

## 原 著

## フェソテロジンフマル酸塩徐放錠4mg/8mg「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験

萩 原 千 晴<sup>1</sup>  
堀 優 太<sup>1</sup>  
佐々木 啓 徳<sup>1</sup>  
干 野 英 明<sup>2,\*</sup>  
大 西 明 弘<sup>3,\*\*</sup>

## 要 旨

ジェネリック医薬品のフェソテロジンフマル酸塩徐放錠4mg/8mg「サワイ」と先発医薬品であるトビエース<sup>®</sup>錠4mg/8mg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法による生物学的同等性試験を行った。本剤は経口徐放性製剤であることから、絶食投与試験および食後投与試験を実施した。

試験薬投与後、最終採血時点までの血漿中トルテロジン5-ヒドロキシメチル体 (5-HMT) 濃度を測定し、有効成分の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>t</sub>) と最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) 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、いずれの試験においても、両製剤のAUC<sub>t</sub>とC<sub>max</sub>の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、生物学的同等性の判定基準を満たした。

すべての試験において有害事象は、認められなかった。

以上の結果より、フェソテロジンフマル酸塩徐放錠4mg/8mg「サワイ」は、トビエース錠4mg/8mgとの生物学的同等性が検証された。

1：沢井製薬株式会社 開発部

2：医療法人社団慈昂会 白石内科クリニック

3：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 大阪市淀川区宮原5-2-30

## Bioequivalence Study of Fesoterodine Fumarate Extended-Release Tablets 4mg/8mg “Sawai” in Healthy Volunteers

Chiharu Hagiwara<sup>1</sup>, Yuta Hori<sup>1</sup>, Yoshinori Sasaki<sup>1</sup>, Hideaki Hoshino<sup>2</sup> and Akihiro Ohnishi<sup>3</sup>

1 : Development department, Sawai Pharmaceutical Co., Ltd.

2 : Shiroishi Internal Medicine Clinic

3 : Departments of Laboratory Medicine, The Jikei University School of Medicine

Corresponding author : Yoshinori Sasaki

Development department, Sawai Pharmaceutical Co., Ltd.

2-30, Miyahara 5-chome, Yodogawa-ku, Osaka 532-0003

### はじめに

フェソテロジンは経口投与後、速やかに活性代謝物であるトルテロジン5-ヒドロキシメチル体 (5-HMT) に加水分解される。フェソテロジンおよび5-HMTはいずれもムスカリン受容体を選択的な結合親和性を有するが、5-HMTのムスカリン受容体に対する親和性はフェソテロジンと比べ100倍以上強く、また、ヒトにおいてフェソテロジンは経口投与後に血漿中で検出されない。したがってフェソテロジン投与による膀胱収縮抑制作用は、5-HMTが膀胱平滑筋のムスカリン受容体を阻害することにより発現すると考えられる<sup>1)</sup>。

わが国では、フェソテロジンフマル酸塩製剤としてトビエス<sup>®</sup>錠4mg/8mg (ファイザー株式会社) が上市されている。

フェソテロジンフマル酸塩徐放錠4mg/8mg「サワイ」は、1錠中にフェソテロジンフマル酸塩をそれぞれ4.0mgまたは8.0mg含有する製剤で、先発医薬品であるトビエス錠4mg/8mgと同一の有効成分をそれぞれ同量含有する同一剤形のジェネリック医薬品として沢井製薬株式会社に開発された過活動膀胱・神経因性膀胱治療剤である。

フェソテロジンフマル酸塩徐放錠4mg/8mg「サワイ」の医薬品製造販売承認申請に際し、

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」<sup>2)</sup>に従い、トビエス錠4mg/8mgを対照とする生物学的同等性試験を実施したので、以下に報告する。

なお、本剤は経口徐放性製剤であることから、それぞれの含量で絶食投与試験および食後投与試験を行った (以下、総称して本治験とする)。

### 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、医療法人社団慈恵会 福住内科クリニック 治験審査委員会 (白石内科クリニックより委託) で承認を得た治験実施計画書を遵守して、2023年3月から2024年9月に、いずれも白石内科クリニックにて実施された。

#### 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、フェソテロジンに特徴的な副作用の発現リスクを回避または軽減するために設定した適格性基準〔表2-(1)および表2-(2)〕を満たし、か

表1 治験薬

| 治験薬  | 名称                        | 製造販売元     | 剤形  | 成分・組成                       |
|------|---------------------------|-----------|-----|-----------------------------|
| 試験製剤 | フェソテロジンフマル酸塩錠<br>4mg「サワイ」 | 沢井製薬株式会社  | 徐放錠 | 1錠中フェソテロジンフマル酸塩<br>4.0mgを含有 |
| 標準製剤 | トビエース錠4mg                 | ファイザー株式会社 |     |                             |
| 試験製剤 | フェソテロジンフマル酸塩錠<br>8mg「サワイ」 | 沢井製薬株式会社  | 徐放錠 | 1錠中フェソテロジンフマル酸塩<br>8.0mgを含有 |
| 標準製剤 | トビエース錠8mg                 | ファイザー株式会社 |     |                             |

表2-(1) 適格性基準 (4mg絶食・食後投与試験)

【選択基準】

事前検診時に適否の確認を行い、以下に示す選択基準のすべてを満たす者を本治験の被験者として適格であると判断した。

- ①同意取得時の年齢が18歳以上45歳未満の日本人健康成人男性
- ②体重が50kg以上80kg以下の者
- ③BMI「体重(kg)/[身長(m)]<sup>2</sup>」が18.5以上25.0未満の範囲にある者(小数点第2位切り捨て)
- ④事前検診の結果を考慮し、治験責任医師または治験分担医師が本治験の被験者として適格と判断した者
- ⑤治験参加中の遵守事項に従い、治験実施計画書に定めた診察・検査を受け、自覚症状などの申告ができる者

【除外基準】

事前検診時に適否の確認を行い、以下に示す除外基準のいずれにも該当しない者を本治験の被験者として適格であると判断した。

- ①尿閉を有する者
- ②眼圧が調節できない閉塞隅角緑内障の者
- ③幽門、十二指腸または腸管が閉塞している患者および麻痺性イレウスのある者
- ④胃アトニーまたは腸アトニーのある者
- ⑤重症筋無力症の者
- ⑥薬物動態および安全性に影響を及ぼすと考えられる消化管・心臓・肝臓・腎臓・血液等の疾患がある者、またはその既往歴がある者
- ⑦事前検診の臨床検査でALTが45U/Lを超えた者
- ⑧事前検診の12誘導心電図でWPW症候群、完全右脚ブロック、Brugada症候群と判定された者(機器自動判定を含む)
- ⑨胃腸管部位に胃切除、胃腸縫合術、腸管切除などの大きな手術歴がある者(虫垂切除術および鼠径ヘルニア修復術は可とする)
- ⑩脳血管障害、血栓塞栓症、虚血性心疾患、自己免疫疾患、痙攣性疾患(てんかんを含む)など、重大な疾患の既往がある者
- ⑪薬物に対する過敏症・薬物に対するアレルギーなどがある者
- ⑫アルコールあるいは薬物依存者
- ⑬第Ⅰ期治験薬投与前12週間以内に臨床試験に参加し、他の治験薬の投与を受けた者(健康食品の臨床試験は第Ⅰ期治験薬投与前4週間以内とする)
- ⑭第Ⅰ期治験薬投与前4週間以内に200mLまたは12週間以内に400mLを超えるような採血(献血など)、もしくは、治験薬投与前2週間以内に成分献血を実施した者
- ⑮事前検診の免疫学的検査で陽性が確認された者
- ⑯その他、治験責任医師または治験分担医師により治験参加に不適格と判断された者

表2-(2) 適格性基準 (8mg絶食・食後投与試験)

#### 【選択基準】

事前検診時に適否の確認を行い、以下に示す選択基準のすべてを満たす者を本治験の被験者として適格であると判断した。

- ①同意取得時の年齢が20歳以上45歳未満の日本人健康成人男性
- ②体重が50kg以上80kg以下の者
- ③BMI「体重 (kg)/[身長 (m)]<sup>2</sup>」が18.5以上25.0未満の範囲にある者 (小数点第2位切り捨て)
- ④事前検診の結果を考慮し、治験責任医師または治験分担医師が本治験の被験者として適格と判断した者
- ⑤治験参加中の遵守事項に従い、治験実施計画書に定めた診察・検査を受け、自覚症状などの申告ができる者

#### 【除外基準】

事前検診時に適否の確認を行い、以下に示す除外基準のいずれにも該当しない者を本治験の被験者として適格であると判断した。

- ①尿閉を有する者
- ②眼圧が調節できない閉塞隅角緑内障の者
- ③幽門、十二指腸または腸管が閉塞している患者および麻痺性イレウスのある者
- ④胃アトニーまたは腸アトニーのある者
- ⑤重症筋無力症の者
- ⑥薬物動態および安全性に影響を及ぼすと考えられる消化管・心臓・肝臓・腎臓・血液等の疾患がある者、またはその既往歴がある者
- ⑦事前検診の臨床検査でALTが45U/Lを超えた者
- ⑧事前検診の12誘導心電図でWPW症候群、完全右脚ブロック、Brugada症候群と判定された者 (機器自動判定を含む)
- ⑨胃腸管部位に胃切除、胃腸縫合術、腸管切除などの大きな手術歴がある者 (虫垂切除術および鼠径ヘルニア修復術は可とする)
- ⑩薬物に対する過敏症・薬物に対するアレルギーなどがある者
- ⑪アルコールあるいは薬物依存者
- ⑫第Ⅰ期治験薬投与前12週間以内に臨床試験に参加し、他の治験薬の投与を受けた者 (健康食品の臨床試験は第Ⅰ期治験薬投与前4週間以内とする)
- ⑬第Ⅰ期治験薬投与前4週間以内に200mLまたは12週間以内に400mLを超えるような採血 (献血など)、もしくは、治験薬投与前2週間以内に成分献血を実施した者
- ⑭事前検診の免疫学的検査で陽性が確認された者
- ⑮その他、治験責任医師または治験分担医師により治験参加に不適格と判断された者

つ薬物に対するアレルギーや、薬物動態および安全性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

治験デザイン (表3) は2剤2期のクロスオーバー法とし、各試験について、下記に示す数の被験者をそれぞれ2群に無作為に割り付けて実施した。

4mg絶食投与試験: 被験者56例 (1群28例)

4mg食後投与試験: 被験者34例 (1群17例)

8mg絶食投与試験: 被験者44例 (1群22例)

8mg食後投与試験: 被験者34例 (1群17例)

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、治験薬を投与した。

治験薬投与前後は規定の時間絶飲および絶食とした。休薬期間は7日間以上とした。

### 4. 投与方法

各試験について、下記の方法で治験薬を投与した。

4mg/8mg絶食投与試験: 10時間以上の絶食下で、治験薬1錠を水150mLとともに服用させた。

4mg/8mg食後投与試験: 高脂肪食 (900kcal

表3 治験デザイン

| 用量  | 試験     | 被験者数 | 第Ⅰ期                       | 休薬期間  | 第Ⅱ期                       |
|-----|--------|------|---------------------------|-------|---------------------------|
| 4mg | 絶食投与試験 | 28   | トビエース錠4mg                 | 7日間以上 | フェソテロジンフマル酸塩錠<br>4mg「サワイ」 |
|     |        | 28   | フェソテロジンフマル酸塩錠<br>4mg「サワイ」 |       | トビエース錠4mg                 |
|     | 食後投与試験 | 17   | トビエース錠4mg                 | 7日間以上 | フェソテロジンフマル酸塩錠<br>4mg「サワイ」 |
|     |        | 17   | フェソテロジンフマル酸塩錠<br>4mg「サワイ」 |       | トビエース錠4mg                 |
| 8mg | 絶食投与試験 | 22   | トビエース錠8mg                 | 7日間以上 | フェソテロジンフマル酸塩錠<br>8mg「サワイ」 |
|     |        | 22   | フェソテロジンフマル酸塩錠<br>8mg「サワイ」 |       | トビエース錠8mg                 |
|     | 食後投与試験 | 17   | トビエース錠8mg                 | 7日間以上 | フェソテロジンフマル酸塩錠<br>8mg「サワイ」 |
|     |        | 17   | フェソテロジンフマル酸塩錠<br>8mg「サワイ」 |       | トビエース錠8mg                 |

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20分以内に摂り、食後10分以内に治験薬1錠を水150mLとともに服用させた。

## 5. 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、喫煙、姿勢および行動・運動等を管理した。入院期間中の食事は、各期同一の献立とした。

## 6. 観察検査項目・時期

各投与試験の治験スケジュール表〔表4-(1)、表4-(2)、表4-(3)、および表4-(4)〕に従い、各観察検査〔表5-(1)および表5-(2)〕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。

## 7. 血漿中薬物濃度の測定

各試験について、下記の時間の血漿中5-HMT濃度をLC/MS法で測定した。

4mg絶食投与試験：治験薬投与前、投与後

1, 2, 3, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 7, 8, 10, 12, 24, 36時間（合計15時点）

4mg食後投与試験：治験薬投与前、投与後1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 15, 24, 36時間（合計13時点）

8mg絶食投与試験：治験薬投与前、投与後1, 2, 3, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48時間（合計15時点）

8mg食後投与試験：治験薬投与前、投与後1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48時間（合計13時点）

## 8. 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<sub>t</sub>)と最高血漿中濃度(C<sub>max</sub>)を生物学的同等性評価のパラメータとし、両製剤の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<sub>∞</sub>、MRT、kelおよびt<sub>max</sub>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(イーピーエス株式会社)を用いた。

表4-(1) 4mg絶食投与試験の治験スケジュール表

| 試験日            | 時刻    | 経過時間<br>(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 | 体温 | 血圧・脈拍数 | 12誘導心電図 | 臨床検査   |        |                    | PCR検査 | SARS-CoV-2 | 食事 |
|----------------|-------|--------------|-------|---------|-----------|-------|------|----|--------|---------|--------|--------|--------------------|-------|------------|----|
|                |       |              |       |         |           |       |      |    |        |         | 尿中薬物検査 | 免疫学的検査 | 血液生化学的検査<br>血液学的検査 |       |            |    |
| 同 意 取 得        |       |              |       |         |           |       |      |    |        |         |        |        |                    |       |            |    |
| 事前検診           | －     | －            |       |         |           | ○     | ○    | ○  | ○      | ○       | ○      | ○      |                    |       |            |    |
| 入院前            | －     | －            |       |         |           |       |      |    |        |         |        |        |                    | ○     |            |    |
| 入院1日目<br>(入院日) | －     | 入 院          |       |         |           |       |      |    |        |         |        |        |                    |       |            |    |
|                | －     | －            |       |         |           |       |      | ○  |        |         |        |        | ○                  |       |            |    |
|                | 13：00 | －            |       |         |           |       |      |    |        |         |        |        |                    |       |            | ○  |
|                | 19：00 | －            |       |         |           |       |      |    |        |         |        |        |                    |       |            | ○  |
| 入院2日目<br>(投与日) | 7：00  | －            |       | ○       |           | ○     |      | ○  | ○      | ○       |        |        |                    |       |            |    |
|                | 9：00  | 0            | ○     |         | ↓         |       |      |    |        |         |        |        |                    |       |            |    |
|                | 10：00 | 1            |       | ○       |           |       |      |    |        |         |        |        |                    |       |            |    |
|                | 11：00 | 2            |       | ○       |           |       |      |    |        |         |        |        |                    |       |            |    |
|                | 12：00 | 3            |       | ○       |           |       |      |    |        |         |        |        |                    |       |            |    |
|                | 13：00 | 4            |       | ○       |           |       |      |    |        |         |        |        |                    |       |            | ○  |
|                | 13：30 | 4.5          |       | ○       |           |       |      |    |        |         |        |        |                    |       |            |    |
|                | 14：00 | 5            |       | ○       |           |       | ○    |    | ○      | ○       | ○      |        |                    |       |            |    |
|                | 14：30 | 5.5          |       | ○       |           |       |      |    |        |         |        |        |                    |       |            |    |
|                | 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 | －            |       |         |           |       |      |    |        |         |        |        |                    |       |            | ○  |
|                | 21：00 | 36           |       | ○       |           |       |      |    |        |         |        |        |                    |       |            |    |
| 入院4日目<br>(退院日) | 9：00  | 48           |       |         | ↓         | ○     |      | ○  | ○      | ○       |        | ○      |                    |       |            |    |
|                | －     | 退 院          |       |         |           |       |      |    |        |         |        |        |                    |       |            |    |

すべてのポイントにおいて薬物動態用採血を優先した。  
原則として、治験薬投与および採血は、被験者番号順に一定間隔で実施した。  
事前検診後のスケジュールは、各期共通とした。

表4-(2) 4mg食後投与試験の治験スケジュール表

| 試験日            | 時刻    | 経過時間<br>(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 | 体温 | 血圧・脈拍数 | 12誘導心電図 | 臨床検査   |        |                           | SARS-CoV-2<br>PCR検査 | 食事 |   |
|----------------|-------|--------------|-------|---------|------------------------------------------------------------------------------------|-------|------|----|--------|---------|--------|--------|---------------------------|---------------------|----|---|
|                |       |              |       |         |                                                                                    |       |      |    |        |         | 尿中薬物検査 | 免疫学的検査 | 血液生化学的検査<br>血液学的検査<br>尿検査 |                     |    |   |
| 同 意 取 得        |       |              |       |         |                                                                                    |       |      |    |        |         |        |        |                           |                     |    |   |
| 事前検診           | －     | －            |       |         |                                                                                    | ○     | ○    | ○  | ○      | ○       | ○      | ○      |                           |                     |    |   |
| 入院前            | －     | －            |       |         |                                                                                    |       |      |    |        |         |        |        |                           | ○                   |    |   |
| 入院1日目<br>(入院日) | －     | 入 院          |       |         |                                                                                    |       |      |    |        |         |        |        |                           |                     |    |   |
|                |       | －            |       |         |                                                                                    |       |      | ○  |        |         |        |        | ○                         |                     |    |   |
|                | 13：00 | －            |       |         |                                                                                    |       |      |    |        |         |        |        |                           |                     | ○  |   |
|                | 19：00 | －            |       |         |                                                                                    |       |      |    |        |         |        |        |                           |                     | ○  |   |
| 入院2日目<br>(投与日) | 7：00  | －            |       | ○       |                                                                                    | ○     |      | ○  | ○      | ○       |        |        |                           |                     |    |   |
|                | 8：30  | －            |       |         |                                                                                    |       |      |    |        |         |        |        |                           |                     | ○* |   |
|                | 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           |       | ○       |                                                                                    |       |      |    |        |         |        |        |                           |                     |    |   |
|                | 24：00 | 15           |       | ○       |                                                                                    |       |      |    |        |         |        |        |                           |                     |    |   |
| 入院3日目          | 9：00  | 24           |       | ○       |                                                                                    |       | ○    |    | ○      | ○       | ○      |        |                           |                     |    | ○ |
|                | 13：00 | －            |       |         |                                                                                    |       |      |    |        |         |        |        |                           |                     |    | ○ |
|                | 19：00 | －            |       |         |                                                                                    |       |      |    |        |         |        |        |                           |                     | ○  |   |
|                | 21：00 | 36           |       | ○       |                                                                                    |       |      |    |        |         |        |        |                           |                     |    |   |
| 入院4日目<br>(退院日) | 9：00  | 48           |       |         |  | ○     |      | ○  | ○      | ○       |        |        | ○                         |                     |    |   |
|                | －     |              | 退 院   |         |                                                                                    |       |      |    |        |         |        |        |                           |                     |    |   |

※：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20分以内に摂取させた。

すべてのポイントにおいて薬物動態用採血を優先した。

原則として、治験薬投与および採血は、被験者番号順に一定間隔で実施した。

事前検診後のスケジュールは、各期共通とした。

表4-(3) 8mg絶食投与試験の治験スケジュール表

| 試験日            | 時刻    | 経過時間<br>(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 | 体温 | 血圧・脈拍数 | 12誘導心電図 | 臨床検査   |        |                             | PCR検査 | SARS-CoV-2 | 食事 |
|----------------|-------|--------------|-------|---------|-----------|-------|------|----|--------|---------|--------|--------|-----------------------------|-------|------------|----|
|                |       |              |       |         |           |       |      |    |        |         | 尿中薬物検査 | 免疫学的検査 | 血液生化学的検査<br>血液生化学的検査<br>尿検査 |       |            |    |
| 同 意 取 得        |       |              |       |         |           |       |      |    |        |         |        |        |                             |       |            |    |
| 事前検診           | －     | －            |       |         |           | ○     | ○    | ○  | ○      | ○       | ○      | ○      |                             |       |            |    |
| 入院前            | －     | －            |       |         |           |       |      |    |        |         |        |        |                             | ○     |            |    |
| 入院1日目<br>(入院日) | －     | 入 院          |       |         |           |       |      |    |        |         |        |        |                             |       |            |    |
|                | －     | －            |       |         |           |       |      | ○  |        |         |        |        | ○                           |       |            |    |
|                | 13：00 | －            |       |         |           |       |      |    |        |         |        |        |                             |       |            | ○  |
|                | 19：00 | －            |       |         |           |       |      |    |        |         |        |        |                             |       |            | ○  |
| 入院2日目<br>(投与日) | 7：00  | －            |       | ○       |           | ○     |      | ○  | ○      | ○       |        |        |                             |       |            |    |
|                | 9：00  | 0            | ○     |         | ↓         |       |      |    |        |         |        |        |                             |       |            |    |
|                | 10：00 | 1            |       | ○       |           |       |      |    |        |         |        |        |                             |       |            |    |
|                | 11：00 | 2            |       | ○       |           |       |      |    |        |         |        |        |                             |       |            |    |
|                | 12：00 | 3            |       | ○       |           |       |      |    |        |         |        |        |                             |       |            |    |
|                | 13：00 | 4            |       | ○       |           |       |      |    |        |         |        |        |                             |       |            | ○  |
|                | 13：30 | 4.5          |       | ○       |           |       |      |    |        |         |        |        |                             |       |            |    |
|                | 14：00 | 5            |       | ○       |           |       | ○    |    | ○      | ○       | ○      |        |                             |       |            |    |
|                | 14：30 | 5.5          |       | ○       |           |       |      |    |        |         |        |        |                             |       |            |    |
|                | 15：00 | 6            |       | ○       |           |       |      |    |        |         |        |        |                             |       |            |    |
|                | 17：00 | 8            |       | ○       |           |       |      |    |        |         |        |        |                             |       |            |    |
|                | 19：00 | 10           |       | ○       |           |       |      |    |        |         |        |        |                             |       |            | ○  |
|                | 21：00 | 12           |       | ○       |           |       |      |    |        |         |        |        |                             |       |            |    |
| 入院3日目          | 9：00  | 24           |       | ○       |           |       | ○    |    | ○      | ○       | ○      |        |                             |       |            |    |
|                | 13：00 | －            |       |         |           |       |      |    |        |         |        |        |                             |       |            | ○  |
|                | 19：00 | －            |       |         |           |       |      |    |        |         |        |        |                             |       |            | ○  |
|                | 21：00 | 36           |       | ○       |           |       |      |    |        |         |        |        |                             |       |            |    |
| 入院4日目<br>(退院日) | 9：00  | 48           |       | ○       | ↓         | ○     |      | ○  | ○      | ○       |        | ○      |                             |       |            |    |
|                | －     | 退 院          |       |         |           |       |      |    |        |         |        |        |                             |       |            |    |

すべてのポイントにおいて薬物動態用採血を優先した。  
原則として、治験薬投与および採血は、被験者番号順に一定間隔で実施した。  
事前検診後のスケジュールは、各期共通とした。

表4-(4) 8mg食後投与試験の治験スケジュール表

| 試験日            | 時刻    | 経過時間<br>(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 | 体温 | 血圧・脈拍数 | 12誘導心電図 | 臨床検査   |        |                    | SARS-CoV-2<br>PCR検査 | 食事             |   |
|----------------|-------|--------------|-------|---------|-----------|-------|------|----|--------|---------|--------|--------|--------------------|---------------------|----------------|---|
|                |       |              |       |         |           |       |      |    |        |         | 尿中薬物検査 | 免疫学的検査 | 血液生化学的検査<br>血液学的検査 |                     |                |   |
| 同 意 取 得        |       |              |       |         |           |       |      |    |        |         |        |        |                    |                     |                |   |
| 事前検診           | －     | －            |       |         |           | ○     | ○    | ○  | ○      | ○       | ○      | ○      |                    |                     |                |   |
| 入院前            | －     | －            |       |         |           |       |      |    |        |         |        |        |                    | ○                   |                |   |
| 入院1日目<br>(入院日) | －     | 入 院          |       |         |           |       |      |    |        |         |        |        |                    |                     |                |   |
|                |       | －            |       |         |           |       |      | ○  |        |         |        |        | ○                  |                     |                |   |
|                | 13：00 | －            |       |         |           |       |      |    |        |         |        |        |                    |                     | ○              |   |
|                | 19：00 | －            |       |         |           |       |      |    |        |         |        |        |                    |                     | ○              |   |
| 入院2日目<br>(投与日) | 7：00  | －            |       | ○       |           | ○     |      | ○  | ○      | ○       |        |        |                    |                     |                |   |
|                | 8：30  | －            |       |         |           |       |      |    |        |         |        |        |                    |                     | ○ <sup>※</sup> |   |
|                | 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           |       | ○       |           |       |      |    |        |         |        |        |                    |                     |                |   |
| 入院3日目          | 9：00  | 24           |       | ○       |           |       | ○    |    | ○      | ○       | ○      |        |                    |                     |                | ○ |
|                | 13：00 | －            |       |         |           |       |      |    |        |         |        |        |                    |                     |                | ○ |
|                | 19：00 | －            |       |         |           |       |      |    |        |         |        |        |                    |                     | ○              |   |
|                | 21：00 | 36           |       | ○       |           |       |      |    |        |         |        |        |                    |                     |                |   |
| 入院4日目<br>(退院日) | 9：00  | 48           |       | ○       | ↓         | ○     |      | ○  | ○      | ○       |        |        | ○                  |                     |                |   |
|                | －     | 退 院          |       |         |           |       |      |    |        |         |        |        |                    |                     |                |   |

※：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20分以内に摂取させた。

すべてのポイントにおいて薬物動態用採血を優先した。

原則として、治験薬投与および採血は、被験者番号順に一定間隔で実施した。

事前検診後のスケジュールは、各期共通とした。

表5-1) 観察検査項目 (4mg 絶食・食後投与試験)

|                    |                                                                                                                                |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 診察                 | 医師の診察                                                                                                                          |
| 身体所見*              | 身長, 体重, BMI                                                                                                                    |
| 生理学的検査             | 体温, 血圧, 脈拍数, 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, $\gamma$ -GT, CK, 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, CRP |
| 尿検査 (中間尿とした)       | 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*            | 梅毒検査 (STS法, TP抗原法), HBs抗原, HCV抗体, HIV抗原・抗体                                                                                     |
| 尿中薬物検査*            | アンフェタミン類, バルビツール酸類, ベンゾジアゼピン類, コカイン系麻薬, 大麻, モルヒネ系麻薬, フェンシクリジン, 三環系抗うつ剤, メチレンジオキシメタンフェタミン, オキシコドン類, プロボキシフェン類                   |
| SARS-CoV-2 PCR検査** |                                                                                                                                |

\*: 事前検診のみで実施した。

\*\* : 各期の入院前までに実施した。

表5-2) 観察検査項目 (8mg 絶食・食後投与試験)

|                    |                                                                                                                            |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 診察                 | 医師の診察                                                                                                                      |
| 身体所見*              | 身長, 体重, BMI                                                                                                                |
| 生理学的検査             | 体温, 血圧, 脈拍数, 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, $\gamma$ -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, CRP |
| 尿検査 (中間尿とした)       | 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*            | 梅毒検査 (STS法, TP抗原法), HBs抗原, HCV抗体, HIV抗原・抗体                                                                                 |
| 尿中薬物検査*            | アンフェタミン類, バルビツール酸類, ベンゾジアゼピン類, コカイン系麻薬, 大麻, モルヒネ系麻薬, フェンシクリジン, 三環系抗うつ剤, メチレンジオキシメタンフェタミン, オキシコドン類, プロボキシフェン類               |
| SARS-CoV-2 PCR検査** |                                                                                                                            |

\*: 事前検診のみで実施した。

\*\* : 各期の入院前までに実施した。

## 9. 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」<sup>2)</sup>の判定基準に従い, 両製剤のAUC<sub>0-∞</sub>およびC<sub>max</sub>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, 両製剤は生物学的に同等と判定すること

とした。

## 10. 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 (関連ありまた

表6 4mg 絶食投与試験の被験者の背景 (n=56)

|      | 年齢 (歳) | 身長 (cm) | 体重 (kg) | BMI  |
|------|--------|---------|---------|------|
| 平均値  | 30.7   | 171.7   | 64.6    | 21.8 |
| S.D. | 8.5    | 5.5     | 7.0     | 1.8  |
| 最大値  | 44     | 186.3   | 79.0    | 24.9 |
| 最小値  | 18     | 160.6   | 51.5    | 18.5 |

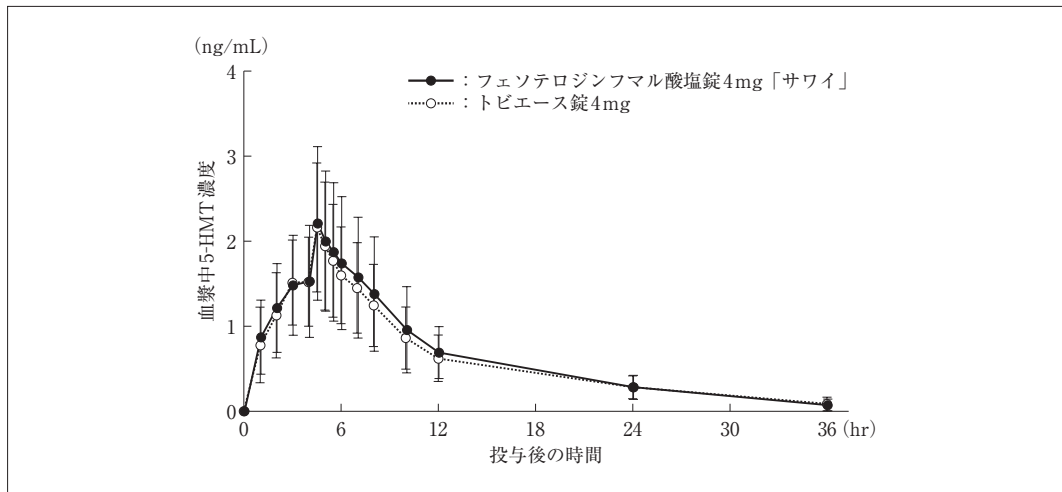


図1 4mg 絶食投与試験の血漿中5-HMT 濃度 (n=55, 平均値±S.D.)

は関連なし)を判定することとした。なお、有害事象のうち、治験薬との関連ありを副作用とした。

## Ⅱ 試験結果

### 1. 4mg 絶食投与試験

#### 1) 対象被験者

被験者として登録され、治験薬の投与を受けた56例を安全性の評価対象とし、治験を完了した55例を薬物動態の評価対象とした。被験者の背景は表6に示すとおりであった。

#### 2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中5-HMTの濃度推移を図1、各被験者のそれぞれの血漿中濃度推移を図2に示

した。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7に示した。

平均血漿中5-HMTの濃度は製剤間で類似した推移を示した。AUC<sub>∞</sub>, MRT, tmaxおよびkelにおいて製剤間に有意差は認められなかった。

#### 3) 生物学的同等性

血漿中5-HMT濃度より求めたAUC<sub>t</sub>およびCmaxにおける対数値の平均値の差の90%信頼区間はlog(1.01)~log(1.10)およびlog(0.94)~log(1.08)であり、いずれも基準であるlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であった。したがって、フェソテロジンフマル酸塩徐放錠4mg「サワイ」とトビエース錠4mgは、絶食投与試験において生物学的に同等であると判

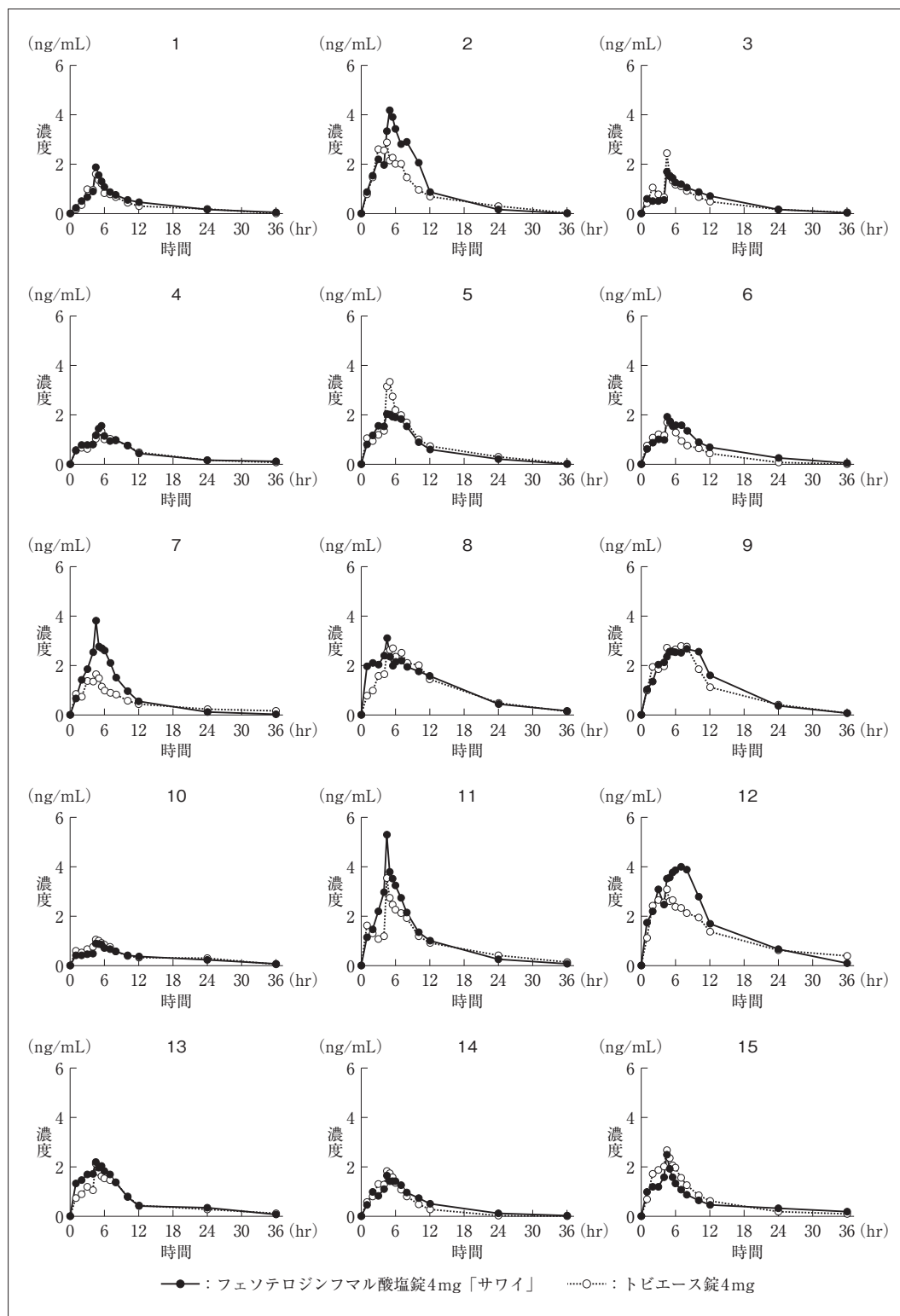


図2 4mg絶食投与試験の各被験者の血漿中5-HMT濃度(1)

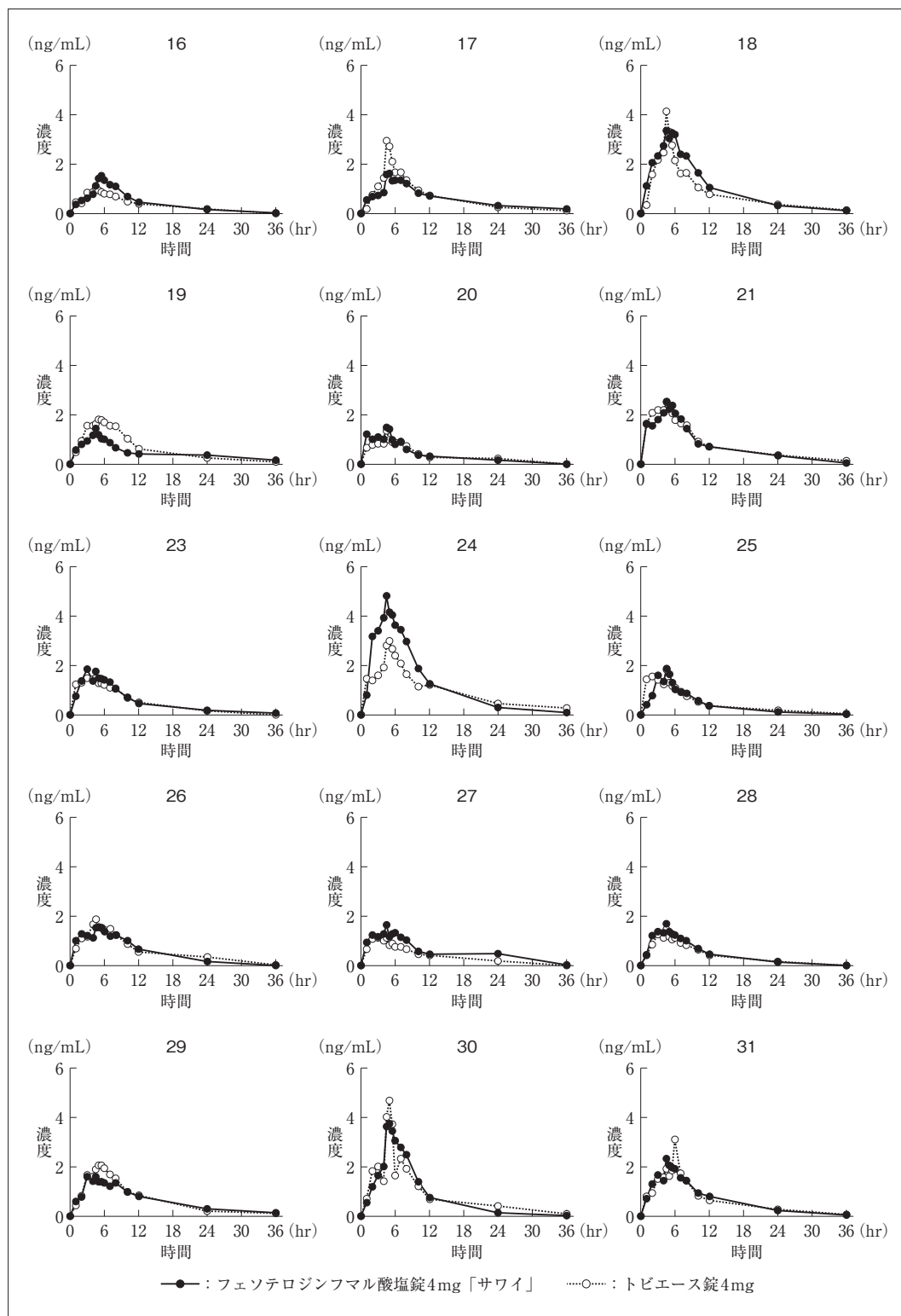


図2 4mg絶食投与試験の各被験者の血漿中5-HMT濃度(2)

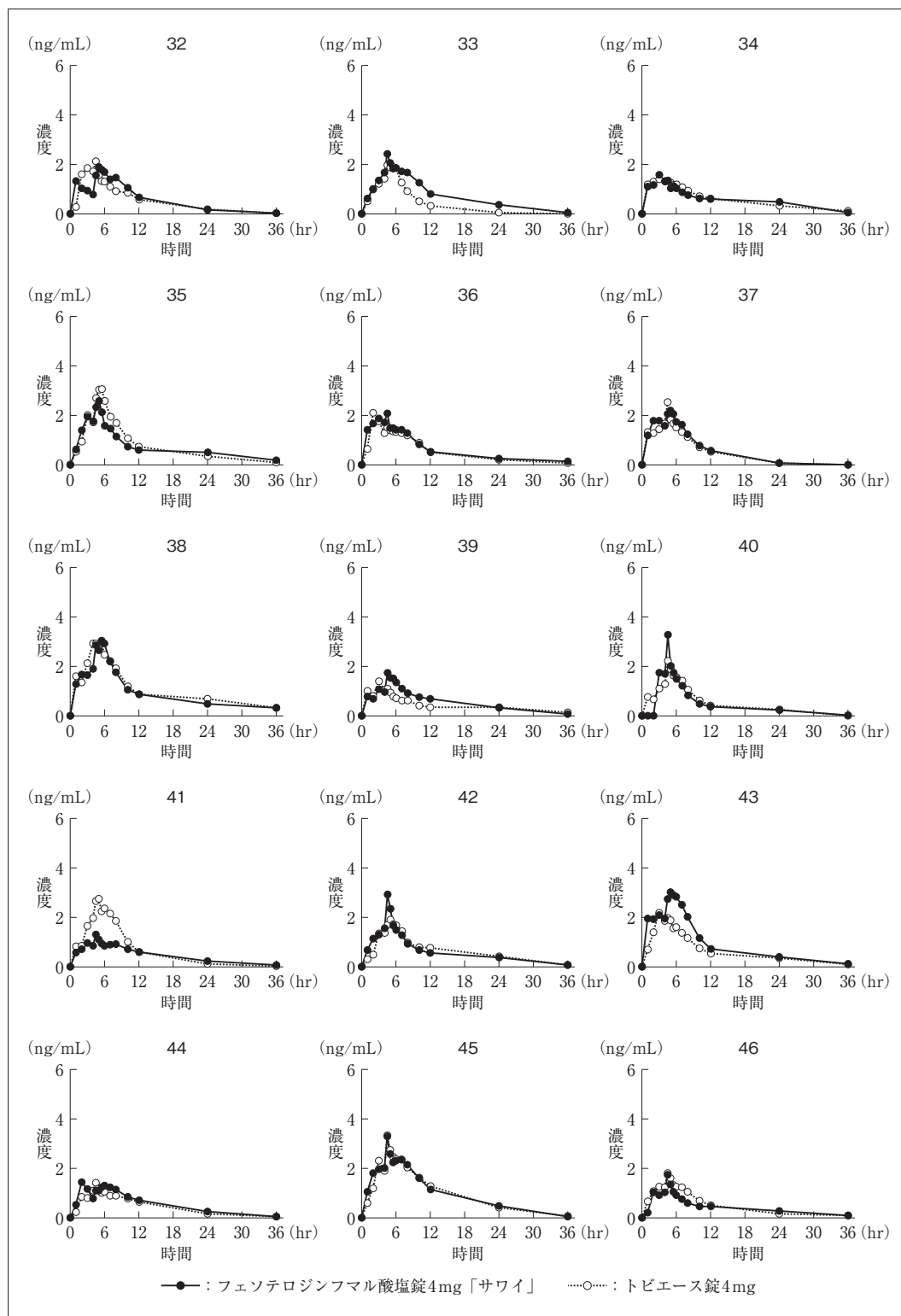


図2 4mg絶食投与試験の各被験者の血漿中5-HMT濃度(3)

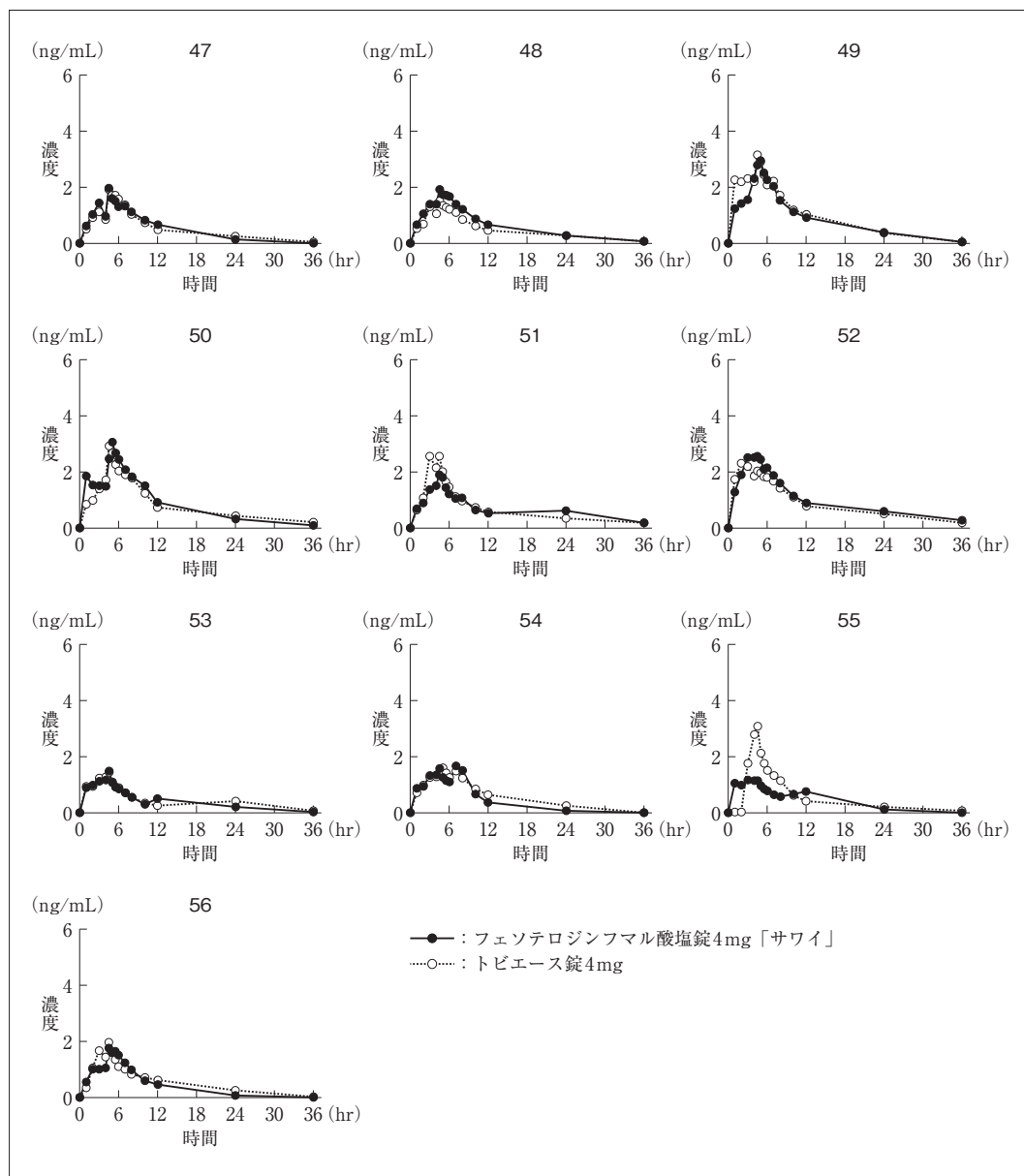


図2 4mg絶食投与試験の各被験者の血漿中5-HMT濃度(4)

定された (表8)。

#### 4) 安全性

安全性解析対象集団56例において有害事象は発現しなかった。

臨床検査で基準値範囲からの逸脱が認められたが、いずれも臨床的に問題ないと判断さ

れた。

#### 2. 4mg食後投与試験

##### 1) 対象被験者

被験者として登録され、治験薬の投与を受けた34例を安全性の評価対象とし、治験を完了した33例を薬物動態の評価対象とした。被

表7 4mg 絶食投与試験の薬物動態パラメータ (n=55, 平均値±S.D.)

|                       | AUC <sub>t</sub><br>(ng·hr/mL) | AUC <sub>∞</sub><br>(ng·hr/mL) | Cmax<br>(ng/mL)   | tmax<br>(hr)  | kel<br>(hr <sup>-1</sup> ) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) | MRT<br>(hr)    | AUC <sub>t</sub> /AUC <sub>∞</sub><br>(%) |
|-----------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|---------------|----------------------------|--------------------------|----------------|-------------------------------------------|
| フェソテロジンフマル酸塩錠4mg「サワイ」 | 23.2493<br>±8.7333             | 24.3822<br>±9.1034             | 2.3143<br>±0.9341 | 4.65<br>±0.91 | 0.102<br>±0.033            | 7.81<br>±3.39            | 10.15<br>±1.41 | 95.5<br>±5.1                              |
| トビエース錠4mg             | 21.9715<br>±7.5810             | 23.4100<br>±8.4480             | 2.2698<br>±0.7931 | 4.49<br>±0.84 | 0.091<br>±0.033            | 8.58<br>±2.98            | 10.18<br>±1.25 | 94.2<br>±4.7                              |
| 分散分析結果*               | —                              | p=0.1009                       | —                 | p=0.2444      | p=0.0507                   | —                        | p=0.8253       | —                                         |

\* : p<0.05 で有意差あり

表8 4mg 絶食投与試験の生物学的同等性解析結果

|                   | AUC <sub>t</sub>    | Cmax                |
|-------------------|---------------------|---------------------|
| 対数値の平均値の差の90%信頼区間 | log(1.01)～log(1.10) | log(0.94)～log(1.08) |
| 対数値の平均値の差         | log(1.05)           | log(1.01)           |

表9 4mg 食後投与試験の被験者の背景 (n=34)

|      | 年齢 (歳) | 身長 (cm) | 体重 (kg) | BMI  |
|------|--------|---------|---------|------|
| 平均値  | 29.2   | 170.0   | 60.5    | 20.9 |
| S.D. | 7.9    | 4.7     | 6.1     | 1.6  |
| 最大値  | 42     | 178.2   | 72.3    | 24.6 |
| 最小値  | 18     | 160.2   | 51.5    | 18.6 |

験者の背景は表9に示すとおりであった。

## 2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中5-HMTの濃度推移を図3、各被験者のそれぞれの血漿中濃度推移を図4に示した。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10に示した。

平均血漿中5-HMTの濃度は製剤間で類似した推移を示した。kelおよびtmaxで製剤間に有意差が認められたが、AUC<sub>∞</sub>およびMRTにおいて有意差は認められなかった。

## 3) 生物学的同等性

血漿中5-HMT濃度より求めたAUC<sub>t</sub>およびCmaxにおける対数値の平均値の差の90%

信頼区間はlog(1.00)～log(1.07) およびlog(0.95)～log(1.04) であり、いずれも基準であるlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。したがって、フェソテロジンフマル酸塩徐放錠4mg「サワイ」とトビエース錠4mgは、食後投与試験においても生物学的に同等であると判定された(表11)。

## 4) 安全性

安全性解析対象集団34例において有害事象は発現しなかった。

臨床検査で基準値範囲からの逸脱が認められたが、いずれも臨床的に問題ないと判断された。

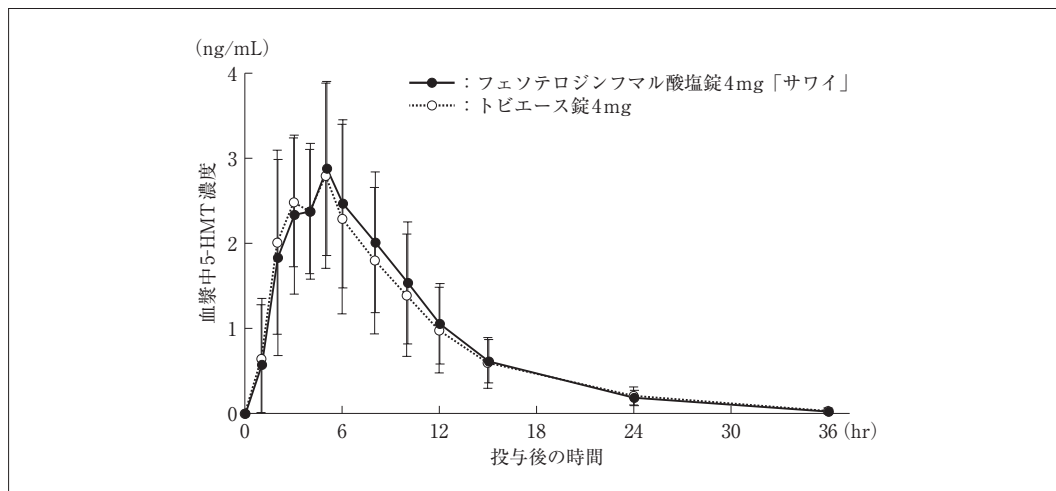


図3 4mg食後投与試験の血漿中5-HMT濃度 (n=33, 平均値±S.D.)

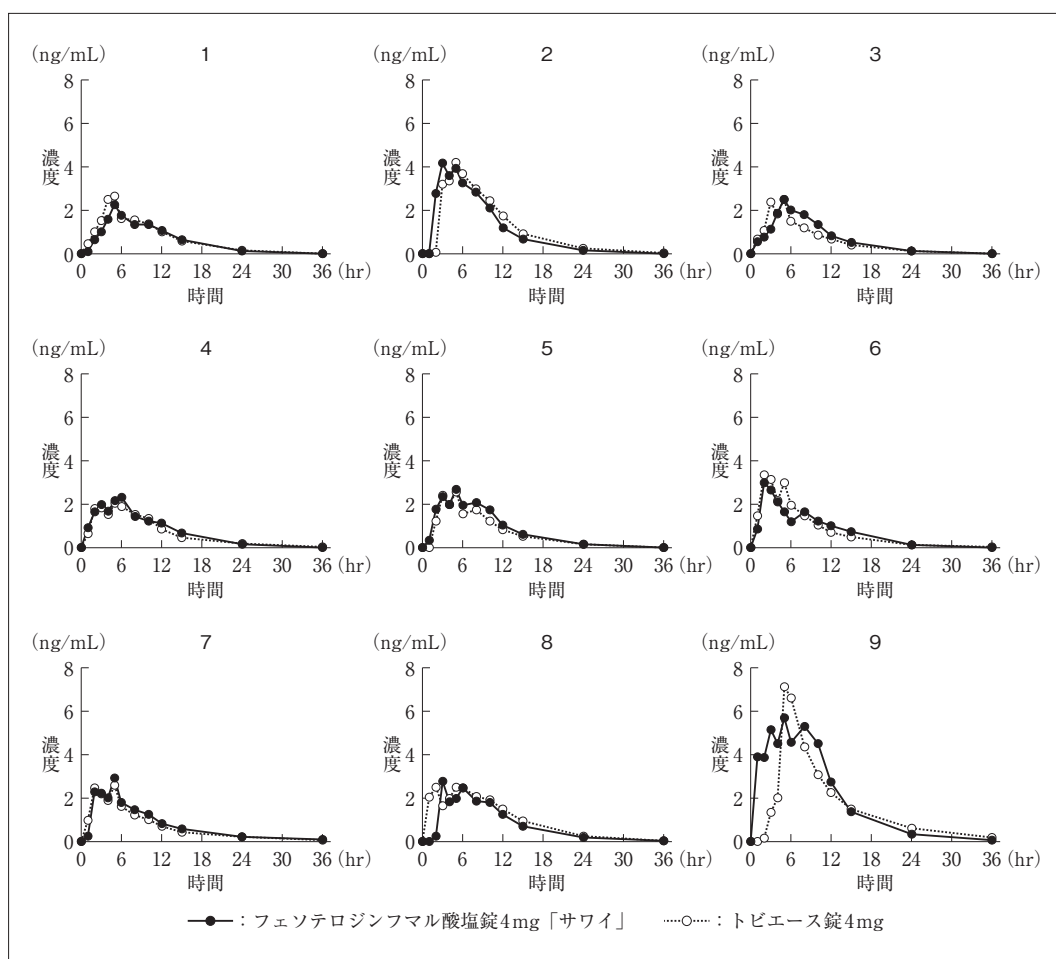


図4 4mg食後投与試験の各被験者の血漿中5-HMT濃度(1)

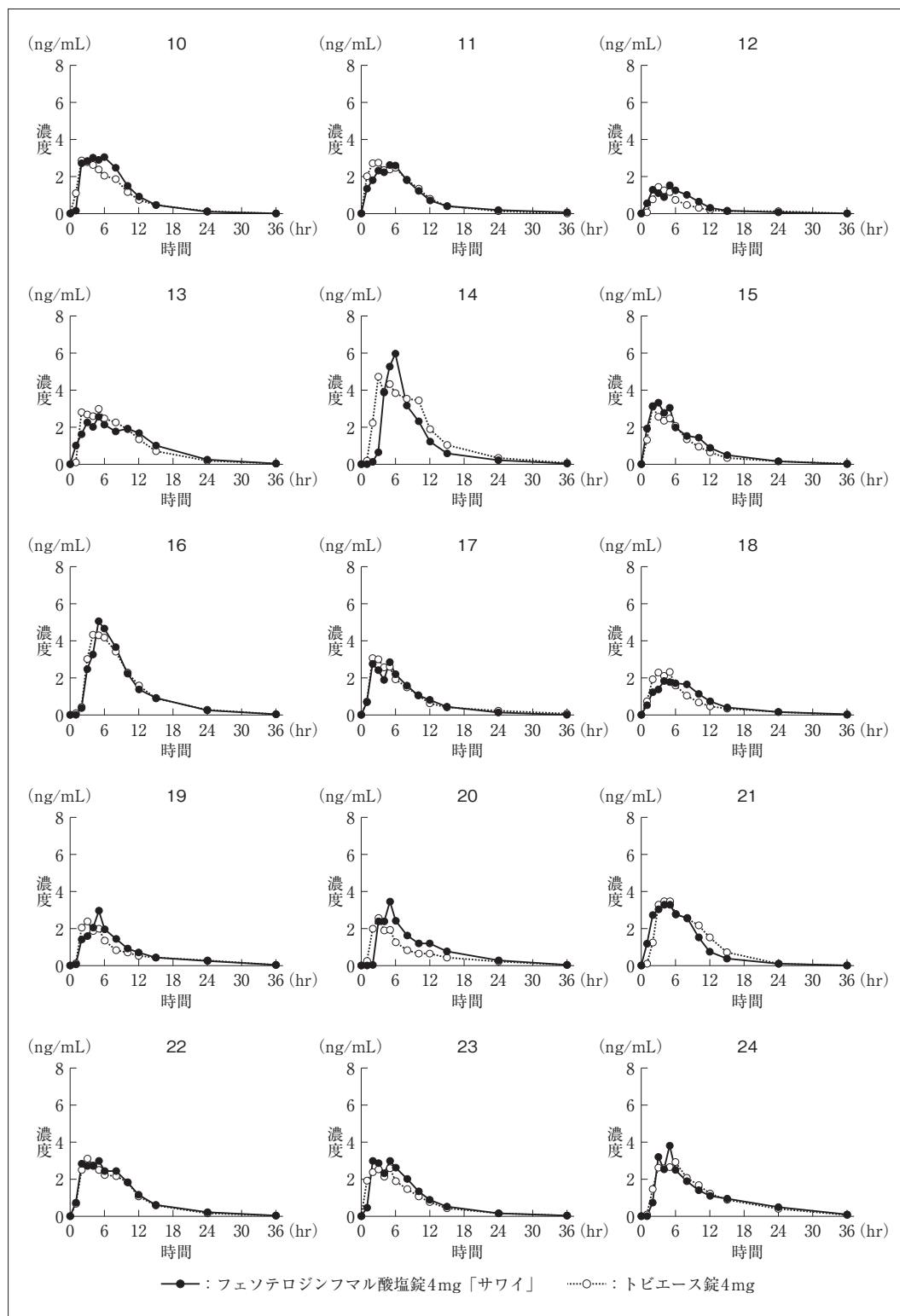


図4 4mg食後投与試験の各被験者の血漿中5-HMT濃度(2)

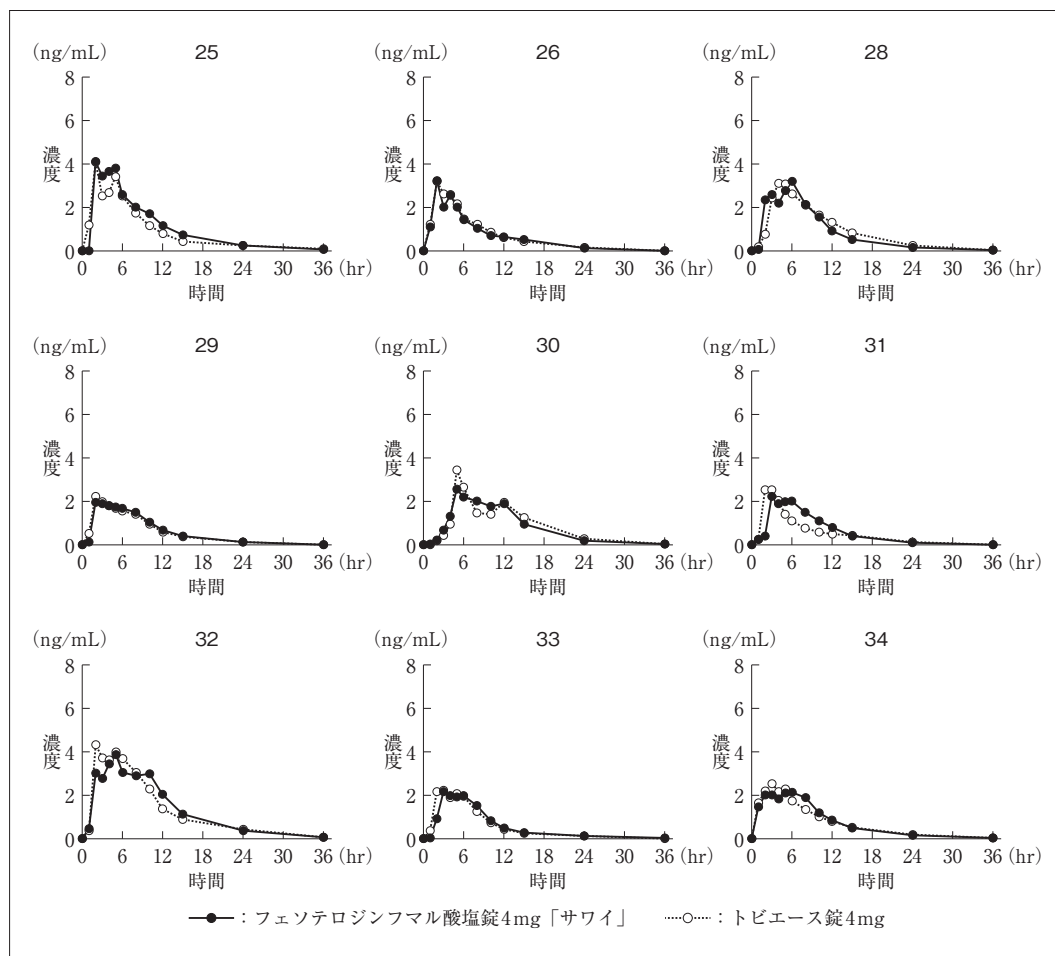


図4 4mg 食後投与試験の各被験者の血漿中5-HMT濃度(3)

表10 4mg 食後投与試験の薬物動態パラメータ (n=33, 平均値±S.D.)

|                       | AUC <sub>t</sub><br>(ng·hr/mL) | AUC <sub>∞</sub><br>(ng·hr/mL) | Cmax<br>(ng/mL)   | tmax<br>(hr)  | kel<br>(hr <sup>-1</sup> ) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) | MRT<br>(hr)   | AUC <sub>t</sub> /AUC <sub>∞</sub><br>(%) |
|-----------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|---------------|----------------------------|--------------------------|---------------|-------------------------------------------|
| フェソテロジンフマル酸塩錠4mg「サワイ」 | 29.3176<br>±9.8950             | 29.5213<br>±9.9512             | 3.0886<br>±1.0178 | 4.36<br>±1.34 | 0.148<br>±0.026            | 4.84<br>±1.01            | 8.81<br>±0.92 | 99.3<br>±0.8                              |
| トビエース錠4mg             | 28.6112<br>±9.8176             | 28.9569<br>±9.9270             | 3.0856<br>±1.0272 | 3.70<br>±1.31 | 0.134<br>±0.031            | 5.46<br>±1.39            | 8.76<br>±0.99 | 98.7<br>±1.4                              |
| 分散分析結果*               | —                              | p=0.2166                       | —                 | p=0.0216      | p=0.0150                   | —                        | p=0.7253      | —                                         |

\* : p<0.05で有意差あり

表11 4mg食後投与試験の生物学的同等性解析結果

|                   | AUC <sub>t</sub>    | C <sub>max</sub>    |
|-------------------|---------------------|---------------------|
| 対数値の平均値の差の90%信頼区間 | log(1.00)～log(1.07) | log(0.95)～log(1.04) |
| 対数値の平均値の差         | log(1.03)           | log(1.00)           |

表12 8mg絶食投与試験の被験者の背景 (n=44)

|      | 年齢 (歳) | 身長 (cm) | 体重 (kg) | BMI  |
|------|--------|---------|---------|------|
| 平均値  | 28.1   | 173.4   | 64.3    | 21.3 |
| S.D. | 7.2    | 5.3     | 7.0     | 1.6  |
| 最大値  | 43     | 184.9   | 79.5    | 24.8 |
| 最小値  | 20     | 163.5   | 52.6    | 18.6 |

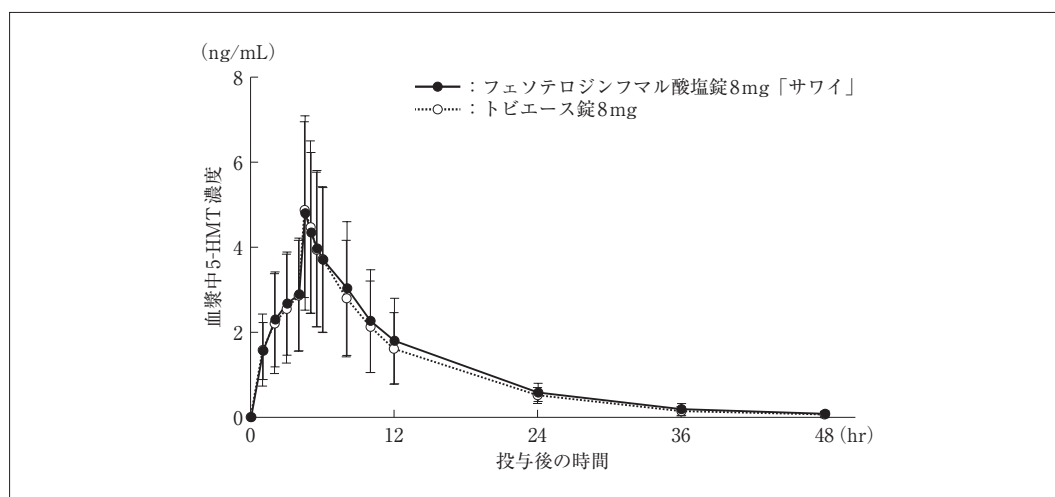


図5 8mg絶食投与試験の血漿中5-HMT濃度 (n=41, 平均値±S.D.)

### 3. 8mg絶食投与試験

#### 1) 対象被験者

被験者として登録され、治験薬の投与を受けた44例を安全性の評価対象とし、治験を完了した41例を薬物動態の評価対象とした。被験者の背景は表12に示すとおりであった。

#### 2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中5-HMTの濃度推移を図5、各被

験者のそれぞれの血漿中濃度推移を図6に示した。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13に示した。

平均血漿中5-HMTの濃度は製剤間で類似した推移を示した。MRTで製剤間に有意差が認められたが、AUC<sub>∞</sub>、t<sub>max</sub>およびkelにおいて有意差は認められなかった。

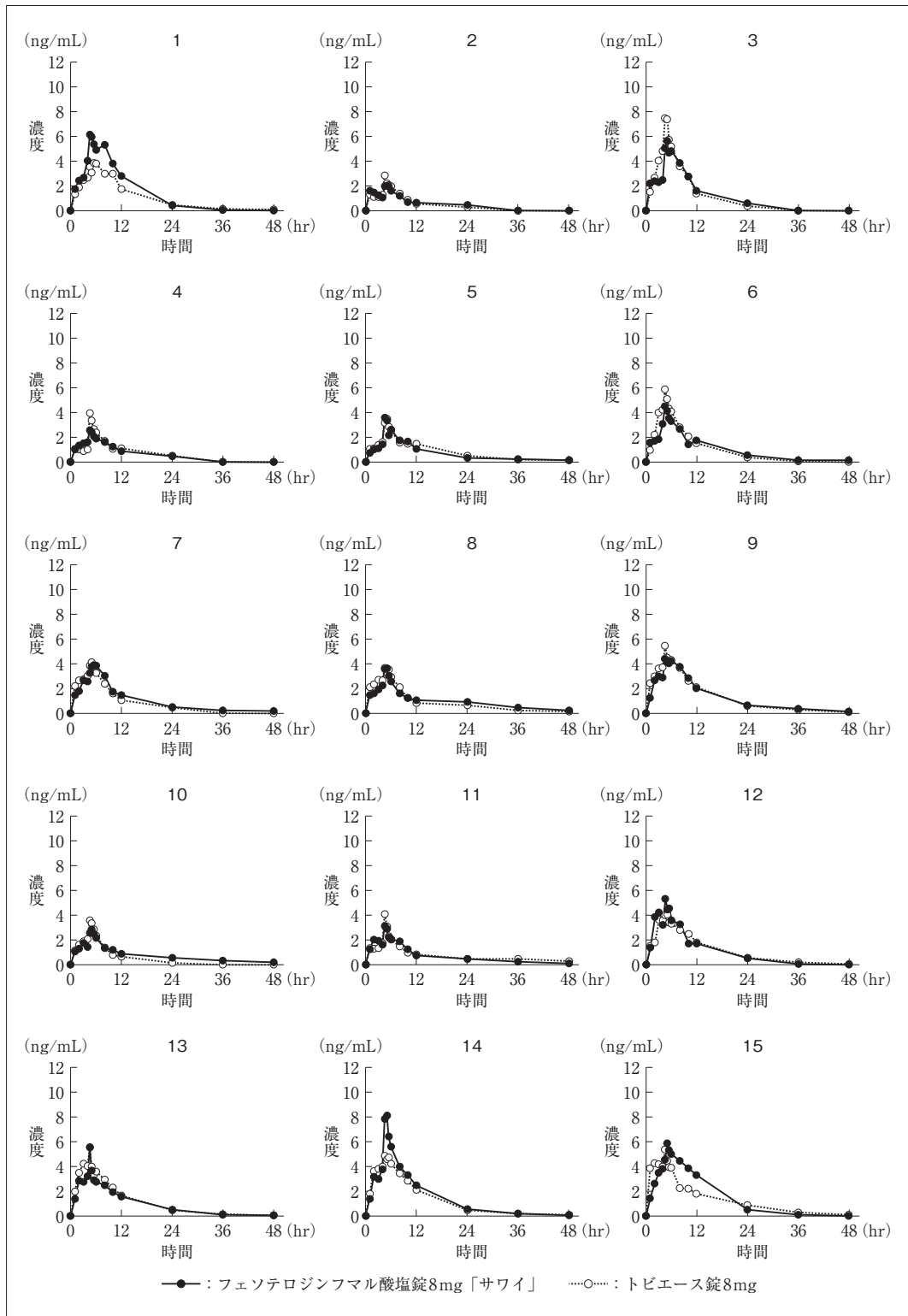


図6 8mg絶食投与試験の各被験者の血漿中5-HMT濃度(1)

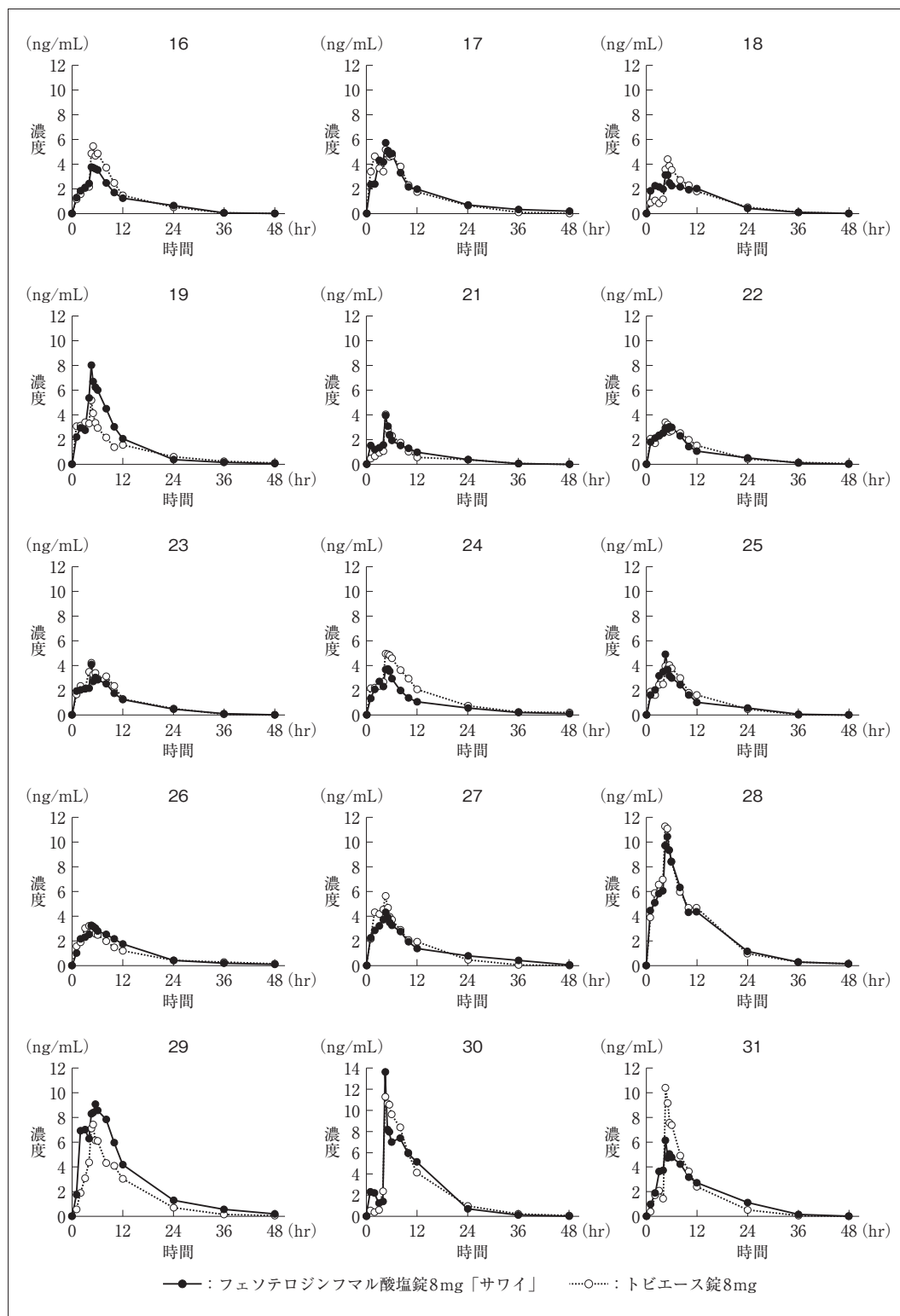


図6 8mg絶食投与試験の各被験者の血漿中5-HMT濃度(2)

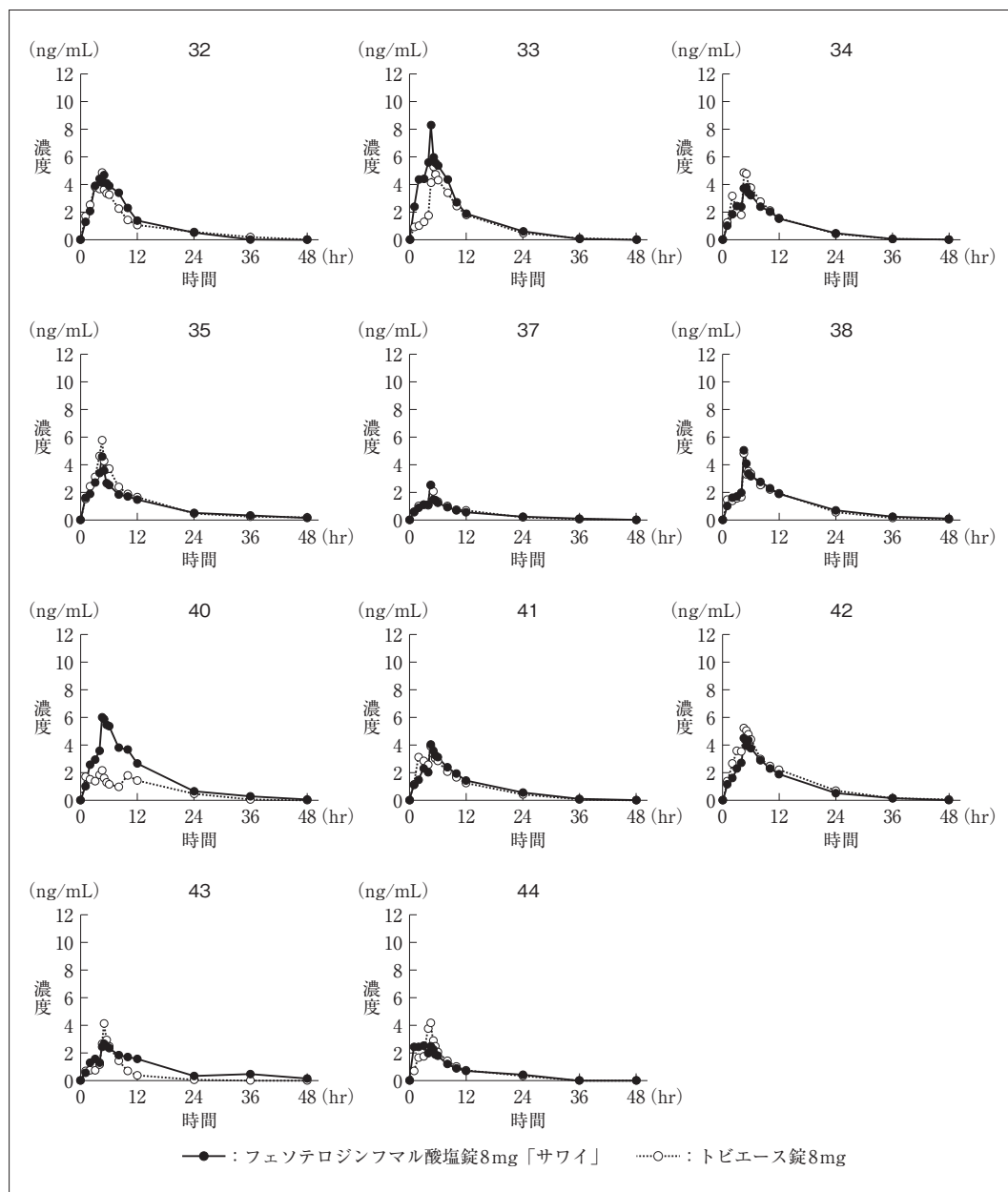


図6 8mg 絶食投与試験の各被験者の血漿中5-HMT濃度(3)

### 3) 生物学的同等性

血漿中5-HMT濃度より求めたAUC<sub>t</sub>およびC<sub>max</sub>における対数値の平均値の差の90%信頼区間はlog(1.01)~log(1.14) およびlog(0.89)~log(1.04) であり、いずれも基準であ

るlog(0.80)~log(1.25) の範囲内であった。したがって、フェソテロジンフマル酸塩徐放錠8mg「サワイ」とトビエース錠8mgは、絶食投与試験において生物学的に同等であると判定された(表14)。

表13 8mg 絶食投与試験の薬物動態パラメータ (n=41, 平均値±S.D.)

|                       | AUC <sub>t</sub><br>(ng·hr/mL) | AUC <sub>∞</sub><br>(ng·hr/mL) | Cmax<br>(ng/mL)   | tmax<br>(hr)  | kel<br>(hr <sup>-1</sup> ) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) | MRT<br>(hr)    | AUC <sub>t</sub> /AUC <sub>∞</sub><br>(%) |
|-----------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|---------------|----------------------------|--------------------------|----------------|-------------------------------------------|
| フェソテロジンフマル酸塩錠8mg「サワイ」 | 52.9516<br>±22.2257            | 54.3744<br>±22.1023            | 4.9625<br>±2.3489 | 4.68<br>±0.41 | 0.095<br>±0.034            | 8.56<br>±3.79            | 11.49<br>±1.56 | 97.0<br>±4.2                              |
| トビエース錠8mg             | 49.4210<br>±19.6898            | 50.6090<br>±19.7968            | 5.0366<br>±2.0264 | 4.63<br>±0.30 | 0.102<br>±0.034            | 7.88<br>±3.94            | 10.81<br>±1.52 | 97.6<br>±4.0                              |
| 分散分析結果*               | —                              | p=0.0675                       | —                 | p=0.5283      | p=0.2038                   | —                        | p=0.0466       | —                                         |

\*: p<0.05で有意差あり

表14 8mg 絶食投与試験の生物学的同等性解析結果

|                   | AUC <sub>t</sub>    | Cmax                |
|-------------------|---------------------|---------------------|
| 対数値の平均値の差の90%信頼区間 | log(1.01)～log(1.14) | log(0.89)～log(1.04) |
| 対数値の平均値の差         | log(1.07)           | log(0.96)           |

表15 8mg 食後投与試験の被験者の背景 (n=34)

|      | 年齢 (歳) | 身長 (cm) | 体重 (kg) | BMI  |
|------|--------|---------|---------|------|
| 平均値  | 30.4   | 171.4   | 62.0    | 21.0 |
| S.D. | 7.4    | 5.7     | 6.3     | 1.7  |
| 最大値  | 43     | 188.2   | 79.8    | 24.5 |
| 最小値  | 20     | 161.9   | 51.7    | 18.6 |

#### 4) 安全性

安全性解析対象集団44例において有害事象は発現しなかった。

臨床検査で基準値範囲からの逸脱が認められたが、いずれも臨牀的に問題ないと判断された。

#### 4. 8mg 食後投与試験

##### 1) 対象被験者

被験者として登録され、治験薬の投与を受け治験を完了した34例を安全性および薬物動態の評価対象とした。被験者の背景は表15に示すとおりであった。

##### 2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中5-HMTの濃度推移を図7、各被験者のそれぞれの血漿中濃度推移を図8に示した。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16に示した。

平均血漿中5-HMTの濃度は製剤間で類似した推移を示した。AUC<sub>∞</sub>、MRT、tmaxおよびkelにおいて製剤間に有意差は認められなかった。

##### 3) 生物学的同等性

血漿中5-HMT濃度より求めたAUC<sub>t</sub>およびCmaxにおける対数値の平均値の差の90%信頼区間はlog(1.00)～log(1.07) およびlog

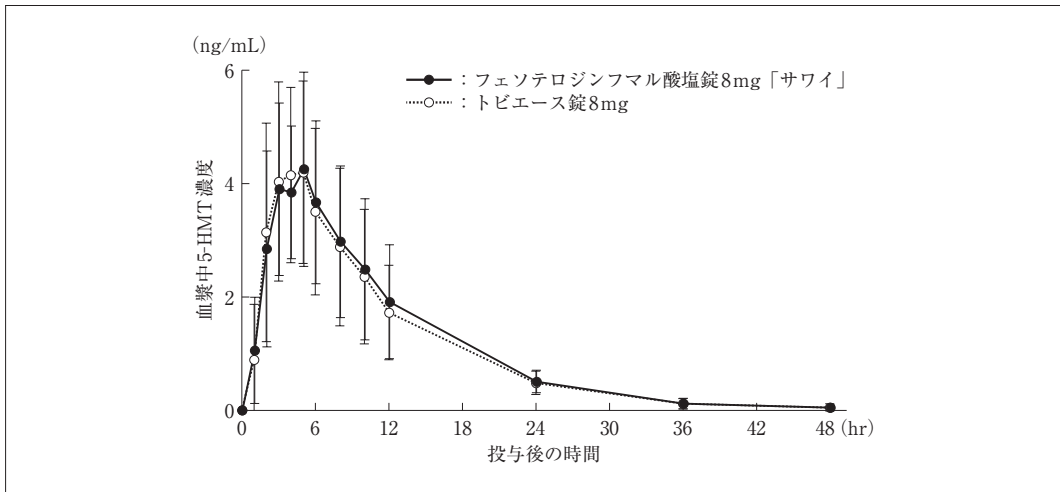


図7 8mg食後投与試験の血漿中5-HMT濃度 (n=34, 平均値±S.D.)

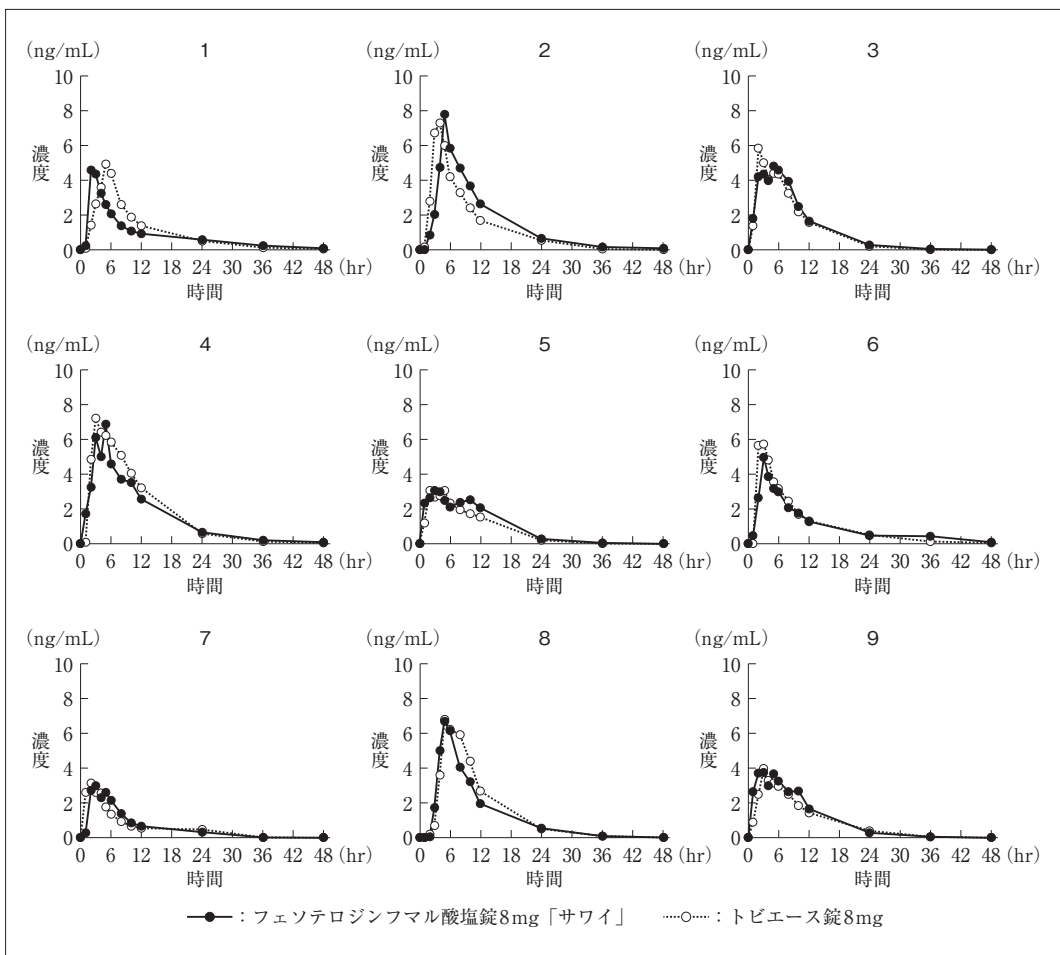


図8 8mg食後投与試験の各被験者の血漿中5-HMT濃度(1)

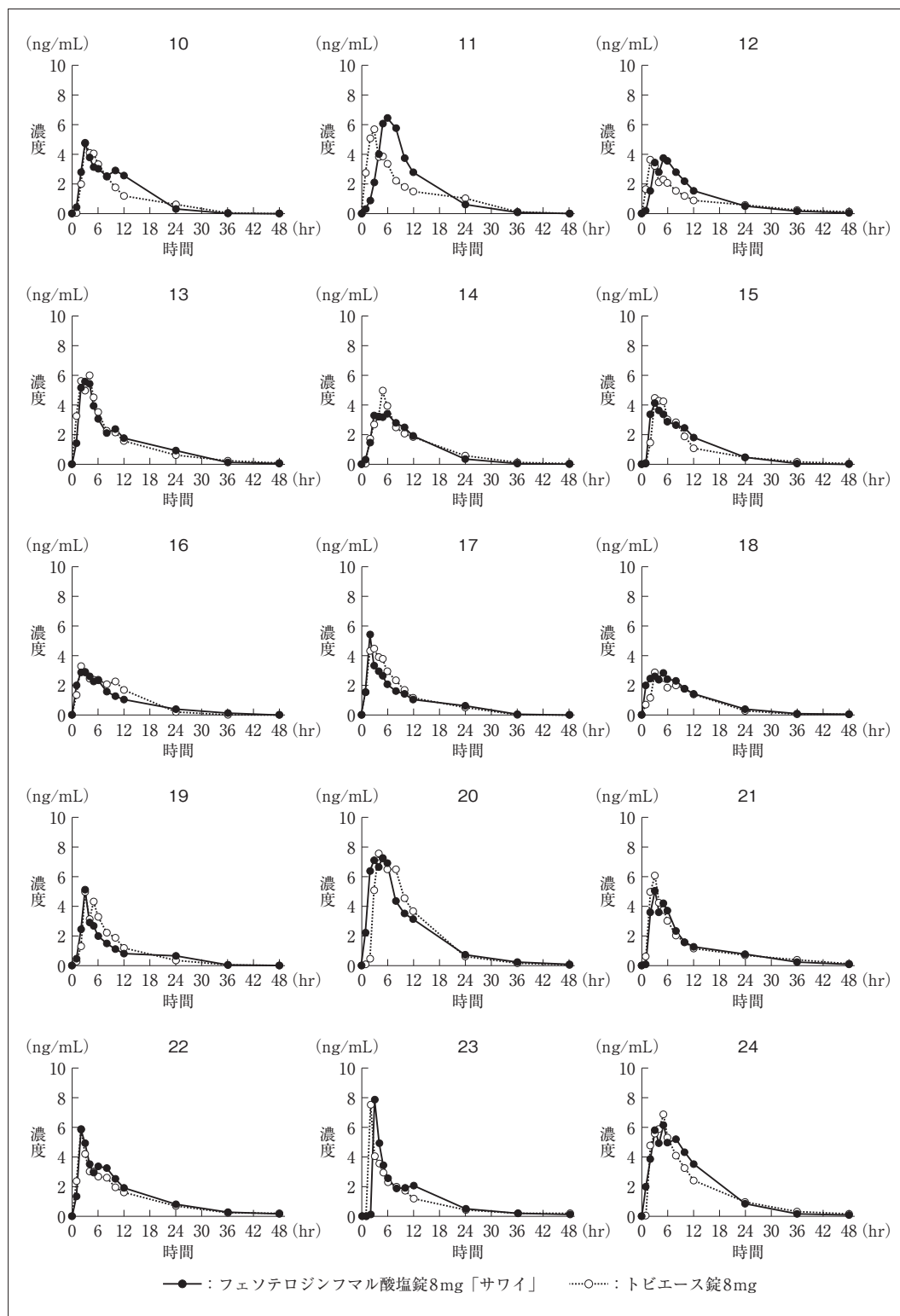


図8 8mg食後投与試験の各被験者の血漿中5-HMT濃度(2)

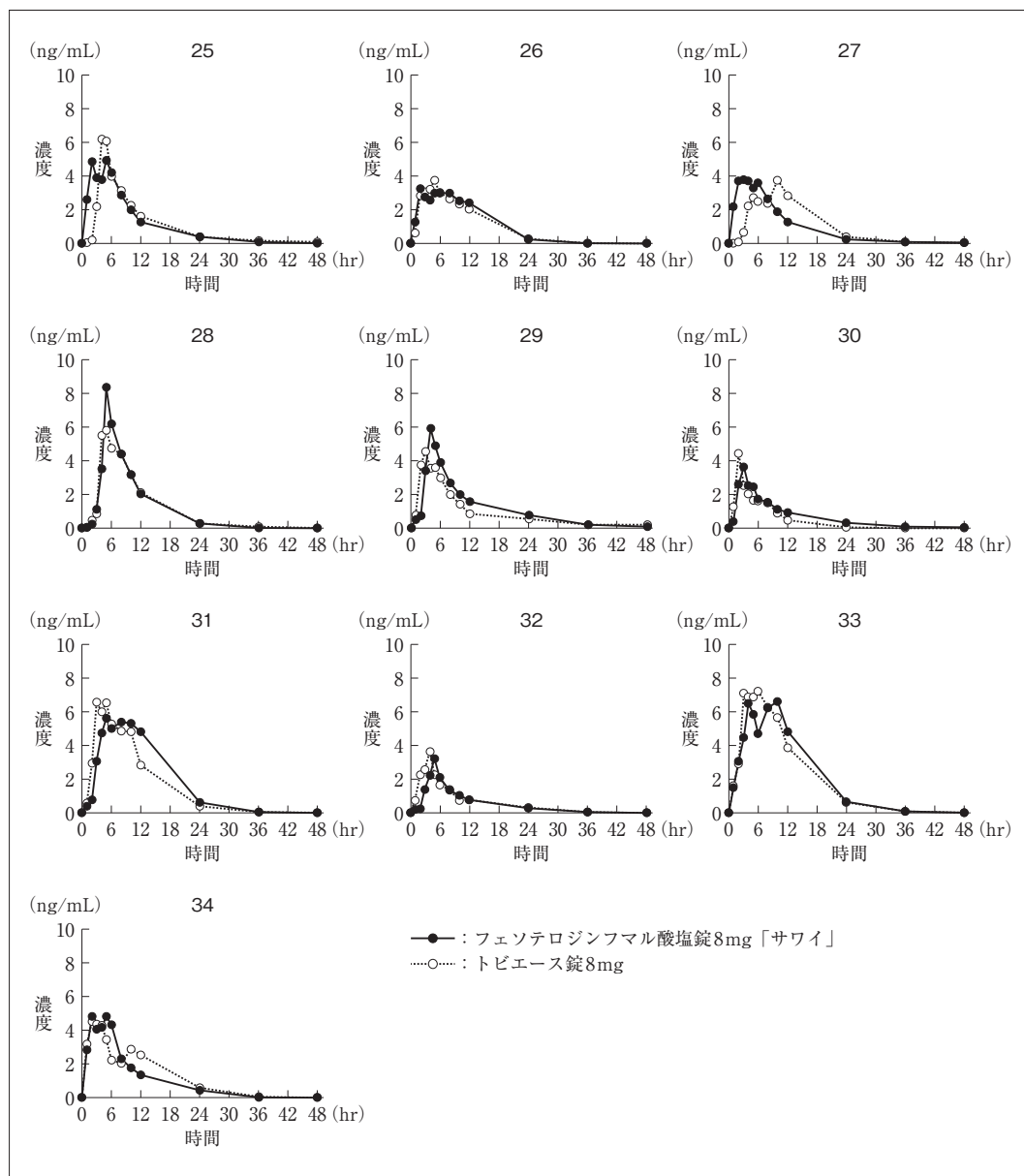


図8 8mg食後投与試験の各被験者の血漿中5-HMT濃度(3)

(0.92)~log(1.00)であり、いずれも基準であるlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であった。したがって、フェソテロジンフマル酸塩徐放錠8mg「サワイ」とトビエース錠8mgは、食後投与試験においても生物学的に同等であると判定された(表17)。

#### 4) 安全性

安全性解析対象集団34例において有害事象は発現しなかった。

臨床検査で基準値範囲からの逸脱が認められたが、いずれも臨床的に問題ないと判断された。

表16 8mg 食後投与試験の薬物動態パラメータ (n=34, 平均値±S.D.)

|                       | AUC <sub>t</sub><br>(ng·hr/mL) | AUC <sub>∞</sub><br>(ng·hr/mL) | Cmax<br>(ng/mL)   | tmax<br>(hr)  | kel<br>(hr <sup>-1</sup> ) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) | MRT<br>(hr)    | AUC <sub>t</sub> /AUC <sub>∞</sub><br>(%) |
|-----------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|---------------|----------------------------|--------------------------|----------------|-------------------------------------------|
| フェソテロジンフマル酸塩錠8mg「サワイ」 | 53.8430<br>±17.4341            | 54.3961<br>±17.5267            | 5.0693<br>±1.5618 | 3.94<br>±1.67 | 0.118<br>±0.035            | 6.41<br>±1.88            | 10.39<br>±1.13 | 99.0<br>±1.1                              |
| トビエース錠8mg             | 52.0585<br>±16.9070            | 52.8200<br>±17.0035            | 5.2255<br>±1.4141 | 3.53<br>±1.62 | 0.115<br>±0.040            | 6.85<br>±2.59            | 10.23<br>±1.32 | 98.6<br>±2.1                              |
| 分散分析結果*               | —                              | p=0.1699                       | —                 | p=0.2125      | p=0.4844                   | —                        | p=0.4508       | —                                         |

\*: p<0.05で有意差あり

表17 8mg 食後投与試験の生物学的同等性解析結果

|                   | AUC <sub>t</sub>    | Cmax                |
|-------------------|---------------------|---------------------|
| 対数値の平均値の差の90%信頼区間 | log(1.00)～log(1.07) | log(0.92)～log(1.00) |
| 対数値の平均値の差         | log(1.03)           | log(0.96)           |

### Ⅲ 考察および結論

ジェネリック医薬品のフェソテロジンフマル酸塩徐放錠4mg/8mg「サワイ」について、先発医薬品であるトビエース錠4mg/8mg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法による生物学的同等性試験を行った。本剤は経口徐放性製剤であることから、絶食投与試験および食後投与試験を行った。

その結果、いずれの試験においても、両製剤のAUC<sub>t</sub>およびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間はlog(0.80)～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、4mg食後投与試験ではkelおよびtmaxに、8mg絶食投与試験ではMRTに製剤間に有意差が認められた。kelおよびMRTは検出力が非常に高かったために僅かな差が有意な差として検出されたものと考えられ、tmaxの平均値の差は0.66時間（約40分）であることから、いずれの有意差も両製剤の有効性および安全性に差を生じさせるものではないと

考えられた。その他の参考パラメータにおいて有意差は認められなかった。他の試験の参考パラメータの分散分析において製剤間に有意差は認められなかった。

いずれの試験においても、有害事象は発現しなかった。臨床検査で基準値範囲からの逸脱が散見されたが、いずれも臨床的に問題はないと判断され、すべての試験で被験者の安全性に問題はなかったと考えられた。

以上の試験結果より、フェソテロジンフマル酸塩徐放錠4mg/8mg「サワイ」とトビエース錠4mg/8mgとの生物学的同等性が検証された。

### 利益相反

フェソテロジンフマル酸塩徐放錠4mg/8mg「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、医療法人社団慈昂会 白石内科クリニックで実施した。

## 参 考 文 献

- 1) ファイザー株式会社. トビエース<sup>®</sup>錠4mg, 8mg  
添付文書, 2024年3月改訂(第4版).
- 2) 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号および令和2年3月19日薬生  
薬審発0319第1号にて一部改正)]

(受理日: 2026年3月4日)