

社内資料

ブリモニジン酒石酸塩点眼液 0.1%「NIT」の
生物学的同等性試験(社内資料)

東亜薬品株式会社

I. 目的

原発開放隅角緑内障(広義)患者又は高眼圧症を対象に、プリモニジン酒石酸塩点眼液 0.1%「NIT」(試験製剤)とアイファガン点眼液 0.1%(標準製剤)の投与後の眼圧値を指標とした治療学的同等性を検討する。

II. 方法

本剤は局所適用製剤(点眼剤)であり、バイオアベイラビリティの測定が治療効果の指標とならない医薬品であるため、平成9年12月22日付け医薬審第487号(一部改正:平成24年2月29日付け薬食審査発第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について」に基づき、原発開放隅角緑内障(広義)患者又は高眼圧症を対象に投与後の眼圧値を指標とした治療学的同等性を検討する生物学的同等性試験を多施設共同治験により実施した。

本治験計画の概要を表1に示した。

表1 本治験計画の概要

治験薬	試験製剤:プリモニジン酒石酸塩点眼液 0.1%「NIT」 標準製剤:アイファガン点眼液 0.1%
治験デザイン	多施設共同, 部分遮蔽, 無作為化, 実薬対照, 並行群間比較
対象	原発開放隅角緑内障(広義)又は高眼圧症
用法・用量	試験製剤又は標準製剤(いずれも1mL中にプリモニジン酒石酸塩1mgを含有する)を両眼に1日2回[朝(10時)及び夜(21時)], 1回1滴点眼投与する。
投与期間	2週間. ただし, 最終日の点眼は朝(10時)のみ行った。
主な観察・検査項目	眼圧, 視力検査, 細隙灯顕微鏡検査, 眼底検査, 視野検査, 血圧・脈拍数, 臨床検査, 有害事象
生物学的同等性の判定	眼圧変化量[2時間値(12時)](投与開始後1週と2週の平均値)について, 投与群間差の95%信頼区間が許容域 $\pm 1.2\text{mmHg}$ に含まれる場合, 同等と判断することとした。
目標被験者数	本登録例として100例(試験製剤群:50例, 標準製剤群:50例)

III. 結果

本治験結果の概要を表 2 に示した。

被験者 110 例(試験製剤群:57 例, 標準製剤群:53 例)に治験薬が投与された。中止例はなく全例が治験を完了した。

治験薬を投与されたすべての被験者 110 例が PPS(治験実施計画書に適合した解析対象集団), FAS(最大の解析対象集団)及び Safety(安全性解析対象集団)として採用された。

(1) 生物学的同等性

眼圧の経時的推移図を図 1 に示した。

主要評価項目である PPS を対象とした眼圧変化量[2 時間値(12 時)](投与開始後 1 週と 2 週の平均値)の投与群間差[最小 2 乗平均(95%信頼区間)]は, $-0.07(-0.52 \sim 0.37)$ mmHg と同等性の基準とした ± 1.2 mmHg の範囲内であり, 同等性が検証された。

表 2 本治験結果の概要 (単位: mmHg)

	ブリモニジン点眼液0.1% 「NIT」 [#]	標準製剤 (アイファガン 点眼液0.1%) ^{##}
ベースライン	20.72±1.77	20.60±1.82
治療期 (2時間値) (投与開始後1週及び2週の平均 値)	16.70±1.78	16.66±2.17
眼圧変化量	-4.03±1.78	-3.93±1.91
製剤間差 [95%信頼区間]	-0.07 [-0.52 ~ 0.37]	

(平均値±標準偏差、[#]n=105眼、^{##}n=97眼)

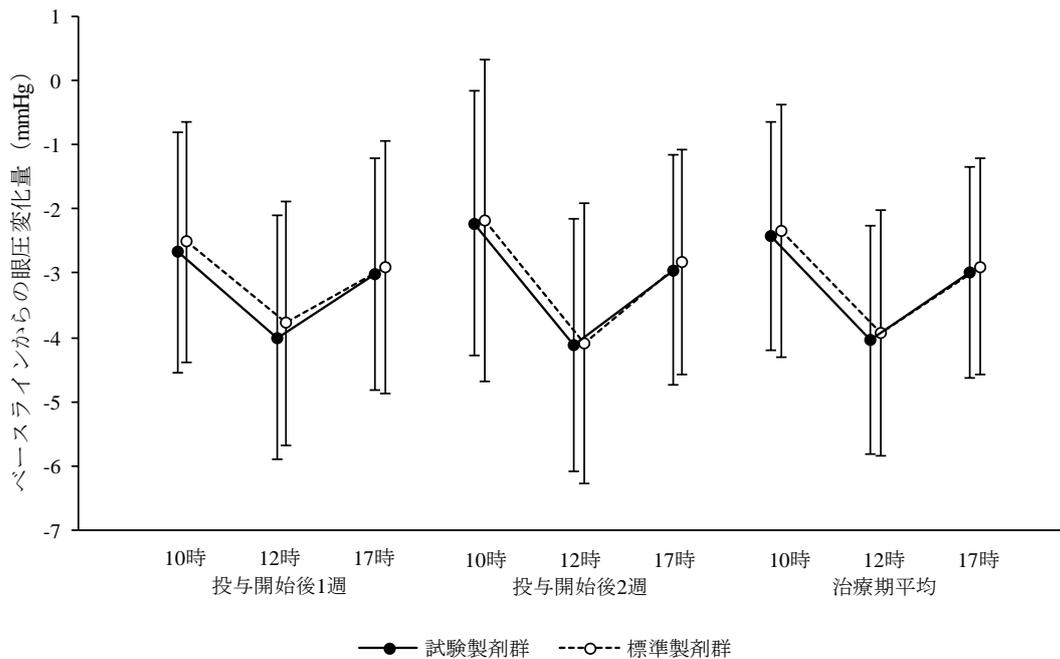


図 1 眼圧変化量の経時的推移図 (PPS)

社内資料

(2) 安全性

有害事象は、試験製剤群で 11 例 (19.3%) 21 件、標準製剤群で 14 例 (26.4%) 21 件認められた。これらの有害事象のうち、眼局所に発現した有害事象は、試験製剤群で 4 例 (7.0%) 13 件、標準製剤群で 6 例 (11.3%) 12 件であった。

治験薬との因果関係が否定されず副作用と判断された事象は試験製剤群で 3 例 (5.3%) 6 件、標準製剤群で 3 例 (5.7%) 4 件認められた。これらの副作用のうち、眼局所に発現した副作用は、試験製剤群で 2 例 (3.5%) 5 件、標準製剤群で 3 例 (5.7%) 4 件、その内訳は試験製剤群の眼瞼紅斑及び結膜充血が 1 例 (1.8%) 各 2 件、結膜出血が 1 例 (1.8%) 1 件、標準製剤群の点状角膜炎 2 例 (3.8%) 2 件、眼圧上昇が 1 例 (1.9%) 2 件であり、いずれも軽度であった。

なお、本治験期間を通じて重篤な有害事象および重篤な副作用は認められず、両製剤で特に臨床的差異は認められなかった。

IV. 結論

原発開放隅角緑内障（広義）患者又は高眼圧症を対象にプリモニジン酒石酸塩点眼液 0.1% 「NIT」とアイファガン点眼液 0.1% について投与後の眼圧値を指標とした治療学的同等性を検討した。その結果、両製剤は治療学的に同等であると判断された。また、安全性において臨床上特に問題はなかった。