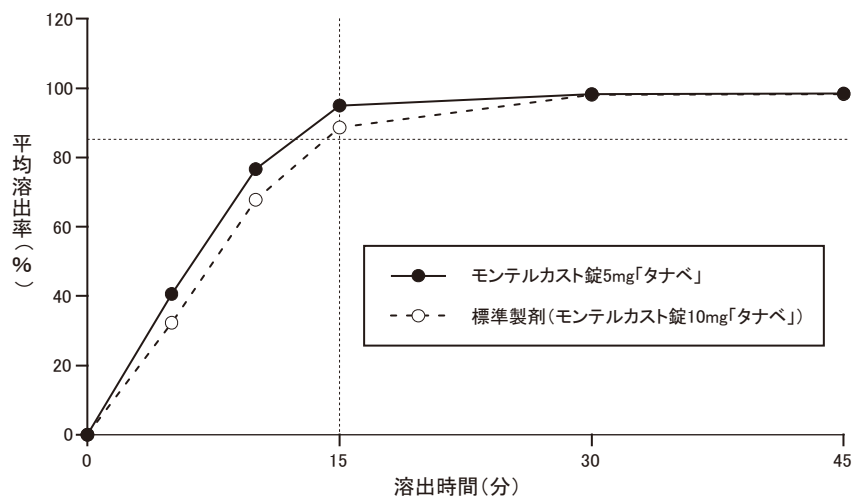
付表

各測定時点における試験製剤と標準製剤の平均溶出率について、表(平均値±標準偏差)及びグラフ(平均値)に示した。

試験液：ラウリル硫酸ナトリウム溶液(1→200) 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)				
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分
試験製剤	40.6±6.0	76.6±6.8	95.0±3.8	98.3±0.6	98.4±0.7
標準製剤	32.3±5.3	67.8±7.6	88.65±6.3	98.1±0.8	98.3±1.0

(n=12/時点)



モンテルカスト錠 10mg「タナベ」

モンテルカスト錠 10mg「タナベ」は、1錠中にモンテルカストとして 10mg を含有するフィルムコーティング錠である。

今回、本製剤と標準製剤(先発医薬品)との溶出挙動の類似性を評価するために、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(薬食審査発 0229 第 10 号：平成 24 年 2 月 29 日一部改正)(以下、ガイドライン)に従い、溶出試験を実施した。

1. 試験方法

(1) 検体

試験製剤：モンテルカスト錠 10mg「タナベ」(Lot No.ABNA)

標準製剤：先発医薬品(錠剤、10mg)

有効成分：モンテルカストナトリウム

(2) 試験条件

試験法	回転数	試験液		試験液量
パドル法	50rpm	①	pH1.2：日本薬局方溶出試験第 1 液	900mL
		②	pH4.0：薄めた McIlvaine の緩衝液	
		③	pH6.8：日本薬局方溶出試験第 2 液	
		④	水：日本薬局方精製水	
	100rpm	⑤	pH1.2：日本薬局方溶出試験第 1 液	

試験液の温度：37±0.5℃

本製剤がフィルムコーティング錠であることから、ガイドラインの第 3 章 A. V. 3.

2)「中性又は塩基性薬物を含む製剤、コーティング製剤」に従い試験液を選択した。

(3) 溶出挙動の同等性の判定基準

ガイドラインの判定基準に従った(該当する基準をガイドラインより抜粋)。

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±15%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 60%及び 85%付近となる適当な 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±15%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 42 以上である。(④)

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、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±15%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値は 42 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±12%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 46 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 $\pm 9\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 53 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 $\pm 9\%$ の範囲にある。(①②③⑤)

2. 結果

その結果、試験製剤の平均溶出率はいずれの条件においてもガイドラインの基準に適合した。

平均溶出率を用いての判定

試験液		回転数 (rpm)	判定時点 (分)	平均溶出率(%), n=12			判定基準*2	判定
				標準製剤	試験製剤	溶出率の差(%) *1		
①	pH1.2	50	30	12.2	14.3	2.1	±9%以内	適
			120	24.2	27.8	3.6	±9%以内	適
②	pH4.0	50	360	0.4	0.2	-0.2	±9%以内	適
③	pH6.8	50	15	22.7	25.0	2.3	±9%以内	適
④	水	50	15	71.7	82.1	10.4	±15%以内	適
			30	85.0	79.8	-5.2	±15%以内	適
⑤	pH1.2	100	15	14.1	14.8	0.7	±9%以内	適
			120	31.5	32.7	1.2	±9%以内	適

* 1 溶出率の差(%) = 試験製剤の平均溶出率(%) - 標準製剤の平均溶出率(%)

* 2 判定基準：平均溶出率あるいは平均溶出率の差

3. 結論

モンテルカスト錠 10mg 「タナベ」及び標準製剤について、ガイドラインで定められている試験条件で溶出性を比較検討した結果、いずれの条件においてもガイドラインの基準に適合し、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

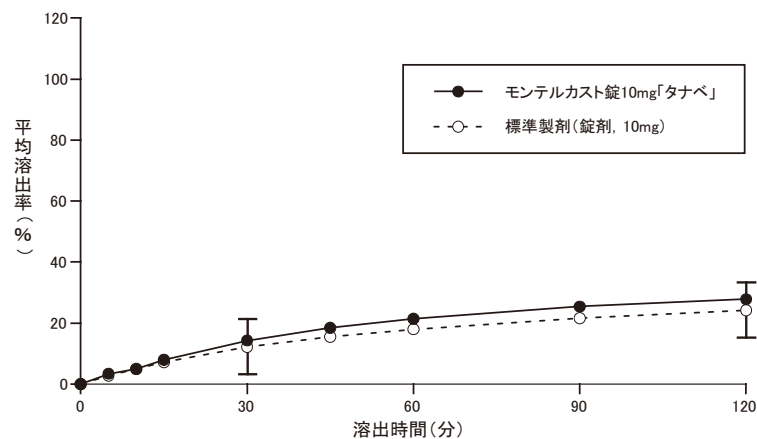
付表

各測定時点における試験製剤と標準製剤の平均溶出率について、表(平均値 $\pm$ 標準偏差)及びグラフ(平均値)に示した。

①試験液：pH1.2 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	3.4±2.1	4.9±1.1	8.0±1.1	14.3±0.9
標準製剤	2.8±1.0	5.0±0.8	7.2±1.2	12.2±2.0
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	18.4±0.7	21.4±0.7	25.4±0.7	27.8±0.6
標準製剤	15.5±2.5	18.0±2.8	21.6±3.1	24.2±3.2

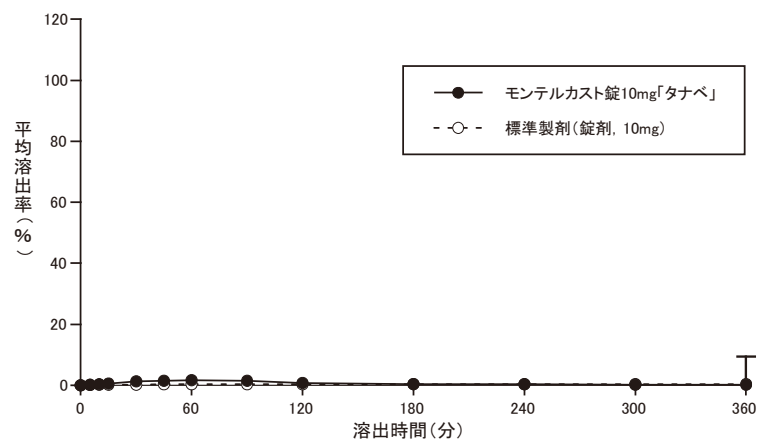
(n=12/時点)



②試験液：pH4.0 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	0.1±0.1	0.3±0.1	0.6±0.1	1.3±0.3
標準製剤	0.1±0.0	0.2±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	1.5±0.3	1.7±0.3	1.5±0.3	0.8±0.2
標準製剤	0.3±0.1	0.3±0.1	0.3±0.2	0.3±0.2
	180 分	240 分	300 分	360 分
試験製剤	0.4±0.1	0.3±0.0	0.2±0.0	0.2±0.0
標準製剤	0.4±0.2	0.4±0.2	0.4±0.2	0.4±0.2

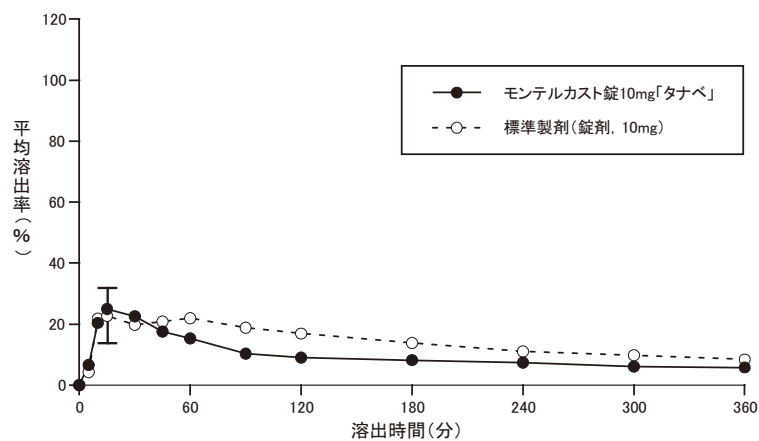
(n=12/時点)



③試験液：pH6.8 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	6.6±1.9	20.4±5.1	25.0±6.5	22.6±1.2
標準製剤	4.3±2.0	21.8±3.3	22.7±2.7	19.8±2.1
	45 分	60 分	90 分	120 分
	180 分	240 分	300 分	360 分
試験製剤	17.6±2.0	15.3±1.2	10.3±0.6	9.0±0.5
標準製剤	20.8±5.0	21.9±7.3	18.8±4.3	16.9±4.3
試験製剤	8.2±0.3	7.4±0.4	6.1±0.4	5.8±0.3
標準製剤	13.8±4.2	11.0±3.0	9.8±2.1	8.4±1.3

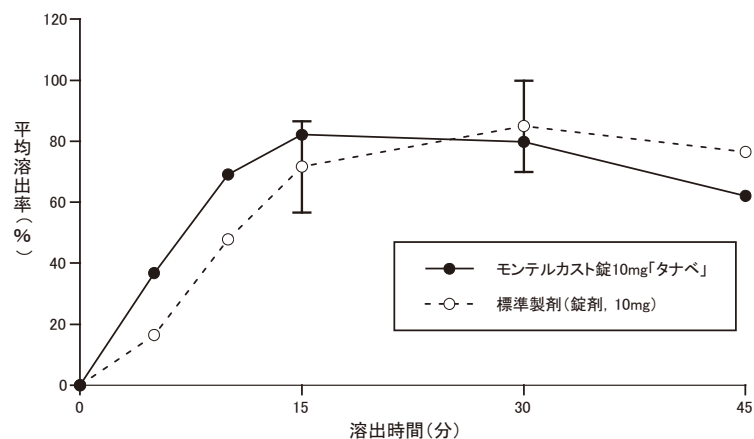
(n=12/時点)



④試験液：水 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)				
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分
試験製剤	36.8±2.1	69.1±2.7	82.1±1.6	79.8±4.3	62.1±11.9
標準製剤	16.5±4.5	47.8±7.7	71.7±5.7	85.0±3.6	76.5±12.0

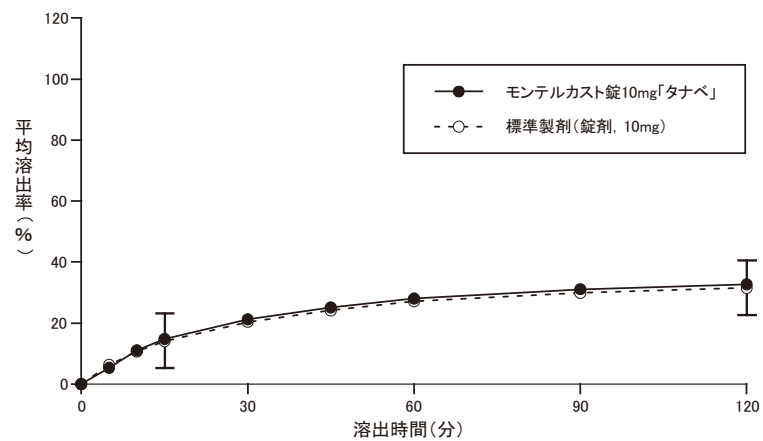
(n=12/時点)



⑤試験液：pH1.2 回転数：100rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	5.3±0.6	11.0±0.6	14.8±0.5	21.2±0.7
標準製剤	6.3±0.6	10.7±0.5	14.1±0.5	20.4±0.9
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	25.1±0.7	28.0±0.6	31.1±0.7	32.7±0.7
標準製剤	24.1±1.5	27.2±0.7	29.9±0.6	31.5±0.6

(n=12/時点)



(2017 年 10 月改訂)