

**フルチカゾン点鼻液 50 μ g 「イセイ」 56 噴霧用の
生物学的同等性試験**

モルモットの即時型及び遅延型鼻閉反応に対する作用

<要約>

被験製剤及び対照製剤の生物学的同等性をモルモットの即時型及び遅発型鼻閉モデルにおける鼻腔抵抗の上昇を指標として検証した。

群構成は、陰性対照(生理食塩液)群、被験製剤基剤(プラセボ)群、被験製剤群及び対照製剤(標準製剤)群の計4群を設定し、1群の動物数はオス10匹とした。

モルモットに1mL中 ovalbumin(OVA)1mg 及び水酸化アルミニウムゲル 10mg を含有する生理食塩溶液を動物あたり 1mL 皮下投与して初回感作し、1週間後、10mg/mL の OVA を動物あたり 40 μ L(20 μ L \times 2)鼻腔投与して最終感作した。最終感作1週間後、20mg/mL の OVA を動物あたり 20 μ L(10 μ L \times 2)鼻腔内投与して抗原抗体反応を誘発した。被験製剤群及び対照製剤群には、抗原誘発 60 分前にそれぞれ 20.4 μ g/body で点鼻投与した。陰性対照群及び被験製剤基剤群には、同様に日本薬局方生理食塩液又はプラセボを点鼻投与した。抗原誘発前、抗原誘発 10 分、2、3、5 及び 7 時間後に鼻腔抵抗を測定した。

陰性対照(生理食塩液)群及び被験製剤基剤(プラセボ)群では、抗原誘発 10 分後の鼻腔抵抗の増加率はそれぞれ平均 597.6%及び 581.7%、誘発 3~7 時間後の鼻腔抵抗増加率の曲線下面積 (AUC_{3~7hr}) はそれぞれ平均 454.3% \cdot hr 及び 435.4% \cdot hr であった。両群で同程度の即時型及び遅発型の鼻腔抵抗増加が認められた。

対照製剤(標準製剤)群における誘発 10 分後の、鼻腔抵抗の増加率は 501.9%であり、被験製剤基剤群と比較して差は認められなかった。AUC_{3~7hr} は 145.2% \cdot hr であり、被験製剤基剤(プラセボ)群と比較して有意な低値を示し、遅発型の鼻腔抵抗増加の抑制がみられた。

また、被験製剤群においても、抗原誘発 10 分後の鼻腔抵抗の増加率は 529.8%であり、被験製剤基剤群と比較して差は認められなかった。AUC_{3~7hr} は 148.3% \cdot hr であり、被験製剤基剤群と比較して有意な低値を示し、遅発型の鼻腔抵抗増加が抑制された。

また、被験製剤と対照製剤の鼻腔抵抗増加率の AUC_{3~7hr} の平均値はそれぞれ 148.3% \cdot hr 及び 145.2% \cdot hr であり、90%信頼区間法により同等性を判定した結果、平均値の差の 90%信頼区間は $\log(0.8591)\sim\log(1.1930)$ で、生物学的同等性の基準($\log(0.8)\sim\log(1.25)$)内であった。

以上のことから、被験製剤と対照製剤は、感作モルモットの抗原誘発遅延型鼻閉反応を抑制し、その作用は生物学的に同等と判断された。

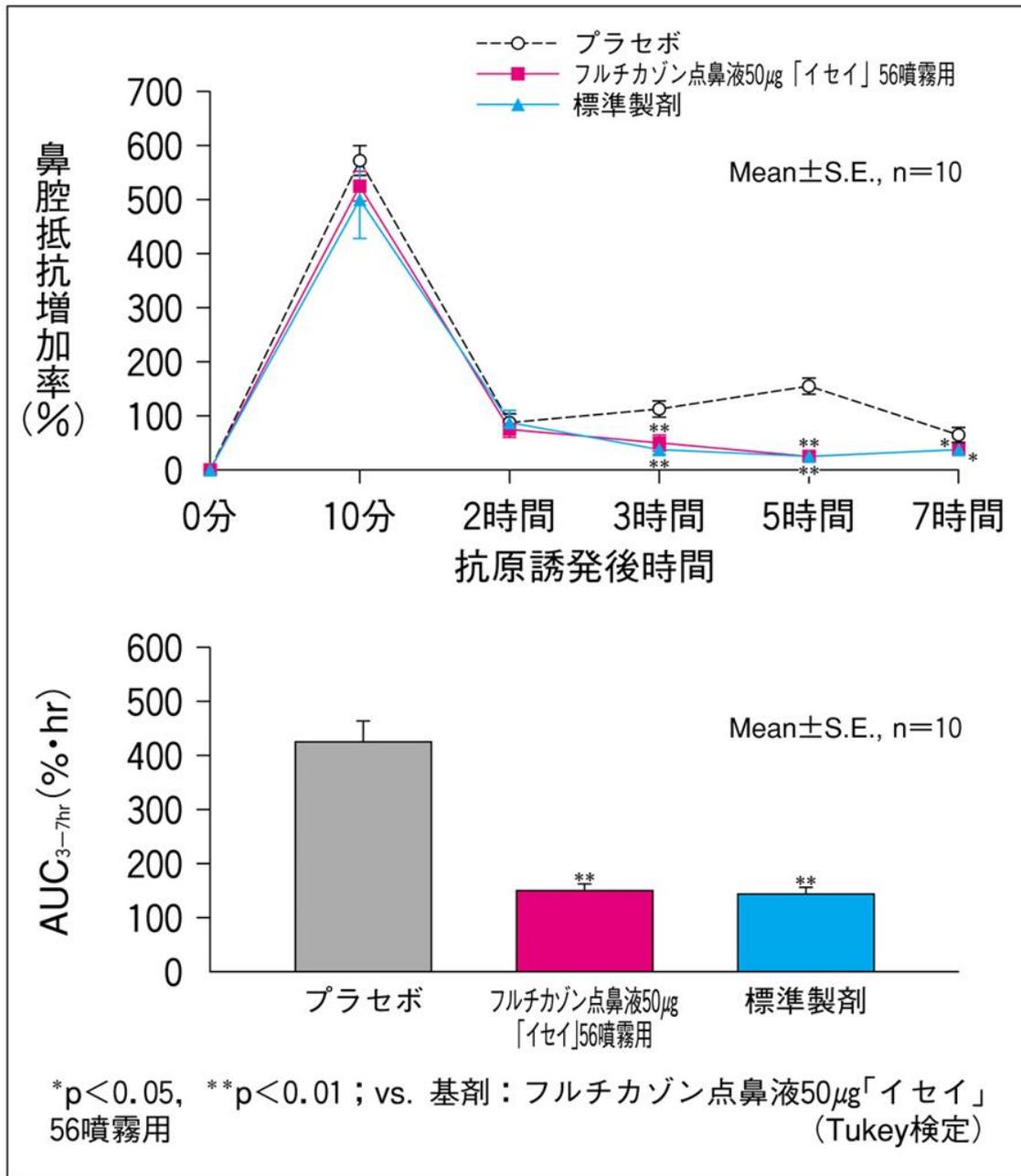


Fig.1 感作モルモットの抗原誘発遅発型鼻閉反応に対する作用

感作モルモットの抗原誘発鼻汁分泌亢進に対する作用

<要約>

被験製剤及び比較対照製剤（標準製剤）の生物学的同等性を感作モルモットの抗原誘発鼻汁分泌亢進モデルにおける鼻粘膜の血管透過性を指標として検証した。

群構成は、陰性対照（生理食塩液）群、被験製剤基剤（プラセボ）群、被験製剤群及び比較対照製剤（標準製剤）群の計4群を設定し、1群の動物数はオス12匹とした。1%のOvalbumin(OVA)を1週間に1回、計2回（2週）吸入感作した後、7日目に抗原誘発して鼻汁分泌亢進モデルとした。被験製剤群及び比較対照製剤群には、抗原誘発60分前にそれぞれ20.4 $\mu\text{g/body}$ で点鼻投与した。陰性対照群及び被験製剤基剤群には、同様に日本薬局方生理食塩液又は被験製剤（プラセボ）を点鼻投与した。麻酔下で brilliant blue 50 mg/kg を頸静脈内投与し、生理食塩液を鼻腔内に灌流させ、鼻腔洗浄液を10分間採取した(Period1)。次に（点鼻投与後60分）、3%OVA含有生理食塩液を10分間灌流(Period2)して抗原誘発した後、30分間生理食塩液を灌流した(Period3~5)。

陰性対照群及び被験製剤基剤群では、抗原誘発後(Period2~5)の色素漏出量の群平均値はそれぞれ10.07~43.91 μg 及び9.60~35.23 μg と、抗原誘発前(Period1, 1.02 μg 及び0.82 μg)に比較して増加し、色素投与0~50分後における曲線下面積(AUC_{0-50min})はそれぞれ921.3 $\mu\text{g}\cdot\text{min}$ 及び763.4 $\mu\text{g}\cdot\text{min}$ で、両群で同程度の鼻粘膜透過性亢進が認められた。

一方、比較対照製剤群における抗原誘発後(Period2~5)の色素漏出量の群平均値は3.77~15.55 μg 、色素漏出量のAUC_{0-50min}は355.5 $\mu\text{g}\cdot\text{min}$ で、いずれも陰性対照群及び被験製剤基剤群と比較して低値を示し、鼻粘膜血管透過性亢進が抑制された。また、被験製剤群における色素漏出量(Period2~5)は3.96~15.22 μg 、色素漏出量のAUC_{0-50min}は359.5 $\mu\text{g}\cdot\text{min}$ で、比較対照製剤群（標準製剤）と同程度に鼻粘膜血管透過性亢進が抑制された。

比較対照製剤群と被験製剤群の生物学的同等性を色素漏出量のAUCにより90%信頼区間法で検証した結果、対数変換値、未変換値いずれも基準を満たした。

以上のことから、被験製剤と比較対照製剤（標準製剤）は、感作モルモットの抗原誘発鼻汁分泌亢進モデルにおける鼻粘膜の血管透過性亢進に対し、同程度の抑制作用を示し、生物学的に同等であると推察された。

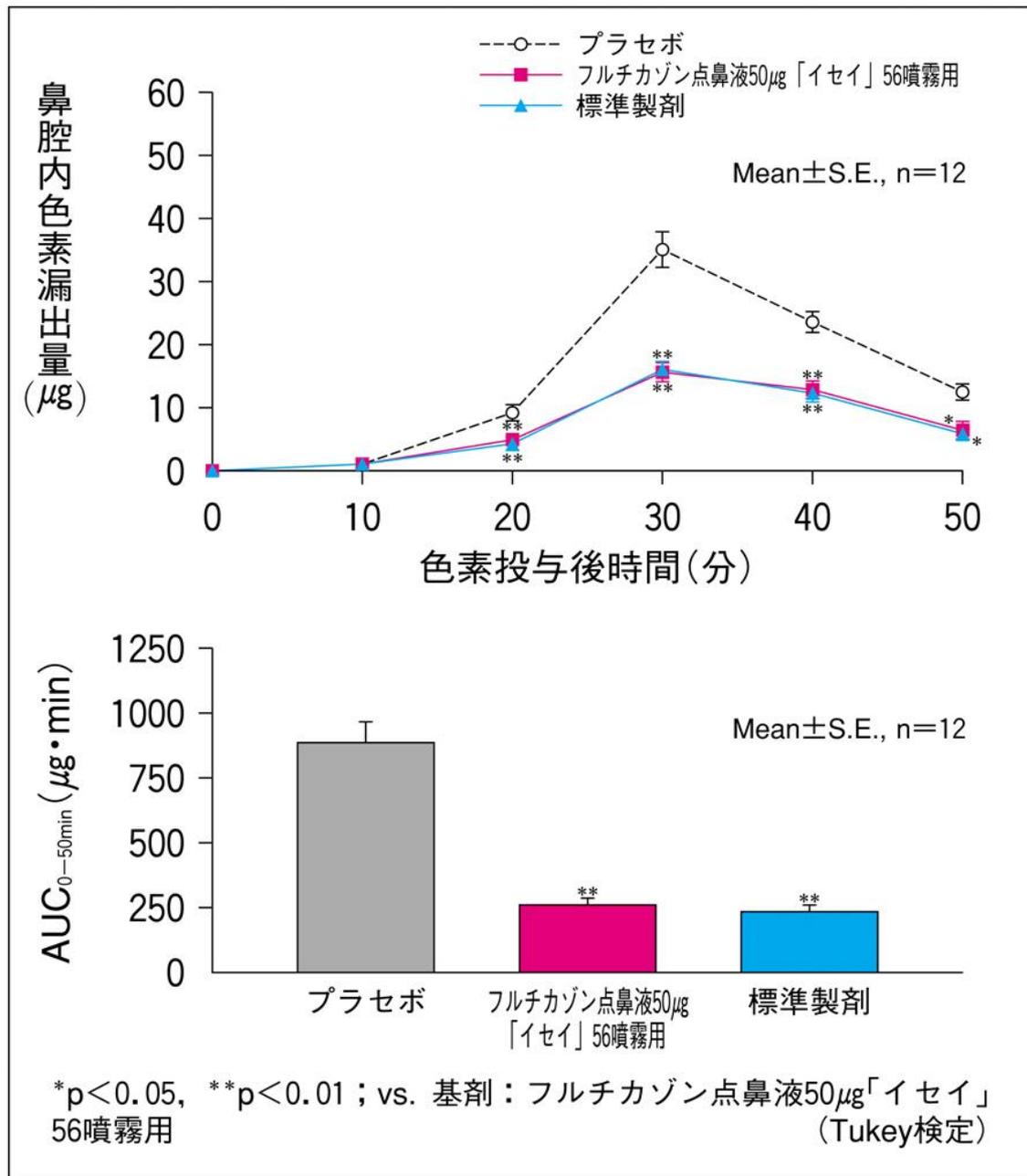


Fig.2 感作モルモットの鼻腔内色素漏出量に対する作用