ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集

プランルカスト水和物製剤〈掲載一覧〉

注）製造販売元の社名 50 音順にて配列した.

ジェネリック研究　2009;3:078-108

〔付　　　録〕

ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集

日本ジェネリック医薬品学会代表理事　武藤　正樹
『ジェネリック研究』編集委員会委員長　緒方　宏泰

先般よりジェネリック医薬品の使用促進が図られています．ジェネリック医薬品は，先発医薬品製剤が示す臨床上の有効性・安全性をそのまま受け継げる医薬品であり，薬価が安いことにより，患者，国民からの期待が強い医薬品です．ジェネリック医薬品の臨床上の有効性・安全性が先発医薬品と同等であることは，ジェネリック医薬品が先発医薬品に対し生物学的同等性を示すことによって保証されます．そのため，患者，医療スタッフに生物学的同等性データを正しく伝え，正しい理解を求めることが，ジェネリック医薬品に対する信頼性を高めるための基本的な条件と考えられます．

日本ジェネリック医薬品学会は，ジェネリック医薬品への正しい理解を拡げる活動を行ってきましたが，新たな取り組みとして，ジェネリック医薬品の基本的なデータである生物学的同等性データを中心とする情報を，統一したフォーマットに従って，学会誌であります『ジェネリック研究』にて公表していくことを決定しました．この情報集によって，生物学的同等性について正しい情報が医療の中に伝えられ，誤解が払拭されることを期待しています．

■編集方針としましては：

・該当する医薬品を販売している全メーカに依頼する
・統一のフォーマットに従った表記とする
・生物学的同等性試験ガイドラインに従った内容とする
　製造販売承認年月日の明記
　標準製剤の明記
　生物学的同等性を示すために用いた試験
　生物学的同等性を示す生データの表示
　統計的評価の結果の表示
　付帯情報としての溶出挙動のデータの表示
・生物学的同等性試験データの読み方の解説を付記する

以上の条件によって，公平で，見やすく，理解しやすい情報集にしたいと考えております．

今後，要求度の高い医薬品から同様の企画で，随時，情報のご提供をお願いし，学会誌『ジェネリック研究』にて公表していく予定にしております．利用の便宜のために，今後，まとめた形での出版も考えております．

また，公平性を担保するため，該当各社にご依頼したことは，情報集には記載させていただきます．

■今回は，第2回目として，プランルカスト水和物製剤（錠剤，カプセル剤およびドライシロップ剤）について情報の提供をお願いし，回答のあった全メーカの情報を掲載しております．

調査対象医薬品の一覧

調査対象医薬品名	情報提供依頼先
プランルカスト錠 112.5 mg「AFP」・同ドライシロップ 10%「AFP」	アルフレッサ ファーマ株式会社
プランルカスト錠 112.5「EK」・同錠 225「EK」・同 DS10%「EK」	エルメッド エーザイ株式会社
プランルカスト DS10%「オーハラ」	大原薬品工業株式会社
プランルカストカプセル 112.5 mg「科研」	科研製薬株式会社
プランルカスト DS10%「アメル」	共和薬品工業株式会社
プランルカスト DS10%「アメル」	キョーリンリメディオ株式会社
プランルカスト錠 112.5「EK」・同錠 225「EK」・同 DS10%「EK」	小林化工株式会社
プランルカストカプセル 112.5 mg「サワイ」・同 DS10%「サワイ」	沢井製薬株式会社
プランルカストカプセル 112.5 mg「DK」・同ドライシロップ 10%「DK」	株式会社三和化学研究所
プランルカストカプセル 112.5 mg「科研」	シオノケミカル株式会社
プランルカストカプセル 112.5 mg「DK」・同ドライシロップ 10%「DK」	大興製薬株式会社
プランルカスト錠 112.5 mg「TYK」・同 DS10%「TYK」	大正薬品工業株式会社
プランルカストカプセル 112.5 mg「タイヨー」・同ドライシロップ 10%「タイヨー」	大洋薬品工業株式会社
プランルカスト DS10%「タカタ」	高田製薬株式会社
プランルカスト DS10%「TCK」	辰巳化学株式会社
プランルカストカプセル 112.5 mg「トーワ」・同 DS10%「トーワ」	東和薬品株式会社
プランルカストカプセル 112.5 mg「日医工」・同 DS10%「日医工」	日医工株式会社
プランルカストドライシロップ 10%「NT」	ニプロジェネファ株式会社
プランルカストドライシロップ 10%「NP」	ニプロファーマ株式会社
プランルカストカプセル 112.5 mg「マイラン」・同ドライシロップ 10%「マイラン」	マイラン製薬株式会社
プランルカスト DS10%「MED」	メディサ新薬株式会社
プランルカスト DS10%「アメル」	和光堂株式会社

注）情報提供依頼先の社名 50 音順

生物学的同等性試験データの読み方

【解説】 明治薬科大学名誉教授
『ジェネリック研究』編集委員会委員長　緒方　宏泰

薬物血中濃度測定によって得られた比較項目，AUC，Cmax

同一被験者に，標準製剤（先発医薬品）と試験製剤（ジェネリック医薬品）を交差試験の試験計画の割り付に従って，投与し，それぞれの場合に得られた血中薬物濃度から，個々の被験者におけるAUCが算出され，また，実測値としてCmaxが得られる．その平均値としてまとめた値が示される．これらの試験計画，例えば，血中濃度の測定のためのサンプリング時間，被験者の拘束条件や拘束時間，拘束期間内の食餌摂取時間や食餌の内容など，さらに，血中濃度の測定方法や測定条件は，すべて，同一試験においては，同一の方法，同一条件である．このようにして得られた比較項目の両製剤間の比較を，90％信頼区間によって行う．

具体的には，試験製剤の比較項目の平均値の90％信頼区間（$\alpha = 0.05$）が標準製剤の比較項目の平均値の80％～125％の間に入っていることを，生物学的に同等とする基準としている．この判定方法では，生産者リスク（本来，同等である製品が非同等と判定される危険率）は，試験上のばらつきによって変動し，ばらつきが大きいほど，そのリスクは大きくなるが，消費者リスク（本来，非同等である製品が同等と判定される危険率）は，試験上のばらつきに関係なく5％以内に維持される．そのため，患者に非同等な製品は渡さないという視点からは，90％信頼区間法により同等と判定された場合は，統計上は前提条件なしに積極的に『同等』を主張していると受け取ることができる．

各メーカが行った試験結果を比較した場合，標準製剤であっても，AUCやCmaxの平均値が大きく異なる場合がある．それは，被験者間で薬物を処理する能力（全身クリアランス）が異なるためであり，同一薬物を同一製剤で同一量投与したとしても，血中薬物濃度は被験者毎に異なる．同一の薬物ではあるが，異なる製剤を異なる被験者に投与した場合に示される血中薬物濃度の差異は，製剤から放出された薬物量や放出される速度の違いか，被験者の有する全身クリアランスの違いによるかを特定することは不可能である．両製剤を投与した場合に全身クリアランスは等しいという条件に揃えるならば，その場合には得られた血中薬物濃度の違いは，製剤からの薬物の放出量や放出速度の違いであると推定できる．

生物学的同等性試験は，製剤間の特性の比較を目的とするため，両製剤を投与した場合に全身クリアランスは等しいという条件に揃えることが必要である．それには，二つの方法がある．一つの方法は，両製剤を服用するそれぞれの被験者群が示す全身クリアランスの平均値が両被験者群で等しくなるようにすることである．個々の被験者ではやや異なっているため，平均値として同じ値にするには被験者数を多く取ることが必要となる．このような条件で得られた血中薬物濃度の違いは，製剤要因による違いと推定できる．もう一つの方法は，同一被験者に両製剤を服用していただくという方法である．同一被験者内でも，厳密に言うと，時期が異なれば全身クリアランスは少し変化しているが，異なる被験者間の全身クリアランスの差異に比べれば，遙かに小さい．そのため，少数の被験者を対象とした試験であっても，両製剤を服用した場合の全身クリアランスは等しいという条件は比較的容易に確保できる．しかし，この場合には，相対的に全身クリアランスの差異が小さいという条件を確保しているだけであるので，少数例での試験であることから，全身クリアランスの絶対値は多数の被験者を対象とした平均値と一致した値とは必ずしもならない可能性がある．そのため，生物学的同等性試験結果に示されているAUC値やCmax値は，同一試験内

の相対的比較に用いている値であり，他の試験結果とも比較できる絶対的な値ではない．この点を注意していただきたい．

参考データとして，tmax，kel の値の平均値も示し，それらの値については生物学的同等性の判定には用いないが，統計の検定の結果を示し，有意な差異が統計上認められる場合には，その理由をコメントすることとなっている．tmax 値は全身循環血中に薬物が移行する速度に依存する．Cmax も同様に全身循環血中に薬物が移行する速度にも依存する．そこで，tmax が治療上，重要な意味を持つ場合に限って，tmax を評価項目にすることにしており，通常は参考データという位置づけにしている．但し，統計上の手法として検定を行い，有意差が検出された場合には，臨床上の意味については見解を示すことになっている．

kel は原則的には，製剤に関わらない薬物固有の値である．そのため，kel も生物学的同等性の評価には用いない．この場合にも，統計上の手法として検定を行い，有意差が検出された場合には，推定できる理由や臨床上の意味については見解を示すことになっている．tmax，kel の値を検定により評価する場合，データの変動が少なく，まとまりすぎている場合には，小さな差異であっても有意差有りと判定してしまう場合がある．当然，この場合は，臨床的な重要性は全くない．検定では，このような例が出るので，統計上の有意性と臨床上の有意性を区別して議論しなければならないことがある．

溶出挙動データのみによる生物学的同等性の判定

ヒトを対象とする生物学的同等性試験を行い，その同等性を実証することが基本である．製剤に使っている添加剤の量や種類を一部変更した製剤（製剤処方を一部変更した製剤）を新たに臨床に提供する場合，変更しない前の製剤とヒトを対象とした生物学的同等性試験により同等性が示された場合は，一部変更した製剤の臨床上の有効性，安全性は変更前の製剤と同等であると判断される．

製剤に使っている添加剤の量や種類の変更の程度は種々あり得るが，その中で，従来の研究や経験からその変更幅では薬物血中濃度が変化することはあり得ないと考えられる変更もある．その場合も，原則論をもとに，全てヒト試験により生物学的同等性を示さなければならないとすることは，非科学的で，不合理である．そこで，ガイドラインでは，ヒト試験を行わなくてもよい変更幅（許容幅）を添加剤の種類との関連で規定している（経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性ガイドライン）．ガイドラインでは，添加剤の変更が許容幅に入っている場合にも，変更された医薬品中の主薬の主要な物理化学的特性が変化していないことを，更に，溶出挙動の同等性から判断するという構成を採用している．

この場合，注意しなければならないのは，溶出挙動の差異と投与後の血中薬物濃度の差異が対応しているということを前提にはしていない．もともと，薬物血中濃度が変化するとは考えられない許容幅を決定し，更に，変更された製剤の溶出挙動から見た物理化学的特性も同等とする範囲内に収まっていることで，変更後の医薬品の生物学的同等性は担保できていると見極める目的で行っている．

また，すでに臨床で用いられ，その臨床上の有効性，安全性が確認されている医薬品とは，その主薬の含量は異なるが，同用量を投与した場合の臨床上の有効性，安全性は同等である医薬品を開発する場合には，同用量を用いてヒトを対象とする生物学的同等性試験を行い，同等性が示された場合には，含量を同一に合わせた場合には臨床上の有効性，安全性が同等となる医薬品として判断している．

この場合も，原則的には，ヒト試験により生物学的同等性を示さなければならないが，主薬含量のみが異なり，製剤に使用されている添加剤の種類や量の相対的変化が殆どない場合にも，全てヒトを対象とする生物学的同等性試験により，生物学的同等性を確認しなければならないとすることは，非科学的で，不合理である．そこで，ガイドラインでは，すでに臨床上の有効性，安全性が確認されている製剤の主薬含量と添加剤含量の関係を中心に置き，主薬含量が異なる医薬品において添加剤含量が相対的に変化したとしても，薬物血中濃度を変化させることはない許容範囲内を設定した（含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン）．ガイドラインでは，添加剤の相対的変更率が許容幅に入っている場合にも，変更された医薬品中の主薬の主要な

物理化学的特性が変化していないことを，更に，溶出挙動の同等性から判断するという構成を採用している．

すでに医療において複数の含量製剤が存在する場合，厚労省はそれぞれのジェネリックメーカに，含量の異なる製剤をすべて揃えて販売することを求めている．そのため，今後，ヒトを対象とした生物学的同等性試験によって臨床的同等性を担保した医薬品と，溶出挙動の同等性によって臨床的同等性を担保した医薬品が医療に提供される例が多くなることが推定される．

以下，生物学的同等性試験を進めるステップに沿って，解説する．

標準製剤の選択

先発医薬品を標準医薬品として用いる．一般に，医薬品製剤はロット毎に製造されるが，それぞれ，品質規格に合格していることを確認して市場に出される．しかし，規格内であっても品質はロット毎に変動している．そこで，試験に用いる標準製剤は，先発医薬品の3ロットの溶出挙動を検討し，それらの中間に位置するロットをあてる．現実に標準製剤の品質が規格内ではあっても変動していることへの対応である．

試験製剤

ジェネリック医薬品として開発しようとしている製剤を試験製剤とする．既に実生産として大量生産に移っているものではないので，ロットはない．また，通常，実生産で行われる1ロットよりも小スケールで生産されているため，実生産時の製剤特性とは異なる可能性がある．そのようなことの歯止めとして，実生産ロットの1/10以上の大きさのロットの製品であることを求めている．また，承認後，実生産に移った場合に得られる製品と試験製剤は品質的に同等であることが必要とされている．

被験者の選択

被験者は，一般には，健康成人を用いる．2製剤の相対的関係を検討することが試験目的であるため，相対的関係が患者の場合と同じであれば，必ずしも患者を対象とした試験は必要としない．但し，適用患者が限定され，しかも，4条件（pH1.2，pH5.5～6.5，pH6.8～7.5，水）で測定された標準製剤と試験製剤の溶出曲線の比較において，1試験条件においても溶出挙動が大きく異なる場合には，健常人試験によって生物学的に同等であるとされても，患者群で生物学的に非同等となる可能性を否定できないので，該当する患者を被験者とする試験を行う．

予試験

開発メーカが該当する薬物の検討が初めての場合，生物学的同等性試験のプロトコル作成のための基礎情報を得る目的で，予試験を行う．その結果を元に，本試験のプロトコルを作成する．血中濃度のサンプリング時間，被験者数などである．AUC値は実測値のみで台形法で算出し，無限大時間まで外挿して算出した場合の80％以上になるようにサンプリング時間を設定する．被験者数は得られたそれぞれのパラメータ値の平均値と分散から，統計的に同等性を満たすための被験者数を見積もり，その値を参考に本試験の被験者数を決定する．但し，少数例での検討であるため，本試験での結果とは異なる可能性を有している．本試験での結果から見ると，サンプリング間隔が疎になってしまった，サンプリング期間が短くなってしまった，被験者数が少なくなってしまったなどの乖離が起こってしまっている可能性があるが，それら，全てのケースで，評価において，試験者（企業）側のリスクを上げる要因とはなっても，患者側のリスクは5％以下に維持されるので，予試験による見積もり間違いは，生物学的同等性の評価レベルを下げることにはならない．そのため，ガイドラインが示す試験条件にあわないデータは認めないという縛りはかけていない．

経口通常製剤

試験条件

原則的には，空腹時投与条件で試験を行う．但し，用法に食後投与が規定され，かつ，空腹時投与した場合，被験者への副作用の危険性が高まるおそれがある場合や，血中薬物濃度が低すぎ測定出来ない場合に限って，食後投与条件で試験を行うとしている．この場合にも，食餌は脂肪含量が低いものと

し，しかも，食餌摂取30分後に製剤を投与し，可能な限り製剤が食餌の影響を受けないように規定している．

このように，臨床条件では多くの場合食後投与であるが，生物学的同等性試験では，原則，空腹時投与としている．これは，食餌によって，消化管の蠕動運動の昂進，分泌液の分泌昂進，さらに食餌との直接的な混合など，製剤に対し外部的な力が加わることによって，製剤の崩壊や製剤中の薬物の溶出が促進され，製剤間の差異が縮小することを避けるための方法である．あくまで，製剤特性の評価を目的としているため，製剤特性の差異が大きく出る可能性のある条件を試験条件として設定し，その条件においても生物学的に同等であることによって，患者における過誤のリスクを抑える立場を堅持している．

本試験データに基づく生物学的同等性の評価

血中薬物濃度の実測値に基づき，各被験者のCmax値，AUC値を得る．原則，各パラメータ値の対数値を分散分析し，総残差値を用いて90％信頼区間を算出し，生物学的同等性の基準にそって評価する．

参考資料として，tmaxおよびkel（消失速度定数）は仮説検定法に基づいて統計的評価を加える．有意な差異が認められたときには，その原因について考察する．この結果は生物学的同等性の評価には加えない．

試験製剤の評価パラメータ値の平均値の90％信頼区間が同等性の評価基準に入らなかった場合，更に，1回の追加試験を行うことが出来る．追加試験の結果は1回目の試験結果と統合し，同様に90％信頼区間により同等性を評価する．但し，試験製剤の評価パラメータ値の平均値が標準製剤の90～111％の範囲にあるが，90％信頼区間が生物学的同等性の評価基準を満たさなかった場合は，主に，該当する薬物の個体内変動が大きいためと推定される．その場合，4条件（pH1.2，pH5.5～6.5，pH6.8～7.5，水）における試験製剤の溶出挙動に標準製剤との類似性が認められた場合は，ヒトを対象とした追加試験を行うことなく，生物学的に同等と判定できる．

溶出挙動の比較

4試験条件（pH1.2, pH5.5～6.5, pH6.8～7.5, 水）で測定された溶出挙動の製剤間の比較に関するデータは，上記追加試験の免除として用いた場合は，類似性を有することが同等性の評価データとなる．一方，追加試験の免除に用いていない場合は，単なる参考データである．この場合には，当然，溶出挙動の類似性を有することは，生物学的同等性の条件とはならない．本情報集においても，溶出挙動に関する比較データを収載しているが，生物学的同等性評価に用いる場合と，単なる参考データである場合がある．溶出挙動は類似していなくても，ヒト試験で同等が示されれば良い．溶出挙動の類似性が生物学的同等性の前提ではない．

製剤処方を一部変更した製剤，含量が異なる経口固形製剤のそれぞれの生物学的同等性を溶出挙動の同等性データによって担保するケースの場合，その根拠となっている製剤処方変更の程度（水準）を明らかにし，その上で，溶出曲線および溶出挙動の同等性の程度を表す数値を示す．この数値が生物学的同等性を評価するデータとなる．

経口徐放性製剤

経口徐放性製剤の場合には，上記の通常製剤とは異なる条件が負荷される．投与された製剤は消化管の多様な生理的環境を通過しながら薬物を放出する．生物学的同等性を安定的に保証するためには，ヒト試験による血中濃度が類似の挙動を取っているという確認だけでなく，製剤からの薬物放出が類似していることの担保も必要と考えた．そのため，試験製剤が標準製剤と製剤の大きさ，形状，比重，が類似し，しかも，見かけ上似通った放出挙動を示すことを，絶対的な条件としている．見かけ上似通った放出挙動を示すことは，複数試験条件（パドル50 rpm；pH1.2，pH3.0～5.0，pH6.8～7.5，水，pH6.8～7.5にポリソルベート80, 1.0％(W/V)添加，その他，パドル100 rpm, 200 rpm；回転バスケット法100 rpm, 200 rpm；崩壊試験器30ストローク/分，ディスク無し，30ストローク/分，ディスク有り）での溶出挙動がすべて類似していることで確認する．但し，この複数試験条件での類似性は，品質評価や品質管理には適用していない．

以上の条件にある医薬品について，ヒトを対象とした生物学的同等性試験を行う．この場合，空腹時投与での比較と合わせ，食後投与での比較も行い，両条件で生物学的同等性を示すことが必要である．食餌は脂肪含量が高い食餌とし，消化管内で製剤が受ける外部的環境を相対的に過酷にした条件での試験である．このような条件であっても，消化管内で両製剤の薬物放出の挙動が類似し，その結果として生物学的に同等であることを求めている．食後投与による試験は，臨床では食後投与が多いからと言った考察から選ばれたのでなく，製剤を過酷条件においても，制御機構の頑強さが両製剤で同等であると確認することを目的に実施する．

口腔内崩壊錠

口腔内崩壊錠の場合，ガイドラインには特別な記載はないが，運用上，付加的な試験が要求されている．服用される条件は一般的には，水を用いない条件での服用となるが，場合によっては，水と共に服用される可能性がある．そこで，水で服用されても生物学的同等性が保証されていることは，安全性の観点から重要である．そこで，水を用いる条件，水を用いない条件でも，生物学的に同等であることを要求している．

溶出試験

実生産のロットごとの品質を確認するための試験法である．原則，1時点における評価となっている．この規格に合格した製品が臨床に供給される．試験規格に合格していれば，ロット間の生物学的同等性は維持されている．規格を作成する場合は，当然，対象試験製剤の同等性を保証することを目的にしており，処方が異なる多銘柄製剤全ての同等性を保証するための検討は行われていない．また，規格設定においては，溶出速度と血中薬物濃度の相関性を基本に設定したものばかりでなく，同等性を保証するための下限の検討のみで設定された場合もあり，以上の理由から，記載された溶出試験条件によって，多銘柄製剤の溶出挙動を測定し，比較しても，その場合の，早い，遅いは，血中濃度の高い，低いとは，関係のない情報となり，比較することは無意味である．規格に入った製剤であるかどうかという点においてのみ用いる．

詳しくは，平成 18 年 11 月 24 日　薬食審査発第 1124004 号別添資料を見ていただきたい．ジェネリック研究，2（1），50-66 (2008) に掲載している．

プランルカスト錠 112.5 mg「AFP」

製造販売元：アルフレッサ ファーマ株式会社
製造販売承認年月日：2009 年 1 月 8 日

有効成分 1 錠中：プランルカスト水和物 112.5 mg　　剤形：素錠
標準製剤：オノンカプセル 112.5 mg（製造販売元：小野薬品工業株式会社）　剤形：カプセル
ロット番号：647FO

添加剤

プランルカスト錠 112.5 mg「AFP」[a] 1 錠中	乳糖水和物，デキストリン，低置換度ヒドロキシプロピルセルロース，結晶セルロース，タルク，ステアリン酸マグネシウム
オノンカプセル 112.5 mg [b] 1 カプセル中	マクロゴール 4000，ステアリン酸マグネシウム，乳糖水和物　カプセル本体にゼラチン，マクロゴール 4000，ラウリル硫酸ナトリウム，酸化チタンを含有する．

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の対数値の平均値の差の 90％信頼区間が許容域内（0.80 〜 1.25）

ヒト試験

プランルカスト水和物 225 mg（112.5 mg 製剤 × 2）を 14 名の健康成人男性に絶食投与し，血漿中濃度をプランルカスト水和物として測定

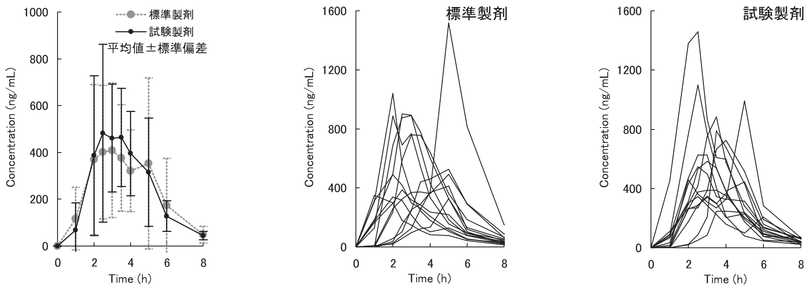

図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（8 h までを表示）

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
C_{max}, ng/mL		664.9 ± 347.7	665.4 ± 348.8	0.991（0.820 - 1.197）
$AUC_{0\text{-}24h}$, ng · h/mL		2105.6 ± 873.0	2101.3 ± 815.8	1.015（0.853 - 1.208）
（参考資料）	t_{max}, h	3.21 ± 1.46	3.25 ± 0.80	有意差無 [a]
	消失半減期 , h	2.97 ± 1.68	2.45 ± 1.31	$p < 0.05$ [a]

a）F 検定

溶出試験

規格：90 分 80％以上（パドル法 50 rpm，0.5％ポリソルベート 80 を添加した日局溶出試験第 2 液 900 mL）

溶出挙動（参考資料）

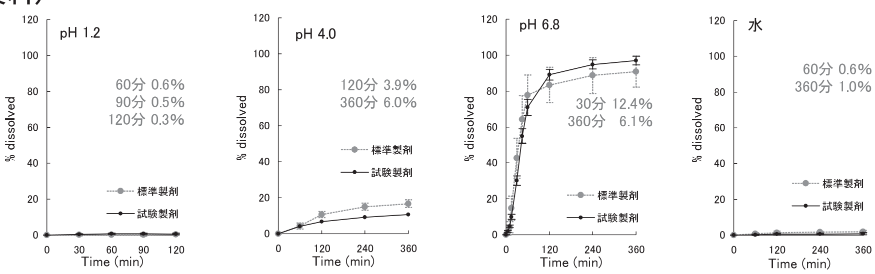

図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法，50 rpm．試験液に 0.5% Polysorbate 80 を添加（ただし , 水は無添加）．
図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．

プランルカストドライシロップ 10%「AFP」

製造販売元：アルフレッサ ファーマ株式会社
製造販売承認年月日：2007 年 3 月 15 日

有効成分 1g 中：プランルカスト水和物 100 mg　　剤形：ドライシロップ
標準製剤：オノンドライシロップ 10 %（製造販売元：小野薬品工業株式会社）　剤形：ドライシロップ
ロット番号：451TI

添加剤

プランルカストドライシロップ 10 %「AFP」[a] 1 g 中	白糖，トウモロコシデンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，アスパルテーム（L- フェニルアラニン化合物），香料，バニリン，エチルバニリン，アラビアゴム末，デキストリン
オノンドライシロップ 10 % [b] 1 g 中	トウモロコシデンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，精製白糖

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の対数値の平均値の差の 90 % 信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

ヒト試験

プランルカスト水和物 200 mg（ドライシロップとして 2 g）を 18 名の健康成人男性に絶食投与し，血漿中濃度をプランルカスト水和物として測定

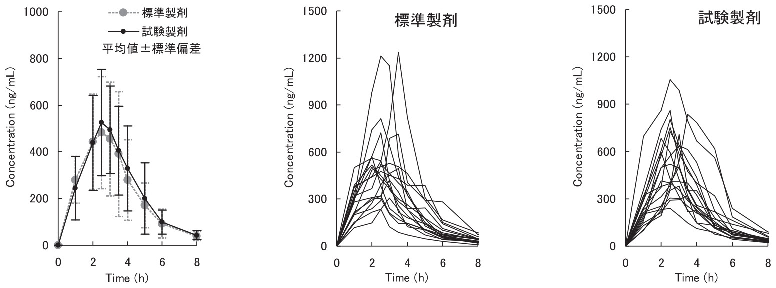

図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（8 h までを表示）

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90 % 信頼区間）
C_{max}, ng/mL		581.4 ± 278.4	597.1 ± 225.1	1.049（0.915 - 1.202）
$AUC_{0\text{-}24h}$, ng · h/mL		2021.6 ± 760.6	2120.3 ± 818.8	1.062（0.942 - 1.197）
（参考資料）	t_{max}, h	2.61 ± 0.53	2.67 ± 0.45	有意差無 [a]
	消失半減期 , h	3.63 ± 2.72	3.14 ± 2.54	有意差無 [a]

a）F 検定

溶出試験

規格：30 分 70 % 以上（パドル法 50 rpm，0.1 % ポリソルベート 80 を添加した日局溶出試験第 2 液 900 mL）
試料：ドライシロップ 0.5 g（プランルカスト水和物 50 mg）

溶出挙動（参考資料）

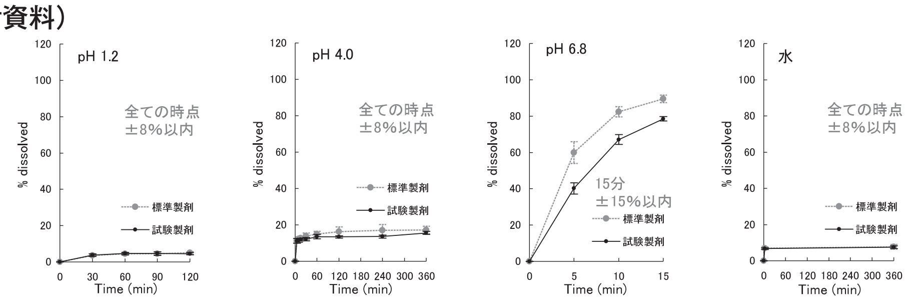

図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法，50 rpm．試験液に 0.1% Polysorbate 80 を添加（ただし , 水は無添加）．
試料量はドライシロップ 0.5 g（プランルカスト水和物 50 mg）．
図中の % は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．

プランルカスト DS 10%「オーハラ」

製造販売元：大原薬品工業株式会社
製造販売承認年月日：2007 年 3 月 15 日

有効成分 1 g 中：プランルカスト水和物 100 mg　　剤形：ドライシロップ
標準製剤：オノンドライシロップ 10 %（製造販売元：小野薬品工業株式会社）　　剤形：ドライシロップ
ロット番号：07-0101

添加剤

プランルカスト DS 10 %「オーハラ」[a] 1 g 中	精製白糖，トウモロコシデンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，軽質無水ケイ酸
オノンドライシロップ 10 %[b] 1 g 中	トウモロコシデンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，精製白糖

a) 企業からの回答．b) 添付文書より引用．

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$AUC_{0\text{-}24h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間は許容域内(0.80 ～ 1.25)であった．C_{max} の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間は許容域外であったが，点推定値の差は許容域内（0.90 ～ 1.11）であり，溶出の類似性により生物学的同等性が示された．

ヒト試験

プランルカスト水和物 225 mg を 20 名の健康成人男性に絶食投与し，血漿中濃度をプランルカスト水和物として測定

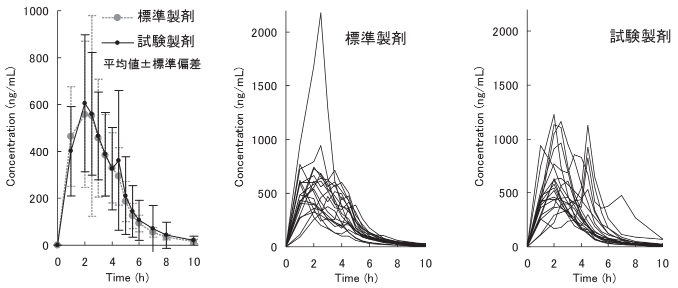

図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（10 h までを表示）

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90 %信頼区間）
C_{max}, ng/mL		678.5 ± 381.2	744.5 ± 282.6	1.110 (0.936 - 1.315)
$AUC_{0\text{-}24h}$, ng・h/mL		2314.1 ± 858.8	2388.7 ± 812.4	1.030 (0.912-1.163)
参考資料	t_{max}, h	2.1 ± 0.9	2.6 ± 1.1	有意差無[a]
	消失半減期,h	2.1 ± 0.8	2.1 ± 0.7	有意差無[a]

a) F 検定

溶出挙動

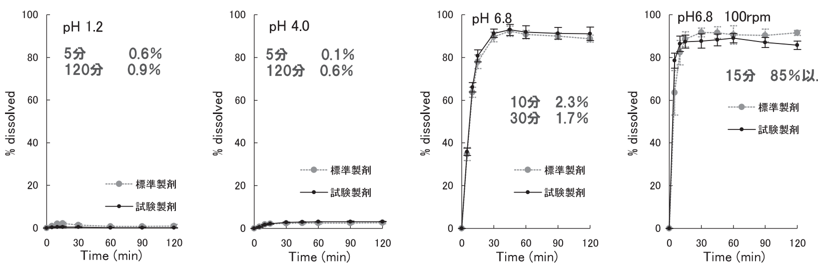

図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法，50 rpm．試験液に 0.1% Polysorbate 80 を添加．
試料量はドライシロップ 0.5 g（プランルカスト水和物 50 mg）．
図中の％値は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差（ただし，pH6.8 100 rpm は 15 分後の溶出率）．

表 2. パドル法（50 rpm）における平均溶出率（試料量：ドライシロップ 0.5 g）．溶出挙動は図 2 に示す．

試験液[a]	時間（分）	平均溶出率（%） 標準製剤	試験製剤
pH1.2	5	0.9	0.3
	120	1.0	0.1
pH4.0	5	0.8	0.7
	120	2.6	3.2
pH6.8	10	63.7	66.1
	30	89.6	91.3
pH6.8[b]	15	88.5	87.4

a) 試験液に 0.1 % Polysorbate 80 を添加．
b) 100rpm.

溶出試験

規格：30 分 70 %以上（パドル法 50 rpm，0.1 %ポリソルベート 80 を添加した日局溶出試験第 2 液 900 mL）
試料：ドライシロップ 0.5 g（プランルカスト水和物 50 mg）

プランルカストDS10%「アメル」

製造販売元：共和薬品工業株式会社
製造販売承認年月日：2007年3月15日

有効成分1g中：プランルカスト水和物100 mg　剤形：ドライシロップ
標準製剤：オノンドライシロップ10％（製造販売元：小野薬品工業株式会社）　剤形：ドライシロップ
ロット番号：445TM

添加剤

プランルカストDS10％「アメル」[a] 1g中	精製白糖，ヒプロメロース，トウモロコシデンプン
オノンドライシロップ10％[b] 1g中	トウモロコシデンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，精製白糖

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：C_{max}及び$AUC_{0\text{-}24h}$の対数値の平均値の差の90％信頼区間が許容域内（0.80～1.25）

ヒト試験

プランルカスト水和物100 mg（ドライシロップとして1 g）を20名の健康成人男性に絶食投与し，血漿中濃度をプランルカストとして測定

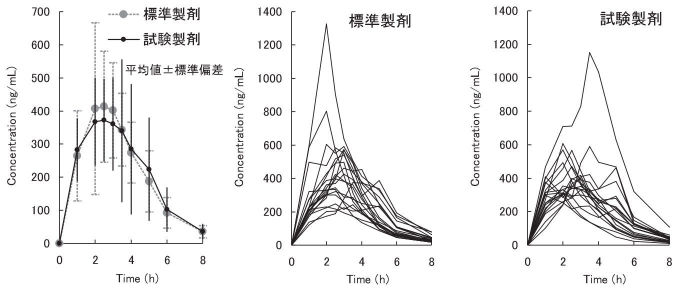

図1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（8 hまでを表示）

表1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
C_{max}, ng/mL		479.6 ± 247.7	456.4 ± 190.8	0.989（0.894 - 1.094）
$AUC_{0\text{-}24h}$, ng・h/mL		1834.4 ± 703.0	1844.5 ± 835.9	0.993（0.904 - 1.090）
（参考資料）	t_{max}, h	2.73 ± 0.68	2.43 ± 0.73	有意差無[a]
	消失半減期, h	1.52 ± 0.44	1.49 ± 0.38	有意差無[a]

a）F検定

溶出試験

規格：30分70％以上（パドル法50 rpm，0.5％ポリソルベート80を添加した日局溶出試験第2液900 mL）
試料：ドライシロップ1 g（プランルカスト水和物100 mg）

溶出挙動（参考資料）

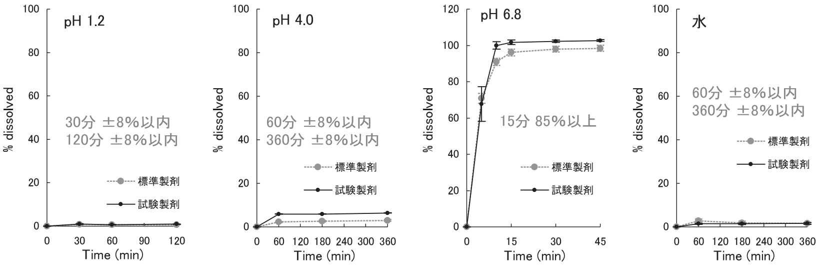

図2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法，50 rpm．pH1.2，pH4.0及びpH6.8の試験液にPolysorbate 80（0.1％）を添加．
試料量はドライシロップ1 g（プランルカスト水和物100 mg）．
図中の％値は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差（ただし，pH6.8は15分後の溶出率）．

プランルカスト錠 112.5「EK」

製造販売元：小林化工株式会社
製造販売承認年月日：2007 年 3 月 14 日

有効成分 1 錠中：プランルカスト水和物 112.5 mg　　剤形：素錠
標準製剤：オノンカプセル 112.5 mg（製造販売元：小野薬品工業株式会社）　剤形：カプセル
ロット番号：343FC

添加剤

プランルカスト錠 112.5「EK」[a] 1 錠中	乳糖水和物，結晶セルロース，エチルセルロース，カルメロースカルシウム，ステアリン酸マグネシウム，含水二酸化ケイ素
オノンカプセル 112.5 mg [b] 1 カプセル中	マクロゴール 4000，ステアリン酸マグネシウム，乳糖水和物　カプセル本体にゼラチン，マクロゴール 4000，ラウリル硫酸ナトリウム，酸化チタンを含有する．

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12h}$ の対数値の平均値の差の 90％信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

ヒト試験

プランルカスト水和物 225 mg（112.5 mg 製剤 × 2）を 14 名の健康成人男性に絶食投与し，血漿中濃度をプランルカストとして測定

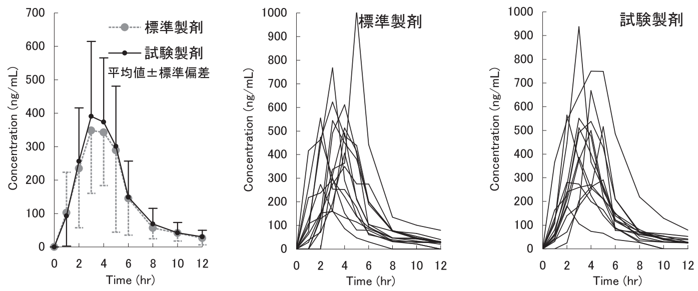

図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
C_{max}, ng/mL		505.1 ± 215.5	496.1 ± 205.5	0.986（0.88 - 1.106）
$AUC_{0\text{-}12h}$, ng · h/mL		1758.2 ± 675.3	1889.4 ± 918.7	1.045（0.925 - 1.181）
（参考資料）	t_{max}, h	3.3 ± 0.9	3.4 ± 1.0	有意差無 [a]
	消失半減期 , h	2.1 ± 0.7	2.1 ± 0.3	有意差無 [a]

a）F 検定

溶出試験

規格：60 分 75％以上（パドル法 100 rpm，3％ポリソルベート 80 を添加した日局崩壊試験法の第 2 液 900 mL）

溶出挙動（参考資料）

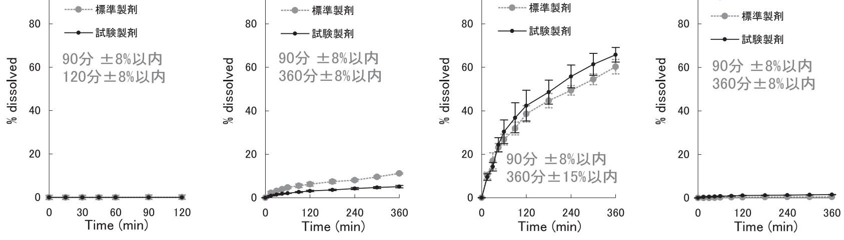

図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法，50 rpm.　試験液に 1.0% Polysorbate 80 を添加（ただし，水を除く）.
図中の％値は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差.

プランルカスト錠 225「EK」

製造販売元：小林化工株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 7 月 15 日

有効成分 1 錠中：プランルカスト水和物 225 mg　　剤形：素錠
標準製剤：プランルカスト錠 112.5「EK」(製造販売元：小林化工株式会社)　　剤形：素錠
ロット番号：T7FC01

添加剤

プランルカスト錠 225「EK」1 錠中	乳糖水和物，結晶セルロース，エチルセルロース，カルメロースカルシウム，ステアリン酸マグネシウム，含水二酸化ケイ素
プランルカスト錠 112.5 mg「EK」1 錠中	乳糖水和物，結晶セルロース，エチルセルロース，カルメロースカルシウム，ステアリン酸マグネシウム，含水二酸化ケイ素

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン」の A 水準に従った溶出試験の同等性により，生物学的同等性が示された.

生物学的同等性の判定：溶出挙動が同等

表 1. 規格試験条件 a) における平均溶出率の差

時間（分）	平均溶出率（%）		溶出率の差（%）
	標準製剤	試験製剤	
5	42.2	41.7	-0.5
60	82.1	79.5	-2.6

a) パドル法，100 rpm，3 %ポリソルベート 80 を添加した日局崩壊試験法の第 2 液 900 mL

溶出挙動

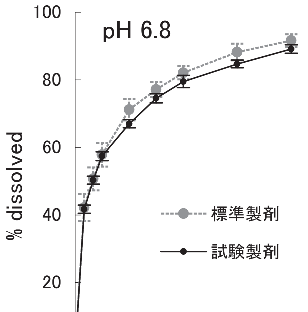

図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法, 100 rpm. 試験液に 3.0% Polysorbate 80 を添加.

溶出試験

規格：60 分 75 %以上（パドル法 100 rpm, 3 %ポリソルベート 80 を添加した日局崩壊試験法の第 2 液 900 mL）

プランルカストDS10%「EK」

製造販売元：小林化工株式会社
製造販売承認年月日：2007年3月15日

有効成分1g中：プランルカスト水和物100 mg　　剤形：ドライシロップ
標準製剤：オノンドライシロップ10％（製造販売元：小野薬品工業株式会社）　剤形：ドライシロップ
ロット番号：451TI

添加剤

プランルカストDS10％「EK」[a] 1g中	精製白糖，トウモロコシデンプン，リン酸水素カルシウム水和物，サッカリンナトリウム水和物，ヒドロキシプロピルセルロース，香料
オノンドライシロップ10％[b] 1g中	トウモロコシデンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，精製白糖

a) 企業からの回答．b) 添付文書より引用．

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：C_{max}及び$AUC_{0\text{-}12h}$の対数値の平均値の差の90％信頼区間が許容域内（0.80～1.25）

ヒト試験

プランルカスト水和物100 mg（ドライシロップとして1g）を14名の健康成人男性に絶食投与し，血漿中濃度をプランルカストとして測定

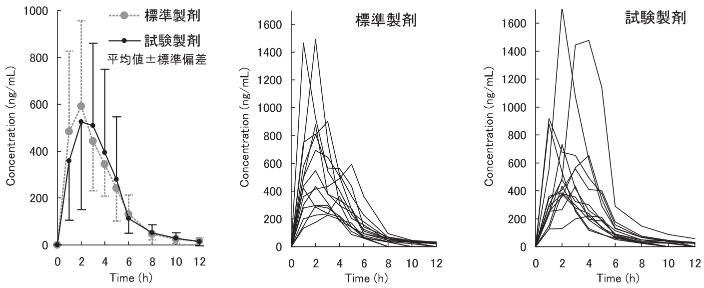

図1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
C_{max}, ng/mL		672.4 ± 405.6	688.0 ± 435.6	1.025（0.968 - 1.087）
$AUC_{0\text{-}12h}$, ng・h/mL		2457.8 ± 1085.6	2410.5 ± 1383.5	0.957（0.856 - 1.071）
（参考資料）	t_{max}, h	2.4 ± 1.1	2.4 ± 1.0	有意差無[a]
	消失半減期, h	1.8 ± 0.1	1.7 ± 0.3	有意差無[a]

a) F検定

溶出試験

規格：30分70％以上（パドル法50 rpm，0.03％ポリソルベート80を添加した日局溶出試験第2液900 mL）
試料：ドライシロップ1g（プランルカスト水和物100 mg）

溶出挙動（参考資料）

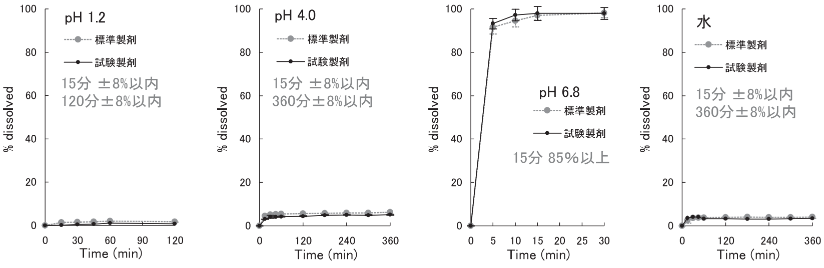

図2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法，50 rpm．試験液に0.1％ Polysorbate 80を添加（ただし，水を除く）．
試料量はドライシロップ1g（プランルカスト水和物100 mg）．
図中の％値は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差（ただし，pH6.8は15分後の溶出率）．

プランルカストカプセル 112.5 mg「サワイ」

製造販売元：沢井製薬株式会社
製造販売承認年月日：2009 年 1 月 8 日

有効成分 1 カプセル中：プランルカスト水和物 112.5 mg　　剤形：カプセル
標準製剤：オノンカプセル 112.5 mg（製造販売元：小野薬品工業株式会社）　剤形：カプセル
ロット番号：741FH

添加剤

プランルカストカプセル 112.5 mg「サワイ」a) 1 カプセル中	グリセリン脂肪酸エステル，ステアリン酸マグネシウム，ゼラチン，タルク，マクロゴール 4000，モノラウリン酸ソルビタン　カプセル本体に酸化チタン，ゼラチン，マクロゴール 4000，ラウリル硫酸ナトリウムを含有する．
オノンカプセル 112.5 mg b) 1 カプセル中	マクロゴール 4000，ステアリン酸マグネシウム，乳糖水和物　カプセル本体にゼラチン，マクロゴール 4000，ラウリル硫酸ナトリウム，酸化チタンを含有する．

a) 企業からの回答．b) 添付文書より引用．

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8h}$ の対数値の平均値の差の 90％信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

ヒト試験

プランルカスト水和物 112.5 mg を 24 名の健康成人男性に絶食投与し，血漿中濃度をプランルカストとして測定

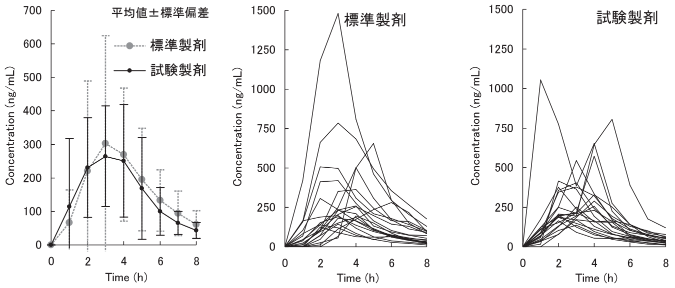

図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
C_{max}, ng/mL		372 ± 309	366 ± 230	1.06（0.91 - 1.23）
$AUC_{0\text{-}8h}$, ng・h/mL		1313 ± 1054	1216 ± 649	1.03（0.88 - 1.22）
（参考資料）	t_{max}, h	3.4 ± 1.1	2.9 ± 0.9	有意差無 a)
	消失半減期 , h	1.8 ± 0.5	1.8 ± 0.5	有意差無 a)

a) F 検定

溶出試験

規格：90 分 80％以上（パドル法 100 rpm，0.5％ポリソルベート 80 を添加した日局溶出試験第 2 液 900 mL）

溶出挙動（参考資料）

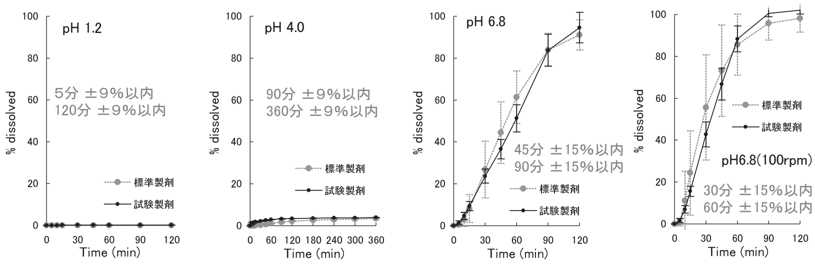

図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法，50 rpm．試験液に 0.1％ Polysorbate 80 を添加．
図中の％値は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．

プランルカスト DS10%「サワイ」

製造販売元：沢井製薬株式会社
製造販売承認年月日：2007 年 3 月 15 日

有効成分 1g 中：プランルカスト水和物 100 mg　　剤形：ドライシロップ
標準製剤：オノンドライシロップ 10 %（製造販売元：小野薬品工業株式会社）　剤形：ドライシロップ
ロット番号：483TP

添加剤

プランルカスト DS10 %「サワイ」[a] 1 g 中	軽質無水ケイ酸，白糖，ヒドロキシプロピルセルロース，部分アルファー化デンプン
オノンドライシロップ 10 % [b] 1 g 中	トウモロコシデンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，精製白糖

a) 企業からの回答．b) 添付文書より引用．

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$AUC_{0\text{-}8h}$ の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間は許容域内（0.80 ～ 1.25）であった．C_{max} の対数値の平均値の差の 90 %信頼区間は許容域外であったが，点推定値の差は許容域内（0.90 ～ 1.11）であり，溶出の類似性により生物学的同等性が示された．

ヒト試験

プランルカスト水和物 100 mg（ドライシロップとして 1 g）を 20 名の健康成人男性に絶食投与し，血漿中濃度をプランルカストとして測定

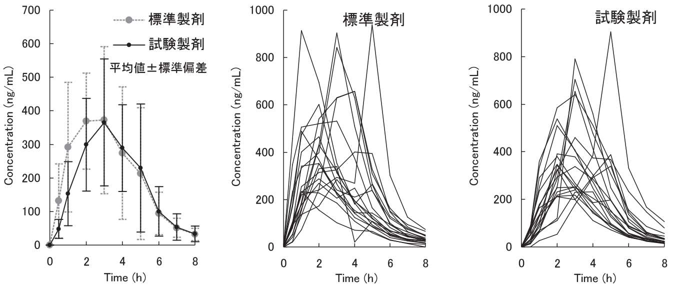

図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90 %信頼区間）
C_{max}, ng/mL	509 ± 238	450 ± 196	0.901 (0.79 - 1.03)
$AUC_{0\text{-}8h}$, ng・h/mL	1676 ± 662	1492 ± 524	0.91 (0.82 - 1.01)
参考資料 t_{max}, h	2.5 ± 1.1	3.0 ± 1.0	有意差無 [a]
参考資料 消失半減期, h	1.3 ± 0.3	1.3 ± 0.2	有意差無 [a]

a) F 検定

溶出挙動

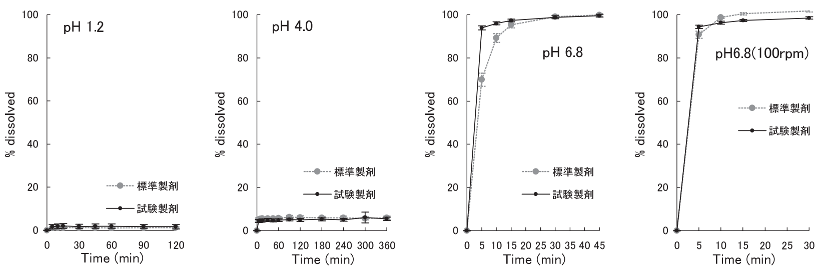

図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法，50 rpm．試験液に 0.1% Polysorbate 80 を添加．試料量はドライシロップ 1 g（プランルカスト水和物 100 mg）．

表 2. パドル法（50 rpm）における平均溶出率（試料量：ドライシロップ 1 g）．溶出挙動は図 2 に示す．

試験液 [a]	時間（分）	平均溶出率（%） 標準製剤	試験製剤
pH1.2	5	1.1	1.7
	120	1.2	1.7
pH4.0	5	5.2	4.5
	360	6.0	5.5
pH6.8	15	95.3	97.3
pH6.8 [b]	15	100.4	97.3

a) 試験液に 0.1 % Polysorbate 80 を添加．
b) 100 rpm．

溶出試験

規格：30 分 70 %以上（パドル法 50 rpm，0.035 %ポリソルベート 80 を添加した日局溶出試験第 2 液 900 mL）
試料：ドライシロップ 1 g（プランルカスト水和物 100 mg）

プランルカストカプセル 112.5 mg「科研」

製造販売元：シオノケミカル株式会社
製造販売承認年月日：2007 年 3 月 15 日

有効成分 1 カプセル中：プランルカスト水和物 112.5 mg　　剤形：カプセル
標準製剤：オノンカプセル 112.5 mg（製造販売元：小野薬品工業株式会社）　剤形：カプセル
ロット番号：447FH

添加剤

プランルカストカプセル 112.5 mg「科研」[a] 1 カプセル中	部分アルファー化デンプン，乳糖水和物，軽質無水ケイ酸，プルラン，含水二酸化ケイ素，ステアリン酸マグネシウム　カプセル本体にゼラチン，酸化チタン，ラウリル硫酸ナトリウム，マクロゴール 4000 を含有する．
オノンカプセル 112.5 mg [b] 1 カプセル中	マクロゴール 4000，ステアリン酸マグネシウム，乳糖水和物　カプセル本体にゼラチン，マクロゴール 4000，ラウリル硫酸ナトリウム，酸化チタンを含有する．

a) 企業からの回答．b) 添付文書より引用．

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の対数値の平均値の差の 90％信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

ヒト試験

プランルカスト水和物 112.5 mg を 30 名の健康成人男性に絶食投与し，血漿中濃度をプランルカスト水和物として測定

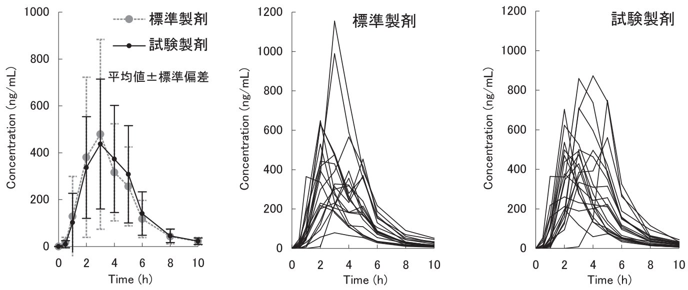

図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（10 h までを表示）

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
C_{max}, ng/mL		588.5 ± 405.8	567.1 ± 253.3	1.06（0.92 - 1.23）
$AUC_{0\text{-}24h}$, ng・h/mL		1956.8 ± 1227.7	1998.4 ± 924.3	1.09（0.98 - 1.21）
（参考資料）	t_{max}, h	3.1 ± 1.1	3.1 ± 1.1	有意差無 [a]
	消失半減期 , h	4.3 ± 3.7	3.3 ± 1.9	—

a) F 検定

溶出試験

規格：90 分 70％以上（パドル法 50 rpm，1.0％ポリソルベート 80 を添加した日局溶出試験第 2 液 900 mL）

溶出挙動（参考資料）

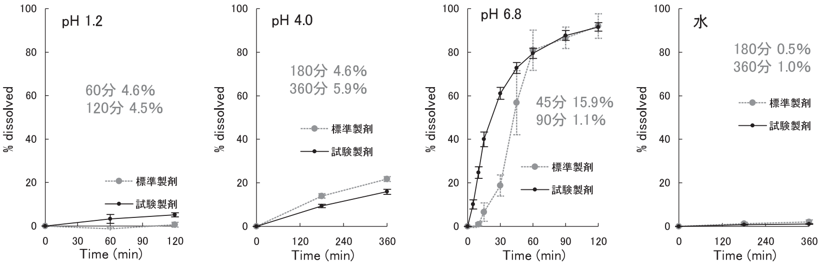

図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法, 50 rpm．試験液に 1.0% Polysorbate 80 を添加（ただし, 水は無添加）．
図中の％値は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．

プランルカストカプセル112.5mg「DK」

製造販売元：大興製薬株式会社
製造販売承認年月日：2007年3月15日

有効成分1カプセル中：プランルカスト水和物112.5 mg　　剤形：カプセル
標準製剤：オノンカプセル112.5 mg（製造販売元：小野薬品工業株式会社）　剤形：カプセル
ロット番号：447FH

添加剤

プランルカストカプセル112.5 mg「DK」[a] 1カプセル中	部分アルファー化デンプン，乳糖水和物，軽質無水ケイ酸，プルラン，含水二酸化ケイ素，ステアリン酸マグネシウム　カプセル本体にゼラチン，酸化チタン，ラウリル硫酸ナトリウム，マクロゴール4000を含有する．
オノンカプセル112.5 mg[b] 1カプセル中	マクロゴール4000，ステアリン酸マグネシウム，乳糖水和物　カプセル本体にゼラチン，マクロゴール4000，ラウリル硫酸ナトリウム，酸化チタンを含有する．

a) 企業からの回答．b) 添付文書より引用．

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：C_{max}及び$AUC_{0\text{-}24h}$の対数値の平均値の差の90％信頼区間が許容域内（0.80～1.25）

ヒト試験

プランルカスト水和物112.5 mgを30名の健康成人男性に絶食投与し，血漿中濃度をプランルカスト水和物として測定

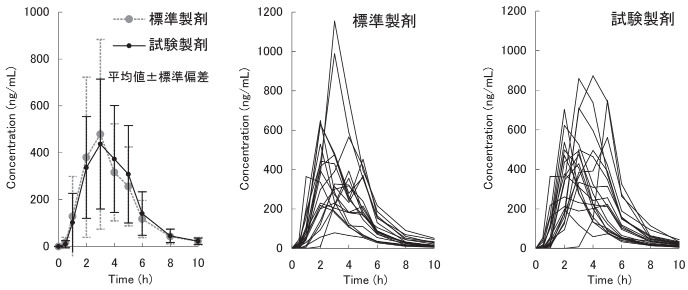

図1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（10 hまでを表示）

表1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
C_{max}, ng/mL		588.5 ± 405.8	567.1 ± 253.3	1.06（0.92 - 1.23）
$AUC_{0\text{-}24h}$, ng・h/mL		1956.8 ± 1227.7	1998.4 ± 924.3	1.09（0.98 - 1.21）
（参考資料）	t_{max}, h	3.1 ± 1.1	3.1 ± 1.1	有意差無[a]
	消失半減期, h	4.3 ± 3.7	3.3 ± 1.9	—

a) F検定

溶出試験

規格：90分70％以上（パドル法50 rpm，1.0％ポリソルベート80を添加した日局溶出試験第2液900 mL）

溶出挙動（参考資料）

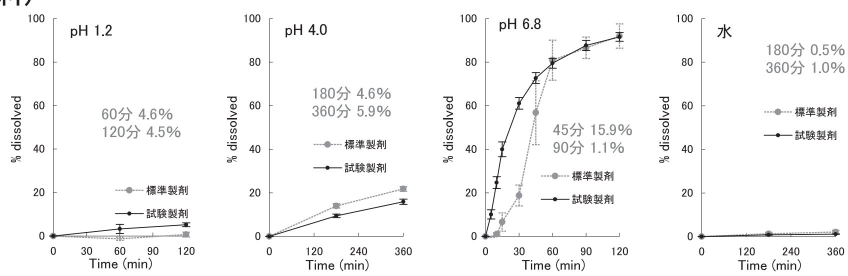

図2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法, 50 rpm. 試験液に1.0% Polysorbate 80を添加（ただし, 水は無添加）.
図中の％値は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差.

プランルカストドライシロップ 10%「DK」

製造販売元：大興製薬株式会社
製造販売承認年月日：2007 年 3 月 15 日

有効成分 1g 中：プランルカスト水和物 100 mg　　剤形：ドライシロップ
標準製剤：オノンドライシロップ 10％（製造販売元：小野薬品工業株式会社）　剤形：ドライシロップ
ロット番号：444TJ

添加剤

プランルカストドライシロップ 10％「DK」[a] 1 g 中	乳糖水和物，部分アルファー化澱粉，サッカリンナトリウム水和物，ヒドロキシプロピルセルロース，軽質無水ケイ酸，含水二酸化ケイ素
オノンドライシロップ 10％[b] 1 g 中	トウモロコシデンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，精製白糖

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の対数値の平均値の差の 90％信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

ヒト試験

プランルカスト水和物 100 mg（ドライシロップとして 1 g）を 30 名の健康成人男性に絶食投与し，血漿中濃度をプランルカスト水和物として測定

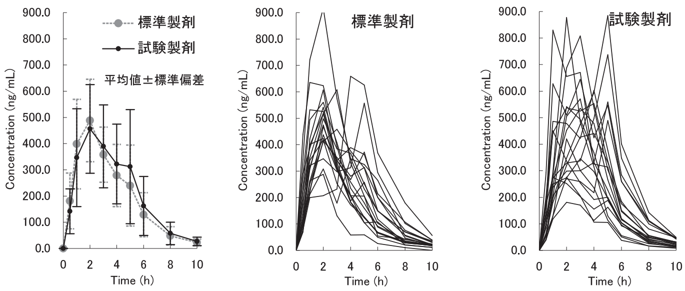

図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（10 h までを表示）

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
C_{max}, ng/mL		532.9 ± 152.9	557.2 ± 189.6	1.02（0.93 - 1.12）
$AUC_{0\text{-}24h}$, ng · h/mL		2230.4 ± 678.6	2376.7 ± 864.5	1.04（0.96 - 1.13）
（参考資料）	t_{max}, h	2.2 ± 0.9	2.7 ± 1.3	有意差無[a]
	消失半減期 , h	6.2 ± 4.9	5.4 ± 3.7	—

a）F 検定

溶出試験

規格：30 分 70％以上（パドル法 50 rpm，0.2％ポリソルベート 80 を添加した日局溶出試験第 2 液 900 mL）
試料：ドライシロップ 1 g（プランルカスト水和物 100 mg）

溶出挙動（参考資料）

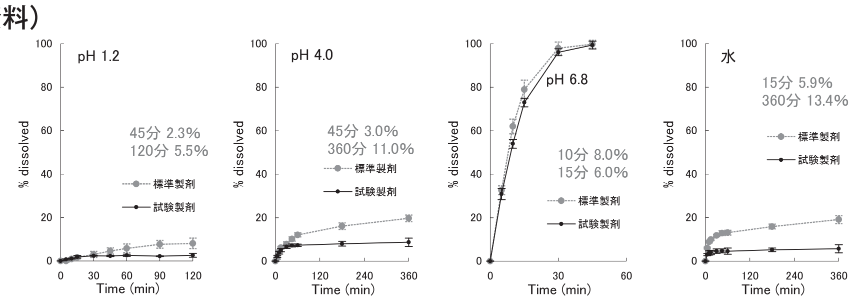

図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法，50 rpm．試験液に 0.1% Polysorbate 80 を添加（ただし，水は無添加）．
試料量はドライシロップ 1 g（プランルカスト水和物 100 mg）．
図中の％値は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．

プランルカスト錠 112.5 mg「TYK」

製造販売元：大正薬品工業株式会社
製造販売承認年月日：2009 年 1 月 8 日

有効成分 1 錠中：プランルカスト水和物 112.5 mg　　剤形：素錠
標準製剤：オノンカプセル 112.5 mg（製造販売元：小野薬品工業株式会社）　剤形：カプセル
ロット番号：647FO

添加剤

プランルカスト錠 112.5 mg「TYK」[a] 1 錠中	乳糖水和物，デキストリン，低置換度ヒドロキシプロピルセルロース，結晶セルロース，タルク，ステアリン酸マグネシウム
オノンカプセル 112.5 mg [b] 1 カプセル中	マクロゴール 4000，ステアリン酸マグネシウム，乳糖水和物　カプセル本体にゼラチン，マクロゴール 4000，ラウリル硫酸ナトリウム，酸化チタンを含有する．

a) 企業からの回答．b) 添付文書より引用．

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の対数値の平均値の差の 90％信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

ヒト試験

プランルカスト水和物 225 mg（112.5 mg 製剤 × 2）を 14 名の健康成人男性に絶食投与し，血漿中濃度をプランルカスト水和物として測定

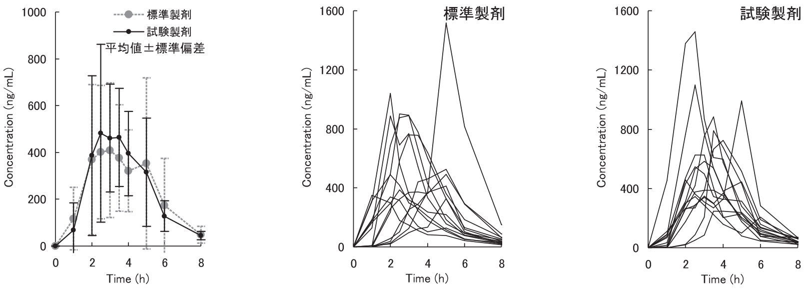

図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（8 h までを表示）

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
C_{max}, ng/mL		664.9 ± 347.7	665.4 ± 348.7	0.991（0.82 - 1.197）
$AUC_{0\text{-}24h}$, ng · h/mL		2105.6 ± 873	2101.3 ± 815.8	1.015（0.853 - 1.208）
（参考資料）	t_{max}, h	3.21 ± 1.46	3.25 ± 0.8	有意差無 [a]
	消失半減期 , h	2.97 ± 1.68	2.45 ± 1.31	$p < 0.05$ [a]

a）F 検定

溶出試験

規格：90 分 80％以上（パドル法 100 rpm，0.5％ポリソルベート 80 を添加した日局溶出試験第 2 液 900 mL）

溶出挙動（参考資料）

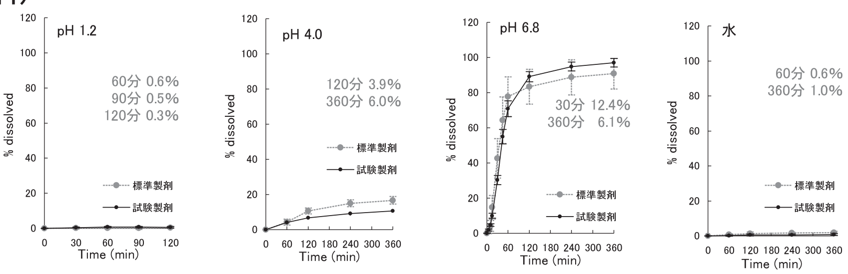

図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法，50 rpm．試験液に 0.5% Polysorbate 80 を添加（ただし , 水は無添加）．
図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．

プランルカストDS10%「TYK」

製造販売元：大正薬品工業株式会社
製造販売承認年月日：2007年3月15日

有効成分1g中：プランルカスト水和物100 mg　　剤形：ドライシロップ
標準製剤：オノンドライシロップ10％（製造販売元：小野薬品工業株式会社）　剤形：ドライシロップ
ロット番号：451TI

添加剤

プランルカストDS10％「TYK」[a] 1g中	白糖，トウモロコシデンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物），香料
オノンドライシロップ10％[b] 1g中	トウモロコシデンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，精製白糖

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の対数値の平均値の差の90％信頼区間が許容域内（0.80～1.25）

ヒト試験

プランルカスト水和物200 mg（ドライシロップとして2g）を18名の健康成人男性に絶食投与し，血漿中濃度をプランルカスト水和物として測定

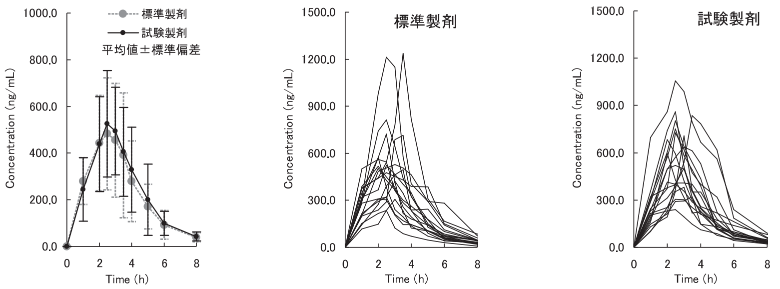

図1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（8hまでを表示）

表1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
C_{max}, ng/mL		581.4 ± 278.4	597.1 ± 225.1	1.049（0.915 - 1.202）
$AUC_{0\text{-}24h}$, ng・h/mL		2021.6 ± 760.6	2120.3 ± 818.8	1.062（0.942 - 1.197）
（参考資料）	t_{max}, h	2.61 ± 0.53	2.67 ± 0.45	有意差無[a]
	消失半減期, h	3.63 ± 2.72	3.14 ± 2.54	有意差無[a]

a）F検定

溶出試験

規格：30分70％以上（パドル法50 rpm，0.05％ポリソルベート80を添加した日局溶出試験第2液900 mL）
試料：ドライシロップ0.5g（プランルカスト水和物50 mg）

溶出挙動（参考資料）

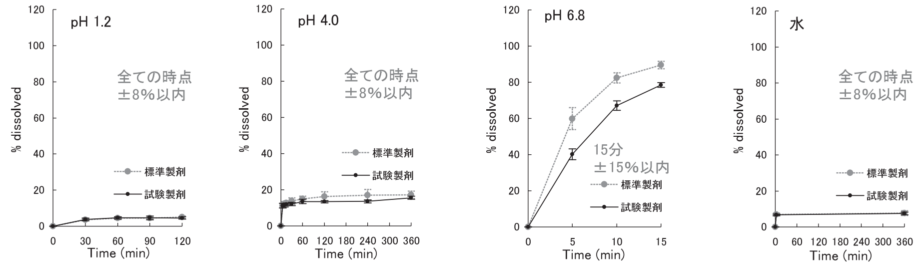

図2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法，50 rpm．試験液に0.1% Polysorbate 80を添加（ただし，水は無添加）．
試料量はドライシロップ0.5g（プランルカスト水和物50 mg）．
図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．

プランルカスト DS10%「タカタ」

製造販売元：高田製薬株式会社
製造販売承認年月日：2007 年 3 月 15 日

有効成分 1g 中：プランルカスト水和物 100 mg　　剤形：ドライシロップ
標準製剤：オノンドライシロップ 10％（製造販売元：小野薬品工業株式会社）　剤形：ドライシロップ
ロット番号：582 TD

添加剤

プランルカスト DS10％「タカタ」[a] 1g 中	D- マンニトール，エリスリトール，サッカリンナトリウム水和物，アセスルファムカリウム，ヒプロメロース，ヒドロキシプロピルセルロース，含水二酸化ケイ素
オノンドライシロップ 10％ [b] 1g 中	トウモロコシデンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，精製白糖

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の対数値の平均値の差の 90％信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

ヒト試験

プランルカスト水和物 225 mg（ドライシロップとして 2.25 g）を 24 名の健康成人男性に絶食投与し，血漿中濃度をプランルカストとして測定

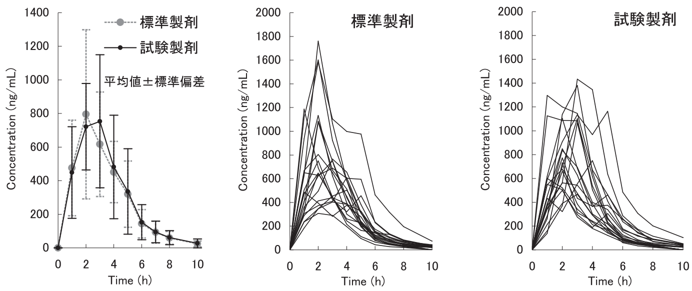

図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（10 h までを表示）

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
C_{max}, ng/mL		889.7 ± 452.1	897.4 ± 317.8	1.066（0.938 - 1.212）
$AUC_{0\text{-}24h}$, ng · h/mL		3079.2 ± 1346.3	3218.7 ± 1449.8	1.035（0.934 - 1.146）
（参考資料）	t_{max}, h	2.5 ± 0.9	2.3 ± 1.0	有意差無 [a]
	消失半減期 , h	1.9 ± 0.5	2.0 ± 0.5	有意差無 [a]

a）F 検定

溶出試験

規格：30 分 70％以上（パドル法 50 rpm，0.05％ポリソルベート 80 を添加した日局溶出試験第 2 液 900 mL）
試料：ドライシロップ 1 g（プランルカスト水和物 100 mg）

溶出挙動（参考資料）

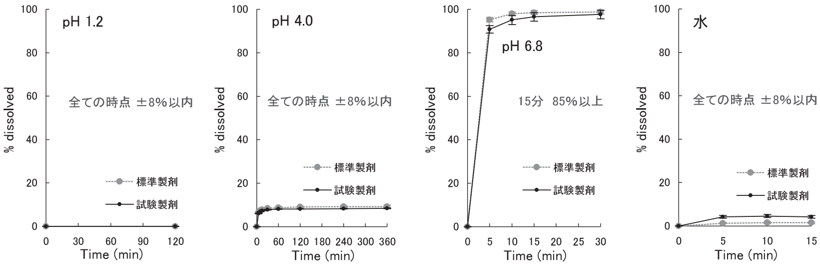

図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法，50 rpm．試験液に 0.1％ Polysorbate 80 を添加（ただし，水は無添加）．
試料量はドライシロップ 0.5 g（プランルカスト水和物 50 mg）．
図中の％は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差（ただし，pH6.8 は 15 分後の溶出率）．

プランルカストDS10%「TCK」

製造販売元：辰巳化学株式会社
製造販売承認年月日：2008年1月15日

有効成分1g中：プランルカスト水和物100 mg　　剤形：ドライシロップ
標準製剤：オノンドライシロップ10%（製造販売元：小野薬品工業株式会社）　　剤形：ドライシロップ
ロット番号：445TM

添加剤

プランルカストDS10%「TCK」[a] 1g中	精製白糖，ヒプロメロース，トウモロコシデンプン
オノンドライシロップ10%[b] 1g中	トウモロコシデンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，精製白糖

a) 企業からの回答．b) 添付文書より引用．

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：C_{max}及び$AUC_{0\text{-}24h}$の対数値の平均値の差の90%信頼区間が許容域内（0.80～1.25）

ヒト試験

プランルカスト水和物100 mg（ドライシロップとして1g）を20名の健康成人男性に絶食投与し，血漿中濃度をプランルカストとして測定

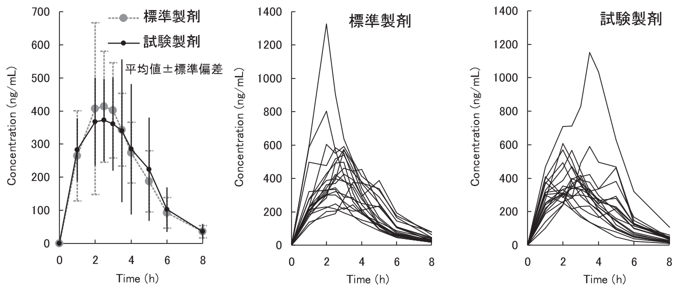

図1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（8hまでを表示）

表1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90%信頼区間）
C_{max}, ng/mL		479.6 ± 247.7	456.4 ± 190.8	0.989 (0.894 - 1.094)
$AUC_{0\text{-}24h}$, ng · h/mL		1834.4 ± 703.0	1844.5 ± 835.9	0.993 (0.904 - 1.090)
（参考資料）	t_{max}, h	2.73 ± 0.68	2.43 ± 0.73	有意差無[a]
	消失半減期, h	1.52 ± 0.44	1.49 ± 0.38	有意差無[a]

a) F検定

溶出試験

規格：30分70%以上（パドル法50 rpm，ポリソルベート80 0.5gに日局溶出試験第2液を加えて1000 mLとした液900 mL）
試料：ドライシロップ1g（プランルカスト水和物100 mg）

溶出挙動（参考資料）

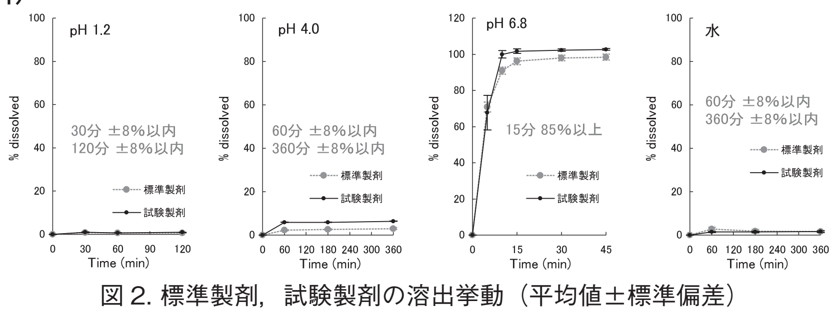

図2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法，50 rpm．pH1.2，pH4.0及びpH6.8の試験液にPolysorbate 80（0.1%）を添加．
試料量はドライシロップ1g（プランルカスト水和物100 mg）．
図中の%値は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差（ただし，pH6.8は15分後の溶出率）．

プランルカストカプセル 112.5 mg「トーワ」

製造販売元：東和薬品株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 7 月 11 日

有効成分 1 カプセル中：プランルカスト水和物 112.5 mg　　剤形：カプセル
標準製剤：オノンカプセル 112.5 mg（製造販売元：小野薬品工業株式会社）　剤形：カプセル
ロット番号：246FI

添加剤

プランルカストカプセル 112.5 mg「トーワ」[a)] 1 カプセル中	乳糖水和物，ヒドロキシプロピルセルロース，ヒプロメロース，ステアリン酸マグネシウム　カプセル本体にゼラチン，マクロゴール，酸化チタン，ラウリル硫酸ナトリウムを含有する．
オノンカプセル 112.5 mg [b)] 1 カプセル中	マクロゴール 4000，ステアリン酸マグネシウム，乳糖水和物　カプセル本体にゼラチン，マクロゴール 4000，ラウリル硫酸ナトリウム，酸化チタンを含有する．

a) 企業からの回答．b) 添付文書より引用．

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の対数値の平均値の差の 90％信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

ヒト試験

プランルカスト水和物 225 mg（112.5 mg 製剤 × 2）を 20 名の健康成人男性に絶食投与し，血漿中濃度をプランルカストとして測定

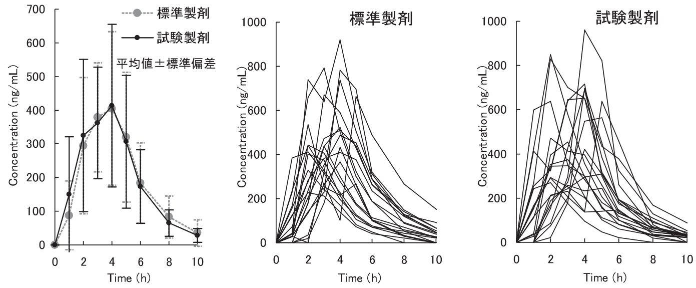

図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（10 h までを表示）

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
C_{max}, ng/mL		526.1 ± 178.2	536.0 ± 216.0	0.991（0.83 - 1.183）
$AUC_{0\text{-}24h}$, ng · h/mL		2016.1 ± 783.1	2016.5 ± 752.4	1.009（0.86 - 1.184）
（参考資料）	t_{max}, h	3.20 ± 1.01	3.25 ± 1.12	有意差無 [a)]
	消失半減期 , h	1.72 ± 0.42	1.98 ± 0.75	有意差無 [a)]

a) F 検定

溶出試験

規格：45 分 70％以上（パドル法 100 rpm，0.5％ポリソルベート 80 を添加した日局溶出試験第 2 液 900 mL）

溶出挙動（参考資料）

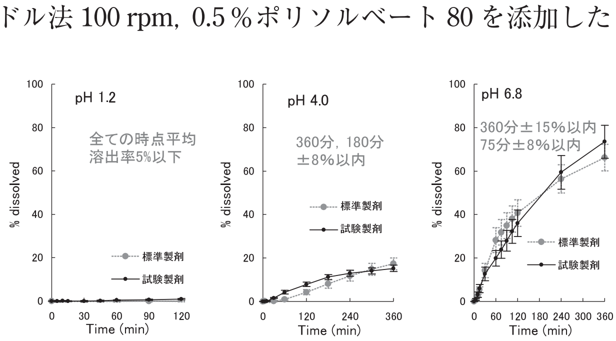

図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法，50 rpm．試験液に 1.0% Polysorbate 80 を添加．
図中の％値は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差（pH1.2 は溶出率）．

プランルカスト DS10%「トーワ」

製造販売元：東和薬品株式会社
製造販売承認年月日：2007 年 3 月 15 日

有効成分 1g 中：プランルカスト水和物 100 mg　　剤形：ドライシロップ
標準製剤：オノンドライシロップ 10 %（製造販売元：小野薬品工業株式会社）　　剤形：ドライシロップ
ロット番号：352TM

添加剤

プランルカスト DS10 %「トーワ」[a] 1 g 中	白糖，トウモロコシデンプン，サッカリンナトリウム水和物，タルク，香料，その他 1 成分
オノンドライシロップ 10 % [b] 1 g 中	トウモロコシデンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，精製白糖

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の対数値の平均値の差の 90 % 信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

ヒト試験

プランルカスト水和物 200 mg（ドライシロップとして 2 g）を 40 名の健康成人男性に絶食投与し，血漿中濃度をプランルカストとして測定

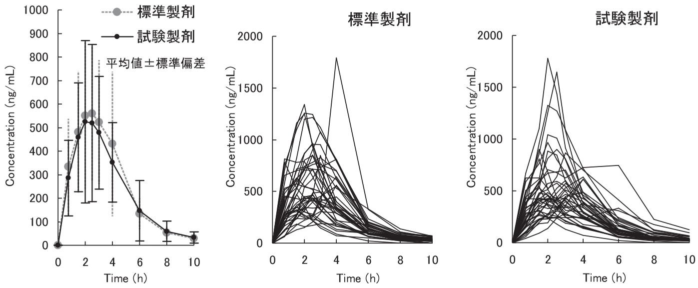

図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（10 h までを表示）

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90 % 信頼区間）
C_{max}, ng/mL		684.09 ± 344.22	636.45 ± 342.37	0.935（0.867 - 1.008）
$AUC_{0\text{-}24h}$, ng・h/mL		2548 ± 1093	2356 ± 1004	0.935（0.881 - 0.992）
（参考資料）	t_{max}, h	2.494 ± 0.798	2.500 ± 1.085	有意差無 [a]
	消失半減期 , h	1.857 ± 0.596	1.889 ± 0.423	有意差無 [a]

a）F 検定

溶出試験

規格：30 分 70 % 以上（パドル法 50 rpm，0.05 % ポリソルベート 80 を添加した日局溶出試験第 2 液 900 mL）
試料：ドライシロップ 1 g（プランルカスト水和物 100 mg）

溶出挙動（参考資料）

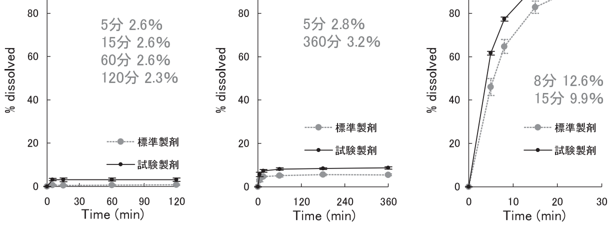

図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法，50 rpm．試験液に 0.1% Polysorbate 80 を添加．
試料量はドライシロップ 1 g（プランルカスト水和物 100 mg）．
図中の％値は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差

プランルカストカプセル 112.5 mg「日医工」

製造販売元：日医工株式会社
製造販売承認年月日：2007 年 3 月 14 日

有効成分 1 カプセル中：プランルカスト水和物 112.5 mg　　剤形：カプセル
標準製剤：オノンカプセル 112.5 mg（製造販売元：小野薬品工業株式会社）　剤形：カプセル
ロット番号：246FI

添加剤

プランルカストカプセル 112.5 mg「日医工」[a)] 1 カプセル中	乳糖，ヒドロキシプロピルセルロース，ヒプロメロース，ステアリン酸マグネシウム カプセル本体にゼラチン，マクロゴール，酸化チタン，ラウリル硫酸ナトリウムを含有する．
オノンカプセル 112.5 mg[b)] 1 カプセル中	マクロゴール 4000，ステアリン酸マグネシウム，乳糖水和物　カプセル本体にゼラチン，マクロゴール 4000，ラウリル硫酸ナトリウム，酸化チタンを含有する．

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12h}$ の対数値の平均値の差の 90％信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

ヒト試験

プランルカスト水和物 225 mg（112.5 mg 製剤 × 2）を 20 名の健康成人男性に絶食投与し，血漿中濃度をプランルカストとして測定

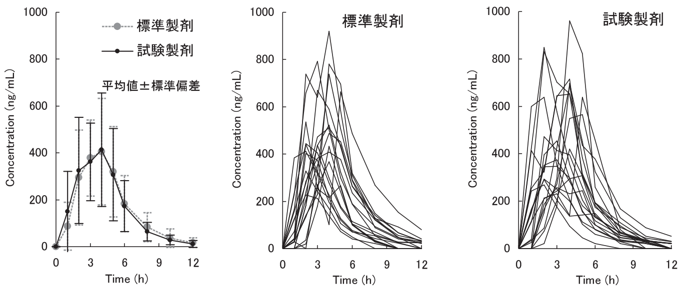

図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
C_{max}, ng/mL		526.1 ± 178.2	536.0 ± 216.0	0.991（0.830 - 1.183）
$AUC_{0\text{-}12h}$, ng・h/mL		2016.1 ± 783.1	2016.5 ± 752.4	1.009（0.860 - 1.184）
（参考資料）	t_{max}, h	3.20 ± 1.01	3.25 ± 1.12	有意差無 [a)]
	消失半減期 , h	1.72 ± 0.42	1.98 ± 0.75	—

a）F 検定

溶出試験

規格：90 分 80％以上（パドル法 100 rpm，0.5％ポリソルベート 80 を添加した日局溶出試験第 2 液 900 mL）

溶出挙動（参考資料）

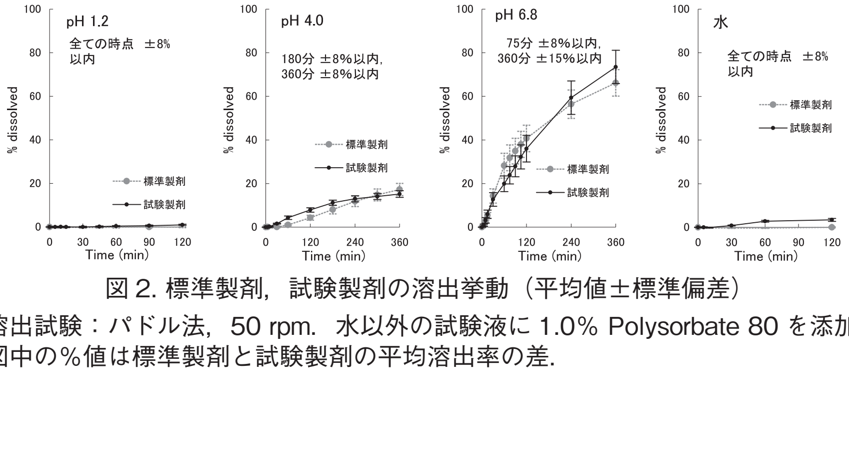

図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法，50 rpm．水以外の試験液に 1.0% Polysorbate 80 を添加．
図中の％値は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差．

プランルカストDS10%「日医工」

製造販売元：日医工株式会社
製造販売承認年月日：2007年3月14日

有効成分1g中：プランルカスト水和物100 mg　　剤形：ドライシロップ
標準製剤：オノンドライシロップ10％（製造販売元：小野薬品工業株式会社）　剤形：ドライシロップ
ロット番号：245TL

添加剤

プランルカストDS 10％「日医工」[a)]1 g中	白糖，トウモロコシデンプン，アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS，ヒドロキシプロピルセルロース
オノンドライシロップ10％[b)]1 g中	トウモロコシデンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，精製白糖

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：C_{max}及び$AUC_{0\text{-}10h}$の対数値の平均値の差の90％信頼区間が許容域内（0.80～1.25）

ヒト試験

プランルカスト水和物200 mg（ドライシロップとして2 g）を20名の健康成人男性に絶食投与し，血漿中濃度をプランルカストとして測定

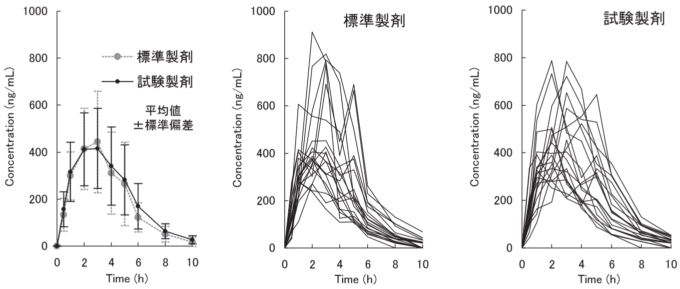

図1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
C_{max}, ng/mL		492.2 ± 198.2	508.4 ± 162.9	1.055（0.916 - 1.215）
$AUC_{0\text{-}10h}$, ng・h/mL		2024.1 ± 764.6	2173.1 ± 660.4	1.096（0.982 - 1.223）
（参考資料）	t_{max}, h	2.30 ± 1.03	2.35 ± 1.04	有意差無[a)]
	消失半減期, h	1.63 ± 0.38	1.62 ± 0.29	―

a）F検定

溶出試験

規格：30分70％以上（パドル法50 rpm，0.05％ポリソルベート80を添加した日局溶出試験第2液900 mL）
試料：ドライシロップ1 g（プランルカスト水和物100 mg）

溶出挙動（参考資料）

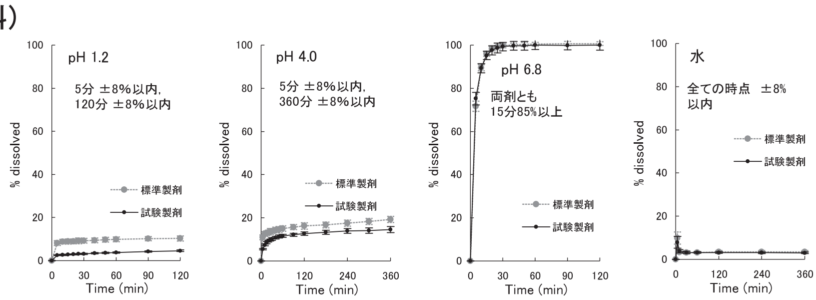

図2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法，50 rpm．水以外の試験液に0.1％ Polysorbate 80を添加．
試料量はドライシロップ1 g（プランルカスト水和物100 mg）．
図中の％値は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差（ただし，pH6.8は15分後の溶出率）．

プランルカストドライシロップ 10%「NP」

製造販売元：ニプロファーマ株式会社
製造販売承認年月日：2007 年 3 月 15 日

有効成分 1g 中：プランルカスト水和物 100 mg　　剤形：ドライシロップ
標準製剤：オノンドライシロップ 10 %（製造販売元：小野薬品工業株式会社）　剤形：ドライシロップ
ロット番号：541TH

添加剤

プランルカストドライシロップ 10 %「NP」[a] 1 g 中	精製白糖，乳糖水和物，トウモロコシデンプン，ヒドロキシプロピルセルロース
オノンドライシロップ 10 %[b] 1 g 中	トウモロコシデンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，精製白糖

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の対数値の平均値の差の 90 % 信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

ヒト試験

プランルカスト水和物 225 mg（ドライシロップとして 2.25 g）を 24 名の健康成人男性に絶食投与し，血漿中濃度をプランルカストとして測定

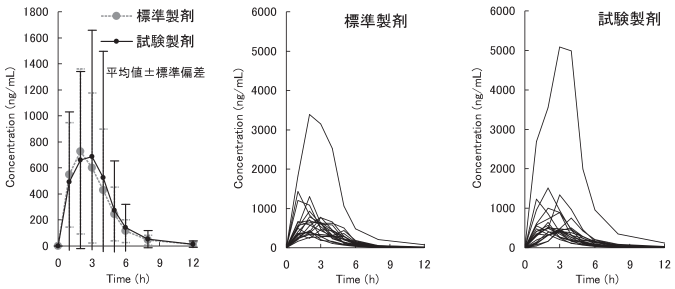

図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（12 h までを表示）

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90 % 信頼区間）
C_{max}, ng/mL		815.3 ± 628.0	855.7 ± 952.5	1.021（0.915 - 1.139）
$AUC_{0\text{-}24h}$, ng・h/mL		2964.4 ± 2491.4	3130.0 ± 4100.9	1.066（0.969 - 1.172）
（参考資料）	t_{max}, h	2.2 ± 0.8	2.3 ± 0.9	有意差無 [a]
	消失半減期 , h	2.1 ± 0.9	1.9 ± 0.7	有意差無 [a]

a）F 検定

溶出試験

規格：60 分 70 % 以上（パドル法 50 rpm，pH7.2 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 900 mL）
試料：ドライシロップ 0.5 g（プランルカスト水和物 50 mg）

溶出挙動（参考資料）

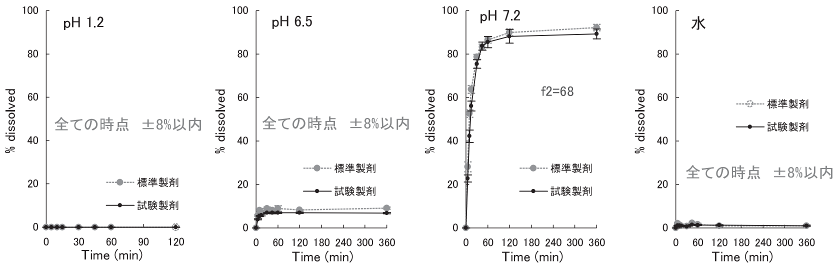

図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法，50 rpm.
試料量はドライシロップ 0.5 g（プランルカスト水和物 50 mg）.
pH7.2 の図の f 2 は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた.
それ以外の図中の％値は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差.

プランルカストカプセル 112.5 mg「マイラン」

製造販売元：マイラン製薬株式会社
製造販売承認年月日：2007 年 7 月 12 日

有効成分 1 カプセル中：プランルカスト水和物 112.5 mg　　　剤形：カプセル
標準製剤：オノンカプセル 112.5 mg（製造販売元：小野薬品工業株式会社）　剤形：カプセル
ロット番号：447FH

添加剤

プランルカストカプセル 112.5 mg「マイラン」[a)] 1 カプセル中	部分アルファー化デンプン，乳糖水和物，ステアリン酸マグネシウム，その他 3 成分 カプセル本体にゼラチン，酸化チタン，ラウリル硫酸ナトリウム，マクロゴール 4000 を含有する．
オノンカプセル 112.5 mg[b)] 1 カプセル中	マクロゴール 4000，ステアリン酸マグネシウム，乳糖水和物　カプセル本体にゼラチン，マクロゴール 4000，ラウリル硫酸ナトリウム，酸化チタンを含有する．

a) 企業からの回答．b) 添付文書より引用．

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の対数値の平均値の差の 90％信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

ヒト試験

プランルカスト水和物 112.5 mg を 30 名の健康成人男性に絶食投与し，血漿中濃度をプランルカスト水和物として測定

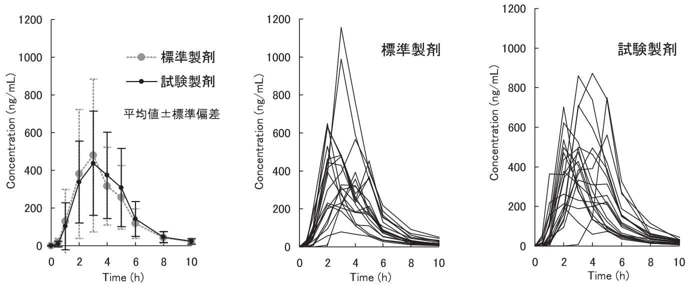

図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（10 h までを表示）

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
C_{max}, ng/mL		588 ± 405	567 ± 253	1.06（0.92 - 1.23）
$AUC_{0\text{-}24h}$, ng・h/mL		1956 ± 1227	1998 ± 924	1.09（0.98 - 1.21）
（参考資料）	t_{max}, h	3.0 ± 1.1	3.1 ± 1.0	有意差無 [a)]
	消失半減期 , h	4.33 ± 3.68	3.29 ± 1.93	$p < 0.05$ [a)]

a) F 検定

溶出試験

規格：90 分 70％以上（パドル法 50 rpm，0.1％ポリソルベート 80 を添加した日局溶出試験第 2 液 900 mL）

溶出挙動（参考資料）

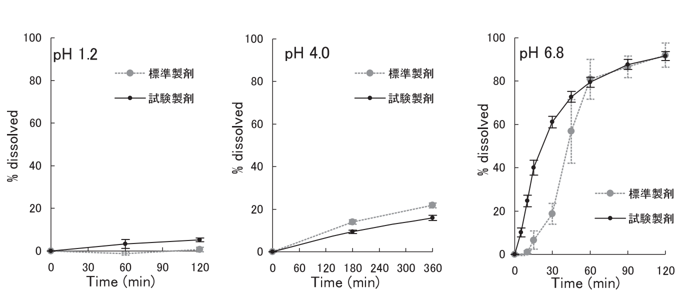

図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm．試験液に 0.1％ Polysorbate 80 を添加．

プランルカストドライシロップ 10%「マイラン」

製造販売元：マイラン製薬株式会社
製造販売承認年月日：2008 年 7 月 11 日

有効成分 1 g 中：プランルカスト水和物 100 mg　　剤形：ドライシロップ
標準製剤：オノンドライシロップ 10 %（製造販売元：小野薬品工業株式会社）　剤形：ドライシロップ
ロット番号：444TJ

添加剤

プランルカストドライシロップ 10 %「マイラン」[a] 1g 中	乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，サッカリンナトリウム水和物，その他 3 成分
オノンドライシロップ 10 %[b] 1 g 中	トウモロコシデンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，精製白糖

a) 企業からの回答．b) 添付文書より引用．

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の対数値の平均値の差の 90 % 信頼区間が許容域内（0.80 ～ 1.25）

ヒト試験

プランルカスト水和物 100 mg（ドライシロップとして 1 g）を 30 名の健康成人男性に絶食投与し，血漿中濃度をプランルカスト水和物として測定

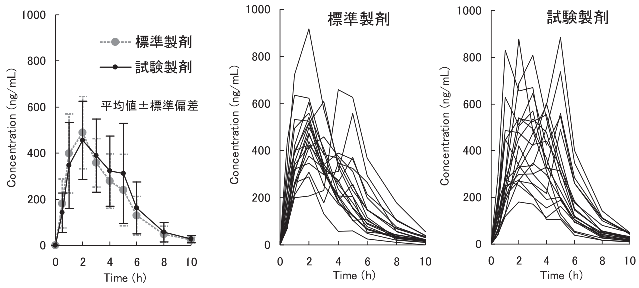

図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（10 h までを表示）

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90 % 信頼区間）
C_{max}, ng/mL		532 ± 152	557 ± 189	1.02（0.93 - 1.12）
$AUC_{0\text{-}24h}$, ng · h/mL		2230 ± 678	2376 ± 864	1.04（0.96 - 1.13）
（参考資料）	t_{max}, h	2.2 ± 0.9	2.7 ± 1.3	有意差無 [a]
	消失半減期 , h	6.18 ± 4.87	5.41 ± 3.74	有意差無 [a]

a) F 検定

溶出試験

規格：90 分 70 % 以上（パドル法 50 rpm，0.1 % ポリソルベート 80 を添加した日局溶出試験第 2 液 900 mL）
試料：ドライシロップ 1 g（プランルカスト水和物 100 mg）

溶出挙動（参考資料）

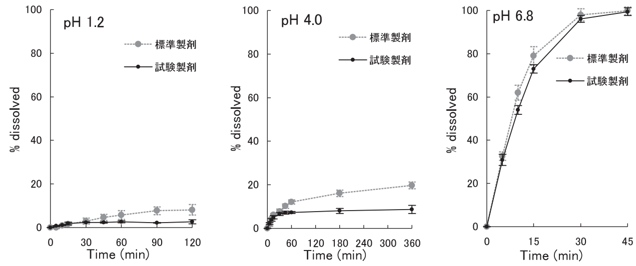

図 2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法，50 rpm．試験液に 0.1 % Polysorbate 80 を添加．
試料量はドライシロップ 1 g（プランルカスト水和物 100 mg）．

プランルカストDS10%「MED」

製造販売元：メディサ新薬株式会社
製造販売承認年月日：2007年3月15日

有効成分1g中：プランルカスト水和物100 mg　　剤形：ドライシロップ
標準製剤：オノンドライシロップ10％（製造販売元：小野薬品工業株式会社）　剤形：ドライシロップ
ロット番号：483TP

添加剤

プランルカストDS10％「MED」[a] 1 g中	軽質無水ケイ酸，白糖，ヒドロキシプロピルセルロース，部分アルファー化デンプン
オノンドライシロップ10％[b] 1 g中	トウモロコシデンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，精製白糖

a）企業からの回答．b）添付文書より引用．

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：$AUC_{0\text{-}8h}$の対数値の平均値の差の90％信頼区間は許容域内（0.80～1.25）であった．C_{max}の対数値の平均値の差の90％信頼区間は許容域外であったが，点推定値の差は許容域内（0.90～1.11）であり，溶出の類似性により生物学的同等性が示された．

ヒト試験

プランルカスト水和物100 mg（ドライシロップとして1 g）を20名の健康成人男性に絶食投与し，血漿中濃度をプランルカストとして測定

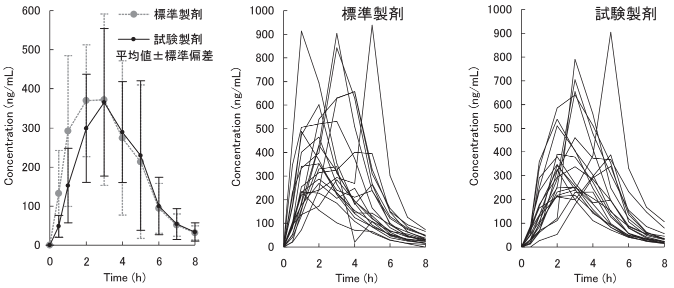

図1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ		標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
C_{max}, ng/mL		509 ± 237	450 ± 196	0.901 (0.79 - 1.03)
$AUC_{0\text{-}8h}$, ng・h/mL		1675 ± 661	1492 ± 523	0.91 (0.82 - 1.01)
参考資料	t_{max}, h	2.5 ± 1.1	3.0 ± 1.0	有意差無[a]
	消失半減期, h	1.3 ± 0.2	1.2 ± 0.2	有意差無[a]

a）F検定

溶出挙動

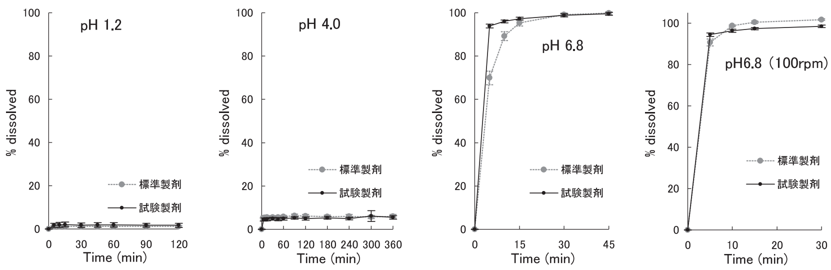

図2. 標準製剤，試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法，50 rpm．試験液に0.1% Polysorbate 80を添加．
試料量はドライシロップ1 g（プランルカスト水和物100 mg）．

表2. パドル法（50 rpm）における平均溶出率（試料量：ドライシロップ1 g）．溶出挙動は図2に示す．

試験液[a]	時間（分）	平均溶出率（％） 標準製剤	試験製剤
pH1.2	5	1.1	1.7
	120	1.2	1.7
pH4.0	5	5.2	4.5
	360	6.0	5.5
pH6.8	15	95.3	97.3
pH6.8[b]	15	100.4	97.3

a）試験液に0.1％ Polysorbate 80を添加．
b）100 rpm．

溶出試験

規格：30分70％以上（パドル法50 rpm，0.035％ポリソルベート80を添加した日局溶出試験第2液900 mL）
試料：ドライシロップ1 g（プランルカスト水和物100 mg）