

PP 317 の変形性膝関節症に対する臨床評価

田中 清介^{1*} 浜西 千秋¹ 福田 寛二^{1†} 中野 彰夫²
 西岡 栄恵² 西浦 弘行³ 金田 隆義⁴ 稲垣 泰司⁵
 西本 慎作⁶ 綾 久文⁷ 岡田 成弘⁸ 浅野 長一郎^{9**}

I. 緒 言

高齢化に伴い変形性膝関節症が増加しているが、その治療方法としては外科の治療方法と手術によらない保存療法があり、保存療法の代表的な方法として薬物療法がある。

非ステロイド性消炎鎮痛剤はプロスタグランディン合成酵素であるシクロオキシゲナーゼを阻害し、炎症メディエータ生成を抑制することにより、抗炎症作用および鎮痛作用を示すということで広く使用されている。中でも経口剤は胃などの生理機能を維持するために必要なプロスタグランディンの生合成を抑制し、胃粘膜障害などの副作用が発現しやすい。しかしながら、日常の整形外科領域では、関節疾患や外傷性疾患は罹患部位が局限されている場合が多いので、局所濃度を高く維持しながらも血中濃度を低く抑えて全身的な副作用を避ける局所的療法が有効かつ理想的と考えられている。このため局所的療法として様々な外用剤が開発されている。

そのうちのひとつとして、フェルビナク含有貼付剤(パップ剤)が市販されている。今回、処方時のかさばりや接着力の弱さ等を改良するため、1枚中フェルビナクを70 mg 含有するプラスター剤PP 317を開発した。

治験実施にさきがけて、動物モデルを用いて市販フェルビナク含有パップ剤と薬理作用を比較検討した。まず、炎症モデルとしてラットを用いてカラゲニン足浮腫およびアジュバント関節炎に対して比較検討を行った結果、PP 317 と市販フェルビナク含有パップ剤は同等の抗炎症効果を示した¹⁾。また疼痛モデルとしてラットを用いて炎症足圧疼痛に対する鎮痛効果を比較検討した結果、PP 317 と市販フェルビナク含有パップ剤は同等の鎮痛効果を示した¹⁾。

さらに、モルモットを用いた皮膚一次刺激性試験では、PP 317 の皮膚刺激性は市販フェルビナク含有パップ剤と同程度の低い皮膚刺激性を有することが確認され¹⁾、またヒトに対する皮膚刺激性試験でも皮膚刺激性は同程度であることが確認された¹⁾。

そこで、今回PP 317 の変形性膝関節症に対する臨床上の有効性および安全性を確認するため、市販フェルビナク含有パップ剤を対照薬として、多施設共同群間比較試験を実施した。

II. 試 験 方 法

1. 対象症例

平成9年3月から平成9年10月までの8カ月間に、近畿大学医学部附属病院整形外科をはじめとする表1の8施設に来院した変形性膝関節症と診断さ

*: 治験総括医師

†: 論文執筆者

** : コントローラー

1: 近畿大学医学部附属病院

2: ベルランド総合病院

3: 正和病院

4: 青山第二病院

5: 榎本病院

6: 堺温心会病院

7: 美加の台病院

8: 国保直営串本病院

9: 九州大学名誉教授

表1 治験実施施設名

治験実施施設名	診療科名	治験責任医師名および治験担当医師名
近畿大学医学部附属病院	整形外科	田中 清介*, 浜西 千秋, 福田 寛二
ペルランド総合病院	整形外科	中野 彰夫*, 西岡 栄恵
正和病院	整形外科	西浦 弘行*
青山第二病院	整形外科	金田 隆義*
樫本病院	整形外科	稲垣 泰司*
堺温心会病院	整形外科	西本 慎作*
美加の台病院	整形外科	綾 久文*
国保直営串本病院	整形外科	岡田 成弘*

コントローラー：浅野 長一郎（九州大学名誉教授）

※：治験総括医師，*：治験責任医師を示し，また治験実施当時の所属施設を示す。

れ，X線所見上少なくとも骨棘形成あるいは関節裂隙の狭小化が認められ，かつ明らかな疼痛症状や炎症症状を有する患者を対象とした。

本治験の実施にあたっては「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」（GCP）を遵守して実施した。ただし，下記に該当する患者は除外することとした。

1) 原則として年齢が20歳未満，80歳以上の患者

2) 非ステロイド性抗炎症剤（外用剤を含む）およびステロイド剤を，治験薬剤投与開始前1週間以内に使用している患者

3) 治験薬剤投与開始前3週間以内に，罹患部位へのステロイド剤およびヒアルロン酸ナトリウム製剤の関節内注入を実施した患者

4) 治験期間内に，関節穿刺・排液，その他の関節注入剤による治療または観血的治療を要すると考えられる患者

5) 他の非ステロイド性抗炎症剤（経口剤，坐剤，注射剤，外用剤）およびステロイド剤の投与を必要とする患者

6) 薬物過敏症の既往歴（フェルビナク製剤も含む）のある患者

7) 皮膚の敏感な患者（今までに外用剤等で皮膚炎を生じたことのある患者）

8) 貼付部に皮膚創，皮膚疾患または感染を伴う皮膚疾患を有する患者

9) 心疾患，肝疾患，腎疾患，血液疾患，その他重篤な合併症もしくはその既往歴を有する患者

10) 妊婦，授乳中または妊娠している可能性のある患者，および本治験期間中に妊娠を希望する患者

11) その他，治験担当医師が不適当と判断した

患者

2. 患者の同意

治験担当医師は治験開始に先立ち，対象患者に対して説明文書を手渡すとともに下記の内容について充分説明し，文書による患者または法定代理人の同意を得，同意取得年月日等を症例記録表に記載した。なお，同意の記録は，治験実施施設において保管した。

1) 治験参加に同意しない場合でも不利益は受けないこと

2) 治験参加に同意した場合でもいつでも撤回できること

3) 治験の目的および方法

4) 予期される効果および副作用

5) 当該疾患に対する他の治療方法の有無およびその内容

6) その他，患者の人権の保護に関して必要な事項

3. 治験薬剤

1) 被験薬

・PP 317 : P

10×14cm中，フェルビナク70mg含有する
プラスター剤

2) 対照薬

・市販フェルビナク含有パップ剤 : S

10×14cm中，フェルビナク70mg含有する
パップ剤

3) 割り付け

コントローラーはPおよびSを，無作為に1組6
番に割り付けた。

なお，PおよびSとも，それぞれ2週間分（28枚）

を1症例分とし、各群3症例分ずつ、計6症例分を1組とした。

4. 投与方法

1回1枚、1日2回、朝・夕(入浴後または就寝前)に患部に、2週間貼付することとした(割り付け番号に従い、1番から順番に処方された)。

なお、同一患部に同時に2枚以上貼付したり、1枚を切断して2カ所以上の患部に使用してはならないこととした。

5. 併用療法

1) 併用薬剤

① 効果判定に影響を及ぼすと考えられる非ステロイド性抗炎症剤(外用剤を含む)、ステロイド剤、鎮痛薬、筋弛緩薬、向精神薬については併用しないこととした。

② 従来から使用しているその他の薬剤は使用してもよいが、用法用量の変更あるいは途中追加はしないこととした。

2) 関節穿刺・排液

関節穿刺・排液については新たに行わないこととした。

3) 理学療法

理学療法は投与開始の2週間前より実施している症例については、治験期間中も同一条件で継続してもよいが、新規に実施してはならないこととした。

なお、併用薬剤を投与した場合、あるいは併用理学療法を行った場合は、その内容を症例記録表に記載した。

6. 臨床評価

同一症例は終始同一治験担当医師が評価することとした。

1) 観察日

評価判定は、治験開始時、治験1週目(観察予定日の前後2日以内)および治験2週目:終了時(観察予定日の前後3日以内)、または中止時に行うこととした。

2) 貼付状況

観察日から観察日の間の貼付状況(枚数)を、貼付日誌および患者から確認後、症例記録表に記載した。

3) 併用薬剤

投与開始日の併用薬剤の有無、およびその後の変更の有無を記載し、変更ありの場合は変更内容およ

び変更日を症例記録表に記載した。

4) 併用理学療法

投与開始日の併用理学療法の有無、およびその後の変更の有無を記載し、変更ありの場合は変更内容および変更日を症例記録表に記載した。

5) 臨床症状

下記の①～⑦の7項目について、治験開始時およびその後1週間毎に評価を行うこととし、治験2週目:終了時(または中止時)を最終評価とした。

圧痛、他動運動痛、運動制限、腫脹・膝蓋骨跳動、局所熱感については、治験担当医師が診察時に確認することとし、自発痛(夜間痛)、日常生活動作の障害(しゃがむ動作)については、貼付日誌を参考とすることとした。

① 自発痛(夜間痛)

3: ひどく痛む(夜、眠れないほど痛む)

2: かなり痛む

1: 少し痛む(さほど苦にならない痛み)

0: 痛みなし

② 圧痛(同一部位)

3: ひどく痛む(軽く押さえても激痛がある)

2: かなり痛む(強く押さえると痛い)

1: 少し痛む(さほど苦にならない痛み)

0: 痛みなし

③ 他動運動痛

3: ひどく痛む

2: かなり痛む

1: 少し痛む

0: 痛みなし

④ 運動制限

3: 可動域が正常のほぼ50%未満の場合

2: 可動域が正常のほぼ50%以上75%未満の場合

1: 可動域が正常のほぼ75%以上100%未満の場合

0: 制限なし

⑤ 腫脹・膝蓋骨跳動

3: 著明にある

2: 中等度にある

1: 軽度にある

0: 症状なし

⑥ 局所熱感

3: 著明にある

2: 中等度にある

1: 軽度にある

0: 症状なし

⑦ 日常生活動作の障害(しゃがむ動作)

3: 著明にある(痛くてしゃがむことができない)

2: 中等度にある(ほとんどしゃがめない)

1: 軽度にある(苦にならない)

0: 症状なし

6) 症状別改善度

各臨床症状について、治験1週目および治験2週目: 終了時(または中止時)に治験開始時と比較し、「著明改善」から「著明悪化」および「症状なし」の8段階で、症状別の改善度を判定した。

7) 全般改善度

治験1週目および治験2週目: 終了時(または中止時)に症状別改善度を総合して、「著明改善」から「著明悪化」の7段階で判定した。

8) 治験薬に対する患者の印象

治験2週目: 終了時(または中止時)に、貼付期間全体を通して3段階で判定された治験薬に対する患者の印象5項目(貼りやすさ、かさばり、接着性、伸縮性、全般的印象)を、貼付日誌より転記することとした。

9) 有害事象

治験期間中に発現した有害事象について下記項目を記載し、特に治験薬剤との関連性についてはその見解をコメント欄に記載することとした。また、有害事象の経過観察は、症状が消失するまで行うこととした。

(記載項目)

① 有害事象発現の有無

② 種類(症状): 臨床検査値異常変動のみで症状のないものは除く

③ 発現日

④ 程度(1. 軽症, 2. 中等症, 3. 重症)

⑤ 経過(1. 継続貼付, 2. 減量, 3. 休薬,

4. 貼付中止)

⑥ 症状に対する処置(投与薬剤等)

⑦ 消失日

⑧ 治験薬剤との関連性(関連性が3~5のものを副作用とした)

1. 関連なし

2. おそらく関連なし

3. どちらともいえない

4. おそらく関連あり

5. 関連あり

10) 臨床検査

治験開始時および治験終了時(または治験中止時)に、下記の諸検査を実施することとした。また、異常変動が発現した場合は、追跡検査を実施することとした。

① 血液一般検査: 白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数

② 血液生化学検査: 総ビリルビン, GOT, GPT, ALP, γ -GTP, BUN, クレアチニン

③ 尿検査: 蛋白, 糖, ウロビリノーゲン(定性)
臨床上有意な異常変動「有」の場合は、治験薬剤と異常変動との関連性を下記の5段階で判定した。

1. 関連なし

2. おそらく関連なし

3. どちらともいえない

4. おそらく関連あり

5. 関連あり

11) 最終全般改善度

治験2週目: 終了時(または中止時)の全般改善度を最終全般改善度とし、以下の7段階で判定した。

1. 著明改善

2. 改善

3. やや改善

4. 不変

5. やや悪化

6. 悪化

7. 著明悪化

12) 概括安全度

治験2週目: 終了時(または中止時)に、治験期間中に発現した副作用の種類、程度、経過等、さらに臨床検査値の異常変動を考慮して治験薬剤の安全性を以下の4段階で判定した。

1. 安全である(副作用なし)

2. ほぼ安全である(例えば、軽度の副作用があったが処置を必要とせず、治験薬剤の投与を継続した)

3. 安全性に疑問がある(例えば、中等度の副作用があったが投与量の変更あるいは処置により、治験薬剤の投与を継続した)

4. 安全でない(例えば、高度の副作用のため治験薬剤の投与を中止した)

13) 有用度

治験2週目：終了時（または中止時）に、最終全般改善度および概括安全度を総合して、以下の7段階で判定した。

1. きわめて有用
 2. 有用
 3. やや有用
 4. どちらともいえない
 5. やや好ましくない
 6. 好ましくない
 7. きわめて好ましくない
7. 治験の中止

以下の事例が発生した場合には、当該患者に対する治験を中止することとした。中止例については、中止年月日、中止判断者、中止理由などについて症例記録表に記載するとともに、可能な限りその時点で臨床評価、臨床検査を実施し、症例記録表に記載することとした。

- 1) 症状が著明に改善し、治療の必要を認めなくなった場合（症状改善）
- 2) 有効性が認められない場合（症状不変）
- 3) 症状が悪化し、継続投与困難な場合（症状悪化）
- 4) 副作用が認められ、継続投与困難な場合（副作用）
- 5) 患者または法定代理人が中止を申し出た場合（同意撤回）
- 6) 重篤な合併症の併発または偶発症の出現により、継続投与困難な場合（他疾患の併発）
- 7) その他、治験担当医師が継続困難または治療の必要なしと判断した場合（その他）
- 8) 患者が来院しなくなった場合（来院せず）

また、治験薬剤投与期間中に来院しなくなった症例については、手紙や電話などで追跡調査を行い、追跡結果を症例記録表に記載することとした。

8. 解析方法

1) 背景因子（性別、年齢、全般的重症度等）および臨床症状の初期値に関して、群間での不均衡を点検した。その際に、Fisher's exact test, χ^2 検定およびMann-WhitneyのU検定を用いることとした。臨床的に意味のある場合には総合評価への影響を調べ、統計学的に調整解析を実施することとした。

2) 総合評価の項目である最終全般改善度、概括安全度および有用度を主要評価項目とした。また、最終全般改善度については、「改善」以上を改善率、概括安全度については「安全である」を安全率、有用度については「有用」以上を有用率とそれぞれ定義し、臨床症状の推移、患者の印象を補助的情報とした上で、 χ^2 検定、Fisher's exact test およびMann-WhitneyのU検定を用いて比較検討した。

3) 有害事象については、薬剤との関連性を無視してすべて挙げ、発現率を算出した。また、関連性の否定できない、いわゆる副作用の発現率については、Fisher's exact test で比較検討した。臨床検査値の前後推移については、探索的にはあるがすべての項目で対応のあるt検定を用いた。

4) 有意水準は両側のものを示し、 $p < 0.05$ のとき統計学的に有意とした。ただし、背景因子については、 $p < 0.15$ のとき統計学的に有意とした。

III. 治験成績

1. 治験成績

1) 症例構成

症例構成を図1に示した。

総症例数72例（P群：36例、S群：36例）のうち、解析除外症例（P群：2例）を除く、計70例（P群：34例、S群：36例）が解析対象症例であった。

なお、解析対象症例は、概括安全度採用症例68例に、患者の印象のみ採用された症例1例と、1週目全般改善度のみ採用された症例1例を加えた合計70例であった。

2) 解析除外症例および一部不採用症例の内訳

解析除外症例および一部不採用症例の内訳を表2に示した。

解析対象症例において、患者の印象ではP群の1例が不採用であり、最終全般改善度ではP群で8例、S群で7例が不採用であり、概括安全度ではP群およびS群でそれぞれ1例ずつが不採用であり、また有用度ではP群で5例、S群で6例が不採用であった。

3) 患者背景

解析対象症例70例の患者背景を表3-1に、また最終全般改善度採用症例55例（P群：26例、S群：29例）の患者背景を表3-2に示した。

検定の結果、解析対象症例において、薬剤間で年

年齢および判定部位に偏りがみられた。また、最終全般改善度採用症例においても、薬剤間で年齢および判定部位に偏りがみられた。

そこで、これらの患者背景の偏りによる最終全般改善度への影響を調べるため、一般化拡張 Mantel-Haenszel 検定を用いて調整解析の必要性について検討した結果、最終全般改善度採用症例の年齢および判定部位ともに、薬剤間で有意差は認められなかった。

従って、これらの患者背景の偏りによる最終全般改善度への影響はないと考えられ、調整解析は行わなかった。

4) 治験開始時の臨床症状の程度

最終全般改善度採用症例 55 例の治験開始時の臨床症状の程度を表 4 に示した。

検定の結果、薬剤間で他動運動痛に偏りがみられたため、一般化拡張 Mantel-Haenszel 検定を用いて調整解析の必要性を検討したが、薬剤間で有意差は認められなかったため、群間の偏りによる最終全般改善度への影響はないと考えられ、調整解析は行

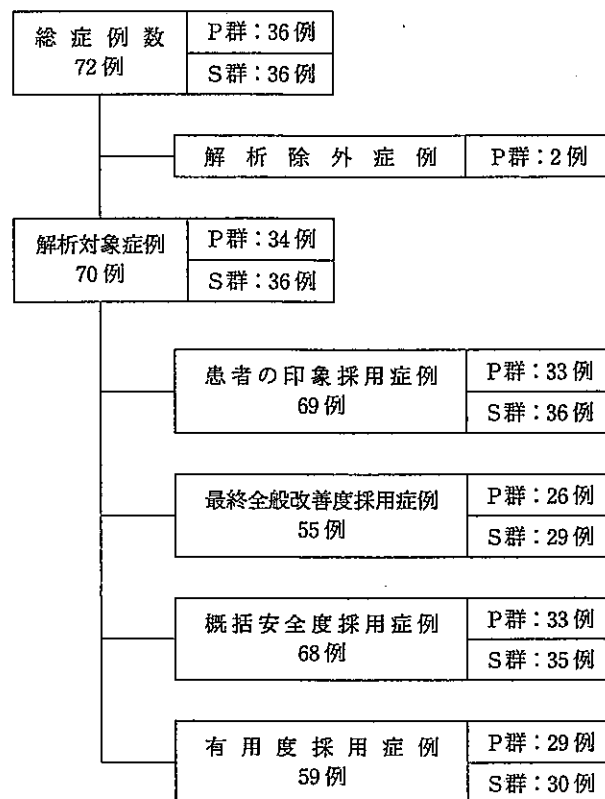


図1 症例構成

表2 解析除外症例および一部不採用症例の内訳

項 目	内 容	症 例 数		取 り 扱 い			
		P 群	S 群	印象	改善	安全	有用
解 析 除 外	初診以降来院せず	1	0	×	×	×	×
	同意撤回	1	0	×	×	×	×
一 部 不 採 用	対 象	1	0	○	×	○	×
	前 治 療	0	1	○	×	○	×
	合併症に対する理学療法	1	0	○	×	○	×
	臨床評価	1	0	○	×	○	×
	2 週目の評価日のずれ	0	3	○	×	○	×
	治験の中止	3	1	○	×	○	○
	労働条件悪化による判定不能	1	1	○	×	○	×
	来院せず(日誌のみ提出)	0	1	○	×	×	×
そ の 他	1 週目以降来院せず*	1	0	×	×	×	×
	不採用症例合計	10	7	3	17	4	13

*: 1 週目全般改善度のみ採用。

「印象」は「患者の印象」, 「改善」は「最終全般改善度」, 「安全」は「概括安全度」, 「有用」は「有用度」, また「○」は採用, 「×」は不採用を示す。

表3—1 背景因子〔解析対象症例：70例 (P群：34例, S群：36例)〕

背景因子		薬 剤			Fisher's exact test (χ^2 検定)	U 検定
		P 群	S 群	合計		
性 別	男 女	6 28	8 28	14 56	(p=0.6325) df=1	p=0.6349
年 齢	30 歳 ~ 39 歳	0	1	1	(p=0.3029) df=5	p=0.1072*
	40 歳 ~ 49 歳	1	5	6		
	50 歳 ~ 59 歳	5	9	14		
	60 歳 ~ 69 歳	12	9	21		
	70 歳 ~ 79 歳	12	10	22		
	80 歳 ~	4	2	6		
	Mean ± S. D.	68.4 ± 10.7	62.7 ± 12.2			
入 院 外 来	外 来	33	35	68	(p=0.9673) df=1	p=0.9675
	入 院	1	1	2		
判定部位	右 左	22 12	13 23	35 35	(p=0.0168*) df=1	p=0.0176*
X線検査	Grade I	9	12	21	(p=0.8097) df=3	p=0.7005
	Grade II	15	13	28		
	Grade III	7	9	16		
	Grade IV	3	2	5		
全 般 的 重 症 度	軽 症	18	16	34	(p=0.2099) df=2	p=0.6685
	中 等 症	14	20	34		
	重 症	2	0	2		
罹病期間	<1ヵ月	7	5	12	(p=0.1897) df=5	p=0.8651
	1ヵ月~<3ヵ月	2	9	11		
	3ヵ月~<6ヵ月	4	2	6		
	6ヵ月~<1 年	2	0	2		
	1 年~<5 年	12	13	25		
	5 年≤	7	7	14		
現 症 状 持 続 期 間	<1ヵ月	13	8	21	(p=0.4792) df=5	p=0.2556
	1ヵ月~<3ヵ月	8	13	21		
	3ヵ月~<6ヵ月	5	4	9		
	6ヵ月~<1 年	1	1	2		
	1 年~<5 年	7	8	15		
	5 年≤	0	2	2		
皮 膚 感 受 性	かぶれやすい	1	3	4	(p=0.7970) df=3	p=0.5507
	時々かぶれる	5	5	10		
	あまりかぶれない	11	12	23		
	かぶれない	17	16	33		
合 併 症 の 有 無	な し	23	24	47	(p=0.9305) df=1	p=0.9309
	あ り	11	12	23		
既 往 歴 の 有 無	な し	25	29	54	(p=0.4841) df=1	p=0.4873
	あ り	9	7	16		
併用薬剤 の 有 無	な し	24	27	51	(p=0.6783) df=1	p=0.6804
	あ り	10	9	19		
併用理学 療 法 の 有 無	な し	32	35	67	p=0.6087	p=0.5245
	あ り	2	1	3		

*: p<0.15, df: 自由度

表3-2 背景因子〔最終全般改善度採用症例：55例 (P群：26例, S群：29例)〕

背景因子			薬 剤			Fisher's exact test (χ^2 検定)	U 検定
			P 群	S 群	合計		
性 別	男 女		5 21	6 23	11 44	(p=0.8926) df=1	p=0.8936
年 齢	30 歳 ~ 39 歳		0	1	1	(p=0.2189) df=5	p=0.0372*
	40 歳 ~ 49 歳		1	4	5		
	50 歳 ~ 59 歳		3	9	12		
	60 歳 ~ 69 歳		8	5	13		
	70 歳 ~ 79 歳		11	8	19		
	80 歳 ~		3	2	5		
	Mean		69.2	61.7			
	±		±	±			
	S. D.		10.4	12.3			
入 院 外 来	外 来		25	28	53	p=1.0000	p=0.9378
	入 院		1	1	2		
判定部位	右 左		16 10	9 20	25 30	(p=0.0233*) df=1	p=0.0246*
X線検査	Grade I		6	9	15	(p=0.6894) df=3	p=0.9576
	Grade II		12	9	21		
	Grade III		6	9	15		
	Grade IV		2	2	4		
全 般 的 重 症 度	軽 症		13	12	25	(p=0.4182) df=2	p=0.6425
	中 等 症		12	17	29		
	重 症		1	0	1		
罹病期間	<1ヵ月		4	3	7	(p=0.1989) df=5	p=0.8819
	1ヵ月~<3ヵ月		1	7	8		
	3ヵ月~<6ヵ月		4	2	6		
	6ヵ月~<1 年		2	0	2		
	1 年~<5 年		10	11	21		
	5 年≤		5	6	11		
現 症 状 持 続 期 間	<1ヵ月		9	4	13	(p=0.2347) df=5	p=0.2081
	1ヵ月~<3ヵ月		5	11	16		
	3ヵ月~<6ヵ月		5	3	8		
	6ヵ月~<1 年		1	1	2		
	1 年~<5 年		6	8	14		
	5 年≤		0	2	2		
皮 膚 感 受 性	かぶれやすい		1	2	3	(p=0.8571) df=3	p=0.6806
	時々かぶれる		3	5	8		
	あまりかぶれない		9	8	17		
	かぶれない		13	14	27		
合 併 症 の 有 無	な し		17	19	36	(p=0.9918) df=1	p=0.9918
	あ り		9	10	19		
既 往 歴 の 有 無	な し		19	22	41	(p=0.8129) df=1	p=0.8145
	あ り		7	7	14		
併用薬剤 の 有 無	な し		17	22	39	(p=0.3930) df=1	p=0.3974
	あ り		9	7	16		
併用理学 療 法 の 有 無	な し		25	29	54	p=0.4727	p=0.2909
	あ り		1	0	1		

*: p<0.15, df: 自由度

わなかった。

5) 臨床症状の推移 (開始時→最終評価時)

最終全般改善度採用症例 55 例について、各臨床症状の治験開始時から最終評価時への推移を表 5 に示した。

3 段階改善から 3 段階悪化の 7 ランクに分類して集計を行い、スコアの前後差について対応のある Wilcoxon の符号付順位和検定を行った結果、すべての臨床症状において投与前と比較して有意差が認められた。

6) 症状別改善度

1 週目全般改善度採用症例 51 例 (P 群: 23 例, S 群: 28 例), 2 週目全般改善度採用症例 52 例 (P 群: 24 例, S 群: 28 例) および最終全般改善度採用症例 55 例の、各臨床症状における症状別改善度を表 6 に示した。

薬剤間で各観察時 (1 週目, 2 週目および最終評価時) ごとに集計を行い U 検定を用いて比較検討した結果、他動運動痛の 1 週目において、薬剤間で有意差が認められたが、その他の臨床症状では薬剤間で有意差は認められなかった。

7) 患者の印象

患者の印象採用症例は 69 例 (P 群: 33 例, S 群: 36 例) であり、「貼りやすさ」、「かさばり」、「接着性」、「伸縮性」および「全般的印象」の 5 項目の薬剤群別集計を、表 7-1 から表 7-5 に示した。

各項目について U 検定を用いて解析した結果、すべての項目で薬剤間で有意差は認められなかった。

「貼りやすさ」については、「貼りやすかった」が P 群 57.6% (19/33) に対し、S 群が 74.3% (26/35) であり、「かさばり」については、「かさばらなかった」が P 群 54.5% (18/33) に対し、S 群が 42.9% (15/35) であり、「接着性」については、「接着力が強かった」が P 群 33.3% (11/33) に対し、S 群が 27.8% (10/36) であり、「伸縮性」については、「のびが良かった」が P 群 57.6% (19/33) に対し、S 群が 48.6% (17/35) であった。また「全般的印象」については、「良かった」が P 群 57.6% (19/33) に対し、S 群が 50.0% (18/36) であった。

8) 全般改善度 (1 週目)

1 週目全般改善度採用症例 51 例の集計を表 8 に示した。「改善」以上と判定された割合は、P 群および S 群ではそれぞれ 39.1% (9/23), 32.1% (9/28)

表 4 治験開始時の臨床症状の程度 [最終全般改善度採用症例: 55 例 (P 群: 26 例, S 群: 29 例)]

臨床症状	症状の程度	薬 剤		U 検定
		P 群	S 群	
自 発 痛 (夜間痛)	痛 み な し	6	12	p=0.6760
	少 し 痛 む	16	9	
	か な り 痛 む	4	8	
	ひ ど く 痛 む	0	0	
圧 痛	痛 み な し	3	2	p=0.3147
	少 し 痛 む	11	9	
	か な り 痛 む	11	18	
	ひ ど く 痛 む	1	0	
他動運動痛	痛 み な し	1	4	p=0.0922*
	少 し 痛 む	21	11	
	か な り 痛 む	4	14	
	ひ ど く 痛 む	0	0	
運 動 制 限	制 限 な し	11	12	p=0.8824
	可動域が正常のほぼ 75% 以上 100% 未満	12	13	
	可動域が正常のほぼ 50% 以上 75% 未満	3	4	
	可動域が正常の ほぼ 50% 未満	0	0	
腫 脹・ 膝蓋骨跳動	症 状 な し	18	15	p=0.1602
	軽 度 に ある	5	7	
	中 等 度 に ある	3	7	
	著 明 に ある	0	0	
局 所 熱 感	症 状 な し	16	16	p=0.4705
	軽 度 に ある	9	9	
	中 等 度 に ある	1	4	
	著 明 に ある	0	0	
日 常 生 活 動作の障害 (しゃがむ 動作)	症 状 な し	0	0	p=0.2936
	軽 度 に ある	12	15	
	中 等 度 に ある	9	14	
	著 明 に ある	5	0	

*: $p < 0.15$

であり、U 検定の結果、薬剤間で有意差は認められなかった。

9) 効果判定

① 最終全般改善度

最終全般改善度採用症例 55 例の集計を表 9 に示した。改善率は「著明改善」および「改善」と判定

表5 臨床症状の推移 (開始時→最終評価時, 群内比較)

臨床症状	薬剤	3段階改善	2段階改善	1段階改善	不変	1段階悪化	2段階悪化	3段階悪化	症状なし	対応のあるWilcoxonの符号付順位検定
自発痛 (夜間痛)	P群	0	2	11	7	0	0	0	6	p=0.0006*
	S群	0	4	11	2	0	0	0	12	p=0.0003*
圧痛	P群	1	4	9	9	0	0	0	3	p=0.0002*
	S群	0	6	14	7	0	0	0	2	p=0.0000*
他動運動痛	P群	0	2	9	14	0	0	0	1	p=0.0018*
	S群	0	1	16	8	0	0	0	4	p=0.0001*
運動制限	P群	0	1	6	8	0	0	0	11	p=0.0114*
	S群	0	0	5	12	0	0	0	12	p=0.0253*
腫脹・膝蓋骨跳動	P群	0	3	4	1	0	0	0	18	p=0.0152*
	S群	0	3	9	2	0	0	0	15	p=0.0013*
局所熱感	P群	0	1	8	1	0	0	0	16	p=0.0039*
	S群	0	4	7	2	0	0	0	16	p=0.0024*
日常生活動作の障害 (しゃがむ動作)	P群	1	7	3	15	0	0	0	0	p=0.0025*
	S群	0	5	12	12	0	0	0	0	p=0.0002*

*: p<0.05

された症例数の割合とし、二項確率から95%信頼区間を推定した。

改善率について検討した結果、P群およびS群ではそれぞれ53.8% (14/26), 55.2% (16/29)であった。95%信頼区間はそれぞれ33.3~74.4%, 35.9~74.4%であり、 χ^2 検定の結果、薬剤間で有意差は認められなかった。また、U検定の結果も薬剤間で有意差は認められなかった。

② 概括安全度

概括安全度採用症例68例 (P群: 33例, S群: 35例) の集計を表10に示した。安全率は「安全である」と判定された症例数の割合とし、二項確率から95%信頼区間を推定した。

安全率について検討した結果、P群およびS群ではそれぞれ81.8% (27/33), 97.1% (34/35)であった。95%信頼区間はそれぞれ67.9~95.7%, 91.3~100%であり、Fisher's exact testの結果、薬剤間で有意差は認められなかったが、U検定の結果、薬剤間で有意差が認められた。

③ 有用度

有用度採用症例59例 (P群: 29例, S群: 30例) の集計を表11に示した。有用率は「きわめて有用」

および「有用」と判定された症例数の割合とし、二項確率から95%信頼区間を推定した。

有用率について検討した結果、P群およびS群ではそれぞれ44.8% (13/29), 53.3% (16/30)であった。95%信頼区間はそれぞれ25.6~64.1%, 34.4~72.3%であり、 χ^2 検定の結果、薬剤間で有意差は認められなかった。また、U検定の結果も薬剤間で有意差は認められなかった。

10) 有害事象、副作用および臨床検査値

① 有害事象および副作用

有害事象および副作用発現率は概括安全度採用症例で集計し、表12-1および表12-2に示した。また、有害事象の内訳を表12-3に示した。

有害事象および副作用発現率は、採用症例数に対する発現例数の割合とし、二項確率から95%信頼区間を推定した。

なお、有害事象のうち治験薬剤との関連性が「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」と判定されたものを副作用とした。

その結果、有害事象発現率はP群が18.2% (6/33), S群が2.9% (1/35)で、95%信頼区間はそれぞれ4.3~32.1%, 0~8.7%であり、Fisher's exact

表6 症状別改善度

臨床 症状	経 過	薬 剤	著 明 改 善	改 善	や や 改 善	不 変	や や 悪 化	悪 化	著 明 悪 化	合 計	改善率 (%)	U 検定
・ 自発痛 (夜間痛)	1 週 目	P 群	0	5	1	10	0	0	0	16	31.3	p=0.3553
		S 群	0	6	5	7	0	0	0	18	33.3	
	2 週 目	P 群	2	8	2	6	0	0	0	18	55.6	p=0.2509
		S 群	4	7	4	2	0	0	0	17	64.7	
	最 終 評 価	P 群	2	9	2	7	0	0	0	20	55.0	p=0.2037
		S 群	4	7	4	2	0	0	0	17	64.7	
庄 痛	1 週 目	P 群	1	2	5	11	0	0	0	19	15.8	p=0.8031
		S 群	3	2	7	15	0	0	0	27	18.5	
	2 週 目	P 群	4	4	5	9	0	0	0	22	36.4	p=0.3897
		S 群	6	4	10	6	0	0	0	26	38.5	
	最 終 評 価	P 群	5	4	5	9	0	0	0	23	39.1	p=0.6417
		S 群	6	4	10	7	0	0	0	27	37.0	
他動運動痛	1 週 目	P 群	0	4	1	17	0	0	0	22	18.2	p=0.0485*
		S 群	1	4	10	11	0	0	0	26	19.2	
	2 週 目	P 群	2	7	1	13	0	0	0	23	39.1	p=0.5350
		S 群	1	5	11	7	0	0	0	24	25.0	
	最 終 評 価	P 群	2	8	1	14	0	0	0	25	40.0	p=0.6497
		S 群	1	5	11	8	0	0	0	25	24.0	
運動制限	1 週 目	P 群	0	2	1	8	0	0	0	11	18.2	p=0.3646
		S 群	0	1	1	13	0	0	0	15	6.7	
	2 週 目	P 群	1	3	2	7	0	0	0	13	30.8	p=0.3621
		S 群	0	3	2	11	0	0	0	16	18.8	
	最 終 評 価	P 群	1	4	2	8	0	0	0	15	33.3	p=0.2643
		S 群	0	3	2	12	0	0	0	17	17.6	
腫脹・膝蓋骨跳動	1 週 目	P 群	1	2	0	3	0	0	0	6	50.0	p=0.9307
		S 群	0	5	5	4	0	0	0	14	35.7	
	2 週 目	P 群	2	4	0	1	0	0	0	7	85.7	p=0.4728
		S 群	3	6	3	2	0	0	0	14	64.3	
	最 終 評 価	P 群	3	4	0	1	0	0	0	8	87.5	p=0.2921
		S 群	3	6	3	2	0	0	0	14	64.3	
局所熱感	1 週 目	P 群	0	3	0	3	0	0	0	6	50.0	p=0.5785
		S 群	2	4	3	4	0	0	0	13	46.2	
	2 週 目	P 群	1	8	0	1	0	0	0	10	90.0	p=0.5081
		S 群	4	7	0	2	0	0	0	13	84.6	
	最 終 評 価	P 群	1	8	0	1	0	0	0	10	90.0	p=0.5081
		S 群	4	7	0	2	0	0	0	13	84.6	
日常生活動作の障害 (しゃがむ動作)	1 週 目	P 群	1	1	3	17	0	0	0	22	9.1	p=0.0733
		S 群	2	4	7	14	0	0	0	27	22.2	
	2 週 目	P 群	4	4	1	15	0	0	0	24	33.3	p=0.2552
		S 群	5	6	6	11	0	0	0	28	39.3	
	最 終 評 価	P 群	5	5	1	15	0	0	0	26	38.5	p=0.5506
		S 群	5	6	6	12	0	0	0	29	37.9	

*: p<0.05

表7-1 貼りやすさ

薬剤	貼りやすかった	普通	貼りにくかった	合計	U検定
P群	19 (57.6)	12 (36.4)	2 (6.1)	33	p=0.1167
S群	26 (74.3)	9 (25.7)	0	35	

()内：％

表7-2 かさばり

薬剤	かさばらなかった	普通	かさばった	合計	U検定
P群	18 (54.5)	14 (42.4)	1 (3.0)	33	p=0.3639
S群	15 (42.9)	19 (54.3)	1 (2.9)	35	

()内：％

表7-3 接着性(はがれにくさ)

薬剤	接着力が強かった	普通	接着力が弱かった	合計	U検定
P群	11 (33.3)	16 (48.5)	6 (18.2)	33	p=0.9893
S群	10 (27.8)	22 (61.1)	4 (11.1)	36	

()内：％

表7-4 伸縮性(のび)

薬剤	のびが良かった	普通	のびが良くなかった	合計	U検定
P群	19 (57.6)	14 (42.4)	0	33	p=0.3548
S群	17 (48.6)	16 (45.7)	2 (5.7)	35	

()内：％

表7-5 全般的印象

薬剤	良かった	普通	良くなかった	合計	U検定
P群	19 (57.6)	13 (39.4)	1 (3.0)	33	p=0.3858
S群	18 (50.0)	14 (38.9)	4 (11.1)	36	

()内：％

表8 全般改善度 (1週目)

薬剤	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	著明悪化	合計	U検定
P群	0	9 (39.1)	4 (56.5)	10 (100)	0	0	0	23	p=0.5506
S群	3 (10.7)	6 (32.1)	11 (71.4)	8 (100)	0	0	0	28	

()内: 累積%

表9 最終全般改善度

薬剤	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	著明悪化	合計	改善率 (%)	95%信頼区間 (%)	検定
P群	4 (15.4)	10 (53.8)	3 (65.4)	9 (100)	0	0	0	26	53.8	33.3~74.4	χ^2 検定(df=1) p=0.9214 U検定 p=0.5303
S群	4 (13.8)	12 (55.2)	9 (86.2)	4 (100)	0	0	0	29	55.2	35.9~74.4	

()内: 累積%, df: 自由度

表10 概括安全度

薬剤	安全である	ほぼ安全である	安全性に疑問がある	安全でない	合計	安全率 (%)	95%信頼区間 (%)	検定
P群	27 (81.8)	4 (93.9)	2 (100)	0	33	81.8	67.9~95.7	Fisher's exact test p=0.0513 U検定 p=0.0466*
S群	34 (97.1)	0	0	1 (100)	35	97.1	91.3~100	

*: p<0.05, ()内: 累積%

表11 有用度

薬剤	きわめて有用	有用	やや有用	どちらともいえない	やや好ましくない	好ましくない	きわめて好ましくない	合計	有用率 (%)	95%信頼区間 (%)	検定
P群	4 (13.8)	9 (44.8)	5 (62.1)	9 (93.1)	2 (100)	0	0	29	44.8	25.6~64.1	χ^2 検定(df=1) p=0.5135 U検定 p=0.2954
S群	4 (13.3)	12 (53.3)	9 (83.3)	4 (96.7)	0	1 (100)	0	30	53.3	34.4~72.3	

()内: 累積%, df: 自由度

testの結果, 薬剤間で有意差は認められなかった。

有害事象の内訳は, P群で6例の計8件, S群で1例の計3件であり, うちP群の1例(症例番号C0301)は, 軽症の口内炎, 痰, 咳が貼付13日後に発現し, 内服薬投与により発現16日後に消失しており, 薬剤との関連性は「関連なし」であった。

一方, 副作用発現率はP群が15.2% (5/33), S

群が2.9% (1/35)で, 95%信頼区間はそれぞれ2.2~28.1%, 0~8.7%であり, Fisher's exact testの結果, 薬剤間で有意差は認められなかった。

副作用の内訳は, P群で5例の計5件(皮膚発赤が2件, 接触性皮膚炎, 発疹, 内出血による紫斑が各1件)で, S群では1例の計3件(発赤, 水疱, 掻痒が各1件)であり, いずれも局所(貼付部位)の

表 12-1 有害事象発現率

薬剤	有害事象		合 計	発現率 (%)	95%信頼区間 (%)	Fisher's exact test
	なし	あり				
P 群	27	6	33	18.2	4.3~32.1	p=0.0513
S 群	34	1	35	2.9	0~8.7	

表 12-2 副作用発現率

薬剤	副 作 用		合 計	発現率 (%)	95%信頼区間 (%)	Fisher's exact test
	なし	あり				
P 群	28	5	33	15.2	2.2~28.1	p=0.1008
S 群	34	1	35	2.9	0~8.7	

表 12-3 有害事象の内訳

薬剤	症例番号	症 状	程 度	発現日	経 過	処 置	消 失 日	関 連 性
P 群	C 0301	口 内 炎, 痰, 咳	軽 症	13日後	継 続	セフゾン, ウルグート	発現16日後	関連なし
	C 0102	皮 膚 発 赤	軽 症	10日後	休 薬	な し	発現1日後	おそらく 関連あり
	C 0103	皮 膚 発 赤	軽 症	4日後	継 続	な し	発現1日後	おそらく 関連あり
	C 0605	接 触 性 皮 膚 炎	中等症	1日後	中 止 (発現2日後)	ステロイドクリーム	発現3日後 (中止1日後)	おそらく 関連あり
	C 1104	発 疹	中等症	3日後	中 止 (発現日当日)	ステロイドクリーム	発現2日後 (中止2日後)	関連あり
	C 1405	内出血による紫斑	軽 症	1日後	中 止 (発現2日後)	な し	発現8日後 (中止6日後)	どちらとも いえない
S 群	C 0404	発赤, 水疱, 痒痒	重 症	2日後	中 止 (発現日当日)	氷 冷 抗ヒスタミン剤内服 ステロイドクリーム	発現6日後 (中止6日後)	関連あり

皮膚症状であった。

また、副作用の程度は、P群で「軽症3例(3件)」および「中等症2例(2件)」で、S群では「重症1例(3件)」であり、特にP群の軽症3例中2例は1例が継続貼付可能であり、また1例は1日休薬後継続貼付可能であり、2例とも発現日翌日には処置なしで消失した。

② 臨床検査値

治験開始時と終了時がともに実施された58例(P群:29例, S群:29例)の血液検査に対して、対応のある1標本t検定を用いて投与前後の平均値の推移を検討した結果、血液検査すべての項目において、

有意水準5%で投与前後で有意差は認められなかった。

臨床検査値異常変動の内訳を表13に示した。P群に薬剤との関連性が否定できない異常変動(GPTおよびBUNの上昇)が2例(症例番号C 0102とC 0305)認められたが、臨床上問題となるものではなかった。

IV. 考 察

フェルビナク含有貼付剤は既に有効性および安全性が確立しており²⁾⁻¹²⁾、整形外科や外科領域における日常診療の場において広く使用されている。しか

表13 臨床検査値異常変動の内訳

薬剤	症例番号	項目	合併症	併用薬剤	推移			関連性
					開始	終了	追跡	
P群	C 0102	GPT	なし	なし	1	43 ↑		どちらとも いえない
	C 0301	尿糖	気管支喘息	ラクテック G, ジアイナ ミックス, アスコルビン 酸, ノイマックス, コント ミン, センナシド, フォリ クロン	(+) ↑	(-) ↓		関連なし
	C 0305	BUN	なし	なし	18.7	24.1 ↑		どちらとも いえない
	C 0402	BUN	脳梗塞による 右下垂足 骨粗鬆症	ディーアルファ, バラク ロジン, グラケー, アスバ ラ-CA, エルシトニン	22.1 ↑	25.5 ↑		おそらく 関連なし
		クレアチニン			1.3 ↑	1.4 ↑		おそらく 関連なし
	C 0403	BUN	骨粗鬆症 左腎結石の ため無機能腎	ディーアルファ, グラ ケー, アスバラ-CA	25.9 ↑	20.8		関連なし
	C 0501	BUN	骨粗鬆症 神経因性膀胱	グラケー, アルファロー ル, パップフォー	12.9	21.6 ↑	14.9	おそらく 関連なし
S群	C 0706	ウロビリノーゲン	なし	なし	正常	(+) ↑		おそらく 関連なし
	C 0306	尿蛋白	なし	なし	(-) ↓	(+) ↑		関連なし
	C 0502	BUN	骨粗鬆症 高血圧	アルファロール, アダ ラート L, 八味地黄丸, セ タブリル, ケルロング	22.0	35.3 ↑		関連なし
	C 0604	ALP	骨粗鬆症	グラケー	232	435 ↑		関連なし
		γ-GTP			23	83 ↑		関連なし
	C 1606	白血球数	C型肝炎 鉄欠乏性貧血	なし	4400	2200 ↓	3200 ↓	関連なし
		赤血球数			371 ↓	316 ↓	340 ↓	関連なし
		ヘマトクリット			38.5	32.7 ↓	34.8	関連なし
		血小板数			13.0	10.5 ↓	12.3 ↓	関連なし
		GOT			205 ↑	281 ↑	178 ↑	関連なし
		GPT			228 ↑	334 ↑	246 ↑	関連なし
		γ-GTP			84 ↑	148 ↑	155 ↑	関連なし

し、パップ剤の問題としては基剤自体の厚みや接着力の不十分さが考えられ、それらを改良する目的で、PP 317が開発された。

そこで今回、慢性炎症疾患として変形性膝関節症を対象に、市販フェルビナク含有パップ剤を対照薬として、多施設共同群間比較試験を実施した。

本治験における改善率は、P群が53.8% (14/26) でS群が55.2% (16/29) であり、解析の結果薬剤間に有意差は認められず、両製剤の有効性は同程度と判断した。一方、市販フェルビナク含有貼付剤（パップ剤）の変形性膝関節症に対する有効性については、実薬との比較試験において、青木ら⁴⁾は

50.5% (50/99), 松崎ら⁹⁾は50.0% (11/22)とそれぞれ報告しており, 今回実施した試験と同程度の改善率であり, 変形性膝関節症を対象とした2週間貼付時の改善率は50%程度であることが推察された。

また概括安全度では, U検定で解析した結果, 薬剤間で有意差が認められた。一方, 安全率については, P群が81.8% (27/33)でS群が97.1% (34/35)であったが, Fisher's exact testで解析した結果では薬剤間で有意差は認められなかった。

さらに副作用発現率においては, P群が15.2% (5/33)でS群が2.9% (1/35)であり, Fisher's exact testで解析した結果, 薬剤間で有意差は認められなかった。副作用の内訳は, P群で5例の計5件(皮膚発赤が2件, 接触性皮膚炎, 発疹, 内出血による紫斑が各1件)で, S群では1例の計3件(発赤, 水疱, 痒痒が各1件)であり, いずれも局所(貼付部位)の皮膚症状であった。またその程度は, P群で「軽症3例(3件)」および「中等症2例(2件)」で, S群では「重症1例(3件)」であり, 特にP群の軽症3例中2例は1例が継続貼付可能であり, また1例は1日休薬後継続貼付可能であり, ともに発現日翌日には処置なしで消失した。他のP群の軽症1例(1件)と中等症2例(2件)およびS群の重症1例(3件)は貼付中止症例であったが, このうちP群の軽症1例は処置の必要はなく, P群の副作用はS群に比し程度の軽いものであった。

なお, 既報の実薬比較試験での副作用の症状は, すべて局所の軽症から中等症の皮膚症状であり, 発現率は青木ら⁴⁾は3.8%と, 松崎ら⁹⁾は3.6%と報告しており, 本試験における対照薬の副作用発現率2.9%はこれらとほぼ同程度であった。

また, 倉田ら¹²⁾は変形性膝関節症に対してインドメタシンの貼付剤同士で比較試験を実施しており, その副作用発現率は16.3% (7/43)と報告している。本試験でのPP 317の副作用発現率15.2% (5/33)はインドメタシンのそれより若干低かったが, 他の貼付剤同様皮膚の過敏な患者に対しての使用は留意すべきであることが示唆された。

次に, PP 317は市販フェルビナク含有貼付剤(パップ剤)の処方時のかさばりと接着力の弱さを改良することを目的としていることから, 患者の印象についても検討した。「かさばり」における「かさばらなかった」の割合は, P群が54.5% (18/33)でS

群が42.9% (15/35)であり, 「接着性(はがれにくさ)」における「接着力が強かった」の割合は, P群が33.3% (11/33)でS群が27.8% (10/36)であり, また「伸縮性(のび)」における「のびが良かった」の割合は, P群が57.6% (19/33)でS群が48.6% (17/35)であり, ともに薬剤間で有意差は認められなかったが, P群の方が上回っていた。

以上の結果より, PP 317は, 市販フェルビナク含有貼付剤(パップ剤)と同程度の有効性と安全性を有し, 患者の印象から「かさばり」が少なく, 「接着性」ならびに「伸縮性」の良い製剤であると考えられ, 臨床上, 有用な薬剤であることが示唆された。

V. 結 語

1) 近畿大学医学部附属病院をはじめとする計8施設において, 72例(P群: 36例, S群: 36例)が実施された。解析対象症例数は70例(P群: 34例, S群: 36例)であった。

2) 患者の印象の, 「接着性」および「全般的印象」は69例(P群: 33例, S群: 36例)が採用され, 「貼りやすさ」, 「かさばり」および「伸縮性」は68例(P群: 33例, S群: 35例)が採用された。

「貼りやすかった」はP群で57.6% (19/33), S群で74.3% (26/35)であり, 「かさばらなかった」はP群で54.5% (18/33), S群で42.9% (15/35)であり, 「接着力が強かった」はP群で33.3% (11/33), S群で27.8% (10/36)であり, 「のびが良かった」はP群で57.6% (19/33), S群で48.6% (17/35)であった。また「全般的印象」の「良かった」はP群で57.6% (19/33), S群で50.0% (18/36)であり, 5項目についてU検定の結果, いずれも薬剤間で有意差は認められなかった。しかし, 「貼りやすさ」以外の4項目において, S群に比しP群の方が良い印象を持つ割合が高かった。

3) 最終全般改善度は55例(P群: 26例, S群: 29例)が採用され, 改善率(「改善」以上)はP群で53.8% (14/26), S群で55.2% (16/29)であり, 薬剤間で有意差は認められなかった。

4) 概括安全度は68例(P群: 33例, S群: 35例)が採用され, 安全率(「安全である」)はP群で81.8% (27/33), S群で97.1% (34/35)であった。

U検定の結果, 薬剤間で有意差が認められたが, 安全率では, Fisher's exact testを用いた結果, 薬

剤間で有意差は認められなかった。

5) 有用度は59例(P群:29例, S群:30例)が採用され, 有用率(「有用」以上)はP群で44.8%(13/29), S群で53.3%(16/30)であり, 薬剤間で有意差は認められなかった。

6) 副作用の発現率はそれぞれ, P群で15.2%(5/33), S群では2.9%(1/35)であり, 薬剤間で有意差は認められなかった。

VI. 参 考 文 献

1) 沢井製薬株式会社社内資料.

- 2) 青木虎吉, 他: Therapeutic Research, 13(1): 629~647, 1992.
- 3) 青木虎吉, 他: Therapeutic Research, 13(2): 937~956, 1992.
- 4) 青木虎吉, 他: 薬理と治療, 20(2): 569~586, 1992.
- 5) 松崎昭夫, 他: 基礎と臨床, 31(12): 3431~3442, 1997.
- 6) 相澤利武, 他: 基礎と臨床, 26(2): 729~743, 1992.
- 7) 松崎昭夫, 他: 基礎と臨床, 31(12): 3419~3430, 1997.
- 8) 小野啓郎, 他: 診療と新薬, 29(2): 455~463, 1992.
- 9) 杉岡洋一, 他: 新薬と臨床, 41(2): 228~235, 1992.
- 10) 長屋郁郎, 他: 基礎と臨床, 26(1): 475~481, 1992.
- 11) 長屋郁郎, 他: 新薬と臨床, 41(3): 489~506, 1992.
- 12) 倉田和夫, 他: 薬理と治療, 25(6): 1667~1683, 1997.

PP 317 の外傷後の腫脹・疼痛に対する臨床評価

田中清介 ^{1*}	浜西千秋 ^{1†}	中野彰夫 ²	西岡栄恵 ²
橋間 誠 ²	堀越正智 ²	西浦弘行 ³	岡本佳之 ³
金田隆義 ⁴	稲垣泰司 ⁵	西本慎作 ⁶	綾 久文 ⁷
岡田成弘 ⁸	浅野長一郎 ^{9**}		

I. 結 言

整形外科の日常診療において、打撲、捻挫、挫傷等の急性の炎症性疼痛疾患に対する薬物療法としては、非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与が広く行われている。しかし、経口投与においては消化器系の副作用が避けられない。関節や外傷性疾患などは病巣が限局されている場合が多いため、副作用の回避を目的に罹患部位の薬物濃度を高める TTS 製剤として外用剤が繁用されている。

そのうちの一つとして、フェルビナク含有貼付剤(パップ剤)が市販されているが、今回、処方時のかさばりや接着力の弱さ等を改良するため、1枚中フェルビナクを70mg含有するプラスター剤(PP 317)を開発した。

本治験を実施するに際して、炎症モデルとしてカラゲニン足浮腫およびアジュバント関節炎に対する抗炎症作用を、また疼痛モデルとして炎症足圧疼痛に対する鎮痛効果を、それぞれラットを用いて比較検討した結果、PP 317 と市販フェルビナク含有パップ剤は同等の効果を示した¹⁾。

さらに、モルモットを用いた皮膚一次刺激性試験の結果から、PP 317 の皮膚刺激性は市販フェルビナ

ク含有パップ剤と同程度の低い皮膚刺激性であることが確認され¹⁾、またヒトに対する皮膚刺激性試験からも同程度の皮膚刺激性であることが確認された¹⁾。

そこで、今回 PP 317 の外傷後の腫脹・疼痛に対する臨床上的有効性および安全性を確認するため、市販フェルビナク含有パップ剤を対照薬として、多施設共同群間比較試験を実施した。

II. 試 験 方 法

1. 対象症例

平成9年3月から平成9年10月までの8カ月間に、近畿大学医学部附属病院整形外科をはじめとする表1の8施設に来院した外傷(打撲、挫傷、捻挫等)と診断され、原則として受傷後3日以内に受診し、かつ明らかな腫脹・疼痛症状や炎症症状を有する患者を対象とした。

本治験の実施にあたっては「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(GCP)を遵守して実施した。ただし、下記に該当する患者は除外することとした。

- 1) 原則として年齢が20歳未満、80歳以上の患者
- 2) 治験薬剤投与開始前1週間以内に、治験薬剤

*: 治験総括医師

†: 論文執筆者

** : コントローラー

¹: 近畿大学医学部附属病院

²: ベルランド総合病院

³: 正和病院

⁴: 青山第二病院

⁵: 榎本病院

⁶: 堺温心会病院

⁷: 美加の台病院

⁸: 国保直営串本病院

⁹: 九州大学名誉教授

表1 治験実施施設名

治験実施施設名	診療科名	治験責任医師名および治験担当医師名
近畿大学医学部附属病院	整形外科	田中 清介 ^{#,*} , 浜西 千秋
ベルランド総合病院	整形外科	中野 彰夫 [*] , 西岡 栄恵, 橋間 誠, 堀越 正智
正和病院	整形外科	西浦 弘行 [*] , 岡本 佳之
青山第二病院	整形外科	金田 隆義 [*]
榎本病院	整形外科	稲垣 泰司 [*]
堺温心会病院	整形外科	西本 慎作 [*]
美加の台病院	整形外科	綾 久文 [*]
国保直営串本病院	整形外科	岡田 成弘 [*]

コントローラー：浅野 長一郎（九州大学名誉教授）

[#]：治験総括医師，^{*}：治験責任医師を示し，また治験実施当時の所属施設を示す。

の評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤（非ステロイド性抗炎症剤：外用剤を含む，ステロイド剤，ヒアルロン酸ナトリウム製剤，鎮痛剤等）を使用している患者

3) 他の非ステロイド性抗炎症剤（経口剤，坐剤，注射剤，外用剤）およびステロイド剤の投与を必要とする患者

4) 骨折などの骨変化を有する患者

5) 頸部捻挫（むちうち症）の患者

6) 指などの小患部で，薬剤を1枚貼付できない患者

7) 薬物過敏症の既往歴（フェルビナク製剤も含む）のある患者

8) 皮膚の敏感な患者（今までに外用剤等で皮膚炎を生じたことのある患者）

9) 貼付部に皮膚創，皮膚疾患または感染を伴う皮膚疾患を有する患者

10) 心疾患，肝疾患，腎疾患，血液疾患，その他重篤な合併症もしくはその既往歴を有する患者

11) 妊婦，授乳中または妊娠している可能性のある患者，および本治験期間中に妊娠を希望する患者

12) その他，治験担当医師が不適当と判断した患者

2. 患者の同意

治験担当医師は治験開始に先立ち，対象患者に対して説明文書を手渡すとともに下記の内容について充分説明し，文書による患者または法定代理人の同意を得，同意取得年月日等を症例記録表に記載した。なお，同意の記録は，治験実施施設において保管した。

また原則として患者が未成年の場合は代理人の同

意を得ることとし，患者から同意を取得できる場合は患者の同意も得ることとした。

1) 治験参加に同意しない場合でも不利益は受けないこと

2) 治験参加に同意した場合でもいつでも撤回できること

3) 治験の目的および方法

4) 予期される効果および副作用

5) 当該疾患に対する他の治療方法の有無およびその内容

6) その他，患者の人権の保護に関して必要な事項

3. 治験薬剤

1) 被験薬

・PP 317：P

10×14cm中，フェルビナク 70mg含有する
プラスター剤

2) 対照薬

・市販フェルビナク含有パップ剤：S

10×14cm中，フェルビナク 70mg含有する
パップ剤

3) 割り付け

コントローラーはPおよびSを，無作為に1組10番に割り付けた。

なお，PおよびSとも，それぞれ1週間分（14枚）を1症例分とし，各群5症例分ずつ，計10症例分を1組とした。

4. 投与方法

1回1枚，1日2回，朝・夕（入浴後または就寝前）に患部に，7日間貼付することとした（割り付け番号に従い，1番から順番に処方された）。

なお、同一患部に同時に2枚以上貼付したり、1枚を切断して2カ所以上の患部に使用してはならないこととした。

5. 併用療法

1) 併用薬剤

① 効果判定に影響を及ぼすと考えられる非ステロイド性抗炎症剤(外用剤を含む)、ステロイド剤、鎮痛薬、筋弛緩薬、向精神薬については併用しないこととした。

② 従来から使用しているその他の薬剤は使用してもよいが、用法用量の変更あるいは途中追加はしないこととした。

2) 理学療法

理学療法は投与開始の2週間前より実施している症例については、治験期間中も同一条件で継続してもよいが、新規に実施してはならないこととした。

なお、併用薬剤を投与した場合、あるいは併用理学療法を行った場合は、その内容を症例記録表に記載した。

6. 臨床評価

同一症例は終始同一治験担当医師が評価することとした。

1) 観察日

評価判定は、治験開始時、治験3日目(観察予定日の前後1日以内)および治験7日目:終了時(観察予定日の前後2日以内)、または中止時に行うこととした。

2) 貼付状況

観察日から観察日の間の貼付状況(枚数)を、貼付日誌および患者から確認後、症例記録表に記載した。

3) 併用薬剤

投与開始日の併用薬剤の有無、およびその後の変更の有無を記載し、変更ありの場合は変更内容および変更日を症例記録表に記載した。

4) 併用理学療法

投与開始日の併用理学療法の有無、およびその後の変更の有無を記載し、変更ありの場合は変更内容および変更日を症例記録表に記載した。

5. 臨床症状

下記の①～⑤の5項目について、治験開始時、治験3日目に評価を行うこととし、治験7日目:終了時(または中止時)を最終評価とした。

圧痛、他動運動痛、局所熱感、腫脹(浮腫)については、治験担当医師が診察時に確認することとし、自発痛(夜間痛)については、貼付日誌を参考とすることとした。

① 自発痛(夜間痛)

3: ひどく痛む(夜、眠れないほど痛む)

2: かなり痛む

1: 少し痛む(さほど苦にならない痛み)

0: 痛みなし

② 圧痛(同一部位)

3: ひどく痛む(軽く押さえても激痛がある)

2: かなり痛む(強く押さえると痛い)

1: 少し痛む(さほど苦にならない痛み)

0: 痛みなし

③ 他動運動痛

3: ひどく痛む

2: かなり痛む

1: 少し痛む

0: 痛みなし

④ 局所熱感

3: 著明にある

2: 中等度にある

1: 軽度にある

0: 症状なし

⑤ 腫脹(浮腫)

3: 著明にある

2: 中等度にある

1: 軽度にある

0: 症状なし

6) 症状別改善度

各臨床症状について、治験3日目および治験7日目:終了時(または中止時)に治験開始時と比較し、「著明改善」から「著明悪化」および「症状なし」の8段階で、症状別の改善度を判定した。

7) 全般改善度

治験3日目および治験7日目:終了時(または中止時)に症状別改善度を総合して、「著明改善」から「著明悪化」の7段階で判定した。

8) 治験薬に対する患者の印象

治験7日目:終了時(または中止時)に、貼付期間全体を通して3段階で判定された治験薬に対する患者の印象5項目(貼りやすさ、かさばり、接着性、伸縮性、全般的印象)を、貼付日誌より転記するこ

とした。

9) 有害事象

治験期間中に発現した有害事象について下記項目を記載し、特に治験薬剤との関連性についてはその見解をコメント欄に記載することとした。また、有害事象の経過観察は、症状が消失するまで行うこととした。

(記載項目)

① 有害事象発現の有無

② 種類(症状): 臨床検査値異常変動のみで症状のないものは除く

③ 発現日

④ 程度 (1. 軽症, 2. 中等症, 3. 重症)

⑤ 経過 (1. 継続貼付, 2. 減量, 3. 休薬,

4. 貼付中止)

⑥ 症状に対する処置 (投与薬剤等)

⑦ 消失日

⑧ 治験薬剤との関連性(関連性が3~5のものを副作用とした)

1. 関連なし

2. おそらく関連なし

3. どちらともいえない

4. おそらく関連あり

5. 関連あり

10) 臨床検査

原則として、治験開始時および治験終了時(または治験中止時)に、下記の諸検査を実施することとした。また、異常変動が発現した場合は、追跡検査を実施することとした。

① 血液一般検査: 白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数

② 血液生化学検査: 総ビリルビン, GOT, GPT, ALP, γ -GTP, BUN, クレアチニン

③ 尿検査: 蛋白, 糖, ウロビリノーゲン(定性)

臨床上有意な異常変動「有」の場合は、治験薬剤と異常変動との関連性を下記の5段階で判定した。

1. 関連なし

2. おそらく関連なし

3. どちらともいえない

4. おそらく関連あり

5. 関連あり

11) 最終全般改善度

治験7日目: 終了時(または中止時)の全般改善

度を最終全般改善度とし、以下の7段階で判定した。

1. 著明改善

2. 改善

3. やや改善

4. 不変

5. やや悪化

6. 悪化

7. 著明悪化

12) 概括安全度

治験7日目: 終了時(または中止時)に、治験期間中に発現した副作用の種類、程度、経過等、さらに臨床検査値の異常変動を考慮して治験薬剤の安全性を以下の4段階で判定した。

1. 安全である(副作用なし)

2. ほぼ安全である(例えば、軽度の副作用があったが処置を必要とせず、治験薬剤の投与を継続した)

3. 安全性に疑問がある(例えば、中等度の副作用があったが投与量の変更あるいは処置により、治験薬剤の投与を継続した)

4. 安全でない(例えば、高度の副作用のため治験薬剤の投与を中止した)

13) 有用度

治験7日目: 終了時(または中止時)に、最終全般改善度および概括安全度を総合して、以下の7段階で判定した。

1. きわめて有用

2. 有用

3. やや有用

4. どちらともいえない

5. やや好ましくない

6. 好ましくない

7. きわめて好ましくない

7. 治験の中止

以下の事例が発生した場合には、当該患者に対する治験を中止することとした。中止例については、中止年月日、中止判断者、中止理由などについて症例記録表に記載するとともに、可能な限りその時点で臨床評価、臨床検査を実施し、症例記録表に記載することとした。

1) 症状が著明に改善し、治療の必要を認めなくなった場合(症状改善)

2) 有効性が認められない場合(症状不変)

3) 症状が悪化し、継続投与困難な場合(症状

悪化)

4) 副作用が認められ、継続投与困難な場合 (副作用)

5) 患者または法定代理人が中止を申し出た場合 (同意撤回)

6) 重篤な合併症の併発または偶発症の出現により、継続投与困難な場合 (他疾患の併発)

7) その他、治験担当医師が継続困難または治療の必要なしと判断した場合 (その他)

8) 患者が来院しなくなった場合 (来院せず)

また、治験薬剤投与期間中に来院しなくなった症例については、手紙や電話などで追跡調査を行い、追跡結果を症例記録表に記載することとした。

8. 解析方法

1) 背景因子 (性別、年齢、対象疾患、全般的重症度等) および臨床症状の初期値に関して、群間での不均衡を点検した。その際に、Fisher's exact test, χ^2 検定および Mann-Whitney の U 検定を用いることとした。臨床的に意味のある場合には総合評価への影響を調べ、統計学的に調整解析を実施することとした。

2) 総合評価の項目である最終全般改善度、概括安全度および有用度を主要評価項目とした。また、最終全般改善度については、「改善」以上を改善率、概括安全度については「安全である」を安全率、有用度については「有用」以上を有用率とそれぞれ定

義し、臨床症状の推移、患者の印象を補助的情報とした上で、 χ^2 検定、Fisher's exact test および Mann-Whitney の U 検定を用いて比較検討した。

3) 有害事象については、薬剤との関連性を無視してすべて挙げ、発現率を算出した。また、関連性

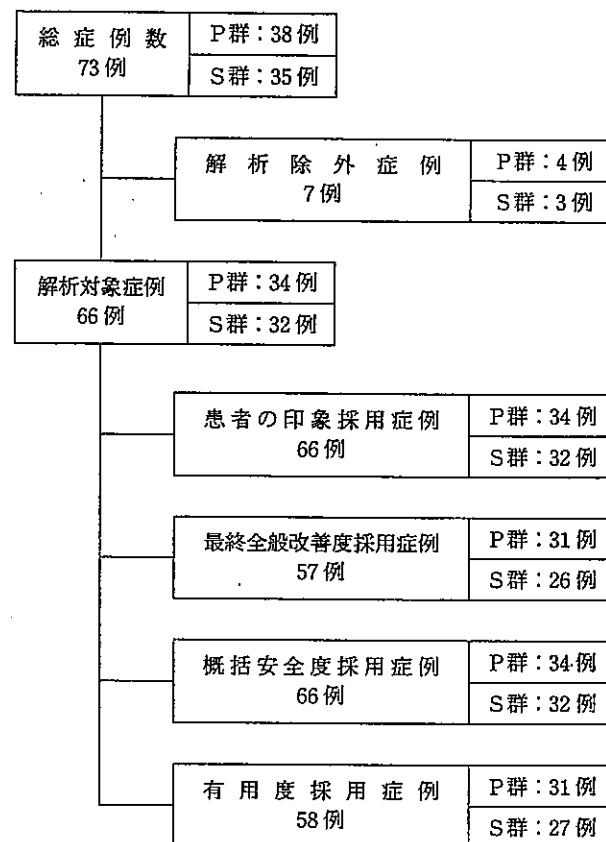


図1 症例構成

表2 解析除外症例および一部不採用症例の内訳

項 目	内 容	症 例 数		取 り 扱 い			
		P 群	S 群	印象	改善	安全	有用
解 析 除 外	初診以降来院せず	3	2	×	×	×	×
	同意撤回	1	0	×	×	×	×
	1日悪化中止 (判定不能)	0	1	×	×	×	×
一 部 不 採 用	対 象	受傷後10日経過	0	1	○	×	○
	前 治 療	対象疾患に対する理学療法	1	0	○	×	○
	併 用 薬 剤	非ステロイド性抗炎症剤併用	0	2	○	×	○
		ステロイド剤途中追加	0	1	○	×	○
	投 与 方 法	貼付率不足 (1日1枚使用)	1	0	○	×	○
	臨 床 評 価	7日目の評価日のずれ	1	2	○	×	○
不採用症例合計		7	9	7	16	7	15

「印象」は「患者の印象」, 「改善」は「最終全般改善度」, 「安全」は「概括安全度」, 「有用」は「有用度」, また「○」は採用, 「×」は不採用を示す。

表3-1 背景因子〔解析対象症例：66例 (P群：34例, S群：32例)〕

背景因子		薬 剤			Fisher's exact test (χ^2 検定)	U 検定
		P 群	S 群	合計		
性 別	男 女	14 20	9 23	23 43	(p=0.2661) df=1	p=0.2697
年 齢	～ 19 歳	1	4	5	(p=0.6924) df=6	p=0.3552
	20 歳 ～ 29 歳	10	11	21		
	30 歳 ～ 39 歳	12	7	19		
	40 歳 ～ 49 歳	5	4	9		
	50 歳 ～ 59 歳	3	3	6		
	60 歳 ～ 69 歳	2	1	3		
	70 歳 ～ 79 歳	1	2	3		
	Mean ± S. D.	36.6 ± 14.0	34.6 ± 16.8			
入 院 外 来	外 来 入 院	34 0	32 0	66 0	—	p=1.0000
診 断 名	打 撲	22	20	42	(p=0.2925) df=3	p=0.9940
	挫 傷	1	4	5		
	捻 挫	11	7	18		
全 般 的 重 症 度	軽 症	9	16	25	(p=0.1292*) df=2	p=0.0817*
	中 等 症	23	14	37		
	重 症	2	2	4		
受 傷 後 日 数	1 日	20	23	43	(p=0.6041) df=5	p=0.3512
	2 日	8	4	12		
	3 日	4	3	7		
	4 日	1	1	2		
	5 日	1	0	1		
	10 日	0	1	1		
	Mean ± S. D.	1.7 ± 1.0	1.7 ± 1.7			
皮 膚 感 受 性	かぶれやすい	3	2	5	(p=0.6707) df=3	p=0.4420
	時々かぶれる	4	6	10		
	あまりかぶれない	4	6	10		
	かぶれない	23	18	41		
合併症の 有 無	な し あ り	32 2	26 6	58 8	p=0.1434*	p=0.1122*
既往歴の 有 無	な し あ り	29 5	31 1	60 6	p=0.1981	p=0.1046*
併用薬剤 の 有 無	な し あ り	32 2	28 4	60 6	p=0.4202	p=0.3537
併用理学 療 法 の 有 無	な し あ り	33 1	32 0	65 1	p=1.0000	p=0.3320

*: p < 0.15, df: 自由度

表3-2 背景因子〔最終全般改善度採用症例：57例 (P群：31例, S群：26例)〕

背景因子			薬 剤			Fisher's exact test (χ^2 検定)	U 検定
			P 群	S 群	合計		
性 別	男		13	7	20	(p=0.2369) df=1	p=0.2410
	女		18	19	37		
年 齢	～ 19 歳		0	2	2	(p=0.6868) df=6	p=0.3954
	20 歳 ～ 29 歳		10	10	20		
	30 歳 ～ 39 歳		12	6	18		
	40 歳 ～ 49 歳		4	4	8		
	50 歳 ～ 59 歳		2	2	4		
	60 歳 ～ 69 歳		2	1	3		
	70 歳 ～ 79 歳		1	1	2		
	Mean		36.5	34.5			
入 院 外 来	外 来	来 院	31	26	57	—	p=1.0000
	打 撲	撲 傷	19	16	35		
診 断 名	挫 捻	挫 捻	1	4	5	(p=0.1788) df=3	p=0.7879
	揺 動	揺 動	11	5	16		
	揺 動	揺 動	0	1	1		
全 般 的 重 症 度	軽	症	9	15	24	(p=0.0820*) df=2	p=0.0439*
	中	症	21	10	31		
	重	症	1	1	2		
受 傷 後 日 数	1 日		19	18	37	(p=0.9069) df=3	p=0.6030
	2 日		7	4	11		
	3 日		4	3	7		
	4 日		1	1	2		
	5 日		0	0	0		
	10 日		0	0	0		
	Mean		1.6	1.5			
	±		±	±			
皮 膚 感 受 性	S. D.		0.8	0.9		(p=0.5341) df=3	p=0.6219
	かぶれやすい		3	1	4		
合併症の 有 無	時々かぶれる		4	5	9	p=0.0828*	p=0.0519*
	あまりかぶれない		3	5	8		
	かぶれない		21	15	36		
既往歴の 有 無	な し		30	21	51	p=0.3624	p=0.2327
	あ り		1	5	6		
併用薬剤 の 有 無	な し		30	24	54	p=0.5868	p=0.4559
	あ り		1	2	3		
併用理学 療 法	な し		31	26	57	—	p=1.0000
	あ り		0	0	0		

*: p<0.15, df: 自由度

の否定できない、いわゆる副作用の発現率については、Fisher's exact test で比較検討した。臨床検査値の前後推移については、探索的にではあるがすべての項目で対応のあるt検定を用いた。

4) 有意水準は両側のものを示し、 $p < 0.05$ のとき統計学的に有意とした。ただし、背景因子については、 $p < 0.15$ のとき統計学的に有意とした。

III. 治 験 成 績

1. 治験成績

1) 症例構成

症例構成を図1に示した。

総症例数 73 例(P 群: 38 例, S 群: 35 例)のうち、解析除外症例(P 群: 4 例, S 群: 3 例)を除く、計 66 例(P 群: 34 例, S 群: 32 例)が解析対象症例であった。

2) 解析除外症例および一部不採用症例の内訳

解析除外症例および一部不採用症例の内訳を表2に示した。

解析対象症例において、最終全般改善度でP 群で3 例, S 群で6 例が不採用であり、有用度ではP 群で3 例, S 群で5 例が不採用であった。また概括安全度および患者の印象は不採用がなく、解析対象症例全例が採用であった。

3) 患者背景

解析対象症例 66 例の患者背景を表3-1に、また最終全般改善度採用症例 57 例(P 群: 31 例, S 群: 26 例)の患者背景を表3-2に示した。

検定の結果、解析対象症例において、薬剤間で全般的重症度、合併症の有無および既往歴の有無に偏りがみられた。また、最終全般改善度採用症例においても、薬剤間で全般的重症度および合併症の有無に偏りがみられた。

そこで、これらの患者背景の偏りによる最終全般改善度への影響を調べるため、一般化拡張 Mantel-Haenszel 検定を用いて調整解析の必要性について検討した結果、最終全般改善度採用症例の全般的重症度および合併症の有無ともに、薬剤間で有意差は認められなかった。

従って、これらの患者背景の偏りによる最終全般改善度への影響はないと考えられ、調整解析は行わなかった。

表4 治験開始時の臨床症状の程度〔最終全般改善度採用症例: 57 例 (P 群: 31 例, S 群: 26 例)〕

臨床症状	症状の程度	薬 剤		U 検定
		P 群	S 群	
自 発 痛 (夜 間 痛)	痛 み な し	3	7	$p=0.4572$
	少 し 痛 む	11	7	
	か な り 痛 む	16	9	
	ひ ど く 痛 む	1	3	
圧 痛	痛 み な し	0	0	$p=0.1481^*$
	少 し 痛 む	7	11	
	か な り 痛 む	19	12	
	ひ ど く 痛 む	5	3	
他動運動痛	痛 み な し	0	6	$p=0.0184^*$
	少 し 痛 む	13	11	
	か な り 痛 む	13	7	
	ひ ど く 痛 む	5	2	
局 所 熱 感	症 状 な し	9	7	$p=0.7034$
	軽 度 に ある	13	14	
	中 等 度 に ある	9	5	
	著 明 に ある	0	0	
腫 脹 (浮 腫)	症 状 な し	5	6	$p=0.4698$
	軽 度 に ある	14	12	
	中 等 度 に ある	11	7	
	著 明 に ある	1	1	

*: $p < 0.15$

4) 治験開始時の臨床症状の程度

最終全般改善度採用症例 57 例の治験開始時の臨床症状の程度を表4に示した。

検定の結果、薬剤間で圧痛および他動運動痛に偏りがみられたため、一般化拡張 Mantel-Haenszel 検定を用いて調整解析の必要性を検討したが、ともに薬剤間で有意差は認められなかったため、群間の偏りによる最終全般改善度への影響はないと考えられ、調整解析は行わなかった。

5) 臨床症状の推移(開始時→最終評価時)

最終全般改善度採用症例 57 例について、各臨床症状の治験開始時から最終評価時への推移を表5に示した。

3段階改善から3段階悪化の7ランクに分類して集計を行い、スコアの前後差について対応のある

表5 臨床症状の推移 (開始時→最終評価時, 群内比較)

臨床症状	薬剤	3段階 改善	2段階 改善	1段階 改善	不変	1段階 悪化	2段階 悪化	3段階 悪化	症状なし	対応のある Wilcoxonの 符号付順位検定
自発痛 (夜間痛)	P群	1	12	14	1	0	0	0	3	p=0.0000*
	S群	2	7	9	1	0	0	0	7	p=0.0001*
圧痛	P群	1	10	17	3	0	0	0	0	p=0.0000*
	S群	1	6	12	7	0	0	0	0	p=0.0001*
他動運動痛	P群	1	7	18	5	0	0	0	0	p=0.0000*
	S群	0	6	6	8	0	0	0	6	p=0.0017*
局所熱感	P群	0	7	14	1	0	0	0	9	p=0.0000*
	S群	0	3	14	2	0	0	0	7	p=0.0001*
腫脹 (浮腫)	P群	1	6	16	3	0	0	0	5	p=0.0000*
	S群	0	6	11	3	0	0	0	6	p=0.0002*

*: p<0.05

Wilcoxonの符号付順位検定を行った結果, すべての臨床症状において投与前と比較して有意差が認められた。

6) 症状別改善度

3日目全般改善度採用症例31例(P群:15例, S群:16例), 7日目全般改善度採用症例55例(P群:30例, S群:25例)および最終全般改善度採用症例57例の, 各臨床症状における症状別改善度を表6に示した。

薬剤間で各観察時(3日目, 7日目および最終評価時)ごとに集計を行いU検定を用いて比較検討した結果, 自発痛の3日目において, 薬剤間で有意差が認められたが, その他の臨床症状では薬剤間で有意差は認められなかった。

7) 患者の印象

患者の印象採用症例は66例(P群:34例, S群:32例)であり, 「貼りやすさ」, 「かさばり」, 「接着性」, 「伸縮性」および「全般的印象」の5項目の薬剤群別集計を, 表7-1から表7-5に示した。

各項目についてU検定を用いて解析した結果, すべての項目で薬剤間で有意差は認められなかった。

「貼りやすさ」については, 「貼りやすかった」がP群55.9%(19/34)に対し, S群が50.0%(16/32)であり, 「かさばり」については, 「かさばらなかった」がP群61.8%(21/34)に対し, S群が43.8%(14/32)であり, 「接着性」については, 「接着力が

強かった」がP群38.2%(13/34)に対し, S群が34.4%(11/32)であり, 「伸縮性」については, 「のびが良かった」がP群55.9%(19/34)に対し, S群が43.8%(14/32)であった。また「全般的印象」については, 「良かった」がP群50.0%(17/34)に対し, S群が53.1%(17/32)であった。

8) 全般改善度(3日目)

3日目全般改善度採用症例31例の集計を表8に示した。

「改善」以上と判定された割合は, P群およびS群ではそれぞれ60.0%(9/15), 37.5%(6/16)であり, U検定の結果, 薬剤間で有意差は認められなかった。

9) 効果判定

① 最終全般改善度

最終全般改善度採用症例57例の集計を表9に示した。改善率は「著明改善」および「改善」と判定された症例数の割合とし, 二項確率から95%信頼区間を推定した。

改善率について検討した結果, P群およびS群ではそれぞれ74.2%(23/31), 65.4%(17/26)であった。95%信頼区間はそれぞれ57.9~90.5%, 45.8~85.0%であり, χ^2 検定の結果, 薬剤間で有意差は認められなかった。また, U検定の結果も薬剤間で有意差は認められなかった。

表6 症状別改善度

臨床 症状	経過	薬剤	著明 改善	改善	やや 改善	不変	やや 悪化	悪化	著明 悪化	合計	改善率 (%)	U検定
自発痛 (夜間痛)	3日目	P群	1	7	3	1	0	0	0	12	66.7	p=0.0479*
		S群	0	2	3	3	0	0	0	8	25.0	
	7日目	P群	12	11	3	1	0	0	0	27	85.2	p=0.8023
		S群	8	6	3	1	0	0	0	18	77.8	
	最終 評価	P群	13	11	3	1	0	0	0	28	85.7	p=0.6471
		S群	8	7	3	1	0	0	0	19	78.9	
圧 痛	3日目	P群	1	2	6	6	0	0	0	15	20.0	p=0.2498
		S群	1	1	4	10	0	0	0	16	12.5	
	7日目	P群	7	8	12	3	0	0	0	30	50.0	p=0.2018
		S群	4	6	8	7	0	0	0	25	40.0	
	最終 評価	P群	8	8	12	3	0	0	0	31	51.6	p=0.2336
		S群	5	6	8	7	0	0	0	26	42.3	
他動運動痛	3日目	P群	1	4	4	5	1	0	0	15	33.3	p=0.4100
		S群	0	2	2	6	0	0	0	10	20.0	
	7日目	P群	5	11	9	5	0	0	0	30	53.3	p=0.3026
		S群	4	4	3	8	0	0	0	19	42.1	
	最終 評価	P群	5	12	9	5	0	0	0	31	54.8	p=0.3415
		S群	4	5	3	8	0	0	0	20	45.0	
局所熱感	3日目	P群	2	4	1	2	0	2	0	11	54.5	p=0.8180
		S群	0	7	0	3	0	0	0	10	70.0	
	7日目	P群	7	12	1	1	0	0	0	21	90.5	p=0.1464
		S群	3	12	2	2	0	0	0	19	78.9	
	最終 評価	P群	7	13	1	1	0	0	0	22	90.9	p=0.1539
		S群	3	12	2	2	0	0	0	19	78.9	
腫脹 (浮腫)	3日目	P群	0	5	4	5	0	0	0	14	35.7	p=0.8167
		S群	0	5	4	4	0	0	0	13	38.5	
	7日目	P群	7	11	4	3	0	0	0	25	72.0	p=0.8802
		S群	6	8	2	3	0	0	0	19	73.7	
	最終 評価	P群	7	12	4	3	0	0	0	26	73.1	p=0.8779
		S群	6	9	2	3	0	0	0	20	75.0	

*: p<0.05

② 概括安全度

概括安全度採用症例66例(P群:34例, S群:32例)の集計を表10に示した。安全率は「安全である」と判定された症例数の割合とし、二項確率から95%信頼区間を推定した。

安全率について検討した結果, P群およびS群で

はそれぞれ100% (34/34), 96.9% (31/32)であった。95%信頼区間はS群90.5~100%(P群は算出不可)であり, Fisher's exact testの結果, 薬剤間で有意差は認められなかった。また, U検定の結果も薬剤間で有意差は認められなかった。

表7-1 貼りやすさ

薬剤	貼りやすかった	普通	貼りにくかった	合計	U検定
P群	19 (55.9)	13 (38.2)	2 (5.9)	34	p=0.8146
S群	16 (50.0)	16 (50.0)	0	32	

()内：％

表7-2 かさばり

薬剤	かさばらなかった	普通	かさばった	合計	U検定
P群	21 (61.8)	12 (35.3)	1 (2.9)	34	p=0.0968
S群	14 (43.8)	14 (43.8)	4 (12.5)	32	

()内：％

表7-3 接着性 (はがれにくさ)

薬剤	接着力が強かった	普通	接着力が弱かった	合計	U検定
P群	13 (38.2)	17 (50.0)	4 (11.8)	34	p=0.4634
S群	11 (34.4)	14 (43.8)	7 (21.9)	32	

()内：％

表7-4 伸縮性 (のび)

薬剤	のびが良かった	普通	のびが良くなかった	合計	U検定
P群	19 (55.9)	13 (38.2)	2 (5.9)	34	p=0.4204
S群	14 (43.8)	17 (53.1)	1 (3.1)	32	

()内：％

表7-5 全般的印象

薬剤	良かった	普通	良くなかった	合計	U検定
P群	17 (50.0)	14 (41.2)	3 (8.8)	34	p=0.7460
S群	17 (53.1)	13 (40.6)	2 (6.3)	32	

()内：％

表8 全般改善度 (3日目)

薬剤	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	著明悪化	合計	U検定
P群	1 (6.7)	8 (60.0)	4 (86.7)	1 (93.3)	1 (100)	0	0	15	p=0.2851
S群	1 (6.3)	5 (37.5)	6 (75.0)	4 (100)	0	0	0	16	

()内：累積%

表9 最終全般改善度

薬剤	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	著明悪化	合計	改善率 (%)	95%信頼区間 (%)	検定
P群	12 (38.7)	11 (74.2)	7 (96.8)	1 (100)	0	0	0	31	74.2	57.9~90.5	χ^2 検定(df=1) p=0.4690
S群	8 (30.8)	9 (65.4)	7 (92.3)	2 (100)	0	0	0	26	65.4	45.8~85.0	U検定 p=0.4077

()内：累積%, df：自由度

表10 概括安全度

薬剤	安全である	ほぼ安全である	安全性に疑問がある	安全でない	合計	安全率 (%)	95%信頼区間 (%)	検定
P群	34 (100)	0	0	0	34	100	—	Fisher's exact test p=0.4849
S群	31 (96.9)	1 (100)	0	0	32	96.9	90.5~100	U検定 p=0.3026

()内：累積%

表11 有用度

薬剤	きわめて有用	有用	やや有用	どちらともいえない	やや好ましくない	好ましくない	きわめて好ましくない	合計	有用率 (%)	95%信頼区間 (%)	検定
P群	12 (38.7)	12 (77.4)	6 (96.8)	1 (100)	0	0	0	31	77.4	61.8~93.0	χ^2 検定(df=1) p=0.3608
S群	8 (29.6)	10 (66.7)	6 (88.9)	3 (100)	0	0	0	27	66.7	47.7~85.7	U検定 p=0.2994

()内：累積%, df：自由度

③ 有用度

有用度採用症例 58 例 (P 群：31 例, S 群：27 例) の集計を表 11 に示した。有用率は「きわめて有用」および「有用」と判定された症例数の割合とし、二項確率から 95%信頼区間を推定した。

有用率について検討した結果、P 群および S 群ではそれぞれ 77.4% (24/31), 66.7% (18/27) であっ

た。95%信頼区間はそれぞれ 61.8~93.0%, 47.7~85.7%であり、 χ^2 検定の結果、薬剤間で有意差は認められなかった。また、U 検定の結果も薬剤間で有意差は認められなかった。

10) 有害事象、副作用および臨床検査値

① 有害事象および副作用

有害事象および副作用発現率は概括安全度採用症

表 12-1 有害事象発現率

薬剤	有害事象		合 計	発現率 (%)	95%信頼区間 (%)	Fisher's exact test
	なし	あり				
P 群	34	0	34	0.0	—	p=0.2312
S 群	30	2	32	6.3	0~15.1	

表 12-2 副作用発現率

薬剤	副 作 用		合 計	発現率 (%)	95%信頼区間 (%)	Fisher's exact test
	なし	あり				
P 群	34	0	34	0.0	—	p=0.4849
S 群	31	1	32	3.1	0~9.5	

表 12-3 有害事象の内訳

薬剤	症例番号	症 状	程 度	発現日	経 過	処 置	消 失 日	関 連 性
S 群	A 0707	発 熱, 下 痢	軽 症	2 日後	継 続	内服 セフゾン ボンタール セルベックス ラクスパン	発 現 3 日後	おそらく 関連なし
						点滴 KN 補液 3 B ボタコール R		
	A 1102	足 部 の 発 赤 足 部 の か ゆ み	軽 症	3 日後	中 止 (発現日当日)	ステロイド軟膏	発 現 2 日後 (中止2日後)	関連あり

表 13 床検査値異常変動の内訳

薬剤	症例番号	項 目	合 併 症	併用薬剤	推 移			関 連 性
					開 始	終 了	追 跡	
P 群	A 0504	総ビリルビン	な し	な し	1.2 ↑	0.7		関連なし
		ウロビリノーゲン			(+++) ↑	(+) ~ (++) ↓		関連なし
	A 0506	白 血 球 数	な し	な し	12100 ↑	7300		関連なし
	A 1003	ウロビリノーゲン	アルコール性肝障害 肝硬変	他院にて内服および 静注等の保存的 治療を受けている が詳細不明	N	(++) ↑		関連なし
S 群	A 0508	尿 蛋 白	な し	な し	(-)	(+++) ↑		どちらとも いえない
	A 0510	BUN	な し	な し	11.3	6.6 ↓		関連なし
	A 1001	クレアチニン	糖尿病 肝障害	な し	1.2	1.3 ↑		関連なし

例で集計し、表12-1および表12-2に示した。また、有害事象の内訳を表12-3に示した。

有害事象および副作用発現率は、採用症例数に対する発現例数の割合とし、二項確率から95%信頼区間を推定した。

なお、有害事象のうち治験薬剤との関連性が「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」と判定されたものを副作用とした。

その結果、有害事象発現率はP群が0% (0/34)、S群が6.3% (2/32)で、95%信頼区間はS群が0~15.1% (P群は算出不可能)であり、Fisher's exact testの結果、薬剤間で有意差は認められなかった。

有害事象の内訳は、S群で2例が発現し、うち1例(症例番号 A 0707)は軽症の発熱と下痢が貼付2日後に発現し、内服薬および点滴の投与により貼付継続中(発現3日後)に消失しており、薬剤との関連性は「おそらく関連なし」であった。

一方、副作用発現率はS群でのみ3.1% (1/32)で、95%信頼区間は0~9.5% (P群は算出不可能)であり、Fisher's exact testの結果、薬剤間で有意差は認められなかった。

副作用の内訳は、軽症の局所(貼付部位)の皮膚症状(足部の発赤と足部のかゆみ)であり、中止2日後に消失した。

② 臨床検査値

治験開始時と終了時がともに実施された23例(P群:12例, S群:11例)の血液検査に対して、対応のある1標本t検定を用いて投与前後の平均値の推移を検討した結果、血液検査すべての項目において、有意水準5%で投与前後で有意差は認められなかった。

臨床検査値異常変動の内訳を表13に示した。S群に薬剤との関連性が否定できない異常変動(尿蛋白の上昇)が1例(症例番号 A 0508)認められたが、臨床上問題となるものではなかった。

IV. 考 察

フェルビナクは非ステロイド性消炎鎮痛剤であるフェンブフェンの活性代謝物であり、経口投与時の副作用を回避する目的で軟膏、ローション、パップ剤として既に市販され繁用されている。特にパップ剤はその中でも広く使用され、各種炎症・疼痛性疾

患に対する有効性および安全性が確認されている²⁾⁻¹¹⁾。しかし、パップ剤ゆえのかさばりと接着性に問題があることから、この点を改良すべくプラスター剤としてPP 317を開発した。

今回、急性炎症性疼痛疾患として外傷後の腫脹・疼痛を対象に、市販フェルビナク含有パップ剤を対照薬として群間比較試験を実施した。

本治験の有効性においては、改善率はP群が74.2% (23/31)でS群が65.4% (17/26)でP群の改善率が若干高いものの、解析の結果薬剤間で有意差は認められず、両製剤の有効性は同程度と判断した。一方、市販フェルビナク含有貼付剤(パップ剤)の外傷性疾患に対する有効性については、相澤ら²⁾は80.2% (101/126)、松崎ら³⁾は88.9% (16/18)とそれぞれ報告しており、本治験のS群の改善率が低いように思われるが実施症例数によるバラツキの範囲内と考えられ、外傷後の腫脹・疼痛に対する7日間貼付時の改善率は同程度と思われる。

また概括安全度においても、安全率はP群が100% (34/34)でS群が96.9% (31/32)であり薬剤間で有意差は認められず、また、副作用発現率においてもP群が0% (0/34)でS群が3.1% (1/32)で、薬剤間で有意差は認められなかったことを併せて、外傷後の腫脹・疼痛に対する両製剤の安全性は同程度と判断した。

次に、PP 317は市販フェルビナク含有貼付剤(パップ剤)の処方時のかさばりと接着力の弱さを改良することを目的としていることから、患者の印象についても検討した。「かさばり」における「かさばらなかった」の割合は、P群が61.8% (21/34)でS群が43.8% (14/32)であり、薬剤間で有意差は認められなかったが、P群の方が上回っていた。「接着性(はがれにくさ)」における「接着力が強かった」の割合は、P群が38.2% (13/34)でS群が34.4% (11/32)であり、薬剤間で有意差は認められなかったが、P群の方が上回っていた。また「伸縮性(のび)」における「のびが良かった」の割合は、P群が55.9% (19/34)でS群が43.8% (14/32)であり、薬剤間で有意差は認められなかったが、P群の方が上回っていた。

以上の結果より、PP 317は、市販フェルビナク含有貼付剤(パップ剤)と同程度の有効性と安全性を有し、患者の印象から「かさばり」が少なく、「接着

性」ならびに「伸縮性」の良い製剤であると考えられ、临床上、有用な薬剤であることが示唆された。

V. 結 語

1) 近畿大学医学部附属病院をはじめとする計8施設において、73例(P群:38例, S群:35例)が実施された。解析対象症例数は66例(P群:34例, S群:32例)であった。

2) 患者の印象は66例(P群:34例, S群:32例)が採用された。

「貼りやすかった」はP群で55.9%(19/34), S群で50.0%(16/32)であり、「かさばらなかった」はP群で61.8%(21/34), S群で43.8%(14/32)であり、「接着力が強かった」はP群で38.2%(13/34), S群で34.4%(11/32)であり、「のびが良かった」はP群で55.9%(19/34), S群で43.8%(14/32)であった。また「全般的印象」の「良かった」はP群で50.0%(17/34), S群で53.1%(17/32)であり、5項目についてU検定の結果、いずれも薬剤間で有意差は認められなかった。しかし、「全般的印象」以外の4項目において、S群に比しP群の方が良い印象を持つ割合が高かった。

3) 最終全般改善度は57例(P群:31例, S群:26例)が採用され、改善率(「改善」以上)はP群で74.2%(23/31), S群で65.4%(17/26)であり、薬

剤間で有意差は認められなかった。

4) 概括安全度は66例(P群:34例, S群:32例)が採用され、安全率(「安全である」)はP群で100%(34/34), S群で96.9%(31/32)であり、薬剤間で有意差は認められなかった。

5) 有用度は58例(P群:31例, S群:27例)が採用され、有用率(「有用」以上)はP群で77.4%(24/31), S群で66.7%(18/27)であり、薬剤間で有意差は認められなかった。

6) 副作用の発現率はそれぞれ、P群で0%(0/34), S群で3.1%(1/32)であり、薬剤間で有意差は認められなかった。

VI. 参 考 文 献

- 1) 沢井製薬株式会社社内資料.
- 2) 相澤利武, 他: 基礎と臨床, 26(2): 729~743, 1992.
- 3) 松崎昭夫, 他: 基礎と臨床, 31(12): 3419~3430, 1997.
- 4) 青木虎吉, 他: Therapeutic Research, 13(1): 629~647, 1992.
- 5) 青木虎吉, 他: Therapeutic Research, 13(2): 937~956, 1992.
- 6) 青木虎吉, 他: 薬理と治療, 20(2): 569~586, 1992.
- 7) 松崎昭夫, 他: 基礎と臨床, 31(12): 3431~3442, 1997.
- 8) 小野啓郎, 他: 診療と新薬, 29(2): 455~463, 1992.
- 9) 杉岡洋一, 他: 新薬と臨床, 41(2): 228~235, 1992.
- 10) 長屋郁郎, 他: 基礎と臨床, 26(1): 475~481, 1992.
- 11) 長屋郁郎, 他: 新薬と臨床, 41(3): 489~506, 1992.