

レボフロキサシン点眼液 0.5%「ニプロ」

－標準製剤との生物学的同等性試験に関する資料－

製造販売 ニプロ株式会社

## I. 目的

レボフロキサシン点眼液 0.5%「ニプロ」(1mL 中にレボフロキサシン水和物 5mg 含有, 以下試験製剤とする)は眼局所適用製剤であり, バイオアベイラビリティの測定が治療効果の指標とはならない医薬品であるため, 作用部位である眼組織内への移行量を指標とした比較試験により生物学的同等性を評価した。

## II. 方法

本試験は, 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 9 年 12 月 22 日付 医薬審第 487 号)」、「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(平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号)」(以下, 「同等性試験ガイドライン」という)に従い実施した。

本試験は, ニュージーランドホワイト種 雄ウサギ 20 匹を総無作為化法で群分けし, 20 匹を試験に供した。

表 1. 群構成

動物番号	使用動物数	投与部位: 右眼又は左眼	
		試験製剤	標準製剤
1~10	10	右	左
11~20	10	左	右

投与は右眼又は左眼に試験製剤又は標準製剤を単回強制点眼投与した。点眼液の投与量は  $50 \mu\text{L}$  / 片眼 (レボフロキサシン含量としていずれも  $0.25\text{mg}$ ) とし, マイクロピペットを用いて被験物質又は対照物質を必要量とり, 下眼瞼を軽く牽引して作られた結膜嚢内に投与した。点眼後, 上眼瞼と下眼瞼を指で軽く持ち数秒間閉眼させた。

強制点眼投与したウサギ ( $n=20$ ) については, 投与後 60 分間でソムノペンチルを耳介静脈から過剰投与して安楽死させた。片眼につき  $10\text{mL}$  の生理食塩液を用いて眼球を洗ったのち, 注射針及び注射筒を用いて両眼より眼房水を採取した。得られた眼房水試料は測定時まで冷凍保存した。

眼房水中レボフロキサシン濃度の個別値 (対数変換前) について, 試験製剤群と標準製剤群間での比較では等分散性を検定 (F 検定) し, 等分散の場合は Student の t 検定により, 不等分散の場合は Aspin-Welch の近似検定により比較することとした。

検定の有意水準は F 検定では 20%, その他の検定では両側 5% 及び 1% とした。

以下に示す判定基準をすべて満たすとき, 試験製剤と標準製剤は同等であると判断することとした。

- ① 統計学的に有意差が認められないとき
- ② 対照物質群に対する被験物質群で濃度比が  $0.8 \sim 1.25$  の範囲内にあるとき
- ③ 算出した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

### III. 結果

試験製剤及び標準製剤を投与後 60 分の眼房水中のレボフロキサシン濃度を図 1 及び表 2 に示した。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、 $423 \pm 134 \text{ ng/mL}$  及び  $431 \pm 166 \text{ ng/mL}$  であった。試験製剤群と標準製剤群は等分散であったため、Student の  $t$  検定を行った結果、両製剤群の間に有意な差は認められなかった。

また、対照物質群に対する被験物質群での濃度比は 0.981 (対数値換算濃度比 0.996) となり、同等性判断基準の 0.80~1.25 の範囲内であった。

さらに、対数変換値についても、両製剤群は等分散性であることが示された。そこで、同等性試験ガイドラインの原則に従って、対数変換値を用いて統計解析を行った結果、平均値の差の 90% 信頼区間は、 $\log(0.816) \sim \log(1.17)$  を示し、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であった。したがって、試験製剤は標準製剤と生物学的に同等であると判断された。

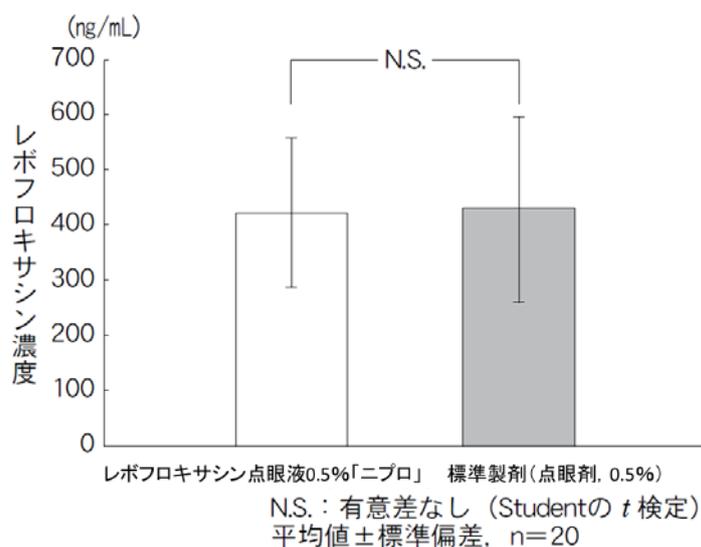


図 1. 投与後 60 分の眼房水中のレボフロキサシン濃度

表 2. 投与後 60 分の眼房水中レボフロキサシン濃度

	試験製剤		標準製剤	
	レボフロキサシン濃度 (ng/mL)	対数値	レボフロキサシン濃度 (ng/mL)	対数値
平均値	423	2.60	431	2.61
標準偏差	134	0.15	166	0.14
濃度比	0.981	0.996	—	—

以上の結果より、レボフロキサシン点眼液 0.5%「ニプロ」と標準製剤の眼組織内濃度を指標とした生物学的同等性試験を実施した結果、両製剤の移行性は同等であると判断された。

以上