

チモロール点眼液 0.25%「ニットー」

チモロール点眼液 0.5%「ニットー」

- 生物学的同等性試験に関する資料 -

I チモロール点眼液 0.25%「ニットー」の生物学的同等性試験

1. 薬効薬理試験(ウサギ水負荷眼圧上昇モデル)

1-1. 目的

ウサギ水負荷眼圧上昇モデルを対象に、チモロール点眼液 0.25%「ニットー」(試験製剤)とチモプトール点眼液 0.25%(標準製剤)の眼圧値を指標とした生物学的同等性を検討する。

1-2. 方法

N.Z.W.系雄性ウサギ 24羽を各群の眼圧がほぼ一定になるよう1群 8羽の3群に群分けを行い、片眼に被験物質(標準製剤, 試験製剤又は試験製剤基剤)を 100 μ L 単回点眼投与した。被験物質投与後 5分に蒸留水を 150 mL 負荷した。眼圧は水負荷前(安静時), 水負荷後 0.5, 1, 1.5, 2, 3 及び 4 時間に測定した。

1-3. 結果

試験結果の概要を表 1 に示した。また、眼圧の推移を図 1 に示した。

標準製剤投与群を対照群として Dunnett 多重比較検定を行った結果、試験製剤基剤投与群は標準製剤投与群に対して水負荷後 0.5, 1, 1.5 時間の眼圧値に有意差が認められた。標準製剤投与群と試験製剤投与群の間にはいずれの測定時点の眼圧値においても有意差は認められず、両剤は生物学的に同等であると判断した。

表 1 試験結果の概要(単位:mmHg)

投与群	眼圧測定時間(hr)						
	pre	0.5	1	1.5	2	3	4
標準製剤 (n=8)	14.0 \pm 0.3	18.2 \pm 1.6	16.6 \pm 0.9	14.4 \pm 0.5	14.1 \pm 0.7	13.5 \pm 0.6	14.1 \pm 0.5
試験製剤 (n=8)	14.0 \pm 0.4	18.5 \pm 1.9	16.0 \pm 1.3	14.6 \pm 0.7	14.2 \pm 0.8	13.7 \pm 0.5	13.7 \pm 0.5
試験製剤基剤 (n=8)	14.0 \pm 0.5	22.3 \pm 2.0*	20.9 \pm 2.7*	17.7 \pm 2.2*	14.5 \pm 1.1	14.0 \pm 0.3	14.2 \pm 0.6

平均値 \pm 標準偏差, *:p<0.01(vs.標準製剤投与群)

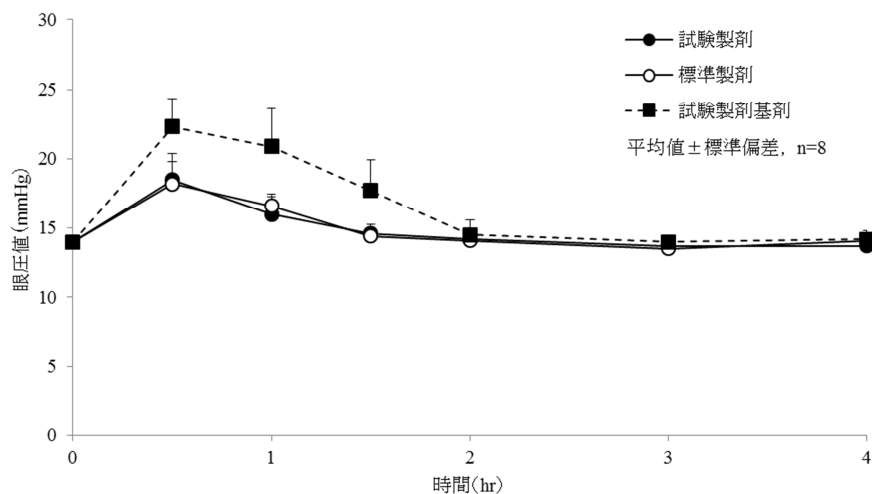


図 1 眼圧の推移

2. 薬物動態試験(ウサギ眼房水中チモロール濃度測定)

2-1. 目的

チモロール点眼液 0.25%「ニットー」(試験製剤)とチモプトール点眼液 0.25%(標準製剤)の眼組織移行性を点眼投与後 30 分のウサギ眼房水中チモロール濃度を指標として比較する。

2-2. 方法

日本白色種雄性ウサギに対して、左眼に試験製剤、右眼に標準製剤をそれぞれ 50 μ L ずつ単回点眼投与した。

点眼投与後 30 分にペントバルビタールナトリウム水溶液 (64.8 mg/mL) 麻酔下で両眼の眼房水を採取した。採取した眼房水中のチモロール濃度をバリデートされた方法を用いて測定した。

測定した眼房水中チモロール濃度について、Student の t 検定もしくは Aspin-Welch の t 検定にて統計解析を実施した。

2-3. 結果

点眼投与後 30 分の眼房水中チモロール濃度を図 2 に示した。

点眼投与後 30 分の眼房水中チモロール濃度は、試験製剤群及び標準製剤群でそれぞれ 1298.7 \pm 725.6 ng/mL 及び 1197.7 \pm 664.2 ng/mL であった。

統計解析の結果、両剤の点眼後 30 分の眼房水中チモロール濃度に有意差は認められず、両剤の点眼投与後 30 分のウサギ眼房水中チモロール濃度は同等であると判断した。

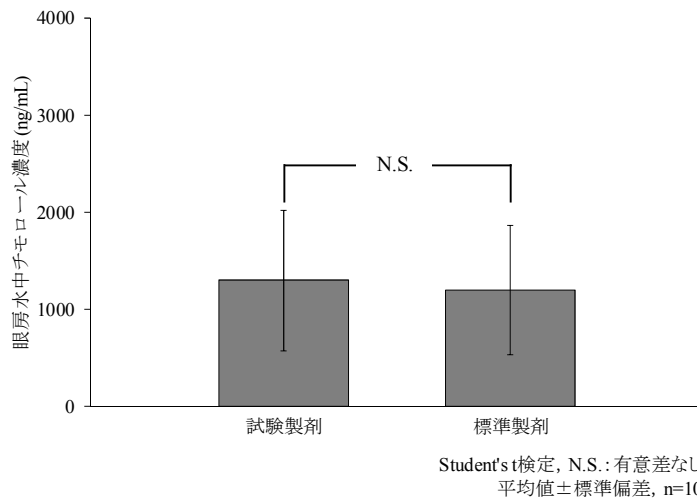


図 2-3.1 点眼投与後 30 分のウサギ眼房水中チモロール濃度

3. 結論

ウサギ水負荷眼圧上昇モデルを対象に、チモロール点眼液 0.25%「ニットー」(試験製剤)とチモプトール点眼液 0.25%(標準製剤)の眼圧値を指標とした生物学的同等性を検討した。その結果、いずれの測定時点においても有意差は認められず、両剤は生物学的に同等であると判断した。

また、試験製剤と標準製剤の眼組織移行性を点眼投与後 30 分のウサギ眼房水中チモロール濃度を指標として比較した。その結果、有意差は認められず、両剤の眼組織移行性は同等であると判断した。

II チモロール点眼液 0.5%「ニットー」の生物学的同等性試験

1. 薬効薬理試験(ウサギ水負荷眼圧上昇モデル)

1-1. 目的

ウサギ水負荷眼圧上昇モデルを対象に、チモロール点眼液 0.5%「ニットー」(試験製剤)とチモプトール点眼液 0.5%(標準製剤)の眼圧値を指標とした生物学的同等性を検討する。

1-2. 方法

N.Z.W.系雄性ウサギ 24羽を各群の眼圧がほぼ一定になるよう1群 8羽の3群に群分けを行い、片眼に被験物質(標準製剤, 試験製剤又は試験製剤基剤)を100 μ L 単回点眼投与した。被験物質投与後5分に蒸留水を150 mL 負荷した。眼圧は水負荷前(安静時), 水負荷後0.5, 1, 1.5, 2, 3 及び4時間に測定した。

1-3. 結果

試験結果の概要を表2に示した。また、眼圧の推移を図3に示した。

標準製剤投与群を対照群として Dunnett 多重比較検定を行った結果、試験製剤基剤投与群は標準製剤投与群に対して水負荷後0.5, 1, 1.5, 2時間の眼圧値に有意差が認められた。標準製剤投与群と試験製剤投与群の間にはいずれの測定時点の眼圧値においても有意差は認められず、両剤は生物学的に同等であると判断した。

表2 試験結果の概要(単位:mmHg)

投与群	眼圧測定時間(hr)						
	pre	0.5	1	1.5	2	3	4
標準製剤 (n=8)	14.0 \pm 0.3	17.0 \pm 1.4	16.2 \pm 1.6	14.9 \pm 1.2	13.5 \pm 0.8	14.1 \pm 0.7	13.7 \pm 0.4
試験製剤 (n=8)	14.0 \pm 0.5	18.5 \pm 1.9	15.4 \pm 1.3	14.2 \pm 1.0	13.2 \pm 0.9	13.8 \pm 0.5	13.7 \pm 0.4
試験製剤基剤 (n=8)	13.9 \pm 0.5	21.1 \pm 2.3*	19.7 \pm 2.6*	17.2 \pm 1.1*	14.4 \pm 0.6*	13.8 \pm 0.2	13.9 \pm 0.5

平均値 \pm 標準偏差, *:p<0.01(vs.標準製剤投与群)

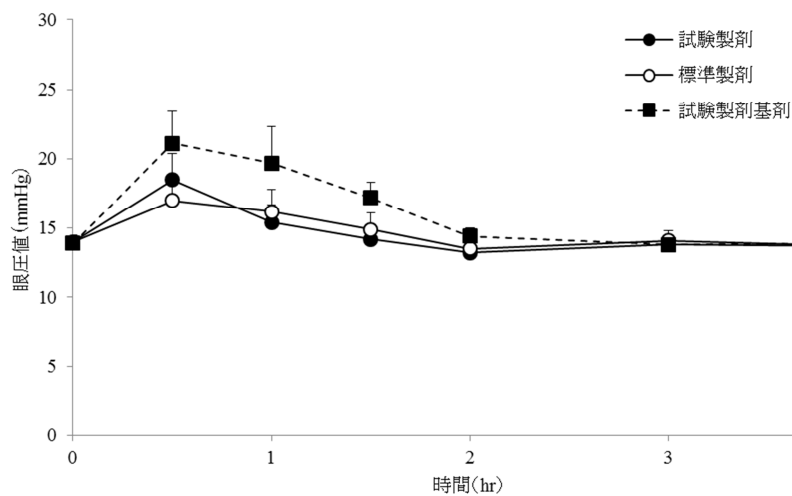


図3 眼圧の推移

2. 薬物動態試験(ウサギ眼房水中チモロール濃度測定)

2-1. 目的

チモロール点眼液 0.5%「ニットー」(試験製剤)とチモプトール点眼液 0.5%(標準製剤)の眼組織移行性を点眼投与後 30 分のウサギ眼房水中チモロール濃度を指標として比較する。

2-2. 方法

日本白色種雄性ウサギに対して、左眼に試験製剤、右眼に標準製剤をそれぞれ 50 μ L ずつ単回点眼投与した。

点眼投与後 30 分にペントバルビタールナトリウム水溶液 (64.8 mg/mL) 麻酔下で両眼の眼房水を採取した。採取した眼房水中のチモロール濃度をバリデートされた方法を用いて測定した。

測定した眼房水中チモロール濃度について、Student の t 検定もしくは Aspin-Welch の t 検定にて統計解析を実施した。

2-3. 結果

点眼投与後 30 分の眼房水中チモロール濃度を図 4 に示した。

点眼投与後 30 分の眼房水中チモロール濃度は、試験製剤群及び標準製剤群でそれぞれ 2094.9 \pm 698.3 ng/mL 及び 1859.5 \pm 884.5 ng/mL であった。

統計解析の結果、両剤の点眼後 30 分の眼房水中チモロール濃度に有意差は認められず、両剤の点眼投与後 30 分のウサギ眼房水中チモロール濃度は同等であると判断した。

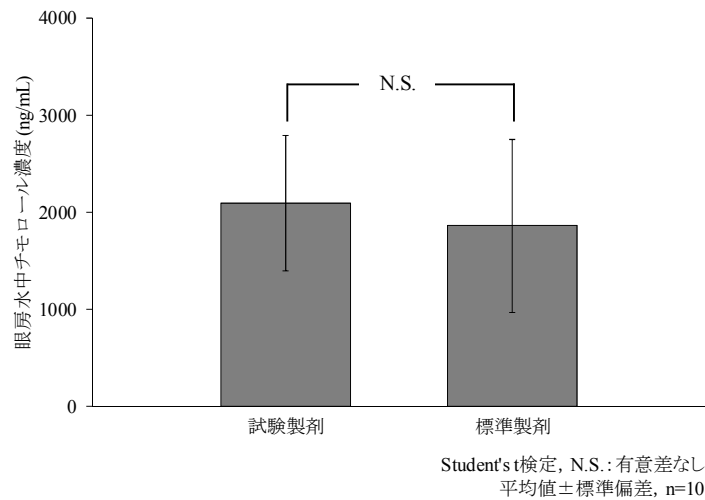


図 4 点眼投与後 30 分のウサギ眼房水中チモロール濃度

3. 結論

ウサギ水負荷眼圧上昇モデルを対象に、チモロール点眼液 0.5%「ニットー」(試験製剤)とチモプトール点眼液 0.5%(標準製剤)の眼圧値を指標とした生物学的同等性を検討した。その結果、いずれの測定時点においても有意差は認められず、両剤は生物学的に同等であると判断した。

また、試験製剤と標準製剤の眼組織移行性を点眼投与後 30 分のウサギ眼房水中チモロール濃度を指標として比較した。その結果、有意差は認められず、両剤の眼組織移行性は同等であると判断した。