

**生物学的同等性試験**  
**トルバプタンOD錠7.5mg「ニプロ」**  
 (V<sub>2</sub>-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℃ | 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<br>(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<br>(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<br>(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<br>(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 <sub>2</sub> 関数の値が42以上でなかった | 不適 |
| pH 4.0<br>(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)

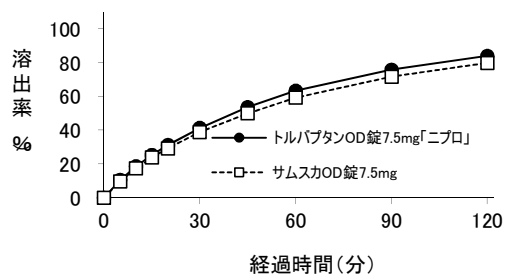


図1-1 試験液:pH 1.2 (50 rpm)

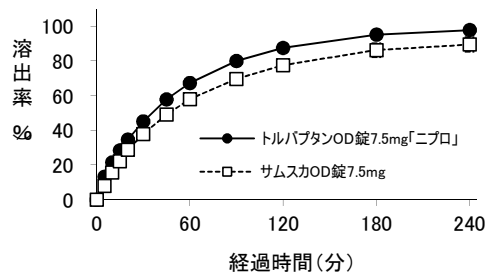


図1-2 試験液:pH 4.0 (50 rpm)

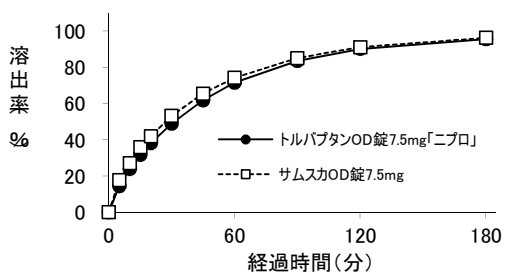


図1-3 試験液:pH 6.8 (50 rpm)

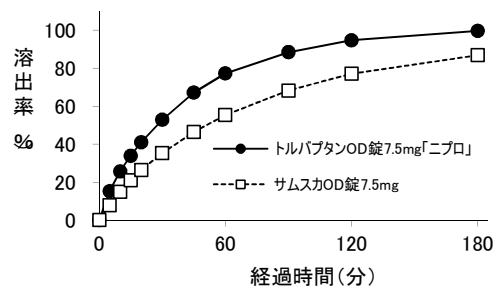


図1-4 試験液:水 (50 rpm)

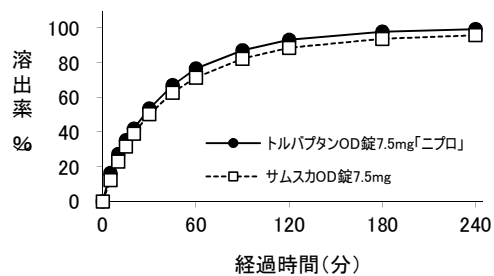


図1-5 試験液:pH 4.0 (100 rpm)

## 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<br>絶食時・水なし投与 n=20<br>食後・水あり投与 n=35<br>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)<br>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。<br>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。<br>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。<br>食後・水なし投与試験: 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。 |                                                                    |
| 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<br>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.)

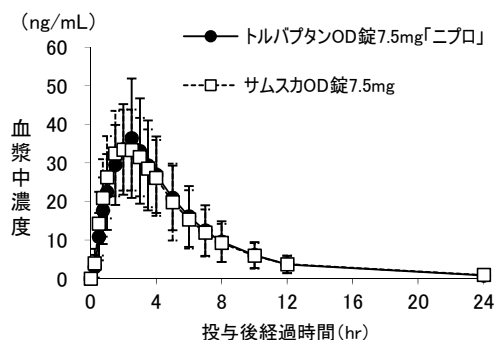


図2-1 血漿中S-トルバプタン濃度推移  
(絶食時・水あり、n=20)

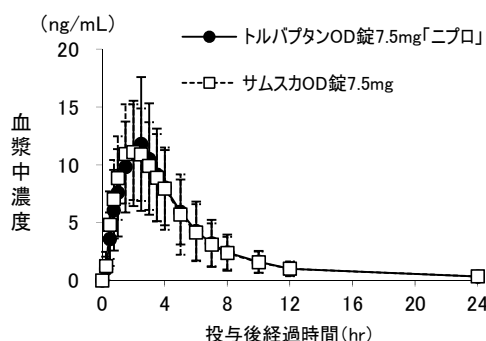


図2-2 血漿中R-トルバプタン濃度推移  
(絶食時・水あり、n=20)

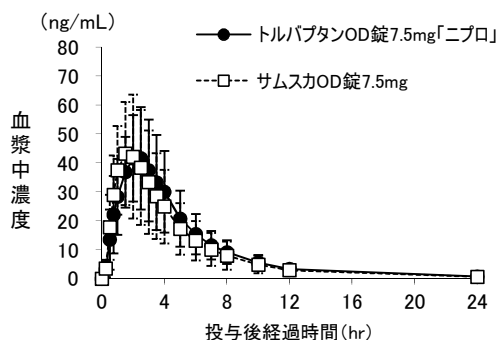


図2-3 血漿中S-トルバプタン濃度推移  
(絶食時・水なし、n=20)

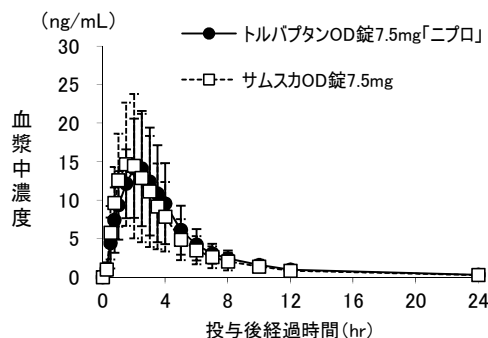


図2-4 血漿中R-トルバプタン濃度推移  
(絶食時・水なし、n=20)

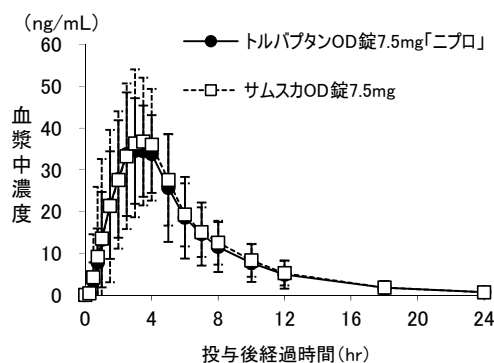


図2-5 血漿中S-トルパタン濃度推移  
 (食後・水あり、n=35)

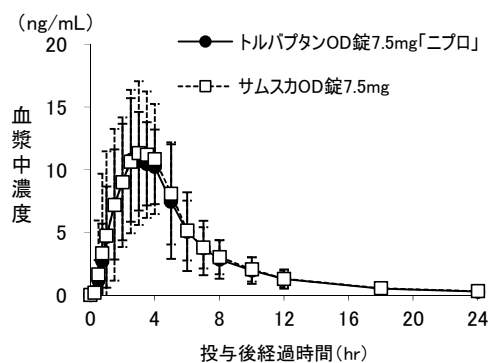


図2-6 血漿中R-トルパタン濃度推移  
 (食後・水あり、n=35)

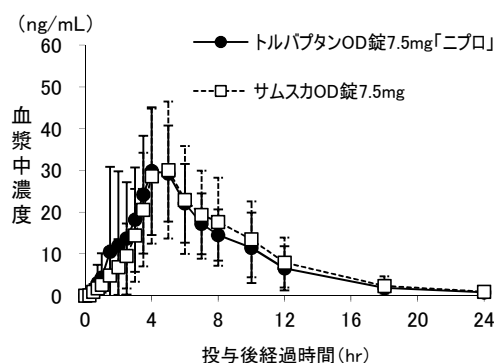


図2-7 血漿中S-トルパタン濃度推移  
 (食後・水なし、n=36)

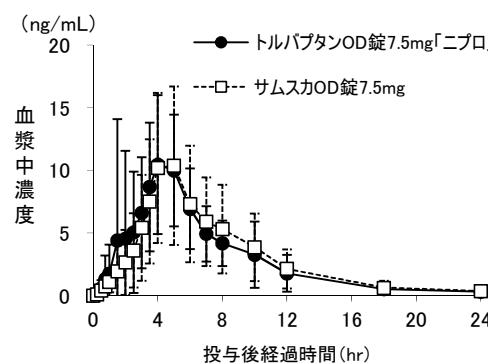


図2-8 血漿中R-トルパタン濃度推移  
 (食後・水なし、n=36)

## (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 <sub>0→24hr</sub> (ng・hr/mL) | Cmax (ng/mL)    | Tmax (hr) | t <sub>1/2</sub> (hr) |
| 絶食時・水あり<br>(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<br>(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<br>(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<br>(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<br>(n=20) | S-トルバ<br>プタン | AUC <sub>0→24hr</sub> | log(0.928) ~ log(1.100) | 適  |
|                   |              | Cmax                  | log(0.905) ~ log(1.076) | 適  |
|                   | R-トルバ<br>プタン | AUC <sub>0→24hr</sub> | log(0.923) ~ log(1.098) | 適  |
|                   |              | Cmax                  | log(0.889) ~ log(1.084) | 適  |
| 絶食時・水なし<br>(n=20) | S-トルバ<br>プタン | AUC <sub>0→24hr</sub> | log(1.026) ~ log(1.162) | 適  |
|                   |              | Cmax                  | log(0.911) ~ log(1.073) | 適  |
|                   | R-トルバ<br>プタン | AUC <sub>0→24hr</sub> | log(1.023) ~ log(1.177) | 適  |
|                   |              | Cmax                  | log(0.898) ~ log(1.095) | 適  |
| 食後・水あり<br>(n=35)  | S-トルバ<br>プタン | AUC <sub>0→24hr</sub> | log(0.904) ~ log(1.023) | 適  |
|                   |              | Cmax                  | log(0.908) ~ log(1.053) | 適  |
|                   | R-トルバ<br>プタン | AUC <sub>0→24hr</sub> | log(0.912) ~ log(1.025) | 適  |
|                   |              | Cmax                  | log(0.894) ~ log(1.053) | 適  |
| 食後・水なし<br>(n=36)  | S-トルバ<br>プタン | AUC <sub>0→24hr</sub> | log(0.918) ~ log(1.033) | 適  |
|                   |              | Cmax                  | log(0.943) ~ log(1.159) | 適  |
|                   | R-トルバ<br>プタン | AUC <sub>0→24hr</sub> | log(0.923) ~ log(1.041) | 適  |
|                   |              | Cmax                  | log(0.949) ~ log(1.191) | 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。