

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	3位 (全4要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	ロキソプロフェンナトリウム水和物
	販売名	ロキソニン錠 60mg、ロキソニン細粒 10%
	会社名	第一三共株式会社
	国内関連学会	日本顎関節症学会 (選定理由) 日本顎関節症学会は、顎関節症診療に関するガイドラインを発刊しており、本疾患に造詣が深い。
	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
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	顎関節症
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	1回 60mg 1日 3回、屯用 1回 60mg-120mg
	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)
「医療上の必要性に係る基準」への	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input 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>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><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 顎関節部や咀嚼筋等の疼痛、関節音、開口障害ないし顎運動異常を主要症候とする慢性疾患であり、顎運動障害、顎関節痛や関節雑音が単独もしくは複数合併して発現する。疼痛は主に顎運動時に生じる。その他にも、耳の痛み、耳閉感、難聴、めまい、眼精疲労といった眼や耳の症状、頭痛や首、肩のこり等の症状を呈する場合もある。以上のことから、適応疾患の重篤性は、判断基準「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" 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 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) 歯科医師がNSAIDSを使用する場合、最も多いケースは抜歯後等の歯痛に対する消炎・鎮痛である。また歯痛に使われる頻度が最も多いのがロキソプロフェンであるが、顎関節症の適応を有していない。更に顎関節症に適応を有しているアンフェナク、インドメタシンの2剤のみであり、有効性の面から歯痛に使用されることは稀である。これらのことから、「ア 既存の療法が国内にない」に該当すると考える。</p>
<p>備考</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>	<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</p> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> </tr> <tr> <td>備考</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> </tr> </tbody> </table>	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)	効能・効果	用法・用量	備考	英国	販売名 (企業名)	効能・効果
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)										
	効能・効果										
	用法・用量										
	備考										
英国	販売名 (企業名)										
	効能・効果										

		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
		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 checked="" 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	the Royal College of Dental Surgeons of Ontario の顎関節症ガイドライン
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	投薬の項に NSAIDs が推奨されている。
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	記載なし
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライン名	
		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	
		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	
		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	
		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	
		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) 医中誌 (<http://demo.jamas.or.jp/index.php?module=Basic&action=Index>)
顎関節機能不全症候群/TH or 顎関節症/AL) and (Loxoprofen/TH or ロキソプロフェン/AL) の検索結果 (1983~2011年)
上記検索結果、1件の報告があり、引用した。

<海外における臨床試験等>

1) ロキソプロフェンは海外で販売していないため、臨床試験はない。

<日本における臨床試験等>

1) 疼痛を有する顎関節症に対する消炎鎮痛薬の短期的治療効果

(日本口腔科学会雑誌(0029-0297)59巻1号 Page9-16(2010.01))

背景：顎関節症の疼痛にはケミカルメディエーターが深く関与していることが示唆されている。このことから、消炎鎮痛薬には疼痛改善のみならず十分な

消炎効果が期待されている。しかし、薬物療法の有用性を詳細に検討した報告は少ない。そこで、ロキソプロフェンナトリウムまたはアンフェナクナトリウムによる薬物療法を行った疼痛を有する顎関節症症例を対象に、関節痛や筋痛、開口生涯に対する消炎鎮痛剤の短期的治療効果につき検討した。

方法：対象は、臨床診査、X線検査、MR検査から顎関節症Ⅰ-Ⅳ型と診断した症例のうち、咀嚼筋（他筋も含む）顎関節に自発痛、運動痛、圧痛のいずれかを有し、薬物療法中は日常生活指導を含め、他の顎関節症治療は行わずアンフェナクナトリウム（50mg、1日3回毎食後）またはロキソプロフェンナトリウム（60mg、1日3回毎食後）を初診時か7日間連続して服用し、7日目に治療効果判定を行った131例である。治療効果判定薬剤服用から7日目に治療効果判定を行った。治療効果判定に先立ち、問診から服薬状況を確認後、臨床診査により、関節痛、筋痛の変化を1)消失2)軽快3)不変（増悪を含む）に分類し判定した。自力最大開口域については初診時と同様の方法で計測した。

結果：

1) 患者背景

使用薬剤はアンフェナクナトリウムを投与した症例が55例ロキソプロフェンナトリウム群を投与した症例が76例でⅢ型ではロキソプロフェンナトリウムが使用された症例が多い傾向であったが他の症型では薬剤の使用頻度に大きな偏りはみられなかった。

2) 疼痛に対する症型別治療効果

疼痛に対する治療効果は症型間で差が認められた。Ⅰ型においては85.7%、Ⅱ型では87.0%に疼痛の消失または軽快を認めたのに対し、Ⅲb型で疼痛の消失または軽快を認めたものは52.6%であり、Ⅰ型とⅢb型との間でその治療効果に有意な差（ $P < 0.05$ ）を認めた。

3) 関節円板動態異常の有無と治療効果

筋痛例では円板転位なし群（Ⅰ型）で疼痛が消失または軽快したものが85.7%であったのに対し、円板転位群（Ⅲa+Ⅲb+Ⅳ型）では疼痛が消失、軽快したものは50.0%と治療効果が低く、関節円板の転位の有無でその治療効果に有意な差（ $P < 0.05$ ）を認めた。

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

1) なし

(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) the Royal College of Dental Surgeons of Ontario の顎関節症ガイドライン：投薬の項にNSAIDsが推奨されている。

<日本における教科書等>

1) 口腔外科学 第2版(1988年)

9章:顎関節疾患の「顎関節症の治療」の項に以下のように記載されている。

3. 薬物療法 1) 非ステロイド系抗炎症薬 まず痛みを取ることが重要なので、疼痛が強い場合は頓服よりも連用が奨められる。II型で特に有効性が高いが、いずれの型でも効果的である。胃腸障害、腎障害などの副作用がある。

(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) the Royal College of Dental Surgeons of Ontario の顎関節症ガイドライン:投薬の項にNSAIDsが推奨されている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本歯科薬物療法学会「顎関節症の関節痛に対する消炎鎮痛薬診療ガイドライン:顎関節症の関節痛を有する患者に消炎鎮痛薬は有効である。推奨の程度は弱い推奨する

2) 日本顎関節学会「顎関節症患者のための初期治療診療ガイドライン 咀嚼筋痛を主訴とする顎関節症患者に対するスタビライゼーションプリント治療について 一般歯科医師編」:開口障害を主訴とする関節円板に起因すると考えられる顎関節症患者(III型bタイプ)において、関節円板の位置など病態の説明を十分に行ったうえで、患者本人が徒手的に行う開口訓練(鎮痛剤の併用は可)を行うことを提案する。(GRADE 2C:弱い推奨 / “中”の質のエビデンス)

3) 「顎関節の痛みに対する消炎鎮痛薬効果判定基準に関する感度検証 平成19年度採択プロジェクト研究 A. 顎関節症の診療ガイドラインに関するプロジェクト研究」日歯医学会誌:29, 47-51, 2010 47:顎関節症患者の関節痛に対する消炎鎮痛薬の診療ガイドラインでは、投与に際し、薬剤添付文書内容を熟知の上、時間投与を行い、7日分量を与するが、副作用出現に対し、十分な情報の提供と観察が求められた。

(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) 上記以外の臨床試験成績

・顎関節症に対する塩酸チザニジン(テルネリン)およびロキソプロフェンナトリウム(ロキソニン)の使用経験

歯界展望:第79巻 第3号・1992年 729-735

背景:顎関節症に使用される薬物は、非ステロイド性抗炎症剤、筋弛緩剤、抗不安剤が上げられる。本試験では、塩酸チザニジンおよびロキソプロフェンナトリウムを使用し、その有用性を検討した。

方法:顎関節症と診断された30例を対象とし、塩酸チザニジンは全例に1日3回(1回1~2mg)毎食後に経口服用させた。ロキソプロフェンナトリウム

は疼痛の訴えが強い症例に併用し、1日3回（1回60mg）毎食後に経口服用させた。

結果:ロキソプロフェンナトリウムを併用した19例中、著明改善8例(42.1%)、中等度改善3例(15.8%)、軽度改善3例(27.3%)、不変4例(21.1%)、悪化1例(9.1%)であった。

2) 臨床使用実態

(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) 既に承認されている類薬インドメタシン、アンフェナクナトリウムの効能・効果が「顎関節症」となっていることから、要望効能・効果は「顎奥関節症」とした。

<要望用法・用量について>

1) 上記2つの検討では、投与量は1回60mg、1日3回経口投与であり、要望用法・用量は同様のものとした。

<臨床的位置づけについて>

1) 教科書にも記載があるように、痛みを伴う顎関節症は、まず痛みを取ることが重要なので、NSAIDsは、疼痛が強い場合は頓服よりも連用が奨められる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) なし

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1)