



トルバプタン OD 錠 30 mg「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験

灘井 亮¹⁾／濱野雄大¹⁾／佐々木啓徳¹⁾／早田浩一朗^{2)*}／大西明弘^{3)**}

● 要旨

ジェネリック医薬品のトルバプタン OD 錠 30 mg「サワイ」と先発医薬品であるサムスカ®OD 錠 30 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法による生物学的同等性試験を行った。トルバプタン OD 錠 30 mg「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。

治験薬投与後 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、いずれの試験においても、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、生物学的同等性の判定基準を満たした。また、参考として算出した総トルバプタンについても、同様に生物学的同等性の判定基準を満たした。

「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」において認められた有害事象は、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。

以上の結果より、トルバプタン OD 錠 30 mg「サワイ」は、サムスカ®OD 錠 30 mg との生物学的同等性が検証された。

キーワード：トルバプタン、口腔内崩壊錠、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

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¹⁾。また、多発性のう胞腎においてはバソプレシンによる細胞内 cAMP の上昇を抑制することにより、腎容積および腎のう胞の増大を抑制する^{2,3)}。

わが国では、トルバプタン製剤としてサムスカ®

OD 錠 7.5 mg/ 15 mg/ 30 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 30 mg「サワイ」は、1 錠中にトルバプタンを 30 mg 含有する製剤で、先発医薬品であるサムスカ®OD 錠 30 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。

トルバプタン OD 錠 30 mg「サワイ」の医薬品製造販売承認申請に際し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」⁴⁾ に従い、サムスカ®OD 錠

1) 沢井製薬株式会社 開発部 2) 医療法人社団 順信会 上尾メディカルクリニック 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 大阪市淀川区宮原 5-2-30)

表1 治 験 薬

治 験 薬	名 称	製造販売元	剤 形	成分・組成
試験製剤	トルバプタン OD 錠 30 mg 「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 30 mg を含有
標準製剤	サムスカ [®] OD 錠 30 mg	大塚製薬株式会社		

表2 適格性基準

【選択基準】

事前検診時に適否の確認を行い、以下に示す選択基準のすべてを満たす者を本治験の被験者として適格であると判断した。

- ① 同意取得時の年齢が 20 歳以上 45 歳未満の日本人健康成人男性
- ② 体重が 50 kg 以上 80 kg 以下の者
- ③ BMI「体重 (kg) / 身長 (m)」² が 18.5 以上 25.0 未満の範囲にある者（小数点第 2 位切り捨て）
- ④ 事前検診の結果を考慮し、治験責任医師または治験分担医師が本治験の被験者として適格と判断した者
- ⑤ 治験参加中の遵守事項に従い、本治験実施計画書に定めた診察・検査を受け、自覚症状などの申告ができる者

【除外基準】

事前検診時に適否の確認を行い、以下に示す除外基準のいずれにも該当しない者を本治験の被験者として適格であると判断した。

- ① 事前検診の臨床検査でナトリウムが実施医療機関の基準値範囲（135-145 mEq/L）から逸脱した者
- ② 薬物動態および安全性に影響を及ぼすと考えられる消化管・心臓・肝臓・腎臓・血液等の疾患がある者、またはその既往歴がある者
- ③ 事前検診の臨床検査で ALT が 45 U/L を超えた者
- ④ 事前検診の 12 誘導心電図で WPW 症候群、完全右脚ブロック、Brugada 症候群と判定された者（機器自動判定を含む）
- ⑤ 胃腸管部位に胃切除、胃腸縫合術、腸管切除などの大きな手術歴がある者（虫垂切除術および鼠径ヘルニア修復術は可とする）
- ⑥ 抜歯後の創の閉鎖が完全でない者、または口腔粘膜の疾患がある者
- ⑦ 薬物に対する過敏症・薬物に対するアレルギーなどがある者
- ⑧ アルコールあるいは薬物依存者
- ⑨ 第 I 期治験薬投与前 12 週間以内に臨床試験に参加し、他の治験薬の投与を受けた者（健康食品の臨床試験は第 I 期治験薬投与前 4 週間以内とする）
- ⑩ 第 I 期治験薬投与前 4 週間以内に 200 mL または 12 週間以内に 400 mL を超えるような採血（献血など）、もしくは、治験薬投与前 2 週間以内に成分献血を実施した者
- ⑪ 事前検診の免疫学的検査で陽性が確認された者
- ⑫ その他、治験責任医師または治験分担医師により治験参加に不適格と判断された者

表3 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 30 mg	14 日間以上	トルバプタン OD 錠 30 mg 「サワイ」
	28	トルバプタン OD 錠 30 mg 「サワイ」		サムスカ [®] OD 錠 30 mg
絶食 水なしで服用する試験	28	サムスカ [®] OD 錠 30 mg	14 日間以上	トルバプタン OD 錠 30 mg 「サワイ」
	28	トルバプタン OD 錠 30 mg 「サワイ」		サムスカ [®] OD 錠 30 mg
食後 水なしで服用する試験	34	サムスカ [®] OD 錠 30 mg	14 日間以上	トルバプタン OD 錠 30 mg 「サワイ」
	34	トルバプタン OD 錠 30 mg 「サワイ」		サムスカ [®] OD 錠 30 mg

表 4-1 治験スケジュール表 (絶食・水で服用する試験 / 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	体 温	血 圧・脈拍数	12誘導心電図	臨床検査 尿中薬物検査 免疫学的検査	臨床検査 尿検査 血液生化学的検査 血液学的検査	検査 SARS-CoV-2	食 事
同 意 取 得														
事前検診	—	—				○	○	○	○	○	○	○		
入院日 (入院1日目)	—	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		○		○		○	○	○		○※1		○
	14:00	5		○										
	15:00	6		○										
	17:00	8		○								○※1		
	19:00	—												○
	21:00	12		○										
入院3日目	9:00	24		○		○		○	○	○		○※1		○
	13:00	—												○
	19:00	—												○
退院日 (入院4日目)	9:00	—				○		○	○	○		○		
	—	退 院												

※1 ナトリウム、カリウム、クロールのみ

すべてのポイントにおいて薬物動態用採血を優先する。

原則として、治験薬投与および採血は、被験者番号順に一定間隔で実施する。

事前検診後のスケジュールは、各期共通とする。

30 mg を対照とする生物学的同等性試験を実施したので、以下に報告する。なお、サムスカ®OD錠 7.5 mg/ 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トルバプタン OD錠 7.5 mg/ 15 mg「サワイ」は 2022 年より上市されている。

本剤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、口腔内崩壊錠のため、「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」を行った。

さらにトルバプタン OD錠 30 mg「サワイ」の

「絶食・水なしで服用する試験」では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。

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、医療法人社団 順信会 上尾メディカルクリニック 治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・水で服用する試験」は 2023 年 2 月から同年 3 月に、「絶食・水なしで服用する試験」は 2023 年 2 月に、「食後・水なしで服用する試験」は 2023 年 3 月から同年 4 月にそれぞれ同クリニックにて実施された。

表 4-2 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	体温	血圧・脈拍数	12誘導心電図	臨床検査 尿中薬物検査	免疫学的検査	臨床検査 血液学的検査 血液生化学的検査 尿検査	SARS-CoV-2 検査	食事
同 意 取 得															
事前検診	—	—				○	○	○	○	○	○		○		
入院日 (入院1日目)	—	入 院													
	—	—						○					○	○	
投与日 (入院2日目)	19:00	—													○
	7:00	—		○		○		○	○	○					
	8:30	—													○※2
	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		○		○		○	○	○			○※1		○
	13:30	4.5		○											
	14:00	5		○											
	15:00	6		○											
	16:00	7		○											
	17:00	8		○									○※1		
	19:00	—													○
	21:00	12		○											
入院3日目	9:00	24		○		○		○	○	○			○※1		○
	13:00	—													○
	19:00	—													○
退院日 (入院4日目)	9:00	—			↓	○		○	○	○			○		
	—	退 院													

※1 ナトリウム、カリウム、クロールのみ

※2 高脂肪食を20分以内に摂らせ、食後10分以内に、治験薬を投与する。

すべてのポイントにおいて薬物動態用採血を優先する。

原則として、治験薬投与および採血は、被験者番号順に一定間隔で実施する。

事前検診後のスケジュールは、各期共通とする。

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、トルパタンに特徴的な副作用の発現リスクを回避または軽減するために設定した適格性基準（表2）を満たし、かつ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3）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

表5 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 *	梅毒検査 (STS 法, TP 抗原法), HBs 抗原, HCV 抗体, HIV 抗原・抗体
尿中薬物検査 *	アンフェタミン類, バルビツール酸類, ベンゾジアゼピン類, コカイン系麻薬, 大麻, モルヒネ系麻薬, フェンシクリジン, 三環系抗うつ剤, メチレンジオキシメタンフェタミン, オキシコドン類, プロポキシフェン類
SARS-CoV-2 抗原検査 **	

*: 事前検診のみで実施した。

**: 入院1日目に実施した。

表6 絶食・水で服用する試験の被験者の背景 (n = 56)

	年 齢 (歳)	身 長 (cm)	体 重 (kg)	BMI
平 均 値	28.1	172.2	65.5	22.0
S.D.	7.1	5.8	6.0	1.5
最 大 値	44	189.9	79.6	24.8
最 小 値	20	157.5	55.3	18.8

「絶食・水なしで服用する試験」では被験者56例を1群28例の2群に, 「食後・水なしで服用する試験」では被験者68例を1群34例の2群にそれぞれ無作為に割り付けた。休薬期間は14日間以上とした。

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, トルバプタン OD錠 30 mg「サワイ」またはサムスカ®OD錠 30 mg 1錠を水 150 mL とともに服用させた。「絶食・水なしで服用する試験」では10時間以上の絶食下, トルバプタン OD錠 30 mg「サワイ」またはサムスカ®OD錠 30 mg 1錠を舌の上にのせ, 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分以内にトルバプタン OD錠 30 mg「サワイ」またはサムス

カ®OD錠 30 mg 1錠を舌の上にのせ, 「絶食・水なしで服用する試験」と同様に服用させた。

治験薬投与前後は規定の時間絶飲および絶食とした。

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

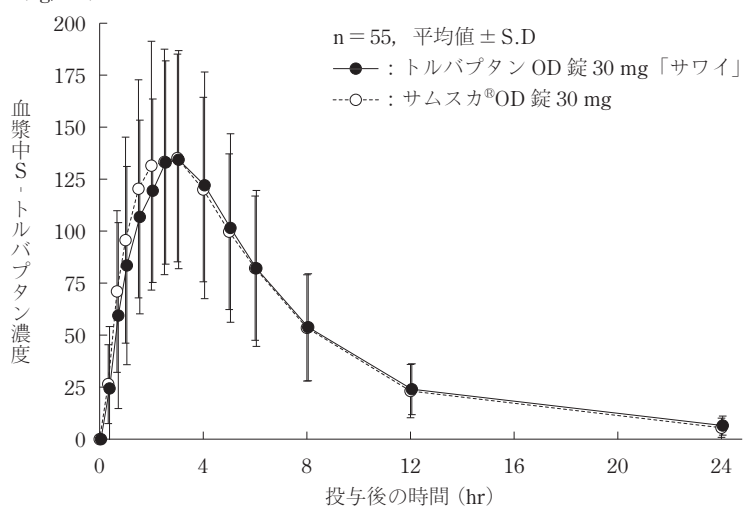
各試験の治験スケジュール表 (表4-1 および表4-2) に従い, 各観察検査 (表5) を実施した。観察検査項目および検査時期は, 各期同一とした。治験期間中に発現した自覚症状・他覚所見については, 随時, 治験責任医師または治験分担医師が確認することとした。

6) 血漿中薬物濃度の測定

絶食服用試験では治験薬投与前, 投与後 0.33 (20分), 0.67 (40分), 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24 時間 (合計14時点) の, 食後服用試験

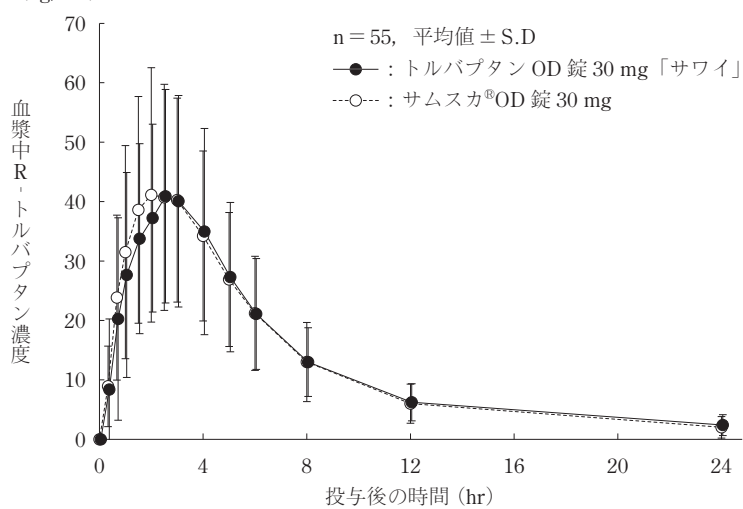
【S-トルバプタン】

(ng/mL)



【R-トルバプタン】

(ng/mL)



【総トルバプタン】 (参考)

(ng/mL)

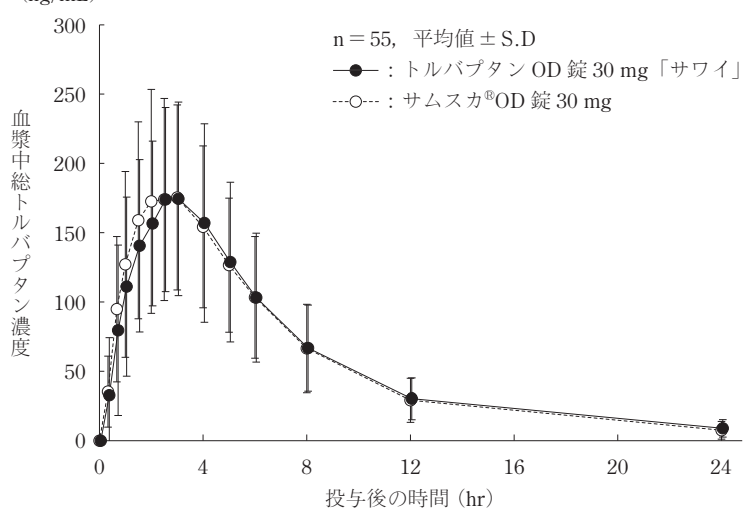


図1 絶食・水で服用する試験の血漿中トルバプタン濃度

表7 絶食・水で服用する試験の薬物動態パラメータ (n = 55, 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 30 mg 「サワイ」	1082.41 ± 407.86	1137.56 ± 428.86	150.33 ± 57.48	2.55 ± 0.91	0.140 ± 0.031	5.24 ± 1.34	6.35 ± 0.95	95.3 ± 3.7
サムスカ® OD 錠 30 mg	1087.61 ± 377.08	1130.71 ± 403.48	158.95 ± 51.03	2.41 ± 1.12	0.156 ± 0.038	4.73 ± 1.32	6.06 ± 1.07	96.6 ± 3.5
分散分析結果 *	—	p = 0.9563	—	p = 0.4503	p = 0.0000	—	p = 0.0116	—

*: p < 0.05 で有意差あり

【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 30 mg 「サワイ」	304.37 ± 114.64	329.88 ± 129.15	47.07 ± 20.86	2.37 ± 0.90	0.122 ± 0.052	6.52 ± 2.21	6.30 ± 1.05	93.0 ± 5.9
サムスカ® OD 錠 30 mg	306.72 ± 110.80	326.15 ± 125.71	50.45 ± 20.02	2.29 ± 1.14	0.143 ± 0.066	5.73 ± 2.32	5.93 ± 1.21	95.1 ± 6.1
分散分析結果 *	—	p = 0.8671	—	p = 0.6305	p = 0.0024	—	p = 0.0029	—

*: p < 0.05 で有意差あり

【総トルバプタン】(参考)

	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 30 mg 「サワイ」	1386.78 ± 518.99	1465.90 ± 551.55	197.09 ± 77.70	2.49 ± 0.92	0.135 ± 0.033	5.47 ± 1.46	6.34 ± 0.96	94.9 ± 4.0
サムスカ® OD 錠 30 mg	1394.34 ± 485.02	1456.82 ± 524.80	209.23 ± 70.51	2.39 ± 1.13	0.151 ± 0.042	4.92 ± 1.49	6.03 ± 1.10	96.2 ± 3.9
分散分析結果 *	—	p = 0.9804	—	p = 0.5952	p = 0.0001	—	p = 0.0080	—

*: p < 0.05 で有意差あり

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。

なお, 参考値として総トルバプタン濃度を算出した。

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 (Cmax) を生物学的同等性評価のパラメータとし, 両製剤の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 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_∞, 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 (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」⁴⁾ の判定基準に従い, 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 log (0.80) ~ log (1.25) の範囲にあるとき, 両製剤は生

表8 絶食・水で服用する試験の生物学的同等性解析結果

【S-トルバプタン】

	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間	log(0.92)～log(1.06)	log(0.87)～log(0.99)
対数値の平均値の差	log(0.99)	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(0.92)～log(1.06)	log(0.85)～log(0.99)
対数値の平均値の差	log(0.99)	log(0.92)

【総トルバプタン】(参考)

	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間	log(0.92)～log(1.06)	log(0.87)～log(0.99)
対数値の平均値の差	log(0.99)	log(0.93)

表9 絶食・水なしで服用する試験の被験者の背景 (n = 56)

	年 齢 (歳)	身 長 (cm)	体 重 (kg)	BMI
平 均 値	29.5	173.0	64.6	21.5
S.D.	8.4	5.5	5.8	1.5
最 大 値	44	185.6	79.6	24.2
最 小 値	20	158.0	54.8	18.6

物学的に同等と判定することとした。

上記を満たさない場合でも、総被験者数が20名(1群10名)以上で、両製剤の溶出挙動が類似であり、かつ上記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)～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(関連ありまたは関連なし)を判定することとした。なお、有害事象のうち、治験薬との関連ありを副作用とした。

2. 試験結果

2.1. 絶食・水で服用する試験

1) 対象被験者

被験者として登録され、治験薬の投与を受けた56例を安全性の評価対象とし、治験を完了した55例を薬物動態の評価対象とした。被験者の背景は表6に示すとおりであった。

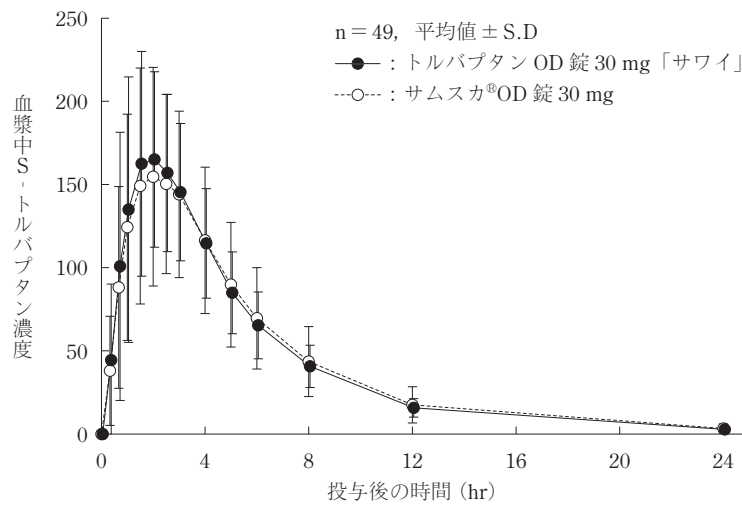
2) 血漿中薬物濃度

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7に示した。

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は製剤間で類似した推移を示した。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kelおよびMRTで

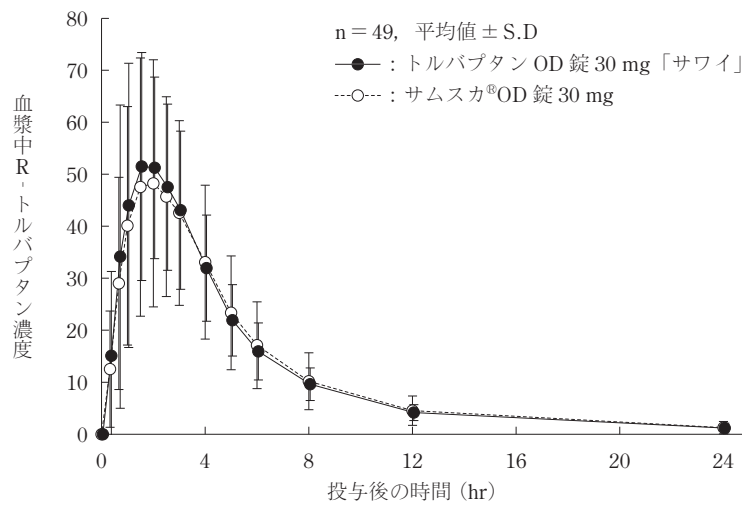
【S-トルバプタン】

(ng/mL)



【R-トルバプタン】

(ng/mL)



【総トルバプタン】 (参考)

(ng/mL)

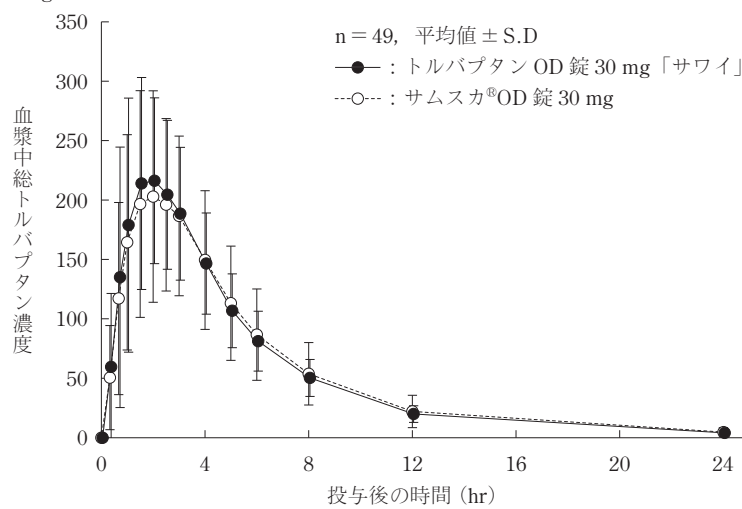


図2 絶食・水なしで服用する試験の血漿中トルバプタン濃度

表 10 絶食・水なしで服用する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 OD 錠 30 mg 「サワイ」	1018.09 ± 263.80	1034.38 ± 270.09	207.50 ± 56.06	1.80 ± 0.82	0.176 ± 0.040	4.08 ± 0.70	5.13 ± 0.63	98.5 ± 1.3
サムスカ® OD 錠 30 mg	1030.88 ± 381.32	1051.92 ± 398.82	183.66 ± 56.91	1.90 ± 0.80	0.178 ± 0.054	4.18 ± 1.04	5.31 ± 0.84	98.3 ± 2.1
分散分析結果 *	—	p = 0.9504	—	p = 0.4281	p = 0.8153	—	p = 0.1446	—

*: p < 0.05 で有意差あり

【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 30 mg 「サワイ」	289.31 ± 76.72	298.69 ± 82.89	68.13 ± 21.81	1.74 ± 0.81	0.153 ± 0.064	5.19 ± 1.65	4.99 ± 0.78	97.3 ± 3.4
サムスカ® OD 錠 30 mg	289.84 ± 116.97	300.14 ± 126.54	59.28 ± 22.26	1.77 ± 0.79	0.168 ± 0.086	5.03 ± 1.98	5.11 ± 1.01	97.3 ± 3.9
分散分析結果 *	—	p = 0.5845	—	p = 0.8226	p = 0.3475	—	p = 0.5975	—

*: p < 0.05 で有意差あり

【総トルバプタン】(参考)

	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 30 mg 「サワイ」	1307.40 ± 337.94	1332.45 ± 348.81	275.47 ± 77.49	1.76 ± 0.81	0.171 ± 0.043	4.25 ± 0.81	5.10 ± 0.66	98.2 ± 1.5
サムスカ® OD 錠 30 mg	1320.72 ± 496.00	1352.22 ± 522.16	242.59 ± 78.75	1.88 ± 0.79	0.173 ± 0.058	4.36 ± 1.18	5.27 ± 0.87	98.0 ± 2.3
分散分析結果 *	—	p = 0.8668	—	p = 0.3352	p = 0.8379	—	p = 0.2107	—

*: p < 0.05 で有意差あり

製剤間に有意差が認められたが、その他のパラメータにおいて製剤間に有意差は認められなかった。

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(0.92)~log(1.06) および log(0.87)~log(0.99) であり、R-トルバプタンが log(0.92)~log(1.06) および log(0.85)~log(0.99) であり、いずれも基準である 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 30 mg 「サワイ」とサムスカ® OD 錠 30 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_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 8)。

4) 安全性

安全性解析対象集団 56 例において有害事象は発現しなかった。

臨床検査で基準値範囲からの逸脱が認められたが、いずれも臨床的に問題ないと判断された。

表 11 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-トルバプタン】

	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間	log(0.95)～log(1.06)	log(1.08)～log(1.19)
対数値の平均値の差	log(1.00)	log(1.13)

【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(1.08)	log(1.09)～log(1.23)
対数値の平均値の差	log(1.02)	log(1.15)

【総トルバプタン】(参考)

	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間	log(0.95)～log(1.06)	log(1.08)～log(1.20)
対数値の平均値の差	log(1.01)	log(1.14)

表 12-1 有害事象の発現状況 (絶食・水なしで服用する試験のすべての有害事象)

投与薬剤		トルバプタン OD 錠 30 mg 「サワイ」	サムスカ® OD 錠 30 mg
評価例数		52	53
器官別大分類	基 本 語	例数 (%)	例数 (%)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	1 (1.9%)
臨床検査	血中ビリルビン増加	1 (1.9%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	インフルエンザ	0 (0.0%)	1 (1.9%)
合 計		1 (1.9%)	2 (3.8%)

MedDRA/J Ver.26.1

表 12-2 有害事象の発現状況 (絶食・水なしで服用する試験の治験薬との関連ありの有害事象)

投与薬剤		トルバプタン OD 錠 30 mg 「サワイ」	サムスカ® OD 錠 30 mg
評価例数		52	53
器官別大分類	基 本 語	例数 (%)	例数 (%)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	1 (1.9%)
臨床検査	血中ビリルビン増加	1 (1.9%)	0 (0.0%)
合 計		1 (1.9%)	1 (1.9%)

MedDRA/J Ver.26.1

2.2. 絶食・水なしで服用する試験

1) 対象被験者

被験者として登録され、治験薬の投与を受けた

56 例を安全性の評価対象とし、治験を完了した 49 例を薬物動態の評価対象とした。被験者の背景は表 9 に示すとおりであった。

表 13 食後・水なしで服用する試験の被験者の背景 (n = 68)

	年 齢 (歳)	身 長 (cm)	体 重 (kg)	BMI
平 均 値	28.2	171.4	64.6	21.9
S.D.	7.1	5.3	6.5	1.7
最 大 値	44	182.1	79.3	24.9
最 小 値	20	160.2	51.1	18.6

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 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 10 に示した。

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は製剤間で類似した推移を示した。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参考パラメータにおいて製剤間に有意差は認められなかった。

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} 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 $\log(0.95) \sim \log(1.06)$ および $\log(1.08) \sim \log(1.19)$ であり、R-トルバプタンが $\log(0.96) \sim \log(1.08)$ および $\log(1.09) \sim \log(1.23)$ であり、いずれも基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。したがって、トルバプタン OD 錠 30 mg 「サワイ」とサムスカ® OD 錠 30 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。

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 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった (表 11)。

4) 安 全 性

安全性解析対象集団 56 例のうち 3 例に 3 件の有害事象が発現した。死亡およびその他の重篤な有害事象は認められなかった。有害事象の内訳は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、インフルエンザ (各 1 例 1 件) であり、いずれの事象も軽度ですべて回復が確認された。インフルエンザは、治験責任医師により治験薬との関連性は関連なしと判断された。その他の事象は治験

薬との関連性は関連ありと判断された (表 12-1 および表 12-2)。

2.3. 食後・水なしで服用する試験

1) 対象被験者

被験者として登録され、治験薬の投与を受けた 68 例を安全性の評価対象とし、治験を完了した 64 例を薬物動態の評価対象とした。被験者の背景は表 13 に示すとおりであった。

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 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 14 に示した。

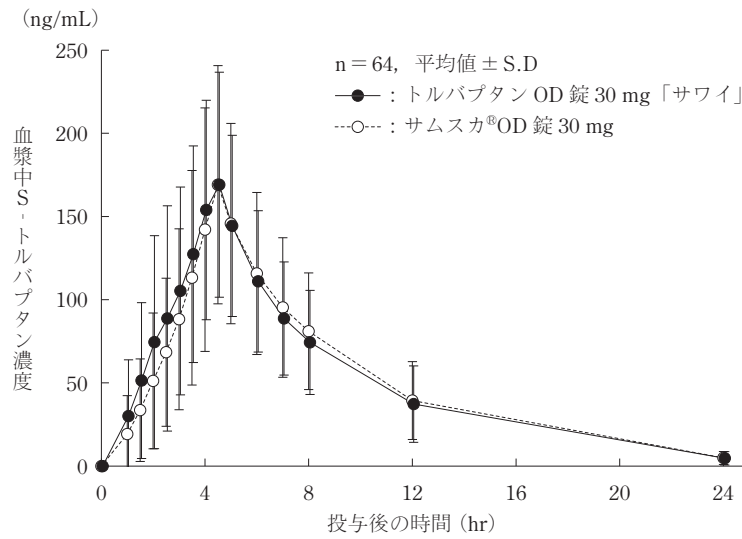
血漿中 S-トルバプタン、R-トルバプタンおよび総トルバプタンの濃度は製剤間で類似した推移を示した。S-トルバプタン、R-トルバプタンおよび参考値である総トルバプタンの t_{max} および MRT で製剤間に有意差が認められたが、その他のパラメータにおいて製剤間に有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

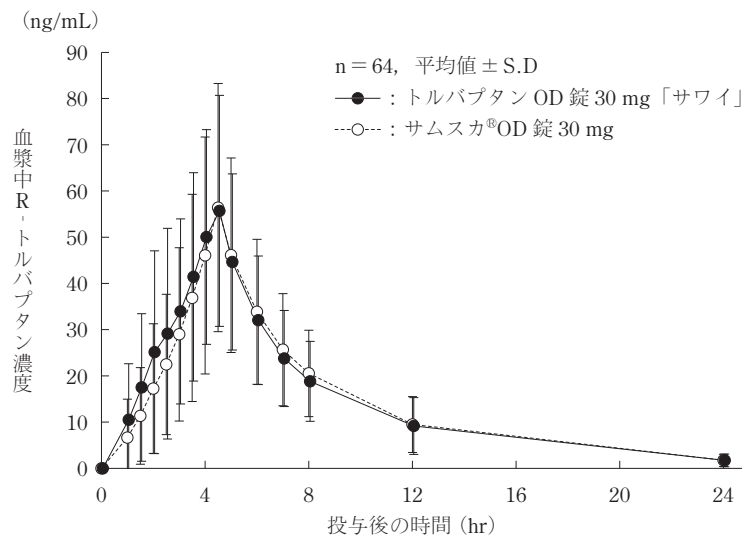
血漿中 S-トルバプタンおよび R-トルバプタン濃度より求めた AUC_t および C_{max} における対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、S-トルバプタンが $\log(0.97) \sim \log(1.07)$ および $\log(1.00) \sim \log(1.13)$ であり、R-トルバプタンが $\log(0.98) \sim \log(1.08)$ および $\log(1.00) \sim \log(1.14)$ であり、いずれも基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。したがって、トルバプタン OD 錠 30 mg 「サワイ」とサムスカ® OD 錠 30 mg 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 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった (表 15)。

【S-トルバプタン】



【R-トルバプタン】



【総トルバプタン】 (参考)

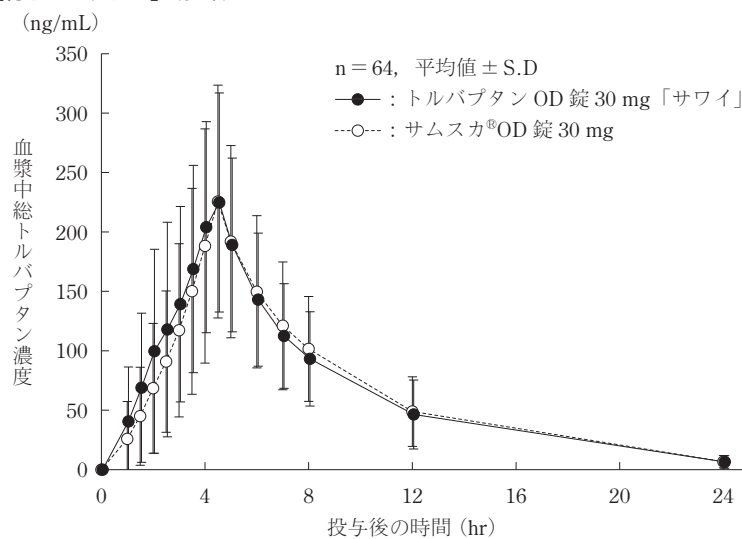


図3 食後・水なしで服用する試験の血漿中トルバプタン濃度

表 14 食後・水なしで服用する試験の薬物動態パラメータ (n = 64, 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 30 mg 「サワイ」	1228.36 ± 392.71	1251.84 ± 415.22	195.39 ± 65.08	4.21 ± 1.39	0.189 ± 0.038	3.81 ± 0.75	7.12 ± 1.15	98.2 ± 2.0
サムスカ® OD 錠 30 mg	1215.21 ± 408.08	1240.00 ± 433.20	185.35 ± 67.09	4.60 ± 1.38	0.193 ± 0.044	3.76 ± 0.80	7.40 ± 1.26	98.3 ± 2.4
分散分析結果 *	—	p = 0.5205	—	p = 0.0150	p = 0.3505	—	p = 0.0226	—

*: p < 0.05 で有意差あり

【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 30 mg 「サワイ」	354.47 ± 116.41	366.25 ± 126.34	65.49 ± 24.86	4.09 ± 1.42	0.168 ± 0.065	4.66 ± 1.68	6.83 ± 1.18	97.2 ± 5.0
サムスカ® OD 錠 30 mg	346.59 ± 119.22	356.33 ± 130.12	62.26 ± 26.19	4.47 ± 1.30	0.175 ± 0.061	4.36 ± 1.22	7.11 ± 1.25	97.8 ± 3.8
分散分析結果 *	—	p = 0.2285	—	p = 0.0091	p = 0.2560	—	p = 0.0171	—

*: p < 0.05 で有意差あり

【総トルバプタン】(参考)

	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 30 mg 「サワイ」	1582.83 ± 507.02	1616.98 ± 538.95	260.51 ± 89.12	4.19 ± 1.41	0.184 ± 0.042	3.94 ± 0.83	7.06 ± 1.15	98.0 ± 2.0
サムスカ® OD 錠 30 mg	1561.81 ± 524.85	1597.12 ± 559.56	247.40 ± 92.81	4.55 ± 1.36	0.188 ± 0.046	3.88 ± 0.86	7.34 ± 1.25	98.1 ± 2.5
分散分析結果 *	—	p = 0.4656	—	p = 0.0169	p = 0.3502	—	p = 0.0205	—

*: p < 0.05 で有意差あり

4) 安全性

安全性解析対象集団 68 例のうち 3 例に 3 件の有害事象が発現した。死亡およびその他の重篤な有害事象は認められなかった。有害事象の内訳は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、尿潜血陽性、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 1 例 1 件）であり、いずれも軽度ですべて回復が確認された。これらの事象は治験責任医師により治験薬との関連性は関連ありと判断された（表 16）。

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」の被験者を対象にトルバプタン OD 錠 30 mg「サワイ」の口腔内崩壊錠の服用感に関するアンケート調査および口腔内崩壊時間の測定を実施した。

表 17 に示す調査項目について、Numeric Rating Scale (NRS) を用いた。例えば「飲みやすさ」の場合、「0：飲みにくい」から「10：飲みやすい」までの 11 段階に分け、服用時に感じた印象がどの段階に位置するかを、被験者が選択した。選択され

表 15 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(0.97)～log(1.07)	log(1.00)～log(1.13)
対数値の平均値の差	log(1.02)	log(1.06)

【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(0.98)～log(1.08)	log(1.00)～log(1.14)
対数値の平均値の差	log(1.03)	log(1.06)

【総トルバプタン】(参考)

	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間	log(0.98)～log(1.07)	log(1.00)～log(1.13)
対数値の平均値の差	log(1.02)	log(1.06)

表 16 有害事象の発現状況 (食後・水なしで服用する試験の有害事象)

投与薬剤		トルバプタン OD 錠 30 mg 「サワイ」	サムスカ® OD 錠 30 mg
評価例数		66	66
器官別大分類	基 本 語	例数 (%)	例数 (%)
臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	1 (1.5%)
臨床検査	尿潜血陽性	1 (1.5%)	0 (0.0%)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	1 (1.5%)
合 計		1 (1.5%)	2 (3.0%)

MedDRA/J Ver.26.1

表 17 服用感調査項目

調査項目	NRS (0～10)
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 薬の味	悪い～良い
④ 服用後の後味	気になる～気にならない
⑤ 崩壊性	なかなか崩れない～すぐ崩れる
⑥ ざらつき感	気になる～気にならない
⑦ 薬の甘み	気になる～気にならない

表 18 服用感調査結果 (NRS, n = 52, 平均値 ± S.D.)

調査項目	トルバプタン OD 錠 30 mg 「サワイ」
① 飲みやすさ	7.2 ± 2.6
② 崩壊時の苦味	6.7 ± 2.9
③ 薬の味	6.7 ± 2.5
④ 服用後の後味	6.1 ± 3.2
⑤ 崩壊性	5.4 ± 2.5
⑥ ざらつき感	7.3 ± 2.7
⑦ 薬の甘み	7.3 ± 2.5

た段階の数字をそのまま NRS スコアとし、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、被験者は治験薬を口に

入れた後、口腔内で錠剤が完全に崩れた時点で挙手により治験協力者に伝達し、その時点までの経過時間を治験協力者が測定した。

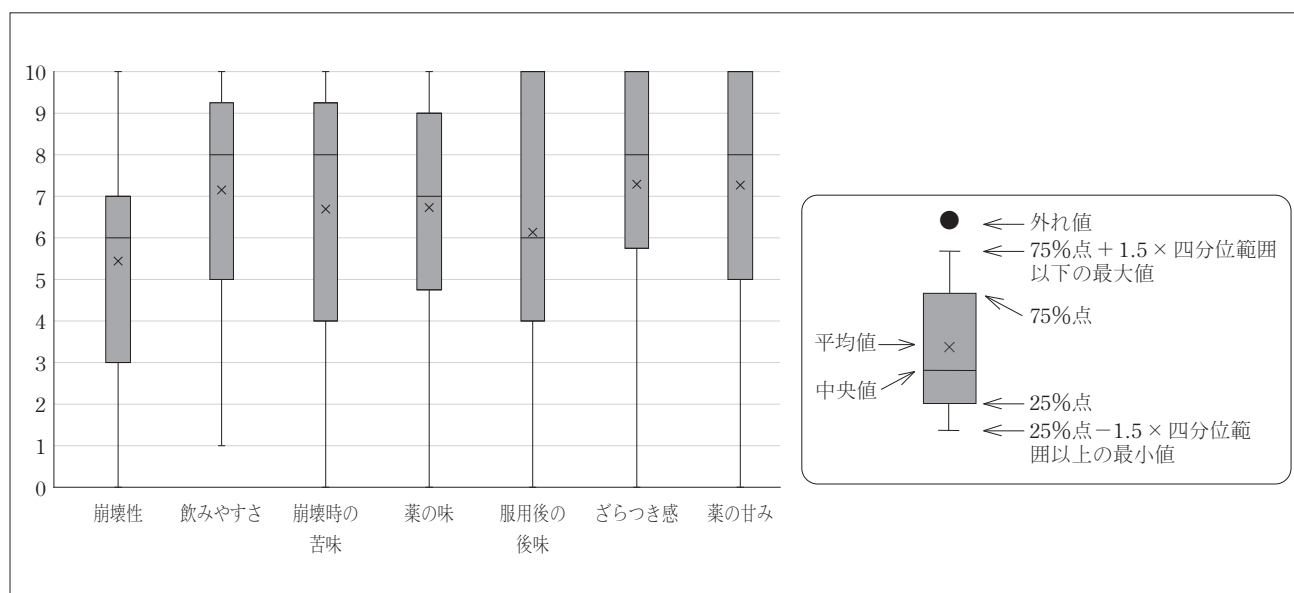


図4 トルバプタン OD 錠 30 mg「サワイ」の服用感調査結果 (NRS, n = 52, 箱ひげ図)

表 19 口腔内崩壊時間測定結果 (n = 52, 平均値 ± S.D.)

	トルバプタン OD 錠 30 mg 「サワイ」
口腔内崩壊時間 (秒)	28.3 ± 4.5

3.2. 結 果

トルバプタン OD 錠 30 mg「サワイ」の服用感調査の NRS スコアの結果を表 18 および図 4 に示した。

口腔内崩壊時間測定の結果を表 19 および図 5 に示した。

考察および結論

ジェネリック医薬品のトルバプタン OD 錠 30 mg「サワイ」について、先発医薬品であるサムスカ® OD 錠 30 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法による生物学的同等性試験を行った。トルバプタン OD 錠 30 mg「サワイ」は口腔内崩壊錠であることから「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」を行った。

その結果、いずれの試験においても、両製剤の S-トルバプタンおよび R-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

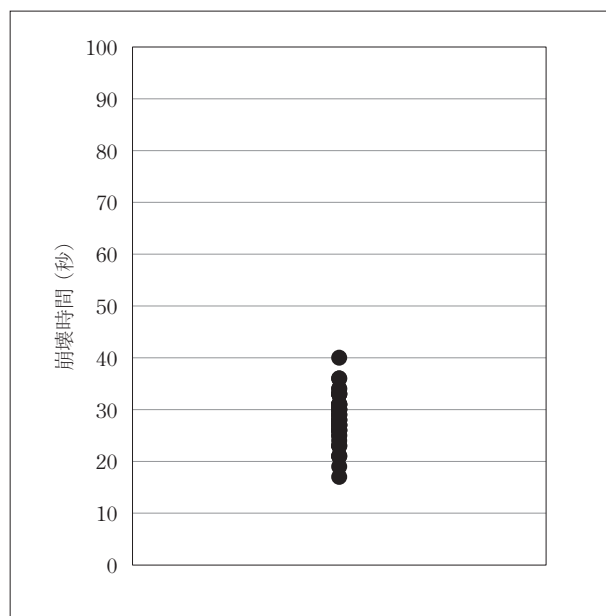


図5 トルバプタン OD 錠 30 mg「サワイ」の口腔内崩壊時間測定結果 (n = 52)

は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ 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。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、R-トルバプタンおよび参考値である総トルバプタンの k_{el} および MRT で製剤間に有意差が認められた。 k_{el} および MRT とともに検出力が非常に高かったために、僅かな差が有意な差として検出

されたものと考えられた。「食後・水なしで服用する試験」において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tmaxおよびMRTで製剤間に有意差が認められた。tmaxの平均値の差はS体：0.39時間（23.4分）、R体：0.38時間（22.8分）、総トルバプタン：0.36時間（21.6分）と僅かであり、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られた。

MRTについては検出力が非常に高かったため、僅かな差が有意な差として検出されたものと考えられた。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。

「絶食・水で服用する試験」において、有害事象は認められなかった。「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」で認められた有害事象は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。

以上の試験結果より、トルバプタンOD錠30mg「サワイ」とサムスカ®OD錠30mgの生物学的同等

性が検証された。

利 益 相 反

トルバプタンOD錠30mg「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、医療法人社団 順信会 上尾メディカルクリニックで実施した。

参 考 文 献

- 1) 作用機序①（大塚製薬株式会社，サムスカ®錠：2010年10月27日承認，申請資料概要2.6.1.2）
- 2) 作用機序②（大塚製薬株式会社，サムスカ®錠：2014年3月24日承認，申請資料概要2.6.1.2）
- 3) サムスカ®OD錠7.5 mg/ 15 mg/ 30 mg 添付文書（2025年12月 第6版）
- 4) 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）〕