



セレコキシブ錠 100 mg 「日医工」 および セレコキシブ錠 200 mg 「日医工」 の 健康成人における生物学的同等性試験

近藤宏明¹⁾ / 神谷有久理²⁾ / 辻 純子³⁾ / 伊藤 誠³⁾
中村数馬³⁾ / 北坂利明³⁾

Bioequivalence study of CELECOXIB TABLETS 100 mg 「NICHIIKO」 and CELECOXIB TABLETS 200 mg 「NICHIIKO」 on healthy adults

Hiroaki KONDO (*Higashi-Shinjuku Clinic*), Uguri KAMIYA (*Kitashinyokohama Internal Medicine Clinic*), et al.

はじめに

セレコキシブは、シクロオキシゲナーゼ (COX) のうち、主に炎症組織で発現が増す COX-2 を選択的に阻害することで、炎症性メディエータであるプロスタグランジン類の合成を抑制する。そのため、既存の非ステロイド性消炎・鎮痛剤 (NSAID) と同様の消炎・鎮痛効果を有しつつ、消化管障害等が少なくとされる薬剤であり、関節リウマチ、変形性関節症等の治療に用いられている。

日医工株式会社が開発したセレコキシブ錠 100

mg 「日医工」 (1 錠中にセレコキシブ 100 mg を含有) およびセレコキシブ錠 200 mg 「日医工」 (1 錠中にセレコキシブ 200 mg を含有) (以下、「試験製剤」と略す) は、先発医薬品であるセレコックス[®]錠 100 mg (1 錠中にセレコキシブ 100 mg を含有) およびセレコックス[®]錠 200 mg (1 錠中にセレコキシブ 200 mg を含有) (以下、「標準製剤」と略す) と同一有効成分を同量含有する同一剤形の製剤である。

今回、セレコキシブ錠 100 mg 「日医工」とセレコックス[®]錠 100 mg (以下、「100 mg 製剤」と略

表 1 治験薬

製剤	100 mg 製剤		200 mg 製剤	
	試験製剤	標準製剤	試験製剤	標準製剤
販売名	セレコキシブ錠 100 mg 「日医工」	セレコックス [®] 錠 100 mg	セレコキシブ錠 200 mg 「日医工」	セレコックス [®] 錠 200 mg
ロット番号	CEL100T4-3	S184F01	CEL200T4-3	S022F01
製造	日医工株式会社	アステラス製薬株式会社	日医工株式会社	アステラス製薬株式会社
成分・含量	1 錠中にセレコキシブ 100 mg を含有		1 錠中にセレコキシブ 200 mg を含有	

1) 医療法人社団盟生会 東新宿クリニック 2) 医療法人社団快晴会 北新横浜内科クリニック

3) 日医工株式会社 開発・企画本部

Key words : セレコキシブ, 健康成人男性, 生物学的同等性試験

す) およびセレコキシブ錠 200 mg 「日医工」とセレコックス[®]錠 200 mg (以下, 「200 mg 製剤」と略す) の生物学的同等性を検証するため「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」¹⁾ (以下, 「同等性試験ガイドライン」と略す) に準じて, 健康な成人男性を対象としたバイオアベイラビリティの比較を行った。

本治験は, 100 mg 製剤および 200 mg 製剤ともに医療法人社団快晴会 田奈整形外科・外科 治験審査委員会の承認を得て, 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(省令 GCP) を遵守し, 100 mg 製剤は, 医療法人社団盟生会 東新宿クリニック, 200 mg 製剤は, 医療法人社団快晴会 北新横浜内科クリニックにて実施した。

I. 試験方法

1. 使用薬剤

表 1 に使用した治験薬を示した。

同等性試験ガイドラインに従い, 100 mg 製剤および 200 mg 製剤の試験製剤と標準製剤の溶出挙動の類似性を検証した結果, 全ての試験条件において類似性の判定基準に適合した(図 1 および図 2)。また, 試験製剤の安定性を検証するため, 「医薬品の製造(輸入)承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取り扱いについて」²⁾ に従い, 加速条件下(40°C, 相対湿度 75%)における 6 カ月の安定性試験を実施したところ, 100 mg 製剤および 200 mg 製剤のいずれの試験項目についても, 規格に適合した。

2. 被験者

本治験の目的と内容および安全性について十分説明し, 被験者が内容をよく理解したことを確認した上で, 本人の自由意思による当該治験参加の同意を事前に文書にて得た後, スクリーニング検査を実施し, 治験責任医師によって治験参加に適切と判断された健康成人男性志願者を被験者とした。各治験に参加した被験者数は, 100 mg 製剤は 34 名, 200 mg 製剤は 30 名であった。また年齢は, それぞれ 20 ~ 38 (平均 ± 標準偏差: 26.2 ± 5.7) 歳および 21 ~ 40 (28.4 ± 6.3) 歳で, 体重は 50.4 ~ 77.4 (62.6 ± 6.3) kg および 55.7 ~ 75.1 (63.9 ± 5.0) kg であった。なお, 肝代謝酵素チトクローム P450 2C9 遺伝子型が PM (poor metabolizer) の被験者

についてはクリアランスが小さいため, 遺伝子型が EM (extensive metabolizer) の被験者と比較して血中濃度が高くなることから, 被験者の安全を確保するため, スクリーニング検査時において遺伝子多型検査を実施し, PM の被験者を除外することとした。

3. 治験デザインおよび投与方法

被験者を無作為に 2 群に割り付け, 5 日間以上の休薬期間において試験製剤ならびに標準製剤を投与する, 2 剤 2 期クロスオーバー法により実施した(表 2)。10 時間以上絶食後, 試験製剤または標準製剤のいずれか 1 錠を, 水 150 mL とともに単回経口投与した。

4. 治験スケジュール

第 I 期および第 II 期ともに, 表 3 に示す治験スケジュールに従って実施した。

5. 安全性の評価項目

安全性評価のため, 表 4 に示す諸検査を実施した。

1) 治験薬投与前の健康状態

第 I 期治験薬投与前には, 診察, 臨床検査に加え, スクリーニング検査後の疾病の有無, 薬剤の使用等を治験責任(分担)医師による問診により確認した。また, 第 II 期治験薬投与前には, 診察, 臨床検査に加え, 休薬期間中の自覚症状の有無, 薬剤の使用等を確認した。

2) 自覚症状および他覚所見

治験薬投与後から諸検査終了までの間, 治験責任(分担)医師による診察および聴取により確認した。加えて, 自覚症状においては, 第 II 期諸検査終了 1 週間までの間, 被験者による治験責任(分担)医師への報告により確認した。

3) 生理学的検査

治験薬投与前, 治験薬投与後 4 時間, 24 時間および 48 時間に, 体温, 脈拍, 血圧の測定, 治験薬投与前および治験薬投与後 48 時間に心電図検査を実施した。また, 必要に応じて追加検査を実施することとした。

4) 臨床検査

治験薬投与前日および治験薬投与 48 時間後に血液学的検査, 生化学的検査および尿検査を実施した。また, 必要に応じて追加検査を実施することとした。

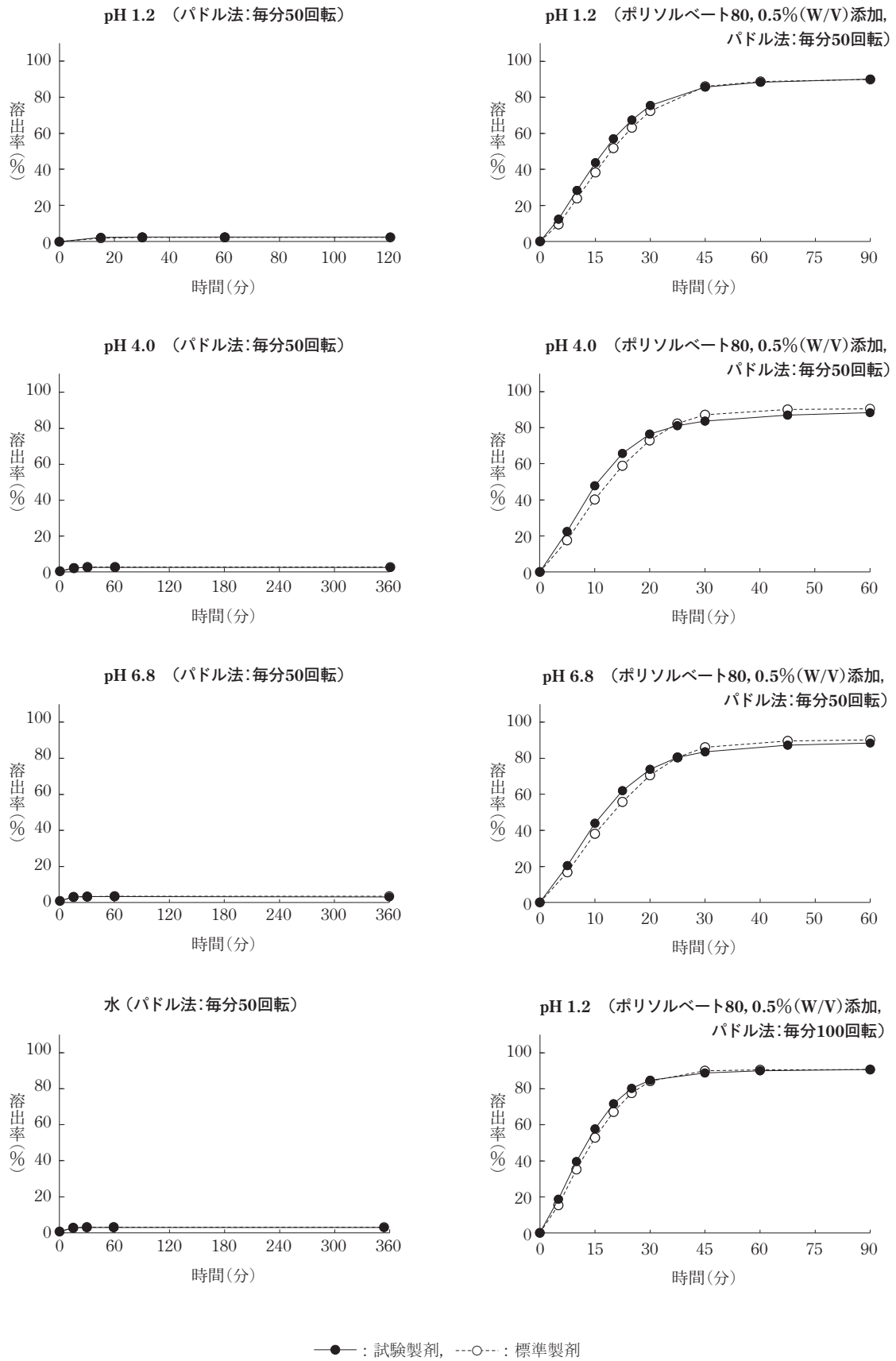


図1 溶出試験結果 <100 mg 製剤>

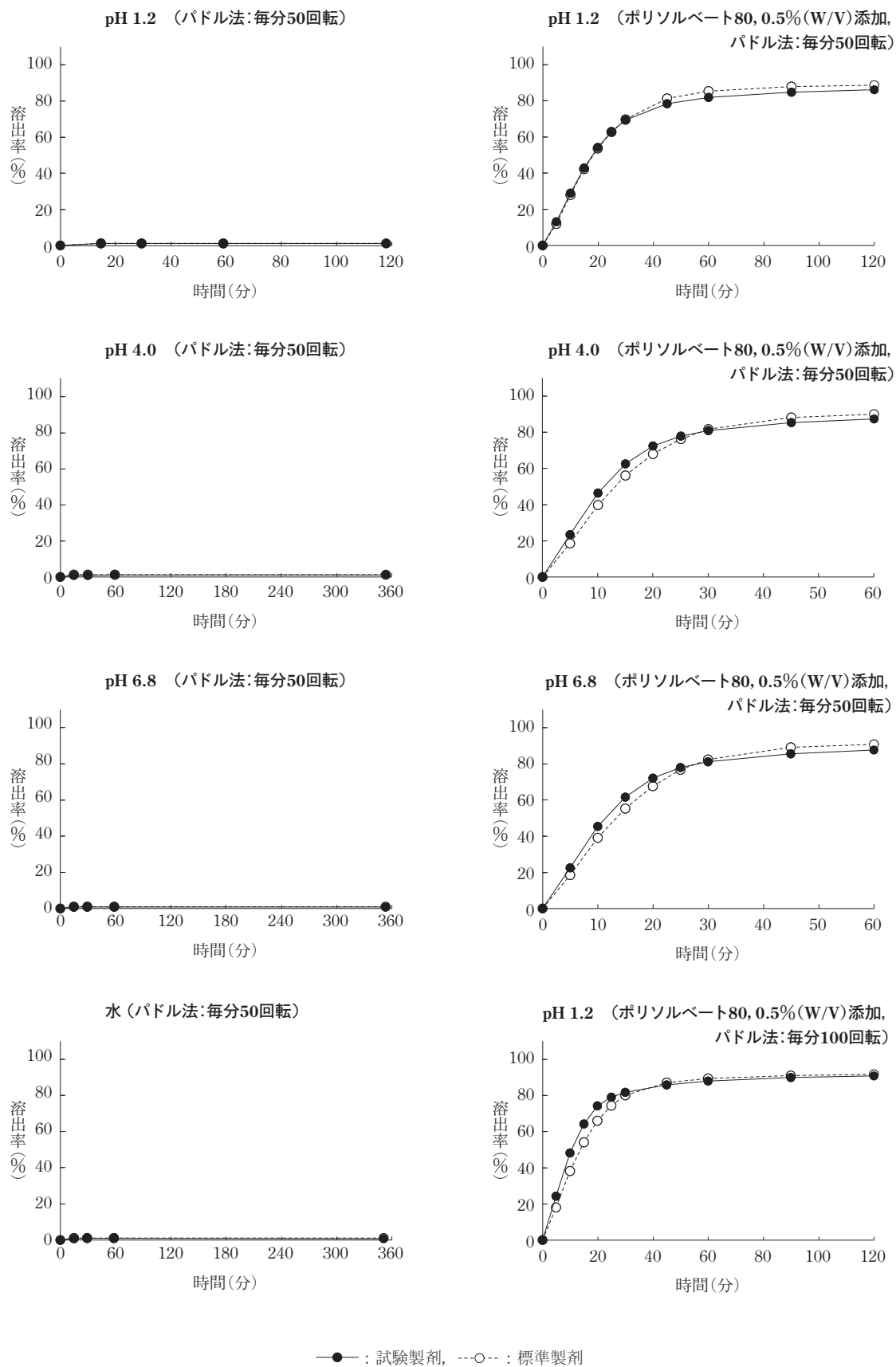


図2 溶出試験結果 <200 mg 製剤>

表2 治験デザイン

	被験者識別コード	第I期	休業期間	第II期
100 mg 製剤 200 mg 製剤	18PC01 ~ 18PC17 N581-C01 ~ N581-C15	試験製剤投与	5 日間以上	標準製剤投与
100 mg 製剤 200 mg 製剤	18PD01 ~ 18PD17 N581-D16 ~ N581-D30	標準製剤投与		試験製剤投与

表3 治験スケジュール

	経過時間 (hr)	薬剤投与	測定用採血	自覚症状 他覚所見*1	体温 脈拍 血圧 診察	心電図	臨床検査 (採血・採尿)	食事	
前日				↑ 入院 ↓ 退院			○	○*2	
1 日目	0	○	○		○	○			
	0.333		○						
	0.667		○						
	1		○						
	1.5		○						
	2		○						
	2.5		○						
	3		○						
	4		○			○			○*2
	6		○						
	8		○						
	10/10.5								○*3
12		○							
2 日目	24		○			○			○*2
	28								○
	34/34.5								○*3
3 日目	48		○			○	○		○

*1: 第I期退所後の休業期間および第II期退所後1週間においても自覚症状等の有害事象について調査する

*2: 採血, 体温, 脈拍, 血圧および診察終了後に食事を摂る

*3: 100 mg 製剤は投与後10時間および34時間, 200 mg 製剤は投与後10.5時間および34.5時間に食事を摂る

表4 観察・検査項目

医師の診察	既往歴*, 現病歴*, 自覚症状, 他覚所見
生理学的検査	体温, 脈拍数, 血圧, 心電図
血液学的検査	白血球数, 赤血球数, ヘマトクリット値, 血色素量, 血小板数, 白血球分画
生化学的検査	TP, A/G, ALB, T-Bil, D-Bil, TG, AST, ALT, ALP, LDH, γ -GT, T-Cho, BUN, Crea, CK, Na, K, Cl
尿検査	尿蛋白定性, 尿糖定性, 尿ウロビリノーゲン定性, 尿ビリルビン定性, 尿pH, 尿ケトン体定性, 尿潜血定性
遺伝子多型検査*	肝代謝酵素チトクローム P450 2C9 遺伝子多型検査
その他*	HBs 抗原, HCV 抗体, 梅毒血清反応, HIV 抗原・抗体

*: スクリーニング検査時のみ実施

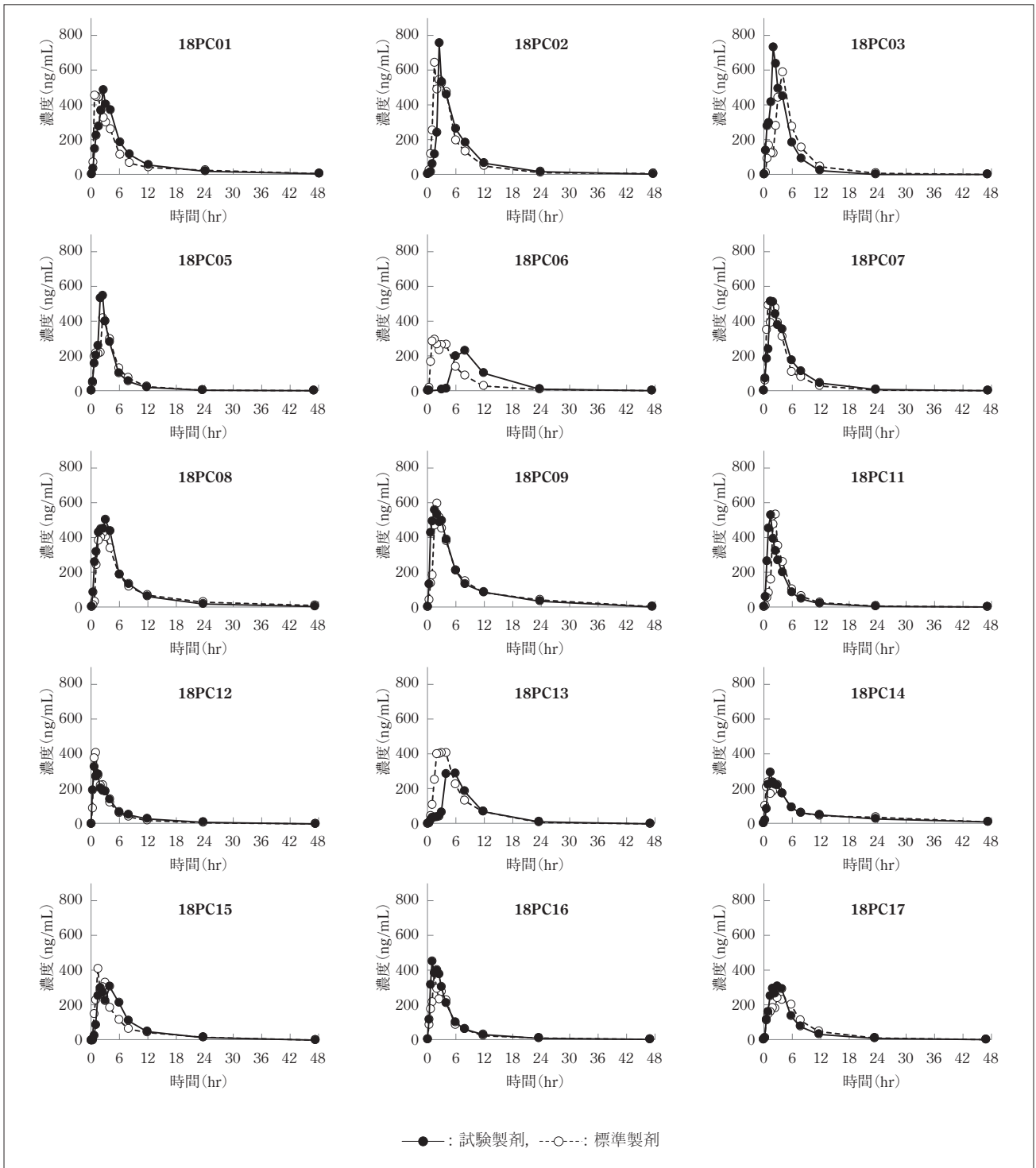


図3 個々の被験者の血漿中セレコキシブ濃度推移 <100 mg 製剤>

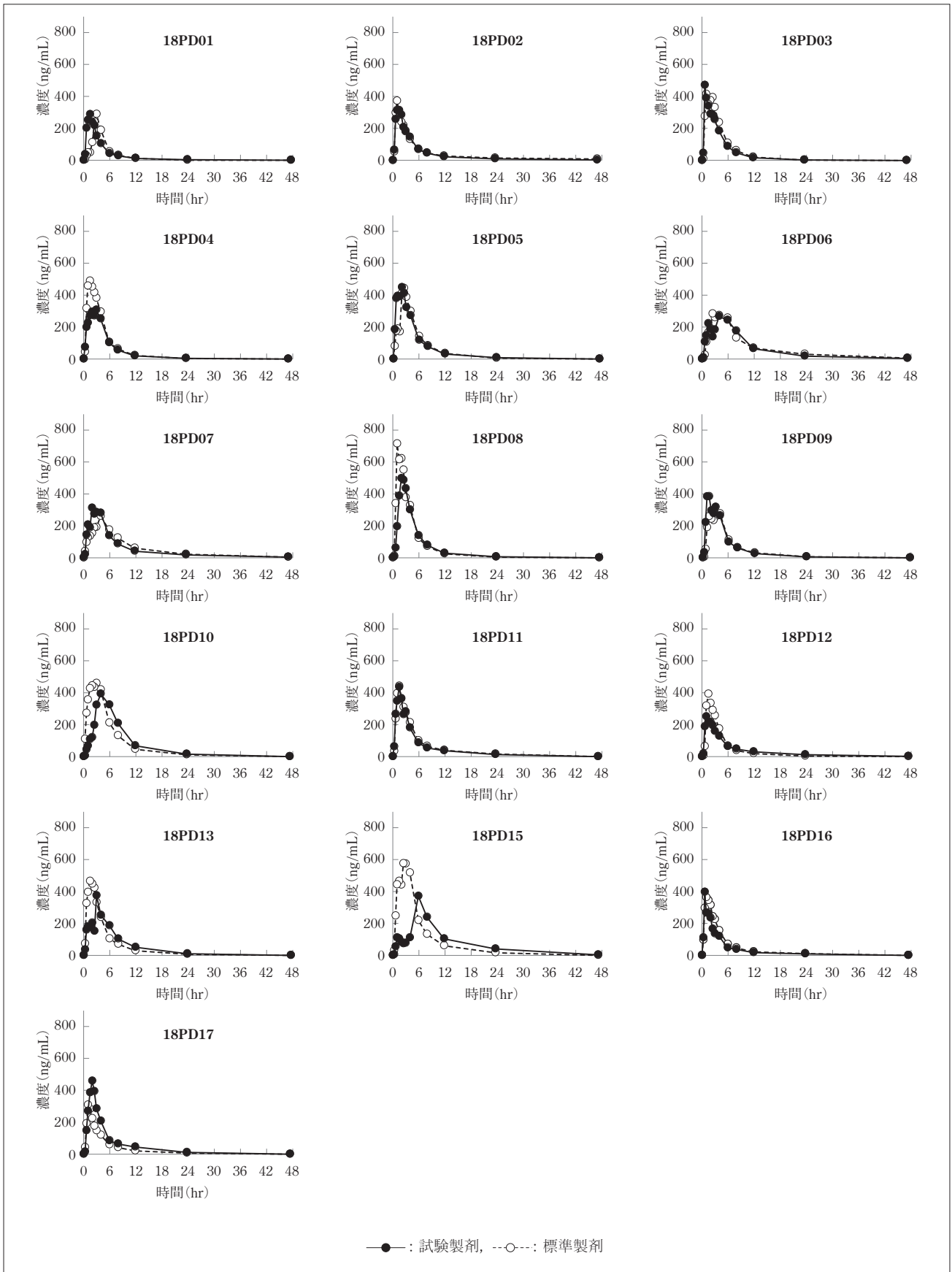


図3 個々の被験者の血漿中セレコキシブ濃度推移 (100 mg 製剤) (つづき)

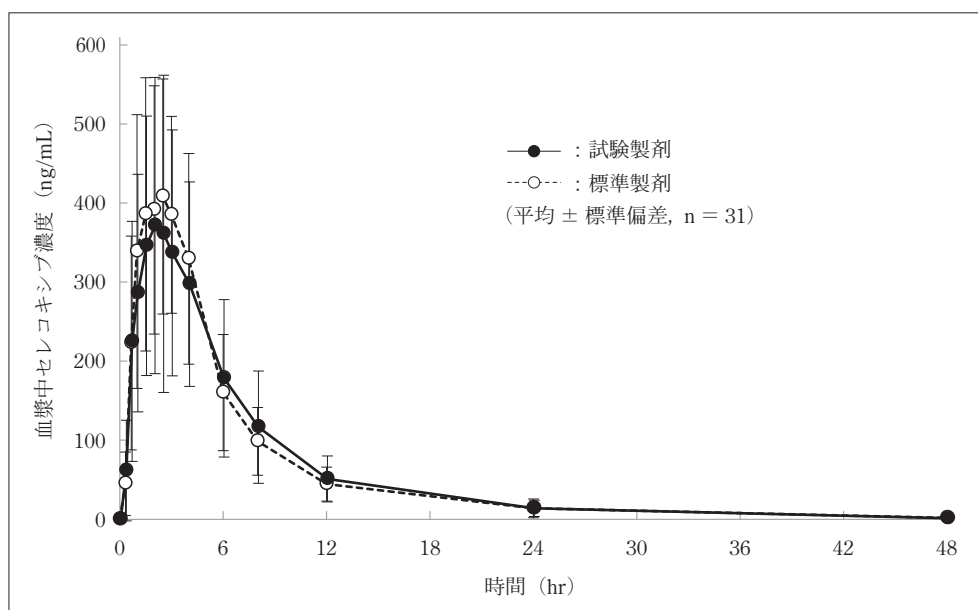


図4 平均血漿中セレコキシブ濃度〈100 mg 製剤〉

表5 薬物動態パラメータ〈100 mg 製剤〉

パラメータ	試験製剤	標準製剤
C_{max} (ng/mL)	488.0 ± 150.1	498.9 ± 140.6
AUC_t (ng·hr/mL)	2827.7 ± 813.3	2845.3 ± 842.1
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	2813.2 ± 807.5	2853.5 ± 848.0
t_{max} (hr)	2.50 ± 1.70	2.02 ± 1.04
$t_{1/2}$ (hr)	6.24 ± 2.75	6.59 ± 4.28
MRT (hr)	6.97 ± 1.98	6.75 ± 2.04

(平均 ± 標準偏差, n = 31)

6. 血漿中濃度の測定

1) 測定方法および測定対象

分析法バリデーションで保証された定量法 (LC/MS/MS 法) により, 血漿中セレコキシブ濃度を測定した。なお, 当該定量法の定量下限未満を N.D. とした。

2) 採血時間および採血方法

治験薬投与前, 治験薬投与 0.333, 0.667, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24 および 48 時間後 (計 14 時点) とし, 前腕部皮静脈よりヘパリン Na 添加の採血管で採血した。採取した血液はただちに冷却遠心分離後, 血漿をサンプル管に分取し, 測定時まで凍結保存した。

7. 解析方法

薬物動態パラメータとして, 最高血漿中濃度 (C_{max}), 血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC_t , AUC_{∞}), 最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}), 消失半減期 ($t_{1/2}$) およ

び平均滞留時間 (MRT) を算出した。各パラメータにつき, 基本統計量 (平均値, 標準偏差) を求めた。なお, N.D. は “濃度 0” として計算した。また, 薬物動態パラメータの算出および解析には Excel (マイクロソフト株式会社) および BESTS (株式会社 CAC クロア) を用いた。

8. 生物学的同等性の判定

同等性試験ガイドラインに従い, 試験製剤と標準製剤の C_{max} および AUC_t の対数変換値の平均値の差の 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。また, 分散分析における薬剤間の検定結果 (有意水準 $\alpha = 0.05$) が同等性を支持するものであるかを検討した。

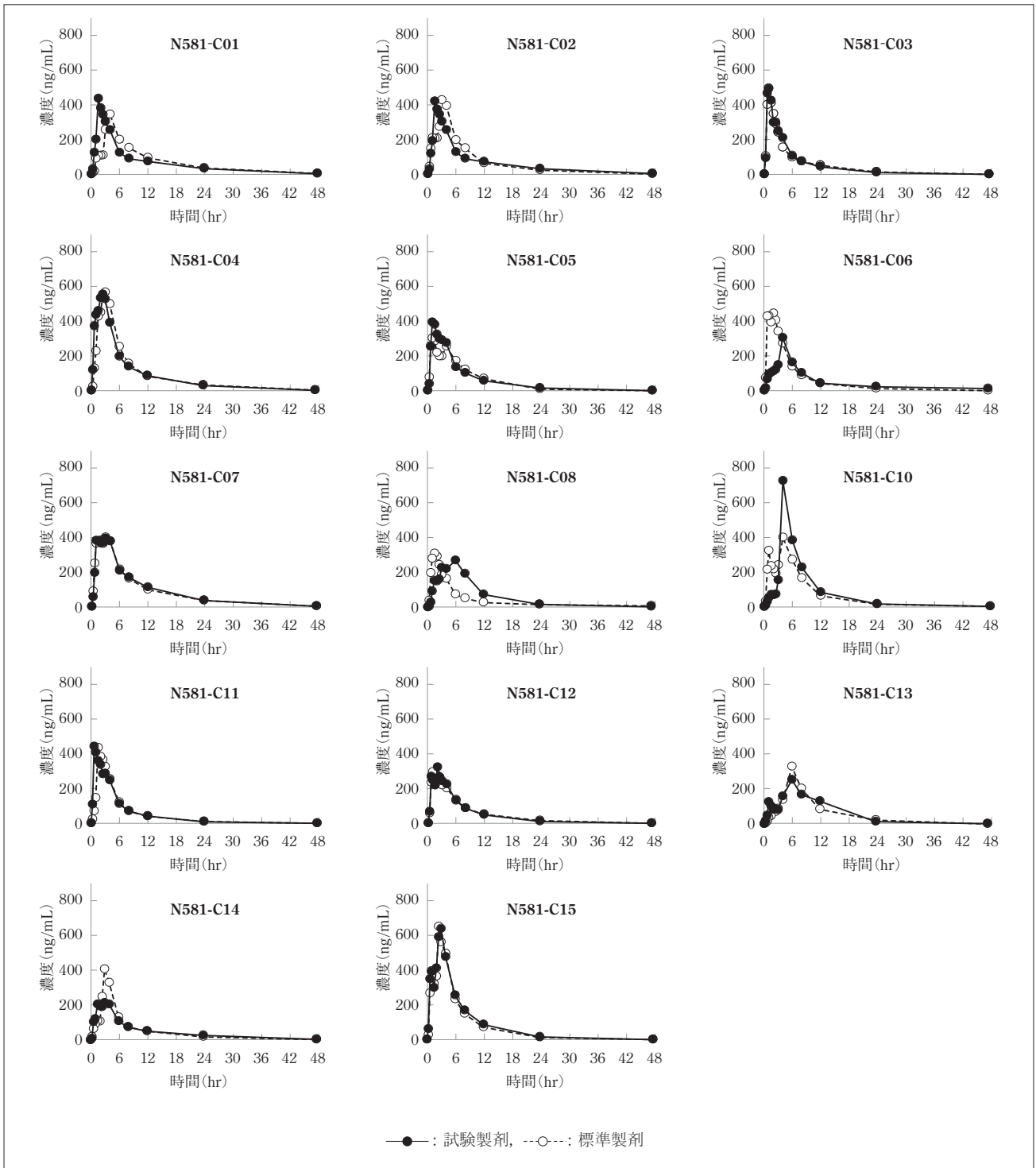


図5 個々の被験者の血漿中セレコキシブ濃度推移 (200 mg 製剤)

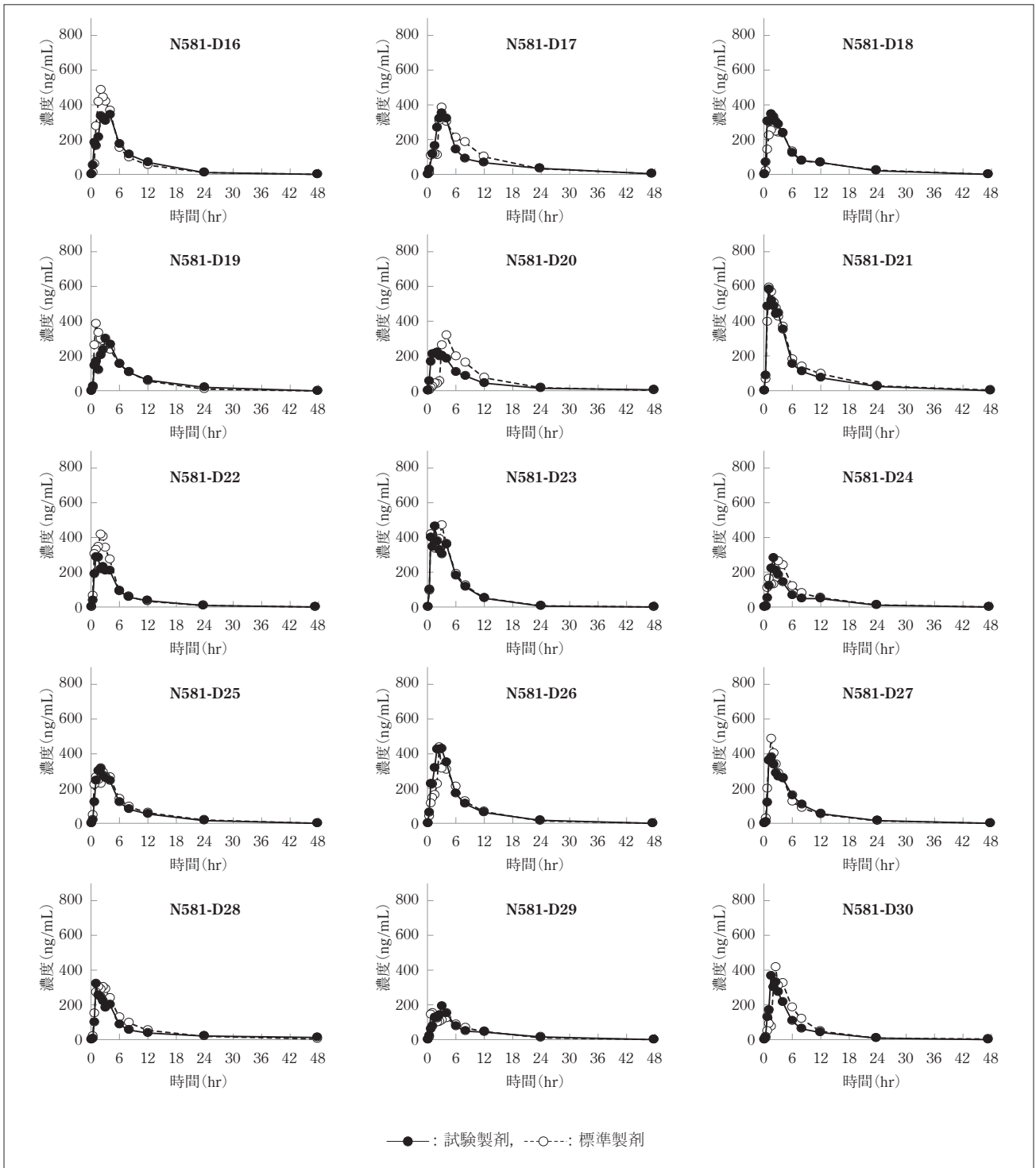


図5 個々の被験者の血漿中セレコキシブ濃度推移 (200 mg 製剤) (つづき)

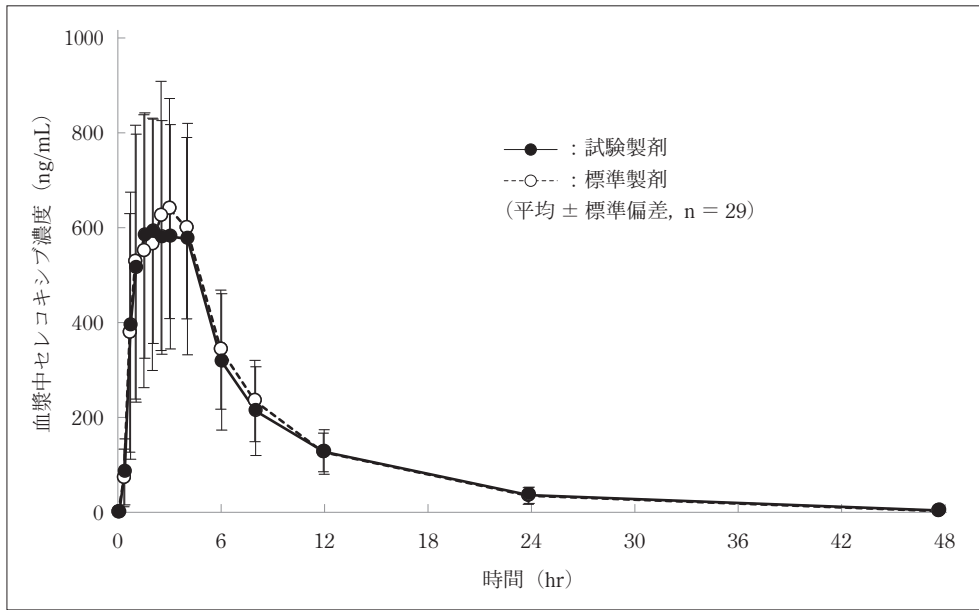


図6 平均血漿中セレコキシブ濃度推移〈200 mg 製剤〉

表6 薬物動態パラメータ〈200 mg 製剤〉

パラメータ	試験製剤	標準製剤
C_{max} (ng/mL)	780.0 ± 262.0	809.9 ± 216.9
AUC_t (ng·hr/mL)	5507.6 ± 1476.8	5645.8 ± 1371.5
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	5527.9 ± 1457.0	5622.2 ± 1375.8
t_{max} (hr)	2.42 ± 1.39	2.38 ± 1.18
$t_{1/2}$ (hr)	7.43 ± 3.99	6.70 ± 3.04
MRT (hr)	8.21 ± 1.63	7.91 ± 1.39

(平均 ± 標準偏差, n = 29)

II. 結果および考察

1. 血漿中セレコキシブ濃度推移

1) 100 mg 製剤

治験に組み入れた34例のうち中止した3例を除く31例を解析に用いた。

個々の被験者の血漿中セレコキシブ濃度推移を図3に、平均血漿中セレコキシブ濃度推移を図4に、薬物動態パラメータを表5に示した。

試験製剤の血漿中セレコキシブ濃度は、投与2.50 ± 1.70時間後に C_{max} 488.0 ± 150.1 ng/mL に達した。標準製剤においては、投与2.02 ± 1.04時間後に C_{max} 498.9 ± 140.6 ng/mL に達した。また、 AUC_t は試験製剤が 2827.7 ± 813.3 ng·hr/mL、標準製剤が 2845.3 ± 842.1 ng·hr/mL となり、 AUC_t/AUC_{∞} はそれぞれ 100.5 ± 2.0% および 99.9 ± 3.4% であっ

た。

2) 200 mg 製剤

治験に組み入れた30例のうち中止した1例を除いた29例を解析に用いた。

個々の被験者の血漿中セレコキシブ濃度推移を図5に、平均血漿中セレコキシブ濃度推移を図6に、薬物動態パラメータを表6に示した。

試験製剤の血漿中セレコキシブ濃度は、投与2.42 ± 1.39時間後に C_{max} 780.0 ± 262.0 ng/mL に達した。標準製剤においては、投与2.38 ± 1.18時間後に C_{max} 809.9 ± 216.9 ng/mL に達した。また、 AUC_t は試験製剤が 5507.6 ± 1476.8 ng·hr/mL、標準製剤が 5645.8 ± 1371.5 ng·hr/mL となり、 AUC_t/AUC_{∞} はそれぞれ 99.6 ± 3.9% および 100.5 ± 2.7% であっ

表7 対数変換値の平均値の差と平均値の差の90%信頼区間

	評価項目	対数変換値の 平均値の差	対数変換値の 平均値の差の90%信頼区間
100 mg 製剤	C _{max}	log(0.9759)	log(0.9065)～log(1.0507)
	AUC _t	log(0.9985)	log(0.9555)～log(1.0433)
200 mg 製剤	C _{max}	log(0.9519)	log(0.8792)～log(1.0307)
	AUC _t	log(0.9715)	log(0.9342)～log(1.0103)

2. 生物学的同等性の評価

解析結果を表7に示した。

100 mg 製剤および200 mg 製剤において、試験製剤と標準製剤のC_{max} およびAUC_tの対数変換値の平均値の差の90%信頼区間はいずれもlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、生物学的同等性の基準を満たしていた。また、分散分析の結果、いずれも薬剤間に有意水準 $\alpha = 0.05$ で有意差は認められず、生物学的同等性を支持するものであった。

3. 安全性の評価

1) 100 mg 製剤

治験薬投与された34例のうち、4例に9件の有害事象が認められた。このうち治験薬との関連を否定できなかった有害事象は3例5件であった。その内訳は、試験製剤において傾眠が2例(2件)、悪心が1例(1件)、嘔吐が1例(1件)、標準製剤において、傾眠が1例(1件)であった。いずれも非重篤で程度は軽度であり無処置にて回復していることから、安全性に問題はないと考えられた。

2) 200 mg 製剤

治験薬投与された30例のうち、5例に11件の有害事象が認められた。その内訳は、試験製剤において、傾眠が3例(5件)、嘔吐が1例(2件)、頭痛が1例(1件)、標準製剤において、傾眠が2例(2件)、四肢不快感が1例(1件)であった。いずれも治験薬との関連は否定できなかったが、非重篤で

程度は軽度であり、無処置にて回復していることから、安全性に問題はないと考えられた。

結 論

セレコキシブ錠100 mg「日医工」とセレコックス[®]錠100 mg およびセレコキシブ錠200 mg「日医工」とセレコックス[®]錠200 mgとの生物学的同等性を検証した。その結果、100 mg 製剤および200 mg 製剤のC_{max} およびAUC_tの対数変換値の平均値の差の90%信頼区間はいずれも同等性試験ガイドラインの判定基準を満たしていた。

したがって、日医工株式会社製セレコキシブ錠100 mg「日医工」とアステラス製薬株式会社製セレコックス[®]錠100 mg、および日医工株式会社製セレコキシブ錠200 mg「日医工」とアステラス製薬株式会社製セレコックス[®]錠200 mgは生物学的に同等であると判定された。また、治験薬に起因すると思われる重篤な副作用は認められず、安全性に問題はないと考えられた。

文 献

- 1) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(医薬審第0229号第10号平成24年2月29日)
- 2) 医薬品の製造(輸入)承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取り扱いについて(薬審第43号平成3年2月15日)