

フルチカゾンプロピオン酸エステル点鼻液50 μ g「日医工」28噴霧用

生物学的同等性に関する資料

医療事故防止等に係る代替新規により、「プロチカゾン点鼻液50 μ g28噴霧用」は「フルチカゾンプロピオン酸エステル点鼻液50 μ g「日医工」28噴霧用」(平成21年9月25日薬価収載)に販売名変更になりました。

1. IgE 関与鼻粘膜血管透過性亢進モデルを用いた薬効薬理比較試験

プロチカゾン点鼻液50 μ g/28噴霧用(日医工株式会社製)及び標準製剤(点鼻液, 2.04mg/4mL)の生物学的同等性について、ラットのIgE関与鼻粘膜血管透過性亢進モデルを用いて検討した。

【試験方法等】

9 週齢の SD ラットの体重を測定し、体重を指標として下記の群構成表に従い群分けを行った。群分け後、ラット抗 DNP-As 血清をラットの尾静脈より投与し受身感作した。受身感作後 24 時間以上経過した後に実験に使用した。

ラットをウレタンで麻酔し、肺側に呼吸維持のためのカニューレを装着した。鼻腔側にはポリエチレンチューブを挿入し、食道と共に結紮した。ポリエチレンチューブを灌流ポンプに接続し、37°Cに加熱した生理食塩液を灌流した。10 分以上灌流して鼻腔内を洗浄した後、4%pontamine sky blue 生理食塩液を尾静脈より投与し、投与直後より 10 分間、鼻吻より流出する灌流液を採取した。続いて被験物質を鼻腔内に噴霧した。対照群には噴霧しなかった。被験物質の噴霧 10 分後、抗原液 (DNP-As 生理食塩溶液) を 10 分間、次いで生理食塩液を 30 分間灌流した。抗原液灌流開始より漏出灌流液を 10 分間隔で 40 分間採取した。

採取した灌流液について pontamine sky blue 量 (μ g) を算出した。

<群構成表>

群	投与量 (噴霧回数)	動物数 (匹)
対照	—	10
試験製剤基剤	2	10
試験製剤	2	10
標準製剤	2	10

【試験結果】

対照及び試験製剤基剤群では、累積色素漏出量の増加はほぼ同程度だった。また、対照及び試験製剤基剤群の間に、累積色素漏出量の差は認められなかった。

試験製剤及び標準製剤群では、その増加が抑制され、40 分間において対照あるいは試験製剤基剤群と比較して累積色素漏出量増加の有意な抑制が認められた。

また、試験製剤及び標準製剤群の間において、累積色素漏出量の有意な差は認められなかった。以上、いずれの製剤も累積色素漏出量増加について、対照群に対して有意な抑制を示し、また、試験製剤は、試験製剤基剤に対し累積色素漏出量増加の有意な抑制を示した。これは、両製剤中のプロピオン酸フルチカゾンが、IgE 関与鼻粘膜血管透過性亢進を抑制する作用を示したためと考えられる。更に、その作用は両製剤間において同等であった。

これらのことより、「プロチカゾン点鼻液50 μ g/28噴霧用」及び標準製剤(点鼻液, 2.04mg/4mL)は生物学的に同等であると判断された。

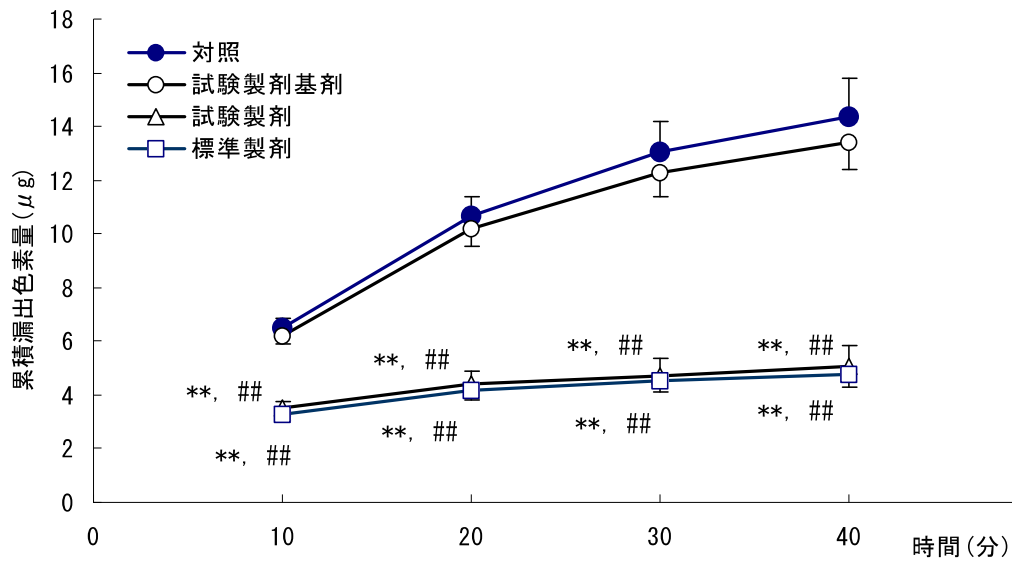


図 ラット IgE 関与鼻粘膜血管透過性亢進モデルの色素漏出に対するプロピオン酸フルチカゾン含有点鼻液製剤の抑制効果

それぞれの数値は、10 例の平均値±標準誤差

** p < 0.01, 対照群に対し Tukey の多重比較検定により有意差あり

p < 0.01, 試験製剤基剤群に対し Tukey の多重比較検定により有意差あり

試験製剤及び標準製剤群間に Tukey の多重比較検定により有意差なし

2. IgG₁ 関与鼻腔抵抗上昇モデルを用いた薬効薬理比較試験

プロチカゾン点鼻液50 μg/28噴霧用(日医工株式会社製)及び標準製剤(点鼻液, 2.04mg/4mL)の生物学的同等性について, モルモットのIgG₁関与鼻腔抵抗上昇モデルを用いて検討した。

【試験方法等】

Nakamuraの方法に従い, 4週齢のHartley系雄性モルモットを用いて, ovalbumin (OVA)による能動感作モルモットを作製し, PCA反応により陽性と判定された動物を下記の群構成表に基づき使用した。モルモットをペントバルビタールナトリウムにより麻酔し, 肺側に呼吸維持のためのカニューレを, 鼻腔側にY字カニューレを装着した。Y字型カニューレの一端を鼻腔内圧測定用の圧トランスデューサに接続し, 鼻腔内圧を測定した。Y字型カニューレの残りの一端は圧縮空気ボンベに接続し, 37°Cに加温した空気を鼻腔内に流入させた。抗原液を鼻腔内に投与し, 約2分後に空気を流入し排出させ惹起した。惹起前及び惹起後(1, 4, 8, 12, 16, 20, 24及び28分)の鼻腔内圧を測定し, 次式により鼻腔抵抗を算出した。また, 各時間における鼻腔抵抗の惹起前鼻腔抵抗に対する変化を鼻腔抵抗上昇率として次式より算出した。

$$\text{鼻腔抵抗 (R)} = P(\text{鼻腔内圧, mmHg}) / F(\text{空気流量, 500mL/min.})$$

$$\text{上昇率 (\%)} = \frac{\text{n 分後の鼻腔抵抗値} - \text{惹起前鼻腔抵抗値}}{\text{惹起前鼻腔抵抗値}} \times 100$$

(n = 1, 4, 8, 12, 16, 20, 24 及び 28)

<群構成表>

群	投与量 (噴霧回数)	動物数 (匹)
対照	—	10
試験製剤基剤	2	10
試験製剤	2	10
標準製剤	2	10

【試験結果】

対照及び試験製剤基剤群では, 鼻腔抵抗上昇率の推移はほぼ同程度だった。また, 対照及び試験製剤基剤群の間に, 鼻腔抵抗上昇率の差は認められなかった。

これに対し, 試験製剤及び標準製剤群では, その上昇が抑制された。試験製剤群は対照群に対して有意な抑制を示し, 試験製剤基剤群に対して有意な抑制を示した。一方, 標準製剤群は対照群に対して有意な抑制を示し, 試験製剤基剤群に対し有意な抑制を示した。また, 試験製剤及び標準製剤群間において, 有意な差はみられなかった。

これらのことより, 「プロチカゾン点鼻液50 μg/28噴霧用」及び標準製剤(点鼻液, 2.04mg/4mL)は生物学的に同等であると判断された。

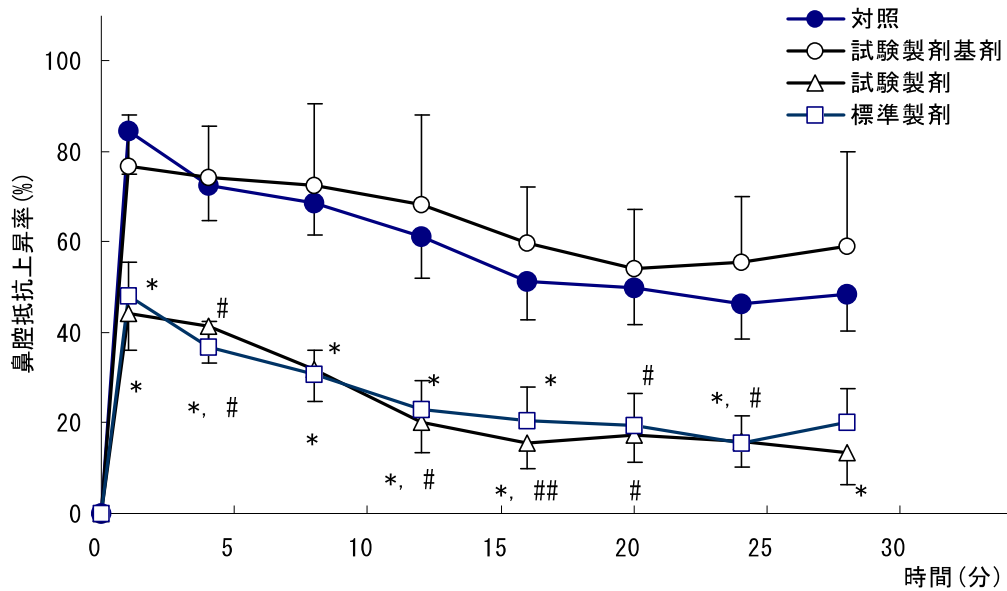


図 モルモット IgG₁ 関与鼻腔抵抗上昇モデルの鼻腔抵抗上昇に対するプロピオン酸フルチカゾン含有点鼻液製剤の抑制効果

それぞれの数値は、10例の平均値±標準誤差

* p < 0.05, 対照群に対し Tukey の多重比較検定により有意差あり

p < 0.05, ## p < 0.01, 試験製剤基剤群に対し Tukey の多重比較検定により有意差あり

試験製剤群及び標準製剤群間に Tukey の多重比較検定により有意差なし