


緑内障持続性点眼液の後発品への変更時の注意点

菊池順子 木村紗由香 濱野真紀子
新お茶の水薬局

目的と方法

- 2013年に持続性点眼液として初めて後発医薬品（後発品）が発売になったチモロールマレイン酸塩持続性点眼液（TMX）、カルテオロール塩酸塩持続性点眼液（MKL）の先発医薬品（先発品）と後発品の違いをインタビューフォーム及びメーカーへの聞き取りにより調査し、後発品への変更時の注意点を検討した。

チモロールマレイン酸塩持続性点眼液（TMX）の先発品と後発品



	先発品 チモプトルXE点眼液	後発品 チモロールXE眼液
メーカー	参天	ニッポー 杏林 テイカ
添加剤	ジェランガム(ゲル化剤)、トロメタモール(緩衝剤)、ベンゾドデシニウム臭化物(保存剤)、D-マンニトール(等張化剤)	ジェランガム(ゲル化剤)、トロメタモール(緩衝剤)、ベンザルコニウム塩化物(保存剤)、D-マンニトール(等張化剤)、ポリソルベート80(可溶化剤)
pH	6.5~7.5	6.5~7.5
性状	無色~わずかに白色を帯びた、わずかに粘性のある無菌水性点眼剤	微黄色澄明の液で、わずかに粘性がある
写真		

- 後発品は1製剤を3社で承認申請し発売していた。
- 防腐剤として先発品はベンゾドデシニウム臭化物、後発品はベンザルコニウム塩化物を使用し、後発品はジュランガムがベンザルコニウム塩化物と反応し白濁するのを防止するため、可溶化剤としてポリソルベート80を使用していた。
- 後発品の0.5%製剤は生物学的同等性試験として成人男性57名の2群間による眼圧下降の非盲検並行群間試験が行われていた。
- 後発品は動物による主成分の眼内動態(房水及び虹彩・毛様体)試験は行われていなかった。

考察

TMXの後発品は可溶化剤であるポリソルベート80を添加しているため、点眼後に主薬が涙液とのイオン結合で生じるゲルも溶解する可能性があり、眼内動態のデータも無いため、滞留性・眼内移行性が先発品と同等であるか不安が残る。

カルテオロール塩酸塩持続性点眼液（MKL）の先発品と後発品

	先発品 ミケランLA点眼液	後発品 カルテオロールLA点眼液
メーカー	武田薬品工業	わかもと
添加剤	ベンザルコニウム塩化物液、塩化ナトリウム(等張化剤)、リン酸二水素ナトリウム、無水リン酸一水素ナトリウム、水酸化ナトリウム(pH調整剤)、アルギン酸、精製水	ホウ酸、D-マンニトール、ベンザルコニウム塩化物、pH調整剤
pH	6.2~7.2	6.8~7.4
性状	無色透明の液で、無菌製剤である。	無色透明の無菌製剤
写真		

- 後発品は先発品で増粘剤として使用されているアルギン酸の代わりにホウ酸とD-マンニトールを使用しカルテオロールとのイオン結合による眼内移行性を向上させた。
- 後発品の2%製剤は生物学的同等性試験として成人男性16名による非盲検2群2期クロスオーバー法による眼圧下降試験が行われていた。
- 後発品は有色ウサギによる主成分の眼内動態(房水及び虹彩・毛様体)の試験を行っていた。

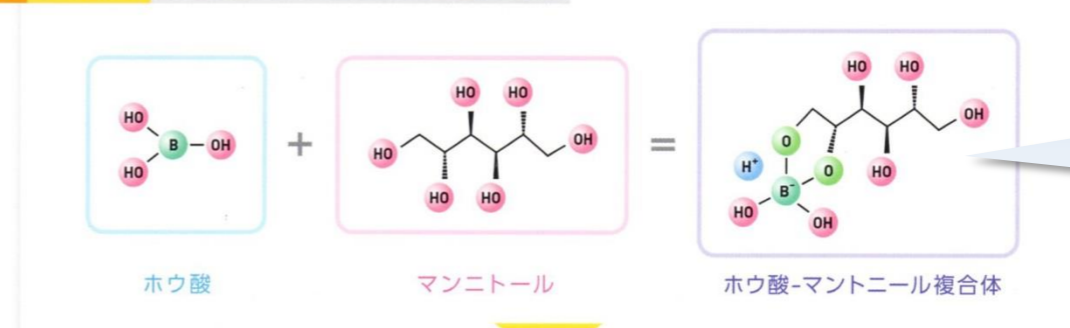
ホウ酸-マンニトールとカルテオロールの関係

- 眼内移行性+滞留性の向上

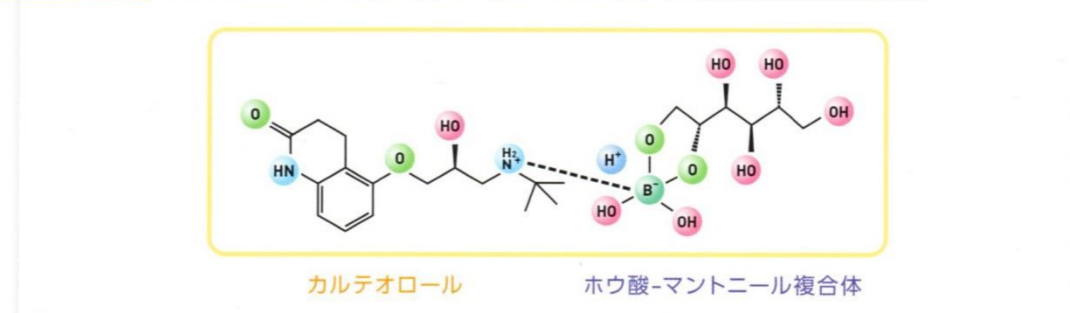
○ 眼内移行性

ホウ酸-マンニトールとカルテオロールの関係は2つのステップがある。

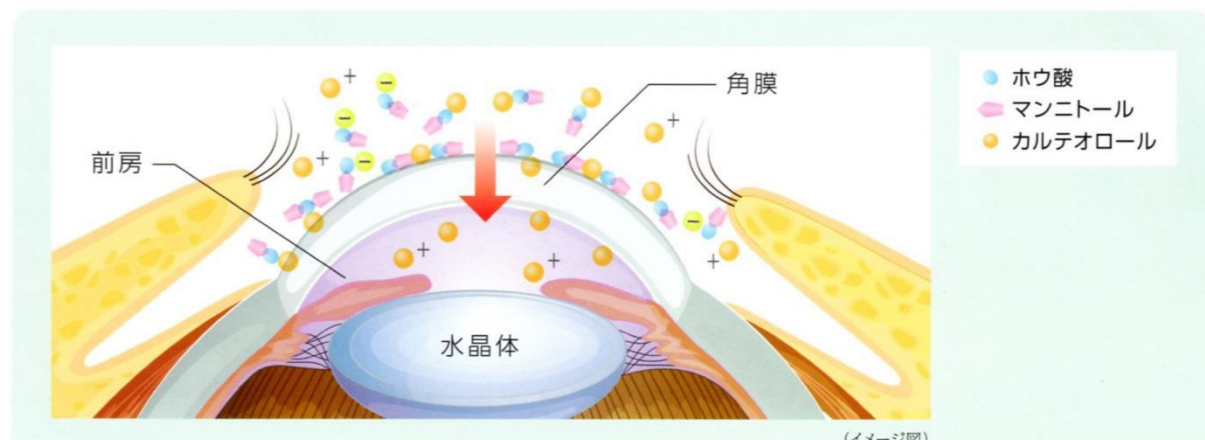
➔ STEP1 ホウ酸とマンニトールの複合体形成



➔ STEP2 多数のホウ酸-マンニトール複合体とカルテオロールがイオンの結合



ホウ酸とマンニトールにより、カルテオロールの眼内移行性が向上している¹⁾。



アルギン酸 (algae) について

- アルギン酸は海藻(algae)より抽出された酸性物質
- アルギン酸添加による作用持続化の機序
 - 酸性多糖類であるアルギン酸と塩基性であるカルテオロールとのイオンの相互作用
 - 粘膜炎着作用
 - 表面張力低下作用による角膜上へのぬれの向上

MKLの後発品は添加剤は大きく異なるが、添加剤による主薬の眼内移行向上の作用機序(主薬とのイオンペア形成)の妥当性及び眼内動態データの担保があるため、先発品と同等の効果を示す可能性が高いと考える。

考察

まとめ

- 点眼液は血中濃度の測定が出来ないので、主成分の眼内動態データが重要だと考える。
- 薬剤師は緑内障持続性点眼液を後発品に変更する場合、添加剤の違いとそれにより考えられる影響や眼内動態データの内容を把握しておく必要がある。
- 患者には「主成分が同じなので同じ効果を示す可能性は高い。しかし添加剤の違いにより、効果・副作用に違いが出る可能性もある。」と伝えておく必要がある。