

トルバプタン OD 錠 30mg 「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 30mg 「TE」 の生物学的同等性試験

1 はじめに

トルバプタン OD 錠 30mg 「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 30mg 「TE」

標準製剤：サムスカ OD 錠 30mg

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℃

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

⑤pH1.2 ラウリル硫酸ナトリウム 0.040%添加

⑥pH4.0 ラウリル硫酸ナトリウム 0.040%添加

⑦pH6.8 ラウリル硫酸ナトリウム 0.040%添加

100rpm

⑧pH1.2 ラウリル硫酸ナトリウム 0.040%添加

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 30mg 「TE」 及びサムスカ OD 錠 30mg 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 30mg 「TE」 及びサムスカ OD 錠 30mg 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。

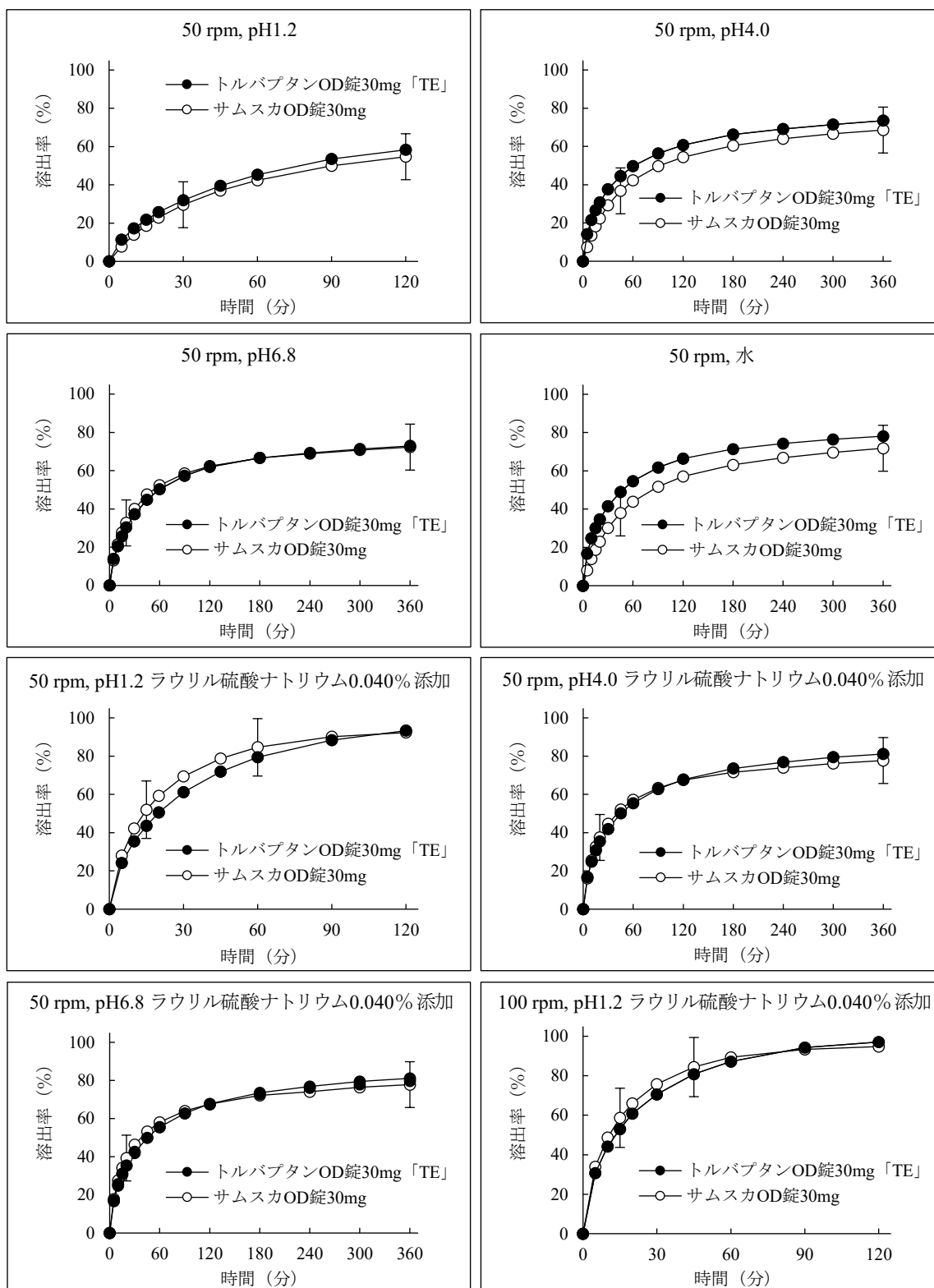


図1 各試験条件におけるトルバプタン OD 錠 30mg 「TE」 及びサムスカ OD 錠 30mg の平均溶出曲線の比較 (n=12)
(比較時点における標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 12%又は $\pm$ 15%の範囲を $\bar{x} \pm s$ で示す。)

表1 試験製剤（トルバプタン OD 錠 30mg 「TE」）及び標準製剤（サムスカ OD 錠 30mg）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	界面活性剤 なし	30 分 ¹⁾	32.0	29.6	2.4	適合*1
			120 分 ²⁾	58.3	54.7	3.6	
	pH4.0		45 分 ¹⁾	44.5	36.8	7.7	適合*1
			360 分 ²⁾	73.5	68.6	4.9	
	pH6.8		20 分 ¹⁾	30.4	32.7	2.3	適合*1
			360 分 ²⁾	72.9	72.3	0.6	
	水		45 分 ¹⁾	49.0	38.0	11.0	適合*1
			360 分 ²⁾	78.1	71.8	6.3	
	pH1.2	ラウリル硫酸 ナトリウム 0.040%添加	15 分 ³⁾	43.6	52.0	8.4	適合*2
			60 分 ⁴⁾	79.4	84.6	5.2	
	pH4.0		20 分 ¹⁾	35.4	37.5	2.1	適合*1
			360 分 ²⁾	81.1	77.7	3.4	
	pH6.8		20 分 ¹⁾	35.5	39.3	3.8	適合*1
			360 分 ²⁾	79.7	77.8	1.9	
100rpm	pH1.2		15 分 ³⁾	53.0	58.7	5.7	適合*2
			45 分 ⁴⁾	80.9	84.4	3.5	

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 30mg 「TE」 及びサムスカ OD 錠 30mg 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。 AUC_{0-24} 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 30mg 「TE」 及びサムスカ OD 錠 30mg 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 AUC_{0-24} 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 30mg 「TE」 及びサムスカ OD 錠 30mg について、同等性判定パラメータである AUC_{0-24} 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 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ 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。

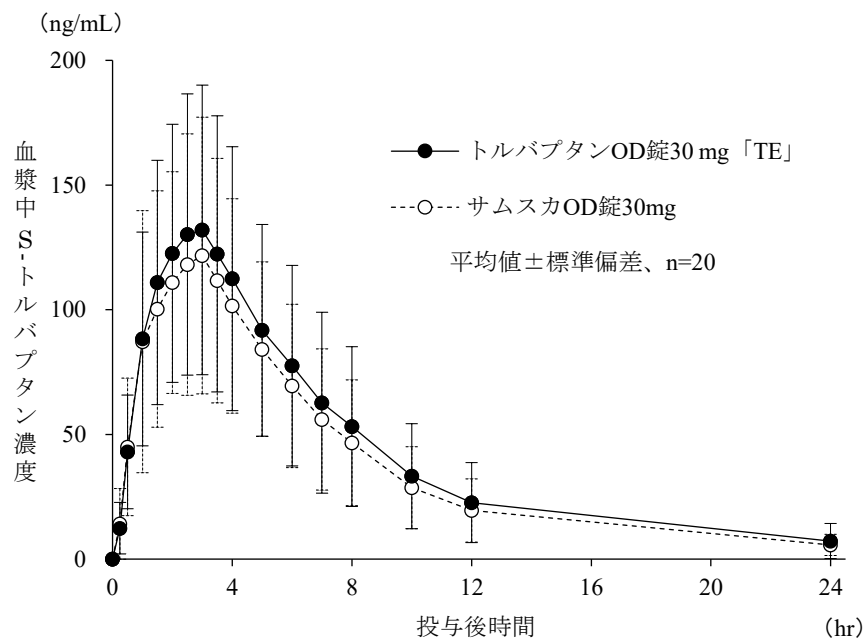


図 2-1 血漿中 S-トルバプタン濃度推移 (絶食時・水あり投与)

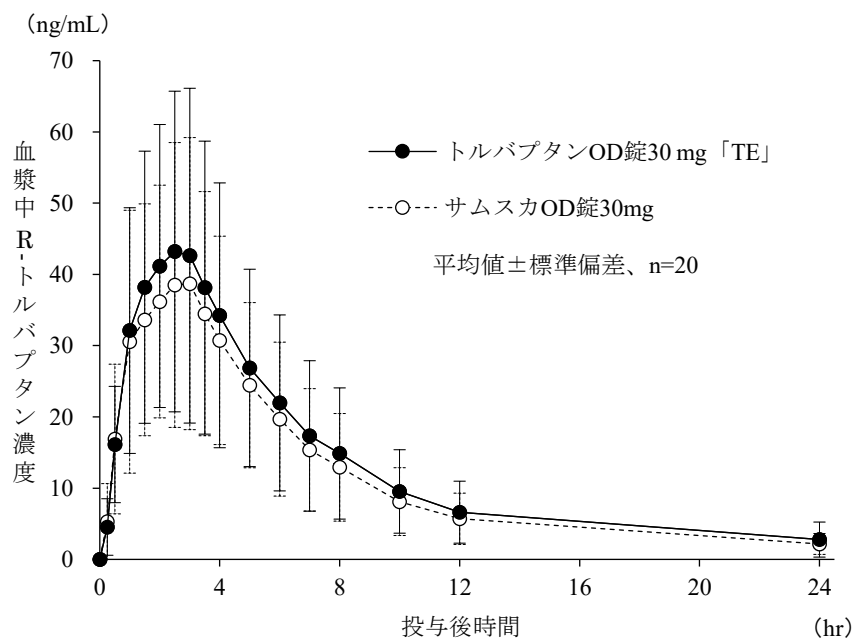


図 2-2 血漿中 R-トルバプタン濃度推移 (絶食時・水あり投与)

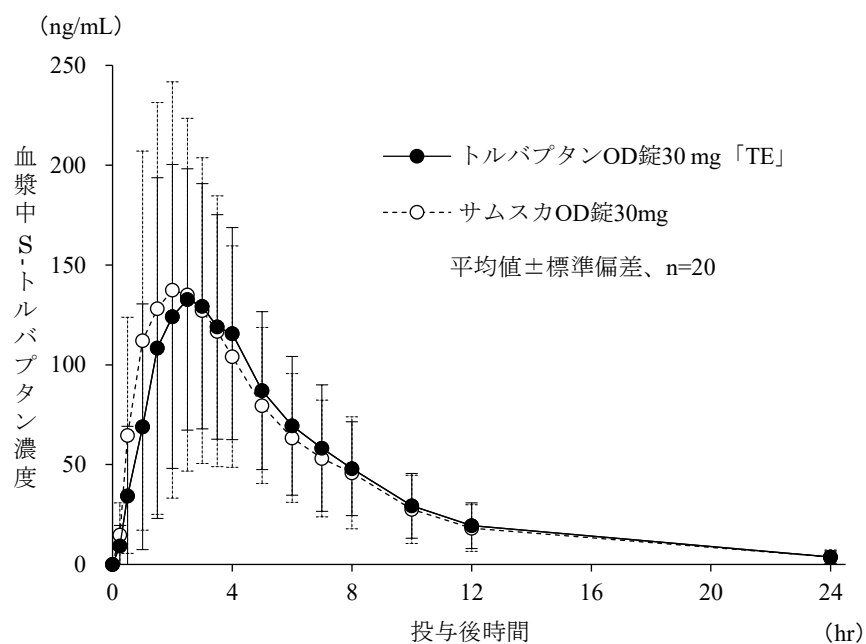


図 3-1 血漿中 S-トルバプタン濃度推移 (絶食時・水なし投与)

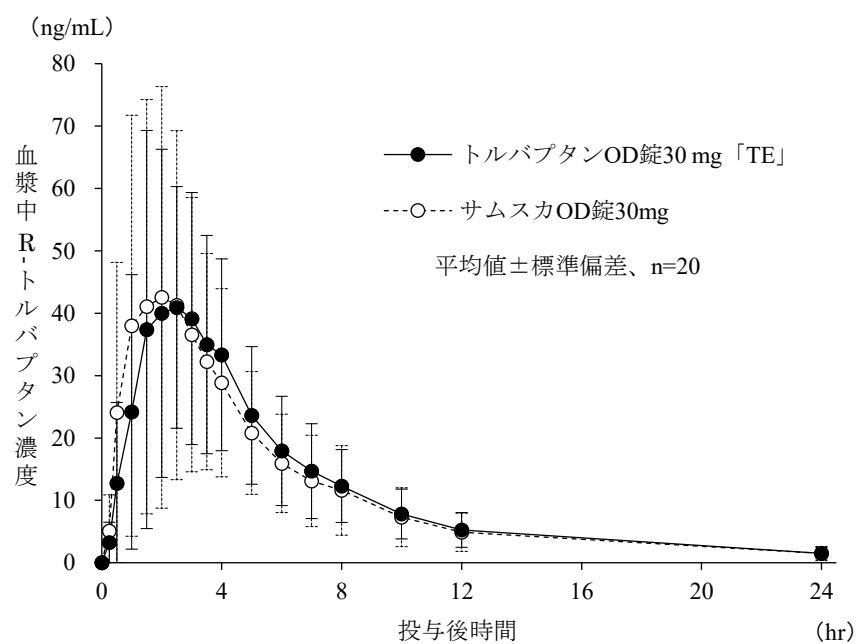


図 3-2 血漿中 R-トルバプタン濃度推移 (絶食時・水なし投与)

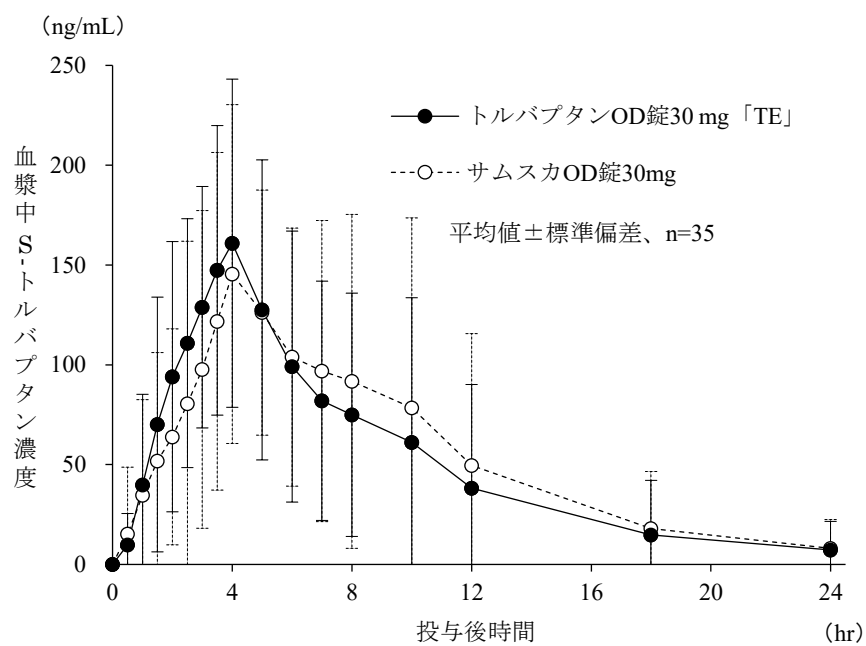


図 4-1 血漿中 S-トルバプタン濃度推移 (食後・水あり投与)

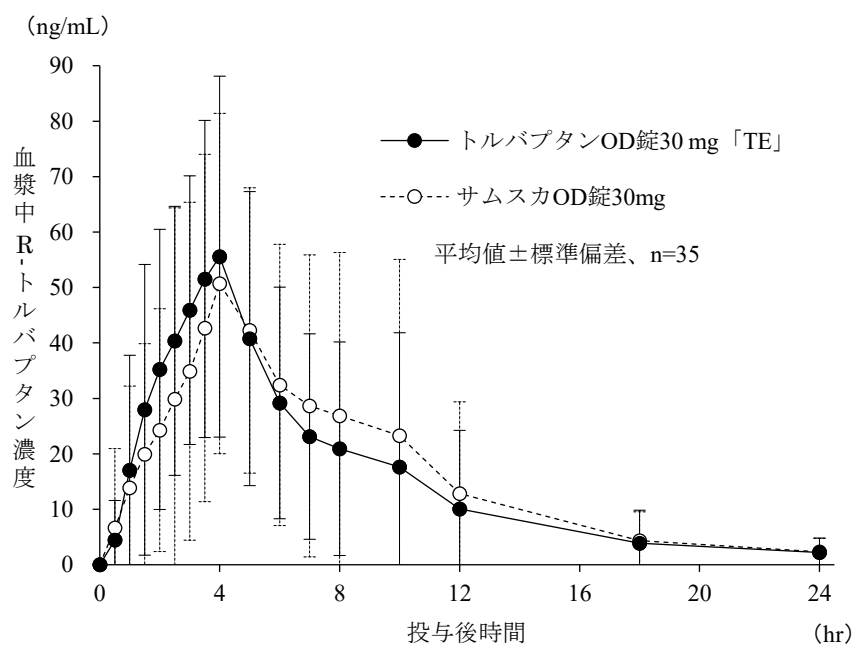


図 4-2 血漿中 R-トルバプタン濃度推移 (食後・水あり投与)

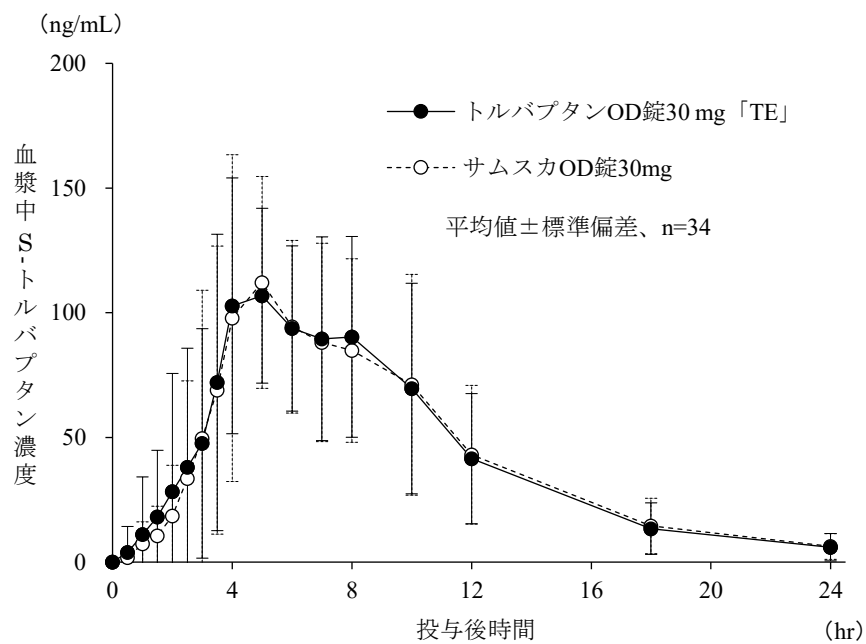


図 5-1 血漿中 S-トルバプタン濃度推移（食後・水なし投与）

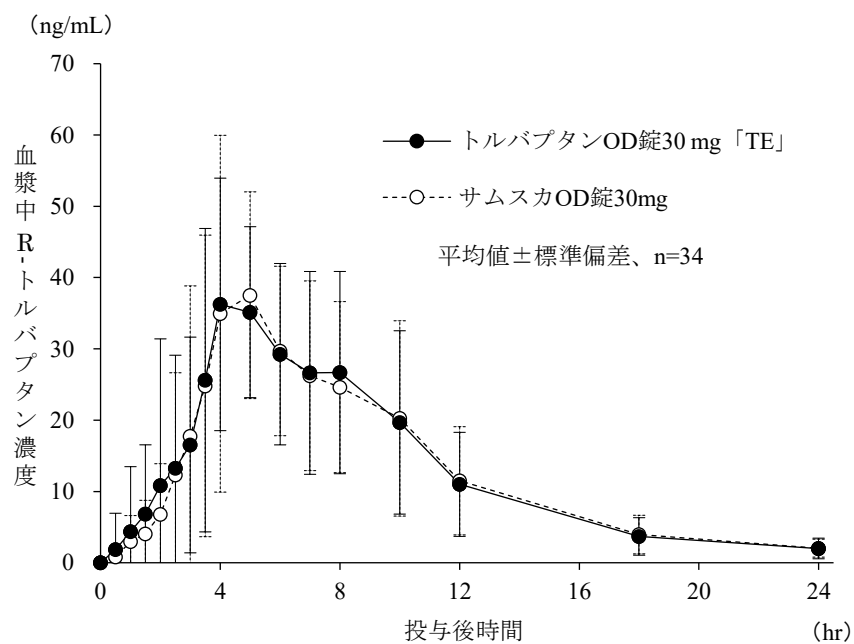


図 5-2 血漿中 R-トルバプタン濃度推移（食後・水なし投与）

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 30mg 「TE」	1037.184 ±484.887	148.6213 ±55.3837	2.20 ±0.70	6.50 ±2.45	0.120707 ±0.041608
		サムスカ OD 錠 30mg	928.776 ±396.282	142.1966 ±51.8631	2.18 ±0.89	6.26 ±1.89	0.120098 ±0.035157
	R-体	トルバプタン OD 錠 30mg 「TE」	321.349 ±157.516	50.9501 ±22.9409	2.00 ±0.74	8.20 ±3.05	0.095264 ±0.031766
		サムスカ OD 錠 30mg	284.826 ±129.633	47.7834 ±19.9028	2.05 ±0.83	7.99 ±3.00	0.095542 ±0.028526
絶食時 水なし (n=20)	S-体	トルバプタン OD 錠 30mg 「TE」	946.703 ±440.692	162.4055 ±71.3708	2.15 ±1.10	4.69 ±0.79	0.151684 ±0.024816
		サムスカ OD 錠 30mg	954.581 ±515.176	170.6691 ±98.7066	2.25 ±1.59	4.89 ±1.33	0.149388 ±0.030860
	R-体	トルバプタン OD 錠 30mg 「TE」	275.187 ±124.990	54.6892 ±27.3565	1.95 ±0.97	6.60 ±2.10	0.113273 ±0.029447
		サムスカ OD 錠 30mg	272.744 ±144.926	55.7328 ±34.5491	2.08 ±1.66	6.39 ±1.54	0.114058 ±0.025469
食後 水あり (n=35)	S-体	トルバプタン OD 錠 30mg 「TE」	1227.797 ±957.591	187.7432 ±86.9851	3.73 ±1.57	4.16 ±1.08	0.178219 ±0.048641
		サムスカ OD 錠 30mg	1293.553 ±981.026	187.3461 ±98.8032	4.61 ±2.33	4.20 ±0.99	0.173381 ±0.037941
	R-体	トルバプタン OD 錠 30mg 「TE」	382.794 ±294.499	66.9842 ±32.8520	3.70 ±1.61	4.96 ±1.27	0.147923 ±0.033371
		サムスカ OD 錠 30mg	398.575 ±293.317	67.2685 ±39.5247	4.30 ±2.30	4.83 ±1.30	0.152308 ±0.035181
食後 水なし (n=34)	S-体	トルバプタン OD 錠 30mg 「TE」	1015.658 ±314.548	153.4126 ±40.8187	5.56 ±2.15	4.04 ±0.91	0.180105 ±0.040257
		サムスカ OD 錠 30mg	1010.630 ±334.543	155.9475 ±48.0128	5.65 ±2.10	4.04 ±0.80	0.178816 ±0.037576
	R-体	トルバプタン OD 錠 30mg 「TE」	309.393 ±98.116	53.0751 ±17.2704	5.10 ±1.92	4.57 ±1.01	0.159192 ±0.035564
		サムスカ OD 錠 30mg	307.665 ±101.111	53.3464 ±18.9941	5.46 ±2.02	4.49 ±0.97	0.161631 ±0.035150

(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 (1.1101)	log (1.0430)～log (1.1815)
		C _{max}	log (1.0476)	log (0.9366)～log (1.1717)
	R-体	AUC ₀₋₂₄	log (1.1240)	log (1.0472)～log (1.2065)
		C _{max}	log (1.0641)	log (0.9346)～log (1.2117)
絶食時 水なし	S-体	AUC ₀₋₂₄	log (1.0264)	log (0.9288)～log (1.1342)
		C _{max}	log (1.0146)	log (0.8900)～log (1.1567)
	R-体	AUC ₀₋₂₄	log (1.0435)	log (0.9484)～log (1.1482)
		C _{max}	log (1.0559)	log (0.9100)～log (1.2250)
食後 水あり	S-体	AUC ₀₋₂₄	log (0.9536)	log (0.8401)～log (1.0824)
		C _{max}	log (1.0303)	log (0.9040)～log (1.1743)
	R-体	AUC ₀₋₂₄	log (0.9653)	log (0.8531)～log (1.0921)
		C _{max}	log (1.0366)	log (0.9006)～log (1.1931)
食後 水なし	S-体	AUC ₀₋₂₄	log (1.0090)	log (0.9679)～log (1.0518)
		C _{max}	log (0.9963)	log (0.9384)～log (1.0578)
	R-体	AUC ₀₋₂₄	log (1.0071)	log (0.9622)～log (1.0540)
		C _{max}	log (1.0102)	log (0.9418)～log (1.0835)