



セレコキシブ錠 200 mg 「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験

沖 守^{1)*} / 山本美月²⁾ / 佐々木啓徳²⁾

● 要旨

ジェネリック医薬品のセレコキシブ錠 200 mg 「サワイ」と、先発医薬品であるセレコックス[®]錠 200 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。

治験薬投与後 48 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_t) と最高血漿中濃度 (C_{max}) 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_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」の基準である log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であった。なお、本治験において有害事象は認められず、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 200 mg 「サワイ」は、セレコックス[®]錠 200 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[®]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 200 mg 「サワイ」は、先発医薬品であるセレコックス[®]錠 200 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。なお、セレコキシブ錠 200 mg 「サワイ」は、沢井製薬株式会社、生達化学製薬股份有限公司、日本ケミファ株式会社の合計 3 社により共同開発された。

今回、セレコキシブ錠 200 mg 「サワイ」とセレコックス[®]錠 200 mg との治療学的同等性を検証す

表 1 治験薬

名称	製造販売元	剤形	成分・組成
セレコキシブ錠 200 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	素錠	1 錠中, セレコキシブ 200 mg を含有
セレコックス [®] 錠 200 mg	アステラス製薬株式会社		

1) 医療法人社団成守会 成守会クリニック 2) 沢井製薬株式会社 開発部 * : 治験責任医師
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2 治験デザイン

被験者数	第I期	休薬期間	第II期
12	セレコックス [®] 錠 200 mg	5日間 以上	セレコキシブ錠 200 mg 「サワイ」
12	セレコキシブ錠 200 mg 「サワイ」		セレコックス [®] 錠 200 mg

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	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
事前検診	—	—				○	○	○	○	○	
入院日 (入院1日目)	19:00	—									○
投与日 (入院2日目)	6:00~	—		○			○	○	○	○	
	9:00	0	○								
	9:30	0.5		○							
	10:00	1		○							
	10:30	1.5		○							
	11:00	2		○							
	11:30	2.5		○							
	12:00	3		○							
	13:00	4		○		○		○			○
	15:00	6		○							
	17:00	8		○							
	19:00	—									○
21:00	12		○								
入院3日目	9:00	24		○		○		○			○
	13:00	—									○
	19:00	—									○
退院日 (入院4日目)	9:00	48				○		○	○	○	
	—	—									

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」¹⁾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、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、2018年3月から同年4月の間に医療法人社団成守会 成守会クリニックにて実施した。

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。

表4 観察検査項目

診察	医師の診察等
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, 血色素量, ヘマトクリット, 血小板数, 白血球像 (BASO, EOSINO, NEUTRO, LYMPHO, MONO)
血液生化学的検査	総蛋白, アルブミン, 総ビリルビン, ALP, AST, ALT, LD, γ -GT, CK, 血糖, 総コレステロール, トリグリセライド, 尿酸, 尿素窒素, クレアチニン, Na, K, Cl
尿検査	蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, ビリルビン, ケトン体, 潜血, β 2-マイクログロブリン, NAG
免疫学的検査*	梅毒血清反応 (RPR 法定性・TPHA 定性), HBs 抗原, HCV 抗体, HIV 抗原・抗体

* : 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。

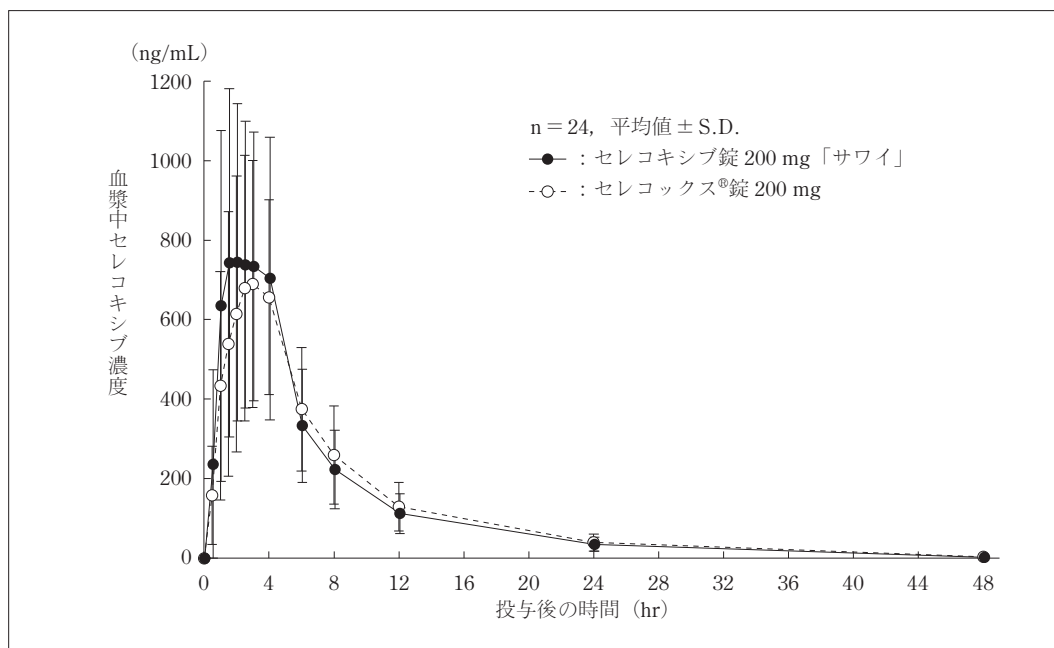


図1 血漿中セレコキシブ濃度

2. 被験者

本治験では, 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。

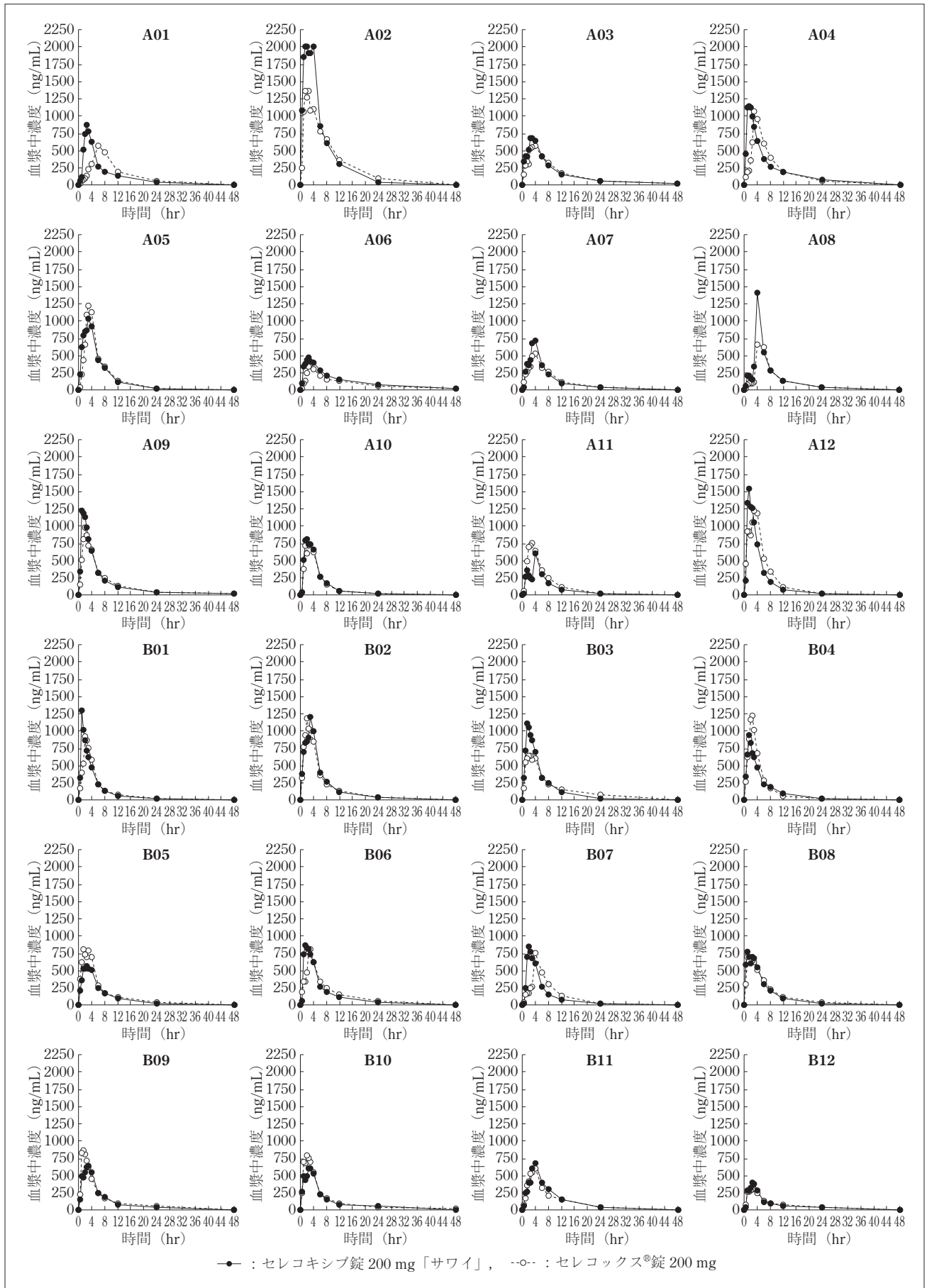


図2 各被験者の血漿中セレコキシブ濃度

表6 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 _∞ (%)
セレコキシブ錠 200 mg 「サワイ」	6053.6 ± 2387.5	6052.8 ± 2338.1	934.63 ± 380.23	2.4 ± 1.0	0.1076 ± 0.0368	7.29 ± 2.81	7.60 ± 1.63	99.85 ± 3.05
セレコックス [®] 錠 200 mg	6034.4 ± 1946.6	6053.3 ± 1936.1	817.46 ± 285.23	2.8 ± 1.1	0.1108 ± 0.0445	7.26 ± 2.82	8.35 ± 1.99	99.56 ± 2.82
分散分析結果*	—	p = 0.6708	—	p = 0.0455	p = 0.8231	—	p = 0.013	—

* : p < 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 _t	log(0.9903)	log(0.9423)	log(1.0408)
Cmax	log(1.1305)	log(1.028)	log(1.2431)

* : 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

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5日間以上とした(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, 治験薬1錠を投与した。なお, 治験薬投与前1時間から投与後4時間までは飲食を禁止した。

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48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0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48時間(合計13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48時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC_t)と最高血漿中濃度(Cmax)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, tmax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Cmax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。

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24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20～40歳(平均28.2歳)、体重は52.3～74.7 kg(平均62.4 kg)、BMIは18.9～24.8(平均21.2)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、 t_{max} 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_t および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、 $\log(0.9423) \sim \log(1.0408)$ および $\log(1.0280) \sim \log(1.2431)$ 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、セレコキシブ錠200 mg「サワイ」とセレコックス[®]錠200 mgは、生物学的に同等であると判定された(表7)。

4. 安全性

本治験において有害事象は認められず、被験者の安全性に問題はなかった。

考 察

ジェネリック医薬品のセレコキシブ錠200 mg「サワイ」について、先発医薬品であるセレコク

ス[®]錠200 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_t および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。参考パラメータの分散分析で、 t_{max} とMRTの製剤間に有意差が認められたが、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200 mg「サワイ」とセレコックス[®]錠200 mgは生物学的に同等であると判定された。

なお、本治験において有害事象は認められず、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200 mg「サワイ」とセレコックス[®]錠200 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する。

利 益 相 反

本治験に関する費用は、日本ケミファ株式会社および沢井製薬株式会社が負担した。

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)〕