



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

米納 誠^{1)*} / 吉原達也^{2)*} / 平栗貢一³⁾ / 木曾達也³⁾ / 大西明弘^{4)**}

● 要旨

ジェネリック医薬品のミルタザピン OD 錠「サワイ」と先発医薬品であるリフレックス[®]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。

試験薬投与後 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_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、いずれの試験においても両製剤の 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」¹⁾の基準である log(0.80) ~ 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 OD 錠「サワイ」の各含量製剤は、リフレックス[®]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 α_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 α_2 , 5-HT₂ 受容体を、*R* (-) 鏡像異性体は 5-HT₃ 受容体を遮断するため、主に 5-HT₁ 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[®]錠（Meiji Seika ファルマ株式会社）等が上市されている。

表 1 試験薬

試験	名称	製造販売元	剤形	成分・組成
15 mg OD 錠 水あり試験 / 水なし試験	ミルタザピン OD 錠 15 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	素錠（口腔内崩壊錠）	1 錠中、ミルタザピン 15 mg を含有
	リフレックス [®] 錠 15 mg	Meiji Seika ファルマ株式会社	フィルムコーティング錠	
30 mg OD 錠 水あり試験 / 水なし試験	ミルタザピン OD 錠 30 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	素錠（口腔内崩壊錠）	1 錠中、ミルタザピン 30 mg を含有
	リフレックス [®] 錠 30 mg	Meiji Seika ファルマ株式会社	フィルムコーティング錠	

1) 医療法人相生会 にしくまもと病院 2) 医療法人相生会 福岡みらい病院 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, パルビツール酸類, 三環系抗うつ剤

* : 事前検診のみで実施した

ミルタザピン OD錠 15 mg「サワイ」およびミルタザピン OD錠 30 mg「サワイ」は、ミルタザピンを有効成分とする製剤として初めての口腔内崩壊錠であり、先発医薬品であるリフレックス®錠 15 mg およびリフレックス®錠 30 mg と有効成分および効能・効果が同一で、用法・用量が既承認の範囲にあるが、剤形の異なる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 OD錠「サワイ」とリフレックス®錠の各含量製剤との治療学的同等性を検証するために、「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」²⁾に従って生物学的同等性試験を実施した。ミルタザピン OD錠 15 mg「サワイ」およびミルタザピン OD錠 30 mg「サワイ」は口腔内崩壊錠のため、水で服用する試験（以下、「15 mg OD錠水あり試験」および「30 mg OD錠水あり試験」）と水なしで服用する試験（以下、「15 mg OD錠水なし試験」および「30 mg OD錠水なし試験」）を行った。

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、15 mg OD錠水あり試験および15 mg OD錠水なし試験は医療法人相生会 にしくまもと病院にて、30 mg OD錠水あり試験および30 mg OD錠水なし試験は医療法人相生会 福岡みらい病院にて、2017年5月から同年6月の間に実施された。

1. 治験薬

本試験に使用した治験薬の詳細を表1に示した。

2. 被験者

本試験では、20歳以上45歳未満の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。

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. 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)。

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。水で服用する試験では、両製剤1錠を水150 mLとともに服用させた。水なしで服用する試験では、ミルタザピン OD錠「サワイ」を水なしで唾液とともに、リフレックス®錠を水150 mLとともに服用させた。なお、試験薬投与後4時間は絶食、投与前1時間と投与後2時間は絶飲とした。

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_∞, 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)~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 OD錠 15 mg 「サワイ」

1. 1. 水あり試験

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20~41歳(平均26.6歳)、体重は50.8~74.7 kg(平均62.5 kg)、BMIは18.5~24.9(平均21.1)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、AUC_∞, 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(0.96)~log(1.03)およびlog(0.82)~log(1.03)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、ミルタザピンOD錠15 mg「サワイ」とリフレックス®錠15 mgは、水で服用する試験において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57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OD錠15 mg「サワイ」およびリフレックス®錠15 mg投与後に傾眠が認められており、それ以外の有害事象は被験者1例1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)。

1. 2. 水なし試験

1) 対象被験者

CYP2D6の遺伝子型がPMであった1例を除く被験者27例を薬物動態の評価対象とし、治験を終了した28例を安全性の評価対象とした。被験者の年齢は20~43歳(平均29.8歳)、体重は53.1~77.4 kg(平均63.6 kg)、BMIは18.5~24.9(平均21.4)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、

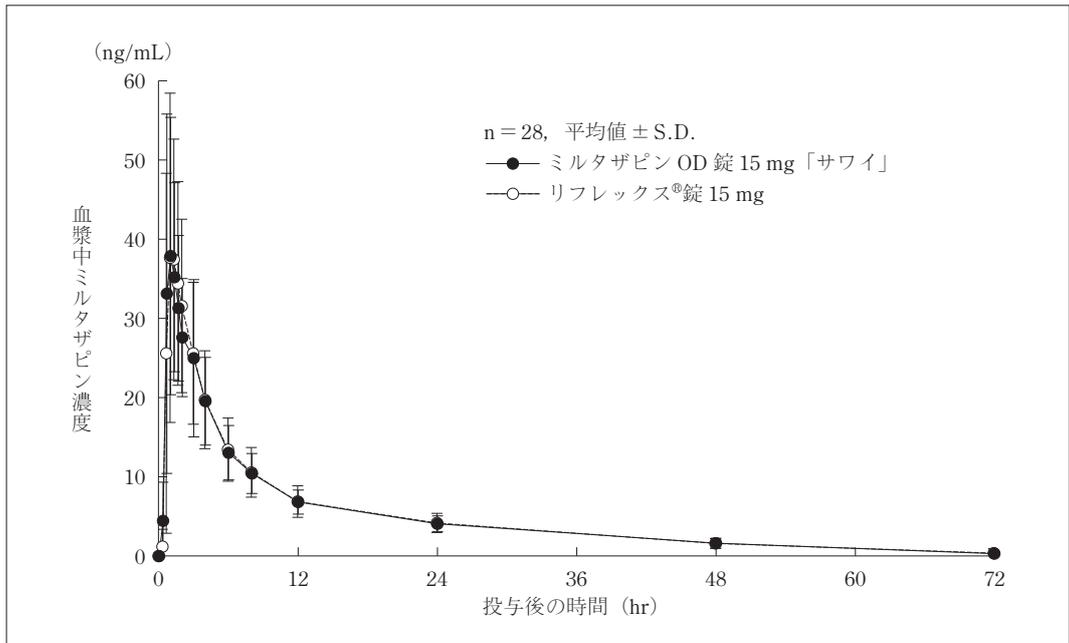


図1 15 mg OD 錠水あり試験時の血漿中ミルタザピン濃度

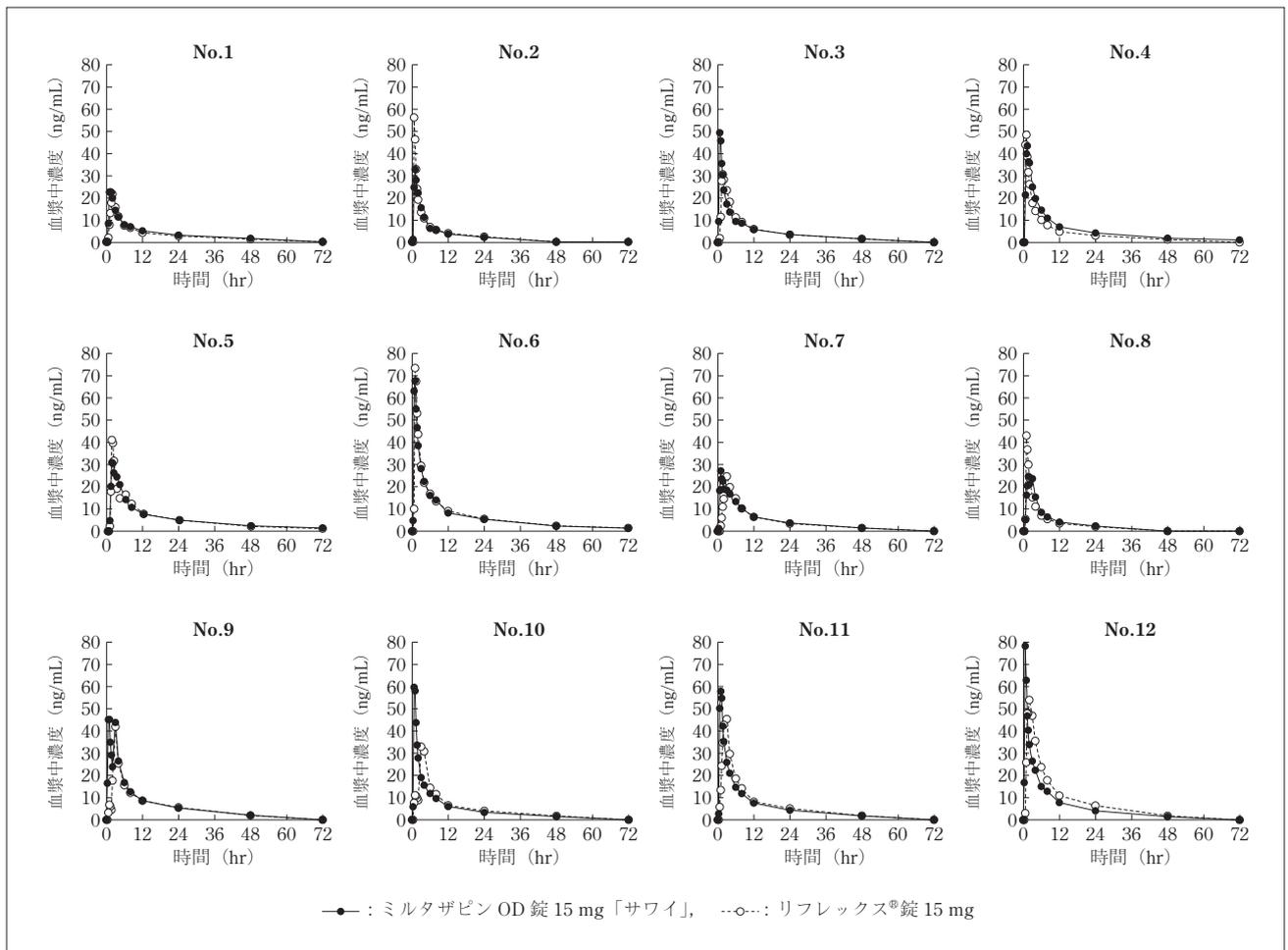


図2 15 mg OD 錠水あり試験時の各被験者の血漿中ミルタザピン濃度(1)

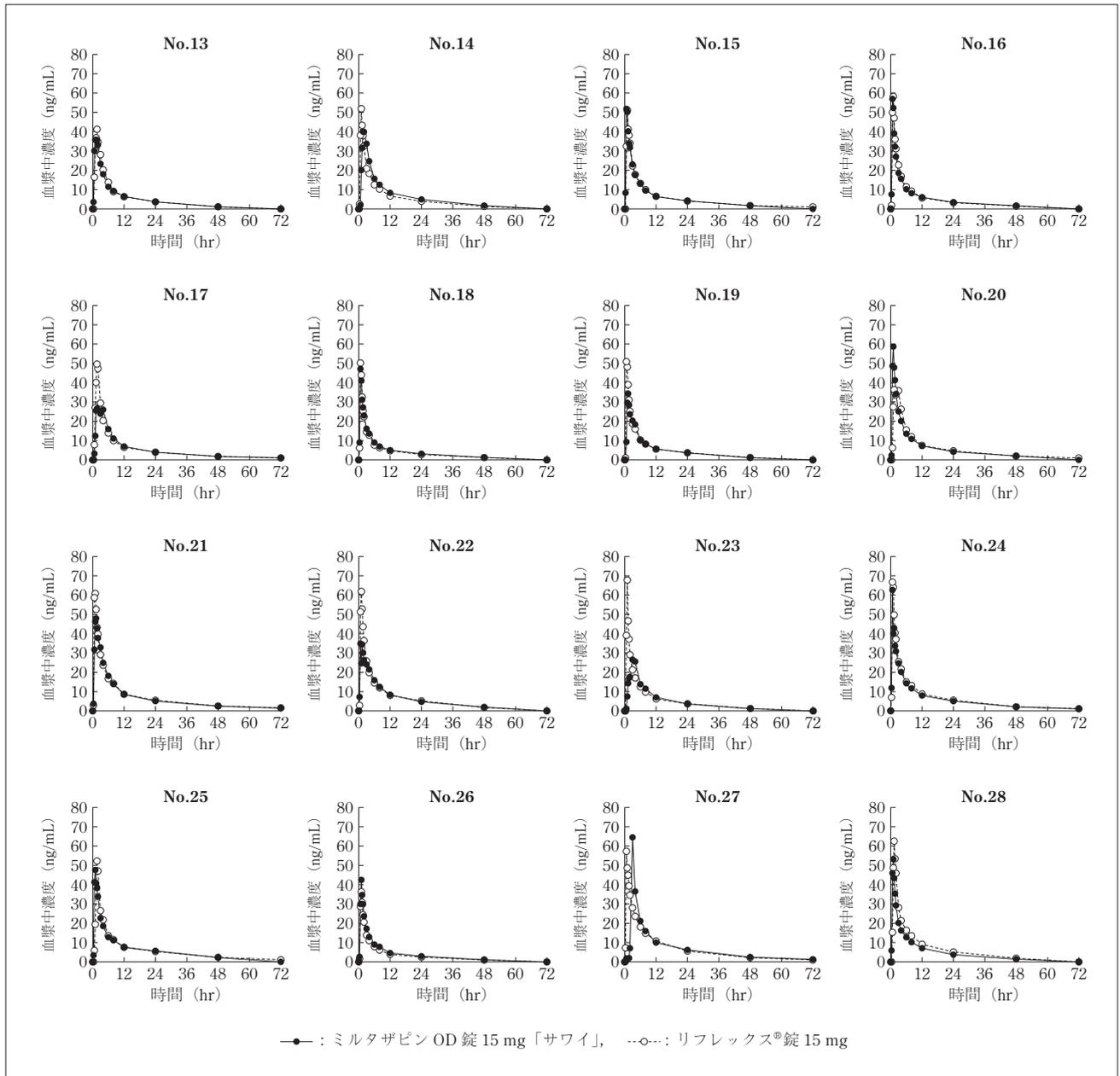


図2 15 mg OD錠水あり試験時の各被験者の血漿中ミルタザピン濃度 (2)

表5-1 15 mg OD錠水あり試験時の薬物動態パラメータ (n=28, 平均値±S.D.)

	AUC _t (ng·hr/mL)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
ミルタザピン OD 錠 15 mg 「サワイ」	348.25 ± 80.23	374.59 ± 89.70	45.41 ± 14.62	1.18 ± 0.60	0.039 ± 0.009	18.74 ± 4.10	14.77 ± 2.27	93.2 ± 2.5
リフレックス®錠 15 mg	353.46 ± 95.32	377.78 ± 102.01	48.89 ± 12.91	1.43 ± 0.76	0.039 ± 0.007	18.31 ± 3.13	14.78 ± 2.29	93.6 ± 2.0
分散分析結果*	—	p = 0.9787	—	p = 0.1923	p = 0.4411	—	p = 0.9643	—

* : p < 0.05 で有意差あり

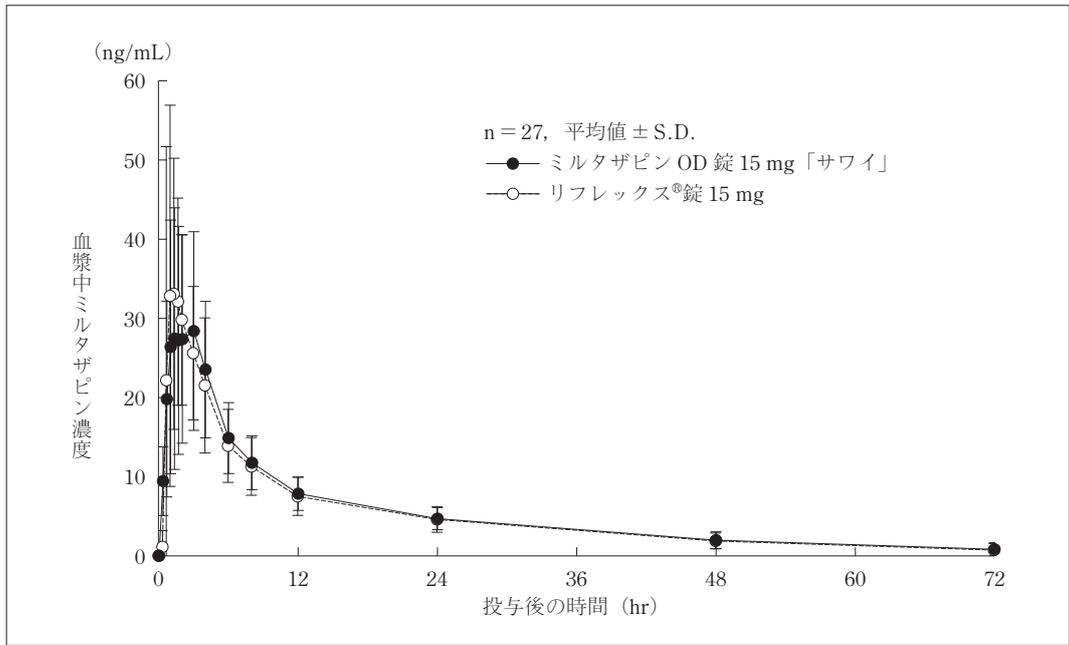


図3 15 mg OD 錠水なし試験時の血漿中ミルタザピン濃度

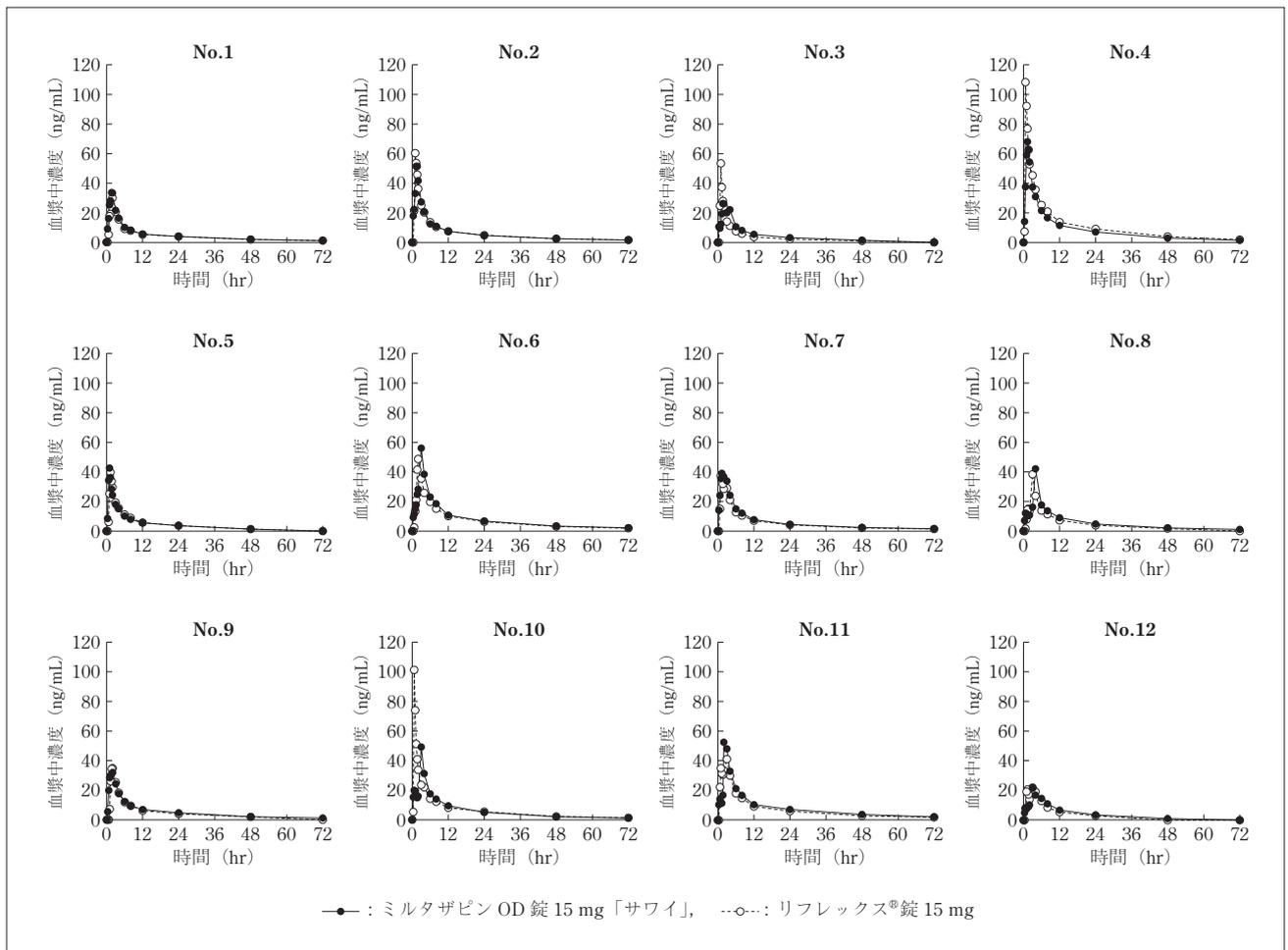


図4 15 mg OD 錠水なし試験時の各被験者の血漿中ミルタザピン濃度 (1)

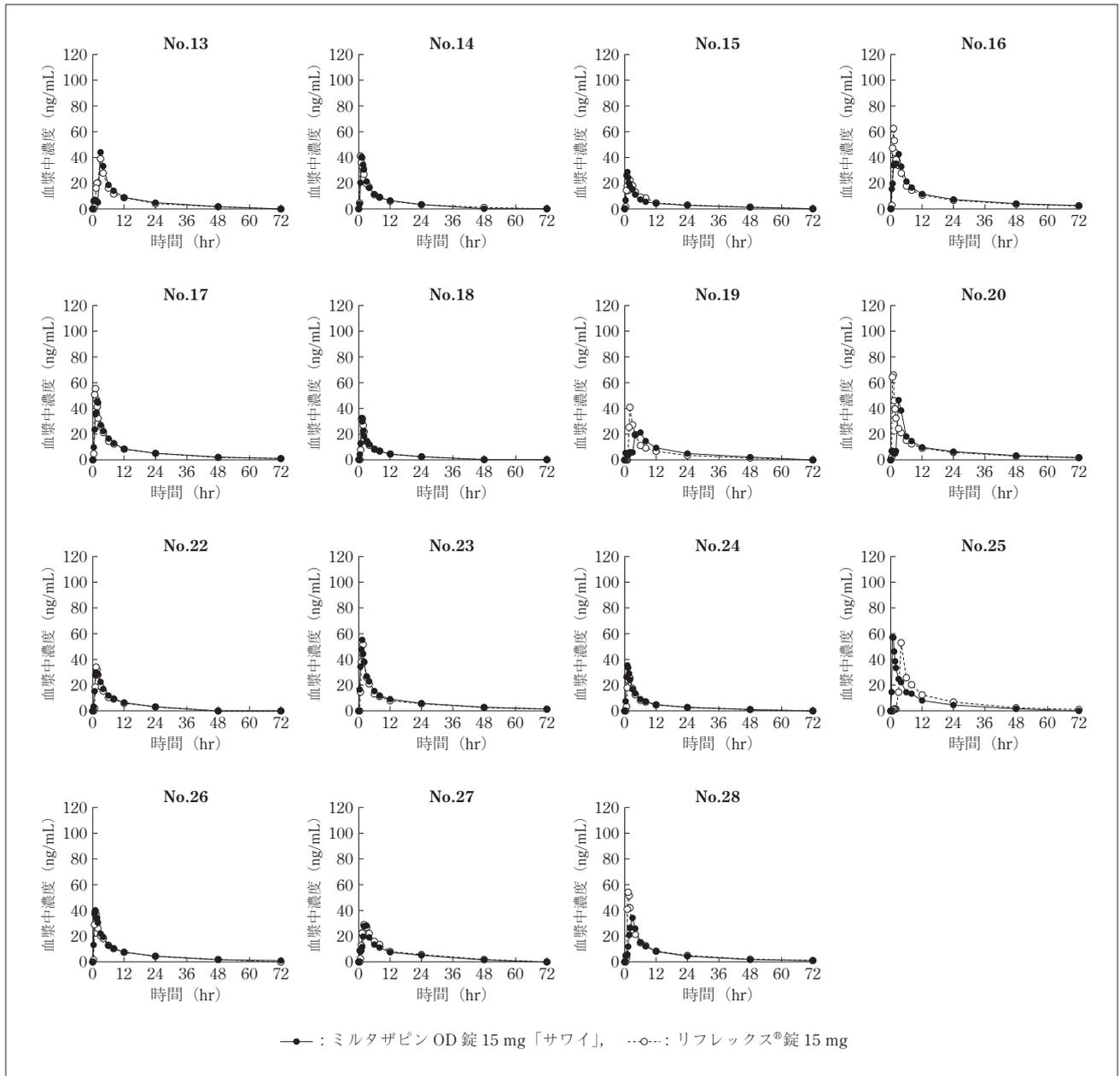


図 4 15 mg OD 錠水なし試験時の各被験者の血漿中ミルタザピン濃度 (2)

表 5-2 15 mg OD 錠水なし試験時の薬物動態パラメータ (n = 27, 平均値 ± S.D.)

	AUC _t (ng·hr/mL)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
ミルタザピン OD 錠 15 mg 「サワイ」	387.68 ± 116.35	426.41 ± 141.02	40.59 ± 11.60	2.10 ± 1.20	0.037 ± 0.013	20.86 ± 6.26	16.18 ± 3.00	91.8 ± 3.8
リフレックス®錠 15 mg	376.49 ± 129.39	412.90 ± 149.00	46.73 ± 20.53	1.70 ± 0.86	0.037 ± 0.012	20.45 ± 5.89	15.94 ± 2.78	91.9 ± 3.6
分散分析結果*	—	p = 0.0986	—	p = 0.1449	p = 0.4250	—	p = 0.6328	—

* : p < 0.05 で有意差あり

AUC_∞, tmax, 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 Cmax の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、log(1.00)～log(1.08) および log(0.82)～log(0.99) 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、ミルタザピン OD 錠 15 mg 「サワイ」とリフレックス[®]錠 15 mg は、水なしで服用する試験において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56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 OD 錠 15 mg 「サワイ」およびリフレックス[®]錠 15 mg 投与後に傾眠が認められており、それ以外の有害事象は認められなかった。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 OD 錠 30 mg 「サワイ」

2. 1. 水あり試験

1) 対象被験者

被験者27例を薬物動態の評価対象とし、治験実施計画書からの逸脱(採血時間の遅れ)により中止となった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20～43歳(平均30.0歳)、体重は50.6～76.3 kg(平均62.9 kg)、BMIは18.7～24.9(平均21.5)であった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中濃度推移を図5、各被験者の血漿中濃度推移を図6、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5-3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_∞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 Cmax の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、log(0.92)～log(0.99) および log(0.81)～log(1.07) 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、ミルタザピン OD 錠 30 mg

「サワイ」とリフレックス[®]錠 30 mg は、水で服用する試験において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56件の軽度の有害事象が認められた。なお、ミルタザピン OD 錠 30 mg 「サワイ」を投与された全被験者およびリフレックス[®]錠 30 mg を投与された被験者27例において、傾眠が認められており、それ以外の有害事象は被験者1例1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. 2. 水なし試験

1) 対象被験者

被験者27例を薬物動態の評価対象とし、自己都合により脱落した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20～44歳(平均28.5歳)、体重は51.2～79.9 kg(平均64.0 kg)、BMIは18.5～24.7(平均21.7)であった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中濃度推移を図7、各被験者の血漿中濃度推移を図8、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5-4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_∞, tmax, 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 Cmax の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、log(0.99)～log(1.05) および log(0.81)～log(1.02) 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、ミルタザピン OD 錠 30 mg 「サワイ」とリフレックス[®]錠 30 mg は、水なしで服用する試験において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58件の軽度の有害事象が認められた。なお、ミルタザピン OD 錠 30 mg 「サワイ」を投与された全被験者およびリフレックス[®]錠 30 mg を投与された被験者27例において、傾眠が認められており、それ以外の有害事象

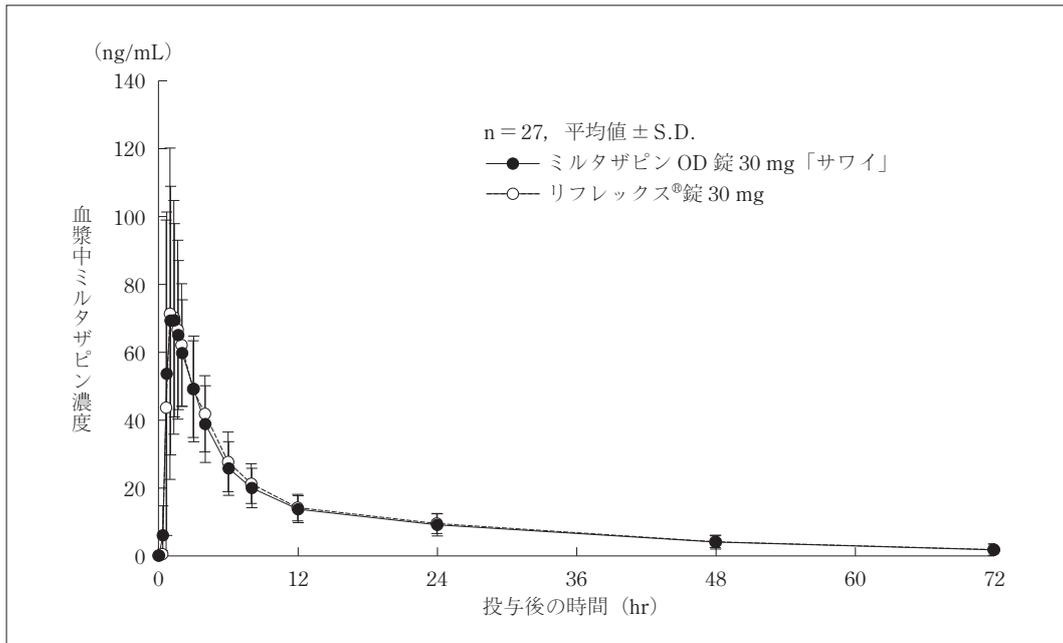


図5 30 mg OD 錠水あり試験時の血漿中ミルタザピン濃度

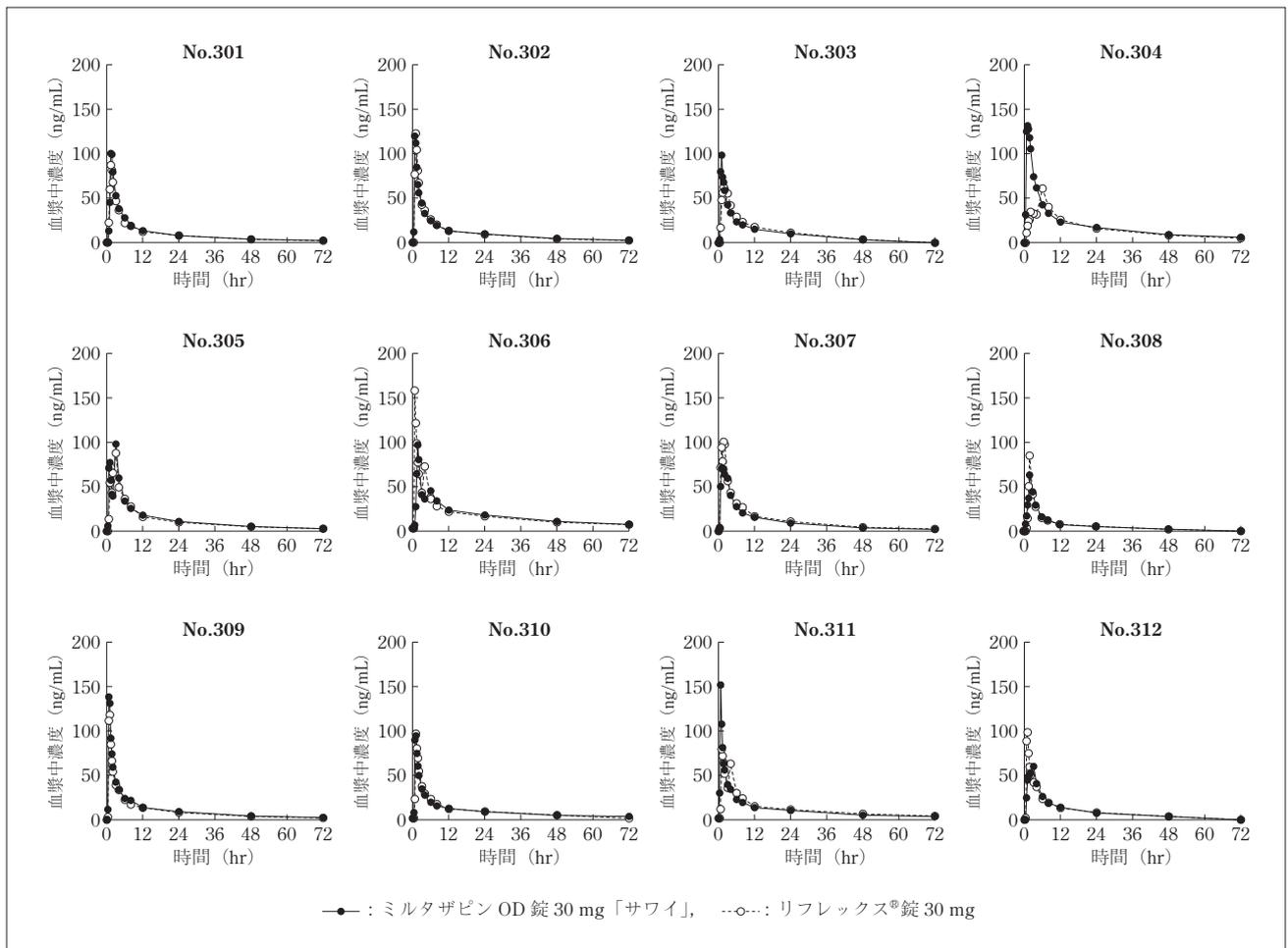


図6 30 mg OD 錠水あり試験時の各被験者の血漿中ミルタザピン濃度 (1)

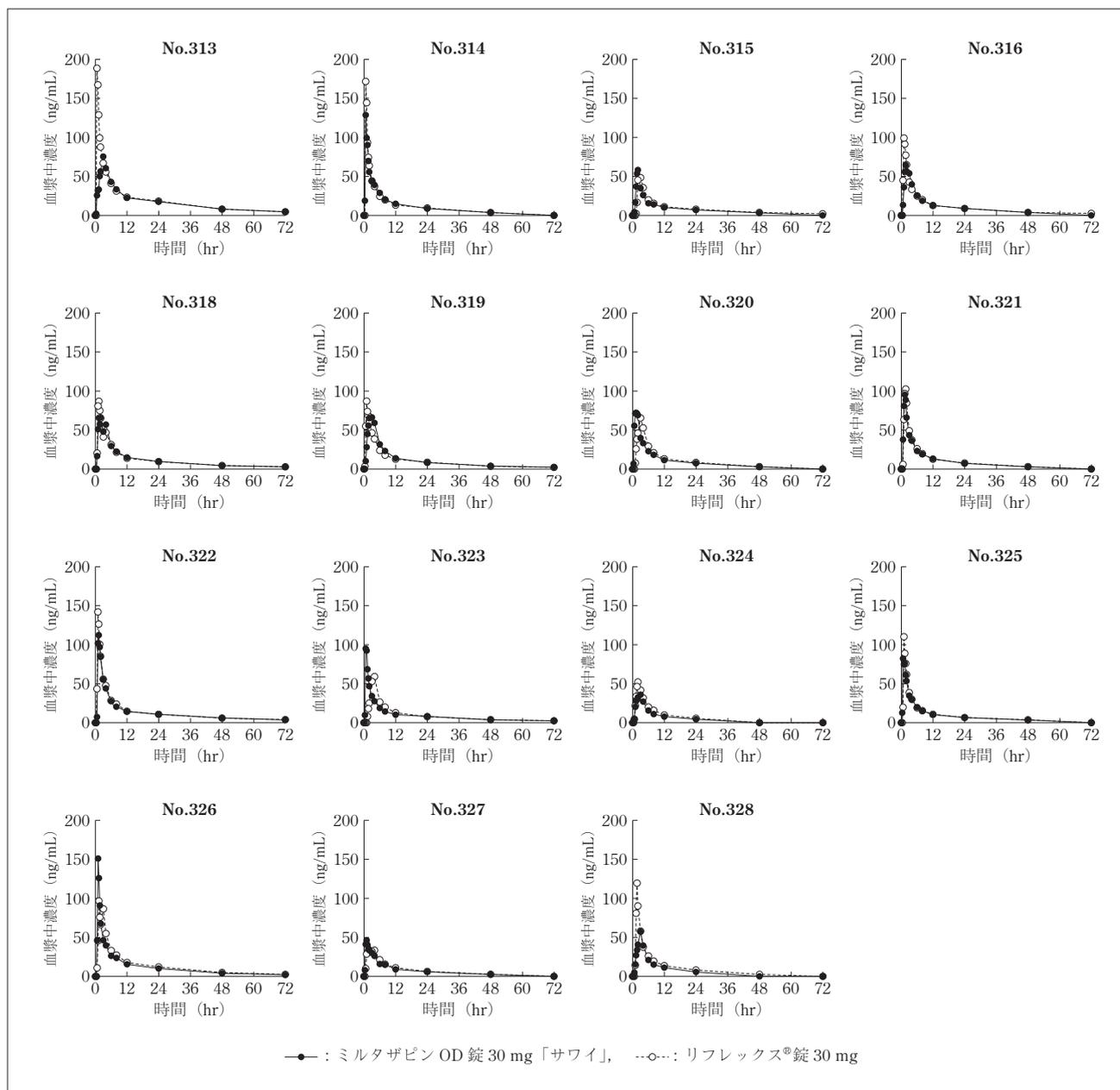


図 6 30 mg OD 錠水あり試験時の各被験者の血漿中ミルタザピン濃度 (2)

表 5-3 30 mg OD 錠水あり試験時の薬物動態パラメータ (n = 27, 平均値 ± S.D.)

	AUC _t (ng·hr/mL)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
ミルタザピン OD 錠 30 mg 「サワイ」	733.54 ± 231.13	816.86 ± 282.39	89.88 ± 31.65	1.58 ± 0.87	0.033 ± 0.009	22.19 ± 4.95	16.50 ± 2.72	90.5 ± 3.2
リフレックス [®] 錠 30 mg	758.82 ± 209.60	841.59 ± 252.29	97.06 ± 36.89	1.70 ± 1.20	0.033 ± 0.009	22.15 ± 4.75	16.85 ± 2.51	90.7 ± 3.4
分散分析結果*	—	p = 0.0415	—	p = 0.6830	p = 0.9740	—	p = 0.1210	—

* : p < 0.05 で有意差あり

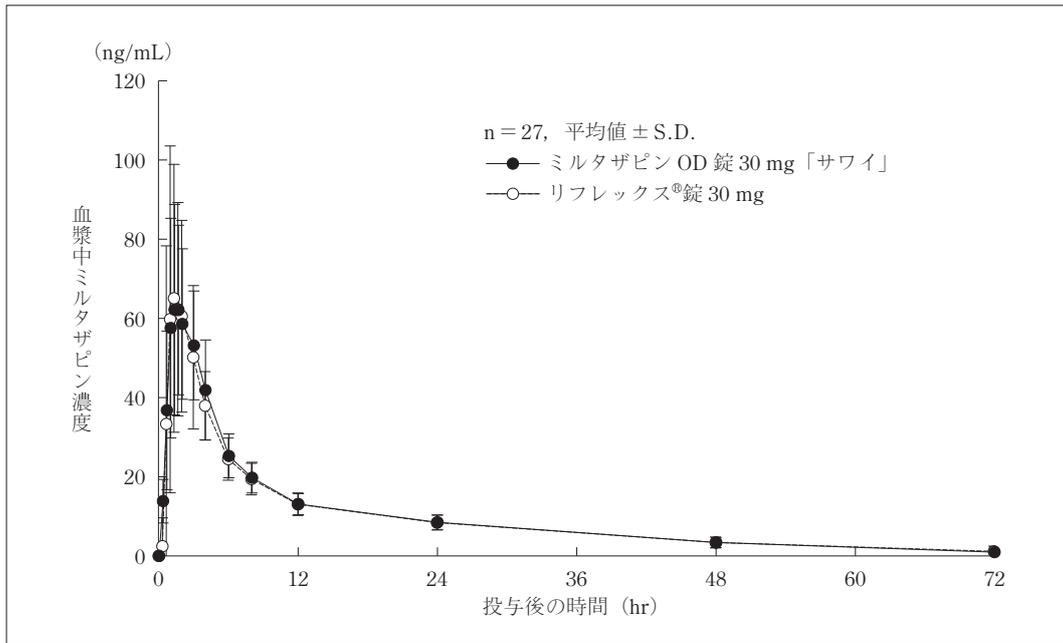


図7 30 mg OD 錠水なし試験時の血漿中ミルタザピン濃度

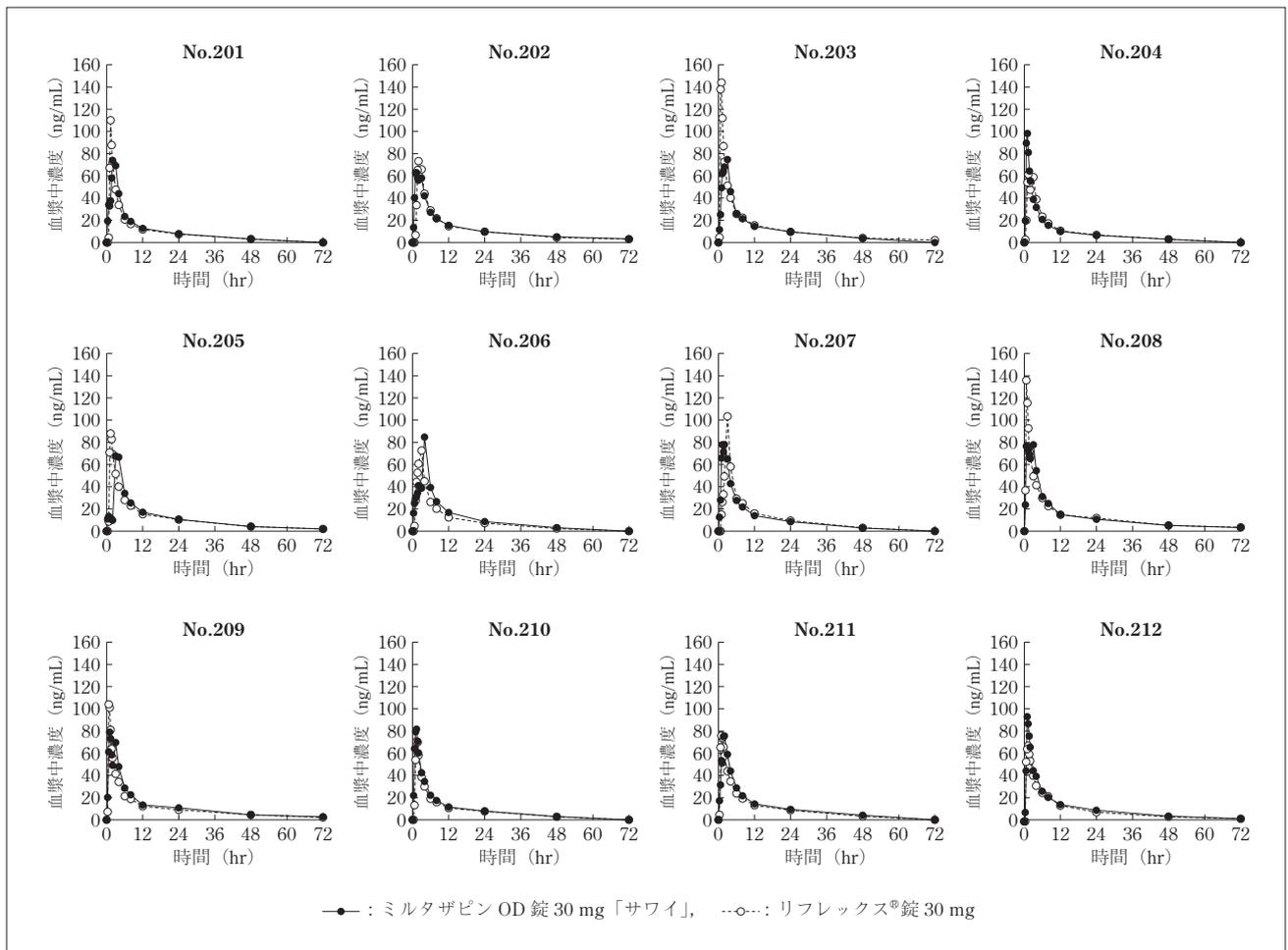


図8 30 mg OD 錠水なし試験時の各被験者の血漿中ミルタザピン濃度(1)

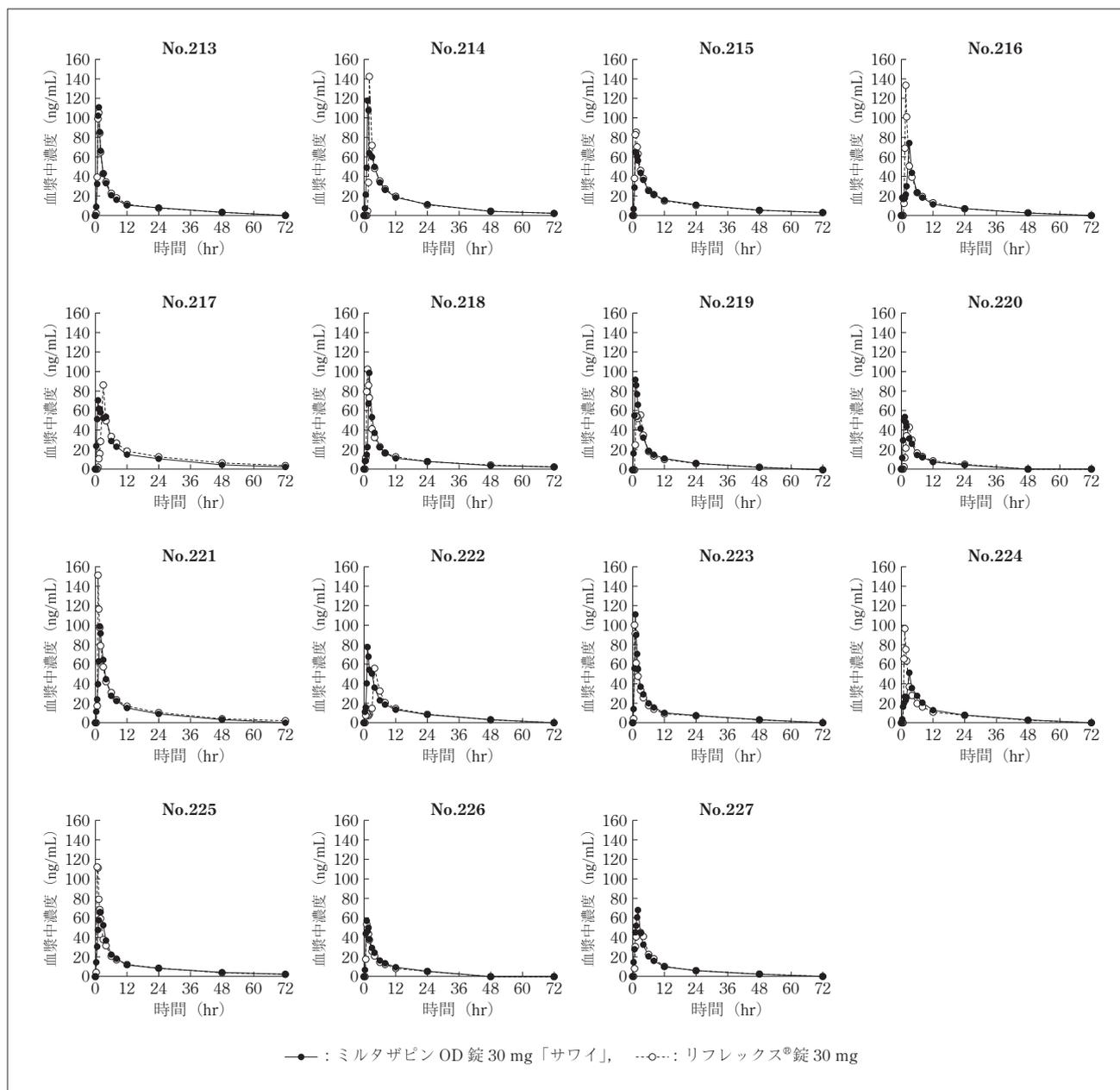


図 8 30 mg OD 錠水なし試験時の各被験者の血漿中ミルタザピン濃度 (2)

表 5-4 30 mg OD 錠水なし試験時の薬物動態パラメータ (n = 27, 平均値 ± S.D.)

	AUC _t (ng·hr/mL)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
ミルタザピン OD 錠 30 mg 「サワイ」	693.10 ± 136.32	753.07 ± 160.05	79.98 ± 17.55	1.79 ± 0.85	0.037 ± 0.009	19.80 ± 4.60	15.53 ± 2.60	92.4 ± 2.9
リフレックス®錠 30 mg	680.35 ± 151.55	741.30 ± 175.84	91.66 ± 31.33	1.72 ± 0.94	0.036 ± 0.008	20.11 ± 4.40	15.90 ± 2.46	92.1 ± 2.7
分散分析結果*	—	p = 0.2777	—	p = 0.8029	p = 0.2787	—	p = 0.0575	—

* : p < 0.05 で有意差あり

表6 生物学的同等性解析結果

		AUC _t	Cmax
15 mg OD 錠水あり試験	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.96)~log(1.03)	log(0.82)~log(1.03)
	対数値の平均値の差	log(1.00)	log(0.92)
15 mg OD 錠水なし試験	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(1.00)~log(1.08)	log(0.82)~log(0.99)
	対数値の平均値の差	log(1.04)	log(0.90)
30 mg OD 錠水あり試験	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.92)~log(0.99)	log(0.81)~log(1.07)
	対数値の平均値の差	log(0.95)	log(0.93)
30 mg OD 錠水なし試験	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.99)~log(1.05)	log(0.81)~log(1.02)
	対数値の平均値の差	log(1.02)	log(0.91)

* : 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 OD 錠水あり試験	ミルタザピン OD 錠 15 mg 「サワイ」	傾眠	28	軽度	回復	明らかに関連あり
		筋痙縮	1	軽度	回復	関連なし
	リフレックス [®] 錠 15 mg	傾眠	28	軽度	回復	明らかに関連あり
15 mg OD 錠水なし試験	ミルタザピン OD 錠 15 mg 「サワイ」	傾眠	28	軽度	回復	明らかに関連あり
	リフレックス [®] 錠 15 mg	傾眠	28	軽度	回復	明らかに関連あり
30 mg OD 錠水あり試験	ミルタザピン OD 錠 30 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 [®] 錠 30 mg	傾眠	27	軽度	回復	明らかに関連あり
30 mg OD 錠水なし試験	ミルタザピン OD 錠 30 mg 「サワイ」	傾眠	28	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
	リフレックス [®] 錠 30 mg	傾眠	27	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

は被験者3例3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 OD 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[®]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。なおミルタザピン OD 錠 15 mg 「サワイ」およびミルタザピン OD 錠 30 mg 「サワイ」は口腔内崩壊錠であることから、水あり試験と水なし試験を行い、血漿中ミルタザピン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。

その結果、いずれの試験においても、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、30 mg OD 錠水あり試験のAUC_∞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 > 0.9999) 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 OD 錠「サワイ」とリフレックス[®]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 OD錠「サワイ」とリフレックス[®]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する。

利益相反

ミルタザピン OD錠 15 mg「サワイ」およびミルタザピン OD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 にしくまもと病院および医療法人相生会 福岡みらい病院で実施した。

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）〕
- 2) 剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン（平成13年5月31日医薬審発第783号）