

(3) 食事の影響に関する単回投与試験

(試験 100P1S02、添付資料 5.3.3.1-3)

健康成人男子を対象として、単回投与クロスオーバー法で本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した (図 2.7.1-1、図 2.7.1-2、表 2.7.1-8、表 2.7.1-9)。

血漿中 BPS および BPS-314d 濃度から計算した食後投与および空腹時投与の $C_{\max}$ および AUC_{0-48hr} について FDA のガイダンス案³⁾に従い検討した結果、いずれも同等性を示さず、食事の影響があると判断された (120 μ g 投与群、180 μ g 投与群)。

空腹時投与に対し食後投与では、BPS および BPS-314d の AUC_{0-48hr} は 0.9~1.3 倍、MRT は 0.8~1.0 倍であった。また、被験者ごとの BPS-314d の血中濃度推移をみると、視察上食後投与では一相性の安定した血中濃度推移を示す例が多かったが、空腹時投与の場合は、二相性の血中濃度推移を示す例や低い血中濃度推移をとる例が散見された。一方、BPS および BPS-314d の $C_{\max}$ は、食後投与時では空腹時投与の 1.4~1.7 倍と有意に高かった。

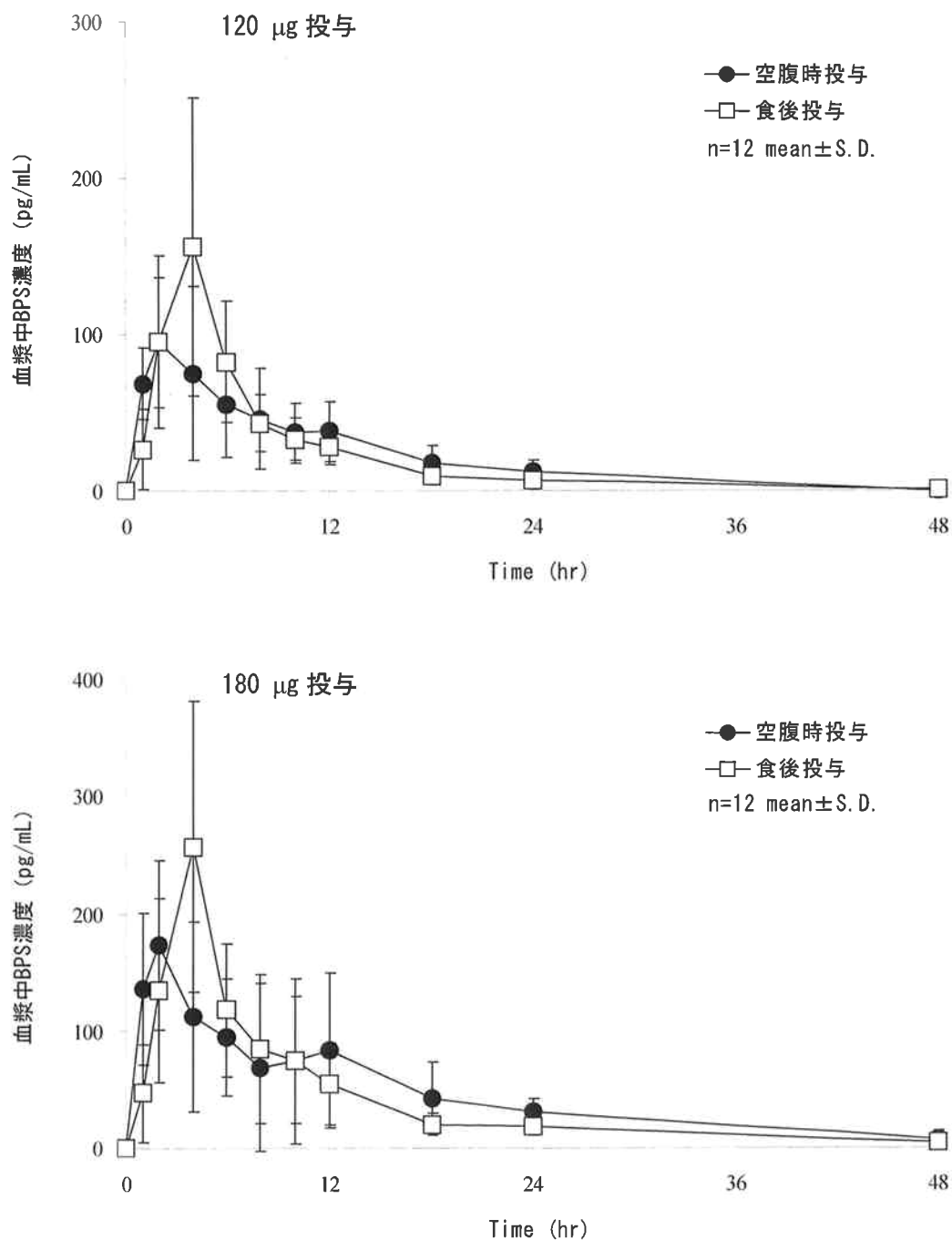


図 2.7.1-1: BPS の血漿中濃度推移に及ぼす食事の影響

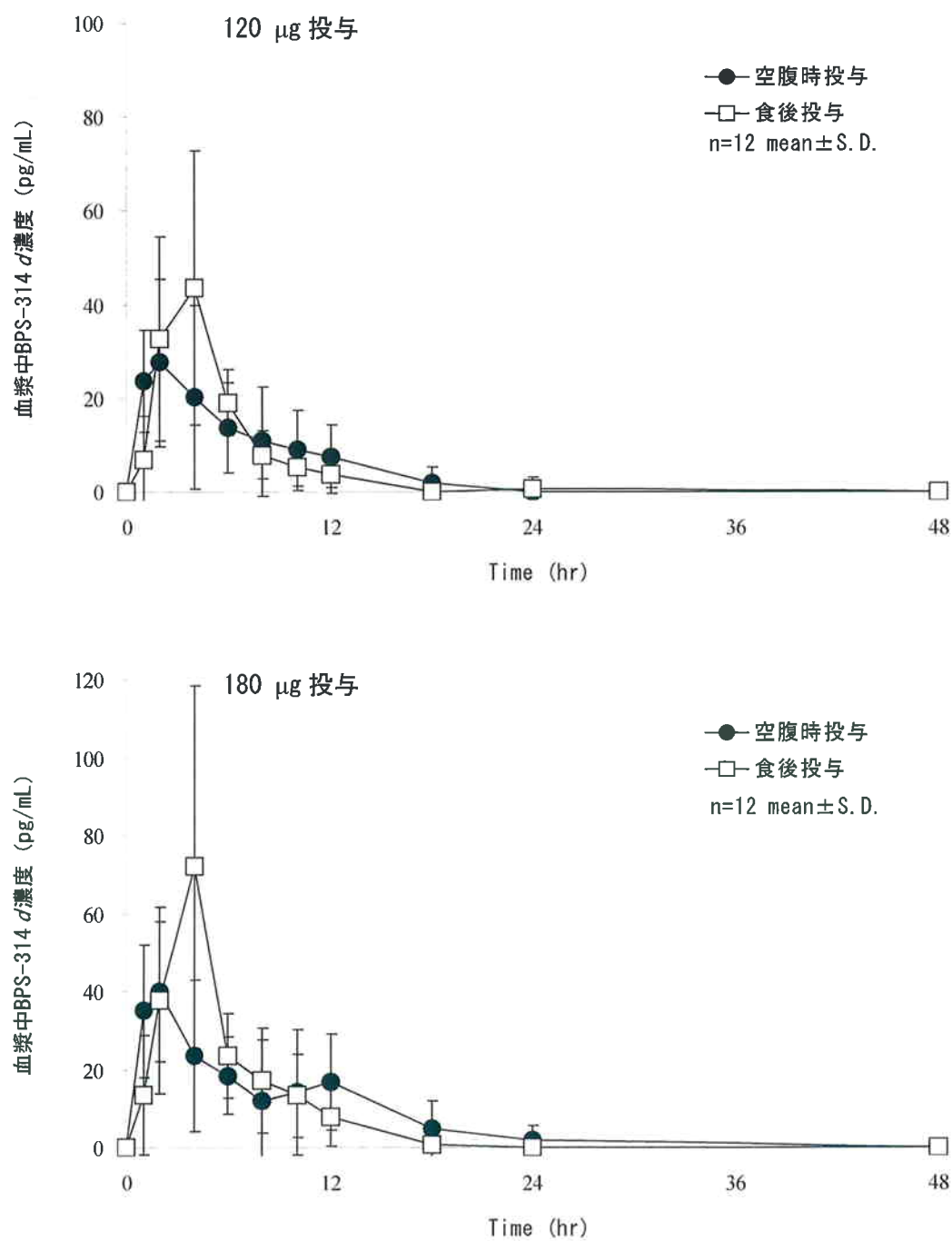


図 2.7.1-2: BPS-314d の血漿中濃度推移に及ぼす食事の影響

表 2.7.1-8: BPS の血漿 PK パラメータに及ぼす食事の影響

用量	食事	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	解析時間 (hr)	AUC (pg·hr/mL)	MRT (hr)	VRT (hr ²)
120 µg	あり	178.5 ± 74.3	3.2 ± 1.0	0~24	986 ± 315	6.9 ± 1.2	23.9 ± 11.6
				0~48	1076 ± 322	8.4 ± 2.7	45.2 ± 36.0
	なし	113.2 ± 41.7	2.7 ± 1.7	0~24	930 ± 339	8.2 ± 1.8	34.3 ± 11.5
				0~48	1073 ± 383	10.2 ± 2.7	54.2 ± 19.4
180 µg	あり	264.5 ± 112.9	3.9 ± 1.1	0~24	1715 ± 791	7.5 ± 0.6	28.7 ± 4.5
				0~48	1989 ± 847	10.7 ± 1.6	96.1 ± 51.7
	なし	177.4 ± 69.2	2.3 ± 1.4	0~24	1781 ± 1034	9.1 ± 1.2	42.4 ± 8.1
				0~48	2242 ± 1078	13.4 ± 2.8	114.3 ± 55.1

平均値 ± 標準偏差

表 2.7.1-9: BPS-314d の血漿 PK パラメータに及ぼす食事の影響

用量	食事	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	解析時間 (hr)	AUC (pg·hr/mL)	MRT (hr)	VRT (hr ²)
120 µg	あり	56.0 ± 19.1	3.2 ± 1.0	0~24	225 ± 71	5.1 ± 1.2	10.6 ± 12.6
				0~48	233 ± 74	5.5 ± 2.6	13.7 ± 22.9
	なし	35.1 ± 15.9	2.5 ± 2.0	0~24	214 ± 125	5.7 ± 2.2	15.1 ± 10.8
				0~48	214 ± 125	5.7 ± 2.2	15.1 ± 10.8
180 µg	あり	77.0 ± 41.6	3.4 ± 1.1	0~24	360 ± 195	5.5 ± 0.9	10.5 ± 6.8
				0~48	360 ± 195	5.5 ± 0.9	10.5 ± 6.8
	なし	42.3 ± 16.0	1.8 ± 0.8	0~24	332 ± 210	7.0 ± 2.3	24.8 ± 15.5
				0~48	355 ± 216	7.8 ± 3.3	31.1 ± 24.5

平均値 ± 標準偏差

(4) 試験の一覧表

個々の試験の成績一覧を表 2.7.1-10 に示す。

表 2.7.1-10: 生物薬剤学的試験の結果の要約

試験	被験者	被験薬	例数	投与量	投与方法、期間	試験成績
単回投与試験 (試験 100PIS01、 5.3.3.1-2 項参照)	健康成人男子	TRK-100STP	1 群 6 例 全 12 例	120 µg (60 µg 錠 2 錠)	空腹時 単回経口投与	空腹時投与における TRK-100STP の徐放性が 確認され、TRK-100 に対する TRK-100STP の 相対的 BA は、BPS および BPS-314d 濃度で、 それぞれ 62.9%および 49.1%であった。
		TRK-100 ^a		40 µg (20 µg 錠 2 錠)	空腹時 単回経口投与	
反復投与試験 (1 日 2 回投与) (試験 100PIS03、 5.3.3.1-4 項参照)	健康成人男子	TRK-100STP	1 群 6 例 全 12 例	120 µg (60 µg 錠 2 錠) 1 日 2 回	食後 反復経口投与 7 日間	TRK-100STP は食後反復投与において蓄積性 を認めず、TRK-100 に対して徐放性が確認さ れた。TRK-100STP の TRK-100 に対する相対 的 BA は、初回投与時の BPS および BPS-314d 濃度で、それぞれ 59.1%および 67.6%であっ た。
		TRK-100 ^a		40 µg (20 µg 錠 2 錠) 1 日 3 回	食後 反復経口投与 7 日間	
食事の影響に関す る単回投与試験 (試験 100PIS02、 5.3.3.1-3 項参照)	健康成人男子	TRK-100STP	1 群 6 例 計 12 例	120 µg (60 µg 錠 2 錠)	空腹時 単回経口投与	空腹時投与に対して、食後投与では BPS およ び BPS-314d の AUC _{0-48hr} は 0.9~1.3 倍、MRT は 0.8~1.0 倍であった。また、BPS および BPS-314d の C _{max} は、食後投与では空腹時投与 の 1.4~1.7 倍と有意に高かった。
				120 µg (60 µg 錠 2 錠)	食後 単回経口投与	
			1 群 6 例 計 12 例	180 µg (90 µg 錠 2 錠)	空腹時 単回経口投与	
				180 µg (90 µg 錠 2 錠)	食後 単回経口投与	

^a : TRK-100 は BPS 速放錠を示す。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

(1) 速放錠との比較

本剤と BPS 速放錠を、健康成人男子において空腹時で比較した単回投与試験（試験 100PIS01、5.3.3.1-2 項参照）および食後に比較した反復投与試験（1 日 2 回投与）（試験 100PIS03、5.3.3.1-4 項参照）の結果、血漿中 BPS および BPS-314d の推移において、本剤は BPS 速放錠と比較して、徐放化による C_{max} の抑制および MRT の延長が確認され、徐放性製剤としての特性が確認された。また、BPS 速放錠に対する相対的 BA の低下が認められた。

(2) 食事の影響

食事の影響に関する単回投与試験（試験 100PIS02、5.3.3.1-3 項参照）において、健康成人男子に本剤 120 μg ならびに 180 μg を単回投与して、クロスオーバー法で本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。本剤の薬物動態はいずれの用量においても食事の影響を受け、食後投与の C_{max} は空腹時投与に比べ 1.4～1.7 倍と有意に高かった。

(3) *in vitro* 溶出性

本剤の開発時の臨床試験では初回に実施した製剤スクリーニング単回投与試験（試験 S100STP01、5.3.3.1-1 項参照）以降の製剤の処方および基本製造方法の変更は行っていない。参考までに、臨床試験で用いた本剤の各ロットの製造条件および溶出試験結果を表 2.7.1-3 に示す（ロット分析 3.2.P.5.4 項参照）。本溶出試験条件においては、開発期間を通してロット間で溶出性に大きな変化はなく、同等であった。また、これら治験薬のうち、ロット A-702、C-01181、C-01281、C-01101 については単回投与での PK 試験が実施されているため、本剤の徐放化の目安になる C_{max} 、 T_{max} および MRT の各試験の平均値一覧を BPS 速放錠の結果とともに、表 2.7.1-11 に示した。その結果、一連の試験を通して、本剤は BPS 速放錠（空腹時単回投与）に比べて C_{max} の抑制、 T_{max} および $MRT_{0-24\text{ h}}$ の延長が確認され、安定した徐放性能が発揮されていることが確認された。

以上の結果より、本剤は臨床開発期間を通して、*in vitro* および *in vivo* において安定した徐放性能を発揮していると推察された。

表 2.7.1-11: 単回投与 PK 試験で使用した治験薬ロットと血漿中 BPS-314d 濃度の PK パラメータ

製剤	試験内容	治験管理番号	治験薬 ロット番号	条件	用量 (μ g)	$C_{\max}$ (pg/mL)	$T_{\max}$ (hr)	MRT_{0-24} (hr)
TRK-100STP	製剤スクリーニング単回投与	S100STP01	A-702	空腹	120	47.1 $\pm$ 16.7	3.8 $\pm$ 3.6	9.5 $\pm$ 2.1
	単回投与	100P1S01	C-01181	空腹	120	27.7 $\pm$ 10.3	3.3 $\pm$ 3.5	7.7 $\pm$ 1.3
	食事の影響に関する単回投与	100P1S02	C-01181	食後	120	56.0 $\pm$ 19.1	3.2 $\pm$ 1.0	5.1 $\pm$ 1.2
			C-01181	空腹	120	35.1 $\pm$ 15.9	2.5 $\pm$ 2.0	5.7 $\pm$ 2.2
			C-01281	食後	180	77.0 $\pm$ 41.6	3.4 $\pm$ 1.1	5.5 $\pm$ 1.0
			C-01281	空腹	180	42.3 $\pm$ 16.0	1.8 $\pm$ 0.8	7.0 $\pm$ 2.3
	血小板凝集抑制作用に関する単回投与	100P1S05	C-01181	食後	60	25.8 $\pm$ 9.5	3.3 $\pm$ 1.0	4.9 $\pm$ 1.2
			C-01281	食後	90	35.1 $\pm$ 14.7	3.0 $\pm$ 1.1	5.6 $\pm$ 1.4
			C-01181	食後	120	56.9 $\pm$ 33.2	2.8 $\pm$ 1.0	6.9 $\pm$ 0.7
	血小板凝集抑制作用に関するプラセボ比較単回投与	100P1S06	C-01181	食後	120	34.3 $\pm$ 13.2	3.9 $\pm$ 1.4	7.7 $\pm$ 2.0
TRK-100	単回投与	100P1S01	C-00181	空腹	40	184.3 $\pm$ 81.3	0.5 $\pm$ 0.3	0.9 $\pm$ 0.3

本剤の溶出試験の規格設定にあたっては、「徐放性製剤（経口投与製剤）の設計及び評価に関するガイドライン」を参考にした（3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性の項参照）。

溶出試験法としては、溶出試験パドル法（装置 2）を採用し、水を試験液とし液量 500 mL、パドル回転数 100 rpm を条件とする。

溶出試験の試験液の pH として日局第 1 液 (pH 1.2)、第 2 液 (pH 6.8)、McIlvain 緩衝液 (pH 4.0)、リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 7.5)、蒸留水における溶出プロファイルを図 2.7.1-3 に示す。いずれの試験液においても、本剤の溶出性は同等であり、pH の影響を受けにくいことが確認された。

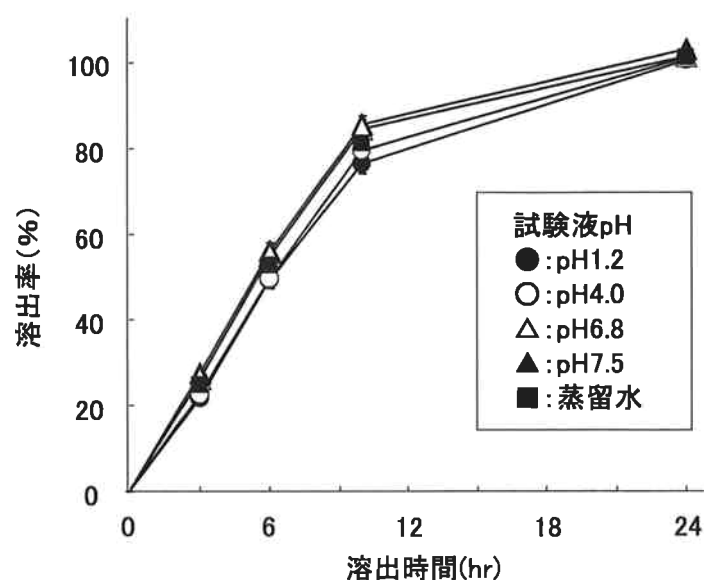


図 2.7.1-3: TRK-100STP の溶出プロファイルに及ぼす試験液 pH の影響

溶出試験パドル法（装置 2）、回転数 100 rpm、液量 500 mL、温度 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 、平均値 $\pm$ 標準偏差

以上の pH 依存性、パドル回転数の影響および本剤の溶出機構の考察より (3.2.P.2.2.3 項参照)、試験液は水を用いた。また、ハイドロゲルマトリックス膨潤後のゲルの浸食溶解特性を感度良く評価するために、パドル回転数は、標準的な回転数である 50 rpm ではなく、機械的攪拌強度の高い 100 rpm を選定した。溶出した BPS の定量に関しては、液体クロマトグラフィーを使用しており、定量法としてバリデートされている。

本剤の溶出率の規格については、本剤の *in vitro-in vivo* 相関が明確になっていないため、上記ガイドラインを参考に、試験液採取時間を表示量の 20~40%、40~60%、70%以上が溶出する 3 時間、6 時間、10 時間に設定した。

溶出率の規格幅に関しては、市販製造と同等のプロセスとスケールで製造した治験薬と試作品およびパイロットスケールで製造した製剤の 6 ロットの平均溶出率の実績値から設定した。6 ロットの平均値として、3 時間の平均溶出率は 25%、6 時間の平均溶出率は 52%、10 時間の平均溶出率は 83%であった。また、現在継続している長期保存試験の 24 ヶ月までのデータと加速試験結果においては、これら平均溶出率からの顕著な変化を認めなかった。

ロットの平均溶出率のロット間差として得られる標準偏差とバリデーションにおいて推定された室内再現精度 1.16%を用い、分析値をプールしたときの標準偏差の推定値に基づいて、規格幅に、3 シグマの考え方を適用するとともに、ガイドラインで示されている最大許容幅および現時点では限られたロットによる推定によるものであることを考慮して、溶出率の規格幅を 3 時間の平均溶出率 15~35%、6 時間の平均溶出率 42~62%、10 時間の平均溶出率 72%以上と設定した。

2.7.1.4 付録

該当なし。

2.7.1.5 参考文献

- 1) 厚生省薬務局通知 薬審 1 第 5 号. 徐放性製剤（経口製剤）の設計及び評価に関するガイドライン. 昭和 63 年 3 月 11 日付.
- 2) 武田寧. 徐放性製剤（経口製剤）ガイドライン解説（公定書協会主催研修会における公演）1988. 2. 医薬品研究, 1988 ;19(5): 777-783
- 3) FDA CDER, Guidance for Industry, Food-Effect Bioavailability and Bioequivalence Studies: DRAFT GUIDANCE, October 1997. (5.4-23 項参照)