

セプトカイン配合注カートリッジに係る

医薬品リスク管理計画書

株式会社ジーシー昭和薬品

セプトカイン配合注カートリッジに係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	セプトカイン配合注カートリッジ	有効成分	アルチカイン塩酸塩、アドレナリン酒石酸水素塩
製造販売業者	株式会社ジーシー昭和薬品	薬効分類	87271
提出年月日		令和6年9月27日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
持続性異常感覚（異常感覚、疼痛、知覚障害、運動障害等）	心血管障害を有する患者への投与	なし
急性全身毒性（意識障害、振戦、痙攣等の中毒症状）		
ショック		
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供

医薬品リスク管理計画書

会社名：株式会社ジーシー昭和薬品

品目の概要			
承認年月日	2024年9月24日	薬効分類	87271
再審査期間	8年	承認番号	30600AMX00244000
国際誕生日	1988年9月8日		
販売名	セプトカイン配合注カートリッジ		
有効成分	アルチカイン塩酸塩、アドレナリン酒石酸水素塩		
含量及び剤形	注射剤 アルチカイン塩酸塩 68 mg/1.7 mL アドレナリン酒石酸水素塩 0.031 mg/1.7 mL		
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 ～ 2.5 mL (アルチカイン塩酸塩として 20 ～ 100 mg、アドレナリン酒石酸水素塩として 0.009 ～ 0.045 mg)、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 ～ 5.1 mL (アルチカイン塩酸塩として 40 ～ 204 mg、アドレナリン酒石酸水素塩として 0.018 ～ 0.0918 mg) 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。		
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		
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。		
備考			

変更の履歴

前回提出日

なし

変更内容の概要：

なし

変更理由：

なし

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
持続性異常感覚（異常感覚、疼痛、知覚障害、運動障害等）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外の製造販売業者の調査によると、2021年から2022年の1年間に約2億3000万例にアルチカイン/アドレナリンが投与されており、有害事象として15例25件の異常感覚が報告された。そのうち4例が重篤であった。15例のうち6か月以上症状が継続する持続性異常感覚を発現した患者は1例であった（口の感覚鈍麻および錯感覚。転帰は未回復）。また、日本国内の第II相医師主導治験（治験実施計画書番号 DAAA-2）において、中等度の口の感覚鈍麻が1例報告された（転帰は回復）。</p> <p>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。また、持続性異常感覚の治療法は存在しないといわれており（Piccinni et al., 2015*）、患者の生活の質の悪化が懸念される。以上より、持続性異常感覚を重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>* Piccinni C, Gissi DB, Gabusi A, Montebugnoli L, Poluzzi E. Paraesthesia after local anaesthetics: an analysis of reports to the FDA Adverse Event Reporting System. <i>Basic Clin Pharmacol Toxicol.</i> 2015 Jul;117(1):52-6. doi: 10.1111/bcpt.12357.</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常 of 医薬品安全性監視活動として以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none">・副作用情報、文献・学会情報および外国措置情報等の収集 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における持続性異常感覚の発現状況を把握し、追加の医薬品安全性監視活動の必要性を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常 of リスク最小化活動として以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none">・電子添文の「重要な基本的注意」「重大な副作用」での注意喚起 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に情報を提供し、適正使用を推進するため。また、持続性異常感覚について患者に注意喚起し、発現時に医師に連絡するように促すため。</p>
急性全身毒性（意識障害、振戦、痙攣等の中毒症状）	

	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外の製造販売業者の調査によると、2021年から2022年の1年間に約2億3000万例にアルチカイン/アドレナリンが投与され、有害事象として43例70件の急性全身毒性が報告された。そのうち重篤な症例は16例であり、死亡症例はなかった。急性全身毒性の報告には、浮動性めまい（16件）、呼吸困難（12件）、蒼白（8件）等が含まれる。また、日本国内の第III相医師主導治験（治験実施計画書番号DAAA-3）において、失神寸前の状態が1例報告された（転帰は回復）。</p> <p>局所麻酔薬全身毒性（Local anesthetic systemic toxicity; LAST）は、局所麻酔薬投与中の偶発的血管内注入により発現する可能性があり、生命を脅かす事象である。また、FDAの有害事象報告システム（FAERS）を用いた研究として、局所麻酔薬使用患者のうちLASTの可能性のある有害事象を発現した患者の割合は0-18例/10,000例であったとの報告がある（Dagenais et al., 2018*）。以上より、急性全身毒性を重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>* Dagenais S, Scranton R, Joyce AR, Vick CC. A comparison of approaches to identify possible cases of local anesthetic systemic toxicity in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database. Expert Opin Drug Saf. 2018 Jun;17(6):545-552. doi: 10.1080/14740338.2018.1474200.</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・副作用情報、文献・学会情報および外国措置情報等の収集 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における急性全身毒性の発現状況を把握し、追加の医薬品安全性監視活動の必要性を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・電子添文の「重要な基本的注意」「重大な副作用」での注意喚起 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に情報を提供し、適正使用を推進するため。</p>
<p>ショック</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外の製造販売業者の調査によると、2021年から2022年の1年間に約2億3000万例にアルチカイン/アドレナリンが投与され、有害事象として重篤なアナフィラキシー反応が4例、重篤なアナフィラキシーショックが4例報告された。上記の8例のうち、アナフィラキシーショックの1例は死亡し、それ以外の7例の転帰は不明である。一方で、日本国内の医師主導治験に</p>

	<p>おいては MedDRA 標準検索式 (SMQ) 「アナフィラキシー反応」に該当する有害事象の発現はみられなかった。</p> <p>発現率は極めて低いものの、局所麻酔薬の使用後のアナフィラキシーショックを含めたショックの発現の可能性は一般的に知られている。また、アナフィラキシーショックは緊急の治療を要する疾患であり、最悪の場合は死に至ることもある。以上より、アナフィラキシーショックを含めたショックを重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常 の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・副作用情報、文献・学会情報および外国措置情報等の収集 <p>【選択理由】 使用実態下におけるアナフィラキシーショックを含めたショックの発現状況を把握し、追加の医薬品安全性監視活動の必要性を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常 のリスク最小化活動として以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・電子添文の「重要な基本的注意」「重大な副作用」での注意喚起 <p>【選択理由】 医療従事者に情報を提供し、適正使用を推進するため。</p>

重要な潜在的リスク	
心血管障害を有する患者への投与	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>合併症として心血管障害を有する患者は、LAST のリスクが高いといわれている (El-Boghdadly et al., 2018*)。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を阻害することで麻酔作用を発揮すると考えられているが (Snoeck, 2012**)、心筋のナトリウムチャンネルに作用すると心筋の収縮力低下や血圧の低下等、心血管障害の症状が悪化する可能性が考えられる。海外の製造販売業者の調査によると、2021 年から 2022 年の 1 年間にアルチカイン/アドレナリンを投与された心血管障害を有する患者における有害事象は 14 例報告された。そのうち重篤な症例は 6 例であった。これらの患者の既往歴に喫煙 (4 例) や高血圧 (5 例)、糖尿病 (3 例)、不整脈 (2 例) などがあるため、このような既往歴が心血管障害を有する患者の有害事象の発現に関連した可能性が考えられる。また、日本国内の臨床試験において、心血管障害を有する患者における有害事象は報告されていない。以上より、心血管障害を有する患者への投与を重要な潜在的リスクに設定した。</p>

	<p>* El-Boghdadly K, Pawa A, Chin KJ. Local anesthetic systemic toxicity: current perspectives. Local Reg Anesth. 2018 Aug 8;11:35-44. doi: 10.2147/LRA.S154512. ** Snoeck M. Articaine: a review of its use for local and regional anesthesia. Local Reg Anesth. 2012;5:23-33. doi: 10.2147/LRA.S16682.</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常 医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 ・副作用情報、文献・学会情報および外国措置情報等の収集 【選択理由】 使用実態下における心血管障害を有する患者への投与状況および同患者における心血管障害の発現状況を把握するため。。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常 リスク最小化活動として以下を実施する。 ・電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」での注意喚起 【選択理由】 医療従事者に情報を提供し、適正使用を推進するため。</p>

重要な不足情報	
なし	

1. 2 有効性に関する検討事項

なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 副作用情報、文献・学会情報および外国措置情報等 of 収集・確認・分析に基づ く安全対策 of 検討（及び実行）	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始から 6 か月間 評価、報告 of 予定時期：調査終了から 2 か月以内

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文による情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始から 6 か月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 か月以内

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用情報、文献・学会情報および外国措置情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当なし	販売開始から6か月	販売開始時から実施予定	調査終了から2か月以内

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
なし	なし	なし	なし	なし

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文による情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	実施期間：販売開始から6か月間 評価・報告の予定時期：調査終了から2か月以内	販売開始時から実施予定