

モメタゾン点鼻液 50 μ g「ニットー」
生物学的同等性試験

－薬効薬理に関する資料－

日東メディック株式会社

I. 目的

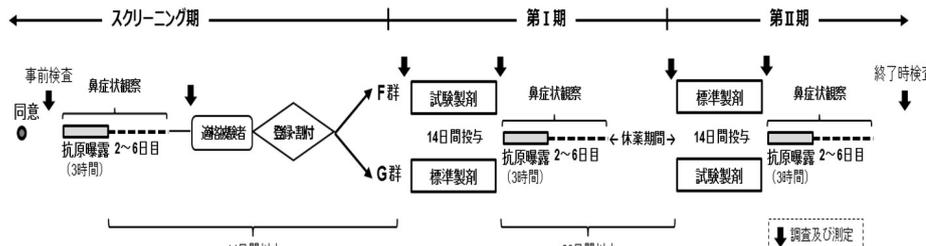
季節性アレルギー性鼻炎患者に、モメタゾン点鼻液 50 μ g「ニットー」112 噴霧用（試験製剤）とナゾネックス[®]点鼻液 50 μ g112 噴霧用（標準製剤）を点鼻投与後の鼻症状合計スコア（TNSS）を指標とした薬力学的効果を比較することにより生物学的同等性を検証する。

II. 方法

本剤は、局所適用製剤であり、バイオアベイラビリティの測定が治療効果の指標とならない医薬品であるため、「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（平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に、ナゾネックス[®]点鼻液 50 μ g112 噴霧用を標準製剤とし、抗原曝露室を利用して鼻症状合計スコア（TNSS）を指標とした薬力学的効果の比較による生物学的同等性を検証した。

本治験計画の概要を表 1 に示した。

表 1 本治験計画の概要

治験薬	試験製剤：モメタゾン点鼻液 50 μ g「ニットー」112 噴霧用 標準製剤：ナゾネックス [®] 点鼻液 50 μ g112 噴霧用												
対象	スギ花粉に対する季節性アレルギー性鼻炎患者（志願者）												
治験デザイン	ランダム化、評価者盲検、2 群 2 期クロスオーバー試験 <群構成> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>被験者数</th> <th>投薬第 I 期</th> <th>投薬第 II 期</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>F 群</td> <td>25 例</td> <td>試験製剤</td> <td>標準製剤</td> </tr> <tr> <td>G 群</td> <td>25 例</td> <td>標準製剤</td> <td>試験製剤</td> </tr> </tbody> </table>  <p>抗原曝露室（オハイオチェインバー）の定員を考慮し、各群を複数回に分けて試験を行う。原則として、各群の被験者の構成は同数とする。</p>	投与群	被験者数	投薬第 I 期	投薬第 II 期	F 群	25 例	試験製剤	標準製剤	G 群	25 例	標準製剤	試験製剤
投与群	被験者数	投薬第 I 期	投薬第 II 期										
F 群	25 例	試験製剤	標準製剤										
G 群	25 例	標準製剤	試験製剤										
用法・用量	各鼻腔に 2 噴霧ずつ 1 日 1 回（モメタゾンフランカルボン酸エステルとして 1 日 200 μ g）14 日間反復投与する（各投与期）。投与時刻は、就寝前（原則として、21～24 時）に、治験薬を投与する。なお、抗原曝露日前日は、抗原曝露開始予定時刻の 12 時間前±1 時間に投与する。												
主な観察・検査項目	鼻症状（鼻汁、くしゃみ、鼻閉、鼻そう痒感）、有害事象、鼻腔内刺激性（VAS）、												

	Vital sign、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）
生物学的同等性の判定	TNSS及びスクリーニング期の抗原曝露開始後3時間までのTNSS時間曲線下面積（TNSS AUC _{0-3hr} ）をベースラインとした各観察期のTNSS AUC _{0-3hr} の差（TNSS ΔAUC _{0-3hr} ）について分散分析を行い、製剤間（試験製剤と標準製剤）の差の推定値とその95%信頼区間について標準製剤の最小二乗平均の点推定値で除した値（%）を算出したとき、許容域が±30%に含まれる場合、同等性の検証ができたこととみなすこととした。

III. 結果

(1) 生物学的同等性

本治験結果の概要を表2及び表3に示した。

本治験では50例で治験薬投与が開始したが2例が中止となり、治験完了（終了）したのは48例で、生物学的同等性の分散分析による解析は48例であった。

TNSS及びスクリーニング期の抗原曝露開始後3時間までのTNSS時間曲線下面積（TNSS AUC_{0-3hr}）をベースラインとした各観察期のTNSS AUC_{0-3hr}の差（TNSS ΔAUC_{0-3hr}）について分散分析を行った結果、製剤間差およびその95%信頼区間を標準製剤の最小二乗平均の点推定値で除した値（%）は、製剤間差（%）が-3.2691と10%以内にあり、その95%信頼区間（%）は-9.6161~3.0240であり、95%信頼区間が同等性の許容域として設定した±30%の範囲内であったことから生物学的に同等性であると判断された。

表2 製剤ごとのTNSS AUC_{0-3hr}及びTNSS ΔAUC_{0-3hr}

	TNSS AUC _{0-3hr}		TNSS ΔAUC _{0-3hr}
	薬剤投与前	薬剤投与後	
試験製剤	16.7109 ± 5.8835	3.8750 ± 4.4202	12.8359 ± 5.9152
標準製剤		3.4375 ± 3.1715	13.2734 ± 5.8161

(平均値 ± 標準偏差、n=48)

表3 最小二乗平均値の差の95%信頼区間

製剤間差（%）	95%信頼区間（%）
-3.2961	-9.6161~3.0240

(2) 安全性

治験薬が投与された50例全てを安全性解析対象とした。

有害事象は治験薬投与50例中11例（22.0%）に18件認められ、試験製剤投与によるものは50例中

8例（16.0%）8件、標準製剤投与によるものは49例中5例（10.2%）10件であった。いずれも軽度又は中等度で、回復又は軽快が確認され、治験薬との因果関係がある有害事象（副作用）は認められなかった。また、重篤な有害事象は認められなかった。

鼻腔内刺激性についてVASにより検討した結果、試験製剤と標準製剤は類似した推移（図1）を示し、鼻腔内刺激性に差異がないと考えられた。

日常生活におけるEBウイルス感染と考えられる臨床検査異常が1例に認められたが、その他に治験薬投与による臨床検査値の異常変動は認められなかった。また、Vital sign（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体温）に、特に臨床上問題となるような変動は認められなかった。

試験製剤は、安全性上問題となる異常を認めず、標準製剤と同等な安全な薬剤と考えられた。

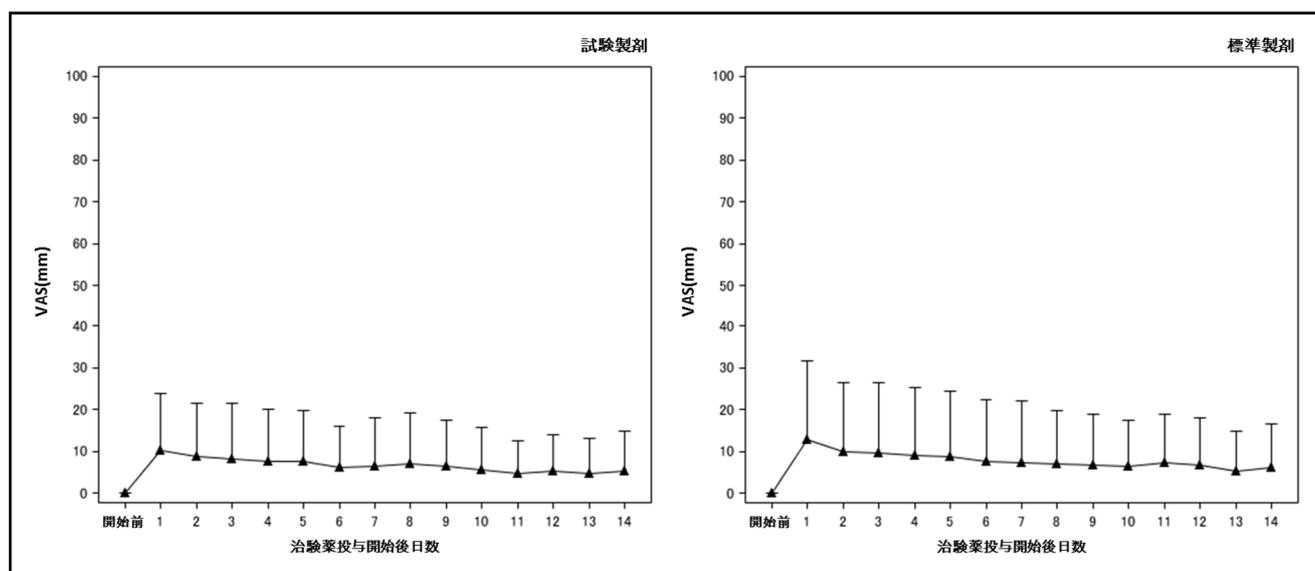


図1 鼻腔内刺激性（VAS）の経時的推移

IV. 結論

試験製剤は標準製剤と臨床上の効果並びに安全性において同等であると判定された。