

ラタノプロスト点眼液 0.005%「TOA」

－標準製剤との生物学的同等性試験に関する資料－

I. 目的

ラタノプロスト点眼液 0.005%「TOA」(1mL 中にラタノプロストとして 50 μ g 含有, 以下試験製剤とする)は眼局所適用製剤であり, バイオアベイラビリティが治療効果の指標とならない医薬品である. また, 効能・効果は「緑内障, 高眼圧症」であることより, キサラタン点眼液(販売元: ファイザー株式会社)を標準製剤として, 眼圧下降作用を比較することにより生物学的同等性を評価した.

II. 方法

本試験は, 「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 日付 医薬審第 487 号)」, 「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 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号)」(以下, 「同等性試験ガイドライン」という)に従い実施した.

本試験は, 健康成人男子 20 名を被験者とした 1 群 10 名の 2 群 2 期のクロスオーバー試験を実施した. 第 I 期投与 1 週間後に第 II 期の投与を行い(休薬期間 7 日間), 両製剤投与前日は観察期とし, 無投与時の眼圧値の変動を記録した. 治験薬は両眼に 1 滴ずつ投与した(表 1).

表 1 試験のデザイン

群	人数	第 I 期		休薬期間	第 II 期	
		観察期 (1 日目)	投与期(2 日目)		観察期 (1 日目)	投与期(2 日目)
A	10 名	無投与	標準製剤 (両眼) 1 滴/片眼	第 I 期の 投与後 7 日間	無投与	試験製剤 (両眼) 1 滴/片眼
B	10 名		試験製剤 (両眼) 1 滴/片眼			標準製剤 (両眼) 1 滴/片眼

眼圧は, 第 I 期及び第 II 期ともに, 投与期に投与前 2 時間, 投与後 2, 4, 6, 8, 10, 12, 22 及び 27 時間の 9 時点, 観察期には投与後 27 時間を除く投与期と同一時間の 8 時点で両眼測定した. 観察期の 22 時間は投与前 2 時間と兼用し, この時間の眼圧値を投与前(pre)の値とし, 計算上, 投与後 0 時間として扱った.

主要評価項目を薬物投与前後における最大眼圧差 (ΔP_{max}) 及び眼圧変化値-時間曲線下面積 (ΔAUC) とし, 副次的評価項目を標準製剤投与期, 試験製剤投与期及び観察期の各測定時点における眼圧値とした.

主要評価項目については, ΔP_{max} 及び ΔAUC の常用対数値を用いて両製剤の平均値の差の 90% 信頼区間を算出することとした. 副次的評価項目については, 22 時間までの測定時点ごとに対応のある t 検定{標準製剤(観察期-投与期), 試験製剤(観察期-投与期)及び標準製剤(投与期)-試験製剤(投与期)}を行った. なお, 副次的評価項目は同等性の評価には用いないこととした.

生物学的同等性の判定基準については, 「同等性試験ガイドライン」に準じて, ΔP_{max} 及

び ΔAUC の常用対数値について、両製剤の平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判断することとした。

III. 結果

試験は被験者総数20名で開始したが、被験者1名より第I期投与後に自己都合による治験参加の辞退申し出があったため、治験から除外し、以後19名で実施した。

治験期間を通じて有害事象の発現は認められず、安全性に問題はなかった。

両製剤の観察期及び投与期の平均眼圧値の推移を図1に、各時点における観察期と投与期の眼圧変化値の推移を図2に、主要評価項目である ΔP_{max} 及び ΔAUC の平均値及び標準偏差を表2に示した。両製剤の ΔP_{max} 及び ΔAUC の常用対数より算出した平均値の差の90%信頼区間は、それぞれ $\log(0.93) \sim \log(1.20)$ 及び $\log(0.84) \sim \log(1.23)$ であり、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。

なお、副次的評価項目について、投与期の眼圧値は観察期の眼圧値との比較において、4時間～22時間では標準製剤と試験製剤ともに有意差が認められ、有意な眼圧下降作用が確認された。また、投与期における標準製剤と試験製剤の比較においては、4時間～22時間では有意差は認められなかった。

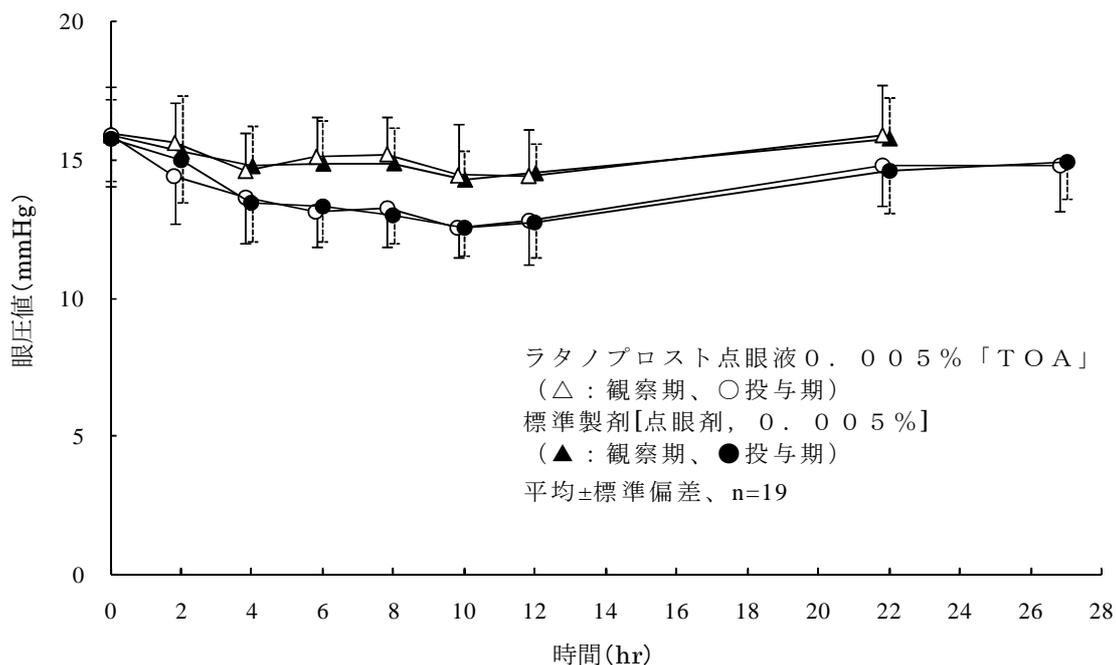


図1 眼圧変化の推移

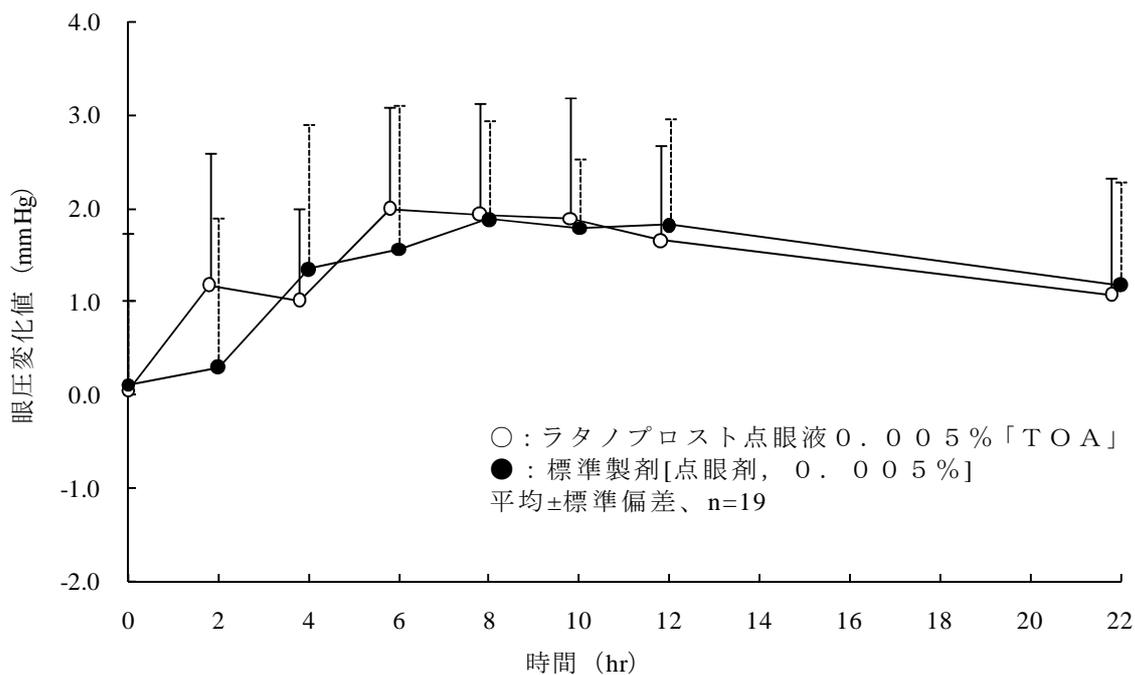


図 2. 眼圧変化の推移

表 2 最低眼圧差 (ΔP_{max}) 及び眼圧変化値－時間曲線下面積 (ΔAUC)

	最大眼圧差 (mmHg)	眼圧変化値－時間曲線下面積 (mmHg・hr)
ラタノプロスト点眼液 0.005%「TOA」	4.73 ± 1.27	32.56 ± 14.71
標準製剤 (点眼剤, 0.005%)	4.61 ± 1.67	32.78 ± 15.02

(平均値 ± 標準偏差, n=19)

以上の結果より, ラタノプロスト点眼液 0.005%「TOA」は標準製剤と生物学的に同等であると判断された。

以上