

トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」

生物学的同等性試験

トーアエイヨー株式会社

トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」 の生物学的同等性試験

1 はじめに

トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」につき、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」令和2年3月19日 薬生薬審発 0319 第1号に従い、標準製剤との生物学的同等性を比較検討した。

2 製剤

試験製剤：トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」

標準製剤：サムスカ OD 錠 7.5mg

3 溶出試験

3.1 試験条件

試験方法：日本薬局方一般試験法 溶出試験法のパドル法

試験液の量：900mL

試験液の温度：37±0.5°C

回転数及び試験液：50rpm	①pH1.2（日本薬局方溶出試験第1液）
	②pH4.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）
	③pH6.8（日本薬局方溶出試験第2液）
	④水
100rpm	⑤pH4.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）

試験回数：12 ベッセル

測定方法：液体クロマトグラフィー

3.2 試験結果及び結論

各試験条件におけるトルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」及びサムスカ OD 錠 7.5mg の平均溶出曲線の比較を図1に、比較時点における平均溶出率の比較を表1に示した。

トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」及びサムスカ OD 錠 7.5mg の溶出挙動を比較したところ、pH1.2（50rpm）、pH4.0（50rpm、100rpm）及びpH6.8（50rpm）の試験条件においては溶出挙動の類似性の判定基準に適合し、両製剤の溶出挙動は類似していると判断された。しかし、水（50rpm）での試験条件においては溶出挙動の類似性の判定基準を満たさず、両製剤の溶出挙動は類似していないと判断された。

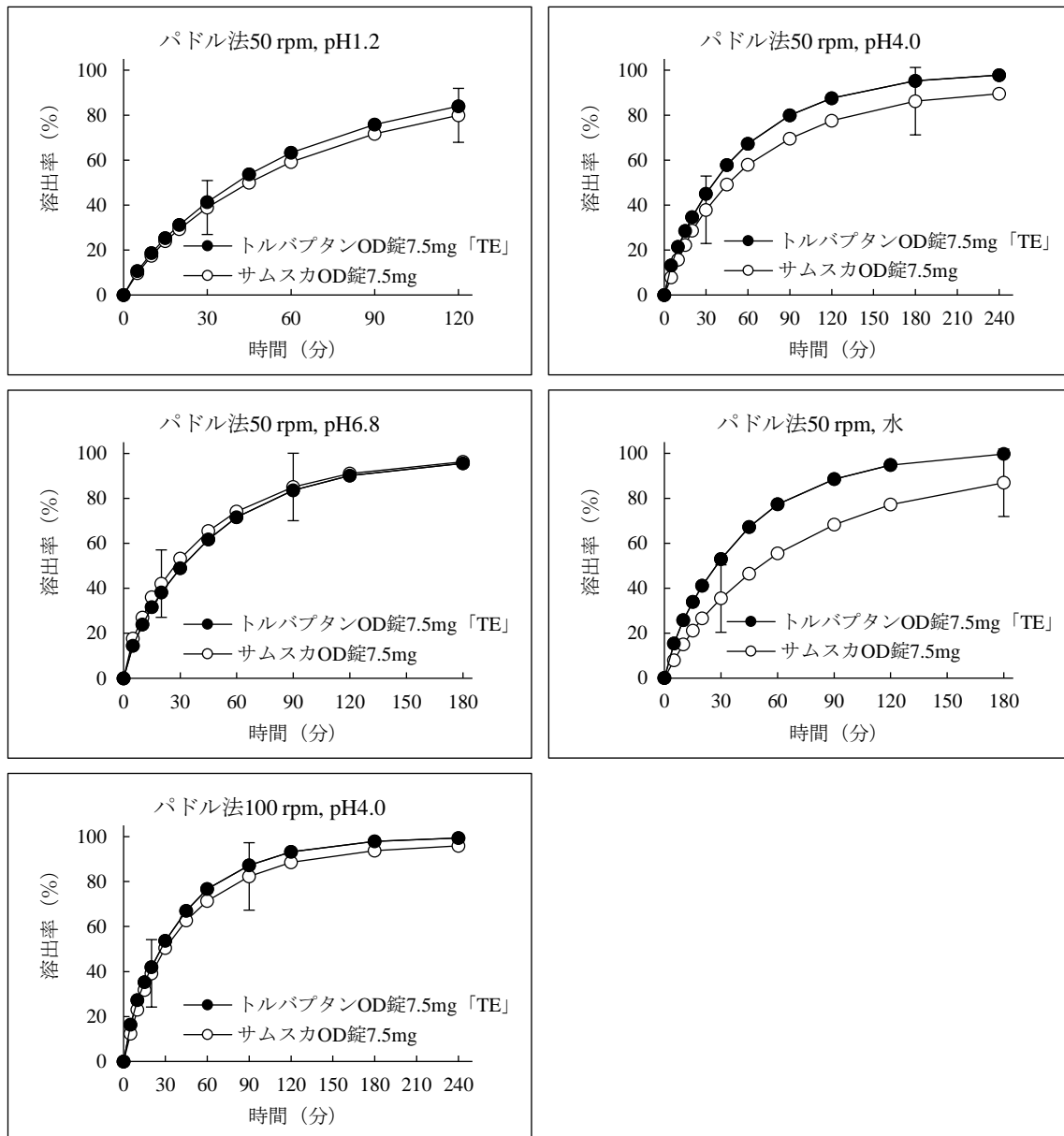


図1 各試験条件におけるトルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」及びサムスカ OD 錠 7.5mg の平均溶出曲線の比較 (n=12)
(比較時点における標準製剤の平均溶出率 $\pm 12\%$ 又は $\pm 15\%$ の範囲を \bar{x} で示す。)

表 1 試験製剤（トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」）及び標準製剤（サムスカ OD 錠 7.5mg）の比較時点における平均溶出率の比較（n=12）

試験条件		比較時点	平均溶出率（%）			f2 関数	判定
回転数	試験液		試験製剤	標準製剤	差		
50rpm	pH1.2	30分 ¹⁾	41.3	38.9	2.4	—	適合*1
		120分 ²⁾	84.0	79.9	4.1		
	pH4.0	30分 ³⁾	45.1	37.9	7.2	—	適合*2
		180分 ⁴⁾	95.2	86.2	9.0		
	pH6.8	20分 ³⁾	38.2	42.1	3.9	—	適合*2
		90分 ⁴⁾	83.6	85.1	1.5		
	水	30分 ³⁾	52.9	35.4	17.5	37	不適合*2
		180分 ⁴⁾	99.7	86.9	12.8		
100rpm	pH4.0	20分 ³⁾	42.0	39.2	2.8	—	適合*2
		90分 ⁴⁾	87.2	82.3	4.9		

1) 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

2) 規定された試験時間

3) 標準製剤の平均溶出率が 40%付近の適当な時点

4) 標準製剤の平均溶出率が 85%付近の適当な時点

判定基準

*1：試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 \pm 12%の範囲にある。

*2：試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 \pm 15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。

4 生物学的同等性試験

4.1 試験方法

健康成人男子を対象に、トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」及びサムスカ OD 錠 7.5mg について、2 剤 2 期の非盲検クロスオーバー法にてそれぞれ 1 錠を単回経口投与し、血漿中 *S*-トルバプタン及び *R*-トルバプタン濃度を測定した。AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} の対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間を推定し、両製剤の生物学的同等性を評価した。

投与方法：

絶食時・水あり	10 時間以上絶食後、水 200mL とともに投与した。
絶食時・水なし	10 時間以上絶食後、水なしで舌の上で溶かし、唾液とともに 1 分以内に投与した。
食後・水あり	10 時間以上絶食後、高脂肪食を 20 分以内に摂取させ、食後 10 分以内に水 200mL とともに投与した。
食後・水なし	10 時間以上絶食後、高脂肪食を 20 分以内に摂取させ、食後 10 分以内に水なしで舌の上で溶かし、唾液とともに 1 分以内に投与した。

4.2 試験結果

トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」及びサムスカ OD 錠 7.5mg の血漿中 *S*-トルバプタン及び *R*-トルバプタン濃度の経時的推移を図 2~5 に、算出された薬物動態パラメータを表 2 に、同等性判定パラメータである AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} について試験製剤と標準製剤の対数変換値の平均値の差及びその 90%信頼区間を表 3 に示した。

4.3 結論

トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」及びサムスカ OD 錠 7.5mg について、同等性判定パラメータである AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} は、いずれも対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間が log(0.80)~log(1.25)の範囲内にあり、両製剤は生物学的に同等な製剤であると判断された。

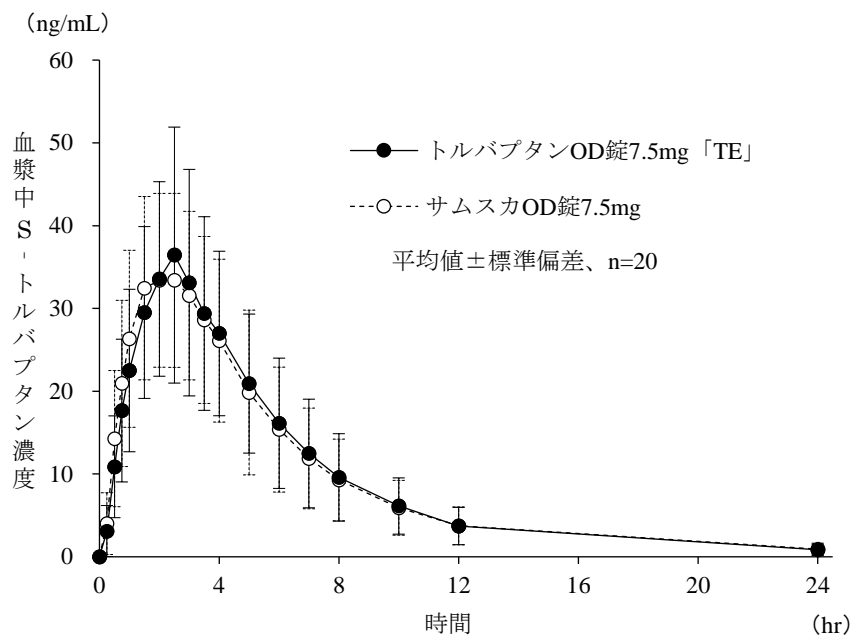


図 2-1 血漿中 S-トルバプタン濃度推移 (絶食時・水あり投与)

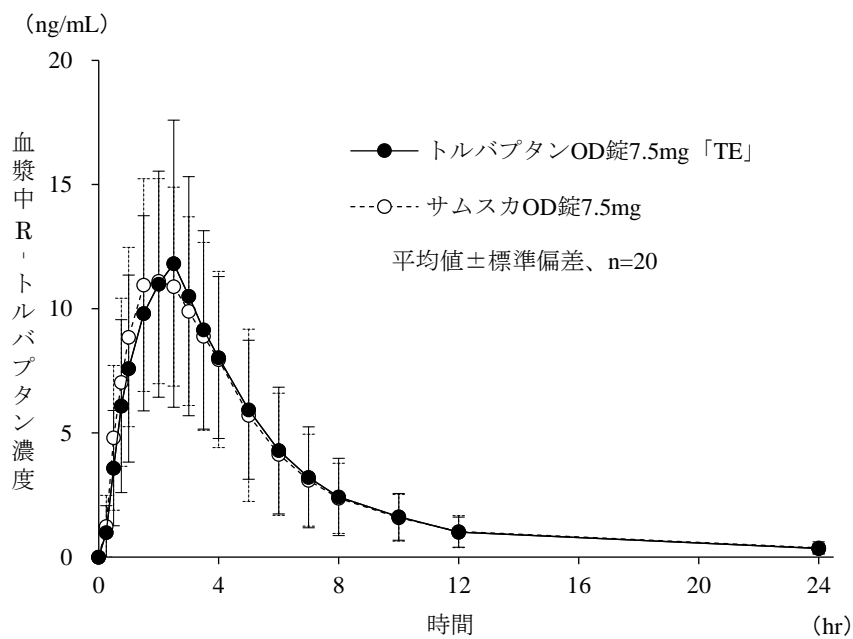


図 2-2 血漿中 R-トルバプタン濃度推移 (絶食時・水あり投与)

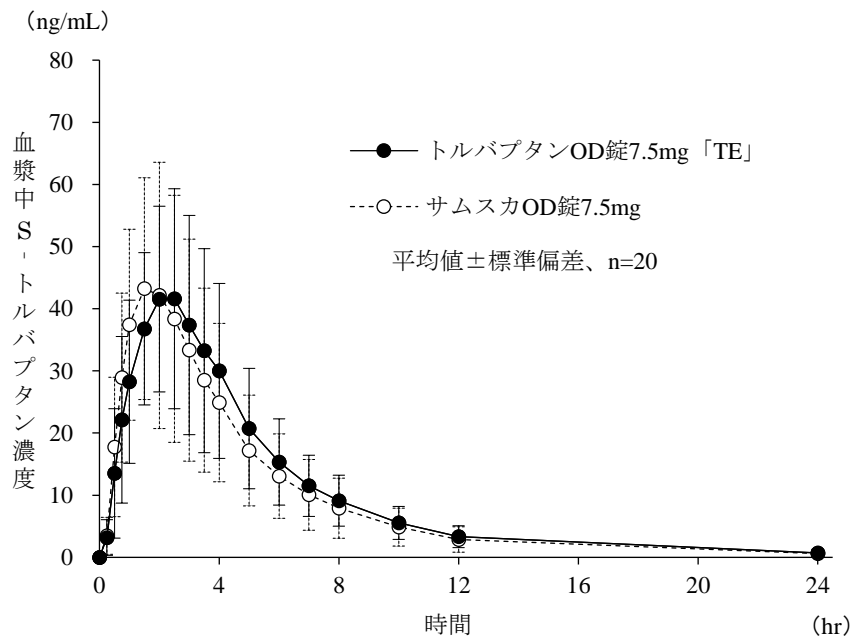


図 3-1 血漿中 S-トルバプタン濃度推移 (絶食時・水なし投与)

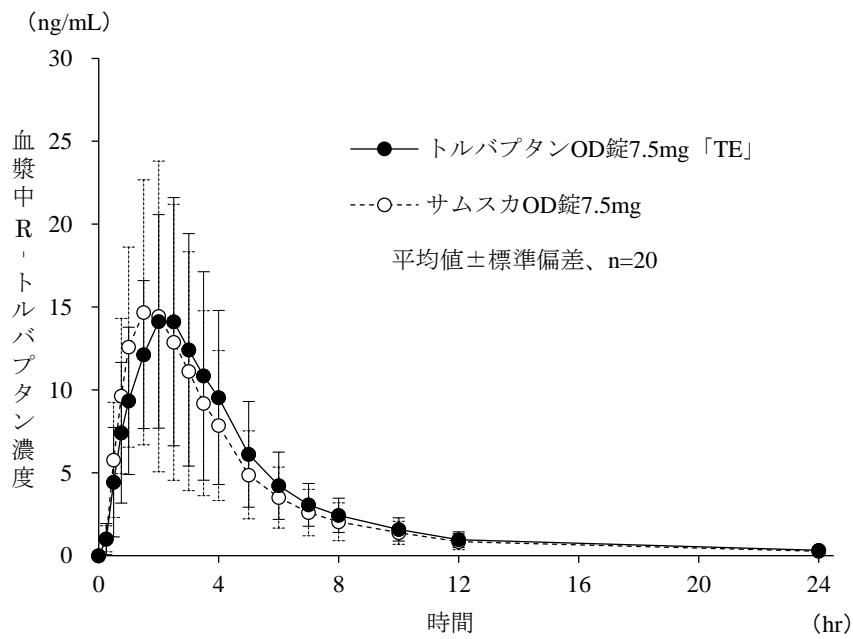


図 3-2 血漿中 R-トルバプタン濃度推移 (絶食時・水なし投与)

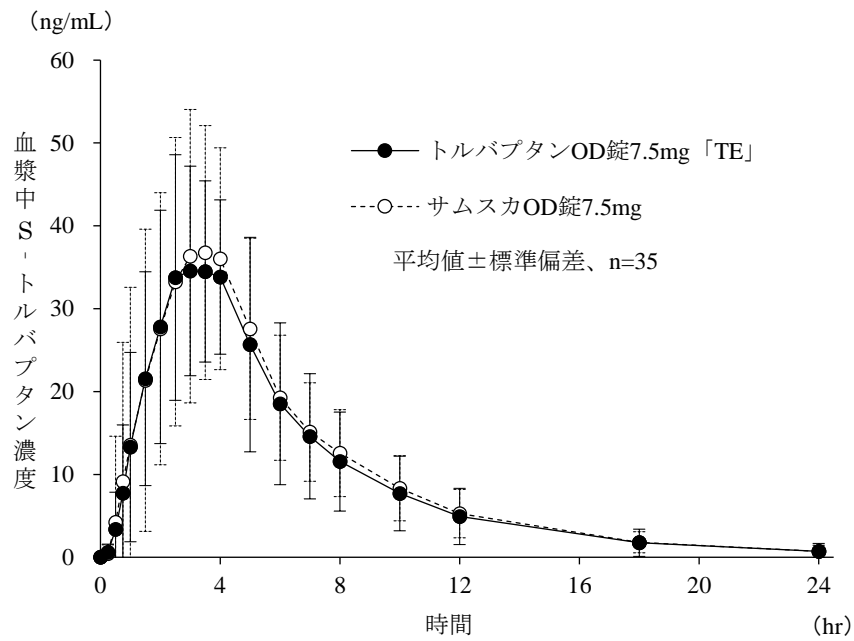


図 4-1 血漿中 S-トルバプタン濃度推移 (食後・水あり投与)

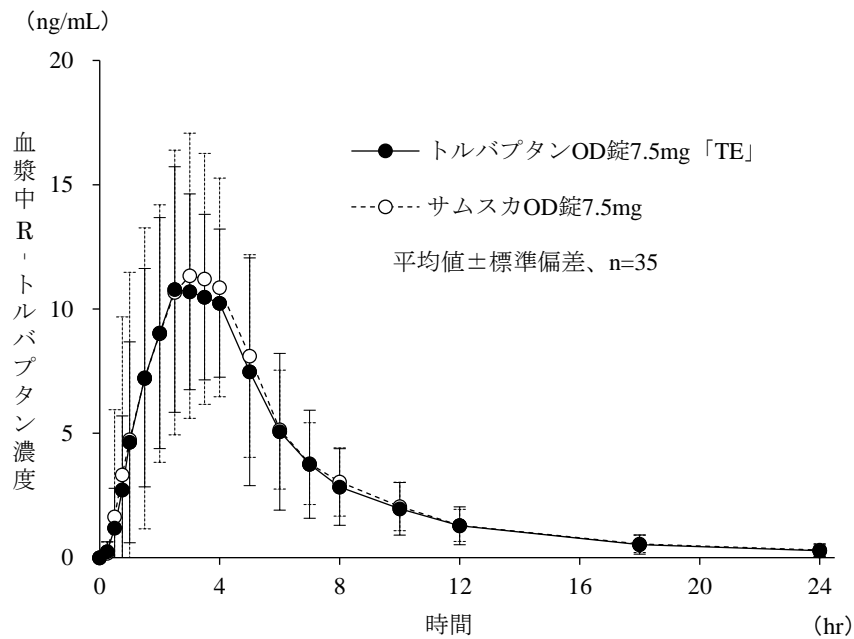


図 4-2 血漿中 R-トルバプタン濃度推移 (食後・水あり投与)

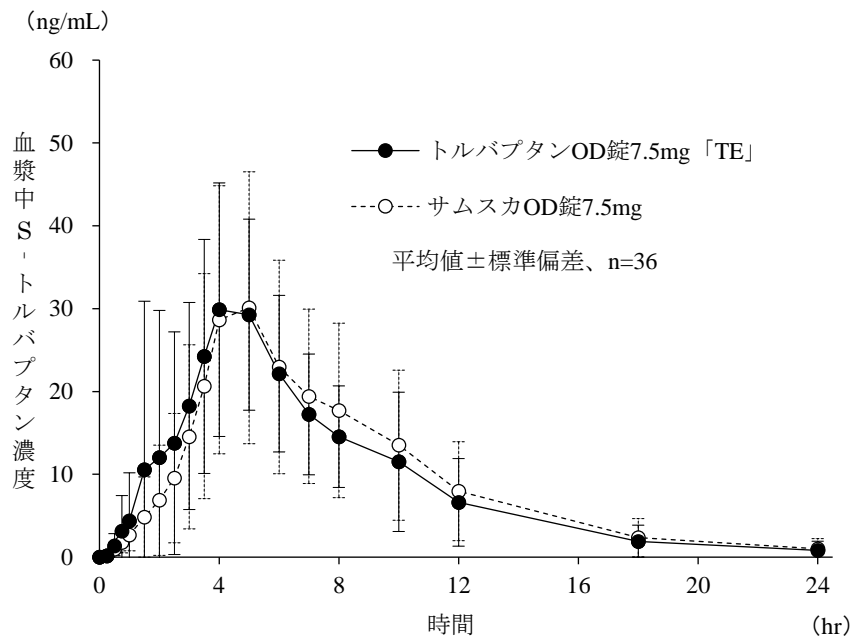


図 5-1 血漿中 S-トルバプタン濃度推移 (食後・水なし投与)

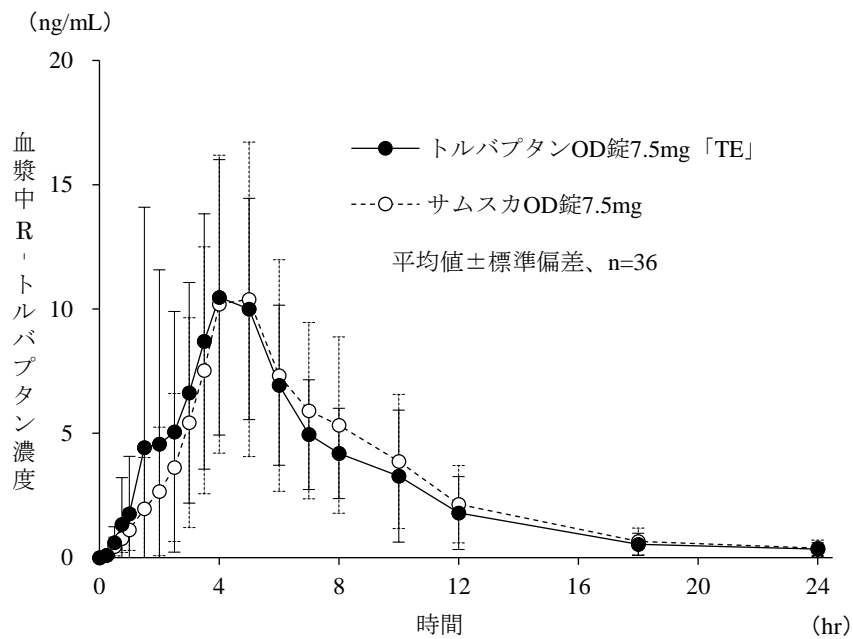


図 5-2 血漿中 R-トルバプタン濃度推移 (食後・水なし投与)

表2 薬物動態パラメータ

			判定パラメータ		参考パラメータ		
			AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	kel (l/hr)
絶食時 水あり (n=20)	S-体	トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」	224.791 ±79.741	39.9831 ±14.1678	2.43 ±1.05	4.65 ±1.12	0.163260 ±0.063767
		サムスカ OD 錠 7.5mg	223.558 ±78.030	39.6829 ±9.2477	2.00 ±0.97	5.09 ±1.31	0.150468 ±0.061339
	R-体	トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」	67.082 ±25.041	13.2868 ±5.5938	2.35 ±1.05	6.29 ±1.51	0.116474 ±0.030417
		サムスカ OD 錠 7.5mg	67.482 ±26.132	13.2173 ±3.9984	2.05 ±1.07	6.63 ±1.84	0.121634 ±0.070286
絶食時 水なし (n=20)	S-体	トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」	238.014 ±88.622	47.8380 ±17.4696	2.00 ±0.81	4.54 ±1.33	0.170111 ±0.065940
		サムスカ OD 錠 7.5mg	223.771 ±108.595	48.8260 ±21.1818	1.55 ±0.48	4.05 ±1.37	0.193124 ±0.071416
	R-体	トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」	74.645 ±30.714	16.1690 ±7.5447	1.96 ±0.75	5.67 ±1.65	0.132367 ±0.039787
		サムスカ OD 錠 7.5mg	70.231 ±37.053	16.5828 ±9.2182	1.50 ±0.46	5.46 ±1.70	0.140591 ±0.050721
食後 水あり (n=35)	S-体	トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」	233.215 ±73.584	44.6032 ±13.0711	3.16 ±1.19	3.75 ±0.96	0.197416 ±0.054324
		サムスカ OD 錠 7.5mg	244.673 ±89.597	46.8480 ±18.0232	3.26 ±1.04	3.76 ±0.84	0.193916 ±0.045152
	R-体	トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」	68.217 ±20.729	14.3254 ±4.4840	3.03 ±1.08	4.85 ±0.91	0.148214 ±0.031144
		サムスカ OD 錠 7.5mg	71.146 ±25.014	15.2159 ±6.4171	3.08 ±1.08	5.28 ±1.45	0.139239 ±0.032124
食後 水なし (n=36)	S-体	トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」	218.322 ±98.900	39.6110 ±17.8366	4.67 ±1.68	3.35 ±0.82	0.220503 ±0.059690
		サムスカ OD 錠 7.5mg	226.384 ±109.128	37.9014 ±16.2267	5.15 ±1.78	3.43 ±0.81	0.212867 ±0.047906
	R-体	トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」	69.885 ±31.314	14.6116 ±8.7105	4.63 ±1.67	3.98 ±0.82	0.181845 ±0.042159
		サムスカ OD 錠 7.5mg	72.029 ±34.098	13.4974 ±6.4370	4.97 ±1.72	4.01 ±0.86	0.181388 ±0.041426

(平均値±標準偏差)

表3 同等性判定パラメータの対数変換値の平均値の差及びその90%信頼区間

			対数変換値の平均値の差	対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間
絶食時 水あり	S-体	AUC ₀₋₂₄	log (1.011)	log (0.928)~log (1.100)
		C _{max}	log (0.987)	log (0.905)~log (1.076)
	R-体	AUC ₀₋₂₄	log (1.007)	log (0.923)~log (1.098)
		C _{max}	log (0.982)	log (0.889)~log (1.084)
絶食時 水なし	S-体	AUC ₀₋₂₄	log (1.092)	log (1.026)~log (1.162)
		C _{max}	log (0.988)	log (0.911)~log (1.073)
	R-体	AUC ₀₋₂₄	log (1.097)	log (1.023)~log (1.177)
		C _{max}	log (0.992)	log (0.898)~log (1.095)
食後 水あり	S-体	AUC ₀₋₂₄	log (0.962)	log (0.904)~log (1.023)
		C _{max}	log (0.978)	log (0.908)~log (1.053)
	R-体	AUC ₀₋₂₄	log (0.967)	log (0.912)~log (1.025)
		C _{max}	log (0.970)	log (0.894)~log (1.053)
食後 水なし	S-体	AUC ₀₋₂₄	log (0.973)	log (0.918)~log (1.033)
		C _{max}	log (1.046)	log (0.943)~log (1.159)
	R-体	AUC ₀₋₂₄	log (0.980)	log (0.923)~log (1.041)
		C _{max}	log (1.063)	log (0.949)~log (1.191)