

緑内障点眼剤の生物学的同等性試験

中田雄一郎・鰐渕 健史

序 論

緑内障は「視神経と視野に特徴的变化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善もしくは抑制しうる眼の機能的構造的異常を特徴とするもの」と定義される⁽¹⁾。緑内障の本態は進行性の網膜神経節細胞の消失とそれに対応した視野異常である緑内障性視神経症であり、緑内障は臨床上、隅角所見や眼圧上昇を来しうる疾患の有無および付随する要因により分類することができる。基本的には、眼圧上昇ないし視神経障害の原因を他の疾患に求めることのできない原発緑内障、他の眼疾患や全身疾患あるいは薬物使用が原因となって眼圧上昇が生じる続発緑内障、胎生期の隅角発育異常により眼圧上昇をきたす発達緑内障の3病型に分類される⁽²⁾。緑内障の治療には β 遮断薬、 $\alpha\beta$ 遮断薬、プロスタグランジン関連薬、交感神経刺激薬、 α_1 遮断薬、副交感神経刺激薬、炭酸脱水素阻害薬の点眼剤が使われる。

生物学的同等性試験（BE試験）は有効成分が同じ医薬品、例えば先発品とジェネリック医薬品、開発途中で製剤を変更する場合などに実施されるもので、両製剤間で“体循環血中に入る薬物の速度と量”が同等である、つまり、吸収される“薬物量と薬物濃度が同等である”ことを示す試験である。用いる指標はAUC（薬物血中濃度-時間下曲線面積）とCmax（最高血中濃度）であるが、局所投与製剤である点眼剤や経皮吸収製剤の場合は体循環血中ではなく、局所薬物濃度（例えば点眼剤の場合、角膜中濃度や房水中濃度）を使用して同等性の検証を行う。また薬物濃度ではなく、眼圧などの薬効を指標に同等性の検証を行う場合もある。レギュレーション上、BE試験は「臨床的な同等を保証すること」が目的となる。

同一の薬効成分を同量含む製剤間でも結晶形や粒子サイズのような主成分の物理化学的特性、添加剤の種類や量、製造工程や製造技術などで治療効果や副作用が異なる場合があるため、点眼剤をはじめ各種製剤のBE試験は「後発医薬品の生物学的同等性試験のガイドライン」等の各種ガイドラインに基づき実施されてきた。現在までに発出されたBE試験に係わる各種ガイドライン等を表1に示す。次にこれらBE試験ガイドラインを評価に供する動物及び評価方法に焦点を当て、事務連絡を含め再整理したものを表2に示す。

ガイドライン上、BE試験は健康成人志願者を用いて原則実施されなければならないが、被験者に有害事象を起こす可能性が示唆される場合、動物の使用が認められてきた。また局所製剤も局所濃度を測定することができない等の理由で、人を用いたBE試験が免除されてきた。しか

表1 生物学的同等性試験ガイドライン

<p>2013年4月19日付新規</p> <p>(1) 経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験に係る考え方</p> <p>2012年2月29日付改定</p> <p>(1) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン</p> <p>(2) 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン</p> <p>(3) 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン</p> <p>(4) 剤型が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン</p> <p>上記4種のガイドラインのQ&Aも同日付で事務連絡として通知</p> <p>2012年2月29日付新規</p> <p>(1) 医療用配合剤の後発医薬品の生物学的同等性試験について Q&A</p> <p>(2) 含量が異なる医療用配合剤及び医療用配合剤の処方変更の生物学的同等性試験について Q&A</p> <p>2010年11月1日付新規</p> <p>(1) 局所皮膚適用製剤（半固形製剤及び貼付剤）の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン（本文とQ&Aから構成）</p> <p>2006年11月24日付改定</p> <p>(1) 局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン（本文とQ&Aから構成）</p> <p>2006年11月24日付新規</p> <p>(1) 局所皮膚適用製剤の剤形追加のために行う生物学的同等性試験のガイドライン（本文とQ&Aから構成）</p>
--

表2 生物学的同等性試験に関わるガイドライン等に記載の評価法の変遷

発出年	通知・ガイドライン名	内容	
		評価に供する動物	評価方法（改定内容）
1971	医薬品の製造（輸入）承認申請における資料の提供について	家兎、犬等の大動物	<ul style="list-style-type: none"> * 血中薬物濃度の時間推移を示す比較試験成績（クロスオーバー法） * 血中薬物濃度の比較の場合は、2 郡間比較検定 * 尿中排泄速度の比較 * 臨床効果と相関があれば溶出試験でも可
1980	医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取扱い等について（生物学的同等性試験に関する試験基準）	原則、健康成人志願者 健康被験者に有意事象が引き起こされる可能性がある場合、ビーグル犬または大動物	* 薬物動態パラメーター（AUC、Cmax）の平均値を用い、評価は検出力を加味した仮設検定法
1997	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	ヒトを対象とした試験による評価を明確化。患者や胃酸度の低い被験者も明示	<ul style="list-style-type: none"> * 90% 信頼区間法の採用 * AUC 及び Cmax が対数正規分布する場合には、試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の比で表すとき 0.8～1.25 で同等 * 正規分布する場合には、試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の差を標準製剤の母平均に対する比として表すとき -0.2～+0.2 で同等
2001 2006	後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインの一部改定	変更なし	* 他の BE 試験ガイドラインとの整合性を確保
2012	後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインの一部改定	変更なし	* 溶出挙動の「類似性」および「同等性」の評価のための試験方法、および評価法の改定
2016	（事務連絡）水性点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に関する基本的考え方について*	ヒトを対象とした適切な被験者集団	<ul style="list-style-type: none"> * 薬理効果又は臨床効果を指標とした試験を実施 * 試験製剤の添加剤の種類及び含量（濃度）が医薬品の製剤特性に及ぼす影響を考慮して標準製剤と同一で、pH、粘度、浸透圧などの物理化学的性質が近似していると見せる場合には、生物学的同等性試験は原則として不要

*本事務連絡は「点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性試験実施に関する基本的考え方について」（平成30年11月29日）の発出に伴い、同日付で廃止された。

し、近年、点眼剤でも人を用いた BE 試験が求められるようになった。一方、2016年3月に「水性点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性試験評価に関する基本的考え方について」が発出さ

れ、水性点眼剤の場合、BE 試験のデータなしで承認される事例が出てきた（緑内障治療点眼剤のザラカム配合点眼液の後発医薬品（2017年上市））。そこでこの「水性点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性試験評価に関する基本的考え方について」に繋がる過去の事象がないかを調査する目的を含め、緑内障点眼剤を例に取り上げ、これまで BE 試験がどのように実施されてきたのかを検証することとした。

調査・解析方法

平成 29 年 6 月までに上市された、日本国内で販売されている緑内障点眼剤で複数の後発医薬品が上市されている主な製品（配合成分名：イソプロピルウノプロストン、カルテオロール塩酸塩、チモロールマレイン酸塩、ニプラジロール、ベタキソロール塩酸塩、ラタノプロスト、レボプロロール）計 81 品目（後発品 67 品目）の添付文書、インタビューフォームと審査報告書等から BE 試験に関する情報、主薬や製剤の特性、処方内容等を入手し解析を行った。また後発品の各製品間で、被験薬（先発品）の PK パラメータである最高眼圧変化量と眼圧下降-時間曲線下面積に差がないかを 3 種以上の後発品があるラタノプロストとイソプロピルウノプロストンは分散分析で、後発品が 2 種類のニプラジロールは t 検定でそれぞれ検証した。

結果と考察

1. BE 試験の変遷

1) BE 試験に用いられた動物種

調査対象の後発緑内障点眼剤の BE 試験で使用された動物種の年代別推移を図 1 に示す。

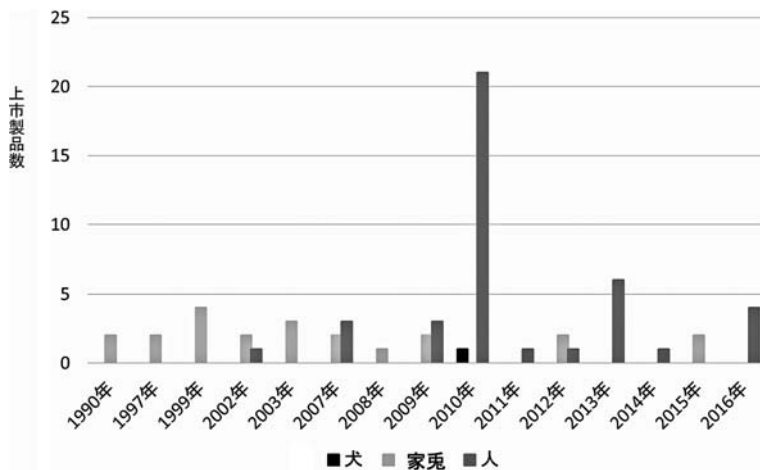


図 1 調査対象後発緑内障点眼剤の BE 試験で使用された動物種の年代別推移

緑内障点眼剤の BE 試験の評価には局所組織濃度ではなく、眼圧変化量などの薬理学的な指標が用いられてきた。2010 年上市の BE 試験に犬を用いたラタノプロストの後発品（千寿）を除き、上市時期によって家兎または人が試験動物として用いられていた。具体的には 1990 年代は家兎のみが使用されていたが、2002 年に初めて人を用いたベタキソロール点眼液 0.5% 「SW」の BE 試験が実施された。

チモロールの先発品「チモプトール点眼液 0.25%、チモプトール点眼液 0.5%」は 1981 年に上市され、後発品は 1990 年に初めて発売され、BE 試験には家兎が用いられた。その後、BE 試験は原則、人で実施することが 1997 年の「後発医薬品の生物学的同等性試験のガイドライン」で明記された。しかし、経口剤等とは異なり、点眼剤はガイドラインが発出されても BE 試験に人を用いることなく、しばらく家兎が試験に用いられ、承認されている。先ほど述べたように 2002 年のベタキソロール点眼液 0.5% 「SW」以降、BE 試験に人が用いられている。2012 年、2015 年に家兎を BE 試験に用いて承認された複数の製品はチモロールの後発品である。これは 1990 年に発売された最初の後発品が家兎を用いた BE 試験であったために、その流れを受けて家兎を用いた BE 試験で承認されたものと考えられる。しかし、2010 年に上市されたラタノプロスト（千寿）は、ラタノプロストの先発品（キサラタン点眼液 0.005%）が 1999 年（国際誕生 1996 年）に上市され、他の後発品が人を用いた BE 試験で承認を取得しているにも関わらず、犬を用いた BE 試験で承認を得ていた。

2) 同等性の判定法

後発緑内障点眼剤の BE 試験で使用された同等性の判定法の年代別推移を図 2 に示す。

緑内障点眼剤の BE 試験の指標には血中濃度ではなく、すでに述べたように眼圧変化量などの薬理学的な指標が用いられている。同等性の判定法は上市時期によって異なり、1990 年代から 2002 年まで t 検定が採用され、1997 年の「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」で同等性の判定法として 90% 信頼区間法が採用されたことから 1999 年以降、90%

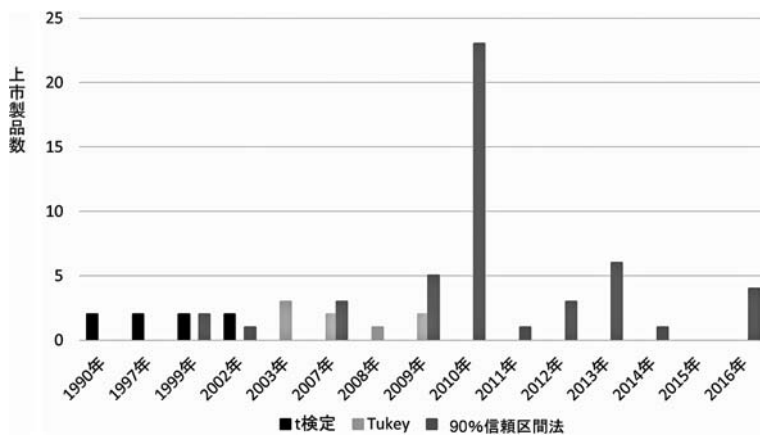


図 2 調査対象後発緑内障点眼剤の BE 試験で使用された評価法の年代別推移

信頼区間法が同等性の判定に使用されてきた。しかし 2003 年から 2009 年までの一時期 Tukey 検定も使用されていた。

2. 各種後発品の BE 試験結果の比較

各種緑内障点眼剤の後発品の BE 試験結果を調査する中で、後発品の試験薬と被験薬である先発品間では同等性は成立しているものの、先発品である被験薬の各種パラメータの値に試験間で差があることがわかった。代表例としてハイパジールコーワ点眼液 0.25% (興和)・ニプラノール点眼液 0.25% (テイカ) の後発品の眼圧降下-時間曲線下面積と最低眼圧変化量を表 3 に、レスキュラ点眼液 0.12% の後発品の眼圧降下-時間曲線下面積を表 4 に、キサラタン点眼液 0.005% の後発品の眼圧降下-時間曲線下面積と最高眼圧変化量を表 5 にそれぞれ示す。

被験薬間で差異に関して統計的な解析を行った結果、ラタノプロストは最高眼圧変化量と眼圧下降-時間曲線下面積で先発品である被験薬間に差があることがわかった ($p < 0.05$: 分散分析)。他の品目では被験薬間に有意な差はなかった。

ラタノプロストの各製品間で先発品である被験薬の最高眼圧変化量と眼圧下降-時間曲線下面積の値に差が認められた原因のひとつとして、眼圧測定法の差異が考えられた。非接触の測定が

表 3 ハイパジールコーワ点眼液 0.25% (興和)・ニプラノール点眼液 0.25% (テイカ) の後発品の BE 試験の結果

	眼圧下降-時間曲線下面積				最低眼圧変化量			
	(mmHg・hr)				(mmHg)			
	被験薬 (先発)*		試験薬 (後発)		被験薬 (先発)*		試験薬 (後発)	
	平均±SD	n	平均±SD	n	平均±SD	n	平均±SD	n
ニプラジロール点眼液 0.25%「サワイ」「TOA」	315.42±33.04	24	310.33±33.71	24	10.87±1.12	24	10.94±1.37	24
ニプラジロール点眼液 0.25%「わかもと」	336.9±31.03	12	338.9±33.82	12	12.32±1.35	12	12.43±1.14	12

*被験薬 (先発) 間内で有意差なし ($P > 0.05$: 分散分析)

表 4 レスキュラ点眼液 0.12% (参天) の後発品の BE 試験の結果

	眼圧下降-時間曲線下面積 (mmHg・hr)			
	被験薬 (先発)*		試験薬 (後発)	
	平均±SD	n	平均±SD	n
イソプロピルウノプロストン 0.12% 「TS」「サワイ」	282.9±23	19	280.7±28.3	19
イソプロピルウノプロストン 0.12% 「ニッテン」	296.4±48.6	24	294.8±48.6	24
イソプロピルウノプロストン 0.12% 「日点」	301.9±39.7	16	303.9±40.6	16

*被験薬 (先発) 間内で有意差なし ($P > 0.05$: 分散分析)

表5 キサラタン点眼液 0.005% (ファイザー) の後発品の BE 試験の結果

	眼圧下降-時間曲線下面積 (mmHg・hr)				最高眼圧変化量 (mmHg)			
	被験薬 (先発)*		試験薬 (後発)		被験薬 (先発)*		試験薬 (後発)	
	平均±SD	n	平均±SD	n	平均±SD	n	平均±SD	n
ラタノプロスト 0.005% 「杏林」「アメル」	29.9±24.33	12	29.54±21.55	12	2.92±1.51	12	2.9±1.07	12
ラタノプロスト 0.005% 「TS」「TKY」「サワイ」	37.3±28.5	14	39.3±26.8	14	3.5±1.2	14	3.4±1	14
ラタノプロスト 0.005% 「トロー」「ニッター」	29.85±22.75	23	26.72±17.18	23	2.86±1.2	23	2.91±1.11	23
ラタノプロスト 0.005% 「TOA」「サンド」「ケミファ」 「三和」「タカタ」「CH」「日医工」	32.78±15.02	19	32.56±14.71	19	4.16±1.67	19	4.73±1.27	19
ラタノプロスト 0.005% 「科研」「NS」	47.05±4.52	20	46.67±5.27	20	4±0.3	20	4±0.4	20
ラタノプロスト 0.005% 「キッセイ」「わかもと」	52.09±22.44	11	56.36±27.87	11	3.91±1.14	11	3.73±1.27	11
ラタノプロスト 0.005% 「AA」「イセイ」	46.4±13.7	16	47.7±14	16	4.6±0.8	16	4.6±0.8	16
ラタノプロスト 0.005% 「ニッテン」	47.9±12.6	24	44.6±16	24	3.4±0.7	24	3.2±0.8	24
ラタノプロスト 0.005% 「NP」	39.67±26.83	12	43±19.77	12	3.08±1.38	12	3.25±1.06	12
ラタノプロスト 0.005% 「日点」	52.2±27.6	16	49.8±30.2	16	3.8±1.5	16	3.7±1.6	16

*被験薬 (先発) 間内で有意差有り (P<0.05: 分散分析)

多い中、ラタノプロスト 0.005% 「杏林」「アメル」は麻酔下、接触型の眼圧測定器を使用していた⁽³⁾。この差異が、被験薬の最高眼圧変化量と眼圧下降-時間曲線下面積の値で試験間に差が認められた原因のひとつではないかと推察している。

3. ラタノプロストの後発品の処方比較

先程述べたようにラタノプロストの後発品で1品目のみ、人を用いた BE 試験ではなく、犬を用いて同等性の判定を行っている例があった。各種資料を確認したが、その理由はどこにも明記されていなかった。そこで各種ラタノプロスト点眼剤の処方に着目し、処方を比較解析したところ、ラタノプロスト 0.005% 「千寿」は、先発品のキサラタン点眼液 0.005% に近似した処方であることがわかった (表6)。

ラタノプロストは難溶性の化合物であるため、可溶化剤が配合されている後発品が多い。しかし、キサラタン点眼液 0.005% は防腐剤のベンザルコニウム塩化物の濃度が 200 ppm と高く⁽⁴⁾、可溶化剤を加えることなく、ラタノプロストを点眼液に溶解させることに成功している。

表6 キサラタン点眼液0.005%（ファイザー）と後発品の処方

	pH	浸透圧*	緩衝剤	等張化剤	pH調整剤	可溶性剤	防腐剤	その他の添加剤
キサラタン点眼液0.005%	6.5~6.9	約1	無水リン酸一水素Na リン酸二水素Na一水和物	○	○		BAK***	
ラタノプロスト0.005% 「十寿」	6.5~6.9	0.9~1.0	リン酸水素Na水和物 リン酸二水素Na	NaCl	塩酸 NaOH		BAK	
ラタノプロスト0.005% 「杏林」「アメル」	6.5~6.9	0.9~1.0	リン酸水素Na水和物 リン酸二水素Na	NaCl	NaOH	ポリソルベート80	BAK	リン酸
ラタノプロスト0.005% 「TS」「TKY」「サワイ」	6.4~6.8	1.0~1.1	クエン酸 トロメタモール	グリセリン D-マンニトール	塩酸	ポリソルベート80	BAK	ヒプロメロース
ラタノプロスト0.005% 「トロー」「ニッター」	6.5~6.9	約1	リン酸水素Na水和物 リン酸二水素Na	NaCl	塩酸 NaOH	ポリソルベート80	BAK	
ラタノプロスト0.005% 「TOA」「サンド」「三和」 「ケミファ」「タカタ」「CH」 「日医工」	6.5~6.9	0.9~1.0	リン酸水素Na水和物 リン酸二水素Na	NaCl	○	ポリソルベート80	濃ベンザルコニ ウム塩化物50	エデト酸Na
ラタノプロスト0.005% 「科研」「NS」	6.5~6.9	0.9~1.0	リン酸水素Na水和物 無水リン酸二水素Na	○		モノステアリン酸 ポリエチレングリコール ステアリン酸ポリオキシシル40	BAK	
ラタノプロスト0.005% 「キッセイ」「わかもと」	6.5~6.9	0.9~1.0	リン酸水素Na水和物 リン酸二水素Na	NaCl			BAK	エデト酸Na
ラタノプロスト0.005% 「AA」「イセイ」	6.5~6.9	0.9~1.0	リン酸水素Na水和物 リン酸二水素Na	○	○		BAK	
ラタノプロスト0.005% 「ニッテン」「日点」	6.5~6.9	0.9~1.0	ホウ酸、ホウ砂 トロメタモール		○	ポリオキシエチレンヒマシ油		エデト酸Na水和物 安息香酸Na
ラタノプロスト0.005% 「NP」	6.7~7.1	1.0~1.1	ホウ酸、ホウ砂		○	ポリソルベート80 ポリオキシエチレン硬化ヒマシ 油60		プロピレン グリコール

*：生理食塩液に対する比

**：200 ppm(4)

○：配合されているが、成分不明

表7 ラタノプロスト・チモロールマレイン酸配合点眼剤の処方

	pH	浸透圧*	緩衝剤	等張化剤	PH 調整剤	防腐剤
ザラカム配合点眼液 (先発品)	約 1	5.8~6.2	無水リン酸一水素 Na リン酸二水素 Na 一水和物	○		BAK
ラタチモ配合点眼液 「ニットー」	0.9~1.1	5.8~6.2	リン酸水素 Na 水和物 リン酸二水素 Na	NaCl		濃ベンザルコニウム 塩化物液 50
ラタチモ配合点眼液 「センジュ」	0.9~1.1	5.8~6.2	リン酸水素 Na 水和物 リン酸二水素 Na	NaCl		BAK
ラタチモ配合点眼液 「ニッテン」	0.9~1.1	5.8~6.2	無水リン酸一水素 Na 無水リン酸二水素 Na	○	○	BAK

*生理食塩液に対する比

ラタノプロスト 0.005% 「千寿」 のベンザルコニウム塩化物濃度に関する資料はないが、ベンザルコニウム塩化物を高濃度に配合することで、ラタノプロストを溶解させている可能性が高い。

一方、ラタノプロスト 0.005% 「日点」、同「ニッテン」、同「NP」にはベンザルコニウム塩化物が配合されていないが、可溶化剤としてポリオキシエチレンヒマシ油、もしくはポリソルベート 80/ポリオキシエチレンヒマシ油 60 が配合されていた。防腐剤であるベンザルコニウム塩化物は配合されていないが、防腐効果のあるホウ酸、ホウ砂、安息香酸 Na が配合されていた。さらにラタノプロスト 0.005% 「NP」は、2種類の滅菌フィルターを採用した NP 容器を用いることで腐敗や細菌感染を防ぎ無菌性を保っている⁽⁵⁾。同様にラタノプロスト 0.005% 「ニッテン」、同「日点」も 0.22 μm メンブランフィルターを用いた PF デラミ容器で点眼剤の無菌性を保っている⁽⁶⁾。

4. ザラカム配合点眼液の後発品

ザラカム配合点眼液の後発品 3 種、ラタチモ配合点眼液「ニットー」、同「センジュ」、同「ニッテン」が、BE 試験を行わずに販売が承認された理由として、表 7 に示すように処方内容が先発品と同じであり、2016 年に発出された「(事務連絡) 水溶性点眼剤の後発品の生物学的同等性評価に関する基本的考え方について」に沿った形で申請されたためであると考えられる。つまり試験薬の添加剤の種類及び含量（濃度）が被験薬と同一で、pH、粘度、浸透圧などの製剤特性に影響を及ぼす物理化学的性質が近似していたためと考えられる。

ま と め

ザラカム配合点眼液の後発品が BE 試験なしに承認された事象は、後発品の承認に BE 試験が必要であるとされていた通例からの転換点であると考えられる。しかし、それ以前にラタノプロストの後発品で人ではなく犬を用いた BE 試験で承認された事象があることがわかった。ここから科学的な根拠があれば、この場合は同一処方製剤特性に影響する因子の検討が排除でき

ると判断できれば、過去の事例に捉われないという当局の姿勢が窺われた。また BE 試験の差異が眼圧測定法の差異で生じる可能性もあり、眼圧の測定方法も具体的に添付文書に記載する必要があるのではないかと考えられた。

引用文献

- (1) 緑内障診療ガイドライン（第3版）第1章 緑内障の定義
- (2) 緑内障診療ガイドライン（第3版）第2章 緑内障の分類
- (3) 廣木忠行ほか、診療と新薬、47、380-385（2010）
- (4) 眼科グラフィック、6、321-325（2017）
- (5) gdesignf.com/inf/705.html
- (6) <https://www.nitten-eye.co.jp/documents/pf/>