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

2.7.3　臨床的有効性の概要

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

略語	定義	
	省略していない表現	日本語表現
CI	confidence interval	信頼区間
FAS	full analysis set	最大の解析集団
NA	Not Applicable	該当なし
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
SD	Standard deviation	標準偏差
SDS	Safety data set	安全性データの解析対象集団
VAS	Visual analog scale	痛みの視覚的評価スケール

目次

2.7.3.1　背景及び概観....4
2.7.3.1.1　背景....4
2.7.3.1.2　試験方法の概観....4
2.7.3.1.2.1　国内第II相試験（DAAA-2）（評価資料）....4
2.7.3.1.2.2　国内第III相試験（DAAA-3）（評価資料）....4
2.7.3.1.2.3　海外臨床試験　PK-PD 試験／第 II 相試験 (S97001)（参考資料）....4
2.7.3.1.2.4　海外臨床試験　第III相試験（S96001.02UK）(参考資料)....5
2.7.3.1.2.5　海外臨床試験　第III相試験 (S96001.02US)（参考資料）....5
2.7.3.1.2.6　海外臨床試験　第III相試験 (S96002.01US)（参考資料）....5
2.7.3.2　個々の試験結果の要約....5
2.7.3.2.1　国内第II相試験（DAAA-2）（評価資料）[5.3.5.2: DAAA-2 総括報告書]....5
2.7.3.2.2　国内第III相試験（DAAA-3）（評価資料）[5.3.5.1: DAAA-3 総括報告書]....7
2.7.3.2.3　海外臨床試験　PK-PD 試験／第 II 相試験 (S97001)（参考資料）[5.3.5.2: S97001]....8
2.7.3.2.4　海外臨床試験　第III相試験（S96001.02UK）（参考資料）[5.3.5.1: S96001.02UK]....8
2.7.3.2.5　海外臨床試験　第III相試験 (S96001.02US)（参考資料）[5.3.5.1: S96001.02US]10
2.7.3.2.6　海外臨床試験　第III相試験 (S96002.01US)（参考資料）[5.3.5.1: S96002.01US]11
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析....13
2.7.3.3.1　試験対象集団....13
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討....14
2.7.3.3.2.1　国内第II相試験と海外臨床試験との比較....15
2.7.3.3.2.2　国内第III相試験と海外臨床試験との比較....15
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較....15
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析....15
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性....17
2.7.3.6　付録....18

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　背景

有効性及び安全性を評価する目的で実施した国内第II相試験及び国内第III相試験、並びに海外における臨床試験成績（S97001、S96001.02UK、S96001.02US、S96002.01US）の試験デザインを[表 2.7.3.6-1]に示した。

2.7.3.1.2　試験方法の概観

2.7.3.1.2.1　国内第II相試験（DAAA-2）（評価資料）

本試験は、多施設共同、非盲検、非対照試験として、20 歳以上の日本人歯科患者 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。

有効性は、本製剤投与後の歯科施術中の VAS にて評価し、安全性は、有害事象の有無、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図にて評価した。

2.7.3.1.2.2　国内第III相試験（DAAA-3）（評価資料）

本試験は、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、20 歳以上の日本人歯科患者 86 例を対象に、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。本試験の被験者数は当初 70 例を目標に試験を開始したが、試験の実施期間中に被験者数の再算定を実施した。この再算定は試験開始前に計画されたものでは無かったため、この介入が試験結果に与えた影響について検討を行った[2.5.4.3.1 項]。

有効性は、本製剤またはリドカイン製剤投与後の歯科施術中の VAS にて評価し、安全性は、有害事象の有無、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図にて評価した。

2.7.3.1.2.3　海外臨床試験　PK-PD 試験／第 II 相試験 (S97001)（参考資料）

本試験は、4%アルチカイン塩酸塩・1/200000 アドレナリン製剤の安全性、有効性及び PK データを得ることを目的に実施された。

健常人 20 例（男性 10 名、女性 10 名）を対象とし、4%アルチカイン塩酸塩・1/200000 アドレナリン製剤を口腔粘膜下に 1 カートリッジ（表示量 1.7mL・アルチカイン塩酸塩 68mg 含有）または 3 カートリッジ（表示量 5.1mL・アルチカイン塩酸塩 204mg 含有）を単回投与した場合のアルチカインの PK パラメータを確認した。また、単回投与における有効性の評価、並びに単回投与及び反復投与における安全性について評価された。

2.7.3.1.2.4　海外臨床試験　第III相試験（S96001.02UK）(参考資料)

本試験は、英国において多施設共同、無作為化、単盲検、実薬対照並行群間比較試験として、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 158 例（4～12 歳の小児症例を含む）を対象に、4%アルチカイン塩酸塩・1/100000 アドレナリン製剤の単回投与における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された。

2.7.3.1.2.5　海外臨床試験　第III相試験 (S96001.02US)（参考資料）

本試験は、米国において多施設共同、無作為化、単盲検、実薬対照並行群間比較試験として、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 569 例（4～12 歳の小児症例を含む）を対象に、4%アルチカイン塩酸塩・1/100000 アドレナリン製剤の単回投与における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された。

2.7.3.1.2.6　海外臨床試験　第III相試験 (S96002.01US)（参考資料）

本試験は、米国において多施設共同、無作為化、単盲検、実薬対照並行群間比較試験として、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 155 例（4～12 歳の小児症例を含む）を対象に、4%アルチカイン塩酸塩・1/100000 アドレナリン製剤の単回投与における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された。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

本剤の有効性を検討した 2 つの国内臨床試験（評価資料）および 4 つの海外臨床試験の一覧を[表 2.7.3.6-2]に示す。

2.7.3.2.1　国内第II相試験（DAAA-2）（評価資料）[5.3.5.2: DAAA-2 総括報告書]

本治験では、本製剤の用法別の臨床用量域を検討するため、[表 2.7.3.2-1]のとおり、対象とした歯科施術内容を 6 つに分けて設定し、20 歳以上の日本人の歯科患者 55 例に対し、歯科治療では浸潤麻酔 0.5～5.1 mL（アルチカイン塩酸塩 20～204 mg）、口腔外科処置では浸潤麻酔 1.0～5.1 mL（アルチカイン塩酸塩 40～204 mg）又は浸潤麻酔及び伝達麻酔を組み合わせた局所麻酔として 1.0～5.1 mL（アルチカイン塩酸塩 40～204 mg）の用量範囲で、本製剤を口腔粘膜に注射により単回投与した。

本製剤の有効性は、海外臨床試験（S96001.02 US 試験）に準じて、本製剤投与後の「歯科施術中の VAS（患者評価）」を主要評価項目として評価した。FAS を解析対象とし、主な有効性判定基準値を「臨床的に意義のある最小の痛み：1.3」に設定し、帰無仮説を「母

平均≧1.3」、対立仮説を「母平均＜1.3」とした非心 1 標本 t 検定を適用し、片側（下側）p 値を算出した。

主要評価項目である治験薬投与後の歯科施術中の VAS（患者評価）を[表 2.7.3.2-2]に示した。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）。閉検定手順に従い、FAS のうち口腔外科局所麻酔（軽度）以外の麻酔（43 例）について FAS 全体と同様に解析した結果、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 0.67（0.23～1.12）であり、1.3 を統計学的に有意に下回った（p<0.0001）。一方で、施術内容のカテゴリ別の結果では、口腔外科局所麻酔（中等度）カテゴリにおいて VAS（患者評価）の平均値（両側 95%CI）は 1.82（0.08~3.56）であり、1.3 を上回った。口腔外科局所麻酔（中等度）カテゴリにおける症例の詳細を[表 2.7.3.6-3]に示した。また、当該カテゴリにおける用法及び用量の適切性について検討した結果は[2.5.4.3.2 項]に示した。

本製剤の安全性は、発現した有害事象の件数及び割合、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図を確認して評価した。

表 2.7.3.2-1　用法・施術の侵襲の程度・施術内容、治験薬投与量に関する規定及び目安

用法	施術内容【例示】		開始時用量【目安】⇒必要時増量可⇒			増量判断閾門用量 (mL) 【規定】	最大許容用量 (mL) 【規定】	被験者数 (例数)
	程度		低用量開始 (mL)	中用量開始 (mL)	高用量開始 (mL)			
歯科治療浸潤麻酔	軽	う蝕除去のための単歯の歯肉弁切除・単歯のスケーリング・単歯の歯周ポケット掻爬術	低用量 0.5~1.7 (浸潤麻酔)	⇒	⇒	2.5 で効果判断のうえ増量可⇒	5.1 (浸潤麻酔)	5
	中	単歯のう蝕治療・単歯(生活歯)の歯冠形成・単歯の抜髄	低用量 0.5~1.7 (浸潤麻酔)	⇒	⇒	2.5 で効果判断のうえ増量可⇒	5.1 (浸潤麻酔)	10
	重	複数歯のう蝕治療・複数歯(生活歯)の歯冠形成・複数歯の抜髄	—	中用量 1.0~2.5 (浸潤麻酔)	⇒	2.5 で効果判断のうえ増量可⇒	5.1 (浸潤麻酔)	10
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)	軽	単歯の抜歯(歯冠分割及び歯槽骨切除を含まない)	—	中用量 1.0~2.5 (浸潤麻酔)	⇒	⇒	5.1 (浸潤麻酔)	10
	中	歯冠分割又は歯槽骨切除を含む単歯の抜歯・複数歯の抜歯(歯冠分割及び歯槽骨切除を含まない)	—	—	高用量 2.0~5.1 (浸潤麻酔)	⇒	5.1 (浸潤麻酔)	10
	重	歯冠分割又は歯槽骨切除を含む複数歯の抜歯・埋伏歯の抜歯(半埋伏歯の抜歯を含む)	—	—	高用量 1.0~3.4/1.7 (浸潤麻酔/伝達麻酔)	⇒	合計 5.1 (浸潤麻酔と伝達麻酔の併用)	10

表 2.7.3.2-2　本製剤投与後の歯科施術中の VAS（患者評価）

			例数	平均値	標準偏差	[95%信頼区間]	25%点	中央値	75%点	t値	p値
全体			53	0.65	1.36	[0.27, 1.02]	0.00	0.10	0.50	-3.4832	<0.0001
口腔外科局所麻酔（軽度）以外の麻酔			43	0.67	1.45	[0.23, 1.12]	0.00	0.00	0.70	-2.8225	<0.0001
口腔外科局所麻酔（軽度）			10	0.53	0.94	[-0.14, 1.20]	0.00	0.10	0.30	-2.5955	0.0004
用法	歯科治療浸潤麻酔		24	0.31	0.84	[-0.04, 0.67]	0.00	0.00	0.20	-5.7561	<0.0001
	口腔外科局所麻酔		29	0.92	1.64	[0.30, 1.55]	0.00	0.20	0.70	-1.2314	0.0064
用法・施術の侵襲の程度	歯科治療浸潤麻酔	軽度	5	0.02	0.04	[-0.04, 0.08]	0.00	0.00	0.00		
		中等度	10	0.49	1.18	[-0.35, 1.33]	0.00	0.00	0.40		
		重度	9	0.28	0.62	[-0.20, 0.75]	0.00	0.00	0.00		
	口腔外科局所麻酔	軽度	10	0.53	0.94	[-0.14, 1.20]	0.00	0.10	0.30		
		中等度	10	1.82	2.44	[0.08, 3.56]	0.20	0.60	3.90		
		重度	9	0.37	0.50	[-0.02, 0.75]	0.00	0.10	0.70		
歯科治療浸潤麻酔（軽度＋中等度）			15	0.33	0.97	[-0.20, 0.87]	0.00	0.00	0.30		

帰無仮説：母平均≧1.3、対立仮説：母平均＜1.3と設定し、非心t標本t検定を適用し片側（下側）p値を算出した。

閉検定手順に基づく「FAS全体」とそれに続いて実施する「口腔外科局所麻酔(軽度)以外の麻酔」についての検定結果を本治験で確認しておくべき検定結果として位置づけ、それ以外の検定結果は参考的位置づけとする。

推定値は有効性判定基準値：1.3及び2.0(mild pain)に基づき解釈する。

2.7.3.2.2　国内第III相試験（DAAA-3）（評価資料）[5.3.5.1: DAAA-3 総括報告書]

本試験では、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 例に対し、本製剤またはリドカイン製剤により、浸潤麻酔及び伝達麻酔の併用、又は浸潤麻酔のみで 2～3 カートリッジ分（約 3.4～5.1mL）を単回投与した。浸潤麻酔と伝達麻酔を併用する場合の投与量の目安は、浸潤麻酔は 1 カートリッジ、増量しても 2 カートリッジまで、伝達麻酔は 1 カートリッジとし、一方、浸潤麻酔のみの場合は 2 カートリッジ、増量しても 3 カートリッジまでとした。また、歯科施術中の VAS（医師評価）が 1.3 以上に評価され、しかも歯科疾患以外に併存疾患を有さず、実質的に健常人とみなしうる場合は、被験者の全身状態に留意しながら総投与量 4 カートリッジまでの増量を可とした。

本製剤の有効性は、本製剤またはリドカイン製剤投与後の「歯科施術中の VAS（患者評価）」を主要評価項目として評価した。FAS を解析対象とし、本製剤投与群とリドカイン製剤投与群の群別に要約統計量及び平均値の両側 95%信頼区間（CI）を推定し、その結果を有効性判定基準値：1.3（臨床的に意義のある最小の痛み）及び 2.0（mild pain）に基づき解釈した。さらに、平均値の群間差（本製剤投与群－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 検定を適用した。なお、総投与量が 3 カートリッジを超える被験者については、増量後の効果が患者評価に影響しうることから、「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）」のより高い値を用いた解析を行った。

FAS における治験薬投与後の歯科施術中の VAS（患者評価：増量考慮）の 2 標本非劣性 t 検定の結果を[表 2.7.3.2-3]に示した。歯科施術中の VAS（患者評価：増量考慮）の平均値（95% CI）は、本製剤投与群で 0.90（0.32～1.48）、リドカイン製剤投与群で 1.37（0.63～2.11）であり、平均値は本製剤投与群では 1.3（臨床的に意義のある最小の痛み）より低く、

リドカイン製剤投与群では 1.3（臨床的に意義のある最小の痛み）に近かった。平均値の群間差（本製剤投与群－リドカイン製剤投与群）（95% CI）は-0.46（-1.39～0.47）であり、上側信頼限界は同等限界である 1.0 より低く、リドカイン製剤投与群に対する本製剤投与群の非劣性が示された（2 標本非劣性 t 検定：p＝0.0012）。

本製剤の安全性は、SDS を解析対象とし、発現した有害事象の割合、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図を確認して評価した。

表 2.7.3.2-3　治験薬投与後の歯科施術中の VAS（患者評価：増量考慮）の検定（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	42	0.90	[0.32, 1.48]	1.86	0.0	0.00	0.10	1.40	8.8	-0.46	[-1.39, 0.47]	0.0012 *1
リドカイン製剤投与群	44	1.37	[0.63, 2.11]	2.43	0.0	0.10	0.30	1.05	8.6			

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。

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。

2.7.3.2.3　海外臨床試験　PK-PD 試験／第 II 相試験 (S97001)（参考資料）[5.3.5.2: S97001]

本試験は、健常人 20 例（男性 10 名、女性 10 名）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 カートリッジ（アルチカイン塩酸塩 68mg 含有）及び 3 カートリッジ（アルチカイン塩酸塩 204mg 含有）を同一被験者にそれぞれ投与した。

有効性については、4%アルチカイン塩酸塩・1/200000 アドレナリン製剤を 1 カートリッジ投与後、歯髄の電気刺激装置を用いて、麻酔発現時間、麻酔持続時間を確認して評価した。

平均麻酔発現時間 ± 標準誤差は 3.65 ± 0.39 分、平均麻酔持続時間 ± 標準誤差は 68.2 ± 8.3 分 であった。

2.7.3.2.4　海外臨床試験　第III相試験（S96001.02UK）（参考資料）[5.3.5.1: S96001.02UK]

本試験は、英国において単歯の抜歯、複数歯の抜歯及び通常の歯科処置を受ける患者

242 例に対し、4%アルチカイン塩酸塩・1/100000 アドレナリン製剤投与群（以下、アルチカイン製剤投与群）とリドカイン製剤投与群の割合がおおよそ 2：1 の割合となるようにランダムに割り付け、アルチカイン製剤投与群 158 例、リドカイン製剤投与群 84 例に単回投与した。投与量は、成人で 1〜3 カートリッジ、4〜12 歳の小児で 1 カートリッジまでを基準とし、より困難なケースでは、総投与量 7mg/kg 上限に必要に応じて追加の麻酔を可能とした。

有効性は、麻酔後の歯科処置中の VAS（患者評価及び医師評価）にて評価した。

両製剤投与後の歯科施術中の VAS（患者評価）を[表 2.7.3.2-4]に示した。患者 242 例のうち、アルチカイン製剤投与群で 157 例、リドカイン製剤投与群で 84 例の VAS 値を得られた。両投与群において歯科処置中の平均 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、両投与群の有効性は類似していた。

安全性については、有害事象、バイタルサイン及び臨床検査により評価した。

表 2.7.3.2-4　歯科処置中の VAS（患者評価及び医師評価）

Summary of VAS scores of pain				
	Pain scores for all treated patients			
	Articaine		Lidocaine	
	Simple	Complex	Simple	Complex
All patients				
N	114	43	60	24
Investigator score (cm)				
Mean	0.3	0.4	0.2	0.4
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0
Maximum	3.9	2.7	3.8	2.5
Patient score (cm)				
Mean	0.4	0.8	0.5	0.6
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0
Maximum	4.7	8.7	4.8	5.1
Patients aged 4 to <13 years				
N	2	1	1	1
Investigator score (cm)				
Mean	0.0	0.0	0.0	2.2
Minimum	0.0	0.0	0.0	2.2
Maximum	0.0	0.0	0.0	2.2
Patient score (cm)				
Mean	0.8	0.0	1.0	0.0
Minimum	0.0	0.0	1.0	0.0
Maximum	1.5	0.0	1.0	0.0
Patients aged ≥13 years				
N	**112**	42	59	23
Investigator score (cm)				
Mean	0.3	0.4	0.2	0.4
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0
Maximum	3.9	2.7	3.8	2.5
Patient score (cm)				
Mean	0.4	0.8	0.5	0.6
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0
Maximum	4.7	8.7	4.8	5.1

2.7.3.2.5　海外臨床試験　第III相試験（S96001.02US)（参考資料）[5.3.5.1: S96001.02US]

本試験は、米国において単歯の抜歯、複数歯の抜歯及び通常の歯科処置を受ける患者853 例を、4%アルチカイン塩酸塩・1/100000 アドレナリン製剤投与群（以下、アルチカイン製剤投与群）569 例、リドカイン製剤投与群 284 例にランダムに割り付け、単回投与した。投与量は、成人で 1～3 カートリッジ、4～12 歳の小児で 1 カートリッジまでを基準とし、より困難なケースでは、総投与量 7mg/kg 上限に必要に応じて追加の麻酔を可能とした。

有効性は、麻酔後の歯科処置中の VAS（患者評価及び医師評価）にて評価した。

両製剤投与後の歯科施術中の VAS（患者評価）を[表 2.7.3.2-5]に示した。患者 853 例のうち、アルチカイン製剤投与群で 569 例、リドカイン製剤投与群で 283 例の VAS 値を得られた。両投与群において歯科処置中の平均 VAS 値は患者評価及び医師評価どちらにおいても 1.0 以下の低いレベルであり、両投与群で優位な差は認められなかった。

安全性については、有害事象、バイタルサイン及び臨床検査により評価した。

表 2.7.3.2-5　歯科処置中の VAS（患者評価及び医師評価）

Summary of VAS scores for pain				
	Pain scores for all treated patients			
	Articaine		Lidocaine	
	Simple	Complex	Simple	Complex
All patients				
N	427	142	211	72
Investigator score (cm)				
Mean	0.4	0.6	0.5	0.7
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0
Maximum	9.0	7.3	9.0	6.4
Patient score (cm)				
Mean	0.5	0.5	0.6	0.8
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0
Maximum	8.0	8.0	9.8	7.7
Patients 4 to <13 years old				
N	1	0	1	0
Investigator score (cm)	0.2	-	0.5	-
Patient score (cm)	0.2	-	0.5	-
Patient ≥ 13 years old				
N	426	142	210	72
Investigator score (cm)				
Mean	0.4	0.6	0.5	0.7
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0
Maximum	9.0	7.3	9.0	6.4
Patient score (cm)				
Mean	0.5	0.5	0.6	0.8
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0
Maximum	8.0	8.0	9.8	7.7

2.7.3.2.6　海外臨床試験　第III相試験（S96002.01US)（参考資料）[5.3.5.1: S96002.01US]

本試験は、米国において単歯の抜歯、複数歯の抜歯及び通常の歯科処置を受ける患者230 例を、4%アルチカイン塩酸塩・1/100000 アドレナリン製剤投与群（以下、アルチカイン製剤投与群）とリドカイン製剤投与群の割合がおおよそ 2：1 の割合となるようランダムに割り付け、アルチカイン製剤投与群 155 例、リドカイン製剤投与群 75 例に対し単回投与した。投与量は、成人で 1～3 カートリッジ、4～12 歳の小児で 1 カートリッジまでを基準とし、より困難なケースでは、総投与量 7mg/kg 上限に必要に応じて追加の麻酔を可能とした。

有効性は、麻酔後の歯科処置中の VAS（患者評価及び医師評価）にて評価した。

両製剤投与後の歯科施術中の VAS（患者評価）を[表 2.7.3.2-6]に示した。両投与群において歯科処置中の平均 VAS 値は患者評価及び医師評価どちらにおいても 1.0 以下の低いレベルであり、両投与群で優位な差は認められなかった。

安全性については、有害事象、バイタルサイン及び臨床検査により評価した。

表 2.7.3.2-6　歯科処置中の VAS（患者評価及び医師評価）

Summary of VAS scores of pain				
	Pain score for all treated patients			
	Articaine		Lidocaine	
	Simple	Complex	Simple	Complex
All patients N	133	22	67	8
Investigator score (cm)				
Mean	0.2	0.4	0.3	0.8
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0
Maximum	4.1	2.1	6.7	3.4
Patient score (cm)				
Mean	0.4	0.8	0.5	1.0
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0
Maximum	6.0	7.1	7.7	4.5
Patients 4 to < 13 years old N	40	6	16	1
Investigator score (cm)				
Mean	0.4	0.8	0.3	3.4
Minimum	0.0	0.0	0.0	-
Maximum	4.1	2.1	1.2	-
Patient score (cm)				
Mean	0.5	1.3	0.7	4.5
Minimum	0.0	0.4	0.0	-
Maximum	5.5	2.5	3.0	-
Patients ≥ 13 years old N	93	16	51	7
Investigator score (cm)				
Mean	0.2	0.3	0.3	0.4
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0
Maximum	2.0	1.6	6.7	2.1
Patient score (cm)				
Mean	0.3	0.6	0.5	0..5
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0
Maximum	6.0	7.1	7.7	1.6

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

表 2.7.3.3-1　試験における被験者の人口統計学的特性

試験番号	DAAA-02	DAAA-03	S97001	S96001.02UK	S96001.02US	S96002.01US
例数	N=53	N=86	N=20	N=242	N=853	N=230
年齢（歳）						
Mean±SD	40.9±18.1	27.3±5.8	32.6±1.69	33.85±1.37	38.8±0.73	30.05±1.72
Range	20-76	20-49	23-48	4-77	10-79	4-79
層別						
<18	0	0	0	17	4	68
18-39	45	86	16	150	488	100
40-64	(20-64 歳)	(20-64 歳)	4	66	303	50
65-75	8	0	0	9	54	11
>75	(65-80 歳)	0	0	1	6	1
性別						
F	26	52	10	131	476	116
M	27	34	10	111	377	114
人種						
Asian	53	86	0	9	48	12
Black	0	0	3	9	82	17
Caucasian	0	0	5	223	643	111
Other or NS	0	0	12 Hispanic	1	80 (57 Hispanic)	88 (79 Hispanic)

NS: Not specified

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

有効性の評価を目的とした試験結果の要約を[表 2.7.3.6-2]に示す。

有効性に関するプライマリーエンドポイントとして、S97001（参考資料）では麻酔効果発現時間、麻酔持続時間および麻酔深度を電気歯肉刺激装置（electric pulp stimulator）を使用し評価した。麻酔効果発現時間は、本剤投与後、本装置による最大の刺激を感知しなくなるまでの時間として評価し、麻酔持続時間に関しては、最大の 50%の刺激を感知するまでの時間として評価し、麻酔深度に関しては、本剤投与後も最大の刺激に耐えられる状態に達しない場合麻酔失敗とみなし、麻酔成功の有無を評価した。また、DAAA-2(評価資料)および DAAA-3(評価資料)においては、患者評価による本剤投与後の歯科施術中の VAS 値を、S96001.02UK（参考資料）、S96001.02US（参考資料）および S96002.01US（参考資料）においては、患者及び医師による本剤投与後の歯科施術中の VAS 値をプライマリーエンドポイントとした。

評価資料及び参考資料のうち、実薬対照で同等性または非劣性を評価した試験は、DAAA-3（評価資料）のみである。本試験では本剤の有効性の国内の標準薬であるリドカイン塩酸塩 2%・アドレナリン 1:73,000 に対する非劣性を検証することを目的とした。本試験における主解析は、FAS を解析対象として、群別に要約統計量及び平均値の両側 95% CI を推定し、その結果を有効性判定基準値：1.3（臨床的に意義のある最小の痛み）及び 2.0（mild pain）に基づき解釈した。さらに、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、以下同様）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 検定を適用した。

有効性判定上の基準値の設定の根拠は次の通りである。Todd ら[資料 5.4: 1]は外傷性急性疼痛に関して、「臨床的に意義のある最小の VAS の変化」について研究し、1.3 と結論づけた。具体的には、20 分間隔で 2 時間、経時的に VAS と 5 段階疼痛評価を実施しており、5 段階評価は直近評価時から痛みが「大きく減少、少し減少、余り変わらない、少し増加、大きく増加」で自己評価した。VAS の変化の平均値±SD は「少し減少：-1.6±1.9」、「少し増加：1.0±1.3」であったことから、それらの絶対値の平均値をもとに（1.6＋1.0）/2＝1.3 と導出した。そこで、本治験では「全く痛みがない：0.0」からの変化として「臨床的に意義のある最小の VAS の変化：1.3」が加わった痛みの状態を「臨床的に意義のある最小の痛み：1.3」と設定した。さらに、海外で実施された S96001.02 US 試験において、VAS（患者評価、医師評価）をカテゴリ判定するに際して、「mild pain：2.0」と「severe pain：8.0」を区分値としてそれぞれ設定していることから、これらも本治験成績を解釈するうえで、有効性判定上の基準値として設定した。

さらに、Todd ら[資料 5.4: 1]の上記論文中では同等限界についての考察はしていないが、同論文に記載された研究結果に基づき、同等限界について以下のように考察した。

「余り変わらない」の平均値±SD は 0.04±0.8 と上記論文で報告していることより、その分布として正規分布 N（0, 0.8）を想定すると、正規分布の両裾 10%ずつを truncate した場

合の分布域（評価「余り変わらない」の場合の VAS の 80%範囲）は-1.28SD～1.28SD となり、SD は 0.8 であることから、その範囲は-1.02～1.02 と計算される。そこで 1.0 を「同等限界」と設定した。この値は同論文で「臨床的に意味のある最小の VAS の変化」を 1.3 と報告していることとも整合していることから、本治験における VAS 値の解釈に際して、1.0 を同等限界として設定することは妥当と考えた。

2.7.3.3.2.1　国内第II相試験と海外臨床試験との比較

国内第II相試験は、本製剤の用法別の臨床用量域を検討するため、海外臨床試験(S96001.02US)の単純な歯科処置(simple)と複雑な歯科処置(complex)の処置内容を参考に、施術内容を分類し、施術内容ごとに投与量を設定して試験を実施した。

国内第II相試験の全症例における本製剤の歯科処置中の平均 VAS 値（患者評価）は、0.65 であり、海外臨床試験 (S96001.02US)における本製剤の歯科処置中の平均 VAS 値（患者評価）の結果（simple と complex どちらも 0.5）と同じく 1.0 以下で低い値であり、本製剤の有効性が認められた。また、同様の方法で実施された S96002.01US 及び S96001.02UK の結果とも類似していた。

2.7.3.3.2.2　国内第III相試験と海外臨床試験との比較

国内第III相試験は、下顎埋伏智歯（半埋伏歯、単歯）の抜歯を行う患者を対象に試験を実施し、FAS における本製剤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 0.90（0.32～1.48）であった。

海外臨床試験 (S96001.02UK、S96001.02US 及び S96002.01US)において、下顎埋伏智歯（半埋伏歯、単歯）の抜歯は複雑な歯科処置（complex）に該当し、各試験における complex の歯科処置中の平均 VAS 値（患者評価）の結果は、0.8（S96001.02UK 試験）、0.5（S96001.02US 試験）及び 0.8 （S96002.01US 試験）で、1.0 以下の低い値であり、本製剤の有効性が確認されている。

以上のことから、本製剤は国内第III相試験においても海外臨床試験と同様に有効であることが示唆された。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

該当資料無し

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本製剤の米国での Prescribing Information（添付文書）中には、ほとんどのルーチンの施術に対応可能な目安用量として、Recommended Dosages が示されており、その用量は「浸潤麻酔には通常成人 0.5～2.5 mL」、「伝達麻酔には通常成人 0.5～3.4 mL」、「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」である[資料 5.4: 2]。

国内第II相試験は、この米国における本製剤の用法・用量に準じて試験方法を設定した。具体的には、対象とした歯科施術内容を６つに分けて設定し、歯科治療では浸潤麻酔 0.5～5.1 mL（アルチカイン塩酸塩 20～204 mg）、口腔外科処置では浸潤麻酔 1.0～5.1 mL（アルチカイン塩酸塩 40～204 mg）又は浸潤麻酔及び伝達麻酔を組み合わせた局所麻酔として 1.0～5.1 mL（アルチカイン塩酸塩 40～204 mg）の用量範囲で、本製剤を単回投与した[表 2.7.3.2-1]。

また、国内第III相試験では、口腔外科処置に該当する下顎埋伏智歯（半埋伏歯、単歯）の抜歯において、浸潤麻酔と伝達麻酔を併用する場合の投与量の目安は、浸潤麻酔は 1～2 カートリッジ、伝達麻酔は 1 カートリッジで、計 3 カートリッジまでとし、浸潤麻酔のみの場合は 2～3 カートリッジとした。ただし、歯科施術中の VAS（医師評価）が 1.3 以上に評価され、しかも歯科疾患以外に併存疾患を有さず、実質的に健常人とみなしうる場合は、被験者の全身状態に留意しながら総投与量 4 カートリッジまでの増量を可とした。

国内第II相試験の各歯科施術における本製剤の投与量を[表 2.7.3.4-1]及び[表 2.7.3.4-2]に、国内第III相試験の本製剤の投与量を[表 2.7.3.4-3]に示した。

国内第II相試験では、歯科治療における本剤の浸潤麻酔の投与量は 0.58～2.18 mL、口腔外科（抜歯）処置における局所麻酔（浸潤麻酔または伝達麻酔と浸潤麻酔の併用）で、総量として 1.48～5.50 mL が使用され、有効性が認められたことから、米国の用法・用量の「浸潤麻酔には通常成人 0.5～2.5 mL」「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」に概ね整合することが確認された。一方で、伝達麻酔については、1.58～1.86 mL が使用されており、米国の目安用量である「伝達麻酔には通常成人 0.5～3.4 mL」の範囲と比較して、より狭い範囲での投与量で有効性が確認された。この結果を踏まえた国内での伝達麻酔における推奨用量範囲の設定について検討した内容を[2.5.4.3.3 項]に示した。

国内第Ⅲ相試験においては、総投与量（平均±標準偏差）が 4.70 ± 0.98 mL、投与方法別では浸潤麻酔で 3.420 ± 1.215 mL、伝達麻酔で 1.798 ± 0.062 mL で有効性が確認された。

表 2.7.3.4-1　国内第II相試験　治験薬投与量の要約統計量（全体及び浸潤麻酔）

総投与量				総投与量（mL）							
				例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
全体	全体			53	2.408	1.343	0.58	1.480	1.800	3.250	5.50
	口腔外科局所麻酔（軽度）以外の麻酔			43	2.513	1.456	0.58	1.320	1.820	3.540	5.50
	口腔外科局所麻酔（軽度）			10	1.957	0.505	1.48	1.780	1.800	1.910	3.32
	用法	歯科治療浸潤麻酔		24	1.429	0.400	0.58	1.220	1.435	1.730	2.18
		口腔外科局所麻酔		29	3.219	1.310	1.48	1.910	3.090	4.520	5.50
	用法・施術の侵襲の程度	歯科治療浸潤麻酔	軽度	5	0.976	0.323	0.58	0.680	1.110	1.240	1.27
			中等度	10	1.499	0.362	0.85	1.270	1.485	1.680	2.18
			重度	9	1.602	0.302	1.07	1.320	1.710	1.750	2.03
		口腔外科局所麻酔	軽度	10	1.957	0.505	1.48	1.780	1.800	1.910	3.32
			中等度	10	3.350	1.102	1.99	2.690	3.085	3.580	5.33
			重度	9	4.476	0.753	3.41	3.790	4.590	4.890	5.50
	歯科治療浸潤麻酔（軽度＋中等度）			15	1.325	0.424	0.58	1.110	1.270	1.600	2.18
浸潤麻酔	全体			53	2.109	0.990	0.58	1.480	1.790	2.700	5.33
	口腔外科局所麻酔（軽度）以外の麻酔			43	2.144	1.073	0.58	1.320	1.750	2.860	5.33
	口腔外科局所麻酔（軽度）			10	1.957	0.505	1.48	1.780	1.800	1.910	3.32
	用法	歯科治療浸潤麻酔		24	1.429	0.400	0.58	1.220	1.435	1.730	2.18
		口腔外科局所麻酔		29	2.672	0.982	1.48	1.800	2.690	3.130	5.33
	用法・施術の侵襲の程度	歯科治療浸潤麻酔	軽度	5	0.976	0.323	0.58	0.680	1.110	1.240	1.27
			中等度	10	1.499	0.362	0.85	1.270	1.485	1.680	2.18
			重度	9	1.602	0.302	1.07	1.320	1.710	1.750	2.03
		口腔外科局所麻酔	軽度	10	1.957	0.505	1.48	1.780	1.800	1.910	3.32
			中等度	10	3.350	1.102	1.99	2.690	3.085	3.580	5.33
			重度	9	2.713	0.711	1.70	2.200	2.860	3.130	3.70
	歯科治療浸潤麻酔（軽度＋中等度）			15	1.325	0.424	0.58	1.110	1.270	1.600	2.18

表 2.7.3.4-2　国内第II相試験　治験薬投与量の要約統計量（伝達麻酔）

総投与量				総投与量（mL）							
				例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
伝達麻酔	全体			9	1.762	0.080	1.59	1.720	1.800	1.800	1.86
	口腔外科局所麻酔（軽度）以外の麻酔			9	1.762	0.080	1.59	1.720	1.800	1.800	1.86
	口腔外科局所麻酔（軽度）			0	－	－	－	－	－	－	－
	用法	歯科治療浸潤麻酔		0	－	－	－	－	－	－	－
		口腔外科局所麻酔		9	1.762	0.080	1.59	1.720	1.800	1.800	1.86
	用法・施術の侵襲の程度	歯科治療浸潤麻酔	軽度	0	－	－	－	－	－	－	－
			中等度	0	－	－	－	－	－	－	－
			重度	0	－	－	－	－	－	－	－
		口腔外科局所麻酔	軽度	0	－	－	－	－	－	－	－
			中等度	0	－	－	－	－	－	－	－
			重度	9	1.762	0.080	1.59	1.720	1.800	1.800	1.86
	歯科治療浸潤麻酔（軽度＋中等度）			0	－	－	－	－	－	－	－

表 2.7.3.4-3　国内第III相試験　治験薬投与量の要約統計量

局所麻酔の方法	投与群	総投与量 (mL)							
		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
全体	アルチカイン製剤投与群	42	4.704	0.975	3.59	3.640	5.380	5.450	7.30
	リドカイン製剤投与群	44	4.935	1.068	3.29	3.740	5.550	5.590	7.48
浸潤麻酔	アルチカイン製剤投与群	42	3.420	1.215	1.79	1.870	3.620	3.660	7.30
	リドカイン製剤投与群	44	3.604	1.277	1.77	3.625	3.710	3.740	7.48
伝達麻酔	アルチカイン製剤投与群	30	1.798	0.062	1.58	1.800	1.810	1.830	1.86
	リドカイン製剤投与群	32	1.831	0.189	0.80	1.850	1.860	1.880	1.90

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

該当なし。

2.7.3.6　付録

表 2.7.3.6-1 臨床的有効性及び安全性試験の要約

試験番号 資料の位置付け	試験施設数 場所	試験開始日 試験終了日 総登録数／ 登録目標数	デザイン 対照の種類	試験の目的	試験薬、比較対照薬 投与量 投与方法	登録時／ 完了時の 群別被験者数	男性／女性 年齢の中央値 （範囲）	選択基準	エンドポイント
DAAA-2 評価資料	11 施設 岡山大学病院 ほか	2018/12/26 2019/9/24 55/55	単回投与 非盲検 非対照	有効性 安全性	試験薬 歯科治療浸潤麻酔：0.5～5.1 mL 口腔粘膜下注射	25/24	11/13 52.5 (23-76)	歯科治療	歯科施術中の VAS（患者評価）
					口腔外科局所麻酔：以下のいずれか ・浸潤麻酔単独 1.0～5.1 mL ・浸潤麻酔と伝達麻酔 0.5～3.4 mL の併用で合計量として 1.0～5.1 mL 口腔粘膜下注射	30/29	16/13 27.0 (20-74)	口腔外科処置	
DAAA-3 評価資料	10 施設 岡山大学病院 ほか	2021/6/21 2022/9/15 87/86	単回投与 無作為化 単盲検 実薬対照 並行群間比較 非劣性	有効性 安全性	試験薬 用量：以下のいずれか ・浸潤麻酔(1~2 カートリッジ)と伝達麻酔（1 カートリッジまで）を併用 ・浸潤麻酔(2-3 カートリッジ)単独 総投与量として 4 カートリッジまで増量可 口腔粘膜下注射	43/42	17/25 26.5 (20-49)	下顎埋伏智歯（半埋伏歯）（単歯）*の抜歯を行う患者 *：Pell-Gregory 分類において、Class I 及び Class II の Position が A、B、C 群の埋伏状態	歯科施術中の VAS（患者評価）
					リドカイン塩酸塩 2%・アドレナリン 1:73,000	44/44	17/27 26.0 (20-40)		

続く

表 2.7.3.6-1 臨床的有効性及び安全性試験の要約（続き）

試験番号 資料の位置付け	試験施設数 場所	試験開始日 試験終了日 総登録数／登録目標数	デザイン 対照の種類	試験の目的	試験薬、比較対照薬 投与量 投与方法	登録時／完了時の群別被験者数	男性／女性 年齢の中央値 （範囲）	選択基準	エンドポイント
S97001 参考資料	1 施設 Fort Lauderdale, Florida	1997/5/22 1997/6/10 20/20	単回投与 非盲検 非対照	有効性 安全性 PK	試験薬 用量：1.7mL および 5.1mL 口腔粘膜下注射	20/20	10/10 33 (23-48)	健常成人	麻酔効果発現時間 麻酔持続時間 麻酔深度
S96001.02UK 参考資料	7 施設 School of Clinical Dentistry, Sheffield ほか	1997/3/24 1997/8/15 242/546	単回投与 無作為化 二重盲検 実薬対照 並行群間比較	有効性 安全性	試験薬 用量：麻酔を達成するのに必要な量 (7 mg/kg を超えない) 口腔粘膜下注射	159/158	78/80 30.5 (4.0-77.0)	浸潤麻酔または伝達麻酔が必要な歯科患者	歯科施術中の VAS（患者及び歯科医師）
					リドカイン塩酸塩 2%・アドレナリン 1:100,000	84/84	33/51 31.0 (9.0-74.0)		
S96001.02US 参考資料	13 施設 University of Washington Medical Center Hospital Dental Clinic ほか	1997/3/4 1997/8/29 853/1056	単回投与 無作為化 二重盲検 実薬対照 並行群間比較	有効性 安全性	試験薬 用量：麻酔を達成するのに必要な量 (7 mg/kg を超えない) 口腔粘膜下注射	569 /569	256/313 36.0 (10.0-79.0)	浸潤麻酔または伝達麻酔が必要な歯科患者	歯科施術中の VAS（患者及び歯科医師）
					リドカイン塩酸塩 2%・アドレナリン 1:100,000	284/284	121/163 35.0 (12.0-77.0)		
S96002.01US 参考資料	9 施設 American Dental Group, San Diego ほか	1997/10/13 1997/11/22 230/210	単回投与 無作為化 二重盲検 実薬対照 並行群間比較	有効性 安全性	試験薬 用量：麻酔を達成するのに必要な量 (7 mg/kg を超えない) 口腔粘膜下注射	155/155	84/71 28.0 (4.0-79.0)	浸潤麻酔または伝達麻酔が必要な歯科患者	歯科施術中の VAS（患者及び歯科医師）
					リドカイン塩酸塩 2%・アドレナリン 1:100,000	75/75	30/45 31.0 (5.0-71.0)		

表 2.7.3.6-2　有効性試験の結果

試験番号	治療群	患者数 (FAS)	平均治験薬投与時 VAS[95 % CI]		平均麻酔効果 持続時間 ± SD (hr)	平均治験薬 総投与量 ± SD (mL)
			患者評価	医師評価	患者評価	
DAAA-2 評価資料	試験薬(アルチカイン塩酸塩 4%・アドレナリン 1:100,000) 対象：歯科治療 用法用量：浸潤麻酔 0.5-5.1 mL	24	0.31 [-0.04, 0.67]	0.25 [-0.05, 0.55]	3.75 ± 1.18	1.429 ± 0.400
	試験薬(アルチカイン塩酸塩 4%・アドレナリン 1:100,000) 対象：口腔外科処置 用法用量：以下のいずれか ・浸潤麻酔単独 1.0～5.1 mL ・浸潤麻酔と伝達麻酔 0.5～3.4 mL の併用(合計量で 1.0～5.1 mL)	29	0.92 [0.30, 1.55]	0.44 [0.26, 0.63]	3.11 ± 1.48	3.219 ± 1.310
DAAA-3 評価資料	試験薬(アルチカイン塩酸塩 4%・アドレナリン 1:100,000) 対象：下顎埋伏智歯（半埋伏歯、単歯）の抜歯 用法用量：以下のいずれか ・浸潤麻酔(1~2 カートリッジ)と伝達麻酔（1 カートリッジまで）を併用 ・浸潤麻酔(2-3 カートリッジ)単独 総投与量として 4 カートリッジまで増量可	42	0.90 [0.32, 1.48]	0.37 [0.06, 0.69]	3.72 ± 1.28	4.704 ± 0.975
	対症薬（リドカイン塩酸塩 2%・アドレナリン 1: 73,000）	44	1.37 [0.63, 2.11]	0.73 [0.30, 1.16]	3.01 ± 0.95	4.935 ± 1.068
	主要評価項目の群間の平均値差(両側 95%CI)		-0.46 [-1.39, 0.47]			

(続く)

表 2.7.3.6-2　有効性試験の結果(続き)

試験番号	治療群	患者数 (FAS)	平均治験薬投与時 VAS ± SE		平均麻酔効果 持続時間 ± SE (min)	平均治験薬 総投与量± SE (mL)
			患者評価	医師評価	患者評価	
S97001 参考資料	試験薬(アルチカイン塩酸塩 4%・アドレナリン 1:200,000) 対象：健常成人 口腔粘膜注射 1 カートリッジ	20	NA	NA	68.2±8.3 電気歯肉刺激装置での評価	NA
S96001.02UK 参考資料	試験薬(アルチカイン塩酸塩 4%・アドレナリン 1:100,000) 対象：Simple 用法用量：麻酔を達成するのに必要な量 (7 mg/kg を超えない)	115	0.4 ± 0.09	0.3 ± 0.07	NA	2.4 ± 0.15 (>=13 years, n=113)
	試験薬(アルチカイン塩酸塩 4%・アドレナリン 1:100,000) 対象：Complex 用法用量：麻酔を達成するのに必要な量 (7 mg/kg を超えない)	43	0.8 ± 0.24	0.4 ± 0.10	NA	4.3 ± 0.42 (>=13 years, n=42)
	対照薬（リドカイン塩酸塩 2%・アドレナリン 1:100,000） 対象：Simple 用法用量：麻酔を達成するのに必要な量 (7 mg/kg を超えない)	60	0.5 ± 0.12	0.2 ± 0.07	NA	2.4 ± 0.16 (>=13 years, n=59)
	対照薬（リドカイン塩酸塩 2%・アドレナリン 1:100,000） 対象：Complex 用法用量：麻酔を達成するのに必要な量 (7 mg/kg を超えない)	24	0.6 ± 0.23	0.4 ± 0.16	NA	4.7 ± 0.49 (>=13 years, n=23)
S96001.02US 参考資料	試験薬(アルチカイン塩酸塩 4%・アドレナリン 1:100,000) 対象：Simple 用法用量：麻酔を達成するのに必要な量 (7 mg/kg を超えない)	437	0.5 ± 0.05	0.4 ± 0.04	NA	2.5 ± 0.09 (>=13 years, n=426)
	試験薬(アルチカイン塩酸塩 4%・アドレナリン 1:100,000) 対象：Complex 用法用量：麻酔を達成するのに必要な量 (7 mg/kg を超えない)	142	0.5 ± 0.10	0.6 ± 0.09	NA	4.2 ± 0.17 (>=13 years, n=142)
	対照薬（リドカイン塩酸塩 2%・アドレナリン 1:100,000） 対象：Simple 用法用量：麻酔を達成するのに必要な量 (7 mg/kg を超えない)	211	0.6 ± 0.09	0.5 ± 0.09	NA	2.8 ± 0.13 (>=13 years, n=210)
	対照薬（リドカイン塩酸塩 2%・アドレナリン 1:100,000） 対象：Complex 用法用量：麻酔を達成するのに必要な量 (7 mg/kg を超えない)	73	0.8 ± 0.16	0.7 ± 0.13	NA	4.5 ± 0.25 (>=13 years, n=72)

(続く)

表 2.7.3.6-2　有効性試験の結果(続き)

試験番号	治療群	患者数 (FAS)	平均治験薬投与時 VAS ± SE		平均麻酔効果 持続時間 ± SE (min)	平均治験薬 総投与量± SE (mL)
			患者評価	医師評価	患者評価	
S96002.01US 参考資料	試験薬(アルチカイン塩酸塩 4%・アドレナリン 1:100,000) 対象：Simple 用法用量：麻酔を達成するのに必要な量 (7 mg/kg を超えない)	133	0.4 ± 0.08	0.2 ± 0.05	NA	NA
	試験薬(アルチカイン塩酸塩 4%・アドレナリン 1:100,000) 対象：Complex 用法用量：麻酔を達成するのに必要な量 (7 mg/kg を超えない)	22	0.8 ± 0.33	0.4 ± 0.12	NA	NA
	対照薬（リドカイン塩酸塩 2%・アドレナリン 1:100,000） 対象：Simple 用法用量：麻酔を達成するのに必要な量 (7 mg/kg を超えない)	67	0.5 ± 0.17	0.3 ± 0.11	NA	NA
	対照薬（リドカイン塩酸塩 2%・アドレナリン 1:100,000） 対象：Complex 用法用量：麻酔を達成するのに必要な量 (7 mg/kg を超えない)	8	1.0 ± 0.55	0.8 ± 0.45	NA	NA

Note:

Simple: single extractions with no complications, routine operative procedures, single apical resections, and single crown procedures

Complex: multiple extractions, multiple crowns and/or bridge procedures, multiple apical resections, alveolectomies, muco-gingival operations, and other surgical procedures on the bone

表 2.7.3.6-3　第 II 相試験における口腔外科局所麻酔（中等度）の症例一覧

登録番号	症例	性別	年齢	施設	抜歯部位	患者評価	医師評価	開始時投与量（浸潤麻酔）（mL）	追加投与量（mL）	総投与量（mL）	治験薬投与後の麻酔効果の持続時間（分）	歯科施術時間（分）	本剤投与開始時刻	本剤投与終了時刻	施術開始時刻	治験薬投与後の歯科施術中患者評価時刻	追加投与開始時刻	追加投与終了時刻	施術終了時刻
DAAA-2-01-04	症例1	男性	63	施設1	左上457	0.7	0.3	3.09	0	3.09	335	9	13:22	13:25	13:30	13:48			13:39
DAAA-2-04-04	症例2*	女性	22	施設4	右下8	6.3	0	1.99	0	1.99	88	10	13:26	13:30	13:34	13:54			13:44
DAAA-2-04-08	症例3	男性	25	施設4	左上8	0.5	0	2.69	0	2.69	112	11	12:07	12:16	12:20	12:33			12:31
DAAA-2-05-01	症例4	女性	20	施設5	右下8	0.2	0.2	2.57	0	2.57	84	9	13:03	13:06	13:12	13:21			13:21
DAAA-2-06-03	症例5	女性	27	施設6	右上8	0.2	0	2.7	0	2.7	156	28	15:31	15:34	15:38	16:10			16:06
DAAA-2-07-02	症例6	男性	22	施設7	右上4・左上4	5.5	0.9	3.63	1.59	5.22	42	37	13:18	13:53	13:31	14:13	13:46	13:53	14:08
DAAA-2-08-05	症例7	男性	63	施設8	右上6・右下7	0.7	0.9	3.25	0	3.25	368	14	13:15	13:22	13:22	13:40			13:36
DAAA-2-10-02	症例8	女性	25	施設10	左下5・右下5	3.9	0.3	3.08	0	3.08	291	4	15:35	15:39	15:44	15:49			15:48
DAAA-2-11-02	症例9	女性	35	施設11	左上8	0.2	1.1	5.33	0	5.33	13	16	14:18	14:27	14:30	14:50			14:46
DAAA-2-11-04	症例10	男性	24	施設11	右上8	0	0.7	3.58	0	3.58	156	8	15:20	15:24	15:31	15:41			15:39
	平均					1.82	0.44	3.19	0.16	3.35	164.50	14.60							
	SD					2.44	0.42	0.90	0.50	1.10	124.58	10.20							
	最高値					6.3	1.1	5.33	1.59	5.33	368.0	37.0							
	最低値					0	0	1.99	0	1.99	13.0	4.0							

*本症例は、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り、口腔外科局所麻酔軽度カテゴリに該当する。

患者評価：治験薬投与後の歯科施術中のVAS（患者評価）

医師評価：治験薬投与後の歯科施術中のVAS（医師評価）