



トルバプタン顆粒 1% 「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)*} / 灘井 亮²⁾ / 佐々木啓徳²⁾ / 大西明弘^{3)**}

● 要旨

ジェネリック医薬品のトルバプタン顆粒 1% 「サワイ」と先発医薬品であるサムスカ[®]顆粒 1% 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。トルバプタン顆粒 1% 「サワイ」とサムスカ[®]顆粒 1% 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、絶食試験および食後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両製剤の総トルバプタンの AUC_t および C_{max} についても $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ 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、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、トルバプタン顆粒 1% 「サワイ」は、サムスカ[®]顆粒 1% と治療学的に同等であると考えた。

キーワード：トルバプタン, 顆粒, 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

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[®]顆粒 1% (大塚製薬株式会社) 等が上市されている。

トルバプタン顆粒 1% 「サワイ」は、先発医薬品

であるサムスカ[®]顆粒 1% 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。

トルバプタン顆粒 1% 「サワイ」とサムスカ[®]顆粒 1% 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。トルバプタン顆粒 1% 「サワイ」とサムスカ[®]顆粒 1% 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

1) 医療法人相生会 にしくまもと病院 2) 沢井製薬株式会社 開発部 3) 東京慈恵会医科大学 臨床検査医学
*: 治験責任医師 **: 医学専門家

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
トルバプタン顆粒1%「サワイ」	沢井製薬株式会社	顆粒剤	1g中, トルバプタン10mgを含有
サムスカ [®] 顆粒1%	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	25	サムスカ [®] 顆粒1%	7日間	トルバプタン顆粒1%「サワイ」
	25	トルバプタン顆粒1%「サワイ」		サムスカ [®] 顆粒1%
食後	14	サムスカ [®] 顆粒1%	7日間	トルバプタン顆粒1%「サワイ」
	14	トルバプタン顆粒1%「サワイ」		サムスカ [®] 顆粒1%

試験および食後試験を行った。

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、博多クリニック 臨床試験審査委員会で承認を得た治験実施計画書を遵守して、「絶食試験」は2020年5月から同年6月に、「食後試験」は2020年6月に、医療法人相生会 にしくまもと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、絶食試験は被験者50名を1群25名、食後試験は被験者28名を1群14名の2群に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、絶食試験は10時間以上

の絶食下、治験薬1.5g(トルバプタンとして15mg)を水150mLとともに単回経口投与した。食後試験は高脂肪食(900kcal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1.5g(トルバプタンとして15mg)を単回経口投与した。

絶食試験は治験薬投与前1時間と投与後1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1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

絶食試験および食後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)、食後試験は、治験薬投与前、投与後1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 8, 12, 24時間(合計14時点)の血漿中S-トルバプタン

表 3-1 治験スケジュール表 (絶食試験)

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 (食後試験)

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	—		○		○		○	○	○			
	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		○									
	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 観察検査項目

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5 生物学的同等性の判定基準

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性評価パラメータ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, 試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定する。

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) と最高血漿中濃度 (Cmax) 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 $_{\infty}$, MRT, kel および tmax 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, Cmax, AUC $_{\infty}$, tmax, 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 Cmax の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれ $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ 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。

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。

2. 結 果

2.1. 絶食試験

1) 対象被験者

治験を終了した49例を薬物動態の評価対象とし, 自己都合により脱落した1例を含む50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25.0歳), 体重は50.3~76.5 kg (平均62.6 kg), BMIは18.5~24.6 (平均21.3) 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

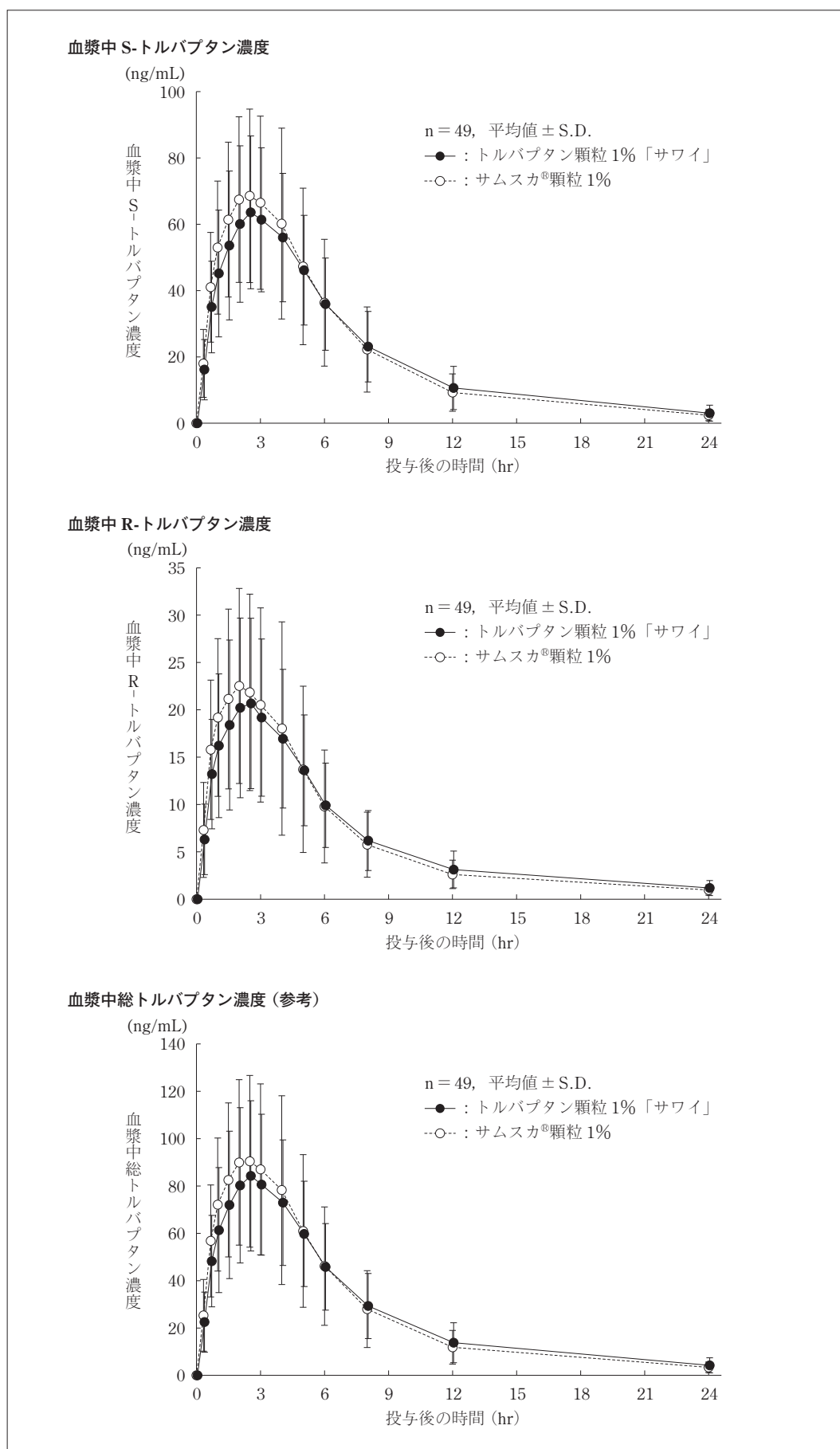


図1 絶食試験の血漿中トルバプタン濃度

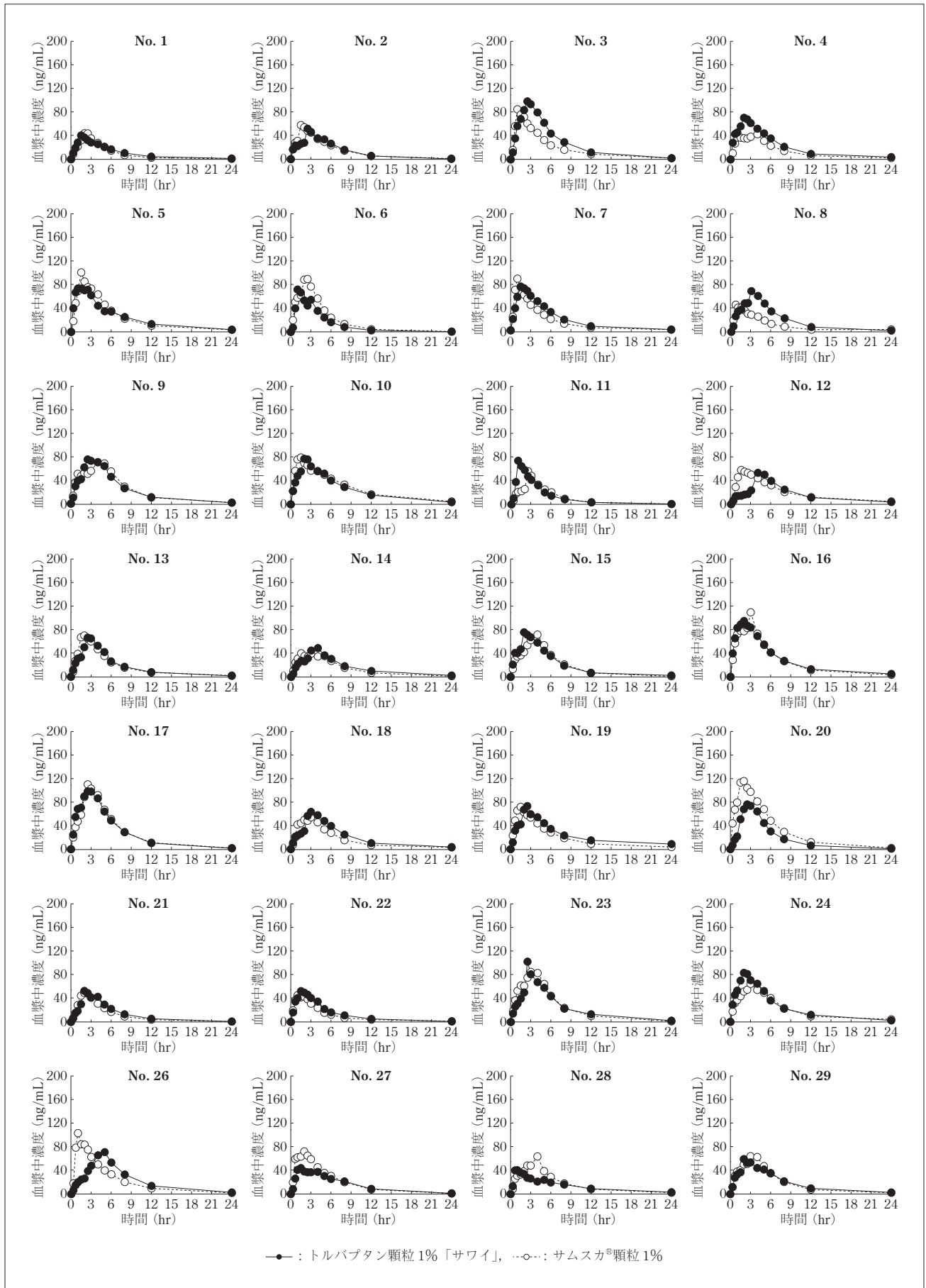


図2-1 絶食試験の各被験者の血漿中S-トルパプタン濃度 (1)

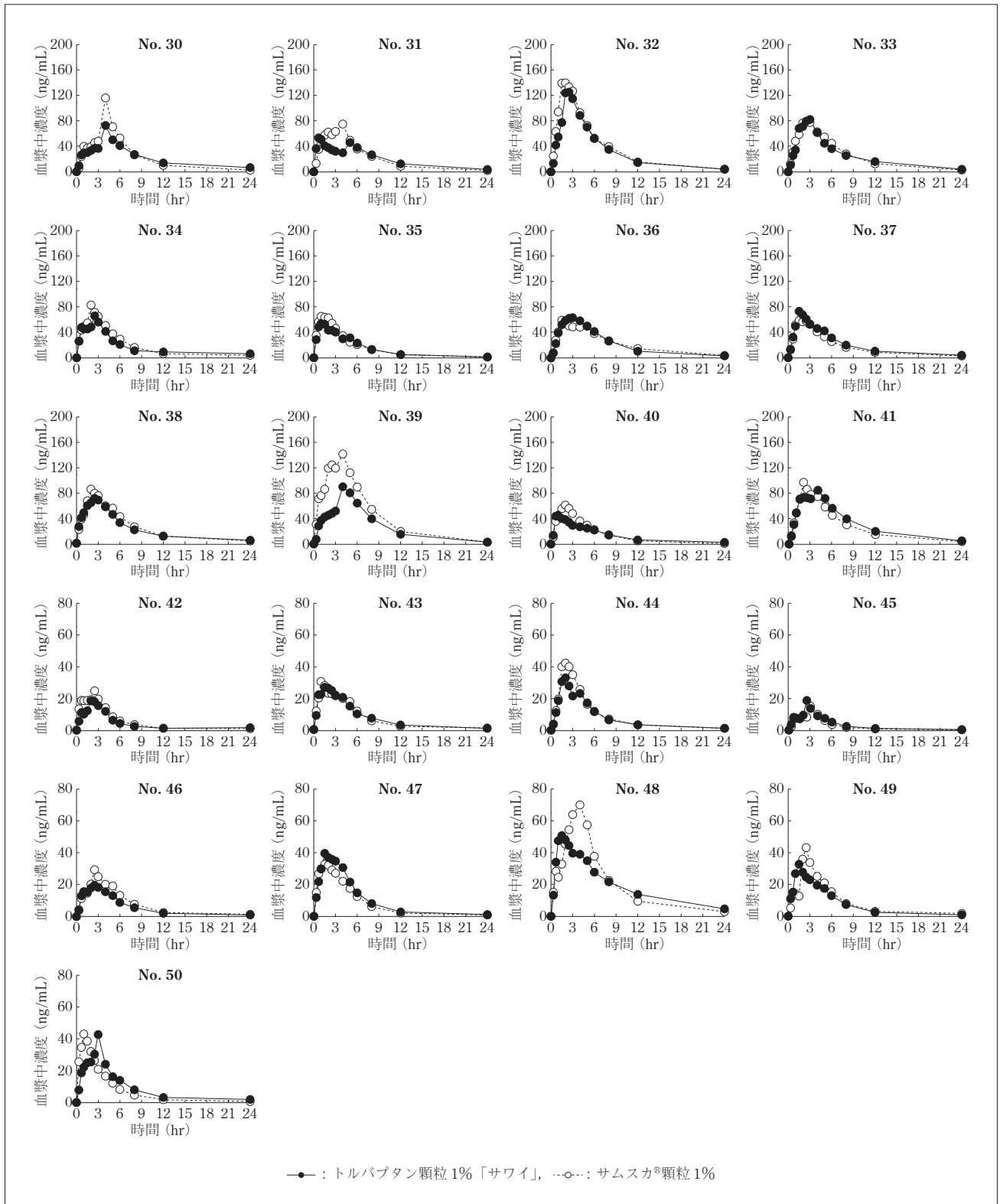


図 2-1 絶食試験の各被験者の血漿中 S-トルパブタン濃度 (2)

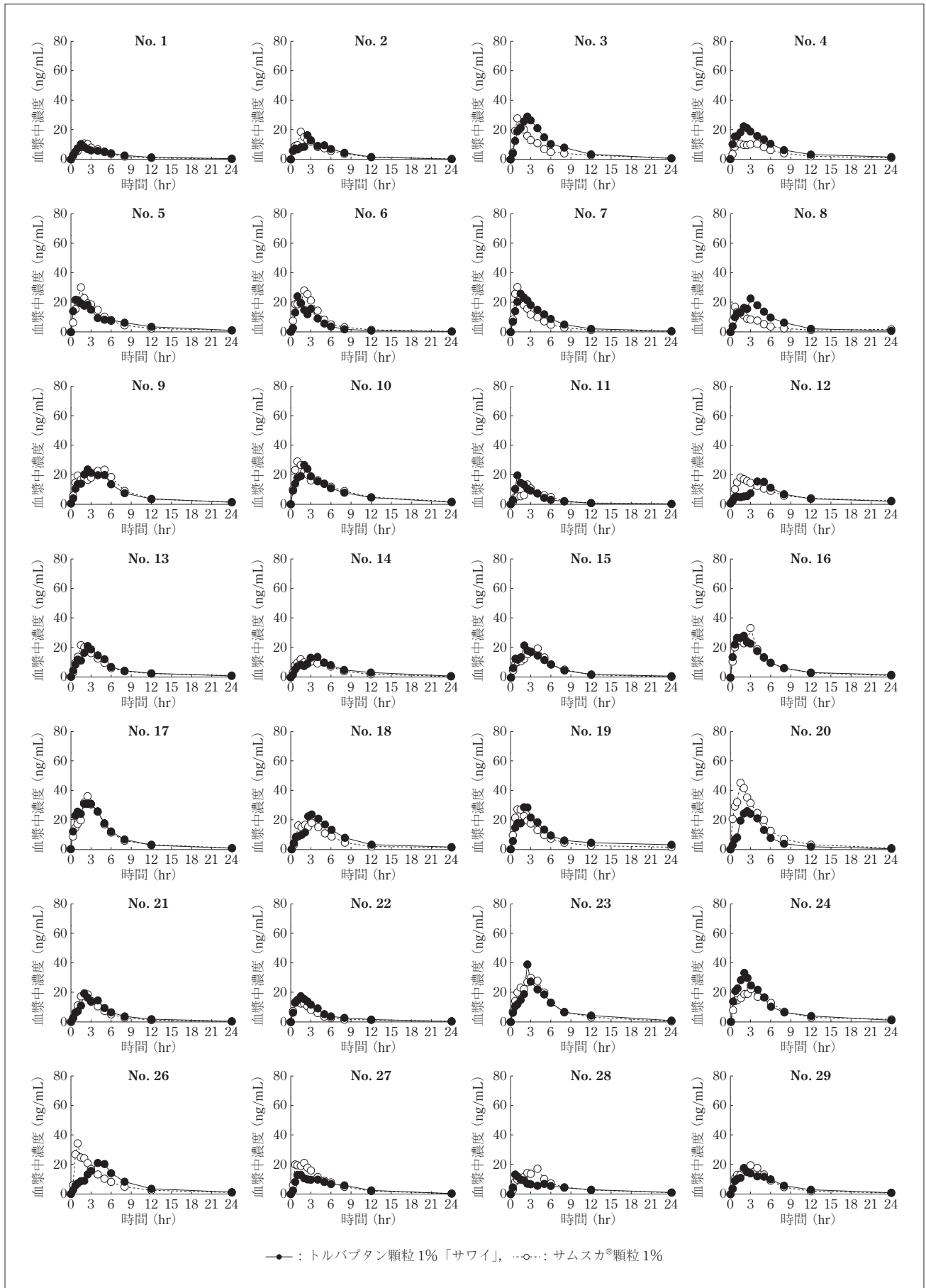


図2-2 絶食試験の各被験者の血漿中R-トルパプタン濃度 (1)

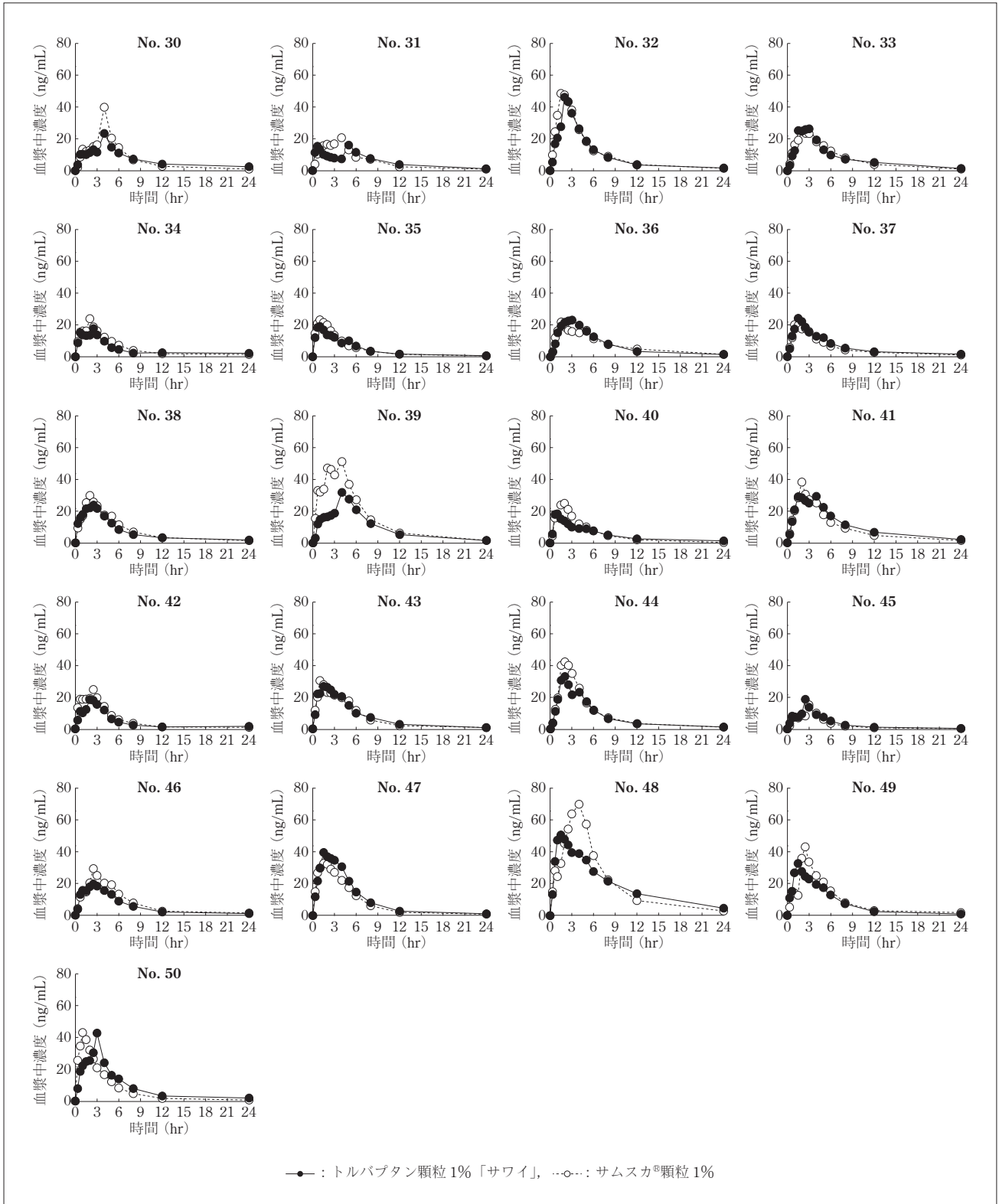


図2-2 絶食試験の各被験者の血漿中R-トルパプタン濃度(2)

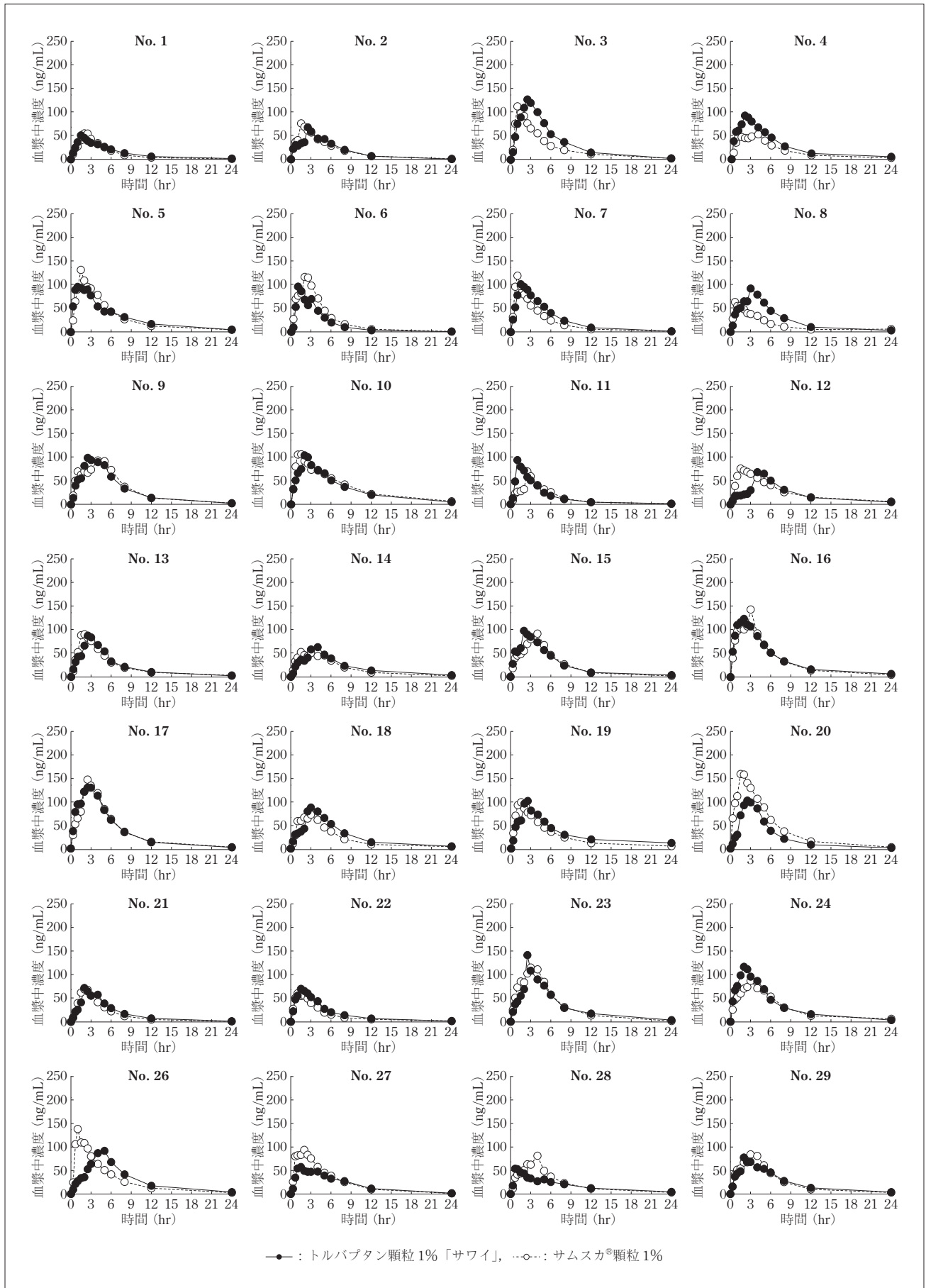


図 2-3 絶食試験の各被験者の血漿中総トルパパン濃度 (1)

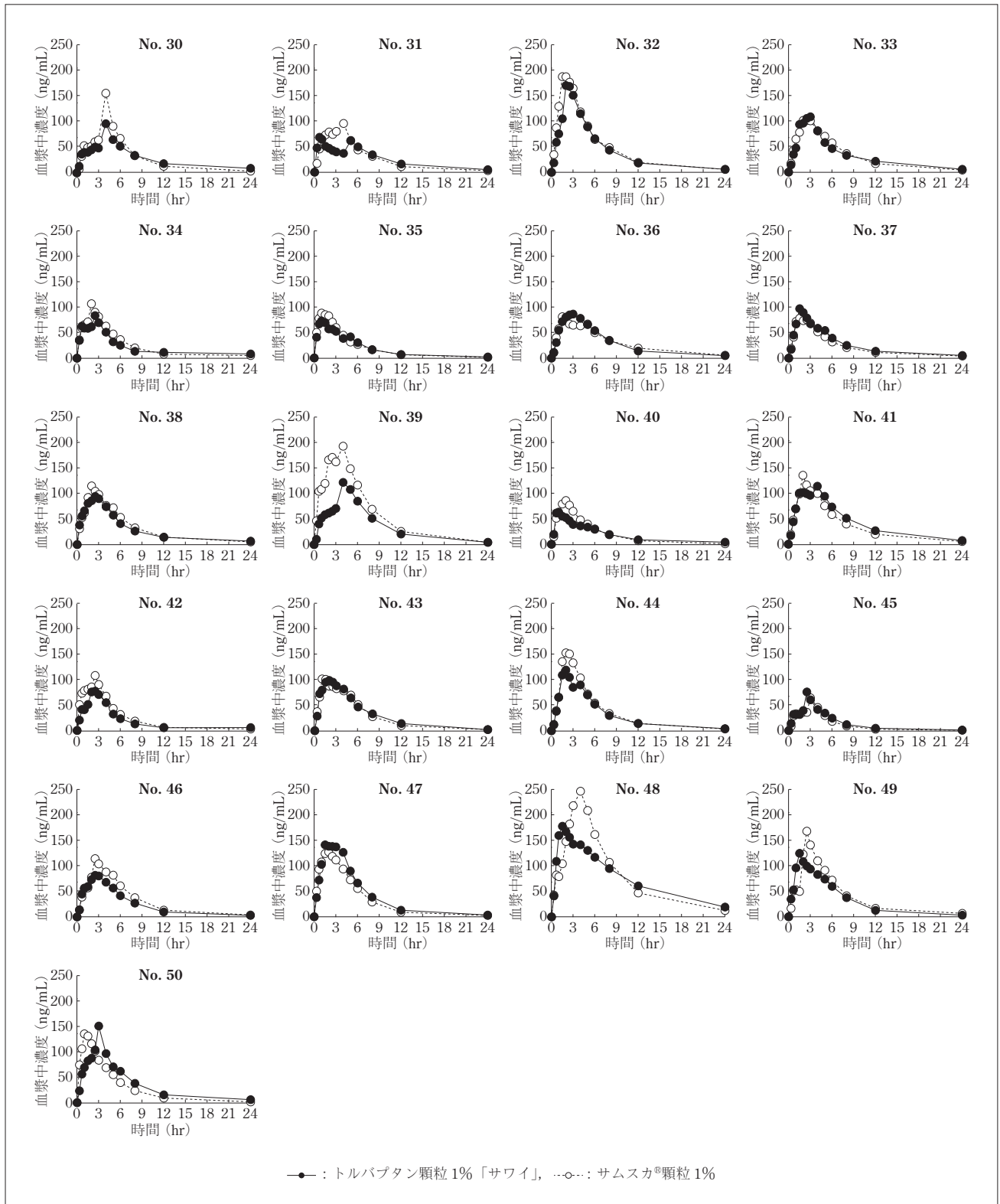


図 2-3 絶食試験の各被験者の血漿中総トルバプタン濃度 (2)

表6 絶食試験の薬物動態パラメータ (n = 49, 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 _∞ (%)
トルバプタン顆粒1% 「サワイ」	498.878 ± 182.601	528.449 ± 200.916	73.051 ± 20.071	2.31 ± 0.95	0.137 ± 0.038	5.62 ± 2.56	6.16 ± 0.83	94.9 ± 5.2
サムスカ [®] 顆粒1%	507.361 ± 214.308	526.308 ± 221.991	80.785 ± 28.610	2.29 ± 0.97	0.146 ± 0.032	5.01 ± 1.18	5.71 ± 0.67	96.4 ± 2.7
分散分析結果*	—	p = 0.4934	—	p = 0.9187	p = 0.0583	—	p = 0.0000	—

【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 _∞ (%)
トルバプタン顆粒1% 「サワイ」	153.560 ± 63.546	166.741 ± 70.672	24.603 ± 8.579	2.30 ± 0.99	0.113 ± 0.032	6.74 ± 2.44	6.17 ± 0.88	92.6 ± 5.9
サムスカ [®] 顆粒1%	154.438 ± 73.076	163.825 ± 75.744	27.493 ± 11.704	2.14 ± 1.06	0.116 ± 0.027	6.30 ± 1.62	5.68 ± 0.71	94.1 ± 4.2
分散分析結果*	—	p = 0.2938	—	p = 0.3883	p = 0.2355	—	p = 0.0000	—

【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 _∞ (%)
トルバプタン顆粒1% 「サワイ」	652.437 ± 245.241	696.046 ± 270.311	97.550 ± 28.315	2.26 ± 0.96	0.130 ± 0.036	5.98 ± 3.12	6.16 ± 0.84	94.3 ± 6.0
サムスカ [®] 顆粒1%	661.800 ± 286.486	689.640 ± 297.265	108.008 ± 39.922	2.23 ± 1.00	0.138 ± 0.029	5.29 ± 1.23	5.70 ± 0.67	95.9 ± 3.0
分散分析結果*	—	p = 0.4047	—	p = 0.8670	p = 0.0800	—	p = 0.0000	—

* : p < 0.05 で有意差あり

表7 絶食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(0.96) ~ log(1.05)	log(0.88) ~ log(0.97)
対数値の平均値の差	log(1.00)	log(0.93)

【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(0.97) ~ log(1.07)	log(0.87) ~ log(0.98)
対数値の平均値の差	log(1.01)	log(0.92)

【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(0.96) ~ log(1.05)	log(0.88) ~ log(0.98)
対数値の平均値の差	log(1.01)	log(0.93)

* : 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

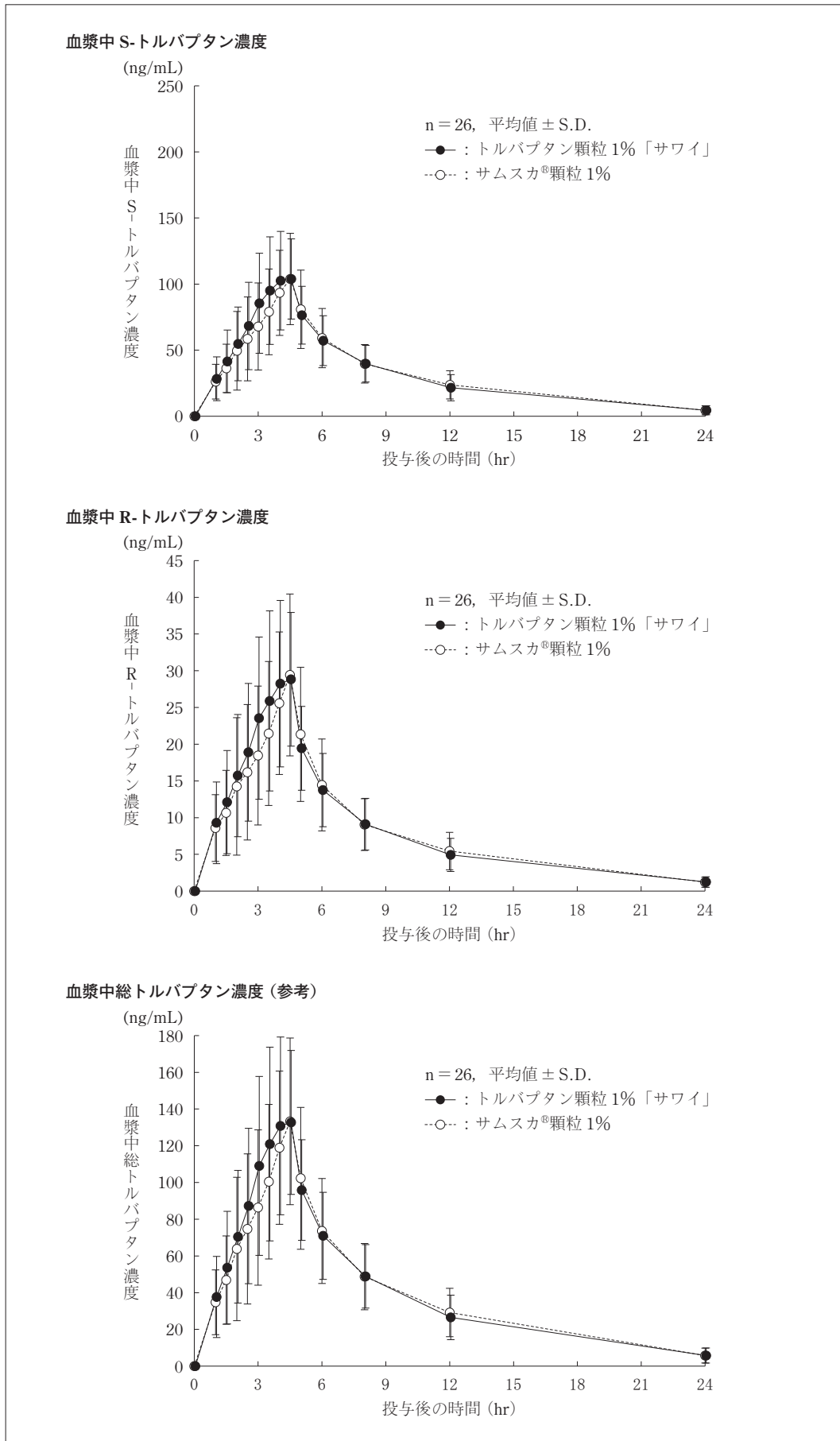


図3 食後試験の血漿中トルバプタン濃度

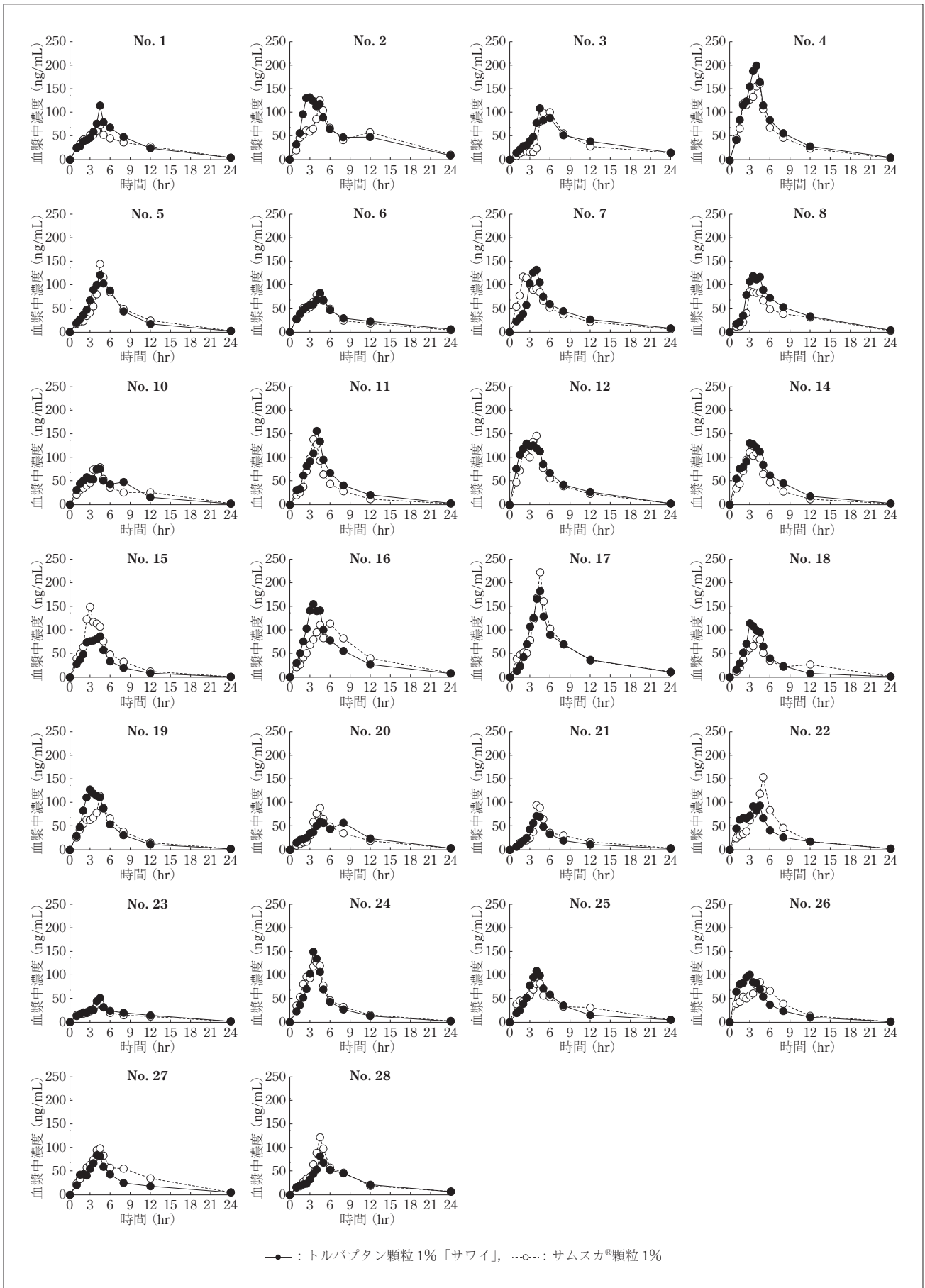


図 4-1 食後試験の各被験者の血漿中 S-トルパパン濃度

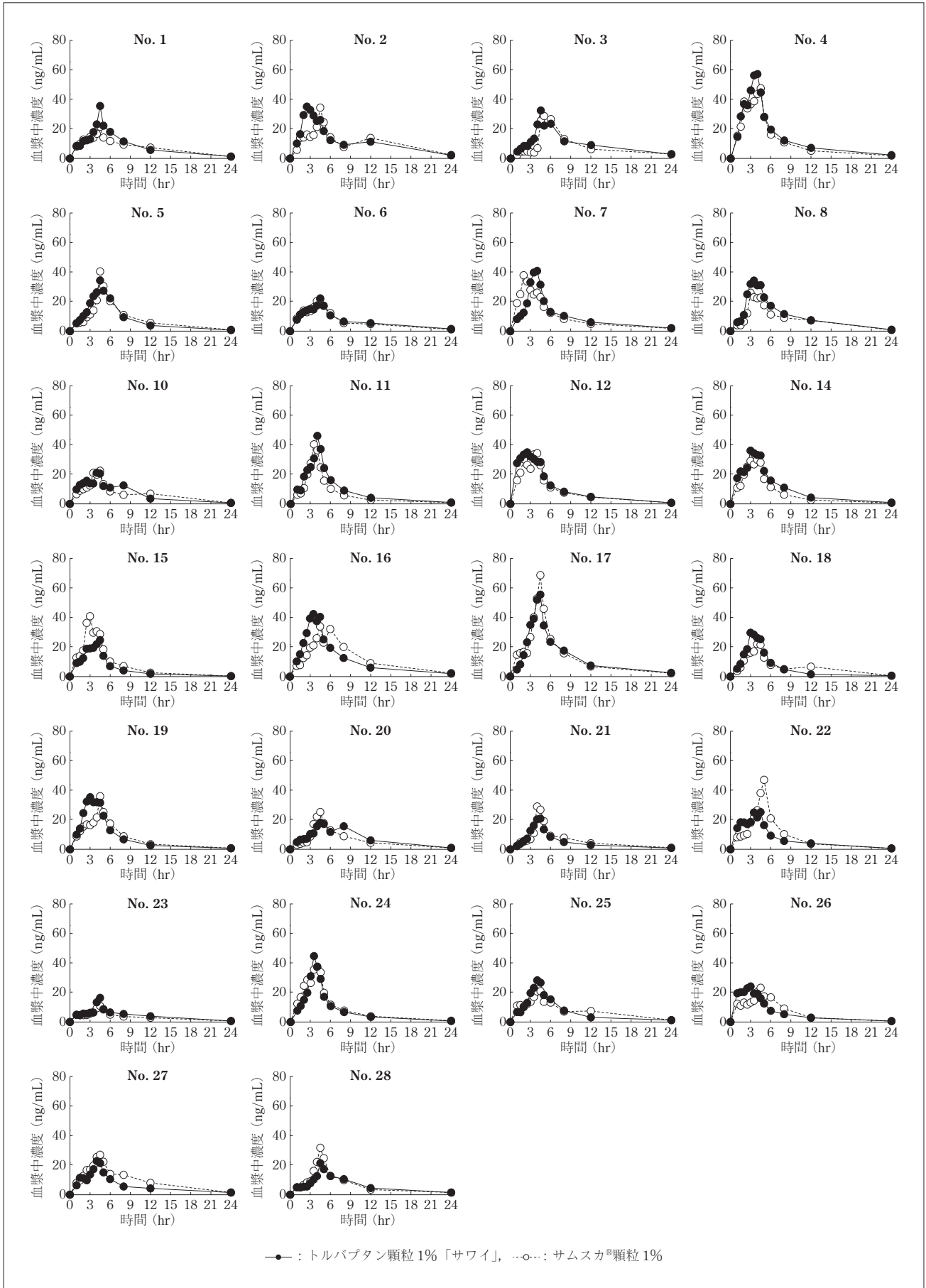


図4-2 食後試験の各被験者の血漿中R-トルパプタン濃度

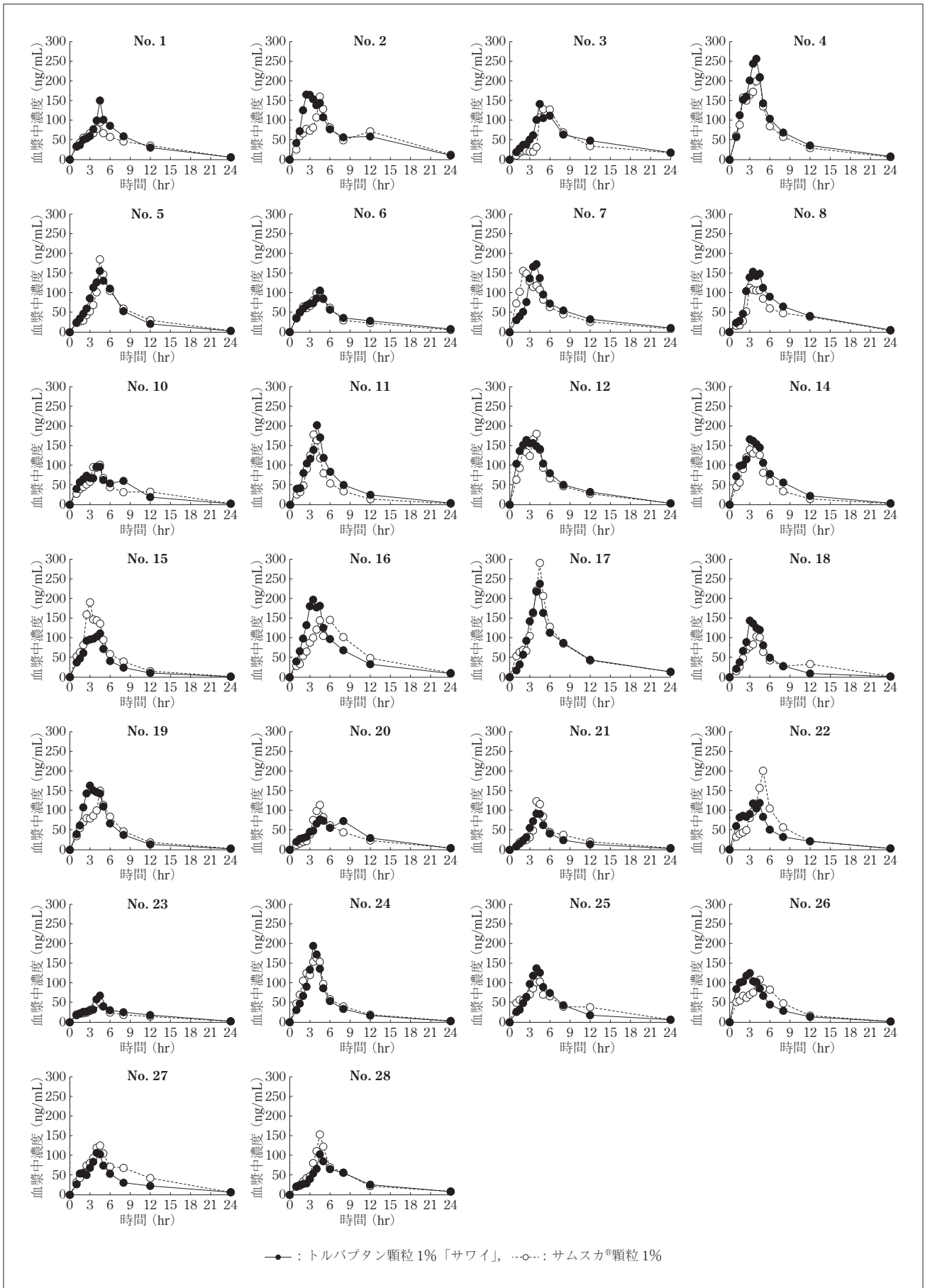


図 4-3 食後試験の各被験者の血漿中総トルバプタン濃度

表8 食後試験の薬物動態パラメータ (n = 26, 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 _∞ (%)
トルバプタン顆粒1% 「サワイ」	759.549 ± 228.347	798.031 ± 250.503	114.253 ± 36.082	3.90 ± 0.65	0.147 ± 0.035	5.01 ± 1.37	7.06 ± 1.03	95.6 ± 3.7
サムスカ [®] 顆粒1%	749.579 ± 202.385	787.091 ± 225.000	113.027 ± 36.928	4.25 ± 0.85	0.146 ± 0.031	4.98 ± 1.21	7.36 ± 1.00	95.6 ± 3.7
分散分析結果*	—	p = 0.6056	—	p = 0.0940	p = 0.9074	—	p = 0.0432	—
【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 _∞ (%)
トルバプタン顆粒1% 「サワイ」	192.932 ± 57.631	203.805 ± 62.800	32.297 ± 10.866	3.88 ± 0.68	0.128 ± 0.026	5.62 ± 1.19	6.83 ± 0.96	94.9 ± 3.0
サムスカ [®] 顆粒1%	190.105 ± 50.525	200.359 ± 54.932	32.273 ± 11.506	4.19 ± 0.66	0.132 ± 0.026	5.46 ± 1.11	7.13 ± 1.00	95.1 ± 3.0
分散分析結果*	—	p = 0.5782	—	p = 0.1036	p = 0.4626	—	p = 0.0534	—
【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 _∞ (%)
トルバプタン顆粒1% 「サワイ」	952.481 ± 285.219	1001.552 ± 312.210	146.467 ± 46.804	3.87 ± 0.67	0.143 ± 0.033	5.12 ± 1.32	7.02 ± 1.01	95.5 ± 3.5
サムスカ [®] 顆粒1%	939.685 ± 252.150	987.207 ± 278.807	145.149 ± 48.243	4.21 ± 0.79	0.143 ± 0.030	5.07 ± 1.17	7.32 ± 0.99	95.5 ± 3.5
分散分析結果*	—	p = 0.6000	—	p = 0.0940	p = 0.9517	—	p = 0.0445	—

*: p < 0.05 で有意差あり

表9 食後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(0.97) ~ log(1.06)	log(0.93) ~ log(1.12)
対数値の平均値の差	log(1.01)	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(0.96) ~ log(1.07)	log(0.93) ~ log(1.11)
対数値の平均値の差	log(1.02)	log(1.01)
【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(0.97) ~ log(1.06)	log(0.93) ~ log(1.11)
対数値の平均値の差	log(1.01)	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10 食後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.9	上咽頭炎	軽度	サムスカ®顆粒1%	回復	関連なし
	筋肉疲労	軽度	サムスカ®顆粒1%	回復	関連なし

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C_{max}の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(0.96)~log(1.05)およびlog(0.88)~log(0.97)であり、R-トルバプタンがlog(0.97)~log(1.07)およびlog(0.87)~log(0.98)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、トルバプタン顆粒1%「サワイ」とサムスカ®顆粒1%は、絶食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. 食後試験

1) 対象被験者

治験を終了した26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となった1例を含む28例を安全性の対象とした。被験者の年齢は20~44歳(平均25.1歳)、体重は52.1~76.8kg(平均65.2kg)、BMIは19.5~24.9(平均21.8)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C_{max}の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(1.06)およびlog(0.93)~log(1.12)であり、R-トルバプタンがlog(0.96)~log(1.07)およびlog(0.93)~log(1.11)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、トルバプタン顆粒1%「サワイ」とサムスカ®顆粒1%は、食後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、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10)。

3. 考 察

ジェネリック医薬品のトルバプタン顆粒1%「サワイ」について、先発医薬品であるサムスカ®顆粒1%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。

その結果、いずれの試験においても、両製剤における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、両製剤の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、絶食試験においてS-トルバプタンおよびR-トルバプタンのMRTで、食後試験においてS-トルバプタンのMRTで製剤間に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、両製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、トルバプタン顆粒1%「サワイ」とサムスカ[®]顆粒1%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、トルバプタン顆粒1%「サ

ワイ」とサムスカ[®]顆粒1%の生物学的同等性が確認されたことから、両製剤の治療学的同等性は保証されるものと考えた。

利益相反

トルバプタン顆粒1%「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、絶食試験および食後試験は医療法人相生会 にしくまもと病院で実施した。

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)〕