

原 著

季節性アレルギー性鼻炎患者を対象にした
KR2004の薬理的評価による生物学的同等性試験橋 口 一 弘^{1,2,*}西 谷 豪³米 道 毅³中 井 俊 輔³大久保 公 裕^{4,**}

要 旨

後発医薬品として開発されたKR2004（試験製剤）と先発医薬品であるアラミスト点鼻液27.5 μ g 56噴霧用（標準製剤）との生物学的同等性を検証するため、季節性アレルギー性鼻炎患者50例を対象に2群2期クロスオーバー試験（休薬期間14日以上）を実施した。各期14日間の治験薬投与後、3時間の抗原曝露を実施し、抗原（スギ花粉）曝露環境下における鼻症状合計スコア（TNSS, Total Nasal Symptom Score）を基に算出したTNSS Δ AUC_{0-3hr}を生物学的同等性評価の指標として両製剤を比較した。TNSS Δ AUC_{0-3hr}を応答変数とした分散分析の結果、両製剤における最小二乗平均値の差の95%信頼区間は、-1.3058~0.8946であり、予め設定した同等性の許容域 \pm 2.2271の範囲内であった。本治験期間中における副作用は、標準製剤において既報のコルチゾール減少が試験製剤3例（6.3%）、標準製剤3例（6.4%）に認められた。両製剤に発現頻度の違いはなく、いずれも軽度、非重篤で処置は必要とされず、回復した。また、両製剤投与時の鼻腔内刺激性にかかわる有害事象の発現はなかった。これらの結果から、KR2004はアラミスト点鼻液27.5 μ g 56噴霧用と生物学的に同等であり、安全性上においても問題はないと確認された。

1：医療法人社団信濃会 信濃坂クリニック 2：医療法人社団左門ふたば会 ふたばクリニック

3：日東メディック株式会社 研究開発本部 4：日本医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

*：治験責任医師 **：医学専門家

責任著者連絡先：日東メディック株式会社 研究開発本部 中井俊輔

〒939-2366 富山市八尾町保内1-14-1 Tel 076-455-3451

キーワード：フルチカゾンフランカルボン酸エステル、季節性アレルギー性鼻炎、抗原曝露室（OHIO Chamber）、生物学的同等性

緒言

アレルギー性鼻炎は、通年性アレルギー性鼻炎と季節性アレルギー性鼻炎に大別され、主な症状はくしゃみ・鼻水・鼻づまりなどである。薬物治療では、症状や重症度に応じて抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬、抗ロイコトリエン薬、抗トロンボキサン薬などが用いられるが、鼻噴霧用ステロイド薬は初期療法から重症までの多くの症状の治療法として推奨されている¹⁾。

鼻噴霧用ステロイド薬は、ケミカルメディエーターの遊離抑制作用、鼻腺からの分泌抑制作用、鼻粘膜血管での血管透過性亢進抑制作用、鼻粘膜組織の浮腫抑制作用、および炎症性サイトカインの産生抑制作用等の一般的な抗炎症作用を有しており、アレルギー性鼻炎の治療に有効であるとされる。本邦では、鼻噴霧用ステロイド薬の1つとしてフルチカゾンフランカルボン酸エステルを1g中に0.5mg含有するアラミスト点鼻液27.5 μ g 56/120噴霧用がグラクソ・スミスクライン株式会社より製造販売されている。

後発医薬品として、日東メディック株式会社で縦押し型デバイスを用いた同一有効成分を同量含有するKR2004の研究開発が進められ、2020年8~12月に「KR2004, アラミスト点鼻液27.5 μ g 56噴霧用及びプラセボの3剤を用いたクロスオーバー試験(以下、予試験)²⁾」および2020年9~10月に「KR2004, アラミスト点鼻液27.5 μ g 56噴霧用の単回投与によるクロスオーバー試験(以下、全身曝露量比較試験)³⁾」が実施された。先行2試験の結果を踏まえ、先発医薬品との生物学的同等性を抗原曝露環境下における鼻症状合計スコア(TNSS, Total Nasal Symptom Score)を指標とした薬力学的効果の比較により検証するため、本治験を実施した。

I 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、有効性およ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」およびその他関連通知を遵守し、医療法人社団信濃会 信濃坂クリニック治験審査委員会で実施の承認(整理番号725BE②)を得た後、医療法人社団信濃会 信濃坂クリニックにて、2021年6~9月に実施した。

1. 被験者

予め治験の内容その他の治験に関する事項について理解を得るよう、文書により適切な説明を行い、文書により同意を得た被験者のうち、適格基準を満たし、除外基準に抵触しない季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした。主な選択・除外基準を表1に示した。被験者数は予試験²⁾を基に算出した検出力80%以上(43例)を維持できるよう脱落も考慮し、50例とした。

2. 治験薬

本治験では、縦押し型のKR2004(試験製剤)および、横押し型のアラミスト点鼻液27.5 μ g 56噴霧用(標準製剤)を用いた(表2)。各鼻腔に2噴霧ずつ1日1回(フルチカゾンフランカルボン酸エステル110 μ g)14日間反復投与し、投与時刻は就寝前(原則として、21~24時)とした(各投与期)。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 \pm 1時間前に投与した。

3. 治験デザイン

単施設、評価者盲検、2群2期クロスオーバー法にて、抗原(スギ花粉)の飛散が少ない6~9月に実施した。治験フローを図1に示した。3時間の抗原曝露および評価を含むスクリーニング検査結果より、適格な被験者の登録・治験薬割付けを行った。スクリーニング期抗

表1 被験者の主な選択・除外基準

主な選択基準

- 1) 同意取得時の年齢が20歳以上60歳以下（性別不問）
- 2) 直近2年間以上にわたり、スギ花粉症の症状を有する者
- 3) スギ特異的IgE抗体検査で陽性（FEIA法でclass 2以上）の者
- 4) スクリーニング期の抗原曝露開始後90～180分の評価時点のいずれか1時点において鼻症状合計スコア（TNSS）が6以上および鼻閉スコアが2（中等度）以上の者（TNSSと鼻閉スコアは異なる時点で上記基準を満たしてもよい）

主な除外基準

- 1) スギ花粉以外の重複アレルギー抗原の抗体を保有し、これらによりアレルギー性鼻炎の症状を有する者
- 2) 肥厚性鼻炎、副鼻腔炎、鼻茸、鼻中隔彎曲および反復性鼻出血等を有する者
- 3) 抗原曝露日に上気道または下気道の炎症を認める者
- 4) 下鼻甲介粘膜切除術、粘膜下下鼻甲介骨切除術、後鼻神経切除術、鼻粘膜の縮小と変調を目的とした手術等の鼻手術の施行歴のある者
- 5) 本治験薬の生物学的同等性評価に影響を及ぼす薬剤等〔抗アレルギー剤（抗ロイコトリエン薬を含む）、抗ヒスタミン剤、抗コリン剤、血管収縮点鼻剤、ステロイド製剤、特異的減感作療法、非特異的代替療法等〕を使用した者
- 6) 過去にスギ花粉曝露試験で、重篤な有害事象の発現経験がある者
- 7) スギ花粉の曝露により現疾患が悪化することが懸念される者
- 8) CYP3A4阻害作用を有する薬剤（リトナビル等）を現在使用している者
- 9) レセルピン系製剤、 α -メチルドパ製剤等の降圧剤を現在使用している者
- 10) アラミスト点鼻液27.5 μ g 56/120噴霧用を使用した経験を有する者

表2 治験薬の概要

| 治験薬 | 試験製剤 | 標準製剤 |
|---------|--|----------------------------|
| 製剤名 | KR2004 | アラミスト点鼻液27.5 μ g 56噴霧用 |
| 有効成分の含量 | 1g中、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 (1回噴霧中フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして27.5 μ g含有) | |
| 剤形 | 点鼻液（定量噴霧式懸濁剤） | |
| 性状 | 白色の均一な懸濁液 | |
| デバイス | 縦押し型 | 横押し型 |
| 製造番号 | FF2005 | D85A |
| 製造元 | 日東メディック(株) | グラクソ・スミスクライン(株) |

原曝露後14日間以上経過後、第Ⅰ期に移行し、治験薬投与（14日間）および抗原曝露・評価を行った。14日間以上の休薬期間の後、第Ⅱ期の治験薬投与（14日間）および抗原曝露・評価を行った。なお、各期抗原曝露は、14日間投与終了の翌日に行った。治験薬の割付けは、スクリーニング期の抗原曝露下における各鼻症状（鼻汁、くしゃみ、鼻閉、鼻そう痒

感）スコアのAUC_{0-3hr}を割付調整因子として、層別並べ替えブロック法により実施し、被験者をA群（第Ⅰ期：標準製剤、第Ⅱ期：試験製剤）またはB群（第Ⅰ期：試験製剤、第Ⅱ期：標準製剤）に割付けた。

4. 抗原曝露

本治験における抗原曝露は、抗原曝露方式の適格性を考慮して、自然環境曝露でなく、

医療社団法人信濃会 信濃坂クリニックの抗原曝露室 (OHIO Chamber) を利用した。抗原曝露室とは、一定の広さを有する試験室内に、抗原を散布する施設であり、抗原の均質な曝露が可能であることから、抗ヒスタミン剤等の薬剤の有効性、効果発現時間等を客観的に判定できる環境を実現でき、臨床試験で用いられている⁴⁾。本治験では、抗原曝露室内のスギ花粉濃度を自然環境での飛散ピーク時相当の8000個/m³に設定し、3時間の抗原曝露を実施した。

5. 評価項目

評価・観察スケジュール (表3) に従い、観察および検査を実施した。鼻症状スコアは、抗原曝露室内では、曝露前および曝露中は15分ごとに計13回、曝露後は1時間おきに3回、さらに翌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 (表4)。また、新型コロナウイルス感染症 (以下、COVID-19) 蔓延防止のため、治験実施期間中、体温および自覚症状を被験者に毎日記録させた。

1) 生物学的同等性評価

鼻症状合計スコアの ΔAUC_{0-3hr} (TNSS ΔAUC_{0-3hr}) を主要評価項目、各鼻症状スコアの ΔAUC_{0-3hr} を副次評価項目とした。各評価項目は、スクリーニング期の抗原曝露環境下における時間曲線下面積 (AUC_{0-3hr}) をベースラインとし、各観察期の AUC_{0-3hr} との差 (スクリーニング期 AUC_{0-3hr} - 各期 AUC_{0-3hr}) によりそれぞれ算出した。

2) 安全性評価

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)、症状または疾病を有害事象とした。ただし、抗原曝露に伴う鼻症状および眼症状は有害事象としなかった。また、治験薬投与時の鼻腔内刺激性は、Visual Analogue Scale (VAS) を用いて左端 (0mm) を「全く刺激がない」とし、右端 (100mm) 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、投与期

間中の推移および問診結果を踏まえ、有害事象の該当性を判断した。有害事象および副作用はICH国際医療用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver.24.1に基づいて分類した。

3) 統計解析

生物学的同等性解析対象集団は、治験薬が投与され、TNSS評価が可能であった被験者とした。そのうち、2期ともにTNSS評価可能であった被験者を分散分析対象例とし、いずれかの投与期で評価可能であった被験者を混合効果モデル解析対象例とした。安全性解析対象集団は、一度でも治験薬が投与された被験者とした。

主要評価項目であるTNSS ΔAUC_{0-3hr} を応答変数とした分散分析 [説明変数: 投与群, 製剤, 時期, および被験者 (固定効果)] および混合効果モデルによる解析を行い、製剤間の最小二乗平均値の差とその95%信頼区間を算出した。生物学的同等性は、試験製剤と標準製剤のTNSS ΔAUC_{0-3hr} の差の95%信頼区間が予試験²⁾を基に設定した生物学的同等性許容域の ± 2.2271 内に含まれた場合に、検証できたものとみなすこととした。また、副次評価項目である各鼻症状スコアを応答変数とした分散分析を同様に実施した。有意水準は、両側 $p < 0.05$ とした。統計解析ソフトウェアは、SAS[®] Ver.9.4 (SAS Institute) を使用した。

II 結果

1. 解析対象集団

治験薬を投与した50例のうち抗原曝露を実施し、TNSS評価が可能であった被験者は試験製剤48例、標準製剤46例であり、生物学的同等性解析対象集団は46例 (分散分析対象例: 44例、混合効果モデル解析対象例: 46例)、安全性解析対象集団は50例であった。生物学的同等性解析集団における各群の治験薬割付調整因子に統計学的有意差はなかった。また、治験薬投与状況、抗原曝露状況、休薬期

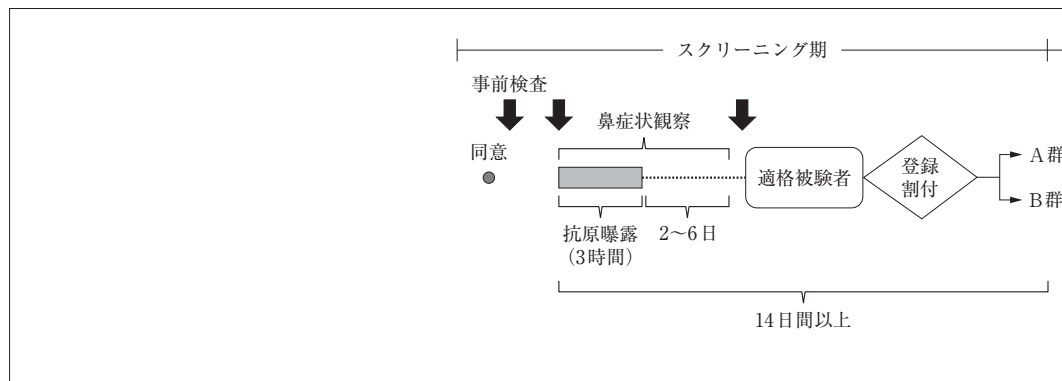
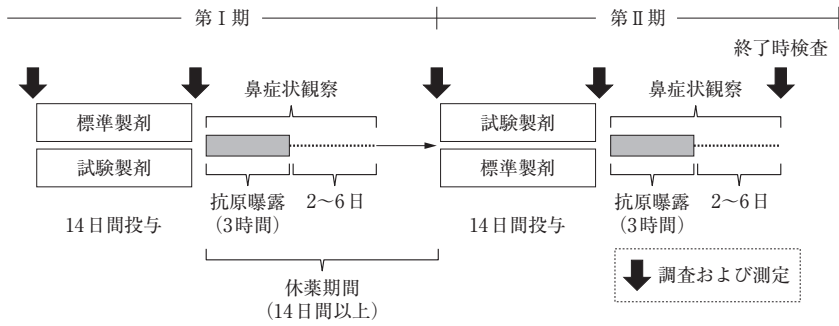


図1 治験

表3 主な評価・

| 項目 | スクリーニング期 | | | | | | |
|--------------|----------|-----------|-----|-----|---------------|----------------|-------|
| | 事前 | 抗原曝露 | | | 抗原曝露後 2~6日 | 事後 | 登録/割付 |
| | | 曝露前 | 曝露中 | 曝露後 | | | |
| 経過日数 (許容日数) | - | ~Day - 14 | | | - | 抗原曝露後 7~13日 | - |
| 来所 | ● | | ● | | - | ● | - |
| 文書同意取得 | ● | | | | | | |
| 被験者背景 | ● | | | | | | |
| 登録/割付 | | | | | | | ● |
| 治験薬交付/投与 | | | | | | | |
| 抗原曝露 (3時間) | | | ● | | | | |
| 鼻症状スコア | | ● | ● | ● | ● | | |
| 鼻腔内刺激性 (VAS) | | | | | | | |
| 内科的診察 | ● | ● | | ● | | ● | |
| 鼻所見 | ● | ● | | ● | | ● | |
| vital sign | ● | ● | | ● | | | |
| 臨床検査 | ● | | | | | | |
| 新型コロナウイルス検査 | PCR | 抗原 | | | | (●) | |
| 体温, 自覚症状 | ● | ● | | | ● | ● | ● |
| 有害事象 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |



フロー図

観察スケジュール

| 治験薬投与 | | 抗原曝露 | | | 抗原曝露後 2~6日 | 休業期間 | 終了時 | 中止時 |
|-----------------------|---------------------|------|----------------|-----|----------------------|----------|----------|-----|
| 投与前 | 投与期間 | 曝露前 | 曝露中 | 曝露後 | | | | |
| Day -2~-1 Day27~28 | Day1~14 Day29~42 | | Day15 Day43 | | Day16~20 Day44~48 | Day15~28 | Day49~55 | - |
| ● | - | | ● | | - | - | ● | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| 交付 | 投与 | | ● | | | | | |
| | | ● | ● | ● | ● | | | |
| ● | ● | | | | | | | |
| ● | | ● | | ● | | | ● | ● |
| ● | | ● | | ● | | | ● | ● |
| ● | | ● | | ● | | | ● | ● |
| ● | | ● | | ● | | | ● | ● |
| (●) | | 抗原 | | | | | (●) | |
| ● | ● | ● | | | ● | ● | ● | |
| ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |

表4 鼻症状スコア

| 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。ただし、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） |

間等が遵守され、生物学的同等性評価に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱は認められなかった。生物学的同等性解析対象集団46例の人口統計学的データを表5に示した。

2. 生物学的同等性評価

1) 主要評価項目 (TNSS ΔAUC_{0-3hr})

TNSSの経時的推移図を図2に示した。スクリーニング期では、抗原曝露によりTNSSが徐々に増加し3時間後に最大に達し、抗原曝露後漸減した。治験薬投与後では、両製剤ともにスクリーニング期に比してTNSSの増加は抑制され、低値で推移した。

各製剤におけるTNSS ΔAUC_{0-3hr} の平均値±標準偏差は、A群では試験製剤（Ⅱ期）が11.5543±4.5889、標準製剤（Ⅰ期）が9.3098±4.7094であり、B群では試験製剤（Ⅰ期）が9.7663±4.6195、標準製剤（Ⅱ期）が11.7321±5.3329であった（表6）。2期ともにTNSS評価された44例を対象に、TNSS ΔAUC_{0-3hr} を応答変数として分散分析〔説明変数：投与群、製剤、時期、および被験者（固定効果）〕を行った結果、最小二乗平均値の差の95%信頼区間は-1.3058~0.8946となり、本治験で設定した生物学的同等性許容域内（±2.2271）であった。変動要因である「時期」および「被験者（群）」に統計学的有意差が認められたが（各々p=0.0006, p<0.0001）、「投与群」には認められなかった（表7）。また、分散分析対象例に1期のみ評価可能であった2例を加

えた46例を対象に実施した混合効果モデルによる推定においても、最小二乗平均値の差の95%信頼区間は-1.2802~0.9065となり、生物学的同等性許容域内であった（表7）。

2) 副次評価項目

各鼻症状スコアの経時的推移図を図3-(1)~(4)に示した。両製剤ともにスクリーニング期に比して各鼻症状スコアの増加は抑制され、抗原曝露3時間後における平均値はいずれも「1（軽度）」以下であった。

2期とも評価された44例を対象に各鼻症状スコアの ΔAUC_{0-3hr} を応答変数として分散分析を行った結果、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、鼻汁：-0.0678~0.5476、くしゃみ：-0.3904~0.0221、鼻閉：-0.4215~0.3384および鼻そう痒感：-0.7047~0.2650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。「鼻汁」、「鼻閉」および「鼻そう痒感」では、変動要因である「時期」および「被験者（群）」に、 ΔAUC_{0-3hr} では「被験者（群）」に統計学的有意差が認められたが、各鼻症状におけるその他の変動要因には、統計学的有意差は認められなかった。

3) 安全性評価項目

本治験期間中の有害事象および副作用を表8に示した。有害事象は、治験薬を投与した被験者に12/50例（24.0%）で13件認められた〔試験製剤7/48例（14.6%）で7件、標準製剤6/47例（12.8%）で6件〕。治験薬との

表5 生物学的同等性解析対象集団の人口統計学的データ

| 投与群 | | A群 | B群 | 全体 | |
|-------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 解析対象例数 | | 23 | 23 | 46 | |
| 性別 | 男 | 9 (39.1) | 11 (47.8) | 20 (43.5) | |
| | 女 | 14 (60.9) | 12 (52.2) | 26 (56.5) | |
| 年齢 (歳) | 男 | 平均値±標準偏差 | 44.9±5.5 | 36.1±10.4 | 40.1±9.4 |
| | | 中央値 [最小値~最大値] | 48.0 [36~50] | 37.0 [22~50] | 40.5 [22~50] |
| | 女 | 平均値±標準偏差 | 41.1±9.6 | 45.0±7.9 | 42.9±8.9 |
| | | 中央値 [最小値~最大値] | 42.5 [26~53] | 46.5 [29~54] | 45.0 [26~54] |
| 身長 (cm) | 男 | 平均値±標準偏差 | 172.46±6.65 | 170.30±5.89 | 171.27±6.17 |
| | | 中央値 [最小値~最大値] | 171.40 [164.6~187.8] | 171.40 [162.0~182.0] | 171.40 [162.0~187.8] |
| | 女 | 平均値±標準偏差 | 157.40±6.22 | 162.63±6.52 | 159.82±6.77 |
| | | 中央値 [最小値~最大値] | 156.40 [146.7~167.3] | 161.65 [153.2~173.9] | 158.90 [146.7~173.9] |
| 体重 (kg) | 男 | 平均値±標準偏差 | 74.27±10.66 | 65.90±9.10 | 69.67±10.47 |
| | | 中央値 [最小値~最大値] | 73.80 [56.6~86.5] | 67.40 [52.9~81.0] | 68.30 [52.9~86.5] |
| | 女 | 平均値±標準偏差 | 53.71±7.92 | 55.40±8.21 | 54.49±7.94 |
| | | 中央値 [最小値~最大値] | 53.70 [41.7~66.0] | 52.30 [46.0~72.0] | 53.25 [41.7~72.0] |
| BMI (kg/m ²) | 男 | 平均値±標準偏差 | 24.91±2.78 | 22.71±2.67 | 23.70±2.88 |
| | | 中央値 [最小値~最大値] | 24.00 [20.9~28.6] | 23.10 [18.1~27.6] | 23.75 [18.1~28.6] |
| | 女 | 平均値±標準偏差 | 21.69±3.08 | 20.88±2.17 | 21.31±2.68 |
| | | 中央値 [最小値~最大値] | 22.20 [17.0~27.8] | 20.05 [18.7~25.6] | 21.10 [17.0~27.8] |
| 季節性アレルギー 性鼻炎罹患年数 | 平均値±標準偏差 | 23.234±8.280 | 21.418±9.598 | 22.326±8.911 | |
| | 中央値 [最小値~最大値] | 24.370 [10.23~39.31] | 21.460 [7.30~40.54] | 21.840 [7.30~40.54] | |
| 合併症の有無 | 無 | 19 (82.6) | 20 (87.0) | 39 (84.8) | |
| | 有 | 4 (17.4) | 3 (13.0) | 7 (15.2) | |
| 既往歴の有無 | 無 | 21 (91.3) | 21 (91.3) | 42 (91.3) | |
| | 有 | 2 (8.7) | 2 (8.7) | 4 (8.7) | |
| スギ特異的 IgE抗体検査 (Class判定) | 2 | 1 (4.3) | 3 (13.0) | 4 (8.7) | |
| | 3 | 11 (47.8) | 12 (52.2) | 23 (50.0) | |
| | 4 | 5 (21.7) | 7 (30.4) | 12 (26.1) | |
| | 5 | 6 (26.1) | 1 (4.3) | 7 (15.2) | |

() : 構成比 (%)

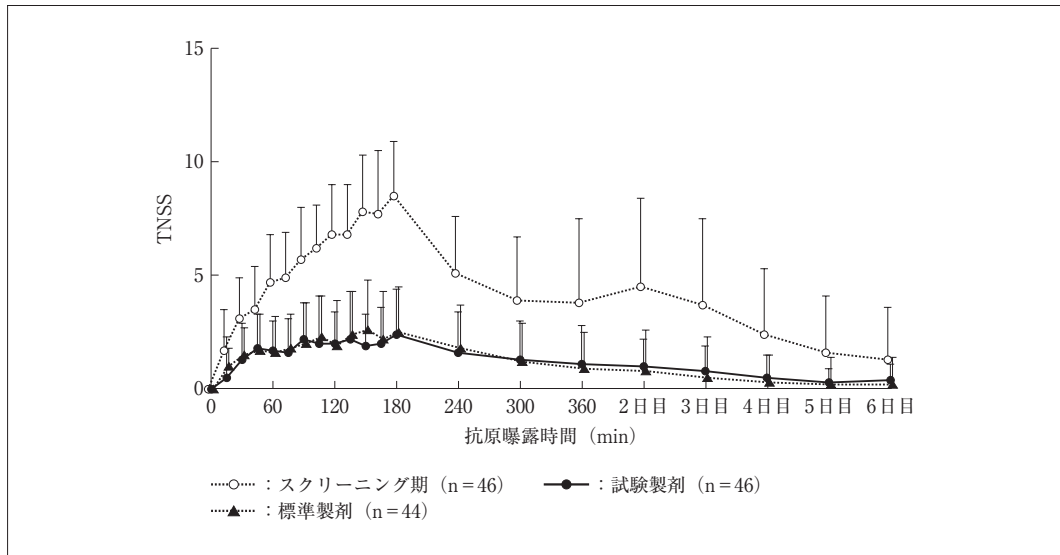


図2 鼻症状合計スコア (TNSS) の経時的推移図

表6 TNSS AUC_{0-3hr} および TNSS ΔAUC_{0-3hr} の要約統計量

| 投与群 | 項目 | スクリーニング期 | 試験製剤 | 標準製剤 | TNSS ΔAUC _{0-3hr} の差 |
|-----|------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| | | TNSS AUC _{0-3hr} | TNSS ΔAUC _{0-3hr} | TNSS ΔAUC _{0-3hr} | 標準製剤-試験製剤 |
| A群 | 例数 | 23 | 23 | 23 | 23 |
| | 平均値±標準偏差 | 15.6087±4.0785 | 11.5543±4.5889 | 9.3098±4.7094 | -2.2446±3.2890 |
| | 中央値 [最小値～最大値] | 15.375 [7.625～24.375] | 11.8750 [3.500～20.250] | 9.0000 [-1.625～18.125] | -2.2500 [-8.375～3.875] |
| B群 | 例数 | 23 | 23 | 21 | 21 |
| | 平均値±標準偏差 | 15.9185±4.7089 | 9.7663±4.6195 | 11.7321±5.3329 | 1.8333±3.9379 |
| | 中央値 [最小値～最大値] | 15.500 [9.500～28.500] | 9.2500 [-0.500～18.500] | 12.8750 [1.375～23.625] | 1.7500 [-8.750～10.500] |

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例 (6.3%)、標準製剤3/47例 (6.4%) であった。これらの副作用は全て「コルチゾール減少」であった。いずれの副作用も軽度で処置せず治験実施期間中に回復した。

治験薬投与時の鼻腔内刺激性 (VAS) の推移を図4に示した。投与開始1日目の平均値および標準偏差は、試験製剤7.0±13.3mm、標準製剤9.5±14.7mmであり、いずれも投与

日数とともに漸減し、同様の推移を示した。有害事象と判断した事象はなかった。

なお、本治験実施期間中にCOVID-19罹患患者3例 (スクリーニング期脱落1例含む)、濃厚接触者1例および、有害事象発現時の症状からCOVID-19が疑われた被験者2例が確認されたが、治験実施計画書に準じて蔓延防止に取り組み、本治験に係るクラスターが発生することはなかった。

表7 TNSS ΔAUC_{0-3hr} における分散分析と混合効果モデルによる推定分散分析表

| 変動要因 | 自由度 | 平方和 | 平均平方 | F 値 | p 値 |
|---------|-----|-----------|---------|-------|---------|
| 投与群 | 1 | 3.2274 | 3.2274 | 0.49 | 0.4858 |
| 製剤 | 1 | 0.9282 | 0.9282 | 0.14 | 0.7080 |
| 時期 | 1 | 91.2719 | 91.2719 | 13.99 | 0.0006 |
| 被験者 (群) | 42 | 1711.1467 | 40.7416 | 6.24 | <0.0001 |

(n = 44)

最小二乗平均値の差の95%信頼区間

| 標準製剤 - 試験製剤 | 製剤間差 | 95% 信頼区間 |
|-------------|---------|------------------|
| | -0.2056 | -1.3058 ~ 0.8946 |

(n = 44)

混合効果モデルによる推定 (固定効果の検定)

| 変動要因 | 分子の自由度 | 分母の自由度 | F 値 | p 値 |
|------|--------|--------|-------|--------|
| 投与群 | 1 | 42 | 0.04 | 0.8381 |
| 製剤 | 1 | 42 | 0.12 | 0.7319 |
| 時期 | 1 | 42 | 14.43 | 0.0005 |

(n = 46)

最小二乗平均値の差の95%信頼区間

| 標準製剤 - 試験製剤 | 製剤間差 | 95% 信頼区間 |
|-------------|---------|------------------|
| | -0.1868 | -1.2802 ~ 0.9065 |

(n = 46)

Ⅲ 考 察

1. 生物学的同等性

2期ともTNSSが評価された44例を対象にTNSS ΔAUC_{0-3hr} を応答変数とした分散分析の結果、両製剤における最小二乗平均値の差の95%信頼区間は-1.3058~0.8946となり、生物学的同等性判定基準に設定した許容域 (± 2.2271) の範囲内であった。一方、固定効果の「時期」に統計学的有意差 ($p=0.0006$) が認められ製剤投与の持ち越し効果の可能性が示唆されたが、順序効果には統計学的有意差は

認められなかった ($p=0.4858$) ことから、本治験結果に基づく生物学的同等性の検証は可能と判断した。

本治験で確認された薬剤投与の持ち越し効果の可能性に対し、本治験ではその排除および他の外的要因の混入をさけるため2つの対応を計画時に組み入れた。まず、薬剤投与の持ち越し効果を排除するため、予試験と同様、第I期と第II期の休薬期間を14日間以上と設定した。次に、季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としていることから、外的要因の影響を全て排除することは困難であるが、スギ花

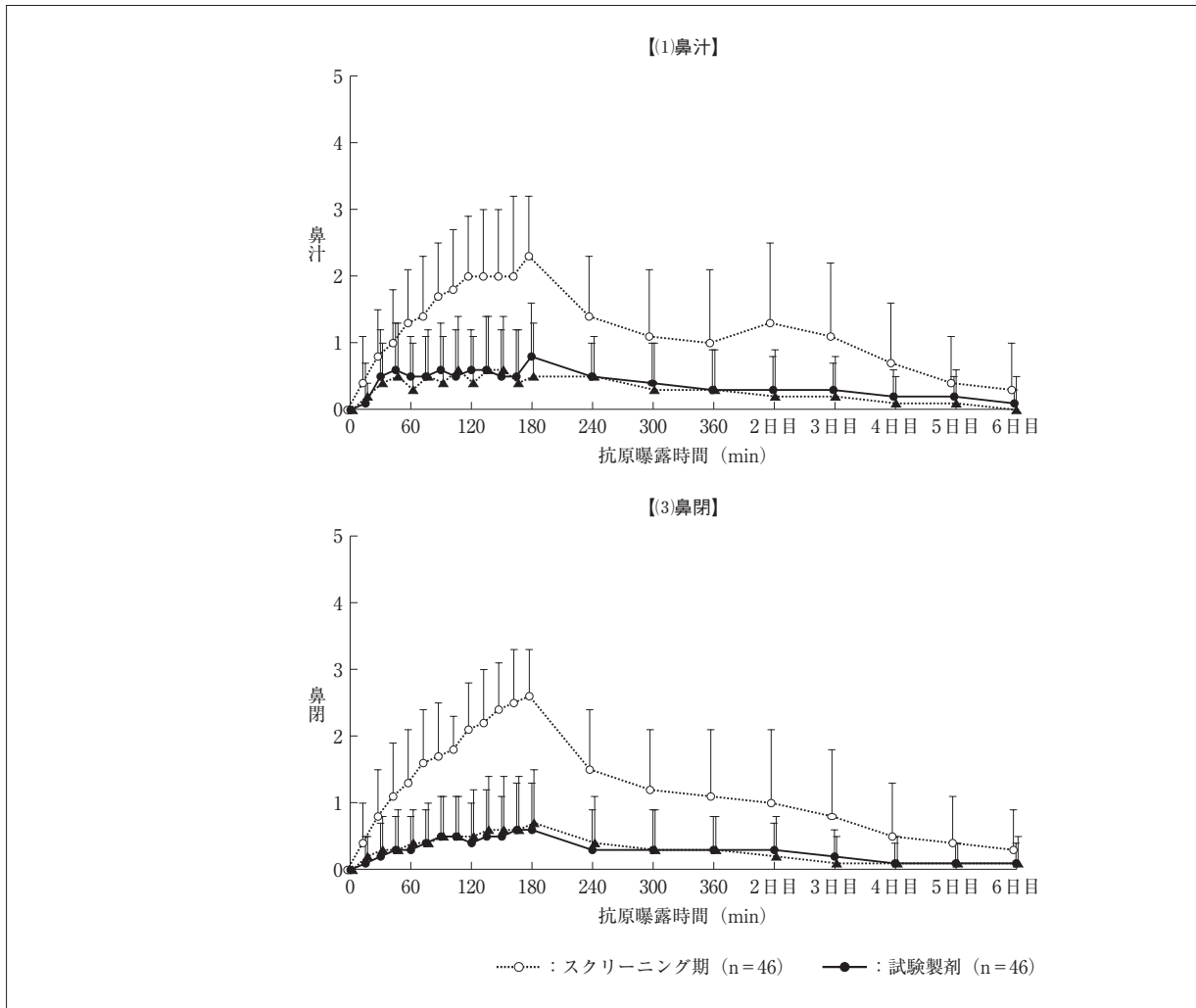


図3 各鼻症状スコアの

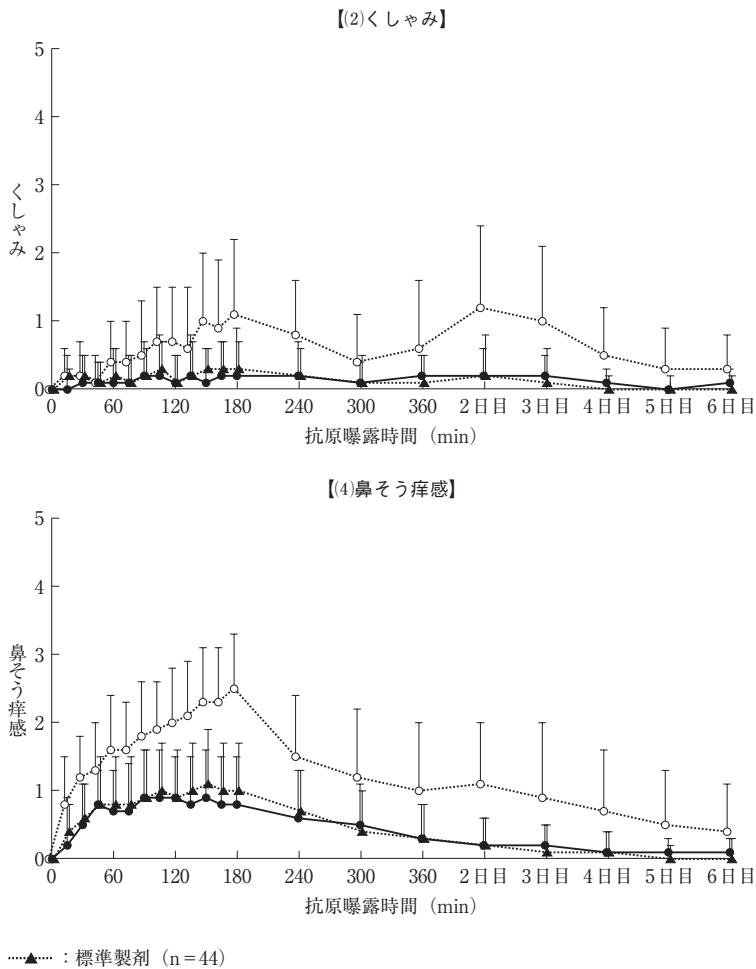
粉の飛散が少ない6~9月に抗原曝露室内にてスギ花粉曝露を行い、外的要因を少なくする対応を行っている。前者については、薬剤投与の持ち越し効果の有無を評価可能なプラセボ対照研究として予試験²⁾を実施しているが、結果として薬剤投与の持ち越し効果は点推定値ベースの傾向も含めて見られていない。また、後者については、外的要因の混入があった場合に区別して特定することは一般に困難である。したがって、持ち越し効果の有無に

については、今後さらに研究が必要と考えられる。

以上より、試験製剤であるKR2004は、標準製剤であるアラミスト点鼻液27.5 μ g 56噴霧用と生物学的に同等な効果を有すると考えられた。

2. 安全性

安全性解析対象集団50例において副作用が試験製剤3/48例(6.3%)、標準製剤3/47例(6.4%)に認められ、いずれもコルチゾール減少であった。製剤間で発現頻度に違いはなかった。予試験²⁾では、両製剤ともに当該事



経時的推移図

象は認められなかった一方、先発医薬品である標準製剤では、1.1%未満の割合で「血中コルチゾール減少」の発現が報告⁵⁾されている。本治験の発現頻度は、両製剤ともにこれらに比してやや高い結果であったといえる。一般的に局所投与の鼻噴霧用ステロイド薬は吸収されにくく、吸収されてもすぐに分解されるため、全身的作用はごくわずかである¹⁾。先行実施した全身曝露量比較試験³⁾(110 μ g, 単回投与)でも、設定した定量下限(5pg/mL)

を超えたのは試験製剤2例(5.6%)、標準製剤3例(8.3%)と少なかったことに加え、検出例の C_{max} (試験製剤6.55~136pg/mL、標準製剤5.42~6.32pg/mL)は、いずれも許容限度(25pg/mL)未満であったことより、両製剤が副腎皮質機能へ及ぼす影響は少ないと考えられている。本治験で副作用と判断された事象は、いずれも軽度で処置なく、治験終了時には施設基準値内に回復している。これらのことより、試験製剤が副腎皮質機能に及ぼ

表8 有害事象一覧表

| 項目 ^{※1} | 治験薬との因果関係を問わない | | 治験薬との因果関係あり(副作用) | |
|-------------------|-------------------------|-----------|------------------|-----------|
| | 試験製剤 | 標準製剤 | 試験製剤 | 標準製剤 |
| 被験者数 | 48 | 47 | 48 | 47 |
| 有害事象発現例数(発現率%) | 7 (14.6) | 6 (12.8) | 3 (6.3) | 3 (6.4) |
| 有害事象件数 | 7 | 6 | 3 | 3 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (4.2) 2 ^{※2} | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 |
| 倦怠感 | 1 (2.1) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 |
| 発熱 | 1 (2.1) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 2 (4.2) 2 | 2 (4.3) 2 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 |
| 急性副鼻腔炎 | 1 (2.1) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 |
| 上咽頭炎 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.1) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 |
| COVID-19 | 1 (2.1) 1 | 1 (2.1) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 |
| 臨床検査 | 3 (6.3) 3 | 4 (8.5) 4 | 3 (6.3) 3 | 3 (6.4) 3 |
| コルチゾール減少 | 3 (6.3) 3 | 3 (6.4) 3 | 3 (6.3) 3 | 3 (6.4) 3 |
| 尿潜血 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.1) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 |

※1：有害事象名はMedDRA/J (Ver.24.1) の器官別大分類 (SOC) ごとに基本語 (PT) で記載した。

※2：「有害事象発現例数」「発現率」「発現件数」の順で示した。

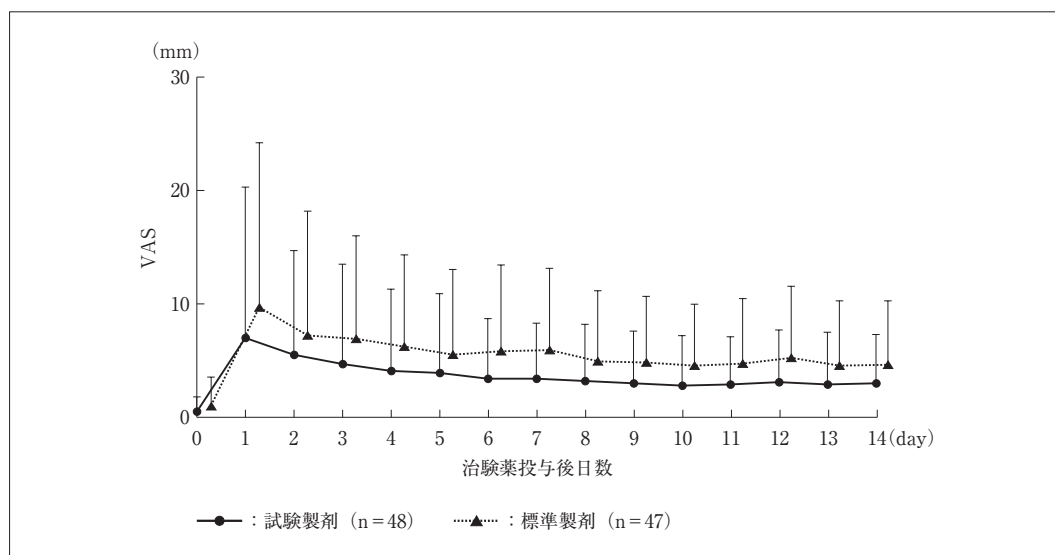


図4 鼻腔内刺激性 (VAS) の経時的推移図

すリスクは、標準製剤と同程度に低く、安全性に問題はないと考えられた。

結 論

季節性アレルギー性鼻炎患者を対象にした抗原（スギ花粉）曝露下の鼻症状合計スコア（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の検証の結果，KR2004は，アラミスト点鼻液27.5 μ g 56噴霧用と生物学的に同等であり，安全性上においても問題ないと結論された。

<謝辞>

本治験にご協力いただきました実施施設のスタッフの皆様に深謝いたします。

利益相反

本治験は，日東メディック株式会社からの委託により，契約を締結した上で医療法人社団信濃会 信濃坂クリニックにて実施した。著者には日東メディック株式会社の社員が含まれるが，その他の者に利益相反はない。

引 用 文 献

- 1) 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会（編）. 鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—2020年版（改訂第9版）. ライフ・サイエンス：2020.
- 2) 日東メディック株式会社. 社内資料，季節性アレルギー性鼻炎患者を対象にしたKR2004の薬理学的評価による生物学的同等性試験（予試験）：2021.
- 3) 日東メディック株式会社. 社内資料，健康成人男性を対象にしたKR2004の全身曝露量を比較する薬物動態試験：2021.
- 4) 橋口一弘，西谷 豪，米道 毅ほか. 季節性アレルギー性鼻炎患者を対象にしたNT1801-2の薬理学的評価による生物学的同等性試験. 新薬と臨牀 2019；68(10)：1280-1291.
- 5) グラクソ・スミスクライン株式会社. アラミスト点鼻液27.5 μ g 56/120噴霧用添付文書，2021年12月改訂（第1版）.

Bioequivalence Study of KR2004 with Pharmacological Analysis in Seasonal Rhinitis Patients

Kazuhiro Hashiguchi^{1,2}, Go Nishitani³, Takeshi Yonemichi³,
Shunsuke Nakai³ and Kimihiro Okubo⁴

1 : *Medical Corporation Shinanokai Shinanozaka Clinic, Tokyo*

2 : *Medical Corporation Samonfutabakai Futaba Clinic, Tokyo*

3 : *Research & Development Division, Nitto Medic Co., Ltd.*

4 : *Department of Oto-Rhino-Laryngology, Nippon Medical School*

Corresponding author : Shunsuke Nakai

Research & Development Division, Nitto Medic Co., Ltd.

1-14-1 yasuchi, Yatsuo-machi, Toyama-city, Toyama 939-2366, Japan

Abstract

We performed bioequivalence studies of KR2004 and original drug, Allermist nasal spray 27.5 μ g 56 spray with crossover designs (over 14 days withdrawal) by using total nasal symptom score (TNSS) in 50 patients with seasonal allergic rhinitis. After administration of the study drug for 14 days in each period, antigen (cedar pollen) exposure was performed for 3 hours. Both formulations were compared using TNSS Δ AUC_{0-3hr} as a bioequivalence index. As a result analysis of variance, the 95% confidence interval for the difference in the least squares mean between the two products was -1.3058 to 0.8946, that is, within ± 2.2271 preset as the bioequivalence acceptable range. In this trial, cortisol decreased, which has already been reported as adverse drug reaction of Allermist, was observed in 3 cases (6.3%) of KR2004 and 3 cases (6.4%) of Allermist respectively. These events were considered adverse drug reaction while there was no difference in incidence between both products, and all subjects were mild, non-serious, no treatment, and resolved. In addition, there were no adverse events related to intranasal irritation during administration of the study drugs. From these results, KR2004 was considered to be bioequivalent to Allermist, and no safety issues.

(受理日：2023年1月18日)