

レボカバスチン点眼液 0.025% 「ニットー」

- 標準製剤との生物学的同等性試験に関する資料 -

## I. 目的

レボカバスチン点眼液 0.025%「ニットー」は 1 mL 中にレボカバスチン塩酸塩を 0.27mg (レボカバスチンとして 0.25mg) 含有する眼局所適用製剤である。本剤はバイオアベイラビリティの測定が治療効果の指標とならない医薬品であるため、本剤の効能・効果が「アレルギー性結膜炎」であることに基づき、ラットおよびモルモットの実験的アレルギー性結膜炎モデルに対する薬効薬理効果を指標とした比較試験により先発医薬品との生物学的同等性を検証した。

## II. 被験製剤

試験製剤:レボカバスチン点眼液 0.025%「ニットー」(東亜薬品株式会社)

標準製剤:リボスチン点眼液 0.025% (ヤンセンファーマ株式会社)

陰性対照物質:生理食塩液

## III. 試験方法及び結果

### 1. ラット抗原誘発結膜炎モデルを用いる生物学的同等性試験

#### 1-1. 結膜炎抑制作用

SD系雄性ラットの四肢足蹠下に麻酔下で抗原液 1 (0.25 mg DNP-Ascaris,  $2 \times 10^{10}$  個不活性化百日咳菌含有) を 0.1 mL 投与して初回感作した。その翌日より、試験製剤、標準製剤あるいは陰性対照物質を両眼に 25  $\mu$ L ずつ 1 日 2 回、7 日間点眼投与した。初回感作後 5 日に麻酔下で抗原液 2 (0.25mg DNP-Ascaris 含有) 0.25 mL を大腿部筋肉内に投与して二次感作した。初回感作後 7 日において、被験製剤投与後 20 分に抗原液 3 (1mg DNP-Ascaris 含有) の 25  $\mu$ L を点眼投与して結膜炎を惹起した。惹起前、惹起後 5, 10, 20, 30, 60 及び 90 分に結膜充血及び浮腫の状態を観察し、表 1 の判定基準に従ってスコア化した。各測定時点の結膜炎スコアについて、各 2 群間で等分散性の検定後、等分散の場合は対応のない Student's t-test, 不等分散の場合は Aspin-Welch test を行い評価した。

表 1 結膜炎症状判定基準

| スコア | 状態        |
|-----|-----------|
| 0   | 症状なし      |
| 1   | 軽度の充血     |
| 2   | 強度の充血     |
| 3   | 強度の充血及び浮腫 |

結膜炎スコアの推移を図 1 に示した。惹起後 20, 30, 60 及び 90 分時点において試験製剤群及び標準製剤群のスコアは陰性対照群に比べて統計学的に有意に低値であった。試験製剤群及び標準製剤群間では全ての観察時点でスコアに有意な差はみられず、両剤の結膜炎抑制作用は同等と考えられた。

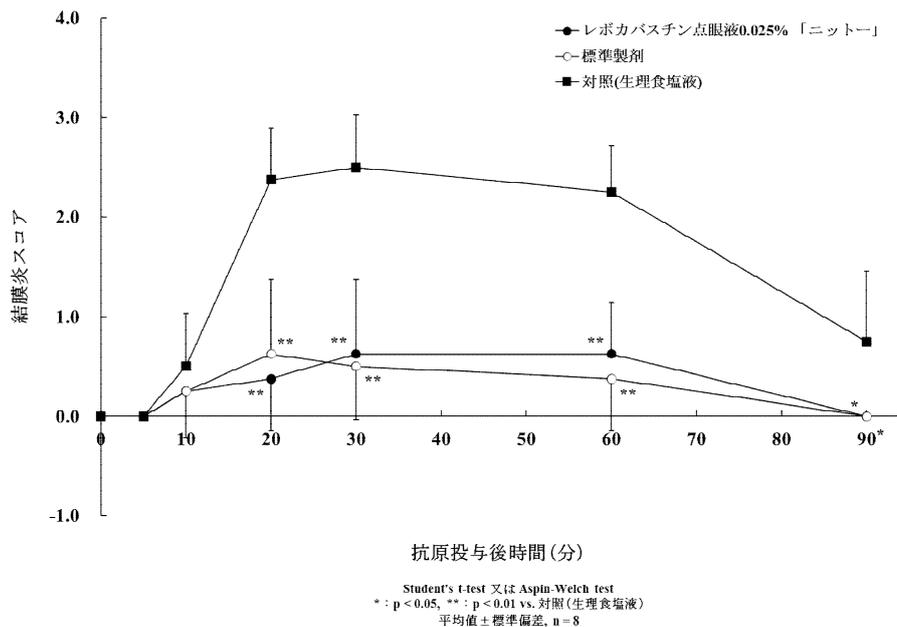


図1 結膜炎スコア推移

## 1-2. 結膜浮腫抑制作用

初回感作後7日において、被験製剤投与後15分に色素溶液(10mg/mL エバンスブルー含有)の1mLを尾静脈内投与し、その5分後に抗原液3(1mg DNP-Ascaris 含有)の25 $\mu$ Lを点眼投与して結膜炎を惹起した。惹起後20分に、動物を麻酔下で脱血致死させ、上下の結膜を採取して重量を測定した。採取した結膜から色素を抽出し、分光光度計を用いて吸光度(620nm)を測定し、結膜1g当たりの漏出色素量を算出した。漏出色素量について、両剤間、対照と両剤間及び対照と非惹起間で等分散性の検定後、等分散の場合は対応のない Student's t-test, 不等分散の場合は Aspin-Welch test を行い評価した。

結膜1g当たりの漏出色素量を図2に示した。漏出色素量は、陰性対照群に対して試験製剤群及び標準製剤群で統計学的に有意に低値であった。試験製剤群及び標準製剤群で漏出色素量に有意な差はみられず、両剤の結膜浮腫抑制作用は同等と考えられた。

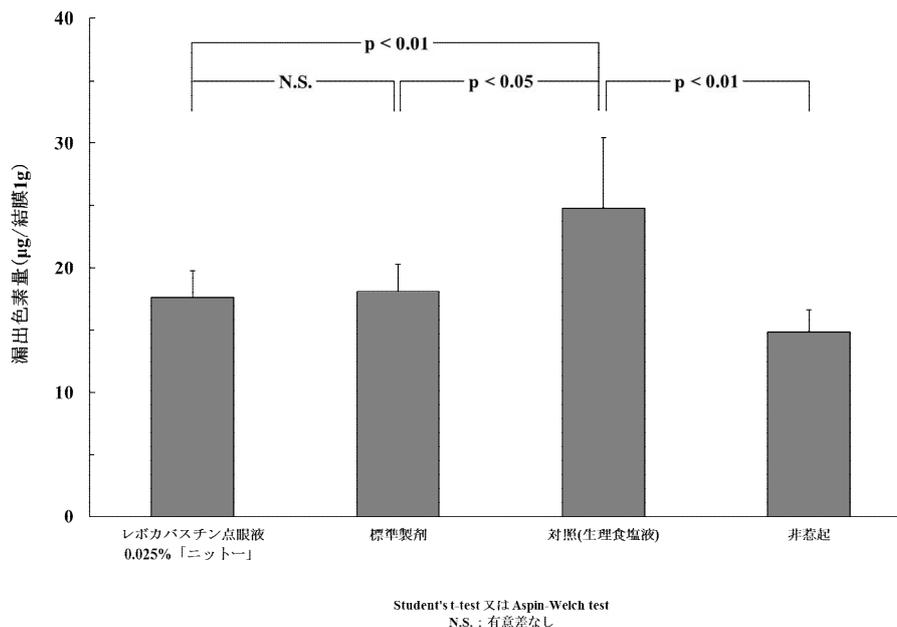


図2 結膜 1g 当たりの漏出色素量

## 2. モルモット抗原誘発結膜炎モデルを用いる生物学的同等性試験

## 2-1. 結膜炎抑制作用

Hartley系雄性モルモットの頸背部皮下に抗原液1 (50mg ovalbumin:OVA,  $2 \times 10^{10}$ 個不活性化百日咳菌含有)を1 mL投与して感作した. 感作後2週間に, 試験製剤, 標準製剤あるいは陰性対照物質を両眼に25  $\mu$ Lずつ単回点眼投与し, その15分後に両眼に抗原液2 (50mg OVA含有)を25  $\mu$ L点眼投与して結膜炎を惹起した. 惹起前, 惹起後5, 10, 20, 30, 60及び90分に, 結膜充血及び浮腫の状態を観察し, 表2に従ってスコア化した. 各測定時点の結膜炎スコアについて, 各2群間で等分散性の検定後, 等分散の場合は対応のない Student's t-test, 不等分散の場合は Aspin-Welch test を行い評価した.

表2 結膜炎症状判定基準

| スコア | 状態           |
|-----|--------------|
| 0   | 症状なし         |
| 1   | 軽度の充血        |
| 2   | 強度の充血        |
| 3   | 強度の充血及び軽度の浮腫 |
| 4   | 強度の浮腫        |

結膜炎スコア推移を図3に示した. 惹起後5, 10, 20, 30, 60及び90分時点において試験製剤群及び標準製剤群のスコアは陰性対照群に比べて統計学的に有意に低値を示した. 試験製剤群及び標準製剤群間では全ての観察時点でスコアに有意な差はみられず, 試験製剤と標準製剤の結膜炎抑制作用は同等と考えられた.

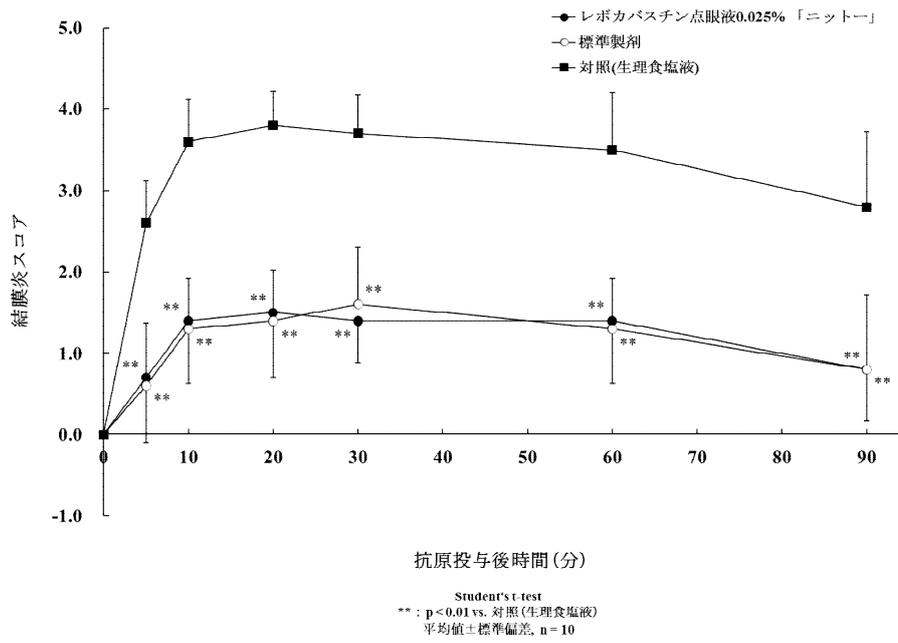


図3 結膜炎スコア推移

## 2-2. 結膜浮腫抑制作用

感作後 2 週間の被験製剤投与後 10 分に、色素溶液 (10mg/mL エバンスブルー含有) の 1 mL を下肢末梢静脈内投与した。その 5 分後に両眼に抗原液 2 (50mg OVA 含有) の 25  $\mu$ L を点眼投与して結膜炎を惹起した。非惹起群では生理食塩液 25  $\mu$ L を点眼投与した。惹起後 20 分に動物を麻酔下で脱血致死させ、上下の結膜を採取して重量を測定した。採取した結膜から色素を抽出し、分光光度計を用いて吸光度 (620nm) を測定し、結膜 1g 当たりの漏出色素量を算出した。漏出色素量について、両剤間、対照と両剤間及び対照と非惹起間で等分散性の検定後、等分散の場合は対応のない Student's t-test, 不等分散の場合は Aspin-Welch test を行い評価した。

結膜 1g 当たりの漏出色素量を図 4 に示した。漏出色素量は、試験製剤群及び標準製剤群で陰性対照群に比べて統計学的に有意に低値であった。試験製剤群及び標準製剤群間で漏出色素量に有意な差はみられず、試験製剤と標準製剤の結膜浮腫抑制作用は同等と考えられた。

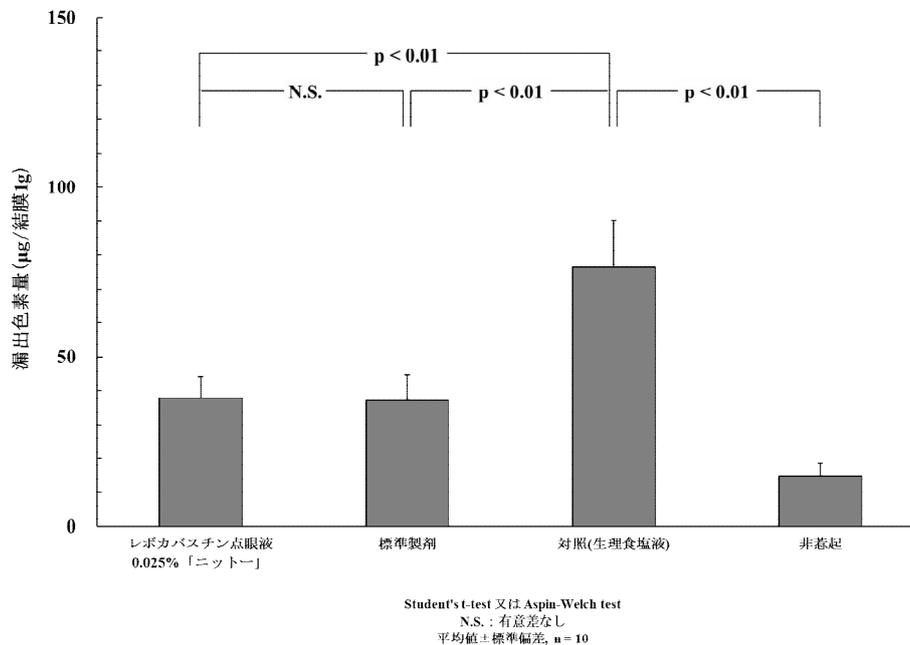


図 4 結膜 1g 当たりの漏出色素量

## IV. 総括

レボカバステチン点眼液 0.025%「ニットー」について、ラット及びモルモットの実験的アレルギー性結膜炎モデルを用いて標準製剤と薬効薬理効果を比較した結果、結膜炎抑制作用及び結膜浮腫抑制作用は両剤で同等であった。したがって、レボカバステチン点眼液 0.025%「ニットー」は、先発医薬品と生物学的に同等であり、治療学的に同等であることが期待できる薬剤であると考えられた。

以上