



ソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠 2.5 mg「サワイ」および ソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠 5 mg「サワイ」の 健康成人における生物学的同等性試験

中川美聡^{1)*} / 田中孝典^{2)*} / 村上晴美^{3)*} / 平栗貢一⁴⁾

佐々木啓徳⁴⁾ / 大西明弘^{5)**}

● 要旨

ジェネリック医薬品のソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠 2.5 mg「サワイ」およびソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠 5 mg「サワイ」と先発医薬品であるベシケア[®] OD 錠 2.5 mg およびベシケア[®] OD 錠 5 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試験を行った。ソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠「サワイ」は口腔内崩壊錠であるため、「水で服用する試験」と「水なしで服用する試験」を実施した。

治験薬投与後 144 時間までの血漿中ソリフェナシン濃度を測定し、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、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」¹⁾ の基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。なお、本治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、ソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠 2.5 mg「サワイ」およびソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠 5 mg「サワイ」は、ベシケア[®] OD 錠 2.5 mg およびベシケア[®] OD 錠 5 mg と治療学的に同等であると考えられた。

また、ソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠 2.5 mg「サワイ」およびソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠 5 mg「サワイ」について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ところ、服薬アドヒアランスの観点において問題はないと考えられた。

キーワード: ソリフェナシン, 口腔内崩壊錠 (OD 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

コハク酸ソリフェナシンは、膀胱平滑筋において、ムスカリン M₃ 受容体拮抗作用を示すことにより、膀胱の過緊張状態を抑制し、過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿および切迫性尿失禁を改善する。

わが国では、ソリフェナシンを有効成分とする製

剤としてベシケア[®] OD 錠 (アステラス製薬株式会社) 等が上市されている。

ソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠 2.5 mg「サワイ」およびソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠 5 mg「サワイ」は、先発医薬品であるベシケア[®] OD 錠 2.5 mg およびベシケア[®] OD 錠 5 mg と同一の有効成分を同量含有する同一剤型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。

1) 医療法人相生会 福岡みらい病院 2) 医療法人相生会 にしくもと病院 3) 医療法人相生会 墨田病院

4) 沢井製薬株式会社 開発部 5) 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

試験	名称	製造販売元	剤形	成分・組成
2.5 mg	ソリフェナシンコハク酸塩 OD錠 2.5 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	口腔内崩壊錠	1錠中、コハク酸ソリフェナシン 2.5 mg を含有
	ベシケア [®] OD錠 2.5 mg	アステラス製薬株式会社		
5 mg	ソリフェナシンコハク酸塩 OD錠 5 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	口腔内崩壊錠	1錠中、コハク酸ソリフェナシン 5 mg を含有
	ベシケア [®] OD錠 5 mg	アステラス製薬株式会社		

表2 治験デザイン

試験	被験者数	第 I 期	休薬期間	第 II 期
2.5 mg	水で服用する 試験	12	21 日間	ソリフェナシンコハク酸塩 OD錠 2.5 mg 「サワイ」
		12		ベシケア [®] OD錠 2.5 mg
	水なしで服用 する試験	12		ソリフェナシンコハク酸塩 OD錠 2.5 mg 「サワイ」
		12		ベシケア [®] OD錠 2.5 mg
5 mg	水で服用する 試験	12	21 日間	ソリフェナシンコハク酸塩 OD錠 5 mg 「サワイ」
		12		ベシケア [®] OD錠 5 mg
	水なしで服用 する試験	12		ソリフェナシンコハク酸塩 OD錠 5 mg 「サワイ」
		12		ベシケア [®] OD錠 5 mg

今回、ソリフェナシンコハク酸塩 OD錠 2.5 mg 「サワイ」およびソリフェナシンコハク酸塩 OD錠 5 mg 「サワイ」とベシケア[®] OD錠 2.5 mg およびベシケア[®] OD錠 5 mg 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。ソリフェナシンコハク酸塩 OD錠 「サワイ」は口腔内崩壊錠のため、「医薬品承認申請ガイドブック」²⁾に従い、「水で服用する試験」と「水なしで服用する試験」を行った。「水なしで服用する試験」については、ソリフェナシンコハク酸塩 OD錠 2.5 mg 「サワイ」およびソリフェナシンコハク酸塩 OD錠 5 mg 「サワイ」について服用感に関する調査および口腔内崩壊時間の測定も行った。

I. 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にて承認を得た治験実施計画書を遵守して、2.5 mg OD錠の「水で服用する試験」は2019年8月から

同年9月に、医療法人相生会 福岡みらい病院にて、「水なしで服用する試験」は2019年8月から同年9月に、医療法人相生会 にしくまもと病院にて、5 mg OD錠の「水で服用する試験」および「水なしで服用する試験」は2019年8月から同年9月に、医療法人相生会 墨田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、薬物の代謝・排泄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

治験デザインは2剤2期のクロスオーバー法と

表 3-1 治験スケジュール表 (水で服用する試験 : 2.5 mg OD 錠, 5 mg OD 錠, 水なしで服用する試験 : 5 mg OD 錠)

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	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	○								
	9:30	0.5		○							
	10:00	1		○							
	11:00	2		○							
	12:00	3		○							
	13:00	4		○							○
	14:00	5		○			○		○	○	
	15:00	6		○							
	16:00	7		○							
	17:00	8		○							
	19:00	10		○							○
	21:00	12		○							
	入院3日目	9:00	24			○		○		○	
13:00		—									○
19:00		—									○
入院4日目	9:00	48		○		○		○			○
	13:00	—									○
	19:00	—									○
入院5日目	9:00	72		○		○		○			○
	13:00	—									○
	19:00	—									○
入院6日目	9:00	96		○		○		○			○
	13:00	—									○
	19:00	—									○
入院7日目	9:00	120		○		○		○			○
	13:00	—									○
	19:00	—									○
退院日 (入院8日目)	9:00	144		○	↓	○		○	○	○	
	—	退 院									

表 3-2 治験スケジュール表 (水なしで服用する試験 : 2.5 mg OD 錠)

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	食事		
同 意 取 得													
事前検診	—	—				○	○	○	○	○			
入院日 (入院1日目)	16:00	入 院											
	—	—								○			
投与日 (入院2日目)	19:00	—									○		
	7:00	—		○	↑	○		○	○				
	9:00	0	○										
	9:30	0.5		○									
	10:00	1		○									
	11:00	2		○									
	12:00	3		○									
	13:00	4		○								○	
	14:00	5		○			○		○	○			
	15:00	6		○									
	16:00	7		○									
	17:00	8		○									
	19:00	10		○									○
	21:00	12		○									
入院3日目	9:00	24		○			○		○			○	
	13:00	—									○		
	19:00	—									○		
入院4日目	9:00	48		○		○		○			○		
	13:00	—									○		
	19:00	—									○		
入院5日目	9:00	72		○		○		○			○		
	13:00	—									○		
	19:00	—									○		
入院6日目	9:00	96		○		○		○			○		
	13:00	—									○		
	19:00	—									○		
入院7日目	9:00	120		○		○		○			○		
	13:00	—									○		
	19:00	—									○		
退院日 (入院8日目)	9:00	144		○	↓	○		○	○	○			
	—	—	退 院										

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
尿 検 査	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。なお, 上記の判定基準に適合しない場合でも, 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が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ であり, 且つ, ガイドラインに定める溶出試験で溶出挙動が類似していると判定された場合には, 生物学的に同等と判定する。ただし, この規定が適用されるのは, 被験者数20名(1群10名)以上で実施された場合に限られる。

し, 被験者24名を1群12名の2群に無作為に割り付けた。休薬期間は21日間とした(表2)。

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, 10時間以上の絶食下, 「水で服用する試験」では治験薬1錠を水150mLとともに服用させた。「水なしで服用する試験」では治験薬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。

治験薬投与前1時間と投与後2時間は絶食とし, 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・嗜好品の摂取や姿勢および行動・運動等を制限した。各期の治験薬投与前日(入院日)から投与後144時間(退院日)の諸検査終了時までには, 被験者を実施医療機関に入院させて管理した。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

治験スケジュール表(表3-1, 表3-2)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

治験薬投与前, 投与後0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144時間(合計18時点)の血漿中ソリフェナシン濃度を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_t)と最高血漿中濃度(C_{max})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_∞, MRT, kel, t_{max}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)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 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内にある

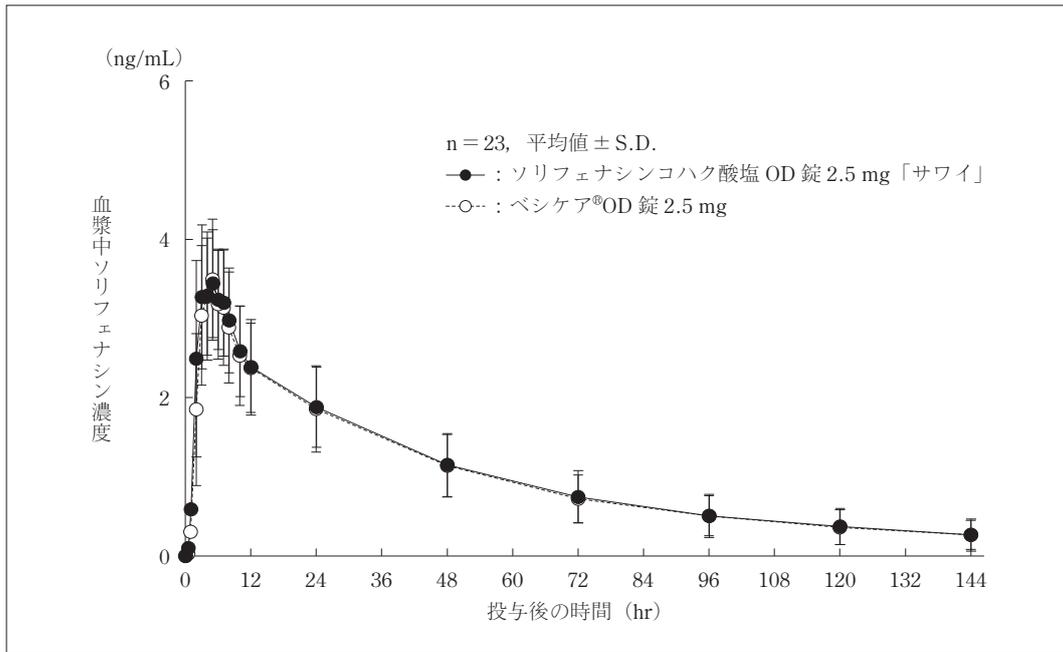


図1 2.5 mg OD 錠 水で服用する試験の血漿中ソリフェナシン濃度

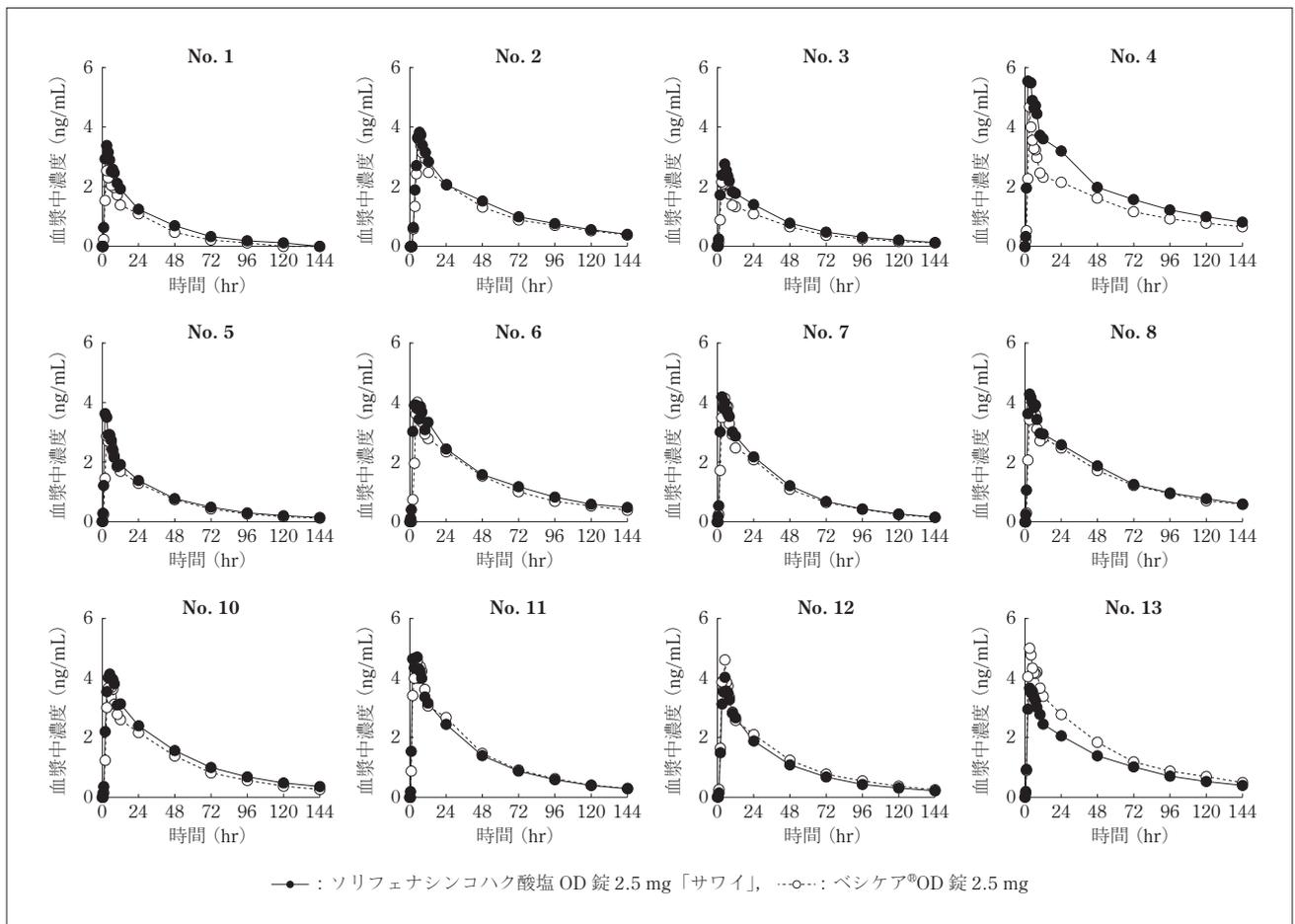


図2 2.5 mg OD 錠 水で服用する試験の各被験者の血漿中ソリフェナシン濃度 (1)

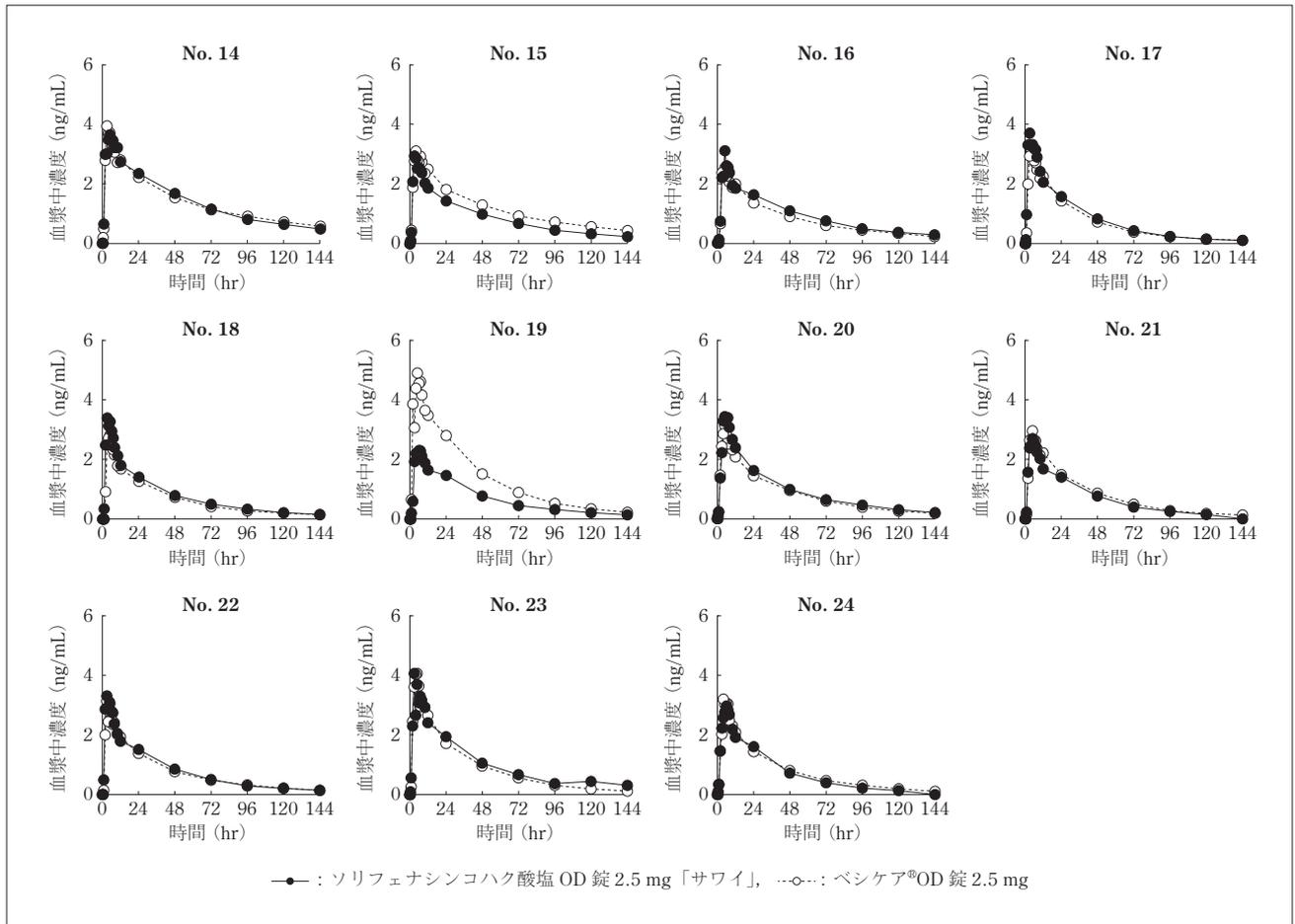


図2 2.5 mg OD錠 水で服用する試験の各被験者の血漿中ソリフェナシン濃度 (2)

表6 2.5 mg OD錠 水で服用する試験の薬物動態パラメータ (n = 23, 平均値 ± S.D.)

	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 _∞ (%)
ソリフェナシンコハク酸塩 OD錠 2.5 mg 「サワイ」	149.277 ± 49.693	171.547 ± 70.391	3.642 ± 0.710	4.04 ± 1.30	0.015 ± 0.004	48.20 ± 13.11	42.10 ± 5.57	89.1 ± 5.9
ベシケア®OD錠 2.5 mg	146.204 ± 47.055	168.614 ± 65.753	3.617 ± 0.815	4.43 ± 0.84	0.016 ± 0.005	48.34 ± 16.67	42.32 ± 6.19	88.9 ± 7.3
分散分析結果*	—	p = 0.5490	—	p = 0.1368	p = 0.6746	—	p = 0.8273	—

* : p < 0.05 で有意差あり

表7 2.5 mg OD錠 水で服用する試験の生物学的同等性解析結果

	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.96) ~ log(1.10)	log(0.94) ~ log(1.10)
対数値の平均値の差	log(1.03)	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定する

表8 2.5 mg OD錠 水で服用する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. 11	失神寸前の状態 (血管迷走神経反応)	軽度	ベシケア®OD錠 2.5 mg	回復	関連なし

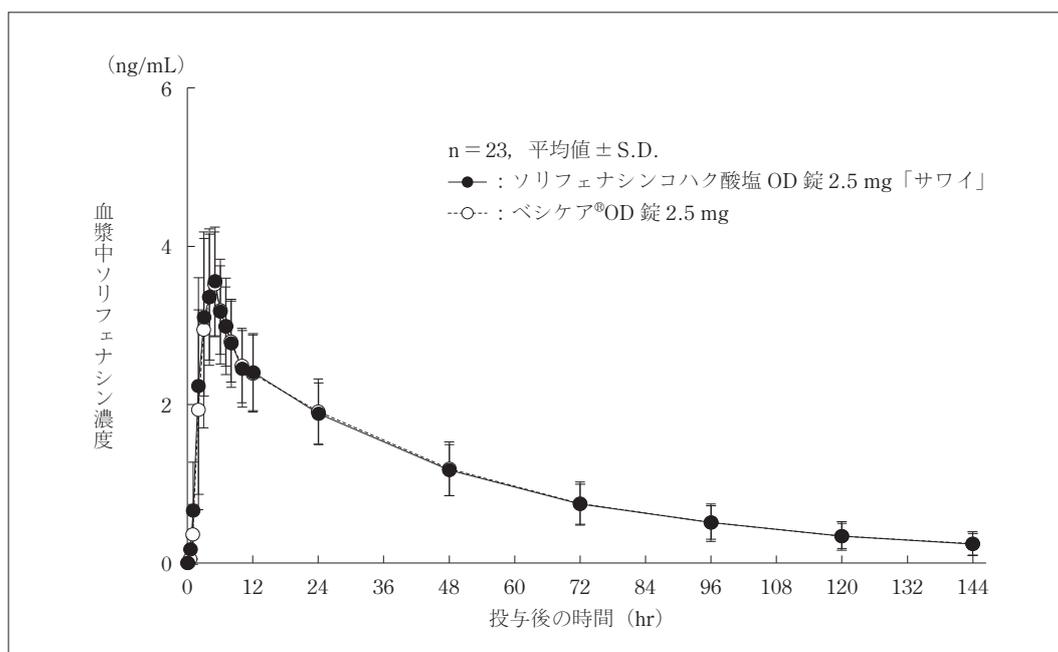


図3 2.5 mg OD 錠 水なしで服用する試験の血漿中ソリフェナシン濃度

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。

II. 結 果

1. 2.5 mg OD 錠 水で服用する試験

1) 対象被験者

治験を終了した23例を薬物動態の評価対象とし、脱落した1例を含む24例を安全性の評価対象とした。被験者の年齢は20～38歳（平均24.8歳）、体重は50.7～77.0 kg（平均65.0 kg）、BMIは18.5～24.9（平均21.9）であった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中ソリフェナシン濃度推移を図1、各被験者の血漿中濃度推移を図2、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6に示した。血漿中ソリフェナシン濃度は製剤間で類似した推移を示し、いずれのパラメータでも有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中ソリフェナシン濃度より求めたAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、log(0.96)～log(1.10)およびlog(0.94)～log(1.10)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、ソリフェナシンコハク酸塩OD錠2.5 mg「サワイ」とベシケア®OD錠2.5 mgは、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（表7）。

4) 安全性

本治験において、被験者1例に1件の軽度の有害事象は認められたが、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8）。

2. 2.5 mg OD 錠 水なしで服用する試験

1) 対象被験者

治験を終了した23例を薬物動態の評価対象とし、脱落した1例を含む24例を安全性の評価対象とした。被験者の年齢は20～24歳（平均21.0歳）、体重は50.7～75.8 kg（平均62.1 kg）、BMIは18.5～24.3（平均20.8）であった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中ソリフェナシン濃度推移を図3、各被験者の血漿中濃度推移を図4、薬物動態パラメータおよび参考パラメータの分散分析結果を表9に示した。血漿中ソリフェナシン濃度は製剤間で類似し

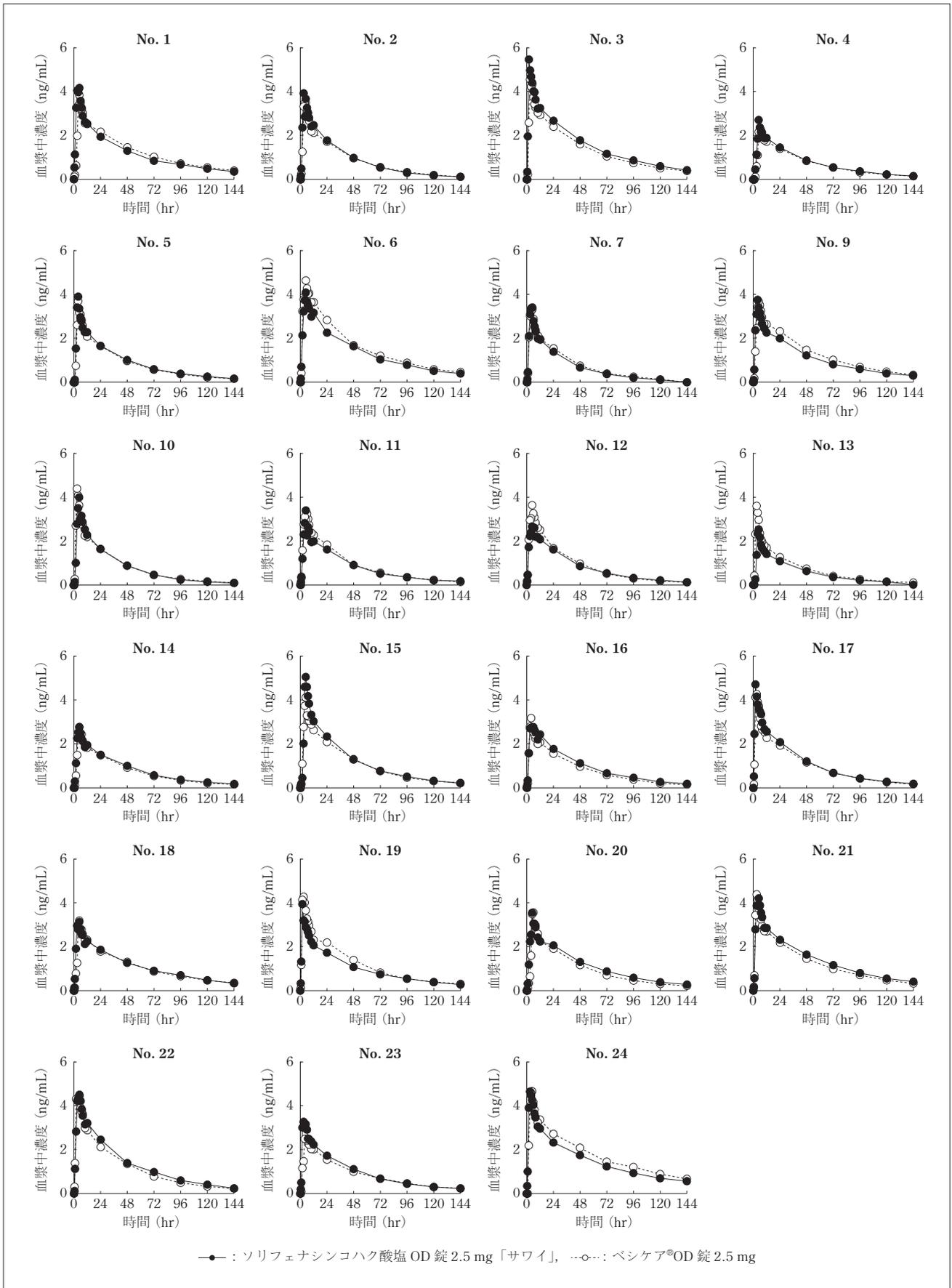


図4 2.5 mg OD 錠 水なしで服用する試験の各被験者の血漿中ソリフェナシン濃度

表9 2.5 mg OD錠 水なしで服用する試験の薬物動態パラメータ (n=23, 平均値±S.D.)

	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 _∞ (%)
ソリフェナシンコハク酸塩 OD錠 2.5 mg 「サワイ」	148.106 ± 38.714	163.604 ± 47.776	3.771 ± 0.804	4.30 ± 1.18	0.017 ± 0.003	41.04 ± 7.49	42.31 ± 4.45	91.3 ± 3.6
ベシケア® OD錠 2.5 mg	148.378 ± 40.473	164.926 ± 52.382	3.737 ± 0.676	4.48 ± 1.04	0.017 ± 0.004	42.27 ± 9.02	42.41 ± 4.78	91.0 ± 4.2
分散分析結果*	—	p=0.7753	—	p=0.4781	p=0.2844	—	p=0.8345	—

*: p<0.05 で有意差あり

表10 2.5 mg OD錠 水なしで服用する試験の生物学的同等性解析結果

	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.96)~log(1.04)	log(0.95)~log(1.06)
対数値の平均値の差	log(1.00)	log(1.00)

*: log(0.80)~log(1.25) の範囲にあるとき, 生物学的に同等と判定する

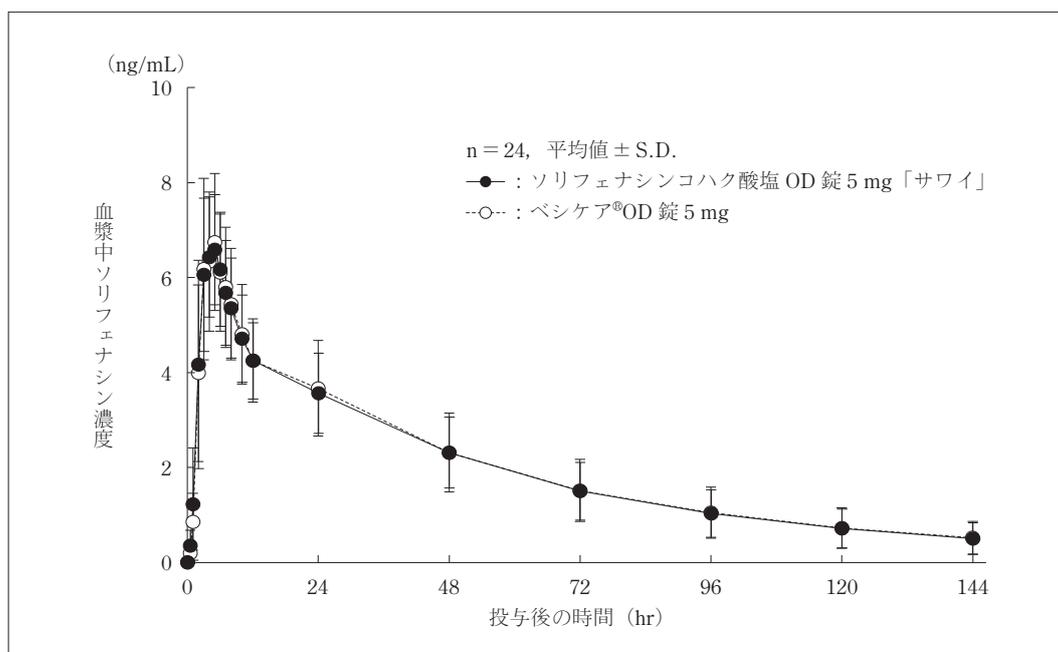


図5 5 mg OD錠 水で服用する試験の血漿中ソリフェナシン濃度

た推移を示し, いずれのパラメータでも有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中ソリフェナシン濃度より求めた AUC_t および Cmax の対数値の平均値の差の90%信頼区間は, log(0.96)~log(1.04) および log(0.95)~log(1.06) 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, ソリフェナシンコハク酸塩 OD錠 2.5 mg 「サワイ」とベシケア® OD錠 2.5 mg

は, 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 (表10)。

4) 安全性

本治験において, 有害事象は認められなかった。

3. 5 mg OD錠 水で服用する試験

1) 対象被験者

治験を終了した24例を薬物動態および安全性の評価対象とした。被験者の年齢は20~44歳 (平均32.1歳), 体重は50.8~77.3 kg (平均64.4 kg),

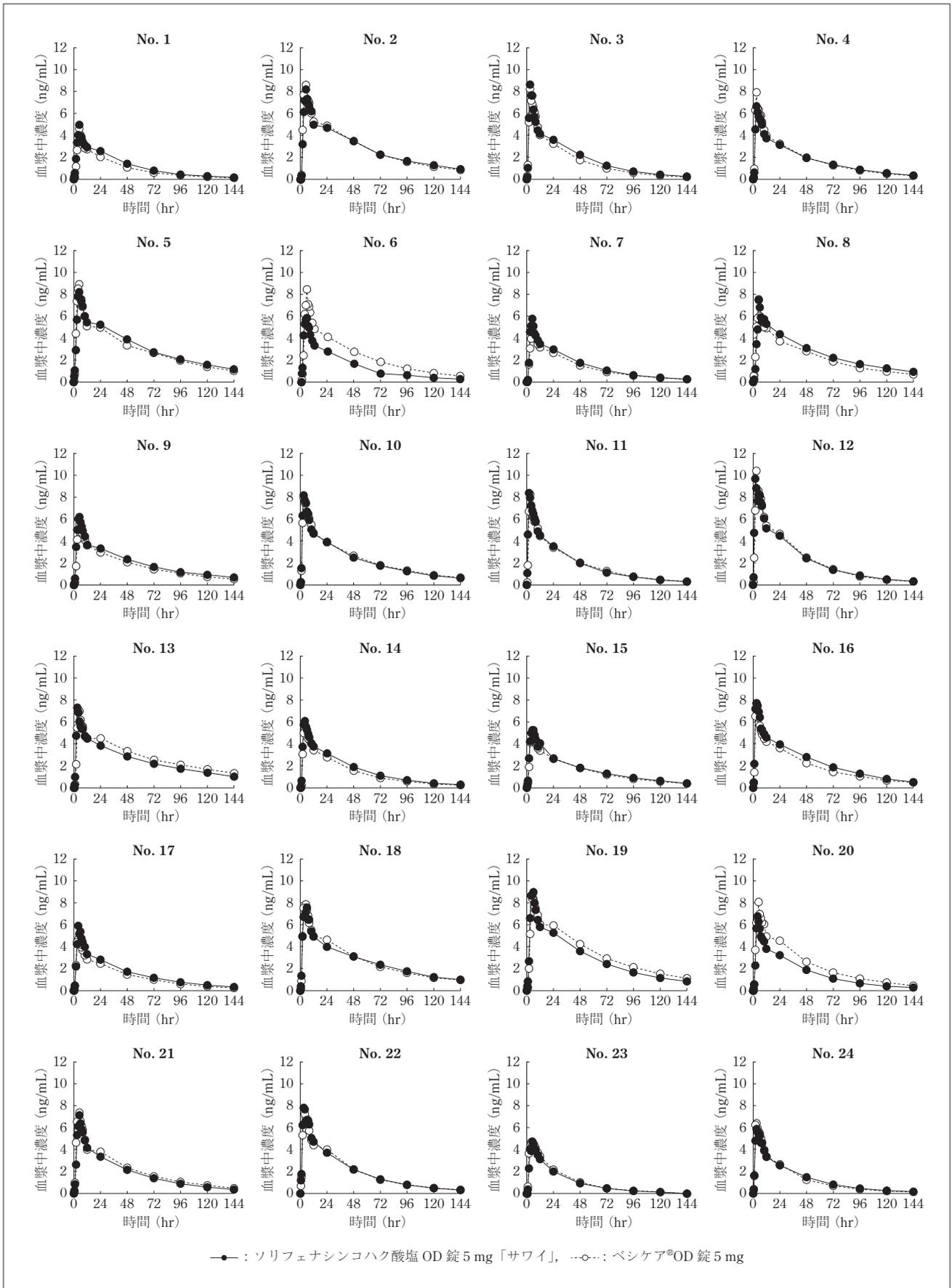


図6 5 mg OD 錠 水で服用する試験の各被験者の血漿中ソリフェナシン濃度

表 11 5 mg OD錠 水で服用する試験の薬物動態パラメータ (n = 24, 平均値 ± S.D.)

	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 _∞ (%)
ソリフェナシンコハク酸塩 OD錠5mg「サワイ」	286.399 ± 83.780	322.063 ± 111.815	7.068 ± 1.332	4.13 ± 1.19	0.017 ± 0.004	42.67 ± 10.97	43.17 ± 5.88	90.5 ± 5.5
ベシケア [®] OD錠5mg	289.374 ± 92.729	326.357 ± 121.336	7.163 ± 1.621	4.29 ± 0.91	0.017 ± 0.004	43.50 ± 10.58	43.10 ± 6.12	90.3 ± 5.5
分散分析結果*	—	p = 0.9265	—	p = 0.3057	p = 0.1215	—	p = 0.8188	—

* : p < 0.05 で有意差あり

表 12 5 mg OD錠 水で服用する試験の生物学的同等性解析結果

	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.94) ~ log(1.06)	log(0.95) ~ log(1.04)
対数値の平均値の差	log(1.00)	log(1.00)

* : log(0.80) ~ log(1.25) の範囲にあるとき、生物学的に同等と判定する

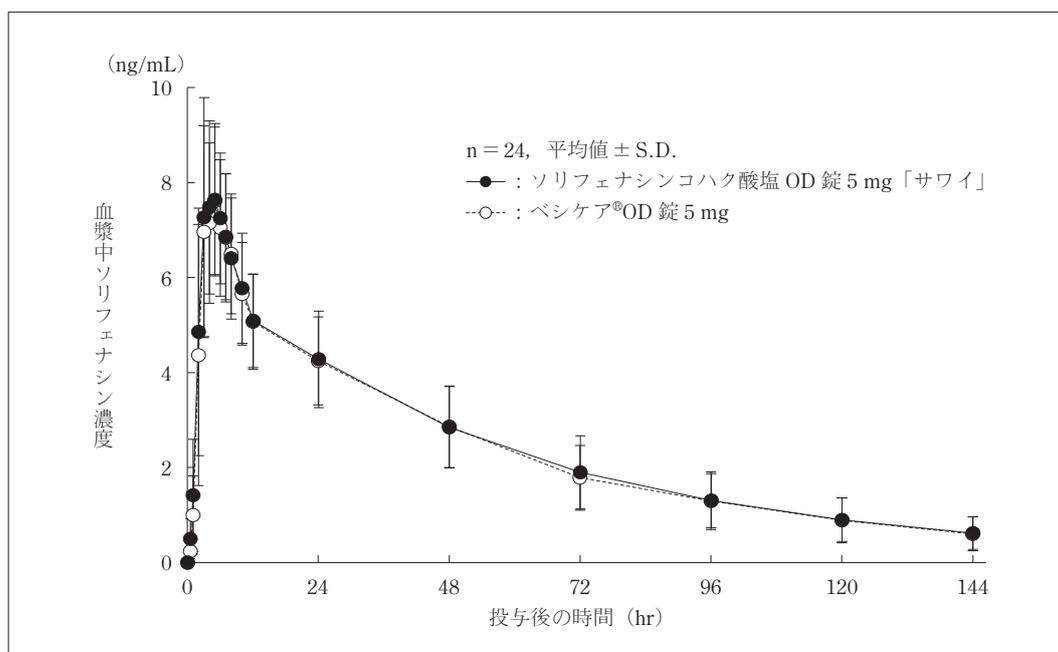


図 7 5 mg OD錠 水なしで服用する試験の血漿中ソリフェナシン濃度

BMIは18.5～24.6(平均21.7)であった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中濃度推移を図5, 各被験者の血漿中濃度推移を図6, 薬物動態パラメータおよび参考パラメータの分散分析結果を表11に示した。血漿中ソリフェナシン濃度は製剤間で類似した推移を示し、いずれのパラメータでも有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中ソリフェナシン濃度より求めたAUC_tおよびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間は、log(0.94)～log(1.06)およびlog(0.95)～log(1.04)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、ソリフェナシンコハク酸塩OD錠5mg「サワイ」とベシケア[®]OD錠5mgは、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(表12)。

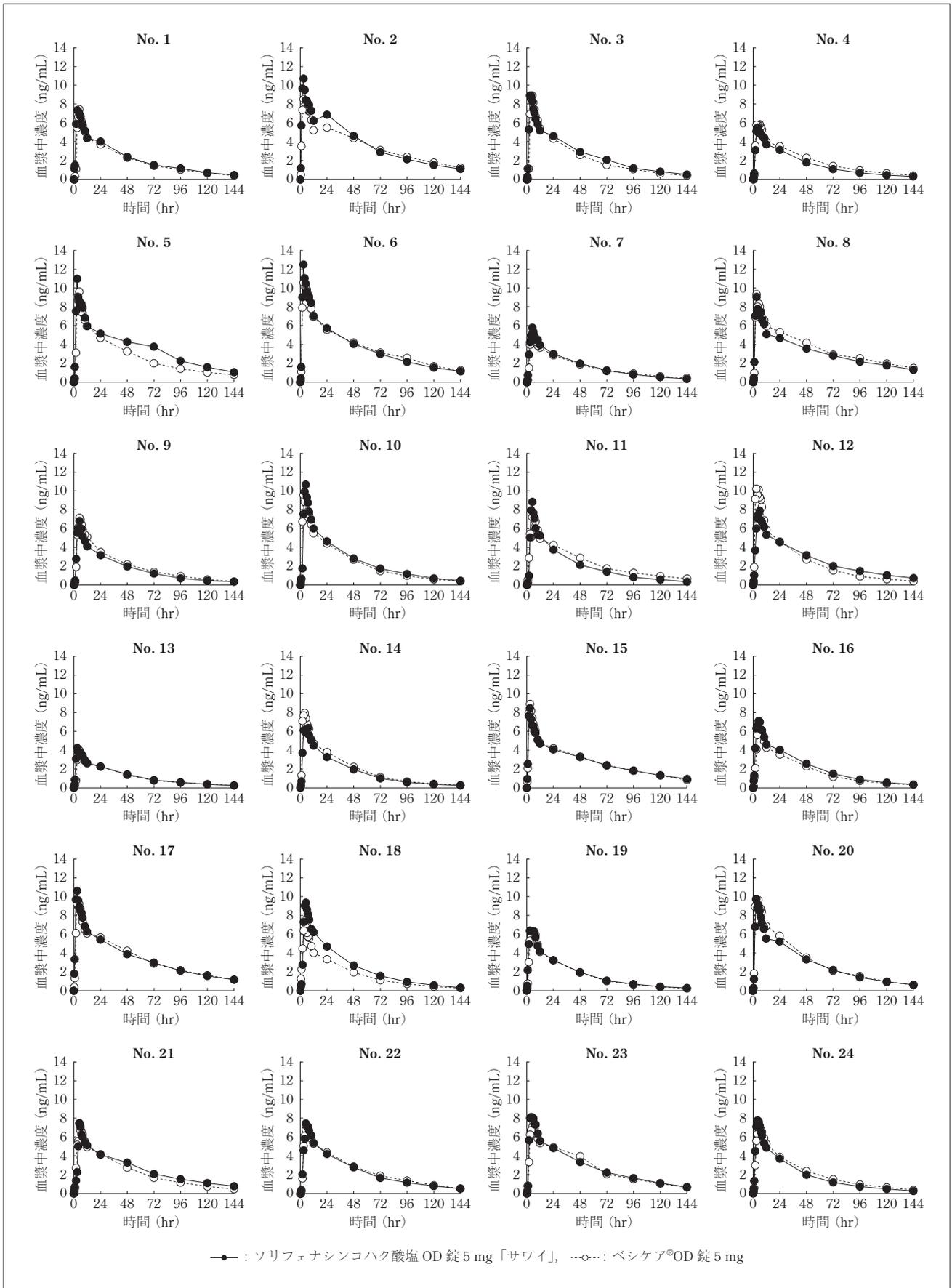


図8 5 mg OD 錠 水なしで服用する試験の各被験者の血漿中ソリフェナシン濃度

表 16 ソリフェナシンコハク酸塩 OD錠 2.5 mg「サワイ」の服用感調査結果 (VAS, n = 23, 平均値 ± S.D.)

項目	ソリフェナシンコハク酸塩 OD錠 2.5 mg「サワイ」
① 飲みやすさ	75.55 ± 17.82
② 崩壊時の苦み	76.80 ± 23.34
③ 服用時のしびれ感	93.52 ± 7.30
④ 薬の甘み	85.89 ± 16.79
⑤ 薬の味	69.48 ± 21.78
⑥ 服用後の後味	74.93 ± 24.53
⑦ 崩壊性	69.52 ± 24.63
⑧ ざらつき感	87.71 ± 11.84

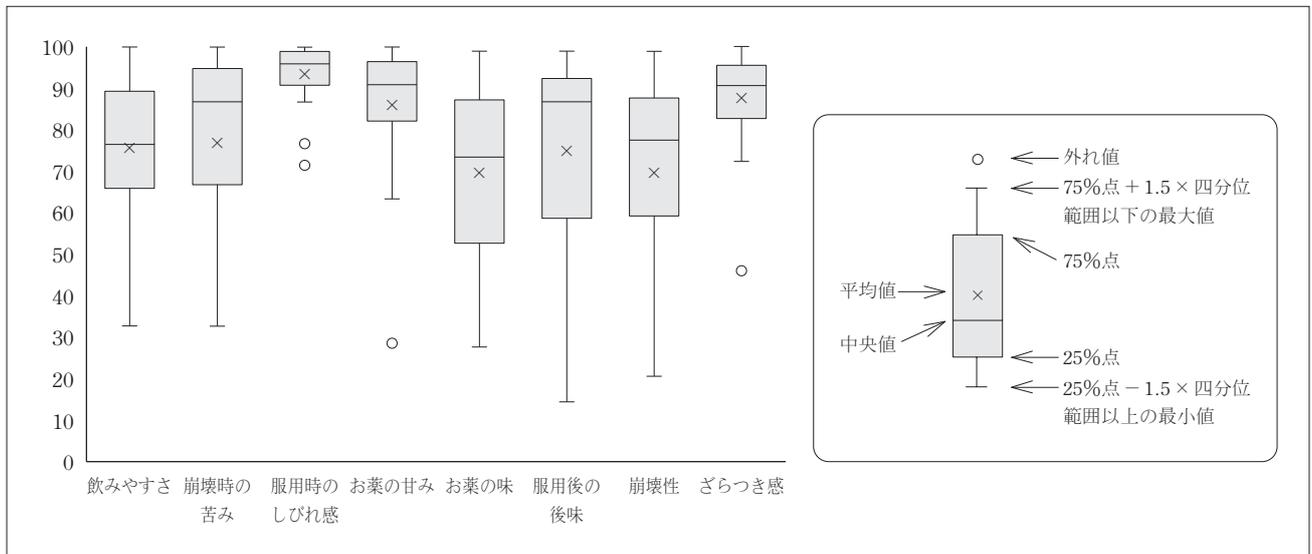


図 9 ソリフェナシンコハク酸塩 OD錠 2.5 mg「サワイ」の服用感調査結果 (VAS, n = 23, 箱ひげ図)

表 17 ソリフェナシンコハク酸塩 OD錠 2.5 mg「サワイ」の口腔内崩壊時間測定結果 (n = 23, 平均値 ± S.D.)

	ソリフェナシンコハク酸塩 OD錠 2.5 mg「サワイ」
口腔内崩壊時間 (秒)	22.17 ± 2.96

3) 生物学的同等性

血漿中ソリフェナシン濃度より求めた AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、 $\log(0.97) \sim \log(1.06)$ および $\log(1.00) \sim \log(1.09)$ であり、いずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。したがって、ソリフェナシンコハク酸塩 OD錠 5 mg「サワイ」とベシケア® OD錠 5 mg は、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 (表 14)。

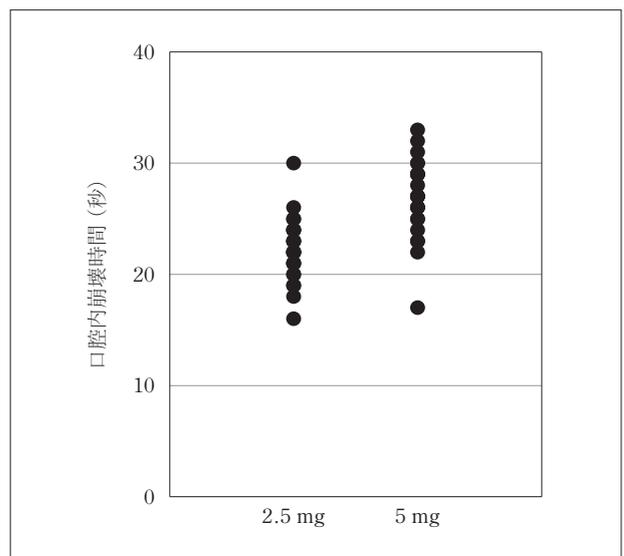


図 10 ソリフェナシンコハク酸塩 OD錠 2.5 mg「サワイ」(n = 23) およびソリフェナシンコハク酸塩 OD錠 5 mg「サワイ」(n = 24) の口腔内崩壊時間測定結果

表 18 ソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠 5 mg 「サワイ」の服用感調査結果 (VAS, n = 24, 平均値 ± S.D.)

項 目	ソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠 5 mg 「サワイ」
① 飲みやすさ	70.35 ± 27.97
② 崩壊時の苦み	71.14 ± 25.13
③ 服用時のしびれ感	94.65 ± 5.44
④ 薬の甘み	75.44 ± 23.73
⑤ 薬の味	68.42 ± 20.82
⑥ 服用後の後味	63.77 ± 29.23
⑦ 崩壊性	52.94 ± 25.38
⑧ ざらつき感	79.65 ± 18.56

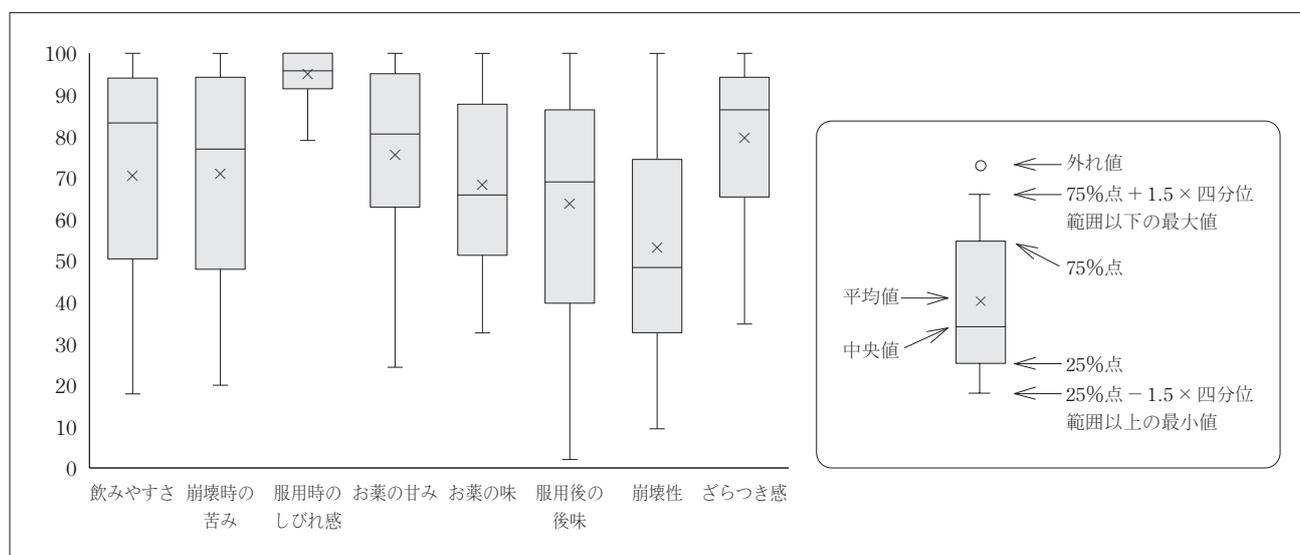


図 11 ソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠 5 mg 「サワイ」の服用感調査結果 (VAS, n = 24, 箱ひげ図)

4) 安全性

本治験において、有害事象は認められなかった。

Ⅲ. 服用感調査および口腔内崩壊時間測定

1. 対象および方法

2.5 mg OD 錠水なしで服用する試験および 5 mg OD 錠水なしで服用する試験において、ソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠 2.5 mg 「サワイ」およびソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠 5 mg 「サワイ」が投与された被験者を対象として、服用感に関する調査を実施した。

表 15 に示す調査項目について、Visual Analogue Scale (VAS) を用いた。長さ 100 mm 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

表 19 ソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠 5 mg 「サワイ」の口腔内崩壊時間測定結果 (n = 24, 平均値 ± S.D.)

	ソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠 5 mg 「サワイ」
口腔内崩壊時間 (秒)	26.88 ± 3.54

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。口腔内崩壊時間測定は、口腔内にソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠 2.5 mg 「サワイ」およびソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠 5 mg 「サワイ」を入れてから崩壊するまでの時間を測定した。

2. 結 果

1) 2.5 mg OD錠 水なしで服用する試験

服用感調査のVASスコアの結果を表16および図9に示した。いずれの調査項目も、スコアの平均値がおおむね60以上であった。

口腔内崩壊時間測定の結果を表17および図10に示した。口腔内崩壊時間の平均値は22.17秒であった。

2) 5 mg OD錠 水なしで服用する試験

服用感調査のVASスコアの結果を表18および図11に示した。いずれの調査項目も、スコアの平均値がおおむね50以上であった。

口腔内崩壊時間測定の結果を表19および図10に示した。口腔内崩壊時間の平均値は26.88秒であった。

考 察

ジェネリック医薬品のソリフェナシンコハク酸塩OD錠2.5 mg「サワイ」およびソリフェナシンコハク酸塩OD錠5 mg「サワイ」について、先発医薬品であるベシケア®OD錠2.5 mgおよびベシケア®OD錠5 mgとの生物学的同等性を検証するため、「水で服用する試験」および「水なしで服用する試験」を、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で行った。

その結果、いずれの試験においても、両製剤のAUC、および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。参考パラメータの分散分析においても、すべてのパラメータで製剤間に有意差は認められなかった。したがって、ソリフェナシンコハク酸塩OD錠2.5 mg「サワイ」およびソリフェナシンコハク酸塩

OD錠5 mg「サワイ」とベシケア®OD錠2.5 mgおよびベシケア®OD錠5 mgは、生物学的に同等であると判定された。また、本試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。

以上の試験結果から、ソリフェナシンコハク酸塩OD錠2.5 mg「サワイ」およびソリフェナシンコハク酸塩OD錠5 mg「サワイ」とベシケア®OD錠2.5 mgおよびベシケア®OD錠5 mgは治療学的に同等であることが確認された。

また、ソリフェナシンコハク酸塩OD錠2.5 mg「サワイ」およびソリフェナシンコハク酸塩OD錠5 mg「サワイ」について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ところ、服薬アドヒアランスの観点において問題はないと考えられた。

利 益 相 反

ソリフェナシンコハク酸塩OD錠2.5 mg「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、「水で服用する試験」は、医療法人相生会 福岡みらい病院で、「水なしで服用する試験」は、医療法人相生会 にしくまもと病院で、ソリフェナシンコハク酸塩OD錠5 mg「サワイ」の生物学的同等性試験は、同様に、医療法人相生会 墨田病院で実施した。

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号にて一部改正）〕
- 2) 財団法人 日本薬剤師研修センター編集：医薬品承認申請ガイドブック2000