DRUG EVALUATION

INFLAMMATION AND REGENERATION

慢性関節リウマチに対する TS-110 の長期投与試験

TS-110 慢性関節リウマチ研究班

水島 裕^{*1)★★}, 市川陽一^{*1)♯}, 柏崎禎夫^{*2)♯}, 菅原幸子^{*3)♯}, 長屋郁郎^{*4)♯}, 廣畑和志^{*5)♯}, 延永 正^{*6)♯}

Clinical evaluation of TS-110 against rheumatoid arthritis—A long term administration study—

Clinical usefulness of TS-110 against rheumatoid arthritis in long-term administration was evaluated in an open study.

① A total of 134 subjects were included; 108 subjects(80.6%) were treated for 12 weeks or more, 82 subjects(61.2%) for 24 weeks or more, and 30 subjects(22.4%) for 48 weeks.

② In the examination of the clinical evaluation items at final observation, there were significant improvement for number of painful and swollen joints, joint score, and pain score, and activities of daily living(upper limb), comparing at baseline.

③ In the patients' satisfaction rating, the rate of "satisfied" or better was found in 17.1% (12/70 cases) after 24 weeks, almost constant value of more than 20% was seen after 32 or more weeks, and the rate was 25.9% (7/27 cases) after 48 weeks.

According to evaluation of symptom-improvement by physicians, the rate of "improved" or better results was found in 32.4% (23/71 cases) after 24 weeks, more than 30% thereafter and 34.6% (9/26 cases) after 48 weeks.

④ With respect to the global improvement rating, the rate of "improved" or better results was found in 32.9% (23/70 cases) at the time after 24 weeks of administration and 37.0% (10/27 cases) after 48 weeks of administration. The final global improvement rate was 29.8% (34/114 cases).

⑤ Sixty-three episodes of adverse drug reactions were found in 40 of 129 patents(31.0%), and every case was mild or moderate. Every abnormal change of clinical laboratory value of which causal relation to the trial drug could not be denied was handled as adverse drug reactions.

The incidence did not rise and the types of adverse drug reactions were not different with prolonging administration period.

⑥ Concerning the overall safety rating, the safety rate with "safe" was found in 85.9% (61/71 cases) at the time after 24 weeks of administration and 88.9% (24/27 cases) after 48 weeks of administration. The final overall safety rate was 69.0% (89/129 cases).

⑦ As to the utility rating, the usefulness rate with "useful" or better was found in 35.7% (25/70 cases) at the time after 24 weeks of administration and 40.7% (11/27 cases) after 48 weeks of administration. The final usefulness rate was 26.0% (32/123 cases).

In conclusion, TS-110 exhibited good efficacy and safely in a long-term administration against rheumatoid arthritis, and therefore, is considered to be a useful drug clinically.

Res. 2/15/2001, Acc. 2/26/2001, pp 273~307

TS-110 Rheumatoid Arthritis Study Team

Yutaka Mizushima^{*1)★★}, Yoichi Ichikawa^{*1)♯}, Sadao Kashiwazaki^{*2)♯},
Sachiko Sugawara^{*3)♯}, Ikuo Nagaya^{*4)♯}, Kazushi Hirohata^{*5)♯},
Masashi Nobunaga^{*6)♯}

key words : TS-110, indomethacin, rheumatoid arthritis, double blind comparative study

慢性関節リウマチの主症状である炎症、疼痛に対する対症療法としては、非ステロイド性抗炎症剤 (NSAID) が第一選択薬となっており、本邦では 40 成分以上の NSAID が広く使用されている。

しかし、本来炎症は生体の防御反応であり、恒常性維持のためには必要以上に NSAID の血漿中濃度を高く維持しておく必要はないとの反省や、高齢者では血漿中濃度が高くなったり排泄が遅延し、特に半減期の長い薬剤では副作用の点で問題であるとの認識が高まってきた。このため最近では、NSAID は漫然と長期に投与すべきではなく、効力が強い薬剤を短期間投与するという治療方針が推奨されている。

しかしながら、慢性関節リウマチは悪化と寛解を繰り返す疾病のため、NSAID を長期間にわたって投与せざるをえない場合もある。したがって有効性の面からは、必要なときにより早く強力に効果が発現して速やかに炎症、疼痛を軽減させ、安全性の面からは、体内から速やかに消失して長期投与時の安全性に問題がないような薬剤が、現在なお望まれている。

TS-110 (一般名；ロルノキシカム) は、オーストリア CL Pharma 社 (現、Nycomed Austria 社) により国際的に開発が進められており、本邦においては、大正製薬株式会社が開発中のオキシカム系の NSAID である。構造式を図 1 に示した。

本剤は同種同効薬にくらべ同等以上の強力な抗炎症作用、鎮痛作用を有し¹⁾、従来のオキシカム系 NSAID と異なり、ヒトでの血漿中からの消失半減期が約 2.5 時間と短く、また製剤学的な工夫により最高平均血漿中濃度到達時間は約 0.5 時間と

図 1 ロルノキシカムの構造式

非常に短くなっている²⁾。

本邦においては、すでに二重盲検法による用量設定試験が行われ、慢性関節リウマチなど慢性炎症性疾患に対する至適用量は 12 mg 分 3 と判断された^{3,4)}。また現在、慢性関節リウマチをはじめとして、変形性膝関節症、腰痛性疾患・肩関節周囲炎・頸肩腕症候群などに対して二重盲検比較試験が行われている。

今回筆者らは、慢性関節リウマチに対する本剤の長期投与時の臨床的有用性を検討するため、表 1 に示した 74 施設の共同研究として長期投与試験を実施したので、以下に報告する。

なお、本試験はあらかじめ各施設の治験担当医師と協議のうえ作成した治験実施計画書に基づき、各施設の治験委員会の承認を得た後、平成 7 年 9 月から平成 8 年 12 月にわたり実施された。本治験成績はすでに炎症 17 巻 4 号 (1997) に報告したが、その後の調査で GCP 違反が判明したので、それを除きあらためて報告する。

試験方法

1. 目的

慢性関節リウマチに対する TS-110 長期投与時の臨床的有用性をオープン試験により検討する。

2. 対象

アメリカリウマチ協会 (ARA) の診断基準 (1987 年改訂) により慢性関節リウマチと診断され、発病後 6 カ月以上経過している患者で、下記基準を満たす 20 歳以上の患者を対象とすることとし、性別、入院・外来の別は問わなかった。

① 原則として副腎皮質ステロイド剤 (関節注を含む) を治験開始前 3 カ月間投与していない

*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⁾ Institute of Rheumatology, Tokyo Women's Medical College 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター

*³⁾ Department of Orthopaedic Surgery, 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

*⁴⁾ Department of Orthopaedic Surgery, National Nagoya Hospital 国立名古屋病院整形外科

*⁵⁾ Emeritus Professor, Kobe University School of Medicine 神戸大学名誉教授

*⁶⁾ Emeritus Professor, Kyushu University School of Medicine 九州大学名誉教授

★ Study director 治験総括医師

Organizer 世話人

表 1 治験実施施設および担当医師名(順不同)

[illegible]

患者(ただし、プレドニゾロン換算で1日5mg以下で維持され、臨床評価可能と治験担当医師が判断した場合は対象としてよいこととした)。

② 免疫抑制剤、免疫調節剤を投与中の患者では、投与開始後6カ月を経過している患者、または維持量に達している患者

③ 治験薬投与開始時に下記4項目中3項目の症状を有する患者

i. 疼痛(運動痛または圧痛)の認められる関節数6個以上

ii. 腫脹の認められる関節数3個以上

iii. 握力(左右どちらか一方) 男:160 mmHg 以下, 女:130 mmHg 以下

iv. 赤沈値(Westergren 法) 28 mm/hr 以上
ただし、以下の基準に該当する患者は除外することとした。

① 重篤な心機能障害、腎障害、肝障害、血液の異常、その他重篤な合併症のある患者

② 消化管出血、消化性潰瘍のある患者

③ 非ステロイド性抗炎症剤に対する過敏症、またはその既往歴のある患者

④ 治験開始前治療が下記のいずれかである患者

i. 最近6カ月以内に滑膜切除術を受けた患者で手術侵襲の影響が考えられる患者

ii. 最近1カ月以内に軟骨保護剤の投与を行った患者

⑤ 妊婦・妊娠している可能性のある女性、本治験中に妊娠を希望する女性および授乳中の女性

⑥ 治験期間中に副腎皮質ステロイド剤の関節注入が必要と思われる患者

⑦ その他、治験担当医師が治験対象として不適当と判断した患者

3. 患者の同意

本治験開始前に、治験担当医師は説明文書を基に患者に下記事項を説明し、十分な理解を得たうえで、本治験への参加について患者本人の自由意志による同意を得た。

同意は原則として文書とし、やむをえず口頭同意となった場合は、その記録を残すとともに、症

例記録用紙および診療録(カルテ)に口頭同意となった理由を記録した。

① 治験の目的および方法

② 予期される効果および危険性

③ 当該疾患に対する他の治療法の有無およびその内容

④ 治験への参加に同意しない場合でも不利益は受けないこと

⑤ 治験への参加に同意した場合でも随時これを撤回できること

⑥ その他患者の人権の保護に関し必要な事項

4. 患者の登録

治験途中の脱落・中止症例について情報を把握する目的で、治験に組み込まれた患者については、治験担当医師が原則として投与開始日に所定の登録書に患者イニシャル、カルテ No., 性別、年齢、同意取得日、投与開始日などを記録のうえ、治験総括医師に送付し登録した。

5. 治験薬

治験薬は、1錠中にロルノキシカムを4mg含有する白色フィルムコート錠剤を使用した。

6. 薬剤の保管・管理、未使用治験薬の返却

① 医療機関の治験薬管理者は、交付薬剤を適切に保管・管理するとともに、交付薬剤の使用状況を、治験薬管理表に記録することとした。

② 患者が服薬しなかった治験薬は次回来院時に持参させ、回収、保管することとした。

③ 未使用治験薬および患者からの回収治験薬は、治験終了後、医療機関で錠数を予め確認し、治験依頼者が回収した。なお、空箱も回収した。

7. 投与方法と投与量

1回につき TS-110 錠4mg 1錠を1日3回食後投与した。

8. 投与期間

投与期間は、24週以上48週までとした。

9. 併用療法

① 治験薬の臨床評価に影響を及ぼすと考えられる下記薬剤の併用および新規の理学療法は禁止することとした。

- i. 他の非ステロイド性抗炎症剤(坐剤, 軟膏などを含む)
- ii. 鎮痛剤
- iii. 副腎皮質ステロイド剤(原則として)
- iv. 維持量に達していない免疫抑制剤, 免疫調節剤
- v. 軟骨保護剤
- vi. 治験期間中の新たな理学療法の追加

② やむをえず治験開始前から投与している副腎皮質ステロイド剤(プレドニゾロン換算1日5mg以下)を併用する場合, および維持量に達している金製剤, D-ペニシラミン, プシラミン, ロペンザリット, およびメトトレキサートなど免疫抑制剤, 免疫調節剤を併用する場合は, 治験期間中, 条件を変更しないこととした。

③ 消化器系薬剤については, 原則として併用しないが, 患者の症状により併用してよいこととした。

④ その他, 治験薬の臨床評価に直接影響を及ぼさないと考えられる薬剤の併用は必要に応じて行ってよいこととした。

10. 調査項目と観察方法

同一患者に対する観察・評価は, 治験期間を通じて同一の担当医師によって行うこととした。

(1) 患者の背景

患者イニシャル, 性別, 年齢, 体重, 入院・外来の別, カルテ No., 慢性関節リウマチの stage および class, 罹病期間, 既往症, 合併症, 治験開始前6カ月間の既治療法を調査し, 記録した。

(2) 服薬状況

観察・記録日にのみ残しの治験薬を持参してもらい, 服薬状況につき, “完全およびほぼ完全”または“不完全”の判定を行い, ほぼ完全および不完全の場合は, その観察日間ののみ残しの治験薬量を症例記録用紙に記録した。

(3) 併用療法

対象疾患, 合併症に対し, 併用薬剤投与, 併用療法を実施した場合は, 薬剤名, 用法・用量, 投与期間, 療法名などを症例記録用紙に記録した。

(4) 臨床症状

患者には「私のリウマチ日記」を配付して調査することとした。

治験薬投与開始時, 投与4週後, 以後4週ごとおよび投与終了時または中止時に, 下記項目につき観察し, 記録することとした。

① 活動性関節数

i. 疼痛関節: 疼痛(運動痛または圧痛)の認められる関節部位と関節数を記録した。

ii. 腫脹関節: 腫脹の認められる関節部位と関節数を記録した。

② 関節点数: 活動性関節(疼痛)に対し, 関節部位(点数)を顎(2), 胸鎖(4), 肩(12), 肘(12), 手(8), 指(1), 股(24), 膝(24), 足(8), 足根部(8), 趾(1)により算出し, 記録した。

③ 疼痛点数(日本リウマチ財団薬効検定委員会法): 「私のリウマチ日記」の記載から, 各観察日での点数を記録した。疼痛点数は, 日常の動作(歩く, 階段の昇り降り, 服を着る, 物を持つなど)に伴う疼痛に対し, 「0点: 痛くない」, 「1点: 少し痛い」が普通にできる, 「2点: 痛いので困難」, 「3点: なにもせずに安静にしても疼く」の基準で判定してもらった。

④ 日常生活動作(日本リウマチ財団薬効検定委員会法): 「私のリウマチ日記」の記載から, 上肢, 下肢ごとに各観察日での合計点を記録した。

⑤ 握力(mmHg): 水銀握力計により初圧を20 mmHgとして左右各3回ずつ測定し, それぞれの最高値を記録した。

⑥ 赤沈値: Westergren法で1時間値を記録した。

⑦ CRP: 定量値を記録した。

⑧ 朝のこわばりの持続時間: 「私のリウマチ日記」の記載から, 各観察日の値を記録した。

⑨ Lansbury の activity index: 関節点数, 握力, 赤沈値および朝のこわばりの持続時間の活動性指数の合計を事務局にて計算し, 治験担当医師

が確認のうえ記録した。

(5) 臨床検査

治験薬投与開始時、投与4週後、以後4週ごとおよび投与終了時または中止時(投与終了2週間までを可とした)に、下記項目につき検査を実施し、記録した。なお、 β -N-アセチルグルコサミニダーゼおよび便潜血は可能な場合実施した。また、Al-Pについては測定法、正常値を記録した。

医療機関内における正常域の範囲を逸脱した項目については異常値と判定し、異常値が発現した場合にはその推移を考慮して異常変動か否かを判定した。

臨床的に有意な異常変動が発現した場合には治験薬との関連性(「0：なし」「1：おそらくなし」「2：どちらともいえない」「3：おそらくあり」「4：あり」の5段階で判定)と、その根拠を症例記録用紙に記録し、原則として正常値または投与前値に復するまで追跡検査を実施することとした。

なお、関連性2～4のものについては治験薬に起因する異常変動として取り扱った。

① 一般検査：体重、血圧(座位または臥位)

② 一般血液検査：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

③ 血液生化学検査：総蛋白、A/G、GOT、GPT、Al-P、総ビリルビン、BUN、尿酸、クレアチニン、Na、K、Cl

④ 尿検査：蛋白、糖、ウロビリノーゲン、沈渣、 β -N-アセチルグルコサミニダーゼ(NAG)

⑤ 便検査：便潜血検査(グアヤック法またはラテックス法)

(6) 有害事象・副作用

当該疾患の自然経過によると考えられない症状が、治験薬投与後新たに出現した場合は有害事象・副作用として取り扱い、その種類、発現日、程度(「1：軽度」「2：中等度」「3：高度」)、処置、転帰・経過、治験薬との関連性(「0：なし」「1：おそらくなし」「2：どちらともいえない」「3：おそらくあり」「4：あり」の5段階で判定)、およびその根拠を症例記録用紙に記録し、消失時まで経過を観察することとした。

なお、関連性2～4のものについては副作用として取り扱った。

11. 総合評価

(1) 患者の満足度(自己評価)

治験薬投与4週後、以後4週後ごとおよび投与終了時または中止時における、主として疼痛点数および日常生活動作の改善に関する患者の満足度を、「私のリウマチ日記」に基づき、「1：きわめて満足」「2：満足」「3：やや満足」「4：どちらともいえない」「5：やや不満足」「6：不満足」「7：きわめて不満足」の7段階で記録した。

(2) 症状改善度(治験担当医師の評価)

治験薬投与4週後、以後4週ごとおよび投与終了時または中止時に、投与開始時と比較した臨床症状全般の改善度を、「1：著明改善」「2：改善」「3：やや改善」「4：不変」「5：やや悪化」「6：悪化」「7：著明悪化」の7段階で判定し記録した。

(3) 全般改善度

治験薬投与24週後および投与終了時または中止時に、患者の満足度、症状改善度を総合的に勘案し、「1：著明改善」「2：改善」「3：やや改善」「4：不変」「5：やや悪化」「6：悪化」「7：著明悪化」の7段階で判定し記録した。

(4) 概括安全度

治験薬投与24週後および投与終了時または中止時に、臨床検査値および副作用を総合的に勘案し、「1：安全である(副作用なし)」「2：ほぼ安全である(治験薬はそのままの用量で投与継続可能な程度の副作用と判断した)」「3：安全性に問題がある(減量または休薬により投与継続可能な程度の副作用と判断した)」「4：安全でない(治験薬の投与を中止すべき程度の副作用と判断した)」の4段階で判定し記録した。

なお、患者の判断により治験が中止された場合、および患者の申し出により治験を中止した場合にも、医師の判断により上記判定を行った。

(5) 有用度

治験薬投与24週後および投与終了時または中止時に、全般改善度および概括安全度を総合的に判断し、治験薬の有用度を、「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」の7段階で判定し記録した。

(6) 治験担当医師のコメント

他の NSAID と比較した，治験薬の鎮痛効果，速効性および安全性などにつきコメントすることとした。

12. 治験の中止・脱落

(1) 中止例

患者から本治験参加の辞退の申し出があった場合，および治験期間中に下記のような事例が発生した場合には，治験薬の投与を中止し，中止時期，中止理由を症例記録用紙に記録するとともに，その時点での定められた各評価を行うこととした。

① 重篤な有害事象・副作用が発現した場合

② 合併症の悪化または他の疾患を併発し，治験継続が困難と判断した場合

③ 症状の悪化により，治験継続が不可能と判断した場合

④ 症状が著明に改善した場合

⑤ その他，治験担当医師の医学的判断により中止の必要性を認めた場合

(2) 脱落例

患者の判断による服薬中止あるいは不来院についての取り扱いは，世話人にて決定した。

なお，患者が再来院しなかった場合は，電話などで治験薬の服薬状況，有害事象・副作用発現状況などを可能な限り問い合わせることとした。

(3) 不完全症例の改扱い

不適格症例，中止・脱落症例などの不完全症例の取り扱いについては，世話人にて解析上の取り扱いを決定した。

13. データの回収および点検

治験担当医師は，個々の患者の治験終了後，症例記録用紙については記録が完全であることを確認のうえ署名，捺印し，速やかに治験総括医師宛提出することとした。中止例および脱落例の症例記録用紙もすべて提出した。

治験総括医師は，症例記録を点検のうえ必要があれば治験担当医師に記載データの確認を行った。

14. 治験実施基準

その他，治験実施にあたっての一般的な事項については，「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(GCP)を遵守して行うこととした。

15. 解析方針および解析方法

(1) 主要評価項目および副次評価項目

主要評価項目は全般改善度，概括安全度，有用度とし，副次評価項目は活動性関節数，関節点数，疼痛点数，日常生活動作，握力，赤沈値，CRP，朝のこわばりの持続時間，Lansbury の activity index，臨床検査値，患者の満足度，症状改善度とした。

(2) 解析方法

全般改善度，概括安全度，有用度は，改善率(「改善」以上)，安全率(「安全である」)，有用率(「有用」以上)を求めた。

患者の満足度，症状改善度は，経時的にそれぞれ「満足」以上の割合，「改善」以上の改善率を求め，推移を検討した。臨床症状項目は，前・後値について対応のある t 検定を行い，また，経時的な変化の有無も検討した。

副作用・臨床検査値の異常化については，経時的な発現状況を把握した。

16. 目標症例数および設定の根拠

症例数は，「鎮痛消炎剤の臨床評価法に関するガイドライン(1985.5)⁵⁾」に基づき 120 例と設定した。

結 果

1. 解析対象例

総投与症例数は 134 例であった。期間別の症例数の内訳を図 2 に示した。12 週以上投与 104 例(77.6%)，24 週以上投与 78 例(58.2%)，48 週投与 27 例(20.1%)であった。

図2 評価期間別症例数の内訳

解析対象から除外した症例の内訳を表2に示した。

開始日以降不来院の1例およびGCP違反(データの信頼性欠如)4例を有効性, 安全性, 有用性いずれの解析対象からも除外した。

活動性の基準を4項目とも逸脱していた症例については, 対象外疾患である可能性もあったため, 副作用が発現しなかった1例は有効性, 有用性の集計から除外して安全性のみ採用とし, 副作用が発現した1例は有効性のみ集計から除外して安全

表 2 除外症例の内訳

内 容		例 数	評価の取扱い		
			有効性	安全性	有用性
G C P 違反 開始日以降不来院		4 1	×	×	×
副作用 な し	活動性基準を 4 項目とも逸脱	1	×	○	×
	服薬日数が 28 日 (4 週) 未満で中止	5	×	○	×
副作用 あ り	活動性基準が 4 項目とも逸脱し、 服薬日数が 28 日 (4 週) 未満で中止	1	×	○	○
	服薬日数が 28 日 (4 週) 未満で中止	7	×	○	○

○：主治医判定をそのまま集計 ×：集計に加えない

性、有用性は採用とした。

4 週未満で中止した症例については、長期投与における有効性の評価には不適と判断し、副作用が発現しなかった症例は有効性、有用性の集計から除外して安全性のみ採用とし、副作用が発現した症例は有効性のみ集計から除外して安全性、有用性は採用とした。なお、服薬、最終観察が契約期間を超過した 1 例については、契約期間内の最終評価で有効性、安全性、有用性を採用とした。また、最終評価日の観察がなかったため、治験担当医師が全般改善度の評価を判定不能とした症例については有効性のみ集計から除外した。

以上より有効性解析対象症例は 114 例、安全性解析対象症例は 129 例、有用性解析対象症例は 123 例であった。

2. 患者背景

安全性解析対象症例の患者背景を表 3 に、また、有効性解析対象症例の投与開始時の臨床症状の初期値を表 4 に示した。

性別では女性が 110 例 (85.3%) と多く、年齢では 60 歳以上が 70 例 (54.3%) を占め、体重では 40～59 kg が 108 例 (83.7%)、入院・外来の別では外来が 119 例 (92.2%) と多かった。罹病期間では 10 年を超えるものが 60 例 (46.5%)、病期では Stage III, IV が 101 例 (78.3%)、機能障害では Class 2 が 82 例 (63.6%) と多かった。なお、罹病期

間が不明であった 1 例は、5 年前よりときどき手指関節痛があったことが確認されていた。

既往症のあった症例は 41 例 (31.8%)、合併症のあった症例は 48 例 (37.2%) であった。既治療法において NSAID を使用していたのは、120 例 (93.0%) とほとんどの症例で使用していた。併用療法のあった症例は 126 例 (97.7%) であった。

3. 主要評価項目

(1) 全般改善度

治験薬投与 24 週後、48 週後および最終評価日の全般改善度を表 5 に示した。

「改善」以上の改善率は、24 週では 32.9% (23/70 例)、48 週では 37.0% (10/27 例) であり、最終評価日では 29.8% (34/114 例) であった。

(2) 概括安全度

概括安全度を表 6 に示した。

「安全である」の症例の割合は、24 週では 85.9% (61/71 例)、48 週では 88.9% (24/27 例) であり、最終評価日では 69.0% (89/129 例) であった。

(3) 有用度

有用度を表 7 に示した。

「有用」以上の有用率は、24 週では 35.7% (25/70 例)、48 週では 40.7% (11/27 例) であり、最終評価日では 26.0% (32/123 例) であった。

表 3 患者背景(解析対象例)

症 例 数		1 2 9 (1 0 0)
性 別	男	1 9 (1 4 . 7)
	女	1 1 0 (8 5 . 3)
年 齢 (歳)	2 3 ~ 3 9	7 (5 . 4)
	4 0 ~ 4 9	1 7 (1 3 . 2)
	5 0 ~ 5 9	3 5 (2 7 . 1)
	6 0 ~ 6 9	5 1 (3 9 . 5)
	7 0 ~ 8 8	1 9 (1 4 . 7)
体 重 (kg)	3 5 ~ 3 9	4 (3 . 1)
	4 0 ~ 4 9	6 1 (4 7 . 3)
	5 0 ~ 5 9	4 7 (3 6 . 4)
	6 0 ~ 6 9	1 4 (1 0 . 9)
	7 0 ~ 8 0	3 (2 . 3)
入 院 ・ 外 来	入 院	4 (3 . 1)
	外 来	1 1 9 (9 2 . 2)
	入 院 → 外 来	3 (2 . 3)
	外 来 → 入 院 → 外 来	3 (2 . 3)
罹 病 期 間	~ 6 ヲ 月	3 (2 . 3)
	~ 1 年	6 (4 . 7)
	~ 3 年	2 4 (1 8 . 6)
	~ 5 年	8 (6 . 2)
	~ 1 0 年	2 7 (2 0 . 9)
	1 0 年 < 不 明	6 0 (4 6 . 5) 1 (0 . 8)
病 期	S t a g e I	1 3 (1 0 . 1)
	II	1 5 (1 1 . 6)
	III	4 9 (3 8 . 0)
	IV	5 2 (4 0 . 3)
機 能 障 害	C l a s s 1	1 2 (9 . 3)
	2	8 2 (6 3 . 6)
	3	3 5 (2 7 . 1)
	4	0
既 往 症	無	8 8 (6 8 . 2)
	有	4 1 (3 1 . 8)
合 併 症	無	8 1 (6 2 . 8)
	有	4 8 (3 7 . 2)
	心 疾 患	4 (3 . 1)
	腎 疾 患	2 (1 . 6)
	肝 疾 患	1 (0 . 8)
	消 化 器 疾 患	6 (4 . 7)
	高 血 圧 そ の 他	1 0 (7 . 8) 3 1 (2 4 . 0)

症 例 数		1 2 9 (1 0 0)
既 治 療 法	N S A I D 無 有	9 (7 . 0) 1 2 0 (9 3 . 0)
	ス テ ロ イ ド 無 有	5 8 (4 5 . 0) 7 1 (5 5 . 0)
	金 製 剤 無 有	9 1 (7 0 . 5) 3 8 (2 9 . 5)
	免 疫 抑 制 ・ 調 節 剤 無 有	4 3 (3 3 . 3) 8 6 (6 6 . 7)
	そ の 他 の 薬 剤 無 有	3 3 (2 5 . 6) 9 6 (7 4 . 4)
	理 学 療 法 無 有	1 2 3 (9 5 . 3) 6 (4 . 7)
併 用 療 法	無 有	3 (2 . 3) 1 2 6 (9 7 . 7)
	NSAID [内 服]	6 (4 . 7)
	[坐 剤]	1 7 (1 3 . 2)
	[貼 付 剤]	1 7 (1 3 . 2)
	ス テ ロ イ ド [内 服]	6 8 (5 2 . 7)
	[関 節 内 注 入]	7 (5 . 4)
	金 製 剤	3 7 (2 8 . 7)
	免 疫 抑 制 ・ 調 節 剤	8 6 (6 6 . 7)
	消 化 器 系 薬 剤	8 0 (6 2 . 0)
	理 学 療 法	2 (1 . 6)
	そ の 他	5 9 (4 5 . 7)

() : %

4. 副次的評価項目

(1) 臨床症状の推移

活動性関節数, 関節点数, 疼痛点数, 日常生活動作, 握力, 赤沈値, CRP, 朝のこわばりの持続時間, Lansbury の Activity index の投与 4 週後,

以後 4 週ごとの臨床症状の推移を図 3~13 に, 最終評価日における臨床症状の開始時との比較を表 8 に示した.

最終評価日において開始時と比較し有意な改善が認められた項目は, 活動性関節数(疼痛), 活動

表 4 観察項目初期値の比較(有効性解析対象例)

評価項目		例数	平均値 ± S.E.
活動性関節数	疼痛	114	8.6 ± 0.5
	腫脹	114	8.5 ± 0.6
関節点数		114	62.4 ± 3.3
疼痛点数		106	1.49 ± 0.05
日常生活動作	上肢	106	8.3 ± 0.4
	下肢	106	8.9 ± 0.4
握力[平均値] (mmHg)		112	115.7 ± 5.0
赤沈値 (mm/hr)		107	59.6 ± 2.7
CRP (mg/dl)		109	3.362 ± 0.267
朝のこわばりの持続時間(分)		111	70.0 ± 10.7
Lansbury の activity index		102	52.9 ± 2.0

性関節数(腫脹)、関節点数、疼痛点数であった。

(2) 患者の満足度

治験薬投与4週後、以後4週後ごとの患者の満足度を表9に示した。

「満足」以上の割合は、12週では14.1%(14/99例)、24週では17.1%(12/70例)、48週では25.9%(7/27例)であった。32週以降はいずれも20%以上であった。

(3) 症状改善度(医師の評価)

投与4週後、以後4週後ごとの医師の症状改善度評価を表10に示した。

「改善」以上の割合は12週では19.0%(19/100例)、24週では32.4%(23/71例)、48週では34.6%(9/26例)であった。

(4) 有害事象・副作用

副作用発現率を表11に示した。また、副作用(除

外例を含む)の詳細を表12、有害事象の詳細を表13に示した。

副作用は129例中40例(31.0%)で63件認められた。腹痛、腹部不快感などの消化管障害が25件と最も多く、発疹、痒感などの過敏症が10件、頭痛が3件、その他の副作用が13件認められた。また、治験薬との関連性が否定できない臨床検査値の異常変動は尿中NAG上昇4件、BUN上昇、尿蛋白陽性各2件、尿蛋白悪化、便潜血陽性、赤血球数減少、ヘモグロビン値減少各1件が認められた。これら副作用については、いずれも軽度または中等度であった。

治療薬が投与されたのは、胃潰瘍の4例、腹痛の2例、腹部不快感、食道炎・胃炎、発疹の各1例であった。

副作用の時期別発現率を表14、また、投与期間

表 5 全般改善度

評価日	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	著明悪化	合計	改善以上
24週	4 (5.7)	19 (27.1)	23 (32.9)	17 (24.3)	3 (4.3)	4 (5.7)	0	70 (100)	23 (32.9)
48週	4 (14.8)	6 (22.2)	5 (18.5)	9 (33.3)	2 (7.4)	1 (3.7)	0	27 (100)	10 (37.0)
最終評価日	8 (7.0)	26 (22.8)	21 (18.4)	33 (28.9)	18 (15.8)	8 (7.0)	0	114 (100)	34 (29.8)

() : %

表 6 安全度

評価日	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
24週	61 (85.9)	9 (12.7)	1 (1.4)	0	71 (100)
48週	24 (88.9)	3 (11.1)	0	0	27 (100)
最終評価日	89 (69.0)	22 (17.1)	17 (13.2)	1 (0.8)	129 (100)

() : %

表 7 有用度

評価日	きわめて有用	有用	やや有用	どちらともいえない	やや好ましくない	好ましくない	きわめて好ましくない	合 計	有用以上
24週	4 (5.7)	21 (30.0)	22 (31.4)	17 (24.3)	4 (5.7)	2 (2.9)	0	70 (100)	25 (35.7)
48週	3 (11.1)	8 (29.6)	5 (18.5)	10 (37.0)	1 (3.7)	0	0	27 (100)	11 (40.7)
最終評価日	6 (4.9)	26 (21.1)	18 (14.6)	36 (29.3)	24 (19.5)	12 (9.8)	1 (0.8)	123 (100)	32 (26.0)

() : %

別の副作用発現率を表 16 に示した。消化管障害、過敏症において投与 4 週未満での発現が最も多かった。臨床検査値の異常変動は 8 週から 12 週、12 週から 24 週で各 3 件、24 週から 36 週で 2 件発現した。また、投与期間が長くなることに伴い副作用発現率が高くなることはなかった。

(5) 臨床検査

臨床検査値の各項目の異常変動を表 15 に示し

た。治験薬との関連性が否定できない異常変動はいずれも副作用として扱われ、その詳細は表 12 に示した。

考 察

慢性関節リウマチは慢性かつ進行性の炎症性疾患であり、その発症原因は未だ解明されていないため、その治療法としては薬物による対症療法が

図 3 活動性関節数(疼痛)の推移

図 4 活動性関節数(腫脹)の推移

図 5 関節点数の推移

図 6 疼痛点数の推移

図 7 日常生活動作(上肢)の推移

図 8 日常生活動作(下肢)の推移

図 9 握力(左右平均)の推移

図 10 赤沈の推移

図 13 Lansbury の activity index の推移

中心となっている。疾患の特性から治療が長期にわたるため、薬剤も長期間使用されることが多く、したがって有効性と同時に、長期投与時における安全性が求められている。

本剤は、すでに慢性関節リウマチを対象に6週間投与でのインドメタシンとの二重盲検比較試験が実施され、有用率においてTS-110群28.1%(25/89例)、インドメタシン群14.4%(13/90)と有意に高い有用性が得られている⁶⁾。

本試験は、慢性関節リウマチに対する本剤の長期投与における臨床的有用性について検討することを目的とし実施した。

総投与症例は134例で、有効性解析対象症例は114例、安全性解析対象症例は129例、有用性解析対象症例は123例であり、12週以上投与104例(77.6%)、24週以上投与78例(58.2%)、48週投与27例(20.1%)であった。

各臨床評価項目を各症例の最終評価日において試験開始時と比較し、疼痛および腫脹関節数、関節点数、疼痛点数で有意な改善が認められた。赤沈、CRPに対する改善は明確ではなかったが、

NSAIDの主たるターゲット症状である炎症性疼痛に関する項目の改善は明らかであると考えられた。

患者の満足度における「満足」以上の割合は、32週後以降はいずれも20%以上でほぼ一定であり、48週後では25.9%(7/27例)であり、全般改善度における「改善」以上の改善率は、24週では32.9%(23/70例)、48週では37.0%(10/27例)であり、最終評価日では29.8%(34/114例)であった。

二重盲検比較試験における改善率は、29.2%(26/89例)であり、長期投与においても改善率は維持されているものと考えられた。

副作用は、129例中40例(31.0%)で63件認められ、これらはいずれも軽度または中等度であった。

発疹が認められた1例、尿中NAG上昇が認められた1例、尿蛋白悪化が認められた1例以外は、投与継続または投与中止により消失した。発疹が認められた1例は発現1年後ほぼ消失したが一部残存しているのみであり、担当医師の判断により追跡検査は終了とされた。

表 8 最終評価日における臨床症状の推移

評価項目		例数	開始時	最終評価日	Δ ¹⁾	t 検定
			平均値 ± S.E.	平均値 ± S.E.	平均値 ± S.E.	
活動性	疼痛	114	8.6 ± 0.5	6.9 ± 0.6	-1.7 ± 0.4	p=0.0000
関節数	腫脹	112	8.6 ± 0.7	6.7 ± 0.6	-1.8 ± 0.5	p=0.0001
関節点数		114	62.4 ± 3.3	48.5 ± 3.4	-13.9 ± 3.0	p=0.0000
疼痛点数		106	1.49 ± 0.05	1.29 ± 0.06	-0.20 ± 0.08	p=0.0113
日常生活動作	上肢	106	8.3 ± 0.4	7.8 ± 0.4	-0.5 ± 0.3	p=0.0847
	下肢	106	8.9 ± 0.4	8.8 ± 0.4	-0.1 ± 0.3	p=0.6281
握力[平均] (mmHg)		112	115.7 ± 5.0	115.9 ± 5.2	0.2 ± 2.4	p=0.9333
赤沈値 (mm/hr)		105	59.9 ± 2.8	61.0 ± 3.1	1.1 ± 2.2	p=0.6335
CRP (mg/dl)		107	3.324 ± 0.270	3.358 ± 0.346	0.034 ± 0.272	p=0.9004
朝のこわばりの持続時間 (分)		111	70.0 ± 10.7	67.0 ± 11.2	-2.9 ± 8.8	p=0.7428
Lansburyの activity index (%)		99	53.1 ± 2.1	49.8 ± 2.3	-3.3 ± 1.9	p=0.0741

1) 最終評価日－開始時

尿中 NAG 上昇が認められた 1 例は、中止 21 週後においても高値を示したが、担当医師によりその時点では本剤との関連性はないと判断され、他に腎機能異常を示唆する所見もないことから追跡検査は終了となった。

また、尿蛋白悪化の認められた 1 例は、投与開始時より尿蛋白(+)の症例であったが、投与開始

後(2+)～(3+)と増悪したため投与中止された。中止 6 カ月後における追跡検査において治験担当医師により、中止後 6 カ月を経過しているにもかかわらず蛋白尿は持続しており、NSAID が現在も蓄積しているとは考えにくいこと、また、泌尿器科において蛋白尿は原因不明であり、腎障害も特に発現していないとのコメントもあり、その時

表 9 患者の満足度

評価日 (週)	きわめて 満 足	満 足	やや満足	どちらとも いえない	や や 不満足	不満足	きわめて 不満足	合計	判定 不能	満足以上 (%)
4	1 (0.9)	8 (7.3)	23 (20.9)	55 (50.0)	14 (12.7)	7 (6.4)	2 (1.8)	110	3	9/110 (8.2)
8	1 (1.0)	9 (8.7)	23 (22.3)	50 (48.5)	13 (12.6)	6 (5.8)	1 (1.0)	103	4	10/103 (9.7)
12	1 (1.0)	13 (13.1)	21 (21.2)	37 (37.4)	18 (18.2)	5 (5.1)	4 (4.0)	99	2	14/99 (14.1)
16	0	12 (13.3)	27 (30.0)	30 (33.3)	11 (12.2)	10 (11.1)	0	90	3	12/90 (13.3)
20	0	8 (10.3)	28 (35.9)	29 (37.2)	7 (9.0)	5 (6.4)	1 (1.3)	78	3	8/78 (10.3)
24	1 (1.4)	11 (15.7)	20 (28.6)	28 (40.0)	6 (8.6)	4 (5.7)	0	70	1	12/70 (17.1)
28	1 (1.7)	10 (16.9)	16 (27.1)	18 (30.5)	12 (20.3)	2 (3.4)	0	59	4	11/59 (18.6)
32	2 (3.8)	10 (18.9)	19 (35.8)	13 (24.5)	7 (13.2)	1 (1.9)	1 (1.9)	53	2	12/53 (22.6)
36	3 (6.5)	11 (23.9)	12 (26.1)	14 (30.4)	4 (8.7)	2 (4.3)	0	46	3	14/46 (30.4)
40	3 (7.1)	9 (21.4)	10 (23.8)	15 (35.7)	3 (7.1)	2 (4.8)	0	42	2	12/42 (28.6)
44	2 (7.1)	4 (14.3)	9 (32.1)	9 (32.1)	1 (3.6)	3 (10.7)	0	28	4	6/28 (21.4)
48	4 (14.8)	3 (11.1)	8 (29.6)	7 (25.9)	3 (11.1)	2 (7.4)	0	27	0	7/27 (25.9)

() : %

点において本剤との関連性はないものと判断され、追跡検査は終了となった。

副作用の発現率は、投与 4 週未満が最も高く消化管障害が主であった。臨床検査値の異常変動は 8 週から 12 週、12 週から 24 週で、各 3 件、24 週から 36 週で 2 件発現した。その他の期間での発現率はほぼ同様であり、また投与期間に伴い発現率が高くなることはなく、副作用の種類においても投与期間が長くなることに伴い特に異なるものは認められず、長期投与可能な薬剤と考えられた。

概括安全度における「安全である」の症例の割合(安全率)は、24 週では 85.9% (61/71 例)、48 週では 88.9% (24/27 例)、最終評価日では 69.0% (89/129 例)であり、24 週、48 週では二重盲検比較試験

における安全率 79.8% (71/89 例)とほぼ同程度であった。

有用度における「有用」以上の有用率は、24 週では 35.7% (25/70 例)、48 週では 40.7% (11/27 例)、最終評価日では 26.0% (32/123 例)であった。二重盲検比較試験における有用率は 28.1% (25/89 例)であり、長期投与においてもほぼ同様の有用率であった。

以上、TS-110 を慢性関節リウマチに対し 24～48 週間投与し、有効性、安全性を検討したところ、有効性、有用性は 6 週間投与で行われた二重盲検比較試験とほぼ同様の成績であり、副作用の発現は 4 週未満の消化器症状が最も多く、また、投与期間が長くなることにより副作用発現率が高

表 10 症状改善度(医師の評価)

評価日 (週)	著明改善	改 善	やや改善	不 変	やや悪化	悪 化	著明悪化	合計	判定 不能	改善以上 (%)
4	0	11 (9.7)	26 (23.0)	66 (58.4)	6 (5.3)	4 (3.5)	0	113	0	11/113 (9.7)
8	2 (1.9)	10 (9.7)	34 (33.0)	37 (35.9)	15 (14.6)	5 (4.9)	0	103	4	12/103 (11.7)
12	1 (1.0)	18 (18.0)	29 (29.0)	29 (29.0)	18 (18.0)	5 (5.0)	0	100	1	19/100 (19.0)
16	2 (2.2)	16 (18.0)	28 (31.5)	32 (36.0)	10 (11.2)	1 (1.1)	0	89	4	18/89 (20.2)
20	0	16 (20.8)	31 (40.3)	19 (24.7)	9 (11.7)	2 (2.6)	0	77	4	16/77 (20.8)
24	4 (5.6)	19 (26.8)	24 (33.8)	16 (22.5)	4 (5.6)	4 (5.6)	0	71	0	23/71 (32.4)
28	3 (5.0)	15 (25.0)	15 (25.0)	21 (35.0)	5 (8.3)	1 (1.7)	0	60	3	18/60 (30.0)
32	3 (5.7)	16 (30.2)	16 (30.2)	13 (24.5)	5 (9.4)	0	0	53	2	19/53 (35.8)
36	2 (4.2)	20 (41.7)	11 (22.9)	11 (22.9)	4 (8.3)	0	0	48	1	22/48 (45.8)
40	5 (12.2)	13 (31.7)	5 (12.2)	16 (39.0)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	41	3	18/41 (43.9)
44	3 (10.3)	6 (20.7)	8 (27.6)	10 (34.5)	1 (3.4)	1 (3.4)	0	29	3	9/29 (31.0)
48	4 (15.4)	5 (19.2)	6 (23.1)	8 (30.8)	2 (7.7)	1 (3.8)	0	26	1	9/26 (34.6)

() : %

くなることはなく、種類も異なることはなかった。

したがって、TS-110 の慢性関節リウマチに対する長期投与において有効性面、安全性面いずれも良好であり、臨床的に有用な薬剤であると考えられた。

要 約

慢性関節リウマチに対する TS-110 長期投与時の臨床的有用性をオープン試験により検討した。

- ① 総投与例数は 134 例であり、12 週以上投与 104 例(77.6%)、24 週以上投与 78 例(58.2%)、48 週投与 27 例(20.1%)であった。
- ② 各臨床評価項目を各症例の最終評価日において試験開始時と比較し、疼痛および腫眼関

節数、関節点数、疼痛点数で有意な改善が認められた。

- ③ 患者の満足度における「満足」以上の割合は、24 週後では 17.1%(12/70 例)、32 週後以降はいずれも 20%以上でほぼ一定であり、48 週後では 25.9%(7/27 例)であった。

また、医師の症状改善度評価における「改善」以上の割合は、24 週後では 32.4%(23/71 例)、24 週後以降はいずれも 30%以上であり、48 週後では 34.6%(9/26 例)であった。

- ④ 全般改善度における「改善」以上の改善率は、24 週では 32.9%(23/70 例)、48 週では 37.0%(10/27 例)であり、最終評価日では 29.8%(34/114 例)であった。

表 11 副作用発現率

投 与 例 数		1 2 9 (1 0 0)
発 現 例 数		4 0 (3 1 . 0)
発 現 件 数		6 3
消化管障害	腹痛	6 1 . 2 . 3)
	胃潰瘍	4 2 . 3)
	胃潰瘍の悪化	1 2)
	腹部不快	3 2 . 3)
	腹部膨満	2 2 . 3)
	下痢	2 1 . 2)
	嘔吐	2 2)
	嘔吐気	1 2)
	消化不良	1 2)
	食欲不振	1 2)
小 計		2 5
過敏症	発疹	5 1 . 2 . 3)
	痒感	3 1 . 2 . 3)
	蕁麻疹	1 3)
	アレルギー性紫斑病	1 3)
小 計		1 0
精神・神経系	頭痛	3 1 . 2)
その他	肝機能検査異常	2 2 . 3)
	血便	1 3)
	肋部痛	1 2)
	高血圧	1 3)
	関節痛	1 3)
	鼻炎症	1 2)
	悪寒	1 3)
	倦怠感	1 3)
	血尿	1 3)
	高尿酸血症	1 3)
臨床検査値異常変動	高尿酸血症	1 3)
	尿比重減少	1 3)
	赤血球数減少	1 3)
	ヘモグロビン値減少	1 3)
	B U N 上昇	2 2)
	尿中 N A G 上昇	4 2 . 3)
	尿蛋白陽性	2 3)
	尿蛋白悪化	1 3)
	便潜血陽性	1 2)
小 計		1 3

1) 有り 2) おそらく有り 3) どちらともいえない () : %

表 12 副作用の詳細

整理 番号	性 年	種 類	発現日 (日後)	程 度	処 置	転帰・経過	薬剤との 関連性	併用薬	概括安全度	担 当 医 の コ メ ン ト																					
2201	女・ 73	胃 痛	1	中等度	発現1日後 服薬中止	中止5日後 消 失	有	イドメシン(貼) イドメシン(ゲル) カルフェニール ゲファニール SM散 アスコンプ	安 全 性 に 問題がある	投与開始1日後に頭痛, 下痢, 胃痛が発現。発現1日後さらに強くなり中止した。その他関節痛を訴えた。この因果関係は不明。患者の強い希望により中止した。症状は服薬中止5日後には消失。																					
		下 痢	1	中等度	発現1日後 服薬中止	中止5日後 消 失	有																								
		頭 痛	1	中等度	発現1日後 服薬中止	中止5日後 消 失	有																								
		関節痛	2	中等度	発現日 服薬中止	中止5日後 消 失	どちらとも いえない																								
4502	女・ 64	胃 痛	5	中等度	発現日より 30日間休業	発現30日後 消 失	おそらく有	プレドニン リドーラ マーズレンS	安 全 性 に 問題がある	投与5日後より関節痛と発熱あり, 胃症状あり一時中止。 休業30日後より再服薬。再投与開始6週後頃より微熱と頭がぼやーとする感あり, その後もずっと頭がぼやーと頭痛も生じた。2週間中止してみると, 頭痛もぼやーとした感じも微熱も消失した。																					
		食欲不振																													
		頭重感	78	中等度	発現26日後 投与中止	中止14日後 消 失	おそらく有																								
2205	女 65	胃 痛	118	中等度	発現62日後 投与中止	中止21日後 消 失	おそらく有	オステン セルベックス デカドロン キシロカイン	安 全 性 に 問題がある	中止して胃腸障害は消失しているが, 必ずしも本剤との因果関係ははっきりしない。																					
2303	女 54	心窩部～ 右季肋部痛	128	中等度	発現2日後 服薬中止	中止2日後 消 失	おそらく有	リマチル セルベックス	安 全 性 に 問題がある	投与開始128日後より心窩部～右季肋部痛, 下痢発現。そのまま様子を見るも症状継続する為, 発現2日後服薬中止。中止後症状は改善し, 中止2日後には症状消失していた。																					
		下 痢																													
601	男 64	胃 痛	63	中等度	発現日 投与中止	中止3日後 消 失	おそらく有	ミリダシン プレドニン シオゾール メタルカプターゼ	ほぼ安全	胃部症状に対して, やや過敏な患者であった。 NAG上昇については投与中止21週後の時点でも高値であるが, 投与終了より5ヵ月を経過しており, この時点でのNAG上昇は本剤投与との関連性はないと考えられ, また他に腎機能異常を示唆する所見もないことから追跡調査は終了した。 しかし, 治験期間中のNAG上昇に関しては本剤との関連性は否定できない。 胃痛については, 本症例はNSAIDの重複投与であり, 本剤単独投与より胃障害の発現しやすい状態にあったと考えられ, 今回の胃痛が必ずしも本剤単独の作用の効果とは考えにくい。 <table><tr><td></td><td>開始時</td><td>3週後</td><td>5週後</td><td>7週後</td><td>14週後</td><td>中止21週後</td></tr><tr><td>NAG</td><td>19.4</td><td>／</td><td>41.2</td><td>／</td><td>／</td><td>66.6</td></tr><tr><td>便潜血</td><td>／</td><td>(-)</td><td>／</td><td>3+ 異</td><td>(-)</td><td>／</td></tr></table>		開始時	3週後	5週後	7週後	14週後	中止21週後	NAG	19.4	／	41.2	／	／	66.6	便潜血	／	(-)	／	3+ 異	(-)	／
			開始時	3週後	5週後	7週後	14週後				中止21週後																				
		NAG	19.4	／	41.2	／	／				66.6																				
便潜血	／	(-)	／	3+ 異	(-)	／																									
便潜血陽性	49	中等度	投与継続	中止34日後 消 失	おそらく有																										
尿 中 NAG上昇	35	中等度	投与継続	中止21週後 悪 化	どちらとも いえない																										

整理 番号	性 年	種 類	発現日 (日後)	程 度	処 置	転帰・経過	薬剤との 関連性	併用薬	概括安全度	担 当 医 の コ メ ン ト
3802	女 33	心窩部痛	133	軽度	投与継続 薬剤投与	発現14日後 消 失	どちらとも いえない	ブレドニン リマチル アブレース	ほぼ安全	比較的短期間で軽減したこと、他の薬剤も服薬しているので、今回の心窩部痛 に関しては治験薬と関連しているかどうかは不明である。 サイトテックを投与。
3103	女 69	心窩部痛	約42 週後	軽度	減 量 薬剤投与	終了28日後 消 失	どちらとも いえない	ウルグート タガメット アルファロール	ほぼ安全	投与約42週後に心窩部痛発現し、投与42週後より終了時まで朝1回のみ服薬。 試験終了時よりナウゼリン、アセナリン投与。(もともと胃潰瘍の既往有り) 1ヵ月経て消失したので関連性はどちらともいえないとした。
1802	女 60	胃部不快感	4	中等度	発現日より 10日間休薬 薬剤投与 服薬中止	中止2日後 消 失	おそらく有	ブレドニン シオゾール	安 全 性 に 問題がある	投与4日後より胃部不快感発現。3日間持続する。発現日より10日間休薬し、 服薬再開したが4日後より再度同様の症状が3日間持続したため、発現日に患 者が服薬中止。再服薬開始日にガスターを処方し3～4日間服薬。本剤を再度 服薬した結果においても同様の症状が認められたため、おそらく関連性有りと 判断した。
4102	女 69	上腹部 不快感	13	軽度	発現日より 減 量	発現26週後 消 失	おそらく有	リマチル	ほぼ安全	上腹部不快感発現したため、1日1、2錠とし継続投与した。関連性はおそら く有り。
4501	女 61	胃の不快感	11	軽度	投与継続	発現18日後 消 失	どちらとも いえない	メトトレキサート ガスター ケルナック オイグルコン	ほぼ安全	投与開始時に軽度の胃不快感を訴えたが、投与中止の必要はなかった。発現18 日後の再診時には訴えがなかった。薬剤との関連性は投与後の発現からみて、 有りとみられるが、常態的に胃症状を有して胃薬を服薬しているので、確かな ものではない。
2601	女 68	かぜ	39	軽度	投与継続 薬剤投与	発現3日後 消 失	無	セルベックス	安 全 性 に 問題がある	かぜは、本剤との関連はないと考えられた。発現日より近医にてナボルS R とフルカムの投与を受け服薬を開始した(本剤と共に)。投与42日後に胃膨満感 (痛み無し)を認めたため、全ての薬剤の服薬を患者の判断で中止した。膨満感 は3日後には症状消失した。その4日後に受診し、患者が希望したため本剤を 中止して以前服用していたロキソニンを処方した。しかし、その2週後、胃膨 満感は本剤、ナボルS R、フルカムの併用によるものと考え、ロキソニンに 変え残っていた本剤を2週間分再服薬したが、症状は再発しなかった。そのた め、消失5週後本剤の継続を希望したため、再処方した。胃膨満感は、3剤の NSAIDを同時に服薬したためと考えられる。従って、本症状が本剤に直接起因す るとは考えにくい。さらに、同症状はこれら3剤の服薬を中止後速やかに消失 しており、程度は軽いと考えられる。かぜ症状としては軽度の鼻汁、咳、微熱 であった。胃潰瘍治癒の既往があったため、自覚症状はなかったがfollow-upの ため、胃カメラ施行したところ、胃潰瘍が認められたため、発現日よりタガメ ットを投与した。発現18日後に本剤の投与を中止したが、どうしてもNSAIDが疼 痛(関節)に必要なため、以前使用していたロキソニンを開始した。中止12週 後の胃カメラでは胃潰瘍は治癒していた。胃膨満感と胃潰瘍は関連があると思 われるが、本剤単独で胃潰瘍を発現したとは考えにくく、他の2剤のNSAIDを併 用したことにより潰瘍ができ、それが無症状に経過していたと考えられる。
		胃膨満感	42	軽度	発現日より 21日間休薬	発現3日後 消 失	どちらとも いえない			
		胃潰瘍	227	軽度	発現18日後 投与中止 薬剤投与	中止12週後 消 失	どちらとも いえない			

整理番号	性年	種 類	発現日 (日後)	程 度	処 置	転帰・経過	薬剤との 関連性	併用薬	概括安全度	担 当 医 の コ メ ン ト
1201	男・48	血 便	16	中等度	発現4日後 投与中止 胃薬増量	発現3日後 消 失	どちらとも いえない	プレドニン サラゾピリン メトトレキサート セルベックス オイグルコン タガメット	安 全 性 に 問題がある	投与開始16日後血便があり、3日間続く。投与開始時患者の希望により、胃透視を実施する。結果、胃体部の内視鏡検査を要するとの指示があり、中止9日後実施する。しかし、食道、胃、十二指腸共異常所見なし。Hb値 12.4(開始時)→9.7(3週後)と変動しているので出血しているのは間違いないと考えるが、本剤服薬中に血便が消失しているの、関連性はどちらともいえないとした。 なお、中止8日後の来院時には下血も見られず近医での便潜血も(－)であった。 開始時 3週後 7週後 16週後 20週後 24週後 28週後 Hb 12.4g 9.7g 10.0g 10.9g 10.7g 11.0g 11.5g
		Hb値の 変 動	21	軽度	中止時判明	中止25週後 消 失	どちらとも いえない			
302	女52	悪 心 嘔 吐	1	中等度	発現1日後 服薬中止	中止4日後 消 失	おそらく有	プレディニン	安 全 性 に 問題がある	投与開始1日後から悪心・嘔吐発現。発現1日後の朝まで服薬した。発現1日後夜まで食欲なく、食べられなかったという。発現2日後から少し軽快の兆しが見られるようになった。発現1日後昼より患者が服薬を中止した。中止4日後にはほぼ消失した。開始後発現し、中止後消失しているの、本剤との関連性はおそらく有りと判定した。
5304	女47	むかつき	7	軽度	発現7日後 投与中止	中止14日後 消 失	おそらく有	プレドニン ビタメジン	安 全 性 に 問題がある	投与1週後で胃のむかつき(上腹部痛)を認め、患者が服薬を希望せず投与中止した。インフリーS服薬時は上記症状なく、本剤服薬開始後症状発現のため、本剤との関連性はおそらく有と考える。
1901	女68	胸やけ	約32 週後	軽度	投与継続 胃薬変更	発現約6週後 消 失	おそらく有	セルベックス	ほぼ安全	投与35週後來院時に少し胸やけがすると訴えあり、セルベックスをアルサルミンに変更した。
4401	男63	胃潰瘍 (心窩部痛)	70	中等度	発現83日後 服薬中止 薬剤投与	中止32週後 消 失	おそらく有	オークル ソロン ザンタック	安 全 性 に 問題がある	投与開始70日後心窩部痛出現、持続(圧痛+)。その後心窩部痛やや増強し83日後胃カメラ施行。胃底部～胃体部にA ₂ stageの潰瘍発現。本剤投与中止日よりオメプラール、ランクリック、ガストローム投与にて治療。中止6週後には、H ₂ stageと改善。中止32週後には潰瘍の消失を確認。
4201	女49	感 冒	約7	軽度	約3週間 休 薬	休業後消失	無	シオゾール メソトレキサート プレドニン セルベックス KM散 セクール	ほぼ安全	患者は以前より腹痛はよく生じる方で、特にボルタレン服薬中は頻回に生じるも検査は希望せず。これまで胃ファイバースコープはしなかった。治験開始時にもその2ヵ月前から心窩部痛が持続すると訴えるも検査はせずに開始した。投与開始15週後の定期受診時、上腹部痛が毎日ではないがあり、この痛みは本剤服薬前からあり、程度が増強したわけではないという。以前よりずっと腹痛が続くため検査を勧め、患者が同意して投与16週後胃ファイバースコープ施行。胃幽門部小湾後壁よりA ₂ 潰瘍。胃体下部前壁にH ₂ 潰瘍を認め本剤中止。タケブロンを投与し発現28日後再検。いずれの潰瘍もH ₂ に改善していた。胃潰瘍については因果関係はどちらともいえない。感冒の関連性はない。
		感 冒	約13 週後	軽度	投与継続	約1週後消失	無			
		胃潰瘍	114	中等度	発現日 投与中止 薬剤投与	中止12週後 消 失	どちらとも いえない			

整理 番号	性 年	種 類	発現日 (日後)	程 度	処 置	転帰・経過	薬剤との 関連性	併用薬	概括安全度	担 当 医 の コ メ ン ト
4301	女 46	胃潰瘍	14	軽度	投与継続 薬剤投与	発現26日後 消 失	どちらも いえない	シオゾール ガスター アブレス ボルタレン(坐)	ほぼ安全	胃部不快を認め、胃内視鏡にて胃潰瘍(軽度H ₂ stage)を認めたが、症状も軽いためガスター、アブレス併用にて継続した。以前より消炎鎮痛剤内服しており、本剤との関連性は不明。また、36日後に皮疹発現したが、H ₂ ブロッカー及びボルタレン(坐)の使用を直前にしているため本剤との関連性は不明。しかし、本剤、H ₂ ブロッカー、シオゾールは使い始めてから日数がたっていることより、直前に患者が使用したボルタレン(坐)が皮疹の原因としては考えやすいがはっきりはしない。
		皮 疹	36	軽度	発現日 服薬中止	中止34日後 消 失	どちらも いえない			
5402	女 69	胃潰瘍の 悪 化	126	中等度	発現日 服薬中止	中止19週後 消 失	おそらく有	メソトレキセート	安全でない	他院においてロキソニンで胃潰瘍となり通院していたことが後日判明した。本剤投与126日後、他院で施行した胃カメラで胃潰瘍の悪化が見られたので本剤を中止された。以後中止19週後まで来院しなかった。程度は中等度で薬剤との関連性はおそらく有りと思われる。
4402	女 68	逆流性 食道炎	53	中等度	発現日 服薬中止	中止36日後 消 失	おそらく有	プレドニン マーズレンS ザンタック バップフォー ミニトロテープ フェルビテン ディーアルファ	安 全 性 に 問題がある	投与開始13日前胃カメラにて異常なし。治験開始53日後食思不振、胃不快のため自己休薬。中止6日後胃カメラにて逆流性食道炎(発赤(+), びらん(+)), 表層性胃炎(胃体部～前庭部に掛けて多数のタコイボびらん、発赤(+))の所見を認めた。これらの所見により前記症状発現したと考えられる。中止6日後よりマーロックス、ランクリック投与。
		表層性胃炎			薬剤投与					
2502	女 72	排ガス増加	約7	軽度	発現約8週後 投与中止	中止約2週後 消 失	おそらく有	シオゾール サラゾピリン アルサルミン フェログラ デュメット	安 全 性 に 問題がある	投与開始7日後～約4週後頃、近医で血圧チェックしたところ、普通max130前後が170前後となった。治験開始時135/76だったのが4週後では160/92と上昇していた。他に血圧上昇につながる変化はないため、本剤が関係した可能性も考えられるが何とも言えない。
		皮 疹	約7	中等度	投与継続	発現約10日後 消 失	おそらく有			
		高血圧	約7	軽度	投与継続	発現約4週後 消 失	どちらも いえない			
		鼻、炎 クシャミ	約7	軽度	発現約7週後 投与中止	中止約2週後 消 失	おそらく有			
3501	女 52	皮 疹	2	中等度	発現日 服薬中止	中止3日後 消 失	有	プレドニン マーズレンS 乳酸カルシウム	安 全 性 に 問題がある	投与開始2日後に全身の皮疹が発現し、患者が服薬中止。皮疹は中止2日後に消退した。

整理 番号	性 年	種 類	発現日 (日後)	程 度	処 置	転帰・経過	薬剤との 関連性	併用薬	概括安全度	担 当 医 の コ メ ン ト
3502	女 55	発 疹 (頸部・ 左側腹部)	28	中等度	発現21日後 投与中止 薬剤投与	発現1年後 ほぼ消失 軽 快	おそらく有	ボルタレン(坐) プレドニン モーバー セルベックス	安 全 性 に 問題がある	投与中止し、オイラックス投与。中止20週後頸部、左側腹部皮疹は改善しているものの消失はしていない。 中止26週後：中止20週後よりは改善しているが消失はしていない。 発現1年後：前胸部の発疹はほぼ消失。背部に一部残存しているが、治験に関する追跡調査は終了とした。現在でもオイラックスを適量処方している。 BUNについては、投与開始後上昇を認め、服薬中止後改善しているため、おそらく関連有りと考える。 開始時 4週後 8週後 中止7週後 BUN 16 20 25 16
		BUN上昇	49	軽度	発現日 投与中止	中止7週後 消 失	おそらく有			
3703	女 61	湿 疹	259	軽度	発現日 服薬中止	中止8日後 消 失	どちらとも いえない	ケナコルトA オークル セルベックス アルファロール	ほぼ安全	以前MTXにても血尿出たことあり、又ステロイド剤やジクロフェナク坐剤でも血尿や湿疹がでたことがあると云う。今回は本剤内服37週目に血尿と湿疹発現し、全投薬を患者の判断で中止し22日後に再診した。全投薬中止により症状消失したので、本剤との関連性はどちらともいえない。但し両症状とも確認できていない。
		血 尿	259	軽度	発現日 服薬中止	中止8日後 消 失	どちらとも いえない			
101	女 57	そう痒感	14	中等度	発現28日後 投与中止	中止14日後 消 失	有	オークル マーズレンS ムコスタ ワンアルファ	ほぼ安全	投与開始14日後全身そう痒感発現。発疹陰性のため、観察。発現14日後、28日後と症状増悪のため、治験中止。
4903	女 78	かゆみ (そう痒感)	5	軽度	発現日 服薬中止	中止9日後 消 失	おそらく有	プレドニン シオゾール パイロテンシン	ほぼ安全	バキソ坐薬を一旦中止し本剤を用いたところ、投与5日後にかゆみ発現し、患者の判断で服薬中止。その結果、中止9日後再診において症状は消失していたが、本人の強い希望により治験中止とする。因果関係はおそらく有りとする。
5601	男 68	かゆみ	100	軽度	発現日より 3日間休薬 再服薬(減量) 8日後投与中止 DMARD中止	中止14日後 消 失	どちらとも いえない	モーラステープ セクル リマチル ゲファニール	ほぼ安全	発現日より3日間軽度かゆみがみられた為、本剤とリマチルを休業。その後関節症状が多少増悪した為、本剤を1日1～3錠適宜服薬。その間リマチルも本剤同様適宜服薬。中止を繰り返し再服薬8日後、外来来院時、リマチル、本剤の服薬を中止する様指示。リマチルの可能性も十分考えらる為、本剤と同時にリマチルも中止した。なお、かゆみはみられるが、皮疹は認めていない。
1402	女 77	蕁麻疹	3	軽度	発現日 投与中止	中止11日後 消 失	どちらとも いえない	ゼラップ ムコスタ チラージンS	安 全 性 に 問題がある	膝裏から肩にかけて発現。心配なので患者が服薬中止。ボルタレンSR、ムコスタの残薬を服薬。来院時にはすでに消失していた。その後症状は見られていない。DLST実施し1.4(－)であったが、本剤との因果関係は否定しきれないためどちらともいえないとした。
5201	女 58	アレルギー 性紫斑病	110	中等度	投与継続	発現72日後 消 失	どちらとも いえない	ボルタレンSR プレドニン メドロール リマチル ユベラン	ほぼ安全	投与110日後より両下肢の皮膚の発疹が発現。発現4日後皮膚科受診し、アレルギー性紫斑病の診断。本剤は継続投与した。発現72日後、発疹はほぼ消失した。皮膚科の主治医によれば、原因は薬剤の関与が考えられるが、服薬している薬剤が多い事からの薬剤によるものか特定できないとのこと。尿蛋白陽性の原因としてアレルギー性紫斑病による腎障害の関与が考えられる。 開始時 21週後 26週後 31週後 尿蛋白 — 2+ 1+ —
		尿蛋白陽性	149	中等度	投与継続	発現71日後 消 失	どちらとも いえない			

整理 番号	性 年	種 類	発現日 (日後)	程 度	処 置	転帰・経過	薬剤との 関連性	併用薬	概括安全度	担 当 医 の コ メ ン ト
2202	女 63	頭 痛	7	軽度	発現日より 1日間休業	発現1日後 一時消失 再発7日後 消 失	おそらく有	プレドニン プレディニン ノイロトロビン	ほぼ安全	投与開始7日後頭痛発現。1日休業にて消失。再開後再び頭痛発現するも軽度のため投与継続。1週後消失。
5102	女 61	体重減少	122	軽度	発現39日後 服薬中止	中止7週後 消 失	どちらとも いえない	メドロール タガメット AM散	ほぼ安全	感冒のためふえが生じたが重症のものではなく、まもなく鎮静化した。本剤との関連はわからない。体重減少は患者が気にしていたため記載したが、薬剤との関連は不明。 開始時 17週後 中止7週後 体重(kg) 47 45 47
		寒 気 (ふえ)	約21 週後	中等度	発現約2週後 服薬中止	中止2日後 消 失	どちらとも いえない			
1701	女 66	何となく 体がだるい	182	軽度	発現14日後 投与中止	中止7日後 消 失	どちらとも いえない	プレディニン セデスG	ほぼ安全	投与166日後、腰痛に対しアドフィード(貼)投与。4日間持続して治癒。腰痛は日常生活動作で容易に起こりうる愁訴であるから本剤との関連性は全く否定できる。体がだるいというのが本剤によるものかどうか不明であり、投与26週後の訴えであることから安全性には問題ないと思うが、総合評価では「ほぼ安全である」とした。
		腰 痛	166	軽度	投与継続 薬剤投与	発現3日後 消 失	無			
4702	男 65	蛋白尿悪化	28	中等度	発現49日後 投与中止 DMARD中止	中止25週後 不 変	どちらとも いえない	プレドニン リドーラ	安 全 性 に 問題がある	投与開始時より蛋白尿(+)であったが、本剤投与後(2+)～(3+)と増悪し、BUNの上昇傾向、尿酸値の上昇等がみられたので投与中止とした。腎機能障害の悪化を疑わせるがリドーラも投与中であり、金による腎障害の可能性もあり本剤、リドーラともに中止とした。本剤によるものとは断定できない。中止4週後の時点で蛋白尿は依然(3+)、尿酸値は減少傾向、BUNは正常範囲である。中止25週後の時点でも蛋白尿は(3+)と依然持続している。 開始時 4週後 8週後 11週後 中止4週後 中止12週後 中止25週後 BUN 16 16 24 19 21 — — 尿 酸 6.8 8.1 8.8 9.3 8.3 7.7 — 尿蛋白 + 2+ 3+ 3+ 3+ 3+ 3+
		高尿酸血症	28	中等度	発現49日後 投与中止 DMARD中止	中止12週後 消 失	どちらとも いえない			
		高BUN血症	56	軽度	発現21日後 投与中止 DMARD中止	中止10日後 消 失	どちらとも いえない			
4904	女 51	肝機能異常 (GOT/GPT 上昇)	42	軽度	発現日 投与中止	中止14日後 消 失	おそらく有	リドーラ ガスロンN ユベラン	ほぼ安全	投与4週後の段階で肝機能異常を呈していた(GOT/GPT上昇)。しかし、その結果は投与6週後判明したのでその時点で投与中止。中止2週後に経過をみるための検査にて正常値に戻っており、本剤との関連性はおそらく有りと考える。なお、リドーラ等はこの期間中継続して投与しており、因果関係はないと考える。 開始7週前 4週後 中止時 中止2週後 GOT 23 42 81 25 GPT 32 94 119 33

整理 番号	性 年	種 類	発現日 (日後)	程 度	処 置	転帰・経過	薬剤との 関連性	併用薬	概括安全度	担 当 医 の コ メ ン ト
4001	男 60	肝機能 検査値異常	63	軽度	発現49日後 投与中止	中止28日後 消 失	どちらとも いえない	プレドニン メソトレキセート アルサルミン	ほぼ安全	肝機能異常は軽度であって上昇傾向もなかったので投与継続可能と思われたが、 患者が肝への作用を懸念し、自ら中止希望を申し出たため中止とした。関連性 は不明である。 開始時 9 週後 中止 4 週後 GOT 15 43Ⅱ 16 GPT 11 57Ⅱ 18 ALP 272Ⅱ 300Ⅱ 261Ⅱ
3401	女 47	BUN上昇	84	軽度	発現28日後 投与中止	中止14日後 消 失	おそらく有	無	安 全 性 に 問題がある	投与12週後の検査でBUNの上昇を認め、中止2週後に正常値に復したため、関連 有りと考えた。 投与開始時 12週後 16週後 中止 2 週後 BUN 15.2 21.2Ⅱ 22.9Ⅱ 20.0
4801	男 46	尿 中 NAG上昇	181	軽度	投与継続	発現23週後 消 失	おそらく有	プレドニン チオラ ソロン マーズレンS	ほぼ安全	自覚的には何らの副作用も認められなかったが、尿のNAGが約6ヵ月目より上昇 し始め、以後異常値を続け約11ヵ月目まで持続。この時点で尿蛋白も陽性化し たが、中止後約3週目にはいずれも正常化した。よって本剤との関連を否定し 得ないと思われた。 開始時 4 週後 26週後 35週後 39週後 46週後 終了 3 週後 尿蛋白 - - - / - +Ⅱ - NAG / 4.2 10.0Ⅱ 12.4Ⅱ 18.0Ⅱ 13.6Ⅱ 2.5
401	男 55	尿 中 NAG上昇	57	軽度	投与継続	発現41週後 消 失	どちらとも いえない	プレドニン メタルカプターゼ AM散 ロノック	ほぼ安全	開始4週後に正常上限値を示し、投与中正常、異常値(軽度上昇)を変動してい た。本剤との関連性はどちらともいえない。 4 週後 8 週後 15週後 20週後 36週後 49週後 NAG 7.0 10.1Ⅱ 7.4Ⅱ 7.6Ⅱ 8.2Ⅱ 2.0
4802	女 79	尿 中 NAG上昇	186	軽度	発現12日後 より減量	発現54日後 消 失	どちらとも いえない	シオゾール モーバー パミルコン ニフェジピン	ほぼ安全	投与6ヵ月後尿NAGの上昇が見られたが、尿の性状には変化がなく自覚症状もな かった。患者はむしろ症状改善のためその頃より1日2錠に減量したが、2ヵ 月後には正常化していた。よって本剤による可能性を否定しえないと思われる。 本剤の減量は症状軽減によるものであり、NAG上昇のためだけではない。 5 週後 27週後 30週後 34週後 NAG 8.3 18.3Ⅱ 15.0Ⅱ 8.6
		そう痒感	約41 週後	軽度	減量のまま 継 続	発現約3週後 消 失	無			

整理 番号	性 年	種 類	発現日 (日後)	程 度	処 置	転帰・経過	薬剤との 関連性	併用薬	概括安全度	担 当 医 の コ メ ン ト																								
1603	女 ・ 60	赤血球数 減 少	78	中等度	投与継続	終了4週後 消 失	どちらとも いえない	メドロール メトトレキサート ツムラ越婢加朮湯 アダラート セルベックス アンベクト	ほぼ安全	投与開始時正常値であった赤血球数は投与11週後の時点で正常値下限以下になり、治験終了時まで正常値に復していない。Hb濃度に著変なし。赤血球産生過程に治験薬が影響した可能性も考慮しうる。終了4週後、赤血球数 $385 \times 10^4 / \text{mm}^3$ Hb 12.2g/dlと正常に復している。 <table><tr><td>開始時</td><td>11週後</td><td>15週後</td><td>24週後</td><td>28週後</td><td>32週後</td><td>40週後</td><td>終了4週後</td></tr><tr><td>RBC</td><td>404</td><td>377</td><td>361</td><td>362</td><td>374</td><td>363</td><td>365</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>385</td></tr></table>	開始時	11週後	15週後	24週後	28週後	32週後	40週後	終了4週後	RBC	404	377	361	362	374	363	365								385
開始時	11週後	15週後	24週後	28週後	32週後	40週後	終了4週後																											
RBC	404	377	361	362	374	363	365																											
							385																											

RBC	$10^4 / \text{mm}^3$
Hb	g/dl
GOT	U
GPT	U
BUN	mg/dl
尿酸	mg/dl
NAG	U/l

〈除外例〉

整理 番号	性 年	種 類	発現日 (日後)	程 度	処 置	転帰・経過	薬剤との 関連性	併用薬	概括安全度	担 当 医 の コ メ ン ト										
202	男 53	G P T上昇	168	軽度	投与継続	発現28週後 消 失	どちらとも いえない	メタルカプターゼ	ほぼ安全	本剤投与によるものか、あるいは自然変動によるものか不明であるため、どちらともいえないと判定した。 <div>開始時 24週後 44週後 52週後</div> <table><tr><td>GOT</td><td>20</td><td>27</td><td>24</td><td>21</td></tr><tr><td>GPT</td><td>28</td><td>61</td><td>51</td><td>33</td></tr></table>	GOT	20	27	24	21	GPT	28	61	51	33
GOT	20	27	24	21																
GPT	28	61	51	33																

表 13 有害事象の詳細

整理 番号	性 年	種 類	発現日 (日後)	程 度	処 置	転帰・経過	薬剤との 関連性	併用薬	概括安全度	担 当 医 の コ メ ン ト
501	女・ 58	腹部膨満感	0	中等度	投与継続 胃薬変更	発現21日後 消 失	無	メドロール リメタゾン サイトテック 酸化マグネシウム	安全である	腹部膨満感は、同時に投与されていたサイトテックによるものと考えられ、胃薬の変更により消失したため本剤とは関連性はないと思われる。
5502	女・ 35	胃部膨満感	21	軽度	投与継続 薬剤投与	発現7日後 消 失	無	プレドニン シオゾール	安全である	胃部膨満感、口内炎、胃痛は一過性であり、投与継続にもかかわらず再発なし。風邪気味については他覚所見なし。以上より本剤との関連性はなしと判断した。(腹部不快感発現時にAM散を頓用で処方した)
		口内炎	28	軽度	投与継続	発現1日後 消 失	無			
		胃 痛 (空腹時)	56	軽度	投与継続	発現日(食後) 消 失	無			
		かぜ気味	84	軽度	投与継続	発現33日後 消 失	無			
4902	女 70	胆石に伴う 腹 痛	53	中等度	発現3日後 投与中止 中止20日後 手術施行	手術14日後 消 失	おそらく無	タガメット	安全である	投与8週後頃より腹痛。発現3日後内科受診。胆石に伴う腹痛とのことにて、同日整形外科も受診し、本剤の投与を中止とする。中止5日後入院。中止20日後手術施行し、手術14日後退院となる。手術の痛みがあるので腹痛はいつ消失したか不明だが、手術14日後(退院時)には消失していた。本患者は以前より胆石の既往あり、時々腹痛を伴い、本剤との因果関係はおそらくないとする。
4101	女 66	上腹部痛	165	中等度	発現7日後 投与中止	中止34日後 消 失	おそらく無	メタルカプターゼ	安全である	投与中止11日後に胃カメラにて胃ポリープ有り、切除された。胃カメラにて薬剤性ではないと考えられたため、因果関係はおそらく無い。
2803	女 64	胆石による 下腹部痛	56	軽度	発現7日後 投与中止	中止42日後 不 変	無	プレドニン メトトレキサート	安全である	下腹部痛発現後1週間して来院。内科受診、精密検査にて胆石が判明した。これに伴う下腹部痛と判断した。症状は本剤とは無関係であり追跡は無意味と判断した。
2103	女・ 78	風 邪 (痰・発熱)	74	軽度	発現日より 17日間減量	発現約4週後 消 失	おそらく無	コランチル ガスター サイトテック ワンアルファ アスバラCa	安全である	投与74日後頃より風邪気味(痰、37℃発熱)で患者が1日2回に減量していた。10日後来院したが、その後更に1日1回に減量していた。投与91日後に頸部痛軟便、食欲不振が発現し、患者が服薬中止し、以前服薬していたボルタレンを1日1錠服薬していた。中止21日後の来院時の4、5日前から頸部痛は軽減したが、軟便、食欲不振は持続、中止35日後には頸部痛は改善し、軟便、食欲不振は、49日後の来院時に消失した。諸症状は、本剤服薬後2ヵ月余してから発現しているが、臨床検査上では特に目立った変動はなく、たまたまかぜなどで体調を崩したことが考えられ、本剤との関連はおそらく無いとする。
		軟 便	91	軽度	発現日 服薬中止	中止49日後 消 失	おそらく無			
		食欲不振	91	軽度	発現日 服薬中止	中止49日後 消 失	おそらく無			
		頸部痛	91	軽度	発現日 服薬中止	中止35日後 消 失	おそらく無			
1202	女・ 23	軟 便	約1 週後	軽度	発現日より 7日間休業 DMARD変更	発現約7週後 消 失	無	リドーラ セルベックス	安全である	軟便が発現したため、1週間休業させ本剤との因果関係を調べたが、軟便は持続。その後の調査でリドーラによる副作用であると判明した。そのためシオゾールに変更した。

整理 番号	性 年	種 類	発現日 (日後)	程 度	処 置	転帰・経過	薬剤との 関連性	併用薬	概括安全度	担 当 医 の コ メ ン ト
4202	女・ 72	かぜ症候群 (感 冒)	約 4 週後	軽度	発現日より 15日間休業 薬剤投与	発現約20日後 消 失	無	アドフィード プレドニン ブレディニン ウルグート メンタックス クリーム	安全である	投与開始約4週后感冒症状。KT37.5℃の発熱・咳・痰・鼻汁が発現したため、本剤を2週間中止。その後服薬して関節痛は軽減した。発現約20日後受診時にも発熱は消失するも痰と鼻汁が少し残っていた。パナソ、ビソルボン投与。左第1趾の爪が特に誘因なく発赤（一部のみ）圧痛(+)のため感染を疑い念のためオゼックス、ゲンタシン軟膏を処方したがすぐに爪は正常化した。関連性は無し。
		右第1趾の 一部発赤	76	軽度	投与継続 薬剤投与	発現7日後 消 失	無			
2901	女 53	頭 痛	91	軽度	発現日 服薬中止	中止14日後 消 失	おそらく無	プレドニン リドーラ ブレディニン ノイエル オステン	安全である	本剤を13週間服薬後に頭痛を訴え、服薬中止で症状は軽快し、特に強い訴えがないことなどより、その程度は軽度と考える。服薬13週後に発現したため、おそらく本剤と無関係と考える。
2401	女 55	めまい	2	軽度	投与継続 薬剤投与	発現2日後 消 失	おそらく無	メタルカプターゼ イサロン ガスター ユベラニコチネート ピロミシン	安全である	投与2日後にめまいが生じ、患者がデパスを服薬した。発現2日後には消失した。以後症状は発現していないため、治験薬との因果関係はおそらく無い。以前にもめまいあり、デパスを服薬したことがある。
2402	男 67	尿道痛	107	中等度	投与継続 薬剤投与	発現3日後 消 失	おそらく無	シオゾール シンバス(貼) モビラート イサロン ピタノイリン PL散 ケフラル	安全である	投与開始107日後腹痛有り。近医にて発現3日後注射(不明)およびブスコパン内服し消失した。2日後泌尿器科を受診、尿路結石の疑いの診断を受けた。以前にも尿結石の既往あり治験薬との関連はおそらく無いと判断した。
5101	女 69	尿蛋白	0	中等度	投与継続 DMARD中止	発現20週後 消 失	無	メドロール リマチル	安全である	尿蛋白の原因はリマチルにあり、中止により改善した。終了20週後に消失確認。 尿蛋白 開始時 中止4週後 2+ 2+ 2+ 2+
1501	男 69	便潜血陽性	193	軽度	試験終了時 判 明	終了17日後 消 失	おそらく無	プレドニン リマチル	安全である	投与28週後で一度便潜血陽性となったが、臨床症状は全くなくその2週後の追跡検査では消失した。その他の検査所見(Hb, BUN)なども全く変化なかったことから、軽度の痔出血などであったのではないかと考えられる。本剤との因果関係はおそらく無いと思われる。 開始時 19週後 28週後 30週後 便潜血 / (ー) (+) 1 (ー)

表 14 副作用の症状別，発現時期別発現件数

発 現 時 期		< 4 週	4 週～	8 週～	12 週～	24 週～	36 週～	48 週～
例 数		129	120	115	104	78	54	27
副作用発現例数		15	4	8	12	5	2	1
副作用発現件数		24	5	10	15	5	3	1
消化管障害	腹痛	2		1	2		1	
	胃潰瘍	1			2	1		
	胃潰瘍の悪化				1			
	腹部不快感	3						
	腹部膨満	1		1				
	下痢	1			1			
	嘔気	2						
	嘔吐	1						
	消化不良					1		
	食欲不振	1						
小 計		12		4	6	2	1	
過敏症	発疹	2	2				1	
	そう痒感	2			1			
	蕁麻疹	1						
	アレルギー性紫斑病				1			
小 計		5	2		2		1	
精神神経	頭痛	2			1			
小 計		2			1			
その他	肝機能検査異常			2				
	血便	1						
	季肋部痛				1			
	高血圧	1						
	関節痛	1						
	鼻炎	1						
	悪寒				1			
	倦怠感					1		
	血尿						1	
	高尿酸血症		1					
	高尿素窒素血症			1				
	体重減少				1			
小 計		4	1	3	3	1	1	
臨床検査値異常変動	赤血球数減少				1			
	ヘマトクリン値減少	1						
	BUN上昇			1	1			
	尿中NAG上昇		1	1		2		
	尿蛋白陽性				1			1
	尿蛋白悪化		1					
	便潜血陽性			1				
小 計		1	2	3	3	2		1

表 15 臨床検査値異常変動一覧

臨床検査値評価例数		1 2 4 例	
治験薬との関連性		1 ～ 3	4 , 5
異常変動発現例数		1 4 (11.3)	1 8 (14.5)
異常変動発現件数		2 0	3 5
体 重		1/59 (1.7)	
血 圧		1/32 (3.1)	
一 般 血 液 検 査	赤血球数	1/120 (0.8)	2/120 (1.7)
	白血球数		7/120 (5.8)
	好中球		2/117 (1.7)
	好酸球		3/117 (2.6)
	好塩基球		1/117 (0.9)
	リンパ球		3/117 (2.6)
	ヘモグロビン量	1/120 (0.8)	3/120 (2.5)
	ヘマトクリット値		1/120 (0.8)
	血小板数		1/120 (0.8)
血 液 生 化 学 検 査	G O T	2/120 (1.7)	2/120 (1.7)
	G P T	2/120 (1.7)	2/120 (1.7)
	A l - P		1/111 (0.9)
	B U N	3/119 (2.5)	1/119 (0.8)
	尿 酸	1/105 (1.0)	
尿 検 査	蛋 白	3/105 (2.9)	2/105 (1.9)
	糖		1/107 (0.9)
	N A G	4/32 (12.5)	3/32 (9.4)
便 潜 血		1/ 9 (11.1)	

1) 有り 2) おそらく有り 3) どちらともいえない 4) おそらく無し 5) 無し () : %

表 16 副作用の期間別発現率

期 間	4 週 未 満	4 ～ 8 週	8 ～ 12 週	12～24 週	24～36 週	36～48 週	48 週 以 上
例 数	9	5	11	26	24	27	27
副作用発現例数 (%)	6 (66.7)	2 (40.0)	6 (54.5)	9 (34.6)	7 (29.2)	6 (22.2)	4 (14.8)

⑤ 副作用は、129 例中 40 例(31.0%)で 63 件認められ、いずれも軽度または中等度であった。なお、治験薬剤との関連性が否定できない臨床検査値の異常変動は、いずれも副作用として扱われた。

発現率は、投与期間に伴い高くなることはなく、また、副作用の種類においても、投与期間が長くなることに伴い、特に異なるものは認められなかった。

⑥ 概括安全度における「安全である」の症例の割合(安全率)は、24 週では 85.9%(61/71 例)、48 週では 88.9%(24/27 例)、最終評価日では 69.0%(89/129 例)であった。

⑦ 有用度における「有用」以上の有用率は、24 週では 35.7%(25/70 例)、48 週では 40.7%(11/27 例)、最終評価日では 26.0%(32/123 例)であった。

これらのことから、TS-110 の慢性関節リウマチに対する長期投与における有効性面、安

全性面はいずれも良好であり、臨床的に有用な薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) 二木伸子, 石井由美, 浜坂優美子, 樋口昭平, 小友 進: 日本薬学会第 110 年会(札幌), 抄録, 1990.
- 2) 東 純一, 原田尚門, 井原義二, 辻さよ子, 瀬戸米蔵, 小椋盛孝, 野田國男, 水島 裕: TS-110(ロルノキシカム)の第 I 相臨床試験—単回投与試験—. 基礎と臨床 30(10), 2587~2602, 1996.
- 3) 青木虎吉, 黒木良克, 菅原幸子, 大井淑雄, 白井康正, 田中清介, 小川良恵, 岩崎由雄: 変形性膝関節症に対する TS-110 の後期第 II 相試験. 臨床医薬 13(1): 71~96, 1997.
- 4) 水島 裕, 市川陽一, 柏崎禎夫, 菅原幸子, 長屋郁郎, 廣畑和志, 延永 正, 岩崎由雄: 慢性関節リウマチに対する TS-110 の臨床評価—プラセボを用いた用量設定試験—. 臨床医薬 17(3), 2001, (掲載予定).
- 5) 堀内淑彦, 本間光夫, 景山孝正, 守屋 寛, 水島 裕, 柏崎禎夫, 赤岡家雄: 鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関する研究班: 鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン(改訂). 医薬品研究 16(3): 544~553, 1985.
- 6) 水島 裕, 市川陽一, 柏崎禎夫, 菅原幸子, 長屋郁郎, 廣畑和志, 延永 正, 岩崎由雄: 慢性関節リウマチに対する TS-110 の臨床評価—インドメタシンを対照薬とした二重盲検比較試験—. 炎症 (再投稿中).