

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本歯科薬物療法学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	1 位 (全 4 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	ザルトプロフェン
	販売名	ソレトン錠 80 ペオン錠 80
	会社名	日本ケミファ(株) ゼリア新薬工業(株)
	国内関連学会	日本歯科薬物療法学会、日本歯科保存学会、日本歯周病学会、日本口腔外科学会 (選定理由) 日本歯科薬物療法学会は、歯科において用いられる薬剤の研究に関する最大の学術団体であり、各種治療薬のガイドライン作成の中心的役割を果たしている。また、歯痛を生じる疾患は多数存在するが、ここに挙げた関連学会は、原因疾患に関する国内の主要な学術団体である。
要望内容	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	歯痛
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	成人に 1 回 1 錠 (ザルトプロフェンとして 80mg) 1 日 3 回経口投与。頓用の場合は、1 回 1 ~ 2 錠 (ザルトプロフェンとして 80~160mg) を経口投与。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)

<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>歯痛は、主としてう蝕や歯周疾患に起因し生じる。これらは、慢性的に進行する不可逆的な疾患であり、日本国内における疾病人口は極めて多く、様々な年代に広く発症する。中には非定形歯痛のように原因が明確でなく対応に苦慮する症例もある。歯痛自体は生命の危機に直結するものではないが、原因疾患の多くは不可逆的であり、発生頻度が高く、かつ患者の苦痛、不快感が強く、労働・家庭生活等日常生活の質を著しく低下させる。</p> <p>以上より、適応疾病の重篤性は、判断基準「イ」病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当する。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>(1)日本人における歯痛の病型、患者数(国内外の異同)について</p> <p>歯痛は様々な原因により生じるが、主要な原因疾患であるう蝕および歯周病の患者数は極めて多い。</p> <p>平成17年の歯科疾患実態調査によると、現在歯に対してう蝕を持つ成人の割合は、最低が20~24歳の90.5%、最高は35~44歳の100%であった。一方、歯周病を示唆する所見を呈する者の割合は、最低が25~29歳の74.7%、最高は80~84歳の97.7%であった。すなわち、日本人で一生を通じて歯痛を経験しない者は皆無と云ってよい。</p> <p>欧米も日本と同様の傾向を示すが、予防プログラムが徹底されている北欧諸国では有病者率は低い(19歳のう蝕有病者率:スウェーデン41%、日本88.9%)。また、保険制度による治療方針選択の制限、水道水へのフッ化物添加の実施等により、地域により有病者率の差異が生じている可能性がある。</p> <p>(2)国内で現在承認されている歯痛に適応のある鎮痛薬について</p> <p>歯痛に対する鎮痛薬としては、酸性NSAIDsであるアスピリン、ジクロフェナクナトリウム、インドメタシン、メフェナム酸、ロキソプロフ</p>
---	--

	<p>エンナトリウム、塩基性 NSAIDs である塩酸チアラミド、非ピリン系解熱鎮痛薬であるアセトアミノフェン、フェナセチン、シメトリドの配合剤、ピリン系解熱鎮痛薬であるイソプロピルアンチピリンの配合剤、漢方薬であるツムラ立効散が承認されている。これらはいずれも歯痛に対し有効な鎮痛作用が示されている。</p> <p>(3)現在国内で承認されている歯痛に適応のある鎮痛薬の問題点 現在国内で承認されている歯痛に対する鎮痛薬の最大の問題点は、その種類の少なさである。医科領域では極めて多種の鎮痛薬が承認されているにもかかわらず、国民病ともいべき歯痛に対する処方を選択肢はわずか 5 種類、とりわけ医科領域で頻用されている鎮痛作用に優れた NSAIDs がわずか 5 剤のみと甚だしく限られている。そうした背景から、2005 年の 11 月にロキソプロフェンナトリウムおよびジクロフェナクナトリウムが歯痛適応の追加承認を受けた。2008 年に行われた調査では、これら 2 剤は歯科における鎮痛薬の全処方数の 1 位と 2 位を占めていた。殊に、ロキソプロフェンナトリウムは、全処方数に占める割合が歯痛適応前の 32.5%から適応後は 63%と大幅に上昇していた。このことは、強く速効性を有する鎮痛作用を有する歯痛適応薬に対するニーズが非常に高いことを意味している。</p> <p>さらに近年では、全身疾患をかかえた高齢者、多数の薬剤を服用している患者、薬剤アレルギーを有する患者の割合が高まり、特定の鎮痛薬が使用できないケースが頻見される。このため、鎮痛薬の選択肢の増加が望まれる。このように、現在の国内承認薬の種類には限界があり、より安全かつ効果的な鎮痛薬が利用可能となることが強く要望されている。</p> <p>一方、歯痛に対する鎮痛薬処方の意義・位置付けに対する認識にも問題がある。通常、歯痛は処置により原因疾患が治癒すれば消退することから、鎮痛薬の処方は一時的な対症療法に過ぎないとみなされ、鎮痛薬の意義が軽視されている恐れがある。しかし、実際には常に速やかに処置が受けられるとは限らない。また、医科の外科処置同様、処置後に術後疼痛が生じることがある。殊に急性症状を呈する状態での処置は術後疼痛を招きやすく、消炎鎮痛薬で消炎を図った後に処置を行う方が望ましいとされている。さらに、歯痛のなかには非定形顔面痛のように有効な処置法が乏しいものも含まれており、単なる応急処置としてではなく中期あるいは長期投与が必要になるケースもしばしばみられる。</p> <p>このように、歯痛に対する鎮痛薬の処方は、適切な処置の遂行、患者の QOL の維持のために意義が大きく、医科同様、多種の鎮痛薬が使用できることが期待されている。</p> <p>(4)要望医薬品ザルトプロフェンについて</p>
--	--

要望医薬品ザルトプロフェンは、プロピオン酸系に属する非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAIDs) であり、作用機序はアラキドン代謝系におけるシクロオキシゲナーゼ阻害によるプロスタグランジン生合成抑制作用と考えられている。同じ酸性 NSAIDs に属するアスピリン、ジクロフェナクナトリウム、インドメタシン、メフェナム酸、ロキソプロフェンナトリウムと同様である。塩基性 NSAIDs の塩酸チアラミド、解熱鎮痛薬のアセトアミノフェン、漢方薬のツムラ立効散とは作用機序が異なる。

ザルトプロフェンは、1993 年から販売され、これまで重篤な副作用の報告もなく安全に使用されている実績がある。動物実験では、ザルトプロフェンの抗炎症・鎮痛及び解熱作用はインドメタシンとほぼ同等であり、胃粘膜障害作用はインドメタシン、ジクロフェナクナトリウムに比べ弱い。特に、ブラジキニンによる疼痛反応に対しては、インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸、ロキソプロフェンナトリウムよりも約 3~28 倍の強い効果を示した。また、最高血中濃度に達するまで 1.2 時間、血中半減期は 0.9 時間であり、即効性に優れた薬剤であることが示す。

現在、ザルトプロフェンは歯科領域の適応は抜歯後・外傷後・手術後の疼痛に限定されており、歯痛には承認が無い。しかし、同じ頭頸部の痛みである抜歯後疼痛あるいは小手術に対しては、優れた鎮痛作用が報告されている。抜歯後疼痛に関する多施設二重盲検比較試験 (ザルトプロフェン 80mg、対照薬としてメフェナム酸 250mg、あるいはそれらのプラセボを抜歯後疼痛出現後 1 回内服する臨床試験) の結果は (文献 2) に報告されている。著効、有効、やや有効、無効の 4 段階で評価した結果、有効以上の割合は疼痛抑制制度では 60.0%、即効性 (1 時間以内に効果がみられたもの) は 95.4%、持続性 (3 時間以上効果が持続) は 87.% に認められ、対照薬であるメフェナム酸とは有意な差はなかった。副作用は、いずれの群も認められなかった。

さらに、従来 of 歯痛適応の鎮痛剤と比較し、剤形が小型で服用しやすいという利点も有する。

ザルトプロフェンは日本の製薬会社独自の開発薬品であり、欧米では販売されておらず使用の実績はない。しかし、欧米の教科書において酸性 NSAIDs が歯痛の第一選択薬として記載されていることは、NSAIDs が欧米における歯痛の標準的医療であり、日本でも選択肢を増す必要性があることを裏付けるものといえる。

以上より、要望医薬品ザルトプロフェンは、歯痛に対する鎮痛効果に関し国内ならびに欧米における臨床試験結果はないが、重大な副作用のリスクがなく即効性があることが特徴であると考えられる。要望医薬品の歯痛に対する有効性は、欧米の臨床試験において証明されていないものの、国内において同じ頭頸部領域の疼痛である抜歯後・外傷後・手術後

	<p>の消炎・鎮痛に対し安全かつ優れた効果が示されていることから、歯痛に対しても利用が可能となることが望まれる。</p> <p>(5)医療用の有用性の判断基準への該当性について 以上より、予防医薬品ザルトプロフェンは、医療上の有用性の判断基準「ウ 欧米において標準的医療に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると考える。</p>																								
<p>備考</p>	<p><要望した関連する薬剤の優先順位について></p> <p>(1)今回要望した2つの歯痛治療薬について 本邦において、歯科適応がある鎮痛剤は32剤ある(後発品除く)。しかし、歯痛適応があるものはその1/3である。それ以外の鎮痛剤は、多くの患者が抜歯後疼痛、外傷・外科処置後に使用しているものの、歯痛適応承認がされていない。今回要望した鎮痛剤はそのうちの2剤である(下記参照)。</p> <p>今回要望した2つの歯痛治療薬の概略</p> <table border="1" data-bbox="371 1025 1385 1592"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>一般名</th> <th>製造販売企業</th> <th>規格</th> <th>用量</th> <th>投与経路</th> <th>投与頻度</th> <th>適応症</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ザルトプロフェン</td> <td>ソレト ペオン</td> <td>日本ケミファ ゼリア新薬工業</td> <td>錠剤</td> <td>1回 80mg</td> <td>経口</td> <td>1日3回、 頓用の場合は1回 80~160mg</td> <td>抜歯後疼痛、外傷・外科処置後の鎮痛・消炎</td> </tr> <tr> <td>ロルノキシカム</td> <td>ロルカム</td> <td>大正富山医薬品</td> <td>錠剤</td> <td>1回 4~8mg</td> <td>経口</td> <td>1日3回、 頓用の場合は、1回 4~8mg</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>海外、あるいは国内の医科領域では多種の鎮痛薬が承認・使用されている。しかし、まずは同じ頭頸部領域で実績のある、抜歯後疼痛、外傷・外科処置後に適応を有する鎮痛薬の中から、歯痛適応拡大がなされることが妥当と考える。今回要望した上記の2つの鎮痛薬は、いずれも欧米では販売されておらず、歯痛に対し未承認であることから、欧米でのガイドラインの位置づけは無いが、本邦の歯科領域では、すでに鎮痛効果および安全性に関し多くの歯科医師が有効性および安全性を認めるものである。</p>	販売名	一般名	製造販売企業	規格	用量	投与経路	投与頻度	適応症	ザルトプロフェン	ソレト ペオン	日本ケミファ ゼリア新薬工業	錠剤	1回 80mg	経口	1日3回、 頓用の場合は1回 80~160mg	抜歯後疼痛、外傷・外科処置後の鎮痛・消炎	ロルノキシカム	ロルカム	大正富山医薬品	錠剤	1回 4~8mg	経口	1日3回、 頓用の場合は、1回 4~8mg	
販売名	一般名	製造販売企業	規格	用量	投与経路	投与頻度	適応症																		
ザルトプロフェン	ソレト ペオン	日本ケミファ ゼリア新薬工業	錠剤	1回 80mg	経口	1日3回、 頓用の場合は1回 80~160mg	抜歯後疼痛、外傷・外科処置後の鎮痛・消炎																		
ロルノキシカム	ロルカム	大正富山医薬品	錠剤	1回 4~8mg	経口	1日3回、 頓用の場合は、1回 4~8mg																			

	<p>(2) 今回要望した2つの歯痛治療薬の優先順位について</p> <p>●優先順位1位：要望薬品ザルトプロフェン（本要望書記載の要望医薬品）</p> <p>本邦で関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、抜歯後疼痛・手術・外傷後の鎮痛・消炎の治療薬として承認されているザルトプロフェンは、1993年に販売されて以来、重篤な副作用の報告はない。欧米では販売されていないため、欧米のガイドライン等を参考にすることはできないが、これまでに抜歯後疼痛および頭頸部の手術・外傷に対し優れた鎮痛効果を示しており実績がある。また、現在歯科領域で最も処方されているロキソプロフェンナトリウムと同じプロピオン酸系である。</p> <p>以上の理由から、今回要望した2つの歯痛治療薬の中で、要望医薬品ザルトプロフェンを優先順位1位とした。</p> <p>●優先順位2位：要望医薬品ロルノキシカム</p> <p>ロルノキシカムはザルトプロフェンと同様の疾患に適応がある。ロルノキシカムも欧米では販売されておらず、欧米のガイドライン等を参考にすることはできないが、これまでに重篤な副作用の報告は無く、抜歯後疼痛および頭頸部の手術・外傷に対し優れた鎮痛効果を示しており実績がある。しかし、ザ販売開始は2001年であることから、使用実績はザルトプロフェンより8年短い。</p> <p>以上の理由から、今回要望した2つの歯痛治療薬の中で、要望医薬品ロルノキシカムを優先順位2位とした。</p>
--	--

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等6か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
備考			
独国	販売名（企業名）	承認なし	
	効能・効果		

		用法・用量		
		備考		
	仏国	販売名（企業名）	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	加国	販売名（企業名）	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	豪国	販売名（企業名）	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 （欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
		〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
米国		ガイドライ ン名	標準的使用なし	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連の ある記載箇所）		
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連の ある記載箇所）		
		ガイドライン の根拠論文		
		備考		
英国		ガイドライ ン名	標準的使用なし	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連の ある記載箇所）		
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連の ある記載箇所）		
		ガイドライン の根拠論文		

		備考	
独国	ガイドライ ン名	標準的使用なし	
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)		
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)		
	ガイドライ ンの根拠論文		
	備考		
仏国	ガイドライ ン名	標準的使用なし	
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)		
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)		
	ガイドライ ンの根拠論文		
	備考		
加国	ガイドライ ン名	標準的使用なし	
	効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)		
	用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)		
	ガイドライ ンの根拠論 文		
	備考		

	豪州	ガイドライ ン名	標準的使用なし
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 米国の国立衛生研究所 (National Institutes of Health: NIH) の U.S. National Library of Medicine の文献データベース Pub Med

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)

1. Zaltoprofen”[All Fields]

Limits: Randomized Controlled Trial, Humans

Result 3

2. Zaltoprofen [Mesh]AND Substance

Limit: Review

Result 2

上記の複数の報告は、いずれも日本国内における研究である。ヒトにおける臨床試験は、上気道炎の発熱および疼痛抑制、あるいは乳ガン手術後の肩の運動性向上に関するものであり、歯痛に対するものは無い。

<海外における臨床試験等>

1) 上記に記載した検索式にて、文献検索を行った結果、海外における歯痛に対するザルトプロフェンの臨床試験の報告は無い。

<日本における臨床試験等>

(1) 無作為化比較試験等の公表論文

1) 第 III 相二重盲検無作為化比較試験

上記に記載した検索式にて、文献検索を行った結果、歯痛に関しては日本におけるザルトプロフェンの臨床試験の報告はなかった。参考として、同じ頭頸部の痛みである抜歯後疼痛に関する臨床試験の報告を以下に引用した。

(歯薬療法、10、169-184、1991.)

背景：ザルトプロフェンは、プロピオン酸系の非ステロイド性抗炎症鎮痛薬である。動物実験モデルにおいて高い鎮痛効果、低い胃粘膜障害作用が示されたことから、抜歯後疼痛を対象に二重盲検無作為化比較試験を実施した。

方法：18 歳以上 64 歳以下の下顎埋伏智歯を抜歯し手術後疼痛を伴うことが予想される患者 189 例を対象とした。メフェナム酸 250mg 群 74 例、ザルトプロフェン 160mg 群 65 例、両薬剤のプラセボの 4 群に割り付け、手術後疼痛に対し 1 回頓用投与した。主要評価項目は、疼痛抑制度、即効性、持続性、副次的評価項目として、患者の印象、担当医の評価を設定し比較した。統計解析については χ^2 検定、Fisher の直接確率計算法、Wilcoxon の順位和検定を用いた。

結果 (有効性)：主要評価項目である疼痛抑制度、即効性、持続性は、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階で評価した。「有効」以上の割合は、メフェナム酸群、ザルトプロフェン群の順に、疼痛抑制度では 60.0%、63.5% (95%信頼区間、 $p=0.7277$)、即効性では 95.4%、89.2% (95%信頼区間、 $p=0.2188$)、持続性では 87.7%、86.5% (95%信頼区間、 $p=1.0000$) であった。

結果 (安全性)：両群とも副作用の発生は無かった。

表 本邦臨床試験における本薬 (ザルトプロフェン) の有効性評価項目

		対象薬 (メフェナム酸)	ザルトプロ フェン	
評価例数		74	65	
主要評価項目 95%CI P value	疼痛抑制度	63.5%	60.0% $p=0.7277$	著効、有効、やや有効、無効の 4 段階評価のうち有効以上の割合
	即効性	89.2%	95.4% $p=0.2188$	
	持続性	86.5%	87.7% $p=1.000$	
副次評価項目	患者の印象	83.8%	87.7% $p=0.1679$	とてもよく効いた、よく効いた、効いた、少し効いた、効かなかったの 5 段階評価のうち「効いた」以上の割合
	担当医の評価	71.6%	84.6% $p=0.0708$	

以上の結果から、抜歯後疼痛に対し、本薬は対照薬のメフェナム酸と同等の鎮痛効果を示すことが確認された。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) コクランレビュー

コクラン Controlled Trials Register (CCTR)や MEDLINE で無作為化比較試験に絞って検索したが、歯痛に対するザルトプロフェンの臨床試験は存在しなかったため、レビューを行うことはできなかった。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Pathway of the pulp (2005 年)

歯髄炎あるいは根尖性歯周炎の治療法の原則は根管治療であるが、応急的な消炎処置、あるいは術後疼痛の除痛法の選択肢としては、NSAIDs が禁忌でない場合の第一選択薬は、弱い痛みに対してはイブプロフェン 200~400mg あるいはアスピリン 650mg が、中等度の痛みに対しては 600~800mg のイブプロフェンあるいは 400mg のイブプロフェンと 60mg のコデインが、強い痛みに対しては 600~800mg のイブプロフェンと 10mg のオキシコドンが提示されている。

要望医薬品ザルトプロフェンは欧米で販売されていないため教科書での具体的な起債は無いが、副作用が少なく効果が早く発現するという長所を有する NSAIDs であることから、NSAIDs が禁忌でない患者に対しては第一選択となり得ることが示唆される。

<日本における教科書等>

1) 歯科における薬の使い方 (2006)

第9章「歯痛時の鎮痛薬の使い方」において、歯痛に適応がある主な鎮痛薬に関し、全身的問題の有無および痛みの程度により第一選択とされる鎮痛薬が示されている。全身的問題が無い場合は、弱~中程度の痛みにはアセトアミノフェン、塩基性 NSAIDs の塩酸チアラミド、酸性 NSAIDs のメデナム酸、強い痛みには酸性 NSAIDs のジクロフェナクナトリウム、ロキソプロフェンナトリウムが推奨されている。一方、全身的問題がある場合に関しては、アスピリン喘息、ワーファリン使用者、ニューキノロン系抗菌薬服用者にはアセトアミノフェン、塩酸チアラミド、妊娠中にはアセトアミノフェン、腎機能低下には塩酸チアラミド、胃腸障害にはアセトアミノフェンが推奨されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) なし

<日本におけるガイドライン等>

1) なし

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) なし

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 以下の理由から、要望効能・効果は「歯痛」とした。

➤「歯痛」とは疾患名というよりはむしろ疾患の一症状であるが、原因疾患の診断基準は国内外で差が無く、本邦の医療現場でも「歯痛」と表現していること。

➤本邦で既に承認されているロキソプロフェンナトリウム及びジクロフェナクナトリウムの効能・効果が「歯痛」となっていること。

<要望用法・用量について>

1) 要望者は、本剤が歯痛に対しても使用できることを要望する。用法・用量は、すでに同じ頭頸部の痛みである抜歯後・外傷後・手術後の消炎・鎮痛において効果を示しかつ重大な副作用が認められていないことから、これらの適応と同様に、「成人に1回1錠（ザルトプロフェンとして80mg）1日3回経口投与。頓用の場合は、1回1～2錠（ザルトプロフェンとして80～160mg）を経口投与」を要望する。

<臨床的位置づけについて>

1) 要望医薬品ザルトプロフェンは、プロピオン酸系に属する酸性NSAIDsで、作用機序はアラキドン代謝系におけるシクロオキシゲナーゼ阻害によるプロスタグランジン生合成抑制作用と考えられており、作用機序は現在国内で歯痛の適応がある鎮痛薬のうち、同じ酸性NSAIDsに属するアスピリン、ジクロフェナクナトリウム、インドメタシン、メフェナム酸、ロキソプロフェンナトリウムと同様であり、塩基性NSAIDsの塩酸チアラミド、解熱鎮痛薬のアセトアミノフェン、漢方薬のツムラ立効散とは作用機序が異なる。酸性NSAIDsは、米国歯内療法学会監修のテキストにおいて、歯痛に対する第一選択薬とされている。ザルトプロフェンは、副作用が少なく鎮痛効果が高いことが示されていることから、安全性が高いザルトプロフェンの歯痛への適応拡大が望まれる。

なお、本剤の位置づけについては、実施される臨床試験成績等を踏まえて判断することが適切であると考えます。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 本邦においては、ほとんどの世代において過半数にう蝕あるいは歯周病の既往があることから、歯痛患者数は極めて多いと推定される。しかし、痛みという苦痛を伴う症状が対象となること、大部分の患者は勤務等の日常生活を継続していることから、患者からは早急な対応を求められる。すなわち、要望医薬品ザルトプロフェンの歯痛への適応拡大のニーズは高いが、患者を待機させる臨床試験への協力者を多数期待することは難しいことが予想される。

2) 一方、痛みに対する消炎鎮痛薬の効果判定は容易ではない。痛みは主観的なものであり、数値の様に客観的に評価することが困難なためである。要望医薬品ザルトプロフェンの歯痛への効果を確認するためには、試験の実施に先立ち、的確な効果判定基準の確立が求められる。そこで、日本歯科薬物療法学会では、消炎鎮痛薬の効果判定基準作成委員会(歯痛)を立ち上げて臨床研究を実施し、近年痛みの表現法として定着しつつある VAS (Visual Analogue Scale) を用いた定量的かつ客観的な効果判定基準を確立した。要望医薬品ザルトプロフェンの効果判定には、本法を適応する予定である。

3) 要望医薬品ザルトプロフェンと同系統のプロピオン酸系非ステロイド系消炎鎮痛薬のうち、ロキソプロフェンナトリウムはすでに歯痛に適応がある。同薬は現在歯痛に対し最も多く処方されている実績があり、歯痛での服用経験者は多いと考えられる。また、歯痛に適応があるアセトアミノフェンは、副作用が比較的少ないことから、第一選択とされることが多い。歯痛に対する要望医薬品ザルトプロフェンの効果判定には、これら二剤を対照としたプラセボ対照二重盲検無作為化比較試験による検証試験(第 III 相試験)が適切と考える。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1) 水野和生、山下敏康、吉田憲司、深谷昌彦、稲本 浩、足立守安、内藤総一郎、大谷端夫、小谷英二、鈴木 明：CN-100 の埋伏智歯抜歯術後疼痛に対する鎮痛効果について、診療と新薬、27、1825-1836、1990.

2) 石橋克禮、山本英雄、志村介三、鎌田 仁、小林晋一郎、道 健一、田代恒久、成田令博、小関英邦、佐藤田鶴子、山田隆久、小川 龍：抜歯後疼痛に対する CN-100 の臨床評価—メフェナム酸を対照薬とした多施設共同二重盲検比較試験—、歯薬療法、10、169-184、1991.

3) 石橋克禮、志村介三、道 健一、佐藤田鶴子：下顎埋伏智歯抜歯後疼痛に対する非ステロイド性鎮痛消炎 CN-100 の臨床効果—予備的検討—、臨床と新薬、28、49-61、1991.

4) 浜田陽一郎、三島信好、太田和人、青戸弘陽、上田雅康：顎関節内障に対す

る Zaltoprofen (ペオン錠 80) の使用経験—第一報—、診療と新薬、32、1176-1182、1995.

5) 浜田陽一郎、三島信好、太田和人、青戸弘陽、上田雅康：顎関節内障に対する Zaltoprofen (ペオン錠 80) の使用経験—第二報：術後疼痛に対する臨床評価—、診療と新薬、32、2043-2051、1995.

6) 根岸明秀、土屋明日香、石北朋宏、山口 徹、中曽根良樹、茂木健司：下顎埋伏智歯抜歯後疼痛に対する経口消炎鎮痛薬による先制鎮痛効果の検討—cyclooxygenase-2 選択的ならびに非選択的阻害薬および抗 bradykinin 作用を有する薬剤の比較—、Kitakanto Med J、57、43-48、2007.

7) 有吉靖則、島原政司、木村吉宏、島原武司：下顎埋伏智歯の抜歯後疼痛に対する消炎鎮痛剤 (Zaltoprofen) による先制鎮痛効果の検討、新薬と臨床、59、2323-2330、2010.