

トルバプタンOD錠7.5mg「サワイ」

トルバプタンOD錠7.5mg「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(平成24年2月29日付 薬食審査発0229第10号)」に基づき、トルバプタンOD錠15mg「サワイ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等であり、生物学的に同等とみなされた。

なお、トルバプタンOD錠15mg「サワイ」(トルバプタンOD錠7.5mg「サワイ」の標準製剤)と先発医薬品の薬物動態試験の結果は以下のとおりである。

トルバプタンOD錠15mg「サワイ」：生物学的同等性試験(参考)

目的

トルバプタンOD錠15mg「サワイ」について、治療学的同等性を保証するため、健康成人男性を対象とした薬物動態試験により、標準製剤との生物学的同等性を検証する。

方法

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(令和2年3月19日 薬生薬審発0319第1号 以下、ガイドラインと記載)に準じて、2剤2期のクロスオーバー試験により、トルバプタンOD錠15mg「サワイ」と標準製剤をそれぞれ1錠(トルバプタンとして15mg)健康成人男性に単回経口投与する。絶食下(水なし、水あり)および食後(水なし)投与におけるS-トルバプタン(S体)、R-トルバプタン(R体)および総トルバプタン(S+R体)*の血漿中濃度を測定する。

*参考値

採血時点	絶食下	0、0.33、0.67、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、8、12、24hr
	食後	0、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、12、24hr
休薬期間	7日間	
測定方法	LC/MS法	
試験製剤	トルバプタンOD錠15mg「サワイ」(ロット番号:743T5S7912)	
標準製剤	サムスカOD錠15mg(ロット番号:8L79SDB1)	

評価

ガイドラインの判定基準に従い、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。

結果

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

			C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)
水なし・絶食下投与	S体	トルバプタンOD錠15mg「サワイ」	109.8±34.5	1.9±0.9	2.9±0.9	475.9±185.9
		サムスカOD錠15mg	93.3±29.1	1.9±0.5	3.2±1.0	466.7±191.2
	R体	トルバプタンOD錠15mg「サワイ」	35.7±14.4	1.8±0.9	2.8±0.9	137.3±63.2
		サムスカOD錠15mg	30.2±12.2	1.8±0.5	2.9±1.1	135.3±66.2
	S+R体	トルバプタンOD錠15mg「サワイ」	145.5±48.3	1.9±0.9	2.8±0.9	613.3±248.0
		サムスカOD錠15mg	123.4±40.8	1.9±0.5	3.0±1.0	602.0±256.4

(Mean±S.D., n=54)

沢井製薬(株) 申請資料：トルバプタンOD錠7.5mg「サワイ」生物学的同等性試験の溶出試験
及びトルバプタンOD錠15mg「サワイ」生物学的同等性試験より作成

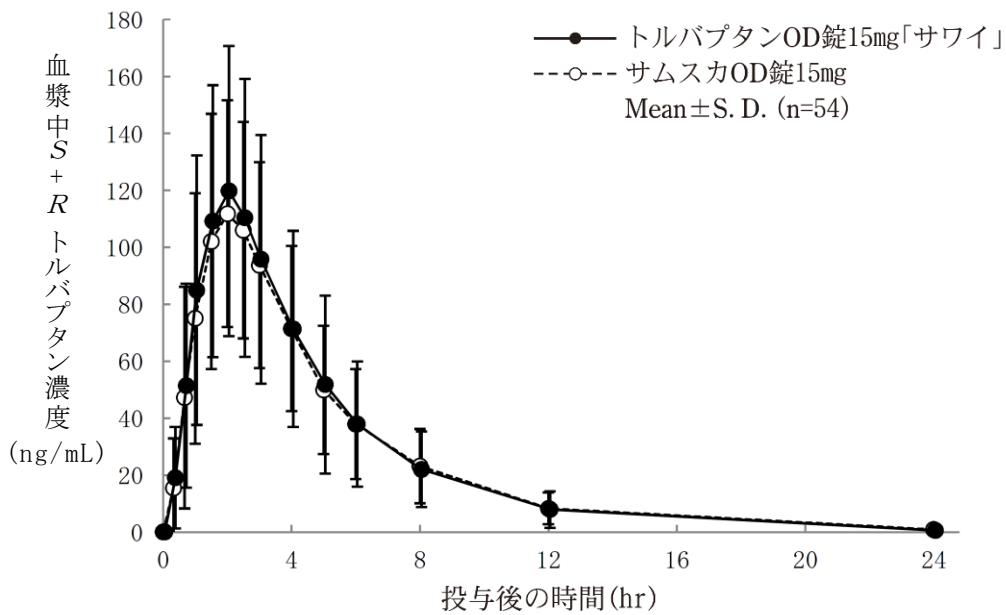
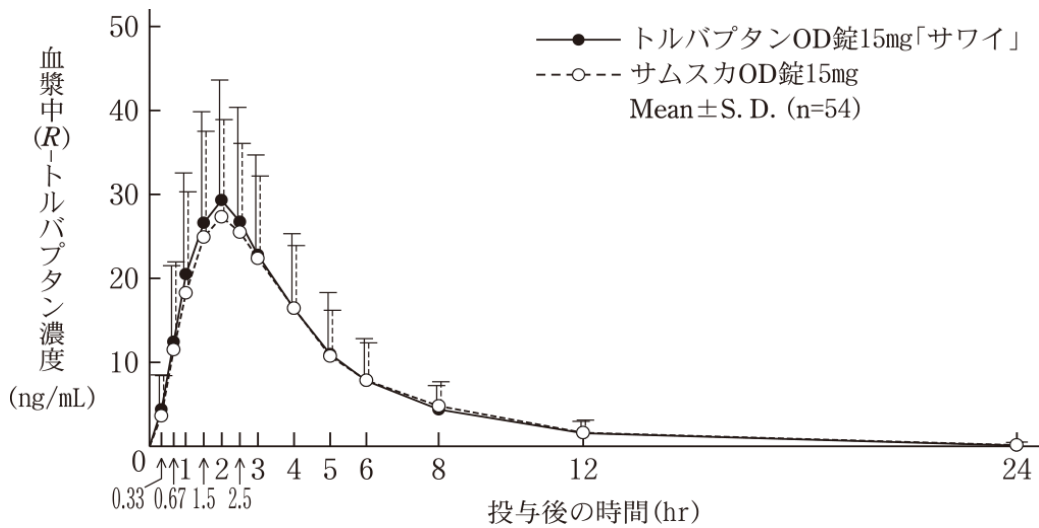
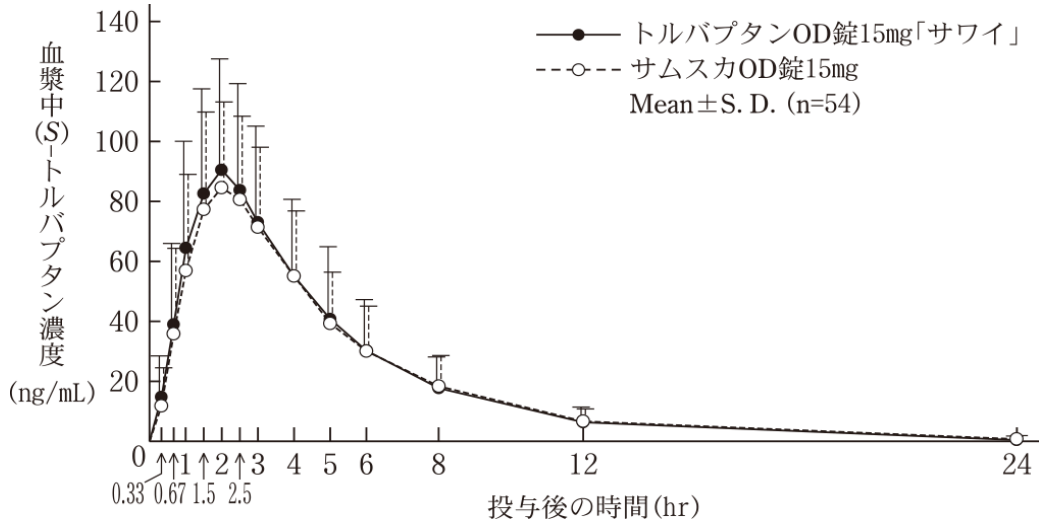
			Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)
水なし・食後投与	S 体	トルバプタンOD錠 15mg「サワイ」	88.6±39.1	4.6±1.2	3.7±1.1	567.5±219.7
		サムスカOD錠15mg	87.8±38.8	4.8±1.5	3.8±1.0 [†]	555.6±215.8
	R 体	トルバプタンOD錠 15mg「サワイ」	32.1±16.2	4.5±1.1	3.8±1.6 [‡]	174.5± 68.0
		サムスカOD錠15mg	32.4±16.0	4.6±1.4	4.7±4.1 [†]	169.3± 67.3
	S + R 体	トルバプタンOD錠 15mg「サワイ」	120.6±55.1	4.6±1.2	3.7±1.1	742.0±287.3
		サムスカOD錠15mg	119.9±54.6	4.8±1.5	3.7±1.1 [†]	724.9±282.5

(Mean±S.D., n=66, † : n=64, ‡ : n=63)

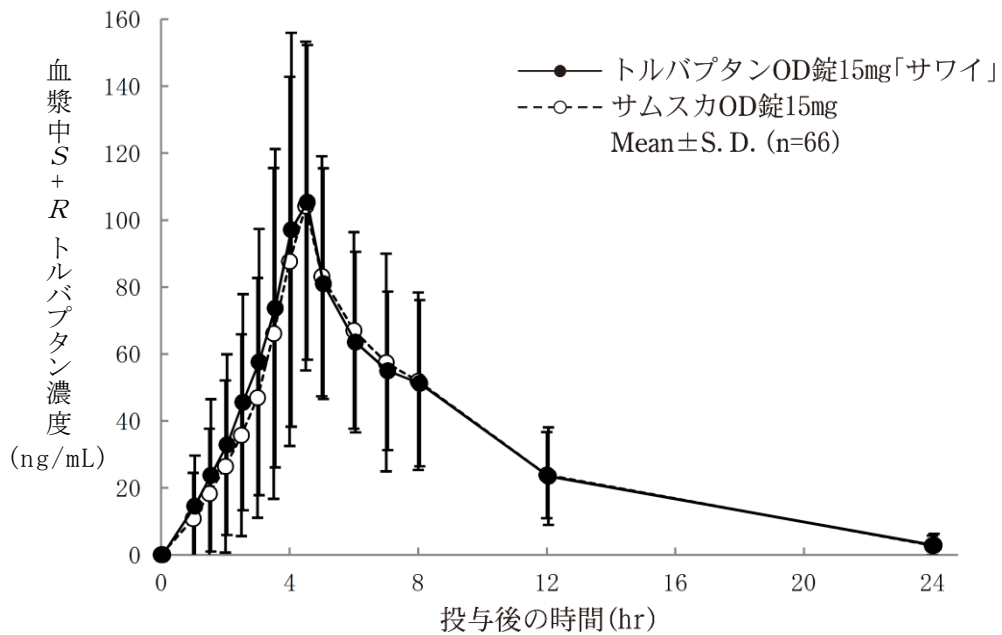
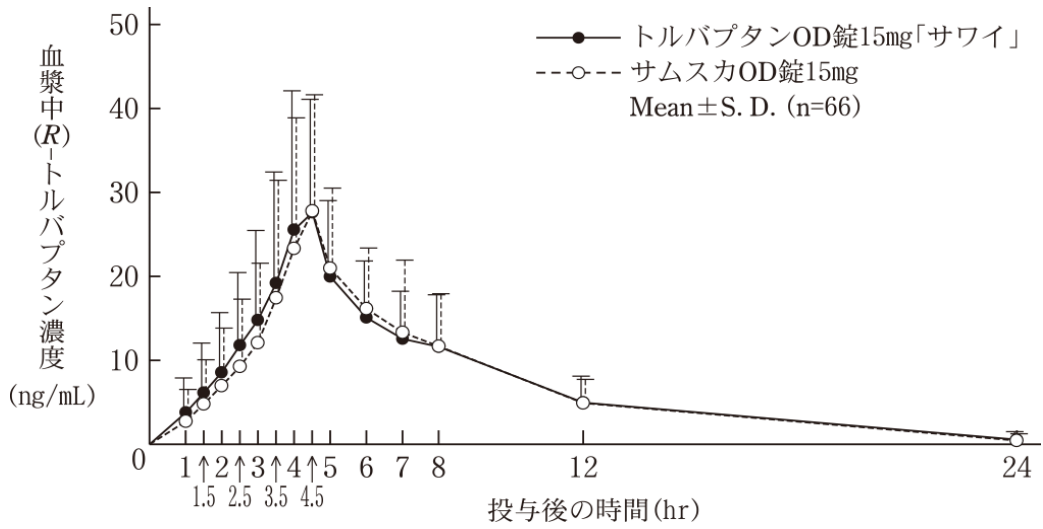
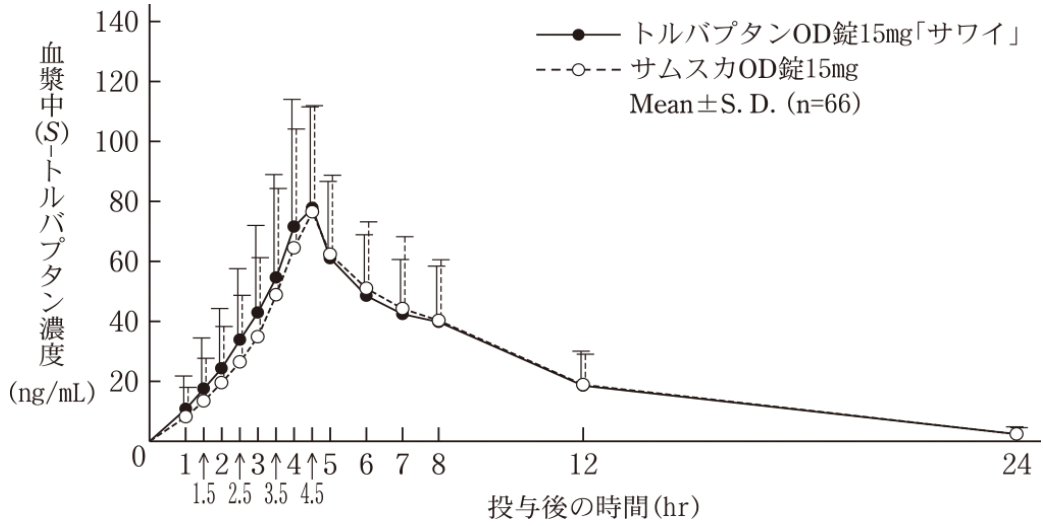
			Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)
水あり・絶食下投与	S 体	トルバプタンOD錠 15mg「サワイ」	106.4±38.5	1.8±1.0	3.4±1.1	515.5±206.3
		サムスカOD錠15mg	92.7±30.7	1.6±0.8	3.5±1.2	480.3±183.6
	R 体	トルバプタンOD錠 15mg「サワイ」	36.6±15.8	1.6±0.9	3.2±1.4	146.3± 63.3
		サムスカOD錠15mg	31.1±11.4	1.4±0.8	3.2±1.5	134.6± 55.0
	S + R 体	トルバプタンOD錠 15mg「サワイ」	142.5±53.8	1.7±1.0	3.3±1.1	661.8±268.8
		サムスカOD錠15mg	123.4±41.9	1.5±0.8	3.4±1.2	614.9±237.7

(Mean±S.D., n=54)

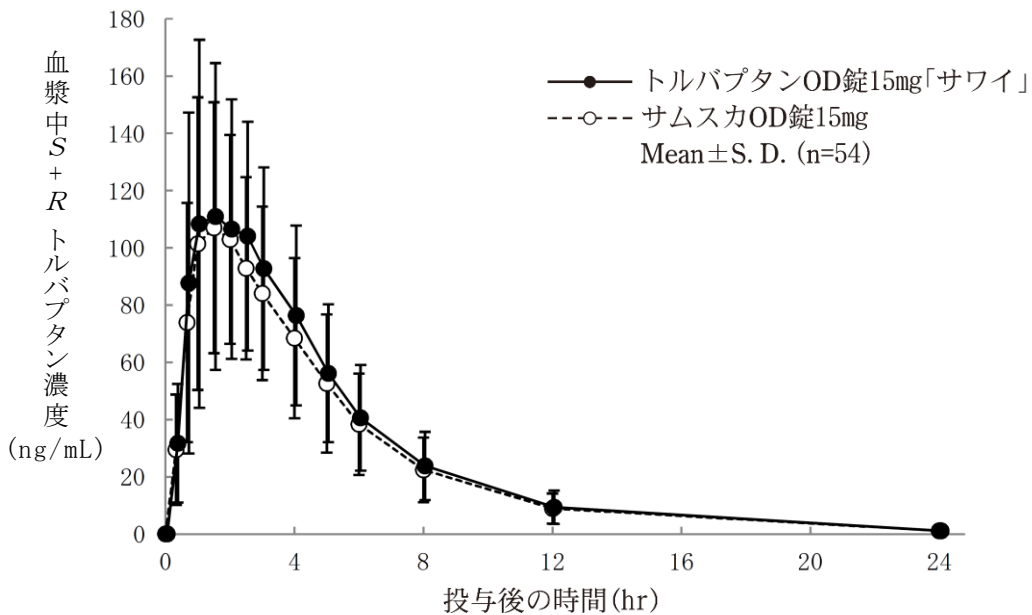
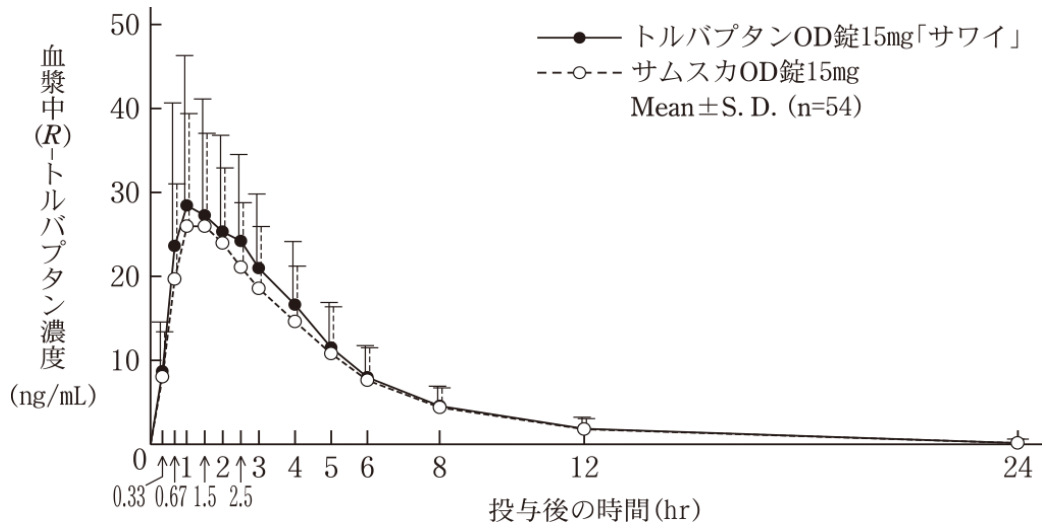
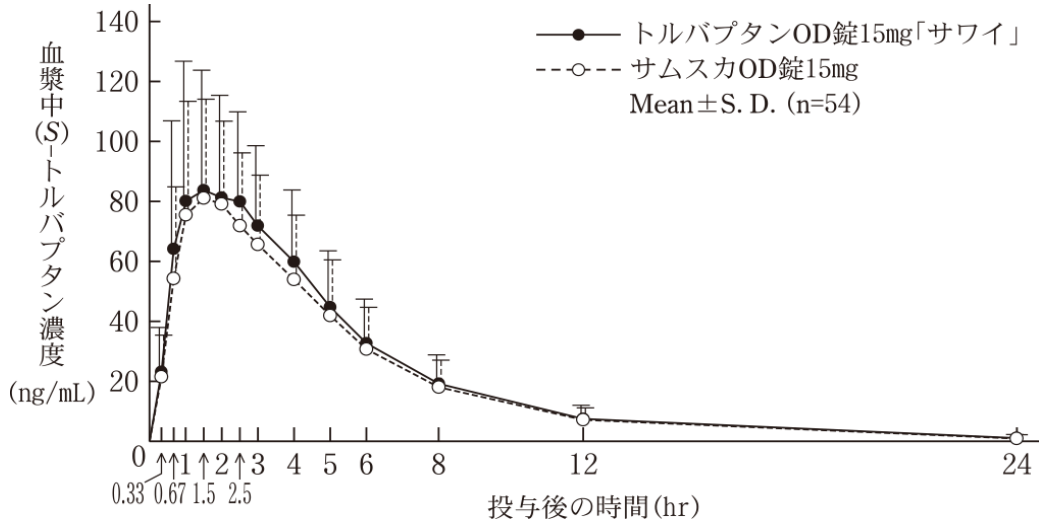
トルバプタンとして 15mg 投与時の血漿中濃度(水なし・絶食下投与)



トルバプタンとして 15mg 投与時の血漿中濃度(水なし・食後投与)



トルバプタンとして 15mg 投与時の血漿中濃度(水あり・絶食下投与)



両製剤の生物学的同等性解析(水なし・絶食下投与)

		対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
S 体	AUC _{0-24hr}	log(1.02)	log(0.97)～log(1.07)
	C _{max}	log(1.18)	log(1.13)～log(1.23)
R 体	AUC _{0-24hr}	log(1.02)	log(0.96)～log(1.07)
	C _{max}	log(1.18)	log(1.13)～log(1.23)
S + R 体	AUC _{0-24hr}	log(1.02)	log(0.97)～log(1.07)
	C _{max}	log(1.18)	log(1.13)～log(1.23)

両製剤の生物学的同等性解析(水なし・食後投与)

		対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
S 体	AUC _{0-24hr}	log(1.02)	log(0.99)～log(1.06)
	C _{max}	log(1.02)	log(0.96)～log(1.09)
R 体	AUC _{0-24hr}	log(1.03)	log(1.00)～log(1.07)
	C _{max}	log(1.00)	log(0.94)～log(1.07)
S + R 体	AUC _{0-24hr}	log(1.03)	log(0.99)～log(1.06)
	C _{max}	log(1.02)	log(0.95)～log(1.09)

両製剤の生物学的同等性解析(水あり・絶食下投与)

		対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
S 体	AUC _{0-24hr}	log(1.06)	log(1.02)～log(1.11)
	C _{max}	log(1.14)	log(1.08)～log(1.19)
R 体	AUC _{0-24hr}	log(1.07)	log(1.01)～log(1.13)
	C _{max}	log(1.15)	log(1.09)～log(1.22)
S + R 体	AUC _{0-24hr}	log(1.06)	log(1.02)～log(1.11)
	C _{max}	log(1.14)	log(1.09)～log(1.20)

血漿中濃度ならびにAUC_t、C_{max}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。

結論

得られた薬物動態パラメータ(AUC_t、C_{max})の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもガイドラインの基準である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得られた薬物動態パラメータ(AUC_t、C_{max})の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもガイドラインの基準であるlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。

以上のことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。