

レボフロキサシン点眼液1.5%「科研」

生物学的同等性試験

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 1.5%「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 1.5%「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 1.5%「科研」（ロット番号：LXN01）

標準製剤：クラビット点眼液 1.5%

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、標準製剤及び生理食塩液（対照）を菌接種 6 時間後及び 10 時間後に 50 μ L/eye 点眼する（右眼のみ）。菌接種翌日以降、1 日あたり 4 時間ごとに計 3 回、2 日間点眼する。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 匹）。

群構成表

| 群 | 投与量（ μ L/eye/day） | 投与日数 | 動物数（匹） |
|-----------|-----------------------|------|----------|
| 試験製剤 | 50×3 | 3 | 10（10 眼） |
| 標準製剤 | 50×3 | 3 | 10（10 眼） |
| 対照（生理食塩液） | 50×3 | 3 | 10（10 眼） |

角膜混濁のスコア

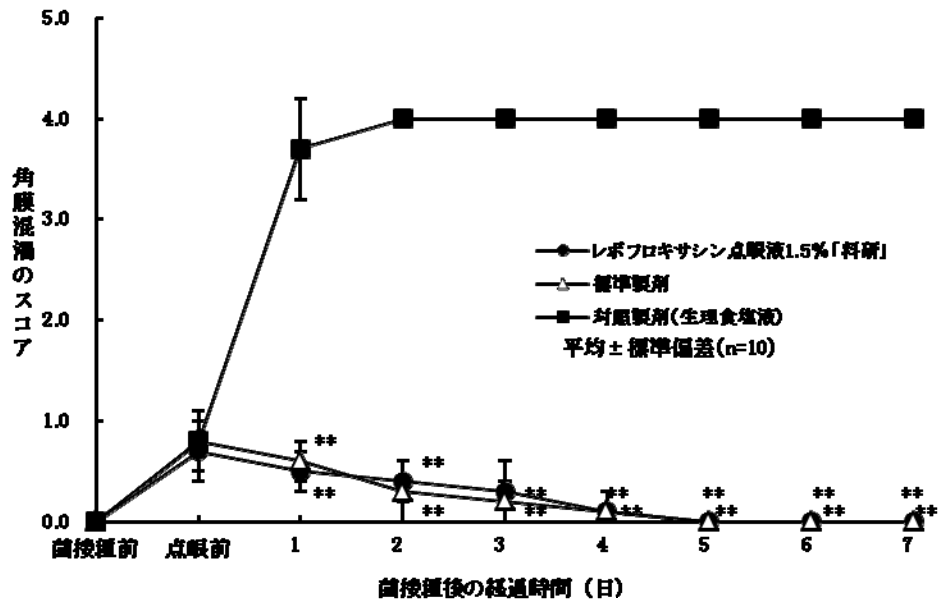
- 0 : 角膜混濁がない
- 0.5 : 角膜混濁がない軽度の浮腫
- 1 : 角膜混濁が直径 6mm より小さい
- 2 : 角膜混濁が直径 6mm に及ぶ
- 3 : 角膜混濁が直径 6mm より大きい
- 4 : 角膜混濁が角膜全体に及ぶ

【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 1.5%「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 1.5%「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 | 0.7±0.3 | 0.5±0.2 | 0.4±0.2 | 0.3±0.3 | 0.1±0.2 | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 | 0/10 |
| 標準製剤 | 0.0±0.0 | 0.8±0.3 | 0.6±0.2 | 0.3±0.3 | 0.2±0.2 | 0.1±0.2 | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 | 0/10 |
| 対照 | 0.0±0.0 | 0.8±0.3 | 3.7±0.5 | 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 1.5%「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 1.5%「科研」（ロット番号：LXN01）

標準製剤：クラビット点眼液 1.5%

使用動物：Kbs：JW ウサギ（雄）

2. 試験対象と投与方法

ウサギの眼結膜嚢内に試験製剤 50 μ L（左眼）、標準製剤 50 μ L（右眼）を点眼した後、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、0.75、1、1.5、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：12 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眼組織内移行動態による生物学的同等性の検証を行った結果、眼房水内レボフロキサシン水和物濃度の C_{max} 及び AUC_t について、対数変換値を用いて試験製剤の平均値と標準製剤の平均値の差の 90%信頼区間を算出したところ、それぞれ $\log(0.81) \sim \log(1.22)$ 及び $\log(0.84) \sim \log(1.10)$ であった。いずれも同等性の判定基準 ($\log(0.80) \sim \log(1.25)$) の範囲内であったことから、両製剤は生物学的に同等であると判断された。

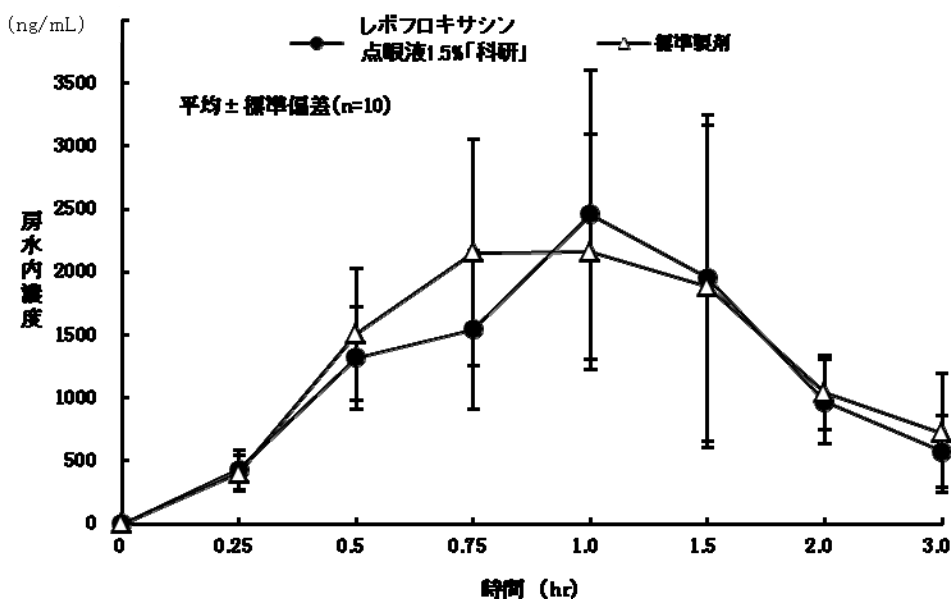


図2 平均眼房水内レボフロキサシン水和物濃度推移

| 薬剤名 | 房水内レボフロキサシン水和物濃度(ng/mL) | | | | | | | | |
|--------------------------|-------------------------|------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|
| | (hr) | 0 | 0.25 | 0.5 | 0.75 | 1 | 1.5 | 2 | 3 |
| レボフロキサシン 点眼液 1.5%「科研」 | Mean | 0.00 | 429.28 | 1318.50 | 1540.58 | 2455.10 | 1953.19 | 969.90 | 571.88 |
| | SD | 0.00 | 156.90 | 403.99 | 630.63 | 1150.87 | 1294.73 | 334.45 | 284.20 |
| 標準製剤 | Mean | 0.00 | 401.26 | 1509.10 | 2153.76 | 2159.85 | 1884.27 | 1042.33 | 719.72 |
| | SD | 0.00 | 140.54 | 523.30 | 901.57 | 939.02 | 1282.90 | 291.38 | 471.44 |

| 薬剤名 | | C_{max} (ng/mL) | t_{max} (hr) | AUC_t (ng · hr/mL) |
|--------------------------|------|----------------------|-------------------|-------------------------|
| レボフロキサシン 点眼液 1.5%「科研」 | Mean | 3220.48 | 1.13 | 3732.71 |
| | SD | 979.68 | 0.29 | 659.02 |
| 標準製剤 | Mean | 3212.90 | 0.96 | 3909.72 |
| | SD | 930.66 | 0.30 | 846.05 |

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

