

**フルチカゾンフランカルボン酸エステル  
点鼻液 27.5  $\mu$ g「ニットー」**

—先発医薬品との生物学的同等性(薬理的評価)に関する資料—

# フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液 27.5 $\mu$ g 「ニットー」

## 56 噴霧用の生物学的同等性（薬理的評価）について

### I. 目的

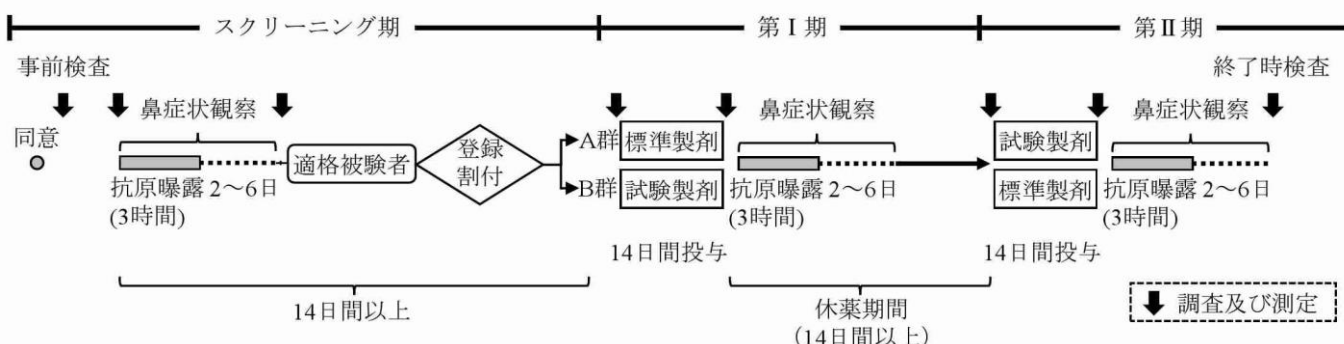
フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液 27.5  $\mu$ g 「ニットー」 56 噴霧用（1g 中にフルチカゾンフランカルボン酸エステル 0.5mg 含有、以下、試験製剤）について、アラミスト点鼻液 27.5  $\mu$ g 56/120 噴霧用（グラクソ・スミスクライン、1g 中にフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 0.5mg 含有、以下、標準製剤）との生物学的同等性を評価するため、抗原（スギ花粉）曝露環境下における季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に鼻症状合計スコアおよび鼻腔内刺激性を比較した。

### II. 方法

本治験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則ならびに医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律、「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 日付厚生省令第 28 号）、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」及びその他関連通知を遵守して実施した。

本試験は、季節性アレルギー性鼻炎患者 50 例を対象に、単施設の抗原曝露室（OHIO Chamber）にて、評価者盲検、2 群 2 期クロスオーバー法にて実施した。抗原曝露室内のスギ花粉濃度を 8,000 個/ $m^3$ （自然環境での飛散ピーク時相当）に設定し、3 時間曝露により被験者の登録・治験薬割付を行った。スクリーニング期抗原曝露後 14 日以上経過後、第 I 期に移行し、試験製剤又は標準製剤を各鼻腔に 2 噴霧ずつ 1 日 1 回 14 日間投与及び抗原曝露・評価を行った。なお、抗原曝露日の前日は、抗原曝露開始予定時刻の 12 時間前 $\pm$ 1 時間に投与した。14 日以上休薬期間の後、第 I 期と同様に、第 II 期の試験製剤又は標準製剤の投与及び抗原曝露・評価を行った（表 1）。

表 1. 試験のデザイン



抗原曝露後、鼻症状（鼻汁、くしゃみ、鼻閉、鼻そう痒感）スコアを、開始前及び開始後 15 分ごとに計 13 回、抗原曝露室退出後は 1 時間おきに 3 回、更に翌 2 日目から 6 日目までは 1 日 1 回（就寝前）被験者に記録させた。なお、鼻症状スコアは各評価時点における各鼻症状の合計（最小 0～最大 16）により算出した（表 2）。

安全性については、抗原曝露に伴う鼻症状及び眼症状を除く、被験者に生じたあらゆる好ましくない、意図しない兆候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状又は疾病を有害事象とした。併せて、治験薬投

与時の鼻腔内刺激性を Visual Analogue Scale (VAS) を用いて 0 mm を「全く刺激がない」とし、100 mm を「これ以上ないくらいの刺激」として被験者に毎日記録させた。

主要評価項目を分散分析による鼻症状合計スコア時間曲線下面積  $\Delta AUC_{0-3hr}$  (TNSS  $\Delta AUC_{0-3hr}$ ) の差とし、スクリーニング期  $AUC_{0-3hr}$  - 各期  $AUC_{0-3hr}$  が製剤間の最小二乗平均値の差の 95%信頼区間が生物学的同等性許容域の  $\pm 2.2271$  内に含まれた場合に、両製剤は生物学的に同等であると判定することとした。なお、副次評価項目は、同様に、各鼻症状スコア時間曲線下面積  $\Delta AUC_{0-3hr}$  の差とした。

表 2. 鼻症状評価スコア

スコア	症状
0	なし (無症状)
1	軽度 (症状はあるが、わずらわしさはなく、容易に耐えられる)
2	中等度 (症状を自覚しており、わずらわしいが、耐えられる)
3	高度 (症状を確実に自覚しており、耐えがたい。ただ、日常生活を妨げるほどではない)
4	極めて高度 (耐えがたく、日常生活を妨げる)

### Ⅲ. 結果

治験は被験者総数 50 名で開始したが、TNSS 評価が可能であった被験者は試験製剤 46 名、標準製剤 44 名であった。鼻症状合計スコア、各鼻症状スコア経時的推移は以下のとおりであった (図 1～5)。

主要評価項目である TNSS  $\Delta AUC_{0-3hr}$  の平均値及び標準偏差は、試験製剤が  $10.6603 \pm 4.6416$ 、標準製剤が  $10.4659 \pm 5.1062$  であり、最小二乗平均値の差の 95%信頼区間は  $-1.3058 \sim 0.8946$  となり、生物学的同等性許容域内 ( $\pm 2.2271$ ) であった。また、副次的評価項目である各鼻症状の最小二乗平均値の差の 95%信頼区間はそれぞれ、くしゃみ  $-0.3904 \sim 0.0221$ 、鼻汁  $-0.0678 \sim 0.5476$ 、鼻閉  $-0.4215 \sim 0.3384$ 、鼻そう痒感  $-0.7047 \sim 0.2650$  であり、いずれも製剤間に統計学的有意差は認められなかった。

有害事象は 12/50 名 (24.0%) 13 件 [試験製剤 7/48 名 (14.6%) 7 件、標準製剤 6/47 名 (12.8%) 6 件] で認められたが、因果関係を否定できず、副作用と判断した事象は、試験製剤 3/48 名 (6.3%)、標準製剤 3/47 名 (6.4%) であり、全て「コルチゾール減少」であった。いずれも軽度で、処置することなく、回復しており、両製剤に差は認められなかった。また、鼻腔内刺激性について、投与開始 1 日目の VAS (平均値  $\pm$  標準偏差) は、試験製剤  $7.0 \pm 13.3$  mm、標準製剤  $9.5 \pm 14.7$  mm であり、いずれも投与回数とともに漸減し、同様の推移を示した (図 6)。

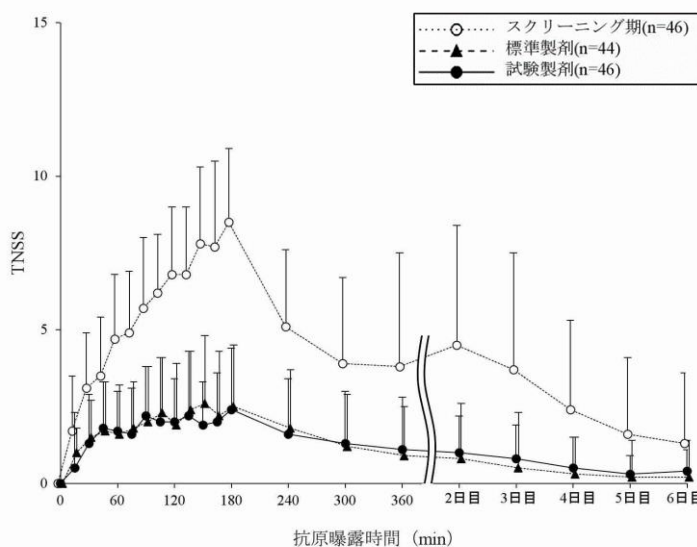


図 1. 鼻症状合計スコアの経時的推移

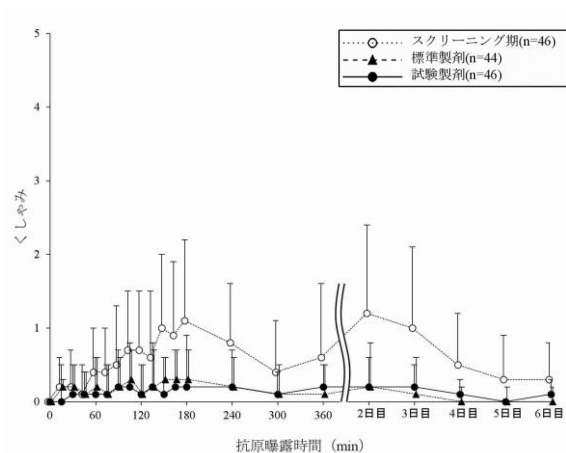


図2. くしゃみスコアの経時的推移

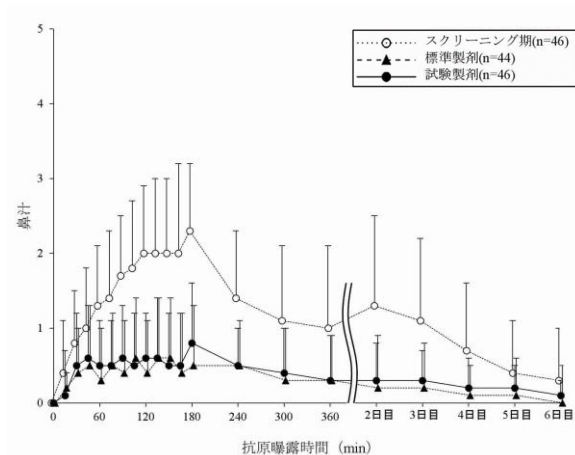


図3. 鼻汁スコアの経時的推移

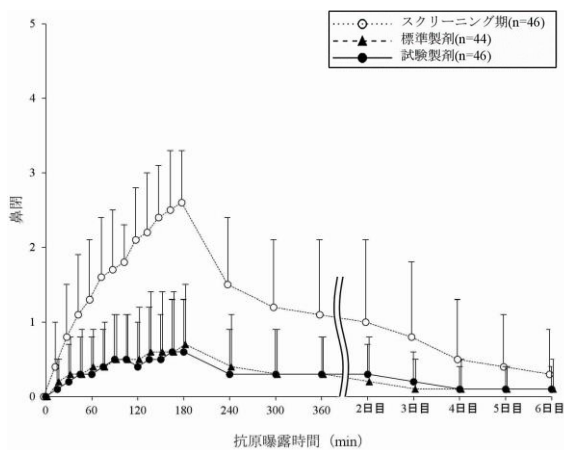


図4. 鼻閉スコアの経時的推移

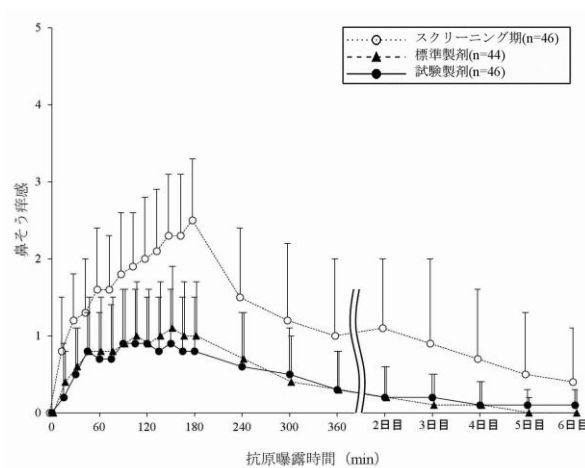


図5. 鼻そう痒感の経時的推移

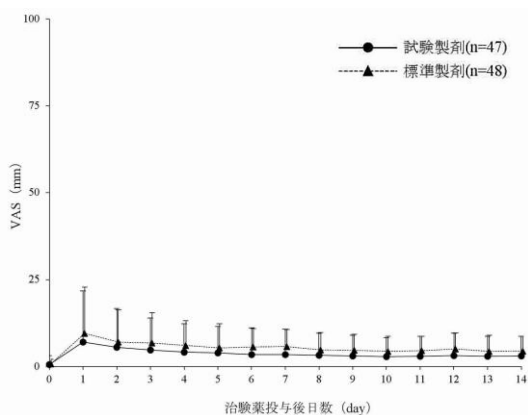


図6. 鼻腔内刺激性 (VAS) の経時的推移

以上の結果より、フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液 27.5  $\mu$ g 「ニットー」 56 噴霧用と標準製剤であるアラミスト点鼻液 27.5  $\mu$ g 56 噴霧用は、薬理学的評価において、生物学的に同等であると判定された。

以上