



# トルバプタン顆粒 1% 「トーワ」の 日本人健康成人男性における 生物学的同等性試験

大國 壽<sup>1)</sup> / 堤 雄洋<sup>2)</sup> / 幸田彩也加<sup>2)</sup> / 室田昌美<sup>2)</sup>

## Bioequivalence study of TOLVAPTAN GRANULES 1% “TOWA” in healthy Japanese adult male volunteers

Hisashi OHKUNI, *et al.*, AIWA CLINIC

### ● 要旨

東和薬品株式会社において、トルバプタン顆粒 1% 「トーワ」をサムスカ®顆粒 1% のジェネリック医薬品として開発したことから、製剤間の生物学的同等性について検証を行った。

トルバプタン顆粒 1% 「トーワ」を試験製剤、サムスカ®顆粒 1% を標準製剤として、日本人の健康成人男性志願者を対象に、休薬期間を 6 日間以上とした 2 剤 2 期クロスオーバー法による生物学的同等性試験を実施した。なお、絶食条件下において試験製剤、標準製剤それぞれを水 150 mL とともに服用する絶食投与試験、食後条件下において試験製剤、標準製剤それぞれを水 150 mL とともに服用する食後投与試験の 2 試験を実施した。

すべての試験において、主要評価項目である S-トルバプタン (S 体) について、生物学的同等性評価パラメータである AUC<sub>0-∞</sub> および C<sub>max</sub> の対数変換値の平均値の差の 90% 信頼区間は、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、生物学的同等性の判定基準に適合した。治験薬が投与された全被験者に重篤な有害事象は認められなかった。

したがって、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であり、いずれも治療学的な同等性を保証できると考えた。

**Key words** : トルバプタン, 生物学的同等性, 健康成人, ヒト, 血中濃度, バイオアベイラビリティ, ジェネリック医薬品

### 緒 言

トルバプタンを含有する製剤は、ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留などに適応を有し<sup>1)</sup>、本邦では、1 g 中にトルバプタンを 10 mg 含有するサムスカ®顆粒 1% が、大塚製薬株式会社から製造販売されている<sup>2)</sup>。

今回そのジェネリック医薬品として、東和薬品株式会社においてトルバプタン顆粒 1% 「トーワ」が開発された。

トルバプタン顆粒 1% 「トーワ」において、サムスカ®顆粒 1% との生物学的同等性を評価するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」<sup>3,4)</sup> (以下、「同等性試験ガイドライン」と略す)

1) 医療法人社団 勲和会 愛和クリニック (〒343-0827 埼玉県越谷市川柳町 1 丁目 590 番 1 号)

2) 東和薬品株式会社 (〒571-8580 大阪府門真市新橋町 2 番 11 号)

表1 治験薬の概略

治験薬	製剤名	製造元または製造販売元	ロット番号	成分・含量
試験製剤	トルバプタン顆粒 1%「トーワ」	東和薬品株式会社	TLVG-102	1g中にトルバプタンを 10mg含有
標準製剤	サムスカ®顆粒 1%	大塚製薬株式会社	8B91SG1	

表2 検査項目

医師の診察	一般状態（自覚症状・他覚所見）の調査
理学的検査等	身長 <sup>*</sup> 、体重 <sup>*</sup> 、BMI <sup>*</sup> 、理学的検査〔血圧・脈拍数（座位、3分安静後）、体温（腋窩）、心電図（12誘導心電図）〕
臨床検査	血液学検査〔白血球数、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、血小板数、白血球分画（NEUTRO, LYMPH, MONO, EOSIN, BASO）〕、 生化学検査〔総蛋白、アルブミン、AST（GOT）、ALT（GPT）、LDH、総ビリルビン、直接ビリルビン、ALP、 $\gamma$ -GTP、BUN、クレアチニン、尿酸、Na <sup>**</sup> 、Cl <sup>**</sup> 、K <sup>**</sup> 、総コレステロール、中性脂肪、血糖〕、 尿検査〔比重、pH、糖、蛋白、潜血、ウロビリノーゲン〕、 免疫学検査 <sup>*</sup> 〔梅毒（RPR法、TPHA）、HBs抗原、HCV抗体、HIV抗原・抗体〕

\*：スクリーニング検査時のみ実施

\*\*：投与後4および8時間の臨床検査では、当該項目のみ実施

に準じて、日本人の健康成人男性志願者を対象としたバイオアベイラビリティを比較する生物学的同等性試験を実施した。

本治験は医療法人社団 勲和会 愛和クリニック 治験審査委員会の承認を得て、医薬品の臨床試験の実施に関する基準<sup>5)</sup>（GCP）を遵守して実施した。

## I. 治験薬の概略

### 1. 治験薬の概略

試験製剤には、東和薬品株式会社で治験薬 GMP を遵守し、実生産ロットの1/10以上の製造スケールで製造されたロットを用いた。

また、標準製剤には既承認医薬品の3ロットについて同等性試験ガイドラインで定める条件で溶出試験を実施し、適切に選択したロットを用いた。治験薬の概略を表1に示す。

## II. 生物学的同等性試験の方法

### 1. 被験者

日本人の健康成人男性志願者に対し、事前に試験の目的、試験方法、危険性および被験者にとって臨床上の利益がないこと等について十分な説明を行

い、各志願者から文書による同意を得た。第I期治験薬投与前4週以内にスクリーニング検査を実施し、試験参加に適格と判断された志願者を被験者として組み入れた。スクリーニング時および入所期間中に実施した検査項目を表2に示す。

### 2. 試験デザイン

試験デザインを表3に示す。

本治験は、絶食条件下において試験製剤、標準製剤それぞれを水150mLとともに服用する絶食投与試験（試験A）、食後条件下において試験製剤、標準製剤それぞれを水150mLとともに服用する食後投与試験（試験B）の2試験を実施した。各試験ともに被験者を無作為に2群に割り付け、クロスオーバー法を用いて試験製剤、標準製剤それぞれを投与した。第I期の最終採血から第II期の治験薬投与までには、6日間以上の休薬期間をおいた。

### 3. 被験者の管理および試験スケジュール

各被験者は投与前日より、治験薬投与後24時間の諸検査終了時まで、医療法人社団 勲和会 愛和クリニックにおいて管理された。

第I期、第II期とも入所期間中は表2の検査項目を表4に示すスケジュールで実施した。また、

表3 試験デザイン

試験名	投与方法	例数	第I期	休薬期間	第II期
絶食投与試験 (試験A)	絶食 水あり	12例	標準製剤	6日間以上	試験製剤
		12例	試験製剤		標準製剤
食後投与試験 (試験B)	食後 水あり	10例	標準製剤	6日間以上	試験製剤
		10例	試験製剤		標準製剤

各試験の入所期間中の食事は第I期および第II期とも試験内で全員同一の献立とした。

被験者の制限事項として入所期間中はアルコール、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）、カフェインやグレープフルーツ含有飲食物の摂取および喫煙を禁止した。また、休薬期間を含め試験期間中は激しい運動および他の薬剤の使用を禁止した。

#### 4. 投与量および投与方法

絶食投与試験（試験A）では治験薬投与前10時間以上絶食した被験者に、試験製剤または標準製剤1.5g（トルバプタンとして15mg）を水150mLとともに投与した。食後投与試験（試験B）では治験薬投与前10時間以上絶食し、投与前に高脂肪食（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）を摂取した被験者に、試験製剤または標準製剤1.5gを水150mLとともに投与した。

#### 5. 採血方法および血漿の処理

絶食投与試験（試験A）では、薬物動態用の採血は投与前、投与後0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12および24時間の計17時点とした。食後投与試験（試験B）では、薬物動態用の採血は投与前、投与後0.5, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.25, 2.5, 2.75, 3, 3.25, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 8, 10, 12および24時間の計21時点とした。いずれも採血後、速やかに4℃、3000rpmで10分以上遠心分離して血漿を保存容器に分取し、濃度測定に用いるまで-20℃以下で保存した。

#### 6. 血漿中S-トルバプタン（S体）、

##### R-トルバプタン（R体）濃度の測定

血漿中S-トルバプタン（S体）、R-トルバプタン（R体）濃度は、液体クロマトグラフィー/タンデムマスマスペクトロメトリーを用いて東和薬品株式

社で測定した。本測定の定量下限値はS体とR体いずれも0.0500ng/mLであり、定量下限値に満たないものはその血漿中濃度を0.0000ng/mLとして取り扱った。

#### 7. 薬物動態解析

各被験者の血漿中S-トルバプタン（S体）、R-トルバプタン（R体）およびそれらを合算した総トルバプタンを対象とし、薬物動態解析を行った。

試験製剤および標準製剤それぞれについて、最高血漿中濃度（C<sub>max</sub>）および最高血漿中濃度到達時間（t<sub>max</sub>）は各被験者の実測値から算出した。投与前から最終採血時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC<sub>t</sub>）および平均滞留時間（MRT<sub>t</sub>）は台形法により算出した。消失速度定数（kel）および消失半減期（t<sub>1/2</sub>）は消失相から最小二乗法により算出し、無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC<sub>∞</sub>）は外挿法により算出した。薬物動態パラメータの算出および統計解析には、CACクロアの「BESTS（Version 5.0.0.0-X01）」を用いた。

#### 8. 生物学的同等性の評価

トルバプタンはエナンチオマーを有している光学異性体であり、主薬理作用への寄与が大きい血漿中S-トルバプタン（S体）を主要評価項目、R-トルバプタン（R体）および総トルバプタンを副次評価項目として、同等性試験ガイドラインの生物学的同等性評価パラメータであるAUC<sub>t</sub>およびC<sub>max</sub>について両製剤の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間を算出した。また、参考パラメータであるAUC<sub>∞</sub>、MRT<sub>t</sub>およびkelは対数変換値、t<sub>max</sub>は未変換値を用いて、分散分析により両製剤の平均値の検定（α=0.05）を行った。

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性については表5～7の基準を用いて判定した。なお、参考パラメータは、試験製剤と標準製剤の平均値間に有意な差がある場合には、治療上問題とならない差であ

表 4-1 試験スケジュール [絶食投与試験 (試験 A)]

試験日	投与後時間		治験薬投与 (★) 薬物動態用採血 (○)	食 事	自覚症状・他覚所見	診察・体温	血圧・脈拍	心電図	臨床検査
	hr	min							
前日	入 所								
	> - 10			○		○			
1 日目			○			○	○	○	○
	0	00	★						
		15	○						
		30	○						
		45	○						
	1	00	○						
		15	○						
		30	○						
		45	○						
	2	00	○			○	○		
		30	○						
	3	00	○						
	•								
	4	00	○	○		○	○	○	○※
	•								
	6	00	○						
•									
8	00	○			○	○	○	○※	
•									
10	00	○	○						
•									
12	00	○							
~~~~~									
2 日目	24	00	○			○	○	○	○
	退 所								

投与時刻：9時00分

※：電解質のみ (Na, Cl, K)

表 4-2 試験スケジュール [食後投与試験 (試験 B)]

試験日	投与後時間		治験薬投与 (★) 薬物動態用採血 (○)	食 事	自覚症状・他覚所見	診察・体温	血圧・脈拍	心電図	臨床検査
	hr	min							
前日	入 所								
	> - 10			○		○			
1 日目			○			○	○	○	○
		- 20		○ <sup>***</sup>					
	0	00	★						
		30	○						
	1	00	○						
		15	○						
		30	○						
		45	○						
	2	00	○			○	○		
		15	○						
		30	○						
		45	○						
	3	00	○						
		15	○						
		30	○						
	4	00	○			○	○	○	○ <sup>*</sup>
		30	○						
	5	00	○		○				
	6	00	○						
	•								
	8	00	○			○	○	○	○ <sup>*</sup>
	•								
	10	00	○		○				
	•								
12	00	○							
2 日目	24	00	○			○	○	○	○
退 所									

投与時刻：9時00分

\*：電解質のみ (Na, Cl, K)

\*\*\*：高脂肪食

表5 生物学的同等性の判定基準 [主要評価項目：S-トルバプタン (S体)]

生物学的同等性評価パラメータ (AUC <sub>t</sub> , C <sub>max</sub> )	試験製剤と標準製剤の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲 (未変換値の場合は $-0.20 \sim +0.20$ の範囲) にある場合.
参考パラメータ (AUC <sub>∞</sub> , t <sub>max</sub> , MRT <sub>t</sub> , kel)	試験製剤と標準製剤の平均値間に有意な差がある場合には, 治療上問題とならない差であるか考察する.

表6 生物学的同等性の判定基準 [副次評価項目：R-トルバプタン (R体)]

生物学的同等性評価パラメータ (AUC <sub>t</sub> , C <sub>max</sub> )	試験製剤と標準製剤の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲 (未変換値の場合は $-0.20 \sim +0.20$ の範囲) にあるとき, あるいは, 対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲 (未変換値の場合は $-0.10 \sim +0.10$ の範囲) にある場合.
参考パラメータ (AUC <sub>∞</sub> , t <sub>max</sub> , MRT <sub>t</sub> , kel)	試験製剤と標準製剤の平均値間に有意な差がある場合には, 治療上問題とならない差であるか考察する.

表7 生物学的同等性の判定基準 (副次評価項目：総トルバプタン)

生物学的同等性評価パラメータ (AUC <sub>t</sub> , C <sub>max</sub> )	試験製剤と標準製剤の対数変換値の平均値の差が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲 (未変換値の場合は $-0.20 \sim +0.20$ の範囲) にある場合.
参考パラメータ (AUC <sub>∞</sub> , t <sub>max</sub> , MRT <sub>t</sub> , kel)	試験製剤と標準製剤の平均値間に有意な差がある場合には, 治療上問題とならない差であるか考察する.

表8 評価対象例および被験者背景一覧

試験名	投与方法	治験薬投与 被験者数 (例)	中止脱落 被験者数 (例)	評価対象 被験者数 (例)	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI
絶食投与試験 (試験A)	絶食 水あり	24	0	24	21 ~ 38	167.4 ~ 179.4	54.0 ~ 77.0	18.6 ~ 24.9
食後投与試験 (試験B)	食後 水あり	20	0	20	23 ~ 39	160.8 ~ 178.9	51.6 ~ 79.7	19.1 ~ 24.9

るか考察することとした。

### 9. 安全性の評価

本治験において治験薬が投与された全被験者を安全性評価の対象とし, 有害事象が発現した場合には, その程度を3段階 (1. 軽度, 2. 中等度, 3. 高度), 重篤性を2段階 (1. 重篤, 2. 非重篤) で判定することとした。

また, 治験薬との因果関係は4段階 (1. 関連あり, 2. 関連があるかもしれない, 3. おそらく関連なし, 4. 関連なし) で判定し, 1 ~ 3を治験薬

との因果関係を否定できない有害事象とするものとした。

## III. 試験結果

### 1. 同等性および安全性評価対象例

治験薬を投与した被験者数および同等性評価対象被験者数は, 表8のとおりであった。

なお, 各試験で, 投与した全被験者に中止・脱落はなく, 投与した全被験者を安全性の評価対象とした。

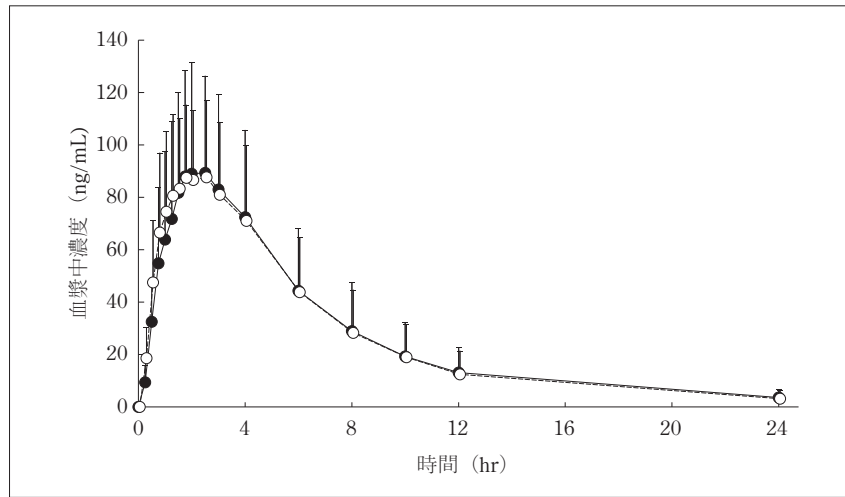


図1 血漿中S-トルバブタン (S体) 平均濃度推移〈絶食投与試験〉  
(n = 24, 平均値 + 標準偏差, ○ : 試験製剤, ● : 標準製剤)

表9 S体の薬物動態パラメータ〈絶食投与試験〉

項目	試験製剤	標準製剤
AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	646 ± 271	648 ± 329
Cmax (ng/mL)	103.1 ± 28.6	99.3 ± 38.8
tmax (hr)	1.969 ± 0.838	2.021 ± 0.847
t <sub>1/2</sub> (hr)	5.37 ± 1.56	5.49 ± 1.57
AUC <sub>∞</sub> (ng・hr/mL)	674 ± 297	681 ± 352
MRT <sub>t</sub> (hr)	5.531 ± 1.010	5.822 ± 1.042
kel (/hr)	0.1379 ± 0.0337	0.1350 ± 0.0341

n = 24, 平均値 ± 標準偏差

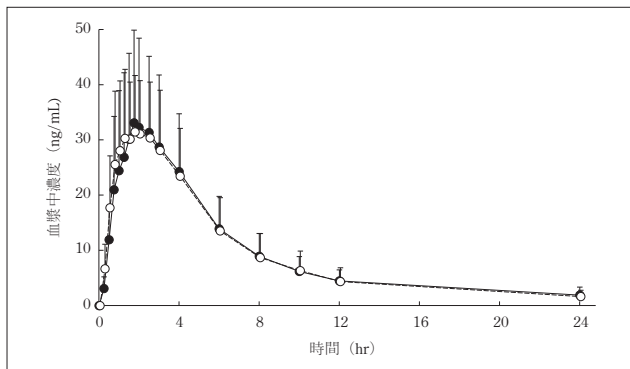


図2 血漿中R-トルバブタン (R体) 平均濃度推移〈絶食投与試験〉  
(n = 24, 平均値 + 標準偏差, ○ : 試験製剤, ● : 標準製剤)

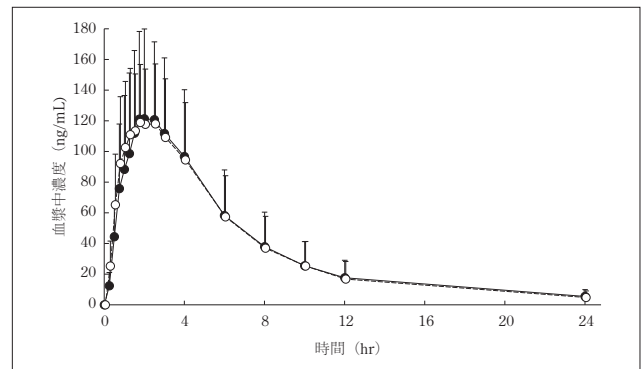


図3 血漿中総トルバブタン平均濃度推移〈絶食投与試験〉  
(n = 24, 平均値 + 標準偏差, ○ : 試験製剤, ● : 標準製剤)

表10 R体の薬物動態パラメータ〈絶食投与試験〉

項目	試験製剤	標準製剤
AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	222.8 ± 83.4	224.1 ± 95.6
Cmax (ng/mL)	37.64 ± 12.09	36.59 ± 15.33
tmax (hr)	1.927 ± 0.877	1.885 ± 0.651
t <sub>1/2</sub> (hr)	7.49 ± 1.82	7.73 ± 1.80

n = 24, 平均値 ± 標準偏差

表11 総トルバブタンの薬物動態パラメータ〈絶食投与試験〉

項目	試験製剤	標準製剤
AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	869 ± 353	872 ± 424
Cmax (ng/mL)	140.1 ± 39.8	135.6 ± 54.1
tmax (hr)	1.917 ± 0.856	1.958 ± 0.754
t <sub>1/2</sub> (hr)	5.95 ± 1.54	6.10 ± 1.54

n = 24, 平均値 ± 標準偏差

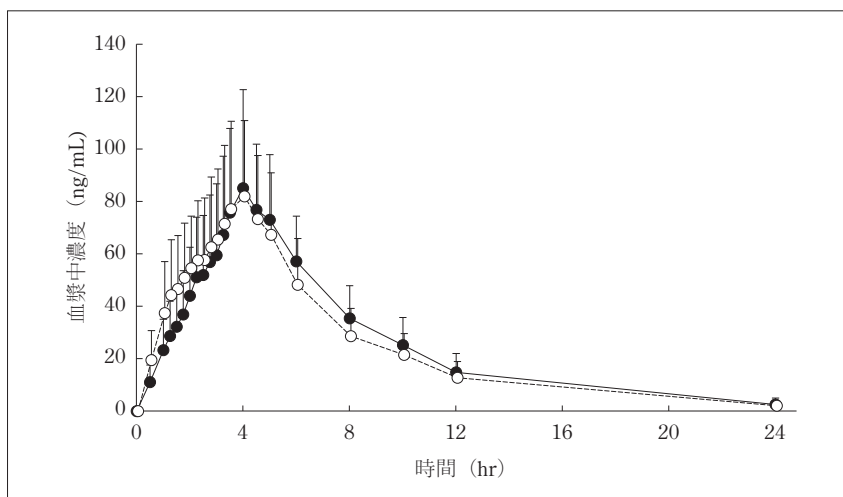


図4 血漿中S-トルバブタン (S体) 平均濃度推移 (食後投与試験)  
(n = 20, 平均値 + 標準偏差, ○ : 試験製剤, ● : 標準製剤)

表12 S体の薬物動態パラメータ (食後投与試験)

項目	試験製剤	標準製剤
AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	582 ± 201	611 ± 198
Cmax (ng/mL)	87.4 ± 31.8	92.4 ± 34.5
tmax (hr)	4.038 ± 0.722	4.175 ± 0.778
t <sub>1/2</sub> (hr)	3.960 ± 0.885	4.016 ± 0.925
AUC <sub>∞</sub> (ng・hr/mL)	596 ± 213	628 ± 216
MRT <sub>t</sub> (hr)	6.223 ± 0.732	6.722 ± 0.847
kel (/hr)	0.1824 ± 0.0354	0.1800 ± 0.0346

n = 20, 平均値 ± 標準偏差

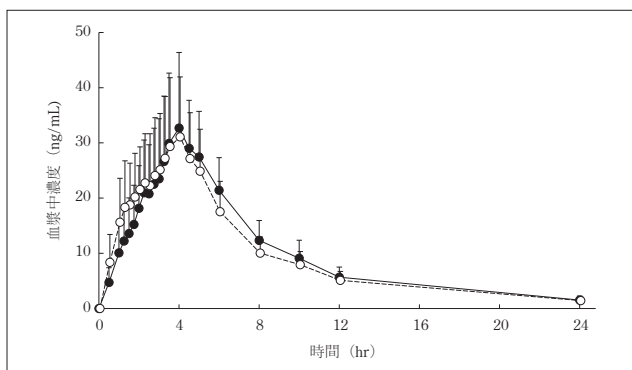


図5 血漿中R-トルバブタン (R体) 平均濃度推移 (食後投与試験)  
(n = 20, 平均値 + 標準偏差, ○ : 試験製剤, ● : 標準製剤)

表13 R体の薬物動態パラメータ (食後投与試験)

項目	試験製剤	標準製剤
AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	225.1 ± 60.2	235.8 ± 58.9
Cmax (ng/mL)	33.88 ± 11.81	35.78 ± 12.30
tmax (hr)	3.650 ± 1.001	4.125 ± 0.788
t <sub>1/2</sub> (hr)	6.05 ± 1.54	5.68 ± 1.03

n = 20, 平均値 ± 標準偏差

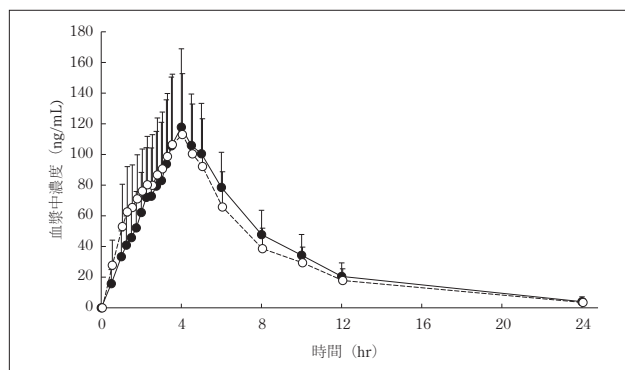


図6 血漿中総トルバブタン平均濃度推移 (食後投与試験)  
(n = 20, 平均値 + 標準偏差, ○ : 試験製剤, ● : 標準製剤)

表14 総トルバブタンの薬物動態パラメータ (食後投与試験)

項目	試験製剤	標準製剤
AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	807 ± 260	847 ± 256
Cmax (ng/mL)	121.1 ± 43.2	128.2 ± 46.6
tmax (hr)	3.950 ± 0.719	4.175 ± 0.778
t <sub>1/2</sub> (hr)	4.527 ± 0.824	4.480 ± 0.877

n = 20, 平均値 ± 標準偏差



表 15 生物学的同等性評価パラメータの対数変換値の平均値の差およびその 90%信頼区間 [S-トルバプタン (S 体)]

試験名	投与方法	パラメータ	AUC <sub>t</sub>	Cmax
絶食投与試験 (試験 A)	絶食 水あり	平均値の差 90%信頼区間	log(1.0012) log(0.9402)～log(1.0662)	log(1.0510) log(0.9545)～log(1.1571)
食後投与試験 (試験 B)	食後 水あり	平均値の差 90%信頼区間	log(0.9422) log(0.8796)～log(1.0094)	log(0.9435) log(0.8708)～log(1.0223)

表 16 参考パラメータの平均値の差および平均値の検定結果 [S-トルバプタン (S 体)]

試験名	投与方法	パラメータ	AUC <sub>∞</sub>	MRT <sub>t</sub>	kel	tmax
絶食投与試験 (試験 A)	絶食 水あり	平均値の差 平均値の検定	log(0.9927) N.S.	log(0.9503) N.S.	log(1.0225) N.S.	- 0.0258 N.S.
食後投与試験 (試験 B)	食後 水あり	平均値の差 平均値の検定	log(0.9387) N.S.	log(0.9263) p < 0.05	log(1.0136) N.S.	- 0.0329 N.S.

N.S. : 有意差なし ( $\alpha = 0.05$ )

## 2. 血漿中トルバプタン濃度の解析結果

### A. 絶食投与試験

被験者 24 例を解析対象とし、顆粒 1 % を 1.5 g (トルバプタンとして 15 mg) 投与した時の試験製剤および標準製剤の血漿中トルバプタン平均濃度推移を図 1～図 3 に示す。また、薬物動態パラメータを表 9～表 11 に示す。各被験者の血漿中 S-トルバプタン (S 体) 濃度推移を付図 1 に示す。

### B. 食後投与試験

被験者 20 例を解析対象とし、顆粒 1 % を 1.5g 投与した時の試験製剤および標準製剤の血漿中トルバプタン平均濃度推移を図 4～図 6 に示す。また、薬物動態パラメータを表 12～表 14 に示す。各被験者の血漿中 S-トルバプタン (S 体) 濃度推移を付図 2 に示す。

## 3. 生物学的同等性の評価

各試験とも同等性試験ガイドラインを満たす試験デザインであり、生物学的同等性の判定を行うことができるかと判断した。以下に示す判定結果から、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定された。

### ・主要評価項目 (S-トルバプタン (S 体))

各試験の試験製剤と標準製剤の AUC<sub>t</sub> および Cmax の対数変換値について、平均値の差およびその 90%信頼区間を表 15 に示す。また、両製剤の AUC<sub>∞</sub>、MRT<sub>t</sub> および kel は対数変換値、tmax は未変換値について、平均値の差および平均値の検定結

果を表 16 に示す。

生物学的同等性評価パラメータの AUC<sub>t</sub> および Cmax において、対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間は、いずれも log(0.80)～log(1.25) の範囲内であった。

なお、参考パラメータである AUC<sub>∞</sub>、MRT<sub>t</sub>、kel および tmax の検定 ( $\alpha = 0.05$ ) の結果、食後投与試験 (試験 B) で MRT<sub>t</sub> の両製剤の平均値間に有意差を認めた。MRT<sub>t</sub> について、平均値の差の 90%信頼区間が信頼区間法の判定基準を満たしており、治療上問題とならない差であると考えた。なお、上記以外では、各試験の両製剤の平均値間に有意差を認めなかった。

### ・副次評価項目 [R-トルバプタン (R 体), 総トルバプタン]

生物学的同等性評価パラメータの AUC<sub>t</sub> および Cmax において、R-トルバプタン (R 体) は対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間、総トルバプタンは対数変換値の平均値の差が、いずれも log(0.80)～log(1.25) の範囲内であった。

参考パラメータである AUC<sub>∞</sub>、MRT<sub>t</sub>、kel および tmax の検定の結果、食後投与試験 (試験 B) で、R 体および総トルバプタンの一部のパラメータで両製剤の平均値間に有意差 ( $\alpha = 0.05$ ) を認めたものの、治療上問題とならない差であると考えた。

表 17 有害事象の一覧〈絶食投与試験〉

	トルバプタン顆粒 1%「トーワ」	サムスカ <sup>®</sup> 顆粒1%
安全性評価例数 (例)	24	24
有害事象発現例数 (例)	1	0
発現率 (%)	4.2	0
発現件数 (件)	1	0
内訳 (件)	めまい	0

表 18 服用感アンケートの調査項目

調査項目	VAS (0 ~ 100)	選択方式の回答
飲みやすさ	飲みにくい～飲みやすい	
お薬の味	悪い～良い	苦み：感じない, わずかに苦い, 苦い, 苦すぎる 甘み：感じない, わずかに甘い, 甘い, 甘すぎる 清涼感：感じない, わずかにある, ある, 強い
服用後の後味	悪い～良い	苦み：感じない, わずかに苦い, 苦い, 苦すぎる 甘み：感じない, わずかに甘い, 甘い, 甘すぎる 清涼感：感じない, わずかにある, ある, 強い
ざらつき感	気になる～気にならない	違和感なく飲み込める, 粉っぽい, 舌ざわりが悪い, 喉につまる感じ, その他

#### 4. 安全性の評価

##### A. 絶食投与試験

トルバプタン顆粒1%「トーワ」群で24例中1例(1件)に有害事象が認められた。めまい(1件)は治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判定された。また、臥位安静による処置を要したが、その後症状の消失が確認され、臨床上問題ないと判断された。なお、サムスカ<sup>®</sup>顆粒1%で有害事象は認められなかった。有害事象の一覧を表17に示す。

##### B. 食後投与試験

治験薬が投与された被験者20例に有害事象は認められなかった。

#### IV. 服用感アンケート

##### 1. 対象および方法

絶食投与試験(試験A)および食後投与試験(試験B)において、治験薬が投与された被験者を対象として、治験薬の服用感に関するアンケート調査を実施した。アンケートの調査項目については表18の4項目とし、それぞれについて Visual Analogue Scale (VAS) を用いた方法と選択方式の回答の二

通りとした。VASでは長さ100mm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、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。

##### 2. アンケート結果

###### A. 絶食投与試験

服用感アンケートのVASスコアの集計結果を図7に、選択方式の集計結果を図8に示す。VASによる調査では、試験製剤および標準製剤ともにそのスコアの平均値がすべて50以上と好印象であった。また、選択方式による調査(一部重複回答、未回答あり)では、お薬の味や服用後の後味について、苦みおよび甘みともに「感じない」との回答が多かった。ざらつき感は、両製剤とも「違和感なく飲み込める」および「粉っぽい」との回答が多かった。

###### B. 食後投与試験

服用感アンケートのVASスコアの集計結果を図9に、選択方式の集計結果を図10に示す。VASに

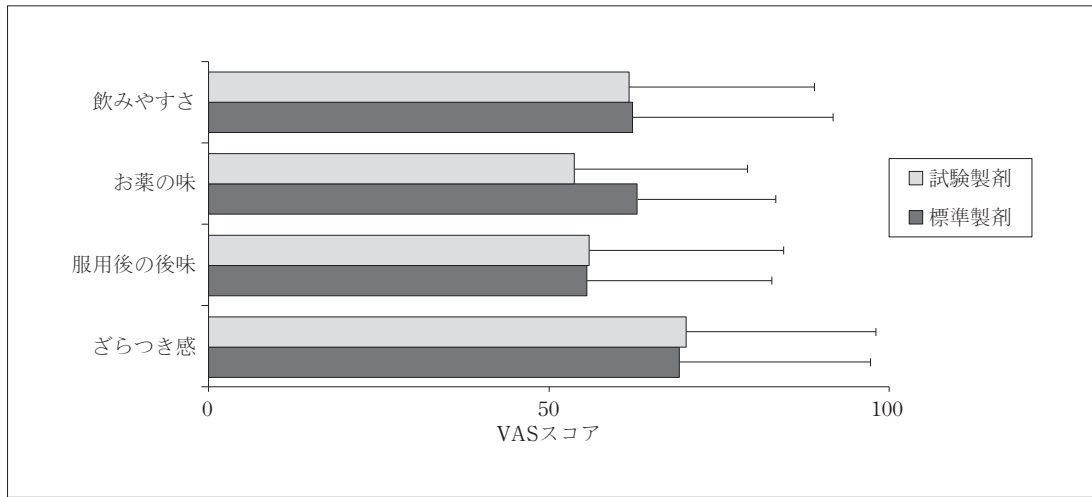


図7 服用感アンケート集計結果〈絶食投与試験〉(VAS, n = 24, 平均値 + 標準偏差)

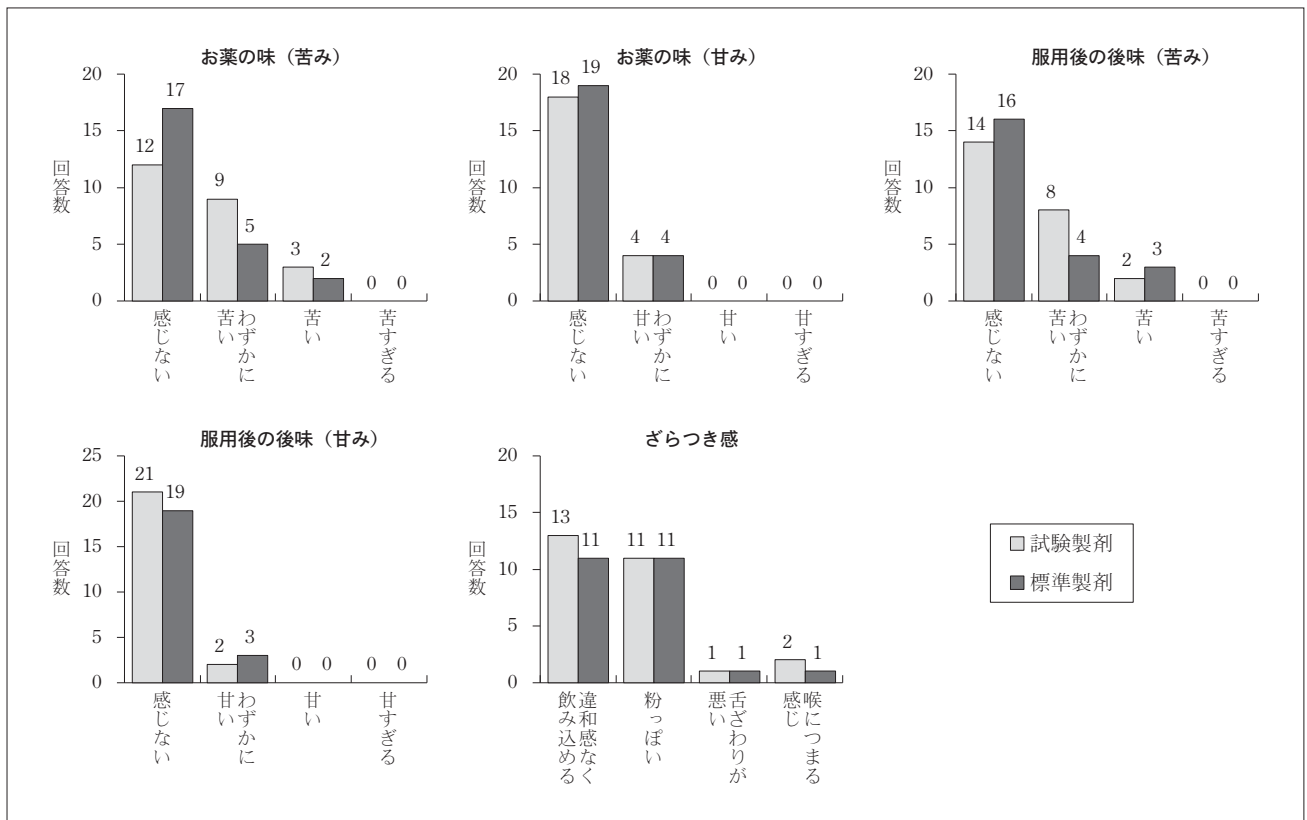


図8 服用感アンケート集計結果〈絶食投与試験〉(選択方式)

よる調査では、試験製剤および標準製剤ともにそのスコアの平均値がすべて50以上と好印象であった。また、選択方式による調査（一部重複回答，未回答あり）では、お薬の味および服用後の後味について、甘みおよび苦みともに「感じない」との回答が多かった。ざらつき感は、両製剤とも「違和感なく飲み込める」との回答が多かった。

### V. 考察および結論

トルバプタン顆粒1%「トーワ」とサムスカ®顆粒1%の生物学的同等性を評価するため、同等性試験ガイドラインに従い日本人の健康成人男性に2剤2期のクロスオーバー法で単回経口投与したところ、生物学的同等性パラメータは生物学的同等性の

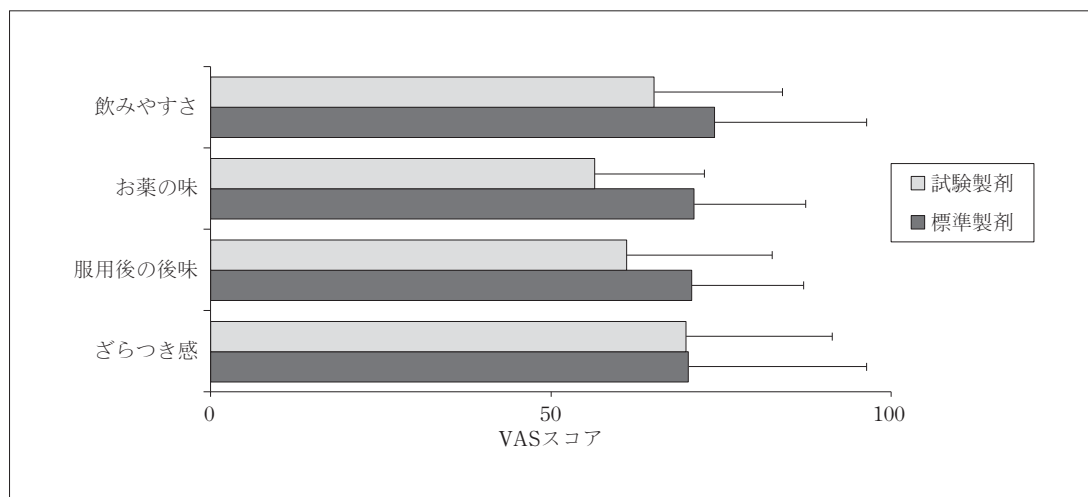


図9 服用感アンケート集計結果〈食後投与試験〉(VAS, n = 20, 平均値 + 標準偏差)

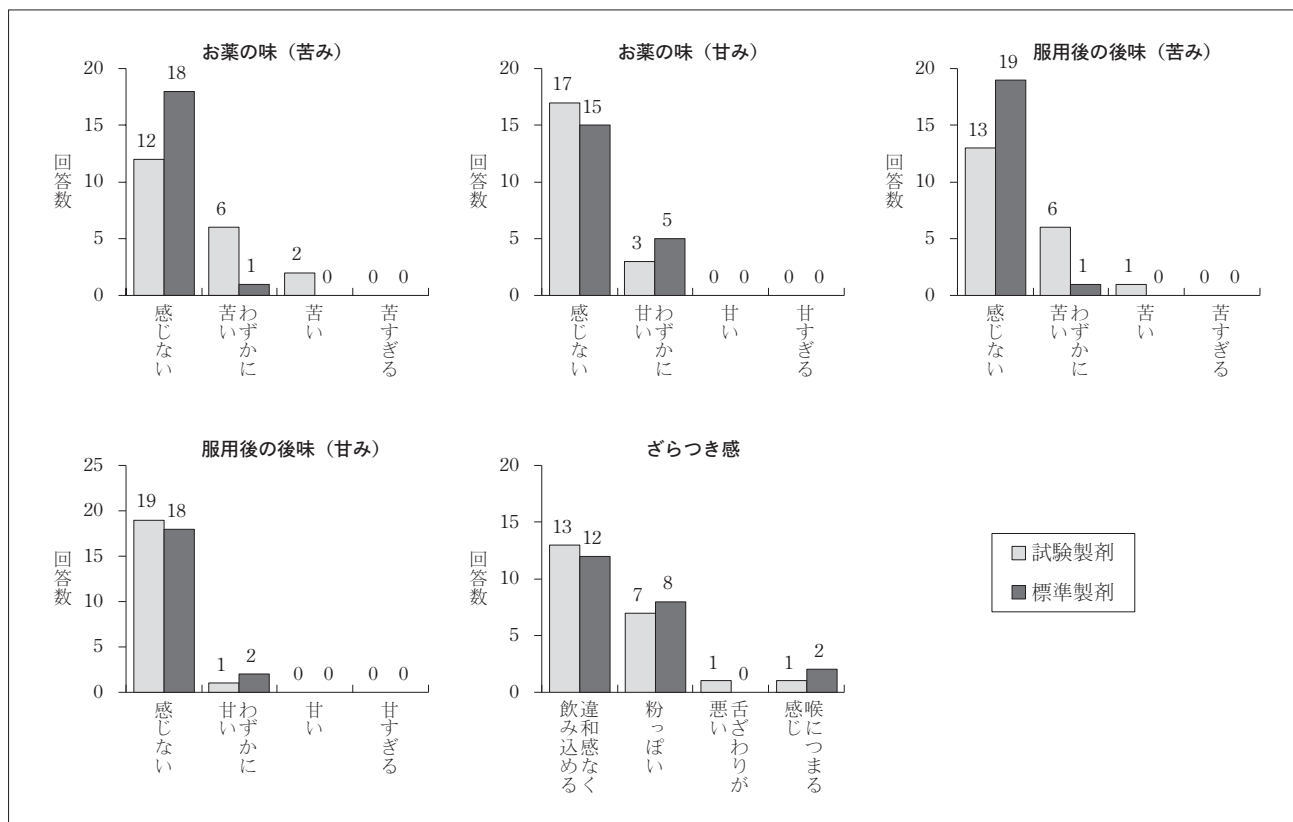


図10 服用感アンケート集計結果〈食後投与試験〉(選択方式)

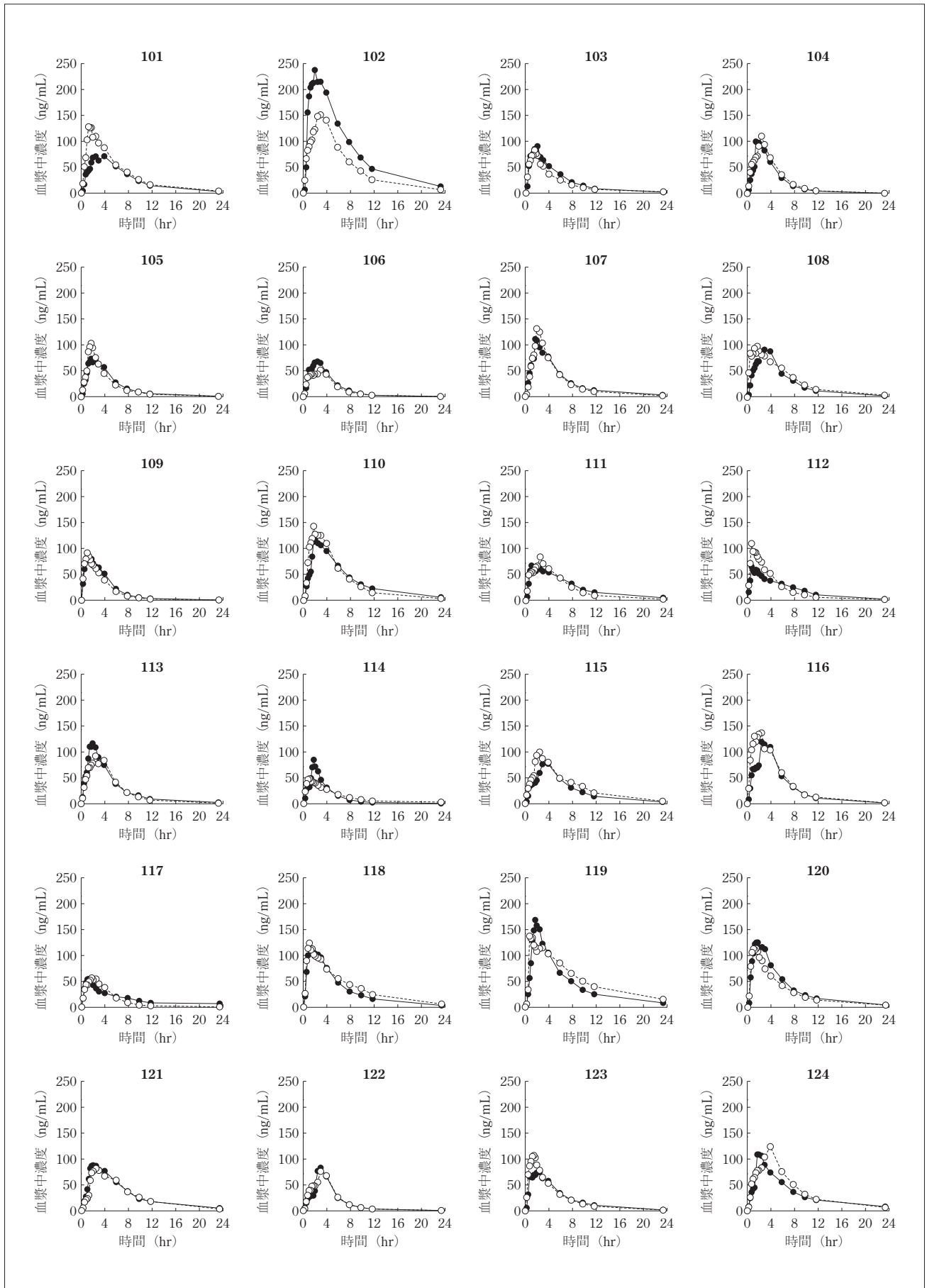
判定基準に適合した。安全性においては、試験製剤および標準製剤において認められた有害事象はすべて臨床問題ないと判断された。したがって、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であり、治療学的な同等性を保証できると考えた。

また、トルバプタン顆粒1%「トーワ」は、服用感アンケートの結果で違和感なく飲み込めるとの

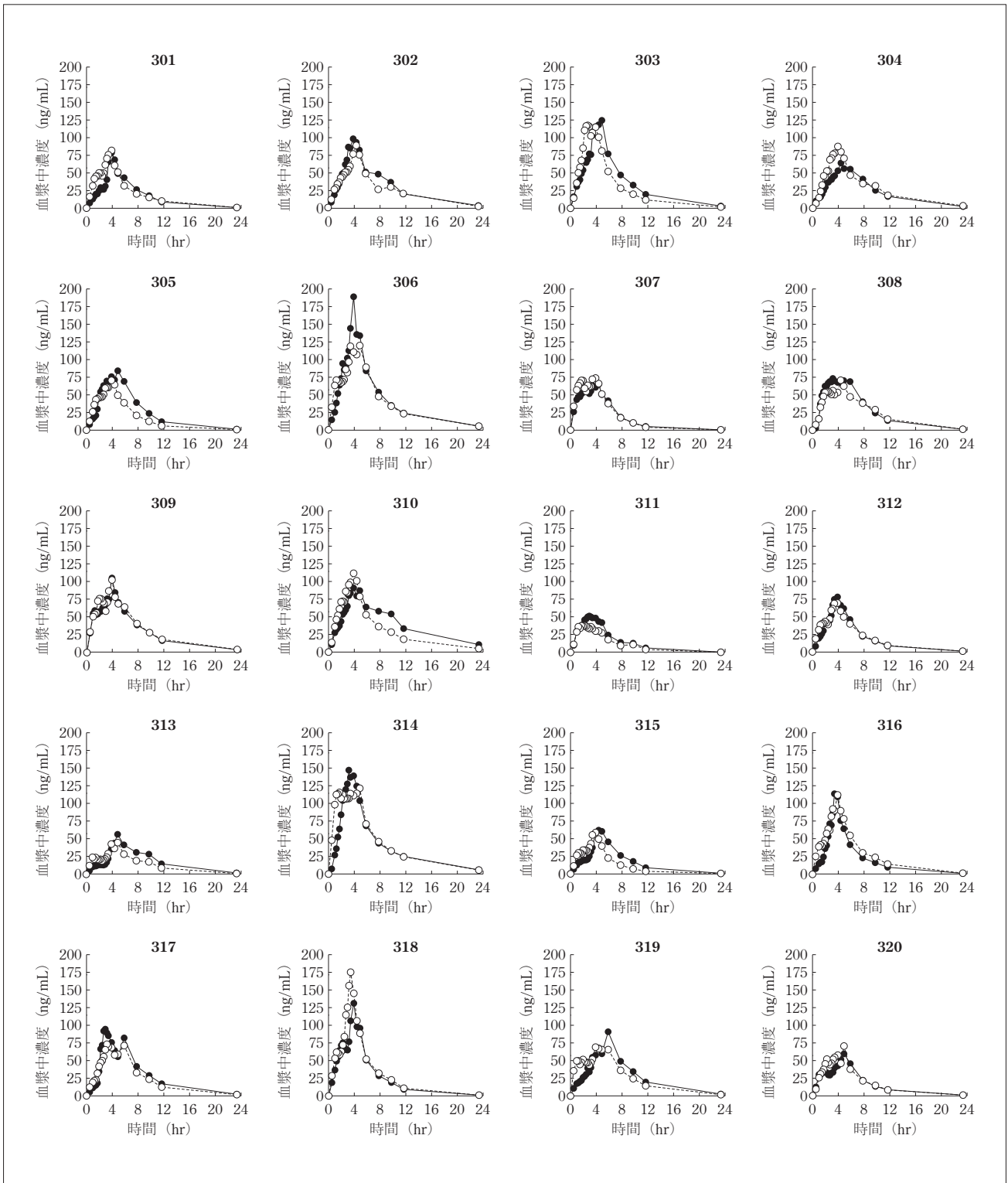
結果が得られた。このことから、トルバプタン顆粒1%「トーワ」は、飲みやすい製剤で、患者のアドヒアランスの向上に貢献できると考えられた。

## 参 考 文 献

- 1) サムスカ<sup>®</sup>OD錠 7.5 mg, サムスカ<sup>®</sup>OD錠 15 mg, サムスカ<sup>®</sup>OD錠 30 mg, サムスカ<sup>®</sup>顆粒 1%の医薬品インタビューフォーム (2021年7月改訂 (第22版)) (大塚製薬株式会社)
- 2) サムスカ<sup>®</sup>OD錠 7.5 mg, サムスカ<sup>®</sup>OD錠 15 mg, サムスカ<sup>®</sup>OD錠 30 mg, サムスカ<sup>®</sup>顆粒 1%の医薬品添付文書 (2021年6月改訂 (第3版)) (大塚製薬株式会社)
- 3) 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 医薬審発第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号にて一部改正)。
- 4) 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の改正 (案)」に関する御意見の募集について (平成31年2月28日 医薬品審査管理課)
- 5) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 [平成9年3月27日 厚生省令第28号 (平成15年6月12日 厚生労働省令第106号, 平成16年12月21日 厚生労働省令第172号, 平成18年3月31日 厚生労働省令第72号, 平成20年2月29日 厚生労働省令第24号, 平成24年12月28日 厚生労働省令第161号, 平成28年1月22日 厚生労働省令第9号にて一部改正)]。



付図1 顆粒1%を1.5g投与した時の試験製剤および標準製剤の各被験者の血漿中S-トルパプタン (S体) 濃度推移〈絶食投与試験〉(○:試験製剤, ●:標準製剤)



付図2 顆粒1%を1.5g投与した時の試験製剤および標準製剤の各被験者の血漿中S-トルパプタン (S体) 濃度推移〈食後投与試験〉(○:試験製剤, ●:標準製剤)