



ミルタザピン錠 15 mg 「杏林」 の 生物学的同等性試験

高野和彦¹⁾ / 南 真司²⁾ / 重倉好博³⁾ / 村木綾華³⁾ / 砂田真智子³⁾ /
渡部浩史³⁾ / 乗安浩克³⁾

● 要旨

ミルタザピン錠 15 mg 「杏林」と先発医薬品であるリフレックス[®]錠 15 mg の生物学的同等性の検証を目的に、日本人健康成人男性志願者を対象とした非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー法による生物学的同等性試験を実施した。

治験薬投与後の R-ミルタザピン及び S-ミルタザピンの濃度の合算値を血漿中ミルタザピン濃度として、評価パラメータ (C_{max} , AUC_{0-72}) を算出し、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに準じて生物学的同等性を評価した。

その結果、試験製剤と標準製剤の評価パラメータの対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、それぞれ生物学的同等性の判定基準 [$\log(0.80) \sim \log(1.25)$] を満たしており、両製剤は生物学的に同等であると判定された。また、治験薬を投与された全被験者に重篤な有害事象は認められなかった。

以上のことから、両製剤は生物学的に同等であり、ミルタザピン錠 15 mg 「杏林」は、臨床においてリフレックス[®]錠 15 mg と同等の治療効果が期待できるジェネリック医薬品であると結論された。

キーワード：ミルタザピン, ミルタザピン錠, 生物学的同等性, 血漿中濃度, ジェネリック医薬品

緒 言

ミルタザピンは、ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ剤 (NaSSA) に分類される抗うつ剤である。ミルタザピンの薬理学的な特徴は、シナプス前 α_2 アドレナリン自己受容体及びヘテロ受容体にアンタゴニストとして作用し、脳内でのノルアドレナリン及びセロトニンの遊離を増大させるとともに、5-HT₂ 及び 5-HT₃ 受容体拮抗作用により選択的に 5-HT_{1A} 受容体への刺激を増強する点にある¹⁾。

ミルタザピン錠 15 mg 「杏林」は、1 錠中にミルタザピン 15 mg を含有するフィルムコーティング錠であり、先発医薬品である「リフレックス[®]錠 15

mg」(Meiji Seika ファルマ株式会社) 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である。

今回、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」²⁾ (以下、後発医薬品ガイドライン) に従い、リフレックス[®]錠 15 mg を標準製剤として日本人健康成人男性志願者を対象に、ミルタザピン錠 15 mg 「杏林」の生物学的同等性を評価した。

I. ミルタザピン錠 15 mg 「杏林」の 生物学的同等性試験

1. 治験薬

治験薬を表 1 に示した。試験製剤には実生産ロットの 1/10 以上のスケールで製造されたミルタザピ

1) 医療法人 北武会 美しが丘病院 (治験責任医師) 2) 南砺市民病院 内科 (医学専門家)

3) キョーリンリメディオ株式会社 高岡創剤研究所

表1 治験薬

	試験製剤	標準製剤
治験薬名	ミルタザピン錠 15 mg 「杏林」	リフレックス [®] 錠 15 mg
製造番号	P6402	S140M
製造会社	キョーリンリメディオ株式会社	Meiji Seika ファルマ株式会社
有効成分	1錠中ミルタザピン 15 mg を含有する	

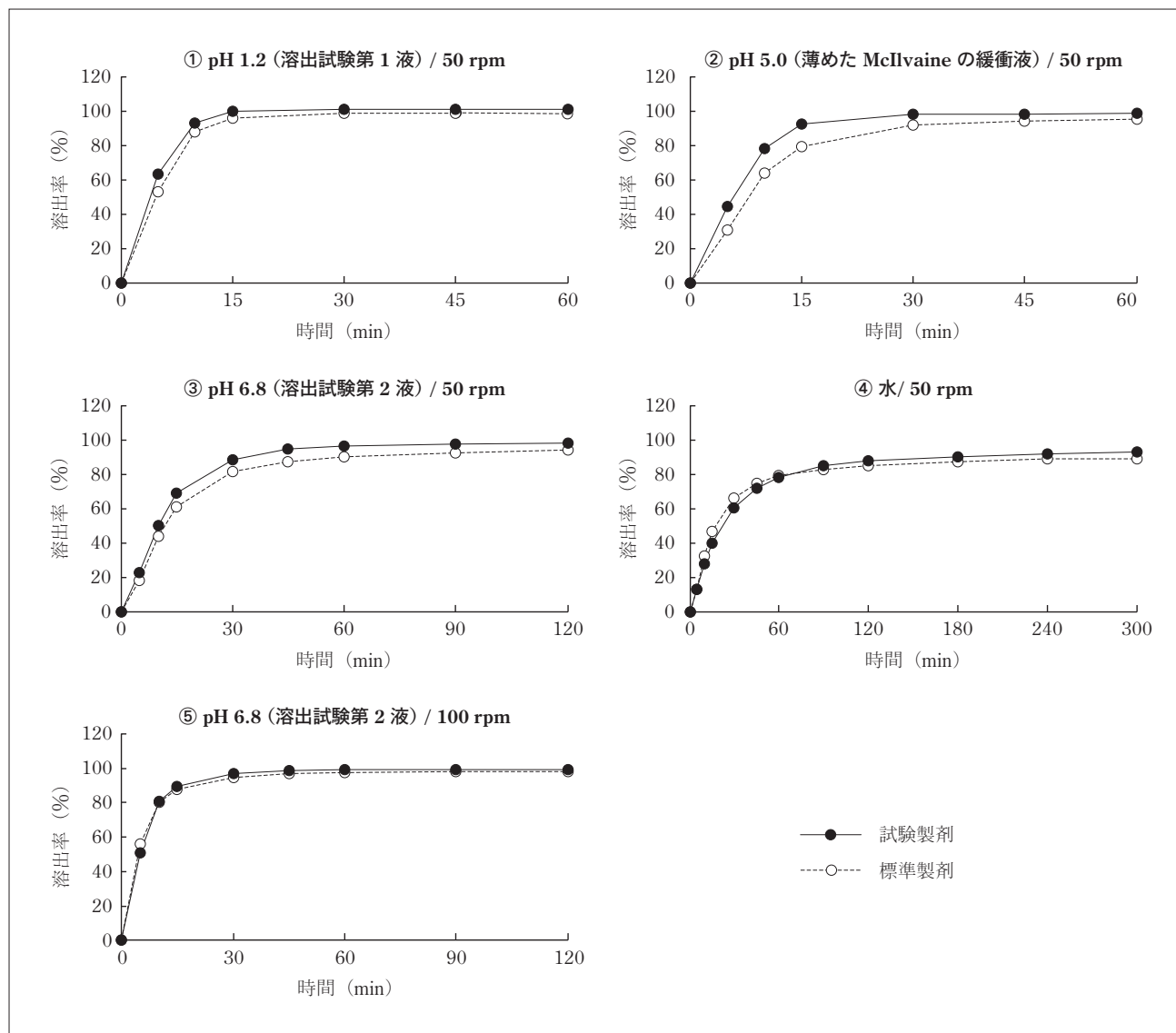


図1 各溶出試験条件下における12ベッセルの平均溶出曲線

ン錠 15 mg 「杏林」を用いた。標準製剤には市販されているリフレックス[®]錠 15 mg の3ロットについて、後発医薬品ガイドラインに従った溶出試験を行い、中間の溶出性を示したロットを用いた。また、ミルタザピン錠 15 mg 「杏林」とリフレックス[®]錠 15 mg の溶出試験を行った結果、治験薬の溶出挙動

はすべての試験条件において基準に適合し「類似」と判定した。

平均溶出曲線を図1に示した。

2. 試験方法

本治験は、「医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)」³⁾に則り、医療法人北武会 美しが丘病院 治

表2 治験デザイン

群	被験者数	第 I 期	休薬期間	第 II 期
A 群	12 例	標準製剤	第 I 期 治験薬投与日より 10 日間	試験製剤
B 群	12 例	試験製剤		標準製剤

験審査委員会で承認を得た治験実施計画書を遵守して、2016年8月～2016年9月に医療法人北武会美しが丘病院において実施した。

1) 被験者

試験開始前4週間以内にスクリーニング検査を行い、現疾患、薬剤に対するアレルギー等の特異体質、薬物動態に影響を及ぼすと考えられる内臓疾患の既往歴や外科手術歴がなく、薬物の代謝に影響を及ぼす飲食物の摂取等の制限事項を順守できる20歳以上40歳以下の日本人健康成人男性志願者の中から、治験責任医師が治験参加に適格と判断した者を選択した。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について十分な説明を行い、文書による同意を得た後、治験を実施した。

2) 治験デザイン及び投与方法

治験デザインは2剤2期の非盲検クロスオーバー法とし、被験者を無作為に割り付けた(表2)。被験者は、10時間以上の絶食後、割り付け順に治験薬のいずれか1錠を水150 mLとともに服用した。なお、治験薬投与後4時間までは摂食を禁止し、休薬期間は第I期治験薬投与日より10日間とした。

3) 被験者の管理

各被験者には原則として、MAO阻害剤は第I期の治験薬投与前2週間から、その他の薬剤は第I期の治験薬投与前1週間から治験終了まで(休薬期間を含む)使用を禁止した。また、追跡調査を実施する場合は、追跡調査終了まで他剤の使用を禁止した。

その他、安全性の確保と薬物動態に影響する可能性を排除するため、治験期間中は飲食物・嗜好品の摂取や行動及び運動などに制限を設けた。

4) 観察・検査項目及び治験スケジュール

第I期及び第II期の治験スケジュール(表3)に従い、医師の診察、生理学的検査、心電図検査及び臨床検査を実施した(表4)。

治験期間中に自覚症状または他覚所見が発現した

場合、随時、治験責任医師・治験分担医師が確認することとした。また、治験薬投与後に自覚症状または他覚所見の発現が認められた場合、もしくは生理学的検査値または臨床検査値に異常変動が認められた場合は有害事象として取り扱い、治験薬との因果関係を判定することとした。

5) 採血時点及び採血方法

採血時点は投与前、投与後0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 6, 12, 24, 48及び72時間(計12点)とした。被験者の前腕部皮静脈よりヘパリンナトリウム入りの真空採血管を使用し、治験スケジュールに従って5 mLずつ採血した。採取した血液より得られた血漿は、分析開始時まで遮光下、 -20°C 以下で凍結保存した。

6) 血漿中薬物濃度の測定対象及び方法

(1) 測定対象

ミルタザピンはR体(R-ミルタザピン)及びS体(S-ミルタザピン)からなるラセミ体であり、その光学異性体の薬理作用及び薬物動態が異なることから、それぞれ分離定量した。

(2) 測定方法

あらかじめバリデートされたLC-MS/MS法(R-ミルタザピン及びS-ミルタザピンの定量下限はそれぞれ0.2 ng/mL)により行い、得られた血漿中R-ミルタザピン及びS-ミルタザピン濃度の合算値を血漿中ミルタザピン濃度とした。

なお、定量下限未満は0 ng/mLとして取り扱い、分析法の再現性確認のため、ISR (Incurred Samples Reanalysis)⁴⁾を行った。

7) 統計解析

(1) 主要評価項目

治験薬投与後の血漿中ミルタザピンのAUC₀₋₇₂、C_{max}等の薬物動態パラメータを算出し、後発医薬品ガイドラインに準じて生物学的同等性を評価することとした。

すなわち、試験製剤と標準製剤の同等性の主要評価項目は血漿中ミルタザピンのAUC₀₋₇₂及びC_{max}と

表3 治験スケジュール

時 期	経過時間	投薬	食事	起床就寝	観察・検査項目							
					自覚症状	診察	体温	脈拍・ 血圧	心電図	臨床検査 (採尿・採血)	測定用 採血	
前日	16:00 ~ 19:00				入 所							
	19:00		○							○		
	~ 23:00			○								
1日目 (投薬日)	6:00 ~			○	常 時 観 察	○	○	○	○			○
	9:00	0	○									
	9:15	0.25										○
	9:30	0.5										○
	10:00	1										○
	10:30	1.5										○
	11:00	2										○
	12:00	3										○
	13:00			○								
	15:00	6										○
	19:00			○								
	21:00	12										○
	~ 23:00					○						
	2日目	~ 8:00				○						
9:00		24		○	○	○	○				○	
13:00				○								
19:00				○								
~ 23:00											○	
3日目	~ 8:00			○								
	9:00	48		○	○	○	○				○	
	13:00			○								
	19:00			○								
	~ 23:00										○	
4日目	~ 8:00			○								
	9:00	72		○	○	○	○	○	○	○	○	
	~ 12:00頃				退 所							

し、その対数値の分散分析及び平均値の差の90%信頼区間(非対称、最短区間)を算出し、生物学的同等性を評価することとした。また、 $AUC_{0-\infty}$ 、 t_{max} 、 MRT_{0-72} 及び k_{el} を参考パラメータとし、 t_{max} は未変換値、その他は対数値として分散分析を行うこととした。分散分析の結果から、「薬剤」を変動

要因とし、有意水準5% ($\alpha = 0.05$)で分散比の検定を行うこととした。

(2) 副次評価項目

治験薬投与後の血漿中R-ミルタザピン及びS-ミルタザピン、それぞれについて AUC_{0-72} 、 C_{max} 等の薬物動態パラメータを算出することとした。次い

表4 観察及び検査項目

診 察	内科的診察 (聴打診, 視診, 触診など), 問診 (現在の一般状態, アレルギーを含む既往歴 [*] , 飲酒・喫煙の有無など [*])
身体所見 [*]	身長, 体重, BMI
バイタルサイン	体温 (腋窩), 血圧・脈拍数 (座位)
心電図検査	標準 12 誘導心電図 (安静時)
血液学的検査	白血球数 (WBC), 赤血球数 (RBC), 血色素量 (Hb), ヘマトクリット値 (Ht), 血小板数 (PLT), 末梢血液像 [好塩基球 (Baso), 好酸球 (Eosino), 好中球 (Neutro), リンパ球 (Lympho), 単球 (Mono)]
血液生化学的検査	総蛋白 (TP), アルブミン (Alb), 総ビリルビン (T-Bil), 直接ビリルビン (D-Bil), AST (GOT), ALT (GPT), ALP (AL-P), LDH (LD), γ -GTP, CK (CPK), 血糖 (Glu), 総コレステロール (T-Cho), 中性脂肪 (TG), 尿酸 (UA), 尿素窒素 (BUN), クレアチニン (Cre), ナトリウム (Na), カリウム (K), クロール (Cl)
尿検査	定性 (蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, ビリルビン, ケトン体, 潜血), pH
免疫学的検査 [*]	HBs 抗原, HCV 抗体, 梅毒血清反応 (TPHA/RPR), HIV 抗原・抗体
尿中乱用薬物検査 [*]	トライエージ DOA (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, バルビツール酸類, 三環系抗うつ剤)

^{*}: スクリーニング検査時の実施項目

で, AUC_{0-72} 及び C_{max} の対数値の分散分析及び平均値の差の 90%信頼区間 (非対称, 最短区間) を算出することとした。また, $AUC_{0-\infty}$, MRT_{0-72} 及び k_{el} は対数値, t_{max} は未変換値として分散分析を行うこととした。

分散分析の結果から, 「薬剤」を変動要因とし, 有意水準 5% ($\alpha = 0.05$) で分散比の検定を行うこととした。なお, 薬物動態パラメータの算出及び統計解析は BESTS Ver.5.0.0 (株式会社 CAC クロア) を用いた。

8) 生物学的同等性の評価

後発医薬品ガイドラインに従い, 試験製剤と標準製剤の血漿中ミルタザピンの AUC_{0-72} 及び C_{max} を生物学的同等性の主要評価項目とし, AUC_{0-72} 及び C_{max} 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こととした。

9) 安全性の評価

治験薬が投与された全被験者を安全性評価の対象とし, 治験薬投与後に自覚症状または他覚所見の発現が認められた場合, もしくは生理学的検査値, 心電図または臨床検査値に異常変動が認められた場合は有害事象として取り扱い, 治験薬との因果関係を判定することとした。有害事象が発現した場合は, 重症度 (軽度, 中等度, 重度), 重篤度 (非重篤,

表5 被験者背景 (スクリーニング検査時)

項 目	範 囲	(平均値 \pm S.D.)
年齢 (歳)	20 ~ 32	(24 \pm 4.2)
身長 (cm)	160.8 ~ 179.6	(171.6 \pm 4.78)
体重 (kg)	50.7 ~ 76.6	(63.0 \pm 6.83)
BMI (kg/m ²)	18.5 ~ 24.4	(21.3 \pm 1.68)

(n = 24)

重篤), 転帰 (回復, 軽快, 未回復, その他) 及び治験薬との因果関係 (あり, なし) について, それぞれ判定することとした。なお, 治験薬との因果関係が「あり」と判定された有害事象を副作用とした。

3. 結果及び考察

1) 被験者及び解析対象

被験者背景を表5に示した。治験は被験者24例により開始し, 中止例・逸脱例は発生しなかったため, 安全性及び生物学的同等性の評価はいずれも24例を対象とした。

2) 薬物動態

治験薬投与後の血漿中ミルタザピン, *R*-ミルタザピン及び*S*-ミルタザピンの平均血漿中濃度推移を図2に, 被験者毎の血漿中ミルタザピン濃度推移を図3に, 血漿中ミルタザピン, *R*-ミルタザピン及び*S*-ミルタザピンの各薬物動態パラメータを

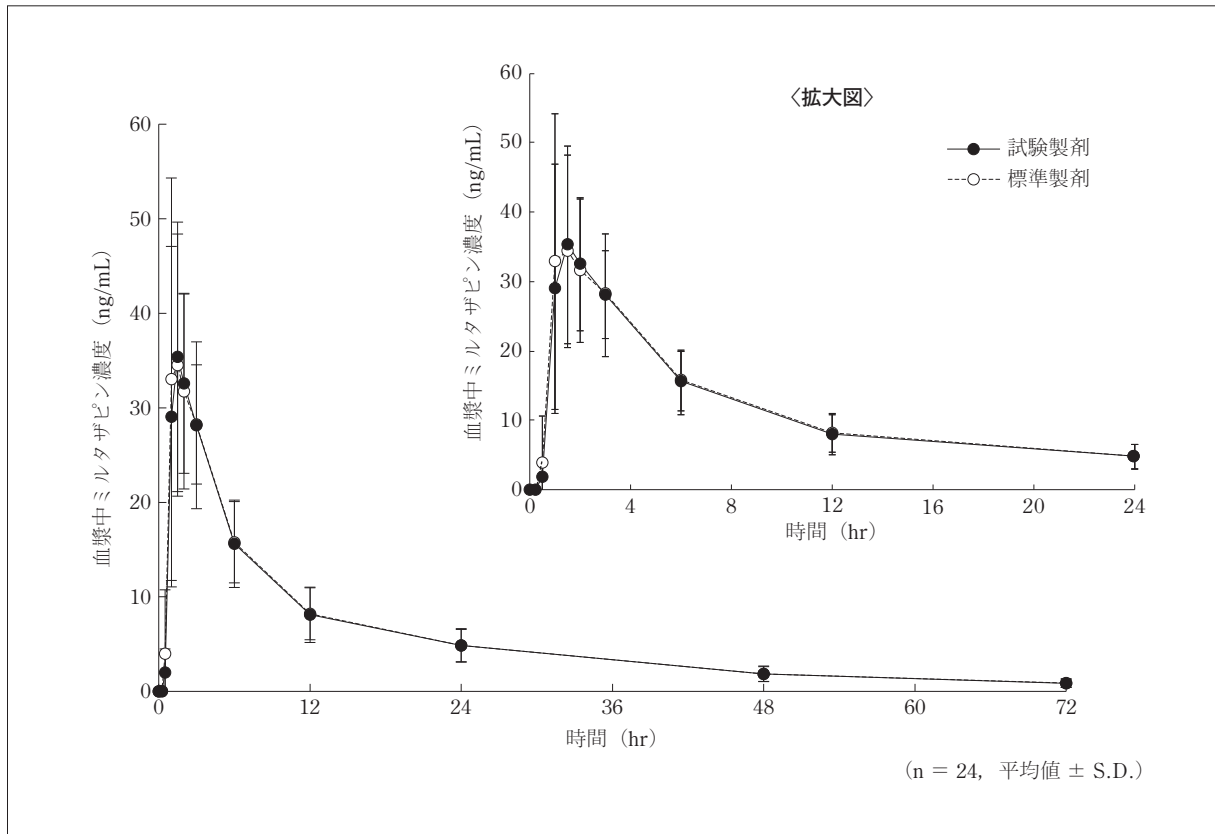


図 2-1 治験薬投与後の平均血漿中ミルタザピン濃度-時間推移

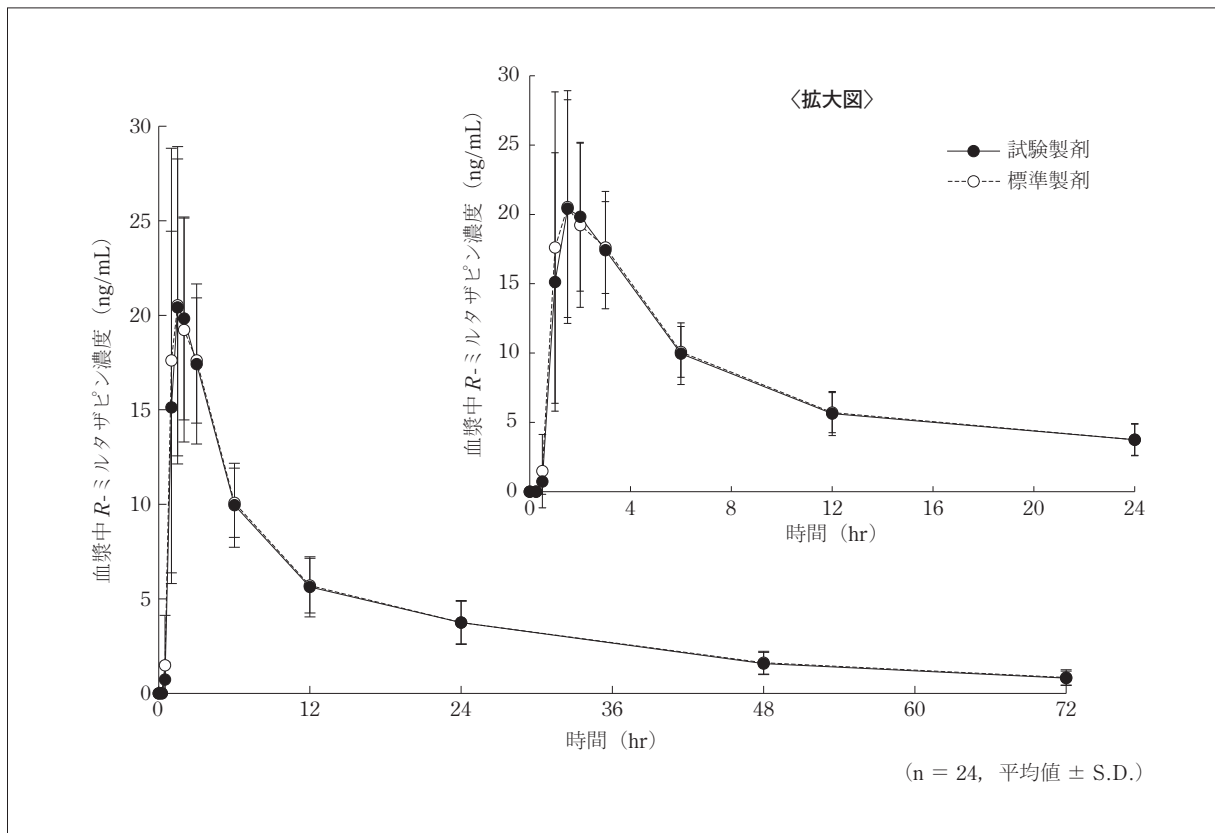


図 2-2 治験薬投与後の平均血漿中 R-ミルタザピン濃度-時間推移

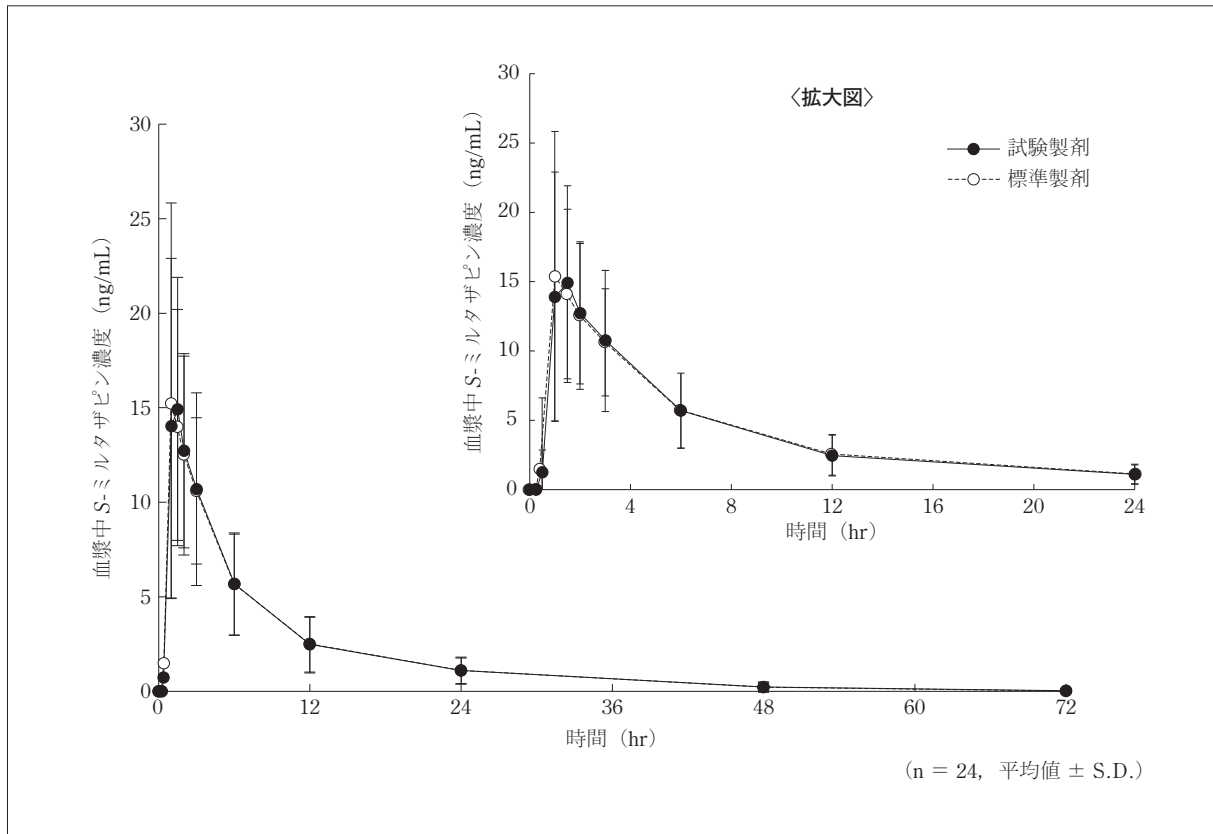


図 2-3 治験薬投与後の平均血漿中 S-ミルタザピン濃度—時間推移

表 6 に示した。いずれの被験者も、治験薬投与後の血漿中ミルタザピン濃度は上昇し、1～3時間で最大値を示した。また、すべての被験者において、消失過程として3点以上で血漿中ミルタザピン濃度の測定が可能であった。平均血漿中ミルタザピン濃度推移において採血時点は、後発医薬品ガイドラインの条件（投与直前に1点、 C_{max} に達するまでに1点、 C_{max} 附近に2点、消失過程に3点の計7点以上）を満たした。

また、試験製剤及び標準製剤投与後の $AUC_{0-72}/AUC_{0-\infty}$ は、それぞれ 94.3% 及び 94.2% であり、後発医薬品ガイドラインの条件である「体液の採取は、原則として AUC_t が AUC_{∞} の 80% 以上になる時点まで行う」を満たしたことから、採血時間の設定は妥当と判断した。なお、第II期の治験薬投与前の血漿中ミルタザピン濃度は、すべての被験者において定量下限未満であり、休薬期間の設定は妥当と判断した。

以上より、治験デザインは妥当と判断した。

3) ISR

血漿中 R-ミルタザピン及び S-ミルタザピンにつ

いて ISR を実施した結果、いずれも判定基準⁴⁾ を満たしたことから、測定法の再現性が確認された。

4) 統計解析及び生物学的同等性の評価

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性の解析結果を表 7 に示した。主要評価項目である血漿中ミルタザピンの C_{max} 及び AUC_{0-72} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、生物学的同等性の判定基準 [$\log(0.80) \sim \log(1.25)$] を満たし、両製剤は生物学的に同等であると判定された。

また、副次評価項目である、血漿中 R-ミルタザピン及び S-ミルタザピンの C_{max} 及び AUC_{0-72} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、それぞれ生物学的同等性の判定基準 [$\log(0.80) \sim \log(1.25)$] を満たした。

5) 安全性の評価

試験製剤投与後の被験者 24 例中 24 例 35 件に有害事象が認められ、その内訳は、傾眠 24 例 (100%)、起立性低血圧 10 例 (41.7%)、嘔気 1 例 (4.2%) であった。

一方、標準製剤投与後では被験者 24 例中 24 例 35 件に有害事象が認められ、その内訳は、傾眠 24

表 6-1 血漿中ミルタザピンの薬物動態パラメータ

パラメータ	試験製剤	標準製剤	分散分析結果 [#]
C _{max} (ng/mL)	42.687 ± 12.643	44.197 ± 14.299	有意差なし
AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL)	398.3 ± 121.2	403.2 ± 115.6	有意差なし
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	423.0 ± 130.4	429.1 ± 127.0	有意差なし
t _{max} (hr)	1.73 ± 0.68	1.67 ± 0.76	有意差なし
t _{1/2} (hr)	19.0 ± 3.9	19.0 ± 3.8	—
k _{el} (hr ⁻¹)	0.0379 ± 0.0072	0.0377 ± 0.0069	有意差なし
MRT ₀₋₇₂ (hr)	16.2 ± 1.7	16.0 ± 2.0	有意差なし
AUC ₀₋₇₂ /AUC _{0-∞} (%)	94.3 ± 2.9	94.2 ± 3.1	—

n = 24 (平均値 ± S.D.)

[#]: 製剤を変動要因とした分散比の検定 (p < 0.05)

表 6-2 血漿中 R-ミルタザピンの薬物動態パラメータ

パラメータ	試験製剤	標準製剤	分散分析結果 [#]
C _{max} (ng/mL)	24.757 ± 5.993	25.321 ± 6.653	有意差なし
AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL)	278.5 ± 66.9	282.6 ± 64.6	有意差なし
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	305.6 ± 77.8	311.4 ± 78.5	有意差なし
t _{max} (hr)	1.81 ± 0.72	1.73 ± 0.74	有意差なし
t _{1/2} (hr)	21.8 ± 4.6	22.2 ± 4.7	—
k _{el} (hr ⁻¹)	0.0331 ± 0.0066	0.0325 ± 0.0065	有意差なし
MRT ₀₋₇₂ (hr)	18.4 ± 1.9	18.4 ± 2.1	有意差なし
AUC ₀₋₇₂ /AUC _{0-∞} (%)	91.5 ± 3.9	91.2 ± 4.3	—

n = 24 (平均値 ± S.D.)

[#]: 製剤を変動要因とした分散比の検定 (p < 0.05)

表 6-3 血漿中 S-ミルタザピンの薬物動態パラメータ

パラメータ	試験製剤	標準製剤	分散分析結果 [#]
C _{max} (ng/mL)	18.239 ± 7.299	19.369 ± 8.239	有意差なし
AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL)	119.8 ± 60.6	120.6 ± 58.8	有意差なし
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	121.2 ± 62.2	121.8 ± 61.0	有意差なし
t _{max} (hr)	1.60 ± 0.71	1.52 ± 0.74	有意差なし
t _{1/2} (hr)	11.0 ± 4.2	10.3 ± 4.5	—
k _{el} (hr ⁻¹)	0.0722 ± 0.0268	0.0798 ± 0.0332	有意差なし
MRT ₀₋₇₂ (hr)	10.3 ± 2.2	10.0 ± 2.6	有意差なし
AUC ₀₋₇₂ /AUC _{0-∞} (%)	99.3 ± 2.2	99.7 ± 2.5	—

n = 24 (平均値 ± S.D.)

[#]: 製剤を変動要因とした分散比の検定 (p < 0.05)

例 (100.0%), 起立性低血圧 10 例 (41.7%), 倦怠感 1 例 (4.2%) であった。治験責任医師により、いずれの有害事象も治験薬との因果関係は「あり」, 「中等度」と判断され、処置 (臥位及び下肢挙上, または臥位), または経過観察にて回復が確認された。

有害事象による追跡調査の必要はなく, 安全性に問題ないと判断された。その他, 重要な有害事象は

認められず, 治験の中止に至る有害事象の発現は認められなかった。治験薬の有害事象一覧を表 8 に示した。

4. 結 論

先発医薬品であるリフレックス[®]錠 15 mg とミルタザピン錠 15 mg 「杏林」の生物学的同等性の検証を目的に, 日本人健康成人男性志願者を対象とした非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー法による生物学的

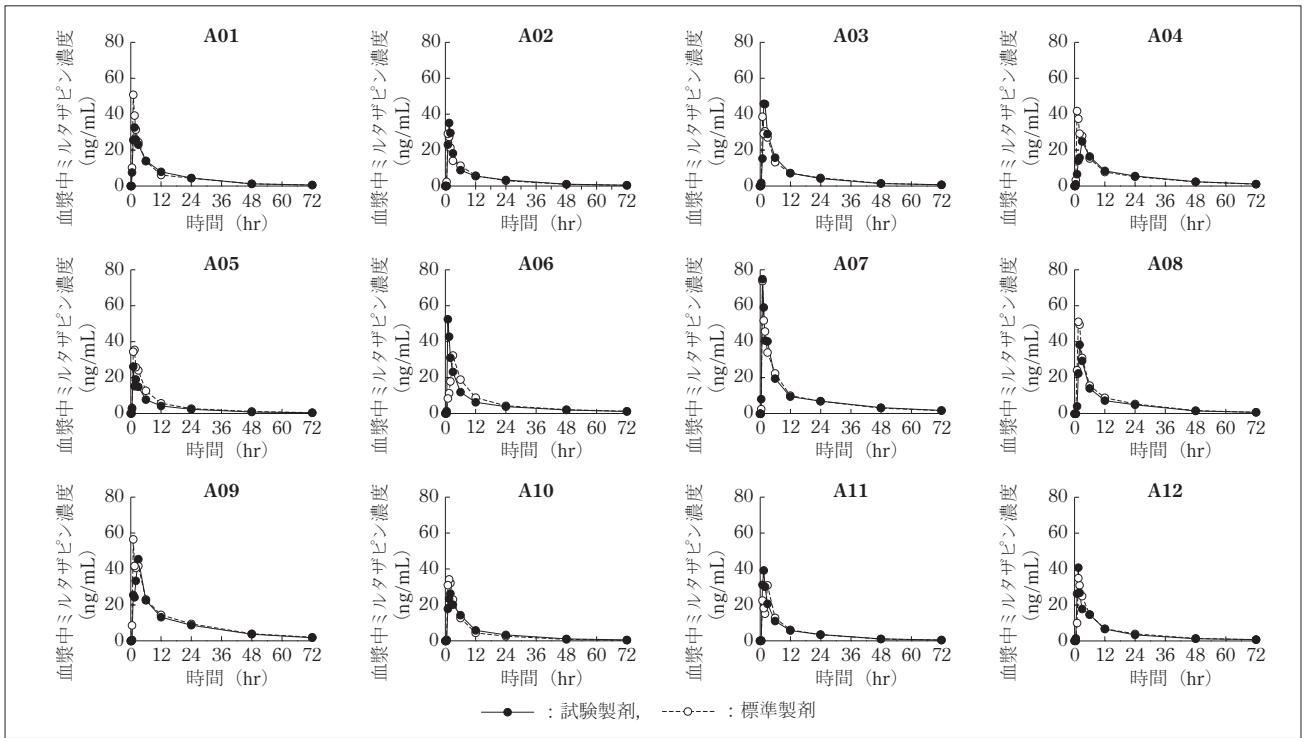


図 3-1 被験者毎の血漿中ミルタザピン濃度推移 (A 群)

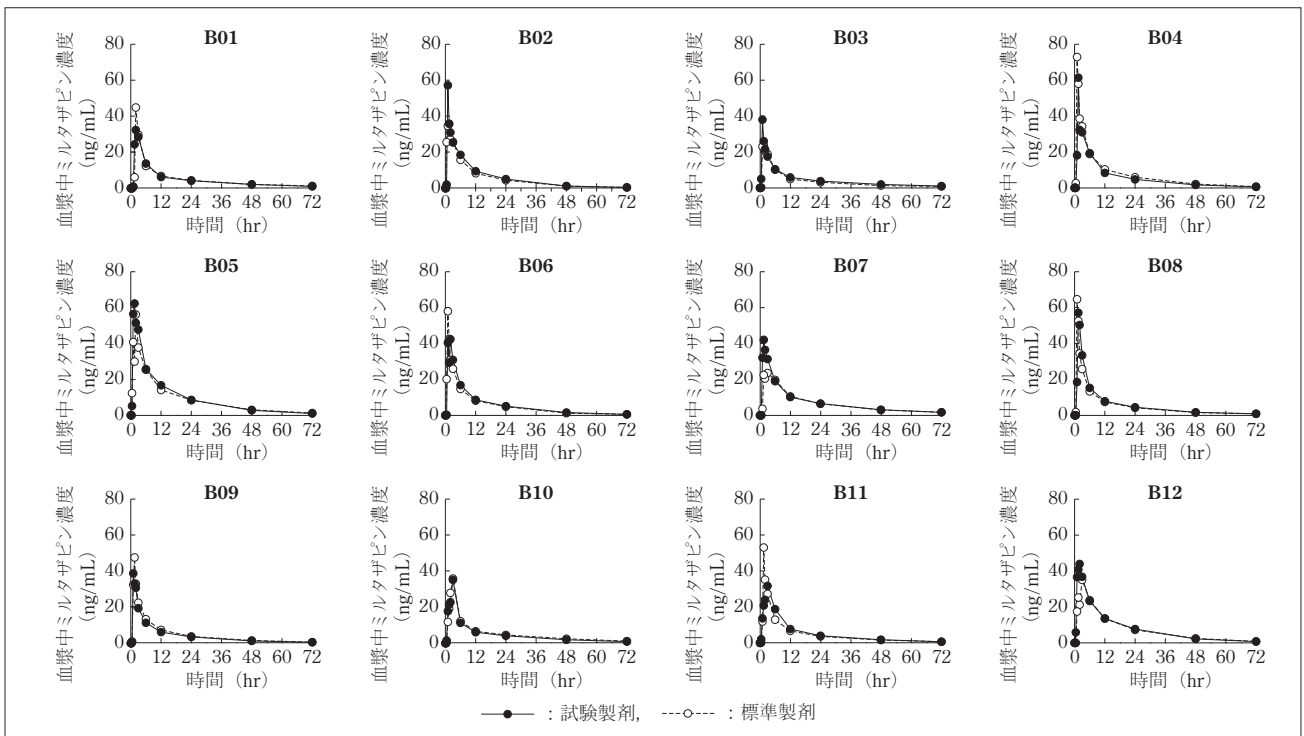


図 3-2 被験者毎の血漿中ミルタザピン濃度推移 (B 群)

同等性試験を実施した。その結果、試験製剤と標準製剤の主要評価項目及び副次評価項目の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、生物学的同等性の判定基準 $[\log(0.80) \sim \log(1.25)]$ の範囲にあり、

両製剤は生物学的に同等であると判定された。

安全性について、本治験を通して発現した有害事象は、試験製剤投与24例中24例35件、標準製剤投与24例中24例35件認められ、いずれの有害事

表7 生物学的同等性の解析結果

成分名	評価パラメータ	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間* (非対称, 最短区間)	生物学的同等性の判定
ミルタザピン	AUC ₀₋₇₂ C _{max}	log(0.9827) log(0.9751)	log(0.9443)~log(1.0227) log(0.8667)~log(1.0970)	同等 同等
R-ミルタザピン	AUC ₀₋₇₂ C _{max}	log(0.9820) log(0.9836)	log(0.9458)~log(1.0197) log(0.8781)~log(1.1018)	— —
S-ミルタザピン	AUC ₀₋₇₂ C _{max}	log(0.9827) log(0.9508)	log(0.9322)~log(1.0359) log(0.8345)~log(1.0833)	— —

※生物学的同等性の判定基準: log(0.80)~log(1.25)

表8 有害事象一覧

有害事象名	投与製剤	件数	処置の有無	程度		因果関係	転帰	治験中止の有無
				重症度	重篤度			
傾眠	標準製剤	24	なし	中等度	非重篤	あり	回復	なし
	試験製剤	24	なし	中等度	非重篤	あり	回復	なし
起立性低血圧	標準製剤	10	あり	中等度	非重篤	あり	回復	なし
	試験製剤	10	あり	中等度	非重篤	あり	回復	なし
嘔気	試験製剤	1	あり	中等度	非重篤	あり	回復	なし
倦怠感	標準製剤	1	あり	中等度	非重篤	あり	回復	なし

象も中等度で、処置あるいは経過観察にて回復を確認し、追跡調査は不要とされた。その他、重要な有害事象は認められなかったため、本治験条件下における治験薬の安全性に問題はないと判断された。

以上のことから、両製剤は生物学的に同等であり、ミルタザピン錠15mg「杏林」は、臨床においてリフレックス®錠15mgと同等の治療効果が期待できるジェネリック医薬品であると結論された。

II. 総括

ミルタザピン錠15mg「杏林」について、後発医薬品ガイドラインに従い、日本人健康成人男性志願者を対象に、リフレックス®錠15mgを標準製剤とした生物学的同等性試験を実施した結果、両製剤は

生物学的に同等であると判定された。

したがって、ミルタザピン錠15mg「杏林」は、リフレックス®錠15mgと、臨床において同等の治療効果が期待できる製剤であると結論された。

参考文献

- 1) 「リフレックス®錠15mg / リフレックス®錠30mg」医薬品インタビューフォーム, Meiji Seika ファルマ株式会社, 2016年12月改訂(第12版)
- 2) 平成24年2月29日薬食審査発0229第10号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」
- 3) 平成9年3月27日厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(一部改正を含む)
- 4) 平成25年7月11日薬食審査発0711第1号「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」について

Bioequivalence Study of Mirtazapine Tablets 15 mg “KYORIN”

Kazuhiko TAKANO M.D.¹⁾ / Shinji MINAMI M.D., Ph.D.²⁾ / Yoshihiro SHIGEKURA³⁾ /
Ayaka MURAKI³⁾ / Machiko SUNADA³⁾ / Hiroshi WATABE³⁾ / Hirokatsu NORIYASU³⁾

1) Utsukushigaoka Hospital (Principal Investigator)

2) Nanto Municipal Hospital, Internal Medicine (Medical Expert)

3) Kyorin Rimedio Co., Ltd. Takaoka Pharmaceutical Technology Innovation Center

Summary

The bioequivalence study of Mirtazapine tablets 15 mg "KYORIN" (the test products) and Reflex[®] Tablets 15 mg (the reference products) was conducted with a open-level, two-way crossover design in Japanese healthy adult male volunteers.

Evaluation parameter (C_{max} , AUC_{0-72}) of plasma concentration of mirtazapine (total of R mirtazapine and S mirtazapine) after investigational drugs were calculated to evaluated the biological equivalence in accordance with the guideline for bioequivalence studies of generic products.

As a result, the 90% confidence interval of the difference between the mean values of the evaluation parameters of the test product and the reference product each of the criteria for biological equivalence (log 0.80 to log 1.25), both formulations were determined to be biologically equivalent. In addition, no serious adverse events were observed in any subjects administered the investigational drugs.

From the above, both formulations are biologically equivalent, mirtazapine tablets 15 mg "KYORIN", it has been concluded that the equivalent therapeutic effect of Reflex[®] Tablets 15 mg in clinical, is a generic drug that can be expected.