



トルバプタン OD 錠 15 mg 「KMP」 / 「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験

田中孝典^{1)*} / 國重英之^{2)*} / 中川美聡^{3)*} / 片山圭一郎⁴⁾ / 佐々木啓徳⁵⁾

● 要旨

ジェネリック医薬品のトルバプタン OD 錠 15 mg 「KMP」 / 「サワイ」と先発医薬品であるサムスカ[®] OD 錠 15 mg との生物学的同等性を検証するため、日本人健康成人男性を対象に 2 剤 2 期のクロスオーバー試験を行った。トルバプタン OD 錠 15 mg 「KMP」 / 「サワイ」は口腔内崩壊錠で、主成分であるトルバプタンを固体分散体化することにより溶解性を改善した製剤であるため、「絶食・水で服用する試験」、「絶食・水なしで服用する試験」および「食後・水なしで服用する試験」の 3 試験を実施した。

試験薬投与後 24 時間までの血漿中 S-トルバプタンおよび R-トルバプタン濃度を測定し、有効成分の血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC_t) と最高血漿中濃度 (C_{max}) を指標として、両製剤のバイオアベイラビリティを比較した。その結果、「絶食・水で服用する試験」、「絶食・水なしで服用する試験」および「食後・水なしで服用する試験」において、両製剤の AUC_t と C_{max} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。また、参考として算出した総トルバプタンについても、両製剤の AUC_t および C_{max} は、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。

本試験において認められた有害事象は、中等度および軽度で回復が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。

以上の結果から、トルバプタン OD 錠 15 mg 「KMP」 / 「サワイ」は、サムスカ[®] OD 錠 15 mg と治療学的に同等であると考えた。

トルバプタン OD 錠 15 mg 「KMP」 / 「サワイ」の服用感に関する調査および口腔内崩壊時間の測定を実施したところ、いずれの項目にも特記すべき問題はなかった。

キーワード：トルバプタン, OD 錠, ジェネリック医薬品, 生物学的同等性試験, 血漿中濃度, 日本人健康成人男性, 服用感, 口腔内崩壊時間

はじめに

トルバプタンは、バソプレシン V₂-受容体拮抗作用を薬理学的特徴とする薬剤であり、腎集合管でのバソプレシンによる水再吸収を阻害することにより、選択的に水を排泄し、電解質排泄の増加を伴わない利尿作用 (水利尿作用) を示す。わが国では、

トルバプタン製剤としてサムスカ[®] OD 錠 15 mg (大塚製薬株式会社) 等が上市されている。

トルバプタン OD 錠 15 mg 「KMP」 / 「サワイ」は、先発医薬品であるサムスカ[®] OD 錠 15 mg と同一の有効成分を同量含有する同一剤形のジェネリック医薬品として沢井製薬株式会社で開発された V₂-受容体拮抗剤である。

1) 医療法人相生会 にしくまもと病院 2) 医療法人社団翔嶺館新札幌聖陵ホスピタル 3) 医療法人相生会 福岡みらい病院
4) 共創未来ファーマ株式会社 研究開発部 5) 沢井製薬株式会社 開発部

*: 治験責任医師

責任著者連絡先: 沢井製薬株式会社 開発部 佐々木啓徳 (〒 532-0003 大阪府大阪市淀川区宮原 5-2-30)

表1 治験薬

名称	製造販売元	剤形	成分・組成
トルバプタン OD錠 15 mg 「KMP」/「サワイ」	沢井製薬株式会社	素錠 (口腔内崩壊錠)	1錠中、トルバプタン 15 mg を含有
サムスカ®OD錠 15 mg	大塚製薬株式会社		

表2 治験デザイン

試験	被験者数	第 I 期	休薬期間	第 II 期
絶食・水で 服用する試験	28	サムスカ®OD錠 15 mg	7日間	トルバプタン OD錠 15 mg 「KMP」/「サワイ」
	28	トルバプタン OD錠 15 mg 「KMP」/「サワイ」		サムスカ®OD錠 15 mg
絶食・水なしで 服用する試験	28	サムスカ®OD錠 15 mg	7日間	トルバプタン OD錠 15 mg 「KMP」/「サワイ」
	28	トルバプタン OD錠 15 mg 「KMP」/「サワイ」		サムスカ®OD錠 15 mg
食後・水なしで 服用する試験	34	サムスカ®OD錠 15 mg	7日間	トルバプタン OD錠 15 mg 「KMP」/「サワイ」
	34	トルバプタン OD錠 15 mg 「KMP」/「サワイ」		サムスカ®OD錠 15 mg

トルバプタン OD錠 15 mg 「KMP」/「サワイ」とサムスカ®OD錠 15 mg との治療学的同等性を検証するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」¹⁾に従って、生物学的同等性試験を実施した。なお、トルバプタン OD錠 15 mg 「KMP」/「サワイ」は口腔内崩壊錠のため、「医薬品承認申請ガイドブック」²⁾に従い、「水で服用する試験」と「水なしで服用する試験」を行った。トルバプタン OD錠 15 mg 「KMP」/「サワイ」およびサムスカ®OD錠は主成分であるトルバプタンを固体分散体化することにより溶解性を改善した製剤であることから、絶食試験および食後試験を行った。さらに「絶食・水なしで服用する試験」においてトルバプタン OD錠 15 mg 「KMP」/「サワイ」について服用感に関する調査および口腔内崩壊時間の測定も行った。

1. 対象と方法

本治験は「医薬品の臨床試験の実施の基準」(GCP)に則り、「絶食・水で服用する試験」は博多クリニック 臨床試験審査委員会承認を得た治

験実施計画書を遵守して、2020年9月から同年10月に医療法人相生会 にしくまもと病院にて、「絶食・水なしで服用する試験」は新札幌聖陵ホスピタル 治験審査委員会承認を得た治験実施計画書を遵守して、2020年11月に医療法人社団翔嶺館新札幌聖陵ホスピタルにて、「食後・水なしで服用する試験」は博多クリニック 臨床試験審査委員会承認を得た治験実施計画書を遵守して、2020年8月から同年9月に医療法人相生会 福岡みらい病院にて実施された。

1) 治験薬

本治験に使用した治験薬の詳細を表1に示した。

2) 被験者

本治験では、20歳以上45歳未満の日本人健康成人男性を対象とした。

治験薬投与前4週間以内に事前検診を行い、薬物に対するアレルギーや、薬物動態および安全性に影響を及ぼすと思われる疾患・手術歴のない志願者の中から、治験責任医師が治験参加に適格と判断した者を被験者として選択した。なお、これらの被験者には、あらかじめ治験の目的、試験方法、予想され

る危険性等を十分に説明し、文書による同意を得た。

3) 治験デザインおよび投与方法

治験デザイン(表2)は2剤2期のクロスオーバー法とし、「絶食・水で服用する試験」および「絶食・水なしで服用する試験」では被験者56名を1群28名の2群に、「食後・水なしで服用する試験」では被験者68名を1群34名の2群にそれぞれ無作為に割り付けた。休薬期間は7日間とした。

治験薬投与前の諸検査で健康状態に問題がないと判断された被験者に対し、「絶食・水で服用する試験」では10時間以上の絶食下、治験薬1錠を水150 mLとともに服用させ、「絶食・水なしで服用する試験」では10時間以上の絶食下、治験薬1錠を舌の上のせ、唾液を浸潤させて舌で軽くつぶし崩壊後、唾液とともに服用させた。治験薬を服用してから1分以内に、唾液を3回以上飲み込ませた。「食後・水なしで服用する試験」では高脂肪食(900 kcal以上、かつ、総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合は35%以上)を20分以内に摂り、食後10分以内に治験薬1錠を舌の上のせ「絶食・水なしで服用する試験」と同様に服用させた。

絶食試験では、治験薬投与前1時間と投与後2時間は絶飲とし、投与後4時間は絶食とした。食後試験では、治験薬投与後2時間は絶飲とし、投与後4時間は絶食とした。

4) 被験者の管理

治験期間中は、治験薬以外の薬剤の使用を禁止し、飲食物、喫煙、姿勢および行動・運動等を管理した。入院期間中の食事は、各期同一の献立とした。

5) 観察検査項目・時期

「絶食・水で服用する試験」、「絶食・水なしで服用する試験」および「食後・水なしで服用する試験」の治験スケジュール表(表3)に従い、各観察検査(表4)を実施した。観察検査項目および検査時期は、各期同一とした。治験期間中に発現した自覚症状・他覚所見については、随時、治験責任医師または治験分担医師が確認することとした。

6) 血漿中薬物濃度の測定

絶食試験では治験薬投与前、投与後0.33, 0.67,

1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24時間(合計14時点)の、食後試験では治験薬投与前、投与後1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 12, 24時間(合計15時点)の血漿中S-トルバプタン濃度およびR-トルバプタン濃度をLC/MS法で測定した。

7) 統計解析

最終採血時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC_t)と最高血漿中濃度(C_{max})を生物学的同等性評価のパラメータとし、対数値の平均値の差の90%信頼区間を算出した。また、参考パラメータとしてAUC_∞, MRT, kelおよびt_{max}について分散分析を行い、両製剤の分散比を有意水準5%で検定した。総トルバプタン濃度についても、参考のため、AUC_t, C_{max}, AUC_∞, t_{max}, MRT, kelおよびT_{1/2}を算出し、参考パラメータについて分散分析を行い、両製剤の分散比を有意水準5%で検定した。統計解析にはBESTS〔株式会社CACクロア(現:イーピーエス株式会社)〕を用いた。

8) 生物学的同等性の評価

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準(表5)に従い、両製剤のAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80)~log(1.25)の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定することとした。また、この範囲外であっても、本治験が被験者数20名(1群10名)以上で実施され、両製剤の溶出挙動が類似の場合には、対数値の平均値の差がlog(0.90)~log(1.11)の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定することとした。

9) 安全性の評価

治験薬投与後に自覚症状・他覚所見が認められた場合や、生理学的検査、臨床検査において異常が認められた場合は有害事象とし、程度および治験薬との関連性(明らかに関連あり、おそらく関連あり、関連あるかもしれない、関連なし)を判定することとした。なお、有害事象のうち、治験薬との関連が否定されないものを副作用とした。

表 3-1 治験スケジュール表 (絶食・水で服用する試験)

試験日	時刻	経過時間 (hr)	治験薬投与	薬物動態用採血	自覚症状・他覚所見	医師の診察	身体所見	血圧・脈拍数	体温	12誘導心電図	臨床検査①*	臨床検査②*	食事	
同 意 取 得														
事前検診	—	—				○	○	○	○	○	○	○		
入院日 (入院1日目)	16:00	入 院												
	—	—							○		○	○		
	19:00	—											○	
投与日 (入院2日目)	7:00	—		○		○		○	○	○				
	9:00	0	○		↑ ↓									
	9:20	0.33		○										
	9:40	0.67		○										
	10:00	1		○										
	10:30	1.5		○										
	11:00	2		○										
	11:30	2.5		○										
	12:00	3		○										
	13:00	4		○			○		○	○	○		○	○
	14:00	5		○										
	15:00	6		○										
	17:00	8		○									○	
	19:00	—												○
21:00	12		○											
入院3日目	9:00	24		○		○		○	○	○		○	○	
	13:00	—											○	
	19:00	—											○	
退院日 (入院4日目)	9:00	48				○		○	○	○	○*	○		
	—	退 院												

*: 臨床検査①; ナトリウム, カリウム, クロール以外, 臨床検査②; ナトリウム, カリウム, クロール

※: CRPを除く

表 3-2 治験スケジュール表 (絶食・水なしで服用する試験)

試験日	時刻	経過時間 (hr)	治験薬投与	薬物動態用採血	自覚症状・他覚所見	医師の診察	身体所見	血圧・脈拍数	体温	12誘導心電図	臨床検査①*	臨床検査②*	食事
同 意 取 得													
事前検診	—	—				○	○	○	○	○	○***	○	
入院日 (入院1日目)	16:00	入 院											
	—	—							○		○	○	
投与日 (入院2日目)	19:00	—											○
	7:00	—		○		○		○	○	○			
	9:00	0	○										
	9:20	0.33		○									
	9:40	0.67		○									
	10:00	1		○									
	10:30	1.5		○									
	11:00	2		○									
	11:30	2.5		○									
	12:00	3		○									
	13:00	4		○		○		○	○	○		○	○
	14:00	5		○									
	15:00	6		○									
	17:00	8		○								○	
	19:00	—											○
21:00	12		○										
入院3日目	9:00	24		○		○		○	○	○		○	○
	13:00	—											○
	19:00	—											○
退院日 (入院4日目)	9:00	48				○		○	○	○	○**	○	
	—	退 院											

*: 臨床検査①; ナトリウム, カリウム, クロール以外, 臨床検査②; ナトリウム, カリウム, クロール

※: CRP を除く

***: PCR 検査を各期入院時まで実施した

表 3-3 治験スケジュール表 (食後・水なしで服用する試験)

試験日	時刻	経過時間 (hr)	治験薬投与	薬物動態用採血	自覚症状・他覚所見	医師の診察	身体所見	血圧・脈拍数	体温	12誘導心電図	臨床検査①*	臨床検査②*	食事
同 意 取 得													
事前検診	—	—				○	○	○	○	○	○	○	
入院日 (入院1日目)	16:00	入 院											
	—	—							○		○	○	
投与日 (入院2日目)	19:00	—											○
	7:00	—		○		○		○	○	○			
	8:30	—											○***
	9:00	0	○		↑								
	10:00	1		○									
	10:30	1.5		○									
	11:00	2		○									
	11:30	2.5		○									
	12:00	3		○									
	12:30	3.5		○									
	13:00	4		○		○		○	○	○		○	○
	13:30	4.5		○									
	14:00	5		○									
	15:00	6		○									
	16:00	7		○									
	17:00	8		○									○
	19:00	—											
21:00	12		○										
入院3日目	9:00	24		○		○		○	○	○		○	○
	13:00	—											○
	19:00	—											○
退院日 (入院4日目)	9:00	48			↓	○		○	○	○	○*	○	
	—	退 院											

* : 臨床検査① ; ナトリウム, カリウム, クロール以外, 臨床検査② ; ナトリウム, カリウム, クロール

** : CRP を除く

*** : 高脂肪食 (900 kcal 以上, かつ, 総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合は 35%以上)

表 4-1 観察検査項目（絶食・水で服用する試験 / 食後・水なしで服用する試験共通）

診 察	医師の診察
身体所見*	身長, 体重, BMI
生理学的検査	血圧, 脈拍数, 体温, 12誘導心電図
血液学的検査	白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 血小板数, 白血球分類 (好中球, リンパ球, 単球, 好酸球, 好塩基球)
血液生化学的検査	総蛋白, アルブミン, AST, ALT, LD, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, ALP, γ -GT, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, ナトリウム, クロール, カリウム, 総コレステロール, 中性脂肪, 血糖, CRP
尿検査 (中間尿とした)	比重, pH, 糖, 蛋白, 潜血, ケトン体, ビリルビン, ウロビリノーゲン
免疫学的検査*	RPR 法, 梅毒 TP 抗体, HBs 抗原, HCV 抗体, HIV 抗原・抗体
尿中薬物検査*	フェンシクリジン類, ベンゾジアゼピン類, コカイン系麻薬, 覚せい剤, 大麻, モルヒネ系麻薬, バルビツール酸類, 三環系抗うつ剤

* : 事前検診のみで実施した

表 4-2 観察検査項目（絶食・水なしで服用する試験）

診察	医師の診察
身体所見*	身長, 体重, BMI
生理学的検査	血圧, 脈拍数, 体温, 12誘導心電図
血液学的検査	白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 血小板数, 白血球分類 (好中球, リンパ球, 単球, 好酸球, 好塩基球)
血液生化学的検査	総蛋白, アルブミン, AST, ALT, LD, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, ALP, γ -GT, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, ナトリウム, クロール, カリウム, 総コレステロール, 中性脂肪, 血糖, CRP
尿検査 (中間尿とした)	比重, pH, 糖, 蛋白, 潜血, ケトン体, ビリルビン, ウロビリノーゲン
免疫学的検査*	RPR 法, 梅毒 TP 抗体, HBs 抗原, HCV 抗体, HIV 抗原・抗体
尿中薬物検査*	フェンシクリジン類, ベンゾジアゼピン類, コカイン系麻薬, 覚せい剤, 大麻, モルヒネ系麻薬, バルビツール酸類, 三環系抗うつ剤
SARS-CoV-2PCR 検査*	

* : 事前検診のみで実施した

表 5 生物学的同等性の判定基準

- ① 試験製剤と標準製剤の AUC、及び Cmax の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあるとき、両製剤は生物学的に同等と判定する。
- ② (上記①を満たさない場合) 総被験者数が 20 名 (1 群 10 名) 以上を満たすとき、両製剤の溶出挙動が類似であり、かつ①の基準を満たさないパラメータの対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲にあれば、両製剤は生物学的に同等と判定する。

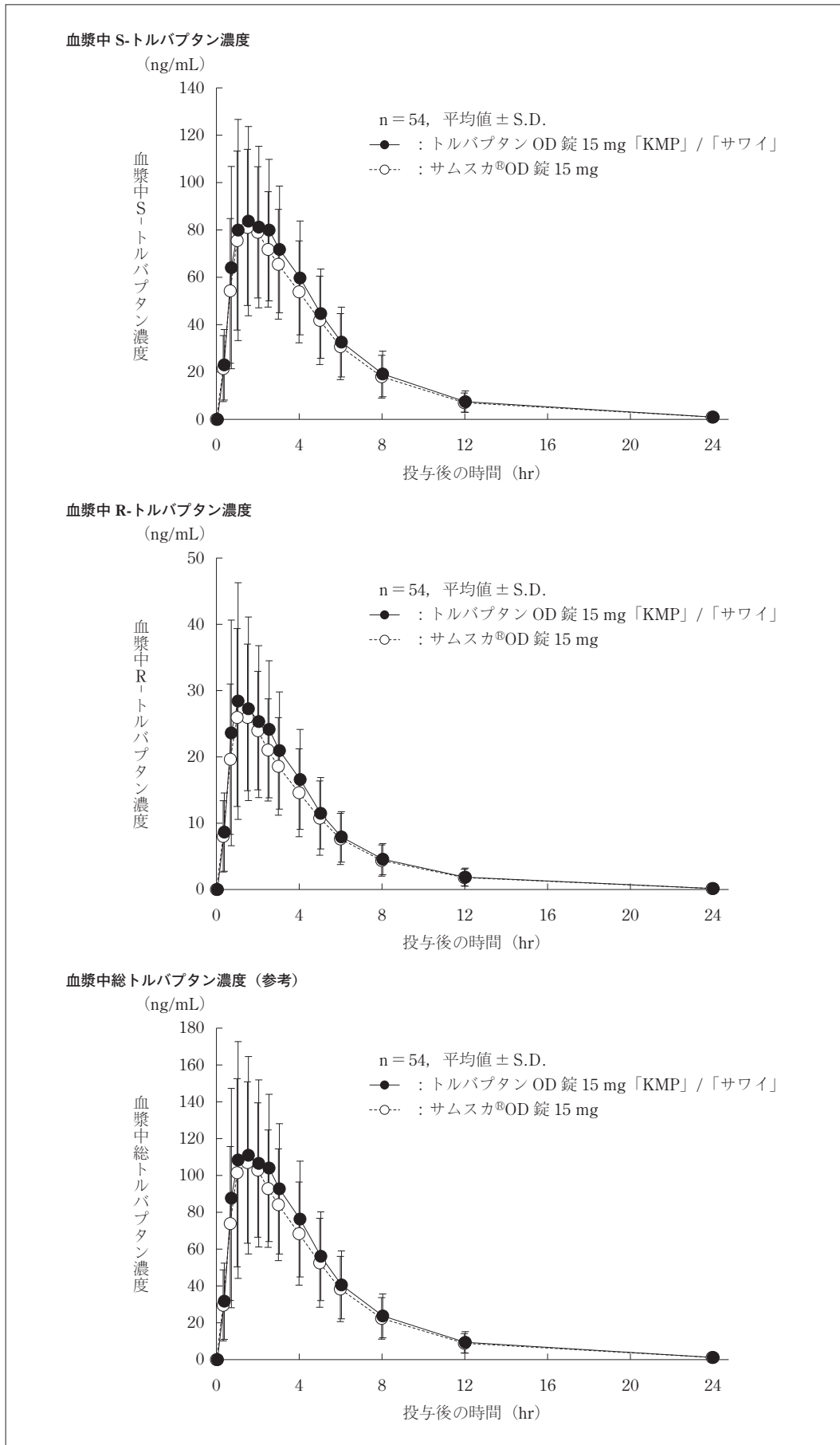


図1 絶食・水で服用する試験の血漿中トルバブタン濃度

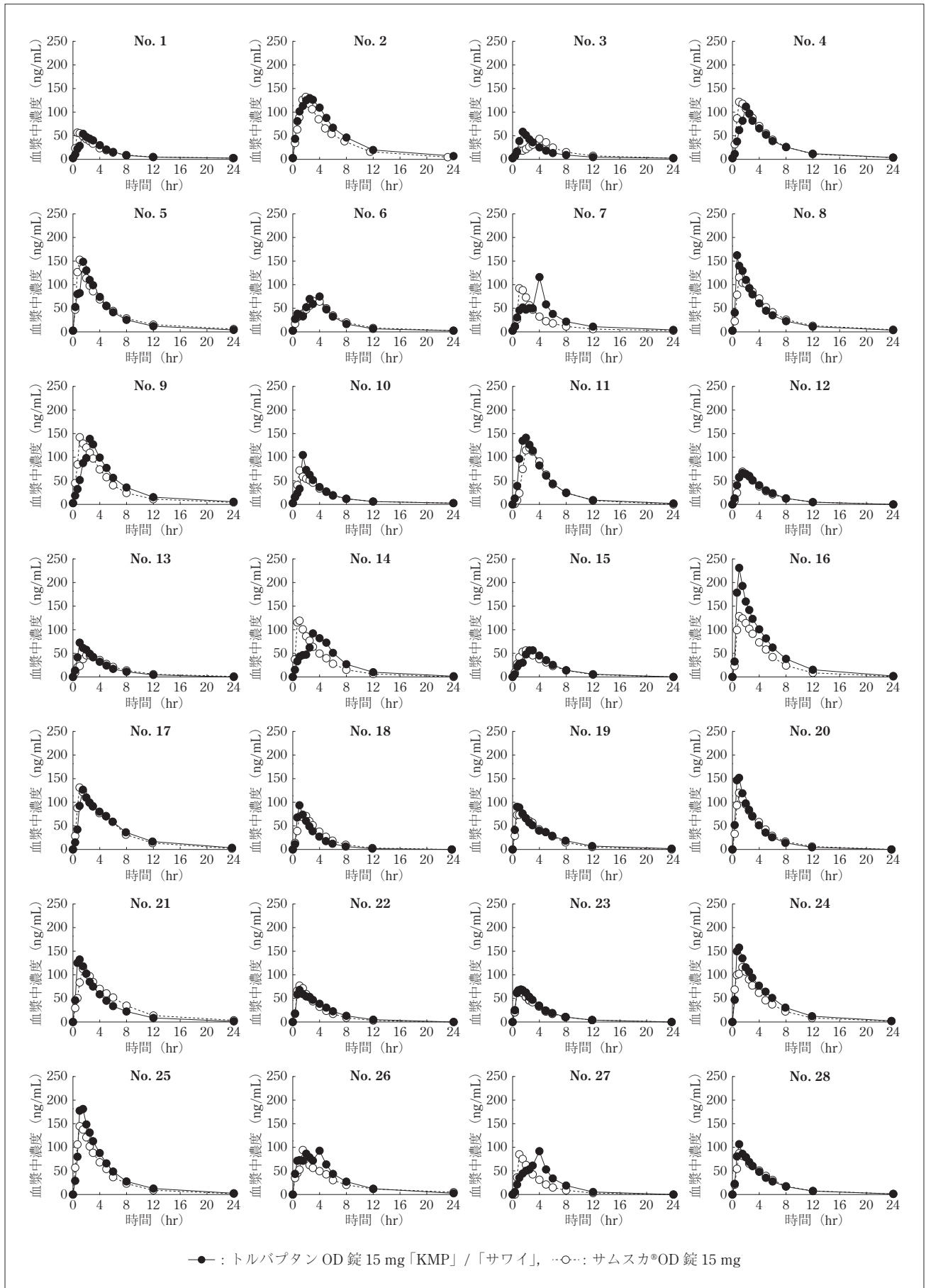


図 2-1 絶食・水で服用する試験の各被験者の血漿中 S-トルバプタン濃度 (1)

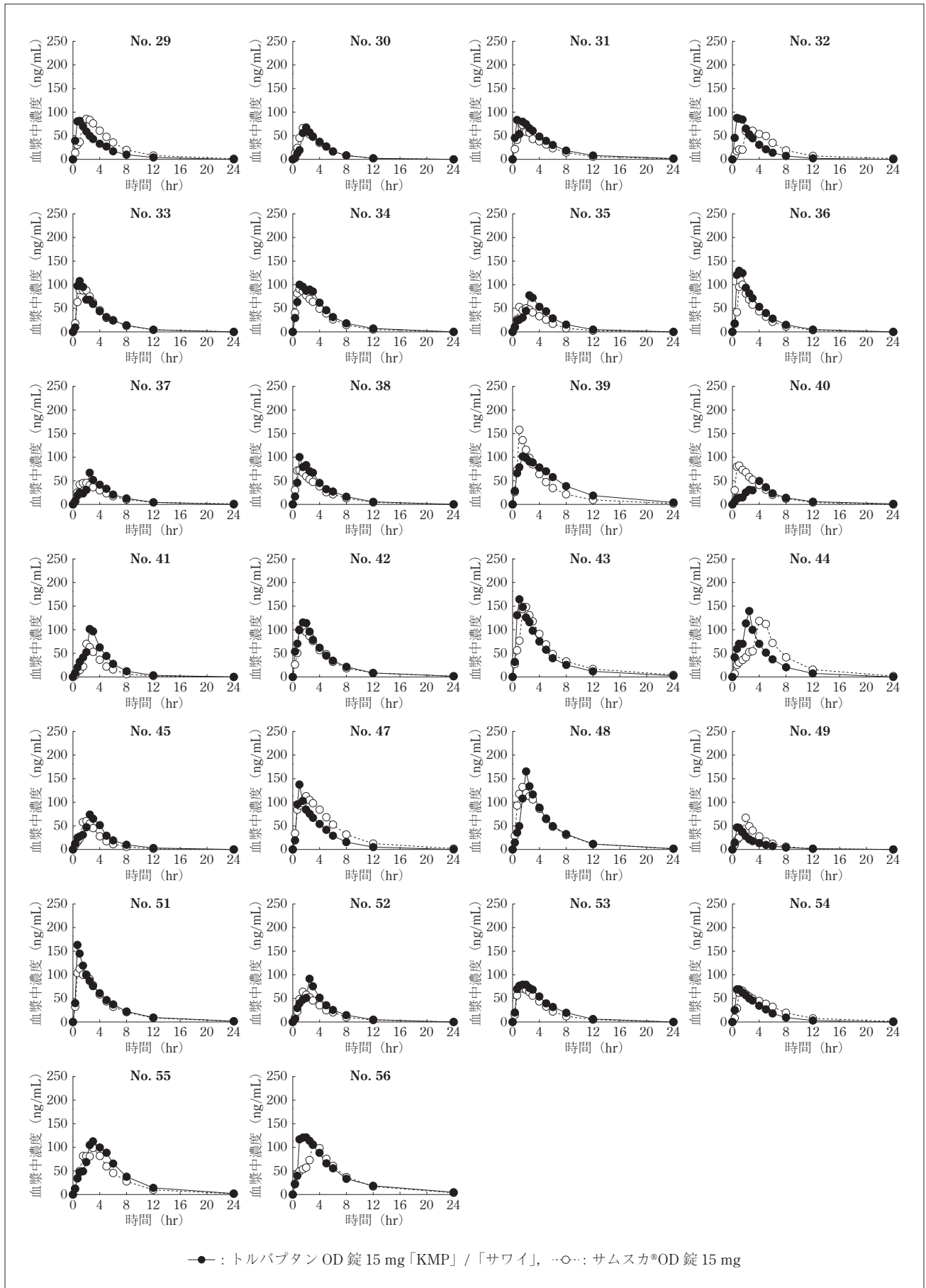


図 2-1 絶食・水で服用する試験の各被験者の血漿中 S-トルパプタン濃度 (2)

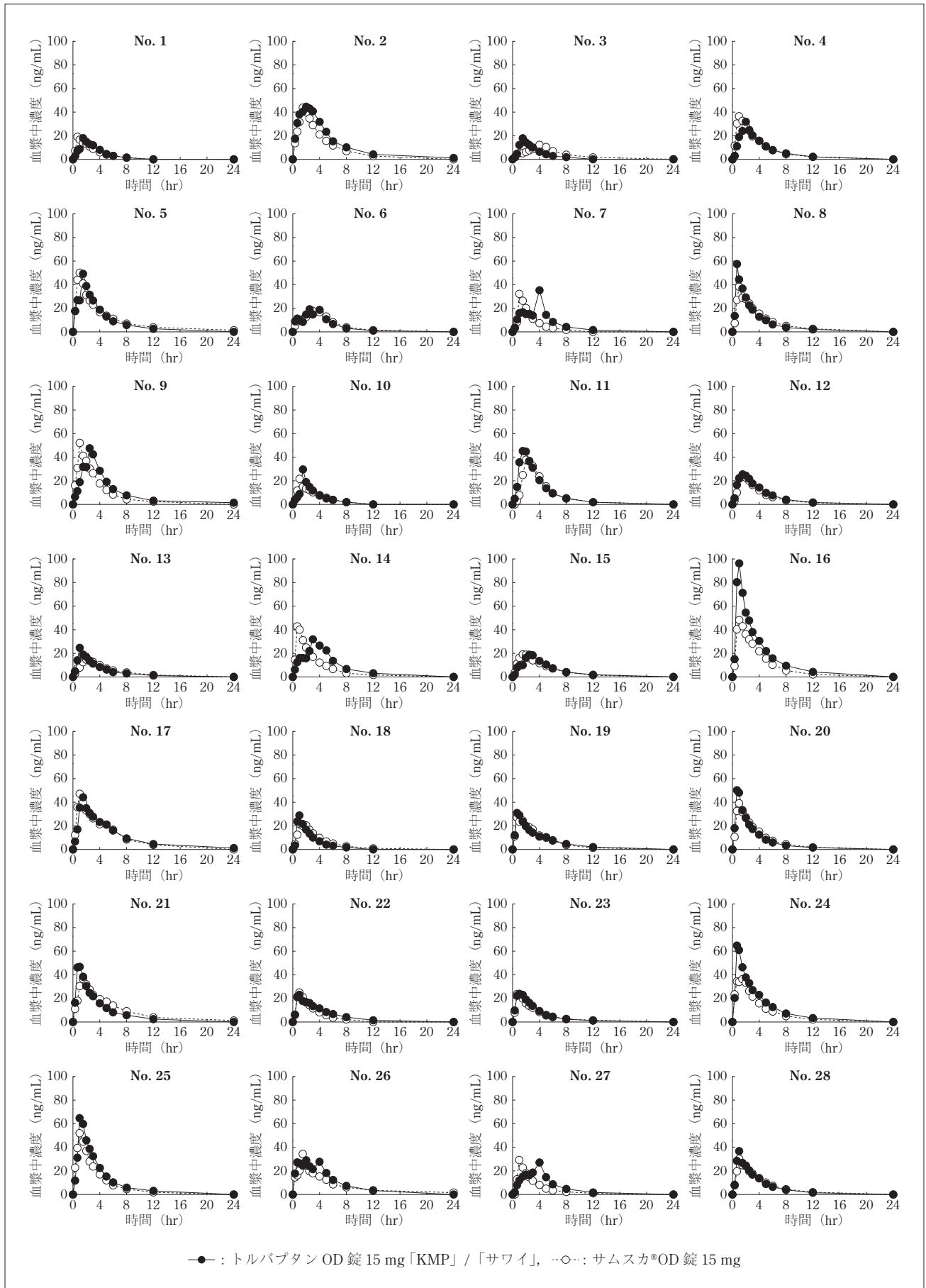


図 2-2 絶食・水で服用する試験の各被験者の血漿中 R-トルパプタン濃度 (1)

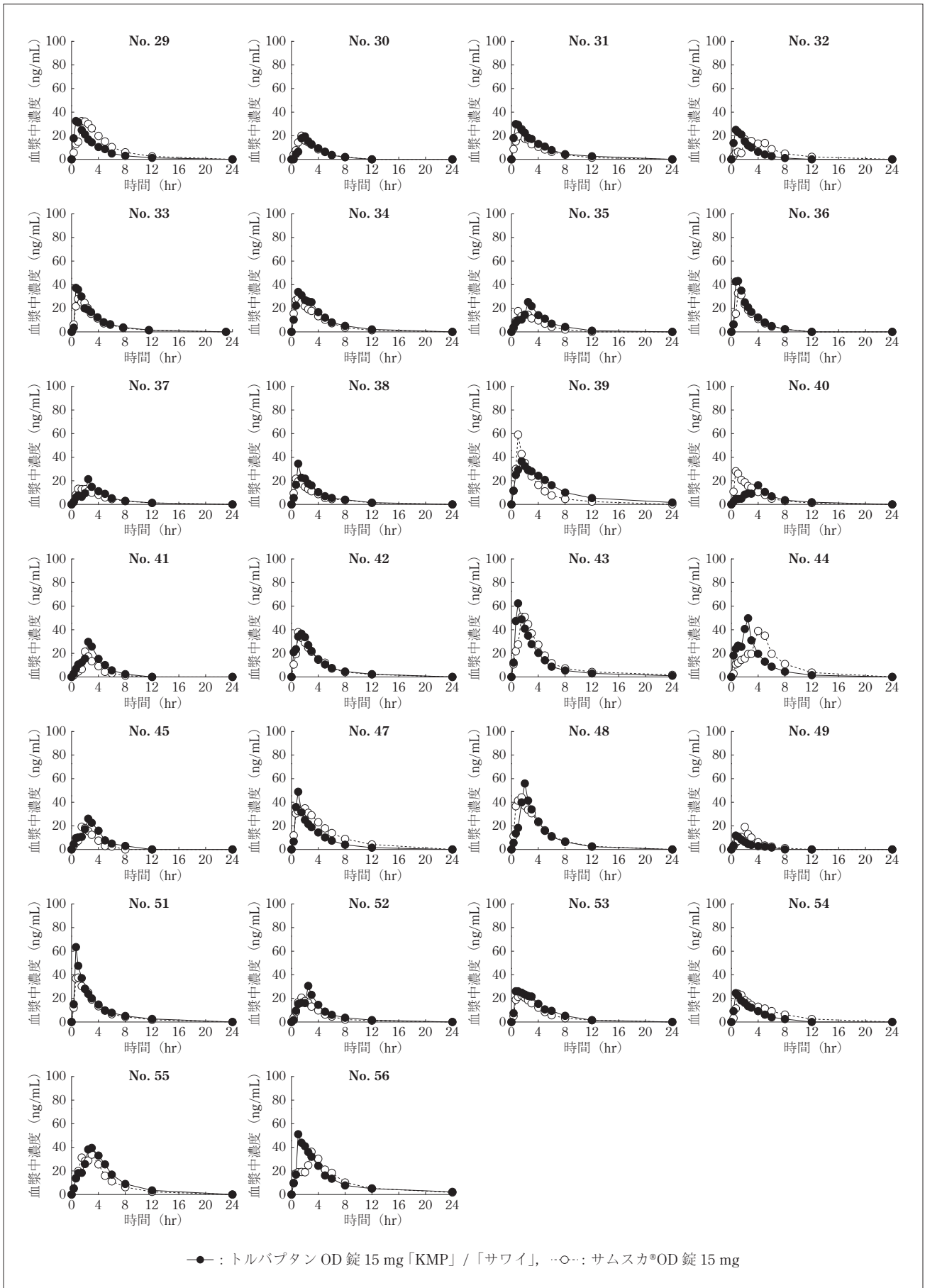


図 2-2 絶食・水で服用する試験の各被験者の血漿中 R-トルパタン濃度 (2)

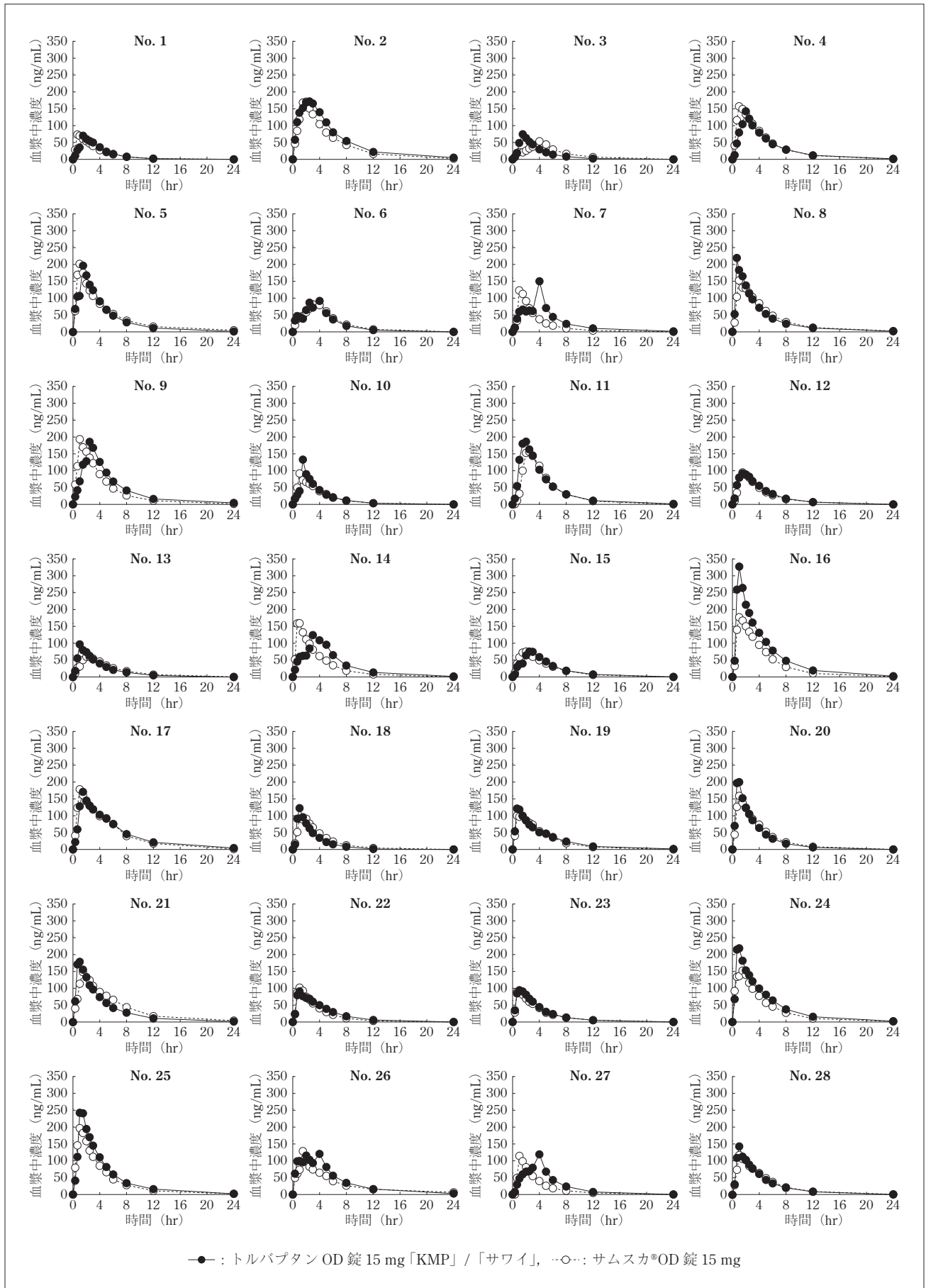
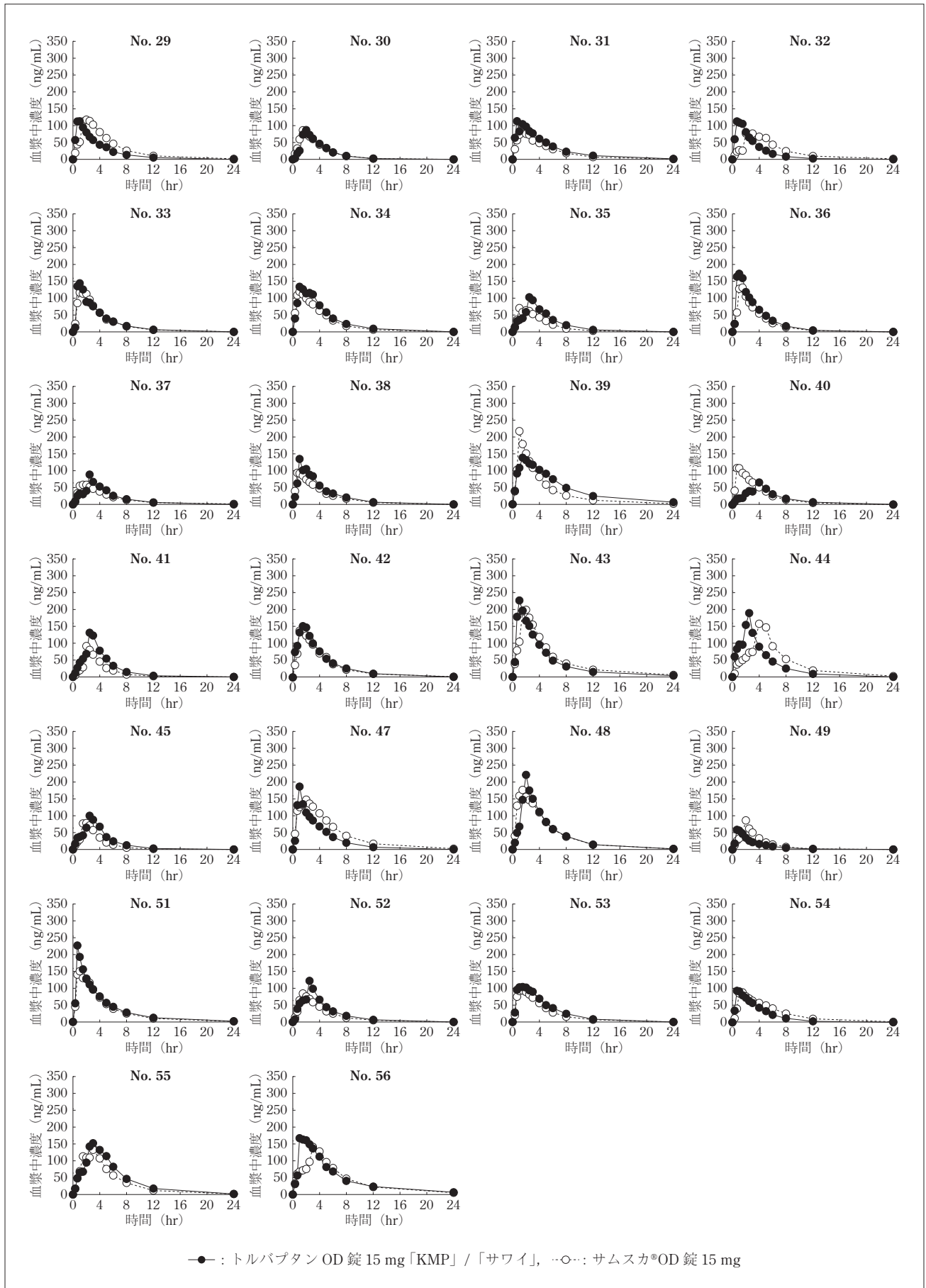


図 2-3 絶食・水で服用する試験の各被験者の血漿中総トルパパン濃度 (1)



● : トルパブタン OD錠 15 mg「KMP」 / 「サワイ」, ○ : サムスカ®OD錠 15 mg

図 2-3 絶食・水で服用する試験の各被験者の血漿中総トルパブタン濃度 (2)

表6 絶食・水で服用する試験の薬物動態パラメータ (n=54, 平均値±S.D.)

【S-トルバブタン】

	AUC _t (ng・hr/mL)	AUC _∞ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
トルバブタン OD錠 15 mg 「KMP」/「サワイ」	515.50 ± 206.29	516.77 ± 216.60	106.35 ± 38.53	1.76 ± 0.99	0.227 ± 0.069	3.37 ± 1.06	4.76 ± 0.73	100.5 ± 2.5
サムスカ® OD錠 15 mg	480.26 ± 183.57	482.49 ± 192.43	92.68 ± 30.72	1.61 ± 0.77	0.219 ± 0.069	3.53 ± 1.23	4.81 ± 0.72	100.2 ± 2.8
分散分析結果*	—	p = 0.0467	—	p = 0.3641	p = 0.3305	—	p = 0.6058	—

【R-トルバブタン】

	AUC _t (ng・hr/mL)	AUC _∞ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
トルバブタン OD錠 15 mg 「KMP」/「サワイ」	146.28 ± 63.35	145.92 ± 65.05	36.56 ± 15.85	1.60 ± 0.91	0.250 ± 0.084	3.17 ± 1.44	4.23 ± 0.84	100.4 ± 3.4
サムスカ® OD錠 15 mg	134.63 ± 54.98	134.11 ± 56.51	31.10 ± 11.40	1.44 ± 0.76	0.253 ± 0.087	3.16 ± 1.51	4.31 ± 0.88	100.7 ± 3.3
分散分析結果*	—	p = 0.0290	—	p = 0.3198	p = 0.8918	—	p = 0.5230	—

【総トルバブタン】

	AUC _t (ng・hr/mL)	AUC _∞ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
トルバブタン OD錠 15 mg 「KMP」/「サワイ」	661.78 ± 268.79	662.98 ± 281.70	142.52 ± 53.82	1.72 ± 1.00	0.237 ± 0.074	3.25 ± 1.07	4.65 ± 0.73	100.6 ± 2.3
サムスカ® OD錠 15 mg	614.89 ± 237.72	617.21 ± 249.13	123.38 ± 41.94	1.52 ± 0.76	0.229 ± 0.073	3.37 ± 1.23	4.71 ± 0.74	100.3 ± 2.7
分散分析結果*	—	p = 0.0440	—	p = 0.2391	p = 0.3893	—	p = 0.5784	—

*: p < 0.05 で有意差あり

表7 絶食・水で服用する試験の生物学的同等性解析結果

【S-トルバブタン】

	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(1.02) ~ log(1.11)	log(1.08) ~ log(1.19)
対数値の平均値の差	log(1.06)	log(1.14)

【R-トルバブタン】

	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(1.01) ~ log(1.13)	log(1.09) ~ log(1.22)
対数値の平均値の差	log(1.07)	log(1.15)

【総トルバブタン】

	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(1.02) ~ log(1.11)	log(1.09) ~ log(1.20)
対数値の平均値の差	log(1.06)	log(1.14)

*: log(0.80) ~ log(1.25) の範囲にあるとき、生物学的に同等と判断する

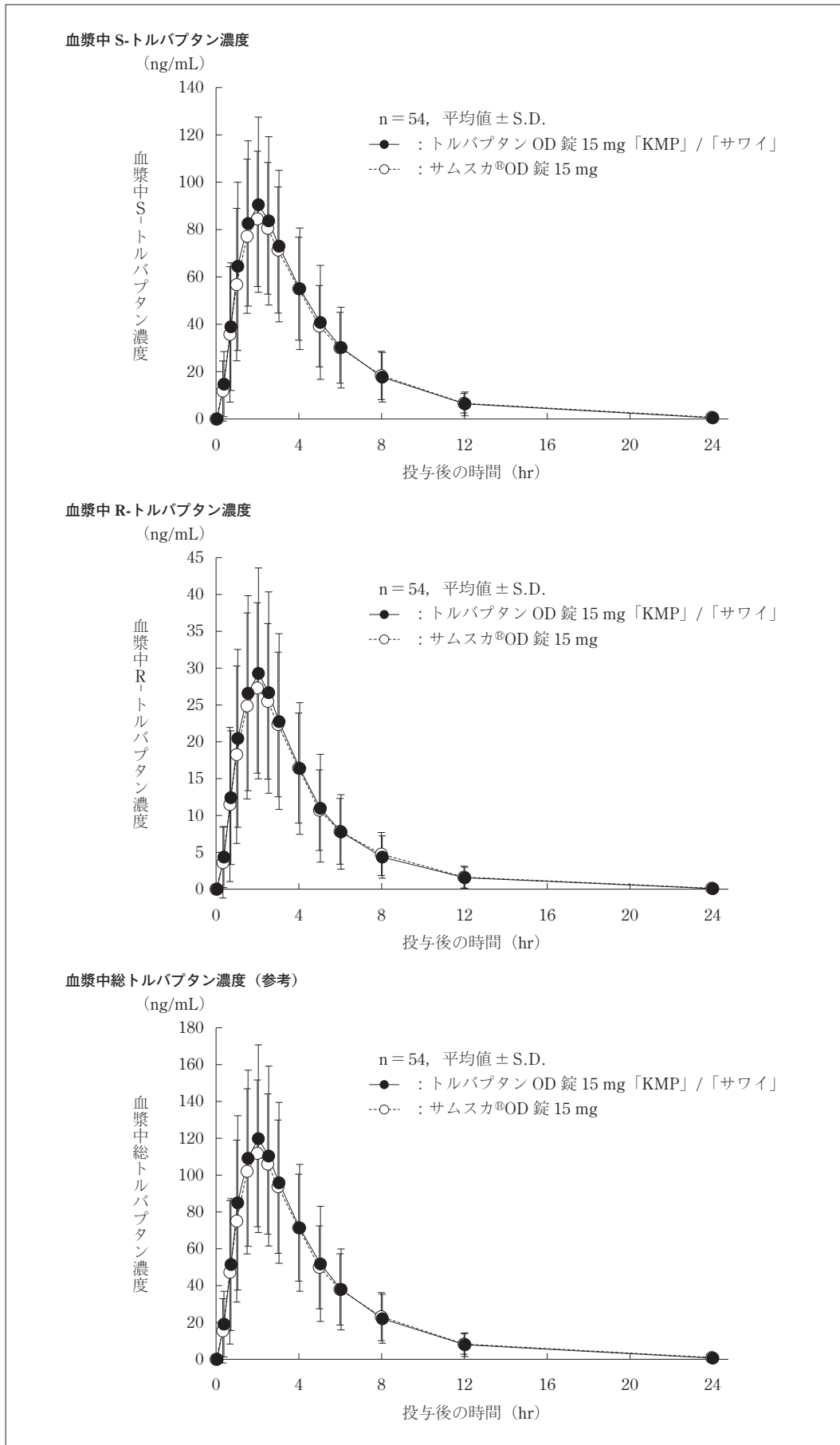


図3 絶食・水なしで服用する試験の血漿中トルバプタン濃度

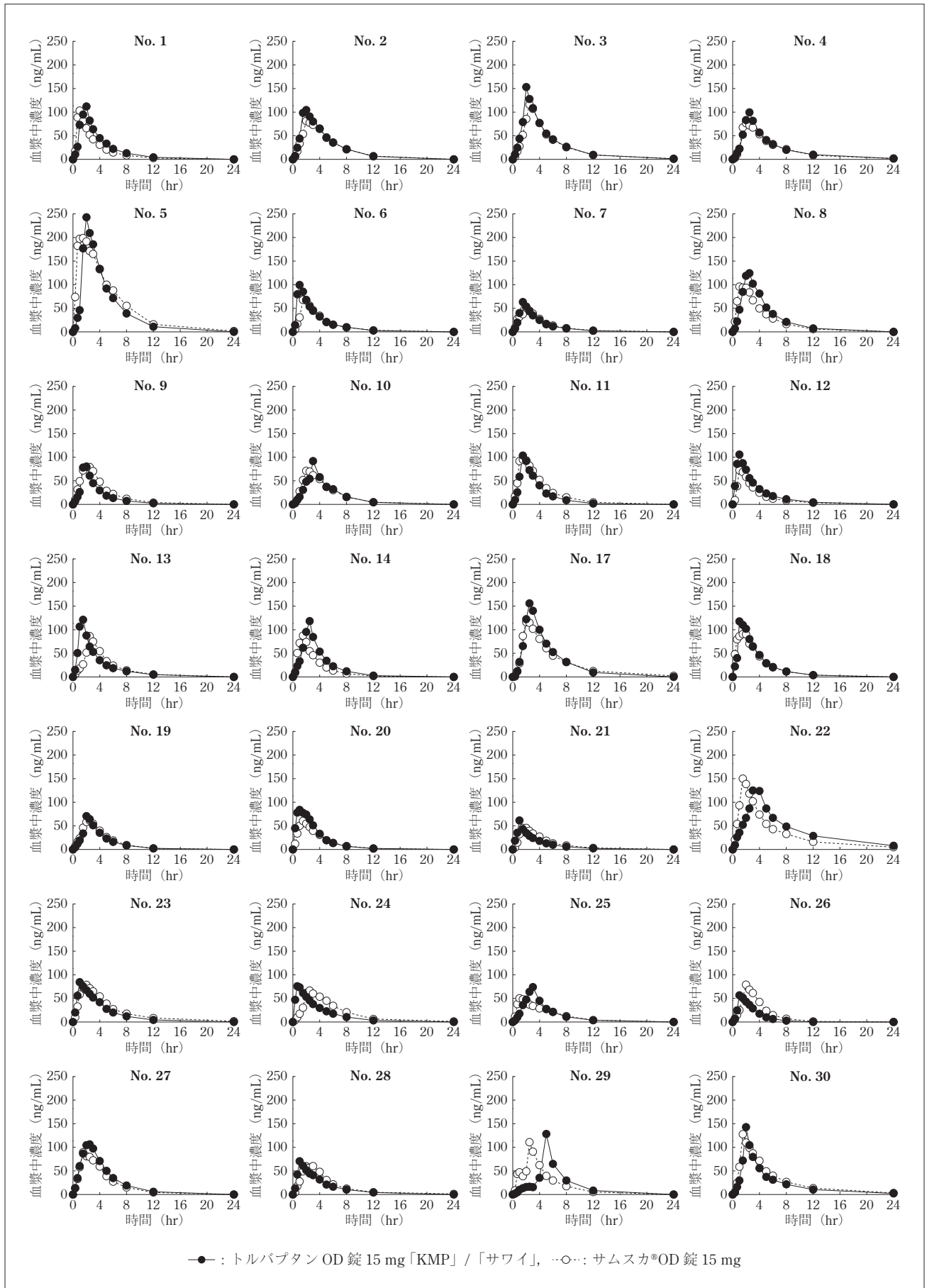


図 4-1 絶食・水なしで服用する試験の各被験者の血漿中 S-トルバプタン濃度 (1)

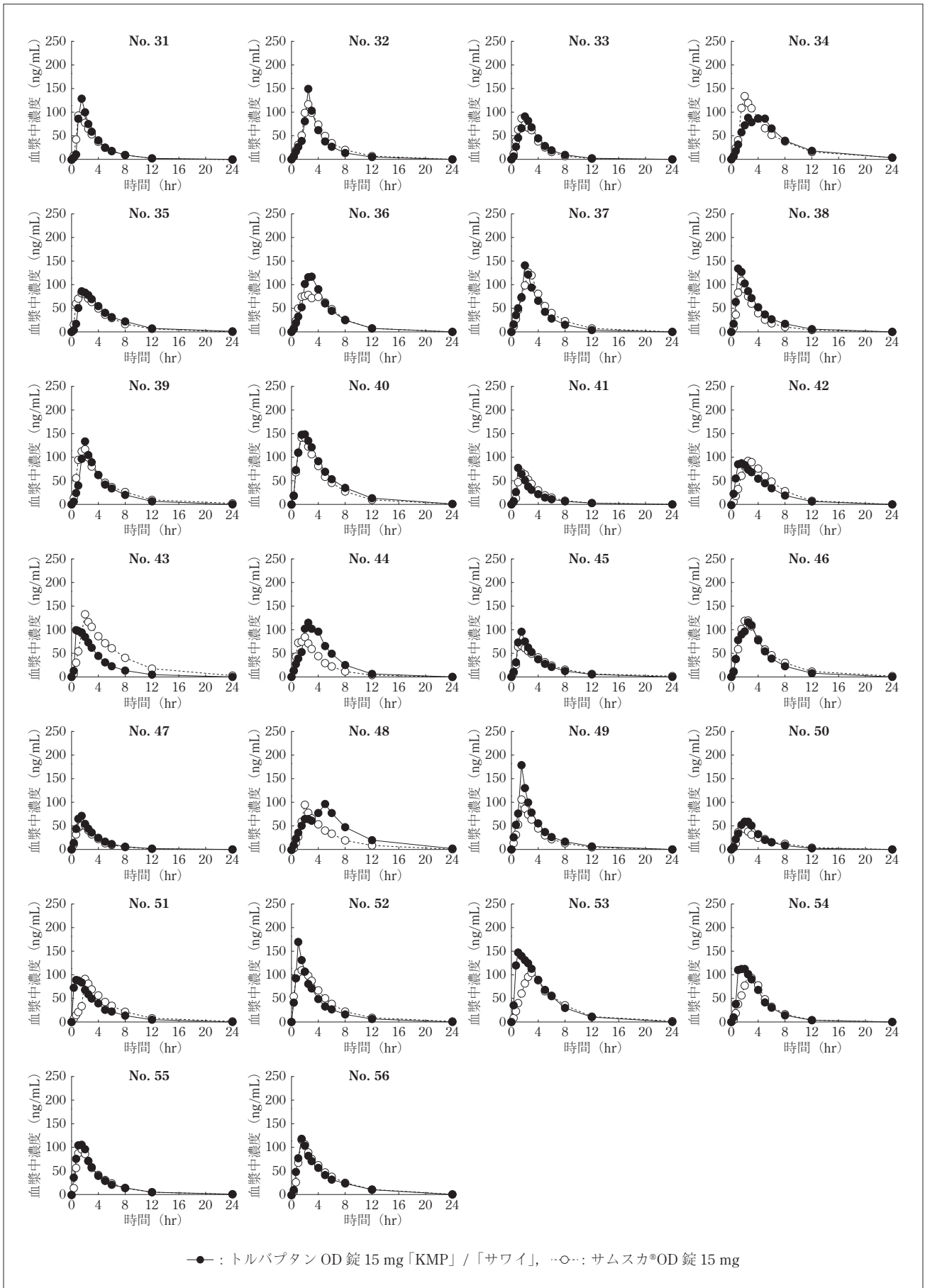


図 4-1 絶食・水なしで服用する試験の各被験者の血漿中 S-トルバブタン濃度 (2)

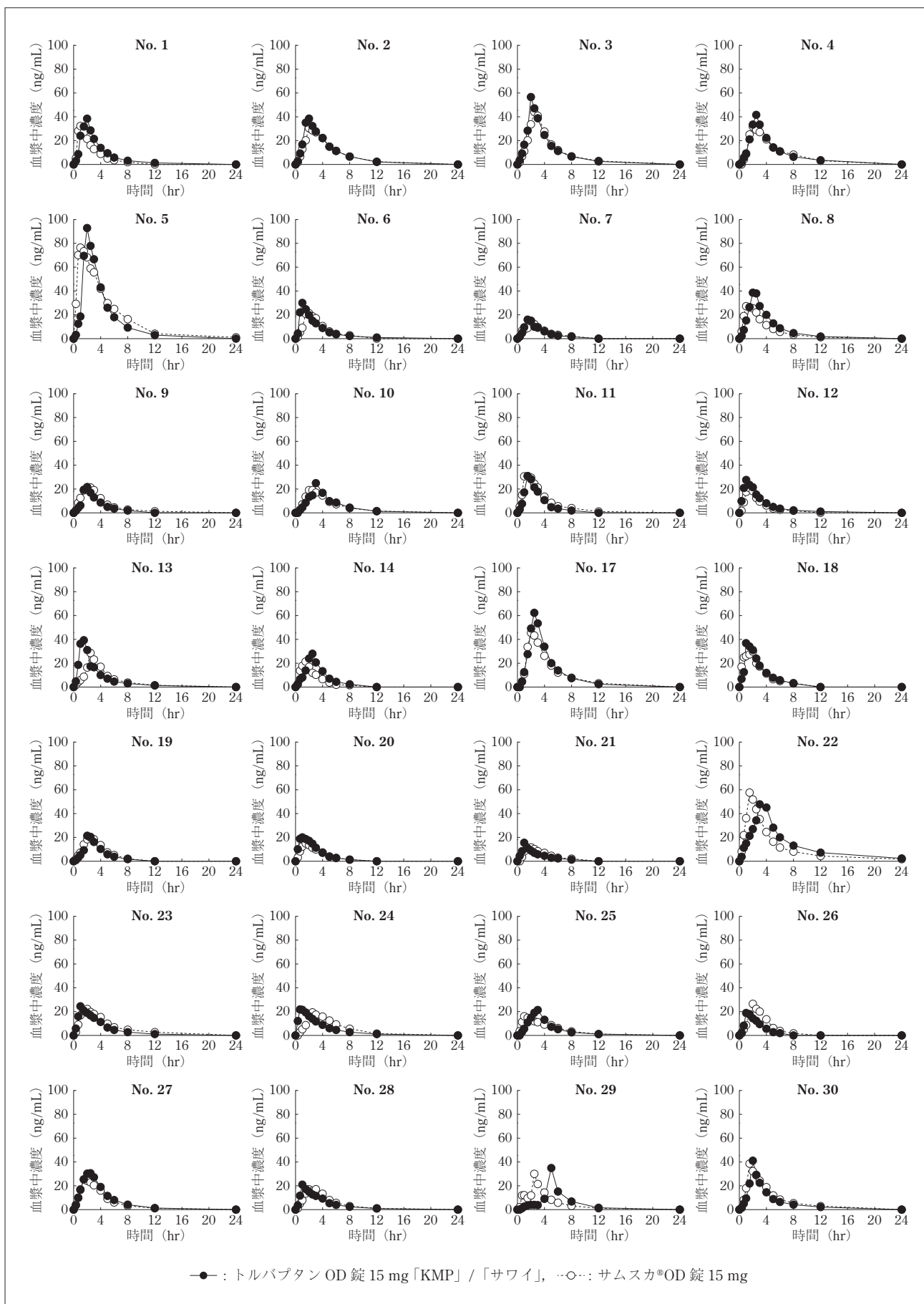


図4-2 絶食・水なしで服用する試験の各被験者の血漿中R-トルバプタン濃度(1)

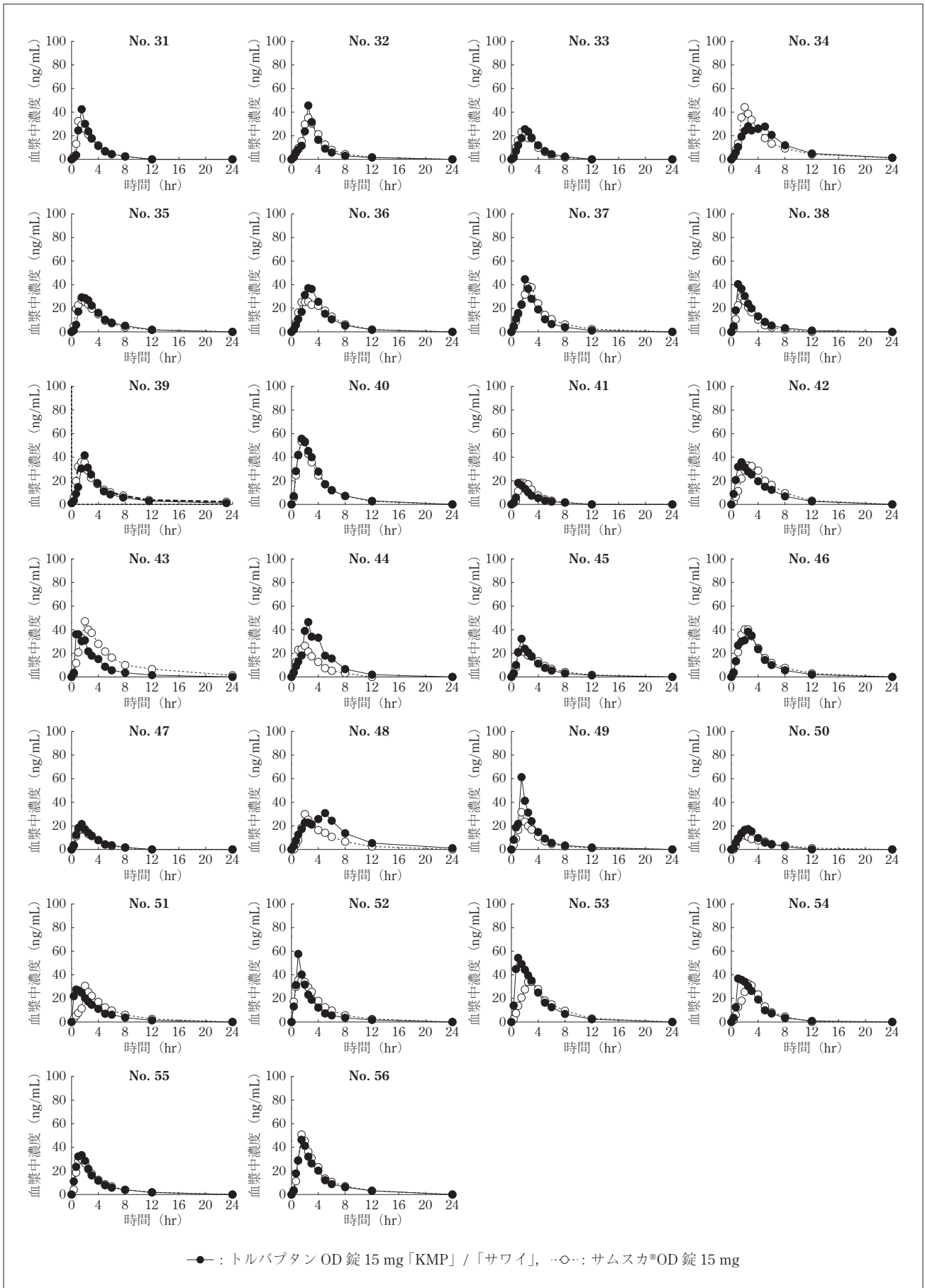


図 4-2 絶食・水なしで服用する試験の各被験者の血漿中 R-トルバプタン濃度 (2)

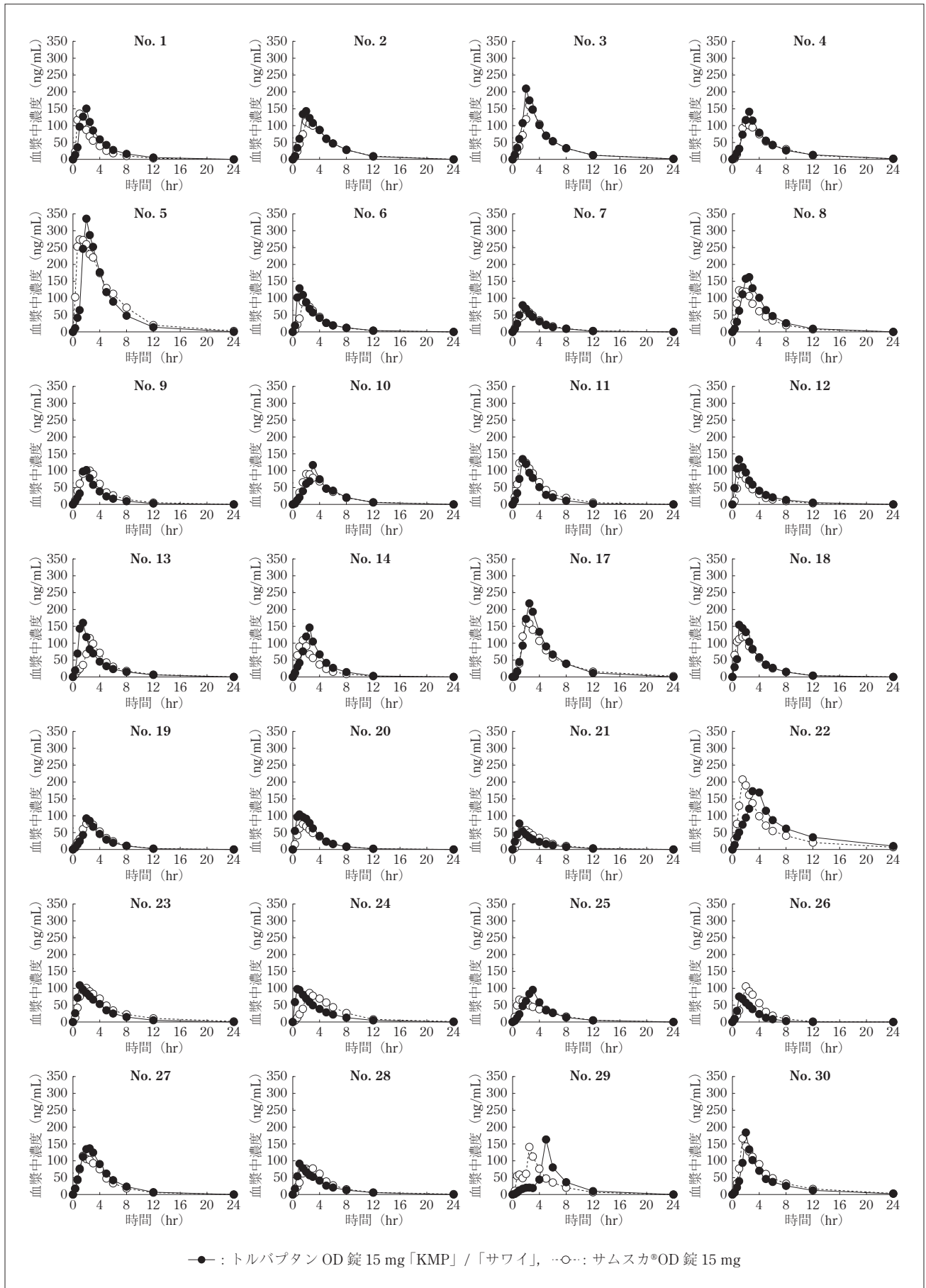


図 4-3 絶食・水なしで服用する試験の各被験者の血漿中総トルバプタン濃度 (1)

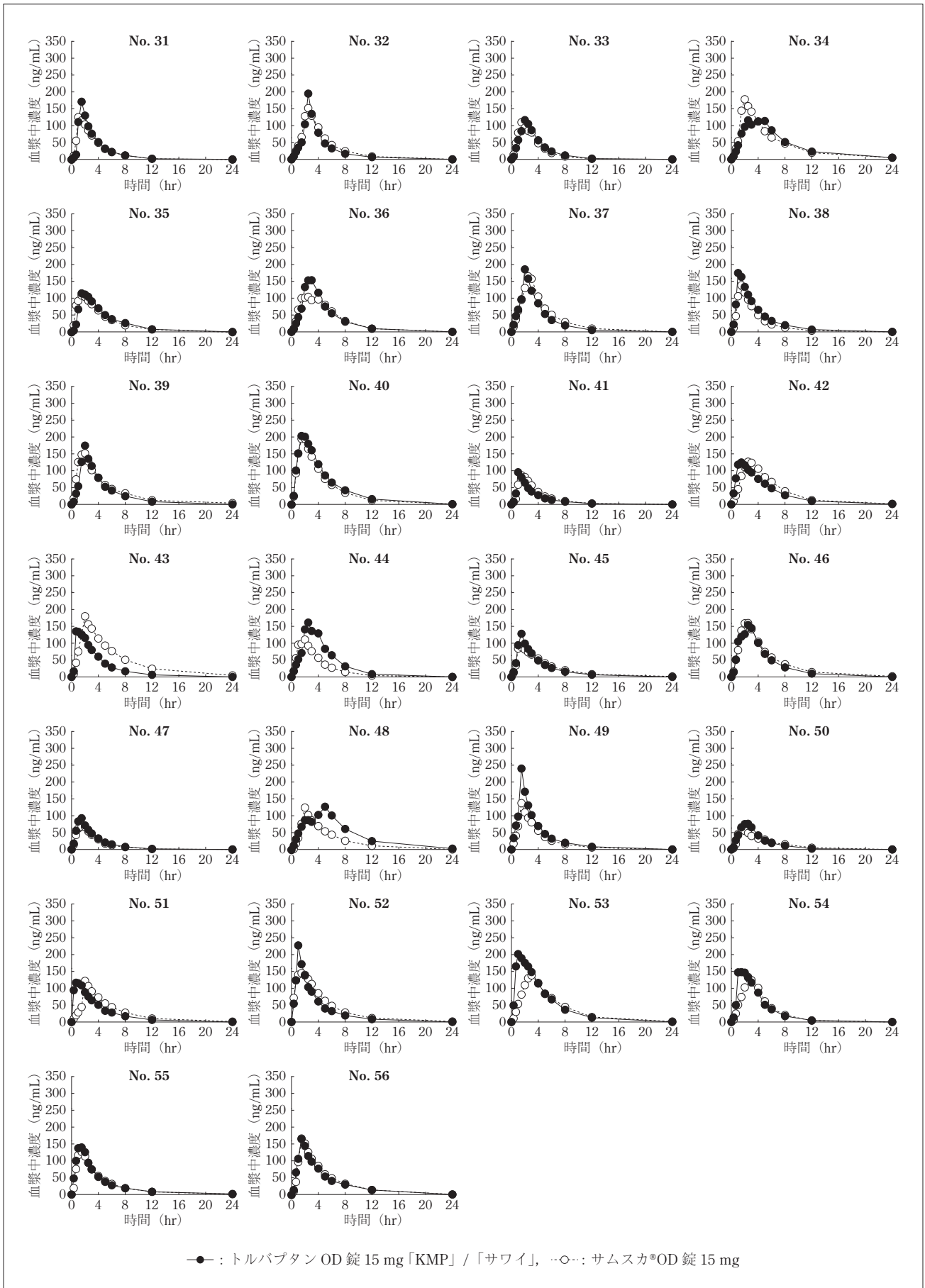


図 4-3 絶食・水なしで服用する試験の各被験者の血漿中総トルバプタン濃度 (2)

表8 絶食・水なしで服用する試験の薬物動態パラメータ (n = 54, 平均値 ± S.D.)

【S-トルバブタン】

	AUC _t (ng•hr/mL)	AUC _∞ (ng•hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
トルバブタン OD錠 15 mg 「KMP」 / 「サワイ」	475.95 ± 185.88	470.55 ± 189.30	109.85 ± 34.46	1.87 ± 0.90	0.261 ± 0.066	2.87 ± 0.91	4.53 ± 0.88	101.5 ± 2.2
サムスカ [®] OD錠 15 mg	466.71 ± 191.25	466.00 ± 198.43	93.31 ± 29.14	1.85 ± 0.51	0.240 ± 0.071	3.17 ± 1.01	4.79 ± 0.75	100.8 ± 2.4
分散分析結果*	—	p = 0.6902	—	p = 0.8919	p = 0.0050	—	p = 0.0054	—

【R-トルバブタン】

	AUC _t (ng•hr/mL)	AUC _∞ (ng•hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
トルバブタン OD錠 15 mg 「KMP」 / 「サワイ」	137.34 ± 63.19	136.40 ± 63.16	35.68 ± 14.41	1.84 ± 0.90	0.269 ± 0.078	2.80 ± 0.90	4.11 ± 0.92	100.4 ± 2.9
サムスカ [®] OD錠 15 mg	135.31 ± 66.20	135.10 ± 66.93	30.24 ± 12.16	1.84 ± 0.51	0.261 ± 0.079	2.94 ± 1.12	4.31 ± 0.88	100.1 ± 3.4
分散分析結果*	—	p = 0.6806	—	p = 0.9833	p = 0.2653	—	p = 0.0511	—

【総トルバブタン】

	AUC _t (ng•hr/mL)	AUC _∞ (ng•hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
トルバブタン OD錠 15 mg 「KMP」 / 「サワイ」	613.29 ± 248.02	606.41 ± 252.54	145.46 ± 48.34	1.86 ± 0.91	0.272 ± 0.075	2.77 ± 0.88	4.44 ± 0.88	101.5 ± 2.1
サムスカ [®] OD錠 15 mg	602.03 ± 256.40	600.76 ± 265.67	123.44 ± 40.84	1.85 ± 0.52	0.254 ± 0.079	3.01 ± 0.99	4.69 ± 0.76	100.8 ± 2.2
分散分析結果*	—	p = 0.6957	—	p = 0.9465	p = 0.0180	—	p = 0.0080	—

* : p < 0.05 で有意差あり

表9 絶食・水なしで服用する試験の生物学的同等性解析結果

【S-トルバブタン】

	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.97) ~ log(1.07)	log(1.13) ~ log(1.23)
対数値の平均値の差	log(1.02)	log(1.18)

【R-トルバブタン】

	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.96) ~ log(1.07)	log(1.13) ~ log(1.23)
対数値の平均値の差	log(1.02)	log(1.18)

【総トルバブタン】

	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.97) ~ log(1.07)	log(1.13) ~ log(1.23)
対数値の平均値の差	log(1.02)	log(1.18)

* : log(0.80) ~ log(1.25) の範囲にあるとき, 生物学的に同等と判断する

表10 絶食・水なしで服用する試験の有害事象一覧

被験者番号	有害事象	程度	投与薬剤	転帰	治験薬との関連性
No.15	回転性めまい	中等度	トルバプタン OD錠 15 mg 「KMP」/「サワイ」	回復	関連なし
	耳痛	軽度	トルバプタン OD錠 15 mg 「KMP」/「サワイ」	回復	関連なし

2. 生物学的同等性試験の結果

2.1. 絶食・水で服用する試験

1) 対象被験者

治験を終了した54例を薬物動態の評価対象とし、自己都合により脱落した2例を含む56例を安全性の評価対象とした。被験者の年齢は20～42歳（平均23.1歳）、体重は50.0～76.7 kg（平均62.5 kg）、BMIは18.6～24.6（平均21.0）であった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中S-トルバプタン、R-トルバプタンおよび総トルバプタンの濃度推移を図1、各被験者のそれぞれの血漿中濃度推移を図2に示した。薬物動態パラメータの平均値および参考パラメータの分散分析結果を表6に示した。

S-トルバプタン、R-トルバプタンおよび参考値である総トルバプタンのAUC_{0-∞}で製剤間に有意差が認められたものの、その他のパラメータにおいて有意差は認められず、血漿中S-トルバプタン、R-トルバプタンおよび総トルバプタンの濃度は製剤間で類似した推移を示した。

3) 生物学的同等性

血漿中S-トルバプタンおよびR-トルバプタン濃度より求めたAUC_{0-t}およびC_{max}における対数値の平均値の差の90%信頼区間は、S-トルバプタンがlog(1.02)～log(1.11)およびlog(1.08)～log(1.19)であり、R-トルバプタンがlog(1.01)～log(1.13)およびlog(1.09)～log(1.22)であり、いずれもlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。したがって、トルバプタンOD錠15 mg「KMP」/「サワイ」とサムスカ[®]OD錠15 mgは、絶食・水で服用する試験において生物学的に同等であると判定された。また、参考値である総トルバプタンのAUC_{0-t}およびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間についてもlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であっ

た(表7)。

4) 安全性

本治験において、有害事象は認められなかった。

2.2. 絶食・水なしで服用する試験

1) 対象被験者

治験を終了した54例を薬物動態の評価対象とし、有害事象により中止となった1例および自己都合により脱落した1例を含む56例を安全性の評価対象とした。被験者の年齢は20～44歳（平均28.4歳）、体重は50.1～79.8 kg（平均62.6 kg）、BMIは18.6～24.6（平均21.2）であった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中S-トルバプタン、R-トルバプタンおよび総トルバプタンの濃度推移を図3、各被験者のそれぞれの血漿中濃度推移を図4に示した。薬物動態パラメータの平均値および参考パラメータの分散分析結果を表8に示した。

S-トルバプタンおよび参考値である総トルバプタンのkelおよびMRTで製剤間に有意差が認められたものの、その他のパラメータにおいて有意差は認められず、血漿中S-トルバプタン、R-トルバプタンおよび総トルバプタンの濃度は製剤間で類似した推移を示した。

3) 生物学的同等性

血漿中S-トルバプタンおよびR-トルバプタン濃度より求めたAUC_{0-t}およびC_{max}における対数値の平均値の差の90%信頼区間は、S-トルバプタンがlog(0.97)～log(1.07)およびlog(1.13)～log(1.23)であり、R-トルバプタンがlog(0.96)～log(1.07)およびlog(1.13)～log(1.23)であり、いずれもlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。したがって、トルバプタンOD錠15 mg「KMP」/「サワイ」とサムスカ[®]OD錠15 mgは、絶食・水なしで服用する試験において生物学的に同等であると判定された。

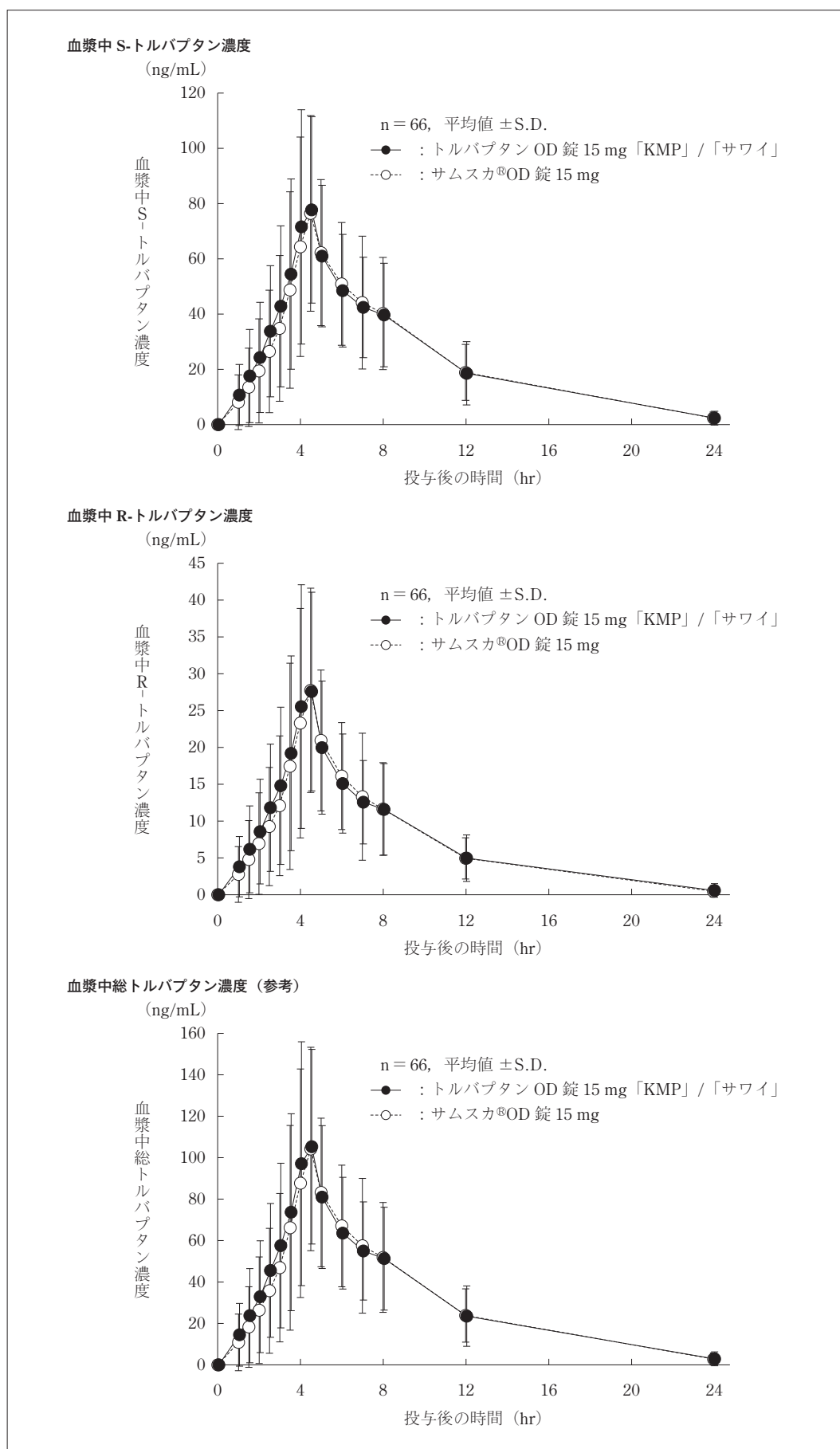


図5 食後・水なしで服用する試験の血漿中トルバプタン濃度

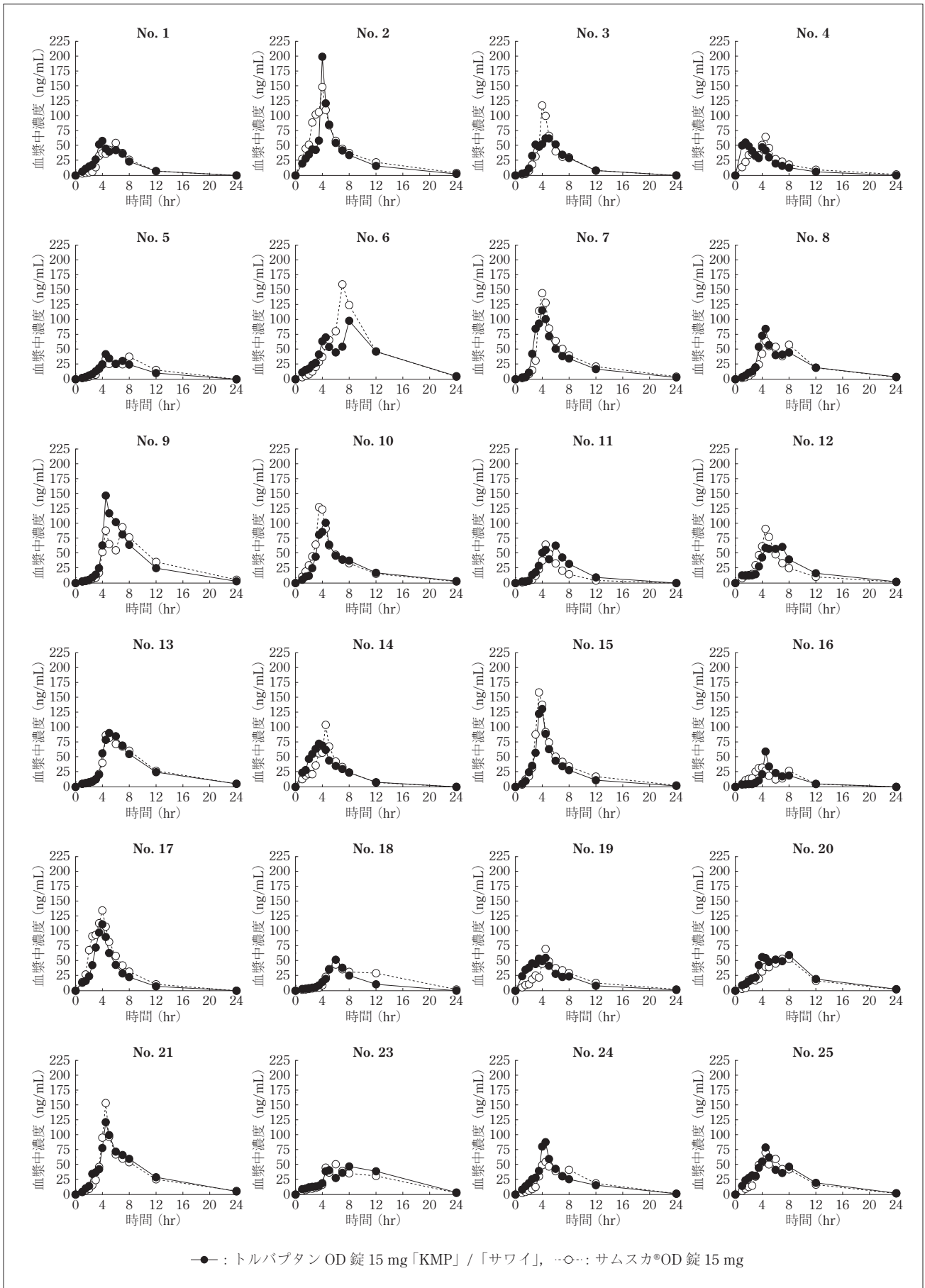


図 6-1 食後・水なしで服用する試験の各被験者の血漿中 S-トルバプタン濃度 (1)

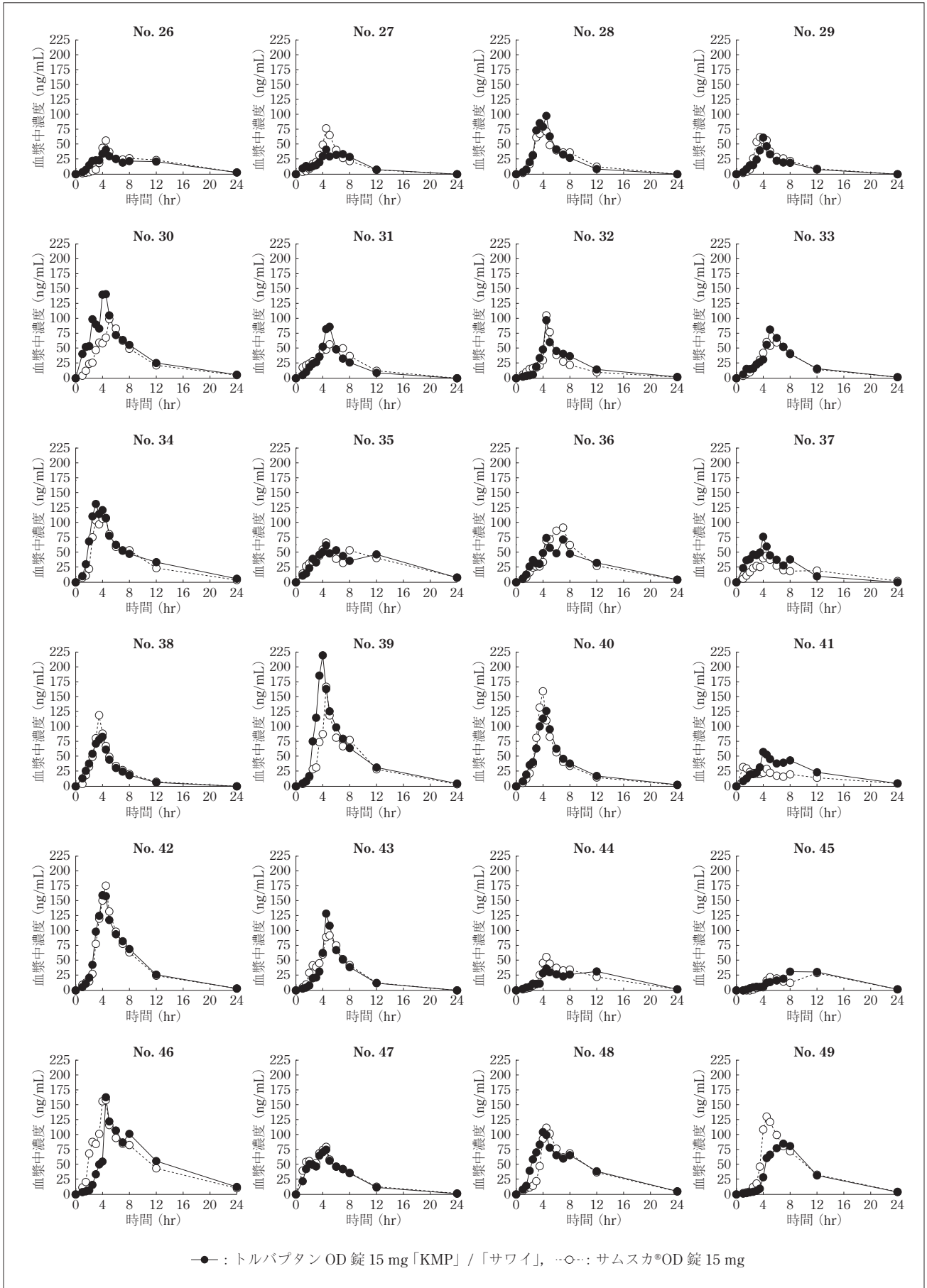


図 6-1 食後・水なしで服用する試験の各被験者の血漿中 S-トルバプタン濃度 (2)

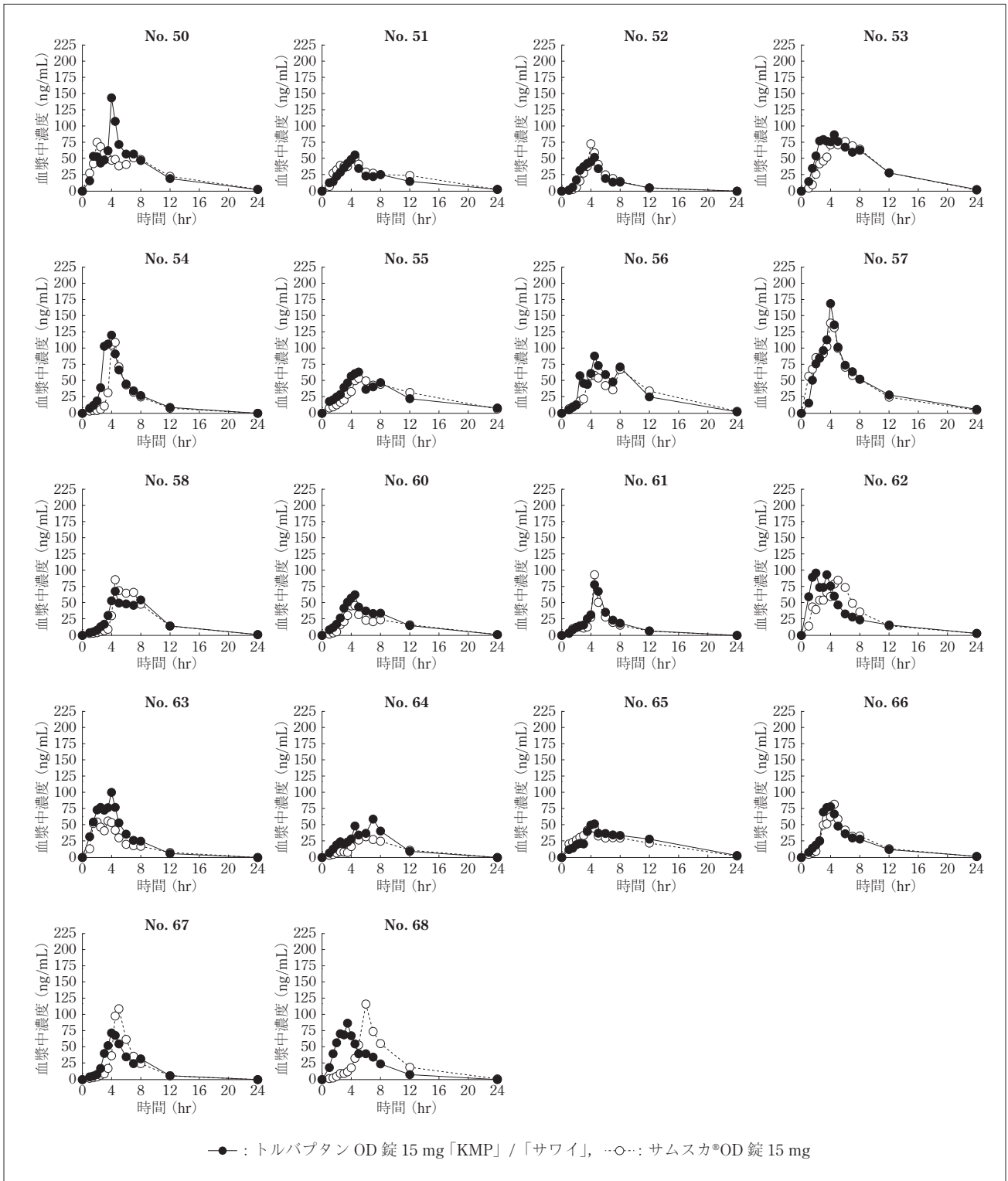


図6-1 食後・水なしで服用する試験の各被験者の血漿中S-トルバプタン濃度(3)

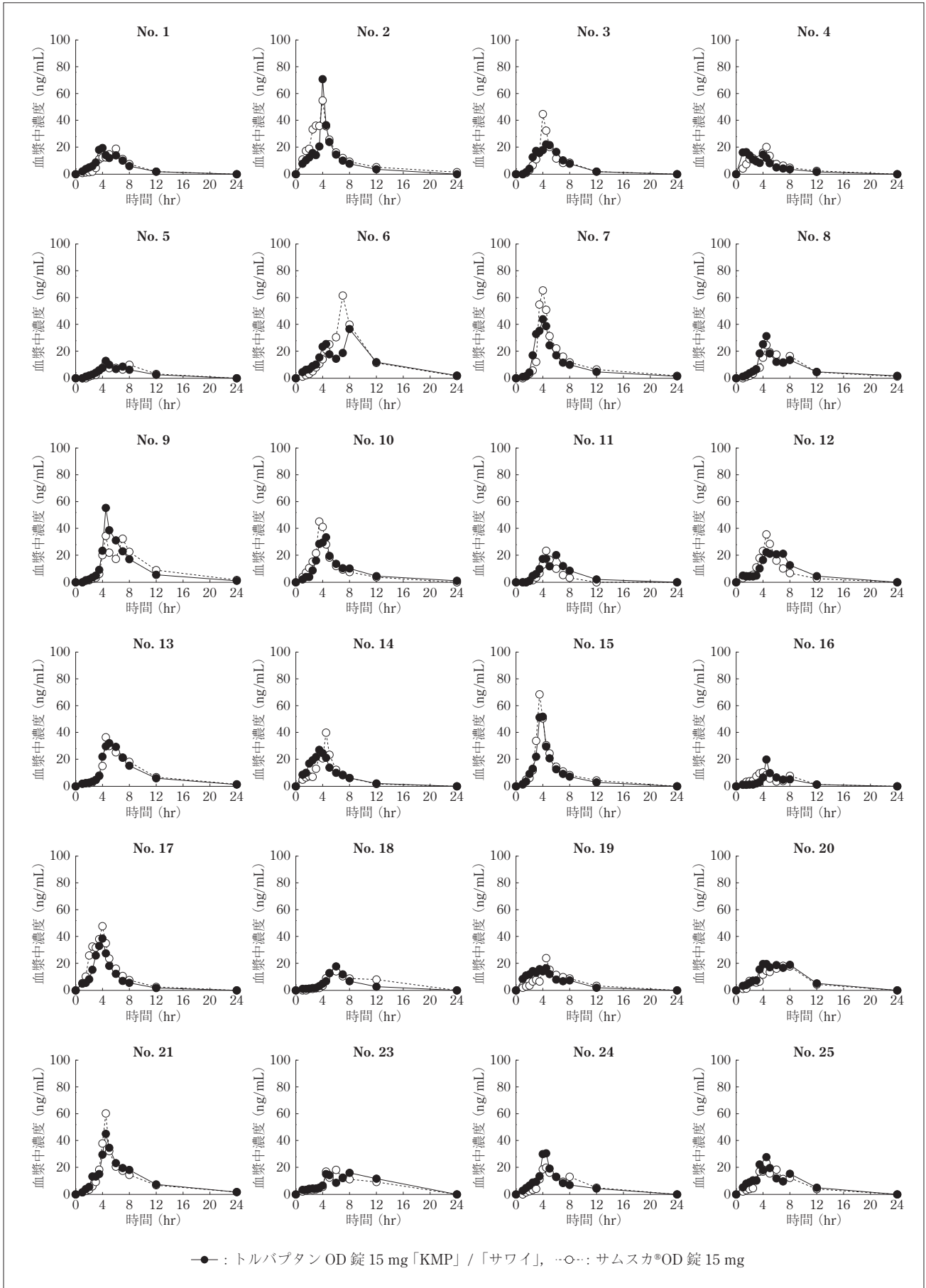


図 6-2 食後・水なしで服用する試験の各被験者の血漿中 R-トルバプタン濃度 (1)

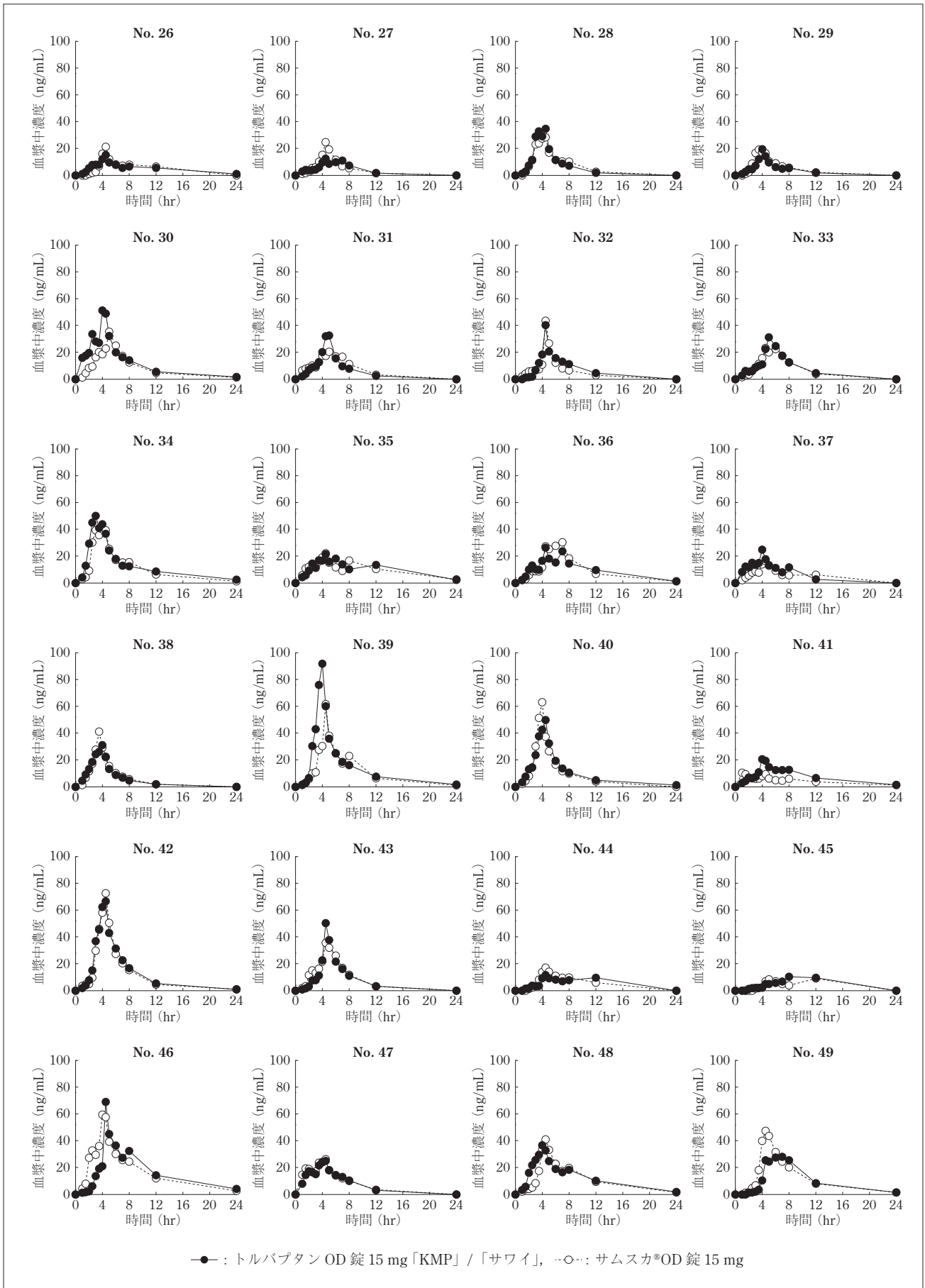


図 6-2 食後・水なしで服用する試験の各被験者の血漿中 R-トルバプタン濃度 (2)

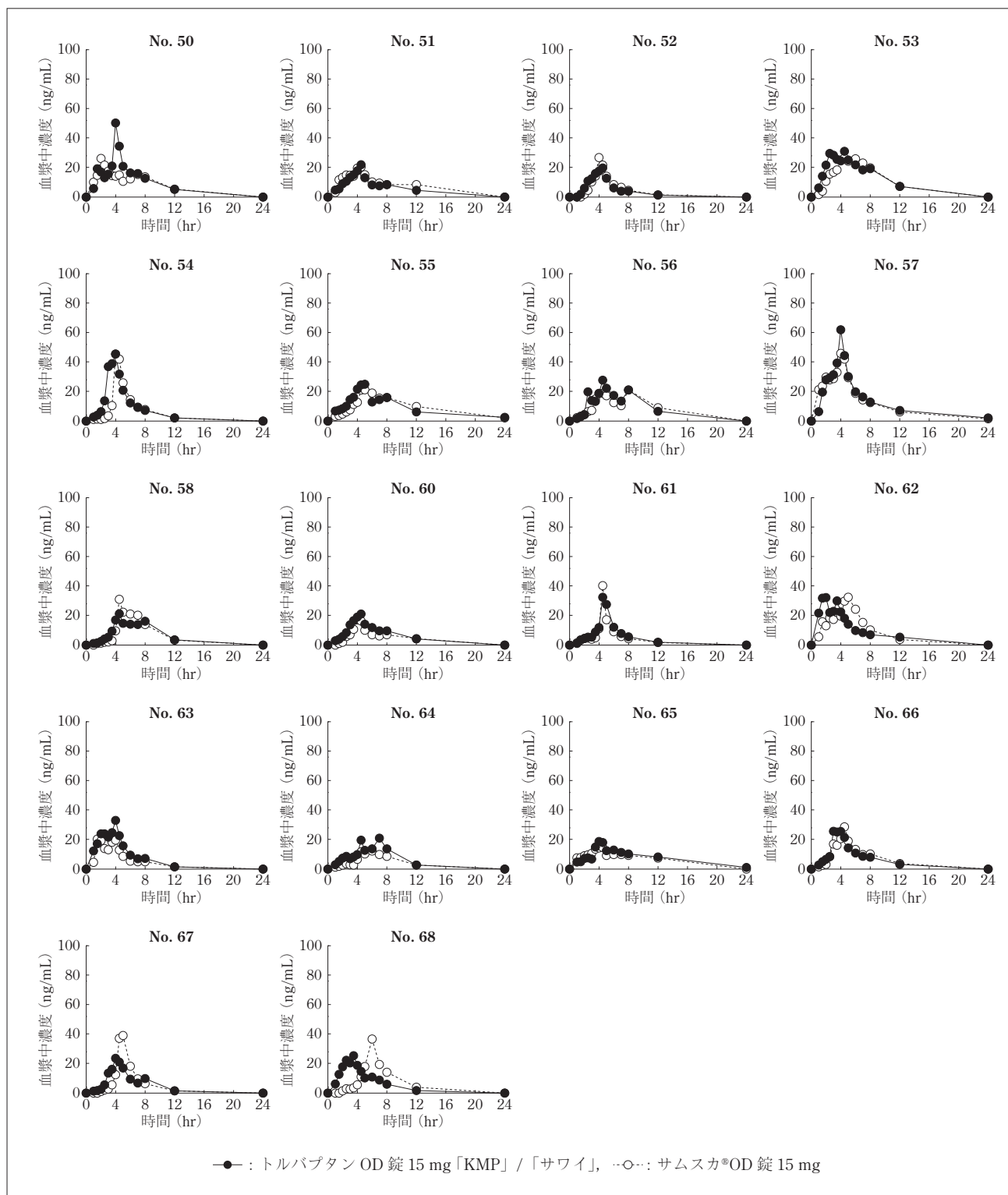


図 6-2 食後・水なしで服用する試験の各被験者の血漿中 R-トルバプタン濃度 (3)

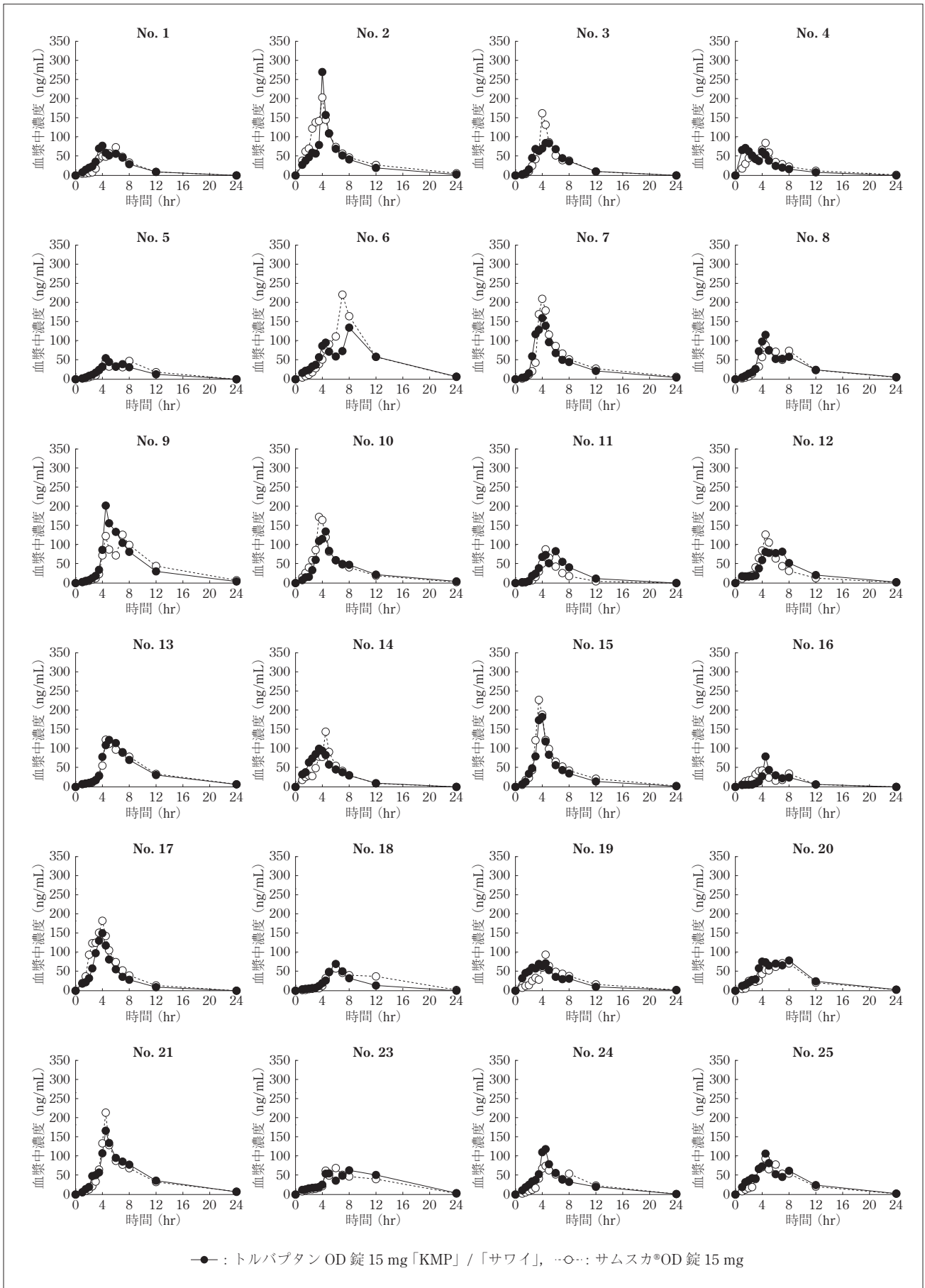


図 6-3 食後・水なしで服用する試験の各被験者の血漿中総トルバプタン濃度 (1)

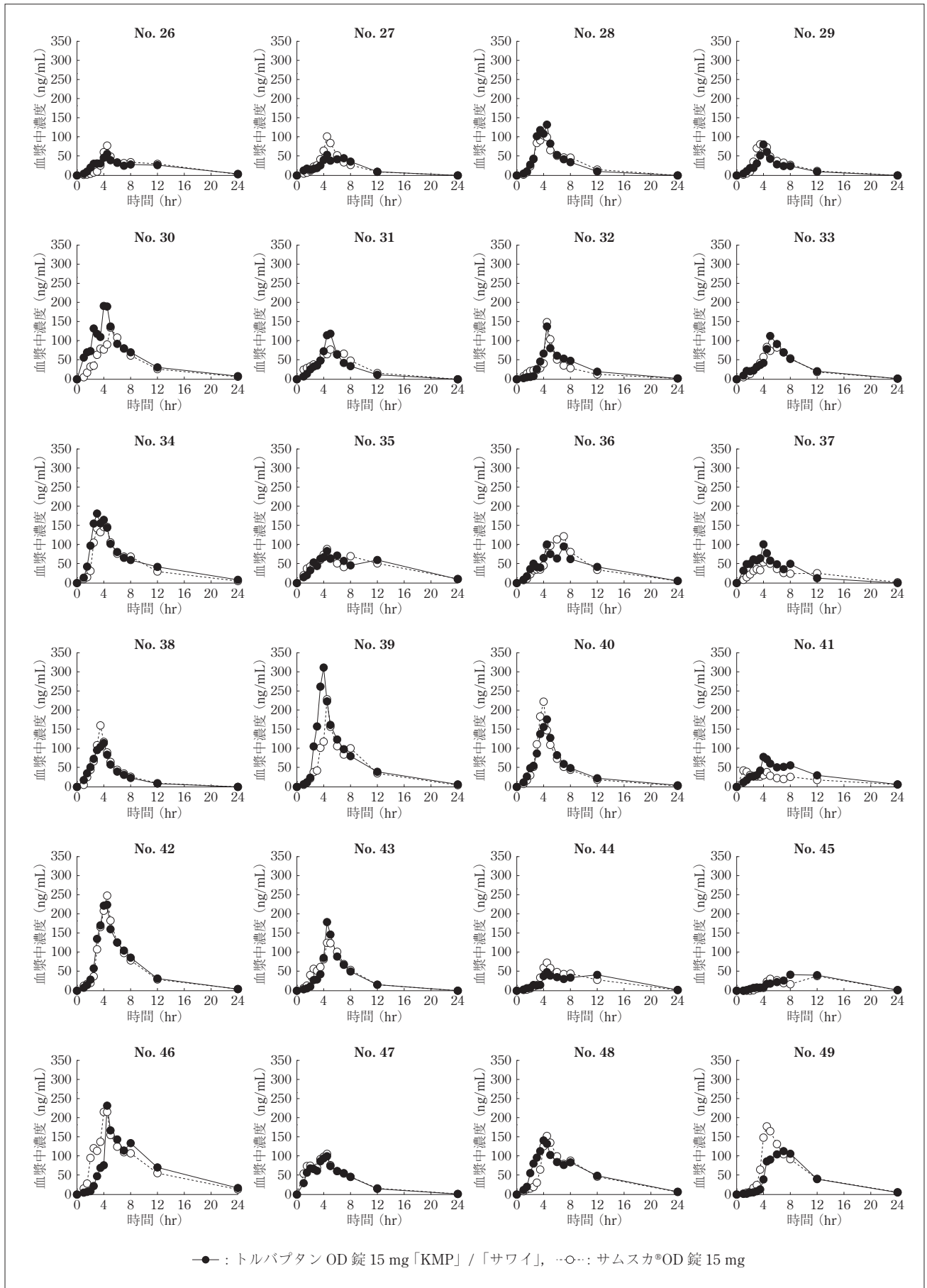


図 6-3 食後・水なしで服用する試験の各被験者の血漿中総トルバプタン濃度 (2)

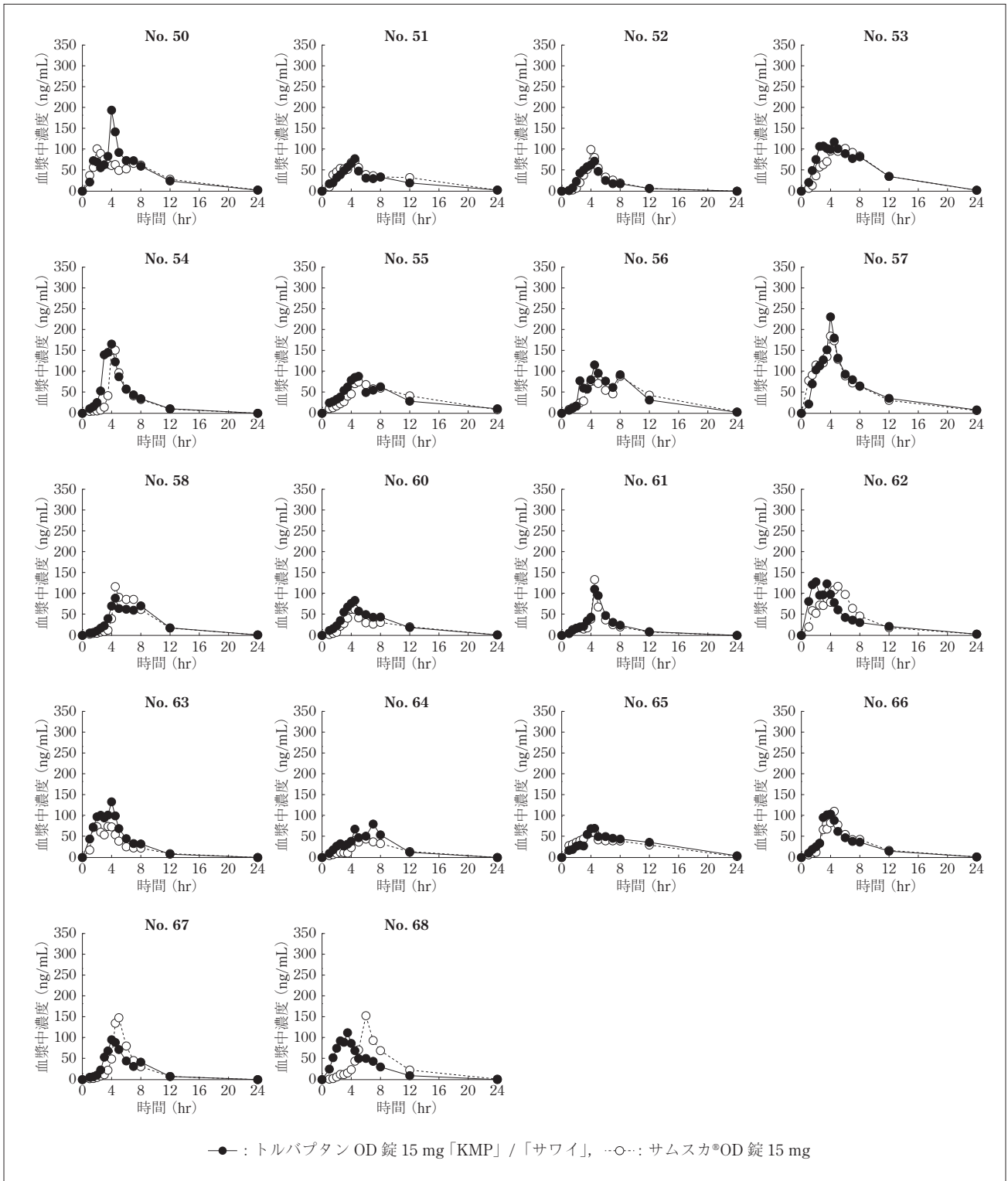


図 6-3 食後・水なしで服用する試験の各被験者の血漿中総トルバプタン濃度 (3)

表 11 食後・水なしで服用する試験の薬物動態パラメータ (n = 66, 平均値 ± S.D.)

【S-トルバプタン】

	AUC _t (ng・hr/mL)	AUC _∞ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
トルバプタン OD 錠 15 mg 「KMP」 / 「サワイ」	567.55 ± 219.74	577.15 ± 239.55	88.60 ± 39.10	4.63 ± 1.22	0.202 ± 0.060	3.73 ± 1.09	7.40 ± 1.22	99.5 ± 4.4
サムスカ®OD 錠 15 mg ^{※1}	555.56 ± 215.82	573.12 ± 231.25	87.76 ± 38.83	4.82 ± 1.47	0.197 ± 0.057	3.81 ± 1.04	7.65 ± 1.11	99.0 ± 4.1
分散分析結果*	—	p = 0.4004	—	p = 0.2765	p = 0.2788	—	p = 0.0040	—

【R-トルバプタン】

	AUC _t (ng・hr/mL)	AUC _∞ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
トルバプタン OD 錠 15 mg 「KMP」 / 「サワイ」 ^{※2}	174.48 ± 68.03	177.96 ± 76.81	32.11 ± 16.20	4.51 ± 1.12	0.213 ± 0.081	3.81 ± 1.57	6.98 ± 1.22	100.2 ± 5.6
サムスカ®OD 錠 15 mg ^{※2}	169.32 ± 67.31	182.54 ± 81.32	32.44 ± 16.03	4.64 ± 1.43	0.208 ± 0.097	4.71 ± 4.08	7.13 ± 1.12	96.5 ± 14.7
分散分析結果*	—	p = 0.7157	—	p = 0.4121	p = 0.3396	—	p = 0.0791	—

【総トルバプタン】

	AUC _t (ng・hr/mL)	AUC _∞ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
トルバプタン OD 錠 15 mg 「KMP」 / 「サワイ」	742.02 ± 287.35	754.03 ± 314.16	120.63 ± 55.11	4.63 ± 1.22	0.208 ± 0.062	3.65 ± 1.13	7.30 ± 1.21	99.7 ± 4.4
サムスカ®OD 錠 15 mg ^{※3}	724.88 ± 282.48	746.35 ± 303.04	119.95 ± 54.63	4.80 ± 1.47	0.205 ± 0.059	3.66 ± 1.06	7.53 ± 1.11	99.3 ± 4.0
分散分析結果*	—	p = 0.3183	—	p = 0.4121	p = 0.7851	—	p = 0.0077	—

※¹: サムスカ®OD 錠 15 mg において 2 例の被験者で AUC_∞, kel, T_{1/2}, AUC_t/AUC_∞ が算出不能だったため、64 例の結果から算出した。

※²: サムスカ®OD 錠 15 mg において 2 例、トルバプタン OD 錠 15 mg 「KMP」 / 「サワイ」 において 3 例の被験者で AUC_∞, kel, T_{1/2}, AUC_t/AUC_∞ が算出不能だったため、それぞれ 64 例、63 例の結果から算出した。

※³: サムスカ®OD 錠 15 mg において 2 例の被験者で AUC_∞, kel, T_{1/2}, AUC_t/AUC_∞ が算出不能だったため、64 例の結果から算出した。

*: p < 0.05 で有意差あり

また、参考値である総トルバプタンの AUC_t および Cmax の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間についても log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であった (表 9)。

4) 安全性

本治験において、被験者 1 例に 2 件の有害事象が認められたが、中等度または軽度で、すべて回復が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった (表 10)。

2.3. 食後・水なしで服用する試験

1) 対象被験者

治験を終了した 66 例を薬物動態の評価対象とし、自己都合により脱落した 2 例を含む 68 例を安全性評価対象とした。被験者の年齢は 20 ~ 44 歳 (平均 23.7 歳)、体重は 50.3 ~ 78.6 kg (平均 62.5 kg)、BMI は 18.5 ~ 24.2 (平均 21.0) であった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中 S-トルバプタン、R-トルバプタンおよび総トルバプタンの濃度推移を図 5、各被験者のそれぞれの血漿中濃度推移を図 6 に示した。薬物

表 12 食後・水なしで服用する試験の生物学的同等性解析結果

【S-トルバプタン】		
	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の 90%信頼区間*	log(0.99) ~ log(1.06)	log(0.96) ~ log(1.09)
対数値の平均値の差	log(1.02)	log(1.02)
【R-トルバプタン】		
	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の 90%信頼区間*	log(1.00) ~ log(1.07)	log(0.94) ~ log(1.07)
対数値の平均値の差	log(1.03)	log(1.00)
【総トルバプタン】		
	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の 90%信頼区間*	log(0.99) ~ log(1.06)	log(0.95) ~ log(1.09)
対数値の平均値の差	log(1.03)	log(1.02)

* : log(0.80) ~ log(1.25) の範囲にあるとき、生物学的に同等と判断する

表 13 食後・水なしで服用する試験の有害事象一覧

被験者番号	有害事象	程度	投与薬剤	転帰	治験薬との関連性
No.59	白血球数増加	軽度	トルバプタン OD 錠 15 mg 「KMP」 / 「サワイ」	回復	関連なし
	好中球数増加	軽度	トルバプタン OD 錠 15 mg 「KMP」 / 「サワイ」	回復	関連なし

表 14 服用感調査項目

調査項目	VAS (0 ~ 100)
① 飲みやすさ	飲みにくい ~ 飲みやすい
② 崩壊時の苦味	苦い ~ 苦くない
③ 薬の甘み	気になる ~ 気にならない
④ 薬の味	悪い ~ 良い
⑤ 服用後の後味	気になる ~ 気にならない
⑥ 崩壊性	なかなか崩れない ~ すぐ崩れる
⑦ ざらつき感	気になる ~ 気にならない

表 15 服用感調査結果

調査項目	VAS
① 飲みやすさ	71.1 ± 25.3
② 崩壊時の苦味	67.1 ± 26.6
③ 薬の甘み	76.2 ± 24.5
④ 薬の味	62.1 ± 22.5
⑤ 服用後の後味	57.5 ± 31.0
⑥ 崩壊性	67.3 ± 22.6
⑦ ざらつき感	75.9 ± 25.3

n = 55, 平均値 ± S.D

動態パラメータの平均値および参考パラメータの分散分析結果を表 11 に示した。

S-トルバプタンおよび参考値である総トルバプタンの MRT で製剤間に有意差が認められたものの、その他のパラメータにおいて有意差は認められず、血漿中 S-トルバプタン、R-トルバプタンおよび総トルバプタンの濃度は製剤間で類似した推移を示した。

3) 生物学的同等性

血漿中 S-トルバプタンおよび R-トルバプタン濃度より求めた AUC_t および Cmax における対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、S-トルバプタンが log(0.99) ~ log(1.06) および log(0.96) ~ log(1.09) であり、R-トルバプタンが log(1.00) ~ log(1.07) および log(0.94) ~ log(1.07) であり、いずれも log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であった。したがって、トルバプタン OD 錠 15 mg 「KMP」 / 「サワ

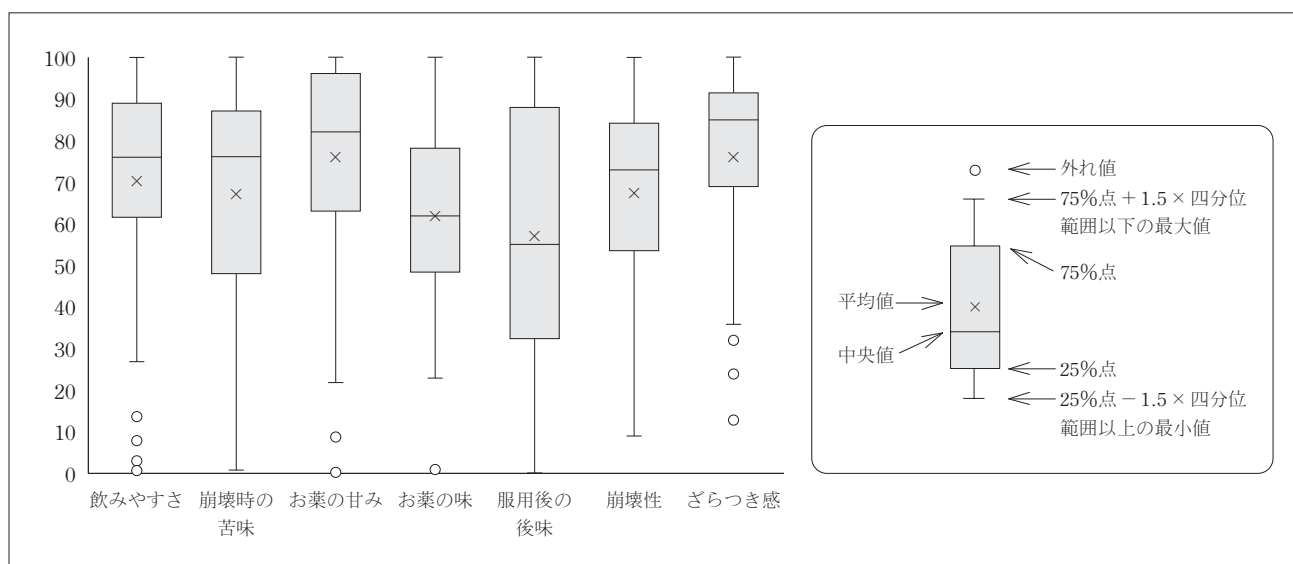


図7 服用感調査結果 (VAS, n = 55, 箱ひげ図)

表16 口腔内崩壊時間測定結果

口腔内崩壊時間 (秒)	28.1 ± 4.9
-------------	------------

n = 55, 平均値 ± S.D

イ」とサムスカ®OD錠15mgは、食後・水なしで服用する試験において生物学的に同等であると判定された。

また、参考値である総トルバプタンのAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間についてもlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であった(表12)。

4) 安全性

本治験において、被験者1例に2件の有害事象が認められたが、すべて軽度で回復が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった(表13)。

3. 服用感調査および口腔内崩壊時間測定

3.1. 対象および方法

絶食・水なしで服用する試験の被験者を対象に口腔内崩壊錠の服用感に関するアンケート調査を実施した。

表14に示す調査項目について、Visual Analogue Scale (VAS)を用いた。一定の長さの直線を用い、例えば「飲みやすさ」の場合、線の左端を「飲みにくい(0)」, 右端を「飲みやすい(100)」として、服用時に感じた印象がどのあたりに位置するかを、

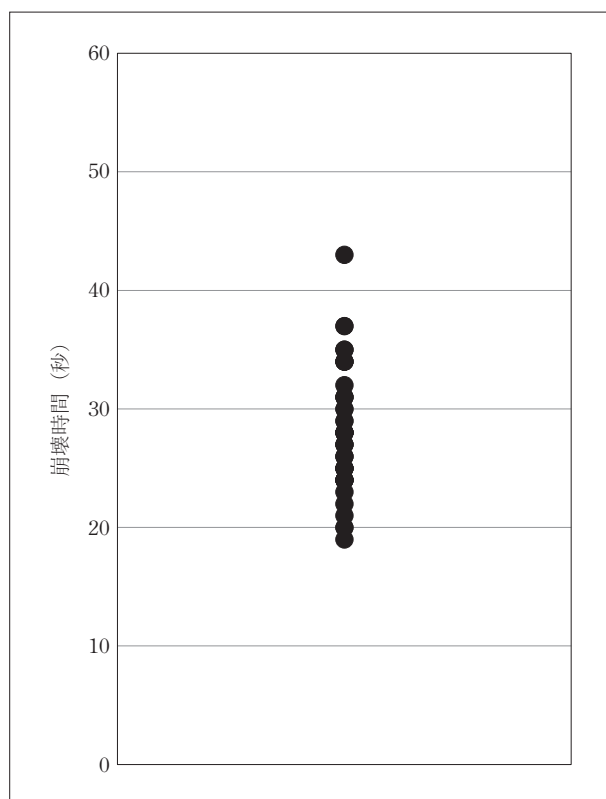


図8 トルバプタンOD錠15mg「KMP」/「サワイ」の口腔内崩壊時間測定結果 (n = 55)

直線に交差する線として被験者が記入した。この交点と直線の左端との距離をVASスコアとして測定し、その平均値および標準偏差を求めた。

口腔内崩壊時間について、治験薬を口に入れてから錠剤が完全に崩れたと被験者が判断した時点まで

の時間を測定した。

3.2. 結 果

服用感調査のVASスコアの結果を表15および図7に示した。いずれの調査項目も、スコアの平均値が55以上であった。

口腔内崩壊時間測定の結果を表16および図8に示した。口腔内崩壊時間の平均値は28.1秒であった。

4. 考 察

ジェネリック医薬品のトルバプタンOD錠15mg「KMP」/「サワイ」について、先発医薬品であるサムスカ®OD錠15mgとの生物学的同等性を検証するため、日本人健康成人男性を対象に2剤2期のクロスオーバー試験を行った。トルバプタンOD錠15mg「KMP」/「サワイ」は口腔内崩壊錠であることから「水で服用する試験」および「水なしで服用する試験」を行い、血漿中トルバプタン濃度から求めたパラメータを用いて生物学的同等性を評価した。

その結果、いずれの試験においても、両剤のAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間はlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。また、参考として算出した総トルバプタンについても、両剤のAUC_tおよびC_{max}は、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。参考パラメータの分散分析では、絶食・水で服用する試験においてS-トルバプタンとR-トルバプタンのAUC_∞で、絶食・水なしで服用する試験においてS-トルバプタンのkelとMRTで、また食後・水なしで服用する試験においてS-トルバプタンのMRTで有意差が認められたが、これらは検出力が非常に高かったことによりわずかな差が有意な差として検出されたもので、両剤の有効性および安全性に差を生じさせるものではないと考えた。その他の参考パラメータでは製剤間に有意差は認められなかった。

したがって、トルバプタンOD錠15mg「KMP」/「サワイ」とサムスカ®OD錠15mgは、生物学的に

同等であると判定された。また、本治験で認められた有害事象は軽度で回復が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。

以上の試験結果より、トルバプタンOD錠15mg「KMP」/「サワイ」とサムスカ®OD錠15mgの生物学的同等性が確認されたことから、両剤の治療学的同等性は保証されるものと考えた。

また、トルバプタンOD錠15mg「KMP」/「サワイ」の服用感に関する調査および口腔内崩壊時間の測定を実施したところ、いずれの項目にも特記すべき問題はなかった。

なお、サムスカ®OD錠7.5mgのジェネリック医薬品として開発されたトルバプタンOD錠7.5mg「KMP」/「サワイ」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて」³⁾で規定される溶出試験により、トルバプタンOD錠15mg「KMP」/「サワイ」との生物学的同等性が確認された。

利 益 相 反

トルバプタンOD錠15mg「KMP」/「サワイ」の生物学的同等性試験は、沢井製薬株式会社からの委託により契約を締結して、「絶食・水で服用する試験」は医療法人相生会 にしくまもと病院で、「絶食・水なしで服用する試験」は医療法人社団翔嶺館新札幌聖陵ホスピタルで、「食後・水なしで服用する試験」は医療法人相生会 福岡みらい病院で、実施した。

参 考 文 献

- 1) 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日医薬審第786号,平成18年11月24日薬食審査発第1124004号,平成24年2月29日薬食審査発0229第10号および令和2年3月19日薬生薬審発0319第1号にて一部改正)〕
- 2) 公益財団法人日本薬剤師研修センター編:医薬品承認申請ガイドブック.東京,薬事日報社;2000
- 3) 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて〔平成12年2月14日医薬審64号(平成13年5月31日医薬審第786号,平成18年11月24日薬食審査発第1124004号および平成24年2月29日薬食審査発0229第10号および令和2年3月19日薬生薬審発0319第1号にて一部改正)〕