

オフロキサシン点眼液 0.3%「ニットー」

- 生物学的同等性試験に関する資料 -

## I. 目的

オフロキサシン点眼液 0.3%「ニットー」について、ウサギ眼組織における有効成分の薬物動態ならびにウサギ緑膿菌角膜感染症モデルにおける薬効薬理作用を指標に、生物学的同等性を評価した。

## II. 材料

当該試験において下記の被験製剤を使用した。

試験製剤： オフロキサシン 0.3%点眼液「ニットー」

標準製剤： タリビッド®点眼液（参天製薬株式会社）

## III. 試験方法及び結果

### 1. ウサギを用いる薬物動態試験

12 週齢の雄性ウサギ (Std:JW/CSK) を購入し、1 週間の検疫馴化の後に 13 週齢で試験に供した。採取組織は角膜及び房水とし、採取時点は被験製剤の単回点眼投与時の各採取組織における Tmax (最高組織内濃度到達時間) を含む 2 時点 (投与後 30 及び 60 分) を設定した。組織採取時点あたり 10 匹の動物を配した。ウサギの右眼に試験製剤を、左眼に標準製剤をそれぞれ 50  $\mu$ L 単回点眼投与し、投与後 30 及び 60 分に房水及び角膜を採取した。その後、高速液体クロマトグラフィ法により組織内薬物 (オフロキサシン) 濃度を測定し、試験群毎に組織内薬物濃度の平均値及び標準偏差を算出した。さらに、試験群間で等分散性の検定 (F 検定) を実施し、等分散の場合は Student の t 検定、不等分散の場合は Aspin-Welch の検定により統計学的有意差検定を行った。有意水準は 5%とした。

各組織採取時点における組織内オフロキサシン濃度 (平均値 $\pm$ 標準偏差) を測定し、比較した結果を図 1 及び図 2 に示した。試験製剤及び標準製剤投与後の角膜内オフロキサシン濃度は、投与後 30 分で  $6.36 \pm 1.00$  及び  $6.50 \pm 1.28$   $\mu$ g/mL、投与後 60 分で  $4.63 \pm 0.50$  及び  $5.02 \pm 0.63$   $\mu$ g/mL であった。房水中オフロキサシン濃度は、投与後 30 分で  $0.39 \pm 0.08$  及び  $0.35 \pm 0.08$   $\mu$ g/mL、投与後 60 分で  $0.57 \pm 0.08$  及び  $0.55 \pm 0.07$   $\mu$ g/mL であった。いずれの採取時点においても、各組織内オフロキサシン濃度に試験群間における統計学的に有意な差はみられなかった。

以上、薬物動態試験の結果、試験製剤及び標準製剤は点眼投与後 30 及び 60 分ともに類似する角膜及び房水移行を示し、両製剤の組織内オフロキサシン濃度に統計学的に有意な差は認められなかった。従って、試験製剤は標準製剤と薬物動態学的に同等と考えられた。

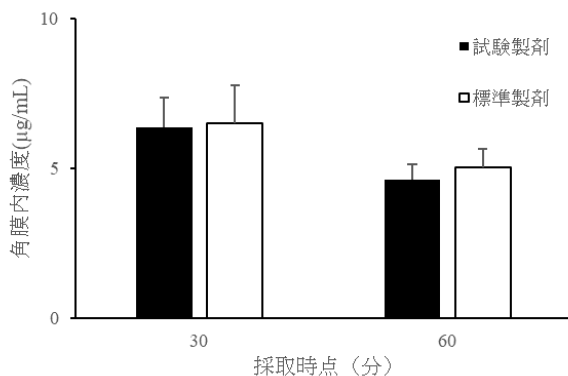


図 1 角膜内オフロキサシン濃度

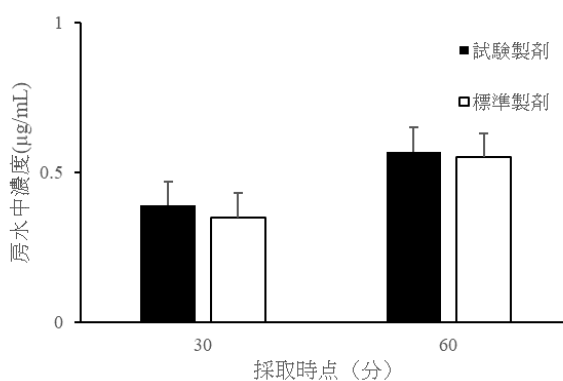


図 2 房水中オフロキサシン濃度

## 2. ウサギ緑膿菌角膜感染症モデルを用いる薬効薬理試験

12 週齢の雄性ウサギ (Std:JW/CSK) を購入し、1 週間の検疫馴化の後に 13 週齢で試験に供した。麻酔下でウサギの眼球にトレパン及び注射針を用いて円形の創を作製し、そこへ緑膿菌を接種した。接種後 6 時間より、生理食塩液、試験製剤基剤、試験製剤あるいは標準製剤の 50  $\mu$ L を 2 時間間隔で 6 回点眼投与した。この点眼操作を、接種日を含めて 3 日間行った。接種日を含む 7 日間、1 日 1 回の頻度で角膜を観察し、表 1 に示した基準を指標に評点付けした。角膜混濁度について、試験群毎に平均値及び標準誤差を算出した。さらに、試験群間で分散性の検定 (Bartlett 法) を実施し、Kruskal-Wallis の H 検定または Mann-Whitney の U 検定により統計学的有意差検定を行った。有意水準は 5%とした。

表 1 角膜混濁の評価基準&lt;薬効薬理試験&gt;

スコア	角膜混濁度合い
0	角膜混濁がない
0.5	角膜実質中央部にわずかに混濁がみられる
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

緑膿菌接種後の観察期間中における角膜混濁スコア推移を図 3 に示した。陰性対照群 (生理食塩水投与群) 及び基剤対照群では、緑膿菌接種後に継日的に角膜混濁スコアの上昇がみられ、接種後 3 日あるいは 4 日以降は平均スコアが 4 に達した。試験製剤群及び標準製剤群の平均スコアは観察期間を通して 1 未満であり、陰性対照群及び基剤対照群と比較して統計学的に有意に低かった。また、試験製剤群と標準製剤群の間で、観察期間中の平均スコアに統計学的に有意な差はみられなかった。

以上、薬効薬理試験の結果、ウサギ緑膿菌角膜感染症モデルにおいて、試験製剤及び標準製剤投与群の角膜混濁スコアは陰性対照群及び基剤対照群と比較して統計学的に有意に低値を示し、角膜感染症による角膜混濁の増悪抑制効果が認められた。また、試験製剤と標準製剤間で角膜混濁スコアに統計学的に有意な差はみられなかった。従って、試験製剤は標準製剤と薬効薬理学的に同等と考えられた。

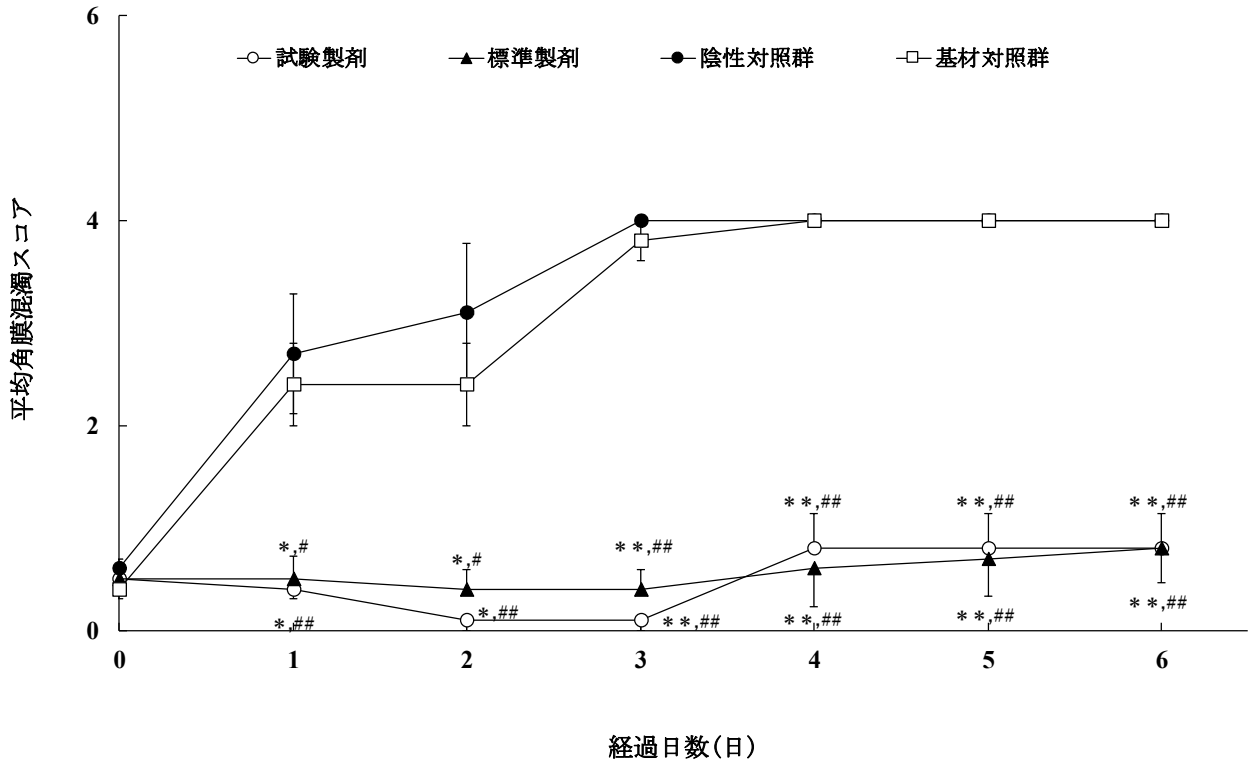


図3 観察期間中の角膜混濁スコアの変化

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  ; 陰性対照群に対して有意差あり

# $p < 0.05$ , ## $p < 0.01$  ; 基材対象群に対して有意差あり

平均値±標準誤差,n=5

#### IV. 結論

以上の結果より, 本薬については, 治療学的な標的組織への薬物移行が先発医薬品と同等であり, 治療学的な効果についても先発医薬品と同等と考えられることから, 眼局所における有効成分のバイオアベイラビリティが先発医薬品と等しい, 即ち生物学的に同等な製剤であると結論した.

以上