

医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）

2019. 11. 06 初版

有効成分	ケトチフェンフマル酸塩		
品目名（製造販売業者） 【後発医薬品】	1	ベナンザ点眼液0.05%	コーアイセイ
	2	フサコール点眼液0.05%	メディサ新薬
	3	ケトチフェンPF点眼液0.05%「日点」	日本点眼薬研究所
	4	ケトチフェン点眼液0.05%「TOA」	東亜薬品
	5	フマルトン点眼液0.05%	ニッテン
	6	ケトチフェン点眼液0.05%「TYK」	武田テバ薬品
	7	ケトチフェン点眼液0.05%「CH」	長生堂製薬
	8	マゴチフェン点眼液0.05%	鶴原製薬
	9	ケトチフェン点眼液0.05%「SW」	沢井製薬
	10	ケトチフェン点眼液0.05%「日医工」	日医工
	11	ケトチフェン点眼液0.05%「日新」	日新製薬（山形）
	12	ケトチフェン点眼液0.05%「杏林」	キョーリンリメディオ
	13	ケトチフェン点眼液0.05%「トーワ」	東和薬品
品目名（製造販売業者） 【先発医薬品】	①	ザジテン点眼液0.05%	ノバルティスファーマ
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=6.05〔水(1):エタノール(99.5)(1)の混液、0.1mol/L塩酸で滴定〕		
溶解度 ¹⁾	水に溶けにくい。		
原薬の安定性 ¹⁾	水	なし	
	液性(pH)	なし	
	光	苛酷経時試験（窓側入射光・ポリ袋・1ヵ月及び室内散光・ポリ袋・3ヵ月間）の試験により外観、におい、含量等に変化は認められず安定であった。	
	その他	長期保存試験（室温・遮光・密栓・27ヵ月）及び苛酷経時試験（40℃・相対湿度75%・ガラス瓶・開栓・4ヵ月、50℃・相対湿度75%・ガラス瓶・開栓・2ヵ月）の試験により外観、におい、含量等に変化は認められず安定であった。	
膜透過性	記載対象外		
BCS・Biowaiver option	記載対象外		
薬効分類	131 眼科用剤		
規格単位	3.45mg 5mL 1瓶		

【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	ベナンザ点眼液0.05%	コーアイセイ	○+	記載 対象 外		
2	フサコール点眼液0.05%	メディサ新薬	○+			
3	ケトチフェンPF点眼液0.05%「日点」	日本点眼薬研究所	○+			
4	ケトチフェン点眼液0.05%「TOA」	東亜薬品	○+			
5	フマルトン点眼液0.05%	ニッテン	○+			
6	ケトチフェン点眼液0.05%「TYK」	武田テバ薬品	○+			
7	ケトチフェン点眼液0.05%「CH」	長生堂製薬	○+			
8	マゴチフェン点眼液0.05%	鶴原製薬	○+			
9	ケトチフェン点眼液0.05%「SW」	沢井製薬	○+			
10	ケトチフェン点眼液0.05%「日医工」	日医工	○+			
11	ケトチフェン点眼液0.05%「日新」	日新製薬（山形）	○+			
12	ケトチフェン点眼液0.05%「杏林」	キョーリンリメディオ	○+			
13	ケトチフェン点眼液0.05%「トーワ」	東和薬品	○+			

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。【3~8 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。【9 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。【10 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。【11 ページ】

【生物学的同等性 (BE) 試験結果】

1 <参考>

非アレルギー性ラット結膜炎に対する作用

化学伝達物質の遊離促進剤である compound48/80 の 2mg/mL の生理食塩溶液 5 μ L をラット眼瞼皮下に投与して非アレルギー性結膜炎を誘発したモデルにおいて、色素漏出による血管透過性を比較した結果、ベナンザ点眼液 0.05%群の平均色素漏出量は 18.4700 μ g、標準製剤群は 19.9464 μ g、陰性対照 (生理食塩液) 群は 37.853 μ g であり、それらの分散分析の結果、ベナンザ点眼液 0.05%群と標準製剤群に有意差はなく、それぞれ陰性対照群に対しては有意差があり、非アレルギー性結膜炎においていずれの製剤も同等な色素漏出抑制作用を認めた。

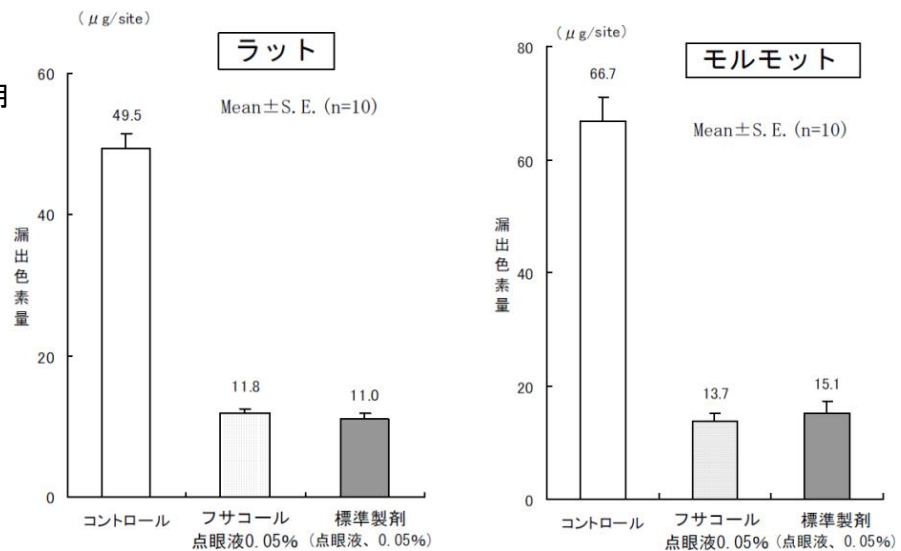
ラット眼瞼結膜からのヒスタミン遊離に対する作用

切除したラット上下眼瞼結膜をベナンザ点眼液 0.05%群、標準製剤群及び陰性対照群 (生理食塩液) 群 0.5mL と RPMI 培地 2mL の混液に入れ、compound48/80 の 5mg/mL の生理食塩溶液 0.1mL 添加し、ヒスタミン遊離操作を行い、その定量値を比較した結果、ベナンザ点眼液 0.05%群の組織あたりの平均ヒスタミン遊離量は約 3038ng、標準製剤群が 2927ng、陰性対照 (生理食塩液) 群は約 3990ng であり、それらの分散分析の結果、ベナンザ点眼液 0.05%群と標準製剤群に有意差はなく、それぞれ陰性対照群に対しては有意差があり、いずれの製剤も同等なヒスタミン遊離抑制作用を認めた。
(インタビューフォームより)

2 <参考>

<薬力学的同等性試験>

血管透過性亢進に対する抑制作用
(ラット、モルモット)

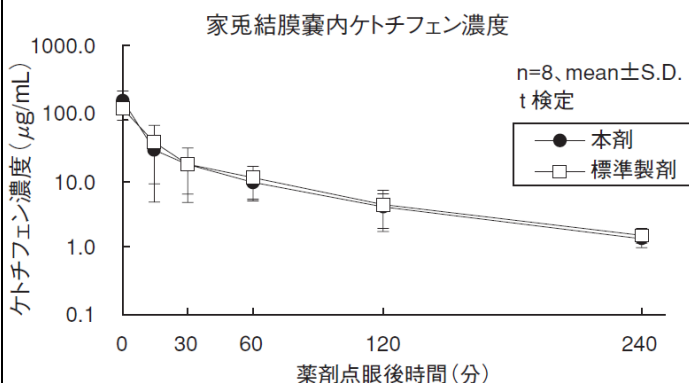


(インタビューフォームより)

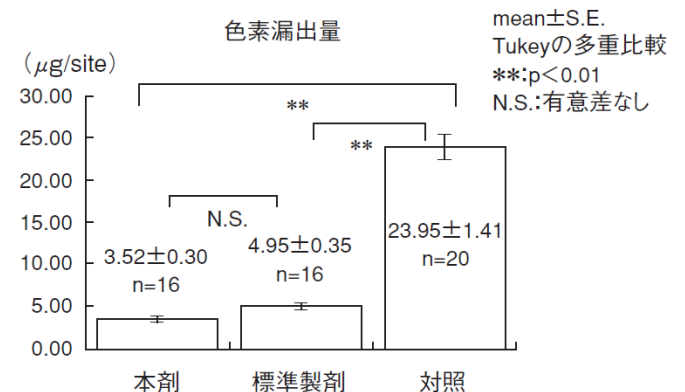
3 <参考>

ケトチフェン PF 点眼液 0.05% 「日点」

家兔結膜囊内滞留性試験



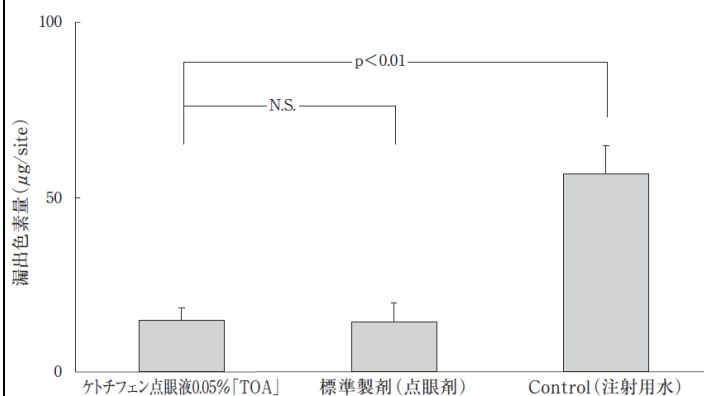
ラット Compound48/80 誘発結膜炎モデルに対する効果



4 <参考>

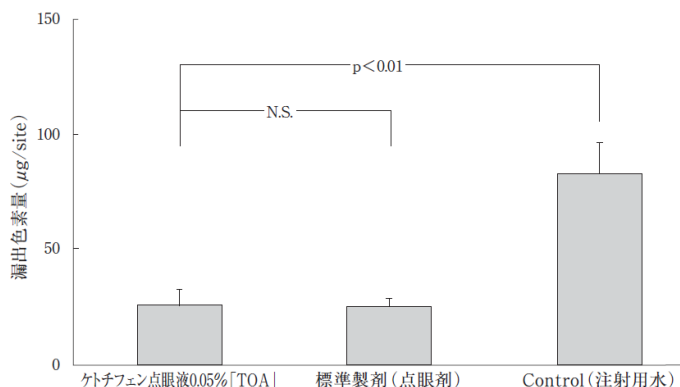
アレルギー性結膜炎モデルに対する効果

ラット実験的アレルギー性結膜炎モデルに対する効果



Tukey 法 N.S. : 有意差なし
 平均値±標準偏差、n=10

モルモット実験的アレルギー性結膜炎モデルに対する効果

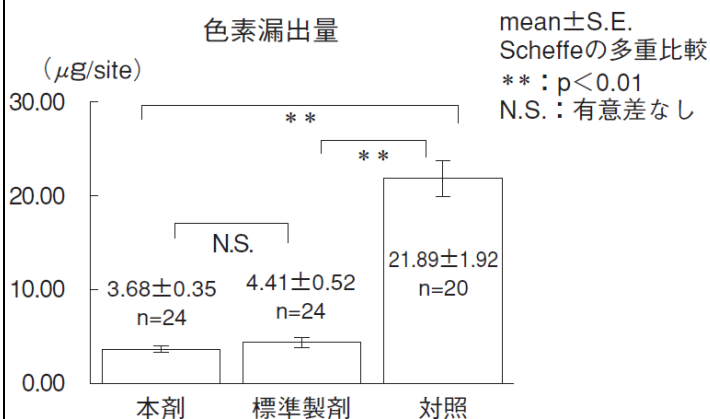


Tukey 法 N.S. : 有意差なし
 平均値±標準偏差、n=10

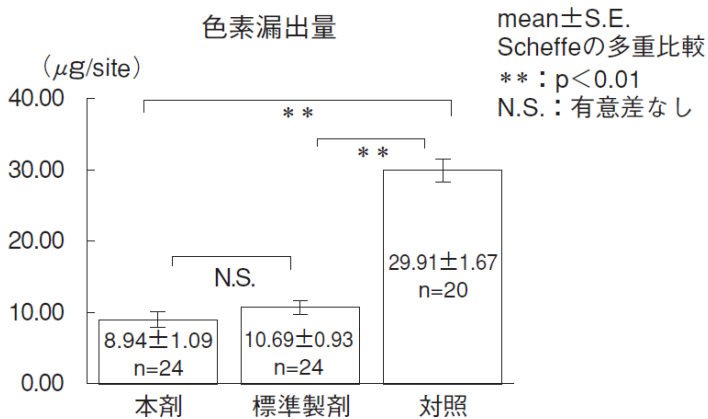
5 <参考>

フマルトン点眼液 0.05%

ラット Compound48/80 誘発結膜炎モデルに対する効果



ラット IgE 結膜炎モデルに対する効果



6 <参考>

ケトチフェン点眼液 0.05% 「TYK」

本剤は下記の薬力学的試験により、標準製剤との生物学的同等性が確認されている。

○実験的結膜炎モデルにおける血管透過性亢進の抑制

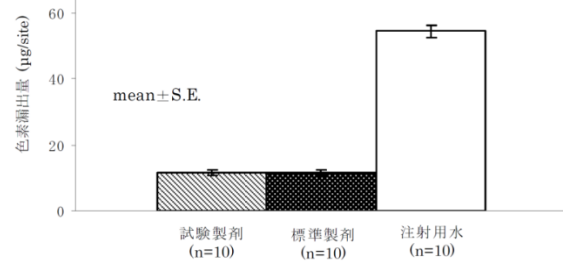
IgE 結膜炎モデル (モルモット) 及び Compound48/80 誘発結膜炎モデル (モルモット) における血管透過性亢進の抑制効果について炎症部位からの色素漏出量を指標として検討した。その結果、本剤及び標準製剤はコントロール群に比し色素漏出量を有意に抑制し、両製剤間に有意差は認められなかった。

7 <参考>

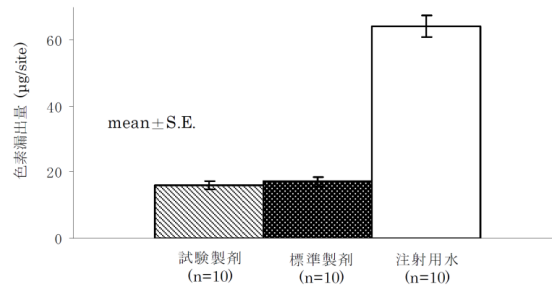
薬力学的試験

アレルギー性結膜炎に対する抑制作用

ラット



モルモット



(社内資料より)

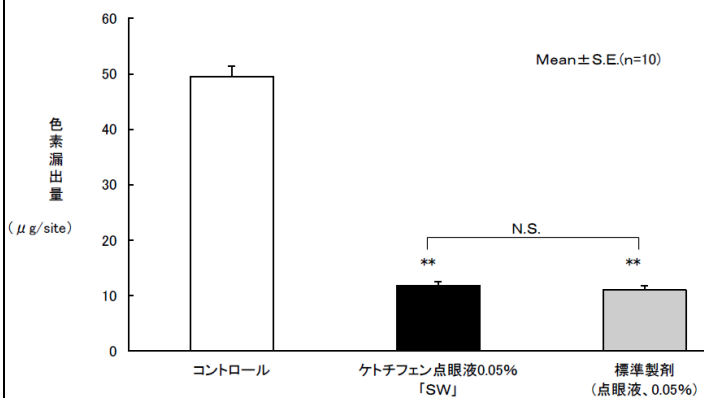
8 <参考>

マゴチフェン点眼液 0.05%および標準製剤は、抗血清の点眼により受動感作したラットあるいはモルモットに抗原及びエバンスブルーの静脈内投与により惹起した IgE 結膜炎モデルにおいて、結膜内への色素漏出を有意に抑制し、両剤の抑制率に有意な差はみられなかった。この結果より、マゴチフェン点眼液 0.05%および標準製剤は生物学的に同等であることが確認された。

9 <参考>

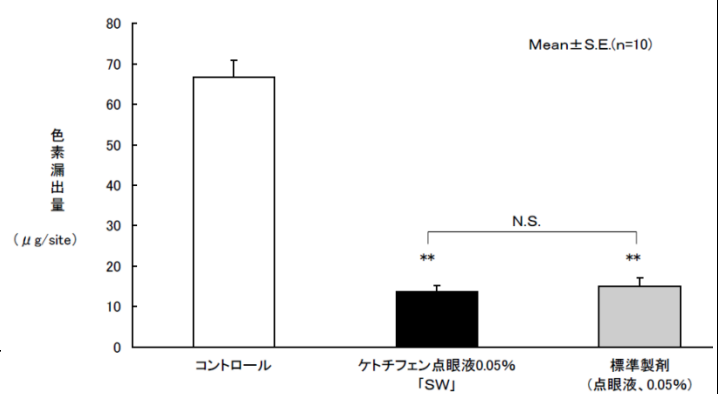
ラット及びモルモットの実験的アレルギー性結膜炎モデルにおける抗アレルギー作用

ラット



** : p<0.01vs コントロール
(Tukey-Kramer による多重比較検定)

モルモット

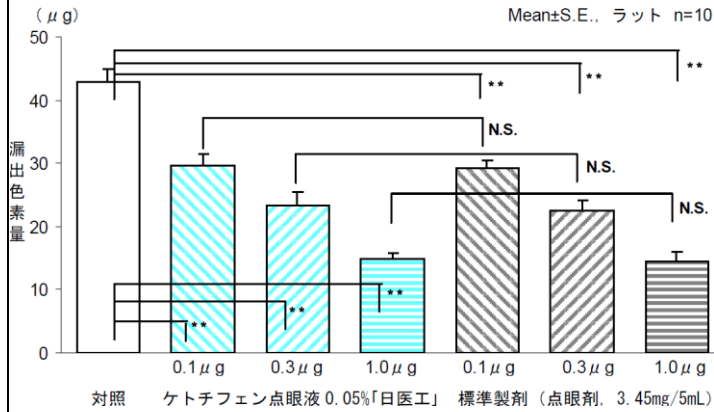


** : p<0.01vs コントロール
(Tukey-Kramer による多重比較検定)

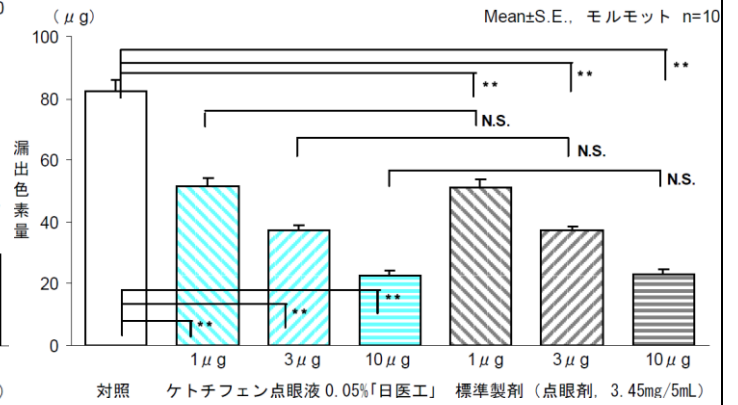
(インタビューフォームより)

10 <参考>

<Compound48/80 誘発試験>



<IgE 誘発試験>



** : P<0.01 N.S. : 有意差なし

** : P<0.01 N.S. : 有意差なし

(インタビューフォームより)

11 <参考>

眼粘膜血管透過性の亢進に対する抑制効果

ケトチフェン点眼液 0.05%「日新」と標準製剤について、ラット及びモルモットの実験的アレルギー性結膜炎モデルに対し、ケトチフェンとしてラットには0.015mg、モルモットには0.025mgを左眼に点眼し、毛細血管透過性亢進による漏出色素量を測定したところ、無処置の右眼、また、プラセボ(ケトチフェン点眼液0.05%「日新」の基剤)及び生理食塩液と比較して両製剤とも同様に漏出色素量を有意に抑制した。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。

12 <参考>

ラット及びモルモットを用いた実験的アレルギー性結膜炎に対する効果として、抗原惹起による結膜部位の色素漏出の抑制率を比較した。ケトチフェン点眼液0.05%「杏林」、標準製剤(点眼剤)、及び対照群として点眼液基剤の投与(点眼)による色素濃度について、Tukeyの多重比較検定を行った結果、本剤及び標準製剤の平均抑制率は対照群と比較して有意な高値を示し、また両製剤間において有意な差は認められなかったことより、生物学的な同等性が確認された。

13 <参考>

薬力学的試験

1) ラットアレルギー性 IgE 結膜炎モデルにおける抗炎症作用

Wistar 系雄性ラットのアレルギー性 IgE 結膜炎モデルにおけるケトチフェン点眼液 0.05%「トーフ」及び標準製剤（点眼剤、50 μL×2（総量 50 μg））の下眼瞼結膜円蓋部組織に現出する浮腫、炎症性細胞の浸潤及びリンパ管における病理組織学的評価（1 群 5 匹）、また眼瞼結膜内への漏出色素量に対する抑制効果（1 群 5 匹）を比較検討した。

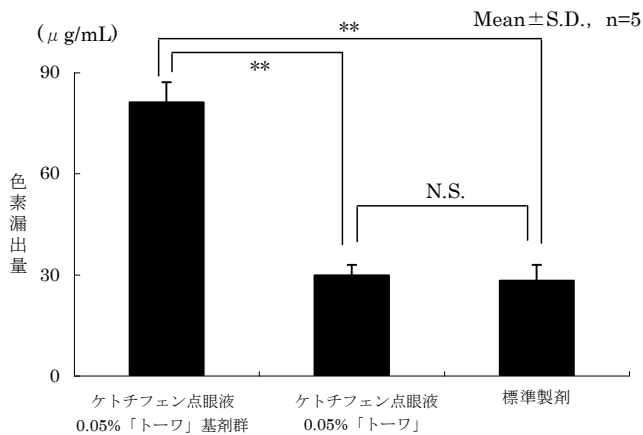
(1) 病理組織学的検索

病理組織学的検索の評価基準

項目	評点	評価基準
浮腫	-, なし	結合織層に認められない。
	±, 軽微	結合織層の一部に限局して認められる。
	+, 軽度	結合織層の大部分に認められる。
	++, 中等度	結膜固有層や眼瞼筋層に及ぶ。
	+++, 重度	眼瞼筋層上部から皮膚層に及ぶ。
炎症性細胞の浸潤	-, なし	結合織層に認められない。
	±, 軽微	結合織層において正常よりやや多い。
	+, 軽度	浸潤巣を形成。
	++, 中等度	浸潤巣の拡大と増加。
	+++, 重度	浸潤巣が慢性である。
リンパ管	-, なし	リンパ管の拡張は認められない。
	±, 軽微	少数のリンパ管が拡張。
	+, 軽度	半数近くが拡張。
	++, 中等度	半数以上が拡張。
	+++, 重度	ほぼ全体が拡張。

(2) 眼瞼結膜内への漏出色素量に対する抑制効果

①色素漏出量



**p<0.01

N.S. : Not significant (Tukey の多重比較検定)

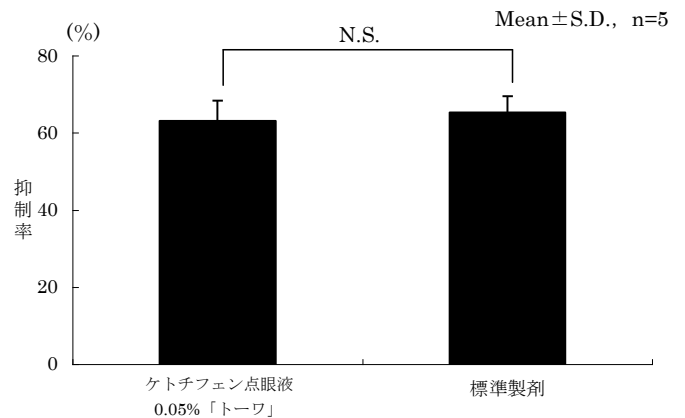
①IgE 結膜炎モデルに及ぼす防御効果の検討における病理組織学的検索の評点の解析結果

部位	ケトチフェン点眼液 0.05%「トーフ」					基 剤					Mann-Whitney 検定
	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	
浮腫	4	1	0	0	0	0	3	1	1	0	p<0.05
浸潤	4	1	0	0	0	0	5	0	0	0	p<0.05
リンパ管	4	1	0	0	0	0	5	0	0	0	p<0.05

②IgE 結膜炎モデルに及ぼす防御効果の検討における病理組織学的検索の評点の解析結果

部位	標準製剤					基 剤					Mann-Whitney 検定
	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	
浮腫	4	1	0	0	0	0	4	0	1	0	p<0.05
浸潤	4	1	0	0	0	0	4	1	0	0	p<0.05
リンパ管	4	1	0	0	0	0	5	0	0	0	p<0.05

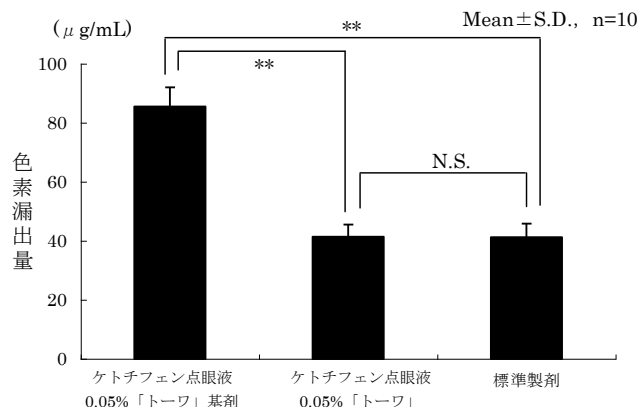
②抑制率



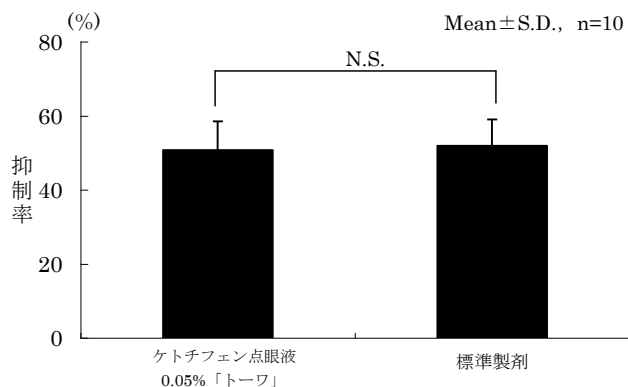
N.S. : Not significant (t 検定)

また、Hertlay系雄性モルモットのアレルギー性IgE結膜炎モデル(1群10匹)におけるケトチフェン点眼液0.05%「トーワ」及び標準製剤(点眼剤、50 μ L \times 2(総量50 μ g))の眼瞼結膜内への漏出色素量に対する抑制効果を比較検討した。

① 色素漏出量



② 抑制率



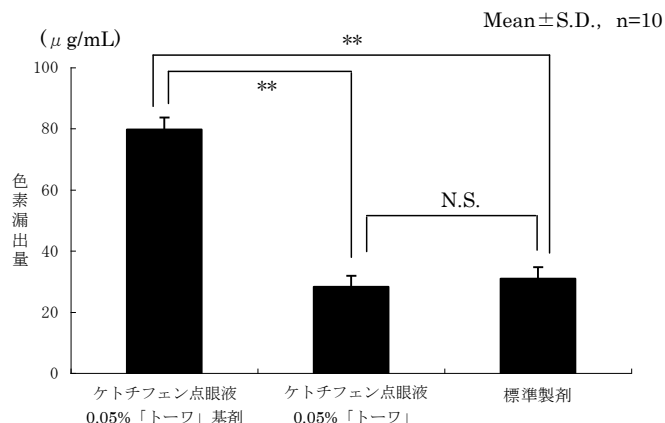
**p<0.01

N.S. : Not significant (Tukeyの多重比較検定)

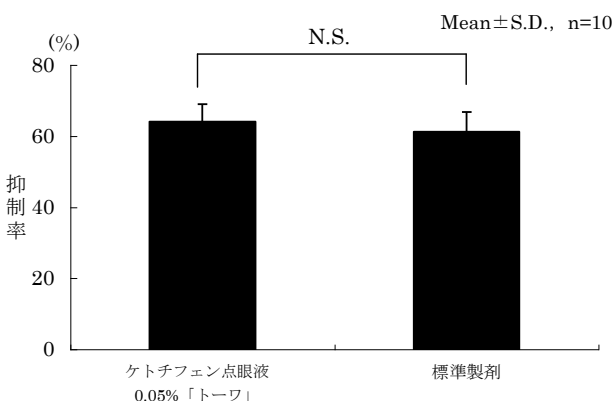
N.S. : Not significant (t検定)

さらに、Wistar系雄性ラットのcompound48/80誘発結膜炎モデル(1群10匹)におけるケトチフェン点眼液0.05%「トーワ」及び標準製剤(点眼剤、10 μ L \times 2(総量10 μ g))の眼瞼結膜内への漏出色素量に対する抑制効果を比較検討した。

① 色素漏出量



② 抑制率



**p<0.01

N.S. : Not significant (Tukeyの多重比較検定)

N.S. : Not significant (t検定)

本剤及び標準製剤は、いずれの場合も血管透過性亢進を抑制し、両剤は生物学的に同等と判断された。

2) 眼粘膜に対する刺激性

雄性カイウサギ(1群5匹)におけるケトチフェン点眼液0.05%「トーワ」及び標準製剤(点眼剤、0.1mL(50 μ g)を1日4回7日間)の角膜・虹彩・結膜に対する粘膜刺激性反応及び角膜損傷の有無を指標として比較検討した。

本剤及び標準製剤投与において、眼粘膜刺激性及び角膜損傷は認められず、両剤は生物学的に同等と判断された。

(図はインタビューフォームより)

【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) ザジテン点眼液 0.05%（製造販売元：ノバルティスファーマ株式会社）医薬品インタビューフォーム（2017年4月改訂、第7版）