

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	デンツプライ三金株式会社	
要望された医薬品	要望番号	Ⅲ－①－12
	成分名 (一般名)	アーティカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩
	販売名	①Articaine hydrochloride and epinephrine bitartrate ②Orabloc ③Septocaine ④Articadent ⑤Septanest ⑥Astracaine ⑦Posicaine ⑧Ubistesin
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの <input type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B（ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。）にて実施され、結果がまとめられたもの <input type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	歯科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	浸潤麻酔：0.5～2.5mL (アーティカイン塩酸塩として 20～100mg) 伝達麻酔：0.5～3.4mL

		<p>(アーティカイン塩酸塩として 20～136mg) 口腔外科における局所麻酔：1.0～5.1mL (アーティカイン塩酸塩として 40～204mg)</p> <p>*欧米の製剤は、1カートリッジが 1.7mL、1.8mL、2.2mL である。</p>
	<p>備考 (該当する場合は チェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/>小児に関する要望 (特記事項等) 我が国では小児に対して適応のある歯科用局所麻酔薬 製剤がないため、そのような適応が望まれる。しかし、 現時点では海外の文献でも小児への使用時の安全性に関 する十分なエビデンスは収集できず、適応の必要性はあ ると考えるが要望を提出するまでには至らないと言わざ るを得ない。</p>
	<p>希少疾病用医薬品 の該当性 (推定対象 患者数、推定方法につ いても記載する。)</p>	<p>約 _____ 人 <推定方法></p>
<p>現在の 国内の 開発状 況</p>	<p><input type="checkbox"/>現在開発中 (<input type="checkbox"/>治験実施中 <input type="checkbox"/>承認審査中)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない (<input type="checkbox"/>承認済み <input type="checkbox"/>国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/>国内開発なし)</p> <p>(特記事項等) 現在、国内で承認されたものはないが、今後、弊社にて開発を予定して おり、治験等の準備を進めている。</p>	
<p>企業と しての 開発の 意思</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし</p> <p>(開発が<u>困難</u>とする場合、その<u>特段の理由</u>)</p> <p>弊社の海外グループ会社で同有効成分を含有する製品を製造販売しており、日 本法人である弊社としても日本国内での開発を行う予定である。</p>	

<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>歯科領域の局所麻酔下での処置・手術の対象として、う蝕、歯周病、智歯周囲炎、嚢胞、良性腫瘍などが考えられる。これらの疾患は、罹患患者数が極めて多数である上に、放置すれば口腔機能を著しく障害するだけでなく、蜂窩織炎や病巣感染によって重篤な全身障害を引き起す可能性があるため、「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>欧米において一般的に使用されていて歯科用局所麻酔剤として国内で承認されているリドカイン塩酸塩・アドレナリン（酒石酸水素塩）製剤と、アーティカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩製剤とを比較した文献によると、有効性及び安全性において、より低濃度のアドレナリン添加でリドカイン塩酸塩・アドレナリン注射液よりも優位又は同等であることが報告されており、標準的な歯科用局所麻酔剤として国内における有用性が期待できる。</p>
<p>備考</p>	<p>本申請にかかる歯科用局所麻酔剤は欧米諸国では成分名を「アーティカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩」として、これらの成分の合剤として市販されている。このうちのアドレナリン酒石酸水素塩については、既にわが国で歯科用局所麻酔剤 オーラ注歯科用カートリッジ（昭和薬品化工株式会社）として、リドカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩の合剤の形で承認されている。したがって、本邦における未承認薬はアーティカイン塩酸塩のみである。</p> <p>なお、歯科用局所麻酔剤では、リドカイン塩酸塩製剤にアドレナリンまたはアドレナリン酒石酸水素塩が添加されており、その添加濃度は前者で 0.0125mg/mL、後者で 0.025mg/mL である。</p>

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
	米国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	Articadent (DENTSPLY France ASA)
		効能・効果	歯科口腔疾患における局所麻酔
		用法・用量	成人：麻酔目的に応じて適宜増減。通常使用は、1 から 3 カートリッジ。最大投与量 7mg/kg (アーティカイン塩酸塩として) 小児：年齢、体重、麻酔目的で適宜増減。最大投与量 5mg/kg (アーティカイン塩酸塩として) 高齢者：成人投与量の 1/2。
		備考	
	加国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
豪国	販売名 (企業名)		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		

欧米等 6 か国での標準的使用状況
 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)

米国 英国 独国 仏国 加国 豪州

〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕

欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
米国	ガイドライ ン名
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)
	ガイドライン の根拠論文
	備考
英国	ガイドライ ン名
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)
	ガイドライン の根拠論文
	備考
独国	ガイドライ ン名
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)
	ガイドライン の根拠論文
	備考
仏国	ガイドライ ン名

		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	

	文	
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等※>

1)

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1)

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1)

<日本における教科書等>

1)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1)

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

要望書に記載されている通り、本申請の対象品目の欧米6か国のうち情報の確認ができた外国（米国、英国、仏国、加国、豪国）における効能・効果は4か国が「歯科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔」、1か国が「歯科口腔疾患における局所麻酔」である。このことから、本邦における効能・効果は欧米で多く用いられている「歯科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔」と同じにすることが妥当であると考える。

<要望用法・用量について>

要望書に記載されている通り、本申請の対象品目の欧米6か国のうち情報の確認ができた外国（米国、英国、仏国、加国、豪国）における用法・用量は以下のとおりである。

販売名	海外					日本
	米国	英国	仏国	加国	豪国	
①		A: 1.8mL		A: 0.5~2.5mL B: 0.5~3.6mL C: 1.0~5.4mL	A: 0.5~2.5mL B: 0.5~3.4mL C: 1.0~5.1mL	A: 0.5~2.5mL B: 0.5~3.4mL C: 1.0~5.1mL
②	A: 0.5~2.5mL	A: 1.7mL		A: 0.5~2.5mL		又は D: 0.9~5.4mL
③	B: 0.5~3.4mL			B: 0.5~3.4mL		
④	C: 1.0~5.1mL		D: 0.9~5.4mL 7mg/kg* [成人] (最大投与量) 5mg/kg* [小児] (最大投与量) 成人の 1/2 [高齢者]	C: 1.0~5.1mL		
⑤						
⑥						
⑦						
⑧						

※アーティカイン塩酸塩として

販売名：①Articaine hydrochloride and epinephrine bitartrate、②Orabloc、③Septocaine、
④Articadent、⑤Septanest、⑥Astracaine、⑦Posicaine、⑧Ubistesin

麻酔方法：A=浸潤麻酔、B=伝達麻酔、C=口腔外科における局所麻酔
D=歯科口腔疾患における局所麻酔

以上のことから、海外で汎用されている用法・用量を本邦における用法・用量に設定することが妥当であると考える。

<臨床的位置づけについて>

要望書に記載されている通り浸潤麻酔の効果においては、4%アーティカイン塩酸塩製剤と2%リドカイン塩酸塩製剤とを比較すると、アドレナリン濃度が等しい場合（0.01mg/mL）にはアーティカイン塩酸塩製剤の麻酔効果が強いという報告が多く、アドレナリン濃度が低い場合（0.005mg/mL 対 0.01mg/mL）にはほぼ同程度の麻酔効果を示されている。さらに作用発現が速やかで作用持続時間が長いという特徴を有し、合併症や副作用は、両製剤間に差はみられない。

また、伝達麻酔の効果においては、両製剤との間で差がないという報告が多

く、合併症や副作用については、検索された文献の情報では、両製剤との間に差はみられないものとする。

アドレナリンの濃度が低くても即効性があるため麻酔効果の持続時間が長いアーティカイン塩酸塩は、特にアドレナリンの使用量を制限したい循環器疾患等の医科疾患合併患者において、医療安全の面からリドカイン塩酸塩よりも歯科領域の局所麻酔として有用と考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 検証的試験

(1) 対象薬物

4%アーティカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩 (0.005mg/mL)

4%アーティカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩 (0.01mg/mL)

2%リドカイン塩酸塩・アドレナリン (酒石酸水素塩) (0.0125mg/mL
(0.025mg/mL))

(2) 研究方法

二重盲検による無作為化比較試験

(3) 研究対象

抜髄、修復処置、抜歯などのために浸潤麻酔や伝達麻酔が必要な歯科患者

(4) 主要評価項目

麻酔成功率

(5) 観察項目

初回投与量や投与法を一定にして処置・手術を開始し、以下の項目を観察

a. 歯髄電気刺激 (EPT) による診断

b. 治療中の疼痛の発現頻度

c. 追加投与の有無と投与量

d. 治療中の心拍数、血圧、SpO₂

e. 有害事象

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧