



エシタロプラム OD 錠 20 mg 「DSEP」の 生物学的同等性試験

高野和彦^{1)*} / 酒井祐尚²⁾ / 吉村宇一郎³⁾ / 白井貴士³⁾

● 要旨

後発医薬品として開発したエシタロプラム OD 錠 20 mg 「DSEP」と、その先発医薬品であるレクサプロ[®]錠 20 mg との生物学的同等性試験を、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき実施した。

両薬剤を用いて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単回経口投与を行い、血漿中未変化体濃度を測定した。エシタロプラム OD 錠 20 mg 「DSEP」は口腔内崩壊錠であるため、「水なし試験」と「水あり試験」を実施した。得られたパラメータ (AUC_t, C_{max}) について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、いずれの試験においても log(0.80) ~ log(1.25) の範囲であり、両薬剤の生物学的同等性が確認された。また、水なし試験にてエシタロプラム OD 錠 20 mg 「DSEP」の服用感調査及び口腔内崩壊時間を測定した結果、服薬アドヒアランスの観点から問題はないと考えられた。

キーワード : エシタロプラムシュウ酸塩, 口腔内崩壊錠, ジェネリック医薬品, 生物学的同等性試験, 日本人健康成人男性, 服用感, 口腔内崩壊時間

緒 言

エシタロプラムシュウ酸塩 (一般名) は、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor : SSRI) であり、ラセミ体であるシタロプラム臭化水素酸塩の活性本体を光学分割した S-エナンチオマーである。

本邦においては、エシタロプラムシュウ酸塩を有効成分とするレクサプロ[®]錠 20 mg 及びレクサプロ[®]錠 10 mg (製造販売元 : 持田製薬株式会社) が上市されている。

第一三共エスファ株式会社及び田村薬品工業株式会社は、レクサプロ[®]錠 20 mg 及びレクサプロ[®]錠 10 mg と同一の有効成分を同量含有するが、剤形の異なる口腔内崩壊錠のジェネリック医薬品を開発し

た。

エシタロプラム OD 錠 20 mg 「DSEP」とレクサプロ[®]錠 20 mg の生物学的同等性試験は、「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」に従って実施された。また、エシタロプラム OD 錠 20 mg 「DSEP」は口腔内崩壊錠のため、「医薬品承認申請ガイドブック」に従い、「水なし試験」と「水あり試験」を実施した。「水なし試験」では、エシタロプラム OD 錠 20 mg 「DSEP」の服用感及び口腔内崩壊時間の調査も合わせて実施した。

I. 対象と方法

本治験は、医療法人北武会 美しが丘病院の治験審査委員会で承認を得て、薬機法第 14 条第 3 項及

1) 医療法人北武会 美しが丘病院 (〒 004-0839 北海道札幌市清田区真栄 61 番地 1)

2) 第一三共エスファ株式会社 信頼性保証部 (〒 103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1)

3) 田村薬品工業株式会社 研究開発本部 研究開発部 (〒 635-0153 奈良県高市郡高取町下土佐 495-1)

* : 治験責任医師

表1 治験薬の詳細

| 治験薬 | 製剤名 | 製造販売元 | 剤形 | 成分・組成 |
|------|-----------------------------|------------------|-----------------|--|
| 試験製剤 | エシタロプラム OD錠 20 mg 「DSEP」 | 第一三共エスファ 株式会社 | 素錠 (口腔内崩壊錠) | 1錠中、エシタロプラム シュウ酸塩を25.54 mg (エシタロプラムとして 20 mg) を含有 |
| 標準製剤 | レキサプロ [®] 錠 20 mg | 持田製薬株式会社 | フィルム コーティング錠 | |

表2 試験デザイン

| 試験名 | 被験者数 | 第I期 | 休薬期間 | 第II期 |
|-------|------|--------------|------|-------------|
| 水なし試験 | 12 | 試験製剤：1錠（水なし） | 14日間 | 標準製剤：1（水あり） |
| | 12 | 標準製剤：1錠（水あり） | | 試験製剤：1（水なし） |
| 水あり試験 | 12 | 試験製剤：1錠（水あり） | 14日間 | 標準製剤：1（水あり） |
| | 12 | 標準製剤：1錠（水あり） | | 試験製剤：1（水あり） |

び第80条の2、「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）及び当該省令の一部を改正する省令及び「ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則」を遵守して実施した。本治験における「水なし試験」は2021年2月9日～2021年3月23日に、「水あり試験」は2021年2月26日～2021年4月13日に医療法人北武会美しが丘病院にて実施した。

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、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、文書による同意が得られた、20歳以上40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・手術歴がなく、正常な代謝活性を有する志願者の中から、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。

3. 試験デザイン及び投与方法

「水なし試験」及び「水あり試験」共に、ガイドラインに基づいて、無作為化、非盲検、2剤2期のクロスオーバー試験により実施した（表2）。それぞれ第I期及び第II期においてエシタロプラムOD錠20 mg「DSEP」（以下、試験製剤）1錠又はレキサプロ[®]錠20 mg（以下、標準製剤）1錠を投

与した。休薬期間は14日間とした。いずれの試験も、被験者24例を1群12例の2群に設定した。

「水なし試験」では、試験製剤を1錠水なしで唾液とともに単回経口投与、又は標準製剤を1錠水150 mLとともに単回経口投与することとした。

「水あり試験」では、試験製剤を1錠、また標準製剤を1錠水150 mLとともに単回経口投与することとした。

両試験共に、治験薬投与前1時間から投与後4時間まで治験責任医師の指示以外の飲水は禁止とした。また、投与後4時間は絶食とした。

4. 被験者の管理

被験者は、治験薬の投与前日に実施医療機関に入院し、投与5日目の最終採血後の諸検査終了まで、治験責任医師等の管理下におかれた。治験期間中は、飲食物、嗜好品の摂取や姿勢及び運動等を制限した。治験薬投与前7日以内の薬剤の使用を禁止した。第I期及び第II期の食事は同一メニューとした。

5. 観察検査項目・時期

両試験共に、実施する観察・検査項目（表3）及び治験スケジュール（表4）は第I期及び第II期ともに共通とした。治験責任医師又は治験分担医師は、第I期投与後から第II期終了時まで自覚症状・他覚所見を観察した。

6. 血漿中薬物濃度の測定

各投与期ともに治験薬投与前、投与後1, 2, 3,

表3 観察・検査項目

| | |
|-------------|---|
| 医師の診察 | 自覚症状及び他覚所見の調査 |
| 生理学的検査及び心電図 | 血圧・脈拍数 (安静坐位), 体温 (腋窩), 12誘導心電図 (安静臥位) |
| 血液学的検査 | 白血球数, 白血球分類 (好中球, リンパ球, 単球, 好酸球, 好塩基球), 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット値, MCV, MCH, MCHC, 血小板数 |
| 血液生化学的検査 | 総蛋白, アルブミン, アルブミン/グロブリン比, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, AST (GOT), ALT (GPT), ALP, LDH, γ -GTP, 尿素窒素, 尿酸, クレアチニン, 総コレステロール, 中性脂肪, 血糖, 血清電解質 (Na, K, Cl), CRP* |
| 尿検査 | 尿蛋白, 尿糖, ウロビリノーゲン, ビリルビン, ケトン体, 潜血, pH |

*: 各期入院時のみ実施し, 安全性の評価項目とはしない

4, 5, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96時間 (合計13時点) に採血し, 血漿中エスタロプラム濃度を LC-MS/MS 法で測定した。

7. 統計解析

生物学的同等性の評価パラメータとして AUC_t 及び C_{max} を, 参考パラメータとして AUC_{∞} , AUC_t/AUC_{∞} 比, t_{max} , $t_{1/2}$, MRT, kel を求め, それぞれ要約統計量 (例数, 平均値, 標準偏差, 中央値, 最小値及び最大値) を算出した。

8. 生物学的同等性の評価

評価方法はガイドラインに準拠した。生物学的同等性の評価パラメータとして AUC_t 及び C_{max} を, 参考パラメータとして AUC_{∞} , AUC_t/AUC_{∞} 比, t_{max} , $t_{1/2}$, MRT, kel を求め, それぞれ要約統計量 (例数, 平均値, 標準偏差, 中央値, 最小値及び最大値) を算出した。同等性評価パラメータである AUC_t 及び C_{max} については, 試験製剤と標準製剤間の対数値の平均値の差を求め, その90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあるとき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

治験薬投与開始後の治験期間中に被験者に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病又は徴候 (臨床検査値の異常を含む) を有害事象とし, 重症度, 重篤度及び治験薬との因果関係などを判定することとした。有害事象のうち関連性が否定できないものを副作用とした。

II. 結 果

1. 水なし試験

1) 解析した被験者数

第I期治験薬投与後の中止・脱落が1例あった。試験製剤及び標準製剤における, 生物学的同等性解析対象例数はそれぞれ23例, 安全性解析対象例数はそれぞれ24例及び23例であった。

2) 血漿中薬物濃度と薬物動態パラメータ

平均血漿中濃度推移を図1, 各被験者の血漿中濃度推移を付図1, 薬物動態パラメータ及び参考パラメータの要約統計量を表5に示した。試験製剤と標準製剤の薬物動態パラメータはいずれも類似しており, AUC_t/AUC_{∞} 比は両製剤とも80%以上であった。

3) 生物学的同等性

試験製剤及び標準製剤における AUC_t の対数変換値 (平均値 \pm 標準偏差) はそれぞれ 2.8759 ± 0.1093 及び 2.8782 ± 0.1194 , 対数変換値の差 (平均値 \pm 標準偏差) は -0.0023 ± 0.0266 であった。

試験製剤及び標準製剤における C_{max} の対数変換値 (平均値 \pm 標準偏差) はそれぞれ 1.4067 ± 0.0888 及び 1.3980 ± 0.1028 , 対数変換値の差 (平均値 \pm 標準偏差) は 0.0087 ± 0.0527 であった。

生物学的同等性パラメータにおける両製剤の平均値の差の90%信頼区間は, AUC_t で $\log(0.9725) \sim \log(1.0171)$, C_{max} で $\log(0.9766) \sim \log(1.0622)$ で, いずれのパラメータも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲

表4 治験スケジュール

| 日程 | 時刻 | 経過時間 | 被験者の同意 | 被験者選定・登録 | 治験薬投与 | 血漿中濃度測定用採血 | 食事 | 他覚所見 | 自覚症状 | 診察 | 身長・体重 | 尿薬物検査 | 免疫血清学的検査 | 遺伝子多型検査 | 体温 | 血圧・脈拍数 | 心電図 | 採血・採尿 | 臨床検査 |
|----------------------|--------|------|--------|----------|-------|------------|----|------|------|----|-------|-------|----------|---------|----|--------|-----|-------|------|
| スクリーニング (-4週~-2日) | | | ○ | ○ | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | ○ |
| 投与前日 | 夕方 | 入 院 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 17:00頃 | | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ |
| | 19:00 | -14 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1日目 | 23:00 | -10 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 起床後~ | | | | | ○ | | | | ○ | | | | | | ○ | ○ | | ○ |
| | 8:00 | -1 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 9:00 | 0 | | | ○ | | | | | | | | | | | | | | |
| | 10:00 | 1 | | | | ○ | | | | | | | | | | | | | |
| | 11:00 | 2 | | | | ○ | | | | | | | | | | | | | |
| | 12:00 | 3 | | | | ○ | | | | | | | | | | | | | |
| | 13:00 | 4 | | | | ○ | | | | ○ | | | | | | ○ | ○ | | |
| | 14:00 | 5 | | | | ○ | | | | | | | | | | | | | |
| | 15:00 | 6 | | | | ○ | | | | | | | | | | | | | |
| | 17:00 | 8 | | | | ○ | | | | | | | | | | | | | |
| | 19:00 | 10 | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ |
| | 21:00 | 12 | | | | ○ | | | | | | | | | | | | | |
| | 2日目 | 9:00 | 24 | | | | ○ | | | | ○ | | | | | | ○ | ○ | |
| 13:00 | | 28 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 19:00 | | 34 | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ |
| 3日目 | 9:00 | 48 | | | | ○ | | | | | | | | | | ○ | | | |
| | 13:00 | 52 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 19:00 | 58 | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ |
| 4日目 | 9:00 | 72 | | | | ○ | | | | | | | | | | ○ | | | |
| | 13:00 | 76 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 19:00 | 82 | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ |
| 5日目 | 9:00 | 96 | | | | ○ | | | | ○ | | | | | ○ | ○ | | | ○ |
| | 10:00頃 | 退 院 | | | | | | | | | | | | | | | | | |

内であった(表6)。

4) 安全性

有害事象の要約を表7に示した。

第I期及び第II期を通して、試験製剤が24例、標準製剤が23例に投与された。これらの被験者の

うち、有害事象は試験製剤で9例10件、標準製剤で8例8件、副作用は試験製剤で8例9件、標準製剤で7例7件認められた。

有害事象は、「悪心」が試験製剤及び標準製剤でそれぞれ8例及び7例、「嘔吐」が試験製剤で1

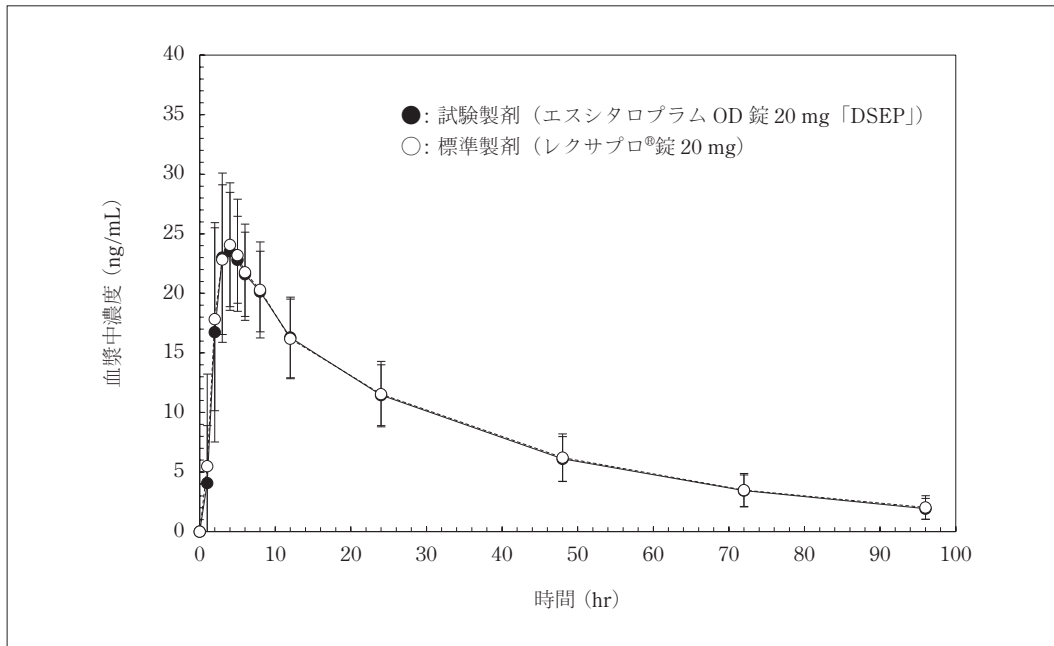


図 1 血漿中エスシタロプラム濃度-時間曲線 [平均値 ± 標準偏差] (水なし試験)

表 5 薬物動態パラメータ及び参考パラメータの要約統計量 [平均値 ± 標準偏差] (水なし試験)

| | AUC _t (ng・hr/mL) | AUC _∞ (ng・hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | t _{max} (hr) | kel (hr ⁻¹) | t _{1/2} (hr) | MRT (hr) | AUC _t /AUC _∞ (%) |
|------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------|---|
| 試験製剤 (N = 23) | 773.342 ± 182.271 | 855.257 ± 224.749 | 26.0068 ± 5.0518 | 3.57 ± 0.84 | 0.0255 ± 0.0044 | 27.9218 ± 4.3480 | 38.7006 ± 6.5831 | 91.1 ± 3.4 |
| 標準製剤 (N = 23) | 781.540 ± 199.215 | 873.012 ± 250.899 | 25.6427 ± 5.6093 | 4.09 ± 1.08 | 0.0249 ± 0.0052 | 28.9050 ± 5.3857 | 39.7081 ± 7.4067 | 90.4 ± 3.9 |

表 6 生物学的同等性解析結果 (水なし試験)

| | AUC _t | C _{max} |
|--|--|--|
| 対数値の平均値の差の 90%信頼区間 対数変換値の差 (平均値 ± 標準偏差) | log(0.9725) ~ log(1.0171) - 0.0023 ± 0.0266 | log(0.9766) ~ log(1.0622) 0.0087 ± 0.0527 |

表 7 有害事象の要約 (水なし試験)

| 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT) | 試験製剤 (N = 24) | | 標準製剤 (N = 23) | |
|--------------------------|---------------|------|---------------|------|
| | 発現例数 (%) | 発現件数 | 発現例数 (%) | 発現件数 |
| 胃腸障害 | 8 (33.3) | 8 | 7 (30.4) | 7 |
| 悪心 | 8 (33.3) | 8 | 7 (30.4) | 7 |
| 嘔吐 | 1 (4.2) | 1 | 0 (0.0) | 0 |
| 神経系障害 | 1 (4.2) | 1 | 1 (4.3) | 1 |
| 失神寸前の状態 | 1 (4.2) | 1 | 1 (4.3) | 1 |

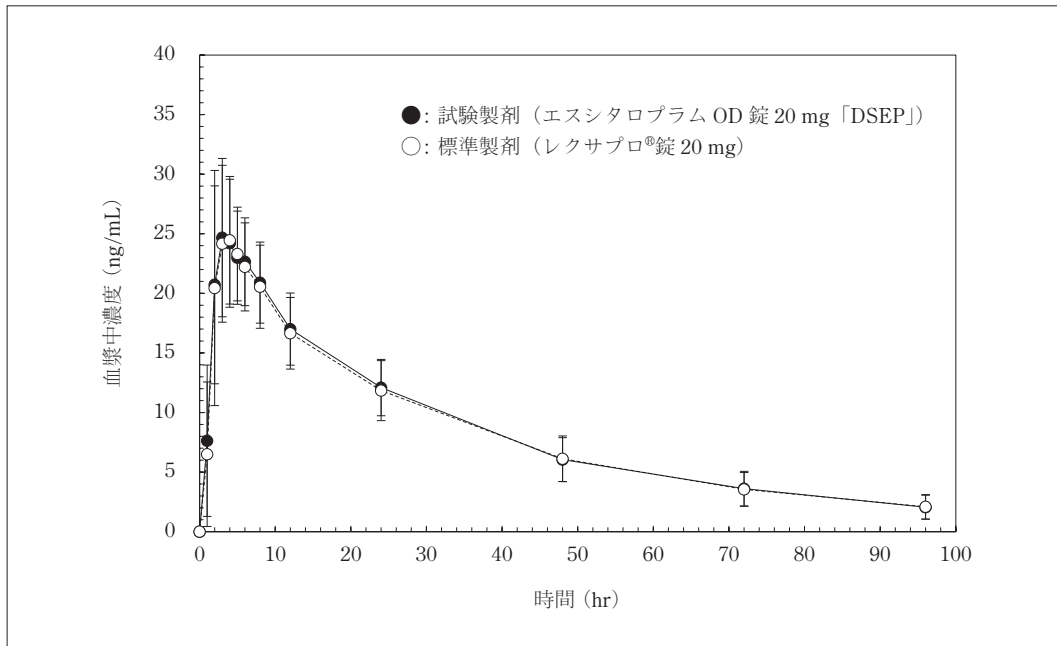


図2 血漿中エスシタロプラム濃度-時間曲線 [平均値±標準偏差] (水あり試験)

表8 薬物動態パラメータ及び参考パラメータの要約統計量 [平均値±標準偏差] (水あり試験)

| | AUC _t (ng·hr/mL) | AUC _∞ (ng·hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | t _{max} (hr) | kel (hr ⁻¹) | t _{1/2} (hr) | MRT (hr) | AUC _t /AUC _∞ (%) |
|----------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------|---|
| 試験製剤 (N=21) | 815.145 ±161.548 | 914.569 ±213.788 | 27.1122 ±4.6964 | 3.05 ±1.07 | 0.0241 ±0.0054 | 30.1174 ±6.323 | 40.3042 ±9.4713 | 89.9 ±4.8 |
| 標準製剤 (N=21) | 804.002 ±181.995 | 904.707 ±235.123 | 26.5068 ±5.6085 | 3.43 ±1.16 | 0.0241 ±0.0055 | 30.2005 ±6.8069 | 40.5408 ±9.8982 | 89.7 ±5.1 |

表9 生物学的同等性解析結果 (水あり試験)

| | AUC _t | C _{max} |
|--------------------|-------------------------|-------------------------|
| 対数値の平均値の差の90%信頼区間 | log(0.9949)~log(1.0527) | log(0.9838)~log(1.0880) |
| 対数変換値の差 (平均値±標準偏差) | 0.0085±0.0458 | 0.0131±0.0669 |

例、「失神寸前の状態」が試験製剤及び標準製剤でそれぞれ1例に認められた。治験薬との因果関係は、悪心及び嘔吐の全例で「明らかに関連あり」、失神寸前の状態の全例で「関連なし」であった。「関連なし」と判定された理由は、いずれも採血に誘発された症状であるためであった。

死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。その他、臨床検査、生理学的検査及び心電図検査で逸脱値が散見されたものの、いずれも臨床的に問題のある逸脱値ではなかった。治験責任医師による安全性についての総合判定は全例で「問題なし」であった。

2. 水あり試験

1) 解析した被験者数

第I期治験薬投与後の中止・脱落例数が1例あり、第II期入院前の中止・脱落例数が2例であった。試験製剤群及び標準製剤群における生物学的同等性解析対象例数はそれぞれ21例、安全性解析対象例数はそれぞれ22例及び23例であった。

2) 血漿中薬物濃度と薬物動態パラメータ

平均血漿中濃度推移を図2、各被験者の血漿中濃度推移を付図2、薬物動態パラメータ及び参考パラメータの要約統計量を表8に示した。試験製剤と標準製剤の薬物動態パラメータはいずれも類似して

表 10 有害事象の要約 (水あり試験)

| 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT) | 試験製剤 (N = 22) | | 標準製剤 (N = 23) | |
|--------------------------|---------------|------|---------------|------|
| | 発現例数 (%) | 発現件数 | 発現例数 (%) | 発現件数 |
| 胃腸障害 | 9 (40.9) | 9 | 4 (17.4) | 4 |
| 悪心 | 9 (40.9) | 9 | 4 (17.4) | 4 |
| 臨床検査 | 0 (0.0) | 0 | 1 (4.3) | 1 |
| 好中球数減少 | 0 (0.0) | 0 | 1 (4.3) | 1 |
| 白血球数減少 | 0 (0.0) | 0 | 1 (4.3) | 1 |
| 代謝および栄養障害 | 0 (0.0) | 0 | 1 (4.3) | 1 |
| 食欲減退 | 0 (0.0) | 0 | 1 (4.3) | 1 |
| 神経系障害 | 1 (4.5) | 1 | 5 (21.7) | 5 |
| 失神寸前の状態 | 1 (4.5) | 1 | 5 (21.7) | 5 |
| 呼吸器, 胸郭および縦隔障害 | 0 (0.0) | 0 | 1 (4.3) | 1 |
| 過換気 | 0 (0.0) | 0 | 1 (4.3) | 1 |

おり, AUC_t/AUC_{∞} 比は両製剤とも80%以上であった。

3) 生物学的同等性

試験製剤及び標準製剤における AUC_t の対数変換値 (平均値 ± 標準偏差) はそれぞれ 2.9031 ± 0.0868 及び 2.8946 ± 0.0992 , 対数変換値の差 (平均値 ± 標準偏差) は 0.0085 ± 0.0458 であった。

試験製剤及び標準製剤における C_{max} の対数変換値 (平均値 ± 標準偏差) はそれぞれ 1.4268 ± 0.0770 及び 1.4137 ± 0.0954 , 対数変換値の差 (平均値 ± 標準偏差) は 0.0131 ± 0.0669 であった。

生物学的同等性パラメータにおける両製剤の平均値の差の90%信頼区間は, AUC_t で $\log(0.9949) \sim \log(1.0527)$, C_{max} で $\log(0.9838) \sim \log(1.0880)$ で, いずれのパラメータも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった (表9)。

4) 安全性

有害事象の要約を表10に示した。

第I期及び第II期を通して, 試験製剤が22例, 標準製剤が23例に投与された。これらの被験者のうち, 有害事象は試験製剤で10例10件, 標準製剤で10例13件, 副作用は試験製剤で9例9件, 標準製剤で6例7件認められた。

有害事象は, 「悪心」が試験製剤及び標準製剤でそれぞれ9例及び4例, 「失神寸前の状態」が試験製剤及び標準製剤でそれぞれ1例及び5例, 「好中

球数減少」「白血球数減少」「食欲減退」及び「過換気」が標準製剤でそれぞれ1例に認められた。1例に標準製剤投与後に過換気が発現し, 治験継続不可と判断されたため, 当該被験者の治験を中止した。治験薬との因果関係は, 治験参加及び採血に対する不安・緊張によるものと判断されたため, 「関連なし」であった。その他の有害事象では, 治験薬との因果関係は, 悪心の全例及び食欲減退の1例では「明らかに関連あり」, 好中球数減少及び白血球数減少のそれぞれ1例では「関連ないともいえない」, 失神寸前の状態では全例で「関連なし」であった。「関連なし」と判定された理由は, いずれも採血に誘発された症状であるためであった。

死亡, その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。その他, 臨床検査, 生理学的検査及び心電図検査で逸脱値が散見されたものの, いずれも臨床的に問題のある逸脱値ではなかった。治験責任医師による安全性についての総合判定は全例で「問題なし」であった。

III. 「水なし試験」における試験製剤の服用感調査と口腔内崩壊時間

1. 対象被験者と方法

「水なし試験」において, エスシタロプラム OD錠 20 mg 「DSEP」が投与された被験者を対象に, 服用感と口腔内崩壊時間に関する調査を実施した。

表 11 アンケートの調査項目

| 調査項目 | VAS (0 ~ 100) |
|----------|----------------|
| 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 お薬の味 | 気になる～気にならない |
| ④ 服用後の後味 | 悪い～良い |
| ⑤ ざらつき感 | 気になる～気にならない |
| ⑥ 崩壊性 | なかなか崩れない～すぐ崩れる |

表 11 に示す調査項目①～⑥について、Visual Analogue Scale (VAS) を用いて試験製剤の服用感アンケートを実施し、服薬アドヒアランスへの影響を検討した。一定の長さの直線を用い、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測定し、VAS スコアとした。

調査項目⑦として口腔内崩壊時間を測定した。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。

2. 結 果

同意が得られた被験者 24 例で実施した。未回答の被験者は調査項目③及び⑥で 2 例、調査項目⑤で 1 例であり、いずれも解析対象より除外とした。調査項目⑦では解析対象からの除外は認められなかった。調査項目①～⑥について、平均 VAS スコア及び標準偏差を図 3 及び表 12 に示した。調査項目⑦の口腔内崩壊時間は、 38.33 ± 9.42 秒（平均値 ± 標準偏差）であった。

IV. 考察とまとめ

エシタロプラム OD 錠 20 mg 「DSEP」とレクサプロ[®]錠 20 mg の生物学的同等性を評価するため、生物学的同等性試験ガイドラインに従い日本人

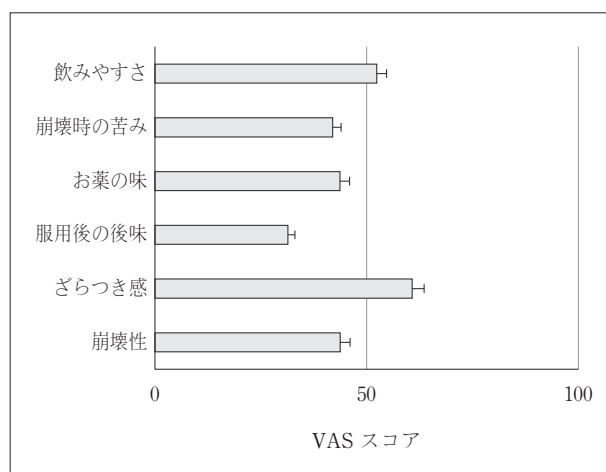


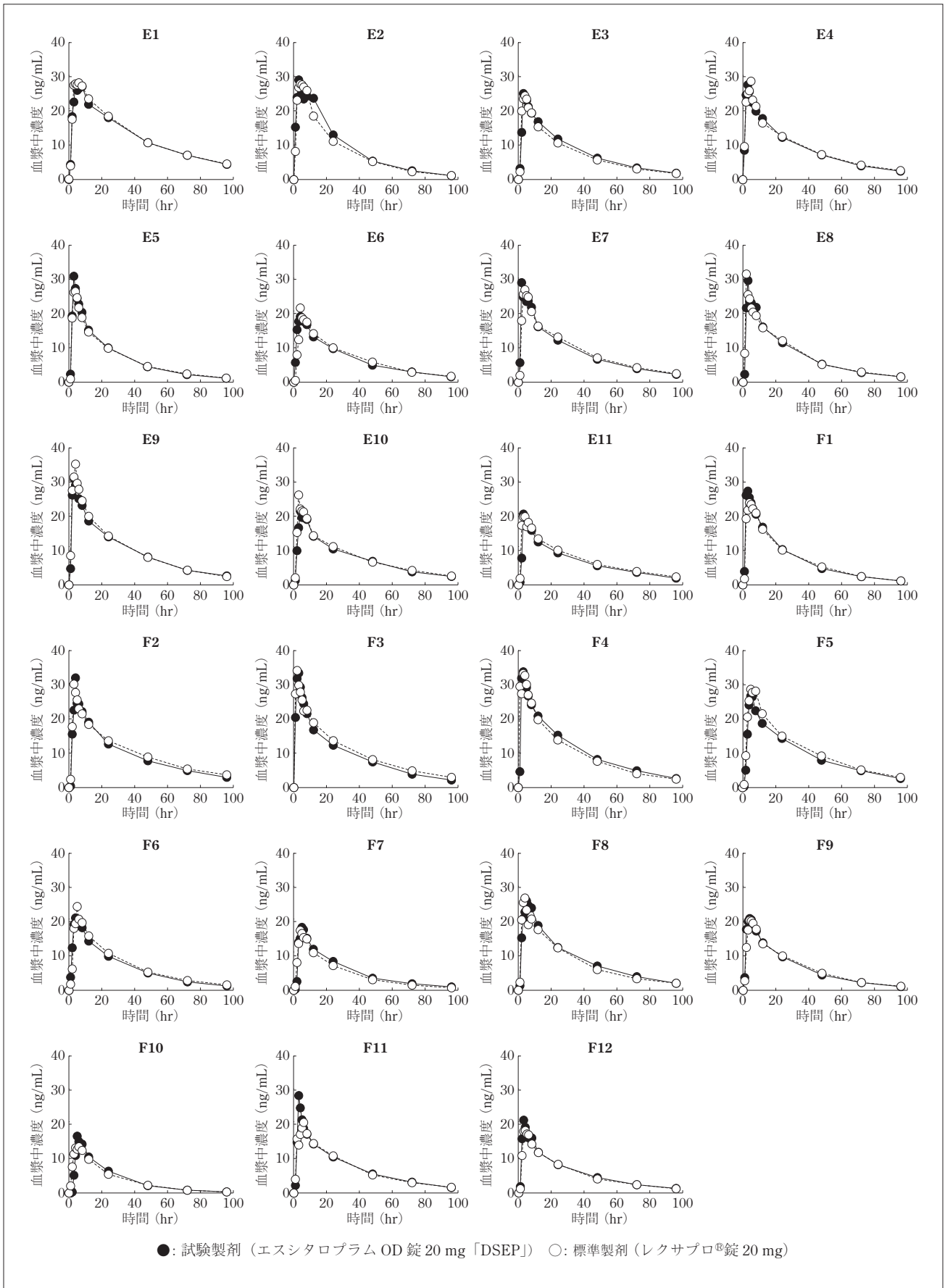
図 3 平均 VAS スコア

表 12 試験製剤の平均 VAS スコア及び標準偏差 (平均値 ± 標準偏差)

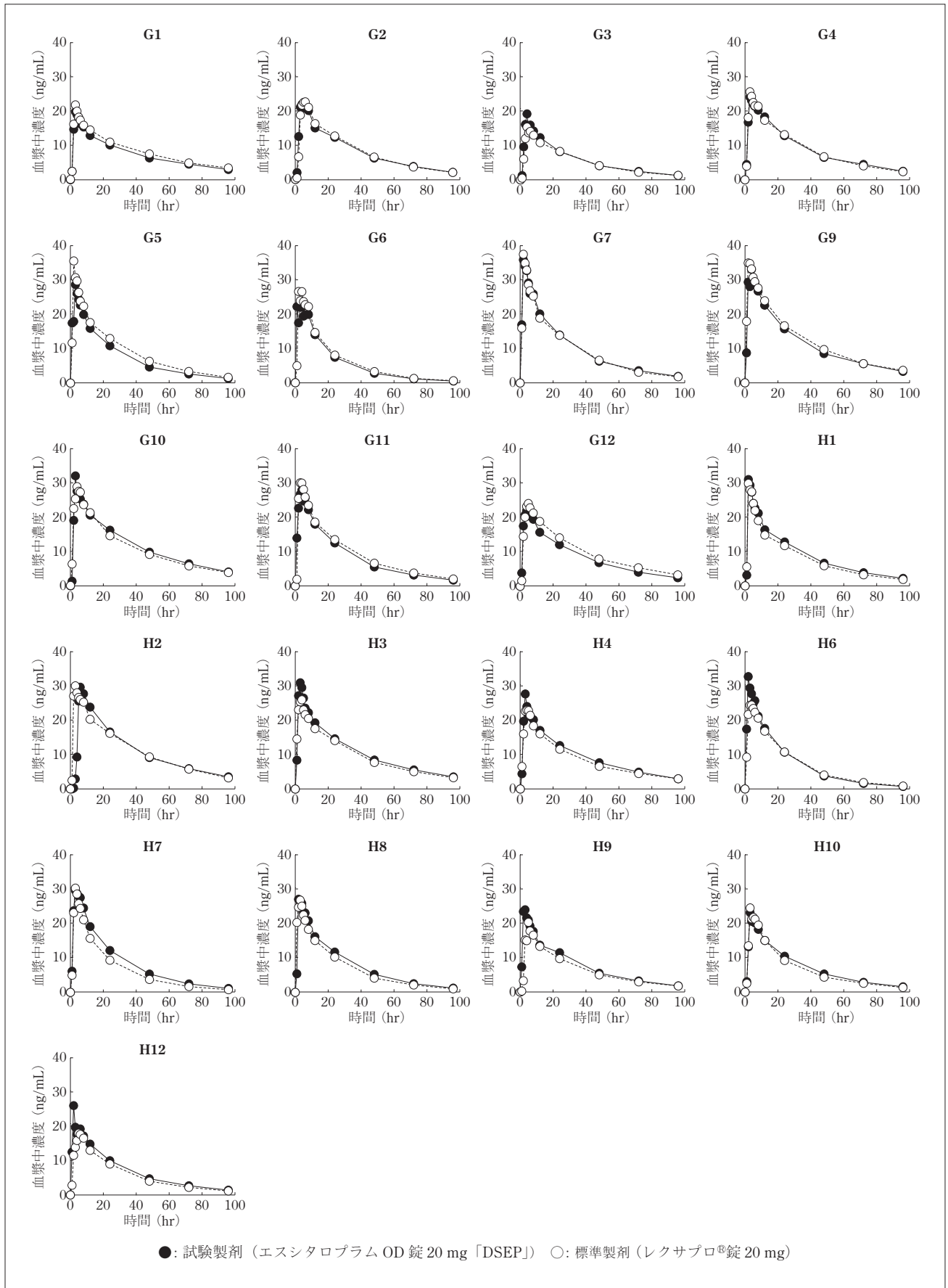
| 項目 | 試験製剤 |
|----------|--------------|
| ① 飲みやすさ | 52.37 ± 2.33 |
| ② 崩壊時の苦味 | 41.97 ± 1.98 |
| ③ お薬の味 | 43.68 ± 2.27 |
| ④ 服用後の後味 | 31.40 ± 1.65 |
| ⑤ ざらつき感 | 60.73 ± 2.82 |
| ⑥ 崩壊性 | 43.73 ± 2.34 |

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単回経口投与を行った。エシタロプラム OD 錠 20 mg 「DSEP」は口腔内崩壊錠であることから、「水なし試験」及び「水あり試験」を実施した。その結果、いずれの試験においても生物学的パラメータ (AUC_t, C_{max}) の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲であり、両製剤の生物学的同等性が確認された。

エシタロプラム OD 錠 20 mg 「DSEP」の「水なし試験」における服用感調査及び口腔内崩壊時間を測定した結果、服薬アドヒアランスの観点から問題はないと考えられた。



付図1 各被験者の血漿中濃度推移 (水なし試験)



付図2 各被験者の血漿中濃度推移 (水あり試験)