非酸性抗炎症剤エモルファゾンの薬効評価

由井 蘭倫一・岩尾 豊・成井 奨*

Clinical effects and usefulness of emorfazone
 Tomokazu Yuizono・Yutaka Iwao・Susumu Narui*

エモルファゾン [emorfazone, 4-ethoxy-2-methyl-5-morpholino-3(2H)-pyridazinone]は森下製薬(株)において開発されたピリダジノン環を有する非酸性抗炎症薬で、動物実験において強い鎮痛作用および抗炎症作用が認められている。

作用機序^{1,2)}

一般に非ステロイド系抗炎症薬でいわれているプロスタグランディン生成阻害作用に基づくものではなく、鎮痛作用に関してはもっとも強い内因性発痛物質であるブラジキニンの痛み受容器において直接拮抗すること、抗炎症作用に関してはキニンノーゲンおよびキニン生成酵素の血管外への遊離を抑制することによって炎症部位でのブラジキニン様物質の産生・遊離を抑制することによると推測されている。このほか肥満細胞からのヒスタミン遊離の抑制、血管透過性亢進の抑制、さらに白血球遊走因子に作用して多核白血球遊走を抑制することもわかっている。これに加えてブラジキニンの刺激によりキニン-プロスタグランディン系が活性化されて炎症が進行するとの考え方からすれば、エモルファゾンは炎症局所において二次的にプロスタグランディンの活性化を抑制し、炎症を阻止するであろうことは十分に考えられる。

臨床第1相試験³⁾

健康成人男子ボランティアで実施され、原末を水とともに服用させた。投与量(1回)と投与例数の内訳は0.5mg/kg 1例, 1mg/kg 3例, 2.5mg/kg 5例, 5mg/kg 5例, 10mg/kg 5例, 15mg/kg 2例の計21例で、このうち5mg/kg投与群の5例中2例は1回5mg/kg, 1日3回連続投与例である。なお、15mg/kg投与群は約1,100mgの投与で、これは臨床1回量の5倍強に相当する用量である。

生理機能検査(呼吸, 血圧, 心拍数, 心電図, 皮膚血流, GSR, 腸音), 血液一般検査, 血液生化学的検査および尿検査は、すべて正常範囲内の変動であり、全例に異常な所見は認められなかった。また全例において胃腸障害, その他についての自覚症状を訴えたものもなかった。このほか血中濃度, 尿中排泄, 代謝物の検索も行われている。さらに同時に全例に指尖電気刺激による実験的誘発疼痛に対する作用も調べられたが、用量に依存した明らかな疼痛抑制作用が認められた。

臨床第2相試験

至適臨床用量を設定するために、6施設において炎症性疼痛性疾患患者を対象として、1日用量(分3)300, 450, 600, 900および1,200mgでの試験が実施された。表1からもわかるように、300mgでも改善がみられるが、用量が増すにつれて改善率は増大し、900および1,200mgでは全例において改善が認められている。一方、副作用については300mgでは観察されていないが、450

表1 エモルファゾンの1日用量と改善率・副作用発現率

用 量 (分3)	著 明 改 善	中 等 度 改 善	軽 度 改 善	不 変	悪 化	計	改 善 率 (%)		副 作 用	
							中 等 度 改 善 以上	軽 度 改 善 以上	例 数	発 現 率 (%)
300 mg	11	21	34	9	0	75	42.7	88.0	0	0.0
450 mg	4	16	17	3	0	40	50.0	92.5	1	2.5
600 mg	52	68	40	11	0	171	70.2	93.6	3	1.8
900 mg	3	5	2	0	0	10	80.0	100.0	1	10.0
1,200 mg	12	1	1	0	0	14	92.8	100.0	4	28.6

* Research and Development Department, Morishita Pharmaceutical Co., Ltd. 森下製薬(株)開発部

表 2 エモルファゾンの全般改善度のまとめ

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不 変	悪 化	症 例 数
手 術 後	78 (22.1)	164 (46.5)	89 (25.2)	21 (5.9)	1 (0.3)	353
外 傷	66 (26.2)	114 (45.2)	61 (24.2)	11 (4.4)	0	252
会 陰 裂 傷	11 (8.6)	50 (39.1)	53 (41.4)	14 (10.9)	0	128
腰 痛 症	102 (30.3)	106 (31.5)	86 (25.5)	41 (12.2)	2 (0.6)	337
頸肩腕症候群	21 (29.6)	26 (36.6)	15 (21.1)	9 (12.7)	0	71
肩関節周囲炎	28 (22.0)	45 (35.4)	42 (33.1)	12 (9.4)	0	127
変形性関節症	28 (19.7)	46 (32.4)	36 (25.4)	28 (19.7)	4 (2.8)	142
計	334 (23.7)	551 (39.1)	382 (27.1)	136 (9.6)	7 (0.5)	1,410

表 3 エモルファゾンの全般有用度のまとめ

	きわめて 有 用	有 用	やや有用	どちらとも いえない	有用と思われない 好ましくない	症 例 数
手 術 後	46 (15.7)	140 (47.8)	89 (30.3)	3 (1.0)	15 (5.1)	293
外 傷	51 (21.2)	110 (45.6)	65 (27.0)	0	15 (6.2)	241
会 陰 裂 傷	11 (8.6)	49 (38.3)	58 (45.3)	0	10 (7.8)	128
腰 痛 症	90 (29.5)	90 (29.5)	80 (26.2)	0	45 (14.8)	305
頸肩腕症候群	18 (34.0)	16 (30.2)	10 (18.9)	9 (17.0)	0	53
肩関節周囲炎	26 (22.2)	42 (35.9)	37 (31.6)	9 (7.7)	3 (2.6)	117
変形性関節症	24 (20.2)	33 (27.7)	30 (25.2)	29 (24.4)	3 (2.5)	119
計	266 (21.2)	480 (38.2)	369 (29.4)	50 (4.0)	91 (7.2)	1,256

表 4 エモルファゾン副作用一覧 (1587 例の調査)

症 状		発現件数	%
消化器系	食 欲 不 振	12	0.76
	胃部不快感	26	1.64
	胸 や け	9	0.57
	腹 鳴	1	0.06
	胃 痛	8	0.50
	下 痢	1	0.06
	便 秘	2	0.13
	悪心・嘔吐	15	0.95
	お く び	1	0.06
	口 渴	4	0.25
神経系・	口 あ れ	1	0.06
	舌 あ れ	1	0.06
	ね む け	1	0.06
皮膚	頭 重	1	0.06
	め ま い	1	0.06
その他	発 疹	2	0.13
	瘙 痒 感	1	0.06
心 悸 亢 進		1	0.06
発 現 例 数		72例 (4.5%)	

mgよりみられ、900mg では10%，1,200mg ではほぼ3人に1人の割合で副作用が発現している。しかし、これらの副作用は軽度の消化器系症状のみで、臨床検査値にも特に異常は認められていない。

以上の成績より安全性および有効性の両面を併せ考えて、1日用量は臨床効果が十分に得られ、かつ副作用も少なく安心して使用できる1回 200 mg，1日 3回，計 600mg と設定された。

臨床第3相試験

エモルファゾンが製造承認を受けた 効 能・効 果 は、“下記疾患ならびに症状の消炎・鎮痛——腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎、会陰裂傷、手術後ならびに外傷後の鎮痛・消炎”で、いずれも二重盲検比較臨床試験が実施されており、対照薬と同等かそれ以上の有用性が認められている(これらの詳細については省略する)⁴⁻⁶⁾。

表2は1日用量 600mg を用いて実施された上記疾患ならびに症状に対する一般臨床試験および比較臨床試験の全般改善度をまとめたもので（最近実施された変形性関節症二重盲検試験の成績も含む）、全体の改善率をみると、著明改善 23.7%，中等度改善 39.1%，軽度改善 27.1%で、中等度改善以上62.8%，軽度改善以上89.9%である。同様に全般有用度をまとめたものが表3で、全体の有用率は、きわめて有用21.2%，有用38.2%，やや

有用 29.4%で、有用以上 59.4%，やや有用以上 88.8%と、ほぼ改善率と同程度の有用率である。

ところでエモルファゾンの臨床症状別の効果であるが、急性疾患を対象とした場合、疾患によって多少の違いがみられるものの、自発痛に対する改善効果は92.5%，圧痛87.3%，運動痛86.9%，腫脹 83.8%，発赤 87.2%，局所熱感91.8%，創よりの滲出87.7%，運動制限85.5%で、強いていえば炎症症状に対するよりも疼痛症状の緩解にやや効果が強くみられるようである。一方、慢性疾患を対象とした場合、自発痛に対する効果は82.4%，圧痛 72.9%，運動痛 78.3%，腫脹 71.9%，運動制限 67.9%，筋緊張63.9%で、強い疼痛の緩解効果に伴って運動制限に対しても比較的良好な効果がみられている。

副作用

前述の至適臨床用量設定のところで述べた 300 mg から 1,200 mg までの症例も含め、副作用調査がなされた 1,587 例についてまとめたものが表 4 である。副作用発現率は 72 例、4.5%で、このうち消化器系症状が 92%を

占めている。消化器系症状のなかで多いのは胃部不快感、悪心・嘔吐、食欲不振、胸やけ、胃痛などで、これら副作用症例のほとんどは投与継続可能な程度か、または投与中止により速やかに症状が消失したものばかりで、消化性潰瘍、その他の重篤な副作用は認められていない。

最後にエモルファゾンの臨床評価を実施していただいた多くの臨床医の先生方、ならびに二重盲検比較試験に際し、対照薬を提供していただいたメーカー各位に厚くお礼申し上げます。

文 献

- 1) Sato, M., et al.: *Arzneim. Forsch.* 32: 379-382, 1982.
- 2) Sato, M.: *Arch. Int. Pharmacodyn.* 257: 200-212, 1982.
- 3) 関 隆: *臨床薬理* 9: 143-148, 1978.
- 4) 景山孝正・他: *診療と新薬* 17: 1761-1779, 1980.
- 5) 景山孝正・他: *診断と治療* 71: 1111-1136, 1983.
- 6) 井上駿一・他: *基礎と臨床* 14: 1625-1642, 1980.