

原 著

タフルプロスト点眼液0.0015%「NIT」の 生物学的同等性試験

——患者を対象とした治療学的同等性評価——

藤 島 浩^{1,*}
才 木 良 則²
吉 川 純 子²
西 野 茜²

要 旨

東亜薬品(株)は、ベンザルコニウム塩化物を含有しないタフルプロスト点眼液0.0015%「NIT」をタブロス[®]点眼液0.0015%の後発医薬品として開発したことから、原発開放隅角緑内障(広義)または高眼圧症の患者を対象に、治療学的に両製剤間の生物学的同等性を検証した。

治療期4週と5週の点眼前(10時)におけるベースラインからの眼圧変化量の平均値±標準偏差は、タフルプロスト点眼液0.0015%「NIT」投与群で -4.32 ± 1.79 mmHg、タブロス点眼液0.0015%投与群で -4.31 ± 2.05 mmHgであり、両製剤に眼圧下降効果が確認された。主要評価項目である眼圧変化量の平均値の差の95%信頼区間 $[-0.06 (-0.55 \sim 0.43)$ mmHg]は同等性許容域(± 1.0 mmHg)の範囲内であり、両製剤は治療学的に同等であると判定された。なお、治験薬が投与された全被験者に本治験期間を通じて重篤な有害事象は認められなかった。

1: 鶴見大学歯学部 眼科学教室 2: 東亜薬品株式会社

*: 医学専門家

責任著者連絡先: 東亜薬品株式会社 信頼性保証本部 才木良則
〒939-3542 富山市水橋開発277-10

Bioequivalence Study of Tafluprost Ophthalmic Solution 0.0015% 「NIT」 —Evaluation of Therapeutic Equivalence in A Patient—

Hiroshi Fujishima^{1,*}, Yoshinori Saiki², Junko Yoshikawa² and Akane Nishino²

1: Department of Ophthalmology, Tsurumi University School of Dental Medicine

2: TOA Pharmaceuticals Co., Ltd.

*: Medical Expert

Corresponding author: Yoshinori Saiki

TOA Pharmaceuticals Co., Ltd.

277-10 Mizuhashikaihotsu, Toyama City, Toyama 939-3542, Japan

はじめに

緑内障は、視神経と視野に特徴的変化を有し、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疾患である¹⁾。

タフルプロストの活性代謝物であるタフルプロストカルボン酸体は、プロスタノイドFP受容体を刺激し、ぶどう膜強膜流出路からの房水流出を促進することにより眼圧を下降させる²⁾。

東亜薬品(株)は、タプロス[®]点眼液0.0015%の後発医薬品として1mL中にタフルプロスト15 μ gを含有するボトルタイプのベンザルコニウム塩化物を含有しない水性点眼剤タフルプロスト点眼液0.0015%「NIT」を開発した。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、平成9年12月22日付医薬審第487号(一部改正:令和2年3月19日付薬生薬審発0319第1号)「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」に基づき、原発開放隅角緑内障(広義)または高眼圧症の患者を対象にタフルプロスト点眼液0.0015%「NIT」(試験製剤)とタプロスト点眼液0.0015%(標準製剤)投与後の眼圧値を指標として、治療学的に同等性を検証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。

I 試験方法

本治験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則ならびに医薬品、医療機器等の品質、有効性および安全性の確保等に関する法律、「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日付厚生省令第28号)および関連通知に則り、各実施医療機関(表1)の治験審査委員会で承認(研究番号TA-042-R01)を得た後、2020年8月~2021年5月にかけて実施した。

1. 治験薬

本治験に使用した治験薬の概要を表2に示した。

2. 被験者

本治験の目的と内容および安全性について十分説明し、被験者が内容をよく理解したことを確認した上で、本人の自由意思による本治験参加の同意を事前に文書にて得た後、スクリーニング検査を実施し、治験責任医師または治験分担医師(以下、治験責任医師等)によって治験参加に適格と判断された原発開放隅角緑内障(広義)または高眼圧症の患者を被験者とした。被験者は、表3の採用基準に該当する症例とした。

表1 実施医療機関および治験責任医師

医療法人社団 山田眼科	大谷地裕明
医療法人社団彩光会 札幌かとう眼科	加藤祐司
医療法人社団凜董会 浮間舟渡ありこ眼科	宮澤有里子
道玄坂 加藤眼科	加藤卓次
医療法人社団済安堂 お茶の水・井上眼科クリニック	岡山良子 (～2021年4月6日)
	天野史郎 (2021年4月7日～)
医療法人社団佳翔会 武蔵小金井さくら眼科	安田佳守臣
みなもと眼科	皆本 敦
医療法人耕真会 えとう眼科クリニック	江藤耕太郎
医療法人よつば会 健軍桜木眼科	岩尾圭一郎
医療法人やまのかみ やまのかみ眼科	原 竜平
医療法人陽山会 井後眼科	追野能士
医療法人社団 はしだ眼科クリニック	橋田節子
医療法人社団ひいらぎ会 若葉台眼科	佐藤 功
医療法人社団悠琳会 しぶや眼科クリニック	渋谷裕子
たまがわ眼科クリニック	關 保
医療法人社団 かなもり眼科クリニック	金森章泰
医療法人創正会 イワサキ眼科医院	岩崎直樹
医療法人社団みすまのさと会 アイ・ローズクリニック	安達 京
医療法人 大宮はまだ眼科	濱田直紀
公益財団法人湯浅報恩会 寿泉堂総合病院	神田尚孝
眼科 君塚医院	君塚佳宏

表2 治験薬の概要

治験薬	試験製剤	標準製剤
製剤名	タフルプロスト点眼液0.0015% 「NIT」	タプロス点眼液0.0015%
ロット番号	AA04204	TP1374
剤形	水性点眼剤	水性点眼剤
性状	無色澄明	無色澄明
有効成分の含量	1mL中にタフルプロスト15 μ gを含有する	
容量	容器1本あたり2.5mL	容器1本あたり2.5mL
製造販売元	東亜薬品(株)	参天製薬(株)

表3 対象被験者の主な採用基準

主な選択基準

- 1) 同意取得日の年齢が20歳以上
- 2) 使用している緑内障治療薬（点眼剤）が1剤以下
- 3) 緑内障の前治療薬の種類に応じた適切なウォッシュアウト期間終了後の2回のベースライン測定日の10時における眼圧が両眼とも19mmHg以上、26mmHg未満（高眼圧症の場合は21mmHg以上、26mmHg未満）

主な除外基準

- 1) エイベリス[®]点眼液0.002%を使用した経験を有する
- 2) 視力（矯正視力）が0.1以下または失明している
- 3) 重度の緑内障性の視野異常
- 4) 原発開放隅角緑内障（広義）または高眼圧症以外の緑内障
- 5) 慢性または再発性の眼炎症性疾患の既往を有する
- 6) 緑内障、高眼圧症以外の活動性の眼科疾患を有するまたは病状が進行する恐れのある網膜疾患を有する
- 7) 角膜屈折矯正手術、観血の手術および90日以内に内眼手術の既往を有する
- 8) 圧平眼圧計での眼圧測定に支障をきたす
- 9) プロスタグランジン関連薬または本治験で用いられる薬剤の成分に対して過敏症の既往を有する
- 10) 気管支喘息またはその既往、気管支痙攣、重篤な慢性閉塞性肺疾患を有する
- 11) 妊娠中または授乳中、または妊娠の可能性がある
- 12) アルコールまたは薬物依存症
- 13) その他、治験責任医師または治験分担医師が本治験への参加を不適当と判断

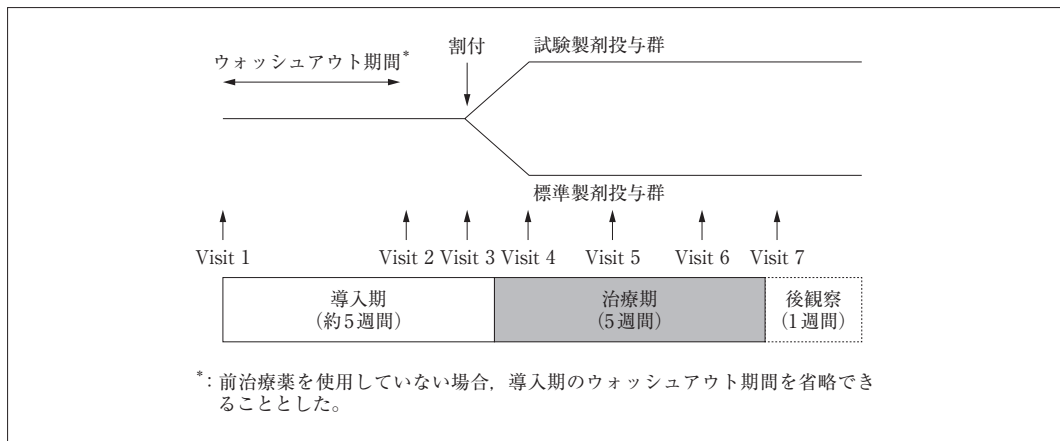


図1 治験デザインの概要

3. 治験デザイン

本治験は、多施設共同、部分遮蔽、無作為化、実薬対照による並行群間比較法により実施した。治験デザインの概要を図1に示した。また、本治験では、施設、ベースライン眼圧および被験者内の左右眼圧差を割付因子として最小化法による動的割付を実施した。

4. 遮蔽化の方法および遮蔽性の維持

本治験は、評価者に対する部分遮蔽で実施した。

5. 投与量および投与方法

試験製剤および標準製剤とも、被験者の両眼に1日1回（10時）、1回1滴を5週間点眼投与した。

6. 治験薬以外の薬剤の使用および処置

本治験期間中は、以下の薬剤の使用および処置を禁止した。

1) 緑内障・高眼圧症に対する治療薬（投与経路を問わない）：ウォッシュアウト期間開始時からVisit 7に規定された各種検査の終了まで

2) 副腎皮質ステロイド薬（眼瞼周囲への投与以外の皮膚局所投与は可能とした）、 α 刺激薬、 α 遮断薬、 β 刺激薬、 β 遮断薬、 $\alpha\beta$ 遮断薬、モノアミン酸化酵素阻害薬、アドレナリン増強作用を有する抗うつ薬、抗VEGF抗体：治験薬投与開始前1週からVisit 7に規定された各種検査の終了まで

3) 眼局所の治療薬（OTCを含む。ただし、白内障治療薬、人工涙液およびビタミンを主成分とする点眼剤は使用可能とした）：治験薬投与開始前からVisit 7に規定された各種検査の終了まで

4) 他の臨床試験薬（治験薬、製造販売後臨床試験薬を含む）：同意取得からVisit 7に規定された各種検査の終了まで

5) 角膜屈折矯正術、緑内障手術およびその他の内眼手術等、治験薬の評価に影響を及ぼす処置

併用禁止薬以外で眼圧に影響を及ぼす可能性のある薬剤（投与経路を問わない）については、次の条件を満たす場合には併用可能とするが、原則として新たな処方や治験期間中の用法・用量および投与時間の変更は行わないものとした。

・ 治験薬投与開始前4週から用法・用量および投与時間の変更されていない。

・ 治験終了時まで継続使用予定である。

7. 被験者の管理

被験者がコンタクトレンズを装着している場合、治験薬の投与に際してはコンタクトレンズを外し、投与後15分はコンタクトレンズの再装着を控えることとした。また、毎日の治験薬を投与した時刻、投与を忘れた場合、

ならびに治験期間中に併用中薬剤の用法・用量を変更するまたは新たな薬剤を使用した場合、その理由あるいは内容を被験者日誌に記載することとした。さらに、眼圧測定15分前よりTV鑑賞や読書、PC、携帯電話、スマートフォン等画面の小さな端末の操作ならびに排尿および水分摂取を禁止した。被験者が閉経前の女性の場合、治験期間中、容認できる避妊法（経口避妊薬、ダブルバリア法等）による避妊を行うことを指導した。

8. 観察検査項目および観察時期

観察・検査スケジュール（表4）に従い、各観察・検査を実施した。

9. 眼科学的検査

眼科学的検査は以下に示す諸検査を実施した。なお、隅角検査および視野検査については、スクリーニング日前90日以内に検査を実施している場合、当該データを利用可能とした。

1) 視力検査

最高矯正視力を測定した。

2) 細隙灯顕微鏡検査

細隙灯顕微鏡検査は無散瞳下にて、眼瞼、結膜、角膜、虹彩、前房、水晶体について観察した。治験責任医師等は観察した結果をもとに、異常となる所見がないか評価した。また、眼瞼結膜および眼球結膜の充血の評価を表5に示す基準³⁾で判定した。

3) 眼圧測定

眼圧は、ゴールドマン圧平眼圧計を使用し測定した。

各被験者の眼圧測定は可能な限り同じ測定者が実施した。

被験者は均一な条件下で眼圧を測定するため、15分前より座位にて安静を保った。

4) 隅角検査

隅角は、隅角鏡を使用し細隙灯顕微鏡により観察し、Shaffer分類のGradeを記録した。治験責任医師等は、観察結果をもとに本治験への組み入れに問題ないか評価した。

表5 充血の評価

眼瞼結膜充血	-	所見なし
	+	数本の血管拡張
	⦿	多数の血管拡張
	⦿	個々の血管の識別不能
眼球結膜充血	-	所見なし
	+	数本の血管拡張
	⦿	多数の血管拡張
	⦿	全体の血管拡張

5) 眼底検査

原則として無散瞳下にて眼底写真を撮影した。眼底写真の代わりに光干渉断層計 (Optical Coherence Tomography), ハイデルベルグ・レチナ・トモグラフ (Heidelberg Retina Tomography) を使用する場合はそのデータを残した。治験責任医師等は、眼底写真をもとに硝子体, 網膜, 黄斑, 脈絡膜, 視神経乳頭に本治験への組み入れに問題となる所見がないか, 治験薬の投与前後で変化がないか評価した。

6) 視野検査

静的視野計を使用し測定した。治験責任医師等は、測定結果をもとに本治験への組み入れに問題ないか, 治験薬の投与前後で変化がないか評価した。

10. 統計解析

主要評価項目は、治療期4週と5週の点眼前 (10時) におけるベースライン (同一時刻) からの眼圧変化量の平均値とした。主要評価項目について、投与群間差の95%信頼区間を算出した。

投与群間差の算出においては、評価時期 (投与開始日, 治療期2, 4週および5週) の点眼前 (10時) または点眼後7時間 (17時) におけるベースライン (同一時刻) からの眼圧変化量について、投与群, 評価時期および投与群×評価時期の交互作用を固定効果, ベース

ライン (同一時刻) における眼圧値を共変量とした繰り返し測定型線形混合効果モデルに基づく共分散分析を行い, 適切な対比を用いることで行った。

有意水準は、人口統計学および他の基準値の特性に関しては両側15%, それ以外の項目に関しては両側5%とした。

本治験の統計解析業務は、開発業務支援機関にてSAS 9.4以降 (SAS Institute) およびMicrosoft Word/Excel 2016 (マイクロソフト社) を利用して行った。

11. 治療学的同等性の評価

投与群間差の95%信頼区間が $\pm 1.0\text{mmHg}$ に含まれる場合、両製剤は治療学的に同等であると判定した。

12. 安全性の評価

治験期間中に、自覚症状・他覚所見が認められた場合、ならびに臨床検査において異常が認められた場合は治験薬の因果関係に関係なく有害事象として程度ならびに治験薬との因果関係を判定することとした。なお、有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できないものを副作用として取り扱った。また、細隙灯顕微鏡検査, 眼底検査および視野検査については、治験薬投与開始前より症状が悪化している, または新たな異常が認められた場合、視力検査については、臨床上前問題となる変動が認められた場合に、有害事象として取り扱った。

II 試験結果

1. 被験者

被験者110例 (試験製剤群: 55例, 標準製剤群: 55例) に治験薬が投与され, そのうち試験製剤群の1例が「有害事象 (薬物過敏症) が発現し, 治験責任医師または治験分担医師が中止すべきと判断した」ため中止となった。

被験者背景を表6に示した。各項目において、両群に有意な差は認められず, 群間に大

表6 被験者背景 (解析対象: PPS)

項目 (単位)	カテゴリー/記述統計量	全体 (n=108)	試験製剤群 (n=54)	標準製剤群 (n=54)	p値 ^{d)}
性別 ^{a)}	男性	48 (44.4)	23 (42.6)	25 (46.3)	0.8466
	女性	60 (55.6)	31 (57.4)	29 (53.7)	
年齢 (投与開始日) (歳) ^{a)}	<65	64 (59.3)	32 (59.3)	32 (59.3)	1.0000
	65~	44 (40.7)	22 (40.7)	22 (40.7)	
	平均値±標準偏差	59.3±13.5	59.1±13.2	59.4±13.8	0.9264
	中央値	59.0	59.0	59.5	
最小値~最大値	30~89	31~80	30~89		
原疾患 ^{b)}	原発開放隅角緑内障 (広義)	159 (73.6)	82 (75.9)	77 (71.3)	0.5371
	高眼圧症	57 (26.4)	26 (24.1)	31 (28.7)	
原疾患に対する 前治療薬 ^{a)}	なし	40 (37.0)	24 (44.4)	16 (29.6)	0.1627
	あり	68 (63.0)	30 (55.6)	38 (70.4)	
ベースラインの眼圧値 〔点眼前 (10時)〕 (mmHg) ^{b)c)}	<21	82 (38.0)	40 (37.0)	42 (38.9)	0.8886
	21~	134 (62.0)	68 (63.0)	66 (61.1)	
	平均値±標準偏差	21.42±1.56	21.36±1.52	21.47±1.59	0.6160
	中央値	21.50	21.50	21.50	
最小値~最大値	19.0~25.0	19.0~25.0	19.0~25.0		
ベースラインの眼圧値 〔点眼後7時間 (17時)〕 (mmHg) ^{b)c)}	<21	121 (56.0)	62 (57.4)	59 (54.6)	0.7840
	21~	95 (44.0)	46 (42.6)	49 (45.4)	
	平均値±標準偏差	20.52±1.81	20.48±1.85	20.55±1.77	0.7929
	中央値	20.50	20.50	20.50	
最小値~最大値	16.8~26.0	16.8~26.0	16.8~24.8		
ベースラインの眼圧値 〔点眼前 (10時)〕の 左右眼圧差 (mmHg) ^{e)}	平均値±標準偏差	0.38±0.46	0.36±0.45	0.39±0.46	0.6755
	中央値	0.25	0.25	0.25	
	最小値~最大値	0.0~2.0	0.0~2.0	0.0~2.0	
ベースラインの眼圧値 〔点眼後7時間 (17時)〕 の左右眼圧差 (mmHg) ^{e)}	平均値±標準偏差	0.37±0.47	0.36±0.52	0.38±0.42	0.8390
	中央値	0.25	0.00	0.25	
	最小値~最大値	0.0~2.5	0.0~2.5	0.0~1.5	

a) : 例数 (各投与群における割合%)

b) : 眼数 (各投与群における割合%)

c) : ベースラインの眼圧値は表4のベースライン(1)およびベースライン(2)の平均値

d) : 名義変数および順序変数についてはFisherの正確検定, 連続変数については2標本t検定のp値を表示した。

表7 眼圧値の記述統計量（解析対象：PPS）

投与群	評価時期	眼圧値 (mmHg)					
		眼数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
試験製剤群	ベースライン ^{a)} 〔点眼前（10時）〕	108	21.36	1.52	19.0	21.50	25.0
	ベースライン ^{a)} 〔点眼後7時間（17時）〕	108	20.48	1.85	16.8	20.50	26.0
	投与開始日〔点眼前（10時）〕	108	20.85	1.90	17.0	21.00	26.5
	投与開始日〔点眼後7時間（17時）〕	108	17.08	2.28	13.0	16.75	22.0
	治療期2週〔点眼前（10時）〕	108	17.10	1.96	12.0	17.00	21.0
	治療期2週〔点眼後7時間（17時）〕	106	16.24	1.88	11.0	16.00	21.0
	治療期4週〔点眼前（10時）〕	108	17.04	1.99	12.0	17.00	22.0
	治療期4週〔点眼後7時間（17時）〕	108	16.17	2.26	11.0	16.00	23.0
	治療期5週〔点眼前（10時）〕	108	17.04	2.26	12.0	17.00	22.0
	治療期5週〔点眼後7時間（17時）〕	108	16.28	1.98	12.0	16.00	20.0
治療期平均 ^{b)} 〔点眼前（10時）〕	108	17.04	1.97	12.0	17.00	21.0	
治療期平均 ^{b)} 〔点眼後7時間（17時）〕	108	16.23	1.93	12.0	16.00	21.5	
標準製剤群	ベースライン ^{a)} 〔点眼前（10時）〕	108	21.47	1.59	19.0	21.50	25.0
	ベースライン ^{a)} 〔点眼後7時間（17時）〕	108	20.55	1.77	16.8	20.50	24.8
	投与開始日〔点眼前（10時）〕	108	20.80	1.88	17.0	20.50	25.0
	投与開始日〔点眼後7時間（17時）〕	106	17.41	2.47	12.5	17.00	23.0
	治療期2週〔点眼前（10時）〕	106	17.46	2.32	12.5	17.25	23.0
	治療期2週〔点眼後7時間（17時）〕	104	16.54	2.07	13.0	16.00	23.5
	治療期4週〔点眼前（10時）〕	106	17.08	2.40	13.0	16.75	23.0
	治療期4週〔点眼後7時間（17時）〕	106	16.55	2.23	12.0	16.00	23.0
	治療期5週〔点眼前（10時）〕	106	17.31	2.67	12.0	17.00	23.0
	治療期5週〔点眼後7時間（17時）〕	106	16.42	2.52	11.0	16.00	24.0
治療期平均 ^{b)} 〔点眼前（10時）〕	108	17.16	2.46	12.5	17.00	23.0	
治療期平均 ^{b)} 〔点眼後7時間（17時）〕	108	16.45	2.26	12.5	16.00	22.0	

a)：ベースラインの眼圧値は表4のベースライン(1)およびベースライン(2)の平均値

b)：治療期4週と5週の平均値

きな偏りは認められなかった。

2. 治験の遵守状況

治療期全体における点眼遵守率（平均値±標準偏差，以下同）は試験製剤群で98.92±2.60%，標準製剤群で98.87±2.39%であり，両製剤群間に有意な差は認められなかった（ $p=0.9113$ ）。

また，点眼遵守率が75%未満であった被験者は認められなかった。

3. 有効性の評価

眼圧値の記述統計量を表7，ベースライン

からの眼圧変化量およびその投与群間差を表8-(1)(2)，眼圧値の経時的推移を図2，ベースラインからの眼圧変化量の経時的推移を図3に示した。

治療期4週と5週の点眼前（10時）におけるベースラインからの眼圧変化量の平均値±標準偏差は，試験製剤群が -4.32 ± 1.79 mmHg，標準製剤群が -4.31 ± 2.05 mmHgであり，被験者に対する眼圧下降効果が確認された。主要評価項目である眼圧変化量の平均値の差の95%信頼区間〔 -0.06 （ $-0.55 \sim 0.43$ ） mmHg〕

表8-(1) ベースラインからの眼圧変化量およびその投与群間差 (解析対象: PPS)
ベースラインからの眼圧変化量

投与群	評価時期	眼圧値/眼圧変化量 (mmHg) ^{a)}					
		眼数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
試験製剤群	ベースライン ^{b)} 〔点眼前 (10時)〕	108	21.36	1.52	19.0	21.50	25.0
	ベースライン ^{b)} 〔点眼後7時間 (17時)〕	108	20.48	1.85	16.8	20.50	26.0
	投与開始日〔点眼前 (10時)〕	108	-0.51	1.35	-4.5	-0.38	2.5
	投与開始日〔点眼後7時間 (17時)〕	108	-3.41	1.95	-7.5	-3.63	1.3
	治療期2週〔点眼前 (10時)〕	108	-4.26	1.83	-9.3	-4.25	0.0
	治療期2週〔点眼後7時間 (17時)〕	106	-4.19	1.60	-8.5	-4.25	-0.5
	治療期4週〔点眼前 (10時)〕	108	-4.33	1.78	-8.0	-4.50	1.5
	治療期4週〔点眼後7時間 (17時)〕	108	-4.31	1.91	-9.0	-4.25	2.5
	治療期5週〔点眼前 (10時)〕	108	-4.32	2.12	-10.0	-4.00	1.0
	治療期5週〔点眼後7時間 (17時)〕	108	-4.20	2.19	-9.3	-4.13	2.5
標準製剤群	治療期平均 ^{c)} 〔点眼前 (10時)〕	108	-4.32	1.79	-8.8	-4.25	0.5
	治療期平均 ^{c)} 〔点眼後7時間 (17時)〕	108	-4.26	1.86	-9.0	-4.38	2.5
	ベースライン ^{b)} 〔点眼前 (10時)〕	108	21.47	1.59	19.0	21.50	25.0
	ベースライン ^{b)} 〔点眼後7時間 (17時)〕	108	20.55	1.77	16.8	20.50	24.8
	投与開始日〔点眼前 (10時)〕	108	-0.67	1.22	-3.5	-0.50	2.8
	投与開始日〔点眼後7時間 (17時)〕	106	-3.18	1.88	-8.5	-3.00	0.5
	治療期2週〔点眼前 (10時)〕	106	-4.00	2.28	-9.0	-4.00	1.5
	治療期2週〔点眼後7時間 (17時)〕	104	-3.97	1.76	-8.8	-3.75	2.8
	治療期4週〔点眼前 (10時)〕	106	-4.36	2.05	-8.5	-4.25	1.0
	治療期4週〔点眼後7時間 (17時)〕	106	-3.99	1.87	-9.8	-3.75	0.0
治療期5週〔点眼前 (10時)〕	106	-4.19	2.21	-9.5	-4.00	2.0	
治療期5週〔点眼後7時間 (17時)〕	106	-4.16	2.08	-9.5	-4.00	3.5	
治療期平均 ^{c)} 〔点眼前 (10時)〕	108	-4.31	2.05	-9.0	-4.00	1.5	
治療期平均 ^{c)} 〔点眼後7時間 (17時)〕	108	-4.10	1.84	-9.0	-4.00	0.5	

a) : ベースラインのみ眼圧値, それ以外はベースラインからの眼圧変化量を表示した

b) : ベースラインの眼圧値は表4のベースライン(1)およびベースライン(2)の平均値

c) : 治療期4週と5週の平均値

は同等性許容域 ($\pm 1.0\text{mmHg}$) の範囲内であり, 両製剤が治療学的に同等であると判定された。

4. 安全性の評価

本治験期間中の有害事象および副作用を表9に示した。

有害事象は, 試験製剤群で16例 (29.1%) 22件, 標準製剤群で23例 (41.8%) 33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 (免疫系障害の薬物過敏症,

血管障害の充血, 臨床検査の視野検査異常を含む) は, 試験製剤群で15例 (27.3%) 21件, 標準製剤群で18例 (32.7%) 24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群で12例 (21.8%) 17件, 標準製剤群で13例 (23.6%) 16件認められた。これらの副作用のうち, 眼局所に発現した副作用 (免疫系障害の薬物過敏症, 血管障害の充血を含む) は, 試験製剤群で12例

表8-(2) ベースラインからの眼圧変化量およびその投与群間差 (解析対象: PPS)
 ベースライン^{b)}からの眼圧変化量の投与群間差 (試験製剤群 - 標準製剤群)^{d)}

評価時期	最小2乗平均	標準誤差	95%信頼区間	
			下限	上限
治療期平均 ^{c)} (10時) - 治療期平均 ^{c)} (10時)	-0.06	0.25	-0.55	0.43
治療期2週 [点眼前 (10時)]	-0.33	0.27	-0.87	0.20
- 治療期2週 [点眼前 (10時)]				
治療期4週 [点眼前 (10時)]	0.03	0.27	-0.51	0.56
- 治療期4週 [点眼前 (10時)]				
治療期5週 [点眼前 (10時)]	-0.15	0.27	-0.69	0.39
- 治療期5週 [点眼前 (10時)]				
治療期平均 ^{c)} (17時) - 治療期平均 ^{c)} (17時)	-0.19	0.22	-0.63	0.24
治療期2週 [点眼後7時間 (17時)]	-0.34	0.25	-0.83	0.15
- 治療期2週 [点眼後7時間 (17時)]				
治療期4週 [点眼後7時間 (17時)]	-0.32	0.25	-0.81	0.17
- 治療期4週 [点眼後7時間 (17時)]				
治療期5週 [点眼後7時間 (17時)]	-0.07	0.25	-0.56	0.42
- 治療期5週 [点眼後7時間 (17時)]				
投与開始日 [点眼後7時間 (17時)]	-0.25	0.26	-0.76	0.26
- 投与開始日 [点眼後7時間 (17時)]				

b) : ベースラインの眼圧値は表4のベースライン(1)およびベースライン(2)の平均値

c) : 治療期4週と5週の平均値

d) : ベースライン (同一時刻) における眼圧値を共変量とした繰り返し測定型線形混合効果モデルに基づき算出

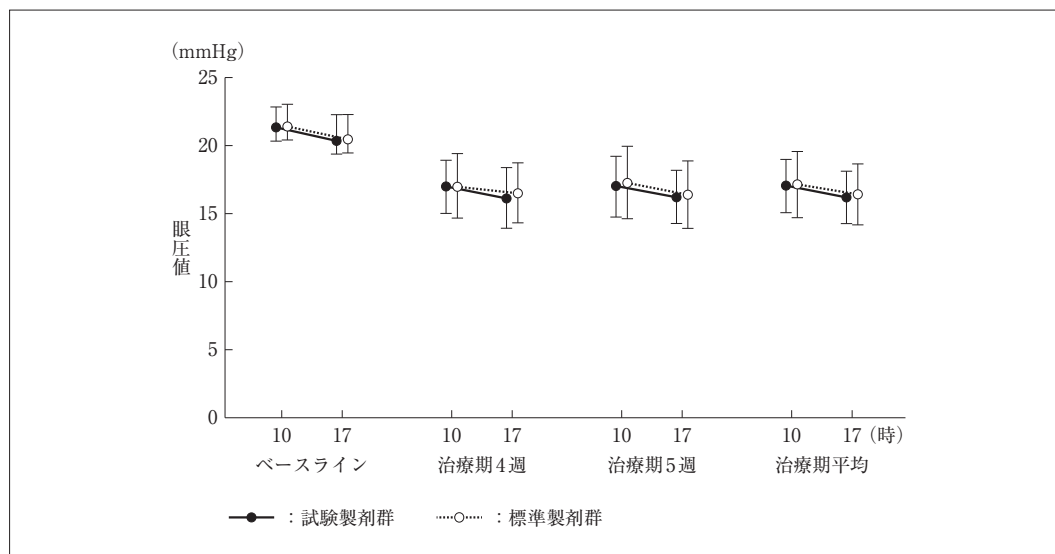


図2 眼圧値の経時的推移図 (解析対象: PPS)

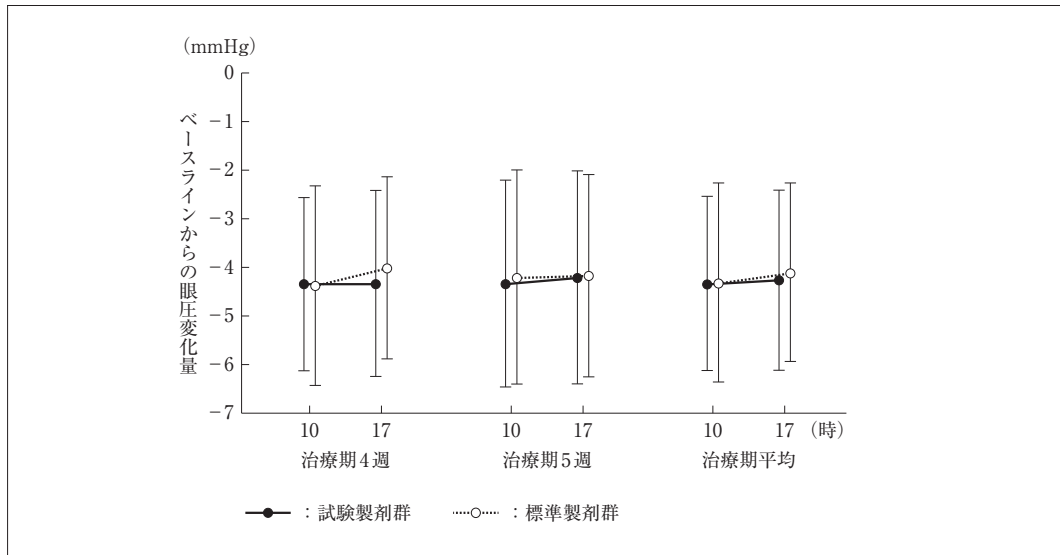


図3 ベースラインからの眼圧変化量の経時的推移図（解析対象：PPS）

(21.8%) 17件, 標準製剤群で13例 (23.6%) 16件, その内訳は試験製剤群で結膜充血が9例 (16.4%) 9件, 眼充血が1例 (1.8%) 4件, 羞明, 眼瞼腫脹, 薬物過敏症および充血が各1例 (1.8%) 1件, 標準製剤群で結膜充血が12例 (21.8%) 12件, 眼瞼紅斑, 眼充血, 角膜びらんおよび点状角膜炎が各1例 (1.8%) 1件であった。これらの副作用のうち, 試験製剤群の薬物過敏症1例 (1.8%) 1件, 標準製剤群の結膜充血1例 (1.8%) 1件は中等度, それ以外の事象は軽度であった。試験製剤群の眼瞼腫脹1例, 標準製剤群の結膜充血2例は治療期間中持続し, 試験製剤群の薬物過敏症1例は軽快, それ以外は消失が確認された。

治験の中止に至った副作用は, 試験製剤群で薬物過敏症1例 (1.8%) 1件認められた。

なお, 本治験期間を通じて重篤な有害事象は認められなかった。

Ⅲ 考察と結論

原発開放隅角緑内障（広義）または高眼圧症の患者を対象に, タフルプロスト点眼液

0.0015% 「NIT」 (試験製剤) またはタプロス点眼液0.0015% (標準製剤) 1日1回, 5週間投与の眼圧値を指標として, 治療学的に生物学的同等性を検証した。

治療期4週と5週の点眼前 (10時) におけるベースラインからの眼圧変化量の平均値±標準偏差は, タフルプロスト点眼液0.0015% 「NIT」 投与群が -4.32 ± 1.79 mmHg, タプロス点眼液0.0015% 投与群が -4.31 ± 2.05 mmHgであり, 両製剤の眼圧下降効果が確認された。主要評価項目である眼圧変化量の平均値の差の95%信頼区間 $[-0.06 (-0.55 \sim 0.43)$ mmHg] は同等性許容域 (± 1.0 mmHg) の範囲内であり, 両製剤が治療学的に同等であることが判定された。なお, 治験薬が投与された全被験者に本治験期間を通じて重篤な有害事象は認められなかった。

タフルプロスト点眼液0.0015% 「NIT」 はタプロス点眼液0.0015% と同等の治療効果および安全性が期待できる製剤である。

表9 有害事象一覧

項目*1	因果関係を問わない		因果関係を否定できない (副作用)	
	試験製剤群	標準製剤群	試験製剤群	標準製剤群
被験者数	55	55	55	55
有害事象	16 (29.1) 22*2	23 (41.8) 33	12 (21.8) 17	13 (23.6) 16
眼障害	14 (25.5) 19	18 (32.7) 23	11 (20.0) 15	13 (23.6) 16
結膜充血	11 (20.0) 11	15 (27.3) 15	9 (16.4) 9	12 (21.8) 12
眼瞼紅斑	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	0 (0.0) 0	1 (1.8) 1
眼痛	1 (1.8) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
眼充血	1 (1.8) 4	1 (1.8) 1	1 (1.8) 4	1 (1.8) 1
羞明	1 (1.8) 1	0 (0.0) 0	1 (1.8) 1	0 (0.0) 0
眼瞼腫脹	1 (1.8) 1	0 (0.0) 0	1 (1.8) 1	0 (0.0) 0
眼の異常感	0 (0.0) 0	1 (1.8) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
結膜出血	0 (0.0) 0	1 (1.8) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
角膜びらん	0 (0.0) 0	1 (1.8) 1	0 (0.0) 0	1 (1.8) 1
点状角膜炎	0 (0.0) 0	1 (1.8) 1	0 (0.0) 0	1 (1.8) 1
睫毛乱生	0 (0.0) 0	1 (1.8) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
眼そう痒症	0 (0.0) 0	1 (1.8) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
免疫系障害	1 (1.8) 1	0 (0.0) 0	1 (1.8) 1	0 (0.0) 0
薬物過敏症	1 (1.8) 1	0 (0.0) 0	1 (1.8) 1	0 (0.0) 0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
湿疹	1 (1.8) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
蕁麻疹	0 (0.0) 0	1 (1.8) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
血管障害	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	1 (1.8) 1	0 (0.0) 0
充血	1 (1.8) 1	0 (0.0) 0	1 (1.8) 1	0 (0.0) 0
高血圧	0 (0.0) 0	1 (1.8) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
耳および迷路障害	0 (0.0) 0	1 (1.8) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
耳鳴	0 (0.0) 0	1 (1.8) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
胃腸障害	0 (0.0) 0	2 (3.6) 2	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
菌周病	0 (0.0) 0	1 (1.8) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
口内炎	0 (0.0) 0	1 (1.8) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
感染症および寄生虫症	0 (0.0) 0	2 (3.6) 2	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
胃腸炎	0 (0.0) 0	1 (1.8) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
上咽頭炎	0 (0.0) 0	1 (1.8) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
臨床検査	0 (0.0) 0	2 (3.6) 2	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0) 0	1 (1.8) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
視野検査異常	0 (0.0) 0	1 (1.8) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0) 0	1 (1.8) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
背部痛	0 (0.0) 0	1 (1.8) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0

*1：有害事象名はMedDRA/J (Ver.24.0) の器官別大分類毎に基本語 (PT) で記載した。

*2：有害事象発現例数 (発現率%) 発現件数の順で示した。

利益相反

本治験は、東亜薬品(株)からの委託により委受託契約を締結して、医療法人社団 山田眼科ほか計21医療機関で実施した。

参 考 文 献

- 1) 日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン改訂委員会編. 緑内障診療ガイドライン (第5版). 令和4年2月10日付
- 2) Takagi Y, Nakajima T, Shimazaki A, et al. Pharmacological characteristics of AFP-168 (tafluprost), a new prostanoid FP receptor agonist, as an ocular hypotensive drug. *Exp Eye Res.* 2004 ; **78** : 767-776.
- 3) 日本眼科アレルギー学会診療ガイドライン作成委員会編. アレルギー性結膜疾患診療ガイドライン (第3版). 令和3年8月10日付

(受理日：2023年5月18日)