

## 生物学的同等性試験

### レボフロキサシン錠500mg「ニプロ」

(広範囲経口抗菌製剤)

レボフロキサシン錠500mg「ニプロ」について、下記の省令等に準じ、標準製剤を対照とした生物学的同等性試験(溶出試験及び血中濃度測定)を実施した。

- ・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 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号、及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号)(以下、同等性試験ガイドライン)
- ・医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年3月27日 厚生省令第28号、平成15年6月12日一部改正 厚生労働省令第106号、平成16年12月21日一部改正 厚生労働省令第172号、平成18年3月31日一部改正 厚生労働省令第72号及び平成20年2月29日一部改正 厚生労働省令第24号)

## I. 試料

試験製剤: レボフロキサシン錠500mg「ニプロ」

(1錠中にレボフロキサシン水和物512.5mg(レボフロキサシンとして500mg) 含有)

標準製剤: 錠剤、500mg

(1錠中にレボフロキサシン水和物512.5mg(レボフロキサシンとして500mg) 含有)

## II. 試験

### 1. 溶出試験

#### 1) 試験条件

| 試験方法 | 回転数    | 試験液    | 試験液量   | 温度        | 製剤の投与数  |
|------|--------|--------|--------|-----------|---------|
| パドル法 | 50 rpm | pH 1.2 | 900 mL | 37±0.5 °C | 1錠/ベッセル |
|      |        | pH 5.0 |        |           |         |
|      |        | pH 6.8 |        |           |         |
|      |        | 水      |        |           |         |

#### 2) 試験結果

| 試験液                | 標準製剤の平均溶出率         | 試験製剤の平均溶出率                                             | 判定 |
|--------------------|--------------------|--------------------------------------------------------|----|
| pH 1.2<br>(50 rpm) | 15～30分に平均85%以上溶出した | 15分における平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲になく、f2関数の値が42以上でなかった     | 不適 |
| pH 5.0<br>(50 rpm) | 15～30分に平均85%以上溶出した | 15分における平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあり、f2関数の値が42以上であった      | 適  |
| pH 6.8<br>(50 rpm) | 15～30分に平均85%以上溶出した | 15分における平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあり、f2関数の値が42以上であった      | 適  |
| 水<br>(50 rpm)      | 15～30分に平均85%以上溶出した | 15分及び30分における平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあり、f2関数の値が42以上であった | 適  |

同等性試験ガイドラインに従ってレボフロキサシン錠500mg「ニプロ」と標準製剤の溶出挙動を比較した。その結果、試験液pH5.0、pH6.8及び水では溶出挙動の類似性の判定基準を満たしていたが、試験液pH1.2では類似性が認められなかった。なお、健康成人男子を対象とした生物学的同等性試験では、両製剤は生物学的に同等であることが確認されている。

各試験条件における試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線 (Mean±S.D., n=12)

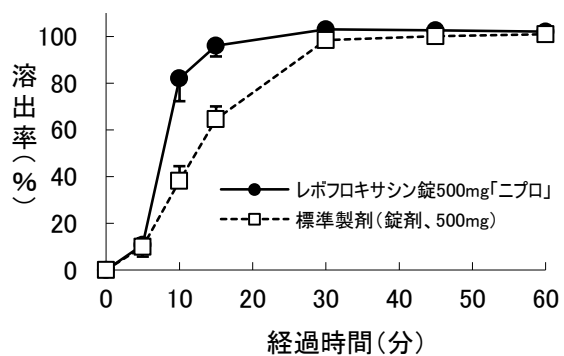


図1-1 試験液:pH 1.2 (50 rpm)

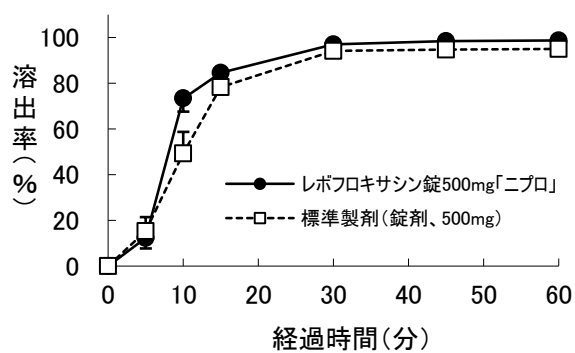


図1-2 試験液:pH 5.0 (50 rpm)

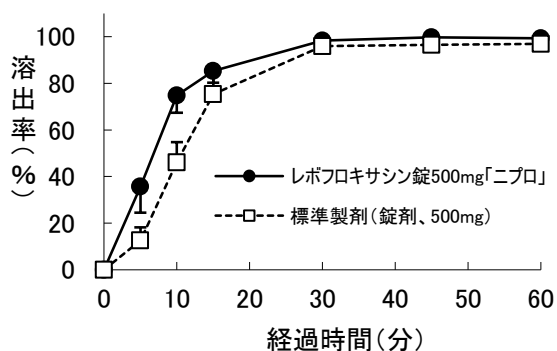


図1-3 試験液:pH 6.8 (50 rpm)

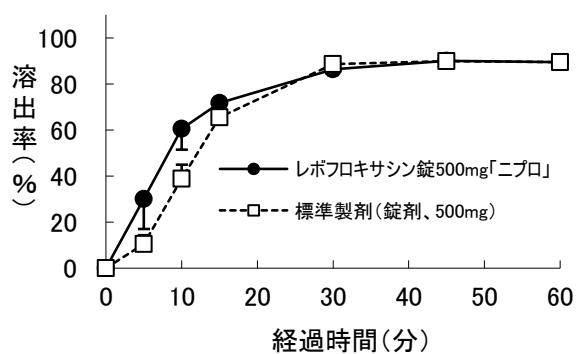


図1-4 試験液:水 (50 rpm)

## 2. 血中濃度測定及び統計解析

### 1) 治験の実施

|        |                                                                         |          |
|--------|-------------------------------------------------------------------------|----------|
| 被験者    | 日本人の健康成人男子志願者                                                           | (n = 20) |
| 試験製剤   | レボフロキサシン錠500mg「ニプロ」                                                     | 1 錠      |
| 標準製剤   | 錠剤、500mg                                                                | 1 錠      |
| 投与量    | レボフロキサシンとして500mg                                                        |          |
| 投与条件   | クロスオーバー法 (休薬期間: 7 日間)<br>10時間以上の絶食後、水150mLとともに単回経口投与した。投与後4時間までは絶飲食とした。 |          |
| 採血時間   | 0、0.25、0.5、1、1.5、2、4、6、12、24 hr                                         |          |
| 測定対象物質 | レボフロキサシン                                                                |          |
| 測定方法   | LC/MS/MS法                                                               |          |

### 2) 結果

#### (1) 血漿中濃度測定 (Mean±S.D.、n=20)

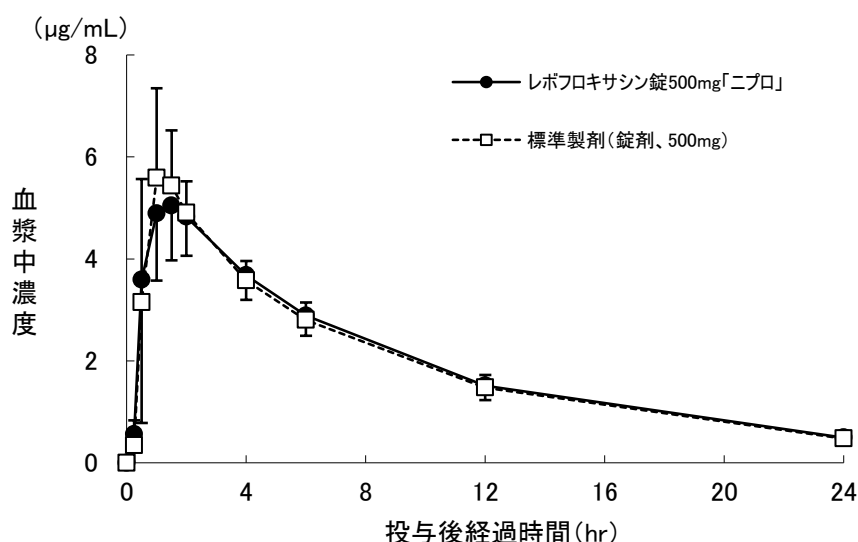


図2 血漿中レボフロキサシン濃度推移

#### (2) 統計解析

表1 薬物動態パラメータ

|      | 判定パラメータ                          |               | 参考パラメータ   |           |
|------|----------------------------------|---------------|-----------|-----------|
|      | AUC <sub>0→24hr</sub> (μg·hr/mL) | Cmax (μg/mL)  | Tmax (hr) | t1/2 (hr) |
| 試験製剤 | 48.02±6.59                       | 5.8418±1.2998 | 1.30±0.85 | 7.02±0.79 |
| 標準製剤 | 47.44±5.96                       | 6.2499±1.4032 | 1.35±0.40 | 7.02±0.70 |

(Mean±S.D.、n=20)

血漿中濃度並びにAUC<sub>0→24hr</sub>、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

表2 生物学的同等性判定結果

|                       | 平均値の差の90%信頼区間           | 判定 |
|-----------------------|-------------------------|----|
| AUC <sub>0→24hr</sub> | log(0.995) ~ log(1.027) | 適  |
| Cmax                  | log(0.864) ~ log(1.016) | 適  |

得られた薬物動態パラメータ(AUC<sub>0→24hr</sub>及びCmax)について90%信頼区間法にて統計解析を実施した結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両製剤は生物学的に同等であると判断した。