慢性関節リウマチに対する PNF-21 (ファルネシル酸 プレドニゾロン) の臨床評価

モビラート軟膏を対照薬とした群間比較試験

水島 裕^{*1)}*, 菅原幸子^{*2)},
市川陽一^{*3)}, 小松原良雄^{*4)},
田中清介^{*5)}, 柏崎 禎夫^{*6)}**, 小川暢也^{*7)}***

drug evaluation

炎症 VOL.13 NO.2
MARCH 1993

Clinical evaluation of PNF-21 (prednisolone farnesylate) on rheumatoid arthritis (RA) —Well-controlled comparative study with Mobilat®—

In the treatment of RA, if only rubbing a drug into the inflammation area makes it possible to suppress the symptoms instead of systemic dosing of steroids, such external steroid will be probably useful. Because it doesn't produce side effects due to systemic dosing of steroids.

PNF-21 is an external steroid percutaneously absorbed that has been developed from the viewpoint above mentioned.

The therapeutic effects of PNF-21 were compared with those of Mobilat in 189 patients with rheumatoid arthritis. Both drugs formulations are rubbed into affected area in 3-4 times per day, and applied for 4 weeks.

The results of this study are summarized as follows:

- 1) PNF-21 showed significant superiority to Mobilat in "final improvement rating". Improvement rating was 50.0% (40/80) for PNF-21 and 27.4% (23/84) for Mobilat in terms of "moderate" plus "marked" improvement category.
- 2) The incidence of an adverse reaction was noted as 1.1% (1/92) of PNF-21 and 3.1% (3/96) of Mobilat. But, the abnormal laboratory finding was not observed.
- 3) The item evaluated, "global utility rating" showed significant superiority of PNF-21 to Mobilat. The utility rating was calculated as 48.8% (39/80) of PNF-21 and 27.1% (23/85) of Mobilat in terms of "moderately" plus "markedly" useful category.
- 4) Side effects were observed in patient (1.1%) of PNF-21 and 3 patients (3.1%) of Mobilat. All of these symptoms disappeared by symptomatic treatment or discontinued test drugs.

All the above results indicate that PNF-21 is more useful than Mobilat. Therefore, PNF-21 is judged as a highly useful anti-inflammatory agent for the treatment of rheumatoid arthritis.

Yutaka Mizushima^{*1)}, Sachiko Sugawara^{*2)}, Yoichi Ichikawa^{*3)}, Yoshio Komatsubara^{*4)},
Seisuke Tanaka^{*5)}, Sadao Kashiwazaki^{*6)}, Nobuya Ogawa^{*7)}

**key words: PNF-21, Mobilat, rheumatoid arthritis,
well-controlled comparative study,
external steroid percutaneously absorbed**

^{*1)} Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター

^{*2)} Department of Orthopedics, Tokyo Women's Medical College Daini Hospital 東京女子医科大学 附属第二病院整形外科

^{*3)} School of Medicine, Keio University 慶應義塾大学 病院血液・感染・リウマチ内科 (現: 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター)

^{*4)} Department of Orthopedics, The Center for Adult Diseases, Osaka 大阪府立成人病センター 整形外科

^{*5)} Department of Orthopedics, Kinki University

School of Medicine 近畿大学医学部附属病院整形外科

^{*6)} Tokyo Women's Medical College Institute of Rheumatology 東京女子医科大学附属リウマチ痛風センター (現: 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター)

^{*7)} Department of Pharmacology, Ehime University School of Medicine 愛媛大学医学部薬理学教室

*: 治験総括医師, 論文執筆者

** : メディカルアドバイザー

*** : コントローラー

慢性関節リウマチ (RA) の治療は、全身的抗炎症療法と免疫調節療法により組み立てられるが、炎症および疼痛症状の改善を目的とした有効な局所療法も望まれている。

局所療法としては、非ステロイド抗炎症剤 (NSAID) と副腎皮質ステロイド剤の2種類の薬剤が考えられ、なかでも NSAID については、最近、drug delivery system (DDS) の進歩により、皮膚から薬剤を炎症部位へ直接浸透させることにより効果発現を期待する経皮吸収型の外用剤が数多く開発され、局所抗炎症効果を発揮することから、局所性の疼痛症状に広く用いられている。しかしながら、RA のような慢性炎症性疾患に対しては、その有効性に疑問が残されている。

他方、副腎皮質ステロイド剤については、もっとも強力な抗炎症剤であることはいうまでもないが、経口剤、注射剤および関節注入剤においてはしばしば、そして時には重篤な副作用をもたすことがあり、ステロイド剤の開発には、効果と副作用の分離という点が重要視されてきた。しかしながら、現在までにその分離には成功していない。そこで、ステロイドを外用剤として用いることにより分離が可能と考えられるが、この場合局所投与により全身に移行することなく、いかに関節深部にまで薬物を到達させるかがポイントとなる。この点について筆者らは、分離の一つの試みとしてエステル体にすると皮膚親和性や組織貯留性にすぐれ^{1,2)}、局所効果と全身作用の分離が可能であると考えた。もし、これが可能であれば、全身的な副作用が避けられ、理想的な投与方法であることはいうまでもない。

PNF-21 (ファルネシル酸プレドニゾロン) は、代表的なステロイド抗炎症剤であるプレドニゾロンの21位にファルネシル酸をエステル結合させた構造を有し(図1)、抗炎症作用の増強と全身作用の軽減を目的として開発されたステロイド外用剤である。

本剤の薬理試験においては、原末を用いた試験(ラットカラゲニン肉芽嚢法³⁾、ラットクロトン油肉芽嚢法⁴⁾)で、PNF-21 は肉芽嚢に直接局所投与した場合、経口投与にくらべ抗炎症作用が強く、しかも胸腺萎縮作用などの全身作用が弱いことが認められている。また、慢性炎症モデルであるラットアジュバント関節炎に対しては塗布足の腫脹

図1 PNF-21 の構造式

一般名：ファルネシル酸プレドニゾロン

のみ特異的に抑制し、非塗布足の腫脹にはほとんど影響を与えず、全身影響が少ないことが確認されている⁵⁾。

安全性試験においては、急性、亜急性毒性試験、生殖試験および変異原性試験の結果、安全性の高い薬剤であることが確認された⁶⁻⁹⁾。

臨床試験においては、まず、健康人における第Ⅰ相試験で安全性が確認され¹⁰⁾、第Ⅱ相試験において本剤の RA に対する高い有用性が認められ、至適濃度は 1.4% と考えられた^{11,12)}。

今回、RA に対する本剤の有用性をさらに客観的に評価するため、モビラート軟膏を対照薬とした群間比較試験を実施した。

なお、本試験は平成3年1月から8月までの8カ月間に表1に示す延べ39研究施設の共同研究で実施されたものである。

試験方法

(1) 対象患者

アメリカリウマチ協会 (ARA) の診断基準により、classical または definite RA と診断された患者で、手指の関節に活動性を有し、疼痛、腫脹などが明らかに認められ、その症状が6週間以上継続している患者を対象とした。ただし、以下の症例は対象から除外した。

- ① 年齢が18歳未満あるいは76歳以上の患者
- ② 症状の程度が高度で、手術の適応と考えられる患者
- ③ 対象関節の機能障害が高度な患者
- ④ 本試験の規定の使用方法が困難な患者
- ⑤ 重篤な胃、心、肝、腎および造血機能などの障害を有し、本試験の対象として適当でないと考えられる患者
- ⑥ 試験開始前に下記の治療を受けている患者
 - i) 金製剤、D-ペニシラミン、免疫抑制剤および免疫調節剤投与中の患者で、投与期間が

表 1 試験参加施設

福島県立医科大学附属病院	第二内科	国家公務員等共済組合連合会横浜南共済病院	整形外科
東北厚生年金病院	リウマチ膠原病内科	順天堂大学医学部附属順天堂伊豆長岡病院	整形外科
労働福祉事業団東北労災病院	リウマチ膠原病科	中伊豆温泉病院	内 科
労働福祉事業団東北労災病院	整形外科	国立名古屋病院	整形外科
聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター		藤田保健衛生大学病院	内 科
慶應義塾大学病院	血液・感染・リウマチ内科	労働福祉事業団中部労災病院	整形外科
東京女子医科大学附属第二病院	整形外科	名古屋市立大学病院	第二内科
東京女子医科大学附属リウマチ痛風センター		名古屋市立大学病院	整形外科
東邦大学医学部附属大橋病院	第四内科	大阪府立成人病センター	整形外科
昭和大学病院	第一内科	近畿大学医学部附属病院	整形外科
順天堂大学医学部附属順天堂医院	膠原病内科	兵庫医科大学病院	整形外科
埼玉医科大学総合医療センター	第二内科	滋賀医科大学医学部附属病院	整形外科
防衛医科大学校	第一内科	大阪警察病院	整形外科
北里大学病院	膠原病感染内科	国立大阪南病院	整形外科
北里大学病院	整形外科	箕面市立病院	整形外科
北里大学東病院	整形外科	国立療養所刀根山病院	整形外科
東京都立墨東病院	リウマチ科	生長会ペルランド総合病院	整形外科
国家公務員等共済組合連合会立川病院	整形外科	倉敷中央病院	整形外科
川崎市立川崎病院	内 科	泉大津市立病院	整形外科
川崎市立井田病院	整形外科		(順不同)

6 カ月未満または維持療法に達していない患者

ii) 試験開始前 1 カ月以内にステロイド剤(経口剤, 注射剤, 関節注入剤)の投与を開始した患者, または試験期間中に投与する可能性のある患者

iii) 試験開始前 2 週間以内に, 非ステロイド外用剤およびモビラート軟膏による対象部位の治療を行っていた患者

⑦ 塗擦部位に皮膚創, 皮膚炎を有する患者, 皮膚の状態が悪い患者および皮膚の過敏な患者

⑧ ステロイド剤, アルコールおよびサリチル酸に対して過敏体質の患者

⑨ 最近手術を受けたもので手術侵襲の影響が考えられる患者

⑩ 妊婦, 授乳婦および妊娠している可能性のある患者

⑪ 手指に皮膚真菌感染症のある患者

⑫ その他, 担当医師が本試験の対象として不適当と判断した患者

(2) 患者の同意

試験薬剤, 試験の目的について十分説明し, 本試験に参加することについて患者の同意を得ることとした。なお, 同意の取得方法については, 原則として文書による同意を得ることとしたが, 状況によっては口頭により同意を得, 承諾年月日を調査用紙に記載することとした。

(3) 試験薬剤

① PNF-21(被験薬剤): 1 g 中にファルネシル酸プレドニゾロンとして 14 mg 含有するゲル状軟膏

② モビラート軟膏(対照薬剤): 1 g 中にヘパリン類似物質 2 mg, 副腎エキス 10 mg およびサリチル酸 20 mg を含有する軟膏

試験薬剤は, 1 症例分ごとに 1 箱(4 週間分: 15 g チューブ 4 本)に入れたものを用い, 両薬剤とも外観・包装上の識別が不能になるように, まったく同一のチューブに充填(1 本 15 g 入)し, 両者の包装・外観の識別不能性がコントローラーにより確認された。しかしながら, 各軟膏成分, 色, 臭いなどの違いにより, 開封すれば識別可能であるため, 各担当医師に内容などを問わないなど盲検性を厳守して実施した。なお, 被験薬剤は大鵬薬品工業株式会社より, 対照薬剤はマルホ株式会社より提供されたものを用い, 6 症例分を 1 組としてコントローラーにより無作為に割り付けられ, キーコードはコントローラーが試験終了後開封時まで厳重に保管した。

当該薬剤の製剤学的試験は, 第三者機関である大阪大学薬学部物理分析学教室助教授大森秀信先生(現薬品分析化学教室教授)により試験され, 両薬剤とも規格に適合していることが確認された。

(4) 投与方法

試験薬剤は、1日3～4回、1回約0.5gを症状のある手指関節に十分擦り込み、1週間当たり1本を使いきるよう指示した。投与期間は4週間とし、密封療法は行わないこととした。なお、再診時には未使用あるいは使い残しの薬剤は持参させ、担当医師が薬剤の使用量をチェックして調査用紙に記載することとした。

(5) 併用療法

① 併用薬剤

本試験開始以前より投与されている非ステロイド性鎮痛・抗炎症剤、ステロイド剤(経口剤：ブレンデゾロン換算5mg以下)、免疫調節剤、免疫抑制剤ならびに維持療法に達している金製剤およびD-ペニシラミンについては、試験開始日あるいは試験期間中に中止または変更することなく、試験期間を通して同一条件で継続することとした。なお、試験薬剤以外の薬剤を併用した場合には、その内容(薬剤名、投与量)を調査用紙に明記した。

② 理学療法(固定・運動療法を含む)

本試験開始以前より実施している理学療法は、そのまま内容を変更することなく試験期間中継続することとし、新たに開始しないこととした。なお、理学療法を併用した場合には、その内容を調査用紙に明記した。

(6) 評価項目および評価方法

① 局所の重症度

試験開始時に評価部位の重症度を下記の基準により判定した。

- 1：軽度(疼痛および炎症症状はあるが動作にあまり支障がない)
- 2：中等度(疼痛および炎症症状のため動作にかなり支障がある)
- 3：高度(疼痛および炎症症状のため動作がきわめて困難ないし不能)

② 局所の臨床症状

“自発痛”、“圧痛”、“他動運動痛”、“関節腫脹”、“局所熱感”、“運動制限”のそれぞれについて試験開始時、投与開始2週後、4週後あるいは投与終了時(中止時を含む)に、以下の基準により各症状の程度を判定した。

- 0：なし
- 1：軽度

2：中等度

3：高度

また、関節腫脹については、DIPあるいはPIP関節に腫脹が認められた場合には、できるだけリングゲージによりリングNo.を測定し、調査用紙に記載した。

③ 塗擦側の手の臨床症状

塗擦側の手の臨床症状として“手指の朝のこわばり感”について、試験開始時、投与開始2週後、4週後あるいは投与終了時(中止時を含む)に以下の基準により症状の程度を判定した。

- 0：なし
- 1：軽度
- 2：中等度
- 3：高度

また、“塗擦側の手の握力”については、水銀握力計を用いて、初圧20mmHgとして3回測定し、その最高値を調査用紙に記載した。

④ 評価部位の改善度

試験薬投与開始2週後、4週後に試験開始時と比較した評価部位の改善度を、局所の臨床症状(自発痛、圧痛、他動運動痛、関節腫脹、局所熱感、運動制限)および塗擦側の手の臨床症状(手指の朝のこわばり感、握力)を総合してつぎの7段階で評価した。また、原則として、試験終了時(中止時を含む)の改善度を評価部位の最終改善度とした。

- 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

⑤ 患者の印象

試験薬投与開始時と比較し、投与開始2週後および4週後に試験薬の効果について患者の印象を問診し、下記の5段階で評価した。

- 1：非常に良かった
- 2：良かった
- 3：やや良かった
- 4：変わらない
- 5：悪かった

⑥ 全身のリウマチ症状

試験薬投与開始時、投与開始 2 週後および 4 週後に、リウマチの活動性(活動性関節数、非塗擦側の握力、朝のこわばりの持続時間、赤沈値、疼痛点数、日常生活動作の障害)を記載した。

⑦ 全身症状(全身のリウマチ症状)の改善度

リウマチの活動性評価の推移を参考に全身症状の改善度を、試験薬投与開始時と比較し、投与開始 2 週後 および 4 週後につぎの 7 段階で評価した。

- 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

なお、本評価は局所の改善度と比較検討する参考とした。

⑧ 臨床検査

原則として、試験開始日および試験終了時に下記の臨床検査を実施することとした。検査項目は、一般血液検査(赤血球数、白血球数、血色素量、血小板数、白血球分画)、血液生化学検査(GOT, GPT, Al-P, BUN, クレアチニン)および尿検査(蛋白、糖、ウロビリノーゲン)とした。なお、担当医師が臨床的に問題とすべき異常値であると判断した場合は、薬剤との因果関係を調査し、その後の経過についても可能な限り追跡調査することとした。

⑨ 副作用

試験期間中に副作用と思われる症状が発現した場合には、その内容(症状、程度、発現日、持続期間、治療の有無、転帰および試験薬剤との因果関係)について調査用紙に記載することとした。

なお、因果関係については、下記の 5 段階で判定した。

- 1: あ り
- 2: 多分あり
- 3: どちらともいえない
- 4: 多分なし
- 5: な し

⑩ 概括安全度

試験期間中に発現した副作用(臨床検査の異常を含む)の種類、程度および経過などを考慮して、

総症例	189例		
PNF 群	92例		
MOB 群	97例		
		完全脱落症例	1例
		PNF 群	0例
		MOB 群	1例
概括安全度解析対象例	188例		
PNF 群	92例		
MOB 群	96例		
		解析除外症例	23例
		PNF 群	12例
		MOB 群	11例
有用度解析対象例	165例		
PNF 群	80例		
MOB 群	85例		
		解析除外症例	1例
		PNF 群	0例
		MOB 群	1例
評価部位の最終改善度解析対象例	164例		
PNF 群	80例		
MOB 群	84例		

図 2 症例構成

試験終了時に下記の 4 段階で判定した。

- 1: 安全である(副作用なし)
- 2: ほぼ安全である(軽度の副作用はあったが、特別な処置を必要としなかった)
- 3: 安全性に問題がある(副作用に対する処置を必要とした)
- 4: 安全でない(副作用のため試験を中止した、または中止すべきであった)

⑪ 有用度

評価部位の最終改善度および概括安全度を総合的に勘案して、試験薬剤の有用性について下記の 7 段階で評価した。

- 1: きわめて有用
- 2: 有 用
- 3: やや有用
- 4: どちらともいえない
- 5: やや好ましくない
- 6: 好ましくない
- 7: きわめて好ましくない

(7) 症例の取扱いおよび解析方法

① 症例の取扱い方法

キーコード開封に先立って、全回収症例につき症例検討会を設け、症例ごとにその適格性を協議し、固定後キーコードを開封した。

② 解析方法

データの解析においては、計数値に関しては χ^2 -検定 および Wilcoxon の二標本検定を用いて解析し、計量値については主として t-検定を用いた。有意水準は、危険率 5%未満を有意差ありとした。なお、10%未満を傾向差ありとして参考と

表 2 除外・脱落例の内訳

	評価部位の最終改善度			概括安全度			有 用 度		
	PNF 群	MOB 群	合計	PNF 群	MOB 群	合計	PNF 群	MOB 群	合計
総回収例数	92	97	189	92	97	189	92	97	189
除外・脱落理由									
初診以後来院せず	0	1	1	0	1	1	0	1	1
選択基準違反	1	3	4	0	0	0	1	3	4
併用薬違反	1	1	2	0	0	0	1	1	2
塗擦回数違反	7	5	12	0	0	0	7	5	12
途中(2 W)中止	2	2	4	0	0	0	2	1	3
評価日のずれ	1	1	2	0	0	0	1	1	2
除外・脱落例数 (%)	12 (13.0)	13 (13.4)	25 (13.2)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.5)	12 (13.0)	12 (12.4)	24 (12.7)
解析対象例数	80	84	164	92	96	188	80	85	165
χ^2 -検定	NS			NS			NS		

NS: not significant

した。

試験成績

(1) 症例構成

総症例数は、図 2 に示すように 189 例〔PNF-21 (以下 PNF と略)群：92例，モビラート軟膏(以下 MOB と略)群：97例〕であったが，症例検討会にて，症例ごとに解析上の採否について検討がなされた結果，解析対象となった症例数は，概括安全度188例(PNF 群：92例，MOB 群：96例)，有用度165例(PNF 群：80例，MOB 群：85例)，評価部位の最終改善度 164例(PNF 群：80例，MOB 群：84例)であった。症例検討会において，解析対象から除外された各評価別の除外・脱落例の内訳については表 2 に示した。なお，各評価における対象症例および対象外症例については両群間に有意差は認められなかった。

(2) 背景因子

評価部位の最終改善度解析対象例 164例における背景因子は，表 3 に示した。性別，年齢，入院・外来の区分，診断，stage，class，RA テスト，評価部位，局所の重症度，罹病期間，現症状持続期間，合併症，既往症，既往治療，併用療法について試験開始時の背景因子の偏りを統計学的に検討した結果，両群間に有意な偏りは認められなかった。また，試験開始時の臨床症状の程度お

よび慢性関節リウマチの活動性の指標である握力，赤沈値，活動性関節数，関節点数，疼痛点数，朝のこわばりの持続時間，ランズバリー活動性指数 および日常生活動作(ADL)の障害の平均についても，両群間に有意な偏りは認められなかった(表 4，5)。したがって，両群はほぼ同質の患者群であると考えられ，両群の成績を比較検討するのは妥当であると判断された。

(3) 総合評価

① 評価部位の最終改善度

評価部位の最終改善度は表 6 に示したように，U-検定において PNF 群は MOB 群に比べて有意($P < 0.01$)にすぐれており，“著明改善”例は，PNF 群：4 例，MOB 群：2 例で，“中等度改善”例は，PNF 群：36例，MOB 群：21例であった。“中等度改善”以上の改善率は，PNF 群 50.0% (40/80 例)，MOB 群 27.4% (23/84 例)であり， χ^2 -検定においても PNF 群は，MOB 群に比較して有意($P < 0.01$)にすぐれる結果であった。

② 概括安全度

概括安全度は表 7 に示したように，“安全である”と評価された症例は，PNF 群：91例(98.9%)，MOB 群：93例(96.9%)であり，“ほぼ安全である”は PNF 群：1 例(1.1%)，MOB 群：2 例(2.1%)，“安全性に問題がある”は MOB 群にのみ 1 例(1.0%)に認められたが，両群間に

表 3 患者の背景(評価部位の最終改善度解析対象例)

背 景 因 子		PNF 群	MOB 群	合 計	χ^2 -検定	U-検定
性 別	男 女	9 71	10 74	19 145	NS	
年 齢 (歳)	～ 39 40 ～ 49 50 ～ 59 60 ～ 69 70 ～	9 16 26 22 7	11 22 27 21 3	20 38 53 43 10		NS
入院・外来	入 院 来 外	9 71	5 79	14 150	NS	
診 断	classical definite	56 24	59 25	115 49	NS	
stage	I II III IV	7 32 28 13	6 27 31 20	13 59 59 33		NS
class	1 2 3 4	17 49 12 2	17 55 11 1	34 104 23 3		NS
RA テスト	++ + ± -	20 46 6 8	26 37 4 17	46 83 10 25		NS
評価部位	MP 関節 PIP 関節 DIP 関節	18 60 2	21 63 0	39 123 2	NS	
局 所 の 重 症 度	軽 度 中 等 高 度	14 56 10	13 63 8	27 119 18		NS
罹病期間	1 年 ≦ 5 年 ≦ 10 年 ≦	7 25 31 17	7 24 23 30	14 49 54 47		NS
現 症 状 持 続 期 間	3 ヶ 月 ≦ 6 ヶ 月 ≦ 1 年 ≦ 3 年 ≦ 6 年 ≦	17 15 10 18 12 8	14 17 15 18 17 3	31 32 25 36 29 11		NS
合 併 症	な し あ り	70 10	67 17	137 27	NS	
既 往 症	な し あ り	72 8	69 15	141 23	NS	
既往 治療	薬剤	な し あ り	2 83	3 161	NS	
	理学	な し あ り	76 4	80 4	NS	
併用 療法	薬剤	な し あ り	3 77	1 83	NS	
	理学	な し あ り	75 5	80 4	NS	

NS: not significant

表 4 試験開始時の臨床症状の程度

臨床症状		PNF 群	MOB 群	U-検定	χ^2 -検定
自発痛	高度	4	1	NS	NS
	中等度	18	20		
	軽度	35	30		
	なし	23	33		
圧痛	高度	5	4	NS	NS
	中等度	45	46		
	軽度	27	30		
	なし	3	4		
他動運動痛	高度	10	5	NS	NS
	中等度	36	45		
	軽度	34	31		
	なし	0	3		
関節腫脹	高度	12	8	NS	NS
	中等度	49	58		
	軽度	19	17		
	なし	0	1		
局所熱感	高度	4	1	NS	NS
	中等度	15	13		
	軽度	33	39		
	なし	28	31		
運動制限	高度	8	4	NS	NS
	中等度	27	30		
	軽度	35	42		
	なし	10	8		
手指のこわばり感	高度	5	2	NS	NS
	中等度	28	36		
	軽度	35	29		
	なし	12	17		

NS: not significant

有意差は認められなかった。

③ 有用度

評価部位の最終改善度および概括安全度を勘案し総合的に評価した有用度は、表 8 に示したように、U-検定において PNF 群は MOB 群に比べ有意($P < 0.01$)にすぐれており、“きわめて有用”と評価された症例は PNF 群：4 例，MOB 群：2 例，“有用”と評価された症例は PNF 群：35 例，MOB 群：21 例であった。

“有用”以上の有用率は PNF 群 48.8% (39/80 例)，MOB 群 27.1% (23/85 例)と、 χ^2 -検定においても同様 PNF 群は MOB 群に比較して有意($P < 0.01$)にすぐれる結果であった。

(4) 評価部位における改善度

① 週別改善度

2 週および 4 週後の評価部位の改善度を表 9 に示した。改善率の推移は、両群とも経時的な上昇が認められ、“中等度改善”以上の改善率は、2 週後で PNF 群 22.2% (16/72 例)，MOB 群 12.7% (9/71 例)，4 週後で PNF 群 49.4% (39/79 例)，MOB 群 27.4% (23/84 例)と、いずれの週においても PNF 群は MOB 群に比較して高い改善率を示し、4 週後の改善度においては PNF 群が有意($P < 0.01$)にすぐれる結果であった。

② 症状別改善度

2 週，4 週後および最終評価時における臨床症

表 5 リウマチ活動性評価（初期値の比較）

評価項目	試験薬剤	例数	平均±SE	t-検定
握力 (mmHg)	PNF 群	78	146.4±7.3	NS
	MOB 群	84	140.5±7.1	
赤沈値 (mm/hr)	PNF 群	74	49.6±3.5	NS
	MOB 群	82	51.7±3.4	
活動性関節数	PNF 群	80	7.4±0.6	NS
	MOB 群	84	7.8±0.7	
関節点数	PNF 群	80	42.3±3.5	NS
	MOB 群	84	45.6±4.1	
疼痛点数	PNF 群	69	1.35±0.07	NS
	MOB 群	74	1.23±0.07	
朝のこわばりの持続時間 (分)	PNF 群	79	79.1±14.4	+ P=0.072
	MOB 群	84	49.0±8.3	
ランズバリー活動性指数 (%)	PNF 群	71	42.0±2.8	NS
	MOB 群	82	42.4±2.4	
日常生活動作(ADL)の障害	PNF 群	69	11.8±1.1	NS
	MOB 群	74	13.4±0.9	

NS: not significant

表 6 評価部位の最終改善度

試験薬剤	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	合計	U-検定	χ ² -検定 “中等度改善”以上
PNF 群	4 (5.0)	36 (50.0)	23 (78.8)	15	2	0	0	80	** P=0.001	** P=0.005
MOB 群	2 (2.4)	21 (27.4)	26 (58.3)	30	5	0	0	84		

() 内は累積百分率

状の改善度を表10に示した。

自発痛、圧痛、他動運動痛、関節腫脹、局所熱感、運動制限および手指の朝のこわばり感の各症状とも、いずれの評価時期においても PNF 群は MOB 群と比較して高い改善率を示した。特に、圧痛の改善率は“1段階改善”以上で、2週後評価において PNF 群 39.1%(27/69例)、MOB 群 23.5%(16/68例)、4週後では PNF 群 53.9%(41/76例)、MOB 群 38.8%(31/80例)、最終評価で PNF 群 54.5%(42/77例)、MOB 群 38.8%(31/80例)であり、4週後および最終評価において、PNF 群が有意(U-検定: P<0.05)にまさっていた。

③ 層別解析

i) 試験開始時の重症度別症状改善度

試験開始時の重症度別症状改善度を表11に示した。試験開始時の重症度別症状改善度については、試験開始時の症状の程度が“軽度”の症例において、関節腫脹で MOB 群が、局所熱感で PNF 群が高い改善率を認め、“中等度”の症例においては、圧痛で“1段階改善”以上の改善率が PNF 群 64.4%(29/45例)、MOB 群 45.7%(21/46例)、他動運動痛で、PNF 群 61.1%(22/36例)、MOB 群 40.0%(18/45例)、関節腫脹で、PNF 群 59.2%(29/49例)、MOB 群 37.9%(22/58例)と、PNF 群が MOB 群と比較して有意(U-検定: P<0.05)にまさっていた。また、“高度”の症例においては症例数が少ないが関節腫脹を除いて

表 7 概括安全度

試験薬剤	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	合計	U-検定	χ^2 -検定 “安全である”以上
PNF 群	91 (98.9)	1 (1.1)	0	0	92	NS	NS
MOB 群	93 (96.9)	2 (2.1)	1 (1.0)	0	96		

() 内は%. NS: not significant

表 8 有用度

試験薬剤	きわめて有用	有用	やや有用	どちらともいえない	やや好ましくない	好ましくない	きわめて好ましくない	合計	U-検定	χ^2 -検定 “有用”以上
PNF 群	4 (5.0)	35 (48.8)	24 (78.8)	15	2	0	0	80	** P=0.0007	** P=0.007
MOB 群	2 (2.4)	21 (27.1)	25 (56.5)	30	7	0	0	85		

() 内は累積百分率

表 9 評価部位の週別改善度

評価日	試験薬剤	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	合計	U-検定	χ^2 -検定 “中等度改善”以上
2 週	PNF 群	1 (1.4)	15 (22.2)	27 (59.7)	26	3	0	0	72	NS	NS
	MOB 群	1 (1.4)	8 (12.7)	26 (49.3)	33	3	0	0	71		
4 週	PNF 群	3 (3.8)	36 (49.4)	23 (78.5)	15	2	0	0	79	** P=0.002	** P=0.006
	MOB 群	2 (2.4)	21 (27.4)	26 (58.3)	30	5	0	0	84		

() 内は累積百分率. NS: not significant

は、いずれの症状においても PNF 群が高い改善率を示した。

ii) 背景因子別による評価部位の最終改善度

評価部位の最終改善度を背景因子別に層別解析した結果を表12に示した。RA 患者のなかでも特に classical, stage II, RA テスト(+)および局所の重症度が“中等度”の症例で、U-検定および χ^2 -検定において PNF 群は MOB 群に比較して有意($P < 0.05$ または $P < 0.01$)にすぐれる改善度あるいは改善率を示した。

④ 患者の印象

改善度の評価の参考として患者本人より聴取し

た満足度は表13に示すごとく、“良かった”以上で PNF 群が 36.3%(29/80例)、MOB 群が 28.6%(24/84例)と、患者の満足度は PNF 群が高かったものの両群間に有意差は認められなかった。

(5) 全身症状の推移

① 全身のリウマチ症状の推移

リウマチの活動性(握力、赤沈値、活動性関節数、関節点数、疼痛点数、朝のこわばりの持続時間、ランズバリー活動性指数およびADLの障害)評価について、試験開始時と各評価時期における変動量について検討を行った結果を表 14 に示した。いずれの評価時期においても両群間に統計学

表 10 症状別改善度

評価項目	評価日	試験薬剤	改善*			不変	悪化	合計	U検定	改善率(%)	2-検定 “1段階改善”以上
			3段階	2段階	1段階						
自発痛	2週	PNF群		0	17	32	2	51	NS	33.3	NS
	4週	PNF群		5	21	31		57	NS	45.6	NS
	最終	PNF群		5	22	31		58	NS	46.6	NS
圧痛	2週	MOB群		2	25	41	1	69	P=0.083	39.1	P=0.075
	4週	MOB群		7	34	48	0	76	P=0.036	53.9	P=0.081
	最終	MOB群		8	34	48	0	77	P=0.026	54.5	P=0.068
他動運動痛	2週	PNF群		4	17	50	1	72	NS	29.2	NS
	4週	PNF群	0	7	28	44		79	NS	44.3	NS
	最終	PNF群	0	8	28	44		80	NS	45.0	NS
関節腫脹	2週	PNF群		0	20	50	2	72	NS	27.8	NS
	4週	PNF群		3	34	49	2	79	NS	46.8	NS
	最終	PNF群		3	35	49	2	80	NS	47.5	NS
局所熱感	2週	PNF群			9	37	0	46	NS	19.6	NS
	4週	PNF群		2	16	33	0	51	NS	35.3	NS
	最終	PNF群		2	17	33	0	52	P=0.083	36.5	NS
運動制限	2週	MOB群		1	11	52	0	64	NS	18.8	NS
	4週	MOB群		4	13	51	1	69	NS	24.6	NS
	最終	MOB群		4	14	51	1	70	NS	25.7	NS
手指のこり感	2週	PNF群			13	47	1	61	NS	21.3	NS
	4週	PNF群		2	15	50	1	68	NS	25.0	NS
	最終	PNF群		2	16	50	1	69	NS	26.1	NS

* 3段階改善 Ⅲ (高度) ⇨ Ⅰ (なし) 試験期間を通して終始症状のなかった症例は除外

2段階改善 Ⅱ ⇨ Ⅰ (軽度) NS: not significant

Ⅲ (中等度) ⇨ Ⅰ

1段階改善 Ⅲ ⇨ Ⅱ

Ⅲ ⇨ Ⅰ

Ⅲ ⇨ Ⅰ

的に有意な差は認められなかった。

② 全身症状の改善度

リウマチの活動性評価の推移を参考に判定した全身症状の改善度を表15に示した。“中等度改善”例は PNF 群: 4例, MOB 群: 3例であり, “軽度改善”例は PNF 群: 12例, MOB 群: 16例であった。また, “軽度改善”以上の改善率は PNF 群 20.0%(16/80例), MOB 群 23.2%(19/82例)であり, 両群間に有意差は認められなかった。

(6) 安全性の評価

① 副作用

試験期間中に発現した副作用の内訳を表16に示した。副作用発現例数は, PNF 群に 1例, MOB 群に 3例認められた。PNF 群の 1例については, 投与 1日目に軽度の発赤が認められたが, 薬剤を

減量することにより, その症状は消失した。MOB 群では投与 3日目に全身のほてり感および心悸亢進が 1例に認められたが, 投与中止することにより, その症状は消失しており, 因果関係は“どちらともいえない”と判定された。また, 他の 2例については, 投与 2日目および21日目に軽度の発赤および湿疹が認められたが, いずれの症状も処置することなく消失しており, 両群の副作用とも重篤な症例はなかった。

② 臨床検査

試験開始時および試験終了時に PNF 群72例, MOB 群 82例に臨床検査が実施されたが, 投与終了時の臨床検査成績において担当医師により臨床的に問題があると判断され, 試験薬剤との因果関係が疑われた症例は, 両群とも 1例も認められな

表 11 試験開始時の重症度別症状改善度

評価項目	重症度	試験薬剤	改善*			不変	悪化	合計	U検定	改善率(%)	χ ² -検定 “1段階改善” 以上
			3段階	2段階	1段階						
自発痛	軽度	PNF群 MOB群			13 7	22 23		35 30	NS	37.1 23.3	NS
	中等度	PNF群 MOB群		3 3	8 9	7 8		18 20	NS	61.1 60.0	NS
	高度	PNF群 MOB群		2	1	1		4 1	NS	75.0 0.0	NS
圧痛	軽度	PNF群 MOB群			9 8	18 21	1	27 30	NS	33.3 26.7	NS
	中等度	PNF群 MOB群		7 2	22 19	16 25		45 46	P = 0.036*	64.4 45.7	NS
	高度	PNF群 MOB群		1 1	3 1	1 2		5 4	NS	80.0 50.0	NS
他動運動痛	軽度	PNF群 MOB群			6 7	28 24		34 31	NS	17.6 22.6	NS
	中等度	PNF群 MOB群		5 1	17 17	14 27		36 45	P = 0.029*	61.1 40.0	P = 0.096 ⁺
	高度	PNF群 MOB群	1	3	5 2	2 2		10 5	NS	80.0 60.0	NS
関節腫脹	軽度	PNF群 MOB群			3 6	14 11	2	19 17	P = 0.099 ⁺	15.8 35.3	NS
	中等度	PNF群 MOB群		3 1	26 21	20 36		49 58	P = 0.023*	59.2 37.9	P = 0.046*
	高度	PNF群 MOB群		2	6 4	6 2		12 8	NS	50.0 75.0	NS
局所熱感	軽度	PNF群 MOB群			10 5	23 34		33 39	P = 0.072 ⁺	30.3 12.8	NS
	中等度	PNF群 MOB群		1 1	5 6	9 6		15 13	NS	40.0 53.8	NS
	高度	PNF群 MOB群		1	2	1		4 1	NS	75.0 0.0	NS
運動制限	軽度	PNF群 MOB群			6 2	28 39	1	35 42	NS	17.1 4.8	NS
	中等度	PNF群 MOB群		2 2	5 12	20 16		27 30	NS	25.9 46.7	NS
	高度	PNF群 MOB群		2	3 1	3 3		8 4	NS	62.5 25.0	NS
手指の朝のこり感	軽度	PNF群 MOB群			3 1	32 27	1	35 29	NS	8.6 3.5	NS
	中等度	PNF群 MOB群		1 2	10 12	17 22		28 36	NS	39.3 38.9	NS
	高度	PNF群 MOB群		1 1	3	1		5 2	NS	80.0 50.0	NS

* 3段階改善: + (高度) : - (なし) 試験期間を通して終始症状のなかった症例は除外

2段階改善: + (中等度) : + (軽度) NS: not significant

1段階改善: + : -

かった。

考 察

慢性関節リウマチ(RA)に対する薬物療法には、アスピリンをはじめとする酸性の非ステロイド抗炎症剤、免疫調節剤、すなわち遅効性の特異的抗リウマチ剤である金製剤、D-ペニシラミン、プシラミンなど、さらには抗炎症作用がもっとも強力である副腎皮質ステロイド剤による治療が主流をなしており、全身的にはある程度その症状を抑えることができる。

しかしながら、経過中に1～2関節に痛みがのこる場合、あるいは運動器に疼痛を訴えるリウマチ患者も少なくない。このような場合、ステロイド剤が著効を示すことはいうまでもないが、全身

投与すると目的とする部位以外にも薬物が移行するため副作用も懸念される。できれば局所療法で、それも関節内注射ではなく、軟膏など塗布するだけで炎症・疼痛が軽減するならば、患者はもとより医師にとっても非常に重要な治療法となる。したがって、このような局所療法ですむTTS(transdermal therapeutic system)用のステロイド外用剤の開発が望まれている。

その目的に沿って開発されたのがPNF-21(ファルネシル酸プレドニゾロン)である。PNF-21は、すでに動物実験において、ラットアジュバント関節炎に対して塗布足のみ特異的に抑制し、非塗布足に対してはほとんど影響を与えず、全身影響が少ないことが確認されている⁵⁾。

臨床試験においては、すでに臨床第I相試験に

表 12 背景因子別による評価部位の最終改善度

背 景 因 子		試 験 薬 剤	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	合 計	U-検 定	中 等 度 改 善 以 上 (%)	χ^2 -検 定 中 等 度 改 善 以 上
性 別	男	PNF 群	1	3	4	1	2			9	NS	44.4	NS
	女	MOB 群	3	33	19	14	2			71	$P=0.003$	50.7	$P=0.003$
年 齢 (歳)	～ 3 9	PNF 群		4	3	1	1			9	NS	44.4	NS
	4 0 ～ 4 9	PNF 群	1	5	3	6	2			16	NS	43.8	NS
	5 0 ～ 5 9	PNF 群	3	12	6	5				26	$P=0.06$	57.7	$P=0.04$
	6 0 ～ 6 9	PNF 群		11	9	11	1			22	$P=0.02$	50.9	NS
	7 0 ～	PNF 群		3	2	2	1			7	—	42.9	—
区 分	入 院	PNF 群		6	1	2				9	$P=0.045$	66.7	$P=0.06$
	外 来	MOB 群	4	30	22	13	2			71	$P=0.005$	47.9	$P=0.03$
診 断	classical	PNF 群	3	24	17	11	1			56	$P=0.008$	48.2	$P=0.03$
	definite	MOB 群	1	12	7	4	1			24	$P=0.06$	54.2	NS
stage	I	PNF 群	1	2	2	2	2			7	NS	42.9	NS
	II	PNF 群	3	14	11	3	1			32	$P=0.001$	53.1	$P=0.01$
	III	PNF 群	1	10	8	5	1			28	NS	50.0	NS
	IV	PNF 群		5	2	5				13	NS	46.2	NS
class	1	PNF 群	4	3	3	3	2			17	$P=0.02$	41.2	NS
	2	PNF 群		25	11	11	2			49	NS	51.0	$P=0.09$
	3	PNF 群		6	5	1				12	$P=0.02$	50.0	$P=0.09$
	4	PNF 群		2						2	—	100.0	—
RA テ ス ト	+	PNF 群	1	8	4	7	2			26	$P=0.08$	45.0	NS
	+	MOB 群	2	21	13	8	2			46	$P=0.004$	50.0	$P=0.02$
	±	PNF 群		6	2	1				6	—	100.0	—
	—	PNF 群	1	1	6	4				8	NS	25.0	NS

NS : not significant

において本剤の安全性が確認され¹⁰⁾、第Ⅱ相試験においてRAに対する本剤の有効性が示唆され^{11,12)}、今回、さらに、RAに対する本剤の有用性を客観的に評価する目的で、モビラート軟膏を対照薬とした群間比較試験により検討した。

対照薬としてモビラート軟膏を選択した理由については、モビラート軟膏は外用剤のなかで唯一RAに適応を取得している同効薬剤であること、また、現在も臨床の場において広く実用に供されていることから対照薬とした。

盲検性については、モビラート軟膏とPNF-21は外観上の性状を異にするため、モビラート軟膏をPNF-21と同一のチューブに充填し、少なくともチューブ包装時の識別不能性を確立するなど、できるかぎり盲検性を保つこととした。

本試験における総症例数は189例であり、そのうち、初診以後来院せずまったく情報の得られなかった1例を除く188例が概括安全度解析対象例とされた。さらに、規約違反のため評価対象として不適当と判定された24例を除く164例が評価部

位の最終改善度解析対象例とされた。また、評価部位の最終改善度不適格例でも副作用発現例にあっては、副作用を加味して判定される有用度は採用することとなり、有用度解析対象例は165例であった。

評価部位の最終改善度解析対象例における患者の背景については、各背景因子および試験開始時の症状の程度には両群間に偏りは認められず、両群の成績を比較検討することは妥当であると判断した。

評価部位の最終改善度は、“中等度改善”以上でPNF群50.0% (40/80例)、MOB群27.4% (23/84例)であり、 χ^2 -検定 (“中等度改善”以上) およびU-検定で有意差 ($P<0.01$) が認められ、本剤の有効性が臨床的に確認された。

概括安全度は、“安全である”と評価された症例数は、PNF群91/92例(98.9%)で、MOB群93/96例(96.9%)であり、両群間に有意差は認められなかった。

臨床効果と安全性などを総合的に勘案して判定

表 12 背景因子別による評価部位の最終改善度（つづき）

背 景 因 子		試 験 薬 剤	著 明 改 善	中 等 度 改 善	軽 度 改 善	不 変	軽 悪 化	中 等 度 悪 化	著 悪 化	合 計	U 検 定	中 等 度 改 善 以上 (%)	χ^2 -検 定 中等度改善以上
評 価 部 位	MP関節	PNF 群 MOB 群	1 4	10 24	5 18	3 12	5 25			18 63	NS P = 0.005	55.6 23.8	P = 0.09 P = 0.06
	PIP関節	PNF 群 MOB 群		2						2 0	—	100.0	—
	DIP関節	PNF 群 MOB 群											
局 所 の 重 症 度	軽 度	PNF 群 MOB 群	3 2	5 27	3 17	2 10	1 21	1 4		14 56	P = 0.04 P = 0.01	57.1 15.4	P = 0.07 P = 0.04
	中 等 度	PNF 群 MOB 群	1 2	27 17	17 19	10 21	1 4			56 83		50.0 30.2	P = 0.04 P = 0.04
	高 度	PNF 群 MOB 群		4 2	3 2	3 4				10 9	NS	40.0 25.0	NS
罹 病 期 間	< 1 年	PNF 群 MOB 群	2 1	2 13	2 5	1 2	1 11			7 25	NS P = 0.004	57.1 15.4	NS
	1 年 ≤ < 5 年	PNF 群 MOB 群		4 13		10 7	2 2			24 31		52.0 17.4	NS
	5 年 ≤ < 10 年	PNF 群 MOB 群	2 1	13 8	4 7	10 2	7 11			31 30	NS	48.4 36.7	P = 0.04
	10 年 ≤	PNF 群 MOB 群		10 4	7 10	2 5				17 15	NS	47.1 41.2	NS
現 症 状 持 続 期 間	< 3 ヶ月	PNF 群 MOB 群	3 1	6 10	4 2	3 3	1 4	1 1		14 15	NS	52.9 35.7	NS
	3 ヶ月 ≤ < 6 ヶ月	PNF 群 MOB 群		10 7	2 5	3 3	1 4			15 17	NS	66.7 41.2	NS
	6 ヶ月 ≤ < 1 年	PNF 群 MOB 群	1 1	4 4	4 4	5 3	1 2			10 18	NS P = 0.004	50.0 11.1	NS P = 0.06
	1 年 ≤ < 3 年	PNF 群 MOB 群		8 2	7 5	3 3				18 12		44.4 33.3	P = 0.06
	3 年 ≤ < 6 年	PNF 群 MOB 群	1 1	4 4	5 8	3 3	1 1			12 17	NS	33.3 29.4	NS
	6 年 ≤	PNF 群 MOB 群		4 1	1 3	3 3				8 3	—	50.0 0.0	—
		PNF 群 MOB 群	4 2	32 17	18 18	14 25	2 5			70 67	P = 0.002	51.4 28.4	P = 0.01
合 併 症	あ り	PNF 群 MOB 群		4 5	5 8	1 5				10 17	NS	40.0 23.5	NS
		PNF 群 MOB 群	4 1	33 17	21 23	13 24	1 4			72 69	P = 0.0006	51.4 26.1	P = 0.004
既 往 症	あ り	PNF 群 MOB 群	1 1	3 4	2 3	2 6	1 1			8 15	NS	37.5 33.3	NS
		PNF 群 MOB 群	1 1	1 1						2 1	—	100.0 100.0	—
既 往 治 療	薬 剤	PNF 群 MOB 群	3 2	35 20	23 26	15 30	2 5			78 83	P = 0.001	48.7 26.5	P = 0.006
	理 学	PNF 群 MOB 群	4 2	34 21	21 26	15 26	2 5			76 80	P = 0.004	50.0 28.8	P = 0.01
	あ り	PNF 群 MOB 群		2	2	4				4 4	—	50.0 0.0	—
		PNF 群 MOB 群	1 1	1 1		1				3 1	—	66.7 100.0	—
併 用 療 法	薬 剤	PNF 群 MOB 群	3 2	35 20	23 26	14 30	2 5			77 83	P = 0.0009	49.4 26.5	P = 0.005
	理 学	PNF 群 MOB 群	4 2	33 21	21 26	15 26	2 5			75 80	P = 0.005	49.3 28.8	P = 0.01
	あ り	PNF 群 MOB 群		3	2	4				5 4	—	60.0 0.0	—
		PNF 群 MOB 群											

NS : not significant

した有用度については、“有用”以上で PNF 群 48.8%(39/80 例)、MOB 群 27.1%(23/85 例)であり、 χ^2 -検定 (“有用”以上)および U-検定で有意差 ($P < 0.01$) が認められ、有用性においても PNF 群が MOB 群に比較して有意にまさっていた。

評価部位の改善度は、2 週および 4 週後とも PNF 群は MOB 群に比較して高い改善率を示し、4 週後において PNF 群が有意 ($P < 0.01$) にまさっていた。本試験の結果は、RA 患者の手指関節を対象に実施した非ステロイド外用剤 (3% ビフェニル酢酸含有軟膏) の一般臨床試験¹³⁾ で得られた有効率 33.0%(34/103 例)、および有用率 29.6%(32/108 例)と比較しても明らかに高く、PNF-21 の RA 患者に対する臨床的有用性は非常に高いものであると考えられた。

症状別改善度については、疼痛症状 (自発痛、圧痛、他動運動痛)、関節腫脹、局所熱感、運動制限および手指の朝のこばり感の各症状とも、いずれの評価時期においても PNF 群は MOB 群に比較して高い改善率を示しており、特に、圧痛については 4 週後および最終評価において PNF 群が有意 (U-検定: $P < 0.05$) にまさっていた。

試験開始時の重症度別症状改善度については、試験開始時の症状の程度が “軽度” の症例においては、関節腫脹で MOB 群が、局所熱感で PNF 群が高い改善率を示し、“中等度” の症例においては、圧痛、他動運動痛および関節腫脹で PNF 群が MOB 群に比較して有意 (U-検定: $P < 0.05$) にまさっていた。また、“高度” の症例においては、症例数が少ないが、関節腫脹を除く他の症状においては、PNF 群が高い改善率を示した。背

表 13 患者の印象

試験薬剤	非常に 良かった	良かった	やや 良かった	変 わ ら な い	悪かった	合 計	U-検定	χ^2 -検定 “良かった” 以上
PNF 群	3 (3.8)	26 (36.3)	23 (65.0)	28	0	80	NS	NS
MOB 群	5 (6.0)	19 (28.6)	19 (51.2)	40	1	84		

() 内は累積百分率, NS: not significant

表 14 リウマチ活動性評価の推移

評価項目	試験薬剤	2 週 後				4 週 後				最終評価日			
		例数	平均変動量±SE	群内比較	群間比較	例数	平均変動量±SE	群内比較	群間比較	例数	平均変動量±SE	群内比較	群間比較
握 力 (mmHg)	PNF 群 MOB 群	6 9 6 8	0.04± 2.27 -0.75± 1.83	NS NS	NS	7 7 8 2	3.86± 2.50 2.27± 2.69	NS NS	NS	7 8 8 2	4.53± 2.55 2.27± 2.69	+ NS	NS
赤 沈 値 (mm/hr)	PNF 群 MOB 群	3 4 3 9	3.6± 2.3 1.9± 1.6	NS NS	NS	6 9 7 4	0.8± 1.9 3.9± 1.5	NS *	NS	7 0 7 4	0.8± 1.9 3.9± 1.5	NS *	NS
活動性関節数	PNF 群 MOB 群	7 1 6 9	0.2± 0.2 0.2± 0.3	NS NS	NS	7 9 8 3	0.3± 0.2 0.2± 0.4	NS NS	NS	8 0 8 3	0.4± 0.2 0.2± 0.4	NS NS	NS
関節点数	PNF 群 MOB 群	7 1 6 9	0.5± 1.4 -1.1± 2.2	NS NS	NS	7 9 8 3	0.2± 1.4 1.2± 2.6	NS NS	NS	8 0 8 3	0.8± 1.6 1.2± 2.6	NS NS	NS
疼痛点数	PNF 群 MOB 群	6 2 6 5	0.02± 0.05 0.07± 0.05	NS NS	NS	6 8 7 4	0.07± 0.04 0.07± 0.06	NS NS	NS	6 8 7 4	0.07± 0.04 0.07± 0.06	NS NS	NS
朝のこわばりの 持続時間 (分)	PNF 群 MOB 群	7 0 7 1	12.1±10.8 12.6± 4.9	NS *	NS	7 8 8 3	12.6± 9.7 10.8± 4.8	NS *	NS	7 9 8 3	14.3± 9.7 10.8± 4.8	NS *	NS
ランズバリー 活動性指数(%)	PNF 群 MOB 群	3 3 3 7	2.2± 1.4 1.5± 0.8	NS +	NS	6 6 7 3	2.4± 1.1 3.2± 1.1	* **	NS	6 7 7 3	2.8± 1.2 3.2± 1.1	* **	NS
ADLの障害	PNF 群 MOB 群	6 1 6 5	0.4± 0.4 0.5± 0.2	NS *	NS	6 7 7 4	0.3± 0.3 0.5± 0.3	NS NS	NS	6 7 7 4	0.3± 0.3 0.5± 0.3	NS NS	NS

1 標本t検定 (群内), 2 標本t検定 (群間), **P<0.01, *P<0.05, +P<0.1, NS: not significant

表 15 全身症状の改善度

試験薬剤	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	合 計	U-検定	χ^2 -検定 “中等度改善” 以上
PNF 群	0	4 (5.0)	12 (20.0)	59	5	0	0	80	NS	NS
MOB 群	0	3 (3.7)	16 (23.2)	61	1	1	0	82		

() 内は累積百分率, NS: not significant

景因子別による評価部位の改善度については、特に classical, stage II, RA テスト(+)および局所の重症度が“中等度”の症例で、U-検定および χ^2 -検定において有意差が認められ、その他の項目においても PNF 群は MOB 群に比較してすぐれる改善度あるいは改善率を示した。

以上の結果から、PNF-21 は局所の疼痛症状のみならず炎症症状をも抑えており、RA 患者のなかでも stage II および局所の重症度が“中等度”といったより症状のはっきりしている患者群にお

いて、PNF 群は MOB 群に比較して有意にすぐれており、PNF-21 のすぐれた局所の抗炎症、鎮痛効果を裏付けるものと考えられた。

全身症状の推移について、リウマチの活動性評価において、両群間に有意差は認められなかった。また、それを参考に判定した改善度において“中等度改善”以上の改善率は、PNF 群：5.0% (4/80例)、MOB 群：3.7% (3/82例)であり、“軽度改善”例を含めても PNF 群：20.0% (16/80例)で、MOB 群：23.2% (19/82例)といずれも低い

表 16 副作用一覧表

PNF 群							
組一番	性・年齢	症 状	発現日	程 度	処 置	転帰	因果関係
29—2	女・52歳	発 赤	1 日目	軽 度	減 量	消失	多分あり
MOB 群							
組一番	性・年齢	症 状	発現日	程 度	処 置	転帰	因果関係
17—4	女・54歳	全身のほてり感、 心悸亢進	3 日目	中等度	中 止	消失	どちらとも いえない
29—4	女・32歳	発 赤	2 日目	軽 度	無処置	消失	多分あり
37—6	女・41歳	湿 疹	21 日目	軽 度	無処置	消失	多分あり

ものであり、かつ両群間に有意差は認められなかった。このことから、PNF 群と MOB 群を比較するに当たり、併用薬などの全身効果の影響は少ないと考えられ、PNF 群で認められた効果は局所に特異的なものであり、このことは薬理試験の結果を裏付けるものであった。

試験期間中に発現した副作用は PNF 群：1 例(1.1%)、MOB 群：3 例(3.1%)であり、副作用発現率に両群間に有意差は認められなかった。MOB 群の 3 例の内訳は、全身のほてり感および心悸亢進、発赤、湿疹がそれぞれ 1 例ずつにみられ、PNF 群の 1 例は発赤であり、いずれの症状も投与継続あるいは減量、中止により速やかに消失した。なお、MOB 群でみられた全身のほてり感および心悸亢進については、経口剤で出現するような症状を訴えたが、本症例は合併症に高血圧症を有しており、以前より抗圧剤を服用していることから、因果関係は“どちらともいえない”と判定された。PNF 群ではステロイド剤でしばしば認められる moon face などの全身性の副作用および皮膚の菲薄化といった皮膚症状も認められておらず、安全性の高い薬剤であることが示唆された。また、試験薬剤投与前後で実施された 72 例の臨床検査(一般血液、血液生化学および尿検査)成績においても臨床的に問題とすべき異常変動が認められなかったことから、全身への影響はきわめて少ないことが臨床的に確認された。

以上の成績から、PNF-21 は、その局所適応により慢性関節リウマチの局所の炎症症状および疼痛症状に対して満足すべき臨床効果を有し、副作用発現率も低いことから、治療上有用性の高い薬剤であると考えられる。

結 語

PNF-21 (フェルネシル酸プレドニゾロン) の局所経皮投与による慢性関節リウマチに対する臨床的有用性を評価する目的で、モビラート軟膏を対照薬とした群間比較試験を実施した。

解析対象は、評価部位の最終改善度 164 例、概括安全度 188 例、有用度 165 例であった。

その結果、以下の結論を得た。

① 評価部位の最終改善度は、“中等度改善”以上で PNF 群 50.0%(40/80 例)、MOB 群 27.4%(23/84 例)であり、 χ^2 -検定(“中等度改善”以上)、および U-検定で有意差($P < 0.01$)が認められた。

② 概括安全度は、両群間に有意差は認められなかった。副作用発現率は、PNF 群 1.1%(1/92 例)、MOB 群 3.1%(3/96 例)であり、いずれも重篤なものはない。

③ 有用度については、“有用”以上で PNF 群 48.8%(39/80 例)、MOB 群 27.1%(23/85 例)であり、 χ^2 -検定(“有用”以上)および U-検定で有意差($P < 0.01$)が認められた。

④ 週別改善度および症状別改善度については、両薬剤とも経時的な改善率の上昇がみられ、いずれの評価時期においても PNF 群は MOB 群に比較して高い改善率を示した。特に、圧痛においては 4 週後および最終評価時には、PNF 群が有意(U-検定： $P < 0.05$)にまさっていた。

以上の結果より、PNF-21 は有効性、安全性の面からみて、慢性関節リウマチの局所症状に対して臨床治療上、きわめて有用な薬剤であると結論できた。

文 献

- 1) 水島 裕・編：ステロイド療法の進歩，メディカルトリビューン，1985.
- 2) 五十嵐理慧，星 恵子，水島 裕：外用・局所ステロイド剤の作用増強の機序，*Medicina* 22(7)：1174，1985.
- 3) Ono N., Sawada, K., Akizawa, Y., Taniguchi, H., Miyake, H.: Anti-inflammatory profiles of prednisolone 21-farnesylate (PNF-21), a new transdermal corticosteroid, in rats. *Japan. J. Pharmacol.* 58 (suppl. 1) : 471, 1992.
- 4) 山口和政，吉田益美，田中和彦，久木浩平，岡田雅文，小野尚彦：ファルネシル酸プレドニゾロン (PNF-21) の局所抗炎症作用，*薬理と治療* 20 (10)：4067-4074，1992.
- 5) 澤田克彦，秋澤有四郎，小野尚彦，三宅秀和：経皮吸収型ステロイド，ファルネシル酸プレドニゾロン (PNF-21) ゲルの抗炎症作用，*薬理と治療* 20(10)：4075-4079，1992.
- 6) 岡崎修三，山崎英一，田村一利，星谷 達，穴吹一広，田中英嗣，田中剛太郎：Prednisolone Farnesylate (PNF) ゲルのラットを用いた経皮投与による13週間反復投与毒性試験および5週間回復試験，*J. Toxicol. Sci.* 17(suppl. 3)：49-89，1992.
- 7) 長島吉和，久岡史郷，井出 誠，田村一利，志村克己，田中英嗣，田中剛太郎：Prednisolone Farnesylate (PNF) ゲルのビーグル犬を用いた経皮投与による13週間反復投与毒性試験および5週間回復試験，*J. Toxicol. Sci.* 17(suppl. 3)：123-160，1992.
- 8) 谷口英巳，吉富 仁，宮崎克良，古賀伸雄，姫野義文，原 祐子，中村 俊，辻 正義，田中英嗣，四宮充善：Prednisolone Farnesylate (PNF) の生殖・発生毒性試験(第1報)ーラット皮下投与による妊娠前および妊娠初期投与試験ー，*J. Toxicol. Sci.* 17(suppl. 3)：201-215，1992.
- 9) 大塚雅則，安心院祥三，梶原美次，小椋正造，柿本敬次郎，稲井恒彦，田中英嗣，大内田昭信：Prednisolone Farnesylate (PNF) の変異原性試験，*J. Toxicol. Sci.* 17(suppl. 3)：269-281，1992.
- 10) 丁 宗鉄，矢船明史，合田 朗，水島 裕，増田啓年，小室昌仁，新藤恭司：ステロイド外用剤 PNF-21 (ファルネシル酸プレドニゾロン) の健康人における経皮吸収，代謝，排泄および全身影響の検討，*新薬と臨床* 42(3)：488-505，1993.
- 11) 水島 裕，菅原幸子，入交昭一郎，田中 守，本間光夫：PNF-21 の慢性関節リウマチおよび非外傷性疾患に対する臨床試験，*薬理と治療* 21(3)，1993，(掲載予定).
- 12) 水島 裕，菅原幸子，市川陽一，小松原良雄，田中清介，岩崎由雄：慢性関節リウマチに対する PNF-21 の後期第Ⅱ相試験一二重盲検法による至適用量設定試験一，*薬理と治療* 21(3)：1993 (掲載予定).
- 13) 小松原良雄，廣畑和志，田中清介，小川亮恵：L-141 軟膏 (3% ビフェニル酢酸含有軟膏) の慢性関節リウマチに対する臨床検討，*臨床リウマチ* 1：235-240，1988.