

ジクロフェナク Na 点眼液 0.1% 「ニットー」

- 標準製剤との生物学的同等性試験に関する資料 -

I. 目的

ジクロフェナク Na 点眼液 0.1%「ニットー」(1mL 中にジクロフェナクナトリウム 1mg 含有)は眼局所適用製剤であり、バイオアベイラビリティが治療効果の指標とならない医薬品である。また、効能・効果は「白内障手術時における術後の炎症症状、術中・術後合併症の防止」であるため、ジクロード点眼液(製造販売元：わかもと製薬株式会社)を標準製剤として、ウサギに点眼後の眼房水中ジクロフェナクナトリウム濃度を指標とした眼房水内薬物移行性を比較し、さらにウサギ眼に対する前房穿刺及びアラキドン酸点眼投与により誘発される眼房水内蛋白増加抑制及びプロスタグランジン E₂ 生成抑制作用を指標とした抗炎症作用を比較することより生物学的同等性を評価した。

II. ウサギ眼房水内移行試験

1. 方法

日本白色種雄性ウサギ(1群6羽)に対して、それぞれ右眼にジクロフェナク Na 点眼液「ニットー」0.1%、標準製剤を 50 μ L 単回点眼投与した。点眼後 15, 30, 45, 90, 180 及び 360 分に眼房水を採取し、眼房水中ジクロフェナクナトリウム濃度を測定した。測定した眼房水中ジクロフェナクナトリウム濃度について、t 検定を行い評価した。

2. 結果

両剤投与後の眼房水中ジクロフェナクナトリウム濃度推移を図 1 に示した。

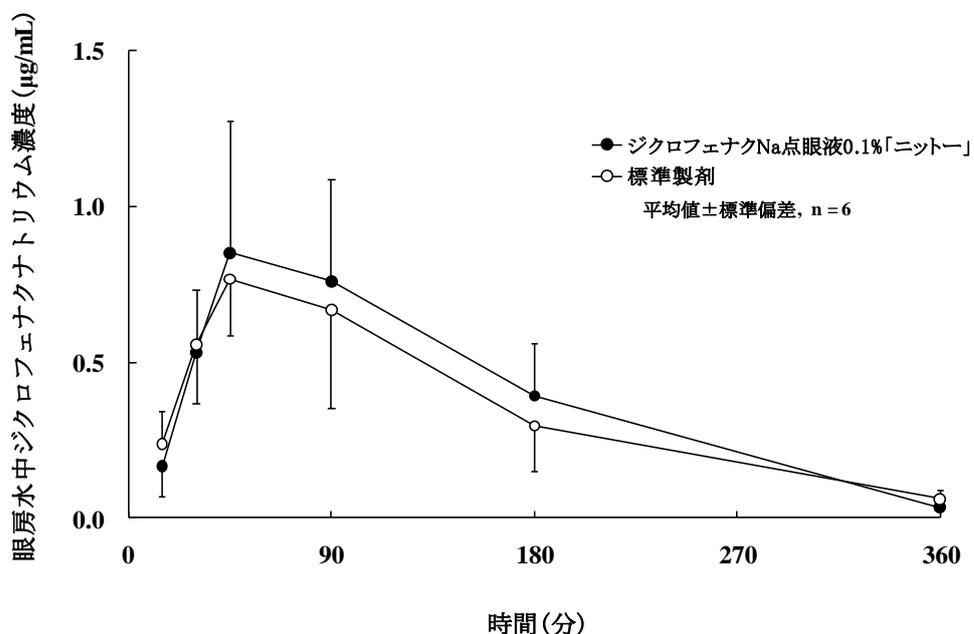


図 1 平均眼房水中ジクロフェナクナトリウム濃度推移

統計解析の結果、各時点でのジクロフェナクナトリウム濃度において、両剤間では有意な差は認められず、眼組織内へのジクロフェナクナトリウム移行性は同等であると判断された。

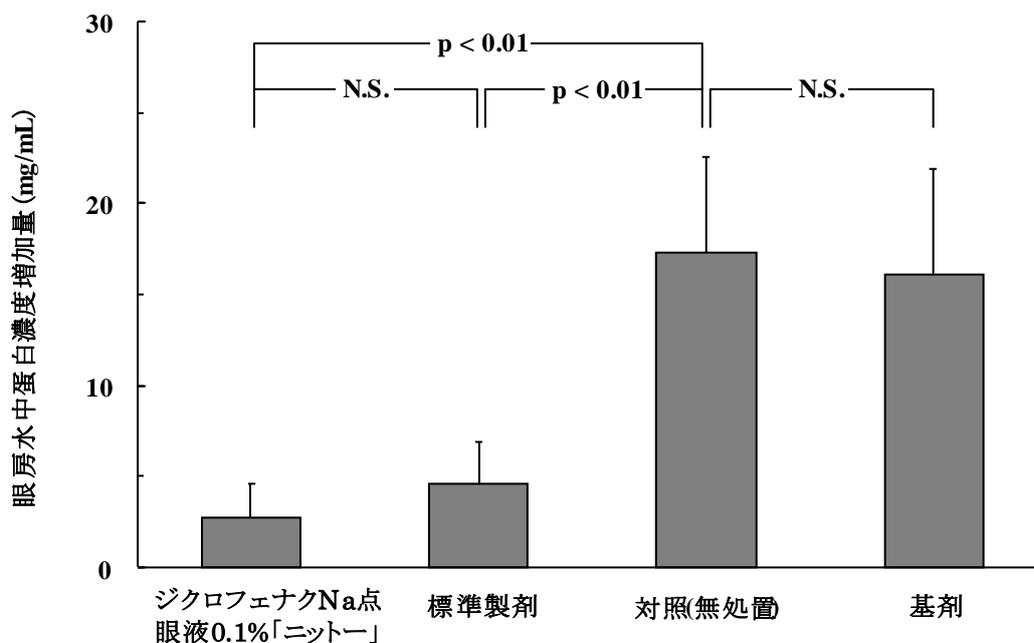
III. 前房穿刺及びアラキドン酸点眼投与による眼房水中蛋白増加抑制試験

1. 方法

日本白色種雄性ウサギ(1群8羽)に対して、各右眼にジクロフェナク Na 点眼液 0.1%「ニットー」、標準製剤及び基剤を 50 μ L 点眼した。眼房水中蛋白生成を惹起するために前房穿刺及びアラキドン酸点眼投与を行った。前房穿刺では、点眼 45 分後に一次房水を採取し、一次房水採取 90 分後に二次房水を採取した。また、アラキドン酸点眼投与では、両剤及び基剤を点眼し、その 30 分後にゴマ油溶解 5%アラキドン酸 (w/v%) を 50 μ L 点眼投与した。アラキドン酸点眼投与 30 分後に眼房水を採取した。採取した各眼房水中蛋白濃度を DC プロテイン測定キットにより測定した。測定した蛋白濃度より増加量を算出し、Tukey 法を行い評価した。なお、両処置とも対照を無処置とした。

2. 結果

前房穿刺及びアラキドン酸点眼投与により誘発された眼房水中蛋白濃度増加量をそれぞれ図 2, 3 に示した。



Tukey法, N.S. : 有意差なし
 平均値±標準偏差, n=8

図 2 前房穿刺により誘発された眼房水中蛋白増加抑制作用

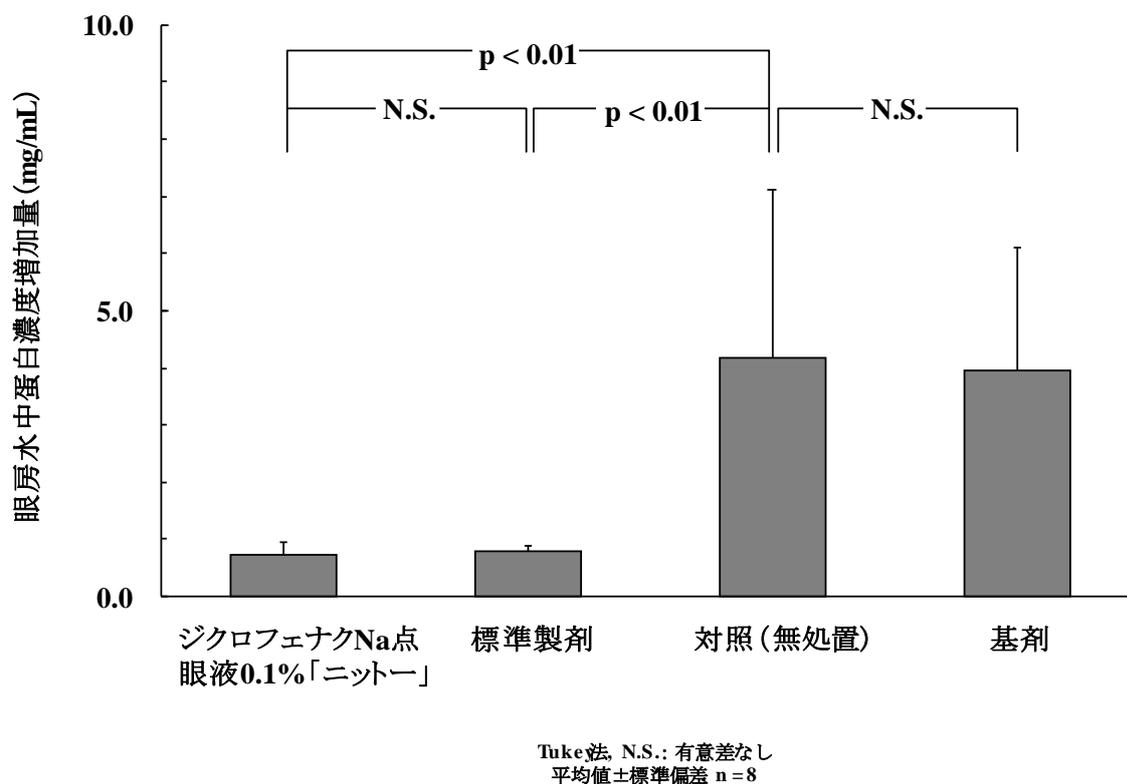


図3 アラキドン酸点眼投与により誘発された眼房水中蛋白増加抑制作用

統計解析の結果、両剤の前房穿刺及びアラキドン酸点眼投与により誘発された眼房水中蛋白濃度の上昇は対照に対して有意に抑制され、両剤間に有意な差は認められず、両剤の蛋白増加抑制作用は同等であると判断された。

IV. 前房穿刺及びアラキドン酸点眼投与によるプロスタグランジン E₂ 生成抑制試験

1. 方法

日本白色種雄性ウサギ(1群 8羽)に対して、各右眼にジクロフェナク Na 点眼液 0.1%「ニットー」、標準製剤及び基剤を 50 μ L 点眼した。眼房水中プロスタグランジン E₂ 生成を惹起するために前房穿刺及びアラキドン酸点眼投与を行った。前房穿刺では、点眼 45 分後に一次房水を採取し、一次房水採取 90 分後に二次房水を採取した。また、アラキドン酸点眼投与では、両剤及び基剤を点眼し、その 30 分後にゴマ油溶解 5%アラキドン酸(w/v%)を 50 μ L 点眼投与した。アラキドン酸点眼投与 30 分後に眼房水を採取した。採取した各眼房水中プロスタグランジン E₂ 濃度を酵素免疫測定用キットにより測定し評価した。なお、両処置とも対照を無処置とした。

2. 結果

前房穿刺及びアラキドン酸点眼投与により誘発された眼房水中プロスタグランジン E₂ 濃度をそれぞれ表 1, 2 に示した。

表 1 眼房水中プロスタグランジン E₂ 濃度(前房穿刺)

No.	眼房水中プロスタグランジン E ₂ 濃度 (pg/mL)							
	ジクロフェナク Na 点眼液 0.1%「ニットー」		標準製剤		対照(無処置)		基剤	
	一次房水	二次房水	一次房水	二次房水	一次房水	二次房水	一次房水	二次房水
1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	384.9	N.D.	549.6
2	N.D.	N.D.	111.7	N.D.	N.D.	432.1	N.D.	11147.1
3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	1095.8	N.D.	1141.7
4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	1678.4	N.D.	317.0
5	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	225.3	N.D.	337.6
6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	405.0	N.D.	1136.9
7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	3942.1	N.D.	211.0
8	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	1555.4	N.D.	2511.7
平均値	-	-	-	-	-	1214.9	-	2169.1
標準偏差	-	-	-	-	-	1237.5	-	3704.9

・検出限界：約 63pg/mL ・N.D.：not detectable

表 2 眼房水中プロスタグランジン E₂ 濃度(アラキドン酸点眼投与)

No.	眼房水中プロスタグランジン E ₂ 濃度 (pg/mL)			
	ジクロフェナク Na 点眼液 0.1%「ニットー」	標準製剤	対照(無処置)	基剤
1	N.D.	N.D.	1761.7	3068.9
2	N.D.	N.D.	361.8	3559.0
3	N.D.	N.D.	2122.1	4007.5
4	N.D.	168.0	2376.3	3972.9
5	137.1	N.D.	735.1	4416.0
6	N.D.	141.0	3700.6	3740.4
7	N.D.	N.D.	4928.7	744.4
8	N.D.	N.D.	2027.6	3463.1
平均値	-	-	2251.7	3371.5
標準偏差	-	-	1486.1	1135.8

・検出限界：約 63pg/mL ・N.D.：not detectable

両剤投与において、前房穿刺及びアラキドン酸点眼投与により誘発された眼房水中プロスタグランジン E₂ 濃度の上昇は対照に対して著明に抑制され、両剤間に差は認められず、両剤のプロスタグランジン E₂ 生成抑制作用は同等であると判断された。

V. 評価

以上の結果より、ジクロフェナク 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断された。

以上