

(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

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本歯科薬物療法学会 )</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; )</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; )</p>	
<p>優先順位</p>	<p>4 位 (全 4 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>ロルノキシカム</p>
	<p>販売名</p>	<p>ロルカム錠</p>
	<p>会社名</p>	<p>大正富山医薬品 (株)</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>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。</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>歯痛</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬      <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>

	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>成人に1回1錠(ロルノキシカムとして4mg)1日3回経口投与。頓用の場合は、1回2錠(ロルノキシカムとして8mg)を経口投与。</p>
	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<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場合もある。歯痛自体は生命の危機に直結するものではないが、多くは不可逆的な疾患であり、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 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有する者の割合は、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、ロキソプロフェンナトリウム、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</p> <p>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、国民病ともいふべき歯痛に対する処方選択肢はわずか 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 剤で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、強い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</p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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鎮痛薬の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。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。

(4)要望医薬品ロルノキシカムについて

要望医薬品ロルノキシカムは、オキシカム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。

ロルノキシカムは、2000年に承認を得て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。従来のオキシカム系 NSAIDs は血漿中濃度半減期が40～50時間前後と長いのが、本剤は2.5時間と短い。また、最高血中濃度到達時間が0.5時間と非常に短く、即効性に優れ蓄積性が少ない安全な薬剤であることが特徴である。また、解熱作用が少なく、歯痛に対する使用は妥当と考えられる。

現在、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下顎智歯埋伏抜歯後疼痛に対しては、優れた鎮痛作用が報告されている。抜歯後疼痛に関する他施設プラセボ対照二重盲検比較試験（抜歯後に実験薬としてロルカム8mg、対照薬としてメフェナム酸500mgを1回量内服した臨床試験）では、有意差は無いものの疼痛抑制度、即効性、持続性のいずれの点においてもメフェナム酸と同等以上の鎮痛効果を有することが示された（文献1）。

また、従来の歯痛適応の鎮痛剤と比較し直径が7mmと剤形が小型で服用しやすい。さらに、医療事故防止対策の一環として錠剤本体に錠剤名が印字されており、錠剤の識別性が高められている。

欧米では、ドイツ、デンマーク、スウェーデン、イタリアにてロルノキシ

	<p>カムが販売されている。しかし、いずれも血漿中濃度半減期が長時間のものであり、日本で承認されている本剤とは異なることから、欧米の使用状況との比較は出来ない。血漿中濃度半減期が短い本剤は、長いタイプと比較し、抜歯後疼痛においてすぐれた鎮痛効果を示している（文2）。また、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。</p> <p>以上より、要望医薬品ロルノキシカムは、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り鎮痛効果に優れてい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</p> <p>以上より、予防医薬品ロルノキシカムは、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>
備考	

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 checked="" type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>		
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>		
	<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>承認なし</p>
		<p>効能・効果</p>	
	<p>用法・用量</p>		
	<p>備考</p>		
<p>英国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>承認なし</p>	
	<p>効能・効果</p>		
	<p>用法・用量</p>		
	<p>備考</p>		
<p>独国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>承認なし</p>	

		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	
	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。）	<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に下線）	
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. Lornoxicam”[All Fields] and quick release

Limits: Randomized Controlled Trial, Humans

Result 3

2. Lornoxicam”[All Fields]

Limits: Randomized Controlled Trial, Humans, Dental Journal

Result 4

### 3. Lornoxicam [All Fields]

Limit: Review

Result 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・国内ともに歯痛に対するロルノキシカムの臨床試験の報告は無い。特に海外では、今回の要望薬と同系の速効型ロルノキシカムの鎮痛効果に関する報告は少ない。参考として、同じ頭頸部の痛みである抜歯後疼痛に対する速効型ロルノキシカムの臨床試験の報告を以下に引用した。

<海外における臨床試験等>

(1) 第 III 相二重盲検無作為化比較試験 (文献 2)

背景:

方法: 18 歳以上 40 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 200 例を対象とした。標準型ロルノキシカム 8mg 群 (以下標準型) 80 例、即効型ロルノキシカム 8mg 群 (以下即効型) 80 例、プラセボ群 40 例の 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強度、鎮痛効果発現時間、副次的評価項目として疼痛強度から導き出される最大疼痛抑制度、累積疼痛抑制度、最大疼痛強度、累積疼痛強度を設定し比較した。統計解析については Kaplan-Meier 分析、一対比較法を用いた。

結果 (有効性): 疼痛強度は、痛み無しを 0、我慢できない痛みを 10 と仮定し表現、あるいは我慢できない痛み (4)、強い痛み (3)、中等度の痛み (2)、わずかな痛み (1)、痛みなし (0) の 5 段階で経時的に評価した。鎮痛効果発現までの平均時間は、即効型が 3 2 分、標準型群が 4 6 分であったが、有意な差はなかった。即効型、標準型、プラセボの最大疼痛抑制度、累積疼痛抑制度、最大疼痛強度、累積疼痛抑制度は下記の表に示す。即効型は、最大疼痛抑制度、累積疼痛抑制度、累積疼痛抑制度で標準型群と有意な差があった。

結果 (安全性): 即効性群で 5 名 (倦怠感 2 件、めまい 1 件、頭痛 2 件、腹痛 1 件、吐き気 3 件)、標準型群で 1 名 (吐き気 1 件)、プラセボ群で 2 名 (腹痛 1 件、吐き気 1 件) に弱いあるいは中程度の症状が認められたが、有意な差はなかった。

表 本臨床試験における本薬 (即効型ロルノキシカム) の有効性評価項目

		即効型	標準型	プラセボ	
評価症例		80	80	40	
主要 評価項目 95%CI	鎮痛効果 発現時間 (分)	32(29-37)	46(37-59)	-(38-)	
副次 評価項目	最大疼痛 抑制度	2.9±1.1*†	2.0±1.6*	1.1±1.3	我慢できない痛み (4)、強い痛み (3)、

95%CI	累積疼痛抑制度	11.3±6.4* <sup>†</sup>	8.1±8.4*	1.8±3.7	中等度の痛み (2)、わずかな痛み (1)、痛みなし (0) の 5 段階で評価。
	最大疼痛強度	3.9±1.4*	3.7±1.6*	2.8±1.9	痛みなしを 0、我慢できない痛みを 10 と仮定し痛みを評価。
	累積疼痛抑制度	11.3±9.9* <sup>†</sup>	4.5±16.2*	-6.9±11.1	

\*p < 0.05 vs プラセボ ; †p < 0.05 VS 標準型

以上の結果から、抜歯後疼痛に対し、本薬は対照薬の標準型ロルノキシカムと比較し即効性および強い鎮痛効果を示すことが確認された。

<日本における臨床試験等>

(1) 第 III 相二重盲検無作為化比較試験 (文献 1)

背景: ロルノキシカムは、オキシカム系の非ステロイド性抗炎症鎮痛薬である。非臨床試験において高い鎮痛効果、速効性、低い蓄積性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: 16 歳以上 65 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 230 例を対象とした。メフェナム酸 250mg 群 116 例、ロルノキシカム 8mg 群 114 例、両薬剤のプラセボ群の 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、担当医による疼痛全般改善度を設定し比較した。統計解析については  $\chi^2$  検定、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、ロルノキシカム群の順に、疼痛抑制度では 53.2%、56.8%、即効性では 79.3%、82.0%、持続性では 96.3%、90.2%であった。これらはいずれも信頼区間 90%で有意な差は見られなかった。

結果 (安全性): メフェナム酸群で 2.6%に軽度な悪寒 (2 件)、頭痛 (1 件)、胸部痛 (1 件)、ロルノキシカム群で 1.7%に中等度の腹部違和感および嘔吐 (各 1 件)、軽度の腹痛 (1 件) が認められたが、いずれも临床上問題となるような症状ではなかった。

表 本邦臨床試験における本薬 (ロルノキシカム) の有効性評価項目

		対象薬 (メフェナム酸)	ロルノ キシカム	
評価例数		116	114	
主要	疼痛	53.2%	56.8%	著効、有効、やや有効、無

評価項目 95%CI	抑制度			効の 4 段階評価のうち有効以上の割合
	即効性	79.3%	82.0%	
	持続性	96.3%	90.2%	
副次 評価項目	患者の 印象	88.5%	82.0%	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%	著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、の 4 段階評価のうち「軽度改善」以上の割合

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 Controlled Trials Register (CCTR)やMEDLINE で無作為化比較試験に絞って検索したが、歯痛に対するロルノキシカム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。

要望医薬品ロルノキシカム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（ロルノキシカムとして4mg）1日3回経口投与。頓用の場合は、1回2錠（ロルノキシカムとして8mg）を経口投与」を要望する。

<臨床的位置づけについて>

1) 要望医薬品ロルノキシカムは、オキシカム系に属する酸性 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。ロルノキシカムは、即効性、薬剤蓄積性が少ない、高い鎮痛効果といった長所を有し、他の適応によるこれまでの使用では重篤な副作用の報告はない。さらに解熱作用が少なく歯痛に適している。以上の点から、ロルノキシカム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える。

#### 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、要望医薬品ロルノキシカム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。要望医薬品ロルノキシカム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。要望医薬品ロルノキシカムの効果判定には、本法を適応する予定である。

3) 要望医薬品ロルノキシカムと同じ酸性 NSAIDs である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ロルノキシカムの効果判定には、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)が適切と考ええる。

#### 5. 備考

<その他>

1)

## 6. 参考文献一覧

- 1) 道 健一、代田達夫、成田令博、小関英邦、石橋克禮、山本英雄、佐藤 廣、寺門正昭、南雲正男、坂巻秀明、佐々木次郎、金子明寛、佐藤田鶴子、山田隆久、中島光好：メフェナム酸を対照とした抜歯後疼痛に対する TS-110 の二十盲検比較試験成績、歯薬療法、16、53-67、1997.
- 2) Møller PL, Norholt SE: Analgesic efficacy of quick-release versus standard lornoxicam for pain after third molar surgery, Clin Drug Invest, 28, 757-766, 2008.
- 3) Prasanna N, Subbarao CV, Gutmann JL.: The efficacy of pre-operative oral medication of lornoxicam and diclofenac potassium on the success of inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis: a double-blind, randomised controlled clinical trial, Int Endod J, 44, 330-336, 2011.
- 4) Lustenberger FD, Grätz KW, Mutzbauer TS.: Efficacy of ibuprofen versus lornoxicam after third molar surgery: a randomized, double-blind, crossover pilot study, Oral Maxillofac Surg, 15, 57-62, 2011.
- 5) Pektas ZO, Sener M, Bayram B, Eroglu T, Bozdogan N, Donmez A, Arslan G, Uckan S: A comparison of pre-emptive analgesic efficacy of diflunisal and lornoxicam for postoperative pain management: a prospective, randomized, single-blind, crossover study, Int Oral Maxillofac Surg, 36, 123-127, 2007.
- 6) Patel A, Skelly AM, Kohn H, Preiskel HW: Double-blind placebo-controlled comparison of the analgesic effects of single doses of lornoxicam and aspirin in patients with postoperative dental pain, Br Dent J 170, 295-299, 1991.
- 7) 中原寛和、富久賢哉、増田智丈、江口友美、金 曙館、上田貴史、岡内豊美、高尾香名、向井隆雄、朴 一根、松本 浩、佐野敏人、廣谷 睦、相川友直、古郷幹彦、下顎埋伏智歯抜歯後の疼痛に対するロルノキシカム（ロルカム錠<sup>®</sup>）の使用成績、薬理と臨床、12、485-492、2002.
- 8) 兒野喜穂、市ノ川義美、下尾嘉昭、金原由布子、木村智憲：下顎骨性埋伏致死抜歯後疼痛に対するロルノキシカム（ロルカム錠<sup>®</sup>）の使用経験、歯界展望、103、1089-1093、2004.
- 9) 高木伸二、稲永龍一郎、池村邦男：顎関節症に対するロルノキシカム（ロルカム錠<sup>®</sup>）の使用経験について、薬理と臨床、15、339-348、2005.
- 10) 野村六也、風岡宜暁、篠原淳、一本木真也、大村元伸、古橋匠文、大野隆之、菱田愛美子、大谷智子、近藤祐平、山田史郎：抜歯後疼痛に対するロルノキシカム（ロルカム<sup>®</sup>）の鎮痛効果に関する臨床検討、日口診誌、21、13-17、2008.