

## zスコアを活用したメロキシカム錠の最適な後発医薬品の選定

中澤一治

### Selection of the optimal generic drug for meloxicam tablets using z-scores

Kazuharu Nakazawa

Among non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), many generic drugs for loxoprofen sodium tablets and meloxicam tablets are manufactured and sold. In particular, as meloxicam tablets are medicines that can be taken continuously over a long period of time, it is important to select an appropriate brand of clinical medicine. In this study, during the evaluation of the comprehensive selection of generic drugs for meloxicam tablets, the average values calculated as a ratio of the original drug, by utilizing Cmax and AUC, which are the data reported for bioequivalence studies in each package insert, were used. The z-score obtained from the average value and standard deviation calculated from these ratios was evaluated. It was possible to achieve optimal selection of generic drugs simply by unifying the data from the bioequivalence studies of generic drugs and through the evaluation of the magnitude and variation of the absolute value of the z-score calculated from these data. In addition, this suggests that the z-score can be used for the comprehensive selection of generic drugs from the perspective of formulating generic drugs.

**Key words:** z-score, meloxicam, generic drugs

Received July 1, 2020; Accepted September 21, 2020

### 1. 緒言

近年、医療機関においては、標準的な薬剤選択に関して、採用医薬品リストとその関連情報に関するフォーミュラリーの策定の推進が期待されている<sup>1)</sup>。フォーミュラリーとは、医薬

品の有効性・安全性などのエビデンスと経済性、流通性などを総合的に評価した医薬品の適正使用につながる使用指針で、標準薬物治療を推進する上で有益であるとされている<sup>2)</sup>。院内においては、多くの後発医薬品の中から、適切に医薬品を採用選定するために、先発医薬品との

生物学的同等性試験のデータ、コスト、安定した供給の確保、製剤の付加価値的な特性などを総合的に評価して採用を決定している<sup>3)</sup>。さらに、地域包括ケアシステムの推進の観点からも、地域の医師会や薬剤師会、保険者が中心となり、地域フォーミュラリーの策定に、積極的に取り組むことが求められている<sup>4)</sup>。

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の中で、オキシカム系に属するメロキシカム錠については、先発医薬品を含め、20 銘柄が国内において製造販売されている<sup>5)</sup>。また、メロキシカムに関しては、中枢神経系において新しい薬理活性のあることが解明されており、臨床での新たなパーキンソン病治療薬としての可能性が期待されている<sup>6)</sup>。NSAIDs の中で後発医薬品の銘柄数が多く、将来的に臨床適応への拡大の可能性のあるメロキシカム錠に関して、後発医薬品の適正な選定方法を確立しておくことは、後発医薬品の安定した供給体制の管理に役立つと考え、本論文では、フォーミュラリー策定に重要な要因となる生物学的同等性試験のデータを活用した。

個々の後発医薬品の承認に関して、生物学的同等性試験のデータを踏まえ、国は標準製剤を基準として、後発医薬品の評価を行っている<sup>3)</sup>。ある標準製剤の後発医薬品が多数流通している場合、後発医薬品群間での生物学的同等性試験のデータのばらつきが少ない銘柄を選定しておくことは、処方調剤における銘柄変更に伴う薬物動態・血中濃度の変動に起因する薬効変化を回避することに繋がる。このことは臨床的にも意義があると考えられる。後発医薬品の適正な選定基準の評価方法に、後発医薬品群間での相対的位置付けを考慮した  $z$  スコアによる解析方法を試みている報告は、著者が文献調査した国内外の範囲では確認できなかったため、本稿では、 $z$  スコアを用いた比較選定を試みた。

## 2. 方法

解析方法は、メロキシカム錠 5mg, 10mg 製剤について、各後発医薬品の添付文書<sup>5)</sup>に記載されている生物学的同等性試験の結果から得られているメロキシカム錠の最高血中濃度 ( $C_{max}$ ) の平均値と薬物血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) の平均値のデータを利用した。後発医薬品の  $C_{max}$  を  $C_{max-g}$ 、標準製剤の  $C_{max}$  を  $C_{max-s}$  とし、この両者の比である  $C_{max-g}/C_{max-s}$  を算出し、この平均値と標準偏差から  $z$  スコアを算出した。同様に、AUC に関しても、後発医薬品の AUC を  $AUC_g$ 、標準製剤の AUC を  $AUC_s$  とし、この両者の比である  $AUC_g/AUC_s$  を算出し、この平均値と標準偏差から  $z$  スコアを算出した。これらの  $C_{max}$  と AUC の  $z$  スコアの数値から後発医薬品の選定方法を検討した。

## 3. 結果

メロキシカム錠 5mg の後発医薬品に関する生物学的同等性試験の  $C_{max}$ , AUC, 標準製剤を基準として得られた  $C_{max-g}/C_{max-s}$ ,  $AUC_g/AUC_s$  とそれぞれの  $z$  スコアを表 1 にまとめた。また、後発医薬品の銘柄別の  $C_{max-g}/C_{max-s}$  と  $AUC_g/AUC_s$  の  $z$  スコアをそれぞれ図 1, 図 2 に示した。後発医薬品の銘柄名はアルファベット表記とした。

メロキシカム錠 5mg の後発医薬品 19 銘柄の  $C_{max-g}/C_{max-s}$  の平均値は  $1.033 \pm 0.056$

(Mean  $\pm$  S.D.) で、 $z$  スコアの最大値は 0.92, 最小値は -3.05 であった。AUC $_g$ /AUC $_s$  の平均値に関しては、 $0.989 \pm 0.045$  (Mean  $\pm$  S.D.) で、 $z$  スコアの最大値は 2.01, 最小値は -2.36 であった。

メロキシカム錠 10mg の後発医薬品に関する

生物学的同等性試験の Cmax, AUC, 標準製剤 とめた。また、各銘柄別の Cmax-g/Cmax-s とを基準として得られた Cmax-g/Cmax-s, AUCg/AUCs の z スコアをそれぞれ図 3, 図 4 AUCg/AUCs とそれぞれの z スコアを表 2 にま に示した。

表 1 メロキシカム錠 5mg の後発医薬品に関する生物学的同等性試験における Cmax, AUC と標準製剤を基準に算出した Cmax-g/Cmax-s, AUCg/AUCs と各 z スコア

メロキシカム錠 5mg 銘柄別後発医薬品	Cmax		Cmax-g/Cmax-s	z スコア
	Cmax-g 後発医薬品 ng/mL	Cmax-s 標準製剤 ng/mL		
A	627.78	596.60	1.052	0.34
B	700.00	660.00	1.061	0.49
C*	1380.00	1310.00	1.053	0.36
D*	1079.00	1130.00	0.955	-1.41
E	718.80	705.40	1.019	-0.26
F	699.00	649.00	1.077	0.79
G	540.00	498.00	1.084	0.92
H	699.00	649.00	1.077	0.79
I	623.70	588.60	1.060	0.48
J	690.00	680.00	1.015	-0.33
K*	1080.00	1130.00	0.956	-1.40
L	688.10	676.70	1.017	-0.30
M	699.00	649.00	1.077	0.79
N	627.78	596.60	1.052	0.34
O*	1100.00	1100.00	1.000	-0.60
P*	1383.14	1314.93	1.052	0.34
Q	699.00	649.00	1.077	0.79
R	635.00	735.00	0.864	-3.05
S	540.00	498.00	1.084	0.92
Mean			1.033	
±S.D.			0.056	

メロキシカム錠 5mg 銘柄別後発医薬品	AUC		AUCg/AUCs	z スコア
	AUCg 後発医薬品 ng・hr/mL	AUCs 標準製剤 ng・hr/mL		
A	16441.11	15217.10	1.080	2.01
B	15040.00	14530.00	1.035	1.01
C*	30100.00	30700.00	0.980	-0.20
D*	25004.00	26227.00	0.953	-0.80
E	16313.30	15921.40	1.025	0.78
F	15079.00	15419.00	0.978	-0.25
G	11614.00	11439.00	1.015	0.57
H	15079.00	15419.00	0.978	-0.25
I	13491.00	13392.00	1.007	0.40
J	13990.00	14540.00	0.962	-0.60
K*	25000.00	26230.00	0.953	-0.80
L	13986.70	14540.30	0.962	-0.61
M	15079.00	15419.00	0.978	-0.25
N	16441.11	15217.10	1.080	2.01
O*	25000.00	26200.00	0.954	-0.78
P*	30099.70	30683.90	0.981	-0.19
Q	15079.00	15419.00	0.978	-0.25
R	14300.00	16200.00	0.883	-2.36
S	11614.00	11439.00	1.015	0.57
Mean			0.989	
±S.D.			0.045	

アルファベット表記は銘柄名の略称。

生物学的同等性試験のパラメーターを共用する後発医薬品銘柄群

(A, N) (C, P) (G, S) (J, L) (D, K, O) (F, H, M, Q).

Cmax-g: 後発医薬品の Cmax, Cmax-s: 標準製剤の Cmax,

AUCg: 後発医薬品の AUC, AUCs: 標準製剤の AUC.

\* 5mg 製剤を 2 錠単回投与し、生物学的同等性試験を実施した後発医薬品。

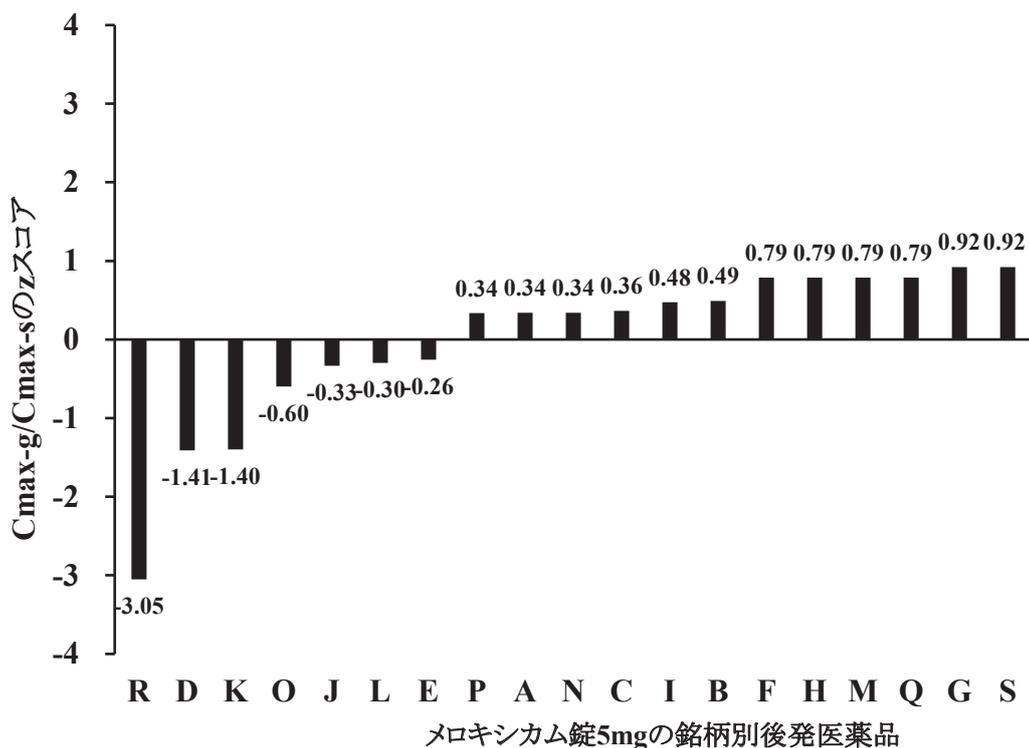


図1 メロキシカム錠 5mg の銘柄別後発医薬品の Cmax-g/Cmax-s の z スコア

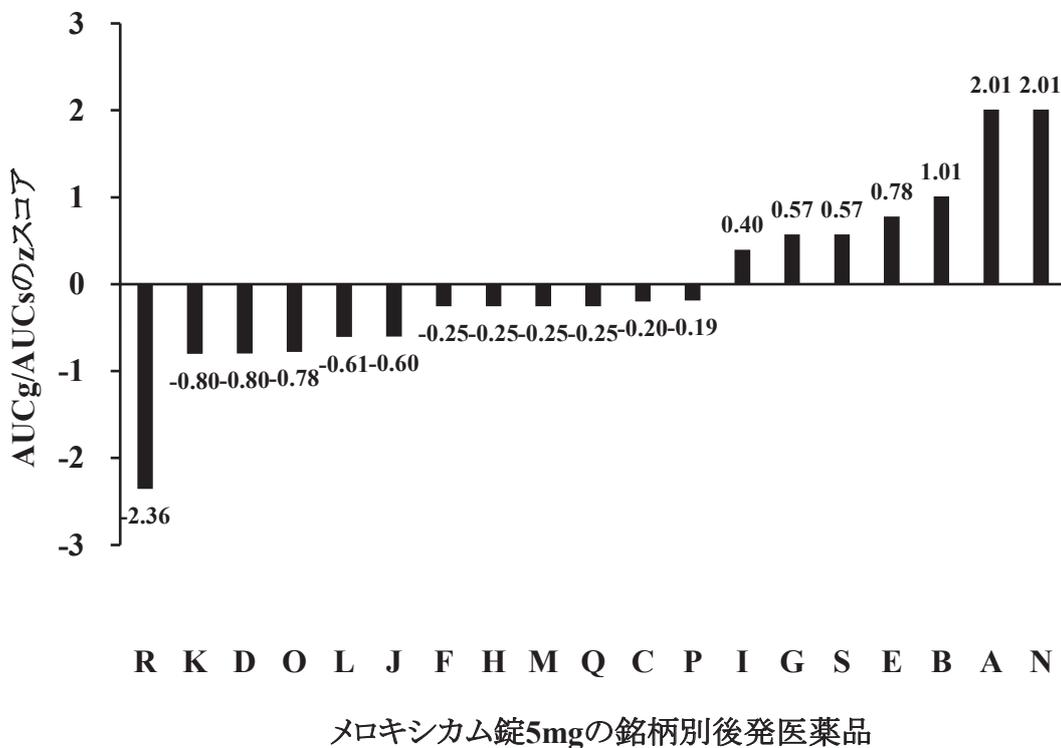


図2 メロキシカム錠 5mg の銘柄別後発医薬品の AUCg/AUCs の z スコア

表2 メロキシカム錠 10mg の後発医薬品に関する生物学的同等性試験における Cmax, AUC と標準製剤を基準に算出した Cmax-g/Cmax-s, AUCg/AUCs と各 z スコア

メロキシカム錠 10mg 銘柄別後発医薬品	Cmax			
	Cmax-g	Cmax-s	Cmax-g/Cmax-s	z スコア
	後発医薬品 ng/mL	標準製剤 ng/mL		
A	1200.78	1223.86	0.981	-0.37
B	1210.00	1110.00	1.090	1.46
C	1070.00	1200.00	0.892	-1.87
D	1127.00	1144.00	0.985	-0.30
E	1423.10	1340.50	1.062	0.98
F	1272.00	1250.00	1.018	0.24
G	1044.00	949.00	1.100	1.63
H	1272.00	1250.00	1.018	0.24
I	1255.80	1209.80	1.038	0.59
J	1040.00	1060.00	0.981	-0.37
K	1130.00	1140.00	0.991	-0.20
L	1039.90	1057.90	0.983	-0.34
M	1272.00	1250.00	1.018	0.24
N	1200.78	1223.86	0.981	-0.37
O	1100.00	1100.00	1.000	-0.05
P	1066.10	1204.90	0.885	-1.98
Q	1272.00	1250.00	1.018	0.24
R	1038.00	1130.00	0.919	-1.41
S	1044.00	949.00	1.100	1.63
Mean			1.003	
±S.D.			0.060	

メロキシカム錠 10mg 銘柄別後発医薬品	AUC			
	AUCg	AUCs	AUCg/AUCs	z スコア
	後発医薬品 ng・hr/mL	標準製剤 ng・hr/mL		
A	31043.70	32613.69	0.952	-1.36
B	30630.00	30660.00	0.999	0.08
C	27500.00	28500.00	0.965	-0.96
D	25643.00	26180.00	0.979	-0.51
E	31235.40	30467.80	1.025	0.89
F	28648.00	28828.00	0.994	-0.08
G	22894.00	22114.00	1.035	1.19
H	28648.00	28828.00	0.994	-0.08
I	30827.00	32326.00	0.954	-1.30
J	26520.00	25130.00	1.055	1.81
K	25640.00	26180.00	0.979	-0.52
L	26522.30	25132.50	1.055	1.81
M	28648.00	28828.00	0.994	-0.08
N	31043.70	32613.69	0.952	-1.36
O	25600.00	26200.00	0.977	-0.59
P	27530.85	28504.99	0.966	-0.93
Q	28648.00	28828.00	0.994	-0.08
R	25000.00	24400.00	1.025	0.87
S	22894.00	22114.00	1.035	1.19
Mean			0.996	
±S.D.			0.033	

アルファベット表記は銘柄名の略称。

生物学的同等性試験のパラメーターを共用する後発医薬品銘柄群

(A, N) (C, P) (G, S) (J, L) (D, K, O) (F, H, M, Q)。

Cmax-g: 後発医薬品の Cmax, Cmax-s: 標準製剤の Cmax,

AUCg: 後発医薬品の AUC, AUCs: 標準製剤の AUC。

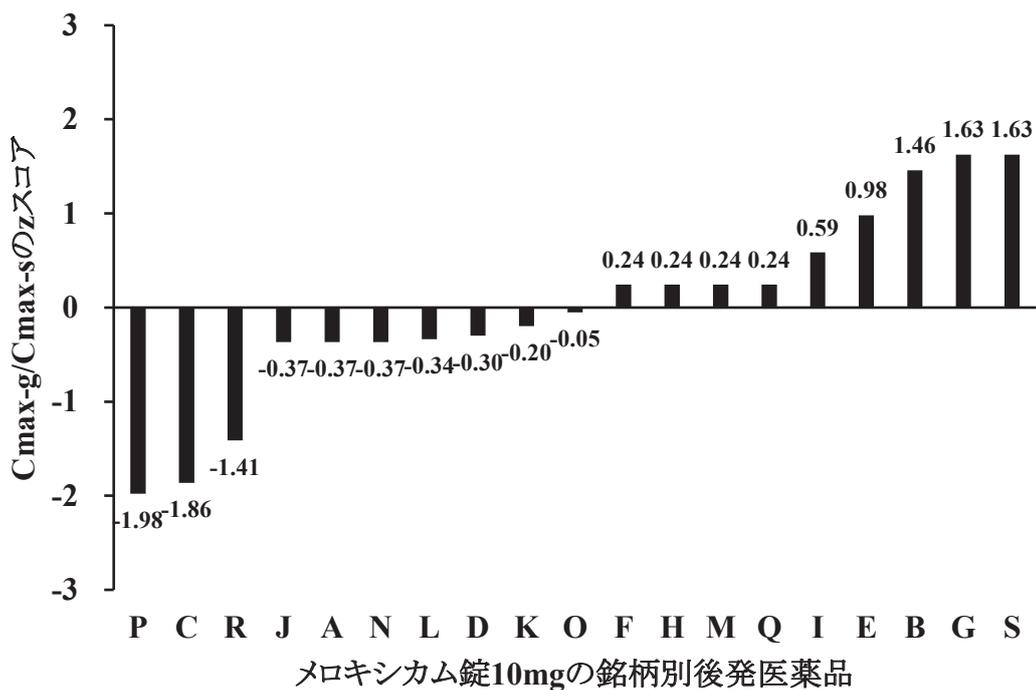


図3 メロキシカム錠 10mg の銘柄別後発医薬品の Cmax-g/Cmax-s の z スコア

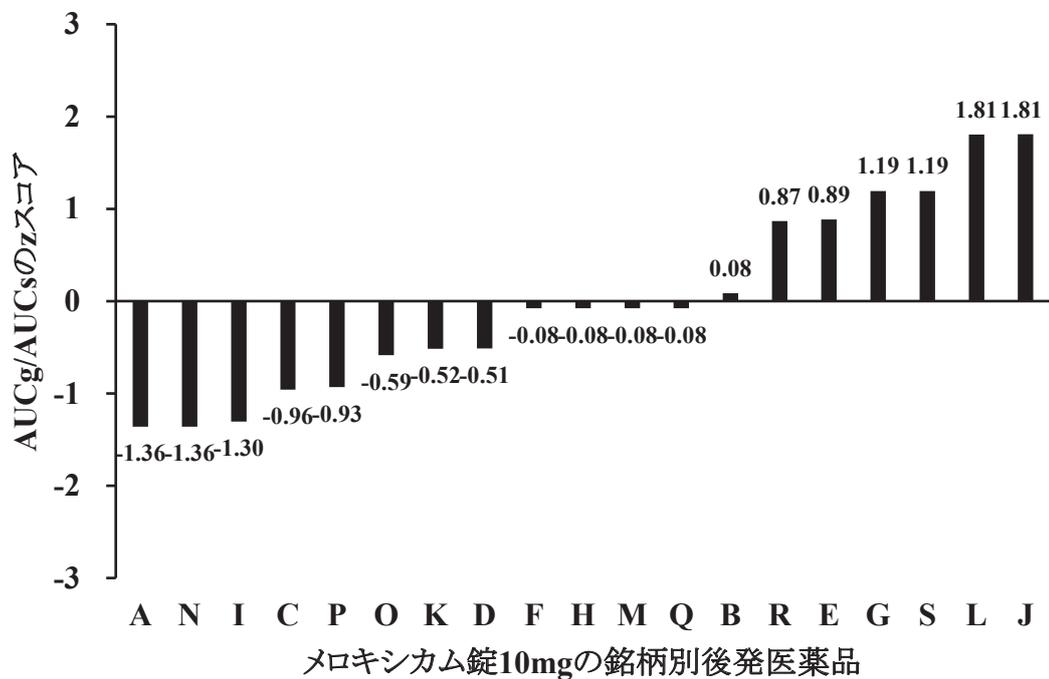


図4 メロキシカム錠 10mg の銘柄別後発医薬品の AUCg/AUCs の z スコア

メロキシカム錠 10mg の後発医薬品 19 銘柄の Cmax-g/Cmax-s の平均値は  $1.003 \pm 0.060$  (Mean  $\pm$  S.D.) で、zスコアの最大値は 1.63、最小値は-1.98 であった。AUCg/AUCs の平均値に関しては、 $0.996 \pm 0.033$  (Mean  $\pm$  S.D.) で、zスコアの最大値は 1.81、最小値は-1.36 であった。

また、生物学的同等性試験のデータを共用している C-P 銘柄、J-L 銘柄、D-K-O 銘柄においては、それらのデータの端数処理が銘柄ごとに違い、添付文書に記載されている有効数字の表記が異なるために、解析結果に若干影響がでている。しかし、添付文書で生物学的同等性試験のデータを共用している銘柄群は A-N 銘柄、C-P 銘柄、G-S 銘柄、J-L 銘柄、D-K-O 銘柄、F-H-M-Q 銘柄の 6 銘柄群としてグループ化でき、19 銘柄中 B 銘柄、E 銘柄、I 銘柄、R 銘柄の 4 銘柄は単独データグループとして分別できた。

#### 4. 考 察

標準製剤の生物学的同等性試験のデータを基準に、後発医薬品との比から算出した zスコアの絶対値 ( $|z|$ ) が 0 に近い後発医薬品は、後発医薬品群間でのばらつきも小さく、標準製剤との差異も少ないことから、こうした zスコアの  $|z|$  が 0 に近い後発医薬品を選定することが望ましいと考えられる。また、メロキシカム錠のように、長期に継続して服用する NSAIDs に関しては、Cmax よりも定常状態における平均血中濃度を反映する AUC で評価することが適切であると考えられる。さらに、19 銘柄の中で、生物学的同等性試験のデータを共用する銘柄群である A-N 銘柄、C-P 銘柄、G-S 銘柄、J-L 銘柄、D-K-O 銘柄、F-H-M-Q 銘柄の 6 銘柄群と単独データ群の 4 銘柄の計 10 銘柄群で、比較検討することが可能となった。メロキシカム錠

5mg 製剤に関して、10 銘柄群の中で、AUCg/AUCs の zスコアの  $|z|$  が 0 に近い上位 3 銘柄群として、F-H-M-Q 銘柄と C-P 銘柄と I 銘柄は、選定の推奨対象として、より適切な医薬品群であることが示唆された。また、同様にメロキシカム錠 10mg 製剤に関しても、AUCg/AUCs の zスコアの  $|z|$  が 0 に近い上位 3 銘柄群として、F-H-M-Q 銘柄と B 銘柄と D-K-O 銘柄が選定の推奨対象として、より適切な医薬品群であると示唆された。NSAIDs の中で、ロキソプロフェンナトリウム錠の後発医薬品については 20 銘柄、メロキシカム錠の後発医薬品に関しては 19 銘柄あるが、5mg 規格、10mg 規格を考慮すると、38 製品の後発医薬品が製造販売されていることとなる<sup>5)</sup>。ロキソプロフェンナトリウム錠は頓用使用する適応もあるが、メロキシカム錠に関しては、長期に継続して内服する医薬品としての適応となっている。したがって、メロキシカム錠のフォーミュラリー策定に関しては、生物学的同等性試験のデータにおける AUC を参考とすることが合理的である。

フォーミュラリー策定に関しては、緒言で述べたとおり、有効性・安全性、経済性、流通性等を考慮する必要がある。最近では、社会的な経済情勢、災害や製造過程における不測の事態による医薬品供給の停止・停滞・遅延などがあり、後発医薬品に対する安定供給に配慮した複数銘柄の選定も必要な条件であると考えられる。多くの後発医薬品の中から、銘柄を選定する場合は生物学的同等性試験のデータを利用し、標準製剤を基準にスコア化する。さらに、複数銘柄の選定に当たっては、後発医薬品群間において相対的にばらつきの少ない銘柄を選定することで、銘柄変更による薬物動態・血中濃度の変動とこれらに起因する薬効変動を回避し得る可能性がある。

後発医薬品の選定に当たっては、同一製剤として製造販売されている全ての後発医薬品の生物学的同等性試験のデータを使用し、一元管理した Z スコアを活用したフォーミュラーの策定が有用であると考察する。

### 利益相反

本論文において開示すべき利益相反はない。

### 引用文献

- 1) 厚生労働省：令和2年度診療報酬改定の基本方針（骨子案）に関する参考資料，  
<https://www.mhlw.go.jp/content/12401000/000568744.pdf>, 2020年5月25日アクセス。
- 2) Tyler LS, Cole SW, May JR, Millares M, Valentino MA, Vermeulen Jr LC, Wilson AL, ASHP guidelines on the pharmacy and therapeutics committee and the formulary system: *Am J Health Syst Pharm.*, 2008; 65: 1272-1283.
- 3) 厚生労働省：後発医薬品品質情報，  
[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryoku/iyakuhin/kouhatsu\\_iryakuhin/index.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iyakuhin/kouhatsu_iryakuhin/index.html), 2020年5月25日アクセス。
- 4) 厚生労働省：中央社会保険医療協議会 総会（第367回）議事次第 外来医療（その3）について，  
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000183042.pdf>, 2020年5月25日アクセス。
- 5) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：医療用医薬品の添付文書情報，  
[https://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu\\_tenpu\\_base.html](https://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html), 2020年5月20日アクセス。
- 6) Tasaki Y, Yamamoto J, Omura T, Sakaguchi T, Kimura N, Ohtaki K, Ono T, Suno M, Asari M, Ohkubo T, Noda T, Awaya T, Shimizu K, Matsubara K, Meloxicam ameliorates motor dysfunction and dopaminergic neurodegeneration by maintaining Akt-signaling in a mouse parkinson's disease model, *Neurosci Lett.*, 2012; 521: 15-19.