

レボフロキサシン点眼液 0.5%「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

レボフロキサシン点眼液 0.5%「ニットー」(1mL 中にレボフロキサシン水和物 5mg 含有)について、適応菌種はブドウ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、緑膿菌などであるため、クラビット点眼液 0.5%(製造販売元：参天製薬株式会社)を標準製剤として、ウサギ緑膿菌角膜感染症モデルに対する効果を比較することにより生物学的同等性を評価した。また、作用部位である眼組織内濃度についても比較試験を行い、生物学的同等性を評価した。

## II. ウサギ緑膿菌角膜感染症モデルに対する効果

### 1. 方法

ウサギ[Kbs : JW (Healthy), 雄性]に対して、点眼麻酔後に右眼球を脱臼させ、6mm 径のトレパン及び 27G 注射針を用いて創を作製した。創作製後、右角膜に対して  $10^8$  cells/mL の緑膿菌懸濁液をマイクロピペットを用いて 20 $\mu$ L/eye の割合で角膜に 1 回滴下し、緑膿菌感染症モデルを作製した。

緑膿菌接種 30 分後から、レボフロキサシン点眼液 0.5%「ニットー」及び標準製剤を 50 $\mu$ L/eye ずつ 2 時間ごとに 6 回、マイクロピペットを用いて右眼球角膜上に点眼した。なお、左眼は対照(無投与)とした。この点眼操作を接種日を含め 3 日間行った。

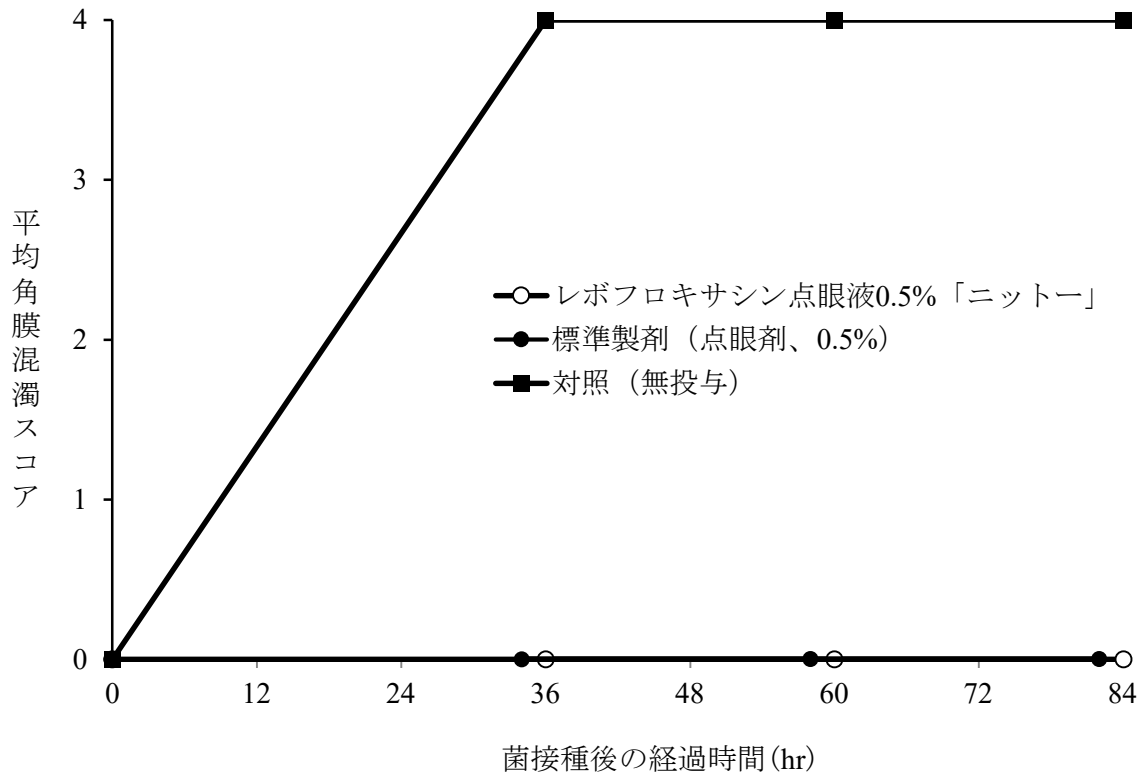
菌接種 36, 60 及び 84 時間後にそれぞれ角膜の観察を行い、表 1 に示す角膜混濁のスコア基準に従いスコアを付けた。得られた角膜混濁スコアについて、観察時点ごとに Steel-Dwass 型多重比較検定を行い、各群間の比較を行った。

表 1 角膜混濁のスコア基準

スコア	角膜混濁度合い
0	角膜混濁がない
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

## 2. 結果

各群の平均角膜混濁スコア推移を図1に示した.



Steel-Dwass 型多重比較検定  
\*\* :  $p < 0.01$  vs 対照 (無投与)  
平均値 ± 標準偏差,  $n = 10$

図1 角膜混濁のスコア推移

統計解析の結果, 両剤ともに対照(無投与)との間に有意な差が認められたが(緑膿菌接種36時間後以降:  $p < 0.01$ ), 両剤間では有意な差は認められず, 両剤の予防効果は同等であると判断された.

### III. ウサギにおける眼組織内移行

#### 1. 方法

ウサギ (Kbl : NZW, 雄性) に対して, 右眼及び左眼にレボフロキサシン点眼液 0.5% 「ニットー」及び標準製剤(点眼剤, 0.5%)を投与点眼した. 投与はマイクロピペットを用いて 50 $\mu$ L を結膜嚢内に点眼した.

点眼 30 分後に安楽死させ, 25G 注射針及び 1mL 注射筒を用いて眼房水を採取した. 眼房水採取後, メスまたははさみを用いて角膜を採取した. 採取した眼房水及び角膜中のレボフロキサシン濃度をバリデートされた方法を用いて測定した.

測定した眼房水及び角膜中レボフロキサシン濃度について, Student の *t* 検定により両剤の比較を行った.

#### 2. 結果

両剤の点眼 30 分後の眼房水及び角膜中レボフロキサシン濃度を表 2 に示した.

表 2 点眼 30 分後における眼房水中及び角膜中レボフロキサシン濃度

	眼房水中 レボフロキサシン濃度 (ng/mL)	角膜中 レボフロキサシン濃度 (ng/g)
レボフロキサシン点眼液 0.5% 「ニットー」	561 $\pm$ 250	5240 $\pm$ 2150
標準製剤	539 $\pm$ 164	5550 $\pm$ 1730

(平均値 $\pm$ 標準誤差, n=10)

統計解析の結果, 両製剤の眼房水及び角膜中レボフロキサシン濃度に有意な差は認められず, 両剤の眼組織内移行性は同等であると判断された.

### IV. 評価

以上の結果より, 本試験において, レボフロキサシン点眼液 0.5% 「ニットー」は, 標準製剤と生物学的に同等であると判定された.

以上