

医薬品リスク管理計画対象製品

市販直後調査

2025年1月～2025年7月

日本標準商品分類番号 87271

総合製品情報概要

新発売

歯科用局所麻酔剤

薬価基準収載

セプトカイン[®] 配合注カートリッジ

Septocaine[®] Combination Injection Cartridge

アルチカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩注射剤

劇薬・処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分又はアミド型局所麻酔薬に対し過敏症の既往歴のある患者

CONTENTS

I. 開発の経緯	2
II. 特徴	3
III. 製品情報（ドラッグインフォメーション）	4
2. 禁忌	4
3. 組成・性状	4
4. 効能又は効果	4
6. 用法及び用量	4
8. 重要な基本的注意	5
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	5
10. 相互作用	6
11. 副作用	7
13. 過量投与	8
14. 適用上の注意	8
IV. 臨床成績	9
1. 下顎埋伏智歯の抜歯を行う患者における国内第Ⅲ相試験（DAAA-3 試験）	9
2. 歯科治療及び口腔外科治療を行う患者における国内第Ⅱ相試験（DAAA-2 試験）	20
3. 歯科治療を行う患者における海外第Ⅲ相試験（S96001.02UK 試験、海外データ）	30
4. 歯科治療を行う患者における海外第Ⅲ相試験（S96001.02US 試験、海外データ）	34
5. 歯科治療を行う患者における海外第Ⅲ相試験（S96002.01US 試験、海外データ）	38
6. 健康成人における海外第Ⅱ相試験（S97001 試験、海外データ）	42
7. 副作用発現状況	45
V. 薬物動態	49
血中濃度	49
分布（ <i>in vitro</i> ）	50
代謝（ <i>in vitro</i> ）	50
排泄（外国人データ）	50
VI. 薬効薬理	51
作用機序	51
作用持続時間	51
非臨床試験	51
VII. 安全性薬理試験及び毒性試験	52
VIII. 有効成分に関する理化学的知見	55
IX. 製剤学的事項	56
X. 取扱い上の注意	57
XI. 包装	58
XII. 関連情報	59
XIII. 主要文献	60
XIV. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所（文献請求先及び問い合わせ先を含む）	61

I. 開発の経緯

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

セプトカイン配合注カートリッジ（以下、本剤）は、アルチカイン塩酸塩及びアドレナリン酒石酸水素塩を有効成分とする歯科用局所麻酔剤です。

アルチカイン塩酸塩(Methyl 4-methyl-3-[(2R)-2-(propylamino)propanoylamino] thiophene-2-carboxylate monohydrochloride)は、1969年にRuschingらにより合成されたアミド型局所麻酔薬であり、電位依存性ナトリウムチャンネルを阻害することで神経興奮の伝導を抑制し痛覚を遮断すると考えられています。また、アドレナリンは、 α アドレナリン受容体を介して粘膜血管を収縮させ、アルチカインの血管内への吸収を抑制することで、麻酔作用の増強作用及び麻酔持続時間の延長作用を示すと考えられています。

海外において、アルチカインは歯科用局所麻酔剤として、1976年にドイツとスイスで導入されはじめてから、1983年にカナダ、1998年に英国、2000年に米国に導入されています。現在多くの国又は地域で導入されており、欧米においては標準的な歯科用局所麻酔剤の一つとして位置付けられています¹⁾。

国内において、本剤は、2016年10月に医師主導治験として国内第Ⅰ相試験（DAAA-1試験）が開始され、次いで歯科治療又は口腔外科治療を受ける患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（DAAA-2試験）及び国内第Ⅲ相試験（DAAA-3試験）を実施し、本剤の歯科領域及び口腔外科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔に係る有効性及び安全性が確認されたとして2023年8月に製造販売承認申請を行い、2024年9月に「歯科領域及び口腔外科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔」の効能又は効果で承認を取得しました。

II. 特徴

■ 特性（特徴）

1. 本剤は、アルチカイン塩酸塩として40mg/mL及びアドレナリン酒石酸水素塩として0.018mg/mL（アドレナリンとして0.01mg/mL；1/100,000アドレナリン相当）の有効成分が含有されている歯科用局所麻酔剤です。
(4頁参照)
2. アルチカインは、神経細胞の細胞膜のナトリウムチャンネルと結合し、神経における活動電位の伝導を可逆的に抑制し、神経伝達を遮断すると考えられています。
アドレナリンは、 α アドレナリン受容体を介して粘膜血管を収縮させ、アルチカインの吸収を抑制することで、麻酔作用の増強作用及び麻酔持続時間の延長作用を示すと考えられています。
(51頁参照)
3. アルチカインは、中間鎖としてアミド結合 (-CONH-) を有するためアミド型局所麻酔薬に分類されますが、構造式の中にエステル結合 (-COO-) が含まれており、約90%が血中の非特異的エステラーゼで分解されてアルチカイン酸となります。このアルチカイン酸は薬理活性をほとんど有していません。また、局所麻酔薬は一般的にベンゼン環 (C_6H_6) を有しますが、アルチカイン塩酸塩はベンゼン環の代わりに硫黄を含むチオフェン環 (C_4H_4S) を持つ唯一の局所麻酔薬です。
(55頁参照)
4. 下顎埋伏智歯の抜歯を受ける日本人成人歯科患者を対象とした国内第Ⅲ相単盲検非劣性試験 (DAAA-3試験) において、主要評価項目である試験薬投与後の施術中のVisual Analogue Scale (VAS) の患者評価の平均値 [95%信頼区間] は、本剤群で0.90 [0.32~1.48]、リドカイン製剤群で1.37 [0.63~2.11] であり、これらの群間差 [95%信頼区間] は-0.46 [-1.39~0.47] でした。95%信頼区間の上限が非劣性マージン (同等限界) である1.0を下回ったことから、リドカイン製剤群に対する本剤群の非劣性が検証されました (2標本非劣性t検定： $P=0.0012$)。
(14頁参照)
5. 重大な副作用としてショック、意識障害、振戦、痙攣、異常感覚、知覚・運動障害 (いずれも頻度不明) があらわれることがあります。
電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。
(7頁参照)

Ⅲ. 製品情報（ドラッグインフォメーション）

2025年1月改訂の電子添文に基づき作成
項目番号は電子添文に則って記載しています。

2. 禁忌

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分又はアミド型局所麻酔薬に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

		1mL中	1管中(1.7mL)
有効成分	アルチカイン塩酸塩	40mg	68mg
	アドレナリン酒石酸水素塩	0.018mg	0.031mg
添加剤	ピロ亜硫酸ナトリウム	0.5mg	0.85mg
	塩化ナトリウム	1.6mg	2.72mg
	pH調節剤	適量	適量

3.2 製剤の性状

剤形	注射剤
色・形状	無色澄明の液
pH	2.7～5.2
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約1

4. 効能又は効果

歯科領域及び口腔外科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔

6. 用法及び用量

歯科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔の場合、通常、成人には0.5～2.5mL（アルチカイン塩酸塩として20～100mg、アドレナリン酒石酸水素塩として0.009～0.045mg）、口腔外科領域における局所麻酔の場合、通常、成人には1.0～5.1mL（アルチカイン塩酸塩として40～204mg、アドレナリン酒石酸水素塩として0.018～0.0918mg）を使用する。

なお、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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 まれにショックあるいは中毒症状を起こすことがあるので、本剤の投与に際しては、十分な問診により患者の全身状態を把握するとともに、異常が認められた場合に直ちに救急処置のとれるよう、常時準備をしておくこと。
- 8.2 本剤の投与に際し、その副作用を完全に防止する方法はないが、ショックあるいは中毒症状をできるだけ避けるために、以下の点に留意すること。
- 8.2.1 患者の全身状態の観察を十分に行うこと。
- 8.2.2 できるだけ必要最小量にとどめること。
- 8.2.3 血管の多い部位（顔面等）に注射する場合には、吸収が速いので、できるだけ少量を投与すること。
- 8.2.4 注射針が、血管に入っていないことを確かめること。
- 8.2.5 注射の速度はできるだけ遅くすること。
- 8.2.6 前投薬や術中に投与した鎮静薬、鎮痛薬等による呼吸抑制が発現することがあるので、これらの薬剤を使用する際は少量より投与し、必要に応じて追加投与することが望ましい。なお、高齢者、小児、全身状態が不良な患者、肥満者、呼吸器疾患を有する患者では特に注意し、異常が認められた際には、適切な処置を行うこと。[9.1.3、9.7、9.8参照]
- 8.3 注射針が適切に位置していないなどにより、神経障害が生じることがあるので、穿刺に際し異常を認めた場合には本剤の注入を行わないこと。[11.1.3参照]
- 8.4 本剤の投与により、誤嚥・口腔内咬傷の危険性を増加させるおそれがあるので注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 次の患者は、症状が悪化するおそれがあるため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限り、慎重に投与すること。

- (1) 高血圧のある患者
- (2) 動脈硬化のある患者
- (3) 心不全のある患者
- (4) 甲状腺機能亢進のある患者
- (5) 糖尿病のある患者
- (6) 血管攣縮の既往のある患者

9.1.2 心刺激伝導障害のある患者

症状を悪化させることがある。

9.1.3 全身状態が不良な患者

生理機能の低下により麻酔に対する忍容性が低下していることがある。[8.2.6参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重症の腎機能障害のある患者

中毒症状が発現しやすくなる。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重症の肝機能障害のある患者

中毒症状が発現しやすくなる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

国内において小児等を対象とした臨床試験は実施していない。海外において4歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。[8.2.6参照]

9.8 高齢者

患者の全身状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能の低下により麻酔に対する忍容性が低下していることがある。また、本剤に含まれているアドレナリンの作用に対する感受性が高いことがある。[8.2.6参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ハロゲン含有吸入麻酔薬 ハロタン等	頻脈、不整脈、場合によっては心停止を起こすことがある。	これらの薬剤は、心筋のアドレナリン受容体の感受性を亢進させる。
三環系抗うつ薬 イミプラミン等 MAO阻害薬	血圧上昇を起こすことがある。	これらの薬剤は、アドレナリン作動性神経終末でのカテコールアミンの再取り込みを阻害し、受容体でのカテコールアミン濃度を上昇させ、アドレナリン作動性神経刺激作用を増強させる。
非選択性β遮断薬 プロプラノロール等	血管収縮、血圧上昇、徐脈を起こすことがある。	これらの薬剤のβ受容体遮断作用により、アドレナリンのα受容体刺激作用が優位になり、血管抵抗性を上昇させる。
抗精神病薬（ブチロフェノン系、フェノチアジン系等） ハロペリドール クロルプロマジン等 α遮断薬	過度の血圧低下を起こすことがある。	これらの薬剤のα受容体遮断作用により、アドレナリンのβ受容体刺激作用が優位になり、血圧低下があらわれる。
分娩促進薬 オキシトシン等 麦角アルカロイド類 エルゴメトリン等	血圧上昇を起こすことがある。	併用により血管収縮作用が増強される。
クラスⅢ抗不整脈薬 アミオダロン等	心機能抑制作用が増強するおそれがある。	作用が増強することが考えられる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（頻度不明）

徐脈、不整脈、血圧低下、呼吸抑制、チアノーゼ、意識障害等を生じ、まれに心停止を来すことがある。また、まれにアナフィラキシーショックを起こしたとの報告がある。

11.1.2 意識障害、振戦、痙攣（いずれも頻度不明）

意識障害、振戦、痙攣等の中毒症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[13.参照]

11.1.3 異常感覚、知覚・運動障害（いずれも頻度不明）

注射針の留置時に神経に触れることにより一過性の異常感覚が発現することがある。また、神経が注射針や薬剤あるいは虚血によって障害を受けると、まれに持続的な異常感覚、疼痛、知覚障害、運動障害等の神経学的疾患があらわれることがある。[8.3参照]

11.2 その他の副作用

	頻度不明
中枢神経 ^{注)}	眠気、不安、興奮、霧視、眩暈、頭痛
循環器	動悸、頻脈、血圧上昇
消化器 ^{注)}	悪心・嘔吐
過敏症	蕁麻疹等の皮膚症状、浮腫
投与部位	潰瘍、壊死

注) このような症状があらわれた場合は、ショックあるいは中毒へ移行することがあるので、患者の全身状態の観察を十分に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。

13. 過量投与

局所麻酔薬の血中濃度の上昇に伴い、中毒が発現する。特に誤って血管内に投与した場合には、数分以内に発現することがある。その症状は、主に中枢神経系及び心血管系の症状としてあらわれる。[11.1.2参照]

13.1 症状

13.1.1 中枢神経系の症状

初期症状として不安、興奮、多弁、口周囲の知覚麻痺、舌のしびれ、ふらつき、聴覚過敏、耳鳴、視覚障害、振戦等があらわれる。症状が進行すると意識消失、全身痙攣があらわれ、これらの症状に伴い低酸素血症、高炭酸ガス血症が生じるおそれがある。より重篤な場合には呼吸停止を来すこともある。

13.1.2 心血管系の症状

血圧低下、徐脈、心筋収縮力低下、心拍出量低下、刺激伝導系の抑制、心室性頻脈及び心室細動等の心室性不整脈、循環虚脱、心停止等があらわれる。

13.2 処置

振戦や痙攣が著明であれば、ジアゼパム又は超短時間作用型バルビツール酸製剤（チオペンタールナトリウム等）を投与する。

14. 適用上の注意

14.1 使用回数

本品は一回限り使用のディスポーザブル製剤であるので、再度の使用は避けること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 使用前にカートリッジの頭部（アルミキャップ）メンブランをアルコールで軽く消毒すること。

14.2.2 本剤は、金属を侵す性質があるので、長時間注射針に接触させないことが望ましい。

14.2.3 強圧をかけずにできるだけゆっくり注射すること。骨膜下への強圧注射は組織の損傷又はガラスカートリッジの破折につながるおそれがある。

IV. 臨床成績

本試験は、一部国内承認外の用法及び用量を含みますが、承認時評価資料のため記載します。

1. 下顎埋伏智歯の抜歯を行う患者における国内第Ⅲ相試験(DAAA-3試験)^{2,3)}

樋口 仁ほか：日本歯科麻酔学会雑誌, 2025; 53(1) (in press)

社内資料：国内第Ⅲ相多施設共同単盲検非劣性試験(DAAA-3試験)〔承認時評価資料〕

(1) 試験概要

■試験の目的

日本人成人歯科患者を対象に、4%アルチカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩(1/100,000 アドレナリン相当)注射剤の有効性及び安全性を2%リドカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩(1/73,000相当)注射剤と比較検討する。

■試験デザイン

単回投与、無作為化、前向き、単盲検、実薬対照の並行群間比較による多施設共同の非劣性試験

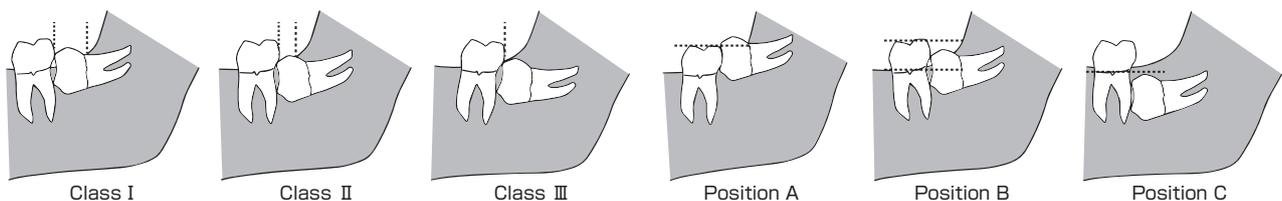
■選択基準

- ・同意取得時の年齢が20歳以上80歳以下の日本人患者(入院・外来を問わない)
- ・下顎埋伏智歯(半埋伏歯)(単歯)の抜歯を行う患者(Pell-Gregory分類でClass I及びClass IIのPositionがA、B、Cの埋伏状態)
- ・本試験への参加に先立って、本人の自由意思による文書同意が得られる患者

Pell-Gregory 分類

Class：第二大臼歯遠心面と下顎枝前縁との間の距離	
Class I	第二大臼歯遠心面から下顎枝までの距離が智歯歯冠幅径より広い。
Class II	第二大臼歯遠心面から下顎枝までの距離が智歯歯冠幅径より狭い。
Class III*	智歯の大部分が下顎枝に含まれる。
Position：第二大臼歯の咬合面に対する埋伏の深さ	
Position A	智歯の最上点が第二大臼歯の咬合面又はそれより上にある。
Position B	智歯の最上点が第二大臼歯の咬合面より下で、第二大臼歯の歯頸部より上にある。
Position C	智歯の最上点が第二大臼歯の歯頸部より下にある。

※今回の試験の患者選択基準外



Class I

Class II

Class III

Position A

Position B

Position C

除外基準

- ・完全埋伏歯の抜歯、又は顎顔面手術を受ける患者
- ・本試験薬の成分又はアミド型局所麻酔薬、アドレナリン酒石酸水素塩、ピロ亜硫酸ナトリウムのいずれかに対し過敏症の既往歴のある患者
- ・収縮期血圧が180mmHg以上又は拡張期血圧が110mmHg以上の患者
- ・症状を有する動脈硬化又は不安定な冠動脈疾患のある患者
- ・身体活動能力が4 METs未満の心不全のある患者
- ・症状を有する甲状腺機能亢進のある患者
- ・コントロール不良の糖尿病のある患者
- ・重篤な全身性疾患（肝障害、腎障害、心血管系疾患、内分泌系疾患、呼吸器系疾患等）がある患者又は重篤な精神疾患がある患者
- ・妊娠又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者
- ・本試験薬投与開始前12週以内に他の治験薬（製造販売後臨床試験薬も含む）の投与を受けた患者
- ・以下に示す疼痛評価に影響を及ぼす可能性がある薬剤の投与又は治療をスクリーニング前1週間以内に受けた、又は受けている患者
 - ・モルヒネ、ペンタゾシン等のオピオイド鎮痛薬
 - ・ロキソプロフェンナトリウム、アスピリン等の非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）、又はアセトアミノフェン等の解熱鎮痛薬（局所適用は除く）
 - ・歯科施術
- ・ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体陽性、B型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原陽性、C型肝炎ウイルス（HCV）抗体陽性の患者
- ・その他、治験責任医師等が被験者として不適当と判断した患者

対象

- 口腔外科治療として下顎埋伏智歯の抜歯を受ける患者86例
- ・被験薬（本剤群）：42例
 - ・対照薬（リドカイン製剤群）：44例

試験薬剤

- 被験薬（本剤群）：1カートリッジ1.7mL中に4%アルチカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩（1/100,000アドレナリン相当）を含有する注射剤
- 対照薬（リドカイン製剤群）：1カートリッジ1.8mL中に2%リドカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩（1/73,000アドレナリン相当）を含有する注射剤

■投与方法

対象患者を本剤群、リドカイン製剤群に1：1の比で無作為に割り付けた。

本剤群、リドカイン製剤群とも単独で、2～3カートリッジを伝達麻酔と浸潤麻酔の併用、又は浸潤麻酔で投与した。

	浸潤麻酔と伝達麻酔の併用	浸潤麻酔
開始投与量	浸潤麻酔：1カートリッジ (最大2カートリッジまで) 伝達麻酔：1カートリッジ	2カートリッジ (最大3カートリッジまで)
最大総投与量	4カートリッジ	

■主要評価項目（検証的な解析項目）

・試験薬投与後の歯科施術中の疼痛のVisual Analogue Scale (VAS) 評価（患者評価）

歯科施術終了後30分以内に、被験者本人が試験薬投与後の歯科施術中の疼痛を、10cmVAS（0：全く疼痛なし～10：想像できる最高の疼痛）を用いて評価した。

VASは全体を10cm幅に換算し、小数点第1位までcm単位で2回計測し、その平均値を算出した。

■副次評価項目

・試験薬投与後の歯科施術中の疼痛のVAS評価（医師評価）

歯科施術終了後30分以内に、治療を実施した歯科医師が試験薬投与後の歯科施術中の疼痛を、10cmVASを用いて評価した。

VASの測定は歯科施術中のVAS（患者評価）と同様の方法で行った。

・試験薬投与後の歯科施術中の疼痛のVAS評価（患者評価、医師評価）に基づくカテゴリ判定

[カテゴリ区分：0.0～1.2、1.3～2.0 (Mild Pain)、2.1～7.9、8.0 (Severe Pain)～10.0]

VASのカテゴリ区分を設定し、患者評価と医師評価のそれぞれに対して、各VASカテゴリ区分の頻度、割合及び累積割合を示した。

・試験薬投与時の疼痛のVAS評価（患者評価）

試験薬投与終了後30分以内に、被験者本人が試験薬投与時の痛みを、VASを用いて評価した。

・試験薬投与後の麻酔効果の持続時間（患者評価）

試験薬投与終了時刻から被験者本人が歯科施術部位の自発痛を初めて認めた時刻、又は自発痛がなかった場合、注射部位のしびれ・腫れを感じなくなった時刻までの時間を評価した。

・試験薬投与による歯科施術完遂症例の割合

歯科施術終了時まで他の局所麻酔薬を投与せずに試験薬規定用量の範囲内で歯科施術を完遂できたかどうかを評価した。

■その他の評価項目

- ・試験薬投与量（総投与量、開始時投与量、追加投与量）、歯科施術時間、増量判断のための歯科施術中のVAS (医師評価)

■安全性評価項目

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温、呼吸数）、心電図

■解析計画

Full Analysis Set (FAS：無作為化された患者のうち、試験薬を投与された患者) を解析対象として、群別に要約統計量及び平均値の両側95%信頼区間を推定し、その結果を有効性判定基準値：1.3（臨床的に意義のある最小の疼痛）及び2.0（Mild Pain）に基づき解釈した。さらに、平均値の群間差（本剤群ーリドカイン製剤群、以下同様）の点推定値及びその両側95%信頼区間を推定すると共に、群間で同等限界を1.0とした2標本非劣性t検定を適用した。なお、総投与量が3カートリッジを超える患者については、増量後の効果が患者評価に影響しうることから、「試験薬投与後の歯科施術中のVAS (患者評価)」と「増量判断のための歯科施術中のVAS (医師評価)」のより高い値を用いた解析を主として行い、副次的に患者評価だけを用いて解析した。

本剤の用法及び用量は以下のとおりである。

6. 用法及び用量

歯科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔の場合、通常、成人には 0.5 ～ 2.5mL（アルチカイン塩酸塩として 20 ～ 100mg、アドレナリン酒石酸水素塩として 0.009 ～ 0.045mg）、口腔外科領域における局所麻酔の場合、通常、成人には 1.0 ～ 5.1mL（アルチカイン塩酸塩として 40 ～ 204mg、アドレナリン酒石酸水素塩として 0.018 ～ 0.0918mg）を使用する。

なお、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。

リドカイン製剤の用法及び用量は以下のとおりである。

6. 用法及び用量

浸潤麻酔又は伝達麻酔には、通常成人 0.3 ～ 1.8mL を使用する。

口腔外科領域の麻酔には 3 ～ 5mL を使用する。

なお、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。

(2) 患者背景

試験薬が投与された86例（本剤群：42例、リドカイン製剤群：44例）全例をFASとした。施術歯の半埋伏の程度はPell-Gregory分類の「第二大臼歯の咬合面に対する埋伏の深さ（Position）」により、Position A群（Class IA又はClass IIA）、Position B群（Class IB又はClass IIB）及びPosition C群（Class IC又はClass IIC）に分類した。

患者背景（FAS）

		本剤群 (42例)	リドカイン製剤群 (44例)
性別	男性	17 (40.5)	17 (38.6)
	女性	25 (59.5)	27 (61.4)
年齢(歳)		27.7±6.2	26.9±5.4
身長(cm)		163.5±7.4	162.9±9.1
体重(kg)		58.40±11.11	57.68±12.58
Pell-Gregory 分類			
Position A		29(69.0)	25(56.8)
Class I A		18 (42.9)	14 (31.8)
Class II A		11 (26.2)	11 (25.0)
Position B		13(31.0)	19(43.2)
Class I B		4 (9.5)	7 (15.9)
Class II B		9 (21.4)	12 (27.3)
Position C		0 (0)	0 (0)
Class I C		0 (0)	0 (0)
Class II C		0 (0)	0 (0)

例数 (%) または平均値±標準偏差

(3) 有効性

■主要評価項目（検証的な解析結果）

●試験薬投与後の歯科施術中の疼痛のVAS評価（患者評価）

患者評価による試験薬投与後の歯科施術中の疼痛のVAS平均値〔95%信頼区間〕は、本剤群で0.90〔0.32～1.48〕、リドカイン製剤群で1.37〔0.63～2.11〕であり、平均値の群間差（本剤群－リドカイン製剤群）〔95%信頼区間〕は－0.46〔－1.39～0.47〕であった。

平均値の群間差の95%信頼区間の上限が事前に同等限界として設定した1.0を下回ったことから、リドカイン製剤に対する本剤の非劣性が検証された（2標本非劣性t検定： $P=0.0012$ ）。

	平均値	標準偏差	95%信頼区間	最小値	第1四分位	中央値	第3四分位	最大値	群間差 (95%信頼区間) P値
本剤群 (42例)	0.90	1.86	0.32～1.48	0.0	0.00	0.10	1.40	8.8	－0.46 (－1.39～0.47) $P=0.0012^*$
リドカイン製剤群 (44例)	1.37	2.43	0.63～2.11	0.0	0.10	0.30	1.05	8.6	

*同等限界を1.0とした際の2標本非劣性t検定

■副次評価項目

●試験薬投与後の歯科施術中の疼痛のVAS評価（医師評価）

医師評価による試験薬投与後の歯科施術中の疼痛のVAS平均値〔95%信頼区間〕は、本剤群で0.37〔0.06～0.69〕、リドカイン製剤群で0.78〔0.33～1.22〕であり、平均値の群間差（本剤群－リドカイン製剤群）〔95%信頼区間〕は－0.40〔－0.94～0.13〕であった。

平均値の群間差の95%信頼区間の上限が事前に同等限界として設定した1.0を下回ったことから、リドカイン製剤に対する本剤の非劣性が検証された（2標本非劣性t検定： $P<0.0001$ ）。

	平均値	標準偏差	95%信頼区間	最小値	第1四分位	中央値	第3四分位	最大値	群間差 (95%信頼区間) P値
本剤群 (42例)	0.37	1.00	0.06～0.69	0.0	0.00	0.30	0.30	5.7	－0.40 (－0.94～0.13) $P<0.0001^*$
リドカイン製剤群 (44例)	0.78	1.46	0.33～1.22	0.0	0.00	0.70	0.70	7.3	

*同等限界を1.0とした際の2標本非劣性t検定

●試験薬投与後の歯科施術中の疼痛のVAS評価（患者評価、医師評価）に基づくカテゴリ判定

患者評価

VASカテゴリで0.0～1.2の患者数（％）は、本剤群31例（73.8％）、リドカイン製剤群35例（79.5％）、2.0（Mild Pain）以下の累積割合（％）は、本剤群で85.7％、リドカイン製剤群で79.5％であった。

本剤群とリドカイン製剤群の群間差は、0.0～1.2の群で－5.7％ [95％信頼区間；－23.6～12.1％]、2.0（Mild Pain）以下の群で6.2％ [95％信頼区間；－9.8～22.1％] であった。

	0.0～1.2		1.3～2.0		2.1～7.9		8.0～10.0	
	例数 (%)	累積割合 (%)	例数 (%)	累積割合 (%)	例数 (%)	累積割合 (%)	例数 (%)	累積割合 (%)
本剤群 (42例)	31 (73.8)	73.8	5 (11.9)	85.7	5 (11.9)	97.6	1 (2.4)	100.0
リドカイン製剤群 (44例)	35 (79.5)	79.5	0 (0)	79.5	6 (13.6)	93.2	3 (6.8)	100.0

有効性判定基準として「臨床的に意義のある最小の痛み：1.3」、「[Mild Pain：2.0]」、「[Severe Pain：8.0]」を設定した。

医師評価

VASカテゴリで0.0～1.2の患者数（％）は、本剤群39例（92.9％）、リドカイン製剤群35例（79.5％）、2.0（Mild Pain）以下の累積割合（％）は、本剤群で95.2％、リドカイン製剤群で86.4％であった。

本剤群とリドカイン製剤群の群間差は、0.0～1.2の群で13.3％ [95％信頼区間；－0.9～27.5％]、2.0（Mild Pain）以下の群で8.9％ [95％信頼区間；－3.1～20.9％] であった。

	0.0～1.2		1.3～2.0		2.1～7.9		8.0～10.0	
	例数 (%)	累積割合 (%)	例数 (%)	累積割合 (%)	例数 (%)	累積割合 (%)	例数 (%)	累積割合 (%)
本剤群 (42例)	39 (92.9)	92.9	1 (2.4)	95.2	2 (4.8)	100.0	0 (0)	100.0
リドカイン製剤群 (44例)	35 (79.5)	79.5	3 (6.8)	86.4	6 (13.6)	100.0	0 (0)	100.0

有効性判定基準として「臨床的に意義のある最小の痛み：1.3」、「[Mild Pain：2.0]」、「[Severe Pain：8.0]」を設定した。

●試験薬投与時の疼痛のVAS評価（患者評価）

患者評価による試験薬投与時のVAS評価に信頼性の問題が生じた3例（本剤群1例、リドカイン製剤群2例）を除外した本剤群41例、リドカイン製剤群42例を解析対象とした。

VAS平均値 [95%信頼区間] は、本剤群1.57 [1.06~2.08]、リドカイン製剤群1.84 [1.24~2.45]、両群の平均値の差は-0.27 [-1.05~0.51]であった。

平均値の群間差の95%信頼区間の上限が事前に同等限界として設定した1.0を下回ったことから、リドカイン製剤に対する本剤の非劣性が検証された（2標本非劣性t検定：P=0.0009）。

	平均値	標準偏差	95%信頼区間	最小値	第1四分位	中央値	第3四分位	最大値	群間差 (95%信頼区間) P値
本剤群 (41例)	1.57	1.62	1.06~2.08	0.0	0.50	1.10	2.30	8.3	-0.27 (-1.05~0.51) P=0.0009*
リドカイン製剤群 (42例)	1.84	1.94	1.24~2.45	0.0	0.40	1.35	2.20	7.8	

* 同等限界を1.0とした際の2標本非劣性t検定

●試験薬投与後の麻酔効果の持続時間（患者評価）

患者評価による試験薬投与後の麻酔効果の持続時間を適切に評価できなかった試験中止症例（各群1例）をFASから除外した本剤群41例、リドカイン製剤群43例を解析対象とした。

麻酔効果の持続時間は、本剤群が3.72±1.28時間、リドカイン製剤群が3.01±0.95時間 [平均値±標準偏差] で、群間差が認められた（2標本t検定：P=0.0050）。

	平均値	標準偏差	最小値	第1四分位	中央値	第3四分位	最大値	P値
本剤群 (41例)	3.72	1.28	1.7	2.70	3.70	4.60	6.2	P=0.0050*
リドカイン製剤群 (43例)	3.01	0.95	1.0	2.40	3.00	3.60	5.7	

* 2標本非劣性t検定

●試験薬投与による歯科施術完遂症例の割合

試験薬投与による歯科施術完遂（施術終了時まで他の局所麻酔薬を投与せずに施術を完遂できた）の割合は、本剤群が97.6%（41/42例）、リドカイン製剤群が100%（44/44例）であった。

	なし	あり
本剤群 (42例)	1 (2.4)	41 (97.6)
リドカイン製剤群 (44例)	0 (0)	44 (100)

■ その他の評価項目

● 試験薬投与量（総投与量、開始時投与量、追加投与量）

総投与量（mL）

試験薬の総投与量(mL)の平均値±標準偏差は、本剤群が4.704±0.975mL、リドカイン製剤群が4.935±1.068mLであった。

	平均値	標準偏差	最小値	第1四分位	中央値	第3四分位	最大値
本剤群 (42例)	4.704	0.975	3.59	3.640	5.380	5.450	7.30
リドカイン製剤群 (44例)	4.935	1.068	3.29	3.740	5.550	5.590	7.48

総投与量（カートリッジ数）

試験薬の総投与量(カートリッジ数)の平均値±標準偏差は、本剤群が2.767±0.573本、リドカイン製剤群が2.742±0.593本であった。

	平均値	標準偏差	最小値	第1四分位	中央値	第3四分位	最大値
本剤群 (42例)	2.767	0.573	2.11	2.140	3.160	3.210	4.29
リドカイン製剤群 (44例)	2.742	0.593	1.83	2.080	3.080	3.105	4.16

開始時投与量（mL）

試験薬の開始時投与量（mL）の平均値±標準偏差は、本剤群が4.661±0.894mL、リドカイン製剤群が4.766±0.941mLであった。

	平均値	標準偏差	最小値	第1四分位	中央値	第3四分位	最大値
本剤群 (42例)	4.661	0.894	3.59	3.640	5.380	5.450	5.53
リドカイン製剤群 (44例)	4.766	0.941	3.29	3.735	5.535	5.570	5.65

開始時投与量（カートリッジ数）

試験薬の開始時投与量（カートリッジ数）の平均値±標準偏差は、本剤群で2.742±0.526本、リドカイン製剤群で2.648±0.522本であった。

	平均値	標準偏差	最小値	第1四分位	中央値	第3四分位	最大値
本剤群 (42例)	2.742	0.526	2.11	2.140	3.160	3.210	3.25
リドカイン製剤群 (44例)	2.648	0.522	1.83	2.075	3.075	3.090	3.14

追加投与量（mL）

試験薬の追加投与は、本剤群で1例（追加投与量：1.810 mL）、リドカイン製剤群で4例（追加投与量の平均値±標準偏差：1.863±0.013 mL）であった。

	平均値	標準偏差	最小値	第1四分位	中央値	第3四分位	最大値
本剤群 (1例)	1.810	—	1.81	1.810	1.810	1.810	1.81
リドカイン製剤群 (4例)	1.863	0.013	1.85	1.855	1.860	1.870	1.88

● **歯科施術時間**

歯科施術時間（hr）の平均値±標準偏差は、本剤群で0.26±0.12時間、リドカイン製剤群で0.32±0.20時間であった。

	平均値	標準偏差	最小値	第1四分位	中央値	第3四分位	最大値
本剤群 (42例)	0.26	0.12	0.1	0.17	0.23	0.35	0.7
リドカイン製剤群 (44例)	0.32	0.20	0.1	0.20	0.28	0.35	1.1

●増量判断のための歯科施術中のVAS（医師評価）

試験薬3カートリッジを超える使用は、本剤群で1例、リドカイン製剤群で2例であったが、それぞれの医師評価によるVAS平均値は、本剤群で1.40、リドカイン製剤群で3.15であった。

	平均値	標準偏差	最小値	第1四分位	中央値	第3四分位	最大値
本剤群 (1例)	1.40	—	1.4	1.40	1.40	1.40	1.4
リドカイン製剤群 (2例)	3.15	0.35	2.9	2.90	3.15	3.40	3.4

(4) 安全性

試験薬が投与された患者を安全性データの解析対象集団とした。有害事象は本剤群7.1%（3/42例）、リドカイン製剤群2.3%（1/44例）に認められた。

有害事象の内訳は本剤群で発熱、注入部位疼痛、失神寸前の状態（各1例）、リドカイン製剤群で眼瞼腫脹（1例）であり、全例で重症度は軽度、転帰は回復、試験薬との因果関係なしと判定された。

試験中止例は2例（本剤群1例、リドカイン製剤群1例、以降同順）に認められ、中止理由は鎮痛効果不十分（1例、0例）、併用禁止薬又は併用禁止治療の併用（0例、1例）であった。

また、両群とも死亡、重大な有害事象、QT/QTc延長リスク及び催不整脈リスクに関連する有害事象、臨床的に問題となる臨床検査値、バイタルサイン、心電図の変動や有害事象は認められなかった。

	本剤群 (42例)		リドカイン製剤群 (44例)	
	有害事象 発現例数	因果関係 あり	有害事象 発現例数	因果関係 あり
有害事象発現例数	3		1	
有害事象発現件数	3		1	
有害事象発現率 (%)	7.1		2.3	
副作用発現例数	0		0	
副作用発現率 (%)	0		0	
有害事象の件数 (%) 器官別大分類※ 基本語※				
一般・全身障害および 投与部位の状態	2 (4.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
発熱	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
注入部位疼痛	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
神経系障害	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
失神寸前の状態	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
眼障害	0 (0)	0 (0)	1 (2.3)	0 (0)
眼瞼腫脹	0 (0)	0 (0)	1 (2.3)	0 (0)

※MedDRA/J Version 25.1及びMedDRA/J Version 22.0の器官別大分類(SOC)及び基本語(PT)

本試験は、一部国内承認外の用法及び用量を含みますが、承認時評価資料のため記載します。

2. 歯科治療及び口腔外科治療を行う患者における国内第Ⅱ相試験 (DAAA-2 試験)^{4, 5)}

樋口 仁ほか：日本歯科麻酔学会雑誌，2024；52(1)：26-36.

社内資料：国内第Ⅱ相多施設共同非盲検非対照試験 (DAAA-2 試験) [承認時評価資料]

(1) 試験概要

■試験の目的

日本人成人歯科患者を対象に、4%アルチカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩（1/100,000 アドレナリン相当）注射剤の臨床用量域を有効性及び安全性の観点から検討する。

■試験デザイン

単回投与、非盲検、非対照による多施設共同試験

■選択基準

- ・同意取得時の年齢が20歳以上80歳以下の日本人患者（入院・外来を問わない）
- ・下記のいずれかの治療を行う患者

歯科治療

う蝕除去のための単歯の歯肉弁切除、単歯のスクレーピング、単歯の歯周ポケット搔爬術
単歯又は複数歯のう蝕治療、単歯又は複数歯の歯冠形成、単歯又は複数歯の抜髄

口腔外科治療

歯冠分割及び歯槽骨切除を含まない単歯又は複数歯の抜歯
歯冠分割又は歯槽骨切除を含む単歯又は複数歯の抜歯
半埋伏歯又は埋伏歯の抜歯

- ・本試験への参加に先立って、本人の自由意思による文書同意が得られる患者

■除外基準

- ・完全埋伏歯の抜歯、又は顎顔面手術を受ける患者
- ・本剤の成分又はアミド型局所麻酔薬、アドレナリン酒石酸水素塩、ピロ亜硫酸ナトリウムのいずれかに過敏症の既往歴のある患者
- ・収縮期血圧が180mmHg以上又は拡張期血圧が110mmHg以上の患者
- ・症状を有する動脈硬化又は不安定な冠動脈疾患のある患者
- ・身体活動能力が4 METs未満の心不全のある患者
- ・症状を有する甲状腺機能亢進のある患者
- ・コントロール不良の糖尿病のある患者
- ・重篤な全身性疾患（肝障害、腎障害、心血管系疾患、内分泌系疾患、呼吸器系疾患等）がある患者又は重篤な精神疾患がある患者
- ・妊娠又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者

- ・本剤投与開始前12週以内に他の治験薬（製造販売後臨床試験薬も含む）の投与を受けた患者
- ・以下に示す疼痛評価に影響を及ぼす可能性がある薬剤の投与又は治療をスクリーニング前1週間以内に受けた、又は受けている患者
 - ・モルヒネ、ペンタゾシン等のオピオイド鎮痛薬
 - ・ロキソプロフェンナトリウム、アスピリン等の非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）、又はアセトアミノフェン等の解熱鎮痛薬（局所適用は除く）
 - ・歯科施術
- ・ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体陽性、B型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原陽性、C型肝炎ウイルス（HCV）抗体陽性の患者
- ・その他、治験責任医師等が被験者として不適当と判断した患者

■対象

歯科治療又は口腔外科治療を受ける患者55例
 歯科治療における浸潤麻酔：25例
 口腔外科治療における局所麻酔：30例

■試験薬剤

1カートリッジ1.7mL中に4%アルチカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩（1/100,000アドレナリン相当）を含有する注射剤

■投与方法

米国におけるSeptocaine[®]の用法及び用量が浸潤麻酔では0.5～2.5mL、伝達麻酔には0.5～3.4mL、口腔外科における局所麻酔では1.0～5.1mL⁶⁾であることに基づき、以下の用量範囲で口腔粘膜に単回投与した。

歯科治療における浸潤麻酔

0.5～2.5mL（アルチカイン塩酸塩20～100mg）

口腔外科治療における局所麻酔（浸潤麻酔又は浸潤麻酔と伝達麻酔の併用に分類）

浸潤麻酔1.0～5.1mL（アルチカイン塩酸塩40～204mg）

浸潤麻酔と伝達麻酔0.5～3.4mL（アルチカイン塩酸塩20～136mg）と組み合わせた局所麻酔の合計量として1.0～5.1mL（アルチカイン塩酸塩40～204mg）

■主要評価項目（検証的な解析項目）

・本剤投与後の歯科施術中の疼痛のVAS評価（患者評価）

歯科施術終了後30分以内に、被験者本人が試験薬投与後の歯科施術中の疼痛を、10cmVAS（0：全く疼痛なし～10：想像できる最高の疼痛）を用いて評価した。

VASは全体を10 cm幅に換算し、小数点第1位までcm単位で2回計測し、その平均値を算出した。

■副次評価項目

・本剤投与後の歯科施術中の疼痛のVAS評価（医師評価）

歯科施術終了後30分以内に、治療を実施した歯科医師が本剤投与後の歯科施術中の疼痛を、10cmVASを用いて評価した。

VASの測定は歯科施術中のVAS（患者評価）と同様の方法で行った。

・本剤投与後の歯科施術中の疼痛のVAS評価（患者評価、医師評価）に基づくカテゴリ判定

[カテゴリ区分：0.0～1.2、1.3～2.0（Mild Pain）、2.1～7.9、8.0（Severe Pain）～10.0]

VASのカテゴリ区分を設定し、患者評価と医師評価のそれぞれに対して、各VASカテゴリ区分の頻度、割合及び累積割合を示した。

・本剤投与時の疼痛のVAS評価（患者評価）

本剤投与終了後30分以内に、被験者本人が試験薬投与時の痛みを、VASを用いて評価した。

・本剤投与後の麻酔効果の持続時間（患者評価）

本剤投与終了時刻から被験者本人が歯科施術部位の自発痛を初めて認めた時刻、又は自発痛がなかった場合、注射部位のしびれ・腫れを感じなくなった時刻までの時間を評価した。

・本剤投与による歯科施術完遂症例の割合

歯科施術終了時まで他の局所麻酔薬を投与せずに本剤規定用量の範囲内で歯科施術を完遂できたかどうかを評価した。

■その他の評価項目

- ・本剤投与量（総投与量、開始時投与量、追加投与量）、歯科施術時間、増量判断のための歯科施術中のVAS（医師評価）

■安全性評価項目

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温、呼吸数）、心電図

■解析計画

FASを解析対象とし、主な有効性判定基準値を「臨床的に意義のある最小の疼痛：1.3」に設定し、帰無仮説を「母平均 \geq 1.3」、対立仮説を「母平均 $<$ 1.3」とした非心1標本t検定を適用し、片側（下側） P 値を算出した。

本剤の用法及び用量は以下のとおりである。

6. 用法及び用量

歯科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔の場合、通常、成人には0.5～2.5mL（アルチカイン塩酸塩として20～100mg、アドレナリン酒石酸水素塩として0.009～0.045mg）、口腔外科領域における局所麻酔の場合、通常、成人には1.0～5.1mL（アルチカイン塩酸塩として40～204mg、アドレナリン酒石酸水素塩として0.018～0.0918mg）を使用する。

なお、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。

(2) 患者背景

本試験で本剤が投与された55例のうち、本剤投与違反及び適格基準違反の各1例を除いた53例をFASとした。歯科治療における浸潤麻酔を用いた患者は24例（施術の侵襲の程度：軽度5例、中等度10例、重度9例）、口腔外科治療における局所麻酔を用いた患者は29例（施術の侵襲の程度：軽度10例、中等度10例、重度9例）であった。

患者背景 (FAS)

施術の侵襲の程度		歯科治療における浸潤麻酔					口腔外科治療における局所麻酔			
		全体 (53例)	軽度 (5例)	中等度 (10例)	重度 (9例)	計 (24例)	軽度 (10例)	中等度 (10例)	重度 (9例)	計 (29例)
性別	男性	27 (50.9)	2 (40)	5 (50)	4 (44.4)	11 (45.8)	5 (50)	5 (50)	6 (66.7)	16 (55.2)
	女性	26 (49.1)	3 (60)	5 (50)	5 (55.6)	13 (54.2)	5 (50)	5 (50)	3 (33.3)	13 (44.8)
年齢 (歳)		40.9±18.1	59.4±15.1	46.1±15.9	50.2±19.0	50.4±17.0	38.4±18.8	32.6±16.5	27.8±5.7	33.1±15.2
身長 (cm)		163.7±9.1	158.2±9.7	163.1±6.5	164.1±10.1	162.5±8.6	161.0±9.8	165.5±7.2	168.0±11.2	164.7±9.6
体重 (kg)		61.08±13.77	53.20±7.54	61.75±17.67	57.92±12.28	58.53±13.97	61.92±13.79	60.86±10.42	67.16±16.50	63.18±13.47
施術時間 (hr)		0.28±0.20	0.13±0.06	0.31±0.19	0.43±0.11	0.32±0.18	0.11±0.10	0.24±0.17	0.44±0.24	0.26±0.22

例数 (%) または平均値±標準偏差

用法・施術の侵襲の程度は以下の基準に基づいた。

用法	侵襲の程度	予定する施術	開始時用量 (目安)
歯科治療 における 浸潤麻酔	軽度	う蝕除去のための単歯の歯肉弁切除 単歯のスクレーピング 単歯の歯周ポケット搔爬術	0.5～1.7 (浸潤麻酔)
	中等度	単歯のう蝕治療 単歯の歯冠形成 単歯の抜髄	0.5～1.7 (浸潤麻酔)
	重度	複数歯のう蝕治療 複数歯の歯冠形成 複数歯の抜髄	1.0～2.5 (浸潤麻酔)
口腔外科治療 における 局所麻酔	軽度	歯冠分割及び歯槽骨切除を含まない単歯の抜歯	1.0～2.5 (浸潤麻酔)
	中等度	歯冠分割又は歯槽骨切除を含む単歯の抜歯 歯冠分割及び歯槽骨切除を含まない複数歯の抜歯	2.0～5.1 (浸潤麻酔)
	重度	歯冠分割又は歯槽骨切除を含む複数歯の抜歯 埋伏歯の抜歯 (半埋伏歯の抜歯を含む)	1.0～3.4 (浸潤麻酔) + 1.7 (伝達麻酔)

(3) 有効性

■主要評価項目（検証的な解析結果）

●本剤投与後の歯科施術中の疼痛のVAS評価（患者評価）

患者評価による本剤投与後の歯科施術中の疼痛のVAS平均値 [95%信頼区間] は、FASで0.65 [0.27~1.02] であり、95%信頼区間の上限が有効性の判定基準とした1.3を下回っていた（1標本t検定、片側検定によるP値：P=0.0005）。

歯科治療における浸潤麻酔群のVAS平均値は、0.31 [95%信頼区間；-0.04~0.67]（P<0.0001）であったが、口腔外科治療における局所麻酔群のVAS平均値は、0.92 [95%信頼区間；0.30~1.55]（P=0.1142）と95%信頼区間の上限が1.3を上回った（1標本t検定、片側検定によるP値）。

用法	侵襲の程度	例数	平均値	標準偏差	95%信頼区間	t値	P値*
		53	0.65	1.36	0.27~1.02	-3.4832	0.0005
歯科治療 における 浸潤麻酔	軽度	5	0.02	0.04	-0.04~0.08		
	中等度	10	0.49	1.18	-0.35~1.33		
	重度	9	0.28	0.62	-0.20~0.75		
	計	24	0.31	0.84	-0.04~0.67	-5.7561	<0.0001
口腔外科治療 における 局所麻酔	軽度	10	0.53	0.94	-0.14~1.20		
	中等度	10	1.82	2.44	0.08~3.56		
	重度	9	0.37	0.50	-0.02~0.75		
	計	29	0.92	1.64	0.30~1.55	-1.2314	0.1142

* 1標本t検定、片側検定による

副次評価項目

●本剤投与後の歯科施術中の疼痛のVAS評価（医師評価）

医師評価による本剤投与後の歯科施術中の疼痛のVAS平均値 [95%信頼区間] は、FASで0.35 [0.19~0.52]、歯科治療における浸潤麻酔群で0.25 [-0.05~0.55]、口腔外科治療における局所麻酔群で0.44 [0.26~0.63] であり、いずれも事前に規定した有効性判定基準のVAS=1.3を下回った（1標本t検定：いずれも $P<0.0001$ ）。

用法	侵襲の程度	例数	平均値	標準偏差	95%信頼区間	t値	P値*
歯科治療 における 浸潤麻酔	軽度	5	0.62	1.28			
	中等度	10	0.04	0.07			
	重度	9	0.28	0.72			
	計	24	0.25	0.72	-0.05~0.55	-7.1634	<0.0001
口腔外科治療 における 局所麻酔	軽度	10	0.47	0.54			
	中等度	10	0.44	0.42			
	重度	9	0.41	0.53			
	計	29	0.44	0.48	0.26~0.63	-9.5744	<0.0001

* 1標本t検定、片側検定による

●本剤投与後の歯科施術中の疼痛のVAS評価（患者評価、医師評価）に基づくカテゴリ判定

患者評価

VASを0.0~1.2、1.3~2.0 (Mild Pain)、2.1~7.9、8.0 (Severe Pain) ~10.0の4カテゴリに分け、患者評価による本剤投与後の歯科施術中の疼痛の程度をVASに基づいてカテゴリ判定を行った結果を、施術の侵襲度別に示した。

有効性判定基準の1.3未満 (0.0~1.2) の患者は84.9%、2.0 (Mild Pain) 以下の患者は90.6%であり、8.0 (Severe Pain) 以上の患者はいなかった。

用法	侵襲の程度	例数	0.0~1.2	1.3~2.0	2.1~7.9	8.0~10.0
歯科治療 における 浸潤麻酔	軽度	5	45(84.9)	3(5.7)	5(9.4)	0(0)
	中等度	10	5(100.0)	0(0)	0(0)	0(0)
	重度	9	9(90.0)	0(0)	1(10.0)	0(0)
	計	24	8(88.9)	1(11.1)	0(0)	0(0)
口腔外科治療 における 局所麻酔	軽度	10	22(91.7)	1(4.2)	1(4.2)	0(0)
	中等度	10	8(80.0)	1(10.0)	1(10.0)	0(0)
	重度	10	7(70.0)	0(0)	3(30.0)	0(0)
	計	29	8(88.9)	1(11.1)	0(0)	0(0)
計	軽度	29	23(79.3)	2(6.9)	4(13.8)	0(0)
	中等度					
	重度					
	計					

有効性判定基準として「臨床的に意義のある最小の痛み：1.3」、「Mild Pain：2.0」、「Severe Pain：8.0」を設定した。

医師評価

VASを0.0～1.2、1.3～2.0 (Mild Pain)、2.1～7.9、8.0 (Severe Pain) ～10.0の4カテゴリに分け、医師評価による本剤投与後の歯科施術中の疼痛の程度をVASに基づいてカテゴリ判定を行った結果を、施術の侵襲度別に示した。

有効性判定基準の1.3未満 (0.0～1.2) の患者は92.5%、2.0 (Mild Pain) 以下の患者は96.2%であり、8.0 (Severe Pain) 以上の患者はいなかった。

		例数	0.0～1.2	1.3～2.0	2.1～7.9	8.0～10.0
用法	侵襲の程度	53	49(92.5)	2(3.8)	2(3.8)	0(0)
歯科治療 における 浸潤麻酔	軽度	5	4(80.0)	0(0)	1(20.0)	0(0)
	中等度	10	10(100.0)	0(0)	0(0)	0(0)
	重度	9	8(88.9)	0(0)	1(11.1)	0(0)
	計	24	22(91.7)	0(0)	2(8.3)	0(0)
□腔外科治療 における 局所麻酔	軽度	10	9(90.0)	1(10.0)	0(0)	0(0)
	中等度	10	10(100.0)	0(0)	0(0)	0(0)
	重度	9	8(88.9)	1(11.1)	0(0)	0(0)
	計	29	27(93.1)	2(6.9)	0(0)	0(0)

有効性判定基準として「臨床的に意義のある最小の痛み：1.3」、「Mild Pain：2.0」、「Severe Pain：8.0」を設定した。

●本剤投与時の疼痛のVAS評価（患者評価）

患者評価による本剤投与時の疼痛のVAS平均値 [95%信頼区間] は、FASで1.57 [1.09～2.05]、歯科治療における浸潤麻酔群で1.26 [0.53～2.00]、□腔外科治療における局所麻酔群で1.82 [1.16～2.49] であった。

		例数	平均値	95%信頼区間
用法	侵襲の程度	53	1.57	1.09～2.05
歯科治療 における 浸潤麻酔	軽度	5	0.70	-0.19～1.59
	中等度	10	1.39	-0.26～3.04
	重度	9	1.43	0.27～2.59
	計	24	1.26	0.53～2.00
□腔外科治療 における 局所麻酔	軽度	10	1.88	0.13～3.63
	中等度	10	2.38	1.37～3.39
	重度	9	1.14	0.43～1.86
	計	29	1.82	1.16～2.49

●本剤投与後の麻酔効果の持続時間（患者評価）

患者評価による本剤投与後の麻酔効果の持続時間の平均値±標準偏差は、FASで3.39±1.38時間、歯科治療における浸潤麻酔群で3.75±1.18時間、口腔外科治療における局所麻酔群で3.11±1.48時間であった。

用法		例数 ^{a)}	平均値	標準偏差
歯科治療 における 浸潤麻酔	侵襲の程度	52	3.39	1.38
	軽度	5	3.20	1.13
	中等度	9	3.52	1.23
	重度	9	4.28	1.07
	計	23	3.75	1.18
口腔外科治療 における 局所麻酔	軽度	10	2.93	1.42
	中等度	10	2.91	1.95
	重度	9	3.54	0.39
	計	29	3.11	1.48

a) データ不採用例を除く

●本剤投与による歯科施術完遂の割合

本剤投与による歯科施術未完遂例はなかった。

■その他の評価項目

●本剤投与量（総投与量、開始時投与量、追加投与量）

本剤の総投与量(mL)の平均値±標準偏差は、FASで2.408±1.343 mL、歯科治療における浸潤麻酔群で1.429±0.400 mL、口腔外科治療における局所麻酔群で3.219±1.310 mLであった。本剤の開始時投与量 (mL) の平均値±標準偏差は、FASで2.365±1.302 mL、歯科治療における浸潤麻酔群で1.400±0.367mL、口腔外科治療における局所麻酔群で3.164±1.256 mLであった。

本剤の追加投与を必要としたのは、歯科治療における浸潤麻酔の中等度群、口腔外科治療における局所麻酔の中等度群で各1例であった。歯科治療における浸潤麻酔群で想定投与量の2.5mLを超えた症例はなく、口腔外科治療における局所麻酔群でも全例が5.1mL (3カートリッジ) 以内の投与で治療を完了した。

		例数	開始時投与量 (mL)	総投与量 (mL)		
用法	侵襲の程度	53	2.365±1.302	2.408±1.343		
歯科治療 における 浸潤麻酔	軽度	5	0.976±0.323	0.976±0.323	浸潤麻酔	
	中等度	10	1.429±0.273	1.499±0.362	浸潤麻酔	
	重度	9	1.602±0.302	1.602±0.302	浸潤麻酔	
	計	24	1.400±0.367	1.429±0.400		
口腔外科治療 における 局所麻酔	軽度	10	1.957±0.505	1.957±0.505	浸潤麻酔	
	中等度	10	3.191±0.898	3.350±1.102	浸潤麻酔	
	重度	9		4.476±0.753	4.476±0.753	(総投与量)
				2.713±0.711	2.713±0.711	浸潤麻酔
				1.762±0.080	1.762±0.080	+ 伝達麻酔
計	29	3.164±1.256	3.219±1.310			

平均値±標準偏差

● 歯科施術時間

歯科施術時間 (hr) の平均値±標準偏差は、FASで0.28±0.20時間、歯科治療における浸潤麻酔群で0.32±0.18 時間、口腔外科治療における局所麻酔群で0.26±0.22時間であった。

用法	侵襲の程度	例数	平均値	標準偏差
歯科治療 における 浸潤麻酔	軽度	5	0.13	0.06
	中等度	10	0.31	0.19
	重度	9	0.43	0.11
	計	24	0.32	0.18
口腔外科治療 における 局所麻酔	軽度	10	0.11	0.10
	中等度	10	0.24	0.17
	重度	9	0.44	0.24
	計	29	0.26	0.22

● 増量判断のための歯科施術中のVAS (医師評価)

医師評価による増量判断のための歯科施術中のVAS評価例はなかった。

(4) 安全性

本剤の試験期間中 (投与日～投与7日後) に認められた有害事象を下表に示す。

有害事象	程度	重篤度	因果関係	転帰	使用目的	侵襲の程度	手技
腫脹	軽度	非重篤	なし	回復	口腔外科*	重度	埋伏歯 (半埋伏歯を含む) の抜歯
創部疼痛	軽度	非重篤	なし	回復	口腔外科*	重度	埋伏歯 (半埋伏歯を含む) の抜歯
皮下出血	軽度	非重篤	なし	回復	口腔外科*	重度	埋伏歯 (半埋伏歯を含む) の抜歯
開口障害	軽度	非重篤	なし	回復	口腔外科*	重度	埋伏歯 (半埋伏歯を含む) の抜歯
ドライソケット	軽度	非重篤	なし	回復	口腔外科*	中等度	歯冠分割又は歯槽骨切除を含む単歯の抜歯
知覚異常	軽度	非重篤	なし	回復	口腔外科*	中等度	歯冠分割及び歯槽骨切除を含まない複数歯の抜歯
舌のしびれ感	中等度	非重篤	あり	回復	口腔外科*	重度	埋伏歯 (半埋伏歯を含む) の抜歯
口内炎	軽度	非重篤	なし	回復	口腔外科*	中等度	歯冠分割又は歯槽骨切除を含む単歯の抜歯

* 口腔外科治療における局所麻酔

有害事象は5例 (9.1%) に8件認められ、うち1例 (1.8%) 1件 (舌のしびれ感) で本剤との因果関係が認められたが、全例が回復した。試験中止例、死亡例、重篤な有害事象はなかった。

また、試験期間中に臨床検査値、バイタルサイン、心電図に臨床的に問題となる変動及び関連する有害事象は認められなかった。

3. 歯科治療を行う患者における海外第Ⅲ相試験⁷⁾ (S96001.02UK 試験、海外データ)

社内資料：海外第Ⅲ相試験 (S96001.02UK 試験) [承認時参考資料]

(1) 試験概要

■試験の目的

4%アルチカイン塩酸塩・1/100,000アドレナリン注射剤を一般的な歯科治療で使用したときの安全性及び有効性を、2%リドカイン塩酸塩・1/100,000アドレナリン注射剤と比較検討する。

■試験デザイン

単回投与、無作為化、二重盲検、実薬対照の並行群間比較による多施設共同の非劣性試験

■対象

- 歯科治療のために浸潤麻酔又は伝達麻酔が必要な患者242例
4歳～80歳の男女
- ・被験薬 (本剤群) : 158例
 - ・対照薬 (リドカイン製剤群) : 84例

■試験薬剤

- 被験薬 (本剤群) : 4%アルチカイン塩酸塩・1/100,000アドレナリン注射剤
対照薬 (リドカイン製剤群) : 2%リドカイン塩酸塩・1/100,000アドレナリン注射剤

■用法及び用量

- 用法：口腔粘膜下への浸潤麻酔又は伝達麻酔 (単回投与、数分かけて1～8回注射で投与する)
用量：麻酔を達成するのに必要な量 (7mg/kgを超えない)

■評価基準

- 有効性：患者及び治験責任医師による歯科治療中の疼痛のVAS評価
安全性：有害事象、バイタルサイン、身体検査

■解析計画

患者の年齢グループ（4歳～13歳未満、13歳以上）、性別、人種、症例の分類（単純な歯科治療又は複雑な歯科治療）のバランスをCochran-Mantel-Haenszel検定で比較して施設の影響を調整し、分散分析で治療群のベースライン時の体重に関する比較を行い、治療方法、施設、症例分類の影響を検討した。

Kruskal-Wallis検定を用いて患者及び治験責任医師のVAS測定値の群間比較を行った。バイタルサインに関する治療群間の比較は、交互作用のある分散分析を用いた。

本剤の用法及び用量は以下のとおりである。

6. 用法及び用量

歯科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔の場合、通常、成人には 0.5 ～ 2.5mL（アルチカイン塩酸塩として 20 ～ 100mg、アドレナリン酒石酸水素塩として 0.009 ～ 0.045mg）、口腔外科領域における局所麻酔の場合、通常、成人には 1.0 ～ 5.1mL（アルチカイン塩酸塩として 40 ～ 204mg、アドレナリン酒石酸水素塩として 0.018 ～ 0.0918mg）を使用する。

なお、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。

リドカイン製剤の用法及び用量は以下のとおりである。

6. 用法及び用量

浸潤麻酔又は伝達麻酔には、通常成人 0.3 ～ 1.8mL を使用する。

口腔外科領域の麻酔には 3 ～ 5mL を使用する。

なお、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。

(2) 患者背景

		本剤群 (158例)	リドカイン製剤群 (84例)
性別	男性	78 (49)	33 (39)
	女性	80 (51)	51 (61)
年齢 (歳)	4歳以上13歳未満	3 (2)	2 (2)
	13歳以上	155 (98)	82 (98)
	平均値±標準誤差	33.7±1.19	34.0±1.56
	範囲	4~77	9~74
体重 (kg)	平均値±標準誤差	71.3±1.13	67.9±1.62
	範囲	16~105	23~118
人種	白人	143 (91)	80 (95)
	黒人	6 (4)	3 (4)
	アジア人	8 (5)	1 (1)
	その他	1 (1)	0 (0)
症例の分類	単純な歯科治療	115 (73)	60 (71)
	複雑な歯科治療	43 (27)	24 (29)

(3) 有効性

対象症例242例のうち、本剤群157例、リドカイン製剤群84例でVAS値を得られた。全ての患者において、患者又は治験責任医師によるVAS平均値は、本剤群とリドカイン製剤群の間に有意な差はなかった (Kruskal-Wallis検定)。両群の歯科治療中のVAS平均値は低く、大多数が0~1.0cmであった。本剤群3例及びリドカイン製剤群2例の小児症例 (4~13歳未満) では、治験責任医師及び患者評価によるVAS値は低かった。

歯科治療中のVAS (患者評価及び医師評価)

		本剤群		リドカイン製剤群	
		単純な 歯科治療	複雑な 歯科治療	単純な 歯科治療	複雑な 歯科治療
全症例 (例数)		114	43	60	24
医師評価	平均値 [最小値, 最大値]	0.3 [0.0, 3.9]	0.4 [0.0, 2.7]	0.2 [0.0, 3.8]	0.4 [0.0, 2.3]
患者評価	平均値 [最小値, 最大値]	0.4 [0.0, 4.7]	0.8 [0.0, 8.7]	0.5 [0.0, 4.8]	0.6 [0.0, 5.1]
4歳以上13歳未満 (例数)		2	1	1	1
医師評価	平均値 [最小値, 最大値]	0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 0.0]	2.2 [2.2, 2.2]
患者評価	平均値 [最小値, 最大値]	0.8 [0.0, 1.5]	0.0 [0.0, 0.0]	1.0 [1.0, 1.0]	0.0 [0.0, 0.0]
13歳以上 (例数)		112	42	59	23
医師評価	平均値 [最小値, 最大値]	0.3 [0.0, 3.9]	0.4 [0.0, 2.7]	0.2 [0.0, 3.8]	0.4 [0.0, 2.5]
患者評価	平均値 [最小値, 最大値]	0.4 [0.0, 4.7]	0.8 [0.0, 8.7]	0.5 [0.0, 4.8]	0.6 [0.0, 5.1]

(4) 安全性

本剤群の42.4% (67/158例) 及びリドカイン製剤群の41.7% (35/84例) に少なくとも1つ以上の有害事象が発現し、本剤群の7.6% (12/158例) 及びリドカイン製剤群の8.3% (7/84例) に認められた有害事象は薬剤との因果関係があると判断された。本剤群で認められた因果関係があると判断された有害事象は、頭痛、感染、感覚鈍麻が各1.9% (各3/158例)、疼痛、耳痛が各1.3% (各2/158例)、偶発症 (唇の創傷)、背部痛、下痢、悪心、神経障害、傾眠、痒疹が各0.6% (各1/158例) であった。リドカイン製剤群における因果関係があると判断された有害事象は、感染、腹痛、筋肉痛、感覚鈍麻、口周囲異常感覚、神経痛、錯感覚及び発疹が各1.2% (各1/84例) であった。

重篤な有害事象は、本剤群の1例に扁平上皮癌が認められたが、本剤との因果関係はなしと判断された。

4歳以上13歳未満の小児症例では、本剤群の3例全例 (100%)、リドカイン製剤群の2例中1例 (50%) に有害事象が発現し、このうち本剤群の1例に認められた偶発症 (唇の創傷) は本剤との因果関係があると判断された。

本試験において、有害事象による試験中止及び死亡は認められなかった。

副作用の詳細は7. 副作用発現状況の項の英国臨床第Ⅲ相試験 (S96001.02UK試験) のすべての有害事象、試験薬との関連ありと判断されたすべての有害事象 (46～48頁) を参照。

4. 歯科治療を行う患者における海外第Ⅲ相試験⁸⁾ (S96001.02US 試験、海外データ)

社内資料：海外第Ⅲ相試験 (S96001.02US 試験) [承認時参考資料]

(1) 試験概要

■試験の目的

4%アルチカイン塩酸塩・1/100,000アドレナリン注射剤を一般的な歯科治療で使用したときの安全性及び有効性を、2%リドカイン塩酸塩・1/100,000アドレナリン注射剤と比較検討する。

■試験デザイン

単回投与、無作為化、二重盲検、実薬対照の並行群間比較による多施設共同の非劣性試験

■対象

- 歯科治療のために浸潤麻酔又は伝達麻酔が必要な患者853例
4歳～80歳の男女
- ・被験薬 (本剤群) : 569例
 - ・対照薬 (リドカイン製剤群) : 284例

■試験薬剤

- 被験薬 (本剤群) : 4%アルチカイン塩酸塩・1/100,000アドレナリン注射剤
対照薬 (リドカイン製剤群) : 2%リドカイン塩酸塩・1/100,000アドレナリン注射剤

■用法及び用量

- 用法：口腔粘膜下への浸潤麻酔又は伝達麻酔 (単回投与、数分かけて1～8回注射で投与する)
用量：麻酔を達成するのに必要な量 (7mg/kgを超えない)

■評価基準

- 有効性：患者及び治験責任医師による歯科治療中の疼痛のVAS評価
安全性：有害事象、バイタルサイン、臨床検査

■解析方法

患者の年齢グループ（4歳～13歳未満、13歳以上）、性別、人種、症例の分類（単純な歯科治療又は複雑な歯科治療）のバランスをCochran-Mantel-Haenszel検定で比較して施設の影響を調整し、分散分析で治療群のベースライン時の体重に関する比較を行い、治療方法、施設、症例分類の影響を検討した。

Kruskal-Wallis検定を用いて患者及び治験責任医師のVAS測定値の群間比較を行った。バイタルサインに関する治療群間の比較は、交互作用のある分散分析を用いた。

本剤の用法及び用量は以下のとおりである。

6. 用法及び用量

歯科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔の場合、通常、成人には 0.5 ～ 2.5mL（アルチカイン塩酸塩として 20 ～ 100mg、アドレナリン酒石酸水素塩として 0.009 ～ 0.045mg）、口腔外科領域における局所麻酔の場合、通常、成人には 1.0 ～ 5.1mL（アルチカイン塩酸塩として 40 ～ 204mg、アドレナリン酒石酸水素塩として 0.018 ～ 0.0918mg）を使用する。

なお、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。

リドカイン製剤の用法及び用量は以下のとおりである。

6. 用法及び用量

浸潤麻酔又は伝達麻酔には、通常成人 0.3 ～ 1.8mL を使用する。

口腔外科領域の麻酔には 3 ～ 5mL を使用する。

なお、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。

(2) 患者背景

		本剤群 (569例)	リドカイン製剤群 (284例)
性別	男性	256(45)	121(43)
	女性	313(55)	163(57)
年齢(歳)	4歳以上13歳未満	1(<1)	1(<1)
	13歳以上	568(>99)	283(>99)
	平均値±標準誤差	38.9±0.60	38.7±0.87
	範囲	10~79	12~77
体重(kg) ^{a)}	平均値±標準誤差	75.4±0.72	74.1±1.00
	範囲	42.7~139.5	43.2~150.9
人種	白人	429(75)	214(75)
	黒人	54(9)	28(10)
	アジア人	28(5)	20(7)
	ヒスパニック	42(7)	15(5)
	その他	16(3)	7(2)
症例の分類	単純な歯科治療	427(75)	211(74)
	複雑な歯科治療	142(25)	73(26)

a) : 本剤群568例、リドカイン製剤群281例

(3) 有効性

対象症例853例のうち、本剤群569例、リドカイン製剤群283例でVAS値を得られた。全ての患者において、患者又は治験責任医師によるVAS平均値は、本剤群とリドカイン製剤群の間に有意差はなかった (Kruskal-Wallis検定)。両群の歯科治療中のVAS平均値は低く、大多数が0～2.0cmであった。小児症例 (4～13歳未満) は本剤群、リドカイン製剤群とも1例で、治験責任医師及び患者評価によるVAS値は低かった。

歯科治療中のVAS (患者評価及び医師評価)

		本剤群		リドカイン製剤群	
		単純な 歯科治療	複雑な 歯科治療	単純な 歯科治療	複雑な 歯科治療
全症例 (例数)		427	142	211	72
医師評価	平均値 [最小値, 最大値]	0.4 [0.0, 9.0]	0.6 [0.0, 7.3]	0.5 [0.0, 9.0]	0.7 [0.0, 6.4]
患者評価	平均値 [最小値, 最大値]	0.0 [0.0, 8.0]	0.5 [0.0, 8.0]	0.6 [0.0, 9.8]	0.8 [0.0, 7.7]
4歳以上13歳未満 (例数)		1	0	1	0
医師評価		0.2	—	0.5	—
患者評価		0.2	—	0.5	—
13歳以上 (例数)		426	142	210	72
医師評価	平均値 [最小値, 最大値]	0.4 [0.0, 9.0]	0.6 [0.0, 7.3]	0.5 [0.0, 9.0]	0.7 [0.0, 6.4]
患者評価	平均値 [最小値, 最大値]	0.5 [0.0, 8.0]	0.5 [0.0, 8.0]	0.6 [0.0, 9.8]	0.8 [0.0, 7.7]

(4) 安全性

本剤群の19.3% (110/569例)、リドカイン製剤群の18.3% (52/284例) に少なくとも1つ以上の有害事象が発現し、本剤群の3.7% (21/569例) とリドカイン製剤群の2.5% (7/284例) に認められた有害事象は薬剤との因果関係があると判断された。本剤群で認められた主な因果関係があると判断された有害事象 (2例以上) は、錯感覚8例 (1.4%)、感覚鈍麻3例 (0.5%)、頭痛2例 (0.4%) であった。リドカイン製剤群における主な因果関係があると判断された有害事象 (2例以上) は、頭痛、めまい及び発疹がそれぞれ2例 (0.7%) であった。

リドカイン製剤群の1例については、試験薬に関連している可能性があると考えられる胸痛及び浮動性めまいにより試験を中止した。

4～13歳未満の小児症例 (本剤群及びリドカイン製剤群ともに各1例) では、本剤群に有害事象は認められなかった。リドカイン製剤群に疼痛の有害事象が認められたが、担当医師により薬剤との因果関係なしと判断された。

本試験において、重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

副作用の詳細は7. 副作用発現状況の項の米国臨床第Ⅲ相試験 (S96001.02US試験) のすべての有害事象、試験薬との関連ありと判断されたすべての有害事象 (46～48頁) を参照。

5. 歯科治療を行う患者における海外第Ⅲ相試験⁹⁾ (S96002.01US 試験、海外データ)

社内資料：海外第Ⅲ相試験 (S96002.01US 試験) [承認時参考資料]

(1) 試験概要

■試験の目的

4%アルチカイン塩酸塩・1/100,000アドレナリン注射剤を一般的な歯科治療で使用したときの安全性及び有効性を、2%リドカイン塩酸塩・1/100,000アドレナリン注射剤と比較検討する。

■試験デザイン

単回投与、無作為化、二重盲検、実薬対照の並行群間比較による多施設共同の非劣性試験

■対象

歯科治療のために浸潤麻酔又は伝達麻酔が必要な患者230例

4歳～80歳の男女

- ・被験薬 (本剤群) : 155例
- ・対照薬 (リドカイン製剤群) : 75例

■試験薬剤

被験薬 (本剤群) : 4%アルチカイン塩酸塩・1/100,000アドレナリン注射剤

対照薬 (リドカイン製剤群) : 2%リドカイン塩酸塩・1/100,000アドレナリン注射剤

■用法及び用量

用法：口腔粘膜下への浸潤麻酔又は伝達麻酔 (単回投与、数分かけて1～4回注射で投与する)

用量：麻酔を達成するのに必要な量 (7mg/kgを超えない)

■評価基準

有効性：患者及び治験責任医師による歯科治療中の疼痛のVAS評価

安全性：有害事象、バイタルサイン、臨床検査

■解析方法

患者の年齢グループ（4歳～13歳未満、13歳以上）、性別、人種、症例の分類（単純な歯科治療又は複雑な歯科治療）のバランスをCochran-Mantel-Haenszel検定で比較して施設の影響を調整し、分散分析で治療群のベースライン時の体重に関する比較を行い、治療方法、施設、症例分類の影響を検討した。

Kruskal-Wallis検定を用いて患者及び治験責任医師のVAS測定値の群間比較を行った。バイタルサインに関する治療群間の比較は、交互作用のある分散分析を用いた。

本剤の用法及び用量は以下のとおりである。

6. 用法及び用量

歯科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔の場合、通常、成人には 0.5 ～ 2.5mL（アルチカイン塩酸塩として 20 ～ 100mg、アドレナリン酒石酸水素塩として 0.009 ～ 0.045mg）、口腔外科領域における局所麻酔の場合、通常、成人には 1.0 ～ 5.1mL（アルチカイン塩酸塩として 40 ～ 204mg、アドレナリン酒石酸水素塩として 0.018 ～ 0.0918mg）を使用する。

なお、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。

リドカイン製剤の用法及び用量は以下のとおりである。

6. 用法及び用量

浸潤麻酔又は伝達麻酔には、通常成人 0.3 ～ 1.8mL を使用する。

口腔外科領域の麻酔には 3 ～ 5mL を使用する。

なお、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。

(2) 患者背景

		本剤群 (155例)	リドカイン製剤群 (75例)
性別	男性	84 (54)	30 (40)
	女性	71 (46)	45 (60)
年齢 (歳)	4歳以上13歳未満	46 (30)	17 (23)
	13歳以上	109 (70)	58 (77)
	平均値±標準誤差	29.1±1.43	31.0±2.01
	範囲	4~79	5~71
体重 (kg) ^{a)}	平均値±標準誤差	62.1±1.83	62.1±2.61
	範囲	18.2~145.5	15.9~122.7
人種	白人	75 (48)	36 (48)
	黒人	14 (9)	3 (4)
	アジア人	8 (5)	6 (8)
	ヒスパニック	52 (34)	27 (36)
	その他	6 (4)	3 (4)
症例の分類	単純な歯科治療	133 (86)	67 (89)
	複雑な歯科治療	22 (14)	8 (11)

a) : 本剤群153例、リドカイン製剤群73例

(3) 有効性

対象症例230例（本剤群155例、リドカイン製剤群75例）全例でVAS値を得られた。全ての患者において、患者又は治験責任医師によるVAS平均値は、本剤群とリドカイン製剤群の間に有意な差はなかった（Kruskal-Wallis検定）。両群の歯科治療中のVAS平均値は低かった。

本剤群、リドカイン製剤群とも全体、4～13歳未満群、13歳以上群のいずれにおいても治験責任医師及び患者評価によるVAS値は大多数で0～2.0cmと低かった。

歯科治療中のVAS (患者評価及び医師評価)

		本剤群		リドカイン製剤群	
		単純な 歯科治療	複雑な 歯科治療	単純な 歯科治療	複雑な 歯科治療
全症例 (例数)		133	22	67	8
医師評価	平均値 [最小値, 最大値]	0.2 [0.0, 4.1]	0.4 [0.0, 2.1]	0.3 [0.0, 6.7]	0.8 [0.0, 3.4]
患者評価	平均値 [最小値, 最大値]	0.4 [0.0, 6.0]	0.8 [0.0, 7.1]	0.5 [0.0, 7.7]	1.0 [0.0, 4.5]
4歳以上13歳未満 (例数)		40	6	16	1
医師評価	平均値 [最小値, 最大値]	0.4 [0.0, 4.1]	0.8 [0.0, 2.1]	0.3 [0.0, 1.2]	3.4 [-, -]
患者評価	平均値 [最小値, 最大値]	0.5 [0.0, 5.5]	1.3 [0.4, 2.5]	0.7 [0.0, 3.0]	4.5 [-, -]
13歳以上 (例数)		93	16	51	7
医師評価	平均値 [最小値, 最大値]	0.2 [0.0, 2.0]	0.3 [0.0, 1.6]	0.3 [0.0, 6.7]	0.4 [0.0, 2.1]
患者評価	平均値 [最小値, 最大値]	0.3 [0.0, 6.0]	0.6 [0.0, 7.1]	0.5 [0.0, 7.7]	0.5 [0.0, 1.6]

(4) 安全性

本剤群の9.0% (14/155例)、リドカイン製剤群の2.7% (2/75例) に少なくとも1つ以上の有害事象が発現し、本剤群の2.6% (4/155例)、リドカイン製剤群の2.7% (2/75例) に認められた有害事象は薬剤との因果関係があると判断された。本剤群で認められた因果関係があると判断された有害事象は、無力、倦怠感、浮腫及び耳痛が各1例であった。リドカイン製剤群における因果関係があると判断された有害事象は、頭痛、注射部位の疼痛及び嘔吐が各1例であった。

4～13歳未満の小児症例では、本剤群の46例中1例に有害事象として頭痛が発現したが、本剤との因果関係なしと判断された。リドカイン製剤群 (17例) では有害事象は認められなかった。

本試験において、有害事象による試験中止、重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

副作用の詳細は7. 副作用発現状況の項の米国臨床第Ⅲ相試験 (S96002.01US試験) のすべての有害事象、試験薬との関連ありと判断されたすべての有害事象 (46～48頁) を参照。

6. 健康成人における海外第Ⅱ相試験¹⁰⁾ (S97001 試験、海外データ)

社内資料：海外第Ⅱ相試験 (S97001 試験) [承認時参考資料]

(1) 試験概要

■試験の目的

健康成人における4%アルチカイン塩酸塩・1/200,000アドレナリン注射剤の単回投与及び複数回投与の安全性、有効性及び薬物動態を評価する。

■試験デザイン

単回又は複数回投与、オープンラベル、非無作為化、単一施設による薬物動態及び薬力学試験

■対象

X線検査で虫歯や詰め物のない正常な切歯を持つ健康成人20例（男性10例、女性10例）
18歳～50歳の男女

■試験薬剤

1カートリッジ1.7mLに4%アルチカイン塩酸塩・1/200,000アドレナリンを含有する注射剤

■用法及び用量

用法：上顎の口腔前庭部粘膜下に注射

用量：単回投与群は1カートリッジ（1.7mL、アルチカイン塩酸塩68mg）

複数回投与群は3カートリッジ（5.1mL、アルチカイン塩酸塩204mg）

■評価基準

薬物動態：最高血中濃度（ C_{max} ）、最高血中濃度到達時間（ T_{max} ）、消失速度定数（ K_{el} ）、消失半減期（ $T_{1/2}$ ）、血中濃度時間曲線下面積（ $AUC_{0-tlast}$ ）、総血漿クリアランス（CL）、アルチカイン及び代謝物の分布容積（Vd）

有効性：本剤を単回（1.7mL）注射後、電気歯髄刺激装置で測定した麻酔効果の発現時間及び持続時間

安全性：有害事象、バイタルサイン、臨床検査

(2) 背景

		例数 (20例)
性別	男性	10 (50)
	女性	10 (50)
年齢 (歳)	18歳以上39歳以下	16 (80)
	40歳以上50歳以下	4 (20)
	平均値±標準偏差	32.6±1.69
	範囲	23~48
人種	白人	5 (25)
	黒人	3 (15)
	ヒスパニック	12 (60)

(3) 有効性

単回 (1.7mL) 投与で20例全例が麻酔を完遂した。

麻酔効果の発現時間は平均3.65±0.39分、持続時間は平均68.2±8.3分であった (平均値±標準偏差)。

■薬物動態パラメータ

パラメータ	アルチカイン		アルチカイン酸	
	1カートリッジ (1.7mL) 投与 (20例)	3カートリッジ (5.1mL) 投与 (20例)	1カートリッジ (1.7mL) 投与 (20例)	3カートリッジ (5.1mL) 投与 (20例)
C _{max} (ng/mL)	384.8±164.6	899.4±363.3	1429.2±513.5	3793.1±795.5
T _{max} (hr)	0.4±0.1	0.8±0.2	0.9±0.3	1.3±0.2
T _{1/2} (hr)	1.8	1.6	1.4	1.7
AUC _{0-tlast} (hr・ng/mL)	631.3±134.6	1541.7±354.4	3751.1±885.2	11543.1±2340.9
CL (mL/min)	1879.4±431.1	2322.7±561.2	316 ^{a)}	309 ^{a)}
Vd (L/kg)	4.2±1.4	4.7±1.5	0.54 ^{b)}	0.65 ^{b)}

平均値±標準偏差

a) 推定CL = アルチカインAUC × アルチカインのCL / アルチカイン酸のAUC

b) 推定Vd = (推定CL / k_{el}) / 平均体重 (70.72kg)

アルチカインの大部分は急速にアルチカイン酸に代謝され、アルチカイン酸のC_{max}はアルチカインの4~7倍であった。また、尿中に投与量の約50%が排泄され、そのうち95%がアルチカイン酸として、2%がアルチカインとして排泄された。

(4) 安全性

有害事象は3例（15%）に4件認められ、内訳は感染症1件、めまい3件であった。
いずれも本剤*との因果関係なしと判断された。

* 1カートリッジ（1.7mL）に4%アルチカイン塩酸塩・1/200,000 アドレナリンを含有する注射剤

7. 副作用発現状況

国内

国内で行われた臨床試験（臨床第Ⅰ相試験：DAAA-1試験、臨床第Ⅱ相試験：DAAA-2試験、臨床第Ⅲ相試験：DAAA-3試験）において、本剤が投与された109例で認められた有害事象を以下に示す。

	臨床第Ⅰ相試験 (DAAA-1試験)		臨床第Ⅱ相試験 (DAAA-2試験)		臨床第Ⅲ相試験 (DAAA-3試験)		合計	
全症例(例数)	12		55		42		109	
有害事象発現例数	1		5		3		9	
有害事象発現件数	1		8		3		12	
有害事象発現率(%)	8.3		9.1		7.1		8.3	
副作用発現例数	0		1		0		1	
副作用発現率(%)	0		1.8		0		0.9	
有害事象の件数(%) 器官別大分類* 基本語*	有害事象 発現例数	因果関係 あり	有害事象 発現例数	因果関係 あり	有害事象 発現例数	因果関係 あり	有害事象 発現例数	因果関係 あり
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (8)		2 (3.6)		2 (4.8)		5 (4.6)	
頭痛	1 (8)						1 (0.9)	
発熱					1 (2.4)		1 (0.9)	
腫脹			1 (1.8)				1 (0.9)	
注射部位知覚低下			1 (1.8)				1 (0.9)	
注入部位疼痛					1 (2.4)		1 (0.9)	
胃腸障害			2 (3.6)	1 (1.8)			2 (1.8)	1 (0.9)
口内炎			1 (1.8)				1 (0.9)	
口の感覚鈍麻			1 (1.8)	1 (1.8)			1 (0.9)	1 (0.9)
感染症および寄生虫症			1 (1.8)				1 (0.9)	
歯槽骨炎			1 (1.8)				1 (0.9)	
傷害、中毒および処置合併症			1 (1.8)				1 (0.9)	
創合併症			1 (1.8)				1 (0.9)	
筋骨格系および結合組織障害			1 (1.8)				1 (0.9)	
開口障害			1 (1.8)				1 (0.9)	
皮膚および皮下組織障害			1 (1.8)				1 (0.9)	
皮下出血			1 (1.8)				1 (0.9)	
神経系障害					1 (2.4)		1 (0.9)	
失神寸前の状態					1 (2.4)		1 (0.9)	

*MedDRA/J Version 25.1及びMedDRA/J Version 22.0の器官別大分類(SOC)及び基本語(PT)

■ 海外

海外第Ⅲ相試験（S96001.02UK試験、S96001.02US試験及びS96002.01US試験）で報告されている有害事象及び因果関係ありと判断された有害事象を以下に示す（有害事象名はCOSTART[®]に基づく）。

※：米国食品医薬品局（FDA）が提供していた副作用用語集；
Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms の略称。

すべての有害事象

事象名	S96001.02UK試験 ^{a)}		S96001.02US試験 ^{a)}		S96002.01US試験	
	本剤群	リドカイン 製剤群	本剤群	リドカイン 製剤群	本剤群	リドカイン 製剤群
全症例 (例数)	158	84	569	284	155	75
発現例数 (発現割合 (%))	67 (42.4)	35 (41.7)	110 (19.3)	52 (18.3)	14 (9.0)	2 (2.7)
全身性						
疼痛	53 (33.5)	27 (32.1)	58 (10.2)	26 (9.2)	3 (1.9)	1 (1.3)
頭痛	12 (7.6)	3 (3.6)	15 (2.6)	11 (3.9)	4 (2.6)	1 (1.3)
顔の浮腫	11 (7.0)	5 (6.0)	2 (0.4)	1 (0.4)		
感染	6 (3.8)	3 (3.6)	3 (0.5)	0 (0)		
偶発症	2 (1.3)	0 (0)				
頸部硬直	0 (0)	2 (2.4)				
注射部位の疼痛			5 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.6)	1 (1.3)
腹痛			2 (0.4)	0 (0)		
背部痛			2 (0.4)	0 (0)		
頸部痛			2 (0.4)	0 (0)		
悪寒			0 (0)	2 (0.7)		
消化器系						
歯周炎	8 (5.1)	3 (3.6)	5 (0.9)	2 (0.7)		
歯肉出血	2 (1.3)	1 (1.2)				
下痢	2 (1.3)	0 (0)	2 (0.4)	0 (0)		
悪心			6 (1.1)	1 (0.4)		
口角炎			3 (0.5)	2 (0.7)		
嘔吐			2 (0.4)	1 (0.4)	0 (0)	1 (1.3)
筋骨格系						
関節痛			2 (0.4)	1 (0.4)		
筋肉痛			2 (0.4)	1 (0.4)		
骨髄炎					2 (1.3)	0 (0)
神経系						
感覚鈍麻	3 (1.9)	2 (2.4)	4 (0.7)	3 (1.1)		
錯感覚			10 (1.8)	1 (0.4)		
めまい			1 (0.2)	2 (0.7)		
呼吸器系						
咽頭炎	3 (1.9)	2 (2.4)				
鼻炎			3 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.6)	1 (1.3)

すべての有害事象（続き）

事象名	S96001.02UK試験 ^{a)}		S96001.02US試験 ^{a)}		S96002.01US試験	
	本剤群	リドカイン製剤群	本剤群	リドカイン製剤群	本剤群	リドカイン製剤群
血液・リンパ系						
斑状出血	2 (1.3)	1 (1.2)				
皮膚附属器系						
発疹			0 (0)	3 (1.1)		
特殊感覚系						
耳痛	2 (1.3)	1 (1.2)				

a) いずれかの群で2件以上認められた有害事象

試験薬との関連ありと判断されたすべての有害事象

事象名	S96001.02UK試験		S96001.02US試験		S96002.01US試験	
	本剤群	リドカイン製剤群	本剤群	リドカイン製剤群	本剤群	リドカイン製剤群
全症例 (例数)	158	84	569	284	155	75
発現例数 (発現割合 (%))	12 (7.6)	7 (8.3)	21 (3.7)	7 (2.5)	4 (2.6)	2 (2.7)
全身性						
頭痛	3 (1.9)	0 (0)	2 (0.4)	2 (0.7)	0 (0)	1 (1.3)
感染	3 (1.9)	1 (1.2)	1 (0.2)	0 (0)		
疼痛	2 (1.3)	0 (0)	1 (0.2)	0 (0)		
偶発症	1 (0.6)	0 (0)				
背部痛	1 (0.6)	0 (0)				
腹痛	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.2)	0 (0)		
注射部位の疼痛			1 (0.2)	0 (0)	0 (0)	1 (1.3)
無力			0 (0)	1 (0.4)	1 (0.6)	0 (0)
胸痛			0 (0)	1 (0.4)		
悪寒			0 (0)	1 (0.4)		
倦怠感					1 (0.6)	0 (0)
心血管系						
頻脈			1 (0.2)	0 (0)		
消化器系						
下痢	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.2)	0 (0)		
悪心	1 (0.6)	0 (0)				
便秘			1 (0.2)	0 (0)		
消化不良			1 (0.2)	0 (0)		
口内炎			1 (0.2)	0 (0)		
口角炎			1 (0.2)	0 (0)		
嘔吐					0 (0)	1 (1.3)
代謝・栄養系						
喉の渇き			1 (0.2)	0 (0)		
浮腫					1 (0.6)	0 (0)

試験薬との関連ありと判断されたすべての有害事象（続き）

事象名	S96001.02UK試験		S96001.02US試験		S96002.01US試験	
	本剤群	リドカイン 製剤群	本剤群	リドカイン 製剤群	本剤群	リドカイン 製剤群
筋骨格系						
筋肉痛	0 (0)	1 (1.2)				
関節痛			0 (0)	1 (0.4)		
神経系						
感覚鈍麻	3 (1.9)	1 (1.2)	3 (0.5)	0 (0)		
神経障害	1 (0.6)	0 (0)				
傾眠	1 (0.6)	0 (0)				
口周囲異常感覚	0 (0)	1 (1.2)				
神経痛	0 (0)	1 (1.2)				
錯感覚	0 (0)	1 (1.2)	8 (1.4)	1 (0.4)		
めまい			1 (0.2)	2 (0.7)		
口内乾燥			1 (0.2)	0 (0)		
唾液分泌の増加			1 (0.2)	0 (0)		
皮膚附属器系						
痒疹	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.2)	1 (0.4)		
発疹	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	2 (0.7)		
発汗			0 (0)	1 (0.4)		
特殊感覚系						
耳痛	2 (1.3)	0 (0)			1 (0.6)	0 (0)

V. 薬物動態

■ 血中濃度

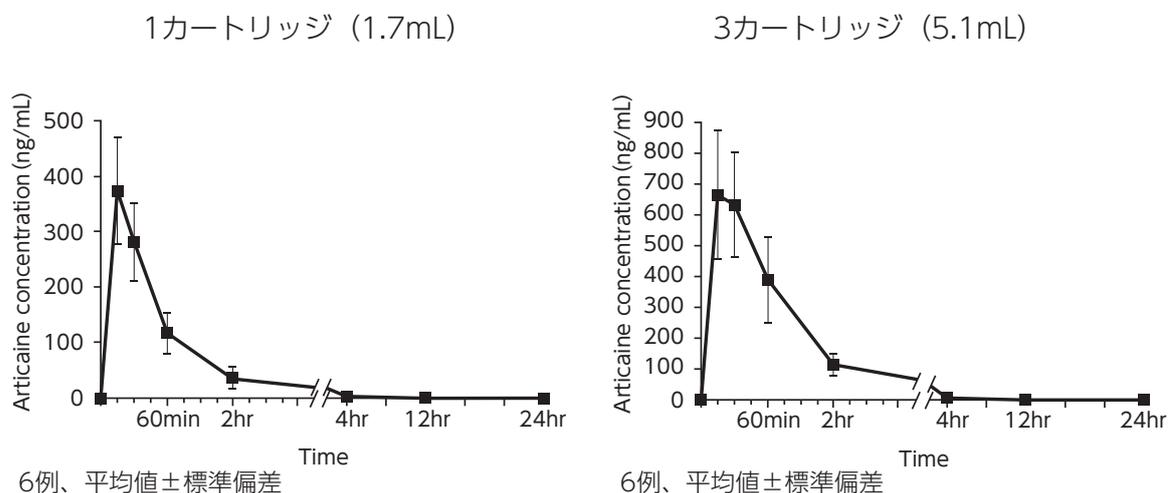
健康成人男性における薬物動態（日本人データ）¹¹⁾

日本人健康成人12例を対象に本剤1カートリッジ（1.7mL）又は3カートリッジ（5.1mL）を単回口腔粘膜下（上顎小臼歯前庭部粘膜下）投与したときの血中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

いずれの用量においても投与12時間後の血中濃度は5.0ng/mL未満となった。

● 血中濃度推移

単回口腔粘膜下投与後の血漿中アルチカイン濃度推移



● 薬物動態パラメータ

単回口腔粘膜下投与後のアルチカインの血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ	投与量	
	1カートリッジ (1.7mL) (アルチカイン塩酸塩68mg)	3カートリッジ (5.1mL) (アルチカイン塩酸塩204mg)
C _{max} (ng/mL)	374.35 ± 97.65 (252.7, 514.5)	694.00 ± 175.23 (517.9, 970.4)
T _{max} (hr)	0.25 ± 0.00 (0.25, 0.25)	0.42 ± 0.13 (0.25, 0.5)
T _{1/2} (hr)	0.753 ± 0.210 (0.429, 1.058)	0.839 ± 0.127 (0.666, 0.976)
AUC (hr·ng/mL)	361.10 ± 116.10 (266.44, 576.95)	924.27 ± 231.47 (664.04, 1348.96)

各6例、平均値±標準偏差（最小値，最大値）

■ 分布 (*in vitro*)

アルチカイン及びアルチカイン酸のヒト血清タンパクとの結合率は、pH7.5及びpH8.5においてアルチカインでそれぞれ54及び76%、アルチカイン酸でそれぞれ51及び83%であった¹²⁾。

ヒト血清アルブミン、ヒト γ グロブリン又はヒト α/β -グロブリンに対するアルチカインの結合率は、それぞれ80.8、23.7又は73.4%であった¹³⁾。

■ 代謝 (*in vitro*)

アルチカインは主に血中のカルボキシエステラーゼにより非活性代謝物であるアルチカイン酸に代謝される¹⁾。また、肝ミクロソームにおいてもP450各分子種によりアルチカイン酸に代謝される¹⁴⁾。

■ 排泄 (外国人データ)

アルチカイン製剤1.7mL又は5.1mL (アルチカイン塩酸塩として40mg又は120mg、アドレナリン酒石酸水素塩として0.0306mg又は0.0918mg) を単回口腔粘膜下投与したとき、投与24時間までに投与量の53~57%がアルチカイン及びアルチカイン酸として尿中に排泄され、うち95%がアルチカイン酸、2%がアルチカインとして排泄された¹⁰⁾。

VI. 薬効薬理

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

■ 作用機序

アルチカイン塩酸塩は、アミド型局所麻酔薬であり、神経細胞の細胞膜のナトリウムチャンネルと結合し、神経における活動電位の伝導を可逆的に抑制し、神経伝達を遮断する¹⁵⁾。

アドレナリンは、血管を収縮させることにより、血管を介したアルチカインの吸収を抑制し、局所麻酔の作用時間を延長させる¹⁶⁾。

■ 作用持続時間

下顎埋伏智歯の抜歯を行う患者（41例）に本剤を投与したときの麻酔効果の持続時間（平均値±標準偏差）は 3.72 ± 1.28 時間であった^{2, 3)}。

■ 非臨床試験

*In vitro*試験

1) ウサギ迷走神経に対する作用¹⁷⁾

ウサギ迷走神経を用いて、電気刺激時の活動電位に対するアルチカイン塩酸塩（0.1～1.0mmol/L）の作用が検討された結果、アルチカイン塩酸塩は膜電位及び膜抵抗に影響せず、濃度依存的に活動電位振幅を減少させるとともに神経伝導速度を低下させたとの報告がある。

2) カエル坐骨神経に対する作用¹⁸⁾

カエル坐骨神経を用いて、電位固定法により膜電位を変化させたときに生じるナトリウム電流及びカリウム電流に対するアルチカイン塩酸塩（0.03～0.3mmol/L）の作用が検討された結果、アルチカイン塩酸塩はナトリウム電流及びカリウム電流を濃度依存的に抑制し、見かけの解離定数はそれぞれ0.065mmol/L及び0.147mmol/Lであったとの報告がある。

Ⅶ. 安全性薬理試験及び毒性試験

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

■ 安全性薬理試験

心臓及び血管に対するアルチカイン塩酸塩の影響をモルモット、イヌ及びネコで検討した結果が報告されている。

試験項目	動物種	主な結果
心臓	モルモット 心臓標本 ¹⁹⁾	アルチカイン塩酸塩 (0.0005~0.05mg/mL) は心筋収縮を抑制するとともに、平均冠血流量を増加させた。
	麻酔下イヌ ¹⁹⁾	アルチカイン塩酸塩 (3又は6mg/kg) を静脈内投与した結果、ストロファンチン誘発心室性期外収縮は消失した。
血管	麻酔下ネコ ¹⁹⁾	アルチカイン塩酸塩 (5mg/kg) を静脈内投与した結果、血圧低下が認められた。アルチカイン塩酸塩 (10mg/kg) を静脈内投与した結果、電位依存性ナトリウムチャネルの開口作用を有するベラトリンによる血圧低下が抑制された。
	麻酔下イヌ ²⁰⁾	アドレナリン0.01mg/mL含有アルチカイン塩酸塩40mg/mL溶液を後部オトガイ孔に0.3mL注射した結果、歯髄腔圧は低下したが、大腿動脈圧及び下顎動脈圧に変化は認められなかった。

■ 毒性試験

1) アルチカイン塩酸塩の単回投与毒性試験²¹⁾

動物種	投与経路	用量 ^{a)} (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)
雌雄 マウス	皮下	0 ^{b)} 、100、138、 190、260、360、 430 (雌のみ)、500	≥ 100：変化なし (雌・雄) ≥ 138：眼瞼下垂 (雌・雄) ≥ 190：多呼吸を伴う強直性痙攣 (雌)、眼球突出 (雌・雄)、 立毛 (雌・雄) ≥ 260：多呼吸を伴う強直性痙攣 (雄)、自発運動の亢進 (雄) ≥ 360：死亡 (雄：20%) ≥ 430：死亡 (雌：40%) ≥ 500：死亡 (雌：100%、雄：40%)	≥ 360

a) アルチカイン塩酸塩としての用量、b) 溶媒：生理食塩液

アルチカイン塩酸塩のLD₅₀は、皮下投与ではマウスの雌で440mg/kg (404~480mg/kgの範囲)、雄で500mg/kgを超えると計算された。しかし、最高用量においても雄の死亡率は40%であり、LD₅₀を算出することができなかった²¹⁾。

アルチカイン塩酸塩単回投与時のLD₅₀は、静脈内投与ではラットで23.2mg/kg、ウサギで19.6mg/kg、筋肉内投与ではラットで278mg/kg、ウサギで20.6mg/kgであったとの報告がある²²⁾。

2) 反復投与毒性試験²¹⁾

アドレナリン0.01mg/mL含有アルチカイン塩酸塩の反復投与毒性試験の結果は以下のとおりであった。

動物種	投与期間	投与経路	用量 ^{a)} (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg)
雌雄ラット	4週間	皮下	0 ^{b)} 、25、50、100	25 ^{c)}
雌雄イヌ	4週間	皮下	0 ^{b)} 、20、40、80	40 ^{c)}

a) アルチカイン塩酸塩としての用量、b) 溶媒：注射用水、c) 全身毒性の観点からの無毒性量

3) 遺伝毒性試験²¹⁾

*In vitro*試験

アルチカイン塩酸塩の復帰突然変異試験、染色体異常試験、遺伝子突然変異試験において遺伝毒性が陰性であった。

*In vivo*試験

アドレナリン0.01mg/mL含有アルチカイン塩酸塩のマウスの小核試験において遺伝毒性が陰性であった。

4) がん原性試験²¹⁾

本剤は長期間投与されることは想定されないことから、がん原性試験は実施されていない。

5) 生殖発生毒性試験²¹⁾

アドレナリン0.01mg/mL含有アルチカイン塩酸塩の生殖発生毒性試験の結果は以下のとおりであった。

試験	動物種	投与経路	投与期間	用量 ^{a)} (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
受胎能及び着床 までの初期胚発生 に関する試験	雌雄 ラット	皮下	雌 交配2週間前～妊娠7日目 (1回/日)	0 ^{b)} 、20、40、80	雌 一般毒性：40 生殖能：80
			雄 交配4週間前～交配終了 (1回/日)		雄 一般毒性：20 生殖能：80
胚・胎児発生 に関する試験	雌 ラット	皮下	妊娠6～17日目 (1回/日)	0 ^{b)} 、20、40、80	母動物（一般毒性）：40 胚・胎児発生：80
	雌 ウサギ	皮下	妊娠6～20日目 (1回/日)	0 ^{b)} 、20、40、80	母動物（一般毒性）：20 胚・胎児発生：40
出生前及び出生後 の発生並びに 母体の機能に 関する試験	雌 ラット	皮下	母動物 妊娠6日目～離乳時（授乳22日 目まで） (1回/日)	0 ^{b)} 、20、40、80	母動物（一般毒性）：40 F1出生児（発生・発達）：40

a) アルチカイン塩酸塩としての用量、b) 溶媒：注射用水

6) その他の毒性試験

皮膚感作性試験²¹⁾

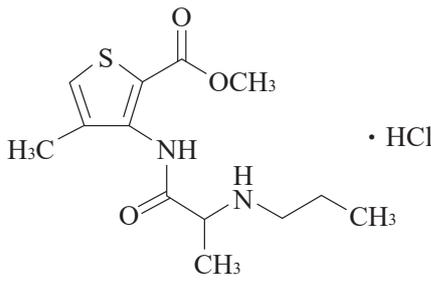
モルモットにアルチカイン塩酸塩40mg/mLを皮内投与した結果、皮膚感作性は認められなかった。

光毒性試験

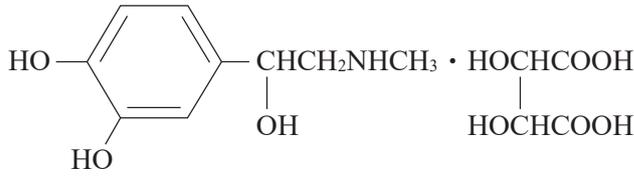
アルチカイン塩酸塩は太陽光波長の範囲内に吸収帯を持たないことから、光毒性の懸念はないと判断されている。

Ⅳ. 有効成分に関する理化学的知見

■ アルチカイン塩酸塩

一般的名称	アルチカイン塩酸塩 Articaïne Hydrochloride (JAN)
化学名	Methyl 4-methyl-3-[(2RS)-2-(propylamino)propanoylamino]thiophene-2-carboxylate monohydrochloride
化学構造式	 <p>及び鏡像異性体</p>
分子式	$C_{13}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$
分子量	320.84
性状	アルチカイン塩酸塩は白色の結晶性の粉末である。 水、エタノール又はメタノールに溶けやすく、アセトン又はジクロロメタンに溶けにくい。

■ アドレナリン酒石酸水素塩

一般的名称	アドレナリン酒石酸水素塩 Adrenaline bitartrate
化学名	(R)-1-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-(methylamino)ethanol hydrogentartrate
化学構造式	
分子式	$C_9H_{13}NO_3 \cdot C_4H_6O_6$
分子量	333.29
性状	アドレナリン酒石酸水素塩は白色、灰白色又は帯褐色の結晶性の粉末で、においはない。 水に溶けやすく、エタノールに溶けにくく、ジエチルエーテル又はクロロホルムにほとんど溶けない。 空気又は光によって徐々に褐色となる。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売者の氏名
又は名称及び住所

IX. 製剤学的事項

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製薬業者の氏名
又は名称及び住所

■ 製剤の安定性²³⁾

試験の種類	測定項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	性状、確認試験、pH、採取容量、 不溶性異物、不溶性微粒子、 無菌、定量	25°C ± 2°C / 60% ± 5%RH	ガラスカートリッジ 及びブチルゴム栓	24ヵ月	規格内
加速試験		40°C ± 2°C / 75% ± 5%RH	ガラスカートリッジ 及びブチルゴム栓	6ヵ月	規格内

X. 取扱い上の注意

■ 規制区分

劇薬・処方箋医薬品^{注)}

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

■ 貯法

1～25℃で保存

■ 有効期間

2年

■ 取扱い上の注意

- 1 凍結するとゴム栓の飛び出し又はカートリッジの破損が起こることがあるので、凍結を避けて保存すること。
- 2 外箱開封後は遮光して保存すること。
- 3 廃棄の際は感染防止に配慮すること。

XI. 包装

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売者の氏名
又は名称及び住所

1.7mL×50管 [カートリッジ]

XII. 関連情報

■ 承認番号

30600AMX00244000

■ 承認年月

2024年9月

■ 薬価基準収載年月

2024年11月

■ 販売開始年月

2025年1月

■ 再審査期間満了年月

2032年9月（8年間）

■ 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

■ 保険給付上の注意

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

Ⅻ. 主要文献

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

- 1) Malamed SF. : Handbook of local anesthesia 7th edition. Elsevier, 2020.
- 2) 樋口 仁ほか: 日本歯科麻酔学会雑誌, 2025; 53(1) (in press)
- 3) 社内資料: 国内第Ⅲ相多施設共同単盲検非劣性試験 (DAAA-3試験) [承認時評価資料]
- 4) 樋口 仁ほか: 日本歯科麻酔学会雑誌, 2024; 52(1): 26-36.
- 5) 社内資料: 国内第Ⅱ相多施設共同非盲検非対照試験 (DAAA-2試験) [承認時評価資料]
- 6) SEPTOCAINE® USPI. Available: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=020971> (2024/11/1参照)
- 7) 社内資料: 海外第Ⅲ相試験 (S96001.02UK試験) [承認時参考資料]
- 8) 社内資料: 海外第Ⅲ相試験 (S96001.02US試験) [承認時参考資料]
- 9) 社内資料: 海外第Ⅲ相試験 (S96002.01US試験) [承認時参考資料]
- 10) 社内資料: 海外第Ⅱ相試験 (S97001試験) [承認時参考資料]
- 11) 樋口 仁ほか: 日本歯科麻酔学会雑誌, 2021; 49(3): 81-96.
- 12) Oertel R, Richter K. : Pharmazie, 1998; 53(9): 646-647.
- 13) 社内資料: LPT Protocol No.10337/97
- 14) Leuschner J, Leblanc D. : Arzneimittelforschung, 1999; 49(2): 126-132.
- 15) Snoeck M. : Local Reg Anesth, 2012; 5: 23-33.
- 16) 福島和昭監修: 歯科麻酔学 (第8版), 医歯薬出版, 2019; 126-129.
- 17) Den Hertog A. : Eur J Pharmacol, 1974; 26(2): 175-178.
- 18) Borchard U, et al. : Eur J Pharmacol, 1980; 62(1): 73-79.
- 19) Farbwerke Hoechst AG . Pharmacology and toxicology study on the experimental product HOE 40 045 (articaine hydrochloride INN) 1976.
- 20) Simard-Savoie S, et al. : Anesth Prog, 1990; 37(1): 16-19.
- 21) 社内資料: 毒性試験
- 22) Baeder C, et al. : Prakt Anaesth, 1974; 9: 147-152.
- 23) 社内資料: 製剤の安定性

XIV. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所（文献請求先及び問い合わせ先を含む）

■ 製造販売元

株式会社ジーシー昭和薬品
〒174-8585 東京都板橋区蓮沼町76番1号

■ 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社ジーシー昭和薬品
〒113-0033 東京都文京区本郷一丁目28番34号 本郷MKビル1階
電話：0120-648-914 FAX：03-5689-1576
<受付時間>9:00～17:30（土・日・祝日・弊社休日を除く）
URL：<https://www.gc-showayakuhin.com/medical/>

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所



製造販売(輸入)元
株式会社 ズーシー昭和薬品
東京都板橋区蓮沼町76番1号



製造元
NOVOCOL PHARMACEUTICAL
OF CANADA INC.

2025年1月作成
SEP27001P (A-2501IMIC・CP)