

## 審査報告書

平成 25 年 7 月 17 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名]	① オラブリス洗口用顆粒 11% ② ミラノール顆粒 11%
[一 般 名]	フッ化ナトリウム
[申 請 者 名]	① 昭和薬品化工株式会社 ② 東洋製薬化成株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 9 月 12 日
[剤形・含量]	1g 中にフッ化ナトリウム 110mg を含む顆粒剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号、医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知) に基づく申請
[審査担当部]	新薬審査第一部

## 審査結果

平成 25 年 7 月 17 日

- [販 売 名] ① オラブリス洗口用顆粒 11%  
② ミラノール顆粒 11%
- [一 般 名] フッ化ナトリウム
- [申 請 者 名] ① 昭和薬品化工株式会社  
② 東洋製薬化成株式会社
- [申請年月日] 平成 24 年 9 月 12 日
- [特 記 事 項] 「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号、医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知) に基づく申請

### [審 査 結 果]

提出された資料(公表文献等)から、本品目の用法・用量に対する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 齲蝕の予防

(変更なし)

### [用法・用量]

#### 1. 毎日法

通常 ~~1回~~フッ化ナトリウムとして 0.05~0.1%溶液 5~10mL を用い、1 日 1 回食後又は就寝前に ~~次の方法により~~洗口する。

#### 2. 週 1 回法

通常フッ化ナトリウムとして 0.2%溶液 5~10mL を用い、週 1 回食後又は就寝前に洗口する。

#### <洗口方法>

薬液を口に含み、約 30 秒間薬液が十分に歯面にゆきわたるように含み洗いさせる。次に薬液を十分に吐き出させる。

1 回に口に含む液量は、年齢等による口腔の大きさを考慮して定めるが、通常未就学児で 5mL、学童以上で 7~10mL が適当である。

(二重取消し線削除、下線部追加)

## 審査報告 (1)

平成 25 年 6 月 14 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	① オラブリス洗口用顆粒 11% ② ミラノール顆粒 11%
[一 般 名]	フッ化ナトリウム
[申 請 者 名]	① 昭和薬品化工株式会社 ② 東洋製薬化成株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 9 月 12 日
[剤形・含量]	1g 中にフッ化ナトリウム 110mg を含む顆粒剤
[申請時効能・効果]	齲蝕の予防  (変更なし)
[申請時用法・用量]	通常 1 回フッ化ナトリウムとして 0.05~0.1%溶液 5~10mL を用い、1 日 1 回食後又は就寝前に次の方法により洗口する。 <u>又は通常 1 回フッ化ナトリウムとして 0.2%溶液 5~10mL を用い、週 1 回食後又は就寝前に次の方法により洗口する。</u>  <洗口方法> 薬液を口に含み、約 30 秒間薬液が十分に歯面にゆきわたるように含み洗いさせる。次に薬液を十分に吐き出させる。 1 回に口に含む液量は、年齢等による口腔の大きさを考慮して定めるが、通常未就学児で 5mL、学童以上で 7~10mL が適当である。  (下線部追加)

### II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

う蝕は抜歯の主な原因となっている疾病であり、う蝕原性菌が食物残渣中の糖分から酸を生成することで口腔内が酸性に傾き、唾液などによる再石灰化よりも脱灰の速度が上回ることで発生する。

フッ化ナトリウム（以下、「NaF」）製剤は、フッ化物イオン（F）が歯の主成分であるハイドロキシアパタイトに作用し、耐酸性のフルオロアパタイトを生成することでう蝕の予防効果を示す。本邦において、オラブリス<sup>®</sup>洗口用顆粒 11%は 1997 年 12 月に、ミラノール<sup>®</sup>顆粒 11%は 1967 年 8 月に毎日法<sup>1</sup>によるう蝕の予防に係る効能・効果で承認されている。

本邦では、2000 年に提唱された「21 世紀における国民健康づくり運動（健康日本 21）」にお

<sup>1</sup> 1 日 1 回食後又は就寝前に洗口する用法。学校等で実施する場合には週 5 日が実施日になることが多く、週 5 回法ともいう

いて、歯科保健目標として幼児期や学齢期のう蝕の予防が挙げられ、フッ化物の応用に関する目標が掲げられている。

フッ化物洗口には、毎日法の他に週 1 回法<sup>2</sup>があり、週 1 回法の用法・用量の追加に関し、2004 年 11 月に日本口腔衛生学会から「フッ化物洗口における薬物適応外使用に関する是正要望書」が厚生労働省に提出された。2008 年 3 月現在の NPO 法人日本むし歯予防フッ素推進会議、財団法人 8020 推進財団及び WHO 口腔保健協力センターの共同調査によると、本邦における集団フッ化物洗口実施施設数は 6,433 施設、実施人数は 674,141 人であった。また、実施人数のうち 78.3%は週 1 回法を採用しており、小中学校では 95%以上で週 1 回法が用いられていた（口腔衛生会誌 59: 586-595, 2009）。

このような状況を踏まえ、申請者は、用法・用量に週 1 回法を追加することについて検討を行った結果、公表論文、診療指針及び総説等を取り纏め、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号、医薬審第 104 号）に基づき、臨床試験を新たに実施することなく、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請するに至った。

なお、週 1 回法で用いられる 0.2%NaF 溶液は、2013 年 5 月現在、米国、英国、豪州等において販売されている（「4. 臨床に関する資料（ii）有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略>（3）海外において販売されている 0.2%NaF 溶液について」の項参照）。

## 2. 品質に関する資料

品質に関する資料は提出されていない。

## 3. 非臨床に関する資料

### （i）薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、毎日法及び週 1 回法のエナメル質の耐酸性増強作用が検討され、安全性薬理試験として、心血管系、呼吸器系、中枢神経系に及ぼす影響が GLP 適合試験で検討された。

#### （1）効力を裏付ける試験

##### 1) *in vitro* における歯エナメル質へのフッ化物取り込み作用（4.2.1.1.1 及び 4.2.1.1.2：試験番号 07T08MM 及び 07T09MM）

アクリル棒付ヒト抜去歯をオラブリス<sup>®</sup>洗口用顆粒 11%から調製した F 濃度 250ppmF の NaF 溶液<sup>3</sup>を 24 時間又は 900ppmF の NaF 溶液を 4 時間 48 分浸漬したときの<sup>4</sup>、歯エナメル質中の F 含有率<sup>5</sup>が算出された。無処置群、250ppmF 及び 900ppmF 群の F 含有率（平均値±標準偏差）は、それぞれ 745.461±399.597、4,445.942±369.912 及び 5,884.636±1,167.631ppmF であり、250ppmF 及び 900ppmF 群ではいずれも無処置群と比較して、F 含有率の有意な増加が認

<sup>2</sup> 毎日法よりも高濃度のフッ化物洗口液を用いて、1 週間に 1 回食後又は就寝前に洗口する用法

<sup>3</sup> 250ppmF 又は 900ppmF は、NaF 約 0.055%又は約 0.2%溶液の F 濃度に相当する

<sup>4</sup> 臨床使用時における口腔内の接触時間は 30 秒程度であるものの、30 秒で取り込まれる F は微量で測定が困難であることから、毎日法を週 5 日実施と想定し、毎日法で使用される 250ppm では 24 時間、週 1 回法で使用される 900ppm では 24 時間の 1/5 に相当する 4 時間 48 分が浸漬時間として設定された

<sup>5</sup> F 含有率 (ppmF) = F 濃度 (µg/mL) / {カルシウム濃度 (µg/mL) × 100/37} × 10<sup>6</sup>

められた。また、250ppmF 群に対して 900ppmF 群で F 含有率の有意差は認められなかった。

また、ミラノール<sup>®</sup>顆粒 11%から調製した 250 又は 900ppmF の NaF 溶液についても同様の検討が行われ、F 含有率が算出された。無処置群、250ppmF 及び 900ppmF 群の F 含有率（平均値±標準偏差）は、それぞれ 898.281±502.036、3,249.305±638.500 及び 2,946.876±249.807ppmF であり、250ppmF 及び 900ppmF 群ではいずれも無処置群と比較して、F 含有率の有意な増加が認められた。また、250ppmF 群に対して 900ppmF 群で F 含有率の有意差は認められなかった。

## (2) 安全性薬理試験

### 1) 心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響

#### ① hERG チャンネルに対する作用 (4.2.1.3.3 : 試験番号 FBM07-9583)

hERG チャンネルを安定発現させた HEK293 細胞に、溶媒（注射用水）、2 又は 4µg/mL の NaF 溶液を添加したときの、hERG 電流に及ぼす影響がホールセルパッチクランプ法により検討された。NaF 2 及び 4µg/mL 群並びに溶媒対照群の hERG 電流の平均変化率（平均値±標準偏差）はそれぞれ 1.0±1.4%、1.5±1.2%及び 1.5±1.7%であり、NaF 溶液のいずれの濃度においても溶媒対照群との間に有意差は認められなかった。

#### ② 無麻酔イヌにおける心血管系及び呼吸器系に対する作用(4.2.1.3.1:試験番号 FBM07-4581)

無麻酔下の雄性イヌに、溶媒（注射用水）、0.2 又は 0.4 (w/v) %の NaF 溶液を 10mL/kg で単回経口投与したときの、一般状態、血圧、心拍数、心電図（PR、QRS、QT 及び QTc 間隔）及び血液ガス検査（pH、CO<sub>2</sub>分圧、O<sub>2</sub>分圧及び O<sub>2</sub>飽和度）に及ぼす影響が検討された。一般状態観察において、NaF 0.2 及び 0.4%群で嘔吐が認められたが、血圧、心拍数、心電図及び血液ガス検査では、NaF 溶液投与の影響は認められなかった。

申請者は、NaF 群で認められた嘔吐は、NaF による中枢神経系への薬理作用ではなく、NaF と胃酸が反応して発生するフッ化水素による消化管への浸食作用に起因すると考察している。

### 2) 中枢神経系に及ぼす影響 (4.2.1.3.2 : 試験番号 FBM07-2582)

雄性ラットに、溶媒（注射用水）、0.2 又は 0.4 (w/v) %の NaF 溶液を 10mL/kg で単回経口投与したときの一般状態及び行動への影響が機能観察総合評価法(FOB)により検討された。NaF 0.2%群で、投与後 6 時間における立ち上がり数に有意な増加が認められたが、他の観察項目に影響は認められなかった。

申請者は、NaF 0.2%群で認められた立ち上がり数の有意な増加について、NaF 0.4%群では認められず、投与量との関連性は認められなかったことから、偶発的な変化であると考察している。

## <審査の概略>

### (1) 有効性及び作用機序について

申請者は、以下の点から、900ppmF 洗口液を用いる週 1 回法の臨床使用時におけるう蝕予防効果は、250ppmF 洗口液を用いる毎日法に劣らないと考えられると説明している。

- ・ 今般提出した試験において 250ppmF 群に対して 900ppmF 群で F 含有率の有意差は認められなかったことから 250ppmF 群に対して 900ppmF 群の F 取り込み作用は劣らないと考えられること、エナメル質への F 取り込み量増加はエナメル質の耐酸性及びエナメル質アパタイトの結晶性の向上と相関することが報告されていること（口腔衛生会誌 34: 30-37, 1984）から、250ppmF 群に対して 900ppmF 群で萌出後の歯のエナメル質の耐酸性の増強作用は劣らないと考えられること。
- ・ 再石灰化促進作用は、歯質周辺の F 濃度が重要と考えられている。高濃度のフッ化物を作用させた場合にエナメル質に生じるフッ化カルシウムは口腔内の pH が低下した際に唾液中に溶け出して低濃度のフッ化物供給源としてエナメル質に作用する。しかし、250ppmF や 900ppmF といった F 濃度ではフルオロアパタイトが主に生成されるため、フッ化カルシウムを介したう蝕予防効果は主な作用機序と考えられていないこと（日本口腔衛生学会 フッ化物応用委員会編「フッ化物応用の科学」、口腔保健協会 2010、日本口腔衛生学会 フッ化物応用委員会編「フッ化物応用と健康」、口腔保健協会 1998）。
- ・ フッ化物洗口に用いられる F 濃度による口腔細菌の代謝活性の抑制作用は、う蝕予防効果への寄与は大きくないと考えられていること（日本口腔衛生学会 フッ化物応用委員会編「フッ化物応用と健康」、口腔保健協会 1998）。

機構は、以下の点を踏まえると、今般提出された効力を裏付ける試験成績等からは、毎日法週 1 回法のう蝕予防効果の比較を行うことに限界があると考えられる。なお、臨床使用時における週 1 回法の有効性については、「4. 臨床に関する資料（ii）有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>（1）有効性について」の項参照。

- ・ 効力を裏付ける試験において、250ppmF 群及び 900ppmF 群ともに 1 時点の F 含有率しか測定しておらず、両群において測定時点以前に歯エナメル質への F 取り込みが飽和していた可能性は否定できないと考える。したがって、当該試験から 900ppmF 溶液を接触させた場合の歯エナメル質への F 取り込み作用が、250ppmF 溶液をその 5 倍の時間接触させた場合に比べ劣らないと結論づけることは適切でないと考えること。
- ・ 250ppmF 及び 900ppmF の作用機序について、250ppmF の NaF 溶液ではほとんどフッ化カルシウムは生成されず、フルオロアパタイトが生成されるのに対し、900ppmF の NaF 溶液ではフルオロアパタイトとともに一部フッ化カルシウムが生成し、低濃度のフッ化物供給源となるという報告もある（厚生労働科学研究「フッ化物応用に関する総合的研究」班編 う蝕予防のためのフッ化物洗口マニュアル）。以上を踏まえると、900ppmF の NaF 溶液でも 250ppmF の NaF 溶液と同様にフッ化カルシウムを介したう蝕予防効果が期待できないと結論することは適切ではないと考えること。

## (ii) 毒性試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

単回投与毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（皮膚感作性試験）の成績が提出された。

本申請に際して提出された試験成績について、申請者は以下のように説明している。

週 1 回法の用量は既承認の毎日法に比べて 1 回あたりの用量が増加することから、単回投与毒性試験の成績は、誤飲を想定し、ATSDR 評価書（Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2003）及び EHC227（Environmental Health Criteria 227, WHO, 2002）より採択した。また、口腔粘膜刺激性試験及び皮膚感作性試験は GLP 適合試験で実施した。

### (1) 単回投与毒性試験（4.3-1 及び 4.3-2 : Toxicological Profile for Fluorides, Hydrogen Fluoride, and Fluorine, ATSDR, 2003 及び FLUORIDES, EHC227, WHO, 2002）

NaF 経口投与による LD<sub>50</sub> は、ラットでは 31～126.3mg F/kg、マウスでは、44.3～58mg F/kg とされている。なお、フッ化物を動物に投与時に流涎、流涙、嘔吐、下痢、呼吸停止及び心停止が認められている。

### (2) 局所刺激性試験

#### 1) ハムスターにおける口腔粘膜刺激性試験（4.2.3.1.1 : 試験番号 FBM07-7584）

雄性ハムスターに 0.2 又は 0.4 (w/v) %NaF 溶液を綿球に浸み込ませ、右頬袋粘膜に 1 日 1 回 30 分間 14 日間反復塗布した。無処置の左頬袋粘膜を対照として、投与開始 8 日目及び 15 日目に肉眼的観察並びに投与開始 15 日目に病理組織学的検査を行った結果、左右頬袋粘膜及びその他の口腔粘膜に変化は認められなかった。

以上より、申請者は NaF に口腔粘膜刺激性はないと判断している。

### (3) その他の毒性試験

#### 1) モルモットにおける皮膚感作性試験 (Maximization test 法) (4.2.3.2.1 : 試験番号 FBM07-5585)

雄性モルモットに 0.4 (w/v) %NaF 溶液をアジュバントとともに皮内注射して感作し、その 1 週間後に 0.4%NaF 溶液を 48 時間閉塞塗布して二次感作をした。二次感作開始後 13 日に、0.2 及び 0.4%NaF 溶液を 24 時間閉塞塗布して惹起した。閉塞解除後 24 時間及び 48 時間における皮膚反応を観察した結果、いずれの NaF 濃度においても皮膚反応は認められなかった。

以上より、申請者は、NaF は 0.4%以下の濃度では皮膚感作性はないと判断している。

### <審査の概略>

#### (1) 0.2%NaF 溶液の安全性について

機構は、0.2%NaF 溶液は口腔粘膜刺激性及び皮膚感作性の懸念はなく、推奨されている通常の方法に従って適正に使用される限り、安全性について特段の懸念はないと考える。なお、1 回あたりの用量が増加することに伴う小児における誤飲時の安全性については、「4. 臨床に関する資料 (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (2) 安全性について」の項

参照。

#### 4. 臨床に関する資料

##### (i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要、並びに臨床薬理試験成績の概要

生物薬剤学試験及び関連する分析法、並びに臨床薬理試験成績に関する新たな資料は提出されていない。

##### (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

###### <提出された資料の概略>

今回の申請にあたり、新たに実施された臨床試験はない。臨床に関する資料として、国内外の診療指針、世界保健機関（以下、「WHO」）の情報、総説、公表論文等が提出された。

##### (1) 診療指針等

###### 1) 国内

##### ① 5.4-3：フッ化物洗口ガイドラインについて（平成 15 年 1 月 14 日付 医政発第 0114002 号、健発第 0114006 号）

- ・ フッ化物応用によるう蝕予防の有効性と安全性は、すでに国内外の多くの研究により示されており、口腔保健向上のためフッ化物の応用は、重要な役割を果たしている。
- ・ フッ化物洗口は、とくに 4 歳から 14 歳までに実施することが、う蝕予防対策として最も大きな効果をもたらすことが示されている。また、成人の歯頸部や根面う蝕の予防にも効果があることが示されている。
- ・ フッ化物洗口法の実施に際しては、事前に水で練習させ、飲み込まずに吐き出させることが可能になってから開始する。
- ・ フッ化物洗口法と他のフッ化物局所応用法を組み合わせる実施しても、フッ化物の過剰摂取になることはない。すなわちフッ化物洗口とフッ化物配合歯磨剤及びフッ化物歯面塗布を併用しても、特に問題はない。
- ・ フッ化物洗口を実施する場合には、本人あるいは保護者に対して、具体的方法、期待される効果、安全性について十分に説明した後、同意を得て行う。
- ・ たとえ誤って全量飲み込んだ場合でもただちに健康被害が発生することはないと考えられる。
- ・ 口腔内残留量は微量であるため、歯のフッ素症は発現しない。
- ・ 骨のフッ素症は、8ppm 以上の飲料水を 20 年以上飲み続けた場合に生じる症状であるので、フッ化物洗口のような微量な口腔内残留量の局所応用では発現することはない。

##### ② う蝕予防のためのフッ化物洗口マニュアル（厚生労働科学研究「フッ化物応用に関する総合的研究（H12-医療-003）」班編 平成 14 年）

- ・ フッ化物洗口は、幼児から成人、老人まで広く適用される方法であるが、とくに永久歯エナメル質の成熟が進んでいない保育所・幼稚園、小学校及び中学校の期間に実施することがう蝕予防対策として大きな効果をもたらす。このうち、4～6 歳の保育所・

幼稚園での実施は、第一大臼歯のう蝕予防を可能にするため、きわめて重要なう蝕予防対策となる。また、口腔清掃状態が悪化しやすいようう蝕多発傾向者<sup>6</sup>でも重要な予防法である。

- ・ 0.05%NaF 溶液を用いる毎日法と、0.2%NaF 溶液を用いる週 1 回法があるが、う蝕予防効果に大きな差異はなく、対象者や施設の利便性に合わせていずれかを選択する。
- ・ 5～10mL の洗口液で 30 秒から 1 分間洗口する。なお、洗口後 30 分程度は、口をゆすいだけ飲食をさせないようにする。
- ・ 誤飲に対する注意として、フッ化物洗口を行うには、うがいがきちんと行えることが条件となる。フッ化物洗口開始前に、水を使用して洗口する練習を行い、きちんと吐き出させることを確認してから実施する。なお、未就学児を対象として誤飲を予防するためには、洗口の姿勢（できるだけ下を向いて洗口を行う）にも注意する。また、洗口液の全量を毎回誤飲するような児童は対象外となる。
- ・ フッ化物洗口のう蝕予防効果に影響を与えるのは洗口開始年齢と洗口期間であり、洗口開始年齢が低いほど高いう蝕予防効果が得られる。
- ・ フッ化物洗口と全身応用法（水道水フッ化物添加、フッ化物錠剤、フッ化物の食品への添加等）との併用は歯のフッ素症の潜在的な増加を考慮しなくてはならないとする海外報告があるものの、本邦では全身応用が実施されていないので、フッ化物洗口と他の局所応用法を組み合わせて実施しても、フッ化物の過剰摂取になることはない。

## 2) 海外

### ① 5.4-1 : WHO テクニカルレポート (「WHO Technical Report Series No.846 Geneva」〈World Health Organization: 32-33, 1994〉)

- ・ フッ化物洗口方法として 0.05%NaF 溶液を用いた毎日法及び 0.2%NaF 溶液を用いた週 1 回又は 2 週に 1 回洗口する方法が標準的に採用されている。
- ・ 1960 年代から 70 年代に実施された研究で有効性が報告されている。就学前の幼児において、適切な使用下では NaF 溶液の口腔内残留量による歯のフッ素症の危険性はほとんどないが、日常的に摂取されるフッ化物の総量によっては歯のフッ素症の危険性が増加する可能性があるため、6 歳以下には推奨されない。

## (2) 公表論文等

公表論文については、MEDLINE、Cochrane Library、JMEDPlus 及び JSTPlus のデータベースを用いて、表 1 に示す条件で検索された。

---

<sup>6</sup> 0~2 歳：歯冠修復終了乳歯数を 2 歯以上有する者  
3~4 歳：歯冠修復終了乳歯数を 5 歯以上有する者  
5~7 歳：歯冠修復終了乳歯数を 8 歯以上、歯冠修復終了後永久歯数を 3 歯以上有する者  
8~10 歳：歯冠修復終了後永久歯数を 6 歯以上有する者  
11~12 歳：歯冠修復終了後永久歯数を 8 歯以上有する者

<表 1 公表論文の検索条件>

データベース	検索対象期間	検索語
MEDLINE	1950～2008.10.21	「NAF、SODIUM FLUORID 又は SODIUM FLUORIDE」、 「FLUORIDES TOPICAL」、 「MOUTHWASHES 又は MOUTHRINS」及び「WEEKLY、PER WEEK 又は ONCE WEEK」
Cochrane Library	2008 Issue4	「naf 又は fluoride」、 「mouthwath 又は mouthrins」及び「weekly 又は near week」
JMEDPlus 及び JSTPlus	1981～2008	「NAF、フッ化、fluoride 又は fluorid」、 「洗口、rins、wath、リンス、ウォッシュ、うがい又はオーラルケア」、 「口腔衛生」、 「週1回、一回、週1 又は週一」及び「洗淨又は洗じょう」

以上の検索で得られた公表論文 218 報のうち、毎日法と週 1 回法との比較、週 1 回法での有効性、洗口中止の影響、他のフッ化物応用（フッ化物錠剤、フッ化物ゲル、フッ化物配合歯磨剤及びフッ化物添加水道水）との併用効果の検討が行われている海外報告、並びに本邦におけるフッ化物洗口後のフッ化物の口腔内残留量やフッ化物洗口の実施状況に関する報告等の計 33 報が採択された。

1) 国内で実施された試験・調査等について

① 提出された臨床試験・調査の報告

提出された国内からの報告に関する公表論文を表 3 に示した。なお、略号は表 2 のとおりである。

<表 2 略号一覧>

略号	説明
DFS	Decayed surface (う蝕歯面)、Filled surface (充填歯面) の合計歯面数
DMF	Decayed teeth (う蝕歯)、Missing teeth (喪失歯)、Filled teeth (充填歯)
DMF 者率	DMF 歯の経験者数/被験者数
DMF 歯面率	被験歯の DMF 歯面数の合計/被験歯面数 (DMF+健全歯) ×100
DMFS	Decayed surface (う蝕歯面)、Missing surface (喪失歯面)、Filled surface (充填歯面) の合計歯面数
DMFS 指数	被験者全員の DMF 歯面の合計/被験者数
DMFT	Decayed teeth (う蝕歯)、Missing teeth (喪失歯)、Filled teeth (充填歯) の合計歯数
DMFT 指数	被験者全員の DMF 歯の合計/被験者数

<表 3 週 1 回法に関する国内報告一覧>

5.3.5 番号	公表論文	対象	デザイン	群	例数	試験期間	主な結果
4	口腔衛生学会雑誌 46: 402-403, 1996	小学 6 年	レトロスペクティブ	0.2%NaF 週 1 回 洗口継続	49 例	6 年	第一大臼歯の DMFT 及び DMFS は継続群では対照群に比べ少なかった
				対照 (洗口中断)	36 例		
5	岡山歯誌 16: 233-238, 1997	小学 1～ 3 年	レトロスペクティブ	0.2%NaF 週 1 回	135 例	3 年半	DMFT 指数は洗口群では対照群に比べ低下した
				対照 (洗口未実施)	121 例		

5.3.5 番号	公表論文	対象	デザイン	群	例数	試験 期間	主な結果
6	神奈川歯学 38: 30-37, 2003	幼稚園児 及び小学生	レトロス ペクティ ブ	NaF 洗口 4歳 450ppmF 5歳及小学生 900ppmF 週1回	522例	7年	洗口群では対照群に比べ DMF 者率が 56.4%低下、 DMFT 指数が 69.0%低下、 DMFS 指数が 66.8%低下し た
				対照 (洗口開始前 の時期の児 童)	695例		
7	小児歯科学雑誌 43 (5) : 619-623, 2005	小学 1~ 6年	レトロス ペクティ ブ	0.2%NaF 週1回	1,008例	17年	開始 4年目以降 DMFT が 全国平均より低くなり、17 年間で 4.21 本から 0.32 本 に減少した
8	道歯会誌 62: 157-159, 2007	中学 1年 (12歳)	レトロス ペクティ ブ	0.2%NaF 週1回	不明	15年	DMFT が 3.70 本から 1.78 本に減少した
9	山形公衆衛生学会 講演集 24: 39-40, 1998	中学 1年 (12歳)	レトロス ペクティ ブ	F 洗口 用法・用量不 明	不明	6年	永久歯の DMFT 洗口群: 1.8 本 対照群: 3.7 本 全健全歯保有者率 洗口群: 21.6% 対照群: 7.3% う蝕予防状態 洗口群: 97.6% 対照群: 85.8% 永久歯のう蝕罹患率 洗口群: 7.0% 対照群: 14.0% 永久歯の処置完了率 洗口群: 86.8% 対照群: 81.8%
				対照 (洗口未実施)			
10	口腔衛生会誌 49: 761-770, 1999	中学 1~ 3年	レトロス ペクティ ブ	450ppmF 週1回	45例	6年	DMF 歯面率 洗口群: 4.4% 対照群: 9.4% DMFT 指数 洗口群: 1.33 対照群: 2.70 DMFS 指数 洗口群: 2.00 対照群: 4.26
				対照 (洗口未実施)	70例		
18	Community Dental Health 14: 258-261, 1997	12歳	レトロス ペクティ ブ	0.2%NaF 週1回 洗口継続	56例	9年	DMFT 指数 継続群: 1.89 対照群: 3.60 DMFS 指数 継続群: 2.88 対照群: 6.84
				対照 (洗口中止)	45例		
26	Dentistry in Japan 31: 74-76, 1994	幼稚園児 (5歳と 6 歳)	オープン 試験	10ppmF 7ml 30秒間又は 60 秒間洗口	5歳 31例 6歳 23例	1日	吐出フッ化物量比 <sup>a)</sup> 30秒 5歳 86.9% 6歳 91.4% 60秒 5歳 86.6% 6歳 89.9% 口腔内フッ化物残留量 <sup>b)</sup> 30秒 5歳 9.2μg 6歳 5.7μg 60秒 5歳 9.4μg 6歳 7.0μg 吐出フッ化物量比に洗口 時間の影響は認められず、 また口腔内フッ化物残留 量は 6歳児に比べ 5歳児で 有意に多かった。
27	神奈川歯学 32: 25-37, 1997	19 ~ 45 歳の未処 置う蝕や 歯周炎の ない歯科 的健常者	オープン 試験	100、200、300、 400、500ppmF では 30秒間、 900ppmF では 60秒間洗口	19例	—	900ppmF で 60秒間先口し た群でのみ 6時間後でも平 常値より高い F濃度が維 持された。

5.3.5 番号	公表論文	対象	デザイン	群	例数	試験 期間	主な結果
29	口腔衛生会誌 55: 608-615, 2005	全国のフッ化物洗口実施施設	疫学調査	—	—	—	全国の施設別の洗口実施人数の割合、実施施設における週1回法の採用割合 保育所・幼稚園：4.8%、22.6% 小学校：3.5%、85.9% 中学校：0.9%、90.2% 洗口回数は保育所・幼稚園で毎日法が、小中学校及び養護学校では週1回法が多かった。また使用する洗口液のF濃度は年齢が上がるにつれ900ppmFを用いる割合が多かった
30	みちのく歯学会雑誌 38: 36-37, 2007	東北6県におけるフッ化物洗口実施施設	レトロスペクティブ調査	—	—	16年	東北6県の各フッ化物洗口実施施設における週1回法の割合 保育所・幼稚園：35.7% 小学校：87.3% 中学校：90.9%
31	Int Dent J. 44: 641-647, 1994	全国のフッ化物洗口実施施設	疫学調査	—	—	—	全国の施設別の週1回法採用数/洗口実施総数 保育所・幼稚園：174/566 小中学校：474/611 特別支援学校等：2/6 小中学校では78%が0.2%NaF洗口液による週1回法を採用していた
32	口腔衛生会誌 59: 586-595, 2009	全国のフッ化物洗口実施施設	疫学調査	—	—	—	全国の施設別の洗口実施人数の割合、実施施設における週1回法の実施者の割合 保育所：9.6%、23.1% 幼稚園：4.7%、35.6% 小学校：6.3%、95.7% 中学校：1.5%、95.4% 特別支援学校等：2.5%、41.7% 洗口回数は保育所・幼稚園で毎日法が、小中学校及び特別支援学校等では週1回法が多かった。また使用する洗口液のF濃度は年齢が上がるにつれ900ppmFを用いる割合が多かったものの、特別支援学校等では450ppmFが多かった

a) 吐出フッ化物量比 (%) = 吐出液中のフッ化物量 (μg) / 700 × 100

b) 口腔内フッ化物残留量 (μg) = 700 - 吐出液中のフッ化物量 (μg)

## ② 5.4-4 : フッ化物洗口実施状況: NPO 法人日本むし歯予防フッ素推進会議ホームページ<sup>7</sup>

- ・ NPO 法人日本むし歯予防フッ素推進会議、財団法人 8020 推進財団及び WHO 口腔保健協力センターの共同調査によると、2008 年 3 月現在では、本邦における集団フッ化物洗口実施施設数は 6,433、実施人数は 674,141 人、2010 年 3 月現在では、実施施設数は 7,479、実施人数は 777,596 人、2012 年 3 月現在では、実施施設数は 8,584、実施人数は 891,655 人である。

<sup>7</sup> <http://www.nponitif.jp/>

2) 海外で実施された試験・調査等について

① 提出された臨床試験・調査の報告

提出された海外からの報告に関する公表論文を表4に示した。なお、略号は表2のとおりである。

<表4 週1回法に関する海外報告一覧>

5.3.5 番号	公表論文	対象	デザイン	群	例数	試験 期間	主な結果
1	JADA 105: 1010-1013, 1982	平均年齢 12.8歳 水道水フッ 化物濃度平 均0.84ppm	単盲検 無作為化プ ラセボ対照 並行群間比 較試験	0.2%NaF 週1回	165例	30ヵ月	DMFS 増加率は以下のとおりであった <sup>a)</sup> 。 検査員1 週1回群: 2.01 1日1回群: 1.86 プラセボ群: 2.58 検査員2 週1回群: 2.01 1日1回群: 1.86 プラセボ群: 2.58
				0.05%NaF 1日1回	208例		
				プラセボ	151例		
2	Pediatr Dent. 4: 300-303, 1982	10~12歳 非フロリデ ーション地 域	単盲検 無作為化プ ラセボ対照 並行群間比 較試験	0.2%NaF 週1回	199例	3年	DMFS 増加率は以下のとおりであった <sup>a)</sup> 。 検査員1 週1回群: 2.25 1日1回群: 1.90 プラセボ群: 3.61 検査員2 週1回群: 3.39 1日1回群: 2.94 プラセボ群: 4.43
				0.05%NaF 1日1回	195例		
				プラセボ	204例		
3	Pediatr Dent. 4: 305-308, 1982	平均年齢 12.5歳 非フロリデ ーション地 域	単盲検 無作為化プ ラセボ対照 並行群間比 較試験	0.05%NaF 週1回	244例	2年	DMFS 増加率は以下の通り であった。 0.05%週1回群: 2.79 0.2%週1回群: 2.66 0.05%1日1回群: 2.40 0.2%1日1回群: 2.58 プラセボ群: 3.34
				0.2%NaF 週1回	253例		
				0.05%NaF 1日1回	235例		
				0.2%NaF 1日1回	257例		
				プラセボ	249例		
11	Archs oral Biol. 16: 609-616, 1971	小学1年生及 び5年生 非フロリデ ーション地 域	二重盲検 プラセボ対 照並行群間 比較試験	0.2%NaF 週1回	246例	20ヵ月	1年生: 週1回群はプラセボ 群に比べ DMFT: 12ヵ月後34.0%減 20ヵ月後25.0%減 DMFS: 12ヵ月後29.6%減 20ヵ月後16.3%減 5年生: 週1回群はプラセボ 群に比べ DMFT: 12ヵ月後34.1%減 20ヵ月後51.5%減 DMFS: 12ヵ月後28.1%減 20ヵ月後43.5%減
				プラセボ	247例		
12	JADA 97: 793-798, 1978	幼稚園児及 び小学生 非フロリデ ーション地 域	オープン試 験	0.2%NaF 週1回	1,250 例	2年	2年間でDMFTが19.9% DMFSが20.3%少なくなった
13	Swed Dent J. 4: 111-117, 1980	10~11歳	Phase I: 無作為化比 較試験	0.5%NaF 2週に1回	90例	各3年	ベースラインのう蝕スコア が高い集団では低い集団よ りもう蝕増加が大きかった が、フッ化物洗口効果もより 顕著であった
				対照(蒸留 水) 2週に1回	80例		
				0.2%NaF 週1回	200例		
				対照 (洗口未実 施)	145例		

5.3.5 番号	公表論文	対象	デザイン	群	例数	試験 期間	主な結果
14	JADA 102: 482-486, 1981	幼稚園児～ 小学6年生 非フロリデ ーション地 域	多施設 オープン試 験	0.2%NaF	約 3,900 例	4年	各学年から125人ずつ抽出した全集団において、洗口1年間ではう蝕有病率の減少は認められなかったが、洗口4年間ではDMFTが36.5%、DMFSが37%減少した
15	J Public Health Dent. 45: 252-256, 1985	小学1年生 非フロリデ ーション地 域	多施設 単盲検試験	0.2%NaF 週1回 対照群	178例 247例	20ヵ月	20ヵ月後のDMFTは0.2%NaF群で1.33本、対照群で2.02本であった
16	JDASA 41: 35-40, 1986	12～13歳 非フロリデ ーション地 域	多施設 無作為化二 重盲検プラ セボ対照並 行群間比較 試験	0.2%NaF 週1回 0.05%NaF 週1回 プラセボ	185例 192例 192例	3年	DFSは、0.2%NaF群で4.6本、0.05%NaF群で5.9本、プラセボ群で7.5本増加した
17	Community Dent Oral Epidemiol. 12: 283-287, 1984	小学校2～4 年生	多施設 無作為化二 重盲検プラ セボ対照並 行群間比較 試験	0.2%NaF 2週に1回 プラセボ	174例 191例	3年	プラセボ群に比べNaF群では、ペースライン時の永久歯のDMFSが4.4%減少し、また試験期間中に萌出した永久歯のDMFSが26.3%減少した
19	Community Dent Oral Epidemiol. 17: 83-86, 1989	13歳 非フロリデ ーション地 域	レトロスペ クティブ	0.2%NaF 洗口継続 洗口中止 (3年以上)	143例 126例	3年	DFSは継続群で1.77本、中止群で1.84本であった
20	Acta Odontol Scand. 59: 69-73, 2001	12～14歳 非フロリデ ーション地 域 16歳 非フロリデ ーション地 域	縦断研究 横断研究	0.2%NaF 週1回 洗口継続 洗口中止 0.2%NaF 週1回 洗口継続 洗口中止	58例 60例 57例 59例	3年	縦断研究、横断研究共に洗口継続群と洗口中止群でう蝕増加に差はなかった
21	Community Dent Oral Epidemiol. 20: 118-121, 1992	1971～1977 年に誕生し た幼稚園児 及び小学生 非フロリデ ーション地 域	多施設無作 為化二重盲 検試験	0.2%NaF 2週に1回 対照群(蒸 留水) 2週に1回	538例 545例	3年	DMFSは両群で差がなかった。萌出した歯面におけるう蝕進行度は、対照群に対しNaF群で低い傾向が認められた
22	JADA 112: 621-625, 1986	小中高生 非フロリデ ーション地 域	疫学調査	0.2%NaF 週1回洗口 +フッ化物 1mg/日内 服	1,007 例	1～11 年	DMFSは1972年の9.02本から1983年の3.12本まで65%減少した
23	Community Dent Oral Epidemiol. 15: 57-59, 1987	小学2年生 水道水フッ 化物濃度 0.2mg/L以下 非フロリデ ーション地 域	オープン試 験	0.2%NaF 週1回 0.2%NaF 週1回+ フッ化物 錠剤 フッ化物 錠剤 対照	103例 26例 35例 43例	3年	F洗口はフッ化物錠剤を服用していない場合にはう蝕発現頻度を減少させたが、フッ化物錠剤を服用している場合にはさらなる減少は認められなかった

5.3.5 番号	公表論文	対象	デザイン	群	例数	試験 期間	主な結果
24	Community Dent Oral Epidemiol. 18: 288-293, 1990	6~14歳 非フロリダ ーション地 域	疫学調査	0.2%NaF 週1回、 その後 0.2%NaF 週1回+シ ーラント	F洗口 994 例、 F洗口 +シー ラント 併用 987例	8年、 シーラ ント併 用は+2 年	DMFSは8年間のF洗口で 25.4%減少し、その後2年間 のシーラント併用で44.4%減 少した
25	Int Dent J. 52: 315-320, 2002	8歳 水道水フッ 化物濃度 0.7ppm	レトロスペ クティブ	0.2%NaF 週1回	220例	2年	う蝕有病率はF洗口群及びフッ 化物ゲル併用群ではう蝕 有病率が対照群より低い傾 向が認められたが、F洗口群 とフッ化物併用群の間では 大きな差は認められなかつ た
				0.2%NaF 週1回+フ ッ化物ゲ ル	220例		
				対照（無処 置）	220例		
28	J Dent Res. 66: 1730-1734, 1987	健康成人	オープン試 験	100、250、 1000ppmF のNaF溶 液	6例	5~6週	唾液及びプラーク中のフッ 素濃度はNaF溶液のフッ素 濃度に比例して上昇が認め られた
				250ppmF の Na <sub>2</sub> FPO <sub>3</sub> 溶 液 1日1回			
33	Acta Odontol Scand. 62:223-230,2004	5歳~成人	システマテ ィック・レ ビュー (1966年~ 2003年8月 の25文献)	—	—	—	フッ化物使用のない小児及 び青年の場合、週1回法又は 毎日法によるF洗口はプラセ ボと比較し年間のDMFS増 加を29%減少された。また、 フッ化物使用（歯磨剤等）の ある小児の場合、F洗口の効 果は不確定であった。

a) 2名の歯科医により検査された。

## ② 5.4-7 : Cochrane Database Syst Rev. 2003, Issue 3

- ・ 34試験（14,600人の小児）がメタ解析に採用され、フッ化物洗口によるう蝕治療及び抜歯の予防率 [95%信頼区間] は26% [23%, 30%] で、患者背景やフッ化物の暴露量の違いと結果との関連性は認められなかった。
- ・ 用法は、毎日又は週1~2回が標準であった。
- ・ 副作用に関する報告はほとんどない。

### (3) 海外において販売されている0.2%NaF溶液について

海外において販売されている0.2%NaF溶液のうち、申請者が確認できた薬剤の用法・用量は表5のとおりであった（2013年5月現在）。

<表 5 海外の 0.2%NaF 溶液>

国名・薬剤名	用法・用量
米国 PreviDent® Dental Rinse	成人及び 6 歳以上の小児（6 歳未満の小児は歯科医師の許可無く使用しないこと） 週 1 回 10mL 1 分間洗口
米国 CaviRinse®	6 歳未満の小児には歯科医師の推奨なく使用しないこと 週 1 回 10mL 1 分間洗口
米国 Neutral Sodium Fluoride 0.2% Dental Rinse	成人及び 6 歳以上の小児（6 歳未満の小児は歯科医師の許可無く使用しないこと） 週 1 回 10mL 1 分間洗口
米国 Oral-B fluorinse®	成人及び 6 歳以上の小児 週 1 回 5~10mL 1 分間洗口
米国 NAFRINSE（学校等用）	10mL 1 分間洗口
米国 PRO-DEN RX rinse	成人及び 6 歳以上（6 歳未満の小児は歯科医師等に相談すること） 週 1 回 10mL 1 分間
英国 Duraphat Rinse	6 歳未満の小児には使用しないこと 週 1 回 5~10mL 1 分間洗口
オーストラリア Neutrafluor 900 Mouthwash	6~12 歳の小児の場合 5mL、12 歳以上は 10mL（6 歳未満の小児には使用しないこと） 週 1 回 1 分間洗口

## <審査の概略>

機構は、以下の項目を中心に審査を行った。

### (1) 有効性について

機構は、提出された国内外の診療指針、公表論文、洗口実施状況等から、0.2%NaF 溶液による週 1 回法のう蝕予防効果は広く認知されており、洗口方法として相当の使用実績があることを確認した。

### (2) 安全性について

機構は、提出された国内外の診療指針、公表論文、洗口実施状況等から、フッ化物洗口に関し、安全性上の大きな問題は指摘されていないこと、0.2%NaF 溶液による週 1 回法と 0.05~0.1%NaF 溶液による毎日法で安全性プロファイルの違いは特に指摘されていないことを確認した。また、以下の 1) 及び 2) の検討において、フッ素過剰症のリスクがほとんどないことを確認した。

以上より、歯科医師等の指導・管理の下で、特に幼児では正しくうがいができることを確認する等誤飲防止が徹底されるのであれば、週 1 回法の安全性は許容可能と考える。

#### 1) 急性のフッ素過剰について

日本中毒情報センターによれば、フッ素の中毒量は約 5~10mg/kg で、消化器症状は約 3~5mg/kg で生ずるとされているが、申請者は、フッ化物洗口による急性のフッ素過剰のリスクについて、以下のように説明している。

幼稚園児（5、6 歳児）を対象としてフッ化物洗口が実施された試験において、使用したフッ化物の口腔内残留率は平均 8.6~13.4%であったことが報告されている（5.3.5-26：Int Dent J. 2004;126-130、Den in Japan. 1994;31:74-76）。口腔内残留率を 15%と仮定した場合、0.2%NaF 溶液 10mL による洗口後のフッ素の口腔内残留量は約 1.4mg となる。また、誤って 0.2%NaF 溶液 10mL を全量飲み込んだと仮定した場合、フッ素の摂取量は約 9mg となる。一方、5、6 歳児の体重を 20kg とするとこれら児童におけるフッ素の中毒量（5mg/kg）は 100mg である。したがって、誤って全量飲み込んだ場合においてもただちに急性中毒を引き起こすことはないと考え

える。

機構は、申請者の見解は妥当と考える。また、国内外において週 1 回法の広範な使用実績の中で、適正使用下において急性のフッ素過剰に関する問題は報告されていないことを確認した。

## 2) 慢性のフッ素過剰について

申請者は、慢性のフッ素過剰による歯及び骨のフッ素症について、以下のように説明している。

歯のフッ素症はエナメル質の形成期（特に石灰化期間中）にフッ化物を過剰摂取することにより生じる歯の形成障害及びエナメル質の異常で、外見上問題とならない軽微な白濁から褐色の腐蝕様の重度のものまでである（口腔衛生学会誌 1991;41:760-761）。4 歳では永久歯の歯冠部はほぼ完成していること、就学前の幼児におけるフッ化物洗口時の口腔内のフッ化物残留量（「1）急性のフッ素過剰について」の項参照）はわずかであることから、フッ化物洗口により審美的に問題となる歯のフッ素症が発現するリスクはほとんどないと考えられる。

骨のフッ素症は 8ppmF 以上の飲料水を 20 年以上飲み続けた場合に生じるため、フッ化物洗口のようなフッ素の口腔内残留量が微量な局所応用では骨のフッ素症が発現することはないとされている（「<提出された資料の概略>（1）診療指針等 1）国内 ① 5.4-3：フッ化物洗口ガイドラインについて」の項参照）。就学前の幼児におけるフッ化物洗口時のフッ素の口腔内残留量からは、骨のフッ素症が発現するリスクはほとんどないと考えられる。

なお、フッ化物洗口は他の局所応用法（フッ化物配合歯磨剤及びフッ化物歯面塗布）と併用されることもあるが、水道水フッロリレーションが行われていない本邦においては、併用によるフッ化物の過剰摂取が問題になることはないと考えられる。

機構は、国内外において週 1 回法の広範な使用実績がある中で、慢性のフッ素過剰に関する問題は報告されていないことを踏まえると、歯科医師等の指導・管理の下で適切に使用されれば、フッ化物洗口の週 1 回法において慢性のフッ素過剰が生じるリスクはほとんどないとする申請者の見解は妥当と考える。

## (3) 週 1 回法の位置づけについて

申請者は、毎日法と週 1 回法の選択について、以下のように説明している。

「日本における集団応用でのフッ化物洗口に関する実態調査」（5.3.5-32：口腔衛生会誌 59: 586-595, 2009）によると、各施設における毎日法及び週 1 回法の実施人数の割合は、保育園では 59.2%及び 23.1%、幼稚園では 47.0%及び 35.6%と毎日法が多かったが、小学校では 3.2%及び 95.7%、中学校では 4.2%及び 95.4%、養護学校等では 32.1%及び 41.7%と週 1 回法が多かった。保育園及び幼稚園では 1 回に使用される NaF 濃度が低い毎日法が多く採用されていた一方、小中学校では、誤飲の可能性が少なく、利便性（経費、労力の負担の軽減）が期待できることから週 1 回法が多く採用されていたと考えられる。毎日法と週 1 回法のう蝕予防における

臨床的位置づけに違いはないと考えるものの、フッ化物洗口は長期間継続することでう蝕予防効果が得られるので、対象及び地域の特性により洗口方法を選択できることは重要であると考ええる。

機構は、フッ化物洗口の実施人数は相当数に上ること（「<提出された資料の概略> (2) 公表論文等 1) 国内で実施された試験・調査等について ② 5.4-4：フッ化物洗口実施状況」の項参照）、及び小学生以上では主に週 1 回法が用いられていることを確認した。また、毎日法と週 1 回法でう蝕予防効果に大きな差異はないとされていること（「<提出された資料の概略> (1) 診療指針等 1) 国内 ② う蝕予防のためのフッ化物洗口マニュアル」の項参照）、安全性に特段の差は指摘されていないことから（「(1) 有効性について、(2) 安全性について」の項参照）、適切な指導・管理の下で、個々の状況に応じていずれの洗口方法を選択することも可能と考える。

#### (4) 用法・用量について

機構は、提出された国内外の診療指針、公表論文、洗口実施状況等からフッ化物洗口の週 1 回法に用いられている濃度は多くが 0.2%NaF 相当であることを確認した。また、週 1 回法について、毎日法との比較において有効性及び安全性上特段の違いは指摘されていない。したがって、0.2%NaF による週 1 回法を用法・用量に追加することは可能と考える。

### III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（4.2.1.1.1、4.2.1.1.2）に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

本申請には GCP 実地調査の対象となる資料は提出されていないことから、GCP 実地調査は実施されていない。

### IV. 総合評価

提出された資料（公表論文等）から、機構は、本剤のう蝕の予防に対する週 1 回法の有効性及び安全性について、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号、医薬審第 104 号）に基づき医学薬学上公知であると判断する。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 25 年 7 月 16 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	① オラブリス洗口用顆粒 11%
	② ミラノール顆粒 11%
[一 般 名]	フッ化ナトリウム
[申 請 者 名]	① 昭和薬品化工株式会社
	② 東洋製薬化成株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 9 月 12 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### (1) 有効性について

機構は、提出された国内外の診療指針、公表論文、洗口実施状況等において、0.2%NaF 溶液による週 1 回法のう蝕予防効果は国内外で広く認知され、相当の使用実績があることが確認されたことから、週 1 回法の有効性は期待できると考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持された。

#### (2) 安全性について

機構は、提出された国内外の診療指針、公表論文、洗口実施状況等において、NaF 溶液を用いた洗口において安全性上の大きな問題は指摘されていないこと、0.2%NaF 溶液による週 1 回法と 0.05～0.1%NaF 溶液による毎日法の安全性プロファイルの違いは特に指摘されていないこと、並びに 0.2%NaF 溶液による週 1 回法でも毎日法と同様に急性及び慢性のフッ素過剰症のリスクがほとんどないことが確認されたことから、既承認の毎日法と同様に適切な指導・管理の下で使用されるのであれば、週 1 回法の安全性は許容可能と考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持された。

#### (3) 週 1 回法の位置づけについて

機構は、提出された国内外の診療指針、公表論文、洗口実施状況等において、毎日法と週 1 回法で有効性及び安全性に特段の差は指摘されていないことから、適切な指導・管理の下であれば個々の状況に応じていずれの洗口方法を選択することも可能と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持され、以下のような意見が出された。

- ・ 未就学児では日常の健康習慣獲得のために毎日法が、小学生以上では利便性の観点から週1回法がそれぞれ推奨されるものと考えられるが、歯科医師等の裁量で週1回法を未就学児に応用することも可能と考える。

機構は、週1回法の位置づけについて医療現場へ情報提供を行うよう申請者に求めたところ、申請者より学会等の意見も踏まえて、資材等で適切に情報提供を行う旨回答されたため、機構はこれを了承した。

#### (4) 用法・用量について

機構は、週1回法の有効性は期待でき、安全性は許容可能と考えることから、0.2%NaFによる週1回法を用法・用量に追加することは可能と判断した。したがって、用法・用量を以下のように分けて明解にすることが妥当と考えた。

##### 【用法・用量】

##### 1. 毎日法

通常 ~~1回~~フッ化ナトリウムとして 0.05～0.1%溶液 5～10mL を用い、1日1回食後又は就寝前に ~~次の方法により~~洗口する。

##### 2. 週1回法

通常フッ化ナトリウムとして0.2%溶液5～10mLを用い、週1回食後又は就寝前に洗口する。

<洗口方法>

薬液を口に含み、約30秒間薬液が十分に歯面にゆきわたるように含み洗いさせる。次に薬液を十分に吐き出させる。

1回に口に含む液量は、年齢等による口腔の大きさを考慮して定めるが、通常未就学児で5mL、学童以上で7～10mLが適当である。

(二重取消し線削除、下線部追加)

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

### Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、う蝕の予防における本剤の週1回法の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断し、新たな臨床試験を課することなく、用法・用量を以下のように整備し、本剤を承認して差し支えないと判断する。

#### [用法・用量]

##### 1. 毎日法

通常 ~~1回~~フッ化ナトリウムとして 0.05～0.1%溶液 5～10mL を用い、1日1回食後又は就寝前に ~~次の方法により~~洗口する。

##### 2. 週1回法

通常フッ化ナトリウムとして0.2%溶液5～10mLを用い、週1回食後又は就寝前に洗口する。

<洗口方法>

薬液を口に含み、約30秒間薬液が十分に歯面にゆきわたるように含み洗いさせる。次に薬液を十分に吐き出させる。

1回に口に含む液量は、年齢等による口腔の大きさを考慮して定めるが、通常未就学児で5mL、学童以上で7～10mLが適当である。

(二重取消し線削除、下線部追加)