下顎埋伏智歯抜歯後疼痛に対する鎮痛剤（156-S）の臨床評価

——多施設二重盲検比較試験——

栗田 賢一・河合 幹・白木 豊・吉田 茂
大西 正信・下郷 和雄・服部 孝範・山本 忠¹⁾
山田 祐敬²⁾・堀田 文雄³⁾・古賀賢三郎⁴⁾・阿部 本晴⁵⁾
北山 誠二⁶⁾・村田 晴彦⁷⁾・片浦 俊久⁸⁾・小川 暢也⁹⁾

Clinical evaluation of analgesic effect of 156-S on postoperative pain after extraction of impacted lower wisdom teeth

Ken-ichi KURITA・Tsuyoshi KAWAI・Yutaka SHIRAKI
Shigeru YOSHIDA・Masanobu OHNISHI・Kazuo SHIMOZATO
Takanori HATTORI・Tadashi YAMAMOTO¹⁾・Yutaka YAMADA²⁾
Fumio HOTTA³⁾・Kenzaburo KOGA⁴⁾・Motoharu ABE⁵⁾
Seiji KITAYAMA⁶⁾・Haruhiko MURATA⁷⁾・Toshihisa KATAURA⁸⁾
Nobuya OGAWA⁹⁾

Abstract: The analgesic effect of 156-S on postoperative pain after removal of impacted lower wisdom teeth was clinically evaluated. After the appropriate dose of 156-S was preliminarily studied among 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, and 400 mg groups, 300 mg of 156-S was compared with 500 mg of mefenamic acid by the double blind test.

愛知学院大学歯学部第2口腔外科学教室
(主任: 河合 幹教授)

¹⁾ 豊橋市民病院歯科口腔外科
(部長: 山本 忠)

²⁾ 市立岡崎病院歯科口腔外科
(部長: 山田祐敬)

³⁾ 岐阜県立多治見病院歯科口腔外科
(部長: 堀田文雄)

⁴⁾ 半田市立半田病院歯科口腔外科
(部長: 古賀賢三郎)

⁵⁾ 臨港病院歯科口腔外科
(部長: 阿部本晴)

⁶⁾ 名古屋第1赤十字病院歯科口腔外科
(部長: 北山誠二)

⁷⁾ 大垣市民病院歯科口腔外科
(部長: 村田晴彦)

⁸⁾ 市立四日市病院歯科口腔外科
(部長: 片浦俊久)

⁹⁾ 愛媛大学医学部薬理学教室
(主任: 小川暢也教授)

The Second Department of Oral and Maxillo-facial Surgery School of Dentistry Aichi-gakuin University (Chief: Prof. Tsuyoshi Kawai)

¹⁾ Department of Oral and Maxillo-Facial Sur-

gery Toyohashi City Hospital (Chief: Tadashi Yamamoto)

²⁾ Department of Oral and Maxillo-Facial Surgery Okazaki City Hospital (Chief: Yutaka Yamada)

³⁾ Department of Oral and Maxillo-Facial Surgery Gifu Prefectural Tajimi Hospital (Chief: Fumio Hotta)

⁴⁾ Department of Oral and Maxillo-Facial Surgery Handa City Hospital (Chief: Kenzaburo Koga)

⁵⁾ Department of Oral and Maxillo-Facial Surgery Rinko Hospital (Chief: Motoharu Abe)

⁶⁾ Department of Oral and Maxillo-Facial Surgery Nagoya First Red Cross Hospital (Chief: Seiji Kitayama)

⁷⁾ Department of Oral and Maxillo-Facial Surgery Ohgaki Municipal Hospital (Chief: Haruhiko Murata)

⁸⁾ Department of Oral and Maxillo-Facial Surgery Yokkaichi City Hospital (Chief: Toshihisa Kataura)

⁹⁾ Department of Pharmacology School of Medicine Ehime University (Chief: Prof. Nobuya Ogawa)

受付日: 昭和60年7月16日

The result were as follows:

- 1) Of the total 520 cases, 408 cases (78.5%) needed analgesics after the extraction.
 - 2) The analgesic effect of 156-S increased dosedependently among 50 mg, 100 mg, and 200 mg groups in the first preliminary test.
 - 3) 200 mg, 300 mg, and 400 mg of 156-S were clinically effective and useful to control the postoperative pain in the second preliminary test.
 - 4) Although both 300 mg of 156-S and 500 mg of mefenamic acid showed the almost same analgesic effect clinically, postoperative pain was statistically better controlled by 156-S than by mefenamic acid at 30 and 60 minutes after administration of the analgesics.
- However, the analgesic effect of mefenamic acid is statistically superior to that of 156-S at 4 hours after the administration. These results suggest that 156-S has quick analgesic action and mefenamic acid has a long one.
- 5) Side effects of 156-S slight gastrointestinal disorder, were found in only 6 of 322 cases (1.8%).
 - 6) Therefore, 156-S is good for controlling the postoperative pain after extraction of impacted lower wisdom teeth.

Key words: analgesics, postoperative pain, impacted lower wisdom tooth

I. 緒 言

156-S は塩野義製薬研究所で合成された新しい酸性非ステロイド鎮痛消炎剤 (NSAID) であり, 本剤は鎮痛作用の発現がきわめて速く, さらに消化管障害が少ない特徴を有している. この特徴は抜歯後疼痛のコントロールに非常に適しているため, われわれは, 本剤を抜歯のなかで最も疼痛を伴う頻度が高い下顎埋伏智歯抜歯後に限り適用し, 本剤の至適用量を検討し, さらにメフェナム酸を対照とした二重盲検比較試験を実施したのでその結果を報告する.

II. 156-S について

156-S は塩野義製薬研究所において合成された数多くの関連化合物のなかから広範囲にわたるスクリーニング試験の結果, 特に鎮痛作用が強く消化管障害作用の少ない化合物として選出されたチアゾール骨格を有するプロピオン酸系の酸性 NSAID である. 化学名は (2-[4-(2-Thiazolyloxy) phenyl] propionic acid) であり, 図 1 のような構造式を有する¹⁾.

本剤は薬理試験において鎮痛, 抗炎症および解熱作用が認められ, 特に強い鎮痛作用を有しており, その効力は現在広く用いられているインドメタシン, ジクロフェナク・ナトリウム, ケトプロフェンおよびイブプロフェンと比べて同等以上であり, しかも作用発現がきわめて速いことが広瀬ら²⁾により報告されている.

$C_{12}H_{11}NO_3$ S 分子量: 249.28

図 1 構造式

本剤はプロスタグランジン生合成作用はあまり強くないが, 従来の NSAID にほとんどみられない, ブラジキニンによる疼痛や浮腫, 火傷による疼痛に対して強い抑制作用を示すことから, その作用の主体は PG 抑制作用と抗ブラジキニン作用の両者によるものであろうとされている.

ヒトにおける臨床第 1 相試験として, 健康成人男子志願者 41 名に対し 5 mg/回~200 mg/回の単回投与, および 1 回 300 mg の 1 日 3 回 1 週間投与の安全性が確かめられた. 本試験において同時に検討された薬物動態面からの所見として速やかな吸収・排泄が認められ, 血漿中においてはほとんどが 156-S 未変化体として存在し, 最高血漿中濃度は投与 30 分後に認められた. 尿中には, 156-S 未変化体とともに, 3 種類の代謝物が確認され, 投与 8 時間以内に尿中に投与量の 90% が排泄され, 24 時間以内ではほとんど排泄されることが明らかにされた³⁾.

図 2 薬剤の組合せ

図 3 投 与 方 法

III. 第 1 回予備試験

156-S は前述したように動物実験および臨床第 1 相試験の成績として安全性が示唆されている。その際の投与量については、健康成人男子に 1 回 200 mg を 1 日 3 回、1 週間、さらに 1 回 300 mg を 1 日 3 回、1 週間の合計 2 週間の連続投与を行い、特に異常所見は認められなかったと報告されている³⁾

臨床第 2 相試験のうち歯科口腔外科領域においては、抜歯後に 25 mg から 200 mg の単回投与により検討されており、その結果、156-S 100 mg 以上で既存の NS-AID とほぼ同等の鎮痛効果が認められた³⁾との報告がある。しかし、抜歯侵襲の程度も一定しておらず、検体症例数も十分とはいえないので、われわれは予備試験とし

て対象を下顎埋伏智歯抜歯に限り、術後に 156-S を 50 mg, 100 mg, または 200 mg を単回投与し、156-S の抜歯後疼痛コントロールのための至適用量を求めた。

1. 試験方法

1) 対 象

試験は昭和 58 年 3 月より 6 月までの期間において愛知学院大学第 2 口腔外科および豊橋市民病院、市立岡崎病院、岐阜県立多治見病院、半田市立半田病院、臨港病院、名古屋第 1 赤十字病院、大垣市民病院、市立四日市病院の合計 9 施設の歯科・口腔外科の外来で施行された。また対象患者は、下顎埋伏智歯の抜歯後激痛を予想されるものに限定し、試験薬服用に口頭または文書にて同意したものとした。また下記の患者は対象外とした。

(1) 小 児 (14 歳以下)。

(2) 本試験開始直前まで、鎮痛剤の投与を受けていた

表 1 アンケート用紙

おねがい

このアンケートはあなたの歯の痛み状態を調べ、
将来適切な治療を行うための参考としますので、
裏面の質問にお答えの上、次回来院時に主治医に
お渡し下さい。

お名前

(年齢 歳, 体重 kg)

裏

手術終了後、次の各時点での痛みの程度を記入例に従って、当てはまる所に○印をして下さい。
○「とても痛い」とは痛くてなにもできない
○「痛い」とは痛みががまんできる。
○「少し痛い」とは痛みが多少気にかかる 程度を意味します。
○「痛くない」とは全く痛くないかあるいは
痛くないが多少気にかかる

	記入例	手術終了直後	①飲へのむ袋時分の薬を	②飲へのむ袋時分の薬を	②の袋の薬を飲んでから				
					30分後	1時間後	2時間後	3時間後	4時間後
とても痛い									
痛い	○								
少し痛い									
痛くない									

者。

(3) アスピリンおよび消炎鎮痛剤に過敏な者。
(4) 消化性潰瘍現症、または既往症を有する者。
(5) 重篤な肝または腎などの合併症を有する者。
(6) 血液系疾患を有する者。
(7) 妊娠または妊娠の疑いのある婦人。
(8) 糖尿病用剤（スルフォニルウレア系、インシュリン）やクマリン系抗凝血剤（ワルファリン等）の投与を受けている者。
(9) その他、対象として不適当と主治医が判断した者。

2) 薬 剤

使用した薬剤は次のとおりである。
(1) スクリーニング用プラセボ（乳糖含有白色カプセル）
(2) 156-S 50 mg 錠（50 mg 含有白色錠）
(3) 156-S 100 mg 錠（100 mg 含有白色錠）
(4) プラセボ錠（乳糖含有白色錠）
なお、156-S 50 mg 錠、100 mg 錠およびプラセボ錠は外観上、識別不能とコントローラーが認めたものを用いた。
また、薬剤の組み合わせは図2のように行った。

3) 投与方法

投与方法は1回頓用とした。なお、本来無痛の患者およびプラセボ効果を可能な限り除外する目的で、図3のような投薬スケジュールにより投薬した。すなわち抜歯後、疼痛の発現を自覚した時点で、全症例に第1薬としてスクリーニング用プラセボ1カプセル（以下プラセボ

表 2 (表)

156-S 調査表

① 整理 №		⑧ 薬剤 №	
0:1A:038:2		レ ベ ル	

⑬ 施設名	⑭ 医師の署名・捺印	⑮ 患者の同意	カルテ №
	⑯	1 口 頭 2 文 書	

⑲ 患 者 名	⑳ 性別	㉑ 年 齢	㉒ 体 重	㉓ 診 断 名
	1 男 2 女	歳	kg	

㉔ 手 術 名	㉕ 部 位
埋 伏 抜 歯	8 8

㉖ 麻 酔 薬	㉗ 麻 酔 方 法	㉘ 麻酔薬量 (浸潤)	㉙ 麻酔薬量 (伝達)
1 2%塩酸リドカイン・1/80,000 エピネフリン 2 そ の 他 ()	1 浸 潤 2 伝 達 3 浸潤+伝達	ml	ml

① 整理 №	0:2A:038:2	⑧ 薬剤 №
--------	------------	--------

⑬ 手 術 開 始 時 刻	⑮ 手 術 終 了 時 刻
月 日 1 午 前 時 分 2 午 後	1 午 前 時 分 2 午 後

㉖ 骨 侵 襲	㉗ 粘膜・骨膜剝離	㉘ 歯牙分割	㉙ 併 用 薬	㉚
1 なし 2 あり	1 なし 2 あり	1 なし 2 あり	1 なし 2 あり	1 抗 生 物 質 2 そ の 他 ()

薬剤の服用状況	㉛ 1. プラセボの服用	㉜ 2. 試験薬の服用 (全量)
	1 なし 2 あり	1 なし 2 あり

医 師 判 定	㉝ 有 効 性	㉞ 安 全 性	㉟ 有 用 性
	1 著明改善 (痛みが全くとまり、確かに薬の効果と認められる。)	1 副作用なし	1 極めて有用
	2 改 善 (痛みがほとんどとまり、薬効があったと思われる。)	2 軽度副作用あり	2 有 用
	3 やや改善 (少し良くなったので多少は効果があったと思われる。)	3 中等度副作用あり	3 多少は有用
	4 不 変 (服用前と変わらずほとんど効果が認められない。)	4 高度副作用あり	4 どちらともいえない
	5 悪 化 (効果が認められず、痛みが強くなったと思われる。)		5 好ましくない

(2, 3, 4 の場合は次頁に詳細をご記入下さい)

表 2 (裏)

手術終了後、次の各時点での痛みの程度を記入例に従って、当てはまる所に○印をして下さい。

○「とても痛い」とは痛くてなにもできない
 ○「痛い」とは痛みががまんできる
 ○「少し痛い」とは痛みが多少気になる
 ○「痛くない」とは全く痛くないかあるいは痛くないが多少気になる

程度を意味します。

記入例	手術終了直後 (分)	①飲(む)袋時の薬を (分)	②飲(む)袋時の薬を (分)	②の袋の薬を飲んでから				
				30分後	1時間後	2時間後	3時間後	4時間後
とても痛い								
痛い	○							
少し痛い								
痛くない								

<備考>
 ・②の薬服用後
 (1) 痛み再発の有無: 1. なし, 2. あり→(時間後)
 (2) 睡眠のため 時間以降効果など不明
 ・その他()

整理番号 (記入しないで下さい)

① 整理 No. 03A0332 ⑥ 薬剤 No.

⑬ 終了直後	⑭ 1 薬	⑯ 2 薬	⑰ 30分後	⑱ 1時間後	㉑ 2時間後	㉒ 3時間後	㉓ 4時間後

㉔ 疼痛の再発	1 なし 2 あり	㉕ 再発時間	時間後	㉖ 副作用	1 なし 2 あり	㉗ 有効	㉘ 安全	㉙ 有用	㉚ 理由	㉛ コメント

① 整理 No. ⑥ 薬剤 No.

副作用	⑬ 症 状	⑭ 程 度	⑮ 処 置	⑯ 転 帰
1		1 軽 度 2 中 等 度 3 高 度	1 な し 2 あ り	1 消 失 2 軽 快 3 不 変
	⑰ 発 現 時 期	⑱ 消 失 時 期		
	服用後 日 時間 分後	服用後 日 時間 分後		
	㉔ 試験薬との関連性	1. なし, 2. たぶんなし, 3. どちらともいえない, 4. たぶんあり, 5. あり		
	⑰ 症 状	⑭ 程 度	⑮ 処 置	⑯ 転 帰
2		1 軽 度 2 中 等 度 3 高 度	1 な し 2 あ り	1 消 失 2 軽 快 3 不 変
	⑰ 発 現 時 期	⑱ 消 失 時 期		
	服用後 日 時間 分後	服用後 日 時間 分後		
	㉔ 試験薬との関連性	1. なし, 2. たぶんなし, 3. どちらともいえない, 4. たぶんあり, 5. あり		
	⑰ 症 状	⑭ 程 度	⑮ 処 置	⑯ 転 帰

経過, 処置, 医師意見 (具体的に)

表 3 症例構成表

項 目	合 計	50 mg 群	100 mg 群	200 mg 群
投薬症例	148	50	49	49
全く服用なし (P. 実薬とも)	14	6	0	8
プラセボのみ服用	17	4	5	8
実薬服用症例 (解析対象症例)	117	40	44	33
安全性のみ判定症例 (プラセボの服用なし)	1	0	0	1
有効性, 安全性, 有用性判定症例	116	40	44	32

と略)を服用させ、服用後30分以上経過しても疼痛に変化がないか増強した者、または改めて疼痛の発現を自覚した患者に対してのみ、第2薬として試験薬2錠(以下試験薬と略)を服用させた。

4) 薬剤の割り付けおよびキー・テーブルの保管

頓服薬として、第1薬(プラセボ1カプセル)および第2薬(2錠)をそれぞれ1回分包装とし(番号①, ②を付す), この2回分を薬袋に入れた後, コントローラーがランダムに割り付け薬剤番号をつけた。

また, キー・テーブルは, コントローラーが保管し, 緊急時にはコントローラーが薬剤群を知らせることとした。

5) 併用薬剤

併用薬剤はできる限りさけることとした。すなわちNSAID, 消炎酵素剤, ステロイド剤, 鎮痛剤の併用は行わず, またデンタルコーンの使用もさせた。

ただし, 抗生剤については必要に応じ使用可とし, 使用した場合は薬剤名, 用量を明記することとした。

6) 評価項目

患者自身が記入する「アンケート用紙」(表1), および主治医が記入する「156-S 調査表」(表2)を用いて記録および評価を行った。

(1) アンケート

下記の項目について患者に記入させ, 次回来院時に主治医が点検した。

① 術直後の疼痛程度: 4段階(とても痛い, 痛い, 少し痛い, 痛くない: 以下同じ)で記入

② 第1薬(プラセボ)服用の有無, 第1薬服用時刻と疼痛の程度: 4段階で記入

③ 第2薬(試験薬)服用の有無, 第2薬服用時刻と疼痛の程度: 4段階で記入

④ 第2薬服用後, 0.5, 1, 2, 3, 4時間目の疼痛の程度: それぞれ4段階で記入

(2) 156-S 調査表

① 医師判定(有効性判定)

抜歯の難易, アンケート結果を総合して, 試験薬の鎮痛効果を次の5段階で評価した。

1. 著明改善: 痛みが全くとまり, 確かに薬の効果

と認められる。

2. 改善: 痛みがほとんどとまり, 薬効があったと思われる。

3. やや改善: 少しよくなったので, 多少は効果があったと思われる。

4. 不変: 服用前と変わらず, ほとんど効果が認められない。

5. 悪化: 効果が認められず, 痛みが強くなったと思われる。

② 安全性判定

試験薬服用後の副作用の有無について問診し, 次の4段階で安全性判定を行った。

1. 副作用なし。

2. 軽度副作用あり。

3. 中等度副作用あり。

4. 高度副作用あり。

③ 有用性判定

試験薬の鎮痛効果および副作用の有無(安全性)を総合して, 次の5段階で有用性判定を行った。

1. きわめて有用。

2. 有用。

3. 多少は有用。

4. どちらともいえない。

5. 好ましくない。

④ 副作用

試験薬服用後の副作用, 有害反応の有無について問診し, 訴えがあった場合は種類, 程度, 発現時期, 経過および処置, 併用薬, 合併症を記録するとともに, 試験薬と副作用, 有害反応との因果関係を判定することにした。

7) キー・テーブルの開票およびデータの解析方法
目標症例数は解析対象例として1群30例以上とした。

試験終了後, コントローラーが総投与症例数の確認, データの点検および問題症例ならびに問題点の抽出を行った。キー・テーブルの開票に先立ち, 問題点について全参加者による最終協議を行ったうえで, データを固定し, コントローラーが開票し, 集計および解析を行った。

表 4 患 者 背 景

	投 与 量	50 mg	100 mg	200 mg	合 計	有 意 確 率
解 析 対 象 症 例		40	44	33	117	
年 齢	15 ～ 19歳	9	10	7	26	0.9205 (K)
	20 ～ 29歳	20	24	20	64	
	30 ～ 39歳	10	7	4	21	
	40 ～ 49歳	1	1	2	4	
	50 ～ 59歳	0	1	0	1	
	60 ～ 69歳	0	1	0	1	
体 重	30 ～ 39 kg	2	1	2	5	0.1563 (K)
	40 ～ 49 kg	13	15	5	33	
	50 ～ 59 kg	17	14	12	43	
	60 ～ 69 kg	6	11	11	28	
	70 ～ 79 kg	2	1	3	6	
	80 kg ～	0	2	0	2	
性 別	男	15	15	15	45	0.5903 (C)
	女	25	29	18	72	
診 断 名	埋伏智歯	26	37	25	88	0.1285 (C)
	埋伏智歯＋智歯周囲炎	14	7	8	29	
部 位	右 8	15	25	13	53	0.1494 (C)
	左 8	25	19	20	64	
麻 酔 薬	塩酸リドカイン	40	44	33	117	
麻 酔 方 法	浸 潤	12	11	10	33	0.8359 (C)
	浸潤＋伝達	28	33	23	84	
浸 潤 麻 酔 量	～ 0.9 ml	0	1	0	1	0.1858 (K)
	1.0 ～ 1.9 ml	20	27	24	71	
	2.0 ～ 2.9 ml	7	5	2	14	
	3.0 ～ 3.9 ml	7	9	3	19	
	4.0 ～ 4.9 ml	4	1	2	7	
	5.0 ～ 5.9 ml	1	1	1	3	
	6.0 ml ～	1	0	1	2	
伝 達 麻 酔 量	な し	12	11	10	33	0.7537 (K)
	～ 0.9 ml	3	2	1	6	
	1.0 ～ 1.9 ml	23	29	22	74	
	2.0 ～ 2.9 ml	2	2	0	4	
麻 酔 量	1.0 ～ 1.9 ml	4	5	5	14	0.3597 (K)
	2.0 ～ 2.9 ml	10	13	12	35	
	3.0 ～ 3.9 ml	15	17	10	42	
	4.0 ～ 4.9 ml	5	4	3	12	
	5.0 ～ 5.9 ml	4	5	2	11	
	6.0 ml ～	2	0	1	3	

表 4 つづき

	投 与 量	50 mg	100 mg	200 mg	合 計	有 意 確 率
手術所要時間	～ 15分	11	4	5	20	0.4653 (K)
	16 ～ 30分	17	28	22	67	
	31 ～ 45分	8	6	3	17	
	46 ～ 60分	3	6	3	12	
	61 ～ 90分	1	0	0	1	
骨 侵 襲	あ り	34	39	30	103	0.7321 (C)
	な し	6	5	3	14	
粘膜・骨膜剥離	あ り	37	44	33	114	0.0516 (C)
	な し	3	0	0	3	
歯 牙 分 割	あ り	26	33	25	84	0.4988 (C)
	な し	14	11	8	33	
侵 襲 度	0 種 類	2	0	0	2	0.1915 (K)
	1 種 類	1	3	3	7	
	2 種 類	15	10	5	30	
	3 種 類	22	31	25	78	
併 用 薬	あ り	5	4	7	16	0.2985 (C)
	な し	35	40	26	101	
手術終了時疼痛	とても痛い	0	0	1	1	0.0085 (K)*
	痛 い	2	0	3	5	
	少し痛い	6	2	6	14	
	痛くない	32	42	23	97	
P 服用時疼痛	とても痛い	10	14	8	32	0.6675 (K)
	痛 い	20	22	18	60	
	少し痛い	10	8	6	24	
	服用なし	0	0	1	1	
実薬服用時疼痛	とても痛い	17	18	12	47	0.9910 (K)
	痛 い	18	21	19	58	
	少し痛い	5	5	2	12	

(C) : カイ二乗検定
(K) : Kruscal-Wallis 検定
* P < 0.05

＜解析方法＞
患者背景の均一性の点検，効果判定の群間比較には Kruscal-Wallis 検定法，dunn の多重比較検定法， χ^2 検定法，Fisher の直接確率計算法，および疼痛の経時的推移の評価には分割型分散分析を適用した．有意水準は 0.05 とした．なお，検定結果には有意確率を付し，その大きさを解釈した．
2. 試験結果
1) 症例の構成
サンプル配布数は 150 症例分で，そのうち投薬症例は

148 例 (50 mg 群 50 例，100 mg 群 49 例，200 mg 群 49 例) であった (表 3)．
投薬症例中，プラセボ，試験薬ともに全く服用のなかった症例 14 例 (50 mg 群 6 例，200 mg 群 8 例)，プラセボのみ服用した症例 17 例 (50 mg 群 4 例，100 mg 群 5 例，200 mg 群 8 例) の計 31 例を除外した 117 症例 (50 mg 群 40 例，100 mg 群 44 例，200 mg 群 33 例) を解析対象症例として採用した．また，プラセボの服用がなかった 1 例 (200 mg 群) を除外した 116 例を有効性および有用性の解析対象症例とし，上記 1 例を含めた試験薬服

表 5 臨 床 効 果

	投 与 量	50 mg	100 mg	200 mg	合 計	有意確率
解析対象症例		40	44	33 注1)	117	
有 効 性	著 明 改 善	7 (17.5)	9 (20.5)	11 (34.4)	27 (23.3)	0.1159(K)
	改 善	10 (25.0)	13 (29.5)	8 (25.0)	31 (26.7)	
	や や 改 善	10 (25.0)	18 (40.9)	8 (25.0)	36 (31.0)	
	不 変	12 (30.0)	3 (6.8)	5 (15.6)	20 (17.2)	
	悪 化	1 (2.5)	1 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.7)	
安 全 性	副 作 用 な し	38 (95.0)	43 (97.7)	33 (100.0)	114 (97.4)	0.3993(K)
	軽 度 副 作 用	1 (2.5)	1 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.7)	
	中 等 度 副 作 用	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	
有 用 性	き わ め て 有 用	7 (17.5)	6 (13.6)	11 (34.4)	24 (20.7)	*
	有 用	10 (25.0)	16 (36.4)	10 (31.2)	36 (31.0)	
	多 少 は 有 用	8 (20.0)	15 (34.1)	6 (18.8)	29 (25.0)	
	ど ち ら と も い え な い	7 (17.5)	4 (9.1)	3 (9.4)	14 (12.1)	
	好 ま し く な い	8 (20.0)	3 (6.8)	2 (6.3)	13 (11.2)	

(K) : Kruscal-Wallis 検定
* P<0.05
注 1) 有効性, 有用性の解析対象例は32例

図 4 疼 痛 の 推 移

用症例 117 例を安全性解析対象症例とした。

2) 患者背景

安全性評価対象 117 例において、年齢、体重、性別、診断名、手術部位、麻酔方法、浸潤麻酔薬量、伝達麻酔薬量、合計麻酔薬量、手術所要時間、侵襲の種類（骨侵襲、粘膜・骨膜剥離、歯牙分割の有無）および侵襲の程度、併用薬の有無、手術終了時・プラセボ服用時・試験薬服用時のそれぞれの疼痛程度について 50 mg 群40例、100 mg 群 44 例および 200 mg 群33例の 3 群間の均一性を点検した。その結果は表 4 に示したとおり、手術終了時疼痛程度を除いて 3 群間に有意な偏りは認められなかった。

3) 効果判定 (表 5)

(1) 有効性

著明改善と判定されたものは 50 mg 群 40 例中 7 例 (17.5%), 100 mg 群 44 例中 9 例 (20.5%), 200 mg 群 32 例中 11 例 (34.3%) であり、改善以上でみると 50 mg 群 17 例 (42.5%), 100 mg 群 22 例 (50.0%), 200 mg 群

表 6 疼痛の推移（分割型分散分析）

要 因	平 方 和	自 由 度	平均平方	F 比	有意確率	寄 与 率
A 投 与 量	14. 262	2.	7. 131	2. 355	0. 100	2. 6
E(1) 個 体 間	302. 803	100.	3. 028	6. 782*	<0. 001	97. 4
B 時 間	296. 528	7.	42. 361	94. 884*	<0. 001	46. 6
A × B 交互作用	20. 214	14.	1. 444	3. 234*	<0. 001	2. 2
E(2) 残 差	312. 516	700.	0. 446			51. 2
T 合 計	946. 323	823.				

* P<0.05

表 7 各時点における疼痛点数の群平均と対比による比較

時 点	50 mg (36例)	100 mg (40例)	200 mg (27例)	群	差	有意確率
手 術 終 了 時	0. 250	0. 050	0. 519	50 mg～100 mg	0. 200	1. 000
				50 mg～200 mg	−0. 269	1. 000
				100 mg～200 mg	−0. 469	0. 102
プ ラ セ ボ 服 用 時	2. 000	2. 125	2. 000	50 mg～100 mg	−0. 125	1. 000
				50 mg～200 mg	0. 0	1. 000
				100 mg～200 mg	0. 125	1. 000
実 薬 服 用 時	2. 333	2. 250	2. 222	50 mg～100 mg	0. 083	1. 000
				50 mg～200 mg	0. 111	1. 000
				100 mg～200 mg	0. 028	1. 000
30 分 後	1. 694	1. 500	1. 185	50 mg～100 mg	0. 194	1. 000
				50 mg～200 mg	0. 509	0. 076
				100 mg～200 mg	0. 315	0. 355
1 時 間 後	1. 250	1. 100	0. 519	50 mg～100 mg	0. 150	1. 000
				50 mg～200 mg	0. 731*	0. 005
				100 mg～200 mg	0. 581*	0. 030
2 時 間 後	1. 278	0. 800	0. 556	50 mg～100 mg	0. 478	0. 061
				50 mg～200 mg	0. 722*	0. 006
				100 mg～200 mg	0. 244	1. 000
3 時 間 後	1. 278	1. 000	0. 704	50 mg～100 mg	0. 278	1. 000
				50 mg～200 mg	0. 574*	0. 038
				100 mg～200 mg	0. 296	1. 000
4 時 間 後	1. 333	1. 075	1. 111	50 mg～100 mg	0. 258	1. 000
				50 mg～200 mg	0. 222	1. 000
				100 mg～200 mg	−0. 036	1. 000
全 体	1. 427	1. 237	1. 102	50 mg～100 mg	0. 190	1. 000
				50 mg～200 mg	0. 325	0. 121
				100 mg～200 mg	0. 136	1. 000

* P<0.05

表 8 副作用症例一覧表

症例 No.	性	年齢 (歳)	投与量 (mg)	副作用 症 状	発現時間 (服用後)	持続時間	症状 程度	処置	転帰	試験薬との関連性	安全性判定
503	女	20	50	嘔 気	1 時間	7 時間	軽度	なし	消失	多分あり	軽度副作用
1805	女	33	100	腹 痛	3 時間	翌 朝	軽度	なし	消失	どちらともいえない	軽度副作用
2204	女	19	50	下 痢	1 時間	5 時間	高度	なし	消失	多分あり	中 等 度 副 作 用

表 9 症例構成表

項 目	合 計	200 mg 群	300 mg 群	400 mg 群
投薬症例	156	52	52	52
全く服用なし（P、実薬とも）	16	2	7	7
プラセボのみ服用	22	10	4	8
実薬服用症例（解析対象症例）	118	40	41	37
安全性のみ判定症例（服用後すぐ就眠）	1	1	0	0
有効性、安全性、有用性判定症例	117	39	41	37

19例（59.4％）であり、用量増加に伴って有効率も増加したが、3群間に有意差は認められなかった。

(2) 安全性

50 mg 群 40 例中に軽度副作用、中等度副作用が各 1 例、100 mg 群 44 例中に軽度副作用が 1 例認められた。

(3) 有用性

きわめて有用と判定されたものは、50 mg 群40例中 7 例（17.5％）、100 mg 群 44例中 6 例（13.6％）、200 mg 群32例中11例（34.3％）であり、有用以上でみると、50 mg 群 17 例（42.5％）、100 mg 群 22 例（50.0％）、200 mg 群21例（65.6％）であり、3群間に有意（ $P=0.0463$ ）な用量相関性が認められた。

4）疼痛の経時的変化

疼痛の経時的変化については、各観察時点（手術終了時、プラセボ服用時、実薬服用時、服用後30分、1時間、2時間、3時間および4時間）の疼痛程度がすべて観察された103例（有効性判定採用例116例に対する比率：88.8％）を解析対象とした。

患者がアンケートに記入した疼痛程度に点数を与え（非常に痛い：3、痛い：2、少し痛い：1、痛くない：0）その経時的推移と各時点における各群の疼痛点数の平均を比較した結果を図4と表6、7で示す。

分散分析の結果、投与量間変動に有意性は認めなかったが、時間間変動と交互作用変動（投与量×時間）に有意性が認められ、疼痛の経時的推移において3群間に違いが認められた。

また、疼痛点数の群平均の比較では200 mg 群が服用後1時間で50 mg 群および100 mg 群に比して有意（ $P=0.005$ 、 $P=0.030$ ）に優れ、2時間および3時間

で50 mg 群に比し有意（ $P=0.006$ 、 $P=0.030$ ）に優れた鎮痛効果を示した。

5）副作用

副作用は投薬症例中3症例に認められた。その内容を表8に示す。表にみられるように、3例とも消化器症状（嘔気、腹痛、下痢、各1例）であり、処置を要することなく、翌日には消失していた。

3. 小 括

以上の結果のごとく、有用性において、50 mg、100 mg および 200 mg の3群間に有意な用量相関性が認められ、200 mg 群は有用率（有用以上）65.6％と臨床的に優れた有用性を示した。また、3群間の疼痛の経時的推移については、交互作用変動に有意性が認められ、服用後1時間で200 mg 群が100 mg 群および50 mg 群に比し、また服用2および3時間で50 mg 群に比し、優れた鎮痛効果を示した。安全性は副作用発現率2.6％（117例中50 mg 群2例、100 mg 群1例および200 mg 群発現例なし）と低く投与量との関係はみられなかった。

IV. 第2回予備試験

第1回予備試験により、156-S 50 mg、100 mg、200 mg において鎮痛効果に用量相関性がみられたが、副作用にはみられなかった。したがってさらに156-S 投与量を200 mg、300 mg、400 mg に増量させ、抜歯後疼痛コントロールのための至適投与量の検討を第1回予備試験と同一施設で引き続き行った。

表 10 患 者 背 景

	投 与 量	200 mg	300 mg	400 mg	合 計	有 意 確 率
解 析 対 象 症 例		39	41	37	117	
年 齢	20歳未満	10(25.6)	13(31.7)	16(43.2)	39(33.3)	0.4408 (K)
	20 ～ 29歳	19(48.7)	19(46.3)	12(32.4)	50(42.7)	
	30 ～ 39歳	5(12.8)	7(17.1)	7(18.9)	19(16.2)	
	40歳以上	5(12.8)	2(4.9)	2(5.4)	9(7.7)	
体 重	50 kg 未満	15(38.5)	13(31.7)	13(35.1)	41(35.0)	0.9720 (K)
	50 ～ 59 kg	9(23.1)	15(36.6)	12(32.4)	36(30.8)	
	60 ～ 69 kg	10(25.6)	12(29.3)	8(21.6)	30(25.6)	
	70 kg 以上	5(12.8)	1(2.4)	4(10.8)	10(8.5)	
性 別	男	19(48.7)	15(36.6)	10(27.0)	44(37.6)	0.1470 (C)
	女	20(51.3)	26(63.4)	27(73.0)	73(62.4)	
診 断 名	埋伏智歯	38(97.4)	36(87.8)	32(86.5)	106(90.6)	0.1968 (C)
	埋伏智歯＋智歯周囲炎	1(2.6)	5(12.2)	5(13.5)	11(9.4)	
部 位	右 8	19(48.7)	25(61.0)	21(56.8)	65(55.6)	0.5358 (C)
	左 8	20(51.3)	16(39.0)	16(43.2)	52(44.4)	
麻 酔 薬	塩酸リドカイン	39(100.0)	41(100.0)	37(100.0)	117(100.0)	
麻 酔 方 法	浸 潤	15(38.5)	13(31.7)	12(32.4)	40(34.2)	0.7869 (C)
	浸潤＋伝達	24(61.5)	28(68.3)	25(67.6)	77(65.8)	
浸 潤 麻 酔 量	1.0 ～ 1.9 ml	27(69.2)	27(65.9)	23(62.2)	77(65.8)	0.8235 (K)
	2.0 ～ 2.9 ml	2(5.1)	2(4.9)	2(5.4)	6(5.1)	
	3.0 ～ 3.9 ml	8(20.5)	10(24.4)	10(27.0)	28(23.9)	
	4.0 ～ 4.9 ml	0(0.0)	2(4.9)	1(2.7)	3(2.6)	
	5.0 ～ 5.9 ml	2(5.1)	0(0.0)	1(2.7)	3(2.6)	
伝 達 麻 酔 量	な し	15(38.5)	13(31.7)	12(32.4)	40(34.2)	0.5217 (K)
	～ 0.9 ml	3(7.7)	0(0.0)	3(8.1)	6(5.1)	
	1.0 ～ 1.9 ml	20(51.3)	26(63.4)	20(54.1)	66(56.4)	
	2.0 ～ 2.9 ml	1(2.6)	1(2.4)	2(5.4)	4(3.4)	
	3.0 ～ 3.9 ml	0(0.0)	1(2.4)	0(0.0)	1(0.9)	
麻 酔 量	1.0 ～ 1.9 ml	8(20.5)	7(17.1)	6(16.2)	21(17.9)	0.5466 (K)
	2.0 ～ 2.9 ml	11(28.2)	9(22.0)	7(18.9)	27(23.1)	
	3.0 ～ 3.9 ml	14(35.9)	17(41.5)	16(43.2)	47(40.2)	
	4.0 ～ 4.9 ml	2(5.1)	4(9.8)	4(10.8)	10(8.5)	
	5.0 ～ 5.9 ml	4(10.3)	3(7.3)	4(10.8)	11(9.4)	
	6.0 ml ～	0(0.0)	1(2.4)	0(0.0)	1(0.9)	
手 術 所 要 時 間	～ 15分	5(12.8)	6(14.6)	8(21.6)	19(16.2)	0.9184 (K)
	16 ～ 30分	23(59.0)	19(46.3)	14(37.8)	56(47.9)	
	31 ～ 45分	4(10.3)	10(24.4)	7(18.9)	21(17.9)	
	46分 ～	7(17.9)	6(14.6)	8(21.6)	21(17.9)	
骨 侵 襲	あ り	32(82.1)	35(85.4)	25(67.6)	92(78.6)	0.1304 (C)
	な し	7(17.9)	6(14.6)	12(32.4)	25(21.4)	

表 10 つづき

	投 与 量	200 mg	300 mg	400 mg	合 計	有 意 確 率
粘膜・骨膜剥離	あ り	39(100.0)	40(97.6)	33(89.2)	112(95.7)	0.0512 (C)
	な し	0(0.0)	1(2.4)	4(10.8)	5(4.3)	
歯 牙 分 割	あ り	23(59.0)	32(78.0)	25(67.6)	80(68.4)	0.1846 (C)
	な し	16(41.0)	9(22.0)	12(32.4)	37(31.6)	
侵 襲 度	1 種類以内	5(12.8)	4(9.8)	8(21.6)	17(14.5)	0.0708 (C)
	2 種 類	13(33.3)	7(17.1)	11(29.7)	31(26.5)	
	3 種 類	21(53.8)	30(73.2)	18(48.6)	69(59.0)	
併 用 薬	あ り	10(25.6)	7(17.1)	10(27.0)	27(23.1)	0.5215 (C)
	な し	29(74.4)	34(82.9)	27(73.0)	90(76.9)	
手術終了時疼痛	痛 い	1(2.6)	2(4.9)	0(0.0)	3(2.6)	0.5794 (K)
	少し痛い	9(23.1)	6(14.6)	6(16.2)	21(17.9)	
	痛くない	29(74.4)	33(80.5)	31(83.8)	93(79.5)	
P服用時疼痛	とても痛い	10(25.6)	11(26.8)	12(32.4)	33(28.2)	0.8171 (K)
	痛 い	23(59.0)	24(58.5)	20(54.1)	67(57.3)	
	少し痛い	6(15.4)	6(14.6)	5(13.5)	17(14.5)	
実薬服用時疼痛	とても痛い	11(28.2)	11(26.8)	12(32.4)	34(29.1)	0.6839 (K)
	痛 い	23(59.0)	26(63.4)	23(62.2)	72(61.5)	
	少し痛い	5(12.8)	4(9.8)	2(5.4)	11(9.4)	

(C)：カイニ乗検定
(K)：Kruscal-Wallis 検定

表 11 臨 床 成 績

	投 与 量	200 mg	300 mg	400 mg	合 計	有 意 確 率
解析対象症例		39	41	37	117	
有 効 性	著 明 改 善	12 (30.8)	11 (26.8)	5 (13.5)	28 (23.9)	0.6251(K)
	改 善	10 (25.6)	9 (22.0)	12 (32.4)	31 (26.5)	
	や や 改 善	13 (33.3)	16 (39.0)	19 (51.4)	48 (41.0)	
	不 変	3 (7.7)	4 (9.8)	1 (2.7)	8 (6.8)	
	悪 化	1 (2.6)	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.7)	
安 全 性	副 作 用 な し	39 (100.0)	41 (100.0)	35 (94.6)	115 (98.3)	
	軽 度 副 作 用	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (1.7)	
有 用 性	き わ め て 有 用	11 (28.2)	10 (24.4)	5 (13.5)	26 (22.2)	0.5073(K)
	有 用	12 (30.8)	9 (22.0)	12 (32.4)	33 (28.2)	
	多 少 は 有 用	11 (28.2)	17 (41.5)	17 (45.9)	45 (38.5)	
	どちらともいえない	3 (7.7)	1 (2.4)	1 (2.7)	5 (4.3)	
	好 ま し く な い	2 (5.1)	4 (9.8)	2 (5.4)	8 (6.8)	

(K)：Kruscal-Wallis 検定

表 12 疼痛の推移（分割型分散分析）

要 因		平 方 和	自 由 度	平 均 平 方	F 比	有 意 確 率	寄 与 率
A	投 与 量	2.209	2.	1.104	0.687	1.000	0.0
	E(1) 個 体 間	157.526	98.	1.607	4.534*	0.000	100.0
B	時 間	348.170	7.	49.739	140.312*	0.000	57.6
A × B 交 互 作 用		8.317	14.	0.594	1.676	0.056	0.6
E(2)	残 差	243.177	686.	0.354			41.8
	T 合 計	759.399	807.

図 5 疼痛の推移

1. 試験方法

試験は昭和 58 年 7 月より 10 月までの期間に施行された。試験薬を 200 mg 群, 300 mg 群および 400 mg 群にした以外は対象, 投与方法, 割り付けおよびキー・テーブルの保管, 併用薬剤, 評価項目, キー・テーブルの開票およびデータの解析方法はすべて 1 回目に準じて施行した。

なお, 試験薬剤は 156-S 100 mg, 200 mg 錠およびプラセボ錠の組み合わせとした。

2. 試験結果

1) 症例の構成

サンプル配布数は 180 症例分で, そのうち投薬症例は 156 例 (200 mg 群 52 例, 300 mg 群 52 例, 400 mg 群 52 例) であった (表 9)。

投薬症例中, プラセボ, 試験薬ともに全く服用のなかった 16 症例 (200 mg 群 2 例, 300 mg 群 7 例, 400 mg 群 7 例), プラセボのみ服用した症例 22 例 (200 mg 群 10 例, 300 mg 群 4 例, 400 mg 群 8 例) の合計 38 例を除外した 118 症例 (200 mg 群 40 例, 300 mg 群 41 例, 400 mg 群 37 例) を解析対象症例として採用した。また,

試験薬服用直後に就寝した 1 例 (200 mg 群) があったため試験薬服用症例 118 例を安全性の解析症例とし, 上記 1 例を除外した 117 例を有効性, 有用性の解析症例とした。

2) 患者背景

表 10 に示すごとく, 背景因子は第 1 回予備試験と同一の項目とし, 解析対象 200 mg 群 39 例, 300 mg 群 41 例および 400 mg 群 37 例の 3 群間の均一性を点検した。その結果いずれの項目においても 3 群間に有意な偏りは認められなかった。

3) 効果判定 (表 11)

(1) 有効性

著明改善と判定されたものは, 200 mg 群 39 例中 12 例 (30.8%), 300 mg 群 41 例中 11 例 (26.8%), 400 mg 群 37 例中 5 例 (13.5%) であり, 改善以上でみると, 200 mg 群 22 例 (56.4%), 300 mg 群 20 例 (48.8%), 400 mg 群 17 例 (45.9%) であり, 3 群間に有意差は認められなかった。

(2) 安全性

400 mg 群にのみ, 37 例中軽度の副作用が 2 例に認め

表 13 各時点における疼痛点数の群平均と対比による比較

時 点	200 mg (37例)	300 mg (35例)	400 mg (29例)	群	差	有意確率
手術終了時	0.270	0.286	0.103	200 mg～300 mg	－0.015	1.000
				200 mg～400 mg	0.167	1.000
				300 mg～400 mg	0.182	1.000
プラセボ服用時	2.081	2.086	2.207	200 mg～300 mg	－0.005	1.000
				200 mg～400 mg	－0.126	1.000
				300 mg～400 mg	－0.121	1.000
実薬服用時	2.135	2.171	2.345	200 mg～300 mg	－0.036	1.000
				200 mg～400 mg	－0.210	1.000
				300 mg～400 mg	－0.173	1.000
30 分 後	1.162	1.486	1.517	200 mg～300 mg	－0.324	0.160
				200 mg～400 mg	－0.355	0.136
				300 mg～400 mg	－0.032	1.000
1 時 間 後	0.595	0.971	0.931	200 mg～300 mg	－0.377	0.083
				200 mg～400 mg	－0.336	0.166
				300 mg～400 mg	0.040	1.000
2 時 間 後	0.595	0.686	0.897	200 mg～300 mg	－0.091	1.000
				200 mg～400 mg	－0.302	0.236
				300 mg～400 mg	－0.211	1.000
3 時 間 後	0.784	0.629	0.828	200 mg～300 mg	0.155	1.000
				200 mg～400 mg	－0.044	1.000
				300 mg～400 mg	－0.199	1.000
4 時 間 後	1.108	0.886	0.931	200 mg～300 mg	0.222	1.000
				200 mg～400 mg	0.177	1.000
				300 mg～400 mg	－0.045	1.000
全 体	1.091	1.150	1.220	200 mg～300 mg	－0.059	1.000
				200 mg～400 mg	－0.129	1.000
				300 mg～400 mg	－0.070	1.000

表 14 副作用症例一覧表

症例 No.	性	年齢 (歳)	投与量 (mg)	副作用症状	発現時間 (服用後)	持続時間	症状 程度	処置	転帰	試験薬との 関 連 性	安全性判定
2006	男	18	400	下 痢	14時間	翌 日	軽度	なし	消失	どちらとも いえない	軽度副作用
2402	女	26	400	腹部不快感	15時間	6 時間	軽度	なし	消失	どちらとも いえない	軽度副作用

られた。
(3) 有用性
きわめて有用と判定されたものは、200 mg 群 39 例中 11 例 (28.2%)、300 mg 群 41 例中 10 例 (24.4%)、400 mg 群 37 例中 5 例 (13.5%)、有用以上でみると、200 mg 群 23 例 (59.0%)、300 mg 群 19 例 (46.4%)、400 mg 群 17 例 (45.9%) であり、3 群間に有意差は認められなかった。

表 15 症例構成表

項 目	合 計	薬 剤		有意確率
		S 群	M 群	
配布症例	216	108	108	— 0.865 (C)
投薬症例	216	108	108	
全く服用なし (P. 実薬とも)	17	10	7	
プラセボのみ服用	26	11	15	
実薬服用症例 (有効性, 安全性, 有用性判定採用症例)	173	87	86	

(C) : カイ二乗検定

図 6 薬剤の組合せ

4) 疼痛の経時的变化

第1回予備試験と同様な解析を行った。その結果を図5, 表12, 13に示す。対象は4時間までの各観察時点の疼痛程度がすべて観察された101例(有効性判定採用例117例に対する比率: 86.3%)とした。分散分析の時間間変動に有意性 ($P \approx 0$) が認められたが、投与量間変動と交互作用変動 (投与量 $\times$ 時間) に有意性は認められず、疼痛の経時的疼痛推移において3群間に違いは認められなかった。

5) 副作用

副作用は、表14に示すごとく 400 mg 群の2例に認められた。いずれも消化器症状 (下痢, 腹部不快感各1例) であり、症状程度も軽度で、薬剤との関連性も明確でなく、処置なしで翌日には回復した。

3. 小 括

第2回予備試験の結果、有効性、有用性および疼痛の経時的推移のいずれにおいても、200 mg, 300 mg および 400 mg の3群間に有意差は認められず、また3群ともに臨床的に優れた有効性、有用性が認められた。安全

表 16 患 者 背 景

	薬 剤	S 群	M 群	合 計	有意確率
解 析 対 象 症 例		87	86	173	
年 齢	～ 19歳	13	9	22	0. 2169 (W)
	20 ～ 29歳	52	48	100	
	30 ～ 39歳	16	24	40	
	40 ～ 49歳	5	4	9	
	50歳 ～	1	1	2	
体 重	～ 39 kg	1	3	4	0. 7812 (W)
	40 ～ 49 kg	30	28	58	
	50 ～ 59 kg	36	33	69	
	60 ～ 69 kg	17	12	29	
	70 kg～	3	10	13	
性 別	男	28	38	66	0. 1042 (C)
	女	59	48	107	
診 断 名	埋伏智歯	87	86	173	
部 位	右 8	49	42	91	0. 3242 (C)
	左 8	38	44	82	
麻 酔 方 法	浸 潤	19	18	37	0. 8841 (C)
	浸潤＋伝達	68	68	136	
浸 潤 麻 酔 量	0. 1 ～ 1. 9 ml	61	59	120	0. 9851 (W)
	2. 0 ～ 2. 9 ml	9	14	23	
	3. 0 ～ 3. 9 ml	9	7	16	
	4. 0 ml ～	8	6	14	
伝 達 麻 酔 量	0. 0 ml	19	18	37	0. 7212 (W)
	0. 1 ～ 0. 9 ml	1	4	5	
	1. 0 ～ 1. 9 ml	62	60	122	
	2. 0 ml ～	5	4	9	
麻 酔 量	1. 0 ～ 1. 9 ml	11	13	24	0. 5077 (W)
	2. 0 ～ 2. 9 ml	18	22	40	
	3. 0 ～ 3. 9 ml	40	31	71	
	4. 0 ～ 4. 9 ml	5	12	17	
	5. 0 ml ～	13	8	21	
手 術 所 要 時 間	～ 15分	13	18	31	0. 3017 (W)
	16 ～ 30分	43	44	87	
	31 ～ 45分	11	8	19	
	46 ～ 60分	17	7	24	
	61分～	3	9	12	
骨 侵 襲	あ り	72	75	147	0. 4128 (C)
	な し	15	11	26	
粘 膜 ・ 骨 膜 剥 離	あ り	84	79	163	0. 1862 (C)
	な し	3	7	10	

表 16 つづき

	薬 剤	S 群	M 群	合 計	有意確率
歯 牙 分 割	あ り	68	73	141	0.2548 (C)
	な し	19	13	32	
侵 襲 度	1種類以下	8	9	17	0.2733 (W)
	2 種 類	21	12	33	
	3 種 類	58	65	123	
併 用 薬	あ り	33	35	68	0.7095 (C)
	な し	54	51	105	
手術終了時疼痛	とても痛い	1	1	2	0.6394 (W)
	痛 い	3	3	6	
	少 し 痛 い	8	10	18	
	痛 くない	74	70	144	
	不 明	1	2	3	
P 服用時疼痛	とても痛い	26	21	47	0.4677 (W)
	痛 い	49	52	101	
	少 し 痛 い	12	13	25	
実薬服用時疼痛	とても痛い	36	34	70	0.5632 (W)
	痛 い	47	44	91	
	少 し 痛 い	4	8	12	

(C)：カイ二乗検定
(W)：Wilcoxon 順位和検定

性においては副作用が 400 mg 群 2 例のみと第 1 回予備試験同様、発現頻度は低かった。以上より抜歯後疼痛コントロールのための 156-S の至適投与量は 200 mg から 400 mg までと判明した。

V. 本 試 験

第 1, 2 回予備試験の結果, 50 mg, 100 mg および 200 mg では投与量の上昇とともに鎮痛効果の上昇が認められたが, 200 mg, 300 mg および 400 mg では鎮痛効果はほぼ一定であった。一方, 慢性関節リウマチには 1 回 300 mg 1 日 3 回投与群 (1 回 300 mg 群と略す) の方が 1 回 200 mg 1 日 3 回投与群 (1 回 200 mg 群と略す) より有効であり, 変形性関節症に対しては, ほぼ同じ効果を有するも著効例が 1 回 300 mg 群の方に多いと塩川ら³⁾が報告している。副作用の発現がわれわれの予備試験において, 400 mg 群で 37 例中 2 例 (5.4%) とやや上昇するが, 200 mg 群と 300 mg 群には差がなく, また塩川ら³⁾も慢性関節リウマチおよび変形性関節症に対して 1 回 200 mg 群と 1 回 300 mg 群に差がみられないと報告している。これらのことから, 本試験での 156-S の投与量を 300 mg とした。対照薬としてメフェナム酸 500 mg

を選び二重盲検比較試験を実施した。

1. 試験方法

試験は昭和 59 年 5 月より昭和 59 年 8 月までの期間に予備試験と同一の施設で施行した。使用薬剤以外の, 対象, 投与方法, 薬剤割り付けおよびキー・テーブルの保管, 併用薬剤および評価の項目は予備試験に準じて行った。

使用した薬剤は次のとおりである。

- (1) スクリーニング用プラセボ (乳糖含有白色カプセル)
- (2) 156-S 300 mg 錠 (300 mg 含有白色錠)
- (3) 156-S プラセボ錠 (乳糖含有白色錠)
- (4) メフェナム酸 250 mg カプセル (250 mg 含有淡黄色カプセル)
- (5) メフェナム酸プラセボカプセル (乳糖含有淡黄色カプセル)

なお, 標準薬としてメフェナム酸を選んだのは, 鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン⁴⁾に術後疼痛を対象とする二重盲検比較試験の標準薬としてあげられており, また, 口腔外科手術後に広く使用され有効性および安全性が認められていることによる。

156-S 群 (以下 S 群と略す) とメフェナム酸群 (以下 M

表 17 臨 床 効 果

解析対象症例	薬 剤 群	S 群	M 群	合 計	有 意 確 率
		87	86	173	
有 効 性	著 明 改 善	27 (31.0)	31 (36.0)	58 (33.5)	0.5118 (W)
	改 善	29 (33.3)	28 (32.6)	57 (32.9)	
	や や 改 善	25 (28.7)	20 (23.2)	45 (26.0)	
	不 変	5 (5.7)	7 (8.1)	12 (6.9)	
	悪 化	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	
安 全 性	副 作 用 な し	86 (98.9)	86 (100.0)	172 (99.4)	
	軽 度 副 作 用	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	
有 用 性	き わ め て 有 用	25 (28.7)	30 (34.9)	55 (31.8)	0.2658 (W)
	有 用	30 (34.5)	31 (36.0)	61 (35.3)	
	多 少 は 有 用	24 (27.6)	18 (20.9)	42 (24.3)	
	ど ち ら と も い え な い	5 (5.7)	7 (8.1)	12 (6.9)	
	好 ま し く な い	3 (3.5)	0 (0.0)	3 (1.7)	

() 内は％
(W) : Wilcoxon 順位和検定

図 7 疼 痛 の 推 移

群と略す)を識別不能にするため、double dummy法を用いて、図6のように各実薬とdummyを組み合わせた。目標症例数は解析対象例として1薬剤群60例以上とした。データの解析では、Wilcoxon 順位和検定法および予備試験と同様の方法を用いて評価し、有意水準は0.05とした。なお、検定結果には有意確率を付し、その大きさを解釈した。

2. 試験結果

1) 症例の構成

配布数は216例分（S群108例，M群108例）で、す

べてが投薬された。総投与例216例中、プラセボ（第1薬）および試験薬（第2薬）を全く服用しなかった17例（S群10例，M群7例），およびプラセボ（第1薬）のみ服用した26例（S群11例，M群15例）の計43例を除外例とし、有効性，安全性および有用性の解析対象例は173例（S群87例，M群86例）であった（表15）。2) 患者背景背景因子は予備試験と同一の項目で、解析対象例S群87例，M群86例について薬剤間の均一性を点検した。その結果は表16に示すように、いずれの項目においても薬

表 18 疼痛の推移（分割型分散分析）

要 因	平 方 和	自 由 度	平均平方	F 比	有意確率	寄 与 率
A 薬 剤	0.008	1.	0.008	0.004	1.000	0.0
E(1) 個 体 間	289.610	141.	2.054	5.626*	0.000	100.0
B 時 間	581.843	7.	83.120	227.688*	0.000	60.6
A × B 交互作用	13.731	7.	1.962	5.373*	0.000	1.2
E(2) 残 差	360.316	987.	0.365			38.2
T 合 計	1245.507	1143.				

* P<0.05

表 19 各時点における疼痛点数の群平均と対比による比較

時 点	S (73例)	M (70例)	全 体 (143例)	群	差	有意確率
手術終了時	0.233	0.243	0.238	S—M	−0.010	1.000
プラセボ服用時	2.178	2.029	2.103	S—M	0.150	0.240
実薬服用時	2.301	2.271	2.286	S—M	0.030	1.000
30 分 後	1.397	1.686	1.541	S—M	−0.288*	0.023
1 時 間 後	0.863	1.143	1.003	S—M	−0.280*	0.028
2 時 間 後	0.630	0.743	0.686	S—M	−0.113	1.000
3 時 間 後	0.603	0.457	0.530	S—M	0.146	0.252
4 時 間 後	0.836	0.429	0.632	S—M	0.407*	0.001
全 体	1.130	1.125		S—M	0.005	1.000

* P<0.05

表 20 副作用症例一覧表

症例 No.	性	年齢 (歳)	薬剤群	副作用症状	発現時間 (服用後)	持続時間	症状 程度	処置	転帰	試験薬との 関 連 性	安全性判定
2701	女	25	S 群	嘔 気	30分	翌 日	軽度	なし	消失	どちらとも いえない	軽度副作用

剤群間に有意な偏りは認められなかった。

3）効果判定（表17）

（1）有効性

著明改善と判定されたものは、S群87例中27例（31.0%）、M群86例中31例（36.0%）であり、改善以上と判定されたものはS群87例中56例（64.3%）、M群86例中59例（68.6%）であり、薬剤群間に有意差は認められなかった。

（2）安全性

軽度副作用がS群87例中に1例認められただけであった。

（3）有用性

きわめて有用と判定されたものは、S群87例中25例（28.7%）、M群86例中30例（34.9%）、有用以上と判定されたものは、S群87例中55例（63.2%）、M群86例中

61例（70.9%）であり、薬剤群間に有意差は認められなかった。

（4）疼痛の経時的変化

疼痛点数の経時的推移と各時点における疼痛点数の群平均を比較した結果を図7、表18、19に示す。なお、予備試験同様服用後4時間までの各時点の疼痛程度がすべて観察された143例（有効性判定解析対象173例に対する比率：82.7%）を解析対象症例とした。疼痛の経時的推移において分散分析の薬剤間変動に有意性は認められなかったが、時間間変動と交互作用変動において有意性（P=near 0、P=near 0）が認められ、薬剤による鎮痛効果に違いがあることが認められた。各時点での群平均の比較において試験薬服用後、両薬剤群ともに疼痛は減少し、服用後30分、1時間値で、S群がM群に比し、有意（P=0.023、P=0.028）に優れた鎮痛効果を示し、

速効性が認められた。その後4時間値においては、M群がS群に比し、有意 ($P=0.001$) に優れていた。

(5) 副作用

副作用は表20に示すごとくS群に1例認められた。症状は嘔気であり、症状程度は軽度で、処置をすることなく翌日には消退した。なお、試験薬との関連性は、明確にできなかった。

VI. 考 察

歯科・口腔外科外来において、最も頻度が高い手術は抜歯であり、術後痛の発現は比較적早くかつ強い。なかでも最も侵襲が大きく術後疼痛の強い手術は下顎埋伏智歯の抜歯である。したがって、術後には強い鎮痛効果の速い発現を有する鎮痛薬剤の開発が期待される。156-Sはこれらの要件を満たす可能性を有しているため、われわれは156-Sの至適投与量を求めるとともに、対照薬に口腔外科手術後に広く使用されているメフェナム酸 500 mg (250 mg カプセル×2カプセル) を選び二重盲検比較試験により本薬剤の鎮痛効果について検討を行った。

対象症例として下顎埋伏智歯の抜歯を選んだ理由としては、前述のごとく外来において最大規模の手術であり、高率に術後疼痛をきたすためである。もし、対象症例を広く侵襲程度の小さい普通抜歯も含む抜歯全般とした場合、術後疼痛を訴えない割合が当教室の大西ら⁵⁾によれば40.7%もあり、さらに placebo 効果も当教室の河合ら⁶⁾によれば46.2%、北山ら⁷⁾によれば59.3%、大西ら⁵⁾によれば50.9%と約半数にもみられ、実薬の服用頻度が少なくなり、正確な鎮痛効果の判定が難しくなる。しかし、対象症例を埋伏歯と限局すると著者ら⁸⁾が報告したとおり、術後74.2%が鎮痛剤を服用し、placebo 効果は18%のみにしかみられない。今回の試験においても、第1、2回予備試験および本試験に行った合計520例中、術後全く薬を服用しなかったのが9%(47例)、placebo のみが12.5%(65例)と少なかったのに比べ、実薬の服用が78.5%(408例)にも達して高い実薬服用率が得られた。このことは、全症例のうち96%に粘膜骨膜剥離操作を加え、84%に骨削除を行ったという手術侵襲の大きさに起因すると考えられる。

156-S の特徴の1つとして敏速な鎮痛効果の発現があるが、この傾向は第1回予備試験で明らかになった。すなわち、50 mg, 100 mg, 200 mg と投与量を増大させるにつれ、これらの3群間で疼痛程度の差が服用後30分ですでに傾向として現れ始め、服用後1時間、2時間、3時間では有意差が認められた。この特徴は本試験でメフェナム酸との比較においても明らかとなった。すなわち156-S 群の方がメフェナム酸群に比べて服用後30分、1時間で有意な差を有して疼痛を軽減していた。このことはヒトでの薬動学的検討により156-Sの最高血中濃度

が投与後30分にあることに相応していると思われる。また本剤は排泄も速いとされているが、この傾向は第1回予備試験で示されたように疼痛軽減度が服用後3時間までの間は50 mg 群、100 mg 群、200 mg 群の3群間で有意差が認められたが、服用後4時間に至り、有意差がなくなったことにより明らかである。本試験においても156-Sのこの傾向はみられ、服用後3時間まではメフェナム酸と有意差はなかったが、4時間には156-Sの鎮痛効果は低下し、メフェナム酸と有意な差を有した。このことは156-Sの血中半減期が約1時間であるのに対し、メフェナム酸では3~4時間と長い⁹⁾であろう。以上のごとくメフェナム酸と作用時間の点で差が認められたが、臨床的に156-S 300 mgの有効性を検討した場合、著明改善が156-S 群で31%(27例)、メフェナム酸群で36%(31例)、改善が156-S 群で33%(29例)、メフェナム酸群で33%(28例)と両群間で有意差がなくほぼ同じ効果であった。したがって、下顎埋伏智歯において156-S 300 mg はメフェナム酸 500 mg の鎮痛効果にはほぼ相当することが明らかとなった。副作用の発現は予備試験、本試験をととして、50 mg 群で40例中2例(4.5%)、100 mg 群で44例中に1例(2.3%)、200 mg 群では73例中0例(0%)、300 mg 群では128例中1例(0.8%)、400 mg 群では37例中2例(5.4%)みられたが、いずれも胃部不快感、嘔気、下痢と軽度副作用5例、中等度の副作用としての下痢1例で重篤なものではなかった。総合計では156-S服用した合計322例中6例(1.8%)と低率であり、副作用発現率と投与量との関係はみられなかった。一方メフェナム酸投与群では86例中副作用はなかった。安全性を考慮した有用性の判定で、きわめて有用が156-S 群で29%(25例)、メフェナム酸群で35%(30例)、有用が156-S 群で35%(30例)、メフェナム酸群で36%(31例)であり、両群間に有意差が認められなかったことにより、156-Sはメフェナム酸群とほぼ同様の有用性を示したと思われる。

以上により、総合的に判断すると、下顎埋伏智歯抜歯後疼痛に対しては156-S 300 mg は現在広く使われているメフェナム酸 500 mg に比べ、その鎮痛作用時間は異なるものの、その臨床有効性、安全性および有用性はほぼ等しいことが明らかとなった。

VII. 結 語

われわれは鎮痛効果が強く消化管障害作用の少ない酸性非ステロイド鎮痛消炎剤156-S (2-[4-(2-Thiazolyl-oxy) phenyl] propionic acid) を、抜歯のなかでも最も疼痛を有する下顎埋伏智歯抜歯後に適用し、予備試験で本剤の至適用量を検討し、また、本試験でメフェナム酸を対照とした二重盲検比較試験を実施し次の成績を得た。

(1) 予備試験および本試験に行った合計520例中術後

全く薬を服用しなかったのが9% (47例), placebo のみの服用が12.5% (65例) と少なかったのに比べ, 実薬の服用が78.5% (408例) にも達して, 高い実薬服用率が得られた。

(2) 第1回予備試験にて156-S投与量50 mg, 100 mg および200 mg の3群間比較を行い, 鎮痛効果に用量相関性がみられた。

(3) 第2回予備試験にて156-S投与量200 mg, 300 mg および400 mg の3群間比較を行い, 3群ともに臨床的に優れた有効性, 有用性が認められた。

(4) 以上の結果より156-S 300 mg とメフェナム酸500 mg について二重盲検比較試験(本試験)を実施した。

(5) 本試験において, 疼痛の推移を2群間で比較した結果, 両群ともに試験薬服用後, 疼痛は軽減した。服用後30分, 1時間では156-Sがメフェナム酸に比し有意に優れた鎮痛効果を示し, 156-Sの速効性鎮痛効果が示された。4時間値は逆にメフェナム酸が156-Sに比し有意に優れ, メフェナム酸の長い鎮痛効果が示された。

(7) 副作用の発現は, 156-S服用した合計322例中わずか6例(1.8%)と低率であり, いずれも消化器系症状であり重篤なものではなかった。また副作用発現率と投与量との関係はみられなかった。

(8) 以上より156-Sは術後鎮痛剤として現在広く用いられているメフェナム酸にほぼ匹敵する鎮痛作用を有し, 術後疼痛の強い下顎埋伏智歯抜歯に有用であることが示された。

引用文献

- 1) Maeda, R., Eiichi, O., et al.: Studies on the Synthesis and Analgesic and Anti-Inflammatory Activities of 2-Thiazolylamino-and 2-Thiazolylloxy-arylacetic Acide Derivatives. Chemical & Pharmaceutical Bulletin 31: 3423-3445 1983.
- 2) Jyoyana, H., Hirose, K., et al.: Pharmacological Properties of (2-[4-(2-Thiazolylloxy) phenyl] propionic acid) (480156-S) a New Non-steroidal Antiinflammatory Agent. Arzneim. Fortsch. Drug Res. 34(1), 3: 280-286 1984.
- 3) 156-S の概要: 塩野義製薬株式会社社内資料.
- 4) 堀内淑彦: 鎮痛消炎薬剤の臨床評価方法に関するガイドライン. 医薬品研究 13: 957-965 1982.
- 5) 大西正信, 堀田文雄: Piroxicam の抜歯・小手術後疼痛に対する鎮痛効果——二重盲検法による比較検討——. 日口外誌 27: 522-540 1981.
- 6) 河合 幹, 服部孝範, 他: 口腔外科における新鎮痛薬剤 Pontal の臨床成績. 口外誌 12: 72-73 1966.
- 7) 北山誠二, 中島徹治, 他: 鎮痛剤 Y3642 の口腔外科における臨床成績. 愛院大誌 8: 93-96 1970.
- 8) 栗田賢一, 杉浦正幸, 他: NcN-2783 の埋伏智歯抜歯後疼痛に対する臨床評価. 歯界展望 65 (1): 205-219 1985.
- 9) Roger, K.V., Jim, L.B., et al.: Clinical pharmacokinetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical pharmacokinetics 8: 297-331 1983.