



# セレコキシブ錠 100 mg 「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験

麦谷 歩<sup>1)\*</sup> / 山本美月<sup>2)</sup> / 佐々木啓徳<sup>2)</sup> / 大西明弘<sup>3)\*\*</sup>

## ● 要旨

ジェネリック医薬品のセレコキシブ錠 100 mg 「サワイ」と、先発医薬品であるセレコックス<sup>®</sup>錠 100 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。

試験薬投与後 36 時間までの血漿中セレコキシブ濃度より、両製剤の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>t</sub>) と最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) を算出し、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 C<sub>max</sub> 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」の基準である  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であった。なお、本試験において認められた有害事象は、いずれも軽度で回復または軽快が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。

したがって、セレコキシブ錠 100 mg 「サワイ」は、セレコックス<sup>®</sup>錠 100 mg と治療学的に同等であると考えられた。

**キーワード** : セレコキシブ, 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

シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) は炎症刺激により局所に誘導されプロスタグランジン (PG) を生成して炎症の発現に関与するが、セレコキシブは、COX-2 を選択的に阻害することにより局所に生成される PG を抑制し、抗炎症・鎮痛作用を示す。わが国では、セレコキシブを有効成分とする製

剤としてセレコックス<sup>®</sup>錠 (アステラス製薬株式会社) が上市されている。

セレコキシブ錠 100 mg 「サワイ」は、先発医薬品であるセレコックス<sup>®</sup>錠 100 mg と同一の有効成分を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で開発された、非ステロイド性消炎・鎮痛剤 (COX-2 選択的阻害剤) である。

今回、セレコキシブ錠 100 mg 「サワイ」とセレ

表 1 試験薬

名称	製造販売元	剤形	成分・組成
セレコキシブ錠 100 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	素錠	1 錠中, セレコキシブ 100 mg を含有
セレコックス <sup>®</sup> 錠 100 mg	アステラス製薬株式会社		

1) 医療法人相生会 墨田病院 / 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

\* : 試験責任医師 \*\* : 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)



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, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, AST, ALT, ALP, LD, $\gamma$ -GT, 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*	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, パルビツール酸, 三環系抗うつ剤
遺伝子多型解析検査*	CYP2C9

\* : 事前検診で実施した

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。

コックス®錠 100 mg との治療学的同等性を検証するために, 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」<sup>1)</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

本試験の実施に際しては「医薬品の臨床試験の実施の基準」(GCP) に則り, 試験審査委員会で承認を得た試験実施計画書を遵守して, 2018年8月から同年9月の間に医療法人相生会 墨田病院にて実施した。

### 1. 試験薬

本試験に使用した試験薬の詳細を表1に示した。

### 2. 被験者

本試験では, 20歳以上45歳未満で, 肝代謝酵素CYP2C9の遺伝子型が「\*1/\*1」と判定された日本人健康成人男性を対象とした。

試験薬投与前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, 試験責任医師が試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, あらかじめ試験の目的, 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. 試験デザインおよび投与方法

試験デザインは2剤2期のクロスオーバー法とし, 被験者28名を1群14名の2群に無作為に割り付けた。休薬期間は7日間とした(表2)。

試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, 試験薬1錠を投与した。なお, 試験薬投与前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

試験期間中は, 試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。各期の試験薬投与前日(入院日)から投与後48時間(退院日)の諸検査終了時まで, 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

試験スケジュール表(表3)に従い, 各観察検査

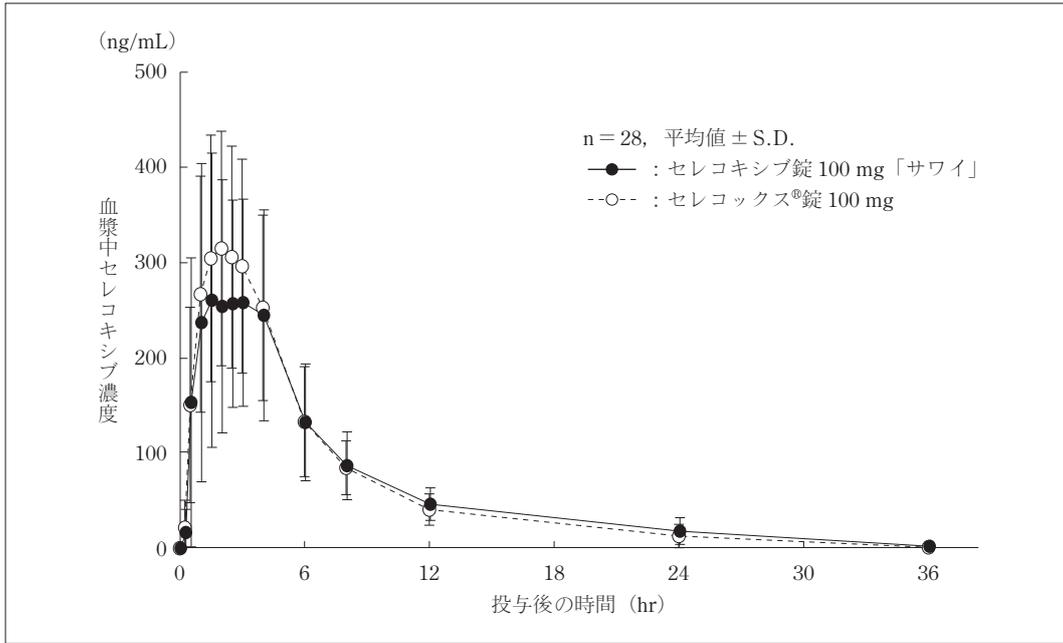


図1 血漿中セレコキシブ濃度

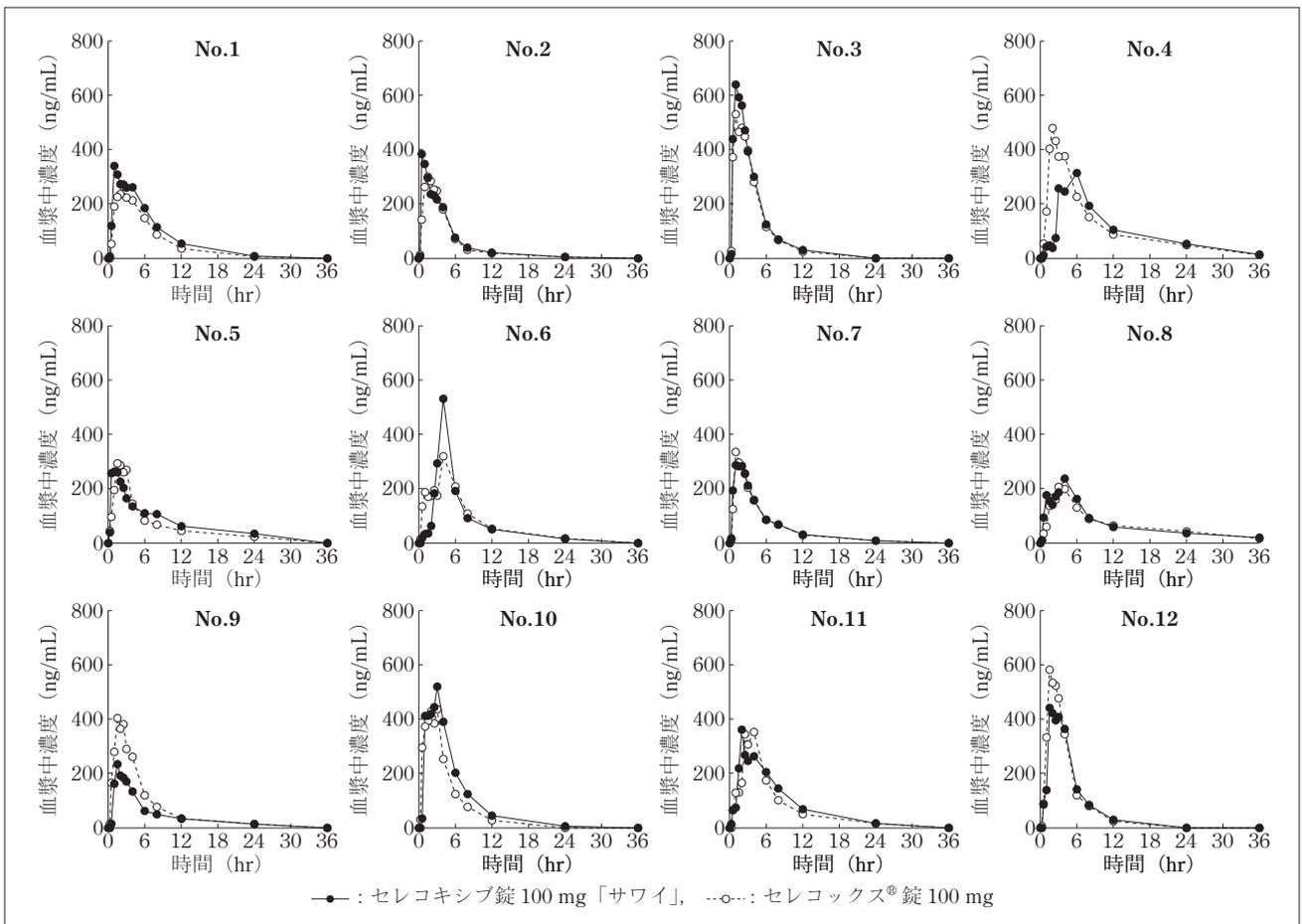


図2 各被験者の血漿中セレコキシブ濃度 (1)

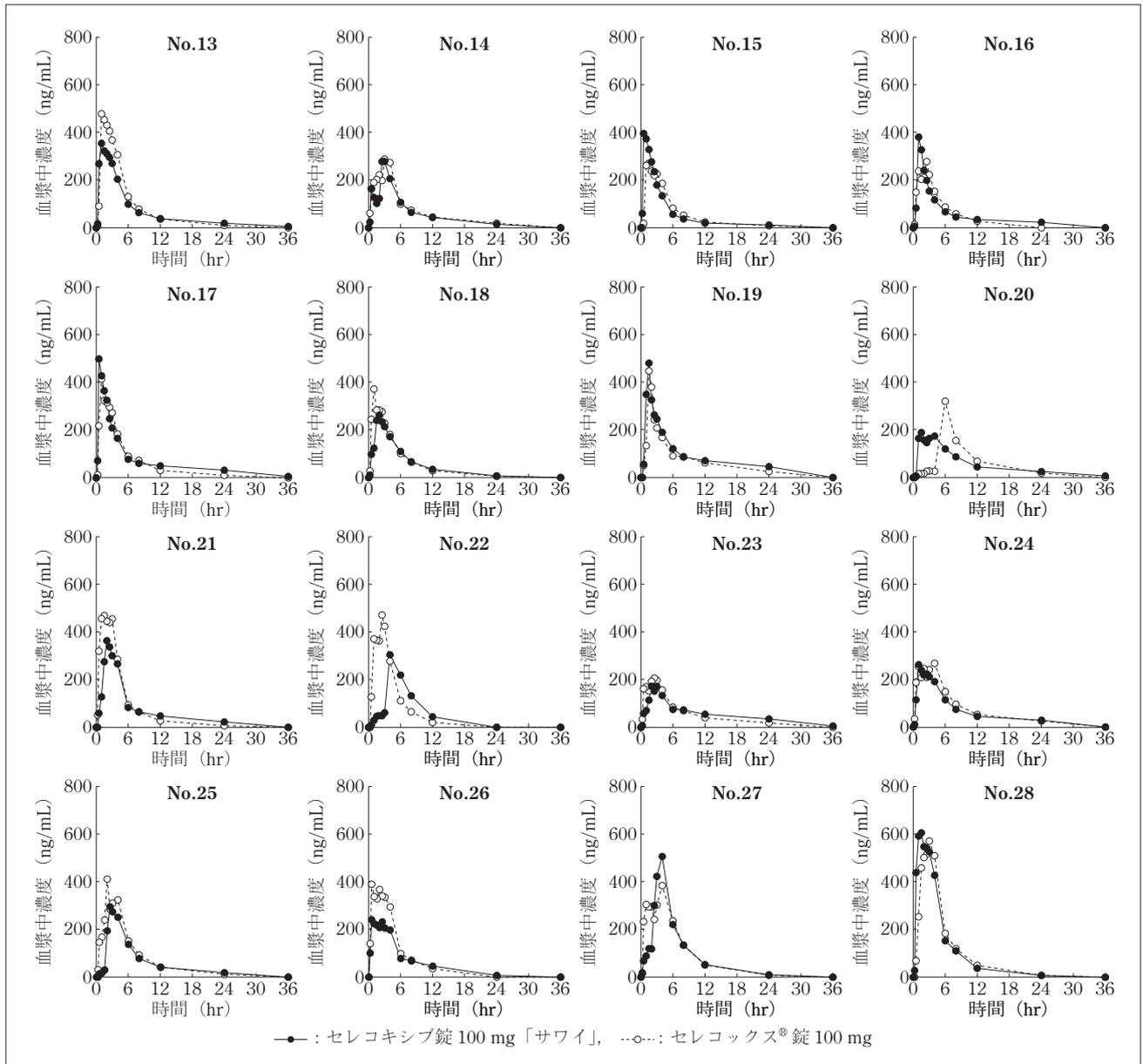


図2 各被験者の血漿中セレコキシブ濃度 (2)

(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 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36 時間 (合計 14 時点) の血漿中セレコキシブ濃度を LC/MS 法で測定した。

7. 統計解析

治験薬投与後 36 時間までの血漿中濃度-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、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, 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 (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<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。

表6 薬物動態パラメータ (n=28, 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> (%)
セレコキシブ錠 100 mg 「サワイ」	2250.65 ± 536.87	2372.83 ± 596.77	362.42 ± 124.38	1.95 ± 1.37	0.116 ± 0.063	7.79 ± 4.17	7.42 ± 1.98	95.4 ± 6.9
セレコックス <sup>®</sup> 錠 100 mg	2263.27 ± 514.08	2311.31 ± 530.68	376.72 ± 103.06	2.29 ± 1.27	0.140 ± 0.063	5.93 ± 2.50	6.44 ± 1.93	98.1 ± 3.6
分散分析結果 *	—	p = 0.5776	—	p = 0.2400	p = 0.0009	—	p = 0.0001	—

\* : p &lt; 0.05 で有意差あり

表7 生物学的同等性解析結果

	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間 *	
		下限	上限
AUC <sub>t</sub>	log(0.99)	log(0.94)	log(1.05)
Cmax	log(0.94)	log(0.86)	log(1.04)

\* : 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 有害事象一覧

被験者	有害事象	程度	投与薬剤	転帰	治験薬との関連性
16	咽頭紅斑	軽度	セレコキシブ錠 100 mg 「サワイ」	回復	関連なし
	発熱	軽度	セレコキシブ錠 100 mg 「サワイ」	回復	関連なし
	白血球数増加	軽度	セレコキシブ錠 100 mg 「サワイ」	軽快	関連なし
	頭痛	軽度	セレコックス <sup>®</sup> 錠 100 mg	回復	関連なし
	口腔咽頭痛	軽度	セレコックス <sup>®</sup> 錠 100 mg	回復	関連なし
19	発熱	軽度	セレコキシブ錠 100 mg 「サワイ」	回復	関連なし

## 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28例を薬物動態および安全性の評価対象の評価対象とした。被験者の年齢は20~41歳(平均24.3歳),体重は54.3~75.8kg(平均62.1kg),BMIは18.6~24.5(平均20.9)であった。

### 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6に示した。血漿中セレコキシブ濃度は製剤間で類似した推移を示したが,kel及びMRTで製剤間に有意差が認められた。その他のパラメータでは製剤間に有意差は認められなかった。

### 3. 生物学的同等性

血漿中セレコキシブ濃度より求めた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(0.94)~log(1.05)およびlog(0.86)~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,セレコキシブ錠100mg「サワイ」とセレコックス<sup>®</sup>錠100mgは,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,2例6件の有害事象が認められたが,いずれも軽度で回復または軽快が確認されて

おり、被験者の安全性に問題はなかった (表 8)。

## 考 察

ジェネリック医薬品のセレコキシブ錠 100 mg 「サワイ」について、先発医薬品であるセレコックス<sup>®</sup>錠 100 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。

血漿中セレコキシブ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  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であった。参考パラメータの分散分析で、MRT と kel の製剤間に有意差が認められたが、これは検出力が高かったことによりわずかな差が有意な差として検出されたもので、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では、製剤間に有意差は認められなかった。以上のことから、セレコキシブ錠 100 mg

「サワイ」とセレコックス<sup>®</sup>錠 100 mg は生物学的に同等であると判定された。

なお、本治験において認められた有害事象は、いずれも軽度で回復または軽快が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。

以上の試験結果より、セレコキシブ錠 100 mg 「サワイ」とセレコックス<sup>®</sup>錠 100 mg の生物学的同等性が確認されたことから、両製剤の治療学的同等性は保証されるものと考ええる。

## 利 益 相 反

セレコキシブ錠 100 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、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)]