

ヒアルロン酸 Na 点眼液 0.3%「ニットー」

－生物学的同等性に関する資料－

東亜薬品株式会社

1. 旧処方と先発医薬品の生物学的同等性

I. 目的

ヒアルロン酸 Na 点眼液 0.3%「ニットー」(旧処方) (1mL 中にヒアルロン酸ナトリウム 3mg 含有)の効能・効果は「シェーグレン症候群, スティーブンス・ジョンソン症候群, 眼球乾燥症候群(ドライアイ)等の内因性疾患および術後, 薬剤性, 外傷, コンタクトレンズ装用等による外因性疾患に伴う角結膜上皮障害」であるため, ヒアレイン点眼液 0.3% (製造販売元: 参天製薬株式会社)を標準製剤として, n-ヘプタノールおよび外科的手法により作製した角膜上皮損傷モデルに対する治療効果, および強制開瞼により作製したドライアイモデルに対する乾燥防止効果を比較することにより生物学的同等性を検討した。

II. ウサギを用いた実験的角膜上皮損傷モデル(n-ヘプタノール剥離)に対する治療効果

1. 方法

ウサギ[Kbs:JW (Healthy), 雄]に対して, 点眼麻酔後に右眼を脱臼させ, n-ヘプタノールを浸したろ紙を60秒間角膜上に付着させて角膜上皮損傷モデルを作製した。投与は角膜上皮損傷作製直後, 2, 4及び6時間後の1日4回, 同時刻並びに同回数で合計3日間, 右眼に被験物質[ヒアルロン酸 Na 点眼液 0.3%「ニットー」(旧処方)及び標準製剤]をマイクロピペットを用いて 50 μ L を眼球角膜上に投与した。対照群においても同様の頻度で生理食塩液を投与した。左眼は無処置とした。

損傷治癒効果は, 角膜上皮損傷作製直後, 6, 18, 24, 30, 42, 48, 54 および 66 時間後に, フルオレセインを用いて角膜の損傷部位を染色後, スリットランプで観察し, 角膜上皮損傷作製直後の面積に対する割合(角膜損傷面積率)(%)を算出し評価した。また, 直線台形法にて角膜損傷面積率—時間曲線下面積(AUC)を算出し評価した。各観察時点での角膜損傷面積率及びAUCに関して, Tukey型多重比較検定により各投与群間の比較を行った。

2. 結果

各群の角膜損傷面積率を図1に示した。

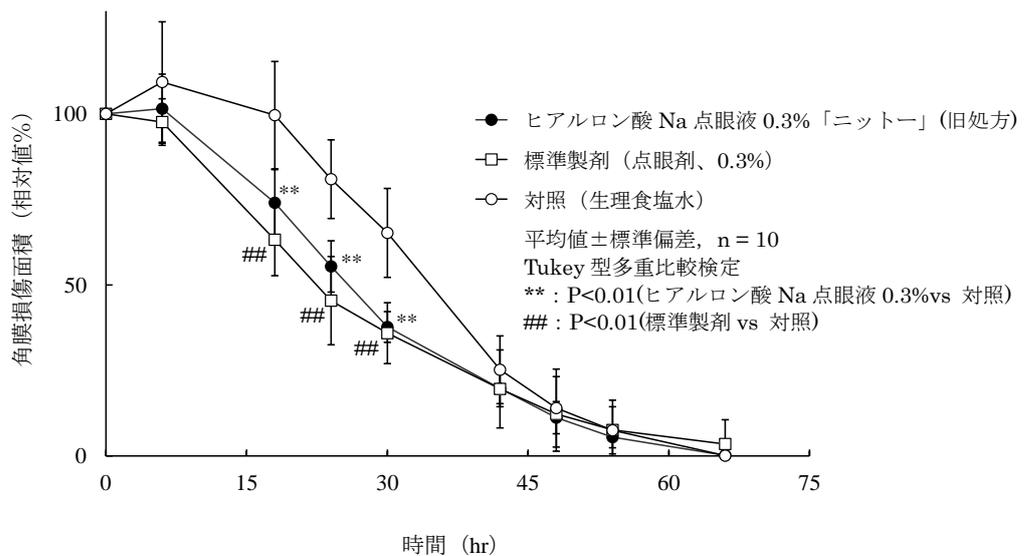


図1 角膜損傷面積率(n-ヘプタノール剥離)

統計解析の結果, 両剤ともに対照物質との間に有意な差が認められたが($p < 0.01$), 両製剤間では有意

な差は認められなかった。

III. ウサギを用いた実験的角膜上皮損傷モデル(外科的剥離)に対する治療効果

1. 方法

ウサギ[Kbs:JW (Healthy), 雄]に対して, 点眼麻酔後に右眼を脱臼させ, 生検用トレパンで一定の圧を加えながらマークを付けた. 外科用メスを用いて, マーク内の角膜上皮および角膜実質層の上層を剥離して角膜上皮損傷モデルを作製した. 角膜上皮損傷作製直後, 2, 4 及び 6 時間後の 1 日 4 回, 同時刻並びに同回数で合計 4 日間, 右眼に被験物質[ヒアルロン酸 Na 点眼液 0.3%「ニットー」(旧処方)及び標準製剤]をマイクロピペットを用いて 50 μ L を眼球角膜上に投与した. 対照群においても同様の頻度で生理食塩液を投与した. 左眼は無処置とした.

損傷治癒効果は, 角膜上皮損傷作製直後, 12, 24, 36, 48, 60, 72 および 84 時間後に, フルオレセインを用いて角膜の損傷部位を染色後, スリットランプで観察し, 角膜上皮損傷作製直後の面積に対する割合(角膜損傷面積率)(%)を算出し評価した. また, 直線台形法にて角膜損傷面積率—時間曲線下面積(AUC)を算出し評価した. 各観察時点での角膜損傷面積率及び AUC に関して, Tukey 型多重比較検定により各投与群間の比較を行った.

2. 結果

各群の角膜損傷面積率を図 2 に示した.

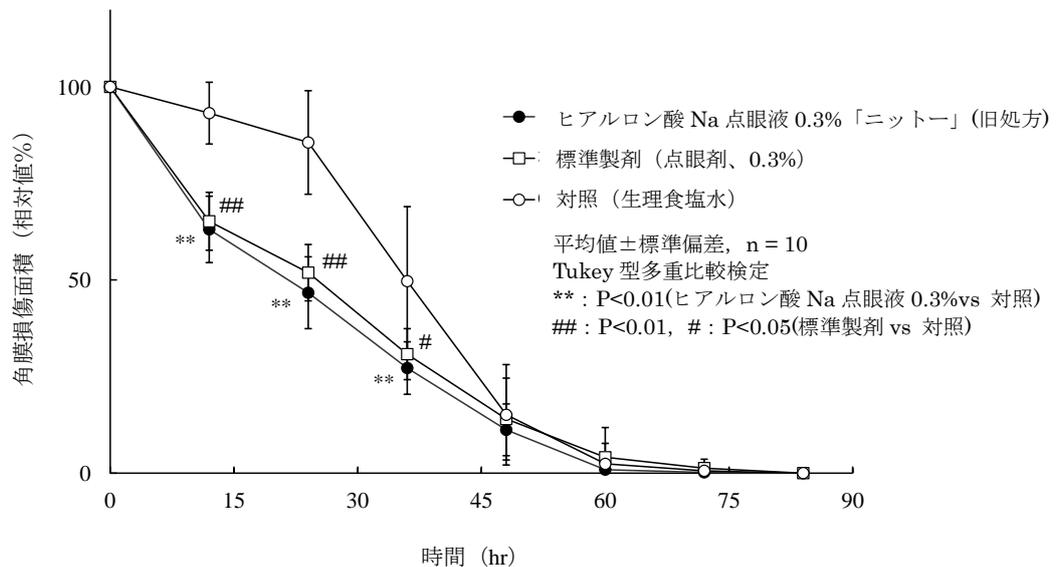


図 2 角膜損傷面積率(外科的剥離)

統計解析の結果, 両剤ともに対照物質との間に有意な差が認められたが($p<0.01$ または $p<0.05$), 両製剤間では有意な差は認められなかった.

IV. ウサギを用いたドライアイモデルによる乾燥防止効果

1. 方法

ウサギ[Kbs:JW (Healthy), 雄]に対して、全身麻酔後、ニトリル手袋の指部分を切断し、右眼球下に装着し強制的に開瞼させた。強制開瞼作製直後、ヒアルロン酸Na点眼液0.3%「ニットー」(旧処方)、標準製剤あるいは対照物質(生理食塩液)を100 μ L点眼投与し、3時間放置した。

乾燥防止効果は、強制開瞼3時間後に角膜上皮障害部位をメチレンブルーで染色し、角膜の抽出液中の色素吸光度を指標として評価した。吸光度についてTukey型多重比較検定により各投与群間の比較を行った。

2. 結果

各群の抽出液の吸光度を図3に示した。

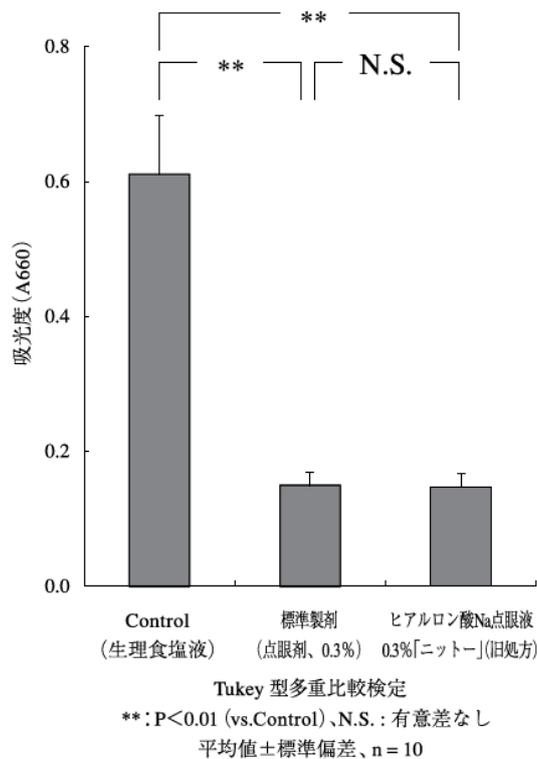


図3 ウサギを用いたドライアイモデルによる乾燥防止効果

統計解析の結果、両剤ともに対照物質との間に有意な差が認められたが(p<0.01)、両製剤間では有意な差は認められなかった。

V. 評価

以上の結果より、本試験において、ヒアルロン酸Na点眼液0.3%「ニットー」(旧処方)は、先発医薬品ヒアレイ点眼液0.3%と生物学的に同等であると判断された。

2 新処方と旧処方の生物学的同等性

I. 目的

ヒアルロン酸 Na 点眼液 0.3% 「ニットー」は東亜薬品株式会社で開発した医療用後発医薬品であり、眼球乾燥症候群（ドライアイ）やコンタクトレンズ装用等に伴う角結膜上皮障害の治療を目的とする点眼剤である。本薬は、製剤 1 mL 中に有効成分として精製ヒアルロン酸ナトリウムを 3 mg 含有する。今回、ヒアルロン酸ナトリウムの保水作用を指標に、*in vitro* 保水作用評価法を用いて本薬と旧処方品との生物学的同等性を検証した。

II. 方法

本試験は、「申請資料の信頼性の基準（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則第 43 条，昭和 36 年 2 月 1 日厚生省令第 1 号，平成 26 年 11 月 21 日厚生労働省令第 128 号改正）」を遵守して実施された。

一群あたり 18 枚のソフトコンタクトレンズ（SCL）を使用し、SCL 1 枚に試験製剤（ヒアルロン酸 Na 点眼液 0.3% 「ニットー」）あるいは標準製剤（旧処方品；ヒアロンサン点眼液 0.3%）を 20 分間隔で 20 μ L ずつ 4 回滴下した。初回滴下直後及び初回滴下後 180 分に滴下物を含む SCL 重量を測定し、初回滴下後 180 分時点における残存率を算出し、試験群間における残存率の差の 95%信頼区間を算出して同等性を評価した。同等性基準の許容域については、予試験の成績を基に-4.03～4.03%と設定した。

III. 結果及び評価

試験製剤群における初回滴下直後及び初回滴下後 180 分時点の SCL 重量は、それぞれ 47.04 ± 0.36 及び 40.97 ± 0.92 mg であった。同時点における標準製剤群の SCL 重量は、それぞれ 47.07 ± 0.33 及び 41.40 ± 1.11 mg であった。初回滴下後 180 分時点における水分残存率は、試験製剤群及び標準製剤群でそれぞれ 87.09 ± 1.78 及び $87.96 \pm 2.30\%$ であった。両試験群間の残存率の差の 95%信頼区間は-2.26～0.53%であり、予め設定した同等性基準の許容域を満たした。

試験製剤群及び標準製剤群の残存率の差は設定した同等性許容域の範囲内にあり、試験製剤と標準製剤の保水作用に差はみられなかった。したがって、ヒアルロン酸 Na 点眼液 0.3% 「ニットー」は旧処方品と生物学的に同等と判断した。

以上