

# 頭痛および生理痛に対する 一般用解熱鎮痛薬 SN-1001 の臨床評価

—多施設共同オープン試験(第Ⅲ相)—

永 関 慶 重<sup>1)\*</sup> 井 紀 孝<sup>2)</sup> 馬 場 駿 吉<sup>3)\*</sup>

## 要 旨

一般用解熱鎮痛薬として開発された SN-1001 (以下, 本剤) の有効性および安全性を検討するため, 頭痛および生理痛患者を対象に多施設共同オープン試験(第Ⅲ相試験)を実施した。

本試験では, 軽度および中等度の頭痛および生理痛患者 119 例(頭痛群 62 例および生理痛群 57 例)を対象として, 本剤を 1 回 2 錠経口投与した際の有効性および安全性を検討した。主要評価項目は初回服用 120 分後の痛みの改善率とした。

頭痛群および生理痛群における初回服用 120 分後の改善率はそれぞれ 64.5% (40/62 例) および 80.7% (46/57 例) で, 軽度改善率はそれぞれ 96.8% (60/62 例) および 100% (57/57 例) であった。いずれの群においても, 初回服用時の痛みの改善は服用後 15 分でみられ, 2~5 回目の継続服用においても効果の減弱は認められなかった。頭痛および生理痛群で多くみられる随伴症状の初回服用時の改善率は, 頭痛群では, 肩こり 25.9% (14/54 例), 頸部のこり 44.9% (22/49 例), 倦怠感 56.1% (23/41 例) および眼の疲労感 54.2% (26/48 例) で, 生理痛群では, イライラ感 63.9% (23/36 例), ゆううつ感 61.9% (26/42 例), 眠気 15.6% (7/45 例), 倦怠感 31.9% (15/47 例) および下腹部はり感 30.4% (14/46 例) であった。

副作用は 119 例中 18 例 (15.1%) に 21 件認められた。主な副作用は傾眠 3 例 (2.5%), 下痢および発疹が各 2 例 (1.7%) であった。重症度は 21 件中 20 件が軽度, 1 件(胃炎)が中等度であった。白血球数減少を除き, 副作用の発現時期はいずれも初回服用当日~2 日後で, 症状は発症から 3 日以内に処置なく回復した。

以上の成績から, 本剤は頭痛および生理痛患者に対して優れた有効性を有し, 安全な薬剤であることが示唆された。

**キーワード:** ロキソプロフェンナトリウム, 一般用医薬品 (OTC), 解熱鎮痛剤, 頭痛, 生理痛, 多施設共同オープン試験

## 緒 言

ロキソプロフェンナトリウム水和物(以下, LOX)は, 三共株式会社(現:第一三共株式会社)が創製したプロドラッグタイプのフェニルプロピオ

ン酸系の非ステロイド性鎮痛・抗炎症・解熱剤(以下, NSAIDs)である<sup>1)</sup>。LOX は消化管より速やかに吸収されることで, 効果発現が早く, 強力かつバランスの良い優れた鎮痛・抗炎症・解熱作用を有しており, また, 生体内で活性体に変換されたのち作

\*: 医学専門家

1) 医療法人斐水会 ながせき頭痛クリニック 2) 第一三共ヘルスケア株式会社 研究開発部 3) 名古屋市立大学名誉教授

用を示すプロドラッグであるため、ほかのNSAIDsに比して消化管障害が比較的少ないなど優れた特性を有している<sup>2)3)</sup>。LOXは「ロキソニン錠60mg」、「ロキソニン細粒10%」として医療用医薬品で発売されて以来、高い有効性と安全性から適応を拡大し、長年にわたり国内外で汎用されているNSAIDsとなっている。

一般用医薬品においてもセルフメディケーションの意識の高まりから、新しいニーズに対応した医薬品や、より安全で効果の高い医薬品が求められることでスイッチOTC化が進んできている。LOXは、医療用医薬品として1986年以来の使用実績による有効性・安全性に関する豊富な知見に加え、一般用医薬品としてのベネフィットがあること、また、NSAIDsにおいては多数の薬剤が海外ですでにスイッチOTC化されていること等の観点から、一般用解熱鎮痛薬「ロキソニンS」として2011年1月に発売された。

本剤は第一三共ヘルスケア株式会社により開発された一般用解熱鎮痛薬であり、より生活者の利便性を考えて配合剤として企図されたものである。鎮痛・抗炎症・解熱作用を有するLOXのほか、胃粘膜保護作用を期待し、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムを配合している。また、生理痛に伴うイライラ感の軽減等を期待して鎮静作用を持つアリルイソプロピルアセチル尿素を配合、さらに頭痛の軽減および眠気防止を目的に無水カフェインを配合し、痛みに関わる諸症状に対し優れた有効性と安全性が期待できる一般用解熱鎮痛薬として設計した。

今回、軽度および中等度の頭痛および生理痛患者を対象として本剤の有効性および安全性を検討した。

## 対象と方法

### 1. 対象患者

軽度または中等度の頭痛および生理痛と診断された患者のうち、以下の選択基準を満たし、かつ除外基準に抵触しない患者を対象とした。

#### 【選択基準】

- (1) 外来患者（性別は問わない）
- (2) 文書による同意取得が可能であり、同意取得時の年齢が15歳以上の患者
- (3) 頭痛の場合は「緊張型頭痛」または「片頭痛」

若しくは両者を合併していると診断された患者。生理痛の場合は「機能性月経困難症」と診断された患者

- (4) 診察時に疼痛がない場合は、同意取得前の直近1カ月間に、鎮痛剤を使用するほどの頭痛が少なくとも1回あった患者、または同意取得前の直近の生理期間中、鎮痛剤を使用するほどの生理痛が少なくとも1回あった患者

#### 【除外基準】

- (1) 選択基準(3)に規定されていない頭痛または生理痛を併発している患者
- (2) 月経前症候群の治療を目的に本治験に参加した患者。ただし、月経前症候群の患者でも生理痛に対する治療を目的に本治験に参加する場合は組み入れ可能とした。
- (3) 頭痛または生理痛が重症で、本剤の使用が適切でないと判断された患者
- (4) 消化性腫瘍のある患者
- (5) アスピリン喘息またはその既往歴のある患者
- (6) 重篤な合併症（血液の異常、肝障害、腎障害、心機能不全など）のある患者
- (7) 本剤成分によるアレルギーやショックの既往歴のある患者若しくは薬物アレルギーまたはその既往歴のある患者
- (8) 妊婦または妊娠している可能性のある患者若しくは授乳中の患者
- (9) 現在、ほかの治験に参加している患者。また、過去に治験に参加していた場合は、その治験薬の最終投与日から6カ月以内の患者
- (10) その他、治験責任医師または治験分担医師（以下、治験担当医師）が本治験の対象として不適当であると判断した患者とした。

## 2. 倫理

本治験は、治験実施計画書、症例報告書の見本、同意・説明文書、治験薬概要書およびその他必要な文書等の各内容に基づき、治験審査委員会（IRB）によりその科学的および倫理的妥当性について審査され、承認された後に実施した。本治験の実施に際しては「ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則」、「薬事法第14条第3項および第80条の2に規定する基準」、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（以下GCP）」および治験実施計画書を遵守した。治験担当医師は、治験の開始に先立ち、IRBに

表1 治験実施医療機関および治験責任医師

実施医療機関	治験責任医師
医療法人溪仁会 手稲溪仁会クリニック	浦 信行
医療法人社団 新琴似ファミリークリニック	中澤文朗
宮の沢内科・循環器科クリニック	佐藤慎一郎
かどの内科・消化器科	門野 豊
医療法人社団 清美会 宮園内科クリニック	宮園裕子
医療法人社団 晴博会 あんこうメディカルクリニック	安康晴博

表2 本剤の組成

成分	錠剤 (1錠中)
解熱鎮痛剤	ロキソプロフェンナトリウム水和物 (無水物として) 30 mg
制酸剤	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 50 mg
催眠鎮静剤	ア rilイソプロピルアセチル尿素 30 mg
中枢興奮剤	無水カフェイン 25 mg

より承認された同意・説明文書を用いて、被験者候補に十分に説明を行い、治験参加について自由意思による同意を文書により取得した。また、被験者候補が未成年者の場合は、被験者本人に加え代諾者にも説明を行い、治験参加の同意を文書により取得した。本治験は国内6医療機関で実施した。治験実施医療機関および治験責任医師名を表1に示す。

### 3. 本剤の概要

本剤の組成を表2に示す。本剤は、解熱鎮痛薬剤のロキソプロフェンナトリウム水和物、制酸剤のメタケイ酸アルミン酸マグネシウム、催眠鎮静剤のア rilイソプロピルアセチル尿素および中枢興奮剤の無水カフェインが配合されている。

### 4. 投与方法・検査スケジュール

疼痛時に、本剤を1回2錠、なるべく空腹時を避けて水またはぬるま湯の服用とした。通常1日2回までとするが、再度疼痛があらわれた場合には3回目を服用できることとした。ただし、服用間隔は4時間以上おき、疼痛が続く場合は最長3日間服用できることとした。

本治験では、初回診察時、治験担当医師は患者の疼痛の有無にかかわらず治験薬を交付した。初回診察時に疼痛がある場合、服用開始は初回診察日当日とした。また、初回診察時に疼痛がない場合、患者は第1回観察期間(最長2週間)へ移行することとした。第1回観察期間に疼痛が発現した場合、患者は発現から24時間以内に本剤を服用することと

した。第1回観察期間に疼痛が発現しなかった場合、治験担当医師は、患者に治験参加の意思を確認し、患者にその意思がある場合は再度、同意取得を行い、患者は第2回観察期間(最長2週間)へ移行することとした。第2回観察期間に疼痛が発現した場合、患者は発現から24時間以内に本剤を服用することとした。

### 5. 評価項目

有効性の主要評価項目は、初回服用120分後の痛みの改善率とした。副次評価項目は、初回服用時の効果発現時間、2回目以降服用時の痛みの改善率、随伴症状の症状別改善率、各回服用時の痛みの程度判定基準スコア(以後、痛みの程度スコア)および初回服用120分後の痛みの軽度改善率とした。また、その他の評価項目は、初回服用120分後の痛みの改善率のサブグループ解析、初回服用時刻別の痛みの改善率(頭痛群のみ)、生理痛特有の患者背景別の痛みの改善率(生理痛群のみ)、診断名別の痛みの改善率(頭痛群のみ)とした。

安全性の評価項目は、有害事象、副作用、臨床検査値(血液学的検査、血液生化学検査および尿検査)とした。有害事象の観察期間は、本剤の服用開始から服用終了までとした。また、患者背景因子別の有害事象および副作用の発現率についてサブグループ解析を行った。

表3 有効性評価に関する調査項目

表3-1 痛みの程度判定基準

3. 高度	痛みがひどく仕事が手につかない
2. 中等度	痛みはあるがなんとか仕事ができる
1. 軽度	少し痛みがある
0. 症状なし	症状なし

表3-2 痛みの改善度判定基準

著明改善	3 → 0, 2 → 0
改善	3 → 1, 1 → 0
軽度改善	3 → 2, 2 → 1
不変	3 → 3, 2 → 2, 1 → 1 (0 → 0 は評価対象外)
悪化	2 → 3, 1 → 2, 1 → 3, 0 → 1, 0 → 2, 0 → 3

3. 高度 2. 中等度 1. 軽度 0. 症状なし

表3-3 随伴症状の調査項目

頭痛群	肩こり, 頸部のこり, 悪心, 不安感, イライラ感, 嘔吐, 倦怠感, 眼の疲労感, めまい, 顎関節症状, 光過敏, 音過敏, 臭い過敏
生理痛群	イライラ感, ゆうつ感, 下痢, 眠気, 悪心, 倦怠感, 貧血様症状, 浮腫, 下腹部はり感

表3-4 随伴症状の程度判定基準

3. 高度	症状が著しい
2. 中等度	症状が明らかである
1. 軽度	症状が軽微である
0. 症状なし	症状なし

表3-5 随伴症状の改善度判定基準

著明改善	3 → 0, 2 → 0
改善	3 → 1, 1 → 0
軽度改善	3 → 2, 2 → 1
不変	3 → 3, 2 → 2, 1 → 1 (0 → 0 は評価対象外)
悪化	2 → 3, 1 → 2, 1 → 3, 0 → 1, 0 → 2, 0 → 3

3. 高度 2. 中等度 1. 軽度 0. 症状なし

## 6. 有効性および安全性評価基準

### 1) 有効性に関する調査項目

#### ① 痛みの程度の評価

初回服用前ならびに初回服用 15, 30, 60 および 120 分後に, 痛みの程度を表 3-1 に示す痛みの程度判定基準に従って判定した。また, 2 回目以降服用した場合は, 各服用の 2 ~ 4 時間後のみ判定した。

#### ② 痛みの改善度の評価

痛みの改善度は, 初回服用前と初回服用 120 分後の痛みの程度に基づき, 表 3-2 に示す痛みの改善度判定基準に従って判定した。2 回目以降の服用がある場合は, 初回服用前と各服用 2 ~ 4 時間後の

痛みの程度を比較し, 改善度判定基準に従って判定した。

#### ③ 随伴症状の程度の評価

初回服用前および初回服用 2 ~ 4 時間後に, 表 3-3 の各随伴症状の調査項目につき, 表 3-4 に示す随伴症状の程度判定基準に従って判定した。2 回目以降服用した場合は, 各服用の 2 ~ 4 時間後のみ判定した。

#### ④ 随伴症状の改善度の評価

随伴症状の改善度は, 初回服用前と初回服用 2 ~ 4 時間後の随伴症状の程度に基づき, 表 3-5 に示す随伴症状の程度判定基準に従って判定した。また,

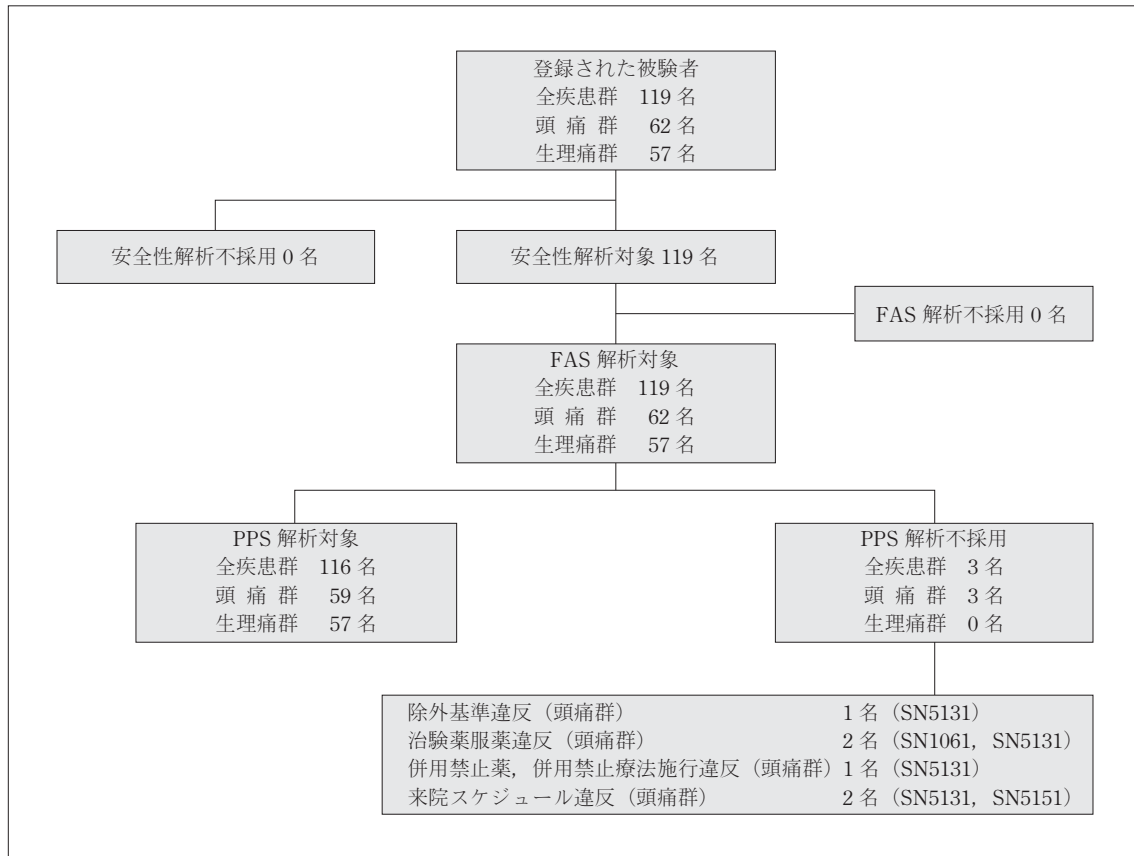


図1 被験者の内訳

2回目以降の服用がある場合は、初回服用前と各服用2～4時間後の随伴症状の程度を比較し判定した。

2) 安全性に関する調査項目

安全性は、有害事象、副作用および臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査および尿検査）の異常について検討した。有害事象のうち、本剤との因果関係を否定できない事象を副作用とした。有害事象名は、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Ver. 14.1 器官別大分類（SOC）および基本語（PT）を用いて分類した。

7. 統計解析

有効性の解析対象集団として、最大の解析対象集団（full analysis set, 以下FAS）と治験実施計画書に適合した解析対象集団（per protocol set, 以下PPS）を設定し、主要な解析対象集団をFASと定義した。安全性については安全性解析対象集団を設定した。

結 果

1. 被験者の内訳

有効性および安全性の解析対象集団の内訳を図1に示す。国内6医療機関において、119例（頭痛群62例および生理痛群57例）の被験者が治験に登録された。頭痛群では、登録例の62例全例が安全性解析対象集団に含まれ、全例が有効性解析対象集団のFASに含まれ、PPSには59例が含まれ、3例（被験者SN5131, SN1061, SN5151）が除外された。除外理由は、治験薬服用不遵守、来院スケジュールの逸脱の2例と除外基準抵触、併用禁止薬の使用の1例であった。生理痛群では、登録例の57例全例が安全性解析対象集団に含まれ、全例が有効性解析対象集団のFASおよびPPSに含まれた。

2. 有効性

1) 主要評価項目（初回服用120分後の痛みの改善度）

初回服用120分後の痛みの改善度（FAS解析）を表4および図2に示す。

表4 初回服用120分後の有効性判定 (最終判定, FAS解析)

群	著明改善	改善	軽度改善	不変	悪化	評価対象外	合計	改善率 (%) <sup>a)</sup> [95%信頼区間 <sup>c)</sup> ]	軽度改善率 (%) <sup>b)</sup> [95%信頼区間 <sup>c)</sup> ]
全疾患群	61* (51.3)	25 (21.0)	31 (26.1)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	119 (100.0)	72.3 [63.3, 80.1]	98.3 [94.1, 99.8]
頭痛群	30 (48.4)	10 (16.1)	20 (32.3)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	62 (100.0)	64.5 [51.3, 76.3]	96.8 [88.8, 99.6]
生理痛群	31 (54.4)	15 (26.3)	11 (19.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	57 (100.0)	80.7 [68.1, 90.0]	100.0 [93.7, 100.0]

\*患者数 (%)

a) 改善率: (著明改善+改善) / 合計 × 100 (%), 評価対象外は分母に含む

b) 軽度改善率: (著明改善+改善+軽度改善) / 合計 × 100 (%), 評価対象外は分母に含む

c) 信頼区間: F分布を用いた正確な信頼区間

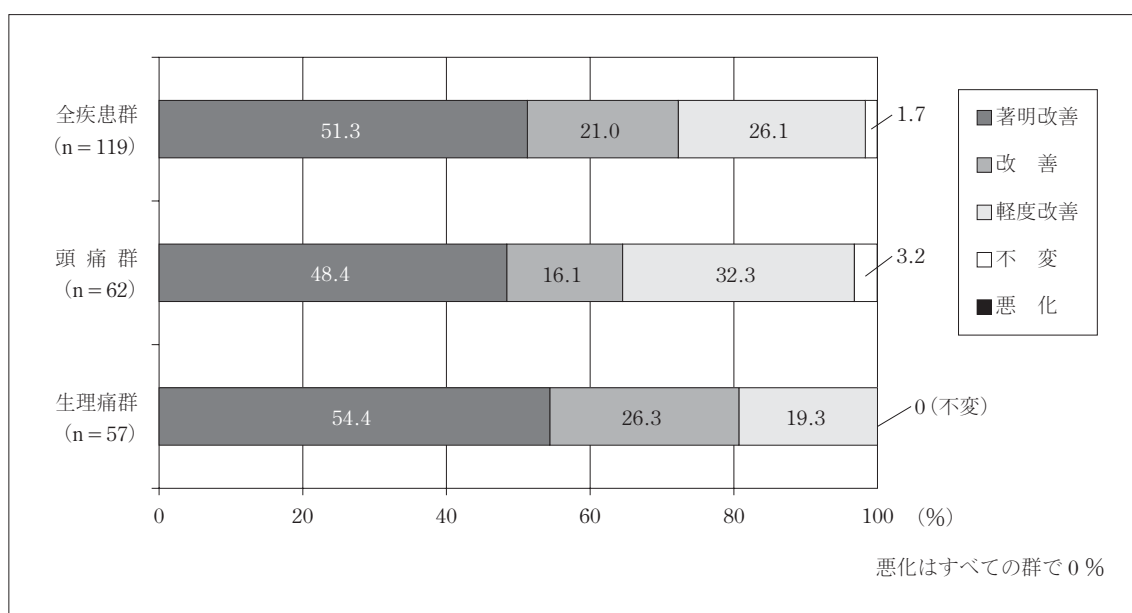


図2 初回服用120分後の有効性判定 (最終判定, FAS解析)

頭痛群において、初回服用120分後の痛みの改善率は64.5% (40/62例)、軽度改善率は96.8% (60/62例)であった。また、PPSを対象にした解析では、FASと同様の結果がみられ、結果の頑健性が確認された。FASとPPSが同じ集団となった生理痛群の初回服用120分後の痛みの改善率は80.7% (46/57例)で、軽度改善率は100% (57/57例)であった。いずれの群においても本剤の良好な有効性が認められた。

## 2) 副次評価項目

### ① 初回服用時の効果発現時間

初回服用時の痛みの程度スコアを表5および図3に示す。初回服用時の頭痛群および生理痛群の程度

スコア (平均値) は、服用15, 30, 60および120分後で経時的に減少した。服用前値と比較して、いずれの群も服用15分後から有意な減少が認められた。

### ② 2回目以降服用時の痛み改善率

頭痛群および生理痛群における2回目以降服用時の痛み改善率を表6に示す。頭痛群および生理痛群の服用回数は、それぞれ最大9および8回であった。頭痛群では、2回目以降服用時の痛みの改善率は、2回目60.7% (17/28例)、3回目63.6% (7/11例)、4回目66.7% (6/9例)、5回目57.1% (4/7例)で、5回目まで約60%前後で推移していた。6回目の服用では4例中3例が「軽度改善」以上、7

表5 初回服用時の痛みの程度平均スコア (平均値, FAS 解析)

群		初回服用前 (0分)	初回服用後			
			15分	30分	60分	120分
全疾患群 (n=119)	スコア <sup>a)</sup> [P値 <sup>b)</sup> ]	2.0	1.8 [P<0.0001]	1.4 [P<0.0001]	0.8 [P<0.0001]	0.4 [P<0.0001]
頭痛群 (n=62)	スコア <sup>a)</sup> [P値 <sup>b)</sup> ]	2.0	1.8 [P=0.0001]	1.3 [P<0.0001]	0.8 [P<0.0001]	0.5 [P<0.0001]
生理痛群 (n=57)	スコア <sup>a)</sup> [P値 <sup>b)</sup> ]	2.0	1.8 [P=0.0034]	1.4 [P<0.0001]	0.8 [P<0.0001]	0.3 [P<0.0001]

<sup>a)</sup> 痛みの程度判定基準に基づくスコアの平均値

<sup>b)</sup> Wilcoxon の符号付順位和検定を用いて初回服用前値 (0分) と初回服用後の各時点を比較したときのP値

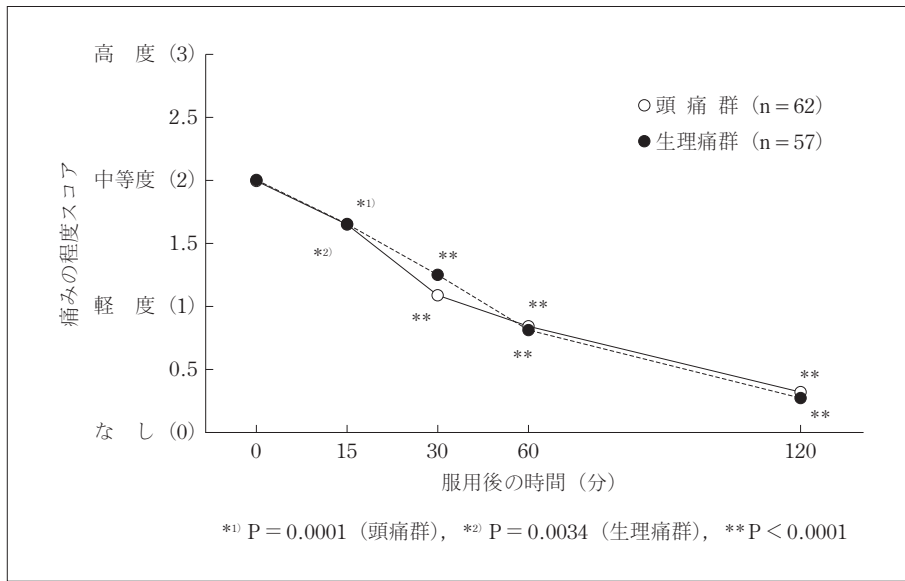


図3 初回服用時の痛みの程度スコア (平均値) の推移

表6 各回の本剤服用後の痛みの改善率<sup>a)</sup> (FAS 解析) - 頭痛群および生理痛群

服用 (回目)	著明改善	改善	軽度改善	不変	悪化	評価対象外	合計	改善率 (%) <sup>b)</sup>	軽度改善率 (%) <sup>c)</sup>	
								[95%信頼区間 <sup>d)</sup> ]	[95%信頼区間 <sup>d)</sup> ]	
頭痛群	1	30(48.4) *	10(16.1)	20(32.3)	2( 3.2)	0(0.0)	0(0.0)	62(100.0)	64.5 [51.3, 76.3]	96.8 [88.8, 99.6]
	2	13(46.4)	4(14.3)	9(32.1)	2( 7.1)	0(0.0)	0(0.0)	28(100.0)	60.7 [40.6, 78.5]	92.9 [76.5, 99.1]
	3	5(45.5)	2(18.2)	4(36.4)	0( 0.0)	0(0.0)	0(0.0)	11(100.0)	63.6 [30.8, 89.1]	100.0 [71.5, 100.0]
	4	5(55.6)	1(11.1)	2(22.2)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	9(100.0)	66.7 [29.9, 92.5]	88.9 [51.8, 99.7]
	5	3(42.9)	1(14.3)	3(42.9)	0( 0.0)	0(0.0)	0(0.0)	7(100.0)	57.1 [18.4, 90.1]	100.0 [59.0, 100.0]
生理痛群	1	31(54.4)	15(26.3)	11(19.3)	0( 0.0)	0(0.0)	0(0.0)	57(100.0)	80.7 [68.1, 90.0]	100.0 [93.7, 100.0]
	2	23(51.1)	9(20.0)	9(20.0)	2( 4.4)	2(4.4)	0(0.0)	45(100.0)	71.1 [55.7, 83.6]	91.1 [78.8, 97.5]
	3	10(45.5)	6(27.3)	4(18.2)	2( 9.1)	0(0.0)	0(0.0)	22(100.0)	72.7 [49.8, 89.3]	90.9 [70.8, 98.9]
	4	8(72.7)	1( 9.1)	2(18.2)	0( 0.0)	0(0.0)	0(0.0)	11(100.0)	81.8 [48.2, 97.7]	100.0 [71.5, 100.0]
	5	3(60.0)	1(20.0)	1(20.0)	0( 0.0)	0(0.0)	0(0.0)	5(100.0)	80.0	100.0

\*患者数 (%)

<sup>a)</sup> 1回目は服用120分後の判定, 2回目以降は服用2~4時間後の判定

<sup>b)</sup> 改善率: (著明改善+改善) / 合計 × 100 (%), 評価対象外は分母に含む

<sup>c)</sup> 軽度改善率: (著明改善+改善+軽度改善) / 合計 × 100 (%), 評価対象外は分母に含む

<sup>d)</sup> 信頼区間: F分布を用いた正確な信頼区間

表7 初回服用時の随伴症状の症状別改善率

随伴症状		随伴症状の改善度 <sup>a)</sup>					合計	改善率 (%) <sup>b)</sup> [95%信頼区間 <sup>d)</sup> ]	軽度改善率 (%) <sup>c)</sup> [95%信頼区間 <sup>d)</sup> ]
		著明改善	改善	軽度改善	不変	悪化			
頭痛群	肩こり	5(9.3)*	9(16.7)	19(35.2)	21(38.9)	0(0.0)	54(100.0)	25.9 [15.0, 39.7]	61.1 [46.9, 74.1]
	頸部のこり	8(16.3)	14(28.6)	11(22.4)	16(32.7)	0(0.0)	49(100.0)	44.9 [30.7, 59.8]	67.3 [52.5, 80.1]
	悪心	2(12.5)	11(68.8)	2(12.5)	1(6.3)	0(0.0)	16(100.0)	81.3 [54.4, 96.0]	93.8 [69.8, 99.8]
	不安感	3(25.0)	6(50.0)	1(8.3)	2(16.7)	0(0.0)	12(100.0)	75.0 [42.8, 94.5]	83.3 [51.6, 97.9]
	イライラ感	2(9.5)	14(66.7)	1(4.8)	4(19.0)	0(0.0)	21(100.0)	76.2 [52.8, 91.8]	81.0 [58.1, 94.6]
	嘔吐	1(11.1)	5(55.6)	1(11.1)	2(22.2)	0(0.0)	9(100.0)	66.7 [29.9, 92.5]	77.8 [40.0, 97.2]
	倦怠感	8(19.5)	15(36.6)	8(19.5)	10(24.4)	0(0.0)	41(100.0)	56.1 [39.7, 71.5]	75.6 [59.7, 87.6]
	目の疲労感	6(12.5)	20(41.7)	11(22.9)	10(20.8)	1(2.1)	48(100.0)	54.2 [39.2, 68.6]	77.1 [62.7, 88.0]
	めまい	1(7.7)	6(46.2)	2(15.4)	2(15.4)	2(15.4)	13(100.0)	53.8 [25.1, 80.8]	69.2 [38.6, 90.9]
	顎関節症状	0(0.0)	1(50.0)	0(0.0)	1(50.0)	0(0.0)	2(100.0)	50.0	50.0
	光過敏	0(0.0)	12(85.7)	1(7.1)	1(7.1)	0(0.0)	14(100.0)	85.7 [57.2, 98.2]	92.9 [66.1, 99.8]
	音過敏	2(15.4)	10(76.9)	1(7.7)	0(0.0)	0(0.0)	13(100.0)	92.3 [64.0, 99.8]	100.0 [75.3, 100.0]
	臭い過敏	0(0.0)	5(83.3)	1(16.7)	0(0.0)	0(0.0)	6(100.0)	83.3 [35.9, 99.6]	100.0 [54.1, 100.0]
生理痛群	イライラ感	7(19.4)	16(44.4)	6(16.7)	7(19.4)	0(0.0)	36(100.0)	63.9 [46.2, 79.2]	80.6 [64.0, 91.8]
	ゆううつ感	6(14.3)	20(47.6)	8(19.0)	8(19.0)	0(0.0)	42(100.0)	61.9 [45.6, 76.4]	81.0 [65.9, 91.4]
	下痢	7(38.9)	6(33.3)	2(11.1)	0(0.0)	3(16.7)	18(100.0)	72.2 [46.5, 90.3]	83.3 [58.6, 96.4]
	眠気	1(2.2)	6(13.3)	13(28.9)	18(40.0)	7(15.6)	45(100.0)	15.6 [6.5, 29.5]	44.4 [29.6, 60.0]
	悪心	3(20.0)	8(53.3)	2(13.3)	2(13.3)	0(0.0)	15(100.0)	73.3 [44.9, 92.2]	86.7 [59.5, 98.3]
	倦怠感	6(12.8)	9(19.1)	21(44.7)	9(19.1)	2(4.3)	47(100.0)	31.9 [19.1, 47.1]	76.6 [62.0, 87.7]
	貧血様症状	2(7.7)	6(23.1)	7(26.9)	10(38.5)	1(3.8)	26(100.0)	30.8 [14.3, 51.8]	57.7 [36.9, 76.6]
	浮腫	0(0.0)	3(12.0)	6(24.0)	15(60.0)	1(4.0)	25(100.0)	12.0 [2.5, 31.2]	36.0 [18.0, 57.5]
	下腹部はり感	1(2.2)	13(28.3)	15(32.6)	16(34.8)	1(2.2)	46(100.0)	30.4 [17.7, 45.8]	63.0 [47.5, 76.8]

\*患者数(%)

<sup>a)</sup> 服用2～4時間後の判定<sup>b)</sup> 改善率：(著明改善+改善) / 合計 × 100 (%)<sup>c)</sup> 軽度改善率：(著明改善+改善+軽度改善) / 合計 × 100 (%)<sup>d)</sup> 信頼区間：F分布を用いた正確な信頼区間

～9回目(3例以下)ではいずれも「軽度改善」であった。生理痛群における2回目以降服用時の痛みの改善率は、2回目71.1%(32/45例)、3回目72.7%(16/22例)、4回目81.8%(9/11例)、5回目80.0%(4/5例)で、5回目まで約70～80%で推移していた。6回目から8回目までの評価可能患者は1例であったが、各回とも「著明改善」であった。

### ③ 随伴症状の症状別改善率

初回服用時の随伴症状の症状別改善率を表7および図4に示す。頭痛群で初回服用前に認められた主な随伴症状(有所見率が60%以上)の改善率は肩こり25.9%(14/54例)、頸部のこり44.9%(22/49例)、倦怠感56.1%(23/41例)および目の疲労感54.2%(26/48例)で、軽度改善率は、肩こり61.1%(33/54例)、頸部のこり67.3%(33/49例)、倦

怠感75.6%(31/41例)および目の疲労感77.1%(37/48例)であった。生理痛群における初回服用前に認められた主な随伴症状(有所見率が60%以上)の改善率は、イライラ感63.9%(23/36例)、ゆううつ感61.9%(26/42例)、眠気15.6%(7/45例)、倦怠感31.9%(15/47例)および下腹部はり感30.4%(14/46例)で、軽度改善率はイライラ感80.6%(29/36例)、ゆううつ感81.0%(34/42例)、眠気44.4%(20/45例)、倦怠感76.6%(36/47例)および下腹部はり感63.0%(29/46例)であった。

### 3) その他の評価項目

#### ① 初回服用120分後の痛みの改善率(サブグループ解析)

初回服用時の痛みの程度判定、随伴症状の個数、性別、年齢、罹病期間、合併症の有無、既往歴の有無、併用薬の有無、1カ月の解熱鎮痛薬の使用頻



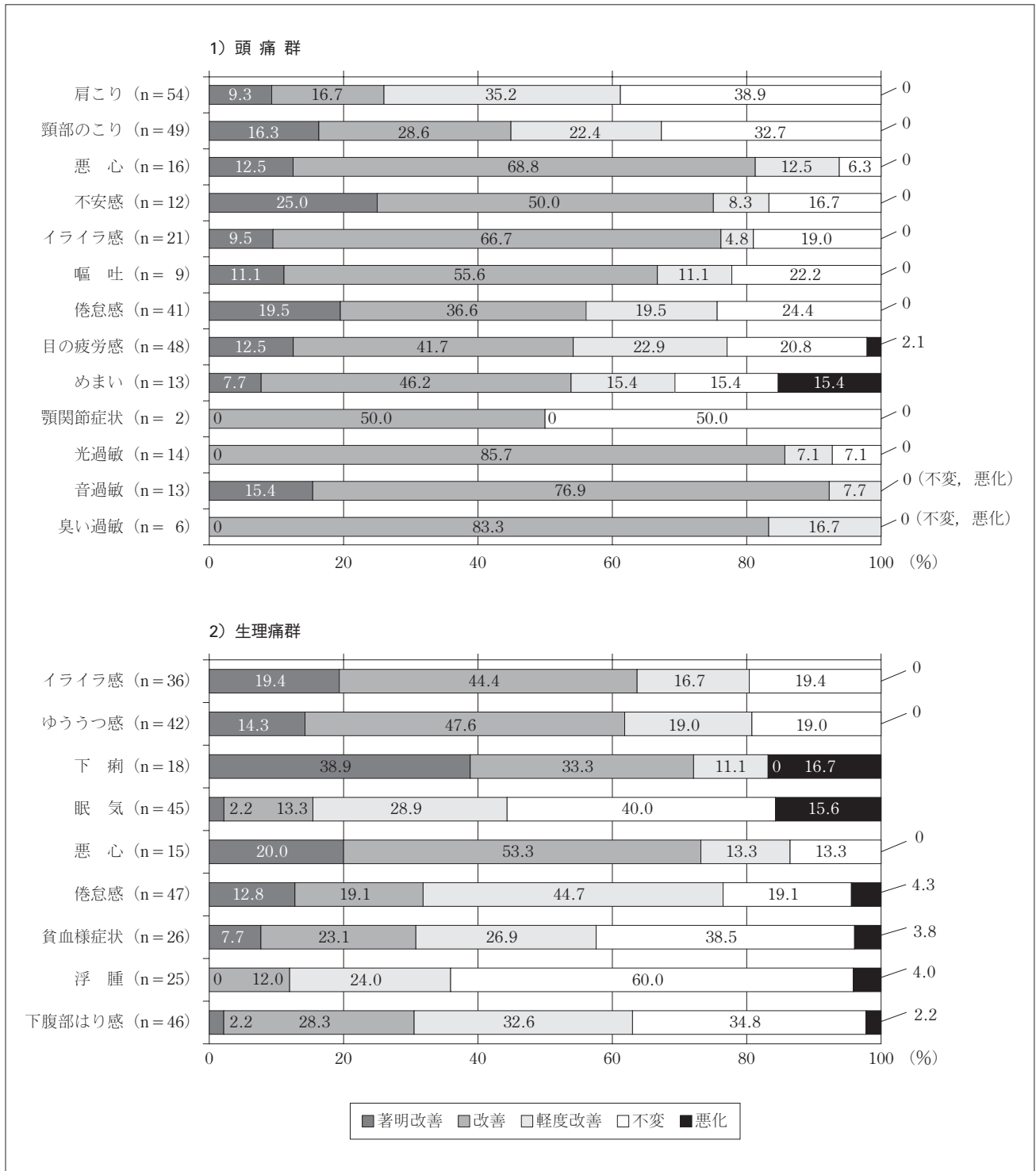


図4 初回服用時の随伴症状の症状別改善率

度、月経開始から疼痛発現までの日数、出産経験の有無、月経周期の順不順別の初回服用120分後の痛みの改善率を検討した。頭痛群および生理痛群における患者背景因子別の痛みの改善率に、一定の傾向は認められなかった（データ記載なし）。

② 初回服用時刻別の痛みの改善率（頭痛群のみ）

服用時刻別の初回服用120分後の痛みの改善率では、朝型（午前4～10時）が66.7%（10/15例）、昼型（午前10時～午後5時）が57.1%（16/28例）、夜型（午後5時～翌朝午前4時）が73.7%（14/19例）であった。初回服用時刻別の痛みの改

表8 診断名別の初回服用120分後の痛みの改善率 (FAS解析) - 頭痛群

診断名	著明改善	改善	軽度改善	不変	悪化	評価対象外	合計	改善率(%) <sup>a)</sup> [95%信頼区間 <sup>c)</sup> ]	軽度改善率(%) <sup>b)</sup> [95%信頼区間 <sup>c)</sup> ]
緊張型頭痛	13 (46.4)	4 (14.3)	10 (35.7)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	28 (100.0)	60.7 [40.6, 78.5]	96.4 [81.7, 99.9]
片頭痛	11 (52.4)	4 (19.0)	6 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (100.0)	71.4 [47.8, 88.7]	100.0 [83.9, 100.0]
併発	6 (46.2)	2 (15.4)	4 (30.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (100.0)	61.5 [31.6, 86.1]	92.3 [64.0, 99.8]

患者数 (%)

<sup>a)</sup> 改善率: (著明改善+改善) / 合計 × 100 (%), 評価対象外は分母に含む<sup>b)</sup> 軽度改善率: (著明改善+改善+軽度改善) / 合計 × 100 (%), 評価対象外は分母に含む<sup>c)</sup> 信頼区間: F分布を用いた正確な信頼区間

善率に、一定の傾向は認められなかった。

### ③ 生理痛特有の患者背景別の痛みの改善率 (生理痛群のみ)

月経開始から疼痛発現までの日数別の改善率は、「0日」84.8% (28/33例), 「1日」75.0% (15/20例), 「2日」66.7% (2/3例), 「3日」100% (1/1例)であった。出産経験の有無別の改善率は「なし」が82.6% (38/46例)で, 「あり」が72.7% (8/11例)であった。月経周期の順不順別の改善率は「順調」が82.0% (41/50例), 「不順」が83.3% (5/6例), 「普段から不順」が0% (0/1例)であった。初回服用120分後の痛みの改善率において, 各サブグループの改善率に, 一定の傾向は認められなかった。

### ④ 診断名別の痛みの改善率 (頭痛群のみ)

初回服用120分後の痛みの改善率は, 緊張型頭痛が60.7% (17/28例), 片頭痛が71.4% (15/21例)および併発が61.5% (8/13例)であった。軽度改善率は, 緊張型頭痛が96.4% (27/28例), 片頭痛が100% (21/21例)および併発が92.3% (12/13例)であった (表8)。診断名別の痛みの改善率に, 一定の傾向は認められなかった。

## 3. 安全性

安全性は, 有害事象, 副作用および臨床検査値 (血液学的検査, 血液生化学検査および尿検査) の異常について検討した。

### 1) 有害事象および副作用

全疾患群での有害事象は25/119例 (21.0%) に29件, 副作用は18/119例 (15.1%) に21件認められた。いずれの群でも「胃腸障害」の発現例数が

最も多かった。頭痛群, 生理痛群および全疾患群の副作用の一覧を表9に示す。頭痛群の副作用は6/62例 (9.7%) に7件認められ, その内訳は回転性めまい, 腹部不快感, 胃炎, 顔面浮腫, 白血球数減少, 傾眠および口腔咽頭不快感の各1例であった。重症度は胃炎が中等度, その他は軽度であった。白血球数減少を除き, 副作用の発現時期はいずれも初回服用当日であり, 発症から3日以内に処置なく回復した。生理痛群の副作用は12/57例 (21.1%) に14件認められた。副作用の内訳は下痢, 傾眠および発疹が各2例, 動悸, 上腹部痛, 消化不良, 悪心, 体位性めまい, 不規則月経, 蕁麻疹およびほてりが各1例であった。重症度はいずれも軽度であった。副作用の発現時期は初回服用当日~2日後で, 発症から3日以内に処置なく回復した。なお, 本治験において, 死亡およびその他の重篤な有害事象は認められなかった。

また, 患者背景因子別の有害事象および副作用の発現率について検討した。患者背景因子は性別, 年齢, 本剤服用前の痛みの程度, 随伴症状の個数, 罹病期間, 1カ月の解熱鎮痛薬使用頻度 (頭痛群のみ), 月経開始から疼痛発現までの日数 (生理痛群), 出産経験の有無 (生理痛群), 今回の月経周期の順不順 (生理痛群), 既往歴の有無, 合併症の有無, 併用薬の有無とした。頭痛群, 生理痛群および全疾患群のサブグループ解析において, 患者背景因子別の有害事象および副作用の発現率に一定の傾向は認められなかった (データの記載なし)。

表9 副作用の発現頻度

群		全疾患群		頭痛群		生理痛群	
評価患者数		119		62		57	
発現患者数 (%)		18 (15.1)		6 (9.7)		12 (21.1)	
[95%信頼区間 <sup>a)</sup> ]		[9.2, 22.8]		[3.6, 19.9]		[11.4, 33.9]	
発現件数		21		7		14	
器官別大分類	発現症状	患者数 (%)	件数	患者数 (%)	件数	患者数 (%)	件数
心臓障害	動悸	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0	1 (1.8)	1
耳および迷路障害	回転性めまい	1 (0.8)	1	1 (1.6)	1	0 (0.0)	0
胃腸障害	腹部不快感	1 (0.8)	1	1 (1.6)	1	0 (0.0)	0
	上腹部痛	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0	1 (1.8)	1
	下痢	2 (1.7)	2	0 (0.0)	0	2 (3.5)	2
	消化不良	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0	1 (1.8)	1
	胃炎	1 (0.8)	1	1 (1.6)	1	0 (0.0)	0
	悪心	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0	1 (1.8)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	顔面浮腫	1 (0.8)	1	1 (1.6)	1	0 (0.0)	0
臨床検査	白血球数減少	1 (0.8)	1	1 (1.6)	1	0 (0.0)	0
神経系障害	体位性めまい	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0	1 (1.8)	1
	傾眠	3 (2.5)	3	1 (1.6)	1	2 (3.5)	2
生殖系および乳房障害	不規則月経	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0	1 (1.8)	1
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	口腔咽頭不快感	1 (0.8)	1	1 (1.6)	1	0 (0.0)	0
皮膚および皮下組織障害	発疹	2 (1.7)	2	0 (0.0)	0	2 (3.5)	2
	蕁麻疹	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0	1 (1.8)	1
血管障害	ほてり	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0	1 (1.8)	1

<sup>a)</sup> 信頼区間: F分布を用いた正確な信頼区間

## 2) 臨床検査値

### 【頭痛群】

各検査項目の投与前後差を比較検討した結果、頭痛群では赤血球数 ( $P=0.0490$ ) およびBUN ( $P=0.0404$ ) に統計的な有意差が認められたが、臨床的に意義のあるものではなかった。その他の検査項目については統計的な有意差は認められなかった ( $P>0.05$ )。

### 【生理痛群】

各検査項目の投与前後差を検討した結果、生理痛群では赤血球数 ( $P=0.0002$ )、白血球数 ( $P=0.0056$ )、ヘモグロビン ( $P<0.0001$ )、ヘマトクリット値 ( $P=0.0107$ )、総蛋白 ( $P=0.0004$ ) およびAST (aspartate aminotransferase) ( $P=0.0433$ ) において統計的に有意差が認められたが、臨床的に意義のあるものではなかった。その他

の検査項目については統計的に有意な差は認められなかった ( $P>0.05$ )。

なお、臨床検査値の異常変動は119例中1例 (0.8%) に1件 (白血球数減少) が報告された。緊張型頭痛と片頭痛を合併している43歳女性で中等度の頭痛と診断され、本治験に組み入れられた。最終評価日 (本剤の最終服用から3日後) の臨床検査において、この患者の白血球数が2840/ $\mu\text{L}$  (本剤服用前値: 4870/ $\mu\text{L}$ , 施設基準値: 3500~9700/ $\mu\text{L}$ ) であったことから、治験担当医師は有害事象とし、本剤との因果関係を「可能性あり」と判定した。追跡調査時 (最終評価日から33日後) の白血球数は4000/ $\mu\text{L}$  と施設基準値内まで回復していた。

### 3) 尿検査

尿検査 (尿糖, 尿蛋白およびウロビリノーゲン) に異常は認められなかった。

## 考 察

本治験では、頭痛および生理痛患者119例が登録され、すべての患者が安全性解析対象集団および有効性解析対象集団(FAS)に組み込まれ治験を完了した。被験者は疼痛時、本剤を1回2錠服用し、さらに服用する場合は4時間以上の間隔をおくとした。通常1日2回までとしたが、再度症状があらわれた場合には3回目を服用できるとした。ただし、その場合も服用間隔は4時間以上おいた。なお、疼痛が続く場合は最長3日間服用できるとした。

有効性に関しては、頭痛群および生理痛群の主要評価項目である初回服用120分後の痛みの改善率はそれぞれ64.5%および80.7%で、軽度改善率は96.8%および100%であった。2回目以降服用時(5回目まで)での頭痛群および生理痛群の改善率はそれぞれ約60%および約70~80%で推移し、軽度改善率はいずれの群においても90%前後または100%で推移した。継続投与による薬剤の効果減弱は認められなかった。初回服用時における頭痛群および生理痛群の痛みの程度は、服用15, 30, 60および120分後で経時的に減少し、服用前後値の比較では、服用15分後から有意な減少が認められ、本剤の即効性が確認された。随伴症状については、緊張型頭痛および片頭痛患者に多くみられる「肩こり、頸部のこり、倦怠感、眼の疲労感」および「悪心、嘔吐、光過敏、音過敏、臭い過敏」に対する本剤の改善効果がみられ、生理痛患者に多くみられる「イライラ感、ゆううつ感、眠気、倦怠感、下腹部はり感」に対しても改善効果が認められた。

安全性に関しては、医療用「ロキソニン錠60mg/ロキソニン細粒10%」の承認時までに実施された臨床試験において、対象症例1,700例中に副作用発現症例数9.59%(163例)が認められ、主な副作用の内訳は発疹、そう痒感、傾眠、食欲不振、嘔吐、胃不快感、胃痛、便秘、下痢、顔面浮腫などであった<sup>1)</sup>。本治験では、頭痛群および生理痛群の副作用はそれぞれ6/62例(9.7%, 7件)および12/57例(21.1%, 14件)に認められた。生理痛群の副作用発現率は、頭痛群に比較してやや高かった。頭痛群の副作用の内訳は、腹部不快感、胃炎、回転性めまい、顔面浮腫、白血球数減少、傾眠、口

腔咽頭不快感であった。重症度は1例(胃炎)が中等度、その他は軽度であった。白血球数減少を除き、副作用の発現時期はいずれも初回服用当日~2日後であり、発症から3日以内に処置なく回復した。また、生理痛群の副作用の内訳は、下痢、傾眠、発疹、動悸、上腹部痛、消化不良、悪心、体位性めまい、不規則月経、蕁麻疹およびほてりであった。重症度はいずれも軽度であった。医療用「ロキソニン錠60mg/ロキソニン細粒10%」の承認時までに実施された臨床試験での安全性プロファイル(副作用の発現頻度および副作用の内訳)は、本剤の安全性成績と同程度であった。頭痛群、生理痛群および全疾患群のサブグループ解析から、患者背景因子別の有害事象および副作用の発現率に一定の傾向は認められなかったことから、本剤は頭痛および生理痛患者に対して安全な薬剤であると考えられる。

## 結 論

本剤の有効性および安全性を検討する目的で、頭痛および生理痛患者119例を対象とした多施設共同オープン試験(第Ⅲ相試験)を実施した。

1) 本剤は頭痛および生理痛患者における痛みを改善させ、服用後15分後で即効的な鎮痛作用が認められた。2~5回の継続服用においても痛みの改善がみられた。さらに、頭痛および生理痛患者に多くみられる随伴症状に対する改善効果も認められた。

2) 安全性については、生理痛群の副作用発現率が頭痛群よりもやや高かったが、いずれの患者群の安全性プロファイルにおいても一定の傾向は認められなかった。また、本剤の安全性プロファイルは、医療用「ロキソニン錠60mg/ロキソニン細粒10%」の安全性プロファイルと同程度であった。医療用「ロキソニン錠60mg/ロキソニン細粒10%」の主な副作用として報告されている「胃腸障害」は、本治験ではいずれも非重篤で軽度または中等度(胃炎1例)であった。白血球数減少を除き、副作用の発現時期はいずれも初回服用当日~2日後で、患者は発症から3日以内に処置なく回復していることから、本剤は安全に使用することができる薬剤であると考えられる。

3) 患者背景因子別のサブグループ解析から、痛

みの改善率ならびに副作用の発現率に一定の傾向は認められず、本剤は15歳以上の幅広い患者層に使用できることが示唆された。

以上の成績から、本剤は頭痛および生理痛患者に対して良好な有効性を有し、かつ安全な薬剤であると考えられる。

**COIの開示**：本試験に要した費用は第一三共ヘルスケア株式会社が負担した。

#### 参 考 文 献

- 1) 「ロキソニン<sup>®</sup>錠60 mg/ロキソニン<sup>®</sup>細粒10%」医薬品インタビューフォーム (第一三共株式会社)
  - 2) 飯塚義夫, ほか: 薬理と治療 **14**: 5191-209, 1986.
  - 3) 勝 正孝, ほか: 臨床医薬 **9**: 2299-320, 1993.
-