



# ミルタザピン錠 15 mg 「サワイ」 および ミルタザピン錠 30 mg 「サワイ」 の 健康成人における生物学的同等性試験

吉原達也<sup>1)\*</sup> / 矢澤利枝<sup>2)\*</sup> / 平栗貢一<sup>3)</sup> / 木曾達也<sup>3)</sup> / 大西明弘<sup>4)\*\*</sup>

## ● 要旨

ジェネリック医薬品のミルタザピン錠「サワイ」と先発医薬品であるリフレックス<sup>®</sup>錠の各含量（15 mg, 30 mg）製剤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72時間までの血漿中ミルタザピン濃度より、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、いずれの試験においても両製剤の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」<sup>1)</sup>の基準であるlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。なお、本治験において認められた有害事象はいずれも軽度または中等度で回復が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。

したがって、ミルタザピン錠「サワイ」の各含量製剤は、リフレックス<sup>®</sup>錠の各含量製剤と治療学的に同等であることが確認された。

**キーワード：**ミルタザピン, 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

ミルタザピンは、ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤であり、中枢シナプス前 $\alpha_2$ 自己受容体およびヘテロ受容体に対して拮抗作用を示し、セロトニンおよびノルアドレナリン神経伝達を増強

する。ミルタザピンのS(+)鏡像異性体は $\alpha_2$ , 5-HT<sub>2</sub>受容体を、R(-)鏡像異性体は5-HT<sub>3</sub>受容体を遮断するため、主に5-HT<sub>1</sub>受容体が活性化される。わが国では、ミルタザピンを有効成分とする製剤としてリフレックス<sup>®</sup>錠（Meiji Seika ファルマ株式会社）等が上市されている。

表1 治験薬

試験	名称	製造販売元	剤形	成分・組成
15 mg 錠 投与試験	ミルタザピン錠 15 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、ミルタザピン 15 mg を含有
	リフレックス <sup>®</sup> 錠 15 mg	Meiji Seika ファルマ株式会社		
30 mg 錠 投与試験	ミルタザピン錠 30 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、ミルタザピン 30 mg を含有
	リフレックス <sup>®</sup> 錠 30 mg	Meiji Seika ファルマ株式会社		

1) 医療法人相生会 福岡みらい病院 2) 医療法人相生会 墨田病院 3) 沢井製薬株式会社 開発部

4) 東京慈恵会医科大学 臨床検査医学

\*: 治験責任医師 \*\*: 医学専門家



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	体温, 血圧, 脈拍数, 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, AST, ALT, LD, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, ALP, γ-GT, CK, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, ナトリウム, クロール, カリウム, 総 コレステロール, 中性脂肪, 血糖
尿検査	比重, pH, 糖, 蛋白, 潜血, ケトン, ビリルビン, ウロビリノーゲン
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, パルピツール酸類, 三環系抗うつ剤

\* : 事前検診のみで実施した

ミルタザピン錠 15 mg 「サワイ」 およびミルタザピン錠 30 mg 「サワイ」 は、1錠中にミルタザピン 15 mg および 30 mg を含有する製剤であり、先発医薬品であるリフレックス<sup>®</sup>錠 15 mg およびリフレックス<sup>®</sup>錠 30 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。

今回、ミルタザピン錠「サワイ」とリフレックス<sup>®</sup>錠の各含量製剤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、治験審査委員会承認を得た治験実施計画書を遵守して、15 mg 錠投与試験は医療法人相生会 福岡みらい病院にて、30 mg 錠投与試験は医療法人相生会 墨田病院にて、2017年5月から同年6月の間に実施された。

### 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、20歳以上45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。

なお、解析対象は肝代謝酵素 CYP2D6 の遺伝子型が PM (Poor Metabolizer) の被験者を除く集団とした。

### 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、被験者を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、治験薬1錠を水150 mLとともに服用させた。なお、治験薬投与後4時間は絶食、投与前1時間と投与後1時間は絶飲とした。

### 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72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、0.33, 0.67, 1, 1.33, 1.67, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72時間(合計15時点)の血漿中ミルタザピン濃度をLC/MS法で測定した。

## 7. 統計解析

治験薬投与後 72 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 ( $C_{max}$ ) 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  $AUC_{\infty}$ ,  $t_{max}$ ,  $kel$  および  $MRT$  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」に従い、両製剤の  $AUC_t$  および  $C_{max}$  の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間がそれぞれ  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  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. ミルタザピン錠 15 mg 「サワイ」

#### 1) 対象被験者

被験者 27 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 28 例を安全性の評価対象とした。なお、CYP2D6 の遺伝子型が PM と判定された被験者はいなかった。被験者の年齢は 21 ~ 44 歳 (平均 28.9 歳), 体重は 51.0 ~ 77.6 kg (平均 61.0 kg), BMI は 18.5 ~ 24.3 (平均 21.0) 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 5-1 に示した。血漿中ミルタザピン濃度は製剤間で類似した推移を示したが、 $AUC_{\infty}$  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

血漿中ミルタザピン濃度より求めた  $AUC_t$  および

$C_{max}$  の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、 $\log(1.01) \sim \log(1.13)$  および  $\log(0.91) \sim \log(1.18)$  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、ミルタザピン錠 15 mg 「サワイ」とリフレックス<sup>®</sup>錠 15 mg は、生物学的に同等であると判定された (表 6)。

#### 4) 安全性

本治験において、被験者 28 例に 62 件の軽度または中等度の有害事象が認められた。なお、全被験者において、ミルタザピン錠 15 mg 「サワイ」およびリフレックス<sup>®</sup>錠 15 mg 投与後に軽度の傾眠が認められており、それ以外の有害事象は被験者 2 例に 6 件であった。いずれの有害事象も回復が確認されており、被験者の安全性に問題はないことが確認された (表 7)。

### 2. ミルタザピン錠 30 mg 「サワイ」

#### 1) 対象被験者

治験を終了した被験者 28 例を薬物動態および安全性の評価対象とした。なお、CYP2D6 の遺伝子型が PM と判定された被験者はいなかった。被験者の年齢は 20 ~ 44 歳 (平均 32.9 歳), 体重は 51.1 ~ 72.9 kg (平均 61.4 kg), BMI は 18.5 ~ 24.9 (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 3, 各被験者の血漿中濃度推移を図 4, 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 5-2 に示した。血漿中ミルタザピン濃度は製剤間で類似した推移を示し、 $AUC_{\infty}$ ,  $t_{max}$ ,  $kel$  および  $MRT$  において製剤間に有意差は認められなかった。

#### 3) 生物学的同等性

血漿中ミルタザピン濃度より求めた  $AUC_t$  および  $C_{max}$  の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、 $\log(0.99) \sim \log(1.08)$  および  $\log(0.86) \sim \log(1.11)$  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、ミルタザピン錠 30 mg 「サワイ」とリフレックス<sup>®</sup>錠 30 mg は、生物学的に同等であると判定された (表 6)。

#### 4) 安全性

本治験において、被験者 28 例に 72 件の軽度の有害事象が認められた。なお、全被験者において、ミルタザピン錠 30 mg 「サワイ」およびリフレックス<sup>®</sup>錠 30 mg 投与後に傾眠が認められており、それ

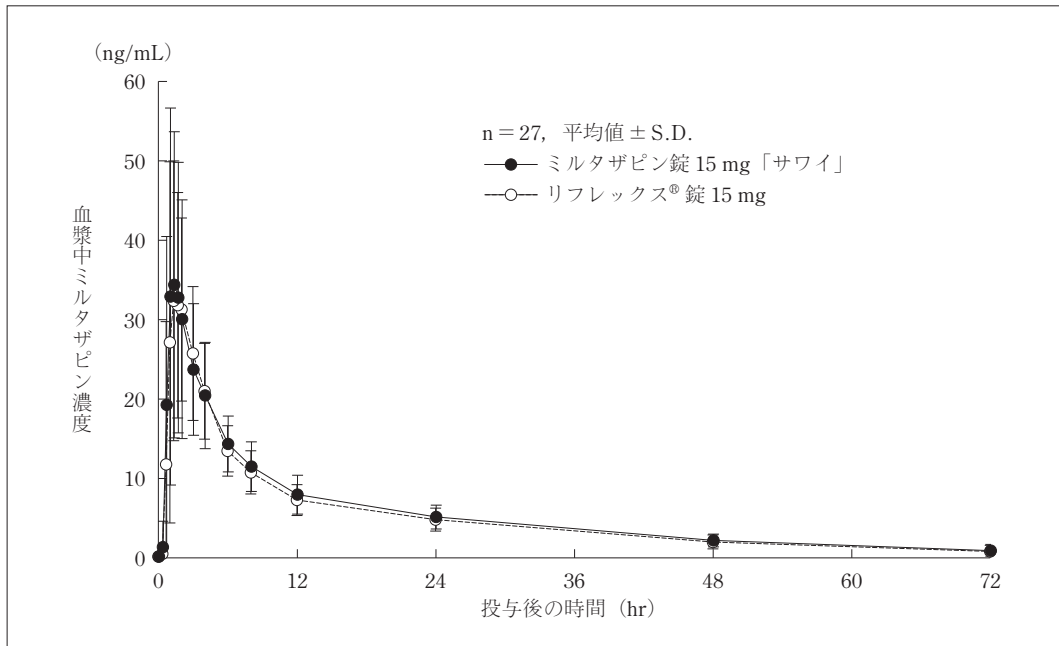


図1 15 mg錠投与時の血漿中ミルタザピン濃度

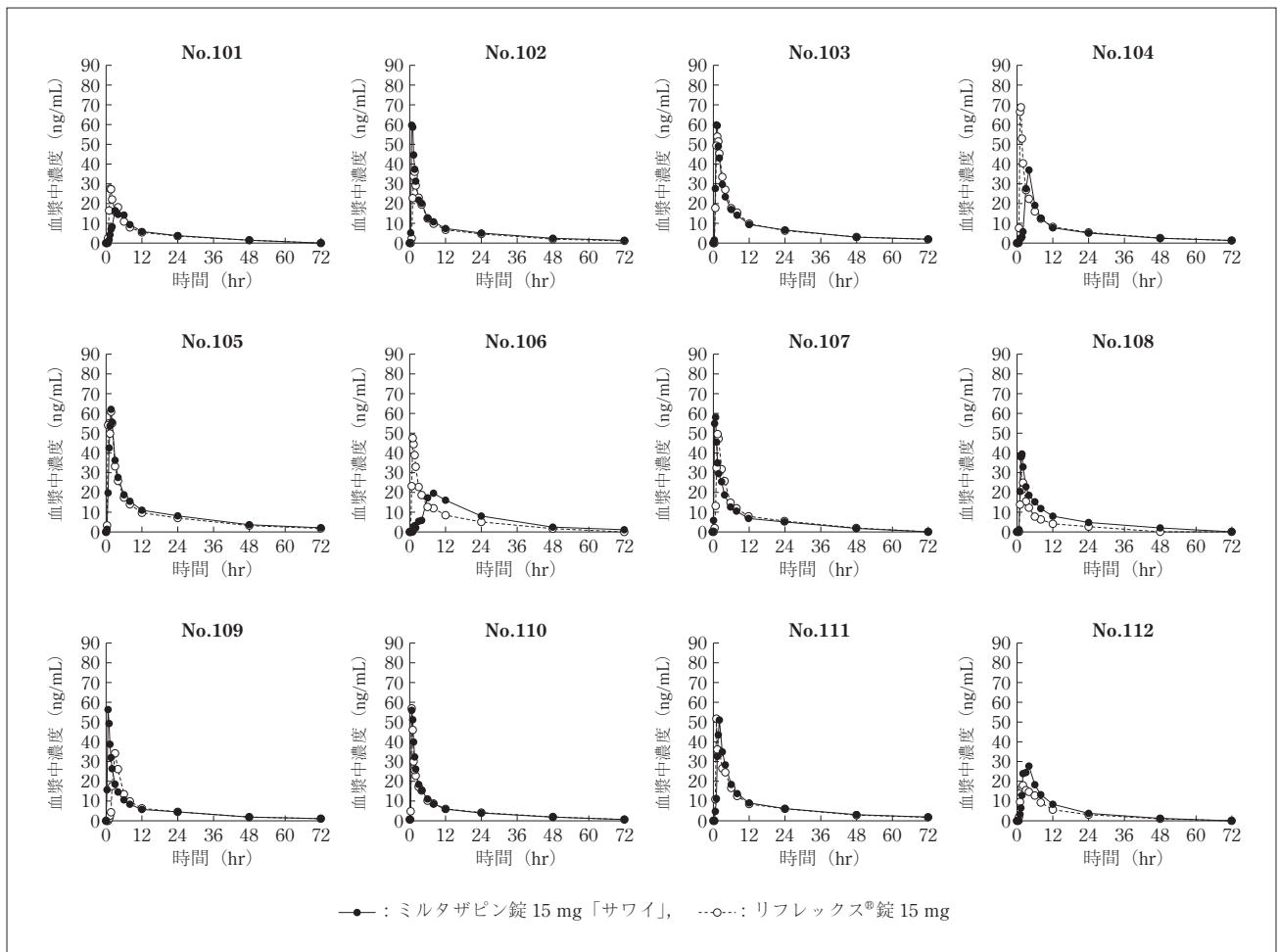


図2 15 mg錠投与時の各被験者の血漿中ミルタザピン濃度(1)

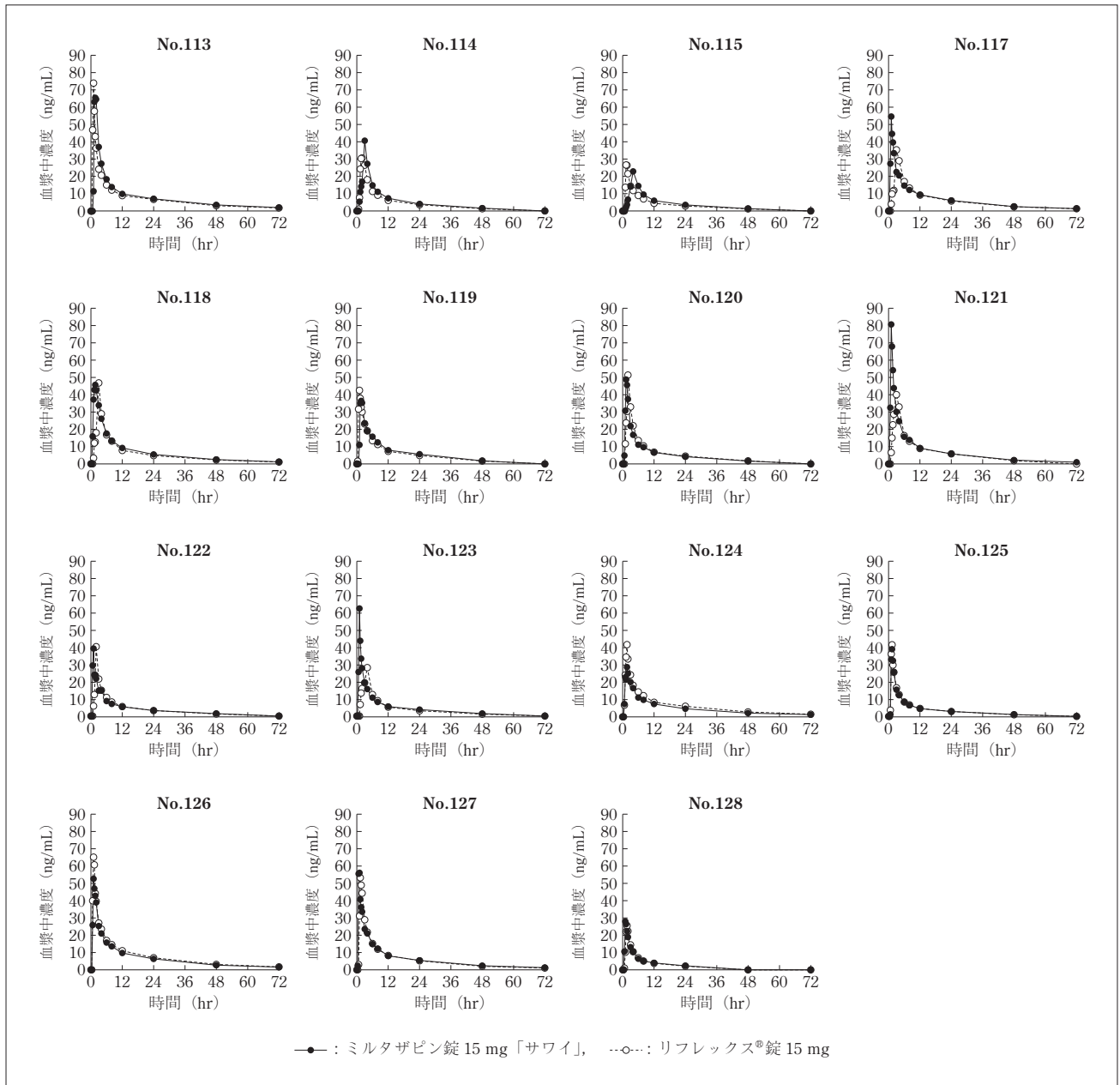


図2 15 mg 錠投与時の各被験者の血漿中ミルタザピン濃度(2)

表 5-1 15 mg 錠投与時の薬物動態パラメータ (n = 27, 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> (%)
ミルタザピン錠 15 mg 「サワイ」	385.90 ± 107.15	420.63 ± 123.64	46.05 ± 15.81	1.91 ± 1.59	0.036 ± 0.007	20.08 ± 3.96	16.66 ± 2.45	92.1 ± 2.7
リフレックス®錠 15 mg	363.22 ± 112.02	395.33 ± 129.67	43.90 ± 13.98	1.75 ± 0.80	0.037 ± 0.008	19.57 ± 4.18	16.17 ± 2.55	92.4 ± 2.6
分散分析結果*	—	p = 0.0306	—	p = 0.7093	p = 0.1478	—	p = 0.1735	—

\* : p < 0.05 で有意差あり

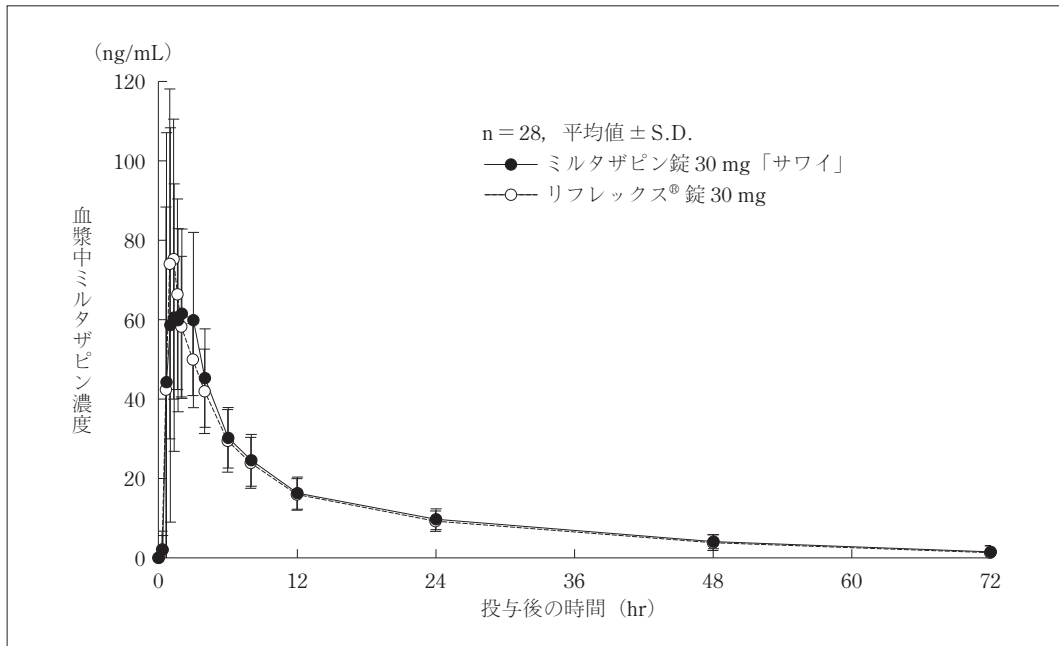


図3 30 mg 錠投与時の血漿中ミルタザピン濃度

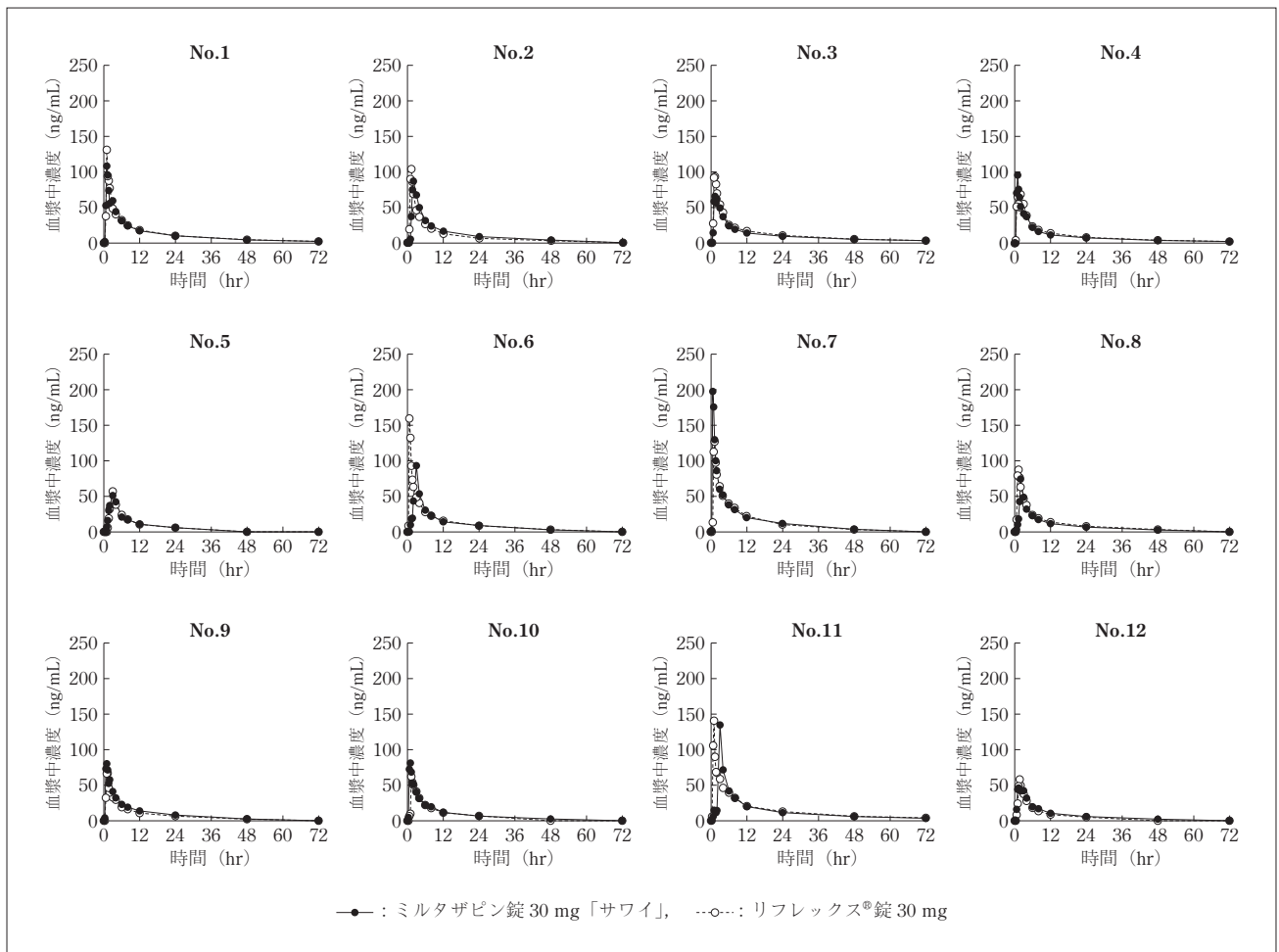


図4 30 mg 錠投与時の各被験者の血漿中ミルタザピン濃度 (1)

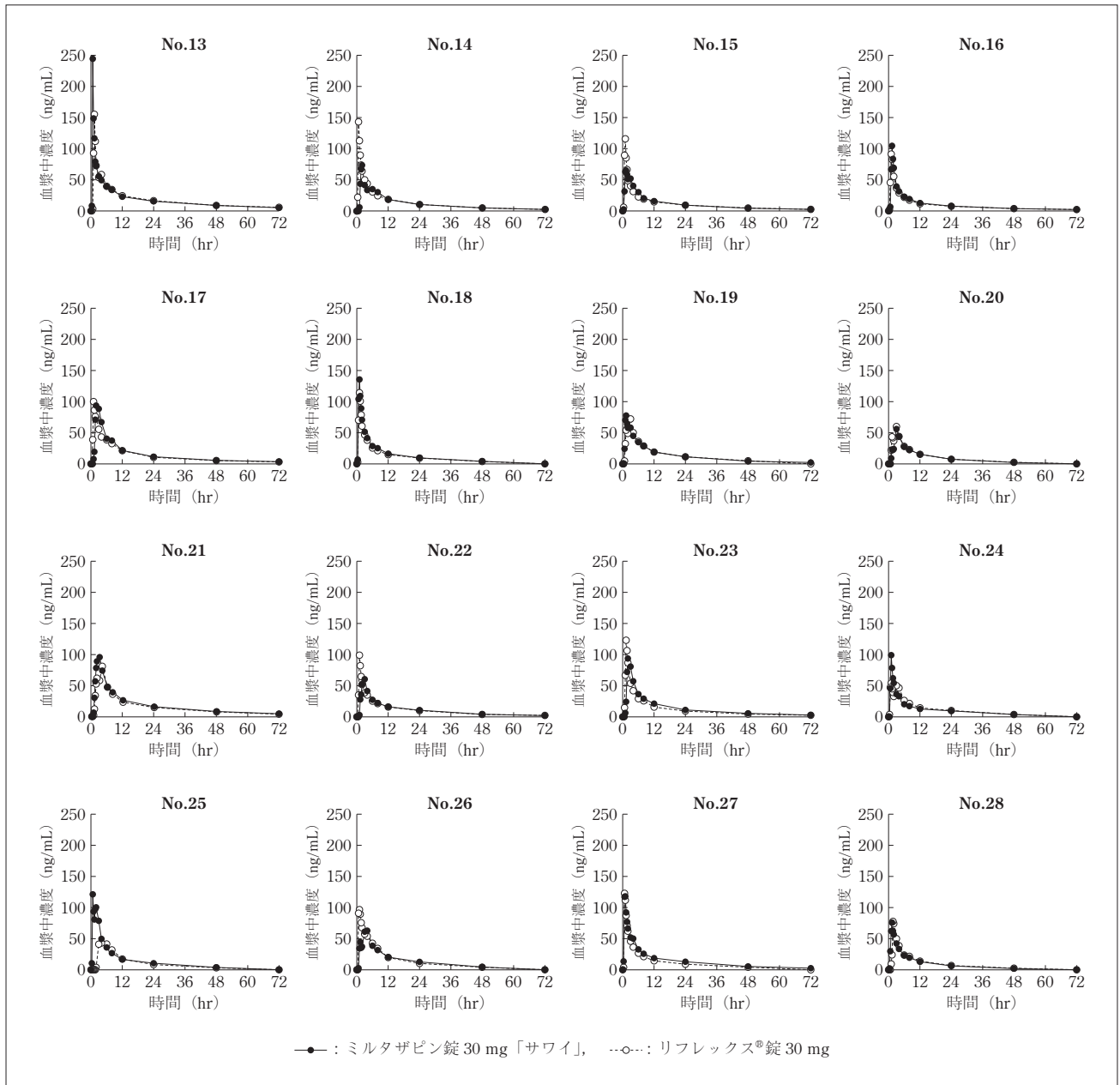


図4 30 mg 錠投与時の各被験者の血漿中ミルタザピン濃度 (2)

表5-2 30 mg 錠投与時の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)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	kel (hr <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT (hr)	AUC <sub>t</sub> /AUC <sub>∞</sub> (%)
ミルタザピン錠 30 mg 「サワイ」	798.28 ± 212.70	870.56 ± 254.62	96.05 ± 42.78	1.75 ± 0.93	0.037 ± 0.011	20.45 ± 5.71	16.27 ± 2.51	92.3 ± 3.7
リフレックス®錠 30 mg	770.62 ± 205.25	842.85 ± 250.96	96.53 ± 32.74	1.57 ± 0.94	0.038 ± 0.012	20.01 ± 5.94	15.77 ± 2.82	92.2 ± 3.6
分散分析結果*	—	p = 0.1758	—	p = 0.4689	p = 0.1477	—	p = 0.0922	—

\* : p < 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>	C <sub>max</sub>
15 mg 錠 投与試験	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(1.01)~log(1.13)	log(0.91)~log(1.18)
	対数値の平均値の差	log(1.07)	log(1.03)
30 mg 錠 投与試験	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.99)~log(1.08)	log(0.86)~log(1.11)
	対数値の平均値の差	log(1.04)	log(0.98)

\* : 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

試験	投与薬剤	有害事象	件数	程度	転帰	治験薬との関連性
15 mg 錠 投与試験	ミルタザピン錠 15 mg 「サワイ」	傾眠	28	軽度	回復	明らかに関連あり
		悪心	1	軽度	回復	明らかに関連あり
	リフレックス <sup>®</sup> 錠 15 mg	傾眠	28	軽度	回復	明らかに関連あり
		口腔咽頭痛	1	中等度	回復	関連なし
		扁桃紅斑	1	中等度	回復	関連なし
		扁桃肥大	1	中等度	回復	関連なし
		発熱	1	軽度	回復	関連なし
		白血球数増加	1	軽度	回復	関連なし
30 mg 錠 投与試験	ミルタザピン錠 30 mg 「サワイ」	傾眠	28	軽度	回復	明らかに関連あり
		アカシジア	2	軽度	回復	明らかに関連あり
		悪心	2	軽度	回復	明らかに関連あり
		口渇	1	軽度	回復	明らかに関連あり
	リフレックス <sup>®</sup> 錠 30 mg	傾眠	28	軽度	回復	明らかに関連あり
		アカシジア	7	軽度	回復	明らかに関連あり
		悪心	3	軽度	回復	明らかに関連あり
		口渇	1	軽度	回復	明らかに関連あり

以外の有害事象は被験者12例に16件であった。いずれの有害事象も回復が確認されており、被験者の安全性に問題はないことが確認された(表7)。

## 考 察

ジェネリック医薬品のミルタザピン錠「サワイ」の各含量製剤について、先発医薬品であるリフレックス<sup>®</sup>錠の各含量製剤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。

その結果、いずれの試験においても、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、参考パラメータの分散分析を行った結果、

15 mg 錠投与試験のAUC<sub>t</sub>において「薬剤」に有意差は認められたが、これは検出力が非常に高かった(1-β=0.9998)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あり、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。その他のパラメータでは、「薬剤」に有意差は認められなかった。したがって、ミルタザピン錠「サワイ」とリフレックス<sup>®</sup>錠の各含量製剤は、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または中等度で回復が確認されており、被験者の安全性に問題はないことが確認された。

以上の試験結果より、ミルタザピン錠「サワイ」とリフレックス<sup>®</sup>錠の各含量製剤の生物学的同等性

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る。

#### 利益相反

ミルタザピン錠 15 mg「サワイ」およびミルタザピン錠 30 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 福岡みらい病院および医療法人相生会 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)〕