

ミドレフリンP点眼液
生物学的同等性に関する資料

－薬効薬理に関する資料－

日東メディック株式会社

I. 要旨

ミドレフリン P 点眼液（以下、試験製剤）は、1 mL 中トロピカミド 5mg・フェニレフリン塩酸塩 5mg を含有する製剤である。先発医薬品であるミドリン P 点眼液（参天製薬株式会社：以下、標準製剤）との生物学的同等性を検証するため、「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（平成 9 年 12 月 22 日付 医薬審第 487 号，平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号 一部改正）」（以下、合わせて「同等性試験ガイドライン」という）にある投与後の血中薬物濃度の比較による生物学的同等性試験ではなく、作用部位である眼の瞳孔径を指標として、最大瞳孔径差及び瞳孔径差－時間曲線下面積の比較試験により生物学的同等性を評価した。

II. ウサギにおける散瞳効果

[試験方法]

①検体

試験製剤：ミドレフリン P 点眼液

標準製剤：ミドリン P 点眼液

②試験対象と投与方法

Kbl: JW(SPF)雄性ウサギについて、2 群 2 期 (1 群 10 匹) のクロスオーバー法にて実施し、1 回目と 2 回目の休薬期間は 13 日間とした。投与量は 50 μ L/片眼とし、右眼に試験製剤または標準製剤、左眼に生理食塩液を単回強制点眼投与した。強制点眼投与したウサギについては、一定の照明 (400~600lx) 下で、電子デジタルノギスを用いて、瞳孔径 (長径) を測定した。

③測定時点

投与前、点眼後 0.25、0.5、1、1.5、2、4、8、12 及び 24 時間

[評価項目]

①最大瞳孔径差(mm)

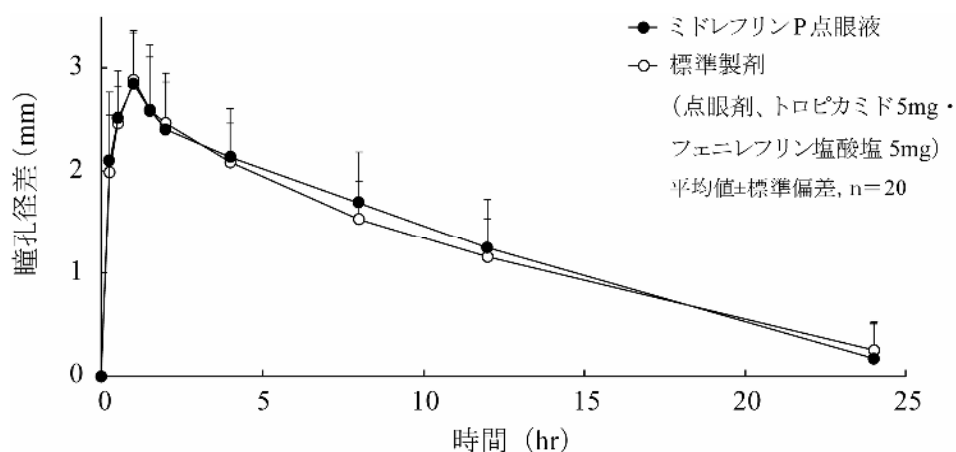
②瞳孔径測定時間内における瞳孔径差－時間曲線下面積 (以下、AUC_(0-24h)) (mm・hr)

[結果]

各投与群の最大瞳孔径差及び AUC_(0-24h)を以下に示す。

	最大瞳孔径差 (mm)	AUC _(0-24h) (mm・hr)
ミドレフリン P 点眼液	2.86±0.49	31.41±8.77
標準製剤 (点眼剤、トロピカミド 5mg・フェニレフリン塩酸塩 5mg)	2.92±0.45	30.27±6.80

(平均値±標準偏差、n=20)



[結論]

試験製剤投与群と標準製剤投与群において、最大瞳孔径差及び $AUC_{(0-24h)}$ の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、それぞれ $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、同等性試験ガイドラインの判定基準に適合した。

以上の結果より、ミドレフリンP点眼液は、標準製剤と生物学的に同等であると判断された。

Ⅲ. ヒトに対する散瞳効果

[試験方法]

①検体

試験製剤：ミドレフリンP点眼液

標準製剤：ミドリンP点眼液

②試験対象と投与方法

日本人健康成人男性について、2群2期（1群10名）のクロスオーバー法にて実施し、1回目と2回目の休薬期間は7日間以上とした。投与量は1滴/片眼とし、右眼に試験製剤または標準製剤を点眼投与した。一定の光度の下で、瞳孔径測定器を用いて、投与眼の瞳孔径を測定した。

③測定時点

投与前、点眼後10、20、30、40、50、60、90分及び投与後2、3、4、6、8、10時間

[評価項目]

①最大瞳孔径差(mm)

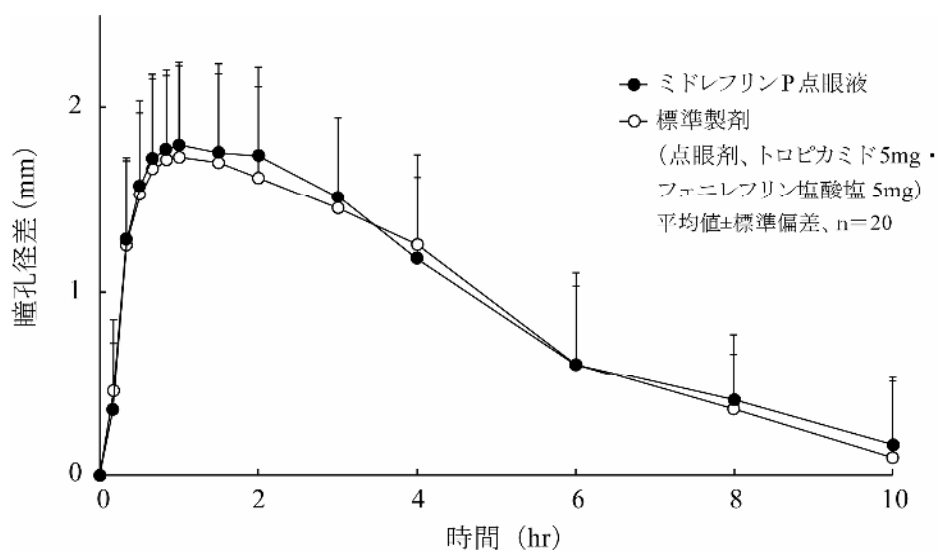
②瞳孔径測定時間内における瞳孔径差-時間曲線下面積（以下、 $AUC_{(0-10h)}$ ）(mm・hr)

[結果]

各投与群の最大瞳孔径差及び $AUC_{(0-10h)}$ を以下に示す。

	最大瞳孔径差 (mm)	$AUC_{(0-10h)}$ (mm・hr)
ミドレフリンP点眼液	1.84 ± 0.45	9.377 ± 3.173
標準製剤 (点眼剤、トロピカミド 5mg・フェニレフリン塩酸塩 5mg)	1.82 ± 0.49	9.254 ± 3.776

(平均値±標準偏差、n=20)



[結論]

試験製剤投与群と標準製剤投与群において、最大瞳孔径差及び $AUC_{(0-10h)}$ の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、それぞれ $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、同等性試験ガイドラインの判定基準に適合した。

以上の結果より、ミドレフリンP点眼液は、標準製剤と生物学的に同等であると判断された。