

生物学的同等性試験
トルバプタンOD錠7.5mg「ニプロ」
 (V₂-受容体拮抗剤)

トルバプタンOD錠7.5mg「ニプロ」について、下記の省令等に準じ、標準製剤を対照とした生物学的同等性試験(溶出試験及び血中濃度測定)を実施した。

- 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号、平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号及び令和2年3月19日一部改正 薬生薬審発0319第1号)(以下、同等性試験ガイドライン)

I. 試料

試験製剤: トルバプタンOD錠7.5mg「ニプロ」
 (1錠中にトルバプタン7.5mg含有)
 標準製剤: サムスカOD錠7.5mg
 (1錠中にトルバプタン7.5mg含有)

II. 試験

1. 溶出試験

1) 試験条件

装置	回転数	試験液	試験液量	温度	製剤の投与数
パドル法	50 rpm	pH 1.2	900 mL	37±0.5°C	1錠/1ベッセル
		pH 4.0			
		pH 6.8			
		水			
100 rpm	pH 4.0				

2) 試験結果

試験液	標準製剤の平均溶出率	試験製剤の平均溶出率	判定
pH 1.2 (50 rpm)	30分以内に平均85%以上溶出せず、規定された試験時間において50%以上85%に達しなかった	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を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあった	適
pH 4.0 (50 rpm)	30分以内に平均85%以上溶出せず、規定された試験時間において85%以上となった	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、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった	適
pH 6.8 (50 rpm)	30分以内に平均85%以上溶出せず、規定された試験時間において85%以上となった	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、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった	適
水 (50 rpm)	30分以内に平均85%以上溶出せず、規定された試験時間において85%以上となった	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、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲になく、f ₂ 関数の値が42以上でなかった	不適
pH 4.0 (100 rpm)	30分以内に平均85%以上溶出せず、規定された試験時間において85%以上となった	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、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった	適

同等性試験ガイドラインに従ってトルバプタンOD錠7.5mg「ニプロ」と標準製剤(サムスカOD錠7.5mg)の溶出挙動を比較した。その結果、試験液pH1.2、pH4.0、pH6.8(50 rpm)及びpH4.0(100 rpm)では溶出挙動における類似性の判定基準を満たしていたが、水(50 rpm)では類似性が認められなかった。なお、健康成人男子を対象とした生物学的同等性試験では、両製剤は生物学的に同等であることが確認されている。

各試験条件における試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線 (Mean±S.D.、n=12)

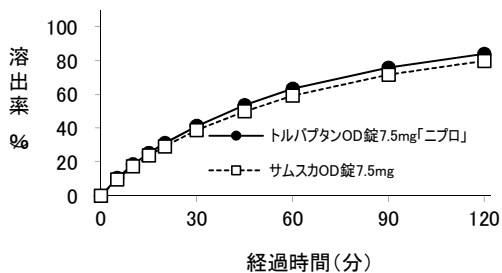


図1-1 試験液:pH 1.2 (50 rpm)

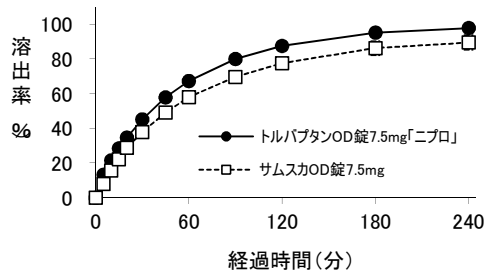


図1-2 試験液:pH 4.0 (50 rpm)

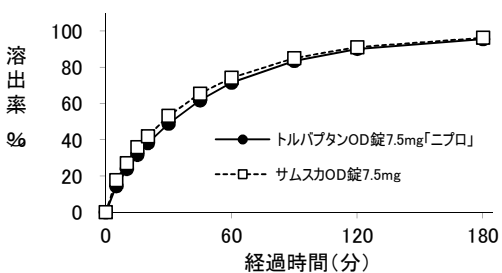


図1-3 試験液:pH 6.8 (50 rpm)

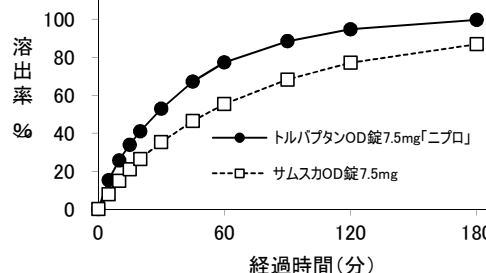


図1-4 試験液:水 (50 rpm)

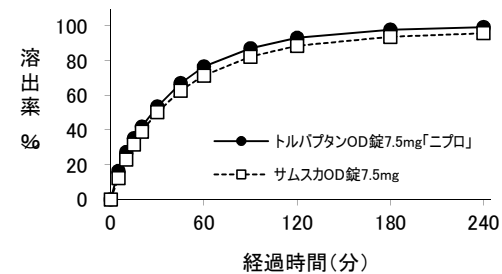


図1-5 試験液:pH 4.0 (100 rpm)

2. 血中濃度測定及び統計解析

1) 治験の実施

被験者	日本人の健康成人男子志願者	絶食時・水あり投与 n=20 絶食時・水なし投与 n=20 食後・水あり投与 n=35 食後・水なし投与 n=36
試験製剤	トルバプタンOD錠7.5mg「ニプロ」:	1錠
標準製剤	サムスカOD錠7.5mg:	1錠
投与量	トルバプタンとして7.5mg	
投与条件	クロスオーバー法 (休薬期間: 7日間)	
	絶食時・水あり投与試験: 10時間以上絶食後、水200mLとともに単回経口投与した。	
	絶食時・水なし投与試験: 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分以内に単回経口投与した。	
	食後・水あり投与試験: 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とともに単回経口投与した。	
採血時間	絶食時: 0、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、7、8、10、12及び24hr	
	食後: 0、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、7、8、10、12、18及び24hr	
測定対象物質	S-トルバプタン、R-トルバプタン	
測定方法	LC/MS/MS法	

2) 結果

(1) 血漿中濃度測定 (Mean±S.D.)

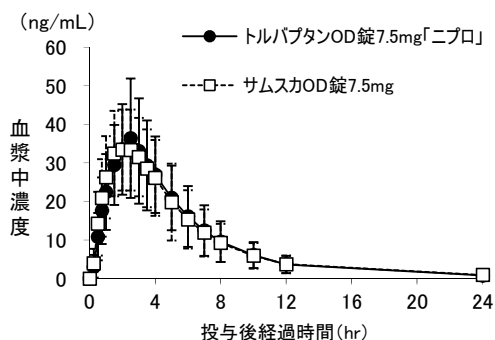


図2-1 血漿中S-トルバプタン濃度推移 (絶食時・水あり、n=20)

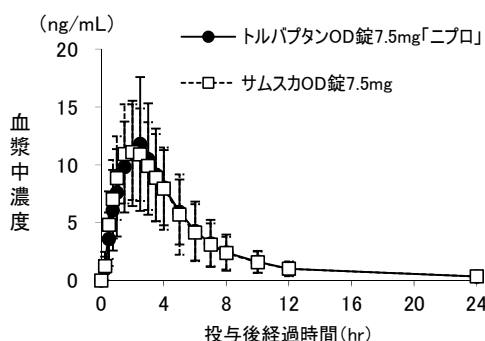


図2-2 血漿中R-トルバプタン濃度推移 (絶食時・水あり、n=20)

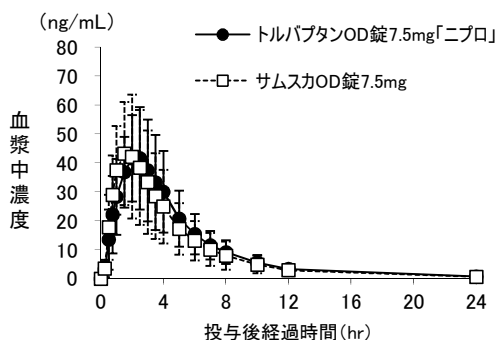


図2-3 血漿中S-トルバプタン濃度推移 (絶食時・水なし、n=20)

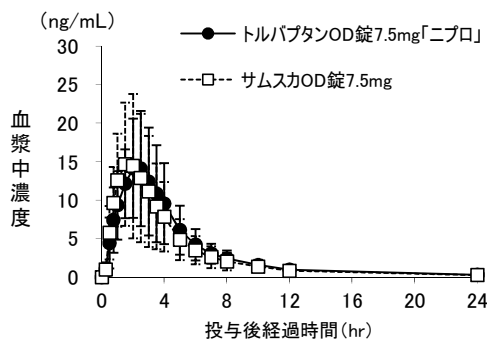


図2-4 血漿中R-トルバプタン濃度推移 (絶食時・水なし、n=20)

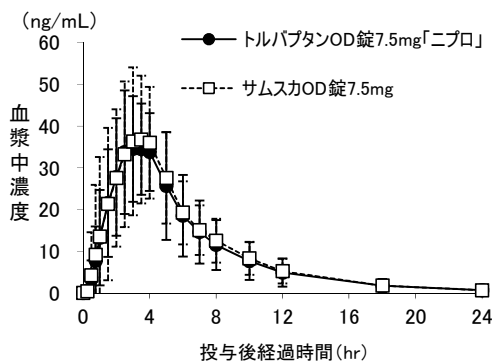


図2-5 血漿中S-トルパタン濃度推移
 (食後・水あり、n=35)

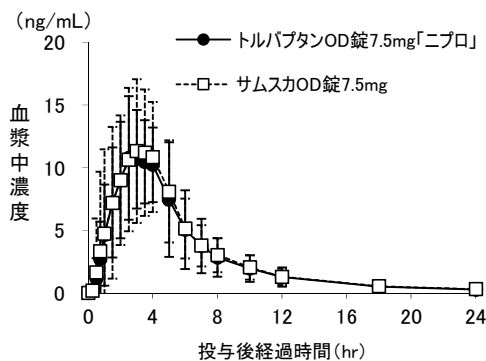


図2-6 血漿中R-トルパタン濃度推移
 (食後・水あり、n=35)

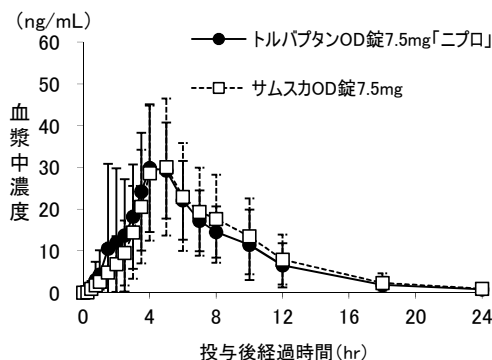


図2-7 血漿中S-トルパタン濃度推移
 (食後・水なし、n=36)

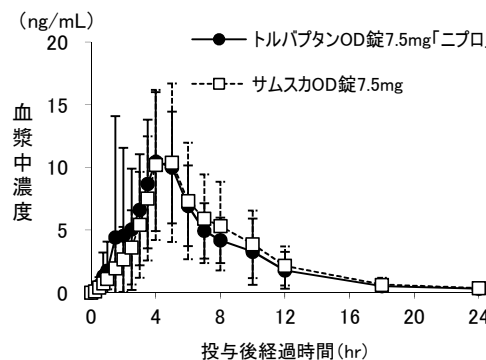


図2-8 血漿中R-トルパタン濃度推移
 (食後・水なし、n=36)

(2)統計解析

表1 薬物動態パラメータ

投与条件		判定パラメータ		参考パラメータ		
		AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	
絶食時・水あり (n=20)	S-トルパタン	試験製剤	224.791±79.741	39.9831±14.1678	2.43±1.05	4.65±1.12
		標準製剤	223.558±78.030	39.6829±9.2477	2.00±0.97	5.09±1.31
	R-トルパタン	試験製剤	67.082±25.041	13.2868±5.5938	2.35±1.05	6.29±1.51
		標準製剤	67.482±26.132	13.2173±3.9984	2.05±1.07	6.63±1.84
絶食時・水なし (n=20)	S-トルパタン	試験製剤	238.014±88.622	47.8380±17.4696	2.00±0.81	4.54±1.33
		標準製剤	223.771±108.595	48.8260±21.1818	1.55±0.48	4.05±1.37
	R-トルパタン	試験製剤	74.645±30.714	16.1690±7.5447	1.96±0.75	5.67±1.65
		標準製剤	70.231±37.053	16.5828±9.2182	1.50±0.46	5.46±1.70
食後・水あり (n=35)	S-トルパタン	試験製剤	233.215±73.584	44.6032±13.0711	3.16±1.19	3.75±0.96
		標準製剤	244.673±89.597	46.8480±18.0232	3.26±1.04	3.76±0.84
	R-トルパタン	試験製剤	68.217±20.729	14.3254±4.4840	3.03±1.08	4.85±0.91
		標準製剤	71.146±25.014	15.2159±6.4171	3.08±1.08	5.28±1.45
食後・水なし (n=36)	S-トルパタン	試験製剤	218.322±98.900	39.6110±17.8366	4.67±1.68	3.35±0.82
		標準製剤	226.384±109.128	37.9014±16.2267	5.15±1.78	3.43±0.81
	R-トルパタン	試験製剤	69.885±31.314	14.6116±8.7105	4.63±1.67	3.98±0.82
		標準製剤	72.029±34.098	13.4974±6.437	4.97±1.72	4.01±0.86

(Mean±S.D.)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

表2 生物学的同等性判定パラメータ

投与条件		平均値の差の90%信頼区間		判定
絶食時・水あり (n=20)	S-トルバ プタン	AUC _{0→24hr}	log(0.928) ~ log(1.100)	適
		C _{max}	log(0.905) ~ log(1.076)	適
	R-トルバ プタン	AUC _{0→24hr}	log(0.923) ~ log(1.098)	適
		C _{max}	log(0.889) ~ log(1.084)	適
絶食時・水なし (n=20)	S-トルバ プタン	AUC _{0→24hr}	log(1.026) ~ log(1.162)	適
		C _{max}	log(0.911) ~ log(1.073)	適
	R-トルバ プタン	AUC _{0→24hr}	log(1.023) ~ log(1.177)	適
		C _{max}	log(0.898) ~ log(1.095)	適
食後・水あり (n=35)	S-トルバ プタン	AUC _{0→24hr}	log(0.904) ~ log(1.023)	適
		C _{max}	log(0.908) ~ log(1.053)	適
	R-トルバ プタン	AUC _{0→24hr}	log(0.912) ~ log(1.025)	適
		C _{max}	log(0.894) ~ log(1.053)	適
食後・水なし (n=36)	S-トルバ プタン	AUC _{0→24hr}	log(0.918) ~ log(1.033)	適
		C _{max}	log(0.943) ~ log(1.159)	適
	R-トルバ プタン	AUC _{0→24hr}	log(0.923) ~ log(1.041)	適
		C _{max}	log(0.949) ~ log(1.191)	適

得られた薬物動態パラメータ(AUC_{0→24hr}及びC_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を実施した結果、log(0.80) ~ log(1.25)の範囲内であり、両製剤は生物学的に同等であると判断した。