アイラミド配合懸濁性点眼液

CTD 第 2 部 CTD の概要（サマリー）

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

千寿製薬株式会社

目 次

2.7.2 臨床薬理試験 3
2.7.2.1 背景及び概観 3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.2.2.1 第 I 相試験（1-01 試験） 4
2.7.2.2.2 第 III 相試験（3-03 試験） 7
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 9
2.7.2.4 特別な試験 9
2.7.2.5 付録 9

2.7.2 臨床薬理試験

本項で使用した用語及び略号を表 2.7.2-1 に示した。

表 2.7.2-1　用語及び略号の定義一覧

用語及び略号	内容
AUC_{0-t}	時間 0 から最終測定可能時間 t 時間までの薬物濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	時間 0 から無限大時間までの薬物濃度–時間曲線下面積
C_{max}	最高濃度
$T_{1/2}$	消失半減期
T_{max}	最高濃度到達時間
BMD/BZM	0.1%ブリモニジン酒石酸塩／1%ブリンゾラミド配合懸濁性点眼剤
BMD	0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤（アイファガン®点眼液 0.1%）
BZM	1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤（エイゾプト®懸濁性点眼液 1%）

2.7.2.1 背景及び概観

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は実施していない。

日本人健康成人を対象とした第 I 相試験（1-01 試験）において、0.1%ブリモニジン酒石酸塩／1%ブリンゾラミド配合懸濁性点眼剤（以下、BMD/BZM）を単回点眼投与したときの薬物動態について、それぞれの単剤［0.1%ブリモニジン酒石酸塩（以下、BMD）又は 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤（以下、BZM）］と比較した。

日本人の原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症の患者を対象とした第 III 相試験（3-03 試験）において、BMD/BZM を反復点眼投与したときの血液中ブリンゾラミド濃度を、BZM を投与したとき、並びに、BMD 及び BZM を併用投与したときと比較した。

各臨床試験の概略を、表 2.7.2-2 に示した。

表 2.7.2-2　臨床薬理試験の概略

試験名	対象	試験デザイン	被験薬・対照薬・被験者数	用法・用量
第 I 相試験（1-01 試験）	日本人健康成人	無作為化 単施設 実薬対照 非遮蔽	BMD/BZM、BMD 及び BZM 群：各 6 例	両眼に 1 滴ずつ単回点眼投与
第 III 相試験（3-03 試験）	日本人 原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症患者	無作為化 多施設 実薬対照 単遮蔽	BMD/BZM 及び BZM 群：各 21 例 BMD 及び BZM 併用群：8 例	両眼に 1 回 1 滴 1 日 2 回反復点眼投与 観察期：BZM を 4 週間点眼投与 治療期：各点眼剤を 4 週間点眼投与

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

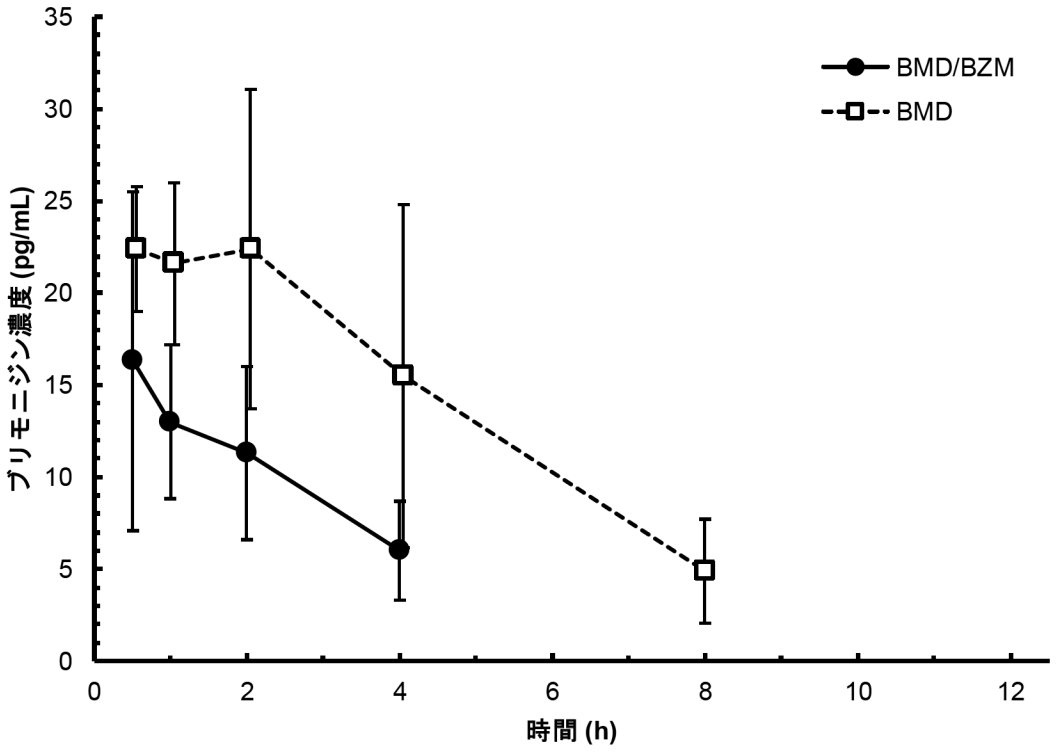
2.7.2.2.1 第 I 相試験（1-01 試験）

……5.3.3.1-1

日本人健康成人に BMD/BZM、BMD 又は BZM のいずれかを両眼に 1 滴ずつ単回点眼投与したときの血漿中ブリモニジン及び血液中ブリンゾラミド濃度を測定し、薬物動態パラメータを算出した。血漿中ブリモニジン及び血液中ブリンゾラミドの濃度推移を図 2.7.2-1 及び図 2.7.2-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2-3 及び表 2.7.2-4 に示した。

BMD/BZM 群及び BMD 群の血漿中ブリモニジン濃度は、いずれも投与後約 1 時間で C_{max} に到達した。消失はいずれも速やかであり、$T_{1/2}$（平均値）は BMD/BZM 群で 2.0 時間、BMD 群で 2.7 時間であった。投与後 12 時間では BMD 群の 2 例を除き定量下限値（2 pg/mL）未満であった。C_{max}（平均値±標準偏差）は、BMD/BZM 群で 17.0±8.7 pg/mL、BMD 群で 24.9±7.2 pg/mL であり、BMD/BZM 群は BMD 群と比較してやや低値を示した。AUC_{0-t}（平均値±標準偏差）及び $AUC_{0-\infty}$（平均値±標準偏差）は、BMD/BZM 群でそれぞれ 45.3±27.0 pg·h/mL 及び 60.4±31.6 pg·h/mL、BMD 群でそれぞれ 125±55 pg·h/mL 及び 139±56 pg·h/mL であり、BMD/BZM 群が BMD 群と比較して低値を示した。

図 2.7.2-1　BMD/BZM 又は BMD を単回点眼投与したときの血漿中ブリモニジン濃度推移



平均値±標準偏差（n=6）

BMD/BZM の投与後 8h 及び 12h 並びに BMD の投与後 12h：半数以上が定量下限値（2 pg/mL）未満のため平均値を算出せず

CTD5.3.3.1-1 図 14-10 を引用

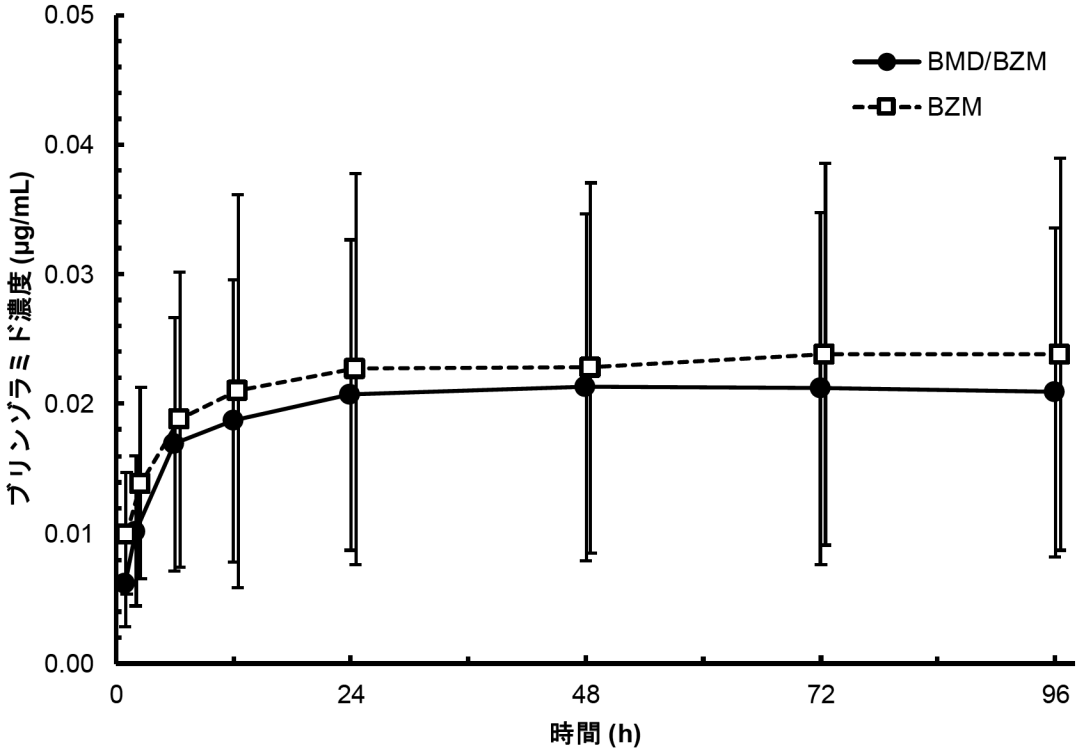
表 2.7.2-3　BMD/BZM 又は BMD を単回点眼投与したときの血漿中ブリモニジンの薬物動態パラメータ

群	統計量	T_{max} (h)	C_{max} (pg/mL)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (pg･h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (pg･h/mL)
BMD/BZM	平均値	1.0	17.0	2.0	45.3	60.4
	標準偏差	0.8	8.7	0.1	27.0	31.6
	中央値	0.50	14.2	2.0	37.2	50.3
	最小値	0.50	10.3	1.8	24.9	35.2
	最大値	2.0	33.1	2.1	99.0	106
BMD	平均値	1.0	24.9	2.7	125	139
	標準偏差	0.8	7.2	1.2	55	56
	中央値	0.50	22.4	2.3	112	125
	最小値	0.50	19.4	2.1	68.8	76.1
	最大値	2.0	38.7	5.1	225	232

BMD/BZM、BMD: n=6
CTD5.3.3.1-1 表 14-49 を引用

BMD/BZM 群及び BZM 群の血液中ブリンゾラミド濃度は、緩やかに上昇し、投与後 24 時間から最終採血時点 96 時間までほぼ同程度で推移した。C_{max} は、BMD/BZM 群で 0.0219±0.0134 μg/mL、BZM 群で 0.0241±0.0149 μg/mL であった。AUC_{0-t} は、BMD/BZM 群で 1.93±1.18 μg·h/mL、BZM 群で 2.14±1.36 μg·h/mL であった。BMD/BZM 群の C_{max} 及び AUC_{0-t} は BZM 群とほぼ等しかった。いずれの群も消失せず、$T_{1/2}$ 及び $AUC_{0-\infty}$は算出されなかった。

図 2.7.2-2　BMD/BZM 又は BZM を単回点眼投与したときの血液中ブリンゾラミド濃度推移



平均値±標準偏差（n=6）
CTD5.3.3.1-1 図 14-11 を引用

表 2.7.2-4　BMD/BZM 又は BZM を単回点眼投与したときの血液中ブリンゾラミドの薬物動態パラメータ

群	統計量	T_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (μg･h /mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg･h/mL)
BMD/BZM	平均値	52	0.0219	NC	1.93	NC
	標準偏差	28	0.0134	NC	1.18	NC
	中央値	48	0.0203	NC	1.77	NC
	最小値	24	0.00591	NC	0.533	NC
	最大値	96	0.0464	NC	4.08	NC
BZM	平均値	80	0.0241	NC	2.14	NC
	標準偏差	20	0.0149	NC	1.36	NC
	中央値	84	0.0186	NC	1.66	NC
	最小値	48	0.0135	NC	1.18	NC
	最大値	96	0.0534	NC	4.83	NC

BMD/BZM、BZM: n=6
NC：算出せず
CTD5.3.3.1-1 図 14-50 を引用

2.7.2.2.2 第 III 相試験（3-03 試験）

……5.3.5.1-2

日本人の原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症の被験者に対して、観察期に BZM を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回、4 週間反復点眼投与した後、治療期に BMD/BZM、BZM、又は BMD 及び BZM の併用（以下、併用）のいずれかを両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回、4 週間反復点眼投与した。観察期終了日（治療期開始日）の投与前（0 時間値）、治療期の最終投与日（治療期終了日）の投与前（0 時間値）及び投与後 2 時間（2 時間値）の血液中ブリンゾラミド濃度を測定した。観測時点ごとの血液中ブリンゾラミド濃度を表 2.7.2-5 に、濃度推移を図 2.7.2-3 に示した。

BZM を反復点眼投与したときの観察期終了日（治療期開始日）0 時間値の血液中ブリンゾラミド濃度（平均値±標準偏差）は、BMD/BZM 群で 1.990±0.8428 μg/mL、BZM 群で 1.919±0.6988 μg/mL、併用群で 1.929±0.8205 μg/mL であり、群間に差はなかった。

治療期において BMD/BZM、BZM 又は併用のいずれかを反復点眼投与したときの治療期終了日 0 時間値の血液中ブリンゾラミド濃度は、BMD/BZM 群で 2.690±0.4884 μg/mL、BZM 群で 2.891±0.7689 μg/mL、併用群で 2.615±0.4254 μg/mL であった。また、治療期終了日 2 時間値の血液中ブリンゾラミド濃度は、BMD/BZM 群で 2.734±0.7120 μg/mL、BZM 群で 2.989±0.7728 μg/mL、併用群で 2.801±0.6996 μg/mL であった。いずれの時点においても、血液中ブリンゾラミド濃度は同程度であることが示された。

以上のことから、BMD/BZM を反復点眼投与したときの血液中ブリンゾラミド濃度は、BZM を投与したとき、並びに、BMD 及び BZM を併用投与したときと等しかった。

表 2.7.2-5　観察期及び治療期の血液中ブリンゾラミド濃度

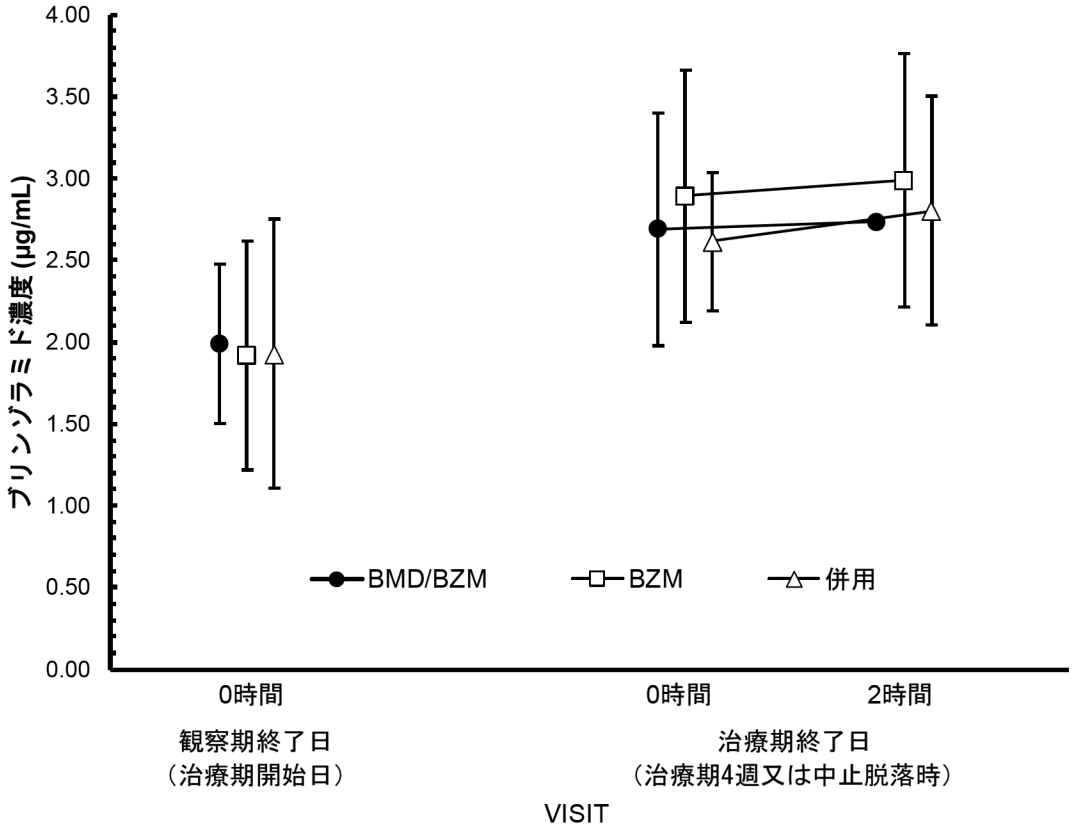
VISIT	時点	統計量	BMD/BZM	BZM	併用
観察期終了日（治療期開始日）	0 時間値	平均値	1.990	1.919	1.929
		標準偏差	0.8428	0.6988	0.8205
		最小値	0.84	0.68	1.17
		25%点	1.4500	1.4900	1.3800
		中央値	1.8500	1.8100	1.6100
		75%点	2.4200	2.2000	2.3250
		最大値	3.96	3.75	3.63
治療期終了日（治療期 4 週又は中止脱落時）	0 時間値	平均値	2.690	2.891	2.615
		標準偏差	0.4884	0.7689	0.4254
		最小値	1.44	1.13	2.08
		25%点	2.4900	2.3300	2.3500
		中央値	2.8200	3.0900	2.4950
		75%点	3.0300	3.3900	2.9350
		最大値	3.35	4.58	3.28
	2 時間値	平均値	2.734	2.989	2.801
		標準偏差	0.7120	0.7728	0.6996
		最小値	1.17	1.23	2.27
		25%点	2.2500	2.6700	2.3450
		中央値	2.7900	3.0700	2.4700
		75%点	3.1700	3.6400	3.1850
		最大値	3.93	4.30	4.14

BMD/BZM、BZM: n=21、併用: n=8、単位: µg/mL

註：中止脱落例はなかった

CTD 5.3.5.1-2 表 12-12 を改変

図 2.7.2-3　血液中ブリンゾラミド濃度の経時的推移



平均値±標準偏差（BMD/BZM 及び BZM：n=21、併用：n=8）
BZM 及び併用をずらして表示
註：中止脱落例はなかった
CTD 5.3.5.1-2 図 12-1 を改変

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

健康成人に BMD/BZM を単回点眼投与したときの血漿中ブリモニジンの C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$は、BMD を点眼投与したときと比較して低値を示した。一方、血液中ブリンゾラミドの C_{max} 及び AUC_{0-t} は、BZM を点眼投与したときとほぼ等しかった。

原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症の被験者に BMD/BZM を反復点眼投与したときの血液中ブリンゾラミド濃度は、BZM を投与したとき、並びに、BMD 及び BZM を併用投与したときと等しかった。

2.7.2.4　特別な試験

該当資料なし

2.7.2.5　付録

該当資料なし