

レボフロキサシン点眼液 1.5% 「杏林」 生物学的同等性試験

-実験的緑膿菌角膜感染症に対する治療効果-

-ウサギにおける眼房水中薬物動態-

-ウサギにおける角膜中薬物動態-

販 売 元：(株) 三和化学研究所

製造販売元：キョーリンリメディオ (株)

2013.05 作成

【レボフロキサシン点眼液 1.5%「杏林」の生物学的同等性試験に関する資料】

- ・レボフロキサシン点眼液 1.5%「杏林」と標準製剤の実験的緑膿菌角膜感染症に対する治療効果及び眼房水・角膜中レボフロキサシン濃度を測定し、生物学的同等性を検証した。
- ・レボフロキサシン点眼液 1.5%「杏林」は、実験的緑膿菌角膜感染症に対する治療効果及び眼房水・角膜中レボフロキサシン濃度が標準製剤と同等と判定され、両剤の生物学的同等性が確認された。

1. 実験的緑膿菌角膜感染症に対する治療効果

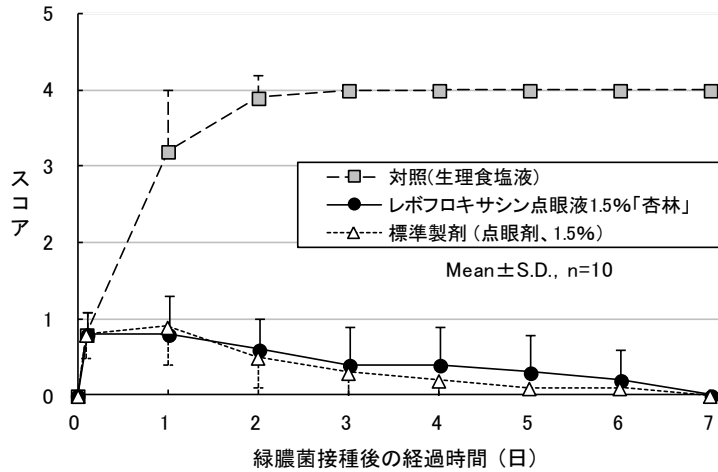
1.1. 実施方法

試験製剤	レボフロキサシン点眼液 1.5%「杏林」				
標準製剤	点眼剤、1.5%				
陰性対照物質	生理食塩液				
緑膿菌使用菌株	緑膿菌 IID-1210 株				
使用動物	Kbs:JW(Healthy) ウサギ、雄性				
感染モデル作製	<p>創の作製：ウサギの角膜表層やや実質にいたる深さに円形の創を作製。 更にその内側に縦横2条ずつに交差する創を作製。</p> <p>緑膿菌の接種：創作製後（0日目）、緑膿菌（リン酸緩衝生理食塩液（pH7.4）に懸濁）を右角膜に接種。</p>				
接種菌量	10 ⁸ cells/mLの懸濁液を20μL/eyeの割合で角膜に1回滴下				
投与量	<p>右眼のみに1回50μL/eye点眼投与</p> <p>菌接種日：菌接種6時間後及び10時間後に点眼投与</p> <p>菌接種翌日及び翌々日：4時間ごとに1日3回点眼投与</p>				
投与群		群	投与量 (μL/eye/day)	投与日数 (日)	動物数 (匹)
		陰性対照物質(生理食塩液)	50×3 (50×2*)	3	10(10眼)
		試験製剤	50×3 (50×2*)	3	10(10眼)
		標準製剤	50×3 (50×2*)	3	10(10眼)
*：菌接種日の点眼投与回数					
角膜混濁スコアの基準	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			
生物学的同等性の判定基準	試験製剤又は標準製剤と陰性対照物質との間に有意差が認められ、さらに両製剤に有意差が認められないとき、両製剤は生物学的に同等であると判定した。				

【レボフロキサシン点眼液 1.5%「杏林」の生物学的同等性試験に関する資料】

1. 2. 結果

1. 2. 1. ウサギ眼感染モデルにおける治療効果（角膜混濁のスコア推移）



1. 2. 2. ウサギ眼感染モデルにおける治療効果（角膜混濁の平均スコア推移及び緑膿菌の分離結果）

群	動物数 (匹)	スコア									緑膿菌分離結果	
		菌接種前	0日目	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	陽性	陰性
対照	10 (10眼)	0.0 ±0.0	0.8 ±0.3	3.2 ±0.8	3.9 ±0.3	4.0 ±0.0	4.0 ±0.0	4.0 ±0.0	4.0 ±0.0	4.0 ±0.0	10	0
試験製剤	10 (10眼)	0.0 ±0.0	0.8 ±0.3	0.8 ** ±0.5	0.6 ** ±0.4	0.4 ** ±0.5	0.4 ** ±0.5	0.3 ** ±0.5	0.2 ** ±0.4	0.0 ** ±0.0	0	10
標準製剤	10 (10眼)	0.0 ±0.0	0.8 ±0.3	0.9 ** ±0.5	0.5 ** ±0.4	0.3 ** ±0.3	0.2 ** ±0.2	0.1 ** ±0.2	0.1 ** ±0.2	0.0 ** ±0.0	0	10

それぞれの値は10匹（10眼）の平均値±標準偏差を記載した。

** p < 0.01、陰性対照物質群との間にMann-WhitneyのU検定（Bonferroni調整後）で有意差あり。
試験製剤と標準製剤の間にMann-WhitneyのU検定（Bonferroni調整後）で有意差なし。

2. 眼房水中レボフロキサシン濃度

2. 1. 実施方法

試験製剤	レボフロキサシン点眼液 1.5%「杏林」
標準製剤	点眼剤、1.5%
使用動物	Kbs:JW(Healthy)ウサギ、雄性
点眼投与量	片眼ずつ左右交互にそれぞれ標準製剤もしくは試験製剤 30 μL 単回点眼投与
評価時点	点眼投与後 60分
濃度測定	HPLC法
生物学的同等性の判定基準	レボフロキサシン点眼液 1.5%「杏林」と標準製剤点眼投与後の眼房水中レボフロキサシン濃度の対数値の平均値の差の90%信頼区間が、log(0.80)~log(1.25)の範囲にあるとき、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定する。

【レボフロキサシン点眼液 1.5%「杏林」の生物学的同等性試験に関する資料】

2. 2. 結果

試験製剤及び標準製剤の眼房水中レボフロキサシン濃度及び対数値の平均値の差の90%信頼区間

	試験製剤	標準製剤
眼房水中濃度 (ng/mL)	3804±2107*	3761±2326*
対数値の平均値の差の90%信頼区間	log(0.8895)～log(1.1452)	
対数値の平均値の差	log(1.0093)	
生物学的同等性の判定	同等	

*:Mean±S. D. , n=90

3. 角膜中レボフロキサシン濃度

3. 1. 実施方法

試験製剤	レボフロキサシン点眼液 1.5% 「杏林」
標準製剤	点眼剤、1.5%
使用動物	Kbs: JW(Healthy) ウサギ、雄性
点眼投与量	右眼角膜上に試験製剤を、左眼角膜上に標準製剤を 30 μL 単回点眼投与
角膜採取時間	点眼投与後 15 分
濃度測定	HPLC 法
生物学的同等性の判定基準	試験製剤と標準製剤点眼後の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%信頼区間が log(0.80)～log(1.25)の範囲にあるとき、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定する。

3. 2. 結果

試験製剤及び標準製剤の角膜中レボフロキサシン濃度及び対数値の平均値の差の90%信頼区間

	試験製剤	標準製剤
角膜中濃度 (ng/g)	25940±15592*	26184±14731*
対数値の平均値の差の90%信頼区間	log(0.8555)～log(1.0941)	
対数値の平均値の差	log(0.9675)	
生物学的同等性の判定	同等	

*:Mean±S. D. , n=94

4. 結論

レボフロキサシン点眼液 1.5% 「杏林」は、実験的緑膿菌感染症に対する治療効果において、角膜混濁の増加を著明に抑制し、その治療効果に標準製剤と有意な差が認められなかったことから、両製剤は生物学的に同等であると判定された。

また、レボフロキサシン点眼液 1.5% 「杏林」と標準製剤をウサギに単回点眼投与し、ウサギの眼房水中及び角膜中レボフロキサシン濃度について統計解析を行った結果、対数値の平均値の差の90%信頼区間はいずれも log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両製剤は生物学的に同等であると判定された。

(2013年5月)