

ブロムフェナク Na 点眼液 0.1%「ニットー」

- 生物学的同等性試験に関する資料 -

I. 目的

ブロムフェナク Na 点眼液 0.1%「ニットー」(1mL 中にブロムフェナクナトリウム水和物 1mg 含有)について、ブロナック点眼液 0.1%(製造販売元：千寿製薬株式会社)を標準製剤として、眼組織内濃度を指標とした試験及び薬理効果を指標とした試験を実施し、生物学的同等性を評価した。

眼組織内濃度測定試験では、ブロムフェナク未変化体濃度について、ウサギの眼房水及び結膜中濃度を測定し比較した。

薬理効果を指標とした試験では、本剤の効能・効果は、外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法であるため、ウサギ前房穿刺後の蛋白濃度増加に対する抑制効果を比較する試験及びラット急性結膜浮腫に対する抑制効果を比較する試験を実施し、治療効果を検討した。

II. ウサギ前房穿刺後の蛋白濃度増加に対する抑制効果

1. 方法

雄性ウサギ(Kbt : Dutch)に対して、ブロムフェナク Na 点眼液 0.1%「ニットー」(試験製剤)またはブロナック点眼液 0.1%(標準製剤)をそれぞれ両眼に 50 μ L ずつ、マイクロピペットを用いて投与した。投与 30 分後に散瞳点眼剤を 50 μ L、血液凝固阻止剤を耳静脈内投与した。その 30 分後に前房穿刺により眼房水を 100 μ L 採取し破棄した。前房穿刺後 0.5、1、2、3 時間の前房フレアーをレーザーフレアメーターにて経時的に測定した。

前房穿刺 3 時間後の抑制率及び抑制率－時間曲線下面積を評価パラメータとし、90%信頼区間法にて統計解析を行った。

2. 結果

前房穿刺 3 時間後の前房フレアー(蛋白濃度)抑制率及び抑制率－時間曲線下面積を表 1 に示した。

表 1 前房穿刺 3 時間後における前房フレアー抑制率及び抑制率－時間曲線下面積

	3 時間後の抑制率 (%)	抑制率－時間曲線 下面積(%・hr)
ブロムフェナク Na 点眼液 0.1%「ニットー」	69.2 \pm 14.4	136.8 \pm 34.9
標準製剤 (点眼剤、0.1%)	69.6 \pm 18.1	137.1 \pm 48.0

(平均値 \pm 標準偏差、n=20)

試験製剤群では、前房穿刺 0.5、1、2 及び 3 時間後の抑制率は、それぞれ 49.5 \pm 16.0、40.1 \pm 15.6、59.7 \pm 17.0、69.2 \pm 14.4(%)を示し、抑制率－時間曲線下面積は 136.8 \pm 34.9(%・hr)を示した。

標準製剤群では、前房穿刺 0.5、1、2 及び 3 時間後の抑制率は、それぞれ 47.4 \pm 16.7、42.3 \pm 22.4、58.7 \pm 22.6、69.6 \pm 18.1(%)を示し、抑制率－時間曲線下面積は 137.1 \pm 48.0(%・hr)を示した。

統計解析の結果、3 時間後の抑制率は log(0.86)~log(1.20)、抑制率－時間曲線面積は log(0.85)~log(1.24)で許容域 log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両製剤の蛋白増加に対する抑制効果は同

等であると判断された。

III. ラット急性結膜浮腫に対する抑制効果

1. 方法

雄性ラット(Slc:Wistar)に対して、試験製剤または標準製剤をそれぞれ両眼に 5 μ L ずつ、マイクロピペットを用いて投与した。投与 15 分後に起炎物質(1%カラゲニン生理食塩液溶液)を左右上眼瞼結膜に 0.05mL ずつ投与した。起炎物質投与 4 時間後に安楽死させ、直ちに左右眼瞼結膜を摘出し、眼瞼結膜重量を測定した。

眼瞼結膜重量を評価パラメータとし、90%信頼区間法にて統計解析を行った。

2. 結果

起炎物質投与 4 時間後の眼瞼結膜重量を表 2 に示した。

表 2 起炎物質投与 4 時間後の眼瞼結膜重量

	眼瞼結膜重量(g)
ブロムフェナク Na 点眼液 0.1% 「ニットー」	0.148 \pm 0.014
標準製剤(点眼剤、0.1%)	0.150 \pm 0.017

(平均値 \pm 標準偏差、n=20)

試験製剤群では、起炎物質投与 4 時間後の眼瞼結膜重量は、0.148 \pm 0.014(g)を示した。標準製剤群では、起炎物質投与 4 時間後の眼瞼結膜重量は、0.150 \pm 0.017(g)を示した。

統計解析の結果、log(0.94)~log(1.05)で許容域 log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両製剤のラット急性浮腫に対する抑制効果は同等であると判断された。

IV. ウサギを用いた眼組織内濃度測定－眼房水中ブロムフェナク濃度推移－

1. 方法

雄性ウサギ(Kbl: JW)に対して、試験製剤または標準製剤をそれぞれ交互に 50 μ L ずつ、マイクロピペットを用いて投与した。投与 0.5、1、2 及び 4 時間後に安楽死させ、27G 注射針及び 1mL 注射筒を用いて眼房水を採取した。採取した眼房水について、ブロムフェナク未変化体濃度を測定した。

2. 結果

ウサギの眼房水中ブロムフェナク濃度推移を図 1 に示した。

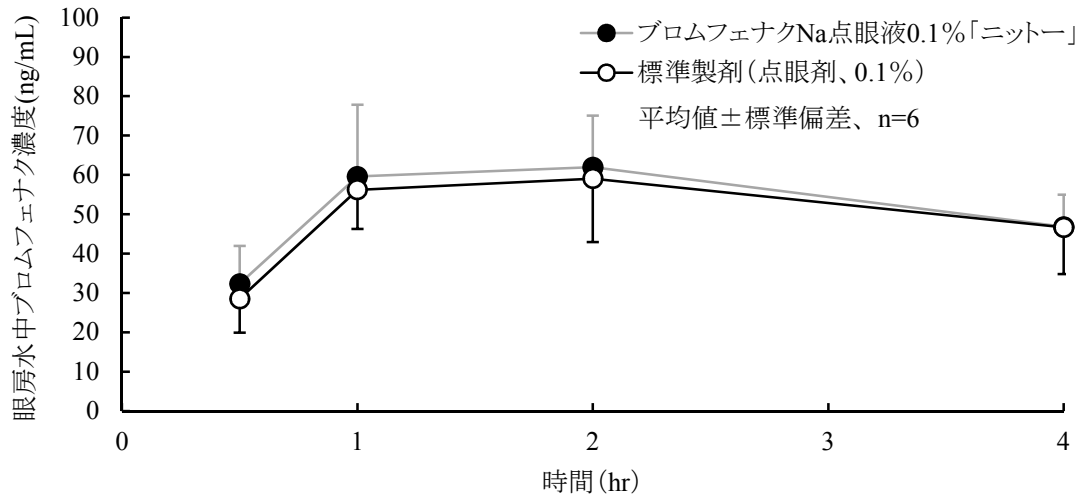


図1 ウサギ眼房水中ブロムフェナク濃度推移

最高眼房水中薬物濃度到達時間は試験製剤及び標準製剤群ともに投与2時間後となり、最高眼房水中薬物濃度はそれぞれ $61.971 \pm 13.094 \text{ ng/mL}$ 及び $59.070 \pm 16.144 \text{ ng/mL}$ を示した。

V. ウサギを用いた眼組織内濃度測定—投与2時間後における眼房水中ブロムフェナク濃度—

1. 方法

雄性ウサギ(Kbl: JW)に対して、試験製剤または標準製剤をそれぞれ交互に $50 \mu\text{L}$ ずつ、マイクロピペットを用いて投与した。投与2時間後に安楽死させ、 1 mL ディスポーザブル注射筒を用いて眼房水を採取した。採取した眼房水について、ブロムフェナク未変化体濃度を測定した。

試験製剤及び標準製剤投与2時間後の眼房水中ブロムフェナク未変化体濃度について90%信頼区間法にて統計解析を行った。

2. 結果

投与後2時間のウサギの眼房水中ブロムフェナク濃度を図2に示した。

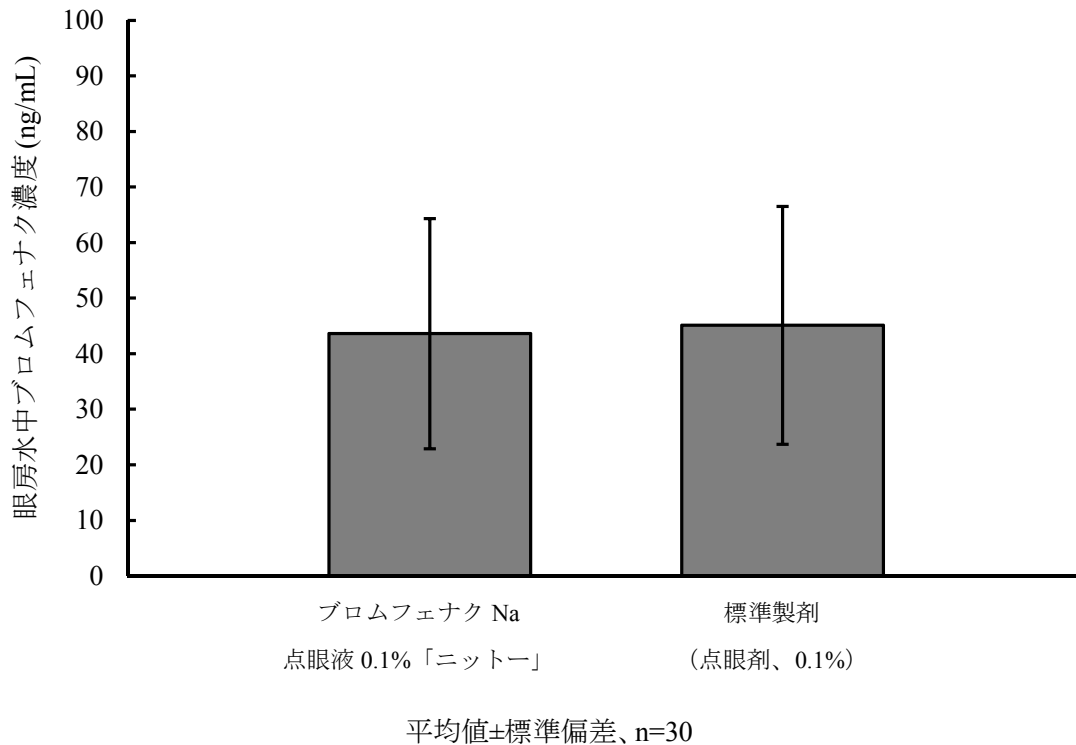


図 2 投与後 2 時間におけるウサギ眼房水中ブロムフェナク濃度

投与 2 時間後の眼房水中ブロムフェナク濃度は、試験製剤及び標準製剤においてそれぞれ 43.6 ± 20.7 ng/mL 及び 45.1 ± 21.4 ng/mL を示した。

統計解析の結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.17)$ で許容域 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両製剤の投与 2 時間後におけるウサギ眼房水中ブロムフェナク未変化体濃度は同等であると判断された。

VI. ウサギを用いた眼組織内濃度測定－結膜中ブロムフェナク濃度推移－

1. 方法

雄性ウサギ(Kbl : JW)に対して、試験製剤または標準製剤をそれぞれ交互に 50 μ L ずつ、マイクロピペットを用いて投与した。投与 0.25、0.5、1 及び 2 時間後に安楽死させ、眼周囲の組織ごと両眼の眼球を採取した。洗浄後に結膜を採取し、湿重量を測定した。採取した結膜について、ブロムフェナク未変化体濃度を測定した。

2. 結果

ウサギの結膜中ブロムフェナク濃度推移を図 3 に示した。

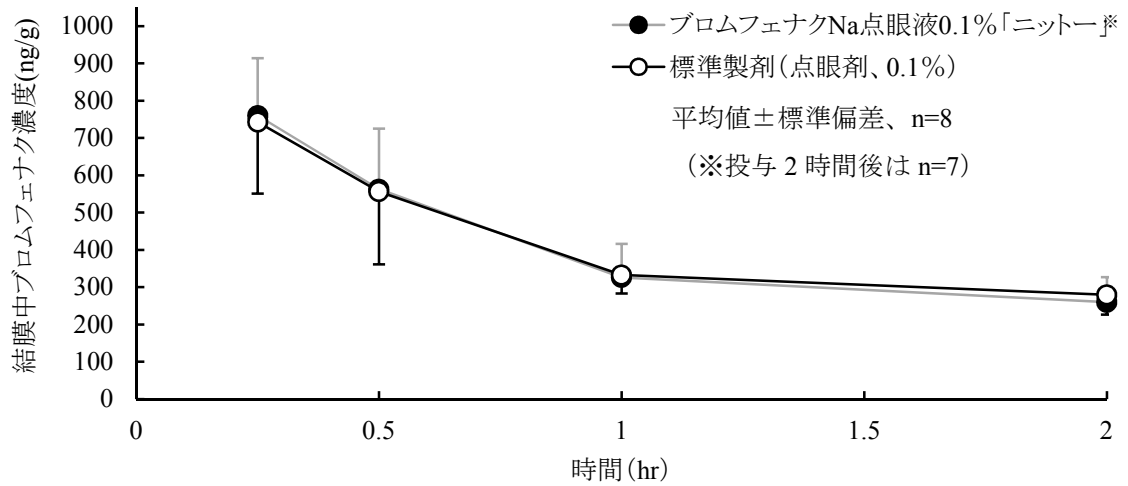


図3 ウサギ結膜中ブロムフェナク濃度推移

最高結膜中ブロムフェナク濃度到達時間は試験製剤及び標準製剤群ともに投与0.25時間後となり、最高結膜中ブロムフェナク濃度はそれぞれ760.2±153.6ng/g及び742.6±191.8ng/gを示し、AUC(結膜中ブロムフェナク濃度-時間曲線下面積)はそれぞれ775.9 ng/g・hr および783.5 ng/g・hrを示した。

VII. 評価

以上の結果より、ブロムフェナク Na 点眼液 0.1% 「ニットー」は、標準製剤と生物学的に同等であると判定された。

以上