

(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； 一般社団法人 日本歯科麻酔学会)</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>1 位 (全 1 要望中)</p> | |
| <p>要望する医薬品</p> | <p>成分名 (一般名)</p> | <p>アーティカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩</p> |
| | <p>販売名</p> | <p>①Articaine hydrochloride and epinephrine bitartrate ②Orabloc ③Septocaine ④Articadent ⑤Septanest ⑥Astracaine ⑦Posicaine ⑧Ubistesin</p> |
| | <p>会社名</p> | <p>①Hospira ②PIERREL SPA ③DEPROCO ④DENTSPLY Pharmaceutical ⑤Septodont, Specialties Septodont Pty Ltd ⑥DENTSPLY CANADA Limited ⑦Novocol Pharmaceutical of Canada ⑧3M Australia Pty Ltd</p> |
| | <p>国内関連学会</p> | <p>(選定理由)</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 checked="" type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品</p> |

| | | |
|--------------------------------------|-------------------------------|--|
| | | <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの <input type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの <input type="checkbox"/> 上記以外のもの |
| 要望内容 | 効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。) | 歯科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔 |
| | 用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。) | 浸潤麻酔：0.5～2.5mL (アーティカイン塩酸塩として 20～100mg) 伝達麻酔：0.5～3.4mL (アーティカイン塩酸塩として 20～136mg) 口腔外科における局所麻酔：1.0～5.1mL (アーティカイン塩酸塩として 40～204mg) * 欧米の製剤の多くは1カートリッジが 1.7mLである。 |
| | 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) 我が国では小児に対して適応のある歯科用局所麻酔薬製剤がないため、そのような適応が望まれる。しかし、現時点では海外の文献でも小児への使用時の安全性に関する十分なエビデンスは収集できず、適応の必要性はあると考えるが要望を提出するまでには至らないと言わざるを得ない。 |
| 希少疾病用医薬品の該当性(推定対象患者数、推定方法についても記載する。) | 約 _____ 人 <推定方法> | |

| | |
|---|--|
| 国内の承認内容（適応外薬のみ） | （効能・効果及び用法・用量を記載する） |
| <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（致命的な疾患）</p> <p><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> <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） 歯科領域の局所麻酔下での処置・手術の対象として、う蝕、歯周病、智歯周囲炎、嚢胞、良性腫瘍などが考えられる。これらの疾患は、罹患患者数が極めて多数である上に、放置すれば口腔機能を著しく障害するだけでなく、蜂窩織炎や病巣感染によって重篤な全身障害を引き起す可能性があるため、「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 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） 欧米において一般的に使用されていて歯科用局所麻酔剤として国内で承認されているリドカイン塩酸塩・アドレナリン（酒石酸水素塩）製剤と、アーティカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩製剤とを比較した文献によると、有効性及び安全性において、より低濃度のアドレナリン添加でリドカイン塩酸塩・アドレナリン注射液よりも優位又は同等であることが報告されており、標準的な歯科用局所麻酔剤として国内における有用性が期待できる。</p> |
| 備考 | <p>本申請では成分名を「アーティカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩」として記載してあるが、これは本申請が歯科用局所麻酔薬製剤であり、欧米諸国ではこれらの成分の合剤として市販されているためである。このうちのアドレナリン酒石酸水素塩については、既にわが国で歯科用局所麻酔薬 オーラ注歯科用カートリッジ（昭和薬品化工株式会社）として、リドカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩の合剤の形</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>で承認されている。したがって、今回申請の未承認薬はアーティカイン塩酸塩のみである。</p> <p>なお、歯科用局所麻酔薬製剤では、リドカイン塩酸塩製剤にアドレナリンまたはアドレナリン酒石酸水素塩が添加されており、その添加濃度は前者で 0.0125mg/mL、後者で 0.025mg/mL である。</p> |
|--|---|

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

| | | | |
|--|---|--|---|
| 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 。) | <input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州 | | |
| | [欧米等 6 各国での承認内容] | | |
| | 米 国 | 販 売 名 (企 業 名) | 欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線） ①Articaine hydrochloride and epinephrine bitartrate (Hospira) ②Orabloc (PIERREL SPA) ③Septocaine (DEPROCO) ④Articadent (DENTSPLY Pharmaceutical) ①②③ http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/ ④ http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ndc/results.cfm?searchfield=articaine&searchtype=ActiveIngredient&OrderBy=SubstanceName |
| | 効 能 ・ 効 果 | | ①不明 <u>②③④歯科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔</u> |
| | 用 法 ・ 用 量 | | ①不明 <u>②③④</u> <u>浸潤麻酔：0.5～2.5mL</u> <u>伝達麻酔：0.5～3.4mL</u> <u>口腔外科における局所麻酔：1.0～5.1mL</u> |
| 備 考 | | ①不明 <u>②④</u> <u>通常の治療ではアドレナリン酒石酸水素塩 1:200,000 (0.005mg/mL) の製剤を使用し、特に強い止血効果を得たい場合にはアドレナリン酒石酸水素塩 1:100,000 (0.01mg/mL) の製剤を使用する</u> <u>最大使用量：7mg/kg</u> <u>②③④</u> | |

| | | |
|--------|----------------------|---|
| | | <p><u>*4歳未満の小児への使用は安全性が確立されておらず、4歳以上の小児の最大使用量は7mg/kgと記載</u></p> |
| 英国 | 販売名 (企業名) | <p>①Orabloc (PIERREL SPA) ②Septanest (Septodont)</p> <p>http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Medicinesinformation/SPCandPILs/index.htm?subsName=ARTICAINE%20HYDROCHLORIDE&pageID=SecondLevel</p> |
| | 効能・効果 | ①②歯科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔 |
| | 用法・用量 | <p>① 浸潤麻酔：1.8mL 伝達麻酔：不明</p> <p>② 浸潤麻酔：1.7mL 伝達麻酔：不明</p> |
| | 備考 | <p>① 心血管系疾患・動脈硬化症・脳血管障害・慢性気管支炎・慢性肺気腫・糖尿病・極度の不安を有する患者ではアドレナリン酒石酸水素塩 1:200,000 (0.005mg/mL) の製剤を使用する 最大使用量：7mg/kg <u>*1歳未満の小児への使用は安全性が確立されておらず、4歳以上の小児の最大使用量は5mg/kgと記載</u></p> <p>② 通常の治療ではアドレナリン酒石酸水素塩 1:200,000 (0.005mg/mL) の製剤を使用し、特に強い止血効果を得たい場合にはアドレナリン酒石酸水素塩 1:100,000 (0.01mg/mL) の製剤を使用する 最大使用量：7mg/kg <u>*4歳未満の小児には使用してはならない</u></p> |
| 独 国 | 販売名 (企 | 不明 (販売されていることは承知しているが、公的なサイトを確認できなかった) |

| | | |
|----|----------|--|
| | 業名) | |
| | 効能・効果 | |
| | 用法・用量 | |
| | 備考 | |
| 仏国 | 販売名(企業名) | 不明(販売されていることは承知しているが、公的なサイトを確認できなかった) |
| | 効能・効果 | |
| | 用法・用量 | |
| | 備考 | |
| 加国 | 販売名(| ①Astracaine (DENTSPLY CANADA Limited) ②Orabloc (PIERREL SPA) ③Posicaine (Novocol Pharmaceutical of Canada) ④Septanest (Septodont) |

| | | |
|--------|----------|--|
| | 企業名) | http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/databasdon/index-eng.php |
| | 効能・効果 | ①②③④ 歯科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔 |
| | 用法・用量 | ① <u>浸潤麻酔：0.5～2.5mL</u> <u>伝達麻酔：0.5～3.6mL</u> <u>口腔外科における局所麻酔：1.0～5.4mL</u> ②③④ <u>浸潤麻酔：0.5～2.5mL</u> <u>伝達麻酔：0.5～3.4mL</u> <u>口腔外科における局所麻酔：1.0～5.1mL</u> |
| | 備考 | ①②③④ <u>最大使用量：7mg/kg</u> <u>*4 歳未満の小児への使用は推奨されず、4 歳以上の小児の最大使用量は7mg/kg と記載（①は5mg/kg）</u> |
| 豪 国 | 販売名（企業名） | ①Septanest（Specialties Septodont Pty Ltd） ②Ubistesin（3M Australia Pty Ltd） |
| | 効能・効果 | ①② 歯科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔 |
| | 用法・用量 | ①② <u>浸潤麻酔：0.5～2.5mL</u> <u>伝達麻酔：0.5～3.4mL</u> <u>口腔外科における局所麻酔：1.0～5.1mL</u> |

| | | | |
|---|---|--|--|
| | 量 | | |
| | 備考 | <u>①②</u> <u>最大使用量：7mg/kg</u> <u>*4歳未満の小児には使用してはならない。4歳以上の小児の最大使用量は7mg/kgと記載</u> | |
| 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 | <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 | |
| | | 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 | |
| | | 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） | |

| | | | | | |
|---|----|---------------------------------------|--|--|--|
| ついでに、 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。) | | 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 (または効能・ 効果に関連のあ 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>

PubMed を使用して、peer-reviewed journal に掲載されたアーティカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩製剤と、我が国で最も広く使用されているリドカイン塩酸塩・アドレナリン（酒石酸水素塩）製剤との無作為化比較試験による研究論文を検索した。検索式と検索結果は以下のとおりであった（最終検索日：平成 25 年 12 月 21 日）。

1. articaine, lidocaine, dental: 101

("articaine"[MeSH Terms] OR "articaine"[All Fields] OR "articaine"[All Fields]) AND ("lidocaine"[MeSH Terms] OR "lidocaine"[All Fields]) AND ("dental clinics"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "clinics"[All Fields]) OR "dental clinics"[All Fields] OR "dental"[All Fields])

2. articaine, lignocaine, dental: 103

("articaine"[MeSH Terms] OR "articaine"[All Fields] OR "articaine"[All Fields]) AND ("lidocaine"[MeSH Terms] OR "lidocaine"[All Fields] OR "lignocaine"[All Fields]) AND ("dental clinics"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "clinics"[All Fields]) OR "dental clinics"[All Fields] OR "dental"[All Fields])

3. articaine, epinephrine, dental: 120

("articaine"[MeSH Terms] OR "articaine"[All Fields] OR "articaine"[All Fields]) AND ("epinephrine"[MeSH Terms] OR "epinephrine"[All Fields]) AND ("dental clinics"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "clinics"[All Fields]) OR "dental clinics"[All Fields] OR "dental"[All Fields])

<海外における臨床試験等>

以下の抄録の中では、下記の略号を使用する。

A: アーティカイン塩酸塩

L: リドカイン塩酸塩

E: アドレナリン（酒石酸水素塩）

8: 1:80,000 (0.0125mg/mL)

10: 1:100,000 (0.01mg/mL)

20: 1:200,000 (0.005mg/mL)

Meta: メタ・アナリシス

RCT: 無作為化比較試験

EPT: 歯髄電気刺激

IANB: 下歯槽神経伝達麻酔

1. 浸潤麻酔

| | |
|--------|---|
| 1. 表 題 | A comparison of the efficacy of 4% articaine with 1:100,000 epinephrine and 2% lidocaine with 1:80,000 epinephrine in achieving pulpal anesthesia in maxillary teeth with irreversible pulpitis |
| 著 者 | Kanaa MD, Whitworth JM, Meechan JG |
| 雑 誌 | J Endod. 2012 Mar;38(3):279-82. |
| 研究デザイン | RCT, double-blind |
| 対 象 | 100名の患者 |
| 方 法 | 4%AE10 (n=50)と 2%LE8 (n=50)のいずれかを抜髄が適応の歯髄炎を起こした上顎歯頰側に 2mL 投与し、歯髄の麻酔効果を EPT で比較。 |
| 結 論 | ①4%AE10 と 2%LE8 は同様の麻酔効果を示した。 ②合併症や副作用についての記載なし。 |

| | |
|--------|---|
| 2. 表 題 | The efficacy of infiltration anaesthesia for adult mandibular incisors: a randomised double-blind cross-over trial comparing articaine and lidocaine buccal and buccal plus lingual infiltrations |
| 著 者 | Jaber A, Whitworth JM, Corbett IP, Al-Baqshi B, Kanaa MD, Meechan JG |
| 雑 誌 | Br Dent J. 2010 Nov;209(9):E16. |
| 研究デザイン | RCT, double-blind, cross-over |
| 対 象 | 31名の健康被験者 |
| 方 法 | 4%AE10 と 2%LE10 のいずれかを下顎切歯部に 1.8mL (頰側に 1.8mL または頰側と舌側に 0.9mL ずつ) 投与し、歯髄の麻酔効果を EPT で比較。 |
| 結 論 | ①4%AE10 は 2%LE10 よりも強い麻酔効果を示した。 ②合併症や副作用についての記載なし。 |

| | |
|--------|--|
| 3. 表 題 | The efficacy of six local anesthetic formulations used for posterior mandibular buccal infiltration anesthesia |
| 著 者 | Abdulwahab M, Boynes S, Moore P, Seifikar S, Al-Jazzaf A, |

| | |
|--------|---|
| | Alshuraidah A, Zovko J, Close J |
| 雑 誌 | J Am Dent Assoc. 2009 Aug;140(8):1018-24. |
| 研究デザイン | RCT, double-blind, cross-over |
| 対 象 | 18名の健康被験者 |
| 方 法 | 4%AE10, 4%AE20, 2%LE10 を含む 6 種類の局所麻酔薬のいずれかを cross-over で下顎第一大臼歯歯肉頬移行部に 0.9mL 投与し、歯髄の麻酔効果を EPT で比較。 |
| 結 論 | ①4%AE10 は 2%LE10 よりも強い麻酔効果を認めた。4%AE20 は 2%LE10 よりも麻酔効果が強い傾向であったが差はなかった。 ②少数の軽度の副作用を認めたが、それらは特定の薬物に多いということとはなかった。その内容は、注射部位の痛みや腫脹、頭痛、歯の知覚過敏、口角の傷などであったが、すべて 7 日以内に消失した。 |

| | |
|--------|---|
| 4. 表 題 | Anesthetic efficacy of supplemental buccal and lingual infiltrations of articaine and lidocaine after an inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis |
| 著 者 | Aggarwal V, Jain A, Kabi D |
| 雑 誌 | J Endod. 2009 Jul;35(7):925-9. |
| 研究デザイン | RCT, double-blind |
| 対 象 | 84名の患者 |
| 方 法 | 2%LE20 による IANB 後に追加局所麻酔なし (n=24)、2%AE20 (n=30)、2%LE20 (n=30) の 3 群とし、その後に 4%AE20 か 2%LE20 を必要に応じて追加。抜髄時の痛みを比較。 |
| 結 論 | ①4%AE20 の追加は 2%LE20 の追加よりも麻酔の成功率が高かった。 ②合併症や副作用についての記載なし。 |

| | |
|--------|---|
| 5. 表 題 | Comparison of anesthetic efficacy of 4% articaine and 2% lidocaine for maxillary buccal infiltration in patients with irreversible pulpitis |
| 著 者 | Srinivasan N, Kavitha M, Loganathan CS, Padmini G |
| 雑 誌 | Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2009 Jan;107(1):133-6. |
| 研究デザイン | RCT, double-blind |
| 対 象 | 40名の患者 |
| 方 法 | 4%AE10, 2%LE10 のいずれかを上顎第一小臼歯または第一大臼歯頬側に 1.7mL 投与し、抜髄時の痛みを比較。 |
| 結 論 | ①4%AE10 は 2%LE10 よりも麻酔の成功率が高かった。 |

| | |
|--------|--|
| | ②合併症や副作用についての記載なし。 |
| 6. 表 題 | Comparing anesthetic efficacy of articaine versus lidocaine as a supplemental buccal infiltration of the mandibular first molar after an inferior alveolar nerve block |
| 著 者 | Haase A, Reader A, Nusstein J, Beck M, Drum M |
| 雑 誌 | J Am Dent Assoc. 2008 Sep;139(9):1228-35. |
| 研究デザイン | RCT, double-blind, cross-over |
| 対 象 | 73名の患者 |
| 方 法 | 4%AE10によるIANB後に4%AE10または2%LE10(cross-over)をcross-overで頬側に1.7mL投与し、第一大臼歯歯髄の麻酔効果をEPTで比較。 |
| 結 論 | ①4%AE10は2%LE10よりも麻酔の成功率が高かった。 ②4%AE10投与後に4例の腫脹と2例のアザが、2%LE10投与後に3例の腫脹と2例のアザが認められた。錯感覚を起こした患者はなかった。 |
| 7. 表 題 | A prospective, randomized, double-blind comparison of articaine and lidocaine for maxillary infiltrations |
| 著 者 | Evans G, Nusstein J, Drum M, Reader A, Beck M |
| 雑 誌 | J Endod. 2008 Apr;34(4):389-93. |
| 研究デザイン | RCT, double-blind, cross-over |
| 対 象 | 80名の被験者 |
| 方 法 | 4%AE10, 2%LE10のいずれかを上顎側切歯または第一大臼歯にcross-overで1カートリッジ投与し、歯髄の麻酔効果をEPTで比較。 |
| 結 論 | ①4%AE10は2%LE10と比較して側切歯では麻酔効果が強かったが、第一大臼歯では麻酔効果は同等であった。 ②錯感覚を起こした患者はなかった。 |
| 8. 表 題 | The anesthetic efficacy of articaine in buccal infiltration of mandibular posterior teeth |
| 著 者 | Robertson D, Nusstein J, Reader A, Beck M, McCartney M |
| 雑 誌 | J Am Dent Assoc. 2007 Aug;138(8):1104-12. |
| 研究デザイン | RCT, double-blind, cross-over |
| 対 象 | 60名の患者 |
| 方 法 | 4%AE10, 2%LE10のいずれかをcross-overで下顎第一大臼歯頬側に1.8mL投与し、第一・第二大臼歯および第一・第二小臼歯の歯髄の麻酔効果をEPTで比較。 |

| | |
|---------|--|
| 結 論 | ①4%AE10 は 2%LE10 よりも麻酔の成功率が高かった。 ②4%AE10 投与後に 2 例の腫脹が、2%LE10 投与後に 3 例の腫脹と 1 例のアザが認められた。 |
| 9. 表 題 | Comparison of 4% articaine with 1:100,000 epinephrine and 2% lidocaine with 1:100,000 epinephrine when used as a supplemental anesthetic |
| 著 者 | Rosenberg PA, Amin KG, Zibari Y, Lin LM |
| 雑 誌 | J Endod. 2007 Apr;33(4):403-5. |
| 研究デザイン | RCT, double-blind |
| 対 象 | 48 名の患者 |
| 方 法 | 4%AE10, 2%LE10 のいずれかを上顎または下顎に追加投与し、抜髄時の痛みを比較。 |
| 結 論 | ①4%AE10 と 2%LE10 の麻酔効果は同等であった。 ②合併症や副作用についての記載なし。 |
| 10. 表 題 | Articaine and lidocaine mandibular buccal infiltration anesthesia: a prospective randomized double-blind cross-over study |
| 著 者 | Kanaa MD, Whitworth JM, Corbett IP, Meechan JG |
| 雑 誌 | J Endod. 2006 Apr;32(4):296-8. |
| 研究デザイン | RCT, double-blind, cross-over |
| 対 象 | 31 名のボランティア |
| 方 法 | 4%AE10, 2%LE10 のいずれかを下顎第一小白歯に投与し、歯髄の麻酔効果を EPT で比較。 |
| 結 論 | ①4%AE10 は 2%LE10 よりも麻酔の成功率が高かった。 ②合併症や副作用は認められなかった。 |
| 11. 表 題 | Efficacy of articaine and lidocaine in a primary intraligamentary injection administered with a computer-controlled local anesthetic delivery system |
| 著 者 | Berlin J, Nusstein J, Reader A, Beck M, Weaver J |
| 雑 誌 | Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2005 Mar;99(3):361-6. |
| 研究デザイン | RCT, double-blind, cross-over |
| 対 象 | 51 名の被験者 |
| 方 法 | 4%AE10, 2%LE10 のいずれかを cross-over で下顎第二小白歯、第一大臼歯、第二大臼歯に 1.4mL 投与し、歯髄の麻酔効果を EPT で比較。 |

| | |
|-----|--|
| 結 論 | ①4%AE10 と 2%LE10 の麻酔効果は同等であった。 ②合併症や副作用についての記載なし。 |
|-----|--|

| | |
|---------|--|
| 12. 表 題 | Articaine and lignocaine efficiency in infiltration anaesthesia: a pilot study |
| 著 者 | Oliveira PC, Volpato MC, Ramacciato JC, Ranali J |
| 雑 誌 | Br Dent J. 2004 Jul 10;197(1):45-6. |
| 研究デザイン | RCT, double-blind, cross-over |
| 対 象 | 20名の被験者 |
| 方 法 | 4%AE10, 2%LE10 のいずれかを cross-over で上顎右側犬歯に 2.15mL 投与し、歯髄の麻酔効果を EPT で比較。 |
| 結 論 | ①4%AE10 と 2%LE10 の麻酔効果は同等であった。 ②合併症や副作用についての記載なし。 |

2. 伝達麻酔

| | |
|---------|--|
| 13. 表 題 | Evaluation of the anaesthetic properties and tolerance of 1:100,000 articaine versus 1:100,000 lidocaine. A comparative study in surgery of the lower third molar |
| 著 者 | Martínez-Rodríguez N, Barona-Dorado C, Martín-Arés M, Cortés-Bretón-Brinkman J, Martínez-González JM |
| 雑 誌 | Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2012 Mar 1;17(2):e345-51. |
| 研究デザイン | RCT |
| 対 象 | 96名の患者 |
| 方 法 | 4%AE10 (n=48)と 2%LE10 (n=48)のいずれかを下顎智歯の抜歯の IANB として 1.8mL、頬側の浸潤麻酔で 0.9mL 投与し、麻酔効果を比較。 |
| 結 論 | ①4%AE10 は 2%LE10 よりも作用発現が速く、持続時間が長い傾向を示したが有意差はなかった。 ②本研究で 4 例の合併症がみられた。1 例は 4%AE10 投与後に軽度の血管迷走神経反射を起こしたが、自然に回復した。別の 1 例は 4%AE10 投与後に局所感染による顔面腫脹を起こした。後の 2 例は頬脈と右耳の痛み？ (Table 4 に記載されているが、本文中に記載なく、使用した局所麻酔薬は不明) |

| | |
|---------|---|
| 14. 表 題 | Anesthetic efficacy of four percent articaine for pulpal anesthesia by using inferior alveolar nerve block and buccal infiltration techniques in patients with irreversible pulpitis: a |
|---------|---|

| | |
|--------|---|
| | prospective randomized double-blind clinical trial |
| 著者 | Poorni S, Veniashok B, Senthilkumar AD, Indira R, Ramachandran S |
| 雑誌 | J Endod. 2011 Dec;37(12):1603-7. |
| 研究デザイン | RCT, double-blind |
| 対象 | 156名の患者 |
| 方法 | 4%AE10によるIANB (n=52)、4%AE10による頬側浸潤麻酔 (n=52)、2%LE10によるIANB (n=52)のいずれかを抜髄が適応の歯髄炎を起こした下顎大臼歯の治療で投与し、麻酔効果を比較。 |
| 結論 | ①3群の麻酔効果に差はなかった。 ②合併症や副作用についての記載なし。 |

| | |
|--------|---|
| 15. 表題 | A comparison of the anesthetic efficacy of articaine and lidocaine in patients with irreversible pulpitis |
| 著者 | Tortamano IP, Siviero M, Costa CG, Buscariolo IA, Armonia PL |
| 雑誌 | J Endod. 2009 Feb;35(2):165-8. |
| 研究デザイン | RCT, double-blind |
| 対象 | 40名の患者 |
| 方法 | 4%AE10, 2%LE10のいずれかでIANBとして3.6mL投与し、下顎臼歯歯髄の麻酔効果をEPTで比較。 |
| 結論 | ①4%AE10と2%LE10の麻酔効果は同等であった。 ②合併症や副作用についての記載なし。 |

| | |
|--------|---|
| 16. 表題 | Comparative study of the anesthetic efficacy of 4% articaine versus 2% lidocaine in inferior alveolar nerve block during surgical extraction of impacted lower third molars |
| 著者 | Sierra Rebolledo A, Delgado Molina E, Berini Aytés L, Gay Escoda C |
| 雑誌 | Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2007 Mar 1;12(2):E139-44. |
| 研究デザイン | RCT, double-blind |
| 対象 | 30名の患者 |
| 方法 | 4%AE10, 2%LE10のいずれかでIANBおよび頬側浸潤麻酔として各1.8mL投与し、下顎埋伏智歯抜歯時の麻酔効果を比較。 |
| 結論 | ①4%AE10は2%LE10よりも作用持続が長かったが、麻酔効果は同等であった。 ②30名中の2名は下歯槽神経または舌神経の錯感覚のため解析から除外した (Table 1 からみると 2%LE10 投与群?)。 |

| | |
|--------|---|
| 17. 表題 | A comparison of articaine and lidocaine for inferior alveolar |
|--------|---|

| | |
|--------|--|
| | nerve blocks |
| 著 者 | Mikesell P, Nusstein J, Reader A, Beck M, Weaver J |
| 雑 誌 | J Endod. 2005 Apr;31(4):265-70. |
| 研究デザイン | RCT, double-blind, cross-over |
| 対 象 | 57名の患者 |
| 方 法 | 4%AE10, 2%LE10のいずれかを cross-over で IANBとして 1.8mL 投与し、大臼歯、小臼歯、切歯の歯髄の麻酔効果を比較。 |
| 結 論 | ①4%AE10 と 2%LE10 の麻酔効果は同等であった。 ②麻酔後の不快感、注射部位の痛み、開口障害、腫脹は両群間に差がなかった。 |

3. 循環変動

| | |
|---------|--|
| 18. 表 題 | Hemodynamic changes comparing 2% lidocaine and 4% articaine with epinephrine 1:100,000 in lower third molar surgery |
| 著 者 | de Morais HH, Santana Santos T, de Costa Araujo FA, de Freitas Xavier RL, Vajgel A, de Holanda Vasconcellos RJ |
| 雑 誌 | J Craniofac Surg. 2012 Jul;23(4):1204-11. |
| 研究デザイン | RCT, double-blind, cross-over |
| 対 象 | 47名の患者 |
| 方 法 | 4%AE10 と 2%LE10 のいずれかを cross-over で下顎智歯の抜歯の際に IANB で 1.8mL、頬側の浸潤麻酔で 0.9mL 投与し、処置中の心拍数、血圧、SpO ₂ 、RPPなどを比較。 |
| 結 論 | 4%AE10 と 2%LE10 とで各パラメータに差はなかった。 |

| | |
|---------|---|
| 19. 表 題 | Cardiovascular responses to different stages of restorative dental treatment unaffected by local anaesthetic type |
| 著 者 | Bispo CG, Tortamano IP, Rocha RG, Francischone CE, Borsatti MA, da Silva JC Jr, Medeiros AC |
| 雑 誌 | Aust Dent J. 2011 Sep;56(3):312-6. |
| 研究デザイン | RCT, cross-over |
| 対 象 | 20名の患者 |
| 方 法 | 4%AE10、4%AE20、2%LE10 のいずれかを cross-over で修復処置を受ける患者に 1.8mL 投与し、処置中の心拍数と血圧を比較。 |
| 結 論 | 3群の心拍数と血圧に差はなかった。 |

| | |
|---------|---|
| 20. 表 題 | The cardiovascular effect of local anesthesia with articaine plus 1:200,000 adrenalin versus lidocaine plus 1:100,000 adrenalin |
|---------|---|

| | |
|--------|--|
| | in medically compromised cardiac patients: a prospective, randomized, double blinded study |
| 著 者 | Elad S, Admon D, Kedmi M, Naveh E, Benzki E, Ayalon S, Tuchband A, Lutan H, Kaufman E |
| 雑 誌 | Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008 Jun;105(6):725-30. |
| 研究デザイン | RCT, double-blind |
| 対 象 | 50名の心血管系疾患合併患者 |
| 方 法 | 4%AE20, 2%LE10のいずれかを上顎または下顎に1.8mL投与し、心拍数、血圧、SpO ₂ を比較。 |
| 結 論 | 4%AE20は2%LE10と同様に心血管系疾患合併患者に安全に使用できた。 |

<日本における臨床試験等※>

該当なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

1. メタ・アナリシス

| | |
|---------|---|
| 21. 表 題 | The pulpal anesthetic efficacy of articaine versus lidocaine in dentistry: a meta-analysis |
| 著 者 | Brandt RG, Anderson PF, McDonald NJ, Sohn W, Peters MC |
| 雑 誌 | J Am Dent Assoc. 2011 May;142(5):493-504. |
| 研究デザイン | Meta |
| 方 法 | 4%AE と 2%LE とを比較した 13 論文でメタ・アナリシスを実施。 |
| 結 論 | 4%AE は 2%LE よりも麻酔の成功率が高かった (浸潤麻酔の odds 比 3.81 (95%信頼範囲: 2.71-5.36)、伝達麻酔の odds 比 1.57 (95%信頼範囲: 1.12-2.21))。 |

| | |
|---------|--|
| 22. 表 題 | The efficacy and safety of articaine versus lignocaine in dental treatments: a meta-analysis |
| 著 者 | Katyal V |
| 雑 誌 | J Dent. 2010 Apr;38(4):307-17. |
| 研究デザイン | Meta |
| 方 法 | 4%AE10 と 2%LE10 とを比較した 9 論文で大臼歯部の麻酔効果についてメタ・アナリシスを実施。 |
| 結 論 | 4%AE10 は 2%LE10 よりも麻酔の成功率が高かった (相対危険度 |

| | |
|---------|--|
| | 1.31 (95%信頼範囲: 1.12-1.54)。 |
| 23. 表 題 | Articaine: a review of the literature |
| 著 者 | Yapp KE, Hopcraft MS, Parashos P |
| 雑 誌 | Br Dent J. 2011 Apr;210(7):323-9. |
| 研究デザイン | Review |
| 方 法 | これまでの文献を包括的にまとめているが、メタ・アナリシスは行っていない。 |
| 結 論 | <p>①アーティカインは非特異的エステラーゼによって血中で速やかに加水分解されるため、他のアミド型局所麻酔薬に比べて中毒の危険性が少ない。</p> <p>②アーティカインとリドカインとの麻酔効果を比較すると、アーティカインが優れているという報告と差がないという報告とがあり、結論は出ていない。(ただし、この考察は添加アドレナリン濃度の差については考慮していない)</p> <p>③アーティカイン投与後の錯感覚の発生については、他の局所麻酔薬よりも頻度が高いというエビデンスはない。</p> <p>以上のことから、現時点のエビデンスからは、アーティカインの麻酔効果や神経毒性が他の局所麻酔薬と比較して差があるとはいえない。</p> |

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

| |
|---|
| <p><海外における教科書等> 不明</p> <p><日本における教科書等> 該当なし</p> |
|---|

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

| |
|---|
| <p><海外におけるガイドライン等> 不明</p> <p><日本におけるガイドライン等> 該当なし</p> |
|---|

(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

| |
|------|
| 該当なし |
|------|

(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) 欧米と同様に「歯科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔」が妥当と考える。

<要望用法・用量について>

1) 欧米と同様に「浸潤麻酔：0.5～2.5mL、伝達麻酔：0.5～3.4mL、口腔外科における局所麻酔：1.0～5.1mL」が妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

現在、アーティカイン塩酸塩製剤はドイツでは90%以上²⁴⁾、カナダでは45%²⁵⁾、アメリカでも30%程度²⁶⁾の市場占有率を占めるといわれており、欧米では極めて一般的な歯科用局所麻酔薬である。

1) 浸潤麻酔

4%アーティカイン塩酸塩製剤と2%リドカイン塩酸塩製剤との浸潤麻酔の効果を比較した時、アドレナリン濃度が等しい場合(0.01mg/mL)にはアーティカイン塩酸塩製剤の麻酔効果が強いという報告が多く、アドレナリン濃度が低い場合(0.005mg/mL 対 0.01mg/mL)にはほぼ同程度の麻酔効果を示す。しかも作用発現が速やかで作用持続時間が長いという特徴を持つ。一方、合併症や副作用については、4%アーティカイン塩酸塩製剤と2%リドカイン塩酸塩製剤との間に差はみられない。

2) 伝達麻酔

4%アーティカイン塩酸塩製剤と2%リドカイン塩酸塩製剤との伝達麻酔の効果の比較では差がないという報告が多い。また、今回検索した文献をみる限り、合併症や副作用については、4%アーティカイン塩酸塩製剤と2%リドカイン塩酸塩製剤との間に差はみられないようである。

超高齢化を迎えた我が国では医科疾患を合併した歯科患者が増加しており、その多くが高血圧症を中心とした循環器疾患を合併している。このような患者では、局所麻酔薬製剤に添加されているアドレナリンの投与量をできる限り少なくすることで心筋虚血やその他の循環系合併症の発現を予防することができると考えられる²⁷⁾。

このようなことから、アドレナリンの濃度が低くても強い麻酔効果が得られるアーティカイン塩酸塩は、特にアドレナリンの使用量を制限したい循環器疾患等の医科疾患合併患者において、医療安全の面からリドカイン塩酸塩よりも歯科領域の局所麻酔のために有用な薬物であると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 検証的試験

(1) 対象薬物

4%アーティカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩 (0.005mg/mL)

4%アーティカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩 (0.01mg/mL)

2%リドカイン塩酸塩・アドレナリン (酒石酸水素塩) (0.0125mg/mL
(0.025mg/mL))

(2) 研究方法

二重盲検による無作為化比較試験

(3) 研究対象

抜髄、修復処置、抜歯などのために浸潤麻酔や伝達麻酔が必要な歯科患者

(4) 観察項目

初回投与量や投与法を一定にして処置・手術を開始し、以下の項目を観察

a. 治療中の疼痛の発現頻度

b. 追加投与の有無と投与量

c. 治療中の心拍数、血圧、SpO₂

d. 有害事象

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1. Kanaa MD, Whitworth JM, Meechan JG: A comparison of the efficacy of 4% articaine with 1:100,000 epinephrine and 2% lidocaine with 1:80,000 epinephrine in achieving pulpal anesthesia in maxillary teeth with irreversible pulpitis. *J Endod.* 2012 Mar;38(3):279-82.
2. Jaber A, Whitworth JM, Corbett IP, Al-Baqshi B, Kanaa MD, Meechan JG: The efficacy of infiltration anaesthesia for adult mandibular incisors: a randomised double-blind cross-over trial comparing articaine and lidocaine buccal and buccal plus lingual infiltrations. *Br Dent J.* 2010 Nov;209(9):E16.
3. Abdulwahab M, Boynes S, Moore P, Seifikar S, Al-Jazzaf A, Alshuraidah A, Zovko J, Close J: The efficacy of six local anesthetic formulations used for posterior mandibular buccal infiltration anesthesia. *J Am Dent Assoc.* 2009 Aug;140(8):1018-24.
4. Aggarwal V, Jain A, Kabi D: Anesthetic efficacy of supplemental buccal and lingual infiltrations of articaine and lidocaine after an inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis. *J Endod.* 2009 Jul;35(7):925-9.
5. Srinivasan N, Kavitha M, Loganathan CS, Padmini G: Comparison of anesthetic efficacy of 4% articaine and 2% lidocaine for maxillary buccal

- infiltration in patients with irreversible pulpitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009 Jan;107(1):133-6.
6. Haase A, Reader A, Nusstein J, Beck M, Drum M: Comparing anesthetic efficacy of articaine versus lidocaine as a supplemental buccal infiltration of the mandibular first molar after an inferior alveolar nerve block. *J Am Dent Assoc.* 2008 Sep;139(9):1228-35.
 7. Evans G, Nusstein J, Drum M, Reader A, Beck M: A prospective, randomized, double-blind comparison of articaine and lidocaine for maxillary infiltrations. *J Endod.* 2008 Apr;34(4):389-93.
 8. Robertson D, Nusstein J, Reader A, Beck M, McCartney M: The anesthetic efficacy of articaine in buccal infiltration of mandibular posterior teeth. *J Am Dent Assoc.* 2007 Aug;138(8):1104-12.
 9. Rosenberg PA, Amin KG, Zibari Y, Lin LM: Comparison of 4% articaine with 1:100,000 epinephrine and 2% lidocaine with 1:100,000 epinephrine when used as a supplemental anesthetic. *J Endod.* 2007 Apr;33(4):403-5.
 10. Kanaa MD, Whitworth JM, Corbett IP, Meechan JG: Articaine and lidocaine mandibular buccal infiltration anesthesia: a prospective randomized double-blind cross-over study. *J Endod.* 2006 Apr;32(4):296-8.
 11. Berlin J, Nusstein J, Reader A, Beck M, Weaver J: Efficacy of articaine and lidocaine in a primary intraligamentary injection administered with a computer-controlled local anesthetic delivery system. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005 Mar;99(3):361-6.
 12. Oliveira PC, Volpato MC, Ramacciato JC, Ranali J: Articaine and lignocaine efficiency in infiltration anaesthesia: a pilot study. *Br Dent J.* 2004 Jul 10;197(1):45-6.
 13. Martínez-Rodríguez N, Barona-Dorado C, Martín-Arés M, Cortés-Bretón-Brinkman J, Martínez-González JM: Evaluation of the anaesthetic properties and tolerance of 1:100,000 articaine versus 1:100,000 lidocaine. A comparative study in surgery of the lower third molar. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012 Mar 1;17(2):e345-51.
 14. Poorni S, Veniashok B, Senthilkumar AD, Indira R, Ramachandran S: Anesthetic efficacy of four percent articaine for pulpal anesthesia by using inferior alveolar nerve block and buccal infiltration techniques in patients with irreversible pulpitis: a prospective randomized double-blind clinical trial. *J Endod.* 2011 Dec;37(12):1603-7.
 15. Tortamano IP, Siviero M, Costa CG, Buscariolo IA, Armonia PL: A comparison of the anesthetic efficacy of articaine and lidocaine in patients with irreversible pulpitis. *J Endod.* 2009 Feb;35(2):165-8.
 16. Sierra Rebolledo A, Delgado Molina E, Berini Aytés L, Gay Escoda C:

- Comparative study of the anesthetic efficacy of 4% articaine versus 2% lidocaine in inferior alveolar nerve block during surgical extraction of impacted lower third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007 Mar 1;12(2):E139-44.
17. Mikesell P, Nusstein J, Reader A, Beck M, Weaver J: A comparison of articaine and lidocaine for inferior alveolar nerve blocks. *J Endod*. 2005 Apr;31(4):265-70.
 18. de Morais HH, Santana Santos T, de Costa Araujo FA, de Freitas Xavier RL, Vajgel A, de Holanda Vasconcellos RJ: Hemodynamic changes comparing 2% lidocaine and 4% articaine with epinephrine 1:100,000 in lower third molar surgery. *J Craniofac Surg*. 2012 Jul;23(4):1204-11.
 19. Bispo CG, Tortamano IP, Rocha RG, Francischone CE, Borsatti MA, da Silva JC Jr, Medeiros AC: Cardiovascular responses to different stages of restorative dental treatment unaffected by local anaesthetic type. *Aust Dent J*. 2011 Sep;56(3):312-6.
 20. Elad S, Admon D, Kedmi M, Naveh E, Benzki E, Ayalon S, Tuchband A, Lutan H, Kaufman E: The cardiovascular effect of local anesthesia with articaine plus 1:200,000 adrenalin versus lidocaine plus 1:100,000 adrenalin in medically compromised cardiac patients: a prospective, randomized, double blinded study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008 Jun;105(6):725-30.
 21. Brandt RG, Anderson PF, McDonald NJ, Sohn W, Peters MC: The pulpal anesthetic efficacy of articaine versus lidocaine in dentistry: a meta-analysis. *J Am Dent Assoc*. 2011 May;142(5):493-504.
 22. Katyal V: The efficacy and safety of articaine versus lignocaine in dental treatments: a meta-analysis. *J Dent*. 2010 Apr;38(4):307-17.
 23. Yapp KE, Hopcraft MS, Parashos P: Articaine: a review of the literature. *Br Dent J* 2011 Apr;210(7):323-9.
 24. Garisto GA: Paresthesia following dental local anaesthetic administration in the United States. A thesis submitted in conformity with the requirements for the degree of Master of Science, Graduate Department of Dentistry, University of Toronto. 2010:1-102.
 25. Gaffen AS, Haas DA: Survey of local anesthetic use by Ontario dentists. *J Can Dent Assoc* 2009 Nov;75(9):649-649g.
 26. Johansen Ø: Comparison of articaine and lidocaine used as dental local anesthetics. Project thesis 10. semester, Section of Dental Pharmacology and Pharmacotherapy, Institute of Clinical Dentistry, Faculty of Dentistry, University of Oslo. 2004:1-25.
 27. 一戸達也 : 血管収縮薬. 歯科麻酔学第 7 版, 医歯薬出版, 東京, 2013, 166-79.