

ノルフロキサシン点眼液 0.3% 「ツルハラ」

生物学的同等性に関する資料

鶴原製薬株式会社

製剤試験を実施し、同等と認められたノルフロキサシン点眼液 0.3%「ツルハラ」と標準製剤との生物学的同等性について検討した。

ノルフロキサシン点眼液 0.3%「ツルハラ」は従来のキノロンカルボン酸系の合成抗菌薬に比べ、特に緑膿菌を含むグラム陰性菌に対する抗菌力がすぐれている。さらに、本剤は点眼することで眼内に侵入した細菌に対し効果を発揮するものであり、薬物の主作用部位が角膜表面であり、吸収されて効果を期待する薬物とは異なる。これらのことより、生物学的同等性を検討するにあたり血中濃度の推移を検討することは不相当と判断し、薬効薬理試験により比較を行った。

1) ウサギ緑膿菌接種による角膜混濁に対する治療効果

【試験方法】

ペントバルビタールナトリウム (25mg/kg、i. v.) 麻酔下、点眼麻酔のうえ、両眼球を脱臼せしめ、6mm 径のトレパンを用いて角膜表層下やや実質にいたる深さに円形の創をつくり、さらにその内側に 27G 針で縦横 3 条ずつ交差する傷をつくった。リン酸緩衝生理食塩水 (pH7.4) にて 10^7 cells/mL に調整した緑膿菌 20 μ L を両眼に滴下し、瞬目させ、眼瞼上より軽く 2, 3 回マッサージをして接種を行った。接種 2 時間後より基剤、ノルフロキサシン点眼液 0.3%「ツルハラ」、標準製剤 1 滴 (50 μ L) を右眼に 2 時間ごとに 1 日 6 回 3 日間連続して点眼した。左眼は緑膿菌の接種のみの無処置とした。角膜の観察は、接種翌日から 1 日 1 回 8 日間、以下に示す基準に従い、スコアをつけた。また、各個体ごとに左(無処置)眼のスコアに対する右眼のスコアの抑制率を次式により算出した。

$$\text{抑制率(\%)} = \frac{\text{左(無処置)眼のスコア} - \text{右眼のスコア}}{\text{左(無処置)眼のスコア}} \times 100$$

群構成

| 群 | 投与量(滴/日×日数) | | 動物数(匹) |
|------------------------------|-------------|-----|-------------------|
| | 右眼 | 左眼 | |
| 基剤投与群 | 6×3 | 無処置 | 8(7) [※] |
| ノルフロキサシン点眼液 0.3%「ツルハラ」投与群 | 6×3 | 無処置 | 8(8) |
| 標準製剤投与群 | 6×3 | 無処置 | 8(8) |

※ 動物数の()内の数値は、最終的な評価匹数を示す。

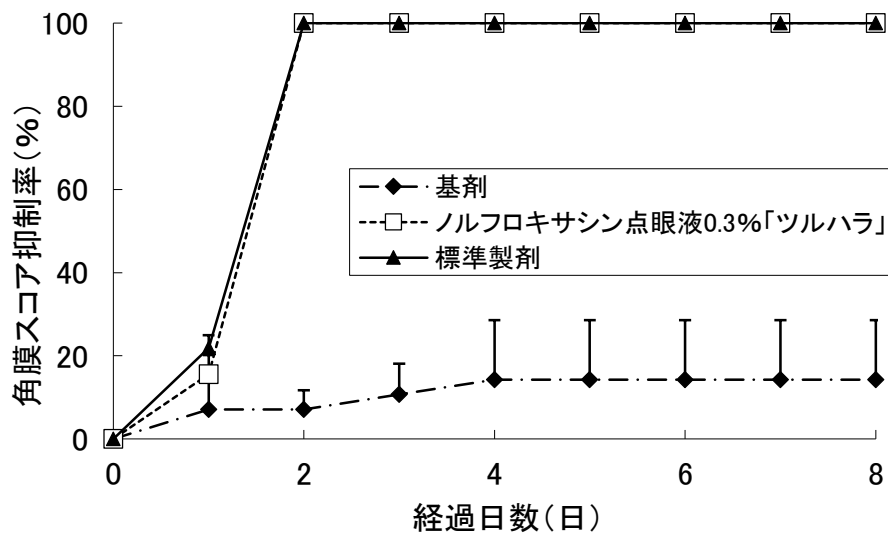
角膜混濁のスコア

- 0：角膜混濁がない
- 1：角膜混濁が直径 6mm より小さい
- 2：角膜混濁が直径 6mm 全体におよぶ
- 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およぶ

【試験結果】

左(無処置)眼のスコアに対する右眼のスコアの抑制率は、1 日目に基剤で 7.1%、ノルフロキサシン点眼液 0.3%「ツルハラ」および標準製剤ではそれぞれ 15.6%および 21.9%と約 2~3 倍の抑制率を示した。2 日目以降、ノルフロキサシン点眼液 0.3%「ツルハラ」および標準製剤ではいずれも 100%の抑制率を示し、基剤に対して有意な抑制が認められた。ノルフロキサシン点眼液 0.3%「ツルハラ」と標準製剤の間には有意差は認められなかった。

ウサギ緑膿菌性角膜感染症に対する治療効果



平均値±標準誤差、** P < 0.01

2) ウサギ緑膿菌接種による角膜混濁に対する予防効果

【試験方法】

ペントバルビタールナトリウム (25mg/kg, i. v.) 麻酔下、点眼麻酔のうえ、両眼球を脱臼せしめ、6mm 径のトレパンを用いて角膜表層下やや実質にいたる深さに円形の創をつくり、さらにその内側に 27G 針で縦横 3 条ずつ交差する傷をつくった。リン酸緩衝生理食塩水 (pH7.4) にて 10^7 cells/mL に調整した緑膿菌 $20 \mu\text{L}$ を両眼に滴下し、瞬目させ、眼瞼上より軽く 2, 3 回マッサージをして接種を行った。接種 1 時間前に基剤、ノルフロキサシン点眼液 0.3%「ツルハラ」、標準製剤 1 滴 ($50 \mu\text{L}$) を右眼に単回投与し、左眼は緑膿菌の接種のみの無処置とした。角膜の観察は、接種翌日から 1 日 1 回 8 日間、以下に示す基準に従い、スコアをつけた。また、各個体ごとに左(無処置)眼のスコアに対する右眼のスコアの抑制率を次式により算出した。

$$\text{抑制率(\%)} = \frac{\text{左(無処置)眼のスコア} - \text{右眼のスコア}}{\text{左(無処置)眼のスコア}} \times 100$$

群構成

| 群 | 投与量(滴数) | | 動物数(匹) |
|-------------------------------|---------|-----|--------|
| | 右眼 | 左眼 | |
| 基剤投与群 | 2 | 無処置 | 7 |
| ノルフロキサシン点眼液 0.3% 「ツルハラ」投与群 | 2 | 無処置 | 7 |
| 標準製剤投与群 | 2 | 無処置 | 7 |

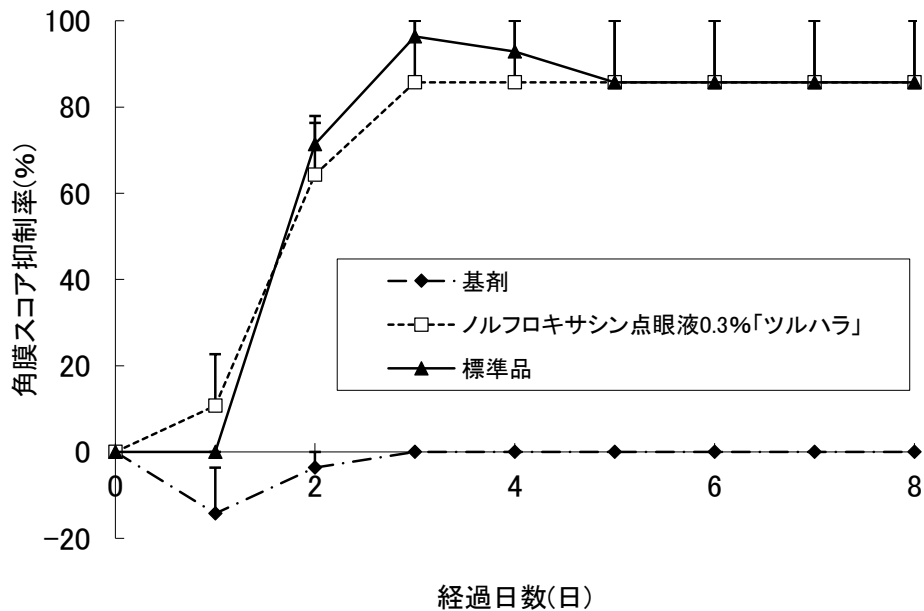
角膜混濁のスコア

- 0：角膜混濁がない
- 1：角膜混濁が直径 6mm より小さい
- 2：角膜混濁が直径 6mm 全体におよぶ
- 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およぶ

【試験結果】

左(無処置)眼のスコアに対する右眼のスコアの抑制率は、1日目では効果はみられなかったが2日目以降に基剤で 7.1%、ノルフロキサシン点眼液 0.3%「ツルハラ」および標準製剤ではそれぞれ 15.6%および 21.9%と約 2~3 倍の抑制率を示した。2日目以降8日目までその差は有意であった。ノルフロキサシン点眼液 0.3%「ツルハラ」と標準製剤の間には有意差は認められなかった。

ウサギ緑膿菌性角膜感染症に対する感染防御効果



平均値±標準誤差、** P < 0.01

以上より、ノルフロキサシン点眼液 0.3%「ツルハラ」と標準製剤は上記試験においては生物学的な差はみられず、同等であることが推測された。