外傷後の腫脹・疼痛に対するフルルビプロフェン 貼付剤 (FP-A) の臨床評価

——イブプロフェン経口剤との二重盲検比較試験——

青木虎吉^{*1)}, 河路 波^{*2)}, 菅原幸子^{*3)}
三好邦達^{*4)}, 山本 真^{*5)}, 小川暢也^{*6)}

drug evaluation

炎症 VOL.9 NO.3
MAY 1989

Clinical evaluation of flurbiprofen adhesive topical transdermal delivery system on post-traumatic inflammation and pain——double blind comparative study with reference to oral ibuprofen——

Topical transdermal delivery (absorption) system for flurbiprofen (FP-A) was evaluated with the aim of providing treatment to relieve inflammatory symptoms in localized sites with reduced systemic side effects. The present double dummy method of double blind comparative clinical trial was attempted to study the degree of usefulness of FP-A on acute subjects suffering post-traumatic inflammation and pain. Ibuprofen (IP) tablets were used as the reference drug. All cases studied were housed under the same conditions. Below are the results obtained;

- (1) Of the total 185 cases, 154 registered general consequent improvement with overall safety index seen in 176 cases and 155 cases were noted beneficial on analysis of the subjects studied.
- (2) For the consequent generally improves, 81.5% (66/81 cases) for FP-A group and 76.7% (56/73 cases) for IP tablet group registered above "good improvement". The improvement was about the same for both groups, confirming hence the efficacious effect on the use of FP-A.
- (3) As regards to overall safety index, only 1.2% (1/86 cases) of the IP tablet group and none of FP-A group were categorized as "having problems in safety index". This confirms the high safety margin on the use of FP-A.
- (4) For degree of usefulness, 79.0% (64/81 cases) and 75.7% (56/74 cases) indicated "good useful" in the FP-A and IP tablet groups, respectively. There was no statistical significance between the 2 groups. Though both groups showed somewhat similar effective and beneficial uses, it is believed that the FP-A group can possibly excel over the IP tablet group judging on the side effects induced, number of administrations that can be reduced with improved compliance on the patients' side.

Torakichi Aoki^{*1)}, Wataru Kawaji^{*2)}, Sachiko Sugawara^{*3)}, Kunisato Miyoshi^{*4)},
Shin Yamamoto^{*5)}, Nobuya Ogawa^{*6)}

^{*1)} Juntendo University, School of Medicine, Department of Orthopedics

^{*2)} Kyorin University, School of Medicine, Department of Orthopedics

^{*3)} Tokyo Women's Medical College, Daini Hospital, Department of Orthopedics

^{*4)} St. Marianna Ika Daigaku, Department of Orthopedics

^{*5)} School of Medicine, Kitasato University, Department of Orthopedics

^{*6)} Ehime University School of Medicine, Department of Pharmacology

key words : flurbiprofen, ibuprofen, topical transdermal delivery system, post-trauma, double dummy method, clinical evaluation

2-(2-fluoro-4-biphenyl)propionic acid(flurbiprofen, FP)は、図1の構造式で示されるフェニルアルカン酸の非ステロイド性抗炎症・鎮痛薬でイブフェナック、イブプロフェンについて開発された。本剤は、prostaglandin

生合成阻害作用などの薬理作用による強力な抗炎症・鎮痛作用を有し、わが国では、内服錠(フロベン)として、慢性関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎などの諸疾患に広く使用され、臨床上的有用性が認められている。

一般的に、非ステロイド性抗炎症・鎮痛剤の経口剤は薬剤により発現頻度の差は多少みられるが、それらのほとんどに副作用として、消化管障害や発疹、浮腫、ときとして腎・肝臓障害などの全身的副作用が出現し、継続

^{*1)} 順天堂大学医学部整形外科科学教室(代表幹事)

^{*2)} 杏林大学医学部整形外科科学教室

^{*3)} 東京女子医科大学附属第二病院整形外科(論文執筆者)

^{*4)} 聖マリアンナ医科大学整形外科科学教室

^{*5)} 北里大学医学部整形外科科学教室

^{*6)} 愛媛大学医学部薬理学教室(コントローラー)

2-(2-fluoro-4-biphenyl)propionic acid

図 1 フルルビプロフェンの化学構造式

治療あるいは長期間投与に支障をきたすことがしばしば見受けられる。

このような経験から、非ステロイド性抗炎症・鎮痛剤の全身的副作用を軽減し、炎症局所の組織内薬物濃度を高め、かつ持続性を持たせた製剤をとの観点からフルルビプロフェンの貼付剤(FP-A)が開発された。

FP-A は、経皮吸収型抗炎症・鎮痛剤として、FP の経皮吸収性においてすぐれた成績が得られている。また、基礎の薬効薬理試験においても急性ならびに慢性の炎症に対しすぐれた効果を発揮することが報告されている。

一方、臨床上の有用性に関しては、慢性疾患として変形性関節症を対象に、インドメタシン軟膏ならびに FP 錠を対照薬に比較試験が実施され高い有用性が実証されている。

今回、急性疾患として外傷後の腫脹・疼痛を対象に、イブプロフェン錠(IP 錠)を対照としたダブルダミー法による二重盲検群間比較試験を多施設共同して実施したので、その成績について報告する。

方 法

(1) 対象症例

1988年3月から8月までに表1に示した34施設におい

て、臨床所見から整形外科的外傷性疾患と診断された患者で、受傷後早期(2週間以内)の明らかに疼痛症状、炎症症状を有し、本試験への参加について承諾の得られたものを対象とした。また、つぎの事項に該当する患者は、あらかじめ対象から除くこととした。

- ① 他の抗炎症・鎮痛剤の併用を必要とする症例
- ② 従来本試験に影響を与える抗炎症・鎮痛剤などの継続投与を受けている症例
- ③ 試験開始前1週間以内に経皮吸収型抗炎症・鎮痛剤(インドメタシン軟膏、ケトプロフェン軟膏、ピロキシカム軟膏、フェルビナク軟膏、モビラート軟膏、ステロイド軟膏)の使用経験のある症例
- ④ 試験開始前1カ月以内にイブプロフェン、フルルビプロフェン経口剤の使用経験のある症例
- ⑤ 貼付部位に皮膚創を有する症例、老齢で皮膚状態が悪い症例、皮膚が過敏な者(いまだに外用剤などで皮膚炎を生じたことのある症例あるいは現に皮膚炎を起こしている症例)
- ⑥ 薬物アレルギーの既往のある症例
- ⑦ 消化性潰瘍の現症または明らかな既往を有する症例
- ⑧ 重篤な肝障害・腎障害・心機能不全・高血圧症・血液の異常またはイブプロフェン過敏症、アスピリン喘息またはその既往を有する症例
- ⑨ 重篤な合併症を有する症例
- ⑩ 妊婦および授乳中の婦人
- ⑪ インフォメーションが得にくい症例
- ⑫ その他、担当医が本試験に組み入れることを不適当と判断した症例

(2) 試験薬剤

FP-A は、1枚(14 cm×10 cm、膏体 12 g/136 cm²)

表 1 参加施設

施 設 名	代表医師名	施 設 名	代表医師名
順天堂大学医学部整形外科教室	青 木 虎 吉	国家公務員共済組合連合会立川病院整形外科	田 中 守
東京女子医科大学附属第二病院整形外科	菅 原 幸 子	国家公務員共済組合連合会横浜南病院整形外科	山 田 勝 久
北里大学医学部整形外科教室	山 本 真	小林記念会 城南総合病院整形外科	扇 谷 浩 文
杏林大学医学部整形外科教室	河 路 渡	最成病院整形外科	数 井 英 雄
聖マリアンナ医科大学整形外科学教室	三 好 邦 達	埼玉医科大学整形外科学教室	巢 山 直 人
石和町立峡東病院整形外科	遠 藤 昭 彦	昭和大学医学部整形外科学教室	藤 巻 悦 夫
伊豆通信病院整形外科	藤 田 英 峰	昭和大学附属藤ヶ丘病院整形外科	渥 美 敬
青梅市立総合病院整形外科	渋谷 展 生	順天堂大学医学部附属順天堂伊豆長岡病院整形外科	佐 藤 真 純
太田福島総合病院整形外科	康 野 公 則	秩父市立病院整形外科	浅 賀 嘉 之
小原病院整形外科	渡 辺 正 紀	帝京大学医学部附属溝口病院整形外科	三 木 浩
鎌倉病院整形外科	泉 清 高	東京船員保険病院整形外科	児 玉 日 出 輝
河北総合病院整形外科	真 野 淳	日本鋼管病院整形外科	平 沼 晃
関東通信病院整形外科	河 井 弘 次	日本赤十字社医療センター整形外科	奥 脇 透
北習志野花輪病院整形外科	中 川 博 通	日野市立総合病院整形外科	村 尾 真 俊
共立蒲原総合病院	加 藤 佑 吾	三鷹中央病院整形外科	仁 科 秀 雄
江東病院整形外科	川 上 和 夫	武蔵野会 新座志木中央病院整形外科	松 原 俊 久
国立伊東温泉病院整形外科	渡 辺 安 里	山梨県立中央病院整形外科	丸 山 祐 一郎

表 2 回収症例取扱い一覧表
総症例 185 (FP-A 93, IP 錠 92)

区 分	FP-A	IP 錠		FP-A	IP 錠	背景因子	医師の評価 患者の印象		全 般 改 善 度	概 括 安 全 度	有 用 度
							3 日目	7 日目			
除外例 (7)	3	4	治療歴違反(消炎・鎮痛剤)	3	4					○	
脱落例 (23)	9	14	初回以後来院せず	3	6	○					
			併用療法・薬違反	1	1	○				○	
			使用量不足	0	1	○				○	
			使用量不足 (3 日目のみ評価)	1	1	○	○			○	
			判定日違反	1	1	○				○	
			判定日違反 (3 日目のみ評価)	0	1	○	○			○	
			受傷後経過日数違反	3	0	○				○	
評価例 (155)	81	74	その他の脱落(3 日目のみ評価)	0	3	○	○			○	
			症状消失中止	0	1	○	○		○	○	○
			症状不変中止	0	1	○	○		○	○	○
			最終判定日のみ評価	7	13	○		○	○	○	○
			副作用中止	0	1	○	○			○	○
			完全症例	74	58	○	○	○	○	○	○

中にフルルピプロフェン 40 mg を含有する貼付剤であり、経口剤(IP 錠)は、1 錠中にイブプロフェン 200 mg を含有する。

貼付剤、経口剤それぞれの実薬、およびプラセボについての外観上の識別不能性は、コントローラーによって保証された。

対象患者を 2 分し、それぞれ FP-A 群(貼付剤の実薬+経口剤のプラセボ)、および IP 群(貼付剤基剤+経口剤の実薬)とし、薬剤は貼付剤 2 枚(2 枚入×1 袋)ならびに錠剤 3 錠をそれぞれ内袋に納めたものを 1 日分とし、その 7 日分と予備としての 1 日分を 1 症例分として投薬箱に収納した。

試験は 1 組 6 症例(FP-A 3 症例, IP 3 症例)とし、薬剤の割付けは、コントローラーが 1 組ごとに無作為に 1 番から 6 番までの一連番号を投薬箱に付すことにより行った。

また、薬剤の抜き取りサンプルについての規格試験は、コントローラーが第三者機関(千葉大学薬学部薬効・安全性学講座薬物学研究室)に依頼し、規格に適合することが認められた。

(3) 投与方法

① 薬剤投与

3 日分として貼付剤 6 枚、錠剤 9 錠を投与し、次回来診時に問診によって薬剤の使用量を確認し、さらに 4 日分(貼付剤 8 枚、錠剤 12 錠)を投与した。使い残しの試験

薬剤は回収して保管した。

② 用法用量

貼付剤については、1 日 2 回、原則として起床時および就寝前に 1 回 1 枚を患部の一番痛いところを中心に貼付して、次回の貼り替え時までそのまま貼りつづけることとし、入浴は貼り替え時に行うよう指示した。

経口剤については、1 回 1 錠を 1 日 3 回毎食後に服用することとした。

③ 併用薬および併用療法

薬剤については、試験期間中は原則として試験薬剤のみの投与として、その他の非ステロイド性抗炎症剤、ステロイド剤、鎮痛剤(これらの坐剤、外用剤を含む)、筋弛緩剤、精神安定剤、パップ剤、ビタミン E 剤など、本試験の薬効に影響のある薬剤の併用は禁止した。

固定療法(包帯、副子、ギプスなど)については、行った場合にはその理由と内容(種類、期間)を明記することとした。

(4) 臨床評価

① 評価項目および評価時期

臨床評価項目としては、試験開始時に重症度を評価し、自発痛、圧痛、他動運動痛、腫脹、局所熱感、運動制限については、試験開始時と投与 3 日後および 7 日後に 4 段階(3: 症状が高度, 2: 中等度, 1: 軽度, 0: なし)で評価した。なお、圧痛については終始同一部位で評価した。

表 3 背景因子

性 別	薬 剤	男 女		χ^2 -test	
	FP-A	45	45	NS ($\chi^2=0.84$)	
	IP 錠	51	37		

年 齢	薬 剤	≤ 19	20~29	30~39	40~49	50~59	60 $\leq$	U-test
	FP-A	19	18	7	10	15	21	NS ($Z=0.09$)
	IP 錠	16	18	13	8	15	18	

入院・外来	薬 剤	入院	外来	χ^2 -test	
	FP-A	10	80	NS ($\chi^2=0.00$)	
	IP 錠	9	79		

重 症 度	薬 剤	軽症	中等症	重症	U-test
	FP-A	32	49	9	NS ($Z=1.09$)
	IP 錠	36	48	4	

受傷後の経過日数	薬 剤	≤ 3 日	4 日~7 日	8 日~14 日	15 日 $\leq$	U-test
	FP-A	68	15	4	3	NS ($Z=0.98$)
	IP 錠	71	15	2	0	

表 4 症状別程度の分布

症状 評価	自 発 痛		圧 痛		他動運動痛		腫 脹		局所熱感		運動制限	
	FP-A	IP 錠	FP-A	IP 錠	FP-A	IP 錠	FP-A	IP 錠	FP-A	IF 錠	FP-A	IP 錠
症状なし(0)	5	6	1	0	4	1	16	12	28	30	17	13
軽 度 (1)	31	30	12	10	17	18	30	25	38	33	29	29
中等度 (2)	43	39	49	49	51	48	30	41	22	22	32	31
高 度 (3)	11	13	28	29	18	21	14	10	2	3	12	15
計	90	88	90	88	90	88	90	88	90	88	90	88
U-test	NS ($Z=0.03$)		NS ($Z=0.49$)		NS ($Z=0.65$)		NS ($Z=0.74$)		NS ($Z=0.09$)		NS ($Z=0.75$)	

臨床検査は、血液検査(赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量)、血液生化学検査(GOT, GPT, AL-P, BUN)、および尿蛋白につき、試験開始時および投与1週後(試験終了時)に可能な限り実施した。

② 総合判定

i. 医師の評価：各患者については、終始同一担当医師が、全般改善度(試験開始時と比較して2週間後および4週間後)を7段階(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)で評価した。

ii. 最終全般改善度：試験終了時(7日後または中止時)の全般改善度(医師の評価)を最終全般改善度として記載した。

iii. 患者の印象：試験開始時と比較して3日後，7日後の患者の薬物の効果に対する印象を問診により5段階(1：非常によかった，2：よかった，3：ややよかった，4：変わらない，5：悪くなった)で記載した。

iv. 副作用・随伴症状：試験期間中に発現した副作用・随伴症状および臨床検査の異常値から総合的に判断し、薬剤の概括安全度を4段階(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)で評価した。

v. 有用度：最終全般改善度に患者の印象と概括安全度を加味して、試験薬剤の有用度を7段階(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)で評価した。

(5) 追跡調査および脱落・除外症例の取扱い

試験期間中に来院しなくなった患者には、できるだけ速やかに電話または手紙で追跡調査を行った。脱落・除外症例の取扱いに関しては、key open 前に、コントローラーを含めた幹事会でデータを確認し、その取扱いを決定した。

(6) key open と解析

表 5 症状別改善度

症状	評価日	薬剤	効果の判定						計	U-test	χ^2 -test	
			卅	卅	+	○	×	××			$\geq$ 卅	$\geq$ +
自発痛	3日	FP-A	0	5	47	23	0	0	75	NS ($Z=0.41$)	NS ($\chi^2=0.05$)	NS ($\chi^2=0.00$)
		IP錠	0	6	41	19	0	0	66			
	7日	FP-A	3	24	45	9	0	0	81	NS ($Z=0.72$)	NS ($\chi^2=0.02$)	NS ($\chi^2=0.63$)
		IP錠	2	20	37	12	0	0	71			
圧痛	3日	FP-A	0	1	40	34	0	0	75	†IP>FP-A ($Z=1.79$)	NS ($\chi^2=0.41$)	NS ($\chi^2=2.16$)
		IP錠	0	3	42	21	0	0	66			
	7日	FP-A	2	28	42	9	0	0	81	NS ($Z=0.04$)	NS ($\chi^2=0.01$)	NS ($\chi^2=0.05$)
		IP錠	2	24	37	8	0	0	71			
他動運動痛	3日	FP-A	0	5	43	27	0	0	75	NS ($Z=0.64$)	NS ($\chi^2=0.05$)	NS ($\chi^2=0.25$)
		IP錠	0	4	34	27	0	0	65			
	7日	FP-A	2	21	49	9	0	0	81	NS ($Z=0.14$)	NS ($\chi^2=0.00$)	NS ($\chi^2=0.12$)
		IP錠	1	20	39	10	0	0	70			
腫脹	3日	FP-A	0	3	33	39	0	0	75	NS ($Z=0.93$)	NS ($\chi^2=0.07$)	NS ($\chi^2=0.62$)
		IP錠	0	3	34	29	0	0	66			
	7日	FP-A	2	15	41	23	0	0	81	NS ($Z=1.17$)	NS ($\chi^2=0.00$)	NS ($\chi^2=2.21$)
		IP錠	1	15	43	12	0	0	71			
局所熱感	3日	FP-A	0	3	34	38	0	0	75	NS ($Z=0.02$)	NS ($\chi^2=0.03$)	NS ($\chi^2=0.00$)
		IP錠	0	4	28	34	0	0	66			
	7日	FP-A	0	12	36	33	0	0	81	NS ($Z=0.05$)	NS ($\chi^2=0.13$)	NS ($\chi^2=0.04$)
		IP錠	0	13	27	31	0	0	71			
運動制限	3日	FP-A	0	2	36	37	0	0	75	NS ($Z=1.00$)	NS ($\chi^2=0.03$)	NS ($\chi^2=0.83$)
		IP錠	1	2	24	37	1	0	65			
	7日	FP-A	0	20	36	25	0	0	81	NS ($Z=0.35$)	NS ($\chi^2=1.35$)	NS ($\chi^2=0.10$)
		IP錠	1	10	39	20	0	0	70			

(†: $P < 0.1$)

幹事会において、脱落・除外症例の取扱いを決定して症例固定した後、コントローラーが key open を行った。解析については Mann-Whitney の U 検定および χ^2 検定を用いて行った。

結 果

(1) 対象症例

回収した症例の内訳については表 2 に示した。

総回収例185例中、FP-A 群は93例、IP 錠群は92例であった。このうち、試験前治療で本試験の規約違反として除外した7例、初回以後来院しなかった9例、ならびに併用薬違反、薬剤使用量不足、判定日のずれなどで脱落となった14例を除く155例(FP-A 群81例、IP 錠群74例)が有用度の、また、これから副作用により中止した1例を除く154例(FP-A 群81例、IP 錠群73例)が最終全

般改善度の解析対象例となった。また、回収症例185例中初回以後来院しなかった9例を除く176例(FP-A 群90例、IP 錠群86例)が概括安全度の解析対象例となった。

(2) 背景因子

対象患者の性別、年齢、入院・外来の別、重症度および受傷後の経過日数については、表3に示した。重症度においては中等症以下が92.7%を占め、受傷後の経過日数は3日以内が78.1%であったが、これら背景因子の各項目について検定の結果、FP-A 群と IP 錠群に群間の偏りはみられなかった。

各症状の程度分布を表4に示した。試験開始日に腫脹、局所熱感、運動制限のあったものが、FP-A 群に68.9~82.2%、IP 錠群に65.9~86.4%あったが、自発痛、圧痛、および他動運動痛は FP-A 群、IP 錠群とも93%以上の高率に認められた。自発痛、圧痛、他動運動

表 6 全般改善度(医師の評価)

評価日	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	計	U-test	改善率(%) ≥中等度改善	χ^2 -test		
												≥著明改善	≥中等度改善	≥軽度改善
3日後	FP-A	0	32	34	9	0	0	0	75	NS (Z=0.67)	42.7	*IP>FP-A ($\chi^2=3.88$)	NS ($\chi^2=0.12$)	NS ($\chi^2=0.00$)
	IP錠	5	26	26	9	0	0	0	66		47.0			
7日後	FP-A	20	46	11	4	0	0	0	81	NS (Z=0.22)	81.5	NS ($\chi^2=0.01$)	NS ($\chi^2=0.17$)	NS ($\chi^2=0.06$)
	IP錠	18	37	14	2	0	0	0	71		77.5			

(*: P<0.05)

表 7 患者の印象

評価日	薬剤	非常に よくなった	よくなった	やや よくなった	変わらない	悪くなった	計	U-test	有効率(%) ≥よくなった	χ^2 -test		
										≥非常に よくなった	≥よくなった	≥やや よくなった
3日後	FP-A	3	21	39	12	0	75	NS (Z=1.14)	32.0	NS ($\chi^2=0.07$)	NS ($\chi^2=1.65$)	NS ($\chi^2=0.01$)
	IP錠	3	26	27	10	0	66		43.9			
7日後	FP-A	19	45	13	4	0	81	NS (Z=0.25)	79.0	NS ($\chi^2=0.00$)	NS ($\chi^2=0.06$)	NS ($\chi^2=0.58$)
	IP錠	16	38	16	1	0	71		76.1			

表 8 最終全般改善度

薬剤	改善度							計	U-test	改善率(%)			χ^2 -test		
	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			≥著明改善	≥中等改善度	≥軽度改善	≥著明改善	≥中等改善度	≥軽度改善
FP-A	20	46	11	4	0	0	0	81	NS (Z=0.25)	24.7	81.5	95.1	NS ($\chi^2=0.00$)	NS ($\chi^2=0.28$)	NS ($\chi^2=0.02$)
IP錠	19	37	14	3	0	0	0	73		26.0	76.7	95.9			

痛、腫脹、局所熱感、および運動制限の各項目については検定の結果、FP-A 群と IP 錠群に群間の偏りは認められなかった。

以上のことから、FP-A 群と IP 錠群は、外傷後の腫脹・疼痛における群間比較試験の対象として適当であると判定した。

(3) 症状別改善度

3日後および7日後の症状別効果については、表5に示した。U-test、 χ^2 -testとも両解析対象例で有意差はなく、ほぼ同等の効果が認められた。

(4) 医師の評価(全般改善度)

3日後および7日後の医師の評価(全般改善度)については表6に示した。3日後の著明改善以上において、IP錠群がFP-A群に有意に優ることが認められたが、そ

の他ではU-test、 χ^2 -testとも両解析対象例で有意差は認められなかった。

3日後の判定では、IP錠群(47.0%)はFP-A群(42.7%)よりやや高い改善率を示したが、7日後の判定ではFP-A群(81.5%)がIP錠群(77.5%)よりやや高い改善率を示した。

(5) 患者の印象

3日後および7日後の患者の印象については表7に示した。U-test、 χ^2 -testとも両解析対象例で有意差は認められなかった。

3日後の有効率は、IP錠群(43.9%)がFP-A群(32.0%)より高い値を示したが、7日後ではFP-A群(79.0%)がIP錠群(76.1%)より高い有効率を示した。

(6) 最終全般改善度

表 9 副作用

薬 剤	発現部位	薬剤番号	副作用	程度	処 置	薬剤との関係
FP-A ＋ プラセボ錠 群	局 所	4-6	かゆみ	軽	継 続	多分あり
		8-1	湿 疹	軽	継 続	多分あり
		12-3	皮 膚 炎	軽	継 続	多分あり
	全 身	4-2	胃部不快感	軽	継 続	どちらともいえない(錠剤), なし(貼付剤)
FP-A 基剤 ＋ IP 錠群	局 所	8-5	湿 疹	軽	継 続	多分あり(貼付剤), なし(錠剤)
		9-6	発 赤	軽	継 続	あり(貼付剤), なし(錠剤)
	全 身	6-4	胃部不快感	軽	IP 錠のみ中止	多分あり

表 10 概括安全度

薬剤	副作用 に対する 処理	判 定				計	合計
		1. 安全で ある	2. はば安全 である	3. 安全性に 問題がある	4. 安全で ない		
FP-A	継続	87	3	0	0	90	90
	中止	0	0	0	0	0	
IP	継続	82	3	0	0	85	86
	中止	0	0	1	0	1	

表 11 有 用 度

薬剤	有 用 度							計	U-test	有用率(%)			χ ² -test		
	極めて有用	有 用	やや有用	どちらとも	や や ない や や 好 ま し く	好 ま し く な い	極 好 ま し く な い			≥ 極めて 有用	≥ 有 用	≥ やや有用	≥ 極めて 有用	≥ 有 用	≥ やや有用
FP-A	18	46	13	4	0	0	0	81	NS	22.2	79.0	95.1	NS	NS	NS
IP 錠	13	43	14	4	0	0	0	74	(Z=0.75)	17.6	75.7	94.6	(χ ² =0.27)	(χ ² =0.09)	(χ ² =0.05)

最終全般改善度は表 8 に示した。
U-test, χ²-test とも両解析対象例で有意差は認められなかった。著明改善では, FP-A 群が 24.7%(20/81), IP 錠群が 26.0%(19/73)で, IP が FP-A より高い改善率を示し, 中等度改善以上では, FP-A 群が 81.5%(66/81), IP 錠群が 76.7%(56/73)で FP-A が IP より高い改善率を示した。
(7) 副作用ならびに概括安全度
副作用の発現例については表 9 に, 概括安全度は表 10 に示した。
FP-A 貼付による副作用として, 湿疹, 皮膚炎などの皮膚症状が 3 例発現し, また, IP 錠群において同様の皮膚症状が 2 例認められた。
一方, 全身性の副作用として胃部不快感が IP 錠群に

1 例, FP-A 群に 1 例認められた。いずれの副作用も程度は軽度であり, IP 錠群の胃部不快感による 1 例以外はすべて継続投与が可能であった。
したがって, 概括安全度は, FP-A 群の副作用発現例 3 例が“2: はば安全である(軽度の副作用で処置を必要とせず試験薬剤の投与継続が可能であった)”と評価され, IP 錠群の副作用発現例のうち, 2 例は“2”, 1 例は“3: 安全性に問題がある(中等度の副作用で休薬やその他の処置を要した)”と評価された。
(8) 臨床検査
試験開始前および試験終了時に実施された臨床検査項目において, 両群とも試験薬剤によるとされる異常や臨床的に意味のある変動は認められなかった。
(9) 有用度

有用度は表11に示した。

U-test, χ^2 -test と両解析対象例で有意差は認められなかった。“極めて有用”では、FP-A 群が22.2%(18/81), IP 錠群が17.6%(13/74)で FP-A が IP よりやや高い有用率を、また“有用”以上でも FP-A 群が79.0%(64/81), IP 錠群が75.7%(56/74)と FP-A が IP よりわずかに高い有用率を示した。

考 察

整形外科領域における、疼痛疾患に高い有効性を有する非ステロイド性抗炎症・鎮痛薬 FP は、prostaglandin 合成阻害作用や生体膜安定化作用などの薬理作用を有し、その抗炎症作用は炎症局所への直接関与と考えられ、また、炎症性の疼痛に強い鎮痛作用を示すことも知られている。

FP の胃腸管障害をはじめとする全身的副作用の軽減化、ならびに薬効の持続性を目的に開発された経皮吸収型抗炎症・鎮痛剤 FP-A については、毒性、薬理、吸排の各基礎試験においてすぐれた成績が得られている。

さらに、臨床試験においても、慢性疾患の主要効能である変形性関節症に対し、高い有用性が認められている。

今回、FP-A の急性疾患に対する臨床上の有用性を確認する目的で、外傷後の腫脹・疼痛を対象に IP 錠を対照薬として、ダブルダミー法による二重盲検群間比較試験を実施した。

総回収症例185例中、最終全般改善度解析対象例数は FP-A 群81例、IP 錠群73例であり、概括安全度解析対象例数は FP-A 群90例、IP 錠群86例でいずれも両群間にほとんど差はなく、また、背景因子や対象例の症状別程度の分布にも有意な差は認められなかったこと、ならびに本試験実施上の盲検性から、試験の公平性はほぼ完全なものであったと判断される。

解析結果によれば、FP-A 群の最終全般改善度は IP 錠群とほぼ同等の改善率が得られ、対象疾患に対し貼付型薬剤のすぐれた有効性が実証された。

一方、副作用は FP-A 群4例に対し、IP 錠群3例に認められた。両群とも掻痒感、湿疹などの局所の皮膚症状がほとんどで、全身的副作用としては両群に胃部不快感が1例ずつ発現した。

FP-A 群に発現した胃部不快感、IP 錠群に認められた皮膚症状は、いずれも基剤、プラセボ錠によるもので実薬との因果関係はないものと判断された。

臨床検査は、両群ともに問題となるような異常や変動は認められなかった。

有効性、安全性を加味して評価した有用度は、“有用”以上では FP-A 群79.0%に対して IP 錠群75.7%、“極めて有用”では FP-A 群22.2%、IP 錠群17.6%と FP-A 群が上回る結果が得られた。

以上の結果から、FP-A は、整形外科領域における急

性疾患の主要効能である外傷後の腫脹・疼痛に対し、経口非ステロイド性抗炎症・鎮痛剤 IP と同等であり、しかも高い有用性が認められたことから、臨床上的有用性は高いと判断した。

結 語

FP-A の急性疾患に対する有用性を、外傷後の腫脹・疼痛を対象に IP 錠を対照薬としてダブルダミー法による二重盲検群間比較試験を多施設共同で実施してつぎの結果を得た。

① 総投与症例数185例のうち、最終全般改善度154例、概括安全度176例、有用度155例を解析対象とした。

② 最終全般改善度は“中等度改善以上”で FP-A 群81.5%(66/81), IP 群76.7%(56/73)と同等の改善を示し、FP-A の有効性が確認された。

③ 概括安全度は“安全性に問題がある”と判定されたのは、IP 錠群の1.2%(1/86)のみで FP-A 群では1例も認められず、FP-A の高い安全性が確認された。

④ 有用度は、“有用”以上で FP-A 群79.0%(64/81), IP 錠群75.7%(56/74)の有用率を示し、両群に有意差は認められず、ほぼ同等であったが、副作用ならびに投与回数の節減による患者のコンプライアンスの改善からみて、FP-A 群の有用性は、IP 錠群のそれにやや優る可能性のあるものと判断した。

文 献

- 1) 坂井康男・他：ラット皮膚に適用した Flurbiprofen(FP) の吸収、分布、代謝及び排泄。医薬品研究 13(3): 815, 1982.
- 2) 北川晴雄・他：Flurbiprofen の皮膚適用による抗炎症・鎮痛作用及び皮膚刺激試験。医薬品研究 13(4): 869, 1982.
- 3) 舩本省三・他：Flurbiprofen 外用剤 (FP-A) の抗炎症作用。医薬品研究 13(4): 879, 1982.
- 4) 清水正啓・他：FP-A の第Ⅰ相臨床試験—健康成人 Volunteer による忍容性及び血中濃度の検討。(未発表)。
- 5) 平沼 晃・他：外傷性および非外傷性炎症疾患患者に対するフルビプロフェン含有貼付剤アドフロベンの臨床効果。薬理と治療 10(6): 3645, 1982.
- 6) 七川敏次・他：整形外科領域におけるフルビプロフェン含有貼付剤アドフロベンの臨床試験による基剤との比較。炎症 3(1): 1, 1983.
- 7) 菅原幸子・他：FP-A の経皮吸収および組織移行性。(未発表)。
- 8) 塩川優一・他：変形性膝関節症に対するフルビプロフェン含有貼付剤 (FP-A) の有用性—インドメタシン軟膏との比較—。炎症 7(1): 97, 1987.
- 9) 菅原幸子：FP-A の長期使用における安全性について。(未発表)。
- 10) 塩川優一・他：変形性膝関節症に対するフルビプロフェン貼付剤 (FP-A) の臨床評価—フルビプロフェン経口剤との二重盲検比較試験—。炎症 7(2): 203, 1987.