

# ブロムフェナク Na 点眼液 0.1%「日新」の生物学的同等性に関する資料

日新製薬株式会社

ブロムフェナク Na 点眼液 0.1%「日新」(日新製薬)は、1mL 中にブロムフェナクナトリウム水和物 1mg を含有する非ステロイド性抗炎症点眼剤である。本剤は吸収による全身効果を期待する医薬品ではなく、局所適用を目的とした製剤で、炎症メディエーターであるプロスタグランジンの生成を阻害する。

そこで、ブロムフェナク Na 点眼液 0.1%「日新」及び標準製剤(点眼剤、ブロムフェナクナトリウム水和物として 0.1%)について、ウサギ眼組織内薬物移行動態による薬物動態比較試験に加えて、ラットを用いた実験的急性結膜浮腫に対する抑制効果、ウサギを用いた房水蛋白濃度増加に対する抑制効果について薬力学的比較試験を行い、両製剤の生物学的同等性を検討した。

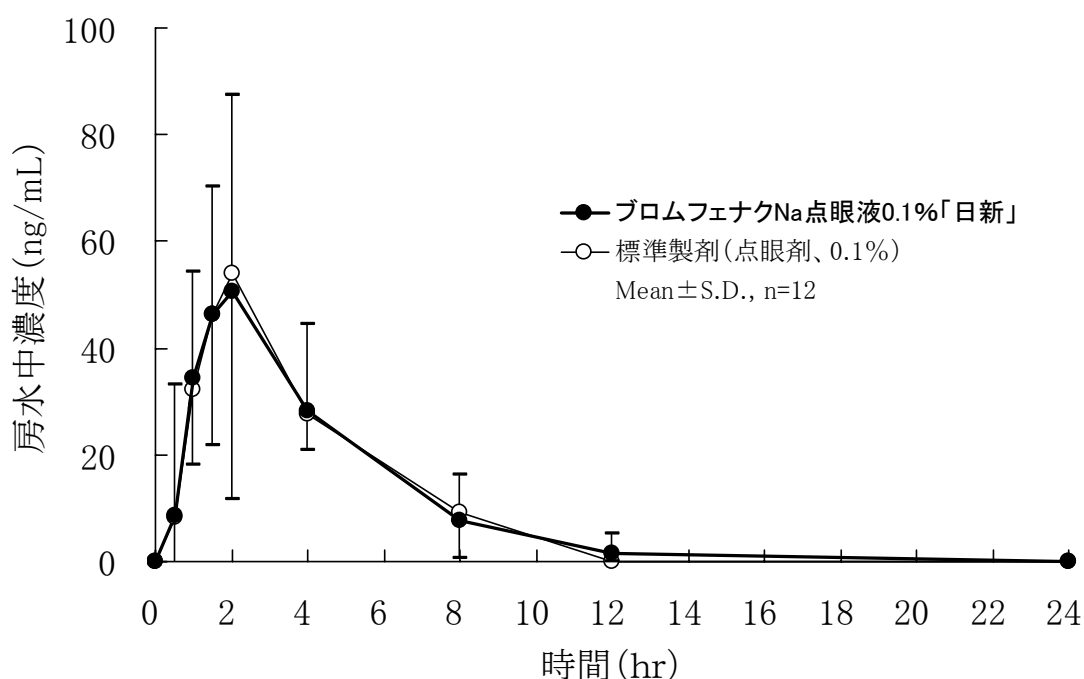
## 1. ウサギ眼組織内薬物移行動態

Kbs:JW ウサギの雄 108 羽を房水採取時間毎に 12 羽ずつ割り付け、試験に供した。

ウサギの左眼にはブロムフェナク Na 点眼液 0.1%「日新」(以後、試験製剤)、右眼には標準製剤(点眼剤、0.1%)をそれぞれ 50 $\mu$ L(ブロムフェナクナトリウム水和物として 0.05mg)ずつ眼結膜嚢内に点眼し、所定の時間に左右両眼の房水を採取し、両製剤の房水中ブロムフェナクナトリウム濃度について比較検討した。なお、房水を同一固体から経時的に採取することは不可能であるため、ウサギを仮に同一固体と見なして各薬物動態パラメータを算出した。

その結果、ブロムフェナクナトリウム水和物の房水中濃度は以下に示したとおりで、最高房水中濃度到達時間  $T_{max}$  は試験製剤、標準製剤ともに 1.8 時間で、最高房水中濃度  $C_{max}$  は試験製剤が 74.23ng/mL、標準製剤が 72.39ng/mL、房水中濃度-時間曲線下面積  $AUC_t$  はそれぞれ 235.48ng $\cdot$ hr/mL、231.09ng $\cdot$ hr/mL であった。

得られた薬物動態パラメータ ( $AUC_t$ 、 $C_{max}$ ) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $AUC_t$  は  $\log(0.80)\sim\log(1.24)$ 、 $C_{max}$  は  $\log(0.80)\sim\log(1.25)$  であり、同等性の判定基準  $\log(0.80)\sim\log(1.25)$  の範囲内であった。



薬剤名	房水中濃度 (ng/mL)									AUC <sub>t</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)
	0 hr	0.5 hr	1 hr	1.5 hr	2 hr	4 hr	8 hr	12 hr	24 hr			
ブロムフェナクNa点眼液0.1%「日新」	0.00	8.55	34.23	46.38	50.76	28.13	7.71	1.53	0.00	235.48	74.23	1.8
±S.D.	0.00	24.62	20.10	24.54	38.98	16.36	7.05	3.59	0.00	86.67	28.57	0.8
標準製剤(点眼剤、0.1%)	0.00	8.39	32.08	46.46	53.99	27.60	9.33	0.00	0.00	231.09	72.39	1.8
±S.D.	0.00	10.40	13.97	23.66	33.55	6.70	6.79	0.00	0.00	59.02	20.11	0.3

(n=12)

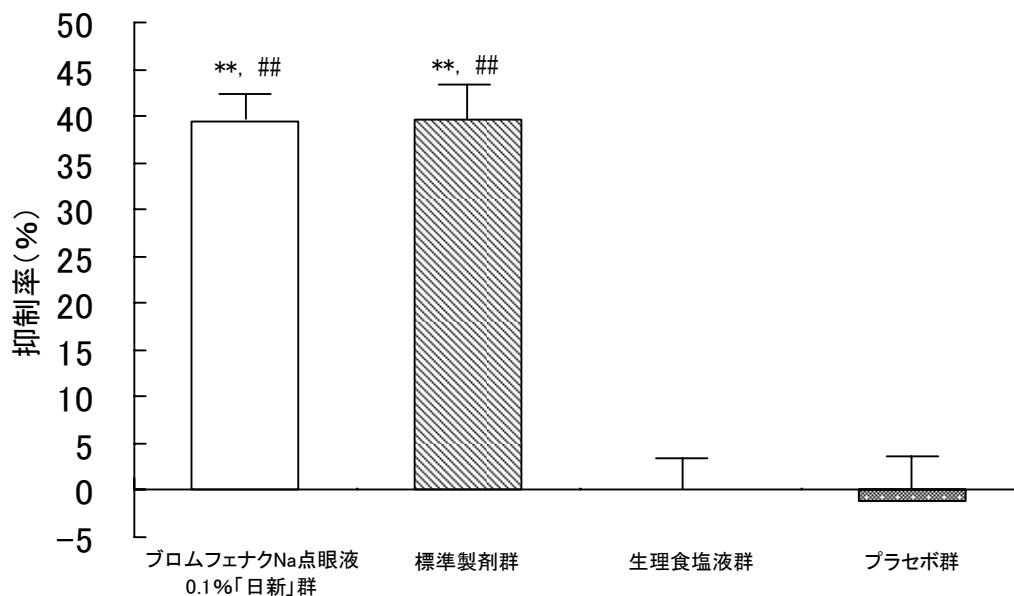
## 2. ラットにおける実験的急性結膜浮腫に対する抑制効果

Slc:Wistar ラットの雄 40 匹を 1 群 10 匹とし、ブロムフェナク Na 点眼液 0.1%「日新」群（以後、試験製剤群）、標準製剤（点眼剤、0.1%）群、生理食塩液群、ブロムフェナク Na 点眼液 0.1%「日新」の基剤群（以後、プラセボ群）の 4 群に割り付けた。

ラットの右眼に各製剤 5 μL（試験製剤群と標準製剤群ではブロムフェナクナトリウム水和物として 0.005mg）点眼し、点眼 15 分後、急性結膜浮腫の起炎剤として 1%カラゲニン生理食塩液溶液を右上眼瞼結膜に 0.05mL 皮下投与し浮腫を惹起させ、起炎剤投与 4 時間後に眼瞼結膜重量を測定し、浮腫抑制率を算出した。

その結果、試験製剤群及び標準製剤群は、生理食塩液群及びプラセボ群と比較して有意な浮腫抑制効果が認められた。また、統計解析を行った結果、試験製剤群と標準製剤群の間に浮腫抑制効果の有意差は認められず、両製剤の生物学的同等性が確認された。

### 急性結膜浮腫に対する抑制効果<抑制率>



### 急性結膜浮腫に対する抑制効果<抑制率>

投与群	抑制率 (%)
ブロムフェナク Na 点眼液 0.1%「日新」群	39.5 ± 3.8** , ##
標準製剤（点眼剤、0.1%）群	39.7 ± 3.0** , ##
生理食塩液群	0.0 ± 4.6
プラセボ群	-1.2 ± 5.9

それぞれの数値は10匹（10眼）の平均値±標準誤差を表す

\*\* P<0.01, 生理食塩液群との間でTukeyによる多重比較検定で有意差あり

## P<0.01, プラセボ群との間でTukeyによる多重比較検定で有意差あり

ブロムフェナクNa点眼液0.1%「日新」群と標準製剤群との間でTukeyによる多重比較検定で有意差なし

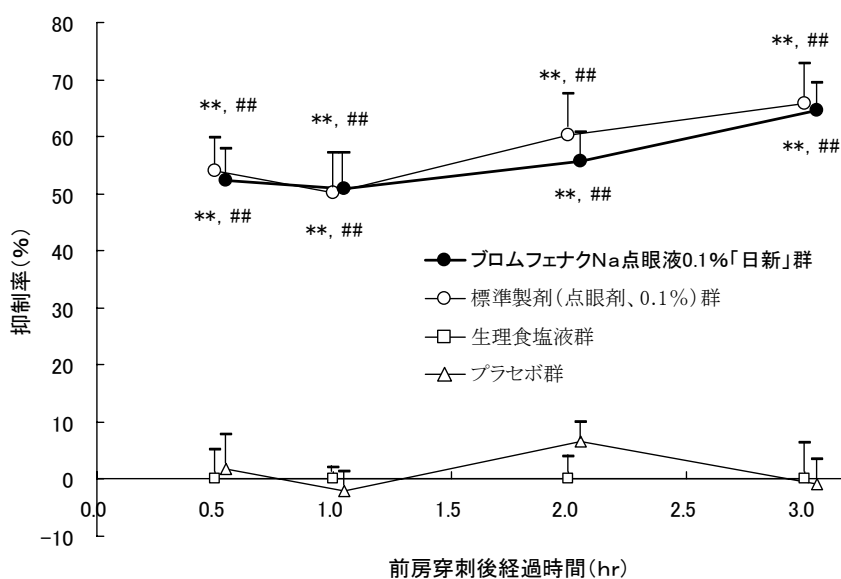
### 3. ウサギにおける房水蛋白濃度増加に対する抑制効果

Kbs:JW ウサギの雄 40 羽を 1 群 10 羽とし、ブロムフェナク Na 点眼液 0.1%「日新」群（以後、試験製剤群）、標準製剤（点眼剤、0.1%）群、生理食塩液群、ブロムフェナク Na 点眼液 0.1%「日新」の基剤群（以後、プラセボ群）の 4 群に割り付けた。

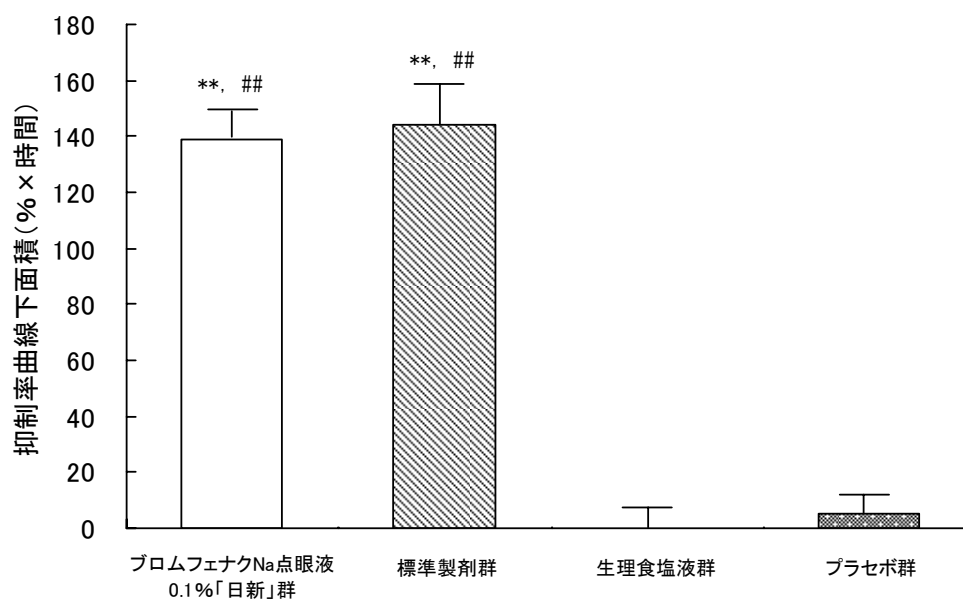
ウサギの右眼に各製剤 50  $\mu$ L（試験製剤群と標準製剤群ではブロムフェナクナトリウム水和物として 0.05mg）点眼し、点眼 1 時間後に前房穿刺し、刺激により増加する房水蛋白濃度の抑制率を算出した。

その結果、試験製剤群及び標準製剤群は、生理食塩液群及びプラセボ群と比較して有意な抑制効果が認められた。また、統計解析を行った結果、試験製剤群と標準製剤群の間に房水蛋白濃度増加抑制効果の有意差は認められず、両製剤の生物学的同等性が確認された。

房水蛋白濃度増加に対する抑制効果<抑制率>



房水蛋白濃度増加に対する抑制効果<抑制率曲線下面積 (AUC) >



\*\* P<0.01, 生理食塩液群との間でTukeyによる多重比較検定で有意差あり

## P<0.01, プラセボ群との間でTukeyによる多重比較検定で有意差あり

ブロムフェナク Na 点眼液 0.1%「日新」群と標準製剤群との間で Tukey による多重比較検定で有意差なし

房水蛋白濃度増加に対する抑制効果<抑制率及び抑制率曲線下面積 (AUC) >

投与群	抑制率(%)				抑制率曲線下面積 (AUC) <sup>b)</sup>
	0.5hr <sup>a)</sup>	1hr <sup>a)</sup>	2hr <sup>a)</sup>	3hr <sup>a)</sup>	
ブロムフェナクNa点 眼液0.1%「日新」群	52.4±5.5 **, ##	50.8±6.3 **, ##	55.6±5.2 **, ##	64.5±4.8 **, ##	139.0±12.6**, ##
標準製剤(点眼剤、 0.1%)群	54.0±5.7 **, ##	50.1±7.1 **, ##	60.3±7.0 **, ##	65.7±4.5 **, ##	144.2±15.0**, ##
生理食塩液群	0.0±5.1	0.0±2.0	0.0±4.0	0.0±6.4	0.0±8.1
プラセボ群	1.9±5.8	-2.0±3.2	6.5±3.4	-0.8±4.3	5.1±7.9

それぞれの数値は10羽(10眼)の平均値±標準誤差を表す

a) 前房穿刺後経過時間を表す

b) 単位: %×時間

\*\* P<0.01, 生理食塩液群との間でTukeyによる多重比較検定で有意差あり

## P<0.01, プラセボ群との間でTukeyによる多重比較検定で有意差あり

ブロムフェナクNa点眼液0.1%「日新」群と標準製剤群との間でTukeyによる多重比較検定で有意差なし

#### 4. まとめ

ブロムフェナクNa点眼液0.1%「日新」と標準製剤(点眼剤、0.1%)は生物学的に同等であり、臨床の場においても同等の効果が期待できると判断した。

2013年10月作成