ナボールゲル、ボルタレンゲルに関する資料

エスエス製薬株式会社
同仁医薬化工株式会社

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、
エスエス製薬株式会社、同仁医薬化工株式会社にある。

目　次

イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

Ⅰ．TP318の開発の経緯 …… 1
1．DF-Naの開発の経緯 …… 1
2．TP318の開発の経緯 …… 1
Ⅱ．TP318の特徴及び有用性 …… 9
1．製剤上の特徴 …… 9
2．有効性、安全性及び使用上の特徴 …… 10
Ⅲ．特許の状況 …… 11
Ⅳ．外国での状況 …… 11
Ⅴ．同種同効品一覧表 …… 13

ロ．物理的化学的性質並びに規格及び試験方法等

総括 …… 34

ハ．安定性

総括 …… 65

ニ．毒性

総括 …… 89
Ⅰ．ラット単回経皮投与毒性試験 …… 91
Ⅱ．ラット反復経皮投与毒性試験 …… 93
Ⅲ．皮膚感作性及び皮膚光感作性 …… 100
1．モルモット皮膚感作性試験 …… 100
2．モルモット皮膚光感作性試験 …… 101
Ⅳ．皮膚一次刺激性試験及び眼粘膜刺激性試験 …… 103
1．ウサギ皮膚一次刺激性試験 …… 103
2．ウサギ眼粘膜刺激性試験 …… 104
Ⅴ．モルモット光毒性試験 …… 105
Ⅵ．劣化品のウサギ皮膚一次刺激性試験 …… 106
Ⅶ．劣化品のモルモット光毒性試験 …… 107
Ⅷ．ウサギ皮膚累積刺激性試験 …… 108

ホ．薬理作用

総括 …… 109
Ⅰ．製剤の薬理作用 …… 109
1．抗炎症作用 …… 117
1-1.急性炎症 …… 117
1-2.亜急性炎症 …… 124
1-3.慢性炎症 …… 126
2．鎮痛作用 …… 130

2-1.マウスの酢酸ライジングに対する作用 …… 130
2-2.ラットのイースト誘発疼痛に対する作用（ランダルセリット法） …… 131

へ．吸収、分布、代謝、排泄

総括 …… 132
Ⅰ．被験物質及びその定量法 …… 138
1．標識体 …… 138
2．非標識体 …… 139
Ⅱ．動物における成績 …… 139
1．吸収 …… 139
1-1.血液中濃度 …… 139
2．分布 …… 144
2-1.臓器・組織内濃度 …… 144
2-2.全身オートラジオグラム …… 156
3．代謝 …… 158
3-1.代謝経路 …… 158
3-2.血漿中代謝物 …… 160
3-3.尿中代謝物 …… 161
3-4.皮膚中代謝物 …… 161
4．排泄 …… 162
4-1.尿及び糞中排泄 …… 162
Ⅲ．ヒトにおける成績 …… 165
1．健常人における検討 …… 165
1-1.血漿中濃度 …… 165
1-2.尿中排泄 …… 174
2．経皮吸収及び組織移行性 …… 176
3．相互作用 …… 178

ト．臨床試験

Ⅰ．臨床試験成績 …… 180
総括 …… 180
1．第Ⅰ相試験 …… 187
2．第Ⅱ相試験 …… 193

2-1.経皮吸収及び組織移行性試験 …… 193
2-2.前期第Ⅱ相試験 …… 194
2-3.後期第Ⅱ相用量設定試験 …… 200
2-4.整形外科領域の各種疾患に対する一般臨床試験 …… 218
3．第Ⅲ相試験 …… 225
3-1.変形性膝関節症に対する二重盲検比較試験 …… 225
3-2.腱・腱鞘炎（腱周囲炎）、上腕骨上顆炎に対する二重盲検比較試験 …… 244
3-3.肩関節周囲炎に対する群間比較試験 …… 276
3-4.筋肉痛に対する群間比較試験 …… 291
3-5.一般外傷性疾患に対する群間比較試験 …… 303
3-6.整形外科領域の各種疼痛疾患に対する一般臨床試験（1） …… 321
3-7.筋・筋膜性腰痛症に対する一般臨床試験（2） …… 329
3-8.一般臨床試験における長期投与例のまとめ …… 334
Ⅱ．臨床試験成績のまとめ …… 336
1．有効性のまとめ …… 336
2．安全性のまとめ …… 344
(1) 副作用（自他覚症状） …… 344
(2) 臨床検査値異常 …… 348
3．高齢者の有効性及び安全性のまとめ …… 353

◎効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

1．効能・効果及びその設定根拠 …… 356
2．用法・用量及びその設定根拠 …… 363
3．使用上の注意（案）及びその設定根拠 …… 364

◎毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ …… 366

イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

Ⅰ．TP318の開発の経緯

TP318はジクロフェナクナトリウム（DF-Na）を1.0%含有する経皮吸収型のゲル状の軟膏である。なお、DF-Na製剤としては、すでに経口剤及び坐剤が市販されている。

1．DF-Naの開発の経緯

DF-Naは1965年チバガイギー社（スイス）で開発されたフェニル酢酸系の非ステロイド性抗炎症薬である。薬効薬理試験では種々の疼痛、炎症、関節炎の動物実験モデルにおいて極めて強い炎症抑制効果と鎮痛作用を示し、毒性試験では特に問題はなく、消化管から速やかに吸収される。これらのことから本邦においても、慢性関節リウマチや変形性関節症などの慢性疾患並びに外傷後及び手術後の疼痛や炎症に対して鎮痛消炎作用が期待され経口剤の開発が行われ、その後、坐剤及び徐放性製剤が開発され、承認・市販されている。

2．TP318の開発の経緯

整形外科領域においては、躯幹や四肢の疼痛を主訴とする疾患に対する薬物療法として、非ステロイド性抗炎症薬、鎮痛剤、局所へのブロック注射、末梢循環改善薬が用いられてきた。

しかし、非ステロイド性抗炎症薬の経口剤や坐剤を投与した際の副作用として、プロスタグランジン合成抑制により局所の循環不全が生じ臓器の機能低下をもたらし、消化器障害、腎障害の原因となるほか気道平滑筋弛緩作用の障害による喘息の誘発も考えられる。また、薬物アレルギーとして発疹、皮膚炎、発熱、ショック、好酸球増多、肝障害がみられることがある。

このようなことから、高度の器質的障害が少なく比較的表在性で限局された病巣である変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎、筋肉痛、一般外傷性疾患などに対しては、非ステロイド性抗炎症薬の経口剤や坐剤を投与し全身的な吸収によりその効果を期待するよりも、炎症、疼痛部位に経皮的に必要な薬剤を送達させ、鎮痛消炎作用が発現されれば経口剤や坐剤でみられる副作用を少なくすることが期待できることから、経皮吸収型薬剤の開発が行われてきた[1-5]。

経皮吸収型薬剤には図イ-1に示すとおり、大別して軟膏剤、ローション剤及び貼付

---

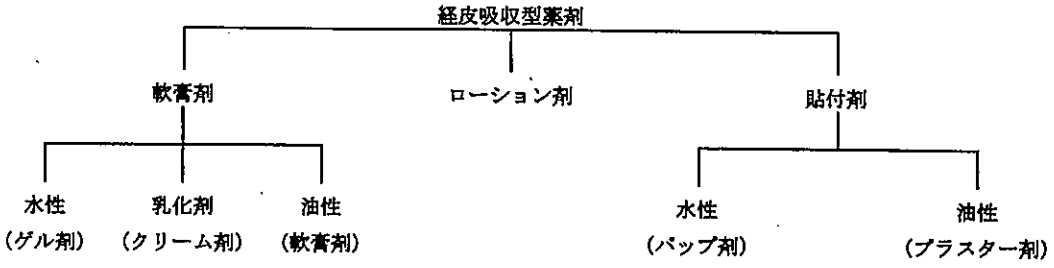
1)塩川優一，七川歓次，延永　正，他：非ステロイド性鎮痛・消炎剤含有貼付剤の臨床効果と有用性評価．Therapeutic Research，3(6):1099, 1985

2)吉野谷定美：DDSを考慮した使用法．クリニカ，19(2):11, 1992

3)菅原幸子：経皮吸収剤の動向．クリニカ，19(2):49, 1992

4)岩倉泰一郎，小西良士：経皮吸収剤(TTS -Transdermal Therapeutic System-)の現状と展望．日本香粧品科学会誌，10(2):60, 1986

剤がある[6]。



図イ-1　経皮吸収型薬剤の分類

軟膏剤、ローション剤及び貼付剤の利点と欠点は、表イ-1に示すとおりで、使用の部位や体動によって使い分けるとよいとされている。一般的には、大きく動く部位、露出部位、複雑な形態の部位には軟膏剤及びローション剤、保護的効果を期待する場合、衣服にかくれる部位、自分で手のとどかない部位に使用する場合は貼付剤を使用するとされている[7]。

表イ-1　軟膏剤、ローション剤及び貼付剤の比較

	利　点	欠　点
軟膏剤	1. 体動によってはがれることはない。 2. 病巣部位の範囲・形態に関係がない。 3. 常に皮膚に密着している。 4. 外観上めだたない。	1. 衣服を汚すことがある。 2. 病巣部位の保持的役割はない。 3. 自分の手のとどかない部位では1日数回使用しづらい。 4. 塗布時間がたつと乾燥して、吸収が悪くなる。
ローション剤	1. 体動によってはがれることはない。 2. 腫脹や疼痛の強い部位にも軽く塗布できる。 3. 常に皮膚に密着している。 4. 外観上めだたない。	1. 病巣部位の保持的役割はない。 2. 自分の手のとどかない部位では1日数回使用しづらい。 3. 液だれを起こすことがある。
貼付剤	1. 病巣部位の保持的役割がある。 2. パップ剤の場合、湿布的効果を期待できる。 3. 衣服を汚すことは少ない。 4. 貼付している間はほぼ定常的に薬物の吸収が期待される。	1. 病巣部位の形態・範囲によって皮膚の密着が悪く、任意の大きさに貼ることが難しい。 2. 体動によって、はがれることがある。 3. 外観上必ずしもよくない。

更に、基剤による使い分けについて、専門医に意見聴取をしたところ、「軟膏剤及びローション剤は常に皮膚に密着しており、体動によって剥がれることがなく、外観上目立たないことが利点であることから外固定や包帯がしにくい体幹部、大きく動く部位、露出部位、複雑な形態の部位に使用し、軟膏剤ではマッサージ効果、ローショ

5)水島　裕：非ステロイド系抗炎症薬をどのように使い分けるか．医学のあゆみ，161(9):681, 1992

6)北川晴雄：各種外用剤の薬物動態の比較．Prog.Med., 6:3001-3004, 1986

7)菅原幸子：経皮吸収剤の傾向．クリニカ，19(2):49-54, 1992

ン剤では冷却効果が期待される。また、貼付剤は特に手指の小関節に使用する場合、切って使用する不便さがあり、また剥がれやすいことから、このような場合も軟膏剤及びローション剤が使用され、貼付剤は患部の保護的効果、保持効果を期待する場合や、衣服にかくれる部位、自分で手のとどかない部位に使用する。外用剤は局所にかぶれなどの皮膚症状がみられることがあるので、その場合製剤を変更してその出現を確かめる必要があり、治療上基剤の異なる薬剤が必要である。」とのことであった。

一方、患者は軟膏剤、貼付剤については大きさとか色ではなく、使用感の問題を多く指摘しており、そのため有効性、安全性、品質を最優先する一方で、ユーザーの声を反映できる製品開発も必要と言われている[8)]。

このように、医師は経皮吸収型薬剤を基剤の違いにより、罹患部位、基剤自身の利点、製剤の刺激などを考慮し使い分けており、更に患者の好みや使用感の良さも考慮し使用すると考えられた。

非ステロイド性抗炎症薬の軟膏剤としては、すでにインドメタシン（インテバン軟膏、イドメシンコーワゲル）、ケトプロフェン（メナミン軟膏、セクターゲル、エパテックゲル）、ピロキシカム（フェルデン軟膏、バキソ軟膏）、フェルビナク（ナパゲルン軟膏）が市販されている。これらの軟膏剤の中ではケトプロフェン、ピロキシカムによる光線過敏症の副作用報告が多くみられている[9,10)]。一方、非ステロイド性抗炎症薬の経皮吸収型薬剤を開発する場合、確実に効果が期待できる強力な作用を有する薬剤を選択する必要がある。DF-Naは、非ステロイド性抗炎症薬において鎮痛・消炎作用が強力であり、「鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン」[11)]において比較試験の標準薬とされているように、標準的な存在となっている。しかしながら、DF-Naを含有する外用剤は、国内では市販されていない。そこで、エスエス製薬株式会社中央研究所においてDF-Naの鎮痛・治療効果を生かし、かつ経皮吸収を可能とした製剤開発を行い、ゲル状軟膏TP318の開発を以下のとおり行った。

2-1. 非臨床試験

DF-Na含有外用剤の開発に当たり、DF-Naの経皮吸収性に優れ、刺激性及び毒性が少なく、更に製剤的に安定でかつ使用感の良い製剤の基剤を検討した。

ラットの単回及び反復の経皮毒性試験の結果、単回毒性試験の概略の致死量は≧120mg／kg（DF-Naとして）、反復毒性の無毒性量は2mg／kg／day（DF-Naとして）

---

8)藤井基之：厚生省における研究開発振興施策について．Therapeutic Research, 10(3):290-294, 1989

9)厚生省薬務局：医薬品副作用情報，No.90（昭和63年4月）

10)厚生省薬務局：医薬品副作用情報，No.97（平成元年7月）

11)日本公定書協会編：新薬臨床評価ガイドライン，薬事日報社，p.673-688, 1999

であった。皮膚刺激性試験で本剤は刺激性がなく、眼粘膜刺激性試験で IM-O に比べ刺激性が少なかった。また、皮膚感作性、皮膚光感作性及び光毒性は陰性であった（p.91～108）。

ラットの急性・亜急性炎症モデル及びサルの慢性炎症モデルにおいて 0.5%TP318、TP318（1%）及び 2%TP318 の局所適用は大略濃度依存的な抗炎症作用並びにラットの炎症足中の PGE_2 量の減少を示し、至適濃度として 1%の TP318 が考えられた。モルモットの紫外線紅斑モデルにおいて TP318 の局所適用と 1.5 倍量の DF-Na の全身投与による抗炎症作用は生物学的同等性を示した。TP318 の局所適用はラット及びモルモットの急性、ラットの亜急性並びに慢性炎症モデル及びサルの慢性炎症モデル、また、マウス及びラットの疼痛モデルにおいて、TP318 基剤に比べ有意な抑制作用を示した。更に、TP318 は比較薬の IM-O と同程度の抗炎症作用並びに鎮痛作用を示した。一方、ラットのカラゲニン誘発足蹠浮腫試験において TP318 は PX-O、KP-O 及び FB-O に比べ長い作用持続時間を示した。また、ラットのカラゲニン誘発足蹠浮腫並びにモルモット紫外線紅斑の試験から TP318 は IM-O に比べ作用持続時間の長い傾向がみられた（p.117～131）。

薬物動態試験では、本剤の経皮投与により DF-Na が吸収され塗布直下の組織に移行し、その濃度は血漿中濃度より高いことが示された。また、本剤の経皮投与は DF-Na の経口投与に比し、組織内濃度は筋肉で同程度であったが、胃腸管を含むその他の組織では低かった。これらのことから、局所で抗炎症・鎮痛作用を示すと考えられ、更に経口投与時より全身への影響は少ないと推察された（p.138～179）。

以上のことから、TP318 は経皮毒性及び刺激性に特に問題はなく、経皮吸収され塗布直下の組織に移行し抗炎症作用を示すことが確認された。

2-2. 第Ⅰ相臨床試験

ウサギで皮膚一次刺激性はみられなかったことから、本剤の安全性を検討するに当たり、健常成人に TP318 7.5 g を密封包帯法（ODT）により単回及び 6 日間反復投与した。経皮適用により吸収されることが認められ、安全性では反復投与試験で ODT 適用により本剤の基剤に含まれる　　が揮発しないために起因する皮膚の刺激がみられたが、その他の検査項目に異常は認められなかった（p.187、188）。

臨床の用法・用量と考えられる単純適用による単回及び反復投与試験でも経皮適用により吸収されることが認められ、安全性に問題はなかった（p.189～191）。

高齢者（65 歳以上）による単回投与試験においては安全性に問題はなく、その薬物動態は非高齢者（20 歳以上、65 歳未満）と変わりなかった（p.192）。

2-3. 第Ⅱ相臨床試験

前期第Ⅱ相試験の用法・用量は、非臨床試験及び第Ⅰ相臨床試験成績から TP318 の DF-Na 含量として 0.5～2%が考えられ、2%TP318 を 1 日数回塗擦することとし、対象は整形外科領域の各種疼痛性疾患とし実施した。その結果、変形性関節症 70.0%、肩関節周囲炎 100.0%、腱・腱鞘炎 75.0%、上腕骨上顆炎 100.0%、筋肉痛 50.0%、一般

外傷性疾患 90.0%の改善率が得られ、市販されている IM-O の改善率はそれぞれ 44.8%、51.5%、52.8%、53.5%、50.7%、68.3%[12]であり、効果が認められた。また、副作用は1例もみられず安全性に問題はなかった（p.194～199）。

次に、第Ⅱ相用量設定試験では非臨床試験、第Ⅰ相臨床試験及び前期第Ⅱ相試験に基づき、変形性膝関節症を対象に 0.5%、1%、2%の3用量で試験を行った。その結果、最終全般改善度、安全性、有用性、副作用発現率について、薬剤群間に有意差はみられなかった。このことを踏まえ、後期第Ⅱ相用量設定試験で選択した臨床推奨用量と基剤との比較臨床試験を「鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン」[11]に従い実施し、明らかな差を出さなければならないことを考慮すると、非臨床の抗炎症試験で基剤群に対し明らかな抑制効果を示している TP318 及び 2%TP318 が臨床推奨用量と考えられた。なお、TP318 及び 2%TP318 は、抑制効果に差がみられていなかった。最終全般改善度の「中等度改善」以上の改善率から、TP318 群、2%TP318 群で効果がプラトーに達していると考えられ、また、2%TP318 群の副作用発現率は 12.5%と外用剤の副作用発現率としては好ましくないと考えられ、効果と安全性から TP318（1%）を臨床推奨用量として選択した（p.200～217）。

選択された TP318 により各疾患に対する後期第Ⅱ相一般臨床試験を行った結果、効果及び安全性が確認された（p.218～224）。

2-4. 第Ⅲ相臨床試験

「鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン」[11]に基づき比較試験を実施した。

経皮吸収型薬剤は他の剤型に比べその効果が一般に弱いため、プラセボとの二重盲検比較試験で明らかな差が検出されることが必要とされていること[11]から、変形性膝関節症を対象として基剤との比較試験を実施した。その結果、最終全般改善度及び有用性について、両群間に有意差（それぞれ p=0.042、0.036）がみられた。担当医師は全般改善度の評価においては、6症状の観察項目の変化率を考慮していると考えられ、最終全般改善度で両群間に有意差がみられたことから本剤は臨床的有用性を示すものと考えられた（p.225～243）。

経皮吸収型薬剤の薬効及び臨床上の有用性を明らかにするため、DF-Na 錠との腱・腱鞘炎（腱周囲炎）、上腕骨上顆炎に対するダブルダミー法による二重盲検比較試験を実施した。その結果、幹事会で決定した最終全般改善度採用例で両疾患を併合した場合、TP318 群の DF-Na 錠群に対しての臨床的同等性（非劣性）は検証されたと考えられた。両疾患を併合した場合の ITT 解析では、TP318 群の DF-Na 錠群に対しての臨床的同等性（非劣性）は検証されなかった。安全性は、両群間に有意差（p=0.016）がみられた。これらのことから、本剤は比較的病変が表在性で限局された病巣である腱・腱鞘炎、上腕骨上顆炎[13]に対し DF-Na 錠とほぼ同程度の有効性を示したと考えられ、また、病変部以外の他臓器の副作用は軽減されており、臨床的に有用性を示すものと考えられた（p.244～275）。

更に、肩関節周囲炎、筋肉痛、一般外傷性疾患を対象として、「鎮痛消炎剤の臨床

評価方法に関するガイドライン」[11]において経口剤は標準薬とされ、また、外用剤では対照薬とされ、臨床的有用性が認められている IM-O を用い、群間比較試験を実施した。その結果、肩関節周囲炎、筋肉痛のいずれも最終全般改善度、安全性、有用性、副作用について、両群間に有意差がみられなかった。最終全般改善度について同等性の検証を行ったところ、臨床的同等性（非劣性）が検証された。本剤は IM-O に対して優越性が検証されなかったが、臨床的有用性が認められている IM-O に対して臨床的同等性（非劣性）が検証され、本剤は非臨床試験成績において効果の持続性及び低刺激性が示されていることから、これらの疾患に対して臨床的有用性があると考えられた（p.276～302）。

一般外傷性疾患では最終全般改善度、安全性、副作用について、両群間に有意差がみられなかったが、有用性について両群間に有意差（p=0.046）がみられた。最終全般改善度について同等性の検証を行ったところ、臨床的同等性（非劣性）が検証された（p.303～320）。

一般臨床試験（長期投与試験を含む）においても、各疾患に対して有効性が認められ、長期投与しても安全であることが確認された（p.321～335）。

また、臨床試験における高齢者の有効性及び安全性について検討した結果、高齢者（65 歳以上）と非高齢者（65 歳未満）の有効性及び安全性はほぼ同じであり、更に 75 歳以上と 75 歳未満で層別した場合でも同じ成績であり、副作用が発現しやすいといわれる高齢者にも使用できると考えられた（p.353～355）。

以上のように、本剤は非常に強い抗炎症、鎮痛作用を有する DF-Na を含有し、経皮的に吸収させ効果を発揮した。薬理試験では IM-O、PX-O、KP-O 及び FB-O に比べ、作用持続に優れた消炎効果を示した。外用剤は使用部位の皮膚炎がみられることがあるので、刺激性が少ないことが必要であるといわれており、本剤は IM-O に比べ低刺激性であり、臨床においても皮膚刺激が少ないことがうかがわれた。更に、外用剤では使用感がよいことが重要であり、その点からも本剤は塗布後にベトつきが少なく使用感がよい製剤である。臨床試験では、DF-Na 錠を対照とした腱・腱鞘炎、上腕骨上顆炎に対する二重盲検比較試験において、経口剤と同程度の効果を示し、安全性に優れた。IM-O を対照とした肩関節周囲炎、筋肉痛、一般外傷性疾患に対する比較試験において、本剤は IM-O と臨床的同等性（非劣性）が検証された。また、副作用は適用部位の皮膚症状が主であり、本剤に起因すると考えられる発現率は 3.9%と低く、本剤は臨床的有用性の高い薬剤であると考えられた。

なお、TP318 はエスエス製薬株式会社、同仁医薬化工株式会社、日本チバガイギー株式会社の 3 社共同で開発を進めた。

---

12)日本医薬情報センター編：医療薬　日本医薬品集，薬業時報社，p.149, 1989
13)菅原幸子：経皮吸収型抗炎症薬．臨床医，15(9):1560-1567, 1989

Ⅱ．TP318の特徴及び有用性

1．製剤上の特徴

(1)強い鎮痛消炎作用のDF-Naを成分とする外用剤

本剤の成分であるDF-Naは、以下のような特徴を有する。DF-Naの鎮痛作用は、Tail pinch法、酢酸ストレッチ法、Randal-Selittoなどで、インドメタシンより強い鎮痛効果を示す[14,15]。また、抗炎症作用では、急性炎症モデルのカラゲニン浮腫（ラット）に対してインドメタシンと同等の抑制を示し、紫外線紅斑（モルモット）ではインドメタシンより強い作用を示す。亜急性炎症モデルのマスタード浮腫（ラット）、肉芽増殖（ラット）、アジュバント関節炎（ラット）などに対して、インドメタシン及びプレドニゾロンに匹敵する[14,16,17]。

シクロオキシゲナーゼ（COX）-1は胃や腎臓などに常時存在する構成酵素であり、COX-2は炎症時炎症部位に誘導される酵素といわれている[18]。胃粘膜障害を始めとする副作用を軽減するためには、COX-1を阻害せずCOX-2のみを選択的に阻害する非ステロイド性抗炎症薬が望ましいといわれている[19]。本剤は、市販されている非ステロイド性抗炎症薬の中でCOX-2の選択性が高いDF-Naを成分とする初めての経皮吸収型薬剤である[20]。

ウサギの関節軟骨細胞を用いたin vitro試験において、DF-Naはヒトに75mgを単回投与した場合の血漿中濃度又は滑液中濃度に相当する濃度では、軟骨プロテオグリカンの生合成に影響を及ぼさない[21]。

このように強い鎮痛消炎作用を有するDF-Naを、経皮的に吸収させ、全身性の副作用を回避できる外用剤の有用性は高く期待されていたが、経皮吸収しづらいことから本邦では外用剤がなかった。

---

14)高島俊行，他：基礎と臨床，6(8):1682, 1972

15)鶴見介登，他：日本薬理学雑誌，69(2):319, 1973

16)鶴見介登，他：日本薬理学雑誌，69(2):299, 1973

17)青木隆一：基礎と臨床，6(8):1770, 1972

18)Battistini,B. et al : COX-1 and COX-2 : Toward the Development of More Selective NSAIDs. Drug News Perspect, 7:501-512, 1994

19)村岡　薫，他：解熱・鎮痛・抗炎症剤（メロキシカム、ニメスリド、ロルノキシカム）．医薬ジャーナル，33(S-1):128-132, 1997

20)Kawai,S. : Cyclooxygenase selectivity and risk of gastro-intestinal complications of various non-steroidal anti-inflammatory drugs : A clinical consideration. Inflamm.Res., (Suppl2):102-106, 1998

21)Kirkpatrick,C.J., et al : Z.Rheumatol., 42(2):58, 1983

その結果、本剤はラットのマスタード浮腫やアジュバント関節炎に対して、非常に強力な鎮痛消炎作用を有するIM-Oと同程度の効果を示した（p.124、126）。また、ラットのカラゲニン浮腫に対して、IM-O、PX-O、KP-O及びFB-Oに比べ、作用持続に富む消炎効果を示した（p.119～121）。

更に、モルモット紫外線紅斑の試験においてTP318の50mg／body（DF-Naとして0.51mg／body相当）と100mg／body（DF-Naとして1.02mg／body相当）塗布並びにDF-Naの0.76mg／bodyと1.53mg／body経口投与で抗炎症効果を比較検討した。その結果、TP318塗布群は投与量がDF-NaとしてDF-Na経口投与群の2/3量にもかかわらず生物学的に同等性が示された（p.122、123）。

(2)インドメタシン軟膏に比べ刺激性が少ない

ウサギの眼粘膜刺激性試験の結果から、本剤はModerately irritating(M3)、IM-OはSeverely irritating(S)であり、本剤はIM-Oに比べ低刺激性であった（p.104）。

(3)他のゲル状軟膏製品（IM-O、KP-O、FB-O及びPX-O）と比較して使用感が優れる

そのため、他製品と比較して塗布後に製剤が乾燥したときのベトつきが少なく、使用感がよい。

2．有効性、安全性及び使用上の特徴

(1)経口剤との比較試験において副作用発現率で有意差がみられた

「鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン」[11]中、非経口投与療法のガイドラインに従い、経口剤との比較を腱・腱鞘炎（腱周囲炎）、上腕骨上顆炎を対象としてDF-Na錠とのダブルダミー法による二重盲検比較試験を行った。その結果、TP318群は1日投与量がDF-NaとしてDF-Na錠群の2/3量にもかかわらず、同程度の効果が得られ、副作用発現率においては有意差がみられた。このように、DF-Naの投与経路を内服から軟膏剤へ変更することにより、全身性の副作用を軽減することができた（p.244～275）。

(2)IM-Oとの比較試験において臨床的同等性が示された

肩関節周囲炎、筋肉痛及び一般外傷性疾患の3疾患を対象として臨床的有用性が認められているIM-Oとの比較試験を行った。その結果、最終全般改善度における中等度改善以上の改善率は、肩関節周囲炎でTP318群58.9%、IM-O群50.6%、筋肉痛でTP318群76.1%、IM-O群67.1%、一般外傷性疾患でTP318群76.9%、IM-O群69.8%であった。最終全般改善度について同等性の検証を行ったところ、3疾患いずれも臨床的同等性（非劣性）が検証された（p.276～320）。

Ⅲ．特許の状況

Ⅳ．外国での状況

TP318は本邦で初めて開発されたDF-Naの経皮吸収型薬剤であるため、外国では使用されていない。

Ｖ．同種同効品一覧表

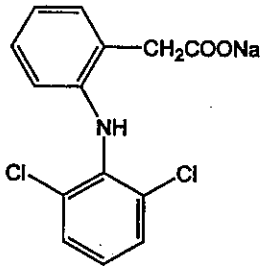
ロ．物理的化学的性質並びに規格及び試験方法等

1．組成・性状

販売名	ナポールゲル ボルタレンゲル
成分・含量［1g中］	ジクロフェナクナトリウム 10mg
剤形・性状	無色～微黄色の澄明なゲル状の軟膏で、特異な芳香がある。
添加物	ピロ亜硫酸ナトリウム

2．有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：ジクロフェナクナトリウム(Diclofenac Sodium)
化学名：monosodium 2-(2,6-dichloroanilino) phenylacetate
分子式：$C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$（分子量：318.13）
性　状：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。
メタノール又はエタノール（95）に溶けやすく、水又は氷酢酸にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。
吸湿性である。

ハ．安定性

1．製剤の安定性

試験	保存条件		保存期間	保存状態	結果
苛酷試験	温湿度	40℃・75%RH	6箇月	アルミニウムチューブ	各試験項目（性状、pH、含量、分解物の検索）とも大きな変化は認められなかったが、経時的に規格値内での若干の pH の低下が認められた。
		50℃・75%RH	3箇月		各試験項目とも大きな変化は認められなかったが、経時的に若干の規格値内での pH の低下が認められた。
		60℃・75%RH	3箇月		各試験項目とも大きな変化は認められなかったが、経時的に若干の規格値内での pH の低下が認められた。
	光	1000ルックス	3箇月	無色透明のガラス容器（密栓）	各試験項目とも大きな変化は認められなかったが、経時的に若干の規格値内での pH の低下が認められた。
長期保存試験	室温		42箇月	アルミニウムチューブ	各試験項目（性状、確認試験、pH、含量、分解物の検索）とも大きな変化は認められず安定であったが、経時的に若干の規格値内での pH の低下が認められた。
加速試験	40℃・75%RH		6箇月	アルミニウムチューブ	各試験項目（性状、確認試験、pH、含量）とも大きな変化は認められず安定であったが、経時的に若干の規格値内での pH の低下が認められた。
	室温		6箇月		各試験項目とも大きな変化は認められず安定であったが、経時的に若干の規格値内での pH の低下が認められた。

ニ．毒性

総　括

表ニ-1　毒性試験一覧表

試験項目	動物種	投与（適用）経路、期間	投与量	成績（概略致死量、無毒性量）	実施施設
単回毒性	ラット	経皮	30、60、120mg／kg（DF-Na として）	♂♀：≧120mg／kg（DF-Na として）	
反復毒性	ラット	経皮、30日間	2、4、8mg／kg／day（DF-Na として）	♂♀：2mg／kg／day（DF-Na として）	
皮膚感作性	モルモット	皮膚	感作： 1回目：0.05mL／部位 2回目：0.2g／部位 惹起：0.1g／部位	判定：陰性	
皮膚光感作性	モルモット	皮膚	感作：0.1g／部位 惹起：0.02g／部位	判定：陰性	
一次刺激性	ウサギ	皮膚	0.05g／部位	判定：刺激性なし	
眼刺激性	ウサギ	眼粘膜	0.05g／眼	判定：刺激性あり	
光毒性	モルモット	皮膚	0.03g／部位	判定：なし	
一次刺激性（劣化品）	ウサギ	皮膚	0.05g／部位	判定：刺激性なし	
光毒性（劣化品）	モルモット	皮膚	0.03g／部位	判定：なし	
累積刺激性	ウサギ	皮膚	0.05g／部位	判定：刺激性あり	

製剤を用いて毒性試験を実施した。

単回投与毒性試験はラット経皮投与で行った。観察された症状あるいは剖検所見はいずれも非ステロイド性抗炎症薬でみられるものであった。概略の致死量（概略の LD_{50} 値）は DF-Na として 120mg／kg あるいはそれ以上となった。

反復投与毒性試験はラットを用いて、30日間経皮投与で行った。DF-Na として 4mg／kg／day 以上の投与で消化管の潰瘍がみられ、8mg／kg／day の投与で脾臓及び肝臓の髄外造血の増加などがみられ、血液学的検査及び血液生化学的検査にも変化がみられた。2mg／kg／day の投与では変化がみられず、無毒性量は DF-Na として 2mg／kg／day と考えられた。

皮膚感作性試験では、皮膚の反応はみられず、皮膚感作性は陰性と判定された。また、皮膚光感作性試験では、照射部位及び非照射部位とも皮膚反応はみられず、皮膚光感作性は陰性と判定された。

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験では、刺激性はみられなかった。また、眼粘膜刺激性試験では基剤も含め中等度の刺激性がみられた。

モルモットを用いた光毒性試験では、照射部位及び非照射部位とも皮膚反応はみら

れず、光毒性は陰性と判定された。

劣化品のウサギ皮膚一次刺激性試験では、刺激性はみられなかった。

劣化品のモルモット光毒性試験では、照射部位及び非照射部位とも皮膚反応はみられず、光毒性は陰性と判定された。

以上のことから、TP318は各毒性試験において非ステロイド性抗炎症薬で一般的にみられる所見以外に特記すべき毒性はみられなかった。

追加として行った密封塗布による累積刺激性試験で、TP318及びその基剤に刺激性がみられたが、その刺激性は基剤中の　　に起因すると考えられた。

Ⅰ．ラット単回経皮投与毒性試験

ラットを用いて経皮投与毒性試験を実施した（表ニ-2、3）。所見として、蒼白化、潰瘍あるいは潰瘍痕がみられた。

蒼白化について、経皮吸収されたDF-Naは、血中に入った後グルクロン酸抱合体として胆汁中に排泄される。この抱合体は、塩基性条件下で加水分解され、腸管内でDFが生成され、これが消化管粘膜に影響を与え、特に回腸に潰瘍を起こすと考えられた。この潰瘍からの出血により貧血状態となり、四肢、耳介及び眼球に蒼白化が生じたものと考えた。

潰瘍あるいは潰瘍痕について、これらの所見は30mg／kg群の雌雄各1例、60mg／kg群の雄2例、雌6例及び120mg／kg群の雌雄各6例にみられた（表ニ-4）。いずれも空腸及び回腸部分に発生しており、病理組織学的検査では、写真ニ-1のように、粘膜全層及び筋層の潰瘍であった。

これら観察された症状あるいは剖検所見はいずれも非ステロイド性抗炎症薬でみられるものであり、その他特記すべき所見はみられなかった。概略の致死量（概略のLD_{50}値）はDF-Naとして120mg／kg（4%TP318の3g／kg）あるいはそれ以上と思われた。

(1)試験方法

表ニ-2　ラット単回経皮投与毒性試験方法

動　物	Crj：雌雄SD系ラット、5週齢、6匹／群
投与経路	経皮
試験物質	TP318、2%TP318、4%TP318
投与量	DF-Naとして30、60、120mg／kg（各製剤の3g／kg）
投与方法	ラット背部4×4cmの範囲を電気バリカンで毛刈りし、4×4cmの範囲に試験物質を開放塗布した。動物には経口摂取を避けるためネックリングを24時間装着した。

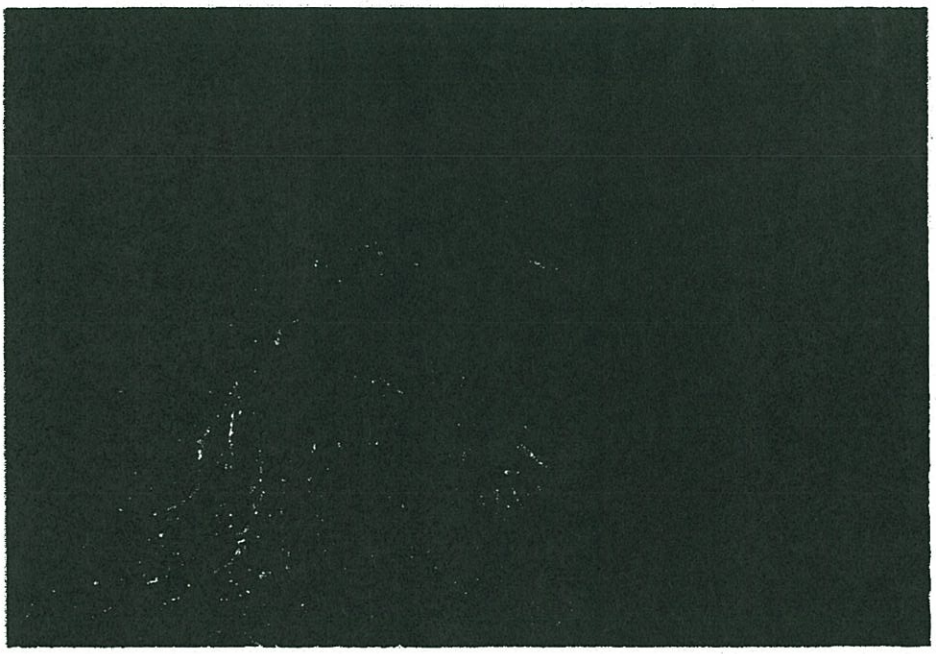
(2)試験成績

表ニ-3　ラット単回経皮投与毒性試験成績

概略の致死量（概略のLD_{50}値）	≧120mg／kg（DF-Naとして）
死　亡　例	30mg／kg；なし 60mg／kg；雄　なし、雌　1例 120mg／kg；雄　3例、雌　2例
特記所見	60、120mg／kg群では投与1日目以降に蒼白化あるいは腹部膨満が一部の例あるいは全例にみられた。剖検では空回腸の癒着、潰瘍がみられ、死亡例では潰瘍の穿孔、腹膜炎がみられた。 30mg／kg群では剖検において雌雄各1例に潰瘍あるいは潰瘍痕がみられたほか、特記すべき症状はみられなかった。

表ニ-4　潰瘍あるいは潰瘍痕のみられた動物の一覧

	30mg／kg			60mg／kg			120mg／kg		
	動物番号	所見	部位	動物番号	所見	部位	動物番号	所見	部位
♂	A05	潰瘍痕	回腸	B04	潰瘍痕	回腸	C01	潰瘍痕	回腸（癒着あり）
				B06	潰瘍	回腸（癒着あり）	C02（死亡例）	潰瘍	回腸（癒着穿孔あり）
							C03（死亡例）	潰瘍	回腸（癒着穿孔あり）
							C04	潰瘍	回腸（癒着あり）
							C05（死亡例）	潰瘍	回腸（癒着穿孔あり）
							C06	潰瘍痕	回腸
♀	a05	潰瘍	回腸	b01（死亡例）	潰瘍	回腸（癒着穿孔あり）	c01（死亡例）	潰瘍	回腸（癒着穿孔あり）
				b02	潰瘍痕	回腸	c02	潰瘍	回腸（癒着あり）
				b03	潰瘍痕	空腸から回腸	c03（死亡例）	潰瘍	回腸（癒着穿孔あり）
				b04	潰瘍	回腸（癒着あり）	c04	潰瘍	回腸（癒着あり）
				b05	潰瘍	回腸（癒着あり）	c05	潰瘍	回腸（癒着あり）
				b06	潰瘍痕	空腸から回腸	c06	潰瘍	回腸（癒着あり）



写真ニ-1　120mg／kg 群 雌死亡例（c 03）
回腸：潰瘍
HE 染色　　×13

Ⅱ．ラット反復経皮投与毒性試験

ラットを用いて30日間反復経皮投与毒性試験を実施した。DF-Naとして8mg／kg／day群の雄に2例、雌に9例の死亡がみられ、雌雄とも死亡例には、蒼白化、削痩、黒色便、腹部膨満、低体温などの症状が出現した。8mg／kg／day群の生存例では一般症状に変化はみられなかった。血液学的検査ではリンパ球率の減少、好中球率の増加を伴う白血球数の増加、血液生化学的検査では総蛋白の減少がみられた。剖検及び病理組織学的検査では、空回腸の潰瘍形成とその穿孔による腹膜炎がみられ、炎症に伴う反応性臓器の変化が観察された。これらの変化は、回復期間中に速やかに回復傾向をみせた。4mg／kg／day群の雌で、一般症状などに特に変化はみられなかったが、投与終了時の病理組織学的検査において、盲腸に潰瘍形成が認められた。2mg／kg／day群の雌雄において、DF-Naによると思われる変化は認められなかった。

以上より、TP318のラットにおける30日間反復経皮投与毒性試験において、DF-Naとして4mg／kg／day以上の投与により潰瘍などがみられていること、また、2mg／kg／dayではこのような変化はみられなかったことより、本試験の無毒性量はDF-Naとして2mg／kg／dayであると考えられた（表ニ-5）。

表ニ-5　ラット30日間反復経皮投与毒性試験方法及び成績

動物種、系統、週齢、性、体重	Crj：雌雄SD系ラット、5週齢 塗布開始時体重　♂：133.3～152.3 g、♀：115.3～136.3 g					
試験物質	TP318基剤、0.5%TP318、TP318、2%TP318					
群分け及び投与量	1群15匹（うち、回復試験用として5匹）、雌雄各5群 無処置群、TP318基剤群（0mg／kg／day）、TP318（DF-Naとして）2、4、8mg／kg／day群					
投与量設定根拠	1%、4%TP318をDF-Naとして1、3、5、10及び40mg／kgの用量で4週間投与した。その結果、10mg／kg群以上で死亡例がみられ、5mg／kg群で白血球百分比の変化がみられた。また、3mg／kg群では変化はみられなかった。以上のことより上記の投与量を設定した。					
投与期間	30日間（1日1回）、その後28日間の回復期間					
投与方法	除毛したラットの背部皮膚中央の4×4cmの範囲に開放塗布した。TP318基剤、0.5%、1%及び2%TP318の各試験物質を0.4g／kgの容量で塗布し0、2、4及び8mg／kgの用量とした。					
投与量	DF-Naとして（mg／kg／day）					備考
	無処置群	0 (TP318基剤)	2	4	8	
死亡	なし	なし	なし	なし	♂：2匹(18、25日目) ♀：9匹(10～28日目)	
一般症状	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	生存例：異常なし 死亡例：蒼白化、削痩、黒色便、腹部膨満、被毛の汚れ、低体温、閉眼を呈し死亡 回復期間：一時的に蒼白化がみられたが回復	
体重 ♂	異常なし	無処置群と差なし	無処置群と差なし	無処置群と差なし	無処置群と差なし	
体重 ♀	異常なし	無処置群と差なし	無処置群と差なし	無処置群と差なし	投与2、3週目に無処置群に対して91.7～93.1%の増加率 回復1週目に無処置群に対して85.3%の増加率	
摂餌量 ♂	異常なし	無処置群と差なし	無処置群と差なし	無処置群と差なし	投与4週目に基剤群に対して94.7%の摂取量	
摂餌量 ♀	異常なし	回復1週目に無処置群に対して78.9%の摂取量	無処置群と差なし	無処置群と差なし	投与1週目に無処置群に対して87.0%の摂取量 回復1週目に無処置群に対して74.0%の摂取量	
血液学的検査	異常なし	特になし	特になし	特になし	無処置群に対する増減率（%） ♂：WBC(142.7)、分葉好中球(257.5)、Hb(88.6)、MCH(94.7)、リンパ球(82.6) ♀：WBC(155.4)、杆状好中球(500.0)、分葉好中球(389.2)、Ht(92.0)、APTT(92.4)、リンパ球(65.3)	回復群では、特記する変化なし

表二-5 (続き)

投与量	DF-Na として (mg/kg/day)					備考
	無処置群	0 (TP318 基剤)	2	4	8	
血液生化学的検査	異常なし	特になし	特になし	特になし	無処置群に対する増減率 (%) ♂：K(112.7)、Cl(101.4)、LAP(78.4)、TP(89.9)、ALB(80.3)、Ca(92.5) ♀：K(117.7)、IP(106.3)、LAP(73.4)、TP(92.6)	回復群では、特記する変化なし
尿検査	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	回復群に変化なし
眼科的検査	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	各群に硝子体動脈遺残あり
剖検 死亡例					♂2例、♀9例中の例数 空回腸の潰瘍(♂2、♀8)、 穿孔性潰瘍(♂1、♀5)、 フィブリン析出(♀2)、 腸管に隣接する臓器との癒着(♂2、♀9)、 脾臓の腫大(♂1、♀4)、 副腎の腫大(♂2、♀8)、 旁胸腺リンパ節の腫大(♂2、♀8)、 腸間膜リンパ節の腫大(♂2、♀6)、 腹水(♂2、♀9)、 飼料混入した腹水(♂2、♀7)	
生存例	特になし	特になし	特になし	特になし	♂9例、♀4例中の例数 空回腸の潰瘍(♂2、♀1)、 腸管及び隣接する臓器との癒着(♂3、♀2)、 脾臓の腫大(♂2、♀1)、 腸間膜リンパ節の腫大(♂1)、 血性腹水(♂1)	潰瘍は、回復期間中に回復性を示した
臓器重量	異常なし	特になし	特になし	湿重量、相対重量に共通してみられた変化 (無処置群に対する増減率) ♂： 顎下腺(91.3) 左副腎(88.4)	湿重量、相対重量に共通してみられた変化 (無処置群に対する増減率 (%)) ♂：脾臓(129.5)、精嚢(77.2) ♀：右副腎(83.1)	
病理組織学的検査	特になし	特になし	特になし	♂♀10例中の例数 盲腸： 潰瘍(♀2) 投与部皮膚： 潰瘍及び痂皮(♂1)	♂生存9例、死亡2例及び♀生存4例、死亡9例中の例数 肝臓： 限局性壊死(♂死亡2、♀死亡3)、 クッパー細胞の腫大(♂死亡2、♀死亡9)、 肝周囲炎(♂死亡2、♀死亡7)、 髄外造血巣(♀生存1、死亡1) 脾臓： 髄外造血の増加(♂生存3、死亡2、♀生存3、死亡6) 胸腺： リンパ球減少(♂死亡2、♀死亡9) 腺胃： 粘膜上皮の変性(♀死亡1) 空腸： 潰瘍(♂生存2、死亡1、♀生存1、死亡2) 回腸： 潰瘍(♂死亡2、♀死亡2) 盲腸： 潰瘍(♂生存2、死亡1、♀生存1) 投与部皮膚：潰瘍及び痂皮(♂生存2)	回復性を示した

(1)8mg／kg群でみられた精嚢及び右副腎の重量減少について

1)精嚢の重量減少について

8mg／kg群の精嚢の湿重量は386.8±75.0mgであり、無処置対照群500.8±60.9mgと比較すると有意に低値を示した。しかし、剖検所見及び病理組織学的検査では異常はみられなかったため、器質的な変化ではないと考えた。そこで、この試験とほぼ同時期（1990年6月）に行われた試験の対照群で、同週齢のSDラットの精嚢重量をみると435.2±149.7mg（n＝10）であり、更に、DF-NaのSegment Ⅰ試験[1)]では妊娠率に対照群と差はみられないことから、精嚢への影響はないものと考えられた。

以上のことから、8mg／kg群でみられた精嚢の重量減少は正常範囲内での変動であると考えられた。

2)右副腎の重量減少について

原薬のDF-Naをラットに1ヵ月間及び6ヵ月間経口投与した実験[2)]では、副腎重量の変化はみられなかった。また、他の非ステロイド性抗炎症薬のラットによる毒性試験[3-18)]でも、変化がないか、ごくわずかな変化であり、いずれも薬物の直接作用ではなく、大量投与又は消化管障害のストレスによるものと考察されていた。

本試験では、雌の8mg／kg群の湿重量（29.5±3.1mg）が、無処置対照群（35.5±5.2mg）に比べて有意に減少を示したが、表ニ-6に示したようにバラツキが大きかった。この試験とほぼ同時期（1990年6月）に行われた試験の対照群で、同週齢のSDラットの右副腎重量をみたところ30.3±2.7mg（n＝10）であった。

以上のことから、総合的に検討した結果、8mg／kg群でみられた右副腎の重量減少は正常範囲内での変動であると考えられた。

表ニ-6 雌の右副腎湿重量の個別データ(mg)

動物番号	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	平均値±標準偏差
無処置対照群	37	43	35	28	30	38	33	30	42	39	35.5±5.2
8mg／kg群	31	-	-	33	-	-	-	26	-	28	29.5±3.1

1)エスエス製薬（株）社内資料

2)渡辺信夫，他：GP45840の毒性学的研究．基礎と臨床，6(7):1521-1526，1972

3)清水康資，他：CN-100のラットにおける13週間経口投与亜急性毒性試験および5週間回復試験．基礎と臨床，24(12):5990-6023，1990

4)宮川英一，他：Indometacin Farnesilの毒性試験（第2報）－ラットにおける経口投与による亜急性毒性試験および回復性試験－．薬理と治療，17(1):21-47，1989

5)高橋順一，他：LFP83のラットにおける亜急性毒性試験．基礎と臨床，22(12):3965-3987，1988

(2)脾臓の髄外造血の増加について

今回の試験では、薬物投与によって一般状態で蒼白化や黒色便が観察され、更に剖検では腸管に潰瘍形成が認められたことから、持続的な腸管内への出血があったと推測される。脾臓における髄外造血の増加は、上述の代償機構によるものと考えられた。

この変化は、消化管障害作用を有する非ステロイド性抗炎症薬に共通して報告[6,14-16]されている。

6)島津　宏，他：(±)-2-［p-(2-Thenoyl)Phenyl］Propionic Acid (Suprofen)のラットにおける13週間連続皮下投与による亜急性毒性試験．薬理と治療，15(9):3575-3602，1987

7)大槻勲夫，他：Piroxicam軟膏の安全性試験．薬理と治療，13(2):707-716，1985

8)堀井郁夫，他：Tenoxicamの毒性に関する研究（第2報）ラットにおける13週間経口投与亜急性毒性試験．薬理と治療，12(5):775-808，1984

9)木村正明，他：Oxaprozinの毒性研究（第2報）ラットにおける亜急性毒性試験．医薬品研究，15(3):371-390，1984

10)藤村　一，他：(±)-2-［p-(2-Thenoyl)Phenyl］Propionic Acid (Suprofen)のラットにおける30日間連続経口投与による比較毒性試験．薬理と治療，12(3):1015-1041，1984

11)小野　葵，他：Ibuprofenの直腸内投与時のラットにおける亜急性毒性試験Ⅱ．基礎と臨床，18(2):557-568，1984

12)小野　葵，他：Ibuprofenの直腸内投与時のラットにおける亜急性毒性試験．応用薬理，24(3):431-441，1982

13)小林裕幸，他：ME3710原末の毒性学的研究（第1報）－ラットの急性毒性及び亜急性毒性試験－．基礎と臨床，29(6):1357-1383，1995

14)鷲見信好，他：Etodolacのラットにおける3ヶ月経口亜急性毒性試験ならびに1ヶ月回復試験．応用薬理，40(5):491-513，1990

15)安場正子，他：AD-1590(Bermoprofen)の毒性試験（第2報）－SD系ラットにおける4週間経口投与亜急性毒性試験－．薬理と治療，16(7):2713-2739，1988

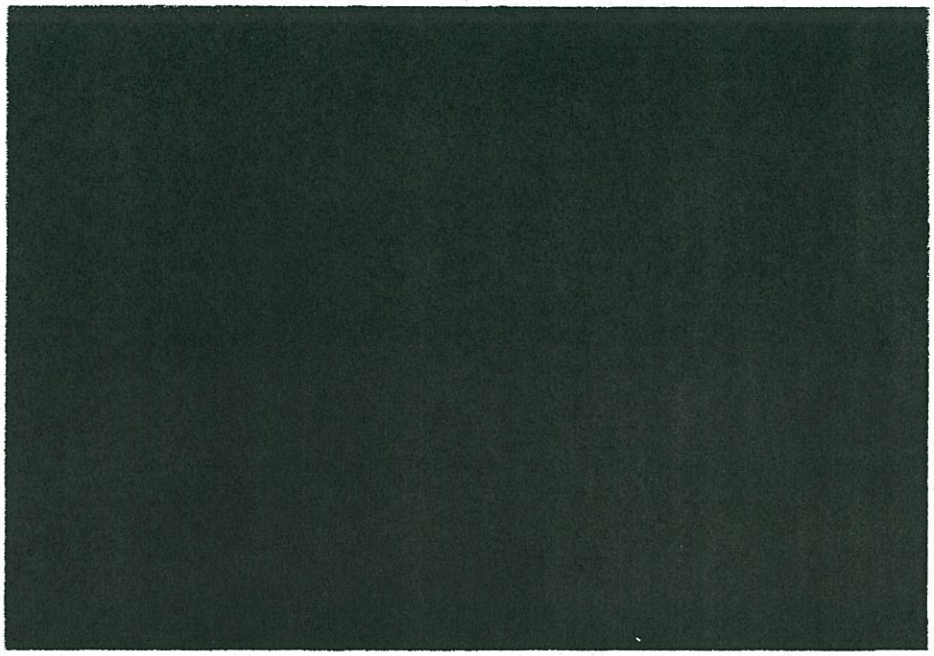
16)滝田節郎，他：LM-001の急性・亜急性・慢性毒性試験．薬理と治療，15(9):3437-3494，1987

17)井上博之，他：Proglumetacin maleateの毒性試験（第2報）－ラット経口投与による亜急性毒性試験－．応用薬理，33(1):1-30，1987

18)鶴田　強，他：Acemetacin(K-708)のラットにおける経口投与亜急性毒性試験．応用薬理，22(5):665-683，1981

(3)腺胃の粘膜上皮の変性について

この変化は、8mg／kg群の雌で反復投与を開始後10日目に死亡した1例にみられた。写真二-2に示されているように、粘膜上皮の軽度（限局性）な変性がみられたが、炎症細胞の浸潤はみられず潰瘍、糜爛ではなく、また、壊死もみられなかった。



写真二-2　8mg／kg群 雌死亡例
腺胃：粘膜上皮の変性（軽度）
HE染色　　×13

(4)毒性発現における雌雄の差について

本試験において、最高用量である8mg／kg群に雄2例及び雌9例の死亡例が認められた。

本剤の主薬であるDF-NaのLD_{50}値[2)]は、経口投与で雄57mg／kg、雌90mg／kg、静脈内投与で雄127mg／kg、雌117mg／kgであり、雌雄差はみられていない。また、反復経口投与試験[2)]においても、死亡例の発現あるいは一般状態に雌雄差はみられていない。このように、経口投与において死亡例の発現などに差がみられていないにもかかわらず、今回の30日間反復経皮投与毒性試験において死亡例の発現に差がみられた。

この差は、皮膚吸収の場合、皮膚の角質層がバリアーとなっており[19)]、かつ、雌ラットの方が雄ラットより角質層が薄い[20,21)]ことに起因する皮膚からの吸収の差によるものと推察された。この点について、雌雄ラットを用いた^{14}C-TP318の吸収実験に

19)B. Idson : Percutaneous Absorption. J. Pharm. Sci., 64:901-924, 1975

おいて、薬物動態パラメータの Cmax 及び AUC_{0-24} が有意に雌ラットの方が高く、雌雄差がみられた（p.140）。

以上のことから、本試験でみられた雌雄差は吸収の差によるものと考えられた。

(5)卵巣の重量変化について

本試験の投与終了群において、8mg／kg 群の左卵巣の湿重量（表ニ-7）が、無処置対照群に比べ有意に減少したが、相対重量には変化はなかった。一方、回復期間終了群では、4mg／kg 群において湿重量では左が増加し（表ニ-8）、相対重量では左右とも増加した（表ニ-9）。8mg／kg 群は湿重量では左右とも変化がなく、相対重量で右が増加した（表ニ-9）。

表ニ-7　投与終了群における卵巣湿重量の個別データ（mg）

動物番号	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	平均値±標準偏差
無処置対照群：左	39	56	46	46	53	59	34	37	54	44	46.8±8.5
右	47	46	40	36	52	48	50	45	43	49	45.6±4.8
4mg／kg 群　：左	56	31	45	55	52	46	46	45	33	39	44.8±8.5
右	50	35	37	52	51	56	32	50	52	45	46.0±8.4
8mg／kg 群　：左	36	-	-	43	-	-	-	35	-	43	39.3±4.3*
右	41	-	-	48	-	-	-	37	-	46	43.0±5.0

t 検定、* ; $p<0.05$（無処置対照群に対して）

表ニ-8　回復期間終了群における卵巣湿重量の個別データ（mg）

動物番号	11	12	13	14	15	平均値±標準偏差
無処置対照群：左	56	53	46	33	47	47.0±8.9
右	40	54	57	36	53	48.0±9.4
4mg／kg 群　：左	51	68	56	58	58	58.2±6.2*
右	57	56	46	56	62	55.4±5.8
8mg／kg 群　：左	-	-	61	40	-	50.5±14.8
右	-	-	60	46	-	53.0±9.9

t 検定、* ; $p<0.05$（無処置対照群に対して）

---

20)R. L. Bronaugh, R. F. Stewart and E. R. Congdon : Methods for in Vitro Percutaneous Absorption Studies. II. Animal Models for Human Skin. Toxicology and Applied Pharmacology, 62:481-488, 1982

21)菅野浩一，他：Mometasone furoate(MF)の生体内動態に関する研究（第１報）：ラットおよびウサギにおける経皮投与時の吸収，分布，排泄．薬物動態，5(6):785-794，1990

表二-9　回復期間終了群における卵巣相対重量の個別データ（mg%）

動物番号	11	12	13	14	15	平均値±標準偏差
無処置対照群：左	18.2	15.2	13.7	11.3	13.9	14.46±2.52
右	13.0	15.4	17.0	12.3	15.7	14.68±1.96
4mg／kg群　：左	18.8	21.3	20.3	20.4	18.2	19.80±1.27**
右	21.0	17.5	16.7	19.7	19.4	18.86±1.74**
8mg／kg群　：左	-	-	19.9	15.2	-	17.55±3.32
右	-	-	19.6	17.5	-	18.55±1.48*

t検定、* ; $p<0.05$、** ; $p<0.01$（無処置対照群に対して）

両側性臓器の場合、薬物の影響は左右ともに等しく出ると考えるのが一般的であり、今回のこの卵巣重量の変化は片側のみで、薬物による影響ではなく、今回の試験でみられた8mg／kg群の左卵巣の湿重量の減少は、終了剖検の例数が減少したことによる偶発的な結果であると考えられた。また、投与終了後の臓器重量に変化がみられないのに回復期間終了後に臓器重量が増加するという変化は投与の結果とは考えにくく、今回の回復期間終了後の卵巣重量の変化も薬物による影響ではなく、偶発的な結果であると考えられた。

原薬のDF-Naをラットに1ヵ月間及び6ヵ月間経口投与した実験[2)]では、卵巣重量の変化はみられなかった。また、DF-NaのSegment Ⅰ試験[1)]では排卵数、妊娠率ともに対照群と差はみられず、卵巣への影響はないものと考えられた。更に、他の非ステロイド性抗炎症薬のラットによる毒性試験[3-18)]でも卵巣重量への影響はごく軽度であり、いずれも毒性学的に意義のない、大量投与時の負荷あるいは体重増加抑制に伴う変化と考察されていた。

以上、総合的に検討した結果、本試験でみられた卵巣重量の変動は薬物によるものではなく、偶発的な結果であると考えられた。

Ⅲ．皮膚感作性及び皮膚光感作性

1．モルモット皮膚感作性試験

モルモットを用いて皮膚感作性試験を Maximization 法[22]で行った。動物は原法に従って雌動物を用いた。0.5%、1%及び 2%TP318 は、TP318 基剤及び IM-O と同様に、皮膚の陽性反応はみられず、皮膚感作性はないものと思われた。陽性対照物質のジニトロクロルベンゼンには強い陽性反応がみられ、皮膚感作性を示した（表ニ-10、11）。

(1)試験方法

表ニ-10　モルモット皮膚感作性試験方法

動　物	Crj：雌性 Hartley 系モルモット、5 週齢、10 匹／群（TP318 基剤、IM-O、DNCB 5 匹／群）
試験物質	TP318 基剤、0.5%TP318、TP318、2%TP318、IM-O（比較薬剤）、 ジニトロクロルベンゼン（DNCB、陽性対照物質）
感作惹起	一次感作（id）　二次感作（SLS 塗布＋試験物質塗布）　惹起（試験物質塗布） ↓　↓　↓ 1 日目　7、8 日目　22 日目
一次感作	剃毛した頸背部に FCA エマルジョン、試験物質及び試験物質と FCA の混合物を左右 1 対ずつ 3 点に皮内注射（0.05mL／部位）した。
二次感作	一次感作したところに、10%ラウリル硫酸ナトリウム含有ワセリン（SLS）を塗布し、その 24 時間後に試験物質（0.2g／部位）を 48 時間閉塞塗布した。
惹　起	剃毛した腹側部に試験物質（0.1g／部位）を 24 時間閉塞塗布した。
判　定	誘発部位の皮膚観察を行い、誘発後 48 時間目の観察で「＋」以上の反応を陽性とした。

(2)試験成績

表ニ-11　モルモット皮膚感作性試験成績

感作抗原	誘　発	皮膚反応					陽性動物数／全動物数
		−	±	＋	++	+++	
TP318 基剤	TP318 基剤	5	0	0	0	0	0／ 5
−	TP318 基剤	5	0	0	0	0	0／ 5
0.5%TP318	0.5%TP318	10	0	0	0	0	0／10
−	0.5%TP318	10	0	0	0	0	0／10
TP318	TP318	10	0	0	0	0	0／10
−	TP318	10	0	0	0	0	0／10
2%TP318	2%TP318	10	0	0	0	0	0／10
−	2%TP318	10	0	0	0	0	0／10
IM-O	IM-O	5	0	0	0	0	0／ 5
−	IM-O	5	0	0	0	0	0／ 5
DNCB	DNCB	0	0	0	0	5	5／ 5

22)B. Magnusson and A. M. Kligman : THE IDENTIFICATION OF CONTACT ALLERGENS BY ANIMAL ASSAY. THE GUINEA PIG MAXIMIZATION TEST. The Journal of Investigative Dermatology, 52(3):268-276, 1969

2．モルモット皮膚光感作性試験

モルモットを用いて皮膚光感作性試験を行った。動物は、大人しい雌を用いる方法が提唱されていること[23,24]から、雌を使用した。0.5%、1%、2%TP318 及び TP318 基剤のいずれも紫外線照射部位に異常は認められず、TP318 に光感作性はないと考えられた。陽性対照物質の 6-メチルクマリンには陽性反応がみられ、皮膚光感作性を示した（表ニ-12、13）。

(1)試験方法

表ニ-12　モルモット皮膚光感作性試験方法

動　物	Crj：雌性 Hartley 系モルモット、5 週齢、8 匹／群
試験物質	TP318 基剤、0.5%TP318、TP318、2%TP318、IM-O（比較薬剤）、 6-メチルクマリン（6MC、陽性対照物質）
感作誘発	FCA(id)　感作・照射　惹起（試験物質塗布）、照射 ↓　↓ ↓ ↓ ↓ ↓　↓ 0 日目　1　2　3　4　5 日目　22 日目
感　作	剃毛した頸背部の 2×4cm 区画の四隅に FCA エマルジョンを 0.1mL ずつ皮内注射。その 24 時間後、区画内を粘着テープで Stripping し、試験物質（0.1g）を開放塗布。30 分後 UV-A を 70 分照射。
惹　起	剃毛した背部の脊椎中線を対称軸に 1.5×1.5cm の 4 区画を作製し、各区画に試験物質（0.02g）を 30 分間開放塗布。その後、脊椎中線の右側を遮光して、UV-A を 70 分間照射した。
判　定	照射 24 及び 48 時間目の皮膚症状を観察し、各群の反応率及び評価点を求め、UV+、UV−側の比較（χ^2検定）により、光感作性の有無を判定した。

23)岡本暉公彦（白須泰彦，吐山豊秋　編）：皮膚毒性試験．新毒性試験法－方法と評価－．リアライズ社，1985

24)森川藤凰（白須泰彦，松岡　理　編）：局所刺激性試験．新しい毒性試験と安全性評価．ソフトサイエンス社，1975

(2)試験成績

表二-13　モルモット皮膚光感作性試験成績

感作方法	誘発方法	hr	UV	出現頻度 紅斑 0	1	2	3	4	浮腫 0	1	2	3	総スコアー 紅斑	浮腫	反応率	平均評価点	検定
0.5%TP318	0.5%TP318	24	+	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0.000	N.S.
			−	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0.000	
		48	+	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0.000	N.S.
			−	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0.000	
	TP318基剤	24	+	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0.000	N.S.
			−	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0.000	
		48	+	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0.000	N.S.
			−	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0.000	
TP318	TP318	24	+	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0.000	N.S.
			−	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0.000	
		48	+	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0.000	N.S.
			−	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0.000	
	TP318基剤	24	+	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0.000	N.S.
			−	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0.000	
		48	+	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0.000	N.S.
			−	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0.000	
2%TP318	2%TP318	24	+	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0.000	N.S.
			−	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0.000	
		48	+	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0.000	N.S.
			−	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0.000	
	TP318基剤	24	+	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0.000	N.S.
			−	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0.000	
		48	+	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0.000	N.S.
			−	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0.000	
IM-O	IM-O	24	+	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0.000	N.S.
			−	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0.000	
		48	+	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0.000	N.S.
			−	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0.000	
6MC	6MC	24	+	5	3	0	0	0	8	0	0	0	3	0	37.5	0.375	N.S.
			−	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0.000	
		48	+	4	1	2	1	0	6	2	0	0	8	2	50	1.250	p<0.05
			−	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0.000	
	Ethanol	24	+	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0.000	N.S.
			−	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0.000	
		48	+	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0.000	N.S.
			−	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0.000	

Ⅳ．皮膚一次刺激性試験及び眼粘膜刺激性試験

1．ウサギ皮膚一次刺激性試験

ウサギを用いて皮膚一次刺激性試験を行った。1%、2%、4%TP318及びTP318基剤において、24、72時間目の観察で健常皮膚、損傷皮膚ともに反応はみられず、いずれも一次刺激指数は0となった。以上より、TP318の皮膚一次刺激性はないものと考えられた（表ニ-14、15）。

(1)試験方法

表ニ-14　ウサギ皮膚一次刺激性試験方法

動　物	Slc：雄性NZW種ウサギ、18週齢、5匹／群
試験物質	TP318基剤、TP318、2%TP318、4%TP318、IM-O（比較薬剤）
投与方法	Federal Register[25]の方法に準じ、背部を4区画に分け2ヵ所の角質層に注射針を用いて擦過傷を付け損傷皮膚とし、他2ヵ所は無処置の健常皮膚とした。1ヵ所につき、0.05gの試験物質を塗布した濾紙を貼付した。24時間目に各試験物質を除去し観察し、更に、その48時間後に72時間目の観察を行った。判定はDraize[26]の基準を用いた。

(2)試験成績

表ニ-15　ウサギ皮膚一次刺激性試験成績

試験物質	動物数	皮　膚	平　均　値				一次刺激指　数
			紅　斑		浮　腫		
			24hr	72hr	24hr	72hr	
TP318基剤	5	無処置	0	0	0	0	0
		擦過傷	0	0	0	0	
TP318	5	無処置	0	0	0	0	0
		擦過傷	0	0	0	0	
2%TP318	5	無処置	0	0	0	0	0
		擦過傷	0	0	0	0	
4%TP318	5	無処置	0	0	0	0	0
		擦過傷	0	0	0	0	
IM-O	5	無処置	0	0	0	0	0
		擦過傷	0	0	0	0	

25)Federal Register, 37(244) § 191.11, Dec.19, 1972

26)Draize,J.H., et al : Methods for the study of irritation and toxicity of substances applied to the skin and mucous membranes. J.Pharmacol.Exp.Ther., 82:377-390, 1944

2．ウサギ眼粘膜刺激性試験

ウサギを用いて眼粘膜刺激性試験を行った。0.5%、1%、2%TP318 及び TP318 基剤は 24 時間目を最大とする角膜の混濁、虹彩の充血、結膜の発赤、浮腫、分泌物などの刺激症状が認められ、いずれも Moderately irritating（M3）と判定された。比較薬剤 IM-O では Severely irritating（S）と判定され、0.5%、1%及び 2%TP318 は IM-O に比較し弱い刺激性を示した（表ニ-16、17）。

(1)試験方法

表ニ-16　ウサギ眼粘膜刺激性試験方法

動　物	Slc：雄性 NZW 種ウサギ、17 週齢、5 匹／群
試験物質	TP318 基剤、0.5%TP318、TP318、2%TP318、IM-O（比較薬剤）
投与方法	ウサギを固定して右眼は無処置対照眼、左眼を処置眼として下眼瞼嚢に試験物質 0.05g を点眼し、1、24、48、72、96 時間目と 7 日目に観察を行った。症状は Draize[26]の基準に従って観察し、Kay and Calandra[27]の基準により刺激性を判定した。

(2)試験成績

表ニ-17　ウサギ眼粘膜刺激性試験成績

試験物質	動物数	組　織	1hr	24hr	48hr	72hr	96hr	7day	判定結果
TP318 基剤	5	角　膜	13	16	5	1	0	0	Moderately irritating (M3)
		虹　彩	2	3	1	0	0	0	
		結　膜	9.6	7.2	4	2.4	0	0	
		平均総評点	24.6	26.2	10	3.4	0	0	
0.5%TP318	5	角　膜	11	15	6	0	0	0	Moderately irritating (M3)
		虹　彩	0	2	0	0	0	0	
		結　膜	8.4	8.8	5.2	4	2	0	
		平均総評点	19.4	25.8	11.2	4	2	0	
TP318	5	角　膜	17	17	7	1	0	0	Moderately irritating (M3)
		虹　彩	0	1	1	0	0	0	
		結　膜	9.6	9.6	6.8	4	0.8	0	
		平均総評点	26.6	27.6	14.8	5	0.8	0	
2%TP318	5	角　膜	24	22	14	2	0	0	Moderately irritating (M3)
		虹　彩	0	3	2	1	0	0	
		結　膜	9.6	8.8	4.4	4	0.4	0	
		平均総評点	33.6	33.8	20.4	7	0.4	0	
IM-O	5	角　膜	40	40	32	22	11	4	Severely irritating (S)
		虹　彩	0	5	4	5	3	0	
		結　膜	9.2	9.6	9.6	8.4	5.2	2	
		平均総評点	49.2	54.6	45.6	35.4	19.2	6	

27)Kay,J.H. and Calandra,J.C. : Interpretation of eye irritation tests. J.Soc. Cosmetic Chemists, 13:281-289, 1962

Ⅴ．モルモット光毒性試験

モルモットを用いて光毒性試験を行った。動物は、大人しい雌を用いる方法が提唱されていること[23,24]から、雌を使用した。0.5%、1%、2%TP318及びTP318基剤では照射及び非照射部位ともほとんど皮膚反応はみられず、いずれも評価はMildとなった。この結果、0.5%、1%、2%TP318及びTP318基剤は、いずれも光毒性なしと判定された。また、陽性対照物質である8-メトキシソラレンではUV照射部位に強い紅斑がみられ、Moderateと評価された（表ニ-18、19）。

(1)試験方法

表ニ-18　モルモット光毒性試験方法

動　物	Crj：雌性Hartley系モルモット、7週齢、6匹／群
試験物質	TP318基剤、0.5%TP318、TP318、2%TP318、8-メトキシソラレン（8-MOP、陽性対照物質）
適用方法	背部を剃毛したモルモットを腹位固定し、脊椎中線を対称軸に左右両側にそれぞれ3区画設定し、1匹につき試験物質（0.03g）を塗布した濾紙（1.5×1.5cm）を貼付した。
実験方法	適用30分後に試験物質を除去し、脊椎中線から右半分を遮光して非照射（UV−）側とし、左半分を照射（UV+）側として、背部適用面の20cm上部よりFL-20SEランプ（波長270〜320nm）にて3分30秒間（最少紅斑量＝4分間）照射し、続いて320nm以下の波長を遮ったFL-20BLBランプ（波長320〜400nm）を2時間照射した。
判定方法	Draize[26]の判定基準を用いて、照射24、48及び72時間後に貼付部位の皮膚症状を観察した。最終評価は照射24及び72時間後のスコアーより評価し、UV+側とUV−側の差により、光毒性の有無を判定した。

(2)試験成績

表ニ-19　モルモット光毒性試験成績

試験物質	UV+側評価	UV−側評価	判定
TP318基剤	Mild	Mild	なし
0.5%TP318	Mild	Mild	なし
TP318	Mild	Mild	なし
2%TP318	Mild	Mild	なし
8-MOP	Moderate	Mild	あり

Ⅵ．劣化品のウサギ皮膚一次刺激性試験

ウサギを用いてTP318の劣化品の皮膚一次刺激性試験を行った。TP318劣化品及びTP318基剤劣化品において、24、72時間目の観察で健常皮膚、損傷皮膚ともに反応はみられず、いずれも一次刺激指数は0となった。以上より、TP318の光による劣化品に皮膚一次刺激性はないものと考えられた（表ニ-20、21）。

(1)試験方法

表ニ-20　劣化品のウサギ皮膚一次刺激性試験方法

動　　物	Slc：雄性NZW種ウサギ、18週齢、5匹／群
試験物質	TP318基剤及びTP318の各劣化品 劣化品の作製：各試験物質をガラス瓶に入れ、直射日光に4日間曝露した。
投与方法	Federal Register[25]の方法に準じ、背部を4区画に分け2ヵ所の角質層に注射針を用いて擦過傷を付け損傷皮膚とし、他2ヵ所は無処置の健常皮膚とした。1ヵ所につき、0.05gの試験物質を塗布した濾紙を貼付した。24時間目に各試験物質を除去し観察し、更に、その48時間後に72時間目の観察を行った。判定はDraize[26]の基準を用いた。

(2)試験成績

表ニ-21　劣化品のウサギ皮膚一次刺激性試験成績

試験物質	動物数	皮　膚	平　均　値				一次刺激指　数
			紅　斑		浮　腫		
			24hr	72hr	24hr	72hr	
TP318基剤劣化品	5	無処置	0	0	0	0	0
		擦過傷	0	0	0	0	
TP318劣化品	5	無処置	0	0	0	0	0
		擦過傷	0	0	0	0	

Ⅶ. 劣化品のモルモット光毒性試験

モルモットを用いてTP318の劣化品の光毒性試験を行った。動物は、大人しい雌を用いる方法が提唱されていること[23,24]から、雌を使用した。TP318劣化品及びTP318基剤劣化品では照射及び非照射部位ともほとんど皮膚反応はみられず、いずれも評価はMild以下となった。この結果、TP318劣化品及びTP318基剤劣化品はいずれも光毒性はないものと考えられた。また、陽性対照物質である8-メトキシソラレンではUV照射部位に強い紅斑がみられ、Moderateと評価された（表ニ-22、23）。

(1)試験方法

表ニ-22　劣化品のモルモット光毒性試験方法

動　物	Crj：雌性Hartley系モルモット、7週齢、6匹／群
試験物質	TP318基剤及びTP318の各劣化品、8-メトキシソラレン（8-MOP、陽性対照物質） 劣化品の作製：各試験物質をガラス瓶に入れ、直射日光に4日間曝露した。
適用方法	背部を剃毛したモルモットを腹位固定し、脊椎中線を対称軸に左右両側にそれぞれ3区画設定し、1匹につき試験物質（0.03g）を塗布した濾紙（1.5×1.5cm）を貼付した。
実験方法	適用30分後に試験物質を除去し、脊椎中線から右半分を遮光して非照射（UV−）側とし、左半分を照射（UV+）側として、背部適用面の20cm上部よりFL-20SEランプ（波長270〜320nm）にて3分30秒間（最少紅斑量＝4分間）照射し、続いて320nm以下の波長を遮ったFL-20BLBランプ（波長320〜400nm）を2時間照射した。
判定方法	Draize[26]の判定基準を用いて、照射24、48及び72時間後に貼付部位の皮膚症状を観察した。 最終評価は照射24及び72時間後のスコアーより評価し、UV+側とUV−側の差により、光毒性の有無を判定した。

(2)試験成績

表ニ-23　劣化品のモルモット光毒性試験成績

試験物質	UV+側 評　価	UV−側 評　価	判　定
TP318基剤劣化品	Mild	None	な　し
TP318劣化品	None	None	な　し
8-MOP	Moderate	None	あ　り

Ⅷ．ウサギ皮膚累積刺激性試験

第Ⅰ相試験（ODT、反復経皮適用）において塗布部位の熱感、紅斑が発現した（p.188）。その原因が密封塗布と基剤中の　　と考えられたため、ウサギを用いた皮膚累積刺激性試験により確認した。TP318及びTP318基剤の最大平均刺激指数は、それぞれ 1.33、0.71 であり、密封塗布での累積刺激性が示された。TP318(-　　)では刺激性はみられず、　　の最大平均刺激指数は0.17であった。これらの結果より、累積刺激性は基剤中の　　に起因すると考えられた（表ニ-24、25）。

(1)試験方法

表ニ-24　ウサギ皮膚累積刺激性試験方法

動　物	Kbs：雄性JW種ウサギ、16週齢、6匹／群
試験物質	TP318、TP318基剤、 TP318(-　)；TP318より　　を除いたもの、
投与方法	背部を4区画に分け2ヵ所の角質層に注射針を用いて擦過傷を付け損傷皮膚とし、他2ヵ所は無処置の健常皮膚とした。1ヵ所につき、0.05gあるいは0.05mLの試験物質を塗布した濾紙を密封貼付した。22時間目に各試験物質を除去し観察した。この操作を14日間繰り返した。観察及び刺激性の判定はDraize[28]の基準を用いた。

(2)試験成績

表ニ-25　ウサギ皮膚累積刺激性試験成績

試験物質	最大平均刺激指数
TP318	1.33
TP318基剤	0.71
TP318(-　)	0.0
	0.17

28)Draize,J.H. : Appraisal of the safety of chemicals in foods, drugs and cosmetics., "Dermal toxicity", Association of food and drug officials of the United States, p.46-59, 1959

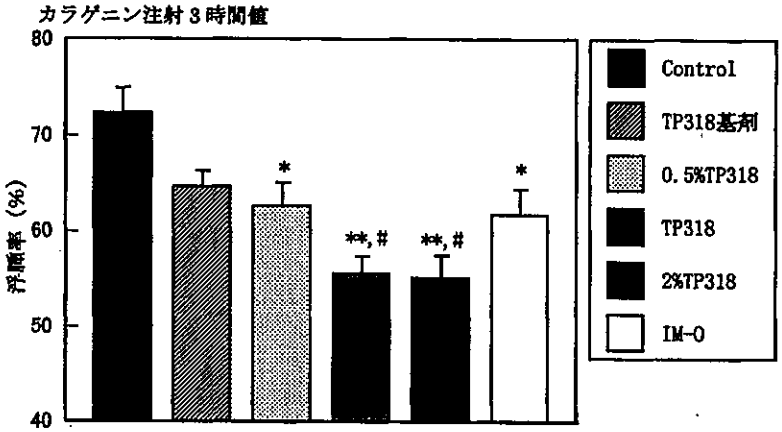
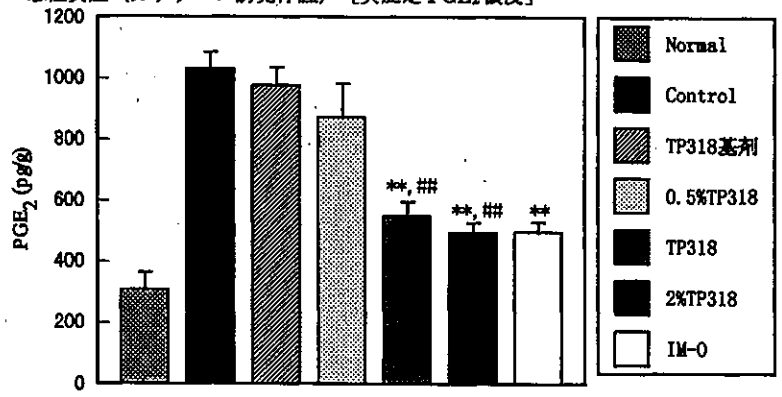
ホ．薬理作用

総　括

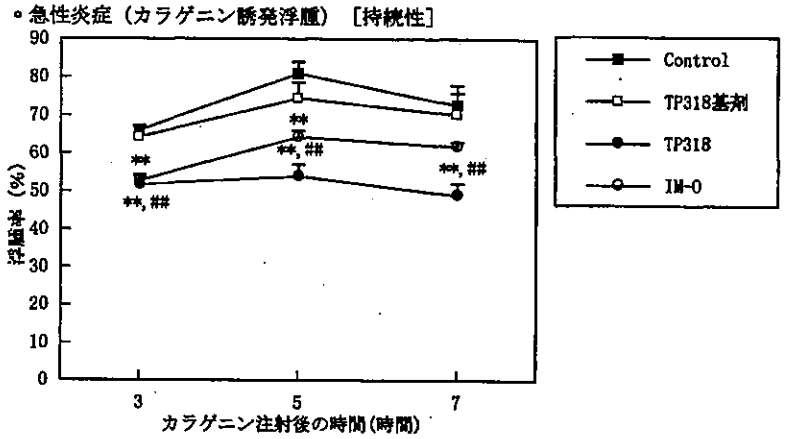
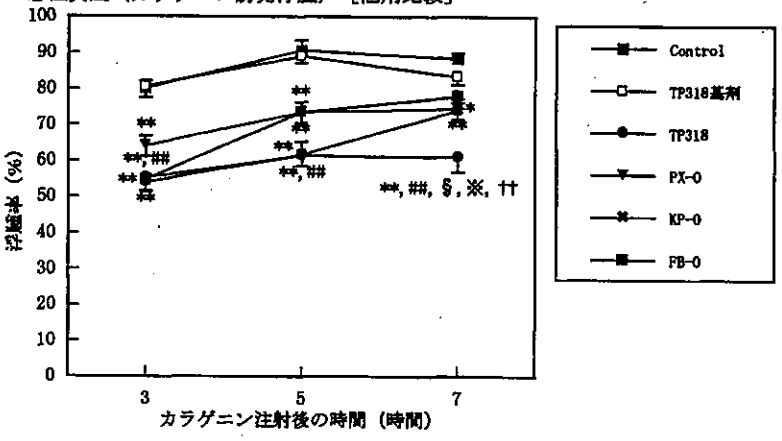
Ⅰ．製剤の薬理作用

DF-Na を主成分とする TP318 の局所適用による薬理作用について、ラット、モルモット、マウス及びサルを用いて検討した（表ホ-1）。

表ホ-1　製剤の薬理作用

試験項目 (投与経路)	動物種	試験成績
抗炎症作用 (局所適用)	ラット	◦急性炎症（カラゲニン誘発浮腫）［用量反応］ カラゲニン注射 3 時間値  *,** : p<0.05, p<0.01 vs Control # : p<0.05 vs TP318 基剤
	ラット	◦急性炎症（カラゲニン誘発浮腫）［炎症足 PGE_2 濃度］  ** : p<0.01 vs Control ## : p<0.01 vs TP318 基剤

表ホ-1（続き）

試験項目 (投与経路)	動物種	試験成績
抗炎症作用 (局所適用)	ラット	◦急性炎症（カラゲニン誘発浮腫）［持続性］  ** : p<0.01 vs Control ## : p<0.01 vs TP318 基剤
	ラット	◦急性炎症（カラゲニン誘発浮腫）［他剤比較］  *,** : p<0.05, p<0.01 vs Control、## : p<0.01 vs TP318 基剤、§ : p<0.05 vs PX-O、 ※ : p<0.05 vs KP-O、†† : p<0.01 vs FB-O
	モルモット	◦急性炎症（紫外線紅斑）

薬剤	動物数[注1)]		
	2時間[注2)]	5時間	7時間
Control	1／10	0／10	0／10
TP318基剤	1／10	0／10	0／10
TP318	10／10**,##	6／10*,#	5／10*,#
IM-O	10／10**	8／10**	2／10

注1）スコア1.5以下の動物数／使用動物数

注2）紫外線照射後の時間

*,** : p<0.05, p<0.01 vs Control

#,## : p<0.05, p<0.01 vs TP318 基剤

表ホ-1（続き）

試験項目（投与経路）	動物種	試験成績
抗炎症作用（局所適用）	モルモット	◦急性炎症（紫外線紅斑）［同等性試験］

①モルモット紫外線紅斑に対する TP318 及び DF-Na の効果

被験物質	塗布量又は経口投与量	紫外線紅斑スコア 照射後1時間	照射後2時間	照射後3時間	照射後4時間	照射後5時間
無処置対照	－	1.6±0.2	2.2±0.1	2.3±0.2	2.5±0.2	2.5±0.2
TP318 基剤	100mg/body 塗布	1.2±0.1	2.2±0.1	2.1±0.1	2.0±0	2.1±0.1
TP318	50mg/body 塗布	1.2±0.1	1.1±0.1*,#	1.0±0*,#	1.0±0*,#	1.1±0.1*,#
	100mg/body 塗布	1.1±0.1	1.0±0*,#	1.0±0*,#	1.0±0*,#	1.0±0*,#
DF-Na	0.76mg/body 経口投与	1.2±0.1	1.0±0*	1.1±0.1*	1.2±0.1*	0.9±0.1*
	1.53mg/body 経口投与	1.2±0.1	1.0±0*	1.0±0*	1.0±0*	0.9±0.1*

*：p<0.05 vs Control、#：p<0.05 vs TP318 基剤

②紫外線紅斑スコア－時間曲線下面積の比較

被験物質	塗布量又は経口投与量	紫外線紅斑スコア－時間曲線下面積
TP318	50mg/body 塗布	4.85±0.21
	100mg/body 塗布	4.60±0.10
DF-Na	0.76mg/body 経口投与	4.95±0.24
	1.53mg/body 経口投与	4.65±0.15

③紫外線紅斑スコア－時間曲線下面積の生物学的同等性の比較

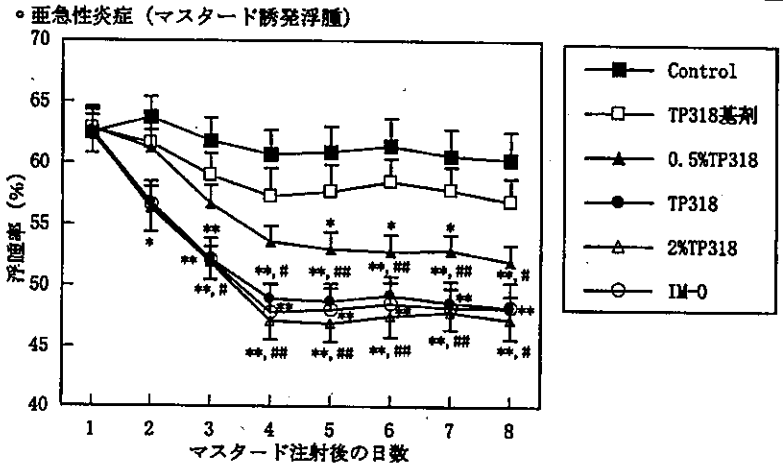
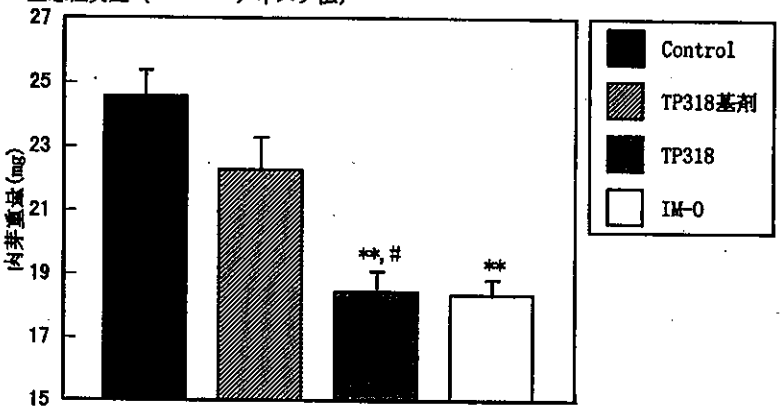
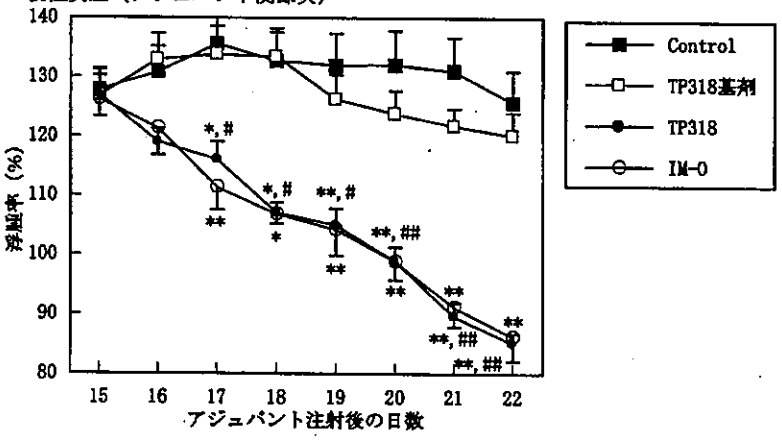
1)TP318 50mg／body 塗布 vs DF-Na 0.76mg／body 経口投与

パラメータ	算出値	判定
検出力 1-β（α=0.1、ν=18）	0.91	生物学的に同等
最小検出差（α=0.1、1-β=0.8）	16.74%	
平均値の差	-2.02%	
90%信頼区間	-9.21%～13.25%	

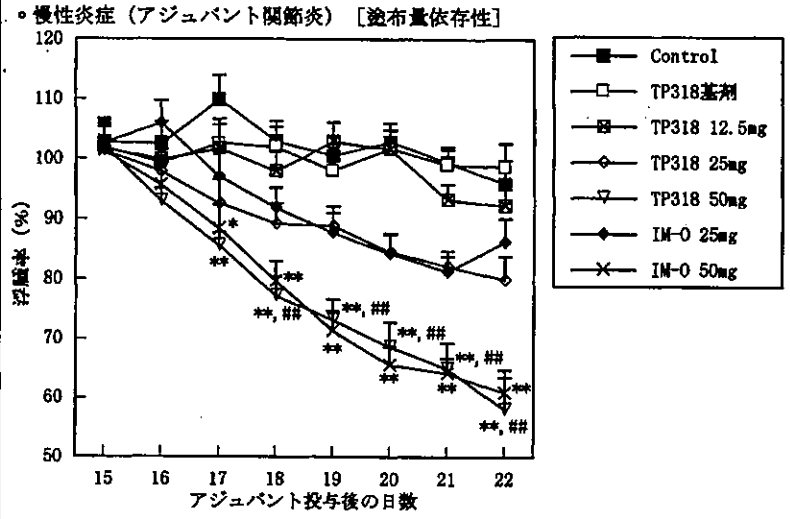
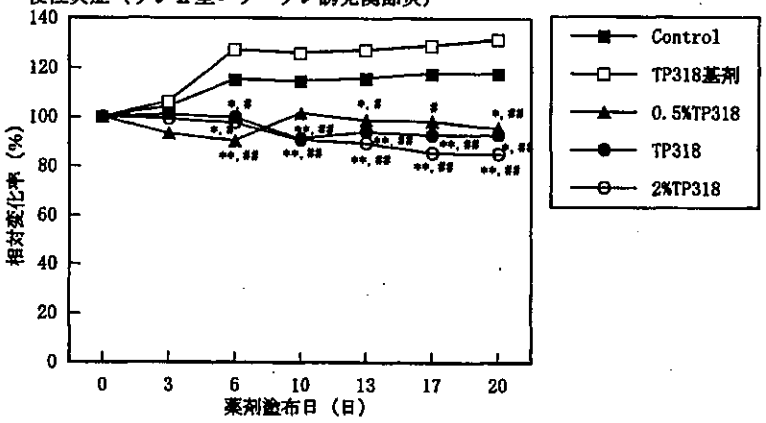
2)TP318 100mg／body 塗布 vs DF-Na 1.53mg／body 経口投与

パラメータ	算出値	判定
検出力 1-β（α=0.1、ν=18）	>0.99	生物学的に同等
最小検出差（α=0.1、1-β=0.8）	10.02%	
平均値の差	-1.08%	
90%信頼区間	-5.65%～7.80%	

表ホ-1（続き）

試験項目 (投与経路)	動物種	試験成績
抗炎症作用 (局所適用)	ラット	◦亜急性炎症（マスタード誘発浮腫）  *,** : p<0.05, p<0.01 vs Control #,## : p<0.05, p<0.01 vs TP318 基剤
	ラット	◦亜急性炎症（ペーパーディスク法）  ** : p<0.01 vs Control # : p<0.05 vs TP318 基剤
	ラット	◦慢性炎症（アジュバント関節炎）  *,** : p<0.05, p<0.01 vs Control #,## : p<0.05, p<0.01 vs TP318 基剤

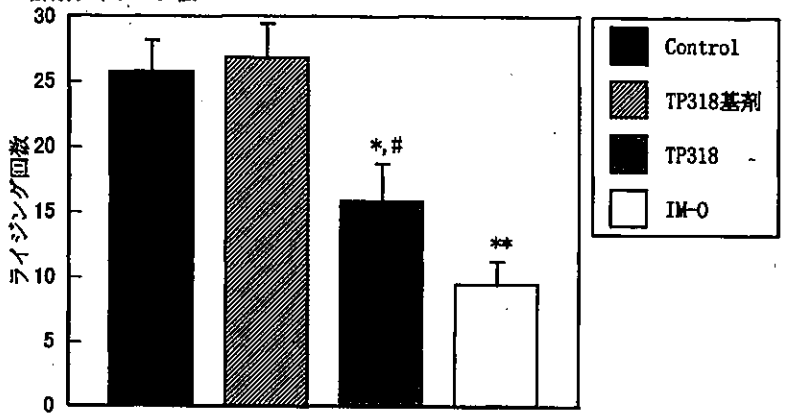
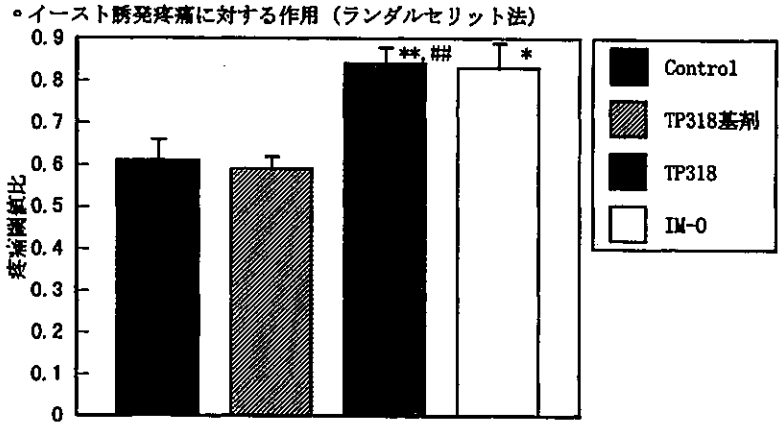
表ホ-1（続き）

試験項目 (投与経路)	動物種	試験成績
抗炎症作用 (局所適用)	ラット	◦慢性炎症（アジュバント関節炎）［塗布量依存性］  *,** : p<0.05, p<0.01 vs Control、## : p<0.01 vs TP318 基剤
	サル	◦慢性炎症（ウシII型コラーゲン誘発関節炎）  *,** : p<0.05, p<0.01 vs Control、#,## : p<0.05, p<0.01 vs TP318 基剤 ◦薬剤塗布後の相対変化率から算出した曲線下面積

	Control 群	TP318 基剤群	0.5%TP318 群	TP318 群	2%TP318 群
AUC	2255.695 ±169.981	2439.080 ±638.093	1929.430 ±162.732**,##	1917.250 ±153.423**,##	1849.385 ±248.619**,##

** : p<0.01 vs Control、## : p<0.01 vs TP318 基剤

表ホ-1（続き）

試験項目 (投与経路)	動物種	試験成績
鎮痛作用 (局所適用)	マウス	◦酢酸ライジング法  *,** : p<0.05, p<0.01 vs Control # : p<0.05 vs TP318 基剤
	ラット	◦イースト誘発疼痛に対する作用（ランダルセリット法）  *,** : p<0.05, p<0.01 vs Control ## : p<0.01 vs TP318 基剤

1．抗炎症作用

(1)ラットのカラゲニン誘発足蹠浮腫に対する作用

0.5%TP318 群は対照群に対して、TP318 群及び 2%TP318 群は対照群及び TP318 基剤群に対して有意な抑制作用を示した。また、TP318 群と 2%TP318 群の間には統計学的な有意差はなく、同程度の抑制作用を示した。更に、TP318 群及び 2%TP318 群は IM-O 群との間にも統計学的な有意差はなく、同程度の抑制作用を示した。

(2)ラットのカラゲニン誘発足蹠浮腫（炎症足）における PGE_2 産生に対する作用

0.5%TP318 群は対照群及び TP318 基剤群に対して有意な抑制作用を示さなかったが、TP318 群及び 2%TP318 群は対照群及び TP318 基剤群に対して有意な抑制作用を示した。また、TP318 群と 2%TP318 群の間には統計学的な有意差はなく、同程度の抑制作用を示した。更に、TP318 群及び 2%TP318 群は IM-O 群との間にも統計学的な有意差はなく、同程度の抑制作用を示した。

(3)ラットのカラゲニン誘発足蹠浮腫に対する作用（持続作用）

TP318群は対照群及びTP318基剤群に対してカラゲニン注射3、5、7時間後のいずれにおいても有意な抑制作用を示した。また、IM-O群は対照群に対してカラゲニン注射3、5時間後において有意な抑制作用を示したが、7時間後においては統計学的な有意差は認めなかった。よって、TP318群はIM-O群より作用持続時間の長い傾向がみられた。

(4)ラットのカラゲニン誘発足蹠浮腫に対する作用（他剤比較）

TP318群は対照群及びTP318基剤群に対してカラゲニン注射3、5、7時間後のいずれにおいても有意な抑制作用を示した。また、PX-O群、KP-O群、FB-O群はカラゲニン注射3及び5時間後には有意な抑制作用を示したが、7時間後には効果が消失あるいは減弱した。7時間後の浮腫率で比較すると、TP318群は他の非ステロイド性抗炎症薬含有軟膏に比べ、有意に低値を示した。よって、TP318群は他剤（PX-O、KP-O、FB-O）群に比べ作用持続に優れた抗浮腫作用を示した。

(5)モルモットの紫外線紅斑に対する作用

TP318群は対照群及びTP318基剤群に対して紫外線照射2、5、7時間後のいずれにおいても有意な抑制作用を示した。また、IM-O群は対照群に対して紫外線照射2、5時間後において有意な抑制作用を示したが、7時間後においては統計学的な有意差は認めなかった。よって、TP318群はIM-O群より作用持続時間の長い傾向がみられた。

(6)モルモットの紫外線紅斑に対する作用（生物学的同等性試験）

TP318の50mg／body(DF-Naとして0.51mg／body相当)塗布群とDF-Naの0.76mg／body経口投与群並びにTP318の100mg／body(DF-Naとして1.02mg／body相当)塗布群とDF-Naの1.53mg／body経口投与群は紫外線紅斑スコアー時間曲線下面積の比較において生物学的同等性を示した。

(7)ラットのマスタード誘発足蹠浮腫に対する作用

0.5%TP318群は対照群に対して、TP318群及び2%TP318群は対照群及びTP318基剤群に対して有意な抑制作用を示した。また、TP318群と2%TP318群の間には統計学的な有意差はなく、同程度の抑制作用を示した。更に、TP318群及び2%TP318群はIM-O群との間にも統計学的な有意差はなく、同程度の抑制作用を示した。

(8)ラットの肉芽増殖（ペーパーディスク法）に対する作用

TP318群は対照群及びTP318基剤群に対して有意な抑制作用を示した。また、TP318群はIM-O群との間に統計学的な有意差はなく、同程度の抑制作用を示した。

(9)ラットのアジュバント関節炎に対する作用

TP318群は対照群及びTP318基剤群に対して有意な抑制作用を示した。また、TP318群はIM-O群との間に統計学的な有意差はなく、同程度の抑制作用を示した。

(10)ラットのアジュバント関節炎に対する作用（塗布量依存性）

TP318の12.5mg塗布群ではTP318基剤群と差を認めなかったが、25mg塗布群では抑制傾向を、50mg塗布群では有意な浮腫抑制作用を示し、塗布量依存的な浮腫抑制作用が観察された。また、IM-O群も同様の作用様式を示した。

(11)サルのウシⅡ型コラーゲン関節炎に対する作用

0.5%TP318群は投与6日後に対照群及びTP318基剤群と比較して有意な関節楕円面積の増加抑制がみられたが、投与10日後には有意差がみられなかった。投与13日後に再び対照群及びTP318基剤群と比較して有意な関節楕円面積の増加抑制がみられたが、投与17日後にはTP318基剤群と比較して有意な関節楕円面積の増加抑制がみられた。また、投与20日後には再び対照群及びTP318基剤群と比較して有意な関節楕円面積の増加抑制がみられた。TP318群及び2%TP318群は投与6日後より20日後まで、対照群及びTP318基剤群に比較して有意な抑制効果を示した。更に、腫大した関節の曲線下面積をみると、対照群と比較して0.5%TP318群、TP318群、2%TP318群の順に用量に依存して有意な抑制がみられた（回帰係数のp値は p=0.0004）。0.5%TP318群、TP318群、2%TP318群は対照群及びTP318基剤群に比較して有意な抑制効果を示したが、継続した効果発現までの日数及び経時的な抑制効果で比較すると、0.5%TP318群はTP318群及び2%TP318群に比べ弱く、TP318群と2%TP318群は同程度の抑制効果と考えられた。

2．鎮痛作用

(1)マウスの酢酸ライジングに対する作用

TP318群は対照群及びTP318基剤群に対して有意な抑制作用を示した。また、TP318群はIM-O群との間に統計学的な有意差はなく、同程度の抑制作用を示した。

(2)ラットのイースト誘発疼痛に対する作用（ランダルセリット法）

TP318群は対照群及びTP318基剤群に対して有意な抑制作用を示した。また、TP318群はIM-O群との間に統計学的な有意差はなく、同程度の抑制作用を示した。

以上の成績から、ラットの急性・亜急性炎症モデル及びサルの慢性炎症モデルにおいて0.5%TP318、TP318及び2%TP318の局所適用は大略濃度依存的な抗炎症作用並びにラットの炎症足中のPGE_2量の減少を示し、至適濃度として1%のTP318が考えられた。モルモットの紫外線紅斑モデルにおいてTP318の局所適用と1.5倍量のDF-Naの全身投与による抗炎症作用は生物学的同等性を示した。TP318の局所適用はラット及びモルモットの急性、ラットの亜急性並びに慢性炎症モデル及びサルの慢性炎症モデル、また、マウス及びラットの疼痛モデルにおいて、TP318基剤に比べ有意な抑制作用を示した。更に、TP318は比較薬のIM-Oと同程度の抗炎症作用並びに鎮痛作用を示した。一方、ラットのカラゲニン誘発足蹠浮腫試験においてTP318はPX-O、KP-O及びFB-Oに比較して長い作用持続時間を示した。また、ラットのカラゲニン誘発足蹠浮腫並びにモルモット紫外線紅斑の試験からTP318はIM-Oに比較して作用持続時間の長い傾向がみられた。

Ⅰ．製剤の薬理作用

1．抗炎症作用

1-1.急性炎症

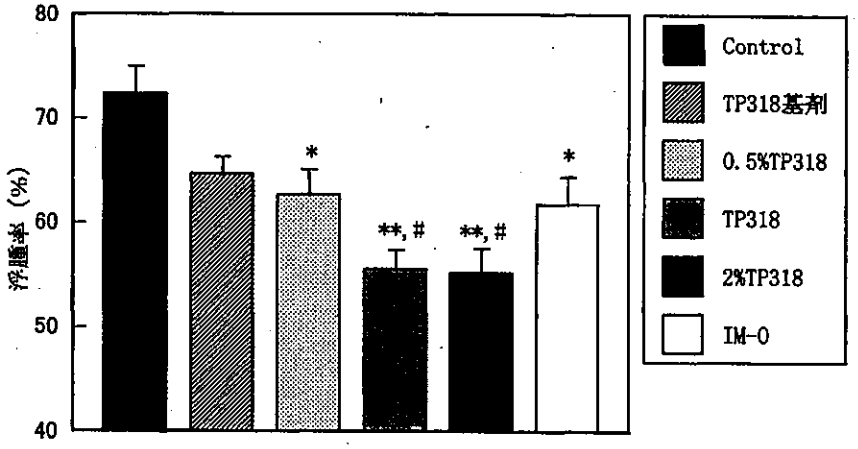
(1)ラットのカラゲニン誘発足蹠浮腫に対する作用

1)試験方法

5週齢のWistar系雄性ラットを使用した。ラットの足蹠容積はラット用足容積測定装置(Plethysmometer 7150:Ugo Basile社)を用いて測定した。被験薬(0.5%TP318、TP318、2%TP318）、TP318基剤及びIM-Oは各々100mgをラットの右後肢足蹠全体に塗布（密封塗布）し、2時間後に同様の操作を繰り返した。更に、その2時間後、右後肢足蹠皮下に0.5%カラゲニン水溶液0.1mLを注射し浮腫を誘発させた。その3時間後右後肢足蹠容積を測定し、カラゲニン注射前値の足蹠容積より浮腫率を算出した。

2)試験成績

0.5%TP318群は対照群に対して、TP318群及び2%TP318群は対照群及びTP318基剤群に対して有意な抑制作用を示した。また、TP318群と2%TP318群の間には統計学的な有意差はなく、同程度の抑制作用を示した。一方、比較薬のIM-O群は対照群に対して有意な抑制作用を示した。更に、TP318群及び2%TP318群はIM-O群との間に統計学的な有意差はなく、同程度の抑制作用を示した（図ホ-1）。



図ホ-1　0.5%TP318、TP318、2%TP318、TP318基剤及びIM-Oの局所適用によるラットのカラゲニン誘発足蹠浮腫に対する作用

*,**：p<0.05, p<0.01 vs Control、#：p<0.05 vs TP318基剤（Bonferroniの多重比較）、n=18（平均値±標準誤差）

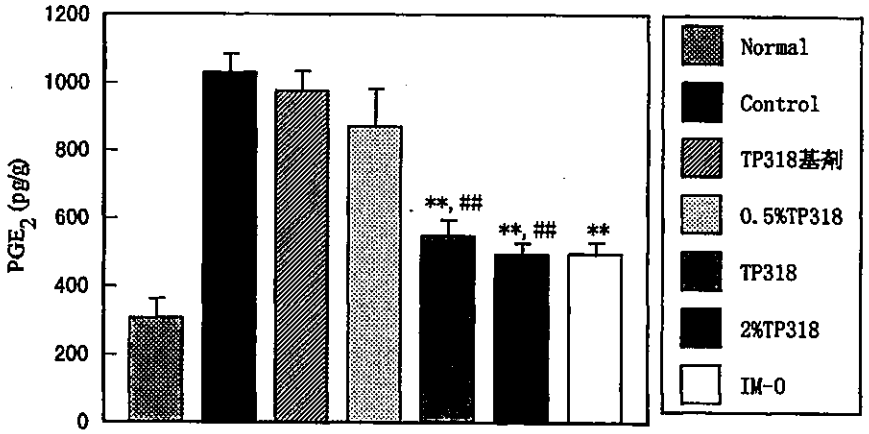
(2)ラットのカラゲニン誘発足蹠浮腫（炎症足）におけるPGE_2産生に対する作用

1)試験方法

5週齢のWistar系雄性ラットを使用した。被験薬(0.5%TP318、TP318、2%TP318)、TP318基剤及びIM-Oは各々100mgをラットの右後肢足蹠全体に塗布（密封塗布）し、2時間後に同様の操作を繰り返した。更に、その2時間後、右後肢足蹠皮下に0.5%カラゲニン水溶液0.1mLを注射し浮腫を誘発させた。その3時間後ラットはエーテル麻酔下に腹大動脈より放血致死させ、その後右後肢を採取した。PGE_2濃度はHPLC-EIA法にて測定した。

2)試験成績

0.5%TP318群は対照群及びTP318基剤群に対して有意な抑制作用を示さなかったが、TP318群及び2%TP318群は対照群及びTP318基剤群に対して有意な抑制作用を示した。また、TP318群と2%TP318群の間には統計学的な有意差はなく、同程度の抑制作用を示した。一方、比較薬のIM-O群は対照群に対して有意な抑制作用を示した。更に、TP318群及び2%TP318群はIM-O群との間に統計学的な有意差はなく、同程度の抑制作用を示した（図ホ-2）。



図ホ-2　0.5%TP318、TP318、2%TP318、TP318基剤及びIM-Oの局所適用によるラットのカラゲニン誘発足蹠浮腫（炎症足）におけるPGE_2産生に対する作用
**：$p<0.01$ vs Control、##：$p<0.01$ vs TP318基剤（Bonferroniの多重比較）、n=4（平均値±標準誤差）

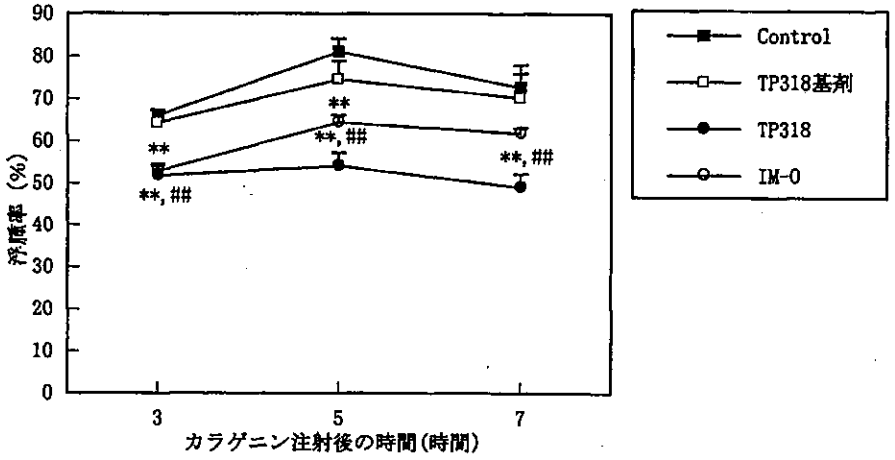
(3)ラットのカラゲニン誘発足蹠浮腫に対する作用（持続作用）

1)試験方法

5週齢のWistar系雄性ラットを使用した。ラットの足蹠容積はラット用足容積測定装置を用いて測定した。TP318、TP318基剤及びIM-Oは各々100mgをラットの右後肢足蹠全体に塗布し、2時間後に同様の操作を繰り返した。更に、その2時間後、右後肢足蹠皮下に0.5%カラゲニン水溶液0.1mLを注射し浮腫を誘発させた。その3、5、7時間後右後肢足蹠容積を測定し、カラゲニン注射前値の足蹠容積より浮腫率を算出した。

2)試験成績

TP318群は対照群及びTP318基剤群に対してカラゲニン注射3、5、7時間後のいずれにおいても有意な抑制作用を示した。また、比較薬のIM-O群は対照群に対してカラゲニン注射3、5時間後において有意な抑制作用を示したが、7時間後においては統計学的な有意差は認めなかった。よって、TP318群はIM-O群より作用持続時間の長い傾向がみられた（図ホ-3）。



図ホ-3　TP318、TP318基剤及びIM-Oの局所適用によるラットのカラゲニン誘発足蹠浮腫に対する作用

**：p<0.01 vs Control、##：p<0.01 vs TP318基剤（Bonferroniの多重比較）、n=8（平均値±標準誤差）

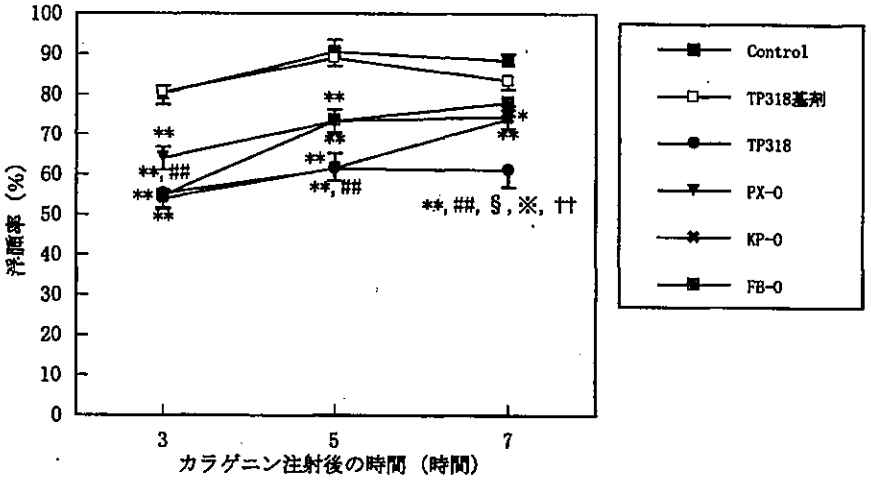
(4)ラットのカラゲニン誘発足蹠浮腫に対する作用（他剤比較）

1)試験方法

5週齢のWistar系雄性ラットを使用した。ラットの足蹠容積はラット用足容積測定装置を用いて測定した。被験薬（TP318、PX-O、KP-O、FB-O）及びTP318基剤は各々100mgをラットの右後肢足蹠全体に塗布（密封塗布）し、2時間後に同様の操作を繰り返した。更に、その2時間後、右後肢足蹠皮下に0.5%カラゲニン水溶液0.1mLを注射し浮腫を誘発させた。その3、5、7時間後右後肢足蹠容積を測定し、カラゲニン注射前値の足蹠容積より浮腫率を算出した。

2)試験成績

TP318群は対照群及びTP318基剤群に対してカラゲニン注射3、5、7時間後のいずれにおいても有意な浮腫抑制作用を示した。また、PX-O群、KP-O群、FB-O群はカラゲニン注射3及び5時間後には有意な浮腫抑制作用を示したが、7時間後には効果が消失あるいは減弱した。7時間後の浮腫率で比較すると、TP318群は他の非ステロイド性抗炎症薬含有軟膏に比べ、有意に低値を示した。よって、TP318群は他剤（PX-O、KP-O、FB-O）群に比べ作用持続に優れた抗浮腫作用を示した（図ホ-4）。



図ホ-4　TP318、TP318基剤、PX-O、KP-O及びFB-Oの局所適用によるラットのカラゲニン誘発足蹠浮腫に対する作用

*, ** : p<0.05, p<0.01 vs Control、## : p<0.01 vs TP318基剤、§ : p<0.05 vs PX-O、※ : p<0.05 vs KP-O、†† : p<0.01 vs FB-O（Bonferroniの多重比較）、n=8（平均値±標準誤差）

(5)モルモットの紫外線紅斑に対する作用

1)試験方法

6週齢のHartley系雄性モルモットを使用した。Winderら[1)]の方法に従って行った。モルモットの背部は実験前日に電気バリカン並びに電気カミソリを用いて除毛した。モルモットは3ヵ所に直径9mmの小孔をあけた黒色ゴム製の遮光板（厚さ0.7mm）で背部を覆い、東芝H-400P光化学用水銀ランプ（400W、東芝）を使用して15cmの距離にて30秒間紫外線を照射した。その直後、TP318、TP318基剤及びIM-Oは各々100mgを紫外線照射部位に塗布（開放塗布）した。効果判定は照射後2、5、7時間目の紅斑強度を下記の基準により評価し、3ヵ所の紅斑スコアの合計が1.5以下のものを抑制作用ありと判定した。

［紅斑の判定基準］

0：紅斑なし、0.5：境界不明瞭な紅斑、1：境界明瞭な紅斑

2)試験成績

TP318群は対照群及びTP318基剤群に対して紫外線照射2、5、7時間後のいずれにおいても有意な抑制作用を示した。また、比較薬のIM-O群は対照群に対して紫外線照射2、5時間後において有意な抑制作用を示したが、7時間後においては統計学的な有意差は認めなかった。よって、TP318群はIM-O群より作用持続時間の長い傾向がみられた（表ホ-2）。

表ホ-2　TP318、TP318基剤及びIM-Oの局所適用によるモルモットの紫外線紅斑に対する作用

被験物質	動物数[注1)]		
	2時間[注2)]	5時間	7時間
Control	1／10	0／10	0／10
TP318基剤	1／10	0／10	0／10
TP318	10／10**,##	6／10*,#	5／10*,#
IM-O	10／10**	8／10**	2／10

注1）スコア1.5以下の動物数／使用動物数

注2）紫外線照射後の時間

*,** : p<0.05, p<0.01 vs Control、#,## : p<0.05, p<0.01 vs TP318基剤（χ^2-test）、

n=10

1)Winder,C.V., et al : A study of pharmacological influences on ultraviolet erythema in guinea pigs. Arch.int.pharmacodyn., 116:261-292, 1958

(6)モルモットの紫外線紅斑に対する作用（生物学的同等性試験）

1)試験方法

5週齢のHartley系雄性モルモットを使用した。モルモットの背部は実験前日に電気バリカン並びに除毛クリームを用いて除毛した。モルモットの背部は黒幕で覆い、直径1cmの円形に露出した。紫外線紅斑装置（ユニコム、TK-151）を用いて、露出部位に紫外線（1650～1670W／cm²）を40秒間照射し、紅斑を惹起した。惹起直後にTP318又はTP318基剤を単回開放塗布あるいはDF-Na溶液を単回経口投与した。判定は、紫外線照射1時間ごとに5時間まで下表の判定基準に従って肉眼的に照射部位を観察した。

紫外線紅斑判定基準

スコア 0	紅斑なし
スコア 1	わずかに紅斑が認められる
スコア 2	明瞭な紅斑あり、しかし境界不鮮明
スコア 3	紅斑の赤みが強く、境界明瞭

2)試験成績

TP318の50mg／body(DF-Naとして0.51mg／body相当)と100mg／body(DF-Naとして1.02mg／body相当）塗布並びにDF-Naの0.76mg／bodyと1.53mg／body経口投与はいずれも紫外線照射2時間後から抗炎症作用がみられ、5時間後まで持続した（表ホ-3）。また、紫外線紅斑スコアー時間曲線下面積の比較において、TP318塗布群はDF-Na経口投与群と生物学的に同等性が示された（表ホ-4、5）。

表ホ-3　モルモット紫外線紅斑に対するTP318及びDF-Naの効果

被験物質	塗布量又は経口投与量	紫外線紅斑スコア				
		照射後1時間	照射後2時間	照射後3時間	照射後4時間	照射後5時間
Control	－	1.6±0.2	2.2±0.1	2.3±0.2	2.5±0.2	2.5±0.2
TP318基剤	100mg／body 塗布	1.2±0.1	2.2±0.1	2.1±0.1	2.0±0	2.1±0.1
TP318	50mg／body 塗布	1.2±0.1	1.1±0.1*,#	1.0±0*,#	1.0±0*,#	1.1±0.1*,#
	100mg／body 塗布	1.1±0.1	1.0±0*,#	1.0±0*,#	1.0±0*,#	1.0±0*,#
DF-Na	0.76mg／body 経口投与	1.2±0.1	1.0±0*	1.1±0.1*	1.2±0.1*	0.9±0.1*
	1.53mg／body 経口投与	1.2±0.1	1.0±0*	1.0±0*	1.0±0*	0.9±0.1*

*：$p<0.05$ vs Control、#：$p<0.05$ vs TP318基剤（Wilcoxonの順位和検定）、
n=10（平均値±標準誤差）

表ホ-4　紫外線紅斑スコアー時間曲線下面積の比較

被験物質	塗布量又は経口投与量	紫外線紅斑スコアー時間曲線下面積
TP318	50mg／body 塗布	4.85±0.21
	100mg／body 塗布	4.60±0.10
DF-Na	0.76mg／body 経口投与	4.95±0.24
	1.53mg／body 経口投与	4.65±0.15

n=10（平均値±標準誤差）

表ホ-5　紫外線紅斑スコアー時間曲線下面積の生物学的同等性の比較

①TP318 50mg／body 塗布 vs DF-Na 0.76mg／body 経口投与

パラメータ	算出値	判定
検出力 1-β（α=0.1、ν=18）	0.91	生物学的に同等
最小検出差（α=0.1、1-β=0.8）	16.74%	
平均値の差	-2.02%	
90%信頼区間	-9.21%～13.25%	

②TP318 100mg／body 塗布 vs DF-Na 1.53mg／body 経口投与

パラメータ	算出値	判定
検出力 1-β（α=0.1、ν=18）	>0.99	生物学的に同等
最小検出差（α=0.1、1-β=0.8）	10.02%	
平均値の差	-1.08%	
90%信頼区間	-5.65%～7.80%	

1-2. 亜急性炎症

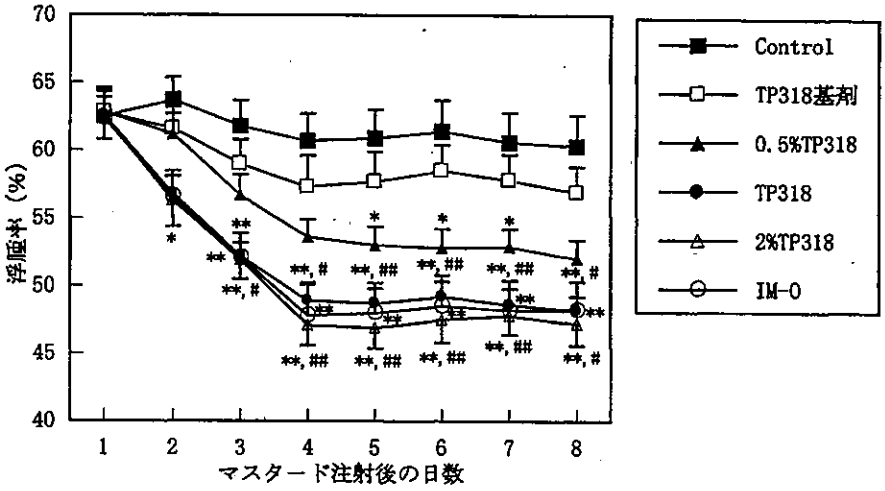
(1)ラットのマスタード誘発足蹠浮腫に対する作用

1)試験方法

5週齢のWistar系雄性ラットを使用した。ラットは右後肢足蹠皮下に10%マスタード懸濁液0.1mLを注射し浮腫を誘発させた。24時間後に浮腫を確認したラットを使用した。被験薬（0.5%TP318、TP318、2%TP318）、TP318基剤及びIM-Oは各々50mgを1日1回マスタード処置足の足蹠全体に塗布（密封塗布）した。その6時間後、残存する被験薬（0.5%TP318、TP318、2%TP318）、TP318基剤及びIM-Oは微温湯で浸した脱脂綿で拭き取った。この操作を1日1回7日間連続して繰り返した。毎朝薬剤塗布前にラット用足容積測定装置を用いて右後肢足蹠容積を測定し、マスタード注射前置の足蹠容積より浮腫率を算出した。

2)試験成績

TP318基剤群は対照群に対して抑制傾向を示した。0.5%TP318群は塗布開始5、6、7日目において対照群に対して有意な抑制作用を示した。TP318群は塗布開始3日目より、2%TP318群は塗布開始2日目より対照群に対して有意な抑制作用を示した。TP318基剤群に対しては、TP318群は塗布開始4日目より、2%TP318群は塗布開始3日目より有意な抑制作用を示した。また、TP318群と2%TP318群の間には統計学的な有意差はなく、同程度の抑制作用を示した。一方、比較薬のIM-O群は塗布開始3日目より対照群に対して有意な抑制作用を示した。更に、TP318群及び2%TP318群はIM-O群との間に統計学的な有意差はなく、同程度の抑制作用を示した（図ホ-5）。



図ホ-5　0.5%TP318、TP318、2%TP318、TP318基剤及びIM-Oの連続局所適用によるラットのマスタード誘発足蹠浮腫に対する作用

*, ** : p<0.05, p<0.01 vs Control、#, ## : p<0.05, p<0.01 vs TP318基剤（Bonferroniの多重比較）、n=15（平均値±標準誤差）

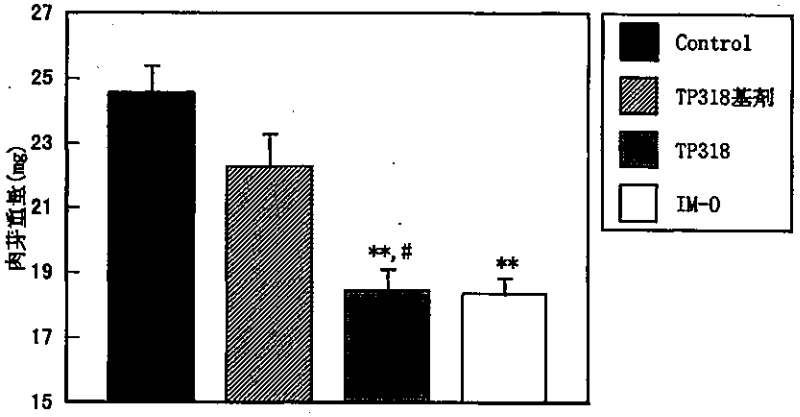
(2)ラットの肉芽増殖（ペーパーディスク法）に対する作用

1)試験方法

7週齢のWistar系雄性ラットを使用した。久木ら[2)]の方法に従って行った。ラットの背部は実験前日に電気バリカン並びに電気カミソリを用いて除毛した。ラットはエーテル麻酔下に背部正中に沿って皮膚を小さく切開し、予め秤量し滅菌（エチレンオキサイドガス滅菌）したペーパーディスクを両側背部皮下に左右1個ずつ挿入した後、傷口を縫合した。TP318、TP318基剤及びIM-Oは各々50mgをペーパーディスク挿入部上位の皮膚に塗布（開放塗布）した。対照群は塗布操作のみを同様に行った。この1日1回の塗布を7日間行った。最終塗布の翌日にラットをエーテル麻酔下に屠殺し、ペーパーディスクを取り巻いて増殖した肉芽組織を注意深く剥離しペーパーディスクごと摘出した。肉芽は37℃で42時間乾燥後、その重量を秤量し、対照群と比較した。

2)試験成績

TP318群は対照群及びTP318基剤群に対して有意な抑制作用を示した。また、比較薬のIM-O群は対照群に対して有意な抑制作用を示した。更に、TP318群はIM-O群との間に統計学的な有意差はなく、同程度の抑制作用を示した（図ホ-6）。



図ホ-6　TP318、TP318基剤及びIM-Oの連続局所適用によるラットの肉芽増殖（ペーパーディスク法）に対する作用

**：p<0.01 vs Control、#：p<0.05 vs TP318基剤（Bonferroniの多重比較）、n=20（平均値±標準誤差）

2)久木浩平，他：Dexamethasone 17-valerate (DV-17)軟膏の抗炎症作用．日薬理誌，77: 73-85, 1981

1-3. 慢性炎症

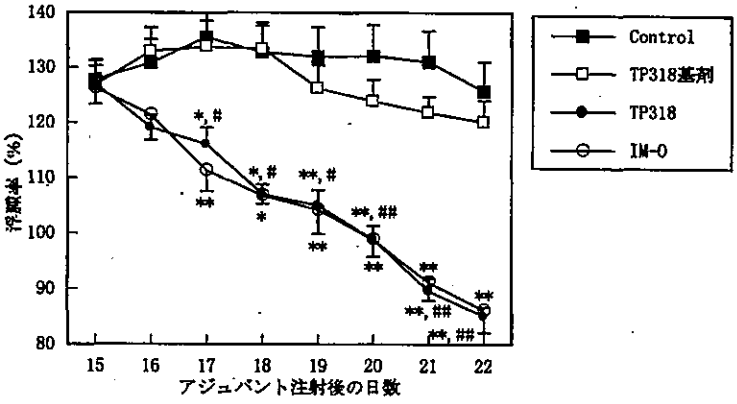
(1)ラットのアジュバント関節炎に対する作用

1)試験方法

9週齢のLewis系雄性ラットを使用した。久木ら[3]の方法に従って行った。ラットの左後肢足蹠皮内にFreund's Incomplete Adjuvantに懸濁したMycobacterium butyricum 0.3mg／0.05mL／animalを注射し、注射後15日目に二次炎症の発現(左右前肢・後肢、両耳、鼻、尾など）を確認したラットを1群7匹用いた。TP318、TP318基剤及びIM-Oは各々50mgを1日1回アジュバント処置足の足蹠全体に塗布（密封塗布）した。その6時間後残存するTP318、TP318基剤及びIM-Oは微温湯で浸した脱脂綿で拭き取った。この操作を7日間繰り返した。ラットの左後肢の足蹠容積はアジュバント注射前並びにTP318、TP318基剤及びIM-Oの塗布期間中はこれらの塗布前にラット用足容積測定装置を用いて測定し、アジュバント注射前値より浮腫率を算出した。

2)試験成績

TP318群は塗布開始3日目より対照群及びTP318基剤群に対して有意な抑制作用を示した。また、比較薬のIM-O群は塗布開始3日目より対照群に対して有意な抑制作用を示した。更に、TP318群は塗布開始後観察期間中いずれの時点においてもIM-O群との間に統計学的な有意差はなく、同程度の抑制作用を示した（図ホ-7）。



図ホ-7　TP318、TP318基剤及びIM-Oの連続局所適用によるラットのアジュバント関節炎に対する作用

*,**：p<0.05, p<0.01 vs Control、#,##：p<0.05, p<0.01 vs TP318基剤（Bonferroniの多重比較）、n=7（平均値±標準誤差）

3)久木浩平，他：非ステロイド抗炎症薬の局所適用についての研究　ー基礎的検討ならびに局所適用剤としての有用性についてー．日薬理誌，79:461-485, 1982

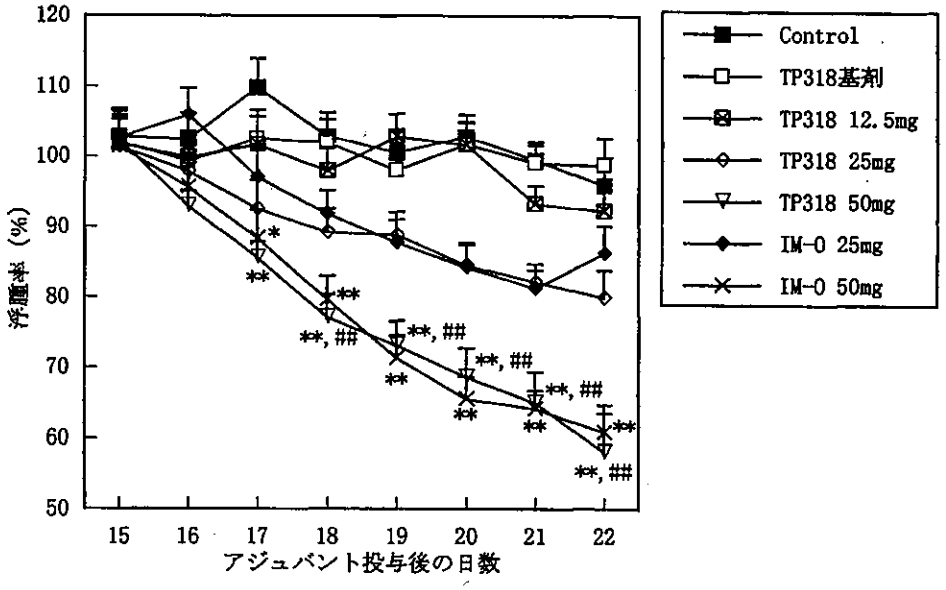
(2)ラットのアジュバント関節炎に対する作用（塗布量依存性）

1)試験方法

9 週齢の Lewis 系雄性ラットを使用した。久木ら[3]の方法に従って行った。ラットの左後肢足蹠皮内に Freund's Incomplete Adjuvant に懸濁した Mycobacterium butyricum 0.3mg／0.05mL／animal を注射し、注射後 15 日目に二次炎症の発現（左右前肢・後肢、両耳、鼻、尾など）を確認したラットを 1 群 8 匹用いた。TP318 は 12.5、25 及び 50mg を、TP318 基剤は 50mg を、IM-O は 25 及び 50mg を 1 日 1 回アジュバント処置足の足蹠全体に塗布（密封塗布）した。その 6 時間後残存する TP318、TP318 基剤及び IM-O は微温湯で浸した脱脂綿で拭き取った。この操作を 7 日間繰り返した。ラットの左後肢の足蹠容積はアジュバント注射前並びに TP318、TP318 基剤及び IM-O の塗布期間中はこれらの塗布前にラット用足容積測定装置を用いて測定し、アジュバント注射前値より浮腫率を算出した。

2)試験成績

TP318 の 12.5mg 塗布群では TP318 基剤群と差を認めなかったが、25mg 塗布群では抑制傾向を、50mg 塗布群では有意な浮腫抑制作用を示し、塗布量依存的な浮腫抑制作用が観察された。また、IM-O 群も同様の作用様式を示した（図ホ-8）。



図ホ-8　ラットのアジュバント関節炎に対する TP318 の異なる塗布量による浮腫抑制作用

*, ** : p<0.05, p<0.01 vs Control、## : p<0.01 vs TP318 基剤（Bonferroni の多重比較）、n=8（平均値±標準誤差）

(3)サルのウシⅡ型コラーゲン誘発関節炎に対する作用

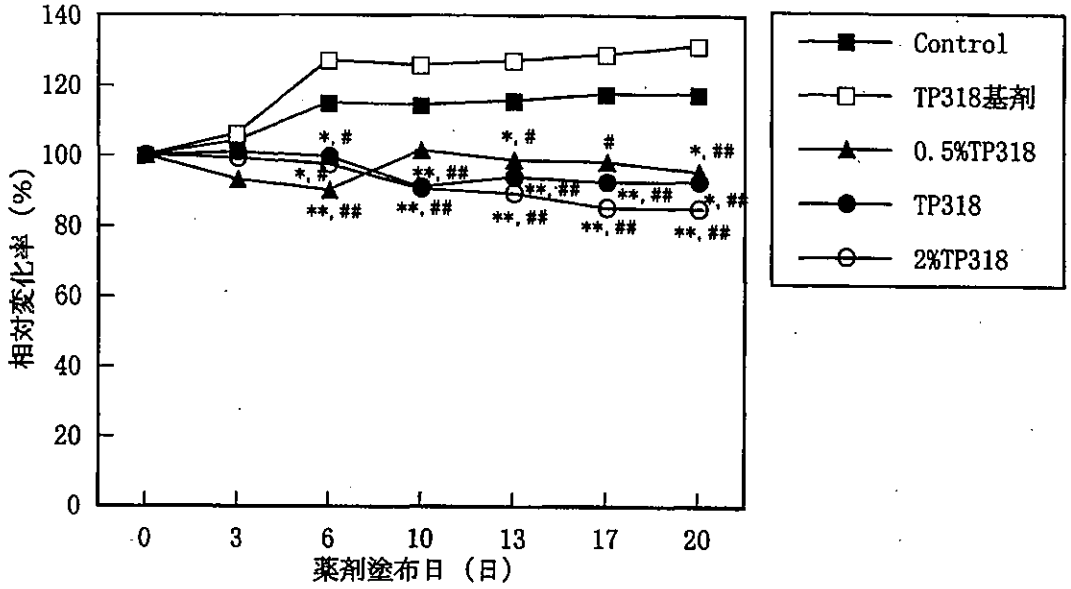
1)試験方法

6～9 才のカニクイザルを使用した。サルの背部皮内に Freund's Complete Adjuvant に懸濁したウシⅡ型コラーゲン 8mg／2mL／head を注射した（1 回目感作）。1 回目感作の 3 及び 5 週間後に同様の処置を施した。1 回目感作の 8 及び 9 週間後に、指関節の腫大を確認したサルの右側前肢あるいは後肢の第 2～5 指のうち 2 本の指骨近位関節に、TP318 基剤、0.5%TP318、TP318 及び 2%TP318 を 0.5g／head／回、1 日 2 回、3 週間連続して経皮塗布した。塗布は保定器内にサルを固定して行い、そのまま保定器内に 2 時間保持した。投与終了後はアルコール綿で塗布部位の被験物質を拭き取った。なお、対照群は保定器内に 2 時間保持した。指骨近位関節部位の腫大はノギスを用いて短軸及び長軸を測定し、楕円面積を算出した。測定は被験物質塗布前、塗布 3、6、10、13、17 及び 20 日後に行った。

2)試験成績

0.5%TP318 群は投与 6 日後に対照群及び TP318 基剤群と比較して有意な関節楕円面積の増加抑制がみられたが、投与 10 日後には有意差がみられなかった。投与 13 日後に再び対照群及び TP318 基剤群と比較して有意な関節楕円面積の増加抑制がみられたが、投与 17 日後には TP318 基剤群と比較して有意な関節楕円面積の増加抑制がみられた。また、投与 20 日後には再び対照群及び TP318 基剤群と比較して有意な関節楕円面積の増加抑制がみられた。TP318 群及び 2%TP318 群は投与 6 日後より 20 日後まで、対照群及び TP318 基剤群に比較して有意な抑制効果を示した。よって、0.5%TP318 群は効果発現が不安定であった（図ホ-9）。

更に、腫大した関節の曲線下面積をみると、対照群と比較して 0.5%TP318 群、TP318 群、2%TP318 群の順に用量に依存して有意な抑制がみられた（弊社で確認の解析をしたときの用量の回帰係数の p 値は p=0.0004）。0.5%TP318 群、TP318 群、2%TP318 群は対照群及び TP318 基剤群に比較して有意な抑制効果を示したが、継続した効果発現までの日数及び経時的な抑制効果で比較すると、0.5%TP318 群は TP318 群及び 2%TP318 群に比べ弱く、TP318 群と 2%TP318 群は同程度の抑制効果と考えられた（表ホ-6）。



図ホ-9　ウシⅡ型コラーゲン誘発関節炎に対する 0.5%TP318、TP318 及び 2%TP318 の作用

*, ** : p<0.05, p<0.01 vs Control、#, ## : p<0.05, p<0.01 vs TP318 基剤（Dunnett の多重比較）、

n=5（平均値）

表ホ-6　薬剤塗布後の相対変化率から算出した曲線下面積

	Control 群	TP318 基剤群	0.5%TP318 群	TP318 群	2%TP318 群
AUC	2255.695 ±169.981	2439.080 ±638.093	1929.430 ±162.732**,##	1917.250 ±153.423**,##	1849.385 ±248.619**,##

** : p<0.01 vs Control、## : p<0.01 vs TP318 基剤（Dunnett の多重比較）、

n=5（平均値±標準偏差）

2．鎮痛作用

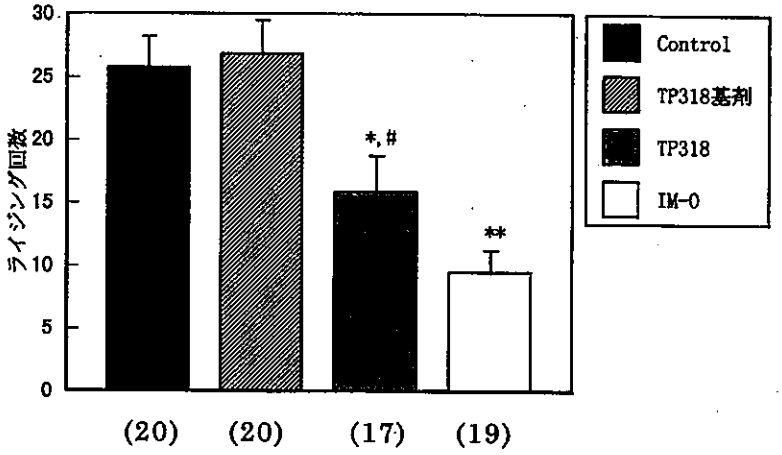
2-1. マウスの酢酸ライジングに対する作用

(1)試験方法

4週齢のICR系雄性マウスを使用した。石河ら[4]の方法に従って行った。マウスは実験前日に腹部を安全カミソリで除毛し、TP318、TP318基剤及びIM-Oは各々100mgを腹部皮膚に塗布（密封塗布）した。対照群は塗布操作のみを同様に行った。なお、マウスには薬物塗布部位を舐めるのを防止するためサージカルテープを用いてガーゼを貼付した。ガーゼは薬物塗布3時間後に取り除き、その5分後に0.7%酢酸を0.1mL／10g体重の割合で腹腔内投与した。ライジングの回数は酢酸投与5分後から20分後までの15分間測定した。

(2)試験成績

TP318群は対照群及びTP318基剤群に対して有意な抑制作用を示した。また、比較薬のIM-O群は対照群に対して有意な抑制作用を示した。更に、TP318群はIM-O群との間に統計学的な有意差はなく、同程度の抑制作用を示した（図ホ-10）。



図ホ-10　TP318、TP318基剤及びIM-Oの局所適用によるマウスの酢酸ライジングに対する作用
*,**: p<0.05, p<0.01 vs Control、#: p<0.05 vs TP318基剤（Bonferroniの多重比較）、
( ):使用動物数　（平均値±標準誤差）

4)石河醇一，他：Piroxicam軟膏の抗炎症および鎮痛作用．薬理と治療，13(2): 717-725, 1985

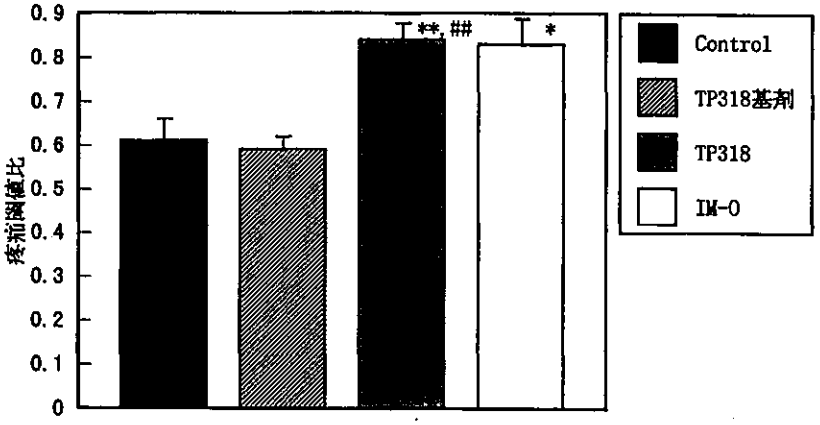
2-2. ラットのイースト誘発疼痛に対する作用（ランダルセリット法）

(1)試験方法

5週齢のWistar系雄性ラットを使用した。石河ら[4]の方法に従って行った。ラット右後肢足蹠の疼痛閾値を圧刺激装置（Ugo Basile社）を用いて予め測定し、80～140gの疼痛閾値を示す動物を使用した。TP318、TP318基剤及びIM-Oは各々100mgを右後肢足蹠全体に塗布（密封塗布）した。その2時間後、イースト0.1mL（生理食塩液懸濁液）を右後肢足蹠皮下に投与し、続いて先と同様にTP318、TP318基剤及びIM-Oを塗布した。イースト投与2時間後に右後肢足蹠の疼痛閾値を測定し、イースト投与前の疼痛閾値との比を算出した。なお、もがき反応あるいは足を引っ込める反応を疼痛反応とみなし、これら疼痛反応を惹起するのに必要な圧をg単位で測定した。

(2)試験成績

TP318群は対照群及びTP318基剤群に対して有意な抑制作用を示した。また、比較薬のIM-O群は対照群に対して有意な抑制作用を示した。更に、TP318群はIM-O群との間に統計学的な有意差はなく、同程度の抑制作用を示した（図ホ-11）。



図ホ-11　TP318、TP318基剤及びIM-Oの局所適用によるラットのイースト誘発疼痛に対する作用
*, ** : p<0.05, p<0.01 vs Control、## : p<0.01 vs TP318基剤（Bonferroniの多重比較）、
n=14（平均値±標準誤差）

へ．吸収、分布、代謝、排泄

総　括

表へ-1　吸収、分布、代謝、排泄に関する試験一覧表

試験項目		動物種又はヒト	被験薬物	投与経路	投与量
吸収	血中濃度				
	単回投与	モルモット	DF-Na Gel	SA（正常皮膚）	1g／匹
		ラット	^{14}C-DF-Na	静脈内投与	2.5mg／kg
				経口投与	2.5mg／kg
		ラット	^{14}C-TP318	SA（正常皮膚）	250mg／kg
				SA（損傷皮膚）	250mg／kg
				ODT（正常皮膚）	250mg／kg
				SA（正常皮膚）*	250mg／kg
		モルモット	^{14}C-TP318	SA（正常皮膚）	250mg／kg
				SA（損傷皮膚）	250mg／kg
				ODT（正常皮膚）	250mg／kg
		ヒト	TP318	ODT	7.5g
		ヒト	TP318	SA	2.5g
		ヒト	TP318	SA	5、7.5g
		ヒト（高齢者）	TP318	SA	7.5g
		ヒト	DF-Na 錠	経口投与	1錠
	反復投与	ラット	^{14}C-TP318	SA（正常皮膚）	250mg／kg／day
		ヒト	TP318	ODT	7.5g／day
		ヒト	TP318	SA	7.5g／day
					2.5g×3／day
		ヒト（変形性関節症）	TP318	SA	5g（3分割）／day
分布	臓器・組織内濃度				
	単回投与	ラット	^{14}C-TP318	SA（正常皮膚）	250mg／kg
		モルモット	^{14}C-TP318	SA（正常皮膚）	250mg／kg
	反復投与	ラット	^{14}C-TP318	SA（正常皮膚）	250mg／kg／day
	局所投与				
	膝関節投与	ウサギ	^{14}C-TP318	ODT（正常皮膚）	250mg／kg

SA：単純適用法（非密封包帯法）、ODT：密封包帯法

*：雌性ラット、他の試験は全て雄性動物

表へ-1　（続き）

試験項目		動物種又はヒト	被験薬物	投与経路	投与量
分布	炎症足投与	ラット	^{14}C-TP318	SA（後肢足蹠）	50mg／body
				ODT（後肢足蹠）	50mg／body
		ラット	^{14}C-DF-Na	経口投与	2.5mg／kg
	全身オートラジオグラフィー				
	単回投与	ラット	^{14}C-TP318	SA（正常皮膚）	250mg／kg
	反復投与	ラット	^{14}C-TP318	SA（正常皮膚）	250mg／kg／day
代謝	血液中代謝物				
	単回投与	ラット	^{14}C-TP318	SA（正常皮膚）	250mg／kg
	反復投与	ラット	^{14}C-TP318	SA（正常皮膚）	250mg／kg／day
	尿中代謝物				
	単回投与	ラット	^{14}C-TP318	SA（正常皮膚）	250mg／kg
	反復投与	ラット	^{14}C-TP318	SA（正常皮膚）	250mg／kg／day
	皮膚中代謝物				
	単回投与	ラット	^{14}C-TP318	SA（正常皮膚）	250mg／kg
	反復投与	ラット	^{14}C-TP318	SA（正常皮膚）	250mg／kg／day
排泄	尿・糞中排泄				
	単回投与	ラット	^{14}C-DF-Na	静脈内投与	2.5mg／kg
				経口投与	2.5mg／kg
		ラット	^{14}C-TP318	SA（正常皮膚）	250mg／kg
				SA（損傷皮膚）	250mg／kg
				ODT（正常皮膚）	250mg／kg
		モルモット	^{14}C-TP318	SA（正常皮膚）	250mg／kg
				SA（損傷皮膚）	250mg／kg
				ODT（正常皮膚）	250mg／kg
		ヒト	TP318	ODT	7.5g
		ヒト	TP318	SA	2.5g
		ヒト	TP318	SA	5、7.5g
		ヒト（高齢者）	TP318	SA	7.5g
		ヒト	DF-Na 錠	経口投与	1錠

表へ-1　（続き）

試験項目		動物種又はヒト	被験薬物	投与経路	投与量
排泄	反復投与	ラット	^{14}C-TP318	SA（正常皮膚）	250mg／kg／day
		ヒト	TP318	ODT	7.5g／day
		ヒト	TP318	SA	7.5g／day 2.5g×3／day
		ヒト（変形性関節症）	TP318	SA	5g（3分割）／day

Ⅰ．動物における成績

1．吸収

雄性ラット（正常皮膚）に ^{14}C-TP318を単純適用法（SA）で単回経皮投与（250mg／kg）したときの血液中総放射能濃度は低水準で推移し、120時間には検出限界以下となった。損傷皮膚は正常皮膚に比べ、最高血液中総放射能濃度（Cmax）で約40倍、血液中総放射能濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）で約4倍有意に高値を示した。雄性ラット（正常皮膚）の密封包帯法（ODT）では、SAに比べCmaxは約11倍、$AUC_{0-\infty}$は約3倍有意に高値を示した。

雄性モルモット（正常皮膚）に ^{14}C-TP318をSAで単回経皮投与（250mg／kg）したとき、ラットと類似した推移を示したが、血液中総放射能濃度は低値であった。モルモットの損傷皮膚のSA並びに正常皮膚のODTは正常皮膚のSAより、それぞれCmaxは48倍、3倍、$AUC_{0-\infty}$は20倍、5倍有意に高値を示した。

雄性ラット（正常皮膚）に ^{14}C-TP318をSAで1日1回、24時間間隔で10日間反復経皮投与（250mg／kg／day）したとき、血液中総放射能濃度の定常状態は1～2回で達するものと考えられた。また、最終投与後の血液中総放射能濃度は単回投与時のそれと同程度の値で推移した。

2．分布

雄性ラット（正常皮膚）に ^{14}C-TP318をSAで単回経皮投与（250mg／kg）したとき、肝臓、腎臓、小腸関連部分及び塗布部皮膚で血漿より高い分布性を示した。塗布部直下の筋肉は非塗布部筋肉より高い放射能がみられ、経皮吸収された薬物が筋肉に直接移行することが判明した。

^{14}C-DF-Naを単回経口投与（2.5mg／kg）したときの組織内総放射能濃度はSAより、塗布部皮膚を除いていずれの組織でも高濃度であった。

雄性モルモット（正常皮膚）に ^{14}C-TP318をSAで単回経皮投与（250mg／kg）したとき、投与後120時間の塗布部皮膚は2時間値（最高値）の約50%まで減少したが、その他の組織は10%前後の減少であった。一方、組織内総放射能濃度に対する血漿中総放射能濃度の比（T／P比）は、塗布部直下の筋肉で1.56～7.76で推移した。

また、単回、5及び10日間反復経皮投与後24時間の各組織内総放射能濃度はいず

れも同程度で、投与回数による増加はみられなかった。

雄性ウサギ膝関節部に ^{14}C-TP318 を ODT で単回経皮投与（250mg／kg）したところ、膝蓋下靭帯においては塗布部の方が非塗布部に比べ 1 時間値では高値を示したものの、4 時間値は同程度になった。膝関節液及び膝蓋下脂肪は塗布部と非塗布部は同様の推移を示した。塗布部の組織は皮膚を除いていずれも血漿中総放射能濃度より低値で推移した。

カラゲニン炎症ラットに ^{14}C-TP318 50mg を経皮投与したときの塗布部位炎症部の T／P 比は、SA 投与時の方が ODT 投与時より高値を示した。

雄性ラット（正常皮膚）に ^{14}C-TP318 を SA で単回経皮投与（250mg／kg）したときの全身オートラジオグラムでは、小腸内容物、肝臓及び腎臓にのみ放射能が検出された。また、1 日 1 回、10 日間反復経皮投与（250mg／kg／day）したときの全身オートラジオグラムでは、単回投与時のそれと類似した結果であった。

3．代謝

雄性ラット（正常皮膚）に ^{14}C-TP318 を SA で単回経皮投与（250mg／kg）したとき、投与後 1 時間の血漿中には遊離型 DF が最も多く、また、投与後 24 時間では抱合型の 5-OH DF が最も多かった。1 日 1 回、10 日間反復経皮投与（250mg／kg／day）したとき、最終投与後 1 及び 24 時間の血漿中の代謝物の存在比は単回投与時とほぼ同じであった。

一方、単回経皮投与時の投与後 48 時間までの尿中主代謝物は抱合型 4'-OH DF であり、これは反復経皮投与時の最終投与後 48 時間までの尿中と同じであった。

また、単回投与及び反復投与時の塗布部皮膚では、大部分が遊離型 DF として存在していた。

4．排泄

雄性ラット（正常並びに損傷皮膚）に ^{14}C-TP318 を SA で単回経皮投与（250mg／kg）したとき、投与後 168 時間までの尿及び糞中累積排泄率は、正常皮膚の場合それぞれ投与量の 19.8%及び 23.2%、損傷皮膚の場合は 28.1%、29.8%であり、正常皮膚に ODT で投与した場合は 28.4%、33.9%であった。

雄性モルモット（正常並びに損傷皮膚）に ^{14}C-TP318 を SA で単回経皮投与（250mg／kg）したとき、投与後 168 時間までの尿及び糞中累積排泄率は、正常皮膚の場合それぞれ投与量の 23.6%、2.1%、損傷皮膚で 48.8%、5.5%であり、正常皮膚に ODT で投与した場合、25.9%、2.4%であった。

雄性ラット（正常皮膚）に ^{14}C-TP318 を SA で 1 日 1 回、10 日間反復経皮投与（250mg／kg／day）したとき、尿糞中総累積排泄率は、7～8 回投与以降一定に推移し、定常状態に達した。最終投与後 168 時間までの尿及び糞中累積排泄率は、それぞれ全投与量の 4.9%及び 6.5%であった。尿と糞中への排泄率の割合は、単回経皮投与時とほぼ同様であった。

以上より、TP318 は患部局所に適用することによって DF が塗布部直下の炎症部（筋

肉）に到達し、かつ長時間維持され、薬理作用を発揮するものと考えられた。また、^{14}C-TP318を経皮投与時の胃腸管及びその他の組織内総放射能濃度は経口投与時のそれよりかなり低く、また、血液中総放射能濃度は低値であるため、経口投与より全身性の副作用も軽減できると思われ、安全性及び有用性の面でTP318は良い局所適用の非ステロイド性抗炎症薬であると考えられた。

Ⅱ．ヒトにおける成績

1．健常人における検討

健常成人男子の腰背部に同じ適用面積にてTP318を2.5、5及び7.5g経皮適用（SA）したとき、2峰性の血漿中DF濃度が得られたが3用量とも極めて低濃度で、Cmaxは同程度の値を示した。また、適用量の増大とともにTmaxの延長は認められたが、$t_{1/2}$には大きな変化はみられなかった。$AUC_{0-\infty}$では5及び7.5g適用群が2.5g適用群に比してそれぞれ約1.8及び1.5倍の値を示したが、各適用群間には有意な差は認められなかった。一方、尿中総排泄率（% of dose）は2.5、5及び7.5g適用群ではいずれも0.22%以下と低く、各適用群間に差は認められなかった。このように3用量とも極めて低い濃度推移を示していることから本剤を経皮適用した際に体循環血に移行する量が極めて少なく、更に、血漿中動態に大きな個人差がみられたこと、また、各用量間での薬物動態パラメータに差が認められないことより、少なくとも2.5gの用量で吸収がプラトーに達していたことが考えられた。

健常高齢（65歳以上）男子の腰背部にTP318を7.5g経皮適用したとき、Tmaxは非高齢者（65歳未満）に比して遅延したが、Cmaxは同程度の値を示した。$t_{1/2}$及び$AUC_{0-\infty}$にも有意差はみられなかった。尿中総排泄率は0.22%であった。

1回7.5g、1日1回、7日間反復経皮適用したとき、第2回目以降各適用後24時間値（各適用直前値）は一定の濃度範囲（0.2～0.8ng／mL）で推移した。また、1回2.5g、1日3回（8時間間隔）、7日間反復経皮適用したとき、血漿中DF濃度は第3日目には定常状態に達した。尿中総排泄率も適用3日目以降、一定の範囲で推移した。したがって、反復経皮適用によって、体内動態が大きく変化することはなく、また、特に問題となる蓄積性もないものと思われた。

2．患者における検討

疼痛などの炎症症状を有し、変形性関節症で人工関節置換術が予定された患者にTP318を1日5g、分3で6～7日間反復経皮適用し、塗擦部直下の各組織（皮膚、皮下脂肪、筋肉、滑膜）及び関節液、血漿中DF濃度を測定した。

筋肉、滑膜などの各組織に血漿中濃度に比して高濃度のDFが検出された。また、血漿、関節液及び組織内濃度を非高齢患者及び高齢患者間で比較すると、平均値では非高齢者が高齢者に比して高い傾向にあったが、いずれの濃度においても有意差がみられず、TP318の経皮吸収及び組織移行性は加齢により影響を受けることは少ないものと思われた。

したがって、TP318は炎症性・疼痛性疾患に対し局所適用により臨床的に有効であ

り、全身性の副作用の低減に有用であることが示唆された。

3．相互作用

DF-Na（経口剤、坐剤）と他の薬剤との相互作用について、ニューキノロン系抗菌剤は脳内の抑制性伝達物質であるGABAの受容体結合を濃度依存的に阻害し、本薬との共存下でその阻害作用が増強し、痙攣誘発作用を増強するといった薬力学的相互作用（受容体への結合）があり、併用に注意する必要があると考えられた。

しかし、その他の薬剤（リチウム製剤、ジゴキシン、メトトレキサート製剤、アスピリン、フロセミド、チアジド系利尿剤、副腎皮質ステロイド剤、クマリン系抗凝血剤、シクロスポリン、トリアムテレン）は本薬のプロスタグランジンの合成阻害、蛋白結合の減少、本薬による代謝阻害あるいは両剤の消化管粘膜障害に起因する薬物動態的相互作用であり、健常成人男子にTP318を2.5～7.5g（DF-Naとして25～75mg）経皮適用（SA）したとき、Cmaxは1.1～1.6ng／mL、$AUC_{0-\infty}$は13.7～24.1ng・hr／mLと、DF-Na錠（DF-Naとして25mg）を経口投与したときのCmax 339.8ng／mL、$AUC_{0-\infty}$ 634.7ng・hr／mLより低値であった。したがって、薬物動態学的相互作用が生ずる可能性は極めて低いと考えられた。

Ⅰ．被験物質及びその定量法

1．標識体

(2)試験動物

動物はSD系ラット（日本チャールスリバー）及びHartley系モルモット（日本チャールスリバー）又はNZW種ウサギ（北山ラベス）を用いた。

(3)投与量及び投与方法

1)単回投与

^{14}C-DF-Naは2.5mg／kg（2.95MBq／kg）の用量で、静脈内及び経口投与した。

また、^{14}C-TP318は250mg／kg（2.95MBq／kg）の用量を剪毛した動物の背部、ラットは2×2cm^2、モルモットでは2.8×2.8cm^{2}の範囲にSAで24時間経皮投与

した。24時間適用後は微温湯で湿らせた脱脂綿で塗布部の残存薬剤を 3回拭き取った。

ODTによる経皮投与は、SAと同様に^{14}C-TP318を塗布した後、ラップフィルムで塗布部分を覆い、更に粘着性伸縮包帯で固定した。

皮膚損傷動物への投与は、剪毛した動物の背部皮膚にセロハンテープを圧着、剥離する操作を15回繰り返し、角質層を除去しSAで経皮投与した。

2)反復投与

^{14}C-TP318を剪毛した雄性ラットに250mg／kg（2.95MBq／kg）の用量で1日1回24時間ごとに、ラット背部2×2cm^{2}にSAで経皮投与した。なお、塗布は各回投与24時間後、微温湯で湿らせた脱脂綿で3回、塗布部に残った薬剤を拭き取った後に行った。

(4)測定法

放射能の測定は試料調製後、液体シンチレーションカウンター（LSC）で計測することにより行った。計数効率の補正は外部標準線源法によった。

放射能の検出限界は、バックグランド値（dpm）の2倍とした。また、得られた測定値はDF-Na相当量に換算して、ng／mL又はng／gで表わした。

2．非標識体

(1)被験物質

1g当たりDF-Naを10mg含有するゲル状軟膏（TP318）及び1錠当たりDF-Naを25mg含有する錠剤（DF-Na錠）を用いた。

(2)測定法

ヒト血漿及び組織中のDFの定量はガスクロマトグラフー質量分析（GC-MS）法により行った。定量限界は0.2ng／mLであった。

また、ヒトの尿中のDFと代謝物の定量は高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により行った。定量限界はDF：0.02μg／mL、代謝物（3種とも）：0.05μg／mLであった。

Ⅱ．動物における成績

1．吸収

1-1.血液中濃度

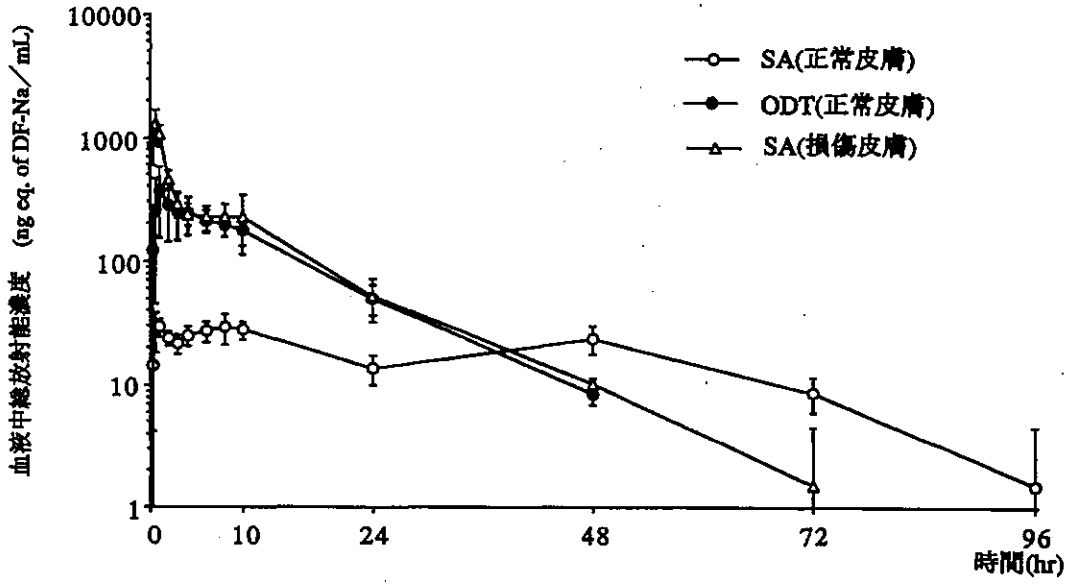
(1)単回投与

雄性ラット（正常皮膚）に^{14}C-TP318をSAで経皮投与したときの血液中総放射能濃度は投与後0.25～10時間にかけて14.5～29.3ng／mLを示した後、96時間まで半減期17.0±3.4時間で消失した。$AUC_{0-\infty}$は1538.7±385.2ng・hr／mLであった。損傷皮膚の血液中総放射能濃度は正常皮膚よりCmaxで約40倍、$AUC_{0-\infty}$で約4倍有意に高値を示した。

また、雄性ラットにODTで経皮投与したときの血液中総放射能濃度はSAよりCmaxで約11倍、$AUC_{0-\infty}$で約3倍有意に高値を示した（図へ-2、表へ-3）。

一方、未変化体の推移は雄性ラット（正常皮膚）に ^{14}C-TP318 を SA で経皮投与したとき、経口投与と比べ Cmax は低いものの、半減期が経口投与の約 3 倍であり、持続的推移を示した（表へ-4）。

雌性ラット（正常皮膚）に ^{14}C-TP318 を SA で経皮投与したときの Cmax は 622.9±151.2ng／mL、$AUC_{0\text{-}24}$ は 5503.7±1762.9ng・hr／mL であり、雄性ラットのそれはそれぞれ 33.0±6.4ng／mL、550.4±99.6ng・hr／mL と両パラメータともに、有意に雌性ラットの方が高く（$p<0.05$、Aspin-Welch 検定）、雌雄差がみられた。この差は、経皮吸収の場合、皮膚の角質層がバリアーとなっており [1]、かつ、雌性ラットの方が雄性ラットより角質層が薄い [2,3] ことに起因する皮膚からの吸収の差によるものと推察された。



図へ-2　雄性ラットに ^{14}C-TP318 を単回経皮投与（250mg／kg）したときの血液中総放射能濃度
（n=4、平均値±標準偏差）
（各群とも採血は 24 時間以降 24 時間間隔で 168 時間まで実施したが、血液中総放射能濃度が検出限界未満のものは対数プロットしなかった。）

1)B.Idson : Percutaneous Absorption. J.Pharm.Sci., 64:901-924, 1975

2)R.L.Bronaugh, R.F.Stewart and E.R.Congdon : Methods for in Vitro Percutaneous Absorption Studies. II. Animal Models for Human Skin. Toxicology and Applied Pharmacology, 62:481-488, 1982

3)菅野浩一，他：Mometasone furoate(MF)の生体内動態に関する研究（第 1 報）：ラットおよびウサギにおける経皮投与時の吸収，分布，排泄．薬物動態，5(6):785-794，1990

表へ-3　雄性ラットに ^{14}C-DF-Na を静脈内、経口投与（2.5mg／kg）及び ^{14}C-TP318 を経皮投与（250mg／kg）したときの血液中総放射能の薬物動態パラメータ

投与方法	薬物動態パラメータ				
	Cmax (ng eq. of DF-Na／mL)	Tmax (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq. of DF-Na・hr／mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CLtot (mL／hr)
i.v.	—	—	14228.6±2320.2**	5.9±0.6**1)	41.7±7.4
p.o.	828.8±212.7**	0.6±0.4	9405.3± 601.5**	7.4±0.4*	
SA（正常皮膚）	33.0± 6.4	4.9±4.8	1538.7± 385.2	17.0±3.4	
ODT（正常皮膚）	374.3±201.8*	2.3±2.5	4720.6±1111.4**	8.7±0.5*	
SA（損傷皮膚）	1309.4±363.5**	0.6±0.3	6609.1±1941.4*	9.4±1.8**	

n=4、平均値±標準偏差

1)$t_{1/2}$（β）、$t_{1/2}$（α）；0.3±0.1hr、$t_{1/2}$（γ）；118.1±70.4hr

Student の t 検定又は Aspin-Welch の検定、*,** : $p<0.05$, $p<0.01$ vs SA（正常皮膚）

表へ-4　雄性ラットに ^{14}C-TP318 を SA で単回経皮投与（250mg／kg）又は ^{14}C-DF-Na を経口投与（2.5 mg／kg）したときの血漿中総放射能及び未変化体の薬物動態パラメータ

		Cmax (ng eq. of DF-Na／mL)	Tmax (hr)	AUC_{0-24} (ng eq. of DF-Na・hr／mL)	$t_{1/2}$ (hr)
SA1)	総放射能	46.4	8.0	900.0	19.3
	未変化体	17.0	4.0	260.5	9.6
p.o.2)	総放射能	1615.0±516.4	2.5±1.7	18210.3±7626.1	5.1±2.8
	未変化体	491.0±145.9	1.0±0.0	2647.9±1417.7	3.6±1.1

例数：1)n=1（4 匹のラットの血漿を一定量ずつ集め混合した血漿を用いた。）

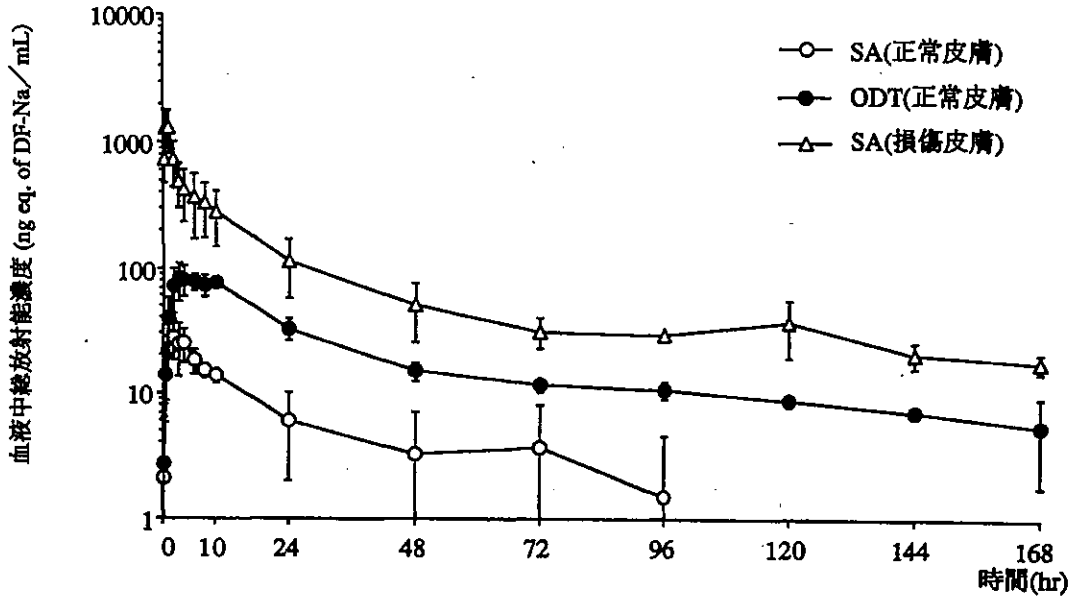
2)n=4、平均値±標準偏差

雄性モルモット（正常皮膚）に ^{14}C-TP318 を SA で経皮投与したときの血液中総放射能濃度は投与後 0.25～10 時間にかけて 2.1～27.8ng／mL を示した後、96 時間まで半減期 43.5±38.7 時間で消失した。$AUC_{0-\infty}$ は 764.7±562.3ng・hr／mL であった。一方、損傷皮膚の血液中総放射能濃度は正常皮膚より Cmax で約 48 倍、$AUC_{0-\infty}$ で約 20 倍有意に高値を示した。

また、雄性モルモット（正常皮膚）に ODT で経皮投与したときの血液中総放射能濃度は SA より Cmax で約 3 倍、$AUC_{0-\infty}$ で約 5 倍有意に高値を示した（図へ-3、表へ-5）。

正常皮膚と損傷皮膚との吸収率の違いはラット及びモルモットともに角質層がバリアー並びに貯留部位になることが報告 1)されており、損傷皮膚では角質層が除去されたために、正常皮膚に比べて吸収が速く、かつ高値を示したと考えられた。また、ODT の場合、皮膚中の水分の蒸発が抑制され、吸収性が増大することが知られている 4)。今回の動物の結果もこれを支持するものであった。

4)A.W.McKenzie and R.B.Stoughton : Method for comparing percutaneous absorption of steroids. Arch.Dermatol., 86:608-610, 1962



図へ-3　雄性モルモットに ^{14}C-TP318 を単回経皮投与（250mg／kg）したときの血液中総放射能濃度
（n=4、平均値±標準偏差）
（SA（正常皮膚）の場合も採血は 168 時間まで実施したが、血液中総放射能濃度が検出限界未満のものは対数プロットしなかった。）

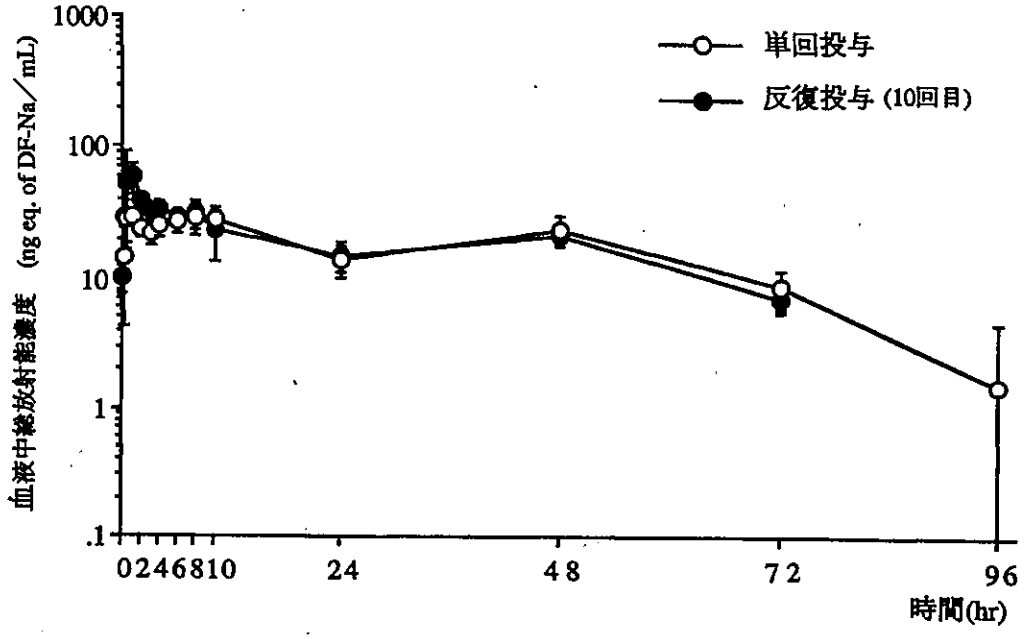
表へ-5　雄性モルモットに ^{14}C-TP318 を経皮投与（250mg／kg）したときの血液中総放射能の薬物動態パラメータ

投与方法	薬物動態パラメータ			
	Cmax (ng eq. of DF-Na／mL)	Tmax (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq. of DF-Na・hr／mL)	$t_{1/2}$ (hr)
SA（正常皮膚）	28.3± 8.6	3.0±1.2	764.7± 562.3	43.5±38.7
ODT（正常皮膚）	93.0± 18.4**	6.3±2.9	4200.4± 224.9**	108.7± 6.2*
SA（損傷皮膚）	1365.1±424.2**	0.9±0.3*	15021.5±3907.4**	63.9±34.9

n=4、平均値±標準偏差
Student の t 検定又は Aspin-Welch の検定、*,** : $p<0.05$, $p<0.01$ vs SA（正常皮膚）

(2)反復投与

雄性ラット(正常皮膚)に ^{14}C-TP318 を SA で 1 日 1 回 10 日間反復経皮投与(250mg／kg／day) したときの血液中総放射能濃度は、1～10 回投与後 24 時間では 8.2～15.0ng／mL の範囲で推移し、定常状態には 1～2 回で達した。最終投与後の血液中総放射能濃度は単回投与のそれと同程度の値で推移し、0.25～10 時間で 23.9～58.9ng／mL の範囲であった。その後、緩やかに減少し、96 時間には検出限界未満となった。薬物動態パラメータは Tmax が 0.9±0.3 時間、Cmax は 65.8±28.8ng／mL、72 時間まで半減期 15.0±2.5 時間で消失した。$AUC_{0-\infty}$ は 1473.5±249.5ng・hr／mL であった。単回投与と比べて Cmax では、平均値で約 2 倍反復投与の方が高かったが、有意差は認められなかった。しかし、$AUC_{0-\infty}$ では、同程度の値であった（図へ-4、表へ-6）。



図へ-4 雄性ラットに ^{14}C-TP318 を SA で単回及び反復経皮投与（1 日 1 回 10 日間、250mg／kg／day）したときの血液中総放射能濃度
（n=4、平均値±標準偏差）
（単回及び反復投与とも採血は 24 時間以降 24 時間間隔で 168 時間まで実施したが、血液中総放射能濃度が検出限界未満のものは対数プロットしなかった。）

表へ-6 雄性ラットに ^{14}C-TP318 を単回及び反復経皮投与（1 日 1 回 10 日間、250mg／kg／day）したときの血液中総放射能の薬物動態パラメータ

		薬物動態パラメータ			
投与方法	投与回数	Cmax (ng eq. of DF-Na／mL)	Tmax (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq. of DF-Na・hr／mL)	$t_{1/2}$ (hr)
SA（正常皮膚）	1	33.0± 6.4	4.9±4.8	1538.7±385.2	17.0±3.4
	10	65.8±28.8	0.9±0.3	1473.5±249.5	15.0±2.5

n=4、平均値±標準偏差
Student の t 検定又は Aspin-Welch の検定

血漿中未変化体濃度は投与後 1 及び 4 時間では反復経皮投与の方が高値を示し、8 及び 24 時間では同程度であった。単回及び反復投与後の Tmax はいずれも 4 時間であったが、Cmax 及び AUC_{0-24} は約 2 倍反復経皮投与の方が高値を示した（表へ-7）。

表へ-7　雄性ラットに ^{14}C-TP318 を SA で単回（250mg／kg）又は反復経皮投与（1 日 1 回 10 日間、250mg／kg／day）したときの血漿中総放射能及び未変化体の薬物動態パラメータ

		Cmax (ng eq. of DF-Na／mL)	Tmax (hr)	AUC_{0-24} (ng eq. of DF-Na・hr／mL)	$t_{1/2}$ (hr)
単回投与	総放射能	46.4	8.0	900.0	19.3
	未変化体	17.0	4.0	260.5	9.6
反復投与	総放射能	73.6	4.0	1000.4	14.3
（最終投与）	未変化体	39.4	4.0	408.5	8.1

例数：n=1（4 匹のラットの血漿を一定量ずつ集め混合した血漿を用いた。）

2．分布

2-1. 臓器・組織内濃度

(1)ラット単回投与

雄性ラット（正常皮膚）に SA で経皮投与したときの組織内総放射能濃度は血漿及び大部分の組織は投与後 4 時間に最高濃度に達した。全ての時点で塗布部皮膚が最も高く、次いで小腸内容物であり、更に 4～24 時間までの腎臓、肝臓及び回腸が血漿中総放射能濃度より 1.4～5.8 倍高かった。その他の組織は血漿と同程度あるいはそれ以下であった。投与後 120 時間では大部分の組織は検出限界未満になったが、4 時間値（最高値）と比べて塗布部皮膚が 4.8%、小腸内容物 2.7%、腎臓 7.7%、肝臓 8.5%に減少した。塗布部直下の筋肉は 1～8 時間まで非塗布部より約 4～17 倍の高値を示し、非塗布部が検出されなくなった 24 時間でも 13ng／g 検出された。このことから、本剤は DF-Na が体循環血を介さず直接皮膚から塗布部直下の筋肉に浸透し、そこに長時間存在していることを示すものであった。

経皮及び経口投与ともに胃腸管及び小腸内容物に高い分布性を示したが、体循環血に移行した DF が胆汁排泄され腸肝循環[5)]することにより、小腸に移行したものと推察された。また、経皮及び経口投与したときの T／P 比は類似していたが、経皮投与したときの肝臓、腎臓及び小腸内容物の最高総放射能濃度は経口投与のそれと比較すると、約 1／11～1／24 であった。また、経皮投与時の血漿中総放射能濃度は経口投与時のそれに比べて 1／2.5～1／24.1 と低値であったが、経皮投与時の塗布部直下の筋肉中総放射能濃度は 13.0～82.8ng／g、経口投与時のそれは 4.2～102.7ng／g と、同程度であった。

これらの事実から、TP318 経皮投与後の全身への影響は経口投与時より少ないと考えられ、全身性の副作用の軽減も期待された（表へ-8、9）。

5)T.Tsuchiya, et al : Disposition and enterohepatic circulation of diclofenac in dogs. Arzneim-Forsch./Drug Res., 30:1650-1653, 1980

表へ-8　雄性ラットに ^{14}C-DF-Na を単回経口投与（2.5mg／kg）したときの組織内総放射能濃度

組　織	組織内濃度　(ng eq. of DF-Na／					
	1hr		4hr		8hr	
血漿	1138.2±	323.9(1.00)	863.0±	175.9(1.00)	854.1±	354.8(1.00)
血液	725.5±	207.0(0.64)	526.4±	108.6(0.61)	519.4±	225.7(0.61)
大脳	52.6±	19.0(0.05)	27.7±	11.2(0.03)	17.8±	5.4(0.02)
小脳	56.1±	22.3(0.05)	26.0±	10.9(0.03)	19.2±	7.0(0.02)
脳下垂体	367.9±	148.8(0.32)	204.4±	38.2(0.24)	189.6±	76.5(0.22)
脊髄	63.2±	25.3(0.06)	34.3±	11.6(0.04)	25.8±	8.9(0.03)
眼球	39.7±	12.8(0.03)	31.5±	9.8(0.04)	31.5±	6.3(0.04)
甲状腺	330.6±	104.6(0.29)	209.5±	40.0(0.24)	189.9±	79.4(0.22)
顎下腺	267.3±	72.4(0.23)	166.2±	47.2(0.19)	133.3±	52.1(0.16)
胸腺	117.7±	38.2(0.10)	70.7±	21.0(0.08)	61.0±	21.9(0.07)
心臓	507.7±	181.4(0.45)	268.0±	71.5(0.31)	253.2±	93.1(0.30)
肺	456.7±	160.8(0.40)	281.3±	48.5(0.33)	265.1±	101.3(0.31)
肝臓	1700.0±	431.3(1.49)	1640.0±	151.9(1.90)	912.7±	171.3(1.07)
腎臓	3743.1±	842.0(3.29)	4329.3±	904.3(5.02)	2679.4±	1039.9(3.14)
脾臓	144.8±	36.0(0.13)	92.2±	16.4(0.11)	73.8±	30.6(0.09)
膵臓	227.2±	62.7(0.20)	156.1±	67.7(0.18)	123.8±	49.1(0.14)
副腎	400.4±	144.3(0.35)	205.0±	68.3(0.24)	194.3±	69.5(0.23)
脂肪	76.9±	21.5(0.07)	60.0±	28.9(0.07)	48.8±	18.3(0.06)
褐色脂肪	314.0±	84.7(0.28)	228.5±	35.0(0.26)	223.5±	72.1(0.26)
大腿筋	101.1±	35.7(0.09)	69.6±	7.6(0.08)	60.3±	27.7(0.07)
骨髄	214.3±	62.7(0.19)	134.1±	30.1(0.16)	123.4±	43.9(0.14)
胃	6495.7±	2063.3(5.71)	3233.9±	1886.7(3.75)	330.8±	145.3(0.39)
十二指腸	1696.6±	658.5(1.49)	1126.7±	384.8(1.31)	722.3±	450.2(0.85)
空腸	1394.2±	637.5(1.22)	694.8±	520.0(0.81)	483.6±	234.5(0.57)
回腸	171.2±	75.3(0.15)	6324.1±	3709.2(7.33)	3701.8±	1322.1(4.33)
小腸内容物	19767.1±	12452.3(17.37)	44719.8±	6026.9(51.82)	22868.9±	1459.7(26.78)
結腸	238.2±	121.1(0.21)	330.5±	73.5(0.38)	1670.7±	1012.9(1.96)
精巣	120.2±	38.7(0.11)	110.8±	29.1(0.13)	131.7±	45.0(0.15)
精巣上体	167.4±	43.4(0.15)	130.2±	19.8(0.15)	138.8±	38.6(0.16)
前立腺	140.2±	47.1(0.12)	159.7±	126.0(0.19)	72.1±	27.9(0.08)
腋窩皮膚	193.9±	57.8(0.17)	142.3±	24.2(0.16)	148.0±	59.5(0.17)
皮膚（背部）	178.0±	53.6(0.16)	138.7±	24.4(0.16)	139.0±	52.2(0.16)
筋肉（背部）	102.7±	30.2(0.09)	69.0±	17.8(0.08)	59.5±	22.7(0.07)

n=4、平均値±標準偏差

（　）内の数字：平均組織内総放射能濃度／平均血漿中総放射能濃度（T／P 比）

N.D.：検出限界未満

表へ-8 （続き）

mL or g)	
24hr	120hr
70.1± 9.5(1.00)	N.D.
42.3± 3.9(0.60)	N.D.
N.D.	N.D.
N.D.	N.D.
N.D.	N.D.
N.D.	N.D.
3.5± 0.6(0.05)	N.D.
N.D.	N.D.
14.9± 6.9(0.21)	N.D.
4.4± 0.2(0.06)	N.D.
14.4± 1.5(0.21)	N.D.
20.6± 2.7(0.29)	N.D.
143.1± 23.1(2.04)	16.2± 1.5
483.6± 36.9(6.90)	44.3± 13.9
7.1± 0.9(0.10)	N.D.
9.1± 0.5(0.13)	N.D.
6.9± 8.0(0.10)	N.D.
8.8± 2.3(0.13)	6.7± 2.8
61.6± 23.5(0.88)	11.1± 4.2
4.0± 0.6(0.06)	N.D.
3.3± 6.7(0.05)	N.D.
22.8± 22.9(0.33)	N.D.
64.7± 43.3(0.92)	N.D.
46.5± 36.9(0.66)	N.D.
256.3± 157.3(3.66)	N.D.
2417.0± 970.3(34.48)	N.D.
490.2± 162.8(6.99)	N.D.
10.6± 1.4(0.15)	N.D.
13.0± 1.5(0.19)	N.D.
6.0± 0.9(0.09)	N.D.
15.5± 2.5(0.22)	0.8± 1.5
15.4± 2.2(0.22)	0.9± 1.9
4.2± 0.6(0.06)	N.D.

表へ-9　雄性ラットに ^{14}C-TP318 を SA で単回経皮投与（250mg／kg）したときの組織内総放射能濃度

組　織	組織内濃度（ng eq. of DF-Na／mL or g）		
	1hr	4hr	8hr
血漿	47.3± 10.2(1.00)	82.0± 20.7(1.00)	48.5± 23.1(1.00)
血液	30.9± 6.3(0.65)	49.3± 12.4(0.60)	28.6± 12.3(0.59)
大脳	4.2± 1.2(0.09)	4.8± 1.7(0.06)	3.7± 0.5(0.08)
小脳	2.5± 2.9(0.05)	3.2± 2.3(0.04)	N.D.
脳下垂体	N.D.	N.D.	N.D.
脊髄	3.8± 1.0(0.08)	3.8± 2.8(0.05)	0.8± 1.6(0.02)
眼球	0.7± 1.4(0.01)	4.0± 3.4(0.05)	1.0± 2.0(0.02)
甲状腺	N.D.	N.D.	N.D.
顎下腺	12.0± 4.1(0.25)	19.5± 5.6(0.24)	10.4± 3.3(0.21)
胸腺	5.0± 1.6(0.11)	8.5± 1.9(0.10)	4.5± 1.6(0.09)
心臓	23.0± 9.3(0.49)	31.4± 7.3(0.38)	17.8± 4.6(0.37)
肺	20.3± 5.9(0.43)	31.2± 10.1(0.38)	17.2± 5.6(0.35)
肝臓	69.9± 25.6(1.48)	118.0± 49.4(1.44)	106.0± 31.5(2.19)
腎臓	201.5± 68.6(4.26)	397.8± 159.3(4.85)	279.2± 31.7(5.76)
脾臓	6.7± 1.3(0.14)	9.9± 2.7(0.12)	5.7± 1.7(0.12)
膵臓	9.1± 1.9(0.19)	14.9± 5.3(0.18)	8.5± 3.5(0.18)
副腎	19.4± 5.5(0.41)	25.9± 8.7(0.32)	12.0± 9.2(0.25)
脂肪	3.5± 2.4(0.07)	9.0± 5.4(0.11)	5.0± 2.6(0.10)
褐色脂肪	18.9± 6.3(0.40)	30.0± 8.3(0.37)	20.7± 8.0(0.43)
大腿筋	4.7± 1.3(0.10)	6.8± 2.8(0.08)	4.1± 1.5(0.08)
骨髄	8.1± 9.8(0.17)	10.6± 12.3(0.13)	N.D.
胃	11.4± 1.6(0.24)	29.7± 28.2(0.36)	25.2± 12.9(0.52)
十二指腸	40.2± 30.8(0.85)	99.5± 46.2(1.21)	69.3± 47.7(1.43)
空腸	52.4± 27.6(1.11)	85.8± 66.8(1.05)	87.3± 62.3(1.80)
回腸	5.3± 6.2(0.11)	276.0± 246.5(3.37)	218.1± 145.7(4.50)
小腸内容物	277.2± 139.6(5.86)	1832.8± 808.4(22.35)	1818.7± 628.2(37.50)
結腸	10.8± 2.1(0.23)	53.5± 29.6(0.65)	115.2± 89.3(2.38)
精巣	3.0± 2.1(0.06)	10.2± 3.9(0.12)	6.9± 2.9(0.14)
精巣上体	7.1± 2.4(0.15)	14.8± 3.8(0.18)	8.8± 3.2(0.18)
前立腺	7.3± 3.1(0.15)	9.8± 3.5(0.12)	4.5± 3.4(0.09)
被覆皮膚	7.9± 1.6(0.17)	15.3± 5.7(0.19)	9.6± 5.1(0.20)
皮膚（塗布部）	190233.2± 49136.7(4021.84)	242472.4± 35297.5(2956.98)	197747.1± 38886.6(4077.26)
皮膚（非塗布部）	16.1± 17.0(0.34)	14.7± 5.2(0.18)	9.8± 3.8(0.20)
筋肉（塗布部）	82.8± 62.7(1.75)	25.7± 12.8(0.31)	30.3± 7.2(0.62)
筋肉（非塗布部）	4.9± 1.5(0.10)	6.4± 1.8(0.08)	4.4± 4.3(0.09)

n=4、平均値±標準偏差

（　）内の数字：平均組織内総放射能濃度／平均血漿中総放射能濃度（T／P 比）

N.D.：検出限界未満

表へ-9 （続き）

24hr	120hr
28.1± 11.5(1.00)	N.D.
16.8± 6.6(0.60)	N.D.
N.D.	N.D.
N.D.	N.D.
N.D.	N.D.
N.D.	N.D.
N.D.	N.D.
N.D.	N.D.
4.8± 3.7(0.17)	N.D.
1.6± 1.9(0.06)	N.D.
8.6± 2.6(0.31)	N.D.
9.3± 4.2(0.33)	N.D.
44.0± 14.9(1.57)	10.0± 3.3
146.3± 29.4(5.21)	30.6± 8.2
2.0± 2.3(0.07)	N.D.
4.6± 1.8(0.16)	N.D.
3.1± 6.2(0.11)	N.D.
2.4± 2.7(0.09)	0.9± 1.9
11.4± 3.9(0.41)	1.0± 1.9
0.8± 1.5(0.03)	N.D.
N.D.	N.D.
13.9± 17.5(0.49)	N.D.
38.4± 30.2(1.37)	N.D.
31.7± 23.1(1.13)	0.9± 1.8
116.7± 126.5(4.15)	8.1± 9.8
681.0± 414.7(24.23)	48.8± 39.1
102.5± 55.8(3.65)	10.3± 8.8
3.6± 2.8(0.13)	N.D.
5.2± 4.1(0.19)	N.D.
1.3± 2.6(0.05)	N.D.
6.0± 2.5(0.21)	1.2± 2.4
174704.2±11188.0(6217.23)	11756.5± 3015.9
6.3± 1.9(0.22)	5.8± 2.1
13.0± 7.7(0.46)	N.D.
N.D.	N.D.

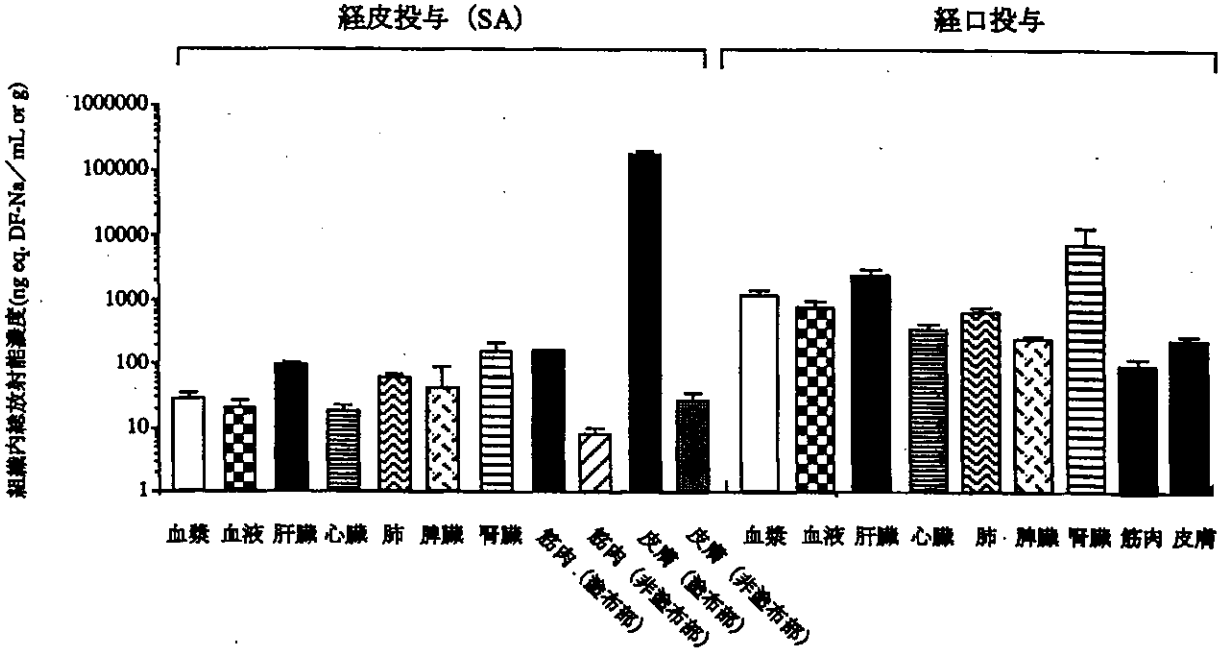
(2)モルモット単回投与

雄性モルモット（正常皮膚）に ^{14}C-TP318 を SA で経皮投与したときの組織内総放射能濃度において大部分の組織は投与後 2 時間に最高値に達し、持続的な推移を示した。全ての時点で塗布部皮膚が最も高く、次いで腎臓が血漿の 3.2～13.3 倍、塗布部直下の筋肉 1.6～7.8 倍、肝臓 1.4～3.7 倍及び肺 1.0～2.6 倍であり、血漿より高値を示した。投与後 120 時間では、2 時間値（最高値）と比べて塗布部皮膚が 50.4%、腎臓 15.5%、塗布部直下の筋肉 7.2%及び肝臓 11.0%に減少した（表へ-10）。

経皮投与時と経口投与時の T／P 比（2 時間）は今回検討した主要組織いずれも同程度の値を示した。しかし、経皮投与後の血漿中総放射能濃度は経口投与の約 1／44 と低値を示したが、塗布部直下の筋肉は約 2 倍高値を示した（図へ-5）。

塗布部直下の筋肉は非塗布部に比べて 3～92 倍高値を示した。このことは塗布部直下の筋肉中薬物は皮膚を透過し、筋肉に直接移行したものと考えられ、脈管系を介して体循環血から移行してきたものはわずかであると思われた。

これらの事実から、TP318 が局所選択性に優れていることを示すものと考えられた。



図へ-5　雄性モルモットに ^{14}C-TP318 を SA で単回経皮投与（250mg／kg）及び ^{14}C-DF-Na を経口投与（2.5mg／kg）後 2 時間の組織内総放射能濃度
（n=3、平均値±標準偏差）

表へ-10　雄性モルモットに ^{14}C-TP318 を SA で経皮投与（250mg／kg）したときの組織内総放射能濃度

組織	組織内濃度（ng eq. of DF-Na／mL or g）											
	2hr			8hr			24hr			30hr		
血漿	27.8±	5.7(	1.00)	30.8±	5.1(	1.00)	17.4±	4.2(	1.00)	19.5±	4.0(	1.00)
血液	19.2±	4.7(	0.69)	20.8±	2.4(	0.68)	11.5±	3.5(	0.66)	11.6±	3.1(	0.59)
心臓	17.8±	4.4(	0.64)	11.9±	3.2(	0.39)	5.6±	1.7(	0.32)	10.2±	1.7(	0.52)
肺	58.0±	9.5(	2.09)	29.8±	7.8(	0.97)	24.9±	11.5(	1.43)	49.9±	32.2(	2.56)
肝臓	90.9±	13.3(	3.27)	46.4±	11.4(	1.51)	32.8±	8.8(	1.89)	71.8±	17.9(	3.68)
腎臓	151.3±	50.4(	5.44)	104.6±	58.0(	3.40)	138.5±	62.7(	7.96)	260.1±	129.7(	13.34)
脾臓	41.4±	47.2(	1.49)	10.6±	3.0(	0.34)	6.5±	1.1(	0.37)	12.8±	1.0(	0.66)
皮膚 1)	175845.7±	23781.1(	6325.38)	141868.7±	24664.4(	4606.13)	118074.5±	22584.3(	6785.89)	146979.9±	9059.8(	7537.43)
皮膚 2)	26.7±	8.2(	0.96)	73.5±	27.2(	2.39)	17.1±	12.2(	0.98)	14.8±	4.1(	0.76)
筋肉 1)	157.6±	45.2(	5.67)	149.7±	50.9(	4.86)	76.6±	36.1(	4.40)	100.8±	3.9(	5.17)
筋肉 2)	7.9±	2.0(	0.28)	21.5±	15.4(	0.70)		N.D.		1.1±	2.0(	0.06)

表へ-10　（続き）

組織	組織内濃度（ng eq. of DF-Na／mL or g）					
	48hr			120hr		
血漿	10.4±	3.7(	1.00)	7.3±	0.7(	1.00)
血液	5.4±	4.7(	0.52)		N.D.	
心臓	2.1±	1.8(	0.20)		N.D.	
肺	12.1±	1.9(	1.16)	10.5±	1.4(	1.44)
肝臓	16.4±	4.3(	1.58)	10.0±	1.2(	1.37)
腎臓	46.0±	13.6(	4.42)	23.5±	4.8(	3.22)
脾臓	2.6±	2.2(	0.25)	2.5±	2.2(	0.34)
皮膚 1)	139477.7±	7564.4(	13411.32)	88702.2±	20099.8(	12150.99)
皮膚 2)	19.4±	3.8(	1.87)	66.6±	14.1(	9.12)
筋肉 1)	80.7±	20.4(	7.76)	11.4±	6.0(	1.56)
筋肉 2)		N.D.		4.0±	4.3(	0.55)

n=3、平均値±標準偏差

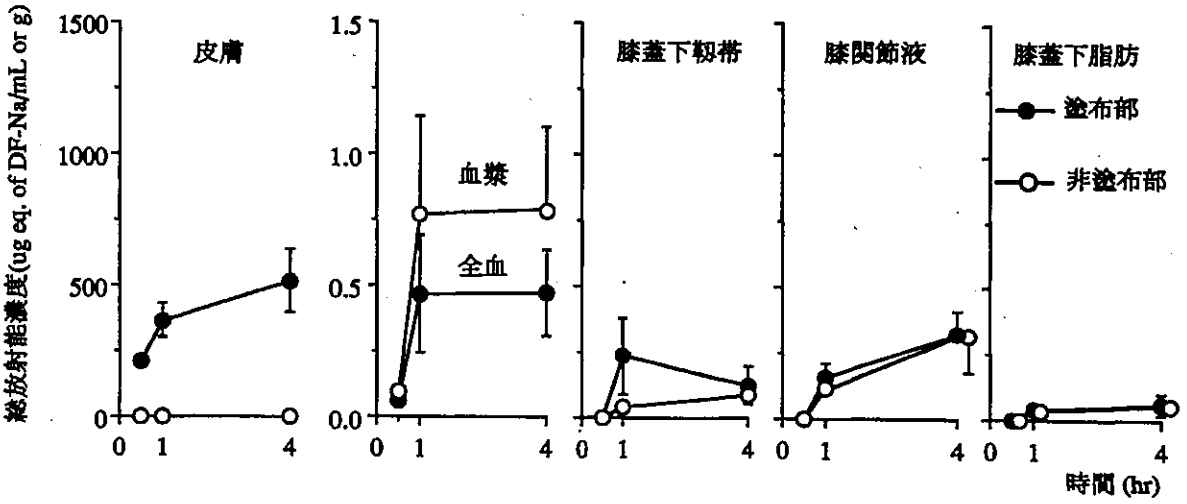
1)塗布部、2)非塗布部

（　）内の数字：平均組織内総放射能濃度／平均血漿中総放射能濃度（T／P 比）

(3)ウサギ膝関節単回投与

雄性ウサギの膝関節部に ^{14}C-TP318 を ODT で経皮投与（250mg／kg）したときの膝塗布部皮膚の総放射能濃度は時間経過とともに高くなった。血液及び血漿中総放射能濃度は投与後 1 及び 4 時間で同程度の値を示し、膝蓋下脂肪は総放射能濃度が低く、塗布部及び非塗布部では差はなかった。また、塗布部膝蓋下靭帯の総放射能濃度は非塗布部のそれと比べ 1 時間は高かったが、4 時間では同程度となり、更に膝関節液の総放射能濃度はいずれの時間も塗布部と非塗布部で同程度の値を示した（図へ-6）。

ウサギへ ^{14}C-TP318 を ODT で経皮投与したとき、膝関節部の組織内総放射能濃度は血漿中総放射能濃度より低く、皮膚から吸収された薬物は速やかに体循環血へ移行したものと思われた。



図へ-6　雄性ウサギに ^{14}C-TP318 を ODT で膝関節部分に単回経皮投与（250mg／kg）したときの組織内総放射能濃度
（各時点 n=1-3、平均値±標準偏差）

(4)ラットカラゲニン炎症足

^{14}C-TP318 をラットカラゲニン炎症右足に塗布（50mg）した後、4 時間目の足蹠浮腫中総放射能濃度（塗布足）は SA で 3332.8±1803.6ng／g、ODT で 13348.8±1151.1ng／g、一方、非塗布足総放射能濃度はそれぞれ検出限界未満、66.4±7.7ng／g であった。また、そのときの血液中総放射能濃度は SA 及び ODT でそれぞれ 5.7±2.3、61.0±21.9ng／mL であった。^{14}C-DF-Na を経口投与（2.5mg／kg）したときのカラゲニン炎症足浮腫中総放射能濃度及び血液中総放射能濃度はそれぞれ 1327.0±112.4、996.9±205.7ng／mL であった。このように、経皮投与（SA）後の炎症足浮腫中総放射能濃度は経口投与後のそれの 2.5 倍高値を示した。

経口投与したときの右足炎症部の T／P 比は 0.78 を示し、経皮投与（ODT）したときの非塗布足炎症部のそれは 0.68 と同程度であった。また、経皮投与(SA と ODT)の塗布足総放射能濃度は非塗布足総放射能濃度よりかなり高値を示し、体循環血を

介した薬物の移行よりも皮膚から炎症部に直接移行したものが大部分であると考えられた。

また、SAの塗布足のT／P比は370であり、一方、ODTのそれは137であったことから、SAの方が局所（炎症部）への分布性が良いものと考えられた（表へ-11）。

表へ-11　カラゲニン浮腫ラットに^{14}C-DF-Naを経口投与及び^{14}C-TP318を経皮投与したときの血液、血漿、足炎症部及び足皮膚中の総放射能濃度

投与経路	組　織	総放射能濃度 (ng eq. DF-Na／mL or g)	T／P比
経口投与	血液	996.9± 205.7	0.59
	血漿	1692.0± 375.1	1.00
	右足炎症部 1)	1327.0± 112.4	0.78
	右足皮膚	609.7± 8.9	0.36
経皮投与 (SA)	血液	5.7± 2.3	0.63
	血漿	9.0± 4.2	1.00
	右足炎症部 1)（塗布部）	3332.8± 1803.6	370
	左足炎症部 1)（非塗布部）	N.D.	
	右足皮膚（塗布部）	45573.2±29707.1	5064
	左足皮膚（非塗布部）	5.2± 2.5	0.58
経皮投与 (ODT)	血液	61.0± 21.9	0.63
	血漿	97.2± 32.7	1.00
	右足炎症部 1)（塗布部）	13348.8± 1151.1	137
	左足炎症部 1)（非塗布部）	66.4± 7.7	0.68
	右足皮膚（塗布部）	242415.7±24341.8	2494
	左足皮膚（非塗布部）	69.6± 24.4	0.72

n=3、平均値±標準偏差

経口投与：投与量；DF-Na、2.5mg／kg

経皮投与：投与量；^{14}C-TP318、50mg／足（約^{14}C-DF-Naとして2.0～2.5mg／kg）

T／P比：平均組織内総放射能濃度／平均血漿中総放射能濃度

1)足炎症部（＝浸出液＋ゲル状組織）

N.D.：検出限界未満

(5)ラット反復投与

雄性ラット(正常皮膚)に^{14}C-TP318をSAで1日1回10日間反復経皮投与(250mg／kg／day）したときの組織内総放射能濃度は、血漿及び大部分の組織で最終投与後4時間に最高濃度に達した。全ての時点で組織内総放射能濃度は塗布部皮膚で最も高く、次いで小腸内容物であった。また、最終投与後24時間では腎臓、肝臓、空腸及び回腸が血漿中総放射能濃度より2.0～5.9倍高い値を示した。他の組織の総放射能濃度は血漿のそれと同程度あるいはそれ以下であった。最終投与後120時間では血漿を含め大部分の組織の総放射能濃度は検出限界未満になったが、4時間値（最高値）と比べて小腸内容物は3.2%、腎臓7.2%、肝臓5.7%に、更に最終投与後336時間ではそれぞれ1.1%、2.2%及び1.1%に減少した（表へ-12）。

表へ-12　雄性ラットに ^{14}C-TP318 を SA で反復経皮投与（1 日 1 回 10 日間、250mg／kg／day）したときの組織

組　　織	1hr	4hr	8hr	組織
血漿	66.5± 14.8(1.00)	73.0± 27.4(1.00)	44.0± 15.3(1.00)	
血液	43.8± 10.1(0.66)	44.3± 15.5(0.61)	27.8± 9.5(0.63)	
大脳	4.5± 0.8(0.07)	4.8± 3.7(0.07)	1.6± 1.8(0.04)	
小脳	2.2± 2.6(0.03)	4.6± 3.9(0.06)	N.D.	
脳下垂体	N.D.	N.D.	N.D.	
脊髄	3.9± 3.0(0.06)	5.3± 2.9(0.07)	0.8± 1.6(0.02)	
眼球	2.1± 2.6(0.03)	4.7± 3.7(0.06)	N.D.	
甲状腺	N.D.	N.D.	N.D.	
顎下腺	13.3± 1.7(0.20)	21.8± 11.5(0.30)	7.8± 3.2(0.18)	
胸腺	7.2± 1.5(0.11)	7.2± 3.5(0.10)	3.3± 2.3(0.08)	
心臓	25.9± 7.5(0.39)	35.9± 21.6(0.49)	12.4± 5.2(0.28)	
肺	27.0± 4.8(0.41)	32.5± 14.1(0.45)	18.0± 12.5(0.41)	
肝臓	100.2± 13.5(1.51)	212.7± 114.3(2.91)	93.8± 32.6(2.13)	
腎臓	342.9± 70.5(5.16)	558.0± 292.0(7.64)	291.6± 108.3(6.63)	
脾臓	9.0± 1.3(0.14)	12.7± 6.4(0.17)	5.5± 1.7(0.13)	
膵臓	16.7± 7.5(0.25)	19.8± 11.4(0.27)	8.6± 3.6(0.20)	
副腎	19.4± 1.8(0.29)	31.0± 12.4(0.42)	10.0± 7.9(0.23)	
脂肪	6.2± 2.5(0.09)	6.5± 3.1(0.09)	3.5± 2.4(0.08)	
褐色脂肪	30.4± 11.6(0.46)	28.0± 12.8(0.38)	9.1± 12.5(0.21)	
大腿筋	5.6± 1.8(0.08)	6.3± 1.8(0.09)	3.0± 2.1(0.07)	
骨髄	3.1± 6.1(0.05)	15.1± 19.0(0.21)	N.D.	
胃	13.3± 2.7(0.20)	26.6± 16.0(0.36)	8.0± 2.2(0.18)	
十二指腸	98.4± 24.2(1.48)	64.1± 62.6(0.88)	24.3± 1.8(0.55)	
空腸	94.4± 36.1(1.42)	94.5± 142.3(1.29)	22.4± 15.6(0.51)	
回腸	242.8± 53.9(3.65)	314.2± 297.1(4.30)	99.7± 50.2(2.27)	
小腸内容物	522.7± 92.5(7.86)	1579.0± 244.6(21.63)	1244.7± 418.7(28.29)	
結腸	85.8± 71.0(1.29)	284.7± 198.7(3.90)	160.2± 116.8(3.64)	
精巣	4.8± 0.5(0.07)	17.9± 9.8(0.25)	6.2± 2.0(0.14)	
精巣上体	8.3± 1.0(0.12)	18.6± 9.2(0.25)	7.0± 1.5(0.16)	
前立腺	10.0± 2.4(0.15)	14.3± 6.5(0.20)	5.0± 1.7(0.11)	
腋窩皮膚	26.2± 22.2(0.39)	43.5± 24.5(0.60)	37.4± 25.3(0.85)	
皮膚（塗布部）	263390.3±67645.5(3960.76)	231682.1±33226.8(3173.73)	272376.3±91440.4(6190.37)	
皮膚（非塗布部）	58.5± 53.2(0.88)	59.7± 35.9(0.82)	47.6± 16.9(1.08)	
筋肉（塗布部）	120.6± 73.6(1.81)	52.2± 49.6(0.72)	34.9± 24.1(0.79)	
筋肉（非塗布部）	13.8± 11.6(0.21)	8.5± 4.4(0.12)	4.1± 0.5(0.09)	

n=4、平均値±標準偏差

（　）内の数字：平均組織内総放射能濃度／平均血漿中総放射能濃度（T／P 比）

N.D.：検出限界未満

内総放射能濃度（表へ-12　続き）

内濃度　(ng eq. of DF-Na／mL or g)			
24hr	120hr	168hr	336hr
25.1± 19.7(1.00)	N.D.	N.D.	N.D.
15.1± 11.0(0.60)	N.D.	N.D.	N.D.
N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3.9± 3.4(0.16)	N.D.	N.D.	N.D.
0.9± 1.8(0.04)	N.D.	N.D.	N.D.
5.7± 3.2(0.23)	N.D.	N.D.	N.D.
9.3± 6.2(0.37)	N.D.	N.D.	N.D.
49.9± 30.9(1.99)	12.1± 1.6	17.5± 10.4	2.4± 2.8
143.4± 59.7(5.71)	40.4± 3.6	34.4± 3.7	12.4± 4.6
1.7± 3.4(0.07)	N.D.	N.D.	N.D.
4.0± 4.7(0.16)	N.D.	N.D.	N.D.
4.3± 8.6(0.17)	N.D.	N.D.	N.D.
2.4± 2.9(0.10)	1.0± 2.0	N.D.	N.D.
7.3± 3.6(0.29)	1.8± 2.2	2.8± 2.0	N.D.
0.8± 1.7(0.03)	N.D.	N.D.	N.D.
N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
12.5± 13.0(0.50)	N.D.	N.D.	N.D.
28.2± 27.9(1.12)	6.7± 0.8	2.4± 4.8	0.8± 1.6
50.8± 48.4(2.02)	6.6± 2.6	11.3± 13.4	2.1± 2.5
148.0± 195.8(5.90)	24.9± 13.5	18.5± 19.9	5.4± 5.8
340.6± 75.1(13.57)	50.3± 31.4	36.2± 13.4	17.2± 6.9
42.7± 42.8(1.70)	12.7± 12.1	22.1± 19.9	6.1± 4.9
1.4± 2.9(0.06)	N.D.	N.D.	N.D.
4.3± 1.7(0.17)	N.D.	N.D.	N.D.
5.2± 5.2(0.21)	N.D.	N.D.	N.D.
8.8± 4.8(0.35)	9.3± 1.9	8.5± 2.8	2.4± 2.9
232081.7±60748.6(9246.28)	154715.5± 8088.5	141086.7±14089.7	87999.7±12875.6
43.1± 32.6(1.72)	26.3± 20.1	29.1± 16.3	9.0± 9.0
18.6± 18.9(0.74)	5.3± 4.7	1.9± 2.2	N.D.
N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

また、1、5及び10日目の投与24時間後の組織内総放射能濃度は大部分の組織で同程度の値を示し、蓄積する傾向は認められなかった（表へ-13）。一方、最終投与後168及び336時間の塗布部の皮膚中に最終投与後1時間値の53.6%及び33.4%に相当する放射能が検出された。しかし、T／P比は塗布部皮膚を除いて、単回投与と大部分の組織で同程度であった。以上のことから、反復経皮投与による組織への蓄積は少ないものと思われた。

表へ-13　雄性ラットに^{14}C-TP318をSAで単回又は反復経皮投与（1日1回10日間、250mg／kg／day）したときの24時間後の組織内総放射能濃度

組　織	組織内濃度　(ng eq. of DF-Na／mL or g)		
	単回投与	5回投与	10回投与
血漿	28.1± 11.5(1.00)	29.8± 20.1(1.00)	25.1± 19.7(1.00)
血液	16.8± 6.6(0.60)	18.1± 11.8(0.61)	15.1± 11.0(0.60)
大脳	N.D.	N.D.	N.D.
小脳	N.D.	N.D.	N.D.
脳下垂体	N.D.	N.D.	N.D.
脊髄	N.D.	N.D.	N.D.
眼球	N.D.	N.D.	N.D.
甲状腺	N.D.	N.D.	N.D.
顎下腺	4.8± 3.7(0.17)	5.6± 3.2(0.19)	3.9± 3.4(0.16)
胸腺	1.6± 1.9(0.06)	1.8± 3.6(0.06)	0.9± 1.8(0.04)
心臓	8.6± 2.6(0.31)	9.4± 7.2(0.32)	5.7± 3.2(0.23)
肺	9.3± 4.2(0.33)	12.9± 7.1(0.43)	9.3± 6.2(0.37)
肝臓	44.0± 14.9(1.57)	48.4± 26.6(1.62)	49.9± 30.9(1.99)
腎臓	146.3± 29.4(5.21)	153.4± 99.2(5.15)	143.4± 59.7(5.71)
脾臓	2.0± 2.3(0.07)	2.6± 3.4(0.09)	1.7± 3.4(0.07)
膵臓	4.6± 1.8(0.16)	6.9± 4.0(0.23)	4.0± 4.7(0.16)
副腎	3.1± 6.2(0.11)	3.5± 6.9(0.12)	4.3± 8.6(0.17)
脂肪	2.4± 2.7(0.09)	3.3± 2.4(0.11)	2.4± 2.9(0.10)
褐色脂肪	11.4± 3.9(0.41)	16.4± 13.6(0.55)	7.3± 3.6(0.29)
大腿筋	0.8± 1.5(0.03)	0.9± 1.8(0.03)	0.8± 1.7(0.03)
骨髄	N.D.	N.D.	N.D.
胃	13.9± 17.5(0.49)	14.2± 22.0(0.48)	12.5± 13.0(0.50)
十二指腸	38.4± 30.2(1.37)	47.2± 50.6(1.58)	28.2± 27.9(1.12)
空腸	31.7± 23.1(1.13)	107.6± 74.4(3.61)	50.8± 48.4(2.02)
回腸	116.7± 126.5(4.15)	225.2± 115.4(7.56)	148.0± 195.8(5.90)
小腸内容物	681.0± 414.7(24.23)	384.2± 183.0(12.89)	340.6± 75.1(13.57)
結腸	102.5± 55.8(3.65)	136.2± 113.9(4.57)	42.7± 42.8(1.70)
精巣	3.6± 2.8(0.13)	2.8± 3.2(0.09)	1.4± 2.9(0.06)
精巣上体	5.2± 4.1(0.19)	4.6± 4.0(0.15)	4.3± 1.7(0.17)
前立腺	1.3± 2.6(0.05)	3.3± 2.2(0.11)	5.2± 5.2(0.21)
腋窩皮膚	6.0± 2.5(0.21)	10.1± 9.8(0.34)	8.8± 4.8(0.35)
皮膚（塗布部）	174704.2±11188.0(6217.23)	274581.2±43112.3(9214.13)	232081.7±60748.6(9246.28)
皮膚（非塗布部）	6.3± 1.9(0.22)	37.1± 26.7(1.24)	43.1± 32.6(1.72)
筋肉（塗布部）	13.0± 7.7(0.46)	20.8± 12.7(0.70)	18.6± 18.9(0.74)
筋肉（非塗布部）	N.D.	N.D.	N.D.

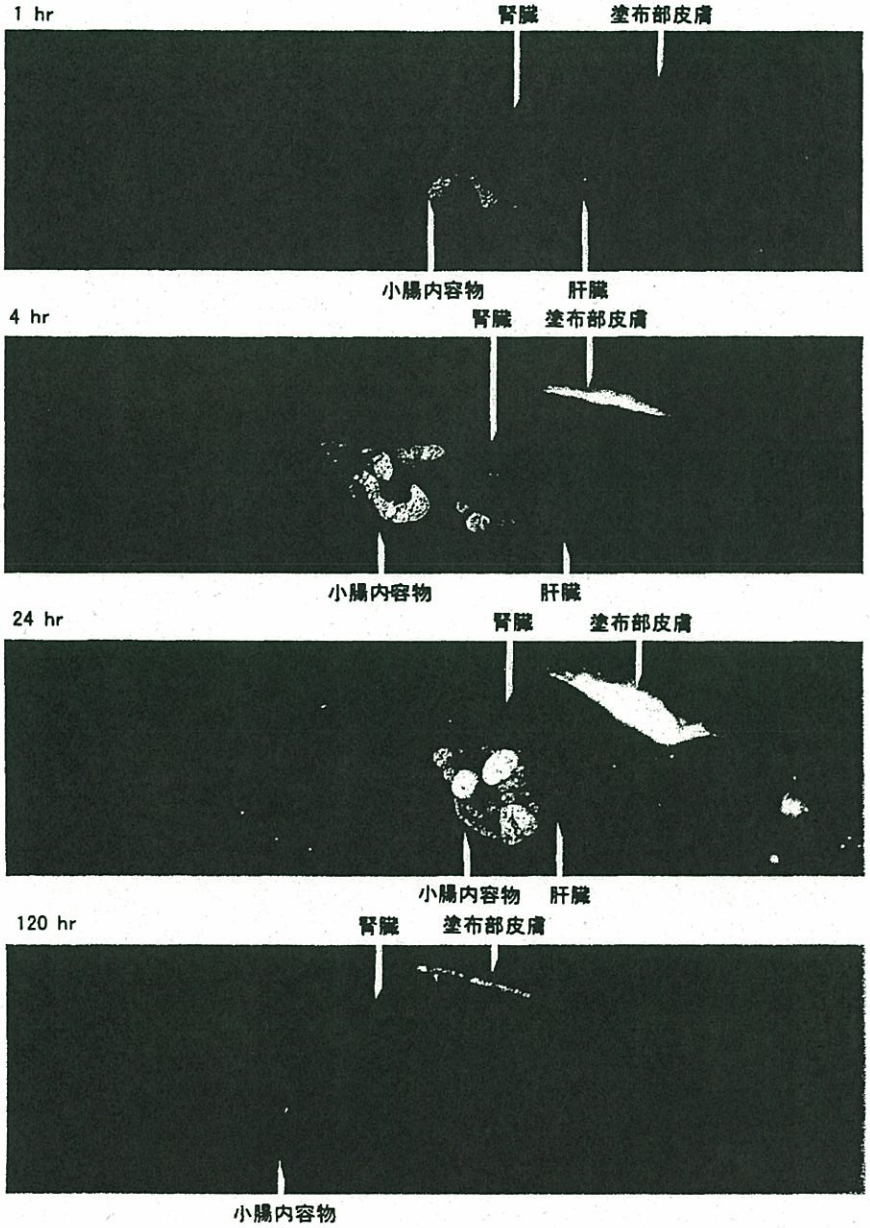
n=4、平均値±標準偏差

（　）内の数字：平均組織内総放射能濃度／平均血漿中総放射能濃度（T／P比）、N.D.：検出限界未満

2-2. 全身オートラジオグラム

(1)単回投与

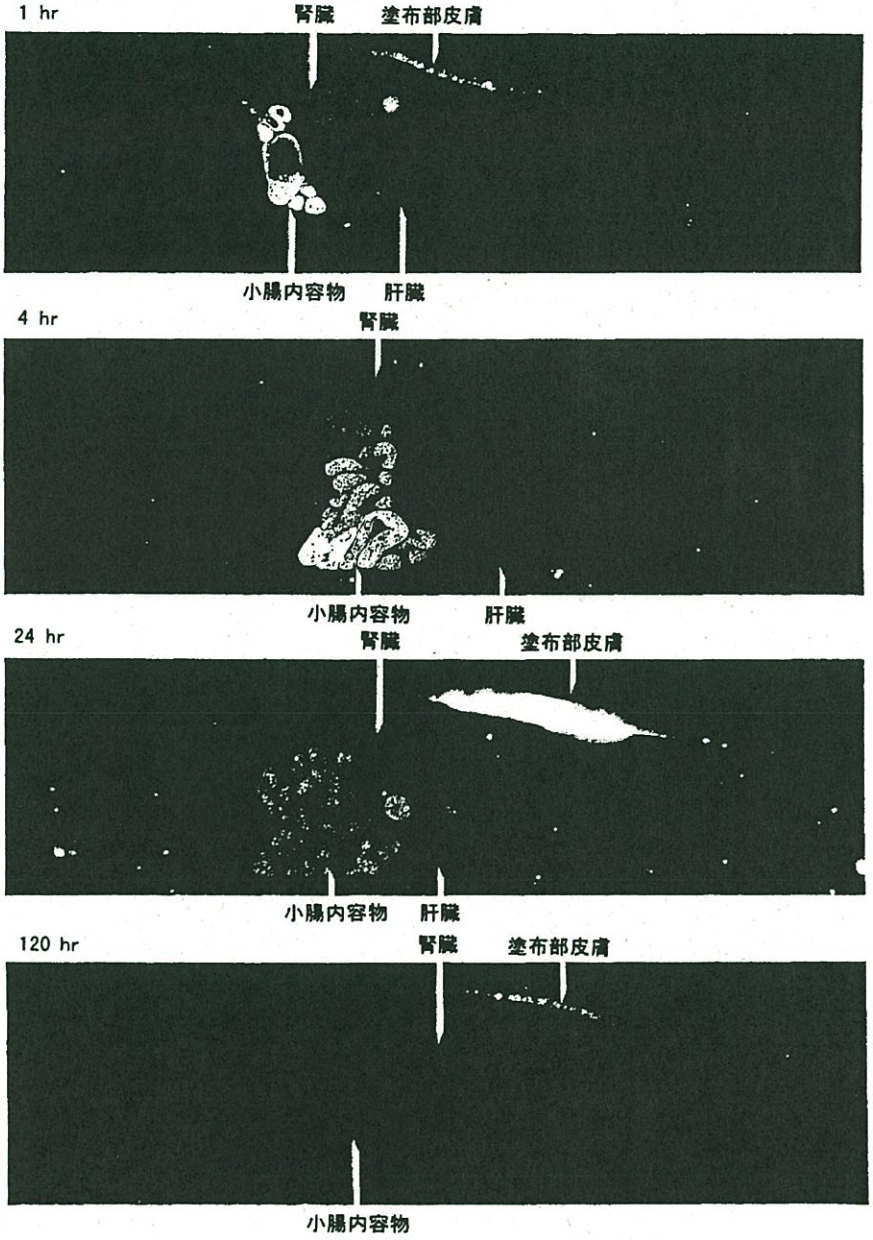
雄性ラット（正常皮膚）に ^{14}C-TP318 を SA で経皮投与（250mg／kg）したとき、投与後 1、4、8 及び 24 時間ともに小腸内容物、腎臓及び肝臓のみに放射能が認められ、その他の組織は放射能が低く検出されなかった。投与後 120 時間では放射能が全体的に低下し、小腸内容物及び腎臓にごくわずか放射能が認められた（図へ-7）。一方、塗布部皮膚については、経皮投与後各時間とも、背部皮膚の範囲（2×2cm^2）に ^{14}C-TP318 を塗布したもので、腎臓に着目して組織切片を採取したため、塗布部皮膚は正確に捕えられておらず、塗布部皮膚の評価はできないと考え、評価対象から除外した。



図へ-7　雄性ラットに ^{14}C-TP318 を SA で単回経皮投与（250mg／kg）したときの各時間の全身オートラジオグラム（n=1）

(2)反復投与

雄性ラット(正常皮膚)に ^{14}C-TP318をSAで1日1回10日間反復経皮投与(250mg／kg／day) したとき、最終投与後1、4、8及び24時間では小腸内容物、腎臓、肝臓に放射能が認められ、その他の組織は検出されなかった。最終投与後120及び168時間では放射能が全体的に低下し、小腸内容物及び腎臓にごくわずか放射能が認められた。最終投与後336時間では更に放射能が全体的に低下した（図へ-8）。一方、塗布部皮膚については、単回投与と同じ理由により評価対象から除外した。



図へ-8　雄性ラットに ^{14}C-TP318をSAで反復経皮投与（1日1回10日間、250mg／kg／day）したときの各時間の全身オートラジオグラム（n=1）

3．代謝

3-1. 代謝経路

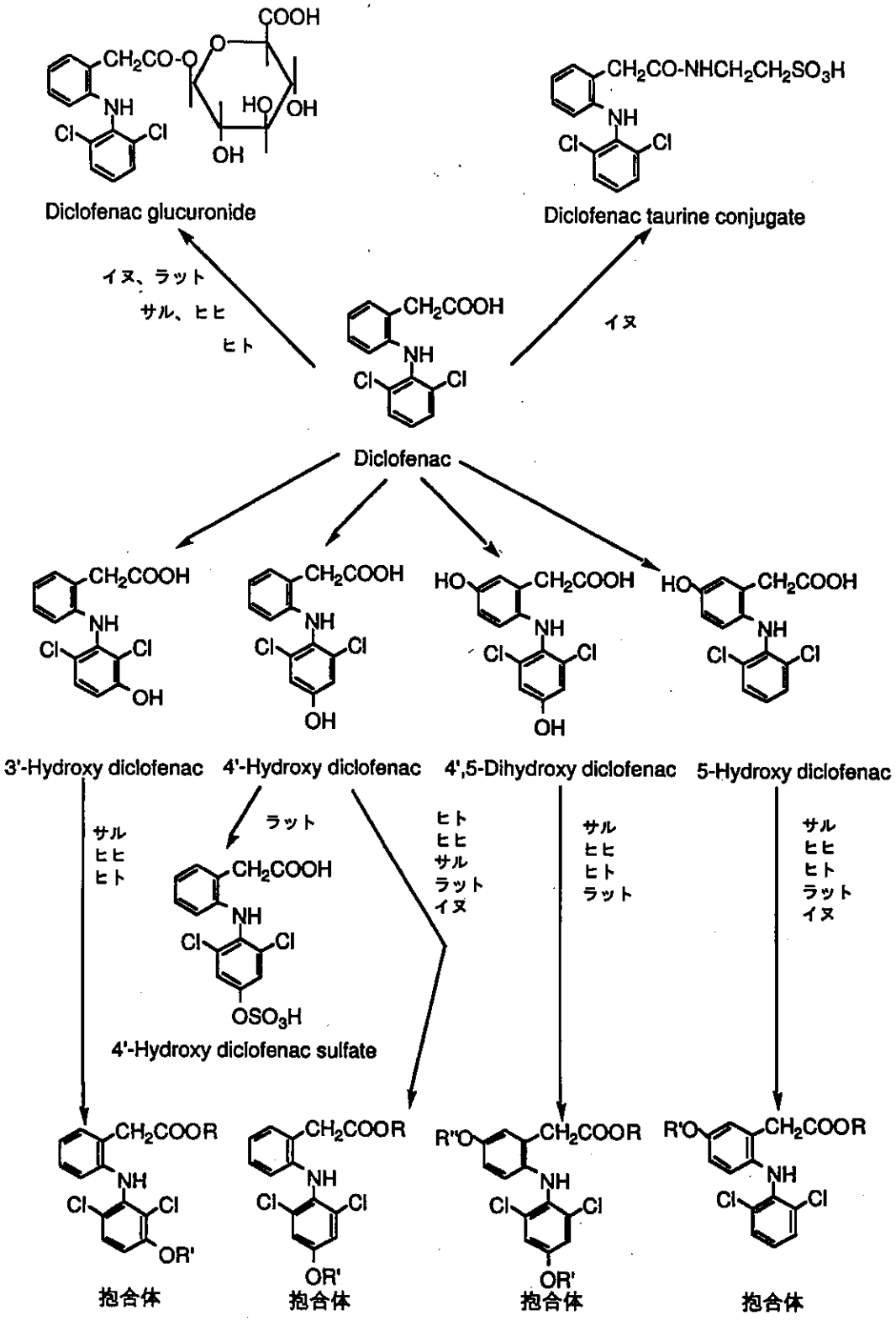
原薬 DF-Na の代謝経路は、すでに H.Stierlin ら[6]より図へ-9 のように報告されている。

雄性ラットに ^{14}C-TP318 を経皮投与及び ^{14}C-DF-Na を経口投与したときの血漿あるいは尿中に検出された代謝物は図へ-10 及びへ-11 に示したように、4'-OH DF、5-OH DF 及びその抱合体並びに DF の抱合体のみであった。また、経皮及び経口投与時の「その他」の項における抱合体（1 種類とは限らない）の存在比率は投与後 1 時間の血漿で 0～1.3%、0～48 時間の尿中で 6.1～8.3%と少なかった。これらのことから、引用文献[6]中で同定されている代謝物以外の抱合体は存在比率が少ないことが予想され、未同定の抱合体はマスバランスに影響を与えるとは考え難く、一般的にグルクロン酸あるいは硫酸抱合体は薬効がない[7]ことから判断して、同定しなくてもよいと考えた。

---

6)H.Stierlin and J.W.Faigle : Biotransformation of diclofenac sodium (Voltaren®) in animals and in man. II. Quantitative determination of the unchanged drug and principal phenolic metabolites, in urine and bile. Xenobiotica, 9:611-621, 1979

7)麻生芳郎，大森義仁，高橋忠雄，編：薬の代謝－基礎と臨床－，廣川書店，p.24-25, 1971



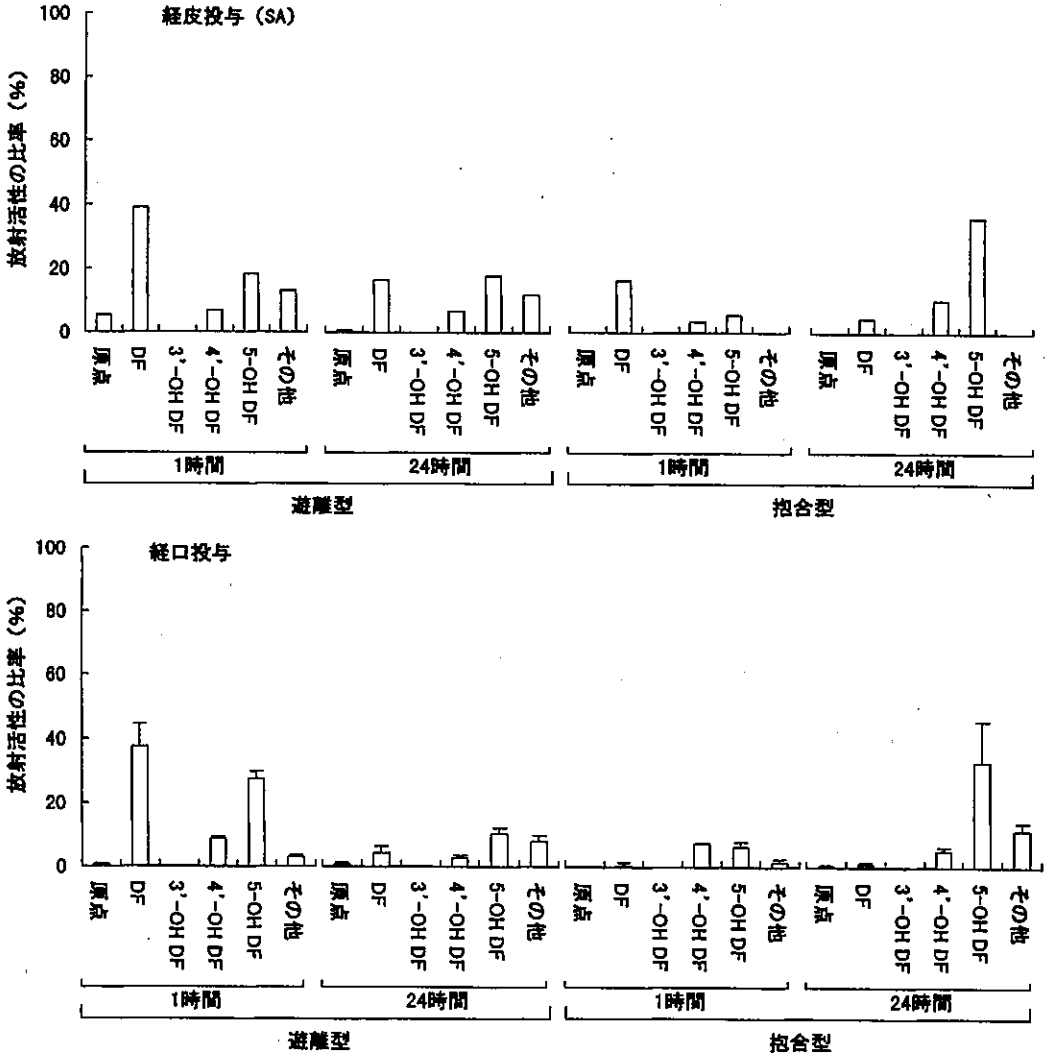
R, R'及びR''は同定されていない（1分子中に1個がグルクロン酸又は硫酸抱合体となっているものと推定される）。

図へ-9　DF-Na の代謝経路

3-2. 血漿中代謝物

雄性ラット（正常皮膚）にSAで^{14}C-TP318を単回経皮投与（250mg／kg）後1時間の血漿中の各代謝物の存在比率はそれぞれ遊離型DF 約39%、遊離型5-OH DF 約18%、抱合型DF 約16%、遊離型4'-OH DF、抱合型5-OH DF及び抱合型4'-OH DF 4～7%、また、投与後24時間では抱合型5-OH DF 約36%、遊離型5-OH DF 約18%、遊離型DF約17%、抱合型4'-OH DF約10%、遊離型4'-OH DF及び抱合型DF 5～7%であった（図へ-10）。

経皮投与後の1及び24時間の主代謝物の存在比率は経口投与と同程度であった。しかし、投与後24時間の未変化体の含有比は経口投与の4.5%に対して、経皮投与が16.6%と約4倍高かった。

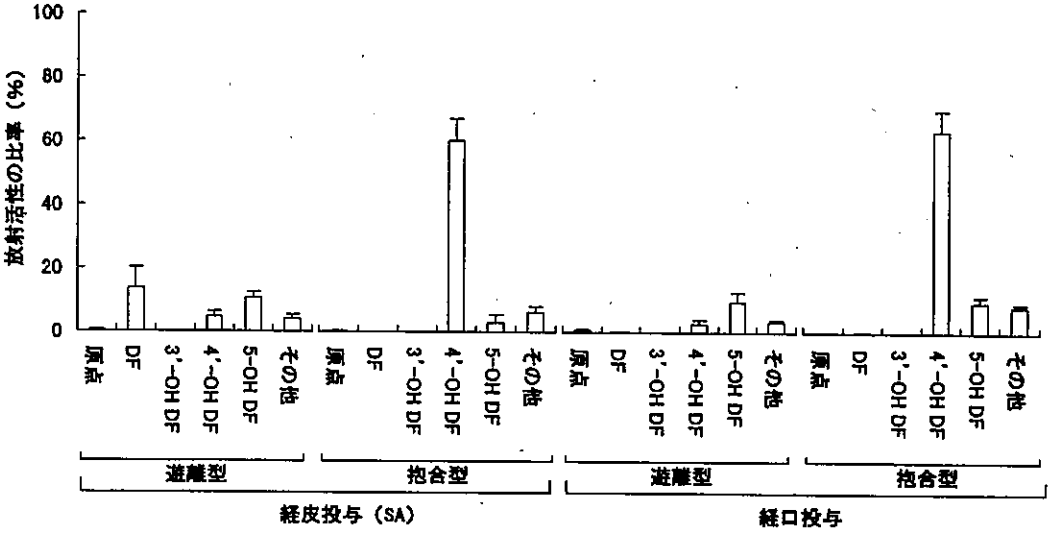


図へ-10　雄性ラットに^{14}C-TP318をSAで単回経皮投与（250mg／kg）及び^{14}C-DF-Naを経口投与（2.5mg／kg）後1及び24時間の血漿中代謝物の比率
（経皮投与：n=1（4匹のラットの血漿を一定量ずつ集め混合した血漿を用いた。））、（経口投与：n=4、平均値±標準偏差）

一方、雄性ラット（正常皮膚）に ^{14}C-TP318 を SA で 1 日 1 回 10 日間反復経皮投与（250mg／kg／day）したとき、最終投与後 1 時間の血漿中では、遊離型 DF（約 55%）、遊離型 5-OH DF（約 17%）、抱合型 5-OH DF（約 10%）、遊離型 4'-OH DF（約 8%）、抱合型 4'-OH DF（約 6%）の順であった。また、最終投与後 24 時間では抱合型 5-OH DF の比率が増加した（約 33%）。

3-3. 尿中代謝物

雄性ラット（正常皮膚）に SA で ^{14}C-TP318 を単回経皮投与（250mg／kg）後、0～48 時間の尿中には、主に抱合型 4'-OH DF（約 60%）が存在し、次に遊離型 DF（約 14%）、遊離型 5-OH DF（約 11%）、抱合型 5-OH DF と遊離型 4'-OH DF（3～5%）の順であった（図へ-11）。



図へ-11　雄性ラットに ^{14}C-TP318 を SA で単回経皮投与（250mg／kg）及び ^{14}C-DF-Na を経口投与（2.5mg／kg）したときの尿中代謝物（0-48 時間）の比率
（n=4、平均値±標準偏差）

経皮及び経口投与いずれの場合も尿中主代謝物は抱合型 4'-OH DF であったが、未変化体は経皮投与 13.7%、経口投与 0.2%と両者間で差が認められた。

また、雄性ラット（正常皮膚）に ^{14}C-TP318 を SA で 1 日 1 回 10 日間反復経皮投与（250mg／kg／day）したとき、最終投与後 0～48 時間の尿中の未変化体及び代謝物の存在比率は単回投与と同程度であった。

3-4. 皮膚中代謝物

雄性ラット（正常皮膚）に SA で単回及び反復経皮投与したときの皮膚中には大部分が遊離型 DF で存在し、その代謝物は検出されなかった。

4．排泄

4-1. 尿及び糞中排泄

(1)単回投与

雄性ラット（正常皮膚）に ^{14}C-TP318 を SA で経皮投与（250mg／kg）後 168 時間までの尿中には投与量の 19.8±1.5%、糞中に 23.2±4.1%が排泄され、尿糞中総累積排泄率は 42.9±5.3%であった。また、投与終了時（投与後 24 時間）における塗布部残存率は投与量の 50.7±5.3%であった。損傷皮膚の場合、経皮投与後 168 時間までの尿中に塗布量の 28.1±0.9%、糞中に 29.8±3.3%が排泄され、尿糞中総累積排泄率は 57.9±4.0%であった。また、投与終了時（投与後 24 時間）における塗布部残存率は塗布量の 37.2±3.7%であった。一方、雄性ラット（正常皮膚）に ODT で経皮投与後 168 時間までの尿中に投与量の 28.4±6.0%、糞中に 33.9±2.1%が排泄され、尿糞中総累積排泄率は 62.2±6.3%であった。また、投与終了時（投与後 24 時間）における塗布部残存率は投与量の 18.2±5.1%であった（表へ-14）。

経皮投与及び静脈内投与したときの尿糞中総累積排泄率（168 時間）から求めた経皮吸収率は正常皮膚 ODT で約 66%、損傷皮膚 SA で約 61%と正常皮膚 SA の約 45%より顕著な吸収率の増大が認められた。更に、塗布部残存率から求めた経皮吸収率は正常皮膚 SA 及び損傷皮膚 SA でそれぞれ約 49%及び約 63%であった。上記吸収率の値と同程度の値を示すことから、経皮吸収された薬物の大部分は 168 時間までに体外に排泄され、貯留性は少ないものと推察された。

表へ-14　雄性ラットに ^{14}C-TP318 を単回経皮投与（250mg／kg）したときの尿及び糞中累積排泄率

	累積排泄率　(% of dose)								
	SA（正常皮膚）			ODT（正常皮膚）			SA（損傷皮膚）		
時間（hr）	尿	糞	Total	尿	糞	Total	尿	糞	Total
0- 4	0.6± 0.4	—	—	3.3± 2.2	—	—	10.1± 1.4	—	—
8	1.4± 0.6	—	—	9.3± 6.2	—	—	12.8± 2.0	—	—
24	4.1± 1.3	3.3± 2.1	7.3± 3.4	19.2± 6.9	13.4± 4.4	32.6± 8.7	23.2± 1.4	20.7± 3.0	43.9± 4.3
48	12.2± 2.3	11.6± 4.8	23.8± 7.1	25.1± 6.3	25.9± 3.4	51.0± 8.3	26.8± 1.3	25.9± 3.2	52.7± 4.2
72	15.6± 2.1	16.8± 4.7	32.4± 6.7	26.7± 6.3	30.4± 3.3	57.1± 7.7	27.6± 1.2	28.5± 3.3	56.0± 4.2
96	17.3± 1.8	19.8± 4.4	37.2± 5.9	27.5± 6.2	32.2± 2.7	59.7± 7.2	27.8± 1.1	29.3± 3.3	57.2± 4.1
120	18.8± 1.5	21.7± 4.3	40.5± 5.4	27.9± 6.1	33.0± 2.5	60.8± 6.9	28.0± 1.0	29.7± 3.4	57.7± 4.1
144	19.4± 1.5	22.6± 4.2	41.9± 5.3	28.1± 6.0	33.5± 2.3	61.6± 6.5	28.1± 1.0	29.8± 3.4	57.9± 4.1
168	19.8± 1.5	23.2± 4.1	42.9± 5.3	28.4± 6.0	33.9± 2.1	62.2± 6.3	28.1± 0.9	29.8± 3.3	57.9± 4.0
塗布部残存率			50.7± 5.3			18.2± 5.1			37.2± 3.7
塗布部皮膚（168hr）			2.3± 0.4			18.1± 3.8			0.6± 0.2
屍体（168hr）			0.8± 0.4			0.4± 0.3			0.1± 0.1

n=4、平均値±標準偏差

—：測定せず

雄性モルモット（正常皮膚）に ^{14}C-TP318 を SA で経皮投与（250mg／kg）後 168 時間までの尿中に投与量の 23.6±7.5%、糞中に 2.1±0.6%が排泄され、尿糞中総累積排泄率は 25.7±8.1%であった。また、投与終了時（投与後 24 時間）の塗布部残

存率は投与量の 50.1±6.0%であった。一方、損傷皮膚に SA で経皮投与後 168 時間までの尿中に投与量の 48.8±2.9%、糞中に 5.5±1.0%が排泄され、尿糞中総累積排泄率は 54.3±3.4%であった。また、投与終了時（投与後 24 時間）の塗布部残存率は投与量の 36.6±1.5%であった。正常皮膚に ODT で経皮投与後 168 時間までの尿中に投与量の 25.9±1.3%、糞中に 2.4±0.6%が排泄され、尿糞中総累積排泄率は 28.3±1.9%であった。また、投与終了時（投与後 24 時間）の塗布部残存率は投与量の 39.5±1.4%であった（表へ-15）。

雄性モルモットの塗布部皮膚中総放射能残存率がラットに比べて、正常皮膚の SA で約 9 倍、ODT で約 2 倍及び損傷皮膚の SA で約 9 倍高かった。これは、薬物が貯留するといわれる角質層が厚いため[1)]と考えられた。また、尿糞中総排泄率も SA 及び ODT で約 2 倍ラットの方が高く、血液中総放射能濃度とも一致していることから、モルモットの経皮吸収量はラットより低いものと推察された。

表へ-15 雄性モルモットに ^{14}C-TP318 を単回経皮投与（250mg／kg）したときの尿及び糞中累積排泄率

	累積排泄率 (% of dose)								
	SA（正常皮膚）			ODT（正常皮膚）			SA（損傷皮膚）		
時間 (hr)	尿	糞	Total	尿	糞	Total	尿	糞	Total
0- 4	0.4[2)]	−	−	0.6[1)]	−	−	3.5[2)]	−	−
8	1.5± 0.4	−	−	1.9±1.3[3)]	−	−	15.9±11.9	−	−
24	4.2± 0.9	0.2± 0.1	4.4± 0.9	12.2± 1.7	0.7± 0.5	12.9± 1.5	37.7± 2.8	3.6± 0.4	41.3± 3.0
48	9.5± 2.8	0.6± 0.3	10.0± 3.0	19.0± 1.8	1.2± 0.5	20.2± 2.2	42.1± 3.0	4.1± 0.4	46.2± 3.1
72	13.9± 4.6	1.1± 0.5	15.0± 5.1	21.3± 1.6	1.6± 0.6	22.9± 2.1	44.2± 3.2	4.4± 0.4	48.6± 3.2
96	17.9± 6.0	1.5± 0.6	19.4± 6.5	23.0± 1.4	1.9± 0.7	24.8± 2.0	45.9± 2.9	5.0± 1.0	50.9± 3.2
120	20.6± 6.7	1.9± 0.6	22.4± 7.3	24.3± 1.4	2.2± 0.6	26.4± 2.0	47.5± 3.0	5.2± 1.0	52.7± 3.3
144	22.2± 7.1	2.0± 0.6	24.2± 7.6	25.2± 1.3	2.3± 0.6	27.5± 1.9	48.3± 2.9	5.4± 1.0	53.7± 3.4
168	23.6± 7.5	2.1± 0.6	25.7± 8.1	25.9± 1.3	2.4± 0.6	28.3± 1.9	48.8± 2.9	5.5± 1.0	54.3± 3.4
塗布部残存率			50.1± 6.0			39.5± 1.4			36.6± 1.5
塗布部皮膚（168hr）			20.3± 3.7			28.1± 1.7			5.1± 1.2
屍体（168hr）			1.0± 0.2			1.1± 0.1			0.6± 0.1

n=4、平均値±標準偏差

1)n=1、2)n=2、3)n=3

−：測定せず

(2)反復投与

雄性ラット(正常皮膚)に ^{14}C-TP318 を SA で 1 日 1 回 10 日間反復経皮投与(250mg／kg／day) したときの尿及び糞中累積排泄率は、初回投与後 24 時間までの尿中に投与量の 1.3±0.3%、糞中に 2.2±0.7%が排泄され、尿糞中総累積排泄率は 3.4±1.0%であった。7～8 回投与後までに、尿中に投与量の約 3%、糞中に約 4%が排泄され、尿糞中総累積排泄率は約 7.1～7.6%となり、その後、一定に推移し、定常状態に達した。最終投与後 168 時間までの尿中に投与量の 4.9±0.5%、糞中に 6.5±1.5%が排泄され、尿糞中総累積排泄率は 11.4±1.4%であった。この時点での塗布部皮膚には投与量の 1.6±0.5%が認められ、屍体残存率は 0.6±0.3%であった。

一方、各回投与終了時（投与後 24 時間）における塗布部残存率は 1 回目約 56%

から徐々に上昇して、6～7回投与後までに約80%に達した。その後一定の残存率で推移した（表へ-16）。

この結果から、尿糞中総累積排泄率及び塗布部残存率から考えて、7～8回投与で一定に達するものと考えられた。単回経皮投与と同様、最終投与後120時間までに尿糞中への排泄がほとんど終了したことから、反復経皮投与による薬物の蓄積性は少ないものと考えられた。

表へ-16　雄性ラットに ^{14}C-TP318をSAで反復経皮投与（1日1回10日間、250mg／kg／day）したときの尿及び糞中累積排泄率並びに塗布部残存率

投与回数		累積排泄率（% of dose）			
		尿	糞	Total	塗布部残存率
1		1.3±0.3	2.2±0.7	3.4±1.0	55.6±6.1
2		0.9±0.3	3.0±1.0	3.9±1.3	68.9±2.4
3		1.5±0.2	3.1±0.9	4.7±1.0	74.7±1.2
4		1.9±0.1	3.0±0.7	4.9±0.7	78.3±0.7
5		2.4±0.1	3.4±0.7	5.8±0.7	80.2±0.7
6		2.8±0.2	3.8±0.6	6.6±0.6	81.4±0.4
7		3.2±0.2	4.0±0.6	7.1±0.6	82.0±1.0
8		3.3±0.3	4.2±0.6	7.6±0.5	82.3±1.5
9		3.4±0.3	4.4±0.7	7.8±0.7	82.6±1.9
10	0- 4[1)]	3.2±0.3	—	—	
	0- 8[1)]	3.3±0.3	—	—	
	0-24[1)]	3.7±0.4	4.6±1.0	8.3±1.0	82.9±2.2
	0-48[1)]	4.4±0.4	5.5±1.1	9.8±1.0	
	0-72[1)]	4.7±0.5	6.1±1.2	10.7±1.1	
	0-96[1)]	4.8±0.5	6.2±1.4	11.0±1.3	
	0-120[1)]	4.8±0.5	6.4±1.4	11.2±1.3	
	0-144[1)]	4.9±0.5	6.4±1.4	11.3±1.3	
	0-168[1)]	4.9±0.5	6.5±1.5	11.4±1.4	

10日間反復経皮投与後の168時間の屍体残存率：0.6±0.3%、塗布部皮膚：1.6±0.5%
n=4、平均値±標準偏差
1)10日間反復経皮投与したとき、最終塗布後の時間（hr）
9回投与後までの全てのサンプルは投与後24時間間隔で採取

今回の結果から、TP318を局所適用した場合、DFが塗布部直下の筋肉に到達し、その濃度が長時間維持され、また、胃腸管を含め、その他の組織内総放射能濃度及び血液中総放射能濃度は経口投与より低値であり、全身性の副作用も軽減できるものと考えられ、TP318は経口投与に比べて安全性並びに有用性の高い局所適用の非ステロイド性抗炎症薬であると思われた。

Ⅲ．ヒトにおける成績

1．健常人における検討

1-1. 血漿中濃度

(1)単回投与試験

1)用量別血漿中濃度

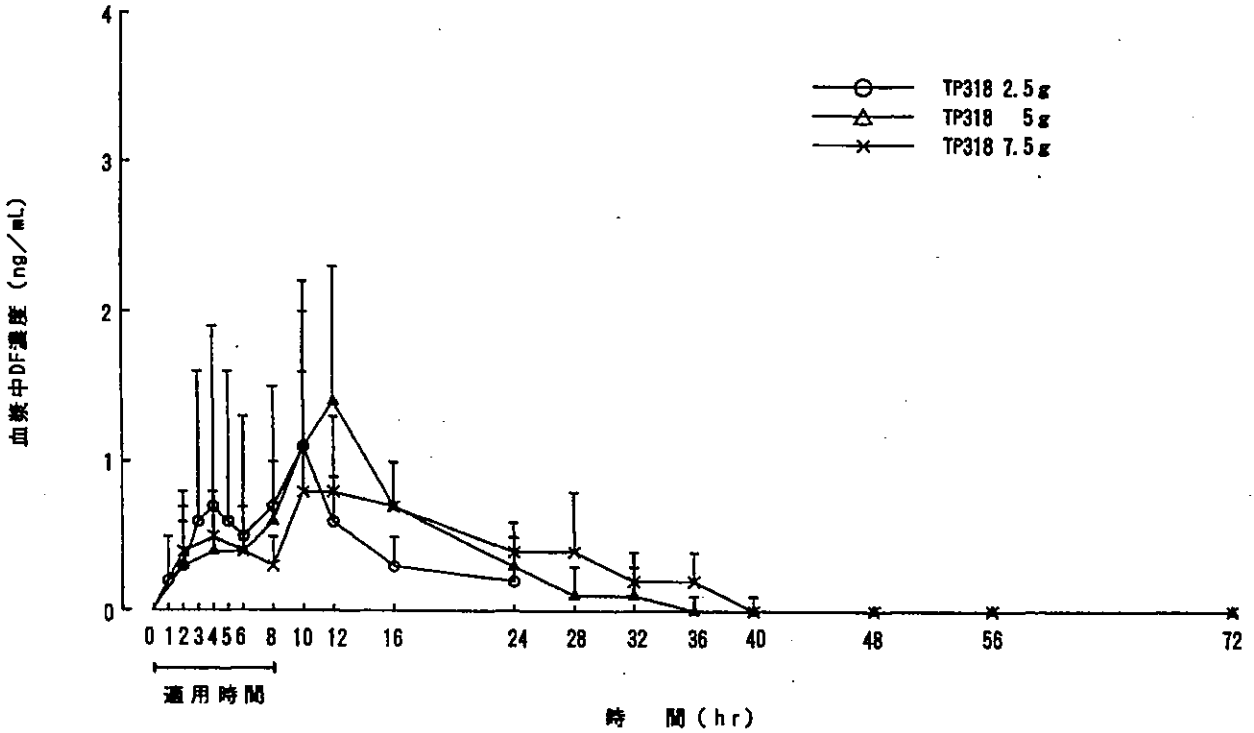
健常成人男子被験者の腰背部（25×30cm²）にTP318 2.5gを経皮適用（SA；8時間）したときの平均血漿中DF濃度

を、TP318 5及び7.5gを同様に経皮適用したときの平均血漿中DF濃度

と合わせて図へ-12、各群の薬物動態パラメータを表へ-17に示した。

2.5、5及び7.5g適用時の平均血漿中DF濃度は、適用後4時間に第1回目のピークを示し、10～12時間（拭き取り後2～4時間）に第2回目のピーク（2.5g：1.1±0.9、5g：1.4±0.9、7.5g：0.8±0.8ng／mL）を示した。

各群ともCmaxは同程度の値であった。また、適用量の増大とともにTmaxの延長は認められたが、$t_{1/2}$には大きな変化は認められなかった。$AUC_{0-\infty}$では5及び7.5g適用群が2.5g適用群に比してそれぞれ約1.8及び1.5倍の値を示したが、各適用群間には有意な差は認められなかった。



図へ-12　TP318を健常成人男子被験者の腰背部（25×30cm²）にSAで2.5、5及び7.5g経皮適用（8時間）したときの平均血漿中DF濃度

（2.5g：n=10、5, 7.5g：n=7、平均値±標準偏差）

表へ-17　健常成人及び高齢の被験者の腰背部（25×30cm²）にTP318を経皮適用及びDF-Na錠を経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与製剤	投与量 製剤	投与量 DF-Na (mg)	被験者	被験者数	投与条件	薬物動態パラメータ Cmax (ng／mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$[1] (hr)	AUC_{0-t}[2] (ng・hr／mL)	$AUC_{0-\infty}$[1] (ng・hr／mL)
DF-Na錠	1錠	25	成人	10	p.o.[3]	339.8±129.2	1.6±0.7	2.7± 1.1 (10)	634.4±178.1	634.7±178.1 (10)
TP318	2.5g	25	成人	10	SA[4]	1.3± 1.1	9.2±2.9	4.8± 3.0 (4)	11.1± 9.3	13.7± 10.2 (4)
TP318	5g	50	成人	7	SA	1.6± 0.9	12.6±2.5	6.6± 1.6 (3)	16.2± 9.8	24.1± 10.6 (3)
TP318	7.5g	75	成人	7	SA	1.1± 0.6	14.6±6.2	8.5± 5.8 (4)	17.0± 7.5	20.0± 6.6 (4)
TP318	7.5g	75	成人	7	ODT[5]	164.7± 24.8	4.3±1.7	8.6± 4.2 (7)	1185.2±183.4	1192.6±180.2 (7)
TP318	7.5g	75	高齢者	7	SA	2.4± 1.5	22.6±7.4	39.0±24.8 (4)	79.8± 62.4	108.1± 58.2 (4)

平均値±標準偏差

1)（ ）内の数値は血漿中濃度対数値一時間曲線の消失相の直線部分より、消失速度定数Kelを求め、下式で$t_{1/2}$及び$AUC_{0-\infty}$が算出できた例数

$t_{1/2}=\ln 2/Kel$

$AUC_{0-\infty}=AUC_{0-t}+AUC_{t-\infty}$　　AUC_{0-t}：台形法により算出

$=AUC_{0-t}+\dfrac{\hat{C}t}{Kel}$　　$\hat{C}t$：Kelを算出するときに得られた理論式から求められた理論濃度

2)DF-Na錠、TP318　2.5g（SA）：t=24

TP318　5g（SA）、7.5g（SA）、7.5g（高齢者、SA）：t=72

TP318　7.5g（ODT）：t=48

3)経口投与、4)単純適用法（非密封包帯法）、5)密封包帯法

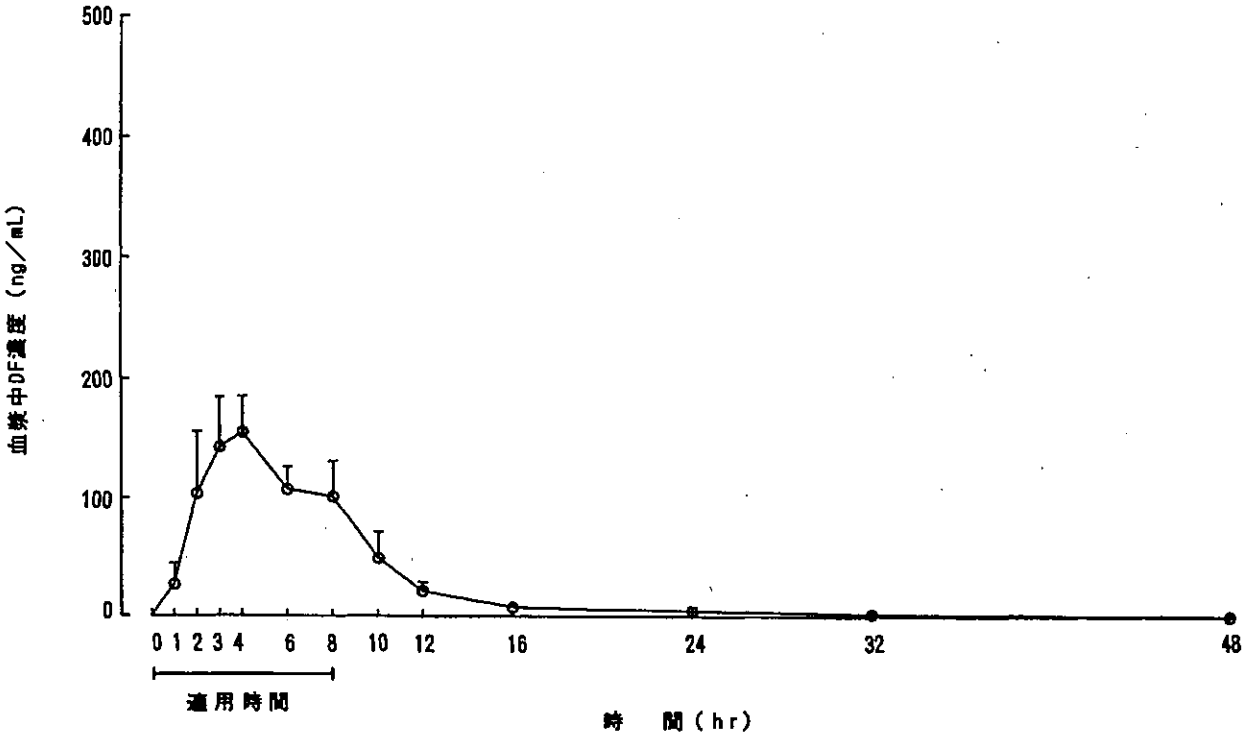
経口剤から臨床適用量を考慮してTP318を2.5～7.5gの範囲で用量比例性を検討することとし、TP318 2.5、5及び7.5gの3用量にて経皮適用試験を実施したが、各用量間での血漿中DF濃度の薬物動態に差が認められず、明確な用量比例性について確認できなかった。これは3用量とも極めて低い濃度推移を示していることから本剤を経皮適用した際に体循環血に移行する量が極めて少なく、更に、血漿中動態に大きな個人差がみられたこと、また、各用量間での薬物動態パラメータに差が認められないことより、少なくとも2.5gの用量で吸収がプラトーに達していたことが考えられた。

2)経皮適用（ODT）時の血漿中濃度

健常成人男子被験者の腰背部（25×30cm²）にTP318を7.5g経皮適用（ODT；8時間）したときの平均血漿中濃度を図へ-13、薬物動態パラメータを表へ-17に示した。

平均血漿中DF濃度は適用後4時間に最高値（154.5±30.4ng／mL）に達し、以後半減期8.6時間で消失した。

7.5gのSAに比べCmaxが約150倍、$AUC_{0-\infty}$が約60倍増加したが、$t_{1/2}$は同程度の値であった。



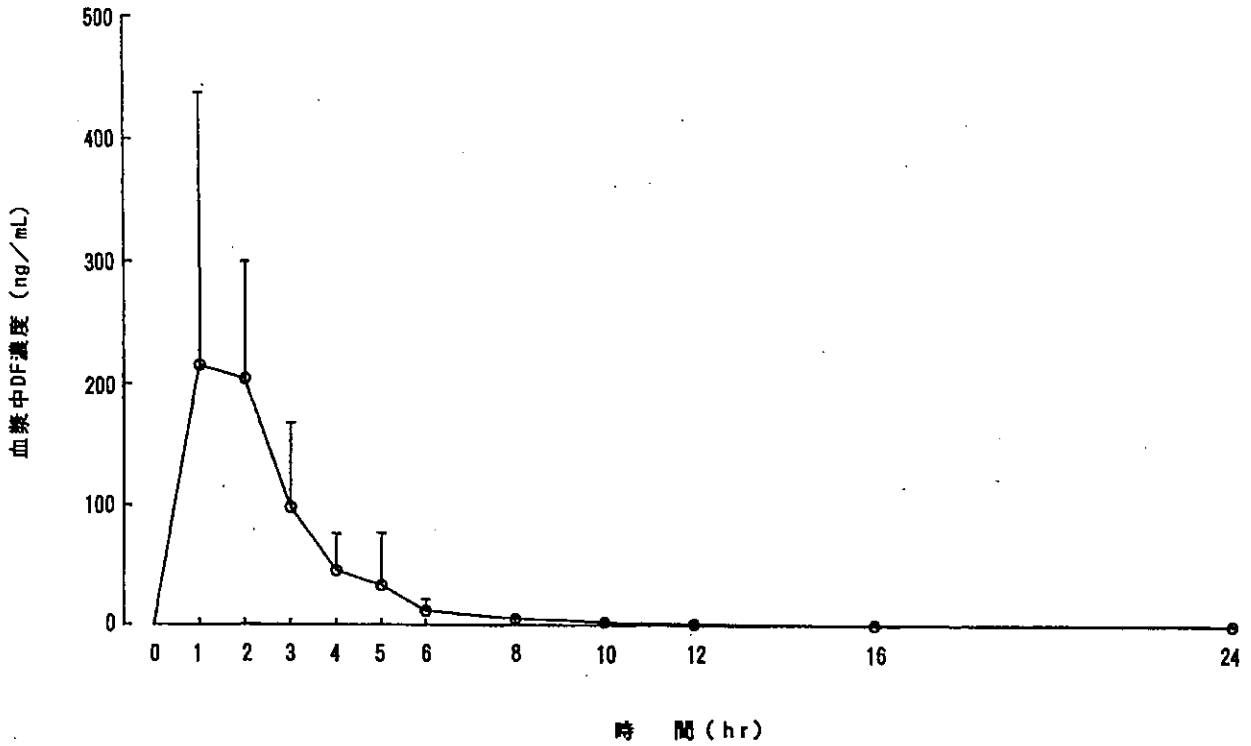
図へ-13　TP318を健常成人男子被験者の腰背部（25×30cm²）にODTで7.5g経皮適用（8時間）したときの平均血漿中DF濃度
（n=7、平均値±標準偏差）

3)DF-Na錠経口投与時の血漿中濃度との比較

健常成人男子被験者にDF-Na錠を1錠（DF-Naとして25mg）経口投与したときの平均血漿中DF濃度を図へ-14、薬物動態パラメータを表へ-17に示した。

平均血漿中DF濃度は投与後1時間に最高値（214.9±222.9ng／mL）に達し、以後半減期2.7時間で消失した。

TP318 2.5g経皮適用（SA）したときのCmaxはDF-Na錠に比して約1／261倍、$AUC_{0-\infty}$は約1／46倍と低値を示したことから、TP318適用時の吸収、すなわち体循環血への移行は経口投与に比して著しく低いものと思われた。



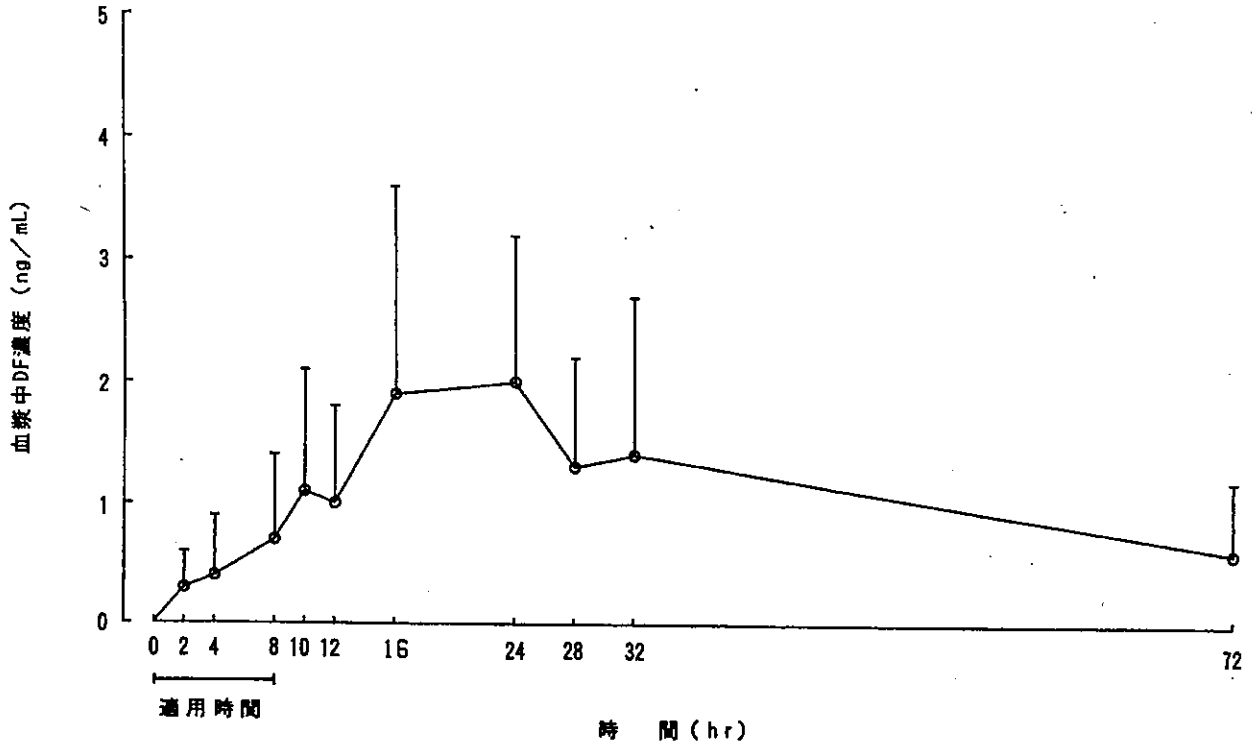
図へ-14　DF-Na 錠を健常成人男子被験者に1錠（DF-Na として 25mg）経口投与したときの平均血漿中 DF 濃度
（n=10、平均値±標準偏差）

4)健常高齢者における経皮適用（SA）時の血漿中濃度との比較

健常高齢男子被験者の腰背部（25×30cm²）に TP318 を 7.5g 経皮適用（SA）したときの平均血漿中 DF 濃度を図へ-15、薬物動態パラメータを表へ-17 に示した。

平均血漿中 DF 濃度は、適用後 24 時間に最高値（2.0±1.2ng／mL）に達し、以後半減期 39.0 時間で消失した。

成人における 7.5g の経皮適用（SA）時に比して Tmax には遅延がみられたが、Cmax は同程度の値であった。また、$t_{1/2}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ のいずれにおいても有意差はみられなかった（$p>0.05$、t 検定又は Aspin-Welch の検定）。



図へ-15　TP318を健常高齢男子被験者の腰背部（25×30cm²）にSAで7.5g経皮適用（8時間）したときの平均血漿中DF濃度
（n=7、平均値±標準偏差）

(2)反復投与試験

1)7.5g、1日1回、反復経皮適用（ODT及びSA）

健常成人男子被験者の腰背部（25×30cm²）にTP318を1回7.5g、1日1回（8時間）、6日間反復経皮適用（ODT）及び7日間反復経皮適用（SA）したときの平均血漿中DF濃度を表へ-18に示した。また、そのときの初回投与時と最終投与時の薬物動態パラメータを表へ-19及び20に示した。

ODTの場合、第3、5及び6回目適用直前値（1.5、1.2及び1.2ng／mL）は第2回目適用直前値（0.6ng／mL）の約2～2.5倍を示したが、第6回目適用後1時間値（502.9ng／mL）は第1回目適用後の1時間値（63.8ng／mL）の約7.9倍を示した。

一方、SAの場合、第2回目適用以降の各適用後24時間値（各適用直前値）はほぼ一定の濃度範囲（0.2～0.8ng／mL）で推移し、反復適用で体内動態が大きく変化することはなく、また特に問題となる蓄積性はないものと思われた。

ODTで反復適用したときの初回投与と最終投与を比べると、半減期は変化しなかったが、最終投与は初回投与より短時間でTmaxに達し、Cmaxは3.7倍、更に$AUC_{0\text{-}24}$並びに$AUC_{0\text{-}\infty}$はいずれも2.9倍高かった（表へ-19）。一方、SAで反復適用したときの初回投与と最終投与の薬物動態パラメータは、いずれも投与回数に伴う変化はみられず、ODTに比べ体循環血に移行する量は極めて少なかった（表へ-20）。この結果から、反復適用時にSAでは生じないが、ODTで吸収速度及び吸収量の増大が示唆された。

一般的に、ODTの方が吸収速度並びに吸収量ともに大きくなる原因として、次のことが報告されている[8-10]。

1)ODTによる経皮投与では水分の蒸発が抑えられ、角質層の水分含量が増大することにより、経皮吸収性が高まる[8,9]。

2)ヒトにおいて切傷、おむつかぶれ、炎症、軽いやけど等角質層が損傷を受けている状態で、経皮吸収は促進される[10]。

本剤においてもODTによるヒト反復経皮投与試験で、初回投与に比べ最終投与で吸収速度の上昇と吸収量の増加が認められたことは、適用部位の皮膚の角質層中の水分含量が増大したこと、また投与後2日目より適用部位に熱感（6例全例）、紅斑（6例中5例）が発現していること（表ト-3）から適用部位の皮膚が損傷状態を呈したことに起因すると推察された。

---

8)粟津荘司，他：最新生物薬剤学，南江堂，p.64，1991

9)橋田　充，他：薬局，32(4):395-401，1981

10)緒方宏泰：医薬品のバイオアベイラビリティと生物学的同等性試験，薬業時報社，p.141，1989

表へ-18　健常成人男子被験者の腰背部（25×30cm²）にTP318 7.5g（DF-Naとして75mg）を1日1回（8時間）、6及び7日間反復経皮適用（ODT及びSA）したときの血漿中DF濃度

適用日数	適用回数、適用後時間（hr）		血漿中DF濃度（ng／mL）	
			ODT	SA
第1日目	第1回目	0[1]	N.D.	N.D.
		1	63.8±55.0	—
		2	123.4±80.3	0.6±0.4
		4	111.6±50.1	0.8±0.5
		6	63.4±22.0	0.7±0.3
		8	55.4±20.1	0.8±0.5
		10	26.5±8.7	2.2±1.7
		12	11.5±4.8	1.6±0.6
		16	3.1±0.7	0.8±0.4
第2日目	第2回目	0	0.6±0.5	1.5±0.6
		6	80.1±37.2	—
		8	—	1.2±0.7
		10	—	3.3±2.6
第3日目	第3回目	0	1.5±0.7	0.8±0.5
		8	—	4.3±3.6
		12	14.4±4.3	2.8±1.9
第4日目	第4回目	0	—	0.4±0.3
		6	105.4±26.3	—
		8	—	1.5±0.8
		10	—	3.3±3.7
		16	5.9±2.0	—
第5日目	第5回目	0	1.2±0.5	0.5±0.6
		8	—	1.3±0.5
		12	16.4±5.9	2.3±1.6
第6日目	第6回目	0	1.2±0.7	0.6±0.7
		1	502.9±229.7	—
		2	459.4±230.9	—
		4	264.1±93.8	—
		6	140.0±30.3	—
		8	99.6±27.2	1.7±1.7
		10	30.1±6.6	2.5±2.2
		12	14.9±7.7	—
		16	5.8±3.4	—
		24	1.0±0.2	—
		30	0.7±0.8	—
		36	0.6±0.5	—
第7日目	第7回目	0	—	0.7±0.6
		2	—	1.4±0.8
		4	—	1.5±0.9
		6	—	1.2±0.6
		8	—	1.2±0.7
		10	—	3.2±2.0
		12	—	1.7±0.8
		16	—	0.6±0.2
		24	—	0.2±0.2
		28	—	N.D.
		32	—	N.D.
		36	—	N.D.
		40	—	N.D.
		48	—	N.D.
		56	—	N.D.
		72	—	N.D.

1)第1回適用直前値、測定値はODT（第6回目適用）では6例、SA（第7回目適用）では7例の平均値±標準偏差

N.D.：定量限界（ODT：0.5ng／mL、SA：0.2ng／mL）未満

—：測定せず

表へ-19　健常成人男子被験者の腰背部（25×30cm²）にTP318 7.5g（DF-Naとして75mg）を6日間反復経皮適用（ODT）したときの薬物動態パラメータ

投与回数	Cmax (ng／mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-24} (ng・hr／mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr／mL)
初回投与	136.0±74.3	3.0±1.1	2.9±0.8	817.8±377.6	820.5±377.4
最終投与	509.6±220.0	1.2±0.4	3.2±0.5	2343.8±873.4	2348.2±873.7
対応のあるt検定	p<0.01	p<0.01	N.S.	p<0.01	p<0.01

n=6、平均値±標準偏差

N.S.：有意差なし（p>0.05）

表へ-20　健常成人男子被験者の腰背部（25×30cm²）にTP318 7.5g（DF-Naとして75mg）を7日間反復経皮適用（SA）したときの薬物動態パラメータ

投与回数	Cmax (ng／mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-24} (ng・hr／mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr／mL)
初回投与	2.7±1.3	16.3±7.3	4.9[1)]	25.1±6.5	31.9[1)]
最終投与	3.3±1.9	10.6±1.0	3.3±1.5[2)]	27.2±11.5	33.7±5.3[2)]
対応のあるt検定	N.S.	N.S.	－	N.S.	－

n=7、平均値±標準偏差

1)n=1、2)n=5

－：検定せず

N.S.：有意差なし（p>0.05）

2) 2.5g、1日3回、反復経皮適用（SA）

健常成人男子被験者の腰背部（25×30cm²）にTP318を1回2.5g、1日3回（8時間間隔）、7日間反復経皮適用（SA）したときの平均血漿中DF濃度を表へ-21に示した。

第7回目適用以降、毎回適用直前値が一定の範囲で推移していることから、第3日目適用には定常状態に達し、反復適用で体内動態が大きく変化することはなく、また特に問題となる蓄積性はないものと思われた。

表へ-21　健常成人男子被験者の腰背部（25×30cm²）にTP318 2.5g（DF-Naとして25mg）を1日3回（8:00、16:00、24:00）、7日間反復経皮適用（SA）したときの血漿中DF濃度

適用日数	適用回数、適用後時間（hr）		血漿中DF濃度（ng／mL）
第1日目	第1回目	0[1]	N.D.
		2	N.D.
		4	N.D.
		6	N.D.
	第2回目	0	0.0±0.1
		2	0.2±0.2
	第3回目	0	1.5±1.6
第2日目	第4回目	0	2.2±1.9
	第5回目	0	1.1±0.5
		2	1.7±0.9
	第6回目	0	2.7±2.4
第3日目	第7回目	0	4.3±2.2
	第8回目	0	2.1±0.8
		2	2.9±1.3
	第9回目	0	2.0±0.4
第4日目	第10回目	0	4.4±4.2
	第11回目	0	1.9±1.0
		2	2.5±1.0
	第12回目	0	2.1±0.7
第5日目	第13回目	0	3.4±2.5
	第14回目	0	2.6±1.2
		2	3.1±1.2
	第15回目	0	2.5±0.8
第6日目	第16回目	0	5.2±2.6
	第17回目	0	2.8±0.4
		2	4.1±1.1
	第18回目	0	3.0±1.2
第7日目	第19回目	0	4.9±3.5
		2	3.6±1.6
		4	3.2±1.1
		6	2.4±0.8
		8	2.5±0.5
		10	3.4±0.9
		12	2.2±0.9
		16	1.6±0.9
		24	0.5±0.2
		28	0.1±0.2
		32	0.0±0.1
		36	0.0±0.1
		40	N.D.
		48	N.D.
		56	N.D.
		72	N.D.

1)第1回適用直前値、測定値は7例の平均値±標準偏差

N.D.：定量限界（0.2ng／mL）未満

1-2. 尿中排泄

(1)単回投与試験

健常成人男子被験者における尿中総排泄率（非抱合体＋抱合体、% of dose、平均値）は、7.5g ODT 経皮適用群（n=7、0～72 時間）では 9.93%、DF-Na 錠経口投与群（n=10、0～48 時間）では 34.48%であった。一方、健常成人男子被験者における排泄率は、2.5g SA 経皮適用群（n=10、0～48 時間）では定量限界未満であるのに対して、5g SA 経皮適用群（n=7、0～72 時間）では 0.15%、7.5g SA 経皮適用群（n=7、0～72 時間）では 0.22%であった。

また、健常高齢男子被験者における排泄率（7.5g SA 経皮適用、n=7、0～72 時間）は健常成人男子被験者における 7.5g SA 経皮適用群の成績と同様 0.22%であった。

(2)反復投与試験

1)7.5g、1 日 1 回、反復経皮適用（ODT 及び SA）

健常成人男子被験者の腰背部（25×30cm²）に TP318 を 1 回 7.5g、1 日 1 回、6 日間反復経皮適用（ODT）及び 7 日間反復経皮適用（SA）したときの DF 及び代謝物の尿中排泄率をそれぞれ表へ-22、23 に示した。

ODT の場合、尿中総排泄率（非抱合体＋抱合体、% of dose）は適用第 1、3、6 日目と血漿中濃度と相関して増大した。

一方、SA の場合、尿中総排泄率は第 3 日目適用以降一定の範囲で推移し、反復適用により排泄動態が大きく変化することはないものと思われた。

なお、両群ともに尿中総排泄率が最も高かったのは代謝物 4'-OH DF であった。

表へ-22　健常成人男子被験者の腰背部（25×30cm²）に TP318 を 1 回 7.5g、1 日 1 回（8 時間）、6 日間反復経皮適用（ODT）したときの DF 及び代謝物の尿中排泄率

適用日数	尿中排泄率（非抱合体＋抱合体）（% of dose）				
	DF	3'-OH DF	4'-OH DF	5-OH DF	Total
第 1 日目	1.45±0.45	0.29±0.20	2.71±1.48	1.02±0.60	5.47±2.67
第 3 日目	2.68±0.81	0.73±0.30	5.39±2.50	2.00±0.95	10.79±4.50
第 6 日目 1)	5.02±1.21	1.39±0.55	9.92±3.67	3.92±1.47	20.25±6.73
	(5.04±1.22)	(1.58±0.69)	(10.72±3.92)	(4.10±1.53)	(21.44±7.20)

n=6、平均値±標準偏差

1) (　) 内の数値は最終塗布後 36 時間までの尿中排泄率

表へ-23　健常成人男子被験者の腰背部（25×30cm²）にTP318を1回7.5g、1日1回（8時間）、7日間反復経皮適用（SA）したときのDF及び代謝物の尿中排泄率

適用日数	尿中排泄率（非抱合体＋抱合体）　(% of dose)				
	DF	3'-OH DF	4'-OH DF	5-OH DF	Total
第1日目	N.D.	0.02±0.06	0.04±0.11	N.D.	0.07±0.17
第2日目	N.D.	0.04±0.07	0.08±0.15	N.D.	0.12±0.21
第3日目	N.D.	0.04±0.10	0.13±0.17	0.01±0.02	0.17±0.26
第4日目	N.D.	0.05±0.09	0.07±0.10	0.01±0.02	0.13±0.17
第5日目	N.D.	0.02±0.06	0.08±0.13	0.01±0.03	0.11±0.19
第6日目	N.D.	0.05±0.08	0.10±0.15	0.02±0.06	0.17±0.23
第7日目 1)	N.D.	0.05±0.12	0.16±0.29	0.02±0.03	0.23±0.42

n=7、平均値±標準偏差

1)塗布後72時間までの尿中排泄率

N.D.：定量限界（0.1μg／mL）未満

2)2.5g、1日3回、反復経皮適用（SA）

健常成人男子被験者の腰背部（25×30cm²）にTP318を1回2.5g、1日3回、7日間反復経皮適用（SA）したときのDF及び代謝物の尿中排泄率を表へ-24に示した。

尿中総排泄率（非抱合体＋抱合体、% of dose）は第3日目適用まで上昇し、以後一定の範囲で推移し、反復適用により排泄動態が大きく変化することはないものと思われた。

表へ-24　健常成人男子被験者の腰背部（25×30cm²）にTP318を1回2.5g、1日3回（8時間間隔）、7日間反復経皮適用（SA）したときのDF及び代謝物の尿中排泄率

適用日数	尿中排泄率（非抱合体＋抱合体）　(% of dose)				
	DF	3'-OH DF	4'-OH DF	5-OH DF	Total
第1日目	0.01±0.03	N.D.	0.04±0.05	0.01±0.03	0.06±0.08
第2日目	0.02±0.05	N.D.	0.09±0.12	0.02±0.04	0.13±0.17
第3日目	0.00±0.01	N.D.	0.17±0.24	0.03±0.05	0.21±0.28
第4日目	0.00±0.00	N.D.	0.12±0.17	N.D.	0.12±0.17
第5日目	0.07±0.09	N.D.	0.24±0.16	0.02±0.04	0.33±0.18
第6日目	0.06±0.10	0.00±0.00	0.34±0.07	0.02±0.03	0.41±0.11
第7日目 1)	0.14±0.37	0.04±0.11	0.80±0.43	0.21±0.28	1.19±0.80

n=7、平均値±標準偏差

1)塗布後72時間までの尿中排泄率

N.D.：定量限界（0.1μg／mL）未満

2．経皮吸収及び組織移行性

疼痛などの炎症症状を有し、変形性関節症で人工関節置換術が予定された患者9例にTP318を1日5g、分3（朝、昼、就寝前もしくは入浴後）で6～7日間反復経皮適用した。

第3～4日目に血液（血漿）、関節液を、第6～7日目に塗擦部直下の各組織（皮膚、皮下脂肪、筋肉、滑膜）及び関節液、血液（血漿）を採取し、DF濃度を測定した。なお、No.9（表へ-25）は適用部位と手術部位が異なったため、血漿中濃度のみを解析に用いた。

各組織、関節液及び血漿中DF濃度を表へ-25に示した。

最終適用後の各組織、特に筋肉、滑膜には血漿中濃度に比して高濃度のDFが検出された。また、変形性股関節症患者（No.9を除く）の滑膜及び筋肉中DF濃度は、変形性膝関節症患者の膝関節の滑膜、筋肉と同程度の高濃度が得られた。

皮膚中のDF濃度の高い症例では筋肉中のDF濃度が低くなる傾向にあった。このことは、経皮適用されたDF-Naが角質層に移行し、そこから角質層外皮膚を通して皮下組織あるいは血中に分布するが、経皮吸収において角質層はバリヤー及び貯留層としての働きがあること[11,12]、並びに角質層の構造や構成成分が患者ごとに異なること[13,14]により、DF-Naと角質層の親和性に症例ごとに差が生じ、親和性の高い症例では、皮膚から皮下組織及び血中への移行性が低下するため、皮膚中のDF濃度が高く、皮下組織あるいは血中の濃度が低くなるものと思われた。

血漿、関節液及び組織内濃度を非高齢（65歳未満）及び高齢（65歳以上）患者間で比較すると、平均値では非高齢者が高齢者に比して高い傾向にあったが、いずれの濃度においても有意差がみられず、TP318の経皮吸収及び組織移行性は加齢により影響を受けることは少ないものと思われた（図へ-16）。

以上より、TP318は炎症性・疼痛性疾患に対し局所適用により臨床的に有効であり、全身性の副作用の低減に有用であることが示唆された。

---

11)Guy,R.H., et al : Mathematical models of percutaneous absorption. In percutaneous absorption(ed. by Bronaugh,R.H., et al), Marcel Dekker, New York, p.13-26, 1989

12)Idson,B. : Percutaneous absorption. J.Pharm.Sci., 64:901-924, 1975

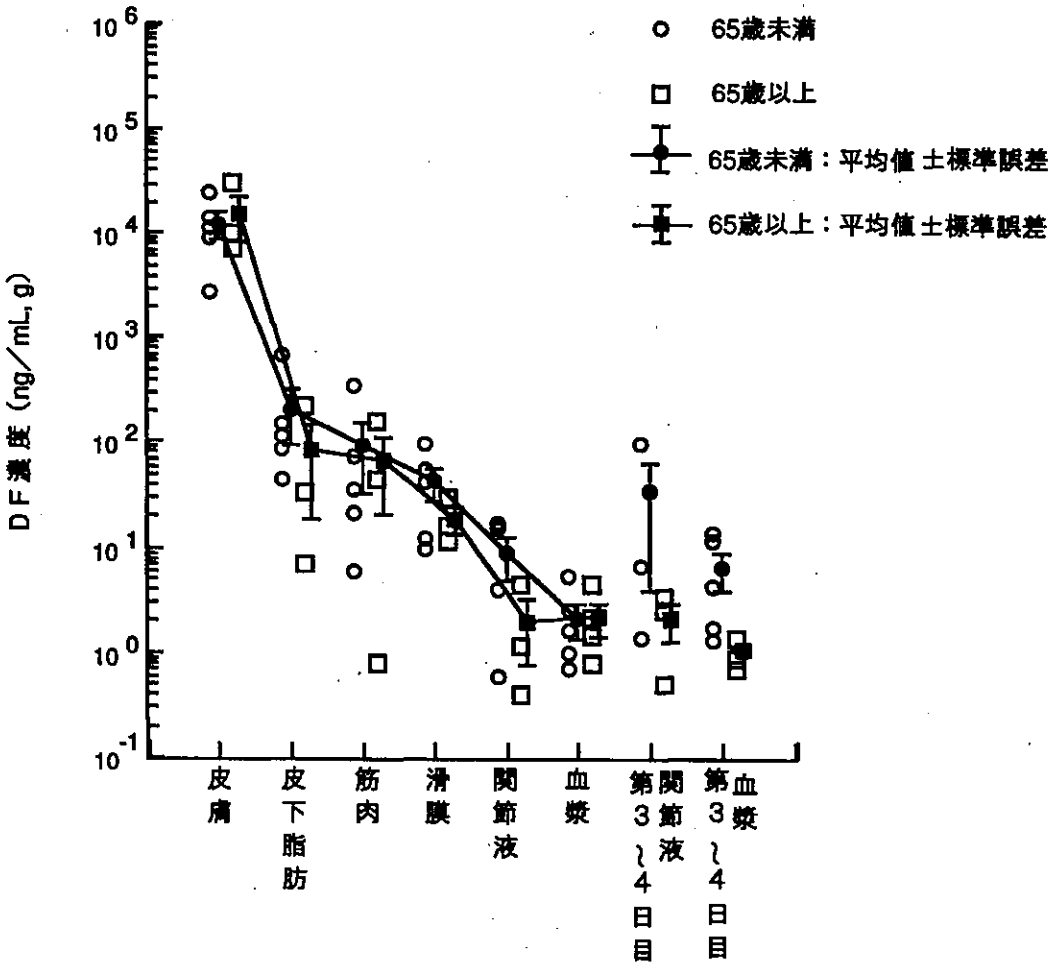
13)Rogers,J., et al : Stratum corneum lipids: the effect of aging and the seasons. Arch.Dermatol.Res., 288:765-770, 1996

14)Anderson,R.L., et al : Variation in physical dimensions and chemical composition of human stratum corneum. J.Invest.Dermatol., 61:30-32, 1973

表へ-25　変形性関節症患者に TP318 を 1 日 5g、分 3 で 1 週間反復経皮適用したときの血漿、関節液及び組織内 DF 濃度
(単位：ng／mL or g)

No.	性別	年齢 (歳)	体重 (kg)	診断名	皮膚	皮下脂肪	筋肉	滑膜	第 3-4 日目 関節液	関節液	第 3-4 日目 血漿	血漿
1	男	3□	7□	変形性股関節症	9171.0	86.1	358.3	98.0	N.T.	N.T.	4.3	1.6
2	女	5□	6□	変形性股関節症	11340.1	694.9	73.7	56.9	N.T.	4.0	1.3	0.7
3	女	3□	3□	変形性膝関節症	14336.3	152.7	35.6	42.0	6.7	16.8	11.7	2.6
4	女	3□	4□	変形性膝関節症	25311.7	113.1	21.2	12.5	98.0	15.2	13.5	5.2
5	女	7□	5□	変形性膝関節症	10397.9	221.6	45.2	30.6	2.6	4.5	1.4	2.2
6	女	7□	6□	変形性膝関節症	7095.7	33.0	158.4	16.6	3.4	1.2	1.4	4.4
7	女	7□	6□	変形性膝関節症	30985.4	6.9	0.8	11.4	N.T.	0.4	0.7	0.8
8	女	2□	3□	変形性膝関節症	2800.0	45.0	5.8	9.7	1.4	0.6	1.7	1.0
9[1)]	女	7□	4□	変形性股関節症	N.D.	N.D.	N.D.	0.6	0.5	N.T.	0.9	1.5

1)適用部位と手術部位が異なるため血漿中濃度のみを解析に用いた。
N.T.：関節液が少量のため採取できず、N.D.：検出限界未満



図へ-16　TP318 を変形性関節症の高齢（65 歳以上）及び非高齢（65 歳未満）患者に 1 日 5g、1 週間反復経皮適用したときの血漿、関節液及び組織内 DF 濃度

3．相互作用

DF-Na（経口剤、坐剤）と他の薬剤との併用において、発現すると考えられる相互作用を表へ-26に示した。

表へ-26　DF-Na錠、DF-Na坐剤と相互作用を示す薬剤

対照薬剤	作用及び副作用	備考
ニューキノロン系抗菌剤[15]	○	痙攣
リチウム製剤[16]	△	
ジゴキシン[17]	△	
メトトレキサート製剤[18]	△	中毒症状（消化管障害、骨髄抑制等）
アスピリン[19]	▼▽	
フロセミド[20]	▽	
チアジド系利尿剤	▽	
副腎皮質ステロイド剤[17]	●○	胃腸障害
クマリン系抗凝血剤[21]	○	出血の危険性
シクロスポリン[22]	○	腎毒性
トリアムテレン[23]	○	急性腎不全

▲：主薬の作用を増強、　▼：主薬の作用を減弱、　●：主薬の副作用を増強
△：対照薬の作用を増強、　▽：対照薬の作用を減弱、　○：対照薬の副作用を増強

本薬物の相互作用は、薬力学的及び薬物動態学的相互作用の両面から考慮する必要がある。

本薬と表へ-26に示した薬剤との相互作用について、ニューキノロン系抗菌剤は脳内の抑制性伝達物質であるGABAの受容体結合を濃度依存的に阻害し、本薬との共存下でその阻害作用が増強し、痙攣誘発作用を増強するといった薬力学的相互作用（受容体への結合）があり、併用に注意する必要があると考えられた。

しかし、その他の薬剤は本薬のプロスタグランジンの合成阻害、蛋白結合の減少、本薬による代謝阻害あるいは両剤の消化管粘膜障害に起因する薬物動態的相互作用であり、健常成人男子にTP318を2.5～7.5g（DF-Naとして25～75mg）経皮適用（SA）したとき、Cmaxは1.1～1.6ng／mL、$AUC_{0-\infty}$は13.7～24.1ng・hr／mLと、DF-Na錠(DF-Naとして25mg)を経口投与したときのCmax 339.8ng／mL、$AUC_{0-\infty}$ 634.7ng・hr／mLより低値であった（表へ-17）。したがって、薬物動態学的相互作用については表へ-26に示すような相互作用が生ずる可能性は極めて低いと考えられた。

---

15)伊賀立二監修：月刊薬事，38(3):897，1996
16)伊賀立二監修：月刊薬事，38(3):669-670，1996
17)第十三改正日本薬局方 解説書 C-1307
18)伊賀立二監修：月刊薬事，38(3):633-639，1996
19)厚生省薬務局企画課監修：医薬品相互作用ハンドブック，薬業時報社，p.230，

1995
20)厚生省薬務局企画課監修：医薬品相互作用ハンドブック，薬業時報社，p.177，1995
21)伊賀立二監修：月刊薬事，38(3):593-604，1996
22)伊賀立二監修：月刊薬事，38(3):625，1996
23)厚生省薬務局企画課監修：医薬品相互作用ハンドブック，薬業時報社，p.150，1995

ト．臨床試験

Ⅰ．臨床試験成績

総　括

表ト-1　臨床試験一覧表

試験区分	対　象	症例数	用法・用量	投与期間	実施施設	治験期間
第Ⅰ相試験 （単回投与）	健常成人男子	7	TP318 7.5g／回 8時間 ODT 注1)適用	単回		H1. 3 ～H1. 8
第Ⅰ相試験 （反復投与）	健常成人男子	6	TP318 7.5g×1回／日 8時間 ODT 適用	6日間		H2. 1 ～H2. 5
第Ⅰ相試験 （クロスオーバー）	健常成人男子	10 （1群5）	TP318 2.5g／回 8時間 SA 注2)適用 DF-Na 錠 25mg／回 朝食後経口投与	単回		H5. 4 ～H5.11
第Ⅰ相試験 （単回投与）	健常成人男子	14 （1群7）	TP318 5g／回 8時間 SA 適用 TP318 7.5g／回 8時間 SA 適用	単回		H5.10 ～H6. 6
第Ⅰ相試験 （反復投与）	健常成人男子	14 （1群7）	TP318 7.5g×1回／日 8時間 SA 適用 TP318 2.5g×3回／日 8時間 SA 適用	7日間 7日間 （19回）		H5.11 ～H6. 7
第Ⅰ相試験 （単回投与）	健常高齢者 （65歳以上）	7	TP318 7.5g／回 8時間適用	単回		H6. 3 ～H6.11
第Ⅱ相試験	手術予定の変形性膝関節症、変形性股関節症の患者	高齢者 （65歳以上） 4 非高齢者 （65歳未満） 8	TP318 5g（3分割）／日 適用	7日間	（計2施設）	H6. 5 ～H6.10

注1)密封包帯法

注2)単純適用（非密封包帯法）

表ト-1 （続き）

試験区分	対　象	症例数	用法・用量	投与期間	実施施設	治験期間
前期第Ⅱ相一般臨床試験	変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎、筋肉痛	39	2%TP318 適量を 1日数回塗擦	2週間 ～	（計2施設）	H2.4 ～H2.6
	一般外傷性疾患			1週間 ～		
後期第Ⅱ相用量設定試験 （二重盲検）	変形性膝関節症	0.5%TP318 ：84 TP318：81 2%TP318:83	0.5%TP318、TP318 2%TP318 5g／日 3～4回塗擦	4週間	（計45施設）	H2.8 ～H3.4
後期第Ⅱ相一般臨床試験	肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎、筋肉痛	96	TP318 5g／日 数回塗擦	2週間	（計6施設）	H4.1 ～H4.5
	一般外傷性疾患			1週間		
後期第Ⅱ相一般臨床試験	肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎、筋肉痛	100	TP318 適量を 1日数回塗擦	2週間	（計3施設）	H4.9 ～H5.3
	一般外傷性疾患			1週間		
第Ⅲ相比較試験 （二重盲検）	変形性膝関節症	TP318：99 基剤：99	TP318、基剤 5g／日 3～4回塗擦	4週間	（計36施設）	H3.11 ～H5.3
第Ⅲ相比較試験 （二重盲検）	腱・腱鞘炎（腱周囲炎）	TP318：78 DF-Na錠:87	TP318 5g／日 3～4回塗擦 DF-Na錠 25mg×3回／日 毎食後経口投与	2週間	（計35施設）	H4.5 ～H5.6
	上腕骨上顆炎	TP318：93 DF-Na錠 ：101			（計39施設）	
第Ⅲ相比較試験	肩関節周囲炎	TP318：105 IM-O：111	TP318、IM-O 5g／日 3～4回塗擦	4週間	（計43施設）	H6.1 ～H6.7
第Ⅲ相比較試験	筋肉痛	TP318：94 IM-O：99	TP318、IM-O 5g／日 3～4回塗擦	2週間	（計39施設）	H6.1 ～H6.7
第Ⅲ相 比較試験	一般外傷性疾患	TP318：100 IM-O：103	TP318、IM-O 5g／日 3～4回塗擦	7日間	（計43施設）	H5.10 ～H6.4

表ト-1　(続き)

試験区分	対　象	症例数	用法・用量	投与期間	実施施設	治験期間
第Ⅲ相一般臨床試験	変形性膝関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎 一般外傷性疾患	26	TP318 5g／日 数回塗擦	2週間 ～ 1週間	(計5施設)	H6.1 ～H6.6
第Ⅲ相一般臨床試験	変形性膝関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎 一般外傷性疾患	28	TP318 5g／日 数回塗擦	2週間 ～ 1週間	(計4施設)	H6.1 ～H6.5
第Ⅲ相一般臨床試験	変形性膝関節症	29	TP318 5g／日 3～4回塗擦	2週間 ～	(計8施設)	H5.11 ～H6.4
第Ⅲ相一般臨床試験	変形性膝関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎 一般外傷性疾患	43	TP318 5g／日 数回塗擦	2週間 ～ 1週間	(計7施設)	H5.12 ～H6.6
第Ⅲ相一般臨床試験	筋・筋膜性腰痛症	25	TP318 5g／日 数回塗擦	2週間	(計5施設)	H6.1 ～H6.6
第Ⅲ相一般臨床試験	筋・筋膜性腰痛症	40	TP318 5g／日 数回塗擦	2週間	(計7施設)	H6.1 ～H6.6
第Ⅲ相一般臨床試験	筋・筋膜性腰痛症	32	TP318 5g／日 数回塗擦	2週間	(計6施設)	H6.1 ～H6.7
第Ⅲ相一般臨床試験	筋・筋膜性腰痛症	30	TP318 5g／日 3～4回塗擦	2週間	(計7施設)	H5.11 ～H6.3

1．第Ⅰ相試験

TP318の基剤成分はいずれも外用剤として使用前例があり、また、ウサギの剪毛した健常皮膚に塗布したときの皮膚一次刺激は認められなかった。更に、DF-Na錠の成人用量が1日75～100mgであることから、TP318の忍容性の検討は、健常成人にTP318 7.5g（DF-Naとして75mg）を経皮適用（ODT）による単回投与試験として実施し、その安全性及び薬物動態について検討した。その結果、全例とも自覚症状・他覚所見、バイタルサイン、臨床検査値、心電図及び皮膚所見に特に異常は認められなかった。

次いで、TP318 7.5gの経皮適用（ODT）による1日1回、6日間の反復投与試験を実施した。その結果、皮膚所見において6名全例に塗布開始2日目から、塗布部位の熱感を訴えた。また、その5名の塗布部位に紅斑がみられ、うち1名は塗布部位の疼痛、瘙痒感の訴えがあったが、その他の自覚症状・他覚所見、臨床検査値、心電図及びバイタルサインに異常は認められなかった。この熱感、紅斑の発現は基剤中に　　が含有されており、塗布後直ちに密封したことにより　　が揮発せず、それを繰り返したことで皮膚を刺激した可能性が考えられ（p.108）、本剤のSA適用ではこれらの刺激性は少ないと考えられた。

また、臨床上の用法・用量を考慮して経皮適用（SA）による単回及び反復投与試験を実施し、その安全性及び薬物動態について検討した。単回投与試験は、2.5g、5g及び7.5gを経皮適用（SA）し、反復投与試験は1回7.5g、1日1回、7日間と1回2.5g、1日3回、7日間の経皮適用（SA）により実施した。その結果、自覚症状・他覚所見、バイタルサイン、臨床検査値、心電図及び皮膚所見に特に異常は認められず、TP318の経皮適用（SA）による単回及び反復投与は安全であると考えられた。

次に、「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」[1)]に基づき、健常高齢者を対象とし7.5gの経皮適用による単回投与試験を実施した。その結果、全例とも自覚症状・他覚所見、バイタルサイン、臨床検査値、心電図及び皮膚所見に特に異常は認められなかった。

なお、薬物動態試験の詳細については、「へ．吸収・分布・代謝・排泄」の項（p.165～175）に示した。

2．第Ⅱ相試験

手術を実施する変形性膝関節症及び変形性股関節症の高齢者と非高齢者の入院患者を対象に1週間反復投与試験を実施した。その結果、副作用はなく安全性が認められた。

非臨床試験の刺激性試験においては、0.5%～2%TP318に刺激性はなかった。薬理試験においては、抗炎症作用は大略濃度依存的な効果がみられたが、TP318と2%TP318の効果は同程度であった。また、第Ⅰ相試験における単回及び反復投与試験では、本剤の安全性に問題はないと考えられた。以上の結果から、DF-Naの含量としては0.5

---

1)日本公定書協会編：新薬臨床評価ガイドライン，薬事日報社，p.117-135, 1999

～2%が考えられ、前期第Ⅱ相試験の用法・用量は2%TP318を1日数回塗擦することとし、対象は整形外科領域の各種疼痛性疾患とし実施した。その結果、変形性関節症70.0%、肩関節周囲炎100.0%、腱・腱鞘炎75.0%、上腕骨上顆炎100.0%、筋肉痛50.0%、一般外傷性疾患90.0%の改善率が得られ、市販されているIM-Oの改善率はそれぞれ44.8%、51.5%、52.8%、53.5%、50.7%、68.3%[2)]であり、効果が認められた。また、副作用は1例もみられなかった。これより、2%TP318の有効性、安全性が認められ、非臨床試験、第Ⅰ相試験の結果より、後期第Ⅱ相用量設定試験は変形性膝関節症を対象に0.5%、1%、2%の3用量を用いて実施した。その結果、最終全般改善度、安全性、有用性、副作用発現率について、薬剤群間に有意差がみられなかった。このことを踏まえ、後期第Ⅱ相用量設定試験で選択した臨床推奨用量と基剤との比較臨床試験を「鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン（1985.5）」[3)]に従い実施し、明らかな差を出さなければならないことを考慮すると、非臨床の抗炎症試験で基剤群に対し明らかな抑制効果を示しているTP318及び2%TP318が臨床推奨用量と考えられた。なお、TP318及び2%TP318は、抑制効果に差がみられていなかった。最終全般改善度の「中等度改善」以上の改善率から、TP318群、2%TP318群で効果がプラトーに達していると考えられ、また、2%TP318群の副作用発現率は12.5%と外用剤の副作用発現率としては高く好ましくないと考えられ、効果と安全性からTP318（1%）を臨床推奨用量として選択した。

選択した1%のTP318を用いて、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎、筋肉痛、一般外傷性疾患を対象とした後期第Ⅱ相一般臨床試験を実施し、有効性、安全性の検討を行った。その結果、有効性及び安全性が認められた。

3．第Ⅲ相試験

「鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン」[3)]によると、「経皮吸収型薬剤の場合は、他の剤形に比しその効果が一般に弱いので、まず、プラセボと二重盲検比較試験を行い、明らかな差が検出されることが必要である」とされており、本剤は基剤との比較試験を実施した。その結果、最終全般改善度及び有用性について、両群間に有意差（それぞれp=0.042、0.036）がみられた。また、観察項目においては、担当医師の評価を考慮した症状変化率について、圧痛のみ両群間に有意差（p=0.031）がみられた。担当医師は全般改善度の評価においては、6症状の観察項目の変化率を考慮していると考えられ、最終全般改善度において両群間に有意差がみられたことから本剤は臨床的有用性を示すものと考えられた。

「鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン」[3)]に基づき、外用剤と経口剤の比較を行い、効果の強弱の比較のみではなく臨床上の位置付けを比較検討するため、腱・腱鞘炎（腱周囲炎）、上腕骨上顆炎を対象に、TP318とDF-Na錠との比較試験を

---

2)日本医薬情報センター編：医療薬　日本医薬品集，薬業時報社，p.149, 1989

3)日本公定書協会編：新薬臨床評価ガイドライン，薬事日報社，p.673-688, 1999

ダブルダミー法により実施した。その結果、幹事会で決定した最終全般改善度採用例で疾患を併合した場合、両群間に有意差がみられなかった。この最終全般改善度採用例について、同等性の検証を行ったところ、TP318群のDF-Na錠群に対しての臨床的同等性（非劣性）は検証されたと考えられた。しかし、疾患を併合した場合のITT解析で、同等性の検証を行ったところ、TP318群のDF-Na錠群に対しての臨床的同等性（非劣性）は検証されなかった。安全性について、両群間に有意差（p=0.016）がみられた。これらのことから、本剤は比較的病変が表在性で限局された病巣である腱・腱鞘炎、上腕骨上顆炎[4]に対しDF-Na錠とほぼ同程度の有効性を示したと考えられ、また、病変部以外の他臓器の副作用は軽減されており、臨床的に有用性を示すものと考えられた。

更に、肩関節周囲炎、筋肉痛、一般外傷性疾患を対象として、「鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン」[3]において経口剤は標準薬とされ、また、外用剤では対照薬とされ、臨床的有用性が認められているIM-Oを用い、群間比較試験を実施した。その結果、肩関節周囲炎、筋肉痛のいずれも最終全般改善度、安全性、有用性、副作用について、両群間に有意差がみられなかった。最終全般改善度について同等性の検証を行ったところ、臨床的同等性（非劣性）が検証された。本剤はIM-Oに対して優越性が検証されなかったが、臨床的有用性が認められているIM-Oに対して臨床的同等性（非劣性）が検証され、本剤は非臨床試験成績において効果の持続性及び低刺激性が示されていることから、局在性の炎症・疼痛性疾患に対して臨床的有用性があると考えられた。

一般外傷性疾患では最終全般改善度、安全性、副作用について、両群間に有意差がみられなかったが、有用性について両群間に有意差（p=0.046）がみられた。最終全般改善度について同等性の検証を行ったところ、臨床的同等性（非劣性）が検証された。

整形外科領域の各種疼痛性疾患を対象とした一般臨床試験（長期投与を含む）を実施した結果、改善率で変形性膝関節症65.6%、肩関節周囲炎68.8%、腱・腱鞘炎（腱周囲炎）83.3%、上腕骨上顆炎50.0%、一般外傷性疾患90.0%、筋・筋膜性腰痛症72.2%の成績が得られ、また長期投与した場合、有効性が減弱する傾向はなく、特記すべき副作用はみられなかった。

以上の結果から、TP318は変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎、筋肉痛（筋・筋膜性腰痛症を含む）、一般外傷性疾患などの炎症・疼痛疾患に対して臨床的有用性が認められた。

比較試験を実施するに当たり、試験薬剤の比較可能性及び盲検性[5-8]を保証するための一つの手段として投与順序を治験実施計画書に規定し、「試験薬剤は割り付け番号順に使用し、1症例分の薬剤は必ず同一患者に使用すること。」と記載した。更に、

---

4)菅原幸子：経皮吸収型抗炎症薬．臨床医，15(9):1560-1567, 1989

担当医師にはモニタリング時に治験実施計画書の規定を再度説明するとともに、遵守するようお願いした。また、各医療機関に薬剤管理表を配布し、薬剤の投与状況を把握できるようにした。しかしながら、投与順序違反が、後期第Ⅱ相用量設定試験 18 例、第Ⅲ相基剤比較試験 13 例、腱・腱鞘炎、上腕骨上顆炎に対する比較試験 11 例、肩関節周囲炎に対する比較試験 8 例、筋肉痛に対する比較試験 7 例、一般外傷性疾患に対する比較試験 13 例、計 70 例みられた。これら症例は、担当医師への調査結果から、医師の恣意性や割り付け薬剤の予見性を疑わせる事実は認められなかった。また、比較試験ごとに投与順序違反例を除外して再解析しても、それらを採用した結果とほぼ同様の結果であったことより、投与順序違反例はみられたが、大きなバイアスとは考えられなかった。

脱落例は、第Ⅱ相試験から第Ⅲ相試験の全臨床試験を通じて 104 例であった。これらの脱落した理由及び脱落後の安全性について、試験終了後であっても可能な限り追跡調査した。その結果、明らかとなった脱落理由の多くは、症状改善、患者自身の都合によるものであった。また、その後の安全性について、調査し得た 76 例では異常所見は認められなかった。なお、脱落した症例の同意取得方法は、口頭同意 1166 例中 60 例（5.1%）、文書同意 738 例中 44 例（6.0%）であった。

第Ⅱ相試験から第Ⅲ相試験において文書同意率は、38.8%（738/1904）であった。被験者に対する同意取得方法については、前期第Ⅱ相試験より治験実施計画書で「文書もしくは口頭により同意を得ること」として実施した。平成 2 年 10 月より「医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）」が施行されたが、平成 6 年 7 月に各医療機関を対象とした GCP アンケート調査[9]の中で、文書同意の難しさとして、日本の医療環境、患者と医師の関係、患者や社会の治験に対する理解や意識の問題などが要因であることが述べられている。また、治験に対する啓蒙の不足、インフォームド・コンセントは被験者への口頭での同意も容認されていたうえに、会社側が治験担当医師に文書での同意取得を強く依頼していなかったことにより、文書同意率が低かったと考えられた。

---

5)厚生省薬務局 GCP 研究会監修：医師のための治験ハンドブック．第Ⅲ章治験実施計画書について，㈱ミクス，p.25-37, 1997

6)大橋靖雄：臨床薬理学 日本臨床薬理学編．薬効評価に必要な実験計画法と統計手法，医学書院，p.69-85, 1996

7)折笠秀樹：臨床研究デザイン．研究デザインの第一歩，真興交易㈱，p.19-31, 1995

8)佐久間昭：佐久間昭の世界．臨床比較試験，サイエンティスト社，p.72-73, 1996

9)上田慶二：治験における GCP の現状と問題点（その 1） ー医療機関に対する GCP アンケート調査の結果をふまえてー．臨床医薬，23(1):137-150, 1995

1．第Ⅰ相試験

(1)経皮適用（ODT）による単回投与試験

本剤の基剤成分はいずれも外用剤として使用前例があり、また、TP318をウサギの剪毛した健常皮膚に塗布したときの皮膚一次刺激は認められなかった。

更に、DF-Na錠の成人用量が1日75～100mgであることから、TP318の忍容性の検討は、健常成人にTP318 7.5g（DF-Naとして75mg）をODT適用による単回投与試験として実施した（表ト-2）。投与方法は、8時間の塗布中に試験薬剤が衣類などに接触することによる塗布量の変化を避けるためODT適用とした。

表ト-2　ODT適用による単回投与試験の方法及び成績

項　　目	内　　容
治験の目的	健常人を対象としてTP318の安全性及び薬物動態をODT適用の単回投与試験により検討することとした。
試験の種類	単回投与試験
対　　象	健常成人男子
例　　数	7名
使用薬剤	TP318：DF-Naを1.0%含有するゲル状軟膏
用法・用量	TP318 7.5gを腰背部（25×30cm²）に8時間ODT適用
検査・観察項目	自覚症状・他覚所見、皮膚所見、バイタルサイン（血圧、脈拍、体温）、臨床検査［血液一般検査（赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、MCH、MCV、MCHC、血小板数、白血球像、赤血球形態）、血液生化学検査（総蛋白、A/G比、総ビリルビン、GOT、GPT、Al-p、LDH、コリンエステラーゼ、γ-GTP、BUN、クレアチニン）、尿検査（蛋白、糖、ウロビリノーゲン、比重、pH、ケトン体、潜血）］、心電図（12誘導）、薬物動態注1)（血漿中濃度、尿中排泄）
検査・観察時期	(1)自覚症状・他覚所見、バイタルサイン：塗布1時間前及び塗布後2,6,12,24,32時間 (2)臨床検査、心電図：塗布1時間前及び塗布後24時間 (3)皮膚所見：塗布1時間前及び塗布後8時間（薬剤除去直後）、24,48時間
治験総括医師	
実施施設	
治験期間	平成1年3月～平成1年8月
試験成績	(1)自覚症状・他覚所見、バイタルサイン：投与前後に異常はみられなかった。 (2)臨床検査　、心電図：臨床検査値が正常域を若干逸脱する被験者がみられたが、いずれも生理的変動の範囲であり、試験薬剤の影響はみられなかった。 (3)皮膚所見：塗布部位に薬剤による刺激はみられなかった。

注1)薬物動態の詳細は「へ．吸収・分布・代謝・排泄」の項（p.166、167、174）に記載した。

ODT適用により単回投与した結果、安全性に問題はなかった。

(2)経皮適用（ODT）による反復投与試験

単回投与試験において、自覚症状・他覚所見、バイタルサイン、臨床検査値、心電図及び皮膚所見のいずれにも特に異常が認められなかったことから、ODT適用による反復投与試験を実施した（表ト-3）。投与方法は、単回投与試験と同量の7.5gを1回量とし、1日1回（8時間）、6日間適用とした。

表ト-3　ODT適用による反復投与試験の方法及び成績

項　　目	内　　容
治験の目的	健常人を対象として TP318 の安全性及び薬物動態を ODT 適用の反復投与試験により検討することとした。
試験の種類	反復投与試験
対　　象	健常成人男子
例　　数	6名
使用薬剤	TP318：DF-Na を 1.0%含有するゲル状軟膏
用法・用量	TP318 7.5g を 1 日 1 回腰背部（25×30cm²）に 8 時間 ODT 適用し、6 日間反復投与
検査・観察項目	自覚症状・他覚所見、皮膚所見、バイタルサイン（血圧、脈拍、体温）、臨床検査［血液一般検査（赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、MCH、MCV、MCHC、血小板数、白血球像、赤血球形態）、血液生化学検査（総蛋白、A/G 比、総ビリルビン、GOT、GPT、Al-p、LDH、コリンエステラーゼ、γ-GTP、BUN、クレアチニン）、尿検査（蛋白、糖、ウロビリノーゲン、比重、pH、ケトン体、潜血）、便潜血反応］、心電図（12 誘導）、薬物動態注1)（血漿中濃度、尿中排泄）
検査・観察時期	(1)自覚症状・他覚所見、バイタルサイン：塗布 1 時間前、第 1 日目の塗布後 4,8,12 時間、第 2～5 日目の塗布後 0,4,8,12 時間、第 6 日目の塗布後 0,4,8,12,24,28,32,36 時間 (2)臨床検査、心電図：塗布 1 時間前、第 4 日目塗布 1 時間前及び最終塗布後 23 時間 (3)皮膚所見：塗布 1 時間前及び塗布後 8 時間（薬剤除去直後）、最終塗布後 24,36 時間
治験総括医師	
実施施設	
治験期間	平成 2 年 1 月～平成 2 年 5 月
試験成績	(1)自覚症状・他覚所見、バイタルサイン：バイタルサインに試験薬剤投与前後に異常はみられなかったが、全例が投与 2 日目より、塗布部位に塗布開始から 2～3 時間まで熱感を訴え、1 名が塗布部位の疼痛、瘙痒感を訴えた。 (2)臨床検査　、心電図：臨床検査値が正常域を若干逸脱する被験者がみられたが、いずれも生理的変動の範囲であり、試験薬剤の影響はみられなかった。 (3)皮膚所見：5 名に紅斑がみられた（うち、(1)に示した 1 名を含む）。

注 1)薬物動態の詳細は「へ．吸収・分布・代謝・排泄」の項（p.169～172、174）に記載した。

TP318をODT適用により反復投与した結果、6名は投与2日目より適用部位に塗布開始から2～3時間まで熱感を訴え、その5名の塗布部位に紅斑がみられ、そのうち1名は塗布部位の疼痛、瘙痒感を訴えた。この熱感、紅斑の発現は、ODT適用により基剤中に含有されている　　が適用部位から揮発せず、皮膚への刺激となったことに起因するものと考えられた（p.108）。

(3)経皮適用（SA）によるTP318と経口剤との比較薬物動態試験

臨床上の用法を考慮したSA適用により、経口剤との比較薬物動態試験を実施し、その安全性及び薬物動態について検討した（表ト-4）。なお、「鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン」[3]中の「Ⅱ．7.非経口投与療法のガイドライン」に示されている「(1)従来からある剤形のものと薬物動態（最高血中濃度、最高血中濃度到達時間、血中濃度曲線下面積など）がどのように異なるのか」に基づき、経口剤（DF-Na錠）とクロスオーバー法により薬物動態を比較した。投与量の設定は、DF-Na錠の通常成人における1回量が25～50mg（DF-Naとして）であることから、DF-Na錠は1錠、TP318は2.5g（いずれもDF-Naとして25mg）とした。

表ト-4　経口剤との比較薬物動態試験の方法及び成績

項　　目	内　　容
治験の目的	健常人を対象としてTP318の安全性及び薬物動態をDF-Na錠と比較検討することとした。
試験の種類	単回投与試験（クロスオーバー試験）
対　　象	健常成人男子
例　　数	10名（1群5名）
使用薬剤	TP318：DF-Naを1.0%含有するゲル状軟膏 DF-Na錠：DF-Naを25mg含有する錠剤
用法・用量	(1)TP318：2.5gを腰背部（25×30cm²）に8時間SA適用 (2)DF-Na錠：朝食後30分に1錠を経口投与
検査・観察項目	自覚症状・他覚所見、皮膚所見（TP318塗布部位のみ）、バイタルサイン（血圧、脈拍、体温）、臨床検査［血液一般検査（白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、MCH、MCV、MCHC、血小板数、白血球像、赤血球形態）、血液生化学検査（総蛋白、LDH、コリンエステラーゼ、GOT、GPT、Al-p、γ-GTP、総ビリルビン、BUN、クレアチニン、尿酸、A/G比）、尿検査（pH、蛋白、糖、潜血、ウロビリノーゲン、ケトン体、比重）、便潜血反応］、心電図（12誘導）、薬物動態[注1)]（血漿中濃度、尿中排泄）
検査・観察時期	(1)自覚症状・他覚所見、バイタルサイン：塗布1時間前及び塗布後2,4,6,12,24時間 (2)臨床検査、心電図：塗布1時間前及び塗布後24時間 (3)皮膚所見：塗布1時間前及び塗布後8時間（薬剤除去直後）、24時間
評価方法（項目）及び評価基準	副作用・随伴症状と薬剤の関連性：1.なし、2.多分なし、3.どちらともいえない、4.多分あり、5.あり 安全性：1.安全である、2.ほぼ安全である、3.安全性に問題がある、4.安全でない
治験総括医師	
実施施設	
治験期間	平成5年4月～平成5年11月
試験成績	(1)自覚症状・他覚所見、バイタルサイン：投与前後に異常はみられなかった。 (2)臨床検査　、心電図：臨床検査値が正常域を逸脱する被験者がみられたが、いずれも生理的変動の範囲であり、試験薬剤の影響はみられなかった。 (3)皮膚所見：塗布部位に薬剤による異常所見は認められなかった。 (4)安全性：両薬剤とも全例、安全であると判定された。

注1)薬物動態の詳細は「へ．吸収・分布・代謝・排泄」の項（p.165～168、174）に記載した。

2.5gのSA適用による比較薬物動態試験の結果、安全性に問題はなかった。

(4)経皮適用（SA）による5g及び7.5gの単回投与試験

2.5gのSA適用による単回投与試験において、安全性に問題なかったことから、5g及び7.5gのSA適用による単回投与試験を実施し、安全性及び薬物動態について検討した（表ト-5）。

表ト-5　SA適用による5g及び7.5gの単回投与試験の方法及び成績

項　　目	内　　容
治験の目的	健常人を対象としてTP318の安全性及び薬物動態をSA適用の単回投与試験により検討することとした。
試験の種類	単回投与試験
対　　象	健常成人男子
例　　数	14名（1群7名）
使用薬剤	TP318：DF-Naを1.0%含有するゲル状軟膏
用法・用量	(1)5g投与：TP318 5gを腰背部（25×30cm²）に8時間SA適用 (2)7.5g投与：TP318 7.5gを腰背部（25×30cm²）に8時間SA適用
検査・観察項目	自覚症状・他覚所見、皮膚所見、バイタルサイン（血圧、脈拍、体温）、臨床検査［血液一般検査（白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、MCH、MCV、MCHC、血小板数、白血球像、赤血球形態）、血液生化学検査（総蛋白、LDH、コリンエステラーゼ、GOT、GPT、Al-p、γ-GTP、総ビリルビン、BUN、クレアチニン、尿酸、A/G比）、尿検査（pH、蛋白、糖、潜血、ウロビリノーゲン、ケトン体、比重）、便潜血反応］、心電図（12誘導）、薬物動態[注1)]（血漿中濃度、尿中排泄）
検査・観察時期	(1)自覚症状・他覚所見、バイタルサイン：塗布1時間前及び塗布後2,4,8,12,24,36,48,60,72時間 (2)臨床検査、心電図：塗布1時間前及び塗布後24時間 (3)皮膚所見：塗布1時間前及び塗布後8時間（薬剤除去直後）、24,48,72時間
評価方法（項目）及び評価基準	副作用・随伴症状と薬剤の関連性：1.なし、2.多分なし、3.どちらともいえない、4.多分あり、5.あり 安全性：1.安全である、2.ほぼ安全である、3.安全性に問題がある、4.安全でない
治験総括医師	
実施施設	
治験期間	平成5年10月～平成6年6月
試験成績	(1)自覚症状・他覚所見、バイタルサイン：投与前後に異常はみられなかった。 (2)臨床検査　、心電図：臨床検査値が正常域を逸脱する被験者がみられたが、いずれも生理的変動の範囲であり、試験薬剤の影響はみられなかった。 (3)皮膚所見：塗布部位に薬剤による刺激は認められなかった。 (4)安全性：全例、安全であると判定された。

注1)薬物動態の詳細は「へ．吸収・分布・代謝・排泄」の項（p.165、166、174）に記載した。

5g及び7.5gのSA適用による単回投与試験の結果、安全性に問題はなかった。

(5)経皮適用（SA）による反復投与試験

SA適用による単回投与試験において、安全性に問題なかったことから、1回7.5g、1日1回（8時間適用）、7日間及び1回2.5g、1日3回（8時間ごとの適用、1日投与量7.5g）、7日間の反復投与試験を実施し、安全性及び薬物動態を検討した（表ト-6）。

表ト-6　SA適用による反復投与試験の方法及び成績

項　　目	内　　容
治験の目的	健常人を対象としてTP318の安全性及び薬物動態をSA適用の反復投与試験により検討することとした。
試験の種類	反復投与試験
対　　象	健常成人男子
例　　数	14名（1群7名）
使用薬剤	TP318：DF-Naを1.0%含有するゲル状軟膏
用法・用量	(1)1日1回投与：TP318 7.5gを1日1回腰背部（25×30cm²）に8時間SA適用し、7日間反復投与 (2)1日3回投与：TP318 2.5gを8時間ごとに1日3回腰背部（25×30cm²）にSA適用し、7日間（19回）反復投与
検査・観察項目	自覚症状・他覚所見、皮膚所見、バイタルサイン（血圧、脈拍、体温）、臨床検査［血液一般検査（白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、MCH、MCV、MCHC、血小板数、白血球像、赤血球形態）、血液生化学検査（総蛋白、LDH、コリンエステラーゼ、GOT、GPT、Al-p、γ-GTP、総ビリルビン、BUN、クレアチニン、尿酸、A/G比）、尿検査（pH、蛋白、糖、潜血、ウロビリノーゲン、ケトン体、比重）、便潜血反応］、心電図（12誘導）、薬物動態[注1)]（血漿中濃度、尿中排泄）
検査・観察時期	(1)自覚症状・他覚所見、バイタルサイン：第1～7日目の0,4,8,12時間、第8,9日目の0,12時間及び10日目の0時間 (2)臨床検査、心電図：塗布1時間前及び第4,8日目の0時間 (3)皮膚所見：塗布1時間前及び塗布後8時間（薬剤除去直後）、第8,9日目の0,12時間及び10日目の0時間
評価方法（項目）及び評価基準	副作用・随伴症状と薬剤の関連性：1.なし、2.多分なし、3.どちらともいえない、4.多分あり、5.あり 安全性：1.安全である、2.ほぼ安全である、3.安全性に問題がある、4.安全でない
治験総括医師	
実施施設	
治験期間	平成5年11月～平成6年7月
試験成績	(1)自覚症状・他覚所見、バイタルサイン：投与前後に異常はみられなかった。 (2)臨床検査　、心電図：臨床検査値が正常域を逸脱する被験者がみられたが、いずれも生理的変動の範囲であり、試験薬剤の影響はみられなかった。 (3)皮膚所見：塗布部位に薬剤による刺激は認められなかった。 (4)安全性：全例、安全であると判定された。

注1)薬物動態の詳細は「へ．吸収・分布・代謝・排泄」の項（p.169、171～175）に記載した。

以上の結果より、健常成人を対象として臨床上の用法と考えられるSA適用により各用量の単回投与及び反復投与試験の結果、安全性に問題はなかった。

(6)健常高齢者の薬物動態試験

「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」[1)]中の「5．(1)標準的な薬物動態試験」に基づき、安全性及び薬物動態について非高齢者と比較するため、経皮適用（8時間）による単回投与試験を実施した（表ト-7）。投与量は、健常成人男子（非高齢者）の薬物動態試験と同じ量である7.5gとした。

表ト-7　高齢者の薬物動態試験の方法及び成績

項　　目	内　　容
治験の目的	高齢者を対象としてTP318の安全性及び薬物動態を検討することとした。
試験の種類	単回投与試験
対　　象	健常高齢者（65歳以上）
例　　数	7名
使用薬剤	TP318：DF-Naを1.0%含有するゲル状軟膏
用法・用量	TP318 7.5gを腰背部（25×30cm²）に8時間経皮適用
検査・観察項目	自覚症状・他覚所見、皮膚所見、バイタルサイン（血圧、脈拍、体温）、臨床検査［血液一般検査（白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、MCH、MCV、MCHC、血小板数、白血球像、赤血球形態）、血液生化学検査（総蛋白、LDH、コリンエステラーゼ、GOT、GPT、Al-p、γ-GTP、総ビリルビン、BUN、クレアチニン、尿酸、A/G比）、尿検査（pH、蛋白、糖、潜血、ウロビリノーゲン、ケトン体、比重）、便潜血反応］、心電図（12誘導）、薬物動態[注1)]（血漿中濃度、尿中排泄）
検査・観察時期	(1)自覚症状・他覚所見、バイタルサイン：塗擦1時間前及び塗擦後2,4,8,12,24,36,48,60,72時間 (2)臨床検査、心電図：塗擦1時間前及び塗擦後24時間 (3)皮膚所見：塗擦1時間前及び塗擦後8時間（薬剤除去直後）、24,48,72時間
評価方法（項目）及び評価基準	副作用・随伴症状と薬剤の関連性：1.なし、2.多分なし、3.どちらともいえない、4.多分あり、5.あり 安全性：1.安全である、2.ほぼ安全である、3.安全性に問題がある、4.安全でない
治験総括医師	
実施施設	
治験期間	平成6年3月～平成6年11月
試験成績	(1)自覚症状・他覚所見、バイタルサイン：投与前後に異常はみられなかった。 (2)臨床検査　、心電図：臨床検査値が正常域を逸脱する被験者がみられたが、被験者固有の変動と考えられ、試験薬剤の影響はみられなかった。 (3)皮膚所見：異常所見は認められなかった。 (4)安全性：全例、安全であると判定された。

注1)薬物動態の詳細は「へ．吸収・分布・代謝・排泄」の項（p.168、169、174）に記載した。

高齢者を対象とした薬物動態試験の結果、安全性に問題はなかった。

以上の第Ⅰ相試験において、健常成人を対象とした経皮適用（SA）による単回投与、反復投与試験及び高齢者の薬物動態試験では、自覚症状・他覚所見、バイタルサイン及び皮膚所見に異常はなく、臨床検査値に本剤に起因すると考えられる異常変動は認められず、安全性に問題はなかった。

2．第Ⅱ相試験

2-1. 経皮吸収及び組織移行性試験

鎮痛消炎剤を外用剤として用いる場合、薬物が炎症組織に浸透し高濃度で分布し、高い安全性を示すには血漿中濃度は低いことが必要となる。そこで、適用直下の各組織及び血漿中DF濃度を測定し検討した（表ト-8）。用法・用量は、5gを1日3回に分割して患部に経皮適用し7日間反復投与した。

表ト-8　経皮吸収及び組織移行性試験の方法及び成績

項　　目	内　　容
治験の目的	高齢者（65歳以上）と非高齢者（20歳以上65歳未満）に1週間反復投与を行い、血漿、関節液及び組織内DF濃度を測定し、経皮吸収及び組織移行性を検討することとした。
試験の種類	反復投与試験
対　　象	(1)対象疾患：変形性膝関節症、変形性股関節症 (2)選択基準：明らかな疼痛・炎症症状を有し、手術を実施する入院患者。 (3)除外基準：①試験開始2週間以内にDF-Na製剤（経口剤、坐剤）を投与した患者。②試験開始1週間以内に罹患関節へのステロイド剤、ヒアルロン酸ナトリウムなどの関節注入を実施した患者。③試験部位に皮膚創、皮膚疾患のある患者及び皮膚の過敏な患者。④心疾患、腎疾患、肝疾患、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。⑤非ステロイド性鎮痛消炎剤（特にDF-Na）に対する過敏症の既往歴を有する患者。⑥妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人。⑦その他、担当医師が本試験対象として不適当と判断した患者。
例　　数	高齢者4例、非高齢者8例
使用薬剤	TP318：DF-Naを1.0%含有するゲル状軟膏
用法・用量	TP318を1日5gを3回に分け、朝、昼、就寝前もしくは入浴後（入浴は昼の塗擦後6時間以上の間隔を設ける）に患部（約15×20cm²）に塗擦し、投与期間は1週間とした。最終の塗擦は手術前6±2時間とした。
検査・観察項目	重症度、X線所見、副作用・随伴症状、臨床検査［血液一般検査（赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画）、血清生化学検査（GOT、GPT、Al-p、LDH、BUN、クレアチニン、ビリルビン）、尿検査（蛋白、糖、潜血反応）］、薬物動態[注1)]［血漿中濃度、関節液中濃度及び組織内濃度（皮膚、皮下脂肪、筋肉、滑膜）］
検査・観察時期	(1)安全性：試験開始後～試験終了時 (2)臨床検査：試験開始時（第1回目の塗擦前）及び手術当日の朝 (3)血液、関節液：投与開始3～4日後、投与1週後の手術日 組織：投与1週後の手術日
評価方法（項目）及び評価基準	副作用・随伴症状と薬剤の関連性：1.なし、2.多分なし、3.どちらともいえない、4.多分あり、5.あり 安全性：1.安全である、2.ほぼ安全である、3.安全性に問題がある、4.安全でない
治験総括医師	福島県立医科大学検査部　吉田　浩教授
実施施設	
治験期間	平成6年5月～平成6年10月
試験成績	(1)副作用はみられず、臨床検査値　に本剤に起因する異常はみられなかった。 (2)安全性：全例、安全であると判定された。

注1)薬物動態の詳細は「へ．吸収・分布・代謝・排泄」の項（p.176、177）に記載した。

組織移行性試験の結果、副作用はなく安全性が認められた。

また、TP318は経皮適用により吸収され、適用直下の筋肉、滑膜などの組織に移行しており、その濃度は血漿中濃度より高いことから（p.176）、本剤は経皮適用により

十分な効果を示す一方、全身性の副作用は軽減されると考えられた。

2-2. 前期第Ⅱ相試験

試験方法の概略を表ト-9に示した。

表ト-9　前期第Ⅱ相試験の試験方法概略

項　　目	内　　容
治験の目的	変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎（テニス肘など）、筋肉痛、一般外傷性疾患（打撲・挫傷、捻挫など）に対する臨床効果、安全性及び有用性を検討することとした。
試験の種類	オープン試験
対象疾患	(1)対象疾患：変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎（テニス肘など）、筋肉痛、一般外傷性疾患（打撲・挫傷、捻挫など）の患者。 (2)選択基準：①明らかな疼痛・炎症症状を有し、薬物療法の適応と判断される患者。②当面ステロイド注入療法を要しない患者。 (3)除外基準：①副腎皮質ステロイド剤又は他の非ステロイド性鎮痛消炎剤（経口剤、経皮用剤、坐剤を含む）などの併用が明らかに必要とされる患者。②非ステロイド性鎮痛消炎剤（特にDF-Na）に対する過敏症の既往歴を有する患者。③皮膚の過敏な患者。④塗擦部に皮膚創又は皮膚疾患を有する患者。⑤妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人。⑥その他、担当医師が本試験対象として不適当と判断した患者。
症例数及び設定根拠	目標症例数は1施設当たり10症例以上 本試験は患者に対する安全性の確認と、合わせて有効性の感触を探ることを目的とした予備試験であるので、少なくとも20症例程度が必要と考えられた。
使用薬剤	2%TP318：1g中にDF-Naを20mg含有するゲル状軟膏
用法・用量	適量を1日数回患部に塗擦した。
投与期間	変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎（テニス肘など）、筋肉痛：2週間以上 一般外傷性疾患（打撲・挫傷、捻挫など）：1週間以上
併用薬及び併用療法	(1)本試験中は原則として試験薬剤の単独投与とし、効果判定に影響を与えると考えられるステロイド剤、非ステロイド性鎮痛消炎剤（経口剤、経皮用剤、坐剤を含む）、鎮痛剤などの薬剤の併用は禁止した。 (2)理学療法は原則として行わないこととするが、本試験開始前より施行している場合は内容を変更せず継続し、新たな理学療法の併用は禁止した。
検査・観察項目	(1)臨床症状：安静時痛（自発痛）、圧痛（同一部位にて判定）、他動運動痛、腫脹、局所熱感、運動制限 (2)副作用・随伴症状 (3)臨床検査：血液一般検査（赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画）、血清生化学検査（GOT、GPT、Al-p、LDH、BUN、クレアチニン、ビリルビン）、尿検査（蛋白、糖、ウロビリノーゲン）
検査・観察時期	(1)臨床症状：変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎（テニス肘など）、筋肉痛；試験開始時、投与後毎週 一般外傷性疾患；試験開始時、投与3～4、7日後、以後毎週 (2)副作用・随伴症状：試験開始後随時 (3)臨床検査：試験開始前、試験終了時 (4)全般改善度（医師の評価）、患者の印象：変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎（テニス肘など）、筋肉痛；投与後毎週 一般外傷性疾患；投与3～4、7日後、以後毎週

表ト-9　(続き)

項　　目	内　　容
評価方法(項目)及び評価基準	(1)臨床症状 各評価日に臨床症状の程度を3.高度、2.中等度、1.軽度、0.なしの4段階で評価した。 (2)全般改善度(医師の評価) 試験開始時と比較し、各評価日(中止時も含む)における臨床症状の全般改善度を1.著明改善、2.中等度改善、3.軽度改善、4.不変、5.軽度悪化、6.中等度悪化、7.著明悪化の7段階で評価した。 (3)患者の印象 試験開始時と比較し、各評価日(中止時も含む)に本剤の効果に対する印象を問診により、1.良くなった、2.やや良くなった、3.変わらない、4.やや悪くなった、5.悪くなったの5段階で評価した。 (4)最終全般改善度 試験終了時(中止した場合は中止時)の全般改善度を最終全般改善度とし、1.著明改善、2.中等度改善、3.軽度改善、4.不変、5.軽度悪化、6.中等度悪化、7.著明悪化の7段階で評価した。 (5)副作用・随伴症状 副作用が発現した場合は、試験薬剤との関連性を1.なし、2.多分なし、3.どちらともいえない、4.多分あり、5.ありの5段階で評価した。 (6)安全性 副作用(臨床的に問題とすべき検査値の異常を含む)の種類、程度、処置、経過などから、1.安全である、2.ほぼ安全である、3.安全性に問題がある、4.安全でないの4段階で評価した。 (7)有用性 試験終了時に最終全般改善度及び安全性などを総合的に判断して、1.極めて有用、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.極めて好ましくないの7段階で評価した。
代表施設名及び施設数	計2施設
治験期間	平成2年4月～平成2年6月

[設定根拠]

非臨床試験の刺激性試験において、0.5%～2%TP318に刺激性はなかった。

第Ⅰ相試験では、1日1回7.5g(DF-Naとして75mg:DF-Na錠の1日投与量に相当)をODT適用により単回及び6日間反復投与を行い、本剤の安全性を検討した。単回投与試験において、安全性に問題はなかった。また、反復投与試験においてODT適用による基剤中の　　が揮発しないために起因する皮膚への刺激が発現したが(p.108)、SA適用ではこれらの刺激は少ないと考えられた。また、いずれの被験者の臨床検査値、理学検査及びバイタルサインにも異常はみられなかった。これらのことから、本剤のSA適用による投与は問題ないと考えた。

本試験の対象疾患は、非ステロイド性抗炎症薬の外用剤の適応疾患である変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎、筋肉痛、一般外傷性疾患(打撲・挫傷、捻挫)としたため、疾患による部位や形態によって塗布量は様々であることが考えられた。また、すでに承認されている非ステロイド性抗炎症薬の外用剤の用法・用量も参照し、「適量を1日数回患部に塗擦する。」とした。

(1)患者背景

患者背景を表ト-10に示した。

表ト-10　患者背景

項目		症例数
解析症例数		39
性別	男	10
	女	29
年齢	22歳～29歳	4
	30歳～39歳	6
	40歳～49歳	5
	50歳～59歳	9
	60歳～69歳	4
	70歳～80歳	11
区分	入院	0
	外来	39
診断名	変形性関節症	10
	肩関節周囲炎	3
	腱・腱鞘炎	8
	上腕骨上顆炎	5
	筋肉痛	2
	打撲・挫傷	5
	捻挫	5
	その他注)	1
罹病期間	1ヵ月未満	15
	～6ヵ月未満	18
	～1年未満	2
	1年以上	4
重症度	軽度	0
	中等度	38
	高度	1
合併症	なし	31
	あり	8
既往症	なし	39
	あり	0
試験治療開始前の薬物療法	なし	34
	あり	5
試験治療開始前の理学療法	なし	34
	あり	5
併用薬	なし	34
	あり	5

注）左橈骨遠位端骨折後関節腫脹1例

合併症内訳

骨粗鬆症8例

併用薬内訳

活性VD_3剤＋骨粗鬆症治療剤5例

(2)最終全般改善度

最終全般改善度を表ト-11に示した。不変及び悪化した症例は1例もみられなかった。

表ト-11　最終全般改善度

		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	計
変形性関節症	症例数	0	7	3	0	0	0	0	10
	累積%	0.0	70.0	100.0					
肩関節周囲炎	症例数	0	3	0	0	0	0	0	3
	累積%	0.0	100.0						
腱・腱鞘炎	症例数	0	6	2	0	0	0	0	8
	累積%	0.0	75.0	100.0					
上腕骨上顆炎	症例数	1	4	0	0	0	0	0	5
	累積%	20.0	100.0						
筋肉痛	症例数	1	0	1	0	0	0	0	2
	累積%	50.0	50.0	100.0					
打撲・挫傷	症例数	1	3	1	0	0	0	0	5
	累積%	20.0	80.0	100.0					
捻挫	症例数	0	5	0	0	0	0	0	5
	累積%	0.0	100.0						
その他注)	症例数	0	1	0	0	0	0	0	1
	累積%	0.0	100.0						

注）左橈骨遠位端骨折後関節屈曲

(3)安全性

安全性を表ト-12に示した。全例安全であると評価された。

表ト-12　安全性

	安全である	ほぼ安全である	安全性に問題がある	安全でない	計
症例数	39	0	0	0	39
%	100.0				

(4)有用性

有用性を表ト-13に示した。各疾患とも、全例が「やや有用」以上の評価であった。

表ト-13　有用性

		極めて有用	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	極めて好ましくない	計
変形性関節症	症例数	0	7	3	0	0	0	0	10
	累積%	0.0	70.0	100.0					
肩関節周囲炎	症例数	0	3	0	0	0	0	0	3
	累積%	0.0	100.0						
腱・腱鞘炎	症例数	0	6	2	0	0	0	0	8
	累積%	0.0	75.0	100.0					
上腕骨上顆炎	症例数	1	4	0	0	0	0	0	5
	累積%	20.0	100.0						
筋肉痛	症例数	1	0	1	0	0	0	0	2
	累積%	50.0	50.0	100.0					
打撲・挫傷	症例数	1	3	1	0	0	0	0	5
	累積%	20.0	80.0	100.0					
捻挫	症例数	0	5	0	0	0	0	0	5
	累積%	0.0	100.0						
その他注)	症例数	0	1	0	0	0	0	0	1
	累積%	0.0	100.0						

注）左橈骨遠位端骨折後関節軟骨

(5)副作用

投与を行った39例中、副作用が発現した症例は1例もみられなかった。また、投与前後に臨床検査を実施した症例は0例であった。

前期第Ⅱ相試験は非ステロイド性抗炎症薬としての有効性に関する感触を得ることを目的とし、同時に副作用についても観察することとして実施したところ、有効性評価、皮膚刺激などの自他覚症状の副作用は観察されており、評価可能であったと考えられる。しかしながら、臨床検査が実施されていないことから、臨床検査項目への影響について検討し得なかった。臨床検査は実施されなかったが、本剤の第Ⅰ相試験におけるODT適用による単回及び反復投与試験で安全性が確認されたこと、本試験の投与方法はSA適用であるため全身血に移行する量は極めて少量と考えられ、全身性の副作用や臨床検査値異常の発現は少ないと考えられたこと、DF-Naの経口剤であるボルタレン錠の承認時及び承認時以降（昭和48年8月8日承認、昭和52年4月30日まで）における副作用[10]は、18992例中、1564例（8.2%）に発現し、主なものは自他覚症状として胃重感等の消化器症状1340件（7.06%）であり、臨床検査値の異常はGOT、GPT上昇が2件（0.01%）で、経口投与で発現した臨床検査値の異常は非常に少なく、DF-Naの経皮吸収型薬剤である本剤で臨床検査値の異常が発現する可能性は少ないと考えたこと、非ステロイド性抗炎症薬の各軟膏剤の副作用は使用部位の皮膚

症状のみで、経口剤でみられるような全身性の副作用や臨床検査値異常は当時報告されていなかった[11]ことにより、弊社も担当医師側も本剤の副作用として投与部位の皮膚症状の発現は予測されたが、全身性の副作用や臨床検査値異常の可能性は少ないと考えられ、担当医師は塗布部位の皮膚症状や患者からの問診などによる自他覚症状を十分観察することによって、患者に対する安全性の確保に努め倫理的にも配慮した。

以上の結果より、変形性関節症 70.0%、肩関節周囲炎 100.0%、腱・腱鞘炎 75.0%、上腕骨上顆炎 100.0%、筋肉痛 50.0%、一般外傷性疾患 90.0%の改善率が得られ、市販されている IM-O の改善率はそれぞれ 44.8%、51.5%、52.8%、53.5%、50.7%、68.3%[2]であり、効果が認められた。また、副作用もみられなかったことから、次の段階である用量設定試験へ移行できるものと考えられた。

---

10)医薬品副作用情報（医薬品副作用情報No. 26～No. 28, 厚生省医薬品情報No. 1～No. 7），薬務公報社，p.21

11)柏崎禎夫：外用剤の安全性とその特徴を生かした使い方．Prog.Med., 6:3017-3020, 1986

2-3. 後期第Ⅱ相用量設定試験

試験方法の概略を表ト-14に示した。

表ト-14　後期第Ⅱ相用量設定試験の試験方法概略

項　　目	内　　容
治験の目的	変形性膝関節症を対象としてTP318の臨床推奨用量を検討することとした。
試験の種類	二重盲検法による群間比較試験
対象疾患	(1)対象疾患：変形性膝関節症 (2)選択基準：X線所見上少なくとも骨棘形成が認められ、明らかな疼痛・炎症症状を有する患者。年齢は20～75歳。 (3)除外基準：①X線所見上の変化が高度で手術の適応と考えられる患者。②関節を障害する疾患（例えば、乾癬、梅毒性神経障害、組織黒変症、代謝性骨疾患、急性外傷など）による明らかな二次性変形性関節症の患者。③薬物療法を継続している患者で観察期間が設けられない患者。④試験開始前3週間以内に罹患関節へのステロイド関節内注入を実施した患者及び副腎皮質ステロイド剤又は他の非ステロイド性鎮痛消炎剤（経口剤、経皮吸収型薬剤、坐剤を含む）などの併用が明らかに必要とされる患者。⑤試験期間中に関節穿刺・排液、その他の関節注入剤による治療を要すると考えられる患者。⑥塗擦部位に皮膚創、皮膚疾患のある患者及び皮膚の過敏な患者。⑦心疾患、腎疾患、肝疾患、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。⑧非ステロイド性鎮痛消炎剤（特にDF-Na）に対する過敏症の既往歴を有する患者。⑨妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人。⑩その他、担当医師が本試験対象として不適当と判断した患者。
症例数及び設定根拠	目標症例数は各群90症例以上 「鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン」では、変形性膝関節症における解析対象としての必要症例数が1群60症例以上となっていることを考慮し、180症例以上を目標とした。しかしながら、本試験を実施するに当たり、1施設当たり6症例実施が限度であり、施設によっては対象患者が少なく6症例実施できないこともあり、また外用剤では脱落症例が比較的多いことなどを考慮し、幹事会では参加施設数を増やして実施することとなり、45施設の参加となった。したがって、試験症例は6症例×45施設＝270症例となり、治験実施計画書ではこのことを踏まえ、1群90症例以上とした。
使用薬剤	0.5%TP318：DF-Naを0.5%含有するゲル状軟膏 TP318：DF-Naを1.0%含有するゲル状軟膏 2%TP318：DF-Naを2.0%含有するゲル状軟膏 3種の試験薬剤は外観上識別不能性を保つため、全く同一の5gチューブに充填した。
用法・用量	1日量5g（1本）を3～4回患部及びその周囲に塗擦した。なお、密封療法は行わないこととした。
投与期間	4週間 観察期間：本試験開始前に試験薬剤の評価に影響を与えると考えられるステロイド剤、非ステロイド性鎮痛消炎剤（経口剤、経皮吸収型薬剤、坐剤を含む）、鎮痛剤などの投与を行っている場合は、1週間程度の観察期間を設けた。観察期間中に薬剤の投与を中止できないときは、試験薬剤の評価に影響を与えないビタミン剤などを代替投与することとした。
併用薬及び併用療法	(1)試験薬剤の効果判定に影響を与えると考えられるステロイド剤、非ステロイド性鎮痛消炎剤（経口剤、経皮吸収型薬剤、坐剤を含む）、鎮痛剤などの薬剤の併用は禁止した。 (2)理学療法は原則として行わないこととし、本試験開始前より施行している場合は内容を変更せず継続し、新たな理学療法の併用は禁止した。
検査・観察項目	(1)臨床症状：安静時痛（自発痛）、圧痛（同一部位にて判定）、他動運動痛、腫脹・膝蓋骨跳動、局所熱感、運動制限 (2)副作用・随伴症状 (3)臨床検査：血液一般検査（赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画）、血清生化学検査（GOT、GPT、Al-p、LDH、BUN、クレアチニン、ビリルビン）、尿検査（蛋白、糖、ウロビリノーゲン）、便潜血（グアヤック法）

表ト-14　(続き)

項　　目	内　　容
検査・観察時期	(1)臨床症状：試験開始時、投与1、2、3、4週後（ただし、試験開始時、投与2、4週後は必須） (2)副作用・随伴症状：試験開始後随時 (3)臨床検査：試験開始前、試験終了時 (4)全般改善度（医師の評価）、患者の印象：投与1、2、3、4週後（ただし、投与2、4週後は必須）
評価方法（項目）及び評価基準	(1)臨床症状 各評価日に臨床症状の程度を3.高度、2.中等度、1.軽度、0.なしの4段階で評価した。 (2)全般改善度（医師の評価） 試験開始時と比較し、各評価日（中止時も含む）における臨床症状の全般改善度を1.著明改善、2.中等度改善、3.軽度改善、4.不変、5.軽度悪化、6.中等度悪化、7.著明悪化の7段階で評価した。 (3)患者の印象 試験開始時と比較し、各評価日（中止時も含む）に本剤の効果に対する印象を問診により、1.良くなった、2.やや良くなった、3.変わらない、4.やや悪くなった、5.悪くなったの5段階で評価した。 (4)最終全般改善度 試験終了時（中止した場合は中止時）の全般改善度を最終全般改善度とし、1.著明改善、2.中等度改善、3.軽度改善、4.不変、5.軽度悪化、6.中等度悪化、7.著明悪化の7段階で評価した。 (5)副作用・随伴症状 副作用が発現した場合は、試験薬剤との関連性を1.なし、2.多分なし、3.どちらともいえない、4.多分あり、5.ありの5段階で評価した。 (6)安全性 副作用（臨床的に問題とすべき検査値の異常を含む）の種類、程度、処置、経過などから、1.安全である、2.ほぼ安全である、3.安全性に問題がある、4.安全でないの4段階で評価した。 (7)有用性 試験終了時に最終全般改善度及び安全性などを総合的に判断して、1.極めて有用、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.極めて好ましくないの7段階で評価した。
検定方法注)	背景因子の3薬剤群間での均一性の検討についてはχ^2検定及びKruskal-Wallisの検定を用いて行った。有意水準は両側15%とした。また、個々の評価項目については、各薬剤の対としての比較はTukeyの方法を用いて行った。有意水準は両側5%とした。
治験総括医師	順天堂大学医学部整形外科　青木虎吉教授
コントローラー	昭和大学病院薬剤部　梅澤　修教授
代表施設名及び施設数	計45施設
治験期間	平成2年8月～平成3年4月

注)：解析方法は、治験実施計画書ではScheffeの多重比較を用いて行うと規定した。しかし、治験総括報告書を作成するに当たり、事前に治験総括医師の了承を得て、主要評価項目に関してはScheffeの多重比較よりも薬剤群間の比較で検出力の高い、Tukeyの多重比較を用いた。

［設定根拠］

非臨床試験の刺激性試験において、0.5%～2%TP318に刺激性はなかった。

薬理試験では、ラット炎症モデル試験に対して、0.5%TP318群、TP318群、2%TP318群の局所適用は大略濃度依存的な抑制作用を示したが、0.5%TP318群は弱い抑制作用であった。よって、0.5%TP318は対照群には抑制効果を示すが、基剤群に対しては明らかな抑制効果を示さない量と考え、本試験での最小有効量として用いることとした。したがって、本試験は実薬投与群を広く3用量群と設け、探索的に臨床推奨用量を検討することとした。また、投与群の設定に当たっては、これらの実薬投与群（3用量）

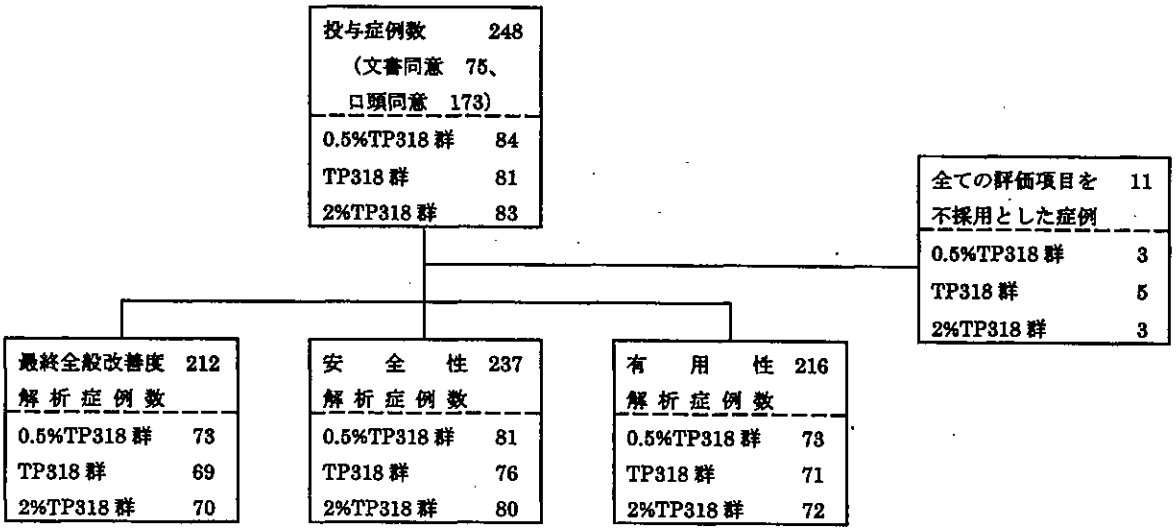
に基剤群を加え計４群も考えられたが、実施施設数や実施症例数の増加が見込まれて試験の実施が困難となり、かつ統計的な側面からみても４群で多重比較により臨床推奨用量を決定すると検出力がかなり低くなることが危惧された。また、基剤群を加え投与群を合計３群（実薬としての投与群２群＋基剤群）と設定して実施したと想定し、実際に実施する用量設定試験（全て実薬の投与群であり低用量、中用量、高用量の合計３群）と比べると、前者は臨床推奨用量の実薬投与群を１群選ぶには、実薬として投与した群の選択肢が２群しかないため二者択一となり、選択肢が狭くなると考えられた。したがって、実薬としての投与群を２群（この他に基剤群も加える）と設定するよりはむしろ、実薬としての投与群を３群と設定した臨床試験の方が、本剤の各実薬投与群ごとの医学的な情報を知るに当たっては、広く探索・検討できることになると考えられた。

これらのことから、第Ⅱ相用量設定試験では基剤群を設けずに実薬群を３群と広く設け、探索的に臨床推奨用量を検討することとした。なお、基剤との検証的な比較については、第Ⅲ相二重盲検試験で検出力向上のために、本剤との２群比較を実施することとした。

以上より、低用量として0.5%、中用量として1%、高用量として2%の３用量の薬剤を用い、１日5gを3～4回患部に塗擦することとした。

(1)症例の内訳

症例構成を図ト-1、症例の内訳及び取り扱いを表ト-15に示した。



図ト-1 症例構成

表ト-15　症例の内訳及び取り扱い

項目		症例数 0.5% TP318群	TP318群	2% TP318群	計	最終全般改善度	副作用・安全性	有用性
完了例		46	54	48	148	○	○	○
中止・脱落例	4週評価が 9日以上逸脱	1	0	1	2	○	○	○
	3週後中止							
	症状の消退・改善のため	2	0	2 注1)	4	○	○	○
	副作用のため	1	0	1	2	○	○	○
	患者が他治療希望のため	1	0	0	1	○	○	○
	3週以後来院せず注2)	2	0	0	2	○	○	○
	2週後中止							
	症状の消退・改善のため	2	3	5 注1)	10	○	○	○
	症状改善、家事多忙のため	1	0	0	1	○	○	○
	症状不変のため	4	2	2	8	○	○	○
	副作用のため	3 注1)	1	3	7	○	○	○
	2週以後来院せず注2)	2	2 注1)	1	5	○	○	○
	1週後中止							
	症状の消退・改善のため	2	2	2	6	○	○	○
	症状不変のため	1	0	1	2	○	○	○
	症状不変のため中止し 2週後来院	1	0	0	1	×	○	×
	副作用のため	0	2	2	4	×	○	○
	1週以後来院せず注2)	1	2	2 注1)	5	×	○	×
	初診以後来院せず ┬ 安全性確認あり	0	0	1	1	×	○	×
	初診以後来院せず └ 安全性確認なし注2)	0	3 注3)	1	4	×	×	×
規約違反例	年齢違反	0	0	2	2	○	○	○
	投与順序違反注4)	5	5	2	12	○	○	○
	塗布不規則	3	0	1	4	×	○	×
	併用療法違反	2 注1)	1	2	5	×	○	×
	試験開始時に理学療法中止	0	1	0	1	×	○	×
	観察期間なし	1	1	2	4	×	○	×
	対象疾患違反	2	2 注3)	2	6	×	×	×
	1本も使用せず	1	0	0	1	×	×	×
計		84	81	83	248	212	237	216

○：採用、×：不採用

注1)投与順序違反1例を含む。

注2)「来院せず」、「途中中止例」のその後の転帰について、調査表に記載のないものは、可能な限り追跡調査を行った。内訳は、「副作用（自他覚症状）の訴えはなかった」7例、「転居先不明等の理由により、患者と連絡がとれず調査不可能であった」10例であった。更に、これら症例の不来院となった理由についても、調査表に記載のないものは、可能な限り追跡調査を行った。内訳は、「症状不変」2例、「転医」3例、「家事多忙」1例、「慢性疾患と言われ治療をしたくなくなった」1例、「患者本人が記憶していなかった」1例、「転居先不明等の理由により、患者と連絡がとれず調査不可能であった」9例であった。

注3)年齢違反1例を含む。

注4)投与順序違反症例18例（注1)の6例を含む）の理由は、「処方ミスによる」14例、「患者に治験説明を行い、開始を予定していたが、患者の来院の都合により、投与順序違反となった」4例であった。

(2)患者背景

最終全般改善度採用例の患者背景を表ト-16に示した。合併症において15%有意水準で3群間に偏りがみられたが、その他の項目では偏りはみられなかった。

表ト-16　患者背景（最終全般改善度採用例）

項目		0.5%TP318群	TP318群	2%TP318群	検定
解析症例数		73	69	70	
性別	男	15	11	18	N.S.注1)
	女	58	58	52	
年齢	26歳～49歳	10	8	6	N.S.注2)
	50歳～59歳	19	12	24	
	60歳～69歳	26	27	20	
	70歳～78歳	18	22	20	
区分	入院	2	3	4	N.S.注1)
	外来	71	66	66	
評価部位	右	38	35	35	N.S.注1)
	左	35	34	35	
罹病期間	1ヵ月未満	8	10	11	N.S.注3)
	～2ヵ月未満	15	4	7	
	～3ヵ月未満	6	8	4	
	～6ヵ月未満	3	5	7	
	～1年未満	7	7	9	
	1年以上	33	34	32	
	不詳	1	1	0	
現症状持続期間	1ヵ月未満	19	26	22	N.S.注2)
	～2ヵ月未満	22	11	16	
	～3ヵ月未満	10	8	6	
	～6ヵ月未満	12	7	13	
	～1年未満	7	9	7	
	1年以上	3	8	6	
重症度	軽度	25	21	26	N.S.注2)
	中等度	47	47	38	
	高度	1	1	6	
X線所見	I	24	18	24	N.S.注2)
	II	21	25	26	
	III	27	26	18	
	IV	1	0	2	
合併症	なし	61	49	50	p=0.139注1)
	あり	12	20	20	

注1) χ^2検定　　N.S.：Not Significant

注2)Kruskal-Wallis検定

注3)不詳を含むデータについてはχ^2検定、不詳を含まないデータについてはKruskal-Wallis検定

合併症内訳

0.5%TP318群：高血圧症2例、橈骨神経麻痺1例、高脂血症1例、変形性脊椎症・骨粗鬆症1例、骨粗鬆症3例、変形性脊椎症2例、下肢動脈硬化症・両下肢知覚異常1例、尿路結石・高血圧症1例

TP318群：右手根管症候群1例、胃炎1例、甲状腺機能亢進症1例、腎不全1例、不整脈・骨粗鬆症・変形性脊椎症・糖尿病・高血圧症1例、高血圧症3例、高血圧症・高脂血症1例、骨粗鬆症3例、前立腺肥大1例、メニエル病1例、右坐骨神経痛1例、変形性頸椎症1例、頸椎症性脊髄症1例、右腓骨神経麻痺1例、総胆管結石1例、高血圧症・糖尿病1例

2%TP318群：右扁平内反股1例、高血圧症6例、骨粗鬆症2例、変形性脊椎症1例、糖尿病・右中指バネ指1例、胃潰瘍1例、膀胱炎1例、静脈瘤1例、大腿骨頸部骨折1例、変形性肘関節症・足関節外顆骨折1例、高尿酸血症1例、糖尿病・変形性腰椎症1例、高血圧症・根性坐骨神経痛1例、脊椎骨粗鬆症1例

表ト-16 （続き）

項目			0.5%TP318群	TP318群	2%TP318群	検定
既往症		なし	64	60	62	N.S.注1)
		あり	9	9	8	
試験開始前療4法	薬物療法	なし	58	57	57	N.S.注1)
		あり	15	12	13	
	理学療法	なし	69	62	65	N.S.注1)
		あり	4	7	5	
	関節穿刺・排液	なし	71	67	67	N.S.注1)
		あり	2	2	3	
試験開始時の症状	安静時痛	高度	3	3	2	N.S.注2)
		中等度	15	15	18	
		軽度	30	21	26	
		なし	25	30	24	
	圧痛	高度	6	3	7	N.S.注2)
		中等度	42	42	39	
		軽度	24	21	22	
		なし	1	3	2	
	他動運動痛	高度	9	6	7	N.S.注2)
		中等度	31	31	36	
		軽度	28	25	23	
		なし	5	7	4	
	腫脹・膝蓋骨跳動	高度	2	1	3	N.S.注2)
		中等度	13	14	10	
		軽度	24	25	20	
		なし	34	29	37	
	局所熱感	高度	0	1	2	N.S.注2)
		中等度	7	8	4	
		軽度	14	18	17	
		なし	52	42	47	
	運動制限	高度	2	1	5	N.S.注2)
		中等度	19	19	16	
		軽度	26	27	23	
		なし	26	22	26	
併用薬		なし	70	64	63	N.S.注1)
		あり	3	5	7	

注1) χ^2検定　　N.S. : Not Significant

注2) Kruskal-Wallis 検定

併用薬内訳

0.5%TP318群：活性VD_3＋Ca剤1例、VB_{12} 1例、Ca拮抗剤＋H_2受容体拮抗剤1例

TP318群：ヒトエリスロポエチン1例、骨粗鬆症治療剤＋VD_3＋ACE阻害剤＋代謝性強心剤＋精神安定剤1例、VB_{12} 2例、メチルドーパ＋β_1遮断剤＋H_2受容体拮抗剤 1例

2%TP318群：活性VD_3 1例、VB_{12} 2例、血圧降下剤1例、胃粘膜局所麻酔剤＋H_2受容体拮抗剤＋消化性潰瘍治療剤1例、活性VD_3＋Ca剤1例、骨粗鬆症治療剤＋VD_3 1例

(3)症状別改善度

症状別改善度を表ト-17に示した。

表ト-17　症状別改善度

			2段階改善以上	1段階改善	不変	1段階悪化	計	Tukeyの検定
安静時痛	2週後	0.5%TP318群	3 (7.3)	26 (70.7)	11 (97.6)	1 (100.0)	41	N.S. N.S. 0.5%TP318群 N.S. TP318群 2%TP318群
		TP318群	4 (11.4)	24 (80.0)	6 (97.1)	1 (100.0)	35	
		2%TP318群	5 (10.9)	20 (54.3)	19 (95.7)	2 (100.0)	46	
	4週後	0.5%TP318群	5 (13.5)	24 (78.4)	8 (100.0)	0	37	N.S. N.S. 0.5%TP318群 N.S. TP318群 2%TP318群
		TP318群	6 (18.2)	25 (93.9)	2 (100.0)	0	33	
		2%TP318群	8 (22.9)	23 (88.6)	4 (100.0)	0	35	
	最終	0.5%TP318群	8 (16.3)	30 (77.6)	10 (98.0)	1 (100.0)	49	N.S. N.S. 0.5%TP318群 N.S. TP318群 2%TP318群
		TP318群	7 (17.5)	30 (92.5)	2 (97.5)	1 (100.0)	40	
		2%TP318群	9 (18.8)	28 (77.1)	9 (95.8)	2 (100.0)	48	
圧痛	2週後	0.5%TP318群	4 (6.6)	27 (50.8)	30 (100.0)	0	61	N.S. N.S. 0.5%TP318群 N.S. TP318群 2%TP318群
		TP318群	2 (3.4)	31 (55.9)	26 (100.0)	0	59	
		2%TP318群	3 (4.8)	34 (58.7)	26 (100.0)	0	63	
	4週後	0.5%TP318群	14 (28.0)	20 (68.0)	16 (100.0)	0	50	N.S. N.S. 0.5%TP318群 N.S. TP318群 2%TP318群
		TP318群	13 (22.4)	33 (79.3)	12 (100.0)	0	58	
		2%TP318群	8 (15.7)	29 (72.5)	14 (100.0)	0	51	
	最終	0.5%TP318群	17 (23.6)	30 (65.3)	25 (100.0)	0	72	N.S. N.S. 0.5%TP318群 N.S. TP318群 2%TP318群
		TP318群	14 (21.2)	37 (77.3)	15 (100.0)	0	66	
		2%TP318群	13 (19.1)	35 (70.6)	20 (100.0)	0	68	

上段：症例数、下段：（　）は累積%　　N.S.：Not Significant

表ト-17　（続き）

			2段階改善以上	1段階改善	不変	1段階悪化	計	Tukeyの検定
他動運動痛	2週後	0.5%TP318群	6 (10.2)	28 (57.6)	25 (100.0)	0	59	N.S. N.S. 0.5%TP318群
		TP318群	0 (0.0)	30 (54.5)	25 (100.0)	0	55	N.S. TP318群
		2%TP318群	6 (9.7)	31 (59.7)	25 (100.0)	0	62	2%TP318群
	4週後	0.5%TP318群	15 (31.9)	18 (70.2)	14 (100.0)	0	47	N.S. N.S. 0.5%TP318群
		TP318群	10 (18.5)	32 (77.8)	12 (100.0)	0	54	N.S. TP318群
		2%TP318群	10 (20.4)	29 (79.6)	10 (100.0)	0	49	2%TP318群
	最終	0.5%TP318群	20 (29.0)	25 (65.2)	23 (98.6)	1 (100.0)	69	N.S. N.S. 0.5%TP318群
		TP318群	11 (17.5)	35 (73.0)	16 (98.4)	1 (100.0)	63	N.S. TP318群
		2%TP318群	14 (21.2)	34 (72.7)	18 (100.0)	0	66	2%TP318群
腰膝・膝蓋骨跳動	2週後	0.5%TP318群	1 (3.0)	21 (66.7)	10 (97.0)	1 (100.0)	33	N.S. N.S. 0.5%TP318群
		TP318群	2 (5.7)	17 (54.3)	16 (100.0)	0	35	N.S. TP318群
		2%TP318群	2 (6.5)	14 (51.6)	15 (100.0)	0	31	2%TP318群
	4週後	0.5%TP318群	4 (13.8)	15 (65.5)	10 (100.0)	0	29	N.S. N.S. 0.5%TP318群
		TP318群	3 (8.3)	26 (80.6)	7 (100.0)	0	36	N.S. TP318群
		2%TP318群	3 (14.3)	11 (66.7)	7 (100.0)	0	21	2%TP318群
	最終	0.5%TP318群	5 (12.8)	20 (64.1)	14 (100.0)	0	39	N.S. N.S. 0.5%TP318群
		TP318群	4 (10.0)	29 (82.5)	7 (100.0)	0	40	N.S. TP318群
		2%TP318群	4 (12.1)	18 (66.7)	11 (100.0)	0	33	2%TP318群

上段：症例数、下段：（　）は累積%　　N.S. : Not Significant

表ト-17　(続き)

			2段階改善以上	1段階改善	不　変	1段階悪化	計	Tukeyの検定
局所熱感	2週後	0.5%TP318 群	1 (5.6)	7 (44.4)	10 (100.0)	0	18	
		TP318 群	2 (8.3)	12 (58.3)	10 (100.0)	0	24	N.S. N.S. 0.5%TP318 群 N.S. TP318 群
		2%TP318 群	1 (4.3)	13 (60.9)	9 (100.0)	0	23	2%TP318 群
	4週後	0.5%TP318 群	2 (12.5)	10 (75.0)	4 (100.0)	0	16	
		TP318 群	4 (17.4)	14 (78.3)	5 (100.0)	0	23	N.S. N.S. 0.5%TP318 群 N.S. TP318 群
		2%TP318 群	4 (23.5)	8 (70.6)	5 (100.0)	0	17	2%TP318 群
	最　終	0.5%TP318 群	2 (9.5)	11 (61.9)	8 (100.0)	0	21	
		TP318 群	4 (14.8)	17 (77.8)	6 (100.0)	0	27	N.S. N.S. 0.5%TP318 群 N.S. TP318 群
		2%TP318 群	4 (17.4)	13 (73.9)	6 (100.0)	0	23	2%TP318 群
運動制限	2週後	0.5%TP318 群	5 (12.2)	15 (48.8)	21 (100.0)	0	41	
		TP318 群	0 (0.0)	11 (27.5)	29 (100.0)	0	40	N.S. N.S. 0.5%TP318 群 N.S. TP318 群
		2%TP318 群	2 (4.5)	16 (40.9)	26 (100.0)	0	44	2%TP318 群
	4週後	0.5%TP318 群	9 (23.7)	13 (57.9)	16 (100.0)	0	38	
		TP318 群	3 (6.7)	18 (46.7)	23 (97.8)	1 (100.0)	45	N.S. N.S. 0.5%TP318 群 N.S. TP318 群
		2%TP318 群	7 (21.2)	12 (57.6)	14 (100.0)	0	33	2%TP318 群
	最　終	0.5%TP318 群	10 (21.3)	16 (55.3)	20 (97.9)	1 (100.0)	47	
		TP318 群	3 (6.3)	20 (47.9)	24 (97.9)	1 (100.0)	48	N.S. N.S. 0.5%TP318 群 N.S. TP318 群
		2%TP318 群	8 (18.2)	14 (50.0)	22 (100.0)	0	44	2%TP318 群

上段：症例数、下段：(　) は累積%　　N.S. : Not Significant

(4)週別全般改善度

投与2、4週後の全般改善度を表ト-18、19に示した。

表ト-18　週別全般改善度（投与2週後）

		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	計	Tukeyの検定
0.5%TP318群	症例数	6	24	14	18	0	0	0	62	
	累積%	9.7	48.4	71.0	100.0					
TP318群	症例数	6	15	26	14	0	0	0	61	N.S. N.S. 0.5%TP318群
	累積%	9.8	34.4	77.0	100.0					N.S. TP318群
2%TP318群	症例数	10	17	25	12	1	0	0	65	2%TP318群
	累積%	15.4	41.5	80.0	98.5	100.0				

N.S. : Not Significant

表ト-19　週別全般改善度（投与4週後）

		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	計	Tukeyの検定
0.5%TP318群	症例数	19	13	12	7	0	0	0	51	
	累積%	37.3	62.7	86.3	100.0					
TP318群	症例数	16	23	18	2	0	0	0	59	N.S. N.S. 0.5%TP318群
	累積%	27.1	66.1	96.6	100.0					N.S. TP318群
2%TP318群	症例数	11	25	11	5	0	0	0	52	2%TP318群
	累積%	21.2	69.2	90.4	100.0					

N.S. : Not Significant

(5)患者の印象

最終時の患者の印象を表ト-20に示した。

表ト-20　患者の印象（最終時）

		良くなった	やや良くなった	変わらない	やや悪くなった	悪くなった	計	Tukeyの検定
0.5%TP318群	症例数	34	22	16	0	1	73	
	累積%	46.6	76.7	98.6	98.6	100.0		
TP318群	症例数	33	30	6	0	0	69	N.S. N.S. 0.5%TP318群
	累積%	47.8	91.3	100.0				N.S. TP318群
2%TP318群	症例数	33	28	8	1	0	70	2%TP318群
	累積%	47.1	87.1	98.6	100.0			

N.S. : Not Significant

(6)最終全般改善度

最終全般改善度を表ト-21に示した。3群間に有意差はみられなかった。

表ト-21　最終全般改善度

		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	計	Tukeyの検定
0.5%TP318群	症例数	24	18	15	16	0	0	0	73	
	累積%	32.9	57.5	78.1	100.0					
TP318群	症例数	21	24	20	4	0	0	0	69	N.S. N.S. 0.5%TP318群
	累積%	30.4	65.2	94.2	100.0					N.S. TP318群
2%TP318群	症例数	20	27	13	10	0	0	0	70	2%TP318群
	累積%	28.6	67.1	85.7	100.0					

N.S. : Not Significant

なお、最終全般改善度採用例の患者背景において15%有意水準で偏りのみられた合併症について検討を行った。各層の影響を調整するため全層でのMantel-Haenszelの検定においてはp=0.189であり、3群間に有意差はみられなかった。

4週後の全般改善度の著明改善率は、それぞれ0.5%TP318群で37.3%、TP318群で27.1%、2%TP318群で21.2%、最終全般改善度では0.5%TP318群で32.9%、TP318群で30.4%、2%TP318群で28.6%という結果であり、用量に対して逆の著明改善率がみうけられた。このことについて、用量相関性を統計的に検討するため、片側有意水準5%でCochran-Armitageの傾向検定[12]（以下CA検定）を用いてその用量相関性を検討した。

その結果、4週後の全般改善度の「著明改善率」では、p=0.035と有意に用量に対して逆の相関性が認められた。しかしながら、その解析対象例とは4週間の投与が完了した症例のみであり、途中で中止した症例は一切反映されていない。また、4週後の全般改善度解析対象例と効果面でのprimaryな判定である最終全般改善度症例との採否の違いは、後者は薬効評価が可能であった途中中止症例も反映していることである。したがって、途中中止症例を一切考慮していない4週後の全般改善度の評価のみをもって、本剤の臨床推奨用量を決めることはあまり適切ではないと考えられた。

同様に、最終全般改善度の著明改善率についてCA検定を用い解析すると、p=0.288と有意な用量相関性は認められなかった。更に、その背景要因—重症度と合併症（背景要因の検定でp=0.139）—についてMantel-Haenszel検定を用いて検討した。その結果、それぞれp=0.766、p=0.718となり重症度及び合併症の影響は、著明改善率に影響はないと考えられた。

本試験の最終全般改善度は、試験終了時（中止した場合は中止時）の全般改善度で評価し、かつ投与期間が4週間のため、4週後の判定が最終全般改善度に反映される割合が高かった。したがって、最終全般改善度の結果は、4週後全般改善度と同様に著明改善率において、有意に至らなかったものの似たような傾向の結果を示したと考えられた。

12)吉村　功，大橋靖雄，編：毒性試験データの統計解析，地人書館，1992

しかしながら、本剤と同効薬の臨床論文においては、最終全般改善度は「中等度改善」以上の割合を改善率として有効性が検討されているので、4 週後の全般改善度と最終全般改善度の改善率（中等度改善以上）について同様に CA 検定を用いて用量相関性を検討した。その結果、4 週後の全般改善度では p=0.244、最終全般改善度では p=0.116 であった。更に、各投与群別の最終全般改善度の「中等度改善」以上の改善率をみると、0.5%TP318 群 57.5%、TP318 群 65.2%、2%TP318 群 67.1%となり、1%群及び 2%群で効果がプラトーに達していると考えられた。

なお、塗布量、塗布時間、塗布回数を規定し実施した非臨床の薬理試験においては 3 用量間（0.5%、1%、2%）に有意な用量相関性がみられた。

非ステロイド性抗炎症薬の外用剤は経口剤、坐剤や注射剤と異なり非臨床薬理試験のように塗布量、塗布時間、塗布回数を厳密に規定することは困難であったが、用量設定試験の中等度改善以上の改善率をみると、1%群及び 2%群で効果がプラトーに達していると考えられた。

(7)安全性

安全性を表ト-22 に示した。3 群間に有意差はみられなかった。

表ト-22　安全性

		安全である	ほぼ安全である	安全性に問題がある	安全でない	計	Tukey の検定
0.5%TP318 群	症例数	75	2	4	0	81	
	累積%	92.6	95.1	100.0			
TP318 群	症例数	72	1	1	2	76	N.S. N.S. 0.5%TP318 群
	累積%	94.7	96.1	97.4	100.0		N.S. TP318 群
2%TP318 群	症例数	70	3	5	2	80	2%TP318 群
	累積%	87.5	91.3	97.5	100.0		

N.S. : Not Significant

(8)有用性

有用性を表ト-23 に示した。3 群間に有意差はみられなかった。

表ト-23　有用性

		極めて有用	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	極めて好ましくない	計	Tukey の検定
0.5%TP318 群	症例数	23	18	13	17	2	0	0	73	
	累積%	31.5	56.2	74.0	97.3	100.0				
TP318 群	症例数	20	25	18	5	3	0	0	71	N.S. N.S. 0.5%TP318 群
	累積%	28.2	63.4	88.7	95.8	100.0				N.S. TP318 群
2%TP318 群	症例数	19	25	13	10	4	1	0	72	2%TP318 群
	累積%	26.4	61.1	79.2	93.1	98.6	100.0			

N.S. : Not Significant

(9)副作用

自他覚症状の副作用の有無を表ト-24、副作用の内訳を表ト-25に示した。副作用の発現率で3群間に有意差はみられなかった。

また、投与前後に臨床検査を実施した0.5%TP318群40例、TP318群42例、2%TP318群44例において、試験薬剤に起因する臨床検査値の異常変動は認められなかった。

表ト-24 副作用（自他覚症状）

		な し	あ り	計	2×2分割のχ²検定
0.5%TP318群	症例数	75	6	81	
	%	92.6	7.4		
TP318群	症例数	72	4	76	1.166 0.050 0.5%TP318群
	%	94.7	5.3		2.499 TP318群
2%TP318群	症例数	70	10	80	2%TP318群
	%	87.5	12.5		

2×2分割のχ²検定の場合、対としての比較はBonferroniの不等式より$\chi^2_{\alpha\ F/M}(1)$

* ：5%有意水準　$\chi^2(1)=5.7311$

**：1%有意水準　$\chi^2(1)=8.6154$を採用した。

表ト-25 副作用の内訳（自他覚症状）

	0.5%TP318群	TP318群	2%TP318群
症例数	81	76	80
副作用発現症例数（%）	6（7.4）	4（5.3）	10（12.5）
副作用発現件数	7	5	12
症状	件　数		
接触性皮膚炎（皮膚炎、かぶれ）	2	1	4
発疹（皮疹、湿疹）	1	1	3
カサカサする	0	1	0
瘙痒感	3	0	1
刺激感（痛み）	1	0	2
発赤	0	1	2
眼瞼浮腫	0	1	0

自他覚症状の副作用について、有意差はないものの2%TP318群で比較的多かったことについて検討した。

皮膚より刺激に対して鋭敏なウサギの眼粘膜刺激性試験では、0.5%、1%、2%TP318及びTP318の基剤は、いずれも24時間目を最大とする刺激症状が認められ、判定結果はいずれもModerately irritating(M3)であった（p.104）が、薬剤の刺激の強さを比較するために、刺激指数の経時変化より曲線下面積を算出し検討した。その結果、刺激指数の曲線下面積（表ト-26）をみると有意な差は認められない（p=0.08）ものの、DF-Naの含有量が増すに従って刺激指数の曲線下面積の増加が窺われた。すなわち、DF-Naの含有量により刺激が増したものと考えられた。

表ト-26　ウサギ眼粘膜刺激性試験の刺激指数より算出した曲線下面積

時間（hr）	0～1	1～24	24～48	48～72	72～96	96～168	0～168
TP318基剤	12.3	584.2	434.4	160.8	40.8	0	1232.5
0.5%TP318	9.7	519.8	444	182.4	72	72	1299.9
TP318	13.3	623.3	508.8	237.6	69.6	28.8	1481.4
2%TP318	16.8	775.1	650.4	328.8	88.8	14.4	1874.3

曲線下面積の算出方法：$AUC_{T1\text{-}T2}$=(T1 の評点+T2 の評点)×時間/2

また、本剤のラットの反復経皮投与毒性試験においてみられた消化管障害が、本試験でもみられたか検討した。本剤のラットの反復経皮投与毒性試験において消化管障害がみられた DF-Na 量は 4mg／kg、成人体重 60kg に換算すると 240mg／man であった。一方、本試験での DF-Na 量は、25～100mg／man であった。第Ⅰ相試験では、健常成人男子に TP318 2.5～7.5g（DF-Na として 25～75mg）を経皮適用（SA 適用）したとき、Cmax は 1.1～1.6ng／mL、$AUC_{0\text{-}\infty}$は 13.7～24.1ng･hr／mL であり、DF-Na 錠（DF-Na として 25mg）の Cmax は 339.8ng／mL、$AUC_{0\text{-}\infty}$は 634.7ng･hr／mL に比べ極めて低い値を示し（p.166）、本剤の SA 適用による体循環血移行量は極めて少なく、胃腸障害の発現の可能性は少ないと考えられた。本試験の 2%TP318 群でみられた症状はいずれも塗擦部位での皮膚症状であり、消化器症状はみられなかった。

TP318 群の 1 例に眼瞼浮腫がみられたため、その詳細と発生機序について検討した。

浮腫は、原疾患と発生機序により、局所的なこともあり、全身にわたる分布を示すことがある。局所性の浮腫の原因は静脈あるいはリンパ管の閉塞による。全身性の浮腫の原因は、心不全、ネフローゼ、急性糸球体腎炎やその他の腎不全、肝硬変症、栄養障害、その他の原因（粘液水腫や甲状腺機能障害）などである[14]。

腎不全や腎障害の一因として薬物性腎障害があり、その原因薬物として、抗菌剤、非ステロイド性抗炎症薬、造影剤、抗腫瘍薬などが知られている[13]。その中で非ステロイド性抗炎症薬による腎障害は、非ステロイド性抗炎症薬のもつ主作用によって引き起こされるものと、アレルギー反応つまり過敏反応によって引き起こされる場合があり、前者による腎障害の発現率が高い。その臨床像は、急性腎不全、間質性腎炎、乳頭壊死、ネフローゼ症候群に間質性腎炎の合併など多種多様である。腎障害が発生したときの自他覚症状として、浮腫、体重増減、尿量の減少、全身倦怠感、口渇、動悸、息切れ、微熱、悪心、嘔吐、関節痛などがあり、乳頭壊死の場合には側腹部仙痛の出現が認められる。浮腫を起こしている場合、全身性浮腫は顔や手足のむくみとして現れ、特に眼瞼、顔面などの非常に柔らかい組織に著しいことがある。一方、過敏性による発生の場合には皮膚発疹、下痢、発熱が認められる[13,15]。

本剤投与後に発現した眼瞼浮腫は、投与6日後の来院の際、治験の対象疾患である膝を担当医師が診察したときには下肢の浮腫や眼瞼浮腫はみられておらず、投与8日後に眼瞼浮腫は発現し、患者が自ら投与を中止し2日後に症状は消失した。

患者は、眼瞼浮腫が消失した11日後に来院し、その際「投与8日後に眼瞼浮腫があり、自ら投与を中止し、2日後に消失した」との申し出があった。その際、担当医師が診察した膝や下肢に浮腫はなく、眼瞼浮腫以外には患者から尿量の減少、体重の増減、発疹、発熱などの全身性の異常の訴えは受けていない。担当医師は、非ステロイド性抗炎症薬で浮腫が発現したとき、顔全体がむくむので「まぶた」のみが腫れることはないとしている。

また、一般的に腎機能が低下している場合には副作用が発現しやすいといわれている[16]。患者の投与開始時の臨床検査では、BUN16.1mg／dL、クレアチニン1.1mg／dL、尿蛋白は（－）で特に腎障害を窺うものはないとしている。季節がら、花粉症の可能性も示唆している。

過敏性による腎障害の可能性については、過敏性による間質性腎障害の発生時にみられる自他覚症状は認められていない。

更に、本剤を投与したときの腎障害が発生する可能性については、1)本剤を健常成

---

13)鈴木小夜，安原眞人：腎不全・腎障害を起こす薬剤（NSAIDs、抗生物質、シクロスポリン）．月刊薬事，40(4):417-428, 1998

14)吉利　和,鈴木秀郎,黒川　清　監訳:ハリソン内科書　第12版　上巻,p.411-418, 1996

15)田中昌代，小宅　正：NSAIDsと腎障害．日病薬誌，33(10):11-16, 1997

16)東　威：腎障害とその対策．クリニカ，2(2):25-28, 1992

人男子に、1日7.5g、6日間、経皮適用（ODT適用）した際、臨床検査値において腎機能異常は認められていないこと、2)健常成人男子にTP318 2.5～7.5g（DF-Naとして25～75mg）を経皮適用（SA適用）したときのCmax、$AUC_{0-\infty}$は、DF-Na錠の経口投与時に比べ極めて低いこと、3)SA適用した第II相試験以降の臨床試験において腎障害はみられていないこと、などから本剤が腎障害を引き起こす可能性は極めて少ないと考えられた。

これらのことから、本剤の経皮投与により腎におけるDF-Naによるプロスタグランジン合成阻害や薬剤過敏性の腎障害の可能性は少ないと考えられ、腎障害に伴う眼瞼浮腫の発現の可能性は少ないと考えた。

(10)Intent-to-treatによる集計成績

症例の取り扱いの結果不採用となった症例を含めた最終全般改善度及び有用性のIntent-to-treatによる集計結果を表ト-28、29に示した。

表ト-28　最終全般改善度

		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	判定不能	計	χ^2検定「中等度改善」以上
0.5%TP318群	症例数	25	22	16	19	0	0	1	1	84	N.S.
	累積%	29.8	56.0	75.0	97.6	97.6	97.6	98.8	100.0		
TP318群	症例数	21	26	24	6	0	1	0	3	81	
	累積%	25.9	58.0	87.7	95.1	95.1	96.3	96.3	100.0		
2%TP318群	症例数	23	29	13	16	0	0	0	2	83	
	累積%	27.7	62.7	78.3	97.6	97.6	97.6	97.6	100.0		

N.S. : Not Significant

表ト-29　有用性

		極めて有用	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	極めて好ましくない	判定不能	計	χ^2検定「有用」以上
0.5%TP318群	症例数	24	22	14	20	2	0	1	1	84	N.S.
	累積%	28.6	54.8	71.4	95.2	97.6	97.6	98.8	100.0		
TP318群	症例数	20	27	21	6	3	1	0	3	81	
	累積%	24.7	58.0	84.0	91.4	95.1	96.3	96.3	100.0		
2%TP318群	症例数	22	27	13	14	4	1	0	2	83	
	累積%	26.5	59.0	74.7	91.6	96.4	97.6	97.6	100.0		

N.S. : Not Significant

後期第Ⅱ相用量設定試験は臨床推奨用量を決定するために変形性膝関節症を対象として実施した。症例数の設定に当たっては、「鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン」[3]において、変形性膝関節症を対象とした比較試験における必要症例数が1群60症例以上となっていることを考慮し、本試験においても、同症例数で臨床推奨用量を検討できると考えられた。また、1施設当たりの実施症例数は6症例で、実施施設数が45施設であったことより、270症例となり、治験実施計画書ではこのことを踏まえ1群90症例以上とした。本試験での実施症例数は248例で、このうち最終全般改善度不採用症例数は36例（14.5%）であり、有効性を解析するうえで必要な症例数（各群60症例）に達しており、有効性は評価できたものと考えられる。また、皮膚局所症状の自他覚的副作用については初診以後来院せずの症例以外は評価されていた。臨床検査は各投与群で40～44例と約半数の実施であったが、いずれの投与群においても臨床検査値異常は認められなかった。これらのことから、本剤の臨床推奨用量を決定するに際しては、有効性の他、安全性として特に問題となる局所の皮膚刺激を考慮する必要があり、これらの点からも臨床推奨用量の検討は可能であったものと考えられる。

本試験は、最終全般改善度及び安全性を考慮して、臨床推奨用量を検討するために実施した。主要評価項目のTukeyの多重比較による解析結果をみると、最終全般改善度については、0.5%TP318群57.5%、TP318群65.2%、2%TP318群67.1%、安全性については、0.5%TP318群92.6%、TP318群94.7%、2%TP318群87.5%、また、副作用発現率については、0.5%TP318群7.4%、TP318群5.3%、2%TP318群12.5%となり、どの評価項目においても薬剤群間に有意差はみられなかった（表ト-21、22、24）。

非臨床試験のラット・カラゲニン誘発足蹠浮腫及びマスタード誘発浮腫に対する抑制効果、ラット・カラゲニン誘発足蹠浮腫（炎症足）におけるPGE_2産生に対する作用からは、0.5%TP318群の抑制効果は弱く、TP318群と2%TP318群はTP318基剤群に対し有意な抑制効果を示し、両群間には有意な差はなかった。

ウサギ眼粘膜刺激性試験では、0.5%、1%、2%TP318及びTP318の基剤は、いずれも24時間目を最大とする刺激症状が認められ、判定結果はいずれもModerately irritating(M3)であったが、薬剤の刺激の強さを比較するために、刺激指数の経時変化より曲線下面積を算出し検討した結果、有意な差は認められない（p=0.08）ものの、DF-Naの含有量が増すに従って刺激指数の曲線下面積の増加が窺われた。すなわち、DF-Naの含有量により刺激が増したものと考えられた。

以上のことから、用量設定試験で選択した臨床推奨用量と基剤との比較臨床試験を「鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン」[3]に従い実施し、明らかな差を出さなければならないことを考慮すると、非臨床の抗炎症試験で基剤群に対し明らかな抑制効果を示しているTP318及び2%TP318が臨床推奨用量と考えられた。また、TP318及び2%TP318の間の抑制効果に差がみられていなかった。本試験では、最終全般改善度の「中等度改善」以上の改善率から、TP318群、2%TP318群で効果がプラトーに達していると考えられ、2%TP318群は副作用発現率が12.5%であり、すでに承

認された非ステロイド性抗炎症薬の経皮吸収型薬剤の副作用発現率は6%未満[17]であることから、外用剤の副作用発現率としては高く好ましくないと考えられた。したがって、効果と安全性からTP318（1%）を臨床推奨用量として選択した。

更に、病像及び免疫学的観点から慢性関節リウマチに極めて類似した病態モデルとして注目され、ヒトへの外挿性、臨床での治療効果の方向性が予測できると考えられるサルのコラーゲン関節炎を用い、TP318の抗炎症作用を検討した（p.128、129）。

0.5%TP318群では、効果発現が不安定であったが、TP318群及び2%TP318群は投与6～20日後まで対照群及びTP318基剤群に比較して有意な関節楕円面積の抑制効果を示した。更に、腫大した関節の曲線下面積をみると、対照群と比較して0.5%TP318群、TP318群、2%TP318群の順に用量に依存して有意な抑制がみられた（弊社で確認の解析をしたときの用量の回帰係数のp値はp=0.0004）。0.5%TP318群、TP318群、2%TP318群は対照群及びTP318基剤群に比較して有意な抑制効果を示したが、継続した効果発現までの日数及び経時的な抑制効果で比較すると、0.5%TP318群はTP318群及び2%TP318群に比べ弱く、TP318群と2%TP318群は同程度の抑制効果と考えられた。

以上の臨床試験並びに非臨床試験成績から効果と安全性を勘案するとTP318（1%）が臨床推奨用量と考えられた。

なお、後期第Ⅱ相用量設定試験では基剤群を設けなかったが、臨床推奨用量のTP318群（1%）の基剤群との有効性を検証的に第Ⅲ相二重盲検比較試験で検討した結果、両群間に有意差（p=0.042）がみられ、その薬効は証明された（p.234）。

参考であるが海外で市販されているDF-Na及びその塩を含有する軟膏及びクリーム剤の含有率はすべて1%である。

---

17)菅原幸子：経皮吸収剤の動向．今日の内科 クリニカ，19(2):113-118，1992

2-4. 整形外科領域の各種疾患に対する一般臨床試験

試験方法の概略を表ト-30に示した。

表ト-30　後期第Ⅱ相一般臨床試験の試験方法概略

項　　目	内　　容
治験の目的	肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎（テニス肘など）、筋肉痛、一般外傷性疾患（打撲・挫傷、捻挫など）に対する有効性、安全性及び有用性を検討することとした。
試験の種類	オープン試験
対象疾患	(1)対象疾患：肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎（テニス肘など）、筋肉痛、一般外傷性疾患（打撲・挫傷、捻挫など）。 (2)選択基準：明らかな疼痛・炎症症状を有する患者。 (3)除外基準：①副腎皮質ステロイド剤又は他の非ステロイド性鎮痛消炎剤（経口剤、経皮吸収型薬剤、坐剤を含む）などの併用が明らかに必要とされる患者。②非ステロイド性鎮痛消炎剤（特にDF-Na）に対する過敏症の既往歴を有する患者。③試験期間中に関節穿刺・排液、その他の関節注入剤による治療を有する患者。④塗擦部位に皮膚創、皮膚疾患のある患者及び皮膚の敏感な患者。⑤妊婦、授乳中の婦人、妊娠している可能性のある婦人及び本試験中に妊娠を希望する婦人。⑥その他、担当医師が本試験対象として不適当と判断した患者。
症　例　数	目標症例数は各疾患20症例
使用薬剤	TP318：1g中にDF-Naを10mg含有するゲル状軟膏
用法・用量	適量を1日数回患部に塗擦した。
投与期間	肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎（テニス肘など）、筋肉痛：2週間 一般外傷性疾患（打撲・挫傷、捻挫など）：1週間
併用薬及び併用療法	(1)本試験中は原則として試験薬剤の単独投与とし、効果判定に影響を与えると考えられるステロイド剤、非ステロイド性鎮痛消炎剤（経口剤、経皮吸収型薬剤、坐剤を含む）、鎮痛剤などの薬剤の併用は禁止した。 (2)理学療法は原則として行わないこととするが、本試験開始前より施行している場合は内容を変更せず継続し、新たな理学療法の併用は禁止した。
検査・観察項目	(1)臨床症状：安静時痛（自発痛）、圧痛（同一部位にて判定）、他動運動痛、腫脹、局所熱感、運動制限 (2)副作用・随伴症状 (3)臨床検査：血液一般検査（赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画）、血清生化学検査（GOT、GPT、Al-p、LDH、BUN、クレアチニン、ビリルビン）、尿検査（蛋白、糖、ウロビリノーゲン）
検査・観察時期	(1)臨床症状：肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎（テニス肘など）、筋肉痛；試験開始時、投与1、2週後 一般外傷性疾患；試験開始時、投与3、5、7日後 (2)副作用・随伴症状：試験開始後随時 (3)臨床検査：試験開始前、試験終了時 (4)全般改善度（医師の評価）、患者の印象：肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎（テニス肘など）、筋肉痛；投与1、2週後 一般外傷性疾患；投与3、5、7日後
評価方法（項目）及び評価基準	(1)臨床症状 各評価日に臨床症状の程度を3.高度、2.中等度、1.軽度、0.なしの4段階で評価した。 (2)全般改善度（医師の評価） 試験開始時と比較し、各評価日（中止時も含む）における臨床症状の全般改善度を1.著明改善、2.中等度改善、3.軽度改善、4.不変、5.軽度悪化、6.中等度悪化、7.著明悪化の7段階で評価した。

表ト-30　(続き)

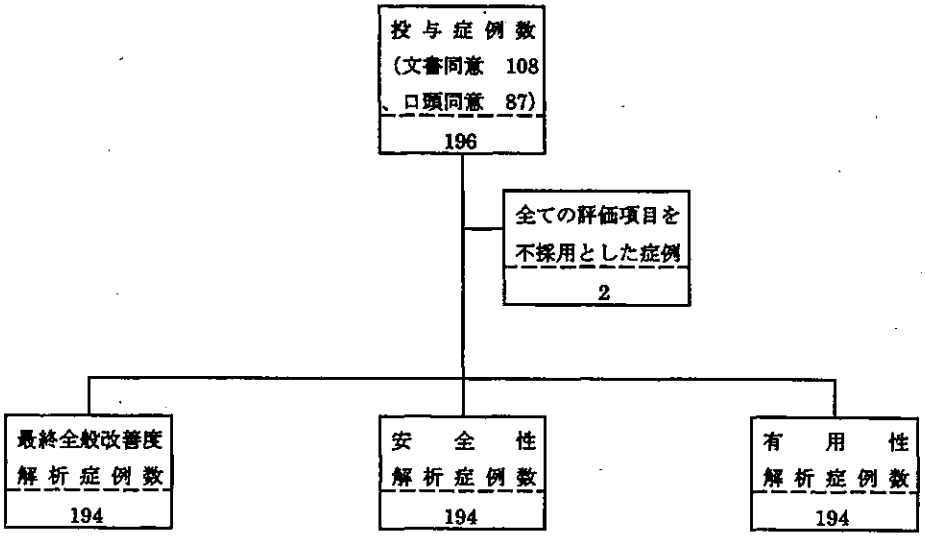
項　　目	内　　容
評価方法(項目)及び評価基準(続き)	(3)患者の印象 試験開始時と比較し、各評価日(中止時も含む)に本剤の効果に対する印象を問診により、1.良くなった、2.やや良くなった、3.変わらない、4.やや悪くなった、5.悪くなったの5段階で評価した。 (4)最終全般改善度 試験終了時(中止した場合は中止時)の全般改善度を最終全般改善度とし、1.著明改善、2.中等度改善、3.軽度改善、4.不変、5.軽度悪化、6.中等度悪化、7.著明悪化の7段階で評価した。 (5)副作用・随伴症状 副作用が発現した場合は、試験薬剤との関連性を1.なし、2.多分なし、3.どちらともいえない、4.多分あり、5.ありの5段階で評価した。 (6)安全性 副作用(臨床的に問題とすべき検査値の異常を含む)の種類、程度、処置、経過などから、1.安全である、2.ほぼ安全である、3.安全性に問題がある、4.安全でないの4段階で評価した。 (7)有用性 試験終了時に最終全般改善度及び安全性などを総合的に判断して、1.極めて有用、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.極めて好ましくないの7段階で評価した。
治験総括医師	宗広病院　宗広忠平院長、福井総合病院　整形外科　林　正岳先生 高松平和病院　整形外科　真鍋　等先生
代表施設名及び施設数	計6施設 計3施設
治験期間	平成4年1月～平成4年5月 平成4年9月～平成5年3月

[設定根拠]

用量設定試験において選択されたTP318適量を1日数回患部に塗擦することとした。

(1)症例の内訳

症例構成を図ト-2、症例の内訳及び取り扱いを表ト-31に示した。



図ト-2　症例構成

表ト-31　症例の内訳及び取り扱い

項目			症例数	最終全般改善度	副作用・安全性	有用性
2週投与試験	完了例		126	○	○	○
	中止・脱落例	1週後中止				
		症状の消退・改善のため	12	○	○	○
		症状不変のため	2	○	○	○
		副作用のため	2	○	○	○
		患者の中止の申し出	1	○	○	○
		1週以後来院せず注)	1	○	○	○
		初診以後来院せず注)	1	×	×	×
	規約反違例	睫・睫精炎の症例で両手に使用した症例 右手	1	○	○	○
		左手	1	×	×	×
	小計		147	145	145	145
1投試週与験	完了例		49	○	○	○
	小計		49	49	49	49
計			196	194	194	194

○：採用、×：不採用

注)「来院せず」、「途中中止例」のその後の転帰について、調査表に記載のないものは、可能な限り追跡調査を行った。内訳は、「副作用（自他覚症状）の訴えはなかった」1例、「来院するよう要請したが、来院していないため調査不可能であった」1例であった。更に、これら症例の不来院となった理由についても、調査表に記載のないものは、可能な限り追跡調査を行った。内訳は、「家事多忙」1例、「仕事による多忙・症状改善」1例であった。

(2)患者背景

患者背景を表ト-32に示した。

表ト-32　患者背景

項目		症例数
解析症例数		194
性別	男	62
	女	132
年齢	4歳～19歳	24
	20歳～29歳	27
	30歳～39歳	22
	40歳～49歳	34
	50歳～59歳	31
	60歳～69歳	36
	70歳～87歳	20
区分	入院	4
	外来	189
	入院→外来	1

表ト-32　（続き）

項目			症例数
診断名		肩関節周囲炎	29
		腱・腱鞘炎	32
		腱周囲炎	27
		上腕骨上顆炎	24
		筋肉痛	26
		打撲・挫傷	21
		捻挫	28
		その他[注]	7
罹病期間		1ヵ月未満	110
		～6ヵ月未満	63
		～1年未満	7
		1年以上	14
重症度		軽度	64
		中等度	127
		高度	3
合併症		なし	157
		あり	37
既往症		なし	162
		あり	32
試験治療開始前の	薬物療法	なし	146
		あり	48
	理学療法	なし	177
		あり	17
併用薬		なし	172
		あり	22

注）指関節周囲炎6例、静脈炎1例

合併症内訳

慢性肝炎1例、糖尿病・右足関節骨折手術1例、右足関節骨折1例、左膝前十字靭帯損傷手術1例、肝機能障害1例、上気道炎1例、糖尿病・脳血栓1例、左上腕骨骨折・肝炎1例、肺腫瘍1例、白内障1例、高血圧症3例、C型肝炎1例、冠不全1例、肩凝り1例、不整脈1例、高脂血症2例、頚椎捻挫1例、頚椎症1例、出血傾向1例、変形性腰椎症2例、第5腰椎辷り症1例、気管支喘息1例、骨粗鬆症2例、腰痛1例、変形性膝関節症1例、アルコール性肝障害1例、十二指腸潰瘍1例、右母指ひょう疽1例、高血圧症・狭心症1例、B型肝炎1例、腰部脊柱管狭窄症1例、左変形性膝関節症1例

併用薬内訳

糖尿病用剤1例、脳血管障害治療剤＋糖尿病用剤1例、腫瘍用剤1例、白内障治療剤1例、循環器官用剤1例、総合消化酵素剤＋酵素不活性剤1例、冠循環増強剤1例、Ca拮抗剤1例、高脂血症用剤2例、非ステロイド系消炎鎮痛貼付剤2例、抗アレルギー剤＋気管支拡張剤1例、活性VD_3剤＋骨粗鬆症治療剤2例、局所麻酔剤＋関節軟骨保護剤2例、酵素不活性剤＋VB複合体製剤1例、消化性潰瘍剤＋H_2受容体拮抗剤1例、合成抗菌剤1例、利尿剤＋冠動脈拡張剤1例、局所麻酔剤1例

(3)週別全般改善度

週別全般改善度を表ト-33に示した。

表ト-33　週別全般改善度

		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	計
投与1週後	症例数	31	42	32	13	0	0	0	118
	累積%	26.3	61.9	89.0	100.0				
投与2週後	症例数	40	54	24	12	1	0	0	131
	累積%	30.5	71.8	90.1	99.2	100.0			

(4)患者の印象

患者の印象を表ト-34に示した。

表ト-34　患者の印象

		良くなった	やや良くなった	変わらない	やや悪くなった	悪くなった	計
投与1週後	症例数	56	45	17	0	0	118
	累積%	47.5	85.6	100.0			
投与2週後	症例数	68	44	18	1	0	131
	累積%	51.9	85.5	99.2	100.0		

(5) 最終全般改善度

最終全般改善度を表ト-35に示した。

表ト-35　最終全般改善度

		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	計
肩関節周囲炎	症例数	6	11	9	2	1	0	0	29
	累積%	20.7	58.6	89.7	96.6	100.0			
腱・腱鞘炎	症例数	10	13	5	4	0	0	0	32
	累積%	31.3	71.9	87.5	100.0				
腱周囲炎	症例数	13	13	1	0	0	0	0	27
	累積%	48.1	96.3	100.0					
上腕骨上顆炎	症例数	4	11	5	4	0	0	0	24
	累積%	16.7	62.5	83.3	100.0				
筋肉痛	症例数	14	7	3	2	0	0	0	26
	累積%	53.8	80.8	92.3	100.0				
打撲・挫傷	症例数	11	6	4	0	0	0	0	21
	累積%	52.4	81.0	100.0					
捻挫	症例数	6	15	6	1	0	0	0	28
	累積%	21.4	75.0	96.4	100.0				
その他注)	症例数	1	2	2	2	0	0	0	7
	累積%	14.3	42.9	71.4	100.0				

注）指関節周囲炎6例、静脈炎1例（軽度改善）

(6)安全性

安全性を表ト-36に示した。

表ト-36　安全性

	安全である	ほぼ安全である	安全性に問題がある	安全でない	計
症例数	187	5	2	0	194
累積%	96.4	99.0	100.0		

(7)有用性

有用性を表ト-37に示した。

表ト-37　有用性

		極めて有用	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	極めて好ましくない	計
肩関節周囲炎	症例数	6	11	9	1	2	0	0	29
	累積%	20.7	58.6	89.7	93.1	100.0			
腱・腱鞘炎	症例数	10	12	5	4	1	0	0	32
	累積%	31.3	68.8	84.4	96.9	100.0			
腱周囲炎	症例数	13	12	2	0	0	0	0	27
	累積%	48.1	92.6	100.0					
上腕骨上顆炎	症例数	4	10	6	4	0	0	0	24
	累積%	16.7	58.3	83.3	100.0				
筋肉痛	症例数	14	7	3	2	0	0	0	26
	累積%	53.8	80.8	92.3	100.0				
打撲・挫傷	症例数	11	6	4	0	0	0	0	21
	累積%	52.4	81.0	100.0					
捻挫	症例数	6	15	6	1	0	0	0	28
	累積%	21.4	75.0	96.4	100.0				
その他[注]	症例数	1	2	2	2	0	0	0	7
	累積%	14.3	42.9	71.4	100.0				

注）指関節周囲炎6例、静脈炎1例（やや有用）

(8)副作用

自他覚症状の副作用の内訳を表ト-38に示した。また、投与前後に臨床検査を実施した87例において試験薬剤に起因する臨床検査値の異常変動は認められなかった。

表ト-38 副作用の内訳（自他覚症状）

症例数	194
副作用発現症例数（%）	7（3.6）
副作用発現件数	7
症状	件　数
皮膚炎	5
皮疹	1
刺激感	1

以上の後期第Ⅱ相用量設定試験及び一般臨床試験の結果より、TP318の各疾患に対する有効性及び安全性が認められた。

3．第Ⅲ相試験

3-1. 変形性膝関節症に対する二重盲検比較試験

試験方法の概略を表ト-39に示した。

表ト-39　変形性膝関節症に対する第Ⅲ相比較試験の試験方法概略

項　　目	内　　容
治験の目的	変形性膝関節症に対するTP318の有効性、安全性及び有用性に関し、基剤を対照として検討することとした。
試験の種類	二重盲検法による群間比較試験
対象疾患	(1)対象疾患：変形性膝関節症 (2)選択基準：X線所見上少なくとも骨棘形成が認められ、明らかな疼痛・炎症症状を有する患者。年齢は20～75歳。 (3)除外基準：①X線所見上の変化が高度で手術の適応と考えられる患者。②関節を障害する疾患（例えば、乾癬、梅毒性神経障害、組織黒変症、代謝性骨疾患、急性外傷など）による明らかな二次性変形性関節症の患者。③すでに薬物療法を継続している患者で観察期間が設けられない患者。④試験開始前3週間以内に罹患関節へのステロイド関節内注入を実施した患者及び副腎皮質ステロイド剤又は他の非ステロイド性鎮痛消炎剤（経口剤、経皮吸収型薬剤、坐剤を含む）などの併用が明らかに必要とされる患者。⑤試験期間中に関節穿刺・排液、その他の関節注入剤による治療を要すると考えられる患者。⑥塗擦部位に皮膚創、皮膚疾患のある患者及び皮膚の過敏な患者。⑦重篤な心疾患、高血圧症、腎疾患、肝疾患、血液疾患、アスピリン喘息、その他重篤な合併症もしくはその既往歴を有する患者。⑧非ステロイド性鎮痛消炎剤に対する過敏症の既往歴を有する患者。⑨妊婦、授乳中の婦人、妊娠している可能性のある婦人及び本試験中に妊娠を希望する婦人。⑩その他、担当医師が本試験対象として不適当と判断した患者。
症例数及び設定根拠	目標症例数は各群90症例以上 「鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン」では、変形性膝関節症における解析対象としての必要症例数が1群60症例以上である。本試験は、先に実施した後期第Ⅱ相用量設定試験における対象疾患、試験方法がほとんど同じであることより、同様な理由から幹事会では参加施設数を増やして実施することとした。その結果、後期第Ⅱ相用量設定試験を実施し、基剤を対照とすることが認められた36施設での実施となった。このことから、試験症例数は6症例×36施設＝216症例となり、治験実施計画書ではこのことを踏まえ、1群90症例以上とした。
使用薬剤	TP318：DF-Naを1.0%含有するゲル状軟膏 TP318基剤：DF-Naを含有しないゲル状軟膏基剤 試験薬剤は外観上識別不能性を保つため、全く同一の5gチューブに充填した。
用法・用量	1日量1本5gを3～4回患部及びその周囲に塗擦した。なお、密封療法は行わないこととした。
投与期間	4週間 観察期間：本試験開始前に試験薬剤の評価に影響を与えると考えられるステロイド剤、非ステロイド性鎮痛消炎剤（経口剤、経皮吸収型薬剤、坐剤を含む）、鎮痛剤などの投与を行っている場合は、1週間程度の観察期間を設けた。観察期間中に薬剤の投与を中止できないときは、試験薬剤の評価に影響を与えないビタミン剤などを代替投与した。
併用薬及び併用療法	(1)試験薬剤の効果判定に影響を与えると考えられるステロイド剤、非ステロイド性鎮痛消炎剤（経口剤、経皮吸収型薬剤、坐剤を含む）、鎮痛剤などの薬剤の併用は禁止した。 (2)理学療法は原則として行わないこととし、本試験開始前より施行している場合は内容を変更せず継続し、新たな理学療法の併用は禁止した。

表ト-39　(続き)

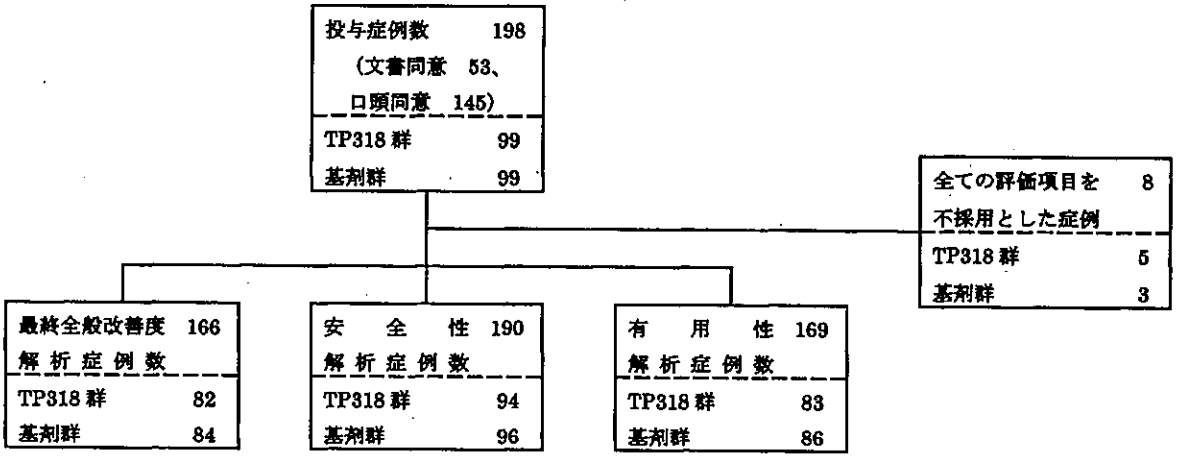
項　　目	内　　容
検査・観察項目	(1)臨床症状：安静時痛（自発痛）、圧痛（同一部位にて判定）、他動運動痛、腫脹・膝蓋骨跳動、局所熱感、運動制限 (2)副作用・随伴症状 (3)臨床検査：血液一般検査（赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画）、血清生化学検査（GOT、GPT、Al-p、LDH、BUN、クレアチニン、ビリルビン）、尿検査（蛋白、糖、ウロビリノーゲン）、便潜血（グアヤック法）
検査・観察時期	(1)臨床症状：試験開始時、投与1、2、3、4週後（ただし、試験開始時、投与2、4週後は必須） (2)副作用・随伴症状：試験開始後随時 (3)臨床検査：試験開始前、試験終了時 (4)全般改善度（医師の評価）、患者の印象：投与1、2、3、4週後（ただし、投与2、4週後は必須）
評価方法（項目）及び評価基準	両側罹患の場合、試験開始前にX線所見、重症度、各評価項目におけるスコアーなどを担当医師が判断して、症状のより明らかな側を選択し臨床評価を行った。また、担当医師は症例記録用紙の人体図に判定部位を記入するとともに、試験期間中患者が塗布部位を変更しないように、各評価日ごとに服薬指導することとした。 (1)臨床症状 各評価日に臨床症状の程度を3.高度、2.中等度、1.軽度、0.なしの4段階で評価した。 (2)全般改善度（医師の評価） 試験開始時と比較し、各評価日（中止時も含む）における臨床症状の全般改善度を1.著明改善、2.中等度改善、3.軽度改善、4.不変、5.軽度悪化、6.中等度悪化、7.著明悪化の7段階で評価した。 (3)患者の印象 試験開始時と比較し、各評価日（中止時も含む）に本剤の効果に対する印象を問診により、1.良くなった、2.やや良くなった、3.変わらない、4.やや悪くなった、5.悪くなったの5段階で評価した。 (4)最終全般改善度 試験終了時（中止した場合は中止時）の全般改善度を最終全般改善度とし、1.著明改善、2.中等度改善、3.軽度改善、4.不変、5.軽度悪化、6.中等度悪化、7.著明悪化の7段階で評価した。 (5)副作用・随伴症状 副作用が発現した場合は、試験薬剤との関連性を1.なし、2.多分なし、3.どちらともいえない、4.多分あり、5.ありの5段階で評価した。 (6)安全性 副作用（臨床的に問題とすべき検査値の異常を含む）の種類、程度、処置、経過などから、1.安全である、2.ほぼ安全である、3.安全性に問題がある、4.安全でないの4段階で評価した。 (7)有用性 試験終了時に最終全般改善度及び安全性などを総合的に判断して、1.極めて有用、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.極めて好ましくないの7段階で評価した。
検定方法	評価尺度や分布の特性に応じてWilcoxonの順位和検定、χ^2検定、Fisherの直接確率計算法（両側）などを用いて検定した。検定は両側とし、有意水準は5%とした。なお、背景因子の均一性の検討については、有意水準15%とし、偏りが問題となるときは、Breslow-Day検定などにより交互作用の検討を行い、交互作用がみられなければMantel-Haenszel法などにより主評価項目についての補正を行うこととした。この場合、解析における有意水準は両側5%とした。
治験総括医師	順天堂大学　青木虎吉名誉教授
コントローラー	昭和大学病院薬剤部　梅澤　修教授
代表施設名及び施設数	計36施設
治験期間	平成3年11月～平成5年3月

［設定根拠］

「鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン」[3]中の「Ⅱ．7.非経口投与療法のガイドライン」では、「プラセボと二重盲検比較試験を行い、明らかな差が検出されることが必要である」とされており、基剤を対照に二重盲検比較試験を実施した。用法・用量は、第Ⅱ相用量設定試験と同じく1日5gを3～4回患部に塗擦することとした。

(1)症例の内訳

症例構成を図ト-3、症例の内訳及び取り扱いを表ト-40に示した。



図ト-3 症例構成

表ト-40　症例の内訳及び取り扱い

項目		症例数 TP318群	症例数 基剤群	症例数 計	最終全般改善度	副作用・安全性	有用性
完了例		56	59	115	○	○	○
中止・脱落例	3週後中止						
	症状の消失・消退のため	2	3	5	○	○	○
	症状不変のため	1	1	2	○	○	○
	副作用のため	1	1	2	○	○	○
	患者の中止の申し出	0	1	1	○	○	○
	3週以後来院せず[注1)]	0	1	1	○	○	○
	2週後中止						
	症状の消失・消退のため	6	1	7	○	○	○
	症状不変のため	3	2	5	○	○	○
	患者の中止の申し出	0	1	1	○	○	○
	2週以後来院せず[注1)]	2[注2)]	3	5	○	○	○
	患者が2週で中止し4週来院	1	0	1	×	○	×
	1週後中止						
	症状の消失・消退のため	3[注2)]	0	3	×	○	×
	症状不変のため	1	3	4	×	○	×
	症状悪化のため	0	1	1	×	○	×
	1週以後来院せず[注1)]	1	0	1	×	○	×
	1週以後転医のため	0	1	1	×	○	×
	副作用のため	1	2[注2)]	3	×	○	○
	初診以後来院せず[注1)]	5	3	8	×	×	×
規約違反例	年齢違反	6[注3)]	4	10	○	○	○
	投与順序違反[注4)]	5	7	12	○	○	○
	併用薬違反（ミルタックス使用）	0	1	1	×	○	×
	塗布の不足・不規則例	3	3	6	×	○	×
	観察期間なし（開始前までミリダシン使用）	1	0	1	×	○	×
	関節穿刺の症例（試験開始日に実施）	1	1	2	×	○	×
計		99	99	198	166	190	169

○：採用、×：不採用

注1)「来院せず」、「途中中止例」のその後の転帰について、調査表に記載のないものは、可能な限り追跡調査を行った。内訳は、「副作用（自他覚症状）の訴えはなかった」13例、「転居先不明等の理由により、患者と連絡がとれず調査不可能であった」2例であった。更に、これら症例の不来院となった理由についても、調査表に記載のないものは、可能な限り追跡調査を行った。内訳は、「症状改善」6例、「転医」1例、「家事多忙」4例、「仕事による多忙・症状改善」2例、「転居先不明等の理由により、患者と連絡がとれず調査不可能であった」2例であった。

注2)年齢違反1例を含む。

注3)投与順序違反1例を含む。

注4)投与順序違反症例13例（注3)の1例を含む）の理由は、「処方ミスによる」5例、「患者に治験説明を行い、開始を予定していたが、患者の来院の都合により、投与順序違反となった」3例、「1施設で複数の医師が担当し治験薬の重複を避けるため、薬剤番号ごとに担当医師を割り当てた」5例であった。

(2)患者背景

最終全般改善度採用例の患者背景を表ト-41に示した。試験開始時の腫脹・膝蓋骨跳動において15%有意水準で偏りがみられたが、その他の項目では両群間に偏りはみられなかった。

表ト-41　患者背景（最終全般改善度採用例）

項目		TP318群	基剤群	検定
解析症例数		82	84	
性別	男	13	17	N.S.[注1)]
	女	69	67	
年齢	22歳～39歳	4	2	N.S.[注2)]
	40歳～59歳	24	35	
	60歳～87歳	54	47	
区分	入院	5	2	N.S.[注1)]
	外来	77	82	
評価部位	右	42	42	N.S.[注1)]
	左	33	33	
	両側（右）	6	7	
	両側（左）	1	2	
罹病期間	3ヵ月未満	22	25	N.S.[注2)]
	～6ヵ月未満	13	9	
	～9ヵ月未満	6	6	
	～1年未満	2	2	
	1年以上	10	12	
	1年6ヵ月以上	0	3	
	2年以上	29	27	
現症状持続期間	3ヵ月未満	52	56	N.S.[注2)]
	～6ヵ月未満	16	15	
	～9ヵ月未満	8	3	
	～1年未満	1	1	
	1年以上	2	6	
	1年6ヵ月以上	1	1	
	2年以上	2	2	
重症度	軽度	23	24	N.S.[注2)]
	中等度	57	58	
	高度	2	2	
X線所見	I	21	22	N.S.[注2)]
	II	26	30	
	III	31	30	
	IV	4	2	
合併症	なし	62	59	N.S.[注1)]
	あり	20	25	

注1) χ^2検定　　N.S.：Not Significant

注2) Wilcoxonの順位和検定

合併症内訳

TP318群：高血圧症4例、慢性膵炎・高脂血症1例、変形性脊椎症4例、左大腿骨頸部骨折1例、冠不全1例、腰部脊柱管狭窄症1例、糖尿病2例、腎疾患・心疾患1例、脊部筋筋膜炎1例、慢性胃炎1例、胃炎1例、骨粗鬆症1例、狭心症1例

基剤群：左変形性股関節症1例、高血圧症2例、滑膜性骨軟骨腫症1例、骨粗鬆症3例、高血圧症・慢性胃炎1例、腰痛・骨粗鬆症1例、糖尿病5例、骨粗鬆症・変形性脊椎症1例、慢性胃炎1例、痔疾患1例、骨盤内感染症1例、三叉神経痛1例、高血圧症・骨粗鬆症1例、眩暈1例、肝機能障害1例、頸椎骨軟骨症1例、糖尿病・胃潰瘍1例、変形性脊椎症1例

表ト-41　(続き)

項目			TP318群	基剤群	検定
既往症		なし	73	70	N.S.[注1)]
		あり	9	14	
試験開始前の治療4法	薬物療法[注3)]	なし	77	75	N.S.[注1)]
		あり	5	9	
	理学療法	なし	78	82	N.S.[注4)]
		あり	4	2	
	関節穿刺・排液	なし	82	84	−
		あり	0	0	
試験開始時の症状	安静時痛	高度	2	2	N.S.[注2)]
		中等度	11	14	
		軽度	38	32	
		なし	31	36	
	圧痛	高度	5	5	N.S.[注2)]
		中等度	48	55	
		軽度	24	22	
		なし	5	2	
	他動運動痛	高度	4	4	N.S.[注2)]
		中等度	40	46	
		軽度	31	31	
		なし	7	3	
	腫脹・膝蓋骨跳動	高度	0	0	p=0.097[注2)]
		中等度	10	14	
		軽度	24	32	
		なし	48	38	
	局所熱感	高度	0	0	N.S.[注2)]
		中等度	6	5	
		軽度	23	17	
		なし	53	62	
	運動制限	高度	2	3	N.S.[注2)]
		中等度	21	24	
		軽度	33	33	
		なし	26	24	
併用薬		なし	77	80	N.S.[注1)]
		あり	5	4	

注1) χ^2検定　　N.S. : Not Significant

注2) Wilcoxonの順位和検定

注3) なし：試験開始前の薬物療法なしの症例
　　＋試験薬剤に影響を与えない薬剤を使用した症例
　あり：試験開始前の薬物療法ありの症例
　　＋試験薬剤に影響を与える薬剤を使用した症例

注4) χ^2検定のYatesの補正

併用薬内訳

TP318群：血圧降下剤3例、総合感冒剤＋ニューキノロン系抗菌剤＋消炎酵素剤1例、VB_{12} 1例

基剤群：血圧降下剤1例、活性VD_3＋Ca剤＋複合VB剤1例、Ca拮抗剤＋消化性抗潰瘍剤1例、VB_{12} 1例

(3)症状別改善度

症状別改善度を表ト-42に示した。圧痛の4週後において、両群間に有意差(p=0.016)がみられた。

表ト-42　症状別改善度

				2段階改善以上	1段階改善	不変	悪化	計	Wilcoxonの順位和検定
安静時痛	2週後	TP318群	症例数	2	25	22	0	49	N.S.
			累積%	4.1	55.1	100.0			
		基剤群	症例数	3	20	22	1	46	
			累積%	6.5	50.0	97.8	100.0		
	4週後	TP318群	症例数	4	27	10	0	41	N.S.
			累積%	9.8	75.6	100.0			
		基剤群	症例数	6	23	10	1	40	
			累積%	15.0	72.5	97.5	100.0		
	最終	TP318群	症例数	4	33	14	0	51	N.S.
			累積%	7.8	72.5	100.0			
		基剤群	症例数	9	26	15	0	50	
			累積%	18.0	70.0	100.0			
圧痛	2週後	TP318群	症例数	6	34	34	0	74	N.S.
			累積%	8.1	54.1	100.0			
		基剤群	症例数	7	32	39	0	78	
			累積%	9.0	50.0	100.0			
	4週後	TP318群	症例数	14	34	16	0	64	p=0.016
			累積%	21.9	75.0	100.0			
		基剤群	症例数	7	33	29	0	69	
			累積%	10.1	58.0	100.0			
	最終	TP318群	症例数	16	38	23	0	77	N.S.
			累積%	20.8	70.1	100.0			
		基剤群	症例数	11	38	33	0	82	
			累積%	13.4	59.8	100.0			
他動運動痛	2週後	TP318群	症例数	2	35	35	0	72	N.S.
			累積%	2.8	51.4	100.0			
		基剤群	症例数	3	36	37	0	76	
			累積%	3.9	51.3	100.0			
	4週後	TP318群	症例数	12	31	20	0	63	N.S.
			累積%	19.0	68.3	100.0			
		基剤群	症例数	9	33	27	0	69	
			累積%	13.0	60.9	100.0			
	最終	TP318群	症例数	15	35	25	0	75	N.S.
			累積%	20.0	66.7	100.0			
		基剤群	症例数	12	36	33	0	81	
			累積%	14.8	59.3	100.0			

N.S. : Not Significant

表ト-42　（続き）

				2段階改善以上	1段階改善	不変	悪化	計	Wilcoxonの順位和検定
腫脹・膝蓋骨跳動	2週後	TP318群	症例数	3	12	18	0	33	N.S.
			累積%	9.1	45.5	100.0			
		基剤群	症例数	3	16	23	0	42	
			累積%	7.1	45.2	100.0			
	4週後	TP318群	症例数	4	14	11	0	29	N.S.
			累積%	13.8	62.1	100.0			
		基剤群	症例数	7	14	17	1	39	
			累積%	17.9	53.8	97.4	100.0		
	最終	TP318群	症例数	5	15	14	0	34	N.S.
			累積%	14.7	58.8	100.0			
		基剤群	症例数	8	18	21	0	47	
			累積%	17.0	55.3	100.0			
局所熱感	2週後	TP318群	症例数	2	15	12	0	29	N.S.
			累積%	6.9	58.6	100.0			
		基剤群	症例数	3	10	8	0	21	
			累積%	14.3	61.9	100.0			
	4週後	TP318群	症例数	2	18	3	1	24	N.S.
			累積%	8.3	83.3	95.8	100.0		
		基剤群	症例数	3	12	5	0	20	
			累積%	15.0	75.0	100.0			
	最終	TP318群	症例数	3	20	7	0	30	N.S.
			累積%	10.0	76.7	100.0			
		基剤群	症例数	3	14	6	0	23	
			累積%	13.0	73.9	100.0			
運動制限	2週後	TP318群	症例数	3	10	40	0	53	N.S.
			累積%	5.7	24.5	100.0			
		基剤群	症例数	4	14	39	0	57	
			累積%	7.0	31.6	100.0			
	4週後	TP318群	症例数	6	16	28	0	50	N.S.
			累積%	12.0	44.0	100.0			
		基剤群	症例数	3	20	28	0	51	
			累積%	5.9	45.1	100.0			
	最終	TP318群	症例数	8	16	32	0	56	N.S.
			累積%	14.3	42.9	100.0			
		基剤群	症例数	6	21	33	0	60	
			累積%	10.0	45.0	100.0			

N.S.: Not Significant

(4)週別全般改善度

週別全般改善度を表ト-43に示した。4週後において、両群間に有意差（p=0.042）がみられた。

表ト-43　週別全般改善度

			著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	計	Wilcoxonの順位和検定
1週後	TP318群	症例数	2	5	11	12	1	0	0	31	N.S.
		累積%	6.5	22.6	58.1	96.8	100.0				
	基剤群	症例数	0	5	12	18	0	0	0	35	
		累積%	0.0	14.3	48.6	100.0					
2週後	TP318群	症例数	5	21	34	19	0	0	0	79	N.S.
		累積%	6.3	32.9	75.9	100.0					
	基剤群	症例数	6	18	34	20	1	0	0	79	
		累積%	7.6	30.4	73.4	98.7	100.0				
3週後	TP318群	症例数	3	8	5	4	1	0	0	21	N.S.
		累積%	14.3	52.4	76.2	95.2	100.0				
	基剤群	症例数	4	5	9	6	1	1	0	26	
		累積%	15.4	34.6	69.2	92.3	96.2	100.0			
4週後	TP318群	症例数	14	27	17	9	0	0	0	67	p=0.042
		累積%	20.9	61.2	86.6	100.0					
	基剤群	症例数	11	17	29	12	1	0	0	70	
		累積%	15.7	40.0	81.4	98.6	100.0				

N.S. : Not Significant

(5)患者の印象

患者の印象を表ト-44に示した。4週後において、両群間に有意差（p=0.036）がみられた。

表ト-44　患者の印象

			良くなった	やや良くなった	変わらない	やや悪くなった	悪くなった	計	Wilcoxonの順位和検定
1週後	TP318群	症例数	5	13	12	1	0	31	N.S.
		累積%	16.1	58.1	96.8	100.0			
	基剤群	症例数	5	13	17	0	0	35	
		累積%	14.3	51.4	100.0				
2週後	TP318群	症例数	25	33	21	0	0	79	N.S.
		累積%	31.6	73.4	100.0				
	基剤群	症例数	16	40	22	1	0	79	
		累積%	20.3	70.9	98.7	100.0			
3週後	TP318群	症例数	6	9	5	1	0	21	N.S.
		累積%	28.6	71.4	95.2	100.0			
	基剤群	症例数	7	11	6	1	1	26	
		累積%	26.9	69.2	92.3	96.2	100.0		
4週後	TP318群	症例数	37	22	8	0	0	67	p=0.036
		累積%	55.2	88.1	100.0				
	基剤群	症例数	27	28	14	1	0	70	
		累積%	38.6	78.6	98.6	100.0			

N.S. : Not Significant

(6)最終全般改善度

最終全般改善度を表ト-45に示した。両群間に有意差（p=0.042）がみられた。

表ト-45　最終全般改善度

		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	計	Wilcoxonの順位和検定
TP318群	症例数	20	30	18	13	1	0	0	82	p=0.042
	累積%	24.4	61.0	82.9	98.8	100.0				
基剤群	症例数	15	19	32	17	1	0	0	84	
	累積%	17.9	40.5	78.6	98.8	100.0				

なお、患者背景において15%有意水準で偏りがみられた試験開始時の症状の腫脹・膝蓋骨跳動について検討を行った。Breslow-Dayの均一性の検定を行ったところp=0.335であり、交互作用はみられなかった。各層の影響を調整するため全層でのMantel-Haenszelの検定を行ったところ、両群間に有意差（p=0.006）がみられた。

(7)安全性

安全性を表ト-46に示した。両群間に有意差はみられなかった。

表ト-46　安全性

		安全である	ほぼ安全である	安全性に問題がある	安全でない	計	Wilcoxonの順位和検定
TP318群	症例数	91	3	0	0	94	N.S.
	累積%	96.8	100.0				
基剤群	症例数	93	3	0	0	96	
	累積%	96.9	100.0				

N.S. : Not Significant

(8)有用性

有用性を表ト-47に示した。両群間に有意差（p=0.036）がみられた。

表ト-47　有用性

		極めて有用	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	極めて好ましくない	計	Wilcoxonの順位和検定
TP318群	症例数	20	29	19	13	1	1	0	83	p=0.036
	累積%	24.1	59.0	81.9	97.6	98.8	100.0			
基剤群	症例数	15	18	33	17	3	0	0	86	
	累積%	17.4	38.4	76.7	96.5	100.0				

(9)副作用

自他覚症状の副作用の有無を表ト-48、副作用の内訳を表ト-49に示した。また、投与前後に臨床検査を実施したTP318群44例、基剤群48例において試験薬剤に起因する臨床検査値の異常変動は認められなかった。

表ト-48　副作用（自他覚症状）

		なし	あり	計	Fisherの直接確率計算法（両側）
TP318群	症例数	91	3	94	N.S.
	%	96.8	3.2		
基剤群	症例数	93	3	96	
	%	96.9	3.1		

N.S. : Not Significant

表ト-49　副作用の内訳（自他覚症状）

	TP318群	基剤群
症例数	94	96
副作用発現症例数（%）	3 (3.2)	3 (3.1)
副作用発現件数	3	3
症状	件数	
皮膚炎	3	3

(10)Intent-to-treatによる集計成績

症例の取り扱いの結果不採用となった症例を含めた最終全般改善度及び有用性のIntent-to-treatによる集計結果を表ト-50、51に示した。最終全般改善度及び有用性ともにTP318群の方が高い成績を示し、「中等度改善」以上及び「有用」以上で有意差がみられた。

表ト-50　最終全般改善度

		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	判定不能	計	χ^2検定「中等度改善」以上
TP318群	症例数	23	31	18	20	2	0	0	5	99	p=0.033
	累積%	23.2	54.5	72.7	92.9	94.9	94.9	94.9	100.0		
基剤群	症例数	16	23	32	23	1	0	1	3	99	
	累積%	16.2	39.4	71.7	94.9	96.0	96.0	97.0	100.0		

表ト-51　有用性

		極めて有用	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	極めて好ましくない	判定不能	計	χ^2検定「有用」以上
TP318群	症例数	23	30	19	19	2	1	0	5	99	p=0.032
	累積%	23.2	53.5	72.7	91.9	93.9	94.9	94.9	100.0		
基剤群	症例数	16	22	33	21	3	0	1	3	99	
	累積%	16.2	38.4	71.7	92.9	96.0	96.0	97.0	100.0		

(11)症状変化と最終全般改善度の関係についての検討

各評価時点ごとに観察項目（安静時痛、圧痛、他動運動痛、腫脹・膝蓋骨跳動、局所熱感、運動制限）に基づく素点の総計における薬剤群間の比較を表ト-52に示した。その結果、投与1、2、3、4週後及び最終週の素点の総計はTP318群と基剤群間に有意な差はみられなかった。また、各時点ごとに素点の総計と週別医師評価の相関性をみると4週後及び最終週が比較的高かったが、その他の時点では症例数にバラツキはあるもののその相関性は低かった。

表ト-52　各評価時点における観察項目の素点による群間比較

評価時点	薬剤群	症例数	平均値	標準誤差	対応のないt検定	相関係数注)
1週後	TP318群	31	4.9	0.53	t=−0.589 p=0.558	r=0.445 p=0.012
	基剤群	35	5.3	0.40		r=0.185 p=0.288
2週後	TP318群	79	3.8	0.28	t=−0.507 p=0.613	r=0.448 p<0.001
	基剤群	79	4.0	0.28		r=0.565 p<0.001
3週後	TP318群	21	3.6	0.63	t=−0.300 p=0.766	r=0.539 p=0.012
	基剤群	26	3.9	0.61		r=0.693 p<0.001
4週後	TP318群	67	2.8	0.31	t=−1.268 p=0.207	r=0.738 p<0.001
	基剤群	70	3.3	0.28		r=0.738 p<0.001
最終週	TP318群	82	2.8	0.29	t=−1.128 p=0.261	r=0.777 p<0.001
	基剤群	84	3.2	0.26		r=0.751 p<0.001

注）上段：各評価時点における医師評価と素点の総計のSpearmanの順位相関係数
下段：Spearmanの順位相関係数のp値

素点化に基づく各評価時点の前値に対する変化率について、薬剤群間の比較及び薬剤群ごとの医師評価とのSpearmanの相関係数を表ト-53に示した。その結果、素点と医師評価の相関係数（表ト-52）に比べて、全ての時点において相関係数は高い値を示した（いずれもその絶対値が0.89以上でp<0.001）。したがって、各時点において医師が評価をするに当たっては、素点よりむしろ若干のバラツキはあるものの変化率を考慮して判定したと考えられた。更に、症状の変化率の薬剤群間の比較をみると4週後の変化率ではp=0.054、4週未満中止例29例を加算した最終週ではp=0.093であった。

表ト-53　各評価時点における観察項目の薬点による変化率（%）の群間比較

評価時点	薬剤群	症例数	平均値	標準誤差	対応のないt検定	相関係数注)
1週後	TP318群	31	25.7	5.65	t=0.752 p=0.455	r=−0.974 p<0.001
	基剤群	35	20.6	3.95		r=−0.890 p<0.001
2週後	TP318群	79	36.3	3.20	t=0.334 p=0.739	r=−0.903 p<0.001
	基剤群	79	34.7	3.33		r=−0.916 p<0.001
3週後	TP318群	21	42.6	7.70	t=0.421 p=0.676	r=−0.952 p<0.001
	基剤群	26	37.8	8.13		r=−0.941 p<0.001
4週後	TP318群	67	55.7	3.98	t=1.946 p=0.054	r=−0.915 p<0.001
	基剤群	70	45.1	3.76		r=−0.935 p<0.001
最終週	TP318群	82	54.9	3.95	t=1.689 p=0.093	r=−0.938 p<0.001
	基剤群	84	45.8	3.68		r=−0.942 p<0.001

注）上段：各評価時点における医師評価と変化率のSpearmanの順位相関係数
　　下段：Spearmanの順位相関係数のp値

更に、各週の全般改善度と最終全般改善度との相関性について表ト-54に示した。その結果、TP318群、基剤群ともに4週後全般改善度及び最終週の全般改善度と最終全般改善度との相関係数はいずれも1.0であり、4週後全般改善度及び最終週の全般改善度と最終全般改善度の判定が完全に一致していることが示された。

表ト-54　薬剤群別の週別全般改善度と最終全般改善度との相関性

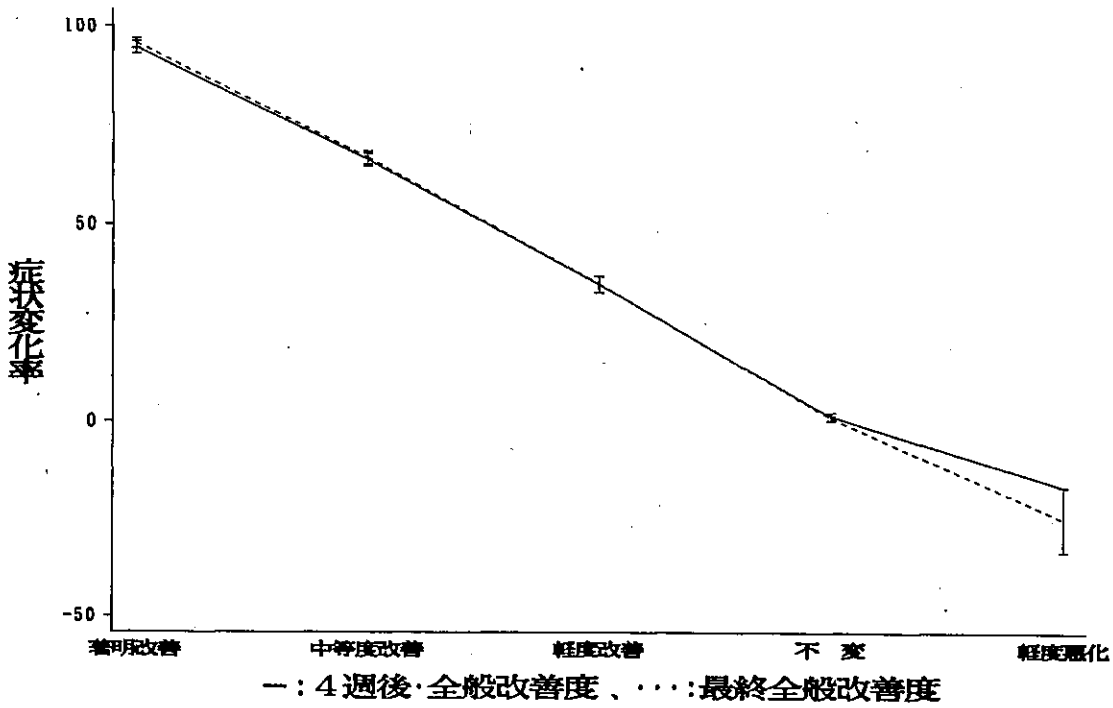
薬剤群	項　目	1週・全般改善度	2週・全般改善度	3週・全般改善度	4週・全般改善度	最終週・全般改善度
TP318群	相関係数注)	r=0.699	r=0.632	r=0.922	r=1.000	r=1.000
		p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	症例数	31	79	21	67	82
基剤群	相関係数注)	r=0.749	r=0.845	r=0.987	r=1.000	r=1.000
		p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	症例数	35	79	26	70	84

注）上段：各評価時点における医師評価と最終全般改善度のSpearmanの順位相関係数
　　下段：Spearmanの順位相関係数のp値

したがって、投与4週完了例の4週後全般改善度については、投与4週時点での症状変化率を直接的に反映し、途中中止例については最終時点での症状変化率を直接的に反映して、担当医師は全般改善度の評価をしたと考えられた。

更に、その評価構造について、担当医師は観察時点によらずに同一の判断基準で症

状変化率を直接的に反映して全般改善度の評価をしたと考えられた（図ト-4）。



図ト-4　症状変化率と全般改善度との相関（平均値±標準誤差）

以上より、完了例については 4 週後、途中中止例については最終時の観察項目に基づく素点の変化率についての薬剤群間差が最終全般改善度での薬剤群間差に寄与していると考えられた。

基剤を対照とした二重盲検比較試験は、自然治癒の少ないと考えられる変形性膝関節症を対象として実施した。症例数の設定に当たっては、「鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン」[3]において、変形性膝関節症における解析対象としての必要症例数が1群60症例以上であることから、本試験では、先に実施した後期第Ⅱ相用量設定試験における対象疾患、試験方法がほとんど同じであることより、同様な理由から、試験症例数は6症例×36施設＝216症例となり、治験実施計画書ではこのことを踏まえ、1群90症例以上とした。本試験での実施症例数は198例で、このうち最終全般改善度不採用症例数は32例であり、有効性を解析するうえで必要な症例数に達しており、有効性の評価は可能であると考えられた。また、皮膚局所症状の自他覚的副作用については初診以後来院せずの症例以外は評価されていたが、臨床検査は各投与群とも約50例と約半数の実施であった。いずれの投与群においても試験薬剤に起因する臨床検査値の異常変動は認められておらず、自他覚的副作用はいずれも皮膚局所症状であり、全身性の副作用が認められなかったことより、本試験での安全性の結果は評価できると考えられる。

基剤群において著明改善、中等度改善が多く認められたが、①本試験の背景要因面（性別、年齢、区分、評価部位、罹病期間、現症状持続期間、重症度、X線所見、合併症、既往症、試験前薬物療法、試験前理学療法、試験前安静時痛、試験前圧痛、試験前他動運動痛、試験前腫脹・膝蓋骨跳動、試験前局所熱感、試験前運動制限及び併用薬）からの検討では、本試験成績で自然治癒をうかがわせる要因は考え難かったこと、②本試験の週別全般改善度、患者の印象及び最終全般改善度の基剤群の改善率については、すでに上市されている製品の基剤比較試験の論文結果[18-27]と類似しており、本試験の基剤群の改善率は決して高いとは考え難いこと、③疾患によりプラセボ効果は多かれ少なかれあると思われるが、基剤を対照薬とした外用剤の比較試験[18-27]における基剤の改善以上の改善率をみると、変形性膝関節症では35～39%であり、変形性膝関節症以外の疾患では30～61%で、腱・筋に由来する非外傷性疾患の30%を除くといずれも40%以上であったことから、非ステロイド性抗炎症薬の適応症の中で、変形性膝関節症はプラセボ効果の比較的少ない疾患と考えられたこと、④本試験のデザインからは、自然治癒とプラセボ効果は分離できないが、老人診療マニュアル[28]によると「変形性関節症の特徴は、関節の不適合、過度の使用、老化などの原因により関節軟骨の摩耗に基づき軽度の関節炎を招来する疾患である。主な症状の関節痛を副腎皮質ホルモン剤などにより完全に除いても、変形を促進する根本原因を除かなければ病状は悪化する。」と記載され、進行性の疾患であることから、変形性膝関節症は自然治癒が少ないと考えられた。

以上より、基剤比較試験である本試験を実施するに当たり、非ステロイド性抗炎症薬の適応症の中から対象疾患として変形性膝関節症を選択したことは妥当であると考察された。

担当医師は各評価時点における6症状の変化率を考慮して全般改善度を評価してい

たと考えられた（p.237～239）。そこで、より具体的に症状別の変化率を検討した（表ト-55）。その結果、圧痛の変化率が基剤群に比して投与４週後（p=0.006）及び最終週（p=0.031）で有意な差が認められた。

表ト-55　評価時点別症状別変化率[注1)]の群間比較

症　状	評価時点	薬剤群	症例数	平均値	標準誤差	対応のないｔ検定[注2)]
安静時痛	２週後	TP318 群	49	46.6	6.52	t=0.467
		基剤群	45	42.2	6.73	p=0.642
	４週後	TP318 群	41	65.0	6.58	t=-0.081
		基剤群	39	65.8	6.90	p=0.936
	最終週	TP318 群	51	64.1	6.11	t=-0.218
		基剤群	48	66.0	6.33	p=0.828
圧　痛	２週後	TP318 群	74	34.0	4.12	t=0.452
		基剤群	78	31.4	4.00	p=0.652
	４週後	TP318 群	64	56.5	4.95	t=2.798
		基剤群	69	37.9	4.46	p=0.006*
	最終週	TP318 群	77	53.5	4.68	t=2.183
		基剤群	82	39.8	4.16	p=0.031*
他動運動痛	２週後	TP318 群	72	32.6	4.23	t=-0.503
		基剤群	76	35.7	4.49	p=0.616
	４週後	TP318 群	63	52.1	5.19	t=1.034
		基剤群	69	44.7	4.97	p=0.303
	最終週	TP318 群	75	52.4	4.89	t=1.023
		基剤群	81	45.5	4.75	p=0.308
腫脹・膝蓋骨跳動	２週後	TP318 群	33	39.4	8.07	t=0.010
		基剤群	42	39.3	7.14	p=0.992
	４週後	TP318 群	29	55.2	8.72	t=0.214
		基剤群	38	52.6	7.99	p=0.832
	最終週	TP318 群	34	52.9	8.16	t=-0.128
		基剤群	46	54.3	7.26	p=0.898
局所熱感	２週後	TP318 群	29	55.2	9.06	t=-0.142
		基剤群	21	57.1	10.51	p=0.888
	４週後	TP318 群	23	80.4	7.53	t=0.853
		基剤群	20	70.0	9.87	p=0.399
	最終週	TP318 群	29	74.1	7.70	t=0.119
		基剤群	22	72.7	9.14	p=0.906
運動制限	２週後	TP318 群	53	17.3	4.51	t=-1.195
		基剤群	57	25.7	5.36	p=0.235
	４週後	TP318 群	50	38.3	6.50	t=0.011
		基剤群	51	38.2	6.35	p=0.991
	最終週	TP318 群	56	37.8	6.16	t=-0.160
		基剤群	60	39.2	5.95	p=0.873

注 1)症状別変化率（%）＝（投与前の症状スコア－評価時点での症状スコア）／（投与前の症状スコア）×100

症状スコア　なし：0 点、軽度：1 点、中等度：2 点、高度：3 点

なお、投与前値が「症状なし」、又は全評価時点で「症状なし」の症例は解析から除いた。

注 2)＊：p<0.05

6 症状の観察項目のうち圧痛のみが基剤群に優れ他動運動痛等では差がないことについて、変形性関節症における局所症状から検討した。「変形性関節症の診かたと治療」[29]によると、「罹患関節の他覚的所見として、圧痛、他動的運動痛、腫脹あるいは水症、関節部の腫大、熱感、可動域制限、変形、亜脱臼などが挙げられる。これらはいくつか合併するものであり、罹患関節あるいは病期によって異なる。圧痛は関節裂隙や関節包、靭帯、腱などの付着部に存在し、滑膜炎が存在する場合には広範囲に存在する。他動的運動にともなう疼痛は、関節面に捻れや圧迫力が加わることにより象牙化し、露出した骨面や関節周囲の軟部組織に痛みを発症させることができる。」とされている。

本試験において圧痛は担当医師が膝関節を触診し圧迫を加え、痛みを発する圧痛点を試験中同一の部位で観察した。その結果、圧痛は基剤に比べ有意に改善した。他動運動痛は医師が膝関節を伸展、屈曲、内外旋させたときの痛みを観察したが、象牙化し露出した骨面や関節周囲の軟部組織から発症するといわれている痛みに対しては基剤に比べ有意な改善はみられなかった。

「鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン」[3]によると、「経皮吸収型薬剤の場合は、他の剤形に比しその効果が一般に弱いので、まず、プラセボと二重盲検比較試験を行い、明らかな差が検出されることが必要である」とされており、本剤は基剤との比較試験を実施した。その結果、基剤に比べ有意な改善がみられた観察項目は圧痛であった。担当医師は全般改善度の評価において 6 症状の観察項目の変化率を考慮していると考えられ、最終全般改善度が基剤に比べ有意な差を示したことから本剤は臨床的有用性を示すものと考えられた。

以上のことから、経皮吸収型薬剤の場合は他の剤型に比し、その効果が一般に弱いため基剤との比較において明らかな差が検出されるかどうかを検討する必要があり、本試験において、基剤との間で有効性に明らかな差が認められたことより、本試験の目的は達し得たものと考えられる。

---

18)景山孝正，他：変形性関節症に対する KPG-200（ケトプロフェン軟膏）の薬効評価　－基剤を対照薬とした多施設共同二重盲検比較試験成績－．薬理と治療，12(6):2297-2317, 1984

19)景山孝正，他：L-141 外用剤の変形性膝関節症に対する臨床評価　－基剤を対照薬とした多施設共同二重盲検比較試験成績－．薬理と治療，13(8):233-255, 1985

20)池田定倫，他：一般外傷に対する KPG-200 の臨床評価　－KPG-200 基剤との二重盲検比較試験による検討－．薬理と治療，12(6):2319-2331, 1984

21)伊勢亀富士朗，他：一般外傷（打撲、挫傷、捻挫）に対するインドメタシン軟膏の臨床評価　－インドメタシン軟膏の二重盲検比較試験による検討－．臨床評価，7(2):265-284, 1979

22)七川歓次，他：MEN-OM（ケトプロフェン軟膏）の外傷性疾患に対する薬効評価

ー多施設二重盲検比較試験ー．炎症，5(3):253-265, 1985
23)景山孝正，他：L-141外用剤の一般外傷に対する臨床評価　ーインドメタシン軟膏および基剤を対照薬とした多施設共同比較試験成績ー．医学と薬学，14(5):1375-1397, 1985
24)津山直一，他；整形外科領域における非ステロイド性外用消炎・鎮痛剤　ーインドメタシン軟膏ー　の臨床評価．臨床評価，7(2):285-299, 1979
25)高岸直人，他：腰痛症に対するKPT-220の臨床評価　ー基剤との二重盲検比較試験ー．薬理と治療，21(8):341-357, 1993
26)青木虎吉，他：NG軟膏（ナパゲルン軟膏）の腰痛症に対する臨床評価　ー基剤を対照薬とした多施設共同二重盲検比較試験成績ー．薬理と治療，16(11):297-318, 1988
27)景山孝正，他：Well Controlled StudyによるMEN-OM（3%ケトプロフェン軟膏）の筋肉痛に対する薬効評価　ー3剤比較試験ー．薬理と治療，13(6):267-287, 1985
28)老人診療マニュアル：日本医師会出版，1991
29)井上　一，編：変形性関節症の診かたと治療　第1版，医学書院，p.26，1994

3-2. 腱・腱鞘炎（腱周囲炎）、上腕骨上顆炎に対する二重盲検比較試験

試験方法の概略を表ト-56に示した。

表ト-56　腱・腱鞘炎（腱周囲炎）及び上腕骨上顆炎に対する第Ⅲ相比較試験の試験方法概略

項　　目	内　　容
治験の目的	腱・腱鞘炎（腱周囲炎）及び上腕骨上顆炎に対するTP318の有効性、安全性及び有用性に関し、DF-Na錠を対照薬として検討することとした。
試験の種類	二重盲検法による群間比較試験（ダブルダミー法）
対象疾患	(1)対象疾患：腱・腱鞘炎（腱周囲炎）あるいは上腕骨上顆炎 (2)選択基準：薬物療法の適応となる疼痛症状、炎症症状を有する患者。年齢は15～75歳。 (3)除外基準：①すでに薬物療法を継続している患者で観察期間が設けられない患者。②非ステロイド性鎮痛消炎剤（経口剤、経皮吸収型薬剤、坐剤を含む）、鎮痛剤などの併用が明らかに必要とされる患者。③塗擦部位に皮膚創、皮膚疾患のある患者及び皮膚の過敏な患者。④消化管出血、消化管潰瘍及びその既往歴を有する患者。⑤重篤な心疾患、高血圧症、腎疾患、肝疾患、血液疾患、アスピリン喘息、その他重篤な合併症もしくはその既往歴を有する患者。⑥非ステロイド性鎮痛消炎剤（特にDF-Na）に対する過敏症の既往歴を有する患者。⑦妊婦、授乳中の婦人、妊娠している可能性のある婦人及び本試験中に妊娠を希望する婦人。⑧その他、担当医師が本試験対象として不適当と判断した患者。
症例数及び設定根拠	目標症例数は腱・腱鞘炎（腱周囲炎）、上腕骨上顆炎とも各群60症例以上 「鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン」では、解析対象としての必要症例数が1群60症例以上である。また、本試験を実施するに当たり、1施設当たり6症例実施が限度であり、施設によっては対象患者が少なく6症例実施できないこともあり、また外用剤では脱落症例が比較的多いことなどを考慮し、40施設の参加となった。したがって、試験症例は6症例×40施設＝240症例となり、治験実施計画書ではこのことを踏まえ、1群60症例以上とした。
使用薬剤	TP318群 TP318：DF-Naを1.0%含有するゲル状軟膏 DF-Naプラセボ錠：DF-Naを含有しない錠剤 DF-Na錠群 TP318プラセボ：DF-Naを含有しないゲル状軟膏基剤 DF-Na錠：DF-Naを1錠中25mg含有する錠剤
割り付け方法	コントローラーは、事前に対象疾患別に割り付け表を作成し、各試験薬剤が外観上同一であることを確認のうえ、施設をブロックとして6症例分を1組とし、対象疾患別に無作為に割り付けを行った。キーコード票は開票までコントローラーが保管した。更に、製剤試験は星薬科大学製剤学教室 永井教授に依頼し実施され、いずれの試験薬剤とも規格に適合することが確認された。
用法・用量	軟膏は1日量5g（1本）を3～4回患部及びその周囲に塗擦した。錠剤は1日3回、1回1錠を食後経口投与した。なお、軟膏の密封療法は行わないこととした。
投与期間	2週間 観察期間：本試験開始前に試験薬剤の評価に影響を与えると考えられる非ステロイド性鎮痛消炎剤（経口剤、経皮吸収型薬剤、坐剤を含む）、鎮痛剤などの投与を行っている場合は、1週間程度の観察期間を設けた。観察期間中に薬剤の投与を中止できないときは、試験薬剤の評価に影響を与えないビタミン剤などを代替投与した。
併用薬及び併用療法	(1)試験薬剤の効果判定に影響を与えると考えられる非ステロイド性鎮痛消炎剤（経口剤、経皮吸収型薬剤、坐剤を含む）、鎮痛剤などの薬剤の併用は禁止した。 (2)理学療法は原則として行わないこととし、本試験開始前より施行している場合は内容を変更せず継続し、新たな理学療法の併用は禁止した。

表ト-56　(続き)

項　　目	内　　容
検査・観察項目	(1)臨床症状：自発痛、圧痛（同一部位にて判定）、他動運動痛、腫脹、局所熱感、運動制限 (2)副作用・随伴症状 (3)臨床検査：血液一般検査（赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画）、血清生化学検査（GOT、GPT、Al-p、LDH、BUN、クレアチニン、ビリルビン）、尿検査（蛋白、糖、ウロビリノーゲン）、便潜血（グアヤック法）
検査・観察時期	(1)臨床症状：試験開始時、投与1、2週後 (2)副作用・随伴症状：試験開始後随時 (3)臨床検査：試験開始前、試験終了時 (4)全般改善度（医師の評価）、患者の印象：投与1、2週後
評価方法（項目）及び評価基準	(1)臨床症状 各評価日に臨床症状の程度を3.高度、2.中等度、1.軽度、0.なしの4段階で評価した。 (2)全般改善度（医師の評価） 試験開始時と比較し、各評価日（中止時も含む）における臨床症状の全般改善度を1.著明改善、2.中等度改善、3.軽度改善、4.不変、5.軽度悪化、6.中等度悪化、7.著明悪化の7段階で評価した。 (3)患者の印象 試験開始時と比較し、各評価日（中止時も含む）に本剤の効果に対する印象を問診により、1.良くなった、2.やや良くなった、3.変わらない、4.やや悪くなった、5.悪くなったの5段階で評価した。 (4)最終全般改善度 試験終了時（中止した場合は中止時）の全般改善度を最終全般改善度とし、1.著明改善、2.中等度改善、3.軽度改善、4.不変、5.軽度悪化、6.中等度悪化、7.著明悪化の7段階で評価した。 (5)副作用・随伴症状 副作用が発現した場合は、試験薬剤との関連性を1.なし、2.多分なし、3.どちらともいえない、4.多分あり、5.ありの5段階で評価した。 (6)安全性 副作用（臨床的に問題とすべき検査値の異常を含む）の種類、程度、処置、経過などから、1.安全である、2.ほぼ安全である、3.安全性に問題がある、4.安全でないの4段階で評価した。 (7)有用性 試験終了時に最終全般改善度及び安全性などを総合的に判断して、1.極めて有用、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.極めて好ましくないの7段階で評価した。
検定方法	両疾患を併合し、主評価項目は最終全般改善度、安全性及び有用性とした。評価尺度や分布の特性に応じてWilcoxonの順位和検定、χ^2検定、Fisherの直接確率計算法（両側）などを用いて検定した。両側検定とし、有意水準は5%とした。なお、背景因子の均一性の検討については、有意水準15%とし、偏りが問題となるときは、Breslow-Day 検定などにより交互作用の検討を行い、交互作用がみられなければMantel-Haenszel法などにより主評価項目についての補正を行うこととした。この場合、解析における有意水準は両側5%とした。また、両群間に有意差がみられなかった場合、併せて同等性の検証を行い、この場合解析における有意水準は片側5%とした。
治験総括医師	順天堂大学　青木虎吉名誉教授
コントローラー	昭和大学病院薬剤部　梅澤　修教授
代表施設名及び施設数	計40施設
治験期間	平成4年5月～平成5年6月

［設定根拠］

経皮吸収型薬剤の薬効及び臨床上の有用性を明らかにするために、DF-Na錠を対照薬としてダブルダミー法による二重盲検比較試験を実施することとした。対象疾患と

しては、変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎、筋肉痛、一般外傷性疾患（外傷後の腫脹・疼痛）が考えられた。このうち、変形性関節症は外用剤がよく用いられる疾患であるが、用量設定試験、基剤との比較試験の対象疾患としており、同一疾患で本剤の特徴を検討し、有効性、安全性の評価を行うより、他の疾患で行った方がよいと考えられた。肩関節周囲炎、筋肉痛、一般外傷性疾患と比較して腱・腱鞘炎（腱周囲炎）は治りにくい疾患であり、上腕骨上顆炎も部位的に限定された慢性的な疾患であるが変形性関節症ほどではなく、いずれも組織学的に結合組織の疾患で、より局部的であることから、経口剤のみならず比較的外用剤が使われ易い[30]。また、腱・腱鞘炎は肩関節周囲炎、筋肉痛、一般外傷性疾患に比べ自然治癒が少なく、非ステロイド性抗炎症薬の経口剤や外用剤が非化膿性で軽・中等度の腱・腱鞘炎に対し保存的薬物療法として使われ、更に病変部位が表在性で限局性された病巣であること[31-33]から、比較的非ステロイド性抗炎症薬の外用剤治療に適した疾患であると考えられた。更に、本試験はDF-Na錠との比較試験であり、副作用の発現を考慮すると、投与期間が短い方が患者にとって好ましいと考えられ、腱・腱鞘炎は「鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン」[3]では投与期間が2～4週間とされ、また、他の非ステロイド性抗炎症薬の軟膏剤の臨床試験[34-36]では2週間で評価されていた。DF-Na錠の腱・腱鞘炎に対する改善率は57.7%（添付文書）であり、本疾患に対する効果を十分有すると考えられた。

これらのことから、経口剤との比較で本剤の特徴を確認する試験としては、腱・腱鞘炎（腱周囲炎）、上腕骨上顆炎を対象にDF-Na錠を対照薬としてダブルダミー法による二重盲検比較試験を実施することとした。

用法・用量は、TP318は基剤比較試験と同様に1日5gを3～4回患部に塗擦し、DF-Na錠では1日3回、1回1錠を食後に経口投与することとした。

---

30)野間惟道，編：医科学大事典　23，講談社，1982

31)腰野富久，白井康正，生田義和，編：エッセンシャル整形外科　第2版，医歯薬出版株式会社，p.230-231，1994

32)南條文昭：狭窄性腱鞘炎・腱付着部症．整形・災害外科，33(8):57-65, 1990

33)米本光一，有富　寛：腱鞘炎の成因と治療．薬局，38(3):103-109, 1987

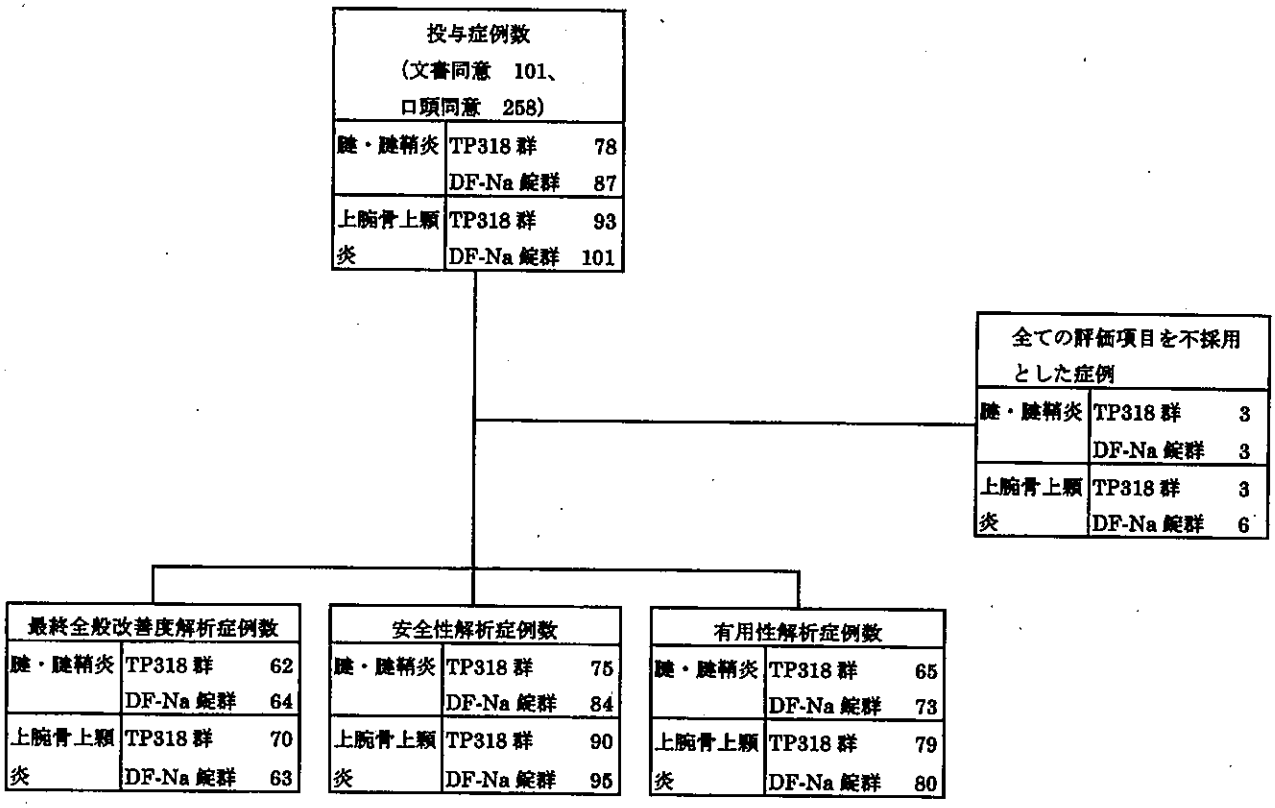
34)津山直一，七川歓次，辻本正記，他：整形外科領域における非ステロイド性外用消炎・鎮痛剤　ーインドメタシン軟膏ー　の臨床評価．臨床評価，7(2):285-309, 1979

35)若松英吉，本間哲夫，岩崎由雄，他：MEN-OMの肩関節周囲炎、腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎に対する薬効評価．薬理と治療，13(5):573-590, 1985

36)中川　正，岩田　久，花木和春，他：腱・腱鞘炎、上腕骨上顆炎に対するKPG-200の臨床評価．薬理と治療，12(6):129-146, 1984

(1)症例の内訳

症例構成を図ト-5、症例の内訳及び取り扱いを表ト-57、58に示した。



図ト-5 症例構成

37)杉岡洋一，高岸憲二，前山 巌，他： 腱・筋に由来する非外傷性疾患に対するピロキシカム軟膏の臨床評価 ー多施設共同によるインドメタシン軟膏との比較試験成績ー．薬理と治療，12(12):139-153, 1984

38)七川歓次，小松原良雄，前田 晃，他：筋肉痛および腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨内・外側上顆炎などに対するL-141外用剤の臨床評価 ーインドメタシン軟膏を対照薬とした多施設Well-controlled Studyー．医学と薬学，14(5):1399-1417, 1985

表ト-57　症例の内訳及び取り扱い（膝・膝精炎）

項目		症例数 TP318群	症例数 DF-Na錠群	症例数 計	最終全般改善度	副作用・安全性	有用性
完了例	採用症例	52	58	110	○	○	○
	最終評価日（2週）の欠落						
	3週以上の評価あり　副作用あり	1	0	1	×	○	○
	3週以上の評価あり　副作用なし	2 注1)	2	4	×	○	×
中止・脱落例	1週後中止						
	症状の消退・改善のため注2)	5	4	9	○	○	○
	症状不変のため注2)	2	0	2	○	○	○
	副作用のため	1	1	2	×	○	○
	患者の中止の申し出注3)	0	1	1	×	○	×
	来院せず注4)	3	2	5	×	○	×
	3日以内の中止						
	副作用のため	0	2	2	×	○	○
	随伴症状による注5)	1	0	1	×	○	×
	初診以後来院せず注4)	1	3 注1)	4	×	×	×
規約違反例	年齢違反	1	2	3	○	○	○
	投与順序違反注6)	2	0	2	○	○	○
	対象疾患違反注7)	1	0	1	×	×	×
	観察期間なし　副作用あり	0	1	1	×	○	○
	観察期間なし　副作用なし	1	1	2	×	○	×
	理学療法違反	0	1	1	×	○	×
	併用薬違反	1	1	2	×	○	×
	投与法違反注8)　副作用あり	1	5	6	×	○	○
	投与法違反注8)　副作用なし	2	3	5	×	○	×
	投与法違反注8)　錠剤服用せず	1	0	1	×	×	×
計		78	87	165	126	159	138

○：採用、×：不採用

注1)投与順序違反1例を含む。

注2)医師の判断により中止した症例

注3)患者の申し出と症状残るも改善が認められたため中止

注4)「来院せず」、「途中中止例」のその後の転帰について、調査表に記載のないものは、可能な限り追跡調査を行った。内訳は、「副作用（自他覚症状）の訴えはなかった」6例、「転居先不明等の理由により、患者と連絡がとれず調査不可能であった」3例であった。更に、これら症例の不来院となった理由についても、調査表に記載のないものは、可能な限り追跡調査を行った。内訳は、「症状不変」1例、「症状改善」4例、「転居先不明等の理由により、患者と連絡がとれず調査不可能であった」4例であった。

注5)食欲亢進のため投与開始2日後中止（患者の判断）

注6)投与順序違反症例4例（注1)の2例を含む）の理由は、「処方ミスによる」2例、「1施設で複数の医師が担当し治験薬の重複を避けるため、薬剤番号ごとに担当医師を割り当てた」2例であった。

注7)上腕骨上顆炎

注8)軟膏、錠剤のうち片方あるいは両剤とも投与不足、あるいは片方のみ途中中止した症例

表ト-58　症例の内訳及び取り扱い（上腕骨上顆炎）

項目		症例数 TP318群	症例数 DF-Na錠群	症例数 計	最終全般改善度	副作用・安全性	有用性
完了例	採用症例	58	60	118	○	○	○
完了例	最終評価日（2週）の欠落 3週以上の評価あり	3	4	7	×	○	×
中止・脱落例	1週後中止						
	症状の消退・改善のため[注1]	6	2	8	○	○	○
	症状不変のため ┬ 医師の判断	2	0	2	○	○	○
	症状不変のため └ 患者の判断	1	0	1	×	○	×
	副作用のため	2	5	7	×	○	○
	合併症のため[注2]	1	0	1	×	○	×
	患者の中止の申し出[注3]	1[注4]	0	1	×	○	×
	来院せず[注5] ┬ 副作用あり	0	1	1	×	○	○
	来院せず[注5] └ 副作用なし	0	2	2	×	○	×
	3日以内の中止						
	症状不変のため[注6]	1	0	1	×	○	×
	副作用のため	1	1	2	×	○	○
	初診以後来院せず[注5]	2	5	7	×	×	×
規約違反例	年齢違反	2[注4]	0	2	○	○	○
	投与順序違反[注7]	2	1	3	○	○	○
	対象疾患違反[注8]	1	1	2	×	×	×
	観察期間なし ┬ 副作用あり	2	1	3	×	○	○
	観察期間なし └ 副作用なし	1	2	3	×	○	×
	理学療法違反	1	0	1	×	○	×
	投与法違反 ┬ 副作用あり	4	9[注4]	13	×	○	○
	投与法違反 └ 副作用なし	2	7[注4]	9	×	○	×
計		93	101	194	133	185	159

○：採用、×：不採用

注1)医師の判断により中止した症例

注2)9日後副鼻腔炎のため耳鼻科で治療のため中止

注3)患者自身が思ったより改善を認めなかったため治験続行拒否。ただし、医師評価は軽度改善

注4)投与順序違反1例を含む。

注5)「来院せず」、「途中中止例」のその後の転帰について、調査表に記載のないものは、可能な限り追跡調査を行った。内訳は、「副作用（自他覚症状）の訴えはなかった」8例、「治験薬は全く使用されていなかった」1例、「電話番号変更により、患者と連絡がとれず調査不可能であった」1例であった。更に、これら症例の不来院となった理由についても、調査表に記載のないものは、可能な限り追跡調査を行った。その内訳は、「症状改善」5例、「患者の都合」1例、「仕事による多忙」1例、「多忙・症状不変」1例、「同意したものの、考え直して治験を拒絶」1例、「電話番号変更により、患者と連絡がとれず調査不可能であった」1例であった。

注6)患者が3日後症状不変のため試験を中止し、ボルタレン錠を内服し疼痛軽減

注7)投与順序違反症例7例（注4)の4例を含む）の理由は、「処方ミスによる」2例、「1施設で複数の医師が担当し治験薬の重複を避けるため、薬剤番号ごとに担当医師を割り当てた」5例であった。

注8)手関節狭窄性腱鞘炎、アキレス腱周囲炎各1例

投与法違反症例が腱・腱鞘炎ではTP318群4例、DF-Na錠群8例、上腕骨上顆炎ではTP318群6例、DF-Na錠群16例みられた。

腱・腱鞘炎では、副作用により一方の治験薬の投与を中止した症例がTP318群1例、

DF-Na錠群5例、軟膏を塗布すると症状悪化するとの理由で軟膏のみを中止した症例がTP318群0例、DF-Na錠群1例、錠剤を使用しなかった症例がTP318群1例、DF-Na錠群0例、軟膏のみ投与量不足となった症例がTP318群1例、DF-Na錠群2例、1週後の評価日に来院せず投与量が不足した症例がTP318群1例、DF-Na錠群0例であった。副作用により軟膏又は錠剤の投与を中止した症例の内容は、TP318群では、塗布部の皮膚のあれにより軟膏のみを中止した症例が1例であった。DF-Na錠群では、胃部不快又は胃部不快感により錠剤のみを中止した症例が3例、眼瞼部の浮腫により錠剤のみを中止した症例が1例、胃痛により錠剤のみを中止した症例が1例であり、DF-Na錠群で消化器症状等の副作用により、錠剤のみを中止した症例が多くみられた。これらのことから、腱・腱鞘炎においてDF-Na錠群で投与法違反症例が多くみられた理由は、DF-Na錠群で消化器症状等の副作用が多く発生し、錠剤の投与を中止したためと考えられた。

上腕骨上顆炎では、副作用・随伴症状発現による治験薬投与中止あるいは減量した症例がTP318群4例、DF-Na錠群10例、1週後の評価日に来院せず投与量が不足した症例がTP318群0例、DF-Na錠群4例、それ以外の理由による投与量不足の症例がTP318群2例、DF-Na錠群2例であった。これらのことから、DF-Na錠群で投与法違反症例が多くみられた理由は、DF-Na錠群で副作用・随伴症状発現による治験薬投与中止あるいは減量した症例が多くみられたためと考えられた。また、DF-Na錠群のみに1週後の評価日に来院せず投与量が不足し、投与法違反となった症例がみられたことも考えられた。

なお、投与法違反を含む取り扱い基準は、開票前の幹事会において治験総括医師、コントローラー、幹事の出席のもとに決定された。

(2)患者背景

最終全般改善度採用例の患者背景を表ト-59～61 に示した。腱・腱鞘炎では年齢、上腕骨上顆炎では評価部位に 15%有意水準で偏りがみられたが、その他の項目では偏りはみられなかった。

表ト-59 患者背景（最終全般改善度採用例）（全症例）

項目		TP318 群	DF-Na 錠群	検定
解析症例数		132	127	
性別	男	42	47	N.S.注1)
	女	90	80	
年齢	13 歳～19 歳	2	1	N.S.注2)
	20 歳～29 歳	15	9	
	30 歳～39 歳	16	8	
	40 歳～49 歳	31	38	
	50 歳～59 歳	34	37	
	60 歳～69 歳	25	25	
	70 歳～80 歳	9	9	
区分	入院	1	2	N.S.注1)
	外来	131	125	
評価部位	手部	49	48	N.S.注1)
	腕部#			
	腕部（右）##	75	69	
	腕部（左）##			
	足部	7	8	
	その他*	1	2	
罹病期間	1 ヵ月未満	42	44	N.S.注2)
	～3 ヵ月未満	51	40	
	～6 ヵ月未満	21	24	
	～1 年未満	11	12	
	1 年以上	7	7	
現症状持続期間##	8 日未満	7	10	N.S.注2)
	～15 日未満	10	9	
	～1 ヵ月未満	4	3	
	～3 ヵ月未満	32	23	
	～6 ヵ月未満	11	13	
	6 ヵ月以上	6	5	
重症度	軽度	33	27	N.S.注2)
	中等度	97	96	
	高度	2	4	

注 1) χ^2 検定　　N.S. : Not Significant

注 2)Wilcoxon の順位和検定

: 腱・腱鞘炎

: 上腕骨上顆炎

* : 左腓腹筋部、右肩、左肩甲部

表ト-59　(続き)

項目			TP318群	DF-Na錠群	検定
合併症		なし	116	108	N.S.注1)
		あり	16	19	
既往症		なし	125	119	N.S.注1)
		あり	7	8	
試験開始前の4法	薬物療法	なし	128	121	N.S.注1)
		あり	4	6	
	理学療法	なし	132	127	−
		あり	0	0	
	その他	なし	132	127	−
		あり	0	0	
試験開始時の症状	自発痛	高度	10	10	N.S.注2)
		中等度	30	31	
		軽度	60	62	
		なし	32	24	
	圧痛	高度	12	18	N.S.注2)
		中等度	99	87	
		軽度	21	21	
		なし	0	1	
	他動運動痛	高度	12	14	N.S.注2)
		中等度	72	66	
		軽度	39	40	
		なし	9	7	
	腫脹	高度	0	3	N.S.注2)
		中等度	19	18	
		軽度	38	44	
		なし	75	62	
	局所熱感	高度	0	0	N.S.注2)
		中等度	7	7	
		軽度	32	38	
		なし	93	82	
	運動制限	高度	7	7	N.S.注2)
		中等度	22	29	
		軽度	53	49	
		なし	50	42	
併用薬		なし	128	122	N.S.注1)
		あり	4	5	

注1) χ^2検定　　N.S. : Not Significant

注2) Wilcoxonの順位和検定

表ト-60　患者背景（最終全般改善度採用例）（腱・腱鞘炎）

項目			TP318 群	DF-Na 錠群	検定
解析症例数			62	64	
性別		男	11	17	N.S.注1)
		女	51	47	
年齢		17 歳～19 歳	0	1	p=0.060 注2)
		20 歳～29 歳	12	4	
		30 歳～39 歳	7	4	
		40 歳～49 歳	12	14	
		50 歳～59 歳	16	19	
		60 歳～69 歳	9	15	
		70 歳～80 歳	6	7	
区分		入院	1	2	N.S.注1)
		外来	61	62	
評価部位		手部	49	48	N.S.注1)
		腕部	5	6	
		足部	7	8	
		その他*	1	2	
罹病期間		1ヵ月未満	25	27	N.S.注2)
		～ 3ヵ月未満	21	22	
		～ 6ヵ月未満	9	10	
		～ 1年未満	2	5	
		1年以上	5	0	
重症度		軽度	15	12	N.S.注2)
		中等度	47	49	
		高度	0	3	
合併症		なし	53	55	N.S.注1)
		あり	9	9	
既往症		なし	56	58	N.S.注1)
		あり	6	6	
試験開始前療法	薬物療法	なし	61	61	N.S.注1)
		あり	1	3	
	理学療法	なし	62	64	－
		あり	0	0	
	その他	なし	62	64	－
		あり	0	0	

注 1)χ^2検定　　N.S. : Not Significant

注 2)Wilcoxon の順位和検定

* : 左腓腹筋部、右肩、左肩甲部

合併症内訳

TP318 群 : 糖尿病 1 例、右変形性股関節症 1 例、糖尿病 1 例、不整脈 1 例、高血圧症・腰痛症 1 例、慢性関節リウマチ 1 例、変形性頸椎症 1 例、変形性膝関節症 1 例、左五十肩 1 例

DF-Na 錠群 : 慢性関節リウマチ 1 例、変形性膝関節症 2 例、骨粗鬆症 2 例、肝機能障害 1 例、変形性脊椎症 1 例、痙性麻痺・神経因性膀胱 1 例、C 型肝炎 1 例

表ト-60　（続き）

項目			TP318群	DF-Na錠群	検定
試験開始時の症状	自発痛	高度	4	5	N.S.注2)
		中等度	12	17	
		軽度	31	31	
		なし	15	11	
	圧痛	高度	5	9	N.S.注2)
		中等度	49	42	
		軽度	8	12	
		なし	0	1	
	他動運動痛	高度	5	9	N.S.注2)
		中等度	43	36	
		軽度	13	17	
		なし	1	2	
	腫脹	高度	0	3	N.S.注2)
		中等度	13	13	
		軽度	23	28	
		なし	26	20	
	局所熱感	高度	0	0	N.S.注2)
		中等度	3	3	
		軽度	18	21	
		なし	41	40	
	運動制限	高度	3	4	N.S.注2)
		中等度	18	18	
		軽度	30	29	
		なし	11	13	
併用薬		なし	61	61	N.S.注1)
		あり	1	3	

注1) χ^2検定　　N.S. : Not Significant

注2)Wilcoxonの順位和検定

併用薬内訳

TP318群：β遮断剤＋不整脈用剤1例

DF-Na錠群：胃炎・胃潰瘍治療剤1例、睡眠導入剤＋生殖器官用剤＋漢方製剤1例、排尿障害治療剤1例

表ト-61　患者背景（最終全般改善度採用例）（上腕骨上顆炎）

項目			TP318 群	DF-Na 錠群	検定
解析症例数			70	63	
性別		男	31	30	N.S.注1)
		女	39	33	
年齢		13 歳～19 歳	2	0	N.S.注2)
		20 歳～29 歳	3	5	
		30 歳～39 歳	9	4	
		40 歳～49 歳	19	24	
		50 歳～59 歳	18	18	
		60 歳～69 歳	16	10	
		70 歳～77 歳	3	2	
区分		入院	0	0	－
		外来	70	63	
評価部位		右腕部	41	46	p=0.080 注1)
		左腕部	29	17	
罹病期間		1 ヵ月未満	17	17	N.S.注2)
		～3 ヵ月未満	30	18	
		～6 ヵ月未満	12	14	
		～1 年未満	9	7	
		1 年以上	2	7	
現症状持続期間		8 日未満	7	10	N.S.注2)
		～15 日未満	10	9	
		～1 ヵ月未満	4	3	
		～3 ヵ月未満	32	23	
		～6 ヵ月未満	11	13	
		6 ヵ月以上	6	5	
重症度		軽度	18	15	N.S.注2)
		中等度	50	47	
		高度	2	1	
合併症		なし	63	53	N.S.注1)
		あり	7	10	
既往症		なし	69	61	N.S.注1)
		あり	1	2	
試験開始前の治療	薬物療法	なし	67	60	N.S.注1)
		あり	3	3	
	理学療法	なし	70	63	－
		あり	0	0	
	その他	なし	70	63	－
		あり	0	0	

注 1)χ^2検定　　N.S. : Not Significant

注 2)Wilcoxon の順位和検定

合併症内訳

TP318 群：変形性脊椎症 1 例、便秘症 1 例、右肘挫傷・狭心症・腎疾患 1 例、肝機能障害・高尿酸血症 1 例、花粉症 1 例、高脂血症 1 例、貧血 1 例

DF-Na 錠群：卵巣嚢腫 1 例、頸髄症 1 例、脂肪肝 1 例、肩関節周囲炎 2 例、腰椎椎間板症 2 例、大腸ポリープ 1 例、不整脈 1 例、胸肋鎖骨骨硬化症 1 例

表ト-61　(続き)

項目			TP318 群	DF-Na 錠群	検定
試験開始時の症状	自発痛	高度	6	5	N.S.注2)
		中等度	18	14	
		軽度	29	31	
		なし	17	13	
	圧痛	高度	7	9	N.S.注2)
		中等度	50	45	
		軽度	13	9	
		なし	0	0	
	他動運動痛	高度	7	5	N.S.注2)
		中等度	29	30	
		軽度	26	23	
		なし	8	5	
	腫脹	高度	0	0	N.S.注2)
		中等度	6	5	
		軽度	15	16	
		なし	49	42	
	局所熱感	高度	0	0	N.S.注2)
		中等度	4	4	
		軽度	14	17	
		なし	52	42	
	運動制限	高度	4	3	N.S.注2)
		中等度	4	11	
		軽度	23	20	
		なし	39	29	
併用薬		なし	67	61	N.S.注1)
		あり	3	2	

注 1)χ^2検定　　N.S. : Not Significant

注 2)Wilcoxon の順位和検定

併用薬内訳

TP318 群：胃潰瘍治療剤 1 例、Ca 拮抗剤＋総合消化酵素剤＋血圧降下剤＋冠循環増強剤＋冠動脈拡張剤＋降圧利尿剤 1 例、HMG-CoA 還元酵素阻害剤 1 例

DF-Na 錠群：消化管運動賦活調整剤 1 例、整腸剤＋消化管機能安定剤 1 例

(3)症状別改善度

症状別改善度を表ト-62、63に示した。

表ト-62　症状別改善度（腱・腱鞘炎）

				2段階改善以上	1段階改善	不変	悪化	計	Wilcoxonの順位和検定
自発痛	1週後	TP318群	症例数	4	15	19	0	38	N.S.
			累積%	10.5	50.0	100.0			
		DF-Na錠群	症例数	5	27	14	0	46	
			累積%	10.9	69.6	100.0			
	2週後	TP318群	症例数	7	13	21	0	41	N.S.
			累積%	17.1	48.8	100.0			
		DF-Na錠群	症例数	11	26	12	1	50	
			累積%	22.0	74.0	98.0	100.0		
圧痛	1週後	TP318群	症例数	5	19	25	0	49	N.S.
			累積%	10.2	49.0	100.0			
		DF-Na錠群	症例数	7	27	20	0	54	
			累積%	13.0	63.0	100.0			
	2週後	TP318群	症例数	9	24	22	0	55	N.S.
			累積%	16.4	60.0	100.0			
		DF-Na錠群	症例数	13	33	13	0	59	
			累積%	22.0	78.0	100.0			
他動運動痛	1週後	TP318群	症例数	4	25	19	0	48	N.S.
			累積%	8.3	60.4	100.0			
		DF-Na錠群	症例数	5	25	23	0	53	
			累積%	9.4	56.6	100.0			
	2週後	TP318群	症例数	9	27	18	0	54	N.S.
			累積%	16.7	66.7	100.0			
		DF-Na錠群	症例数	13	30	15	0	58	
			累積%	22.4	74.1	100.0			
腫脹	1週後	TP318群	症例数	2	12	16	0	30	N.S.
			累積%	6.7	46.7	100.0			
		DF-Na錠群	症例数	1	20	16	0	37	
			累積%	2.7	56.8	100.0			
	2週後	TP318群	症例数	4	13	16	0	33	N.S.
			累積%	12.1	51.5	100.0			
		DF-Na錠群	症例数	8	20	14	0	42	
			累積%	19.0	66.7	100.0			

N.S. : Not Significant

表ト-62　(続き)

				2段階改善以上	1段階改善	不変	悪化	計	Wilcoxonの順位和検定
局所熱感	1週後	TP318群	症例数	1	9	10	0	20	N.S.
			累積%	5.0	50.0	100.0			
		DF-Na錠群	症例数	1	8	12	0	21	
			累積%	4.8	42.9	100.0			
	2週後	TP318群	症例数	2	7	9	0	18	N.S.
			累積%	11.1	50.0	100.0			
		DF-Na錠群	症例数	2	16	6	0	24	
			累積%	8.3	75.0	100.0			
運動制限	1週後	TP318群	症例数	2	16	23	0	41	N.S.
			累積%	4.9	43.9	100.0			
		DF-Na錠群	症例数	2	23	20	0	45	
			累積%	4.4	55.6	100.0			
	2週後	TP318群	症例数	4	22	20	0	46	N.S.
			累積%	8.7	56.5	100.0			
		DF-Na錠群	症例数	7	26	16	0	49	
			累積%	14.3	67.3	100.0			

N.S. : Not Significant

表ト-63　症状別改善度（上腕骨上顆炎）

				2段階改善以上	1段階改善	不変	悪化	計	Wilcoxonの順位和検定
自発痛	1週後	TP318群	症例数	5	22	15	0	42	N.S.
			累積%	11.9	64.3	100.0			
		DF-Na錠群	症例数	3	25	14	1	43	
			累積%	7.0	65.1	97.7	100.0		
	2週後	TP318群	症例数	10	26	12	0	48	N.S.
			累積%	20.8	75.0	100.0			
		DF-Na錠群	症例数	13	27	10	0	50	
			累積%	26.0	80.0	100.0			
圧痛	1週後	TP318群	症例数	5	26	24	0	55	N.S.
			累積%	9.1	56.4	100.0			
		DF-Na錠群	症例数	5	30	19	0	54	
			累積%	9.3	64.8	100.0			
	2週後	TP318群	症例数	13	36	13	0	62	N.S.
			累積%	21.0	79.0	100.0			
		DF-Na錠群	症例数	12	29	20	0	61	
			累積%	19.7	67.2	100.0			

N.S. : Not Significant

表ト-63　（続き）

				2段階改善以上	1段階改善	不変	悪化	計	Wilcoxonの順位和検定
他動運動痛	1週後	TP318群	症例数	6	17	27	0	50	N.S.
			累積%	12.0	46.0	100.0			
		DF-Na錠群	症例数	4	32	13	1	50	
			累積%	8.0	72.0	98.0	100.0		
	2週後	TP318群	症例数	13	27	16	0	56	N.S.
			累積%	23.2	71.4	100.0			
		DF-Na錠群	症例数	13	24	18	1	56	
			累積%	23.2	66.1	98.2	100.0		
腫脹	1週後	TP318群	症例数	1	9	7	0	17	N.S.
			累積%	5.9	58.8	100.0			
		DF-Na錠群	症例数	1	13	5	0	19	
			累積%	5.3	73.7	100.0			
	2週後	TP318群	症例数	2	13	4	0	19	N.S.
			累積%	10.5	78.9	100.0			
		DF-Na錠群	症例数	3	13	5	0	21	
			累積%	14.3	76.2	100.0			
局所熱感	1週後	TP318群	症例数	2	5	8	1	16	N.S.
			累積%	12.5	43.8	93.8	100.0		
		DF-Na錠群	症例数	1	9	10	0	20	
			累積%	5.0	50.0	100.0			
	2週後	TP318群	症例数	2	8	6	1	17	N.S.
			累積%	11.8	58.8	94.1	100.0		
		DF-Na錠群	症例数	4	10	7	0	21	
			累積%	19.0	66.7	100.0			
運動制限	1週後	TP318群	症例数	4	8	14	0	26	N.S.
			累積%	15.4	46.2	100.0			
		DF-Na錠群	症例数	0	19	13	0	32	
			累積%	0.0	59.4	100.0			
	2週後	TP318群	症例数	3	16	8	0	27	N.S.
			累積%	11.1	70.4	100.0			
		DF-Na錠群	症例数	8	15	11	0	34	
			累積%	23.5	67.6	100.0			

N.S. : Not Significant

(4)週別全般改善度

週別全般改善度を表ト-64に示した。

表ト-64　週別全般改善度

				著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	計	Wilcoxonの順位和検定
全症例	1週後	TP318群	症例数	12	27	33	32	0	0	0	104	N.S.
			累積%	11.5	37.5	69.2	100.0					
		DF-Na錠群	症例数	10	39	38	21	1	0	0	109	
			累積%	9.2	45.0	79.8	99.1	100.0				
	2週後	TP318群	症例数	23	46	28	20	0	0	0	117	N.S.
			累積%	19.7	59.0	82.9	100.0					
		DF-Na錠群	症例数	29	40	33	18	1	0	0	121	
			累積%	24.0	57.0	84.3	99.2	100.0				
膝・膝関節炎	1週後	TP318群	症例数	6	13	13	17	0	0	0	49	N.S.
			累積%	12.2	38.8	65.3	100.0					
		DF-Na錠群	症例数	7	19	19	10	0	0	0	55	
			累積%	12.7	47.3	81.8	100.0					
	2週後	TP318群	症例数	13	13	16	13	0	0	0	55	N.S.
			累積%	23.6	47.3	76.4	100.0					
		DF-Na錠群	症例数	16	18	20	6	0	0	0	60	
			累積%	26.7	56.7	90.0	100.0					
上腕骨上顆炎	1週後	TP318群	症例数	6	14	20	15	0	0	0	55	N.S.
			累積%	10.9	36.4	72.7	100.0					
		DF-Na錠群	症例数	3	20	19	11	1	0	0	54	
			累積%	5.6	42.6	77.8	98.1	100.0				
	2週後	TP318群	症例数	10	33	12	7	0	0	0	62	N.S.
			累積%	16.1	69.4	88.7	100.0					
		DF-Na錠群	症例数	13	22	13	12	1	0	0	61	
			累積%	21.3	57.4	78.7	98.4	100.0				

N.S. : Not Significant

(5)患者の印象

患者の印象を表ト-65に示した。

表ト-65　患者の印象

				良く なった	やや良く なった	変わら ない	やや悪く なった	悪く なった	計	Wilcoxonの 順位和検定
全症例	1週後	TP318群	症例数	25	45	34	0	0	104	p=0.019
			累積%	24.0	67.3	100.0				
		DF-Na錠群	症例数	43	41	24	1	0	109	
			累積%	39.4	77.1	99.1	100.0			
	2週後	TP318群	症例数	48	45	24	0	0	117	N.S.
			累積%	41.0	79.5	100.0				
		DF-Na錠群	症例数	57	42	21	1	0	121	
			累積%	47.1	81.8	99.2	100.0			
腱・腱鞘炎	1週後	TP318群	症例数	14	17	18	0	0	49	N.S.
			累積%	28.6	63.3	100.0				
		DF-Na錠群	症例数	23	19	13	0	0	55	
			累積%	41.8	76.4	100.0				
	2週後	TP318群	症例数	21	18	16	0	0	55	N.S.
			累積%	38.2	70.9	100.0				
		DF-Na錠群	症例数	29	23	8	0	0	60	
			累積%	48.3	86.7	100.0				
上腕骨上顆炎	1週後	TP318群	症例数	11	28	16	0	0	55	N.S.
			累積%	20.0	70.9	100.0				
		DF-Na錠群	症例数	20	22	11	1	0	54	
			累積%	37.0	77.8	98.1	100.0			
	2週後	TP318群	症例数	27	27	8	0	0	62	N.S.
			累積%	43.5	87.1	100.0				
		DF-Na錠群	症例数	28	19	13	1	0	61	
			累積%	45.9	77.0	98.4	100.0			

N.S. : Not Significant

(6)最終全般改善度

最終全般改善度を表ト-66に示した。両群間の最終全般改善度に有意差はみられなかった。また、全症例について同等性の検証を行ったところ、改善率の差（TP318 - DF-Na錠）の90%信頼区間（両側）は -9.2% < - - < 12.3%であり、TP318群はDF-Na錠群に対して臨床的同等性（非劣性）が認められた。

なお、腱・腱鞘炎について同等性の検証を行ったところ、改善率の差（TP318 - DF-Na錠）の90%信頼区間（両側）は -25.5% < - - < 6.7%であり、TP318群はDF-Na錠群に対して臨床的同等性（非劣性）は認められなかった。同様に上腕骨上顆炎について同等性の検証を行ったところ、改善率の差（TP318 - DF-Na錠）の90%信頼区間（両側）は -3.9%< - - < 26.4%であり、TP318群はDF-Na錠群に対して臨床的同等性（非劣性）が認められた。

表ト-66　最終全般改善度

			著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	計	Wilcoxonの順位和検定
全症例	TP318群	症例数	33	47	28	24	0	0	0	132	N.S.
		累積%	25.0	60.6	81.8	100.0					
	DF-Na錠群	症例数	34	41	33	18	1	0	0	127	
		累積%	26.8	59.1	85.0	99.2	100.0				
腱・腱鞘炎	TP318群	症例数	18	13	16	15	0	0	0	62	N.S.
		累積%	29.0	50.0	75.8	100.0					
	DF-Na錠群	症例数	19	19	20	6	0	0	0	64	
		累積%	29.7	59.4	90.6	100.0					
上腕上骨顆炎	TP318群	症例数	15	34	12	9	0	0	0	70	N.S.
		累積%	21.4	70.0	87.1	100.0					
	DF-Na錠群	症例数	15	22	13	12	1	0	0	63	
		累積%	23.8	58.7	79.4	98.4	100.0				

N.S. : Not Significant

なお、最終全般改善度採用例の患者背景において 15%有意水準で偏りがみられた腱・腱鞘炎の年齢、上腕骨上顆炎の評価部位について検討を行った。Breslow-Day の均一性の検討において、年齢では p=0.372、評価部位では p=0.122 であり、いずれも交互作用はみられなかった。また、各層の影響を調整するため全層での Mantel-Haenszel の検定において、年齢では p=0.329、評価部位では p=0.283 であり、両群間に有意差はみられなかった。

(7)安全性

安全性を表ト-67 に示した。全症例で、両群間に有意差（p=0.016）がみられた。

表ト-67　安全性

			安全である	ほぼ安全である	安全性に問題がある	安全でない	計	Wilcoxonの順位和検定
全症例	TP318群	症例数	147	10	7	1	165	p=0.016
		累積%	89.1	95.2	99.4	100.0		
	DF-Na錠群	症例数	143	15	19	2	179	
		累積%	79.9	88.3	98.9	100.0		
腱・腱鞘炎	TP318群	症例数	70	4	1	0	75	N.S.
		累積%	93.3	98.7	100.0			
	DF-Na錠群	症例数	72	5	6	1	84	
		累積%	85.7	91.7	98.8	100.0		
上腕上骨顆炎	TP318群	症例数	77	6	6	1	90	N.S.
		累積%	85.6	92.2	98.9	100.0		
	DF-Na錠群	症例数	71	10	13	1	95	
		累積%	74.7	85.3	98.9	100.0		

N.S. : Not Significant

(8)有用性

有用性を表ト-68に示した。両群間に有意差はみられなかった。

表ト-68　有用性

			極めて有用	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	極めて好ましくない	計	Wilcoxonの順位和検定
全症例	TP318群	症例数	32	45	31	28	6	2	0	144	N.S.
		累積%	22.2	53.5	75.0	94.4	98.6	100.0			
	DF-Na錠群	症例数	34	38	37	28	10	6	0	153	
		累積%	22.2	47.1	71.2	89.5	96.1	100.0			
腱・腱鞘炎	TP318群	症例数	17	13	17	17	1	0	0	65	N.S.
		累積%	26.2	46.2	72.3	98.5	100.0				
	DF-Na錠群	症例数	19	18	19	12	3	2	0	73	
		累積%	26.0	50.7	76.7	93.2	97.3	100.0			
上腕上骨顆炎	TP318群	症例数	15	32	14	11	5	2	0	79	N.S.
		累積%	19.0	59.5	77.2	91.1	97.5	100.0			
	DF-Na錠群	症例数	15	20	18	16	7	4	0	80	
		累積%	18.8	43.8	66.3	86.3	95.0	100.0			

N.S. : Not Significant

(9)副作用

自他覚症状及び臨床検査値の異常変動の副作用の有無を表ト-69、70、副作用の内訳を表ト-71、72に示した。自他覚症状の副作用の全症例で、両群間に有意差（p=0.021）がみられた。また、臨床検査値異常の副作用の全症例で、両群間に有意差はみられなかった。

表ト-69　副作用（自他覚症状）

			なし	あり	計	Fisherの直接確率計算法（両側）
全症例	TP318群	症例数	149	16	165	p=0.021
		%	90.3	9.7		
	DF-Na錠群	症例数	146	33	179	
		%	81.6	18.4		
腱・腱鞘炎	TP318群	症例数	70	5	75	N.S.
		%	93.3	6.7		
	DF-Na錠群	症例数	74	10	84	
		%	88.1	11.9		
上腕上骨顆炎	TP318群	症例数	79	11	90	p=0.039
		%	87.8	12.2		
	DF-Na錠群	症例数	72	23	95	
		%	75.8	24.2		

N.S. : Not Significant

表ト-70　副作用（臨床検査値異常）

			なし	あり	計	Fisherの直接確率計算法（両側）
全症例	TP318群	症例数	58	2	60	N.S.
		%	96.7	3.3		
	DF-Na錠群	症例数	58	5	63	
		%	92.1	7.9		
膝・膝鞘炎	TP318群	症例数	28	0	28	p=0.039
		%	100.0	0.0		
	DF-Na錠群	症例数	20	4 注)	24	
		%	83.3	16.7		
上腕上骨顆炎	TP318群	症例数	30	2	32	N.S.
		%	93.8	6.3		
	DF-Na錠群	症例数	38	1	39	
		%	97.4	2.6		

注）うち2例は自他覚症状の副作用あり　　N.S. : Not Significant
（1例は嘔気、他の1例は局所の発赤）

表ト-71　副作用の内訳（自他覚症状）

	全症例		膝・膝鞘炎		上腕骨上顆炎	
	TP318群	DF-Na錠群	TP318群	DF-Na錠群	TP318群	DF-Na錠群
症例数	165	179	75	84	90	95
副作用発現症例数（%）	16（9.7）	33（18.4）	5（6.7）	10（11.9）	11（12.2）	23（24.2）
副作用発現件数	19	36	6	11	13	25
症状	件数		件数		件数	
精神・神経系障害	0	2	0	1	0	1
後頭部痛		1		1		
ふらふら感		1				1
消化器障害	12	22	4	6	8	16
胃部不快感	3	8	1	4	2	4
下痢	1	4			1	4
胃痛	2	2		1	2	1
むかつき	1	1	1			1
胸やけ	1	1	1			1
口内炎		2				2
嘔気	1	1		1	1	
白舌	1		1			
嘔吐		1				1
胃重感	1				1	
食欲低下		1				1
下腹部痛		1				1
便秘	1				1	

表ト-71　(続き)

	全症例		腱・腱鞘炎		上腕骨上顆炎	
	TP318 群	DF-Na 錠群	TP318 群	DF-Na 錠群	TP318 群	DF-Na 錠群
皮膚症状	7	8	2	3	5	5
局所　瘙痒感	2	2	1		1	2
発赤	1	1		1	1	
皮膚のあれ	1		1			
水疱	1				1	
発疹	1				1	
湿疹		1				1
皮疹	1				1	
皮膚炎		1				1
全身　瘙痒感		2		1		1
皮疹		1		1		
その他	0	4	0	1	0	3
顔面浮腫		2				2
眼瞼浮腫		1		1		
手指のむくみ感		1				1

表ト-72　副作用の内訳（臨床検査値異常）

	全症例		腱・腱鞘炎		上腕骨上顆炎	
	TP318 群	DF-Na 錠群	TP318 群	DF-Na 錠群	TP318 群	DF-Na 錠群
症例数	60	63	28	24	32	39
臨床検査値異常発現症例数（%）	2 (3.3)	5 (7.9)	0	4 (16.7)	2 (6.3)	1 (2.6)
臨床検査値異常発現件数	4	6	0	5	4	1
GPT 上昇	2	2		1	2	1
GOT 上昇	2	1		1	2	
BUN 上昇		2		2		
尿蛋白		1		1		

(10)Intent-to-treatによる集計成績

症例の取り扱いの結果不採用となった症例を含めた最終全般改善度及び有用性のIntent-to-treatによる集計結果を表ト-73～78に示した。最終全般改善度及び有用性において両群間に有意差はみられなかった。

表ト-73　最終全般改善度（全症例）

		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	判定不能	計	χ^2検定「中等度改善」以上
TP318群	症例数	35	50	42	39	0	0	0	5	171	N.S.
	累積%	20.5	49.7	74.3	97.1	97.1	97.1	97.1	100.0		
DF-Na錠群	症例数	44	55	47	33	1	0	0	8	188	
	累積%	23.4	52.7	77.7	95.2	95.7	95.7	95.7	100.0		

N.S. : Not Significant

表ト-74　最終全般改善度（腱・腱鞘炎）

		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	判定不能	計	χ^2検定「中等度改善」以上
TP318群	症例数	20	14	21	22	0	0	0	1	78	N.S.
	累積%	25.6	43.6	70.5	98.7	98.7	98.7	98.7	100.0		
DF-Na錠群	症例数	22	23	26	13	0	0	0	3	87	
	累積%	25.3	51.7	81.6	96.6	96.6	96.6	96.6	100.0		

N.S. : Not Significant

表ト-75　最終全般改善度（上腕骨上顆炎）

		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	判定不能	計	χ^2検定「中等度改善」以上
TP318群	症例数	15	36	21	17	0	0	0	4	93	N.S.
	累積%	16.1	54.8	77.4	95.7	95.7	95.7	95.7	100.0		
DF-Na錠群	症例数	22	32	21	20	1	0	0	5	101	
	累積%	21.8	53.5	74.3	94.1	95.0	95.0	95.0	100.0		

N.S. : Not Significant

表ト-76　有用性（全症例）

		極めて有用	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	極めて好ましくない	判定不能	計	χ^2 検定「有用」以上
TP318 群	症例数	34	46	42	36	6	2	0	5	171	N.S.
	累積%	19.9	46.8	71.3	92.4	95.9	97.1	97.1	100.0		
DF-Na 錠群	症例数	43	46	42	33	10	6	0	8	188	
	累積%	22.9	47.3	69.7	87.2	92.6	95.7	95.7	100.0		

N.S. : Not Significant

表ト-77　有用性（腱・腱鞘炎）

		極めて有用	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	極めて好ましくない	判定不能	計	χ^2 検定「有用」以上
TP318 群	症例数	19	14	20	23	1	0	0	1	78	N.S.
	累積%	24.4	42.3	67.9	97.4	98.7	98.7	98.7	100.0		
DF-Na 錠群	症例数	22	22	19	16	3	2	0	3	87	
	累積%	25.3	50.6	72.4	90.8	94.3	96.6	96.6	100.0		

N.S. : Not Significant

表ト-78　有用性（上腕骨上顆炎）

		極めて有用	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	極めて好ましくない	判定不能	計	χ^2 検定「有用」以上
TP318 群	症例数	15	32	22	13	5	2	0	4	93	N.S.
	累積%	16.1	50.5	74.2	88.2	93.5	95.7	95.7	100.0		
DF-Na 錠群	症例数	21	24	23	17	7	4	0	5	101	
	累積%	20.8	44.6	67.3	84.2	91.1	95.0	95.0	100.0		

N.S. : Not Significant

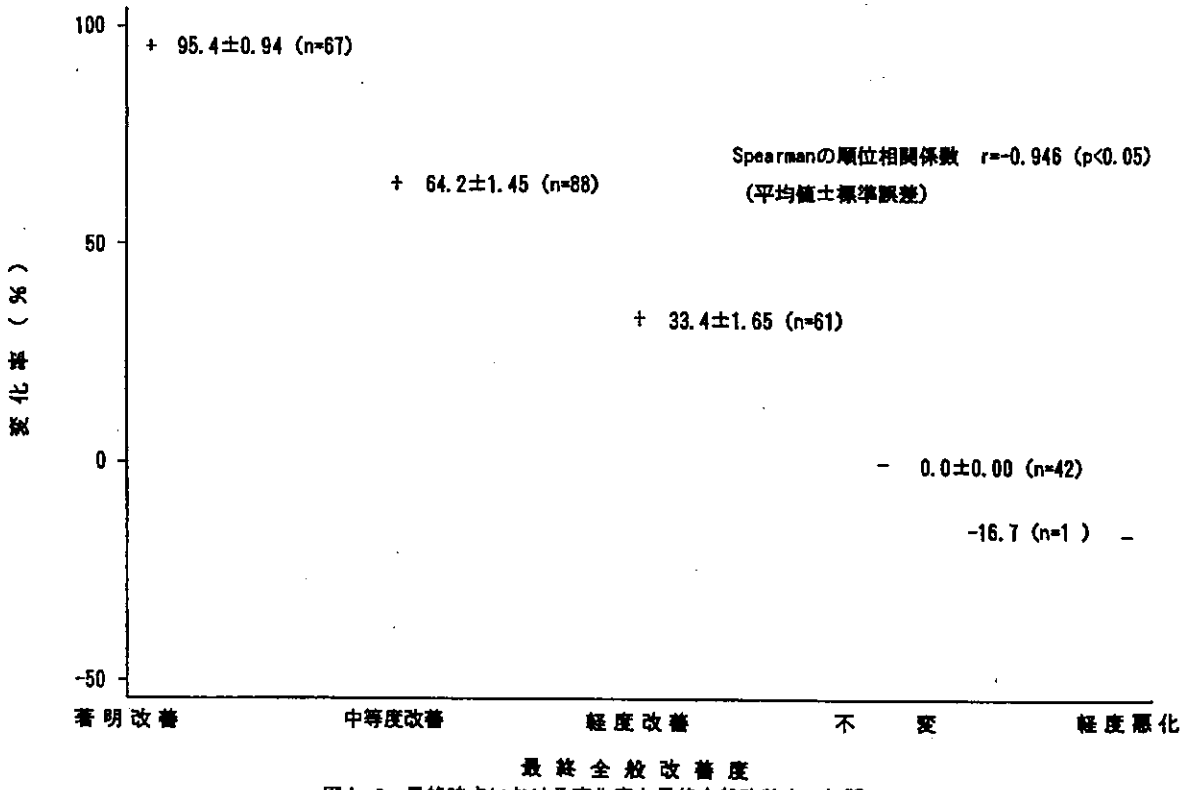
(11)症状変化と最終全般改善度の関係についての検討

担当医師がどのような評価構造で判定を行ったかを、得られたデータより以下の方法で検討した。

両疾患をプールし、観察項目（自発痛、圧痛、他動運動痛、腫脹、局所熱感、運動制限）を判定基準（3.高度、2.中等度、1.軽度、0.なし）に基づき素点化し、投与開始時点の総和と最終時点（中止した場合は中止時）の総和との差（前値－後値）の前値に対する変化率（%）を求めた。このようにして求められた最終時点における変化率と最終全般改善度との関係をみるため、図ト-6に相関図を示した。

その結果、解析対象例259例（腱・腱鞘炎126例、上腕骨上顆炎133例）における最終全般改善度の各カテゴリごとの変化率の平均値±標準誤差は、最終全般改善度に従い単調減少的な推移を示した。また、Spearmanの順位相関係数も $r=-0.946(p<0.05)$ となり、最終全般改善度と変化率との間に相関を示した。

以上のことより、担当医師は最終全般改善度を判定するに当たっては、若干のバラツキはあるが、投与開始時と最終時点（中止した場合は中止時）との症状の変化率を考慮して判定したものと考えられた。



図ト-6 最終時点における変化率と最終全般改善度の相関

(12)解析不採用症例についての検討

対象疾患別の解析不採用症例についての最終全般改善度及び有用性の成績を表ト-79、80 に示した。その結果、腱・腱鞘炎の最終全般改善度及び有用性については、両者ともに薬剤群間に有意な差は認められず、取り扱い集計結果（p.262、263）と同様の結果であった。

一方、上腕骨上顆炎については、明らかに TP318 群に比して DF-Na 錠群の有効症例の脱落が多かったことから、以下のように検討した。

表ト-79　疾患別最終全般改善度（解析不採用症例集計）

疾患			著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	判定不能	計	χ^2検定「中等度改善」以上注)
腱・腱鞘炎	TP318 群	症例数	2	1	5	7	0	0	0	1	16	p=0.411
		累積%	12.5	18.8	50.0	93.8				100.0		
	DF-Na 錠群	症例数	3	4	6	7	0	0	0	3	23	
		累積%	13.0	30.4	56.5	87.0				100.0		
上腕骨上顆炎	TP318 群	症例数	0	2	9	8	0	0	0	4	23	p=0.003
		累積%		8.7	47.8	82.6				100.0		
	DF-Na 錠群	症例数	7	10	8	8	0	0	0	5	38	
		累積%	18.4	44.7	65.8	86.8				100.0		

注）判定不能例については「無効」として集計

表ト-80　疾患別有用性（解析不採用症例集計）

疾患			極めて有用	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	極めて好ましくない	判定不能	計	χ^2検定「有用」以上注)
腱・腱鞘炎	TP318 群	症例数	2	1	3	6	0	0	0	1	13	p=0.148
		累積%	15.4	23.1	46.2	92.3				100.0		
	DF-Na 錠群	症例数	3	4	0	4	0	0	0	3	14	
		累積%	21.4	50.0		78.6				100.0		
上腕骨上顆炎	TP318 群	症例数	0	0	8	2	0	0	0	4	14	p=0.002
		累積%			57.1	71.4				100.0		
	DF-Na 錠群	症例数	6	4	5	1	0	0	0	5	21	
		累積%	28.6	47.6	71.4	76.2				100.0		

注）判定不能例については「有用でない」として集計

①最終全般改善度についての検討

有効例（「中等度改善」以上症例）は、TP318 群 2 例、DF-Na 錠群 17 例、無効例は両薬剤群ともに 21 例であり、この有効例に違いがみられたことを反映して χ^2 検定で p=0.003 と有意な差が認められたと考えられた（表ト-79）。

更に、症例の取り扱い基準に基づき決定した最終全般改善度不採用理由の集計表を表ト-81 に示し検討した。その結果、不採用症例数は、TP318 群 23 例、DF-Na 錠群 38 例で経口剤群の方が 15 例多かった。その経口剤に不採用例が多かった主な理由として、「錠剤のみ投与不足」、「副作用中止」、「来院せず」及び「両薬剤とも投与不足」が挙げられる。不採用例の最終全般改善度に有意な差が生じた理由としては、

主に経口剤による副作用の発現や服薬違反による中止・脱落のため、規定の最低観察日数に満たない症例が多かったためと考えられた。

表ト-81　上腕骨上顆炎の最終全般改善度不採用例の理由

項目		TP318群	DF-Na錠群	計
完了例	最終評価日（2週）の欠落			
	3週以上の評価あり	3(0)	4(3)	7
中止・脱落例	1週後中止			
	症状不変のため	1(0)	0(0)	1
	副作用のため	2(0)	5(2)	7
	合併症のため	1(0)	0(0)	1
	患者の中止の申し出	1(0)	0(0)	1
	来院せず	0(0)	3(1)	3
	3日以内の中止			
	症状不変のため	1(0)	0(0)	1
	副作用のため	1(0)	1(0)	2
	初診以後来院せず	2(0)	5(0)	7
規約違反例	対象疾患違反	1(0)	1(1)	2
	観察期間なし	3(0)	3(2)	6
	理学療法違反	1(0)	0(0)	1
	投与法違反	6(2)	16(8)	22
計		23(2)	38(17)	61

（ ）内は有効例の例数

②有用性についての検討

有用例（「有用」以上症例）は、TP318群0例、DF-Na錠群10例、無用例はTP318群14例、DF-Na錠群11例であり、この有用例に違いがみられたことを反映してχ^2検定でp=0.002と有意な差が認められたと考えられた（表ト-80）。

更に、症例の取り扱い基準に基づき決定した有用性不採用理由の集計表を表ト-82に示し検討した。その結果、不採用症例数は、TP318群14例、DF-Na錠群21例で経口剤群の方が7例多かった。その主な理由として、「来院せず」及び「両薬剤とも投与不足」が挙げられる。不採用例の有用性に有意な差が生じた理由としては、最終全般改善度と同様に、服薬違反による中止・脱落のため、規定の最低観察日数に満たない症例の中に有用症例が多かったためと考えられた。

表ト-82　上腕骨上顆炎の有用性不採用例の理由

項目		TP318群	DF-Na錠群	計
完了例	最終評価日（2週）の欠落			
	3週以上の評価あり	3(0)	4(3)	7
中止・脱落例	1週後中止			
	症状不変のため	1(0)	0(0)	1
	合併症のため	1(0)	0(0)	1
	患者の中止の申し出	1(0)	0(0)	1
	来院せず	0(0)	2(1)	2
	3日以内の中止			
	症状不変のため	1(0)	0(0)	1
	初診以後来院せず	2(0)	5(0)	7
規約違反例	対象疾患違反	1(0)	1(1)	2
	観察期間なし	1(0)	2(1)	3
	理学療法違反	1(0)	0(0)	1
	投与法違反	2(0)	7(4)	9
計		14(0)	21(10)	35

（　）内は有用例の例数

以上より、上腕骨上顆炎の解析不採用症例の最終全般改善度及び有用性において、薬剤群間に有意な差がみられた理由としては、服薬違反による中止、副作用中止及び2週評価欠落のために規定の投与日数に満たない症例の中に有効症例が多かったと考えられた。

DF-Na錠を対照薬としたダブルダミー法による二重盲検比較試験は、腱・腱鞘炎（腱周囲炎）、上腕骨上顆炎を対象として実施した。症例数の設定に当たっては、「鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン」[3]において、解析対象としての必要症例数が1群60症例以上であることから、本試験では、1施設当たり6症例実施が限度であり、施設によっては対象患者が少なく6症例実施できないこともあり、また外用剤では脱落症例が比較的多いことなどを考慮し、試験症例数は6症例×40施設＝240症例となり、治験実施計画書ではこのことを踏まえ、1群60症例以上とした。本試験での実施症例数は359例で、このうち最終全般改善度不採用症例数は腱・腱鞘炎（腱周囲炎）で165例中39症例、上腕骨上顆炎で194例中61症例認められた。このうち、腱・腱鞘炎（腱周囲炎）では副作用などやむを得ず中止に至った症例、副作用発現による投与法違反症例を除いた場合、27例が脱落あるいは規約違反症例であった。上腕骨上顆炎では症状不変、副作用などやむを得ず中止に至った症例、副作用による投与法違反症例を除いた場合、35例が脱落あるいは規約違反症例であった。このように本試験において、副作用などやむを得ない理由により中止に至った症例が多数みられたことから、脱落、規約違反症例が多くなったものと考えられる。しかしながら、有効性を解析するうえで必要な症例数に達しており、有効性の評価は可能であると考えられた。また、臨床検査は約35%の実施であったものの、自他覚的副作用ではTP318群に消化器障害12件、皮膚症状7件、DF-Na錠群には精神・神経系障害2件、消化器障害22件、皮膚症状8件、その他が4件みられ、TP318群はDF-Na錠群に比べ有意な差が認められた。したがって、経口剤から外用剤への変更による臨床上の使い分けは明確にできたと考えられ、本試験の目的は達しているものと判断される。

本試験では、投与ルートが異なり両薬剤のみでは盲検性が保てないので、試験デザインに軟膏剤と経口剤とのダブルダミー法を採用した。治験薬はコントローラーにより、TP318とそのプラセボ、DF-Na錠とそのプラセボの識別不能性が確認されており、試験の実施に当たって盲検性の保持は可能と考えられた。症例の取り扱いは、開票前の治験総括医師、幹事、コントローラーからなる幹事会で決定し、両疾患とも採用例、中止例、脱落例、規約違反例の例数において両群間に偏りは認められず、意図的な選択バイアスの可能性は少ないと考えられた。しかし、剤型の異なる製剤を用いたため、消化器系や全身性の副作用が発現した場合、経口剤の投与中止、また、皮膚症状が発現すれば軟膏剤の投与が中止されるなど薬剤の使用方法の規約違反例が多く発現したことや、副作用による中止例が多く、これらのことから上腕骨上顆炎の解析除外例でTP318の改善率が有意に劣ったなど、薬効に係るバイアスを除外できなかったと考えられた。

幹事会で決定した最終全般改善度採用例で両疾患を併合した場合での同等性の検証では、TP318群とDF-Na錠群の改善率の差（TP318－DF-Na錠）の90%信頼区間（両側）は-9.2～12.3%であり、TP318群のDF-Na錠群に対しての臨床的同等性（非劣性）は示された。しかし、ITT解析での両疾患を併合した場合の同等性の検証では、TP318群とDF-Na錠群の改善率の差（TP318－DF-Na錠）の90%信頼区間（両側）は-12.2

～6.3%であり、TP318 群の DF-Na 錠群に対しての臨床的同等性（非劣性）は示されなかったことから、薬効に係るバイアスや選択バイアスの可能性を除外できなかったと考えられた。

しかし、DF-Na は非常に強い鎮痛・消炎作用を有する[39]ことから臨床で汎用され、また、「鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン」[3]において慢性関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群の標準薬とされている。整形外科領域における各種疼痛・炎症性疾患に対して経口剤や坐剤が使われている。一般に、全身投与では病変以外の臓器組織にも高濃度の薬物が循環し、副作用の原因になる[40]とされている。病変部位が体表に近く、局所的な疾患に対しては非ステロイド性抗炎症薬を全身的（経口剤や坐剤）に投与するより局所に直接薬物を適用する方が好ましい[40]とされている。本剤の経皮吸収試験の結果、塗擦部直下の組織（皮下脂肪、筋肉、滑膜）内の薬物濃度は高く、血漿中薬物濃度は経口投与に比べ極めて低い（p.166、176）ことが示された。

本試験は上記ガイドラインに基づき外用剤と経口剤の比較を行い、効果の強弱の比較のみではなく臨床上の位置付けを比較検討した。ITT 解析における両疾患を併合した場合の臨床的同等性（非劣性）は示されなかったが、本剤の安全性について両群間に有意差（p=0.016）がみられたことから、外用剤の特徴である不必要な部位への分布を抑え全身性の副作用を回避できることが示されたと考えられた。なお、本剤は変形性膝関節症を対照とした基剤比較試験で有意な差がみられている。

以上より、本剤は比較的病変が表在性で限局された病巣である腱・腱鞘炎、上腕骨上顆炎[4]に対し経口剤とほぼ同程度の有効性を示したと考えられ、病変部以外の他臓器の副作用は軽減されており、臨床的に有用性が認められると考えられた。

---

39)横山祐司：慢性関節リウマチ治療薬と患者への説明．薬局，50(1):151, 1999

40)柏崎禎夫：外用剤の安全性とその特徴を生かした使い方（特集：剤型からみた抗炎症剤の種類と使い方　－新しい外用剤を中心に－）．Prog.Med., 6:3017-3020, 1986

3-3. 肩関節周囲炎に対する群間比較試験

試験方法の概略を表ト-83に示した。

表ト-83　肩関節周囲炎に対する第Ⅲ相比較試験の試験方法概略

項　　目	内　　容
治験の目的	肩関節周囲炎に対するTP318の有効性、安全性及び有用性に関し、IM-Oを対照薬として検討することとした。
試験の種類	群間比較試験
対象疾患	(1)対象疾患：肩関節周囲炎 (2)選択基準：薬物療法の適応となる疼痛症状、炎症症状を有する患者。年齢は20歳以上。 (3)除外基準：①陳旧例で拘縮の明らかな患者。②すでに薬物療法を継続している患者で観察期間が設けられない患者。③試験開始前3週間以内に罹患関節へのステロイド剤、ヒアルロン酸ナトリウムなどの注入を実施した患者及びステロイド剤又は他の非ステロイド性鎮痛消炎剤（経口剤、経皮吸収型薬剤、坐剤を含む）、鎮痛剤、筋弛緩剤、血行促進剤などの併用が明らかに必要とされる患者。④塗擦部位に皮膚創、皮膚疾患のある患者及び皮膚の過敏な患者。⑤重篤な心疾患、高血圧症、腎疾患、肝疾患、血液疾患、アスピリン喘息、その他重篤な合併症もしくはその既往歴を有する患者。⑥非ステロイド性鎮痛消炎剤に対する過敏症の既往歴を有する患者。⑦妊婦、授乳中の婦人、妊娠している可能性のある婦人及び本試験中に妊娠を希望する婦人。⑧その他、担当医師が本試験対象として不適当と判断した患者。
症例数及び設定根拠	目標症例数は各群90症例以上 すでに報告されている対照薬IM-Oの改善率35.0%（21／60）、TP318の改善率は後期第Ⅱ相一般臨床試験の結果より59.0%（57.9%と60.0%）を用い、α=0.05、β=0.10として計算した結果、89症例であり、目標症例数を1群90症例とした。また、本試験を実施するに当たり1施設6症例とし、後期第Ⅱ相用量設定試験に参加した43施設に依頼することになり、1群90症例以上見込まれたので目標症例数は1群90症例以上とした。
使用薬剤	TP318：DF-Naを1.0%含有するゲル状軟膏 IM-O：インドメタシンを1.0%含有するゼリー状軟膏 両薬剤は包装外観上識別不能性を保つため、全く同一の先端を密封した5gチューブに充填した。
割り付け方法	試験薬剤をコントローラーが、包装外観上識別不能であることを確認のうえ、施設をブロックとし6症例分を1組として無作為に割り付けた。キーコード票はコントローラーが開票時まで厳正に保管した。製剤試験は静岡県立大学薬学部薬剤学教室 木村良平教授に依頼し実施され、両薬剤とも規格に適合していることが確認された。
用法・用量	1日量5g（1本）を3～4回評価患部及びその周囲にのみ塗擦した。なお、密封療法は行わないこととした。担当医師は試験薬剤を密封のまま投薬し、塗擦は必ず患者自身又は患者の家族が行うこととし、患者又は患者の家族に試験薬剤の色、におい等を聞かないこととした。
試験薬剤管理	必ず未使用の試験薬剤は再来時に持参するように指示し、患者の来院時ごとに回収した未使用の試験薬剤は、その内容物を見ないで担当医師が残数を調査し、未使用の試験薬剤を調査表に記載することとした。
投与期間	4週間 観察期間：本試験開始前に試験薬剤の評価に影響を与えると考えられるステロイド剤、ヒアルロン酸ナトリウムなどの罹患関節への注入を行っている場合は3週間、その他ステロイド剤、非ステロイド性鎮痛消炎剤（経口剤、経皮吸収型薬剤、坐剤を含む）、鎮痛剤、筋弛緩剤、血行促進剤などの投与を行っている場合は1週間程度の観察期間を設けた。観察期間中に薬剤の投与を中止できないときは、試験薬剤の評価に影響を与えないビタミン剤などを代替投与した。
併用薬及び併用療法	(1)試験薬剤の効果判定に影響を与えると考えられるステロイド剤、ヒアルロン酸ナトリウムなどの罹患関節への注入、その他ステロイド剤、非ステロイド性鎮痛消炎剤（経口剤、経皮吸収型薬剤、坐剤を含む）、鎮痛剤、筋弛緩剤、血行促進剤などの薬剤の併用は禁止した。 (2)理学療法は原則として行わないこととし、本試験開始前より施行している場合は内容を変更せず継続し、新たな理学療法の併用は禁止した。

表ト-83　(続き)

項　　目	内　　容
検査・観察項目	(1)臨床症状：安静時痛（自発痛）、圧痛（同一部位にて判定）、他動運動痛、筋緊張、運動制限（側方挙上運動、外旋運動） (2)副作用・随伴症状 (3)臨床検査：血液一般検査（赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画）、血清生化学検査（GOT、GPT、Al-p、LDH、BUN、クレアチニン、ビリルビン）、尿検査（蛋白、糖、ウロビリノーゲン）、便潜血（グアヤック法）
検査・観察時期	(1)臨床症状：試験開始時、投与1、2、3、4週後（ただし、試験開始時、投与2、4週後は必須） (2)副作用・随伴症状：試験開始後随時 (3)臨床検査：試験開始前、試験終了時 (4)全般改善度（医師の評価）、患者の印象：投与1、2、3、4週後（ただし、投与2、4週後は必須）
評価方法（項目）及び評価基準	(1)臨床症状 各評価日に臨床症状の程度を3.高度、2.中等度、1.軽度、0.なしの4段階で評価した。 (2)全般改善度（医師の評価） 試験開始時と比較し、各評価日（中止時も含む）における臨床症状の全般改善度を1.著明改善、2.中等度改善、3.軽度改善、4.不変、5.軽度悪化、6.中等度悪化、7.著明悪化の7段階で評価した。 (3)患者の印象 試験開始時と比較し、各評価日（中止時も含む）に本剤の効果に対する印象を問診により、1.良くなった、2.やや良くなった、3.変わらない、4.やや悪くなった、5.悪くなったの5段階で評価した。 (4)最終全般改善度 試験終了時（中止した場合は中止時）の全般改善度を最終全般改善度とし、1.著明改善、2.中等度改善、3.軽度改善、4.不変、5.軽度悪化、6.中等度悪化、7.著明悪化の7段階で評価した。 (5)副作用・随伴症状 副作用が発現した場合は、試験薬剤との関連性を1.なし、2.多分なし、3.どちらともいえない、4.多分あり、5.ありの5段階で評価した。 (6)安全性 副作用（臨床的に問題とすべき検査値の異常を含む）の種類、程度、処置、経過などから、1.安全である、2.ほぼ安全である、3.安全性に問題がある、4.安全でないの4段階で評価した。 (7)有用性 試験終了時に最終全般改善度及び安全性などを総合的に判断して、1.極めて有用、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.極めて好ましくないの7段階で評価した。
検定方法	主たる解析項目は最終全般改善度、安全性及び有用性とした。更に症状、副作用、臨床検査値についても解析した。解析方法は、評価尺度や分布の特性に応じてχ^2検定、Fisherの直接確率計算法、Wilcoxonの順位和検定、Wilcoxonの一標本検定及びStudentのt検定などを用いた。背景要因の均一性の検討については、χ^2検定及びWilcoxonの順位和検定を用い、この場合有意水準は両側15%とし、偏りが問題となるときはMantel-Haenszel法を用いて主要項目の解析を行うこととした。この場合、解析における有意水準は両側5%とした。また、両群間に有意差が認められなかった場合、併せて同等性の検証も行うこととした。この場合、解析における有意水準は片側5%とした。
治験総括医師	順天堂大学　青木虎吉名誉教授
コントローラー	昭和大学薬学部　梅澤　修客員教授
代表施設名及び施設数	計43施設
治験期間	平成6年1月～平成6年7月

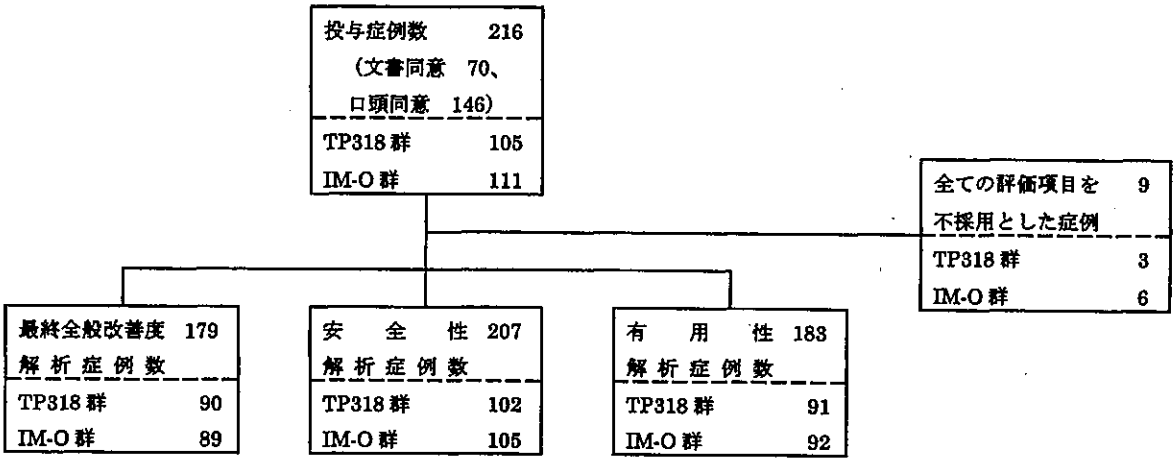
［設定根拠］

「鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン」[3]において、経皮吸収型薬剤の

比較試験の対照薬とされている IM-O との群間比較試験を行った。用法・用量は、両薬剤とも 1 日 5g を 3～4 回患部に塗擦することとした。

(1)症例の内訳

症例構成を図ト-7、症例の内訳及び取り扱いを表ト-84 に示した。



図ト-7 症例構成

表ト-84　症例の内訳及び取り扱い

項目		症例数 TP318群	症例数 IM-O群	症例数 計	最終全般改善度	副作用・安全性	有用性
完了例		65	62	127	○	○	○
中止・脱落例	3週後中止						
	症状の消失・改善のため	2	4	6	○	○	○
	症状不変のため	0	1	1	○	○	○
	副作用のため	0	1	1	○	○	○
	患者の中止の申し出	1	0	1	○	○	○
	3週以後来院せず注1)	0	1	1	○	○	○
	2週後中止						
	症状の消失・改善のため	6	5	11	○	○	○
	症状不変のため	0	5注2)	5	○	○	○
	副作用のため	1	0	1	○	○	○
	患者の中止の申し出	4	1	5	○	○	○
	2週以後来院せず注1)	3	3	6	○	○	○
	1週後中止						
	症状の消失・改善のため	3	0	3	○	○	○
	症状不変のため	0	3	3	○	○	○
	副作用のため	0	1	1	×	○	○
	患者の中止の申し出	2	0	2	×	○	×
	1週以後来院せず注1)	2	0	2	×	○	×
	1週未満中止						
	副作用のため	0	1	1	×	○	○
	初診以後来院せず注1)	2	4	6	×	×	×
規約違反例	投与順序違反注3)	4	3	7	○	○	○
	塗布の不足・不規則例						
	3週塗布不足	1	0	1	○	○	○
	2、3、4週塗布不足	1	0	1	×	○	×
	全期間塗布不足 副作用あり	1	1	2	×	○	○
	全期間塗布不足 副作用なし	4	4	8	×	○	×
	観察期間なし	2	6	8	×	○	×
	対象疾患違反	1	2	3	×	×	×
	重篤な合併症など対象選択違反	0	3	3	×	○	×
計		105	111	216	179	207	183

○：採用、×：不採用

注1)「来院せず」、「途中中止例」のその後の転帰について、調査表に記載のないものは、可能な限り追跡調査を行った。内訳は、「副作用（自他覚症状）の訴えはなかった」12例、「転居先不明等の理由により、患者と連絡がとれず調査不可能であった」3例であった。更に、これら症例の不来院となった理由についても、調査表に記載のないものは、可能な限り追跡調査を行った。その内訳は、「症状不変」2例、「症状改善」4例、「転医」1例、「患者の都合」1例、「家事多忙」1例、「仕事による多忙・症状改善」2例、「多忙・症状不変」1例、「転居先不明等の理由により、患者と連絡がとれず調査不可能であった」3例であった。

注2)投与順序違反1例を含む。

注3)投与順序違反症例8例（注2)の1例を含む）の理由は、「処方ミスによる」1例、「1施設で複数の医師が担当し治験薬の重複を避けるため、薬剤番号ごとに担当医師を割り当てた」3例、「1施設で複数の医師が担当し相互の医師の連絡が不十分なため投与順序違反となった」2例、「担当医師と薬剤部との連絡が不十分なため投与順序違反となった」2例であった。

(2)患者背景

最終全般改善度採用例の患者背景を表ト-85に示した。X線所見、既往症、試験開始時の外旋運動において15%有意水準で両群間に偏りがみられたが、その他の項目では偏りはみられなかった。

表ト-85　患者背景（最終全般改善度採用例）

項目		TP318群	IM-O群	検定
解析症例数		90	89	
性別	男	39	34	N.S.注1)
	女	51	55	
年齢	22歳～29歳	2	3	N.S.注2)
	30歳～39歳	8	4	
	40歳～49歳	20	18	
	50歳～59歳	21	28	
	60歳～69歳	18	22	
	70歳～81歳	21	14	
区分	入院	2	4	N.S.注3)
	外来	88	85	
評価部位	右	50	45	N.S.注1)
	左	35	41	
	両側（右）	4	1	
	両側（左）	1	2	
罹病期間	1ヵ月未満	19	19	N.S.注2)
	～3ヵ月未満	24	30	
	～6ヵ月未満	19	19	
	～1年未満	11	11	
	1年以上	17	10	
現症状持続期間	8日未満	10	12	N.S.注2)
	～15日未満	7	12	
	～1ヵ月未満	4	3	
	～3ヵ月未満	38	38	
	～6ヵ月未満	18	17	
	6ヵ月以上	13	7	
重症度	軽度	17	25	N.S.注2)
	中等度	64	54	
	高度	9	10	
X線所見	I	58	67	p=0.077注2)
	II	24	20	
	III	5	2	
	IV	3	0	
合併症	なし	75	72	N.S.注1)
	あり	15	17	
既往症	なし	76	83	p=0.061注1)
	あり	14	6	

注1) χ^2検定　　N.S. : Not Significant

注2) Wilcoxonの順位和検定

注3) χ^2検定のYatesの補正

表ト-85　(続き)

項目			TP318群	IM-O群	検定
試験開始前4週の治療	薬物療法	なし	77	77	N.S.[注1)]
		あり	13	12	
	理学療法	なし	81	82	N.S.[注1)]
		あり	9	7	
	関節内注入	なし	88	88	N.S.[注3)]
		あり	2	1	
試験開始時の症状	安静時痛	高度	8	7	N.S.[注2)]
		中等度	30	27	
		軽度	39	34	
		なし	13	21	
	圧痛	高度	6	11	N.S.[注2)]
		中等度	55	44	
		軽度	25	29	
		なし	4	5	
	他動運動痛	高度	15	16	N.S.[注2)]
		中等度	55	47	
		軽度	20	25	
		なし	0	1	
	筋緊張	高度	5	6	N.S.[注2)]
		中等度	23	25	
		軽度	43	37	
		なし	19	21	
	側方挙上運動	高度	15	11	N.S.[注2)]
		中等度	41	38	
		軽度	26	32	
		なし	8	8	
	外旋運動	高度	16	12	p=0.076[注2)]
		中等度	40	32	
		軽度	28	34	
		なし	6	11	
併用薬		なし	85	84	N.S.[注1)]
		あり	5	5	

注1)χ^2検定　　N.S.：Not Significant

注2)Wilcoxonの順位和検定

注3)χ^2検定のYatesの補正

合併症内訳

TP318群：てんかん1例、痛風1例、変形性膝関節症2例、高血圧症1例、C型肝炎2例、左手挫滅1例、脊柱管狭窄症1例、骨粗鬆症・頸部脊椎症1例、高脂血症・骨粗鬆症1例、骨粗鬆症1例、両下肢閉塞性動脈硬化症1例、糖尿病1例、アキレス腱周囲炎1例

IM-O群：変形性膝関節症2例、骨粗鬆症1例、脂肪肝・右変形性膝関節症・高血圧症1例、脂肪肝1例、変形性頸椎症1例、高血圧症・高尿酸血症1例、胸髄損傷1例、高脂血症・頸部脊椎症1例、変形性股関節症2例、高血圧症・腎不全1例、腰部脊柱管狭窄症1例、腰痛症1例、変形性腰痛症2例、アキレス腱周囲炎・変形性膝関節症1例

併用薬内訳

TP318群：抗てんかん剤1例、活性$VD_3$1例、抗血小板剤1例、尿素系血糖降下剤＋消化管運動賦活調整剤＋緩下剤1例、非ステロイド系消炎鎮痛貼付剤1例

IM-O群：活性$VD_3$1例、Ca拮抗剤＋抗尿酸血症剤＋血圧降下剤1例、VB_{12}1例、非ステロイド系消炎鎮痛貼付剤2例

(3)症状別改善度

症状別改善度を表ト-86に示した。安静時痛の1週後及び外旋運動の2週後において、両群間に有意差（安静時痛：p=0.001、外旋運動：p=0.041）がみられた。

表ト-86　症状別改善度

				2段階改善以上	1段階改善	不変	悪化	計	Wilcoxonの順位和検定
安静時痛	1週後	TP318群	症例数	3	17	8	0	28	p=0.001
			累積%	10.7	71.4	100.0			
		IM-O群	症例数	2	3	20	0	25	
			累積%	8.0	20.0	100.0			
	2週後	TP318群	症例数	7	37	24	0	68	N.S.
			累積%	10.3	64.7	100.0			
		IM-O群	症例数	7	28	26	0	61	
			累積%	11.5	57.4	100.0			
	3週後	TP318群	症例数	7	8	2	0	17	N.S.
			累積%	41.2	88.2	100.0			
		IM-O群	症例数	5	6	6	0	17	
			累積%	29.4	64.7	100.0			
	4週後	TP318群	症例数	12	35	12	0	59	N.S.
			累積%	20.3	79.7	100.0			
		IM-O群	症例数	9	30	10	0	49	
			累積%	18.4	79.6	100.0			
圧痛	1週後	TP318群	症例数	4	9	19	0	32	N.S.
			累積%	12.5	40.6	100.0			
		IM-O群	症例数	2	10	24	0	36	
			累積%	5.6	33.3	100.0			
	2週後	TP318群	症例数	11	28	39	0	78	N.S.
			累積%	14.1	50.0	100.0			
		IM-O群	症例数	8	28	41	1	78	
			累積%	10.3	46.2	98.7	100.0		
	3週後	TP318群	症例数	4	8	8	0	20	N.S.
			累積%	20.0	60.0	100.0			
		IM-O群	症例数	7	8	10	0	25	
			累積%	28.0	60.0	100.0			
	4週後	TP318群	症例数	10	34	22	0	66	N.S.
			累積%	15.2	66.7	100.0			
		IM-O群	症例数	11	28	22	0	61	
			累積%	18.0	63.9	100.0			

N.S. : Not Significant

表ト-86　（続き）

				2段階改善以上	1段階改善	不変	悪化	計	Wilcoxonの順位和検定
他動運動痛	1週後	TP318群	症例数	4	14	15	0	33	N.S.
			累積%	12.1	54.5	100.0			
		IM-O群	症例数	2	13	22	0	37	
			累積%	5.4	40.5	100.0			
	2週後	TP318群	症例数	7	38	36	0	81	N.S.
			累積%	8.6	55.6	100.0			
		IM-O群	症例数	8	30	43	0	81	
			累積%	9.9	46.9	100.0			
	3週後	TP318群	症例数	5	11	5	0	21	N.S.
			累積%	23.8	76.2	100.0			
		IM-O群	症例数	11	7	8	0	26	
			累積%	42.3	69.2	100.0			
	4週後	TP318群	症例数	17	27	25	0	69	N.S.
			累積%	24.6	63.8	100.0			
		IM-O群	症例数	12	36	16	0	64	
			累積%	18.8	75.0	100.0			
筋緊張	1週後	TP318群	症例数	1	12	17	0	30	N.S.
			累積%	3.3	43.3	100.0			
		IM-O群	症例数	1	7	19	0	27	
			累積%	3.7	29.6	100.0			
	2週後	TP318群	症例数	3	30	32	0	65	N.S.
			累積%	4.6	50.8	100.0			
		IM-O群	症例数	4	29	30	0	63	
			累積%	6.3	52.4	100.0			
	3週後	TP318群	症例数	1	9	7	0	17	N.S.
			累積%	5.9	58.8	100.0			
		IM-O群	症例数	6	9	6	0	21	
			累積%	28.6	71.4	100.0			
	4週後	TP318群	症例数	10	27	20	0	57	N.S.
			累積%	17.5	64.9	100.0			
		IM-O群	症例数	8	24	16	0	48	
			累積%	16.7	66.7	100.0			

N.S. : Not Significant

表ト-86　（続き）

				2段階改善以上	1段階改善	不変	悪化	計	Wilcoxonの順位和検定
側方挙上運動	1週後	TP318群	症例数	2	10	19	0	31	N.S.
			累積%	6.5	38.7	100.0			
		IM-O群	症例数	2	8	22	0	32	
			累積%	6.3	31.3	100.0			
	2週後	TP318群	症例数	4	31	39	0	74	N.S.
			累積%	5.4	47.3	100.0			
		IM-O群	症例数	5	27	41	1	74	
			累積%	6.8	43.2	98.6	100.0		
	3週後	TP318群	症例数	4	9	6	0	19	N.S.
			累積%	21.1	68.4	100.0			
		IM-O群	症例数	4	9	11	0	24	
			累積%	16.7	54.2	100.0			
	4週後	TP318群	症例数	12	25	28	0	65	N.S.
			累積%	18.5	56.9	100.0			
		IM-O群	症例数	7	29	26	0	62	
			累積%	11.3	58.1	100.0			
外旋運動	1週後	TP318群	症例数	2	9	21	0	32	N.S.
			累積%	6.3	34.4	100.0			
		IM-O群	症例数	3	6	22	0	31	
			累積%	9.7	29.0	100.0			
	2週後	TP318群	症例数	4	33	38	0	75	p=0.041
			累積%	5.3	49.3	100.0			
		IM-O群	症例数	6	16	49	1	72	
			累積%	8.3	30.6	98.6	100.0		
	3週後	TP318群	症例数	4	10	7	0	21	N.S.
			累積%	19.0	66.7	100.0			
		IM-O群	症例数	5	6	14	0	25	
			累積%	20.0	44.0	100.0			
	4週後	TP318群	症例数	10	31	26	0	67	N.S.
			累積%	14.9	61.2	100.0			
		IM-O群	症例数	5	23	32	0	60	
			累積%	8.3	46.7	100.0			

N.S. : Not Significant

(4)週別全般改善度

週別全般改善度を表ト-87に示した。

表ト-87　週別全般改善度

			著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	計	Wilcoxonの順位和検定
1週後	TP318群	症例数	4	7	13	10	0	0	0	34	N.S.
		累積%	11.8	32.4	70.6	100.0					
	IM-O群	症例数	1	5	13	18	0	0	0	37	
		累積%	2.7	16.2	51.4	100.0					
2週後	TP318群	症例数	8	23	29	21	0	0	0	81	N.S.
		累積%	9.9	38.3	74.1	100.0					
	IM-O群	症例数	8	16	31	26	1	0	0	82	
		累積%	9.8	29.3	67.1	98.8	100.0				
3週後	TP318群	症例数	4	8	6	3	0	0	0	21	N.S.
		累積%	19.0	57.1	85.7	100.0					
	IM-O群	症例数	7	7	6	6	0	0	0	26	
		累積%	26.9	53.8	76.9	100.0					
4週後	TP318群	症例数	11	26	20	12	0	0	0	69	N.S.
		累積%	15.9	53.6	82.6	100.0					
	IM-O群	症例数	8	22	25	9	0	0	0	64	
		累積%	12.5	46.9	85.9	100.0					

N.S. : Not Significant

(5)患者の印象

患者の印象を表ト-88に示した。

表ト-88　患者の印象

			良く なった	やや良く なった	変わら ない	やや悪く なった	悪く なった	計	Wilcoxon の 順位和検定
1週後	TP318群	症例数	7	17	10	0	0	34	N.S.
		累積%	20.6	70.6	100.0				
	IM-O群	症例数	6	11	20	0	0	37	
		累積%	16.2	45.9	100.0				
2週後	TP318群	症例数	21	38	22	0	0	81	N.S.
		累積%	25.9	72.8	100.0				
	IM-O群	症例数	23	31	28	0	0	82	
		累積%	28.0	65.9	100.0				
3週後	TP318群	症例数	9	9	3	0	0	21	N.S.
		累積%	42.9	85.7	100.0				
	IM-O群	症例数	12	8	6	0	0	26	
		累積%	46.2	76.9	100.0				
4週後	TP318群	症例数	33	24	12	0	0	69	N.S.
		累積%	47.8	82.6	100.0				
	IM-O群	症例数	29	26	9	0	0	64	
		累積%	45.3	85.9	100.0				

N.S. : Not Significant

(6)最終全般改善度

最終全般改善度を表ト-89 に示した。両群間に有意差はみられなかった。そこで、同等性の検証を行ったところ、改善率の差（TP318 - IM-O）の 90%信頼区間（両側）は -5.0% < - - < 21.6%であり、TP318 群は IM-O 群に対して臨床的同等性（非劣性）が認められた。

表ト-89　最終全般改善度

		著明 改善	中等度 改善	軽度 改善	不変	軽度 悪化	中等度 悪化	著明 悪化	計	Wilcoxon の 順位和検定
TP318群	症例数	21	32	23	14	0	0	0	90	N.S.
	累積%	23.3	58.9	84.4	100.0					
IM-O群	症例数	16	29	25	19	0	0	0	89	
	累積%	18.0	50.6	78.7	100.0					

N.S. : Not Significant

同等性の検証 改善率の差の 90%（両側）信頼区間（TP318 - IM-O）
-5.0%<－－－<21.6%

なお、最終全般改善度採用例の患者背景において 15%有意水準で偏りがみられたX線所見、既往症、試験開始時の外旋運動について検討を行った。Breslow-Day の均一性の検討において、X線所見で p=0.501、既往症で p=0.751、試験開始時の外旋運動で p=0.138 であり、いずれも交互作用はみられなかった。また、各層の影響を調整するため全層での Mantel-Haenszel の検定においては、X線所見で p=0.215、既往症で

p=0.208、外旋運動で p=0.171 であり、両群間に有意差はみられなかった。

(7)安全性

安全性を表ト-90 に示した。両群間に有意差はみられなかった。

表ト-90　安全性

		安全である	ほぼ安全である	安全性に問題がある	安全でない	計	Wilcoxon の順位和検定
TP318 群	症例数	100	0	2	0	102	N.S.
	累積%	98.0	98.0	100.0			
IM-O 群	症例数	97	3	3	2	105	
	累積%	92.4	95.2	98.1	100.0		

N.S. : Not Significant

(8)有用性

有用性を表ト-91 に示した。両群間に有意差はみられなかった。

表ト-91　有用性

		極めて有用	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	極めて好ましくない	計	Wilcoxon の順位和検定
TP318 群	症例数	21	32	24	13	1	0	0	91	N.S.
	累積%	23.1	58.2	84.6	98.9	100.0				
IM-O 群	症例数	15	27	27	21	0	2	0	92	
	累積%	16.3	45.7	75.0	97.8	97.8	100.0			

N.S. : Not Significant

(9)副作用

自他覚症状の副作用の有無を表ト-92、副作用の内訳を表ト-93 に示した。また、投与前後に臨床検査を実施した TP318 群 40 例、IM-O 群 47 例に試験薬剤に起因する臨床検査値の異常変動は認められなかった。

表ト-92　副作用（自他覚症状）

		なし	あり	計	Fisher の直接確率計算法（両側）
TP318 群	症例数	100	2	102	N.S.
	%	98.0	2.0		
IM-O 群	症例数	97	8	105	
	%	92.4	7.6		

N.S. : Not Significant

表ト-93　副作用の内訳（自他覚症状）

	TP318 群	IM-O 群
症例数	102	105
副作用発現症例数（%）	2（2.0）	8（7.6）
副作用発現件数	2	13
症状	件　数	
発疹	1	1
瘙痒感	1	3
発赤		5
皮膚炎（かぶれ）		3
皮膚の刺激感		1

(10)Intent-to-treat による集計成績

症例の取り扱いの結果不採用となった症例を含めた最終全般改善度及び有用性の Intent-to-treat による集計結果を表ト-94、95 に示した。最終全般改善度及び有用性において両群間に有意差はみられなかった。

表ト-94　最終全般改善度

		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	判定不能	計	χ^2 検定「中等度改善」以上
TP318 群	症例数	22	35	29	17	0	0	0	2	105	N.S.
	累積%	21.0	54.3	81.9	98.1	98.1	98.1	98.1	100.0		
IM-O 群	症例数	18	37	28	23	0	0	0	5	111	
	累積%	16.2	49.5	74.8	95.5	95.5	95.5	95.5	100.0		

N.S. : Not Significant

表ト-95　有用性

		極めて有用	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	極めて好ましくない	判定不能	計	χ^2 検定「有用」以上
TP318 群	症例数	22	34	30	16	1	0	0	2	105	N.S.
	累積%	21.0	53.3	81.9	97.1	98.1	98.1	98.1	100.0		
IM-O 群	症例数	17	34	30	23	0	2	0	5	111	
	累積%	15.3	46.0	73.0	93.7	93.7	95.5	95.5	100.0		

N.S. : Not Significant

本試験は、IM-Oを対照薬として選択し二重盲検法ではなく、群間比較法で実施した。臨床試験での偏りを避けるためには、盲検化と無作為化が比較臨床試験では可能な限り採用すべき手法である。しかし、TP318とIM-Oでは各々の試験薬剤の色調、においが異なるため、患部に実薬と対照薬のプラセボの両薬剤を塗布するダブルダミー法を採用しなかったものの、担当医師が試験薬剤の内容を知ることがないよう努めた。臨床試験は客観的に評価する必要性があることより、盲検性が極力保てるようにするために、担当医師は密栓のままで試験薬剤を投薬すること、被験者から試験薬剤の色、におい等を聞かないこと、被験者から回収薬剤がある場合にはその内容を見ないよう、治験実施計画書に明記するとともに、モニタリングで説明した。以上の試験実施方法に基づき、盲検性を確保するよう努力して実施した。

本試験の症例数の設定は、すでに報告されている臨床論文（以下、A 試験）より対照薬 IM-O の改善率を 35.0%（21／60）[43]、TP318 の改善率を後期第Ⅱ相一般臨床試験成績より 59.0%と推定し、改善率（中等度改善以上）の χ^2 検定で $\alpha=0.05$、$\beta=0.1$ 条件下、製薬協の症例計算プログラム[44]より 1 群 89 例と算出されたので、本試験の目標症例数は 1 群 90 例とした。また、本試験を実施するに当たり 1 施設 6 症例とし、後期第Ⅱ相用量設定試験に参加した 43 施設に依頼することになり、1 群 90 症例以上見込まれたので目標症例数は 1 群 90 症例以上とした。本試験での実施症例数は 216 例で、このうち最終全般改善度不採用症例数は脱落・中止、規約違反症例が 37 例であり、副作用などやむを得ず中止に至った症例などを除いた場合、31 例であった。しかしながら、有効性を解析するうえで必要な症例数に達しており、有効性の評価は可能であると考えられた。安全性に関して、臨床検査の実施は約 40%であったが、臨床検査値異常は認められなかった。自他覚的副作用はいずれも皮膚局所症状であり、全身性の副作用が認められなかったことより、本試験での安全性の結果は評価できると考えられる。

また、本試験は、試験計画時の症例数をほぼ達成できたが、結果的には最終全般改善度（中等度改善以上）において TP318 群 58.9%（53／90）、IM-O 群 50.6%（45／89）であり、両群間に有意差はみられなかった。これは、症例数設定の際の推定改善率が、TP318 群 59.0%、IM-O 群 35.0%で、TP318 群では予測に用いた推定改善率は本試験結果とほとんど一致していたが、IM-O 群については二者間に約 16%（≒50.6－35.0）の隔たりが存在したので、最終全般改善度において両薬剤間に有意差はみられなかったと考えられた。両試験の試験計画内容を比較すると、投与期間について A 試験は 2 週間であるが、本試験はそれよりも長い 4 週間であった。本試験の投与期間は、A 試験と比べ 2 週間長いので、その 2 週間分、本試験の被験者は A 試験の被験者に比べて治療を長く受けることになる。したがって、本試験の IM-O 群の最終全般改善度の改善率が、A 試験よりも高い結果になってしまったと考えられた。そのため本試験はその目標症例数に達したが、2 薬剤間に有意な差までは至らなかったと考えられた。しかしながら、本剤は IM-O 群と臨床的な同等性は検証された。

本試験の治験計画立案時における「臨床試験の統計解析に関するガイドライン」[41]には、治験実施計画書に、試験の目的は明確かつ具体的に記載するように指導されて

いた。しかし、本試験は対照薬の IM-O の改善率と本剤の後期第Ⅱ相一般臨床試験の成績を用い症例数を設計し、検定方法においては両群間に有意差が認められなかった場合、併せて同等性の検証も行うこととし、試験目的には対照薬に対して有効性で優越性を示すと具体的に規定するには至らなかった。対照薬としたインドメタシンは、強力なプロスタグランジン産生抑制作用により、最も強い抗炎症・鎮痛・解熱作用がある[45]とされ、「鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン」[3]において、経口剤は標準薬であり、また、経皮吸収型薬剤の比較試験の対照薬とされている。また、本剤は非臨床試験成績において効果の持続性及び低刺激性が示されている。

以上のことから、本剤は IM-O に対して優越性が検証されなかったが、標準薬であり臨床的有用性が認められている IM-O に対して非劣性が検証され、非臨床試験成績から本剤が臨床的に有用であることが示されていることから、局在性の炎症・疼痛性疾患に対して臨床的有用性があると考えられる。

---

43)杉岡洋一，他：腱・筋に由来する非外傷性疾患に対するピロキシカム軟膏の臨床評価．薬理と治療，12(12):5471-5485, 1984

44)臨床試験のための症例数算出式：日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会，1989

45)近藤啓文：非ステロイド鎮痛消炎剤の使い分け．クリニカ，19(2):70-74, 1992

3-4. 筋肉痛に対する群間比較試験

試験方法の概略を表ト-96に示した。

表ト-96　筋肉痛に対する第Ⅲ相比較試験の試験方法概略

項　　目	内　　容
治験の目的	筋肉痛に対するTP318の有効性、安全性及び有用性に関し、IM-Oを対照薬として検討することとした。
試験の種類	群間比較試験
対象疾患	(1)対象疾患：筋肉痛 (2)選択基準：薬物療法の適応となる疼痛症状、炎症症状を有する患者。年齢は20歳以上。 (3)除外基準：①急性期及び外傷に起因する筋肉痛の患者。②すでに薬物療法を継続している患者で観察期間が設けられない患者。③ステロイド剤又は他の非ステロイド性鎮痛消炎剤（経口剤、経皮吸収型薬剤、坐剤を含む）、鎮痛剤、筋弛緩剤、血行促進剤などの併用が明らかに必要とされる患者。④塗擦部位に皮膚創、皮膚疾患のある患者及び皮膚の過敏な患者。⑤重篤な心疾患、高血圧症、腎疾患、肝疾患、血液疾患、アスピリン喘息、その他重篤な合併症もしくはその既往歴を有する患者。⑥非ステロイド性鎮痛消炎剤に対する過敏症の既往歴を有する患者。⑦妊婦、授乳中の婦人、妊娠している可能性のある婦人及び本試験中に妊娠を希望する婦人。⑧その他、担当医師が本試験対象として不適当と判断した患者。
症例数及び設定根拠	目標症例数は各群90症例以上 すでに報告されている対照薬IM-Oの改善率54.3%（44／81）、TP318の改善率は後期第Ⅱ相一般臨床試験の結果より78.4%（63.6%と93.3%）を用い、α=0.05、β=0.10として計算した結果、79症例であり、目標症例数を1群90症例とした。また、本試験を実施するに当たり1施設6症例とし、後期第Ⅱ相用量設定試験に参加した39施設に依頼することになり、1群90症例以上見込まれたので目標症例数は1群90症例以上とした。
使用薬剤	TP318：DF-Naを1.0%含有するゲル状軟膏 IM-O：インドメタシンを1.0%含有するゼリー状軟膏 両薬剤は包装外観上識別不能性を保つため、全く同一の先端を密封した5gチューブに充填した。
割り付け方法	試験薬剤をコントローラーが、包装外観上識別不能であることを確認のうえ、施設をブロックとし6症例分を1組として無作為に割り付けた。キーコード票はコントローラーが開票時まで厳正に保管した。製剤試験は静岡県立大学薬学部薬剤学教室 木村良平教授に依頼し実施され、両薬剤とも規格に適合していることが確認された。
用法・用量	1日量5g（1本）を3～4回評価患部及びその周囲にのみ塗擦した。なお、密封療法は行わないこととした。担当医師は試験薬剤を密封のまま投薬し、塗擦は必ず患者自身又は患者の家族が行うこととし、患者又は患者の家族に試験薬剤の色、におい等を聞かないこととした。
試験薬剤管理	必ず未使用の試験薬剤は再来時に持参するように指示し、患者の来院時ごとに回収した未使用の試験薬剤は、その内容物を見ないで担当医師が残数を調査し、未使用の試験薬剤を調査表に記載することとした。
投与期間	2週間 観察期間：本試験開始前に試験薬剤の評価に影響を与えると考えられるステロイド剤、非ステロイド性鎮痛消炎剤（経口剤、経皮吸収型薬剤、坐剤を含む）、鎮痛剤、筋弛緩剤、血行促進剤などの投与を行っている場合は、1週間程度の観察期間を設けた。観察期間中に薬剤の投与を中止できないときは、試験薬剤の評価に影響を与えないビタミン剤などを代替投与した。
併用薬及び併用療法	(1)試験薬剤の効果判定に影響を与えると考えられるステロイド剤、非ステロイド性鎮痛消炎剤（経口剤、経皮吸収型薬剤、坐剤を含む）、鎮痛剤、筋弛緩剤、血行促進剤などの薬剤の併用は禁止した。 (2)理学療法は原則として行わないこととし、本試験開始前より施行している場合は内容を変更せず継続し、新たな理学療法の併用は禁止した。
検査・観察項目	(1)臨床症状：安静時痛（自発痛）、圧痛（同一部位にて判定）、運動痛、筋緊張、局所熱感、運動制限 (2)副作用・随伴症状 (3)臨床検査：血液一般検査（赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画）、血清生化学検査（GOT、GPT、Al-p、LDH、BUN、クレアチニン、ビリルビン）、尿検査（蛋白、糖、ウロビリノーゲン）、便潜血（グアヤック法）

表ト-96　(続き)

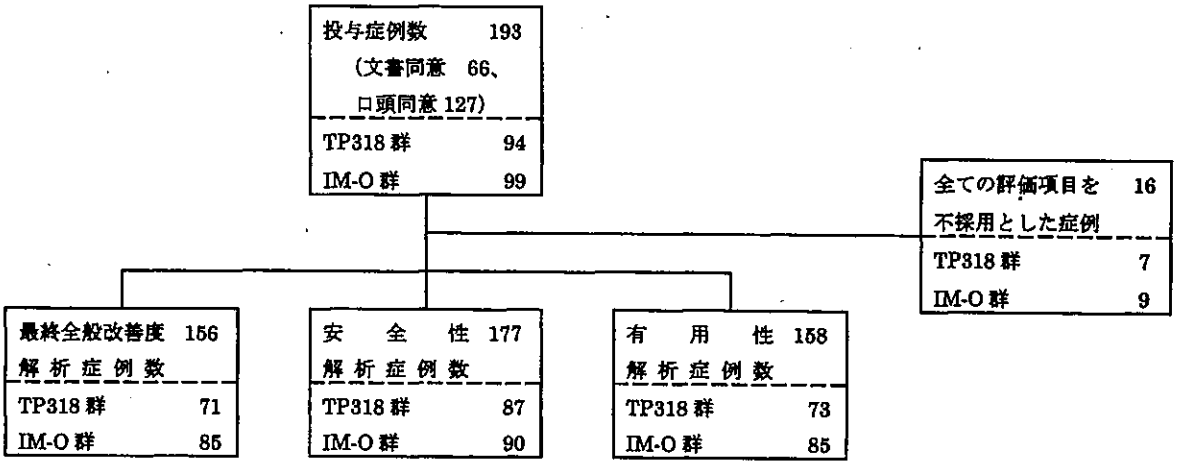
項　　目	内　　容
検査・観察時期	(1)臨床症状：試験開始時、投与1、2週後 (2)副作用・随伴症状：試験開始後随時 (3)臨床検査：試験開始前、試験終了時 (4)全般改善度（医師の評価）、患者の印象：投与1、2週後
評価方法（項目）及び評価基準	(1)臨床症状 各評価日に臨床症状の程度を3.高度、2.中等度、1.軽度、0.なしの4段階で評価した。 (2)全般改善度（医師の評価） 試験開始時と比較し、各評価日（中止時も含む）における臨床症状の全般改善度を1.著明改善、2.中等度改善、3.軽度改善、4.不変、5.軽度悪化、6.中等度悪化、7.著明悪化の7段階で評価した。 (3)患者の印象 試験開始時と比較し、各評価日（中止時も含む）に本剤の効果に対する印象を問診により、1.良くなった、2.やや良くなった、3.変わらない、4.やや悪くなった、5.悪くなったの5段階で評価した。 (4)最終全般改善度 試験終了時（中止した場合は中止時）の全般改善度を最終全般改善度とし、1.著明改善、2.中等度改善、3.軽度改善、4.不変、5.軽度悪化、6.中等度悪化、7.著明悪化の7段階で評価した。 (5)副作用・随伴症状 副作用が発現した場合は、試験薬剤との関連性を1.なし、2.多分なし、3.どちらともいえない、4.多分あり、5.ありの5段階で評価した。 (6)安全性 副作用（臨床的に問題とすべき検査値の異常を含む）の種類、程度、処置、経過などから、1.安全である、2.ほぼ安全である、3.安全性に問題がある、4.安全でないの4段階で評価した。 (7)有用性 試験終了時に最終全般改善度及び安全性などを総合的に判断して、1.極めて有用、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.極めて好ましくないの7段階で評価した。
検定方法	主たる解析項目は最終全般改善度、安全性及び有用性とした。更に症状、副作用、臨床検査値についても解析した。解析方法は、評価尺度や分布の特性に応じてχ^2検定、Fisherの直接確率計算法、Wilcoxonの順位和検定、Wilcoxonの一標本検定及びStudentのt検定などを用いた。背景要因の均一性の検討については、χ^2検定及びWilcoxonの順位和検定を用い、この場合有意水準は両側15%とし、偏りが問題となるときはMantel-Haenszel法を用いて主要項目の解析を行うこととした。この場合、解析における有意水準は両側5%とした。また、両群間に有意差が認められなかった場合、併せて同等性の検証も行うこととした。この場合、解析における有意水準は片側5%とした。
治験総括医師	順天堂大学　青木虎吉名誉教授
コントローラー	昭和大学薬学部　梅澤　修客員教授
代表施設名及び施設数	計39施設
治験期間	平成6年1月～平成6年7月

［設定根拠］

「鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン」[3]において、経皮吸収型薬剤の比較試験の対照薬とされているIM-Oとの群間比較試験を行った。用法・用量は、両薬剤とも1日5gを3～4回患部に塗擦することとした。

(1)症例の内訳

症例構成を図ト-8、症例の内訳及び取り扱いを表ト-97に示した。



図ト-8 症例構成

表ト-97　症例の内訳及び取り扱い

項目		症例数 TP318群	症例数 IM-O群	症例数 計	最終全般改善度	副作用・安全性	有用性
完了例		59	69	128	○	○	○
中止・脱落例	2週未満中止						
	副作用のため	0	1	1	○	○	○
	1週後中止						
	症状の消失・改善のため	6	8	14	○	○	○
	症状不変のため	0	4	4	○	○	○
	副作用のため（1週塗布不足）	1	0	1	×	○	○
	契約期間を超えるため	0	1	1	×	○	×
	1週以後来院せず[注1)]	0	2	2	×	○	×
	1週未満中止						
	患者の中止の申し出	1	0	1	×	○	×
	1、2週来院なし（3週以降に再来）	2[注2)]	1	3	×	○	×
	初診以後来院せず[注1)] ┬ 安全性確認あり	1	0	1	×	○	×
	初診以後来院せず[注1)] └ 安全性確認なし	5[注3)]	8[注4)]	13	×	×	×
規約違反例	年齢違反	4	0	4	○	○	○
	投与順序違反[注5)]	1	3	4	○	○	○
	対象疾患違反	2	1	3	×	×	×
	観察期間なし ┬ 副作用あり	1	0	1	×	○	○
	観察期間なし └ 副作用なし	5	1	6	×	○	×
	塗布の不足[注6)]						
	1週塗布不足	1[注4)]	0	1	○	○	○
	全期間塗布不足	5	0	5	×	○	×
計		94	99	193	156	177	158

○：採用、×：不採用

注1)「来院せず」、「途中中止例」のその後の転帰について、調査表に記載のないものは、可能な限り追跡調査を行った。内訳は、「副作用（自他覚症状）の訴えはなかった」12例、「転居先不明等の理由により、患者と連絡がとれず調査不可能であった」4例であった。更に、これら症例の不来院となった理由についても、調査表に記載のないものは、可能な限り追跡調査を行った。その内訳は、「症状不変」1例、「症状改善」7例、「患者の都合」1例、「仕事による多忙」1例、「多忙・症状不変」1例、「転居先不明等の理由により、患者と連絡がとれず調査不可能であった」5例であった。

注2)年齢違反・投与順序違反1例を含む。

注3)年齢違反1例を含む。

注4)投与順序違反1例を含む。

注5)投与順序違反症例7例（注2）、注4)の3例を含む）の理由は、「処方ミスによる」3例、「1施設で複数の医師が担当し治験薬の重複を避けるため、薬剤番号ごとに担当医師を割り当てた」4例であった。

注6)1週塗布不足症例1例については、投与開始日から投与7日目まで3本の使用で、その後7日間は7本完全に使用されていた。また、全期間投与不足症例は5例みられ、そのうち3例については2週間にわたり7本を使用していた症例で、他2例は初めの1週間は7本使用したが14日後来院した症例であった。いずれの症例においても、副作用はみられなかった。塗布不足が本剤群にのみ発生したが、明確な理由はみられなかった。

(2)患者背景

最終全般改善度採用例の患者背景を表ト-98に示した。15%有意水準でいずれの項目においても両群間に偏りはみられなかった。

表ト-98　患者背景（最終全般改善度採用例）

項目		TP318群	IM-O群	検定
解析症例数		71	85	
性別	男	31	32	N.S.注1)
	女	40	53	
年齢	15歳～19歳	4	0	N.S.注2)
	20歳～29歳	8	12	
	30歳～39歳	15	10	
	40歳～49歳	8	21	
	50歳～59歳	19	16	
	60歳～69歳	8	16	
	70歳～79歳	9	10	
区分	入院	2	4	N.S.注3)
	外来	69	81	
評価部位	頸部	7	8	N.S.注1)
	肩部	9	10	
	胸腹部	1	4	
	腰背部	22	25	
	臀部	1	0	
	上肢部	10	16	
	下肢部	21	22	
罹病期間	8日未満	24	28	N.S.注2)
	～15日未満	9	16	
	～1ヵ月未満	6	7	
	～3ヵ月未満	13	9	
	～6ヵ月未満	7	4	
	～1年未満	6	6	
	1年以上	6	15	
現症状持続期間	8日未満	30	36	N.S.注2)
	～15日未満	10	15	
	～1ヵ月未満	6	7	
	～3ヵ月未満	15	13	
	～6ヵ月未満	5	5	
	～1年未満	3	5	
	1年以上	2	4	
重症度	軽度	35	38	N.S.注2)
	中等度	35	47	
	高度	1	0	
合併症	なし	59	64	N.S.注1)
	あり	12	21	
既往症	なし	65	79	N.S.注1)
	あり	6	6	
試験治療開始前の薬物療法	なし	65	75	N.S.注1)
	あり	6	10	
試験治療開始前の理学療法	なし	66	77	N.S.注1)
	あり	5	8	

注1) χ^2検定　　N.S. : Not Significant

注2) Wilcoxonの順位和検定

注3) χ^2検定のYatesの補正

表ト-98　（続き）

項		目	TP318群	IM-O群	検　定
試験開始時の症状	安静時痛	高　度	3	4	N.S.注2)
		中等度	12	17	
		軽　度	35	42	
		な　し	21	22	
	圧　痛	高　度	6	5	N.S.注2)
		中等度	40	53	
		軽　度	23	25	
		な　し	2	2	
	運動痛	高　度	4	7	N.S.注2)
		中等度	38	50	
		軽　度	25	26	
		な　し	4	2	
	筋緊張	高　度	4	4	N.S.注2)
		中等度	25	28	
		軽　度	30	41	
		な　し	12	12	
	局所熱感	高　度	0	0	N.S.注2)
		中等度	1	5	
		軽　度	8	8	
		な　し	62	72	
	運動制限	高　度	2	1	N.S.注2)
		中等度	13	16	
		軽　度	18	29	
		な　し	38	39	
併　用　薬		なし	67	76	N.S.注1)
		あり	4	9	

注 1)χ^2検定　　N.S. : Not Significant

注 2)Wilcoxon の順位和検定

合併症内訳

TP318 群：左下腿骨骨折 1 例、変形性膝関節症 2 例、骨粗鬆症 1 例、高血圧症 1 例、脊椎骨粗鬆症 1 例、腰部椎間板ヘルニア 1 例、左大腿骨頸部骨折 1 例、左変形性股関節症 1 例、変形性脊椎症・脊椎辷り症 1 例、高血圧症・高尿酸血症・胃潰瘍 1 例、腰椎椎間板症 1 例

IM-O 群：変形性膝関節症 3 例、骨粗鬆症 1 例、高血圧症 1 例、腰部椎間板ヘルニア 2 例、糖尿病・腱板断裂術後・高脂血症 1 例、頚椎症 1 例、変形性頚椎症 1 例、右大腿骨骨折・右下腿骨骨折 1 例、腰痛症 1 例、高脂血症・末梢循環不全・胃炎 1 例、末梢神経障害 1 例、強直性脊椎炎 1 例、変形性脊椎症・骨粗鬆症 1 例、高尿酸血症 1 例、変形性脊椎症 1 例、骨盤骨折 1 例、変形性膝関節症・変形性脊椎症 1 例、右大腿骨骨頭壊死 1 例

併用薬内訳

TP318 群：骨粗鬆症治療剤 1 例、活性 VD_3＋Ca 剤＋骨粗鬆症治療剤 1 例、非ステロイド系消炎鎮痛貼付剤 1 例、ACE 阻害剤＋Ca 拮抗剤＋H_2受容体拮抗剤＋抗潰瘍剤＋精神安定剤 1 例

IM-O 群：活性 VD_3＋Ca 剤 1 例、循環系作用酵素＋胃炎・胃潰瘍治療剤＋脂質代謝・末梢循環改善剤 1 例、VB_{12} 1 例、血圧降下剤 1 例、活性 VD_3 1 例、活性 VD_3＋VB_{12}＋Ca 剤＋抗尿酸血症治療剤＋マイナートランキライザー1 例、抗尿酸血症治療剤 1 例、非ステロイド系消炎鎮痛貼付剤 1 例、血糖降下剤＋HMG-CoA 還元酵素阻害剤＋非ステロイド系消炎鎮痛貼付剤 1 例

(3)症状別改善度

症状別改善度を表ト-99に示した。

表ト-99　症状別改善度

				2段階改善以上	1段階改善	不変	悪化	計	Wilcoxonの順位和検定
安静時痛	1週後	TP318群	症例数	3	20	15	0	38	N.S.
			累積%	7.9	60.5	100.0			
		IM-O群	症例数	2	37	16	0	55	
			累積%	3.6	70.9	100.0			
	2週後	TP318群	症例数	7	32	7	0	46	N.S.
			累積%	15.2	84.8	100.0			
		IM-O群	症例数	10	37	8	0	55	
			累積%	18.2	85.5	100.0			
圧痛	1週後	TP318群	症例数	7	23	25	0	55	N.S.
			累積%	12.7	54.5	100.0			
		IM-O群	症例数	5	32	37	0	74	
			累積%	6.8	50.0	100.0			
	2週後	TP318群	症例数	11	38	14	0	63	N.S.
			累積%	17.5	77.8	100.0			
		IM-O群	症例数	14	37	20	0	71	
			累積%	19.7	71.8	100.0			
運動痛	1週後	TP318群	症例数	4	28	20	0	52	N.S.
			累積%	7.7	61.5	100.0			
		IM-O群	症例数	7	39	28	0	74	
			累積%	9.5	62.2	100.0			
	2週後	TP318群	症例数	14	36	11	0	61	N.S.
			累積%	23.0	82.0	100.0			
		IM-O群	症例数	17	34	20	0	71	
			累積%	23.9	71.8	100.0			
筋緊張	1週後	TP318群	症例数	4	20	23	0	47	N.S.
			累積%	8.5	51.1	100.0			
		IM-O群	症例数	5	35	23	1	64	
			累積%	7.8	62.5	98.4	100.0		
	2週後	TP318群	症例数	5	39	11	0	55	N.S.
			累積%	9.1	80.0	100.0			
		IM-O群	症例数	16	30	16	0	62	
			累積%	25.8	74.2	100.0			
局所熱感	1週後	TP318群	症例数	0	5	2	0	7	N.S.
			累積%	0.0	71.4	100.0			
		IM-O群	症例数	2	4	7	0	13	
			累積%	15.4	46.2	100.0			
	2週後	TP318群	症例数	1	6	1	0	8	N.S.
			累積%	12.5	87.5	100.0			
		IM-O群	症例数	4	5	3	0	12	
			累積%	33.3	75.0	100.0			

N.S. : Not Significant

表ト-99　(続き)

				2段階改善以上	1段階改善	不変	悪化	計	Wilcoxonの順位和検定
運動制限	1週後	TP318群	症例数	3	14	11	0	28	N.S.
			累積%	10.7	60.7	100.0			
		IM-O群	症例数	1	20	22	0	43	
			累積%	2.3	48.8	100.0			
	2週後	TP318群	症例数	6	20	5	0	31	N.S.
			累積%	19.4	83.9	100.0			
		IM-O群	症例数	8	20	12	0	40	
			累積%	20.0	70.0	100.0			

N.S. : Not Significant

(4)週別全般改善度

週別全般改善度を表ト-100に示した。

表ト-100　週別全般改善度

			著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	計	Wilcoxonの順位和検定
1週後	TP318群	症例数	8	15	23	10	0	0	0	56	N.S.
		累積%	14.3	41.1	82.1	100.0					
	IM-O群	症例数	8	27	23	18	0	0	0	76	
		累積%	10.5	46.1	76.3	100.0					
2週後	TP318群	症例数	22	26	11	6	0	0	0	65	N.S.
		累積%	33.8	73.8	90.8	100.0					
	IM-O群	症例数	18	31	14	10	0	0	0	73	
		累積%	24.7	67.1	86.3	100.0					

N.S. : Not Significant

(5)患者の印象

患者の印象を表ト-101に示した。

表ト-101　患者の印象

			良くなった	やや良くなった	変わらない	やや悪くなった	悪くなった	計	Wilcoxonの順位和検定
1週後	TP318群	症例数	13	31	12	0	0	56	N.S.
		累積%	23.2	78.6	100.0				
	IM-O群	症例数	22	34	20	0	0	76	
		累積%	28.9	73.7	100.0				
2週後	TP318群	症例数	37	23	5	0	0	65	N.S.
		累積%	56.9	92.3	100.0				
	IM-O群	症例数	37	23	13	0	0	73	
		累積%	50.7	82.2	100.0				

N.S. : Not Significant

(6)最終全般改善度

最終全般改善度を表ト-102に示した。両群間に有意差はみられなかった。そこで、同等性の検証を行ったところ、改善率の差（TP318 - IM-O）の90%信頼区間（両側）は -4.1%<・・<22.1%であり、TP318群はIM-O群に対して臨床的同等性（非劣性）が認められた。

表ト-102　最終全般改善度

		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	計	Wilcoxonの順位和検定
TP318群	症例数	28	26	11	6	0	0	0	71	N.S.
	累積%	39.4	76.1	91.5	100.0					
IM-O群	症例数	26	31	14	14	0	0	0	85	
	累積%	30.6	67.1	83.5	100.0					

N.S. : Not Significant

同等性の検証 改善率の差の90%（両側） 信頼区間（TP318 - IM-O）
-4.1%<－－<22.1%

(7)安全性

安全性を表ト-103に示した。両群間に有意差はみられなかった。

表ト-103　安全性

		安全である	ほぼ安全である	安全性に問題がある	安全でない	計	Wilcoxonの順位和検定
TP318群	症例数	85	0	2	0	87	N.S.
	累積%	97.7	97.7	100.0			
IM-O群	症例数	87	1	2	0	90	
	累積%	96.7	97.8	100.0			

N.S. : Not Significant

(8)有用性

有用性を表ト-104に示した。両群間に有意差はみられなかった。

表ト-104　有用性

		極めて有用	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	極めて好ましくない	計	Wilcoxonの順位和検定
TP318群	症例数	28	26	11	6	0	2	0	73	N.S.
	累積%	38.4	74.0	89.0	97.3	97.3	100.0			
IM-O群	症例数	26	31	13	14	1	0	0	85	
	累積%	30.6	67.1	82.4	98.8	100.0				

N.S. : Not Significant

(9)副作用

自他覚症状の副作用の有無を表ト-105、副作用の内訳を表ト-106に示した。また、投与前後に臨床検査を実施したTP318群27例、IM-O群32例に試験薬剤に起因する臨床検査値の異常変動は認められなかった。

表ト-105 副作用（自他覚症状）

		なし	あり	計	Fisherの直接確率計算法（両側）
TP318群	症例数	85	2	87	N.S.
	%	97.7	2.3		
IM-O群	症例数	87	3	90	
	%	96.7	3.3		

N.S. : Not Significant

表ト-106 副作用の内訳（自他覚症状）

	TP318群	IM-O群
症例数	87	90
副作用発現症例数（%）	2（2.3）	3（3.3）
副作用発現件数	3	5
症状	件数	
接触性皮膚炎	1	
瘙痒感	1	2
発疹	1	
皮疹		1
小丘疹		1
発赤疹		1

(10)Intent-to-treatによる集計成績

症例の取り扱いの結果不採用となった症例を含めた最終全般改善度及び有用性のIntent-to-treatによる集計結果を表ト-107、108に示した。最終全般改善度及び有用性において両群間に有意差はみられなかった。

表ト-107 最終全般改善度

		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	判定不能	計	χ^2検定「中等度改善」以上
TP318群	症例数	33	30	15	10	0	0	0	6	94	N.S.
	累積%	35.1	67.0	83.0	93.6	93.6	93.6	93.6	100.0		
IM-O群	症例数	27	33	15	16	0	0	0	8	99	
	累積%	27.3	60.6	75.8	91.9	91.9	91.9	91.9	100.0		

N.S. : Not Significant

表ト-108　有用性

		極めて有用	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	極めて好ましくない	判定不能	計	χ^2 検定「有用」以上
TP318群	症例数	33	30	15	8	0	2	0	6	94	N.S.
	累積%	35.1	67.0	83.0	91.5	91.5	93.6	93.6	100.0		
IM-O群	症例数	27	33	14	16	1	0	0	8	99	
	累積%	27.7	60.6	74.7	90.9	91.9	91.9	91.9	100.0		

N.S. : Not Significant

本試験は、IM-Oを対照薬として選択し二重盲検法ではなく、群間比較法で実施した。臨床試験での偏りを避けるためには、盲検化と無作為化が比較臨床試験では可能な限り採用すべき手法である。しかし、TP318とIM-Oでは各々の試験薬剤の色調、においが異なるため、患部に実薬と対照薬のプラセボの両薬剤を塗布するダブルダミー法を採用しなかったものの、肩関節周囲炎に対する比較試験と同様に盲検性を確保するよう努力して実施した。

本試験の症例数の設定は、すでに報告されている臨床論文（以下、B 試験）より対照薬 IM-O の改善率を 54.3%（44／81）[46]、TP318 の改善率を後期第Ⅱ相一般臨床試験成績より 78.4%と推定し、改善率（中等度改善以上）の χ^2 検定で $\alpha=0.05$、$\beta=0.1$ 条件下、製薬協の症例計算プログラム[44]より 1 群 79 例と算出されたので、本試験の目標症例数はおおよそ 1 群 90 例とした。本試験を実施するに当たり 1 施設 6 症例とし、後期第Ⅱ相用量設定試験に参加した 39 施設に依頼することになり、1 群 90 症例以上見込まれたので目標症例数は 1 群 90 症例以上とした。本試験での実施症例数は 193 例で、このうち最終全般改善度不採用症例数は脱落・中止、規約違反症例が 37 例であり、副作用などやむを得ず中止に至った症例などを除いた場合、35 例であった。しかしながら、有効性を解析するうえで必要な症例数に達しており、有効性の評価は可能であると考えられた。安全性に関して、臨床検査の実施は約 30%であったが、臨床検査値異常は認められなかった。自他覚的副作用はいずれも皮膚局所症状であり、全身性の副作用が認められなかったことより、本試験での安全性の結果は評価できると考えられる。

また、本試験は、試験計画時の症例数をほぼ達成できたが、最終全般改善度の改善率（中等度改善以上）において、TP318 群 76.1%（54／71）、IM-O 群 67.1%（57／85）であり、両群間に有意差はみられなかった。これは、症例数設定の際の推定改善率は、TP318 群 78.4%、IM-O 群 54.3%で、TP318 群では予測に用いた推定改善率は本試験結果とほとんど一致していたが、IM-O 群については二者間に約 13%（≒67.1－54.3）の隔たりが存在したので、最終全般改善度において両薬剤間に有意差はみられ

46)藤巻悦夫，他：筋肉痛に対するピロキシカム軟膏の臨床評価．薬理と治療，12(12): 5451-5469, 1984

なかったと考えられた。

インドメタシン軟膏群の改善率に隔たり（約 13%）がみられたので、両試験の試験実施計画内容を比較・検討したが、本試験とB試験間で改善率の隔たりを理由付ける明らかな違いは認められなかった。また、試験実施計画面と両試験のインドメタシン軟膏群の背景要因を全て考慮して検討を行ったが、同様に明らかな違いは認められなかった。しかしながら、両試験の試験実施計画及び背景要因面での明らかな違いは認められなかったことより、本試験を計画するに当たり症例数設定のためにB試験成績のIM-O群の改善率を参考としたことは妥当であると考えられた。

以上のことから、本剤は IM-O に対して優越性が検証されなかったが、標準薬であり臨床的有用性が認められている IM-O に対して非劣性が検証され、非臨床試験成績において効果の持続性及び低刺激性が示されていることから、局在性の炎症・疼痛性疾患に対して臨床的有用性があると考えられる。

3-5. 一般外傷性疾患に対する群間比較試験

試験方法の概略を表ト-109に示した。

表ト-109　一般外傷性疾患に対する第Ⅲ相比較試験の試験方法概略

項　　目	内　　容
治験の目的	一般外傷性疾患（打撲・挫傷、捻挫など）に対するTP318の有効性、安全性及び有用性に関し、IM-Oを対照薬として検討することとした。
試験の種類	群間比較試験
対象疾患	(1)対象疾患：一般外傷性疾患（打撲・挫傷、捻挫など） (2)選択基準：明らかな疼痛・炎症症状を有し受傷後5日以内の新鮮例。年齢は20歳以上。 (3)除外基準：①ステロイド剤、非ステロイド性鎮痛消炎剤（経口剤、経皮吸収型薬剤、坐剤を含む）、鎮痛剤などを使用している患者、あるいは使用予定の患者。②塗擦部位に皮膚創、皮膚疾患のある患者及び皮膚の過敏な患者。③重篤な心疾患、高血圧症、肝疾患、腎疾患、血液疾患、アスピリン喘息、その他重篤な合併症もしくはその既往歴を有する患者。④非ステロイド性鎮痛消炎剤に対する過敏症の既往歴を有する患者。⑤妊婦、授乳中の婦人、妊娠している可能性のある婦人。⑥その他、担当医師が本試験対象として不適当と判断した患者。
症例数及び設定根拠	目標症例数は各群100症例以上 すでに報告されているIM-Oの有効率は68.3%（639／930）、TP318の有効率は77.6%（38／49）と示されていることから、同等性についての検定により各群の症例数は90症例以上と推定された。以上の推定から目標症例数を各群100症例以上、計200症例以上とした。
使用薬剤	TP318：DF-Naを1.0%含有するゲル状軟膏 IM-O：インドメタシンを1.0%含有するゼリー状軟膏 両薬剤は包装外観上識別不能性を保つため、全く同一の先端を密封した5gチューブに充填した。
割り付け方法	試験薬TP318と対照薬IM-Oの無作為割り付け平行群間比較試験であり、6例分を1組としてTP318群、IM-O群を無作為に割り付けた。
用法・用量	1日量5g（1本）を3～4回評価患部及びその周囲にのみ塗擦した。なお、密封療法は行わないこととした。試験薬を、密栓のまま投薬することとした。塗擦は必ず患者自身又は患者の家族が行うこととし、患者又は患者の家族に試験薬の色、におい等を尋ねないこととした。（注：担当医師はコントローラーに誓約書を提出した。）
投与期間	7日間
併用薬及び併用療法	(1)試験薬剤の効果判定に影響を与えると考えられるステロイド剤、非ステロイド性鎮痛消炎剤（経口剤、経皮吸収型薬剤、坐剤を含む）、鎮痛剤などの薬剤の併用は禁止した。 (2)外固定は行わないこととし、やむを得ず外固定を行った場合は理由及び期間を調査表に記載することとした。
検査・観察項目	(1)臨床症状：安静時痛（自発痛）、圧痛（同一部位にて判定）、他動運動痛、腫脹及び局所熱感、運動制限 (2)副作用・随伴症状 (3)臨床検査：血液一般検査（赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画）、血清生化学検査（GOT、GPT、Al-p、LDH、BUN、クレアチニン、総ビリルビン）、尿検査（蛋白、糖、ウロビリノーゲン）、便潜血
検査・観察時期	(1)臨床症状：試験開始時、投与3、7日後 (2)副作用・随伴症状：試験開始後随時 (3)臨床検査：試験開始前、試験終了時 (4)全般改善度（医師の評価）、患者の印象：投与3、7日後

表ト-109　(続き)

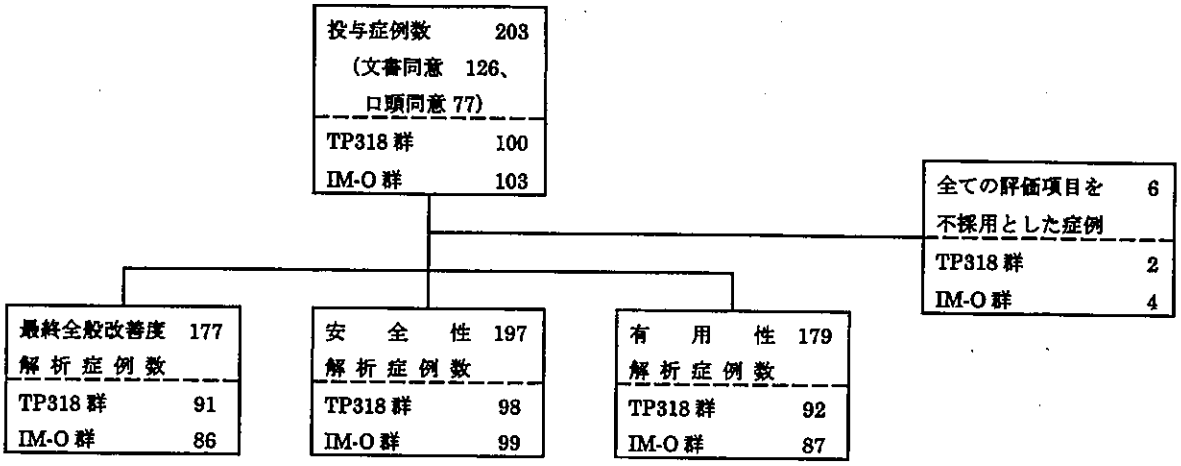
項　　目	内　　容
評価方法(項目)及び評価基準	(1)臨床症状 各評価日に臨床症状の程度を3.高度、2.中等度、1.軽度、0.なしの4段階で評価した。 (2)全般改善度(医師の評価) 試験開始時と比較し、各評価日(中止時も含む)における臨床症状の全般改善度を1.著明改善、2.中等度改善、3.軽度改善、4.不変、5.軽度悪化、6.中等度悪化、7.著明悪化の7段階で評価した。 (3)患者の印象 試験開始時と比較し、各評価日(中止時も含む)に本剤の効果に対する印象を問診により、1.良くなった、2.やや良くなった、3.変わらない、4.やや悪くなった、5.悪くなったの5段階で評価した。 (4)最終全般改善度 試験終了時(中止した場合は中止時)の全般改善度及び患者の印象を総合的に判断し、1.著明改善、2.中等度改善、3.軽度改善、4.不変、5.軽度悪化、6.中等度悪化、7.著明悪化の7段階で評価した。 (5)副作用・随伴症状 副作用が発現した場合は、試験薬剤との関連性を1.なし、2.多分なし、3.どちらともいえない、4.多分あり、5.ありの5段階で評価した。 (6)安全性 副作用(臨床的に問題とすべき検査値の異常を含む)の種類、程度、処置、経過などから、1.安全である、2.ほぼ安全である、3.安全性に問題がある、4.安全でないの4段階で評価した。 (7)有用性 試験終了時に最終全般改善度及び安全性などを総合的に判断して、1.極めて有用、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.極めて好ましくないの7段階で評価した。
検定方法	主たる解析項目は最終全般改善度、安全性及び有用性とした。解析方法は評価尺度や分布の特性に応じてχ^2検定、Fisherの直接確率計算法、Wilcoxonの順位和検定、Wilcoxonの符号付順位検定などを用いた。有意性検定の有意水準は両側5%とした。背景要因の均一性の検討については、χ^2検定あるいはWilcoxonの順位和検定を用い、この場合有意水準は両側15%とし、偏りが問題となるときはMantel-Haenszel法などを用いて主要項目の解析を行った。また、両群間に有意差が認められなかった場合、主要項目の比率の差に関する片側信頼係数95%の区間推定に基づき、併せて同等性の検証を行った。
治験総括医師	国立名古屋病院　長屋郁郎副院長
コントローラー	浜松医科大学薬理学　中島光好教授
代表施設名及び施設数	計43施設
治験期間	平成5年10月～平成6年4月

[設定根拠]

「鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン」[3]において、経皮吸収型薬剤の比較試験の対照薬とされているIM-Oとの群間比較試験を行った。用法・用量は、これまでの比較試験と同様に1日5gを3～4回患部に塗擦することとした。

(1)症例の内訳

症例構成を図ト-9、症例の内訳及び取り扱いを表ト-110に示した。



図ト-9 症例構成

表ト-110 症例の内訳及び取り扱い

項目		症例数 TP318群	症例数 IM-O群	症例数 計	最終全般改善度	副作用・安全性	有用性
完了例		79	72	151	○	○	○
中止・脱落例	3日後評価日のずれ	2	2 注1)	4	○	○	○
	3日後中止、7日後来院	0	1	1	×	○	×
	2日後来院、7日後来院せず注2)	0	1 注3)	1	×	○	×
	3日後来院せず、7日後評価日のずれ	2	2	4	×	○	×
	2日後副作用発現にて中止	0	1	1	×	○	○
	初診以後来院せず注2)	2 注3)	4	6	×	×	×
規約違反例	年齢違反	4	5	9	○	○	○
	投与順序違反注4)	5	7	12	○	○	○
	4日以後使用量不足	1	0	1	○	○	○
	受傷後日数違反	1	4	5	×	○	×
	併用療法違反	3	4 注3)	7	×	○	×
	併用薬違反（副作用あり）	1	0	1	×	○	○
計		100	103	203	177	197	179

○：採用、×：不採用

注1)投与順序違反1例を含む。

注2)「来院せず」、「途中中止例」のその後の転帰について、調査表に記載のないものは、可能な限り追跡調査を行った。内訳は、「健在を確認した」5例、「転居先不明等の理由により、患者と連絡がとれず調査不可能であった」2例であった。更に、これら症例の不来院となった理由についても、調査表に記載のないものは、可能な限り追跡調査を行った。その内訳は、「症状改善」4例、「多忙」1例、「転居先不明等の理由により、患者と連絡がとれず調査不可能であった」2例であった。

注3)年齢違反1例を含む。

注4)投与順序違反症例13例（注1)の1例を含む）の理由は、「処方ミスによる」8例、「患者に治験説明を行い、開始を予定していたが、患者の来院の都合により、投与順序違反となった」2例、「1施設で複数の医師が担当し相互の医師の連絡が不十分なため投与順序違反となった」3例であった。

(2)患者背景

最終全般改善度採用例の患者背景を表ト-111に示した。試験開始時の他動運動痛において15%有意水準で両群間に偏りがみられたが、その他の項目では偏りはみられなかった。

表ト-111　患者背景（最終全般改善度採用例）

項目		TP318群	IM-O群	検定
解析症例数		91	86	
性別	男	41	37	N.S.注1)
	女	50	49	
年齢	11歳～29歳	32	31	N.S.注2)
	30歳～49歳	23	28	
	50歳～87歳	36	27	
診断名	打撲・挫傷	64	68	N.S.注1)
	捻挫	27	18	
重症度	軽度	36	37	N.S.注2)
	中等度	54	48	
	高度	1	1	
受傷後日数	0～1日	50	50	N.S.注2)
	2～4日	39	34	
	5日以上	2	2	
評価部位	頸部・顔面・肩	10	6	N.S.注1)
	手・腕・肘	20	21	
	体幹	14	16	
	足・膝・腿	47	43	
合併症	なし	81	79	N.S.注1)
	あり	10	7	

注1)χ^2検定　　N.S. : Not Significant

注2)Wilcoxonの順位和検定

合併症内訳

TP318群：閉塞性動脈硬化症・糖尿病1例、糖尿病2例、糖尿病・貧血1例、第八胸椎カリエス1例、頸椎症1例、骨粗鬆症1例、変形性股関節症1例、左第一趾ひょう疽1例、高血圧症1例

IM-O群：糖尿病2例、骨粗鬆症1例、鉄欠乏性貧血1例、筋緊張性ジストロフィー1例、左肩関節周囲炎・貧血1例、高血圧症・脳動脈硬化症1例

表ト-111　(続き)

項目			TP318群	IM-O群	検定
試験開始前の治療		なし	82	79	N.S.注1)
		あり	9	7	
試験開始時の症状	安静時痛	高度	1	2	N.S.注2)
		中等度	29	26	
		軽度	50	44	
		なし	11	14	
	圧痛	高度	20	11	N.S.注2)
		中等度	55	57	
		軽度	16	18	
		なし	0	0	
	他動運動痛	高度	10	5	p=0.135注2)
		中等度	52	46	
		軽度	27	32	
		なし	2	3	
	腫脹	高度	4	1	N.S.注2)
		中等度	33	34	
		軽度	40	31	
		なし	14	20	
	局所熱感	高度	1	1	N.S.注2)
		中等度	13	13	
		軽度	37	36	
		なし	40	36	
	運動制限	高度	4	1	N.S.注2)
		中等度	27	23	
		軽度	34	34	
		なし	26	28	
併用薬		なし	85	83	N.S.注1)
		あり	6	3	

注1) χ^2検定　　N.S.：Not Significant

注2)Wilcoxonの順位和検定

併用薬内訳

TP318群：抗血小板剤＋PGI_2＋循環系作用酵素＋外皮用消炎鎮痛配合剤＋PGE_1 1例、膵臓ホルモン剤2例、ATP＋VB_{12} 1例、抗生物質1例、ノイロトロピン＋活性VD_3 1例

IM-O群：抗生物質1例、電解質輸液（維持液）＋酵素止血剤＋抗プラスミン剤1例、Ca拮抗剤＋循環機能改善剤＋微小循環改善剤＋マイナートランキライザー＋カマ1例

(3)症状別改善度

症状別改善度を表ト-112 に示した。運動制限の 3 日後において、両群間に有意差（p=0.011）がみられた。

表ト-112　症状別改善度

				2段階改善以上	1段階改善	不変	悪化	計	Wilcoxonの順位和検定
安静時痛	3日後	TP318群	症例数	3	45	23	0	71	N.S.
			累積%	4.2	67.6	100.0			
		IM-O群	症例数	3	42	17	0	62	
			累積%	4.8	72.6	100.0			
	7日後	TP318群	症例数	22	45	6	0	73	N.S.
			累積%	30.1	91.8	100.0			
		IM-O群	症例数	15	49	7	0	71	
			累積%	21.1	90.1	100.0			
圧痛	3日後	TP318群	症例数	10	44	23	0	77	N.S.
			累積%	13.0	70.1	100.0			
		IM-O群	症例数	7	34	29	1	71	
			累積%	9.9	57.7	98.6	100.0		
	7日後	TP318群	症例数	30	50	4	0	84	N.S.
			累積%	35.7	95.2	100.0			
		IM-O群	症例数	28	45	12	0	85	
			累積%	32.9	85.9	100.0			
他動運動痛	3日後	TP318群	症例数	9	41	25	0	75	N.S.
			累積%	12.0	66.7	100.0			
		IM-O群	症例数	7	33	30	0	70	
			累積%	10.0	57.1	100.0			
	7日後	TP318群	症例数	31	43	8	0	82	N.S.
			累積%	37.8	90.2	100.0			
		IM-O群	症例数	24	48	10	0	82	
			累積%	29.3	87.8	100.0			
腫脹	3日後	TP318群	症例数	7	34	24	0	65	N.S.
			累積%	10.8	63.1	100.0			
		IM-O群	症例数	2	34	20	0	56	
			累積%	3.6	64.3	100.0			
	7日後	TP318群	症例数	17	48	7	0	72	N.S.
			累積%	23.6	90.3	100.0			
		IM-O群	症例数	16	45	4	0	65	
			累積%	24.6	93.8	100.0			
局所熱感	3日後	TP318群	症例数	6	25	12	0	43	N.S.
			累積%	14.0	72.1	100.0			
		IM-O群	症例数	2	26	14	0	42	
			累積%	4.8	66.7	100.0			
	7日後	TP318群	症例数	10	35	3	0	48	N.S.
			累積%	20.8	93.8	100.0			
		IM-O群	症例数	10	37	3	0	50	
			累積%	20.0	94.0	100.0			

N.S. : Not Significant

表ト-112　(続き)

				2段階改善以上	1段階改善	不変	悪化	計	Wilcoxonの順位和検定
運動制限	3日後	TP318群	症例数	6	33	15	0	54	p=0.011
			累積%	11.1	72.2	100.0			
		IM-O群	症例数	2	22	25	0	49	
			累積%	4.1	49.0	100.0			
	7日後	TP318群	症例数	16	40	4	0	60	N.S.
			累積%	26.7	93.3	100.0			
		IM-O群	症例数	11	39	8	0	58	
			累積%	19.0	86.2	100.0			

N.S. : Not Significant

3日後の運動制限改善度のみに有意差がみられた理由について、他の症状に対する効果も含めて以下に検討考察した。

各症状の評価は既述したように、3日後及び7日後にそれぞれ行ったが、最終全般改善度採用例177例（TP318群：91例、IM-O群：86例）中、3日後あるいは7日後のデータが欠落した症例が37例（TP318群：21例、IM-O群：16例）あった（表ト-113）。

表ト-113　3日後あるいは7日後のいずれかにデータ欠落のある症例

	TP318群	IM-O群	計
3日後のデータあり 7日後のデータ欠落	7	1	8
3日後のデータ欠落 7日後のデータあり	14	15	29
計	21	16	37

これらデータ欠落例が症状別改善度に影響を及ぼしている可能性を考え、データの補充による再解析を試みた。「3日後のデータがあり、7日後のデータが欠落した症例」はTP318群7例、IM-O群1例であり、これら症例における欠落理由と各症状の改善の程度を表ト-114に示した。運動制限についてみると、TP318群では、「2ランク改善」が2例、「1ランク改善」が3例、「なし→なし」が2例であり、IM-O群の1例は「なし→なし」であった。その他の症状についてもTP318群では改善が局所熱感を除いて半数以上の症例にみられていた。一方、7日後のデータが欠落した理由の大半は、「症状の改善・消失のため投与中止」であり、TP318群では7例中4例で、IM-O群の1例も同様の理由であった。

このこと及び7日間に薬剤耐性の生じる可能性は両薬剤とも考え難いことから、両群における7日後のデータ欠落例について、3日後の評価結果を7日後のデータとして外挿しても臨床的な意味からは問題ないと考え7日後の評価結果について再解析した。その結果を表ト-115に示したが、運動制限のみp値が再解析後0.142から0.101と両群間に傾向差を見出す程度まで小さくなった。

表ト-114　7日後データ欠落のある症例の欠落理由と各症状の3日後の程度の動き

薬剤群	症例番号	7日後データ欠落理由	3日後の症状程度の動き					
			安静時痛	圧痛	他動運動痛	腫脹	局所熱感	運動制限
TP318群	25-2	来院せず（脱落）	1ランク改善	1ランク改善	不変	1ランク改善	なし→なし	1ランク改善
	29-2	症状の改善・消失のため中止	1ランク改善	2ランク改善	2ランク改善	2ランク改善	1ランク改善	2ランク改善
	31-4	症状の改善・消失のため中止	1ランク改善	2ランク改善	1ランク改善	1ランク改善	なし→なし	なし→なし
	39-3	7日後評価不採用	不変	1ランク改善	1ランク改善	不変	1ランク改善	1ランク改善
	44-1	症状の改善・消失のため中止	1ランク改善	3ランク改善	2ランク改善	2ランク改善	2ランク改善	2ランク改善
	50-6	症状の改善・消失のため中止	1ランク改善	1ランク改善	1ランク改善	なし→なし	なし→なし	1ランク改善
	51-3	症状不変のため中止	不変	不変	不変	なし→なし	なし→なし	なし→なし
IM-O群	16-3	症状の改善・消失のため中止	1ランク改善	2ランク改善	1ランク改善	1ランク改善	なし→なし	なし→なし

表ト-115　症状別修正7日後評価

症状	薬剤群	3ランク改善	2ランク改善	1ランク改善	不変	なし→なし	計	Wilcoxon検定
安静時痛	TP318群	0	22	50 (5)	8 (2)	11	91	z=0.6853
	IM-O群	1	14	50 (1)	7	14	86	p=0.4931
圧痛	TP318群	9 (1)	24 (2)	53 (3)	5 (1)	0	91	z=1.3700
	IM-O群	1	28 (1)	45	12	0	86	p=0.1707
他動運動痛	TP318群	5	28 (2)	46 (3)	10 (2)	2	91	z=1.0688
	IM-O群	2	22	49 (1)	10	3	86	p=0.2852
腫脹	TP318群	3	16 (2)	50 (2)	8 (1)	14 (2)	91	z=-0.2834
	IM-O群	1	15	46 (1)	4	20	86	p=0.7768
局所熱感	TP318群	0	11 (1)	37 (2)	3	40 (4)	91	z=0.1229
	IM-O群	1	9	37	3	36 (1)	86	p=0.9022
運動制限	TP318群	2	16(2)	43(3)	4	26(2)	91	z=1.6381
	IM-O群	0	11	39	8	28(1)	86	p=0.1014

（　）：3日後評価の引き延ばし例数を示す。

一方、3日後、7日後とも評価可能な140例（各群70例）について、各症状ごとに3日後と7日後の評価の推移を表ト-116～127に示した。その結果、両群ともいずれの症状においても7日後に評価が上がり、投与期間に比例して効果の増大が得られる可能性が示唆された。このことから、「3日後のデータが欠落で7日後のデータがある症例」（TP318群：14例、IM-O群：16例）において、7日後のデータを3日後のデータとして外挿することは不適当と考えられた。

表ト-116　3日後及び7日後の運動制限に対する評価の関係（TP318群）

		3日後評価／症状程度の動き						
		3ランク改善	2ランク改善	1ランク改善	不変	なし→なし	評価欠落	計
7日後評価／症状程度の動き	3ランク改善						1	2
	2ランク改善							14
	1ランク改善						8	40
	不変						2	4
	なし→なし					21	3	24
	評価欠落		2	3		2		7
	計		6	33	15	23	14	91

：3日後と7日後評価ランクが同一の症例

：3日後評価に比べ7日後ランクが上昇した症例

表ト-117　3日後及び7日後の運動制限に対する評価の関係（IM-O群）

		3日後評価／症状程度の動き						
		3ランク改善	2ランク改善	1ランク改善	不変	なし→なし	評価欠落	計
7日後評価／症状程度の動き	3ランク改善							
	2ランク改善						1	11
	1ランク改善						6	39
	不変						2	8
	なし→なし					21	6	27
	評価欠落					1		1
	計		2	22	25	22	15	86

：3日後と7日後評価ランクが同一の症例

：3日後評価に比べ7日後ランクが上昇した症例

表ト-118　3日後及び7日後の安静時痛に対する評価の関係（TP318群）

		3日後評価／症状程度の動き						
		3ランク改善	2ランク改善	1ランク改善	不変	なし→なし	評価欠落	計
7日後評価／症状程度の動き	3ランク改善							
	2ランク改善		3	15	1		3	22
	1ランク改善			25	17		3	45
	不変				3		3	6
	なし→なし					6	5	11
	評価欠落			5	2			7
	計		3	45	23	6	14	91

表ト-119　3日後及び7日後の安静時痛に対する評価の関係（IM-O群）

		3日後評価／症状程度の動き						
		3ランク改善	2ランク改善	1ランク改善	不変	なし→なし	評価欠落	計
7日後評価／症状程度の動き	3ランク改善						1	1
	2ランク改善		3	11				14
	1ランク改善			30	12		7	49
	不変				5		2	7
	なし→なし					9	5	14
	評価欠落			1				1
	計		3	42	17	9	15	86

表ト-120　3日後及び7日後の圧痛に対する評価の関係（TP318群）

		3日後評価／症状程度の動き						
		3ランク改善	2ランク改善	1ランク改善	不変	なし→なし	評価欠落	計
7日後評価／症状程度の動き	3ランク改善	1	5	1			1	8
	2ランク改善		1	14	2		5	22
	1ランク改善			26	17		7	50
	不変				3		1	4
	なし→なし							
	評価欠落	1	2	3	1			7
	計	2	8	44	23		14	91

表ト-121　3日後及び7日後の圧痛に対する評価の関係（IM-O群）

		3日後評価／症状程度の動き							
		3ランク改善	2ランク改善	1ランク改善	不変	なし→なし	悪化	評価欠落	計
7日後評価／症状程度の動き	3ランク改善		1						1
	2ランク改善		5	17	2			3	27
	1ランク改善			17	17			11	45
	不変				10		1	1	12
	なし→なし								
	評価欠落		1						1
	計		7	34	29		1	15	86

表ト-122　3日後及び7日後の他動運動痛に対する評価の関係（TP318群）

		3日後評価／症状程度の動き						
		3ランク改善	2ランク改善	1ランク改善	不変	なし→なし	評価欠落	計
7日後評価／症状程度の動き	3ランク改善	1	2	1			1	5
	2ランク改善		4	19			3	26
	1ランク改善			17	18		8	43
	不変			1	5		2	8
	なし→なし					2		2
	評価欠落		2	3	2			7
	計	1	8	41	25	2	14	91

表ト-123　3日後及び7日後の他動運動痛に対する評価の関係（IM-O群）

		3日後評価／症状程度の動き						
		3ランク改善	2ランク改善	1ランク改善	不変	なし→なし	評価欠落	計
7日後評価／症状程度の動き	3ランク改善		1		1			2
	2ランク改善		5	14			3	22
	1ランク改善		1	18	22		7	48
	不変				7		3	10
	なし→なし					1	2	3
	評価欠落			1				1
	計		7	33	30	1	15	86

表ト-124　3日後及び7日後の腫脹に対する評価の関係（TP318群）

		3日後評価／症状程度の動き						
		3ランク改善	2ランク改善	1ランク改善	不変	なし→なし	評価欠落	計
7日後評価／症状程度の動き	3ランク改善	1	2					3
	2ランク改善		2	9	1		2	14
	1ランク改善			23	18		7	48
	不変				4		3	7
	なし→なし					10	2	12
	評価欠落		2	2	1	2		7
	計	1	6	34	24	12	14	91

表ト-125　3日後及び7日後の腫脹に対する評価の関係（IM-O群）

		3日後評価／症状程度の動き						
		3ランク改善	2ランク改善	1ランク改善	不変	なし→なし	評価欠落	計
7日後評価／症状程度の動き	3ランク改善		1					1
	2ランク改善		1	10	2		2	15
	1ランク改善			23	15		7	45
	不変				3		1	4
	なし→なし					15	5	20
	評価欠落			1				1
	計		2	34	20	15	15	86

表ト-126　3日後及び7日後の局所熱感に対する評価の関係（TP318群）

		3日後評価／症状程度の動き						
		3ランク改善	2ランク改善	1ランク改善	不変	なし→なし	評価欠落	計
7日後評価／症状程度の動き	3ランク改善							
	2ランク改善		4	5			1	10
	1ランク改善		1	18	10		6	35
	不変				2		1	3
	なし→なし					30	6	36
	評価欠落		1	2		4		7
	計		6	25	12	34	14	91

表ト-127　3日後及び7日後の局所熱感に対する評価の関係（IM-O群）

		3日後評価／症状程度の動き						
		3ランク改善	2ランク改善	1ランク改善	不変	なし→なし	評価欠落	計
7日後評価／症状程度の動き	3ランク改善	1						1
	2ランク改善		1	6	1		1	9
	1ランク改善			20	11		6	37
	不変				2		1	3
	なし→なし					28	7	35
	評価欠落					1		1
	計	1	1	26	14	29	15	86

以上から、運動制限に対する効果については、3日後の改善度で有意差が認められたもののその臨床的意義を強調することは困難であると考えられた。

(4)評価日別全般改善度

評価日別全般改善度を表ト-128に示した。

表ト-128　評価日別全般改善度

			著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	計	Wilcoxonの順位和検定
3日後	TP318群	症例数	5	33	32	7	0	0	0	77	N.S.
		累積%	6.5	49.4	90.9	100.0					
	IM-O群	症例数	4	27	28	11	1	0	0	71	
		累積%	5.6	43.7	83.1	98.6	100.0				
7日後	TP318群	症例数	32	34	18	0	0	0	0	84	N.S.
		累積%	38.1	78.6	100.0						
	IM-O群	症例数	25	34	22	4	0	0	0	85	
		累積%	29.4	69.4	95.3	100.0					

N.S. : Not Significant

(5)患者の印象

患者の印象を表ト-129 に示した。7 日後の患者の印象において、両群間に有意差（p=0.035）がみられた。

表ト-129　患者の印象

			良くなった	やや良くなった	変わらない	やや悪くなった	悪くなった	計	Wilcoxonの順位和検定
3日後	TP318群	症例数	22 注1)	47 注2)	10	0	0	79	N.S.
		累積%	27.8	87.3	100.0				
	IM-O群	症例数	16	38	17	0	0	71	
		累積%	22.5	76.1	100.0				
7日後	TP318群	症例数	57	27	0	0	0	84	p=0.035
		累積%	67.9	100.0					
	IM-O群	症例数	46	33	6	0	0	85	
		累積%	54.1	92.9	100.0				

注 1)、注 2) 1 例は 3 日後来院せず、7 日後来院時患者日誌より評価　　N.S. : Not Significant

(6)最終全般改善度

最終全般改善度を表ト-130に示した。両群間に有意差はみられなかった。そこで、同等性の検証を行ったところ、改善率の差（TP318 - IM-O）の90%信頼区間（両側）は -4.9%<- - <19.2%であり、TP318群はIM-O群に対して臨床的同等性（非劣性）が認められた。

表ト-130　最終全般改善度

		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	計	Wilcoxonの順位和検定
TP318群	症例数	36	34	20	1	0	0	0	91	N.S.
	累積%	39.6	76.9	98.9	100.0					
IM-O群	症例数	26	34	23	3	0	0	0	86	
	累積%	30.2	69.8	96.5	100.0					

N.S. : Not Significant

同等性の検証 改善率の差の90%（両側） 信頼区間（TP318 - IM-O）
-4.9%<－－－<19.2%

なお、最終全般改善度採用例の患者背景において15%有意水準で偏りがみられた試験開始時の他動運動痛について検討を行った。Breslow-Dayの均一性の検討はp=0.735であり交互作用はみられなかった。また、各層の影響を調整するため行ったMantel-Haenszelの検定においては、p=0.424であり、両群間に有意差はみられなかった。

(7)安全性

安全性を表ト-131に示した。両群間に有意差はみられなかった。

表ト-131　安全性

		安全である	ほぼ安全である	安全性に問題がある	安全でない	計	Wilcoxonの順位和検定
TP318群	症例数	97	0	1	0	98	N.S.
	累積%	99.0	99.0	100.0			
IM-O群	症例数	96	2	0	1	99	
	累積%	97.0	99.0	99.0	100.0		

N.S. : Not Significant

(8)有用性

最終全般改善度と安全性の評価結果を総合した有用性の判定結果を表ト-132に示した。両群間に有意差（p=0.046）がみられた。

表ト-132　有用性

		極めて有用	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	極めて好ましくない	計	Wilcoxonの順位和検定
TP318群	症例数	34	37	18	2	1	0	0	92	p=0.046
	累積%	37.0	77.2	96.7	98.9	100.0				
IM-O群	症例数	21	38	22	5	0	1	0	87	
	累積%	24.1	67.8	93.1	98.9	98.9	100.0			

(9)副作用

自他覚症状の副作用の有無を表ト-133、副作用の内訳を表ト-134に示した。投与前後に臨床検査を実施したTP318群37例、IM-O群42例に試験薬剤に起因する臨床検査値の異常変動は認められなかった。

表ト-133　副作用（自他覚症状）

		なし	あり	計	Fisherの直接確率計算法（両側）
TP318群	症例数	97	1	98	N.S.
	%	99.0	1.0		
IM-O群	症例数	96	3	99	
	%	97.0	3.0		

N.S. : Not Significant

表ト-134　副作用の内訳（自他覚症状）

	TP318群	IM-O群
症例数	98	99
副作用発現症例数（%）	1（1.0）	3（3.0）
副作用発現件数	2	3
症状	件数	
瘙痒感	1	1
発赤	1	1
湿疹		1

(10)結論

有効性の総合的評価である最終全般改善度で両群間にTP318群とIM-O群の改善率の差の信頼区間は-4.9%～19.2%であり、同等性が検証された。また、安全性についても両群間に有意差はみられなかったが、有用性については両群間に有意差（p=0.046）がみられた。

本試験は、IM-Oを対照薬として選択し二重盲検法ではなく、群間比較法で実施した。

臨床試験での偏りを避けるためには、盲検化と無作為化が比較臨床試験では可能な限り採用すべき手法である。しかし、TP318とIM-Oでは各々の試験薬剤の色調、においが異なるため、患部に実薬と対照薬のプラセボの両薬剤を塗布するダブルダミー法を採用しなかったものの、肩関節周囲炎、筋肉痛に対する比較試験と同様に盲検性を確保するよう努力して実施した。

一般外傷性疾患に対する群間比較試験では、必要症例数は計算上1群90症例と考えられ、目標症例数を1群100症例以上とした。本試験での実施症例数は203例、最終全般改善度採用症例数は177例であり、本試験での有効性評価は可能と考えられる。安全性に関して、臨床検査実施は約40%であったが、臨床検査値異常は認められなかった。自他覚的副作用はいずれも皮膚局所症状であり、全身性の副作用が認められなかったことより、本試験での安全性の結果は評価できると考えられる。

(11)Intent-to-treatによる集計成績

症例の取り扱いの結果不採用となった症例を含めた最終全般改善度及び有用性のIntent-to-treatによる集計結果を表ト-135、136に示した。最終全般改善度及び有用性において両群間に有意差はみられなかった。

表ト-135　最終全般改善度

		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	判定不能	計	χ^2検定「中等度改善」以上
TP318群	症例数	37	36	24	2	0	0	0	1	100	N.S.
	累積%	37.0	73.0	97.0	99.0	99.0	99.0	99.0	100.0		
IM-O群	症例数	27	36	30	6	0	0	0	4	103	
	累積%	26.2	61.2	90.3	96.1	96.1	96.1	96.1	100.0		

N.S. : Not Significant

表ト-136　有用性

		極めて有用	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	極めて好ましくない	判定不能	計	χ^2検定「有用」以上
TP318群	症例数	35	39	22	2	1	0	0	1	100	N.S.
	累積%	35.0	74.0	96.0	98.0	99.0	99.0	99.0	100.0		
IM-O群	症例数	21	41	28	8	0	1	0	4	103	
	累積%	20.4	60.2	87.4	95.1	95.1	96.1	96.1	100.0		

N.S. : Not Significant

3-6. 整形外科領域の各種疼痛疾患に対する一般臨床試験（1）

試験方法の概略を表ト-137に示した。

表ト-137　第Ⅲ相一般臨床試験（1）の試験方法概略

項　　目	内　　容
治験の目的	変形性膝関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎（テニス肘など）、一般外傷性疾患（打撲・挫傷、捻挫など）に対する有効性、安全性及び有用性を検討することとした。
試験の種類	オープン試験
対象疾患	(1)対象疾患：変形性膝関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎（テニス肘など）、一般外傷性疾患（打撲・挫傷、捻挫など）。 (2)選択基準：明らかな疼痛・炎症症状を有する患者。年齢は20歳以上。 (3)除外基準：①副腎皮質ステロイド剤又は他の非ステロイド性鎮痛消炎剤（経口剤、経皮吸収型薬剤、坐剤を含む）、鎮痛剤などの併用が明らかに必要とされる患者。②非ステロイド性鎮痛消炎剤（特にDF-Na）に対する過敏症の既往歴を有する患者。③試験期間中に関節穿刺・排液、その他の関節注入剤による治療を有する患者。④塗擦部位に皮膚創、皮膚疾患のある患者及び皮膚の敏感な患者。⑤妊婦、授乳中の婦人、妊娠している可能性のある婦人及び本試験中に妊娠を希望する婦人。⑥その他、担当医師が本試験対象として不適当と判断した患者。
症　例　数	目標症例数は各疾患10症例以上
使用薬剤	TP318：1g中にDF-Naを10mg含有するゲル状軟膏
用法・用量	1日1本5gを数回患部に塗擦した。
投与期間	変形性膝関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎（腱周囲炎）、上腕骨上顆炎（テニス肘など）：2週間 長期投与可能な場合は4週間以上 一般外傷性疾患（打撲・挫傷、捻挫など）：1週間
併用薬及び併用療法	(1)本試験中は原則として試験薬剤の単独投与とし、効果判定に影響を与えると考えられる副腎皮質ステロイド剤、非ステロイド性鎮痛消炎剤（経口剤、経皮吸収型薬剤、坐剤を含む）、関節注入剤、鎮痛剤などの薬剤の併用は禁止した。 (2)理学療法は原則として行わないこととし、本試験開始前より施行している場合は内容を変更せず継続し、新たな理学療法の併用は禁止した。
検査・観察項目	(1)臨床症状：安静時痛（自発痛）、圧痛（同一部位にて判定）、他動運動痛、腫脹、局所熱感、運動制限 (2)副作用・随伴症状 (3)臨床検査：血液一般検査（赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画）、血清生化学検査（GOT、GPT、Al-p、LDH、BUN、クレアチニン、ビリルビン）、尿検査（蛋白、糖、ウロビリノーゲン）
検査・観察時期	(1)臨床症状：一般外傷性疾患；試験開始時、投与3、5、7日後 他の疾患；試験開始時、投与1、2週後 長期投与の場合は、試験開始時、投与2、4週後、以後4週ごと (2)副作用・随伴症状：試験開始後随時 (3)臨床検査：試験開始前、試験終了時 (4)全般改善度（医師の評価）、患者の印象：一般外傷性疾患；投与3、5、7日後 他の疾患；投与1、2週後 長期投与の場合は、投与2、4週後、以後4週ごと

表ト-137　(続き)

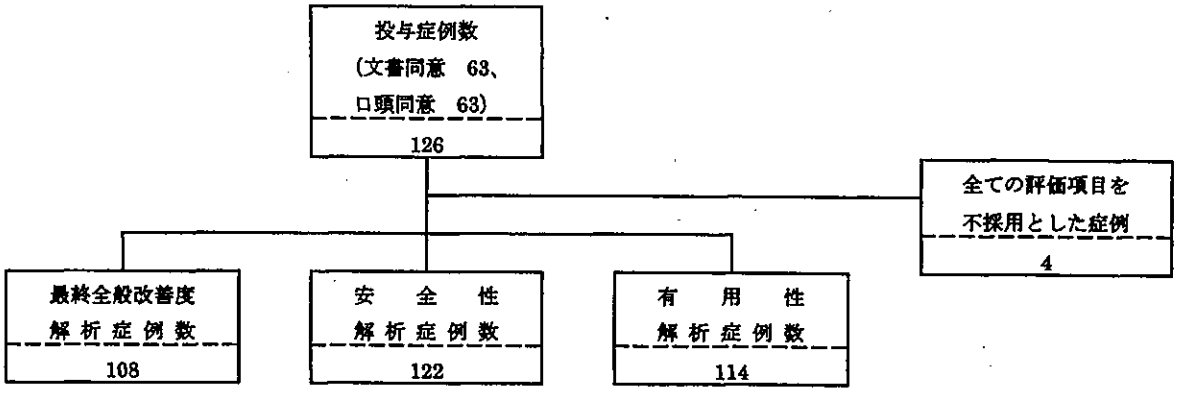
項　　目	内　　容
評価方法(項目)及び評価基準	(1)臨床症状 各評価日に臨床症状の程度を3.高度、2.中等度、1.軽度、0.なしの4段階で評価した。 (2)全般改善度(医師の評価) 試験開始時と比較し、各評価日(中止時も含む)における臨床症状の全般改善度を1.著明改善、2.中等度改善、3.軽度改善、4.不変、5.軽度悪化、6.中等度悪化、7.著明悪化の7段階で評価した。 (3)患者の印象 試験開始時と比較し、各評価日(中止時も含む)に本剤の効果に対する印象を問診により、1.良くなった、2.やや良くなった、3.変わらない、4.やや悪くなった、5.悪くなったの5段階で評価した。 (4)最終全般改善度 試験終了時(中止した場合は中止時)の全般改善度(あるいは推移)を最終全般改善度とし、1.著明改善、2.中等度改善、3.軽度改善、4.不変、5.軽度悪化、6.中等度悪化、7.著明悪化の7段階で評価した。 なお、長期投与の場合は、試験終了時に投与開始後の全経過を開始時と比較して評価した。 (5)副作用・随伴症状 副作用が発現した場合は、試験薬剤との関連性を1.なし、2.多分なし、3.どちらともいえない、4.多分あり、5.ありの5段階で評価した。 (6)安全性 副作用(臨床的に問題とすべき検査値の異常を含む)の種類、程度、処置、経過などから、1.安全である、2.ほぼ安全である、3.安全性に問題がある、4.安全でないの4段階で評価した。 (7)有用性 試験終了時に最終全般改善度及び安全性などを総合的に判断して、1.極めて有用、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.極めて好ましくないの7段階で評価した。
治験総括医師	旭川医科大学医学部附属病院　整形外科　竹光義治教授 山形大学医学部附属病院　整形外科　渡辺好博教授 大阪大学医学部附属病院　整形外科　小野啓郎教授 長崎大学医学部附属病院　整形外科　岩崎勝郎教授
代表施設名及び施設数	計5施設 計4施設 計8施設 計7施設
治験期間	平成6年1月～平成6年6月 平成6年1月～平成6年5月 平成5年11月～平成6年4月 平成5年12月～平成6年6月

[設定根拠]

適応疾患に対する有効性、安全性及び有用性を一般臨床試験(長期投与試験も含む)により検討した。用法・用量は、1日5gを数回患部に塗擦することとした。

(1)症例の内訳

症例構成を図ト-10、症例の内訳及び取り扱いを表ト-138に示した。



図ト-10 症例構成

表ト-138 症例の内訳及び取り扱い

項目			症例数	最終全般改善度	副作用・安全性	有用性
4週投与試験	完了例		38	○	○	○
	中止・脱落例	2週後中止				
		副作用のため	3	○	○	○
		患者が副作用のため中止し5週後来院	1	×	○	○
		塗擦拒否のため	2	○	○	○
		1週後中止				
		症状不変のため	2	×	○	×
		副作用のため	1	×	○	○
	規約違反例	観察期間違反	1	×	○	×
		併用薬違反（試験開始からの使用）	1	×	○	×
		併用薬違反（3週目からの使用）	1	○	○	○
		理学療法違反（試験開始からの変更）	1	×	○	×
		理学療法違反（5週目からの変更）	1	○	○	○
		服薬不足（4週目から）	1	○	○	○
	小計		53	46	53	48

○：採用、×：不採用

表ト-138　（続き）

項目			症例数	最終全般改善度	副作用・安全性	有用性
2週投与試験	完了例		44	○	○	○
	中止・脱落例	2週未満中止 副作用のため	1	○	○	○
		1週後中止 症状の消退・改善のため	3	○	○	○
		症状不変のため	2	○	○	○
		患者の中止の申し出	1	○	○	○
		1週以後来院せず注)	2	○	○	○
		1週未満中止 副作用のため	4	×	○	○
		初診以後来院せず注)	4	×	×	×
	規違約反例	併用薬違反	2	×	○	×
	小計		63	53	59	57
1週投与試験	完了例		9	○	○	○
	規違約反例	対象選択違反	1	×	○	×
	小計		10	9	10	9
計			126	108	122	114

○：採用、×：不採用

注)「来院せず」、「途中中止例」のその後の転帰について、調査表に記載のないものは、可能な限り追跡調査を行った。内訳は、「副作用（自他覚症状）の訴えはなかった」5例、「所在不明により、患者と連絡がとれず調査不可能であった」1例であった。更に、これら症例の不来院となった理由についても、調査表に記載のないものは、可能な限り追跡調査を行った。その内訳は、「症状不変」1例、「症状改善」2例、「多忙」1例、「症状軽く、病院に来ると長く待たされるため」1例、「所在不明により、患者と連絡がとれず調査不可能であった」1例であった。

(2)患者背景

最終全般改善度採用例の患者背景を表ト-139に示した。

表ト-139　患者背景

項目		症例数
解析症例数		108
性別	男	33
	女	75
年齢	21歳～29歳	7
	30歳～39歳	4
	40歳～49歳	18
	50歳～59歳	22
	60歳～69歳	27
	70歳～87歳	30
区分	入院	15
	外来	93

表ト-139　(続き)

項目			症例数
診断名		変形性膝関節症	61
		肩関節周囲炎	16
		腱・腱鞘炎(腱周囲炎)	6
		上腕骨上顆炎	12
		打撲・挫傷	6
		捻挫	4
		その他注)	3
罹病期間		1ヵ月未満	24
		～6ヵ月未満	42
		～1年未満	13
		1年以上	29
重症度		軽度	27
		中等度	75
		高度	6
合併症		なし	85
		あり	23
既往症		なし	91
		あり	17
試験開始前療4法	薬物療法	なし	93
		あり	15
	理学療法	なし	97
		あり	11
	関節穿刺・関節内注入	なし	100
		あり	8
併用薬		なし	102
		あり	6

注) 手指拘縮1例、右肩関節拘縮1例、膝蓋骨不全骨折1例

合併症内訳

糖尿病1例、右大腿骨転子間骨折1例、大腿骨骨折1例、腰痛症1例、左足関節炎1例、全身性強皮症1例、顎下リンパ節炎1例、胃潰瘍1例、右変形性股関節症1例、両変形性股関節症1例、頸椎症・糖尿病1例、多血症1例、腰痛症1例、貧血1例、左片麻痺(脳梗塞)・両変形性股関節症1例、慢性C型肝炎1例、狭心症1例、肝炎・糖尿病1例、脊髄性進行性筋萎縮症1例、骨粗鬆症2例、左前頭葉皮質下出血1例、高血圧症・骨粗鬆症1例

併用薬内訳

抗生剤＋消炎酵素剤1例、抗生剤2例、非ステロイド系消炎鎮痛貼付剤1例、活性VD_3剤1例、VE剤＋VB複合体製剤＋強心剤1例

(3)週別全般改善度

週別全般改善度を表ト-140に示した。

表ト-140　週別全般改善度

		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	計
3〜4日後	症例数	0	3	2	0	0	0	0	5
	累積%	0.0	60.0	100.0					
1週後	症例数	5	26	26	12	2	0	0	71
	累積%	7.0	43.7	80.3	97.2	100.0			
2週後	症例数	8	37	24	9	1	0	0	79
	累積%	10.1	57.0	87.3	98.7	100.0			
3週後	症例数	4	11	5	1	0	0	0	21
	累積%	19.0	71.4	95.2	100.0				
4週後	症例数	5	15	8	2	0	0	0	30
	累積%	16.7	66.7	93.3	100.0				
5週後	症例数	4	4	2	1	0	0	0	11
	累積%	36.4	72.7	90.9	100.0				
6週後	症例数	1	1	1	0	0	0	0	3
	累積%	33.3	66.7	100.0					
8週後	症例数	1	4	3	1	0	0	0	9
	累積%	11.1	55.6	88.9	100.0				
12週後	症例数	0	2	0	0	0	0	0	2
	累積%	0.0	100.0						

(4)最終全般改善度

最終全般改善度を表ト-141に示した。

表ト-141　最終全般改善度

		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	計
変形性膝関節症	症例数	10	30	16	5	0	0	0	61
	累積%	16.4	65.6	91.8	100.0				
肩関節周囲炎	症例数	4	7	1	3	1	0	0	16
	累積%	25.0	68.8	75.0	93.8	100.0			
腱・腱鞘炎（腱周囲炎）	症例数	3	2	1	0	0	0	0	6
	累積%	50.0	83.3	100.0					
上腕骨上顆炎	症例数	1	5	5	1	0	0	0	12
	累積%	8.3	50.0	91.7	100.0				
打撲・挫傷	症例数	4	2	0	0	0	0	0	6
	累積%	66.7	100.0						
捻挫	症例数	0	3	1	0	0	0	0	4
	累積%	0.0	75.0	100.0					
その他[注]	症例数	0	2	1	0	0	0	0	3
	累積%	0.0	66.7	100.0					

注）手指拘縮、右肩関節拘縮、膝蓋骨不全骨折（軽度改善）

(5)安全性

安全性を表ト-142に示した。

表ト-142　安全性

	安全である	ほぼ安全である	安全性に問題がある	安全でない	計
症例数	109	2	9	2	122
累積%	89.3	91.0	98.4	100.0	

(6)有用性

有用性を表ト-143に示した。

表ト-143　有用性

		極めて有用	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	極めて好ましくない	計
変形性膝関節症	症例数	10	28	12	7	3	4	0	64
	累積%	15.6	59.4	78.1	89.1	93.8	100.0		
肩関節周囲炎	症例数	4	7	1	2	2	0	0	16
	累積%	25.0	68.8	75.0	87.5	100.0			
腱・腱鞘炎（腱周囲炎）	症例数	3	2	0	1	0	0	0	6
	累積%	50.0	83.3	83.3	100.0				
上腕骨上顆炎	症例数	1	5	5	1	2	1	0	15
	累積%	6.7	40.0	73.3	80.0	93.3	100.0		
打撲・挫傷	症例数	4	2	0	0	0	0	0	6
	累積%	66.7	100.0						
捻挫	症例数	0	3	1	0	0	0	0	4
	累積%	0.0	75.0	100.0					
その他注)	症例数	0	2	1	0	0	0	0	3
	累積%	0.0	66.7	100.0					

注）手指拘縮、右肩関節拘縮、膝蓋骨不全骨折（やや有用）

(7)副作用

自他覚症状の副作用の内訳を表ト-144に示した。また、投与前後に臨床検査を実施した73例に試験薬剤に起因する臨床検査値の異常変動は認められなかった。

表ト-144　副作用の内訳（自他覚症状）

症例数	122
副作用発現症例数（%）	13（10.7）
副作用発現件数	20
症状	件　数
皮膚炎（湿疹、発疹、皮疹）	8
発赤	2
皮膚のあれ（カサカサ）	2
刺激感	2
瘙痒感	2
かぶれ	1
色素沈着	1
顔面発赤（非塗布部）	1
顔面湿疹（非塗布部）	1

以上の結果より、TP318 は整形外科領域の各種疼痛疾患に対し有効性及び安全性が認められた。

3-7. 筋・筋膜性腰痛症に対する一般臨床試験（2）

試験方法の概略を表ト-145に示した。

表ト-145　第Ⅲ相一般臨床試験（2）の試験方法概略

項　　目	内　　容
治験の目的	筋・筋膜性腰痛症に対する有効性、安全性及び有用性を検討することとした。
試験の種類	オープン試験
対象疾患	(1)対象疾患：筋・筋膜性腰痛症 (2)選択基準：明らかな疼痛・炎症症状を有する患者。年齢は20歳以上。 (3)除外基準：①器質的障害が高度な患者及び手術が必要とされる患者。②試験薬剤投与開始前2週間以内に試験部位への局所内注入又はブロック注射を行った患者。③副腎皮質ステロイド剤又は他の非ステロイド性鎮痛消炎剤（経口剤、経皮吸収型薬剤、坐剤を含む）、鎮痛剤などの併用が明らかに必要とされる患者。④非ステロイド性鎮痛消炎剤（特にDF-Na ）に対する過敏症の既往歴を有する患者。⑤塗擦部位に皮膚創、皮膚疾患のある患者及び皮膚の敏感な患者。⑥妊婦、授乳中の婦人、妊娠している可能性のある婦人及び本試験中に妊娠を希望する婦人。⑦その他、担当医師が本試験対象として不適当と判断した患者。
症　例　数	目標症例数は各施設6症例以上
使用薬剤	TP318：1g中にDF-Naを10mg含有するゲル状軟膏
用法・用量	1日1本5gを数回患部に塗擦した。
投与期間	2週間
併用薬及び併用療法	(1)本試験中は原則として試験薬剤の単独投与とし、効果判定に影響を与えると考えられる副腎皮質ステロイド剤、非ステロイド性鎮痛消炎剤（経口剤、経皮吸収型薬剤、坐剤を含む）、局所内注入、ブロック注射、鎮痛剤などの薬剤の併用は禁止した。 (2)理学療法は原則として行わないこととし、本試験開始前より施行している場合は内容を変更せず継続し、新たな理学療法の併用は禁止した。
検査・観察項目	(1)臨床症状：安静時痛（自発痛）、圧痛（同一部位にて判定）、他動運動痛、局所熱感、運動制限（前屈、後屈）、筋緊張、しびれ感（下肢） (2)副作用・随伴症状 (3)臨床検査：血液一般検査（赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画）、血清生化学検査（GOT、GPT、Al-p、LDH、BUN、クレアチニン、ビリルビン）、尿検査（蛋白、糖、ウロビリノーゲン）
検査・観察時期	(1)臨床症状：試験開始時、投与1、2週後 (2)副作用・随伴症状：試験開始後随時 (3)臨床検査：試験開始前、試験終了時 (4)全般改善度（医師の評価）、患者の印象：投与1、2週後
評価方法（項目）及び評価基準	(1)臨床症状 各評価日に臨床症状の程度を3.高度、2.中等度、1.軽度、0.なしの4段階で評価した。 (2)全般改善度（医師の評価） 試験開始時と比較し、各評価日（中止時も含む）における臨床症状の全般改善度を1.著明改善、2.中等度改善、3.軽度改善、4.不変、5.軽度悪化、6.中等度悪化、7.著明悪化の7段階で評価した。 (3)患者の印象 試験開始時と比較し、各評価日（中止時も含む）に本剤の効果に対する印象を問診により、1.良くなった、2.やや良くなった、3.変わらない、4.やや悪くなった、5.悪くなったの5段階で評価した。

表ト-145　(続き)

項　　目	内　　容
評価方法(項目)及び評価基準(続き)	(4)最終全般改善度 試験終了時(中止した場合は中止時)の全般改善度(あるいは推移)を最終全般改善度とし、1.著明改善、2.中等度改善、3.軽度改善、4.不変、5.軽度悪化、6.中等度悪化、7.著明悪化の7段階で評価した。 (5)副作用・随伴症状 副作用が発現した場合は、試験薬剤との関連性を1.なし、2.多分なし、3.どちらともいえない、4.多分あり、5.ありの5段階で評価した。 (6)安全性 副作用(臨床的に問題とすべき検査値の異常を含む)の種類、程度、処置、経過などから、1.安全である、2.ほぼ安全である、3.安全性に問題がある、4.安全でないの4段階で評価した。 (7)有用性 試験終了時に最終全般改善度及び安全性などを総合的に判断して、1.極めて有用、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.極めて好ましくないの7段階で評価した。
治験総括医師	新潟大学医学部附属病院　整形外科　高橋栄明教授 大阪市立大学医学部附属病院　整形外科　山野慶樹教授 徳島大学医学部附属病院　整形外科　井形高明教授 九州大学医学部附属病院　整形外科　杉岡洋一教授
代表施設名及び施設数	計5施設 計7施設 計6施設 計7施設
治験期間	平成6年1月～平成6年6月 平成6年1月～平成6年6月 平成6年1月～平成6年7月 平成5年11月～平成6年3月

［設定根拠］

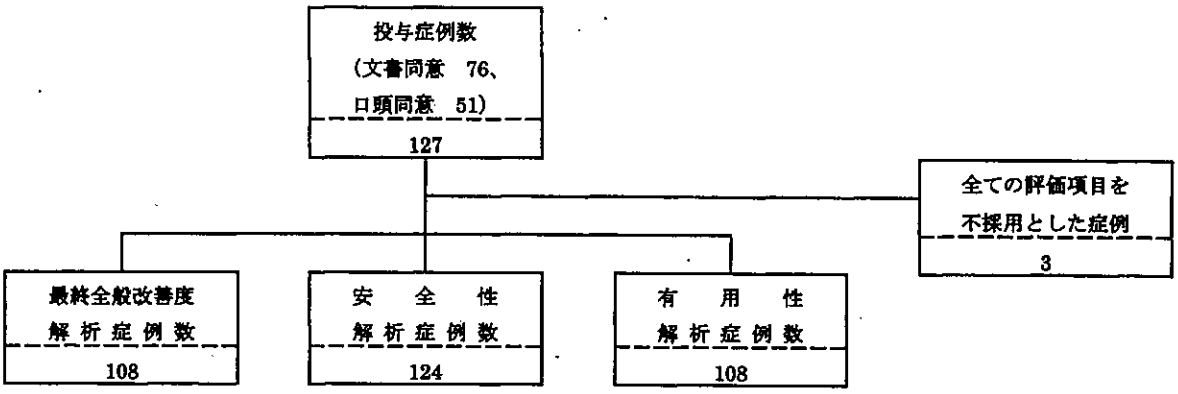
筋・筋膜性腰痛症は、腰仙部あるいは臀部に有痛性の硬結を触知することがある結合組織炎、あるいは筋硬症と呼ばれているが本質はよく判ってなく、また、脊椎椎体や椎間板などの変化を有しない疾患である。一般に結合組織炎の成因は何らかの原因によって疼痛が起こり、疼痛に対する反射として筋肉の局所的スパスムが惹起されて局所の循環障害を生じ、それがまた疼痛の原因になるという悪循環が考えられている[47]。また、筋肉痛として従来この病態として結合組織炎、筋硬症、筋・筋膜炎などが考えられていた。

したがって、筋・筋膜性腰痛症は、筋肉痛の範疇の疾患であり、筋肉痛に対する有効性、安全性を IM-O を対照薬とする比較試験で検討することから、一般臨床試験で実施した。用法・用量は、1日 5g を数回患部に塗擦することとした。

47)野間惟道，編：医科学大事典　11，講談社，1982

(1)症例の内訳

症例構成を図ト-11、症例の内訳及び取り扱いを表ト-146に示した。



図ト-11　症例構成

表ト-146　症例の内訳及び取り扱い

項目		症例数	最終全般改善度	副作用・安全性	有用性
完了例		87	○	○	○
中止・脱落例	2週未満中止				
	副作用のため	1	○	○	○
	1週後中止				
	症状の消退・改善のため[注1]	8	○	○	○
	症状不変のため	2	○	○	○
	副作用のため	1	○	○	○
	症状悪化のため	1	○	○	○
	1週以後来院せず[注2]	3	○	○	○
	1週未満中止				
	患者の中止の申し出	1	×	○	×
	初診以後来院せず[注2] ─ 安全性確認あり	1	×	○	×
	初診以後来院せず[注2] ─ 安全性確認なし	3	×	×	×
規約違反例	年齢違反	4	○	○	○
	観察期間違反	1	×	○	×
	2週目塗布不足	1	○	○	○
	対象選択違反	2	×	○	×
	前治療違反	1	×	○	×
	併用薬違反	10	×	○	×
計		127	108	124	108

○：採用、×：不採用

注1)年齢違反1例を含む。

注2)「来院せず」、「途中中止例」のその後の転帰について、調査表に記載のないものは、可能な限り追跡調査を行った。内訳は、「副作用（自他覚症状）の訴えはなかった」6例、「その後も来院がなく、また患者と連絡がとれず調査不可能であった」1例であった。更に、これら症例の不来院となった理由についても、調査表に記載のないものは、可能な限り追跡調査を行った。その内訳は、「症状不変」1例、「症状改善」5例、「その後も来院がなく、また患者と連絡がとれず調査不可能であった」1例であった。

(2)患者背景

最終全般改善度採用例の患者背景を表ト-147に示した。

表ト-147　患者背景

項目			症例数
解析症例数			108
性別		男	48
		女	60
年齢		14歳～19歳	5
		20歳～29歳	25
		30歳～39歳	25
		40歳～49歳	25
		50歳～59歳	13
		60歳～69歳	10
		70歳～75歳	5
区分		入院	6
		外来	102
罹病期間		1ヵ月未満	45
		～6ヵ月未満	33
		～1年未満	5
		1年以上	25
重症度		軽度	41
		中等度	66
		高度	1
合併症		なし	89
		あり	19
既往症		なし	90
		あり	18
試験4治験開始前の治療法	薬物療法	なし	91
		あり	17
	理学療法	なし	105
		あり	3
併用薬		なし	101
		あり	7

合併症内訳

胃潰瘍1例、胆石症1例、子宮内膜症1例、脂肪肝・急性気管支炎1例、高コレステロール血症1例、糖尿病2例、腎炎1例、変形性膝関節症1例、C型肝炎1例、ポリオ1例、肝機能障害1例、膝蓋骨不安定症1例、腰骨骨折・風邪1例、慢性肝炎・高血圧症1例、両変形性膝関節症1例、脂肪肝・高脂血症1例、頸椎症1例、貧血1例

併用薬内訳

H_2受容体拮抗剤＋消化性潰瘍剤1例、ホルモン剤1例、外皮用消炎鎮痛配合剤1例、肝臓疾患用剤1例、抗生剤＋去痰剤1例、消化性潰瘍剤＋精神神経用剤＋利尿剤1例、合成抗菌剤＋鉄化合物製剤1例

(3)週別全般改善度

週別全般改善度を表ト-148に示した。

表ト-148　週別全般改善度

		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	計
1週後	症例数	13	38	32	18	1	0	0	102
	累積%	12.7	50.0	81.4	99.0	100.0			
2週後	症例数	18	43	14	10	0	0	0	85
	累積%	21.2	71.8	88.2	100.0				

(4)患者の印象

患者の印象を表ト-149に示した。

表ト-149　患者の印象

		良くなった	やや良くなった	変わらない	やや悪くなった	悪くなった	計
1週後	症例数	35	43	23	1	0	102
	累積%	34.3	76.5	99.0	100.0		
2週後	症例数	37	37	11	0	0	85
	累積%	43.5	87.1	100.0			

(5)最終全般改善度

最終全般改善度を表ト-150に示した。

表ト-150　最終全般改善度

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	計
症例数	26	52	17	12	1	0	0	108
累積%	24.1	72.2	88.0	99.1	100.0			

(6)安全性

安全性を表ト-151に示した。

表ト-151　安全性

	安全である	ほぼ安全である	安全性に問題がある	安全でない	計
症例数	118	4	2	0	124
累積%	95.2	98.4	100.0		

(7)有用性

有用性を表ト-152に示した。

表ト-152　有用性

	極めて有用	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	極めて好ましくない	計
症例数	25	51	19	12	1	0	0	108
累積%	23.1	70.4	88.0	99.1	100.0			

(8)副作用

自他覚症状の副作用の内訳を表ト-153に示した。また、投与前後に臨床検査を実施した59例に試験薬剤に起因する臨床検査値の異常変動は認められなかった。

表ト-153　副作用の内訳（自他覚症状）

症例数	124
副作用発現症例数（%）	6（4.8）
副作用発現件数	7
症状	件数
発赤	3
皮膚炎（湿疹、皮疹）	2
かゆみ	2

以上の結果より、TP318は筋・筋膜性腰痛症に対し改善率で72.2%、副作用の発現率で4.8%、有用率で70.4%の成績が得られた。

3-8. 一般臨床試験における長期投与例のまとめ

一般臨床試験（1）において4週以上使用した長期投与例の週別全般改善度を表ト-154に示した。長期投与した場合でも有効性が減弱する傾向はみられなかった。

表ト-154　長期投与例の週別全般改善度

		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	計
1週後	症例数	0	6	10	2	0	0	0	18
	累積%	0.0	33.3	88.9	100.0				
2週後	症例数	2	16	13	3	0	0	0	34
	累積%	5.9	52.9	91.2	100.0				
3週後	症例数	0	7	4	0	0	0	0	11
	累積%	0.0	63.6	100.0					
4週後	症例数	5	15	8	2	0	0	0	30
	累積%	16.7	66.7	93.3	100.0				
5週後	症例数	4	4	2	1	0	0	0	11
	累積%	36.4	72.7	90.9	100.0				
6週後	症例数	1	1	1	0	0	0	0	3
	累積%	33.3	66.7	100.0					
8週後	症例数	1	4	3	1	0	0	0	9
	累積%	11.1	55.6	88.9	100.0				
12週後	症例数	0	2	0	0	0	0	0	2
	累積%	0.0	100.0						

長期投与例における自他覚症状の副作用の有無を表ト-155 に示した。副作用は 44 例中 2 例（湿疹、皮疹の各 1 例）みられた。

表ト-155　長期投与例の副作用（自他覚症状）

	なし	あり	計
症例数	42	2	44
%	95.5	4.5	

Ⅱ．臨床試験成績のまとめ

1．有効性のまとめ

第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験における比較試験、一般臨床試験の臨床試験成績について、試験別・疾患別改善率及び有用率のまとめを表ト-156、試験別・背景因子別改善率のまとめを表ト-157に示した。本剤の各疾患に対する最終全般改善度の「中等度改善」以上の改善率は、変形性関節症 63.7%、肩関節周囲炎 60.0%、腱・腱鞘炎（腱周囲炎）66.9%、上腕骨上顆炎 66.0%、筋肉痛 74.6%、一般外傷性疾患 78.0%であった。

後期第Ⅱ相試験以降においては治験薬の有効性及び安全性を検討するため、副腎皮質ステロイド剤や非ステロイド性抗炎症薬の併用を禁止し試験を実施したことから、これら薬剤と併用した場合における本剤の有用性の変化について検討した。

各試験で上記併用薬違反例が11例みられ、そのうち9例は治験薬投与開始前から非ステロイド性抗炎症薬を使用していた。併用した症例の中等度改善以上の改善率は45.5%（5／11）、併用しなかった症例では68.4%（646／945）であった。また、併用した11例に副作用はみられなかった。このように、副腎皮質ステロイド剤や非ステロイド性抗炎症薬などを投与している患者に本剤を併用した場合には、症例数は少ないが明らかな効果の上乗せはみられなかった。

炎症症状の程度によって、非ステロイド性抗炎症薬が2種以上必要な場合には血液中濃度からみて、経皮吸収剤が安全であり[48]、また経口剤に外用剤を併用したとき、効果があれば経口剤の減量も可能である[4]といわれている。

一般に、2剤以上の非ステロイド性抗炎症薬を使用するとシクロオキシゲナーゼ阻害作用は強くなり副作用の頻度は増加し、その重症度は増すと考えられる。また、副腎皮質ステロイド剤と非ステロイド性抗炎症薬を併用するときも胃腸障害が増加する。しかし、本剤は外用剤であることから、塗布部位の副作用は考えられるが、体循環血への移行は少なく、前記の併用薬違反例においても副作用はみられなかった。

以上、実際の臨床現場で副腎皮質ステロイド剤や非ステロイド性抗炎症薬が併用されても安全性への影響は少ないと考えられ、本剤の臨床的有用性と考えられる。

後期第Ⅱ相一般臨床試験、第Ⅲ相比較試験、第Ⅲ相一般臨床試験において、腱・腱鞘炎及び上腕骨上顆炎に対する改善率にバラツキがみられたことから、背景要因より検討した。腱・腱鞘炎（腱周囲炎）の背景因子別改善率（表ト-158）をみると、アキレス腱周囲炎と腱・腱鞘炎及び手部とその他の部位における改善率が異なることから、各試験の改善率にバラツキがみられたと考えられた。

一方、上腕骨上顆炎は背景因子別改善率（表ト-159）からは、改善率に差がみられる理由は認められなかった。そこで、各試験における改善率の推移について検討した（表ト-160）。その結果、各試験とも2週後の改善率が1週後の改善率よりも高いこ

---

48)柏崎禎夫：非ステロイド抗炎症薬，日本医学出版，p.24-26，1997

とから、中止、脱落症例を多く含む試験で改善率が低くなると考えられ、更に、中止、脱落症例について検討した（表ト-161）。軽度改善以下の1週中止例が、後期第Ⅱ相一般臨床試験　及び第Ⅲ相比較試験　では各々0.0%（0／15）、0.0%（0／9）、2.9%（2／70）であるのに対し、第Ⅲ相一般臨床試験　では16.7%（2／12）と高率であり、これらの症例は全て症状不変のため医師の判断により中止となった症例であった。以上より、第Ⅲ相一般臨床試験での改善率が低い理由は、試験開始1週後に症状不変のため医師の判断により中止となった症例が高率であったため、他の試験よりも完了例の比率が小さくなり、軽度改善以下の1週中止例の比率が大きくなったためと考えられた。

表ト-156　試験別・疾患別改善率及び有用率一覧表

疾患名	試験の区分	第Ⅱ相試験					
		前期一般臨床試験	用量設定試験			後期一般臨床試験	
	試験薬剤	2%TP318	0.5%TP318	TP318	2%TP318	TP318	TP318 vs 基剤
変形性関節症	改善率[注1)]	7/10 (70.0%)	42/73 (57.5%)	45/69 (65.2%)	47/70 (67.1%)		50/82 (61.0%)
	有用率[注2)]	7/10 (70.0%)	41/73 (56.2%)	45/71 (63.4%)	44/72 (61.1%)		49/83 (59.0%)
肩関節周囲炎	改善率	3/3 (100.0%)				17/29 (58.6%)	
	有用率	3/3 (100.0%)				17/29 (58.6%)	
腱・腱鞘炎（腱周囲炎）	改善率	6/8 (75.0%)				49/59 (83.1%)	
	有用率	6/8 (75.0%)				47/59 (79.7%)	
上腕骨上顆炎	改善率	5/5 (100.0%)				15/24 (62.5%)	
	有用率	5/5 (100.0%)				14/24 (58.3%)	
筋肉痛	改善率	1/2 (50.0%)				21/26 (80.8%)	
	有用率	1/2 (50.0%)				21/26 (80.8%)	
一般外傷性疾患	改善率	9/10 (90.0%)				38/49 (77.6%)	
	有用率	9/10 (90.0%)				38/49 (77.6%)	
その他	改善率	1/1[注3)] (100.0%)				3/7[注4)] (42.9%)	
	有用率	1/1[注3)] (100.0%)				3/7[注4)] (42.9%)	

注 1)「中等度改善」以上の症例数／最終全般改善度採用症例数

注 2)「有用」以上の症例数／有用性採用症例数

注 3)左橈骨遠位端骨折後関節腫脹

注 4)指関節周囲炎（6 例）、静脈炎（1 例）

注 5)手指拘縮、肩関節拘縮、膝蓋骨不全骨折

表ト-156　（続き）

第Ⅲ相試験			小　計			計
比較試験		一般臨床（長期）試験				
TP318 vs DF-Na 錠	TP318 vs IM-O	TP318	0.5%TP318	TP318	2%TP318	
		40/61 (65.6%)	42/73 (57.5%)	135/212 (63.7%)	54/80 (67.5%)	231/365 (63.3%)
		38/64 (59.4%)	41/73 (56.2%)	132/218 (60.6%)	51/82 (62.2%)	224/373 (60.1%)
	53/90 (58.9%)	11/16 (68.8%)		81/135 (60.0%)	3/3 (100.0%)	84/138 (60.9%)
	53/91 (58.2%)	11/16 (68.8%)		81/136 (59.6%)	3/3 (100.0%)	84/139 (60.4%)
31/62 (50.0%)		5/6 (83.3%)		85/127 (66.9%)	6/8 (75.0%)	91/135 (67.4%)
30/65 (46.2%)		5/6 (83.3%)		82/130 (63.1%)	6/8 (75.0%)	88/138 (63.8%)
49/70 (70.0%)		6/12 (50.0%)		70/106 (66.0%)	5/5 (100.0%)	75/111 (67.6%)
47/79 (59.5%)		6/15 (40.0%)		67/118 (56.8%)	5/5 (100.0%)	72/123 (58.5%)
	54/71 (76.1%)	78/108 (72.2%)		153/205 (74.6%)	1/2 (50.0%)	154/207 (74.4%)
	54/73 (74.0%)	76/108 (70.4%)		151/207 (72.9%)	1/2 (50.0%)	152/209 (72.7%)
	70/91 (76.9%)	9/10 (90.0%)		117/150 (78.0%)	9/10 (90.0%)	126/160 (78.8%)
	71/92 (77.2%)	9/10 (90.0%)		118/151 (78.1%)	9/10 (90.0%)	127/161 (78.9%)
		2/3 注5) (66.7%)		5/10 (50.0%)	1/1 (100.0%)	6/11 (54.5%)
		2/3 注5) (66.7%)		5/10 (50.0%)	1/1 (100.0%)	6/11 (54.5%)

表ト-157　試験別・背景因子別改善率一覧表

背景因子		試験の区分	第Ⅱ相試験 前期一般臨床試験	用量設定試験			後期一般臨床試験	
		試験薬剤	2%TP318	0.5%TP318	TP318	2%TP318	TP318	TP318 vs 基剤
性別	男	改善率[注]	9/10 (90.0%)	9/15 (60.0%)	8/11 (72.7%)	14/18 (77.8%)	42/62 (67.7%)	10/13 (76.9%)
	女	改善率	23/29 (79.3%)	33/58 (56.9%)	37/58 (63.8%)	33/52 (63.5%)	101/132 (76.5%)	40/69 (58.0%)
年齢	40歳未満	改善率	9/10 (90.0%)	0/0 (0.0%)	3/4 (75.0%)	1/1 (100.0%)	58/73 (79.5%)	4/4 (100.0%)
	40歳～64歳	改善率	12/14 (85.7%)	24/42 (57.1%)	15/24 (62.5%)	26/36 (72.2%)	54/79 (68.4%)	24/39 (61.5%)
	65歳～74歳	改善率	8/11 (72.7%)	18/31 (58.1%)	24/35 (68.6%)	17/28 (60.7%)	22/29 (75.9%)	16/28 (57.1%)
	75歳以上	改善率	3/4 (75.0%)	0/0 (0.0%)	3/6 (50.0%)	3/5 (60.0%)	9/13 (69.2%)	6/11 (54.5%)
区分	入院	改善率	－	0/2 (0.0%)	0/3 (0.0%)	1/4 (25.0%)	4/4 (100.0%)	5/5 (100.0%)
	外来	改善率	32/39 (82.1%)	42/71 (59.2%)	45/66 (68.2%)	46/66 (69.7%)	138/189 (73.0%)	45/77 (58.4%)
	入院→外来	改善率	－	－	－	－	1/1 (100.0%)	－
重症度	軽度	改善率	－	14/25 (56.0%)	11/21 (52.4%)	19/26 (73.1%)	49/64 (76.6%)	16/23 (69.6%)
	中等度	改善率	32/38 (84.2%)	27/47 (57.4%)	34/47 (72.3%)	25/38 (65.8%)	91/127 (71.7%)	33/57 (57.9%)
	高度	改善率	0/1 (0.0%)	1/1 (100.0%)	0/1 (0.0%)	3/6 (50.0%)	3/3 (100.0%)	1/2 (50.0%)
罹病期間	1ヵ月未満	改善率	12/15 (80.0%)	6/8 (75.0%)	9/10 (90.0%)	8/11 (72.7%)	90/110 (81.8%)	7/11 (63.6%)
	6ヵ月未満	改善率	15/18 (83.3%)	15/24 (62.5%)	10/17 (58.8%)	14/18 (77.8%)	40/63 (63.5%)	16/24 (66.7%)
	6ヵ月以上	改善率	5/6 (83.3%)	20/40 (50.0%)	26/41 (63.4%)	25/41 (61.0%)	13/21 (61.9%)	27/47 (57.4%)
	不詳	改善率	－	1/1 (100.0%)	0/1 (0.0%)	－	－	－
合併症	なし	改善率	24/31 (77.4%)	37/61 (60.7%)	32/49 (65.3%)	35/50 (70.0%)	115/157 (73.2%)	39/62 (62.9%)
	あり	改善率	8/8 (100.0%)	5/12 (41.7%)	13/20 (65.0%)	12/20 (60.0%)	28/37 (75.7%)	11/20 (55.0%)
前治療薬	なし	改善率	27/34 (79.4%)	36/58 (62.1%)	40/57 (70.2%)	39/57 (68.4%)	105/146 (71.9%)	49/75 (65.3%)
	あり	改善率	5/5 (100.0%)	6/15 (40.0%)	5/12 (41.7%)	8/13 (61.5%)	38/48 (79.2%)	1/7 (14.3%)

注）「中等度改善」以上の症例数／最終全般改善度採用症例数

表ト-157 （続き）

第Ⅲ相試験			小 計			計
比較試験		一般臨床（長期）試験				
TP318 vs DF-Na 錠	TP318 vs IM-O	TP318	0.5%TP318	TP318	2%TP318	
26/42 (61.9%)	79/111 (71.2%)	57/81 (70.4%)	9/15 (60.0%)	222/320 (69.4%)	23/28 (82.1%)	254/363 (70.0%)
54/90 (60.0%)	98/141 (69.5%)	94/135 (69.6%)	33/58 (56.9%)	424/625 (67.8%)	56/81 (69.1%)	513/764 (67.1%)
18/33 (54.5%)	63/82 (76.8%)	47/66 (71.2%)	0/0 (0.0%)	193/262 (73.7%)	10/11 (90.9%)	203/273 (74.4%)
50/82 (61.0%)	76/109 (69.7%)	66/94 (70.2%)	24/42 (57.1%)	285/427 (66.7%)	38/50 (76.0%)	347/519 (66.9%)
10/15 (66.7%)	29/46 (63.0%)	27/43 (62.8%)	18/31 (58.1%)	128/196 (65.3%)	25/39 (64.1%)	171/266 (64.3%)
2/2 (100.0%)	9/15 (60.0%)	11/13 (84.6%)	0/0 (0.0%)	40/60 (66.7%)	6/9 (66.7%)	46/69 (66.7%)
0/1 (0.0%)	6/7 (85.7%)	15/21 (71.4%)	0/2 (0.0%)	30/41 (73.2%)	1/4 (25.0%)	31/47 (66.0%)
80/131 (61.1%)	171/245 (69.8%)	136/195 (69.7%)	42/71 (59.2%)	615/903 (68.1%)	78/105 (74.3%)	735/1079 (68.1%)
—	—	—	—	1/1 (100.0%)	—	1/1 (100.0%)
21/33 (63.6%)	65/88 (73.9%)	48/68 (70.6%)	14/25 (56.0%)	210/297 (70.7%)	19/26 (73.1%)	243/348 (69.8%)
57/97 (58.8%)	105/153 (68.6%)	98/141 (69.5%)	27/47 (57.4%)	418/622 (67.2%)	57/76 (75.0%)	502/745 (67.4%)
2/2 (100.0%)	7/11 (63.6%)	5/7 (71.4%)	1/1 (100.0%)	18/26 (69.2%)	3/7 (42.9%)	22/34 (64.7%)
29/42 (69.0%)	114/149 (76.5%)	55/69 (79.7%)	6/8 (75.0%)	304/391 (77.7%)	20/26 (76.9%)	330/425 (77.6%)
40/72 (55.6%)	44/63 (69.8%)	50/75 (66.7%)	15/24 (62.5%)	200/314 (63.7%)	29/36 (80.6%)	244/374 (65.2%)
11/18 (61.1%)	19/40 (47.5%)	46/72 (63.9%)	20/40 (50.0%)	142/239 (59.4%)	30/47 (63.8%)	192/326 (58.9%)
—	—	—	1/1 (100.0%)	0/1 (0.0%)	—	1/2 (50.0%)
71/116 (61.2%)	151/215 (70.2%)	123/174 (70.7%)	37/61 (60.7%)	531/773 (68.7%)	59/81 (72.8%)	627/915 (68.5%)
9/16 (56.3%)	26/37 (70.3%)	28/42 (66.7%)	5/12 (41.7%)	115/172 (66.9%)	20/28 (71.4%)	140/212 (66.0%)
76/128 (59.4%)	160/225 (71.1%)	131/184 (71.2%)	36/58 (62.1%)	561/815 (68.8%)	66/91 (72.5%)	663/964 (68.8%)
4/4 (100.0%)	17/27 (63.0%)	20/32 (62.5%)	6/15 (40.0%)	85/130 (65.4%)	13/18 (72.2%)	104/163 (63.8%)

表ト-158　背景因子別改善率一覧表（腱・腱鞘炎）

		後期第Ⅱ相一般臨床試験			後期第Ⅱ相一般臨床試験			第Ⅲ相比較試験(DF-Na錠)			第Ⅲ相一般臨床試験		
		中等度以上改善症例数	症例数	改善率	中等度以上改善症例数	症例数	改善率	中等度以上改善症例数	症例数	改善率	中等度以上改善症例数	症例数	改善率
計		17	22	77.3%	32	37	86.5%	31	62	50.0%	5	6	83.3%
性別	男	5	6	83.3%	10	12	83.3%	4	11	36.4%	1	1	100.0%
	女	12	16	75.0%	22	25	88.0%	27	51	52.9%	4	5	80.0%
診断名	アキレス腱周囲炎	9	10	90.0%	17	17	100.0%	0	1	0.0%	0	0	
	腱・腱鞘炎	8	12	66.7%	15	20	75.0%	31	61	50.8%	5	6	83.3%
評価部位	手部	7	10	70.0%	7	9	77.8%	25	49	51.0%	3	4	75.0%
	腕部	1	1	100.0%	1	1	100.0%	1	5	20.0%	1	1	100.0%
	足部	9	11	81.8%	24	27	88.9%	5	7	71.4%	1	1	100.0%
	胴部	0	0		0	0		0	1	0.0%	0	0	
重症度	高度	1	1	100.0%	0	0		0	0		0	1	0.0%
	中等度	11	14	78.6%	18	19	94.7%	23	47	48.9%	3	3	100.0%
	軽度	5	7	71.4%	14	18	77.8%	8	15	53.3%	2	2	100.0%
罹病期間	～1ヵ月未満	6	8	75.0%	20	23	87.0%	14	25	56.0%	2	2	100.0%
	1～3ヵ月未満	9	10	90.0%	6	6	100.0%	11	21	52.4%	2	3	66.7%
	3～6ヵ月未満	0	1	0.0%	4	6	66.7%	3	9	33.3%	0	0	
	6ヵ月～1年未満	0	0		1	1	100.0%	0	2	0.0%	1	1	100.0%
	1年～	2	3	66.7%	1	1	100.0%	3	5	60.0%	0	0	
前治療薬物	なし	12	17	70.6%	19	22	86.4%	30	61	49.2%	5	6	83.3%
	あり	5	5	100.0%	13	15	86.7%	1	1	100.0%	0	0	
前治療理学	なし	13	18	72.2%	30	35	85.7%	31	62	50.0%	5	6	83.3%
	あり	4	4	100.0%	2	2	100.0%	0	0		0	0	

表ト-159　背景因子別改善度一覧表（上腕骨上顆炎）

		後期第Ⅱ相一般臨床試験			後期第Ⅱ相一般臨床試験			第Ⅲ相比較試験（DF-Na錠）			第Ⅲ相一般臨床試験		
		中以等上度症改例善数	症例数	改善率	中以等上度症改例善数	症例数	改善率	中以等上度症改例善数	症例数	改善率	中以等上度症改例善数	症例数	改善率
計		9	15	60.0%	6	9	66.7%	49	70	70.0%	6	12	50.0%
性別	男	2	4	50.0%	1	3	33.3%	22	31	71.0%	5	8	62.5%
	女	7	11	63.6%	5	6	83.3%	27	39	69.2%	1	4	25.0%
評価部位	右腕部	7	11	63.6%	4	6	66.7%	28	41	68.3%	4	7	57.1%
	左腕部	2	4	50.0%	2	3	66.7%	21	29	72.4%	2	5	40.0%
重症度	高度	0	0		0	0		2	2	100.0%	0	0	
	中等度	8	14	57.1%	5	8	62.5%	34	50	68.0%	4	9	44.4%
	軽度	1	1	100.0%	1	1	100.0%	13	18	72.2%	2	3	66.7%
罹病期間	～1ヵ月未満	4	5	80.0%	5	6	83.3%	15	17	88.2%	4	7	57.1%
	1～3ヵ月未満	4	7	57.1%	0	1	0.0%	17	30	56.7%	0	2	0.0%
	3～6ヵ月未満	1	2	50.0%	0	1	0.0%	9	12	75.0%	1	2	50.0%
	6ヵ月～1年未満	0	0		0	0		7	9	77.8%	1	1	100.0%
	1年～	0	1	0.0%	1	1	100.0%	1	2	50.0%	0	0	
現症状持続期間	～8日未満	1	1	100.0%	3	3	100.0%	7	7	100.0%	3	3	100.0%
	8～15日未満	3	3	100.0%	2	2	100.0%	8	10	80.0%	0	1	0.0%
	15日～1ヵ月未満	1	2	50.0%	0	1	0.0%	3	4	75.0%	1	3	33.3%
	1～3ヵ月未満	3	6	50.0%	0	1	0.0%	18	32	56.3%	0	2	0.0%
	3～6ヵ月未満	1	2	50.0%	0	1	0.0%	8	11	72.7%	1	2	50.0%
	6ヵ月～	0	1	0.0%	1	1	100.0%	5	6	83.3%	1	1	100.0%
前治療薬物	なし	7	13	53.8%	4	7	57.1%	46	67	68.7%	6	11	54.5%
	あり	2	2	100.0%	2	2	100.0%	3	3	100.0%	0	1	0.0%
前治療理学	なし	9	15	60.0%	4	7	57.1%	49	70	70.0%	6	12	50.0%
	あり	0	0		2	2	100.0%	0	0		0	0	

表ト-160　上腕骨上顆炎における試験の週別の改善率

	後期第Ⅱ相一般臨床試験			後期第Ⅱ相一般臨床試験			第Ⅲ相比較試験			第Ⅲ相一般臨床試験		
	中以等上度症改例善数	症例数	改善率	中以等上度症改例善数	症例数	改善率	中以等上度症改例善数	症例数	改善率	中以等上度症改例善数	症例数	改善率
1週後改善率	4	14	28.6%	1	2	50.0%	20	55	36.4%	3	8	37.5%
2週後改善率	8	14	57.1%	4	7	57.1%	43	62	69.4%	4	8	50.0%

表ト-161　上腕骨上顆炎における試験の１週中止例及び完了例の割合

	後期第Ⅱ相 一般臨床試験		後期第Ⅱ相 一般臨床試験		第Ⅲ相 比較試験		第Ⅲ相 一般臨床試験	
	例数	例数／計	例数	例数／計	例数	例数／計	例数	例数／計
１週中止例（中等度改善以上）	1	6.7%	1	11.1%	6	8.6%	1	8.3%
１週中止例（軽度改善以下）	0	0.0%	0	0.0%	2	2.9%	2	16.7%
完了例	14	93.3%	8	88.9%	62	88.6%	9	75.0%
最終全般改善度採用例数（計）	15		9		70		12	

２．安全性のまとめ

(1)副作用（自他覚症状）

試験別副作用の内訳及び発現頻度を表ト-162に示した。

安全性採用症例の1062例中、副作用の発現した症例は54例（5.1%）であった。件数は68件であり、その症状は皮膚症状の56件と消化器障害の12件であった。DF-Na錠を対照薬とした腱・腱鞘炎（腱周囲炎）、上腕骨上顆炎に対する二重盲検比較試験では、副作用が9.7%（16／165）、臨床検査値異常が3.3%（2／60）と他の試験よりも多かった。しかしながら、どの試験も同様に治験への参加に当たって担当医師は患者に対し、塗布部位にみられる皮膚症状と経口剤にみられる全身性副作用が発現する可能性を説明し、特に副作用には十分留意し実施したので、本試験のみ担当医師及び患者の治験に対する関心や副作用への注意が、他の試験と異なったとは考えられなかった。本試験における副作用の内訳をみると、局所の皮膚症状の副作用はTP318群で165例中5例（3.0%）、DF-Na錠群では179例中5例（2.8%）発現した。本試験以外の臨床試験における局所の皮膚症状の副作用は897例中38例（4.2%）、基剤比較試験の基剤群では96例中3例（3.1%）発現しており、本試験と同様であったことから、副作用発現数が多いのは、本試験以外では発現しなかった消化器障害が11例、臨床検査値異常が2例発現したためと考えられた。消化器障害は胃部不快感、下痢、胃痛、むかつき、胸やけ、白舌、胃重感、嘔気、便秘の症状がみられ、臨床検査値異常ではGOT、GPTの上昇がみられた。これらの症状や臨床検査値の変動は、DF-Na錠でよく知られている。また、TP318群で発現した消化器障害の症例のうち、下痢、胃痛及び嘔気の3例はプラセボ錠のみを中止しすぐに症状が消失している。これらは、プラセボのネガティブ効果としての副作用が発現したものと考えられる。プラセボを対照とした試験において、プラセボの副作用がactive drugに予測されるものに引きずられることが知られている[49-58]。本試験においても、外用剤と経口剤のダブルダミー法で実施したため、TP318群では経口剤のプラセボが投与されており、経口剤の実薬で予想されるものに引きずられた副作用症状が発現したと考えられる。

また、反復経皮投与毒性試験において消化管障害のみられた本剤の投与量は4mg／kg、成人60kgに換算すると240mgであり、本試験のTP318群はDF-Na量として50mgと約1／5であること、また、第Ｉ相試験では健常成人男子にTP318 2.5～7.5g（DF-

Naとして25～75mg）をSA適用したとき、Cmaxは1.1～1.6ng／mL、$AUC_{0-\infty}$は13.7～24.1ng·hr／mLであり、DF-Na錠（DF-Naとして25mg）のCmaxは339.8ng／mL、$AUC_{0-\infty}$は634.7ng·hr／mLに比べ極めて低い値を示し、本剤のSA適用による体循環血移行量は極めて少ないことからも、消化管障害の発現の可能性は少ないと考えられる。

以上より、本剤に起因すると考えられる副作用は、1062例中41例（3.9%）、53件と考えられた。症状はいずれも皮膚症状であり、皮膚炎27件、瘙痒感9件、発赤8件、刺激感3件、皮膚のあれ4件、その他2件であった。

49)Wolf,S., et al : Journal of the American Medical Association, 155:339, 1954

50)Beecher,H.K. : Journal of the American Medical Association 159:1602, 1955

51)Denton,J.E., et al : Journal of the American Medical Association 141:1051, 1949

52)G A C Hosie MB ChB : The topical NSAID, felbinac, versus ibuprofen: a comparison of efficacy in the treatment of acute lower back pain. British Journal of Clinical Research, 4:5-17, 1993

53)Newbery,R., Shuttkeworth,P., Rapier,C. : A multicentre post marketing surveillance study to evaluate the safety and efficacy of felbinac 3% gel in the treatment of musculoskeletal disorders in general practice. Eur.J.Clin.Res., 3:139-150, 1992

54)Boots Company plc. Product Manual. Burfen-experimental, technical and clinical aspects Burfen, 1985

55)C.Akemark, B.Forsskahl : Topical Indomethacin in Overuse Injuries in Athletes. A randomized Double-Blind Study Comparing Elemtacin with Oral Indomethacin and Placebo. Int.J.Sports Med., 11:393-396, 1990

56)Kienle,G.S. : Der sogenannte Placeboeffekt : Illusion, Fakten, Realitat. Stuttgarr, New York: Schattauer Verlag GmbH, 1995

57)Turner,J.A., Deyo,R.A., Loeser,J.D., et al : The importance of placebo effects in pain treatment and research. J.Am.Med.Assoc., 271(20):1609-1614, 1994

58)Long,D.M., Uematu,S., Kouba,R.B. : Placebo responses to medical device therapy for pain. Stereotact.Funct.Neurosurg., 53:149-156, 1989

表ト-162　副作用の内訳一覧表

	試験の区分	第Ⅱ相試験					
		前期一般臨床試験	用量設定試験			後期一般臨床試験	
	試験薬剤	2%TP318	0.5%TP318	TP318	2%TP318	TP318	TP318 vs 基剤
安全性採用症例数		39	81	76	80	194	94
副作用発現症例数 (%)		0 (0.0)	6 (7.4)	4 (5.3)	10 (12.5)	7 (3.6)	3 (3.2)
副作用発現件数		0	7	5	12	7	3
症状 皮膚症状			7	5	12	7	3
皮膚炎（発疹、湿疹、皮疹、かぶれ）			3	2	7	6	3
瘙痒感			3		1		
発赤				1	2		
刺激感			1		2	1	
皮膚のあれ（カサカサ）				1			
水泡							
色素沈着							
非塗布部の顔面湿疹							
非塗布部の顔面発赤							
眼瞼浮腫				1			
消化器障害							
胃部不快							
胃痛							
嘔気							
むかつき							
胸やけ							
胃重感							
白舌							
下痢							
便秘							

表ト-162　(続き)

第Ⅲ相試験			小　計			計
比較試験		一般臨床(長期)試験				
TP318 vs DF-Na 錠	TP318 vs IM-O	TP318	0.5%TP318	TP318	2%TP318	
165	287	246	81	1062	119	1262
16 (9.7)	5 (1.7)	19 (7.7)	6 (7.4)	54 (5.1)	10 (8.4)	70 (5.5)
19	7	27	7	68	12	87
7	7	27	7	56	12	75
2	3	11	3	27	7	37
2	3	4	3	9	1	13
1	1	5		8	2	10
		2	1	3	2	6
1		2		4		4
1				1		1
		1		1		1
		1		1		1
		1		1		1
				1		1
12				12		12
3				3		3
2				2		2
1				1		1
1				1		1
1				1		1
1				1		1
1				1		1
1				1		1
1				1		1

(2)臨床検査値異常

試験別臨床検査値異常変動及び発現頻度を表ト-163に示した。

臨床検査を実施した469例中、臨床検査値異常はDF-Na錠を対照薬としたダブルダミー法による第Ⅲ相二重盲検比較試験でのみ2例（0.4%）、4件にみられ、その内容はGOT上昇とGPT上昇が各々2件であった。この2例の臨床検査値の変動の推移について、1例はGOT上昇（前値：25、後値：49、追跡なし）とGPT上昇（前値：25、後値：50、追跡なし）であり、担当医師のコメントは「追跡できなかったので、薬剤との関連性はどちらともいえない」、他の1例はGOT上昇（前値：30、後値：49、追跡なし）とGPT上昇（前値：29、後値：47、追跡なし）であり、担当医師のコメントは「黄疸の既往があるが、本治験時は自覚症状もなく他科の薬も飲んでいない。後日、来院時も特に訴えはなかった。」であったが、ともに軽度の上昇であった。これらの臨床検査値異常は、全身性の瘙痒感、皮疹、顔面浮腫、眼瞼浮腫、むくみ感が経口実薬にのみみられていたこと、第Ⅰ相試験より体循環血への移行は低いことから、これら臨床検査値の異常変動は、本剤に起因する異常変動ではないと考えられた。

以上のことから、使用上の注意（案）、4.副作用の項は「承認時の総症例1062例中、副作用が報告されたのは、41例（3.9%）であった。その主な症状は、皮膚炎27件（2.5%）、瘙痒感9件（0.8%）、発赤8件（0.8%）、刺激感3件（0.3%）、皮膚のあれ 4件（0.4%）等であった。」とした。

表ト-163　臨床検査値異常一覧表

	試験の区分	第Ⅱ相試験					
		前期一般臨床試験	用量設定試験			後期一般臨床試験	
	試験薬剤	2%TP318	0.5%TP318	TP318	2%TP318	TP318	TP318 vs 基剤
安全性解析対象例数		39	81	76	80	194	94
臨床検査実施症例数 (%)		0 (0.0)	40 (49.4)	42 (55.3)	44 (55.0)	87 (44.8)	44 (46.8)
副作用発現例数 (%)		0	0	0	0	0	0
副作用発現件数							
赤血球数							
白血球数							
ヘモグロビン量							
ヘマトクリット値							
血小板数							
白血球分画	好中球						
	好酸球						
	好塩基球						
	リンパ球						
	単球						
GOT							
GPT							
Al-p (KA法)							
Al-p (IU法)							
LDH							
BUN							
クレアチニン							
ビリルビン							
尿検査	蛋白						
	糖						
	ウロビリノーゲン						
便潜血							

表ト-163　(続き)

第Ⅲ相試験			小　計			計
比較試験		一般臨床(長期)試験				
TP318 vs DF-Na 錠	TP318 vs IM-O	TP318	0.5%TP318	TP318	2%TP318	
165	287	246	81	1062	119	1262
60 (36.4)	104 (36.2)	132 (53.7)	40 (49.4)	469 (44.2)	44 (37.0)	553 (43.8)
2 (3.3)	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)
4						4
						0/537
						0/537
						0/537
						0/537
						0/533
						0/396
						0/448
						0/447
						0/425
						0/448
2				2		2/537(0.4)
2				2		2/537(0.4)
						0/94
						0/437
						0/506
						0/529
						0/525
						0/497
						0/482
						0/482
						0/476
						0/20

全試験を通して、臨床検査を投与前後ともに実施した症例数の割合は、1262例中553例で43.8%と決して高いとは言えず、前期第Ⅱ相試験では実施率が0%であった。前期第Ⅱ相試験で臨床検査の実施率が0%であったことについて、当時

に相談したところ、患者の安全性を考慮するうえで臨床検査を可能な限り実施するよう指導を受けた。これに基づき社内検討を行った。本剤のODT適用による第Ⅰ相単回及び反復投与試験で全身性の副作用及び臨床検査値の異常はなく、SA適用したときには全身血に移行するDF-Na量は極めて少ないことから、副作用や臨床検査値の異常の発現は少ないと考えられた。しかし、患者の安全性を考慮するために臨床検査の実施を後期第Ⅱ相用量設定試験以降、研究会で先生方に実施を依頼することとした。しかし、臨床検査を投与前後とも実施した症例数の割合は前述のとおり43.8%であり、投与の前後のいずれかに臨床検査を実施した症例の割合（表ト-164）をみても1262例中786例（62.3%）であった。

表ト-164　試験別臨床検査実施状況一覧表

試験名	用　量	投与前後の実施例	投与前のみ実施例	投与後のみ実施例	未実施例	安全度採用例	投与前又は投与後の1回は実施した例(%) 注)
(前期第Ⅱ相一般臨床試験)	2%TP318	0	0	0	39	39	0 (0.0)
(後期第Ⅱ相用量設定試験)	0.5%TP318	40	18	4	19	81	62 (76.5)
	TP318	42	12	2	20	76	56 (73.7)
	2%TP318	44	14	2	20	80	60 (75.0)
(後期第Ⅱ相一般臨床試験)	TP318	87	4	3	100	194	94 (48.5)
(第Ⅲ相比較試験)	TP318	44	20	3	27	94	67 (71.3)
(腱・腱鞘炎に対する比較試験)	TP318	28	18	4	25	75	50 (66.7)
(上腕骨上顆炎に対する比較試験)	TP318	32	19	8	31	90	59 (65.6)
(肩関節周囲炎に対する比較試験)	TP318	40	29	4	29	102	73 (71.6)
(筋肉痛に対する比較試験)	TP318	27	15	7	38	87	49 (56.3)
(一般外傷性疾患に対する比較試験)	TP318	37	5	6	50	98	48 (49.0)
(第Ⅲ相一般臨床試験)	TP318	73	21	2	26	122	96 (78.7)
(第Ⅲ相一般臨床試験)	TP318	59	12	1	52	124	72 (58.1)
投与量	0.5%TP318	40	18	4	19	81	62 (76.5)
	TP318	469	155	40	398	1062	664 (62.5)
	2%TP318	44	14	2	59	119	60 (50.4)
	計	553	187	46	476	1262	786 (62.3)

注)（　）内は（投与前又は投与後の少なくとも1回は検査を実施した症例）／（安全度採用例）×100（%）

本剤の臨床試験で被験者の人権及び安全性に関しては以下のように配慮した。

被験者の人権の保護として臨床試験を通して、治験薬投与により危険性が窺われる患者が組み入れられないように基準を設け実施した。また、被験者には外用剤といえども経口剤を投与したときにみられる副作用が発現する可能性についても説明し、更に臨床試験中に有害事象が発現したときは担当医師に連絡し、適切な治療が受けられるようにして実施した。また、被験者の安全性をみるうえで塗布部位の局所所見並びに全身状態により、患者からは治験薬投与後の状態に関し問診を行い、副作用について十分注意し実施した。担当医師は治療効果と安全性に対し十分注意して観察した。また、治験実施計画書では臨床検査を実施し、自他覚症状の副作用以外の有害事象の把握をするよう規定していた。しかし、投与期間が一般外傷性疾患では1週間、腱・腱鞘炎、上腕骨上顆炎、筋肉痛、肩関節周囲炎では2週間、変形性関節症では4週間であり、これらの疾患では短期間に2回の検査を行うことは極めて少ないことや、弊社のモニタリング時の担当医師への対応は、できる範囲での臨床検査の実施を依頼する程度であったことなどから、臨床検査の実施率が低い結果になったと考えられた。

3．高齢者の有効性及び安全性のまとめ

第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験における比較試験、一般臨床試験での高齢者（65歳以上）と非高齢者（65歳未満）で層別した改善率及び副作用発現率のまとめを表ト-165、166に示した。

TP318の高齢者での改善率は65.6%（168／256）、非高齢者は69.4%（478／689）であり、高齢者と非高齢者の改善率はほぼ同程度であった。更に、40歳未満、40歳～65歳未満、65歳～75歳未満、75歳以上で層別した際の改善率は同程度であった。

副作用発現率では高齢者は4.2%（12／285）、非高齢者は5.4%（42／777）であり、高齢者と非高齢者の副作用発現率はほぼ同程度であった。

以上のことから、高齢者の有効性と安全性は非高齢者と同程度であったことから、副作用の発現が多いといわれている高齢者に対しても有効性、安全性が認められた。

表ト-165　高齢者と非高齢者で層別した改善率一覧表

年齢	試験の区分	第Ⅱ相試験 前期一般臨床試験	用量設定試験			後期一般臨床試験	第Ⅲ比較		
	試験薬剤	2%TP318	0.5% TP318	TP318	2%TP318	TP318	TP318 vs 基剤	TP318 vs DF-Na 錠	
								腱・腱鞘炎	上腕骨上顆炎
40歳未満	改善率注)	9/10 (90.0%)	0/0 (0.0%)	3/4 (75.0%)	1/1 (100.0%)	58/73 (79.5%)	4/4 (100.0%)	8/19 (42.1%)	10/14 (71.4%)
40歳～64歳	改善率	12/14 (85.7%)	24/42 (57.1%)	15/24 (62.5%)	26/36 (72.2%)	54/79 (68.4%)	24/39 (61.5%)	16/34 (47.1%)	34/48 (70.8%)
65歳～74歳	改善率	8/11 (72.7%)	18/31 (58.1%)	24/35 (68.6%)	17/28 (60.7%)	22/29 (75.9%)	16/28 (57.1%)	6/8 (75.0%)	4/7 (57.1%)
75歳以上	改善率	3/4 (75.0%)	0/0 (0.0%)	3/6 (50.0%)	3/5 (60.0%)	9/13 (69.2%)	6/11 (54.5%)	1/1 (100.0%)	1/1 (100.0%)
計 非高齢者(65歳未満)	改善率	21/24 (87.5%)	24/42 (57.1%)	18/28 (64.3%)	27/37 (73.0%)	112/152 (73.7%)	28/43 (65.1%)	24/53 (45.3%)	44/62 (71.0%)
計 高齢者(65歳以上)	改善率	11/15 (73.3%)	18/31 (58.1%)	27/41 (65.9%)	20/33 (60.6%)	31/42 (73.8%)	22/39 (56.4%)	7/9 (77.8%)	5/8 (62.5%)

注）「中等度改善」以上の症例数／最終全般改善度採用症例数

表ト-166　高齢者と非高齢者で層別した副作用発現率一覧表

年齢	試験の区分	第Ⅱ相試験 前期一般臨床試験	用量設定試験			後期一般臨床試験	第Ⅲ比較		
	試験薬剤	2%TP318	0.5% TP318	TP318	2%TP318	TP318	TP318 vs 基剤	TP318 vs DF-Na 錠	
								腱・腱鞘炎	上腕骨上顆炎
40歳未満	発現率注)	0/10 (0.0%)	0/0 (0.0%)	0/4 (0.0%)	0/1 (0.0%)	0/73 (0.0%)	0/5 (0.0%)	2/24 (8.3%)	2/20 (10.0%)
40歳～64歳	発現率	0/14 (0.0%)	2/47 (4.3%)	1/28 (3.6%)	5/42 (11.9%)	7/79 (8.9%)	1/43 (2.3%)	3/42 (7.1%)	8/61 (13.1%)
65歳～74歳	発現率	0/11 (0.0%)	4/34 (11.8%)	3/38 (7.9%)	5/32 (15.6%)	0/29 (0.0%)	2/34 (5.9%)	0/8 (0.0%)	1/8 (12.5%)
75歳以上	発現率	0/4 (0.0%)	0/0 (0.0%)	0/6 (0.0%)	0/5 (0.0%)	0/13 (0.0%)	0/12 (0.0%)	0/1 (0.0%)	0/1 (0.0%)
計 非高齢者(65歳未満)	発現率	0/24 (0.0%)	2/47 (4.3%)	1/32 (3.1%)	5/43 (11.6%)	7/152 (4.6%)	1/48 (2.1%)	5/66 (7.6%)	10/81 (12.3%)
計 高齢者(65歳以上)	発現率	0/15 (0.0%)	4/34 (11.8%)	3/44 (6.8%)	5/37 (13.5%)	0/42 (0.0%)	2/46 (4.3%)	0/9 (0.0%)	1/9 (11.1%)

注）副作用発現症例数／安全性採用症例数

表ト-165 （続き）

相試験					小計			計
試験			一般臨床（長期）試験					
TP318 vs IM-O			TP318	TP318	0.5% TP318	TP318	2%TP318	
肩関節周囲炎	筋肉痛	一般外傷性疾患	一般臨床試験	筋・筋膜性腰痛症				
8/10 (80.0%)	21/27 (77.8%)	34/45 (75.6%)	7/11 (63.6%)	40/55 (72.7%)	0/0 (0.0%)	193/262 (73.7%)	10/11 (90.9%)	203/273 (74.4%)
30/49 (61.2%)	23/31 (74.2%)	23/29 (79.3%)	36/52 (69.2%)	30/42 (71.4%)	24/42 (57.1%)	285/427 (66.7%)	38/50 (76.0%)	347/519 (66.9%)
11/23 (47.8%)	9/11 (81.8%)	9/12 (75.0%)	20/33 (60.6%)	7/10 (70.0%)	18/31 (58.1%)	128/196 (65.3%)	25/39 (64.1%)	171/266 (64.3%)
4/8 (50.0%)	1/2 (50.0%)	4/5 (80.0%)	10/12 (83.3%)	1/1 (100.0%)	0/0 (0.0%)	40/60 (66.7%)	6/9 (66.7%)	46/69 (66.7%)
38/59 (64.4%)	44/58 (75.9%)	57/74 (77.0%)	43/63 (68.3%)	70/97 (72.2%)	24/42 (57.1%)	478/689 (69.4%)	48/61 (78.7%)	550/792 (69.4%)
15/31 (48.4%)	10/13 (76.9%)	13/17 (76.5%)	30/45 (66.7%)	8/11 (72.7%)	18/31 (58.1%)	168/256 (65.6%)	31/48 (64.6%)	217/335 (64.8%)

表ト-166 （続き）

相試験					小計			計
試験			一般臨床（長期）試験					
TP318 vs IM-O			TP318	TP318	0.5% TP318	TP318	2%TP318	
肩関節周囲炎	筋肉痛	一般外傷性疾患	一般臨床試験	筋・筋膜性腰痛症				
0/11 (0.0%)	0/33 (0.0%)	0/46 (0.0%)	3/13 (23.1%)	0/62 (0.0%)	0/0 (0.0%)	7/291 (2.4%)	0/11 (0.0%)	7/302 (2.3%)
1/56 (1.8%)	1/38 (2.6%)	1/33 (3.0%)	7/57 (12.3%)	5/49 (10.2%)	2/47 (4.3%)	35/486 (7.2%)	5/56 (8.9%)	42/589 (7.1%)
1/27 (3.7%)	1/13 (7.7%)	0/14 (0.0%)	2/39 (5.1%)	1/12 (8.3%)	4/34 (11.8%)	11/222 (5.0%)	5/43 (11.6%)	20/299 (6.7%)
0/8 (0.0%)	0/3 (0.0%)	0/5 (0.0%)	1/13 (7.7%)	0/1 (0.0%)	0/0 (0.0%)	1/63 (1.6%)	0/9 (0.0%)	1/72 (1.4%)
1/67 (1.5%)	1/71 (1.4%)	1/79 (1.3%)	10/70 (14.3%)	5/111 (4.5%)	2/47 (4.3%)	42/777 (5.4%)	5/67 (7.5%)	49/891 (5.5%)
1/35 (2.9%)	1/16 (6.3%)	0/19 (0.0%)	3/52 (5.8%)	1/13 (7.7%)	4/34 (11.8%)	12/285 (4.2%)	5/52 (9.6%)	21/371 (5.7%)

◎効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

1．効能・効果及びその設定根拠

(1)効能・効果

下記疾患並びに症状の鎮痛・消炎 変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎（テニス肘等）、筋肉痛（筋・筋膜性腰痛症等）、外傷後の腫脹・疼痛

(2)設定根拠

非臨床試験の薬理試験において、本剤を経皮適用することより、鎮痛・消炎効果が認められた。

ヒトの組織移行性試験において、本剤を経皮適用することにより皮膚組織、筋肉及び滑膜に高濃度に検出された。

各疾患に対する本剤の鎮痛効果として安静時痛、自発痛、他動運動痛、消炎効果として腫脹・膝蓋骨跳動、腫脹、局所熱感、その他として運動制限、筋緊張の項目[1]が考えられた。

そこで、投与前後における各臨床症状項目の程度（0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度）の変化を表1～36に示した。

その結果、本剤の投与後に各疾患の臨床症状項目は有意に改善し、本剤の鎮痛・消炎効果が認められた。

---

1)七川歓次：非ステロイド性抗炎症貼付剤の臨床的意義．Therapeutic Research, 3(6):138-139, 1985

①変形性膝関節症

表１　安静時痛(自発痛)の程度の変化

		投与後 3	2	1	0
投与前	3	0			
	2	0	1		
	1	0	0	13	
	0	0	0	0	31

符号付順位和検定　$p<0.05$

表２　圧痛の程度の変化

		投与後 3	2	1	0
投与前	3	0			
	2	0	14		
	1	0	0	9	
	0	0	0	0	5

符号付順位和検定　$p<0.05$

表３　他動運動痛の程度の変化

		投与後 3	2	1	0
投与前	3	2			
	2	0	7		
	1	0	0	16	
	0	0	0	0	7

符号付順位和検定　$p<0.05$

表４　腫脹・膝蓋骨跳動の程度の変化

		投与後 3	2	1	0
投与前	3	0			
	2	0	1		
	1	0	0	13	
	0	0	1	0	47

符号付順位和検定　$p<0.05$

表５　局所熱感の程度の変化

		投与後 3	2	1	0
投与前	3	0			
	2	0	0		
	1	0	0	6	
	0	0	0	1	52

符号付順位和検定　$p<0.05$

表６　運動制限の程度の変化

		投与後 3	2	1	0
投与前	3	1			
	2	0	9		
	1	0	0	22	
	0	0	0	0	26

符号付順位和検定　$p<0.05$

②腱・腱鞘炎（腱周囲炎）

表７　自発痛の程度の変化

		投与後 3	2	1	0
投与前	3	1			
	2	0	4		
	1	0	0	18	
	0	0	0	0	15

符号付順位和検定　$p<0.05$

表８　圧痛の程度の変化

		投与後 3	2	1	0
投与前	3	2			
	2	0	19		
	1	0	0	3	
	0	0	0	0	0

符号付順位和検定　$p<0.05$

表 9　他動運動痛の程度の変化

		投与後			
		3	2	1	0
投与前	3	1			
	2	0	14		
	1	0	0	5	
	0	0	0	0	1

符号付順位和検定　$p<0.05$

表 10　腫脹の程度の変化

		投与後			
		3	2	1	0
投与前	3	0			
	2	0	4		
	1	0	0	12	
	0	0	0	0	26

符号付順位和検定　$p<0.05$

表 11　局所熱感の程度の変化

		投与後			
		3	2	1	0
投与前	3	0			
	2	0	0		
	1	0	0	9	
	0	0	0	0	41

符号付順位和検定　$p<0.05$

表 12　運動制限の程度の変化

		投与後			
		3	2	1	0
投与前	3	0			
	2	0	6		
	1	0	0	16	
	0	0	0	0	11

符号付順位和検定　$p<0.05$

③上腕骨上顆炎

表 13　自発痛の程度の変化

		投与後			
		3	2	1	0
投与前	3	0			
	2	0	6		
	1	0	0	7	
	0	0	0	0	17

符号付順位和検定　$p<0.05$

表 14　圧痛の程度の変化

		投与後			
		3	2	1	0
投与前	3	1			
	2	0	10		
	1	0	0	4	
	0	0	0	0	0

符号付順位和検定　$p<0.05$

表 15　他動運動痛の程度の変化

		投与後			
		3	2	1	0
投与前	3	0			
	2	0	8		
	1	0	0	9	
	0	0	0	0	8

符号付順位和検定　$p<0.05$

表 16　腫脹の程度の変化

		投与後			
		3	2	1	0
投与前	3	0			
	2	0	2		
	1	0	0	2	
	0	0	0	0	49

符号付順位和検定　$p<0.05$

表 17　局所熱感の程度の変化

		投与後			
		3	2	1	0
投与前	3	0			
	2	0	0		
	1	0	0	6	
	0	0	0	1	51

符号付順位和検定　$p<0.05$

表 18　運動制限の程度の変化

		投与後			
		3	2	1	0
投与前	3	0			
	2	0	1		
	1	0	0	8	
	0	0	0	0	39

符号付順位和検定　$p<0.05$

④肩関節周囲炎

表 19　安静時痛(自発痛)の程度の変化

		投与後			
		3	2	1	0
投与前	3	1			
	2	0	4		
	1	0	0	8	
	0	0	0	0	13

符号付順位和検定　$p<0.05$

表 20　圧痛の程度の変化

		投与後			
		3	2	1	0
投与前	3	1			
	2	0	12		
	1	0	0	13	
	0	0	0	0	4

符号付順位和検定　$p<0.05$

表 21　他動運動痛の程度の変化

		投与後			
		3	2	1	0
投与前	3	1			
	2	0	18		
	1	0	0	9	
	0	0	0	0	0

符号付順位和検定　$p<0.05$

表 22　筋緊張の程度の変化

		投与後			
		3	2	1	0
投与前	3	1			
	2	0	5		
	1	0	0	19	
	0	0	0	0	19

符号付順位和検定　$p<0.05$

表 23　運動制限(側方挙上運動)の程度の変化

		投与後			
		3	2	1	0
投与前	3	5			
	2	0	16		
	1	0	0	14	
	0	0	0	0	8

符号付順位和検定　$p<0.05$

表 24　運動制限(外旋運動)の程度の変化

		投与後			
		3	2	1	0
投与前	3	3			
	2	0	13		
	1	0	0	15	
	0	0	0	0	6

符号付順位和検定　$p<0.05$

⑤筋肉痛

表 25　安静時痛(自発痛)の程度の変化

		投与後			
		3	2	1	0
投与前	3	0			
	2	0	0		
	1	0	0	7	
	0	0	0	0	21

符号付順位和検定　$p<0.05$

表 26　圧痛の程度の変化

		投与後			
		3	2	1	0
投与前	3	0			
	2	0	5		
	1	0	0	9	
	0	0	0	0	2

符号付順位和検定　$p<0.05$

表 27　運動痛の程度の変化

		投与後			
		3	2	1	0
投与前	3	0			
	2	0	6		
	1	0	0	5	
	0	0	0	0	4

符号付順位和検定　$p<0.05$

表 28　筋緊張の程度の変化

		投与後			
		3	2	1	0
投与前	3	0			
	2	0	2		
	1	0	0	9	
	0	0	0	0	12

符号付順位和検定　$p<0.05$

表 29　局所熱感の程度の変化

		投与後			
		3	2	1	0
投与前	3	0			
	2	0	0		
	1	0	0	1	
	0	0	0	0	62

符号付順位和検定　$p<0.05$

表 30　運動制限の程度の変化

		投与後			
		3	2	1	0
投与前	3	0			
	2	0	0		
	1	0	0	5	
	0	0	0	0	38

符号付順位和検定　$p<0.05$

⑥一般外傷性疾患

表 31　安静時痛(自発痛)の程度の変化

		投与後			
		3	2	1	0
投与前	3	0			
	2	0	1		
	1	0	0	7	
	0	0	0	0	11

符号付順位和検定　$p<0.05$

表 32　圧痛の程度の変化

		投与後			
		3	2	1	0
投与前	3	0			
	2	0	2		
	1	0	0	3	
	0	0	0	0	0

符号付順位和検定　$p<0.05$

表 33　他動運動痛の程度の変化

		投与後			
		3	2	1	0
投与前	3	0			
	2	0	3		
	1	0	0	7	
	0	0	0	0	2

符号付順位和検定　p<0.05

表 34　腫脹の程度の変化

		投与後			
		3	2	1	0
投与前	3	0			
	2	0	3		
	1	0	0	5	
	0	0	0	0	14

符号付順位和検定　p<0.05

表 35　局所熱感の程度の変化

		投与後			
		3	2	1	0
投与前	3	0			
	2	0	0		
	1	0	0	3	
	0	0	0	0	40

符号付順位和検定　p<0.05

表 36　運動制限の程度の変化

		投与後			
		3	2	1	0
投与前	3	0			
	2	0	0		
	1	0	0	4	
	0	0	0	0	26

符号付順位和検定　p<0.05

また、各疾患に対する比較試験及び一般臨床試験（長期投与試験を含む）の改善率は以下のとおりである。

変形性膝関節症に対する基剤との比較試験の結果、最終全般改善度において基剤に対し有意差がみられた（p=0.042）。

腱・腱鞘炎及び上腕骨上顆炎、肩関節周囲炎、筋肉痛、一般外傷性疾患を対象とした比較試験では、表 37、38 に示すように対照薬に対して臨床的同等性（非劣性）が検証された。

表 37　DF-Na 錠に対する改善率の比較

	改善率		同等性の検証
	TP318	DF-Na 錠	改善率の差の 90%（両側）信頼区間（TP318 - DF-Na 錠）
腱・腱鞘炎、上腕骨上顆炎	60.6%(80/132)	59.1%(75/127)	- 9.2% < - - < 12.3%

（ ）：「中等度改善」以上の症例数／最終全般改善度採用症例数

表 38　IM-O に対する改善率の比較

	改善率		同等性の検証
	TP318	IM-O	改善率の差の 90%（両側）信頼区間（TP318 - IM-O）
肩関節周囲炎	58.9%(53/90)	50.6%(45/89)	- 5.0% < - - < 21.6%
筋肉痛	76.1%(54/71)	67.1%(57/85)	- 4.1% < - - < 22.1%
一般外傷性疾患	76.9%(70/91)	69.8%(60/86)	- 4.9% < - - < 19.2%

（ ）：「中等度改善」以上の症例数／最終全般改善度採用症例数

また、一般臨床試験（長期投与試験を含む）において、表 39 に示すように TP318 の各疾患に対する有効性が認められた。

表 39　一般臨床試験における改善率

	改善率
変形性膝関節症	65.6%(40/61)
肩関節周囲炎	62.2%(28/45)
腱・腱鞘炎（腱周囲炎）	83.1%(54/65)
上腕骨上顆炎	58.3%(21/36)
筋肉痛	73.9%(99/134)
外傷後の腫脹・疼痛	79.7%(47/59)

（ ）：「中等度改善」以上の症例数／最終全般改善度採用症例数

以上の結果から、TP318 は経皮的に薬剤が吸収され鎮痛・消炎効果が認められた。本剤の鎮痛及び消炎効果と考えられる臨床症状の程度は、各疾患において本剤の投与後に有意に改善した。

変形性膝関節症に対する基剤を対照とした比較試験では、最終全般改善度において基剤に比し有意差がみられた。腱・腱鞘炎及び上腕骨上顆炎、肩関節周囲炎、筋肉痛及び一般外傷性疾患に対する比較試験では対照薬に対して臨床的同等性（非劣性）が検証された。このことから、上記のとおり本剤の効能・効果を設定した。

2．用法・用量及びその設定根拠

(1)用法・用量

症状により、適量を１日数回患部に塗擦する。

(2)設定根拠

TP318の健常成人を対象とした経皮適用（SA）による単回及び反復投与試験において、局所の皮膚刺激性及び臨床検査を含め副作用は認められなかった。また、2%TP318を１日数回塗擦する前期第Ⅱ相試験において、市販されているIM-Oと同程度の効果が得られ、副作用は１例もみられず安全性が認められた。

用量設定試験では0.5%、1%、2%の３用量のTP318を用いて、変形性膝関節症を対象に二重盲検試験を実施した。試験薬剤を１日3～4回患部に塗擦し、4週間投与した結果、「中等度改善」以上の改善率は0.5%TP318 57.5%、TP318 65.2%、2%TP318 67.1%であった。副作用発現率は0.5%TP318 7.4%、TP318 5.3%、2%TP318 12.5%であり、2%TP318は外用剤としては刺激が多いと考えられたことから、有効性と安全性を考慮して1%のTP318を臨床推奨用量として選択した。

第Ⅲ相比較試験は、変形性膝関節症を対象として基剤を対照に二重盲検法により実施した。試験薬剤を１日3～4回患部に塗擦し、4週間投与した結果、TP318は基剤に対して最終全般改善度及び有用性において有意差がみられた。また、安全性、副作用においては両群間で変わらない結果であった。以上の用量設定試験及び基剤との比較試験の結果から、以後の比較試験及び一般臨床試験では１日3～4回、患部に塗擦することを標準とした。

肩関節周囲炎、筋肉痛、一般外傷性疾患に対するIM-Oを対照とした比較試験において、TP318はIM-Oと同等の効果が得られた。

また、DF-Na錠を対照とした腱・腱鞘炎、上腕骨上顆炎に対する二重盲検比較試験において、TP318はDF-Na錠と同等の効果を示す一方、経口剤でみられる消化器障害などの全身性の副作用が軽減した。

一般臨床試験（長期投与試験を含む）において、有効性が減弱する傾向はなく、特記すべき副作用はみられなかった。

以上の結果から、TP318は対象疾患に対して効果と安全性が認められたことから、同種同効品の用法・用量を参考にして、上記のとおり、本剤の用法・用量を設定した。

3．使用上の注意（案）及びその設定根拠

表 40　使用上の注意（案）及びその設定根拠

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設　定　根　拠</th></tr>
<tr><td>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）
(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2)アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等により誘発される喘息発作）又はその既往歴のある患者
〔重症喘息発作を誘発する〕</td><td>DF-Na 製剤及び非ステロイド性抗炎症剤の外用剤を参考にした。</td></tr>
<tr><td>【使用上の注意】
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
気管支喘息のある患者
〔気管支喘息患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれており、それらの患者では重症喘息発作を誘発する〕</td><td>DF-Na 製剤及び非ステロイド性抗炎症剤の外用剤を参考にした。</td></tr>
<tr><td>2. 重要な基本的注意
(1)消炎鎮痛剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
(2)皮膚の感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染を伴う炎症に対して用いる場合には適切な抗菌剤又は抗真菌剤を併用し、観察を十分行い慎重に投与すること。
(3)慢性疾患（変形性関節症等）に対し本剤を用いる場合には薬物療法以外の療法も考慮すること。また患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意すること。</td><td>DF-Na 製剤及び非ステロイド性抗炎症剤の外用剤を参考にした。</td></tr>
<tr><td>3. 相互作用
［併用注意］（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ニューキノロン系抗菌剤
エノキサシン等</td><td>痙攣を起こすおそれがある。痙攣が発現した場合には、気道を確保し、ジアゼパムの静注等を行う。</td><td>ニューキノロン系抗菌剤が脳内の抑制性神経伝達物質である GABA の受容体結合を濃度依存的に阻害し、ある種の非ステロイド性抗炎症剤との共存下ではその阻害作用が増強されることが動物で報告されている。</td></tr></table></td><td>DF-Na 製剤と他の薬剤との併用において、ニューキノロン系抗菌剤は脳内の抑制性伝達物質である GABA の受容体結合を濃度依存的に阻害し、本薬との共存下でその阻害作用が増強し、痙攣誘発作用を増強するといった薬力学的相互作用（受容体への結合）があり、本剤との併用は注意した方がよいと考えられた。しかし、その他の薬剤は本薬のプロスタグランジンの合成阻害、蛋白結合の減少、本薬による代謝阻害あるいは両剤の消化管粘膜障害に起因する薬物動態的相互作用であり、健康成人男子に TP318 を 2.5～7.5g（DF-Na として 25～75mg）経皮適用（非密封法）したとき、Cmax は 1.1～1.6ng／mL、$AUC_{0-\infty}$は 13.7～24.1ng・hr／mL と、DF-Na 錠（DF-Na として 25mg）を経口投与したときの Cmax 339.8ng／mL、$AUC_{0-\infty}$ 634.7ng・hr／mL より低値であった。したがって、薬物動態学的相互作用については相互作用が生ずる可能性は極めて低いと考えられた。</td></tr>
</table>

表 40 （続き）

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設 定 根 拠</th></tr>
<tr><td>

4. 副作用

承認時の総症例 1062 例中、副作用が報告されたのは、41 例（3.9%）であった。その主な症状は、皮膚炎 27 件（2.5%）、瘙痒感 9 件（0.8%）、発赤 8 件（0.8%）、刺激感 3 件（0.3%）、皮膚のあれ 4 件（0.4%）等であった。

<table>
<tr><th>頻度
種類</th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th></tr>
<tr><td>皮膚[注)]</td><td>皮膚炎、瘙痒感、発赤、刺激感、皮膚のあれ</td><td>水疱、色素沈着</td></tr>
</table>

注）このような症状があらわれた場合には、投与を中止する等適切な処置を行うこと。

</td><td>

臨床試験でみられた副作用のうち、DF-Na 錠とのダブルダミー法による群間比較試験でみられた消化器障害、臨床検査値の異常変動に関しては錠剤（プラセボ）服用によるネガティブプラセボ効果によると考えられた。また、用量設定試験と第Ⅲ相一般臨床試験でみられた眼瞼浮腫、顔面の発赤・湿疹については、本剤の用法・用量では血漿中 DF 濃度が経口剤のそれに比べ著しく低いことから、浮腫や顔面の皮膚症状が発現する可能性は極めて低いと考えられ、また市販されている外用剤では全身性の副作用はまれである。これらのことから、消化器障害、臨床検査値の異常変動、眼瞼浮腫、顔面の発赤・湿疹は本剤の副作用ではないと考え、使用上の注意（案）から除いた。

</td></tr>
<tr><td>

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦に対する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

</td><td>

臨床試験では妊婦への使用を禁止して実施したため、臨床試験から妊婦の安全性のデータは得られていない。DF-Na 製剤の添付文書には、妊娠末期投与による胎児循環持続症、胎児の動脈管収縮、子宮収縮の抑制が記載されており、妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。したがって、妊婦への使用に当たっては、安全性を重視し設定した。

</td></tr>
<tr><td>

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

</td><td>

小児に対する使用例が少なく、また、非ステロイド性抗炎症剤の外用剤を参考にした。

</td></tr>
<tr><td>

7. 適用上の注意

(1) 使用部位

1)眼及び粘膜に使用しないこと。

2)表皮が欠損している場合に使用すると一時的にしみる、ヒリヒリ感を起こすことがあるので使用に際し注意すること。

</td><td>

非ステロイド性抗炎症剤の外用剤を参考にした。

</td></tr>
<tr><td>

(2) 使用方法

密封包帯法での使用により、全身的投与（経口剤、坐剤）と同様の副作用が発現する可能性があるので、密封包帯法で使用しないこと。

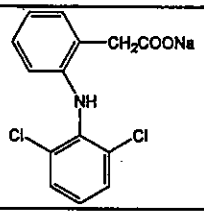
</td><td>

本剤を密封包帯法（ODT）で反復経皮適用したとき、吸収が速くなるとともに増加することが示唆された。しかし、本剤を単純適用（SA）で経皮適用したときは全身血への移行は少なく、全身性の副作用の発現は極めて少ないと考えられること、ODT を利用した貼付剤やテープ剤が臨床使用されており、非ステロイド性抗炎症薬の軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、ローション剤は ODT で使用されていないと考えられること、非ステロイド性抗炎症薬の軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、ローション剤では、使用上の注意の適用上の注意の項で規定していることから設定した。

</td></tr>
</table>

◎毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

［現行］

化学名・別名	2-(2,6-ジクロルアニリノ)-フェニル酢酸（別名　ジクロフェナク）、その塩類及びそれらの製剤
構造式	
効能・効果	錠剤 ①下記の疾患ならびに症状の鎮痛・消炎 慢性関節リウマチ、変形性関節症、変形性脊椎症、腰痛症、腱鞘炎、頸肩腕症候群、神経痛、後陣痛、骨盤内炎症、月経困難症、膀胱炎、前眼部炎症 ②手術ならびに抜歯後の鎮痛・消炎 ③下記疾患の解熱・鎮痛 急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む） 坐剤 下記の疾患並びに症状の鎮痛・消炎 慢性関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、後陣痛 手術後の鎮痛・消炎 他の解熱剤では効果が期待できないか、あるいは、他の解熱剤の投与が不可能な場合の急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む）の緊急解熱 点眼剤 白内障手術時における下記症状の防止 術後の炎症症状、術中・術後合併症 カプセル剤 下記の疾患並びに症状の消炎・鎮痛 慢性関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群
用法・用量	錠剤 ①、②の場合 通常、成人にはジクロフェナクナトリウムとして1日量75～100mg（3～4錠）とし原則として3回に分け経口投与する。また、頓用する場合には25～50mg（1～2錠）とする。なお、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。 ③の場合 通常、成人にはジクロフェナクナトリウムとして1回量25～50mg（1～2錠）を頓用する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、原則として1日2回までとし、1日最大100mgを限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

坐剤

成人：ジクロフェナクナトリウムとして通常1回25～50mgを1日1～2回、直腸内に挿入するが、年齢、症状に応じ低用量投与が望ましい。低体温によるショックを起こすことがあるので、高齢者に投与する場合には少量から投与を開始すること。

小児：ジクロフェナクナトリウムとして1回の投与に体重1kgあたり0.5～1.0mgを1日1～2回、直腸内に挿入する。なお、年齢、症状に応じ低用量投与が望ましい。低体温によるショックを起こすことがあるので、少量から投与を開始すること。

年齢別投与量の目安は1回量として下記のとおりである。

1歳以上3歳未満：6.25mg

3歳以上6歳未満：6.25～12.5mg

6歳以上9歳未満：12.5mg

9歳以上12歳未満：12.5～25mg

点眼剤

通常、眼手術前4回（3時間前、2時間前、1時間前、30分前）、

眼手術後1日3回、1回1滴点眼する。

カプセル剤

通常、成人にはジクロフェナクナトリウムとして1回37.5mgを1日2回食後に経口投与する。

劇薬等の指定	劇薬	原体・塩類・製剤（ただし、ジクロフェナクとして 0.1%以下を含有する点眼剤を除く）	指定	原体・塩類・製剤	要指示	原体・塩類・製剤（ただし、外用剤（坐剤及び吸入剤を除く）を除く）

市販名及び有効成分・分量

原体：ジクロフェナクナトリウム

製剤：ボルタレン錠（1錠中ジクロフェナクナトリウム25mg含有）

ボルタレンサポ12.5mg（1個中ジクロフェナクナトリウム12.5mg含有）

ボルタレンサポ25mg（1個中ジクロフェナクナトリウム25mg含有）

ボルタレンサポ50mg（1個中ジクロフェナクナトリウム50mg含有）

ジクロード点眼液（100mL中ジクロフェナクナトリウム100mg含有）

ナボールSRカプセル（1カプセル中ジクロフェナクナトリウム37.5mg含有）

ボルタレンSRカプセル（1カプセル中ジクロフェナクナトリウム37.5mg含有）

毒性

急性	LD_{50} (mg/kg)		経口	皮下	腹腔	静脈
	マウス	♂	420	530	130	116
		♀	470	390	130	137
	ラット	♂	79	131	84	127
		♀	90	83	52	117

亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無影響量	特記すべき異常所見
	ラット	1箇月	経口	0.5～16	(未算出)	特になし

慢性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無影響量	特記すべき異常所見
	ラット	6箇月	経口	0.25～4	(未算出)	特になし

点眼剤

眼刺激性　家兎眼に各種濃度のジクロフェナクナトリウム点眼液、又は生理食塩液（対象）を1回50μL1日4回、90日間連続点眼した結果、いずれの観察時においても対照群と差はなく、眼瞼結膜と瞬膜に軽度の充血が認められ、又9週目以後に角膜上皮に軽微なフルオレスセイン染色斑が散見されたのみであり、角膜、虹彩、結膜に異常所見は認められなかった。

カプセル剤

急性　イヌに本剤5、25、125mg／kgを経口投与。
毒性発現はいずれも非ステロイド系鎮痛消炎剤に一般にみられる消化器症状を中心としたもので、死は全群にみられず、LD_{50}値は125mg／kg以上と考えられた。

副作用

錠剤

副作用発現率　2746／35650＝7.70%

副作用の種類	件数
胃部不快感	1275
胃重感・胃部重圧感	860
心窩部痛・季肋部痛・上腹部痛	578
食欲不振・食欲減退	519
悪心・嘔気	328
浮腫	187　等

（出典：再評価資料）

坐剤

副作用発現率　390／21958＝1.78%

副作用の種類	件数
下痢	74
腹痛	30
便秘	20
低体温	30
肛門部不快感等の投与部位反応	46　等

（出典：再審査資料）

点眼剤

副作用発現率　18／565＝3.18%

副作用の種類	件数
び漫性表層角膜炎	4
刺激感	2
流涙	2
かゆみ（掻痒感）	2　等

（出典：申請時）

カプセル剤

副作用発現率　132／1289＝10.2%

副作用の種類	件数
胃痛・腹（部）痛・心窩部痛・季肋部痛	45
胃部不快感むかつき	16
顔がうく・目の腫れ・浮腫・顔面浮腫感	16
吐気（悪心）・嘔吐	14
下痢	9　等

（出典：申請時）

会社

日本チバガイギー（株）　原体：輸入、製剤（錠剤、坐剤）：製造
わかもと製薬（株）　製剤（点眼剤）：製造
エスエス製薬（株）　製剤（カプセル剤）：製造
同仁医薬化工（株）　製剤（カプセル剤）：製造

［追加］

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	下記疾患並びに症状の鎮痛・消炎 変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎（テニス肘等）、筋肉痛（筋・筋膜性腰痛症等）、外傷後の腫脹・疼痛
用法・用量	症状により、適量を１日数回患部に塗擦する。
劇薬等の指定	指定医薬品　製剤
市販名及び有効成分・分量	製剤：ナボールゲル（1g中ジクロフェナクナトリウム10mg含有） ボルタレンゲル（1g中ジクロフェナクナトリウム10mg含有）
毒性	急　性　LD_{50}（mg／kg）　経皮 ラット　♂、♀　≧120 亜急性　動物種　投与期間　投与経路　投与量（mg／kg／日）　無毒性量（mg／kg／日）　主な所見 ラット　30日間　経皮　2,4,8　2　4mg／kg／日以上で消化管の潰瘍、8mg／kg／日で脾臓及び肝臓の髄外造血の増加がみられた。 （注）ジクロフェナクナトリウムとして
副作用	副作用発現率　41／1062＝3.9%　臨床検査異常発現率　0／469＝0% 副作用の種類　件数 皮膚炎　27 瘙痒感　9 発赤　8 皮膚のあれ　4 刺激感　3　等
会社	エスエス製薬（株）　製剤：製造 同仁医薬化工（株）　製剤：製造