

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; 日本小児歯科学会 )	
	<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 2 要望中)	
要望する 医薬品	成分名 (一般名)	リドカイン塩酸塩・アドレナリン
	販売名	歯科用キシロカインカートリッジ(Xylocaine)、キシレステシン A 注射液(カートリッジ)(Xylestesin A)、オーラ注歯科用カートリッジ(Ora)
	会社名	デンツプライ三金(Xylocaine)、スリーエムヘルスケア(Xylestesin A)、昭和薬品化工(Ora)
	国内関連学会	日本小児科学会、日本歯科麻酔学会、日本歯科薬物療法学会 (選定理由)
	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。)	歯科領域における小児および成人の浸潤麻酔または伝達麻酔
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	0.3~1.8mL (リドカイン塩酸塩として6~36mg)、口腔外科領域には3~5mL (リドカイン塩酸塩として60~100mg) (適宜増減。増量する場合には注意)、 <u>10歳以下の小児では1歯~数歯の場合には0.9~1.0mL(リドカイン塩酸塩として18~20mg)以上投与が必要なことは稀である。小児最大投与量は7mg/kgをこえてはならない。</u>
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) 効能・効果および用法・用量について小児のための追加 (アンダーライン) の要望

<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>齶蝕は不可逆的に進行する疾患であり、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り重篤な全身障害を引き起す可能性がある事は、歯科や医科の教科書に広く記載されている。</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>歯科治療に局所麻酔は不可欠であり、診療現場では小児に対しても日常的に実施されている。特に欧米の小児歯科学教科書には標準的治療法としてリドカイン・アドレナリン局所麻酔下の無痛治療が記載されており、我国でも本剤を用いた一般的な療法として広く実施されている。したがって、有用性はすでに確認されていると考える。</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 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</p>												
	<p>[欧米等6か国での承認内容]</p>												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="410 1534 501 1579"></th> <th colspan="2" data-bbox="501 1534 1375 1579">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="410 1579 501 1624">米国</td> <td data-bbox="501 1579 762 1624">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1579 1375 1624">Xylocaine Dental (Dentsply Pharmaceutical)</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="501 1624 762 1765">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1624 1375 1765">歯科用キシロカインは歯科領域の浸潤麻酔、あるいは伝達麻酔に用いる。<u>標準的な教科書で推奨されている方法でのみ許可される。</u></td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="501 1765 762 2047">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1765 1375 2047">歯科治療の局所麻酔として使用する場合、用量は麻酔の場所や組織の脈管密度、患者の耐性、麻酔法などに依存し、変化する。効果的な麻酔が得られる最小用量を用いるべきであり、追加する場合は有害事象を評価するため、時間をおく。特別な技法や処置を行う時</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に下線)		米国	販売名 (企業名)	Xylocaine Dental (Dentsply Pharmaceutical)		効能・効果	歯科用キシロカインは歯科領域の浸潤麻酔、あるいは伝達麻酔に用いる。 <u>標準的な教科書で推奨されている方法でのみ許可される。</u>		用法・用量	歯科治療の局所麻酔として使用する場合、用量は麻酔の場所や組織の脈管密度、患者の耐性、麻酔法などに依存し、変化する。効果的な麻酔が得られる最小用量を用いるべきであり、追加する場合は有害事象を評価するため、時間をおく。特別な技法や処置を行う時
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)												
米国	販売名 (企業名)	Xylocaine Dental (Dentsply Pharmaceutical)											
	効能・効果	歯科用キシロカインは歯科領域の浸潤麻酔、あるいは伝達麻酔に用いる。 <u>標準的な教科書で推奨されている方法でのみ許可される。</u>											
	用法・用量	歯科治療の局所麻酔として使用する場合、用量は麻酔の場所や組織の脈管密度、患者の耐性、麻酔法などに依存し、変化する。効果的な麻酔が得られる最小用量を用いるべきであり、追加する場合は有害事象を評価するため、時間をおく。特別な技法や処置を行う時											

			<p>は標準的な教科書を参考にする。一般的な歯科治療では 2%Xylocaine, 1/100,000 epinephrine の使用が推奨される。</p> <p>用量は個別の条件によって決められるべきである。一般的に、口腔内の浸潤麻酔、あるいは伝達麻酔の場合、1.0-5.0ml(リドカイン塩酸塩として 20-100mg)で効果が得られる。<u>10 歳以下の小児では 1 歯の場合には 0.9-1.0mL (リドカイン塩酸塩として 18-20mg) 以上投与が必要なことは稀である。上顎の浸潤麻酔ではこの用量で 2-3 歯でも十分効果が上がる。下顎の伝達麻酔ではこの用量で 1/4 顎全ての歯の治療が可能となる。小児最大投与量は 7mg/kg をこえてはならない。</u></p>	
		備考		
	英国	販売名 (企業名)	不明	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	独国	販売名 (企業名)	不明	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	仏国	販売名 (企業名)	不明	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	加国	販売名 (企業名)	不明	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	豪国	販売名 (企業名)	不明	
		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)	<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)		

国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての ⑤、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。	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）	
		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)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1) 小児に対する歯科用局所麻酔剤の安全性を明らかにするため、全国の大学病院小児歯科および個人小児歯科診療所における使用実態と不快事項の発現に関する調査を行ったところ、4,145名分のデータが集積され、次のような結果が得られた。

小児の歯科治療において局所麻酔が多用されており、使用麻酔剤はリドカイン製剤が84.9%と最も多く、次いでプリロカイン製剤が7.8%、メピバカイン製剤が6.7%であった。リドカインの投与量は2%溶液1.0ml(20mg)以下が多かったが、同1.8ml(36mg)を越えた例も3.86%程度見られた。術中・術後に副作用を疑わせる症状を訴えたのは全ての製剤の症例をまとめて6例であり、いずれも重篤なものではなかった。このように、小児の歯科治療に汎用されている局所麻酔では重篤な副作用は殆ど認められないことが示唆されている(引用文献1:井上美津子 他. 小児に対する歯科用局所麻酔剤の安全性に関する臨床的研究. 小児歯科学雑誌 43(5): 561-570, 2005)。

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

1)

(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) Pincham JR, Casamassimo PS, McTigue DJ, Fields HW, Nowak AJ (eds). Pediatric Dentistry, pp109-113. Elsevier, St. Louis, USA, 2005

2) Koch G, Poulsen S (eds). Pediatric Dentistry, pp47-53. Wiley-Blackwell, Oxford, United Kingdom, 2009

3) Dean JA, Avery DR, McDonald RE (eds). Dentistry for the Child and Adolescent, pp 241-252. Mosby, Maryland Heights, USA, 2011

<日本における教科書等>

1)

(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)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(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)

(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) 海外における小児歯科の教科書に標準的治療としてリドカイン製剤による局所麻酔が記載されており、我国でも日常的に汎用されていることから、効能・効果に「小児および成人の」を加える事は妥当性がある。

<要望用法・用量について>

- 1) 要望用法・用量については米国で承認されている内容に準じているが、本邦における小児に対する局所麻酔剤の安全性調査の結果、リドカイン製剤を使用した3,519名の一回の使用量は20mg以下が73%弱で、36mg以下では96%強となっており（引用文献1）、米国での用法・用量に準じた「10歳以下の小児では1歯～数歯の場合には0.9～1.0mL（リドカイン塩酸塩として18～20mg）以上投与が必要なことは稀である」を採用する事は安全性の観点から極めて妥当と言える。

また、米国での用法・用量に準じた「小児最大投与量は7mg/kgをこえてはならない」を採用することについては、歯の治療が必要となり得る最低年齢の小児で検討した結果、妥当であると判断された。すなわち、日本人女児の最初の歯の萌出開始時期の平均が生後9±1か月（日本小児歯科学会、1988年）であり、この時の平均体重が8.05±1.01kg（厚生省値、1990年）であることから、米国で上限としている7mg/kgで換算すると、この体重の女児への投与の上限は56.35±7.07mgとなり、本邦での小児の歯科治療での使用量は36mg以下が95%である（引用文献1）ことを考慮とすると、米国での上限を採用する事は妥当と判断された。

<臨床的位置づけについて>

- 1) 米国における小児歯科の教科書に標準的治療としてリドカイン製剤による局所麻酔法が記載されており、臨床的位置づけは高い。我国においても小児に関する<効能・効果>や<用法・用量>が添付文書に記載されれば、これまで以上に使用頻度が上がり、臨床的位置づけは極めて高くなる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1)

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) 井上美津子 他. 小児に対する歯科用局所麻酔剤の安全性に関する臨床的研究. 小児歯科学雑誌 43 (5): 561-570, 2005
- 2) 日本小児歯科学会. 日本人小児における乳歯・永久歯の萌出時期に関する調査研究. 小児歯科学雑誌 26 (1): 1-18, 1988