

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

歯科用局所麻酔剤

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

剤形	注射剤									
製剤の規制区分	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）									
規格・含量	<table><thead><tr><th>有効成分</th><th>1mL中</th><th>1管中（1.7mL）</th></tr></thead><tbody><tr><td>アルチカイン塩酸塩</td><td>40 mg</td><td>68 mg</td></tr><tr><td>アドレナリン酒石酸水素塩</td><td>0.018 mg</td><td>0.031 mg</td></tr></tbody></table>	有効成分	1mL中	1管中（1.7mL）	アルチカイン塩酸塩	40 mg	68 mg	アドレナリン酒石酸水素塩	0.018 mg	0.031 mg
	有効成分	1mL中	1管中（1.7mL）							
	アルチカイン塩酸塩	40 mg	68 mg							
アドレナリン酒石酸水素塩	0.018 mg	0.031 mg								
一般名	和名：アルチカイン塩酸塩（JAN）・アドレナリン酒石酸水素塩（JAN） 洋名：Articaine Hydrochloride（JAN, INN）・Adrenaline Bitartrate（JAN）									
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造販売承認年月日：2024年9月24日 薬価基準収載年月日：2024年11月20日 発売年月日：2025年1月21日									
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：株式会社ジーシー昭和薬品 提携先：Septodont（フランス）									
医薬情報担当者の連絡先										
問い合わせ窓口	株式会社ジーシー昭和薬品 TEL：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） 医療関係者向けホームページ https://www.gc-showayakuhin.com/medical/									

本 I F は 2025 年 1 月 作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）..	9
1. 開発の経緯.....	1	9. 溶出性.....	9
2. 製品の治療学的特性.....	1	10. 容器・包装.....	9
3. 製品の製剤学的特性.....	2	(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な 容器・包装に関する情報	9
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	(2) 包装	9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項..	2	(3) 予備容量	9
(1) 承認条件	2	(4) 容器の材質	9
(2) 流通・使用上の制限事項	2	11. 別途提供される資材類.....	10
6. RMPの概要.....	2	12. その他.....	10
II. 名称に関する項目	3	V. 治療に関する項目	11
1. 販売名.....	3	1. 効能又は効果.....	11
(1) 和名	3	2. 効能又は効果に関連する注意.....	11
(2) 洋名	3	3. 用法及び用量.....	11
(3) 名称の由来	3	(1) 用法及び用量の解説	11
2. 一般名.....	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠.....	11
(1) 和名（命名法）	3	4. 用法及び用量に関連する注意.....	11
(2) 洋名（命名法）	3	5. 臨床成績.....	12
(3) ステム（stem）	3	(1) 臨床データパッケージ	12
3. 構造式又は示性式.....	3	(2) 臨床薬理試験	13
4. 分子式及び分子量.....	4	(3) 用量反応探索試験	13
5. 化学名（命名法）又は本質.....	4	(4) 検証的試験	18
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号.....	4	(5) 患者・病態別試験	29
III. 有効成分に関する項目	5	(6) 治療的使用	29
1. 物理化学的性質.....	5	(7) その他	29
(1) 外観・性状	5	VI. 薬効薬理に関する項目	30
(2) 溶解性	5	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	30
(3) 吸湿性	5	2. 薬理作用.....	30
(4) 融点（分解点）, 沸点, 凝固点	5	(1) 作用部位・作用機序	30
(5) 酸塩基解離定数	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	30
(6) 分配係数	5	(3) 作用発現時間・持続時間	30
(7) その他の主な示性値	5	VII. 薬物動態に関する項目	31
2. 有効成分の各種条件下における安定性..	6	1. 血中濃度の推移.....	31
3. 有効成分の確認試験法, 定量法.....	6	(1) 治療上有効な血中濃度	31
IV. 製剤に関する項目	8	(2) 臨床試験で確認された血中濃度.....	31
1. 剤形.....	8	(3) 中毒域	33
(1) 剤形の区別	8	(4) 食事・併用薬の影響	33
(2) 製剤の外観及び性状	8	2. 薬物速度論的パラメータ.....	33
(3) 識別コード	8	(1) 解析方法	33
(4) 製剤の物性	8	(2) 吸収速度定数	33
(5) その他	8	(3) 消失速度定数	33
2. 製剤の組成.....	8	(4) クリアランス	33
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	8	(5) 分布容積	33
(2) 電解質等の濃度	8	(6) その他	33
(3) 熱量	8	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	33
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	8	(1) 解析方法	33
4. 力価.....	8	(2) パラメータ変動要因	33
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	8	4. 吸収.....	33
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	9	5. 分布.....	34
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	9	(1) 血液-脳関門通過性	34

(2) 血液－胎盤関門通過性	34	(5) 生殖発生毒性試験	45
(3) 乳汁への移行性	34	(6) 局所刺激性試験	45
(4) 髄液への移行性	34	(7) その他の特殊毒性	45
(5) その他の組織への移行性	34		
(6) 血漿蛋白結合率	34	X. 管理的事項に関する項目	46
6. 代謝.....	34	1. 規制区分.....	46
(1) 代謝部位及び代謝経路	34	2. 有効期間.....	46
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種，寄与率	34	3. 包装状態での貯法.....	46
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	34	4. 取扱い上の注意.....	46
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比，存在比率	34	5. 患者向け資材.....	46
7. 排泄.....	35	6. 同一成分・同効薬.....	46
8. トランスポーターに関する情報.....	35	7. 国際誕生年月日.....	46
9. 透析等による除去率.....	35	8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日.....	46
10. 特定の背景を有する患者.....	35	9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....	47
11. その他.....	35	10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容.....	47
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	36	11. 再審査期間.....	47
1. 警告内容とその理由.....	36	12. 投薬期間制限に関する情報.....	47
2. 禁忌内容とその理由.....	36	13. 各種コード.....	47
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	36	14. 保険給付上の注意.....	47
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	36	X I . 文献.....	48
5. 重要な基本的注意とその理由.....	36	1. 引用文献.....	48
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	37	2. その他の参考文献.....	48
(1) 合併症・既往歴等のある患者	37	X II . 参考資料.....	49
(2) 腎機能障害患者	38	1. 主な外国での発売状況.....	49
(3) 肝機能障害患者	38	2. 海外における臨床支援情報.....	51
(4) 生殖能を有する者	38	X III . 備考.....	54
(5) 妊婦	38	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報.....	54
(6) 授乳婦	38	2. その他の関連資料.....	54
(7) 小児等	38		
(8) 高齢者	39		
7. 相互作用.....	39		
(1) 併用禁忌とその理由	39		
(2) 併用注意とその理由	39		
8. 副作用.....	40		
(1) 重大な副作用と初期症状	40		
(2) その他の副作用	41		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	43		
10. 過量投与.....	43		
11. 適用上の注意.....	43		
12. その他の注意.....	43		
(1) 臨床使用に基づく情報	43		
(2) 非臨床試験に基づく情報	43		
IX. 非臨床試験に関する項目	44		
1. 薬理試験.....	44		
(1) 薬効薬理試験	44		
(2) 安全性薬理試験	44		
(3) その他の薬理試験	44		
2. 毒性試験.....	44		
(1) 単回投与毒性試験	44		
(2) 反復投与毒性試験	45		
(3) 遺伝毒性試験	45		
(4) がん原性試験	45		

略号集

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
AUC	area under the blood concentration time curve	血中濃度時間曲線下面積
CL	clearance	総血漿クリアランス
Cmax	maximum concentration	最高血中濃度
Kel	—	消失速度係数
LD ₅₀	lethal dose 50%	半数致死量
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
PBRER	periodic benefit-risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
RH	relative humidity	相対湿度
T _{1/2}	elimination half-life	消失半減期
Tmax	time of maximum concentration	最高血中濃度到達時間
Vd	volume of distribution	分布容積
VAS	visual analog scale	痛みの視覚的評価スケール

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アルチカイン塩酸塩 (Methyl 4-methyl-3-[[(2RS)-2-(propylamino)propanoylamino] thiophene-2-carboxylate monohydrochloride) は、1969 年に Rusching らにより合成された局所麻酔薬である。

アルチカインは、中間鎖としてアミド結合を有するためアミド型局所麻酔薬に分類され、構造式の中にエステル結合が含まれており、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る。このアルチカイン酸は薬理活性をほとんど有していない。また、局所麻酔薬は一般的にベンゼン環を有するが、アルチカインはベンゼン環の代わりに硫黄を含むチオフェン環を持つ唯一の局所麻酔薬である。

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る。現在、世界で使用されている歯科用局所麻酔薬の中では最も新しい薬剤である。

世界各国で歯科用局所麻酔剤を製造販売している Septodont (フランス) は、アルチカイン製剤を 1988 年にフランスで初めて「セプタネスト®」のブランド名で承認を取得した。その後、2000 年に米国で「セプトカイン®」のブランド名で承認を取得し、現在、Septodont が販売しているアルチカイン製剤は、欧米等を含む 93 の国または地域で承認されており、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る¹⁾。

国内で承認されたアルチカイン製剤「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として 40 mg/mL 及びアドレナリン酒石酸水素塩として 0.018 mg/mL (アドレナリンとして 0.01 mg/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。

国内において、本剤は、2016 年 10 月に医師主導治験 (岡山大学が主幹施設) として国内第 I 相試験 (薬物動態試験) 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 (探索的臨床試験) 及び国内第 III 相試験 (検証的臨床試験) 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た。

2. 製品の治療学的特性

1. 国内では初めて導入される歯科用局所麻酔剤のアルチカイン製剤である (1 ページ参照)。
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る。また、アドレナリンは、血管を収縮させることにより、血管を介してアルチカインの吸収を抑制することで、注射部位における局所麻酔薬濃度が高まり、局所麻酔作用の増強及び作用持続時間の延長を示すと考えられている (30 ページ参照)。
3. アルチカイン製剤またはリドカイン製剤を用いて、伝達麻酔と浸潤麻酔の併用、あるいは浸潤麻酔のみを行い、下顎の埋伏智歯 (半埋伏歯) (単歯) の抜歯を対象とした歯科施術を実施し、主要評価項目である患者による歯科施術中の疼痛に対する VAS (0~10cm) の平均値 [95%信頼区間] は、アルチカイン製剤群で 0.90 [0.32~1.48]、リドカイン製剤群で 1.37 [0.63~2.11] であった。両群間の VAS 平均値の差 (アルチカイン製剤群-リドカイン製剤群) [95%信頼区間] は -0.46 [-1.39~0.47] であり、その上限信頼限界が、あらかじめ設定した同等限界値 1.0 を下回ったことから、アルチカイン製剤の有効性についてはリドカイン製剤に対する非劣性が検証された ($p=0.0012$)。なお、安全性についてもリドカイン製剤と同程度であることが確認された (18~23 ページ参照)。
4. 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る (40 ページ参照)。

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

1. 本剤の容器及び施栓系は、一方の端にプランジャゴム栓、もう一方の端にはゴム製の裏地付きのアルミキャップが付いたガラス製カートリッジで構成されている（9 ページ参照）。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	「6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

(2025 年 12 月現在)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）概要（提出年月日：2025 年 11 月 28 日）

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） ・急性全身毒性（意識障害、振戦、痙攣等の中毒症状） ・ショック	【重要な潜在的リスク】 ・心血管障害を有する患者への投与	【重要な不足情報】 ・なし
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 ・副作用情報、文献・学会情報及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 ・なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
・なし

↓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 ・電子添文による情報提供
追加のリスク最小化活動 ・なし

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

セプトカイン®配合注カートリッジ

(2) 洋名

Septocaine® Combination Injection Cartridge

(3) 名称の由来

Septodont 社の Septo + -caine (局所麻酔薬を示す接尾辞)

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

アルチカイン塩酸塩 (JAN)

アドレナリン酒石酸水素塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

アルチカイン塩酸塩 : Articaine Hydrochloride (JAN, INN)

アドレナリン酒石酸水素塩 : Adrenaline Bitartrate (JAN)

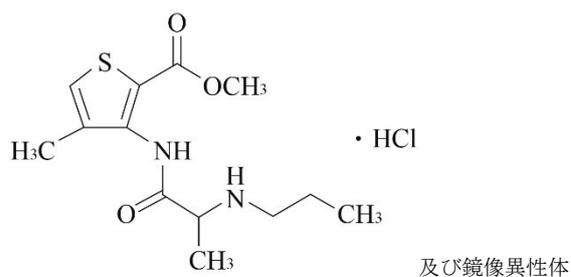
(3) ステム (stem)

アルチカイン塩酸塩 : -caine : 局所麻酔薬

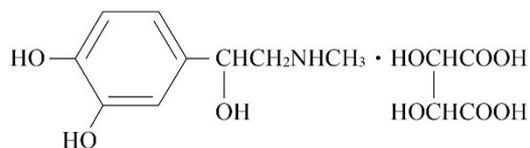
アドレナリン酒石酸水素塩 : 不明

3. 構造式又は示性式

アルチカイン塩酸塩



アドレナリン酒石酸水素塩



II. 名称に関する項目

4. 分子式及び分子量

アルチカイン塩酸塩

分子式： $C_{13}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$

分子量：320.84

アドレナリン酒石酸水素塩

分子式： $C_9H_{13}NO_3 \cdot C_4H_6O_6$

分子量：333.29

5. 化学名（命名法）又は本質

アルチカイン塩酸塩

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

アドレナリン酒石酸水素塩

(R)-1-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-(methylamino)ethanol hydrogentartrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

アルチカイン塩酸塩

別名：アーティカイン

記号番号 (CAS 登録番号)：23964-57-0

アドレナリン酒石酸水素塩

別名：エピネフリン酒石酸水素塩

記号番号 (CAS 登録番号)：51-42-3

アルチカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩注射剤 (セプトカイン配合注カートリッジ)

記号番号 (治験番号)：OKAD01

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

アルチカイン塩酸塩

白色の結晶性の粉末である。

アドレナリン酒石酸水素塩

白色、灰白色又は帯褐灰色の結晶性の粉末で、においはない。空気又は光によって徐々に褐色となる。

(2) 溶解性

アルチカイン塩酸塩

水、エタノール又はメタノールに溶解やすく、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

水に溶解やすく、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。

(3) 吸湿性

アルチカイン塩酸塩

該当資料なし

アドレナリン酒石酸水素塩

該当資料なし

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

アルチカイン

融点 該当資料なし

アドレナリン酒石酸水素塩

融点 147～152℃

(5) 酸塩基解離定数

アルチカイン

pKa=7.8

アドレナリン酒石酸水素塩

pKa=8.7、10.2、12.0 (20℃)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

アルチカイン

旋光性 キラル化合物であり、2つの鏡像異性体が存在し、ラセミ混合物は旋光性を示さない

アドレナリン酒石酸水素塩

旋光性 -50.0～-53.5°

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

アルチカイン²⁾

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃±2℃ 60%±5%RH	ポリエチレン袋 (二重)	60 ヶ月	規格内
加速試験	40℃±2℃ 75%±5%RH	+ファイバードラム	6 ヶ月	規格内

試験項目：含量、性状、確認、確認試験、pH、純度試験、乾燥減量、強熱残分、エンドトキシン、微生物限度、定量

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
光安定性試験	25℃±2℃ 60%±5%RH	ポリエチレン袋 (二重) +ファイバードラム	光源：白色蛍光ランプ及び近紫外蛍光ランプ 曝光量：総照度として 120 万 lux・hr 以上及び 総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m ² 以上	規格内

試験項目：性状、赤外吸収スペクトル、類縁物質、乾燥減量、定量

アドレナリン酒石酸水素塩²⁾

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30℃±2℃ 70%±5%RH	ポリプロピレン製スク リューキャップ付き高	60 ヶ月	規格内
加速試験	40℃±2℃ 75%±5%RH	密度ポリエチレン製ボ トル	6 ヶ月	規格内

試験項目：含量、性状、確認、確認試験、pH、純度試験、光学異性体、残留溶媒、乾燥減量、強熱残分、エンドトキシン、微生物限度、定量

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
光安定性試験	30℃±2℃ 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	光源：白色蛍光ランプ及び近紫外蛍光ランプ 曝光量：総照度として 120 万 lux・hr 以上及び 総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m ² 以上	規格内

試験項目：純度試験、定量

3. 有効成分の確認試験法，定量法

アルチカイン塩酸塩

USP「Articaine Hydrochloride」の規格による。

確認試験

(1) 塩化物

本品の水溶液に硝酸銀試液を加えるとき、白色の沈殿を生じる。この沈殿物は硝酸には不溶であり、わずかに過量の 6mol/L 水酸化アンモニウム溶液に溶ける。

(2) 赤外吸収スペクトル法

(3) 液体クロマトグラフィー法 (HPLC)

紫外可視吸光度計 (波長：276nm)

定量法

(1) 液体クロマトグラフィー法 (HPLC)

紫外可視吸光度計 (波長：270nm)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

アドレナリン酒石酸水素塩

USP「Epinephrine Bitartrate」の規格、EP9.0の「ADRENALINE TARTRATE (Solubilityの項)」の規格及び残留溶媒の規格による。

確認試験

- (1) 赤外吸収スペクトル法
- (2) 液体クロマトグラフィー法 (HPLC)
紫外可視吸光度計 (波長: 210nm)

定量法

- (1) 液体クロマトグラフィー法 (HPLC)
紫外可視吸光度計 (波長: 210nm)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤

(ガラス容器に薬液を充填したカートリッジ製剤で水溶性である)

(2) 製剤の外観及び性状

性状：無色透明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH 2.7～5.2

浸透圧比（生理食塩液に対する比）約 1

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当資料なし

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性³⁾

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	アルチカイン 塩酸塩 含有量	アドレナリン 酒石酸水素塩 含有量
長期保存試験	25°C±2°C 60%±5%RH	ガラス製カートリッジ +プリスター包装	24 ヶ月	規格内	規格内
加速試験	40°C±2°C 75%±5%RH	+紙箱 (最終包装形態)	6 ヶ月	規格内	規格内

試験項目：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

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
光安定性試験	25°C±2°C 60%±5%RH	ガラス製カートリッジ +プリスター包装 +紙箱 (最終包装形態)	光源：白色蛍光ランプ及び近紫外蛍光ランプ 曝光量：総照度として120万lux・hr以上及び 総近紫外放射エネルギーとして200W・h/m ² 以上	規格内
		ガラス製カートリッジ		規格外※ アドレナリンの 分解生成物が 約14%生成

試験項目：性状、pH、純度試験、定量

※参考：2%リドカイン・1/80,000製剤を冷所蛍光灯下保管及び室温蛍光灯下保管した時のアドレナリン濃度の経時変化の報告では、4週経過時で各約9%及び約6%、8週経過時で各約16%及び約13%、12週経過時で各約23%及び約27%低下した（櫻井 誠ほか：日本歯科麻酔学会雑誌. 1986; 14(4): 546-551.）。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

1.7mL×50管 [カートリッジ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

カートリッジ：ホウケイ酸ガラス

ゴム栓：プロモプチルゴム

キャップ：アルミ板（ゴム製の裏地付き）

IV. 製剤に関する項目

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

国内臨床試験 (評価資料)

Phase (試験番号)	試験デザイン	試験の目的	対象	投与群 (投与量)	投与 期間	安全性 解析 例数
国内第Ⅰ相 (DAAA-1)	非盲検	安全性 薬物動態	20歳以上の 健常男性	4%アルチカイン・1/100,000 アド レナリン製剤： 1カートリッジ投与群 (1.7mL)	単回	6
				4%アルチカイン・1/100,000 アド レナリン製剤： 3カートリッジ投与群 (5.1mL)	単回	6
国内第Ⅱ相 (DAAA-2)	非盲検 非対照	有効性 安全性	20歳以上の 歯科患者	4%アルチカイン・1/100,000 アド レナリン製剤： 歯科治療における浸潤麻酔群 (0.5～5.1mL)	単回	25
				4%アルチカイン・1/100,000 アド レナリン製剤： 口腔外科治療における局所麻酔群 (1.0～5.1mL)	単回	30
国内第Ⅲ相 (DAAA-3)	単盲検 無作為化 実薬対照 並行群間比較	有効性 安全性	20歳以上の 歯科患者 (半埋伏智歯の単歯抜歯)	4%アルチカイン・1/100,000 アド レナリン製剤： アルチカイン製剤群 (3.4～5.1mL)	単回	42
				2%リドカイン・1/73,000 アドレ ナリン製剤： リドカイン製剤群 (3.4～5.1mL)	単回	44

海外臨床試験 (参考資料)

Phase (試験番号)	試験デザイン	試験の目的	対象	投与群 (投与量)	投与 期間	安全性 解析 例数
米国第Ⅱ相 (S97001)	非盲検	PK-PD	健常人	4%アルチカイン・1/200,000 アド レナリン製剤： 1カートリッジ投与群 (1.7mL)	単回	20
				4%アルチカイン・1/200,000 アド レナリン製剤： 3カートリッジ投与群 (5.1mL)	単回	20
英国第Ⅲ相 (S96001.02UK)	二重盲検 無作為化 実薬対照 並行群間比較	有効性 安全性	単歯の抜歯、複数歯の抜歯、 及び通常の歯科処置を受け る患者 (4～12歳の小児を含む)	4%アルチカイン・1/100,000 アド レナリン製剤： アルチカイン製剤群 (1.7～5.1mL) (小児:1.7mL以内)	単回	158
				2%リドカイン・1/100,000 アドレ ナリン製剤： リドカイン製剤群 (1.7～5.1mL) (小児:1.7mL以内)	単回	84
米国第Ⅲ相 (S96001.02US)	二重盲検 無作為化 実薬対照 並行群間比較	有効性 安全性	単歯の抜歯、複数歯の抜歯、 及び通常の歯科処置を受け る患者 (4～12歳の小児を含む)	4%アルチカイン・1/100,000 アド レナリン製剤： アルチカイン製剤群 (1.7～5.1mL) (小児:1.7mL以内)	単回	569
				2%リドカイン・1/100,000 アドレ ナリン製剤： リドカイン製剤群 (1.7～5.1mL) (小児:1.7mL以内)	単回	284

V. 治療に関する項目

米国第Ⅲ相 (S96002.01US)	二重盲検 無作為化 実薬対照 並行群間比較	有効性 安全性	単歯の抜歯、複数歯の抜歯、 及び通常の歯科処置を受け る患者 (4～12歳の小児を含む)	4%アルチカイン・1/100,000 アド レナリン製剤： アルチカイン製剤群 (1.7～5.1mL) (小児：1.7mL 以内)	単回	155
				2%リドカイン・1/100,000 アドレ ナリン製剤： リドカイン製剤群 (1.7～5.1mL) (小児：1.7mL 以内)	単回	75

(2) 臨床薬理試験

国内第Ⅰ相試験 (DAAA-1)⁴⁾

健常成人男性 12 例に対して、4%アルチカイン (1:100,000 アドレナリン含有) 製剤を 1 カートリッジ (1.7mL) 又は 3 カートリッジ (5.1mL) を各 6 例に単回口腔粘膜下投与した結果、有害事象は 1 カートリッジ (1.7mL) 投与群の 1 例に頭痛が 1 件認められた。重症度は軽度、試験薬剤との因果関係は関連なしと判断された。また、バイタルサイン (血圧、脈拍数、体温及び呼吸数)、心電図及び SpO₂ について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

薬物動態試験：「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 用量反応探索試験

国内第Ⅱ相試験 (DAAA-2)⁵⁾

歯科治療における浸潤麻酔及び口腔外科領域における局所麻酔の用法で、施術の侵襲の程度 (軽度・中等度・重度) により歯科施術内容を 6 つに分類し、各用法の侵襲の程度に応じた 4%アルチカイン (1/100,000 アドレナリン含有) 製剤の投与目安を設け、その用量を投与した後に歯科治療をした結果、用法・施術の侵襲の程度にかかわらず、本治験で規定及び目安とした用量でのアルチカイン製剤投与の有効性及び安全性が確認された。

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	多施設共同、単回投与、非盲検、非対照試験
被験者数	55 例 ・ 歯科治療における浸潤麻酔群：25 例 (施術の侵襲の程度別 軽度：5 例、中等度：10 例、重度：10 例) ・ 口腔外科治療における局所麻酔群：30 例 (施術の侵襲の程度別 軽度：10 例、中等度：10 例、重度：10 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
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
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 ・ 試験薬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対し過敏症の既往歴のある患者 ・ 収縮期血圧が 180 mmHg 以上又は拡張期血圧が 110 mmHg 以上ある患者

V. 治療に関する項目

	<ul style="list-style-type: none"> ・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 4METs 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 ・試験薬剤投与開始前 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 <ul style="list-style-type: none"> ・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、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
<p>投与方法</p>	<p>米国における Septocaine の用法及び用量が浸潤麻酔で 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 1.0～5.1mL であることにに基づき、以下の用量範囲で口腔粘膜に単回投与した。</p> <p>歯科治療浸潤麻酔： 0.5～5.1mL（アルチカイン塩酸塩 20～204mg）</p> <p>口腔外科局所麻酔： 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）</p>
<p>評価基準 有効性</p>	<p><主要評価項目>（検証的な解析項目）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・試験薬剤投与後の歯科施術中の 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剤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。 <p><副次評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・試験薬剤投与後の歯科施術中の 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 評価（患者評価）と同様の方法で行った。 ・試験薬剤投与後の歯科施術中の 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。 ・試験薬剤投与時の VAS 評価（患者評価） 試験薬剤投与終了後 30 分以内に、被験者本人が試験薬剤投与時の痛みを、VAS を用いて評価した。 ・試験薬剤投与後の麻酔効果の持続時間（患者評価） 試験薬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。 ・試験薬剤投与による歯科施術完遂の割合 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。

V. 治療に関する項目

	<その他評価項目> ・ 治験薬投与量（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評価（医師評価）
評価基準 安全性	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、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。

結果：有効性

<主要評価項目>（検証的な解析項目）

●試験薬剤投与後の歯科施術中の疼痛のVAS評価（患者評価）

患者評価による試験薬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）。

		例数	平均値	標準偏差	95%信頼区間	t値	P値*
用法	侵襲の程度	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>

●試験薬剤投与後の歯科施術中の疼痛のVAS評価（医師評価）

医師評価による試験薬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 $P<0.0001$ ）。

		例数	平均値	95%信頼区間	t値	P値*
用法	侵襲の程度	53	0.35	0.19~0.52	-11.4235	<0.0001
歯科治療 における 浸潤麻酔	軽度	5	0.62			
	中等度	10	0.04			
	重度	9	0.28			
	計	24	0.25	-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			
	中等度	10	0.44			
	重度	9	0.41			
	計	29	0.44	0.26~0.63	-9.5744	<0.0001

*1標本t検定、片側検定による

V. 治療に関する項目

- 試験薬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、患者評価による試験薬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。

		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	45 (84.9)	3 (5.7)	5 (9.4)	0 (0)
歯科治療 における 浸潤麻酔	軽度	5	5 (100.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	中等度	10	9 (90.0)	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)
	重度	9	8 (88.9)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)
	計	24	22 (91.7)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0)
口腔外科治療 における 局所麻酔	軽度	10	8 (80.9)	1 (10.0)	1 (10.0)	0 (0)
	中等度	10	7 (70.0)	0 (0)	3 (30.0)	0 (0)
	重度	9	8 (88.9)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)
	計	29	23 (79.3)	2 (6.9)	4 (13.8)	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。

<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、医師評価による試験薬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)
口腔外科治療 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。

V. 治療に関する項目

●試験薬剤投与時の疼痛のVAS評価（患者評価）

患者評価による試験薬剤投与時の疼痛の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]、口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。

用法	侵襲の程度	例数	平均値	95%信頼区間
歯科治療 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
口腔外科治療 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

●試験薬剤投与後の麻酔効果の持続時間（患者評価）

患者評価による試験薬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	侵襲の程度	例数	平均値	標準偏差
歯科治療 浸潤麻酔	軽度	5	3.20	1.13
	中等度	10	3.52	1.23
	重度	9	4.28	1.07
	計	24	3.75	1.18
口腔外科治療 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

●試験薬剤投与による歯科施術完遂の割合

試験薬剤投与による歯科施術未完遂例はなかった。

結果：安全性

試験薬剤の試験期間中（投与日～投与 7 日後）に認められた有害事象は 5 例（9.1%）に 8 件（腫脹、創部疼痛、皮下出血、開口障害、ドライソケット、知覚異常、舌のしびれ感、口内炎）が認められ、うち 1 例（1.8%）1 件（舌のしびれ感）で試験薬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。

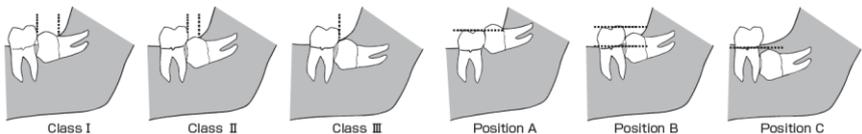
V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相試験 (DAAA-3) ⁶⁾

下顎埋伏智歯 (半埋伏歯) (単歯) の抜歯の歯科施術において、局所麻酔でアルチカイン製剤を使用した結果、有効性に関してはリドカイン製剤に対する非劣性が検証され、安全性に関してはリドカイン製剤と同程度であることが確認された。

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 アドレナリン相当) 注射剤と比較検討する。																
試験デザイン	多施設共同、単回投与、無作為化、前向き、単盲検、実薬対照並行群間比較試験																
被験者数	86 例 下顎埋伏智歯の抜歯を受ける患者 ・被検薬 (アルチカイン製剤群) : 42 例 ・対照薬 (リドカイン製剤群) : 44 例																
試験薬剤	・被検薬 (アルチカイン製剤群) : 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																
選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 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 <p style="text-align: center;">Pell-Gregory 分類</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Class : 第二大臼歯遠心面と下顎枝前縁との間の距離</td> </tr> <tr> <td style="width: 20%;">Class I</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>Class II</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>Class III*</td> <td>智歯の大部分が下顎枝に含まれる。</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Position : 第二大臼歯の咬合面に対する埋伏の深さ</td> </tr> <tr> <td>Position A</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>Position B</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>Position C</td> <td>智歯の最上点が第二大臼歯の歯頸部より下にある。</td> </tr> </table> <p style="text-align: right;">※今回の試験の患者選択基準外</p> 	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。
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。																
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 完全埋伏歯の抜歯、又は顎顔面手術を受ける患者 試験薬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対し過敏症の既往歴のある患者 収縮期血圧が 180 mmHg 以上又は拡張期血圧が 110 mmHg 以上ある患者 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 4METs 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 																

V. 治療に関する項目

	<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者 ・試験薬剤投与開始前 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 <ul style="list-style-type: none"> ・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、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 									
投与方法	<p>対象患者をアルチカイン製剤群、リドカイン製剤群に 1 : 1 の比で無作為に割り付けた。</p> <p>アルチカイン製剤群、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。</p> <table border="1" data-bbox="507 757 1382 925"> <thead> <tr> <th></th> <th>浸潤麻酔と伝達麻酔の併用</th> <th>浸潤麻酔</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>開始投与量</td> <td>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</td> <td>2 カートリッジ (最大 3 カートリッジまで)</td> </tr> <tr> <td>最大総投与量</td> <td colspan="2">4 カートリッジ</td> </tr> </tbody> </table>		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	
	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									
評価基準 有効性	<p>< 主要評価項目 >（検証的な解析項目）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 <p>< 副次評価項目 ></p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 評価（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。 <p>< その他の評価項目 ></p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 評価（医師評価） 									
評価基準 安全性	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									

V. 治療に関する項目

	<p>間差（アルチカイン製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 評価（患者評価）」と「増量判断のための歯科施術中の VAS 評価（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。</p>
--	---

結果：有効性

<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 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、アルチカイン製剤群で 0.90 [0.32~1.48]、リドカイン製剤群で 1.37 [0.63~2.11] であった。VAS 平均値の群間差（アルチカイン製剤群ーリドカイン製剤群）[95%信頼区間] は -0.46 [-1.39~0.47] であり、上限信頼限界は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アルチカイン製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*
アルチカイン製剤群 (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、アルチカイン製剤群で 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（アルチカイン製剤群ーリドカイン製剤群）[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アルチカイン製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*
アルチカイン製剤群 (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

V. 治療に関する項目

- 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 評価のカテゴリで 0.0~1.2 の患者数 (%) は、アルチカイン製剤群 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、アルチカイン製剤群で 85.7%、リドカイン製剤群で 79.5%であった。アルチカイン製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 (%)
アルチカイン製剤群 (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 評価のカテゴリで 0.0~1.2 の患者数 (%) は、アルチカイン製剤群 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、アルチカイン製剤群で 95.2%、リドカイン製剤群で 86.4%であった。

アルチカイン製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 (%)
アルチカイン製剤群 (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（アルチカイン製剤群1例、リドカイン製剤群2例）を除外したアルチカイン製剤群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、アルチカイン製剤群 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アルチカイン製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*
アルチカイン製剤群 (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

V. 治療に関する項目

●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から除外したアルチカイン製剤群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、アルチカイン製剤群が 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	群間差 (95%信頼区間) P値*
アルチカイン製剤群 (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、アルチカイン製剤群が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
アルチカイン製剤群 (42例)	1 (2.4)	41 (97.6)
リドカイン製剤群 (44例)	0 (0)	44 (100)

●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、アルチカイン製剤群が 4.704 ± 0.975 mL、リドカイン製剤群が 4.935 ± 1.068 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
アルチカイン製剤群 (42例)	4.704	0.975	3.95	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、アルチカイン製剤群が 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
アルチカイン製剤群 (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、アルチカイン製剤群が 4.661 ± 0.894 mL、リドカイン製剤群が 4.766 ± 0.941 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
アルチカイン製剤群 (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

V. 治療に関する項目

〈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、アルチカイン製剤群で 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
アルチカイン製剤群 (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、アルチカイン製剤群で 1 例（追加投与量：1.810mL）、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±0.013mL）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
アルチカイン製剤群 (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、アルチカイン製剤群で 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
アルチカイン製剤群 (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 評価（医師評価）

試験薬 3 カートリッジを超える使用は、アルチカイン製剤群で 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、アルチカイン製剤群で 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
アルチカイン製剤群 (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

結果：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。有害事象はアルチカイン製剤群 7.1%（3/42 例）、リドカイン製剤群 2.3%（1/44 例）に認められた。

有害事象の内訳はアルチカイン製剤群で発熱、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（アルチカイン製剤群 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。

V. 治療に関する項目

<参考資料>

英国第Ⅲ相試験 (S96001. 02UK) ⁷⁾

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
被験者数	242 例 <ul style="list-style-type: none"> ・被検薬 (アルチカイン製剤群) : 158 例 ・対照薬 (リドカイン製剤群) : 84 例
試験薬剤	<ul style="list-style-type: none"> ・被検薬 (アルチカイン製剤群) : 1 カートリッジ 1.7mL 中に 4%アルチカイン塩酸塩・1/100,000 アドレナリンを含有する注射剤 ・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・1/100,000 アドレナリン注射剤 (本邦では未承認薬)
選択基準	年齢 : 4 歳~80 歳の男女 歯科治療のために浸潤麻酔又は伝達麻酔が必要な患者
投与方法	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
評価基準 安全性	有害事象、バイタルサイン、身体検査
解析計画	<p>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。</p> <p>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。</p>

V. 治療に関する項目

結果：有効性

対象症例 242 例のうち、アルチカイン製剤群 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、アルチカイン製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。

アルチカイン製剤群 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 評価 (患者評価及び医師評価)

		アルチカイン製剤群		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	0.3	0.4	0.2	0.4
	[最小値, 最大値]	[0.0, 3.9]	[0.0, 2.7]	[0.0, 3.8]	[0.0, 2.3]
患者評価	平均値	0.4	0.8	0.5	0.6
	[最小値, 最大値]	[0.0, 4.7]	[0.0, 8.7]	[0.0, 4.8]	[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	0.0	0.0	0.0	2.2
	[最小値, 最大値]	[0.0, 0.0]	[0.0, 0.0]	[0.0, 0.0]	[2.2, 2.2]
患者評価	平均値	0.8	0.0	1.0	0.0
	[最小値, 最大値]	[0.0, 1.5]	[0.0, 0.0]	[1.0, 1.0]	[0.0, 0.0]
13 歳以上 (例数)		112	42	59	23
医師評価	平均値	0.3	0.4	0.2	0.4
	[最小値, 最大値]	[0.0, 3.9]	[0.0, 2.7]	[0.0, 3.8]	[0.0, 2.5]
患者評価	平均値	0.4	0.8	0.5	0.6
	[最小値, 最大値]	[0.0, 4.7]	[0.0, 8.7]	[0.0, 4.8]	[0.0, 5.1]

結果：安全性

アルチカイン製剤群の 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、アルチカイン製剤群の 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。アルチカイン製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、アルチカイン製剤群の 1 例に扁平上皮癌が認められたが、アルチカイン製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、アルチカイン製剤群の 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、このうちアルチカイン製剤群の 1 例に認められた偶発症 (唇の創傷) はアルチカイン製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。

V. 治療に関する項目

米国第Ⅲ相試験 (S96001.02US) ⁸⁾

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
被験者数	853 例 <ul style="list-style-type: none"> ・被検薬 (アルチカイン製剤群) : 569 例 ・対照薬 (リドカイン製剤群) : 284 例
試験薬剤	<ul style="list-style-type: none"> ・被検薬 (アルチカイン製剤群) : 1 カートリッジ 1.7mL 中に 4%アルチカイン塩酸塩・1/100,000 アドレナリンを含有する注射剤 ・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・1/100,000 アドレナリン注射剤 (本邦では未承認薬)
選択基準	年齢 : 4 歳～80 歳の男女 歯科治療のために浸潤麻酔又は伝達麻酔が必要な患者
投与方法	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
評価基準 安全性	有害事象、バイタルサイン、臨床検査
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。

V. 治療に関する項目

結果：有効性

対象症例 853 例のうち、アルチカイン製剤群 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、アルチカイン製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) はアルチカイン製剤群、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 評価 (患者評価及び医師評価)

		アルチカイン製剤群		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	427
医師評価	平均値	0.4	0.6	0.5	0.7
	[最小値, 最大値]	[0.0, 9.0]	[0.0, 7.3]	[0.0, 9.0]	[0.0, 6.4]
患者評価	平均値	0.0	0.5	0.6	0.8
	[最小値, 最大値]	[0.0, 8.0]	[0.0, 8.0]	[0.0, 9.8]	[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	0.4	0.6	0.5	0.7
	[最小値, 最大値]	[0.0, 9.0]	[0.0, 7.3]	[0.0, 9.0]	[0.0, 6.4]
患者評価	平均値	0.5	0.5	0.6	0.8
	[最小値, 最大値]	[0.0, 8.0]	[0.0, 8.0]	[0.0, 9.8]	[0.0, 7.7]

結果：安全性

アルチカイン製剤群の 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、アルチカイン製剤群の 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。アルチカイン製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 (アルチカイン製剤群及びリドカイン製剤群ともに各 1 例) では、アルチカイン製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。

V. 治療に関する項目

米国第Ⅲ相試験 (S96002. 01US) ⁹⁾

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
被験者数	230 例 <ul style="list-style-type: none"> 被検薬 (アルチカイン製剤群) : 155 例 対照薬 (リドカイン製剤群) : 75 例
試験薬剤	<ul style="list-style-type: none"> 被検薬 (アルチカイン製剤群) : 1 カートリッジ 1.7mL 中に 4%アルチカイン塩酸塩・1/100,000 アドレナリンを含有する注射剤 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・1/100,000 アドレナリン注射剤 (本邦では未承認薬)
選択基準	年齢 : 4 歳～80 歳の男女 歯科治療のために浸潤麻酔又は伝達麻酔が必要な患者
投与方法	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
評価基準 安全性	有害事象、バイタルサイン、臨床検査
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。

結果 : 有効性

対象症例 230 例 (アルチカイン製剤群 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、アルチカイン製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。

アルチカイン製剤群、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。

V. 治療に関する項目

歯科治療中の VAS 評価（患者評価及び医師評価）

		アルチカイン製剤群		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	0.2	0.4	0.3	0.8
	[最小値, 最大値]	[0.0, 4.1]	[0.0, 2.1]	[0.0, 6.7]	[0.0, 3.4]
患者評価	平均値	0.4	0.8	0.5	1.0
	[最小値, 最大値]	[0.0, 6.0]	[0.0, 7.1]	[0.0, 7.7]	[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	0.4	0.8	0.3	3.4
	[最小値, 最大値]	[0.0, 4.1]	[0.0, 2.1]	[0.0, 1.2]	[-, -]
患者評価	平均値	0.5	1.3	0.7	4.5
	[最小値, 最大値]	[0.0, 5.5]	[0.4, 2.5]	[0.0, 3.0]	[-, -]
13 歳以上（例数）		93	16	51	7
医師評価	平均値	0.2	0.3	0.3	0.4
	[最小値, 最大値]	[0.0, 2.0]	[0.0, 1.6]	[0.0, 6.7]	[0.0, 2.1]
患者評価	平均値	0.3	0.6	0.5	0.5
	[最小値, 最大値]	[0.0, 6.0]	[0.0, 7.1]	[0.0, 7.7]	[0.0, 1.6]

結果：安全性

アルチカイン製剤群の 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、アルチカイン製剤群の 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。アルチカイン製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、アルチカイン製剤群の 46 例中 1 例に有害事象として頭痛が発現したが、アルチカイン製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。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アミド型局所麻酔薬（リドカイン、メピバカイン、プロピトカイン等）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

アルチカイン

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¹⁰⁾。

アドレナリン

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、注射部位における局所麻酔薬濃度が高まり、局所麻酔作用の増強及び作用持続時間を延長させる¹¹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

(*In vitro*)

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及びリドカイン（いずれも0.1、0.2、0.5及び1.0mmol/L）の作用が検討された結果、アルチカイン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。この局所麻酔作用の発現時間及び持続時間はリドカインと同様であった¹²⁾。

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（0.03～0.3mmol/L）の作用が検討された結果、アルチカイン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0.147mmol/Lであった¹³⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

作用発現時間 (*In vitro*)

イヌにおいて、アルチカイン 20 mg/mL とアドレナリンの硬膜外投与後 2 分で麻酔が得られ、麻酔作用及び運動神経ブロックは約 120 分間持続した¹⁴⁾。

作用持続時間 (*In vivo*)

モルモット側腹部に、アルチカイン(10mg/mL)、プロピトカイン(10mg/mL)又はリドカイン(10mg/mL)を0.1mL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く持続した。また、アルチカインの麻酔持続時間はアドレナリン(0.01又は0.02mg/mL)を添加することでわずかに延長した¹⁴⁾。

ウサギ角膜に、アルチカイン(10mg/mL)、プロカイン(10mg/mL)、テトラカイン(0.1mg/mL)、プロピトカイン(10mg/mL)又はリドカイン(5mg/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、アルチカインの麻酔持続時間(10～15分)はリドカイン及びテトラカイン(20～25分)より短く、プロカイン(6～7分)及びプロピトカイン(9.6分)より長く持続した¹⁴⁾。

カエル坐骨神経に、アルチカイン、プロカイン又はリドカイン(いずれも0.5、1、2.5及び5mg/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1～5mg/mLの麻酔持続時間はリドカイン1～5mg/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、アルチカインの麻酔持続時間は、検討されたすべての濃度で1.2～1.3倍長く持続した¹⁴⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

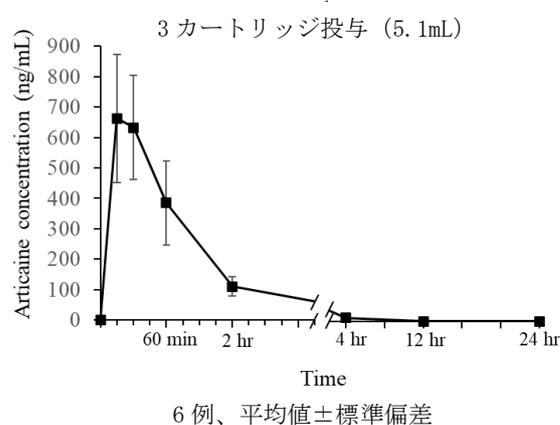
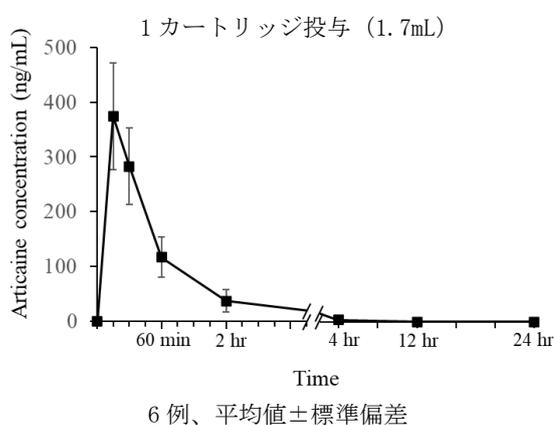
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

日本人健常成人 12 例を対象に 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 (上顎小白歯前庭部粘膜下) 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 以下未満となった⁴⁾。

<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の濃度推移



<薬物濃動態パラメータ>

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	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)
評価例数	6	6
Cmax (ng/mL)	374.35±97.65 (252.7, 514.5)	694.00±175.23 (517.9, 970.4)
Tmax (hr)	0.25±0.00 (0.25, 0.25)	0.42±0.13 (0.25, 0.5)
T1/2 (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)

平均値±標準偏差 (最小値, 最大値)

VII. 薬物動態に関する項目

<参考資料>

米国第Ⅱ相試験 (S97001)¹⁵⁾

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
被験者数	20例
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 (本邦では未承認薬)
選択基準	年齢：18歳～50歳の男女 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
投与方法	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 有効性	試験薬剤を単回 (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
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-t_{last}})、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 (V _d)
評価基準 安全性	有害事象、バイタルサイン、臨床検査
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。

結果：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 \pm 0.39 分、持続時間は平均 68.2 \pm 8.3 分であった (平均値 \pm 標準偏差)。

結果：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	3カートリッジ (5.1mL) 投与	1カートリッジ (1.7mL) 投与	3カートリッジ (5.1mL) 投与
評価例数	20		20	
C _{max} (ng/mL)	384.8 \pm 164.6	899.4 \pm 363.3	1429.2 \pm 513.5	3793.1 \pm 795.5
T _{max} (hr)	0.4 \pm 0.1	0.8 \pm 0.2	0.9 \pm 0.3	1.3 \pm 0.2
K _{el} (h ⁻¹)	0.393 \pm 0.042	0.442 \pm 0.056	0.495 \pm 0.054	0.404 \pm 0.059
T _{1/2} (hr)	1.8	1.6	1.4	1.7
AUC _{0-t_{last}} (hr \cdot ng/mL)	631.3 \pm 134.6	1541.7 \pm 354.4	3751.1 \pm 885.2	11543.1 \pm 2340.9
CL (mL/min)	1879.4 \pm 431.1	2322.7 \pm 561.2	316 ^{a)}	309 ^{a)}
V _d (L/kg)	4.2 \pm 1.4	4.7 \pm 1.5	0.54 ^{b)}	0.65 ^{b)}

平均値 \pm 標準偏差

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

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

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。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(4) クリアランス

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) 分布容積

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(6) その他

該当しない

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項、及び「VII. 薬物動態に関する項目 2. 薬物速度論的パラメータ」の項参照

<参考>

反復投与毒性試験

4%アルチカイン (1/100,000 アドレナリン含有) を、ラットに 25、50 又は 100mg/kg/日の用量で、イヌに 20、40 又は 80mg/kg/日の用量で皮下投与した。血液試料は、投与 1 日目の投与後 10、20、40 及び 90 分、投与 28 日目の投与前、投与後 10、20、40 及び 90 分に採取した。

ラットでは、アルチカインの C_{max} は用量依存的に上昇し、低用量 (25mg/kg/日) で約 1,900ng/mL、高用量 (100mg/kg/日) で約 7,400ng/mL であった。アルチカインの血漿中濃度は用量依存的な上昇に伴い、AUC も上昇 (約 100~372ng・min/mL) した¹⁶⁾。

イヌでは、アルチカインの C_{max} は用量依存的に上昇し、低用量 (20mg/kg/日) で約 2,700ng/mL、高用量 (80mg/kg/日) で約 8,900ng/mL であった。アルチカインの血漿中濃度は用量依存的な上昇に伴い、AUC も上昇 (約 102~293 ng・min/mL) した¹⁷⁾。

なお、アルチカインの T_{max} は、それぞれ投与 1 日目では投与後 20~40 分、投与 28 日目では投与後 10~20 分であった。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

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¹⁰⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

ミニブタ その他の組織への移行性¹⁸⁾

アルチカイン³⁵S 標識体 9.22mg/kg を単回静脈内又はアルチカイン³⁵S 標識体 10.63mg/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。

(6) 血漿蛋白結合率

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、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 (*in vitro*)¹⁹⁾。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 (*in vitro*)¹⁹⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

アルチカインは主に血中の非特異的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 (*in vitro*)¹⁵⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種, 寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率

アルチカイン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いる¹⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

7. 排泄

4%アルチカイン（1/100,000 アドレナリン含有）製剤 1.7 又は 5.1 mL を単回口腔粘膜下投与したとき、投与 24 時間後までに投与量の 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（外国人データ¹⁵⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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

<解説>

本剤の成分又はアミド型局所麻酔薬に対して過敏症の既往歴がある患者に対しては、過敏症の発現リスクが高まることが予想されるために設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

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。

<解説>

8.1

局所麻酔薬の使用後のショックあるいは中毒症状の発現の可能性は一般的に知られている。また、発現率は極めて低いものの、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。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

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

救急処置のとれるよう、常時準備をしておくことを注意喚起するために設定した。

8.2

局所麻酔薬全身毒性は、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。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の留意点を本項に記載した。

また、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を注意喚起するために設定した。

8.3

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、患者の生活の質の悪化が懸念されるため、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を注意喚起するために設定した。

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ために設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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]

<解説>

9.1.1

合併症として心血管障害を有する患者は、局所麻酔薬全身毒性のリスクが高いといわれている。

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なかったが、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、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。そのため、本剤投与中は、バイタルサイン(血圧、心拍数、呼吸数等)及び全身状態の観察を十分に行い、慎重に投与することを注意喚起するために設定した。

9.1.2

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を阻害することで麻酔作用を発揮すると考えられており、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ことが考えられるために設定した。

9.1.3

一般に、小児、高齢者、全身状態が不良な患者、肥満者、呼吸器疾患を有する患者の薬物代謝・排泄の機能は、健康成人と比較して低く、本剤の血中濃度が上昇し、有害事象を引き起こしやすいおそれがあるために設定した。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 腎機能障害患者

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。

<解説>

重症の腎機能障害のある患者への臨床試験は実施していないが、他のアミド型局所麻酔薬と同様に中毒症状が発現しやすくなるおそれがあるために設定した。

(3) 肝機能障害患者

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。

<解説>

重症の肝機能障害のある患者への臨床試験は実施していないが、他のアミド型局所麻酔薬と同様に中毒症状が発現しやすくなるおそれがあるために設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

<解説>

Septodont が規制当局への提出した Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER)によると、初めてアルチカイン/アドレナリンの製造販売が承認されてからの累積で、妊婦への投与において3例の自然流産を含む15例の有害事象報告があり、そのうち7例が重篤だった。

アルチカインの非臨床での生殖発生毒性試験では、催奇形性はみられなかった。一方で、アドレナリン単独で最大推奨用量よりも高い用量では生殖毒性を示した。また、生殖能力と催奇形性に対する影響は、ヒトの最大曝露量を十分に超えると考えられる量のアドレナリンを単独投与した動物のみで観察され、臨床使用との関連性は示されていない。

また、母体に不注意に血管内投与した場合、アドレナリンは子宮灌流を低下させる可能性があることから設定した。

「IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験 (5)生殖発生毒性試験」の項参照

(6) 授乳婦

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。

<解説>

アルチカインの乳汁中排泄に関するデータはないが、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考えられることから設定した。

(7) 小児等

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]

<解説>

一般に、小児の薬物代謝・排泄の機能は、成人と比較して低く、本剤の血中濃度が上昇し、有害事象を引き起こしやすいおそれがある。データは限られており、小児における安全性プロファイルは確立していないことから設定した。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(8) 高齢者

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]

<解説>

一般に、高齢者では生理機能（薬物代謝・排泄の機能等）が低下しており、成人と比較して本剤の血中濃度が上昇し、有害事象が発現しやすくなるおそれがある。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ことから設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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]

<解説>

11.1.1

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った。一方で、日本国内の医師主導治験においては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。

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から設定した。

11.1.2

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)。

局所麻酔薬全身毒性は、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ことから設定した。

11.1.3

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例が重篤だった。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例だった(口の感覚鈍麻及び錯感覚。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)。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、患者の生活の質の悪化が懸念されることから設定した。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) その他の副作用

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を行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。

<参考>

国内臨床試験（第Ⅰ相試験（DAAA-1）、第Ⅱ相試験（DAAA-2）、第Ⅲ相試験（DAAA-3）において、アルチカイン製剤が投与された109例で認められた有害事象を以下に示す^{4~6)}。

	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	
	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
症例数	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	
副作用発現症例数	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※								
一般・全身障害及び投与部位 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)
感染症及び寄生虫症			1 (1.8)				1 (0.9)	
歯槽骨炎			1 (1.8)				1 (0.9)	
傷害、中毒及び処置合併症			1 (1.8)				1 (0.9)	
創合併症			1 (1.8)				1 (0.9)	
筋骨格系及び結合組織障害			1 (1.8)				1 (0.9)	
開口障害			1 (1.8)				1 (0.9)	
皮膚及び皮下組織障害			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)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

海外第III相試験 (S96001.02UK、S96001.02US 及び S96002.01US) で報告されている有害事象 (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) ⁷⁻⁹⁾。

※: 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

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		S96001.02US		S96002.01US	
	アルチカイン 製剤群	リドカイン 製剤群	アルチカイン 製剤群	リドカイン 製剤群	アルチカイン 製剤群	リドカイン 製剤群
全症例 (例数)	158	84	596	284	155	75
発現例数 (発現率 (%))	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)
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)		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)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

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。

<解説>

13.1

局所麻酔薬全身毒性は、局所麻酔薬の血中濃度の上昇に伴い発現し、主に中枢神経系及び心血管系に関連する症状のとしてあらわれる。特に局所麻酔薬投与中の偶発的血管内注入では、数分以内に症状が発現することがあり、生命を脅かす事象であるために設定した。

13.2

振戦や痙攣が著明である際の処置について設定した。

11. 適用上の注意

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

本剤は添加剤として亜硫酸塩を含有している。喘息患者では非喘息患者よりも亜硫酸塩に対する過敏症が多く認められるとの報告がある。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 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（アルチカインを含む）の影響をモルモット、イヌ、ウサギ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 ¹⁴⁾	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 ¹⁴⁾	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 ¹⁴⁾	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。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

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 440 mg/kg (404~480 mg/kg の範囲)、雄で 500 mg/kg を超えて計算された。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。

アルチカイン単回投与時の 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。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

アドレナリン 0.01mg/mL 含有 4%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

(*In vitro*)

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*)

アドレナリン 0.01mg/mL 含有 4%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

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

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

<解説>

海外の製造販売業者の調査によると、初めてアルチカイン/アドレナリンの製造販売が承認されてからの累積で、妊婦への投与において3例の自然流産を含む15例の有害事象報告があり、そのうち7例が重篤だった。

アルチカインの非臨床での生殖発生毒性試験では、催奇形性はみられなかった。一方で、アドレナリン単独で最大推奨用量よりも高い用量では生殖毒性を示した。また、生殖能力と催奇形性に対する影響は、ヒトの最大曝露量を十分に超えると考えられる量のアドレナリンを単独投与した動物のみで観察され、臨床使用との関連性は示されていない。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

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. 有効期間

有効期間：2年

3. 包装状態での貯法

1～25℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 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。

20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.3 廃棄の際は感染防止に配慮すること。

<解説>

20.2

「IV. 製剤に関する項目 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：オーラ注歯科用カートリッジ 1.0mL・1.8mL（ジーシー昭和薬品）

歯科用キシロカインカートリッジ（デンツプライシロナ）

キシレステシンA注射液（カートリッジ）（スリーエム ジャパン イノベーション/白水貿易）エピリド配合注歯科用カートリッジ（ニプロ）歯科用シタネスト-オクタプレシンカートリッジ（デンツプライシロナ）スキャンドネストカートリッジ 3%（日本歯科薬品）

7. 国際誕生年月日

1988年11月30日

※Septodont（フランス）のアルチカイン製剤が初めて承認された年月日を記載

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
-----------	------	-----------	---------

X. 管理的事項に関する項目

2024年9月24日	30600AMX00244000	2024年11月20日	2025年1月21日
------------	------------------	-------------	------------

9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年間: 2024年9月24日~2032年9月23日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算コード
2710821U1026	2710821U1026	183117701	628311701

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Malamed SF.: Handbook of local anesthesia 7th edition. Elsevier, 2020.
- 2) 社内資料: 原薬の安定性 (CTD3.2.S7.3)
- 3) 社内資料: 製剤の安定性 (CTD3.2.P8.3)
- 4) 樋口 仁ほか: 日本歯科麻酔学会雑誌. 2021; 49(3): 81-96.
- 5) 樋口 仁ほか: 日本歯科麻酔学会雑誌. 2024; 52(1): 26-36.
- 6) 樋口 仁ほか: 日本歯科麻酔学会雑誌. 2025; 53(1): 1-12.
- 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) Snoeck M.: Local Reg Anesth, 2012; 5: 23-33. (PMID:22915899)
- 11) 一戸達也: 血管収縮薬. 福島和昭 監修: 歯科麻酔学 (第8版), 医歯薬出版, 2019; 126-140.
- 12) Den Hertog A.: Eur J Pharmacol. 1974; 26(2): 175-178. (PMID:4854746)
- 13) Borchard U, et al.: Eur J Pharmacol. 1980; 62(1): 73-79. (PMID:6245896)
- 14) Farbwerke Hoechst AG. Pharmacology and toxicology study on the experimental product HOE 40 045 (articaine hydrochloride INN) 1976.
- 15) 社内資料: 海外第Ⅱ相試験 (S97001 試験) [承認時参考資料]
- 16) 社内資料: LPT Protocol No.10652/97 [承認時評価資料]
- 17) 社内資料: LPT Protocol No.10653/97 [承認時評価資料]
- 18) Hoffer, Eberl R, et al.: Prakt Anästh 1974; 9: 157-161.
- 19) Oertel R, Richter K.: Pharmazie, 1998; 53(9): 646-647. (PMID:9770216)
- 20) 社内資料: LPT Protocol No.10337/97 [承認時評価資料]

2. その他の参考文献

特になし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

(1) 外国における発売状況

Septodont（フランス）はセプトカイン（Septocaine®）、セプタネスト（Septanest®）のブランド名で販売名している（2024年3月時点）。

フランス	1988年
ドイツ	1993年
カナダ	1994年
イタリア	1995年
イギリス	1998年
アメリカ	2000年
イスラエル	2000年
韓国	2003年
オーストラリア	2004年
ベトナム	2013年
中国	2022年
ブラジル	2024年

(2) 外国における効能又は効果及び用法及び用量

本邦における効能又は効果、用法及び用量の項の記載は以下のとおりである。

国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<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

<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。

1) 米国の添付文書（2024年9月時点）

国名	アメリカ
会社名	Septodont
販売名	Septocaine
剤型・規格	1.7mL カートリッジ ・4%アルチカイン塩酸塩（68mg/1.7mL）（40mg/mL）及びアドレナリン1:200,000（アドレナリン酒石酸水素塩として0.009mg/mL）（本邦未承認） ・4%アルチカイン塩酸塩（68mg/1.7mL）（40mg/mL）及びアドレナリン1:100,000（アドレナリン酒石酸水素塩として0.018mg/mL）
効能又は効果	成人及び4歳以上の小児患者における、単純及び複雑な歯科処置における局所麻酔、浸潤麻酔または伝達麻酔
用法及び用量	歯科処置における口腔内粘膜下浸潤麻酔または神経ブロックに用いる。 ・浸潤の場合：0.5～2.5mL（20～100mg アルチカイン塩酸塩） ・神経ブロックの場合：0.5～3.4mL（20～136mg アルチカイン塩酸塩） ・口腔外科手術の場合：1.0～5.1mL（40～204mg アルチカイン塩酸塩） ほとんどの通常の歯科処置では、アドレナリン1:200,000含有のセプトカインが推奨される。 ただし、特に止血効果や手術野の視認性向上が必要な場合、アドレナリン1:100,000含有のセプトカインを使用する。 <基準最大用量> ・健康な成人

X II. 参考資料

	<p>アルチカイン塩酸塩 7mg/kg とアドレナリン 0.0017mg/kg (いずれの製剤においても、アルチカイン塩酸塩とアドレナリン 1:100,000 または 1:200,000 のいずれかにおいて 0.175mL/kg に相当)</p> <ul style="list-style-type: none"> 4~16 歳の小児患者 <p>アルチカイン塩酸塩 7mg/kg とアドレナリン 0.0017mg/kg (いずれの製剤においても、アルチカイン塩酸塩とアドレナリン 1:100,000 または 1:200,000 のいずれかにおいて 0.175 mL/kg に相当)</p>
--	--

2) 英国の添付文書 (2023 年 6 月時点)

国名	イギリス
会社名	Septodont
販売名	Septanest
剤型・規格	<p>1.7mL カートリッジ、2.2mL カートリッジ (本邦未承認)</p> <ul style="list-style-type: none"> セプトネスト 1:200,000 の注射液 1.7mL カートリッジには、アルチカイン塩酸塩 68mg 及びアドレナリン (アドレナリン酒石酸塩として) 8.5 µg を含有している。(本邦未承認) セプトネスト 1:200,000 の注射液 2.2mL カートリッジには、アルチカイン塩酸塩 88mg 及びアドレナリン (アドレナリン酒石酸塩として) 11 µg を含有している。(本邦未承認) <p>[セプタネスト 1:200,000 の注射液 1mL 中には、アルチカイン塩酸塩 40 mg 及びアドレナリン (アドレナリン酒石酸塩として) 5 µg を含有している。]</p> <ul style="list-style-type: none"> セプトネスト 1:100,000 の注射液 1.7mL カートリッジには、アルチカイン塩酸塩 68mg 及びアドレナリン (アドレナリン酒石酸塩として) 17 µg を含有している。(本邦未承認) セプトネスト 1:100,000 の注射液 2.2mL カートリッジには、アルチカイン塩酸塩 88mg 及びアドレナリン (アドレナリン酒石酸塩として) 22 µg を含有している。(本邦未承認) <p>[セプタネスト 1:100,000 の注射液 1mL 中には、アルチカイン塩酸塩 40 mg 及びアドレナリン (アドレナリン酒石酸塩として) 10 µg を含有している。]</p>
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> セプタネスト 1:200,000 通常、短時間で単純な歯科処置に使用 セプタネスト 1:100,000 長時間にわたる処置や、出血が多い可能性がある処置に使用
用法及び用量	<p>すべての患者において、有効な麻酔を得るために必要最小限の用量を使用すること。必要な投与量は個々の症例に応じて決定する必要がある。</p> <p>通常の処置では、成人患者に対して標準的な用量は 1 カートリッジであるが、1 カートリッジ未満で十分な麻酔効果が得られることもある。歯科医の判断により、より広範な処置にはカートリッジを追加する必要があることもあるが、基準最大用量を超えてはならない。</p> <p>セプタネスト 1:200,000 は、ほとんどの通常の歯科処置に適応される。</p> <p>セプタネスト 1:100,000 は、特に止血効果を必要とするような複雑な処置においては使用することが望ましい。</p> <ul style="list-style-type: none"> 患者の不安を軽減するための鎮静剤の併用について 患者を鎮静して使用する場合、中枢神経抑制作用による相加効果のため、局所麻酔薬の最大安全用量が減少する可能性がある。 成人及び青少年 (12~18 歳) 成人及び青少年におけるアルチカインの最大用量は 7 mg/kg であり、基準最大用量は 500mg。500mg の最大用量は、体重 70kg を超える健康な成人に相当する。 小児 (4~11 歳) 4 歳以下の小児におけるセプタネストの安全性は確立されておらず、データも存在しない。 注射する量は、年齢、体重、及び処置の規模に基づいて決定する必要がある。 平均有効用量は、単純な処置で 2mg/kg、複雑な処置で 4mg/kg である。

X II. 参考資料

	歯科麻酔においては、有効な最小限の用量を使用すべきである。 4歳以上（または体重20kg（44ポンド）以上）の小児では、アルチカインの最大用量は7mg/kgであり、健康な55kgの小児における基準最大用量は385mgである。
--	---

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦、授乳婦に関する海外情報

本邦における妊婦、授乳婦の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

1) 妊婦

	分類
FDA（米国の添付文書）の分類 Pregnancy Category	C
オーストラリアの分類 An Australian categorisation of risk of drug use in regnancy	B3

<参考>

分類の概要

FDA（米国の添付文書）の分類（2024年9月時点） 8.1 Pregnancy Teratogenic Effects - Pregnancy Category C. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women with SEPTOCAINE. Articaine hydrochloride and epinephrine (1:100,000) has been shown to increase fetal deaths and skeletal variations in rabbits when given in doses approximately 4 times the maximum recommended human dose (MRHD). SEPTOCAINE should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. In embryo-fetal toxicity studies in rabbits, 80 mg/kg, subcutaneously (approximately 4 times the MRHD based on body surface area) caused fetal death and increased fetal skeletal variations, but these effects may be attributable to severe maternal toxicity, including seizures, observed at this dose. In contrast, no embryo-fetal toxicities were observed when articaine and epinephrine (1:100,000) was administered subcutaneously throughout organogenesis at doses up to 40 mg/kg in rabbits and 80 mg/kg in rats (approximately 2 times the MRHD based on body surface area). In pre- and postnatal developmental studies subcutaneous administration of articaine hydrochloride to pregnant rats throughout gestation and lactation, at a dose of 80 mg/kg (approximately 2 times the MRHD based on body surface area) increased the number of stillbirths and adversely affected passive avoidance, a measure of learning, in pups. This dose also produced severe maternal toxicity in some animals. A dose of 40 mg/kg (approximately equal to the MRHD on a mg/m ² basis) did not produce these effects. A similar study using articaine and epinephrine (1:100,000) rather than articaine hydrochloride alone produced maternal toxicity, but no effects on offspring.

X II. 参考資料

(翻訳〈参考〉)

8.1 妊娠

催奇形性作用 — 妊娠カテゴリー C

セプトカインについて、妊婦を対象とした信頼性の高い臨床試験は行われていない。

アルチカイン塩酸塩とアドレナリン (1:100,000) をウサギに対してヒトの最大推奨用量 (MRHD) の約4倍の用量を投与したところ、胎児死亡及び骨格異常の増加が認められた。

したがって、セプトカインは、胎児への潜在的なリスクを上回る利益があると判断される場合にのみ妊娠中に使用すべきである。

胚・胎児毒性試験の結果 (ウサギ) :

ウサギを用いた胚・胎児毒性試験では、80mg/kg (皮下投与、MRHD の約4倍) で胎児死亡及び胎児の骨格異常の増加が認められた。

ただし、これらの影響は、同用量で観察されたけいれんを含む重度の母体毒性に起因する可能性がある。

一方、器官形成期全体にわたってアルチカインとアドレナリン (1:100,000) を含む製剤を皮下投与した場合、ウサギでは最大40mg/kg、ラットでは最大80 mg/kg (いずれもMRHD の約2倍) までの投与で、胚・胎児毒性は認められていない。

周産期及び出生後の発達試験 (ラット) :

妊娠期間及び授乳期間を通じて妊娠ラットにアルチカイン塩酸塩を皮下投与したところ、80mg/kg (体表面積換算でMRHD の約2倍) では死産の増加及び学習能力の指標である受動的回避行動への悪影響が認められた。

この用量では、一部の動物において重篤な母体毒性が認められた。

一方、40mg/kg (体表面積換算でMRHD とほぼ同等) では、これらの影響は認められていない。

また、アルチカイン塩酸塩単独ではなく、アルチカインとアドレナリン (1:100,000) を含む製剤で実施した同様の試験では、母体毒性は見られたものの、仔への影響は認められていない。

オーストラリアの分類

Prescribing medicines in pregnancy database.

<<https://www.tga.gov.au/products/medicines/find-information-about-medicine/prescribing-medicines-pregnancy-database>> (2025年2月5日アクセス)

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

(翻訳〈参考〉)

妊娠中の薬剤処方データベース

妊婦及び妊娠の可能性のある女性による使用例が限られている薬剤であり、先天異常の頻度や胎児への直接的または間接的な有害影響の増加は観察されていない。

2) 授乳婦

	分類
Medications & Mothers' Milk カテゴリー	L3

<参考>

分類の概要

Medications & Mothers' Milk

Hale's Medications & Mothers' Milk. <<https://www.halesmeds.com/>> (2025年4月22日アクセス)

L3 Probably Compatible

There are no controlled studies in breastfeeding women, however the risk of untoward

X II. 参考資料

effects to a breastfed infant is possible; or, controlled studies show only minimal non-threatening adverse effects. Drugs should be given only if the potential benefit justifies the potential risk to the infant. (New medications that have absolutely no published data are automatically categorized in this category, regardless of how safe they may be.)

(翻訳〈参考〉)

L3 : おそらく安全 (Probably Compatible)

授乳中の女性を対象とした臨床試験は存在しない。しかしながら、乳児に有害な影響が生じる可能性はある。または、臨床試験において軽度かつ重大でない副作用のみが認められた薬剤もこのカテゴリーに含まれる。したがって、乳児への影響を考慮し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されるべきである（新薬で授乳中の使用に関する公開データがまったく存在しない場合も、どれほど安全であると推測されても自動的にこの L3 カテゴリーに分類される）。

米国の添付文書 (2024 年 9 月時点)

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether SEPTOCAINE is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when SEPTOCAINE is administered to a nursing woman.

When using SEPTOCAINE, nursing mothers may choose to pump and discard breast milk for approximately 4 hours (based on plasma half life) following an injection of SEPTOCAINE (to minimize infant ingestion) and then resume breastfeeding.

(翻訳〈参考〉)

8.3 授乳婦

セプトカインがヒト母乳中に移行するかは不明である。多くの薬剤が母乳中に移行することから、授乳中の女性にセプトカインを投与する際は慎重に使用する必要がある。

セプトカインを使用する場合、授乳婦は投与後およそ 4 時間（血漿中半減期に基づく）母乳を搾って廃棄し、その後に授乳を再開することを選択してもよい（乳児への薬剤曝露を最小限に抑えるため）。

英国の添付文書 (2024 年 9 月時点)

Pregnancy, breast-feeding and fertility

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your dentist or doctor for advice before using this medicine.

Your dentist or doctor will decide if you can use Septanest 1:100,000 or Septanest 1:200,000 during pregnancy.

Breast-feeding can be resumed after 5 hours following anaesthesia.

No adverse effects on fertility are anticipated at doses used for a dental procedure.

(翻訳〈参考〉)

妊娠、授乳及び生殖能について

妊娠中または授乳中の方、妊娠している可能性がある方、または妊娠を予定している方は、本剤を使用する前に歯科医師または医師に相談すること。

妊娠中にセプタネスト 1:100,000 またはセプタネスト 1:200,000 を使用できるかどうかは、歯科医師または医師が判断する。

麻酔後 5 時間経過すれば授乳を再開できる。

歯科処置で使用される用量では、生殖能への悪影響は予想されていない。

X II. 参考資料

(2) 小児に関する海外情報

本邦における小児の項の記載は以下のとおりである。

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。

<参考>

米国の添付文書（2024年9月時点）

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of SEPTOCAINE in pediatric patients below the age of 4 years have not been established. Safety of doses greater than 7 mg/kg (0.175 mL/kg) in pediatric patients has not been established.

The safety and effectiveness of SEPTOCAINE for local, infiltrative, or conductive anesthesia in both simple and complex dental procedures have been established in pediatric patients ages 4 to 16 years old. Safety and effectiveness was established in clinical trials with 61 pediatric patients between the ages of 4 and 16 years administered articaine hydrochloride 4% and epinephrine 1:100,000 injections.

Fifty-one of these patients received doses from 0.76 mg/kg to 5.65 mg/kg (0.9 to 5.1 mL) for simple dental procedures and 10 patients received doses between 0.37 mg/kg and 7.48 mg/kg (0.7 to 3.9 mL) for complex dental procedures.

Approximately 13% of these pediatric patients required additional injections of anesthetic for complete anesthesia.

Dosages in pediatric patients should be reduced, commensurate with age, body weight, and physical condition.

（翻訳〈参考〉）

8.4 小児での使用

セプトカインの4歳未満の小児における安全性及び有効性は確立されていない。

また、小児において7mg/kg（0.175mL/kg）を超える用量の安全性も確立されていない。

セプトカインの局所麻酔（浸潤麻酔または伝達麻酔）としての安全性及び有効性は、単純及び複雑な歯科処置において、4歳から16歳までの小児患者で確立されている。

この評価は、4～16歳の小児患者61名を対象に、4%アルチカイン塩酸塩及び1:100,000アドレナリンの注射を投与した臨床試験に基づいている。

51名の患者に0.76～5.65mg/kg（0.9～5.1mL）の用量が単純な歯科処置のために投与されました。10名の患者には、0.37～7.48mg/kg（0.7～3.9mL）の用量が複雑な歯科処置のために投与された。

小児患者の約13%は、麻酔の効果を十分に得るために追加投与が行われた。

小児患者への投与量は、年齢、体重、体質に応じて調整する必要がある。

X III. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当しない

2. その他の関連資料

該当しない



株式会社 ジーシー昭和薬品

2026年3月
SEP27101I (D-2603GCSY)
①