歯科・口腔外科領域における炎症性疾患に対する
エモルファゾンの臨床評価
——アスピリンとの二重盲検比較試験——

大西正信¹⁾・河合 幹^{1)*}・服部吉幸¹⁾・吉田 茂¹⁾
服部孝範¹⁾・北山 誠二²⁾・阿部本晴³⁾・山田祐敬⁴⁾
山本 忠⁵⁾・古賀賢三郎⁶⁾・片浦俊久⁷⁾・村田晴彦⁸⁾
堀田文雄⁹⁾・長縄吉幸¹⁰⁾・日下雅裕¹¹⁾・橋本 治¹²⁾
白木 豊¹³⁾・波多野 傑¹⁴⁾・杉浦正幸¹⁵⁾・大辻 清¹⁶⁾
小川 暢也^{17)**}

Clinical Evaluation of Emorfazone for Dento-oral
Inflammatory Diseases
——A Comparative double blind study with Aspirin——

Masanobu OHNISHI¹⁾・Tsuyoshi KAWAI^{1)*}・Yoshiyuki HATTORI¹⁾
Shigeru YOSHIDA¹⁾・Takanori HATTORI¹⁾・Seiji KITAYAMA²⁾
Motoharu ABE³⁾・Yutaka YAMADA⁴⁾・Tadashi YAMAMOTO⁵⁾
Kenzaburoh KOGA⁶⁾・Toshihisa KATAURA⁷⁾・Haruhiko MURATA⁸⁾
Fumio HOTTA⁹⁾・Yoshiyuki NAGANAWA¹⁰⁾・Masahiro HINOSHITA¹¹⁾
Osamu HASHIMOTO¹²⁾・Yutaka SHIRAKI¹³⁾・Suguru HATANO¹⁴⁾
Masayuki SUGIURA¹⁵⁾・Kiyoshi OHTSUJI¹⁶⁾・Nobuya OGAWA^{17)**}

Abstract: Emorfazone, a non-steroidal analgesic and anti-inflammatory drug, was clinically evaluated by the double-blind controlled study.

The clinical usefulness of Emorfazone on oral inflammatory disease at a daily dose of 600 mg was compared with that of aspirin at a daily dose of 1,500 mg according to the preliminary study.

The results were as follows:

1. Out of the total 192 cases, 186 were needed on safeness study and 178 on usefulness study.
2. The rate of subjective improvement and the efficacy rate judged by the doctor were not significantly different between the drugs at any phases.
3. The frequency of side effects was 11.1% (10 cases) in Emorfazone and 10.4% (10 cases) in aspirin. Almost all cases were accompanied with slight gastrointestinal disorder.
4. The rates of final over-all improvement and usefulness were 67.1%, 62.4% respectively in the E group and 63.7%, 55.9% respectively in the A group. There was no significant difference between the two drugs.

These results suggest that Emorfazone is a useful drug for the treatment of oral inflammatory diseases.

Key words: Emorfazone, oral inflammatory disease, Double-blind controlled study

I. 緒 言

エモルファゾンは森下製薬株式会社で開発された非酸性の非ステロイド性消炎鎮痛剤であり、ブラジキニンの遊離を抑制して発痛作用に拮抗する新しいタイプの消炎鎮痛剤である。

今回、われわれは歯科・口腔外科領域における炎症性疾患に対するエモルファゾンの抗炎症効果および安全性について、アンピリンを対照薬として double-dummy 法による二重盲検により、群間比較試験を実施したのでその概要と結果を報告する。

II. エモルファゾンについて

エモルファゾンはピリダジノン系化合物-4-Ethoxy-2-methyl-5-morpholino-3-(2H)-pyridazinone-であり、図1のような構造式を有する。

本剤は、動物実験により aminopyrine, mepirizole, tiaramide HCL, benzydamine HCL, などの標準的な消炎鎮痛剤に比し同等あるいはそれ以上の鎮痛作用を示す。末梢性鎮痛作用を主とし、同時に中枢性鎮痛作用も認められており、すでに腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎、変形性関節症、手術後ならびに外傷後炎症疼痛で、臨床にも応用されている¹⁾。

¹⁾ 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) 世話人*

²⁾ 名古屋第一赤十字病院歯科・口腔外科

(部長: 北山誠二)

³⁾ 臨港病院歯科・口腔外科

(部長: 阿部本晴)

⁴⁾ 市立岡崎病院歯科・口腔外科

(部長: 山田祐敬)

⁵⁾ 豊橋市民病院歯科・口腔外科

(部長: 山本 忠)

⁶⁾ 半田市立半田病院歯科・口腔外科

(部長: 古賀賢三郎)

⁷⁾ 市立四日市病院歯科・口腔外科

(部長: 片浦俊久)

⁸⁾ 大垣市民病院歯科・口腔外科

(部長: 村田晴彦)

⁹⁾ 岐阜県立多治見病院歯科・口腔外科

(部長: 堀田文雄)

¹⁰⁾ 豊川市民病院歯科・口腔外科

(部長: 長縄吉幸)

¹¹⁾ 稲沢市民病院歯科・口腔外科

(医長: 日下雅裕)

¹²⁾ 愛知県立尾張病院歯科・口腔外科

(医長: 橋本 治)

¹³⁾ 愛知県職員病院歯科・口腔外科

(部長: 梅村長生)

¹⁴⁾ 名古屋市立城北病院歯科・口腔外科

(部長: 波多野 傑)

¹⁵⁾ ブラザー病院歯科・口腔外科

(部長: 杉浦正幸)

¹⁶⁾ 愛知県済生会病院歯科・口腔外科

(部長: 大辻 清)

¹⁷⁾ 愛媛大学医学部薬理学教室

(主任: 小川暢也教授) コントローラー**

¹⁾ The Second Department of Oral and Maxillo-facial Surgery School of Dentistry Aichi-gakuin University (Chief: Prof. Tsuyoshi Kawai)

²⁾ Department of Oral and Maxillo-Facial Surgery Nagoya First Red Cross Hospital (Chief: Seiji

Kitayama)

³⁾ Department of Oral and Maxillo-Facial Surgery Rinko Hospital (Chief: Motoharu Abe)

⁴⁾ Department of Oral and Maxillo-Facial Surgery Okazaki City Hospital (Chief: Yutaka Yamada)

⁵⁾ Department of Oral and Maxillo-Facial Surgery Toyohashi City Hospital (Chief: Tadashi Yamamoto)

⁶⁾ Department of Oral and Maxillo-Facial Surgery Handa City Hospital (Chief: Kenzaburoh Koga)

⁷⁾ Department of Oral and Maxillo-Facial Surgery Yokkaichi City Hospital (Chief: Toshihisa Kataura)

⁸⁾ Department of Oral and Maxillo-Facial Surgery Ohgaki Municipal Hospital (Chief: Haruhiko Murata)

⁹⁾ Department of Oral and Maxillo-Facial Surgery Gifu Prefectural Tajimi Hospital (Chief: Fumio Hotta)

¹⁰⁾ Department of Oral and Maxillo-Facial Surgery Toyokawa City Hospital (Chief: Yoshiyuki Naganawa)

¹¹⁾ Department of Oral and Maxillo-Facial Surgery Inazawa Municipal Hospital (Chief: Masahiro Hinoshita)

¹²⁾ Department of Oral and Maxillo-Facial Surgery Aichi Prefectural Owari Hospital (Chief: Osamu Hashimoto)

¹³⁾ Department of Dento-Oral Surgery, Aichi-ken Shokuin Hospital (Chief: Osami Umemura)

¹⁴⁾ Department of Dento-Oral Surgery Johoku Municipal Hospital (Chief: Suguru Hatano)

¹⁵⁾ Department of Dento-Oral Surgery Brother Hospital (Chief: Masayuki Sugiura)

¹⁶⁾ Department of Dento-Oral Surgery Aichi-ken Saiseikai Hospital (Chief: Kiyoshi Ohtsuji)

¹⁷⁾ Department of Pharmacology School of Medicine Ehime University (Chief: Prof. Nobuya Ogawa)

受付日: 昭和61年7月23日

表 1-1 エモルファゾン二重盲検比較試験調査表

薬剤番号		投薬開始日	昭和	年	月	日	投薬終了日	昭和	年	月	日
患者の同意	昭和	年	月	日	文書・口頭	確認印		担当医 自署欄	㊟		

施設名						カルテ№			
患者名						入院・外来	性別	男・女	
診断名						年齢	歳	体重	kg
合併症	☐ なし ☐ あり				既往症	☐ なし ☐ あり			
他科受診	☐ なし ☐ あり (科)				他科での処方				
試験薬剤 投与前の 治療	薬剤投与 ☐ なし ☐ あり (薬剤名, 1日投与量, 投与期間)								

備考	

表 1-2 評 価 基 準

「局所症状」

(1)発赤（発赤の範囲を示す）

a) 口腔内

- 0：なし
- 1：歯肉乳頭の一部に認められる
- 2：歯肉乳頭および歯肉縁に認められる
- 3：3歯以上の歯肉または隣接組織（頬粘膜、口底粘膜等）に及んだ発赤

b) 口腔外

- 0：なし
- 1：軽度
- 2：中等度
- 3：高度

(2)腫 脹（腫脹の範囲を示す）

- 0：なし
- 1：軽度（1歯の歯肉の腫脹）
- 2：中等度（2歯の歯肉の腫脹）
- 3：高度（3歯以上の歯肉または隣接組織（頬粘膜、口底粘膜等）に及んだ腫脹）

(3)盲のうよりの出血

- 0：プロービングで全く認められない
- 1：プロービングでわずかに認められる
- 2：プロービングで認められる
- 3：自然に出血している

(4)盲のうよりの排膿

- 0：指圧で全く認められない
- 1：指圧でわずかに認められる
- 2：指圧で認められる
- 3：自然に排膿している

(5)歯牙の動揺

- 0：生理的動揺のもの
- 1：軽度（わずかに動く）
- 2：中等度（動く）
- 3：高度（かなり動く）

(6)疼 痛

a) 自発痛

- 0：なし
- 1：少し痛む
- 2：痛む
- 3：耐えられないほどでないがひどく痛む
- 4：痛くて耐えられない（夜間痛くて眼がさめる）

b) 嚥下痛

- 0：なし
- 1：少し痛む
- 2：痛むが嚥下可能
- 3：痛くて嚥下困難
- 4：痛くて嚥下不能

c) 圧 痛

- 0：なし
- 1：少し痛む
- 2：痛む
- 3：耐えられないほどでないがひどく痛む
- 4：痛くて耐えられない

(7)開口障害

- 0：開口域 30mm 以上
- 1：開口域 20mm 以上～30mm 未満
- 2：開口域 10mm 以上～20mm 未満
- 3：開口域 10mm 以下

(8)リンパ節所見

- 0：腫脹なしまたは疼痛のない腫脹
- 1：可動性で圧痛を伴った硬結
- 2：非可動性で圧痛を伴った硬結

「全身症状」

(9)全身倦怠

- 0：なし
- 1：あり

(10)食欲不振

- 0：なし
- 1：あり

(11)主治医の主観による全般改善度

全般的な症状の推移について試験薬剤投与開始前と比較して以下の5段階で評価する。

- 1：著明改善
- 2：中等度改善
- 3：軽度改善
- 4：不変
- 5：悪化

(12)患者の印象

医師の問診により、試験薬剤投与開始前と比較して試験薬剤投与期間中の効果に対する患者の印象を以下の4段階で評価する。

- 1：良くなった
- 2：少し良くなった
- 3：かわらなかった
- 4：悪くなった

表 1-3

歴	日	月	日	月	日	月	日	月	日	月	日
病	日	投薬開始時	翌日(第1日目)	第2日目	第3日目	第5日目	第7日目	第9日目	第11日目	第13日目	第15日目
試験薬剤服用状況 不完全の場合 にはその内容 を詳細に記載 する			就寝 ☐ 昼 ☐ 夜 前 のみ残し 錠 カプセル	☐ 朝 ☐ 昼 ☐ 夜 のみ残し 錠 カプセル	☐ 朝 ☐ 昼 ☐ 夜 のみ残し 錠 カプセル	☐ 朝 ☐ 昼 ☐ 夜 のみ残し 錠 カプセル	☐ 朝 ☐ 昼 ☐ 夜 のみ残し 錠 カプセル	☐ 朝 ☐ 昼 ☐ 夜 のみ残し 錠 カプセル	☐ 朝 ☐ 昼 ☐ 夜 のみ残し 錠 カプセル	☐ 朝 ☐ 昼 ☐ 夜 のみ残し 錠 カプセル	☐ 朝 ☐ 昼 ☐ 夜 のみ残し 錠 カプセル
併用薬剤 薬剤名,1日量, 期間及び理由		☐ なし ☐ あり	☐ なし ☐ あり	☐ なし ☐ あり	☐ なし ☐ あり	☐ なし ☐ あり	☐ なし ☐ あり	☐ なし ☐ あり	☐ なし ☐ あり	☐ なし ☐ あり	☐ なし ☐ あり
局 所 所 見	発赤	☐ 口腔内	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
		☐ 口腔外	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
	腫	腫	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
	盲のう よりの	出血	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
		排膿	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
	歯牙の動揺		0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
	自発痛		0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
	疼痛	嚥下痛	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
		圧痛	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
	開口障害		0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
全身 所 見	リンパ節所見		0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2
	全身倦怠		0 1	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1
全身 所 見	食欲不振		0 1	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1
	備考										

全般改善度 (投薬開始時 と比較して)		☐ 著明改善 ☐ 中等度改善 ☐ 軽度改善 ☐ 不変 ☐ 悪化	☐ 著明改善 ☐ 中等度改善 ☐ 軽度改善 ☐ 不変 ☐ 悪化	☐ 著明改善 ☐ 中等度改善 ☐ 軽度改善 ☐ 不変 ☐ 悪化	☐ 著明改善 ☐ 中等度改善 ☐ 軽度改善 ☐ 不変 ☐ 悪化	☐ 著明改善 ☐ 中等度改善 ☐ 軽度改善 ☐ 不変 ☐ 悪化
患者の印象 (投薬開始時 と比較して)		☐ 良くなった ☐ 少し良くなった ☐ かわらなかった ☐ 悪くなった	☐ 良くなった ☐ 少し良くなった ☐ かわらなかった ☐ 悪くなった	☐ 良くなった ☐ 少し良くなった ☐ かわらなかった ☐ 悪くなった	☐ 良くなった ☐ 少し良くなった ☐ かわらなかった ☐ 悪くなった	☐ 良くなった ☐ 少し良くなった ☐ かわらなかった ☐ 悪くなった

化学名：4-ethoxy-2-methyl-5morpholino-
3(2H)-pyridazinone

構造式：

分子式：C₁₁H₁₇N₃O₃

図1 エモルファゾンの化学名

構造式，分子式

抗炎症作用については，炎症初期の毛細血管内皮細胞変化による透過性亢進に対する抑制効果は，phenylbutazone より強く，塩基性抗炎症薬である mepirizole, benzydamine と同程度であり，急性および亜急性炎症に対して有効なことが認められている。また，その抗炎症作用発現の機序として，血管透過性亢進抑制作用および白血球遊走抑制作用が，重要な役割を果たしていることも確認されている²⁾。

さらに本剤の毒性は低く，催奇形性や依存性も認められず，胃腸管からの吸収は速やかであり，投与後30分後に最高血中濃度に達し，24時間以内に投与量の約70～80%が代謝産物として尿中に排泄されることが知られている³⁻¹¹⁾。

III. 試験方法

1. 対象症例

昭和60年7月より昭和61年1月までに表記の16施設の外來受診患者のうち，単純性歯肉炎，辺縁性歯周炎，智歯周囲炎，歯槽骨炎などの炎症性疾患を有するものを対象とした。ただし，下記に該当するものは対象から除外した。

- 1) 15歳未満の患者
- 2) 消炎鎮痛薬，消炎酵素薬など本試験の評価に影響する薬剤の投与をすでに受けている患者
- 3) 他の併発疾患で消炎鎮痛薬，消炎酵素薬など本試験の評価に影響する薬剤の投与を受けている患者
- 4) 消化管出血，消化性潰瘍の現症またはその既往歴のある患者
- 5) 重篤な心疾患，肝疾患，腎疾患，血液疾患，悪性腫瘍などの合併症を有する患者
- 6) アスピリン喘息が疑われる患者
- 7) 授乳中の婦人，妊婦，もしくは妊娠している可能性のある婦人
- 8) 薬物過敏症またはその既往歴のある患者
- 9) その他，主治医が本試験の実施に不適当と判断し

表2 回収症例数とその採否

薬 剤	採 用	不 採 用		合 計	検 定
		除 外	脱 落		
E	85	7	1	93	NS
A	93	5	1	99	

表3 不採用（除外・脱落）理由

区分	不 採 用 理 由	E	A	計
除外	対象疾患規約違反	2	0	2
	試験前抗生物質または鎮痛剤使用	2	3	5
	併用薬剤規約違反 (抗生物質または鎮痛剤併用)	2	2	4
	開始日切開処置	1	0	1
脱落	開始日以降患者来院せず	1	1	2

E：エモルファゾン A：アスピリン

た患者

また，患者に対して本試験参加の同意は文書もしくは口頭で確認し，確認のとれたものを対象とした。

2. 試験薬剤

試験薬は1錠中にエモルファゾン 200 mg を含有する白色フィルムコーティング錠であり，対照薬のアスピリンは1カプセル中にアスピリン 250 mg を含有する白色カプセルである。両薬剤は，剤型および1日用量が異なることから，実薬と識別不可能なプラセボをおのおの準備し，試験薬投与群（E群）にはアスピリンプラセボカプセル2カプセルを，対照投与群（A群）にはエモルファゾンプラセボ錠1錠を併用した。

両薬剤の実薬とプラセボの組み合わせ1日3回5日分を1症例分とした。

なお，両薬剤の実薬とプラセボの識別不能性の確認は，本試験のコントローラーである小川暢也が行った。

3. 試験薬剤の投与量，投与方法および期間

1) 試験薬群は，エモルファゾンの実薬1錠とアスピリンのプラセボ2カプセルを1包とし，朝，昼，夕食後に服用させた。すなわちエモルファゾンとして1日量600 mg とした。

2) 対照薬群は，アスピリンの実薬2カプセルとエモルファゾンのプラセボ1錠を1包とし，朝，昼，夕食後に服用させた。すなわちアスピリンとして1日量1,500 mg とした。1)，2)ともに3包を1日分とし，5日分を1症例分として連続投与した。

ただし，投与開始日は，昼と夕食後および就寝前の3回投与とし，夕方5時以降に投与を開始せざるを得ないような場合は，試験対象から除外することとした。

表 4 患者の背景
(概括安全度解析対象例)

		E	A	検 定
		90例	96例	
区 分	入 院 来 外 来	1 89	0 96	NS ¹⁾
性 別	男 女	47 43	50 46	NS ¹⁾
年 齢 (歳)	～ 20	6	5	NS ¹⁾
	21 ～ 30	21	10	
	31 ～ 40	13	21	
	41 ～ 50	19	19	
	51 ～ 60	10	20	
	61 ～	21	21	
	平 均 標 準 偏 差	44.6 17.5	46.3 15.0	NS ²⁾
体 重 (kg)	～ 40	2	0	NS ¹⁾
	41 ～ 50	28	26	
	51 ～ 60	33	47	
	61 ～ 70	23	17	
	71 ～	4	6	
	平 均 標 準 偏 差	56.1 8.9	56.1 8.9	NS ²⁾
診断名	智 歯 周 囲 炎	25	22	NS ¹⁾
	辺 縁 性 歯 周 炎	28	31	
	単 純 性 歯 肉 炎	21	28	
	辺 縁 性 歯 肉 炎	6	4	
	歯 肉 膿 瘍	2	5	
	歯 槽 骨 炎	0	2	
	歯 根 膜 炎	4	2	
	顎 骨 骨 膜 炎	2	2	
	顎 骨 骨 炎	2	0	
合併症	な し	85	91	NS ¹⁾
	あ り	5	5	
既往症	な し	80	81	NS ¹⁾
	あ り	10	15	
試 験 前 薬 剤 投 与	な し	87	92	NS ¹⁾
	あ り	3	4	
併 用 薬 剤	な し	83	91	NS ¹⁾
	あ り	7	5	

注：¹⁾ χ^2 検定   ²⁾ t 検定

表 5 患者の背景
(有用度解析対象例)

		E	A	検 定
		85例	93例	
区 分	入 院 来 外 来	1 84	0 93	NS ¹⁾
性 別	男 女	43 42	47 46	NS ¹⁾
年 齢 (歳)	～ 20	6	5	NS ¹⁾
	21 ～ 30	20	8	
	31 ～ 40	14	19	
	41 ～ 50	18	19	
	51 ～ 60	8	22	
	61 ～	19	20	
	平 均 標 準 偏 差	43.8 17.4	47.1 14.8	NS ²⁾
体 重 (kg)	～ 40	1	0	NS ¹⁾
	41 ～ 50	27	25	
	51 ～ 60	33	45	
	61 ～ 70	20	17	
	71 ～	4	6	
	平 均 標 準 偏 差	56.1 8.8	56.2 9.0	NS ²⁾
診断名	智 歯 周 囲 炎	23	21	NS ¹⁾
	辺 縁 性 歯 周 炎	28	32	
	単 純 性 歯 肉 炎	21	26	
	辺 縁 性 歯 肉 炎	5	4	
	歯 肉 膿 瘍	2	5	
	歯 槽 骨 炎	0	2	
	歯 根 膜 炎	4	1	
	顎 骨 骨 膜 炎	1	2	
	顎 骨 骨 炎	1	0	
合併症	な し	82	86	NS ¹⁾
	あ り	3	7	
既往症	な し	76	79	NS ¹⁾
	あ り	9	14	
試 験 前 薬 剤 投 与	な し	85	92	NS ¹⁾
	あ り	0	1	
併 用 薬 剤	な し	80	89	NS ¹⁾
	あ り	5	4	

注：¹⁾ χ^2 検定   ²⁾ t 検定

表 5 (つづき) 患者の背景
 [試験開始日の症状別重症度 (有用度解析対象例)]

				E	A	W検定					E	A	W検定
				85例	93例						85例	93例	
局 所 所 見	発 赤	口腔内	0	3	1	NS	局 所 所 見	疼 痛	自発痛	0	17	23	NS
			1	15	12					1	27	30	
			2	48	63					2	26	18	
			3	19	17					3	13	20	
		口腔外	0	80	81	NS			嚙下痛	0	71	78	NS
			1	4	10					1	9	8	
			2	1	2					2	5	7	
			3	0	0					3	0	0	
	腫 脹	0	3	3	NS	圧 痛		0	10	10	NS		
		1	33	33				1	22	19			
		2	40	44				2	40	36			
		3	9	13				3	11	28			
	盲のうよりの	出 血	0	32	25	NS		開 口 障 害	0	80	89	NS	
			1	30	35				1	5	4		
			2	22	30				2	0	0		
			3	0	3				3	0	0		
		排 膿	0	36	28	NS			リンパ節所見	0	54	66	NS
			1	22	41					1	29	26	
			2	19	20					2	2	1	
			3	7	4								
	歯 牙 の 動 揺	0	35	37	NS	全 身 倦 怠		0	82	83	NS (χ^2 検定)		
		1	19	21				1	3	10			
		2	23	30									
		3	7	5				0	82	87			
					食 欲 不 振	1		3	6	NS (χ^2 検定)			

4. 薬剤の割り付けおよび検定

薬剤はコントローラーにより無作為に割り付けられ、Key-code は試験終了まで密封保管された。

また緊急 Key-code は、コントローラーが保管したが、試験期間中に開封されたものが1例あった。

薬剤割り付け後、コントローラーが任意に抜き取ったサンプルについて、星薬科大学薬剤学教室・永井恒司教授により医薬品試験がなされ、両薬剤とも本試験に適合することが確認された。

5. 併用療法

本試験期間中は、本試験の成績に影響を及ぼすと考えられる他の消炎鎮痛薬、消炎酵素薬などの併用ならびに胃腸薬、制酸薬などの併用も行わないこととした。

また抗生物質の併用も原則として併用しないこととした。主治医が併用する必要があると判断した場合には、調査表にその理由、使用した薬剤名、投与量およびその投与期間を記録することとした。

なお副作用が発現した場合には、それに対し適切な処置をとることとした。

6. 評価方法

1) 服薬状況の確認

臨床評価に先だって試験薬剤の服薬状況を確認し、1回に1錠と2カプセルを1日に3回、毎食後服用し5日間連続して服用したかを確認することとした。また服用が不完全であった場合には、その理由、内容を具体的に記載することとした。なお飲み残しの薬剤は可及的に患

表 6 患者の印象

( ): %

	薬剤	良くなった	少 良くなった	かわらな かった	悪くなった	計	W検定
1 日目	E	13 (16.5)	38 (48.1)	26 (32.9)	2 (2.5)	79	N S
	A	19 (23.5)	36 (44.4)	22 (27.2)	4 (4.9)	81	
3 日目	E	31 (44.3)	30 (42.9)	6 (8.6)	3 (4.3)	70	N S
	A	38 (53.5)	22 (31.0)	9 (12.7)	2 (2.8)	71	
5 日目	E	29 (51.8)	22 (39.3)	3 (5.4)	2 (3.6)	56	N S
	A	36 (61.0)	17 (28.8)	6 (10.2)	0 (0.0)	59	

表 7 医師の評価 (全般改善度)

( ): %

	薬 剂	著 明 改 善	中 等 度 改 善	軽 度 改 善	不 変	悪 化	計	χ ² 検 定				W検定
								著 明 改 善		中等度改善以上		
1 日 目	E	8 (10.1)	15 (19.0)	29 (36.7)	25 (31.6)	2 (2.5)	79	8 (10.1)	N S	23 (29.1)	N S	N S
	A	10 (12.3)	17 (21.0)	35 (43.2)	13 (16.0)	6 (7.4)	81	10 (12.3)		27 (33.3)		
3 日 目	E	15 (21.4)	29 (41.4)	19 (27.1)	3 (4.3)	4 (5.7)	70	15 (21.4)	N S	44 (62.9)	N S	N S
	A	25 (35.2)	23 (32.4)	17 (23.9)	3 (4.2)	3 (4.2)	71	25 (35.2)		48 (67.6)		
5 日 目	E	16 (28.6)	25 (44.6)	12 (21.4)	1 (1.8)	2 (3.6)	56	16 (28.6)	N S	41 (73.2)	N S	N S
	A	25 (42.4)	19 (32.2)	12 (20.3)	3 (5.1)	0 (0.0)	59	25 (42.4)		44 (74.6)		
最 終	E	24 (28.2)	33 (38.8)	17 (20.0)	4 (4.7)	7 (8.2)	85	24 (28.2)	N S	57 (67.1)	N S	N S
	A	36 (39.6)	22 (24.2)	20 (22.0)	8 (8.8)	5 (5.5)	91	36 (39.6)		58 (63.7)		

者から回収、確認し、試験完了まで保管することとした。

2) 評価時期

各症例の評価時期は、試験薬剤投与開始時および翌日(1日目)、3日目および投与終了翌日(5日目)とし、出来る限り同一歯科医師が行うこととした。ただし、やむを得ず主治医が直接評価できない場合には、他の歯科医師が評価し、評価欄に必ず署名を付すこととした。

また休診日などの都合で、やむを得ず再診予定日に評価できなかった場合には、次の通りとした。

① 2日目および4日目に評価を実施した症例は3日目および5日目評価として採用した。

② 4日目の評価がなく、6日目に評価を実施した症例は5日目評価として採用した。

③ 7日目に評価を実施した症例は3日目までの評価を総合して最終全般改善度および有用度を評価した。

3) 評価項目および評価基準 (表 1-2)

評価は試験薬剤の特性と対象疾患を十分に考慮した結果、表 1-2 の調査表に示したごとく、口腔内・外の発赤、腫脹、盲のうよりの出血・排膿、歯牙の動揺、疼痛(自発痛、嚥下痛、圧痛)、開口障害、リンパ節所見の局所症状項目と全身倦怠、食欲不振の全身症状項目について、各々点数評価することとした。

4) 医師の評価による全般改善度 (表 1-2, 3)

全般的な症状の推移について主治医の主観により、試験薬剤投与開始時と比較した評価を表 1-2 のごとく5段階で評価することとした。

表 8 臨床検査一覧

薬 劑 名	薬 劑 番 号	年 齢	性 別	検 査 時 期	一 般 血 液 検 査										血清生化学検査					尿検査	
					赤 血 球 数 ($10^4/\text{mm}^3$)	白 血 球 数 ($/\text{mm}^3$)	ヘ モ グ ロ ビ ン (g/dl)	血 小 板 数 ($10^4/\text{mm}^3$)	白血球分画					S・GOT (U/l)	S・GPT (U/l)	A L P (KAU) ¹⁾	クレアチニン (mg/dl)	B U N (mg/dl)	蛋 白	糖	
									好 中 球 (%)	リン パ 球 (%)	単 球 (%)	好 酸 球 (%)	好 塩 基 球 (%)								
ユ モ ル フ ア ゾ ン	2—5	30	女	前後	467 448	4,700 6,200	13.8 13.4		56 40	37 55	5 4	1 1	1 0	11 12	7 6	62 ²⁾ 60	0.8 0.8	13 8	±	—	
	4—2	61	男	前後	434 441	6,000 5,300	14.4 14.9	23.9 27.3	35 46	51 40	11 9	3 4	0 1	28 30	15 23	4.7 6.2	0.8 0.8	14 13	— —	— —	
	6—1	72	男	前後	483 462	7,200 6,500	14.3 13.8	24.4 24.8	75 47	19 35	3 10	3 5	0 2	18 21	9 10	7.7 7.4	1.2 1.3	13 18	— —	— —	
	54—1	79	男	前後	432 460	11,200 9,400	14.2 14.9	23.5 21.5	71 76	10 9	17 12	1 3	1 0	16 17	8 8	6.4 6.5	1.1 1.2	23 22	— —	— —	
ア ス ピ リ ン	4—3	57	男	前後	408 408	5,800 4,700	13.1 13.4	17.4 15.8	56 59	34 29	8 7	1 4	1 1	22 17	10 17	5.6 5.4	0.9 0.9	17 17	— —	— —	
	5—1	72	男	前後	390 394	7,500 7,500	12.6 13.0	5.8 5.8	61 51	26 36	11 10	1 3	1 0	22 13	7 5	5.9 5.7	0.8 0.8	19 16	— —	— —	
	5—6	47	女	前後	385 382	4,500 4,900	12.8 12.2	18.7 18.9	57 60	36 35	7 4	0 1	0 0	22 22	13 14	6.8 6.4	0.8	17	— —	— —	
	6—2	73	男	前後	407 403	6,200 7,600	13.1 13.0	19.3 22.7	52 47	38 40	5 9	5 4	0 0	13 14	7 11	4.6 4.5	1.0	16	— —	— —	
	6—4	27	女	前後	466 412	6,400 5,500	13.4 12.8	20.2 20.3	52 60	41 32	5 8	1 0	1 0	26 19	19	3.7	0.6	15			
	54—3	41	男	前後	540 486	14,700 11,000	16.8 15.1	20.6 21.4	76 48	23 45	1 5	0 0	0 1	15 24	11 13	5.1	0.7 0.6	9 13			

1) : Kind-King 法

2) : 単位 IU/l

5) 患者の印象 (表 1-2, 3)

主治医の問診により、試験薬剤投与開始時と比較した試験薬剤投与期間中の各期日の薬剤効果に対する患者の印象を表 1-2 のごとく 4 段階法で評価することとした。

6) 安全性の評価

(1) 臨床検査

原則として、試験薬剤投与開始前と投与終了後 2 週間以内に下記の項目につき臨床検査を実施することとした。

赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、白血球分画、血小板数、S-GOT、S-GPT、ALP、クレアチニン、

BUN、尿蛋白、尿糖、尿沈渣

また、臨床的に継続して経過観察を必要とする有意的異常値が発現した場合には、主治医の判断に基づき、投与を継続または中止することとした。さらにその場合、その後も経過を観察するとともに適宜検査を実施し、調査表に試験薬剤との因果関係を記載することとした。

(2) 副作用

試験薬剤投与期間中に発現した副作用ならびに随伴症状については、その内容を調査表に記入し、発現した症状 (臨床検査値の異常値を含む) と試験薬剤との因果関係について主治医の見解を記入することとした。また重

篤な随伴症状が発現した場合には、試験薬剤との因果関係の有無にかかわらず、できる限り速やかに試験責任者およびコントローラーに連絡し、適切な処置をとることとした。

7) 総合評価

試験終了時に、試験全般を通じてみた最終全般改善度、概括安全度を含め有用度についても下記基準による評価を行った。

(1) 最終全般改善度

試験薬剤の有効性について、投与開始時と比較して全期間を通じての改善度を著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化の5段階法で評価することとした。

(2) 概括安全度（副作用の全般的評価）

試験薬剤投与期間中に発現した副作用（臨床検査値の異常値を含む）の種類、程度、経過を考慮して試験終了時に全般的な安全度を副作用なし、軽度、中等度、高度の4段階法で評価することとした。

(3) 有用度

最終全般改善度および概括安全度を含め、全般的に判断した有用度を極めて有用、かなり有用、やや有用、どちらともいえない、好ましくないの5段階法で評価することとした。

7. 中止例に対する処置

中止例については、中止時点で必ず規定の臨床評価、臨床検査、総合評価などを行い、臨床検査の異常値、副作用の発現に起因する中止例については、十分な期間、追跡調査をし、記録を残すこととした。

8. 除外・脱落

問題症例については、Key-code 開封前に、世話人により除外・脱落などその取り扱いを協議決定した。

9. 開 鍵

解析にかかわる採否を決定したのちデータを固定し、全情報をあらかじめコンピューターにインプットしたのち、コントローラーがKey-codeを開封した。コントローラーはデータの不変性を保証するとともに統計解析の指導に当たった。

10. 統計解析

試験の結果の統計解析は χ^2 検定、WilcoxonのW検定、Studentのt検定を用いた。また検定は両側危険率を採用し有意水準を $P < 0.05$ とした。

IV. 試験成績

1. 症例構成

全回収症例数は192例であり、エモルファゾン投与群（E群）93例、アスピリン投与群（A群）99例であった。

開鍵前に除外と判定されたものは12例（E群7例、A群5例）、脱落と判定されたものは2例（E群1例、A

表 9 副作用の内訳

	E 群	A 群
安全性解析症例数	90例	96例
副作用発現症例数	10例(11.1%)	10例(10.4%)
消化器症状	9件	15件
嘔 気	2	6
嘔 吐	0	1
胃 痛	1	2
胃部不快感	2	2
胃部膨満感	0	1
胸 や け	0	1
食 欲 不 振	0	1
下 痢	4	1
精神・神経症状	3件	1件
頭 痛	1	0
頭のふらつき	0	1
ね む け	2	0
副作用発現症状件数	12件	16件

群1例)であった(表2)。それらの除外・脱落理由のうちわけは表3のようであった。したがって概括安全度については186例、有用度については178例がそれぞれ解析対象となった。

両群の背景因子別の頻度は表4と表5に示すとおり、いずれの項目においても両群間に有意な偏りは認めなかった。

2. 薬剤に対する患者の印象および医師の評価

投与開始1日目、3日目、5日目に評価された患者の印象、医師の評価については、表6と表7に示すとおり、いずれの評価時期においても両群間に有意な差を認めなかった。

3. 安全性と副作用

1) 臨床検査

試験薬剤投与前後に臨床検査を実施した症例はE群4例、A群6例の計10例であった。その検査結果は表8に示すとおり、原疾患による白血球数の増加を2例に認めたが、試験薬剤によると考えられる異常値は全く認めなかった。

2) 副作用

副作用発現症例数はE群10例(11.1%)、A群10例(10.4%)であった。副作用発現症状件数はE群12件、A群16件であった。発現した副作用症状の内訳は表9に示すごとく、そのほとんどが消化器症状で、その他ねむけ、ふらつき、頭痛などの比較的軽度のものが多かった。

表 10 副作用発現症例一覧

薬剤名	薬剤 No.	性	年齢	副作用症状	発現日	持続時間	程度	処置	概括安全度	試験薬剤との因果関係
エモルファゾン	1-1	女	26	嘔気 下痢	1日目	8時間	中等度	処置せず 試験継続	軽度…安全とはいきれない	どちらともいえない
	2-5	女	30	胃痛	1日目	3時間	軽度	処置せず 試験継続	軽度…安全とはいきれない	多分あり
	3-5	男	31	下痢	1日目	3日間	軽度	胃腸剤服用 試験中止で消失	中等度…安全性に問題がある	あり
	9-2	男	50	下痢	1日目	1日間	軽度	胃腸剤服用 試験中止で消失	高度…安全でない	多分あり
	11-1	女	66	下痢	開始日	4日間	軽度	処置せず 試験継続	軽度…安全とはいきれない	あり
	26-2	男	48	胃部不快感	3日目	2日間	中等度	内科で薬剤治療 試験継続	軽度…安全とはいきれない	あり
	26-3	女	19	ねむけ	開始日	2時間	軽度	処置せず 試験継続	軽度…安全とはいきれない	多分あり
	33-4	女	20	ねむけ	開始日	2時間	軽度	処置せず 試験継続	軽度…安全とはいきれない	どちらともいえない
	38-6	女	70	胃部不快感	4日目	2日間	軽度	処置せず 試験継続	軽度…安全とはいきれない	どちらともいえない
アスピリン	41-4	女	20	頭痛 嘔気	開始日	7～8時間	軽度	処置せず 試験中止で消失	軽度…安全とはいきれない	多分あり
	2-1	女	42	胃痛	開始日	8時間	軽度	処置せず 試験継続	軽度…安全とはいきれない	多分あり
	2-3	女	33	嘔気	3日目	1日間	軽度	処置せず 服薬中止で消失	軽度…安全とはいきれない	あり
	6-5	男	37	胸やけ	3日目	1時間	中等度	処置せず 試験継続	軽度…安全とはいきれない	多分あり
	19-4	女	67	下痢	1日目	1日間	軽度	処置せず 試験継続	軽度…安全とはいきれない	どちらともいえない
	30-1*	女	42	嘔吐 嘔気 胃部不快感 胃痛	開始日 開始日 2日目 2日目	5時間 2日間 4日間 4日間	中等度 軽度 軽度 軽度	内科で治療 胃カメラで潰瘍 なしと確認 試験中止で消失	高度…安全でない	あり
	36-1	男	53	嘔気 頭のふらつき 胃部膨満感	開始日	8時間 8時間 1日間	軽度	処置せず 試験中止で消失	中等度…安全性に問題がある	多分あり
	36-5	女	37	胃部不快感	4日目	1日間	軽度	処置せず 試験継続	軽度…安全とはいきれない	どちらともいえない
	38-2	男	67	嘔気	開始日	12時間	軽度	処置せず 試験継続	軽度…安全とはいきれない	あり
	49-6	男	29	嘔気 食欲不振	2日目	1日間	中等度	処置せず 試験中止で消失	高度…安全でない	あり
	52-5	女	57	嘔気	開始日	3時間	軽度	処置せず 試験中止で消失	高度…安全でない	あり

* 開鍵前緊急用 Key-Code を開封した症例

表 11 概括安全度

( ): %

薬 剤	副作用なし	軽度の副作用	中等度の副作用	高度の副作用	合 計	検 定
E	80 (88.9)	8 (8.9)	1 (1.1)	1 (1.1)	90	NS
A	86 (89.6)	6 (6.3)	1 (1.0)	3 (3.1)	96	

表 12 有 用 度

( ): %

薬 剤	極めて有用	かなり有用	やや有用	どちらとも いえない	好ましくない	合 計	検 定
E	22 (25.9)	31 (36.5)	16 (18.8)	11 (12.9)	5 (5.9)	85	NS
A	29 (31.2)	23 (24.7)	22 (23.7)	12 (12.9)	7 (7.5)	93	

副作用発現症例の一覧を表10に示したが、医師の判断で試験を中止して様子をみた症例は、E群で3例、A群で5例であった。

3) 概括安全度

副作用発現の有無および副作用の種類、程度などで安全性を評価した概括安全度は表11示すごとく、両群間に有意差を認めなかった。

4. 有用性

最終全般改善度、概括安全度および患者の印象などを総合的に考慮して判定した全般有用度は表12に示すごとく、E群においては極めて有用25.9%、かなり有用36.5%、やや有用18.8%、A群においてはきわめて有用31.2%、かなり有用24.7%、やや有用23.7%であり、両群間に有意差を認めなかった。

V. 考 察

非盲検法による一般臨床試験¹²⁾において、エモルファゾンの歯科・口腔外科領域の炎症性疾患に対する抗炎症作用の有効性と安全性を確認したうえで、今回さらにその有用性を客観的に評価確認するために、対照薬をアスピリンとする二重盲検比較試験を実施した。

エモルファゾンの用法・用量は、すでに行われている多くの臨床試験成績および今回の一般臨床試験成績の結果から、1日600mgを毎食後3回に分割投与を用いた。また対照薬には、すでに長年にわたり広く使用され、臨床治療上の評価も確立しているアスピリンとし、常用量の1日1,500mgを毎食後3回に分割投与を用いて行った。

本試験においては、術後炎症や外傷後炎症に対する抗炎症作用でなく、歯科・口腔外科領域にみられる歯性感染症を主とした疾患を対象に、エモルファゾンの抗炎症

作用を検討することに主眼をおいた。しかも試験の厳格性を増すために、抗生剤はもちろんのことながら、他の薬剤も可及的に使用しないように実施するために、対象疾患の選択、評価項目の設定に考慮を配した。したがって今回の評価項目、基準の設定にあたっては、本試験薬剤の特性と対象疾患の症状発現様態の違いを考慮し、歯科薬物療法研究会の歯性感染症に対する効果判定基準¹³⁾および歯周疾患に対して一般的に利用されている判定基準^{14,15)}を参考にて改変設定した。

また多施設での試験実施であったが、綿密な打ち合わせを行うことにより、両薬剤間の症例背景においても有意な差を認めなかった。

最終全般改善度において中等度改善以上は、E群67.1%、A群63.7%、有用度においてかなり有用以上はE群62.4%、A群55.9%で両薬剤間に有意差を認めなかった。

表13に示すように最終全般改善度および有用度について症例背景因子に対する層別解析を行ったが、やはり両群間に有意な差を認めなかった。ただし、各評価項目に対する層別解析においては、表14に示すように、局所所見のうち口腔内発赤の広範なものにおいてE群に有意差のある症状改善を認め、エモルファゾンの抗炎症作用が確認される。また自発痛ではA群に有意差のある症状改善を認め、アスピリンの鎮痛作用も確認された。

いずれにせよ、本試験対象疾患が歯性感染症であり、消炎鎮痛剤の単剤では症状改善が難しいにもかかわらず、両薬剤ともに約60%以上の全般改善度、有用度が得られたことは、すぐれた抗炎症鎮痛作用を有しているものと考えられた。

副作用に関しては、発現率がE群11.1%、A群10.4%で両群差がなかった。このうち軽度の副作用がそれぞれ8例(8.9%)、6例(6.3%)で、中等度の副作用が

表 13 症例背景因子に対する層別解析

			最終全般改善度の層別解析							有用度の層別解析						
			著明改善	中等改善	軽度改善	不変	悪化	計	W検定	極めて有用	かなり有用	やや有用	どちらともいえない	好ましくない	計	W検定
性別	男	E A	12 16	15 17	9 7	2 3	5 3	43 46	NS	10 11	16 17	6 11	7 5	4 3	43 47	NS
	女	E A	12 20	18 5	8 13	2 5	2 2	42 45	NS	12 18	15 6	10 11	4 7	1 4	42 46	NS
年齢(歳)	～ 30	E A	8 6	10 2	4 3	2 0	2 2	26 13	NS	7 3	7 3	7 5	4 1	1 1	26 13	NS
	31 ～ 50	E A	10 17	12 8	5 8	1 4	4 1	32 38	NS	8 14	13 9	3 8	4 5	4 2	32 38	NS
	51 ～	E A	6 13	11 12	8 9	1 4	1 2	27 40	NS	7 12	11 11	6 9	3 6	0 4	27 42	NS
体重(kg)	～ 40	E A	0 0	0 0	1 0	0 0	0 0	1 0		0 0	0 0	1 0	0 0	0 0	1 0	
	41 ～ 60	E A	15 27	25 16	13 17	2 4	5 4	60 68	NS	15 23	21 16	12 17	8 9	4 5	60 70	NS
	61 ～	E A	9 9	8 6	3 3	2 4	2 1	24 23	NS	7 6	10 7	3 5	3 3	1 2	24 23	NS
診断名	智歯周囲炎	E A	9 9	6 4	3 5	1 2	4 1	23 21	NS	8 6	5 5	3 6	4 4	3 0	23 21	NS
	辺縁性歯周炎	E A	8 11	11 8	5 7	1 4	3 1	28 31	NS	7 8	11 9	6 8	3 4	1 3	28 32	NS
	単純性歯肉炎	E A	6 10	8 5	6 7	1 2	0 1	21 25	NS	5 9	9 6	5 5	2 4	0 2	21 26	NS
	辺縁性歯肉炎	E A	1 2	4 2	0 0	0 0	0 0	5 4	NS	2 2	2 1	1 1	0 0	0 0	5 4	NS
	歯肉腫瘍	E A	0 1	1 2	0 1	1 0	0 1	2 5	NS	0 1	1 1	0 2	1 0	0 1	2 5	NS
	歯槽炎	E A	0 1	0 1	0 0	0 0	0 0	0 2		0 1	0 1	0 0	0 0	0 0	0 2	
	歯根膜炎	E A	0 1	2 0	2 0	0 0	0 0	4 1	NS	0 1	2 0	1 0	0 0	1 0	4 1	NS
	顎骨骨膜炎	E A	0 1	0 0	1 0	0 0	0 1	1 2	NS	0 1	0 0	0 0	1 0	0 1	1 2	NS
	顎骨骨炎	E A	0 0	1 0	0 0	0 0	0 0	1 0		0 0	1 0	0 0	0 0	0 0	1 0	
合併症	なし	E A	22 34	32 21	17 18	4 7	7 4	82 84	NS	20 28	30 21	16 20	11 11	5 6	82 86	NS
	あり	E A	2 2	1 1	0 2	0 1	0 1	3 7	NS	2 1	1 2	0 2	0 1	0 1	3 7	NS
既往症	なし	E A	22 32	29 18	14 19	4 5	7 3	76 77	NS	20 26	27 20	14 19	10 9	5 5	76 79	NS
	あり	E A	2 4	4 4	3 1	0 3	0 2	9 14	NS	2 3	4 3	2 3	1 3	0 2	9 14	NS

表 14 各評価項目に対する層別解析

			最終全般改善度の層別解析								有用度の層別解析							
			著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	W検定	極めて有用	かなり有用	やや有用	どちらともいえない	好ましくない	計	W検定		
局 所 所 見	口 腔 内	0	E A	1 1	1 0	0 0	0 0	1 0	3 1	NS	1 1	0 0	1 0	0 0	1 0	3 1	NS	
		1	E A	6 5	3 3	3 1	1 3	2 0	15 12	NS	6 5	2 3	3 0	4 4	0 0	15 12	NS	
		2	E A	15 26	15 17	11 11	3 4	4 3	48 61	NS	13 20	16 18	9 13	7 7	3 5	48 63	NS	
		3	E A	2 4	14 2	3 8	0 1	0 2	19 17	NS	2 3	13 2	3 9	0 1	1 2	19 17	P<0.05	
	口 腔 外	0	E A	22 29	31 21	16 17	4 7	7 5	80 79	NS	19 22	30 22	15 19	11 11	5 7	80 81	NS	
		1	E A	2 7	1 0	1 3	0 0	0 0	4 10	NS	3 7	0 0	1 3	0 0	0 0	4 10	NS	
		2	E A	0 0	1 1	0 0	0 1	0 0	1 2	NS	0 0	1 1	0 0	0 1	0 0	1 2	NS	
		3	E A	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0		0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0		
	腫 脹	0	E A	0 0	1 0	0 1	1 2	1 0	3 3	NS	0 0	0 0	1 1	1 2	1 0	3 3	NS	
		1	E A	13 14	8 7	7 6	0 3	5 3	33 33	NS	11 12	9 8	5 5	5 6	3 2	33 33	NS	
		2	E A	10 18	19 13	7 9	3 2	1 0	40 42	NS	10 14	18 13	7 11	5 3	0 3	40 44	NS	
		3	E A	1 4	5 2	3 4	0 1	0 2	9 13	NS	1 3	4 2	3 5	0 1	1 2	9 13	NS	
	盲 の う ょ り の	出 血	0	E A	13 7	10 5	5 7	1 4	3 2	32 25	NS	12 6	8 5	5 7	5 6	2 1	32 25	NS
			1	E A	7 13	10 9	7 7	2 2	4 2	30 33	NS	7 13	11 6	5 7	5 5	2 4	30 35	NS
			2	E A	4 14	12 8	5 5	1 2	0 1	22 30	NS	3 10	11 10	6 7	1 1	1 2	22 30	NS
			3	E A	0 2	0 0	0 1	0 0	0 0	0 3		0 0	0 2	0 1	0 0	0 0	0 3	
		排 膿	0	E A	12 9	12 4	8 9	1 4	3 2	36 28	NS	10 7	10 5	11 8	3 7	2 1	36 28	NS
			1	E A	8 19	9 11	3 5	1 3	1 2	22 40	NS	8 17	8 8	2 9	4 4	0 3	22 41	NS
			2	E A	4 6	6 6	5 5	2 1	2 1	19 19	NS	4 4	7 8	2 4	3 1	3 3	19 20	NS
			3	E A	0 2	5 1	1 1	0 0	1 0	7 4	NS	0 1	5 2	1 1	1 0	0 0	7 4	NS

表 14 (つづき)

			最終全救改善度の層別解析								有用度の層別解析							
			著明改善	中等改善	軽度改善	不変	悪化	計	W検定	極めて有用	かなり有用	やや有用	どちらともいえない	好ましくない	計	W検定		
局 所 疼 痛 見	歯 牙 の 動 揺	0	E A	13 15	14 7	5 10	1 4	2 1	35 37	NS	11 12	12 7	6 11	4 7	2 0	35 37	NS	
		1	E A	3 7	5 6	7 4	2 1	2 2	19 20	NS	3 6	5 6	7 4	4 2	0 3	19 21	NS	
		2	E A	7 11	8 7	5 6	1 3	2 2	23 29	NS	7 8	8 8	3 7	3 3	2 4	23 30	NS	
		3	E A	1 3	5 2	0 0	0 0	1 0	7 5	NS	1 3	5 2	0 0	0 0	1 0	7 5	NS	
	自 発 痛	0	E A	6 5	5 6	5 8	0 3	1 1	17 23	NS	4 4	5 6	7 7	1 5	0 1	17 23	NS	
		1	E A	7 11	13 8	4 5	2 3	1 2	27 29	NS	6 10	12 8	4 6	5 3	0 3	27 30	NS	
		2	E A	3 10	11 4	7 3	2 0	3 1	26 18	P<0.01	4 6	10 4	4 5	5 2	3 1	26 18	NS	
		3	E A	7 8	4 4	1 4	0 2	1 1	13 19	NS	7 7	4 5	1 4	0 2	1 2	13 20	NS	
		4	E A	1 2	0 0	0 0	0 0	1 0	2 2	NS	1 2	0 0	0 0	0 0	1 0	2 2	NS	
	嚥 下 痛	0	E A	18 30	28 18	15 17	4 6	6 5	71 76	NS	15 23	28 21	14 17	10 10	4 7	71 78	NS	
		1	E A	3 3	4 3	1 1	0 1	1 0	9 8	NS	4 3	2 2	1 2	1 1	1 0	9 8	NS	
		2	E A	3 3	1 1	1 2	0 1	0 0	5 7	NS	3 3	1 0	1 3	0 1	0 0	5 7	NS	
		3	E A	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0		0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0		
		4	E A	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0		0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0		
	圧 痛	0	E A	1 1	2 5	6 2	0 2	1 0	10 10	NS	0 1	3 4	5 3	2 2	0 0	10 10	NS	
		1	E A	7 6	9 4	1 5	1 3	4 0	22 18	NS	6 6	6 3	4 3	4 5	2 2	22 19	NS	
		2	E A	12 14	17 8	8 8	2 2	1 3	40 35	NS	12 10	16 9	6 10	4 4	2 3	40 36	NS	
		3	E A	2 15	5 5	2 5	1 1	1 2	11 28	NS	2 12	6 7	1 6	1 1	1 2	11 28	NS	
		4	E A	2 0	0 0	0 0	0 0	0 0	2 0		2 0	0 0	0 0	0 0	0 0	2 0	NS	

表 14 (つづき)

			最終全般改善度の層別解析								有用度の層別解析							
			著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	W検定	極めて有用	かなり有用	やや有用	どちらともいえない	好ましくない	計	W検定		
局所所見	開口障害	0	E A	21 35	31 21	17 19	4 7	7 5	80 87	NS	18 28	30 23	16 20	11 11	5 7	80 89	NS	
		1	E A	3 1	2 1	0 1	0 1	0 0	5 4	NS	4 1	1 0	0 2	0 1	0 0	5 4	NS	
		2	E A	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0		0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0		
		3	E A	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0		0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0		
	リンパ節所見	0	E A	17 27	21 16	12 12	1 6	3 3	54 64	NS	15 23	21 16	12 13	5 8	1 6	54 66	NS	
		1	E A	7 9	12 6	5 8	3 1	2 2	29 26	NS	7 6	10 7	4 9	6 3	2 1	29 26	NS	
		2	E A	0 0	0 0	0 0	0 1	2 0	2 1	NS	0 0	0 0	0 0	0 1	2 0	2 1	NS	

それぞれ1例(1.1%), 1例(1.0%)で、高度の副作用がそれぞれ1例(1.1%), 3例(3.1%)で、両薬剤ともにほとんどが軽い消化器症状であった。ただし、アスピリンについてはその過敏性¹⁶⁾、とくにアスピリン喘息の報告^{17,18)}もあり、その使用上の問題も多いと考えられるが、今回の試験ではその危険性の疑われる患者を除外して実施することにより、そのような症状を認めていない。その点では、エモルファゾンにおいてはアスピリン喘息症例に対する呼吸器系への影響についてもその安全性が認められている¹⁹⁾。

VI. 結 論

新しく開発された非酸性非ステロイド性の消炎鎮痛剤であるエモルファゾンの歯科・口腔外科領域における抗炎症効果を確認するため、16施設の協同により、エモルファゾン 600 mg (1日3回分服, 1回 200 mg) とアスピリン 1,500 mg (1日3回分服, 1回 500 mg) との二重盲検比較試験を実施し、次の結果を得た。

- 1) 総回収症例数 192 例中、解析対象例は概括安全度で 186 例、有用度で 178 例であった。
- 2) 薬剤効果に対する患者の印象および医師の評価においては、いずれの評価時期においても両薬剤間に有意差を認めなかった。
- 3) 副作用発現率は E 群 11.1%, A 群 10.4% で両群間に有意差がなかった。このうち軽度の副作用がそれぞれ 8 例 (8.9%), 6 例 (6.3%) で、中等度の副作用がそれぞれ 1 例 (1.1%), 1 例 (1.0%) で、高度の副作用が

それぞれ 1 例 (1.1%), 3 例 (3.1%) で、両薬剤ともにほとんどが軽い消化器症状であった。

4) 最終全般改善度においては、中等度改善以上が E 群 67.1%, A 群 63.7% で両群間に有意差を認めなかった。

5) 有用度においては、かなり有用以上が E 群 62.4%, A 群 55.9% で両群間に有意差を認めなかった。

以上の結果より、エモルファゾンはアスピリンに匹敵する抗炎症作用を有し、歯科・口腔外科領域の抗炎症性疾患の治療に有効かつ安全に使用できる有用性の高い薬剤であることが確認された。

引 用 文 献

- 1) 佐藤 誠, 谷沢久之, 他: 4-Ethoxy-2-methyl-5-morpholino-3(2H)-pyridazinone (M73101) の薬理学的研究. 第 1 報 鎮痛作用. 日薬理誌 74: 841-855 1978.
- 2) 佐藤 誠, 石塚泰博, 他: 4-Ethoxy-2-methyl-5-morpholino-3(2H)-pyridazinone (M73101) の薬理学的研究. 第 2 報 抗炎症作用. 日薬理誌 75: 127-146 1979.
- 3) 佐藤 誠, 谷沢久之, 他: 鎮痛抗炎症化合物 4-Ethoxy-2-methyl-5-morpholino-3-(2H)-pyridazinone (M 73101) の急性毒性試験. 応用薬理 16: 1011-1019 1978.
- 4) 島津 肇, 牧田市郎, 他: 4-Ethoxy-2-methyl-5-morpholino-3(2H)-pyridazinone (M73101) のラットにおける亜急性毒性試験. 薬理と治療 7: 1257-1275 1979.

- 5) 小野寺千秋, 林 俊文, 他: 4-Ethoxy-2-methyl-5-morpholino-3(2H)-pyridazinone (M 73101) のビーグル犬における慢性毒性試験およびその回復試験, J. Toxicol Sci 5: 229-254 1979.
- 6) 新保幸太郎, 森 規子, 他: 新鎮痛消炎薬 4-Ethoxy-2-methyl-5-morpholino-3(2H)-pyridazinone (M 73101) のラットにおける慢性毒性試験および回復試験, J Toxicol Sci 5: 255-278 1979.
- 7) 新保幸太郎, 富樫広子, 他: 新鎮痛消炎薬 4-Ethoxy-2-methyl-5-morpholino-3(2H)-pyridazinone (M 73101) のラットに対する毒性に関する病理学的考察, J Toxicol Sci 4: 139-162 1979.
- 8) 谷川広行, 小佐妻恒夫, 他: 4-Ethoxy-2-methyl-5-morpholino-3(2H)-pyridazinone (M 73101) の催奇形性試験, J Toxicol Sci 3: 69-86 1978.
- 9) 佐藤 誠, 木村伊佐美, 他: 新しい非ステロイド性鎮痛抗炎症薬 4-Ethoxy-2-methyl-5-morpholino-3(2H)-pyridazinone (M 73101) のラットにおける胃腸障害作用, 薬理と治療 7: 2567-2576 1979.
- 10) 網野光人, 林 敏廣, 他: 新抗炎症薬 4-Ethoxy-2-methyl-5-morpholino-3(2H)-pyridazinone (M 73101) の代謝, (第3報) ラットにおける生体内動態およびビヌにおける腎からの排泄, 薬学雑誌 99: 1091-1101 1979.
- 11) 林 敏廣, 網野光人, 他: 新抗炎症薬 4-Ethoxy-2-methyl-5-morpholino-3(2H)-pyridazinone (M 73101) の代謝, (第4報) 血中濃度および消化管吸収, 薬学雑誌 100: 105-109 1980.
- 12) 吉田 茂, 河合 幹, 他: エモルファゾンの歯科領域における炎症性疾患に対する効果——一般臨床試験——, 日口外誌 32: 451-462 1986.
- 13) 久野吉雄: 歯性感染症に対する抗生物質の効果判定基準について——I. 判定基準の作製について, 歯薬療法 1: 125-144 1982.
- 14) 中野 正, 水野克己, 他: 歯周疾患に対するS 30の二重盲検法による薬効評価, 日歯周誌 24: 633-654 1982.
- 15) 木村吉太郎, 佐藤春海, 他: 多施設二重盲検法における歯周疾患に対する「XP-SN」の臨床評価, 日歯周誌 19: 413-422 1977.
- 16) 吉田彦太郎, 吉村正子, 他: 皮膚のアスピリン過敏性, アレルギーの臨床 4: 31-34 1984.
- 17) Farr, R.S. and Colo, D.: The need to re-evaluate acetylsalicylic acid (aspirin) J Allergy. 45: 321-328 1970.
- 18) 末次 勲: Drug-induced Asthma ——いわゆるアスピリン喘息を中心として——, 呼と循 26: 1044-1050 1978.
- 19) 湯川龍雄, 福田 健, 他: 新開発非ステロイド系消炎鎮痛剤 Emorfazone がアスピリン喘息症例の Peak expiratory flow rate に及ぼす影響について, 診療と新薬 22: 2615-2621 1985.