

## 【レボフロキサシン点眼液 1.5%「杏林」のウサギにおける角膜中薬物動態に関する資料】

キョーリンリメディオ株式会社

## 1. 緒言

レボフロキサシン点眼液 1.5%「杏林」（試験製剤）とクラビット点眼液 1.5%（標準製剤）をそれぞれウサギに片眼ずつ単回点眼し、角膜中レボフロキサシン濃度を比較した。

本試験に先立ち角膜採取時間を設定するため予試験を実施し、本試験では予試験において標準製剤投与後に最高角膜中レボフロキサシン濃度を示した点眼後 15 分に角膜を採取した。

各製剤投与後の角膜中レボフロキサシン濃度を比較し、試験製剤と標準製剤の生物学的同等性を検証した。

## 2. 実施方法

## 2.1. 治験薬

試験製剤：レボフロキサシン点眼液 1.5%「杏林」（製造番号：S1502 キョーリンリメディオ株式会社）

標準製剤：クラビット点眼液 1.5%（製造番号：1CV0006 参天製薬株式会社）

いずれも 1mL 中、レボフロキサシン水和物 15mg を含有する。

## 2.2. 使用動物

予試験：Kbs:JW(Healthy)雄性ウサギ(2.04～2.48Kg、10～11 週齢)：60 匹

本試験：Kbs:JW(Healthy)雄性ウサギ(2.00～2.48Kg、10～11 週齢)：100 匹

検疫及び馴化飼育中の観察結果より、全個体健康であることを確認して使用した。

## 2.3. 試験方法

ウサギの右眼角膜上にそれぞれ試験製剤を 30  $\mu$ L 点眼した。

予試験では 60 匹に、本試験では 100 匹に治験薬を投与した。点眼後に眼から薬液の流出が認められた個体を除外し、各投与後時間経過後、チオペンタールナトリウムにて過量麻酔し、安楽死させた。

両眼を生理食塩液約 1mL でそれぞれ洗浄し、角膜輪部より 27G 注射針を刺入し眼房水を採取した後、角膜を採取し、重量を測定した。

## 3. 濃度測定及び統計解析

## 3.1. 濃度測定

角膜中レボフロキサシンの濃度測定は HPLC 法（定量下限：20ng/g）にて行った。

## 3.2. 予試験

治験薬点眼 15、30、60 分後の角膜中レボフロキサシン濃度について、平均値、標準偏差及び薬物動態パラメータ ( $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、AUC) を算出した。

また、生物学的同等性を推定できる例数を算出した。

## 3.3. 本試験

試験製剤と標準製剤点眼 15 分後の角膜中レボフロキサシン濃度を測定し、平均値及び標準偏差を算出した。

## 4. 生物学的同等性の判定

本試験において、試験製剤と標準製剤点眼 15 分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  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  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。

【レボフロキサシン点眼液 1.5%「杏林」のウサギにおける角膜中薬物動態に関する資料】

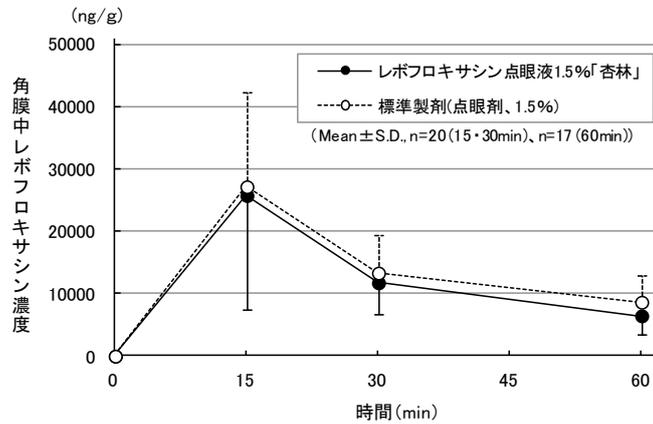
5. 結果

5. 1. 予試験結果

5. 1. 1. 角膜中濃度推移

治験薬点眼後 15、30 及び 60 分の角膜中レボフロキサシン濃度を下記に示した。

点眼後の時間 (min)	レボフロキサシン点眼液 1.5%「杏林」		標準製剤 (点眼剤、1.5%)	
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
15	25762	18326	27175	15103
30	11760	4934	13334	5995
60	6461	2912	8655	4402



5. 1. 2. 薬物動態パラメータ

	薬物動態パラメータ		
	$C_{max}$ (ng/g)	$T_{max}$ (min)	$AUC_{0-1}$ (ng·hr/g)
試験製剤	25762 ± 18326	15	12466
標準製剤	27175 ± 15103	15	13958

予試験における標準製剤の $T_{max}$ から、本試験における生物学的同等性試験の角膜採取時間は、点眼後 15 分とした。また、両製剤の生物学的同等性を推定できる必要例数は 140 例と算定された。

5. 2. 本試験結果

試験製剤と標準製剤点眼後 15 分における角膜中レボフロキサシン濃度、対数値の平均値の差の 90%信頼区分及び対数値の平均値の差を下記に示した。

	試験製剤	標準製剤
角膜中濃度 (ng/g)	25940 ± 15592 (n=94)	26184 ± 14731 (n=94)
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)	

(Mean ± S. D., n=94)

試験製剤と標準製剤における角膜中レボフロキサシン濃度は各々 25940 ± 15592 ng/g、26184 ± 14731 ng/g であった。

試験製剤と標準製剤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%信頼区間は log(0.8555) ~ log(1.0941)、対数値の平均値の差は log(0.9675) であった。

6. 結論

予試験の結果から、本試験における治験薬点眼後 15 分にウサギの角膜を採取した。

本試験において、ウサギ 94 例から得られた試験製剤と標準製剤点眼後 15 分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) ~ log(1.0941) と生物学的同等性の判定基準 log(0.80) ~ log(1.25) を満たしたことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定された。

(2013 年 2 月)