

社内資料

トラチモ配合点眼液「ニッター」の
生物学的同等性試験(社内資料)

東亜薬品株式会社

I. 目的

デュオトラバ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、トラチモ配合点眼液「ニットー」（試験製剤）とデュオトラバ配合点眼液（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。また、両剤の血漿中チモロール濃度についても比較する。

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、「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 日付薬食審査発第 0229 第 10 号一部改正）」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多施設共同治験により実施した。

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：トラチモ配合点眼液「ニットー」 標準製剤：デュオトラバ配合点眼液
治験デザイン	<p>多施設共同，部分遮蔽，無作為化，実薬対照，クロスオーバー比較</p>
対象	デュオトラバ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 中にトラボプロスト 40 μ g 及びチモロールマレイン酸塩 6.8mg (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，眼底検査，視野検査，血圧・脈拍数，臨床検査，有害事象
生物学的同等性の判定	第 I 期又は第 II 期の 10 時における眼圧変化量について，製剤間差の 95% 信頼区間が ± 1.0 mmHg に含まれる場合，同等性が検証できることとした。
目標被験者数	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

本治験結果の概要を表 2 に示した。

本治験では 143 例 (A 群:71 例, B 群:72 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 143 例中, A 群の 1 例及び B 群の 3 例が第 I 期で治験中止となり, A 群の 1 例が第 II 期で治験中止となった。

治験薬を投与された被験者 143 例中, 第 I 期で中止となった A 群の 1 例及び B 群の 3 例を除く 139 例が PPS (治験実施計画書に適合した解析対象集団) 及び FAS (最大の解析対象集団) として採用され, 治験薬を投与された全 143 例が Safety (安全性解析対象集団) として採用された。

(1) 生物学的同等性

眼圧の経時的推移図を図 1 に示した。

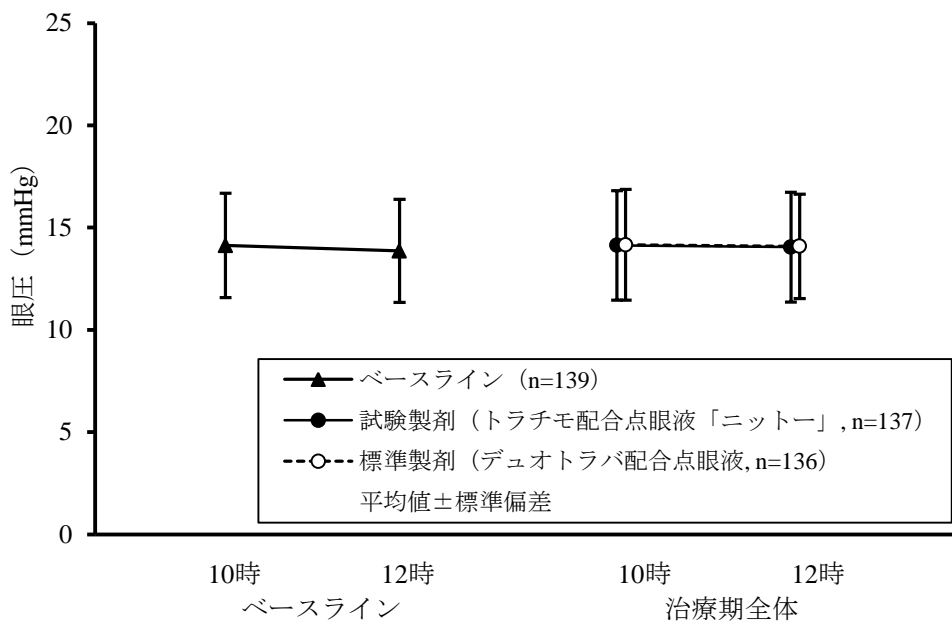
主要評価項目である PPS を対象とした第 I 期又は第 II 期の 10 時におけるベースラインからの眼圧変化量の製剤間差 [最小 2 乗平均 (95% 信頼区間)] は, $-0.0230 (-0.215 \sim 0.169)$ mmHg と同等性の基準とした ± 1.0 mmHg の範囲内であり, 同等性が検証された。

表 2 本治験結果の概要 (単位: mmHg)

	試験製剤 (トラチモ配合点眼液「ニットー」) [#]	標準製剤 (デュオトラバ配合点眼液) ^{##}
ベースライン10時 ^{###}	14.128 ± 2.549	
治療期10時 (治療期4週及び5週の平均)	14.133 ± 2.674	14.160 ± 2.704
眼圧変化量	-0.004 ± 1.360	0.011 ± 1.306
製剤間差 [95%信頼区間]	-0.0230 [-0.215 ~ 0.169]	

(平均値 ± 標準偏差, [#]n=137, ^{##}n=136, ^{###}n=139)

図 1 眼圧の経時的推移図 (PPS)



社内資料

(2) 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。第 I 期治療期 5 週の血漿中チモロール濃度を測定した結果、両剤に差はみられなかった。

(3) 安全性

有害事象は、試験製剤で 37 例 (26.4%) 63 件、標準製剤で 43 例 (30.3%) 78 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 27 例 (19.3%) 50 件、標準製剤で 28 例 (19.7%) 55 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 16 例 (11.4%) 34 件、標準製剤で 19 例 (13.4%) 43 件認められた。試験製剤に認められた副作用は、結膜充血 12 例 (8.6%)、点状角膜炎 2 例 (1.4%)、視神経乳頭出血 1 例 (0.7%)、眼瞼色素沈着 1 例 (0.7%)、虹彩炎 1 例 (0.7%)、視野欠損 1 例 (0.7%) であった。一方、標準製剤に認められた副作用は、結膜充血 15 例 (10.6%)、点状角膜炎 2 例 (1.4%)、眼瞼色素沈着 1 例 (0.7%)、視野欠損 1 例 (0.7%)、霧視 1 例 (0.7%)、睫毛の成長 1 例 (0.7%) であった。これらの副作用は、すべて眼局所に発現した副作用であった。治験の中止に至った有害事象は、試験製剤で 1 例 (0.7%) 2 件、標準製剤で 2 例 (1.4%) 2 件認められた。

また、重篤な有害事象は、標準製剤で 1 例 (0.7%) 1 件認められた。

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。

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や異常は認められなかった。

IV. 結論

デュオトラバ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トラチモ配合点眼液「ニットー」とデュオトラバ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、安全性において臨床上特に問題はなかった。