

プラノプロフェン点眼液 0.1% 「日新」
生物学的同等性試験

販 売 元：(株) 三和化学研究所
製造販売元：日新製薬 (株)

はじめに

プラノプロフェン点眼液 0.1%「日新」と先発医薬品であるニフラン点眼液 0.1%（以下、標準製剤）の生物学的同等性を検証するにあたり、本製剤は眼局所適用製剤で、バイオアベイラビリティの測定が治療効果の指標とはならない医薬品であるため、薬理効果を指標とした比較試験を生物学的同等性試験とした。

薬理比較試験は、ラットによる急性結膜炎並びに持続性結膜炎に対する抗炎症効果とウサギによる実験的ブドウ膜炎に対する抗炎症効果を評価の指標として実施した。

表 1. 使用製剤の概要

	試験製剤	標準製剤
製品名	プラノプロフェン点眼液 0.1%「日新」	ニフラン点眼液 0.1%
1mL 中の有効成分	1mL 中プラノプロフェン 1mg を含有	
剤形	点眼剤	
ロット番号	PP-11	M228

1. ラットによる急性結膜炎並びに持続性結膜炎に対する抗炎症効果

1. 1 試験方法

Wistar 系雌性ラットを 1 群 5 匹 10 眼とし、プラノプロフェン点眼液 0.1%「日新」投与群、標準製剤投与群、生理食塩液投与群、プラノプロフェン点眼液 0.1%「日新」の基剤投与群（以下、プラセボ投与群）及び無処置群に割り付けた。ラットの両眼に各製剤 5 μ L を点眼した後、上眼瞼結膜下に急性結膜浮腫の起炎物質としてカラゲニン生理食塩液懸濁液（10mg/mL）を、持続性結膜浮腫の起炎物質としてナイスタチン生理食塩液懸濁液（80u/ μ L）をそれぞれ 50 μ L ずつ皮下投与し、浮腫を惹起させた。その後眼瞼結膜浮腫部を切り出し、湿重量を測定した。

1. 2 統計解析

プラノプロフェン点眼液 0.1%「日新」投与群、標準製剤投与群、生理食塩液投与群、プラセボ投与群及び無処置群より得られた急性結膜浮腫並びに持続性結膜浮腫の湿重量データについての統計学的有意性を Student-t 検定を用いて、各測定値を各投与群間で 5%及び 1%の危険率で検定した。

1. 3 結果

無処置群に対して、生理食塩液投与群及びプラセボ投与群は有意差が認められず、プラノプロフェン点眼液 0.1%「日新」投与群及び標準製剤投与群は有意差が認められた。また、プラノプロフェン点眼液 0.1%「日新」投与群と標準製剤投与群の間には統計学的に有意差は認められなかったため、両製剤は生物学的に同等であると判断された。

表 2. 急性結膜炎モデルによる浮腫重量及び抑制結果 (n=10)

	無処置群	生理食塩液 投与群	プラセボ 投与群	標準製剤 投与群	プラノプロフェン 点眼液 0.1% 「日新」投与群
	浮腫重量 (mg)				
Mean±S. D.	111.56 ±29.12	126.02 ±26.94	124.64 ±22.83	75.77 ±15.81	76.29 ±14.11
抑制率	-	-12.96%	-11.72%	32.08%	31.62%

表 3. 急性結膜炎モデル有意差判定 (T 値)

	無処置群	生理食塩液 投与群	プラセボ 投与群	標準製剤 投与群
プラノプロフェン点眼液 0.1%「日新」投与群	3.4468**	5.1719**	5.6977**	0.0776
標準製剤投与群	3.4153**	5.0874**	5.5650**	
プラセボ投与群	1.1178	0.1236		
生理食塩液投与群	1.1527			

※ : 5%の危険率で有意差有り T 値分布 (5%) = 2.101

※※ : 1%の危険率で有意差有り T 値分布 (1%) = 2.878

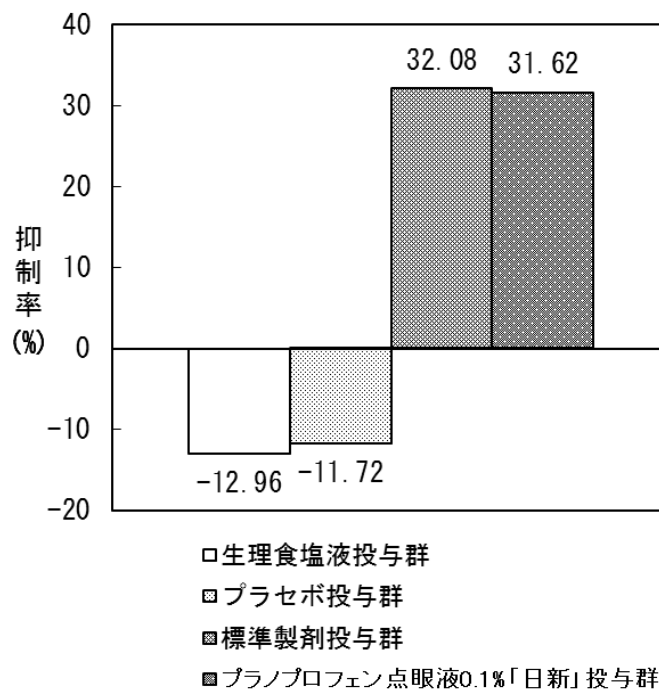


図 1. 急性結膜炎モデルによる浮腫の抑制結果 (n=10)

表 4. 持続性結膜炎モデルによる浮腫重量及び抑制結果 (n=10)

	無処置群	生理食塩液 投与群	プラセボ 投与群	標準製剤 投与群	プラノプロフェン点眼液 0.1% 「日新」投与群
	浮腫重量 (mg)				
Mean±S. D.	104.78 ±17.29	105.07 ±15.18	97.82 ±16.07	49.08 ±9.18	54.35 ±16.82
抑制率	-	-0.28%	6.64%	53.16%	48.13%

表 5. 持続性結膜炎モデル有意差判定 (T 値)

	無処置群	生理食塩液 投与群	プラセボ 投与群	標準製剤 投与群
プラノプロフェン点眼液 0.1%「日新」投与群	6.6118**	7.0803**	5.9104**	0.8699
標準製剤投与群	8.9985**	9.9828**	8.3303**	
プラセボ投与群	0.9325	1.0373		
生理食塩液投与群	0.0399			

※ : 5%の危険率で有意差有り T 値分布 (5%) = 2.101

※※ : 1%の危険率で有意差有り T 値分布 (1%) = 2.878

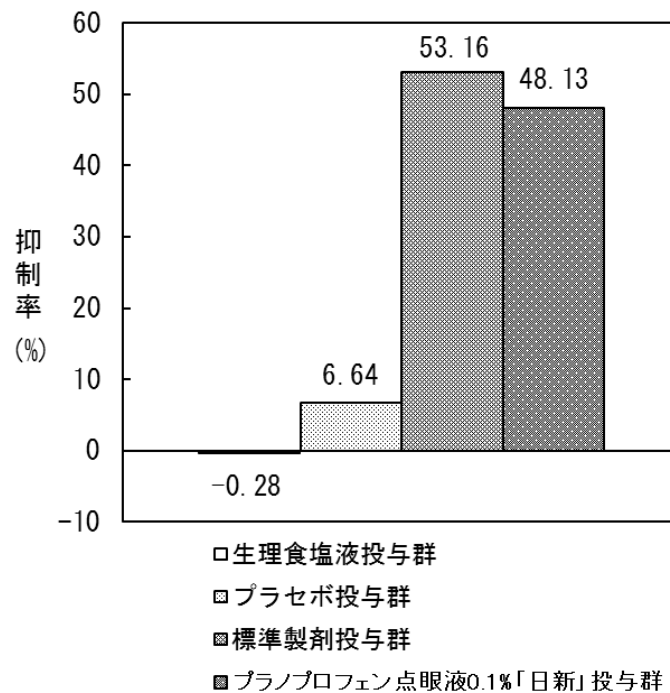


図 2. 持続性結膜炎モデルによる浮腫の抑制結果 (n=10)

2. ウサギによるブドウ膜炎に対する抗炎症作用

2. 1 方法

日本白色種雄性ウサギを1群9~10匹とし、プラノプロフェン点眼液0.1%「日新」投与群、標準製剤投与群、生理食塩液投与群、プラノプロフェン点眼液0.1%「日新」の基剤投与群（以下、プラセボ投与群）に割り付けた。

牛血清アルブミン10%溶液（BSA液）0.1mLを右眼の硝子体中央部に注入し、注入後に現れた強い炎症をブドウ膜炎Ⅰとした。ブドウ膜炎Ⅰがほぼ消失した投与後28日に再びBSA液0.25mL/kgを耳静脈より注入し、注入後24時間に認められた眼炎症をブドウ膜炎Ⅱとした。

ブドウ膜炎Ⅰに対しては、BSA液を硝子体に注入した翌日より注入後27日まで、各製剤を連日2時間おきに1日5回、1回50μLを右眼に投与した。また、ブドウ膜炎Ⅱについては、BSA液を耳静脈に注入直後とその後2時間おきに5回、計6回投与した。炎症の程度をブドウ膜炎ⅠについてはBSA液を硝子体に注入後、隔日午前中に観察し、ブドウ膜炎ⅡについてはBSA液を耳静脈に注入後24時間に観察し、評点で表した。

2. 2 統計解析

検定は生理食塩液投与群に対して比較し、Student-t検定又はAspin-Welch t検定を用いた。

2. 3 結果

プラノプロフェン点眼液0.1%「日新」投与群、標準製剤投与群ともに生理食塩液投与群と比べて評点の有意な低値を示した。また、両群間に統計学的に有意差は認められなかったため、プラノプロフェン点眼液0.1%「日新」と標準製剤は生物学的に同等と判断された。

表6. ブドウ膜炎Ⅰモデルに対する抗炎症効果 (n=9~10)

	生理食塩液投与群	プラセボ投与群	標準製剤投与群	プラノプロフェン点眼液0.1%「日新」投与群
合計評点 (Mean±S. E.)	7.8±1.0	7.0±1.0	5.6±0.7*	5.3±0.8*

*p<0.05: 生理食塩液投与群に対して有意差あり (t-test)

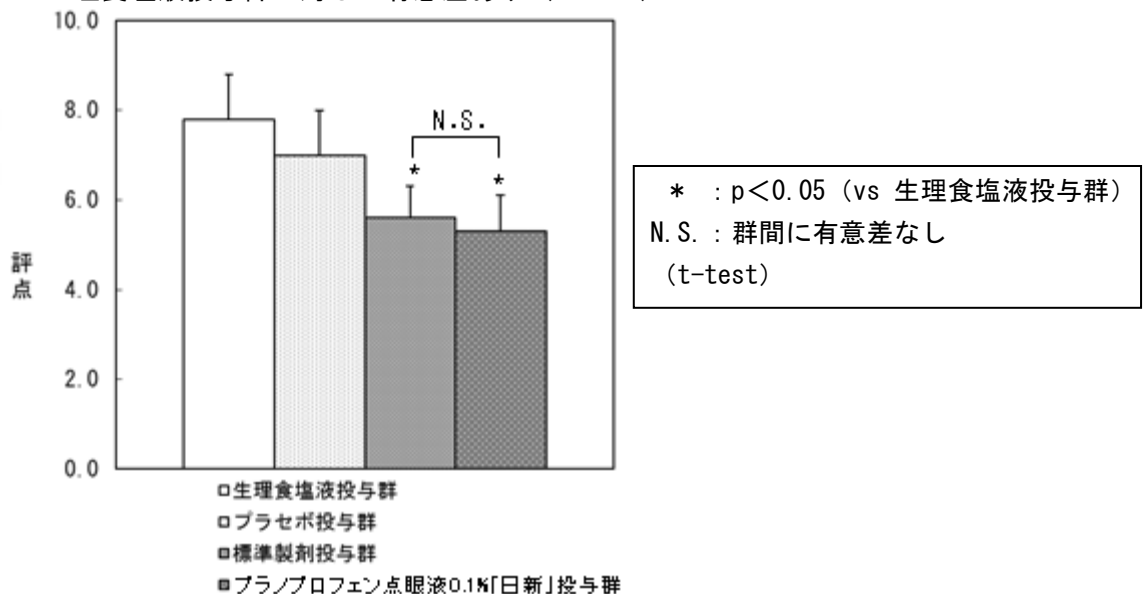


図3. ブドウ膜炎Ⅰモデルに対する抗炎症効果 (n=9~10)

表 7. ブドウ膜炎 II モデルに対する抗炎症効果 (n=9~10)

	生理食塩液 投与群	プラセボ 投与群	標準製剤 投与群	プラノプロフェン 点眼液 0.1%「日新」
合計評点 (Mean±S. E.)	23.4±1.6	24.8±1.2	14.1±0.9**	15.1±1.5**

** p<0.01 : 生理食塩液投与群に対して有意差あり (t-test)

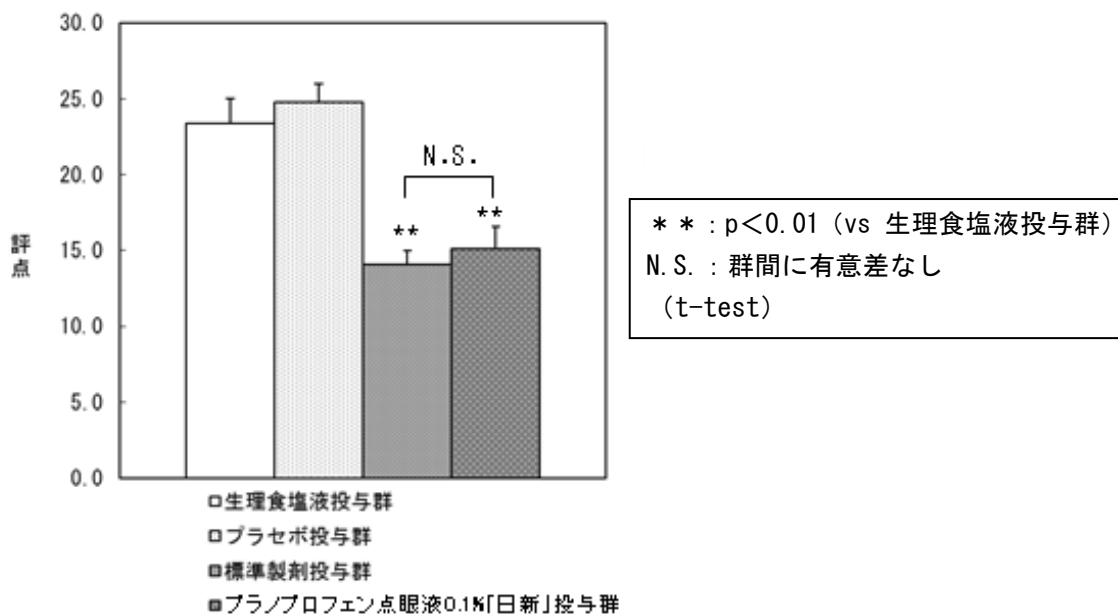


図 4. ブドウ膜炎 II モデルに対する抗炎症効果 (n=9~10)