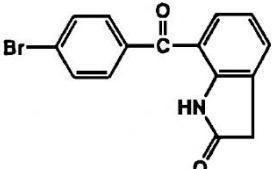
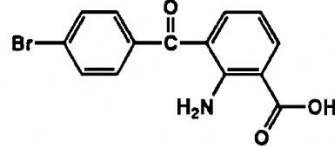
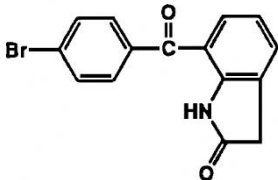
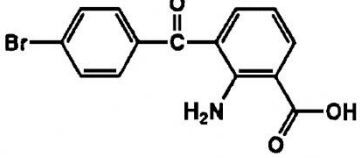


医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）

2020. 12. 24 初版

有効成分	ブロムフェナクナトリウム水和物																																		
品目名（製造販売業者） 【後発医薬品】	1	ブロムフェナクNa点眼液0.1%「日新」	日新製薬（山形）																																
	2	ブロムフェナクNa点眼液0.1%「ニットー」	東亜薬品																																
品目名（製造販売業者） 【先発医薬品】	①	プロナック点眼液0.1%	千寿製薬																																
効能・効果	http://www.bbdb.jp																																		
用法・用量	http://www.bbdb.jp																																		
添加物	http://www.bbdb.jp																																		
解離定数 ¹⁾	pKa=4.29																																		
溶解度 ¹⁾	水 5.8mL（ブロムフェナクナトリウム水和物 1g を溶かすのに要する溶媒）、溶けやすい。																																		
	<p>各種 pH 緩衝液に対する溶解性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>緩 衝 液</th> <th>pH</th> <th>溶解度 (mg/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.0mol/L塩酸</td> <td>1.06</td> <td>0.071</td> </tr> <tr> <td>0.1mol/L塩酸</td> <td>3.74</td> <td>0.067</td> </tr> <tr> <td>0.1mol/L酢酸緩衝液</td> <td>5.22</td> <td>0.114</td> </tr> <tr> <td>0.1mol/Lリン酸緩衝液</td> <td>6.54</td> <td>1.764</td> </tr> <tr> <td>0.1mol/Lリン酸緩衝液</td> <td>7.01</td> <td>3.85</td> </tr> <tr> <td>0.1mol/Lリン酸緩衝液</td> <td>7.41</td> <td>95.0</td> </tr> <tr> <td>0.1mol/Lリン酸緩衝液</td> <td>7.82</td> <td>187.5</td> </tr> <tr> <td>0.1mol/Lリン酸緩衝液</td> <td>8.13</td> <td>212.5</td> </tr> <tr> <td>0.1mol/L炭酸緩衝液</td> <td>9.58</td> <td>227.5</td> </tr> <tr> <td>1mmol/L水酸化ナトリウム</td> <td>11.01</td> <td>229.5</td> </tr> </tbody> </table>			緩 衝 液	pH	溶解度 (mg/mL)	1.0mol/L塩酸	1.06	0.071	0.1mol/L塩酸	3.74	0.067	0.1mol/L酢酸緩衝液	5.22	0.114	0.1mol/Lリン酸緩衝液	6.54	1.764	0.1mol/Lリン酸緩衝液	7.01	3.85	0.1mol/Lリン酸緩衝液	7.41	95.0	0.1mol/Lリン酸緩衝液	7.82	187.5	0.1mol/Lリン酸緩衝液	8.13	212.5	0.1mol/L炭酸緩衝液	9.58	227.5	1mmol/L水酸化ナトリウム	11.01
緩 衝 液	pH	溶解度 (mg/mL)																																	
1.0mol/L塩酸	1.06	0.071																																	
0.1mol/L塩酸	3.74	0.067																																	
0.1mol/L酢酸緩衝液	5.22	0.114																																	
0.1mol/Lリン酸緩衝液	6.54	1.764																																	
0.1mol/Lリン酸緩衝液	7.01	3.85																																	
0.1mol/Lリン酸緩衝液	7.41	95.0																																	
0.1mol/Lリン酸緩衝液	7.82	187.5																																	
0.1mol/Lリン酸緩衝液	8.13	212.5																																	
0.1mol/L炭酸緩衝液	9.58	227.5																																	
1mmol/L水酸化ナトリウム	11.01	229.5																																	
原薬の安定性 ¹⁾	水	なし																																	
	液性(pH)	なし																																	
	光	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>保存条件</th> <th>保存形態</th> <th>保存期間</th> <th>結 果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>苛酷試験 光</td> <td>30℃ なりゆき湿度 約500Lux</td> <td>原体の最終包装形態として、ポリエチレンバッグに原体を入れて密閉し、これをさらにファイバー製容器に入れて密封した。</td> <td>3ヵ月</td> <td>含量は残存率で99.0%とわずかに低下が認められ、HPLC法による類縁物質Ⅰ及びⅡの含量はそれぞれ0.07%、及び0.34%と増加し、未知分解物も含めた総類縁物質含量が0.93%と増加したがその他の試験項目には変化は認められなかった。</td> </tr> </tbody> </table>					保存条件	保存形態	保存期間	結 果	苛酷試験 光	30℃ なりゆき湿度 約500Lux	原体の最終包装形態として、ポリエチレンバッグに原体を入れて密閉し、これをさらにファイバー製容器に入れて密封した。	3ヵ月	含量は残存率で99.0%とわずかに低下が認められ、HPLC法による類縁物質Ⅰ及びⅡの含量はそれぞれ0.07%、及び0.34%と増加し、未知分解物も含めた総類縁物質含量が0.93%と増加したがその他の試験項目には変化は認められなかった。																				
	保存条件	保存形態	保存期間	結 果																															
苛酷試験 光	30℃ なりゆき湿度 約500Lux	原体の最終包装形態として、ポリエチレンバッグに原体を入れて密閉し、これをさらにファイバー製容器に入れて密封した。	3ヵ月	含量は残存率で99.0%とわずかに低下が認められ、HPLC法による類縁物質Ⅰ及びⅡの含量はそれぞれ0.07%、及び0.34%と増加し、未知分解物も含めた総類縁物質含量が0.93%と増加したがその他の試験項目には変化は認められなかった。																															
	<p>類縁物質Ⅰ</p> 	<p>類縁物質Ⅱ</p> 																																	

	その他	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>保存条件</th> <th>保存形態</th> <th>保存期間</th> <th>結 果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">長期保存試験</td> <td>30℃ なりゆき湿度 暗 所</td> <td>原体の最終包装形態として、ポリエチレンバッグに原体を入れて密閉し、これをさらにファイバー製容器に入れて密封した。</td> <td>3、6、9、12、 24、36ヵ月</td> <td>24ヵ月保存ではすべての試験項目*に変化は認められず安定であった。36ヵ月保存では試験に用いた7ロットのうち4ロットは安定であったが、残りの3ロットについては水分含量のみが低下し、規格値から外れたが、その他の各試験項目に変化は認められなかった。 この3ロットのうち2ロットについては、25℃、36ヵ月保存ですべての試験項目に変化は認められず安定であった。</td> </tr> <tr> <td colspan="2">加 速 試 験</td> <td>40℃ 75%RH 暗 所</td> <td>同 上</td> <td>6 ヵ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>苛酷試験</td> <td>温 度</td> <td>40℃及び51℃ なりゆき湿度 暗 所</td> <td>同 上</td> <td>3 ヵ月</td> <td>水分含量の低下が認められ、粉末X線回析パターンに変化が認められたが、その他の試験項目については変化は認められなかった。</td> </tr> </tbody> </table>							保存条件	保存形態	保存期間	結 果	長期保存試験		30℃ なりゆき湿度 暗 所	原体の最終包装形態として、ポリエチレンバッグに原体を入れて密閉し、これをさらにファイバー製容器に入れて密封した。	3、6、9、12、 24、36ヵ月	24ヵ月保存ではすべての試験項目*に変化は認められず安定であった。36ヵ月保存では試験に用いた7ロットのうち4ロットは安定であったが、残りの3ロットについては水分含量のみが低下し、規格値から外れたが、その他の各試験項目に変化は認められなかった。 この3ロットのうち2ロットについては、25℃、36ヵ月保存ですべての試験項目に変化は認められず安定であった。	加 速 試 験		40℃ 75%RH 暗 所	同 上	6 ヵ月	変化なし	苛酷試験	温 度	40℃及び51℃ なりゆき湿度 暗 所	同 上	3 ヵ月	水分含量の低下が認められ、粉末X線回析パターンに変化が認められたが、その他の試験項目については変化は認められなかった。
				保存条件	保存形態	保存期間	結 果																							
		長期保存試験		30℃ なりゆき湿度 暗 所	原体の最終包装形態として、ポリエチレンバッグに原体を入れて密閉し、これをさらにファイバー製容器に入れて密封した。	3、6、9、12、 24、36ヵ月	24ヵ月保存ではすべての試験項目*に変化は認められず安定であった。36ヵ月保存では試験に用いた7ロットのうち4ロットは安定であったが、残りの3ロットについては水分含量のみが低下し、規格値から外れたが、その他の各試験項目に変化は認められなかった。 この3ロットのうち2ロットについては、25℃、36ヵ月保存ですべての試験項目に変化は認められず安定であった。																							
		加 速 試 験		40℃ 75%RH 暗 所	同 上	6 ヵ月	変化なし																							
苛酷試験	温 度	40℃及び51℃ なりゆき湿度 暗 所	同 上	3 ヵ月	水分含量の低下が認められ、粉末X線回析パターンに変化が認められたが、その他の試験項目については変化は認められなかった。																									
* : 性状、粉末 X 線回析、赤外吸収スペクトル、水分、類縁物質 (HPLC、TLC)、含量																														
類縁物質 I					類縁物質 II																									
																														
膜透過性	なし																													
BCS・Biowaiver option	なし																													
薬効分類	131 眼科用剤																													
規格単位	0. 1 % 1 m L																													

【記載データ一覧】

	品目名	製造販売業者	BE	品質 再評価	純度	検査
1	ブロムフェナクNa点眼液0.1%「日新」	日新製薬（山形）	○+	外 記 載 対 象		
2	ブロムフェナクNa点眼液0.1%「ニット ー」	東亜薬品	○+			

注)「BE」は、生物学的同等性 (BE) 試験結果を示し、○印がついているものは本情報集にデータを掲載している。○印の右に+印がついているものは動物試験のデータ。【4~6 ページ】

注)「品質再評価」は品質再評価結果通知が発出されている品目を示す。品質再評価は、内用固形製剤の溶出性を溶出試験で確認したものであり、外用剤は検討対象外である。【7 ページ】

注)「純度」は、ジェネリック医薬品品質情報検討会での純度試験結果を示し、上記表中に番号の記載があるものは、試験を実施した品目である（上記表中の番号は、本情報集に掲載された純度試験結果中の番号と対応している。）。全品目で空欄となっている場合は、純度試験未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該試験実施以降に承認された品目等である。【8 ページ】

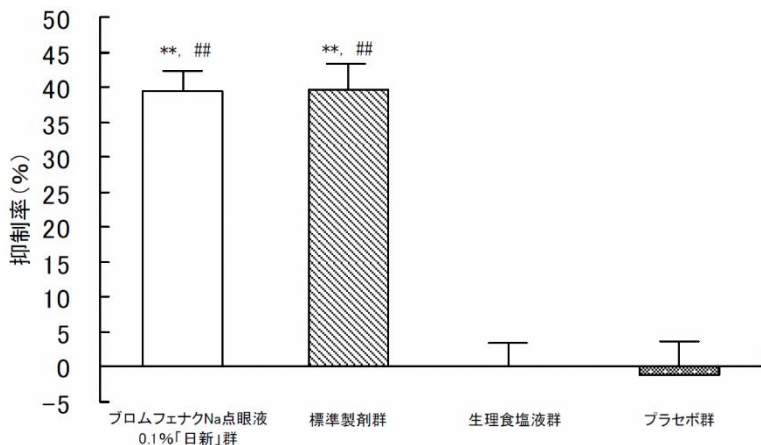
注)「検査」は、後発医薬品品質確保対策事業検査結果を示し、上記表中に○印がついているものは検査を実施した品目である。全品目で空欄となっている場合は、検査未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該検査実施以降に承認された品目等である。【9 ページ】

【生物学的同等性 (BE) 試験結果】

1 <参考>

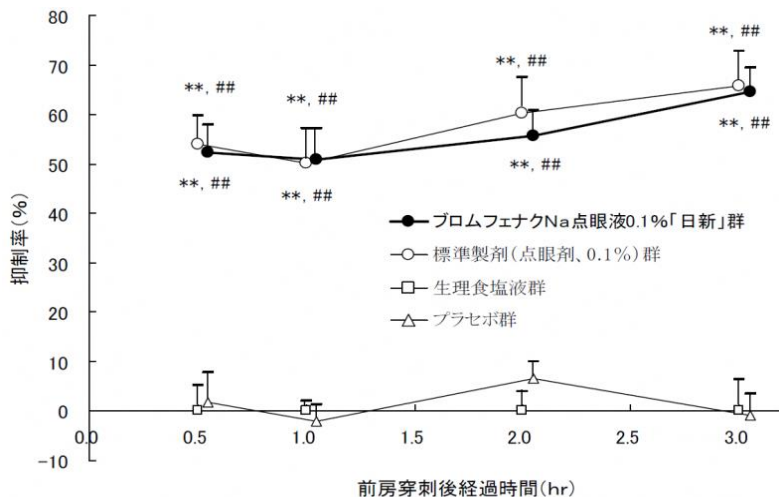
ラット 10 匹 (10 眼) の平均値±標準誤差

急性結膜浮腫に対する抑制効果<抑制率>

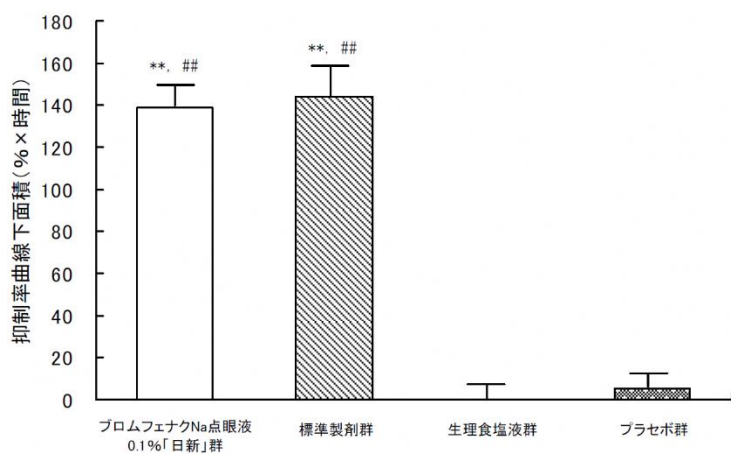


ウサギ 10 羽 (10 眼) の平均値±標準誤差

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) >



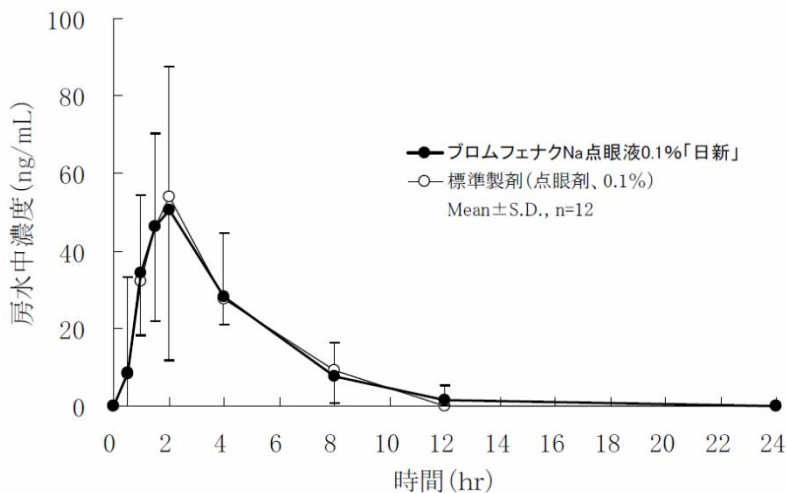
標準製剤 (点眼剤、0.1%) 群

** 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

ウサギ眼組織内薬物移行動態

房水中のブロムフェナクナトリウム濃度



(インタビューフォームより)

2 <参考>

以下の試験結果から、ブロムフェナク Na 点眼液 0.1% 「ニットー」と標準製剤（点眼剤、0.1%）の生物学的同等性が確認された。

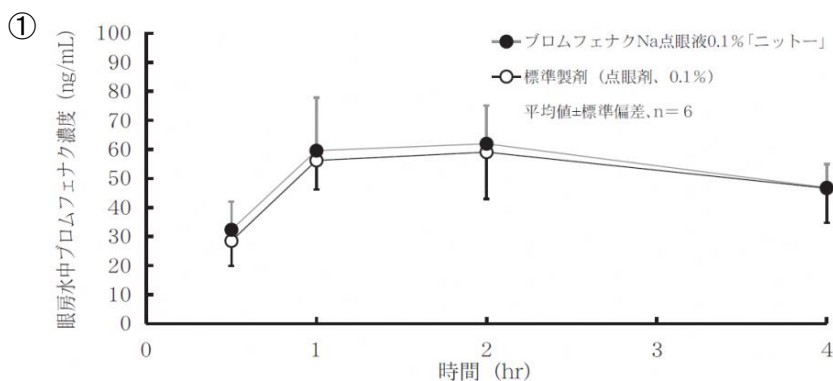
(1) ウサギ前房穿刺後の蛋白濃度増加に対する抑制効果（平均値±標準偏差、n=20）

ブロムフェナク Na 点眼液 0.1% 「ニットー」、標準製剤（点眼剤、0.1%）及び対照（生理食塩液）をウサギの両眼に点眼し、点眼 60 分後に前房穿刺を行った。前房穿刺後、経時的（0.5、1、2、3 時間）に測定した前房フレア（蛋白濃度）値より抑制率を算出し、ブロムフェナク Na 点眼液 0.1% 「ニットー」と標準製剤（点眼剤、0.1%）に関して、得られたパラメータについて 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の効果は同等であることが確認された。

(2) ラット急性結膜浮腫に対する抑制効果（平均値±標準偏差、n=20）

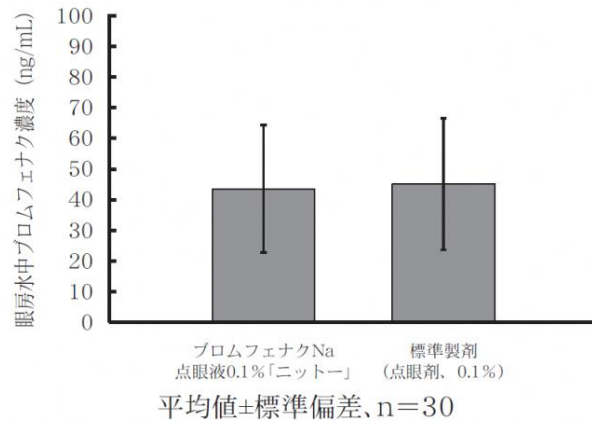
ブロムフェナク Na 点眼液 0.1% 「ニットー」、標準製剤（点眼剤、0.1%）及び対照（生理食塩液）をラットの両眼に点眼し、点眼 15 分後に起炎物質（カラゲニン生理食塩液溶液）を眼瞼結膜に皮下投与した。カラゲニンによる急性結膜浮腫を惹起させて、起炎物質投与 4 時間後に眼瞼結膜重量を測定し、ブロムフェナク Na 点眼液 0.1% 「ニットー」と標準製剤（点眼剤、0.1%）に関して 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の効果は同等であることが確認された。

(3) ウサギを用いた眼組織内濃度測定

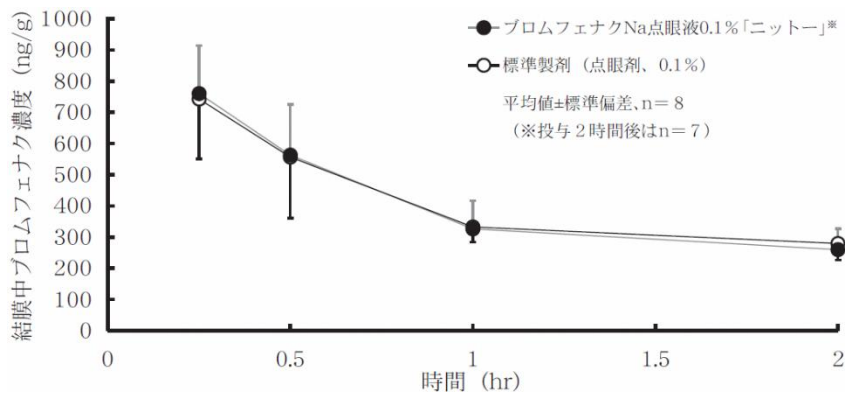


②

投与後2時間におけるウサギ眼房水中プロムフェナク濃度



③



【品質再評価（医療用医薬品品質情報（オレンジブック））】

記載対象外

【純度試験結果（ジェネリック医薬品品質情報検討会）】

なし

【後発医薬品品質確保対策事業検査結果】

なし

【分析法（純度試験）】

なし

【関連情報】

なし

【引用情報】

- 1) ブロナック点眼液 0.1% (製造販売元：千寿製薬株式会社) 医薬品インタビューフォーム (2012年8月改訂、第8版)