慢性関節リウマチに対する ampiroxicam 長期投与の 安全性と有効性に関する検討

——多施設共同試験成績——

入交昭一郎^{*1)}, 青木虎吉・菅原幸子^{*2)}, 菅野卓郎^{*3)}

drug evaluation

炎症 VOL.12 NO.1
JANUARY 1992

A longterm clinical trail of ampiroxicam in patients with rheumatoid arthritis

Ampiroxicam is a newly developed NSAID for the treatment of RA and its characteristic feature is that it is a prodrug of piroxicam.

Of the 141 patients enrolled in the study, only 12 patients (8.5%) dropped out of the study. All the parameters of morning stiffness, grip strenght, the number of painful joints and swollen joints, ADL and Lansbury activity index showed a significant improvement as compared with pretreatment conditions. A slight improvement was noted in sedimentation rate as well as CRP but this was not significant.

The final global improvement in all the patients was 64.3% for slight to marked improvement. Patient assessment was also improved significantly as compared with pretreatment conditions.

Side effects were few and observed in 16 patients (11.4%) out of 140 who were assessed for the safety of the drug. None of the side effects observed was severe. Abnormal laboratory test values were observed in 10 patients (7.1%).

The final overall safety rating was 83.6% for safety and 92.9% for almost safe and safe combined.

The foregoing results allow us to conclude that ampiroxicam is a safe and useful drug in the longterm therapy of patients with RA.

Shoichiro Irimajiri^{*1)}, Torakichi Aoki・Sachiko Sugawara^{*2)}, Takuro Sugano^{*3)} et al.

key words : ampiroxicam, prodrug of piroxicam, rheumatoid arthritis, longterm clinical study, phase III study

慢性関節リウマチ(RA)に対する薬物療法には、非ステロイド系抗炎症剤(NSAIDs)、副腎皮質ステロイド剤、金製剤、D-ペニシラミン、その他の免疫調節剤、免疫抑制剤などが用いられている。

しかし、本疾患は経過がながく、数年あるいは数十年にわたる長期間の薬物療法が必要とされるため、少しでも安全性の高い薬物の開発が望まれている。

ampiroxicam は、米国ファイザー社が開発した piroxicam のプロドラッグであり、図1に示す構造式を有する。

本剤はラットを用いた動物試験により胃粘膜損傷作用は、piroxicam より明らかに少ないことが示されており¹⁾、ヒトにおける体内動態は piroxicam を投与した場合と同様であることが報告され

図1 ampiroxicam の構造式および piroxicam への加水分解

ている²⁾。本剤の臨床試験成績については、本邦ですでに慢性関節リウマチ³⁾および変形性膝関節症⁴⁾について piroxicam を対照薬とした二重盲検比較試験が実施され、ampiroxicam は piroxicam

*1) 執筆責任者

*2) 世話人

*3) 症例登録管理責任者

と有効性は同等で、副作用、特に消化器系の副作用はより少ないことが報告されている。

筆者らは、piroxicam を RA に長期投与したときの有用性について検討した経験を持っている⁵⁾が、今回、amproxicam についてはそれとほとんど同じ試験方法および実施施設により臨床評価を行ったので、その成績について一部 piroxicam における成績と retrospective に比較し、考察を加え報告する。

方法

(1) 対象患者の選択

本試験は平成元年4月より平成2年9月までの18カ月間、順天堂大学整形外科ほか34施設にて、以下の慢性関節リウマチ(RA)患者を対象に実施した。原則として発病後6カ月以上を経過し、明らかに RA 活動性を有し、アメリカリウマチ協会

(ARA) 診断基準(1958年基準)による classical RA, または definite RA の症例を対象として選択した。なお、試験前3カ月以内に免疫抑制剤、調節剤の投与を行ったもの、D-ペニシラミンあるいは金療法開始後維持量に達していないもの、およびプレドニゾロン換算量1日5mgを超える量のステロイド投与中のものは、原則として除外した。また、消化管の出血、潰瘍の現症あるいはその既往のあるもの、重篤な心、肝、腎、血液疾患などの合併症、あるいはその既往を有するもの、妊娠中ならびに妊娠を希望する婦人、その他医師が不適当と判断した症例は、対象から除外した。

試験の開始にあたっては、GCP の精神に則り、本試験の主旨および試験薬剤について充分説明し、本試験は患者の意志によりいつでも中止できることに対し、十分理解が得られたうえで、患者の同意を得、同意年月日を調査表に記入し、担当医師が署名捺印した。

(2) 症例の登録

試験の信頼性を確保するため、本試験に組み込まれたすべての患者は、必要事項を記入したうえ、封書にて速やかに症例登録管理責任者(大槻外科病院リウマチセンター 菅野卓郎)あて通知し、症例の登録を行った。

(3) 試験薬剤および投与方法

1カプセル中に amproxicam を 27 mg(piroxicam 20 mg と等モルに相当)含有する薬剤を用いて、夕食後1回1カプセル投与し、原則として3カ月以上可能な限り長期継続投与することとした。なお、問診票“私のリウマチ日記”と未服用薬剤の回収により、服薬状況を調査した。

(4) 併用薬剤・併用療法

ほかの非ステロイド系性抗炎症剤の併用は、原則として行わないこととし、維持量に達している金剤、ステロイド剤(1日内服量 プレドニゾロン換算量として5mg以下)、ロベンザリッド二ナトリウム、ブシラミンまたは D-ペニシラミンは、試験開始前と同一条件での併用は可とした。なお、免疫抑制剤の併用は不可とした。

また、理学療法が試験前より行われている症例では、その方法を変更せずに併用することは可とした。関節穿刺、ステロイド剤の関節内注入を行った場合には、そのつど調査表に記載し、効果判

共同試験研究者一覧

入交昭一郎 ^{1)*3)}	青木 虎吉 ^{2)*1)}	菅原 幸子 ^{3)*1)}
菅野 卓郎 ^{4)*2)}	小坂 志朗 ⁵⁾	力丸 暁 ⁶⁾
斉藤 輝信 ⁷⁾	阿部 重人 ⁸⁾	福島 幸隆 ⁹⁾
浅井 春雄 ¹⁰⁾	川越 光博 ¹¹⁾	原 まさ子 ¹¹⁾
木谷 敦 ¹¹⁾	安倍 達 ¹²⁾	竹内 勤 ¹²⁾
横田 徹 ¹³⁾	吉野 慎一 ¹³⁾	石上 宮子 ¹³⁾
斉藤 栄造 ¹⁴⁾	菅 修一 ¹⁵⁾	吉沢 久嘉 ¹⁶⁾
山田 昭夫 ¹⁷⁾	東 威 ¹⁸⁾	宮城 憲一 ¹⁸⁾
伊藤 日女 ¹⁸⁾	美田 誠二 ¹⁹⁾	赤坂勤二郎 ¹⁹⁾
福井 光文 ²⁰⁾	柿原 忠夫 ²¹⁾	早川 正勝 ²²⁾
岩田 久 ²³⁾	石黒 直樹 ²³⁾	鳥飼 勝隆 ²⁴⁾
富井 正邦 ²⁴⁾	長屋 郁郎 ²⁵⁾	山田 順亮 ²⁶⁾
原田 志朗 ²⁷⁾	山本 正彦 ²⁸⁾	松本美富士 ²⁸⁾
丹羽 滋郎 ²⁹⁾	奥村 猛 ²⁹⁾	大溪 紀男 ³⁰⁾
松丸 輔 ³¹⁾	小松原良雄 ³²⁾	立沢 喜和 ³³⁾
高杉 潔 ³⁴⁾	山本 純己 ³⁵⁾	

1) 川崎市立川崎病院内科, 2) 順天堂大学整形外科, 3) 東京女子医科大学附属第二病院整形外科, 4) 大槻外科病院リウマチセンター, 5) 青森県立中央病院第一内科, 6) 国立鳴子病院整形外科, 7) 東北労災病院リウマチ膠原病科, 8) 石巻赤十字病院整形外科, 9) 秋田大学第三内科, 10) 国立病院医療センター理学診療科, 11) 防衛医科大学校第一内科, 12) 埼玉医科大学総合医療センター第二内科, 13) 原整形外科病院, 14) 東邦大学大橋病院第四内科, 15) 東京共済病院整形外科, 16) 佐々木研究所附属杏雲堂病院内科, 17) 国立相模原病院内科, 18) 聖マリアンナ医科大学東横病院内科, 19) 川崎市立川崎病院整形外科, 20) 川崎市立井田病院内科, 21) 荏原内科医院, 22) 浜松赤十字病院内科, 23) 名古屋大学整形外科, 24) 藤田保健衛生大学内科, 25) 国立名古屋病院整形外科, 26) 社会保険中京病院整形外科, 27) 中部労災病院整形外科, 28) 名古屋市立大学第二内科, 29) 愛知医科大学整形外科, 30) 厚生連加茂病院整形外科, 31) 半田市立半田病院整形外科, 32) 大阪府立成人病センター整形外科, 33) 立沢整形外科, 34) 道後温泉病院リウマチセンター, 35) 松山赤十字病院リウマチセンター

*1): 世話人, *2): 症例登録管理責任者, *3): 執筆責任者

図2 投薬期間別症例数

定の参考とした。

(5) 臨床評価項目および評価時期

投与開始時から1ヵ月までは2週ごとに、以後は4週ごとに、日本リウマチ協会薬効検定委員会に定められた“委員会が基準としている慢性関節リウマチに対する抗炎症・鎮痛剤の臨床試験実施基準方法⁶⁾”に準じて評価した。

ただし、日常生活動作(ADL)、CRPは4週ごと、体重測定、classならびにRA因子は12週ごとに測定し、stageの評価については試験開始時と終了時に実施した。

成績

(1) 対象症例と投与期間

ampiroxicam長期投与試験の対象となり、登録が行われた全症例は141例であった。

このうち、3ヵ月以上の長期投与例は129例(91.5%)、3ヵ月未満に投与を中止した例は12例(8.5%)であった。

投与期間別症例数は図2のとおり、3ヵ月以上6ヵ月未満18例(12.8%)、6ヵ月以上9ヵ月未満29例(20.6%)、9ヵ月以上12ヵ月未満33例(23.4%)、1年以上49例(34.8%)であった。

3ヵ月以上の投与例129例のうち、途中、中止例は16例(12.4%)であり、投与を終了したものは113例(87.6%)であった。

中止例28例(3ヵ月未満中止12例、3ヵ月経過してから中止例16例)の内訳は表1のとおりであり、副作用の発現により投与を中止した13例、薬剤の効果が不十分でRA症状が悪化あるいは不変

表1 中止症例

	3ヵ月以上の 全例	3ヵ月未満	計
1. 患者の都合	3	2	5
2. 合併症	2	1	3
3. 副作用	5	8	13
4. 症状悪化・不変	5	1	6
5. 症状改善	1	0	1
計	16	12	28

であった6例、症状がいちじるしく改善し投与を打ち切った1例、本剤投与と関係のない合併症のための中止例3例、および転医、旅行など途中から来院しなくなった5例である。なお、本試験の投与期間は3ヵ月以上必要なため、投与期間が3ヵ月以上あり、表1の中止例以外はすべて終了例の取り扱いとした。

(2) 対象患者の背景

対象患者の背景因子は表2のとおり、男18例、女123例、年齢は22～85歳)平均年齢±標準偏差: 55.4±12.5歳)であった。また、外来患者が主で134例(95.0%)、入院患者は7例(5.0%)であった。

罹病期間は3ヵ月～34年、平均8年8ヵ月、診断(ARA)はclassical RA 101例(71.6%)、definite RA 39例(27.7%)で、ほかにprobable RAと診断された1例があり、活動性関節数などから十分なRA活動性を有し、対象として問題はないと判断され、試験に組み込まれた。試験開始前のstage(病期)は、I期(初期)7.1%、II期(早期)24.8%、

表 2 患者背景

性 別	男 女	18 (12.8%) 123 (87.2%)	
年 齡(歳)	20～29	4	Min: 22 Max: 85 55.35±12.50 (mean±SD)
	30～39	10	
	40～49	28	
	50～59	46	
	60～69	32	
	70～	21	
入院・外来	入 院 外 来	7 (5.0%) 134 (95.0%)	
罹 病 期 間	～ 1 年	7	Min: 3 カ月
	～ 5 年	38	Max: 34年
	～10年	43	平均8年8カ月
	11年～	53	
合 併 症	無	107 (75.9%)	
	有	34 (24.8%)	
ARA 診断	classical	101 (71.6%)	
	definite	39 (27.7%)	
	probable	1 (0.7%)	
病 期 分 類 (stage)	I	10 (7.1%)	
	Ⅱ	35 (24.8%)	
	Ⅲ	57 (40.4%)	
	Ⅳ	39 (27.7%)	
機能障害度分類 (class)	1	7 (5.0%)	
	2	112 (79.4%)	
	3	20 (14.2%)	
	4	2 (1.4%)	
RA 因子	++	44 (31.2%)	
	+	59 (41.8%)	
	±	10 (7.1%)	
	—	27 (19.1%)	
	不明	1 (0.7%)	
CRP	6 +	7 (5.0%)	
	5 +	7 (5.0%)	
	4 +	20 (14.2%)	
	3 +	26 (18.4%)	
	2 +	24 (17.0%)	
	+	25 (17.7%)	
	±	11 (7.8%)	
	—	18 (12.8%)	
	不明	3 (2.1%)	

Ⅲ期(中期)40.4%, Ⅳ期(末期)27.7%であり, 機能障害度分類では class 2(軽度)が79.4%で大多数を占めた。

RA 因子は偽陽性(±)を含め80.1%が陽性を示

表 3 併用薬剤

併用薬剤	アンピロキシカム単独		49 (34.8)
	1 剤併用		58 (41.1)
	ステロイド剤 (St)		20 (14.2)
	金剤 (G)		16 (11.3)
	D-ペニシラミン (D-PC)		3 (2.1)
	非ステロイド剤 (NS)		7 (5.0)
	免疫調整剤 (I)		12 (8.5)
	2 剤併用		29 (20.6)
	St+NS		5 (3.5)
	D-PC+NS		1 (0.7)
	G+NS		4 (2.8)
	G+St		3 (2.1)
	D-PC+St		1 (0.7)
	St+I		13 (9.2)
	I+NS		2 (1.4)
	3 剤併用		5 (3.5)
	G+St+I		2 (1.4)
	St+I+NS		2 (1.4)
	G+St+NS		1 (0.7)

() : %

し, CRP は偽陽性(±)を含め85.1%が陽性を示した。

また, ampiroxicam のみで治療を行ったものは49例で全体の34.8%に相当し, ほかの抗リウマチ剤(外用剤は除く)を1剤併用したもの58例(41.1%), 2剤以上併用したもの34例(24.1%)であった(表3)。

(3) 有効性ならびに改善度の推移

① 観察項目

朝のこわばりの持続時間, 握力, 疼痛関節数, 腫脹関節数, 血沈, 疼痛点数および ADL 点数の観察7項目および Lansbury 活動性指数について, 投与前, 3, 6, 9, 12カ月目の平均値の推移を図3に示した。血沈を除いて3, 6, 9, 12カ月のすべての観察時で投与前とくらべ統計学的に有意な改善($P<0.01$, 一標本の t 検定)が認められた。

血沈値については, 3カ月および6カ月の観察では有意な改善を示したが, 6カ月以降は有意な改善は認められなかった。

② RA 因子の推移

RA 因子(定性値)の推移を図4に示したが, いずれの評価時期においても変動のみられなかった

図3 リウマチ活動性, ADL score, 疼痛点数の推移

図4 RA test の推移

図5 CRP の推移

表 4 全般改善度の経時的推移および最終全般改善度

評価時期	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 カ月	3 (2.3)	22 (17.1) (19.4)	43 (33.3) (52.7)	53 (41.1)	7 (5.4)	1 (0.8)	0	129
6 カ月	5 (4.5)	26 (23.4) (27.9)	39 (35.1) (63.1)	33 (29.7)	8 (7.2)	0	0	111
9 カ月	5 (6.2)	22 (27.2) (33.3)	28 (34.6) (67.9)	21 (25.9)	2 (2.5)	3 (3.7)	0	81
12カ月	1 (2.0)	16 (32.7) (34.7)	20 (40.8) (75.5)	11 (22.4)	0	1 (2.0)	0	49
最 終 全 般 改 善 度	5 (3.9)	39 (30.2) (34.1)	39 (30.2) (64.3)	37 (28.7)	5 (3.9)	4 (3.1)	0	129

() 上段：％，() 下段：累積％

例が大多数を占め、投与開始時と比較して改善方向あるいは悪化方向へシフトしたのは少数例であった。しかしながら、改善方向へシフトした例は、3カ月では15％、12カ月では32％に認められ、悪化方向への変動例3カ月：7％、12カ月：3％とくらべ全体としては改善方向へ変化した例が多かった。

③ CRP の推移

CRP(定性値)の推移は図5に示すとおりで、いずれの評価時期においても投与前後で変化のみられなかった例がほぼ40％を占め、投与開始時と比較して改善方向への変動は30～39％、悪化方向への変動は22～27％であり、全体としては改善方向へシフトした例がやや多かった。

④ class の推移

いずれの評価時期においても class が変動した例はほとんどみられず、投与開始時と比較して改善方向へシフトした例が約10％みられた一方、悪化方向へのシフトは1～3％にとどまった。

⑤ stage の変化

投与前の stage と長期投与終了時の stage をくくると、評価ができた139例中 stage I からⅡへ悪化したものが1例、残りの99.3％の例におい

ては変動は認められなかった。

⑥ 全般改善度の経時的推移

投与後3，6，9，12カ月に担当医が判定した全般改善度を表4に示した。

投与期間がながくなるにつれ改善度は上昇し、軽度改善以上でみると3カ月：52.7％，6カ月：63.1％，9カ月：67.9％，12カ月：75.5％を示した。

⑦ 最終全般改善度

3カ月以上の長期投与が行われた129例の最終全般改善度は、著明改善3.9％，中等度改善30.2％，軽度改善30.2％で、改善の認められた例は64.3％であった。

不変と判定された症例は28.7％，軽度あるいは中等度悪化はそれぞれ3.9％，3.1％であった。

なお、3カ月未満に投与が中止され、主治医により最終全般改善度が判定された例は9例で、軽度改善以上の症例は2例(22.2％)，不変6例(66.7％)，軽度悪化1例(11.1％)であった。

⑧ 患者の印象

3，6，9および12カ月目にRAの症状程度について患者が判定した患者の印象をそれぞれ投与前とくらべ、図6に示した。

図 6 患者の印象

3, 6, 9, 12カ月のいずれの観察時期においても、投与前とくらべ“よくない”, “非常によくない”の例が減少し, “よい”, “非常によい”の例が増加し, 有意の改善($P<0.01$, 一標本の Wilcoxon 順位和検定)を示した。

(4) 安全性

安全性は, 初回投与後来院がなく, 副作用, 臨床検査値など安全性の評価が不能であった1例を除く140例について評価した。

① 副作用・随伴症状

発現した副作用は表5に示すとおり140例中16例, 11.4%にみられ, 副作用による中止例は13例, 9.3%であった。

副作用症状の程度(重症度)は, 中等度9例, 軽度7例で高度と判定された例はなかった。発現症状は消化器系症状が6例, 7件(胃・腹痛, 胃部不快感, 胸やけ, 食欲低下), 皮膚症状が6例, 7件(薬疹, 皮疹, 発疹, 皮膚発疹, かゆみ)で, ほかに口内炎2例, 浮腫, 目がかすむ, 鼻出血がそれぞれ1例みられた。

副作用による中止例13例の内訳は, 3カ月未満に中止した例が8例, 3カ月を経過したあとに中

表 5 副作用

観察症例数*	140例
副作用発現例数	16例
発現率	11.4%
発現件数	19件
胸やけ	1 (0.7)
胃部不快感	2 (1.4)
胃 痛	2 (1.4)
腹 痛	1 (0.7)
食欲低下	1 (0.7)
7件 5.0%	
口内炎	2 (1.4)
浮 腫	1 (0.7)
目がかすむ	1 (0.7)
薬 疹	1 (0.7)
皮 疹	2 (1.4)
発 疹	1 (0.7)
皮膚発赤	1 (0.7)
かゆみ	2 (1.4)
鼻出血	1 (0.7)
12件 8.6%	

* : 初診以降来院のなかった1例を除く。

止した例が5例で, 早期に中止した例が多かった。

表 6 臨床検査値異常

検査実施例数	140例
検査異常発現例数	10例
発現率	7.1%
白血球増多	1 (0.7)
好酸球増加	1 (0.7)
赤血球減少	1 (0.7)
ヘモグロビン減少	1 (0.7)
ヘマトクリット低下	1 (0.7)
S-GOT 上昇	3 (2.1)
S-GPT 上昇	3 (2.1)
γ-GTP 上昇	1 (0.7)
Al-P 上昇	2 (1.4)
BUN 上昇	4 (2.9)
尿蛋白陽性	1 (0.7)
尿中赤血球増加	1 (0.7)

中止例の副作用症状は、皮膚症状が6例ともっとも多く、消化器症状4例、顔面浮腫と目がかすむ症状を併発した1例、鼻出血1例、口内炎1例であった。

安全性評価例数140例のうち、amproxicamのみで治療された症例は49例、ほかの抗リウマチ剤の併用のあったもの91例であったが、amproxicam単独投与例の副作用発現率は12.2%(6/49)、併用例の副作用発現率は11.0%(10/91)で発現率に差異は認められなかった。

② 臨床検査成績

amproxicam投与中に臨床検査値に臨床的な意義があると考えられる変動が認められ、試験薬剤との因果関係が否定出来なかった症例が10例(7.1%)認められた。

表 7 便潜血反応まとめ

	検査所見	例数	コメント
投与前後で実施	(-)→(-)	20	内視鏡にて早期胃癌本剤との因果関係なし
	(±)→(±)	1	
	(-)→(+)	1	
投与前のみ実施	(-)→ND	3	
投与後のみ実施	ND→(-)	1	

これらの内容は表6に示した。

血清トランスアミナーゼ活性の上昇を示した例が3例(2.1%)にみられ、このうち2例ではGPTの値が70IUを超える中等度の上昇例であった。これら2例のトランスアミナーゼ値は、投与終了後の検査で正常範囲に復していた。

BUNの軽度上昇例が4例(2.9%)に認められた。BUNの上昇は、全例とも投与開始後比較的初期に認められ、全投与期間を通じほぼ同じレベルを維持した。BUNが上昇した例のうち1例では尿蛋白陽性を伴った。この例について担当医は「ロベンザリット300mg/日を併用しているため、その影響があったとも考えられる」とコメントしている。BUN上昇による投与中止例はなかった。

以上のほか、白血球増多、好酸球増加、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット低下が1件ずつみられたが、いずれもきわめて軽度な変化であった。

便潜血反応は、表7に示したとおり26例について実施した。amproxicam投与後便潜血反応が陽性となった例が1例認められたが、内視鏡検査を実施した結果、早期胃癌が認められ、薬剤との因

表 8 概括安全度の経時的推移および最終時の概括安全度

評価時期	安 全	ほぼ安全	安全性に問題がある	安全ではない	計
3ヵ月	122 (94.6)	6 (4.7)	0	1 (0.8)	129
6ヵ月	107 (96.4)	4 (3.6)	0	0	111
9ヵ月	77 (95.1)	4 (4.9)	0	0	81
12ヵ月	48 (98.0)	1 (2.0)	0	0	49
全例の最終時 概括安全度	117 (83.6)	13 (9.3)	7 (5.0)	3 (2.1)	140

() : %

表 9 全般有用度の経時的推移および最終時の全般有用度

評価時期	きわめて有用	有用	やや有用	どちらともいえない	やや好ましくない	好ましくない	きわめて好ましくない	計
3 カ月	5 (3.9)	37 (28.7) (32.6)	60 (46.5) (79.1)	23 (17.8)	2 (1.6)	2 (1.6)	0	129
6 カ月	8 (7.2)	42 (37.8) (45.0)	44 (39.6) (84.7)	15 (13.5)	2 (1.8)	0	0	111
9 カ月	7 (8.6)	36 (44.4) (53.1)	27 (33.3) (86.4)	9 (11.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	81
12カ月	2 (4.1)	27 (55.1) (59.2)	18 (36.7) (95.9)	2 (4.1)	0	0	0	49
最終時全般有用度	きわめて有用	有用	やや有用	どちらともいえない	やや好ましくない	好ましくない	きわめて好ましくない	計
	7 (5.4)	57 (44.2) (49.6)	40 (31.0) (80.6)	21 (16.3)	3 (2.3)	1 (0.8)	0	129

() 上段：％、() 下段：累積％

果関係は否定されている。

③ 概括安全度

3 カ月、6 カ月、9 カ月、12 カ月に判定された長期投与例の概括安全度を表 8 に示した。

3 カ月以上の継続投与例では、いずれの評価時期においても“安全”と評価された例が95％以上であった。3 カ月の判定では“安全ではない”と評価された1 例は“胃痛”の症状がやや強かった例であった。

amproxicam 投与が行われ、安全性の評価が可能であった140 例の最終時に判定された概括安全度は、“安全”83.6％，“ほぼ安全”9.3％，“安全性に問題がある”5.0％，“安全ではない”2.1％であった。

(5) 有用度

3 カ月以上の長期投与が行われた129 例の投与終了時に判定された有用度は、“きわめて有用”5.4％，“有用”44.2％，“やや有用”31.0％，“どちらとも言えない”16.3％，“やや好ましくない”2.3％，“好ましくない”0.8％で、“やや有用”以上の評価が与えられた例は80.6％であった。

3，6，9，12カ月に判定された有用度判定で

も，“やや有用”以上の症例は79～96％と高い有用性を示した(表9)。

考 察

慢性関節リウマチに対する薬物療法はこの10年ほどで着実な進歩が認められ、発病早期の患者に対する積極的な免疫抑制剤の使用などにより少数例ではあるが、完全に治癒する例もみられるようになってきている。

しかしながら、ほとんどのRA 患者においては、NSAIDs、ステロイド剤、金剤、D-ペニシラミン剤、その他の免疫調節剤、免疫抑制剤などによる治療をRA の活動性の程度、副作用発現状況などを観察しつつ生涯にわたり継続せざるをえないのが現状であり、長期使用に耐える安全性の高い薬剤が切望されるところである。

筆者らは、すでに昭和53年から55年にわたり全国34施設からなる研究グループを組織し、長時間持続型のNSAIDであるpiroxicamをRA患者に長期間投与したときの有用性を検討した。その結果Lansbury活動性指数が3，6，9，12カ月の各観察時期ともに有意に改善され、すぐれた抗

炎症・鎮痛効果を有する薬剤である反面、副作用の発現率は20%を示し、発現した副作用症状の65%が消化器系副作用であることを報告した⁵⁾。

今回、piroxicamの4位のエノール性水酸基プロトンをもethoxycarbonyloxyethyl基で置換したprodrugであるamproxicamが開発され、piroxicamとくらべラット胃潰瘍惹起作用がはるかに少なく、piroxicamの有する欠点が改善された薬剤であることが示され¹⁾、RA治療上有用な薬剤であると推測されたので、RAを対象として長期投与試験を実施した。

試験計画の立案にあたっては、原則としてpiroxicamにおける長期投与試験方法⁵⁾を踏襲することとし、可能なかぎりpiroxicamの成績と比較出来るように留意する一方、RA因子、CRPの経時的観察など、最近の長期投与試験に加えられた項目も実施することとした。

また、コントローラー(症例登録管理責任者)を設置し、症例の登録制を採り入れ、試験の信頼性を確保するよう努めた。

その結果、141例の症例登録があり、全例の調査表が回収され、1年以上の長期投与例49例(34.8%)を含む129例(91.5%)の3カ月以上の長期投与症例について有効性の検討が可能であった。また、安全性については、初回投与以後来院のなかった1例を除く140例について検討が行われた。

患者背景は、性、年齢、罹病期間、ARA基準による診断分類、病期分類(stage)、機能障害度分類(class)などの分布において特記すべきことはなく、piroxicamの臨床評価を実施した際の患者背景⁵⁾とほとんど同一であった。

しかしながら、併用投与された抗リウマチ剤は今回の症例で多くみられ、特に免疫抑制剤、免疫調節剤の併用例が多く、ここ約10年間のRAに対する薬物療法の変遷をうかがわせると同時に、有効性などについてpiroxicamにおける長期投与試験成績⁵⁾と比較するに際しては、この点につき考慮したうえで行うべきであることが示された。

得られた成績を要約すると、有効性では握力、疼痛・腫脹関節数、朝のこわばりの持続時間、ADLスコア、疼痛点数、Lansbury活動性指数で3～12カ月のいずれの評価時期においても有意な改善がみられ、患者の印象においても有意な改善を示す成績が得られた。

これらを反映して、医師の評価(全般改善度)は“軽度改善”以上でみると6カ月目:63.1%、12カ月目:75.5%と良好な成績を示した。

一方、血沈、CRP、RA因子に対しては改善傾向を示すものの、十分なものではなく、RAに対するNSAIDsの薬物療法の限界を示すものと考えられた。

また、stage, classには長期投与前・後ではほとんど変動がみられなかったが、RAのような進行性疾患においては、投与前の状態が長期間悪化せず維持されているということは薬剤の有用性を示すものと考えられた。

安全性では自他覚的副作用は140例中16例、11.4%と少なく、主なものは消化器症状と皮膚症状であった。

臨床検査成績では2例にみられた血清トランスアミナーゼの中等度の上昇、4例で認められたBUNの軽度上昇などは、長期投与に際し注意を要するものと考えられた。

これらのamproxicam長期投与試験の成績について、piroxicamを同様な試験方法により評価した成績⁵⁾とretrospectiveに比較すると、Lansbury活動性指数など、各評価項目の改善の程度はきわめてよく一致し、医師が3、6、9、12カ月に評価した全般改善度においても両薬剤はほぼ等しい改善率を示した。

本試験においては、amproxicamの1日投与量は27mgとしたが、この用量はpiroxicam 20mgと等モルに相当し、この2剤を日本人成人男子志願者を対象とし、体内動態を比較した試験の成績では、両剤の血中濃度推移およびそのAUCは近似し、バイオアベイラビリティが同等であることが確認されている²⁾。

本長期投与試験中に、可能な症例については採血を行い、活性体であるpiroxicamの血中濃度の測定を行った。その成績は本報告とは別に論文としてまとめ共同研究者の菅原ら⁷⁾が発表しているが、全投与期間を通じ、piroxicam血中濃度は平均5～6μg/mlを示し、piroxicam 20mgをRA患者に長期投与した場合の血中濃度⁸⁾とほぼ等しいことが示されている。

すなわち、amproxicam 27mgは、piroxicam 20mgと化学的に等モルであるばかりでなく、ヒトにおける生物学的利用率も同等であると考えら

れること²⁾から、臨床効果が piroxicam 20 mg を用いた場合に近い成績であることは当然と考えられる。

一方、安全性について比較考察すると今回の ampiroxicam 27 mg の場合、140例中なんらかの副作用症状が認められたのは16例、11.4%で、消化器系の副作用発現件数は7件(5.0%)であったのに対し、piroxicam 20 mg では189例中38例、20.1%に副作用症状が認められ、消化器系副作用発現件数は32件(16.9%)であった⁵⁾。ampiroxicam を長期投与した場合の消化器系の副作用発現率は、piroxicam 投与時のそれより少なくとも1/2以下になることが示されたことから、prodrug とした意義が明確になったものと判断される成績であった。

しかしながら、皮疹などのアレルギー性の副作用、血清トランスアミナーゼ上昇、BUN の上昇などについては、piroxicam を長期投与したときの成績と発現頻度、程度とも差はみられず、ampiroxicam は消化管から吸収されたあとに生じる副作用については、piroxicam を用いる場合と同様の注意が必要であると考えられた。

以上、ampiroxicam はRA など長期投与を必要とする慢性疾患において、有効かつ安全に長期間投与できる有用性の高い薬剤であると判断された。

まとめ

RA 患者を対象とする ampiroxicam の長期投与試験を行い、以下の成績を得た。

ampiroxicam の投与量は、piroxicam 20 mg と等モルの 27 mg とし、毎日1回夕食直後に経口投与した。

① ampiroxicam の投与が行われた141例のうち投与期間3カ月未満の脱落例は、わずか12例(8.5%)で、91.5%の症例において3カ月以上の長期投与が行われた。6カ月、9カ月、12カ月以上の長期投与例は、それぞれの時点で78.7%、58.2%、34.8%であった。

② 患者背景は、男18例、女123例、平均年齢55歳、平均罹病期間8年8カ月、ARA 診断基準では72%がclassical RAであり、病期分類(stage)はⅢ期が40%と最も多く、機能障害度分類(class)ではclass 2が79%と大多数を占めていた。

RA 因子、CRP はいずれも80%以上の例が陽性の例であり、RA として薬効評価を行うのに適切な症例群であることが示された。

③ ampiroxicam 投与開始後3カ月、6カ月、9カ月、12カ月目に評価した朝のこわばり持続時間、握力、疼痛関節数、腫脹関節数、疼痛点数、ADL および Lansbury 活動性指数は、いずれの評価時期においても投与前とくらべ、すべて有意の改善を示した。血沈、CRP もやや改善したが、有意なものではなかった。

class および stage は、投与前の状態と変化せず、少なくとも投与前の状態が維持された。

医師が判定した全般改善度は、軽度改善以上でみると3カ月：52.7%、6カ月：63.1%、9カ月：67.9%、12カ月：75.5%を示した。

3カ月以上投与が行われた全例の最終全般改善度は、軽度改善以上で64.3%であった。

④ 副作用は安全性評価例数140例中16例(11.4%)と少なく、特に消化器系の副作用は6例(4.3%)、7件(5.0%)に認められたのみであった。また、発現した副作用症状の程度は“高度”とされた例はなく、すべて“中等度”あるいは“軽度”であった。

臨床検査値の異常が10例(7.1%)に認められた。血清トランスアミナーゼ活性の上昇を示した3例のうち2例は、70 IU 以上の中等度の異常値を示したが、投与中止とともに速やかに正常値に復した。

BUN の軽度上昇は4例で、投与開始後比較的初期に上昇が認められ、投与期間を通じほぼ同じレベルを保った。

以上、ampiroxicam は、RA 患者に対し27 mg 1日1回の投与で、有効かつ安全な長期使用に耐える有用性の高い薬剤であると判断された。

文 献

- 1) 山中教造，宗連司朗，鈴木 真，石河醇一：非steroid 性抗炎症薬の新規 prodrug, Ampiroxicam の薬理作用。応用薬理(投稿中)。
- 2) 金沢真雄，伊藤久雄，橋本栄樹：Ampiroxicam 単回投与時の安全性ならびに体内動態試験—健常成人男子志願者を対象とする cross-over 試験—。炎症 11(1)：81-90, 1991。
- 3) 菅原幸子，山本 真，山内裕雄，藤巻悦夫，吉沢久嘉，入交昭一郎，鳥飼勝隆，小川暢也：慢性関節リウマチに対するアンピロキシカムの臨床評

価—多施設共同によるピロキシカムとの二重盲検比較試験成績—。臨床と研究(投稿中)。

- 4) 藤巻悦夫, 青木虎吉, 山内裕雄, 河路 渡, 室田景, 矢部 裕, 菅原幸子, 永井恒司: アンピロキシカム臨床第Ⅱ相試験成績—多施設共同による変形性膝関節症・腰痛症を対象とした早期第Ⅱ相試験および変形性膝関節症を対象とした用量検索二重盲検比較試験—。臨床医薬 6(9): 1829-1857, 1990.
- 5) 入交昭一郎, 柏崎禎夫, 菅原幸子, 景山孝正, 水島 裕, 須々田幸一, 清水一由, 小坂志朗, 舟生俊生, 力丸 暁, 堀田利雄, 松葉 健, 蓼沼 翼, 星野 孝, 古明地 智, 有富 寛, 川越光博, 原まさ子, 中山昇二, 吉沢久嘉, 荏原忠夫, 石上宮子, 阿部重人, 山形寿太郎, 松浦美喜雄, 宮沢政彦, 和田伊津子, 川合真一, 内田詔爾, 福井 洸,

東 威, 島崎芳夫, 間 得之, 鳥飼勝隆, 宮地清光, 岡部紀和, 前田 晃, 小松原良雄, 森永寛, 江沢英光, 前田謙而, 織部元廣: 慢性関節リウマチに対する Piroxicam 長期投与の安全性と有効性に関する検討—多施設共同試験成績—。薬理と治療 9(12): 5143-5161, 1981.

- 6) 七川敏次, 菅原幸子, 東 威・他: 「委員会が基準としている慢性関節リウマチに対する抗炎症・鎮痛剤の臨床試験実施基準方法」。リウマチ 23(4): 254-267, 1983.
- 7) 菅原幸子, 入交昭一郎, 青木虎吉, 菅野卓郎: ampiroxicam の慢性関節リウマチに対する長期投与時の血中濃度。炎症(投稿中)。
- 8) 景山孝正, 入交昭一郎, 菅原幸子, 柏崎禎夫: 慢性関節リウマチに対する Piroxicam 長期投与時の血中濃度。薬理と治療 9(7): 2811-2817, 1981.

* * *