

トルバプタン OD 錠 15mg 「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 15mg 「TE」 の生物学的同等性試験

1 はじめに

トルバプタン OD 錠 15mg 「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 15mg 「TE」

標準製剤：サムスカ OD 錠 15mg

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 15mg 「TE」及びサムスカ OD 錠 15mg 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 15mg 「TE」及びサムスカ OD 錠 15mg の溶出挙動を比較したところ、全ての試験条件において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。

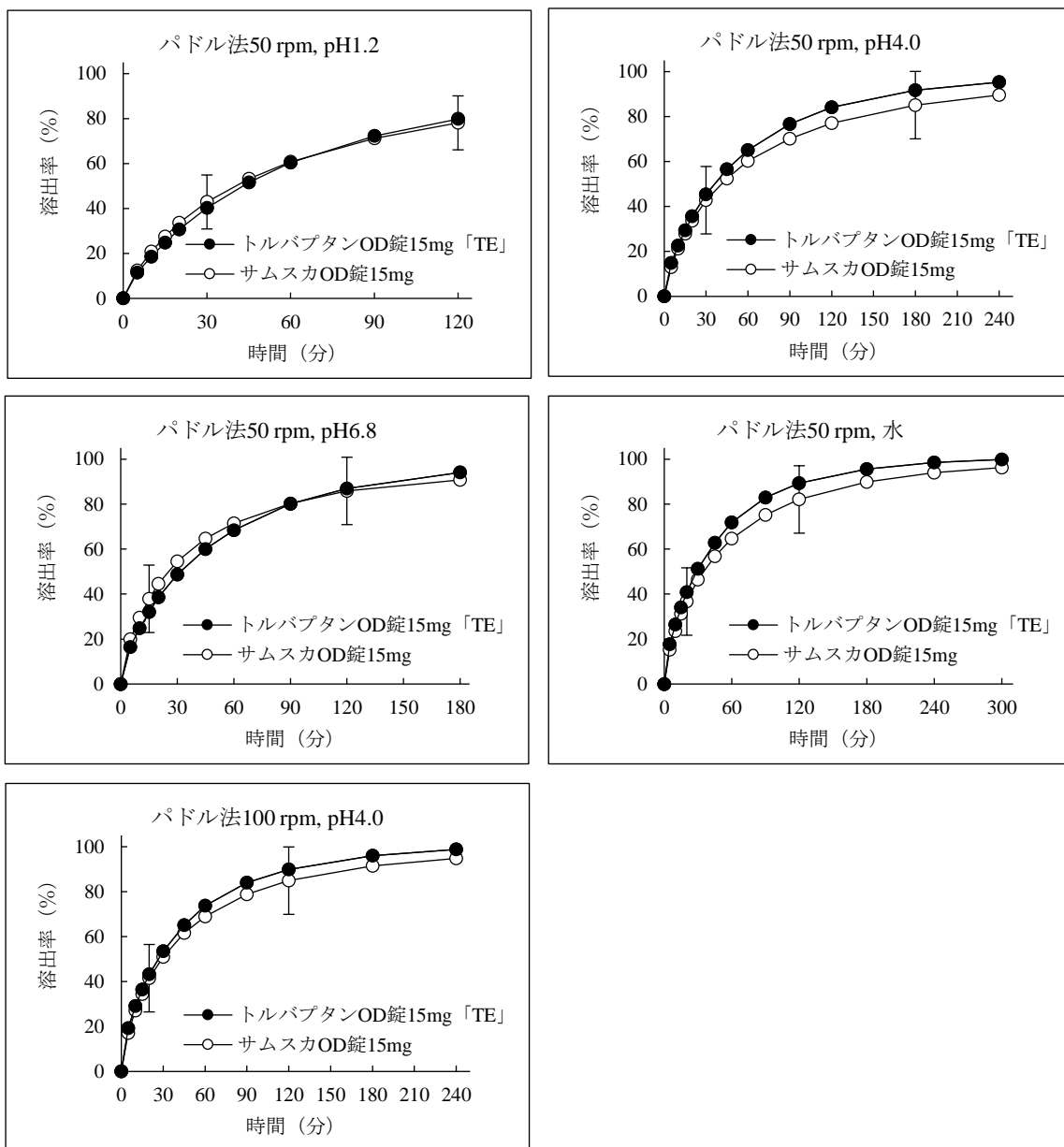


図1 各試験条件におけるトルバプタン OD 錠 15mg 「TE」 及びサムスカ OD 錠 15mg の平均溶出曲線の比較 (n=12)
 (比較時点における標準製剤の平均溶出率 $\pm 12\%$ 又は $\pm 15\%$ の範囲を \bar{x} で示す。)

表1 試験製剤（トルバプタン OD 錠 15mg 「TE」）及び標準製剤（サムスカ OD 錠 15mg）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（%）			判定
回転数	試験液		試験製剤	標準製剤	差	
50rpm	pH1.2	30分 ¹⁾	40.3	42.9	2.6	適合*1
		120分 ²⁾	79.8	78.1	1.7	
	pH4.0	30分 ³⁾	45.4	42.8	2.6	適合*2
		180分 ⁴⁾	91.8	85.1	6.7	
	pH6.8	15分 ³⁾	32.0	37.9	5.9	適合*2
		120分 ⁴⁾	87.0	85.9	1.1	
水	20分 ³⁾	40.9	36.7	4.2	適合*2	
	120分 ⁴⁾	89.3	82.1	7.2		
100rpm	pH4.0	20分 ³⁾	43.2	41.5	1.7	適合*2
		120分 ⁴⁾	89.9	84.9	5.0	

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。

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 15mg 「TE」及びサムスカ OD 錠 15mg 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 15mg 「TE」及びサムスカ OD 錠 15mg 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 15mg 「TE」及びサムスカ OD 錠 15mg 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。

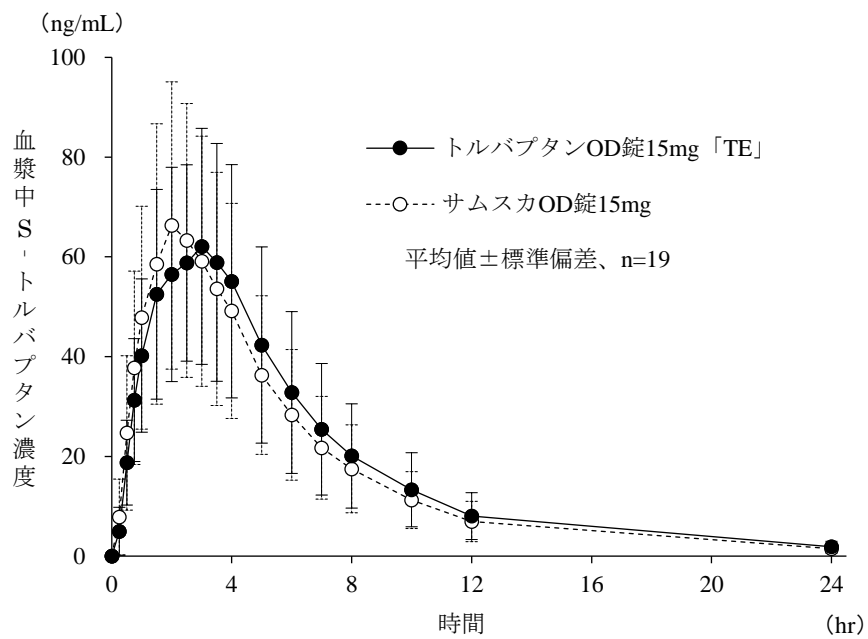


図 2-1 血漿中 S-トルバプタン濃度推移 (絶食時・水あり投与)

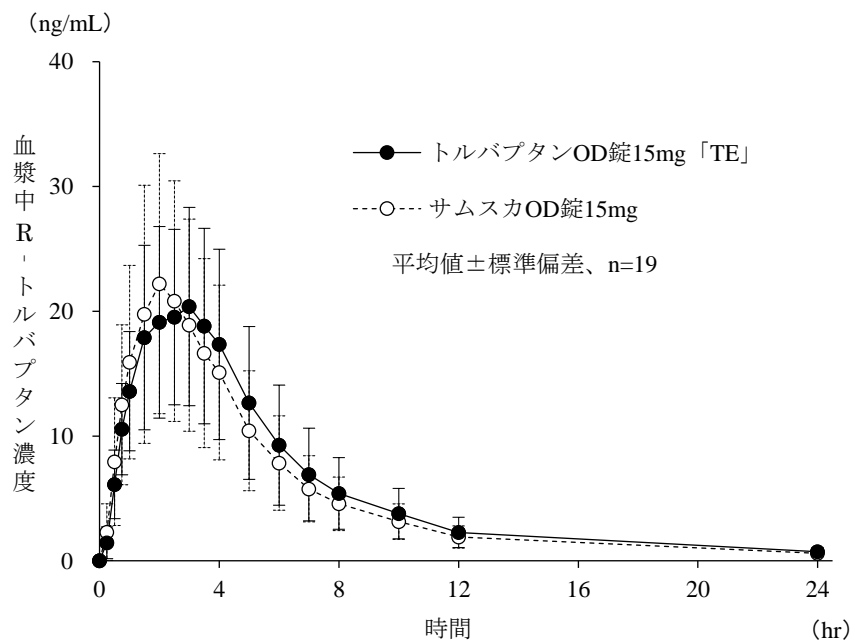


図 2-2 血漿中 R-トルバプタン濃度推移 (絶食時・水あり投与)

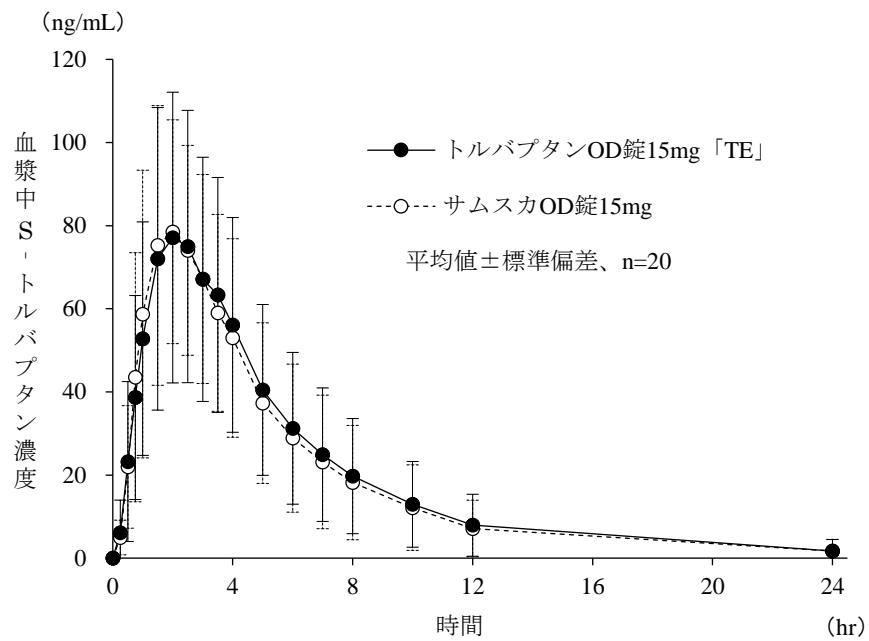


図 3-1 血漿中 S-トルバプタン濃度推移 (絶食時・水なし投与)

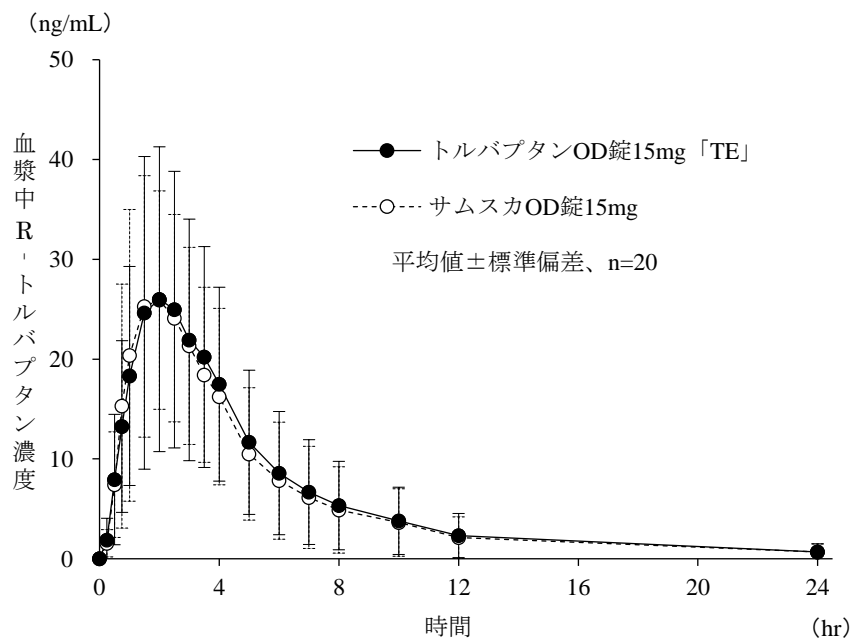


図 3-2 血漿中 R-トルバプタン濃度推移 (絶食時・水なし投与)

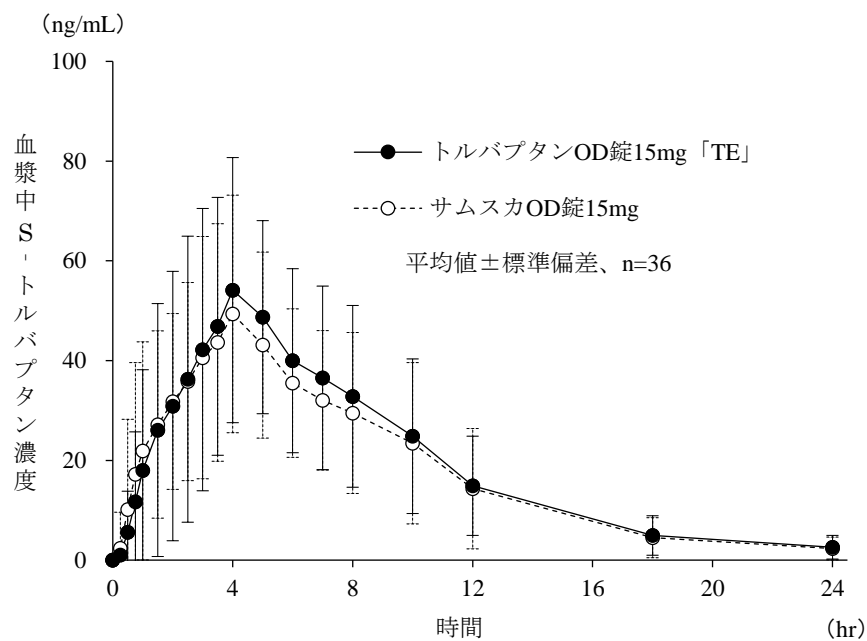


図 4-1 血漿中 S-トルバブタン濃度推移 (食後・水あり投与)

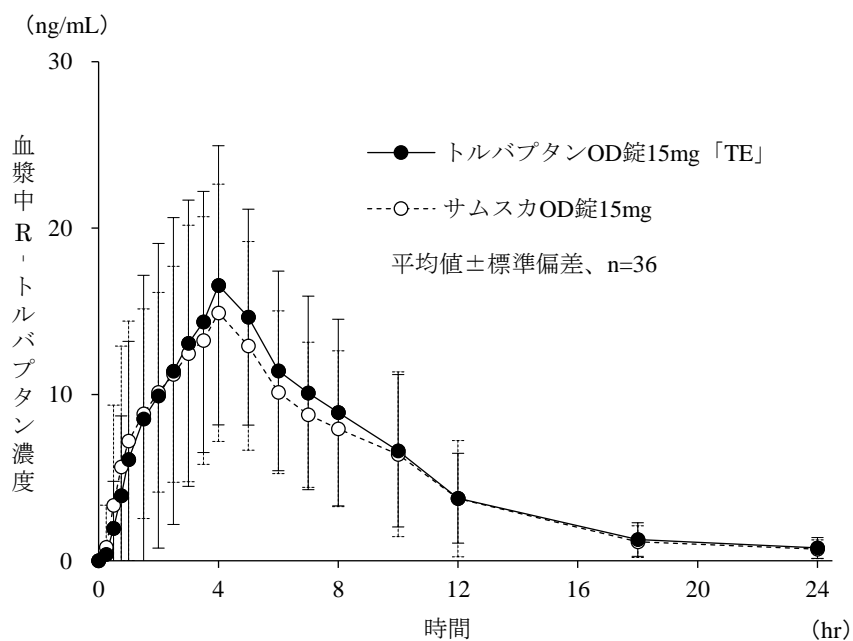


図 4-2 血漿中 R-トルバブタン濃度推移 (食後・水あり投与)

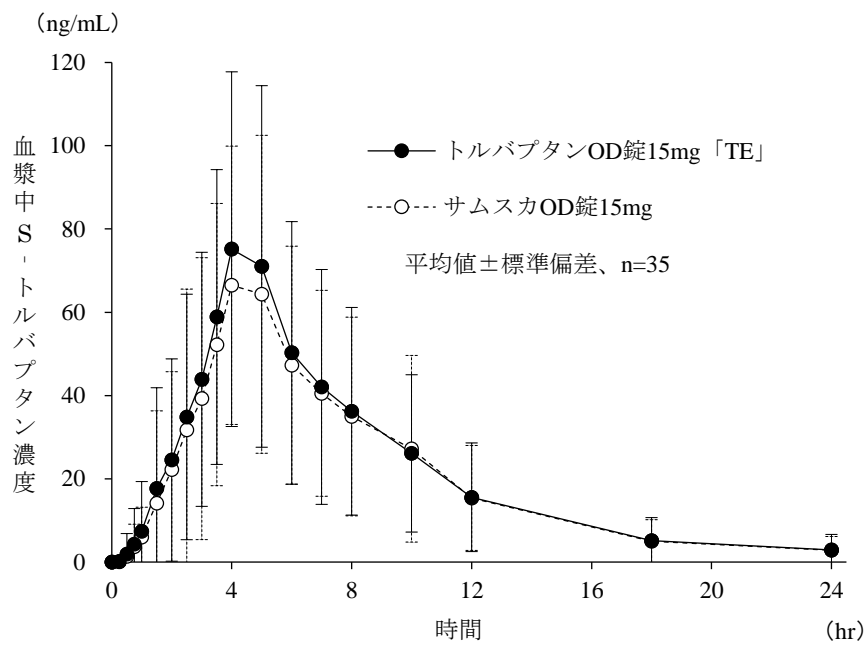


図 5-1 血漿中 S-トルバプタン濃度推移 (食後・水なし投与)

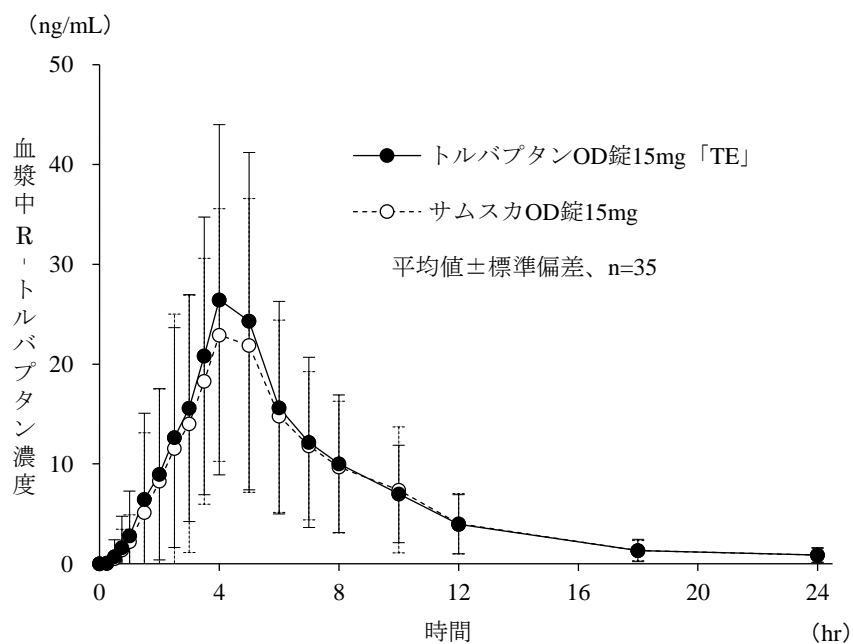


図 5-2 血漿中 R-トルバプタン濃度推移 (食後・水なし投与)

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 (1/hr)
絶食時 水あり (n=19)	S-体	トルバプタン OD錠 15mg 「TE」	439.255 ±165.934	70.4314 ±22.9470	2.55 ±0.86	4.72 ±0.78	0.150592 ±0.024455
		サムスカ OD錠 15mg	415.240 ±163.694	73.7260 ±25.4429	2.26 ±1.08	4.67 ±0.97	0.155409 ±0.037045
	R-体	トルバプタン OD錠 15mg 「TE」	135.312 ±48.915	23.4500 ±7.8686	2.45 ±0.78	5.93 ±1.49	0.123375 ±0.027957
		サムスカ OD錠 15mg	126.123 ±46.998	24.5511 ±9.5209	2.21 ±1.12	5.82 ±1.38	0.124596 ±0.025637
絶食時 水なし (n=20)	S-体	トルバプタン OD錠 15mg 「TE」	474.039 ±255.849	86.7602 ±32.2135	1.86 ±0.63	4.32 ±1.21	0.171428 ±0.045540
		サムスカ OD錠 15mg	457.401 ±241.722	87.2240 ±27.4978	1.86 ±0.56	4.15 ±0.78	0.173259 ±0.037829
	R-体	トルバプタン OD錠 15mg 「TE」	147.574 ±93.403	29.4882 ±14.4398	1.83 ±0.65	5.62 ±2.06	0.133661 ±0.033138
		サムスカ OD錠 15mg	141.347 ±86.336	29.2815 ±11.9470	1.76 ±0.61	5.23 ±0.72	0.135146 ±0.020525
食後 水あり (n=36)	S-体	トルバプタン OD錠 15mg 「TE」	464.322 ±192.781	67.8125 ±22.8344	4.21 ±1.86	3.98 ±1.02	0.186404 ±0.050349
		サムスカ OD錠 15mg	435.169 ±170.569	63.1572 ±23.1192	4.49 ±2.01	3.91 ±0.99	0.188490 ±0.047571
	R-体	トルバプタン OD錠 15mg 「TE」	132.654 ±56.924	21.2120 ±7.8189	4.13 ±1.95	4.26 ±0.94	0.169523 ±0.033772
		サムスカ OD錠 15mg	124.694 ±50.356	19.6693 ±7.8346	4.34 ±1.95	4.22 ±0.99	0.171603 ±0.034705
食後 水なし (n=35)	S-体	トルバプタン OD錠 15mg 「TE」	522.288 ±289.388	95.1874 ±37.5401	4.00 ±1.17	3.87 ±0.92	0.189508 ±0.046026
		サムスカ OD錠 15mg	492.157 ±272.541	88.5967 ±33.8169	4.54 ±1.79	3.90 ±0.78	0.184496 ±0.035063
	R-体	トルバプタン OD錠 15mg 「TE」	161.243 ±86.395	33.7828 ±15.4951	4.03 ±1.18	4.31 ±1.28	0.171142 ±0.039900
		サムスカ OD錠 15mg	151.418 ±80.564	30.8458 ±13.1307	4.31 ±1.45	4.38 ±1.16	0.166257 ±0.033976

(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 (1.059)	log (0.997)~log (1.125)
		C _{max}	log (0.963)	log (0.901)~log (1.030)
	R-体	AUC ₀₋₂₄	log (1.075)	log (1.001)~log (1.155)
		C _{max}	log (0.974)	log (0.896)~log (1.060)
絶食時 水なし	S-体	AUC ₀₋₂₄	log (1.025)	log (0.956)~log (1.099)
		C _{max}	log (0.976)	log (0.897)~log (1.061)
	R-体	AUC ₀₋₂₄	log (1.031)	log (0.962)~log (1.104)
		C _{max}	log (0.982)	log (0.903)~log (1.067)
食後 水あり	S-体	AUC ₀₋₂₄	log (1.064)	log (0.997)~log (1.135)
		C _{max}	log (1.094)	log (0.989)~log (1.210)
	R-体	AUC ₀₋₂₄	log (1.058)	log (0.996)~log (1.124)
		C _{max}	log (1.103)	log (0.990)~log (1.229)
食後 水なし	S-体	AUC ₀₋₂₄	log (1.054)	log (1.000)~log (1.112)
		C _{max}	log (1.066)	log (0.965)~log (1.177)
	R-体	AUC ₀₋₂₄	log (1.055)	log (0.996)~log (1.116)
		C _{max}	log (1.082)	log (0.972)~log (1.203)