

レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」の 生物学的同等性に関する資料

1. 実験的ウサギ緑膿菌角膜感染モデルに対する治療効果	1
2. 眼房水中薬物動態試験	3
3. 角膜中薬物動態試験	4

1. 実験的ウサギ緑膿菌角膜感染モデルに対する治癒効果

I. 試験の目的

緑膿菌感染により作製したウサギ角膜潰瘍モデルに対するレボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」及び標準製剤の生物学的同等性試験を実施し検討した。

本試験は申請資料の信頼性の基準(薬事法施行規則第 43 条、平成 17 年 4 月 1 日施行)を遵守し、動物福祉に関するガイドラインに準拠し実施した。

II. 試験方法

1. 検体

本試験には下記検体を使用した。

試験製剤 : レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」(KR1291)

標準製剤 : レボフロキサシン含有点眼剤 1.5%

陰性対象物質:生理食塩液

2. 試験動物及び使用菌株

使用動物 : ウサギ(Kbs:JW、雄性)

使用菌株 : 緑膿菌IID-1210

3. 試験方法

緑膿菌を接種したウサギに対して、レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」、標準製剤(点眼剤、1.5%)及び生理食塩液(陰性対照物質)を菌液接種後 6 時間後及び 10 時間後、の 2 回点眼投与(投与液量:50 μ L/回)し、翌日以降、1 日あたり 4 時間ごとに計 3 回の点眼操作を 2 日間実施した。菌接種日より 7 日目まで角膜混濁スコア評価ならびに 7 日目(最終日)の角膜より緑膿菌の分離を行い、緑膿菌由来の感染症による角膜混濁であったことを確認した。角膜感染部位の評価は、以下に示す基準に従いスコアを付けた。

角膜混濁スコア評価

部位	観察像	評価
角膜	角膜の混濁の範囲	
	角膜混濁がないもの	0
	角膜混濁がない軽度の浮腫	+0.5
	角膜混濁が直径 6mm より小さい	+1
	角膜混濁が直径 6mm に及ぶ	+2
	角膜混濁が直径 6mm より大きい	+3
	角膜混濁が角膜全体におよぶ	+4

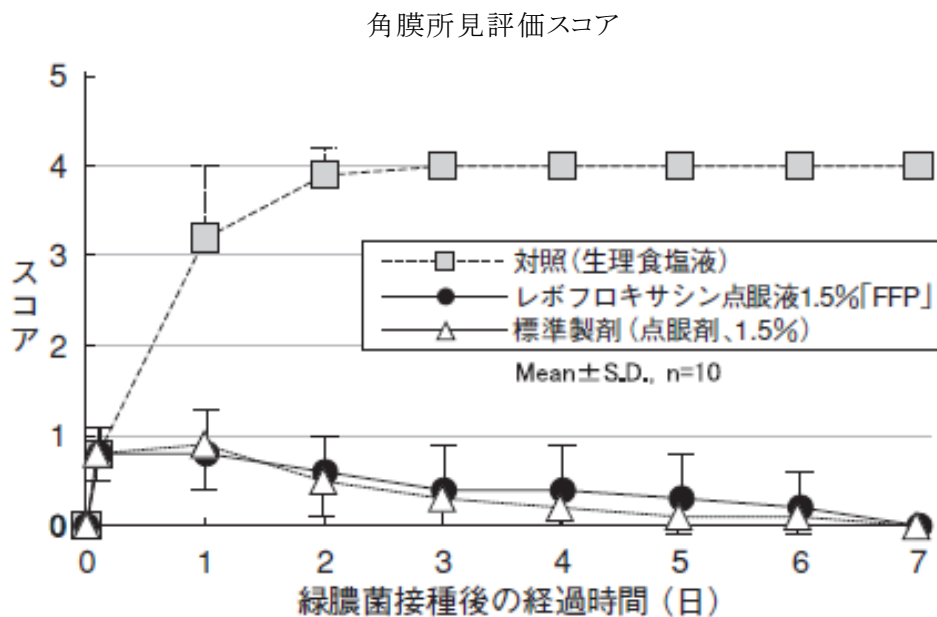
Ⅲ. 結果

緑膿菌摂取後 7 日目までの角膜混濁のスコア推移を下図に示した。

陰性対照物質の平均スコアは緑膿菌摂取後より徐々に増加し、3 日目以降全例でスコア4(角膜混濁が角膜全体に及ぶ。)を示した。一方、レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」及び標準製剤では、2 日目でスコアの低下が確認され、7 日目では全例において角膜混濁は認められなかった。また、角膜混濁のスコア推移において、レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」及び標準製剤で、1 日目以降観察終了時までいずれも陰性対照物質と比較して有意な低値を示した(1 日目以降: $p < 0.01$)。なお、角膜混濁のスコア推移において、試験製剤と標準製剤の間は、観察期間を通じて有意差は認められなかった。

緑膿菌の分離結果では、陰性対照物質は、10 眼中 10 眼が陽性を示した。これに対しレボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」及び標準製剤では、いずれも全眼で陰性を示した。

以上の結果より、レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」と標準製剤は、いずれも本モデルにおいて発症した角膜混濁の増加を著明に抑制し、観察終了後も角膜から緑膿菌は検出されず、優れた治療効果を示した。またレボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」及び標準製剤との間に、有意な差が認められなかったことより、レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」の治療効果は標準製剤と生物学的に同等と判断された。



2. 眼房水中薬物動態試験

I. 試験の目的

薬剤投与後のウサギ眼房水を採取し、眼房水中の濃度を測定し、レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」及び標準製剤の生物学的同等性試験を実施し検討した。

本試験は申請資料の信頼性の基準(薬事法施行規則第 43 条、平成 17 年 4 月 1 日施行)を遵守し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(薬食審査 0299 第 10 号、平成 24 年 2 月 29 日発)に準じて実施した。

II. 試験方法

1. 検体

本試験には下記検体を使用した。

試験製剤 : レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」(KR1291)

標準製剤 : レボフロキサシン含有点眼剤 1.5%

2. 試験動物及び使用菌株

使用動物 : ウサギ(Kbs:JW、雄性)

動物数 : 110 匹(予試験 20 匹、本試験 90 匹)

3. 試験方法

3-1. 予試験

本試験に先立ち、眼房水採取時間を設定するための予試験を実施した。レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」と標準製剤をそれぞれウサギに片眼ずつ単回点眼し、点眼後 15、30、60、及び 180 分に採取した眼房水中のレボフロキサシン濃度を測定した。レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」及び標準製剤のT_{max}は 60 分であり、C_{max}は、レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」では 5387.03 ± 1653.93ng/mL (平均値 ± 標準偏差、以下同様に示す)、標準製剤では 5865.47 ± 4080.87ng/mL であった。平均眼房水中濃度推移から算出した AUC₀₋₃は、レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」では 8869.14ng・h/mL、標準製剤では 10499.75ng・h/mL であった。

3-2. 本試験

本試験は、予試験における標準製剤のT_{max}に従い、眼房水採取時間を点眼後 60 分とし、予試験と同様にレボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」及び標準製剤をウサギに片眼ずつ単回投与し、生物学的同等性を評価した。

III. 結果

得られた眼房水中レボフロキサシン濃度はレボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」では 3803.90 ± 2106.85ng/mL、標準製剤では 3761.02 ± 2325.64ng/mL であった。眼房水中レボフロキサシン濃度を対数変換し、有意水準 5%(P < 0.05)で分散比の検定を行った結果、製剤間に有意差は認められなかった。(F=0.014582331、df=178、p=0.9040)また、レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」と試験製剤における対数変換した眼房水中レボフロキサシン濃度の平均値の差の 90%信頼区間は log(0.8895) ~ log(1.1452)であり、生物学的同等性の判定基準 log(0.80) ~ log(1.25)を満たしていたことから両製剤は生物学的に同等性であると判断した。

2. 角膜中薬物動態試験

I. 試験の目的

薬剤投与後のウサギ角膜溶液を採取し、角膜溶液中の濃度を測定し、レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」及び標準製剤の生物学的同等性試験を実施し検討した。

本試験は申請資料の信頼性の基準(薬事法施行規則第 43 条、平成 17 年 4 月 1 日施行)を遵守し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(薬食審査 0299 第 10 号、平成 24 年 2 月 29 日発)に準じて実施した。

II. 試験方法

1. 検体

本試験には下記検体を使用した。

試験製剤 : レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」(KR1291)

標準製剤 : レボフロキサシン含有点眼剤 1.5%

2. 試験動物及び使用菌株

使用動物 : ウサギ(Kbs:JW、雄性)

3. 試験方法

レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」と標準製剤をそれぞれ 30 μ L をウサギに片眼ずつ点眼し、15 分後の角膜を採取し、角膜中レボフロキサシン濃度を測定した。

(この採取時間は、予試験においてウサギにおける標準製剤投与後の最高レボフロキサシン濃度を示した時間である)

III. 結果

ウサギ 94 例の角膜中レボフロキサシン濃度(平均 \pm 標準偏差)は、レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」では 25939.84 \pm 15591.77ng/g、標準製剤では 26184.23 \pm 14731.19ng/g であった。角膜中レボフロキサシン濃度を対数変換し、有意水準 5%($p < 0.05$)で分散比の検定を行った結果、製剤間に有意差は認められなかった($F=0.19763077$ 、 $df=186$ 、 $p=0.6572$)。また、レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」と標準製剤における角膜中レボフロキサシン濃度の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は $\log(0.8555) \sim \log(1.0941)$ であり、生物学的同等性の判断基準 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ を満たしていた。

これらの結果からレボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。