第 2 部　CTD の概要
一般名：アルチカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩
版番号：1.0

2.5　臨床に関する概括評価

セプトカイン配合注カートリッジ

略語及び用語の定義一覧

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
AUC	area under the blood concentration time curve	薬物血中濃度－時間曲線下面積
CI	confidence interval	信頼区間
Cmax	Maximum concentration	最高血中濃度
EDC	electronic data capture	電子的データ収集
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制国際調和会議
IRB	institutional review board	治験審査委員会
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	preferred term	基本語
SD	standard deviation	標準偏差
SDS	safety data set	安全性データの解析対象集団
T1/2	Elimination Half-life	消失相の半減期
Tmax	Time of maximum concentration	最高血中濃度到達時間
VAS	visual analog scale	痛みの視覚的評価スケール

目次

2.5.1　製品開発の根拠.....5
2.5.1.1　薬理学的分類.....5
2.5.1.2　予定している適応症.....5
2.5.1.3　現行の治療.....5
2.5.1.4　本剤の開発意義.....6
2.5.1.5　海外（米国）における開発の経緯.....6
2.5.1.6　医薬品医療機器総合機構との相談及び助言.....7
2.5.1.7　臨床データパッケージ.....9
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価.....13
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価.....14
2.5.3.1　薬物動態.....14
2.5.4　有効性の概括評価.....15
2.5.4.1　試験デザインの概要.....15
2.5.4.2　有効性の成績.....16
2.5.4.2.1　国内第II相試験（評価資料）.....16
2.5.4.2.2　国内第III相試験（評価資料）.....17
2.5.4.2.3　海外第 III 相試験（S96001.02UK）（参考資料）.....19
2.5.4.2.4　海外第 III 相試験（S96001.02US）（参考資料）.....19
2.5.4.2.5　海外第 III 相試験（S96002.01US）（参考資料）.....20
2.5.4.3　有効性評価における論点.....20
2.5.4.3.1　国内第III相試験における試験期間中のプロトコルの変更.....20
2.5.4.3.2　口腔外科局所麻酔（中等度）カテゴリにおける用法用量の適切性.....30
2.5.4.3.2.1　個別の症例についての考察.....30
2.5.4.3.2.2　海外における本剤の使用方法からの考察.....32
2.5.4.3.2.3　結論.....32
2.5.4.3.3　国内での伝達麻酔における推奨用量の範囲の設定.....33
2.5.4.3.4　国内において 3 カートリッジを超える投与を許容することの要否.....34
2.5.4.3.4.1　海外臨床試験成績および市販後調査に基づく考察.....34
2.5.4.3.4.2　国内におけるリドカインの使用方法に基づく考察.....36
2.5.4.3.4.3　結論.....38
2.5.4.4　有効性評価のまとめ.....38
2.5.5　安全性の概括評価.....39
2.5.5.1　全体的な曝露状況.....39

2.5.5.2　人口統計学的特性及びその他の特性.....39
2.5.5.3　有害事象.....40
2.5.5.3.1　比較的よく見られる有害事象.....40
2.5.5.3.2　死亡.....40
2.5.5.3.3　その他の重篤な有害事象.....40
2.5.5.3.4　その他の重要な有害事象.....40
2.5.5.3.5　注目すべき有害事象.....40
2.5.5.4　臨床検査値の評価.....41
2.5.5.5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目.....41
2.5.5.5.1　QT/QTc 間隔の延長リスク及び催不整脈リスクについての考察.....41
2.5.5.6　特別な患者集団及び状況下における安全性.....41
2.5.5.6.1　内因性要因.....41
2.5.5.6.2　外因性要因.....42
2.5.5.6.3　薬物相互作用.....42
2.5.5.6.4　妊娠及び授乳時の使用.....42
2.5.5.6.5　過量投与.....42
2.5.5.6.5.1　国内における 3 カートリッジを超える投与の安全性について.....42
2.5.5.6.5.2　投与上限量の注意喚起.....43
2.5.5.6.6　薬物乱用.....43
2.5.5.6.7　離脱症状及び反跳現象.....43
2.5.5.6.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害.....44
2.5.5.7　市販後データ.....44
2.5.5.8　安全性のまとめ.....44
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論.....46
2.5.6.1　治療の背景.....46
2.5.6.1.1　疾患又は症状.....46
2.5.6.1.2　現行の治療.....46
2.5.6.2　ベネフィット.....47
2.5.6.3　リスク.....47
2.5.6.4　ベネフィット・リスク.....48
2.5.6.5　補遺.....48
2.5.7　参考文献.....49

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

アルチカイン塩酸塩

アルチカイン塩酸塩（アルチカイン）は、アミド型局所麻酔薬である。アミド系局所麻酔薬は、投与後、脂溶性吸着により組織内に取り込まれてから、神経細胞の電位依存性ナトリウムチャネルの α サブユニットに可逆的に結合することでナトリウムチャネルを内側から閉鎖してイオンの流入を止めることで神経興奮の伝導を抑制し痛覚を遮断する[資料5.4: 1]。

アドレナリン酒石酸水素塩

アドレナリン酒石酸水素塩（アドレナリンまたはエピネフリン）は、α 及び β の両アドレナリン受容体に作用し，交感神経興奮様作用を示す。β1 作用により心拍数を増加、心筋収縮力を増大、心拍出量を増加させるので，強心作用を現す。また、α1 作用により皮膚や粘膜の血管を収縮させるが、β2 作用により骨格筋や内臓（冠動脈を含む）の血管を拡張させる。

アルチカインとアドレナリンの相互作用

アドレナリンは、皮膚や粘膜の血管を収縮させるため、局所麻酔薬であるアルチカインの作用を強める。

2.5.1.2 予定している適応症

本邦では、本剤の効能・効果（案）を以下のとおり設定した。

効能・効果（案）：歯科領域及び口腔外科領域における浸潤麻酔及び伝達麻酔

2.5.1.3 現行の治療

注射を用いる歯科領域の局所麻酔の方法には、歯髄や歯肉など、目的とする部位の近傍に局所麻酔薬を注入することで単純拡散により目的の部位に到達させる浸潤麻酔法と、中枢寄りの神経が密集している神経幹または神経叢に麻酔を施行して、それより末梢の部位の麻酔を得る伝達麻酔法が存在する。これらの麻酔法は単独或いは併用で行われる。本製剤は歯科及び口腔外科領域における浸潤麻酔および伝達麻酔に用いる製剤として開発を行った。これらの用途において、国内で現在使用されている薬剤は 3 種類あり、いずれもアミド型局所麻酔薬である。その内、リドカイン塩酸塩を配合したものが 90%以上の市場占有率となっており、最も標準的な治療薬である。リドカイン製剤が 1946 年に FDA に承認されたのに対し、アルチカインが FDA に承認されたのは、2000 年とアミド系局所麻酔薬

の中では最も新しい分子である[資料 5.4: 2]。

2.5.1.4　本剤の開発意義

アルチカイン製剤における特に重要な特徴は下顎大臼歯に対する高い局所麻酔効果である。一般的に下顎臼歯部は皮質骨が厚く緻密であり、骨小孔も少ないため、他の部位に比べて浸潤麻酔として投与された薬剤が歯髄まで到達し難く、その結果歯科局所麻酔の効果が得にくい[資料 5.4: 1]。さらに本製剤の国内第 III 相臨床試験において対象とした第 3 臼歯は、最も抜歯の頻度が多い歯でもある[資料 5.4: 3]。この下顎臼歯に対する局所麻酔において、アルチカインの麻酔成功率はリドカインよりも高いとするエビデンスレベルの高い研究が複数なされており、本剤の国内導入の意義は大きいと考えられる。

2.5.1.5　海外（米国）における開発の経緯

本製剤の製造元である Novocol 社の親会社である Septodont 社は、2000 年に FDA よりアルチカイン 4%/エピネフリン 1:100,000 製剤（Septocaine 100®）の製造販売承認を取得している。当時、既にこの承認以前に隣国であるカナダや欧州の国々においてアルチカイン製剤が使用されていたが、FDA 申請においては、PK/PD 試験である S97001 の他、3 つの無作為化二重盲検実薬対照臨床試験（S96002-01, S96001-02UK, S96001-02US）を実施し、評価資料として提出した。その後、Septodont 社はアルチカイン 4%/エピネフリン 1:200,000 製剤（Septocaine 200®）の FDA への承認申請のために、追加で 4 つの無作為化二重盲検実薬対照臨床試験を行っている。これらの臨床試験の主目的は[表 2.5.1-1]の通りであった。

表 2.5.1-1　FDA 承認申請時に評価資料とした試験

試験	試験期間	主な目的
S97001	1997/5-1997/6	アルチカイン 4%/エピネフリン 1:200,000 の安全性及び有効性、PK および代謝過程の評価
S96002-01	1997/10-1997/11	アルチカイン 4%/エピネフリン 1:100,000 の 2%リドカイン/100,000 に対する安全性評価
S96001-02UK	1997/3-1997/8	アルチカイン 4%/エピネフリン 1:100,000 の 2%リドカイン/100,000 に対する安全性評価
S96001-02US	1997/3-1997/8	アルチカイン 4%/エピネフリン 1:100,000 の 2%リドカイン/100,000 に対する安全性評価
ART-02-001	2003/8-2004/3	アルチカイン 4%/エピネフリン 1:200,000 のアルチカイン 4%/エピネフリン 1:100,000 及びエピネフリン不含アルチカイン 4%に対する下顎孔伝達麻酔での有効性及び臨床特性の評価
ART-02-002	2003/12-2004/5	アルチカイン 4%/エピネフリン 1:200,000 のアルチカイン 4%/エピネフリン 1:100,000 及びエピネフリン不含アルチカイン 4%に対する上顎に対する浸潤麻酔での有効性及び臨床特性の評価

ART-02-003	2004/4-2004/11	アルチカイン 4%/エピネフリン 1:100,000 及びアルチカイン 4%/エピネフリン 1:200,000 による局所麻酔効果、術野の視認性の改善効果および術中出血の抑制効果の評価
ART-03-001	2004/11-2005/2	アルチカイン 4%/エピネフリン 1:200,000 のアルチカイン 4%/エピネフリン 1:100,000 に対する Cmax および心血管系への影響の評価

FDA が米国での承認申請において検証を求めたのは、本製剤の安全性についてである。当時、既に他地域での長い使用経験があり、臨床試験も複数行われていたことから、本製剤に関する有効性及び安全性のプロファイルはある程度明らかになっていた。すなわち、アルチカイン塩酸塩おける主な副作用は、他のアミド型局所麻酔と同様、頻度は低く、主なものとしては用量依存的な局所麻酔中毒と過敏症（多くの場合、製剤中の抗酸化剤を原因とする）であるということである。このような背景の中、米国に先行してアルチカインを使用していたカナダにおいて、アルチカインはリドカインに比べ、施術後の麻痺を引き起こしやすいという報告（Haas）がなされた。このため、FDA は Septodont 社に臨床試験によって本製剤の安全性が米国での承認を支持出来るものであるか検証を求め([資料 5.3.5.1: S96001.02UK]1. Introduction and Background)、同社は安全性評価を主目的とする S96002.01US, S96001.02UK, S96001.02US の 3 試験を実施し、アルチカインは臨床上リドカインと同様の安全性を有するということを示した[資料 5.4: 4]。

2.5.1.6　医薬品医療機器総合機構との相談及び助言

本邦での申請においては、データの保存状態等の観点から FDA 承認申請時に使用した前記の海外データを国内承認申請データパッケージの評価資料として利用することを断念し、以下の機構相談及びそれらの相談結果に基づく臨床試験を実施した。

医薬品レギュラトリーサイエンス（RS）戦略相談（2016 年 2 月 26 日までに書面で実施）[資料 1.13.2: 戦 P213]

第I相試験の実施にあたり、海外で実施された非臨床試験をもって治験を行うことの妥当性と薬物動態試験のプロトコルの妥当性について助言を得るため、医薬品 RS 戦略相談を実施し、機構の見解に基づき計画を修正した。

第I相試験（DAAA-1）（2016 年 10 月～2017 年 3 月）

日本人に対する本製剤の安全性を確認すること、並びに日本人に本製剤を投与した後のアルチカインの血中濃度が安全域内であることを確認するために実施した。

医薬品第II相試験終了後相談（オーファン以外）（2017 年 10 月 31 日実施）[資料 1.13.2:

P4652]

第I相試験終了後に機構相談の事前面談を実施し、相談区分を医薬品第II相試験終了後相談として対面助言の申し込むよう指示を受け、ピボタル試験としてリドカイン製剤を対照薬とした無作為化二群比較試験を実施することについての相談事項を確認し、医薬品第II相試験終了後相談を実施した。しかしながら、日本人患者に対して臨床で求められる本製剤の鎮痛効果を得られる用量を海外臨床試験の成績のみを基にして説明することに限界があるため、計画しているピボタル試験の前に、本製剤の有効用量を検討することを目的とした第II相試験を実施する必要があるとの機構の見解を得た。

医薬品追加相談（オーファン以外）（2018 年 4 月 20 日までに書面で実施）[資料 1.13.2: P4883]

医薬品第II相試験終了後相談の機構の見解に基づき第II相試験のプロトコル案を作成し、その妥当性について機構の見解を得るため医薬品追加相談を実施した。その結果、提示したプロトコル案について異論無しとの機構の見解を得た。

第II相試験（DAAA-2）（2018 年 12 月～2019 年 9 月）

多施設共同、非盲検、非対照試験として、20 歳以上の日本人の歯科患者 55 例を対象に、本製剤を歯科治療浸潤麻酔あるいは口腔外科局所麻酔（浸潤麻酔又は浸潤麻酔と伝達麻酔の併用）として単回投与する場合の臨床用量域を有効性及び安全性の観点から評価することを目的に実施した。

医薬品追加相談（オーファン以外）（2020 年 10 月 23 日実施）[資料 1.13.2: P6139]

第II相試験終了後に機構相談の事前面談を実施し、相談区分を医薬品追加相談として対面助言の申し込むよう指示を受け、第III相試験を実施することについての相談事項を確認した後、第III相試験のプロトコルの妥当性や国内での効能・効果及び用法・用量の考え方について機構の見解を得るために医薬品追加相談を実施した。

第III相試験のプロトコルについては提示した内容について機構から異論無しとの見解を得た。また、国内での効能・効果及び用法・用量の考え方については、主に以下の見解を得た。

(1) 第II相試験の口腔外科局所麻酔の中等度カテゴリに該当する施術（複数歯の抜歯等）において中程度の痛みが 10 例中 3 例認められたため、本製剤の投与方法の適切性については、承認申請時に海外における本剤の使用方法や本邦におけるリドカイン製剤の使用方法等を踏まえ、あらためて説明する必要があること。

(2) 本製剤 3 カートリッジを超える投与が見込まれる歯科領域の施術が想定され、申請用法・用量として 3 カートリッジを超える使用を可能とする場合には、その適切性について、国内臨床試験成績のみならず、海外における本剤の使用方法や本邦におけるリ

ドカインの使用方法、本剤 3 カートリッジを超える投与を行った海外臨床試験成績等に基づき十分な説明が求められることに留意すること。

(2)の機構の見解を踏まえ、国内において本剤 3 カートリッジを超える使用の可能性並びにその場合の安全性及び適切な使用方法を臨床試験において検討できるように、治験薬の総投与量が 3 カートリッジに達しても麻酔効果が不十分な被験者は、「増量判断のための歯科施術中の VAS（医師評価）」を評価し、VAS 値が 1.3 以上であることを確認した上で、治験薬の最大総投与量として 4 カートリッジまで慎重に増量することを許容するよう第III相試験のプロトコルを修正した。

第III 相試験（DAAA-3）（2021 年 6 月～2022 年 9 月）

多施設共同、無作為化、単盲検、実薬対照並行群間比較試験として、下顎埋伏智歯（半埋伏歯、単歯）の抜歯を行う 20 歳以上の日本人患者 86 例（試験開始時の計画では 70 例としていたが、試験期間中に被験者数を変更）を対象に、本製剤の有効性及び安全性についてリドカイン製剤を対照として評価することを目的に実施した。

医薬品申請前相談（オーファン以外）（2023 年 5 月 26 日実施）[資料 1.13.2: P7399]

第III相試験の試験期間中に被験者数変更を実施したことについての正当性の説明に基づく本試験をピボタル試験と位置付けることの妥当性、本邦における申請効能・効果及び申請用法・用量の説明の妥当性、ならびに承認申請データパッケージの妥当性について機構の見解を得るため、医薬品申請前相談を実施した。その結果、異論なし或いは受け入れ可能との機構の見解を得た。

ただし、被験者数の変更については、本来であれば、本試験の計画段階で、被験者数の再算定を実施する機会を設けた試験計画とすべきであったことから、承認申請資料において、本試験の計画段階ではなく本試験の試験期間中に被験者数の再算定を行う計画に変更した経緯等を詳細に説明した上で、本試験を本剤の有効性及び安全性の主要な根拠となる評価資料として位置付けることの適切性について、十分に説明する必要があるとの見解が示された。また、本邦における申請効能・効果及び申請用法・用量については、審査において最終的に判断されることに留意することが示された。

2.5.1.7　臨床データパッケージ

本承認申請の臨床データパッケージは、機構との相談における助言を踏まえて構築した。国内臨床試験を評価資料、海外臨床試験を参考資料として評価した。また、Septodont 社が市販後調査で収集した有害事象の自発報告をもと作成した資料[5.3.6: R21-002]を参考資料として提出することとした。臨床データパッケージを[表 2.5.1-2]に示す。臨床データパッケージに含まれるすべての臨床試験は GCP を遵守して実施した。

表 2.5.1-2　臨床データパッケージ

分類	実施地域	試験の種類（試験番号）・目的・デザイン	群構成・用量域・例数
評価資料	国内	第 I 相試験（DAAA-1） 目的：安全性及び血中薬物動態の検討 試験デザイン：健常人ボランティア、単回投与、非盲検	1 カートリッジ投与群 : 1:100,000 アドレナリン添加 4%アルチカイン塩酸塩 1.7mL（68mg アルチカイン）単回投与 3 カートリッジ投与群 : 1:100,000 アドレナリン添加 4%アルチカイン塩酸塩 5.1mL（204mg アルチカイン）単回投与 例数 : 1 カートリッジ 投与群 : 6 例 3 カートリッジ投与群 : 6 例
評価資料	国内	第II相試験（DAAA-2） 目的：有効性及び安全性評価 試験デザイン：歯科患者対象、多施設共同単回投与非盲検非対照試験	口腔粘膜下への注射による浸潤麻酔あるいは局所麻酔（浸潤麻酔又は浸潤麻酔と伝達麻酔の併用）として、以下の用量のアルチカイン製剤を歯科治療患者に単回投与 浸潤麻酔 : 0.5～5.1mL(20 ～204mg アルチカイン塩酸塩) 伝達麻酔 : 0.5～3.4mL(20 ～136mg アルチカイン塩酸塩) 口腔外科領域における局 所麻酔 : 1.0～5.1mL(40～204mg アルチカイン塩酸塩) 例数 : 55 例 （歯科治療浸潤麻酔患者 : 25 例、 口腔外科局所麻酔患者 : 30 例）
評価資料	国内	第III相試験（DAAA-3） 目的：有効性（対照薬に対する非劣性）、安全性評価 試験デザイン：単歯抜歯を受ける成人歯科患者、多施設共同の無作為化、単盲検、実薬対照並行群間比較試験	アルチカイン製剤投与群: アルチカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩注射剤 3.4～5.1 mL 単回投与（浸潤麻酔又は浸潤麻酔と伝達麻酔の併用で、必要量を投与） リドカイン製剤投与群 : リドカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩注射剤 3.6～5.4 mL 単回投与（浸潤麻酔又は浸潤麻酔と伝達麻酔の併用で、必要量を投与） 例数 : アルチカイン製剤群 : 42 例 リドカイン製剤群 : 44 例
参考資料	海外	PK-PD 試験／第II相試験（S97001） 目的：有効性及び安全性評価 試験デザイン：健常人を対象とした、単回投与、オープンラベル、非無作為化、1 施設	1 カートリッジ投与群 : 1:200,000 アドレナリン添加 4%アルチカイン塩酸塩製剤の単回投与(1.7mL=68mg アルチカイン) 3 カートリッジ投与群 : : 1:200,000 アドレナリン添加 4%アルチ

		の安全性、有効性及び薬物動態試験	カイン塩酸塩製剤の反復投与(5.1mL=204mg アルチカイン) 例数： 20 例
参考資料	海外	第III相試験（S96001.02UK） 目的：有効性（対照薬に対する非劣性）、安全性評価 試験デザイン：単歯の抜歯、複数歯の抜歯、及び通常の歯科処置を受ける患者を対象、単回投与、無作為化、二重盲検、実薬対照の並行群間比較による多施設共同試験	アルチカイン投与群： 1:100,000 アドレナリン添加 4%アルチカイン塩酸塩を投与 リドカイン投与群： 1:100,000 アドレナリン添加 2%リドカイン塩酸塩を投与 例数： アルチカイン投与群：158 例 リドカイン投与群：84 例
参考資料	海外	第III相試験（S96001.02US） 目的：有効性（対照薬に対する非劣性）、安全性評価 試験デザイン：単歯の抜歯、複数歯の抜歯、及び通常の歯科処置を受ける患者を対象、単回投与、無作為化、二重盲検、実薬対照の並行群間比較による多施設共同試験	アルチカイン投与群： 1:100,000 アドレナリン添加 4%アルチカイン塩酸塩を投与 リドカイン投与群： 1:100,000 アドレナリン添加 2%リドカイン塩酸塩を投与 例数： アルチカイン投与群：569 例 リドカイン投与群：284 例
参考資料	海外	第 III 相試験（S96002.01US） 目的：有効性（対照薬に対する非劣性）、安全性評価 試験デザイン：単歯の抜歯、複数歯の抜歯、及び通常の歯科処置を受ける患者を対象、単回投与、無作為化、二重盲検、実薬対照の並行群間比較による多施設共同試験	アルチカイン投与群： 1:100,000 アドレナリン添加 4%アルチカイン塩酸塩を投与 リドカイン投与群： 1:100,000 アドレナリン添加 2%リドカイン塩酸塩を投与 例数： アルチカイン投与群：155 例 リドカイン投与群：75 例
参考資料	海外	ポストマーケティング調査（R21-002） タイトル：Comparison of safety profile of Articaine vs Lidocaine in local dental anesthesia with high dose administration a review of the vigilance history in literature and Septodont global safety database Vigilance department 2021 目的：海外の安全性管理情報を解析し、アルチカイン製剤とリドカイン製剤について 3 カートリッジを超える投与における安全性プロファイルを比較	アルチカイン製剤： 1:100,000 アドレナリン添加 4%アルチカイン塩酸塩 リドカイン製剤： 1:100,000 アドレナリン添加 2%リドカイン塩酸塩 1990～2021 年までの累積出荷本数 アルチカイン製剤：2,079,541,380 本 リドカイン製剤：2,966,340,450 本 3 カートリッジ以内の投与における有害事象報告件数 アルチカイン製剤：3308 件 リドカイン製剤：1686 件 3 カートリッジ超の投与における有害

			事象報告件数 アルチカイン製剤：133 件 リドカイン製剤：174 件

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

本製剤は、全身循環を介さずに局所注射による投与部位から濃度勾配による拡散により作用部位である神経細胞に到達して薬効を示すことから、バイオアベイラビリティに関する試験は実施していない。

生物薬剤学試験及び関連する分析法として、第I相試験に用いたヒト血漿中のアルチカイン濃度測定法を [2.7.1.1 項]に示す。本測定法は、分析法バリデーションを実施し、ヒト血漿中のアルチカインを定量するのに十分な直線性、選択性、再現性及び安定性を有することを確認した[2.7.1.2 項]。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

本製剤の薬物動態の検討のため、国内第 Ⅰ 相試験（DAAA-1）を実施し、本承認申請の評価資料として評価した。また、海外臨床試験 PK-PD 試験／第 II 相試験(S97001)を参考資料として評価した。

2.5.3.1　薬物動態

国内第 I 相試験（DAAA-1）では健常成人男性 6 例に本製剤 1 または 3 カートリッジを口腔粘膜下投与し安全性及び血中薬物動態を評価した[2.7.2.2.2 項]。結果の解釈のために、アルチカインと同じアミド型局所麻酔薬であるリドカインの中毒血中濃度を参考に、5.0 μg/mL 未満を安全域と定義した。アルチカインの Cmax 平均±SD (ng/mL)は、1 カートリッジ群で 374.35 ± 97.65、3 カートリッジ群で 694.00 ± 175.23 であった。

海外 PK-PD/第 II 相試験(S97001)では健常成人 20 例（男性 10 例、女性 10 例）に対し、4%アルチカイン塩酸塩・1/200000 アドレナリン製剤を口腔前庭部粘膜下に 1 及び 3 カートリッジを同一被験者にそれぞれ投与し安全性及び薬物動態を評価した[2.7.2.2.3 項]。

国内第 I 相試験（DAAA-1）および海外臨床試験 PK-PD 試験（S97001）の結果の比較を([2.5.3 項]表 2.5.3-1)に示した。各試験で使用された製剤は配合されているエピネフリン濃度が異なり、DAAA-1 では 1:100,000 に対し、S97001 では 1:200,000 である。したがって、DAAA-1 の方が、局所に投与された薬剤の吸収をより緩徐にし得たと考えられ、この点が両試験の比較可能性における限界の一つであった。Cmax および AUC は DAAA-1 の方が S97001 よりも低い値を示た。また、Cmax 及び AUC は、S97001 と同様、用量に依存し増加したことから、日本人においても既に海外で得られている知見と同様の安全性プロファイルを有することが示唆された。

表 2.5.3-1　国内第I相試験および海外臨床試験 PK-PD 試験の結果の概略

	Cmax(ng/mL)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)	AUC (hr*ng/mL)
国内第I相試験（1 カートリッジ群）				
Mean	374.35	0.25	0.753	361.10
SD	97.65	0	0.210	116.10
海外臨床試験（S97001）（1 カートリッジ群）				
Mean	405.05	0.40	1.76	634.55
SD	177.93	0.17	-	139.40
国内 PK 試験（3 カートリッジ群）				
Mean	694.00	0.42	0.839	924.27
SD	175.23	0.13	0.127	231.47
海外臨床試験（S97001）（3 カートリッジ群）				
Mean	900.0	0.82	1.57	1526.34
SD	409.00	0.23	-	398.68

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　試験デザインの概要

国内臨床試験の有効性評価の方法は、主に FDA 承認申請時の海外臨床試験を参考に計画された。また、アミド型局所麻酔薬自体は古典的な薬剤であり、FDA 承認申請のための臨床試験以外にも、海外において多くの研究がなされており、患者選択、試験期間、エンドポイントおよび対象群の選択等において十分な知見を背景に国内臨床試験が計画された。本製剤の有効性を評価するために実施した臨床試験の要約を([2.7.3.6 項]表 2.7.3.6-1)に、各試験の有効性評価項目を([2.5.4 項]表 2.5.4-1)示した。国内第 III 相試験では、試験期間中に被験者数の再算定を実施しており、試験の前に計画のない介入であったが、影響は本試験の結果の解釈上、許容可能と判断した [2.5.4.3.1 項]。

表 2.5.4-1　有効性評価項目

試験の種類 (試験番号)	主要評価項目	副次評価項目	その他の評価項目
第Ⅱ相試験 （DAAA-2）	治験薬投与後の歯科施術中の VAS（患者評価） 口腔外科局所麻酔（軽度）以外の麻酔／口腔外科局所麻酔（軽度）別、用法別に仮説検定 有効性判定基準値：1.3 及び 2.0 に基づく解釈	治験薬投与後の歯科施術中の VAS（医師評価） 治験薬投与後の歯科施術中の VAS（患者評価、医師評価）に基づくカテゴリ判定 治験薬投与時の VAS（患者評価） 治験薬投与後の麻酔効果の持続時間（患者評価） 治験薬投与による歯科施術完遂の有無	治験薬投与量 歯科施術時間 増量判断のための歯科施術中の VAS（医師評価） 評価項目間の関連性
第Ⅲ相試験 （DAAA-3）	治験薬投与後の歯科施術中の VAS（患者評価） 群別に要約統計量及び平均値の両側 95% 信頼区間（CI）を推定 有効性判定基準値：1.3 及び 2.0 に基づく解釈 平均値の群間差（アルチカイン製剤投与群－リドカイン製剤投与群）の点推定値及びその両側 95% CI を推定すると共に、群間で同等限界を 1.0 とした 2 標本非劣性 t 検定	DAAA-2 と同じ	DAAA-2 と同じ
第Ⅱ相試験 （S97001）	麻酔成功率、麻酔の発現時間及び持続時間	-	-
第Ⅲ相試験	治験薬投与後の歯科施術中	-	-

（S96001.02UK）	の VAS（患者評価及び医師評価）		
第Ⅲ相試験（S96001.02US）	S96001.02UK と同じ	-	-
第 III 相試験（S96002.01US）	S96001.02UK と同じ	-	-

2.5.4.2　有効性の成績

本項では国内第 II 相試験、国内第 III 相試験、S97001、S96001.02UK 及び S96001.02US、S96002.01US の結果を試験ごとに示す。

2.5.4.2.1　国内第Ⅱ相試験（評価資料）

被験者の内訳及び解析対象集団

本製剤の用法別の臨床用量域を検討するため、20 歳以上の日本人の歯科患者 55 例を対象に歯科施術内容を 6 つに分けて投与方法を設定した([資料 5.3.5.2: DAAA-2]表 9.4-1)。治験薬投与違反及び適格基準違反の各 1 例を除いた 53 例を FAS とした。

主要評価項目

治験薬投与後の歯科施術中の VAS（患者評価）の平均値（両側 95%CI）は FAS 全体で 0.65（0.27～1.02）であり、有効性判定基準の 1.3 を統計学的に有意に下回った（p<0.0001）([資料 5.3.5.2: DAAA-2] 表 11.4-1)。用法・施術の侵襲の程度別の治験薬投与後の歯科施術中の VAS（患者評価）の平均値は、歯科治療浸潤麻酔の軽度、中等度、重度でそれぞれ 0.02、0.49、0.28、口腔外科局所麻酔の軽度、中等度、重度でそれぞれ 0.53、1.82、0.37 であった([資料 5.3.5.2: DAAA-2] 表 11.4-1)。口腔外科局所麻酔（中等度）では、10 例中 3 例で治験薬投与後の歯科施術中の VAS（患者評価）において中等度の痛み（VAS 値：2.1 ～ 7.9）が認められた([付録 2.7.3.6]表 2.7.3.6-3)。当該施術において、個別の症例、国内での類薬の使用状況および海外での本剤の使用状況を検討した結果、本試験で設定した用法及び用量（浸潤麻酔 2.0～5.1 mL）は適切であると判断した[2.5.4.3.2 項]。

副次評価項目

治験薬投与後の歯科施術中の VAS（医師評価）の平均値（両側 95%CI）は FAS 全体で 0.35（0.19～0.52）であり、1.3 を統計学的に有意に下回った（p<0.0001）。FAS のうち、口腔外科局所麻酔（軽度）以外の麻酔では 0.33（0.14～0.52）であり、FAS 全体と同様に 1.3 を統計学的に有意に下回った（p<0.0001）。用法・施術の侵襲の程度別でも治験薬投与後の歯科施術中の VAS（医師評価）の平均値は、いずれも低く、1.3 未満であった。FAS 除外の 2 例を FAS に加えた集団を対象とした結果も FAS と同様であった([資料 5.3.5.2: DAAA-2]表 11.4-2)。

FAS の 53 例における治験薬投与後の歯科施術中の VAS（患者評価及び医師評価）のカ

テゴリ判定では、VAS（患者評価及び医師評価）が有効性判定基準である 1.3 未満（0.0～1.2）の被験者はそれぞれ 84.9%（45/53 例）及び 92.5%（49/53 例）、1.3～2.0（mild pain）の被験者はそれぞれ 5.7%（3/53 例）及び 3.8%（2/53 例）であり、mild pain 以下の被験者はそれぞれ 90.6%及び 96.2%であった。いずれの評価でも severe pain（8.0）以上の被験者はいなかった([資料 5.3.5.2: DAAA-2]表 11.4-3、表 11.4-4)。

FAS において、治験薬投与時の VAS（患者評価）の平均値（両側 95%CI）は 1.57（1.09～2.05）であった。患者評価では、治験薬投与後の歯科施術時よりも、治験薬投与時の痛みが大きかった。また、歯科治療浸潤麻酔では、施術の侵襲の程度が大きい被験者で治験薬投与時の VAS（患者評価）が大きかった([資料 5.3.5.2: DAAA-2]表 11.4-5)。

FAS（併用禁止薬投与例を除く 52 例）において治験薬投与後の麻酔効果の持続時間（患者評価）の平均値±標準偏差（SD）は 3.39±1.38 hr であった。歯科治療浸潤麻酔では、施術の侵襲の程度が大きい被験者で麻酔効果の持続時間（患者評価）が長かった([資料 5.3.5.2: DAAA-2]表 11.4-6)。

本治験では、歯科施術未完遂例はいなかった。

その他の有効性評価項目

治験薬総投与量（平均値±SD）は、FAS 全体で 2.408±1.343 mL であった([資料 5.3.5.2: DAAA-2] 表 14.2-7-1)。用法・施術の侵襲の程度別の治験薬総投与量は、歯科治療浸潤麻酔よりも口腔外科局所麻酔で多く、各用法で、施術の侵襲の程度が大きい被験者で多かった。治験薬を追加投与された被験者は、歯科治療浸潤麻酔（中等度）及び口腔外科局所麻酔（中等度）で各 1 例のみであった。

伝達麻酔としての治験薬総投与量は、米国製品の添付文書に記載されている目安用量よりも狭い範囲で十分な有効性が確認された。したがって、日本国内において米国用量とは異なる用量を設定するべきであると考えられた[2.5.4.3.3 項]。

FAS の歯科施術時間（平均値±SD）は、0.28±0.20 hr であり、全ての被験者で 1 hr 以内であった([資料 5.3.5.2: DAAA-2] 表 14.2-8)。

本治験では、増量判断のための歯科施術中の VAS（医師評価）が実施された被験者はいなかった。

治験薬投与後の歯科施術中の VAS（患者評価）と強い相関のみられた有効性評価指標及び主な人口統計学的特性はなかった。

2.5.4.2.2　国内第Ⅲ相試験（評価資料）

被験者の内訳及び解析対象集団

治験薬が投与された 86 例（アルチカイン製剤投与群：42 例、リドカイン製剤投与群：44 例、以下同順）全例を FAS とし、FAS から PPS 除外例 15 例（6 例、9 例）を除く 71 例（36 例、35 例）を PPS とした。FAS において、アルチカイン製剤投与群の 1 例を除き、そ

の他の全ての被験者で歯科施術が完了した。

主要評価項目

FAS における治験薬投与後の歯科施術中の VAS（患者評価：増量考慮）の平均値（95% CI）は、アルチカイン製剤投与群で 0.90（0.32～1.48）、リドカイン製剤投与群で 1.37（0.63～2.11）であった([資料 5.3.5.1: DAAA-3]表 11.4-1)。副解析である 2 標本 t 検定及び 2 標本 Wilcoxon 検定を適用した結果、いずれの検定法でも、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかったが、主解析である群間で同等限界を 1.0 とした 2 標本非劣性 t 検定を適用した結果、平均値の群間差（アルチカイン製剤投与群－リドカイン製剤投与群）（95% CI）は-0.46（-1.39～0.47）であり、リドカイン製剤投与群に対するアルチカイン製剤投与群の非劣性が検証された（p＝0.0012）。治験薬の増量を考慮しない場合は同一の結果([資料 5.3.5.1: DAAA-3]表 11.4-2)、PPS を解析対象とした場合も同様の結果([資料 5.3.5.1: DAAA-3]表 11.4-7)であった。

FAS における治験薬投与後の歯科施術中の VAS（患者評価）で、1.3 未満（0.0～1.2）の被験者数（%）はアルチカイン製剤投与群で 31 例（73.8%）、リドカイン製剤投与群で 35 例（79.5%）であり、その割合の群間差（95% CI）は-5.7%（-23.6～12.1%）であった。1.3～2.0（mild pain）の被験者数はアルチカイン製剤投与群で 5 例、リドカイン製剤投与群で 0 例であり、mild pain 以下の被験者の累積割合はアルチカイン製剤投与群及びリドカイン製剤投与群でそれぞれ 85.7%及び 79.5%、その累積割合の群間差（95% CI）は 6.2%（-9.8～22.1%）であった。2.1～7.9 の被験者数はアルチカイン製剤投与群で 5 例、リドカイン製剤投与群で 6 例であり、severe 未満の被験者の累積割合は、アルチカイン製剤投与群及びリドカイン製剤投与群でそれぞれ 97.6%及び 93.2%、その累積割合の群間差（95% CI）は 4.4%（-4.3～13.2%）であった。8.0（severe pain）～10.0 の被験者数はアルチカイン製剤投与群で 1 例、リドカイン製剤投与群で 3 例であった([資料 5.3.5.1: DAAA-3]表 11.4-6)。群間差の信頼区間幅は被験者数との関係から十分な狭さを保持できていないが、両投与群間で各累積割合に同傾向の大きな差はなかった。

副次評価項目

FAS における治験薬投与後の歯科施術中の VAS（医師評価：増量考慮）の平均値（95% CI）は、アルチカイン製剤投与群で 0.37（0.06～0.69）、リドカイン製剤投与群で 0.78（0.33～1.22）であった。群間で同等限界を 1.0 とした 2 標本非劣性 t 検定を適用した結果、平均値の群間差（アルチカイン製剤投与群－リドカイン製剤投与群）（95% CI）は-0.40（-0.94～0.13）であり、リドカイン製剤投与群に対するアルチカイン製剤投与群の非劣性が示された（p＜0.0001）([資料 5.3.5.1: DAAA-3]表 11.4-13)。

FAS における治験薬投与時の VAS（患者評価）の平均値（95% CI）は、アルチカイン製剤投与群で 1.57（1.06～2.08）、リドカイン製剤投与群で 1.84（1.24～2.45）であり、平均

値は両投与群とも 1.3（臨床的に意義のある最小の痛み）と 2.0（mild pain）の間であった。群間で同等限界を 1.0 とした 2 標本非劣性 t 検定を適用した結果、平均値の群間差（アルチカイン製剤投与群－リドカイン製剤投与群）（95% CI）は-0.27（-1.05～0.51）であり、上側信頼限界は同等限界である 1.0 より低かった（p = 0.0009）([資料 5.3.5.1: DAAA-3]表 11.4-20)。

FAS における治験薬投与後の麻酔効果の持続時間（患者評価）（平均値±SD、以下同様）は、アルチカイン製剤投与群で 3.72±1.28 時間、リドカイン製剤投与群で 3.01±0.95 時間であり、2 標本 t 検定を適用した結果、投与群間で統計学的に有意な差がみられた（p＝0.0050）([資料 5.3.5.1: DAAA-3]表 11.4-21)。

その他の有効性評価項目

その他の有効性評価項目である FAS における治験薬のカートリッジ数（総投与量）は、アルチカイン製剤投与群で 2.767±0.573 本、リドカイン製剤投与群で 2.742±0.593 本であった([資料 5.3.5.1: DAAA-3]表 14.2-3-4-1-1)。

本治験では、増量判断のために歯科施術中の VAS（医師評価）が実施された被験者は、アルチカイン製剤投与群で 1 例、リドカイン製剤投与群で 2 例であった。現在、国内で使用されているリドカイン製剤では、用量を適宜増減が許容されており、海外の本剤および国内の類薬の使用状況から、本製剤においても 3 カートリッジを超える投与が見込まれると考えられたため、添付文書には適宜増減の記載が望ましいと考えられた[2.5.4.3.4 項]、[2.5.5.6.5.1 項]。

FAS における歯科施術時間は、アルチカイン製剤投与群で 0.26±0.12 時間、リドカイン製剤投与群で 0.32±0.20 時間であった。2 標本 t 検定を適用した結果、投与群間で統計学的に有意な差はみられなかった（p＝0.0776）([資料 5.3.5.1: DAAA-3]表 11.4-21)。

2.5.4.2.3　海外第 III 相試験（S96001.02UK）（参考資料）

本製剤群とリドカイン製剤群において歯科施術中の平均 VAS 値は患者評価及び医師評価いずれにおいても 1.0 以下の低いレベルであり、有意な差はなかった([資料 5.3.5.1: S96001.02UK Vol.1]Table 7.1)。4 から 13 歳未満の患者は、アルチカイン製剤で 3 例、リドカイン製剤で 2 例が試験に組込まれ、それぞれの VAS 値は低かった([資料 5.3.5.1: S96001.02UK Vol.1]Table 7.2)。

2.5.4.2.4　海外第 III 相試験（S96001.02US）（参考資料）

本製剤群とリドカイン製剤群において歯科施術中の平均 VAS 値は患者評価及び医師評価いずれにおいても大多数が 0 から 2.0 であり、製剤間に有意な差はなかった([資料 5.3.5.1: S96001.02US Vol.1]Table 7.1)。4 から 13 歳未満の患者は、アルチカイン製剤で 1 例、リドカイン製剤で 1 例が試験に組込まれ、それぞれの VAS 値は、0.2 および 0.5 であった

([資料 5.3.5.1: S96001.02US Vol.1]Table 7.2)。

2.5.4.2.5　海外第 III 相試験（S96002.01US）（参考資料）

全ての治療患者による、患者または治験責任医師の平均 VAS 値において、本製剤群とリドカイン製剤群の間に有意差はなく、歯科処置中の両投与群の平均 VAS 値は 1.0 以下で低かった([資料 5.3.5.1: S96002.01US Vol.1]Table 7.1)。試験に組込まれた小児患者において大多数は VAS 値が 0 から 2.0 の低い値であった([資料 5.3.5.1: S96002.01US Vol.1]Table 7.2)。

2.5.4.3　有効性評価における論点

2.5.4.3.1　国内第Ⅲ相試験における試験期間中のプロトコルの変更

国内第Ⅲ相試験は、医薬品追加相談（オーファン以外）（2020 年 10 月 23 日実施）における機構からの助言に基づくプロトコルに従い、岡山大学病院を中心とした計 11 施設により医師主導治験を開始したが、試験期間中に被験者数の再算定を行い、被験者数を 16 例追加するプロトコル変更を行った。この被験者数の再算定に至った経緯、再算定の方法及び第一種の過誤確率の変動について検討した内容を含め、被験者数変更による影響について検討した結果及び結論を下記に示す。

被験者数の再算定に至った経緯

・2021 年 11 月 16 日［当該暦日での集積被験者数：計 36 例］

CRO モニターより治験事務局に送付されたモニタリング報告書（10 月 21 日及び 11 月 4 日付け）より、複数施設において VAS 高値例の報告が計 4 例あり、うち 3 例は治験薬投与時の評価であったが、1 例は『歯科施術中の VAS（患者評価）』であった。

1 例とはいえ、国内第 II 相試験の当該対象である 8 例では全例とも VAS 値が 1 未満であったことと乖離していることから、VAS 記入方法の被験者理解と説明、臨床的には治験治療手順の遵守と被験者の安全性確保が懸念され、翌日の事務局定例会議で CRO によるモニタリングに対して、VAS 評価方法の説明と確認が各施設で適切に実施（PI から CRC、CRC から被験者）されているかを盲検性維持に留意しながら点検・報告を行うよう指示した。なお、同時点では高値例は 1 例なので、その影響は限定的であると考えられましたが、今後さらに高値例が生じれば試験計画時の想定分散からの乖離により検出力への影響が生じることが懸念されたので、今後の発生状況につき、留意が必要と判断した。

なお、再算定を行う場合は計画段階で記載しておくべきことは ICH-E9 ガイドラインにも記載があり、本原則は十分に理解しており、試験計画段階で実施計画書に含めるか検討していましたが、本試験の計画段階から既に Covid-19 感染拡大期にあり、試験の完遂・中止可能性も含め、先行き不透明な中であったため、試験の規模拡大は計画し難い状況であった。試験計画段階だけでなく、この時点においても再算定実施の提案・実施計画書への記載は実施可能性・必要性も含め、明確な判断はできなかった。

・2022 年 1 月 28 日［集積被験者数：計 49 例］

CRO モニターより治験事務局にレスキュー薬投与中止例（2022 年 1 月 21 日）の報告があった。この時点で『歯科施術中の VAS（患者評価）』高値例が複数例（この時点では正確な例数まで把握していなかったが、その後、結果的に 4 例と判明）生じていることが分かり、比較的小規模である本試験の計画被験者数と分散推定値の外れ値に対する安定性から考えて、計画段階における標準偏差の想定値から大きく乖離している可能性が懸念された。統計解析責任者は治験調整医師・プロジェクトマネージャーと協議のうえ、試験精度を確保するためには試験開始後ではありましたが盲検下再算定を行うことを考慮すべき状況と考え、実施計画書改訂の手続きを行うため同日改訂版を作成した。改訂実施計画書は同週末に CRO より IRB へ送付した。本 IRB における提出資料を[資料 5.4: 101-IRB 提出資料_01_【DAAA-3】治験実施計画書_v3_20220128]、[資料 5.4: 102-IRB 提出資料_02_【DAAA-3】治験実施計画書_変更点一覧_v2→v3_20220128]、[資料 5.4: 103-IRB 提出資料_03_医 10_DAAA-3_PRTv3 改訂_20220128]に、議事録を[資料 5.4: 104-第 421 回 IRB 議事録_20220128]に示す。

なお、再算定の実施時期が遅くなった理由は、比較的小規模である本試験の場合、通常再算定時（計画例数の 1/3～2/3）では分散の推定値の安定的収束が不十分である可能性を考えたことと、再算定実施準備に時間を要したためであった。また結果的に、今回の VAS 高値例の発現は試験実施期間の中盤以降に被験者登録を開始した 2 施設で多く生じ報告され始めたことの影響が大きく、再算定にそれらのデータを反映するには、通常よりも遅い時期に再算定を行わざるを得ない状況になっていた。

被験者数の再算定

アルチカイン製剤の国内第 II 相試験で対象を「口腔外科局所麻酔（重度）：下顎埋伏智歯（半埋伏歯）（単歯）抜歯」に限定した該当例数は 8 例と少なく、また、対照薬における主要評価項目に関する国内参照成績もないことから、本治験の計画段階において計画被験者数の設定根拠となる国内臨床成績は十分とはいえなかった。そこで、二重盲検群間比較試験において実施することが許容されている盲検下被験者数再算定を、本治験においても二重盲検群間比較試験に準じて行うことを条件に、実施することを許容した。治験調整医師は統計解析責任者と協議のうえ、治験登録期間の終了時又はそれより前の、主要評価項目の十分なデータが集積された時期において、盲検性を維持した状態で主要評価項目のデータに基づく計画被験者数の再算定を第三者機関に委託しうることとした。実施する場合、統計解析責任者は再算定委託前に中間集計統計解析計画書を作成のうえ、第三者機関への委託時にこれを提供することとした。第三者機関は当該計画書に基づき再算定を実施のうえ、治験調整医師に計画被験者数の追加変更の必要性及び追加が必要な場合は変更後の計画被験者数を記載した勧告書を提出した。なお、同勧告書には再算定時に実施した盲検下

集計成績についての記載を含めてはならないこととした。治験調整医師は提出された当該勧告書を参考に計画被験者数の変更の要否を判断し、変更する場合は治験実施計画書を改訂のうえ、変更された計画被験者数のもとで本治験を継続することとした。

再算定結果に基づく計画被験者数の変更の経緯

上記の「計画被験者数の再算定」に基づいた第三者機関による盲検下再算定を 2022 年 3 月 11 日に実施した。即日「主要評価項目に関する群併合下再算定を行った結果、計画被験者数を変更し、両群合計 86 例を計画被験者数として、計画被験者数について治験実施計画書を改訂することを勧告する。」との勧告を受領した。治験調整医師は勧告を受け入れることが妥当と判断し、計画被験者数を無作為割付後の治験薬投与被験者数として各群 43 例、両群合計 86 例に変更した。[資料 5.4: 105-アルチカイン中間評価会議_議事録_20220315]

計画被験者数の変更が勧告された根拠

本治験における当初の計画被験者数は 70 例であり、被験者数再算定によって計画被験者数が上方修正された際に実施可能性を考慮して許容される最大計画被験者数は 86 例と設定していた。「被験者数を 70 例から 86 例へと変更することによって検出力が 80%又は 50%を超える場合は、被験者数を 86 例に変更する」という計画のもとで、第三者による以下の中間集計及び被験者数再算定を盲検下で行った。

EDC データのカットオフ時点を 2022 年 3 月 4 日として、カットオフ時点までに入力された、「治験薬投与後の歯科施術中の VAS（患者評価）」データ（56 例）を抽出した。Gould ら[資料 5.4: 5]の方法（原著では Simple adjustment）をもとに、標本平均の群間差を当初の計画被験者数設定時と同じであると仮定した上で群併合下の SD を推定し、それらを用いて有意水準：5%（両側検定）、検出力：80%及び 50%のもとで必要被験者数を算出した([資料 5.3.5.1: DAAA-3] 付録 16.1.9)。両群合計の必要被験者数は検出力：80%で 164 例、検出力：50%で 82 例であった([資料 5.3.5.1: DAAA-3]付録 16.1.9)。

以上の結果より、被験者数を 70 例から 86 例へと変更することによって検出力が 50%を超えるため、両群合計 86 例を計画被験者数とすることが勧告された([資料 5.3.5.1: DAAA-3]付録 16.1.9)。

統計・解析上の論点

・共変量による調整

治験薬の開始時投与量と投与方法は施設単位で設定のうえ実施することとしたが、治験実施中に被験者の痛みを可及的に抑えるために十分な投与が行われていない被験者が散見されたことから、適切な投与を行うよう留意事項の喚起を行った経緯もあり、治験途中に開始時投与量を 2 カートリッジから 3 カートリッジへ一律変更した施設が存在した。このため、一部の施設では無作為化された投与群と開始時用量の交絡が生じているリスクがあ

ることが盲検下レビュー時に判明した。そこで、主要評価項目に影響を及ぼしうる要因と考えられる開始時投与量を層別化要因として考慮した 2 元配置分散分析（主効果モデル）を、「主解析に準ずる解析」として統計解析計画書（第 4.00 版）を改訂のうえ設定した。なお、全被験者が治験を終えていたため、主解析の変更や治験実施計画書の改訂には至らなかった([資料 5.3.5.1: DAAA-3]9.7.1.3.1.2.1 項)。

キーオープン後の成績から、結果的に無作為化された投与群と開始時用量との交絡は生じていなかったことが判明した。本解析結果は([資料 5.3.5.1: DAAA-3] 11.4.1.1.1.1 項)に報告した通りであり、主解析の結果と同様であった。

・脱落又は欠測値の取扱い

本治験では、欠測値の補完は実施しなかった。

・中間解析及びデータモニタリング

早期中止を目的とした中間解析は本治験では計画しなかった。

治験実施計画書を改訂（第 3.00 版）のうえ、中間集計統計解析計画書に基づき、盲検性（群併合下）を維持した状態で主要評価項目のデータに基づく計画被験者数の再算定を第三者機関に委託し、その勧告を受けて治験実施計画書を改訂（第 4.00 版）のうえ、計画被験者数 70 例を 86 例に変更した([資料 5.3.5.1: DAAA-3]9.7.2.1 項)。

再算定計画に至った理由は先行実施したアルチカイン製剤の国内第 II 相試験で対象を「口腔外科局所麻酔（重度）：下顎埋伏智歯（半埋伏歯）（単歯）抜歯」に限定した該当被験者数は 8 例と少なく、また、対照薬における主要評価項目に関する国内参照成績もないことから、本治験の計画段階において計画被験者数の設定根拠となる国内臨床成績は十分とはいえなかったことによる。

そのため、二重盲検群間比較試験において実施することが許容されている盲検下被験者数再算定を、本治験においても二重盲検群間比較試験に準じて実施することにより、本治験の性能を適切に評価し、実施可能な範囲内で維持することが望ましいと考えた。

本治験は二重盲検試験に近い盲検性を維持すべく工夫した単盲検群間比較試験であり、再算定に際しても二盲検比較試験におけるアプローチに準じて実施した。

被験者数再算定計画実施時の留意点については上村により詳細に解説されている[資料 5.4: 6]。そのうち、第一種の過誤確率への影響が少なく盲検下再算定の方法として汎く用いられている Gould と Shih の Simple 法[資料 5.4:5]をベースに、本治験における再算定を計画実施した。

中間集計統計解析計画書に、再算定の意義([5.3.5.1: DAAA-3_中間統計解析計画] 2 項)、実施する再算定法の妥当性と性能の限界に関す留意点の考察([5.3.5.1: DAAA-3_中間統計解析計画] 3 項)、実施方法([5.3.5.1: DAAA-3_中間統計解析計画] 4, 5, 6 項)、群併合下計画被験者数の算定方法([5.3.5.1: DAAA-3_中間統計解析計画] 7,8 項)、再算定結果に基づく計画被

験者数に関する勧告のためのアルゴリズム([5.3.5.1: DAAA-3_中間統計解析計画] 9 項)、勧告書様式([5.3.5.1: DAAA-3_中間統計解析計画] 付録)を記載した。

再算定法の概要は以下の通りである。群併合下で中間集計した SD 及び被験者総数に加えて、当初の計画被験者数算定時に設定した群間差（アルチカイン製剤投与群－リドカイン製剤投与群）：-0.05 は変更せずにそのまま再算定に用い、Simple 法により両群共通の群内の SD を推定し、再算定後の被験者数を算出することとした。その際、検出力として 80%と 50%を用いた。当初の計画時の検出力は 88.5%であったので、再算定時にも 90%とすることは考えうるが、実施可能性の観点から最大追加可能被験者数は 16 例と限定的であったことから、検出力 80%に設定せざると得ないと考えた。また、検出力 80%を保持できる被験者数まで増やすことが困難であったとしても、治験成績を解釈するうえで統計的な推定精度を一定レベルまで保持しておくことが望ましいと考え、検出力 50%を保持できる被験者数の確保を再算定時に考慮した。なお、本治験は第 III 相試験として日本人における安全性評価の観点から、当初の計画被験者数よりも減らす選択肢は計画しなかった。また、勧告内容として再算定による算出被験者数そのものは開示せず、当初の 70 例のままか、86 例へと増加するかの 2 者択一の勧告としたことで、盲検下中間集計成績を治験関係者が憶測するリスクを回避した。勧告に至るアルゴリズムはどちらの勧告選択肢でも、群併合下の中間集計成績が positive/negative のどちらかの場合に限定して出される勧告案になっておらず、追加被験者によるバイアスが生じる可能性が低いように計画した。

追加解析統計解析計画書において、計画被験者数再算定が本治験成績に及ぼしうる影響について考察した([資料 5.3.5.1: DAAA-3]2.1 項)。様々な観点から、再算定による本治験の最終成績へのバイアスの混入や第一種の過誤確率への影響は十分に小さいと考えた。その一方で、（a）検出力 80%と 50%の併用は上述した Simple 法[資料 5.4: 5]からの派生であること、（b）優越性試験ではなく非劣性検定として適用したこと、(c)さらには、本治験の規模は大きくないため、再算定のために SD の推定精度を確保するには、再算定実施時期は治験登録後半に至らざるを得ない状況であり、再算定実施時期は当初計画被験者数の 8 割（56 例）の時点であり、通常の再算定時期が 1/3～2/3 の集積時期より遅かったこと、こういった観点からは第一種の過誤確率に及ぼす影響を評価しておく必要があったと考えた。

追加解析統計解析計画書において、治験治療方針遵守の注意喚起レター発出が本治験成績に及ぼしうる影響について考察した([資料 5.3.5.1: DAAA-3]2.2 項)。再算定に基づく追加被験者の依頼時期と注意喚起レター発出時期が同じであったため（71 例目以降)、これらが第一種の過誤確率に及ぼしえた影響を、事後的な評価になるものの、シミュレーション実験で評価しておく必要があると考えた。

被験者数変更による影響についての検討

・再算定時の中間集計結果及び登録時期別追加解析

キーオープン後に再算定を委託した第三者機関より再算定時の成績を入手した。群併合下の中間集計結果より群内の SD は 2.37 と推定されていたが、本治験の当初の計画時の設定である σ＝1.37 よりも大きく、その結果、検出力 80%及び 50%を確保するための必要被験者総数はそれぞれ 164 例及び 82 例と算出され、事前に規定した勧告アルゴリズムに基づき、検出力を 50%以上に維持するために計画被験者数を 86 例に変更することが勧告された([資料 5.3.5.1: DAAA-3]付録 16.1.9)。

キーオープン後の追加解析として実施した被験者登録時期による層別成績として、a. 盲検下再算定の対象被験者 56 例、対象外被験者 30 例の場合、b. 当初の計画に基づく 70 例以前、71 例目以降の場合の群別成績を、c. FAS 全体 86 例の成績とともに([5.3.5.1: DAAA-3]表 11.4-23)に示した。

a. 再算定の対象被験者 56 例、b. 当初計画 70 例、c. FAS 全体 86 例のいずれも、平均値の群間差の絶対値及び SD が本治験計画時の平均値の群間差：-0.05 及び SD：σ＝1.37 よりも大きく、特に部分集団間で平均値がアルチカイン製剤投与群では安定しているのに対して、リドカイン製剤投与群では変動しており、SD もアルチカイン製剤投与群よりも大きかった。また、両側 95% CI の上側限界はいずれも同等限界である 1.0 よりも小さく、非劣性であることが示されていた。一方、b. 71 例以降では少数例ながら治験治療方針遵守の影響により、両投与群とも平均値及び SD が大きく低下し術中の痛みをよくコントロールしており良好な成績であったが、これは治験治療方針遵守の注意喚起レターの影響によると考えられた。

なお、再算定時において、平均値の群間差の絶対値及び SD が共に治験計画時の設定よりも大きいため、再算定時に SD が大きく推定され、そのことが再算定時に検出力不足となっているリスクを回避する勧告に繋がったと考えられた。

また、治験実施計画書第 3 版（2022 年 1 月 28 日作成）の作成時点までに得られていた 49 例全例による群別成績を[表 2.5.4-2]に、割付けが実施された被験者 87 例（アルチカイン製剤投与群：43 例、リドカイン製剤投与群：44 例）のうち、アルチカイン製剤投与群で「同意撤回」のため治験薬投与前に中止した 1 例を除く 86 例における主要評価項目（『治験薬投与後の歯科施術中の VAS（患者評価）』）の値を施術評価日順にソートのうえ、群別に[表 2.5.4-3]に示した。（なお、割付は被験者登録時期に実施されており、被験者や医療機関側の都合により割付順と施術評価日順が逆転している場合がある）。表中において、治験実施計画書第 3 版作成時期（2022 年 1 月 28 日作成）の前後で区別した。

治験実施計画書第 3 版の作成時点においても、両側 95% CI の上側限界はいずれも同等限界である 1.0 よりも小さく、非劣性であることが示されていた。

表 2.5.4-2　治験実施計画書第 3 版（2022 年 1 月 28 日作成）作成時点における治験薬投与後の歯科施術中の VAS（患者評価） [医薬品申請前相談の照会事項回答に伴う事後解析]
解析対象：FAS

投与群	例数	平均値	[95%信頼区間]	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の差	平均値の差 [95%信頼区間]	p値
アルチカイン製剤投与群	24	0.96	[-0.03, 1.95]	2.35	0.0	0.00	0.00	0.65	8.8	-0.46	[-1.87, 0.95]	0.0212 *1
リドカイン製剤投与群	25	1.42	[0.37, 2.48]	2.55	0.0	0.10	0.50	1.00	8.3			
両群合計	49	1.20	[0.50, 1.90]	2.44	0.0	0.00	0.10	0.90	8.8			

3カートリッジを超える被験者については、「治験薬投与後の歯科施術中のVAS（患者評価）」と「増量判断のための歯科施術中のVAS（医師評価）」の高い方の値を用いる（該当例なし）。
推定値は有効性判定基準値：1.3（臨床的に意義のある最小の痛み）及び2.0(mild pain)に基づき解釈する。
*1：群間で同等限界を1.0とした2標本非劣性t検定を適用しp値を算出した。

表 2.5.4-3　歯科施術評価日順 投与群別『治験薬投与後の歯科施術中の VAS（患者評価）』一覧表　[医薬品申請前相談の照会事項回答に伴う事後集計]

No.	登録番号	歯科施術・評価日	歯科施術中 VAS(患者評価)	
			アルチカイン製剤投与群	リドカイン製剤投与群
1	DAAA-3-01-01	2021/7/12	0.0	
2	DAAA-3-01-04	2021/7/14		0.0
3	DAAA-3-01-05	2021/7/19	0.0	
4	DAAA-3-01-02	2021/7/27		0.0
5	DAAA-3-06-01	2021/7/27		0.1
6	DAAA-3-01-03	2021/7/28	0.0	
7	DAAA-3-06-02	2021/7/28	0.0	
8	DAAA-3-04-01	2021/8/2		0.2
9	DAAA-3-01-06	2021/8/3		0.0
10	DAAA-3-04-02	2021/8/16	0.0	
11	DAAA-3-04-03	2021/8/16		0.8
12	DAAA-3-06-03	2021/8/18	0.0	
13	DAAA-3-01-07	2021/8/23	0.1	
14	DAAA-3-04-04	2021/8/23	0.0	
15	DAAA-3-04-06	2021/8/23	0.0	
16	DAAA-3-04-05	2021/8/23		0.9
17	DAAA-3-06-04	2021/8/24		0.6
18	DAAA-3-01-08	2021/9/3		0.0
19	DAAA-3-06-05	2021/9/7	0.5	
20	DAAA-3-06-06	2021/9/8		2.3
21	DAAA-3-06-07	2021/9/14		1.1
22	DAAA-3-08-01	2021/9/20	1.6	
23	DAAA-3-06-08	2021/9/21	0.8	
24	DAAA-3-04-08	2021/9/27	0.0	
25	DAAA-3-04-07	2021/9/27		0.3

26	DAAA-3-02-01	2021/9/30		1.0
27	DAAA-3-08-02	2021/10/4		0.5
28	DAAA-3-09-01	2021/10/8	7.8	
29	DAAA-3-02-02	2021/10/14	0.0	
30	DAAA-3-08-03	2021/10/18		0.5
31	DAAA-3-07-01	2021/10/25		2.2
32	DAAA-3-02-04	2021/11/4	0.0	
33	DAAA-3-08-04	2021/11/8	2.5	
34	DAAA-3-02-03	2021/11/11		0.0
35	DAAA-3-09-04	2021/11/12		7.3
36	DAAA-3-08-05	2021/11/15	0.1	
37	DAAA-3-09-05	2021/11/25		0.0
38	DAAA-3-08-07	2021/11/29		0.1
39	DAAA-3-05-01	2021/12/1		0.4
40	DAAA-3-10-01	2021/12/2	0.0	
41	DAAA-3-08-06	2021/12/6		0.6
42	DAAA-3-10-05	2021/12/8		8.3
43	DAAA-3-05-02	2021/12/17	0.0	
44	DAAA-3-08-09	2021/12/20		0.1
45	DAAA-3-10-06	2022/1/21	8.8	
46	DAAA-3-10-04	2022/1/25		8.3
47	DAAA-3-07-02	2022/1/26	0.0	
48	DAAA-3-09-06	2022/1/26	0.9	
49	DAAA-3-10-07	2022/1/27	0.0	
治験実施計画書第 3 版（2022 年 1 月 28 日作成）作成時点				
50	DAAA-3-09-07	2022/1/31	0.0	
51	DAAA-3-03-01	2022/2/4	2.5	
52	DAAA-3-03-02	2022/2/4		8.6
53	DAAA-3-10-09	2022/2/8		4.3
54	DAAA-3-05-03	2022/2/9	2.0	
55	DAAA-3-10-10	2022/2/10		0.2
56	DAAA-3-05-06	2022/2/15		1.1
57	DAAA-3-10-08	2022/2/17	0.1	
58	DAAA-3-05-05	2022/2/21		5.3
59	DAAA-3-03-03	2022/3/11	0.0	
60	DAAA-3-05-07	2022/3/17	1.4	

61	DAAA-3-07-03	2022/3/24		0.1
62	DAAA-3-09-09	2022/3/28		0.1
63	DAAA-3-03-04	2022/4/4		0.1
64	DAAA-3-07-04	2022/4/13	0.2	
65	DAAA-3-09-08	2022/4/13	0.5	
66	DAAA-3-05-08	2022/4/14		2.6
67	DAAA-3-05-09	2022/4/21	1.4	
68	DAAA-3-09-10	2022/5/9		0.1
69	DAAA-3-01-09	2022/5/16	2.2	
70	DAAA-3-01-10	2022/6/2		0.0
71	DAAA-3-08-10	2022/7/4	0.1	
72	DAAA-3-05-10	2022/7/11	2.2	
73	DAAA-3-01-12	2022/7/14	1.8	
74	DAAA-3-08-12	2022/7/18		0.3
75	DAAA-3-06-09	2022/7/19	0.0	
76	DAAA-3-08-11	2022/7/19	0.2	
77	DAAA-3-06-10	2022/8/2		0.2
78	DAAA-3-01-11	2022/8/5		0.4
79	DAAA-3-06-11	2022/8/9	0.0	
80	DAAA-3-05-12	2022/8/9		0.2
81	DAAA-3-05-11	2022/8/17		0.0
82	DAAA-3-06-12	2022/8/30		0.0
83	DAAA-3-08-13	2022/9/6		0.1
84	DAAA-3-01-13	2022/9/7	0.2	
85	DAAA-3-05-13	2022/9/8	0.1	
86	DAAA-3-01-14	2022/9/9		0.9

・第一種の過誤確率への影響を検討するシミュレーション

追加統計解析計画書にシミュレーション計画の詳細を記載した。

第一種の過誤確率を評価するために、母平均配置は、帰無仮説の群間差 μ_A-μ_L≧1.0 の境界値である 1.0（同等限界）と設定した。さらに、平均値の群間差は初期計画時の各群共通の SD の想定値：σ＝1.37 からの乖離の影響を評価すべきと考え、当初の計画に基づく 70 例以前と 71 例目以降のそれぞれに対して（σ/3、2σ/3、σ、3σ/2、2σ）の 5 条件を設定し、その組み合わせとして 25 パターンのシミュレーションを計画した。再算定は本治験と同様に当初の計画被験者数 70 例の 8 割（56 例）の時点の中間成績に基づき行うこととし、中

間集計統計解析計画書に計画した再算定・勧告のアルゴリズムに従って行い、その性能を評価した。

25 条件の SD の組み合わせのそれぞれに対して、シミュレーションの繰り返し数を 10 万回とする。このときのシミュレーション精度は 2 項分布の母平均の両側 95%信頼区間をもとに評価すると、評価対象となる有意水準：片側 2.5%に対して、±0.1%程度の幅で収まると考えられる。

上記繰り返し結果を要約のうえ、25 条件それぞれのもとでの第一種の過誤確率を評価した。さらに、本シミュレーションにおいて、([5.3.5.1: DAAA-3]表 11.4 23)の a. 及び b.に示した群別 SD より両群共通の SD を推定のうえ、当初の計画に基づく 70 例以前の乱数発生時の SD として、「当初の計画に基づく 70 例以前による場合：1.712σ」と「盲検下再算定の対象被験者 56 例による場合：1.846σ」の 2 種類、71 例目以降の被験者追加部分（16 例分）の乱数発生時の SD として、「71 例目以降による場合：0.483σ」の 1 種類を追加設定のうえ、これらの組み合わせのもとで、上記 25 条件と同様に第一種の過誤確率を評価した。シミュレーション結果を([5.3.5.1 項]表 11.4-24)に示す。

シミュレーションの結果、いずれの条件のもとでも、問題となるような第一種の過誤確率のインフレーションは生じていなかった。

被験者数変更についての結論

本試験は、被験者数の再算定を行うことをあらかじめ規定した試験計画ではなかったにもかかわらず、試験実施期間中に被験者数の再算定を行い、計画被験者数を変更したが、以下の考察を考慮すると、被験者数変更による影響は小さいと考えられることから、本試験を本製剤の有効性及び安全性の主要な根拠となる評価資料と位置付けることは可能と判断した。

・第一種の過誤確率への影響が少なく、かつ盲検下再算定の方法として一般的に用いられている Gould and Shih の Simple 法[資料 5.4: 5]を基に本試験における被験者数の再算定を計画・実施し、再算定による本試験の最終成績へのバイアスの混入や第一種の過誤確率への影響は十分に小さいと考えられたこと。
・盲検下での計画被験者数再算定及び治験計画の治療方針遵守に関する注意喚起レターの発出が及ぼし得る第一種の過誤確率への影響を検討するシミュレーションの結果、検討したいずれの条件のもとでも、第一種の過誤確率のインフレーションの程度は有意水準：片側 2.5%に対して±0.1%程度に収まると考えられたこと。
・本試験において、有効性については主解析での非劣性マージンに基づく評価によりリドカイン製剤に対する本剤の非劣性が検証され、また全体集団、当初計画した被験者数での集団及び被験者数の再算定前後での被験者集団のいずれにおいても点推定値等の評価で本剤の有効性がリドカイン製剤と比較して劣らない傾向が認められていること。また、[2.7.4 項]のとおり、安全性についてはリドカイン製剤と本剤は同程度であるとの結果が

得られていること。

2.5.4.3.2　口腔外科局所麻酔（中等度）カテゴリにおける用法用量の適切性

国内第 II 相試験では、症例の分類毎に本剤の用法・用量を検討出来るよう、対象となる治療内容を歯科又は口腔外科の別に分類し、さらにそれぞれを侵襲度に応じて 3 段階に分類することで、計 6 分類に対して用法・用量を検討した。この内、口腔外科局所麻酔（中等度）では、用法を浸潤麻酔のみとし、開始時用量として 2.0 ~ 5.1 mL、最大投与量を 5.1 mL と設定し、10 例を対象に検討を行った。結果として、10 例中 3 例で患者評価 VAS 値において中等度の痛み（VAS 値：2.1 ～ 7.9）が認められ、この割合は他のカテゴリと比較し高かった。そのため、当該カテゴリにおける用法・用量の適切性について、これら個別の症例のデータ及び海外における本剤の使用方法に基づき以下の様に考察した。

2.5.4.3.2.1　個別の症例についての考察

([2.7.3.6 項] 表 2.7.3.6-3)に口腔外科局所麻酔（中等度）の症例一覧を示した。

（仮に効果不良であるとした場合、その範囲について）

前提として、3 例の中等度の痛みを訴えた症例の全てにおいて、目的とする治療を完遂できていることから、施術自体に必要な鎮痛は達成できていたと考えられた。すなわち、本試験での施術において、仮に痛覚の十分な遮断がなされていなかったとしても、その範囲は患者が施術時の姿勢を保持し続けることが可能であり、施術の中断を訴える程度のものでは無かったと考えられた。

（心理的感受性：感覚の誤認知について）

末梢神経の感覚には、痛覚、温度覚、触覚、圧覚があり、局所麻酔の効果は、痛覚の遮断を目的としており、通常局所麻酔後であっても触覚や圧覚は残存する。これらの感覚は施術中の違和感として感じられ、特に力が加わる処置時に患者の心理的感受性によっては「痛み」として認識されることがある[資料 5.4: 7]。症例 2 および 8 においては、それぞれ、薬剤投与量上限 5.1 mL（3 カートリッジ）の規定に対して 1.99 mL、3.08 mL と 1 カートリッジ以上の追加投与の余地を残して施術を完遂し、医師評価の VAS も臨床上意義のある最低の値と定義した 1.3 を下回っており、なおかつ治験薬投与後の麻酔効果の持続時間も十分に長かったことから、この原理により痛覚が遮断されているにも関わらず高い VAS 値を記録したと解釈可能である。

（症例 2 の分類について）

症例 2 は、術中に歯冠分割又は歯槽骨切除を含む単歯の抜歯予定として本カテゴリに登録されたが、実際は歯冠分割及び歯槽骨切除を含まない単歯の抜歯であったため、口腔外科局所麻酔（軽度）に分類される症例であった。本治験の解析は intention to treat（ITT）の

考え方から登録された程度により解析を行うこととしたため、「中等度」として集計したが、参考として本症例を「軽度」として扱って集計すると中等度以上の痛み（VAS 値：21.以上）の症例の出現割合は「軽度」で 2/11 (18.2%)、「中等度」で 2/9 (22.2%)であり、「中等度」の麻酔効果が特段悪いということにはならない。

（症例 6 について）

症例 6 に関しては、施術を完遂出来、医師評価 VAS も 1.3 を下回っているものの、他の 2 例と異なり、追加投与を行い、上限投与量である 3 カートリッジの投与を行っている。さらに、治験薬投与後の麻酔効果の持続時間も、42 分とカテゴリ内の平均 176.5 分（SD113.7 分）と比較して短かった。これらのことから、実際に痛覚の遮断不足により高 VAS 値が記録された可能性が他の 2 例に比べると高い。しかしながら、本症例に関しては、口腔外科局所麻酔（中等度）のカテゴリの中でも、痛覚の遮断に際して悪い条件が重なっている異質な症例であることに留意する必要がある。

第一の悪条件として、本症例の施術対象歯が離れた場所に位置していたことがある。本症例の施術内容は右上 4 および左上 4 の 2 本の抜歯であり、それぞれの部位への独立した浸潤麻酔が必要となるため、当然、隣接歯に対する処置に比べて必要となる局所麻酔量は多くなる。

第二の悪条件として、本症例の施術時間は当該カテゴリの他症例に比べて長かったという点がある。本症例の施術時間は 37 分であるが、カテゴリ内の平均は 14.6 分、標準偏差は 10.2 分であり、平均+2 標準偏差という異質な施術時間であった。また、本症例は、分類上は、「2 歯に対する歯冠分割及び歯槽骨切除を含まない抜歯」であるが、1 歯あたりの平均施術時間を算出すると 18.5 分/歯となり、同カテゴリ内の「単歯を対象とする歯冠分割又は歯槽骨切除を含む抜歯」（6 例、平均施術時間 13.6 分）を上回る施術時間を要している。海外において、健常人または不可逆的歯髄炎患者における上顎への浸潤麻酔を対象とし、リドカインを対照にアルチカインの麻酔の成功率を評価した RCT が複数なされており、いずれも両群間に統計学的な有意差は無い、またはアルチカインがより成功率が高いと報告している[資料 5.4: 8]。これに加え、局所麻酔の使用量に関して、上顎小臼歯 1 本の抜歯に要するリドカインの浸潤麻酔量は 1.49 mL[資料 5.4: 9]との報告もあることからも、上顎小臼歯 2 本でアルチカイン 5.2 mL を要した本症例は例外的な症例であったと考えられた。

最後に、最も重要な要因として、この第 II 相臨床試験では実臨床とは異なり、複数部位を対象とする施術であっても、施術開始時に各箇所に同時に浸潤麻酔を投与するプロトコルで実施された。そのため、2 本目の歯（左上 4）の抜歯を開始したときには、既に麻酔効果が減衰していたこととなる。EDC 外のカルテ記載の情報によると、本症例で患者が疼痛を訴えたタイミングは、2 本目の抜歯中であった。局所麻酔の作用持続は、0 か 100 かの痛覚遮断ではなく、時間と共に減衰しながら消失するため[資料 5.4: 10]、投与後に長い時間強い侵襲が加わることは麻酔の成功確率に対し不利に働く。

本症例に関しては、3 カートリッジを超える投与により、患者の苦痛をより軽減して手術を行えた可能性が他の症例に比べて高いが、疼痛を訴えた 2 本目（左上 4）の逆側の同位置である 1 本目（右上 4）の抜歯時には疼痛の訴えがなかったことを考慮すると、実臨床においては各歯に対して抜歯の直前に局所麻酔を投与することで、追加投与を行わなくても施術を完了できたであろうと考えられた。

2.5.4.3.2.2　海外における本剤の使用方法からの考察

国内第 II 相試験でのカテゴリの分類は、被験者数が限られた治験において、被験者間の背景を一定範囲に制御するために考案した分類であり、全く同じ分類方法で本剤の使用方法を検討した調査研究は、MEDLINE 上に確認できない。また、本剤の製造元であり世界中で歯科用局所麻酔薬を販売している Septodont 社もこのような調査を行っていない。
一方で、アルチカインの浸潤麻酔の有効性についてリドカインを対象に比較検討した RCT は多くなされており[資料 5.4: 8]、それらを統合したメタアナリシスの研究も複数存在する[資料 5.4:11]、[資料 5.4: 12]、[資料 5.4: 13]。また、一部が本カテゴリに該当し、侵襲度が高く、日常診療での症例数が多い下顎第三臼歯を対象とした、麻酔方法を区別しない投与方法の有効性に関するリドカインとの RCT を統合したメタアナリシスの研究も存在する[資料 5.4: 14]、[資料 5.4: 15]、[資料 5.4: 16]、[資料 5.4: 17]。これらの研究の結論に共通していることは、有効性に関し、同じ用法・用量(mL)で用いたとき、4%アルチカインは 2%リドカインよりも優れている又はリドカインに対して差が無い麻酔成功率であると結論していることである。

このことを踏まえると、本試験で設定した用量範囲の上限が 5.1 mL であり、既に承認されているリドカイン製剤では口腔外科局所麻酔の用量として 5 mL が添付文書に記載されていることから、実臨床においては、歯科口腔外科局所麻酔(中等度)での適応においても、本試験で設定した用法・用量の範囲でリドカイン相当の局所麻酔効果が得られることが推定された。

また、シンガポールにおいて販売されているアルチカイン塩酸塩 4% / アドレナリン塩酸塩 1:100,000 製剤である Ubistesin forte（3M 社, Carl-Schurz-Str. 1 41453 Neuss Germany）の添付文書[資料 5.4: 18]の POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION の記載に基づくと、多くの場合、単純抜歯であれば、上顎歯および下顎前臼歯において 1 歯あたり 1.7 mL（1 カートリッジ）で対応可能であることから、国内第 II 相試験での口腔外科局所麻酔（中等度）に分類される複数抜歯（歯冠分割及び歯槽骨切除を含まない）の内、3 本までの抜歯であれば、本試験で用法用量として規定した 5.1 mL（3 カートリッジ）までの浸潤麻酔で対応可能ということになる。

2.5.4.3.2.3　結論

前項までの考察から、当該カテゴリにおいて設定した用法および用量（浸潤麻酔 2.0 ~

5.1 mL）は、当該カテゴリに属する殆どの症例に対処可能な用法および用量設定であり、既存の標準薬であるリドカインと同等の効果が得られると考えられることから、適切であると考えられた。

2.5.4.3.3　国内での伝達麻酔における推奨用量の範囲の設定

歯科局所麻酔は、施術内容や部位、範囲、施術時間等の複数の要因を考慮の上、症例毎に用法や用量が決定されるため、画一的な用法や用量を設定することは出来ない。しかしながら、国内外の歯科用局所麻酔の添付文書には、経験的に多くの症例に対応可能となる目安の用量範囲（推奨用量）が示されている。国内第 II 相試験は、dose estimation study として、米国の添付文書に示されている目安用量の範囲が、日本の実臨床においても適用可能かどうか確認する目的で実施された。[2.7.3.4 項]に示した通り、浸潤麻酔、伝達麻酔および口腔外科領域における局所麻酔の 3 つの目安用量範囲について検討を行った結果、浸潤麻酔と口腔外科領域における局所麻酔については、米国の用量範囲を本邦においても使用可能と判断したが、伝達麻酔に関しては、米国の用量範囲（0.5 ~ 3.4 mL）に包含される、より狭い範囲（1.58 ~ 1.86 mL）で十分な有効性が確認された。そこで、殆どの症例に対応可能な有効性を得ることが出来る用量を目安として示すという意味では、伝達麻酔でも米国の用量範囲を用いても実臨床上、支障は無いと考えられるが、不必要な高用量の投与を防ぐメリットを考慮し、目安の上限値を下げることとした。また、この米国添付文書に記載の目安用量の根拠について、米国製剤の製造販売元の Septodont 社に問い合わせたところ、用量を探索することを目的とする試験等のデータに基づくものではなく、経験的な情報から設定されたものであり、明確な根拠は不明とのことであったことからも、国内のデータに基づき設定する方が妥当と考えられた。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[表 2.5.4-4]を示していることから、本製剤についても浸潤麻酔と同じ用量を伝達麻酔にも設定することとし、「浸潤麻酔又は伝達麻酔には通常成人 0.5～2.5 mL（20～100 mg アルチカイン塩酸塩）、口腔外科領域における局所麻酔には通常成人 1.0～5.1 mL（40～204 mg アルチカイン塩酸塩）を使用する。なお、年齢、麻酔領域、部位、組織、症状、体質により適宜増減するが、増量する場合には注意すること。」とすることで、類薬と記載の整合が取れ、使用者にとって分かりやすいため妥当であると判断した。

表 2.5.4-4　国内添付文書に記載のアミド型歯科局所麻酔の効能・効果および用法・用量

有効成分	添付文書に記載の効能・効果および用法・用量
リドカイン	効能・効果：歯科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔 用法・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。
プロピトカイン	効能・効果：歯科・口腔外科領域の手術・処置における浸潤、伝達麻

	酔 用法・用量：一般に成人に対して 1 回 1 管（1.8 mL：プロピトカイン塩酸塩として 54 mg、フェリプレシンとして 0.054 単位）を注射する。ただし、麻酔部位、麻酔手技、手術術式、年齢等により用量を適宜増減する。
メピバカイン	効能・効果：歯科・口腔外科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔 用法・用量：通常、成人には 1 管 1.8 mL（メピバカイン塩酸塩として 54 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。

2.5.4.3.4　国内において 3 カートリッジを超える投与を許容することの要否

2.5.4.3.4.1　海外臨床試験成績および市販後調査に基づく考察

海外臨床試験（S96001.02US 試験）では、歯科施術内容に応じ Simple 群または Complex 群での層別化を行い、安全性及び有効性を評価した。この試験において、アルチカイン又はリドカインを 5.1 mL（3 カートリッジ相当, 追加投与を含む総量）を超えて投与した症例の割合は[表 2.5.4-5]の通りである。両薬剤において同程度の頻度で 3 カートリッジを超える投与が行われており、全体では 10.9 %（93 例/853 例）で 3 カートリッジを超える投与が行われている。この頻度は、後述する国内既承認歯科局所麻酔製剤の使用実態下における 3 カートリッジを超える投与頻度に比べて多いが、本試験で設定された投与量の上限ならびに個別の症例の施術内容を確認すると本邦での局所麻酔製剤の使用実態とは乖離があると考えられた。

表 2.5.4-5 S96001.02 US 試験で 5.1 mL を超えた投与が行われた症例の割合

	Simple 群	Complex 群	Total
アルチカイン	6.8 %（29 例 427 例）	22.5 %（32 例/142 例）	10.7 %（61 例/569 例）
リドカイン	5.7 %（12 例/211 例）	27.4 %（20 例/73 例）	11.3 %（32 例/284 例）
Total	6.4 %（41 例/638 例）	24.2 %（52 例/215 例）	10.9 %（93 例/853 例）

まず、上記に示した割合は Complex 群の方が 3 カートリッジを超える投与頻度が高くなっている。本試験は米国の 13 施設で実施されたが、専門性が高い施設が選定されたと考えられることから、一般臨床での使用実態よりも複雑な施術を扱うの頻度が高くなることが交絡因子となり、3 カートリッジ超の投与頻度も高くなっていることが考えられる。

さらに、個々の症例について考察するため、S96001.02 US 試験で 3 カートリッジを超える投与が実施された施術を抽出したところ、多くの症例が複数歯抜歯（35/93 例, 38.7%）または SRP（26/93 例, 26.9%）であった。複数歯抜歯については、複数回の施術に分割し、それぞれの施術において 3 カートリッジ以内の局所麻酔で施術することができる。さらに、本邦においては侵襲度に応じて全身麻酔との併用により実施されることも多く、その場合は局所麻酔の使用量は局所麻酔単独での施術に比べて少量となること考えられる。同じく、大部分を占める SRP についても、高用量を要した症例の中には 1 度に 1 顎相当の範囲を処

置している症例があるが、本邦においては、一度に 1/3 ~1/2 顎単位で実施することが殆どであるため、より少量の局所麻酔で治療を完遂可能である。

加えて、本試験は、当時すでに承認されていたカナダ及びヨーロッパでの用法用量に準じて、アルチカイン及びリドカイン製剤の上限投与量を 7 mg/kg として設定し実施しており、症例の分類に応じた目安投与量は設定しておらず、担当医は各々の判断により 7 mg/kg の範囲で投与量を決定した。7 mg/kg は、現在本邦で標準薬として使用されているリドカイン製剤において用法・用量[表 2.5.4-4]の目安として設定される投与用量を大幅に上回る用量である。この規定によって、本来必要とされる投与量を超える投与がなされた可能性や、分割して行うことも出来る処置を一気に行った可能性が存在する。

また、S96001.02US 試験において 3 カートリッジを超える投与を行った症例(計 93 例)の内、抜歯(38 症)及び SRP(26 例)以外としては、歯周手術（フラップ手術, 歯槽骨整形, 骨移植, 軟部組織移植, 歯冠延長術, 詳細不明）（計 19 例）、支台歯形成（4 例）、根管治療（3 例）、インプラント（2 例）および義歯性繊維種切除および上顎結節形成（1 例）の施術であった*。このことから、対象範囲が広い施術や、（軟部組織だけではなく）歯髄への麻酔が必要で、尚且つ施術時間が長い施術において、3 カートリッジを超える投与が必要となる状況が発生しやすいと考えられた。

*: 抜歯+骨移植（症例番号 1080）のように、抜歯に別の外科処置を組み合わせている症例についても抜歯としてカウントした。

本製品の製造元である Septodont 社（仏国）は、アルチカイン及びリドカイン製剤を含む歯科用局所麻酔薬を世界中で製造販売しており、市販後調査として有害事象の自発報告を収集している。この自発報告をもとに Septodont 社で作成した 3 カートリッジを超える投与の安全性に関する考察をまとめた資料[5.3.6: R21-002]を参考として評価した。本資料から 3 カートリッジ以内または 3 カートリッジ超の別に有害事象の自発報告件数が確認できる。自発報告された全有害事象件数の内、3 カートリッジ超の投与に伴う件数の割合は、リドカインで 9.4%（174 例/1860 件）、アルチカインで 3.9%（133 例/3441 件）である。一般論として、副作用頻度は用量依存的に増大するため、これらの数値は世界における 3 カートリッジ超の必要症例の頻度の保守的な推定値として参考にすることが出来る。また、この市販後調査のデータにおいて、アルチカインに比べてリドカインで 3 カートリッジを超える有害事象の割合が多いが、これは、アルチカイン 4%の方がリドカイン 2%に比べ、投与量（mL）あたりの作用持続時間[資料 5.4: 14]、[資料 5.4: 15]、[資料 5.4: 16]が長く、麻酔成功確率[資料 5.4: 14]、[資料 5.4: 16]、[資料 5.4: 11]、[資料 5.4: 17]、[資料 5.4: 12]、[資料 5.4: 13]、[資料 5.4: 19]が高いとする複数の報告があり、リドカインの方がより多くの投与量が必要[資料 5.4: 15]となる報告もあることから、実臨床上リドカインの方が 3 カートリッジを超える投与頻度自体が高いことが考えられた。

さらに、アルチカイン製剤を使用している殆どの国々においてはリドカイン製剤、アルチカイン製剤ともに 7 mg/kg (アルチカイン 4%製剤の場合体重 60kg の場合 6.3 カートリッ

ジ相当)が添付文書に記載されているため、高用量の局所麻酔を使用することの心理的障壁が国内の実臨床に比べて低く、国内よりも 1 顎相当の SRP を 1 度に実施している場合や、全身麻酔非併用下での複数智歯抜歯の症例が多く含まれると考えられる。したがって、相談者は、現在の国内での 3 カートリッジ超を必要とする症例頻度の保守的な推定値として 5%未満程度が妥当であろうと考えられた。

2.5.4.3.4.2　国内におけるリドカインの使用方法に基づく考察

国内 501 症例に基づき抜歯に必要なリドカイン製剤量の点推定値[表 2.5.4-6]を示した報告[資料 5.4: 9]では、最も多くの局所麻酔量を要する下顎埋伏智歯抜歯における点推定値として、浸潤麻酔として 1.86 mL、伝達麻酔として 1.79 mL を報告しているが、この文献以外には国内の麻酔の使用量に関する調査の存在を確認出来なかった。

そこで、医薬品追加相談において岡山大学 [redacted] 教授は、歯科施術中の全身管理を専門としている日本歯科麻酔学会誌を 15 年ほど遡り、歯科用局所麻酔剤の投与量が記載されている文献を抽出することで、3 カートリッジ超の投与が必要となる症例の内容を明らかにすることを試みた。[表 2.5.4-7]に調査結果を示す。この調査では、3 カートリッジ超のリドカイン投与量を要した症例として 3 例（全 41 例の 7%）の症例を特定した。3 カートリッジ超を要した頻度に関しては専門誌に掲載された症例数を母数としているため、単純に本邦における使用実態を反映するとは言えないことに留意が必要である（本誌の性質上、歯科施術中の全身管理において、日常診療では難渋することが予測される症例または稀な患者背景を伴う症例がピックアップされていると考えられる）。これらの 3 症例は、日常診療の範疇から逸脱した特殊な症例であった。2 例[資料 5.4: 20]、[資料 5.4: 21]は本来全身麻酔で行うべき症例であったが、全身麻酔投与による致死性の全身疾患の増悪のリスクがあったため、全身麻酔が回避された施術である。もう 1 症例[資料 5.4: 22]は、歯科疾患を原因とする心内膜炎が疑われた症例であり、早急な抜歯（9 本）が必須となった症例である。これらの症例はいずれも歯科麻酔医による厳密な全身管理の下で実施されたことが報告されている。

表 2.5.4-6 2%キシロカインカートリッジ® (1/8 万エピネフリン含有)を使用し歯牙 1 本を抜歯するのに必要な用量 (mL) [資料 5.4: 9]

抜歯部位	例数	浸潤麻酔量 (mL)	伝達麻酔量 (mL)
上顎前歯部	36	1.28	-
上顎小臼歯部	27	1.49	-
上顎大臼歯部	122	1.57	-
正中口蓋埋伏歯	16（伝麻 16）	-	2.13
下顎前歯部	11	1.30	-
下顎小臼歯部	20	1.48	-
下顎大臼歯部	110（伝麻 58）	1.81	1.66
下顎埋伏智歯	159（伝麻 157）	1.86	1.79

表 2.5.4-7 日本歯科麻酔学会誌に歯科用局所麻酔剤の投与量記載がなされていた文献（2007-2021 年）

雑誌名	年	巻(号):頁	年齢	処置	歯科用局所麻酔剤	投与量(mL)	備考
日本歯科麻酔学会雑誌	2020	48(2):96	25	う蝕治療	アドレナリン含有 2%リドカイン	1.00	
日本歯科麻酔学会雑誌	2019	47(4):149-151	22	48抜歯	アドレナリン含有 2%リドカイン	5.40	
日本歯科麻酔学会雑誌	2019	47(4):149-151	24	28、38抜歯	アドレナリン含有 2%リドカイン	3.60	
日本歯科麻酔学会雑誌	2019	47(3):113-115	38	17、38抜歯	アドレナリン含有 2%リドカイン	3.60	
日本歯科麻酔学会雑誌	2019	47(2):59-61	34	38抜歯	アドレナリン含有 2%リドカイン	3.60	
日本歯科麻酔学会雑誌	2019	47(2):62-64	18	34抜歯	アドレナリン含有 2%リドカイン	1.80	
日本歯科麻酔学会雑誌	2019	47(1):13-15	70	インプラント埋入	アドレナリン含有 2%リドカイン	3.30	
日本歯科麻酔学会雑誌	2019	47(1):13-15	70	インプラント埋入	アドレナリン含有 2%リドカイン	3.60	
日本歯科麻酔学会雑誌	2018	46(2):68-70	20	う蝕治療	アドレナリン含有 2%リドカイン	0.90	
日本歯科麻酔学会雑誌	2018	46(2):80-82	7	う蝕治療	アドレナリン含有 2%リドカイン	1.80	
日本歯科麻酔学会雑誌	2018	46(2):92-94	24	18、48抜歯	アドレナリン含有 2%リドカイン	2.70	
日本歯科麻酔学会雑誌	2017	45(5):657-659	21	プレート除去術	アドレナリン含有 2%リドカイン	10.00	全身状態不良のため全身麻酔を回避
日本歯科麻酔学会雑誌	2017	45(3):337-339	58	48抜歯	アドレナリン含有 2%リドカイン	2.70	
日本歯科麻酔学会雑誌	2017	45(2):238-240	51	36、37抜歯	アドレナリン含有 2%リドカイン	3.00	
日本歯科麻酔学会雑誌	2017	45(2):211-213	55	う蝕治療	アドレナリン含有 2%リドカイン	1.80	
日本歯科麻酔学会雑誌	2017	45(2):211-213	55	う蝕治療	アドレナリン含有 2%リドカイン	1.40	
日本歯科麻酔学会雑誌	2017	45(2):181-183	26	28、38抜歯	アドレナリン含有 2%リドカイン	3.60	
日本歯科麻酔学会雑誌	2017	45(2):175-177	5	う蝕治療	アドレナリン含有 2%リドカイン	1.80	
日本歯科麻酔学会雑誌	2016	44(2):213-215	70	抜歯2本、嚢胞摘出、根切2本	アドレナリン含有 2%リドカイン	12.00	全身状態不良のため全身麻酔を回避
日本歯科麻酔学会雑誌	2015	43(2):277-279	77	抜歯術	アドレナリン含有 2%リドカイン	3.60	
日本歯科麻酔学会雑誌	2015	43(2):250-252	32	う蝕治療	アドレナリン含有 2%リドカイン	1.20	
日本歯科麻酔学会雑誌	2014	42(2):222-223	36	上顎正中埋伏過剰歯抜歯	アドレナリン含有 2%リドカイン	3.70	
日本歯科麻酔学会雑誌	2013	41(2):221-222	40	48抜歯	アドレナリン含有 2%リドカイン	3.60	
日本歯科麻酔学会雑誌	2012	40(5):612-613	28	抜歯術	アドレナリン含有 2%リドカイン	3.60	
日本歯科麻酔学会雑誌	2011	39(3):314-315	67	う蝕治療および抜歯	アドレナリン含有 2%リドカイン	1.80	
日本歯科麻酔学会雑誌	2011	39(3):312-313	73	抜歯術	アドレナリン含有 2%リドカイン	1.80	
日本歯科麻酔学会雑誌	2011	39(3):310-311	74	21抜歯	アドレナリン含有 2%リドカイン	1.80	
日本歯科麻酔学会雑誌	2011	39(2):212-213	74	11、12、13、14抜歯	アドレナリン含有 2%リドカイン	3.60	
日本歯科麻酔学会雑誌	2011	39(2):204-205	79	抜歯9本	アドレナリン含有 2%リドカイン	5.40	
日本歯科麻酔学会雑誌	2011	39(2):204-205	78	頬脂肪腫摘出術	アドレナリン含有 2%リドカイン	1.80	
日本歯科麻酔学会雑誌	2011	39(1):57-58	28	38抜歯	アドレナリン含有 2%リドカイン	3.60	
日本歯科麻酔学会雑誌	2011	39(1):51-52	68	48抜歯	アドレナリン含有 2%リドカイン	5.40	
日本歯科麻酔学会雑誌	2010	38(3):305-306	39	う蝕治療	アドレナリン含有 2%リドカイン	0.80	
日本歯科麻酔学会雑誌	2009	37(3):301-302	71	抜歯2本	アドレナリン含有 2%リドカイン	1.40	
日本歯科麻酔学会雑誌	2009	37(3):301-302	71	抜歯9本	アドレナリン含有 2%リドカイン	9.90	心内膜炎のため短期間での抜歯が必要
日本歯科麻酔学会雑誌	2009	37(3):301-302	71	抜歯4本	アドレナリン含有 2%リドカイン	3.60	
日本歯科麻酔学会雑誌	2009	37(3):293-294	30	17、18、28抜歯	アドレナリン含有 2%リドカイン	4.20	
日本歯科麻酔学会雑誌	2009	37(1):32-33	47	16、17抜歯	アドレナリン含有 2%リドカイン	2.40	
日本歯科麻酔学会雑誌	2008	36(5):563-564	43	嚢胞摘出、11-13根切	アドレナリン含有 2%リドカイン	3.00	
日本歯科麻酔学会雑誌	2008	36(2):194-195	32	48抜歯	アドレナリン含有 2%リドカイン	3.60	
日本歯科麻酔学会雑誌	2007	35(2):252-253	61	切開排膿処置	アドレナリン含有 2%リドカイン	1.00	

黄色のハイライト： 5.4 mL を越えて投与している症例

また、国内第 III 相試験では、症例数が多く、侵襲度が高い口腔外科処置である下顎半埋伏智歯抜歯（単歯）の症例を対象として実施した。この試験では、貴機構との相談に基づき、被験者の全身状態に問題が無い場合、4 カートリッジ目の追加投与を認めるプロトコルが適用された。本試験での 4 カートリッジ目の投与頻度は、日常診療において頻度が高く、下顎歯槽骨の分厚い緻密骨のために、浸潤麻酔が成功し難いとされている施術における 3 カートリッジ超の必要性を明らかにする情報となり得る。結果として、本試験では 86 症例中 3 例（3.5%、うち 1 例がアルチカイン）において 4 カートリッジ目の追加投与が必要であったことを確認した。この結果は、前述の国内実臨床における 3 カートリッジ超の

必要症例の割合の推定値（5%未満）とも整合する。

2.5.4.3.4.3　結論

前記の考察により、申請者は本邦において少数（5%未満）ながら存在する 3 カートリッジ超の投与が必要な施術に対応するために、適宜増減に関する記載は本製剤においても必要と判断した。

2.5.4.4　有効性評価のまとめ

- 国内第Ⅱ相試験では、治験薬投与後の歯科施術中の VAS（患者評価）の平均値は FAS 全体で有効性判定基準の 1.3 を統計学的に有意に下回った。
- 国内第Ⅲ相試験では、治験薬投与後の歯科施術中の VAS（患者評価）の平均値（95% CI）は、アルチカインで 0.90（0.32～1.48）、リドカインで 1.37（0.63～2.11）であり、アルチカインはリドカインに対し非劣性であった。
- 国内第Ⅱ相試験では、FAS 全体の麻酔効果の持続時間（平均値±SD）は 3.39±1.38 時間であった。
- 国内第Ⅲ相試験では、FAS 全体の麻酔効果の持続時間（平均値±SD）はアルチカインで 3.72±1.28 時間、リドカインで 3.01±0.95 時間であり、統計学的に有意な差がみられた。
- 国内第 III 相試験では、試験の実施期間中に試験の開始前に計画の無かった被験者数の再算定を実施したが、試験結果への影響は許容可能であった。
- 国内第 II 相試験では、口腔外科局所麻酔（中等度）カテゴリにおいて治験薬投与後の歯科施術中の VAS（患者評価）が高かったが、設定した用法用量は適切であったと判断した。
- 国内第 II 相試験および国内第 III 相試験では、アルチカインの伝達麻酔における用量として米国の添付文書に記載されているよりも狭い範囲の用量で十分な有効性が確認され、国内独自の用量を設定することが妥当と考えられた。
- 国内第 III 相試験では、3 カートリッジを超えてアルチカインの投与を行った症例が存在し、国内実臨床においても 3 カートリッジを超える投与を許容することが必要と考えられた。

2.5.5　安全性の概括評価

本製剤の日本人に対する安全性は、国内第Ⅰ相試験（DAAA-2）、国内第Ⅱ相試験（DAAA-2）及び国内第Ⅲ相試験（DAAA-3）の結果に基づき評価した。評価に用いた試験の概略を([2.7.4.1.1 項] 表 2.7.4.1-1)に示した。また、海外臨床試験 PK-PD 試験／第 II 相試験(S97001)及び第Ⅲ相試験(S96001.02UK 、S96001.02US 、S96002.01US)を参考資料として、安全性評価の参考とした。参考とした試験の概略を([2.7.4.1.1 項] 表 2.7.4.1-2)に示した。

2.5.5.1　全体的な曝露状況

各試験における本製剤及び対照薬であるリドカイン製剤の投与量について[2.7.4.1.2 項]に示した。

国内第Ⅰ相試験は、最大 3 カートリッジ（表示量として 5.1mL）を投与した。国内第Ⅱ相試験における全体の投与量（平均±標準偏差）は 2.4±1.3mL、最大値は 5.5mL であった。国内第Ⅲ相試験は、本製剤投与群の投与量（平均±標準偏差）は 4.7±1.0mL、最大値は 7.3mL であり、リドカイン製剤投与群の投与量（平均±標準偏差）は 4.9±1.1mL、最大値は 7.5mL であった([2.7.4.1 項] 表 2.7.4.1-3)。投与量において両群間に、有意な差は認められなかった（p=0.8411）([2.7.4.1 項] 表 2.7.4.1-5)。

海外の第Ⅲ相試験（S96001.02UK、S96001.02US、S96002.01US）における 13 歳以上の患者の本製剤投与群の平均投与量（simple-complex）は、S96001.02UK、S96001.02US、S96002.01US の順に（以下、同順）、2.4-4.3mL、2.5-4.2mL、2.5-4.4mL であり、最大値は 13.2mL、13.6mL、6.8mL であった。また、4～12 歳の小児における本製剤投与群の平均投与量（simple-complex）は、1.7-0.7mL、2.6-2.6mL、1.9-2.8mL であり、最大値は 1.7mL、2.6mL、3.4mL であった([2.7.4.1 項] 表 2.7.4.1-4)。

2.5.5.2　人口統計学的特性及びその他の特性

国内臨床試験及び海外臨床試験における主要な人口統計学的特性及びその他の特性を[2.7.4.1.3 項]に示した。

国内第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験において、男性と女性の割合、年齢及び体重については、特段の偏りは無かった。また、合併症を有する患者の割合は、国内第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験でそれぞれ、肝障害が 5.5%及び 1.2%、心血管系疾患が 5.5%及び 0%、内分泌系疾患が 1.8%及び 0%、呼吸器系疾患が 3.6%及び 7.0%であった([2.7.4.1 項] 表 2.7.4.1-6)。

海外臨床試験においても、男性と女性の割合、年齢及び体重については、特段の偏りは無かったが、年齢及び体重については、小児を含むため広範囲であった。また、患者の人種のうち、アジア人の例数は全試験 1345 例中 69 例（5.1%）であった([2.7.4.1 項] 表 2.7.4.1-7)。

2.5.5.3　有害事象

2.5.5.3.1　比較的よく見られる有害事象

比較的よくみられる有害事象を[2.7.4.2.1.項]に示した。国内外の試験において、対照薬のリドカイン製剤投与と比較して本製剤投与において発現頻度が明らかに多い事象や少ない事象は確認されなかった。

2.5.5.3.2　死亡

国内臨床試験において死亡は報告されなかった。また海外臨床試験においても死亡は報告されていない。

2.5.5.3.3　その他の重篤な有害事象

国内臨床試験において重篤な有害事象は報告されなかった。また海外臨床試験においても重篤な有害事象は報告されていない。

2.5.5.3.4　その他の重要な有害事象

国内臨床試験において、その他の重要な有害事象に該当する事象は認められなかった。また、海外臨床試験において、その他の重要な有害事象に該当する事象は認められていない。

2.5.5.3.5　注目すべき有害事象

「胃腸障害」を本製剤の安全性を評価するうえで注目すべき事象として評価した。

(1) 胃腸障害

国内臨床試験において、本製剤投与における副作用として「口の感覚鈍麻」が発生したことを考慮し、器官別大分類「胃腸障害」に注目した。

国内臨床試験において、「胃腸障害」の副作用の発現率は、0.9%（1 件/109 例）であり([2.7.4.2 項] 表 2.7.4.2-5)、基本語レベルで「口の感覚鈍麻」（有害事象名：舌のしびれ）の事象 1 例であった。発現期間は 35 日で、重症度は中等度であり、転帰は回復であった(付録　表 2.7.4.7-20)。

海外臨床試験では、S96001.02UK 及び S96001.02US において「感覚鈍麻」が副作用として報告されており、それぞれ 2%（3 件/158 例）及び 0.5%（3 件/569 例）の発現率であった。

また、海外の製造販売業者の市販後調査[5.3.6: VIG.REC.00011]によると、2021 年から 2022 年の 1 年間に約 2 億 3000 万例にアルチカイン/アドレナリンが投与されており、有害事象として 15 例 25 件の感覚鈍麻を含む異常感覚が報告された。

2.5.5.4　臨床検査値の評価

すべての国内臨床試験において、臨床検査値に関連する有害事象は認められなかった[2.7.4.3 項]。

2.5.5.5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

DAAA-3 において本剤投与群の 1 例で発熱が有害事象として報告された。この有害事象以外には各試験において、バイタルサイン及び心電図の検査値の変動及び関連する有害事象は認められなかった[2.7.4.4 項]。

2.5.5.5.1　QT/QTc 間隔の延長リスク及び催不整脈リスクについての考察

国内臨床試験において、本製剤の投与前後で心電図検査値の要約統計量に明らかな変動は認められなかった。国内第 I 相試験では、3 カートリッジ投与群において QTc 延長等の異常が 1 例に認められたが、いずれも臨床的に問題なしと判定された[付録 表 2.7.4.7-37]。国内第Ⅱ相試験では、個々の被験者では、心電図所見で QTc 延長等の異常が数例に認められたが、いずれも臨床的に問題なしと判定され、心電図に関連する有害事象は認められなかった。また、治験薬の投与量や合併症（心血管系疾患）との相関は認められなかった。国内第Ⅲ相試験では、治験薬投与前に心電図所見が正常で、治験薬投与後に QTc 延長等の異常があった被験者は本製剤投与群では認められず、リドカイン製剤投与群で 2 例認められたが、いずれも「異常だが臨床的に問題なし」と判定され、心電図に関連する有害事象は認められなかった。また、治験薬の投与量や合併症（心血管系疾患）との相関は認められなかった。

2.5.5.6　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.6.1　内因性要因

(1)合併症（高血圧、糖尿病及び心血管系疾患）を有する患者

[2.7.4.5.1]

本製剤は、血管収縮薬としてアドレナリン酒石酸水素塩が配合されている。アドレナリンを含む国内の歯科用局所麻酔剤は、アドレナリンによる心血管系への影響への配慮から、従来、添付文書において、高血圧、糖尿病及び心不全等の合併症のある患者には、「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」あるいは「次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること」との記載がなされている。本申請においては、国内臨床試験において、合併症を有する患者において有害事象は発現しなかった[付録 表 2.7.4.7-64]ことから、基礎疾患の存在により投与自体を制限する記載よりも如何に安全に投与するかにも焦点を当てた後者に準ずる記載の方が、実臨床での便益に繋がると考え、添付文書中の特定の背景を有する患者に関する注意は、(資

料 1.8: 添付文書（案）] 9.1.1 項)の記載とすることとした。

(2)小児

海外臨床試験において、アルチカインは 4～12 歳の小児 50 例、リドカインは 20 例に投与された。有害事象の発現率はアルチカインで 8%、リドカイン製剤で 10%であった。アルチカインで確認された有害事象は、accidental injury, injection site pain, pain および headache がそれぞれ 2%（1/50 例）であった。

2.5.5.6.2　外因性要因

国内及び海外臨床試験において、外因性要因については検討していない。

2.5.5.6.3　薬物相互作用

該当する資料はない

2.5.5.6.4　妊娠及び授乳時の使用

該当する資料はない

2.5.5.6.5　過量投与

2.5.5.6.5.1　国内における 3 カートリッジを超える投与の安全性について

国内臨床試験において、3 カートリッジを超えて本剤が投与された被験者は 1 例と限られているが、PK 試験の結果から、日本人に本剤 3 カートリッジ超を投与したときの安全性は推定可能であり、かつ本剤の国内臨床試験における有害事象の発現状況も踏まえると、日本人に本剤 3 カートリッジを超えて投与することは、従来の歯科用局所麻酔剤と同様に認容可能と考えられた。

国内 PK 試験（DAAA-1）では海外の PK 試験（S97001）を参考とし、健康成人各 6 例を対象として、アルチカイン 1 または 3 カートリッジ投与時の薬物動態を評価した[表 2.5.3-1]。本試験で安全域として設定した血中濃度は 5.0 μg/mL 以下であり、本邦で目安の上限投与量となる 3 カートリッジにおいて十分なマージンを以て安全な薬剤投与が実施出来ることが推察された。また、国内専門誌に報告された 3 カートリッジ超を投与した症例[表 2.5.4-7]として示したリドカイン製剤使用例 3 例のうち、最も高用量を用いた症例では 12.0 mL（7 カートリッジ相当）のリドカインを投与していたが、仮に本製剤で投与量に Cmax が比例するモデル（静脈注射のように。実際は歯肉投与後に緩徐な吸収過程を経る。）を想定しても 374.35(ng/mL) × 7 = 2.6 μg/mL と安全域上限の 1/2 程度であり、蓄積性毒性については懸念が無いことも踏まえ、全身性の安全性リスクは認容可能であると申請者は考えている。加えて、本剤は医療機関において専門知識を有する歯科医師または医師による使用が前提となり、患者の全身状態ならびに必要に応じてバイタルサインの観察を行いな

がら投与することとなるため、局所麻酔中毒の兆候に対して迅速な対象が可能である。

また、本剤を含むアミド型局所麻酔の局所性副作用の用量依存性は不明であるが、一般論として人種差に基づく内因性の安全性リスクは、特定のトランスポータや代謝酵素の発現量の差異に基づく PK の差異によるものであることから、麻痺を主体とするアミド型局所麻酔薬による局所の副作用発現に関しては、人種および民族差の影響を受けにくいと考えられる。臨床上、特に重要である持続性の麻痺に関しては、発現頻度自体が非常に低く、歯科用局所麻酔全体では 1/13,800,970[資料 5.4: 23]とも報告されており、仮にこの副作用に用量依存性が有ったとしても、臨床上 3 カートリッジを超える投与頻度は 5%未満程度[2.5.4.3.4 項]と推定されることから、許容可能なベネフィット・リスクバランスであると考えられる。

したがって、申請者は国内において高用量の安全性にフォーカスした試験を行わずとも、本剤の 3 カートリッジを超える投与による全身性及び局所性のリスクは従来の局所麻酔と同様に許容可能であると考えた。

また、本件については、Septodont 社も市販後調査の結果に基づき[5.3.6: R21-002]に考察している。

2.5.5.6.5.2　投与上限量の注意喚起

米国の Septocaine®の添付文書には 7 mg/kg の投与上限の記載がなされている。この規定に関する根拠は、14 例の健康成人ボランティアに対して 7 カートリッジのアルチカイン/エピネフリン製剤（アルチカイン塩酸塩として 476 mg）を投与し、高用量の安全性を検討した試験[資料 5.4: 24]であるが、以下の点を踏まえ、本邦での使用においては、当該注意喚起は不要と判断した。

- 国内において 7 mg/kg を上限とする根拠が明確でないこと。
- 本剤は歯科又は口腔外科領域を専門とする歯科医師又は医師により使用されることが想定され、個々の症例に応じた適格な判断のもとで用いられる前提が存在すること。
- 添付文書「7. 用法及び用量の関連する注意」に、出来るだけ必要最小量にとどめる旨の注意喚起を行う予定であること。
- 本邦で既に承認されている歯科用局所麻酔剤の添付文書に明確な上限投与量は記載されていないこと。

2.5.5.6.6　薬物乱用

該当する資料はない

2.5.5.6.7　離脱症状及び反跳現象

該当する資料はない

2.5.5.6.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

該当する資料はない

2.5.5.7　市販後データ

本製剤は、1976 年に西ドイツで薬事承認されて以来 40 年以上使用されており、欧米及び韓国、中華人民共和国などのアジアを含む世界各国で現在使用されており、本製剤は市販品として世界で年間約 6 億カートリッジが製造されている[資料 5.4: 2]。

海外における本製剤の製造販売業者であるフランスの Septodont 社が 2022 年 5 月 27 日付けで作成し、欧州医薬品庁（EMA）に提出した PBRER（調査期間：2021 年 4 月 3 日から 2022 年 4 月 2 日）によれば、調査期間中に同社製のアルチカイン含有製剤は推定 230,160,850 人に投与されている（1 患者に 1 回 1 カートリッジ投与と仮定）。同社は、170 件の安全性個別症例報告を全世界から入手し、基本語レベルで 417 件の有害事象があった。これらのうち、重篤な有害事象は 31 件の症例報告があり、基本語レベルでは 123 件であった。417 件の有害事象（PT）のうち 69 件は有効性欠如（LOE: Lack of efficacy）であった。

有害事象の主な事象は、器官別大分類で「一般・全身障害及び投与部位の状態」の 33.8%（141/417 件、 LOE の 69 件を含む）が最も高く、基本語レベルでは、顔の腫れ (13 件)、疼痛 (7 件)、注射部位壊死 (6 件)、無力症 (5 件)、異常感覚(5 件) 等であった。その他には「神経系障害」14.6%、「胃腸障害」 12.5%であった。

重篤な有害事象の主な事象は、基本語レベルで、めまい(7 件)、そう痒症 (6 件)、吐き気 (6 件)、過敏症(5 件)、呼吸困難 (5 件)、意識消失(5 件) 等であった。また、調査期間中の死亡の報告はなかった[5.3.6:VIG.REC.00011]。

2.5.5.8　安全性のまとめ

安全性の総合評価として、以下の結論を得た。

- 本製剤 3 カートリッジ（5.1mL）投与における忍容性は良好であった。
- 本製剤投与よる有害事象は、リドカイン製剤投与と比較して顕著な違いは確認されず、リドカイン製剤と同等の安全性であると考えられた。
- 本製剤投与による臨床検査値及びバイタルサインの臨床的に問題となる変動及び関連する有害事象は認められず、リドカイン製剤と同等の安全性であると考えられた。
- 本製剤投与による QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈に関連する有害事象が発現するリスクは低く、リドカイン製剤と同等であると考えられた。
- 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、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られた。
- 小児等を対象とした国内臨床試験は実施していないが、海外臨床試験において 4～12

歳の小児における本製剤の有害事象の発現頻度はリドカイン製剤と類似していた。

・　本製剤 3 カートリッジを超える投与における安全性は、国内臨床試験結果、海外臨床試験成績、市販後データ及びその他文献をもとに、リドカイン製剤と同等であると推察された。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

本製剤の推奨用法・用量は、「歯科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔には通常成人 0.5 ～ 2.5 mL（20 ～ 100 mg アルチカイン塩酸塩）、口腔外科領域における局所麻酔には通常成人 1.0 ～ 5.1 mL（40 ～ 204 mg　アルチカイン塩酸塩）を使用する。なお、年齢、麻酔領域、部位、組織、症状、体質により適宜増減するが、増量する場合には注意すること。」であり、推奨用法・用量における臨床上のベネフィットとリスクを評価した。

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

歯科用局所麻酔は、様々な疼痛を伴う歯科領域および口腔外科領域の施術においてに用いられる。具体的な施術としては歯科領域ではスケーリング、歯冠形成、抜髄などの処置があり、口腔外科領域の施術としては抜歯や歯根端切除術などの処置が存在する。

2.5.6.1.2　現行の治療

歯科用局所麻酔は、歯科領域において最も一般的に選択される疼痛コントロールの手段であり、様々な組成の薬剤や手技が用いられている。現在、本邦で用いられている歯科用局所麻酔は、リドカインとエピネフリンの配合剤、プリロカインとフェリプレシンの配合剤および血管収縮薬不含のメピバカイン製剤の 3 種類である。これらの内、リドカインとエピネフリンの配合剤は他の 2 剤に比べて作用時間が長い特徴があり[資料 5.4: 1]、市場占有率は 90%以上となっている。注射の局所麻酔の投与手技には、中枢寄りの神経が密集している神経幹または神経叢に麻酔を施行して、それにより末梢の部位の麻酔を得ようとする方法である伝達麻酔と、歯髄や歯肉など、目的とする部位の近傍に局所麻酔を注入し、濃度差を利用して拡散させ、目的の部位に達せしめる浸潤麻酔法がある[資料 5.4: 1]。これらの手技が適応される部位の内、困難な部位の一つが下顎臼歯部であり、Rovertson ら[資料 5.4: 25]は、60 名の被験者に対するクロスオーバー法を用いた RCT で、リドカインとエピネフリン製剤を下顎第二臼歯への浸潤麻酔として用いた場合、その麻酔成功率は 45%であったと報告している。下顎臼歯部で浸潤麻酔の成功率が低くなる原因は、同部位の歯槽骨には厚くて緻密な皮質骨があることに加え、骨表面の小孔が少ないため、他の部位に比べて局所麻酔分子が歯髄に到達し難いためである[資料 5.4: 1]。このような臨床上の課題がある中で、アルチカインは下顎臼歯の歯髄に対する浸潤麻酔の有効性がリドカインよりも優れているという報告が Cochrane によるメタアナリシス[資料 5.4: 26]をはじめ、複数なされており[資料 5.4: 11]、[資料 5.4: 12]、[資料 5.4: 13]、欧米を含む世界各国で一般的に使用されている本製剤を開発することで、本邦における歯科局所麻酔の成功率改善が期待できる。

2.5.6.2　ベネフィット

(1)歯科領域及び口腔外科領域の歯科施術において十分な麻酔効果を有する

[2.5.4.4 項]のとおり、国内第Ⅱ相試験において、歯科治療浸潤麻酔及び口腔外科局所麻酔の 2 つの用法の様々な施術の侵襲の程度の歯科施術における局所麻酔において、本製剤の有効性を確認した。また、国内第Ⅲ相試験において、下顎埋伏智歯（半埋伏歯）（単歯）の抜歯の歯科施術における局所麻酔において、リドカイン製剤投与群に対するアルチカイン製剤投与群の非劣性が示された。さらに、麻酔効果の持続時間は、リドカイン製剤と比較して本製剤のほうが長いことが示唆された。

以上のことから、歯科領域及び口腔外科領域の歯科施術における本製剤の局所麻酔により、十分な麻酔効果を有することが示された。

(2)安全性が高い

[2.5.5.8 項]のとおり、国内臨床試験において、対照薬のリドカイン製剤投与と比較して本製剤投与において発現頻度が明らかに多い事象や少ない事象は確認されなかった。また、臨床検査値及びバイタルサインの臨床的に問題となる変動及び関連する有害事象は認められず、QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈に関連する有害事象が発現するリスクは低いことが示唆された。

本製剤投与で発現率が最も高かった有害事象（器官別大分類ベース）は、「一般・全身障害及び投与部位の状態」4.6%（5 件/109 例）であり、副作用は、国内第Ⅱ相試験における本製剤投与後の「口の感覚鈍麻」（重症度：中等度）1 例（1 件）で低い発現率であった。この副作用以外の有害事象の程度（重症度）はいずれも軽度であり、有害事象の転帰はいずれも回復であった[2.5.5.3.1 項]。

以上のことから、本製剤の安全性はリドカイン製剤と同等であり、安全性は高いことが示唆された。

2.5.6.3　リスク

(1)合併症・既往歴等のある患者への投与

[2.5.5.6.1 項]のとおり、国内第Ⅱ相試験において、高血圧、糖尿病又は心血管系疾患の合併症を有する患者において有害事象の発現はみられなかったが、リドカイン製剤と同様に合併症が悪化するおそれがあると考えられることから、添付文書（案）の「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）」にて注意喚起した。

(2)持続性異常感覚のリスク

米国の添付文書[資料 5.4: 27]の「6.2 Postmarketing Experience」の項に、主に伝達麻酔後の口唇、舌および口腔組織の持続性異常感覚の事例が報告されている旨の記載があること

から、「8. 重要な基本的注意（8.3）」にて注意喚起した。

(3)小児等への投与
本製剤の国内臨床試験において、小児等への使用の経験はないことから、添付文書（案）の「8. 重要な基本的注意（8.2.4）」及び「9. 特定の背景を有する患者に関する注意（9.7 小児等）」にて注意喚起した。また、米国の添付文書[資料 5.4: 27]において、4 歳未満の幼児患者における有効性及び安全性は確立されていないことが記載されていることから、添付文書（案）の「7. 用法及び用量に関連する注意」及び「9. 特定の背景を有する患者に関する注意（9.7　小児等）」にて注意喚起した。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク

本製剤は、歯科領域及び口腔外科領域の歯科施術において十分な麻酔効果を有し、安全性については、現在国内で広く使用されているリドカイン製剤と同様に高いことが示された。以上のことから、本製剤はリドカイン製剤と同等のベネフィットをもたらすと期待される。臨床上のリスクについては、本製剤が海外で広く使用されていることやリドカイン製剤と同等の安全性であることを考慮し、本製剤の海外（米国）の添付文書情報や国内のリドカイン製剤の添付文書情報を参考に、本製剤の添付文書（案）[資料 1.8: 添付文書（案）]にて注意喚起することでリスクコントロールは可能であると考えられた。

以上のことから、本製剤のベネフィットは生じ得るリスクを上回り、臨床現場に提供する意義のある歯科用局所麻酔薬であると考えられた。

2.5.6.5　補遺

該当なし。

2.5.7 参考文献

資料 5.4:

1 瀬尾 憲司, 一戸 達也, 渋谷 鑛ら. 局所麻酔. In: 福島 和昭, 一戸 達也, 北畑 洋ら. 歯科麻酔学. 第 8 版. 東京: 医歯薬出版; 2022. p. 108-58.

2 Malamed SF. Chapter 4 Clinical Action of Specific Agents. In: Malamed SF. Handbook of local anesthesia. 7th ed. St. Louis: Elsevier; 2019.

3 公益財団法人 8020 推進財団. 第 2 回永久歯の抜歯原因調査報告書. 2018.

4 Malamed SF, Gagnon S, Leblanc D. Articaine hydrochloride: a study of the safety of a new amide local anesthetic. J Am Dent Assoc
. 2001 Feb;132(2):177-85.

5 Gould AL, Shih WJ. Sample size re-estimation without unblinding for normally distributed outcomes with unknown variance. COMMUN. STATIST. – THEORY METH. 1992; 21(10): 2833-53.

6 上村 鋼平. 臨床試験における被験者数再設定－方法論の概説と統計学的留意点－. 計量生物学. 2012; 33(1): 77-99.

7 Sancho-Puchades M, Vílchez-Pérez MÁ, Valmaseda-Castellón E, Paredes-García J, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Bupivacaine 0.5% versus articaine 4% for the removal of lower third molars. A crossover randomized controlled trial. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2012 May 1;17(3):e462-8.

8 Yapp KE, Hopcraft MS, Parashos P. Articaine: a review of the literature. Br Dent J. 2011 Apr 9;210(7):323-9.

9 原田 猛, 岡 増一郎, 竹之下 康治ら. 抜歯にはどの程度の局麻剤を必要としたか 501 例の検討より. Quintessence. 1987; 6(8): 1248-52.

10 岡 俊一. 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. 日歯麻誌. 1990; 18: 43-66.

11 Brandt RG, Anderson PF, McDonald NJ, Sohn W, Peters MC. The pulpal anesthetic efficacy of articaine versus lidocaine in dentistry: a meta-analysis. J Am Dent Assoc. 2011 May;142(5):493-504.

12 Kung J, McDonagh M, Sedgley CM. Does Articaine Provide an Advantage over Lidocaine in Patients with Symptomatic Irreversible Pulpitis? A Systematic Review and Meta-analysis. J Endod. 2015 Nov;41(11):1784-94.

13 Soysa NS, Soysa IB, Alles N. 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. J Investig Clin Dent. 2019 Aug;10(3):e12404.

14 Yang F, Gao Y, Zhang L, Zheng B, Wang L, Sun H, Huang D. Local anaesthesia for surgical extraction of mandibular third molars: a systematic review and network meta-analysis. Clin Oral Investig. 2020 Nov;24(11):3781-3800.

15 Santos-Sanz L, Toledano-Serrabona J, Gay-Escoda C. Safety and efficacy of 4% articaine in mandibular third-molar extraction: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. J Am Dent Assoc. 2020 Dec;151(12):912-923.

16 Zhang A, Tang H, Liu S, Ma C, Ma S, Zhao H. Anesthetic Efficiency of Articaine Versus Lidocaine in the Extraction of Lower Third Molars: A Meta-Analysis and Systematic Review. J Oral Maxillofac Surg. 2019 Jan;77(1):18-28.

17 Camps-Font O, Figueiredo R, Sánchez-Torres A, Clé-Ovejero A, Coulthard P, Gay-Escoda C, Valmaseda-Castellón E. Which is the most suitable local anaesthetic when inferior nerve blocks are used for impacted mandibular third molar extraction? A network meta-analysis. Int J Oral Maxillofac Surg. 2020 Nov;49(11):1497-1507.

18 3M Deutschland GmbH. Ubistesin forte solution for injection: Package leaflet. 2012.

19 Su N, Li C, Wang H, Shen J, Liu W, Kou L. Efficacy and safety of articaine versus lidocaine for irreversible pulpitis treatment: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Aust Endod J. 2016 Apr;42(1):4-15.

20　佐々木 詩佳, 吉田 啓太, 本池 芹佳ら. 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. 日歯麻誌. 2017; 45(5): 657-9.
21　向井 友宏, 吉田 啓太, 向井 明里ら. 全身麻酔による間質性肺炎の急性増悪を避けるため, 静脈内鎮静法下で口腔外科手術を行った 1 例. 日歯麻誌. 2016; 44(2): 213-5.
22　中尾 晶子, 谷本 愛, 井上 裕美子.日歯麻誌. 2009; 37(3): 301-2.
23　Garisto GA, Gaffen AS, Lawrence HP, Tenenbaum HC, Haas DA. Occurrence of paresthesia after dental local anesthetic administration in the United States. J Am Dent Assoc. 2010 Jul;141(7):836-44.
24　Hersh EV, Giannakopoulos H, Levin LM, Secreto S, Moore PA, Peterson C, Hutcheson M, Bouhajib M, Mosenkis A, Townsend RR. The pharmacokinetics and cardiovascular effects of high-dose articaine with 1:100,000 and 1:200,000 epinephrine. J Am Dent Assoc. 2006 Nov;137(11):1562-71.
25　Robertson D, Nusstein J, Reader A, Beck M, McCartney M. The anesthetic efficacy of articaine in buccal infiltration of mandibular posterior teeth. J Am Dent Assoc. 2007 Aug;138(8):1104-12.
26　St George G, Morgan A, Meechan J, Moles DR, Needleman I, Ng YL, Petrie A. Injectable local anaesthetic agents for dental anaesthesia. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Jul 10;7(7):CD006487.
27　Septodont. Septocaine® Prescribing information. 2018.