

共和薬品工業株式会社 生物学的同等性試験に関する資料

ミルタザピン OD 錠 30mg 「アメル」

| | |
|--------|---|
| 通知等 | 「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（平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号）」 |
| 試験製剤 | ミルタザピン OD 錠 30mg 「アメル」 LOT No. 13N4-051 (共和薬品工業株式会社 製造) |
| 標準製剤 | リフレックス錠 30mg LOT No. 5TT01V (Meiji Seika ファルマ株式会社 製造) |
| 治験デザイン | 非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いた。 初めの 4 泊 5 日の入院期間を第 I 期とし、2 回目の入院期間を第 II 期とした。 休薬期間：9 日間以上 |
| 投与条件 | <p>【水なし投与試験】 健康成人男子 40 例（1 群 20 例）に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にミルタザピンとして 30mg 含有するミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」1 錠を水なしで唾液とともに単回経口投与、又はリフレックス錠 30mg 1 錠を 150mL の水とともに単回経口投与した。</p> <p>【水あり投与試験】 健康成人男子 40 例（1 群 20 例）に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にミルタザピンとして 30mg 含有するミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」1 錠又はリフレックス錠 30mg 1 錠を、150mL の水とともに単回経口投与した。</p> |
| 採血時点 | 投与前、投与後 20 分、40 分、60 分、80 分、100 分、2、3、5、8、12、24、48 及び 72 時間後の 14 時点 |
| 分析法 | LC/MS/MS 法 |

I. 水なし投与試験

<薬物動態パラメータ>

| | AUC _(0→72) (ng・hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) |
|---------------------------|-------------------------------------|-----------------|---------------|--------------------------|
| ミルタザピン OD 錠 30mg 「アメル」 | 722.95± 195.42 | 67.33± 22.97 | 2.33± 1.40 | 17.46± 3.79 |
| リフレックス錠 30mg* | 723.46± 198.55 | 75.50± 28.18 | 2.01± 1.41 | 17.48± 3.81 |

※水で服用

(Mean±S.D., n=40)

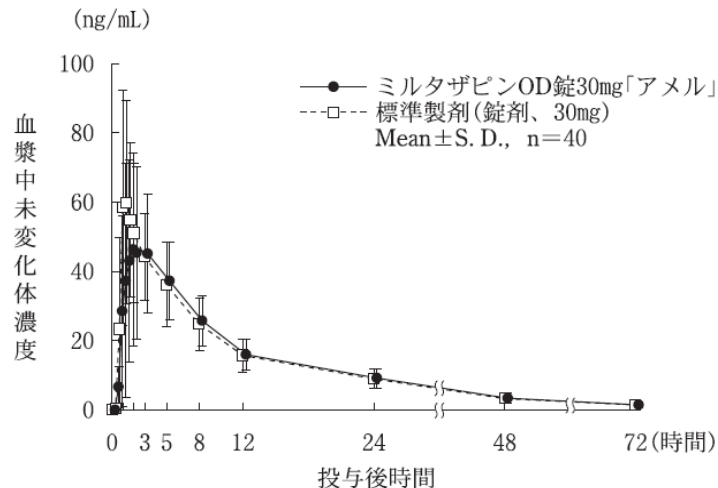


図 単回経口投与後の平均血漿中未変化体濃度の経時的推移 (n=40)

<同等性の判定>

得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

| | AUC _(0→72) | Cmax |
|---------------|------------------------------|------------------------------|
| 2 製剤間の対数変換値の差 | $\log(1.00)$ | $\log(0.91)$ |
| 90%信頼区間 | $\log(0.97) \sim \log(1.04)$ | $\log(0.81) \sim \log(1.02)$ |

<安全性の評価>

試験製剤投与群で 40 例 49 件 (傾眠 40 件、血管迷走神経反射 5 件、嘔気 1 件、起立性低血圧 3 件) が認められた。また、標準製剤投与群で 40 例 43 件 (傾眠 40 件、血管迷走神経反射 2 件、起立性低血圧 1 件) が認められた。いずれの有害事象においても治験責任医師より、重篤でないと判断された。治験薬との関連を否定できない有害事象は標準製剤の添付文書で副作用報告されているものであった。

その他、臨床検査にて臨床検査値が基準値を逸脱する例が散見されたが、いずれも被験者の生理的変動又は被験者固有の変動範囲内であると判定された。生理学的検査において、検査値が基準値を逸脱する例が散見されたが、いずれも被験者の生理的変動又は被験者固有の変動範囲内であると判定された。

以上より、本剤の安全性に問題はないと判断された。

II. 水あり投与試験

<薬物動態パラメータ>

| | AUC _(0→72) (ng・hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) |
|---------------------------|-------------------------------------|-----------------|---------------|--------------------------|
| ミルタザピン OD 錠 30mg 「アメル」 | 685.49± 220.04 | 84.48± 33.63 | 1.18± 0.54 | 17.59± 3.58 |
| リフレックス錠 30mg | 672.10± 186.18 | 73.44± 26.98 | 1.48± 0.66 | 17.33± 3.31 |

(Mean±S.D., n=40)

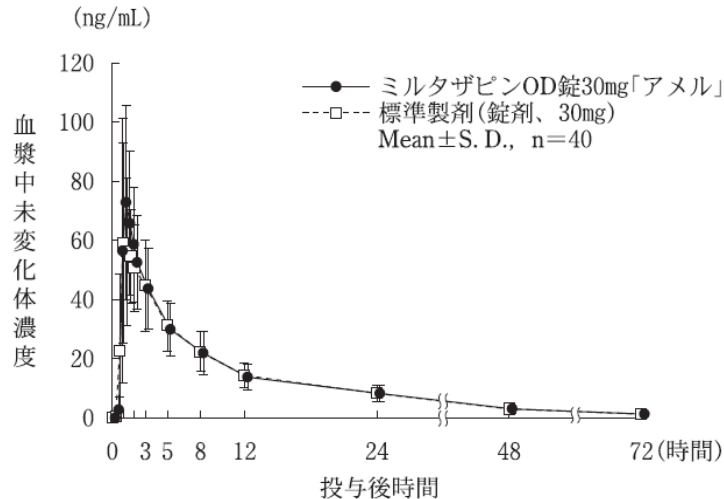


図 単回経口投与後の平均血漿中未変化体濃度の経時的推移 (n=40)

<同等性の判定>

得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

| | AUC _(0→72) | Cmax |
|---------------|-----------------------|---------------------|
| 2 製剤間の対数変換値の差 | log(1.00) | log(1.13) |
| 90%信頼区間 | log(0.97)~log(1.04) | log(1.04)~log(1.22) |

<安全性の評価>

試験製剤投与群で 41 例 53 件 (傾眠 41 件、血管迷走神経反射 6 件、嘔気 2 件、起立性低血圧 2 件、CK 高値 1 件、白血球数減少 1 件) が認められた。また、標準製剤投与群で 41 例 50 件 (傾眠 41 件、血管迷走神経反射 5 件、嘔気 1 件、起立性低血圧 2 件、食欲不振 1 件) が認められた。いずれの有害事象においても治験責任医師より、重篤でないと判断された。治験薬との関連を否定できない有害事象は標準製剤の添付文書で副作用報告されているものであった。

その他、臨床検査にて臨床検査値が基準値を逸脱する例が散見されたが、いずれも被験者の生理的変動又は被験者固有の変動範囲内であると判定された。生理学的検査において、検査値が基準値を逸脱する例が散見されたが、いずれも被験者の生理的変動又は被験者固有の変動範囲内であると判定された。

以上より、本剤の安全性に問題はないと判断された。