

レボフロキサシン錠 250 mg 「日医工」 および レボフロキサシン錠 500 mg 「日医工」 の 健康成人における生物学的同等性試験

星野 真人¹⁾ 神谷 有久理²⁾ 上井 薫³⁾
中根 俊治³⁾ 新村 美和³⁾

Bioequivalence study of
LEVOFLOXACIN TABLETS 250 mg 「NICHIIKO」 and
LEVOFLOXACIN TABLETS 500 mg 「NICHIIKO」
on healthy adults

Masato HOSHINO (*Yokosuka Kyosai Hospital*),
Uguri KAMIYA (*Kitashinyokohama internal medicine Clinic*) et al.

はじめに

レボフロキサシンは、細菌の DNA 合成に参与する DNA ジャイレースおよびトポイソメラーゼⅣの活性を阻害し、これにより細菌の DNA 複製を特異的に阻害する、ニューキノロン系経口抗菌製剤であ

る。

日医工(株)が開発したレボフロキサシン錠 250 mg 「日医工」(1 錠中レボフロキサシン水和物 256.2 mg (レボフロキサシンとして 250 mg) 含有) およびレボフロキサシン錠 500 mg 「日医工」(1 錠中レボフロキサシン水和物 512.5 mg (レボフロキサシ

表 1 治験薬

製 剤	250 mg 製剤		500 mg 製剤	
	試験製剤	標準製剤	試験製剤	標準製剤
販 売 名	レボフロキサシン錠 250 mg 「日医工」	クラビット [®] 錠 250 mg	レボフロキサシン錠 500 mg 「日医工」	クラビット [®] 錠 500 mg
ロット番号	LEV250T-2	QSA0109	LEV500T-2	QWA0432
製 造	日医工株式会社	第一三共株式会社	日医工株式会社	第一三共株式会社
成分・含量	1 錠中レボフロキサシン水和物 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 512.5 mg (レボフロキサシンとして 500 mg) 含有	

1) 国家公務員共済組合連合会 横須賀共済病院分院 2) 医療法人社団快晴会 北新横浜内科クリニック

3) 日医工株式会社 開発・企画本部

Key words : レボフロキサシン, 健康成人男性, 生物学的同等性試験

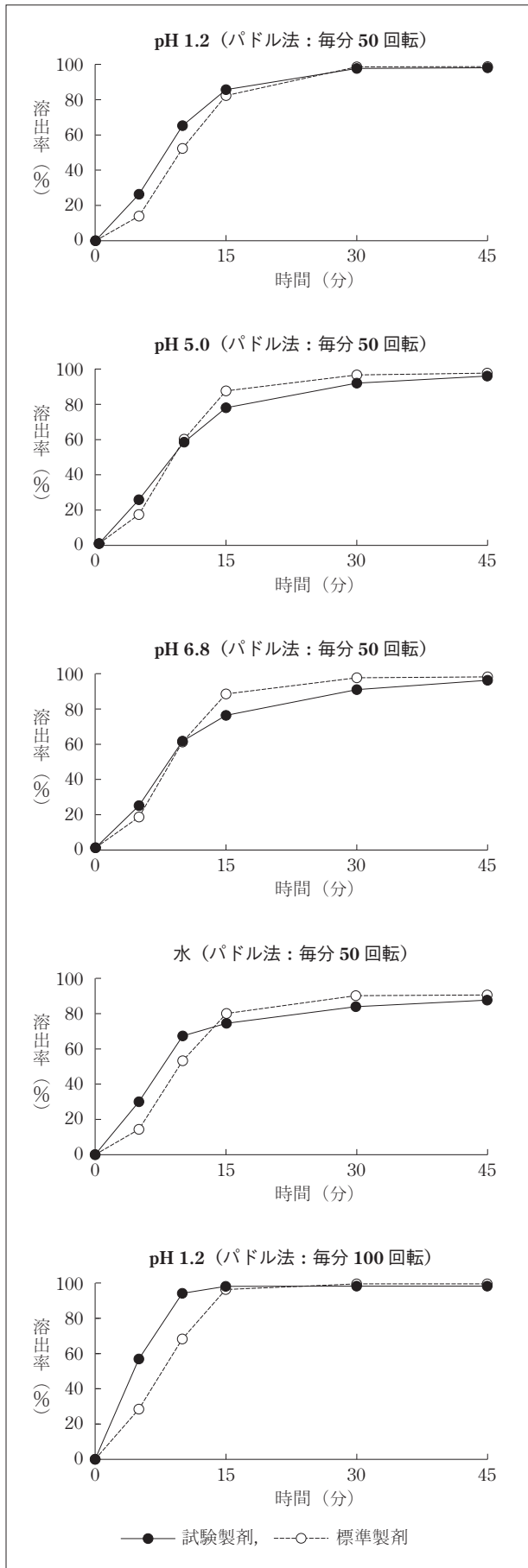


図1 250 mg 製剤 溶出試験結果

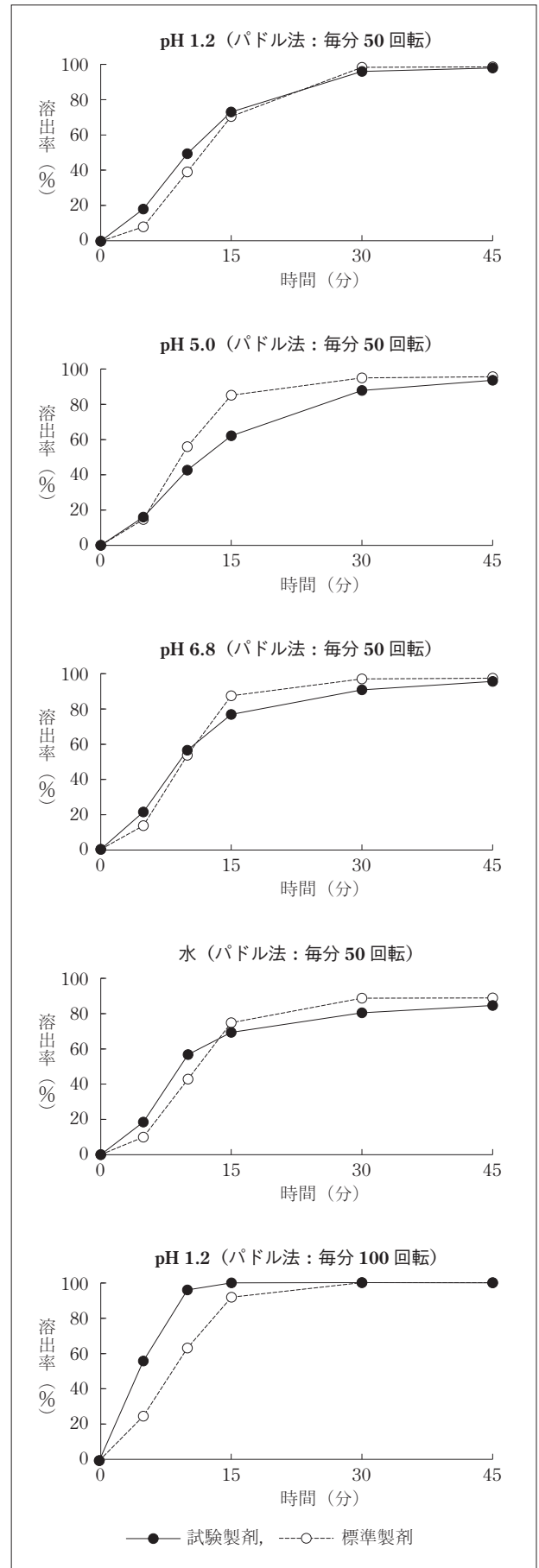


図2 500 mg 製剤 溶出試験結果

表2 治験デザイン

被験者群	第I期	休薬期間	第II期
A群, C群	試験製剤投与	5日間以上	標準製剤投与
B群, D群	標準製剤投与		試験製剤投与

ンとして500 mg)含有) (以下、「試験製剤」と略す)は、先発医薬品であるクラビット[®]錠250 mg (1錠中レボフロキサシン水和物256.2 mg (レボフロキサシンとして250 mg)含有)およびクラビット[®]錠500 mg (1錠中レボフロキサシン水和物512.5 mg (レボフロキサシンとして500 mg)含有) (以下、「標準製剤」と略す)と同一有効成分を同量含有する同一剤形の製剤である。

今回、レボフロキサシン錠250 mg「日医工」とクラビット[®]錠250 mg (以下、「250 mg製剤」と略す)、およびレボフロキサシン錠500 mg「日医工」とクラビット[®]錠500 mg (以下、「500 mg製剤」と略す)の生物学的同等性を検証するため「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」¹⁾ (以下、「同等性試験ガイドライン」と略す)に準じて、健康な成人男性を対象としたバイオアベイラビリティの比較による生物学的同等性試験を計画した。

250 mg製剤は、福井総合病院治験審査委員会の承認を得て、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (省令GCP) を遵守して国家公務員共済組合連合会横須賀共済病院分院にて実施した。

500 mg製剤は、医療法人社団快晴会 田奈整形外科・外科 治験審査委員会の承認を得て、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (省令GCP) を遵守して医療法人社団快晴会 北新横浜内科クリニックにて実施した。

I. 試験方法

1. 使用薬剤

表1に使用した治験薬を示した。

同等性試験ガイドラインに従い、試験製剤と標準製剤の溶出挙動の類似性を検証した結果、500 mg製剤のpH 5.0 (50 rpm)を除くすべての試験条件において判定基準に適合し、pH 5.0 (50 rpm)においては著しい差は認められなかった (図1および図2)。また、試験製剤の安定性を検証するため、「医薬品の製造 (輸入) 承認申請に際して添付すべき安

定性試験成績の取り扱いについて」²⁾に従い、加速条件下 (40°C, 相対湿度75%)における6ヵ月の安定性試験を実施したところ、品質に変化は認められなかった。

2. 被験者

本治験の目的と内容および安全性について十分説明し、被験者が内容をよく理解したことを確認した上で、本人の自由意思による当該治験参加の同意を事前に文書にて得た後、スクリーニング検査を実施し、治験責任医師によって治験参加に適格と判断された健康成人男性志願者を被験者とした。

250 mg製剤および500 mg製剤の各治験に参加した被験者数は、それぞれ20名 (うち250 mg製剤において1名中止)であった。また年齢は、20～39 (平均±標準偏差: 28.1±6.9)歳および20～34 (26.8±3.9)歳で、体重は53.5～72.9 (61.4±5.0) kgおよび54.0～75.4 (63.2±5.8) kgであった。

3. 治験デザインおよび投与方法

被験者を無作為に2群に割り付け、5日間以上の休薬期間において試験製剤ならびに標準製剤を投与する、2剤2期クロスオーバー法により実施した (表2)。10時間以上絶食後、試験製剤または標準製剤のいずれか1錠を、水150 mLとともに単回経口投与した。

4. 治験スケジュール

第I期および第II期ともに、表3に示す治験スケジュールに従って実施した。

5. 安全性の評価項目

安全性評価のため、表4に示す諸検査を実施した。

1) 治験薬投与前の健康状態

第I期治験薬投与前には、診察、臨床検査に加え、スクリーニング検査後の病気の有無、薬剤の使用等を治験責任 (分担) 医師による問診により確認した。また、第II期治験薬投与前には、診察、臨床検査に加え、休薬期間中の自覚症状の有無、薬剤の

表3 治験スケジュール

	経過時間 (hr)	薬剤投与	測定用採血	自覚症状 他覚所見	体温 脈拍 血圧	診察 心電図	臨床検査 (採血・ 採尿)	食事	
前日	入 所								
			○		○	○	○	○	
1日目	0	○		常 時 観 察					
	0.333		○						
	0.667		○						
	1		○						
	1.333		○						
	1.75		○						
	2.25		○						
	3		○						
	4								○
	6		○						
	10								○
	12				○				
2日目	24		○		○	○	○		
退 所									

表4 観察・検査項目

医師の診察	既往歴*, 現病歴*, 自覚症状, 他覚所見
生理学的検査	体温, 脈拍数, 血圧, 心電図
血液学的検査	白血球数, 赤血球数, ヘマトクリット値, 血色素量, 血小板数, 白血球分画
生化学的検査	TP, A/G, ALB, T-Bil, D-Bil, TG, AST, ALT, ALP, LDH, γ -GTP, T-Cho, BUN, Crea, CK, Na, K, Cl, Glu
尿検査	尿蛋白定性, 尿糖定性, 尿ウロビリノーゲン定性, 尿ビリルビン定性, 尿pH, 尿ケトン体定性, 尿潜血定性
その他*	HBs 抗原, HCV 抗体, 梅毒血清反応, HIV 抗原・抗体

* : スクリーニング検査時のみ実施

使用等を確認した。

2) 自覚症状および他覚所見

治験薬投与後から諸検査終了までの間、治験責任(分担)医師による診察および聴取により確認した。加えて、自覚症状においては、第Ⅱ期諸検査終了1週間までの間、被験者による治験責任(分担)医師への報告により確認した。

3) 生理学的検査

治験薬投与前、治験薬投与後24時間目に体温、

脈拍、血圧の測定および心電図検査を実施した。また、必要に応じて追加検査を実施した。

4) 臨床検査

治験薬投与前、治験薬投与後24時間目に、血液学的検査、生化学的検査および尿検査を実施した。また、必要に応じて追加検査を実施した。

6. 血漿中濃度の測定

1) 測定対象および測定方法

レボフロキサシンを測定対象とし、分析法バリ

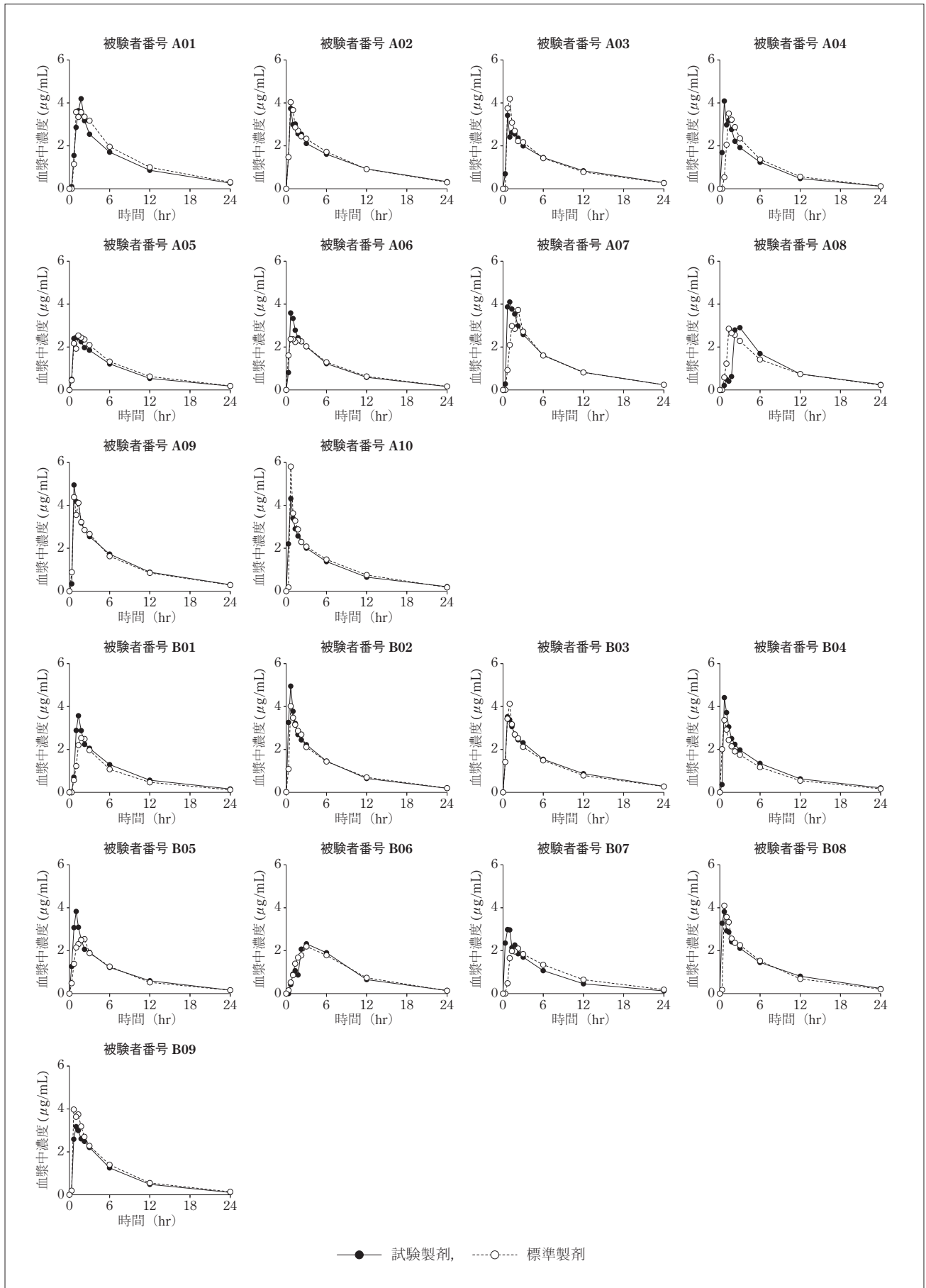


図3 個々の被験者の血漿中レボフロキサシン濃度推移 (250 mg 製剤)

表5 各採血時間における平均血漿中レボフロキサシン濃度 (250 mg 製剤)

採血時間 (hr)	0	0.333	0.667	1	1.333	1.75	2.25	3	6	12	24
試験製剤 投与群	0	1.06 ± 1.07	3.09 ± 1.44	2.99 ± 0.95	2.84 ± 0.88	2.53 ± 0.78	2.40 ± 0.34	2.17 ± 0.30	1.44 ± 0.22	0.69 ± 0.15	0.21 ± 0.07
標準製剤 投与群	0	0.53 ± 0.67	2.50 ± 1.70	2.73 ± 1.07	2.87 ± 0.67	2.67 ± 0.46	2.53 ± 0.46	2.23 ± 0.33	1.46 ± 0.21	0.70 ± 0.14	0.20 ± 0.06

($\mu\text{g/mL}$, 平均 \pm 標準偏差, $n = 19$)

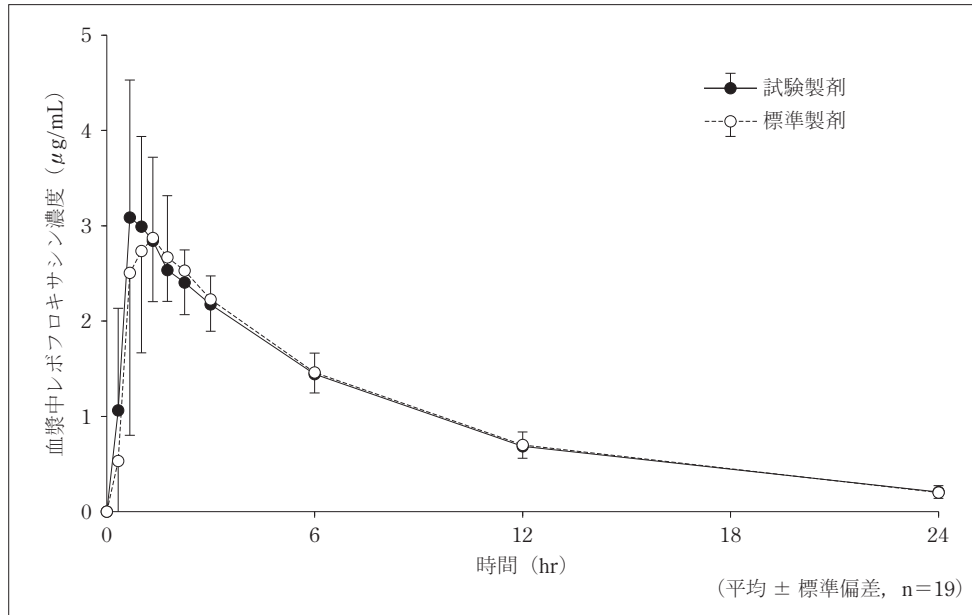


図4 平均血漿中レボフロキサシン濃度 (250 mg 製剤)

表6 薬物動態パラメータ (250 mg 製剤)

パラメータ	試験製剤	標準製剤
C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	3.70 ± 0.73	3.47 ± 0.95
AUC_t ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	24.09 ± 3.38	24.07 ± 3.70
AUC_{∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	26.08 ± 4.11	25.95 ± 4.32
t_{\max} (hr)	1.07 ± 0.74	1.25 ± 0.72
$t_{1/2}$ (hr)	6.43 ± 0.80	6.30 ± 0.74
MRT (hr)	6.76 ± 0.55	6.85 ± 0.41

(平均 \pm 標準偏差, $n = 19$)

レーションで保証された定量法 (LC/MS/MS 法) により実施した。なお, 当該定量法の定量下限は $0.05 \mu\text{g/mL}$ であり, 定量下限未満を N.D. とした。

2) 採血時間および採血方法

治験薬投与前, 投与 0.333 (20 分), 0.667 (40 分), 1, 1.333 (80 分), 1.75 (105 分), 2.25 (135 分), 3, 6, 12 および 24 時間 (計 11 時点) とし, ヘパリンナトリウム入り真空採血管を用い, 前腕静脈より採血した。採取した血液はただちに冷却遠心

分離後, 血漿をサンプル管に分取し, 測定時まで凍結保存した。

7. 解析方法

薬物動態パラメータとして, 最高血漿中濃度 (C_{\max}), 血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_t , AUC_{∞}), 最高血漿中濃度到達時間 (t_{\max}), 消失半減期 ($t_{1/2}$) および平均滞留時間 (MRT) を算出した。各パラメータにつき, 基本統計量 (平均値, 標準偏差) を求めた。なお, N.D. は “濃度 0” とし

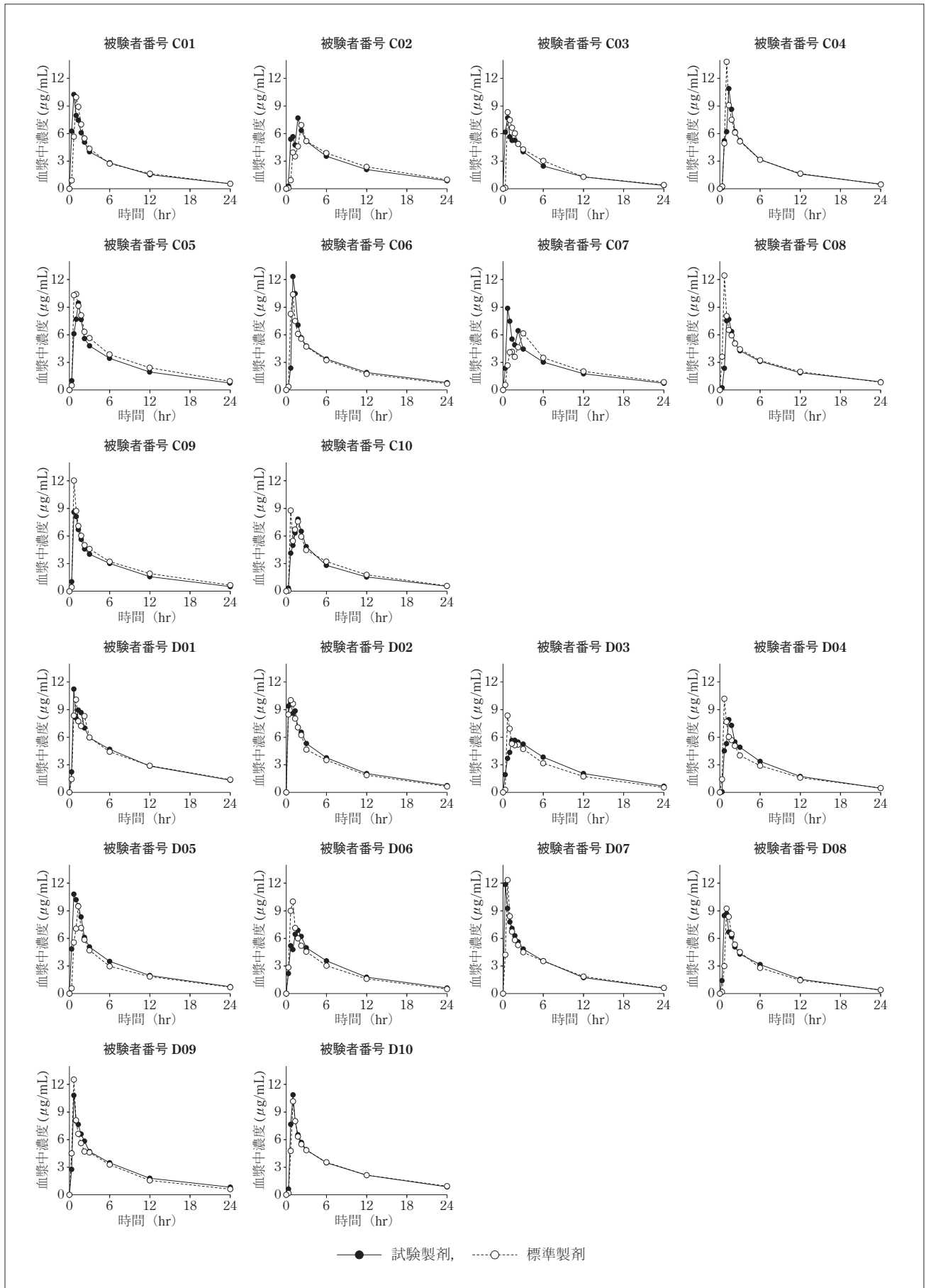


図5 個々の被験者の血漿中レボフロキサシン濃度推移 (500 mg 製剤)

表7 各採血時間における平均血漿中レボフロキサシン濃度 (500 mg 製剤)

採血時間 (hr)	0	0.333	0.667	1	1.333	1.75	2.25	3	6	12	24
試験製剤 投与群	0	2.77 ± 3.30	7.12 ± 2.88	7.52 ± 2.09	7.57 ± 1.72	6.83 ± 1.08	5.78 ± 0.64	4.79 ± 0.49	3.36 ± 0.46	1.84 ± 0.33	0.68 ± 0.22
標準製剤 投与群	0	1.55 ± 2.17	7.93 ± 3.45	8.48 ± 2.33	7.14 ± 1.59	6.25 ± 1.08	5.63 ± 0.86	4.80 ± 0.55	3.31 ± 0.41	1.87 ± 0.37	0.69 ± 0.24

($\mu\text{g/mL}$, 平均 \pm 標準偏差, $n = 20$)

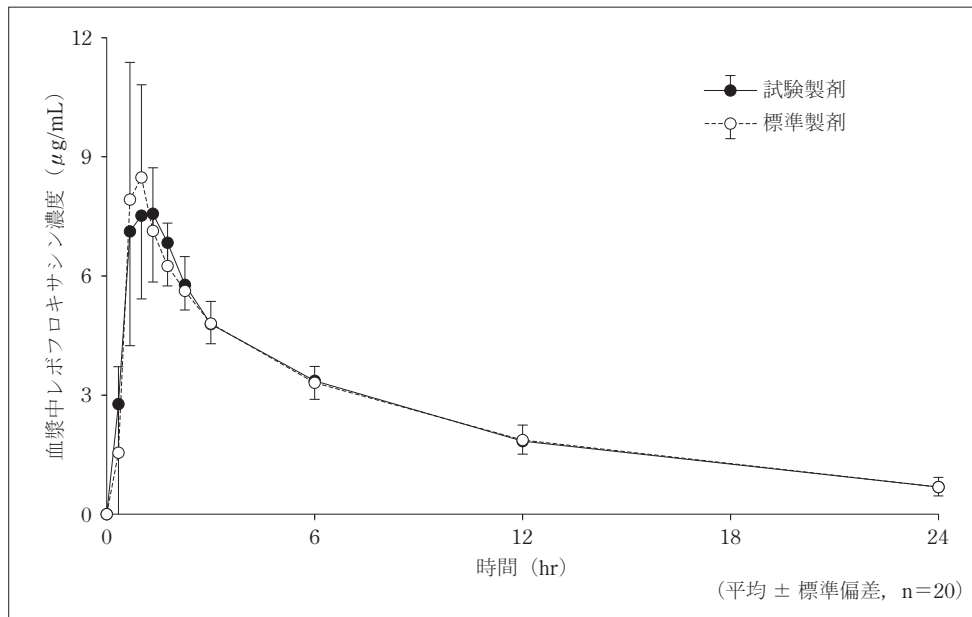


図6 平均血漿中レボフロキサシン濃度推移 (500 mg 製剤)

表8 薬物動態パラメータ (500 mg 製剤)

パラメータ	試験製剤	標準製剤
C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	9.29 \pm 1.81	10.08 \pm 1.90
AUC_t ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	60.13 \pm 8.14	59.89 \pm 7.92
AUC_{∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	68.17 \pm 11.34	68.09 \pm 11.99
t_{\max} (hr)	1.05 \pm 0.46	1.03 \pm 0.59
$t_{1/2}$ (hr)	7.84 \pm 1.16	7.88 \pm 1.23
MRT (hr)	7.23 \pm 0.49	7.27 \pm 0.59

(平均 \pm 標準偏差, $n = 20$)

て計算した。また、薬物動態パラメータの算出および解析には Excel (マイクロソフト(株)) および BESTS (株) CAC エクシケア) を用いた。

8. 生物学的同等性の判定

同等性試験ガイドラインに従い、試験製剤と標準製剤の C_{\max} および AUC_t の対数変換値の平均値の差の 90% 信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあるとき両製剤は生物学的に同等と判定することとした。また、分散分析における薬剤間の検定結果

(有意水準 $\alpha = 0.05$) が同等性を支持するものであるかを検討した。

II. 結果および考察

1. 血漿中レボフロキサシン濃度推移

1) 250 mg 製剤

治験に組み入れた 20 例のうち、中止した 1 例を除く 19 例を解析に用いた。

個々の被験者の血漿中レボフロキサシン濃度推移

表9 対数変換値の平均値の差と平均値の差の90%信頼区間

	評価項目	対数変換値の 平均値の差	対数変換値の 平均値の差の90%信頼区間
250 mg 製剤	C _{max}	log(1.087)	log(0.996) ~ log(1.188)
	AUC _t	log(1.004)	log(0.973) ~ log(1.036)
500 mg 製剤	C _{max}	log(0.920)	log(0.845) ~ log(1.003)
	AUC _t	log(1.004)	log(0.982) ~ log(1.026)

を図3に、各採血時間における平均血漿中レボフロキサシン濃度を表5に、平均血漿中レボフロキサシン濃度推移を図4に、薬物動態パラメータを表6に示した。

試験製剤の血漿中レボフロキサシン濃度は、投与1.07±0.74時間後にC_{max} 3.70±0.73 μg/mLに達した。標準製剤においては、投与1.25±0.72時間後にC_{max} 3.47±0.95 μg/mLに達した。また、AUC_tは試験製剤が24.09±3.38 μg・hr/mL、標準製剤が24.07±3.70 μg・hr/mLとなり、AUC_t/AUC_∞はそれぞれ92.6±2.2%および92.9±1.9%を示した。

2) 500 mg 製剤

治験に組み入れた20例すべてを解析に用いた。

個々の被験者の血漿中レボフロキサシン濃度推移を図5に、各採血時間における平均血漿中レボフロキサシン濃度を表7に、平均血漿中レボフロキサシン濃度推移を図6に、薬物動態パラメータを表8に示した。

試験製剤の血漿中レボフロキサシン濃度は、投与1.05±0.46時間後にC_{max} 9.29±1.81 μg/mLに達した。標準製剤においては、投与1.03±0.59時間後にC_{max} 10.08±1.90 μg/mLに達した。また、AUC_tは試験製剤が60.13±8.14 μg・hr/mL、標準製剤が59.89±7.92 μg・hr/mLとなり、AUC_t/AUC_∞はそれぞれ88.6±3.6%および88.5±3.9%を示した。

2. 生物学的同等性の評価

解析結果を表9に示した。

250 mg 製剤および500 mg 製剤において、試験製剤と標準製剤のC_{max} およびAUC_tの対数変換値の平均値の差の90%信頼区間はlog(0.80) ~ log(1.25)の範囲内であり、生物学的同等性の基準を満たしていた。また、分散分析の結果、薬剤間に有意水準α=0.05で有意差は認められず、生物学的同

等性を支持するものであった。

3. 安全性の評価

1) 250 mg 製剤

治験薬投与された20例中1例に3件の有害事象を認めたが、いずれも治験薬との関連が否定された。いずれの有害事象も、軽度で回復を確認しており、安全性に特に問題はなかった。

2) 500 mg 製剤

治験薬投与された20例全例に有害事象は認められなかった。

結 論

レボフロキサシン錠250 mg「日医工」とクラビット®錠250 mg およびレボフロキサシン錠500 mg「日医工」とクラビット®錠500 mg との生物学的同等性を検証した。その結果、250 mg 製剤および500 mg 製剤のC_{max} およびAUC_tの対数変換値の平均値の差の90%信頼区間は同等性試験ガイドラインの判定基準を満たしていた。

したがって、日医工(株)製レボフロキサシン錠250 mg「日医工」と第一三共(株)製クラビット®錠250 mg、および日医工(株)製レボフロキサシン錠500 mg「日医工」と第一三共(株)製クラビット®錠500 mg は生物学的に同等であると判断された。また、治験薬に起因すると思われる重篤な副作用は認められず、安全性に問題はないと考えられた。

文 献

- 1) 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(薬食審査発第0229第10号平成24年2月29日)
- 2) 医薬品の製造(輸入)承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取り扱いについて(薬審第43号平成3年2月15日)