

レボフロキサシン点眼液0.5%「科研」

生物学的同等性試験

(参考:眼粘膜刺激性試験)

発 売 元:科研製薬株式会社

製造販売元:ダイト株式会社

レボフロキサシン点眼液 0.5%「科研」の生物学的同等性に関する資料

1. 実験的緑膿菌角膜感染症に対する治療効果を指標とした薬効薬理比較試験

【はじめに】

レボフロキサシン製剤であるレボフロキサシン点眼液 0.5%「科研」の実験的緑膿菌角膜感染症に対する治療効果について、ウサギを用いて標準製剤と比較検討し、生物学的同等性を検証した。

【試験方法】

1. 検体

試験製剤：レボフロキサシン点眼液 0.5%「科研」
(製造販売元：ダイト株式会社、ロット番号 LV-01)
標準製剤：クラビット点眼液 0.5%
(製造販売元：参天製薬株式会社、ロット番号 CV1090)

使用動物：Kbs：JW ウサギ（雄）

2. 試験対象と投与方法

緑膿菌を接種したウサギに対して、試験製剤群、標準製剤群及び生理食塩液（対照群）を菌接種 6 時間後から 2 時間ごとに 1 日 6 回（ $50 \times 6 \mu\text{L}/\text{eye}/\text{day}$ ）、3 日間点眼し、緑膿菌接種後 7 日目までの角膜混濁の度合い（スコア）の観察、ならびに 7 日目の角膜より緑膿菌を分離培養した（各群 10 例）。

群構成表

群	投与量 ($\mu\text{L}/\text{eye}/\text{day}$)	投与日数	動物数 (匹)
試験製剤	50×6	3	10 (10 眼)
標準製剤	50×6	3	10 (10 眼)
対照 (生理食塩液)	50×6	3	10 (10 眼)

角膜混濁のスコア

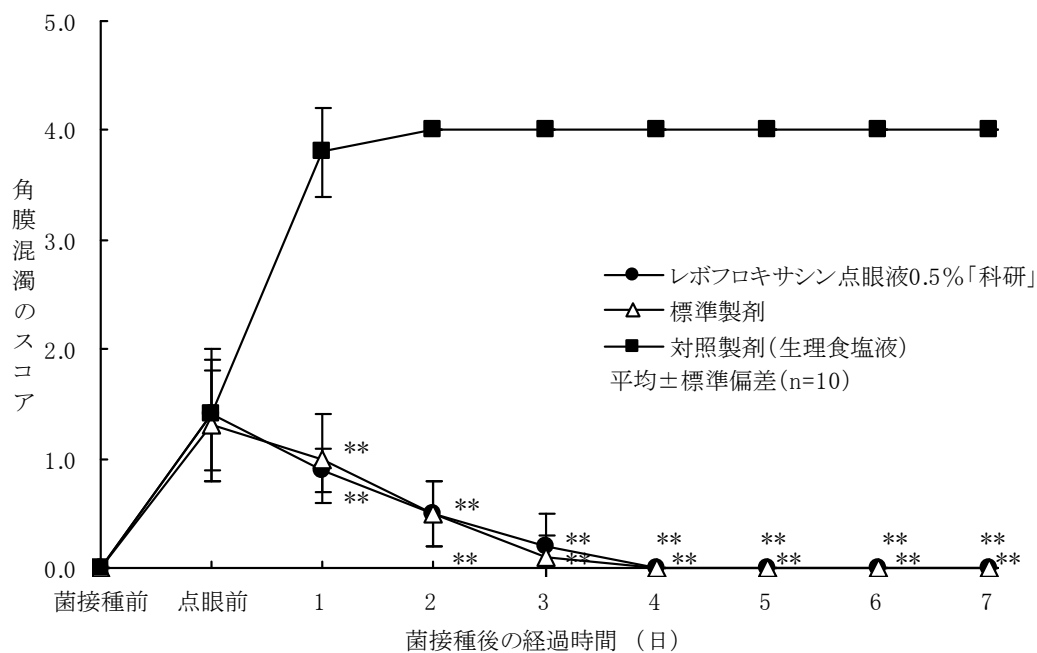
- 0 : 角膜混濁がない
- 0.5 : 角膜混濁がない軽度の浮腫
- 1 : 角膜混濁が直径 6mm より小さい
- 2 : 角膜混濁が直径 6mm に及ぶ
- 3 : 角膜混濁が直径 6mm より大きい
- 4 : 角膜混濁が角膜全体に及ぶ

【結果】

緑膿菌接種後 7 日目までの角膜混濁のスコア推移を図 1 に、角膜混濁スコア及び緑膿菌分離結果を表 1 に示した。

【結論】

試験製剤及び標準製剤との間に、有意差は認められなかったため、両製剤は生物学的に同等であると判断された。



**P<0.01、対照群との間に Mann-Whitney の U 検定で有意差あり
 試験製剤群と標準製剤群の間に Mann-Whitney の U 検定で有意差なし

図 1 実験的緑膿菌角膜感染症に対するレボフロキサシン点眼液 0.5%「科研」の治療効果 (角膜混濁のスコア推移)

表 1 実験的緑膿菌角膜感染症に対するレボフロキサシン点眼液 0.5%「科研」の治療効果 (角膜混濁スコア及び緑膿菌分離結果)

群	スコア									緑膿菌分離結果 (陽性/陰性)
	菌接種前	0日目 (点眼前)	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	
試験製剤	0.0±0.0	1.4±0.6	0.9±0.2	0.5±0.3	0.2±0.3	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0/10
標準製剤	0.0±0.0	1.3±0.5	1.0±0.4	0.5±0.3	0.1±0.2	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0/10
対照	0.0±0.0	1.4±0.5	3.8±0.4	4.0±0.0	4.0±0.0	4.0±0.0	4.0±0.0	4.0±0.0	4.0±0.0	10/0

2. 眼組織内移行動態による生物学的同等性試験

【はじめに】

レボフロキサシン製剤であるレボフロキサシン点眼液 0.5%「科研」を点眼した際の眼組織内移行動態について、ウサギを用いて標準製剤と比較検討し、房水内薬物濃度を指標に生物学的同等性を検証した。

【試験方法】

1. 検体

試験製剤：レボフロキサシン点眼液 0.5%「科研」
(製造販売元：ダイト株式会社、ロット番号 LV-01)
標準製剤：クラビット点眼液 0.5%
(製造販売元：参天製薬株式会社、ロット番号 CV1090)

使用動物：Kbs：JW ウサギ（雄）

2. 試験対象と投与方法

右眼に標準製剤、左眼に試験製剤 50 μ L をウサギの眼結膜嚢内に点眼した後、約 1 秒間上下眼瞼を穏やかに合わせて保持した。投与 0.25、0.5、1、2 及び 3 時間後に、左右両眼の眼房水を速やかに全量採取し、房水内レボフロキサシン水和物濃度を測定した。(動物数：6 匹)

【結果】

平均眼房水内レボフロキサシン水和物濃度推移を図 2 に、平均眼房水内レボフロキサシン水和物濃度及び平均薬物動態パラメータを表 2 に示した。

【結論】

試験製剤及び標準製剤を用いて生物学的同等性の検証を行った結果、 C_{max} 、 t_{max} 及び AUC_t において有意差は認められなかったため、両製剤は生物学的に同等であると判断された。

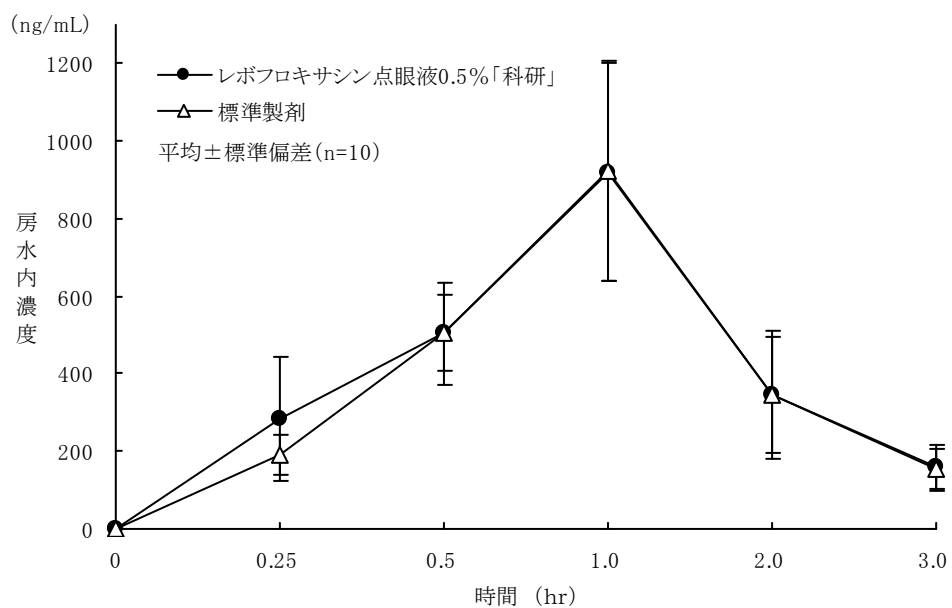


図2 平均眼房水内レボフロキサシン水和物濃度推移

表2 平均眼房水内レボフロキサシン水和物濃度及び平均薬物動態パラメータ

薬剤名	房水内レボフロキサシン水和物濃度(ng/mL)							C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _t (ng · hr/mL)
	(hr)	0	0.25	0.5	1	2	3			
レボフロキサシン 点眼液 0.5% 「科研」	Mean	0.00	285.09	504.09	920.25	344.93	159.19	920.25	1.00	1375.03
	SD	0.00	160.46	99.01	281.48	150.29	58.77	281.48	0.00	346.81
標準製剤	Mean	0.00	189.61	503.15	922.10	345.96	154.69	922.10	1.00	1350.96
	SD	0.00	52.17	131.19	282.93	164.52	49.17	282.93	0.00	261.80

(参考) レボフロキサシン点眼液 0.5%「科研」の眼粘膜刺激性に関する資料

【はじめに】

レボフロキサシン製剤であるレボフロキサシン点眼液 0.5%「科研」の眼粘膜刺激性試験を行った。

【検体及び使用動物】

試験製剤：レボフロキサシン点眼液 0.5%「科研」（製造販売元：ダイト株式会社）

標準製剤：クラビット点眼液 0.5%（製造販売元：参天製薬株式会社）

試験製剤プラセボ：レボフロキサシンを含めずに試験製剤の組成で製したもの

使用動物：Kbs：JW ウサギ（雄）

【ロット番号】

試験製剤：LV-01

標準製剤：CV1090

試験製剤プラセボ：LV-04

【試験方法】

ウサギ 18 例を 6 例ずつの 3 群に分け、各群の右眼に試験製剤、標準製剤又は試験製剤プラセボを、左眼に陰性対照として生理食塩液をそれぞれ角膜上に点眼した。

投与期間は 1 日間、1 回につき 50 μ L を 30 分間隔で 15 回投与した。投与前、最終投与後 1、24、48、72、96 及び 168 時間に、両眼を肉眼的に観察した。

【判定基準】

Draize 法の判定基準で、角膜、虹彩及び結膜の刺激性反応を評価した。（表 3）

【試験成績（表 4）】

(1) 試験製剤群

試験製剤投与部位の全例の肉眼観察において、投与前及び最終投与後 168 時間までの個別合計評点 (ITS) はいずれも評点 0 であり、刺激性変化は認められなかった。これらの結果は、生理食塩液投与の対照眼（いずれも評点 0）と比較しても、差はみられなかった。試験製剤投与部位の平均合計評点 (MTS) は 0.0 であったことから、無刺激物であると評価された。

(2) 標準製剤群

標準製剤投与部位の全例の肉眼観察において、投与前及び最終投与後 168 時間までの個別合計評点 (ITS) はいずれも評点 0 であり、刺激性変化は認められなかった。これらの結果は、生理食塩液投与の対照眼（いずれも評点 0）と比較しても、差はみられなかった。標準製剤投与部位の平均合計評点 (MTS) は 0.0 であったことから、無刺激物であると評価された。

(3) 試験製剤プラセボ群

試験製剤プラセボ投与部位の全例の肉眼観察において、投与前及び最終投与後 168 時間までの個別合計評点 (ITS) はいずれも評点 0 であり、刺激性変化は認められなかった。これらの結果は、生理食塩液投与の対照眼（いずれも評点 0）と比較しても、差は見られなかった。試験製剤プラセボ投与部位の平均合計評点 (MTS) は 0.0 であったことから、無刺激物であると評価された。

【結論】

本試験条件下において、レボフロキサシン点眼液 0.5%「科研」はウサギの眼粘膜に対して刺激性を示さないことが確認された。

表3 眼粘膜刺激性試験の局所反応の判定基準 (Draize 法)

I. 角膜	評点
(A) 混濁の程度 (最も濃い領域を判定する)	
透明・混濁なし	0
散在性またはびまん性混濁、虹彩は明瞭に認める	1
半透明で容易に識別可、虹彩はやや不明瞭	2
乳濁、虹彩紋理認めず、瞳孔の径をようやく認める	3
白濁、虹彩は認めない	4
(B) 該当する角膜混濁部の面積	
0 ではないが 1/4 未満	1
1/4~1/2 未満	2
1/2~3/4 未満	3
3/4 以上	4
II. 虹彩 (A)	
正常	0
正常以上のひだ、うっ血、腫張、角膜周囲充血の 1 種または複数を認めるが、多少の対光反応はある	1
対光反応なし、出血、著しい組織破壊の 1 種または複数を認める	2
III. 結膜	
(A) 眼瞼結膜及び球結膜の発赤	
血管は正常	0
明らかに血管充血	1
びまん性、深紅色で個々の血管は識別しにくい	2
びまん性の牛肉様の赤色	3
(B) 結膜の腫張	
腫張なし	0
やや腫張 (瞬膜を含む)	1
明らかな腫張、眼瞼やや外反	2
腫張、眼瞼約 1/2 閉じる	3
腫張、眼瞼 1/2 以上閉じる	4
(C) 分泌物	
認めず	0
やや認める	1
分泌物で眼瞼とその周辺の被毛をやや濡らす	2
分泌物で眼瞼とその周辺の被毛を広範囲に濡らす	3

個別合計総点 (ITS) = [I : A×B×5 + II : A×5 + III : (A+B+C) ×2]

平均合計評点 (MTS) = ITS 合計/動物数

観察時間ごとの MTS のうち、最大の MTS を基準に被験物質の刺激性の評価を 6 段階で行った。

刺激性の評価

0~ 5.0 点	: 無刺激物
5.1~ 15.0 点	: 軽度刺激物
15.1~ 30.0 点	: 刺激物
30.1~ 60.0 点	: 中等度刺激物
60.1~ 80.0 点	: 中~強度刺激物
80.1~110.0 点	: 強度刺激物

表4 眼粘膜刺激性試験結果

群	検体	動物数	観察時間 (hr)					
			1	24	48	72	96	168
試験製剤群	試験製剤	6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	生理食塩液	6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
標準製剤群	標準製剤	6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	生理食塩液	6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
試験製剤	試験製剤プラセボ	6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
プラセボ群	生理食塩液	6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

