

医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）

2020.08.18 初版

有効成分	レボフロキサシン水和物		
品目名（製造販売業者） 【後発医薬品】	1	レボフロキサシン点眼液0.5%「FFP」	富士フイルムファーマ
	2	レボフロキサシン点眼液0.5%「JG」	日本ジェネリック
	3	レボフロキサシン点眼液0.5%「TOA」	東亜薬品
	4	レボフロキサシン点眼液0.5%「TS」	テイカ製薬
	5	レボフロキサシン点眼液0.5%「YD」	陽進堂
	6	レボフロキサシン点眼液0.5%「オーハラ」	大原薬品工業
	7	レボフロキサシン点眼液0.5%「科研」	ダイト
	8	レボフロキサシン点眼液0.5%「キッセイ」	キッセイ薬品工業
	9	レボフロキサシン点眼液0.5%「杏林」	キョーリンリメディオ
	10	レボフロキサシン点眼液0.5%「タカタ」	高田製薬
	11	レボフロキサシン点眼液0.5%「日医工」	日医工
	12	レボフロキサシン点眼液0.5%「日新」	日新製薬（山形）
	13	レボフロキサシン点眼液0.5%「日点」	日本点眼薬研究所
	14	レボフロキサシン点眼液0.5%「わかもと」	わかもと製薬
	15	レボフロキサシン点眼液0.5%「TYK」	武田テバ薬品
	16	レボフロキサシン点眼液0.5%「ファイザー」	ファイザー
	17	レボフロキサシン点眼液0.5%「KOG」	興和
	18	レボフロキサシン点眼液0.5%「ニプロ」	ニプロ
	19	レボフロキサシン点眼液1.5%「FFP」	富士フイルムファーマ
	20	レボフロキサシン点眼液1.5%「KOG」	興和
	21	レボフロキサシン点眼液1.5%「TS」	テイカ製薬
	22	レボフロキサシン点眼液1.5%「YD」	陽進堂
	23	レボフロキサシン点眼液1.5%「アメル」	共和薬品工業
	24	レボフロキサシン点眼液1.5%「オーハラ」	大原薬品工業
	25	レボフロキサシン点眼液1.5%「科研」	ダイト
	26	レボフロキサシン点眼液1.5%「杏林」	キョーリンリメディオ
	27	レボフロキサシン点眼液1.5%「タカタ」	高田製薬
	28	レボフロキサシン点眼液1.5%「テバ」	武田テバ薬品
	29	レボフロキサシン点眼液1.5%「日新」	日新製薬（山形）
	30	レボフロキサシン点眼液1.5%「ファイザー」	ファイザー
	31	レボフロキサシン点眼液1.5%「JG」	日本ジェネリック
	32	レボフロキサシン点眼液1.5%「TOA」	東亜薬品

	33	レボフロキサシン点眼液 1. 5% 「キッセイ」	キッセイ薬品工業														
	34	レボフロキサシン点眼液 1. 5% 「日点」	日本点眼薬研究所														
	35	レボフロキサシン点眼液 1. 5% 「ニプロ」	ニプロ														
	36	レボフロキサシン点眼液 1. 5% 「わかもと」	わかもと製薬														
	37	レボフロキサシン点眼液 1. 5% 「日医工」	日医工														
品目名 (製造販売業者) 【先発医薬品】	①	クラビット点眼液 0. 5%	参天製薬														
	②	クラビット点眼液 1. 5%	参天製薬														
効能・効果	http://www.bbdb.jp																
用法・用量	http://www.bbdb.jp																
添加物	http://www.bbdb.jp																
解離定数 ^{1) 2)}	pKa ₁ : 5.5 (カルボキシル基) pKa ₂ : 8.0 (ピペラジンの4位の窒素) (測定法 : 電位差滴定法)																
溶解度 ^{1) 2)}	<p>水 4.0×10mL (本品 1g を溶解するのに要する溶媒量)、やや溶けにくい (日局の溶解性表現)。(測定温度 : 20℃)</p> <p>各種 pH の水溶液に対する溶解度 pH7~8 付近で最も小さく (約 24mg/mL)、pH8 以上および pH7 以下で増大し、pH2 以下で減少する。</p> <p>(mg/mL)</p> <p>溶解度</p> <p>pH (測定温度25℃)</p>																
原薬の安定性 ^{1) 2)}	水	<table border="1"> <thead> <tr> <th>試験</th> <th>保存条件</th> <th>保存期間</th> <th>保存形態</th> <th>結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>苛酷試験 水溶液状態</td> <td>40℃</td> <td>30日</td> <td>無色共栓三角フラスコ (水溶液)</td> <td>変化なし</td> </tr> </tbody> </table>	試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	苛酷試験 水溶液状態	40℃	30日	無色共栓三角フラスコ (水溶液)	変化なし					
	試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果												
苛酷試験 水溶液状態	40℃	30日	無色共栓三角フラスコ (水溶液)	変化なし													
液性 (pH)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>試験</th> <th>保存条件</th> <th>保存期間</th> <th>保存形態</th> <th colspan="2">結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">苛酷試験 水溶液状態</td> <td rowspan="3">40℃</td> <td rowspan="3">14日</td> <td rowspan="3">無色共栓三角フラスコ (緩衝溶液)</td> <td>pH1</td> <td>脱炭酸体生成 (0.04~0.05%)</td> </tr> <tr> <td>pH5</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>pH9</td> <td>N-オキサイド生成 (0.02~0.03%)</td> </tr> </tbody> </table>	試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果		苛酷試験 水溶液状態	40℃	14日	無色共栓三角フラスコ (緩衝溶液)	pH1	脱炭酸体生成 (0.04~0.05%)	pH5	変化なし	pH9	N-オキサイド生成 (0.02~0.03%)
試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果													
苛酷試験 水溶液状態	40℃	14日	無色共栓三角フラスコ (緩衝溶液)	pH1	脱炭酸体生成 (0.04~0.05%)												
				pH5	変化なし												
				pH9	N-オキサイド生成 (0.02~0.03%)												

	光	試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
		苛酷試験	粉末状態	室内散光(500 lx) 室温	6ヵ月	無色透明ガラス瓶 密栓	表面が暗淡黄白色に着色
				日照灯(2500 lx) 室温	10日	シャーレ、開放	表面が暗淡黄白色に着色
		苛酷試験	水溶液 状態	室内散光(500 lx) 室温	3日	無色共栓三角フラスコ (水溶液)	光分解物生成 ジホルミル体(1.6%) 脱メチル体(0.3%) ジアミン体(0.3%) N-オキサイド(0.1%)
	その他	試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
		長期保存試験		室温	36ヵ月	褐色ガラス瓶 密栓	変化なし
		加速試験		40℃、75%RH	6ヵ月	ポリエチレン袋	変化なし
		苛酷試験	粉末状態	50℃	60日	無色透明ガラス瓶 密栓	変化なし
				25℃、75%RH	30日	シャーレ、開放	変化なし
				30℃、92%RH	60日	ポリエチレン袋	変化なし
膜透過性	なし						
BCS・Biowaiver option	なし						
薬効分類	131 眼科用剤						
規格単位	0.5% 1mL 1.5% 1mL						

【記載データ一覧】

	品目名	製造販売業者	BE	品質 再評価	純度	検査
1	レボフロキサシン点眼液0.5%「FFP」	富士フィルムファーマ	○+	記載対象外		○
2	レボフロキサシン点眼液0.5%「JG」	日本ジェネリック	○+			○
3	レボフロキサシン点眼液0.5%「TOA」	東亜薬品	○+			○
4	レボフロキサシン点眼液0.5%「TS」	テイカ製薬	○+			○
5	レボフロキサシン点眼液0.5%「YD」	陽進堂	○+			○
6	レボフロキサシン点眼液0.5%「オーハラ」	大原薬品工業	○+			○
7	レボフロキサシン点眼液0.5%「科研」	ダイト	○+			○
8	レボフロキサシン点眼液0.5%「キッセイ」	キッセイ薬品工業	○+			○
9	レボフロキサシン点眼液0.5%「杏林」	キョーリンリメディオ	○+			○
10	レボフロキサシン点眼液0.5%「タカタ」	高田製薬	○+			○
11	レボフロキサシン点眼液0.5%「日医工」	日医工	○+			○
12	レボフロキサシン点眼液0.5%「日新」	日新製薬（山形）	○+			○
13	レボフロキサシン点眼液0.5%「日点」	日本点眼薬研究所	○+			○
14	レボフロキサシン点眼液0.5%「わかもと」	わかもと製薬	○+			○
15	レボフロキサシン点眼液0.5%「TYK」	武田テバ薬品	○+			○
16	レボフロキサシン点眼液0.5%「ファイザー」	ファイザー	○+			○
17	レボフロキサシン点眼液0.5%「KOG」	興和	○+			○
18	レボフロキサシン点眼液0.5%「ニプロ」	ニプロ	○+			○
19	レボフロキサシン点眼液1.5%「FFP」	富士フィルムファーマ	○+			○
20	レボフロキサシン点眼液1.5%「KOG」	興和	○+			○
21	レボフロキサシン点眼液1.5%「TS」	テイカ製薬	○+			○
22	レボフロキサシン点眼液1.5%「YD」	陽進堂	○+			○
23	レボフロキサシン点眼液1.5%「アメル」	共和薬品工業	○+			○
24	レボフロキサシン点眼液1.5%「オーハラ」	大原薬品工業	○+			○
25	レボフロキサシン点眼液1.5%「科研」	ダイト	○+			○
26	レボフロキサシン点眼液1.5%「杏林」	キョーリンリメディオ	○+			○
27	レボフロキサシン点眼液1.5%「タカタ」	高田製薬	○+			○
28	レボフロキサシン点眼液1.5%「テバ」	武田テバ薬品	○+			○
29	レボフロキサシン点眼液1.5%「日新」	日新製薬（山形）	○+			○
30	レボフロキサシン点眼液1.5%「ファイザー」	ファイザー	○+			○
31	レボフロキサシン点眼液1.5%「JG」	日本ジェネリック	○+			○
32	レボフロキサシン点眼液1.5%「TOA」	東亜薬品	○+			○
33	レボフロキサシン点眼液1.5%「キッセイ」	キッセイ薬品工業	○+			○
34	レボフロキサシン点眼液1.5%「日点」	日本点眼薬研究所	○+			○
35	レボフロキサシン点眼液1.5%「ニプロ」	ニプロ	○+			○

36	レボフロキサシン点眼液 1.5%「わかもと」	わかもと製薬	○+			○
37	レボフロキサシン点眼液 1.5%「日医工」	日医工	○+			○

注)「BE」は、生物学的同等性 (BE) 試験結果を示し、○印がついているものは本情報集にデータを掲載している。○印の右に+印がついているものは動物試験のデータ。【6~29 ページ】

注)「品質再評価」は品質再評価結果通知が発出されている品目を示す。品質再評価は、内用固形製剤の溶出性を溶出試験で確認したものであり、外用剤は検討対象外である。【30 ページ】

注)「純度」は、ジェネリック医薬品品質情報検討会での純度試験結果を示し、上記表中に番号の記載があるものは、試験を実施した品目である (上記表中の番号は、本情報集に掲載された純度試験結果中の番号と対応している)。全品目で空欄となっている場合は、純度試験未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該試験実施以降に承認された品目等である。【31 ページ】

注)「検査」は、後発医薬品品質確保対策事業検査結果を示し、上記表中に○印がついているものは検査を実施した品目である。全品目で空欄となっている場合は、検査未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該検査実施以降に承認された品目等である。【32 ページ】

注) 東亜薬品、テイカ製薬、キョーリンリメディオ、日新製薬 (山形)、わかもと製薬、ニプロ、富士フィルムファーマ、日本ジェネリック、陽進堂、大原薬品工業、ダイト、キッセイ薬品工業、高田製薬、武田テバ薬品、ファイザー、興和の点眼液 0.5% は、承認時又は承認申請事項一部変更時において他社と共同開発されたものである。キョーリンリメディオ、日新製薬 (山形)、東亜薬品、富士フィルムファーマ、興和、テイカ製薬、陽進堂、共和薬品工業、大原薬品工業、ダイト、高田製薬、武田テバ薬品、ファイザー、日本ジェネリック、キッセイ薬品工業、ニプロ、わかもとの点眼液 1.5% は、承認時又は承認申請事項一部変更時において他社と共同開発されたものである (医薬品審査管理課調査による)。

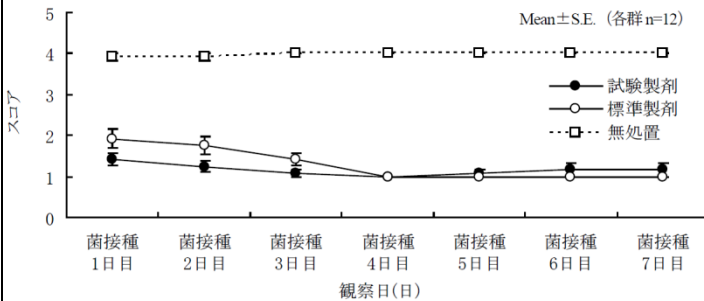
【生物学的同等性 (BE) 試験結果】

1 <参考>

レボフロキサシン点眼液 0.5% 「FFP」

実験的ウサギ緑膿菌角膜感染モデルに対する治癒効果

角膜所見評価スコア(秦野、中村らの評価基準による評価)



各観察日における比較

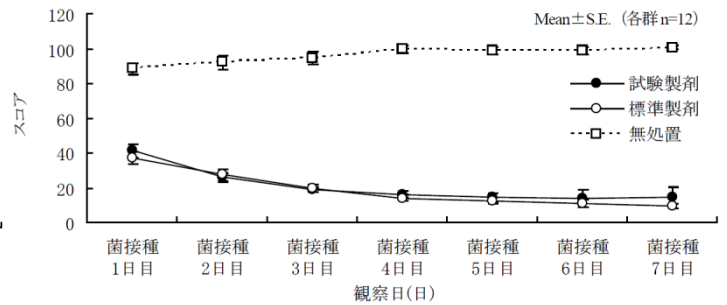
[Tukey Type Test (Non parametric Joint Type)]

無処置 vs 標準製剤 : $p < 0.01$,

無処置 vs 試験製剤 : $p < 0.01$,

標準製剤 vs 試験製剤 : n. s.

眼組織所見評価スコア (Draize 法による評価)



各観察日における比較

[Tukey Type Test (Non parametric Joint Type)]

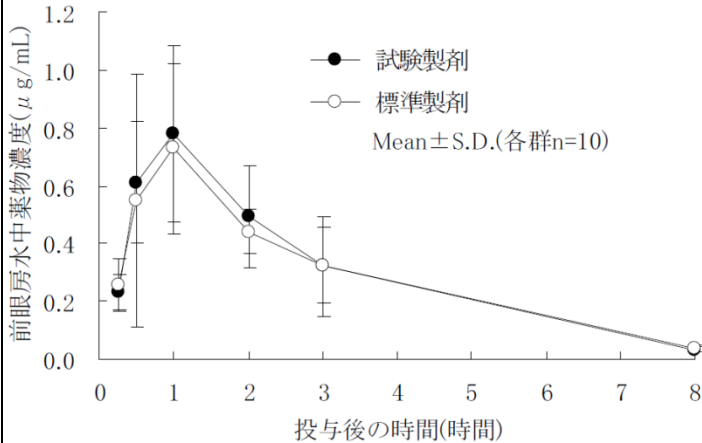
無処置 vs 標準製剤 : $p < 0.01$,

無処置 vs 試験製剤 : $p < 0.01$,

標準製剤 vs 試験製剤 : n. s.

ウサギ眼組織内濃度測定試験

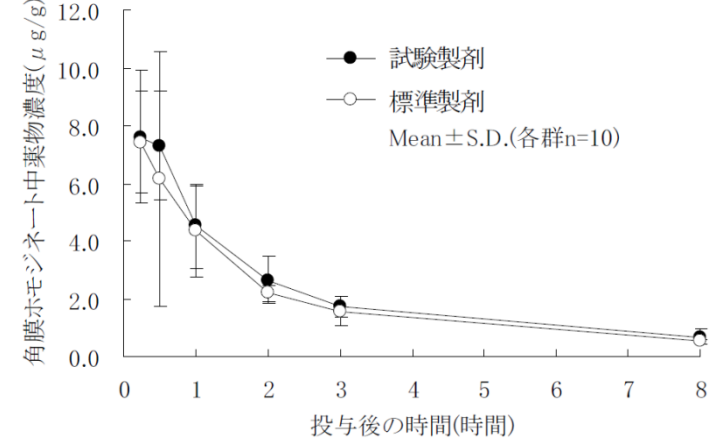
前眼房水中レボフロキサシン濃度推移



各測定時点における比較 [t 検定]

標準製剤 vs 試験製剤 : n. s.

角膜中レボフロキサシン濃度推移



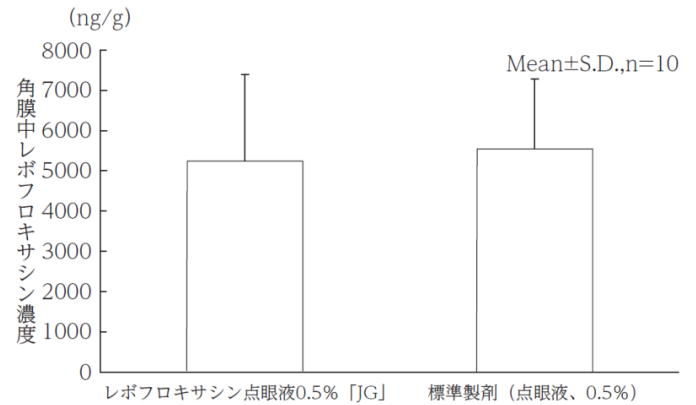
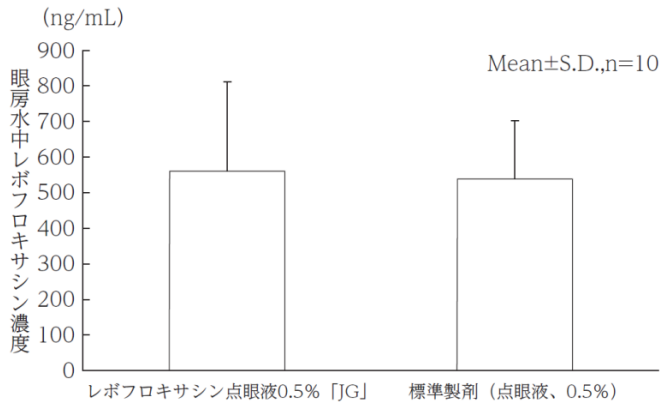
各測定時点における比較 [t 検定]

標準製剤 vs 試験製剤 : n. s.

(インタビューフォームより)

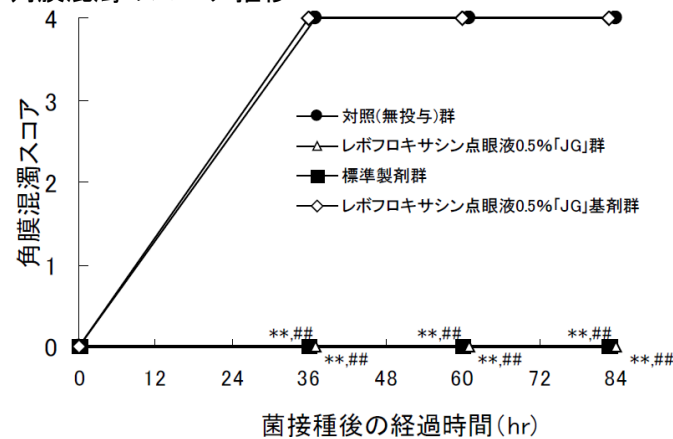
2 <参考>

ウサギを用いた眼組織内濃度



ウサギ緑膿菌角膜感染症モデルに対する効果

角膜混濁のスコア推移



角膜混濁のスコア基準

スコア	角膜混濁症状
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に及ぶ
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及ぶ

**p<0.01, vs 対照(無投与)群 (Steel-Dwass 型多重比較検定)

##p<0.01, vs レボフロキサシン点眼液 0.5%「JG」基剤群 (Steel-Dwass 型多重比較検定)

(Mean ± S. D., n=10)

(インタビューフォームより)

3 <参考>

ウサギにおける眼組織内移行

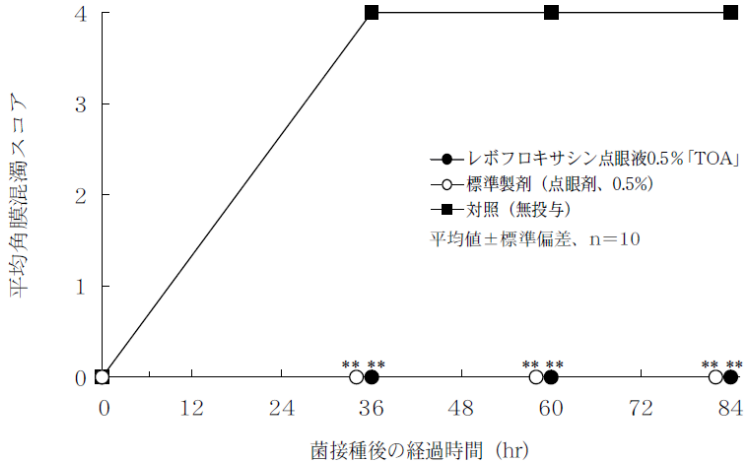
レボフロキサシン点眼液 0.5%「TOA」と標準製剤(点眼剤、0.5%)をウサギ結膜嚢内にそれぞれ点眼し、眼房水及び角膜中レボフロキサシン濃度を測定した。その結果、点眼 30 分後の両剤の眼房水中レボフロキサシン濃度及び角膜中レボフロキサシン濃度に有意な差は認められず、両剤の生物学的同等性が確認された。

	眼房水中 レボフロキサシン 濃度 (ng/mL)	角膜中 レボフロキサシン 濃度 (ng/g)
レボフロキサシン点眼液0.5% 「TOA」	561 ± 250	5240 ± 2150
標準製剤 (点眼剤、0.5%)	539 ± 164	5550 ± 1730

(平均値 ± 標準偏差, n=10)

ウサギ緑膿菌角膜感染症モデルに対する効果

実験的ウサギ緑膿菌角膜感染症モデルに対する効果

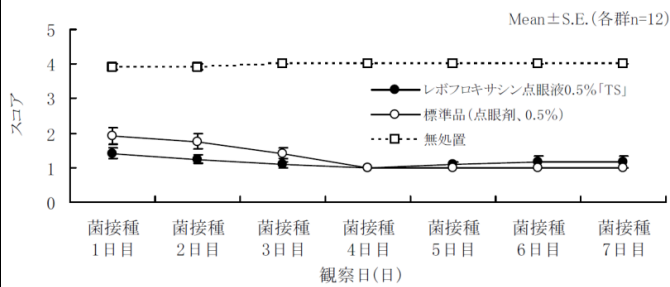


Steel-Dwass 型多重比較検定、
**p<0.01vs. 対照 (無投与)

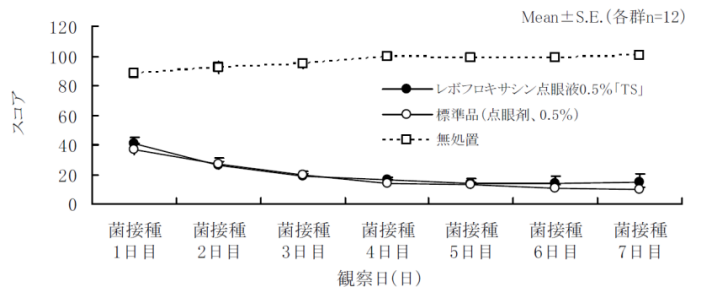
4 <参考>

実験的ウサギ緑膿菌角膜感染症モデルに対する治療効果

角膜所見評価スコア(秦野、中村らの評価基準による評価)

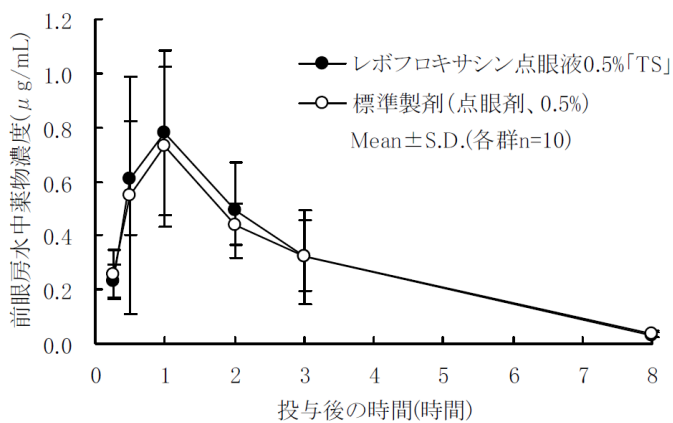


眼組織所見評価スコア(Draize 法による評価)

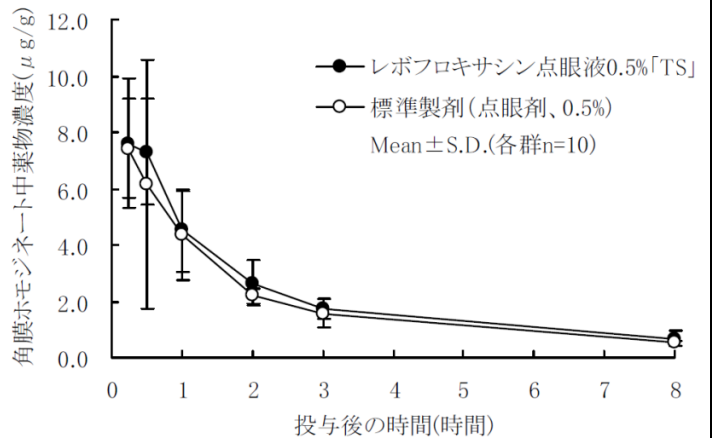


ウサギ眼組織内濃度測定試験

前眼房水中レボフロキサシン濃度推移



角膜中レボフロキサシン濃度推移



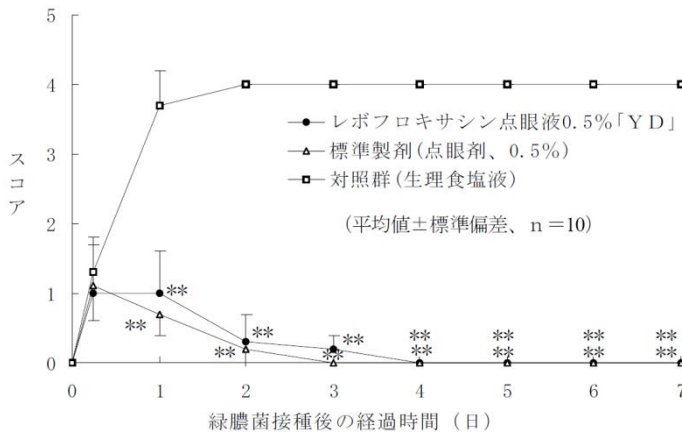
(インタビューフォームより)

5 <参考>

実験的緑膿菌角膜炎に対する治療効果

ウサギ

【角膜混濁のスコア推移】



角膜混濁の度合い(スコア)

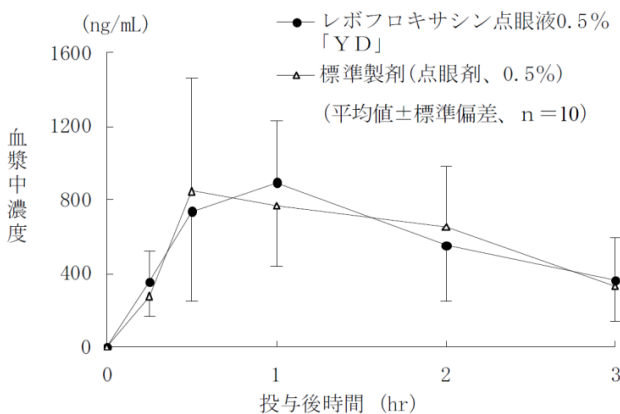
- 0 ……角膜混濁がない。
- 0.5 ……角膜混濁がない軽度の浮腫。
- 1 ……角膜混濁が直径 6mm より小さい。
- 2 ……角膜混濁が直径 6mm に及ぶ。
- 3 ……角膜混濁が直径 6mm より大きい。
- 4 ……角膜混濁が角膜全体に及ぶ。

** : p<0.01 対照群との間に Mann-Whitney の U 検定で有意差あり。

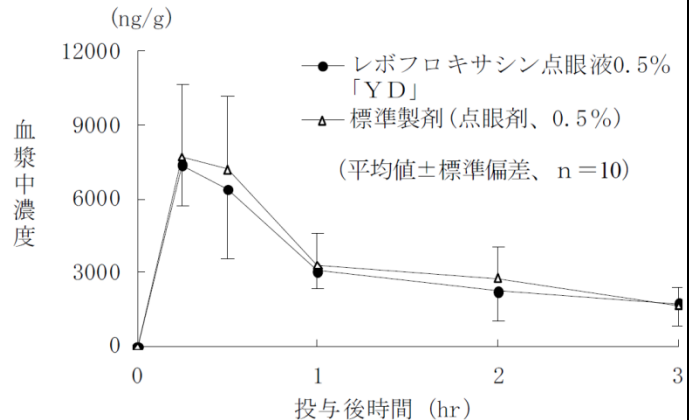
レボフロキサシン点眼液 0.5%「YD」群と標準製剤群の間に Mann-Whitney の U 検定で有意差なし。

ウサギにおける眼組織内薬物動態

【眼房水中レボフロキサシンの濃度推移】



【角膜中レボフロキサシンの濃度推移】



ウサギにおける角膜中レボフロキサシン濃度

レボフロキサシン点眼液 0.5%「YD」及び標準製剤(点眼剤、0.5%)をそれぞれ 50 μL(レボフロキサシン水和物として 0.25mg)をウサギに片眼ずつ点眼し、15 分後の角膜を採取した。採取した角膜のレボフロキサシン濃度について製剤間の差を統計学的に解析した。

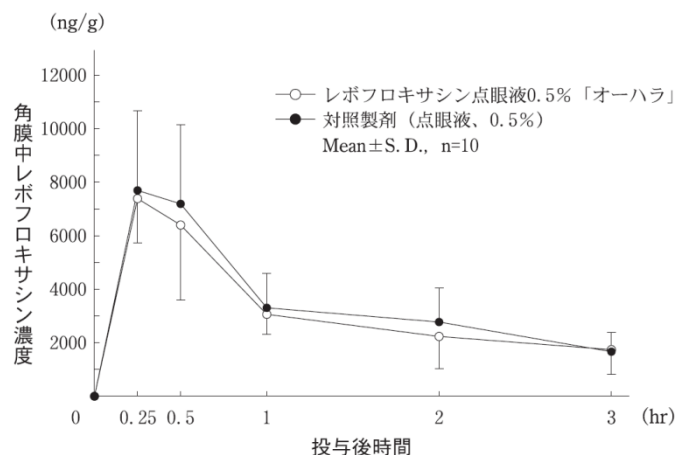
ウサギ 49 例から採取した角膜のレボフロキサシン濃度について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された。

(インタビューフォームより)

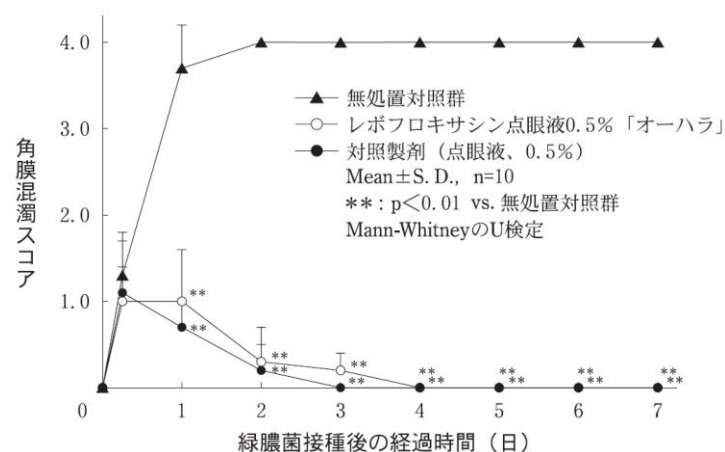
6 <参考>

動物における眼組織内移行（ウサギ）

角膜中レボフロキサシン濃度の推移



緑膿菌角膜感染症に対する治療効果（ウサギ）



角膜混濁スコア

- 0 : 角膜混濁がない。
- 0.5 : 角膜混濁がない軽度の浮腫。
- 1 : 角膜混濁が直径6mmより小さい。
- 2 : 角膜混濁が直径6mmに及ぶ。
- 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及ぶ。

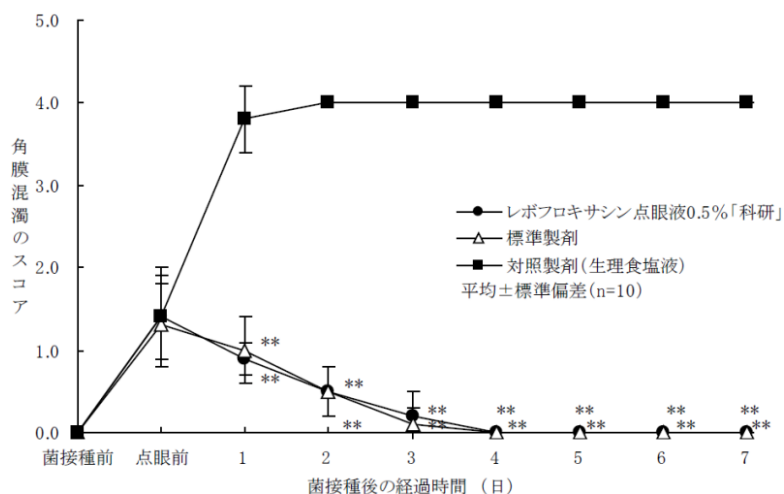
7 <参考>

ウサギ

薬力学的試験

実験的緑膿菌角膜感染症に対する治療効果

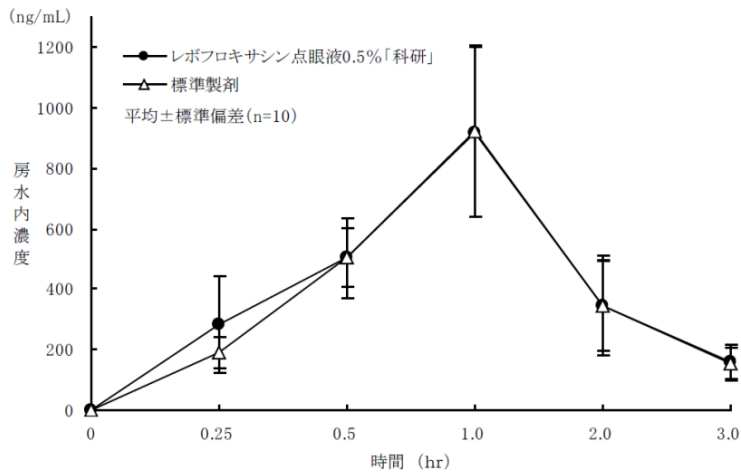
実験的緑膿菌角膜感染症に対するレボフロキサシン点眼液0.5%「科研」の治療効果（角膜混濁のスコア推移）



**P<0.01、対照群との間に Mann-Whitney のU検定で有意差あり
 試験製剤群と標準製剤群の間に Mann-Whitney のU検定で有意差なし

眼組織内薬物移行動態（ウサギ）

平均眼房水内レボフロキサシン水和物濃度推移



(インタビューフォームより)

8 <参考>

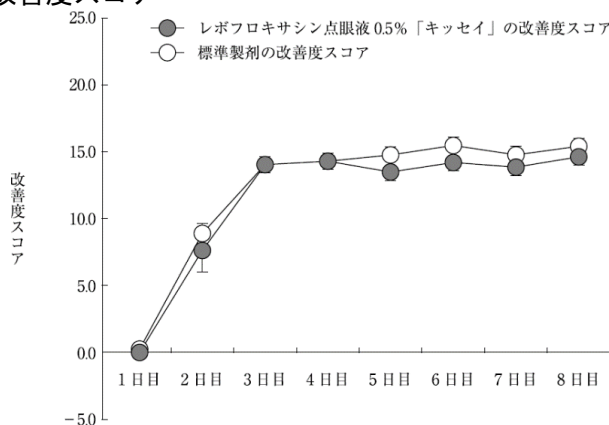
角膜緑膿菌感染モデルに対する治療効果（ウサギ）

緑膿菌液 (4.2×10^8 CFU/mL) を1眼につき $80 \mu\text{L}$ 接種して作製したウサギ角膜緑膿菌感染モデルに対し、レボフロキサシン点眼液 0.5% 「キッセイ」 または標準製剤 $50 \mu\text{L}$ を1日3回3日間（菌接種後 4、8、12、28、32、36、52、56 及び 60 時間）投与し、外眼部感染症状をスコア化して評価した。なお、スコア化は菌接種日を含め 8 日間 1 日 1 回行った。

ウサギ角膜緑膿菌感染モデルにおける感染症状の改善度スコアを指標とし、本剤及び標準製剤について得られた投与 4 日目の改善度スコアの平均値の差の 90% 信頼区間を求めた。その結果、平均値の差の 90% 信頼区間が標準製剤の平均値の $\pm 20\%$ の範囲内 ($-10.6 \sim 11.3\%$) であったことから、両剤の生物学的同等性が確認された。

ウサギ角膜緑膿菌感染モデルに対するレボフロキサシン点眼液 0.5% 「キッセイ」 及び標準製剤の治療効果

—改善度スコア—



各ポイントは、Mean \pm S.E. (n=10) で示した。

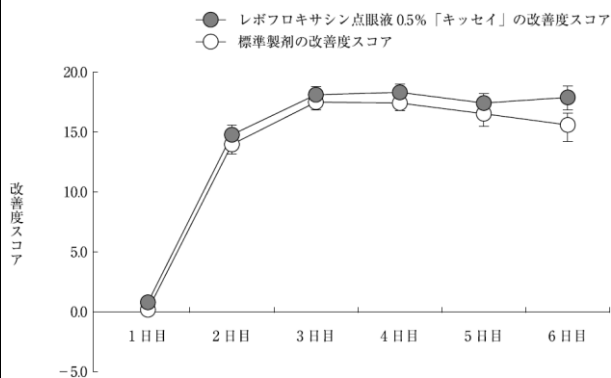
角膜黄色ブドウ球菌感染モデルに対する治療効果（ウサギ）

黄色ブドウ球菌液 (1.9×10^4 CFU/mL) $10 \mu\text{L}$ を角膜実質内に接種して作製したウサギ角膜黄色ブドウ球菌感染モデルに対し、レボフロキサシン点眼液 0.5% 「キッセイ」 または標準製剤 $50 \mu\text{L}$ を1日3回3日間（菌接種後 4、8、12、28、32、36、52、56、60 時間）投与し、外眼部感染症状をスコア化して評価した。なお、スコア化は菌接種日を含め 6 日間 1 日 1 回行った。

ウサギ角膜黄色ブドウ球菌感染モデルにおける感染症状の改善度スコアを指標とし、本剤及び標準製剤について得られた投与3日目の改善度スコアの平均値の差の90%信頼区間を求めた。その結果、平均値の差の90%信頼区間が標準製剤の平均値の±20%の範囲内（-6.9~13.1%）であったことから、両剤の生物学的同等性が確認された。

ウサギ角膜黄色ブドウ球菌感染モデルに対するレボフロキサシン点眼液0.5%「キッセイ」及び標準製剤の治療効果

—改善度スコア—

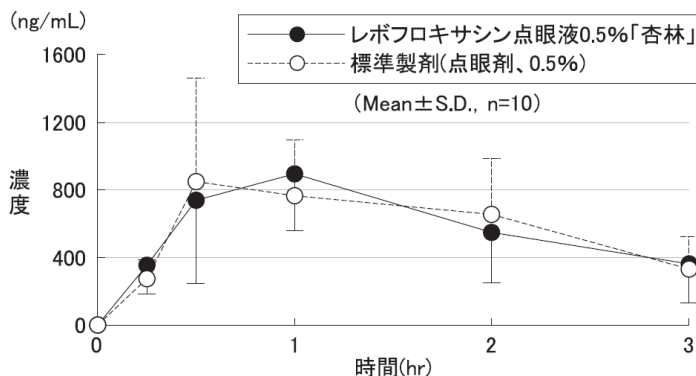


各ポイントは、Mean±S.E. (n=10) で示した。

房水中濃度

白色ウサギにレボフロキサシン点眼液0.5%「キッセイ」又は標準製剤を30μL/眼単回点眼した場合のTmax（1時間）における房水中レボフロキサシン濃度（Cmax）

(Mean±S.D., n=33)



両製剤のTmax（1時間）における房水中レボフロキサシン濃度（Cmax）を対数変換した値の平均値の差より、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

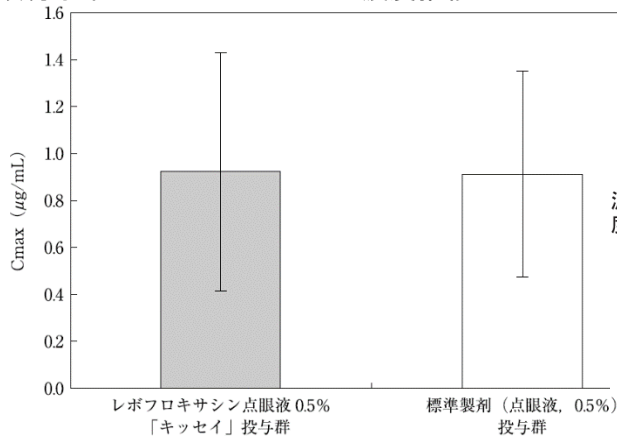
判定項目	平均値の差
結果	Log(0.973)
判定基準	Log(0.90) ~ log(1.11)

(インタビューフォームより)

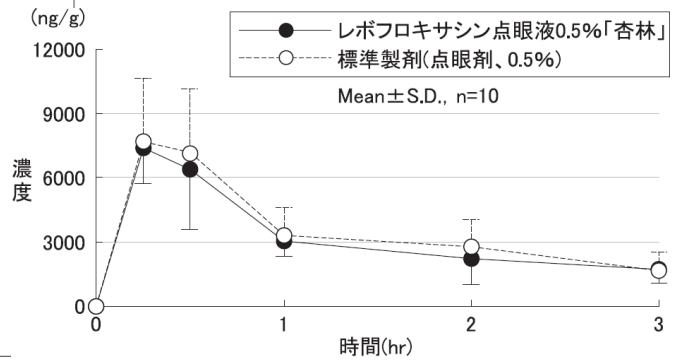
9 <参考>

ウサギにおける眼組織内薬物動態

眼房水中のレボフロキサシン濃度推移



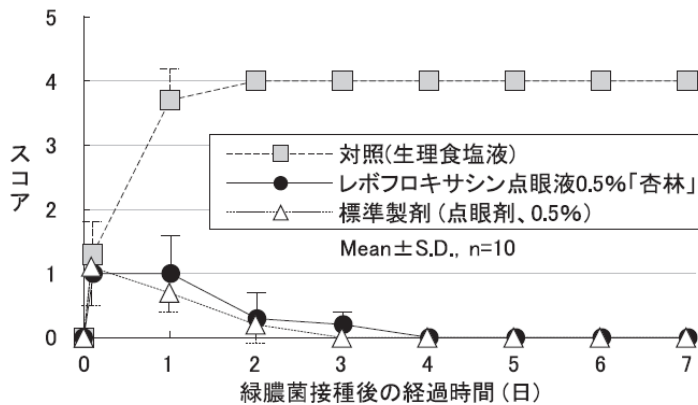
角膜中のレボフロキサシン濃度推移



ウサギにおける角膜中の濃度の分散分析 (n=49)

レボフロキサシン点眼液 0.5% 「杏林」 及び標準製剤 (点眼剤、0.5%) 50 μ L をそれぞれウサギに片眼ずつ点眼し、最高角膜中濃度を示す 15 分後の角膜を採取した。採取した角膜のレボフロキサシン濃度について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

実験的緑膿菌角膜感染症に対する治療効果



10 <参考>

レボフロキサシン点眼液 0.5% 「タカタ」

眼組織内薬物動態 (ウサギ)

本剤と標準製剤 (点眼剤、0.5%) をウサギにそれぞれ 50 μ L (レボフロキサシン水和物として 0.25mg) を単回点眼し、点眼後経時的に眼房水及び角膜を採取した。HPLC により測定した眼房水中及び角膜中レボフロキサシン濃度はすべての採取時間において有意差は認められなかった。

角膜中レボフロキサシン濃度 (ウサギ) (n=49)

本剤と標準製剤 (点眼剤、0.5%) をウサギの片眼ずつにそれぞれ 50 μ L (レボフロキサシン水和物として 0.25mg) を点眼し、最高角膜中濃度となる 15 分後に角膜を採取した。HPLC により測定した角膜中レボフロキサシン濃度は次のとおりであり、統計解析にて 90% 信頼区間を求めた結果、角膜中レボフロキサシン濃度の対数値の平均値の差は $\log 0.8 \sim \log 1.25$ の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された。

緑膿菌角膜感染症に対する治療効果

緑膿菌を接種したウサギに対して、本剤と標準製剤 (点眼剤、0.5%) を 50 μ L (レボフロキサシンとして 0.25mg) 1 日 6 回、3 日間点眼し緑膿菌角膜感染症に対する治療効果を比較検討した。本剤及び標準製剤による角膜の混濁抑制及び緑膿菌に対する抗菌効果に有意な差が認められず、生物学的同等性が確認された。

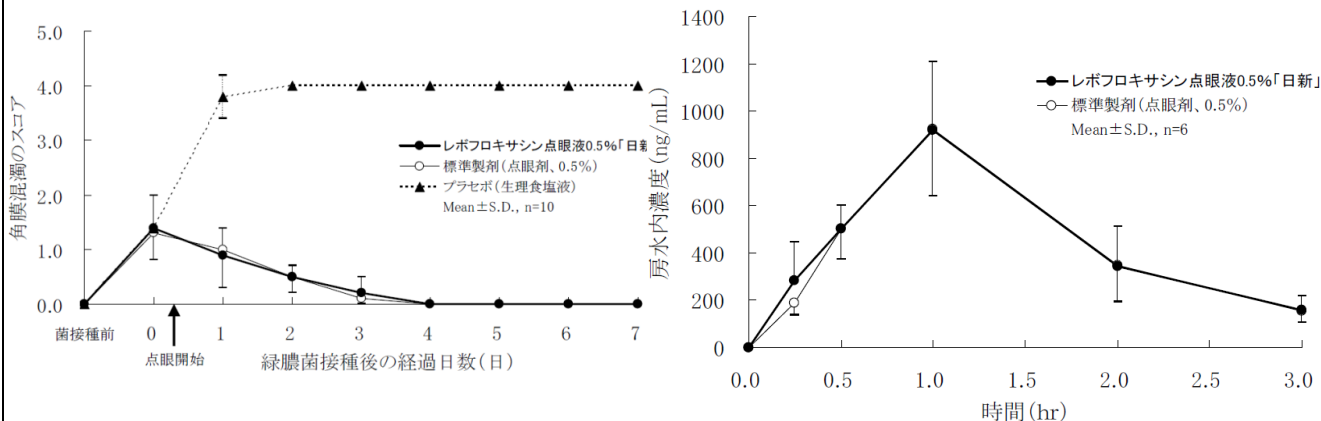
11 <参考>

ウサギにおける眼組織内移行を検討し、統計解析を行った結果、レボフロキサシン点眼液 0.5% 「日医工」と標準製剤 (点眼剤、25mg/5mL) との生物学的同等性が確認された。

緑膿菌角膜感染症モデル (ウサギ) において、角膜混濁の抑制効果を検討し、統計解析を行った結果、レボフロキサシン点眼液 0.5% 「日医工」と標準製剤 (点眼剤、25mg/5mL) との生物学的同等性が確認された。

12 <参考>

実験的緑膿菌角膜感染症に対する治療効果 (ウサギ眼組織内薬物移行動態)



角膜混濁のスコア

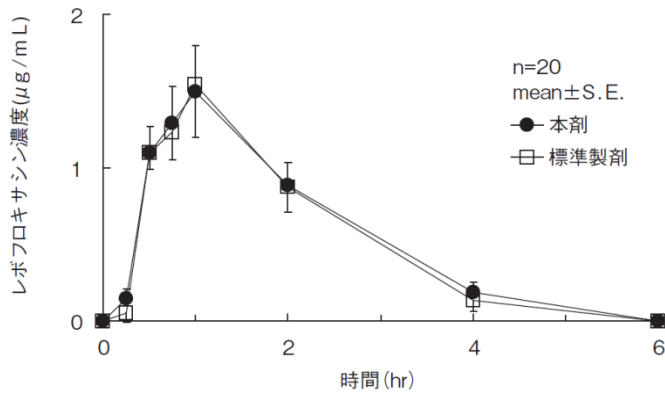
- 0 : 角膜混濁がない。
- 0.5 : 角膜混濁がない軽度の浮腫。
- 1 : 角膜混濁が直径 6mm より小さい。
- 2 : 角膜混濁が直径 6mm に及ぶ。
- 3 : 角膜混濁が直径 6mm より大きい。
- 4 : 角膜混濁が角膜全体に及ぶ。

(インタビューフォームより)

13 <参考>

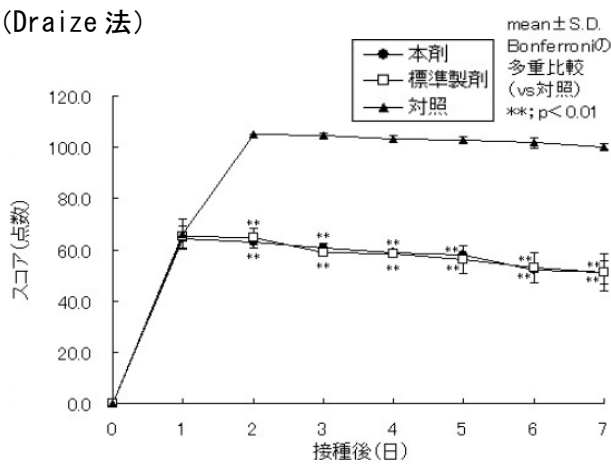
レボフロキサシン点眼液 0.5% 「日点」

家兎眼房水移行性試験

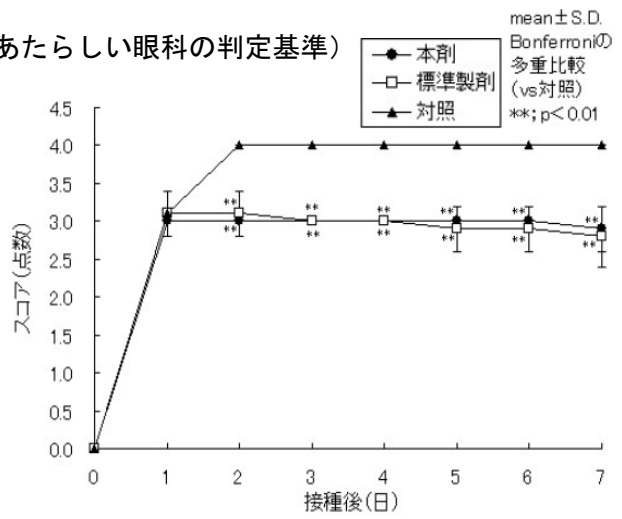


家兎緑膿菌角膜感染モデルに対する効果

(Draize 法)

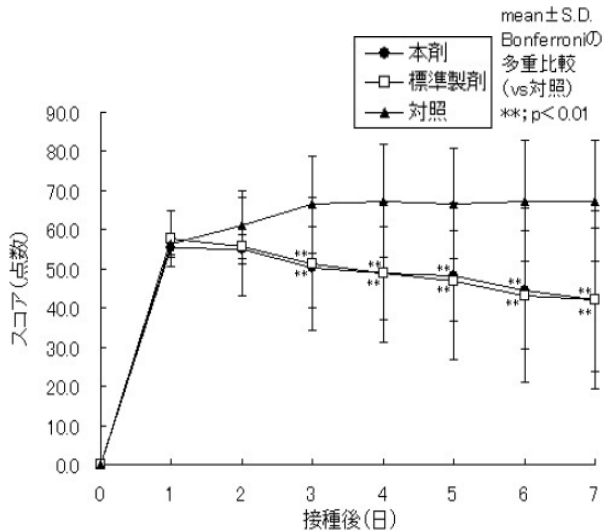


(あたらしい眼科の判定基準)

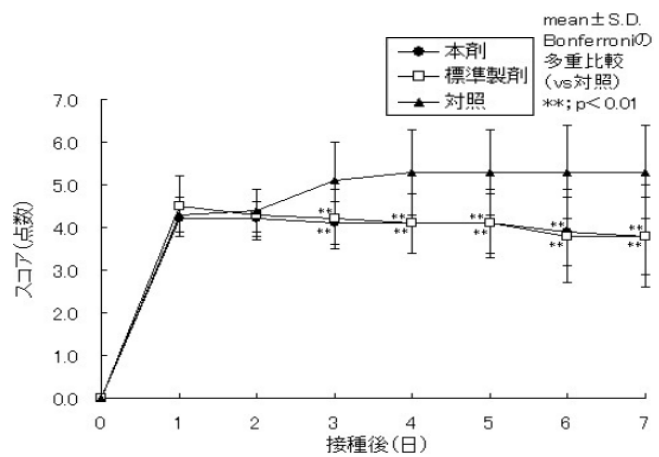


家兎ブドウ球菌前眼房感染モデルに対する効果

(Draize 法)



(あたらしい眼科の判定基準)



(インタビューフォームより)

14 <参考>

レボフロキサシン点眼液 0.5% 「わかもと」

白色ウサギの両眼に本剤又は標準製剤を片眼ずつ 30 μ L 単回点眼し、1 時間後 (Tmax) における房水中レボフロキサシン濃度 (Cmax) を測定した。得られた房水中レボフロキサシン濃度を対数変換し、その平均値の差を同等性の指標として評価した。平均値の差が判定基準 $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内であったことから、両剤の生物学的同等性が確認された。(n=33)

角膜緑膿菌感染モデルに対する治療効果

実験的ウサギ角膜緑膿菌感染症における感染症状の改善度スコアを指標とし、本剤及び標準製剤について得られた投与 4 日目の改善度スコアの平均値の差を 90%信頼区間法にて統計解析を行った。その結果、平均値の差の 90%信頼区間が標準製剤の平均値の $\pm 20\%$ の範囲内であったことから、両剤の生物学的同等性が確認された。(n=10)

角膜黄色ブドウ球菌感染モデルに対する治療効果

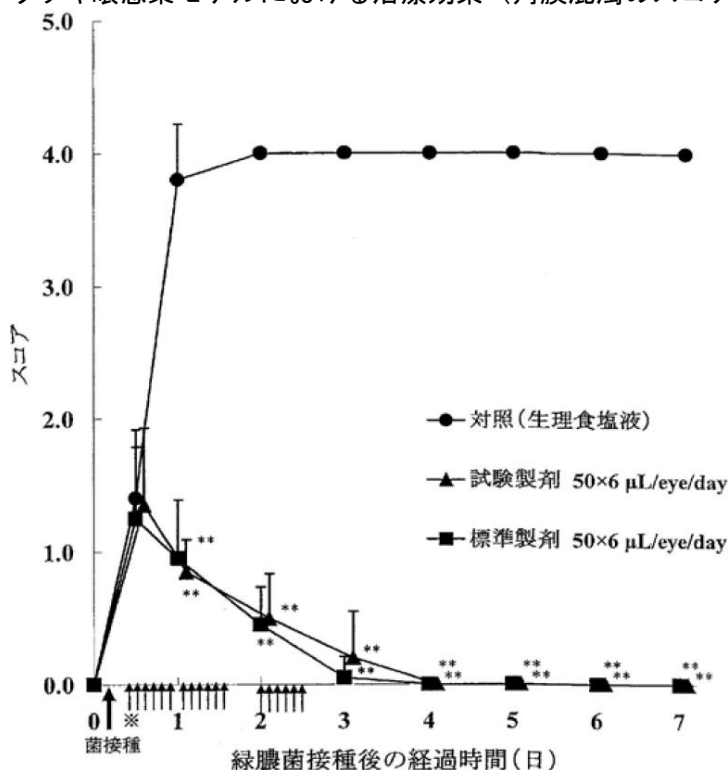
実験的ウサギ角膜黄色ブドウ球菌感染症における感染症状の改善度スコアを指標とし、本剤及び標準製剤について得られた投与 3 日目の改善度スコアの平均値の差を 90%信頼区間法にて統計解析を行った。その結果、平均値の差の 90%信頼区間が標準製剤の平均値の $\pm 20\%$ の範囲内であったことから、両剤の生物学的同等性が確認された。(n=10)

15 <参考>

レボフロキサシン点眼液 0.5% 「TYK」

<実験的緑膿菌角膜感染症に対する治療効果 (ウサギ) >

ウサギ眼感染モデルにおける治療効果 (角膜混濁のスコア推移)

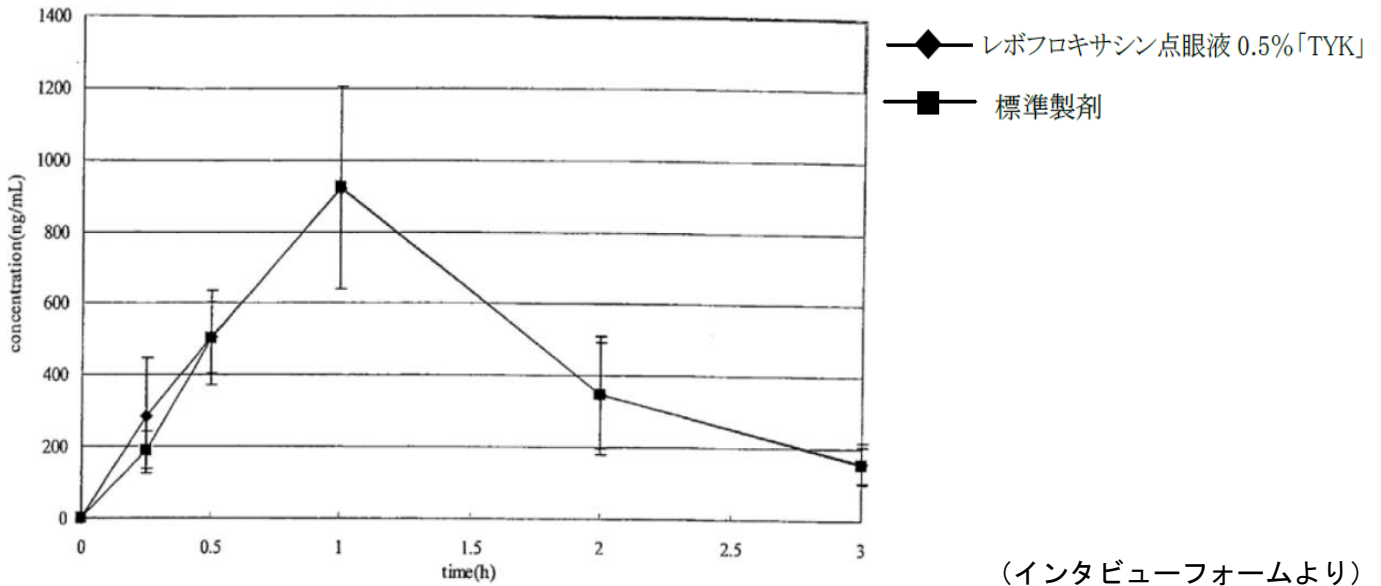


** : $p < 0.01$ 対照群との間に Mann-Whitney の U 検定 (Bonferroni 調整後) で有意差あり

試験製剤群と標準製剤群の間に Mann-Whitney の U 検定 (Bonferroni 調整後) で有意差なし

＜眼組織内移行性（ウサギ）＞

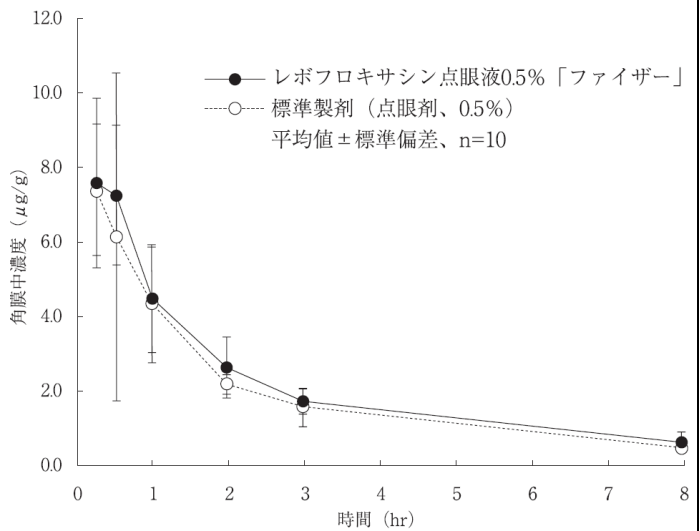
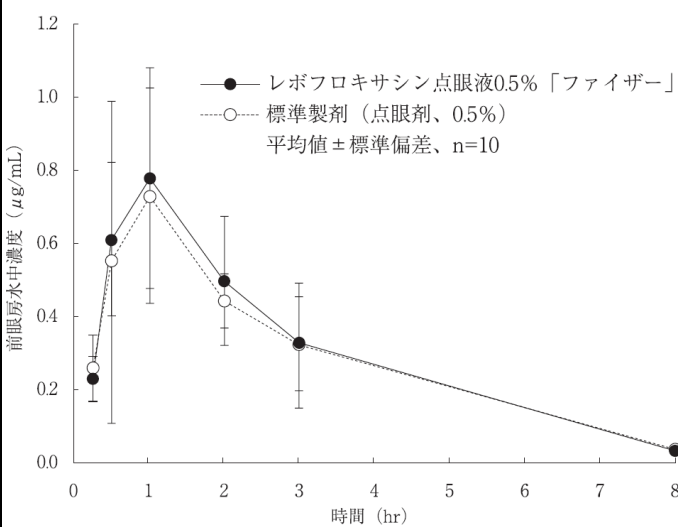
試験製剤及び標準製剤投与後のウサギ眼房水内の薬物濃度-時間曲線 (Mean±S. D., n=10)



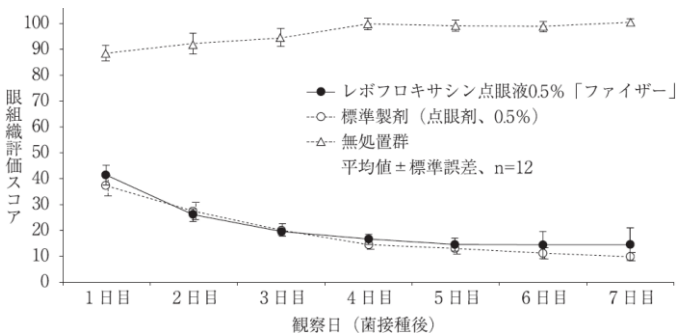
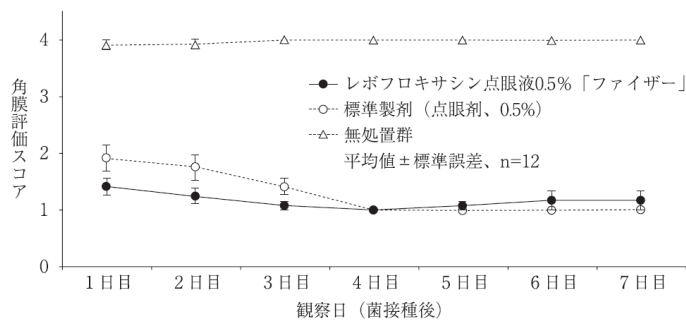
(インタビューフォームより)

16 ＜参考＞

ウサギ眼組織内濃度測定試験



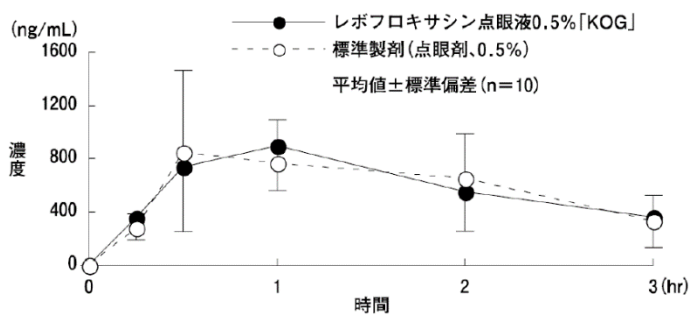
ウサギ緑膿菌角膜感染モデルに対する治癒効果



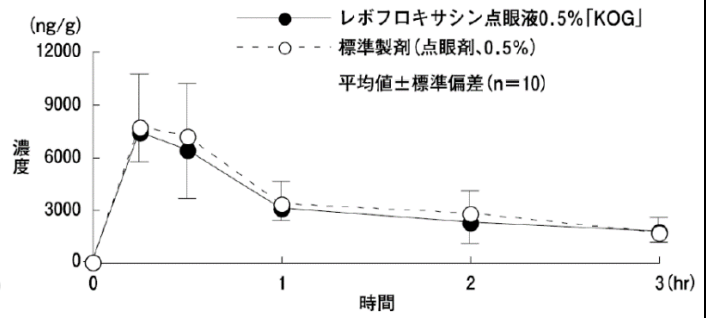
17 <参考>

ウサギ眼組織内薬物動態

眼房水中のレボフロキサシン濃度推移



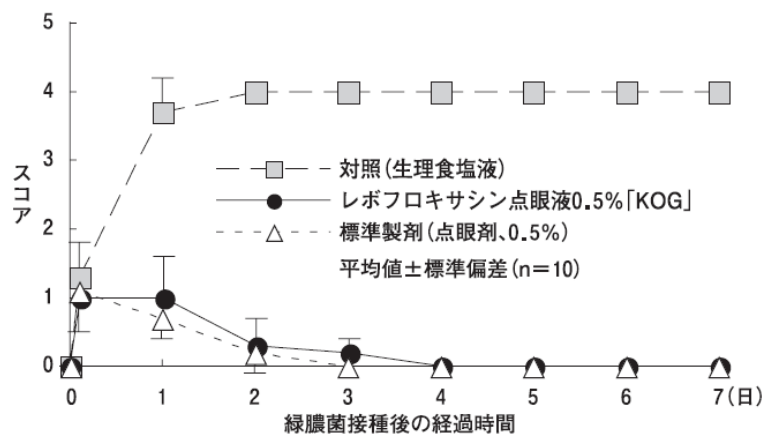
角膜中のレボフロキサシン濃度推移



ウサギ角膜中薬物最高濃度 (n=49)

レボフロキサシン点眼液 0.5% 「KOG」 及び標準製剤 (点眼剤, 0.5%) 50 μ L をそれぞれウサギに片眼ずつ点眼し、最高角膜中濃度を示す 15 分後の角膜を採取した。採取した角膜のレボフロキサシン濃度について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~ log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

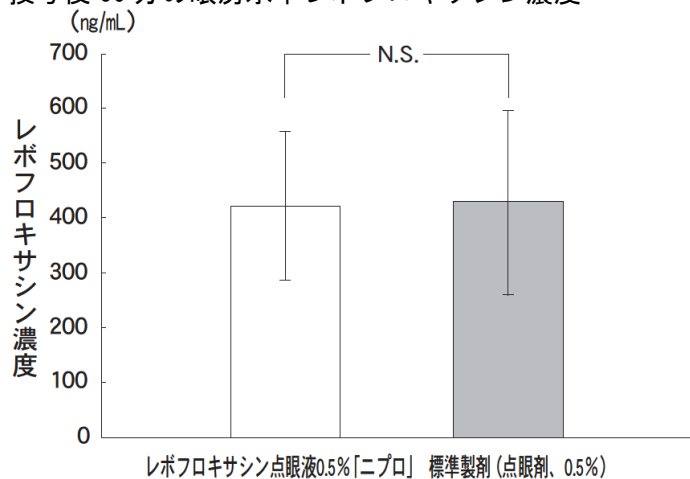
ウサギ実験的緑膿菌角膜感染症に対する治療効果



18 <参考>

眼房水中濃度測定によるウサギ眼房水内移行量

投与後 60 分の眼房水中レボフロキサシン濃度



N. S. : 有意差なし (Student の *t* 検定)
 平均値±標準偏差, n=20

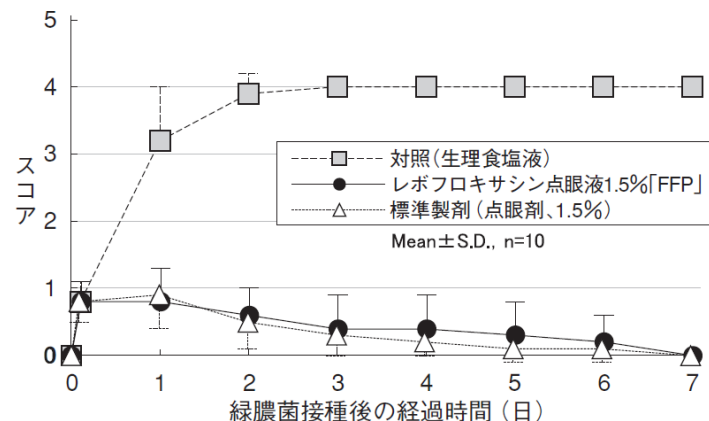
19 <参考>

ウサギにおける眼組織内薬物動態

レボフロキサシン点眼液 1.5%「FFP」(試験製剤) 及び標準製剤(点眼剤、1.5%) 各 30 μ L (レボフロキサシン水和物として 0.45mg) をウサギに単回点眼し、眼房水中及び角膜中のレボフロキサシン濃度について検討を行った。最高眼房水中濃度を示す 60 分後及び最高角膜中濃度を示す 15 分後のレボフロキサシン濃度について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

眼房水中濃度 (n=90) 角膜中濃度 (n=94)

実験的緑膿菌角膜感染症に対する治療効果



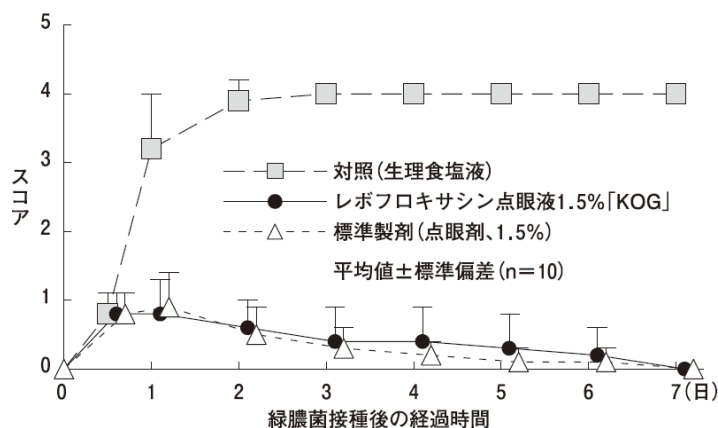
20 <参考>

ウサギ眼房水中及び角膜中薬物最高濃度

レボフロキサシン点眼液 1.5%「KOG」及び標準製剤(点眼剤、1.5%) 30 μ L (レボフロキサシン水和物として 0.45mg) をそれぞれウサギに片眼ずつ点眼し、最高眼房水中濃度を示す 60 分後の眼房水及び最高角膜中濃度を示す 15 分後の角膜を採取した。採取した眼房水及び角膜中のレボフロキサシン濃度について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

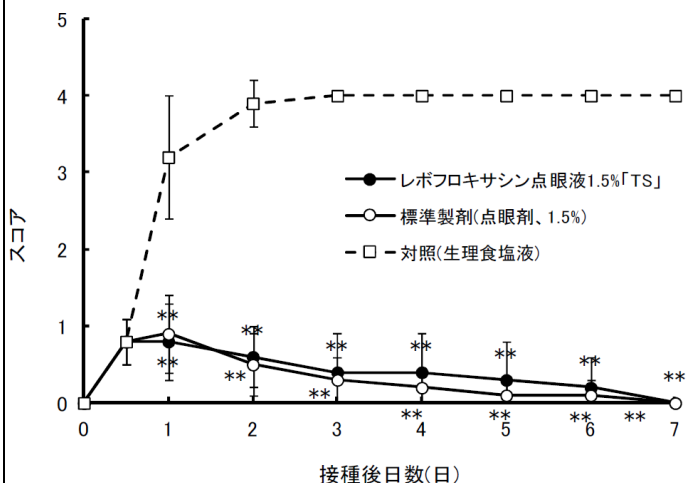
眼房水中濃度 (n=90) 角膜中濃度 (n=94)

ウサギ実験的緑膿菌角膜感染症に対する治療効果



21 <参考>

ウサギ眼感染モデルにおける治療効果
角膜スコアの推移



Mean±S. D. (n=10)

Mann-Whitney U-test, **p<0.01

ウサギ眼組織内濃度測定試験

房水中薬物濃度は、ウサギに片眼ずつレボフロキサシン点眼液 1.5%「TS」または標準製剤(点眼剤、1.5%)を単回点眼し、予試験における tmax の点眼 60 分後に眼房水を採取しレボフロキサシン濃度を測定した (n=90)。角膜中薬物濃度は、それぞれ片眼ずつ点眼 15 分後に角膜を摘出し、レボフロキサシン濃度を測定した (n=94)。レボフロキサシン点眼液 1.5%「TS」と標準製剤(点眼剤、1.5%)におけるレボフロキサシン濃度の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は判定基準の範囲内であり、レボフロキサシン点眼液 1.5%「TS」及び標準製剤(点眼剤、1.5%)の生物学的同等性が確認された。

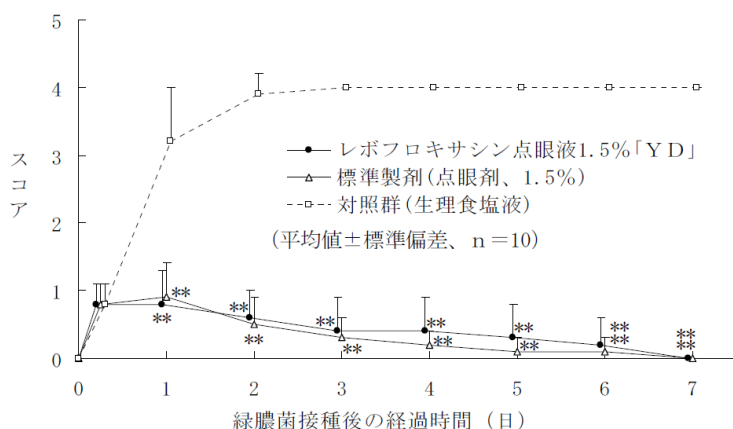
(インタビューフォームより)

22 <参考>

実験的緑膿菌角膜感染症に対する治療効果

ウサギ

【角膜混濁のスコア推移】



(平均値±標準偏差、n=10)

角膜混濁の度合い(スコア)

- 0 ……角膜混濁がない。
- 0.5 ……角膜混濁がない軽度の浮腫。
- 1 ……角膜混濁が直径 6mm より小さい。
- 2 ……角膜混濁が直径 6mm に及ぶ。
- 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及ぶ。

** : p<0.01 対照群との間に Mann-Whitney の U 検定で有意差あり。

レボフロキサシン点眼液 1.5%「YD」群と標準製剤群の間に Mann-Whitney の U 検定で有意差なし。

ウサギにおける眼組織内薬物動態

レボフロキサシン点眼液 1.5%「YD」及び標準製剤(点眼剤、1.5%)をそれぞれ 30 μL(レボフロキサシン水和物として 0.45mg)をウサギに単回点眼し、規定された時間(眼房水中：点眼後 15 分、30 分、60 分及び 180 分、角膜中：点眼後 15 分、30 分及び 60 分)における眼房水及び角膜中レボフロキサシン濃度を測定した。

また、最高レボフロキサシン濃度を示した時間(眼房水：60 分後、角膜：15 分後)における眼房水及び角膜のレボフロキサシン濃度について、製剤間の差を統計学的に解析した。

レボフロキサシン点眼液 1.5%「YD」及び標準製剤(点眼剤、1.5%)の眼房水中及び角膜中レボフロキサシン濃度を測定し、最高眼房水中濃度を示す 60 分後及び最高角膜中濃度を示す 15 分後のレボフロキサシン濃度について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された。

眼房水中：60 分後 (n=90)、角膜中：15 分後 (n=94)

(インタビューフォームより)

23 <参考>

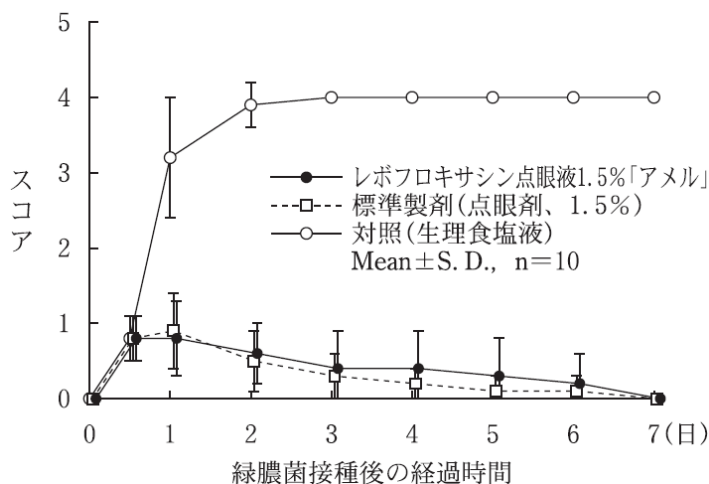
ウサギにおける単回点眼投与後の角膜中レボフロキサシン濃度（参考）（n=94）

レボフロキサシン点眼液 1.5%「アメル」と標準製剤（点眼剤、1.5%）を、それぞれ 30 μ L（レボフロキサシン水和物として 0.45mg）雄性ウサギに片眼ずつ単回点眼投与し、15 分後の角膜中レボフロキサシン濃度について、90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

ウサギにおける単回点眼投与後の眼房水中レボフロキサシン濃度（参考）（n=90）

レボフロキサシン点眼液 1.5%「アメル」と標準製剤（点眼剤、1.5%）を、それぞれ 30 μ L（レボフロキサシン水和物として 0.45mg）雄性ウサギに片眼ずつ単回点眼投与し、60 分後の眼房水中レボフロキサシン濃度について、90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

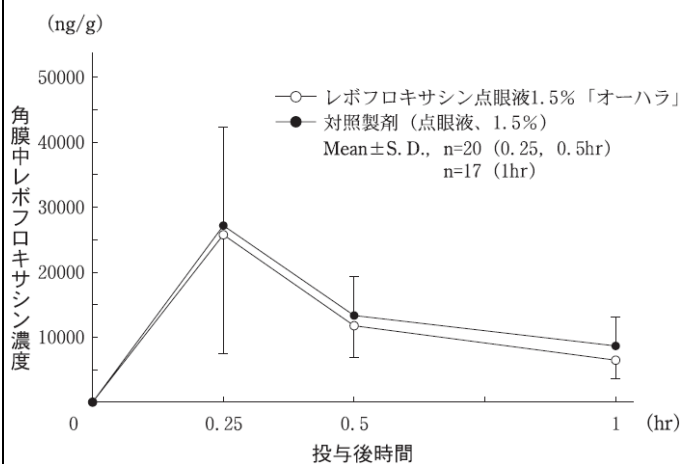
実験的緑膿菌角膜感染症に対する治療効果



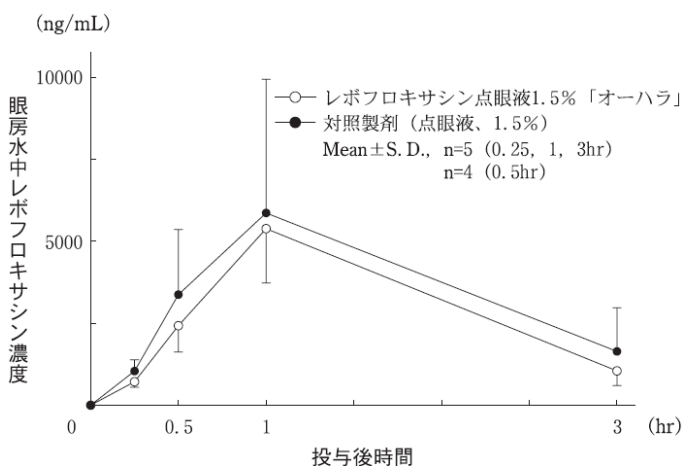
24 <参考>

動物における眼組織内移行（ウサギ）

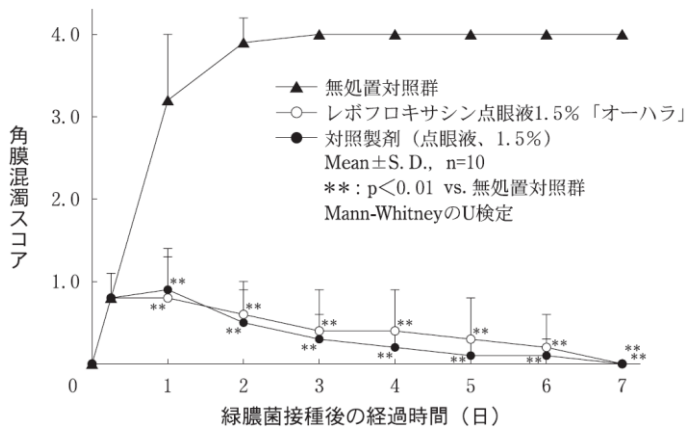
角膜中レボフロキサシン濃度の推移



眼房水中レボフロキサシン濃度の推移



緑膿菌角膜感染症に対する治療効果（ウサギ）



(角膜混濁スコア)

- 0 : 角膜混濁がない。
- 0.5 : 角膜混濁がない軽度の浮腫。
- 1 : 角膜混濁が直径6mmより小さい。
- 2 : 角膜混濁が直径6mmに及ぶ。
- 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及ぶ。

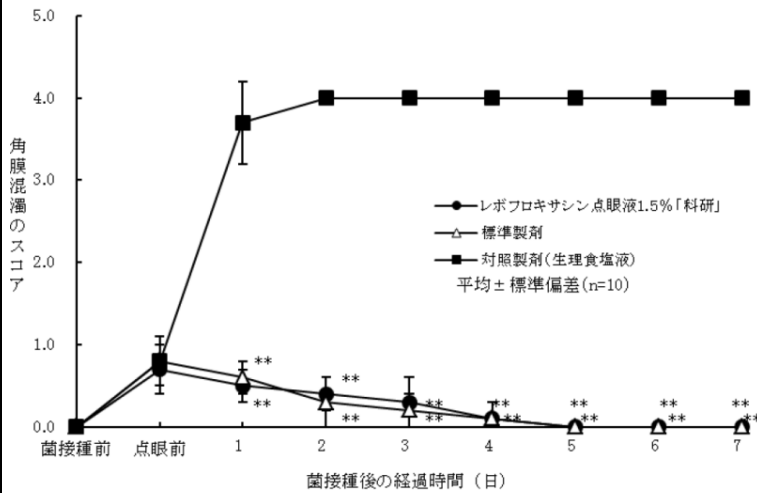
25 <参考>

ウサギ

薬力学的試験

実験的緑膿菌角膜感染症に対する治療効果

実験的緑膿菌角膜感染症に対するレボフロキサシン点眼液 1.5%「科研」の治療効果（角膜混濁のスコア推移）

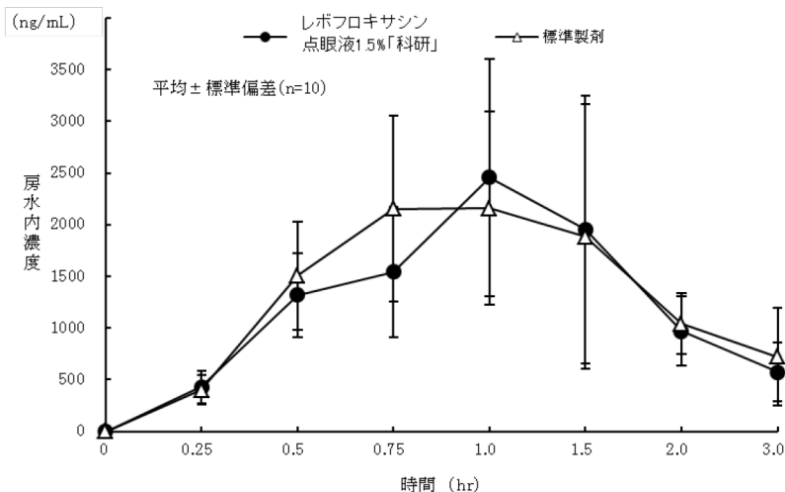


**P<0.01、対照群との間に Mann-Whitney の U 検定で有意差あり

試験製剤群と標準製剤群の間に Mann-Whitney の U 検定で有意差なし

眼組織内薬物移行動態（ウサギ）

平均眼房水内レボフロキサシン水和物濃度推移



(インタビューフォームより)

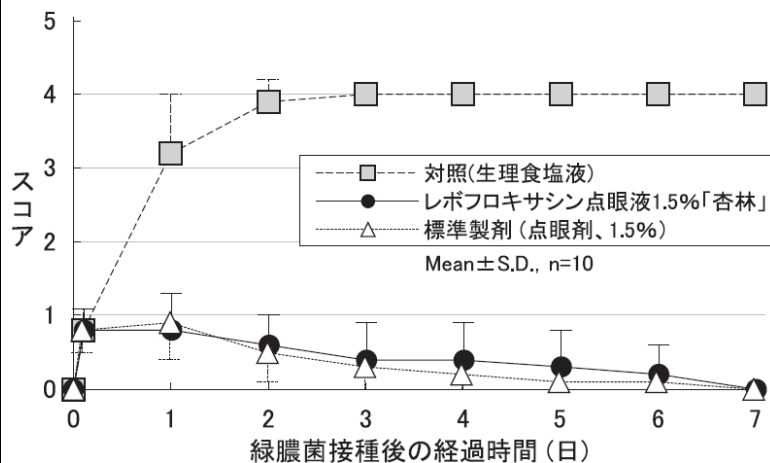
26 <参考>

ウサギにおける眼組織内薬物動態

レボフロキサシン点眼液 1.5%「杏林」(試験製剤)及び標準製剤(点眼剤、1.5%)各 30 μ L (レボフロキサシン水和物として 0.45mg) をウサギに単回点眼し、最高眼房水中濃度を示す 60 分後及び最高角膜中濃度を示す 15 分後のレボフロキサシン濃度について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

眼房水中濃度 (n=90)、角膜中濃度 (n=94)

実験的緑膿菌角膜感染症に対する治療効果



27 <参考>

レボフロキサシン点眼液 1.5%「タカタ」

眼房水中レボフロキサシン濃度 (ウサギ) (n=90)

本剤と標準製剤(点眼剤、1.5%)をウサギにそれぞれ 30 μ L (レボフロキサシンとして 0.45mg) を単回点眼し、点眼後 60 分に眼房水を採取した。

HPLC により測定した眼房水中レボフロキサシン濃度は次のとおりであり、統計解析にて 90%信頼区間を求めた結果、眼房水中レボフロキサシン濃度の対数値の平均値の差は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された。

角膜中レボフロキサシン濃度 (ウサギ) (n=94)

本剤と標準製剤(点眼剤、1.5%)をウサギの片眼ずつにそれぞれ 30 μ L (レボフロキサシンとして 0.45mg) を点眼し、最高角膜中濃度となる 15 分後に角膜を採取した。

HPLC により測定した角膜中レボフロキサシン濃度は次のとおりであり、統計解析にて 90%信頼区間を求めた結果、角膜中レボフロキサシン濃度の対数値の平均値の差は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された。

緑膿菌角膜感染症に対する治療効果

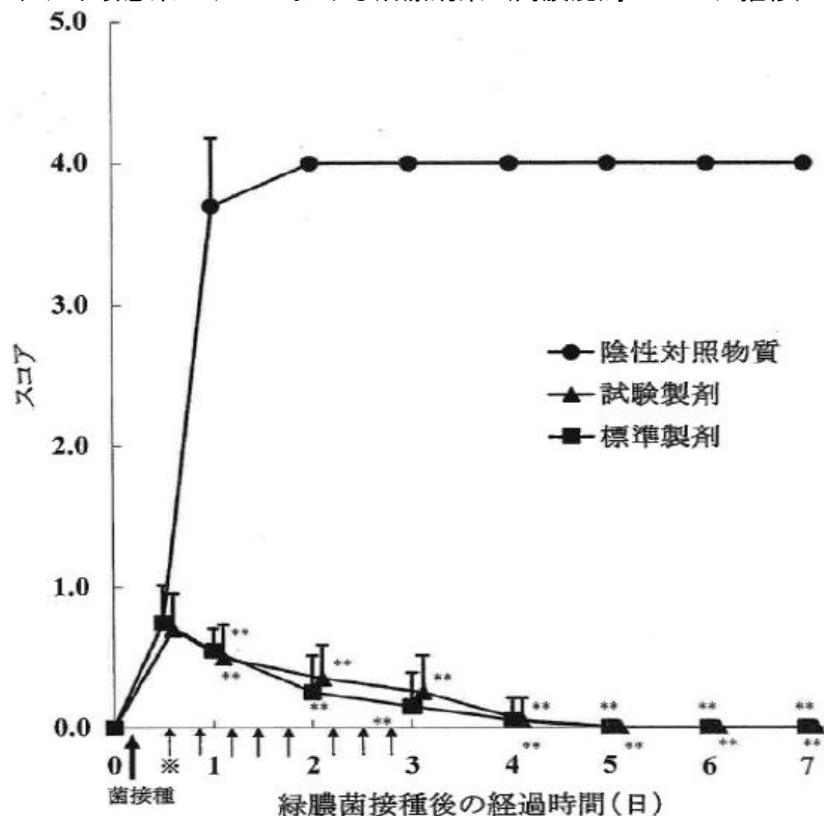
緑膿菌を接種したウサギに対して、本剤と標準製剤(点眼剤、1.5%) 50 μ L (レボフロキサシンとして 0.75mg) を菌接種後 6 時間、10 時間及び翌日以降 1 日 3 回、2 日間点眼し緑膿菌角膜感染症に対する治療効果を比較検討した。本剤及び標準製剤による角膜の混濁抑制及び緑膿菌に対する抗菌効果に有意な差が認められず、生物学的同等性が確認された。

28 <参考>

レボフロキサシン点眼液 1.5%「テバ」

<実験的緑膿菌角膜感染症に対する治療効果（ウサギ）>

ウサギ眼感染モデルにおける治療効果（角膜混濁のスコア推移）



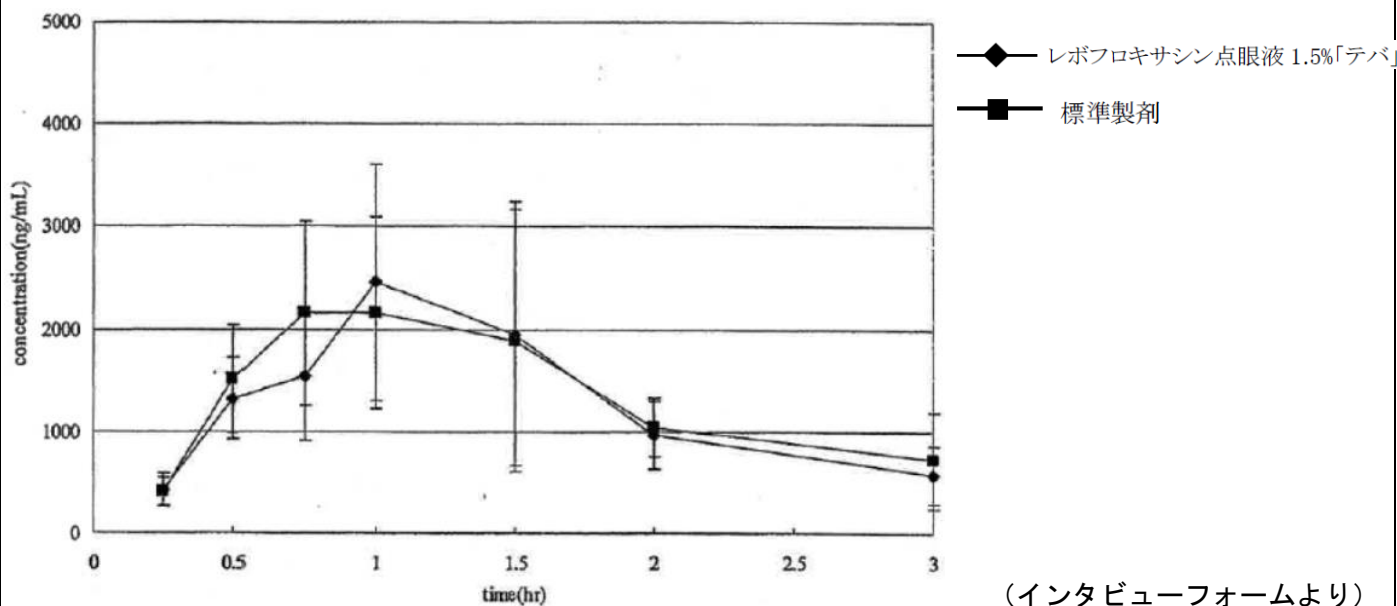
※菌接種後 6 及び 10 時間後、翌日以降は 1 日あたり 4 時間ごと計 3 回の点眼を 2 日間実施

** : $p < 0.01$ 対照群との間に Mann-Whitney の U 検定 (Bonferroni 調整後) で有意差あり

試験製剤群と標準製剤群の間に Mann-Whitney の U 検定 (Bonferroni 調整後) で有意差なし

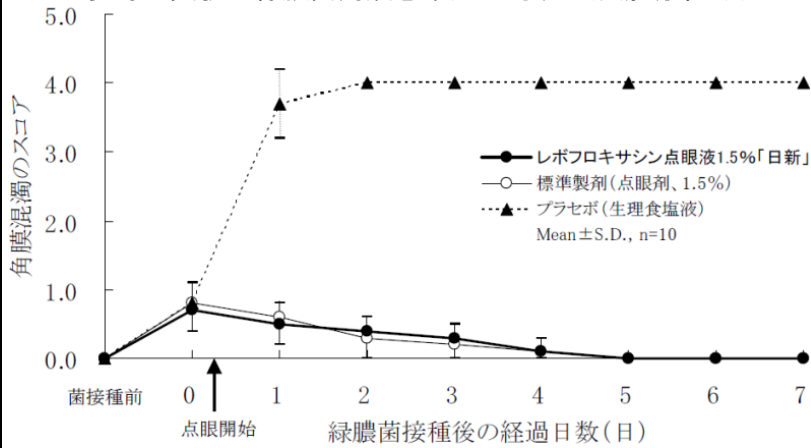
<眼組織内移行性（ウサギ）>

試験製剤及び標準製剤投与後のウサギ眼房水内の薬物濃度-時間曲線 (Mean ± S. D.)



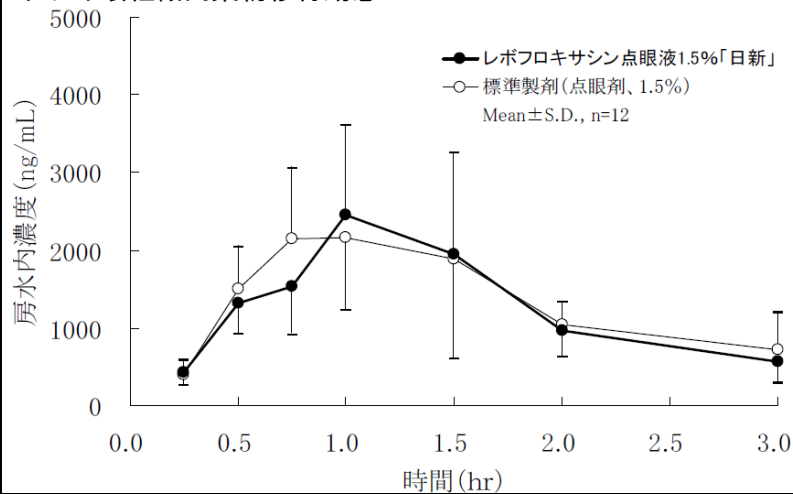
(インタビューフォームより)

29 <参考> 実験的緑膿菌角膜感染症に対する治療効果（ウサギ）



角膜混濁のスコア	
0	: 角膜混濁がない。
0.5	: 角膜混濁がない軽度の浮腫。
1	: 角膜混濁が直径 6mm より小さい。
2	: 角膜混濁が直径 6mm に及ぶ。
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及ぶ。

ウサギ眼組織内薬物移行動態



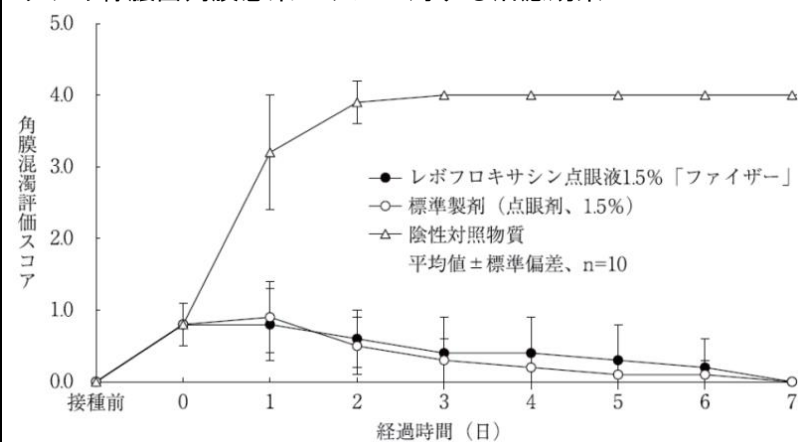
(インタビューフォームより)

30 <参考>

ウサギ緑膿菌角膜感染モデルに対する治癒効果

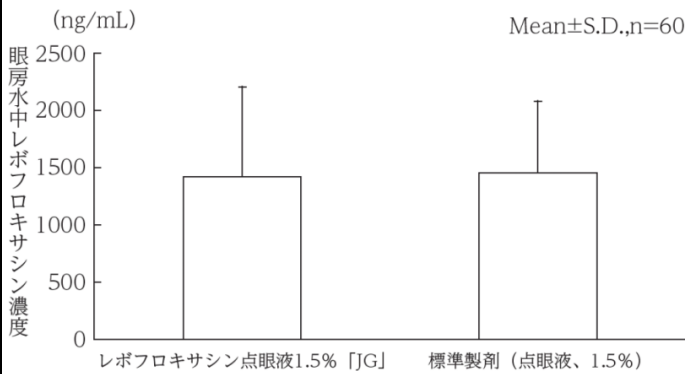
レボフロキサシン点眼液 1.5%「ファイザー」及び標準製剤におけるウサギ緑膿菌性角膜感染モデルに対する治癒効果を比較検討した。その結果両製剤ともに優れた治癒効果を示し、また両製剤間の治癒効果に有意差は認められず、生物学的同等性が確認された。

ウサギ緑膿菌角膜感染モデルに対する治癒効果



31 <参考>

ウサギを用いた眼組織内濃度

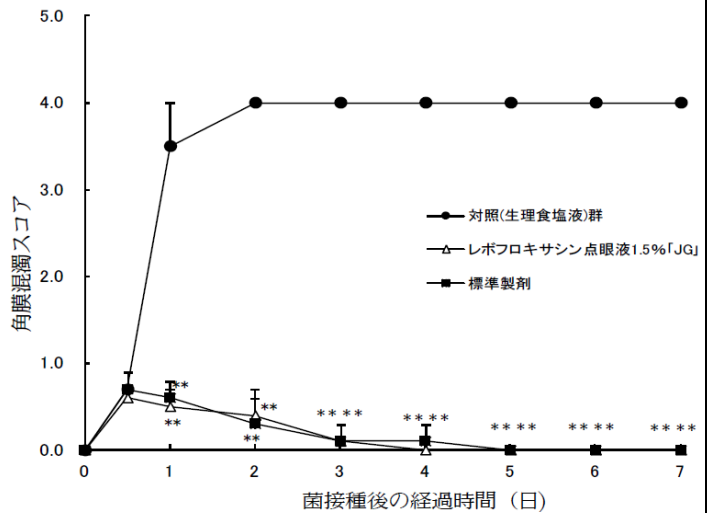


ウサギ緑膿菌角膜感染症モデルに対する効果

角膜混濁のスコア基準

スコア	角膜混濁状態
0	角膜混濁がない
0.5	角膜混濁がない軽度の浮腫
1	角膜混濁が直径6mmより小さい
2	角膜混濁が直径6mmに及ぶ
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及ぶ

角膜混濁のスコア推移 (Mean±S.D., n=10)



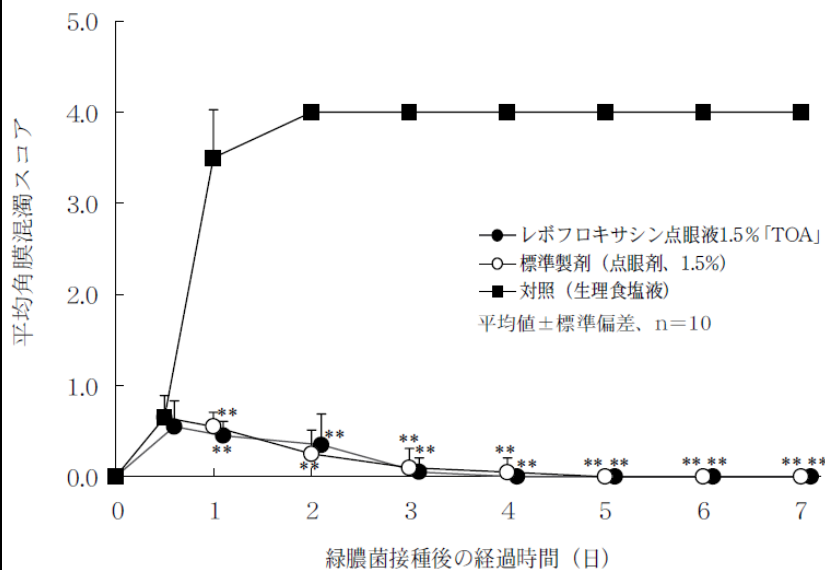
**p<0.01 (vs. 対照群) (Steel-Dwass 型多重比較検定)
(インタビューフォームより)

32 <参考>

ウサギを用いた眼組織内濃度測定

レボフロキサシン点眼液 1.5%「TOA」と標準製剤 (点眼剤、1.5%) をウサギに点眼し、30 分後の眼房水中レボフロキサシン濃度について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

ウサギ緑膿菌角膜感染症モデルに対する効果



Steel-Dwass 型多重比較検定、
**p<0.01 vs. 対照 (生理食塩液)

33 <参考>

レボフロキサシン点眼液 1.5%「キッセイ」

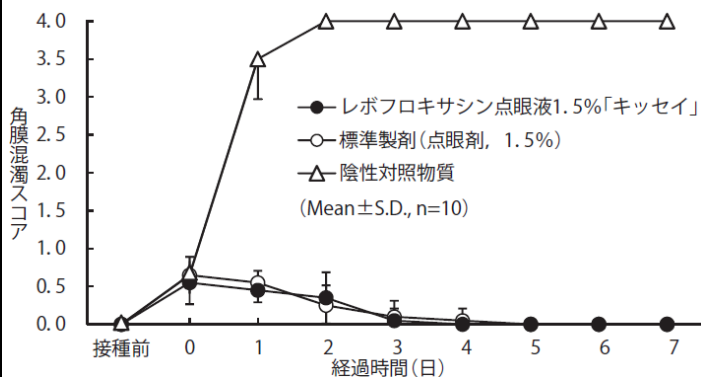
白色ウサギの両眼に本剤又は標準製剤を片眼ずつ 30 μ L 単回点眼し、30 分後における眼房水中レボフロキサシン濃度を測定した。得られた眼房水中レボフロキサシン濃度を対数変換し、その平均値の差を 90%信頼区間法にて統計解析を行った。その結果、平均値の差の 90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であったことから、両剤の生物学的同等性が確認された。(n=60)

	眼房水中レボフロキサシン濃度 (ng/mL)
レボフロキサシン点眼液 1.5%「キッセイ」	1418.76 \pm 786.84
標準製剤 (点眼剤, 1.5%)	1453.80 \pm 626.73

(Mean \pm S.D., n=60)

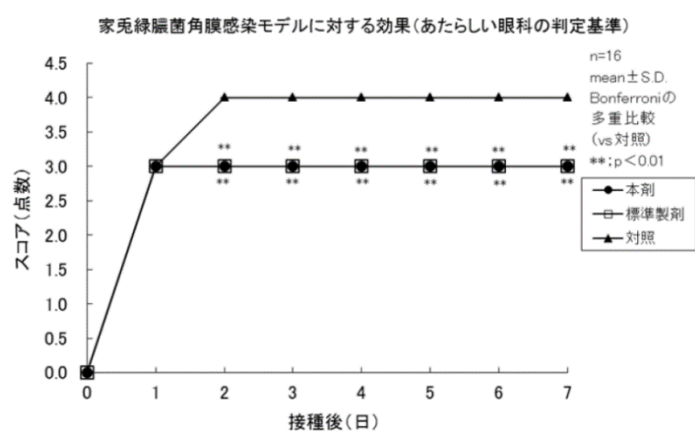
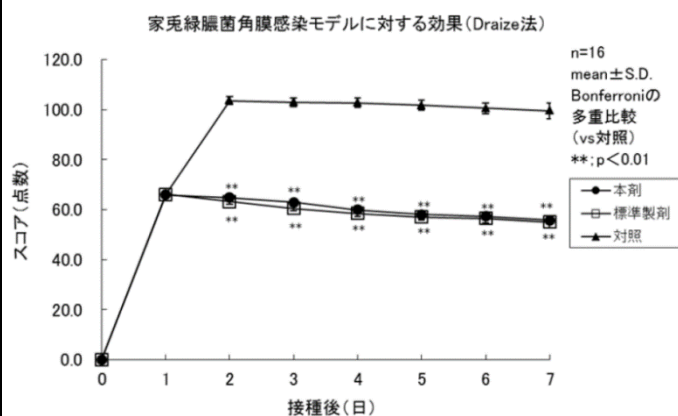
角膜緑膿菌感染モデルに対する治療効果 (ウサギ)

緑膿菌を接種して作製した実験的ウサギ角膜緑膿菌感染症に対し、菌接種 6 時間後から本剤 50 μ L を 1 日 6 回 3 日間点眼した結果、投与 1 日目以降の本剤の効果は、生理食塩液に比して有意であることが認められた。実験的ウサギ角膜緑膿菌感染症における角膜混濁スコアを指標とし、本剤及び標準製剤について得られたスコアについて Steel-Dwass 型多重比較検定を行った結果、観察期間を通じて有意な差は認められなかったことから、両剤の生物学的同等性が確認された。



34 <参考>

レボフロキサシン点眼液 1.5%「日点」



家兎眼房水移行性試験 (n=30)

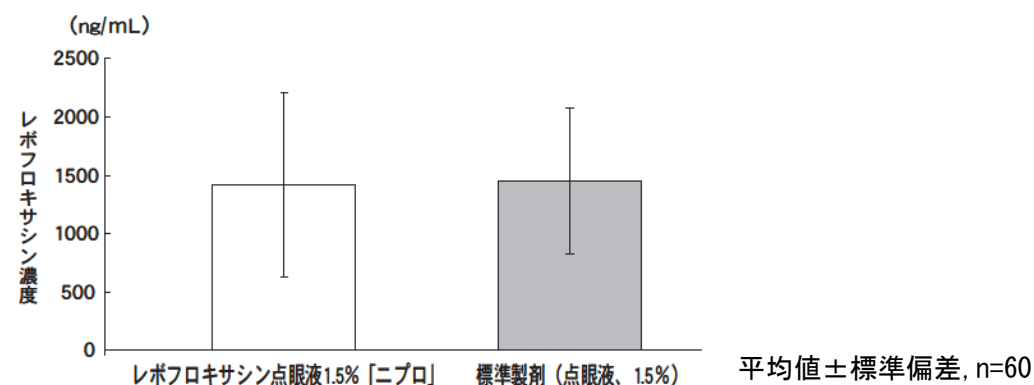
白色家兎の両眼の結膜嚢内にレボフロキサシン点眼液 1.5%「日点」又は標準製剤をそれぞれ 50 μ L 単回点眼投与し、最高濃度到達時間 (Tmax) である 1 時間後における眼房水中レボフロキサシン濃度 (Cmax) を測定した。得られた Cmax を用いて平均値の差を評価したところ、両剤の生物学的同等性が確認された。

(インタビューフォームより)

35 <参考>

眼房水中濃度測定によるウサギ眼房水内移行量

投与後 30 分の眼房水中レボフロキサシン濃度



ウサギ緑膿菌角膜感染症モデルに対する治療効果

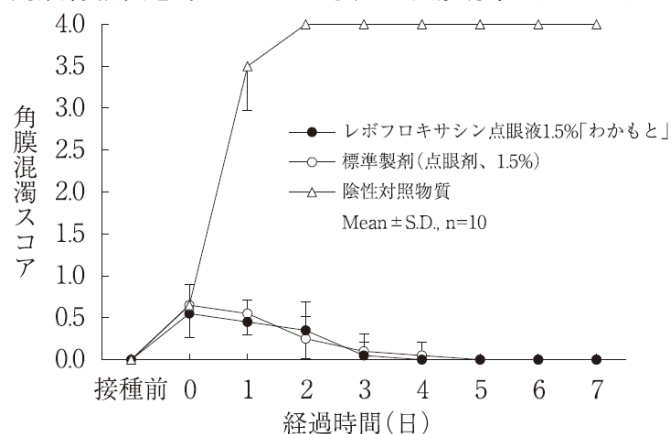
緑膿菌を接種したウサギに対して、レボフロキサシン点眼液 1.5%「ニプロ」及び標準製剤をそれぞれ 50 μ L ずつ 2 時間ごとに 1 日 6 回、3 日間点眼し、緑膿菌角膜感染症に対する治療効果を比較検討した。その結果、両剤はいずれも緑膿菌感染による角膜の混濁を抑制し、その治療効果に有意な差が認められなかったことから、両剤の生物学的同等性が確認された。

36 <参考>

レボフロキサシン点眼液 1.5%「わかもと」

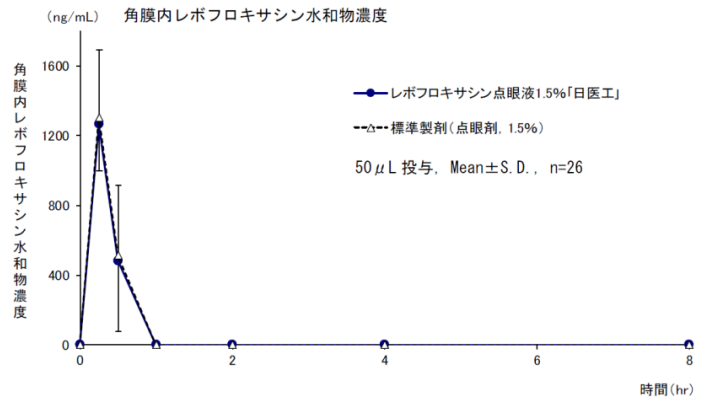
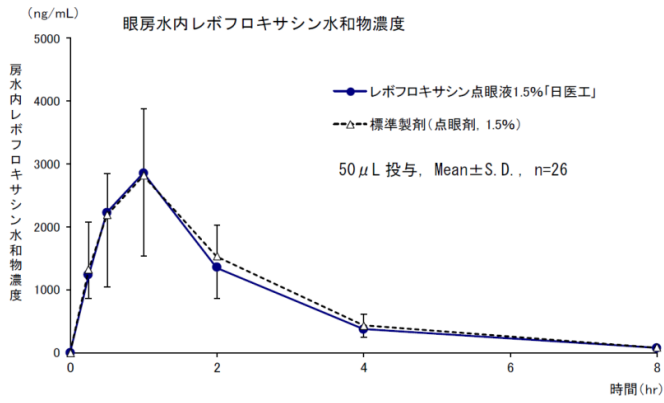
白色ウサギの両眼に本剤又は標準製剤を片眼ずつ 30 μ L 単回点眼し、30 分後 (Tmax) における房水中レボフロキサシン濃度 (Cmax) を測定した。得られた房水中レボフロキサシン濃度を対数変換し、その平均値の差を 90% 信頼区間法にて統計解析を行った。その結果、平均値の差の 90% 信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であったことから、両剤の生物学的同等性が確認された。(n=60)

角膜緑膿菌感染モデルに対する治療効果 (ウサギ)

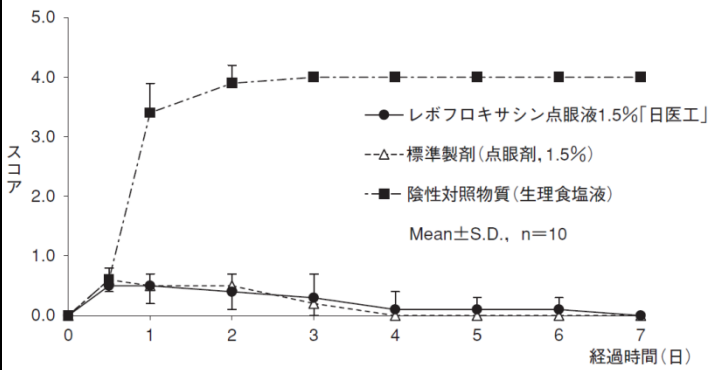


37 <参考>

<ウサギ眼組織内薬物移行動態>



実験的緑膿菌角膜感染症に対する治療効果 (ウサギ)



(インタビューフォームより)

【品質再評価（医療用医薬品品質情報（オレンジブック））】

記載対象外

【純度試験結果（ジェネリック医薬品品質情報検討会）】

なし

【後発医薬品品質確保対策事業検査結果】³⁾

平成 29 年度（定量・力価試験） 適

レボフロキサシン点眼液
Levofloxacin Ophthalmic Solution

定量法 本品のレボフロキサシン水和物 ($C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$) 約 5mg に対応する容量を正確に量り、内標準溶液 2mL を正確に加え、移動相を加えて 100mL とし、試料溶液とする。別に定量用レボフロキサシン水和物(別途「レボフロキサシン水和物」と同様の方法で水分〈2.48〉を測定しておく)約 25mg を精密に量り、水に溶かし、正確に 50mL とする。この液 10mL を正確に量り、内標準溶液 2mL を正確に加え、移動相を加えて 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するレボフロキサシンのピーク面積の比 Q_1 及び Q_2 を求める。

レボフロキサシン水和物 ($C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$) の量 (mg)
$$= M_s \times Q_1 / Q_2 \times 1 / 5 \times 1.025$$

M_s : 脱水物に換算した定量用レボフロキサシン水和物の秤取量 (mg)

内標準溶液 ナファゾリン塩酸塩の移動相溶液 (3→500)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 280nm)

カラム : 内径 4mm, 長さ 15cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度 : 40°C 付近の一定温度

移動相 : リン酸二水素カリウム 13.61g 及び酢酸アンモニウム 0.77g を水 900mL に溶かし、1mol/L 塩酸試液を加えて pH3.0 に調整し、水を加えて 1000mL とする。この液 900mL にアセトニトリル 100mL を加える。

流量 : レボフロキサシンの保持時間が約 17 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能 : 標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、レボフロキサシン、内標準物質の順に溶出し、その分離度は 5 以上である。

システムの再現性 : 標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するレボフロキサシンのピーク面積の比の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

【関連情報】

なし

【引用情報】

- 1) クラビット点眼液 0.5% (製造販売元: 参天製薬株式会社) 医薬品インタビューフォーム (2017年2月改訂、第11版)
- 2) クラビット点眼液 1.5% (製造販売元: 参天製薬株式会社) 医薬品インタビューフォーム (2017年11月改訂、第8版)
- 3) 平成29年度「後発医薬品品質確保対策事業」検査結果報告書 (平成31年3月、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課)
- 4) 第十七改正日本薬局方 (平成28年3月7日厚生労働省告示第64号)