

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	デンツプライ三金株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-271
	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
	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 (要望された効能・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 (要望された用法・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)、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。
	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
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中] <input type="checkbox"/> 現在開発していない [<input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし] (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)	
「医療上の必要性に係る基	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 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>「準」への 該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</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><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</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。</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><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</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>	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

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 checked="" type="checkbox"/>英国 <input checked="" type="checkbox"/>独国 <input type="checkbox"/>仏国 <input checked="" type="checkbox"/>加国 <input checked="" type="checkbox"/>豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="405 1637 1377 2011"> <tr> <td colspan="3" data-bbox="405 1637 1377 1688"> <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> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1688 507 1877"> <p>米国</p> </td> <td data-bbox="507 1688 762 1877"> <p>販売名 (企業名)</p> </td> <td data-bbox="762 1688 1377 1877"> <p>Xylocaine Dental (アドレナリン:Lidocaine HCl が 0, 1:100,000 と 1:50,000 の 3 製剤) (DENTSPLY Pharmaceutical)</p> </td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="405 1877 762 2011"> <p>効能・効果</p> </td> <td data-bbox="762 1877 1377 2011"> <p>Xylocaine Dental は歯科領域の浸潤麻酔、あるいは伝達麻酔に用いる。標準的な教科書に記載されている手法が推奨される。</p> </td> </tr> </table>	<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>Xylocaine Dental (アドレナリン:Lidocaine HCl が 0, 1:100,000 と 1:50,000 の 3 製剤) (DENTSPLY Pharmaceutical)</p>	<p>効能・効果</p>		<p>Xylocaine Dental は歯科領域の浸潤麻酔、あるいは伝達麻酔に用いる。標準的な教科書に記載されている手法が推奨される。</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>Xylocaine Dental (アドレナリン:Lidocaine HCl が 0, 1:100,000 と 1:50,000 の 3 製剤) (DENTSPLY Pharmaceutical)</p>								
<p>効能・効果</p>		<p>Xylocaine Dental は歯科領域の浸潤麻酔、あるいは伝達麻酔に用いる。標準的な教科書に記載されている手法が推奨される。</p>								

		<p>用法・用量</p> <p>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、麻酔法などによって決まる。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は標準的な教科書を参考にする。</p> <p>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。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、あるいは下顎の伝達麻酔の場合、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。</p> <p>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。</p> <p>成人及び小児での最大投与量は7mg/kgをこえてはならない。</p>
		備考
英国	販売名(企業名)	Xylocaine 2% with Adrenaline 1:80,000 DENTAL Solution for injection (DENTSPLY Limited)
	効能・効果	Xylocaine 2% with Adrenaline 1:80,000 は歯科領域の浸潤麻酔、あるいは伝達麻酔に用いる。
	用法・用量	浸潤麻酔：通常 1mL 伝達麻酔：通常 1.5 ～ 2mL Xylocaine の最大投与量は 500mg 以下が推奨される。 小児及び高齢者又は糖尿病患者はより少ない投与量が必要である。
	備考	
独国	販売名(企業名)	Xylocaine 2% DENTAL with Adrenaline 1:100,000 (DENTSPLY De Trey GmbH)

		効能・効果	歯、口及び顎の痛みの除去（浸潤麻酔及び伝達麻酔）
		用法・用量	基本適に、効果的な麻酔が得られる最小用量を用いる。用量は個々の症例の状況によって決まる。 浸潤麻酔及び伝達麻酔には 15 歳以上の青年及び成人の場合、手法により各症例で 1～2 mL (解剖学的特徴による。上顎の領域で 0.2 ～ 0.3 mL) の使用を推奨する。
		備考	【小児への注意】 15 歳以下の青年及び小児の推奨される投与量が決まっていないので、小児においては、治療に必要な効果がアドレナリンを配合していない製剤で得られるかどうか検討すること。
	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）	2% Xylocaine Dental with epinephrine 1:50,000 2% Xylocaine Dental with epinephrine 1:100,000 (Dentsply Canada)
		効能・効果	Xylocaine (リドカインとアドレナリン)は歯科領域の浸潤麻酔、あるいは伝達麻酔に用いる。
		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、麻酔法などによって決まる。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。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、あるいは下顎の伝達麻酔の場合、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。 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。 成人及び小児での最大投与量は 7mg/kg をこえてはならない。
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	2% Xylocaine Dental with Adrenaline 1:80,000 (DENTSPLY(Australia))
		効能・効果	歯科治療及び口腔内手術における局所麻酔（浸潤麻酔及び伝達麻酔）
		用法・用量	効果的な麻酔が得られる最小用量を用いる。用量は麻酔される口腔内の部位、口腔内組織の血管分布及び麻酔の手法によって決まる。成人（体重 70Kg）における推奨投与量は、浸潤麻酔で 1～2 mL、伝達麻酔で 1.5～5mL である。
	備考		【小児への注意】 小児への投与は適宜減量すること。
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）	
		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) 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 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72.8%と多く、1.0mLを越える例は27.1%であった。また、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。

(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) **Pinkham JR, Casamassimo PS, McTigue DJ, Fields HW, Nowak AJ (eds). Pediatric Dentistry, p108-115. Elsevier, St. Louis, USA, 2005**

毒性

歯科学において局所麻酔薬の使用は一般的なので、毒性の可能性を見落としやすい。小児を治療する歯科医師は常に局所麻酔剤の毒性に注意していなければならない。局所麻酔剤による毒性は、過量投与、偶発的な静脈投与、特異体質的な反応、アレルギー反応、他の因子（鎮静剤など）との相互作用などによると考えられる。

歯科医師は全ての局所麻酔剤の最大推奨投与量、体重当たりの投与量 (mg/Kg) に精通していなければならない。単に平均的な成人の総投与量を知っているだけでは不十分で、小児の患者に過量投与を引き起こすかもしれない。局所麻酔薬の最大安全投与量を Table 7-1. に示す。

(以上 p112 Toxicity の項)

<i>Generic Name</i>	<i>Brand Name</i>	<i>Type</i>	<i>Concentration</i>	<i>Vasoconstrictor</i>
Lidocaine	Xylocaine	Ester	2%	1:100,000 epinephrine

<i>Max.Rec.Dose</i> (mg/Kg)	<i>Absolute Max</i> (mg)	<i>AV.Duration</i> Pulpal Tissue (min)	<i>AV.Duration</i> Soft Tissue
4.4	300	60	3-5

2) Koch G, Poulsen S (eds). *Pediatric Dentistry*, pp51-52. Wiley-Blackwell, Oxford, United Kingdom, 2009

毒性

局所麻酔薬による毒性反応は偶発的な静脈投与、過度に急激な注射又は過量投与による。患者は僅かなめまいと視覚又は聴覚の障害を訴える。彼らは動揺、混乱し呼吸困難に陥る。それらは心臓血管系の反応で、心拍数と血圧の増加を伴い、局所麻酔薬の毒性の第二段階として血圧が低下する。小児を治療する歯科医師は常に局所麻酔薬の毒性に注意し、局所麻酔薬の推奨最大安全投与量をそれぞれの子供毎に計算しなければならない。(Box 5-6)

Box 5-6 局所麻酔薬の推奨投与量

局所麻酔薬の推奨投与量は、成人の投与量が既知の場合以下の式より算出できる。

$$\text{小児の投与量} = \text{成人の投与量} \times \frac{\text{その年の年齢}}{\text{その年の年齢} + 12}$$

例：血管収縮剤あり、なしでの局所麻酔剤の推奨最大投与量(mg)

	成人	3歳小児
リドカイン		
血管収縮剤なし	300	60
血管収縮剤あり	500	100

3) Dean JA, Avery DR, McDonald RE (eds). *Dentistry for the Child and Adolescent*, pp 249-250. Mosby, Maryland Heights, USA, 2011

小児を治療する歯科医師にとって最も重要なことは、彼らが使用する局所麻酔薬の最大推奨投与量を知っていることである。許容できる投与量は患者の体重により算出できる(Table 13-1)。

Table 13-1 局所麻酔薬の最大推奨投与量

<i>Dose</i>	<i>Proprietary Name</i>	<i>Percent</i>	<i>Vasoconstrictor</i>
Lidocaine	Xylocaine	2	Epinephrine 1:100,000
<i>Duration Anesthetic</i> <i>Maximum Recommended Dose</i>			
Pulpal: 60 min		4.4 mg/Kg	
Soft tissue: 3-5 hr			

<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) 現行の効能・効果では成人と小児を記載していないので、小児および成人と区別して記載する必要はないと考える。

<要望用法・用量について>

1) 現行の用法・用量には、「年齢、麻酔領域、部位、組織、症状、体質により適宜増減するが、増量する場合には注意すること。」とある。要望の小児の投与に関しては、使用上の注意に記載することが妥当であると考ええる。

記載内容に関しては以下のように考える。

要望の「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」に関しては、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 (参考文献1)、リドカイン製剤を使用した3,519名の内、1回の使用量が20mgを超える例が27.1%もあり、本邦での使用実態を勘案すると適さないと考えられる。

米国と加国の用法・用量に準じている要望の「小児最大投与量は7mg/kgを超えてはならない」に関して考察する。

歯の治療が必要となり得る最低年齢の小児で検討すると、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 (参考文献2) 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、米国と加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 96.1%である（参考文献 1）ことを考慮とすると、米国での最大投与量の 7mg/Kg は妥当である。

また、海外における教科書 2 によると、成人及び 3 歳小児の推奨最大投与量はそれぞれ 500mg 及び 100mg である。成人の体重を 70Kg(豪州の添付文書の成人体重)とすると 7.1mg/Kg、3 歳小児の平均体重を 13Kg（参考文献 3）とすると 7.7mg/Kg となり、米国での最大投与量の 7mg/Kg は妥当である。

しかし一方で、海外における教科書 1 及び 3 では、小児への推奨最大投与量は 4.4 mg/Kg としており、米国と加国の値よりも低い値となっている。

以上を総合的に考慮すると、【使用上の注意】 7. 小児への投与の項に以下の注意を記載することが妥当と考える。

「小児への投与は最大で 7mg/Kg 体重を目安とするが、患者の全身状態を観察しながら慎重に投与すること。」

<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、また、米国とカナダの添付文書には最大投与量についての記載があり、臨床的位置づけは高い。

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
- 3) 横断的標準身長・体重曲線 女子(0-18歳)2000年度版