

ケトチフェン点眼液 0.05%「ツルハラ」

生物学的同等性に関する資料

鶴原製薬株式会社

製剤試験を実施し、同等と認められたケトチフェン点眼液 0.05%「ツルハラ」と標準製剤との生物学的同等性について検討した。

標準製剤を点眼投与後血中濃度は結膜中の濃度の 1/70 程度であり抗原誘発による結膜炎症状及び好酸球の結膜浸潤を抑制することより、眼組織への局所作用により効果を表すと考えられ、生物学的同等性を検討するにあたり血中濃度の推移を検討することは不相当と判断し、薬効薬理試験により比較を行った。

#### 1) 受動感作ラットを用いた実験的アレルギー性結膜炎に対する効果

生理食塩液で PCA 力価 16 相当に希釈したラット抗卵白アルブミン血清をラットの両側の上眼瞼結膜下に 30  $\mu$ L 投与し、受身感作した。48 時間後に 1%卵白アルブミン生理食塩水溶液と 2%エバンスブルー生理食塩水溶液の等量混合液 1mL を尾静脈内に投与し、惹起 10 分前に各投与物質 10  $\mu$ L を受身感作動物の左眼に点眼した、右眼には陰性対照として生理食塩液を点眼し、惹起 30 分後にエーテル麻酔下で断頭により致死させ、眼球結膜及び眼瞼結膜を摘出して細切後、0.5%硫酸ナトリウム水溶液とアセトン を 3:7 の割合で混合した抽出液中で 24 時間抽出した。抽出液は 3000r. p. m. で 10 分遠心後、上清の吸光度を測定波長 620nm で測定し、抽出液中の色素濃度を算出した。薬剤の効果を評価する指標として、右眼の色素濃度に対する左眼の色素濃度の抑制率(%)を算出した。(表 1)

表 1 ラット結膜 PCA に対するケトチフェン点眼液 0.05%「ツルハラ」の効果

群	動物数	抑制率(%) <sup>1)</sup>
ケトチフェン点眼液 0.05%「ツルハラ」投与群	10	51.5 $\pm$ 3.9**
標準製剤投与群	10	49.5 $\pm$ 3.2**
ケトチフェン点眼液 0.05%「ツルハラ」基剤投与群	10	1.3 $\pm$ 3.7

1) 平均値 $\pm$ 標準誤差で表示

\*\* : ケトチフェン点眼液 0.05%「ツルハラ」基剤投与群との有意差 (P<0.01)

#### 2) 受動感作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

生理食塩液で PCA 力価 16 相当に希釈したモルモット抗卵白アルブミン血清 30  $\mu$ L をモルモットの両側の上眼瞼結膜下に投与し、受身感作した。48 時間後、後肢抹消静脈内に 0.5mL の 2%エバンスブルー生理食塩水溶液に続いて卵白アルブミンの生理食塩水溶液を 5mg/1mL/kg の用量で投与し、惹起 10 分前に各投与物質 20  $\mu$ L を受身感作動物の左眼に点眼した、右眼には陰性対照として生理食塩液を点眼し、惹起 30 分後にエーテル麻酔下で断頭により致死させ、眼球結膜及び眼瞼結膜を摘出して細切後、0.5%硫酸ナトリウム水溶液とアセトン を 3:7 の割合で混合した抽出液中で 24 時間抽出した。抽出液は 3000r. p. m. で 10 分遠心後、上清の吸光度を測定波長 620nm で測定し、抽出液中の色素濃度を算出した。薬剤の効果を評価する指標として、右眼の色素濃度に対する左眼の色素濃度の抑制率(%)を算出した。(表 2)

表2 モルモット結膜 PCA に対するケトチフェン点眼液 0.05% 「ツルハラ」 の効果

群	動物数	抑制率 (%) <sup>1)</sup>
ケトチフェン点眼液 0.05% 「ツルハラ」 投与群	10	39.4 ± 2.8**
標準製剤投与群	10	35.1 ± 2.7**
ケトチフェン点眼液 0.05% 「ツルハラ」 基剤投与群	10	-0.4 ± 0.9

1) 平均値 ± 標準誤差で表示

\*\* : ケトチフェン点眼液 0.05% 「ツルハラ」 基剤投与群との有意差 (P < 0.01)

ラットを用いた実験的アレルギー性結膜炎に対する効果では、ケトチフェン点眼液 0.05% 「ツルハラ」 及び標準製剤いずれも抗原惹起による色素漏出を抑制し、両群の平均抑制率は 51.5% 及び 49.5% で、ケトチフェン点眼液 0.05% 「ツルハラ」 基剤の平均抑制率 1.3% に比較して有意に高値を示した。またケトチフェン点眼液 0.05% 「ツルハラ」 投与群と標準製剤投与群の平均抑制率には有意な差はみられず、両製剤は生物学的に同等であった。

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では、ケトチフェン点眼液 0.05% 「ツルハラ」 及び標準製剤いずれも抗原惹起による色素漏出を抑制し、両群の平均抑制率は、39.4% 及び 35.1% でケトチフェン点眼液 0.05% 「ツルハラ」 基剤の平均抑制率 -0.4% に比較して有意に高値を示した。また、ケトチフェン点眼液 0.05% 「ツルハラ」 投与群と標準製剤投与群の間に有意な差はみられず、両製剤は生物学的に同等であった。

以上より、ケトチフェン点眼液 0.05% 「ツルハラ」 と標準製剤は上記試験においては生物学的な差はみられず、同等であることが推測された。