

# セルトラリン錠 100 mg 「サワイ」の 健康成人における生物学的同等性試験

松	木	俊	二 <sup>1)*</sup>
平	栗	貢	一 <sup>2)</sup>
上	野	眞	義 <sup>2)</sup>
大	西	明	弘 <sup>3)**</sup>

## 要 旨

ジェネリック医薬品のセルトラリン錠 100 mg 「サワイ」と含量違い製剤であるジェイゾロフト<sup>®</sup>錠 50 mg について、同じ有効成分量を服用したときの生物学的同等性を検証するため、2 剤 2 期のクロスオーバー試験を行った。

日本人健康成人男性にセルトラリン錠 100 mg 「サワイ」1 錠またはジェイゾロフト<sup>®</sup>錠 50 mg 2 錠を投与し、投与後 96 時間までの血漿中セルトラリン濃度より、両製剤の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) と最高血漿中濃度 (Cmax) を算出して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<sub>t</sub> と Cmax 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」<sup>1)</sup> の基準である  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であった。なお、本治験では 9 例に 16 件の有害事象が認められたが、いずれも軽度で回復が確認されており、安全性に問題はなかった。

したがって、セルトラリン錠 100 mg 「サワイ」とジェイゾロフト<sup>®</sup>錠 50 mg は、同じ有効成分量を服用したときに治療学的に同等であることが確認された。

**キーワード**：セルトラリン，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

塩酸セルトラリンは、脳内セロトニン神経に存在するセロトニン再取り込み機構を強力かつ選択的に阻害する薬物であり、脳内のシナプス間隙におけるセロトニン濃度を高めて持続的にセロトニン神経伝達を亢進することにより、抗うつ作用、抗不安作用等を発現する。わが国では、塩酸セルトラリンを有

効成分とする製剤としてジェイゾロフト<sup>®</sup>錠 (ファイザー株式会社) 等が上市されている。

セルトラリン錠 100 mg 「サワイ」は、1 錠中に塩酸セルトラリン 112 mg (セルトラリンとして 100 mg) を含有する製剤として沢井製薬株式会社が開発された。本治験の検討段階ではジェイゾロフト<sup>®</sup>錠 100 mg が未発売であったことから、セルトラリン錠 100 mg 「サワイ」とジェイゾロフト<sup>®</sup>錠

1) 医療法人相生会 杉岡記念病院 (現 医療法人相生会 福岡みらい病院)

2) 沢井製薬株式会社 開発部

3) 東京慈恵会医科大学 臨床検査医学 消化器・肝臓内科/慈恵第三病院 中央検査部

\* : 治験責任医師 \*\* : 医学専門家

表1 治験薬

名称	製造販売元	剤形	成分・組成
セルトラリン錠 100 mg「サワイ」	沢井製薬株式会社	フィルム コーティング錠	1錠中, 塩酸セルトラリン 112 mg (セルトラリンとして 100 mg) を含有
ジェイゾロフト <sup>®</sup> 錠 50 mg	ファイザー株式会社		1錠中, 塩酸セルトラリン 56 mg (セルトラリンとして 50 mg) を含有

表2 治験デザイン

被験者数	第I期	休薬期間	第II期
10	ジェイゾロフト <sup>®</sup> 錠 50 mg 2錠	14日間	セルトラリン錠 100 mg「サワイ」 1錠
10	セルトラリン錠 100 mg「サワイ」 1錠		ジェイゾロフト <sup>®</sup> 錠 50 mg 2錠

50 mg について、「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」<sup>2)</sup>に従って生物学的同等性試験を実施した。

### 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、治験審査委員会で承認を得た治験実施計画書を遵守して、2014年9月から同年10月の間に医療法人相生会 杉岡記念病院で実施した。

#### 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、25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し、被験者20名を1群10名の2群に無作為に割り付けた。休薬期間は14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、セルトラリン錠 100 mg「サワイ」1錠またはジェイゾロフト<sup>®</sup>錠 50 mg 2錠を水 150 mL とともに単回経口投与した。治験薬投与前1時間と投与後1

時間は絶飲とし、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96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)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2, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 24, 48, 72, 96時間(合計13時点)の血漿中セルトラリン濃度をLC/MS法で測定した。

#### 7. 統計解析

治験薬投与後96時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)と最高血漿中濃度(Cmax)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およびkelの対数値、ならびにtmaxの実数値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エクシケア)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」に従い、両製剤のAUC<sub>0-∞</sub>およびCmaxの対数値

表3 治験スケジュール表

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	体温・血圧・脈拍数	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									
	19:00	—									○
投与日 (入院2日目)	6:00	—		○	↑	○		○	○	○	
	9:00	0	○								
	11:00	2		○							
	13:00	4		○							○
	15:00	6		○							
	16:00	7		○		○		○	○		
	17:00	8		○							
	18:00	9		○							
	19:00	10		○							○
投与1日後 (入院3日目)	21:00	12		○	↓						
	9:00	24		○		○		○			○
	13:00	—									○
19:00	—									○	
投与2日後 (入院4日目)	9:00	48		○		○		○			○
	13:00	—									○
	19:00	—									○
投与3日後 (入院5日目)	9:00	72		○		○		○			○
	13:00	—									○
	19:00	—									○
退院日 (入院6日目)	9:00	96		○		○		○	○	○	
	—	退 院									

の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれ  $\log(0.80)$  ~  $\log(1.25)$  の範囲内にあるとき、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. 対象被験者

治験を終了した19例を薬物動態の評価対象とし、有害事象により中止した1例を含む20例を安全性の評価対象とした。被験者の年齢は25~39歳（平均30.1歳）、体重は51.4~70.4 kg（平均61.2 kg）、BMIは18.5~24.6（平均21.0）であっ

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	赤血球数, 白血球数, 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, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, AST, ALT, ALP, LD, $\gamma$ -GT, CK, ナトリウム, カリウム, クロール, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, 総コレステロール, 中性脂肪, 血糖
尿 検 査	糖, 蛋白, ウロビリノーゲン, 比重, pH, ケトン体, ビリルビン, 潜血
免疫学的検査*	HBs 抗原, RPR 法, 梅毒 TP 抗体, 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, パルピツール酸類, 三環系抗うつ剤

\* : 事前検診で実施した

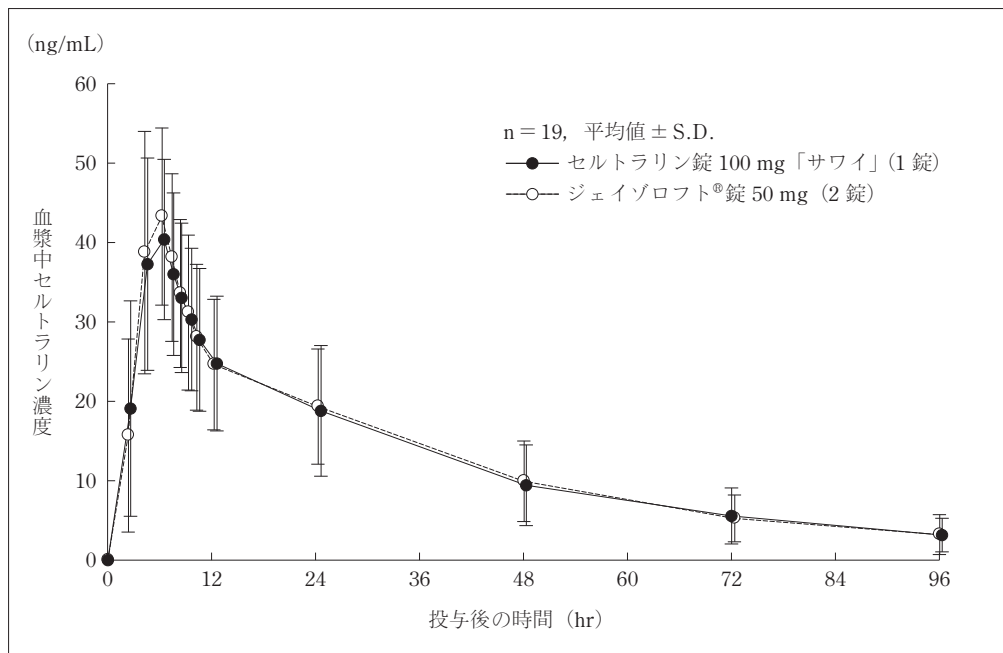


図1 血漿中セルトラリン濃度

た。

## 2. 血漿中薬物濃度

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図2, 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5に示した。血漿中セルトラリン濃度は製剤間で類似した推移を示し, 両製剤の  $AUC_{\infty}$ , MRT,  $kel$  および  $t_{max}$  に有意差は認められなかった。

## 3. 生物学的同等性

血漿中セルトラリン濃度より求めた  $AUC_t$  および  $C_{max}$  の対数値の平均値の差の90%信頼区間は,  $\log(0.90) \sim \log(1.04)$  および  $\log(0.88) \sim \log(1.01)$

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, セルトラリン錠 100 mg 「サワイ」とジェイゾロフト®錠 50 mg は, 同じ有効成分量を服用したときに生物学的に同等であると判定された (表6)。

## 4. 安全性

被験者9例に16件の有害事象が認められたが, いずれも軽度で, 回復が確認された (表7)。

## 考 察

今回, ジェネリック医薬品のセルトラリン錠 100 mg 「サワイ」について, 含量違い製剤であるジェ

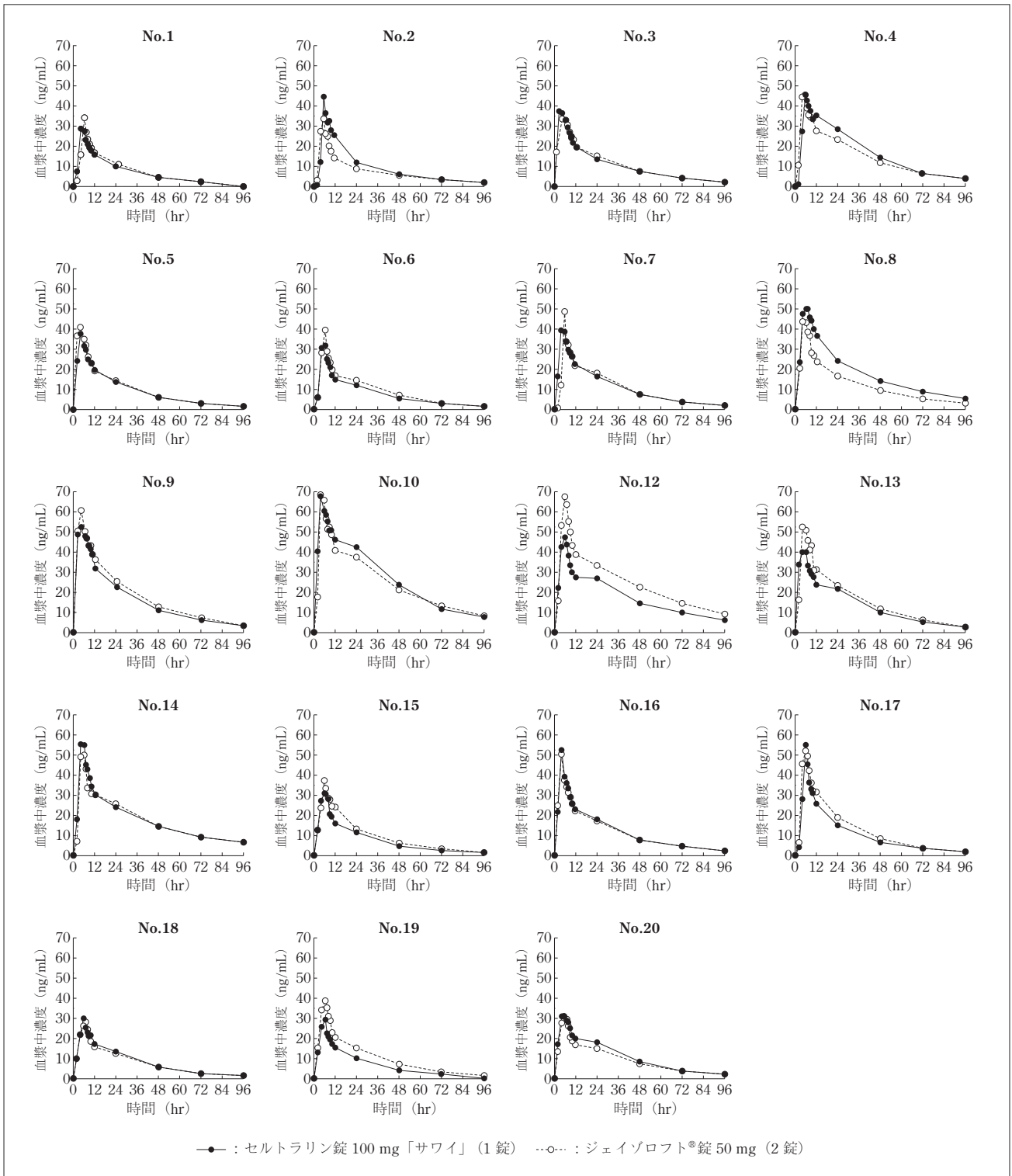


図2 各被験者の血漿中セルトラリン濃度

イゾロフト®錠 50 mg を対照に 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。

日本人健康成人男性にセルトラリン錠 100 mg 「サワイ」 1 錠またはジェイゾロフト®錠 50 mg 2 錠を投与し、血漿中セルトラリン濃度から求めたパラ

メータを用いて生物学的同等性を評価した結果、両製剤の AUC<sub>t</sub> および C<sub>max</sub> 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。また、すべての参考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、セルトラ

表5 薬物動態パラメータ (n = 19, 平均値 ± S.D.)

	AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT (hr)	AUC <sub>t</sub> /AUC <sub>∞</sub> (%)
セルトラリン錠 100 mg 「サワイ」 1錠	1209.22 ± 495.12	1328.33 ± 579.14	42.57 ± 11.16	4.84 ± 1.21	0.027 ± 0.005	26.27 ± 4.70	28.02 ± 2.94	92.0 ± 3.4
ジェイゾロフト <sup>®</sup> 錠 50 mg 2錠	1238.97 ± 501.43	1364.44 ± 621.52	45.21 ± 11.73	5.32 ± 1.06	0.028 ± 0.005	25.79 ± 4.93	28.51 ± 2.79	92.2 ± 3.9
分散分析結果*	—	p = 0.4809	—	p = 0.0762	p = 0.4792	—	p = 0.0811	—

\* : p &lt; 0.05 で有意差あり

表6 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(0.90) ~ log(1.04)	log(0.88) ~ log(1.01)
対数値の平均値の差	log(0.97)	log(0.94)

\* : 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7 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
6	軟便	軽度	ジェイゾロフト <sup>®</sup> 錠 50 mg	回復	明らかに関連あり
	下痢	軽度	セルトラリン錠 100 mg「サワイ」	回復	明らかに関連あり
8	下痢	軽度	ジェイゾロフト <sup>®</sup> 錠 50 mg	回復	明らかに関連あり
9	悪心	軽度	ジェイゾロフト <sup>®</sup> 錠 50 mg	回復	明らかに関連あり
	ほてり	軽度	ジェイゾロフト <sup>®</sup> 錠 50 mg	回復	明らかに関連あり
10	下痢	軽度	ジェイゾロフト <sup>®</sup> 錠 50 mg	回復	明らかに関連あり
	下痢	軽度	セルトラリン錠 100 mg「サワイ」	回復	明らかに関連あり
	悪心	軽度	セルトラリン錠 100 mg「サワイ」	回復	明らかに関連あり
11 (中止)	悪心	軽度	セルトラリン錠 100 mg「サワイ」	回復	明らかに関連あり
	嘔吐	軽度	セルトラリン錠 100 mg「サワイ」	回復	明らかに関連あり
	下痢	軽度	セルトラリン錠 100 mg「サワイ」	回復	明らかに関連あり
15	軟便	軽度	ジェイゾロフト <sup>®</sup> 錠 50 mg	回復	明らかに関連あり
16	軟便	軽度	ジェイゾロフト <sup>®</sup> 錠 50 mg	回復	明らかに関連あり
17	下痢	軽度	ジェイゾロフト <sup>®</sup> 錠 50 mg	回復	明らかに関連あり
18	悪心	軽度	セルトラリン錠 100 mg「サワイ」	回復	明らかに関連あり
	悪心	軽度	ジェイゾロフト <sup>®</sup> 錠 50 mg	回復	明らかに関連あり

リン錠 100 mg「サワイ」とジェイゾロフト<sup>®</sup>錠 50 mg は、同じ有効成分量を服用したときに生物学的に同等であると判定された。

本治験では9例に16件の有害事象が認められたが、いずれも軽度で回復が確認されており、安全性に問題はなかった。

以上の試験結果から、セルトラリン錠 100 mg「サワイ」とジェイゾロフト<sup>®</sup>錠 50 mg は、同じ有効成分量を服用したときに治療学的に同等であることが確認された。

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日医薬審発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) 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（平成13年5月31日医薬審発第783号，平成24年2月29日薬食審査発0229第10号にて一部改正）
-