1.5　起源又は発見の経緯及び開発の経緯

アルチカイン塩酸塩(Methyl 4-methyl-3-[[(2RS)-2-(propylamino) propanoyl] amino] thiophene-2-carboxylate hydrochloride)は 1969 年に Rusching らにより合成されたアミド型局所麻酔であり、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。製剤としての国外での使用状況については、エピネフリンを配合した製剤として、ドイツで 1976 年、カナダで 1983 年、英国で 1998 年、米国で 2000 年から使用されている。また、歯科用局所麻酔製剤における市場占有率としては、ドイツで 95%(2011 年)、米国で 39%（2018 年）など欧米では極めて一般的な薬剤として用いられている。

当社は、本剤が本邦の歯科局所麻酔を用いる診療にもたらす変化の内、最も期待される効果は、下顎大臼歯の歯髄に対する局所麻酔成功率の改善であると考えており、世界各国で歯科用局所麻酔製剤を製造販売している Septodont 社および同社傘下の Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc と協力し、 国内及び海外で得られた品質、非臨床試験及び臨床試験成績に基づき、本品の新規承認申請を行う。

1.6　外国における使用状況等に関する資料

承認されている国又は地域の総数

- 国内手続きおよび相互承認手続き（MRP）による欧州 29 カ国
- 欧州以外の 64 カ国で、国内手続きにより登録されている。

承認されている国における承認年月（米・英・独・仏・加・豪の 6 カ国を抜粋）

アメリカ合衆国：2000 年 4 月 3 日
英国：1998 年 8 月 19 日
ドイツ連邦共和国：2016 年 4 月 22 日
フランス共和国：1988 年 8 月 8 日
カナダ：1994 年 8 月 9 日
オーストラリア連邦：2004 年 5 月 21 日

以上、セプトドント社資料より。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use SEPTOCAINE® safely and effectively. See full prescribing information for SEPTOCAINE®.

SEPTOCAINE® (articaine hydrochloride and epinephrine injection), for intraoral submucosal infiltration use

Initial U.S. Approval: 2000

RECENT MAJOR CHANGES

WARNINGS AND PRECAUTIONS, Methemoglobinemia (5.4)

INDICATIONS AND USAGE

SEPTOCAINE is a combination of articaine HCl, an amide local anesthetic, and epinephrine, a vasoconstrictor, indicated for local, infiltrative, or conductive anesthesia in both simple and complex dental procedures in adults and pediatric patients 4 years of age or older.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- For dental procedures by intraoral submucosal infiltration or nerve block. (2.1)
  - For infiltration: 0.5 - 2.5 mL (20 - 100 mg articaine HCl)
  - For nerve block: 0.5 - 3.4 mL (20 - 136 mg articaine HCl)
  - For oral surgery: 1.0 - 5.1 mL (40 - 204 mg articaine HCl)
- For most routine dental procedures, SEPTOCAINE containing epinephrine 1:200,000 is preferred. However, when more pronounced hemostasis or improved visualization of the surgical field are required, SEPTOCAINE containing epinephrine 1:100,000 may be used. (2.1)
- Maximum recommended dosages (2.2):
  - Healthy adults: 7 mg/kg of articaine HCl and 0.0017 mg/kg of epinephrine (equivalent to 0.175 mL/kg for either product presentation, articaine HCl and epinephrine 1:100,000 or 1:200,000)
  - Pediatric patients 4 - 16 years: 7 mg/kg of articaine HCl and 0.0017 mg/kg of epinephrine (equivalent to 0.175 mL/kg for either product presentation, articaine HCl and epinephrine 1:100,000 or 1:200,000)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection provided in:

- Glass cartridges (single-dose) containing:
  - Articaine hydrochloride 4% (40 mg/mL) and epinephrine 1:200,000 (as epinephrine bitartrate 0.009 mg/mL) (3)
  - Articaine hydrochloride 4% (40 mg/mL) and epinephrine 1:100,000 (as epinephrine bitartrate 0.018 mg/mL) (3)

CONTRAINDICATIONS

Known hypersensitivity to sulfite. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Accidental Intravascular Injection: May be associated with convulsions followed by coma and respiratory arrest. Resuscitative equipment, oxygen and other resuscitative drugs should be available. (5.1)
Systemic Toxicity: Systemic absorption of SEPTOCAINE can produce effects on the central nervous and cardiovascular systems. (5.2)
Vasoconstrictor Toxicity: Local anesthetic solutions like SEPTOCAINE that contain a vasoconstrictor should be used cautiously, especially in patients with impaired cardiovascular function or vascular disease. (5.3)
Methemoglobinemia: Cases of methemoglobinemia have been reported in association with local anesthetic use. (5.4)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (incidence >2%) are headache and pain. (6.1)
To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Septodont at 1-800-872-8305 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

Monoamine Oxidase Inhibitors, Nonselective Beta-Adrenergic Antagonists, or Tricyclic Antidepressants: May produce severe, prolonged hypertension (7)
Phenothiazines and Butyrophenones: May reduce or reverse the pressor effect of epinephrine (7)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Pregnancy: Based on animal studies, may cause fetal harm. (8.1)
Nursing Mothers: Exercise caution when administering to a nursing woman. (8.3)
Pediatric Use: Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 4 years have not been established. (8.4)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised 10/2019

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
  2.1 Important Dosage Information
  2.2 Maximum Recommended Dosages
  2.3 Dosage in Specific Populations
  2.4 Important Administration Instructions
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
  5.1 Accidental Intravascular Injection
  5.2 Systemic Toxicity
  5.3 Vasoconstrictor Toxicity
  5.4 Methemoglobinemia
  5.5 Anaphylaxis and Allergic-Type Reactions
6 ADVERSE REACTIONS
  6.1 Clinical Studies Experience
  6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
  8.1 Pregnancy
  8.3 Nursing Mothers
  8.4 Pediatric Use
  8.5 Geriatric Use
  8.6 Renal/Hepatic Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
  12.1 Mechanism of Action
  12.2 Pharmacodynamics
  12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
  13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
15 REFERENCES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

SEPTOCAINE is indicated for local, infiltrative, or conductive anesthesia in both simple and complex dental procedures in adults and pediatric patients 4 years of age or older.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Dosage Information

Table 1 summarizes the recommended dosages of SEPTOCAINE administered by intraoral submucosal infiltration or nerve block for various types of anesthetic dental procedures in healthy adults and pediatric patients.

Table 1: Recommended Dosages for Both Strengths

Procedure	SEPTOCAINE Injection	
	Volume (mL)	Total dose of articaine HCl (mg)
Infiltration	0.5 mL to 2.5 mL	20 mg to 100 mg
Nerve block	0.5 mL to 3.4 mL	20 mg to 136 mg
Oral surgery	1 mL to 5.1 mL	40 mg to 204 mg

The recommended dosages of SEPTOCAINE in healthy adults serve only as a guide to the amount of anesthetic required for most routine dental procedures. The dosages to be used in adults depend on several factors such as type and extent of surgical procedure, depth of anesthesia, degree of muscular relaxation, and condition of the patient. In all cases, administer the lowest dosage that will produce the desired result.
The dosages of SEPTOCAINE to be used in pediatric patients aged 4 to 16 years old are determined by the age and weight of the patient and the type of dental procedure.
For most routine dental procedures, SEPTOCAINE containing epinephrine 1:200,000 is preferred. However, when more pronounced hemostasis or improved visualization of the surgical field are required, SEPTOCAINE containing epinephrine 1:100,000 may be used.
The onset of anesthesia and the duration of anesthesia are proportional to the dosage of the local anesthetic used. Exercise caution when employing large volumes because the incidence of adverse reactions may be dose-related.

2.2 Maximum Recommended Dosages

- Healthy Adults: The maximum recommended dosage of SEPTOCAINE is 7 mg/kg of articaine and 0.0017 mg/kg of epinephrine (equivalent to 0.175 mL/kg for either product presentation, articaine HCl and 1:100,000 or 1:200,000 epinephrine).
- Pediatric Patients Ages 4 to 16 Years: The maximum recommended dosage of SEPTOCAINE is 7 mg/kg of articaine and 0.0017 mg/kg of epinephrine (equivalent to 0.175 mL/kg for either product presentation, articaine HCl and 1:100,000 or 1:200,000 epinephrine) *[see Use in Specific Populations (8.4)]*.

2.3 Dosage in Specific Populations

Lower dosages or dosage reduction may be required in debilitated patients, acutely ill patients, elderly patients, and pediatric patients commensurate with their age and physical condition. No studies have been performed in patients with renal or liver impairment. Exercise caution when using SEPTOCAINE in patients with severe liver disease. *[see Warnings and Precautions (5.2), Use in Specific Populations (8.4, 8.5, and 8.6)]*.

2.4 Important Administration Instructions

Visually inspect SEPTOCAINE for particulate matter and discoloration prior to administration.
Prior to using the glass cartridges, disinfect by wiping the cap thoroughly with USP grade isopropyl alcohol (70%). Avoid use of isopropyl alcohol, as well as solutions of ethyl alcohol that are not of USP grade because they may contain denaturants that are injurious to rubber. Immersion is not recommended. Discard unused portion.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection (clear, colorless solution), provided in:

- Glass cartridges (single-dose) containing (less than a full cartridge or more than one cartridge may be used for an individual patient):
  - Articaine hydrochloride 4% (40 mg/mL) and epinephrine 1:200,000 (as epinephrine bitartrate 0.009 mg/mL)
  - Articaine hydrochloride 4% (40 mg/mL) and epinephrine 1:100,000 (as epinephrine bitartrate 0.018 mg/mL)

4 CONTRAINDICATIONS

SEPTOCAINE is contraindicated in patients who are hypersensitive to products containing sulfites. Products containing sulfites may cause allergic-type reactions including anaphylactic symptoms and life-threatening or less severe asthmatic episodes in certain susceptible people. Sulfite sensitivity is seen more frequently in asthmatic than in non-asthmatic people *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Accidental Intravascular Injection

Accidental intravascular injection of SEPTOCAINE may be associated with convulsions, followed by central nervous system or cardiorespiratory depression and coma, progressing ultimately to respiratory arrest. Dental practitioners who employ local anesthetic agents including SEPTOCAINE should be well versed in diagnosis and management of emergencies that may arise from their use. Resuscitative equipment, oxygen, and other resuscitative drugs should be available for immediate use. To avoid intravascular injection, aspiration should be performed before SEPTOCAINE is injected. The needle must be repositioned until no return of blood can be elicited by aspiration. Note, however, that the absence of blood in the syringe does not guarantee that intravascular injection has been avoided.

Small doses of local anesthetics injected in dental blocks may produce adverse reactions similar to systemic toxicity seen with unintentional intravascular injections of larger doses. Confusion, convulsions, respiratory depression or respiratory arrest, and cardiovascular stimulation or depression have been reported. These reactions may be due to intra-arterial injection of the local anesthetic with retrograde flow to the cerebral circulation. Patients receiving these blocks should be observed constantly. Resuscitative equipment and personnel for treating adverse reactions should be immediately available. Dosage recommendations should not be exceeded *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

5.2 Systemic Toxicity

This includes toxicity arising from accidental intravascular injection of SEPTOCAINE discussed in Section 5.1, as well as that related to higher systemic concentrations of local anesthetics or epinephrine *[see Warnings and Precautions (5.3)]*. Systemic absorption of local anesthetics including SEPTOCAINE can produce effects on the central nervous and cardiovascular systems.

At blood concentrations achieved with therapeutic doses of SEPTOCAINE, changes in cardiac conduction, excitability, refractoriness, contractility, and peripheral vascular resistance are minimal. However, toxic blood concentrations of SEPTOCAINE can depress cardiac conduction and excitability, which may lead to atrioventricular block, ventricular arrhythmias, and cardiac arrest, possibly resulting in fatalities. In addition, myocardial contractility is depressed and peripheral vasodilatation occurs, leading to decreased cardiac output and arterial blood pressure. SEPTOCAINE should also be used with caution in patients with heart block as well as those with impaired cardiovascular function since they may be less able to compensate for functional changes associated with the prolongation of A-V conduction produced by these drugs.

Restlessness, anxiety, tinnitus, dizziness, blurred vision, tremors, depression, or drowsiness may be early warning signs of central nervous system toxicity.

Careful and constant monitoring of cardiovascular and respiratory (adequacy of ventilation) vital signs and the patient's state of consciousness should be performed after each local anesthetic injection of SEPTOCAINE. Repeated doses of SEPTOCAINE may cause significant increases in blood levels because of possible accumulation of the drug or its metabolites. The lowest dosage that results in effective anesthesia should be used to decrease the risk of high plasma levels and serious adverse effects. Tolerance to elevated blood levels varies with the status of the patient. Resuscitative equipment, oxygen, and other resuscitative drugs should be available for immediate use. Precautions for epinephrine administration, discussed in Section 5.3, should be observed.

Debilitated patients, elderly patients, acutely ill patients, and pediatric patients should be given reduced doses commensurate with their age and physical condition *[see Dosage and Administration (2.1, 2.3)]*. No studies have been performed in patients with liver impairment, and caution should be used in patients with severe hepatic disease.

5.3 Vasoconstrictor Toxicity

SEPTOCAINE contains epinephrine, a vasoconstrictor that can cause local or systemic toxicity and should be used cautiously. Local toxicity may include ischemic injury or necrosis, which may be related to vascular spasm. SEPTOCAINE should be used with caution in patients during and following the administration of potent general anesthetic agents, since cardiac arrhythmias may occur under such conditions. Patients with peripheral vascular disease and those with hypertensive vascular disease may exhibit exaggerated vasoconstrictor response.

The American Heart Association has made the following recommendation regarding the use of local anesthetics with vasoconstrictors in patients with ischemic heart disease: "Vasoconstrictor agents should be used in local anesthesia solutions during dental practice only when it is clear that the procedure will be shortened or the analgesia rendered more profound. When a vasoconstrictor is indicated, extreme care should be taken to avoid intravascular injection. The minimum possible amount of vasoconstrictor should be used." (Kaplan, 1986). It is essential to aspirate before any injection to avoid administration of the drug into the blood stream.

5.4 Methemoglobinemia

Cases of methemoglobinemia have been reported in association with local anesthetic use. Although all patients are at risk for methemoglobinemia, patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, congenital or idiopathic methemoglobinemia, cardiac or pulmonary compromise, infants under 6 months of age, and concurrent exposure to oxidizing agents or their metabolites are more susceptible to developing clinical manifestations of the condition. If local anesthetics must be used in these patients, close monitoring for symptoms and signs of methemoglobinemia is recommended.

Signs of methemoglobinemia may occur immediately or may be delayed some hours after exposure and are characterized by a cyanotic skin discoloration, and/or abnormal coloration of the blood. Methemoglobin levels may continue to rise; therefore, immediate treatment is required to avert more serious central nervous system and cardiovascular adverse effects, including seizures, coma, arrhythmias, and death. Discontinue SEPTOCAINE and any other oxidizing agents. Depending on the severity of the signs and symptoms, patients may respond to supportive care, i.e., oxygen therapy, hydration. A more severe clinical presentation may require treatment with methylene blue, exchange transfusion, or hyperbaric oxygen.

5.5 Anaphylaxis and Allergic-Type Reactions

SEPTOCAINE contains sodium metabisulfite, a sulfite that may cause allergic-type reactions including anaphylactic symptoms and life-threatening or less severe asthmatic episodes in certain susceptible people. The overall prevalence of sulfite sensitivity in the general population is unknown. Sulfite sensitivity is seen more frequently in asthmatic than in non-asthmatic people.

6 ADVERSE REACTIONS

Reactions to articaine are characteristic of those associated with other amide-type local anesthetics. Adverse reactions to this group of drugs may also result from excessive plasma levels (which may be due to overdosage, unintentional intravascular injection, or slow metabolic degradation), injection technique, volume of injection, or hypersensitivity or they may be idiosyncratic.

6.1 Clinical Studies Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The reported adverse reactions are derived from clinical trials in the United States and the United Kingdom. Table 2 displays the adverse reactions reported in clinical trials where 882 individuals were exposed to SEPTOCAINE containing epinephrine 1:100,000. Table 3 displays the adverse reactions reported in clinical trials where 182 individuals were exposed to SEPTOCAINE containing epinephrine 1:100,000 and 179 individuals were exposed to SEPTOCAINE containing epinephrine 1:200,000.

Adverse reactions observed in at least 1% of patients:

Table 2: Adverse Reactions in Controlled Trials with an Incidence of 1% or Greater in Patients Administered SEPTOCAINE containing Epinephrine 1:100,000

Body System/Reaction	SEPTOCAINE containing epinephrine 1:100,000 (N=882) Incidence
Body as a whole	
Face Edema	13 (1%)
Headache	31 (4%)
Infection	10 (1%)
Pain	114 (13%)
Digestive system	
Gingivitis	13 (1%)
Nervous system	
Paresthesia	11 (1%)

Table 3: Adverse Reactions in Controlled Trials with an Incidence of 1% or Greater in Patients Administered SEPTOCAINE containing Epinephrine 1:200,000 and SEPTOCAINE containing Epinephrine 1:100,000

Reaction	SEPTOCAINE with epinephrine 1:200,000 (N=179) Incidence	SEPTOCAINE with epinephrine 1:100,000 (N=182) Incidence
Any adverse reaction	33 (18%)	35 (19%)
Pain	11 (6.1%)	14 (7.6%)
Headache	9 (5%)	6 (3.2%)
Positive blood aspiration into syringe	3 (1.6%)	6 (3.2%)
Swelling	3 (1.6%)	5 (2.7%)
Trismus	1 (0.5%)	3 (1.6%)
Nausea and emesis	3 (1.6%)	0 (0%)
Sleepiness	2 (1.1%)	1 (0.5%)
Numbness and tingling	1 (0.5%)	2 (1%)
Palpitation	0 (0%)	2 (1%)
Ear symptoms (earache, otitis media)	1 (0.5%)	2 (1%)
Cough, persistent cough	0 (0%)	2 (1%)

Adverse reactions observed in less than 1% of patients:

Table 4: Adverse Reactions in Controlled Trials with an Incidence of Less than 1% but Considered Clinically Relevant in Patients Administered SEPTOCAINE

Body System	Reactions
Body as a Whole	Asthenia; back pain; injection site pain; burning sensation above injection site; malaise; neck pain
Cardiovascular System	Hemorrhage; migraine; syncope; tachycardia; elevated blood pressure
Digestive System	Dyspepsia; glossitis; gum hemorrhage; mouth ulceration; nausea; stomatitis; tongue edemas; tooth disorder; vomiting
Hemic and Lymphatic System	Ecchymosis; lymphadenopathy
Metabolic and Nutritional System	Edema; thirst
Musculoskeletal System	Arthralgia; myalgia; osteomyelitis
Nervous System	Dizziness; dry mouth; facial paralysis; hyperesthesia; increased salivation; nervousness; neuropathy; paresthesia; somnolence; exacerbation of Kearns-Sayre Syndrome
Respiratory System	Pharyngitis; rhinitis; sinus pain; sinus congestion
Skin and Appendages	Pruritus; skin disorder
Special Senses	Ear pain; taste perversion

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of SEPTOCAINE. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a casual relationship to drug exposure.

Persistent paresthesias of the lips, tongue, and oral tissues have been reported with use of articaine hydrochloride, with slow, incomplete, or no recovery. These postmarketing events have been reported chiefly following nerve blocks in the mandible and have involved the trigeminal nerve and its branches.

Hypoesthesia has been reported with use of articaine, especially in pediatric age groups, which is usually reversible. Prolonged numbness can result in soft tissue injuries such as that of the lips and tongue in these age groups.

Ischemic injury and necrosis have been described following use of articaine with epinephrine and have been postulated to be due to vascular spasm of terminal arterial branches. Paralysis of ocular muscles has been reported, especially after posterior, superior alveolar injections of articaine during dental anesthesia. Symptoms include diplopia, mydriasis, ptosis, and difficulty in abduction of the affected eye. These symptoms have been described as developing immediately after injection of the anesthetic solution and persisting one minute to several hours, with generally complete recovery.

7 DRUG INTERACTIONS

The administration of local anesthetic solutions containing epinephrine to patients receiving monoamine oxidase inhibitors, nonselective beta-adrenergic antagonists, or tricyclic antidepressants may produce severe, prolonged hypertension. Phenothiazines and butyrophenones may reduce or reverse the pressor effect of epinephrine. Concurrent use of these agents should be avoided; however, in situations when concurrent therapy is necessary, careful patient monitoring is essential *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Patients who are administered local anesthetics are at increased risk of developing methemoglobinemia when concurrently exposed to the following drugs, which could include other local anesthetics:

Table 5: Examples of Drugs Associated with Methemoglobinemia

Class	Examples
Nitrates/Nitrites	nitric oxide, nitroglycerin, nitroprusside, nitrous oxide
Local anesthetics	articaine, benzocaine, bupivacaine, lidocaine, mepivacaine, prilocaine, procaine, ropivacaine, tetracaine
Antineoplastic agents	cyclophosphamide, flutamide, hydroxyurea, ifosfamide, rasburicase
Antibiotics	dapsone, nitrofurantoin, para-aminosalicylic acid, sulfonamides
Antimalarials	chloroquine, primaquine
Anticonvulsants	phenobarbital, phenytoin, sodium valproate
Other drugs	acetaminophen, metoclopramide, quinine, sulfasalazine

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

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.

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.

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 *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

8.5 Geriatric Use

In clinical trials, 54 patients between the ages of 65 and 75 years, and 11 patients 75 years and over received SEPTOCAINE containing epinephrine 1:100,000. Among all patients between 65 and 75 years, doses from 0.43 mg/kg to 4.76 mg/kg (0.9 to 11.9 mL) were administered to 35 patients for simple procedures and doses from 1.05 mg/kg to 4.27 mg/kg (1.3 to 6.8 mL) were administered to 19 patients for complex procedures. Among the 11 patients ≥ 75 years old, doses from 0.78 mg/kg to 4.76 mg/kg (1.3 to 11.9 mL) were administered to 7 patients for simple procedures and doses of 1.12 mg/kg to 2.17 mg/kg (1.3 to 5.1 mL) were administered to 4 patients for complex procedures.

Approximately 6% of patients between the ages of 65 and 75 years and none of the 11 patients 75 years of age or older required additional injections of anesthetic for complete anesthesia compared with 11% of patients between 17 and 65 years old who required additional injections.

No overall differences in safety or effectiveness were observed between elderly subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

8.6 Renal and Hepatic Impairment

No studies have been performed with articaine hydrochloride 4% and epinephrine 1:200,000 injection or articaine hydrochloride 4% and epinephrine 1:100,000 injection in patients with renal or hepatic impairment *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

10 OVERDOSAGE

Acute emergencies from local anesthetics are generally related to high plasma levels encountered during therapeutic use of local anesthetics or to unintended subarachnoid injection of local anesthetic solution *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.2)]*.

The first consideration is prevention, best accomplished by careful and constant monitoring of cardiovascular and respiratory vital signs and the patient's state of consciousness after each local anesthetic injection. At the first sign of change, oxygen should be administered.

The first step in the management of convulsions, as well as hypo-ventilation, consists of immediate attention to the maintenance of a patent airway and assisted or controlled ventilation as needed. The adequacy of the circulation should be assessed. Should convulsions persist despite adequate respiratory support, treatment with appropriate anticonvulsant therapy is indicated. The practitioner should be familiar with the use of anticonvulsant drugs, prior to the use of local anesthetics. Supportive treatment of circulatory depression may require administration of intravenous fluids and, when appropriate, a vasopressor.

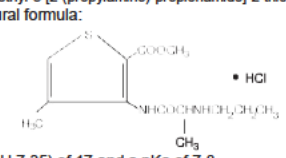
If not treated immediately, both convulsions and cardiovascular depression can result in hypoxia, acidosis, bradycardia, arrhythmias, and/or cardiac arrest. If cardiac arrest should occur, standard cardiopulmonary resuscitative measures should be instituted.

For additional information about overdose treatment, call a poison control center (1-800-222-1222).

11 DESCRIPTION

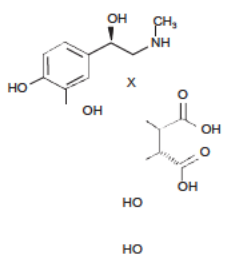
SEPTOCAINE (articaine hydrochloride and epinephrine injection), for intraoral submucosal infiltration use, is a sterile, aqueous solution that contains articaine HCl 4% (40 mg/mL) and epinephrine bitartrate in an epinephrine 1:200,000 or epinephrine 1:100,000 strength.

Articaine HCl is an amino amide local anesthetic, chemically designated as 4-methyl-3-[2-(propylamino)-propionamido]-2-thiophene-carboxylic acid, methyl ester hydrochloride and is a racemic mixture. Articaine HCl has a molecular weight of 320.84 and the following structural formula:



Articaine HCl has a partition coefficient in n-octanol/Soerensen buffer (pH 7.35) of 17 and a pKa of 7.8.

Epinephrine bitartrate, (-)-1-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-methylamino-ethanol (+) tartrate (1:1) salt, is a vasoconstrictor with a concentration of 1:200,000 or 1:100,000 (expressed as free base). It has a molecular weight of 333.3 and the following structural formula:



SEPTOCAINE contains the following inactive ingredients: sodium chloride (1.6 mg/mL) and sodium metabisulfite (0.5 mg/mL). The product is formulated with a 15% overage of epinephrine. The pH is adjusted with sodium hydroxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Articaine HCl is an amide local anesthetic. Local anesthetics block the generation and conduction of nerve impulses, presumably by increasing the threshold for electrical excitation in the nerve, by slowing the propagation of the nerve impulse, and by reducing the rate of rise of the action potential. In general, the progression of anesthesia is related to the diameter, myelination, and conduction velocity of the affected nerve fibers. Epinephrine is a vasoconstrictor added to articaine HCl to slow absorption into the general circulation and thus prolong maintenance of an active tissue concentration.

12.2 Pharmacodynamics

Clinically, the order of loss of nerve function is as follows: (1) pain; (2) temperature; (3) touch; (4) proprioception; and (5) skeletal muscle tone.

The onset of anesthesia has been shown to be within 1 to 9 minutes of injection of SEPTOCAINE. Complete anesthesia lasts approximately 1 hour for infiltrations and up to approximately 2 hours for nerve block.

Administration of SEPTOCAINE results in a 3- to 5-fold increase in plasma epinephrine concentrations compared to baseline; however, in healthy adults it does not appear to be associated with marked increases in blood pressure or heart rate, except in the case of accidental intravascular injection *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

Following dental injection by the submucosal route of an articaine solution containing epinephrine 1:200,000, articaine reaches peak blood concentration about 25 minutes after a single dose injection and 48 minutes after three doses. Peak plasma levels of articaine achieved after 68 and 204 mg doses are 385 and 900 ng/mL, respectively. Following intraoral administration of a near maximum dose of 476 mg, articaine reaches peak blood concentrations of 2037 and 2145 ng/mL for articaine solution containing epinephrine 1:100,000 and 1:200,000, respectively, approximately 22 minutes post-dose.

Distribution

Approximately 60 to 80% of articaine HCl is bound to human serum albumin and y-globulins at 37°C in vitro.

Elimination

Metabolism: Articaine HCl is metabolized by plasma carboxyesterase to its primary metabolite, articainic acid, which is inactive. In vitro studies show that the human liver microsome P450 isoenzyme system metabolizes approximately 5% to 10% of available articaine with nearly quantitative conversion to articainic acid.

Excretion: At the dose of 476 mg of articaine, the elimination half-life was 43.8 minutes and 44.4 minutes for articaine solution containing epinephrine 1:100,000 and 1:200,000, respectively. Articaine is excreted primarily through urine with 53 - 57% of the administered dose eliminated in the first 24 hours following submucosal administration. Articainic acid is the primary metabolite in urine. A minor metabolite, articainic acid glucuronide, is also excreted in urine. Articaine constitutes only 2% of the total dose excreted in urine.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Studies to evaluate the carcinogenic potential of articaine HCl in animals have not been conducted. Five standard mutagenicity tests, including three in vitro tests (the nonmammalian Ames test, the mammalian Chinese hamster ovary chromosomal aberration test, and a mammalian gene mutation test with articaine HCl) and two in vivo mouse micronucleus tests (one with articaine and epinephrine 1:100,000 and one with articaine HCl alone) showed no mutagenic effects.

No effects on male or female fertility were observed in rats for articaine and epinephrine 1:100,000 administered subcutaneously in doses up to 80 mg/kg/day (approximately 2 times the MRHD based on body surface area).

14 CLINICAL STUDIES

Three randomized, double-blind, active-controlled studies were designed to evaluate effectiveness of SEPTOCAINE containing epinephrine 1:100,000 as a dental anesthetic. Patients ranging in age from 4 years to over 65 years old underwent simple dental procedures such as single uncomplicated extractions, routine operative procedures, single apical resections, and single crown procedures, or complex dental procedures such as multiple extractions, multiple crowns and/or bridge procedures, multiple apical resections, alveolectomies, muco-gingival operations, and other surgical procedures on the bone. SEPTOCAINE containing epinephrine 1:100,000 was administered by intraoral submucosal infiltration or nerve block for these dental procedures.

Efficacy was measured immediately following the procedure by having the patient and investigator rate the patient's procedural pain using a 10 cm visual analog scale (VAS), in which a score of zero represented no pain and a score of 10 represented the worst pain imaginable. Mean patient and investigator VAS pain scores were 0.3 - 0.4 cm for simple procedures and 0.5 - 0.6 cm for complex procedures.

Four randomized, double-blind, active-controlled studies were performed comparing SEPTOCAINE containing epinephrine 1:100,000 versus SEPTOCAINE containing epinephrine 1:200,000. The first two studies used electric pulp testers (EPT) to evaluate the success rate (maximum EPT value within 10 minutes), onset, and duration of SEPTOCAINE containing epinephrine 1:100,000 versus SEPTOCAINE containing epinephrine 1:200,000 and articaine solution without epinephrine in healthy adults between 18 and 65 years old. Results indicated that the anesthetic characteristics of the 1:100,000 and 1:200,000 formulations are not significantly different.

A third study compared the difference in visualization of the surgical field after administration of SEPTOCAINE containing epinephrine 1:100,000 versus SEPTOCAINE containing epinephrine 1:200,000 during bilateral maxillary periodontal surgeries in patients ranging from 21 to 65 years old. SEPTOCAINE containing epinephrine 1:100,000 provided better visualization of the surgical field and less blood loss during the procedures.

In a fourth study, designed to assess and compare cardiovascular safety, when the maximum dose of each formulation was administered, no clinically relevant differences in blood pressure or heart rate between formulations were observed.

15 REFERENCES

Kaplan, EL, editor. Cardiovascular disease in dental practice. Dallas; American Heart Association; 1986.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

SEPTOCAINE (articaine hydrochloride and epinephrine) injection is a clear, colorless solution available in 1.7 mL single-dose glass cartridges, packaged in boxes of 50 cartridges in the following two strengths (less than a full cartridge or more than one cartridge may be used for an individual patient):

- Articaine HCl 4% (40 mg/mL) and epinephrine 1:200,000 (as epinephrine bitartrate 0.009 mg/mL) (NDC 0362-9048-02)
- Articaine HCl 4% (40 mg/mL) and epinephrine 1:100,000 (as epinephrine bitartrate 0.018 mg/mL) (NDC 0362-9049-02)

Storage and Handling

Store at controlled room temperature 25°C (77°F) with brief excursions permitted between 15° and 30°C (59°F - 86°F) *[see USP Controlled Room Temperature]*. Protect from light. Do Not Freeze.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Loss of Sensation and Muscle Function:

Inform patients in advance of the possibility of temporary loss of sensation and muscle function following infiltration and nerve block injections *[see Adverse Reactions (6.2)]*. Instruct patients not to eat or drink until normal sensation returns.

Methemoglobinemia:

Inform patients that use of local anesthetics may cause methemoglobinemia, a serious condition that must be treated promptly. Advise patients or caregivers to seek immediate medical attention if they or someone in their care experience the following signs or symptoms: pale, gray, or blue colored skin (cyanosis); headache; rapid heart rate; shortness of breath; lightheadedness; or fatigue.

Manufactured for SEPTODONT Inc.
205 Granite Run Dr., Suite 150, Lancaster, PA, USA 17601
by Novocol Pharmaceutical of Canada Inc.
Cambridge, Ontario, Canada N1R 6X3

Rev 10/2019 (2552-6)

CCL	NOM DU PRODUIT / PRODUCT NAME: **A100 AND A200 SEPTOCAINE (US) I 2552-6** NUMÉRO DU PRODUIT/PRODUCT NUMBER: **2552-6** Nº CODE À BARRES / BARCODE NO.: **2552-6**	APPROBATION / APPROVAL **NOVOCOL PHARMACEUTICAL INC.**

SPÉCIFICATIONS	COULEUR(S) / COLOR(S)
TYPE DE PAPIER / PAPER TYPE: **OFFSET** POIDS DU PAPIER / PAPER WEIGHT: **35 LB, 70 M** DIMENSIONS (MM): À PLAT / FLAT: **184,2 X 508** PLIÉ / FOLDED: **184,2 X 254** POINTS DE COLLE / GLUE SPOTS: **N/A** FEUILLET PLIÉ / FOLDED LEAFLET: ■ ANGLAIS / ENGLISH VISIBLE ☐ FRANÇAIS / FRENCH VISIBLE ☐ AUTRE / OTHER VISIBLE	#1 B NOIR/BLACK

SIGNATURE	DATE

ÉPREUVES DE L'IMPRIMEUR / VENDOR'S PROOF DATE:_____ INITIALES:_____

処方情報のハイライト
これらのハイライトには、セプトカイン®を安全かつ効果的に使用するために必要なすべての情報が含まれているわけではありません。セプトカイン®の完全な処方情報を参照してください。

セプトカイン(塩酸アルティカイン®およびエピネフリン注射)、口腔内粘膜下浸潤用

米国での初回承認:2000年

最近の主な変更点

警告と注意事項、メトヘモグロビン血症(5.4)

DICのATIO NSと使用法

セプトカインは、アミド局所麻酔薬である塩酸アルチカインと血管収縮薬であるエピネフリンの組み合わせであり、成人および4歳以上の小児患者の単純および複雑な歯科処置における局所麻酔、浸潤麻酔、または伝導麻酔に適応されます。

投与量と投与量N

- 口腔内粘膜下層浸潤または神経ブロックによる歯科治療用(2.1)
  - 浸潤の場合:0.5～2.5 mL(20～100 mgアーティカインHCl)
  - 神経ブロックの場合:0.5～3.4 mL(20～136 mgアルティカインHCl)
  - 口腔外科用:1.0～5.1 mL(40～204 mgアルティカインHCl)
- ほとんどの日常的な歯科治療では、エピネフリン1:200,000を含むセプトカインが推奨されます。ただし、より顕著な止血または術野の視覚化の改善 が必要な場合は、エピネフリン1:100,000を含むセプトカインを使用できます。(2.1)
- 最大推奨用量(2.2):
  - 健康な成人:7 mg/kgのアルティカインHClおよび0.0017mg/kgのエピネフリン(製品プレゼンテーション、アーティカインHClおよびエピネフリン 1:100,000または1:200,000のいずれかで0.175 mL/kgに相当)
  - 4～16歳の小児患者:7 mg/kgのアルティカインHClと0.0017mg/kgのエピネフリン(製品プレゼンテーション、アーティカインHClおよびエピネフリン1:100,000または1:200,000のいずれかで0.175 mL/kgに相当)。

剤形と強度

注入は以下で提供されます。
- 以下を含むガラスカートリッジ(単回投与)
  - 塩酸アーティカイン4%(40 mg/mL)およびエピネフリン1:200,000(酒石酸エピネフリン0.009 mg/mLとして)(3)
  - 塩酸アルティカイン4%(40 mg/mL)およびエピネフリン1:100,000(酒石酸エピネフリン0.018 mg/mLとして)(3)

禁忌

亜硫酸塩に対する既知の過敏症(4)

警告と注意事項

偶発的な血管内注射:けいれんとそれに続く昏睡と呼吸停止に関連している可能性があります。蘇生装置、酸素、その他の蘇生薬が利用可能である必要があります。 (5.1)
全身毒性:セプトカインの全身吸収は、中枢神経系および心血管系に影響を与える可能性があります。 (5.2)
血管収縮剤の毒性:血管収縮剤を含むセプトカインなどの局所麻酔薬は、特に心血管機能障害または血管疾患のある患者では慎重に使用する必要があります。 (5.3)
メトヘモグロビン血症:メトヘモグロビン血症の症例は、局所麻酔薬の使用に関連して報告されています。 (5.4)

副作用

主な副作用(発生率>2%)は頭痛と痛みです。(6.1)
疑わしい副作用を報告するには、セプトドント(1-800-872-8305)またはFDA(1-800-FDA-1088またはwww.fda.gov/medwatch)に連絡してください。

薬物相互作用

モノアミンオキシダーゼ阻害薬、非選択的ベータアドレナリン作動性拮抗薬、または三環系抗うつ薬:重度で長期にわたる高血圧を引き起こす可能性がある(7)
フェノチアジンとブチロフェノン:エピネフリンの昇圧効果を減少または逆転させる可能性があります(7)

特定の集団での使用

妊娠:動物実験に基づくと、胎児に害を及ぼす可能性があります。 (8.1)
授乳中の母親:授乳中の女性に投与するときは注意してください。 (8.3)
小児用:4歳未満の小児患者の安全性と有効性は確立されていません。 (8.4)
患者カウンセリング情報については、17を参照してください。

2019年10月改訂

完全な処方情報:目次*

1. 適応症と使用法
2. 投与量と投与量
   2.1 重要な投与量情報
   2.2 最大推奨用量
   2.3 特定の集団における投与量
   2.4 重要な管理手順
3. 剤形と強度
4. 禁忌
5. 警告と注意事項
   5.1 偶発的な血管内注射
   5.2 全身毒性
   5.3 血管収縮剤の毒性
   5.4 メトヘモグロビン血症
   5.5 アナフィラキシーとアレルギー型反応
6. 副作用
   6.1 臨床試験の経験
   6.2 市販後の経験
7. 薬物相互作用
8. 特定の集団での使用
   8.1 妊娠
   8.2 授乳中の母親
   8.3 小児用
   8.4 老人用
   8.5 腎/肝機能障害
9. 過剰摂取
10. 説明
11. 臨床薬理学
   11-1. 行動のメカニズム
   11-2. 薬力学
   11-3. 薬物 動態
12. 非臨床毒物学
   12-1. 発がん、突然変異誘発、生殖能力の障害
13. 臨床研究
14. 参照
15. 供給方法/保管および取り扱い
16. 患者カウンセリング情報

*完全な処方情報から省略されたセクションまたはサブセクションはリストされていません。

完全な処方情報

1. 適応症と使用法
SEPTOCAINEは、4歳以上の成人および小児患者の単純および複雑な歯科治療における局所麻酔、浸潤麻酔、または導電麻酔に適応されます。

2. 投与量と投与量

2.1 重要な投与量情報。
表1は、健康な成人および小児患者のさまざまなタイプの麻酔歯科処置のために口腔内粘膜下浸潤または神経ブロックによって投与されるセプトカインの推奨投与量をまとめたものです。

表1:両方の強度の推奨投与量

プロシージャ	セプトカイン注射	
	容量(mL)	アーティカインHClの総投与量(mg)
潜入	0.5 mLから2.5 mL	20 mgから100 mg
神経ブロック	0.5 mLから3.4 mL	20 mgから136 mg
口腔外科	1 mLから5.1 mL	40 mgから204 mg

健康な成人におけるセプトカインの推奨投与量は、ほとんどの日常的な歯科治療に必要な麻酔薬の量のガイドとしてのみ役立ちます。成人に使用される投与量は、外科的処置の種類と程度、麻酔の深さ、筋肉の弛緩の程度、患者の状態など、いくつかの要因によって異なります。いずれの場合も、望ましい結果をもたらす最低投与量を投与してください。4～16歳の小児患者に使用されるセプトカインの投与量は、患者の年齢と体重、および歯科治療の種類によって決まります。
ほとんどの日常的な歯科治療では、エピネフリン1:200,000を含むセプトカインが推奨されます。ただし、より顕著な止血または術野の視覚化の改善が必要な場合は、 エピネフリン1:100,000を含むセプトカインを使用できます。
麻酔の開始と麻酔の持続時間は、使用される局所麻酔薬の投与量に比例します。大量に使用する場合は、副作用の発生率が用量依存的である可能性があるため、注意してください。

2.2 最大推奨用量

・健康な成人:セプトカインの最大推奨用量は、7 mg/kgのアーティカインと0.0017 mg/kgのエピネフリンです(製品プレゼンテーション、アーティカインHCl、1:100,000または1:200,000エピネフリンのいずれかで0.175 mL/kgに相当)。
・4～16歳の小児患者:セプトカインの最大推奨用量は、7 mg/kgのアーティカインと0.0017 mg/kgのエピネフリンです(製品プレゼンテーション、アーティカインHClおよび1:100,000または1:200,000エピネフリンのいずれかで0.175 mL/kgに相当)*[特定の集団での使用(8.4)を参照]*。

2.3 特定の集団における投与量
衰弱した患者、急性疾患患者、高齢患者、および年齢と体調に見合った小児患者では、より低い投与量または減量が必要になる場合があります。腎機能障害または肝機能障害のある患者を対象とした研究は行われていません。重度の肝疾患の患者にセプトカインを使用する場合は注意してください。*[警告と注意事項(5.2)、特定の集団での使用(8.4、8.5、および8.6)を参照]]*。

2.4 重要な管理手順
投与前にセプトカインの粒子状物質と変色を目視検査します。
ガラスカートリッジを使用する前に、USPグレードのイソプロピルアルコール(70%)でキャップを完全に拭いて消毒してください。イソプロピルアルコールやUSPグレードではないエチルアルコールの溶液は、ゴムに有害な変性剤が含まれている可能性があるため、使用を避けてください。浸漬はお勧めしません。未使用部分を廃棄します。

3 剤形と強度
注射剤(無色透明溶液)、以下で提供されます。
- ガラスカートリッジ(単回投与)を含む(フルカートリッジ未満または複数のカートリッジを個々の患者に使用できます):
  - 塩酸アーティカイン4%(40 mg/mL)およびエピネフリン1:200,000(酒石酸エピネフリン0.009 mg/mLとして)
  - 塩酸アーティカイン4%(40 mg/mL)およびエピネフリン1:100,000(酒石酸エピネフリン0.018 mg/mLとして)

4 禁忌
セプトカインは、亜硫酸塩を含む製品に過敏症の患者には禁忌です。亜硫酸塩を含む製品は、アナフィラキシー症状や、特定の感受性の高い人に生命を脅かす、またはそれほど重症ではない喘息エピソードなどのアレルギー型反応を引き起こす可能性があります。亜硫酸過敏症は、非喘息患者よりも喘息患者に多く見られます*[警告と注意事項(5.5)を参照]*。

5 警告と注意事項

5.1 偶発的な血管内注射
セプトカインの偶発的な血管内注射は、けいれん、続いて中枢神経系または心肺抑制と昏睡を引き起こし、最終的に呼吸停止に進行する可能性があります。セプトカインを含む局所麻酔薬を使用する歯科医師は、その使用から生じる可能性のある緊急事態の診断と管理に精通している必要があります。蘇生装置、酸素、およびその他の蘇生薬は、すぐに使用できるようにする必要があります。
血管内注射を避けるために、セプトカインを注射する前に吸引を行う必要があります。吸引によって血液が戻らなくなるまで、針の位置を変える必要があります。ただし、シリンジ内に血液がないからといって、血管内注射が回避されたことを保証するものではありません。

歯科用ブロックに注射された少量の局所麻酔薬は、大量投与の意図しない血管内注射で見られる全身毒性と同様の副作用を引き起こす可能性があります。混乱、けいれん、呼吸抑制または呼吸停止、心血管刺激またはうつ病が報告されています。これらの反応は、脳循環への逆行性の流れを伴う局所麻酔薬の動脈内注射が原因である可能性があります。これらのブロックを受けている患者は常に観察する必要があります。副作用を治療するための蘇生装置と人員をすぐに利用できるようにする必要があります。推奨用量を超えてはなりません*[投与量と投与(2.1)を参照]*。

5.2 全身毒性。
これには、セクション 5.1 で説明した SEPTOCAINE の偶発的な血管内注射から生じる毒性、および局所麻酔薬またはエピネフリンの全身濃度の上昇に関連する毒性が含まれます。
[警告と注意事項(5.3)を参照]。セプトカインを含む局所麻酔薬の全身吸収は、中枢神経系および心血管系に影響を与える可能性があります。

セプトカインの治療用量で達成される血中濃度では、心臓伝導、興奮性、難治性、収縮性、抹消血管抵抗の変化は最小限に抑えられます。ただし、セプトカインの有毒な血中濃度は心臓伝導と興奮性を低下させる可能性があり、房室ブロック、心室性不整脈、心停止を引き起こし、死亡につながる可能性があります。さらに、心筋の収縮性が低下し、末梢血管拡張が起こり、心拍出量と動脈血圧の低下につながります。セプトカインは、心臓ブロックの患者や心血管機能障害のある患者でも、これらの薬物によって引き起こされるAV伝導の延長に関連する機能変化を補うことができない可能性があるため、注意して使用する必要があります。

落ち着きのなさ、不安、耳鳴り、めまい、かすみ目、振戦、うつ病、または眠気は、中枢神経系毒性の早期警告サインである可能性があります。

心血管および呼吸器(換気の適切性)、バイタルサイン、および患者の意識状態を注意深く継続的に監視することは、セプトカインの各局所麻酔薬注射後に実行する必要があります。セプトカインの反復投与は、薬物またはその代謝産物の蓄積の可能性があるため、血中濃度の大幅な上昇を引き起こす可能性があります。血漿中濃度が高く、深刻な副作用のリスクを減らすために、効果的な麻酔をもたらす最低投与量を使用する必要があります。血中濃度の上昇に対する耐性は、患者の状態によって異なります。蘇生装置、酸素、およびその他の 蘇生薬は、すぐに使用できるようにする必要があります。セクション5.3で説明したエピネフリン投与の注意事項を遵守する必要があります。

衰弱した患者、高齢患者、急性疾患患者、および小児患者には、年齢と体調に見合った減量を投与する必要があります*[投与量と投与(2.1、2.3)を参照]*。肝障害のある患者を対象とした研究は行われておらず、重度の肝疾患のある患者には注意が必要です。

5.3 血管収縮剤の毒性
SEPTOCAINEには、局所的または全身毒性を引き起こす可能性のある血管収縮剤であるエピネフリンが含まれており、慎重に使用する必要があります。局所毒性には、血管けいれんに関連している可能性のある虚血性損傷または壊死が含まれる場合があります。SEPTOCAINEは、そのような条件下で不整脈が発生する可能性があるため、強力な全身麻酔薬の投与中および投与後の患者には注意して使用する必要があります。抹消血管疾患の患者および高血圧性血管疾患の患者は、誇張された血管収縮反応を示すことがあります。

米国心臓協会は、虚血性心疾患患者における血管収縮薬との局所麻酔薬の使用に関して、以下の推奨を行っています:「血管収縮剤は、処置が短縮されるか、鎮痛がより深くなることが明らかな場合にのみ、歯科診療中に局所麻酔溶液に使用する必要があります。血管収縮薬が適応となる場合は、血管内注射を避けるために細心の注意を払う必要があります。血管収縮剤は可能な限り最小限にとどめるべきです。(カプラン、1986)。血流への薬物の投与を避けるために、注射の前に吸引することが不可欠です。

5.4 メトヘモグロビン血症
メトヘモグロビン血症の症例は、局所麻酔薬の使用に関連して報告されています。すべての患者はメトヘモグロビン血症のリスクがありますが、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ欠乏症、先天性または特発性メトヘモグロビン血症、心臓または肺の機能不全、生後6か月未満の乳児、および酸化剤またはその代謝物への同時曝露の患者は、状態の臨床症状を発症する可能性が高くなります。これらの患者に局所麻酔薬を使用する必要がある場合は、メトヘモグロビン血症の症状と兆候を綿密に監視することをお勧めします。

メトヘモグロビン血症の徴候は、曝露後すぐに発生する場合もあれば、数時間遅れる場合があり、チアノーゼ性皮膚の変色、および/または血液の異常な着色を特徴としています。メトヘモグロビンレベルは上昇し続ける可能性があるため、発作、昏睡、不整脈、死亡など、より深刻な中枢神経系および心血管系の有害作用を回避するために、即時治療が必要である。セプトカインおよびその他の酸化剤を中止してください。徴候や症状の重症度に応じて、患者は支持療法、すなわち酸素療法、水分補給に反応することがあります。より重度の臨床症状では、メチレンブルー、交換輸血、または高圧酸素による治療が必要になる場合があります。

5.5 アナフィラキシーとアレルギー型反応。
セプトカインはナトリウムのメタ重亜硫酸塩、亜硫酸塩、アナフィラキシーの徴候および生命にかかわるまたはより少なく重篤な喘息のエピソードを含むアレルギーのタイプの反作用を引き起こすかもしれない特定の敏感な人々を含んでいます。一般集団における亜硫酸感受性の全体的な有病率は不明です。亜硫酸過敏症は、非喘息患者よりも喘息患者に多く見られます。

6 副作用
アーティカインに対する反応は、他のアミド型局所麻酔薬に関連する反応に特徴的です。このグループの薬物に対する副作用は、過剰な血漿レベル(過剰摂取、意図しない血管内注射、または遅い代謝分解が原因である可能性があります)、注射技術、注射量、または過敏症に起因する可能性もあります。

6.1 臨床試験の経験
臨床試験はさまざまな条件下で行われるため、薬物の臨床試験で観察された副作用率は、別の薬物の臨床試験の率と直接比較することはできず、実際に観察された率を反映していない可能性があります。

報告された副作用は、米国と英国での臨床試験に由来します。表2は、882人がエピネフリン1:100,000を含むセプトカインに曝露された臨床試験で報告された副作用を示しています。表3は、182人がエピネフリン1:100,000を含むセプトカインに曝露され、179人がエピネフリン1:200,000を含むセプトカインに曝露された臨床試験で報告された副作用を示しています。

患者の少なくとも1%で観察された副作用:

表2:エピネフリンを含むセプトカインを投与された患者の発生率が1%以上の対照試験での副作用1:100,000

表3:エピネフリン1:200,000を含むセプトカインおよびエピネフリン1:100,000を含むセプトカインを投与された患者の発生率が1%以上の対照試験での副作用

ボディシステム/反応	エピネフリンを含むセプトカイン 1:100,000（N=882）発生率
体全体	
顔の浮腫	13（1%）
頭痛	31（4%）
感染	10（1%）
痛み	114（13%）
消化器系	
歯肉炎	13（1%）
神経系	
感覚以上	11（1%）

反応	エピネフリンを含むセプトカイン1:200,000（N=179）発生率	エピネフリンを含むセプトカイン1:100,000（N=182）発生率
副作用	33（18%）	35（19%）
痛み	11（6.1%）	14（7.6%）
頭痛	9（5%）	6（3.2%）
注射器への陽性血液吸引	3（1.6%）	6（3.2%）
腫れ物	3（1.6%）	5（2.7%）
トリスマス	1（0.5%）	3（1.6%）
吐き気と嘔吐	3（1.6%）	0（0%）
眠気	2（1.1%）	1（0.5%）
しびれとうずき	1（0.5%）	2（1%）
動悸	0（0%）	2（1%）
耳の症状（耳痛、中耳炎）	1（0.5%）	2（1%）
咳、しつこい咳	0（0%）	2（1%）

患者の1%未満で観察された副作用:

表4:発生率が1%未満であるが、セプトカインを投与された患者に臨床的に関連していると考えられる対照試験での副作用

ボディシステム	反応
体全体	無力症;腰痛;注射部位の痛み;注射部位の上の灼熱感;違和感;首の痛み
循環器系	出血;偏頭痛;失神;頻脈;血圧の上昇
消化器系	胃弱;舌炎;歯茎の出血;口内潰瘍;吐き気;口内炎;舌浮腫;歯の障害;嘔吐
血液およびリンパ系	斑状出血;リンパ 節 腫脹
代謝と栄養システム	浮腫;渇き
筋骨格系	関節痛;筋肉痛;骨髄炎
神経系	眩暈;口渇;顔面神経麻痺;知覚過敏;唾液分泌の増加緊張;ニューロパシー;知覚;眠気;カーンズ・セイヤー症候群の悪化
呼吸器系	咽頭炎;鼻炎;副鼻腔の痛み;副鼻腔のうっ血
皮膚と付属物	掻痒;皮膚疾患
特別な感覚	耳の痛み;味の倒錯

6.2　市販後の経験

セプトカインの承認後の使用中に、以下の副作用が確認されています。これらの反応は不確実なサイズの集団から自発的に報告されるため、その頻度を確実に推定したり、薬物曝露との偶発的な関係を確立したりすることは常に可能ではありません。

唇、舌、口腔組織の持続的な感覚異常は、塩酸アーティカインの使用で報告されており、回復が遅い、不完全、または回復がありません。これらの市販後イベントは、主に下顎骨の神経ブロックに続いて報告されており、三叉神経とその枝が関与しています。

感覚鈍麻は、特に小児の年齢層で、通常は可逆的であるアーティカインの使用で報告されています。しびれが長引くと、これらの年齢層では唇や舌などの軟部組織の損傷を引き起こす可能性があります。

虚血性損傷と壊死は、エピネフリンとアーティカインの使用後に説明されており、末端動脈枝の血管けいれんが原因であると仮定されています。眼の筋肉の麻痺は、特に歯科麻酔中にアーティカインの後部上歯槽注射後に報告されています。症状には、複視、散瞳、眼瞼下垂、および罹患した眼の外転の困難が含まれます。これらの症状は、麻酔薬の注射直後に発症し、1分から数時間持続し、一般的に完全に回復すると説明されています。

7　　薬物相互作用。

モノアミンオキシダーゼ阻害剤、非選択的βアドレナリン拮抗薬、または三環系抗うつ薬を投与されている患者にエピネフリンを含む局所麻酔薬を投与すると、重度の長期高血圧を引き起こす可能性があります。フェノチアジンとブチロフェノンは、エピネフリンの昇圧効果を減少または逆転させる可能性があります。これらのエージェントの同時使用は避けてください。ただし、同時治療が必要な状況では、慎重な患者モニタリングが不可欠です*[警告と注意(5.2)を参照]*。

局所麻酔薬を投与されている患者は、他の局所麻酔薬を含む可能性のある以下の薬物に同時に曝露されると、メトヘモグロビン血症を発症するリスクが高くなります。

表5:メトヘモグロビン血症に関連する薬物の例

クラス	例
硝酸塩/亜硝酸塩	一酸化窒素、ニトログリセリン、ニトロプルシド、亜酸化窒素
局所麻酔薬	アルチカイン、ベンゾカイン、ブピバカイン、リドカイン、メピバカイン、プリロカイン、プロカイン、ロピバカイン、テトラカイン
抗悪性腫瘍剤	シクロホスファミド、フルタミド、ヒドロキシ尿素、イホスファミド、ラスブリカーゼ
抗生物質	ダプソン、ニトロフラントイン、パラアミノサリチル酸、スルホンアミド
抗マラリア薬	クロロキン、プリマキン
抗けいれん薬	フェノバルビタール、フェニトイン、バルプロ酸ナトリウム
その他の薬	アセトアミノフェン、メトクロプラミド、キニーネ、スルファサラジン

8　　特定の集団での使用。

8.1　妊娠

催奇形性の影響-妊娠カテゴリーC

セプトカインの妊婦を対象とした適切で適切に管理された研究はありません。塩酸アーティカインとエピネフリン(1:100,000)は、ヒトの最大推奨用量(MRHD)の約4倍の用量で投与すると、ウサギの胎児死亡と骨格変動を増加させることが示されています。セプトカインは、潜在的な利益が胎児への潜在的なリスクを正当化する場合にのみ、妊娠中に使用する必要があります。

ウサギの胚胎児毒性試験では、80 mg/kgの皮下投与(体表面積に基づくMRHDの約4倍)により、胎児の死亡と胎児の骨格変動の増加が発生しましたが、これらの影響 は、この用量で観察された発作を含む重度の母体毒性に起因する可能性があります。対照的に、アルティカインとエピネフリン(1:100,000)をウサギで40 mg/kg、ラットで80 mg/kgまでの用量で器官形成を通じて皮下投与した場合、胚胎児毒性は観察されませんでした(体表面積に基づくMRHDの約2倍)。

出生前および出生後の発達研究では、妊娠中および授乳中の妊娠中のラットに塩酸アーティカインを皮下投与し、80 mg/kg(体表面積に基づくMRHDの約2倍)の用量で死産の数を増やし、子犬の学習の尺度である受動的回避に悪影響を及ぼしました。この用量はまた、一部の動物に重度の母体毒性を引き起こしました。
40 mg/kgの用量(mg/m2ベースのMRHDとほぼ同じ)はこれらの影響をもたらさなかった。塩酸アーティカイン単独ではなく、アーティカインとエピネフリン(1:100,000)を使用した同様の研究では、母体毒性が発生しましたが、子孫への影響はありませんでした。

8.2　授乳中の母親

セプトカインが母乳中に排泄されるかどうかは不明です。多くの薬物が母乳中に排泄されるため、セプトカインを授乳中の女性に投与する場合は注意が必要です。セプトカインを使用する場合、授乳中の母親は、セプトカインの注射後、約4時間(血漿半減期に基づく)母乳を搾乳して廃棄し、その後母乳育児を再開することを選択できます。

8.3　小児用

4歳未満の小児患者におけるセプトカインの安全性と有効性は確立されていません。小児患者における7 mg/kg(0.175 mL/kg)を超える用量の安全性は確立されていません。

単純な歯科治療と複雑な歯科治療の両方で、局所麻酔、浸潤麻酔、または導電性麻酔に対するセプトカインの安全性と有効性は、4～16歳の小児患者で確立されています。安全性と有効性は、4歳から16歳までの61人の小児患者を対象とした臨床試験で確立され、塩酸アーティカイン4%とエピネフリン1:100,000注射が投与されました。これらの患者のうち51人は、単純な歯科治療のために0.76 mg/kgから5.65 mg/kg(0.9～5.1 mL)の用量を受け、10人の患者は複雑な歯科治療のために0.37 mg/kgから7.48 mg/kg(0.7～3.9 mL)の用量を受けました。これらの小児患者の約13%は、完全な麻酔のために麻酔薬の追加注射を必要としました。小児患者の投与量は、年齢、体重、および体調に見合った減らすべきです*[投与量と投与(2.2)を参照]*。

8.4　老人用

臨床試験では、65歳から75歳までの54人の患者と75歳以上の11人の患者が、エピネフリン1:100,000を含むセプトカインを投与されました。65～75歳のすべての患者のうち、0.43 mg/kgから4.76 mg/kg(0.9～11.9 mL)の用量が簡単な手順で35人の患者に投与され、1.05 mg/kgから4.27 mg/kg(1.3～6.8 mL)の用量が複雑な手順のために19人の患者に投与されました。75歳≥11人の患者のうち、0.78 mg/kgから4.76 mg/kg(1.3～11.9 mL)の用量が簡単な手順で7人の患者に投与され、1.12 mg/kgから2.17 mg/kg(1.3～5.1 mL)を複雑な手順のために4人の患者に投与しました。

65歳から75歳までの患者の約6%、75歳以上の患者11人のうち、完全な麻酔のために麻酔薬の追加注射を必要としなかったのに対し、追加の注射を必要とした17歳から65歳の患者の11%は麻酔薬の追加注射を必要としませんでした。

高齢の被験者と若い被験者の間で安全性または有効性の全体的な違いは観察されず、他の報告された臨床経験では、高齢者と若い患者の反応に違いは見られませんでしたが、一部の高齢者の感受性が高いことを除外することはできません。

8.6 腎機能障害および肝機能障害。

腎機能障害または肝機能障害のある患者を対象に、塩酸アルティカイン4%とエピネフリン1:200,000注射または塩酸アーティカイン4%とエピネフリン1:100,000注射に関する研究は行われていません*[警告と注意事項(5.2)を参照]*。

10.　過剰摂取

局所麻酔薬による急性緊急事態は、一般に、局所麻酔薬の治療使用中に遭遇する高血漿レベル、または局所麻酔薬溶液の意図しないくも膜下注射に関連しています。*[警告と注意事項(5.1、5.2)を参照]*。

最初の考慮事項は予防であり、心血管および呼吸器のバイタルサインと、各局所麻酔薬注射後の患者の意識状態を注意深く継続的に監視することによって最もよく達成されます。変化の最初の兆候では、酸素を投与する必要があります。

痙攣の管理と低換気の最初のステップは、特許気道の維持に直ちに注意を払い、必要に応じて補助換気または制御換気を行うことです。循環の妥当性を評価する必要があります。適切な呼吸サポートにもかかわらずけいれんが続く場合は、適切な抗けいれん療法による治療が必要です。開業医は、局所麻酔薬を使用する前に、抗けいれん薬の使用に精通している必要があります。循環抑制の支持療法には、静脈内輸液と、必要に応じて昇圧剤の投与が必要になる場合があります。

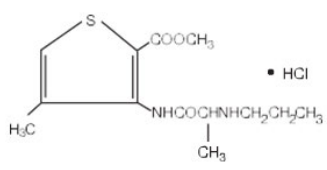
すぐに治療しないと、けいれんと心血管うつ病の両方が低酸素症、アシドーシス、徐脈、不整脈、および/または心停止を引き起こす可能性があります。心停止が発生した場合は、標準的な心肺蘇生措置を開始する必要があります。

過剰摂取治療の詳細については、毒物管理センター(1-800-222-1222)に電話してください。

11.　説明

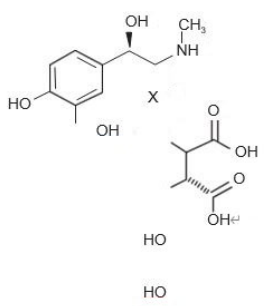
口腔内粘膜下浸潤使用のためのセプトカイン(塩酸アーティカインおよびエピネフリン注射)は、エピネフリン1:200,000またはエピネフリン1:100,000の強度にアーティカインHCl 4%(40 mg/mL)と酒石酸エピネフリン重酒石酸塩を含む無菌の水溶液です。

Articaine HClは4メチル3 [2 (propylamino) -プロピオンアミド] - 2チオフェンカルボン酸、メチルエステルの塩酸塩として化学的に示されるアミノアミド局所麻酔薬で、ラセミ混合物です。Articaine HClの分子量は320.84で、次の構造式があります。



Articaine HClのn-オクタノール/Soerensen緩衝液(pH 7.35)の分配係数は17、pKaは7.8です。

酒石酸エピネフリン、(-)-1-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-メチルアミノ-エタノール(+)酒石酸塩(1:1)塩は、濃度が1:200,000または1:100,000(遊離塩基として表される)の血管収縮剤です。分子量は333.3で、構造式は次のとおりです。



セプトカインには、塩化ナトリウム(1.6 mg/mL)とメタ重亜硫酸ナトリウム(0.5 mg/mL)の不活性成分が含まれています。この製品は、エピネフリンの15%過剰で処方されています。pHは水酸化ナトリウムで調整されます。

12.　臨床薬理学

12-3 行動のメカニズム。

Articaine HClはアミド局所麻酔薬です。局所麻酔薬は、おそらく神経の電気的興奮の閾値を増加させ、神経インパルスの伝播を遅らせ、活動電位の上昇率を低下させることによって、神経インパルスの生成と伝導を遮断する。一般に、麻酔の進行は、罹患した神経線維の直径、髄鞘形成、および伝導速度に関連しています。エピネフリンは、アーティカインHClに添加される血管収縮剤であり、一般循環への吸収を遅らせ、活性組織濃度の維持を延長します。

12-2. 薬力学

臨床的には、神経機能の喪失の順序は次のとおりです:(1)痛み;(2)温度;(3)タッチ;(4)固有受容感覚;(5)骨格筋の緊張

麻酔の開始は、セプトカインの注射から1～9分以内であることが示されています。完全麻酔は浸潤で約1時間、神経ブロックで約2時間続きます。

セプトカインの投与により、ベースラインと比較して血漿エピネフリン濃度が3～5倍増加しますが、健康な成人では、偶発的な血管内注射の場合を除き、血圧または心拍数の著しい上昇とは関連していないようです*[警告と注意(5.1)を参照]*。

12-3. 薬物・動態

吸収

エピネフリン1:200,000を含むアーティカイン溶液の粘膜下経路による歯科注射後、アーティカインは単回投与注射の約25分後、3回投与後48分でピーク血中濃度に達します。68 mgと204 mgの投与後に達成されたアーティカインのピーク血漿レベルは、それぞれ385 ng/mLと900 ng/mLです。476 mgのほぼ最大用量の経口内投与後、アーティカインは、投与後約22分で、エピネフリン1:100,000および1:200,000を含むアーティカイン溶液のピーク血中濃度2037および2145 ng/mLに達します。

流通

アーティカインHClの約60～80%は、in vitroで37° Cでヒト血清アルブミンおよびγ-グロブリンに結合します。

除去

新陳代謝: Articaine HClは第一次代謝物質、不活性であるarticainic acidに血しょうカルボキシエステラーゼによって新陳代謝されます。In vitroの研究では、ヒト肝臓ミクロソームP450アイソザイム系が利用可能なアーティカインの約5%から10%を代謝し、アーティカイン酸にほぼ定量的に変換されることが示されています。

排泄: 476 mgのアーティカインの用量で、エピネフリン1:100,000と1:200,000を含むアーティカイン溶液の消失半減期はそれぞれ43.8分と44.4分でした。アーティカインは主に尿から排泄され、投与量の53～57%が粘膜下投与後の最初の24時間以内に排除されます。アルティカイン酸は尿中の一次代謝産物です。マイナーな代謝物であるアルティカイン酸グルクロニドも尿中に排泄されます。アーティカインは、尿中に排泄される総用量のわずか2%を構成します。

13　非臨床毒物学

13.1　発がん、突然変異誘発、生殖能力の障害

動物におけるアーティカインHClの発がん性を評価する研究は行われていません。3つのin vitro試験(非哺乳類エームス試験、哺乳類チャイニーズハムスター卵巣染色体異常試験、およびアーティカインHClによる哺乳類遺伝子突然変異試験)および2つのin vivoマウス小核試験(1つはアーティカインとエピネフリン1:100,000、もう1つはアーティカインHClのみ)を含む5つの標準変異原性試験は、変異原性の影響を示さなかった。

80 mg/kg/日までの用量で皮下投与されたアルティカインとエピネフリン1:100,000のラットでは、男性または女性の生殖能力への影響は観察されませんでした(体表面積に基づくMRHDの約2倍)。

14　臨床研究

歯科麻酔薬としてのエピネフリン1:100,000を含むセプトカインの有効性を評価するために、3つの無作為化二重盲検実薬対照試験がデザインされました。4歳から65歳以上の患者は、合併症のない単回抜歯、日常的な手術、単尖切除、単冠手技などの簡単な歯科処置、または多発抜歯、多冠および/または橋渡し手術、多尖切除術、歯槽切除術、粘膜歯肉手術、その他の骨外科的処置などの複雑な歯科処置を受けた。エピネフリン1:100,000を含むセプトカインは、これらの歯科治療のために口腔内粘膜下層浸潤または神経ブロックによって投与されました。

有効性は、患者と治験責任医師に 10 cmのビジュアル アナログ スケール (VAS) を使用して患者の手技の痛みを評価してもらい、0のスコアは痛みがなく、10のスコアは想像できる最悪の痛みを表すことにより、手順の直後に測定されました。患者と治験責任医師の平均VAS疼痛スコアは、単純な手技で0.3～0.4cm、複雑な手技で0.5～0.6cmであった。

エピネフリン1:100,000を含むセプトカインとエピネフリン1:200,000を含むセプトカインを比較した4つの無作為化二重盲検実薬対照試験が実施されました。最初の2件の研究では、18歳から65歳までの健康な成人を対象に、エピネフリン1:100,000を含むセプトカインとエピネフリン1:200,000を含むセプトカインとエピネフリンを含まないアーティカイン溶液の成功率(10分以内の最大EPT値)、発症、および期間を評価した。結果は、1:100,000と1:200,000の製剤の麻酔特性 に有意差がないことを示しています。

3件目の研究では、21歳から65歳までの両側上顎歯周手術において、エピネフリン1:100,000を含むセプトカインとエピネフリン1:200,000を含むセプトカインを投与した後の術野の可視化の違いを比較した。エピネフリン1:100,000を含むセプトカインは、術野の視覚化を改善し、処置中の失血を減らしました。
心血管系の安全性を評価および比較するために設計された4番目の研究では、各製剤の最大用量を投与した場合、製剤間の血圧または心拍数の臨床的に関連する差は観察されませんでした。

15　参照

カプラン、EL、編集者。歯科診療における心血管疾患。ダラス:アメリカ心臓協会;1986.

16　供給方法/保管および取り扱い

セプトカイン(塩酸アーティカインおよびエピネフリン)注射は、1.7 mLの単回投与ガラスカートリッジで入手可能な透明で無色の溶液で、次の2つの強度で50個のカートリッジの箱に包装されています(フルカートリッジ未満または複数のカートリッジを個々の患者に使用できます)。

- **アーティカインHCl 4%(40 mg/mL)およびエピネフリン1:200,000(酒石酸エピネフリン0.009 mg/mL)(NDC 0362-9048-02)**
- **アーティカインHCl 4%(40 mg/mL)およびエピネフリン1:100,000(酒石酸エピネフリン0.018 mg/mL)(NDC 0362-9049-02)**

保管と取り扱い

25° C(77° F)に管理された室温で保管し、15° ～30° C(59° F～86° F)の短時間の遠足を許可します*[USP管理室温を参照]*。光から保護します。凍結しないでください。

17　患者カウンセリング情報

感覚と筋肉機能の喪失:

浸潤および神経ブロック注射後の感覚と筋肉機能の一時的な喪失の可能性を事前に患者に通知します*[副作用(6.2)を参照]*。正常な感覚が戻るまで飲食しないように患者に指示します。

メトヘモグロビン血症:

局所麻酔薬の使用は、迅速に治療しなければならない深刻な状態であるメトヘモグロビン血症を引き起こす可能性があることを患者に伝えます。患者または介護者に、次の兆候または症状が発生した場合は、直ちに医師の診察を受けるようにアドバイスします:淡い、灰色、または青色の皮膚(チアノーゼ)、頭痛、急速な心拍数、息切れ、立ちくらみ、または倦怠感。

製造:SEPTODONT Inc.
205 Granite Run Dr., Suite 150, Lancaster, PA, USA
17601 by Novocol Pharmaceutical of Canada Inc.
Cambridge, Ontario, Canada N1R 6X3

改訂版 10/2019(2552-6)

2552-6.indd 3　2019-10-24 8:21 AM

C/L	**製品名/製品名:** A100およびA200 セプトカイン(米国)I 2552-6 **製品番号/製品番号:** 2552-6 **バーコード番号/ バーコード番号:** 2552-6	**承認/承認** **NOVOCOL PHARMACEUTICAL INC.**

仕様	カラー/カラー	署名	日付
用紙の種類/用紙の種類:オフセット 用紙の秤量/用紙の秤量:**35ポンド、70メートル** 寸法**(MM):フラット/フラット:**184.2 X 508 **折りたたみ/折りたたみ:** 184.2 X 254 **接着剤/接着剤:** 該当なし **リーフレット/リーフレット:** ■ **英/英語版** ☐ **仏/フランス語版** ☐ **その他/その他版**	**#1** B **黒/黒**		
プリンターのプルーフ/ベンダーの証明 **日付:** _____ **イニシャル:** _____			

PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

Septanest 1:100,000
Septanest 1:200,000
Solution for injection
articaine hydrochloride / adrenaline

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your dentist, doctor or pharmacist.
- If you get any side effects, talk to your dentist, doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Septanest is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Septanest
3. How to use Septanest
4. Possible side effects
5. How to store Septanest
6. Contents of the pack and other information

1. What Septanest is and what it is used for

Septanest is used to numb (anaesthetise) your oral cavity during dental procedures.
This medicine contains two active substances:
- articaine, a local anaesthetic which prevents pain, and
- adrenaline, a vasoconstrictor which narrows the blood vessels at the site of injection, and thereby prolongs the effect of articaine. It also decreases bleeding during surgery.

You will be given Septanest by a dentist.
Septanest is for children over 4 years of age (ca. 20 kg in body weight), adolescents and adults.

Depending on the kind of dental procedure performed, the dentist will choose between the two medicines:
- Septanest 1:200,000 is usually used for simple and short dental procedures
- Septanest 1:100,000 is more adapted to procedures lasting longer or with possible significant bleeding.

2. What you need to know before you are given Septanest

Do not use Septanest if you suffer from any of the following conditions:
- allergy to articaine or adrenaline or any of the other ingredients of these medicines (listed in section 6);
- allergy to other local anaesthetics;
- epilepsy, not adequately controlled by drug treatment.

Warnings and precautions
Talk to your dentist before using Septanest if you suffer from any of the following conditions:
- severe heart rhythm disorders (e.g. second and third-degree AV block);
- acute heart failure (acute heart weakness, e.g. unexpected chest pain while resting or after

myocardial infraction (e.g. heart attack));
- low blood pressure;
- abnormal rapid heartbeats;
- heart attack in the last 3 to 6 months;
- coronary artery bypass surgery in the last 3 months;
- taking some medicines for blood pressure called beta blockers, such as propranolol. There is the danger of a hypertensive crisis (very high blood pressure) or severe slowing of the pulse (see section other medicines);
- very high blood pressure;
- simultaneously taking some medicines for the treatment of depression and Parkinson's disease (tricyclic antidepressants). These medicines may intensify the effects of adrenaline.
- epilepsy;
- lacking of a natural chemical substance called cholinesterase in your blood (plasma cholinesterase deficiency);
- problems with your kidneys;
- serious problems with your liver
- a disease called *Myasthenia Gravis* causing weakness in the muscles*;*
- *Porphyria* which causes either neurological complications or skin problems*;*
- use other local anaesthetics, medicines that cause reversible loss of sensation (including volatile anaesthetics such as halothane);
- taking medications called antiplatelets or anticoagulants, to prevent narrowing or hardening of your blood vessels in the arms and legs;
- are more than 70 years old.
- have or have had any heart problem
- have uncontrolled diabetes;
- severely overfunctioning thyroid (thyrotoxicosis);
- tumour called pheochromocytoma;
- a disease called angle-closure glaucoma which affects your eyes;
- inflammation or infection in the area to be injected.
- decreased amounts of oxygen in the body's tissues (hypoxia), high blood potassium (hyperkalaemia) and metabolic disorders as a result of too much acid in the blood (metabolic acidosis).

Other medicines and Septanest
Tell your dentist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.
It is especially important to tell your dentist if you are taking any of the following medicines:
- other local anaesthetics, medicines that cause reversible loss of sensation (including volatile anaesthetics such as halothane);
- sedatives (such as benzodiazepine, opioids), for example to reduce your apprehension before the dental procedure;
- heart and blood pressure medicines (such as guanadrel, guanethidine, propranolol, nadolol,)
- tricyclic antidepressants used to treat depression (such as amitriptyline, desipramine, imipramine, nortriptyline, maprotiline and protriptyline);
- COMT-inhibitors to treat Parkinson's disease (such as entacapone or tolcapone);
- MAO inhibitors used to treat depressive or anxiety disorders (such as moclobemide, phenelzine, tranylcypromine, linezolide);
- medicines used to treat irregular heartbeats (for example digitalis, quinidine);
- medicines used for migraine attacks (such as methysergide or ergotamine);
- sympathomimetic vasopressors (such as cocaine, amphetamines, phenylephrine, pseudoephedrine, oxymetazoline), used to raise the blood pressure: if used within the past 24 hours, the planned dental treatment has to be postponed.
- neuroleptic drugs (for example phenothiazines).

Septanest with food
Avoid eating, included chewing-gum, until normal sensation is restored because there is a risk that you may bite your lips, cheeks or tongue, especially in children.

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.

Driving and using machines
If you experience side effects, including dizziness blurred vision or fatigue, you should not drive or operate machinery until you recover your abilities (generally within 30 minutes following the dental procedure).

Septanest contains sodium and sodium metabisulfite.
- Sodium: this medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per cartridge, that is to say essentially ‘sodium-free’.
- Sodium metabisulfite: it may rarely cause severe allergic reactions and breathing difficulties (bronchospasm).

If there is any risk of an allergic reaction, your dentist will choose a different medicine for anesthesia.

3. How to use Septanest

Only physicians or dentists are trained to use Septanest.
Your dentist will choose between Septanest 1:100,000 and Septanest 1:200,000, and determine the appropriate dose taking into account your age, your weight, your general health and the dental procedure.
The lowest dose leading to effective anaesthesia should be used.

This medicine is given by a slow injection in the oral cavity.

If you are given more Septanest than you should
It is not likely that you will be given too much of this injection but if you should begin to feel unwell, tell your dentist. Symptoms of overdose include severe weakness, paleness of the skin, headache, feeling agitated or restless, feeling disorientated, losing your balance, involuntary trembling or quivering, dilation of the pupil, blurred vision, problems clearly focusing an object, speech disorders, dizziness, convulsions, stupor, loss of consciousness, coma, yawning, abnormally slow or rapid breathing which could lead to temporarily stopping breathing, failure of the heart to contract effectively (called cardiac arrest).

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your dentist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

While you are in your dentist’s office, your dentist will carefully follow the effects of Septanest.

Inform your dentist, doctor or pharmacist immediately if you experience one of the following serious side effects:
- swollen face, tongue or pharynx, difficulty to swallow, hives or difficulties to breath (angioedema)
- rash, itching, swelling of the throat and difficulty breathing: this might be symptoms of an allergic (hypersensitivity) reaction.
- a combination of drooping of the eyelid and constriction of the pupil (Horner's syndrome)

These side effects happen rarely (may affect up to 1 in 1,000 people).

Other side effects not listed above may also occur in some patients.

Common side effects: may affect up to 1 in 10 people:
- inflammation of the gums
- neuropathic pain – pain due to nerve damage
- numbness or reduced sense of touch in and around the mouth
- metallic taste, taste disturbance or loss of taste function
- increased, unpleasant or abnormal sense of touch
- increased sensitivity to heat
- headache
- abnormal rapid heartbeat
- abnormal slow heartbeat
- low blood pressure
- swelling of tongue, lips and gums

Uncommon side effects: may affect up to 1 in 100 people:
- burning sensation
- high blood pressure
- inflammation of the tongue and mouth
- nausea, vomiting, diarrhea
- rash, itching
- pain in the neck or at the site of the injection

Rare side effects: may affect up to 1 in 1,000 people:
- nervousness, anxiety
- facial nerve disorder (facial palsy)
- somnolence
- involuntary eye movement
- double vision, temporary blindness
- drooping of the eyelid, and constriction of the pupil (Horner’s syndrome)
- recession displacement of the eyeball into the orbit (*Enophthalmos)*
- ringing of the ears, over-sensitivity of hearing
- palpitations
- hot flush
- wheezing (bronchospasm), asthma
- difficulty breathing
- exfoliation and ulceration of the gums
- exfoliation of the injection site
- hives (urticarial)
- muscle twitch, involuntary muscle contraction
- fatigue, weakness
- chills

Very rare side effects: may affect up to 1 in 10,000 people:
- persistent loss of sensitivity, extended numbness and loss of taste

Not known: frequency cannot be estimated from the available data
- extremely good mood (euphoria)
- heartbeat coordination problems (conduction disorders, atrioventricular block)
- increased amount of blood in a part of the body leading to congestion of blood vessels
- widening or narrowing of blood vessels
- hoarseness
- difficulty in swallowing
- swelling of cheeks and local swelling
- burning mouth syndrome
- redness of the skin (erythema)
- abnormally increased sweating,
- worsening of the neuromuscular symptoms in Kearns-Sayre syndrome
- feeling hot or feeling cold
- lock-jaw

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your dentist, doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the Yellow Card Scheme: Website: www.mhra.gov.uk/yellowcard or search for MHRA Yellow Card in the Google Play or Apple App Store. By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of these medicines.

5. How to store Septanest

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label and carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store below 25°C.
Do not freeze.
Keep the cartridges in the tightly closed outer carton in order to protect from light.

Do not use this medicine if you notice that the solution is cloudy or discoloured.

The cartridges are intended for single use. Use immediately after the opening of the cartridge. Unused solution must be discarded.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Your dentist knows how to throw away medicines no longer used. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Septanest contains
- The active substances are articaine hydrochloride and adrenaline tartrate.
  - Each cartridge of 1.7 ml of solution for injection of Septanest 1:200,000 contains 68 mg of articaine hydrochloride and 8.50 micrograms of adrenaline (as adrenaline tartrate).
  - Each cartridge of 2.2 ml of solution for injection of Septanest 1:200,000 contains 88 mg of articaine hydrochloride and 11 micrograms of adrenaline (as adrenaline tartrate).

- 1 ml of Septanest 1:200,000 contains 40 mg of articaine hydrochloride and 5 micrograms of adrenaline (as adrenaline tartrate).

- Each cartridge of 1.7 ml of solution for injection of Septanest 1:100,000 contains 68 mg of articaine hydrochloride and 17 micrograms of adrenaline (as tartrate).
- Each cartridge of 2.2 ml of solution for injection of Septanest 1:100,000 contains 88 mg of articaine hydrochloride and 22 micrograms of adrenaline (as adrenaline tartrate).
- 1 ml of Septanest 1:100,000 contains 40 mg of articaine hydrochloride and 10 micrograms of adrenaline (as adrenaline tartrate).

- The other ingredients are sodium chloride, sodium metabisulfite (E223), sodium hydroxide and water for injections.

What Septanest looks like and contents of the pack
It is a clear and colourless solution. Septanest is available in boxes containing 50 cartridges of 1.7 ml or of 2.2 ml.

Marketing Authorisation Holder
Septodont Ltd, Units R & S
Orchard Business Centre - St Barnabas Close
Allington, Maidstone - Kent ME16 0JZ - UK

Manufacturer
Septodont
58, rue du Pont de Créteil
94100 Saint-Maur-des-Fossés - France

This leaflet was last revised in June 2023.

The following information is intended for healthcare professionals only:

Posology

For all populations, the lowest dose leading to effective anaesthesia should be used. The necessary dosage must be determined on an individual basis.

For a routine procedure, the normal dose for adult patients is of 1 cartridge, but the contents of less of a cartridge may be sufficient for effective anaesthesia. At the discretion of the dentist, more cartridges may be required for more extensive procedures without exceeding the maximum recommended dose.

Septanest 1:200,000 is indicated for use in most routine dental procedures.
For more complex procedures, such as requiring pronounced hemostasis, it is preferable to use Septanest 1:100,000.

Concomitant use of sedatives to reduce patient anxiety:
The maximum safe dose of local anaesthetic may be reduced in sedated patients due to an additive effect on central nervous system depression.

Adults and adolescents (12 to 18 years of age)
In adults and adolescents, the maximum articaine dose is 7 mg/kg with an absolute maximum articaine dose of 500 mg. The maximum articaine dose of 500 mg corresponds to a healthy adult of more than 70 kg body weight.

Children (4 to 11 years of age)
The safety of Septanest in children aged 4 years and below has not been established. No data are available.
The quantity to be injected should be determined by the age and weight of the child and the magnitude of the operation. The average effective dose is 2 mg/kg and 4 mg/kg for simple and complex procedures, respectively. The lowest dose providing effective dental anaesthesia should be used. In children aged 4 years (or from 20 kg (44 lbs) of body weight) and above, the maximum dose of articaine is 7 mg/kg only with an absolute maximum dose of 385 mg articaine for a healthy child of 55 kg body weight.

Special populations

Elderly and Patients with renal disorders:
Due to the lack of clinical data, particular precaution should be used in order to administer the lowest dose leading to effective anaesthesia in elderly patients and in patients with renal disorders.
Elevated product plasma levels may occur in these patients in particular after repeated use. In case of required reinjection, patient should be strictly monitored, to identity any sign of relative overdose.

Patients with hepatic impairment
Particular precaution should be used in order to administer the lowest dose leading to efficient anaesthesia in patients with hepatic impairment, in particular after repeated use, although 90% of articaine is first inactivated by unspecific plasma esterases in the tissue and blood.

Patients with plasma cholinesterase deficiency
Elevated product plasma levels may occur in patients with cholinesterase deficiency or under acetylcholinesterase inhibitors treatment since the product is inactivated at 90% by plasmatic esterases. Therefore, the lowest dose leading to effective anaesthesia should be used.

Method of Administration

Infiltration and perineural use in oral cavity.

Local anaesthetics should be injected with caution when there is inflammation and/or infection at the site of the injection. The rate of injection should be very slow (1 ml/min).

Precautions to be taken before handling or administering the medicinal product

This medicinal product should only be used by or under the supervision of physicians or dentists sufficiently trained and familiar with diagnosis and treatment of systemic toxicity. The availability of appropriate resuscitation equipment and medication should be ensured before induction of regional anaesthesia with local anaesthetics to enable prompt treatment of any respiratory and cardiovascular emergencies. The patient's state of consciousness should be monitored after each local anaesthetic injection.

When using Septanest for infiltration or regional block anaesthesia, injection should always be made slowly and with prior aspiration.

Special warnings

Adrenaline impairs the flow of blood in the gums, potentially causing local tissue necrosis.
Very rare cases of prolonged or irreversible nerve injury and gustatory loss have been reported after mandibular block analgesia.

Precautions for use

Risk associated with accidental intravascular injection:
Accidental intravascular injection may cause sudden high levels of adrenaline and articaine in the systemic circulation. This may be associated with severe adverse reactions, such as convulsions, followed by central nervous and cardiorespiratory depression and coma, progressing to respiratory and circulatory arrest.
Thus, to ensure that the needle does not penetrate a blood vessel during injection, aspiration should be performed before the local anaesthetic medicinal product is injected. However, the absence of blood in the syringe does not guarantee that intravascular injection has been avoided.

Risk associated with intraneural injection:
Accidental intraneural injection may lead the drug to move in retrograde manner along the nerve.
In order to avoid intraneural injection and to prevent nerve injuries in connection with nerve blockades, the needle should always be slightly withdrawn if electric shock sensation is felt by the patient during injection or if the injection is particularly painful. If needle nerve injuries occur, the neurotoxic effect could be aggravated by articaine potential chemical neurotoxicity and the presence of adrenaline as it may impair the perineural blood supply and prevent articaine local wash-out.

Treatment of overdose

The availability of resuscitation equipment and medication should be ensured before administration of regional anaesthesia with local anaesthetics to enable prompt treatment of any respiratory and cardiovascular emergencies.
The seriousness of overdose symptoms should have physicians/dentists to implement protocols that foresee the necessity of timely securing the airway and providing assisted ventilation.
The patient's state of consciousness should be monitored after each local anaesthetic injection.
If signs of acute systemic toxicity appear, injection of the local anaesthetic should be stopped immediately. Change patient position to supine position if necessary.
CNS symptoms (convulsions, CNS depression) must promptly be treated with appropriate airway/respiratory support and the administration of anticonvulsant drugs.

Optimal oxygenation and ventilation and circulatory support as well as treatment of acidosis may prevent cardiac arrest.
If cardiovascular depression occurs (hypotension, bradycardia), appropriate treatment with intravenous fluids, vasopressor, and/or inotropic agents should be considered. Children should be given doses commensurate with age and weight.
In case of cardiac arrest, immediate initiation of cardiopulmonary resuscitation should be performed.

Special precautions for disposal and other handling

This medicine should not be used if the solution is cloudy or discoloured.
To avoid risk of infection (e.g. hepatitis transmission), syringe and needles used to draw up the solution must always be fresh and sterile.
The cartridges are intended for single use. If only a portion of a cartridge is used, the remainder must be discarded.
Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

パッケージリーフレット

パッケージリーフレット: ユーザーへの情報

セプタネスト 1:100,000
セプタネスト 1:200,000
注射用液
アルチカイン塩酸塩 / アドレナリン

この薬には重要な情報が含まれているため、この薬の使用を開始する前に、このリーフレットをすべて注意深く読んでください。
- このリーフレットを保管してください。もう一度読む必要があるかもしれません。
- ご不明な点がございましたら、歯科医、医師、薬剤師にお尋ねください。
- 副作用が出た場合は、歯科医、医師、薬剤師に相談してください。これには、このリーフレットに記載されていない可能性のある副作用が含まれます。セクション 4 を参照してください。

このリーフレットの内容

1. セプタネストとは何か、何に使われるのか
2. セプタネストを投与される前に知っておくべきこと
3. セプタネストの使い方
4. 起こりうる副作用
5. セプタネストの保管方法
6. パックの内容とその他の情報

1. セプタネストとは何か、何に使われるのか

セプタネストは、歯科治療中に口腔を麻痺(麻酔)するために使用されます。この薬には2つの活性物質が含まれています。
- アーティカイン、痛みを防ぐ局所麻酔薬、そして
- アドレナリンは、注射部位の血管を狭くし、それによってアーティカインの効果を長引かせる血管収縮剤です。また、手術中の出血も減少します。

歯科医からセプタネストが与えられます。
セプタネストは、4歳以上の子供(体重約20kg)、青年、成人向けです。

実施する歯科治療の種類に応じて、歯科医は2つの薬から選択します。
- セプタネスト1:200,000は、通常、単純で短時間の歯科治療に使用されます。
- セプタネスト1:100,000は、より長く続く手術や重大な出血の可能性がある手術に適しています。

2. セプタネストを投与される前に知っておくべきこと

以下のいずれかの症状に苦しんでいる場合は、セプタネストを使用しないでください。
- アーティカイン、アドレナリン、またはこれらの医薬品の他の成分(セクション6に記載)に対するアレルギー
- 他の局所麻酔薬に対するアレルギー
- てんかん、薬物治療によって適切に制御されていません

警告と注意事項
セプタネストを使用する前に、以下のいずれかの症状に苦しんでいる場合は、歯科医に相談してください。
- 重度の心調律障害(例:第2度および第3度のAVブロック)
- 急性心不全(急性心筋減少、例:安静時または安静後の予期せぬ胸痛

心筋梗塞(例:心臓発作))
- 低血圧
- 異常な急速な心拍
- 過去3～6か月の心臓発作
- -過去3か月間の冠動脈バイパス手術
- プロプラノロールなどのベータ遮断薬と呼ばれる血圧の薬を服用している場合。高血圧の危機(非常に高い血圧)または脈拍の重度の減速の危険があります(他の薬のセクションを参照)。
- 非常に高い血圧
- 同時にうつ病とパーキンソン病の治療のためにいくつかの薬(三環系抗うつ薬)を服用している場合。これらの薬はアドレナリンの効果を強める可能性があります。
- 癲癇
- 血液中のコリンエステラーゼと呼ばれる天然化学物質の欠乏(血漿コリンエステラーゼ欠乏症)
- 腎臓の問題
- 肝臓の深刻な問題
- 筋肉の衰弱を引き起こす*重症筋無力症*と呼ばれる病気
- *神経学的合併症または皮膚の問題のいずれかを引き起こす*ポルフィリン症
- 他の局所麻酔薬、可逆的な感覚喪失を引き起こす薬(ハロタンなどの揮発性麻酔薬を含む)を使用する
- 抗血小板薬や抗凝固薬と呼ばれる、腕や脚の血管の狭窄や硬化を防ぐための薬を服用すること
- 70歳以上である
- 心臓に問題を抱えている、または持っていたことがある
- コントロールされていない糖尿病を患っている
- 重度の甲状腺機能過剰症(甲状腺中毒症)
- 褐色細胞腫と呼ばれる腫瘍
- あなたの目に影響を与える閉塞隅角緑内障と呼ばれる病気
- 注射する領域の炎症または感染
- 体内の組織中の酸素量の減少(低酸素症)、高血中カリウム血症(高カリウム血症)、および血液中の酸が多すぎることによる代謝障害(代謝性アシドーシス)

その他の医薬品とセプタネスト

他の薬を服用している、最近服用した、または服用する可能性がある場合は、歯科医に伝えてください。以下の薬のいずれかを服用している場合は、歯科医に伝えることが特に重要です。
- 他の局所麻酔薬、可逆的な感覚喪失を引き起こす薬(ハロタンなどの揮発性麻酔薬を含む)
- 鎮静剤(ベンゾジアゼピン、オピオイドなど)、例えば歯科治療前の不安を軽減するため
- 心臓および血圧の薬(グアナドレル、グアネチジン、プロプラノロール、ナドロールなど)
- うつ病の治療に使用される三環系抗うつ薬(アミトリプチリン、デシプラミン、イミプラミン、ノルトリプチリン、マプロチリン、プロトリプチリンなど)
- パーキンソン病を治療するためのCOMT阻害剤(エンタカポンやトルカポンなど)
- うつ病性障害または不安障害の治療に使用されるMAO阻害剤(モクロベミド、フェネルジン、トラニルシプロミン、リネゾリドなど)
- 不整脈の治療に使用される薬(ジギタリス、キニジンなど)
- 片頭痛発作に使用される薬(メチセルジドやエルゴタミンなど)
- 血圧を上げるために使用される交感神経刺激性昇圧剤(コカイン、アンフェタミン、フェニレフリン、プソイドエフェドリン、オキシメタゾリンなど):過去24時間以内に使用した場合、計画された歯科治療は延期する必要があります
- 神経遮断薬(例えば、フェノチアジン)

食べ物とセプタネスト
特に子供では、唇、頬、舌を噛む危険性があるため、正常な感覚が回復するまで、チューインガムを含む食事は避けてください。

妊娠、授乳、生殖能力
妊娠中または授乳中の方、妊娠している可能性がある方、赤ちゃんを産む予定がある場合は、この薬を使用する前に歯科医または医師に相談してください。

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、歯科医または医師が決定します。

母乳育児は麻酔後5時間後に再開できます。
生殖能力への悪影響は、歯科治療に使用される用量では予想されません。

運転と機械の使用
めまい、かすみ目、倦怠感などの副作用がある場合は、能力が回復するまで(通常は歯科治療後30分以内)運転したり機械を操作したりしないでください。

セプタネストには、ナトリウムとメタ重亜硫酸ナトリウムが含まれています。
- ナトリウム:この薬は、カートリッジあたり1ミリモル(23 mg)未満のナトリウム、つまり本質的に「ナトリウムフリー」です。
- メタ重亜硫酸ナトリウム:重度のアレルギー反応や呼吸困難(気管支痙攣)を引き起こすことはめったにありません。

アレルギー反応のリスクがある場合、歯科医は麻酔のために別の薬を選択します。

3. セプタネストの使い方

医師または歯科医のみがセプタネストを使用するための訓練を受けています。
歯科医は、セプタネスト1:100,000とセプタネスト1:200,000のどちらかを選択し、年齢、体重、一般的な健康状態、歯科治療を考慮して適切な用量を決定します。
効果的な麻酔につながる最低用量を使用する必要があります。

この薬は、口腔内にゆっくりと注射します。

必要以上にセプタネストを与えられた場合
この注射を過剰に投与される可能性は低いですが、万が一体調が悪くなった場合は、歯科医に伝えてください。過剰摂取の症状には、重度の脱力感、皮膚の青白さ、頭痛、興奮または落ち着きのなさ、方向感覚の喪失、バランスの喪失、不随意の震えまたは震え、瞳孔の拡張、かすみ目、対象物の焦点がはっきりと合わない問題、言語障害、めまい、痙攣、昏迷、意識喪失、昏睡、あくび、一時的に呼吸を止める可能性のある異常に遅いまたは速い呼吸が含まれます。心臓が効果的に収縮しない（心停止と呼ばれる）などがあります。

この薬の使用についてさらに質問がある場合は、歯科医に尋ねてください。

4. 起こりうる副作用

すべての薬と同様に、この薬は副作用を引き起こす可能性がありますが、誰もが副作用を得るわけではありません。
あなたが歯科医院にいる間、あなたの歯科医はセプタネストの効果を注意深く追跡します。

以下の重篤な副作用のいずれかが発生した場合は、すぐに歯科医、医師、または薬剤師に知らせてください。

- 顔、舌、咽頭の腫れ、飲み込みにくい、じんましんや呼吸困難(血管性浮腫)
- 発疹、かゆみ、喉の腫れ、呼吸困難:これはアレルギー(過敏症)反応の症状である可能性があります。
- まぶたの垂れ下がりと瞳孔の狭窄の組み合わせ(ホーナー症候群)

これらの副作用はめったに起こりません(最大1,000人に1人に影響を与える可能性があります)。

上記にリストされていない他の副作用も一部の患者で発生する可能性があります。

一般的な副作用:10人に1人までに影響を与える可能性があります。

- 歯茎の炎症
- 神経因性疼痛 - 神経損傷による痛み
- 口の中や周りのしびれや触覚の低下
- 金属味、味覚障害または味覚機能の喪失
- 触覚の増加、不快または異常な触覚
- 熱に対する感受性が高まる
- 頭痛
- 異常な急速な心拍
- 異常な遅い心拍
- 低血圧
- 舌、唇、歯茎の腫れ

まれな副作用:100人に1人までに影響を与える可能性があります。

- 灼熱感
- 高血圧
- 舌と口の炎症
- 吐き気、嘔吐、下痢。
- 発疹、かゆみ
- 首や注射部位の痛み

まれな副作用:1,000人に1人までに影響を与える可能性があります。

- 緊張、不安
- 顔面神経障害(顔面神経麻痺)
- 眠気
- 不随意眼球運動
- 複視、一時失明
- まぶたの垂れ下がり、蛹の狭窄(ホーナー症候群)
- 眼球の眼窩への後退変位(*エノフタルモス*)
- 耳鳴り、聴覚過敏症
- 動悸
- ホットフラッシュ
- 喘鳴(気管支痙攣)、喘息
- 呼吸困難
- 歯茎の剥離と潰瘍化
- 注射部位の剥離
- じんましん(蕁麻疹)
- 筋肉のけいれん、不随意の筋肉収縮
- 倦怠感、脱力感
- 悪寒

非常にまれな副作用:10,000人に1人までに影響を与える可能性があります。
- 持続的な感受性の喪失、長期のしびれ、味覚の喪失

不明:利用可能なデータから頻度を推定することはできません
- 非常に良い気分(陶酔感)
- 心拍協調障害(伝導障害、房室ブロック)
- 体の一部に血液量が増え、血管がうっ血する
- 血管の広がりまたは狭窄
- 嗄声
- 嚥下困難
- 頬の腫れと局所的な腫れ
- 口内炎症候群
- 皮膚の発赤(紅斑)
- 発汗の異常な増加
- カーンズ・セイヤー症候群における神経筋症状の悪化
- 暑く感じたり、寒く感じたりする
- 牙関緊急

副作用の報告
副作用が出た場合は、歯科医、医師、薬剤師に相談してください。これには、このリーフレットに記載されていない可能性のある副作用が含まれます。また、イエローカード制度:ウェブサイト:www.mhra.gov.uk/yellowcardから直接副作用を報告するか、Google PlayまたはApple App StoreでMHRAイエローカードを検索することもできます。副作用を報告することで、これらの医薬品の安全性についてより多くの情報を提供することができます。

5. セプタネストの保管方法

この薬を子供の視界や手の届かないところに保管してください。

EXP後のラベルとカートンに記載されている有効期限を過ぎて使用しないでください。有効期限は、その月の最終日を指します。

25°C以下で保管してください。
凍らせないでください。
光から保護するために、カートリッジをしっかりと閉じた外箱に保管してください。

溶液が曇ったり変色したりしていることに気付いた場合は、この薬を使用しないでください。

カートリッジは1回限りの使用を目的としています。カートリッジ開封後すぐにご使用ください。未使用の溶液は廃棄する必要があります。

廃水や家庭ごみで薬を捨てないでください。あなたの歯科医は、使用しなくなった薬を捨てる方法を知っています。これらの対策は、環境保護に役立ちます。

6. パックの内容とその他の情報

セプタネストに含まれるもの
- 活性物質は、塩酸アーティカインと酒石酸アドレナリンです。
  - セプタネスト1:200,000を注射するための1.7 mlの溶液の各カートリッジには、68 mgの塩酸アーティカインと8.50マイクログラムのアドレナリン(酒石酸アドレナリンとして)が含まれています。
  - セプタネスト1:200,000を注射するための2.2 mlの溶液の各カートリッジには、88 mgの塩酸アーティカインと11マイクログラムのアドレナリン(酒石酸アドレナリンとして)が含まれています。

- 1 mlのセプタネスト1:200,000には、40 mgの塩酸アルティカインと5マイクログラムのアドレナリン(酒石酸アドレナリンとして)が含まれています。

- セプタネスト1:100,000の注射用の1.7 ml溶液の各カートリッジには、68 mgの塩酸アルティカインと17マイクログラムのアドレナリン(酒石酸塩として)が含まれています。
- セプタネスト1:100,000の注射用の2.2 ml溶液の各カートリッジには、88 mgの塩酸アーティカインと22マイクログラムのアドレナリン(酒石酸アドレナリンとして)が含まれています。
- 1 mlのセプタネスト1:100,000には、40 mgの塩酸アーティカインと10マイクログラムのアドレナリン(酒石酸アドレナリンとして)が含まれています。

- その他の成分は、塩化ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム(E223)、水酸化ナトリウム、注射用水です。

セプタネストの外観とパックの内容
それは透明で無色の解決策です。セプタネストは、1.7mlまたは2.2mlのカートリッジを50個入った箱に入っています。

製造販売承認取得者
Septodont Ltd, Units R & S
Orchard Business Centre - St Barnabas Close Allington, Maidstone - Kent ME16 0JZ - UK

生産者
Septodont
58, rue du Pont de Créteil
94100 Saint-Maur-des-Fossés - France

このリーフレットは2023年6月に改訂されました。

以下の情報は、医療従事者のみを対象としています。

薬学

すべての集団について、効果的な麻酔につながる最低用量を使用する必要があります。必要な投与量は個別に決定する必要があります。

日常的な処置の場合、成人患者の通常の用量は1カートリッジですが、カートリッジの少ない内容物で効果的な麻酔に十分な場合があります。歯科医の裁量により、最大推奨用量を超えることなく、より広範な処置のためにより多くのカートリッジが必要になる場合があります。

セプタネスト 1:200,000 は、ほとんどの日常的な歯科治療での使用が示されています。
顕著な止血が必要な場合など、より複雑な手技には、次のものを使用するのが望ましい。セプタネスト 1:100,000。

患者の不安を軽減するための鎮静剤の併用:
局所麻酔薬の最大安全用量は、中枢神経系うつ病に対する相加効果により、鎮静患者では減少する可能性があります。

成人および青年(12～18歳)
成人および青年では、最大アーティカイン用量は7 mg / kgで、絶対最大アーティカイン用量は500 mgです。500 mgの最大アーティカイン用量は、体重70 kgを超える健康な成人に相当します。

子供(4～11歳)
4歳以下の子供におけるセプタネストの安全性は確立されていません。データはありません。
注射する量は、子供の年齢と体重、および手術の大きさによって決定する必要があります。平均有効用量は、単純な手順と複雑な手順でそれぞれ2 mg/kg と 4 mg/kgです。効果的な歯科麻酔を提供する最低用量を使用する必要があります。4歳(または体重20 kg(44ポンド))以上の子供では、アーティカインの最大用量は7 mg/kgのみで、体重55 kgの健康な子供の場合、アーティカインの絶対最大用量は385 mgです。

特殊な集団

高齢者および腎障害のある患者
臨床データが不足しているため、高齢患者や腎障害のある患者に効果的な麻酔をもたらす最低用量を投与するために、特別な注意を払う必要があります。
製品血漿レベルの上昇は、特に繰り返し使用した後、これらの患者で発生する可能性があります。必要な再注射の場合、相対的な過剰摂取の兆候を特定するために、患者を厳密に監視する必要があります。

肝機能障害のある患者
アーティカインの90%は組織と血液中の非特異的血漿エステラーゼによって最初に不活性化されますが、肝機能障害のある患者に効率的な麻酔をもたらす最低用量を投与するために、特に繰り返し使用するために特別な注意を払う必要があります。

血漿コリンエステラーゼ欠乏症の患者
製品が血漿エステラーゼによって90%不活性化されるため、コリンエステラーゼ欠乏症の患者またはアセチルコリンエステラーゼ阻害剤治療中の患者では、製品の血漿レベルの上昇が発生する可能性があります。したがって、効果的な麻酔につながる最低用量を使用する必要があります。

適用方法

口腔内での浸潤および神経周囲の使用

局所麻酔薬は、注射部位に炎症や感染がある場合は注意して注射する必要があります。注入速度は非常に遅くする必要があります(1 ml/min)。

医薬品を取り扱いまたは投与する前に取るべき予防措置

この医薬品は、全身毒性の診断と治療について十分な訓練を受け、精通した医師または歯科医によってのみ、または監督下でのみ使用する必要があります。呼吸器および心血管の緊急事態の迅速な治療を可能にするために、局所麻酔薬による局所麻酔の導入前に、適切な蘇生装置と投薬の利用可能性を確保する必要があります。患者の意識状態は、局所麻酔注射のたびに監視する必要があります。

浸潤または局所ブロック麻酔にセプタネストを使用する場合、注射は常にゆっくりと、事前に吸引して行う必要があります。

特別な警告

アドレナリンは歯茎の血液の流れを損ない、局所的な組織壊死を引き起こす可能性があります。
下顎ブロック鎮痛後に、長期または不可逆的な神経損傷と味覚喪失の非常にまれなケースが報告されています。

使用上の注意

偶発的な血管内注射に関連するリスク:
誤って血管内に注射すると、体循環中に突然高レベルのアドレナリンとアルチカインが発生することがあります。これは、けいれんなどの重篤な副作用を伴う可能性があり、続いて中枢神経抑制および心肺抑制および昏睡が起こり、呼吸停止および循環停止に進行します。
したがって、注射中に針が血管を貫通しないようにするには、局所麻酔薬を注射する前に吸引を行う必要があります。ただし、注射器内に血液が存在しないからといって、血管内注射が回避されたとは限りません。

神経内注射に関連するリスク:
誤って神経内に注射すると、薬剤が神経に沿って逆行的に移動する可能性があります。神経内注射を避け、神経遮断による神経損傷を防ぐため、注射中に患者が電気ショックを感じた場合、または注射が特に痛い場合は、常に針を少し抜く必要があります。針神経損傷が発生すると、アルチカインの潜在的な化学神経毒性とアドレナリンの存在により、神経周囲の血液供給が損なわれ、アルチカインの局所的洗い流しが妨げられる可能性があるため、神経毒性効果が悪化する可能性があります。

過剰摂取の治療

呼吸および心血管の緊急事態の迅速な治療を可能にするために、局所麻酔薬による局所麻酔を投与する前に、蘇生装置と投薬の利用可能性を確保する必要があります。
過剰摂取の症状の深刻さにより、医師/歯科医は、気道をタイムリーに確保し、補助換気を提供する必要性を予見するプロトコルを実施する必要があります。
患者の意識状態は、局所麻酔注射のたびに監視する必要があります。急性全身毒性の兆候が現れた場合は、局所麻酔薬の注射を直ちに中止する必要があります。必要に応じて、患者の体位を仰臥位に変更します。
CNSの症状(けいれん、CNSうつ病)は、適切な気道/呼吸サポートと抗けいれん薬の投与で迅速に治療する必要があります。

最適な酸素化と換気、循環サポート、およびアシドーシスの治療は、心停止を防ぐ可能性があります。心血管うつ病(低血圧、徐脈)が発生した場合は、静脈内輸液、昇圧剤、および/または変力剤による適切な治療を検討する必要があります。子供には、年齢と体重に見合った用量を与える必要があります。心停止の場合は、直ちに心肺蘇生を開始する必要があります。

廃棄およびその他の取り扱いに関する特別な注意事項

溶液が曇ったり変色したりしている場合は、この薬を使用しないでください。
感染(肝炎感染など)のリスクを回避するために、溶液を吸い出すために使用される注射器と針は常に新鮮で滅菌されている必要があります。
カートリッジは1回限りの使用を目的としています。カートリッジの一部のみを使用する場合は、残りを廃棄する必要があります。
未使用の医薬品または廃棄物は、地域の要件に従って廃棄する必要があります。

1.7　同種同効品一覧表

同種同効品との比較表を以下にしめす。

表　同種同効品と申請品目との比較表

項目	申請品目	同種同効品	同種同効品	同種同効品
販　売　名	セプトカイン配合注カートリッジ	オーラ注歯科用カートリッジ１．８mL	スキャンドネストカートリッジ３％	歯科用キシロカインカートリッジ
一　般　名	アルチカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩	リドカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩	メピバカイン塩酸塩	リドカイン塩酸塩・アドレナリン
会　社　名	株式会社ジーシー昭和薬品	株式会社ジーシー昭和薬品	日本歯科薬品株式会社	デンツプライシロナ株式会社
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	歯科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔	歯科・口腔外科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔	歯科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔
添付文書改訂日		2024 年 1 月	2023 年 11 月	2022 年 10 月

2024年1月改訂(第1版)

日本標準商品分類番号
87271

貯法：凍結を避けて15℃以下に保存
有効期間：3年

	1.0mL	1.8mL
承認番号	22100AMX01485000	22100AMX01486000
販売開始	1996年11月	1990年9月

歯科用局所麻酔剤

劇薬、処方箋医薬品注)

リドカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩注射剤

オーラ®注歯科用カートリッジ1.0mL
オーラ®注歯科用カートリッジ1.8mL

ORA® Injection Dental Cartridge 1.0mL·1.8mL

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分又はアミド型局所麻酔薬に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

		1管(1.0mL)中	1管(1.8mL)中
有効成分	(日局)リドカイン	20mg (リドカイン塩酸塩として)	36mg (リドカイン塩酸塩として)
	アドレナリン酒石酸水素塩	0.025mg	0.045mg
添加剤	ピロ亜硫酸ナトリウム	0.6mg	1.08mg
	塩化ナトリウム	6.5mg	11.7mg
	pH調節剤	適量	適量

3.2 製剤の性状

本剤は無色澄明の液である。

pH	3.0～4.5
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	1.2～1.3

4. 効能又は効果

歯科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔

6. 用法及び用量

浸潤麻酔又は伝達麻酔には、通常成人0.3～1.8mLを使用する。
口腔外科領域の麻酔には3～5mLを使用する。
なお、年齢、麻酔領域、部位、組織、症状、体質により適宜増減するが、増量する場合には注意すること。

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 できるだけ必要最少量にとどめること。

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。

8.4 本剤の投与により、誤嚥・口腔内咬傷の危険性を増加させるおそれがあるので注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 次の患者には治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。これらの症状が悪化するおそれがある。

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

9.1.2 心刺激伝導障害のある患者
症状を悪化させることがある。

9.1.3 全身状態が不良な患者
生理機能の低下により麻酔に対する忍容性が低下していることがある。[8.2.6 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重症の腎機能障害のある患者
中毒症状が発現しやすくなる。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重症の肝機能障害のある患者
中毒症状が発現しやすくなる。

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。[8.2.6 参照]

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP1A2及びCYP3A4で代謝される。

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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非選択性β遮断薬 プロプラノロール等	血管収縮、血圧上昇、徐脈を起こすことがある。	これらの薬剤のβ受容体遮断作用により、アドレナリンのα受容体刺激作用が優位になり、血管抵抗性を上昇させる。
抗精神病薬(ブチロフェノン系、フェノチアジン系等) ハロペリドール クロルプロマジン等 α遮断薬	過度の血圧低下を起こすことがある。	これらの薬剤のα受容体遮断作用により、アドレナリンのβ受容体刺激作用が優位になり、血圧低下があらわれる。
分娩促進薬 オキシトシン等 麦角アルカロイド類 エルゴメトリン等	血圧上昇を起こすことがある。	併用により血管収縮作用が増強される。
クラスIII抗不整脈薬 アミオダロン等	心機能抑制作用が増強するおそれがある。	作用が増強することが考えられる。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック(頻度不明)

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

11.1.2 意識障害、振戦、痙攣(いずれも頻度不明)

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

11.1.3 異常感覚、知覚・運動障害(いずれも頻度不明)

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

11.1.4 悪性高熱(頻度不明)

まれに原因不明の頻脈・不整脈・血圧変動、急激な体温上昇、筋強直、血液の暗赤色化(チアノーゼ)、過呼吸、発汗、アシドーシス、高カリウム血症、ミオグロビン尿(ポートワイン色尿)等を伴う重篤な悪性高熱があらわれることがある。本剤を投与中、悪性高熱に伴うこれらの症状を認めた場合は、直ちに投与を中止し、ダントロレンナトリウムの静注、全身冷却、純酸素による過換気、酸塩基平衡の是正等、適切な処置を行うこと。また、本症は腎不全を続発することがあるので、尿量の維持を図ること。

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、頭痛等
循環器	動悸、頻脈、血圧上昇等
消化器注)	悪心・嘔吐等
過敏症	蕁麻疹等の皮膚症状、浮腫等
投与部位	潰瘍、壊死等

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

13. 過量投与

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

13.1 症状

13.1.1 中枢神経系の症状

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

13.1.2 心血管系の症状

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

13.2 処置

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

14. 適用上の注意

14.1 使用回数

本剤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)をアルコール綿等で消毒すること。

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 強圧がかかると組織の損傷又はカートリッジの破損あるいは液漏れを生じることがあるのでゆっくり注射すること。

14.2.4 注射器は専用の注射器を使用すること。

14.2.5 カートリッジのラベルに約0.2mLを示す目盛があるので、使用量の目安となる。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

リドカイン塩酸塩は、知覚受容器及び第一次ニューロンでの神経インパルスの伝達を遮断することにより局所麻酔作用を現す[1)]。主な作用点は細胞膜である[2)]。浸潤、伝達麻酔の強さはプロカインの2～4倍である[3)]。

アドレナリンは、血管を収縮させることによりリドカイン塩酸塩の局所からの吸収を抑制し、局所麻酔の作用時間を延長させる[4)5)]。

18.2 局所麻酔効果

健康成人10名にオーラ注歯科用カートリッジ1.0mLと歯科用キシロカインカートリッジを上顎中切歯の根尖相当部の可動粘膜に傍骨膜注射を行い、電気歯髄診断器を用いて刺激度数を測定し比較した。その結果、両製剤とも同様の局所麻酔効果を示し、両製剤の間に有意な差は認められなかった[6)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 リドカイン

本剤は(日局)リドカインに対応量の塩酸を加えて製したものであるので、リドカインの理化学的知見を記載する。

一般的名称

リドカイン(Lidocaine)

化学名

2-Diethylamino-*N*-(2,6-dimethylphenyl)acetamide

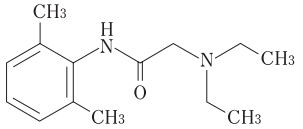
分子式

$C_{14}H_{22}N_2O$

分子量

234.34

化学構造式



性状

白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール(95)に極めて溶けやすく、酢酸(100)又はジエチルエーテルに溶けやすく、水にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。

融点

66～69℃

19.2 アドレナリン酒石酸水素塩

一般的名称

アドレナリン酒石酸水素塩(Adrenaline bitartrate)

化学名

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

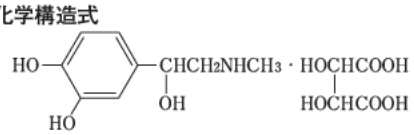
分子式

$C_9H_{13}NO_3 \cdot C_4H_6O_6$

分子量

333.29

化学構造式



性状

白色～灰白色の結晶性の粉末で、においはない。水に溶けやすく、エタノールに溶けにくく、ジエチルエーテル又はクロロホルムにほとんど溶けない。空気又は光によって徐々に褐色となる。

融点

147～152℃（分解）

20．取扱い上の注意

20.1 凍結するとゴム栓の飛び出し、又はカートリッジが破損することがあるので注意すること。

20.2 アルミピロー包装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十分配慮すること。

22．包装

1.0mL×50管（カートリッジ）
1.8mL×50管（カートリッジ）

23．主要文献

1）小沢 光ほか：常用新薬の薬理.1975：63-64
2）小椋秀亮ほか：現代歯科薬理学.1999：413-419
3）小沢 光ほか：常用新薬の薬理.1975：400
4）石田 甫ほか：歯科薬理学.1999：305-311
5）真泉平治：臨床歯科薬理学.1971：256
6）野口いづみほか：the Quintessence.1999：18(5)：200-202

24．文献請求先及び問い合わせ先

株式会社ジーシー昭和薬品
〒113-0033　東京都文京区本郷一丁目28番34号
TEL：0120-648-914
〈受付時間〉9：00～17：30(土・日・祝日・弊社休日を除く)

26．製造販売業者等

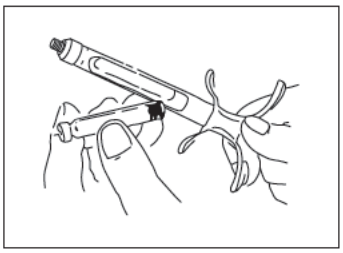
26.1 製造販売元

株式会社 ジーシー昭和薬品
東京都板橋区蓮沼町76番1号

カートリッジのシリンジへの装填方法

1．注射針を取り付ける前にシリンジの押しレバーを一杯に引き、カートリッジを後部（ゴム栓側）から装填します。
2．カートリッジを指で固定しながら注射針を取り付けます。
3．薬液が出ることを確認後、注射を行います。
4．注射が完了したら針を外し、押しレバーを一杯に引き、カートリッジを取り出します。

○カートリッジ、注射針は患者ごとに交換してください。



2023年11月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
87271

歯科用局所麻酔剤
日本薬局方　メピバカイン塩酸塩注射液

貯法：室温保存
有効期間：3年

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

スキャンドネスト®カートリッジ3%
Scandonest cartridge 3%

承認番号	21300AMY00484000
販売開始	2002年 8月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤又はアミド型局所麻酔薬に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成

有効成分	1管中　メピバカイン塩酸塩　54mg
添加剤	水酸化ナトリウム、塩化ナトリウム

3.2 製剤の性状

性状	本剤は無色澄明の液で、舌を麻ひする。
pH	4.5～6.8
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果
歯科・口腔外科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 浸潤麻酔においては、30分以内の処置に適用すること。本剤は、血管収縮薬配合の局所麻酔剤と比較して作用時間が短い。
5.2 持続性の出血を伴う処置には適用しないこと。本剤は血管収縮薬を含まないので止血作用がない。

6. 用法及び用量
通常、成人には1管1.8mL（メピバカイン塩酸塩として54mg）を使用する。なお、年齢、麻酔領域、部位、組織、症状、体質により適宜増減するが、増量する場合には注意すること。

8. 重要な基本的注意
8.1 まれにショックあるいは中毒症状を起こすことがあるので、本剤の投与に際しては、十分な問診により患者の全身状態を把握するとともに、異常が認められた場合に直ちに救急処置のとれるよう、常時準備をしておくこと。
8.2 本剤の投与に際し、その副作用を完全に防止する方法はないが、ショックあるいは中毒症状をできるだけ避けるために、以下の点に留意すること。
8.2.1 患者の全身状態の観察を十分に行うこと。
8.2.2 できるだけ必要最少量にとどめること。
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剤、鎮痛剤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。[9.1.2、9.7、9.8 参照]
8.2.7 鎮静剤あるいは鎮痛剤を併用する場合には、本剤あるいはこれらの薬剤が過量投与にならないよう、十分に注意すること。本剤あるいは鎮静剤、鎮痛剤を過量に併用投与すると、痙攣発作や呼吸停止を起こす危険性がある。
8.3 注射針が適切に位置していない等により、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。
8.4 本剤の投与により、誤嚥・口腔内咬傷の危険性を増加させるおそれがあるので注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 高血圧、動脈硬化、心不全、甲状腺機能亢進、糖尿病のある患者、血管攣縮の既往のある患者
症状が悪化する場合がある。
9.1.2 全身状態が不良な患者
生理機能の低下により麻酔に対する忍容性が低下していることがある。[8.2.6 参照]
9.1.3 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。
9.2 腎機能障害患者
9.2.1 重症の腎機能障害のある患者
中毒症状が発現しやすくなる。
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重症の肝機能障害のある患者
中毒症状が発現しやすくなる。
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。[8.2.6 参照]
9.8 高齢者
患者の全身状態の観察を十分に行うなど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。[8.2.6参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗不整脈薬 アプリンジン塩酸塩	両剤の中枢神経系及び心臓に対する副作用が増強される可能性が報告されているので、併用する場合には慎重に投与すること。	両剤の抗不整脈作用及び局所麻酔作用が、併用により相加することが考えられる。
クラスⅢ抗不整脈薬 アミオダロン等	心機能抑制作用が増強するおそれがある。	作用が増強することが考えられる。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（頻度不明）

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

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。

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、眩暈等
消化器注)	悪心・嘔吐等
過敏症	蕁麻疹等の皮膚症状、浮腫等

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

13. 過量投与

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

13.1 症状

13.1.1 中枢神経系の症状

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

13.1.2 心血管系の症状

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

13.2 処置

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 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。使用したカートリッジには、患者の体液が逆流している可能性がある[1,2]。

14.1.2 注射速度

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カートリッジの破折につながるおそれがある。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

全国7大学231症例の歯科治療患者による二重盲検比較試験の結果、本剤は 95.7%の有効率を示し、対照薬である 2%リドカイン塩酸塩製剤（1：80,000アドレナリン配合）との臨床的同等性が確認された。副作用は認められなかった[3]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

メピバカイン塩酸塩は、神経膜のナトリウムチャネルを抑制し、神経における刺激伝導を可逆的に遮断する。

18.2 浸潤麻酔作用

モルモットの背部に、3%メピバカイン塩酸塩注射液 0.1mL を皮下投与し、浸潤麻酔作用を検討した。対照には、2%リドカイン塩酸塩（1：80,000アドレナリン配合）、3%プロピトカイン塩酸塩（フェリプレシン 0.03U/mL 配合）、及びこれらの麻酔剤から血管収縮薬を除いた薬剤を使用した。いずれの薬剤も麻酔効果を示したが、メピバカイン塩酸塩の作用時間は、アドレナリン配合のリドカイン塩酸塩の 0.7 倍と有意に短かった。他方、アドレナリンを除いたリドカイン塩酸塩との比較においては、メピバカイン塩酸塩は、1.3 倍と有意に長い作用時間を示した[4]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：メピバカイン塩酸塩（Mepivacaine Hydrochloride）

化学名：(2RS)-*N*-(2,6-Dimethylphenyl)-1-methylpiperidine-2-carboxamide monohydrochloride

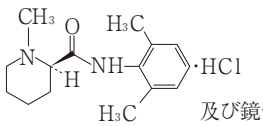
分子式：$C_{15}H_{22}N_2O \cdot HCl$

分子量：282.81

融　点：約 256℃（分解）

性　状：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。本品は水又はメタノールに溶けやすく、酢酸（100）にやや溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくい。本品の水溶液（1→10）は旋光性を示さない。

化学構造式：



及び鏡像異性体

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が破損することがあるので注意すること。

20.2 カートリッジを消毒する場合は、アルコールで軽く清拭し、その他の消毒方法は避けること。
20.3 本剤は、金属を侵す性質があるので、長時間金属（注射針等）に接触させないことが望ましい。なお金属器具を使用した場合は、使用後十分に水洗すること。
20.4 廃棄の際は感染防止の配慮をすること。

22. 包装

1.8mL×10 カートリッジ（プリスター包装入り）
1.8mL×50 カートリッジ（プリスター包装入り）

23. 主要文献

1）太田勝美： 歯界展望． 1988； 71(2)： 397.
2）大久保つや子ほか．： 福岡歯大誌． 1988； 15(1)： 29.
3）嶋田昌彦ほか．： 日歯麻誌． 2002； 30(1)： 48-61.
4）柴田学ほか．： 福岡歯大誌． 1996； 23(2)： 299-310.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本歯科薬品株式会社　お客様窓口
〒750-0015 山口県下関市西入江町 2-5
0120-8020-96/FAX 083-222-2220
［ホームページ］ https://www.nishika.co.jp/

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本歯科薬品株式会社
山口県下関市西入江町2-5

26.2 製造元

セプトドント社　Septodont
フランス

＊2022年10月改訂（第１版）

貯　　法：凍結を避けて15℃以下に保存
有効期間：３年

日本標準商品分類番号
87271

承認番号	13700AZY01076
販売開始	1963年７月

局所麻酔剤
リドカイン塩酸塩・アドレナリン注射剤
劇薬、処方箋医薬品[注)]

歯科用キシロカイン®カートリッジ
Xylocaine® Cartridge for Dental Use

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分又はアミド型局所麻酔薬に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

歯科用キシロカインカートリッジ			1 mL中	1 管中（1.8mL）
成分・含量	有効成分	リドカイン塩酸塩	20mg	36mg
		アドレナリン	0.0125mg	0.0225mg
	添加剤	塩酸	0.4μL	0.72μL
		塩化ナトリウム	6 mg	10.8mg
		ピロ亜硫酸ナトリウム	0.55mg	0.99mg
		pH調節剤	適量	適量

3.2 製剤の性状

剤形	注射剤
色・形状	無色澄明の液
pH	3.3～5.0
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約１

4. 効能又は効果

歯科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔

6. 用法及び用量

浸潤麻酔又は伝達麻酔には、通常成人0.3～1.8mL（リドカイン塩酸塩として６～36mg、アドレナリンとして0.00375～0.0225mg）を使用する。口腔外科領域の麻酔には、３～５mL（リドカイン塩酸塩として60～100mg、アドレナリンとして0.0375mg～0.0625mg）を使用する。
なお、年齢、麻酔領域、部位、組織、症状、体質により適宜増減するが、増量する場合には注意すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 まれにショックあるいは中毒症状を起こすことがあるので、本剤の投与に際しては、十分な問診により患者の全身状態を把握するとともに、異常が認められた場合に直ちに救急処置のとれるよう、常時準備をしておくこと。

8.2 本剤の投与に際し、その副作用を完全に防止する方法はないが、ショックあるいは中毒症状をできるだけ避けるために、以下の点に留意すること。

8.2.1 患者の全身状態の観察を十分に行うこと。

8.2.2 できるだけ必要最少量にとどめること。

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。

8.4 本剤の投与により、誤嚥・口腔内咬傷の危険性を増加させるおそれがあるので注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 次の患者には治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。これらの症状が悪化するおそれがある。

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

9.1.2 心刺激伝導障害のある患者
症状を悪化させることがある。

9.1.3 全身状態が不良な患者
生理機能の低下により麻酔に対する忍容性が低下していることがある。[8.2.6 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重症の腎機能障害のある患者
中毒症状が発現しやすくなる。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重症の肝機能障害のある患者
中毒症状が発現しやすくなる。

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。[8.2.6 参照]

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP1A2及びCYP3A4で代謝される。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（頻度不明）

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

11.1.2 意識障害、振戦、痙攣（いずれも頻度不明）

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

11.1.3 異常感覚、知覚・運動障害（いずれも頻度不明）

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

11.1.4 悪性高熱（頻度不明）

まれに原因不明の頻脈・不整脈・血圧変動、急激な体温上昇、筋強直、血液の暗赤色化（チアノーゼ）、過呼吸、発汗、アシドーシス、高カリウム血症、ミオグロビン尿（ポートワイン色尿）等を伴う重篤な悪性高熱があらわれることがある。本剤を投与中、悪性高熱に伴うこれらの症状を認めた場合は、直ちに投与を中止し、ダントロレンナトリウムの静注、全身冷却、純酸素による過換気、酸塩基平衡の是正等、適切な処置を行うこと。また、本症は腎不全を続発することがあるので、尿量の維持を図ること。

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、頭痛等
循環器	動悸、頻脈、血圧上昇等
消化器[注)]	悪心・嘔吐等
過敏症	蕁麻疹等の皮膚症状、浮腫等
投与部位	潰瘍、壊死等

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

13. 過量投与

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

13.1 症状

13.1.1 中枢神経系の症状

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

13.1.2 心血管系の症状

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

13.2 処置

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

14. 適用上の注意

14.1 使用回数

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1

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

14.2.2

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

14.2.3

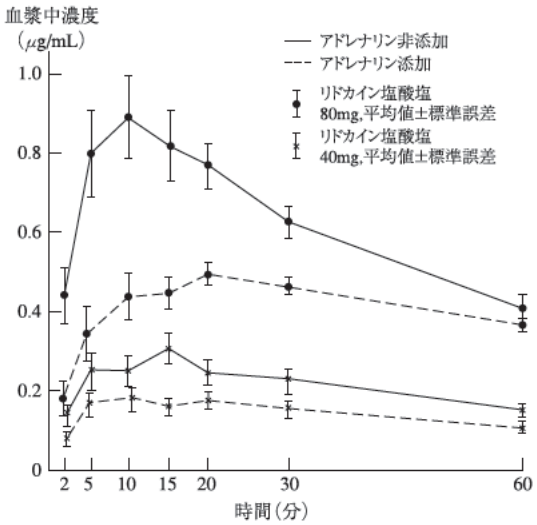
強圧をかけずにできるだけゆっくり注射すること。骨膜下への強圧注射は組織の損傷又はガラスチューブの破折[注)]につながるおそれがある。

注）注射器のプランジャーを20kgの力で押すと構造上約55kg/cm^{2}の内圧がガラスチューブに加わる。本品は使用に際して20kg以上の力が加わると、ガラスチューブが破損したりあるいは液もれを生じることがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康人に2％リドカイン液2mL又は4mL（リドカイン塩酸塩40mg又は80mg）を単独あるいはアドレナリンを添加（1：80,000）して下顎孔伝達麻酔・頬側浸潤麻酔に用いたとき、アドレナリン添加時の血漿中濃度は、単独投与時に比べ最高濃度の有意な低下、最高濃度到達時間の有意な延長が認められた[1)]。



健康人に2％リドカイン液2mL又は4mL（40mg又は80mg）を伝達・浸潤麻酔したときの血漿中濃度推移

パラメータ / 投与群	Cmax（μg/mL）	Tmax（μg/mL）
アドレナリン非添加	0.93±0.10	11.4±1.4
アドレナリン添加	0.56±0.05	18.9±2.2

高齢者にリドカイン塩酸塩50mgを静脈内投与後の終末相半減期は140分を示し、若齢者の81分に比べて延長した[2)]。

16.3 分布

リドカイン2μg/mLの血漿蛋白結合率は約65%で、α_1-酸性糖蛋白及びアルブミンと結合する。血液/血漿中濃度比は約0.8であることから、血球への分布は少ないと考えられる。妊婦にリドカイン塩酸塩を硬膜外投与したとき、臍帯静脈血液中濃度と母体血漿中濃度の比は0.5～0.7で、胎盤を通過する[3)]。

16.4 代謝

リドカインは、主として肝臓でN-脱エチル体monoethylglycinexylidide（MEGX）に代謝された後、glycinexylidide（GX）、2,6-xylidineに代謝され、約70%が4-hydroxy-2,6-xylidineとして尿中に排泄される[4)]。

16.5 排泄

^{3}H標識リドカイン250mgを外国人健康人に経口投与したとき、24時間の尿中放射能排泄率は投与量の83.8%、未変化体は投与量の2.8%であった[4)]。

16.6 特定の背景を有する患者

外国人心不全患者及び腎不全患者にリドカイン塩酸塩50mgを静脈内投与後の消失半減期は、健康人に比べ有意な変動はないが、肝機能低下患者では約3倍に延長した[5)]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

リドカイン塩酸塩は、神経膜のナトリウムチャネルをブロックし、神経における活動電位の伝導を可逆的に抑制し、知覚神経及び運動神経を遮断する局所麻酔薬である。

18.2 麻酔効果・作用時間

リドカイン塩酸塩の表面・浸潤・伝達麻酔作用は、プロカイン塩酸塩よりも強く、作用持続時間はプロカイン塩酸塩よりも長い。また、アドレナリン添加により、その作用は増強される[6～11)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 リドカイン

一般的名称：リドカイン　Lidocaine（JAN）

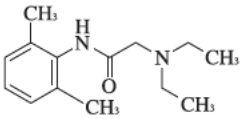
化　学　名：2-Diethylamino-*N*-(2,6-dimethylphenyl)acetamide

分　子　式：$C_{14}H_{22}N_2O$

分　子　量：234.34

性　　状：リドカインは白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。
メタノール又はエタノール（95）に極めて溶けやすく、酢酸（100）又はジエチルエーテルに溶けやすく、水にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。

化学構造式：



融　　点：66～69℃

19.2 アドレナリン

一般的名称：アドレナリン　Adrenaline（JAN）

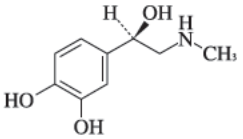
化　学　名：(1*R*)-1-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-(methylamino)ethanol

分　子　式：$C_9H_{13}NO_3$

分　子　量：183.20

性　　状：アドレナリンは白色～灰白色の結晶性の粉末で、においはない。
酢酸（100）に溶けやすく、水に極めて溶けにくく、メタノール、エタノール（95）又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。空気又は光によって徐々に褐色となる。

化学構造式：



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注意すること。

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。

22. 包装

1.8mL×50管（カートリッジ）

23. 主要文献

1）伊東哲ほか：日本歯科麻酔学会雑誌　1979；7(2)：212-213
2）Nation, R.L., et al.：Br. J. Clin. Pharmacol.1977；(4)：439-448
3）Burm, A.G.L.：Clin. Pharmacokinet.1989；16(5)：283-311
4）Keenaghan, J.B., et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther.1972；180(2)：454-463
5）Thomson, P.D.：Ann. Intern. Med.1973；78(4)：499-508
6）Wiedling, S.：Anaesthesist.1952；1(4)：119-126
7）Wiedling, S.：Acta Pharmacol. Toxicol.1952；8：117-133
8）円谷福男：麻酔　1957；6(5)：357-366
9）植木昭和ほか：福岡医学雑誌　1960；51(12)：1361-1374
10）Krantz, J.C.：J. Pharmacol. Exp. Ther.1954；111：224-228
11）Truant, A.P.：Arch. Int. Pharmacodyn.1958；115(4)：483-497

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

デンツプライシロナ株式会社
東京都中央区銀座八丁目21番１号　住友不動産汐留浜離宮ビル
カスタマーサービス　TEL 0120-789-123
FAX 0120-120-659

*26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

デンツプライシロナ株式会社
東京都中央区銀座八丁目21番１号　住友不動産汐留浜離宮ビル

1.8　添付文書（案）

「4. 効能又は効果」、「6. 用法及び用量」及び「使用上の注意」の設定根拠

①　「４．効能又は効果」、「6. 用法及び用量」の設定根拠

第 2 部 CTD の概要、p33 に記載した 2.5 臨床に関する概括評価のとおり、国内第Ⅱ相試験において米国の添付文書に示される各効能とその用量は、日本の実臨床においてもそのまま適用可能であることを確認し、設定した。

但し、「伝達麻酔」については米国の添付文書の記載より狭い範囲で有効性を確認したが、日本国内で既に承認済みの歯科局所麻酔薬では、「浸潤麻酔」及び「伝達麻酔」に対し同じ用量が設定されていることから、同類薬の記載との整合を図り、「浸潤麻酔」及び「伝達麻酔」のいずれも有効性が得られる設定とした。

②　「使用上の注意」の設定理由

第 2 部 CTD の概要、p40~44 に記載した 2.5 臨床に関する概括評価のとおり、比較的よくみられる有害事象は、国内外の試験にて類薬として対象としたリドカイン製剤の投与と比較して、発生頻度が明らかに多い事象や少ない事象を確認しなかったところから、日本国内で既に承認済みの歯科局所麻酔薬（リドカイン製剤）の記載との整合を図った。感覚鈍麻を含む異常感覚などの注目すべき有害事象についても、同添付文書に記載していることを確認した。

国内臨床試験において、合併症（高血圧、糖尿病及び心血管系疾患）を有する患者への本製剤投与による有害事象は発現しなかったことから禁忌に設定せず、十分な問診と患者の全身状態の把握、バイタルサインや全身状態の観察を十分に行い、慎重に投与することは可能であると考えた。

20XX 年 X 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
87271

貯法： １～２５℃で保存
有効期間： ２年

承認番号	
販売開始	20XX 年 X 月

歯科用局所麻酔剤
アルチカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩注射剤

劇薬・処方箋医薬品注)

セプトカイン®配合注カートリッジ

Septocaine® Combination Injection Cartridge

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分又はアミド型局所麻酔薬に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成

		1mL 中	1 管中（1.7mL）
有効成分	アルチカイン塩酸塩	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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果
歯科領域及び口腔外科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔

6. 用法及び用量
歯科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔の場合、通常、成人には 0.5 ～ 2.5 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 mg ～ 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 mg ～ 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。

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 できるだけ必要最少量にとどめること。
8.2.3 血管の多い部位（顔面等）に注射する場合には、吸収が速いので、できるだけ少量を投与すること。
8.2.4 注射針が、血管に入っていないことを確かめること。
8.2.5 注射の速度はできるだけ遅くすること。
8.2.6 前投薬や術中に投与した鎮静薬、鎮痛薬等による呼吸抑制が発現することがあるので、これらの薬剤を使用する際は少量より投与し、必要に応じて追加投与することが望ましい。なお、高齢者、小児、全身状態が不良な患者、肥満者、呼吸器疾患を有する患者では特に注意し、異常が認められた際には、適切な処置を行うこと。[9.1.3、9.7、9.8 参照]
8.3 注射針が適切に位置していないなどにより、神経障害が生じることがあるので、穿刺に際し異常を認めた場合には本剤の注入を行わないこと。[11.1.3 参照]
8.4 本剤の投与により、誤嚥・口腔内咬傷の危険性を増加させるおそれがあるので注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 次の患者は、症状が悪化するおそれがあるため

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限り、慎重に投与すること。

（1）高血圧のある患者

（2）動脈硬化のある患者

（3）心不全のある患者

（4）甲状腺機能亢進のある患者

（5）糖尿病のある患者

（6）血管攣縮の既往のある患者

9.1.2 心刺激伝導障害のある患者

症状を悪化させることがある。

9.1.3 全身状態が不良な患者

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

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重症の腎機能障害のある患者

中毒症状が発現しやすくなる。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重症の肝機能障害のある患者

中毒症状が発現しやすくなる。

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

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

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（頻度不明）

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

報告がある。

11.1.2 意識障害、振戦、痙攣（いずれも頻度不明）

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

11.1.3 異常感覚、知覚・運動障害（いずれも頻度不明）

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

11.2 その他の副作用

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

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

13. 過量投与

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

13.1 症状

13.1.1 中枢神経系の症状

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

13.1.2 心血管系の症状

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

13.2 処置

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

14. 適用上の注意

14.1 使用回数

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

14.2 薬剤投与時の注意

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

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

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

16. 薬物動態

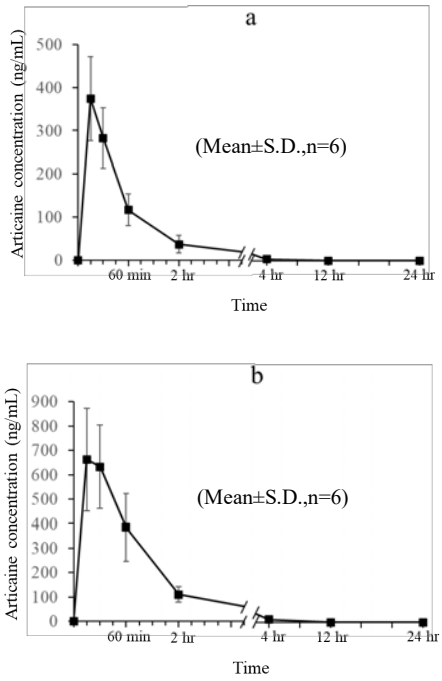
16.1 血中濃度

日本人健常成人男性を対象に、1.7mL （1 カートリッジ）又は 5.1mL（3 カートリッジ）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濃度推移及び薬物動態パラメータはそれぞれ以下のとおりであった[1)]。

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_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)a)	AUC (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1.7mL（アルチカイン塩酸塩 68mg）	6	374.35 ±97.65	0.25 (0.25,0.25)	361.10 ± 116.10	0.753 ± 0.210
5.1mL（アルチカイン塩酸塩 204mg）	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）



アルチカインの血漿中濃度推移
（a:1 カートリッジ投与　b:3 カートリッジ投与）

16.3 分布

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*）[2]。

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*）[3]。

16.4 代謝

アルチカインは主に血中のカルボキシエステラーゼにより非活性代謝物であるアルチカイン酸に代謝される[4]。

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*）[5]。

16.5 排泄

本剤 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）[6]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

下顎埋伏智歯の抜歯を受ける患者 86 例（本剤群：42 例、リドカイン製剤群：44 例）を対象に、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を実施した。用法・用量は、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。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）の平均値［95%信頼区間］は、本剤群で 0.90［0.32, 1.48］、リドカイン製剤群で 1.37［0.63, 2.11］であり、これらの群間差［95%信頼区間］は－0.46［－1.39, 0.47］であり、95%信頼区間の上限が非劣性マージン（同等限界）である 1.0 を下回ったことから、リドカイン製剤群に対する本剤群の非劣性が検証された（2 標本非劣性 t 検定、p=0.0012）[7]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アルチカイン塩酸塩は、アミド型局所麻酔薬であり、神経細胞の細胞膜のナトリウムチャネルと結合し、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[8]。

アドレナリンは、血管を収縮させることにより、血管を介したアルチカインの吸収を抑制し、局所麻酔の作用時間を延長させる[9]。

18.2 麻酔効果・作用時間

下顎埋伏智歯の抜歯を行う患者（41 例）に本剤を投与したときの麻酔効果の持続時間（平均 ±標準偏差）は 3.72±1.28 時間であった[7]。

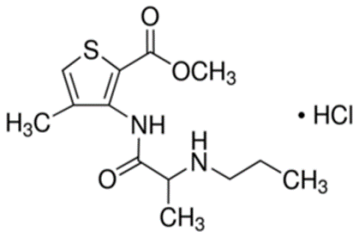
19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 アルチカイン塩酸塩

一般的名称：アルチカイン塩酸塩 Articaine Hydrochloride（JAN）

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

化学構造式：



及び鏡像異性体

分子式：$C_{13}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$

分子量：320.84

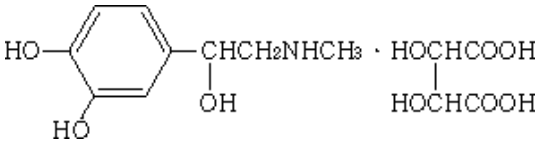
性状：アルチカイン塩酸塩は白色の結晶性の粉末である。水、エタノール又はメタノールに溶けやすく、アセトン又はジクロロメタンに溶けにくい。

19.2 アドレナリン酒石酸水素塩

一般的名称：アドレナリン酒石酸水素塩 Adrenaline bitartrate

化学名：(R)-1-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-(methylamino)ethanol hydrogentartrate

化学構造式：



分子式：$C_9H_{13}NO_3 \cdot C_4H_6O_6$

分子量：333.29

性状：アドレナリン酒石酸水素塩は白色、灰白色又は帯褐灰色の結晶性の粉末で、においはない。水に溶けやすく、エタノールに溶けにくく、ジエチルエーテル又はクロロホルムにほとんど溶けない。空気又は光によって徐々に褐色となる。

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。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1.7mL×50 管［カートリッジ］

23. 主要文献

1) 樋口仁, 若杉 優花, 川瀬 明子, 前田 茂, 宮脇 卓也. 日本歯科麻酔学会雑誌. 2021; 49(3): 81−96.
2) Oertel R, Richter K. Pharmazie. 1998; 53(9): 646-647.
3) 社内資料：LPT Protocol No.10337/97
4) Malamed SF. Handbook of Local Anesthesia. 7th ed. ELSEVIER; 2020.
5) Leuschner J, Leblanc D. Arzneimittelforschung. 1999; 49(2): 126−132.
6) 社内資料：Study No. S97001
7) 社内資料：国内第Ⅲ相多施設共同単盲検非劣性試験　治験総括報告書
8) Snoeck M. Local Reg Anesth. 2012; 5: 23−33.
9) 福島和昭監修：歯科麻酔学（医歯薬出版）2019; 8:126-129

24. 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社ジーシー昭和薬品
〒113-0033　東京都文京区本郷一丁目 28 番 34 号
電話番号　0120-648-914

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

株式会社 ジーシー昭和薬品
東京都板橋区蓮沼町76番1号

1.9　一般的名称に係る文書

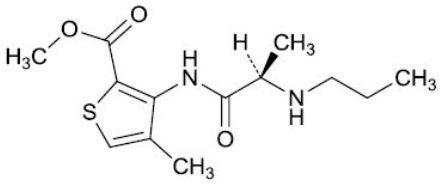
アルチカイン塩酸塩

通知「医薬品の一般的名称について（平成 30 年 4 月 10 日薬生薬審発 0410 第 12 号)」による。

登録番号　29-4-B16

JAN（日本名）：アルチカイン塩酸塩

JAN（英　名）：Articaine Hydrochloride



• HCl

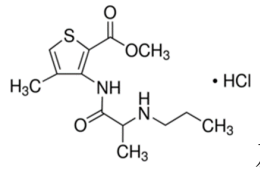
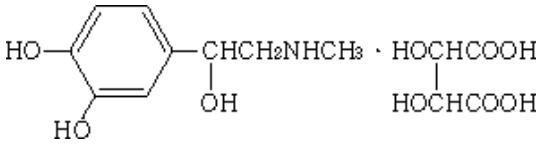
及び鏡像異性体

$C_{13}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$

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

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

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料まとめ

化学名・別名	アルチカイン塩酸塩　Articaine Hydrochloride (JAN) Methyl　4-methyl-3-[(2RS)-2-(propylamino)propanoylamino]thiophene-2-carboxylate monohydrochloride アドレナリン酒石酸水素塩　Adrenaline bitartrate (R)-1-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-(methylamino)ethanol hydrogentartrate
構造式	アルチカイン塩酸塩　Articaine Hydrochloride (JAN)  及び鏡像異性体 アドレナリン酒石酸水素塩　Adrenaline bitartrate 
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
用法・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。
劇薬等の指定	
市販名および有効成分・分量	セプトカイン配合注カートリッジ （１管（１．７ｍＬ）中アルチカイン塩酸塩６８ｍｇ、アドレナリン酒石酸水素塩（酒石酸水素エピネフリン）０．０３１ｍｇ）

毒性

アルチカイン塩酸塩

急性

LD50(mg/kg)	経口	皮下	筋肉	静脈
マウス♂♀	—	200～500	—	37
ラット♂♀	978	500	270～278	23～23.2
モルモット♂♀	—	—	100～150	—
ウサギ♂♀	—	—	20.6	19.6～20

亜急性

動物種	投与経路	投与期間	投与量(mg/kg/日)	無毒性量(mg/kg/日)	主な所見
ラット	静脈	25～30日	3～12	6	呼吸停止
	筋肉	25～30日	25～100	—	痙攣、肺の浮腫、雄での副腎萎縮
イヌ	静脈	25～30日	3～12	5	呼吸停止
	筋肉	25～30日	25～100	—	痙攣
	皮下	2週間	0,25,50,100	25	軽度な流涎

アドレナリン酒石酸水素塩

急性

LD50(mg/kg)	経口	皮下	静脈
マウス♂♀	—	1.47	0.217～4.58
ラット♂♀	24～30	5	0.15
イヌ♂♀	—	5	0.1

亜急性

動物種	投与期間	投与経路	投与量(mg/m³/日)	無毒性量	主な所見
ラット	104週間 5日間/週 6時間/日	吸入(ｴｱﾛｿﾞﾙ)	0, 1.5,5	—	異常は曝露部位に限局
マウス			0, 1.5,3		

副作用

副作用発現率　1/97例＝1.0%

副作用の種類　件数

口の感覚鈍麻・・・・・・1件

	臨床検査異常発現率　　0 件＝0.0% 臨床検査異常の種類　　0 件
会社	㈱ジーシー昭和薬品　原体：輸入、製剤：輸入

1.12　添付資料一覧

第3部（モジュール3）品質に関する文書
3.2　データ又は報告書（ARTICAINE HCL, [redacted]）

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.S.1.1	名称（Articaine HCl, [redacted]）	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.1.2	構造（Articaine HCl, [redacted]）	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.1.3	一般特性（Articaine HCl, [redacted]）	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.2.1	製造業者（Articaine HCl, [redacted]）	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール（Articaine HCl, [redacted]）	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.2.3	原材料の管理（Articaine HCl, [redacted]）	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理（Articaine HCl, [redacted]）	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価（Articaine HCl, [redacted]）	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯（Articaine HCl, [redacted]）	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明（Articaine HCl, [redacted]）	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.3.2-1	不純物（Articaine HCl, [redacted]）	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.3.2-2	RMS Elemental Impurites – [redacted] – Japan	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.1-1	規格及び試験方法（Articaine HCl, [redacted]）	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.1-2	CTM.256	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.1-3	CTM.268	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.1-4	USP43 Articaine HCl	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）（Articaine HCl, [redacted]）	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3-1	試験方法（分析方法）のバリデーション（Articaine HCl, [redacted]）	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3-2	7088.PVR	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3-3	7353.PVR	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3-4	QATP.2013.000	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.4	ロット分析（Articaine HCl, [redacted]）	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性（Articaine HCl, [redacted]）	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.5	標準品又は標準物質（Articaine HCl, [redacted]）	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.6	容器及び施栓系（Articaine HCl, [redacted]）	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論（Articaine HCl, [redacted]）	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（Articaine HCl, [redacted]）	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.7.3-1	安定性データ（Articaine HCl, [redacted]）	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.7.3-2	安定性データ（光安定性）（Articaine HCl, [redacted]）	[redacted]	—	—	海外	—	評価資料

3.2 データ又は報告書（EPINEPHRINE BITARTRATE, [redacted]）

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.S.1.1	名称（Epinephrine Bitartrate, [redacted]）	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.1.2	構造（Epinephrine Bitartrate, [redacted]）	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.1.3	一般特性（Epinephrine Bitartrate, [redacted]）	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.2.1	製造業者（Epinephrine Bitartrate, [redacted]）	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール（Epinephrine Bitartrate, [redacted]）	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.2.3	原材料の管理（Epinephrine Bitartrate, [redacted]）	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理（Epinephrine Bitartrate, [redacted]）	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価（Epinephrine Bitartrate, [redacted]）	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯（Epinephrine Bitartrate, [redacted]）	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明（Epinephrine Bitartrate, [redacted]）	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.3.2	不純物（Epinephrine Bitartrate, [redacted]）	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.1-1	規格及び試験方法（Epinephrine Bitartrate, [redacted]）	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.1-2	CTM.187	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.1-3	CTM.414	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.1-4	CTM.415	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.1-5	CTM.416	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.1-6	EP9 Adrenaline Tartrate	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.1-7	USP44 Epineprhine Bitartrate	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.1-8	CTM.187.03	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）（Epinephrine Bitartrate, [redacted]）	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3-1	試験方法（分析方法）のバリデーション（Epinephrine Bitartrate, [redacted]）	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3-2	4107.PVR	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3-3	7446.PVR	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3-4	7447.PVR	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3-5	7448.PVR	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3-6	4107.PVRa	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.4	ロット分析（Epinephrine Bitartrate, [redacted]）	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性（Epinephrine Bitartrate, [redacted]）	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.5	標準品又は標準物質（Epinephrine Bitartrate, [redacted]）	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.6	容器及び施栓系（Epinephrine Bitartrate, [redacted]）	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論（Epinephrine Bitartrate, [redacted]）	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料

3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (Epinephrine Bitartrate, [redacted])	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.7.3	安定性データ (Epinephrine Bitartrate, [redacted])	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料

3.2 データ又は報告書 (SEPTOCAINE, PARENTERAL)

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.P.1	製剤及び処方(Septocaine, Parenteral)	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.2-1	製剤開発の経緯(Septocaine, Parenteral)	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.2-2	QRA.2020.012	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.3.1	製造者(Septocaine, Parenteral)	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.3.2	製造処方(Septocaine, Parenteral)	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール(Septocaine, Parenteral)	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理(Septocaine, Parenteral)	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価(Septocaine, Parenteral)	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.4.1-1	規格及び試験方法(Septocaine, Parenteral)	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.4.1-2	NF36 Nitrogen	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.4.1-3	NF38 [redacted]	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.4.1-4	NF38 [redacted]	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.4.1-5	Sodium Metabisulfite	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.4.1-6	RMS.4010	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.4.1-7	RMS.4011	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.4.1-8	RMS.4012	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.4.1-9	RMS.4013	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.4.1-10	RMS.4093	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.4.1-11	RMS.S07067	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.4.1-12	USP43 Sodium Chloride	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.4.1-13	USP43 Water for Injection	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.4.2	試験方法(分析方法)(Septocaine, Parenteral)	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.4.3	試験方法(分析方法)のバリデーション(Septocaine, Parenteral)	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性(Septocaine, Parenteral)	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤(Septocaine, Parenteral)	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.4.6	新規添加剤(Septocaine, Parenteral)	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.5.1-1	規格及び試験方法 (品名、剤型)	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.5.1-2	7035.PVR	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料

3.2.P.5.1-3	7122.PVR	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.5.1-4	CTM.130	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.5.1-5	CTM.247	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.5.1-6	CTM.265	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.5.1-7	CTM.268	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.5.1-8	QAT.2009.042	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.5.1-9	QAT.2013.000	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.5.1-10	USP43 Articaine HCl & Epinephrine Injection	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.5.1-11	CTM.098	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.5.1-12	MIC.127	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.5.1-13	MTM.037	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.5.2	試験方法(分析方法)(Septocaine, Parenteral)	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション(Septocaine, Parenteral)	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.5.4-1	ロット分析(Septocaine, Parenteral)	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.5.4-2	不溶性異物試験の実測値に関する資料	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.5.4-3	採取容量試験 実測値に関する資料	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.5.5-1	不純物の特性(Septocaine, Parenteral)	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.5.5-2	QRA.2017.045	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性(Septocaine, Parenteral)	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.6	標準品又は標準物質(Septocaine, Parenteral)	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.7-1	容器及び施栓系(Septocaine, Parenteral)	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.7-2	CPS 5027	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.7-3	CPS.5063	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.7-4	CPS.5068	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.7-5	CPS.5082	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.7-6	CPS.5084	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.7-7	CPS.5097	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.7-8	CPS.5137	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.7-9	CPS.5200	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.7-10	[redacted] H5-19-10-2 Technical Spec	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.7-11	[redacted] COA 5137 - Cap	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.7-12	[redacted] COA 5200 - Plunger	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.7-13	[redacted] Drawing - Cap	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料

3.2.P.7-14	[redacted] Drawing - Plunger	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.7-15	[redacted] COA 5082	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.7-16	[redacted] COA 5084	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.7-17	[redacted] Drawing	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.7-18	QAT.06.022	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.7-19	[redacted] COA 5027	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.7-20	[redacted] COA 5097	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.7-21	[redacted] Drawing	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.7-22	[redacted] 4025 50 Technical Spec	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.7-23	[redacted] COA 5063 - Cap	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.7-24	[redacted] COA 5068 - Plunger	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.7-25	[redacted] Drawing - Cap	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.7-26	[redacted] Drawing - Plunger	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論(Septocaine, Parenteral)	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施(Septocaine, Parenteral)	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.8.3	安定性データ(Septocaine, Parenteral)	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	評価資料

第4部（モジュール4）非臨床試験報告書
4.2 試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1	Pharmacology	—	—	—	—	—	—
4.2.1.1	Primary Pharmacodynamics	—	—	—	—	—	—
4.2.1.1-01	Farbwerke Hoechst AG. Pharmacology and toxicology study on the experimental product HOE 40 045 (carticaine hydrochloride INN, 1976	Farbwerke Hoechst AG.	—	—	海外	Medical Department of the Hoechst Company	参考資料
4.2.1.2	Secondary Pharmacodynamics	—	—	—	—	—	—
4.2.1.2-01	Farbwerke Hoechst AG. Pharmacology and toxicology study on the experimental product HOE 40 045 (carticaine hydrochloride INN, 1976	Farbwerke Hoechst AG.	—	—	海外	Medical Department of the Hoechst Company	参考資料
4.2.1.3	Safety Pharmacology	—	—	—	—	—	—
4.2.1.3-01	Farbwerke Hoechst AG. Pharmacology and toxicology study on the experimental product HOE 40 045 (carticaine hydrochloride INN, 1976	Farbwerke Hoechst AG.	—	—	海外	Medical Department of the Hoechst Company	参考資料
4.2.1.4	Pharmacodynamic Drug Interactions	—	—	—	—	—	—
4.2.1.4-01	Farbwerke Hoechst AG. Pharmacology and toxicology study on the experimental product HOE 40 045 (carticaine hydrochloride INN, 1976	Farbwerke Hoechst AG.	—	—	海外	Medical Department of the Hoechst Company	参考資料
4.2.2	Pharmacokinetics	—	—	—	—	—	—
4.2.2.1	Analytical Methods and Validation Reports	—	—	—	—	—	—
4.2.2.1-01	Study No. 10337/97. Leuschner J. Metabolism of articaine by human isoenzymes, protein binding and stability of articain in human plasma in vitro including validation of the analytical method Laboratory of Pharmacology and Toxicology 11 November 1997	—	—	—	海外	—	参考資料
4.2.2.2	Absorption	—	—	—	—	—	—

4.2.2.2-01	Study No. 10652/97. Leuschner J. 4-week subchronic toxicity study of Septanest 1/100,000 epinephrine by subcutaneous administration to Sprague-Dawley rats Laboratory of Pharmacology and Toxicology 10 November 1997	—	—	—	海外	—	参考資料
4.2.2.2-02	Study N° 10653/97. Leuschner J. 4-week subchronic toxicity study of Septanest 1/100,000 epinephrine by subcutaneous administration to beagle dogs Laboratory of Pharmacology and Toxicology 7 November 1997	—	—	—	海外	—	参考資料
4.2.2.2-03	Farbwerke Hoechst AG. Pharmacology and toxicology study on the experimental product HOE 40 045 (carticaine hydrochloride INN, 1976	Farbwerke Hoechst AG.	—	—	海外	Medical Department of the Hoechst Company	参考資料
4.2.2.3	Distribution	—	—	—	—	—	—
4.2.2.3-01	Farbwerke Hoechst AG. Pharmacology and toxicology study on the experimental product HOE 40 045 (carticaine hydrochloride INN, 1976	Farbwerke Hoechst AG.	—	—	海外	Medical Department of the Hoechst Company	参考資料
4.2.2.4	Metabolism	—	—	—	—	—	—
4.2.2.4-01	Farbwerke Hoechst AG. Pharmacology and toxicology study on the experimental product HOE 40 045 (carticaine hydrochloride INN, 1976	Farbwerke Hoechst AG.	—	—	海外	Medical Department of the Hoechst Company	参考資料
4.2.2.5	Excretion	—	—	—	—	—	—
4.2.2.5-01	Farbwerke Hoechst AG. Pharmacology and toxicology study on the experimental product HOE 40 045 (carticaine hydrochloride INN, 1976	Farbwerke Hoechst AG.	—	—	海外	Medical Department of the Hoechst Company	参考資料
4.2.2.6	Pharmacokinetic Drug Interactions (nonclinical)	—	—	—	—	—	—
4.2.2.7	Other Pharmacokinetic Studies	—	—	—	—	—	—
4.2.3	Toxicology	—	—	—	—	—	—
4.2.3.1	Single-Dose Toxicity	—	—	—	—	—	—
4.2.3.1-01	Study No. 870975. Demons C. Carticaine 4 per cent without epinephrine: toxicity after a single administration sub- cutaneously in the mouse Centre de Recherches Biologiques 23 February 1988	—	—	—	海外	—	参考資料
4.2.3.1-02	Study No. 880001. Demons C. "Aged" articaine solution (3 months) in comparison with "fresh" articaine solution: safety in the mouse via the subcutaneous route Centre de Recherches Biologiques 22 February 1988	—	—	—	海外	—	参考資料
4.2.3.1-03	Study No. 870973. Demons C. Carticaine (articaine 4 per cent epinephrine 1/100,000) in comparison with Alphacaine SP (articaine 4 per cent epinephrine 1/100,000) Centre de Recherches Biologiques 9 December 1987	—	—	—	海外	—	参考資料
4.2.3.1-04	Study No. 870974. Demons C. Carticaine (articaine 4 per cent epinephrine 1/200,000) in comparison with Alphacaine N (articaine 4 per cent epinephrine 1/200,000) Centre de Recherches Biologiques 9 December 1987	—	—	—	海外	—	参考資料
4.2.3.1-05	Study No. 871299. Demons C. "Aged" articaine solution (6 months) in comparison with "fresh" articaine solution: safety in the mouse via the subcutaneous route Centre de Recherches Biologiques 15 February 1988	—	—	—	海外	—	参考資料
4.2.3.2	Repeat-Dose Toxicity	—	—	—	—	—	—
4.2.3.2-01	Study N° 10376/97. Leuschner J. 14-day dose-range-finding study for a 4-week subchronic toxicity study of articaine hydrochloride by subcutaneous administration to beagle dogs Laboratory of Pharmacology and Toxicology 12 May 1997	—	—	—	海外	—	参考資料
4.2.3.2-02	Study N° 10652/97. Leuschner J. - Note to the Reviewer 4-week subchronic toxicity study of Septanest 1/100,000 epinephrine by subcutaneous administration to Sprague-Dawley rats Laboratory of Pharmacology and Toxicology 10 November 1997	—	—	—	海外	—	参考資料
4.2.3.2-03	Study N° 10653/97. Leuschner J. 4-week subchronic toxicity study of Septanest 1/100,000 epinephrine by subcutaneous administration to beagle dogs Laboratory of Pharmacology and Toxicology 7 November 1997	—	—	—	海外	—	参考資料
4.2.3.3	Genotoxicity	—	—	—	—	—	—
4.2.3.3.1	In vitro	—	—	—	—	—	—
4.2.3.3.1-01	Study N° 10089/96. Leuschner J. Mutagenicity study of articaine hydrochloride in the Salmonella typhimurium reverse mutation assay (in vitro) Laboratory of Pharmacology and Toxicology 20 October 1997	—	—	—	海外	—	参考資料
4.2.3.3.1-02	Study N° 10090/96. Leuschner J. In vitro assessment of the clastogenic activity of articaine hydrochloride in cultured CHO- cells Laboratory of Pharmacology and Toxicology 15 October 1997	—	—	—	海外	—	参考資料
4.2.3.3.1-03	Study N° 10373/97. Leuschner J. Mutagenicity study of articaine hydrochloride in mammalian cells (V79) in the in vitro gene mutation assay (HPRT test) Laboratory of Pharmacology and Toxicology 6 October 1997	—	—	—	海外	—	参考資料
4.2.3.3.2	In vivo	—	—	—	—	—	—
4.2.3.3.2-01	Study N° 10374/97. Leuschner J. Micronucleus test of articaine hydrochloride in bone marrow cells of the NMRI mouse by subcutaneous administration Laboratory of Pharmacology and Toxicology 23 May 1997	—	—	—	海外	—	参考資料
4.2.3.3.2-02	Study N° 10651/97. Leuschner J. Micronucleus test of Septanest 1/100,000 epinephrine in bone marrow cells of the NMRI mouse by subcutaneous administration (base set) Laboratory of Pharmacology and Toxicology 29 October 1997	—	—	—	海外	—	参考資料
4.2.3.4	Carcinogenicity	—	—	—	—	—	—
4.2.3.4.1	Long-Term Studies	—	—	—	—	—	—
4.2.3.4.2	Short-or-Medium-Term Studies	—	—	—	—	—	—
4.2.3.4.3	Other Studies	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5	Reproductive and Developmental Toxicity	—	—	—	—	—	—

4.2.3.5.1	Fertility-and-Early-Embryonic development	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5.1-01	Study N° 10654/97. Leuschner J. Examination of the influence of Septanest 1/100,000 epinephrine on the fertility and early embryonic development to implantation of Sprague-Dawley rats Laboratory of Pharmacology and Toxicology 29 October 1997	—	—	—	海外	—	参考資料
4.2.3.5.2	Embryo-fetal development(1/3)	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5.2-01	Study N° 10379/97. Leuschner J. Dose-range-finding sudy to determine the dose levels for an examination of the influence of articaine in the pregnant rabbit and the fetus by subcutaneous administration Laboratory of Pharmacology and Toxicology 12 May 1997	—	—	—	海外	—	参考資料
4.2.3.5.2-02	Study N° 10137/96. Leuschner J. Dose-range-finding sudy to determine the dose levels for an examination of the influence of articaine hydrochloride on the pre- and postnatal development Laboratory of Pharmacology and Toxicology 15 October 1997	—	—	—	海外	—	参考資料
4.2.3.5.2-2	Embryo-fetal development(2/3)	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5.2-2-01	Study N° 10655/97. Leuschner J. Examination of the influence of Septanest® 1/100,000 adrenaline on the pregnant rat and the fStus by subcutaneous administration Laboratory of Pharmacology and Toxicology 29 October 1997	—	—	—	海外	—	参考資料
4.2.3.5.2-3	Embryo-fetal development(3/3)	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5.2-3-01	Study N° 10656/97. Leuschner J. Examination of the influence of Septanest 1/100,000 epinephrine on the pregnant rabbit and the fetus by subcutaneous administration Laboratory of Pharmacology and Toxicology 29 October 1997	—	—	—	海外	—	参考資料
4.2.3.5.3	Prenatal and postnatal development, including maternal function	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5.3-01	Study N° 10138/96. Leuschner J. Examination of articaine hydrochloride for effects on the pre- and postnatal development (including maternal function) Laboratory of Pharmacology and Toxicology 28 October 1997	—	—	—	海外	—	参考資料
4.2.3.5.4	Studies in which the offspring (juvenile animals) are dosed and/or further evaluated	—	—	—	—	—	—
4.2.3.6	Local Tolerance	—	—	—	—	—	—
4.2.3.6-01	Study N° 871225. Demons C. Articaine 4 per cent without vasoconstrictor: study of skin sensitivity according to Magnusson and Kligman Centre de Recherches Biologiques 22 February 1988	—	—	—	海外	—	参考資料
4.2.3.7	Other Toxicity Studies	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.1	Antigenicity	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.2	Immunotoxicity	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.3	Mechanistic.studies	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.4	Dependence	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.5	Metabolites	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.6	Impurities	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.6-01	Study No. 20110153TRP Epinephrine Sulfonic Acid Acute toxicity study in the rat by the intravenous route Centre de Recherches Biologiques 8 February 2012	—	—	—	海外	—	参考資料
4.2.3.7.6-02	Study No. FSR-IPL 100901 Epinephrine Sulfonic Acid - Bacterial Reverse Mutation Test on five strains of Salmonella typhimurium His- using B.N. AMES' Technique Institut Pasteur de Lille 12 July 2011	—	—	—	海外	—	参考資料
4.2.3.7.6-03	Study No. FSR-IPL 100902 EPINEPHRINE SULFONIC ACID- In Vitro mammalian chromosome aberration test Institut Pasteur de Lille 12 August 2011	—	—	—	海外	—	参考資料
4.2.3.7.6-04	Derek Nexus Assessment Computational Toxicology Services LLC, Maryland 25 May 2012	—	—	—	海外	—	参考資料
4.2.3.7.6-05	報告書　医薬品中不純物の変異原性及びがん原性評価	[redacted]	—	—	国内	—	評価資料
4.2.3.7.7	Other	—	—	—	—	—	—

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	資料番号
4.3.1	Baeder C, Bähr H, Benoit W et al. Studies on the tolerance of the new local anesthetic carticaine Prakt Anaesth. 1974; 9(3): 147-52	Baeder C	海外	Prakt Anaesth	2.4.4.1.1.1
4.3.2	Birnbaum SC, Kien N, Martucci RW et al. Nicotine- or epinephrine-induced uteroplacental vasoconstriction and fetal growth in the rat Toxicology 94 (1-3) :69-80	Birnbaum SC	海外	Toxicology	2.4.4.2.5.2
4.3.3	Borchard U, Drouin H. Carticaine: action of the local anesthetic on myelinated nerve fibres Eur J Pharmacol. 1980; 62(1): 73-9	Borchard U	海外	Eur J Pharmacol	2.4.2.1.1.1
4.3.4	Den Hertog A. The effect of carticain on mammalian non-myelinated nerve fibres Eur J Pharmacol. 1974; 26(2): 175-8	Den Hertog A.	海外	Eur J Pharmacol	2.4.2.1.1.1
4.3.5	Dietz D. NTP Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of l-epinephrine hydrochloride US Department of Health and Human Services, Public Health Service,	Dietz D.	海外	US Department of Health	2.4.2.2 2.4.3.2 2.4.4.2.1 2.4.4.2.2 2.4.4.2.3 2.4.4.2.4 2.4.4.2.5.2 2.4.4.2.5.3
4.3.6	Dobo KL, Greene N, Fred C, Glowienke S et al. In silico methods combined with expert knowledge rule out mutagenic potential of pharmaceutical impurities: An industry survey	Dobo KL	海外	An industry survey	4.2.3.7.6
4.3.7	EMEA Note for guidance on the need for carcinogenicity studies of pharmaceuticals December, 1995	EMEA	海外		2.4.4.1.4 2.4.4.3.4

4.3.8	FDA Guidance for Industry Genotoxic and Carcinogenic Impurities in Drug Substances and Products: Recommended Approaches Online Source, 2008		海外	FDA Guidance for Industry	4.2.3.7.6
4.3.9	Goodman and Gilman's Chapter 20. Local Anaesthetics â€“ pp 565-582. The pharmacological basis of therapeutics. Twelth edition. Editor: Laurence Brunton â€“ Associate editors: Bruce Chabner, Bjorn Knollman, 2011	Laurence Brunton	海外	The pharmacological basis of therapeutics	2.4.1
4.3.10	Hirsch KS and Fritz HI Teratogenic effects of mescaline, epinephrine, and norepinephrine in the hamster. Teratology 1981; 23: 287-91	Hirsch KS and Fritz HI	海外	Teratology	2.4.4.2.5.1
4.3.11	Hoffer, Eberl R, Altmann H. PharmakokinetischeUuntersuchungen mit 35 S-markiertem carticaine Prakt Anヲsth 1974; 9: 157-61	Hoffer, Eberl R, Altmann H.	海外	Prakt Anästh	2.4.3.1 2.4.3.1.1 2.4.3.1.2 2.4.3.1.3.2
4.3.12	ICH Guidance for Industry Assessment and Control of DNA reactive (mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk M7 Online Source, 2013		海外	ICH Guidance for Industry	
4.3.13	ICH Guidance for Industry Q3B(R2) Impurities in New Drug Products Revision 2 July, 2006		海外	ICH Guidance for Industry	4.2.3.7.6
4.3.14	Leuschner J, Leblanc D. Studies on the toxicological profile of the local anaesthetic articaine Arzneimittelforschung, 1999; 49(2): 126-32	Leuschner J, Leblanc D.	海外	Arzneimittel Forschung Drug research	2.4.3.1.2 2.4.3.1.3.1
4.3.15	Lewis, R.J. Sr. (ed) Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 11th Edition Wiley-Interscience, Wiley & Sons, Inc. Hoboken, NJ. 2004., p. 3664	Lewis, R.J.	海外	Wiley-Interscience	2.4.4.2.1
4.3.16	Martindale The Complete Drug Reference 34th edition Sweetman SC (ed), London, Chicago: Pharmaceutical Press, 2005, pp. 852-856		海外	Martindale The Complete Drug Reference	2.4.2.2 2.4.3.2
4.3.17	Moller RA, Covino BG. Cardiac electrophysiologic effects of articaine compared with bupivacaine and lidocaine Anesth Analg. 1993; 76(6): 1266-73	Moller RA	海外	Anesth Analg	2.4.2.1.2.1
4.3.18	Muller L, Kikuchi Y, Probst G, et al. ICH-Harmonised Guidances on Genotoxicity testing of Pharmaceuticals : Evolution, Reasoning and Imapct Mutat. Res. 436 (3) 195-225, 19	Muller L	海外		4.2.3.7.6
4.3.19	National Toxicology Program Toxicology and carcinogenesis studies of Lepinephrine hydrochloride (CAS No. 55-31-2) in F344	National Toxicology Program	海外		2.4.4.2.4
4.3.20	Oertel R, Richter K. Plasma protein binding of the local anaesthetic drug articaine and its metabolite articainic acid Pharmazie. 1998; 53(9): 646-7	Oertel R, Richter K.	海外		2.4.3.1.2
4.3.21	Physicianâ€™s Desk Reference 59th ed. 2005		海外	Physicians' Desk Reference	2.4.4.2.5.3
4.3.22	Rajala GM, Kuhlmann RS, Kolesari GL. The role of dysrhythmic heart function during cardiovascular teratogenesis in epinephrine- treated chick embryos Teratology 1984; 30:	Rajala GM	海外	Teratology	2.4.4.2.5.2
4.3.23	Septodont R&D Bibliographic Research on Epinephrine Sulfonic Acid Report 2011	Septodont Inc	海外		
4.3.24	Simard-Savoie S, Perrault I, Perron MJ. Effects of articaine on intrapulpal, mandibular, and femoral pressures in dogs Anesth Prog. 1990; 37(1): 16-9	Simard-Savoie S,	海外		2.4.2.1.2.2
4.3.25	Sola-Puyravel M.I, Gitton I, and CERB Adrenalin Sulfonate: Acute Toxicity Study in the Rat by the Intravenous or Subcutaneous Route	Sola-Puyravel M.I	海外		
4.3.26	Sonnabend E, Maschinski G. [Animal experimental studies on the toxicity of carticaine and lidocaine] Dtsch Zahnarztl Z. 1976; 31(2): 126-7	Sonnabend E	海外	Dtsch Zahnarztl Z	2.4.4.3.1.1
4.3.27	Watanabe K, Sakamoto K, Sasaki T. Comparisons on chemically-induced mutation among four strains, Salmonella typhimurium TA102 and TA2638, and Escherichia coli WP2	Watanabe K	海外	Mutation Reserch	2.4.4.2.3
4.3.28	Westfall TC, Westfall DP. Adrenergic agonists and antagonists Goodman and Gilmanâ€™s The Pharmacologic Basis of Therapeutics, 11th edition; Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. New York: McGraw Hill, Medical Publishing Division, 2006. pp 237-295	Westfall TC	海外	The Pharmacologic Basis of Therapeutics	2.4.2.2 2.4.3.2

第5部（モジュール5）臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.2	全臨床試験一覧表	[redacted]	—	—	国内	—	—	—
5.3.1.4-1	Ph1測定バリデーション最終報告書	[redacted]	—	—	国内	—	評価資料	—
5.3.2.1-1	血漿蛋白結合試験報告書	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	参考資料	—
5.3.2.2-1	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書	Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.	—	—	海外	—	参考資料	—
5.3.3.1-1	【DAAA-1】治験総括報告書（アーティカインPK試験（医師主導治験））	岡山大学 [redacted]	—	—	国内	—	評価資料	—
5.3.5.1.1-1	【DAAA-3】治験総括報告書（第1.1改訂版）	岡山大学 [redacted]	—	—	国内	—	評価資料	—
5.3.5.1.1-2	【DAAA-3】第Ⅲ相試験_治験総括報告書（第1.0版）（1-14章）	岡山大学 [redacted]	—	—	国内	—	評価資料	有
5.3.5.1.1-3	【DAAA-3】第Ⅲ相試験_治験総括報告書（第1.0版）（16章）	岡山大学 [redacted]	—	—	国内	—	評価資料	有

5.3.5.1.2-1	Clinical Study S96001.02 UK - A single dose study to evaluate the safety and efficacy of 4% articaine HCl with 1/100,000 epinephrine versus 2% lidocaine HCl with 1/100,000 epinephrine in the treatment of general dental procedures	—	—	—	海外	—	参考資料	—
5.3.5.1.2-2	Clinical study No. S96001.02UK, Element 2/4	—	—	—	海外	—	参考資料	—
5.3.5.1.2-3	Clinical study No. S96001.02UK, Element 3/4	—	—	—	海外	—	参考資料	—
5.3.5.1.2-4	Clinical study No. S96001.02UK, Element 4/4	—	—	—	海外	—	参考資料	—
5.3.5.1.3-1	Clinical Study S96001.02 US - A single dose study to evaluate the safety and efficacy of 4% articaine HCl with 1/100,000 epinephrine versus 2% lidocaine HCl with 1/100,000 epinephrine in the treatment of general dental procedures	—	—	—	海外	—	参考資料	—
5.3.5.1.3-2	Clinical study No. S96001.02US, Element 2/10	—	—	—	海外	—	参考資料	—
5.3.5.1.3-3	Clinical study No. S96001.02US, Element 3/10	—	—	—	海外	—	参考資料	—
5.3.5.1.3-4	Clinical study No. S96001.02US, Element 4/10	—	—	—	海外	—	参考資料	—
5.3.5.1.3-5	Clinical study No. S96001.02US, Element 5/10	—	—	—	海外	—	参考資料	—
5.3.5.1.3-6	Clinical study No. S96001.02US, Element 6/10	—	—	—	海外	—	参考資料	—
5.3.5.1.3-7	Clinical study No. S96001.02US, Element 7/10	—	—	—	海外	—	参考資料	—
5.3.5.1.3-8	Clinical study No. S96001.02US, Element 8/10	—	—	—	海外	—	参考資料	—
5.3.5.1.3-9	Clinical study No. S96001.02US, Element 9/10	—	—	—	海外	—	参考資料	—
5.3.5.1.3-10	Clinical study No. S96001.02US, Element 10/10	—	—	—	海外	—	参考資料	—
5.3.5.1.4-1	Clinical Study S96002.01 - A single dose study to evaluate the safety and efficacy of 4% articaine HCl with 1/100,000 epinephrine versus 2% lidocaine HCl with 1/100,000 epinephrine in the treatment of general dental procedures	—	—	—	海外	—	参考資料	—
5.3.5.1.4-2	Clinical study No. S96002.01, Element 2/4	—	—	—	海外	—	参考資料	—
5.3.5.1.4-3	Clinical study No. S96002.01, Element 3/4	—	—	—	海外	—	参考資料	—
5.3.5.1.4-4	Clinical study No. S96002.01, Element 4/4	—	—	—	海外	—	参考資料	—
5.3.5.2.1-1	【DAAA-2】第Ⅱ相試験_治験総括報告書（第2.0版）	岡山大学 [redacted]	—	—	国内	—	評価資料	有
5.3.5.2.1-2	【DAAA-2】第Ⅱ相試験_治験総括報告書（第1.0版）	岡山大学 [redacted]	—	—	国内	—	評価資料	有
5.3.5.2.2-1	Clinical Study No. S97001 - A phase II study to evaluate safety, efficacy, and pharmacokinetics of a single dose and multiple doses of 4% articaine HCl with 1/200,000 epinephrine in healthy subjects	—	—	—	海外	—	参考資料	—
5.3.5.2.2-2	Clinical study No. S97001, Element 2/3	—	—	—	海外	—	参考資料	—
5.3.5.2.2-3	Clinical study No. S97001, Element 3/3	—	—	—	海外	—	参考資料	—
5.3.6-1	PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT VIG.REC.00011	—	—	—	海外	—	—	—
5.3.6-2	Comparison of safety profile of Articaine vs Lidocaine in local Report R21-002	—	—	—	海外	—	—	—
5.3.6-3	PBRER-ST_Arti-Adre_sup3DF	—	—	—	海外	—	—	—
5.3.6-4	PBRER-ST_Lido-Adre_sup3DF	—	—	—	海外	—	—	—
5.3.6-5	PBRER-ST-51-Lido-Adre tout sauf sup3DF	—	—	—	海外	—	—	—
5.3.6-6	PBRER-ST-52-Arti-Adre tout sauf sup3DF	—	—	—	海外	—	—	—
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	岡山大学 [redacted]	—	—	国内	—	—	—

5.4 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	資料番号
5.4-1	Seo(2022)_歯科麻酔学 第8版 第3章	宮脇卓也 他	国内	歯科麻酔学	2.5.1.1 2.5.1.4 2.5.6.1.2
5.4-2	Clinical Action of Specific Agents	Malamed SF	海外	Handbook of local anesthesia	2.5.1.3 2.5.5.7
5.4-3	第２回永久歯の抜歯原因調査報告書	公益財団法人8020推進財団	国内		2.5.1.4
5.4-4	For opioid-NSAID combination relief of acute pain	Malamed SF	海外	J Am Dent Assoc	2.5.1.5
5.4-5	Sample size re-estimation without unblinding for normally distributed outcomes with unknown variance	Lawrence Gould & Weichung Joseph Shih	海外	Communications in Statistics - Theory and Methods,	2.5.4.3.1
5.4-6	臨床試験における被験者数再設定	上村鋼平	国内	計量生物学	2.5.4.3.1
5.4-7	Bupivacaine 0.5 % versus articaine 4 % for the removal of lower third molars. A crossover randomized controlled trial	Sancho-Puchades M	海外	Med Oral Patol Oral Cir Bucal	2.5.4.3.2.1
5.4-8	Articaine: a review of the literature	Yapp KE	海外	Br Dent J	2.5.4.3.2.1 2.5.4.3.2.2
5.4-9	抜歯にはどの程度の局麻剤を必要としたか501症例の検討より	原田　猛	国内	Quintessence	2.5.4.3.2.1 2.5.4.3.4.2
5.4-10	歯科用局所麻酔剤に添加される血管収縮剤の濃度差による麻酔効果ならびに循環動態に関する研究	岡　俊一	国内	日歯麻誌	2.5.4.3.2.1
5.4-11	The pulpal anesthetic efficacy of articaine versus lidocaine in dentistry	Ryan G. Bramdt 他	海外	J Am Dent Assoc	2.5.4.3.2.2 2.5.4.3.4.1 2.5.6.1.2

5.4-12	Does Articaine Provide an Advantage over Lidocaine in Patients with Symptomatic Irreversible Pulpitis? A Systematic Review and Meta-analysis	Kung J	海外	J Endod	2.5.4.3.2.2 2.5.4.3.4.1 2.5.6.1.2
5.4-13	Efficacy of articaine vs lignocaine in maxillary and mandibular infiltration and block anesthesia in the dental treatments of adults: A systematic review and meta-analysis	Soysa NS	海外	J Investig Clin Dent	2.5.4.3.2.2 2.5.4.3.4.1 2.5.6.1.2
5.4-14	Local anaesthesia for surgical extraction of mandibular third molars: a systematic review and network meta-analysis	Yang F	海外	Clin Oral Investig	2.5.4.3.2.2 2.5.4.3.4.1
5.4-15	Safety and efficacy of 4% articaine in mandibular third-molar extraction	Santos-Sanz	海外	J Am Dent Assoc	2.5.4.3.2.2 2.5.4.3.4.1
5.4-16	Anesthetic Efficiency of Articaine Versus Lidocaine in the Extraction of Lower Third Molars: A Meta-Analysis and Systematic Review	Zhang A	海外	J Oral Maxillofac Surg	2.5.4.3.2.2 2.5.4.3.4.1
5.4-17	Which is the most suitable local anaesthetic when inferior nerve blocks are used for impacted mandibular third molar extraction? A network meta-analysis	Camps-Font O	海外	Int J Oral Maxillofac Surg	2.5.4.3.2.2 2.5.4.3.4.1
5.4-18	Ubistesin™ forte	3M Deutschland GmbH	海外		2.5.4.3.2.2
5.4-19	Efficacy and safety of articaine versus lidocaine for irreversible pulpitis treatment: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials	Su N	海外	Aust Endod J	2.5.4.3.4.1
5.4-20	片肺患者に対する下顎プレート除去術を静脈内鎮静法下に行った１例	佐々木　詩佳　他	国内	日本歯科麻酔学会誌	2.5.4.3.4.2
5.4-21	全身麻酔による間質性肺炎の急性憎悪を避けるため、静脈内鎮静法下で口腔外科手術を行った１例	向井　友宏　他	国内	日本歯科麻酔学会誌	2.5.4.3.4.2
5.4-22	感染性心内膜炎が原因と考えられた多発性脳梗塞症例に多数歯抜歯を行った１例	中尾　晶子　他	国内	日本歯科麻酔学会誌	2.5.4.3.4.2
5.4-23	Occurrence of paresthesia after dental local anesthetic administration in the United States	Garisto GA	海外	J Am Dent Assoc	2.5.5.6.5.1
5.4-24	The pharmacokinetics and cardiovascular effects of high-does articaine with 1:100,000 and 1:200,000 epinephrine	Hersh	海外	JADA	2.5.5.6.5.2
5.4-25	The anesthetic efficacy of articaine in buccal infiltration of mandibular posterior teeth	Robertson D	海外	J Am Dent Assoc	2.5.6.1.2
5.4-26	Injectable local anaesthetic agents for dental anaesthesia (Review)	St George	海外	Cochrane Database Syst Rev	2.5.6.1.2
5.4-27	HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION	Septodont Inc	海外		2.5.6.3
5.4-28	101-IRB提出資料_01_【DAAA-3】治験実施計画書_v3_[redacted]		国内		2.5.4.2.3 2.5.4.3.1
5.4-29	102-IRB提出資料_02_【DAAA-3】治験実施計画書_変更点一覧_v2→v3_[redacted]		国内		2.5.4.2.3 2.5.4.3.1
5.4-30	103-IRB提出資料_03_医10_DAAA-3_PRTv3改訂_[redacted]		国内		2.5.4.2.3 2.5.4.3.1
5.4-31	104-第421回IRB議事録_[redacted]		国内		2.5.4.2.3 2.5.4.3.1
5.4-32	105-アルチカイン中間評価会議_議事録_[redacted]		国内		2.5.4.3.1
5.4-33	Clinical significance of Reported Changes in Pain Severity	Todd	海外	Annals of Emergeny Medicine	2.5.4.3.1
5.4-34	Clinical Action of Specific Agents	Malamed SF	海外	Handbook of local anesthesia. seventh ed. Chapter4	2.5.1.3
5.4-35	The efficacy and safety of articaine versus lignocaine in dental treatments: A meta-analysis	Katyal	海外	Journal of Dentistry	5.3.3.1-1 5.3.5.1.1-1 5.3.5.1.1-2 5.3.5.2.1-1 5.3.5.2.1-2
5.4-36	Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review	FDA	海外		5.3.3.1-1 5.3.5.1.1-1 5.3.5.1.1-2 5.3.5.2.1-1 5.3.5.2.1-2
5.4-37	Local Anesthetics: Review of Pharmacological Considerations	Becker	海外		5.3.3.1-1
5.4-38	局所麻酔薬中毒の臨床	朝田　章　他	国内	局所麻酔薬中毒・アレルギー	5.3.3.1-1
5.4-39	Clinical Pharmacokinetics of Articaine	Oertel	海外		5.3.5.1.1-1 5.3.5.1.1-2 5.3.5.2.1-1 5.3.5.2.1-2

5.4-40	The efficacy of six local anesthetic formulations used for posterior mandibular buccal infiltration anesthesia	Abdulwahab	海外		5.3.5.1.1-1 5.3.5.1.1-2 5.3.5.2.1-1 5.3.5.2.1-2
5.4-41	Clinical Sinificance of Reported Changes in Pain Severity	Todd	海外	Annals of Emergeny Medicine	5.3.5.1.1-1 5.3.5.1.1-2 5.3.5.2.1-1 5.3.5.2.1-2
5.4-42	局所麻酔薬	福島　和昭　他	国内	歯科麻酔学	5.3.3.1-1 5.3.5.1.1-1 5.3.5.1.1-2 5.3.5.2.1-1 5.3.5.2.1-2
5.4-43	医薬品インタビューフォーム　オーラ注歯科用カートリッジ１．０mL／１．８mL	昭和薬品化工株式会社	国内		5.3.5.1.1-1 5.3.5.1.1-2 5.3.5.2.1-1 5.3.5.2.1-2