埋伏智歯抜歯後疼痛に対する McN-2783 (Zomepirac Sodium) の薬効検定

——二重盲検法による Aspirin および Placebo との比較試験——

林 毅・中沢光博・吉川文弘
吉田興一・森下正明・作田正義
伊佐幸雄*・池田潤平**・坂元保秀**

Therapeutic efficacy of a new nonsteroidal antiinflammatory analgesics, McN-2783 for postexodontic pain of impacted wisdom teeth

——Double-blind controlled study of Zomepirac Sodium, Aspirin and Placebo——

Takeshi HAYASHI・Mitsuhiro NAKAZAWA・Fumihiro YOSHIKAWA

Yoichi YOSHIDA・Masaaki MORISHITA・Masayoshi SAKUDA

Yukio ISA*・Junpei IKEDA**・Yasuhide SAKAMOTO**

緒 言

疼痛の除去や緩和の目的で用いられる鎮痛剤は、これまでも数多く開発されて臨床に応用されている。歯科領域においても歯痛、術後の疼痛、癌性疼痛などに対して用いられているが、鎮痛剤は鎮痛効果だけでなく、使用にあたっての速効性、安全性、習慣性や耽溺性のないこと、副作用がないことが具備条件として望まれる。しかしながら、効果や副作用などの点で問題を残しているものもあり、さらに開発が望まれている。

McN-2783 (一般名 Zomepirac Sodium) は米国の McNeil 社で新しく開発された強い鎮痛消炎作用を有する化合物である。薬理実験の疼痛モデルでは本化合物は Aspirin および Indomethacin よりも強い末梢性の鎮痛作用を有している。また米国で実施された臨床試験

治験番号: McN-2783

一般名: Zomepirac sodium

化学名: Sodium 5-(p-chlorobenzoyl)-1,4-dimethylpyrrole-2-acetate dihydrate;

構造式:

分子式: $C_{16}H_{13}ClNaO_3 \cdot 2H_2O$, 分子量: 349.75

製 剤: McN-2783 錠は zomepirac として, 50 mg を含有する淡黄色の素錠

図 1 物理化学的性質, 製剤

では本剤は急性および慢性の疼痛状態に使用され, Aspirin よりも強く, 中枢性および麻薬性鎮痛剤に匹敵する鎮痛作用を有していると報告されている¹⁻⁴⁾。

今回われわれは, 歯科領域の抜歯術による疼痛を対象にして, 本剤の2用量とプラセボおよびこの領域での標準薬の1種類とされる Aspirin とを二重盲検法により比較することによって, 本剤の有効用量を検討した。

本剤は非ステロイド性鎮痛抗炎症剤として開発された tolmetin sodium 類縁化合物で, 図1に示すような性質と構造をもっている。

試 験 方 法

1. 対象患者

昭和55年11月より昭和56年9月までの10か月間に大阪

大阪大学歯学部口腔外科学第2講座

(主任: 作田正義教授)

* 大阪大学歯学部附属病院薬剤部

** 大阪電気通信大学工学部

(主任: 池田潤平教授)

The Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Osaka University Dental School (Chief: Prof. Masayoshi Sakuda)

* Department of Pharmacy, Osaka University Dental School Hospital

** Osaka Electro-Communication University, Faculty of Engineering (Chief: Prof. Junpei Ikeda)

受付日: 昭和57年6月29日

薬剤番号

表 2 医師用調査表

カルテ No.

試験薬 (①の薬) 服用の有無

1. 服用 2. 否 3. 未確認

予備薬 (②の薬) 服用の有無

1. 服用 2. 否 3. 未確認

				主治医名	
患 者 名				男・女	年 齢 歳
手 術 日	月 日	午前 午後	時 分	手 術	1. 難 2. 易
麻 酔	1. 伝達 2. 浸潤	1. キシロカイン 2. カルボカイン		3. シタネスト 4.	ml
部 位・病 名					
手術による骨侵襲	1. 無 2. 有	抗生物質	1. 無 2. 有 ()		
併 用 薬 剤	1. 無 2. 有 ()				
副 作 用	1. 無 2. 有 (ねむ気, 目まい, 頭痛, 悪心, 嘔吐, 他の消化器症状, などその程度 (卅, 卅, +), その処置 ()				
医師の総合判定 (有用性)	患者の印象, 手術部位, 手術の無易, 骨侵襲の程度, 副作用などを総合的に判断し, 下記のいずれかに判断する. 1. きわめて有用 2. 有用 3. やや有用 4. 無用 5. 有害				

この調査表には必ず患者調査表を添付して下さい

大学歯学部付属病院第2口腔外科に来院した患者で、埋伏智歯抜歯後の疼痛を有する成人患者のうち、鎮痛剤の服用を必要とする者のみを対象とした。ただし、妊婦およびその可能性のあるもの、血液障害、肝腎機能障害のあるもの、胃潰瘍およびその既往歴のあるもの、アスピリン系の鎮痛消炎剤に過敏性を示したり、ほかの鎮痛消炎剤を継続して服用しているもの、および担当歯科医師が対象として不適当と判断したものは除外した。なお、患者には事前に説明を行い承諾を得た。

2. 抜歯処置

抜歯歯牙は、すべて埋伏智歯およびそれに準ずる完全埋伏歯 (正中過刺埋伏歯, 完全埋伏転位歯など) を対象とし、歯肉粘膜骨膜弁の作製、および縫合処置の必要の

あるものに限定した。近心傾斜智歯でも、半埋伏であって挺出したそのままでは抜歯できるものは除いた。

抜歯は埋伏智歯抜去の通法どおり行った。すなわち、2%キシロカイン (アドレナリン添加) で伝達麻酔および浸潤麻酔を行った。切開のうえ、粘膜骨膜弁を作製し、骨削除を行い、歯牙分割のうえ、抜歯した。掻爬後縫合処置を行った。なお、切開法、骨削除の方法、開放創にするか閉鎖創にするか、タンポンあるいはドレーンの利用、術後の抗生物質の併用投与などは担当医の判断によった。

3. 薬剤および投与方法

使用薬剤は McN-2783 50 mg, 100 mg の2用量と、基準薬として Aspirin 500 mg, Placebo として乳糖をそ

表 3 有用性判定および患者の全般的印象と各項目との相関

項 目		有 用 性 判 定		項 目		全 般 的 印 象	
		単 相 関	偏 相 関			単 相 関	偏 相 関
手術の難易		.102	.230	痛さの程度	前	.011	.168
麻酔量		.078	.119		0.5(h)	.442	.209
骨侵襲の有無		.164	.209		1	.416	.227
痛さの程度	前	.145	.113		2	.584	.070
	0.5(h)	.208	.073		3	.561	.120
	1	.256	.018	4	.400	.045	
	2	.399	.038	薬のききめ	0.5(h)	.492	.030
	3	.418	.094		1	.617	.054
4	.268	.089	2		.757	.244	
薬のききめ	0.5(h)	.262	.085		3	.805	.240
	1	.406	.011		4	.633	.091
	2	.574	.078	持 続 時 間		.238	.099
	3	.621	.039	重 相 関 係 数 寄 与 率		.866	
	4	.454	.062			.750	
全 般 的 印 象		.636	.251				
持 続 時 間		.143	.035				
副 作 用		.094	0.77				
重 相 関 係 数		.709					
寄 与 率		.503					

れぞれ用いて4薬剤群とした。外観上薬剤の識別を不可能とするため、McN-2783 50mg錠とそのプラセボ錠、Aspirin 250mgカプセルとそのプラセボカプセルを複製し、それぞれを組合せて投与した。下記のごとくである。

- M-1群 (McN-2783 50mg 1錠+McN-2783 Placebo 1錠+Aspirin Placebo 250mg 2カプセル)
- M-2群 (McN-2783 50mg 2錠+Aspirin Placebo 250mg 2カプセル)
- A群 (McN-2783 Placebo 2錠+Aspirin 250mg 2カプセル)
- P群 (McN-2783 Placebo 2錠+ Aspirin Placebo 2カプセル)

抜歯後に鎮痛剤の服用を必要とする疼痛が出現すれば、1回薬剤1袋（錠；2錠，カプセル；2カプセル）を傾用として服用させた。投薬にあたっては薬剤アレルギーやショックなどが起こらないよう十分問診の上投与した。また、試験薬の傾用でも疼痛が激しい場合、あるいは疼痛の緩和後に再び強くなる場合を配慮し、すべての患者に予備薬として、Aspirin 500mgをもたせ、必要なときは試験薬服用後4時間を経てから服用するよう指示した。また緊急事態には担当医に連絡すれば、万全の

処置が行われるよう配慮した。

コントローラーは各薬剤が識別できないことを確認のうへ、ランダム割付とブラインド化を行い、キーコードを開票時まで保管した。結果的には試験途中での開票はなかった。

4. 併用薬剤
併用薬剤としては、ほかの非ステロイド性鎮痛抗炎症剤、解熱鎮痛薬の同時処方禁止したが、抗生物質および合併症のための治療薬は内容と量を変更せずに継続した。

5. 評価項目
疼痛の状態および薬効の評価は、表1、2に示すような患者アンケートと医師用調査表によって行った。患者アンケートは抜歯後患者にわたし、痛さの程度、薬の効き方の程度、全般的印象、予備薬服用の有無、副作用を記載させ、翌日来院時に担当医が内容を確認のうへ回収した。医師用調査表は担当医が試験薬を服用したことを確認のうへ、患者アンケート、手術の難易、副作用などを総合して記載し、有用性を評価して医師判定とした。また「痛さの程度」については、「非常に痛い」に3、「かなり痛い」に2、「少し痛い」に1、「痛くない」に0のスコアを、「薬のききめ」については、「完全に効

表 4 投与症例一覧表 (その2)

McN-2783 Aspirin Placebo

DA8-CT7000 PROGRAM

通し 番号	薬 名	年 令	解 析 対 象	服 薬 状 況	性 別	手 術 歴	麻 酔 法	麻 酔 剤	麻 酔 量	注 射 部 位	抗 生 物 質	他 の 併 用 薬	患 部 ア ン テ ィ シ プ	術 中 時 間 (分)	服 薬 ま での 時 間 (分)	痛みの程度				薬のききめ				全 体的 印 象	持 続 時 間 (分)	予 備 薬 の 量	副 作 用	有 用 性								
																の ん ど も	80 分	1 h	2 h	3 h	4 h	80 分	1 h						2 h	3 h	4 h					
41	141	A	26	4	2	2	1	2	1	3	30	4	2	2	2	***	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*					
42	142	A	30	1	1	2	2	2	1	2	20	1	1	2	3	300	390	2	4	4	4	4	4	1	1	1	1	1	1	999	4	1	1			
43	143	M	29	4	2	2	1	1	1	2	25	4	2	2	4	2	240	***	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*				
44	144	M	31	4	2	2	1	2	1	1	3	30	1	2	1	2	***	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*				
45	145	M	22	1	1	2	2	1	1	1	2	25	1	1	2	125	195	2	3	3	4	4	4	4	4	3	3	2	2	2	999	4	1	3		
46	146	P	24	1	1	2	2	1	1	1	4	46	1	2	2	1	2	210	330	2	2	3	4	4	4	5	4	3	3	3	3	999	4	1	2	
47	147	P	24	1	1	1	1	2	1	1	4	40	4	2	1	2	120	150	2	2	2	1	1	1	5	5	5	5	5	5	5	5	5			
48	148	M	30	1	1	2	2	1	1	1	3	38	1	2	2	1	2	210	500	3	3	4	4	4	4	4	3	4	2	2	2	999	4	1	1	
49	149	M	23	1	1	2	2	1	1	1	4	40	1	2	2	1	2	150	705	2	2	3	4	4	4	4	4	3	3	3	3	999	4	1	3	
50	150	A	27	1	1	1	1	1	2	1	4	40	1	1	2	1	2	90	85	3	2	2	1	1	1	5	5	5	5	5	5	5	5	5		
51	151	P	22	1	1	1	1	2	1	1	4	40	4	2	2	1	2	120	200	2	2	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	60	1	1	3	
52	152	M	19	1	1	2	1	1	1	1	2	20	4	2	2	1	2	130	430	2	2	3	4	4	4	5	3	2	2	2	2	420	4	1	3	
53	153	M	22	1	1	1	2	1	1	1	3	33	4	1	2	1	2	180	205	2	2	3	3	3	3	5	4	3	3	3	4	240	1	1	3	
54	154	A	33	1	1	2	1	1	1	1	5	50	4	2	2	1	2	90	330	2	2	4	3	3	3	3	2	2	3	3	3	720	4	1	2	
55	155	P	23	1	1	2	2	1	1	1	2	25	1	2	2	1	2	420	600	2	2	3	3	3	3	5	4	4	4	4	4	300	4	1	2	
56	156	M	23	1	1	2	2	1	1	1	3	35	4	2	2	4	2	270	1	4	4	4	4	3	2	2	2	4	2	300	4	1	2			
57	157	A	35	1	1	1	2	2	1	1	3	30	4	2	1	2	90	130	1	2	2	2	2	2	4	5	5	5	5	5	5	5	5			
58	158	M	25	1	1	2	1	2	1	1	2	28	4	2	2	1	2	210	300	2	2	3	4	4	4	3	2	2	2	2	1	60	4	1	2	
59	159	P	25	1	1	1	1	1	1	1	3	33	4	2	2	1	2	90	170	2	2	2	2	2	2	4	3	3	3	3	3	240	1	1	2	
60	160	P	36	4	2	2	1	1	1	1	3	30	1	1	2	1	2	***	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*		
61	161	M	35	4	2	2	2	2	1	1	2	25	1	1	1	2	2	***	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*			
62	162	A	22	4	2	2	2	1	1	1	3	38	1	1	2	1	2	***	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*			
63	163	M	35	1	1	2	2	1	1	1	4	45	1	1	2	1	2	60	130	2	3	4	4	4	4	4	3	2	2	2	2	360	4	1	1	
64	164	M	53	1	1	1	1	1	2	1	5	60	1	2	2	1	2	20	30	2	4	4	4	4	3	1	1	1	2	4	1	240	1	1	1	
65	165	P	28	1	1	2	2	2	1	1	2	20	1	1	1	2	3	150	480	2	2	2	2	2	2	3	2	2	2	2	3	***	4	2	2	
66	166	M	42	1	1	2	1	2	1	1	3	30	4	2	1	2	2	240	510	2	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	999	4	1	2	
67	167	A	30	1	1	1	2	1	2	1	3	30	4	2	2	1	2	90	180	2	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	4	3	180	1	1	2
68	168	M	19	1	1	2	2	2	1	1	2	28	4	2	1	2	1	2	40	150	2	2	2	3	3	3	5	5	4	4	4	4	600	4	1	3
69	169	A	23	1	1	1	2	1	1	1	4	40	4	1	2	2	1	2	240	300	3	3	4	4	4	4	4	3	1	1	1	1	240	1	1	1
70	170	M	34	1	1	2	2	1	1	1	4	40	4	2	2	1	2	120	585	3	4	4	4	4	4	2	1	1	1	1	2	420	4	1	1	
71	171	M	62	1	1	2	1	1	2	1	2	25	3	2	2	1	2	150	270	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	300	4	1	2	
72	172	P	54	1	1	1	2	1	1	1	3	30	2	1	2	1	2	40	300	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	***	3	1	2
73	173	M	42	4	2	2	1	1	1	1	2	27	4	2	2	1	2	30	***	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*		
74	174	A	28	4	2	2	1	1	1	1	2	20	1	1	2	1	2	500	***	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*		
75	175	A	27	4	2	2	1	2	1	1	2	25	1	2	1	2	1	***	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*		
76	176	M	35	1	1	2	2	1	1	1	3	30	4	1	2	2	1	2	90	145	2	2	3	4	3	3	4	3	1	2	2	3	360	4	2	2
77	177	P	34	1	1	2	1	1	1	1	3	30	1	2	2	1	2	120	240	2	2	2	2	2	2	5	4	4	4	4	4	***	4	1	4	
78	178	M	26	1	1	1	1	1	1	1	3	30	7	1	2	2	1	2	90	105	3	3	3	3	4	4	4	4	2	1	1	480	1	1	1	
79	179	P	22	4	2	2	2	1	1	1	3	30	4	2	2	1	2	180	***	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*		
80	180	M	27	4	2	2	2	2	1	3	3	30	4	2	1	2	1	***	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*		

M1:McN-2788 50mg
M2:McN-2788 100mg
P:Aspirin 500mg
Placebo

1:採用症例
2:一部採用
3:除外
4:服用せず

1:服用
2:未服用
3:一部服用
4:観察不能

1:男
2:女

1:健
2:弱

1:伝痛
2:伝達
3:浸潤

1:キシロカイン
2:シタネスト
3:その他

1:1-1.9ml
2:2-2.9ml
3:3-8.9ml
4:4-4.9ml
5:5ml以上

1:埋伏窩腫
2:背骨周囲炎
3:その他

1:8
2:18
3:8
4:8
5:18
6:8
7:その他

1:無
2:有

1:無
2:有

1:併用薬無
2:鎮痛消炎剤
3:消炎解熱剤
4:その他

1:非常に痛い
2:かなり痛い
3:少し痛い
4:痛くない

1:完全に効いた
2:よく効いた
3:効いた
4:少し効いた
5:全く効かず

1:非常によく効いた
2:よく効いた
3:効いた
4:少し効いた
5:少しも効かなかった

1:疼痛出現
2:試験薬無効
3:未記入
4:服用せず

1:無
2:有

1:極めて有用
2:有用
3:やや有用
4:無用
5:有害

表 4 投与症例一覧表 (その3)

McN-2788 Aspirin Placebo

DAS-CT7000 PROGRAM

通し 番号	薬 劑 No	薬 劑 名	年 令	解 析 対 象	服 薬 状 況	性 別	手 術 種 別	麻 酔 剤	麻 酔 分 類	麻酔量 (ml)	抜 歯 部 位	骨 髄 の 有 無	抗 生 物 質	他 の 併 用 薬	麻 酔 ア ン キ ー ト	麻 酔 時 間 (分)	麻 酔 時 間 (分)	痛みの程度								薬のききめ								全 体的 印 象	特 殊 時 間 (分)	予 備 薬 の 運 用	副 作 用	有 性
																		の ん ど と し	80 分	1 h	2 h	3 h	4 h	80 分	1 h	2 h	3 h	4 h	80 分	1 h	2 h	3 h	4 h					
81	201	M1	21	1	1	2	1	1	5	53	1	2	1	2	1	2	240	555	3	3	3	4	4	4	4	4	4	2	2	2	2	3	120	4	1	2		
82	202	M1	27	1	1	1	1	1	3	30	1	2	2	1	2	150	200	2	2	3	4	4	3	5	4	2	2	2	2	2	2	180	1	1	2			
83	203	P	23	1	1	2	1	1	1	2	75	1	2	1	2	240	330	3	3	4	4	4	4	4	3	3	2	1	3	3	60	4	1	3				
84	204	M2	24	4	2	2	2	1	1	5	50	4	2	2	1	2	150	485	3	3	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	4	180	4	1	2		
85	205	A	24	1	1	2	2	1	1	3	30	4	2	1	2	1	150	485	3	3	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	4	180	4	1	2		
86	206	A	31	1	1	1	2	2	1	3	30	4	2	1	2	150	150	3	4	4	3	2	2	3	3	4	5	2	3	3	3	120	1	1	3			
87	207	M2	23	1	1	2	1	1	1	3	30	1	2	2	1	2	150	240	3	3	3	4	4	4	5	4	4	3	3	3	3	600	4	1	2			
88	208	P	26	1	1	2	2	1	1	4	40	1	2	2	1	2	90	325	2	2	2	2	3	3	5	5	5	4	4	4	4	4	4	1	4			
89	209	M2	26	4	2	2	1	1	1	2	3	4	1	2	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	4	4			
90	210	M1	24	4	2	2	1	1	1	3	30	1	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	4	4			
91	211	A	24	1	1	2	1	1	1	3	30	4	2	1	2	1	240	450	3	3	4	4	4	4	5	4	3	2	2	2	2	2	480	4	1	2		
92	212	M1	38	1	1	2	2	1	2	1	3	34	1	2	2	3	120	465	2	3	4	4	4	4	4	2	2	2	2	2	2	2	420	4	1	2		
93	213	M2	24	1	1	1	1	1	1	3	30	1	1	2	2	3	180	210	3	4	4	4	4	4	2	2	2	2	2	2	2	1	30	3	1	2		
94	214	P	32	4	4	4	1	1	1	3	30	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	4	4			
95	215	A	26	4	2	2	2	1	1	3	30	4	2	2	2	2	120	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	4	4		
96	216	P	31	4	2	2	2	2	3	1	18	4	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	4	4			
97	217	A	21	1	1	1	2	1	1	3	30	1	2	1	2	1	180	240	3	4	4	3	3	2	3	4	4	4	4	4	4	4	120	1	1	3		
98	218	M1	21	1	1	2	1	1	1	3	30	4	2	2	1	2	30	235	1	1	3	3	3	3	5	3	3	3	3	3	3	3	4	1	2			
99	219	P	21	3	3	3	1	1	1	3	1	15	4	2	2	1	2	30	30	2	2	2	2	2	3	5	5	5	5	4	4	4	4	2	4	4		
100	220	P	22	4	2	2	2	1	1	3	30	1	2	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	4	4			
101	221	M2	23	1	1	1	1	2	1	3	30	4	2	1	2	1	150	225	2	2	3	3	3	3	5	3	3	3	3	3	3	3	240	1	1	2		
102	222	M1	23	1	1	1	1	2	3	1	1	10	1	2	1	2	90	210	2	3	3	4	4	3	2	2	2	2	2	2	2	2	180	1	1	2		
103	223	M2	39	1	1	1	1	1	1	4	40	1	1	2	2	3	2	90	190	3	3	3	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3	1	2		
104	224	A	24	1	1	1	2	1	1	5	50	4	1	2	2	3	60	210	1	1	2	3	4	3	5	4	4	2	4	4	4	4	150	1	1	2		
105	225	A	29	4	2	2	1	1	1	4	40	1	1	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	4	4			
106	226	M1	28	1	1	1	2	1	1	2	20	1	1	2	2	1	150	240	3	4	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	60	1	1	2		
107	227	P	22	1	1	1	1	1	2	1	2	20	4	1	2	1	60	115	2	2	3	3	3	3	5	4	3	4	4	4	4	360	1	2	3			
108	228	A	18	1	1	2	1	1	1	2	25	4	1	2	2	1	2	20	170	3	3	4	4	3	2	4	2	3	4	5	3	120	1	1	2			
109	229	P	29	4	2	2	1	1	1	4	40	4	1	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	4	4			
110	230	M2	19	1	1	1	1	1	1	3	30	4	1	2	2	1	60	250	2	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3	840	1	1	2			
111	231	M1	19	1	1	1	1	1	1	3	37	1	1	2	1	2	135	240	2	3	4	4	4	3	4	3	3	3	3	3	3	180	1	1	2			
112	232	M2	23	1	1	2	1	2	1	1	1	15	4	2	2	3	2	150	270	2	4	4	4	4	2	1	1	1	2	2	2	30	4	1	2			
113	233	A	44	1	1	2	1	1	1	5	54	4	1	1	2	1	30	120	2	2	3	3	3	2	4	3	3	4	4	4	4	120	1	2	3			
114	234	M1	22	1	1	2	2	1	1	1	15	4	1	1	2	1	180	330	2	4	4	4	4	4	1	1	1	1	1	1	1	360	4	1	1			
115	235	M2	20	1	1	1	1	1	1	3	30	1	2	2	1	2	60	180	3	3	4	4	3	3	4	4	3	4	4	4	4	3	300	1	1	2		
116	236	M2	20	4	2	2	2	1	1	5	56	4	1	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	4	4			
117	237	A	23	4	2	2	1	2	2	1	25	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	4	4			
118	238	P	38	1	1	2	1	1	1	3	30	4	2	2	1	2	60	200	3	3	3	3	3	3	5	5	4	4	4	4	4	4	2	1	3			
119	239	P	19	1	1	2	1	1	2	1	3	30	7	1	2	1	540	655	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	4	1	2		
120	240	M1	29	1	1	1	2	1	2	3	35	4	2	2	2	1	2	180	210	2	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	3	1	2			

M1: McN-2788 50mg
M2: McN-2788 100mg
A: Aspirin 500mg
P: Placebo

1: 採用症例
2: 一部採用
3: 除外
4: 服用せず

1: 服用
2: 未服用
3: 一部服用
4: 確認不能

1: 男
2: 女

1: 難
2: 易

1: 伝達
2: 伝達
3: 伝達
4: 伝達

1: キシロカイン
2: シタネスト
3: その他

1: 1-1.9ml
2: 2-2.9ml
3: 3-8.9ml
4: 4-4.9ml
5: 5ml以上

1: 埋伏智歯
2: 智歯冠周炎
3: その他

1: 8
2: 8
3: 8
4: 8
5: 8
6: 8
7: その他

1: 無
2: 有

1: 併用無
2: 鎮痛消炎剤
3: 消炎薬剤
4: その他

1: 非常に痛い
2: かなり痛い
3: 少し痛い
4: 痛くない

1: 完全に効いた
2: よく効いた
3: 効いた
4: 少し効いた
5: 全く効かず

1: 非常によく効いた
2: よく効いた
3: 効いた
4: 少し効いた
5: 少しも効かなかった

1: 疼痛発現
2: 試験薬無効
3: 未記入
4: 服用せず

1: 無
2: 有

1: 極めて有用
2: 有用
3: やや有用
4: 無用
5: 有害

表 4 投与症例一覧表 (その 4)

McN-2783 Aspirin Placebo

DAS-CT7000 PROGRAM

通し 番号	薬 名	年 令	解 析 対 象	服 薬 状 況	性 別	手 術 種 別	麻 酔 剤	麻 酔 分	抜 歯 部 位	抜 歯 名	骨 質 有 無	他 の 併 用 薬	患 歯 ア ン ケ ー ト	麻 酔 時 間 (分)	麻 酔 時 間 (分)	痛みの程度				痛みのききめ				全 体的 印 象	持 続 時 間 (分)	予 断 の 理 由	有 用 性						
																の ん ど も	80 分	1 h	2 h	3 h	4 h	80 分	1 h					2 h	3 h	4 h			
121	241M1	21	4	2	2	2	1	5	60	4	1	2	2	2	180	540	3	3	3	4	4	4	5	4	2	2	2	999	4	1	2		
122	242M1	29	1	1	2	2	1	1	3	30	4	2	2	1	2	180	540	3	3	3	4	4	4	5	4	2	2	2	999	4	1	2	
123	243P	24	4	2	2	1	1	1	3	38	1	1	2	2	2	180	540	3	3	3	4	4	4	5	4	2	2	2	999	4	1	2	
124	244M2	23	4	2	2	2	1	1	3	30	4	2	2	2	2	180	540	3	3	3	4	4	4	5	4	2	2	2	999	4	1	2	
125	245A	23	1	1	1	1	1	1	3	33	1	1	2	2	2	100	180	3	3	4	3	4	4	4	4	4	4	4	300	1	1	3	
126	246A	20	1	1	1	1	2	1	3	38	4	1	2	2	2	165	225	2	2	3	3	3	3	5	4	3	3	3	300	1	1	2	
127	247P	41	1	1	1	2	1	1	3	32	1	1	2	2	2	20	40	2	3	**	4	3	3	3	3	1	1	2	2	180	1	1	2
128	248M2	22	1	1	2	1	1	1	3	30	1	2	2	2	2	60	60	3	3	4	4	4	4	4	3	3	3	3	360	4	1	2	
129	249A	28	1	1	1	2	1	1	3	38	1	2	2	2	2	120	190	2	3	3	4	3	2	*****	*****	2	240	1	1	1			
130	250A	21	2	1	1	1	1	1	3	33	1	1	2	2	2	360	100	4	4	4	3	3	3	3	3	4	4	4	300	1	1	3	
131	251M2	22	1	1	2	2	2	1	3	35	4	2	1	2	2	90	315	2	2	4	4	4	4	5	1	1	1	1	180	4	1	2	
132	252M2	23	1	1	2	2	1	1	4	45	1	1	2	2	2	60	650	1	3	3	4	4	4	4	4	3	3	3	300	4	1	2	
133	253M1	27	1	1	1	2	1	1	5	55	4	1	2	2	2	90	510	2	4	4	4	4	4	4	2	1	1	1	2	600	1	1	2
134	254P	21	2	1	1	1	1	1	4	40	1	1	2	2	2	***	-80	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	2	300	3	1	2	
135	255M1	27	4	2	2	2	1	1	3	35	1	1	1	2	2	***	***	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	4	1	2		
136	256P	20	1	1	1	1	1	1	3	30	1	2	1	2	2	150	210	2	3	2	2	2	2	4	5	5	5	5	60	2	1	3	
137	257P	32	1	1	1	1	1	1	3	32	4	1	2	2	2	105	180	1	1	1	2	3	3	5	5	4	3	3	4	120	1	1	3
138	258A	48	1	1	1	2	1	2	3	30	1	1	2	1	2	180	340	2	2	3	3	3	3	5	4	4	3	4	240	1	1	2	
139	259M1	21	1	1	4	2	1	1	4	45	1	1	2	1	1	***	***	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	2	3	2	3	
140	260A	22	4	2	2	1	2	1	3	38	1	1	1	2	2	***	***	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	4	1	2		
141	261P	28	1	1	1	1	1	1	3	35	4	1	2	2	2	60	220	3	3	3	2	3	2	4	4	4	4	4	60	1	1	3	
142	262M2	21	1	1	2	2	1	1	5	50	1	1	2	2	1	180	240	2	3	4	4	4	4	4	3	3	3	3	360	4	1	2	
143	263M1	24	1	1	1	1	1	1	3	30	4	2	1	2	2	240	240	3	4	4	4	3	3	2	2	2	3	4	2	240	1	1	3
144	264M2	18	1	1	1	2	2	1	3	30	4	1	1	1	2	150	160	3	3	4	4	4	4	4	3	2	2	1	300	1	1	2	
145	265A	22	1	1	2	2	1	1	4	45	1	2	2	1	2	120	270	1	*****	2**	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	4	2	4	4	
146	266P	23	1	1	1	1	2	1	4	40	1	1	2	1	2	150	250	2	2	2	2	2	2	5	5	5	5	5	***	2	1	4	
147	267P	29	1	1	1	2	1	1	3	33	1	2	2	2	2	150	240	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	240	2	1	4	
148	268A	24	1	1	1	1	1	1	3	35	1	1	2	2	2	120	120	3	2	3	4	3	2	5	3	1	3	5	180	1	1	2	
149	269M1	28	1	1	1	1	1	1	2	28	4	1	2	2	2	120	230	1	1	1	3	3	3	5	5	3	3	3	360	1	1	2	
150	270M2	33	1	1	1	1	1	1	3	30	4	2	1	2	2	60	110	2	3	4	4	4	3	4	3	3	3	4	270	1	1	2	
151	271M2	27	4	2	2	2	2	1	3	30	4	1	2	2	2	***	***	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	4	1	2		
152	272M1	28	4	2	2	2	1	3	1	20	7	1	1	2	2	***	***	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	4	1	2		
153	273M1	33	1	1	2	1	1	1	3	35	1	2	2	2	2	***	70	1	2	3	4	4	3	4	3	1	1	2	2	240	4	1	1
154	274M1	38	1	1	1	1	1	1	1	40	4	1	2	2	1	60	170	3	3	3	4	4	3	5	4	3	2	4	2	120	1	1	2
155	275A	40	1	1	1	2	1	1	3	35	4	1	2	2	2	120	245	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	360	1	1	2	
156	276P	29	1	1	1	1	1	1	3	35	1	2	2	2	2	30	70	2	2	1	1	1	1	5	5	5	5	5	***	2	1	4	
157	277M2	21	1	1	2	2	2	1	1	20	1	1	2	2	1	165	530	2	3	4	*****	3	2	*****	2	240	4	1	2				
158	278M2	34	1	1	1	1	1	1	2	28	1	2	2	1	2	150	300	2	4	4	4	4	4	2	2	2	2	2	420	1	1	2	
159	279P	37	1	1	1	1	1	1	2	28	2	1	2	2	2	70	130	3	3	2	2	2	2	5	5	5	5	5	***	2	1	4	
160	280A	30	1	1	1	2	1	1	2	25	1	2	2	2	2	90	90	2	3	4	4	4	3	4	3	2	2	4	240	1	1	1	

M1:McN-2783 50mg
M2:McN-2783 100mg
A:Aspirin 500mg
P:Placebo

1:採用症例
2:一部採用
3:除外
4:服用せず

1:服用
2:未服用
3:一部服用
4:確認不能

1:男
2:女

1:健
2:患

1:伝導
2:伝達
3:浸潤

1:キシロカイン
2:シタネスト
3:その他

1:1-1.9ml
2:2-2.9ml
3:3-3.9ml
4:4-4.9ml
5:5ml以上

1:8
2:18
3:38
4:58
5:18
6:8
7:その他

1:埋伏智歯
2:智歯周囲炎
3:その他

1:8
2:18
3:38
4:58
5:18
6:8
7:その他

1:無
2:有

1:併用薬無
2:鎮痛消炎剤
3:消炎薬剤
4:その他

1:無
2:有

1:非常に痛い
2:かなり痛い
3:少し痛い
4:痛くない

1:非常によく効いた
2:よく効いた
3:効いた
4:少し効いた
5:少しも効かなかった

1:完全に効いた
2:よく効いた
3:効いた
4:少し効いた
5:全く効かず

1:極めて有用
2:有用
3:やや有用
4:無用
5:有害

1:疼痛発現
2:試験薬無効
3:未記入
4:服用せず

1:無
2:有

表 5 投薬症例の内訳

分類 薬剤	総投薬 例数	服薬 せず	服薬	採用例	一部採 用例	除外
M-1	48	13	35	34	1	0
M-2	49	12	37	37	0	0
A	49	10	39	37	2	0
P	49	10	39	37	1	1
合計	195	45	150	145	4	1

・(安全性の評価のみ)

いた」に4, 「よく効いた」に3, 「効いた」に2, 「少し効いた」に1, 「全く効かず」に0のスコアをそれぞれ与え, Cooper らの方法⁴⁾によって各時間ごとに, 各薬剤群ごとの「痛みの程度」の平均落差 (Mean Pain Intensity Difference) と「薬のききめ」の平均 (Mean Pain Relief) を算定した。

6. Key code 開票および解析

Key code 開票前に実施責任者, 治験担当医師およびコントローラー立ち合いのもとに全症例について点検し, 採用例, 一部採用例と除外例の確認を行った後に開票した。Key code 開票とその後の解析はコントローラーが行った。解析ではあらかじめ指定した集計表について, χ^2 検定 (Yates の補正有), 四群の比較には Kruskal-Wallis の検定 (tie の修正有), 各薬剤間の多重比較には Dunn の方法を用いた⁵⁾。なお, 有意水準の表示法として $\alpha > 0.20$ のときには NS (not significant), $\alpha \leq 0.20$ のときにはその実現値 (P 値) を示すことにし, $0.05 < \alpha \leq 0.10$ には + 印, $\alpha \leq 0.05$ には * 印, $\alpha \leq 0.01$ には ** 印を付した。解析には大阪電気通信大学工学部人間工学研究室の薬効評価システム DAS-CT 7,000 および 7,100 シリーズを用いた。

開票前検討として医師の有用性判定および患者の全般的印象について評価の主要項目との相関分析 (回帰分析) を行い, 単相関係数および偏相関係数を求め表 8 に示した。相関係数が比較的大きいものをゴチックで示しているが, 有用性判定および全般的印象に対する寄与率はそれぞれ約 50% と 75% であった。

治験成績

1. 症例構成

試験薬剤は表 4 に示す 195 例に投与したが, 服用した症例は 150 例で服用率は 78.9% であった。投与症例の内訳は表 5 に示した。150 例のうち服用規定に合致した 145 例は有用性, 薬効および安全性の評価対象, 規定違反の 5 例のうち, 疼痛発現前に服用した 4 例は安全性の評価対象とし, 残りの 1 例は対象から除外した。評価対象の 145 例の背景因子は表 6 に示した。性別, 年齢, 抜歯の難易, 麻酔量, 骨侵襲の有無, 併用薬剤の有無, 服用前の疼痛程度の因子における薬剤間の均等性は χ^2 検定により有意水準 0.05 で確認された。

2. 鎮痛効果

1) 患者の全般的印象

全般的印象による効果判定は表 7 に示した。M-1 群では 34 例中 32 例に「少し効いた」以上の効果があり, 「効いた」以上の場合では 34 例中 29 例で, その有効率は 85.3% であった。M-2 群では 37 例全例が「少し効いた」以上であり, 「効いた」以上では 37 例中 36 例で, その有効率は 97.3% であった。A 群, P 群における上記有効率を求めると, A 群は 37 例中 26 例で 70.3%, P 群は 37 例中で 29.7% であった。M-1, M-2, A および P の各群の成績について Kruskal-Wallis の検定で 4 群間に有意差があった。各薬剤間の多重比較では M-1, M-2 および A はいずれも P との間に有意差があり, また M-2 では A との間に有意差が認められた。

表 6 患者背景の比較

特 性	区 分	薬 剤				χ^2 検 定
		M 1	M 2	A	P	
性 別	男 性	16	22	15	22	N S
	女 性	18	15	22	15	
年 齢	14 ~ 19	4	5	1	1	N S
	20 ~ 29	24	16	19	22	
	30 ~ 39	5	11	11	10	
	40 ~ 49	0	4	4	3	
	50 ~ 59	0	1	1	1	
	60 ~ 69	1	0	1	0	
抜歯の難易	難 易	27	24	26	28	N S
		7	13	11	9	
麻 酔 量 (ml)	1.0 ~ 1.9	3	1	0	0	(P=0.1743)
	2.0 ~ 2.9	8	9	8	16	
	3.0 ~ 3.9	15	16	20	13	
	4.0 ~ 4.9	6	9	4	6	
	5.0 ~ 6.0	2	2	5	2	
病 名	埋伏智歯	17	18	18	17	N S
	智歯周囲炎	17	19	18	20	
	そ の 他	0	0	1	0	
骨侵襲の有無	無	7	10	10	7	N S
	有	27	27	27	30	
併 用 薬 剤	無	33	32	35	35	N S
	消炎酵素剤	1	4	1	1	
	そ の 他	0	1	1	1	
試験薬服薬 時の痛み	非常に痛い	5	4	7	3	N S
	かなり痛い	21	21	16	23	
	少し痛い	7	12	14	11	
	合 計	34	37	37	37	

2) 各時間ごとの疼痛重症度落差 (Pain Intensity Difference)

患者アンケートに基づく「痛さの程度」から求めた各薬剤ごとの疼痛重症度落差を各時間ごとに示したのが表 8 であり、その平均スコアを図示したのが図 2 である。時間経過上でみると、P 群以外は服薬 30 分で疼痛軽減が現れはじめ、1 時間目から 3 時間目にかけて疼痛緩和が続き、4 時間目では服薬前に復する傾向がみられた。そのピークは 2~3 時間目にあった。1~3 時間では M-1, M-2 および A はいずれも P との間に有意差があり、また 2 時間目では M-2 と A の間に有意差が認められた。

3) 各時間ごとの薬のききめ (Pain Relief)

患者アンケートで得た各薬剤ごとの薬のききめを各時間ごとにまとめたのが表 9 であり、その平均スコアを示したのが図 3 である。時間経過でみると P 群以外は 30 分から 1 時間にかけて薬効が現れ、M-1 と M-2 では 2~3 時間目で、A では 1~2 時間でそれぞれピークに達した。それ以降は薬効は消失する傾向にあった。1~4 時間目にかけて M-1, M-2 および A はいずれも P との間で有意差があり、また 3 時間目では M-2 と A との間で有意差がみられた。

3. 予備鎮痛剤服用状況と服用時間

予備鎮痛剤の服用状況と服用までの時間を示したもの

表 7 全般的印象

() 累積%

	非常によく効いた	よく効いた	効いた	少し効いた	少しも効かなかった	未記入	合計
M-1	5 (14.7)	16 (61.7)	8 (85.3)	3 (94.1)	1 (97.1)	1 (100)	34
M-2	4 (10.8)	20 (64.9)	12 (97.3)	1 (100)	0	0	37
A	4 (10.8)	7 (29.7)	15 (70.3)	9 (94.6)	2 (100)	0	37
P	0	5 (13.5)	6 (29.7)	16 (73.0)	9 (97.3)	1 (100)	37
合計	13	48	41	29	12	2	145

Kruskal-Wallis Test: H=42.7552**

M-1		M-2	
NS		NS	
NS	*		A
**	**	*	P

Dunn の多重比較 (以下同様)

図 2 平均疼痛重症度落差 (Mean Pain Intensity Difference)

図 3 薬のききめ (Mean Pain Relief)

が表10である。服用割合ではM-2群43.2%, M-1群58.8%, A群59.4%, P群62.2%の順に高くなり、また服用までの時間では Kruskal-Wallis の検定で4群を比較すると、M-1, M-2およびAはPとの間に有意差が認められた。

4. 副作用

表11に示すように副作用はM-1群では35例中3例(8.6%), M-2群では37例中3例(8.1%), A群では39例中3例(7.7%), P群では38例中2例(5.3%)にみられた。各薬剤間の発現率の比較では差はみられなかった。

種類別では眠気、嘔気、嘔吐、耳鳴、消化器症状、めまいなどで臨床的に問題と判断されたものはなかったが、M-1群で内科的処置をうけた1例があった。Key code 開封前に検討された薬剤との関連性ではA群の1例の耳鳴の症例において「関連性が推定される」と判断された以外はすべて「不明」と判定された。

5. 有用性

担当医による有用性判定は表12に示した。「有用」以上の割合はM-1群では34例中26例(76.5%), M-2群では37例中34例(91.9%), A群では37例中26例(70.3%),

表 8 疼痛重症度落差 (Pain Intensity Difference)

時間 薬剤 程度		前-0.5				前-1				前-2				前-3				前-4				
		M-1	M-2	A	P	M-1	M-2	A	P	M-1	M-2	A	P	M-1	M-2	A	P	M-1	M-2	A	P	
3 段階改善		1	1	1	0	1	2	3	1	0	2	4	3	0	0	3	2	1				
2 段階改善		2	7	2	0	10	14	17	5	1	14	14	3	3	11	11	3	4				
1 段階改善		12	14	7	4	11	14	12	21	9	11	12	20	11	13	17	17	12				
不変		15	10	20	28	8	2	0	4	15	3	2	5	14	6	2	6	10				
1 段階悪化		1	1	2	1	1	1	1	0	3	1	1	0	5	1	0	3	7				
2 段階悪化		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0				
合計スコア		18	30	12	3	33	47	54	32	6	44	53	33	12	34	48	24	13				
合計例数		31	33	32	33	31	33	33	32	33	31	33	32	33	31	33	32	33				
平均スコア		.58	.91	.38	.09	1.07	1.42	1.64	1.00	.18	1.42	1.61	1.03	.36	1.10	1.46	.75	.39				

Kruskal-Wallis Test : H = 20.9399**

M-1

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-2

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-3

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-4

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-5

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-6

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-7

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-8

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-9

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-10

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-11

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-12

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-13

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-14

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-15

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-16

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-17

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-18

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-19

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-20

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-21

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-22

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-23

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-24

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-25

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-26

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-27

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-28

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-29

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-30

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-31

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-32

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-33

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-34

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-35

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-36

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-37

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-38

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-39

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-40

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-41

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-42

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-43

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-44

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-45

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-46

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-47

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-48

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-49

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-50

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-51

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-52

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-53

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-54

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-55

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-56

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-57

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-58

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-59

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-60

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-61

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-62

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-63

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-64

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-65

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-66

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-67

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-68

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-69

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-70

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-71

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-72

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-73

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-74

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-75

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-76

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-77

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-78

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-79

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-80

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-81

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-82

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-83

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-84

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-85

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-86

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-87

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-88

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-89

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-90

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-91

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-92

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-93

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-94

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-95

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-96

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-97

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-98

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-99

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-100

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-101

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-102

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-103

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-104

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-105

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-106

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-107

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-108

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-109

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-110

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-111

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-112

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-113

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-114

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-115

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-116

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-117

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-118

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-119

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-120

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-121

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-122

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-123

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-124

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-125

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-126

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-127

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-128

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-129

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-130

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-131

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-132

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-133

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-134

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-135

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-136

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-137

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-138

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-139

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-140

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-141

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-142

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-143

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-144

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-145

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-146

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-147

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-148

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-149

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-150

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-151

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-152

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-153

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-154

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-155

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-156

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-157

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-158

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-159

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-160

NS	M-2
NS	NS
NS	NS

M-161</

表 9 薬のききめ (Pain Relief)

時間 程度		0.5			1			2			3			4							
		M-1	M-2	A	P	M-1	M-2	A	P	M-1	M-2	A	P	M-1	M-2	A	P				
薬剤																					
完全に効いた (4)		3	1	2	0	3	4	5	1	6	8	6	1	5	6	4	0	4	4	2	
よく効いた (3)		4	9	2	2	11	11	4	1	11	14	2	1	15	17	5	4	10	14	4	2
効いた (2)		7	6	6	3	9	16	10	5	12	11	16	7	10	11	14	5	9	11	9	4
少し効いた (1)		10	13	13	10	7	5	12	14	2	1	8	15	1	1	8	16	5	4	11	15
全く効かず (0)		9	7	12	22	3	1	3	15	1	1	2	11	1	0	2	10	2	0	3	11
合計スコア		48	56	39	22	70	86	64	31	83	97	70	36	86	98	67	38	69	84	57	37
合計例数		33	36	35	37	33	37	34	36	32	35	34	35	32	35	33	35	30	33	31	34
平均スコア		1.45	1.56	1.11	59	2.12	2.32	1.88	86	2.59	2.77	2.06	1.02	2.69	2.80	2.03	1.06	2.30	2.55	1.84	1.09
Kruskal-Wallis Test : H=16.5058**																		29.9960**			
M-1					M-1					M-1					M-1						
NS			M-2		NS			M-2		NS			M-2		NS			M-2			
NS			NS		A			NS		NS		A		NS			NS		A		
*			**		NS			**		**		**		**			**		+		P

表 10 予備薬服用までの時間

() 服用率

薬 剤	服用例数／例数	服 用 ま で の 時 間					
		8 時間以上	7 ～ 8 時間	6 ～ 7 時間	5 ～ 6 時間	4 ～ 5 時間	4 時間未満
M-1	20/34 (58.8%)	3	2	6	4	5	0
M-2	16/37 (43.2%)	6	1	3	5	1	0
A	22/37 (59.4%)	3	2	4	7	5	1
P	23/37 (62.2%)	1	0	2	3	15	2
合 計		13	5	15	19	26	3

Kruskal-Wallis Test : H=20.6744** M-1

NS	M-2
NS	NS
*	**
	*
	P

表 11 副作用および種類

() 発現率

薬 剤	発現例数	評価例数	種 類 (件 数)							
			ねむ気	嘔 気	嘔 吐	耳 鳴	消器症状	ふるえ	めまい	悪 感
M-1	3 (8.6)	35	1				1	1	1	
M-2	3 (8.1)	37	1	1	1					
A	3 (7.7)	39	1	1		1				
P	2 (5.3)	38	2							
合 計	11	149	5	2	1	1	1	1	1	1

P 群では37例中11例 (29.7%) でM-2群の有用率が最も高く、Kruskal-Wallis 検定では4群間に有意差が認められた。多重比較ではM-1、M-2およびAはいずれもPとの間で有意差があった。M-1、M-2およびAの三剤間には有意差はなかったが、M-1、M-2ともにAを凌駕していた。

考 察

鎮痛剤の効果をみるにあたって術後疼痛における鎮痛を指標にされることが多い。とくに歯科口腔外科領域では抜歯の頻度は高く、症例が多く集められることや、疾患の種類および手術の操作などが比較的均一であり、全身的影響が少ないなどの利点があるため、今までにも多

表 12 有用性

() は累積%

判 定 薬 剤	きわめて有用	有 用	やや有用	無 用	有 害	合 計
M-1	5 (14.7)	21 (76.4)	7 (97.1)	1 (100)	0	34
M-2	7 (18.9)	27 (91.9)	3 (100)	0	0	37
A	9 (24.3)	17 (70.3)	8 (91.9)	3 (100)	0	37
P	1 (2.7)	10 (29.7)	16 (73.0)	10 (100)	0	37
合 計	22	75	34	14	0	145

Kruskal-Wallis Test : $H=32.9898^{**}$

NS	M-2	
NS	NS	A
**	**	**

P

くの消炎鎮痛剤の臨床効果判定に抜歯後疼痛が用いられている⁶⁻¹¹⁾。

しかし、抜歯後の疼痛発現は一過性であることが大部分で個人差が大きく、心因性要因に左右されることも多いので、橋は歯科口腔外科領域で術後鎮痛の薬効検定をする場合、1回投与での効果を測定し群間比較試験を行うのが適していると言明している^{12,13)}。

また抜歯後疼痛については、通常の抜歯では、臨床上疼痛の出現しなかった症例もしばしば経験する。川勝¹⁴⁾の報告、福井¹⁵⁾の報告でも抜歯後疼痛がほぼ50%の症例に起こらなかったと述べている。一般的に抜歯後の疼痛は局所麻酔剤効果の消失にともなって出現することが多く、2～3時間後に最も強く、5～6時間後に減弱する。

そこでわれわれは、自然治癒的鎮痛効果を除外するため、単なる抜歯に比べて抜歯後疼痛や後腫脹が高率に発現する埋伏智歯抜歯、とくに必ず粘膜縫合を必要とする難抜歯に限定して、McN 2783 (Zomepirac Sodium) の1回投与による鎮痛効果検定を行った。今回のわれわれの対象では、195例の埋伏智歯抜歯患者のうち、術後疼痛発現率は150例(76%)であった。また疼痛の程度もその70%以上が中等度以上のものであったことは、鎮痛効果試験での対象として適当であるといえる。

投与用量については、金子¹⁶⁾の報告では Zomepirac Sodium 100 mg 頓用で十分な鎮痛効果があるとしており、Lewis²⁾の報告では、mild pain に 50 mg, mode-

rate to severe pain に 100 mg を用いている。われわれは、第Ⅱ相試験における有効用量の検討のために、M-1群 50 mg、M-2群 100 mg の2用量を用い、基準薬としてA群には一般的に広く用いられている解熱鎮痛薬で鎮痛効果が高い Aspirin 500 mg を選んだ。また、薬理学的作用がなくても疼痛が改善する程度を知るためと、今回の試験が差を検出するに十分な感度をもっているか否かをみるためにプラセボも組み入れた¹⁷⁾。結果的にプラセボと基準薬との間に有意差のみられたことより、後者の目的は達せられたと思われる。

患者特性の比較において、性別、年齢別、病名、麻酔量、併用薬、骨への侵襲、抜歯の難易などをみても4群に偏りは認められなかった。

鎮痛薬の効果をみるために、抜歯後に出現した疼痛の程度と服用後の経時的な推移および薬の効果、全般的な患者の印象度、有用性についての担当医の評価等を行った。

痛さの程度と薬のききめについて患者の時間的な評価をとり入れるために、服薬前および服薬後の各時間で、「疼痛の程度」を4段階に、また服薬後の各時間で、「薬のききめ」を5段階に記入させ、前者の測定値からは服薬前と服薬後の各時間の疼痛の差を疼痛重症度落差(PID)として算出した。これで見ると30分で鎮痛効果が現れ、1～2時間で最高に達し、4時間は維持している(図2)。M-1群、M-2群ともにA群より強く現れており、痛みの改善度は高いと考えられる。また薬のきき

めに対する評価も図3でみると、疼痛重症度の改善と同様の時間的経過をしており、測定したほとんどの時間においてP群よりもM-1, M-2, A群はすぐれ、3時間目ではM-2群はA群よりも効果がみられた。

表7での全般的印象度からの効果でもM-1群, M-2群およびA群ともに累積有効率は95%以上を示し、P群とは明らかに差があった。また、M-1群とM-2群とでは有意差はないが、M-2群は有意水準0.05でA群との間で有意差があった。したがってM-2群は明らかにA群よりも鎮痛効果があると考えられる。これは予備の鎮痛剤の服用状況からも支持されている。

一方、表12の有用性の評価でもM-1群, M-2群およびA群ともにP群よりも有意にすぐれていた。またM-1群, M-2群をあわせても、ただ1例の無用例があるのみで、「やや有用」例を除いた厳しい見方においてもM-1群76.4%, M-2群91.9%, A群70.3%の累積有用率であり、M-1群, M-2群がともにA群を凌駕している点よりみて、前2剤の有用性は十分なものと判断される。M-1群とM-2群との間では有意差はなかったが、鎮痛効果、有用性の点でM-2群はM-1群よりも凌駕していた。この成績は用量反応の関係から考えて妥当なものと思われる。

副作用の発現頻度はM-1群8.6% (3/35), M-2群8.1% (3/37), A群7.7% (3/39), P群5.3% (2/38)で薬剤間に差はみられなかった。M-1群とM-2群の主症状は眼気、嘔気、嘔吐、消化器症状などでA群とはほぼ同一であり、臨床的に重篤なものはなかった。

以上今回の二重盲検試験成績から総合的に判断して、M-1はAと同等かそれ以上の、M-2はAよりも強い鎮痛効果を有し、かつM-1とM-2はAに比し十分な有用性を有すると判断される。このことは本剤の有用性と安全性の第Ⅱ相試験を実施した金子ら¹⁶⁾の報告での100mg傾用で十分な鎮痛効果を現すという成績を裏付けている。

結 語

新しい鎮痛抗炎症剤 McN-2783 の有効用量を検討するため、埋伏智歯抜歯後疼痛を対象とし、50mg と100mg の傾用による鎮痛効果をプラセボおよび Aspirin 500mg を含めた4群間で二重盲検法により比較した。

McN-2783 50mg は Aspirin 500mg と同等かそれ以上の、100mg はそれより優れる鎮痛効果を有し、両方の用量とも Aspirin 500mg 以上の有用性を示した。したがって、両用量とも有効用量と判定できるが、100mg の方が効果の面からみてより望ましいと思われる。副作用の発現率は8%台で臨床的に重篤なものはなかった。そのほか、対象としての埋伏智歯抜歯後疼痛の妥当

性およびプラセボを組み入れた意義についても論じた。(試験に用いた McN-2783, Aspirin, Placebo (乳糖) は大日本製薬(株)より提供された)

薬剤の管理の任に当たられた大阪大学歯学部付属病院薬剤部に感謝いたします。

引 用 文 献

- 1) Cooper, S.A.: Efficacy of Zomepirac in oral surgical pain. *J Clinical Pharmacol* 20: 230 1980.
- 2) Lewis, J.R.: A new nonaddicting analgesic. *J Am MA* 246: 377 1981.
- 3) McEvoy, G.K.: Evaluation of zomepirac sodium. *Am J Hosp Pharmacol* 38: 1293 1981.
- 4) Cooper, S.A., et al.: A model to evaluate mild analgesics in oral surgery out patients. *Clin Pharmacol Therap* 20: 241 1976.
- 5) Dunn, O.J.: Multiple comparisons using rank sums. *Technometrics* 6: 241 1964.
- 6) 芝 良祐, 他: 抗炎症鎮痛薬の臨床薬効検定. 歯界展望 40: 334 1972.
- 7) 黒柳錦也, 他: 下顎智歯抜去後における非ステロイド性消炎鎮痛剤 31252-S の効果. 日口外誌 19: 243 1973.
- 8) 佐藤一郎, 他: 下顎埋伏智歯抜去の術後疼痛に対するロナールの臨床検討——腸溶顆粒アスピリンと二重盲検法による比較. 歯界展望 41: 1065 1973.
- 9) 作田正義, 他: 抜歯後における消炎鎮痛剤クロニキシンの使用経験. 日口外誌 21: 638 1975.
- 10) 谷岡博昭, 他: 新しい鎮痛抗炎症剤 Y-8004 の抜歯後疼痛に対する薬効検定. 日口外誌 22: 733 1976.
- 11) 内田安信, 他: 抜歯後疼痛に対する Saridon-A の効果——二重盲検法による協同研究. 日口外誌 25: 1222 1979.
- 12) 橘 直矢: 口腔外科の外来小手術の術後鎮痛の場における臨床的薬効検定. 医学のあゆみ 78: 423 1971.
- 13) 砂原茂一編: 臨床試験の進め方. ライフサイエンス社, 東京, 1976, 49頁.
- 14) 川勝賢作, 他: 抜歯後の一過性疼痛に関する臨床統計的観察. 歯界展望 36: 479 1970.
- 15) 福井正義, 他: 抜歯術後疼痛に関する調査. 日口外誌 19: 731 1970.
- 16) 金子賢司, 他: 抜歯後疼痛における McN-2783 の使用経験. 日口外誌 27: 1191 1981.
- 17) Controller 委員会編・訳: 鎮痛剤の臨床評価指針. 臨床評価 Suppl: 63 1981.