

レボフロキサシン錠 500 mg 「杏林」 及び レボフロキサシン錠 250 mg 「杏林」 の 生物学的同等性試験

沖 守¹⁾ 井 窪 万里子²⁾ 前 田 将 孝³⁾
吉 村 美也子³⁾ 島 本 建 祐³⁾ 惣 田 克 子³⁾
竹 内 文 和³⁾

緒 言

レボフロキサシンは、呼吸器感染症をはじめとする各科領域感染症に対して広く使用されているキノロン系抗菌薬である。また、抗菌薬の広汎な使用に伴い耐性菌が出現し、抗菌薬の選択肢が狭まりつつある中で、ペニシリン耐性及びマクロライド耐性肺炎球菌をはじめとして、インフルエンザ菌など呼吸器感染症の主要原因菌に強い抗菌力を有し、呼吸器感染症の治療における有効な抗菌薬としての位置付けを10年以上にわたって維持してきた¹⁾。

さらに、近年、当該薬剤のキノロン系抗菌剤に対する肺炎球菌の耐性化の抑制において1日1回の高用量投与の有効性が確認されたことから、現在は250 mg 錠及び500 mg 錠が広く汎用されている薬剤である。

レボフロキサシン錠 500 mg 「杏林」、レボフロキサシン錠 250 mg 「杏林」は、1錠中にそれぞれレボフロキサシンとして500 mg、250 mg 含有するフィルムコーティング錠であり、先発医薬品であるクラビット[®]錠 500 mg、クラビット[®]錠 250 mg (第一三共株式会社) と同一の有効成分を同量含有する同一剤形のジェネリック医薬品である。

今回、レボフロキサシン錠 500 mg 「杏林」の生物学的同等性試験は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」²⁾ (以下、後発医薬品ガイドライン) に従って、クラビット[®]錠 500 mg を標準製剤として日本人健康成人男性志願者を対象に実施した。

また、レボフロキサシン錠 250 mg 「杏林」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」³⁾ (以下、含量違いガイドライン) に従って、レボフロキサシン錠 500 mg 「杏林」を標準製剤とした溶出試験により生物学的同等性を評価した。

I. レボフロキサシン錠 500 mg 「杏林」 の 生物学的同等性試験

1. 治 験 薬

使用した治験薬を表1に示した。試験製剤には実生産ロットの1/10以上のスケールで製造されたレボフロキサシン錠 500 mg 「杏林」を用いた。標準製剤には市販されているクラビット[®]錠 500 mg の3ロットについて、後発医薬品ガイドラインに従った溶出試験を行い、中間の溶出性を示したロットを用いた。

キーワード : レボフロキサシン, レボフロキサシン錠 250 mg, レボフロキサシン錠 500 mg, 生物学的同等性, 血漿中濃度, ジェネリック医薬品

1) 医療法人社団成守会 成守会クリニック (治験責任医師) 2) 南砺市民病院 内科 (医学専門家)

3) キョーリンリメディオ株式会社 製剤開発センター

表1 治験薬 (500 mg 錠)

	試験製剤	標準製剤
治験薬名	レボフロキサシン錠 500 mg「杏林」	クラビット [®] 錠 500 mg
製造番号	P2905	QWA0378
製造会社	キョーリンリメディオ株式会社	第一三共株式会社
有効成分	1 錠中レボフロキサシン水和物 (日局) 512.5 mg (レボフロキサシンとして 500 mg) 含有	

表2 溶出試験条件及び溶出類似性の判定 (500 mg 錠)

回転数 (rpm)	試験液	類似性の判定基準	判定	類似性
50	① pH 1.2 (溶出試験第1液) ② pH 5.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液) ③ pH 6.8 (溶出試験第2液) ④ 水	試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 \pm 15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。	適合 適合 適合 適合	類似

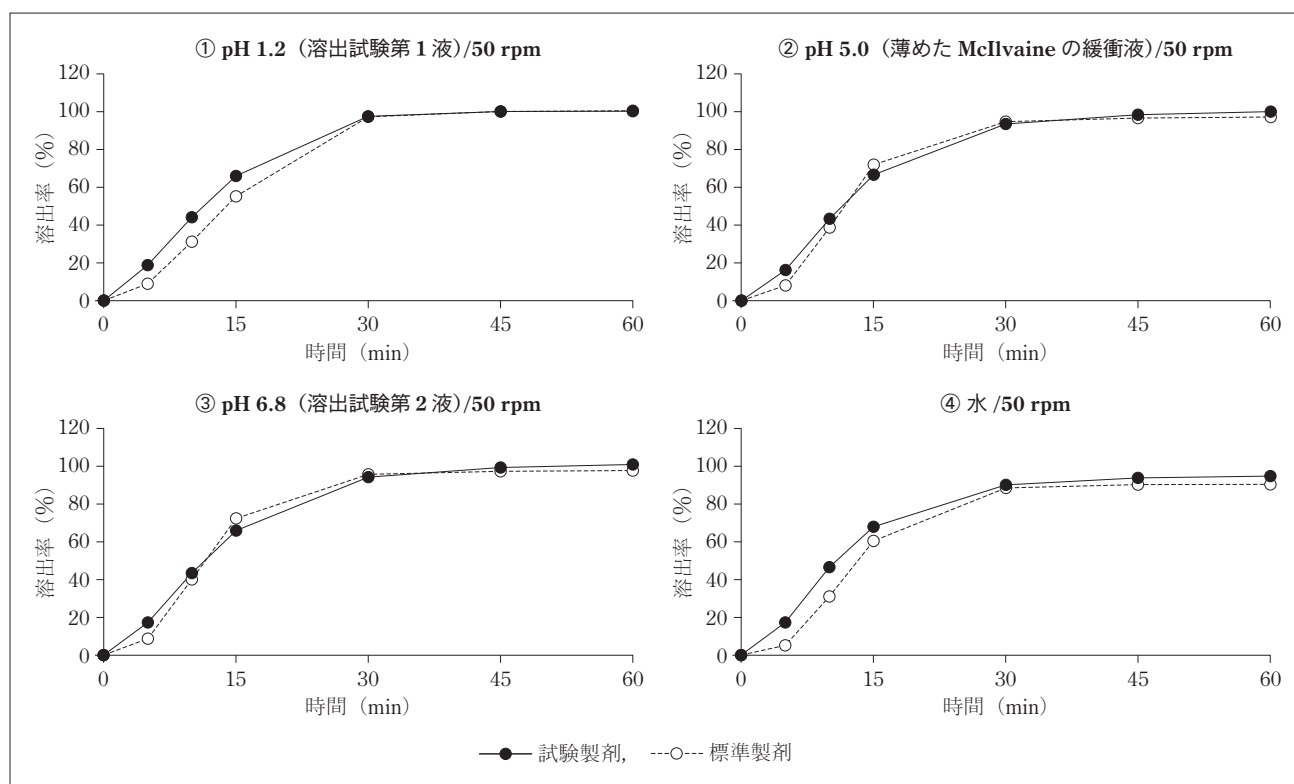


図1 各溶出試験条件下における12ベッセルの平均溶出率 (500 mg 錠)

また、表2に示す試験条件で溶出試験を行った結果、治験薬の溶出挙動はすべての試験条件において基準に適合し「類似」と判定した。平均溶出率曲線を図1に示した。なお、パドル法毎分100回転の溶出試験は、毎分100回転で実施すべき試験液〔溶

出試験第1液 (pH 1.2)〕の毎分50回転の溶出試験において、30分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均85%以上溶出したため、後発医薬品ガイドラインに従い省略した。

表3 治験デザイン

群	被験者数 (被験者識別コード)	第I期	休業期間	第II期
A	7例 (A01～A07)	標準製剤	7日間	試験製剤
B	7例 (B01～B07)	試験製剤		標準製剤

表4 治験スケジュール

時 期	経過 時間	投薬	食事	起床 就寝	観察・検査項目										
					自覚 症状	診察	体温	脈拍/ 血圧	心電図	臨床検査 (採尿・採血)	薬物濃度 測定用採血				
前日	～17:00	入所													
	18:00～								○	○					
	19:00		○												
	～23:00			○											
1日目 (投薬日)	6:00～		絶 食	○	常 時 観 察	○	○	○				○			
	9:00	0											○		
	9:20	0.33											○		
	9:40	0.67											○		
	10:00	1											○		
	10:30	1.5											○		
	11:00	2											○		
	12:00	3											○		
	13:00	4		○											
	14:00	5												○	
	17:00	8												○	
	19:00					○									
	21:00	12												○	
	～23:00						○								
	2日目	～8:00					○								
		9:00		24		○									○
13:00			○												
15:00		30				○	○	○	○	○	○	○			
16:30～						退 所									

2. 試験方法

本治験は、「医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)」⁴⁾に則り、医療法人社団成守会 成守会クリニック治験審査委員会で承認を得た治験実施計画書を遵守して、2013年2月に医療法人社団成守会 成

守会クリニックにおいて実施した。

1) 被験者

試験開始前4週間以内にスクリーニング検査を行い、現疾患がなく、薬剤に対するアレルギー等の特異体質及び薬物動態に影響を及ぼすと考えられる内

表5 観察及び検査項目

診 察	内科的診察（聴打診，視診，触診など）， 問診（現在の一般状態，アレルギーを含む既往歴 [*] ，飲酒・喫煙の有無など [*] ）
身体所見 [*]	身長，体重，BMI
バイタルサイン	血圧・脈拍数（座位），体温（腋窩）
心電図検査	標準12誘導心電図（安静時）
血液学的検査	白血球数（WBC），赤血球数（RBC），血色素量（Hb），ヘマトクリット値（Ht）， 血小板数（PLT），末梢血液像（Baso, Eosino, Neutro, Lympho, Mono）
血液生化学検査	総蛋白（TP），アルブミン（Alb），総ビリルビン（T-Bil），直接ビリルビン（D-Bil），AST（GOT），ALT（GPT），ALP（AL-P），LDH（LD）， γ -GTP，CK（CPK），総コレステロール（T-Cho），中性脂肪（TG），尿酸（UA），尿素窒素（BUN），クレアチニン（Cre），ナトリウム（Na），クロール（Cl），カリウム（K），血糖（Glu）
尿検査	定性（蛋白，糖，ウロビリノーゲン，ビリルビン，ケトン体，潜血），pH
免疫学的検査 [*]	HBs抗原，HCV抗体，梅毒血清反応（TPHA），HIV抗原抗体

^{*}：スクリーニング検査時の実施項目

臓疾患の既往歴や外科手術歴がない等の基準を満たした20歳以上40歳以下の日本人健康成人男性志願者の中から，治験責任医師により治験参加が適格と判断された者を選択した。

被験者には，あらかじめ治験の目的，試験方法，予想される危険性等について十分な説明を行い，文書による同意を得た。

2) 治験デザイン及び投与方法

治験デザインは2剤2期の非盲検クロスオーバー法とし，被験者を無作為に割り付けた（表3）。被験者は，割り付け順に10時間以上の絶食後に治験薬のいずれか1錠を水200 mLとともに服用した。なお，治験薬投与後4時間までは摂食を禁止とし，休薬期間は第I期治験薬投与日から7日間とした。

3) 被験者の管理

各被験者には第I期治験薬投与日1週間前から第II期治験薬投与後30時間（退所日）までの治験期間中は，治験薬以外の薬剤の使用を原則として禁止した。その他，薬物動態に影響する可能性の排除，安全性を確保するため，治験期間中は飲食物・嗜好品の摂取や行動及び運動などに制限を設けた。

4) 観察・検査項目及び治験スケジュール

第I期，第II期ともに治験スケジュール（表4）に従い，医師の診察，生理学的検査，心電図検査及び臨床検査を実施した（表5）。

治験期間中に自覚症状・他覚所見が発現した場

合，随時，治験責任医師・治験分担医師が確認することとした。また，治験薬投与後に自覚症状又は他覚所見の発現が認められた場合，もしくは生理学的検査値又は臨床検査値に異常変動が認められた場合は有害事象として取り扱い，治験薬との因果関係を判定することとした。

5) 採血時点及び採血方法

各期の採血時点は，投与前，投与後0.33，0.67，1，1.5，2，3，5，8，12，24，30時間の計12点とした。被験者の前腕部皮静脈よりヘパリンナトリウム入りの真空採血管を使用し，試験スケジュールに従って5 mLずつ採血した。採取した血液は，4℃，3,000 rpmで10分間遠心分離し，ポリプロピレン製の保存容器に血漿を分取した。得られた血漿は，分析開始時まで遮光下，-20℃以下で凍結保存した。

6) 血漿中薬物濃度の測定方法

測定は，血漿中レボフロキサシン（未変化体）濃度を対象とし，キョーリンリメディオ株式会社製剤開発センターにおいて，あらかじめバリデートされた定量法（LC-MS/MS法，定量下限は0.1 μ g/mL）により実施した。なお，定量下限未満はBLQ（0 μ g/mL）として取り扱った。

7) 統計解析

治験薬投与後の薬物動態パラメータを求め，生物学的同等性の評価パラメータである C_{max} 及び AUC_{0-30}

表6 被験者背景 (スクリーニング検査時)

項目	範囲 (平均値 ± S.D.)	
年齢 (歳)	20 ~ 40	(26.2 ± 6.6)
身長 (cm)	162.1 ~ 185.0	(172.73 ± 6.44)
体重 (kg)	50.8 ~ 72.5	(64.26 ± 6.57)
BMI (kg/m ²)	18.5 ~ 23.4	(21.46 ± 1.69)

(n = 14)

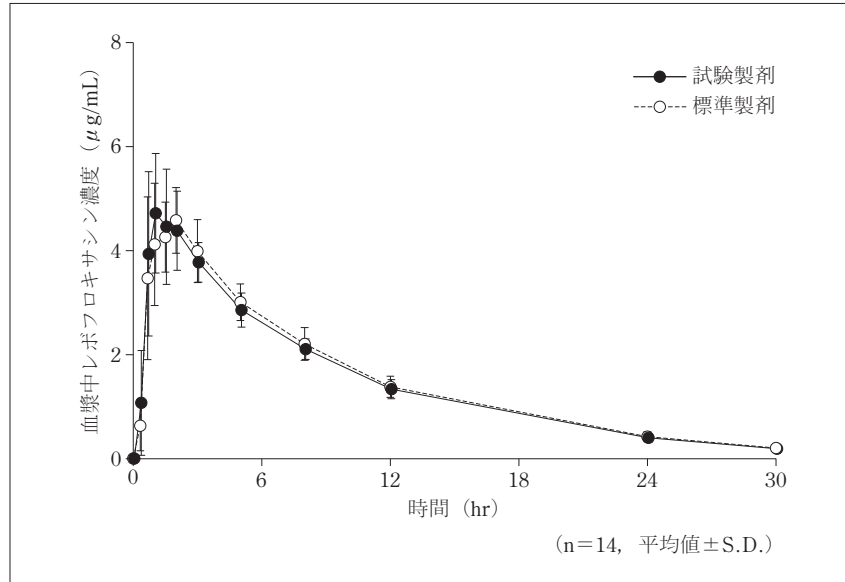


図2 治験薬投与後の平均血漿中レボフロキサシン濃度 - 時間推移

の対数値の平均値の差の90%信頼区間を算出した。評価パラメータと同時に参考パラメータである $AUC_{0-\infty}$, MRT_{0-30} , 及び k_{el} の対数値, 並びに t_{max} の未変換値について分散分析を行い, 「薬剤」を変動要因として分散比を有意水準5%で検定した。また, $AUC_{0-30}/AUC_{0-\infty}$ 及び t_{max} の値から, 採血時点及び休薬期間の妥当性を検討した。なお, 薬物動態パラメータの算出及び統計解析は, BESTS (株式会社シーエーシー) を用いた。

8) 生物学的同等性の評価

後発医薬品ガイドラインに従い, 試験製剤と標準製剤の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-30} を生物学的同等性の評価パラメータとし, C_{max} 及び AUC_{0-30} の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, 試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定することとした。

9) 安全性の評価

治験薬が投与された全被験者を安全性評価の対象

とし, 治験薬投与後に有害事象が発現した場合は, 重症度 (軽度, 中等度, 重度), 重篤度 (非重篤, 重篤), 転帰 (回復, 軽快, 不変) 及び治験薬との因果関係 (あり, なし) についてそれぞれ判定することとした。なお, 治験薬との因果関係は, 「なし」以外を副作用とした。

3. 結果及び考察

1) 被験者及び解析対象

被験者背景を表6に示した。治験は被験者14例により実施し, 中止例はいなかったため, 安全性の評価及び生物学的同等性の解析は試験製剤投与群14例, 標準製剤投与群14例を対象とした。

2) 安全性

治験薬が投与された被験者14例に有害事象は認められず, 本治験条件下における治験薬の安全性に問題はないと判断した。

3) 薬物動態

治験薬投与後のレボフロキサシンの平均血漿中濃度推移を図2に, 被験者毎の血漿中濃度推移を図3

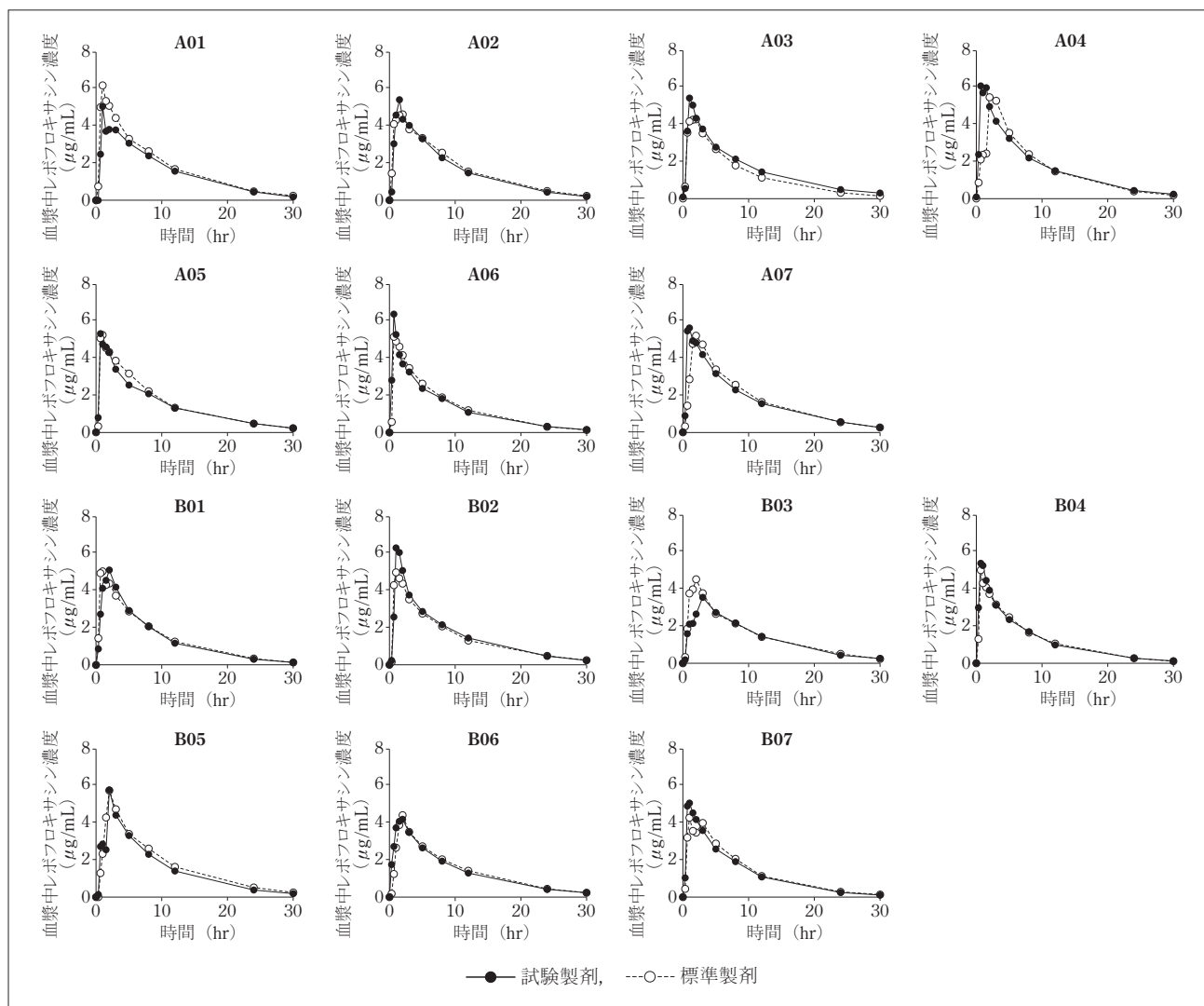


図3 被験者毎の血漿中レボフロキサシン濃度推移

表7 薬物動態パラメータ

パラメータ	試験製剤	標準製剤	分散分析結果*
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	5.345 ± 0.755	5.034 ± 0.554	有意差なし
AUC_{0-30} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	44.0 ± 4.0	45.2 ± 5.1	有意差なし
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	45.8 ± 4.2	47.1 ± 5.6	有意差なし
t_{max} (hr)	1.30 ± 0.70	1.45 ± 0.58	有意差なし
$t_{1/2}$ (hr)	6.4 ± 0.6	6.4 ± 0.5	—
k_{el} (hr^{-1})	0.1092 ± 0.0106	0.1084 ± 0.0090	有意差なし
MRT_{0-30} (hr)	8.0 ± 0.6	8.2 ± 0.5	有意差なし
$AUC_{0-30}/AUC_{0-\infty}$ (%)	96.2 ± 1.2	96.1 ± 1.1	—

n = 14 (平均値 ± S.D.)

*: 薬剤を変動要因とした, 有意水準5%での分散比の検定

に示した。また, 生物学的同等性の評価パラメータである C_{max} 及び AUC_{0-30} , 参考パラメータである $AUC_{0-\infty}$, $AUC_{0-30}/AUC_{0-\infty}$, t_{max} , MRT_{0-30} , k_{el} 及び $t_{1/2}$

を表7に示した。

すべての被験者において, 治験薬投与後, 血漿中レボフロキサシン濃度は上昇し, 0.67 ~ 3時間で

表8 生物学的同等性の解析結果

評価パラメータ	対数値の 平均値の差	対数値の平均値の差の 90%信頼区間* (非対称, 最短)	生物学的同等性の 判定
C_{max}	$\log(1.0568)$	$\log(0.9834) \sim \log(1.1357)$	同 等
AUC_{0-30}	$\log(0.9767)$	$\log(0.9453) \sim \log(1.0091)$	同 等

* : 生物学的同等性の判定基準 : $\log(0.80) \sim \log(1.25)$

表9 試験製剤及び標準製剤 (250 mg 錠)

	試験製剤	標準製剤
治験薬名	レボフロキサシン錠 250 mg 「杏林」	レボフロキサシン錠 500 mg 「杏林」
製造番号	P2902	P2905
製造会社	キョーリンリメディオ株式会社	キョーリンリメディオ株式会社
有効成分	1 錠中レボフロキサシン水和物 (日局) 256.2 mg (レボフロキサシンとして 250 mg) 含有	1 錠中レボフロキサシン水和物 (日局) 512.5 mg (レボフロキサシンとして 500 mg) 含有

最大値を示し、消失過程として3点以上の血漿中レボフロキサシン濃度が測定可能であった。また、平均血漿中濃度推移において採血時点は、「後発医薬品ガイドライン」の条件 (投与直前に1点, C_{max} に達するまでに1点, C_{max} 附近に2点, 消失過程に3点の計7点以上) を満たした。試験製剤及び標準製剤投与後の $AUC_{0-30}/AUC_{0-\infty}$ の平均値について、それぞれ90%以上であり、後発医薬品ガイドラインの条件である「体液の採取は、原則として AUC_t が AUC_{∞} の80%以上になる時点まで行う」を満たしたことから、採血時間の設定は妥当と判断した。また、第II期治験薬投与前の血漿中のレボフロキサシン濃度は、すべての被験者において定量下限未満であり、休薬期間の設定は妥当であったと判断した。以上より、治験デザインは妥当であったと判断した。

4) 統計解析及び生物学的同等性の評価

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性の解析結果を表8に示した。評価パラメータである C_{max} 及び AUC_{0-30} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、生物学的同等性の判定基準 [$\log(0.80) \sim \log(1.25)$] を満たした。

4. 結 論

先発医薬品であるクラビット®錠 500 mg とレボフロキサシン錠 500 mg 「杏林」の生物学的同等性の検証を目的に、日本人健康成人男性志願者を対象とした非盲検2剤2期クロスオーバー法による生

物学的同等性試験を実施した。

本治験の結果、試験製剤と標準製剤の評価パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間は、生物学的同等性の判定基準 [$\log(0.80) \sim \log(1.25)$] を満たしており、両製剤は生物学的に同等であると判定された。また、試験製剤投与群、標準製剤投与群ともに有害事象は認められなかったため、本治験条件下における治験薬の安全性は問題ないと判断した。

以上のことから、クラビット®錠 500 mg とレボフロキサシン錠 500 mg 「杏林」は、生物学的に同等であり、両製剤は臨床において同等の治療効果を期待できる製剤であると結論された。

II. レボフロキサシン錠 250 mg 「杏林」の生物学的同等性試験

1. 試験製剤及び標準製剤

使用した試験製剤及び標準製剤を表9に示した。試験製剤は実生産ロットの1/10以上のスケールで製造されたレボフロキサシン錠 250 mg 「杏林」を用いた。標準製剤はクラビット®錠 500 mg と生物学的同等性が確認された (本文 I. 参照)、レボフロキサシン錠 500 mg 「杏林」とした。

2. 試験方法

1) 溶出試験

含量違いガイドラインに従い、試験製剤と標準製剤を表10に示した試験条件により溶出試験を実施

表 10 溶出試験条件及び溶出同等性の判定 (250 mg 錠)

回転数 (rpm)	試験液	同等性の判定基準 / 判定				同等性
		平均 溶出率	判定	個々の 溶出率	判定	
50	① pH 1.2 (溶出試験第 1 液) ② pH 5.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液) ③ pH 6.8 (溶出試験第 2 液) ④ 水	基準 A	適合 適合 適合 適合	基準 B	適合 適合 適合 適合	同等

基準 A : 試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。

基準 B : 試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。

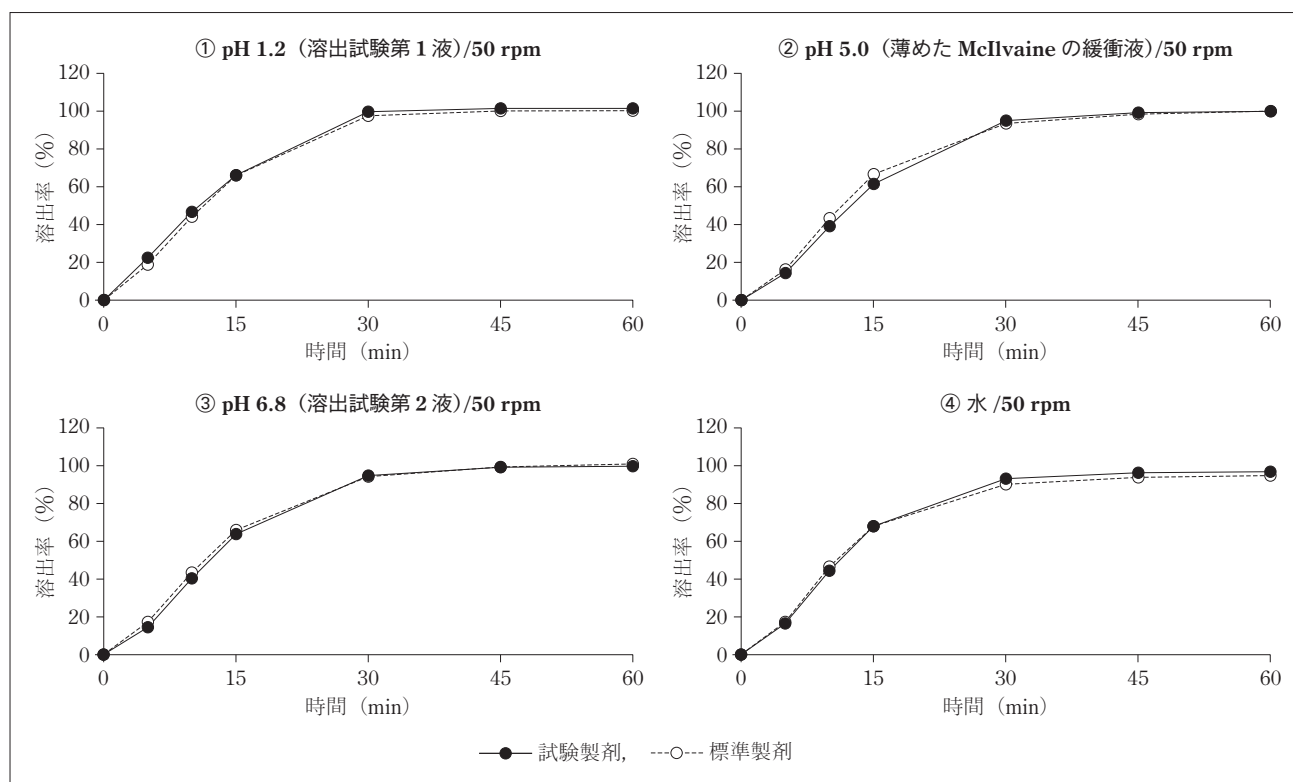


図 4 各溶出試験条件下における 12 ベッセルの平均溶出率 (250 mg 錠)

した。なお、試験製剤は標準製剤の B 水準による含量違い製剤である。

2) 生物学的同等性の評価

含量違いガイドラインに従い、溶出試験条件それぞれの平均溶出率及び個々の溶出率を算出し、判定基準により溶出挙動が同等と判定されるとき、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等とみなすこととした。

3. 結果及び考察

溶出試験の結果、試験製剤の溶出挙動はすべての

試験条件において平均溶出率及び個々の溶出率の基準に適合し、溶出挙動は「同等」と判定した (表 10)。平均溶出率曲線を図 4 に示した。

なお、パドル法毎分 100 回転の溶出試験は、毎分 100 回転で実施すべき試験液 [薄めた McIlvaine の緩衝液 (pH 5.0)] の毎分 50 回転の溶出試験において、30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85% 以上溶出したため、後発医薬品ガイドラインに従い省略した。

4. 結 論

含量違いガイドラインに従い、レボフロキサシン錠 500 mg「杏林」とレボフロキサシン錠 250 mg「杏林」の生物学的同等性を、溶出試験法により検証した。その結果、すべての溶出試験条件で判定基準に適合したことから、両製剤は溶出挙動が同等であり、生物学的に同等であると判定された。

以上のことから、レボフロキサシン錠 500 mg「杏林」とレボフロキサシン錠 250 mg「杏林」は、生物学的に同等であり、両製剤は臨床において同等の治療効果を期待できる製剤であると結論された。

III. 総 括

レボフロキサシン錠 500 mg「杏林」及びレボフロキサシン錠 250 mg「杏林」の生物学的同等性試験を実施した。レボフロキサシン錠 500 mg「杏林」については、後発医薬品ガイドラインに従い、クラビット[®]錠 500 mg を標準製剤として、日本人健康成人男性志願者を対象とした生物学的同等性試験を実施した結果、両製剤は生物学的に同等であると判定された。また、レボフロキサシン錠 250 mg

「杏林」については、含量違いガイドラインに従い、クラビット[®]錠 500 mg と生物学的同等性が確認されたレボフロキサシン錠 500 mg「杏林」を標準製剤として、溶出試験により評価した結果、両製剤は生物学的に同等であると判定された。

したがって、レボフロキサシン錠 500 mg「杏林」及びレボフロキサシン錠 250 mg「杏林」は、それぞれ臨床において、クラビット[®]錠 500 mg 及びクラビット[®]錠 250 mg と同等の治療効果を期待できる製剤であると結論された。

参 考 文 献

- 1) 「クラビット[®]錠 250 mg, クラビット[®]錠 500 mg, クラビット[®]細粒 10%」医薬品インタビューフォーム, 第一三共株式会社, 2014年2月 (第11版)
- 2) 平成24年2月29日薬食審査発0229第10号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」
- 3) 平成24年2月29日薬食審査発0229第10号「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」
- 4) 平成9年3月27日厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(一部改正を含む)