

2020 年 9 月作成（第 1 版、資料の仕様変更に伴う改訂（データ等変更なし））

レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」の 生物学的同等性試験について

共創未来ファーマ株式会社

1. ウサギにおける眼組織内薬物動態

<概要>

レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」（試験製剤）及び標準製剤（点眼剤、1.5%）各 30 μ L（レボフロキサシン水和物として 0.45mg）をウサギに単回点眼し、眼房水中及び角膜中のレボフロキサシン濃度について検討を行った。最高眼房水中濃度を示す 60 分後及び最高角膜中濃度を示す 15 分後の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行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

<眼房水中薬物動態試験>

I. 試験の目的

薬剤投与後のウサギ眼房水を採取し、眼房水中の濃度を測定し、レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」及び標準製剤の生物学的同等性試験を実施し検討した。

本試験は申請資料の信頼性の基準(薬事法施行規則第 43 条、平成 17 年 4 月 1 日施行)を遵守し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(薬食審査 0299 第 10 号、平成 24 年 2 月 29 日発)に準じて実施した。

II. 試験方法

1. 検体

本試験には下記検体を使用した。

試験製剤 : レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」(KR1291)

標準製剤 : レボフロキサシン含有点眼剤 1.5%

2. 試験動物及び使用菌株

使用動物 : ウサギ(Kbs:JW、雄性)

動物数 : 110 匹(予試験 20 匹、本試験 90 匹)

3. 試験方法

3-1. 予試験

本試験に先立ち、眼房水採取時間を設定するための予試験を実施した。レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」と標準製剤をそれぞれウサギに片眼ずつ単回点眼し、点眼後 15、30、60、及び 180 分に採取した眼房水中のレボフロキサシン濃度を測定した。レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」及び標準製剤の T_{max} は 60 分であり、 C_{max} は、レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」では $5387.03 \pm 1653.93 \text{ ng/mL}$ (平均値 \pm 標準偏差、以下同様に示す)、標準製剤では $5865.47 \pm 4080.87 \text{ ng/mL}$ であった。平均眼房水中濃度推移から算出した AUC_{0-3} は、レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」では $8869.14 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、標準製剤では $10499.75 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であった。

3-2. 本試験

本試験は、予試験における標準製剤の T_{max} に従い、眼房水採取時間を点眼後 60 分とし、予試験と同様にレボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」及び標準製剤をウサギに片眼ずつ単回投与し、生物学的同等性を評価した。

III. 結果

得られた眼房水中レボフロキサシン濃度はレボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」では $3803.90 \pm 2106.85 \text{ ng/mL}$ 、標準製剤では $3761.02 \pm 2325.64 \text{ ng/mL}$ であった。眼房水中レボフロキサシン濃度を対数変換し、有意水準 5% ($P < 0.05$) で分散比の検定を行った結果、製剤間に有意差は認められなかった。 ($F=0.014582331$ 、 $df=178$ 、 $p=0.9040$) また、レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」と試験製剤における対数変換した眼房水中レボフロキサシン濃度の平均値の差の 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 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ を満たしていたことから両製剤は生物学的に同等であると判断した。

<角膜中薬物動態試験>

I. 試験の目的

薬剤投与後のウサギ角膜溶液を採取し、角膜溶液中の濃度を測定し、レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」及び標準製剤の生物学的同等性試験を実施し検討した。

本試験は申請資料の信頼性の基準(薬事法施行規則第 43 条、平成 17 年 4 月 1 日施行)を遵守し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(薬食審査 0299 第 10 号、平成 24 年 2 月 29 日発)に準じて実施した。

II. 試験方法

1. 検体

本試験には下記検体を使用した。

試験製剤 : レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」(KR1291)

標準製剤 : レボフロキサシン含有点眼剤 1.5%

2. 試験動物及び使用菌株

使用動物 : ウサギ(Kbs:JW、雄性)

3. 試験方法

レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」と標準製剤をそれぞれ 30 μ L をウサギに片眼ずつ点眼し、15 分後の角膜を採取し、角膜中レボフロキサシン濃度を測定した。

(この採取時間は、予試験においてウサギにおける標準製剤投与後の最高レボフロキサシン濃度を示した時間である)

III. 結果

ウサギ 94 例の角膜中レボフロキサシン濃度(平均 \pm 標準偏差)は、レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」では 25939.84 ± 15591.77 ng/g、標準製剤では 26184.23 ± 14731.19 ng/g であった。角膜中レボフロキサシン濃度を対数変換し、有意水準 5% ($p < 0.05$) で分散比の検定を行った結果、製剤間に有意差は認められなかった ($F=0.19763077$, $df=186$, $p=0.6572$)。また、レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」と標準製剤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 $\log(0.8555) \sim \log(1.0941)$ であり、生物学的同等性の判断基準 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ を満たしていた。

これらの結果からレボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

2. 実験的緑膿菌角膜感染症に対する治療効果

<概要>

緑膿菌を接種したウサギに対して、レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」、標準製剤（点眼剤、1.5%）及び生理食塩液（対照群）を菌接種日は菌接種後 6 時間及び 10 時間後に、菌接種翌日及び翌々日は 4 時間ごとに 1 日 3 回点眼し、緑膿菌接種後 7 日目までの角膜混濁の度合い（スコア）の観察、並びに 7 日目の角膜より緑膿菌を分離培養した（各群 10 例）。対照群では、緑膿菌接種後からスコアが徐々に増加し、1 日目以降観察終了時まで全例で角膜混濁が確認された。一方、レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」群及び標準製剤群では、2 日目以降スコアが低下し、点眼を中止した 3 日目以降もスコアの増加はみられず、1 日目以降観察終了時まで対照群と比較して有意な低値を示した($p < 0.01$)。レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」群と標準製剤群のスコアには、観察期間を通じて有意差が認められなかった。また対照群では全眼で緑膿菌の陽性を示したのに対して、レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」群及び標準製剤群では全眼陰性を示した。レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」及び標準製剤はいずれも緑膿菌による角膜混濁の増加を著明に抑制し、その治療効果に有意な差が認められなかったことからレボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」は標準製剤と生物学的に同等と判断された※。

※統計手法に懸念がある内容が含まれていますが、本剤の申請時点では製造販売承認が認められた経緯を踏まえてそのまま記載しております。

<試験方法>

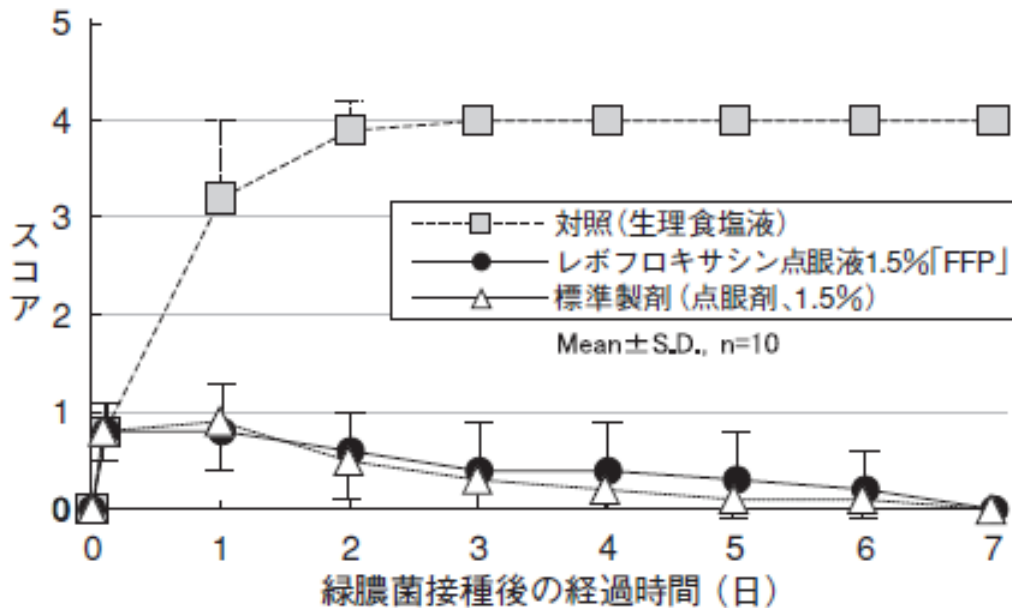
緑膿菌を接種したウサギに対して、レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」、標準製剤（点眼剤、1.5%）及び生理食塩液（陰性対照物質）を菌接種後 6 時間後及び 10 時間後、の 2 回点眼投与（投与液量：50 μ L/回）し、翌日以降、1 日あたり 4 時間ごとに計 3 回の点眼操作を 2 日間実施した。菌接種日より 7 日目まで角膜混濁スコア評価ならびに 7 日目（最終日）の角膜より緑膿菌の分離を行い、緑膿菌由来の感染症による角膜混濁であったことを確認した。角膜感染部位の評価は、以下に示す基準に従いスコアを付けた。

角膜混濁スコア評価

部位	観察像	評価
角膜	角膜の混濁の範囲	
	角膜混濁がないもの	0
	角膜混濁がない軽度の浮腫	+0.5
	角膜混濁が直径 6mm より小さい	+1
	角膜混濁が直径 6mm に及ぶ	+2
	角膜混濁が直径 6mm より大きい	+3
	角膜混濁が角膜全体におよぶ	+4

<試験結果>

緑膿菌摂取後 7 日目までの角膜混濁のスコア推移を下图に示した。




陰性対照物質の平均スコアは緑膿菌摂取後より徐々に増加し、3 日目以降全例でスコア4(角膜混濁が角膜全体に及ぶ。)を示した。一方、レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」及び標準製剤では、2 日目でスコアの低下が確認され、7 日目では全例において角膜混濁は認められなかった。また、角膜混濁のスコア推移において、レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」及び標準製剤で、1 日目以降観察終了時までいずれも陰性対照物質と比較して有意な低値を示した(1 日目以降: $p < 0.01$)^{*}。なお、角膜混濁のスコア推移において、試験製剤と標準製剤の間は、観察期間を通じて有意差は認められなかった^{*}。

緑膿菌の分離結果では、陰性対照物質は、10 眼中 10 眼が陽性を示した。これに対しレボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」及び標準製剤では、いずれも全眼で陰性を示した。

以上の結果より、レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」と標準製剤は、いずれも本モデルにおいて発症した角膜混濁の増加を著明に抑制し、観察終了後も角膜から緑膿菌は検出されず、優れた治療効果を示した。またレボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」及び標準製剤との間に、有意な差が認められなかったことより、レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」の治療効果は標準製剤と生物学的に同等と判断された^{*}。

※統計手法に懸念がある内容が含まれていますが、本剤の申請時点では製造販売承認が認められた経緯を踏まえてそのまま記載しております。

製造販売元
 共創未来ファーマ株式会社
 東京都品川区広町 1-4-4

A000002327