

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	ノルフロキサシン																							
品目名（製造販売業者） 【後発医薬品】	1	ノルフロキサシン点眼液0.3%「杏林」	キョーリンリメディオ																					
	2	ノルフロキサシン点眼液0.3%「ニッター」	富士薬品																					
	3	ノルフロキサシン点眼液0.3%「ツルハラ」	鶴原製薬																					
	4	ノルフロキサシン点眼液0.3%「N i k P」	日医エフアーマ																					
	5	ノルフロキサシン点眼液0.3%「日新」	日新製薬（山形）																					
	6	ノルフロキサシン点眼液0.3%「わかもと」	わかもと製薬																					
品目名（製造販売業者） 【先発医薬品】	①	ノフロ点眼液0.3%	日医工																					
	②	バクシダール点眼液0.3%	杏林製薬																					
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⁾	25°Cにおける中和測定法により求めた解離定数 pKa ₁ =6.34 pKa ₂ =8.75																							
溶解度 ¹⁾	<p>水 28mg/100mL (25±0.5°C) 水にほとんど溶けない。</p> <p>ノルフロキサシンの溶解度と pH の関係(25°C)</p> <table border="1"> <caption>ノルフロキサシンの溶解度と pH の関係(25°C)</caption> <thead> <tr> <th>pH</th> <th>溶解度 (w/v%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>11.5</td></tr> <tr><td>2</td><td>11.0</td></tr> <tr><td>3</td><td>10.5</td></tr> <tr><td>4</td><td>9.5</td></tr> <tr><td>5</td><td>8.5</td></tr> <tr><td>6</td><td>1.0</td></tr> <tr><td>7</td><td>1.0</td></tr> <tr><td>8</td><td>1.0</td></tr> <tr><td>9</td><td>1.0</td></tr> <tr><td>10</td><td>11.0</td></tr> </tbody> </table>		pH	溶解度 (w/v%)	1	11.5	2	11.0	3	10.5	4	9.5	5	8.5	6	1.0	7	1.0	8	1.0	9	1.0	10	11.0
pH	溶解度 (w/v%)																							
1	11.5																							
2	11.0																							
3	10.5																							
4	9.5																							
5	8.5																							
6	1.0																							
7	1.0																							
8	1.0																							
9	1.0																							
10	11.0																							
原薬の安定性 ¹⁾	水	なし																						
	液性(pH)	なし																						
	光	なし																						

その他	長期保存試験																																													
	本品は、最終包装し、室温保存するとき、3年間は各試験項目とも試験開始時と差異を認めなかった。また、エチレンジアミン体の増加も認められず、他の分解物も検出されなかった。																																													
	(ポリエチレン製点眼剤容器に充填し、紙箱に入れたもの、室温保存)																																													
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>保存期間 試験項目</th> <th>試験開始時</th> <th>12ヵ月</th> <th>24ヵ月</th> <th>36ヵ月</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>性状 外観 におい 及び味</td> <td>無色澄明の液 で、においはな かった</td> <td>同 左</td> <td>同 左</td> <td>同 左</td> </tr> <tr> <td>浸透圧比</td> <td>1.0</td> <td>同 左</td> <td>同 左</td> <td>同 左</td> </tr> <tr> <td>pH</td> <td>5.3 ~ 5.4</td> <td>5.3 ~ 5.4</td> <td>5.3 ~ 5.5</td> <td>5.3 ~ 5.5</td> </tr> <tr> <td>無菌試験</td> <td>細菌、真菌の発 育を認めな かった</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>細菌、真菌の 発育を認めな かった</td> </tr> <tr> <td>定 量 (%)</td> <td>100.0 ~ 102.2</td> <td>100.3 ~ 102.9</td> <td>101.2 ~ 102.7</td> <td>102.1 ~ 103.5</td> </tr> <tr> <td>薄層クロマトグラ フィー法[A]</td> <td>分解物を認めず</td> <td>同 左</td> <td>同 左</td> <td>同 左</td> </tr> <tr> <td>薄層クロマトグラ フィー法[B]</td> <td>分解物を認めず</td> <td>同 左</td> <td>同 左</td> <td>同 左</td> </tr> <tr> <td>液体クロマトグラ フィー法</td> <td>エチレンジアミ ン体を認めた (0.2%以下)</td> <td>同 左</td> <td>同 左</td> <td>同 左</td> </tr> </tbody> </table>	保存期間 試験項目	試験開始時	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	性状 外観 におい 及び味	無色澄明の液 で、においはな かった	同 左	同 左	同 左	浸透圧比	1.0	同 左	同 左	同 左	pH	5.3 ~ 5.4	5.3 ~ 5.4	5.3 ~ 5.5	5.3 ~ 5.5	無菌試験	細菌、真菌の発 育を認めな かった	—	—	細菌、真菌の 発育を認めな かった	定 量 (%)	100.0 ~ 102.2	100.3 ~ 102.9	101.2 ~ 102.7	102.1 ~ 103.5	薄層クロマトグラ フィー法[A]	分解物を認めず	同 左	同 左	同 左	薄層クロマトグラ フィー法[B]	分解物を認めず	同 左	同 左	同 左	液体クロマトグラ フィー法	エチレンジアミ ン体を認めた (0.2%以下)	同 左	同 左	同 左
	保存期間 試験項目	試験開始時	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月																																									
	性状 外観 におい 及び味	無色澄明の液 で、においはな かった	同 左	同 左	同 左																																									
	浸透圧比	1.0	同 左	同 左	同 左																																									
	pH	5.3 ~ 5.4	5.3 ~ 5.4	5.3 ~ 5.5	5.3 ~ 5.5																																									
	無菌試験	細菌、真菌の発 育を認めな かった	—	—	細菌、真菌の 発育を認めな かった																																									
	定 量 (%)	100.0 ~ 102.2	100.3 ~ 102.9	101.2 ~ 102.7	102.1 ~ 103.5																																									
薄層クロマトグラ フィー法[A]	分解物を認めず	同 左	同 左	同 左																																										
薄層クロマトグラ フィー法[B]	分解物を認めず	同 左	同 左	同 左																																										
液体クロマトグラ フィー法	エチレンジアミ ン体を認めた (0.2%以下)	同 左	同 左	同 左																																										
(注)各試験項目で各ロットともに同じ結果を示したものは一括して記載した。また、範囲で示したものは、各ロットの最小値と最大値を記載した。																																														
[A]展開溶媒：クロロホルム・メタノール・強アンモニア水混液(10：10：3)																																														
[B]展開溶媒：クロロホルム・ヘキサン・ジエチルアミン・水混液(20：20：10：7：4)																																														
膜透過性	なし																																													
BCS・Biowaiver option	なし																																													
薬効分類	131 眼科用剤																																													
規格単位	0.3% 1mL																																													

【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	ノルフロキサシン点眼液0.3%「杏林」	キョーリンリメディオ	○+	記載対象外		
2	ノルフロキサシン点眼液0.3%「ニッター」	富士薬品	○+			
3	ノルフロキサシン点眼液0.3%「ツルハラ」	鶴原製薬	○+			
4	ノルフロキサシン点眼液0.3%「N i k P」	日医エフアーマ	○+			
5	ノルフロキサシン点眼液0.3%「日新」	日新製薬（山形）	○+			
6	ノルフロキサシン点眼液0.3%「わかもと」	わかもと製薬	○+#			

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であり、#印がついているものは in vitro 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>

ウサギを用いた緑膿菌性角膜感染症に対する効果を、緑膿菌の接種による角膜混濁により検討した。眼角膜表面に 6mm 径の円形の創及びその内側に交差する創をつくり緑膿菌を接種し、そこにノルフロキサシン点眼液 0.3%「杏林」、標準製剤（点眼剤、0.3%）及び対照群としてノルフロキサシン点眼液 0.3%「杏林」基剤を接種 1 時間前に点眼することで予防効果を、また接種 2 時間後より 2 時間毎に 1 日 6 回 3 日間連続点眼することで治療効果を検討した。角膜混濁のスコアについて、Mann-Whitney の U 検定を行った結果、本剤及び標準製剤は対照群と比較して有意な予防及び治療効果を示し、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。

2 <参考>

ノルフロキサシン点眼液 0.3%「ニットー」緑膿菌角膜感染症モデル（ウサギ）において、感染防御効果及び治療効果を検討した結果、いずれの作用においても本剤と標準製剤（点眼剤、15mg/5mL）との生物学的同等性が確認された。

3 <参考>

緑膿菌接種によって起こるウサギ角膜混濁に対し、ノルフロキサシン点眼液 0.3%「ツルハラ」あるいは標準製剤は菌接種 1 時間前の 1 回投与あるいは接種後 2 時間目からの 1 日 6 回 8 日目までの投与により有意な抑制作用を示し、両製剤間には有意な差はみられなかった。この結果よりノルフロキサシン点眼液 0.3%「ツルハラ」と標準製剤は生物学的に同等であることが確認された。

4 <参考>

実験的細菌性角膜感染症に対する治療効果（ウサギ）

ノルフロキサシン点眼液 0.3%「NikP」及びプラセボ点眼液（ノルフロキサシン点眼液 0.3%「NikP」のノルフロキサシンを含有していないもの）及び標準製剤（点眼剤、15mg/5mL）を用いて以下の薬効薬理試験を行った。薬物を用いて免疫抑制状態にしたウサギの角膜表層を円形に剥離し、一定量の緑膿菌を接種した。接種 2、6 及び 12 時間後から一定間隔で 1 日 6 回 3 日間点眼し、角膜の混濁を感染の指標として治療効果を調べた。また、これと併せて点眼後 5 日目に採取した角膜の生菌数を調べた。

角膜の観察・評価

評点	評価基準
0	感染による混濁のないもの
1	角膜中央部にトレパン創に満たない混濁のあるもの
2	トレパン創の内側全体に混濁のあるもの
3	トレパン創縁を超える混濁があるが角膜輪部はなお透明なもの
4	角膜全体に混濁の広がっているもの

トレパン創：器具（トレパン）により角膜表層を円形に剥離された跡

角膜中の生菌数の算定

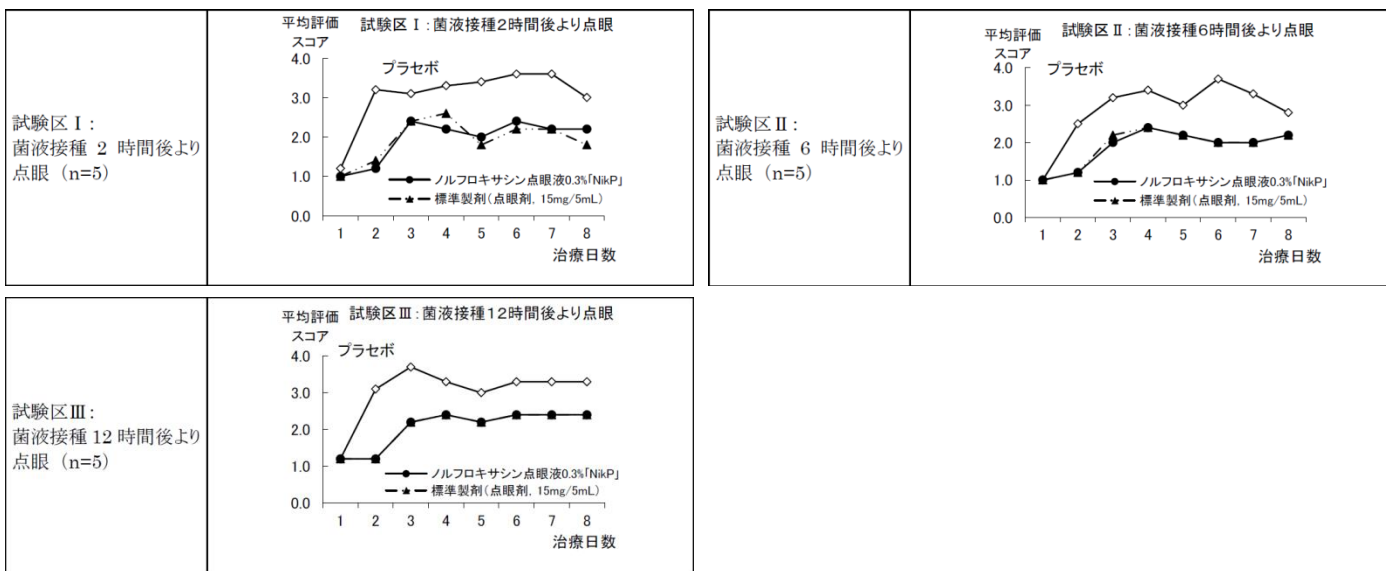
評点	評価基準
0	コロニーが全くないか明瞭なコロニーが 10 個未満のもの
1	明瞭なコロニーが 10 個以上 50 個未満のもの
2	明瞭なコロニーが 50 個以上 100 個未満のもの
3	明瞭なコロニーが 100 個以上 500 個未満のもの
4	増殖したコロニーが慢性に広がり計数不可能のもの

<結果>

1) 角膜の観察所見による治療効果

菌液接種 2、6 及び 12 時間後よりノルフロキサシン点眼液 0.3%「NikP」或いは標準製剤（点眼剤、15mg/5mL）の点眼により、試験区 I～III すべての試験区において、両薬剤点眼による明らかな治療効果が観察され、かつ、ノルフロキサシン点眼液 0.3%「NikP」群と標準製剤（点眼剤、15mg/5mL）群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

<角膜の観察・評価の平均評点値推移>



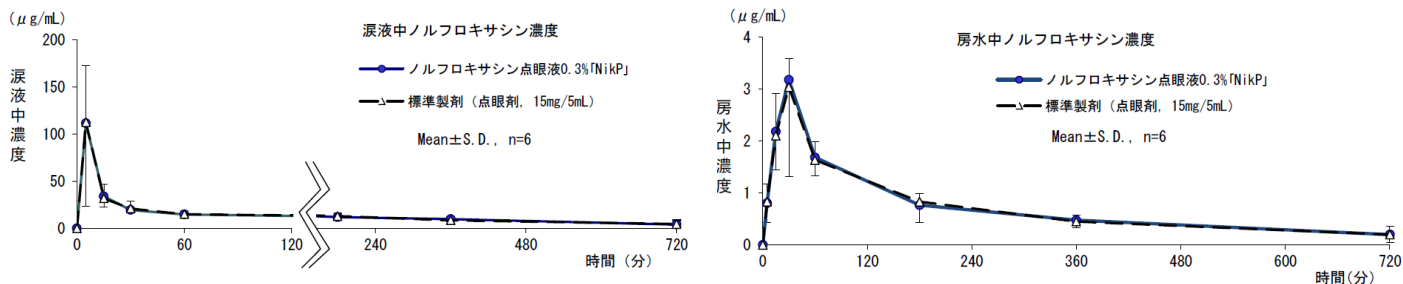
2) 角膜培養試験

試験区 I～III すべての試験区において、ノルフロキサシン点眼液 0.3%「NikP」群及び標準製剤（点眼剤、15mg/5mL）群はプラセボ点眼群と比較して、顕著な抗菌効果が観察され、かつ、ノルフロキサシン点眼液 0.3%「NikP」群と標準製剤（点眼剤、15mg/5mL）群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

以上からノルフロキサシン点眼液 0.3%「NikP」と標準製剤（点眼剤、15mg/5mL）との生物学的同等性が確認された。

その他の組織への移行性

(ウサギ)



(インタビューフォームより)

5 <参考>

実験的緑膿菌性角膜感染症に対する効果

ノルフロキサシン点眼液 0.3%「日新」と標準製剤とで、ウサギを用いた緑膿菌性角膜感染症に対する防御効果及び治療効果について検討した。

ノルフロキサシンとして約 0.3mg をウサギに点眼し、1 時間後に緑膿菌を接種したところ、両製剤とも同様の発症の予防又は病変の進行の遅延が認められた。

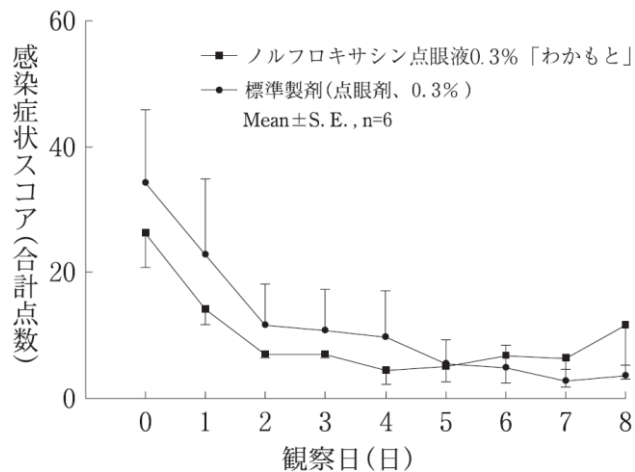
一方、ウサギに緑膿菌を接種し、接種 2 時間後よりノルフロキサシンとして 1 回約 0.15mg を 2 時間毎に 1 回、1 日 6 回、3 日間点眼したところ、病変は認められず、両製剤とも同様の治療効果が観察された。

また、これらについて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。

6 <参考>

実験的角膜感染症に対する治療効果

家兎



抗菌活性試験 (in vitro)

緑膿菌を用いた抗菌活性試験における残存生菌数を抗菌活性の指標とし、本剤及び標準製剤について得られた残存生菌数を Tukey の多重比較検定にて統計解析を行った。その結果、有意な差は認められず、両剤の生物学的同等性が確認された。

	菌接種後時間	
	8 時間	24 時間
ノルフロキサシン点眼液 0.3%「わかもと」	10250.00±500.50	4090.67±100.40
標準製剤 (点眼剤、0.3%)	10183.33±221.23	4093.33±141.70

(×10⁶CFU/mL, Mean±S.E., n=6)

【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) ノフロ点眼液 0.3%（製造販売元：日医工株式会社）医薬品インタビューフォーム（2012年6月作成、第2版）