

チモロール XE 点眼液 0.5% 「杏林」の 生物学的同等性試験

〔 チモロール XE 点眼液 0.5% 「杏林」と
チモプトール[®] XE 点眼液 0.5% の比較 〕

竹内 譲¹⁾ 辻屋 壮介²⁾ 杉崎 瑞穂³⁾
島本 建祐³⁾ 砂田 真智子³⁾ 竹内 文和³⁾

緒 言

チモロールマレイン酸塩 (Timolol maleate) は、瞳孔径に影響を及ぼさずに眼圧を下降する作用を有し、かつ角膜知覚の低下、タキフィラキシー、眼刺激性もほとんど認められないことが確認されて以来、 β 遮断点眼剤として世界各国で使用され、緑内障や高眼圧症の治療に高い評価を得ている。

国内では 1981 年 6 月にチモプトール[®]点眼液が承認され、広く一般臨床の場で使用されているが、1 日 2 回点眼が必要であった。このため、1 日 1 回点眼での眼圧コントロールが患者の負担軽減につながるものとして、チモロールマレイン酸塩にゲル化剤として Gelrite[®] (一般名: gellan gum) を加え、1 日 1 回点眼のチモプトール[®] XE 点眼液が開発された。また、この製剤は血中移行の低下及び総投与量の減量により全身性副作用の減少が期待され、安全性が高く、服薬コンプライアンスの向上が必要とされる患者への有用性について高い評価を得ている¹⁾。

キョーリンリメディオ株式会社は、先発医薬品である「チモプトール[®] XE 点眼液 0.5%」より粘度を

低くし、同等の治療効果と安全性を有することを目的に、チモロール XE 点眼液 0.5% 「杏林」を開発した。

今回、平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 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」²⁾ (以下、同等性試験ガイドラインという) に従って、日本人健康成人男性を対象に、チモロール XE 点眼液 0.5% 「杏林」(試験製剤) とチモプトール[®] XE 点眼液 0.5% (標準製剤) との生物学的同等性試験を実施した。なお、緑内障治療の目的は患者の視機能を維持することであるが、エビデンスに基づいた唯一確実な治療法は眼圧を低下させること³⁾ であり、緑内障治療薬の有効性は、その眼圧降下作用が指標とされる⁴⁾。このため、観察期と治験薬投与期の眼圧値の差 (眼圧降下値) を比較することにより、生物学的同等性を検証した。

本治験は、一般財団法人新田塚医療福祉センター 福井総合病院治験審査委員会で審議され、その承認を得た後、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則及び医薬品の臨床試験の実施に関する省令 (GCP)⁵⁾⁶⁾ を遵守し、2010 年 6 月～10 月に実施した。

キーワード : チモロール持続性点眼液, チモプトール[®] XE 点眼液 0.5%, 生物学的同等性, 眼圧降下作用, ジェネリック医薬品

1) 一般財団法人新田塚医療福祉センター 福井総合病院 (治験責任医師) 2) 南砺市民病院 眼科 (医学専門家)

3) キョーリンリメディオ株式会社 製剤開発センター

表1 治験薬

	試験製剤	標準製剤
治験薬	チモロール XE 点眼液 0.5% 「杏林」	チモプトール [®] XE 点眼液 0.5%
製造番号	FB0501	8JK04P
ゲル強度	設定せず	50 ~ 105 g/cm ² ¹⁾
粘度	11 ~ 15 mPa・s	92.7 ~ 107.4 mPa・s ^{**}
成分・含有量	1 mL 中にチモロール 5.0 mg 相当量の 日本薬局方チモロールマレイン酸塩を含有する。	
製造販売会社	キョーリンリメディオ株式会社	MSD 株式会社

*: 試験製剤と同じ試験方法により標準製剤の粘度を測定した結果

I. 試験方法

1. 治験薬

使用した治験薬を表1に示した。試験製剤は実生産ロットの1/10以上のスケールで製造されたチモロール XE 点眼液 0.5% 「杏林」を用いた。標準製剤は市販されている「チモプトール[®] XE 点眼液 0.5%」3ロットのうち中間の含量を示すロットを用いた。

2. 被験者

入所前4週間以内に事前検査を行い、コンタクトレンズを使用しておらず、緑内障をはじめとする眼疾患（角膜炎、虹彩毛様体炎、緑内障又は網膜剥離を含む）、又はそれらの既往歴、眼手術歴、並びにアレルギーなどの特異体質のない日本人健康成人男性で、年齢20～40歳、BMI 18.5以上25.0未満、両眼の眼圧値がともに10 mmHg以上、21 mmHg以下、両眼の眼圧差が4 mmHg以下である者の中から、治験責任医師により治験参加に適格と判断された志願者を被験者とした。なお、被験者には本治験実施に先立ち、説明文書を用い治験の目的、方法、予想される危険性等について十分な説明を行い、自由意思による本治験参加の同意を文書により得た。

3. 治験デザイン及び投与方法

治験デザインは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とし、被験者計58例を標準製剤投与群又は試験製剤投与群の2群に無作為に割り付けた。なお、実施医療機関の治験実施体制を考慮し、複数回に分割して実施した。

観察期は無投与とし、治験薬投与期は、治験責任

医師等の立会いの下、被験者に仰臥位をとらせて閉眼した後、両眼の結膜嚢内に治験薬1滴を単回点眼した。点眼後は閉眼し、涙嚢部を軽く圧迫した状態で1分間経過した後に開眼した。

4. 被験者の管理

被験者には、入所6日前から治験終了時まで、治験薬以外の薬剤（点眼薬を含む）の使用を禁止し、入所2日前からアルコールを含有する飲食物の摂取を禁止した。被験者は、観察期前日から治験薬投与24時間後の諸検査が終了するまで、一般財団法人新田塚医療福祉センター 福井総合病院に入所し、治験責任医師の管理下におかれた。

入所期間中は、規定の飲食物以外の摂取、喫煙を禁止し、食事は同一の献立とした。また、入所期間中は安静を保ち、過度の運動を禁止した。

治験薬投与期は、投与12時間後の眼圧測定終了時まで、臥位及び睡眠を禁止とした。また、投与4時間後の眼圧測定終了時までは検査時を除き座位安静とし、TV鑑賞、TVゲーム、読書及びパーソナルコンピューターによる作業を禁止とした。観察期についても同様とした。

5. 観察及び検査項目

治験スケジュール（表2）に従い、治験責任医師等による観察及び検査を実施した（表3）。ただし、治験責任医師等が必要と判断した場合は、入所期間の延長、再検査又は追跡調査を行うこととした。

治験責任医師等の診察により、治験薬投与後に自覚症状又は他覚所見が認められた場合、並びに、バイタルサイン、心電図検査又は臨床検査において異常変動が認められた場合、これを有害事象とし、治験責任医師等がその程度及び治験薬との関連性を評

表2 治験スケジュール

日程	時刻	経過時間	投与	眼科検査	食事	問診 (自覚症状等)	身長 体重	血圧 脈拍 体温 12誘導 心電図	診察	臨床検査 (採血) (採尿)
事前検査	—	—	—	○	—	○	○	○	○	○
入所日 (1日目)	~ 18:00	集 合 (入所)								
	19:00				○					
観察期 (2日目)	6:00 ~				○	常 時 観 察		○	○	○
	9:00	0 hr		○						
	10:00	1 hr		○						
	11:00	2 hr		○						
	13:00	4 hr		○	○					
	15:00	6 hr		○						
	18:00	9 hr		○	○					
	21:00	12 hr		○						
治験薬 投与期 (3日目)	6:00 ~				○	常 時 観 察		○	○	
	9:00	0 hr	点眼	○						
	10:00	1 hr		○						
	11:00	2 hr		○						
	13:00	4 hr		○	○			○		
	15:00	6 hr		○						
	18:00	9 hr		○	○					
	21:00	12 hr		○						
退所日 (4日目)	6:00 ~				○	臨床検査結果を確認後、解散 (退所)				
	9:00	24 hr		○			○	○	○	

表3 観察及び検査項目

診 察	内科的診察, 眼科的診察, 一般状態
生理学的検査	血圧・脈拍数 (安静時座位), 体温 (腋窩), 心電図 (12誘導, 安静時臥位)
血液学的検査	白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット値, 血小板数, 白血球分画 (Baso, Eosino, Neutro, Lympho, Mono)
血液生化学的検査	総蛋白, アルブミン, 総ビリルビン, AST (GOT), ALT (GPT), ALP, γ -GTP, 総コレステロール, 尿素窒素, クレアチニン, LDH, CK (CPK), Na, K, Cl, 中性脂肪, 血糖, 尿酸
尿検査	蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, ビリルビン, pH, 潜血反応

表4 被験者背景

項目	Mean ± S.D.
年齢 (歳)	24.8 ± 5.4
身長 (cm)	170.90 ± 6.49
体重 (kg)	61.87 ± 7.47
BMI	21.10 ± 1.95
スクリーニング時における 眼圧値 (mmHg)	13.56 ± 2.39

(n = 57)

表5 有害事象一覧

発現 件数	投与薬剤	検査項目	処置の 有無	程度		関連性	転帰	治験の 継続
				重症度	重篤度			
1	標準製剤	総ビリルビン 上昇*	無	軽度	非重篤	関連ないとも いえない	消失	継続
1	標準製剤	総ビリルビン 上昇*	無	軽度	非重篤	関連ないとも いえない	軽快	継続
2	標準製剤	結膜充血*	無	軽度	非重篤	明らかに 関連あり	消失	継続

*: 先発製剤の副作用情報中, 「その他の副作用 (頻度 0.1 ~ 5%未満)」に該当する。

価した。

6. 測定時点

眼圧値の測定時間は, チモプトール[®]XE点眼液0.5%の第I相試験における眼圧推移⁷⁾及び同等性試験ガイドラインに示されている「採血点の設定」を参考に, 1日1回投与の持続性製剤としての薬効を評価することを考慮して設定した。即ち, 眼圧測定時点は点眼直前, 薬効による眼圧降下過程, 最大眼圧降下時点付近, 薬効の持続・消失過程を含む以下の設定とした。

観察期: 0時間, 1, 2, 4, 6, 9, 12時間後 (計7時点)

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

7. 眼圧の測定方法

眼圧は非接触型眼圧計 (株式会社ニデック, NIDEK NT-3000) を用いて測定した。眼圧は右眼から先に, 右眼及び左眼で各3回繰り返し測定し, 測定毎に眼圧計のプリンター用紙に印字し, 平均値を当該時点の眼圧値とした。

8. 統計解析及び生物学的同等性の評価

観察期の眼圧値 - 時間曲線下面積と治験薬投与期の眼圧値 - 時間曲線下面積の差 (Δ AUC) を算出し

た。また, 各測定時点における観察期と治験薬投与期の眼圧値の差 (眼圧降下値, Δ P) の最大値 (Δ Pmax) を算出した。

同等性試験ガイドラインに準じ, 試験製剤と標準製剤の Δ AUC及び Δ Pmaxを生物学的同等性判定のパラメータとし, 生物学的同等性を評価した。なお, 統計解析には, SAS Ver.9.1.3 (SAS Institute Japan) を用いた。

II. 結 果

1. 評価対象

被験者背景を表4に示した。被験者の年齢は 24.8 ± 5.4 歳, BMIは 21.10 ± 1.95 , スクリーニング時における眼圧値は 13.56 ± 2.39 mmHgであった。治験期間中, 標準製剤投与群の1例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及び安全性評価対象とした。

2. 安全性

有害事象の一覧を表5に示した。

試験製剤を投与された29例に有害事象の発現は認められなかった。

標準製剤を投与された28例中4例4件 (結膜充血2件, 総ビリルビン上昇2件) に有害事象の発

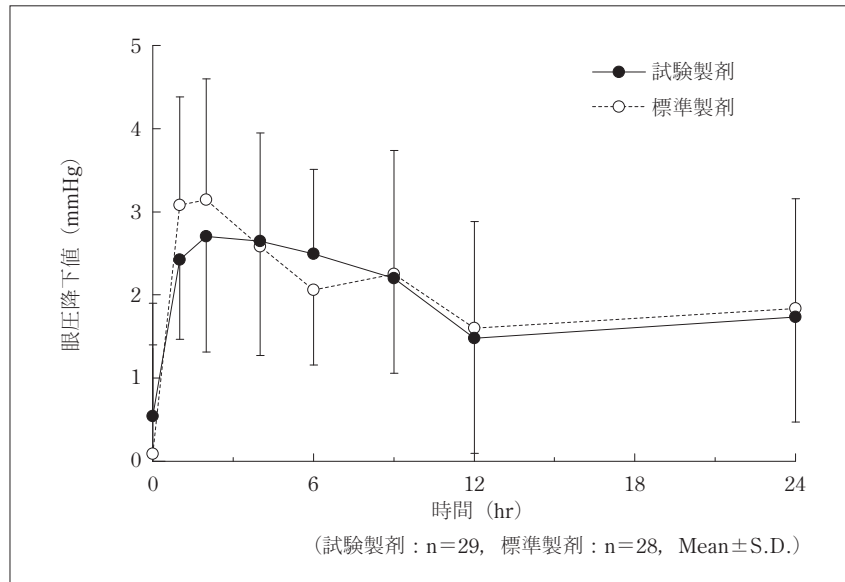


図1 平均眼圧降下値推移

表6 生物学的同等性の判定パラメータ

治験薬	解析例数	ΔAUC (mmHg·hr)	$\Delta Pmax$ (mmHg)	生物学的同等性の判定
試験製剤	29	46.4 ± 20.8	3.6 ± 1.0	同 等
標準製剤	28	48.0 ± 19.6	3.9 ± 1.2	

(Mean ± S.D.)

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。また、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を確認した。いずれも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。その他、臨床検査基準範囲からの逸脱が散見されたが、いずれも生理的変動又は被験者固有の変動の範囲内と判断され、異常変動は認められなかった。

3. 眼圧降下値の時間推移

平均眼圧降下値推移を図1に、生物学的同等性の判定パラメータである ΔAUC 及び $\Delta Pmax$ を表6にそれぞれ示した。

治験薬投与後の眼圧の降下は、ともに投与後1時間から観察され、平均眼圧降下値では投与後2時間において $\Delta Pmax$ を示し、投与後24時間まで持続的な眼圧降下効果を維持した。

4. 統計解析

判定パラメータである ΔAUC 及び $\Delta Pmax$ の未

変換値の平均値の差の90%信頼区間を算出した。その結果、両製剤は生物学的に同等であると判定された。

III. 考察及び結論

日本人健康成人男性を対象として、チモロール持続性点眼液0.5%であるチモロールXE点眼液0.5%「杏林」について生物学的同等性試験を実施した。

本治験において、標準製剤を投与された28例中4例4件（結膜充血2件、総ビリルビン上昇2件）に有害事象の発現が認められた。いずれも軽度で処置なく消失及び軽快を確認し、治験薬との因果関係は、結膜充血の2例では「明らかに関連あり」、総ビリルビン上昇の2例では「関連ないともいえない」と判定された。なお、試験製剤を投与された29例には有害事象の発現は認められなかった。

その他、重要な有害事象は認められず、治験の中止に至るような有害事象の発現は認められなかったことから、治験薬の安全性に問題ないと判断された。

また、生物学的同等性を検証した結果、両製剤は生物学的に同等であると判断された。

以上の結果から、試験製剤は標準製剤より粘度が低く設定されているにもかかわらず、標準製剤と同等の眼圧降下作用の強度と持続性を有しつつ、有害事象の軽減が期待できる製剤であると考えられた。

従って、臨床において、チモロール XE 点眼液 0.5%「杏林」はチモプトール[®]XE 点眼液 0.5%と同等の治療効果及び安全性が期待できる製剤であると結論された。

参 考 文 献

- 1) チモプトール[®]XE 点眼液 0.25%, チモプトール[®]XE 点眼液 0.5%・医薬品インタビューフォーム 2013 年 6 月改訂 (改訂第 13 版)
- 2) 薬食審査発第 1124004 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」, 厚生労働省医薬品食品局審査管理課長, 平成 18 年 11 月 24 日
- 3) 阿部春樹, 他; 緑内障診療ガイドライン作成委員会編: 緑内障診療ガイドライン (第 2 版) 第 4 章 緑内障の治療総論. 日本眼科学会雑誌, **110**: 792 ~ 798, 2006
- 4) 野村俊治, 他: 日本薬理学会雑誌, **115**: 280 ~ 286, 2000
- 5) 厚生省令第 28 号, 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」, 平成 9 年 3 月 27 日
- 6) 薬食審査発第 1001001 号, 「『医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令』の運用について」, 平成 20 年 10 月 1 日
- 7) 北澤克明, 他: 臨床医薬, **11**: 1817 ~ 1826, 1995