

医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）

2021. 12. 03 第2版（2019. 04. 24 初版）

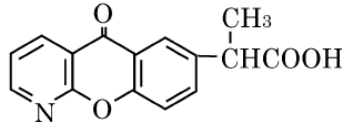
有効成分	プラノプロフェン																															
品目名（製造販売業者） 【後発医薬品】	1	プラノプロフェン点眼液0.1%「わかもと」	わかもと製薬																													
	2	プラノプロフェン点眼液0.1%「日点」	日本点眼薬研究所																													
	3	プラノプロフェン点眼液0.1%「ニッター」	日東メディック																													
	4	プラノプロフェン点眼液0.1%「参天」	参天製薬																													
	5	プラノプロフェン点眼液0.1%「日新」	日新製薬（山形）																													
品目名（製造販売業者） 【先発医薬品】	①	ニフラン点眼液0.1%	千寿製薬																													
効能・効果	<a href="http://www.bbdb.jp">http://www.bbdb.jp</a>																															
用法・用量	<a href="http://www.bbdb.jp">http://www.bbdb.jp</a>																															
添加物	<a href="http://www.bbdb.jp">http://www.bbdb.jp</a>																															
解離定数 <sup>1)</sup>	カルボン酸の pKa' : 3.5（滴定法） 窒素塩基の pKa' : 2.4±0.01（紫外線吸光度法）																															
溶解度 <sup>1)</sup> (25℃)	水 10,000mL 以上（本品 1g を溶かすのに要する溶媒量）、ほとんど溶けない（局方での溶解性の表現）。																															
原薬の安定性 <sup>1)</sup>	水	なし																														
	液性 (pH)	各 pH の緩衝液に 0.04% (w/v) 濃度に溶かした液を 40℃、60℃で保存した結果、アルカリ側で 1~2% の含量低下がみられた。  水溶液中での安定性（40℃、無色アンプルに封入）																														
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">pH</th> <th colspan="4">定 量 値 (%)</th> </tr> <tr> <th>開始時</th> <th>30日後</th> <th>60日後</th> <th>90日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2.3</td> <td>99.8</td> <td>99.7</td> <td>99.4</td> <td>98.4</td> </tr> <tr> <td>4.4</td> <td>100.0</td> <td>100.1</td> <td>99.0</td> <td>98.2</td> </tr> <tr> <td>6.6</td> <td>99.5</td> <td>99.5</td> <td>98.1</td> <td>97.6</td> </tr> <tr> <td>8.6</td> <td>100.7</td> <td>99.3</td> <td>98.0</td> <td>97.0</td> </tr> </tbody> </table>				pH	定 量 値 (%)				開始時	30日後	60日後	90日後	2.3	99.8	99.7	99.4	98.4	4.4	100.0	100.1	99.0	98.2	6.6	99.5	99.5	98.1	97.6	8.6	100.7	99.3	98.0	97.0
pH	定 量 値 (%)																															
	開始時	30日後	60日後	90日後																												
2.3	99.8	99.7	99.4	98.4																												
4.4	100.0	100.1	99.0	98.2																												
6.6	99.5	99.5	98.1	97.6																												
8.6	100.7	99.3	98.0	97.0																												

光

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
苛酷試験	直射日光	無色透明ガラス容器	7日	1日目以降、結晶表面が淡黄色に変色し、プラノプロフェン酸化体*の増加により含量低下がみられ、プラノプロフェン脱炭酸体がわずかに認められた。
		褐色ガラス容器		変化なし
	室内散乱光 (1,000lx)	無色透明ガラス容器	3ヵ月	30日目以降、結晶表面が淡黄色に変色し、プラノプロフェン酸化体*の増加により含量低下がみられ、プラノプロフェン脱炭酸体がわずかに認められた。
		褐色ガラス容器		変化なし

\* プラノプロフェン酸化体 :

2-(5-oxo-5H[1]benzopyrano[2,3-b]pyridin-7-yl)propionic acid



M.W. : 269.26 M.P. : 198.0~200.1°C

プラノプロフェン中の酸化体の混在量は 0.5%以下である。

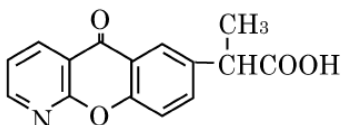
プラノプロフェン酸化体の LD<sub>50</sub> はマウスではほぼ近似しているが、ラットでは約 10 倍弱い。

また、薬理作用はプラノプロフェンと類似した抗炎症作用を示したが、その活性は 1/10~1/200 であった。

試験項目 : ※3 外観、プラノプロフェン酸化体 (プラノプロフェンの分解物)、薄層クロマトグラフィー (TLC)、含量

水溶液中での安定性

プラノプロフェンの水溶液は酸性域で安定であるので、pH3 の緩衝液中に 0.04%濃度に溶かし、無色透明及び褐色アンプルに封入し、直射日光下で 2 時間保存したところ無色アンプル中では 20%の含量低下がみられたが、褐色アンプル中では安定であった。

その他	<table border="1"> <thead> <tr> <th>試験の種類</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>長期保存試験<sup>※1</sup></td> <td>25℃、60% RH</td> <td>ポリエチレン袋 (二重) + ミニファイバードラム</td> <td>48ヵ月</td> <td>9ヵ月目以降外観の変化 (変色) がみられた (規格内) が、その他の試験項目は変化なし。</td> </tr> <tr> <td>加速試験<sup>※2</sup></td> <td>40℃、75% RH</td> <td>ポリエチレン袋 (二重) + ミニファイバードラム</td> <td>6ヵ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">苛酷試験</td> <td>温度<sup>※3</sup></td> <td>40℃</td> <td rowspan="2">無色透明ガラス容器</td> <td rowspan="2">4ヵ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td></td> <td>60℃</td> <td>2ヵ月目以降プラノプロフェン酸化体<sup>*</sup>のわずかな増加が認められた。</td> </tr> <tr> <td></td> <td>湿度<sup>※4</sup></td> <td>40℃、60% RH</td> <td rowspan="2">無色透明ガラス容器 (開放)</td> <td rowspan="2">4ヵ月</td> <td rowspan="2">1ヵ月目以降プラノプロフェン酸化体<sup>*</sup>のわずかな増加が認められた。</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>40℃、82% RH</td> </tr> </tbody> </table>					試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果	長期保存試験 <sup>※1</sup>	25℃、60% RH	ポリエチレン袋 (二重) + ミニファイバードラム	48ヵ月	9ヵ月目以降外観の変化 (変色) がみられた (規格内) が、その他の試験項目は変化なし。	加速試験 <sup>※2</sup>	40℃、75% RH	ポリエチレン袋 (二重) + ミニファイバードラム	6ヵ月	変化なし	苛酷試験	温度 <sup>※3</sup>	40℃	無色透明ガラス容器	4ヵ月	変化なし		60℃	2ヵ月目以降プラノプロフェン酸化体 <sup>*</sup> のわずかな増加が認められた。		湿度 <sup>※4</sup>	40℃、60% RH	無色透明ガラス容器 (開放)	4ヵ月	1ヵ月目以降プラノプロフェン酸化体 <sup>*</sup> のわずかな増加が認められた。			40℃、82% RH
	試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果																																	
	長期保存試験 <sup>※1</sup>	25℃、60% RH	ポリエチレン袋 (二重) + ミニファイバードラム	48ヵ月	9ヵ月目以降外観の変化 (変色) がみられた (規格内) が、その他の試験項目は変化なし。																																	
	加速試験 <sup>※2</sup>	40℃、75% RH	ポリエチレン袋 (二重) + ミニファイバードラム	6ヵ月	変化なし																																	
	苛酷試験	温度 <sup>※3</sup>	40℃	無色透明ガラス容器	4ヵ月	変化なし																																
		60℃	2ヵ月目以降プラノプロフェン酸化体 <sup>*</sup> のわずかな増加が認められた。																																			
	湿度 <sup>※4</sup>	40℃、60% RH	無色透明ガラス容器 (開放)	4ヵ月	1ヵ月目以降プラノプロフェン酸化体 <sup>*</sup> のわずかな増加が認められた。																																	
		40℃、82% RH																																				
	<p>* プラノプロフェン酸化体 :</p> <p>2-(5-oxo-5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridin-7-yl)propionic acid</p>  <p style="text-align: right;">M. W. : 269.26    M. P. : 198.0~200.1℃</p> <p>プラノプロフェン中の酸化体の混在量は 0.5% 以下である。</p> <p>プラノプロフェン酸化体の LD<sub>50</sub> はマウスではほぼ近似しているが、ラットでは約 10 倍弱い。</p> <p>また、薬理作用はプラノプロフェンと類似した抗炎症作用を示したが、その活性は 1/10~1/200 であった。</p> <p>試験項目 : ※1 外観、確認試験、融点、類縁物質、乾燥減量、含量          ※2 外観、融点、類縁物質、乾燥減量、含量          ※3 外観、プラノプロフェン酸化体 (プラノプロフェンの分解物)、薄層クロマトグラフィー (TLC)、含量          ※4 外観、プラノプロフェン酸化体 (プラノプロフェンの分解物)、薄層クロマトグラフィー (TLC)、吸湿度、含量</p>																																					
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 mL																																					

【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	プラノプロフェン点眼液0.1%「わかもと」	わかもと製薬	○+	記載対象外		
2	プラノプロフェン点眼液0.1%「日点」	日本点眼薬研究所	○+			
3	プラノプロフェン点眼液0.1%「ニットー」	日東メディック	○+			
4	プラノプロフェン点眼液0.1%「参天」	参天製薬	○+			
5	プラノプロフェン点眼液0.1%「日新」	日新製薬（山形）	○+			

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。【5~7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。【8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。【9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。【10ページ】

## 【生物学的同等性 (BE) 試験結果】

### 1 <参考>

プラノプロフェン点眼液 0.1% 「わかもと」

前眼部炎症に対する作用 (家兎・クロスオーバー法)

アラキドン酸による前眼部炎症に伴うフレア値の時間曲線下面積 ( $AUC_{0-8}$ ) を指標とし、本剤及び標準製剤について、得られた  $AUC_{0-8}$  の平均値の差を 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であったことから、両剤の生物学的同等性が確認された。

	$AUC_{0-8}(pc/ms \cdot hr)$
プラノプロフェン点眼液 0.1% 「わかもと」	$1245.5 \pm 129.9$
標準製剤 (点眼剤、0.1%)	$1223.1 \pm 114.3$

(Mean  $\pm$  S.E., n=40)

外眼部炎症に対する作用

(1) カラゲニン惹起結膜炎に対する抗炎症作用 (ラット)

カラゲニンによる外眼部炎症に伴う浮腫重量を指標とし、本剤及び標準製剤について、得られた浮腫重量の平均値の差を 90%信頼区間法にて、統計解析を行った結果、標準製剤の平均値の  $\pm 20\%$  以内であったことから、両剤の生物学的同等性が確認された。

	浮腫重量 (mg)
プラノプロフェン点眼液 0.1% 「わかもと」	$73.5 \pm 2.1$
標準製剤 (点眼剤、0.1%)	$74.9 \pm 2.5$

(Mean  $\pm$  S.E., n=14)

(2) アレルギー性結膜炎に対する抗炎症作用 (ラット)

アレルギー性結膜炎に伴う浮腫重量を指標とし、本剤及び標準製剤について、得られた浮腫重量の平均値の差を 90%信頼区間法にて、統計解析を行った結果、標準製剤の平均値の  $\pm 20\%$  以内であったことから、両剤の生物学的同等性が確認された。

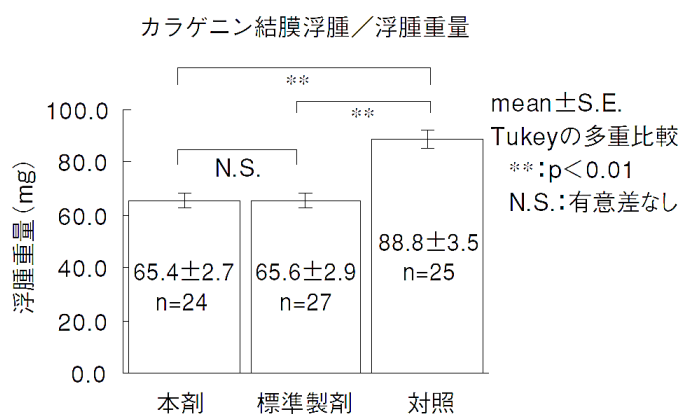
	浮腫重量 (mg)
プラノプロフェン点眼液 0.1% 「わかもと」	$100.0 \pm 2.4$
標準製剤 (点眼剤、0.1%)	$104.0 \pm 2.4$

(Mean  $\pm$  S.E., n=14)

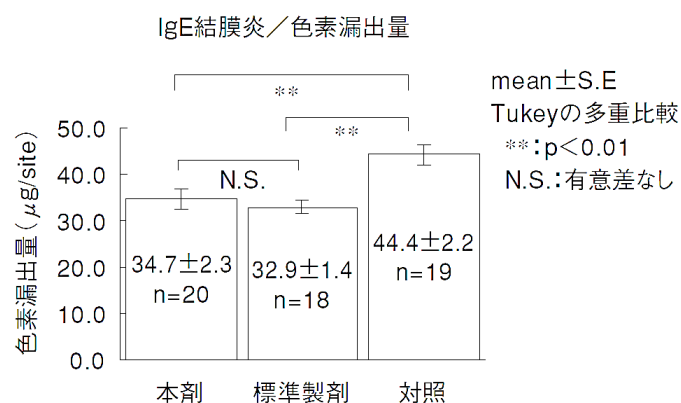
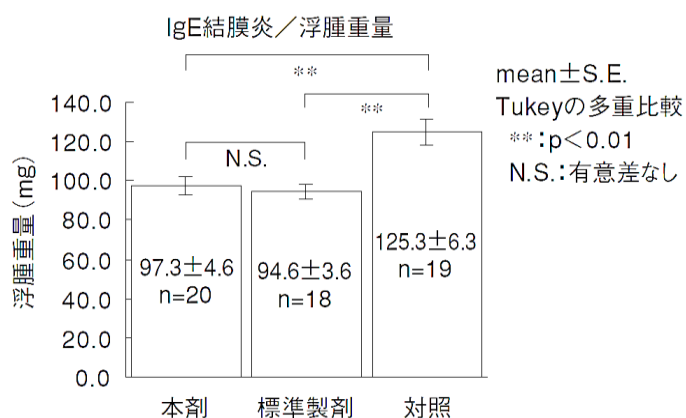
## 2 <参考>

### プラノプロフェン点眼液 0.1% 「日点」

#### ラット実験的急性結膜浮腫に対する効果



#### ラット IgE 結膜炎に対する効果



## 3 <参考>

### プラノプロフェン点眼液 0.1% 「ニットー」

#### 1. 急性結膜浮腫に対する抗炎症作用

起炎物質としてカラギーナン、アラキドン酸、ホルマリン、カオリンを用いた実験的急性結膜浮腫モデル（ラット）において、本剤と標準製剤（点眼剤、0.1%）で比較を行ったところ、抗炎症作用に有意な差は認められず、生物学的に同等であると考えられた。

#### 2. 持続性結膜浮腫に対する抗炎症作用

起炎物質としてナスタチン、マスタードを用いた実験的持続性結膜浮腫モデル（ラット）において、本剤と標準製剤（点眼剤、0.1%）で比較を行ったところ、抗炎症作用に有意な差は認められず、生物学的に同等であると考えられた。

#### 3. アレルギー性結膜炎に対する抗炎症作用

実験的アレルギー性結膜炎モデル（ラット）において、本剤と標準製剤（点眼剤、0.1%）で比較を行ったところ、抗炎症作用に有意な差は認められず、生物学的に同等であると考えられた。

#### 4 <参考>

プラノプロフェン点眼液 0.1%「参天」

次の試験結果により、本剤は標準製剤と生物学的に同等であることが確認された。

- 1) ラットのカラゲニン惹起結膜炎モデルを用いて本剤の抗炎症作用を検討したところ、結膜浮腫の形成を抑制する作用が認められた。本剤及び標準製剤において得られた結膜浮腫重量について統計解析を行った結果、両剤の間で有意な差は認められず、平均値の差の90%信頼区間は  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であった。
- 2) ウサギの前房穿刺眼炎症モデルを用いて本剤の抗炎症作用を検討したところ、房水中への蛋白質漏出を抑制する作用が認められた。本剤及び標準製剤において得られた房水中蛋白質濃度について統計解析を行った結果、両剤の間で有意な差は認められなかった。

#### 5 <参考>

##### (1) 実験的ブドウ膜炎に対する抗炎症作用

ウサギの牛血清アルブミン注入による実験的ブドウ膜炎に対し、プラノプロフェン点眼液 0.1%「日新」と標準製剤を、それぞれプラノプロフェンとして1回 0.05mg、28日間頻回点眼した結果、基剤及び生理食塩液と比較して、両製剤とも同様の有意な抗炎症作用が認められた。また、統計解析を行った結果、両製剤の生物学的同等性が確認された。

##### (2) 実験的結膜炎に対する抗炎症作用

ラットのカラゲニンによる実験的急性結膜浮腫及びナイスタチンによる実験的持続性結膜浮腫に対し、プラノプロフェン点眼液 0.1%「日新」と標準製剤を、それぞれプラノプロフェンとして1回 0.005mg 点眼した結果、基剤及び生理食塩液と比較して、両製剤とも同様の有意な抗炎症作用が認められた。また、統計解析を行った結果、両製剤の生物学的同等性が確認された。

【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) ニフラン点眼液 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（2011年10月改訂、第3版）