

タフチモ配合点眼液「NIT」の
生物学的同等性試験(社内資料)

東亜薬品株式会社

社内資料

I. 目的

タプコム配合点眼液若しくはその他のプロスタグランジン関連薬 / β 遮断薬配合剤を使用している又はプロスタグランジン関連薬及び β 遮断薬を併用している原発開放隅角緑内障（広義）患者又は高眼圧症を対象に、タフチモ配合点眼液「NIT」（試験製剤）とタプコム配合点眼液（標準製剤）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 日付医薬審第 487 号（一部改正：令和 2 年 3 月 19 日付薬生薬審発 0319 第 1 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：タフチモ配合点眼液「NIT」 標準製剤：タプコム配合点眼液
治験デザイン	<p>多施設共同，評価者遮蔽，無作為化，実薬対照，クロスオーバー比較</p> <p> <small>*: 前治療薬としてタプロス点眼液 0.0015% 1 日 1 回 + チモロール点眼液 0.5% 1 日 2 回の併用療法を導入期開始 (Visit1) の 4 週以上前から継続している場合，導入期を一部省略し，Visit2 を導入期 1 週，Visit3 を導入期 2 週に実施することができることとした。</small> </p>
対象	タプコム配合点眼液若しくはその他のプロスタグランジン関連薬 / β 遮断薬配合剤を使用している，又はプロスタグランジン関連薬及び β 遮断薬を併用している原発開放隅角緑内障（広義）患者又は高眼圧症
用法・用量	試験製剤又は標準製剤 [いずれも 1mL 中にタフルプロスト 15 μ g 及びチモロールマレイン酸塩 6.83mg (チモロールとして 5mg) 含有] を両眼に 1 日 1 回 (10 時)，1 回 1 滴点眼投与する。
投与期間	第 I 期及び第 II 期いずれも 5 週間
主な観察・検査項目	眼圧，視力検査，細隙灯顕微鏡検査，隅角検査，眼底検査，視野検査，血圧・脈拍数，臨床検査，有害事象，血漿中チモロール濃度* *: 薬物濃度測定用採血を実施する施設の被験者のみを対象とした
同等性の判定	第 I 期又は第 II 期の点眼前 (10 時) におけるベースラインからの眼圧変化量について，製剤間差の 95% 信頼区間が許容域 ± 1.0 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 120 例 (試験製剤群：60 例，標準製剤群：60 例)

III. 結果

本治験では121例(A群:61例, B群:60例)が被験者として割り付けられ治験薬が投与された。被験者121例中, B群の2例が第I期で治験中止となり, A群の1例及びB群の1例が第II期で治験中止となった(表2)。

表2 試験中止例の内訳

群	被験者識別コード	期	中止理由
A群	4312-002	第II期	有害事象が発現し, 治験責任医師又は治験分担医師が中止すべきと判断した
B群	4314-004	第I期	有害事象が発現し, 治験責任医師又は治験分担医師が中止すべきと判断した
	4324-005	第I期	被験者が中止を申し出た
	4327-001	第II期	被験者が中止を申し出た

治験薬を投与された被験者121例中, 第I期中止となったB群の2例を除く119例がPPS(治験実施計画書に適合した解析対象集団)として採用され, 治験薬を投与された全121例が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。

また, 19例(A群:10例, B群:9例)に対して血漿中チモロール濃度測定用採血を行った。

(1) 生物学的同等性

本治験結果の概要を表3に示した。また, 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を対象とした第I期又は第II期の点眼前(10時)におけるベースラインからの眼圧変化量の製剤間差[最小2乗平均(95%信頼区間)]は, -0.13 ($-0.33 \sim 0.07$) mmHgと同等性の基準とした ± 1.0 mmHgの範囲内であり, 同等性が検証された。

表3 本治験結果の概要(単位:mmHg)

	試験製剤 (タフチモ配合点眼液 「NIT」) [#]	標準製剤 (タブコム配合点眼液) ^{##}
ベースライン10時 ^{###}	15.46 ± 2.53	
治療期10時 (治療期4週及び5週の平均)	15.18 ± 2.51	15.35 ± 2.48
眼圧変化量	-0.22 ± 1.38	-0.10 ± 1.49
製剤間差 [95%信頼区間]	-0.13 [$-0.33 \sim 0.07$]	

(平均値±標準偏差, [#]n=117, ^{##}n=118, ^{###}n=119)

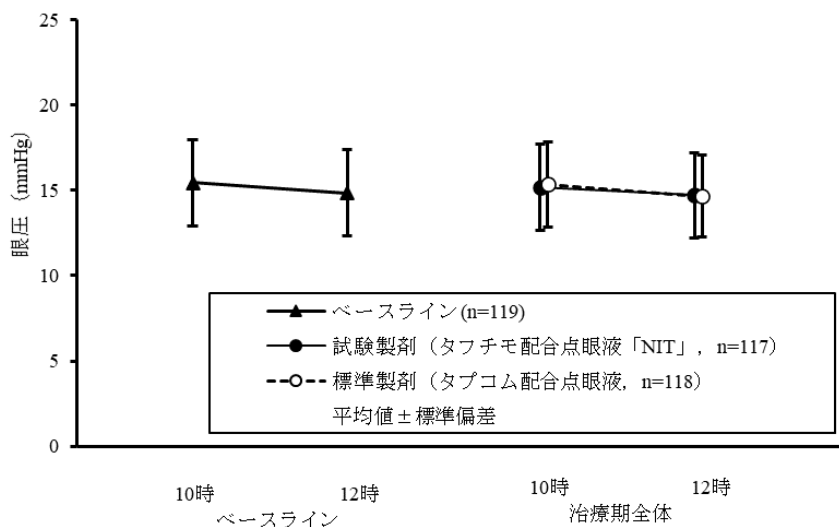


図 1 眼圧の経時的推移図 (PPS)

(2) 安全性

有害事象は、試験製剤で 21 例 (17.6%) 26 件、標準製剤で 21 例 (17.4%) 35 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で 16 例 (13.4%) 18 件、標準製剤で 15 例 (12.4%) 21 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で 9 例 (7.6%) 11 件、標準製剤で 9 例 (7.4%) 13 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、試験製剤で 9 例 (7.6%) 11 件、標準製剤で 8 例 (6.6%) 11 件であった。その内訳は、試験製剤の点状角膜炎 3 例 (2.5%) 4 件、結膜充血 3 例 (2.5%) 3 件、眼瞼紅斑、眼痛、角膜炎、眼そう痒症各 1 例 (0.8%) 1 件、標準製剤の結膜充血 5 例 (4.1%) 5 件、点状角膜炎、眼瞼紅斑各 2 例 (1.7%) 2 件、角膜びらん、視神経乳頭出血各 1 例 (0.8%) 1 件であった。これらの副作用は、持続及び消失に至った軽度のものであり、治験の中止には至らなかった。

治験の中止に至った有害事象は、標準製剤で 2 例 (1.7%) 2 件認められた。

また、重篤な有害事象は、試験製剤で痔瘻 1 例 (0.8%) 1 件が認められた。

なお、本治験期間を通じて重篤な副作用は認められなかった。

また、導入期において重篤な有害事象が 1 例 2 件認められた。

それ以外の診察、その他の検査について臨床的に問題となる所見及び重要な異常は認められなかった。

(3) 薬物動態

薬物濃度測定用採血を実施可能な被験者のみを対象として実施した。導入期 5 週 (Visit3) の 10 時及び 12 時における血漿中チモロール濃度 (平均値 ± 標準偏差, 以下同様) は、 $0.2629 \pm 0.2412\text{ng/mL}$ 及び $1.0321 \pm 0.7097\text{ng/mL}$ であった。第 I 期又は第 II 期 5 週 (Visit5 及び 7) の 10 時及び 12 時における血漿中チモロール濃度は、試験製剤で $0.1082 \pm 0.1449\text{ng/mL}$ 及び $0.8589 \pm 0.4636\text{ng/mL}$ 、標準製剤で $0.0880 \pm 0.1071\text{ng/mL}$ 及び

0.7223 ± 0.3797ng/mL であった.

IV. 結論

タプコム配合点眼液若しくはその他のプロスタグランジン関連薬 / β 遮断薬配合剤を使用している又はプロスタグランジン関連薬及び β 遮断薬を併用している原発開放隅角緑内障(広義)患者又は高眼圧症を対象に、タフチモ配合点眼液「NIT」とタプコム配合点眼液について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、安全性において临床上特に問題はなかった。