

**生物学的同等性試験**  
**トルバプタンOD錠15mg「ニプロ」**  
 (V<sub>2</sub>-受容体拮抗剤)

トルバプタンOD錠15mg「ニプロ」について、下記の省令等に基づき、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15mg「ニプロ」  
 (1錠中にトルバプタン15mg含有)  
 標準製剤: サムスカOD錠15mg  
 (1錠中にトルバプタン15mg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%の範囲にあった	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15mg「ニプロ」と標準製剤(サムスカOD錠15mg)の溶出挙動を比較した。その結果、全ての条件において溶出挙動の類似性の判定基準を満たしていたため、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

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)

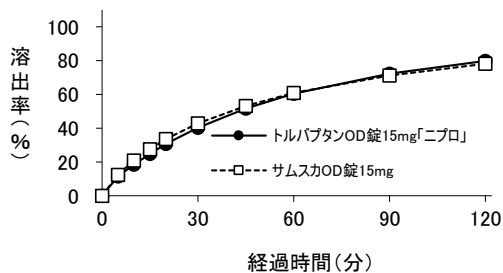


図1-1 試験液:pH 1.2 (50 rpm)

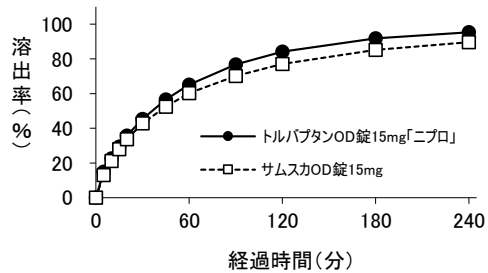


図1-2 試験液:pH 4.0 (50 rpm)

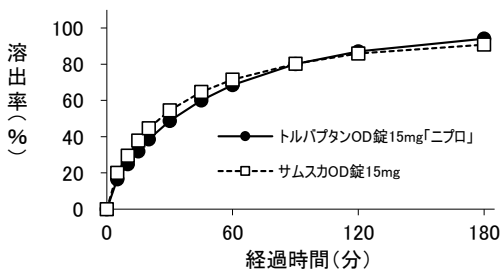


図1-3 試験液:pH 6.8 (50 rpm)

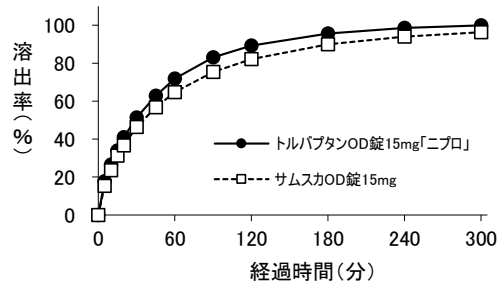


図1-4 試験液:水 (50 rpm)

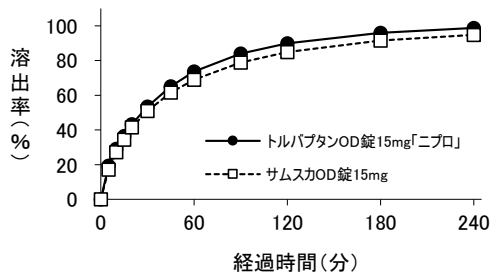


図1-5 試験液:pH 4.0 (100 rpm)

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=19 絶食時・水なし投与 n=20 食後・水あり投与 n=36 食後・水なし投与 n=35
試験製剤	トルバプタンOD錠15mg「ニプロ」:	1錠
標準製剤	サムスカOD錠15mg:	1錠
投与量	トルバプタンとして15mg	
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.)

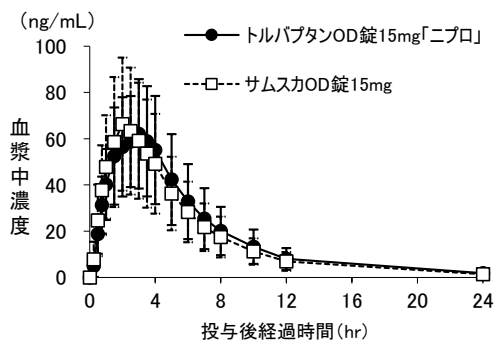


図2-1 血漿中S-トルバプタン濃度推移 (絶食時・水あり、n=19)

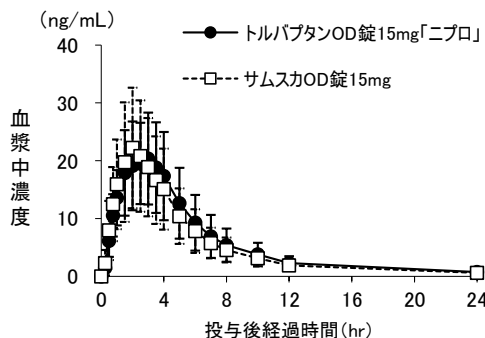


図2-2 血漿中R-トルバプタン濃度推移 (絶食時・水あり、n=19)

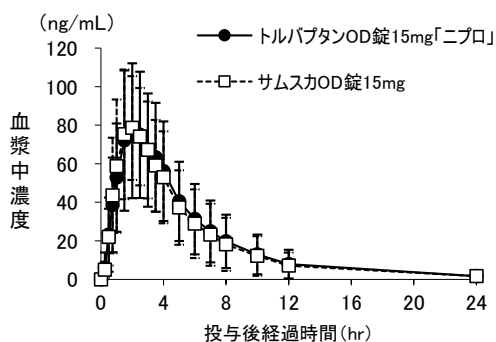


図2-3 血漿中S-トルバプタン濃度推移 (絶食時・水なし、n=20)

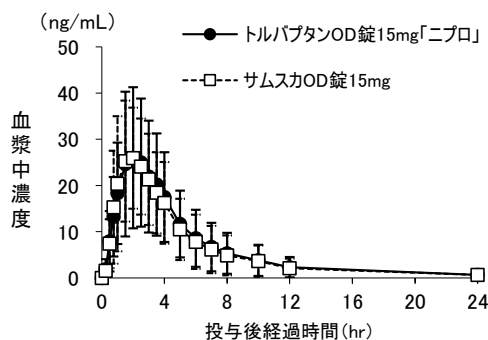


図2-4 血漿中R-トルバプタン濃度推移 (絶食時・水なし、n=20)

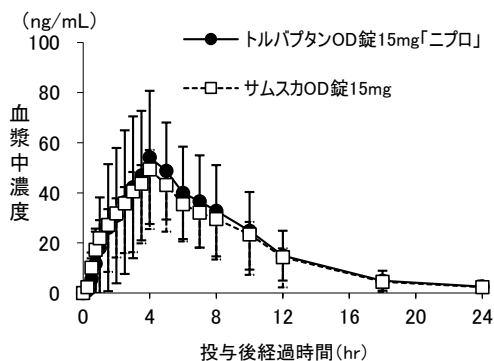


図2-5 血漿中S-トルバタン濃度推移  
 (食後・水あり、n=36)

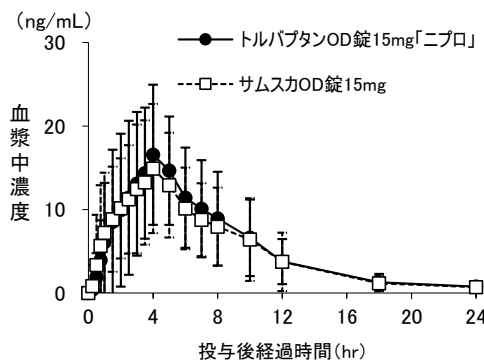


図2-6 血漿中R-トルバタン濃度推移  
 (食後・水あり、n=36)

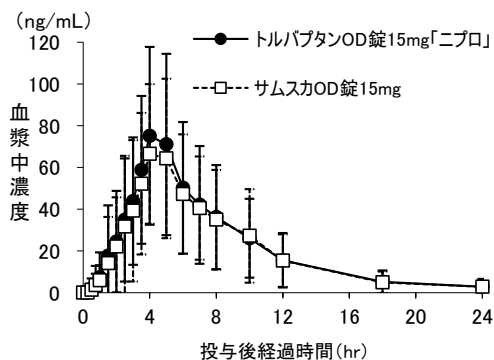


図2-7 血漿中S-トルバタン濃度推移  
 (食後・水なし、n=35)

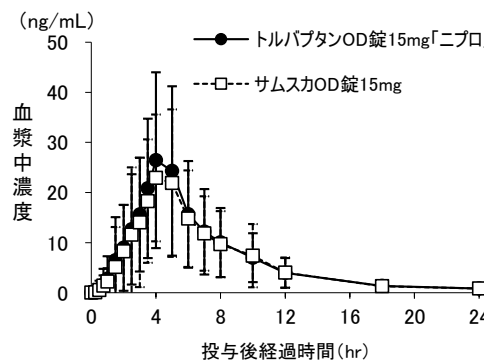


図2-8 血漿中R-トルバタン濃度推移  
 (食後・水なし、n=35)

(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 <sub>0→24hr</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	
絶食時・水あり (n=19)	S-トルバタン	試験製剤	439.255±165.934	70.4314±22.9470	2.55±0.86	4.72±0.78
		標準製剤	415.240±163.694	73.7260±25.4429	2.26±1.08	4.67±0.97
	R-トルバタン	試験製剤	135.312±48.915	23.4500±7.8686	2.45±0.78	5.93±1.49
		標準製剤	126.123±46.998	24.5511±9.5209	2.21±1.12	5.82±1.38
絶食時・水なし (n=20)	S-トルバタン	試験製剤	474.039±255.849	86.7602±32.2135	1.86±0.63	4.32±1.21
		標準製剤	457.401±241.722	87.2240±27.4978	1.86±0.56	4.15±0.78
	R-トルバタン	試験製剤	147.574±93.403	29.4882±14.4398	1.83±0.65	5.62±2.06
		標準製剤	141.347±86.336	29.2815±11.9470	1.76±0.61	5.23±0.72
食後・水あり (n=36)	S-トルバタン	試験製剤	464.322±192.781	67.8125±22.8344	4.21±1.86	3.98±1.02
		標準製剤	435.169±170.569	63.1572±23.1192	4.49±2.01	3.91±0.99
	R-トルバタン	試験製剤	132.654±56.924	21.2120±7.8189	4.13±1.95	4.26±0.94
		標準製剤	124.694±50.356	19.6693±7.8346	4.34±1.95	4.22±0.99
食後・水なし (n=35)	S-トルバタン	試験製剤	522.288±289.388	95.1874±37.5401	4.00±1.17	3.87±0.92
		標準製剤	492.157±272.541	88.5967±33.8169	4.54±1.79	3.90±0.78
	R-トルバタン	試験製剤	161.243±86.395	33.7828±15.4951	4.03±1.18	4.31±1.28
		標準製剤	151.418±80.564	30.8458±13.1307	4.31±1.45	4.38±1.16

(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=19)	S-トルバ プタン	AUC <sub>0→24hr</sub>	log(0.997) ~ log(1.125)	適
		Cmax	log(0.901) ~ log(1.030)	適
	R-トルバ プタン	AUC <sub>0→24hr</sub>	log(1.001) ~ log(1.155)	適
		Cmax	log(0.896) ~ log(1.060)	適
絶食時・水なし (n=20)	S-トルバ プタン	AUC <sub>0→24hr</sub>	log(0.956) ~ log(1.099)	適
		Cmax	log(0.897) ~ log(1.061)	適
	R-トルバ プタン	AUC <sub>0→24hr</sub>	log(0.962) ~ log(1.104)	適
		Cmax	log(0.903) ~ log(1.067)	適
食後・水あり (n=36)	S-トルバ プタン	AUC <sub>0→24hr</sub>	log(0.997) ~ log(1.135)	適
		Cmax	log(0.989) ~ log(1.210)	適
	R-トルバ プタン	AUC <sub>0→24hr</sub>	log(0.996) ~ log(1.124)	適
		Cmax	log(0.990) ~ log(1.229)	適
食後・水なし (n=35)	S-トルバ プタン	AUC <sub>0→24hr</sub>	log(1.000) ~ log(1.112)	適
		Cmax	log(0.965) ~ log(1.177)	適
	R-トルバ プタン	AUC <sub>0→24hr</sub>	log(0.996) ~ log(1.116)	適
		Cmax	log(0.972) ~ log(1.203)	適

得られた薬物動態パラメータ(AUC<sub>0→24hr</sub>及びCmax)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。