

【レボフロキサシン点眼液 1.5%「杏林」のウサギにおける眼房水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点眼し、眼房水中レボフロキサシン濃度を比較した。

本試験に先立ち眼房水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眼房水中レボフロキサシン濃度を示した点眼後 60 分に眼房水を採取した。

各製剤投与時の眼房水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

Kbs: JW (Healthy) 雄性ウサギ(2.00~2.46Kg)：120 匹 (予試験：20 匹、本試験：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

ウサギの角膜上に片眼ずつそれぞれ標準製剤もしくは試験製剤 30 μ L を点眼した。

予試験では 20 匹に、本試験では 100 匹に治験薬を点眼した。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全量採取し、実測試料とした。

3. 濃度測定及び統計解析

3.1. 濃度測定

眼房水中レボフロキサシン濃度測定は HPLC 法 (定量下限：20ng/mL) で行った。

3.2. 予試験

治験薬点眼 15、30、60 及び 180 分後の眼房水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。

3.3. 本試験

治験薬点眼 60 分後の眼房水中レボフロキサシン濃度について、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 60 分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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ 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」のウサギにおける眼房水中薬物動態に関する資料】

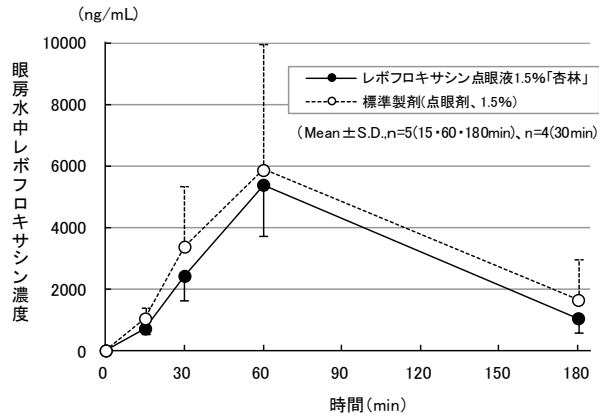
5. 結果

5. 1. 予試験結果

5. 1. 1. 眼房水中濃度推移

点眼 15、30、60 及び 180 分後の眼房水中レボフロキサシン濃度

点眼後の時間 (min)	n	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	5	715	170	1040	348
30	4	2426	801	3375	1985
60	5	5387	1654	5865	4081
180	5	1047	451	1642	1329



5. 1. 2. 薬物動態パラメータ

	薬物動態パラメータ		
	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (min)	AUC_{0-3} (ng · hr/mL)
試験製剤	5387 ± 1654	60	8869
標準製剤	5865 ± 4081	60	10500

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眼房水採取時間は、点眼後 60 分とした。

5. 2. 本試験結果

5. 2. 1. 試験製剤及び標準製剤点眼 60 分後の眼房水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)
試験製剤	3804 ± 2107
標準製剤	3761 ± 2326

(Mean ± S. D. n=90)

5. 2. 2. 生物学的同等性評価

対数値の平均値の差の 90%信頼区間	$\log(0.8895) \sim \log(1.1452)$
対数値の平均値の差	$\log(1.0093)$
生物学的同等性の判定	同等

6. 結論

本試験において、点眼 60 分後に得られた試験製剤及び標準製剤それぞれ 90 例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%信頼区間は、 $\log(0.8895) \sim \log(1.1452)$ であり、生物学的同等性の判定基準 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ を満たしているため、レボフロキサシン点眼液 1.5%「杏林」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)