

厚生労働科学研究費補助金

(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(国際水準臨床研究分野))

分担研究報告書

分担研究4) 歯科用局所麻酔剤アーティカインを用いた医師主導治験

研究分担者 宮脇 卓也 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究要旨

歯科用局所麻酔剤であるアーティカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩注射剤(以下本製剤)は、1976年に西ドイツで導入されて以来、歯科用局所麻酔剤の世界標準治療薬として広く使用されている。本製剤の特徴としては、代謝が速いため、反復投与での局所麻酔薬の蓄積・中毒が回避できること、また他の歯科用局所麻酔剤よりも高濃度での使用が可能であるため、より強い麻酔効果が期待できることである。しかし、日本での薬事承認がなされていない。日本の既存の治療薬とは異なる特長を有し、超高齢社会において個体医療が求められる今日の医療には必要であると考えられるため、本製剤を日本に導入するために、本研究機関において医師主導治験を計画した。

A. 研究目的

歯科用局所麻酔剤であるアーティカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩注射剤(以下本製剤)は、1976年に西ドイツで導入されて以来、これまでにヨーロッパの国々(13国以上)、カナダ、米国(2000年にFDAで承認)、中国、韓国などにも導入され、歯科用局所麻酔剤の世界標準治療薬として広く使用されている。

本製剤の特徴としては、代謝が速いため、反復投与での局所麻酔薬の蓄積・中毒が回避できること、また他の歯科用局所麻酔剤よりも高濃度での使用が可能であるため、より強い麻酔効果が期待できることである。日本では、3種類の歯科用局所麻酔剤が使用されているが、このような特徴の歯科用局所麻酔剤はない。

また、北米ではアーティカインを含む5種類の局所麻酔薬の成分で、11種類の歯科用局所麻酔剤が使用されているのに対して、日本では明らかに選択肢が少ない状況である。超高齢社会において個体医療が求められる今日の医療に対応できておらず、日本での薬事承認が期待されている。また、一般社団法人日本歯科麻酔学会は、本製剤を昨年12月に医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬」として、要望を提出している状況である。

以上のような状況をふまえ、世界標準治療薬であり、日本の既存の治療薬とは異なる特長を有する本製剤を日本に導入(日本での薬事承認取得)するために、

本研究機関において医師主導治験を計画した。

B . 研究方法

本試験自体は、健康成人男性日本人ボランティアを対象とした、アーティカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩注射剤（1:100,000）の第1相試験を行い、日本での薬事承認取得へとつなげていく計画である。本研究は3年計画であり、その全体像は、

1. プロジェクトチームの編成
2. 製造企業(海外)と協議
3. 試験計画の作成 PMDA 薬事戦略相談
4. 治験薬の輸入
5. 治験の開始
6. 治験の終了
7. データ解析・総括報告書作成
8. 承認申請
9. 本邦での製品化

である。平成25年度は「3.試験計画の作成 PMDA 薬事戦略相談」までである。

平成25年度に計画された本試験(治験)の概要は以下のとおりである。

1 . 治験実施の概要

(1) 目的：

アーティカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩（1:100,000）注射剤を、口腔粘膜下に注射した時の、アーティカインの薬物動態、および安全性を評価する。

a . 被検者：

健康成人ボランティア6人

(年齢20-40歳、男性)

b . 治験薬名：

歯科用局所麻酔剤アーティカイン塩酸

塩・アドレナリン酒石酸水素塩

(1:100,000)注射剤

c . 投与量：

歯科用局所麻酔剤アーティカイン塩酸

塩・アドレナリン酒石酸水素塩

(1:100,000)注射剤

d . 投与期間：

口腔粘膜下单回注射

e . エンドポイント：

日本の健康成人に対して、アーティカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩（1:100,000）注射剤を口腔粘膜下に注射した時、アーティカインの薬物動態は海外での報告と明らかな差がなく、さらに、臨床的に問題となる有害事象は発生しない。

f . 対照薬名：なし

g . 治験実施方法：

低用量、中用量、または高用量のアーティカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩（1:100,000）注射剤を、口腔粘膜下に注射し、投与後24時間までのアーティカインおよび代謝産物の血中濃度および尿中濃度を測定する。また、投与中および投与後のバイタルサインの変化および有害事象の有無を評価する。さらに、副次的に電気式歯髄診断器を用いて、歯に対する麻酔効果を確認する。

(2) 対象：

a . 選択基準：

・健康であり、麻酔効果を確認する歯は治療をされていない。

・性別：男性

・年齢：20-40歳

・入院/外来区分：入院（1泊）

b . 除外基準：

- ・被検者は合併症がないこと
- ・被検者は類似作用の薬剤の併用がないこと
- ・被検者は基礎疾患がないこと
- ・被検者はアレルギー反応がないこと
- ・被検者は妊婦、授乳中、妊娠可能性がないこと
- ・被検者は、特殊な患者層ではないこと

（倫理面への配慮）

本治験では、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則及びGCP省令を遵守し、以下のように人権擁護上の配慮、不利益・危険性の排除や説明と同意への徹底した対応を行う。

- ・治験を実施する前に被験者及び社会にとって期待される利益と予想される危険及び不利益とを比較考量し、期待される利益によって危険を冒すことが正当化される場合に限り本治験を開始・継続する。
- ・被験者の人権の保護，安全の保持及び福祉の向上に対する配慮を最も大事とし，科学と社会のための利益よりもこれを優先する。
- ・また，本治験では，実施にあたり十分な非臨床試験及び臨床試験に関する情報を得て，試験内容も科学的に妥当であることを確認する。また，治験審査委員会にて，本試験の倫理性，科学性，社会性の審査を行い，承認された治験実施計画書を遵守して本治験を実施する。
- ・すべての被験者から治験に参加する前に，本治験の詳細（期待される効果と副作用等），従来の治療法，同意撤回の自由などを十分説明し，自由意思によるインフォームド・コンセントを得る。被験者の身元を明らかにする可能性のある記録は

被験者のプライバシーと秘密保全に配慮して保護を行う。

- ・治験に関連して被験者に健康被害が生じた場合には，過失によるものがあるか否かを問わず，被験者の損失を適切に補償し，その際，因果関係の証明等について被験者に負担を課すことがないようにする。

C．研究結果

平成 25 年度は、3 年間計画の 1 年目として予定どおり進行しており、PMDA での薬事戦略相談（平成 26 年 3 月に予約、5 月実施）の段階である。試験の実施および薬事承認取得に必要な海外の本製剤製造企業および製造販売承認申請をする日本の企業とは交渉中であるが、本製剤の治験を行う共同研究の同意は得ている。

D．考察

試験対象である本製剤は、海外ですでに 30 年以上臨床使用されているものであり、前述のとおり、一般社団法人日本歯科麻酔学会は、本製剤を昨年 12 月に医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬」として、要望を提出している状況である。しかし、アーティカインは日本では全く新しい薬物であるため、日本人を対象とした薬物動態と安全性は確認しておく必要がある、というのが我々の見解である。そのため、本試験は第 1 相試験として計画されている。日本での本製剤の承認申請に向けた臨床データパッケージを構築に向けて PMDA との相談が必要である。日本での薬事承認取得

を目的としているため、PMDA との十分な相談が必要であり、慎重に行っていきたい。

E . 結論

現在、本医師主導治験（第1相試験）に向けて、試験方法のみならず、病院の治験実施体制、新医療研究開発センターによる支援体制、データ管理体制、モニタリング体制、文書管理体制を活用して実施する予定である。

F . 研究発表

1 . 論文発表

なし

2 . 学会発表

なし

G . 知的財産権の出願・登録状況

1 . 特許取得

なし

2 . 実用新案登録

なし

3 . その他

なし