

レボフロキサシン点眼液 1.5%「ニットー」

- 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 1.5%「ニットー」(1mL 中にレボフロキサシン水和物 15mg 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 1.5%(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，眼組織内濃度を指標とした比較試験を行い，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

日本白色種(Kbs : JW, Healthy)雄性ウサギに対して，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， 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 μ L ずつ角膜に 1 回滴下し，緑膿菌感染症モデルを作製した．

緑膿菌接種 6 時間後から，レボフロキサシン点眼液 1.5%「ニットー」(試験製剤)，標準製剤及び生理食塩液(陰性対照物質)を，マイクロピペットを用いて 50 μ L ずつ 2 時間ごとに 6 回点眼した．なお，左眼は無処置とした．この点眼操作は接種日を含め 3 日間行った．

接種日から 1 日 1 回 8 日間角膜の観察を行い，表 1 に示す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，観察日ごとに 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 | 角膜混濁状態 |
|-----|-------------------|
| 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 |

2. 結果

各群の平均角膜混濁スコア推移を図1に示した.

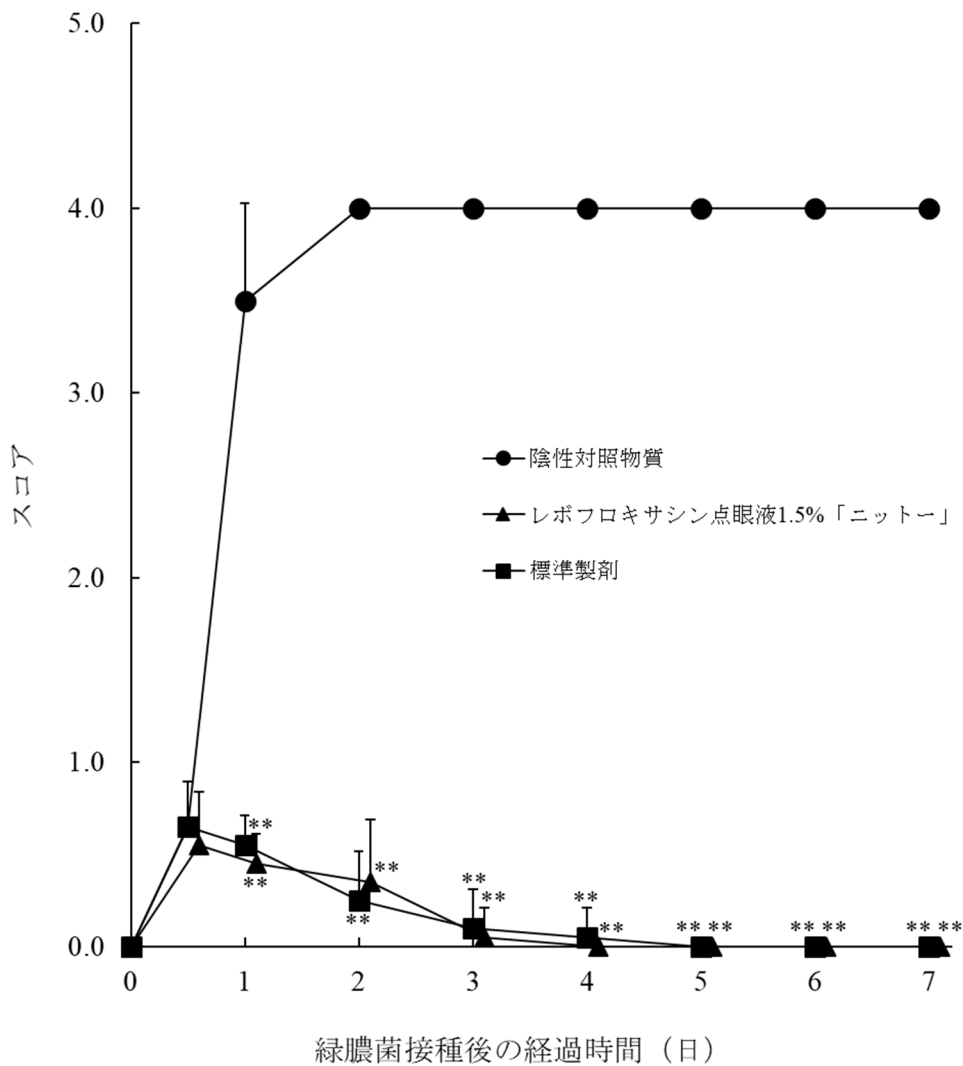


図1 角膜混濁のスコア推移

平均値±標準偏差, n=10

Steel-Dwass 型多重比較検定, ** p<0.01(vs.陰性対照物質群)

統計解析の結果, 両製剤群ともに陰性対照物質群との間に有意差が認められ (緑膿菌接種1日後以降: $p < 0.01$), 両製剤群間で有意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断された.

III. ウサギを用いた眼組織内濃度測定

1. 方法

日本白色種(Kbl : JW)雄性ウサギに対して、レボフロキサシン点眼液 1.5%「ニットー」(試験製剤)又は標準製剤をそれぞれ片眼に 30 μ L ずつ、マイクロピペットを用いて点眼投与した。

投与後 30 分に安楽死させ、注射針を装着した注射筒を用いて眼房水を採取した。採取した眼房水中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。

測定した眼房水中レボフロキサシン濃度について、90%信頼区間法にて統計解析を実施した。

2. 結果

投与後 30 分の眼房水中レボフロキサシン濃度を図 2 に示した。

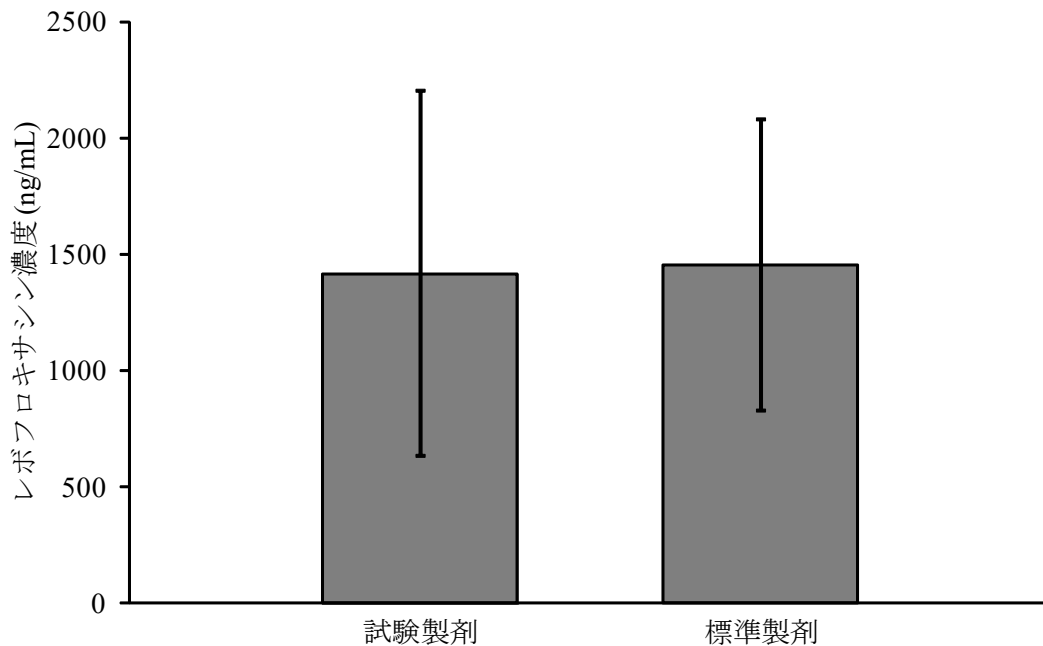


図 2 投与後 30 分における眼房水中レボフロキサシン濃度
平均値 \pm 標準偏差, n=60

眼房水中レボフロキサシン濃度は、試験製剤群及び標準製剤群でそれぞれ 1418.76 \pm 786.84 ng/mL 及び 1453.80 \pm 626.73 ng/mL であった。

統計解析の結果、 $\log(0.82)\sim\log(1.09)$ であり、両製剤は生物学的に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 1.5%「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