



ジクロフェナクナトリウム含有 全身性経皮吸収型貼付剤（HP-3150）の 有効性および安全性： 肩関節周囲炎，頸肩腕症候群および腱鞘炎患者を対象とした プラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験

寺原孝明¹⁾／稲倉 裕²⁾

● 要約

本試験は，肩関節周囲炎，頸肩腕症候群および腱鞘炎患者を対象に，ジクロフェナクナトリウム含有全身性経皮吸収型製剤（HP-3150）150 mg の有効性と安全性をプラセボ対照の二重盲検試験で検証した。HP-3150 群はプラセボ群に比べ，主要評価項目である VAS による疼痛改善が示唆された。副次評価項目の患者満足度および全般改善度も良好であった。安全性では，有害事象の大部分は軽度であり，重篤な副作用は認められなかった。以上より，HP-3150 は対象疾患の疼痛管理に有用で安全性も良好であると結論付けられた。

1. はじめに

肩関節周囲炎，頸肩腕症候群および腱鞘炎は，加齢に伴う関節の退行変性または力学的負荷（労働，スポーツなど）によって骨・筋肉・腱などの運動器に侵害刺激が加わることや炎症が起きることで疼痛（侵害受容性疼痛）を示す点で，腰痛症を筆頭とした他の整形外科領域の疼痛疾患と類似しており，いずれの疾患においても保存的対症療法において非ステロイド性抗炎症薬（以下，NSAIDs）による疼痛コントロールが推奨されている^{1)~7)}。

NSAIDs は，シクロオキシゲナーゼ（COX）酵素の阻害を介してプロスタグランジンの産生を抑制し，炎症反応および侵害受容性疼痛の緩和に寄与する薬剤群である。整形外科領域の疼痛疾患に適応を有する NSAIDs 製剤には経口剤，坐剤，貼付剤など多様な剤形が存在し，患者の状態や治療目的に応

じて選択される。経口剤は服用の利便性が高い一方で，空腹時を避けて食後に投与するなど，服用する際に食事のタイミングを考慮する必要がある⁸⁾⁹⁾。また，高齢者では嚥下に関する筋力低下等により嚥下困難につながりやすく，病院，介護施設では経口摂取している高齢者の平均 17～30%程度が嚥下障害者であると報告されており¹⁰⁾，これらの患者では経口剤の服用も困難と考えられる。坐剤は薬物が直腸粘膜より速やかに吸収されるため，全身循環血を介した即効性があり，食事による吸収の影響がなく，経口投与が困難な患者にも適している。一方で，坐剤は挿肛してから薬剤が吸収されるまで約 30 分程度排便を我慢しなければならず，下痢の場合には使用できない。また，坐剤の挿肛は場合によっては介助が必要なことも少なくないなど，使用時の不便さや介助の必要性が課題である¹¹⁾。加えて，経口剤および坐剤は速やかに血中薬物濃度が立ち上がる一方で，薬物の消失も速やかであり⁸⁾⁹⁾¹²⁾，次の投与のタイミングまでに血中薬物濃度が低下した場合には痛みが再発する可能性があると考えられ

1) 久光製薬株式会社 研究開発本部

2) 久光製薬株式会社 研究開発本部 臨床開発部

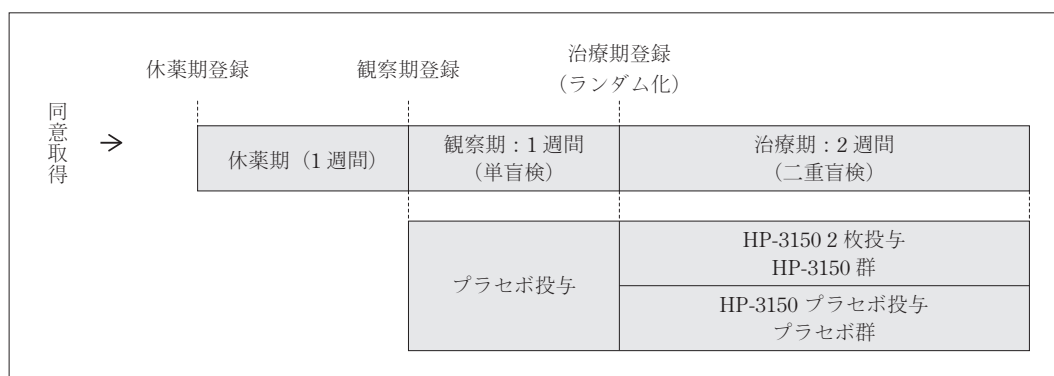


図1 試験スケジュールの概略

る。貼付剤は局所作用型が主流であり、経皮的に吸収されるため食事による影響がなく、投与局所に作用するものであるため、経口剤に比べて消化管障害等の副作用は少ないが、貼付部位の皮膚刺激が問題となることが多い¹³⁾。

HP-3150は、久光製薬株式会社にて開発されたテープ剤で、経皮的に吸収され、全身循環血を介して鎮痛効果を発揮する経皮吸収型の製剤であり、ジクトル®テープ 75 mgの販売名で各種がん疼痛における鎮痛剤として2021年3月23日に承認された。

HP-3150は1枚(70 mm × 100 mm)あたり有効成分としてジクロフェナクナトリウム 75 mgを含有する経皮吸収型製剤である。1日1回の貼付で、24時間安定した血漿中薬物濃度を維持し、痛みを持続的に抑える効果が期待できる。またHP-3150は投与経路が経皮であることから、食事のタイミングによらず投与可能であり、嚥下能力が低下した患者や誤嚥リスクのある患者にも投与可能である。さらに全身循環血を介して鎮痛効果を発揮するため、従来のNSAIDs外用剤とは異なり同一箇所連続で貼付する必要がなく、疼痛部位に限らず患者自身が貼付可能な部位に貼ることができ、皮膚への負担も分散される。これらにより、HP-3150は、従来のNSAIDs製剤の課題を克服し、患者の負担軽減と疼痛管理の新たな選択肢となることが期待される。

本試験は、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群および腱鞘炎患者におけるHP-3150の有効性と安全性を確認するために実施した。

2. 対象と方法

2.1 試験デザイン

本試験は、多施設共同のプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験であり、2020年2月から2020年9月の期間に国内24施設で実施した。

本試験は「ヘルシンキ宣言」, 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP省令)および関連通知を遵守し、治験審査委員会の承認を得た後に実施した。また、本試験への参加について、すべての患者から患者本人の自由意思による同意を文書により取得した。本試験はJapan Registry of Clinical Trialsに登録されている(jRCT2080225041)。

2.2 対象

1) 選択基準

肩関節周囲炎(腱板炎, 上腕二頭筋腱炎, 滑液包炎, 五十肩等), 頸肩腕症候群(胸郭出口症候群等), 腱鞘炎(狭窄性腱鞘炎, 屈指筋炎等)と診断され, NSAIDsまたはアセトアミノフェンを継続使用中の20歳以上の日本人患者を対象とした。

2) 除外基準

除外基準に該当する患者は対象から除外された。主な除外基準は以下のとおり。

- 過去に対象疾患に対する外科的治療を実施した患者。
- 頰椎症性の放散痛, 痺れまたは麻痺等の神経症状を有し, 評価対象となる痛みを適切に評価できない患者。
- 合併症に起因する痛みを有し, 評価対象となる痛みを適切に評価できない患者。
- 休薬期開始前4週間以内に, オピオイドやワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液などの

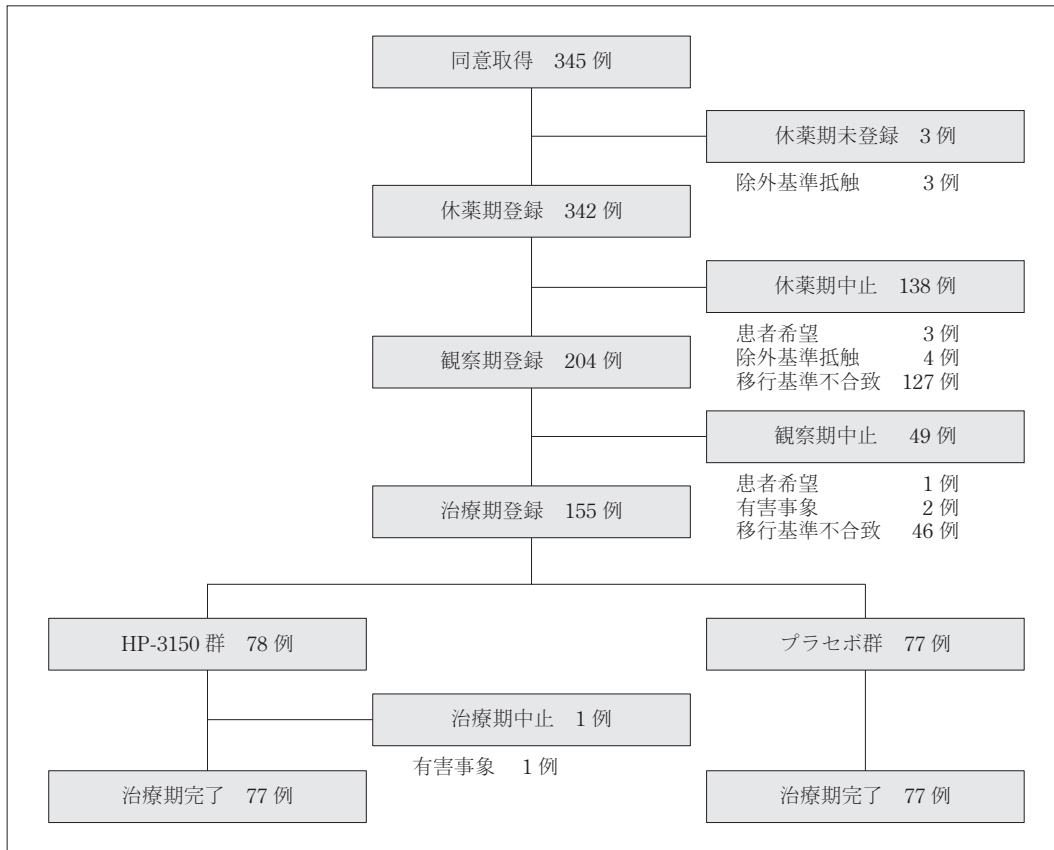


図2 患者の内訳

治療を実施している患者。

- ・重篤な血液異常，肝障害，腎障害，高血圧，心機能不全またはその他臨床的に問題となる合併症を有する患者。

2.3 投与方法

試験スケジュールの概略を図1に示した。本試験は1週間の休薬期，1週間の観察期および2週間の治療期から構成された。休薬期に先行治療薬（NSAIDsまたはアセトアミノフェン）のWashoutを1週間行った後，観察期に移行した患者に単盲検下でHP-3150 プラセボ2枚を1日1回1週間反復投与した。観察期終了時に担当医師により適格性が確認され，本登録された患者は，症例登録センターによって対象疾患毎にHP-3150 150 mg またはHP-3150 プラセボのいずれかに1:1の比で動的割付によりランダムに割り付けられた。動的割付でバランスを確保する因子は，治療期登録直前3日間の平均Visual Analogue Scale（以下，VAS）値とした。試験が終了するまで，すべての患者，担当医師，モニターおよび治験依頼者に対して割り付けた治療を秘匿した。治療期において，患者は二重盲検下でHP-

3150 150 mg（75 mg 2枚）またはHP-3150 プラセボ2枚を1日1回2週間反復投与した。投与部位は，胸部，腹部，上腕部，背部，腰部または大腿部等とし，原則として前日と異なる部位に投与した。

2.4 有効性および安全性評価

主要評価項目はVASとした。VASは1日を振り返ったときの評価部位の平均的な痛みの程度を患者が記録した。主要評価項目の主解析として，投与2週間における3日間平均VAS値のベースライン（治療期開始時）からの変化量を設定した。また，副次解析として，投与群ごとに各評価時点における3日間平均VAS値のベースライン（治療期開始時）からの変化量および1日ごとのVAS値のベースライン（治療期開始時）からの変化量の記述統計量を算出した。副次評価項目は患者満足度および全般改善度とした。患者満足度は，対象疾患に対する疼痛治療について1週間を振り返った満足度を「すごく満足」，「満足」，「満足・不満のどちらでもない」，「不満」，「すごく不満」の5段階で患者が評価した。全般改善度は，医師がVAS，患者満足度，診察等をもとに治療期開始時の患者の状態を基準とし

表1 人口統計学および他の基準値の特性 (FAS)

項目	カテゴリ	記述 統計量	全 体	
			HP-3150 群 (N = 78)	プラセボ群 (N = 77)
性別	男性	n (%)	23 (29.5)	32 (41.6)
	女性	n (%)	55 (70.5)	45 (58.4)
年齢 (歳)	n		78	77
	平均値		59.6	57.3
	標準偏差		13.0	13.0
	中央値		59.0	57.0
	最小値		24	29
	最大値		93	84
	< 65	n (%)	55 (70.5)	51 (66.2)
	65 ~ < 75	n (%)	12 (15.4)	18 (23.4)
75 ~	n (%)	11 (14.1)	8 (10.4)	
体重 (kg)	n		78	77
	平均値		61.31	62.00
	標準偏差		11.83	13.53
	中央値		58.85	58.70
	最小値		34.7	40.1
	最大値		97.0	98.6
	< 50	n (%)	10 (12.8)	15 (19.5)
	50 ~ < 70	n (%)	49 (62.8)	40 (51.9)
70 ~	n (%)	19 (24.4)	22 (28.6)	
罹病期間 (年)	n		78	77
	平均値		1.62	1.24
	標準偏差		3.45	2.44
	中央値		0.42	0.25
	最小値		0.0	0.0
	最大値		22.0	13.0
	< 1	n (%)	58 (74.4)	60 (77.9)
	1 ~ < 3	n (%)	8 (10.3)	7 (9.1)
3 ~	n (%)	12 (15.4)	10 (13.0)	
治療期開始時の3日間平均VAS値 (mm)	n		78	77
	平均値		61.13	61.03
	標準偏差		12.05	11.66
	中央値		60.50	61.00
	最小値		40.7	41.3
	最大値		93.0	90.3
	< 40	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	40 ~ < 50	n (%)	15 (19.2)	15 (19.5)
	50 ~ < 60	n (%)	20 (25.6)	20 (26.0)
	60 ~ < 70	n (%)	25 (32.1)	24 (31.2)
	70 ~ < 80	n (%)	10 (12.8)	14 (18.2)
80 ~ < 90	n (%)	7 (9.0)	3 (3.9)	
90 ~	n (%)	1 (1.3)	1 (1.3)	

表2 投与2週後における3日間平均VAS値の治療期開始時からの変化量の群間比較 (FAS)

投与群	n	3日間平均VAS値の 治療期開始時からの変化量, mm				3日間平均VAS値の 治療期開始時からの変化量の群間差 (HP-3150群-プラセボ群)		
		最小二乗 平均値	標準誤差	95%信頼区間		最小二乗 平均値	95%信頼区間	
				下限値	上限値		下限値	上限値
HP-3150群	78	-15.95	1.62	-19.15	-12.75	-4.10	-8.64	0.44
プラセボ群	77	-11.85	1.63	-15.07	-8.63	-	-	-

投与群および治療期開始時の3日間平均VAS値を説明変数とした共分散分析により解析した

て「著明改善」, 「改善」, 「不変」, 「悪化」, 「著明悪化」の5段階で評価した。

安全性は, 有害事象, 臨床検査値, バイタルサイン, 12誘導心電図により評価した。

2.5 統計解析

類薬の腱・腱鞘炎患者, 肩関節周囲炎患者, 頸肩腕症候群患者を対象とした国内非盲検試験^{14)~16)}の投与2週後のVAS値変化量の標準偏差は16.542~19.796mmであった。また, 類薬の腰痛症患者を対象とした国内試験¹⁷⁾では, プラセボに対する類薬および実薬対照薬の患者の疼痛評価 (VAS値) 変化量の群間差はそれぞれ-5.4mmおよび-3.1mmであり, 本剤においても少なくとも-3mmのプラセボとの差があると考えた。本試験では本剤150mgとプラセボの3日間平均VAS値の差を3mm, 各群の標準偏差20mmとして, 本剤群がプラセボ群を上回る改善を確認できる例数として各群70例と設定した (片側有意水準50%として検出力81.3%と算出)。なお, 本試験に組み入れられる各疾患の患者数が偏らないよう各疾患40例以上と設定した。

有効性評価のための解析対象集団は full analysis set (以下, FAS) とした。FASは重大なGCP不遵守, 治療期登録後に治験薬未投与, 対象外疾患およびランダム化後の有効性評価のデータが得られていない患者を除いた集団とした。安全性解析対象集団は治療期用治験薬が少なくとも1回投与された患者を対象とした。

有効性の主要評価項目の主解析は, 投与2週後の3日間平均VAS値の変化量 (中止例は休薬期終了後の値で補完) について, 投与群および治療期開始時の3日間平均VAS値を説明変数とした共分散分

析により解析した。なお, 3日間平均VAS値は, 各来院日の来院時を起点として直前3日間のVAS値の平均値とした。推定された本剤群の最小二乗平均値がプラセボ群を上回る改善を示した場合に本剤の有効性が確認されたと判断し, 統計学的検定は行わなかった。統計解析には SAS[®] ver.9.4 を使用した。有害事象の事象名は, Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 23.1 に従って読み替えを行い, System Organ Class (SOC) および Preferred Term (PT) ごとに集計した。

3. 結果

3.1 患者の内訳および解析対象

患者の内訳を図2に示した。同意取得例345例中, 休薬期登録は342例, 観察期登録は204例, 治療期登録は155例 (HP-3150群78例, プラセボ群77例) であった。

治療期を完了したのは154例 (99.4%) であり, 1例 (HP-3150群) のみ有害事象により中止となった。全例がFASおよび安全性解析対象集団に含まれた。

疾患別では, 肩関節周囲炎60例 (各群30例), 頸肩腕症候群49例 (HP-3150群24例, プラセボ群25例), 腱鞘炎46例 (HP-3150群24例, プラセボ群22例) であり, 腱鞘炎1例 (HP-3150群) を除き, すべて治療期を完了した。

3.2 患者背景

FASの患者背景を表1に示した。

FASにおける性別の内訳は, HP-3150群では男性29.5% (23/78例), 女性70.5% (55/78例), プラセボ群では男性41.6% (32/77例), 女性58.4% (45/77例) であった。年齢平均値はHP-3150群

表3 3日間平均VAS値の治療期開始時からの変化量の記述統計量 (FAS)

対象疾患	投与群	評価時点	n	3日間平均VAS値変化量, mm				
				平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
全 体	HP-3150 群	治療期開始時 ^{a)}	78	61.13	12.05	60.50	40.7	93.0
		1 週	78	-10.76	13.88	-7.83	-54.0	12.3
		2 週	77	-16.13	15.81	-14.33	-58.3	15.3
		最終評価時	78	-15.97	15.77	-14.17	-58.3	15.3
	プラセボ群	治療期開始時 ^{a)}	77	61.03	11.66	61.00	41.3	90.3
		1 週	77	-7.54	10.29	-6.67	-48.0	24.7
		2 週	77	-11.85	12.72	-11.33	-42.7	24.7
		最終評価時	77	-11.85	12.72	-11.33	-42.7	24.7
肩関節周囲炎	HP-3150 群	治療期開始時 ^{a)}	30	62.59	13.44	60.50	41.7	93.0
		1 週	30	-10.62	12.88	-6.50	-46.0	4.3
		2 週	30	-17.93	12.92	-16.00	-46.3	6.0
		最終評価時	30	-17.93	12.92	-16.00	-46.3	6.0
	プラセボ群	治療期開始時 ^{a)}	30	60.79	12.25	59.33	42.0	89.7
		1 週	30	-6.82	7.84	-7.00	-21.7	6.7
		2 週	30	-11.77	11.18	-11.17	-36.0	8.0
		最終評価時	30	-11.77	11.18	-11.17	-36.0	8.0
頸肩腕症候群	HP-3150 群	治療期開始時 ^{a)}	24	60.07	9.27	60.17	43.3	75.0
		1 週	24	-14.88	14.90	-13.83	-54.0	8.3
		2 週	24	-17.85	16.79	-13.83	-53.7	12.7
		最終評価時	24	-17.85	16.79	-13.83	-53.7	12.7
	プラセボ群	治療期開始時 ^{a)}	25	61.79	10.25	66.00	41.3	76.7
		1 週	25	-11.09	12.67	-9.00	-48.0	10.3
		2 週	25	-13.85	14.39	-13.00	-42.7	24.7
		最終評価時	25	-13.85	14.39	-13.00	-42.7	24.7
腱鞘炎	HP-3150 群	治療期開始時 ^{a)}	24	60.36	12.96	61.83	40.7	82.0
		1 週	24	-6.81	13.40	-4.33	-42.7	12.3
		2 週	23	-12.00	17.98	-8.33	-58.3	15.3
		最終評価時	24	-11.65	17.66	-7.17	-58.3	15.3
	プラセボ群	治療期開始時 ^{a)}	22	60.48	12.79	60.83	42.7	90.3
		1 週	22	-4.47	9.46	-4.83	-24.3	24.7
		2 週	22	-9.67	12.91	-10.17	-34.7	14.0
		最終評価時	22	-9.67	12.91	-10.17	-34.7	14.0

^{a)}: 測定値

59.6歳, プラセボ群57.3歳であった。有効性評価のベースラインとなる治療期開始時の3日間平均VAS値(平均±標準偏差)はHP-3150群61.13±12.05mm, プラセボ群61.03±11.66mmであり, 両群に差は認められなかった。

3.3 有効性

主要評価項目であるVASにおいて, 主解析である投与2週間後における3日間平均VAS値のベースライン(治療期開始時)からの変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は, HP-3150群-15.95±1.62

mm, プラセボ群-11.85±1.63mmであった。HP-3150群のプラセボ群に対する変化量の最小二乗平均値の群間差(95%信頼区間)は-4.10mm(-8.64, 0.44)であり(投与群および治療期開始時の3日間平均VAS値を説明変数とした共分散分析), HP-3150群はプラセボ群を上回る改善を示した(表2)。

副次解析である各評価時点における3日間平均VAS値のベースライン(治療期開始時)からの変化量および1日ごとのVAS値のベースライン(治

表4 VAS 値の治療期開始時からの変化量の記述統計量 (FAS)

対象疾患	投与群	評価時点	n	VAS 値変化量, mm				
				平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
全 体	HP-3150 群	治療期開始時 ^{a)}	78	61.13	12.05	60.50	40.7	93.0
		1 日目	77	- 3.96	7.76	- 2.67	- 29.3	17.3
		2 日目	77	- 6.35	11.29	- 3.00	- 47.3	11.3
		3 日目	77	- 8.65	11.96	- 4.00	- 44.7	18.3
		4 日目	77	- 9.05	11.87	- 5.67	- 45.0	9.3
		5 日目	78	- 11.55	14.28	- 8.50	- 54.0	10.7
		6 日目	78	- 10.59	14.94	- 7.50	- 56.0	21.3
		7 日目	77	- 11.31	15.79	- 8.00	- 60.0	13.3
		8 日目	77	- 13.56	15.53	- 11.33	- 58.0	24.3
		9 日目	77	- 12.94	16.17	- 11.00	- 59.0	13.7
		10 日目	78	- 15.01	14.86	- 13.17	- 59.0	12.3
		11 日目	78	- 14.72	15.12	- 12.00	- 58.3	17.3
		12 日目	77	- 16.17	16.51	- 14.67	- 59.3	15.3
		13 日目	69	- 14.69	15.63	- 12.00	- 51.0	15.3
		14 日目	62	- 14.82	16.57	- 12.17	- 59.0	17.3
	15 日目	8	- 3.00	11.02	- 2.67	- 19.7	18.0	
	プラセボ群	治療期開始時 ^{a)}	77	61.03	11.66	61.00	41.3	90.3
		1 日目	77	- 4.36	8.18	- 3.00	- 30.7	29.0
		2 日目	77	- 4.06	8.48	- 3.00	- 24.3	25.0
		3 日目	77	- 6.48	9.76	- 4.67	- 32.0	13.7
		4 日目	77	- 6.14	10.10	- 5.33	- 39.3	18.0
		5 日目	77	- 7.32	9.42	- 6.33	- 28.7	18.0
		6 日目	77	- 8.03	10.55	- 7.33	- 46.0	24.0
		7 日目	77	- 8.25	11.86	- 5.67	- 52.0	32.0
		8 日目	77	- 9.16	12.09	- 5.33	- 46.0	30.0
		9 日目	77	- 8.42	11.43	- 6.67	- 46.0	18.0
		10 日目	77	- 9.97	12.07	- 9.67	- 46.3	12.0
		11 日目	76	- 11.29	11.67	- 10.50	- 43.3	17.0
		12 日目	77	- 11.35	12.53	- 10.67	- 44.3	22.0
		13 日目	67	- 11.16	12.91	- 11.33	- 40.3	27.0
14 日目		59	- 12.89	15.13	- 14.33	- 43.3	25.0	
15 日目	14	- 20.43	10.90	- 19.67	- 45.0	- 5.7		
肩関節周囲炎	HP-3150 群	治療期開始時 ^{a)}	30	62.59	13.44	60.50	41.7	93.0
		1 日目	30	- 3.92	5.81	- 1.83	- 19.0	4.0
		2 日目	30	- 7.82	12.58	- 5.33	- 45.7	10.3
		3 日目	30	- 10.49	12.69	- 6.67	- 44.7	2.7
		4 日目	30	- 9.69	12.38	- 6.17	- 45.0	8.3
		5 日目	30	- 10.99	12.53	- 8.50	- 45.0	6.3
		6 日目	30	- 10.92	13.51	- 7.17	- 47.7	5.7
		7 日目	29	- 11.33	14.44	- 7.33	- 47.0	3.3
		8 日目	29	- 15.24	13.70	- 11.33	- 47.0	8.7
		9 日目	29	- 14.05	13.96	- 12.33	- 50.0	6.7
		10 日目	30	- 16.42	12.37	- 15.83	- 46.0	1.7
		11 日目	30	- 16.42	13.24	- 15.17	- 46.0	4.7
		12 日目	30	- 17.32	14.56	- 16.33	- 51.0	7.7
		13 日目	27	- 16.81	14.38	- 14.00	- 51.0	5.7
		14 日目	24	- 17.01	12.43	- 15.67	- 43.0	0.7
	15 日目	3	- 8.89	10.67	- 8.67	- 19.7	1.7	
	プラセボ群	治療期開始時 ^{a)}	30	60.79	12.25	59.33	42.0	89.7
		1 日目	30	- 4.96	6.88	- 4.17	- 20.0	6.3
		2 日目	30	- 4.36	7.70	- 3.50	- 24.0	10.3
		3 日目	30	- 4.52	7.62	- 3.67	- 22.0	10.0
		4 日目	30	- 4.19	7.79	- 4.17	- 24.0	7.3
		5 日目	30	- 6.22	7.34	- 6.00	- 25.0	6.0
		6 日目	30	- 6.69	7.76	- 7.00	- 22.0	8.0
		7 日目	30	- 8.69	8.69	- 7.50	- 23.3	6.0
		8 日目	30	- 10.02	9.24	- 11.50	- 26.0	8.3
		9 日目	30	- 8.26	9.35	- 9.00	- 28.0	9.7
		10 日目	30	- 8.76	9.28	- 9.33	- 28.3	8.3
		11 日目	29	- 9.76	9.19	- 8.67	- 29.0	9.3
		12 日目	30	- 11.16	11.54	- 10.50	- 38.7	9.3
		13 日目	26	- 11.82	11.67	- 11.00	- 37.3	9.3
14 日目		22	- 13.32	12.58	- 14.17	- 43.3	6.7	
15 日目	4	- 19.42	10.84	- 15.67	- 34.7	- 11.7		

*: 測定値

表4 VAS 値の治療期開始時からの変化量の記述統計量 (FAS) (つづき)

対象疾患	投与群	評価時点	n	VAS 値変化量, mm				
				平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
頸肩腕症候群	HP-3150 群	治療期開始時 ^{a)}	24	60.07	9.27	60.17	43.3	75.0
		1日目	23	-5.51	11.40	-4.00	-29.3	17.3
		2日目	23	-5.59	10.45	-2.00	-26.0	9.7
		3日目	23	-8.29	12.21	-5.33	-33.0	18.3
		4日目	23	-10.38	12.65	-8.33	-38.3	9.3
		5日目	24	-16.19	16.05	-13.67	-54.0	7.3
		6日目	24	-13.86	16.33	-10.50	-56.0	8.3
		7日目	24	-15.44	16.72	-15.33	-60.0	13.3
		8日目	24	-16.74	16.48	-15.33	-58.0	11.3
		9日目	24	-16.57	17.58	-14.00	-59.0	9.3
		10日目	24	-18.82	14.99	-18.83	-59.0	9.3
		11日目	24	-16.53	16.25	-13.50	-57.0	17.3
		12日目	24	-17.53	17.84	-14.00	-59.0	14.3
		13日目	21	-18.35	16.17	-17.33	-48.3	15.3
		14日目	18	-19.09	20.51	-17.50	-59.0	8.3
		15日目	2	-5.00	8.01	-5.00	-10.7	0.7
	プラセボ群	治療期開始時 ^{a)}	25	61.79	10.25	66.00	41.3	76.7
		1日目	25	-5.39	8.97	-3.00	-30.7	5.0
		2日目	25	-5.63	8.47	-3.00	-24.3	7.3
		3日目	25	-8.87	11.58	-6.00	-32.0	13.7
		4日目	25	-9.79	12.58	-7.67	-39.3	15.3
		5日目	25	-10.67	10.26	-8.67	-28.7	10.3
		6日目	25	-13.51	11.70	-9.33	-46.0	5.3
		7日目	25	-11.35	14.75	-8.67	-52.0	12.3
		8日目	25	-10.91	13.04	-5.33	-46.0	5.3
		9日目	25	-10.95	13.90	-5.33	-46.0	12.0
		10日目	25	-14.03	15.44	-12.00	-46.3	12.0
		11日目	25	-13.95	13.96	-15.33	-43.3	17.0
		12日目	25	-13.59	14.38	-14.33	-44.3	22.0
		13日目	22	-13.76	14.48	-15.00	-40.3	27.0
		14日目	19	-16.88	16.93	-16.00	-43.3	25.0
15日目	5	-17.20	7.67	-17.00	-28.7	-9.0		
腱鞘炎	HP-3150 群	治療期開始時 ^{a)}	24	60.36	12.96	61.83	40.7	82.0
		1日目	24	-2.53	5.24	-2.50	-14.3	11.7
		2日目	24	-5.24	10.60	-2.33	-47.3	11.3
		3日目	24	-6.69	10.88	-3.00	-43.3	7.0
		4日目	24	-6.99	10.61	-4.67	-36.3	4.7
		5日目	24	-7.61	13.72	-5.17	-48.3	10.7
		6日目	24	-6.90	14.99	-5.50	-52.3	21.3
		7日目	24	-7.15	15.96	-3.83	-53.3	13.3
		8日目	24	-8.36	15.95	-5.67	-54.3	24.3
		9日目	24	-7.99	16.64	-3.67	-57.3	13.7
		10日目	24	-9.44	16.48	-5.00	-57.3	12.3
		11日目	24	-10.78	16.01	-6.17	-58.3	10.3
		12日目	23	-13.25	17.79	-7.67	-59.3	15.3
		13日目	21	-8.29	15.39	-5.67	-41.3	13.3
		14日目	20	-8.35	15.84	-6.33	-43.7	17.3
		15日目	3	4.22	12.05	-1.00	-4.3	18.0
	プラセボ群	治療期開始時 ^{a)}	22	60.48	12.79	60.83	42.7	90.3
		1日目	22	-2.39	8.90	-2.33	-20.0	29.0
		2日目	22	-1.89	9.40	-2.17	-20.0	25.0
		3日目	22	-6.44	9.94	-2.67	-32.0	5.7
		4日目	22	-4.67	9.02	-2.00	-26.0	18.0
		5日目	22	-5.03	10.30	-4.67	-26.0	18.0
		6日目	22	-3.62	10.23	-2.83	-26.0	24.0
		7日目	22	-4.12	11.26	-3.83	-22.0	32.0
		8日目	22	-5.98	14.20	-5.00	-38.0	30.0
		9日目	22	-5.76	10.77	-4.67	-31.0	18.0
		10日目	22	-7.03	10.27	-10.17	-25.0	11.0
		11日目	22	-10.30	11.75	-11.00	-42.0	9.0
		12日目	22	-9.08	11.69	-10.33	-39.0	16.0
		13日目	19	-7.25	12.35	-8.00	-33.7	18.0
		14日目	18	-8.15	15.52	-8.50	-39.0	15.0
15日目	5	-24.47	14.31	-22.67	-45.0	-5.7		

*: 測定値

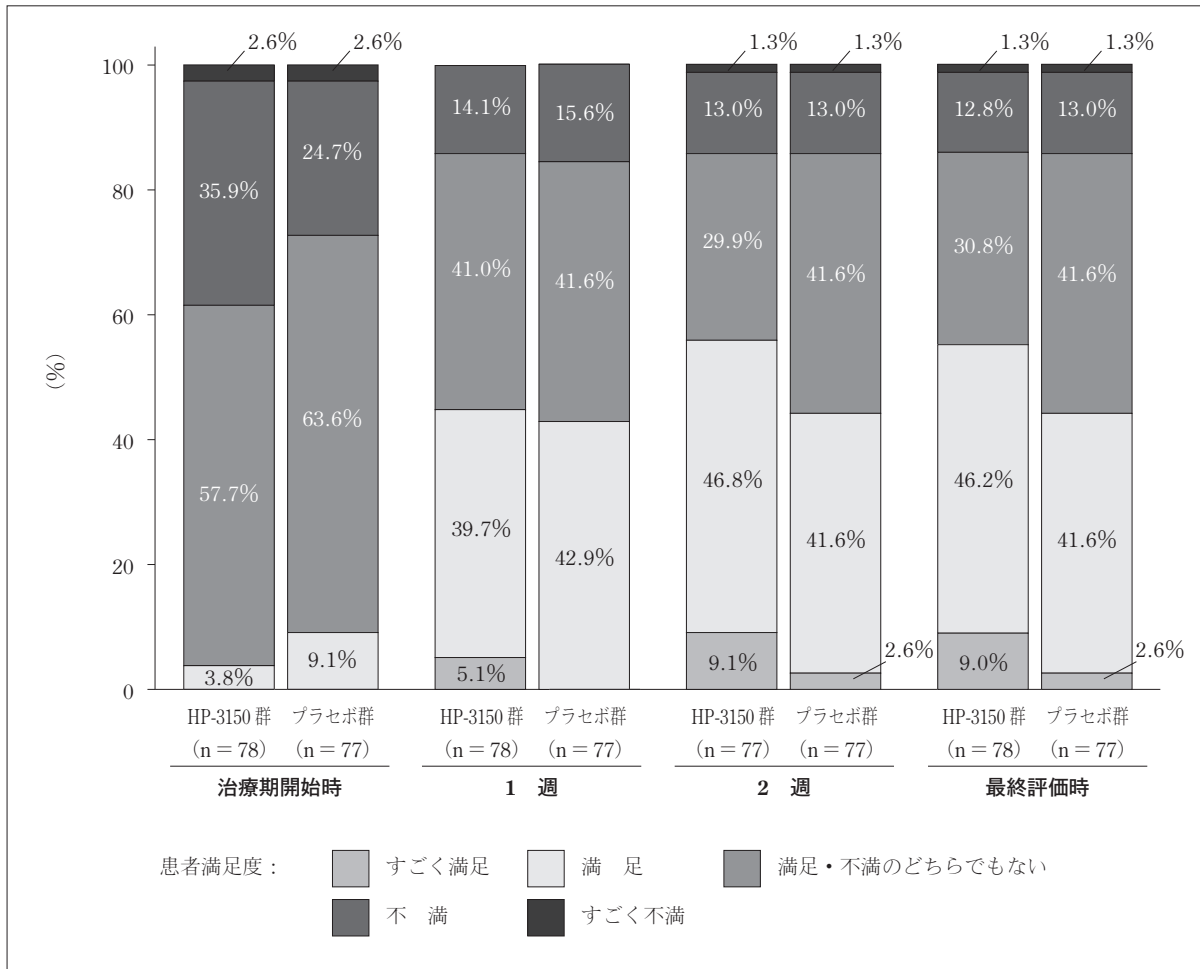


図3 患者満足度のカテゴリごとの割合 (FAS)

療期開始時) からの変化量の記述統計量は表3および表4に示した。

副次評価項目について、患者満足度のカテゴリごとの割合を図3に示した。各評価時点における患者満足度において、「満足」以上の患者の割合は、HP-3150群では治療期開始時3.8% (3/78例)、1週44.9% (35/78例)、2週55.8% (43/77例)、最終評価時55.1% (43/78例) (以下同順)、プラセボ群では9.1% (7/77例)、42.9% (33/77例)、44.2% (34/77例)、44.2% (34/77例)であった。

また、全般改善度のカテゴリごとの割合を図4に示した。各評価時点における全般改善度のカテゴリ集計において、「改善」以上の患者の割合は、HP-3150群では1週48.7% (38/78例)、2週55.8% (43/77例)、最終評価時55.1% (43/78例) (以下同順)、プラセボ群では42.9% (33/77例)、48.1% (37/77例)、48.1% (37/77例)であった。

患者満足度の「満足」以上の割合および全般改善

度の「改善」以上の割合は、いずれもHP-3150群はプラセボ群よりも大きかった。

3.4 安全性

治療期に発現した重症度別の有害事象発現割合を表5に示した。有害事象発現割合は、HP-3150群で32.1% (25/78例)、プラセボ群で42.9% (33/77例)であった。また、因果関係が否定できない有害事象発現割合は、HP-3150群で11.5% (9/78例)、プラセボ群で22.1% (17/77例)であった。プラセボ群よりHP-3150群で発現割合が2%以上高かった有害事象は、血中尿素増加 (HP-3150群5.1%、プラセボ群1.3%)、白血球数減少 (HP-3150群3.8%、プラセボ群1.3%)のみであった。有害事象の重症度は大部分が軽度であり、高度と判定された有害事象は、HP-3150群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加、好中球百分率減少が各1.3% (1/78例)、プラセボ群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加が2.6% (2/77例)であり、いずれも治験薬と

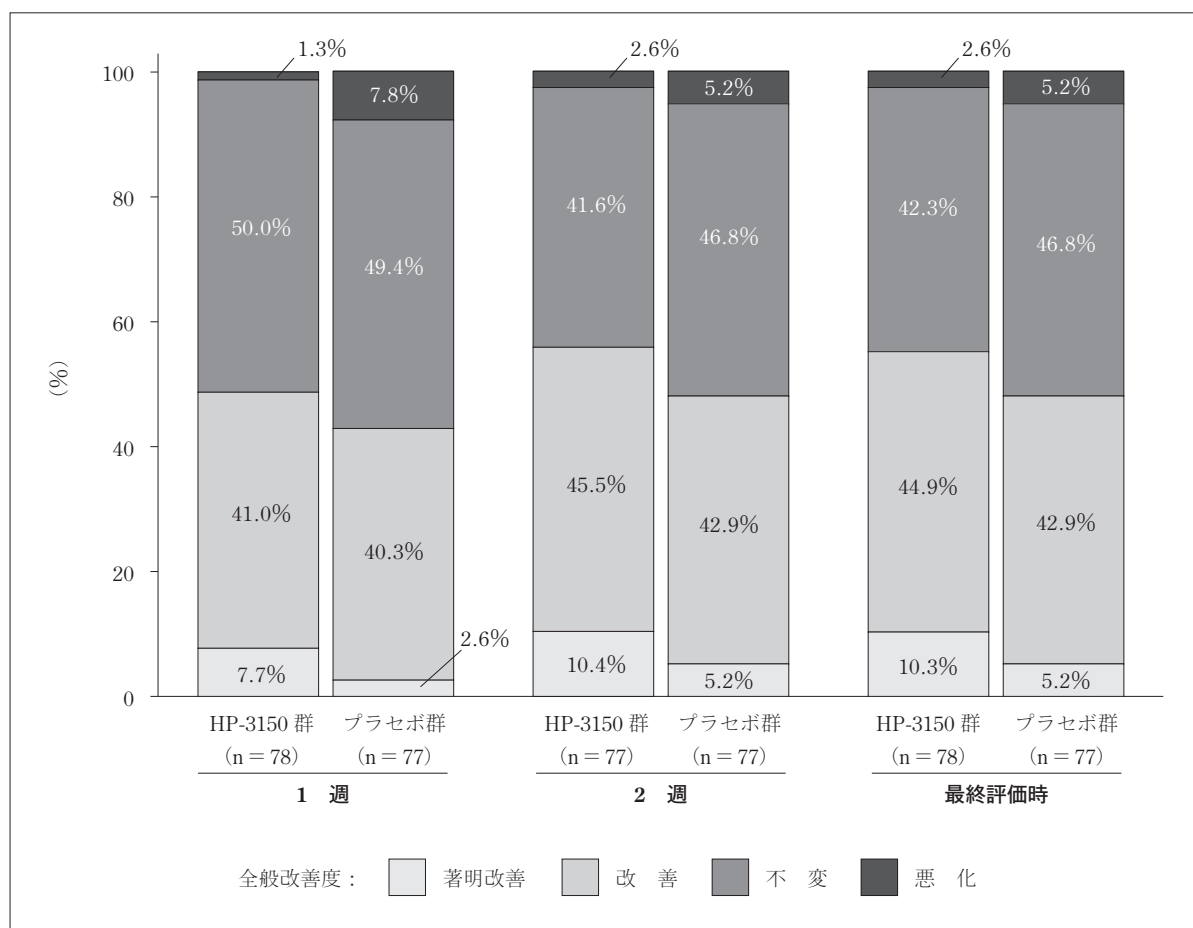


図4 全般改善度のカテゴリごとの割合 (FAS)

の因果関係は否定された。

治験薬投与部位の有害事象発現割合は、HP-3150 群 2.6% (2/78 例)、プラセボ群 18.2% (14/77 例) であった。発現した有害事象は、適用部位そう痒感、適用部位紅斑、適用部位丘疹、適用部位内出血であり、いずれの事象も治験薬との因果関係が否定されなかったが、重症度はすべて軽度であった。

4. 考 察

本試験は、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱鞘炎の患者を対象に、ジクロフェナクナトリウム経皮吸収型製剤 (HP-3150) の有効性および安全性をプラセボと比較した無作為化二重盲検比較試験である。

本研究の主要評価項目の主解析である3日間平均VAS値の変化量において、HP-3150 群はプラセボ群に比べてより大きな改善を示し、臨床的にも意義のある疼痛軽減効果が示唆された。疾患別解析においても、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱鞘炎のいずれも、HP-3150 群でVAS値の改善傾向を認め

た。また、副次評価項目である患者満足度および全般改善度も、いずれもHP-3150 群で良好な結果を示した。

本治験の対象疾患とした疾患は、いずれも骨・筋肉・腱などの運動器に侵害刺激が加わることや炎症が起きることによって疼痛を生じる筋骨格系疼痛疾患であり、NSAIDsによるCOX阻害を介したプロスタグランジン抑制が主要な鎮痛機序となる。HP-3150は、経皮吸収を介してジクロフェナクナトリウムが全身循環に移行し、安定した血中濃度を24時間維持するよう設計されている。既報の第I相試験では、ジクロフェナクナトリウム75mg貼付による血中濃度の持続的上昇と日内変動の小さい薬物動態が確認されており、1日1回投与での安定した血中濃度維持が可能であることが示されている¹⁸⁾。

従来局所作用型NSAIDsテープは、主に貼付部位での抗炎症作用を目的としており、疼痛の発現部位が複数ある症例や、深部組織に及ぶ炎症には十分な効果を発揮しにくいとされてきた。これに対

表5 重症度別の有害事象発現割合 (安全性解析対象集団)

SOC	重症度	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
		HP-3150 群 (N = 78) n (%)	プラセボ群 (N = 77) n (%)	HP-3150 群 (N = 78) n (%)	プラセボ群 (N = 77) n (%)
PT					
有害事象全体	全 体	25 (32.1)	33 (42.9)	9 (11.5)	17 (22.1)
	軽 度	18 (23.1)	31 (40.3)	8 (10.3)	17 (22.1)
	中等度	5 (6.4)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	高 度	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	全 体	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)
	軽 度	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)
口内炎	全 体	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)
	軽 度	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	全 体	3 (3.8)	14 (18.2)	3 (3.8)	14 (18.2)
	軽 度	3 (3.8)	14 (18.2)	3 (3.8)	14 (18.2)
適用部位そう痒感	全 体	2 (2.6)	11 (14.3)	2 (2.6)	11 (14.3)
	軽 度	2 (2.6)	11 (14.3)	2 (2.6)	11 (14.3)
適用部位紅斑	全 体	1 (1.3)	8 (10.4)	1 (1.3)	8 (10.4)
	軽 度	1 (1.3)	8 (10.4)	1 (1.3)	8 (10.4)
胸部不快感	全 体	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	軽 度	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
適用部位丘疹	全 体	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)
	軽 度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)
適用部位内出血	全 体	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)
	軽 度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)
肝胆道系障害	全 体	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	軽 度	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
胆汁うっ滞	全 体	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	軽 度	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	全 体	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽 度	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	全 体	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽 度	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害, 中毒および処置合併症	全 体	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽 度	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高 度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物刺傷	全 体	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽 度	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
靭帯捻挫	全 体	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋断裂	全 体	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽 度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名: MedDRA/J Ver. 23.1

因果関係の判定基準: 治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」, 「おそらく関連あり」, 「関連あるかもしれない」, 「関連なし」の4段階で判定し, 治験薬との因果関係が完全に否定されないもの(「明らかに関連あり」, 「おそらく関連あり」, 「関連あるかもしれない」)を因果関係が否定できない有害事象(副作用)として取り扱った。

し, HP-3150 は全身循環を介して薬理作用を発揮するため, 広範囲または深部の筋骨格疼痛に対しても有効である可能性がある。

また, HP-3150 は経口 NSAIDs と比較して胃腸障害リスクが低いことを示唆する報告がある。ジクロフェナク投与時の上部消化管粘膜への影響を内視鏡で確認した結果, 経皮投与は経口投与と比較して

胃十二指腸潰瘍の発現率が有意に低かったことが報告されている¹⁹⁾。ジクロフェナクは, COX-2 の阻害活性が高く²⁰⁾, COX-2 に対する選択性も他の NSAIDs と比較し高いとされている。それにもかかわらず, 既存の全身性ジクロフェナク製剤の服用により重篤な胃腸障害が現れるのは, 臨床用量を服薬した場合に COX-2 の阻害に必要な血漿中薬物濃度

表5 重症度別の有害事象発現割合(安全性解析対象集団)(つづき)

SOC	PT	重症度	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
			HP-3150群 (N=78) n (%)	プラセボ群 (N=77) n (%)	HP-3150群 (N=78) n (%)	プラセボ群 (N=77) n (%)
臨床検査		全体	18 (23.1)	19 (24.7)	5 (6.4)	2 (2.6)
		軽度	13 (16.7)	17 (22.1)	4 (5.1)	2 (2.6)
		中等度	3 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		高度	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
		全体	5 (6.4)	4 (5.2)	1 (1.3)	0 (0.0)
		軽度	4 (5.1)	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)
		高度	1 (1.3)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
		全体	4 (5.1)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)
		軽度	4 (5.1)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)
		全体	4 (5.1)	7 (9.1)	2 (2.6)	2 (2.6)
		軽度	4 (5.1)	7 (9.1)	2 (2.6)	2 (2.6)
		全体	3 (3.8)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	3 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		全体	2 (2.6)	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)
		軽度	2 (2.6)	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)
		全体	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		軽度	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		全体	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		軽度	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		全体	1 (1.3)	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)
		軽度	1 (1.3)	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)
		全体	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		軽度	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		全体	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		高度	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		全体	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	全体	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	軽度	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	全体	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	中等度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	全体	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	全体	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	軽度	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	全体	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	全体	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	軽度	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	全体	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	

事象名: MedDRA/J Ver. 23.1

因果関係の判定基準: 治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の4段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの(「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」)を因果関係が否定できない有害事象(副作用)として取り扱った。

表5 重症度別の有害事象発現割合 (安全性解析対象集団) (つづき)

SOC	重症度	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
		HP-3150 群 (N = 78) n (%)	プラセボ群 (N = 77) n (%)	HP-3150 群 (N = 78) n (%)	プラセボ群 (N = 77) n (%)
代謝および栄養障害	全 体 軽 度	1 (1.3) 1 (1.3)	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)
脂質異常症	全 体 軽 度	1 (1.3) 1 (1.3)	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	全 体 中 等 度	1 (1.3) 1 (1.3)	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)
聴神経腫	全 体 中 等 度	1 (1.3) 1 (1.3)	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全 体 軽 度	0 (0.0) 0 (0.0)	1 (1.3) 1 (1.3)	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)
口腔咽頭痛	全 体 軽 度	0 (0.0) 0 (0.0)	1 (1.3) 1 (1.3)	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)
血管障害	全 体 中 等 度	1 (1.3) 1 (1.3)	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)
高血圧緊急症	全 体 中 等 度	1 (1.3) 1 (1.3)	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. 23.1

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の4段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

に留まらず、COX-1も阻害してしまう薬物濃度に達してしまうためであると推測されている²¹⁾。経皮投与では既存の全身性ジクロフェナク製剤よりも血漿中薬物濃度が低く維持されることから、消化管系有害事象を抑制できると考えられる。本試験でも、胃腸障害に分類される有害事象は、軽度の口内炎がHP-3150群で2例(2.6%)、プラセボ群で1例(1.3%)認められたのみであった。

一方、本試験にはいくつかの限界も存在する。まず、介入期間が2週間と比較的短期であり、長期使用における有効性、安全性は本試験では明らかではない。なお、本試験の対象疾患と類縁疾患である腰痛症患者に対し、HP-3150 150 mgを52週間投与した長期投与試験を実施しており、52週間投与時の安全性と有効性は確認されている²²⁾。また、プラセボ対照デザインによりプラセボとの治療効果の比較は可能であったが、ジクロフェナクナトリウムの他の投与経路や、他のNSAIDs製剤との直接比較は行っていない。今後、アクティブコントロール試験による検証が望まれる。

以上より、HP-3150は、経皮投与でありながら全身的な鎮痛・抗炎症作用を発揮し、消化器系有害

事象のリスクを低減しつつ、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群および腱鞘炎患者に対し、有効な鎮痛を提供できる治療選択肢であることが示唆された。

5. 結 論

肩関節周囲炎、頸肩腕症候群および腱鞘炎に対し、HP-3150 150 mgまたはプラセボを1日1回2週間反復投与したときのHP-3150の有効性および安全性を検討した。主要評価項目であるVASの主解析として、投与2週間後における3日間平均VAS値の変化量において、HP-3150群がプラセボ群を上回る改善を示したことから、HP-3150の有効性が確認された。また、対象疾患ごとの投与2週間後の3日間平均VAS値の変化量は、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱鞘炎のいずれの対象疾患においてもプラセボ群よりHP-3150群が大きかった。

有害事象発現割合は、HP-3150群32.1%、プラセボ群42.9%であり、有害事象の重症度は、いずれの群も大部分が軽度であった。

以上のことから、全身循環血を介して鎮痛効果を発揮するHP-3150は、他の投与経路による全身性NSAIDsが使用困難な患者や全身的鎮痛が必要な疼

痛に対し、有用な治療選択肢となることが期待される。

6. 利益相反 (COI)

本試験の治験依頼者は久光製薬株式会社であった。寺原孝明および稲倉 裕は、久光製薬株式会社の社員である。

7. 文 献

- 1) 3 頸部痛・上肢のしびれ・肩痛・肩こりをきたす主な疾患の診断と治療. いわゆる頸肩腕症候群. *In*: 中村耕三編: 整形外科臨床パサージュ 10 肩こり・頸部痛クリニックプラクティス初版. pp.156-62, 中山書店, 東京, 2011.
- 2) 3 頸部痛・上肢のしびれ・肩痛・肩こりをきたす主な疾患の診断と治療. 肩腱板断裂. *In*: 中村耕三編: 整形外科臨床パサージュ 10 肩こり・頸部痛クリニックプラクティス初版. pp.173-85, 中山書店, 東京, 2011.
- 3) 3 頸部痛・上肢のしびれ・肩痛・肩こりをきたす主な疾患の診断と治療. 肩関節周囲炎 (いわゆる五十肩). *In*: 中村耕三編: 整形外科臨床パサージュ 10 肩こり・頸部痛クリニックプラクティス初版. pp.192-203, 中山書店, 東京, 2011.
- 4) 全身にみられる痛みの疾患 16 腱鞘炎. *In*: 大瀬戸清茂編: ペインクリニック 診断・治療ガイド—痛みからの解放とその応用—. 第4版. pp.129-30, 日本医事新報社, 東京, 2009.
- 5) 荻野利彦: C 腱鞘炎, ガングリオン. *In*: 寺山和雄, 片岡 治 監修. 中村蓼吾編: 整形外科 痛みへのアプローチ 3 肘と手・手関節の痛み. pp.105-14, 南江堂, 東京, 1997.
- 6) 頸肩上肢痛 12 肩関節周囲炎. *In*: 大瀬戸清茂編: ペインクリニック 診断・治療ガイド—痛みからの解放とその応用—. 第4版. pp.233-40, 日本医事新報社, 東京, 2009.
- 7) 頸肩上肢痛 10 胸郭出口症候群. *In*: 大瀬戸清茂編: ペインクリニック 診断・治療ガイド—痛みからの解放とその応用—. 第4版. pp.223-7, 日本医事新報社, 東京, 2009.
- 8) アステラス製薬株式会社: セレコックス[®]錠 100 mg, 同錠 200 mg 添付文書. 第6版, 2025.
- 9) 第一三共株式会社: ロキソニン[®]錠 60 mg, 同細粒 10% 添付文書. 第4版, 2025.
- 10) 葛谷雅文: 嚥下困難. 日老医誌 2010; **47**: 390-2.
- 11) 村上敏史, 高橋秀徳, 下山直人: 坐薬, 口腔粘膜吸収薬, 吸入薬—その他, 最近の開発薬—. *Drug Delivery System* 2005; **20**: 538-42.
- 12) ノバルティスファーマ株式会社: ボルタレン[®]サポ[®] 12.5 mg, 同サポ 25 mg, 同サポ 50 mg 添付文書. 第2版, 2024.
- 13) 木之下隆士, 明見 仁, 大塚三郎: 経皮吸収製剤の製剤設計と製剤学的基礎知識. *診療と新薬* 1993; **30**: 902-11.
- 14) 高岸憲二: 肩関節周囲炎に対するセレコキシブ (YM177) の臨床評価—肩関節周囲炎を対象とした非盲検非対照試験 (100 mg bid 試験および 200 mg bid 試験) —. *Prog Med* 2009; **29** (suppl 2): 2893-917.
- 15) 高岸憲二: 頸肩腕症候群に対するセレコキシブ (YM177) の臨床評価—頸肩腕症候群を対象とした非盲検非対照試験 (100 mg bid 試験および 200 mg bid 試験) —. *Prog Med* 2009; **29** (suppl 2): 2918-40.
- 16) 荻野利彦: 腱・腱鞘炎に対するセレコキシブ (YM177) の臨床評価—腱・腱鞘炎を対象とした非盲検非対照試験 (100 mg bid 試験および 200 mg bid 試験) —. *Prog Med* 2009; **29** (suppl 2): 2941-63.
- 17) 菊地臣一, 山崎世紀, 中村善幸, 初澤潤太郎, 細江洋純: 腰痛症患者におけるセレコキシブ (YM177) のロキソプロフェンナトリウムとプラセボを対照とする第 III 相二重盲検並行群間比較試験. *Prog Med* 2009; **29** (suppl 2): 2873-92.
- 18) 内田英二, 寺原孝明, 大川宏司, 高橋愛愁: 新規がん疼痛治療薬ジクロフェナクナトリウム含有経皮吸収型製剤 (HP-3150) の薬物動態. *医学と薬学* 2021; **78**: 741-58.
- 19) Fukase H, Futagami S, Yamamoto T, Masaoka T, Terahara T, Okawa K, et al: Investigation of the effects of a new transdermal formulation of systemic diclofenac on the upper gastrointestinal mucosa in patients with low back pain: A comparative study with oral diclofenac. *J Gastroenterol Hepatol* 2024; **39**: 2504-10.
- 20) de Leval X, Delarge J, Devel P, Neven P, Michaux C, Masereel B, et al. Evaluation of classical NSAIDs and COX-2 selective inhibitors on purified ovine enzymes and human whole blood. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2001; **64**: 211-6.
- 21) 成田 年, 池上大悟, 酒井寛泰: NSAIDs の薬理. *Mod Physician* 2012; **32**: 1307-13.
- 22) Taguchi T, Yamaguchi S, Terahara T, Okawa K, Inakura H, Nohara Y. Safety of long-term administration of a systemic-acting diclofenac sodium patch (HP-3150) in Japanese patients with low back pain. *Jpn Pharmacol Ther* 2022; **50**: 213-27.

**Efficacy and Safety of
a Systemically Acting Diclofenac Sodium Transdermal Patch (HP-3150)
in Patients with Periarthritis of the Shoulder Periarthritis Scapulohumeralis,
Cervico-Omo-Brachial Syndrome, or Tenosynovitis:
A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study**

Takaaki TERAHARA¹⁾ / Hiroshi INAKURA²⁾

1) Research and Development Division, Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.

2) Clinical Development Department, Research and Development Division,
Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.

Abstract

Background: Diclofenac sodium is widely used for pain control in musculoskeletal disorders. HP-3150 is a novel transdermal patch delivering diclofenac systemically. This study evaluated its efficacy and safety in patients with periarthritis scapulohumeralis, cervico-omo-brachial syndrome, and tenosynovitis.

Methods: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial was conducted. Patients receiving NSAIDs or acetaminophen were enrolled. After a washout and a 1-week placebo patch application (single-blind), patients were randomized to HP-3150 150 mg (two 75 mg patches) or placebo patches applied once daily for 2 weeks. Primary endpoint was change in pain VAS; safety was assessed by adverse events.

Results: 155 patients were randomized (78 HP-3150, 77 placebo). At 2 weeks, HP-3150 showed greater pain reduction (mean difference -4.10 mm, 95% CI -8.64 to 0.44) compared to placebo. Improvements were consistent across subgroups. Adverse events were mostly mild; no deaths occurred. Two serious adverse events (acoustic neuroma tumor and hypertensive emergency) in HP-3150 group were unrelated to treatment.

Conclusions: HP-3150 demonstrated efficacy in pain reduction and was well tolerated in patients with periarthritis scapulohumeralis, cervico-omo-brachial syndrome, and tenosynovitis.

Key words: diclofenac, transdermal patch, periarthritis scapulohumeralis, cervico-omo-brachial syndrome, tenosynovitis, randomized controlled trial
