薬 物

モメタゾン点鼻液の臨床的検討(第3報)

— 3 主徴スコアを指標とした新臨床評価法 —

荻野 敏¹⁾・野入 輝久²⁾・仙波 治³⁾・馬谷 克則⁴⁾
馬場 謙治⁵⁾・入船 盛弘⁶⁾・有本 啓恵⁶⁾

Clinical Evaluation of Mometasone Furoate Nasal Spray (3rd Report)

Satoshi Ogino (Osaka University),
Teruhisa Noiri (Kawanishi City Hospital),
Osamu Senba (Osaka Kosei-nenkin Hospital),
Katsunori Umatani (Osaka Sen-in Hoken Hospital),
Kenji Baba (Sakai City Hospital),
Morihiro Irifune and Hiroe Arimoto (Osaka Prefectural Habikino Hospital)

A double-blind study was conducted to assess the efficacy of 400 $\mu\text{g}/\text{day}$ of mometasone furoate nasal spray (MFNS) compared to a low dose of MFNS (50 $\mu\text{g}/\text{day}$) in Japanese cedar pollenosis. Changes in the scores for the three main symptoms of allergic rhinitis were evaluated.

1. The change observed with 400 $\mu\text{g}/\text{day}$ of MFNS was -2.67 ± 0.44 by intent-to-treat evaluation and -2.84 ± 0.49 by per-protocol evaluation and was significantly superior to -1.32 ± 0.41 by intent-to-treat evaluation and -1.20 ± 0.46 by per-protocol evaluation observed with 50 $\mu\text{g}/\text{day}$ of MFNS.

2. MFNS 400 $\mu\text{g}/\text{day}$ was also significantly superior to 50 $\mu\text{g}/\text{day}$ in global improvement based on the physician's evaluation by per-protocol evaluation, and positive correlation was observed between the 5-grade global improvement rating and the scores for the three main symptoms.

3. MFNS 400 $\mu\text{g}/\text{day}$ was also significantly superior in reducing sneezing, volume of rhinorrhea, nature of rhinorrhea, and eosinophils in rhinorrhea among nasal symptoms and nasal mucosal findings.

4. With MFNS 50 $\mu\text{g}/\text{day}$, 8 episodes of side effects were observed in 8 patients (24.2%) and with 400 $\mu\text{g}/\text{day}$, 3 episodes in 2 patients (6.9%) were observed. No side effects of particular concern were observed.

MFNS was therefore confirmed to be useful in the treatment of Japanese cedar pollenosis. The usefulness of clinical evaluation based on comparison of pre- and post-treatment scores of the three main symptoms of nasal allergy was also examined, and the results suggest that this evaluation method can reduce inter-physician bias and enhance the objectivity and reliability of clinical studies.

Key words : mometasone furoate, cedar pollenosis, symptom scores

1) 大阪大学保健学科 (大阪中央病院耳鼻咽喉科)
3) 大阪厚生年金病院耳鼻咽喉科
5) 市立堺病院耳鼻咽喉科

2) 市立川西病院耳鼻咽喉科
4) 大阪船員保険病院耳鼻咽喉科
6) 大阪府立羽曳野病院耳鼻咽喉科

はじめに

鼻アレルギーばかりでなく、多くの領域の薬効の判定は、従来より担当医師の総合判定により行われてきたが、判定者の経験や考え方の相違によりその差が大きく反映されるため、再現性に欠けると指摘されてきた。一方、海外での鼻アレルギーの薬効判定をみると、確かに総合評価は計量化されて評価されているが、鼻症状の程度の計量化は担当医師の判定に基づくものであり、再現性という点からまた問題点を含んでいる。

われわれは、鼻アレルギーに対する新たな臨床評価方法として、鼻アレルギーの3主症状(くしゃみ、鼻汁、鼻閉)に着目し、アレルギー疾患治療ガイドライン¹⁾の鼻アレルギーに対する症状の程度に基づき症状をスコア化し、それを指標とする評価方法を考え、retrospectiveではあるが、従来の担当医師の総合判定と強い相関性があることをすでに報告²⁾してきた。

今回は、主要変数として、上記の3主症状のスコアの推移を設定し、prospectiveに従来の担当医師の総合判定と対比し、その有用性を検証した。被験薬剤としては、前報²⁾にひきつづき、鼻アレルギー治療用に開発された合成副腎皮質ステロイド薬の定量噴霧式懸濁剤であるフランカルボン酸モメタゾン点鼻液(以下、MFNS)を用い、スギ花粉症患者を対象に高用量と低用量の二重盲検比較試験として実施した。

試験方法

1. 試験施設および試験期間

大阪中央病院、市立川西病院、大阪厚生年金病院、大阪船員保険病院、市立堺病院、府立羽曳野病院、富田林病院の各耳鼻咽喉科で、各施設におけるIRBの承認後、1997年2月から同年4月までの約3カ月間に実施した。

2. 対象患者

1996年以前に表1の基準で中等症以上のスギ花粉症の

表1 重症度判定基準

項目および程度		くしゃみ発作または鼻汁*			
		≡	≡	+	—
鼻	≡	重症	重症	重症	重症
	≡	重症	中等症	中等症	中等症
閉	+	重症	中等症	軽症	軽症
	—	重症	中等症	軽症	無症状

*: くしゃみか鼻汁の強い方をとる。くしゃみ発作、鼻閉、鼻汁の程度は表3のごとくである。

既往を有し、1997年のスギ花粉飛散時期に鼻アレルギー症状を発症した患者で、以下の基準を満たすもののうち、試験薬投与前に自由意思による試験参加の文書同意が得られた患者を対象とした。

(1) 選択条件

1) 15歳以上で性別、入院・外来は問わない

2) 皮膚反応または特異的IgE抗体の定量でスギに対して陽性(表2)である患者

(2) 除外規定

1) 1996年以前にスギ花粉症の既往がなく、1997年にスギ花粉症が初発した患者

2) 試験薬剤の効果判定の妨げになるような急性・慢性鼻炎、鼻茸、鼻中隔彎曲症、副鼻腔炎等の鼻疾患を合併している患者

3) 試験薬剤の効果判定に影響を及ぼす可能性のある薬剤(抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、抗コリン剤、気管支拡張剤、血管収縮点鼻剤、他のステロイド剤等)の併用が避けられない患者

4) スギ減感作療法開始後まだ症状が不安定な患者

5) 妊婦、授乳中あるいは妊娠している可能性のある患者

6) 重篤な感染症および全身性真菌症の患者

表2 アレルギー性の診断

陽性度 検査法	≡	≡	+	±	—
皮膚反応	紅斑 41 mm 以上 膨疹 16 mm 以上 偽足反応	40~20 mm 15~10 mm	40~20 mm 9 mm 以下	—	19 mm 以下 9 mm 以下
鼻汁中好酸球数	群 在	(≡)と(+)の 中間	弱拡で目につく 程度	—	0

- 7) 結核性疾患, 呼吸器感染症の患者
 - 8) 高血圧の患者
 - 9) その他担当医師が不適当と判断した患者
3. 試験薬剤および投与方法

- (1) 試験薬剤

被験薬剤: MFNS 400 μg /日投与群

1 噴霧あたりフランカルボン酸モメタゾン (MF) 100 μg を含有する定量噴霧式の懸濁液剤 (1 瓶あたり約50回噴霧可能)。

対照薬剤: MFNS 50 μg /日投与群

1 噴霧あたり MF 25 μg を含有する定量噴霧式の懸濁液剤およびそのプラセボ剤 (基剤のみ) (1 瓶あたり各々約50回噴霧可能)。

なお, 試験薬剤は, 試験開始前および終了後に, コントローラーの指示に基づく抜き取りを行い, 大阪大学薬学部薬品分析化学教室, 大森秀信教授により含量試験, 確認試験などの製剤学的試験が行われ, 試験条件に合致することが確認された。

- (2) 試験薬の包装

各群とも試験薬 2 瓶 (起床時 1 瓶, 就寝時 1 瓶) を 1 症例分とし, 同一外観の内箱に入れ封印した。なお, 400 μg /日投与群は起床時, 就寝時とも実薬を, 50 μg /日投与群は起床時として実薬, 就寝時としてプラセボを使用した。各群 2 症例ずつの計 4 症例を 1 組として, 外箱に収容した。

- (3) 試験薬の割り付けおよびキーコードの保管

試験薬は 4 症例分を 1 組とし, コントローラー (日本大学理工学部大学院: 青木和夫教授) が両群それぞれ 2 症例ずつとなるように無作為割り付けした。緊急の場合に備え, 緊急用キーコードを準備し, 治験総括医師 (大阪大学医学部保健学科: 荻野 敏) が保管した。

- (4) 投与量および投与方法

- 1) MFNS 400 μg /日投与群

1 回につき各鼻腔内に 1 噴霧ずつ, 1 日 2 回 (起床時 1 回, 就寝時 1 回) 吸入した。

- 2) MFNS 50 μg /日投与群

1 回につき各鼻腔内に 1 噴霧ずつ, 1 日 2 回 (起床時 1 回, 就寝時 1 回) 吸入した。ただし, 就寝時用はプラセボを用いた。

- (5) 症例の組み入れ方法

治験担当医師は, 文書による同意が得られた被験者で, 症例の選択基準に合致し, 除外基準に抵触しない症例に

ついて, 薬剤番号の若いものから順に治験薬を投与した。

4. 併用療法

投与期間を通じて, 効果判定に影響を及ぼすと考えられる薬剤 (抗ヒスタミン剤, アレジオン® 以外の抗アレルギー剤, 抗コリン剤, 気管支拡張剤, 血管収縮点鼻剤, 他のステロイド剤等) の併用は避けた。また, 眼症状に対してはステロイド点眼液の併用は避けた。

減感作療法および非特異的療法は新規に実施せず, すでに実施中のものは同一条件下で継続した。実施された併用療法ならびに合併症に対する治療内容は症例報告書に記入した。

5. 観察項目

同一被験者については, 試験期間を通じて同一の担当医師が以下の観察・検査・評価を行った。

- (1) 患者背景

薬剤番号, カルテ番号, 患者イニシャル, 患者の同意, 性別, 年齢, 身長, 体重, 入院・外来, 発症年齢, 罹病期間, 重症度, 病型, 重複抗原名, アレルギー既往歴, 合併症, 主な治療歴などを調査した。また, アレルギー性の診断を, ①皮膚反応 (診断用抗原抽出液) または特異的 IgE 抗体の定量 (RAST, MAST, CAPRAST, AlaSTAT あるいは LUMIWARD), ②鼻汁中好酸球数 (エオジノステイン) につき, 表 2 の基準に従って判定した。

- (2) 鼻症状・鼻粘膜所見

試験薬剤投与開始前および投与終了後に, 表 3, 表 4 に基づいて判定した。

- (3) 併用薬剤使用量

鼻アレルギー日記に基づき, 投与 2 週間の併用薬剤使用量を調査した。

- (4) 臨床検査

試験薬剤投与開始前および投与終了時に下記の諸検査を実施した。

- 1) 血液検査: 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 白血球数, 白血球分画, 血小板数

- 2) 血清生化学検査: s-GOT, s-GPT, Al-p, 総ビリルビン, 総コレステロール, 総蛋白, BUN, 血清クレアチニン, 血清電解質 (Na, K, Cl)

- 3) 尿検査 (定性): 蛋白, 糖, ウロビリノーゲン

- 4) 血漿コルチゾール: 日内変動を避けるため, 原則として午前 9 時から午前 11 時までの一定時間に血漿を採取した。血漿コルチゾール濃度の測定は RIA 法により

一括してサレル・アール・エル (SRL) で実施した。

なお、異常変動が認められた場合には、正常値または投与前値に復するまで可能な限り追跡調査し、試験薬剤との因果関係を5段階(1:明らかに関係あり, 2:多分関係あり, 3:関係あるかもしれない, 4:関係ないらしい, 5:関係なし)に分けて判定するとともに、担当医師のコメントを調査表に記入した。

(5) 有害事象

投与開始後に発現した有害事象について、鼻アレルギー日記、問診などによりその有無を調べ、有害事象が出現した場合には、投与中止の場合を含めてその後の経過を可能な限り追跡し、その症状、発現日、消退日、重症度、処置・経過を調査した。また、試験薬剤との因果関係を5段階(1:明らかに関係あり, 2:多分関係あり, 3:関係あるかもしれない, 4:関係ないらしい, 5:関係なし)に分けて判定するとともに、担当医師のコメントを調査表に記入した。

(6) 急性上気道感染

試験期間中の急性上気道感染罹患の有無および薬効評価への影響を評価した。

6. 試験スケジュール

治験参加の同意を文書により取得した後、導入期間を設けず、図1のスケジュールに従い、試験薬を2週間投与した。投与終了後ただちに薬剤および鼻アレルギー日記の回収、臨床検査、患者アンケートを行った。また、

症状の観察、検査を実施し、有効性・安全性を評価した。

7. 試験方法の遵守の確認

治験担当医師は投与開始時にアレルギー日記を被験者に渡し、記載方法の説明を行い、治験中の遵守事項の徹底をはかった。また、治験実施医療機関の治験薬管理者は、治験薬管理表を作成し、治験薬の使用状況を管理した。

8. 中止基準

患者もしくは患者の代理人から投与中止の申し出があった場合は、投与をただちに中止した。また、下記のような症例が発生した場合には、担当医師の判断によって投与を中止することとした。中止した場合は、中止した時点で可能な限りすべての項目について調査し、中止時期、中止理由を調査表に記入した。

①症状が悪化したため、投与継続が好ましくない場合

②重篤な副作用の発現または臨床検査値の異常変動により投与継続が好ましくないと判断された場合

③合併症の増悪または偶発症(不慮の事故を含む)が認められ、投与継続が好ましくないと判断された場合

④上記以外の理由で試験計画の遵守が不可能になった場合

⑤試験開始早期に患者条件および除外規定に抵触することが判明した場合

⑥その他、担当医師の判断により中止が必要とされる場合

区 分		投与開始 ↓	投与2週間後 ↓
対象患者背景の調査・同意		○	
治験薬投与 ¹⁾		-----	
鼻アレルギー日記		交付	回収
経過観察	鼻症状	○	○
	鼻粘膜所見	○	○
有害事象		-----	
臨床検査		○	○
有効性・安全性判定			○
患者アンケート			○

1): 治験薬は投与終了後患者より回収する

図1 治験スケジュール

なお、副作用または臨床検査値の異常変動のために投与を中止した場合には、副作用の症状または検査値の異常変動が改善または消失されるまで可能な限り追跡調査した。また、来院しなくなった患者については、早急にその理由とその後の経過について問い合わせを行うこととした。

9. 評価方法

(1) 主要評価項目

1) 3主症状(くしゃみ発作, 鼻汁, 鼻閉)スコアによる判定(主要変数), 治験薬投与開始前および投与終了時のくしゃみ発作, 鼻汁および鼻閉についてアレルギー疾患治療ガイドラインの基準(表3)に基づきスコア(−: 0点, +: 1点, ++: 2点, +++: 3点)を与え, 3症状スコアの合計値を評価値とし, 投与前後のスコアの差の2群間の比較を主要変数とした。

2) 治験担当医師による判定

(副次変数)

①全般改善度

(従来の主要変数)

鼻症状と鼻粘膜所見の改善度を総合的に判断し, 1:

著明改善, 2: 中等度改善, 3: 軽度改善, 4: 不変, 5: 悪化の5段階に分けて判定した。

②概括安全度

試験期間中の副作用(臨床検査値異常を含む)から, 1: 問題なし, 2: 多少問題あり, 3: 問題あり, 4: 非常に問題ありの4段階に分けて判定した。

③有用度

全般改善度および概括安全度を総合的に判断し, 1: きわめて有用, 2: 有用, 3: やや有用, 4: 有用でないの4段階に分けて判定した。

(2) 副次的評価項目

1) 症状別改善度

投与終了時の鼻症状の程度と鼻粘膜所見の程度を投与開始前と比較し, 表5に従って判定した。

2) 併用薬剤使用量による判定

アレジオン®およびインターール®点眼液使用量について集計した。

3) 患者アンケートによる判定

投与終了時, 患者にアンケート調査を行い, 噴霧状況, 患者印象, 鼻症状別効果, 効果発現時期, 前治療との比

表3 鼻症状の程度

程 度 種 類	+++	++	+	−
くしゃみ発作 (1日の発作回数)	11回以上	10~6回	5~1回	0
鼻 閉	鼻閉が非常に強く口呼吸が1日のうちかなりの時間あり	鼻閉が強く, 口呼吸が1日のうち時々あり	口呼吸はまったくないが鼻閉あり	な し
鼻 汁 (1日の擤鼻回数)	11回以上	10~6回	5~1回	0
日常生活の支障度	仕事を手につかないほど 苦しい	(+++と(+))の中間	仕事にあまり差し支えない	支障なし

表4 鼻粘膜所見の程度

程 度 種 類	+++	++	+	−
下鼻甲介粘膜の腫脹	中鼻甲介みえず	(+++と(+))の中間	中鼻甲介中央まで	な し
下鼻甲介粘膜の色調	蒼 白	赤	薄 赤	正 常
鼻 汁 量	充 満	(+++と(+))の中間	付着程度	な し
鼻汁の性状	水 性	粘 性	膿 性	な し
鼻汁中好酸球数	表2の「アレルギー性の診断」に準ずる			

較, 治療継続希望の有無を調査した.

10. 症例の取扱い

(1) 違反症例の分類

対象選択違反, 除外基準違反, ベースライン観察値, 無作為化過程でのトラブル等, 治験開始時に起きた治験実施計画書不遵守例, 投与開始後に発生する中止, 脱落, 逸脱は治験開始後, 逐次患者毎にチェックした. 違反が複数にわたる症例は違反の重いものを優先させ分類した. 症例毎の分類の原則は下記の如くとした.

①不適格(対象選択違反, 除外基準違反例)

有効性解析不採用, ただし安全性の解析に採用する.

②中止(有害事象, 症状悪化, 完治など担当医師の判断による打ち切り)

有効性, 安全性の解析ともに採用する.

③脱落(転居, 多忙, 拒薬, 追跡不能など患者側の判断による打ち切り)

有効性の一部のみ不採用, 安全性は採用とする.

④逸脱(誤投薬, 併用療法違反, 服薬不遵守, 評価時期のずれによるデータ不備等担当医師および患者双方によるもの)

有効性の一部のみ不採用, 安全性の一部のみ不採用.

(2) PC (protocol compatible : プロトコル遵守対象集団) 解析段階での取扱いの確定違反の時期, 種類, 程度により症例毎に症例検討会で検討し, 開鍵前に取扱いを確定した.

11. 開 鍵

治験総括医師が症例報告書を点検し, 必要に応じては担当医師への確認を行った後, 症例の固定を行った. その後, コントローラーによりキーコードの開封を実施した.

12. 解析方法

あらかじめプロトコルに記述した下記の解析方法に従い, シェリング・プラウ株式会社臨床統計解析 & DM 部でデータの解析を行った.

(1) 比較可能性

背景因子については, 名義尺度はその分布 (Fisher's exact test), 順序尺度はその中心位置 (Wilcoxon test), 計量値については平均値 (t-test) あるいは中心位置 (コンプライアンスを含む) を 2 群間で比較した. 鼻症状, 鼻粘膜所見の程度につき, 2 群間の均質性を Mann-Whitney Wilcoxon test により, 3 主症状スコアについては t-test で検討した.

(2) 有効性・安全性の比較

3 主症状スコアの合計値, 概括判定につき, ITT (Intention to treatment : 無作為化された対象集団) に基づく解析を主要解析とした. 開鍵の前にブラインド下でデータをレビュー (盲検下レビュー) した結果, 投与前の重症度および 3 主症状合計点数が有効性に関連していることが判明したことから, 3 主症状スコアの投与前後の差の 2 群間比較は共分散分析により, 全般改善度, 概括安全度, 有用度には拡張マンテル法を用いた. 症状別改善度については, 2 群間の比較を Wilcoxon test により, 併用薬剤使用量についても, Wilcoxon test により検討した.

(3) 有意水準

比較可能性は両側 15%, それ以外はすべて両側 5% とした.

13. 空中飛散スギ花粉数測定

羽曳野市 (府立羽曳野病院) および吹田市 (大阪大学) における 1997 年 2 月から同年 4 月までの空中飛散スギ花粉測定結果を用いた.

試験成績

1. 検討症例数

症例数の内訳は, 図 2 に示すように, 50 μ g/日群 33 例, 400 μ g/日群 31 例の計 64 例が登録された. 同意撤回, 初回以降来院せずが各 1 例で 400 μ g/日群にあり, ITT 解析対象例 (安全性対象例数) は 50 μ g/日群 33 例, 400 μ g/日群 29 例となった. ITT 解析対象例中, 50 μ g/日群 4 例 (アレルギー性の診断不十分; 1, 投与日数不十分; 1, 評価日ズレ; 1, 併用薬違反 1;), 400 μ g/日群 4 例 (投与日数不足; 1, 投与率不足; 1, 評価日ズレ; 1, 投与

表 5 症状別効果判定

効果判定	症状・所見の変化
消 失	++→-, ++→-, +(±)→-
著明改善	++→+(±)
改 善	++→++, ++→+(±)
不 変	++→++, ++→++, +(±)→+(±)
悪 化	-→+(±)・++・++, +(±)→++・++・++
不 明	-→-

図2 症例の内訳

日数過大；1)が有効性評価対象外となり、PC有効性対象例は50 μ g/日群29例、400 μ g/日群25例であった。また、50 μ g/日群1例(投与終了後臨床検査実施せず)がPC安全度評価対象外と判定された。

2. 患者背景

解析対象例における患者背景因子および試験開始時の鼻症状・鼻粘膜の程度を表6, 7に示した。患者背景因子において、両群間の不均一性は認められなかった。鼻症状・鼻所見の程度では、日常生活の支障度、鼻汁の性状に不均一性が認められた。3主症状スコアの平均値は50 μ g/日群が 5.42 ± 2.24 、400 μ g/日群が 4.83 ± 2.17 と50 μ g/日群が高値であったものの有意差は認められない。

3. ITT 解析

(1) 3主症状のスコアによる判定

投与前後の3主症状スコアの平均値のグラフ、ならびに投与前後のスコアの差についての投与前の3主症状ス

コアを共変量とする共分散分析の結果を図3に示した。投与前値で調整後の3主症状スコアの投与前後の変化量(平均値 $\pm$ 標準誤差)は、50 μ g/日群が -1.32 ± 0.41 に対し、400 μ g/日群では -2.67 ± 0.44 と共分散分析の結果400 μ g/日群が有意($p=0.032$)に優れていた。

(2) 概括評価

投与前重症度別の全般改善度および有用度、ならびに概括安全度を概括評価として表8に示した。先述したように、盲検下レビューで投与前重症度が有効性に寄与していたことから、全般改善度および有用度については、投与前重症度別に検討した。全般改善度、概括安全度、有用度をITTで評価すると両群間に有意差は認められなかった。なお、従来の医師判定に基づく全般改善度の中等度改善以上の有効率は、50 μ g/日群30.3%(10/33)、400 μ g/日群48.3%(14/29)であった。

表6 患者背景 (ITT)

投 与 群		50 μ g	400 μ g	検 定
症 例 数		33	29	
性 別	男	15	8	P=0.191 ^{#1)}
	女	18	21	
年 齢	20~29	7	12	P=0.9790 ^{#2)}
	30~39	16	4	
	40~49	7	9	
	50~59	2	3	
	60~	1	1	
	平均±標準偏差	37.0±9.4	36.9±12.3	
外来・入院	外来	33	29	—
病 型	くしゃみ発作・鼻汁	7	10	P=0.428 ^{#1)}
	くしゃみ発作・鼻閉	1	0	
	鼻閉・鼻汁	2	2	
	くしゃみ発作・鼻汁・鼻閉	23	16	
	鼻 汁	0	1	
発 症 年 齢	~19	7	8	P=0.9994 ^{#2)}
	20~29	10	9	
	30~39	12	5	
	40~49	4	5	
	50~59	0	1	
	60~	0	1	
	平均±標準偏差	28.5±9.3	28.5±14.0	
罹 病 期 間	2年以上~5年未満	11	10	P=0.724 ^{#3)}
	5年以上~10年未満	10	6	
	10年以上	12	13	
重 症 度	平成8年以前			P=0.609 ^{#1)}
	重 症	20	15	
	中等症	13	14	
	平成9年			P=0.603 ^{#3)}
	重 症	14	11	
	中等症	12	10	
重 複 抗 原	な し	18	18	P=0.612 ^{#1)}
	あ り	15	11	
特異的IgE 抗体の定量	未実施	1	3	P=0.332 ^{#1)}
	実施	32	26	
アレルギー既往歴	な し	31	28	P=1.000 ^{#1)}
	あ り	2	1	
合 併 症	な し	29	25	P=1.000 ^{#1)}
	あ り	4	4	
主な治療歴 (最近6カ月以内)	な し	27	27	P=0.264 ^{#1)}
	あ り	6	2	
減感作療法	な し	31	28	P=1.000 ^{#1)}
	あ り	2	1	
噴霧率(%)	平均±標準偏差	94.9±6.0	91.4±11.2	P=0.2257 ^{#2)}

#1): Fisher's exact test #2): t-test #3): Wilcoxon-Mann-Whitney test
ただし, *: P<0.15

表 7 投与開始日の 3 症状スコアおよび鼻症状・鼻粘膜所見の程度 (ITT)

項 目		投与群	症例数	++	++	+	—	未実施	検 定
鼻 症 状	くしゃみ発作	50 μ g 400 μ g	33 29	10 6	12 11	9 11	2 1	0 0	P=0.448 ^{#1)}
	鼻 汁	50 μ g 400 μ g	33 29	13 8	11 9	8 12	1 0	0 0	P=0.257 ^{#1)}
	鼻 閉	50 μ g 400 μ g	33 29	5 5	10 4	12 12	6 8	0 0	P=0.330 ^{#1)}
	日常生活の 支障度	50 μ g 400 μ g	33 29	4 2	9 6	15 11	5 10	0 0	P=0.111 ^{#1)*}
鼻 粘 膜 所 見	下鼻甲粘膜 の腫脹	50 μ g 400 μ g	33 29	1 4	16 8	15 16	1 1	0 0	P=0.755 ^{#1)}
	下鼻甲粘膜 の色調	50 μ g 400 μ g	33 29	12 9	9 9	11 11	1 0	0 0	P=0.817 ^{#1)}
	鼻 汁 量	50 μ g 400 μ g	33 29	1 4	17 9	12 16	3 0	0 0	P=0.914 ^{#1)}
	鼻汁の性状	50 μ g 400 μ g	33 29	19 24	11 5	0 0	3 0	0 0	P=0.025 ^{#1)*}
	鼻汁中好酸球 数	50 μ g 400 μ g	33 29	10 3	1 6	14 14	7 6	1 0	P=0.5695 ^{#1)}
3 症状スコア (平均±標準偏差)		50 μ g	33	5.42±2.24					P=0.2924 ^{#2)}
		400 μ g	29	4.83±2.17					

ただし, *: P<0.15 #1): Wilcoxon-Mann-Whitney test #2): t-test

投与群	N	Δ (LS 平均値 $\pm$ 標準誤差)	ANCOVA	N	Δ (LS 平均値 $\pm$ 標準誤差)	ANCOVA
50 μ g/日	33	-1.32 $\pm$ 0.41	p=0.0317	29	-1.20 $\pm$ 0.46	p=0.0183
400 μ g/日	29	-2.67 $\pm$ 0.44		25	-2.84 $\pm$ 0.49	

ANCOVA : Analysis of Covariance

図 3 3 主症状スコアの変化

表8 概括評価 (ITT)

全般改善度(重症度による調整)

投与前重症度	投与群	症例数	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	拡張マンテル法
軽症	50 μ g	7	0	0	2	0	5	0	P=0.092
	400 μ g	8	1	1	2	2	2	0	
中等症	50 μ g	12	4	1	3	3	0	1	
	400 μ g	10	1	3	5	0	1	0	
重症	50 μ g	14	3	2	3	5	1	0	
	400 μ g	11	6	2	1	1	1	0	

Breslow Day test : P=0.208 (中等度改善度以上)

概括安全度

投与群	症例数	問題なし	多少問題あり	問題あり	非常に問題あり	判定不能	問題なし(%)	拡張マンテル法
50 μ g	33	28	3	1	0	1	84.8	P=0.485
400 μ g	29	27	1	1	0	0	93.1	

有用度(重症度による調整)

投与前重症度	投与群	症例数	きわめて有用	有用	やや有用	有用でない	判定不能	拡張マンテル法
軽症	50 μ g	7	0	0	2	5	0	P=0.093
	400 μ g	8	1	1	2	4	0	
中等症	50 μ g	12	4	1	2	4	1	
	400 μ g	10	1	3	5	1	0	
重症	50 μ g	14	3	2	3	6	0	
	400 μ g	11	6	2	1	2	0	

Breslow Day test : P=0.208 (有用以上)

4. PC 解析

(1) 3主症状スコアによる判定

ITT 判定の場合と同じく, 投与前後の3主症状スコアの平均値のグラフ, ならびに投与前後のスコアの差についての投与前の3主症状スコアを共変量とする共分散分析の結果を図3に示した. 投与前値で調整後の3主症状スコアの投与前後の変化量(平均値 $\pm$ 標準誤差)は, 50 μ g/日群が -1.20 ± 0.46 に対し, 400 μ g/日群は -2.84 ± 0.49 と400 μ g/日群が有意($p=0.018$)に優れていた.

(2) 概括評価

投与前重症度別の全般改善度および有用度, ならびに概括安全度を表9に示した. 全般改善度および有用度については, 投与前重症度により両群間の薬効に差が認められた(Breslow Day test : 全般改善度 $p=0.047$, 有用

度 $p=0.077$) ため, 投与前重症度で調整した解析は実施しなかった. 一方, 投与前重症度は両群間で均一であったことから, 重症度による調整を行わない方法で解析を行ったところ, 400 μ g/日が50 μ g/日に比べて, 全般改善度, 有用度とも有意($p=0.034$, $p=0.027$)に優れていた. 概括安全度については両群間に差は認められなかった. 従来の医師判定に基づく全般改善度の中等度改善以上の有効率は, 50 μ g/日群27.6%(8/29), 400 μ g/日群56.0%(14/25)であった.

5. 副次的評価

(1) 症状別改善度

PC 解析に基づく鼻症状, 鼻粘膜所見別改善度を表10に示した. 鼻症状ではくしゃみ, 鼻粘膜所見では鼻汁量, 鼻汁の性状, 鼻汁中好酸球数につき, 400 μ g/日群が50

表9 概括評価(PC)

全般改善度(重症度による調整)

投与前重症度	投与群	症例数	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	拡張マンテル法
軽 症	50 μ g	7	0	0	2	0	5	0	—
	400 μ g	5	1	1	1	1	1	0	
中等症	50 μ g	10	4	1	2	3	0	0	
	400 μ g	10	1	3	5	0	1	0	
重 症	50 μ g	12	2	1	3	5	1	0	
	400 μ g	10	6	2	1	0	1	0	

Breslow Day test : P=0.047 (中等度改善以上)

概括安全度

投与群	症例数	問題なし	多 問題あり	少 問題あり	問題あり	非 常 に 問題あり	判定不能	問題なし (%)	拡張マンテル法
50 μ g	32	27	3	1	0	1	1	84.4	P=0.460
400 μ g	29	27	1	1	0	0	0	93.1	

有用度(重症度による調整)

投与前重症度	投与群	症例数	きわめて 有 用	有 用	やや有用	有用でない	拡張マンテル法
軽 症	50 μ g	6	0	0	1	5	—
	400 μ g	5	1	1	1	2	
中等症	50 μ g	10	4	1	1	4	
	400 μ g	10	1	3	5	1	
重 症	50 μ g	12	2	1	3	6	
	400 μ g	11	6	2	1	2	

Breslow Day test : P=0.077 (有用以上)

μ g/日群に比し有意に優れていた。鼻汁、鼻閉については、有効性で400 μ g/日群が優れるものの有意ではなかった。

(2) 併用薬剤使用量による判定

PC解析による併用薬剤使用量および使用日数による判定を表11に示した。鼻症状に対する追加治療としてのアレジオン錠総使用錠数の平均は、50 μ g/日群3.2錠に対し400 μ g/日群1.8錠、また眼症状に対するインター点眼液総使用回数も50 μ g/日群26.0回に対し、400 μ g/日群12.9回といずれも400 μ g/日群が低値を示した。

(3) 患者アンケートによる判定

PC解析に基づく患者アンケート判定の結果を表12に示した。吸入回数については、患者背景の噴霧率と同じく、両群ともほぼ指示どおりに吸入が行われたという結

果であった。総合判定としての患者印象および鼻症状別変化は、ともに担当医師判定による概括評価より、両群とも高率であった。3日以内の効果発現は、50 μ g/日群が17.2%(5/29)に対し、400 μ g/日群は43.5%(10/23)と400 μ g/日群で高率であり、前治療との比較、継続希望においても、400 μ g/日群の方が50 μ g/日群に比し、高率であった。

6. 安全性

投与開始後に発現した有害事象のうち、担当医師が試験薬剤との因果関係を否定した症状および臨床検査値の異常変動以外を副作用として表13に示した。副作用発現率は、50 μ g/日群33例中8例(24.2%)、8件に対し、400 μ g/日群では29例中2例(6.9%)、3件と両群間に有意差は認められず、投与量増加による副作用発現率の上

表10 鼻症状・鼻粘膜所見の症状別改善度 (PC)

項 目		投与群	症例数	消失	著明改善	改善	不変	悪化	不明	Wilcoxon-Mann-Whitney test	消失(%)	著明改善以上(%)	改善以上(%)
鼻 状	くしゃみ 発作	50 μ g	29	5	1	5	12	4	2	P=0.0324*	17.2	20.7	37.9
		400 μ g	25	10	1	7	5	2	0		40.0	44.0	72.0
	鼻 汁	50 μ g	29	6	1	4	12	5	1	P=0.1869	20.7	24.1	37.9
		400 μ g	25	7	4	4	7	3	0		28.0	44.0	60.0
鼻 閉	50 μ g	29	9	2	0	9	6	3	P=0.0687	31.0	37.9	37.9	
	400 μ g	25	12	2	1	4	2	4		48.0	56.0	60.0	
日常生活の 支障度	50 μ g	29	7	1	5	9	3	4	P=0.3009	24.1	27.6	44.8	
	400 μ g	25	11	0	1	5	3	5		44.0	44.0	48.0	
鼻 粘	下鼻甲介粘膜の腫脹	50 μ g	29	5	0	5	16	3	0	P=0.1475	17.2	17.2	34.5
		400 μ g	25	5	3	6	8	2	1		20.0	32.0	56.0
鼻 膜	下鼻甲介粘膜の色調	50 μ g	29	3	3	3	15	5	0	P=0.2804	10.3	20.7	31.0
		400 μ g	25	3	3	4	14	1	0		12.0	24.0	40.0
鼻 汁 量	50 μ g	29	4	0	4	18	3	0	P=0.0069*	13.8	13.8	27.6	
	400 μ g	25	10	1	5	8	1	0		40.0	44.0	64.0	
鼻 汁 の 性 状	50 μ g	29	4	0	0	23	2	0	P=0.0054*	13.8	13.8	13.8	
	400 μ g	25	10	1	1	13	0	0		40.0	44.0	48.0	
鼻 汁 中 好 酸 球 数	50 μ g	29	5	2	3	10	3	6	P=0.0027*	17.2	24.1	34.5	
	400 μ g	25	13	1	1	4	0	6		52.0	56.0	60.0	

ただし, *: P<0.05

表11 併用薬剤使用量および使用日数による判定 (PC)

投 与 群	50 μ g	400 μ g	Wilcoxon-Mann-Whitney test
症 例 数	29	25	
アレジオン錠 総使用錠数 (平均±標準偏差)	3.2±4.4	1.8±3.8	P=0.0883
インタール点眼液 総使用回数 (平均±標準偏差)	26.0±31.1	12.9±14.7	P=0.0864
アレジオン錠 使用日数 (平均±標準偏差)	3.2±4.4	1.8±3.8	P=0.0883
インタール点眼液 総使用日数 (平均±標準偏差)	8.4±5.5	5.8±5.1	P=0.0740

昇も認められなかった。

7. 空中スギ花粉飛散数

吹田市および羽曳野市における1997年2月1日から4月20日までの1cm²当りの空中スギ花粉飛散状況を図4に示した。吹田市では2月17日から飛散が開始し、ピークは3月8日の152個/cm²であった。羽曳野市でも飛

散開始はほぼ同時期の2月13日であったが、2月28日がピークと吹田市に比べてやや早かった。飛散総数は、吹田市1037個/cm²、羽曳野市1618個/cm²とほぼ平年値であった。

考 察

鼻アレルギーに対する計量的評価を主要変数として、はじめて prospective に検討し、新たな評価方法としての妥当性を検証した。まず、われわれは従来の担当医師による総合判定を全く否定するものではないことを断っておく。有効率の再現性という点からは、奥田らが報告しているように、フルチカゾン³⁾(81~84%)、ブランルカスト⁴⁾(59.3~64.3%)と多数例での多施設共同研究という研究方法からは問題点は伺えない。これは、症例数を多く集積することにより、判定者によるバラツキがマスクされているためで、問題は報告には表れてこないが、評価基準が明らかでないことに由来する判定者あるいは施設間格差の存在である。ただし、今までの臨床試験は少数例を多数の施設で検討したため、施設間格差の検討が困難であったということもある。以上のような問題を

表12 患者アンケート (PC)

吸 入

投 与 群	症 例 数	で き た	できなかった	できた (%)
50 μ g	29	27	2	93.1
400 μ g	25	24	1	96.0

患者印象

投与群	症例数	非常に良 くなった	良くなった	変わらない	悪くなった	わからない	非常に良 くなった (%)	良くなった以上 (%)
50 μ g	29	6	9	10	2	2	20.7	51.7
400 μ g	25	9	12	3	0	1	36.0	84.0

鼻症状別変化

症 状	投与群	症例数	消 失	減 少	同 じ	増 加	わからない	消 失 (%)	減少以上 (%)
くしゃみ	50 μ g	29	5	9	10	2	3	17.2	48.3
	400 μ g	25	6	13	5	0	1	24.0	76.0
鼻をかむ 回数	50 μ g	29	4	11	9	2	3	13.8	51.7
	400 μ g	25	6	14	5	0	0	24.0	80.0
鼻づまり	50 μ g	29	4	8	13	2	2	13.8	41.4
	400 μ g	25	10	6	7	0	2	40.0	64.0

効果発現時期

投与群	症例数	3 日以内	1 週間以内	2 週間以内	わからない	3 日以内 (%)	1 週間以内 (%)
50 μ g	29	5	10	1	13	17.2	51.7
400 μ g	23	10	7	3	3	43.5	73.9

前治療との比較

投与群	症例数	このクスリ が良い	前のクスリ が良い	同 じ	わからない	前治療なし	このクスリがよい (%)
50 μ g	29	7	5	6	6	5	24.1
400 μ g	25	11	0	3	7	4	44.0

継続希望

投与群	症例数	希望する	希望しない	わからない	希望する (%)
50 μ g	29	13	7	9	44.8
400 μ g	25	15	0	10	60.0

考慮して、判定基準の明確化を目標として計量的評価方法の検討を試みてきた。

その一つの方法として、われわれは先に鼻アレルギーの3主症状をアレルギー疾患治療ガイドラインの鼻症状

の程度により、卅：3点，卅：2点，＋：1点，－：0点とスコア化し、投与前後の変化量を求めると担当医師判定の5段階評価(著明改善，中等度改善，軽度改善，不変，悪化)と良好な正の相関性を示すことを確認し

表13 副作用 (ITT)

投与群		50 μ g	400 μ g
副作用検討例数		33	29
発現例数(発現率%)		8 (24.2)	2 (6.9)
発現件数		8	3
種	顔面そう痒性湿疹	1	0
	鼻腔内乾燥感	1	0
	鼻出血	1	0
	鼻刺激感	1	0
	鼻にしみる	1	0
	鼻腔内の痛み	1	0
	頭痛	1	0
	顔のむくみ	1	0
	咳	0	1
	BUN 上昇	0	1
類	血小板減少	0	1

た²⁾。また、この投与前後の変化量に基づく判別分析(線型)によれば、有効・無効と2群に区分した場合の正判別率は93.1%となり、この新たな評価方法が従来の担当医師判定ときわめて良く相関することも報告²⁾した。これにより、従来の担当医師判定と鼻アレルギーの3主症状スコア変化による新たな評価方法との関連性が示されたと考えている。なお、鼻アレルギーの3主症状を評価マーカーに選定したのは、海外での臨床評価法を参考とした。すなわち、現在、海外での鼻アレルギーに対する臨床評価は、主として、くしゃみ、鼻汁、鼻閉および鼻痒痒感につき、1日当り午前・午後の2回に分け、その程度を4段階に評価してスコア化し、その合計点数をプラセボと比較して有効性が判定されているが、わが国の臨床評価では鼻痒痒感が評価マーカーとなっていないことから、それを除く、いわゆる鼻アレルギーの3主症状であるくしゃみ、鼻汁、鼻閉を評価対象症状とした。これにより、海外成績との対比も容易となり、またスコア化することにより再現性に欠けるという批判にも耐えられると考えた。ただし、海外の臨床評価方法にも再現性に欠ける点があり、すなわち、症状の程度が0:症状なし、1:症状は軽度で支障はない、2:症状としてわずらわしいが、日常生活を妨げるほどではない、3:耐えられないほど症状が強く、日常生活や夜間睡眠に支障があ

図4 大阪地区スギ花粉飛散数

ると抽象的であることから、スコア化も計量的に行うためアレルギー疾患治療ガイドラインの症状の程度を用いた。

すなわち、今回の検討では、試験薬投与前1週間および投与2週目の1週間のくしゃみ、鼻汁、鼻閉を各々0～3点とスコア化し、3主症状の合計点数の差によりprospectiveな臨床評価を試みた。試験薬としては、先にretrospectiveな検討を行ったことからMFNSを用い、同じくスギ花粉症患者を対象とした。また、本評価方法としては、2群以上の比較として行う必要があり、比較対照群としてはプラセボが最適ではあるが、スギ花粉症患者を対象とすることからMFNS少量(50 μ g/日)を設定し、MFNS 400 μ g/日を被験薬剤として検討した。今回の試みの中から、本評価方法の問題点も明らかになってきた。その第1は、初めての試みであったこと、およびできるだけ少数例での検討を目標としていたことから、両群間に有意差は認められなかったものの、投与前の3主症状のスコア(平均値±標準偏差)が50 μ g/日群が 5.42 ± 2.24 に対し、400 μ g/日群では 4.83 ± 2.17 と平均

で0.6点 400 μg /日群で低値であったことである。変化量、特に低下量を評価マーカーとするという点からは、前値が低値では有効性の面からは不利となる。特に今回の選択基準からは前値スコアが1点でも採用されることとなり、海外のように前値スコアを症例選択基準に加味する必要がある。第2の問題点としては、投与前の重症度を選択基準に設定しなかったことである。両群とも少数例であることから有意差は認められていないが、重症度別に有効率を見ると、50 μg /日群では、軽症0% (0/7)、中等症41.7% (5/12)、重症35.7% (5/14)、一方 400 μg /日群ではそれぞれ25.0% (2/8)、40.0% (4/10)、72.7% (8/11)と重症度により有効率に差が認められた。開鍵前の盲検下レビューにより有効性に対する重症度の寄与が確認されたため、3主症状スコアの前後差の検討にあたって投与前の3主症状スコアで調整した共分散分析を主たる評価方法とすることにより、50 μg /日群のスコアの前後差(平均値 $\pm$ 標準誤差)が、ITT解析で -1.32 ± 0.41 に対し、400 μg /日群が -2.67 ± 0.44 と400 μg /日群が有意に優るという結果になった。しかしながら、投与前値による調整を行わないと、50 μg /日群の変化量(平均値 $\pm$ 標準誤差) -1.55 ± 2.98 に対し400 μg /日群 -2.41 ± 2.87 (平均値 $\pm$ 標準誤差)と有意差は認められない($p=0.09$)ということである。少数例での検討では有効性寄与因子に対する十分な事前配慮が必要であると考えられた。第3の問題は症例数の設定があげられる。例数設定をPC解析を主眼としたことから、主要変数の3主症状スコアの前後差および従来の担当医師判定による全般改善度ともPC解析では共変量による調整なしでも400 μg /日群がそれぞれ有意あるいは有意傾向($p<0.1$)を示したが、ITT解析では共変量による調整によりそれぞれ有意あるいは有意傾向が認められたという点である。

以上のように、新たな評価方法にまだいくつかの問題点は残されているものの、本法および従来の担当医師判定のいずれにおいても、ITT解析およびPC解析とも400 μg /日群が50 μg /日群に比し優れるという一致性が認められた。また、前報²⁾と同じく、担当医師判定と3主症状スコアの変化量および改善率は表14に示すように正の強い相関性を示しており、まだ改良すべき点はあるものの本法による評価の妥当性が検証されたと考えている。

MFNSのスギ花粉症に対する有効性については、われわれは本剤100 μg /回1日2回(200 μg /日)投与を用いて、少量(50 μg /日)⁵⁾あるいはクロモグリク酸ナトリウム²⁾を対照としてすでに報告している。海外でMFNSは1日1回投与の薬剤としてすでに多くの国で承認されており、季節性鼻アレルギーを対象とした検討では、投与4週後の症状消失あるいは著明改善率はMFNS 100 μg /日で77%、200 μg /日は79%、プロピオン酸ベクロメサゾン 400 μg /日では74%と、ともにプラセボの54%に比し有意に優れていたと報告⁶⁾されている。今回われわれはMFNS 200 μg /回1日2回(400 μg /日)と1日投与量として従来の2倍量を用いて、同じくスギ花粉症を対象として検討した。本来増量効果を検討するためには、本剤200 μg /日を含めて比較すべきであったが、検討可能例数の関係上50 μg /日との比較しか行えなかった。本剤200 μg /日と50 μg /日の比較を行った1995年はスギ花粉の超大量飛散年で、羽曳野市でも5042個/cm²と1997年の1618個/cm²と比べ約3倍の飛散量、一方、DSCGとの比較を行った1996年は533個/cm²と1997年の約1/3であり、スギ花粉飛散量からみると過去の成績との比較は本来困難である。ただし、対照群として設定した少量群が本剤50 μg /日ということから、200 μg /日と400 μg /日との有効性の検討を試みた。MFNS 50 μg /日群の著明改善率、中等度改善率は前報⁵⁾

表14 全般改善度と3症状スコアとの相関性

全般改善度	症例数	3主徴スコアの変化量(点)	3主徴改善率(%)
著明改善	15	5.4 ± 2.0	89.6 ± 16.6
中等度改善	9	3.7 ± 1.1	61.9 ± 10.1
軽度改善	16	1.6 ± 1.0	38.0 ± 20.1
不変	11	0.1 ± 1.0	-1.2 ± 20.0
悪化	10	-2.3 ± 1.2	-101.2 ± 95.8
		4.8 ± 1.9	79.2 ± 19.8
		0.1 ± 1.9	-11.3 ± 77.0

で16.7%(4/24), 20.8%(5/24), と今回の20.7%(6/29), 27.6%(8/28)と大差なかった。一方, 200 $\mu\text{g}/\text{日}$ では23.8%(5/21), 76.2%(16/21)に対し, 400 $\mu\text{g}/\text{日}$ では32.0%(8/25), 56.0%(14/25)と著明改善率では400 $\mu\text{g}/\text{日}$ が優るものの中等度改善率では200 $\mu\text{g}/\text{日}$ が上回っており, 増量効果は明らかでなかった。したがってスギ花粉症に対するMFNSの有効性としては, 200 $\mu\text{g}/\text{日}$ および400 $\mu\text{g}/\text{日}$ の差は明らかではないが, とともに50 $\mu\text{g}/\text{日}$ に比べて有意に優れていると考えられた。なお, 安全性については400 $\mu\text{g}/\text{日}$ に増量しても特に問題は認められなかった。

以上より, MFNSはスギ花粉症に対し有効で安全性の高い治療法であることが確認された。

まとめ

スギ花粉症に対するMFNS 400 $\mu\text{g}/\text{日}$ の有効性を鼻アレルギーの3主症状スコアの変化量を主要変数として, MFNS少量(50 $\mu\text{g}/\text{日}$)投与を対照に, 二重盲検試験により比較検討を行った。

1. 鼻アレルギーの3主症状スコアの投与前後の変化量(平均値 $\pm$ 標準偏差)は, MFNS 400 $\mu\text{g}/\text{日}$ 群では, ITT解析で -2.67 ± 0.44 , PC解析で -2.84 ± 0.49 と50 $\mu\text{g}/\text{日}$ 群の -1.32 ± 0.41 および -1.20 ± 0.46 に比し有意に優れていた。

2. 従来の担当医師判定による全般改善度でも, PC解析では400 $\mu\text{g}/\text{日}$ 群が50 $\mu\text{g}/\text{日}$ 群に比し有意に優れており, 5段階評価の全般改善度と3主症状スコアの変化量に正の強い相関性が認められた。

3. 鼻症状・鼻粘膜所見では, くしゃみ, 鼻汁量, 鼻汁の性状, 鼻汁中好酸球数で400 $\mu\text{g}/\text{日}$ 群が有意に優れていた。

4. 副作用として, 50 $\mu\text{g}/\text{日}$ 群では, 8例(24.2%), 8件, 400 $\mu\text{g}/\text{日}$ 群で2例(6.9%), 3件が認められたが,

特に問題となるものは認められなかった。

以上より, MFNSのスギ花粉症に対する有用性が確認され, また計量的な臨床評価方法としての鼻アレルギーの3主症状スコア化による前後差比較法の有用性が検証された。このような評価法を用いることにより, 臨床試験での判定者間のバイアスを少なくすることができ, より客観的な信頼できる臨床試験が行えると考えられた。

参考文献

- 1) 牧野莊平(監): 鼻アレルギー(含花粉症)の診断と治療. アレルギー疾患治療ガイドライン. 9頁, ライフサイエンス・メディカ, 東京, 1995.
- 2) 荻野 敏, 入船盛弘, 仙波 治, 他: モメタゾン点鼻液の臨床的検討(第2報) —スギ花粉症に対するDSCGとの比較—. 耳鼻臨床 92: 435~450, 1999.
- 3) 奥田 稔, 富田 寛, 馬場俊吉, 他: Fluticasone propionate 点鼻液の臨床的検討(第5報) —通年性鼻アレルギーに対するFluticasone propionate エアゾール剤との比較検討—. 耳鼻 39: 86~106, 1993.
- 4) 奥田 稔, 形浦昭克, 戸川 清, 他: プランルカストの通年性鼻アレルギーに対する臨床評価 —塩酸エピナスチンを対照薬とした多施設共同二重盲検比較試験—. 耳鼻 44: 47~72, 1998.
- 5) 荻野 敏, 入船盛弘, 後藤啓恵, 他: モメタゾン点鼻液の臨床的検討(第1報) —スギ花粉症での用量比較試験—. 耳鼻臨床 92: 309~324, 1999.
- 6) Hebert JR, Nolop K and Lutsky BN: Once-daily mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in seasonal allergic rhinitis; an active- and placebo-controlled study. Allergy 51: 569~576, 1996.

(原稿受付: 平成10年11月16日
原稿採扱: 平成10年12月8日
別刷請求先: 荻野 敏
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-7
大阪大学保健学科)