

チモロール XE 点眼液 0.5%「ニットー」

－標準製剤との生物学的同等性試験に関する資料－

I. 目的

チモロール XE 点眼液 0.5%「ニットー」(1mL 中にチモロールとして 5.0mg 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, チモプトール®XE 点眼液 0.5%(製造販売元:MSD 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 58 名を無作為に割り付け, 観察期及び治験薬投与期からなる非盲検並行群間比較法により検証した. 実施医療機関の治験実施体制を考慮し, 複数回に分けて実施した(表 1, 2, 3).

なお, 治験期間中, 標準製剤投与群の 1 例(A10)が治験薬投与前に辞退したことにより, 治験を完了した 57 例を生物学的同等性評価の対象とした.

表 1 試験のデザイン(1回目)

群	例数	被験者番号	観察期 (1日目)	投与期(2日目)
A	10	A01~A10	無投与	標準製剤 (両眼) 1滴/片眼
B	10	B11~B20		試験製剤 (両眼) 1滴/片眼

表 2 試験のデザイン(2回目)

群	例数	被験者番号	観察期 (1日目)	投与期(2日目)
C	10	C01~C10	無投与	標準製剤 (両眼) 1滴/片眼
D	10	D21~D30		試験製剤 (両眼) 1滴/片眼

表 3 試験のデザイン(3回目)

群	例数	被験者番号	観察期 (1日目)	投与期(2日目)
C	9	C11~C19	無投与	標準製剤 (両眼) 1滴/片眼
D	9	D31~D39		試験製剤 (両眼) 1滴/片眼

眼圧測定時期は以下の通りとした。

観察期:0 時間, 1, 2, 4, 6, 9, 12 時間後(計 7 時点)

投与期:投与前, 投与後 1, 2, 4, 6, 9, 12, 24 時間(計 8 時点)

生物学的同等性判定のパラメータを, 各測定時点における観察期眼圧値と投与期眼圧値の差(ΔP)の最大値(最大眼圧降下値: ΔP_{max})及び観察期眼圧値-時間曲線下面積と投与期眼圧下降値-時間曲線下面積の差(ΔAUC)とした。

III. 結果

標準製剤を投与された 28 例中 4 例 4 件に有害事象の発現が認められた。結膜充血は 2 例に発現し, いずれも軽度で処置なく消失し, 治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」とされた。総ビリルビン上昇は 2 例に発現し, いずれも軽度で処置なく, 追跡調査で消失及び軽快が確認され, 治験薬との因果関係は「関連ないともいえない」と判定された。

標準製剤投与群で発現した有害事象は, いずれも非重篤で消失及び軽快が確認されており, また試験製剤投与群に有害事象の発現が認められなかったことから, 安全性に問題ないと考えられた。

両製剤の観察期及び投与期の平均眼圧値の推移を図 1, 2 に, 各時点における観察期と投与期の眼圧降下値の推移を図 3 に, 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 の未変換値の平均値の差の 90%信頼区間は, それぞれ $-0.2067 \sim 0.0330$ 及び $-0.2124 \sim 0.1389$ であった。

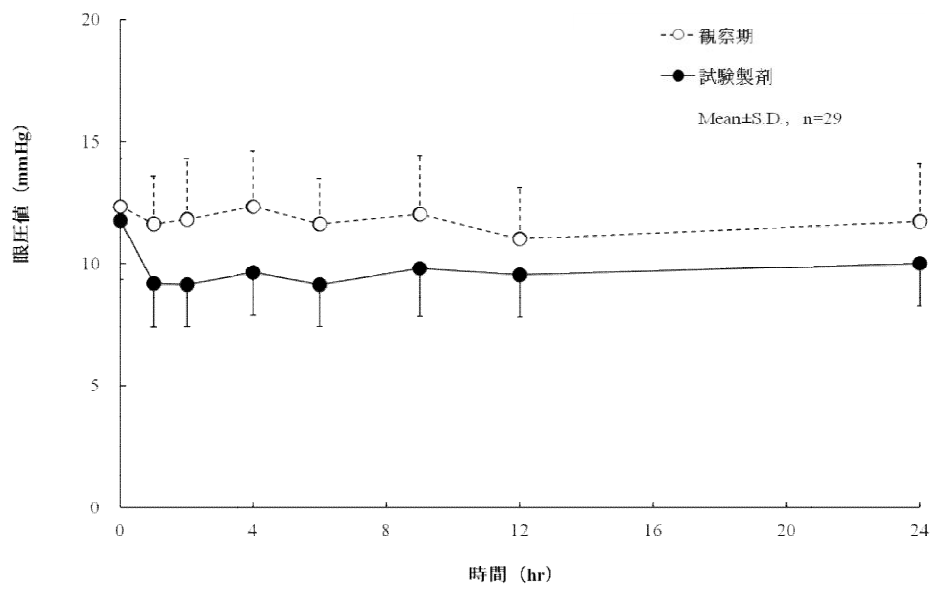


図 1 平均眼圧値の推移(試験製剤群)
平均±標準偏差, n=29

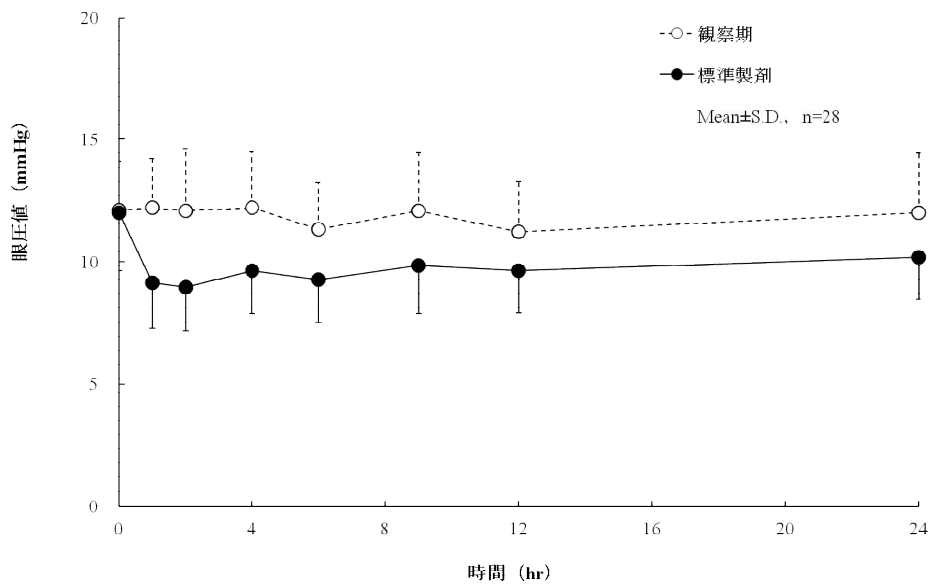


図 2 平均眼圧値の推移(標準製剤群)
平均±標準偏差, n=28

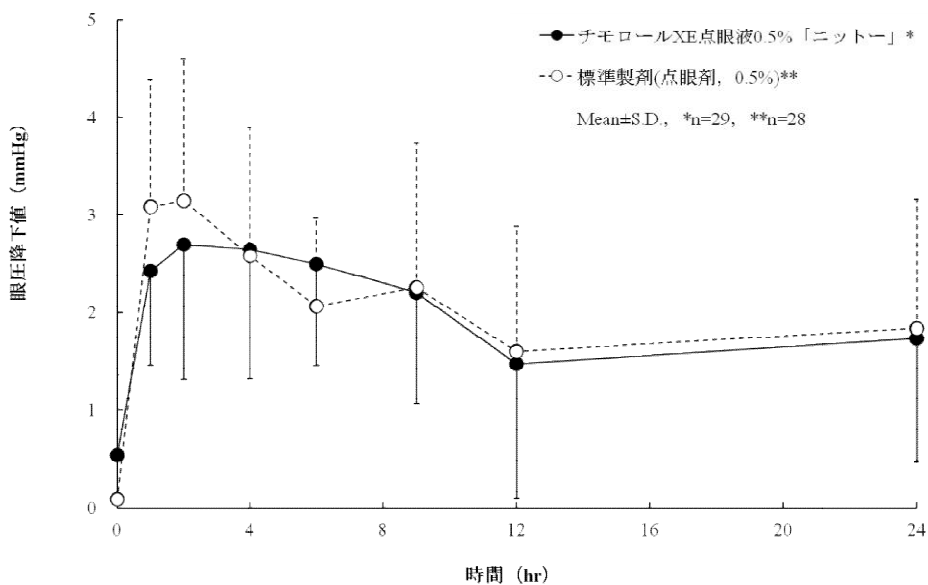


図3 眼圧降下値の推移

表2 最大眼圧降下値 (ΔP_{max}) 及び眼圧降下値-時間曲線下面積 (ΔAUC)

	最大眼圧降下値 (mmHg)	眼圧降下値- 時間曲線下面積 (mmHg · hr)
チモロールXE点眼液 0.5%「ニットー」*	3.6 ± 1.0	46.4 ± 20.8
標準製剤 (点眼剤, 0.5%)**	3.9 ± 1.2	48.0 ± 19.6

(平均値 ± 標準偏差, n=29*, n=28**)

以上の結果より、チモロール XE 点眼液 0.5%「ニットー」は標準製剤と生物学的に同等であると判断された。

以上