

## 審議結果報告書

令和6年8月13日  
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] セプトカイン配合注カートリッジ  
[一般名] アルチカイン塩酸塩／アドレナリン酒石酸水素塩  
[申請者名] 株式会社ジーシー昭和薬品  
[申請年月日] 令和5年8月31日

### [審議結果]

令和6年8月1日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は8年、原体のうちアルチカイン塩酸塩は劇薬、製剤は劇薬に該当するとされた。

### [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。

## 審査報告書

令和6年7月19日

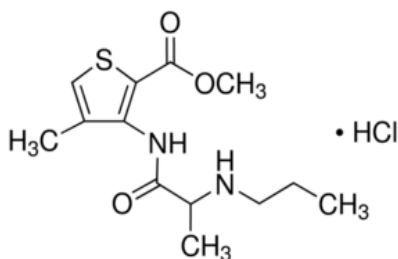
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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] セプトカイン配合注カートリッジ  
[一般名] アルチカイン塩酸塩／アドレナリン酒石酸水素塩  
[申請者] 株式会社ジーシー昭和薬品  
[申請年月日] 令和5年8月31日  
[剤形・含量] 1カートリッジ (1.7 mL) 中にアルチカイン塩酸塩 68 mg 及びアドレナリン酒石酸水素塩 0.031 mg を含有する水性注射剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品、(2) 新医療用配合剤  
[化学構造]

<アルチカイン塩酸塩>



分子式：C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S · HCl

分子量：320.84

化学名：

(日本名) 4-メチル-3- [(2*RS*)-2-(プロピルアミノ)プロパノイルアミノ] チオフェン-2-カルボン酸  
メチル 一塩酸塩

(英名) Methyl 4-methyl-3- [(2*RS*)-2-(propylamino)propanoylamino] thiophene-2-carboxylate  
monohydrochloride

- [特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第三部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目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は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[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

[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。

[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。

審査報告(1)

令和6年5月29日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] セプトカイン配合注カートリッジ  
[一般名] アルチカイン塩酸塩／アドレナリン酒石酸水素塩  
[申請者] 株式会社ジーシー昭和薬品  
[申請年月日] 令和5年8月31日  
[剤形・含量] 1カートリッジ(1.7 mL)中にアルチカイン塩酸塩 68 mg 及びアドレナリン酒石酸水素塩 0.031 mg を含有する水性注射剤

[申請時の効能・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

[申請時の用法・用量]

歯科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔には通常成人 0.5～2.5 mL(20～100 mg アルチカイン塩酸塩)、口腔外科領域における局所麻酔には通常成人 1.0～5.1 mL(40～204 mg アルチカイン塩酸塩)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。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	9
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..	12
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	14
8. 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.....	28
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....	28

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

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薬である。アルチカイン塩酸塩は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。アドレナリン酒石酸水素塩は $\alpha$ アドレナリン受容体を介して粘膜血管を収縮させ、アルチカイン塩酸塩の血管内への吸収を低減することで、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る。

本邦では、歯科用局所麻酔薬として、リド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配合注射剤、リドカイン塩酸塩及びアドレナリンを有効成分とする配合注射剤、プロピトカイン塩酸塩及びフェリプレシンを有効成分とする配合注射剤、並びにメピバカイン塩酸塩を有効成分とする注射剤が承認されている。これらの薬剤は、作用持続時間、血管収縮薬の配合の有無等によって日常診療では使い分けがなされているが、海外に比べて本邦における歯科用局所麻酔薬の選択肢は限られている状況である。

海外において、アルチカイン塩酸塩は局所麻酔薬として 1974 年に西ドイツで承認され、本剤は 1988 年にフランスで承認されて以降、2024 年 3 月時点で、欧米等を含む 93 の国又は地域で承認されている。

本邦では、2016 年 10 月から国立大学法人岡山大学により、医師主導治験として本剤の臨床試験が開始され、今般、申請者は、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、本剤の製造販売承認申請を行った。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 アルチカイン塩酸塩

原薬のアルチカイン塩酸塩は、XXXXXXXXXXにより MF に登録されている (MF 登録番号 XXXXXXXXXX)。

##### 2.1.1.1 特性

原薬は、白色の結晶性の粉末であり、性状、旋光性、溶解性及び吸湿性について検討されている。原薬には、2 種類の結晶形 (結晶形 I 及び II) が認められているが、実生産における製造方法では結晶形 II のみが生成され、室温条件下で安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、IR、MS、NMR ( $^1\text{H}$ -、 $^{13}\text{C}$ -NMR)、DSC 及び粉末 X 線回折により確認されている。また、原薬はラセミ体である。

##### 2.1.1.2 製造方法

別添のとおりである。

##### 2.1.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (塩化物、IR 及び HPLC)、pH、純度試験 [類縁物質 (HPLC)]、乾燥減量、強熱残分、エンドトキシン、微生物限度及び定量法 (HPLC) が設定されている。

#### 2.1.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25 ± 2°C	60 ± 5%RH	ポリエチレン袋 (二重) +ファイバードラム	60 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40 ± 2°C	75 ± 5%RH		6 カ月

以上から、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン袋に入れ、これをファイバードラムで遮光し、室温保存するとき、60 カ月と設定された。

#### 2.1.2 アドレナリン酒石酸水素塩

原薬のアドレナリン酒石酸水素塩は、XXXXXXXXXXにより MF に登録されている (MF 登録番号 XXXXXXXXXX)。

##### 2.1.2.1 特性

原薬は、白色～灰白色～帯褐灰色の結晶性の粉末であり、性状、溶解性、融点、旋光度及び吸湿性について検討されている。

原薬の化学構造は、元素分析、IR、UV、MS、NMR (<sup>1</sup>H-、<sup>13</sup>C-NMR) 及び粉末 X 線回折により確認されている。

##### 2.1.2.2 製造方法

原薬の製造方法は、MF (MF 登録番号 XXXXXXXXXX) に登録されているとおりであり、既承認製剤の製造に使用している原薬と同一である。

##### 2.1.2.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR 及び HPLC)、純度試験 [有機不純物 (HPLC)、光学異性体 (HPLC) 及び残留溶媒 (GC)]、乾燥減量、強熱残分、エンドトキシン、微生物限度及び定量法 (HPLC) が設定されている。

#### 2.1.2.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	30 ± 2°C	70 ± 5%RH	ポリプロピレン製スクリュー キャップ付き高密度ポリエチ レン製ボトル	60 カ月
加速試験	実生産 6 ロット	40 ± 2°C	75 ± 5%RH		6 カ月

以上から、原薬のリテスト期間は、ポリプロピレン製スクリューキャップにより施栓された高密度ポリエチレン製ボトルに入れ遮光し、室温保存するとき、60 カ月と設定された。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 カートリッジ (1.7 mL) 中にアルチカイン塩酸塩 68 mg 及びアドレナリン酒石酸水素塩 0.031 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、塩化ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、          、          及び注射用水が添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、受入れ試験、調製、ろ過、充てん、滅菌、包装・表示、保管及び試験からなる。重要工程として調製工程、充てん工程及び滅菌工程が設定され、受入れ試験、調製工程、ろ過工程、充てん工程及び滅菌工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

### 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 [アルチカイン塩酸塩 (HPLC) 及びアドレナリン酒石酸水素塩 (HPLC) ]、pH、純度試験 [類縁物質 (アルチカイン塩酸塩) (HPLC) 及び類縁物質 (アドレナリン酒石酸水素塩) (HPLC) ]、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、抗酸化保存剤含量及び定量法 [アルチカイン塩酸塩 (HPLC) 及びアドレナリン酒石酸水素塩 (HPLC) ] が設定されている。

なお、審査の過程において、純度試験 [類縁物質 (アルチカイン塩酸塩) (HPLC) 及び類縁物質 (アドレナリン酒石酸水素塩) (HPLC) ]、エンドトキシン及び抗酸化保存剤含量が設定された。

### 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 3 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 3 製剤の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 2 ロット	25 ± 2°C	60 ± 5%RH	プロモブチルゴム製ライナー付き アルミニウムキャップ及びプロモ ブチルゴム製プランジャー付きガ ラス製カートリッジ	24 カ月
長期保存試験	実生産 2 ロット	25 ± 2°C	60 ± 5%RH		18 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40 ± 2°C	75 ± 5%RH		6 カ月

以上から、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、プロモブチルゴム製ライナー付きアルミニウムキャップ及びプロモブチルゴム製プランジャー付きのガラス製カートリッジに充てんし、プリスターパックに入れて紙箱で遮光し、1～25°Cで保存するとき 24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 24 カ月まで継続予定である。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

なお、本品目においては、MF に係る資料が MF 登録者から別途提出されており、機構において MF に関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

### 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

非臨床薬理試験として、アルチカイン塩酸塩の効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験に関する試験成績又は公表文献が提出された。以下に主な試験成績を記載する。なお、本項で示す試験及び公表文献で用いられた局所麻酔薬のうち、塩の種類が不明のものについてはフリー体として記載する。

#### 3.1 効力を裏付ける試験

##### 3.1.1 *In vitro* 試験

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 (0.1~1.0 mmol/L) 及びリドカイン (0.1~1.0 mmol/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。当該作用はリドカインと同様であった (Eur J Pharmacol 1974; 26: 175-8)。

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 (0.03~0.3 mmol/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 0.065 及び 0.147 mmol/L であった (Eur J Pharmacol 1980; 62: 73-9)。

##### 3.1.2 *In vivo* 試験

モルモット側腹部にアルチカイン塩酸塩 (10 mg/mL)、プロピトカイン (10 mg/mL) 又はリドカイン (10 mg/mL) を 0.1 mL 皮内注射した後、皮内投与部位を 3 分間隔で 6 回刺激したときの反応を指標として麻酔持続時間が検討された結果、アルチカイン塩酸塩の麻酔持続時間はプロピトカイン及びリドカインよりわずかに長かった。また、アルチカイン塩酸塩の麻酔持続時間はアドレナリン (0.01 又は 0.02 mg/mL) を添加することでわずかに延長した (参考 CTD 4.2.1.1-01)。

ウサギ角膜にアルチカイン塩酸塩 (10 mg/mL)、プロカイン (10 mg/mL)、テトラカイン (0.1 mg/mL)、プロピトカイン (10 mg/mL) 又はリドカイン (5 mg/mL) を適用した後に、角膜を刺激したときの反応を指標として麻酔持続時間が検討された結果、アルチカイン塩酸塩の麻酔持続時間はリドカイン及びテトラカインより短く、プロカイン及びプロピトカインより長かった (参考 CTD 4.2.1.1-01)。

カエル坐骨神経に、アルチカイン塩酸塩、プロカイン又はリドカインをそれぞれ 0.5、1、2.5 又は 5 mg/mL を 1 分間適用した後、足関節を刺激したときの反応を指標として麻酔持続時間が検討された結果、アルチカイン塩酸塩 1~5 mg/mL の麻酔持続時間はリドカイン 1~5 mg/mL の麻酔持続時間と比較して長かった。また、プロカインと比較して、アルチカイン塩酸塩の麻酔持続時間は、検討されたすべての濃度で長かった (参考 CTD 4.2.1.1-01)。

#### 3.2 副次的薬理試験及び安全性薬理試験

イヌを用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験 (参考 CTD 4.2.3.2-03) において、一般症状・行動、心電図及び収縮期血圧への影響が検討された結果、アルチカイン塩酸塩 80 mg/kg (アドレナリン 0.02 mg/kg 含有) 群で行動学的変化が認められた (表 7)。なお、心血管系に対する無毒性量 (80 mg/kg) におけるア



ルチカイン塩酸塩のヒト等価用量<sup>1)</sup>はヒト臨床用量<sup>2)</sup>と比較して 13.1 倍であり、中枢神経系に対する無毒性量 (40 mg/kg) におけるアルチカイン塩酸塩のヒト等価用量<sup>1)</sup>はヒト臨床用量<sup>2)</sup>と比較して 6.5 倍であった。

その他の心臓及び血管に対するアルチカイン塩酸塩 (アルチカインを含む) の作用が検討された試験成績又は公表文献の概略は表 4 のとおりであった。

表 4 心臓及び血管に対するアルチカイン塩酸塩 (アルチカインを含む) の作用が検討された試験成績又は公表文献の概略

検討組織	試験系	主な結果	CTD 又は 公表文献
心臓	モルモット 心臓標本	アルチカイン塩酸塩 (0.0005~0.05 mg/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。	参考 4.2.1.2-01
	麻酔下 イヌ	アルチカイン塩酸塩 (3 又は 6 mg/kg) を静脈内投与した結果、strophanthin 誘発心室性期外収縮は消失した。	参考 4.2.1.2-01
	ウサギ 心臓標本	アルチカイン (70 µmol/L) は、プルキンエ線維における活動電位のオーバーシュート、振幅及び最大脱分極速度を減少させた。また、アルチカイン (35~141 µmol/L) はプルキンエ線維における活動電位持続時間を短縮させた。 アルチカイン (703 µmol/L)、プピバカイン (104 µmol/L) 及びリドカイン (424 µmol/L) は、プルキンエ線維-心室筋伝導を阻害し、阻害時間はそれぞれ 21.6、57.7 及び 15.0 分であった。	Anesth Analg 1988; 67: 107-14
血管	ウサギ 耳介動脈標本	アルチカイン塩酸塩 (300 µg/mL) はノルアドレナリン前処置により収縮した血管を弛緩させた。	参考 4.2.1.2-01
	麻酔下 ネコ	アルチカイン塩酸塩、リドカイン及びプロカイン (それぞれ 5 mg/kg) を静脈内投与した結果、アルチカイン塩酸塩及びリドカインでは血圧低下が認められた。 アルチカイン塩酸塩 (10 mg/kg) を静脈内投与した結果、電位依存性ナトリウムチャンネルの開閉作用を有する veratrine による血圧低下が抑制されたが、ヒスタミン又はアセチルコリンによる血圧低下は抑制されなかった。	参考 4.2.1.2-01
	麻酔下 イヌ	アドレナリン 0.01 mg/mL 含有アルチカイン塩酸塩 40 mg/mL 溶液を後部オトガイ孔に 0.3 mL 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。	Anesth Prog 1990; 37: 16-9

### 3.R 機構における審査の概略

申請者は、アルチカイン塩酸塩の作用機序及び有効性並びにアドレナリン酒石酸水素塩の配合意義について、以下のように説明した。

*In vitro* 試験及び *in vivo* 試験の結果 (3.1 参照) から、アルチカイン塩酸塩は、本邦で既承認の他のアミド型局所麻酔薬 (リドカイン塩酸塩等) と同様に、電位依存性ナトリウムチャンネルを阻害し、神経興奮の伝導を抑制することで局所麻酔作用を示すと考えられる。なお、アルチカイン塩酸塩をヒトに投与したときの主たる代謝物であるアルチカイン酸は非活性代謝物と考えられており (Clin Pharmacokinetics 1997; 33: 17-25、Handbook of local anesthesia 7th edition. Elsevier; 2019. p57-84)、健康成人にアルチカイン酸 107.7 mg を静脈内投与したときに脳波、心電図、血圧及び心拍数に影響が認められなかったことが報告されている (Pharm Weekbl Sci 1988; 10: 284-6)。

アドレナリン酒石酸水素塩は、 $\alpha$  アドレナリン受容体を介した血管の収縮作用を有し、局所麻酔薬に添加することで、血管を介した局所麻酔薬の吸収を減少させ、麻酔持続時間を延長するとともに全身循環への移行を低減させることが知られている (Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw-Hill; 2006. p237-95 及び p369-86)。

したがって、アルチカイン塩酸塩及びアドレナリン酒石酸水素塩を含有する本剤においても、アドレナリン酒石酸水素塩によりアルチカイン塩酸塩の局所麻酔作用の持続時間を延長するとともに全身循環への移行を低減させることが期待できると考える。

1) 無毒性量を体表面積換算しヒト等価用量が算出された。

2) 申請用法・用量の通常用量範囲の上限である 5.1 mL (アルチカイン塩酸塩として 204 mg) を 60 kg の患者に投与したときの体重当たりの投与量は 3.4 mg/kg となる。

機構は、以下のように考える。

今般提出された非臨床薬理試験に関する資料等から、アルチカイン塩酸塩は本邦で既承認のアミド型局所麻酔薬（リドカイン塩酸塩等）と同様に、電位依存性ナトリウムチャンネルを阻害し、神経興奮の伝導を抑制することで局所麻酔作用を示すものと判断する。また、アドレナリン酒石酸水素塩を配合することで、アルチカイン塩酸塩の局所麻酔作用の持続時間を延長するとともに全身循環への移行を低減させることに寄与することが期待できると判断する。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

非臨床薬物動態試験として、ラット、イヌ及びミニブタにおけるアルチカイン単独投与時又はアドレナリンとの併用時の吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。以下に主な試験成績を記載する。生体試料中のアルチカインの濃度は、HPLCを用いて測定された（定量下限値：13 ng/mL）。なお、本項で示す試験及び公表文献で用いられた局所麻酔薬のうち、塩の種類が不明のものについてはフリー体として記載する。

##### 4.1 吸収

ラット及びイヌを用いたアドレナリン 0.01 mg/mL 及びアルチカイン塩酸塩 40 mg/mL を含有する製剤の反復皮下投与毒性試験において、トキシコキネティクスが検討され、血漿中アルチカインの薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった（参考 CTD 4.2.2.2-01 及び参考 CTD 4.2.2.2-02）。

表 5 アルチカイン塩酸塩（アドレナリン含有）を 1 日 1 回反復皮下投与したときの血漿中アルチカインの薬物動態パラメータ

動物種	測定時点	投与量 <sup>a)</sup> (mg/kg/回)	性別 (例数/群)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (min)	AUC <sub>10-90 min</sub> (ng·min/mL)	CTD
ラット <sup>b)</sup>	投与 1 日目	25	雄 (3 例/時点)	1779	40	99530	参考 4.2.2.2-01
			雌 (3 例/時点)	1636	40	97100	
		50	雄 (3 例/時点)	3588	40	204810	
			雌 (3 例/時点)	3898	40	230755	
		100	雄 (3 例/時点)	5678	40	372440	
			雌 (3 例/時点)	7388	40	372440	
	投与 28 日目	25	雄 (3 例/時点)	1912	10	52455	
			雌 (3 例/時点)	2052	10	63560	
		50	雄 (3 例/時点)	2065	10	70780	
			雌 (2 例/時点)	1582	10	51885	
		100	雄 (3 例/時点)	1963	10	89580	
			雌 (2 例/時点)	2113	40	81930	
イヌ	投与 1 日目	20	雄 (3 例)	2361 ± 1107	40 (20, 90) <sup>c)</sup>	151913 ± 66533	参考 4.2.2.2-02
			雌 (3 例)	1705 ± 913	40 (20, 40) <sup>c)</sup>	101932 ± 46837	
		40	雄 (3 例)	2508 ± 311	40 (40, 40) <sup>c)</sup>	157185 ± 17968	
			雌 (3 例)	1690 ± 143	40 (40, 40) <sup>c)</sup>	106930 ± 4726	
		80	雄 (3 例)	2976 ± 739	40 (40, 90) <sup>c)</sup>	209425 ± 61631	
			雌 (3 例)	4859 ± 3925	40 (20, 40) <sup>c)</sup>	293055 ± 198255	
	投与 28 日目	20	雄 (3 例)	2834 ± 1103	20 (10, 40) <sup>c)</sup>	175098 ± 55569	
			雌 (3 例)	1831 ± 556	20 (20, 40) <sup>c)</sup>	123920 ± 36267	
		40	雄 (3 例)	2071 ± 701	20 (20, 20) <sup>c)</sup>	138227 ± 38771	
			雌 (3 例)	2440 ± 619	20 (20, 40) <sup>c)</sup>	162030 ± 34813	
		80	雄 (3 例)	9595 ± 1825	10 (10, 20) <sup>c)</sup>	494727 ± 85444	
			雌 (3 例)	5239 ± 399	20 (10, 40) <sup>c)</sup>	331368 ± 9091	

平均値又は平均値±標準偏差

a) アルチカイン塩酸塩としての用量、b) パラメータは各測定時点の血漿中濃度の平均値に基づき算出

c) 中央値（最小値、最大値）

## 4.2 分布

### 4.2.1 組織内分布

ミニブタ（雌雄 1 又は 2 例/時点）にアルチカイン塩酸塩  $^{35}\text{S}$  標識体 9.22 mg/kg を単回静脈内又はアルチカイン塩酸塩  $^{35}\text{S}$  標識体 10.63 mg/kg を単回筋肉内投与したときのアルチカインの組織分布として、組織<sup>3)</sup>中の放射能濃度が、液体シンチレーションカウンターにより測定された。各測定時点での組織中放射能濃度は、静脈内投与では投与 15 分後、筋肉内投与では投与 1 時間後に最高値を示し、血液中の放射能濃度と比較して高値であった組織は、腎臓、肝臓、肺、脾臓、脳、筋肉、心臓、横隔膜及び背部脂肪であった。検討されたすべての組織で、投与 48 時間後においても放射能が検出されたが、放射能濃度は低値であった（Prakt Anaesth 1974; 9: 157-61）。

### 4.2.2 胎盤通過性

ヒトにおいて、妊婦にアルチカインを硬膜外投与したとき、母体の動脈血中のアルチカイン濃度に対する臍帯静脈血中のアルチカイン濃度の比は 0.32 であり、アルチカインは胎盤を通過し、胎児への移行が認められた（Local Reg Anesth 2012: 5; 23-33）。

## 4.3 代謝

### 4.3.1 *In vitro* 代謝

ラット及びイヌ血漿にアルチカイン塩酸塩 102 又は 2042 ng/mL を添加し、室温で 4 時間保存したとき、アルチカインの分解は認められなかった（参考 CTD 4.2.2.1-01）。

ラット、モルモット及びイヌの肝ミクロソーム画分にアルチカイン塩酸塩を添加し、37°C で数時間インキュベーションした結果、代謝物としてアルチカイン酸及び *N*-脱アルキル誘導体の生成が認められた（参考 CTD 4.2.2.4-01）。

### 4.3.2 *In vivo* 代謝

イヌ（2 例/群）にアルチカイン塩酸塩 10 mg/kg を単回静脈内投与、30 mg/kg を単回筋肉内投与、50 mg/kg を単回皮下投与、100 mg/kg を単回経口投与したとき、静脈内又は筋肉内投与 6 時間後の血漿中において、未変化体は総投与量の 3% であった。皮下又は経口投与 7 時間後の尿中には未変化体がそれぞれ総投与量の 2 及び 0.5% 認められ、代謝物として、アルチカイン酸及び *N*-脱アルキル誘導体が認められた（参考 CTD 4.2.2.4-01）。

## 4.4 排泄

### 4.4.1 尿中及び糞中排泄

ミニブタにアルチカイン塩酸塩  $^{35}\text{S}$  標識体 10 mg/kg を単回静脈内又は筋肉内投与したとき、投与 60 時間後までの総投与放射能に対するアルチカインの尿中排泄率は 65~75%、糞中排泄率は 10~12% であった（参考 CTD 4.2.2.5-01）。

3) 腎臓、肝臓、肺、脾臓、脳、筋肉、心臓、横隔膜、背部脂肪、腹部脂肪、血液

#### 4.4.2 乳汁中排泄

アルチカインの乳汁中排泄について検討されていないが、アルチカインは脂溶性かつ弱塩基性 (pKa 7.8) の化合物であることから、乳汁中に移行する可能性があるとして申請者は説明している。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態に関する試験成績について、特段の問題は認められないと判断した。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

毒性試験として、アドレナリン含有又はアドレナリン非含有のアルチカインを用いて、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験 (皮膚感作性試験、不純物の一般毒性及び遺伝毒性試験) の成績が提出された。以下に主な試験成績を記載する。

##### 5.1 単回投与毒性試験

アルチカイン塩酸塩をマウスに皮下投与したときの急性毒性が評価された (表 6)。

表 6 アルチカイン塩酸塩の単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 <sup>a)</sup> (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	CTD
雌雄 マウス (Swiss)	皮下	アルチカイン塩酸塩 0 <sup>b)</sup> 、100、138、190、260、360、 430 (雌のみ)、500	≥100: 自発運動の低下、歩行失調、眼瞼下垂 ≥190: 多呼吸を伴う強直性痙攣、眼球突出 ≥260: 自発運動なし、音刺激に対する痙攣を伴う反応 ≥360: 死亡 ≥430: 立毛	≥360	参考 4.2.3.1-01

a) アルチカイン塩酸塩としての用量、b) 溶媒: 生理食塩液

また、アルチカイン単回投与時の LD<sub>50</sub> は、静脈内投与ではラットで 23.2 mg/kg、ウサギで 19.6 mg/kg、筋肉内投与ではラットで 278 mg/kg、ウサギで 20.6 mg/kg であった (Prakt Anaesth 1973; 9: 147-52)。

##### 5.2 反復投与毒性試験

アドレナリン含有アルチカイン塩酸塩のラット及びイヌを用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験が実施された (表 7)。投与局所に薬剤投与の影響が認められたが、全身毒性の観点からは懸念すべき悪影響は認められなかった。ラット及びイヌを用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験の無毒性量から算出したアルチカイン塩酸塩のヒト等価用量<sup>1)</sup>は、ヒト臨床用量<sup>2)</sup>と比較して、それぞれ 1.2 及び 6.5 倍であった。

表 7 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 <sup>a)</sup> (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	CTD
雌雄ラット (SD)	皮下	4 週間 (1 回/日)	アドレナリン 0.01 mg/mL 含有アルチカイン塩酸塩 0 <sup>b)</sup> 、25、50、100	死亡: ≥50 ≥25: 投与部位周囲組織の硬結・血腫、摂餌量減少 <sup>c)</sup> ≥50: 投与部位周囲組織の脱毛、ヘモグロビン量・リンパ球比の低値、血小板数・網状赤血球数・分葉核好中球比の高値 ≥100: 投与部位の壊死、立毛、白血球数の高値、血中総ビリルビン・ALT・AST の高値	25 <sup>d)</sup>	参考 4.2.3.2-02
雌雄イヌ (ビーグル)	皮下	4 週間 (1 回/日)	アドレナリン 0.01 mg/mL 含有アルチカイン塩酸塩 0 <sup>b)</sup> 、20、40、80	≥20: 投与部位の硬結・浮腫・血腫、皮下の壊死、出血、線維化、炎症性細胞浸潤 80: 嘔吐、唾液分泌亢進、歩行失調、鎮静、脱糞、痙攣、横臥位/側臥位、血中 ALT・AST の高値	40 <sup>d)</sup>	参考 4.2.3.2-03

a) アルチカイン塩酸塩としての用量、b) 溶媒: 注射用水、c) 投与 1 及び 2 週目に認められた一過性的変化

d) 全身毒性の観点からの無毒性量

### 5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類細胞を用いる染色体異常試験、ほ乳類細胞を用いる遺伝子突然変異試験及びげっ歯類を用いる小核試験が実施され、遺伝毒性は認められなかった（表 8）。

表 8 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化	濃度又は用量 <sup>a)</sup>	試験成績	CTD
in vitro	細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537	S9-/+	アルチカイン塩酸塩 0 <sup>b)</sup> 、100、316、1000、3160、10000 (µg/plate)	陰性	参考 4.2.3.3.1-01
	ほ乳類細胞を用いる染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵細胞株 (CHO-K <sub>1</sub> )	S9-	アルチカイン塩酸塩 0 <sup>b)</sup> 、125、250、500、1000、2000 (µg/mL)	陰性	参考 4.2.3.3.1-02
			S9+	アルチカイン塩酸塩 0 <sup>b)</sup> 、500、1000、2000、3000 (µg/mL)		
ほ乳類細胞を用いる遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター培養細胞株 (V79)	S9-/+	アルチカイン塩酸塩 0 <sup>b)</sup> 、250、500、1000、2000、4000 (µg/mL)	陰性	参考 4.2.3.3.1-03	
in vivo	げっ歯類を用いる小核試験	雌雄マウス (NMRI) 骨髄	/	アルチカイン塩酸塩 0 <sup>b)</sup> 、75 (mg/kg) (皮下、単回、投与 24、48、72 時間後に屠殺)	陰性	参考 4.2.3.3.2-01
				アドレナリン 0.01 mg/mL 含有アルチカイン塩酸塩 0 <sup>b)</sup> 、75 (mg/kg) (皮下、単回、投与 24、48、72 時間後に屠殺)	陰性	参考 4.2.3.3.2-02

a) アルチカイン塩酸塩としての濃度又は用量、b) 溶媒：注射用水、c) 溶媒：培地、d) 溶媒：ジメチルスルホキシド

### 5.4 がん原性試験

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。

### 5.5 生殖発生毒性試験

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、胚・胎児発生に関する試験、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が実施された（表 9）。

ラット及びウサギの生殖発生毒性に対する無毒性量から算出したアルチカイン塩酸塩のヒト等価用量<sup>1)</sup>はヒト臨床用量<sup>2)</sup>と比較してそれぞれ 1.9 倍及び 3.8 倍であった。

表9 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 <sup>a)</sup> (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
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 (SD)	皮下	雌：交配2週間前～妊娠7日目 (1回/日) 雄：交配4週間前～交配終了 (1回/日)	アドレナリン 0.01 mg/mL 含有アルチカイン塩酸塩 0 <sup>b)</sup> 、20、40、80	雌動物 ≥20：投与部位の痲痺形成 ≥40：脱毛、皮下硬結・赤色化、運動性低下、腹臥位、強直性間代性痙攣 80：死亡 (3/20 例)、振戦、嘔吐、流涎、呼吸数増加 生殖能への影響なし 雌動物 ≥20：投与部位の痲痺形成、脱毛、皮下硬結・赤色化 80：死亡 (1/20 例)、腹臥位、運動性低下、強直性間代性痙攣、振戦 生殖能への影響なし	雌動物 一般毒性：40 生殖能：80 雄動物 一般毒性：20 生殖能：80	参考 4.2.3.5.1-01
胚・胎児発生に関する試験	雌ラット (SD)	皮下	妊娠6～17日目 (1回/日)	アドレナリン 0.01 mg/mL 含有アルチカイン塩酸塩 0 <sup>b)</sup> 、20、40、80	母動物 ≥20：投与部位周囲の赤色化、硬結・瘡蓋 80：運動低下、振戦、体重増加抑制及びカーカス重量低値 胚・胎児発生 影響なし	母動物 (一般毒性)：40 胚・胎児発生：80	参考 4.2.3.5.2.2-01
	雌ウサギ (Himalayan)	皮下	妊娠6～20日目 (1回/日)	アドレナリン 0.01 mg/mL 含有アルチカイン塩酸塩 0 <sup>b)</sup> 、20、40、80	母動物 ≥20：投与部位の痲痺形成 ≥40：皮下組織赤色化、投与部位の瘡蓋、振戦、強直性間代性痙攣、腹臥位 80：死亡 (2/16 例)、運動低下、側臥位、呼吸数増加、投与部位の硬結、後弓反張、流涎、鎮静 胚・胎児 80：第13肋骨 (骨格変異)	母動物 (一般毒性)：20 胚・胎児発生：40	参考 4.2.3.5.2-3-01
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 (SD)	皮下	母動物：妊娠6日目～離乳時 (授乳22日目) まで (1回/日)	アドレナリン 0.01 mg/mL 含有アルチカイン塩酸塩 0 <sup>b)</sup> 、20、40、80	母動物： ≥20：投与部位の瘡蓋 80：死亡 (1/20 例)、強直性間代性痙攣、腹臥位、振戦、運動低下、出血性鼻、嘔吐、呼吸数増加 F1 出生児： 80：死産児数の増加、眼瞼開裂遅延、受動的回避学習課題遂行への影響あり	母動物 (一般毒性)：40 F1 出生児 (発生・発達)：40	参考 4.2.3.5.3-01

a) アルチカイン塩酸塩としての用量、b) 溶媒：注射用水

## 5.6 その他の毒性試験

### 5.6.1 皮膚感作性試験

アルチカイン 40 mg/mL を被験物質としてモルモットを用いた皮膚感作性試験が実施され、皮膚感作性は認められなかった (表 10)。

表 10 皮膚感作性試験の概要

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	CTD
Maximization 法	モルモット (ハートレー)	1 日目にアルチカインを背部皮内に投与して感作、9 日目に皮内投与部位にアルチカインを密閉貼付して感作、22 日目に腹部にアルチカイン塩酸塩を密閉貼付して皮膚反応を観察。	発赤、腫脹認められず	参考 4.2.3.6-01

### 5.6.2 光安全性評価

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。

### 5.6.3 不純物の安全性評価

本剤の原薬及び製剤において、ICH Q3A 及び Q3B ガイドラインの安全性確認の閾値を超える不純物として、related compound B (articaic acid)、アドレナリンスルホン酸塩、compound A、Adrenalone、unidentified impurity peak1、individual unspecified (1%) 及び Specified (相対保持時間：0.52) が存在する。このうち、related compound B (articaic acid) は、アルチカイン塩酸塩の代謝物としても産生され (6.2.1 参照)、安全性が確認されている。その他の不純物について以下のとおり安全性評価が行われた。

アドレナリンスルホン酸塩については、一般毒性及び遺伝毒性試験が実施された。遺伝毒性は陰性であり、単回投与毒性試験における無毒性量は、規格上限値から算出される最大 1 日投与量を大きく上回ることから、安全性上の懸念はないと判断された (表 11)。

表 11 アドレナリンスルホン酸塩の安全性評価の概要

試験の種類		試験系	試験方法		試験成績	CTD
単回投与毒性試験		雌雄ラット (SD)	アドレナリンスルホン酸 0 <sup>b)</sup> 、0.15、1.5、50 mg/kg を単回静脈内投与した時の毒性を評価		50：呼吸困難、横臥位、腹臥位、眼瞼下垂、自発運動低下、腹部筋緊張の低下	参考 4.2.3.7.6-01
in vitro	細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537	S9-/+	アドレナリンスルホン酸塩 0 <sup>b)</sup> 、10、30、100、300、1000 (µg/plate)	陰性	参考 4.2.3.7.6-02
	ほ乳類細胞を用いる染色体異常試験	初代培養ヒトリンパ球	S9-/+ (4 時間)	アドレナリンスルホン酸塩 0 <sup>b)</sup> 、250、500、1000 (µg/mL)	陰性	参考 4.2.3.7.6-03
			S9- (20 時間)	アドレナリンスルホン酸塩 0 <sup>b)</sup> 、250、500、1000 (µg/mL)		
S9- (44 時間)	アドレナリンスルホン酸塩 0 <sup>b)</sup> 、250、500、1000 (µg/mL)					

a) 溶媒：注射用水又は生理食塩液、b) 溶媒：蒸留水

related compound B (articaic acid) 及びアドレナリンスルホン酸塩以外の不純物について、海外における本剤の臨床使用経験を踏まえると、安全性上の懸念は小さいと判断された。

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、毒性学的観点から本剤の臨床使用時において特段の懸念は認められていないと判断した。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。

生体試料中のアルチカイン未変化体及び代謝物 (アルチカイン酸) 濃度は、LC/MS/MS 法 (定量下限：未変化体 5 ng/mL) 又は GC/MS (定量下限：未変化体 5 ng/mL、アルチカイン酸 10 ng/mL) を用いて測定された。

なお、国内市販予定製剤は、国内臨床試験 (DAAA-1 試験、DAAA-2 試験及び DAAA-3 試験) で使用された製剤と同一の製剤である。

## 6.2 臨床薬理試験

### 6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 (参考 CTD 4.2.2.1-01)

#### ①血清タンパク結合率

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、pH 7.5 及び pH 8.5 においてそれぞれアルチカインで 54 及び 76%、アルチカイン酸で 51 及び 83%であり、pH 依存的にタンパク結合率は増加した。

ヒト血清アルブミン (40 mg/mL)、ヒト  $\gamma$  グロブリン (15 mg/mL) 又はヒト  $\alpha/\beta$ -グロブリン画分にアルチカイン (20 mg/mL) を添加し (37°C で 24 時間インキュベート)、限外ろ過法によりアルチカインの結合率を検討した結果、ヒト血清アルブミン、ヒト  $\gamma$  グロブリン又はヒト  $\alpha/\beta$ -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。

#### ②ヒトにおける代謝物の検討

ヒト血清にアルチカイン 102 又は 2042 ng/mL を添加し、室温で 24 時間又は 7 日間保存したとき、アルチカインの残存率は、いずれの検討濃度及び保存期間においてもアルチカインはほとんど残存しなかった。一方、エステラーゼ阻害剤 (フッ化ナトリウム) 存在下でヒト血清にアルチカイン 102 又は 2042 ng/mL を添加し、室温で 24 時間又は 7 日間保存したとき、アルチカインの残存率は、アルチカイン 102 ng/mL でそれぞれ 79.6 及び 28.0%、2042 ng/mL でそれぞれ 81.4 及び 20.1%であった。

ヒト P450 の各分子種<sup>4)</sup>発現系ミクロソームとアルチカイン (1000 ng/mL) を 3 時間インキュベートし、アルチカインの代謝に対する P450 の各分子種の関与を検討した結果、CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4 発現系における未変化体残存率は、それぞれ 50.1、89.9、86.8、87.5、87.5、91.5、92.3、84.6、94.7 及び 92.0%であり、CYP1A1 発現系以外の発現系において、アルチカイン酸が生成した。

以上から、アルチカインは主に血中のエステラーゼによりアルチカイン酸に代謝されるが、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が生成することが示された。

### 6.2.2 健康成人における検討

#### 6.2.2.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1 : DAAA-1 試験)

日本人健康成人 (薬物動態評価例数 12 例) を対象に、本剤 1.7 又は 5.1 mL を単回口腔粘膜下投与したときのアルチカインの血漿中薬物動態パラメータは表 12 のとおりであった。

表 12 日本人健康成人に本剤を口腔粘膜下投与したときのアルチカインの血漿中薬物動態パラメータ

投与量	評価例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	AUC (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
1.7 mL (アルチカイン塩酸塩 68 mg)	6	374.35 ± 97.65	0.25 (0.25, 0.25)	361.10 ± 116.10	0.753 ± 0.210
5.1 mL (アルチカイン塩酸塩 204 mg)	6	694.00 ± 175.23	0.5 (0.25, 0.5)	924.27 ± 231.47	0.839 ± 0.127

平均値 ± 標準偏差、a) 中央値 (最小値, 最大値)

#### 6.2.2.2 海外第 II 相試験 (参考 CTD 5.3.5.2.2 : S97001 試験)

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 20 例) を対象に、本剤<sup>5)</sup> 1.7 又は 5.1 mL を単回口腔粘膜下投与したときのアルチカイン及びアルチカイン酸の血漿中薬物動態パラメータは表 13 のとおりであった。

4) CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4

5) 1 カートリッジ (1.7 mL) 当たりアルチカイン塩酸塩 68 mg 及びアドレナリン酒石酸水素塩 0.153 mg を含有する製剤



表 13 外国人健康成人に本剤を口腔粘膜下投与したときのアルチカイン及びアルチカイン酸の血漿中薬物動態パラメータ

投与量	測定対象	評価例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	AUC (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (mL/min)	Vd (L/kg)
1.7 mL (アルチカイン塩酸塩 68 mg)	アルチカイン	20	384.8 ± 164.6	0.38 (0.22, 0.72)	631.3 ± 134.6	1.8 ± 0.2	1879 ± 431	4.2 ± 1.4
	アルチカイン酸	20	1429.2 ± 513.5	1.05 (0.55, 1.55)	3751.1 ± 885.2	1.4 ± 0.2	316 <sup>b)</sup>	0.54 <sup>c)</sup>
5.1 mL (アルチカイン塩酸塩 204 mg)	アルチカイン	20	899.4 ± 363.3	0.80 (0.47, 1.30)	1541.7 ± 354.4	1.6 ± 0.2	2323 ± 561	4.7 ± 1.5
	アルチカイン酸	20	3793.1 ± 795.5	1.30 (0.97, 1.80)	11543.1 ± 2340.9	1.8 ± 0.3	309 <sup>b)</sup>	0.65 <sup>c)</sup>

平均値±標準偏差

a) 中央値 (範囲)、b) 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

c) 推定 Vd= (推定 CL/ke1) /平均体重 (70.72 kg)

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、本剤を口腔粘膜下投与したときのアルチカインの薬物動態について、特段の問題は認められないと判断した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 14 に示す国内臨床試験 3 試験の成績が提出された。また、参考資料として、表 14 に示す海外臨床試験 4 試験の成績が提出された。以下では主な試験成績を記載する。なお、特に言及しない限り、本剤群の投与量は、1 カートリッジ (1.7 mL) 当たりアルチカイン塩酸塩 68 mg (アルチカイン塩酸塩として 4%) 及びアドレナリン酒石酸水素塩 0.031 mg (アドレナリンとして 0.01 mg/mL) を含有する製剤を用いたときの容量 (mL) で示し、リドカイン製剤群の投与量は、1 カートリッジ (1.8 mL) 当たりリドカイン塩酸塩 36 mg (リドカイン塩酸塩として 2%) 及びアドレナリン酒石酸水素塩 0.045 mg (アドレナリンとして 0.0137 mg/mL) を含有する製剤を用いたときの容量 (mL) で示す。

表 14 有効性及び安全性の資料一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	DAAA-1 試験 5.3.3.1-1	I	健康成人	12	本剤 1.7 又は 5.1 mL を単回口腔粘膜下投与。	安全性 薬物動態
		DAAA-2 試験 5.3.5.2.1	II	歯科治療又は 口腔外科処置 を受ける患者	55	< 歯科治療における浸潤麻酔 > 本剤 0.5~2.5 mL を目安に口腔粘膜下投与。効果不十分な場合は総投与量として 5.1 mL まで追加投与可。 < 口腔外科処置における局所麻酔 > 浸潤麻酔のみの場合、本剤 1.0~5.1 mL を目安に口腔粘膜下投与。浸潤麻酔と伝達麻酔を併用する場合、伝達麻酔として本剤 1.7 mL を目安に口腔粘膜下投与後、浸潤麻酔として本剤 1.0~3.4 mL を目安に口腔粘膜下投与。いずれの場合も、開始用量で効果不十分な場合は総投与量として本剤 5.1 mL まで追加投与可。	有効性 安全性
		DAAA-3 試験 5.3.5.1.1	III	口腔外科処置 を受ける患者	86	< 本剤群 > 浸潤麻酔のみの場合、本剤 3.4~5.1 mL を目安に口腔粘膜下投与。伝達麻酔と浸潤麻酔を併用する場合、伝達麻酔として本剤 1.7 mL を目安に口腔粘膜下投与後、浸潤麻酔として本剤 1.7~3.4 mL を目安に口腔粘膜下投与。いずれの場合も、開始用量で効果不十分な場合は総投与量として本剤 6.8 mL まで追加投与可。 < リドカイン製剤群 > 浸潤麻酔のみの場合は、リドカイン塩酸塩製剤 3.6~5.4 mL を目安に口腔粘膜下投与。伝達麻酔と浸潤麻酔を併用する場合は、伝達麻酔としてリドカイン塩酸塩製剤 1.8 mL を目安に口腔粘膜下投与後、浸潤麻酔としてリドカイン塩酸塩製剤 1.8~3.6 mL を目安に口腔粘膜下投与。いずれの場合も、開始用量で効果不十分な場合は総投与量として本剤 7.2 mL まで追加投与可。	有効性 安全性
参考	海外	S97001 試験 5.3.5.2.2	II	健康成人	20	本剤 <sup>a)</sup> 1.7 又は 5.1 mL を単回口腔粘膜下投与。	安全性 有効性 薬物動態
		S96001.02UK 試験 5.3.5.1.2	III	歯科治療又は 口腔外科処置 を受ける患者	242	浸潤麻酔又は伝達麻酔として本剤又はリドカイン製剤 <sup>b)</sup> を麻酔を得るために必要な量を口腔粘膜下投与（上限 7 mg/kg）。	安全性 有効性
		S96001.02US 試験 5.3.5.1.3	III		853		安全性 有効性
		S96002.01US 試験 5.3.5.1.4	III		230		安全性 有効性

a) 1 カートリッジ (1.7 mL) 当たりアルチカイン塩酸塩 68 mg (アドレナリン塩酸塩として 4%) 及びアドレナリン酒石酸水素塩 0.153 mg (アドレナリンとして 0.005 mg/mL) を含有する製剤

b) 1 カートリッジ (1.8 mL) 当たりリドカイン塩酸塩 36 mg (リドカイン塩酸塩として 2%) 及びアドレナリン酒石酸水素塩 0.031 mg (アドレナリンとして 0.01 mg/mL) を含有する製剤

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1 : DAAA-1 試験<2016 年 10 月~2017 年 3 月>)

日本人健康成人男性 (目標被験者数 12 例) を対象に、本剤を単回投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が国内で実施された (薬物動態の試験成績については 6.2.2.1 参照)。

用法・用量について、本剤 1.7 又は 5.1 mL を単回口腔粘膜下投与するとされた。

治験薬が投与された 12 例 (本剤 1.7 mL 投与群及び本剤 5.1 mL 投与群各 6 例) 全例が安全性解析対象集団とされた。治験中止例は認められなかった。

有害事象は、本剤 1.7 mL 投与群の 1 例 (頭痛) のみに発現し、死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬との関連ありとされた有害事象は認められなかった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数、体温及び呼吸数)、心電図及び SpO<sub>2</sub> について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

### 7.1.2 国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : DAAA-2 試験<2018年12月~2019年9月>)

歯科治療又は口腔外科処置を受ける患者<sup>6)</sup> (目標被験者数 55 例<sup>7)</sup>) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が国内で実施された。

用法・用量について、口腔粘膜下への注射による浸潤麻酔又は伝達麻酔として、用法及び施術の侵襲の程度に応じて表 15 に示す投与量を目安に投与するとされ、いずれの場合も効果不十分な場合は総投与量として本剤 5.1 mL (3 カートリッジ) を上限に追加投与できるとされた。なお、歯科治療における浸潤麻酔の総投与量として 2.5 mL を超える場合は、2.5 mL を投与した後に施術中の VAS<sup>8)</sup> (医師評価) が 2.0 以上であることを確認することとされた。

表 15 用法及び施術の侵襲の程度に応じた開始投与量

用法	侵襲の程度	施術内容 (例示)	開始投与量 (目安)
歯科治療 における浸潤麻酔	軽度	<ul style="list-style-type: none"> <li>・う蝕除去のための単歯の歯肉弁切除</li> <li>・単歯のスクレーピング</li> <li>・単歯の歯周ポケット搔爬術</li> </ul>	0.5~1.7 mL (浸潤麻酔)
	中等度	<ul style="list-style-type: none"> <li>・単歯のう蝕治療</li> <li>・単歯 (生活歯) の歯冠形成</li> <li>・単歯の抜髄</li> </ul>	0.5~1.7 mL (浸潤麻酔)
	重度	<ul style="list-style-type: none"> <li>・複数歯のう蝕治療</li> <li>・複数歯 (生活歯) の歯冠形成</li> <li>・複数歯の抜髄</li> </ul>	1.0~2.5 mL (浸潤麻酔)
口腔外科処置 における局所麻酔	軽度	<ul style="list-style-type: none"> <li>・単歯の抜歯 (歯冠分割及び歯槽骨切除を含まない。)</li> </ul>	1.0~2.5 mL (浸潤麻酔)
	中等度	<ul style="list-style-type: none"> <li>・歯冠分割又は歯槽骨切除を含む単歯の抜歯</li> <li>・複数歯の抜歯 (歯冠分割及び歯槽骨切除を含まない。)</li> </ul>	2.0~5.1 mL (浸潤麻酔)
	重度	<ul style="list-style-type: none"> <li>・歯冠分割又は歯槽骨切除を含む複数歯の抜歯</li> <li>・埋伏歯の抜歯 (半埋伏歯の抜歯を含む。)</li> </ul>	1.0~3.4 mL (浸潤麻酔) 及び 1.7 mL (伝達麻酔)

登録された55例全例に治験薬が投与され安全性解析対象集団とされた。このうち治験薬投与違反1例及び適格基準違反1例を除外した53例が有効性の主要解析対象集団であるFASとされた。治験中止例は認められなかった。

治験薬の総投与量の分布及び要約統計量は表 16 のとおりであった<sup>9)</sup>。

表 16 治験薬の総投与量に関する分布及び要約統計量 (DAAA-2 試験、FAS)

総投与量 (mL)	歯科治療における 浸潤麻酔 (24 例)	口腔外科処置 における局所麻酔 <sup>a)</sup> (29 例)	合計 (53 例)
0.5~1.7	17	2	19 例
1.8~2.4	7	8	15 例
2.5~3.4	0	7	7 例
3.5~5.0	0	8	8 例
5.1 以上	0	4	4 例
平均値±標準偏差	1.43 ± 0.40	3.22 ± 1.31	2.41 ± 1.34
中央値 (最小値, 最大値)	1.44 (0.58, 2.18)	3.09 (1.48, 5.50)	1.80 (0.58, 5.50)

a) 浸潤麻酔及び伝達麻酔の合計量

- 6) 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、単歯のう蝕治療、単歯の歯冠形成、単歯の抜髄、複数歯のう蝕治療、複数歯の歯冠形成又は複数歯の抜髄) 又は口腔外科処置 (歯冠分割及び歯槽骨切除を含まない単歯の抜歯、歯冠分割若しく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、歯冠分割若しくは歯槽骨切除を含む複数歯の抜歯、半埋伏歯の抜歯又は埋伏歯の抜歯) を行う 20 歳以上 80 歳以下の日本人患者が対象とされた。
- 7) 主要評価項目である施術中の VAS (患者評価) について、海外第Ⅲ相試験 (S96001.02 US 試験) 成績を基に、母平均を 0.4~0.6、標準偏差を 1.0~1.4 の範囲にあるとそれぞれ想定した上で、有効性判定基準を 1.3、両側有意水準を 5%、検出力を 90% とした 1 標本 t 検定を行う場合の必要被験者数は 16~44 例である。FAS 全体として 55 例を確保することで検出力は 95% 以上となる。
- 8) 施術中の痛みが VAS (0 (全く痛みなし) ~10 (想像できる最高の痛み)) を用いて患者又は施術医師によりそれぞれ評価された。
- 9) 治験薬投与前後で測定したカートリッジの重量 (g) から治験薬投与量 (g) を算出した上で、密度を 1 g/mL とし治験薬投与量 (mL) が算出された。なお、本剤の表示量は 1.7 mL であるものの、本剤の実容量は 1.8 mL 前後であるため、上限の投与量 (5.1 mL) を超えて投与された患者が認められている。

FAS 全体 (53 例) において、主要評価項目とされた治験薬投与後の施術 (歯科治療又は口腔外科処置) 中の VAS (患者評価) の平均値 [95%CI] は 0.65 [0.27, 1.02] であり、有効性判定基準として事前に設定した 1.3 を統計学的に有意に下回った ( $p < 0.0005$ 、1 標本 t 検定)。

有害事象は 9.1% (5/55 例) に認められた。死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬との関連ありとされた有害事象は 1.8% (1/55 例: 口の感覚鈍麻) に認められた。

バイタルサイン (血圧、脈拍数、体温及び呼吸数) 及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

### 7.1.3 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : DAAA-3 試験 <2021 年 6 月～2022 年 9 月>)

口腔外科処置として下顎埋伏智歯の抜歯を受ける患者<sup>10)</sup> (目標被験者数 86 例 (各群 43 例)<sup>11)</sup> を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、アドレナリン酒石酸水素塩を含有するリドカイン塩酸塩製剤を対照とした無作為化単盲検並行群間比較試験が国内で実施された。

用法・用量について、被験者を本剤群又はリドカイン製剤群に 1 : 1 の比で無作為に割り付けた後、単盲検<sup>12)</sup>下で、口腔粘膜下への注射による浸潤麻酔又は伝達麻酔として、本剤又はリドカイン塩酸塩製剤を投与するとされた。浸潤麻酔のみの場合、本剤 3.4～5.1 mL (2～3 カートリッジ) 又はリドカイン塩酸塩製剤 3.6～5.4 mL (2～3 カートリッジ) を目安に投与され、浸潤麻酔と伝達麻酔を併用する場合は、伝達麻酔として本剤 1.7 mL (1 カートリッジ) 又はリドカイン塩酸塩製剤 1.8 mL (1 カートリッジ) を目安に投与した後、浸潤麻酔として本剤 1.7～3.4 mL (1～2 カートリッジ) 又はリドカイン塩酸塩製剤 1.8～3.6 mL (1～2 カートリッジ) を目安に投与するとされた。なお、施術中に効果不十分と施術評価医師が判断した場合は、治験薬投与医師により治験薬を追加投与することができるが、総投与量として本剤 5.1 mL (3 カートリッジ) 又はリドカイン塩酸塩製剤 5.4 mL (3 カートリッジ) を超える投与量が必要な場合は、施術中の VAS (医師評価) が 1.3 以上であること及び被験者が歯科疾患以外に併存疾患を有さず実質的に健康成人とみなし得ることが確認できている場合は、被験者の全身状態に留意しながら総投与量として本剤 6.8 mL (4 カートリッジ) 又はリドカイン塩酸塩製剤 7.2 mL (4 カートリッジ) まで追加投与することができるとされた<sup>13)</sup>。

10) 口腔外科処置として、下顎埋伏智歯 (半埋伏歯 : Pell-Gregory 分類において、Class I 及び Class II の Position が A、B、C 群の埋伏状態) の単歯の抜歯を行う 20 歳以上 80 歳以下の日本人患者が対象とされた。

11) 主要評価項目である治験薬投与後の施術中の VAS (患者評価) について、国内第Ⅱ相試験 (DAAA-2 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (S96001.02US 試験) の成績を踏まえ、母平均を本剤群で 0.53、リドカイン製剤群で 0.58、両群共通の標準偏差を 1.37 と想定し、非劣性マージンを 1.0、片側有意水準を 2.5% とした 2 標本非劣性 t 検定を行う場合、目標被験者数を治験薬投与例として各群 35 例とすると検出力は 88.5% と算出された (2021 年 4 月 1 日付け治験実施計画書初版)。DAAA-2 試験における下顎埋伏智歯 (単歯) 抜歯の被験者数 (8 例) が限定的であったこと、及び VAS 高値例が複数例生じたことから実際の標準偏差が試験開始前の想定から大きく乖離する可能性が懸念され、試験開始後に盲検下での被験者数の再算定の規定が設けられた (2022 年 1 月 28 日付け治験実施計画書第 3 版)。第三者機関による盲検下での再算定により、実施可能性の範囲で検出力を 50% 以上確保する観点から、目標被験者数を合計 86 例とすることが勧告され、目標被験者数は各群 43 例、合計 86 例に変更された (2022 年 3 月 31 日付け治験実施計画書第 4 版)。なお、非劣性試験での盲検下の症例数再算定による第一種の過誤確率への影響は考慮されていなかったが、開鍵後にその影響を検討するシミュレーションが実施され、片側有意水準 2.5% に対して  $\pm 0.12\%$  の幅であったことが確認された。

12) 治験担当医師を治験薬投与医師 (非盲検) と施術評価医師 (盲検) に分けた上で、各担当者の役割は次のように規定された。

- ・ 治験薬投与医師 (非盲検) : 施術評価医師 (盲検) の指示投与量に従い治験薬及びレスキュー薬投与を行い、治験薬投与時の有害事象の評価を行う。治験薬及びレスキュー薬投与時以外は別室で待機する。
- ・ 施術評価医師 (盲検) : 治験薬投与前の検査及び観察を実施し、治験薬の投与の可否及び投与量を決定し、治験薬投与医師に連絡する。盲検下で検査、VAS (患者評価) の測定、口腔外科処置、VAS (医師評価) 及び安全性等の評価を行う。治験薬及びレスキュー薬投与時は別室で待機する。

13) 総投与量として本剤 6.8 mL 又はリドカイン塩酸塩製剤 7.2 mL を投与しても被験者の痛みがひどい場合、又は総投与量が本剤 5.1 mL 又はリドカイン塩酸塩製剤 5.4 mL を投与しても被験者の痛みがひどく実質的に健康成人とみなせない場合は、施術評価医師は治験中止の判断を行った上で、治験薬投与医師がレスキュー治療として市販薬の歯科用局所麻酔薬を追加投与するとされた。

無作為化された87例（本剤群43例、リドカイン製剤群44例、以下同順）のうち本剤群1例（同意撤回）を除く86例（42例、44例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び有効性の主要解析対象集団であるFASとされた。治験中止例は2例（1例、1例）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。

治験薬の総投与量の分布及び要約統計量は表 17 のとおりであった<sup>9)</sup>。

表 17 治験薬の総投与量に関する分布及び要約統計量（DAAA-3 試験、FAS）

総投与量 (mL)	本剤群 (42 例)	総投与量 (mL)	リドカイン製剤群 (44 例)
0.5~1.7	0	0.5~1.8	0
1.8~2.5	0	1.9~2.7	0
2.6~3.4	0	2.8~3.6	1
3.5~5.0	18	3.7~5.3	18
5.1~6.7	24	5.4~7.1	25
6.8	0	7.2	0
平均値±標準偏差	4.70±0.98	平均値±標準偏差	4.94±1.07
中央値（最小値, 最大値）	5.38 (3.59, 7.30)	中央値（最小値, 最大値）	5.55 (3.29, 7.48)

主要評価項目とされた治験薬投与後の施術中の VAS（患者評価）<sup>14)</sup>の平均値 [95%CI] 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%CI] は -0.46 [-1.39, 0.47] であり、95%CI 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た（2 標本非劣性 t 検定、 $p=0.0012$ ）。

有害事象は本剤群 7.1%（3/42 例：発熱、注入部位疼痛及び失神寸前の状態<sup>15)</sup>各 1 例）及びリドカイン製剤群 2.3%（1/44 例：眼瞼腫脹 1 例）に認められた。死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬との関連ありとされた有害事象は認められなかった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温及び呼吸数）及び心電図について、本剤群で有害事象として発熱が報告されたが、いずれの投与群でも臨床的に問題となる変動は認められなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて以下のように説明した。

歯科用局所麻酔薬は、様々な疼痛を伴う歯科領域及び口腔外科領域の施術において用いられ、具体的な施術として、歯科領域ではスケーリング、歯冠形成、抜髄等の処置があり、口腔外科領域では抜歯、歯根端切除術等の処置がある。歯科領域及び口腔外科領域における局所麻酔薬の投与手技には、神経幹又は神経叢の近傍に局所麻酔薬を注入することで末梢の部位の麻酔を得る伝達麻酔と、歯髄や歯肉等の目的部位の近傍に局所麻酔薬を注入することで目的部位の麻酔を得る浸潤麻酔がある。

現在、本邦で用いられている歯科用局所麻酔薬は、アドレナリン又はアドレナリン酒石酸水素塩を含有するリドカイン塩酸塩製剤、フェリプレシンを含有するプロピトカイン塩酸塩製剤及びメピバカイン塩酸塩製剤である。これらの薬剤は、作用持続時間、血管収縮薬の配合の有無等によって日常診療では

14) 治験薬投与後の施術中の VAS は、施術中の痛みの程度を施術終了後 30 分以内に患者及び施術評価医師がそれぞれ評価した。総投与量として 3 カートリッジを超えて投与する場合は、3 カートリッジを投与した後の VAS 評価として増量判断のための施術中の VAS（医師評価）が評価された。主要評価項目に対する主解析では、総投与量が 3 カートリッジを超える被験者については、増量後の効果が患者評価に影響しうることから、「治験薬投与後の施術中の VAS（患者評価）」と「増量判断のための施術中の VAS（医師評価）」のより高い値が解析に用いられた。

15) 治験担当医師からは「迷走神経反射」として報告され、心因性のものと考えられるため、治験薬との関連なしと判断されている。

使い分けがなされているが、アドレナリン又はアドレナリン酒石酸水素塩を含むリドカイン塩酸塩製剤が最も使用されている（歯科麻酔学. 医歯薬出版株式会社; 2019. p108-58）。

本剤は、アドレナリン酒石酸水素塩（アドレナリンとして 0.01 mg/mL）を含有する 4%アルチカイン塩酸塩製剤であり、海外ではアルチカイン塩酸塩製剤は 1976 年に西ドイツで承認され、現在、欧米では標準的な歯科用局所麻酔薬の一つとして位置付けられている（Handbook of local anesthesia 7<sup>th</sup> edition. Elsevier; 2019. p57-84）。アドレナリン（0.01 mg/mL）を含有する 4%アルチカイン塩酸塩製剤とアドレナリン（0.01 mg/mL）を含有する 2%リドカイン塩酸塩製剤の歯髄及び軟部組織に対する麻酔持続時間は同程度とされており（Handbook of local anesthesia 7<sup>th</sup> edition. Elsevier; 2019. p57-84）、また、下顎臼歯に対する局所麻酔として使用する場合の有効性は、4%アルチカイン塩酸塩製剤は 2%リドカイン塩酸塩製剤よりも優れているとのメタアナリシスの結果が複数報告されている（Cochrane Database of Systematic Reviews 2018; 7: CD006487、J Oral Maxillofac Surg 2019; 77: 18-28、Int J Oral Maxillofac Surg 2020; 49: 1497-1507）。

歯科治療又は口腔外科処置を受ける患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（DAAA-2 試験）において、様々な歯科領域及び口腔外科領域の施術における局所麻酔薬としての本剤の有効性及び安全性を確認した。また、口腔外科処置を受ける患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（DAAA-3 試験）において、下顎埋伏歯の抜歯における局所麻酔としての本剤の有効性はアドレナリン酒石酸水素塩を含有するリドカイン塩酸塩製剤に対して非劣性であることが示され、本剤の安全性はアドレナリン酒石酸水素塩を含有するリドカイン塩酸塩製剤と同様であった。

以上から、本剤はアドレナリン酒石酸水素塩を含有するリドカイン塩酸塩製剤と同様のベネフィットを提供する新規の歯科用局所麻酔薬として位置付けられると考える。

機構は、以下のように考える。

本剤は海外において標準的な歯科用局所麻酔薬の一つとして位置付けられており、その有用性は確立されていると考えられることに加え、DAAA-2 試験及び DAAA-3 試験の結果、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に係る本剤の有効性は示されており（7.R.2 参照）、適切な注意喚起の下であれば、安全性は許容可能と考えることから（7.R.3 参照）、本邦においても本剤は歯科領域及び口腔外科領域の局所麻酔薬の選択肢の一つになり得ると判断する。

## 7.R.2 有効性について

申請者は、口腔外科処置を受ける患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（DAAA-3 試験）計画について、以下のように説明した。

国内における検証的試験と位置付けた DAAA-3 試験では、現在国内で最も広く使用されている歯科用局所麻酔薬の一つであるアドレナリン酒石酸水素塩を含有するリドカイン塩酸塩製剤（歯科麻酔学. 医師薬出版株式会社; 2019. p108-58）に対する本剤の非劣性を検証することとした。DAAA-3 試験を非劣性試験として計画するに当たり、試験の分析感度を担保する観点から、被験者間で歯科治療の施術内容及び侵襲の程度が大きく異ならないよう計画することが適切と考えたことに加え、次の点等を踏まえ、DAAA-3 試験の対象患者は下顎埋伏智歯（半埋伏歯）の単歯の抜歯を受ける患者を対象とした。

- 歯科用局所麻酔薬に関する群間比較試験においては、第一大臼歯又は智歯の単歯の抜歯が試験対象として選択されていることが多く、第一大臼歯及び智歯のうち、一般的に施術時間がより長く、かつ麻酔薬投与量もより多い智歯の抜歯を対象とすることで、用法・用量における通常用量範囲の上限とす

ることを予定している 5.1 mL (3 カートリッジ) まで本剤を投与したときの有効性及び安全性が適切に検討できると考えたこと。

- 上顎智歯及び下顎智歯のうち、上顎智歯の抜歯は施術難易度の被験者間差が大きく、成績にばらつきが生じやすいと考えられることから、試験対象をより均一化する観点から、下顎智歯に限定することが適切と考えたこと。
- 下顎智歯のうち完全埋伏歯は有効性及び安全性の評価に影響を及ぼすことが懸念されるため、試験対象から除外することが適切と考えたこと。

DAAA-3 試験の主要評価項目としては、本剤の海外第Ⅲ相試験 (S96001.02 US 試験) に準じて「治験薬投与後の施術中の VAS (患者評価)」とした。また、外傷性急性疼痛において VAS における臨床的に意義のある最小の痛みの変化量は 1.3 であるとの報告 (Ann Emerg Med 1996; 27: 485-9) を参考に、非劣性マージン (同等限界) としてはより小さい 1.0 を設定した。

DAAA-3 試験の盲検性について、当該試験の対照薬であるリドカイン塩酸塩製剤は専用カートリッジに充填されており本剤と外観上識別可能であること、ダブルダミー法とする場合、注射回数が増加することによる被験者負担に懸念があることに加え、注射回数及び投与液量が増加することによる疼痛評価及び安全性評価への影響が懸念されたことから適切な試験方法ではないと考えることを踏まえ、二重盲検試験としての実施は困難であると判断した。一方、有効性及び安全性の評価に影響するバイアスが生じることを可能な限り低減するため、有効性及び安全性の評価に関わる被験者及び施術医師に対しては盲検下とし、治験薬管理者及び治験薬投与医師のみを非盲検下とすることとした<sup>12)</sup>。

その上で申請者は、DAAA-3 試験の結果等を踏まえ、本剤の有効性について以下のように説明した。

DAAA-3 試験において、主要評価項目である治験薬投与後の施術中の VAS (患者評価) の群間差の 95%CI の上限値は 0.47 であり、非劣性マージンである 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た (7.1.3 参照)。また、副次評価項目である、治験薬投与後の施術中の VAS (医師評価)、治験薬投与後の施術中の VAS (患者評価及び医師評価) の区分<sup>16)</sup>ごとの分布、治験薬投与時の VAS (患者評価)<sup>17)</sup>、治験薬投与後の麻酔効果の持続時間 (患者評価)<sup>18)</sup>及び治験薬投与による施術完遂割合<sup>19)</sup>の結果は表 18 のとおりであり、いずれの評価項目においても本剤群がリドカイン製剤群に劣る傾向は認められなかった。なお、局所麻酔の方法として、浸潤麻酔のみが実施された被験者数は本剤群 12 例及びリドカイン製剤群 12 例であり、浸潤麻酔及び伝達麻酔が併用された被験者数は本剤群 30 例及びリドカイン製剤群 32 例であった。

16) 外傷性急性疼痛において VAS における臨床的に意義のある最小の痛みの変化量は 1.3 であるとの報告 (Ann Emerg Med 1996; 27: 485-9) 及び海外臨床試験 (S96001.02US 試験) を参考に、VAS (患者評価及び医師評価) をカテゴリ判定する上で、1.3、2.0 及び 8.0 をそれぞれ区分値として設定された。

17) 治験薬を口腔粘膜下に注入するときの痛みが VAS (0 (全く痛みなし) ~10 (想像できる最高の痛み)) を用いて患者により評価された。

18) 治験薬の投与終了・中止時刻から施術部位の自発痛を初めて認めた時刻までの時間が評価された。ただし、施術部位の自発痛の発現がない場合は、治験薬の投与終了・中止時刻から注射部位のしびれ・腫れを感じなくなった時刻までの時間とされた。

19) 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被験者の割合

表 18 副次評価項目の結果 (DAAA-3 試験、FAS)

	本剤群	リドカイン製剤群
評価例数	42	44
治験薬投与後の施術中の VAS (医師評価) <sup>a)</sup>	0.37 [0.06, 0.69] (42)	0.78 [0.33, 1.22] (44)
治験薬投与後の施術中の VAS (患者評価) の区分ごとの分布 <sup>b)</sup>	0.0~1.2	31 (73.8)
	1.3~2.0	5 (11.9)
	2.1~7.9	5 (11.9)
	8.0~10.0	1 (2.4)
治験薬投与後の施術中の VAS (医師評価) の区分ごとの分布 <sup>b)</sup>	0.0~1.2	39 (92.9)
	1.3~2.0	1 (2.4)
	2.1~7.9	2 (4.8)
	8.0~10.0	0
治験薬投与時の VAS (患者評価) <sup>a)</sup>	1.57 [1.06, 2.08] (41)	1.84 [1.24, 2.45] (42)
治験薬投与後の麻酔効果の持続時間 (患者評価) (時間) <sup>c)</sup>	3.72 ± 1.28 (41)	3.01 ± 0.95 (43)
治験薬投与による施術完遂割合 <sup>d)</sup>	97.6 (41/42)	100 (44/44)

a) 平均値 [95%CI] (評価例数)、b) 該当被験者数 (%) (該当被験者数/評価例数)

c) 平均値±標準偏差 (評価例数)、d) % (該当被験者数/評価例数)

歯科治療又は口腔外科処置を受ける患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (DAAA-2 試験) における用法及び侵襲の程度別の治験薬投与後の施術中の VAS (患者評価) 及び治験薬投与後の施術中の VAS (患者評価) の区分ごとの分布の結果は表 19 のとおりであった。口腔外科 (局所麻酔) のうち侵襲の程度が中等度の集団では、VAS (患者評価) の平均値は 1.3 を上回り、他の集団と比較して「2.1~7.9」の区分に該当する被験者の割合が多かったが、当該分類に該当した被験者も含め全例で他の局所麻酔薬を投与せずに施術を完遂できたことから、本剤はいずれの用法又は施術においても有効性を示すことが期待できると考える。

表 19 治験薬投与後の施術中の VAS (患者評価) の結果 (DAAA-2 試験、FAS)

用法	施術の侵襲の程度	評価例数	施術中の VAS (患者評価) <sup>a)</sup>	治験薬投与後の施術中の VAS (患者評価) の区分ごとの分布 <sup>b)</sup>			
				0.0~1.2	1.3~2.0	2.1~7.9	8.0~10.0
歯科治療 浸潤麻酔	合計	24	0.31 [-0.04, 0.67]	22 (91.7)	1 (4.2)	1 (4.2)	0
	軽度	5	0.02 [-0.04, 0.08]	5 (100)	0	0	0
	中等度	10	0.49 [-0.35, 1.33]	9 (90.0)	0	1 (10.0)	0
	重度	9	0.28 [-0.20, 0.75]	8 (88.9)	1 (11.1)	0	0
口腔外科 局所麻酔	合計	29	0.92 [0.30, 1.55]	23 (79.3)	2 (6.9)	4 (13.8)	0
	軽度	10	0.53 [-0.14, 1.20]	8 (80.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0
	中等度	10	1.82 [0.08, 3.56]	7 (70.0)	0	3 (30.0)	0
	重度	9	0.37 [-0.02, 0.75]	8 (88.9)	1 (11.1)	0	0

a) 平均値 [95%CI]、b) 該当被験者数 (%) (該当被験者数/評価例数)

以上から、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本剤の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

DAAA-3 試験の試験計画 (対照薬、対象患者、主要評価項目、非劣性マージン、盲検性) について大きな問題はない。

その上で、DAAA-2 試験及び DAAA-3 試験における次の結果を踏まえると、DAAA-3 試験で対象とされた下顎埋伏智歯の抜歯における本剤の有効性は示されるとともに、当該施術以外の施術においても本剤の有効性は期待できると考えることから、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本剤の有効性は示されたと判断する。

- DAAA-3 試験において、下顎埋伏智歯の抜歯における局所麻酔 (浸潤麻酔のみ又は浸潤麻酔及び伝達麻酔の併用) を行った結果、主要評価項目で本剤群のリドカイン製剤群に対する非劣性が検証されるとともに、いずれの副次評価項目においても主要評価項目の結果が裏付けられていること。



- DAAA-2 試験において、侵襲の程度が異なる様々な歯科及び口腔外科施術における局所麻酔（浸潤麻酔のみ又は浸潤麻酔及び伝達麻酔の併用）を行った結果、非盲検試験であること及び施術ごとの被験者数は限られていることに留意する必要があるものの、いずれの分類の施術においても施術中のVAS（患者評価）は一定程度に抑えられており、また全症例で他の局所麻酔薬を投与せずに施術を完遂できていること。

### 7.R.3 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、以下のように説明した<sup>20)</sup>。

歯科又は口腔外科領域の処置を受ける患者を対象とした国内臨床試験（国内第Ⅱ相試験（DAAA-2 試験）及び国内第Ⅲ相試験（DAAA-3 試験））及び海外第Ⅲ相試験（S96001.02UK 試験、S96001.02US 試験及び S96002.01US 試験）における有害事象の発現状況は、それぞれ表 20 及び表 21 のとおりであった。国内臨床試験において、リドカイン製剤群と比較して本剤群で特徴的な事象や発現割合が明らかに高い事象は認められず、本剤群とリドカイン製剤群の有害事象の発現状況に大きな差異は認められなかった。また、国内外のいずれの臨床試験においても死亡例は認められず、重篤な有害事象は S96001.02UK 試験の本剤群 1 例（squamous cell carcinoma 【扁平上皮癌】）のみであり、当該事象は治験薬との関連なしと判断されている。治験薬の投与中止に至った有害事象は S96001.02US 試験のリドカイン製剤群 1 例（chest pain 【胸痛】・dizziness 【浮動性めまい】）のみであり、本剤群では認められなかった。

表 20 国内臨床試験における有害事象の発現状況（DAAA-2 試験及び DAAA-3 試験、安全性解析対象集団）

	DAAA-2 試験			DAAA-3 試験	
	歯科治療 浸潤麻酔	口腔外科 局所麻酔	合計	本剤群	リドカイン 製剤群
評価例数	25	30	55	42	44
すべての有害事象	0	5 (16.7)	5 (9.1)	3 (7.1)	1 (2.3)
発熱	0	0	0	1 (2.4)	0
注入部位疼痛	0	0	0	1 (2.4)	0
失神寸前の状態	0	0	0	1 (2.4)	0
眼瞼腫脹	0	0	0	0	1 (2.3)
口内炎	0	1 (3.3)	1 (1.8)	0	0
口の感覚鈍麻	0	1 (3.3)	1 (1.8)	0	0
腫脹	0	1 (3.3)	1 (1.8)	0	0
注射部位知覚低下	0	1 (3.3)	1 (1.8)	0	0
歯槽骨炎	0	1 (3.3)	1 (1.8)	0	0
創合併症	0	1 (3.3)	1 (1.8)	0	0
開口障害	0	1 (3.3)	1 (1.8)	0	0
皮下出血	0	1 (3.3)	1 (1.8)	0	0
治験薬との関連ありと判断された すべての有害事象	0	1 (3.3)	1 (1.8)	0	0
口の感覚鈍麻	0	1 (3.3)	1 (1.8)	0	0

発現例数（発現割合（%））

20) 有害事象の集計に当たり、国内臨床試験は MedDRA が用いられたが、海外臨床試験では COSTART が用いられたため、海外臨床試験における有害事象名を表記する際は、COSTART 用語（英語）に参考和訳を【】内に付している。

表 21 海外臨床試験における有害事象の発現状況 (S96001.02UK 試験、S96001.02US 試験及び S96002.01US 試験、安全性解析対象集団)

	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
評価例数	158	84	569	284	155	75
すべての有害事象	67 (42.4)	35 (41.7)	110 (19.3)	52 (18.3)	14 (9.0)	2 (2.7)
Pain【痛み】 <sup>a)</sup>	53 (33.5)	27 (32.1)	58 (10.2)	26 (9.2)	3 (1.9)	1 (1.3)
Headache【頭痛】 <sup>a)</sup>	12 (7.6)	3 (3.6)	15 (2.6)	11 (3.9)	4 (2.6)	1 (1.3)
Face edema【顔面浮腫】 <sup>a)</sup>	11 (7.0)	5 (6.0)	2 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Gingivitis【歯肉炎】 <sup>a)</sup>	8 (5.1)	3 (3.6)	5 (0.9)	2 (0.7)	0	0
Infection【感染】 <sup>a)</sup>	6 (3.8)	3 (3.6)	3 (0.5)	0	0	0
Hypesthesia【感覚鈍麻】 <sup>a)</sup>	3 (1.9)	2 (2.4)	4 (0.7)	3 (1.1)	0	0
Pharyngitis【咽頭炎】 <sup>a)</sup>	3 (1.9)	2 (2.4)	0	0	0	0
Neck rigidity【頸部硬直】 <sup>a)</sup>	0 (0)	2 (2.4)	0	0	0	0
Paresthesia【錯感覚】 <sup>a)</sup>	0	1 (1.2)	10 (1.8)	1 (0.4)	1 (0.6)	0
Circumoral paresthesia【口周囲錯感覚】	0	1 (1.2)	0	0	0	0
治験薬との関連ありと判断されたすべての有害事象	12 (7.6)	7 (8.3)	21 (3.7)	7 (2.5)	4 (2.6)	2 (2.7)
Hypesthesia【感覚鈍麻】 <sup>b)</sup>	3 (1.9)	1 (1.2)	3 (0.5)	0	0	0
Infection【感染】 <sup>b)</sup>	3 (1.9)	1 (1.2)	0	0	0	0
Headache【頭痛】 <sup>b)</sup>	3 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.3)
Pain【痛み】 <sup>b)</sup>	2 (1.3)	0	0	0	0	0
Ear pain【耳の痛み】 <sup>b)</sup>	2 (1.3)	0	0	0	0	0
Paresthesia【錯感覚】 <sup>b)</sup>	0	1 (1.2)	8 (1.4)	1 (0.4)	0	0
Circumoral paresthesia【口周囲錯感覚】	0	1 (1.2)	0	0	0	0
Abdominal pain【腹痛】 <sup>b)</sup>	0	1 (1.2)	0	0	0	0
Myalgia【筋肉痛】 <sup>b)</sup>	0	1 (1.2)	0	0	0	0
Neuralgia【神経痛】 <sup>b)</sup>	0	1 (1.2)	0	0	0	0
Rash【発疹】 <sup>b)</sup>	0	1 (1.2)	0	0	0	0
Injection site pain【注射部位の痛み】 <sup>b)</sup>	0	0	0	0	0	1 (1.3)
Vomiting【嘔吐】 <sup>b)</sup>	0	0	0	0	0	1 (1.3)

発現例数 (発現割合 (%))

a) いずれの試験のいずれかの群で 2%以上に認められた事象

b) いずれの試験のいずれかの群で 1%以上に認められた事象

PBRER (調査単位期間: 2021 年 4 月 3 日~2022 年 4 月 2 日、調査期間中の推定投与患者数: 約 2 億 3 千万人<sup>21)</sup>) において、調査期間中に 170 件の自発報告 (MedDRA PT として 417 件) の副作用が報告され、このうち重篤な副作用を含む自発報告は 31 件 (MedDRA PT として 123 件) であり、主な重篤な副作用は、浮動性めまい (7 件)、そう痒症 (6 件)、悪心 (6 件)、過敏症 (5 件)、呼吸困難 (5 件)、意識消失 (5 件) であり、調査期間中に死亡の報告はなかった。

以上から、国内外の臨床試験において本剤群の安全性はリドカイン製剤群と差異はなく、海外市販後の安全性情報からも特段の懸念は示唆されていないことから、添付文書において、既承認のアドレナリン酒石酸水素塩を含有するリドカイン塩酸塩製剤における注意喚起、一般社団法人日本歯科麻酔学会が公表している診療ステートメント (高血圧患者に対するアドレナリン含有歯科用局所麻酔剤使用に関するステートメント<sup>22)</sup>、虚血性心疾患患者に対する安全な歯科治療に関するステートメント<sup>23)</sup>) 等を参考に注意喚起を行うことで、本剤の安全性は管理可能と考える。

機構は、米国又はカナダで実施された複数の後ろ向き調査において、4%アルチカイン塩酸塩製剤を歯科領域における局所麻酔として使用する時の感覚異常の発生頻度は、調査地域における当該製剤の市場占有率を考慮すると、2%リドカイン塩酸塩製剤を使用する場合よりも高いことが報告されていること

21) 各患者が本剤 1 カートリッジで治療されたと仮定し、報告期間中の販売実績に基づき推定された。なお、約 2 億 3 千万人のうち、約 5 千万人にアドレナリンとして 0.005 mg/mL を含有する製剤が投与され、約 1 億 8 千万人にアドレナリンとして 0.01 mg/mL を含有する製剤 (本剤) が投与されたと推定されている。

22) [https://kokuhoken.net/jdsa/publication/file/guideline/statement\\_ht\\_adrenalin\\_local\\_anesthesia.pdf](https://kokuhoken.net/jdsa/publication/file/guideline/statement_ht_adrenalin_local_anesthesia.pdf) (最終確認日: 2024 年 5 月 20 日)

23) [https://kokuhoken.net/jdsa/publication/file/guideline/statement\\_safe\\_dentaltreatment.pdf](https://kokuhoken.net/jdsa/publication/file/guideline/statement_safe_dentaltreatment.pdf) (最終確認日: 2024 年 5 月 20 日)

(J Can Dent Assoc 1995; 61: 319-20, 323-6, 329-30、J Can Dent Assoc 2009; 75: 579、J Am Dent Assoc 2010; 141: 836-44) を踏まえ、本剤投与による感覚異常の発生リスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

一般的に歯科用局所麻酔薬は粘膜下への注射に伴い遷延する口周囲の感覚異常を生じることがあり、まれだが長期にわたって持続する場合もある。

国内臨床試験における感覚異常に関連する有害事象として、DAAA-2 試験における本剤群において注射部位知覚低下及び口の感覚鈍麻各 1 例が認められているが、注射部位知覚低下は注射手技等によるものと考えられ治験薬との関連なしとされ転帰は回復であり、口の感覚鈍麻については、治験薬との関連ありとされているものの、転帰は回復となっていることから、長期間にわたる持続性の感覚異常ではないと考えられた。

海外臨床試験において、感覚異常に関連する有害事象 (Hypesthesia【感覚鈍麻】、Paresthesia【錯感覚】及び Circumoral paresthesia【口周囲錯感覚】) は、本剤群 1.9% (17/882 例)、リドカイン製剤群 1.8% (8/443 例) に認められ、このうち治験薬との関連ありとされた有害事象は本剤群 1.5% (13/882 例)、リドカイン製剤群 0.9% (4/443 例) に認められ、いずれの事象も非重篤で転帰は回復であった。また、治験薬投与 7 日後において、口周囲のしびれ又は口腔若しくは顔面の刺痛の症状がある被験者の割合は、本剤群 0.9% (8/882 例) 及びリドカイン製剤群 1.1% (5/443 例) であり、いずれも症状が回復したことが確認されている。以上から、海外臨床試験では長期間持続する感覚異常は報告されず、本剤群とリドカイン製剤群の感覚異常の発現状況にも大きな差異は認められなかった。

PBRER (調査単位期間: 2021 年 4 月 3 日~2022 年 4 月 2 日、調査期間中の推定投与患者数: 約 2 億 3000 万人<sup>21)</sup>) では、調査期間中に 15 例 25 件の感覚異常が報告されており、主な事象は口の感覚鈍麻 7 件 (うち重篤事象が 1 件)、治療用製品効果延長 5 件 (うち重篤事象が 1 件)、錯感覚 3 件 (うち重篤事象が 2 件)、顔面麻痺 3 件 (うち重篤事象が 2 件) であった。このうち 1 例において、本剤との因果関係が否定できない 6 カ月以上持続する感覚異常が認められたが、調査期間中の推定投与患者数を踏まえると、極めてまれな事象と考えられた。

なお、米国又はカナダで実施された後ろ向き調査において、4%アルチカイン塩酸塩製剤を歯科領域における局所麻酔として使用するときの感覚異常の発現頻度は、2%リドカイン塩酸塩製剤を使用する場合よりも高いことが報告されている一方、米国で実施された別の後ろ向き調査では、4%アルチカイン塩酸塩製剤投与後の感覚異常の発現頻度は調査地域の市場占有率に比例しているとも報告されており (J Am Dent Assoc 2001; 132:177-85、J Calif Dent Assoc 2007; 35: 271-3、J Calif Dent Assoc 2012; 40: 795-7)、現時点で結論は得られていない。

以上から、本剤投与時の感覚異常の発現リスクは、アドレナリン酒石酸水素塩を含有するリドカイン塩酸塩製剤と比較して高い可能性は低いと考えることから、既承認のアドレナリン酒石酸水素塩を含有するリドカイン塩酸塩製剤と同様に、本剤の添付文書において、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旨、注射針の接触若しくは薬剤又は虚血によって神経が障害を受けると、まれに持続的な異常感覚等の神経学的疾患があらわれることがある旨を注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

国内外の臨床試験における有害事象の発現状況から、感覚異常を除き、本剤群とリドカイン製剤群の安全性に明らかな差異は認められていない。本剤投与時の感覚異常の発現リスクについて、複数の後ろ

向き調査において、4%アルチカイン塩酸塩製剤を歯科麻酔として使用する際の感覚異常の発生頻度は、2%リドカイン塩酸塩製剤を使用する場合よりも高いとの報告があることに加え、S96001.02US 試験において、治験薬との関連ありとされた Hypesthesia【感覚鈍麻】又は Paresthesia【錯感覚】の発現割合は、リドカイン製剤群と比較して本剤群で高い傾向にあることを踏まえると、アドレナリン酒石酸水素塩を含有するリドカイン塩酸塩製剤と比較して、本剤投与時の感覚異常の発現リスクが高い可能性は否定できない。しかしながら、本剤の海外市販後の安全性情報における感覚異常に関する重篤な事象又は長期間持続する感覚異常の発現状況を踏まえると、本剤投与による临床上重大な問題となる感覚異常の発現頻度は極めてまれと考えられることから、現時点では、アドレナリン酒石酸水素塩を含有するリドカイン塩酸塩製剤を参考に注意喚起を行うとの申請者の方針は妥当と判断する。

以上から、本剤の添付文書においては、アドレナリン酒石酸水素塩を含有するリドカイン塩酸塩製剤の注意喚起等を参考に注意喚起を行うことを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能と判断する。ただし、本剤投与時の感覚異常の発現リスクは製造販売後において引き続き情報収集した上で、必要に応じて追加の安全対策の要否を検討することが適切である。

#### 7.R.4 効能・効果について

機構は、歯科又は口腔外科領域の処置を受ける患者を対象とした国内臨床試験（国内第Ⅱ相試験（DAAA-2 試験）及び国内第Ⅲ相試験（DAAA-3 試験））において、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本剤の有効性は示されており（7.R.2 参照）、適切な注意喚起の下であれば安全性は許容可能と考えることから（7.R.3 参照）、本剤の効能・効果を承認申請どおり「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」と設定することに問題はないと判断する。

#### 7.R.5 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量に関して、①アルチカイン塩酸塩及びアドレナリン酒石酸水素塩の配合濃度の選択理由、②国内第Ⅱ相試験（DAAA-2 試験）及び国内第Ⅲ相試験（DAAA-3 試験）における用法・用量の設定根拠、並びに③申請用法・用量の設定根拠について、それぞれ以下のように説明した。

##### ① アルチカイン塩酸塩及びアドレナリン酒石酸水素塩の配合濃度の選択理由について

本邦で本剤を開発するに当たり、アルチカイン塩酸塩の配合濃度は、欧米において承認されているアドレナリン酒石酸水素塩を含有するアルチカイン塩酸塩製剤の配合濃度と同様に4%と設定した。また、米国において本剤のアドレナリン酒石酸水素塩の配合濃度はアドレナリンとして 0.01 mg/mL 及び 0.005 mg/mL が承認されているが、0.005 mg/mL のアドレナリン濃度では、術中の止血効果が得られない可能性があること（Handbook of Local Anesthesia. Elsevier; 2020. p81）、及び本邦での歯科用リドカイン塩酸塩製剤のアドレナリンとしての配合濃度は 0.0137 mg/mL 又は 0.0125 mg/mL であることを踏まえ、アドレナリンとして 0.01 mg/mL を含有する製剤を開発することとした。

##### ② DAAA-2 試験及び DAAA-3 試験における用法・用量の設定根拠について

日本人患者における本剤の臨床用量範囲を検討することを目的とした DAAA-2 試験において、豊富な使用実績のある米国の本剤の添付文書における用法ごとの推奨用量が本邦においても適用可能か確認することとした。具体的には、米国の本剤の添付文書において、浸潤麻酔には 0.5～2.5 mL、伝達麻酔には 0.5～3.4 mL、口腔外科における局所麻酔には 1.0～5.1 mL がそれぞれ推奨されていることを踏まえ、DAAA-2 試験において、侵襲度が異なる様々な施術を対象に、歯科治療における浸潤麻酔としては 0.5～

2.5 mL、口腔外科処置における局所麻酔（浸潤麻酔のみ又は浸潤麻酔及び伝達麻酔の併用）として 1.0～5.1 mL を開始投与量の目安として設定した（表 15）。

DAAA-3 試験では、下顎埋伏智歯の抜歯を受ける患者を対象としており（7.R.2 参照）、DAAA-2 試験における下顎埋伏智歯の抜歯（8 例）に対する局所麻酔（浸潤麻酔のみ又は浸潤麻酔及び伝達麻酔の併用）としての投与量（範囲）は、浸潤麻酔として 1.70～3.70 mL、伝達麻酔として 1.59～1.82 mL であり、総投与量は 3.41～5.50 mL であったことから、DAAA-3 試験の本剤群の投与量としては、浸潤麻酔と伝達麻酔を併用する場合は、伝達麻酔として 1.7 mL（1 カートリッジ）、浸潤麻酔として 1.7～3.4 mL（1～2 カートリッジ）、浸潤麻酔のみの場合は 3.4～5.1 mL（2～3 カートリッジ）を開始投与量の目安として設定した。なお、本剤 5.1 mL（3 カートリッジ）までの投与でも効果不十分の場合は、被験者の全身状態に留意しながら総投与量として 6.8 mL（4 カートリッジ）まで追加投与を可能とした。なお、DAAA-3 試験における対照群であるリドカイン製剤群の投与量について、本邦の添付文書において口腔外科領域の麻酔には 3～5 mL を使用する旨が記載されていること等を参考に設定した（7.1.3 参照）。

### ③ 申請用法・用量の設定根拠について

次の点を踏まえ、本剤の申請用法・用量として、通常、成人には、歯科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔の場合に 0.5～2.5 mL、口腔外科領域における局所麻酔の場合に 1.0～5.1 mL を使用する旨を設定することが妥当と考えた。

- DAAA-2 試験において、設定した用量範囲での有効性及び安全性が確認され、歯科領域における浸潤麻酔としての投与量（中央値（範囲））は 1.44（0.58～2.18）mL、口腔外科領域における局所麻酔としての投与量（中央値（範囲））は 3.09（1.48～5.50）mL であり、米国における推奨投与量と概ね同様であったことから、米国と同様に、歯科領域における浸潤麻酔として 0.5～2.5 mL、口腔外科領域における局所麻酔として 1.0～5.1 mL が推奨できると判断した。
- 口腔外科領域の施術で浸潤麻酔と伝達麻酔を併用したときの伝達麻酔としての投与量（中央値（範囲））は、DAAA-2 試験で 1.80（1.59～1.86）mL、DAAA-3 試験で 1.81（1.58～1.86）mL であった。両試験とも伝達麻酔の開始投与量の目安を本剤 1.7 mL（1 カートリッジ）と設定したため、実際の投与量も約 1.8 mL であったが、臨床現場において伝達麻酔の投与量は投与部位、施術の範囲及び難易度等により適宜判断されていること、本邦既承認のいずれの歯科用局所麻酔薬においても浸潤麻酔と伝達麻酔の推奨投与量は同一のものが設定されていることを踏まえ、本剤においても伝達麻酔の推奨投与量は、浸潤麻酔と同一である 0.5～2.5 mL が推奨できると判断した。

また、本剤 5.1 mL（3 カートリッジ）を超える投与を許容した DAAA-3 試験で 5.1 mL（3 カートリッジ）を超えて本剤が投与された被験者は 1 例と限られているものの、臨床現場において広範囲の部位を対象とする施術、長時間を要する施術等では本剤 5.1 mL（3 カートリッジ）を超える投与が必要となる場合も想定される。本邦既承認の歯科用局所麻酔薬については、施術内容や患者の状態に応じて適宜増量することも可能とされており、次の点を踏まえると、本剤においても、用法・用量において、施術内容や患者の状態に応じて適宜増減するが、増量する場合は注意する旨を記載した上で、添付文書において、本剤投与時は、患者の全身状態の観察を十分に行い、できるだけ必要最少量に留める旨等を注意喚起することで、本剤 5.1 mL（3 カートリッジ）を超えて投与するときの安全性は管理可能と考える。

- 海外第Ⅲ相試験（S96001.02UK 試験、S96001.02US 試験及び S96001.01US 試験）において、合計 90 例に本剤が 5.1 mL（3 カートリッジ）を超えて投与されており、本剤が 13.6 mL（8 カートリッジ）まで投与されたときの安全性が確認されていること。
- 米国、英国、東アジア（中国、韓国、台湾及び香港）等の本剤の添付文書において、投与量の上限は 7 mg/kg（体重 60 kg の患者の場合、本剤 6.2 カートリッジに相当）とされているが、PBRER（調査単位期間：2021 年 4 月 3 日～2022 年 4 月 2 日、調査期間中の推定投与患者数：約 2 億 3000 万人<sup>21)</sup>）において特段の懸念は示唆されていないこと。

機構は、以下のように考える。

7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討の結果並びに申請者の説明を踏まえ、本剤の用法・用量における通常用量の範囲として、歯科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔には 0.5～2.5 mL、口腔外科領域における局所麻酔には 1.0～5.1 mL を使用する旨を設定することに大きな問題はない。また、施術内容や患者の状態に応じて当該通常用量の範囲を超えて適宜増量することの可否について、国内臨床試験において本剤 5.1 mL（3 カートリッジ）を超えて投与した経験は限られるものの、臨床現場では本剤 5.1 mL（3 カートリッジ）を超える投与が必要となる場合も想定される。加えて、海外臨床試験における本剤 5.1 mL（3 カートリッジ）を超えて投与したときの安全性情報、本剤 5.1 mL（3 カートリッジ）を超える上限投与量（7 mg/kg）が承認されている国又は地域における市販後の安全性情報等を踏まえると、類薬と同様に、添付文書において、本剤投与時は、患者の全身状態の観察を十分に行い、できるだけ必要最小量に留める旨等を注意喚起することを前提として、施術内容や患者の状態に応じて上述の通常用量の範囲を超えて適宜増量する旨を設定することは許容可能である。

以上から、本剤の用法・用量を承認申請どおり設定することは妥当であると判断する。

#### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、国内第Ⅱ相試験（DAAA-2 試験）及び国内第Ⅲ相試験（DAAA-3 試験）の結果から、本剤群とリドカイン製剤群との間に安全性リスクに差異がないと考えること（7.R.2 参照）、及び海外の使用実績を考慮し製造販売後に明らかにすべき懸念事項はないと判断したことから、現時点で本剤の製造販売後調査等は実施せず、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動を実施する旨を説明した。

機構は、アルチカイン塩酸塩は本邦では新有効成分含有医薬品に該当するものの、次の点を踏まえると、本剤の製造販売後の安全対策について、追加の医薬品安全性監視活動として市販直後調査を実施するとともに通常の医薬品安全性監視活動によって安全性に関するシグナルを検出した上で、必要に応じて製造販売後調査等の実施を検討することは妥当と考える。

- アルチカイン塩酸塩は 1970 年代から欧州を中心に臨床使用され、本剤は、フランスで 1988 年に承認されて以降、長年にわたり使用されており、その安全性に関する知見は十分に蓄積されていると考えられること。
- DAAA-2 試験及び DAAA-3 試験の結果から、日本人患者に対する本剤投与時の安全性プロファイルは、海外で蓄積された本剤の安全性に関する知見と大きく異なるものではなく、本邦における標準的な歯科用局所麻酔薬であるリドカイン塩酸塩製剤とも大きく異なるものではないと考えられること。

- 本剤投与時の感覚異常の発現リスクについて、リドカイン塩酸塩製剤と比較して高い可能性は否定できないが、本剤投与による临床上重大な問題となる感覚異常の発現頻度は極めてまれであると考えられること。

## 8. 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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料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。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1-1、CTD 5.3.5.1.1-2、CTD 5.3.5.1.1-3）に対してGCP実地調査を実施した。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。

## 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目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は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は歯科領域及び口腔外科領域における局所麻酔薬の新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和 6 年 7 月 19 日

### 申請品目

[販 売 名]	セプトカイン配合注カートリッジ
[一 般 名]	アルチカイン塩酸塩／アドレナリン酒石酸水素塩
[申 請 者]	株式会社ジーシー昭和薬品
[申請年月日]	令和 5 年 8 月 31 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の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 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.2 有効性について」に関する検討を踏まえ、下顎埋伏智歯の抜歯における本剤の有効性は示されるとともに、当該施術以外の施術においても本剤の有効性は期待できると考えることから、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本剤の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.3 安全性について」に関する検討を踏まえ、本剤の添付文書において、アドレナリン酒石酸水素塩を含有するリドカイン塩酸塩製剤の注意喚起等を参考に注意喚起を行うことを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能と判断した。ただし、本剤投与時の感覚異常の発現リスクは製造販売後において引き続き情報収集した上で、必要に応じて追加の安全対策の要否を検討することが適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

#### 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)「7.R.1 臨床的位置付けについて」及び「7.R.4 効能・効果について」に関する検討を踏まえ、本邦においても本剤は歯科領域及び口腔外科領域の局所麻酔薬の選択肢の一つになり



得ると判断した。また、本剤の効能・効果を承認申請どおり「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」と設定することに問題はないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

#### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)「7.R.5 用法・用量について」に関する検討を踏まえ、本剤の用法・用量における通常用量の範囲として、歯科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔には0.5～2.5 mL、口腔外科領域における局所麻酔には1.0～5.1 mLを使用する旨を設定することに大きな問題はないと判断した。また、類薬と同様に、添付文書において、本剤投与時は、患者の全身状態の観察を十分に行い、できるだけ必要最少量に留める旨等を注意喚起することを前提として、施術内容や患者の状態に応じて上述の通常用量の範囲を超えて適宜増量する旨を設定することは許容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持されたことから、本剤の用法・用量を以下のように整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

##### [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。

#### 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に関する検討を踏まえ、本剤の製造販売後の安全対策について、追加の医薬品安全性監視活動として市販直後調査を実施するとともに通常の医薬品安全性監視活動によって安全性に関するシグナルを検出した上で、必要に応じて製造販売後調査等の実施を検討することは妥当と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持されたことから、機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表22に示す安全性検討事項を設定すること、表23に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表22 医薬品リスク管理計画における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 持続性異常感覚（異常感覚、疼痛、知覚障害、運動障害等）</li> <li>• 急性全身毒性（意識障害、振戦、痙攣等の中毒症状）</li> <li>• ショック</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 心血管障害を有する患者への投与</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 23 追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
• 市販直後調査	• 市販直後調査による情報提供

## 1.6 その他

本申請においては、申請者の GMP 適合性調査の受入れ体制の整備等に時間を要し、GMP 適合性調査の実施が大幅に遅延したため、審査期間を延長せざるを得なかった。また、承認申請書、添付資料及び照会事項に対する回答中に不備が多く認められ、審査においてそれらに関する確認及び是正の作業に多大な時間及び労力を要した。機構は、今後の医薬品開発に当たって、申請者は、承認申請に必要な準備等が適切に行われる手順及び社内体制を整備する必要があると考える。

## 2. 審査報告 (1) の修正事項

審査報告 (2) 作成時に、審査報告 (1) を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
25	5	本剤投与時の感覚異常の発現リスクが高い可能性が低いとは結論付けられない。	本剤投与時の感覚異常の発現リスクが高い可能性は否定できない。
28	1	リドカイン塩酸塩製剤と比較して高い可能性は低いとまでは結論付けられないが、	リドカイン塩酸塩製剤と比較して高い可能性は否定できないが、

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された用法及び用量を以下のように整備し、以下の効能又は効果で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品及び新医療用配合剤であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体のうちアルチカイン塩酸塩は劇薬、製剤は劇薬に該当すると判断する。なお、原体のうちアドレナリン酒石酸水素塩は毒薬として指定済みである。

### [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

### [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。

### [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。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
C <sub>max</sub>	maximum concentration	最高濃度
COSTART	coding symbols for a thesaurus of adverse reaction terms	－
CTD	common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DSC	differential scanning calorimetry	示差走査熱量分析
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GC/MS	gas chromatography/mass spectrometry	ガスクロマトグラフィー／質量分析法
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH Q1E ガイドライン	－	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）
ICH Q3A ガイドライン	－	「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001 号）
ICH Q3B ガイドライン	－	「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号）
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
kel	terminal elimination rate constant	終末相の消失速度定数
LC/MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
LD <sub>50</sub>	lethal dose, 50%	50%致死量
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MF	master file	原薬等登録原簿
MS	mass spectrometry	質量分析法
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
PBRER	periodic benefit risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PT	preferred term	基本語
RH	relative humidity	相対湿度
SpO <sub>2</sub>	percutaneous oxygen saturation	経皮的酸素飽和度
t <sub>max</sub>	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
t <sub>1/2</sub>	elimination half-life	消失半減期
UV	ultraviolet spectrum	紫外吸収スペクトル
VAS	visual analog scale	視覚的評価スケール
Vd	volume of distribution	分布容積
機構	－	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	－	セプトカイン配合注カートリッジ
リドカイン製剤群	－	アドレナリン酒石酸水素塩を含有する 2% リドカイン塩酸塩製剤を投与する群