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

2.7.4　臨床的安全性の概要

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

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	blood urea nitrogen	尿素窒素
Cmax	Maximum concentration	最高血中濃度
COSTART	Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms	N/A
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
LDL	low density lipoprotein	低比重リポタンパク質
LOE	Lack of efficacy	有効性欠如
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PT	preferred term	基本語
SOC	system organ class	器官別大分類
VAS	visual analog scale	痛みの視覚的評価スケール
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

目次

2.7.4.1　医薬品への曝露....4
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述....4
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況....6
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性....8
2.7.4.2　有害事象....10
2.7.4.2.1　有害事象の解析....10
2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象....12
2.7.4.2.1.2　死亡....14
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象....14
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象....14
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析....14
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明....15
2.7.4.3　臨床検査値の評価....15
2.7.4.4　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....15
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性....15
2.7.4.5.1　内因性要因....15
2.7.4.5.2　外因性要因....16
2.7.4.5.3　薬物相互作用....16
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用....16
2.7.4.5.5　過量投与....16
2.7.4.5.6　薬物乱用....16
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象....16
2.7.4.5.8　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....17
2.7.4.6 市販後データ....17
2.7.4.7 付録....18

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

アルチカインによる副作用の特徴は、海外における知見から他のアミド型の局所麻酔薬と共通するものであると考えられた。一般的にこの系統の薬剤による副作用は濃度依存的であり、血漿中濃度が高くなると中枢神経系や循環器系に影響を及ぼす。

本製剤の日本人における安全性は、健常男性を対象とした国内第I相試験（DAAA-1）、歯科患者を対象とした国内第II相試験（DAAA-2）及び国内第III相試験（DAAA-3）の計 3 試験の結果に基づき評価した。これらの試験の概略を[表 2.7.4.1-1]に示した。

また、海外臨床試験（S97001、S96001.02UK、S96001.02US、S96002.01US）を安全性評価の参考とした。これらの試験の概略を[表 2.7.4.1-2]に示した。

(1) DAAA-1（評価資料）

本試験は、単施設、非盲検、非対照試験として、20 歳以上の日本人の健常男性を対象に、本剤を口腔粘膜下に投与したときの安全性を確認するとともに血中薬物動態を検証する目的で実施した。

投与量は、1 カートリッジ及び 3 カートリッジを投与する 2 用量を設定し、各群 6 例に投与した。薬物動態は最高血中薬物濃度（Cmax）が安全域（5.0 μg/mL 未満）であること及び海外薬物動態試験成績との比較により結果を解釈することとした。また、安全性に関しては、有害事象及びバイタルサインを含む臨床検査により評価した。有害事象については治験薬投与開始後に発現した事象または現病歴が悪化したすべての事象について因果関係別及び程度別の頻度集計を器官別大分類（System Organ Class; SOC）かつ基本語（Preferred Term; PT）ごとに投与群別に行った。

(2) DAAA-2（評価資料）、DAAA-3（評価資料）、S97001（参考資料）、S96001.02UK（参考資料）、S96001.02US（参考資料）、S96002.01US（参考資料）、S96002.01US（参考資料）

これら 7 試験は有効性及び安全性評価を目的に実施された試験である。要約を[2.7.3.2 項]に示した。

表 2.7.4.1-1　国内臨床試験（評価資料）概略

区分	試験名	対象	試験デザイン	投与群 (投与量)	投与 期間	安全性 解析 例数 （N）
第I相	DAAA-1	20 歳以上の 健常男性	非盲検	本製剤 1 カートリッジ群 (1.7mL)	単回	6
				本製剤 3 カートリッジ群 （5.1mL）	単回	6
第II相	DAAA-2	20 歳以上の 歯科患者	非盲検	歯科治療 浸潤麻酔 （0.5～5.1mL）	単回	25
				口腔外科 局所麻酔 （1.0～5.1mL）	単回	30
第III相	DAAA-3	20 歳以上の 歯科患者 （半埋伏智歯の単歯抜歯）	単盲検 無作為化 実薬対照 並行群間比較	本製剤投与群 （3.4～5.1mL）	単回	42
				リドカイン製剤投与群 （3.4～5.1mL）	単回	44

表 2.7.4.1-2　海外臨床試験（参考資料）概略

区分 (実施国)	試験名	対象	試験デザイン	投与群 (投与量)	投与 期間	安全性 解析 例数 （N）
PK-PD/ 第II相 (米国)	S97001	健常人	非盲検	4%アドレナリン・ 1/200000 アドレナリン製剤 1 カートリッジ群 (1.7mL)	単回	20
				4%アドレナリン・ 1/200000 アドレナリン製剤 3 カートリッジ群 （5.1mL）	単回	20
第III相 (英国)	S96001 .02UK	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 （4~12 歳の小児を含む）	二重盲検 無作為化 実薬対照 並行群間比較	本製剤投与群 (1.7～5.1mL) (小児:1.7mL 以内)	単回	158
				リドカイン製剤投与群 (1.7～5.1mL) (小児:1.7mL 以内)	単回	84
第III相 (米国)	S96001 .02US	単歯の抜歯、複数歯の抜歯、及び通常の歯科処置を受	二重盲検 無作為化 実薬対照	本製剤投与群 (1.7～5.1mL) (小児:1.7mL 以内)	単回	569

		ける患者 （4~12 歳の小児を含む）	並行群間比較	リドカイン製剤投与群 (1.7～5.1mL) (小児:1.7mL 以内)	単回	284
第III相 (米国)	S96002 .01US	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 （4~12 歳の小児を含む）	二重盲検 無作為化 実薬対照 並行群間比較	本製剤投与群 (1.7～5.1mL) (小児:1.7mL 以内)	単回	155
				リドカイン製剤投与群 (1.7～5.1mL) (小児:1.7mL 以内)	単回	75

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

国内臨床試験及び海外臨床試験は、口腔粘膜下への注射による単回投与で実施している。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[表 2.7.4.1-3]（評価資料）及び[表 2.7.4.1-4]（参考資料）に示した。

国内第II相試験は、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、本製剤を最大 3 カートリッジまでの用量範囲で単回投与し、投与量は実測値を重量測定により算出した。本試験全体の投与量（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、本製剤投与群及びリドカイン製剤投与群について、浸潤麻酔のみの場合は 2～3 カートリッジを投与、浸潤麻酔と伝達麻酔の併用の場合は、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 カートリッジまでの用量範囲で単回投与した。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。投与量は実測値を重量測定により算出した。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 であった。また、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。両群を比較すると、投与量において有意な差は認められなかった（p=0.8411）[表 2.7.4.1-5]。

海外の第III相試験（S96001.02UK、S96001.02US、S96002.01US）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な条件で試験を実施しており、各試験の 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。

表 2.7.4.1-3　国内臨床試験における本製剤及び対照薬の投与量（評価資料）

区分	試験名	投与群	平均値（mL）	標準偏差（mL）	最小値（mL）	中央値（mL）	最大値（mL）
第I相	DAAA-1	1 カートリッジ群	1.7 (表示量)	0.0	1.7	1.7	1.7
		3 カートリッジ群	5.1 (表示量)	0.0	5.1	5.1	5.1
第II相	DAAA-2	歯科治療浸潤麻酔	1.4	0.4	0.6	1.4	2.2
		口腔外科局所麻酔	3.2	1.3	1.5	3.1	5.5
		全体	2.4	1.3	0.6	1.8	5.5
第III相	DAAA-3	本製剤投与群	4.7	1.0	3.6	5.4	7.3
		リドカイン製剤投与群	4.9	1.1	3.3	5.6	7.5

表 2.7.4.1-4　海外臨床試験における本製剤及び対照薬の投与量（参考資料）

区分	試験名	対象年齢	投与群 (歯科処置*)	例数	平均値（mL）	最小値（mL）	中央値（mL）	最大値（mL）
PK-PD/第II相 (米国)	S97001	≧20	1 カートリッジ群	20	1.7	1.7	1.7	1.7
			3 カートリッジ群	20	5.1	5.1	5.1	5.1
第III相 (英国)	S96001 .02UK	≧13	ART 投与群(simple)	113	2.4	0.4	1.7	6.8
			ART 投与群(complex)	42	4.3	0.9	3.4	13.2
		4-12	ART 投与群(simple)	2	1.7	1.7	1.7	1.7
			ART 投与群(complex)	1	0.7	0.7	0.7	0.7
		≧13	LID 投与群(simple)	59	2.4	0.7	1.7	6.8
			LID 投与群(complex)	23	4.7	0.9	4.6	11.9
		4-12	LID 投与群(simple)	1	1.7	1.7	1.7	1.7
			LID 投与群(complex)	1	2.6	2.6	2.6	2.6
第III相 (米国)	S96001 .02US	≧13	ART 投与群(simple)	426	2.5	0.2	1.7	13.6
			ART 投与群(complex)	142	4.2	1.3	3.4	11.1
		4-12	ART 投与群(simple)	1	2.6	2.6	2.6	2.6
			ART 投与群(complex)	0	-	-	-	-
		≧13	LID 投与群(simple)	210	2.8	0.4	1.7	13.6
			LID 投与群(complex)	73	4.5	0.9	4.3	13.6
		4-12	LID 投与群(simple)	1	0.4	0.4	0.4	0.4
			LID 投与群(complex)	0	-	-	-	-
第III相 (米国)	S96002 .01US	≧13	ART 投与群(simple)	93	2.5	0.4	1.7	6.8
			ART 投与群(complex)	16	4.4	1.7	4.0	6.8
		4-12	ART 投与群(simple)	40	1.9	0.9	1.7	3.4
			ART 投与群(complex)	6	2.8	1.7	3.4	3.4
		≧13	LID 投与群(simple)	51	2.6	1.4	1.7	6.8
			LID 投与群(complex)	7	3.9	1.7	3.4	6.8
		4-12	LID 投与群(simple)	16	2.0	0.9	1.7	3.4
			LID 投与群(complex)	1	2.6	2.6	2.6	2.6

ART：アルチカイン製剤　LID：リドカイン製剤

*歯科処置 simple:単純な歯科処置　complex:複雑な歯科処置

表 2.7.4.1-5　国内第III相試験における本製剤及び対照薬の投与量の比較（評価資料）

局所麻酔の方法	投与群	総投与量に対応するカートリッジ数								
		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	p値 *1
全体	アルチカイン製剤投与群	42	2.767	0.573	2.11	2.140	3.160	3.210	4.29	0.8411
	リドカイン製剤投与群	44	2.742	0.593	1.83	2.080	3.080	3.105	4.16	
浸潤麻酔	アルチカイン製剤投与群	42	2.011	0.714	1.05	1.100	2.130	2.150	4.29	0.9503
	リドカイン製剤投与群	44	2.002	0.710	0.98	2.010	2.060	2.080	4.16	
伝達麻酔	アルチカイン製剤投与群	30	1.057	0.036	0.93	1.060	1.060	1.080	1.09	0.0534
	リドカイン製剤投与群	32	1.017	0.106	0.44	1.030	1.030	1.040	1.06	

*1： 2標本t検定

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

国内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[表 2.7.4.1-6]に示した。国内第II相試験（DAAA-2）及び第III相試験（DAAA-3）は、男性 52.7%及び 39.5%、女性 47.3%及び 60.5%、年齢（平均値）は 41.2 歳及び 27.3 歳、体重（平均値）は、62.0 kg 及び 58.0 kgであった。また、合併症を有する患者の割合は、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。

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[表 2.7.4.1-7]に示した。海外の全試験において、男性と女性の割合は、特段の偏りは無く、年齢及び体重については、小児を含むため、4 歳～79 歳及び 16kg～150.9 kgと広範囲であった。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。

表 2.7.4.1-6　国内臨床試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（評価資料）

試験名	DAAA-1	DAAA-2	DAAA-3
例数	12	55	86
性別			
男性	12	29(52.7%)	34(39.5%)
女性	0	26(47.3%)	52(60.5%)
年齢（歳）			
平均	24.8	41.2	27.3
範囲	20-33	20-76	20-49
身長（㎝）			
平均	168.6	164.1	163.2
範囲	160-175	146-180	143-181
体重（kg）			
平均	68.6	62.0	58.0
範囲	54-82	39.5-95.8	38.1-97.4
合併症（例数）			
肝障害	-	3(5.5%)	1(1.2%)
腎障害	-	0	0
心血管系疾患	-	2(3.6%)	0
内分泌系疾患	-	1(1.8%)	0
呼吸器系疾患	-	2(3.6%)	6(7.0%)
その他		28(52.8%)	25(29.1%)

表 2.7.4.1-7　海外臨床試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（参考資料）

試験名	S97001	S96001.02UK	S96001.02US	S96002.01US
例数	20	242	853	230
性別				
男性	10	111	377	114
女性	10	131	476	116
年齢（歳）				
平均	32.6	33.9	38.8	29.7
範囲	23-48	4-77	10-79	4-79
体重（kg）				
平均	70.7	69.6	74.8	62.1
範囲	52.7-88.2	16-118	42.7-150.9	15.9-145.5
人種（例数）				
アジア人	0	9	48	14
黒人	3	9	82	17
白人	5	223	643	111
その他	12	1	80	88

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

(1)　本製剤投与における有害事象の併合解析

国内臨床試験（DAAA-1、DAAA-2、DAAA-3）において本製剤を投与した全例の有害事象の発現率の要約を[表 2.7.4.2-1]に示した。

有害事象の発現率は、本製剤全例で 8.3%（9/109 例）であり、因果関係ありと判断された有害事象は、本製剤全例で 0.9%（1/109 例）であった。

表 2.7.4.2-1　有害事象の発現率の要約（全データ：本製剤投与例）

本製剤投与例数	N＝109
有害事象（発現率%）	9（8.3%）
因果関係ありと判断された有害事象（発現率%）	1（0.9%）

(2)　各試験における有害事象の解析

各試験の有害事象の発現率の要約を[表 2.7.4.2-2]に示した。

国内第I相試験（DAAA-1）における有害事象の発現率は 8%（1/12 例）であり、因果関係ありと判断されたものはなかった。国内第II相試験（DAAA-2）における有害事象の発現率は 9.1%（5/55 例）であり、因果関係ありと判断された有害事象は 1.8%（1/55 例）であった。国内第III相試験（DAAA-3）における有害事象の発現率は、本製剤投与群で 7.1%（3/42 例）であり、リドカイン製剤投与群で 2.4%（1/44 例）であった。また、両群におい

て因果関係ありと判断された有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-2　有害事象の発現率の要約（各試験別：本製剤及びリドカイン製剤投与群）

試験名	DAAA-1	DAAA-2	DAAA-3	
投与製剤	本製剤	本製剤	本製剤	リドカイン製剤
例数	N＝12	N＝55	N＝42	N＝44
有害事象（発現率%）	1（8%）	5（9.1%）	3（7.1%）	1（2.4%）
因果関係あり（発現率%）	0	1（1.8%）	0	0

(3)　海外臨床試験（参考資料）

海外臨床試験における有害事象の発現率の要約を[表 2.7.4.2-3]に示した。

海外臨床試験におけるアルチカイン製剤の有害事象の発現率は、S97001、S96001.02UK、S96001.02US、S96002.01US 試験の順に、15%（3/20 例）、42%（67/158 例）、19%（110/569 例）、9%（14/155 例）であり、因果関係ありと判断された有害事象は、0%（0/20 例）、8%（12/158 例）、4%（21/569 例）、3%（4/155 例）であった。また、リドカイン製剤の有害事象の発現率は、S96001.02UK、S96001.02US、S96002.01US 試験の順に、42%（35/84 例）、18%（52/284 例）、3%（2/75 例）であり、因果関係ありと判断された有害事象は、8%（7/84 例）、2%（7/284 例）、3%（2/75 例）であった。

表 2.7.4.2-3　海外臨床試験の有害事象の発現率の要約（参考資料）

試験名	S97001	S96001.02UK		S96001.02US		S96002.01US	
投与群	ART 投与	ART 投与	LID 投与	ART 投与	LID 投与	ART 投与	LID 投与
例数　N	20	158	84	569	284	155	75
有害事象 (発現率%)	3 (15%)	67 (42%)	35 (42%)	110（19%）	52 (18%)	14 (9%)	2 (3%)
因果関係あり (発現率%)	0	12（8%）	7（8%）	21（4%）	7（2%）	4（3%）	2（3%）

ART：アルチカイン製剤　LID：リドカイン製剤

(4)　個々の臨床試験の結果

個々の臨床試験での有害事象の結果を以下に示した。

・国内第I相試験　DAAA-1（評価資料）：[付録: 表 2.7.4.7-1]

・国内第II相試験　DAAA-2（評価資料）：[付録: 表 2.7.4.7-2][付録: 表 2.7.4.7-3]

・国内第III相試験　DAAA-3（評価資料）：[付録: 表 2.7.4.7-4][付録: 表 2.7.4.7-5][付録: 表 2.7.4.7-6][付録: 表 2.7.4.7-7][付録: 表 2.7.4.7-8][付録: 2.7.4.7-9]

・海外臨床試験　S97001（参考資料）：[付録: 表 2.7.4.7-10]

・海外臨床試験　S96001.02UK（参考資料）：[付録: 表 2.7.4.7-11][付録: 表 2.7.4.7-12]

・海外臨床試験　S96001.02US（参考資料）：[付録: 表 2.7.4.7-13][付録: 表 2.7.4.7-14][付録: 表 2.7.4.7-15][付録: 表 2.7.4.7-16][付録: 2.7.4.7-17]

・海外臨床試験　S96002.01US（参考資料）：[付録: 表 2.7.4.7-18][付録: 2.7.4.7-19]

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

(1)有害事象の全データの併合解析

国内臨床試験において本製剤及びリドカイン製剤投与における有害事象の発現率を[表 2.7.4.2-4]に示した。

発現率が最も高かった有害事象は、リドカイン製剤投与での「眼障害」2.3%（1/44 例）であった。発現率が最も高かった有害事象の器官別大分類は、本製剤投与での「一般・全身障害及び投与部位の状態」4.6%（5/109 例）であった。

表 2.7.4.2-4　有害事象の発現率（全データ：本製剤及びリドカイン製剤投与）

有害事象 器官別大分類 　基本語	本製剤投与 例数　N＝109	リドカイン製剤投与 例数　N＝44
一般・全身障害及び投与部位の状態 　頭痛 　発熱 　腫脹 　注射部位知覚低下 　注射部位疼痛	5(4.6%) 1(0.9%) 1(0.9%) 1(0.9%) 1(0.9%) 1(0.9%)	
胃腸障害 　口内炎 　口の感覚鈍麻	2(1.8%) 1(0.9%) 1(0.9%)	
感染症および寄生虫症 　歯槽骨炎	1(0.9%) 1(0.9%)	
傷害、中毒および処置合併症 　創合併症	1(0.9%) 1(0.9%)	
筋骨格系および結合組織障害 　開口障害	1(0.9%) 1(0.9%)	
皮膚および皮下組織障害 　皮下出血	1(0.9%) 1(0.9%)	
神経系障害 　失神寸前の状態 　眼障害	1(0.9%) 1(0.9%)	1(2.3%) 1(2.3%)

MedDRA/J Ver.25.1 及び MedDRA/J Version 22.0

(2)因果関係ありと判断された有害事象の全データの併合解析

国内臨床試験において本製剤及びリドカイン製剤投与における因果関係ありと判断された有害事象の発現率を[表 2.7.4.2-5]に示した。

国内臨床試験で発生した因果関係ありと判断された有害事象は、1 例（1 件）であり、「口の感覚鈍麻」0.9%（1/109 例）であった。

表 2.7.4.2-5　因果関係ありと判断された有害事象の発現率（全データ：本製剤及びリドカイン製剤投与）

因果関係ありと判断された有害事象 器官別大分類 基本語	本製剤投与 例数　N＝109	リドカイン製剤投与 例数　N＝44
胃腸障害 口の感覚鈍麻	1(0.9%) 1(0.9%)	

MedDRA/J Version 22.0

(3) 海外臨床試験（参考資料）

以下の 4 試験は COSTART を使用して有害事象の集計が行われた。

S97001 試験

本試験（N=20）における有害事象の発現率は、dizziness が 15%（3/20 例）、infection が 5%（1/20 例）であった。また、薬剤との因果関係があると見なされた事象は無かった。

S96001.02UK 試験

本試験において発現率が 2%以上の有害事象は、アルチカイン製剤投与群（N=158）において pain が 34%（53/158 例）、headache が 8%（12/158 例）、face edema が 7%（11/158 例）、infection が 4%（6/158 例）、gingivitis が 5%（8/158 例）、hypesthesia が 2%（3/158 例）、pharyngitis が 2%（3/158 例）であった。

また、リドカイン製剤投与群（N=84）において pain が 32%（27/84 例）、face edema が 6%（5/84 例）、headache が 4%（3/84 例）、infection が 4%（3/84 例）、neck rigidity が 2%（2/84 例）、gingivitis が 4%（3/84 例）、hypesthesia が 2%（2/84 例）、pharyngitis が 2%（2/84 例）であった。

発現率が 2%以上の因果関係ありと判断された有害事象は、アルチカイン製剤投与群において headache が 2%（3/158 例）、infection が 2%（3/158 例）、hypesthesia が 2%（3/158 例）であった。

S96001.02US 試験

本試験において発現率が 2%以上の有害事象は、アルチカイン製剤投与群において headache が 3%（15/569 例）、paresthesia が 2%（10/569 例）、リドカイン製剤投与群において headache が 4%（11/284 例）であった。

発現率が 2%以上の因果関係ありと判断された有害事象は、両群において認められなかった。

S96002.01US 試験

本試験において発現率が 2%以上の有害事象は、アルチカイン製剤投与群において

headache が 3%（4/155 例）、pain が 2%（3/155 例）であった。

発現率が 2%以上の因果関係ありと判断された有害事象は、両群において認められなかった。

2.7.4.2.1.2　死亡

(1) 国内臨床試験

国内臨床試験において、死亡の報告は無かった。

(2) 海外臨床試験（参考資料）

海外臨床試験において、死亡の報告は無い。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

(1) 国内臨床試験

国内臨床試験において、重篤な有害事象の報告は無かった。

(2) 海外臨床試験（参考資料）

海外臨床試験において、重篤な有害事象の報告は無い。

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

(1) 国内臨床試験

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。

(2) 海外臨床試験（参考資料）

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。

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

国内臨床試験において観察された器官別有害事象の一覧を[2.7.4.2.1.1 項]に示した。「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、本項に示した。

(1) 胃腸障害

国内臨床試験において、本製剤投与における因果関係ありと判断された有害事象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」の因果関係ありと判断された有害事象の発現率は、0.9%（1/109 例）であり[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]。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

国内臨床試験において、死亡、その他の重篤な有害事象、他の重要な有害事象は発生していない。有害事象の個別の説明は、第 5 部の個々の総括報告書に記載した。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

国内臨床試験における臨床検査結果を、[付録: 表 2.7.4.7-21] ～ [付録: 2.7.4.7-35]に示した。
全ての試験において、臨床検査値に関連する有害事象は認められなかった。

2.7.4.4　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

国内臨床試験におけるバイタルサイン及び心電図の検査結果を、[付録: 表 2.7.4.7-36] ～ [付録: 2.7.4.7-63]に示した。

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。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　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

国内第II相試験における合併症（高血圧、糖尿病及び心血管系疾患）を有する患者の本製剤投与による有害事象の状況を[付録: 表 2.7.4.7-64]に示した。

本試験においては、有害事象が 5 例、因果関係ありと判断された有害事象が 1 例発現しているが、高血圧、糖尿病及び心血管系疾患の合併症を有する患者において、有害事象は発現していなかった。

(2) 小児

小児への適応は本申請の対象範囲外であるが、参考として、海外臨床試験（S96001.02UK、S96001.02US 及び S96002.01US、いずれも参考資料）における小児（4～12 歳）の有害事象の発現頻度を[表 2.7.4.5-1]に示した。これらの試験において有害事象は COSTART を使用して集計された。

海外臨床試験において本製剤を投与した小児 50 例における有害事象の発現率は 8%（4/50 例）であり、accidental injury, injection site pain, pain および headache がそれぞれ 2%（1/50 例）であった。

また、リドカイン製剤を投与した小児 20 例における有害事象の発現率は 10%（2/20 例）であり、内訳は、pain が 10%（2/20 例）であった。

表 2.7.4.5-1　小児の有害事象及び因果関係ありと判断された有害事象の発現率（海外臨床試験　全データ）

投与群	本製剤投与群	リドカイン製剤投与群
小児例数　N	50	20
有害事象件数 (発現率%)	4(8%)	2(10%)
Body as a whole		
Accidental injury	1(2%)	
Injection site pain	1(2%)	
Headache	1(2%)	
Pain	1(2%)	2(10%)

2.7.4.5.2　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。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

該当する資料はない

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

該当する資料はない

2.7.4.5.5　過量投与

国内 PK 試験では本剤 3 カートリッジまでの薬物動態及び安全性が検討された。国内において 3 カートリッジを超えて本剤を投与した症例は、国内第 III 相試験における 1 例のみであった。一方、海外においては、アルチカイン製剤の添付文書[資料 5.4: 2]ならびに文献[資料 5.4: 3]において最高投与は 7 mg/kg と規定されている。このことを踏まえ、本邦において 3 カートリッジを超える投与の安全性について検討した内容を[2.5.5.6.5.1 項]に示した。

2.7.4.5.6　薬物乱用

該当する資料はない

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

該当する資料はない

2.7.4.5.8　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

2.7.4.6 市販後データ

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、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（アルチカイン塩酸塩 4%・アドレナリン 1:100,000 製剤およびアルチカイン塩酸塩 4%・アドレナリン 1:200,000 製剤の合計）は推定 230,160,850 例に投与されている（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、MedDRA version 24.1 の基本語レベルで 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 件は薬効欠如であった。報告された有害事象の内訳は、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、 薬効欠如の 69 件を含む）が最も高く、基本語レベルでは、顔面腫脹 (13 件)、疼痛 (7 件)、注射部位壊死 (6 件)、無力症 (5 件)、異常感(5 件)、 治療用製品効果延長(5 件)等であった。その他には器官別大分類で「神経系障害」14.6%、「胃腸障害」 12.5%、「皮膚および皮下組織障害」6.5%、「障害、中毒および処置合併症」6.5%、「血管障害」5.3%、「呼吸器、胸郭および縦郭障害」4.8%、「免疫系障害」4%、「製品の問題」3.8%及び「心臓障害」2.6%であった。

重篤な有害事象の主な事象は、基本語レベルで、浮動性めまい(7 件)、そう痒症 (6 件)、悪心(6 件)、過敏症(5 件)、発声障害(5 件)、意識消失(5 件) 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]

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1　DAAA-1　有害事象の一覧 20
表 2.7.4.7-2　DAAA-2　有害事象の一覧（用法別発現割合　解析対象：SDS） 21
表 2.7.4.7-3　DAAA-2　有害事象発現割合の信頼区間　（解析対象：SDS） 22
表 2.7.4.7-4　DAAA-3　有害事象の要約 23
表 2.7.4.7-5　DAAA-3　有害事象の発現割合（解析対象：SDS） 24
表 2.7.4.7-6　DAAA-3　口腔内注射部位反応と判定された有害事象の発現割合（解析対象：SDS） 25
表 2.7.4.7-7　DAAA-3　QT/QTc 延長リスク及び催不整脈リスクに関連する有害事象の発現割合（解析対象：SDS） 26
表 2.7.4.7-8　DAAA-3　重大な有害事象の発現割合（解析対象：SDS） 27
表 2.7.4.7-9　DAAA-3　層別項目ごとの有害事象発現割合（解析対象：SDS） 28
表 2.7.4.7-10　S97001　有害事象発現割合 29
表 2.7.4.7-11　S96001.02UK　有害事象発現割合 30
表 2.7.4.7-12　S96001.02UK　因果関係ありと判断された有害事象発現割合 31
表 2.7.4.7-13　S96001.02US　有害事象発現割合 32
表 2.7.4.7-14　S96001.02US　有害事象発現割合 33
表 2.7.4.7-15　S96001.02US　有害事象発現割合 34
表 2.7.4.7-16　S96001.02US　有害事象発現割合 35
表 2.7.4.7-17　S96001.02US　因果関係ありと判断された有害事象発現割合 36
表 2.7.4.7-18　S96002.01US　有害事象発現割合 37
表 2.7.4.7-19　S96002.01US　因果関係ありと判断された有害事象発現割合 38
表 2.7.4.7-20　DAAA-2　被験者ごとの有害事象 39
表 2.7.4.7-21　DAAA-1　臨床検査値の要約統計量 40
表 2.7.4.7-22　DAAA-1　臨床検査値の要約統計量 41
表 2.7.4.7-23　DAAA-1　臨床検査値の要約統計量 42
表 2.7.4.7-24　DAAA-2　臨床検査値の要約（定量値） 43
表 2.7.4.7-25　DAAA-2　臨床検査値の要約（定量値） 44
表 2.7.4.7-26　DAAA-2　臨床検査値の要約（定量値） 45
表 2.7.4.7-28　DAAA-3　臨床検査値の要約（定量値） 47
表 2.7.4.7-29　DAAA-3　臨床検査値の要約（定量値） 48
表 2.7.4.7-30　DAAA-3　臨床検査値の要約（定量値） 49
表 2.7.4.7-31　DAAA-3　臨床検査値の要約（定量値） 50
表 2.7.4.7-32　DAAA-3　臨床検査値の要約（定量値） 51
表 2.7.4.7-33　DAAA-3　臨床検査値の要約（定量値） 52
表 2.7.4.7-34　DAAA-3　臨床検査値の要約（定性値） 53

表 2.7.4.7-35　DAAA-3　臨床検査値の要約（定性値）.....54
表 2.7.4.7-36　DAAA-1　バイタルサインの要約統計量.....55
表 2.7.4.7-37　DAAA-1　心電図検査所見の推移.....56
表 2.7.4.7-38　DAAA-2　バイタルサインの要約.....57
表 2.7.4.7-39　DAAA-2　QTc 間隔（Fridericia）の要約.....58
表 2.7.4.7-40　DAAA-2　QTc 間隔（Bazett）の要約.....59
表 2.7.4.7-41　DAAA-2　QT 間隔の要約.....60
表 2.7.4.7-42　DAAA-2　PQ 間隔の要約.....61
表 2.7.4.7-43　DAAA-2　PR 間隔の要約.....62
表 2.7.4.7-44　DAAA-2　QRS 間隔の要約.....63
表 2.7.4.7-45　DAAA-2　RR 間隔の要約.....64
表 2.7.4.7-46　DAAA-2　心拍数の要約.....65
表 2.7.4.7-47　DAAA-3　バイタルサインの要約.....66
表 2.7.4.7-48　DAAA-3　QTc 間隔（Fridericia）の要約（アルチカイン製剤投与群）.....67
表 2.7.4.7-49　DAAA-3　QTc 間隔（Fridericia）の要約（リドカイン製剤投与群）.....68
表 2.7.4.7-50　DAAA-3　QTc 間隔（Bazett）の要約（アルチカイン製剤投与群）.....69
表 2.7.4.7-51　DAAA-3　QTc 間隔（Bazett）の要約（リドカイン製剤投与群）.....70
表 2.7.4.7-52　DAAA-3　QT 間隔の要約（アルチカイン製剤投与群）.....71
表 2.7.4.7-53　DAAA-3　QT 間隔の要約（リドカイン製剤投与群）.....72
表 2.7.4.7-54　DAAA-3　PQ 間隔の要約（アルチカイン製剤投与群）.....73
表 2.7.4.7-55　DAAA-3　PQ 間隔の要約（リドカイン製剤投与群）.....74
表 2.7.4.7-56　DAAA-3　PR 間隔の要約（アルチカイン製剤投与群）.....75
表 2.7.4.7-57　DAAA-3　PR 間隔の要約（リドカイン製剤投与群）.....76
表 2.7.4.7-58　DAAA-3　QRS 間隔の要約（アルチカイン製剤投与群）.....77
表 2.7.4.7-59　DAAA-3　QRS 間隔の要約（リドカイン製剤投与群）.....78
表 2.7.4.7-60　DAAA-3　RR 間隔の要約（アルチカイン製剤投与群）.....79
表 2.7.4.7-61　DAAA-3　RR 間隔の要約（リドカイン製剤投与群）.....80
表 2.7.4.7-62　DAAA-3　心電図の要約（アルチカイン製剤投与群）.....81
表 2.7.4.7-63　DAAA-3　心電図の要約（リドカイン製剤投与群）.....82
表 2.7.4.7-64　DAAA-2　合併症（高血圧、糖尿病及び心血管系疾患）患者の有害事象の有無.....83

表 2.7.4.7-1　DAAA-1　有害事象の一覧

被験者識別コード	有害事象名	程度	重篤性	処置	転帰	治験薬との因果関係	因果関係判断理由
1 カートリッジ群							
DAAA-1-02	頭痛	軽度	非重篤	無	回復	関連なし	治験薬投与と時間的相関がないため

表 2.7.4.7-2　DAAA-2　有害事象の一覧（用法別発現割合　解析対象：SDS）

用法	全体			歯科治療浸潤麻酔			口腔外科局所麻酔		
解析対象例数	55			25			30		
因果関係	全体	関連あり	関連なし	全体	関連あり	関連なし	全体	関連あり	関連なし
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
全体	5 (9.1%)	1 (1.8%)	4 (7.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (16.7%)	1 (3.3%)	4 (13.3%)
胃腸障害	2 (3.6%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.7%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)
口内炎	1 (1.8%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)
口の感覚鈍麻	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.6%)	0 (0.0%)	2 (3.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.7%)	0 (0.0%)	2 (6.7%)
腫脹	1 (1.8%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)
注射部位知覚低下	1 (1.8%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)
感染症および寄生虫症	1 (1.8%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)
歯槽骨炎	1 (1.8%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.8%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)
創合併症	1 (1.8%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.8%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)
開口障害	1 (1.8%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.8%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)
皮下出血	1 (1.8%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)

MedDRA/J Version 22.0

表 2.7.4.7-3　DAAA-2　有害事象発現割合の信頼区間　（解析対象：SDS）

治験薬との因果関係		すべての有害事象全体		関連のある有害事象全体	
	解析対象例数	発現例数（%）	95%信頼区間	例数（%）	95%信頼区間
全体	55	5（9.1%）	1.49% － 16.69%	1（1.8%）	0.00% － 5.35%

表 2.7.4.7-4　DAAA-3　有害事象の要約

	アルチカイン製剤投与群			リドカイン製剤投与群		
解析対象例数	42			44		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
有害事象	3	(7.1%)	3	1	(2.3%)	1
口腔内注射部位反応と判定された有害事象	1	(2.4%)	1	0	(0.0%)	0
QT/QTc延長リスク及び催不整脈リスクに関連する有害事象	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
重大な有害事象	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
重篤な有害事象	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
治験薬と関連のある有害事象	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
口腔内注射部位反応と判定された治験薬と関連のある有害事象	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
QT/QTc延長リスク及び催不整脈リスクに関連する治験薬と関連のある有害事象	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
重大な治験薬と関連のある有害事象	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
重篤な治験薬と関連のある有害事象	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0

表 2.7.4.7-5　DAAA-3　有害事象の発現割合（解析対象：SDS）

		アルチカイン製剤投与群									リドカイン製剤投与群								
解析対象例数		42									44								
SOC	因果関係	全体			関連あり			関連なし			全体			関連あり			関連なし		
	PT	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
全体		3	(7.1%)	3	0	(0.0%)	0	3	(7.1%)	3	1	(2.3%)	1	0	(0.0%)	0	1	(2.3%)	1
一般・全身障害および投与部位の状態		2	(4.8%)	2	0	(0.0%)	0	2	(4.8%)	2	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
	発熱	1	(2.4%)	1	0	(0.0%)	0	1	(2.4%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
	注入部位疼痛	1	(2.4%)	1	0	(0.0%)	0	1	(2.4%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
神経系障害		1	(2.4%)	1	0	(0.0%)	0	1	(2.4%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
	失神寸前の状態	1	(2.4%)	1	0	(0.0%)	0	1	(2.4%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
眼障害		0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(2.3%)	1	0	(0.0%)	0	1	(2.3%)	1
	眼瞼腫脹	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(2.3%)	1	0	(0.0%)	0	1	(2.3%)	1

MedDRA/J Ver.25.1

表 2.7.4.7-6　DAAA-3　口腔内注射部位反応と判定された有害事象の発現割合（解析対象：SDS）

		アルチカイン製剤投与群									リドカイン製剤投与群								
解析対象例数		42									44								
SOC	因果関係	全体			関連あり			関連なし			全体			関連あり			関連なし		
	PT	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
全体		1	(2.4%)	1	0	(0.0%)	0	1	(2.4%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		1	(2.4%)	1	0	(0.0%)	0	1	(2.4%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0
	注入部位疼痛	1	(2.4%)	1	0	(0.0%)	0	1	(2.4%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0

MedDRA/J Ver.25.1

表 2.7.4.7-7　DAAA-3　QT/QTc 延長リスク及び催不整脈リスクに関連する有害事象の発現割合（解析対象：SDS）

		アルチカイン製剤投与群								リドカイン製剤投与群							
解析対象例数		42								44							
SOC	合併症（心血管系疾患）	全体			有			無		全体			有			無	
	PT	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
該当なし																			

表 2.7.4.7-8　DAAA-3　重大な有害事象の発現割合（解析対象：SDS）

		アルチカイン製剤投与群								リドカイン製剤投与群							
解析対象例数		42								44							
SOC	因果関係	全体			関連あり			関連なし		全体			関連あり			関連なし	
	PT	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
該当なし																			

表 2.7.4.7-9　DAAA-3　層別項目ごとの有害事象発現割合（解析対象：SDS）

治験薬との因果関係		すべての有害事象全体			関連のある有害事象全体		
投与群	解析対象例数	例数	(%)	[95%信頼区間]	例数	(%)	[95%信頼区間]
アルチカイン製剤投与群	42	3	(7.1%)	[1.5 - 19.5]	0	(0.0%)	[0.0 - 8.4]
リドカイン製剤投与群	44	1	(2.3%)	[0.1 - 12.0]	0	(0.0%)	[0.0 - 8.0]

表 2.7.4.7-10　S97001　有害事象発現割合

Body System COSTART Term	4% Articaine HCl/ 1:200,000 Epinephrine	
	Subjects N (%)	Events N
Number of Subjects	20(100%)	
Subjects With At Least One Event	3(15%)	
BODY AS A WHOLE	1(5%)	1
INFECTION	1(5%)	1
NERVOUS SYSTEM	3(15%)	3
DIZZINESS	3(15%)	3

表 2.7.4.7-11　S96001.02UK　有害事象発現割合

Summary of adverse events reported in at least two patients in any treatment group		
	Treatment group	
	Articaine (N= 158)	**Lidocaine (N= 84)**
Adverse events by body system	**Number (%) of patients**	
Number of patients with at least one adverse event	67 (42)	35 (42)
Body as a whole		
Pain	53 (34)	27 (32)
Headache	12 (8)	3 (4)
Face oedema	11 (7)	5 (6)
Infection	6 (4)	3 (4)
Accidental injury	2 (1)	0
Neck rigidity	0	2 (2)
Gastrointestinal system		
Gingivitis	8 (5)	3 (4)
Gum haemorrhage	2 (1)	1 (1)
Diarrhoea	2 (1)	0
Nervous system		
Hypoaesthesia	3 (2)	2 (2)
Respiratory system		
Pharyngitis	3 (2)	2 (2)
Blood and lymphatic system		
Ecchymosis	2 (1)	1 (1)
Special senses		
Ear pain	2 (1)	1 (1)

表 2.7.4.7-12　S96001.02UK　因果関係ありと判断された有害事象発現割合

Summary of all adverse events related to the study drug: by body system		
	Treatment group	
	Articaine (N=158)	Lidocaine (N=84)
	Number (%) of patients	
Number of patients with at least one adverse event	12 (8)	7 (8)
Body as a whole		
Infection	3 (2)	1 (1)
Headache	3 (2)	0
Pain	2 (1)	0
Accidental injury	1 (<1)	0
Back pain	1 (<1)	0
Abdominal pain	0	1 (1)
Gastrointestinal system		
Diarrhoea	1 (<1)	0
Nausea	1 (<1)	0
Musculoskeletal system		
Myalgia	0	1 (1)
Nervous system		
Hypoaesthesia	3 (2)	1 (1)
Neuropathy	1 (<1)	0
Somnolence	1 (<1)	0
Circumoral paraesthesia	0	1 (1)
Neuralgia	0	1 (1)
Paraesthesia	0	1 (1)
Skin and appendages		
Pruritus	1 (<1)	0
Rash	0	1 (1)
Special senses		
Ear pain	2 (1)	0

表 2.7.4.7-13　S96001.02US　有害事象発現割合

Body System COSTART Term	4% Articaine HCl/ 1:100,000 Epinephrine Patients N (%)	 Events N	2% Lidocaine HCl/ 1:100,000 Epinephrine Patients N (%)	 Events N	Total Patients N (%)	 Events N	P-value
Number of Patients	569(100%)		284(100%)		853(100%)		
Patients With At Least One Event	110(19%)		52(18%)		162(19%)		0.781
BODY AS A WHOLE	84(15%)	100	41(14%)	46	125(15%)	146	1.000
ABDOMINAL PAIN	2(<1%)	2	0	0	2(<1%)	2	
ALLERGIC REACTION	0	0	1(<1%)	1	1(<1%)	1	
ASTHENIA	0	0	1(<1%)	1	1(<1%)	1	
BACK PAIN	2(<1%)	3	0	0	2(<1%)	3	
CHEST PAIN	0	0	1(<1%)	1	1(<1%)	1	
CHILLS	0	0	2(<1%)	2	2(<1%)	2	
FACE EDEMA	2(<1%)	2	1(<1%)	1	3(<1%)	3	
HEADACHE	15(3%)	18	11(4%)	12	26(3%)	30	
INFECTION	3(<1%)	3	0	0	3(<1%)	3	
INJECTION SITE PAIN	5(<1%)	5	1(<1%)	1	6(<1%)	6	
INJECTION SITE REACTION	0	0	1(<1%)	1	1(<1%)	1	
NECK PAIN	2(<1%)	4	0	0	2(<1%)	4	
PAIN	58(10%)	63	26(9%)	26	84(10%)	89	0.715
CARDIOVASCULAR SYSTEM	3(<1%)	3	0	0	3(<1%)	3	
MIGRAINE	1(<1%)	1	0	0	1(<1%)	1	
SYNCOPE	1(<1%)	1	0	0	1(<1%)	1	
TACHYCARDIA	1(<1%)	1	0	0	1(<1%)	1	

Patients are counted only once in each event category, and only once in each body system summary.
The two-sided p-value is from a Fisher's Exact Test.

表 2.7.4.7-14　S96001.02US　有害事象発現割合

Body System COSTART Term	4% Articaine HCl/ 1:100,000 Epinephrine		2% Lidocaine HCl/ 1:100,000 Epinephrine		Total		P-value
	Patients N (%)	Events N	Patients N (%)	Events N	Patients N (%)	Events N	
DIGESTIVE SYSTEM	19(3%)	25	8(3%)	8	27(3%)	33	
CONSTIPATION	1(<1%)	1	0	0	1(<1%)	1	
DIARRHEA	2(<1%)	2	0	0	2(<1%)	2	
DYSPEPSIA	1(<1%)	1	0	0	1(<1%)	1	
GINGIVITIS	5(<1%)	6	2(<1%)	2	7(<1%)	8	
GLOSSITIS	1(<1%)	1	0	0	1(<1%)	1	
GUM HEMORRHAGE	0	0	1(<1%)	1	1(<1%)	1	
MOUTH ULCERATION	1(<1%)	1	0	0	1(<1%)	1	
NAUSEA	6(1%)	7	1(<1%)	1	7(<1%)	8	
PERIODONTAL ABSCESS	0	0	1(<1%)	1	1(<1%)	1	
STOMATITIS	3(<1%)	3	2(<1%)	2	5(<1%)	5	
TOOTH DISORDER	1(<1%)	1	0	0	1(<1%)	1	
VOMITING	2(<1%)	2	1(<1%)	1	3(<1%)	3	
HEMIC AND LYMPHATIC SYSTEM	1(<1%)	1	0	0	1(<1%)	1	
LYMPHADENOPATHY	1(<1%)	1	0	0	1(<1%)	1	
METABOLIC AND NUTRITIONAL SYSTEM	1(<1%)	1	0	0	1(<1%)	1	
THIRST	1(<1%)	1	0	0	1(<1%)	1	
MUSCULOSKELETAL SYSTEM	4(<1%)	4	2(<1%)	2	6(<1%)	6	
ARTHRALGIA	2(<1%)	2	1(<1%)	1	3(<1%)	3	

Patients are counted only once in each event category, and only once in each body system summary.
The two-sided p-value is from a Fisher's Exact Test.

表 2.7.4.7-15　S96001.02US　有害事象発現割合

Body System COSTART Term	4% Articaine HCl/ 1:100,000 Epinephrine Patients N (%)	 Events N	2% Lidocaine HCl/ 1:100,000 Epinephrine Patients N (%)	 Events N	Total Patients N (%)	 Events N	P-value
MYALGIA	2(<1%)	2	1(<1%)	1	3(<1%)	3	
NERVOUS SYSTEM	14(2%)	17	6(2%)	6	20(2%)	23	
DIZZINESS	1(<1%)	1	2(<1%)	2	3(<1%)	3	
DRY MOUTH	1(<1%)	1	0	0	1(<1%)	1	
HYPESTHESIA	4(<1%)	4	3(1%)	3	7(<1%)	7	
INCREASED SALIVATION	1(<1%)	1	0	0	1(<1%)	1	
PARESTHESIA	10(2%)	10	1(<1%)	1	11(1%)	11	
RESPIRATORY SYSTEM	4(<1%)	4	1(<1%)	1	5(<1%)	5	
PHARYNGITIS	1(<1%)	1	0	0	1(<1%)	1	
RHINITIS	3(<1%)	3	1(<1%)	1	4(<1%)	4	
SKIN AND APPENDAGES	2(<1%)	2	5(2%)	8	7(<1%)	10	
HERPES SIMPLEX	0	0	1(<1%)	1	1(<1%)	1	
PRURITUS	1(<1%)	1	1(<1%)	2	2(<1%)	3	
RASH	0	0	3(1%)	4	3(<1%)	4	
SKIN DISORDER	1(<1%)	1	0	0	1(<1%)	1	
SWEATING	0	0	1(<1%)	1	1(<1%)	1	
SPECIAL SENSES	1(<1%)	1	0	0	1(<1%)	1	
TASTE PERVERSION	1(<1%)	1	0	0	1(<1%)	1	

Patients are counted only once in each event category, and only once in each body system summary.
The two-sided p-value is from a Fisher's Exact Test.

表 2.7.4.7-16　S96001.02US　有害事象発現割合

Body System COSTART Term	4% Articaine HCl/ 1:100,000 Epinephrine		2% Lidocaine HCl/ 1:100,000 Epinephrine		Total		P-value
	Patients N (%)	Events N	Patients N (%)	Events N	Patients N (%)	Events N	
UROGENITAL SYSTEM	1(<1%)	1	1(<1%)	1	2(<1%)	2	
DYSMENORRHEA	1(<1%)	1	1(<1%)	1	2(<1%)	2	

表 2.7.4.7-17　S96001.02US　因果関係ありと判断された有害事象発現割合

Summary of adverse events reported in at least two patients in any treatment group		
	Treatment group	
	Articaine (N= 569)	Lidocaine (N= 284)
Adverse events by body system	**Number (%) of patients**	
Number of patients with at least one adverse event	21 (4)	7 (2)
Body as a whole		
Headache	2 (<1)	2 (<1)
Abdominal pain	1 (<1)	0
Infection	1 (<1)	0
Injection site pain	1 (<1)	0
Pain	1 (<1)	0
Asthenia	0	1 (<1)
Chest pain	0	1 (<1)
Chills	0	1 (<1)
Cardiovascular system		
Tachycardia	1 (<1)	0
Gastrointestinal system		
Constipation	1 (<1)	0
Diarrhoea	1 (<1)	0
Dyspepsia	1 (<1)	0
Mouth ulceration	1 (<1)	0
Stomatitis	1 (<1)	0
Metabolic and nutritional system		
Thirst	1 (<1)	0
Musculoskeletal system		
Arthralgia	0	1 (<1)
Nervous system		
Paraesthesia	8 (1)	1 (<1)
Hypoaesthesia	3 (<1)	0
Dizziness	1 (<1)	2 (<1)
Dry mouth	1 (<1)	0
Increased salivation	1 (<1)	0
Skin and appendages		
Pruritus	1 (<1)	1 (<1)
Rash	0	2 (<1)
Sweating	0	1 (<1)
Special senses		
Taste perversion	1 (<1)	0

表 2.7.4.7-18　S96002.01US　有害事象発現割合

Summary of adverse event reported by ≥ 1% of patients in any treatment group		
	Treatment group	
	Articaine (N= 155)	Lidocaine (N= 75)
Adverse events by body system	**Number (%) of patients**	
Number of patient with at least one adverse event	14 (9)	2 (3)
Body as a whole		
Headache	4 (3)	1 (1)
Pain	3 (2)	1 (1)
Injection site pain	1 (<1)	1 (1)
Gastrointestinal system		
Vomiting	0	1 (1)
Musculoskeletal system		
Osteomyelitis	2 (1)	0
Respiratory system		
Rhinitis	1 (<1)	1 (1)

表 2.7.4.7-19　S96002.01US　因果関係ありと判断された有害事象発現割合

Body System COSTART Term	4% Articaine HCl/ 1:100,000 Epinephrine Patients N (%)	 Events N	2% Lidocaine HCl/ 1:100,000 Epinephrine Patients N (%)	 Events N	Total Patients N (%)	 Events N	P-value
Number of Patients	155(100%)		75(100%)		230(100%)		
Patients With At Least One Event	4(3%)		2(3%)		6(3%)		1.000
BODY AS A WHOLE	2(1%)	2	1(1%)	3	3(1%)	5	
ASTHENIA	1(<1%)	1	0	0	1(<1%)	1	
HEADACHE	0	0	1(1%)	2	1(<1%)	2	
INJECTION SITE PAIN	0	0	1(1%)	1	1(<1%)	1	
MALAISE	1(<1%)	1	0	0	1(<1%)	1	
DIGESTIVE SYSTEM	0	0	1(1%)	1	1(<1%)	1	
VOMITING	0	0	1(1%)	1	1(<1%)	1	
METABOLIC AND NUTRITIONAL SYSTEM	1(<1%)	1	0	0	1(<1%)	1	
EDEMA	1(<1%)	1	0	0	1(<1%)	1	
SPECIAL SENSES	1(<1%)	1	0	0	1(<1%)	1	
EAR PAIN	1(<1%)	1	0	0	1(<1%)	1	

Patients are counted only once in each event category, and only once in each body system summary.
The two-sided p-value is from a Fisher's Exact Test.

表 2.7.4.7-20　DAAA-2　被験者ごとの有害事象

登録番号	用法	施術の侵襲の程度	投与日	番号	有害事象名	MedDRA PT	口腔内の注射部位反応	発現日（日数）	発現時期	重症度	重篤性（理由）	頻度	転帰（不明理由）	消失日・転帰確認日（日数）	発現期間（日間）	追跡調査不要の理由	因果関係（なしの理由）	有害事象に対する処置の有無	治験薬に関する処置の有無
DAAA-2-02-01	口腔外科局所麻酔	重度	2019-03-13	1	腫脹	腫脹	有	2019-03-14(2)	-	軽度	非重篤	継続的	回復	2019-03-29(17)	15	-	関連なし(手技によるものと判断したため)	無	無
				2	創部痛	創合併症	有	2019-03-13(1)	歯科施術終了/中止後期間	軽度	非重篤	継続的	回復	2019-03-29(17)	16	-	関連なし(手技によると判断したため)	有	無
				3	皮下出血斑	皮下出血	有	2019-03-20(8)	-	軽度	非重篤	継続的	回復	2019-03-29(17)	9	-	関連なし(手技によるものと判断したため)	無	無
				4	開口障害	開口障害	有	2019-03-14(2)	-	軽度	非重篤	継続的	回復	2019-03-29(17)	15	-	関連なし(手技によると判断したため)	無	無
DAAA-2-04-04	口腔外科局所麻酔	中等度	2019-03-18	1	ドライソケット	歯槽骨炎	無	2019-03-21(4)	歯科施術終了/中止後期間	軽度	非重篤	継続的	回復	2019-04-06(20)	16	-	関連なし(抜歯翌日の口腔内診察では治癒不全が認められなかったことから、その後の強い咳嗽などにより血餅がはがれ発症したものと推察される。)	有	無
DAAA-2-07-02	口腔外科局所麻酔	中等度	2019-02-22	1	知覚異常	注射部位知覚低下	無	2019-02-23(2)	歯科施術終了/中止後期間	軽度	非重篤	間欠的	回復	2019-03-04(11)	9	-	関連なし(同時に治験薬を使用した反対側および、当該抜歯部の頬側には症状がなく当該抜	無	無
DAAA-2-08-06	口腔外科局所麻酔	重度	2019-05-08	1	舌のしびれ	口の感覚鈍麻	有	2019-05-09(2)	歯科施術終了/中止後期間	中等度	非重篤	継続的	回復	2019-06-13(37)	35	-	関連あり	有	無
DAAA-2-11-02	口腔外科局所麻酔	中等度	2019-08-01	1	口内炎（下唇）	口内炎	有	2019-08-01(1)	歯科施術終了/中止後期間	軽度	非重篤	継続的	回復	2019-08-16(16)	15	-	関連なし(麻酔の効果がなくなったと考えられる時期での咬傷による口内炎であるため)	有	無

表 2.7.4.7-21　DAAA-1　臨床検査値の要約統計量

項目	時点	1カートリッジ群			3カートリッジ群		
		例数	平均値(標準偏差)	中央値(最小値-最大値)	例数	平均値(標準偏差)	中央値(最小値-最大値)
赤血球数 (×10^6/μL)	投与前	6	5(0.10)	4.9(4.85-5.08)	6	5.2(0.28)	5.2(4.71-5.48)
	入院時	6	5.1(0.18)	5(4.89-5.4)	6	5.1(0.13)	5.1(4.96-5.34)
	24時間後	6	4.9(0.13)	5(4.76-5.11)	6	5.1(0.23)	5.1(4.84-5.44)
	7日後	6	5.1(0.26)	5(4.81-5.4)	6	5.1(0.28)	5.1(4.53-5.3)
ヘモグロビン量 (g/dL)	投与前	6	15.1(0.74)	15.2(14.2-16.1)	6	15.6(0.99)	15.5(14.4-17)
	入院時	6	15.3(0.87)	15.2(14-16.3)	6	15.5(0.46)	15.5(15-16.1)
	24時間後	6	14.9(0.73)	15.1(14.1-16)	6	15.3(1.01)	15.6(13.7-16.4)
	7日後	6	15.4(0.66)	15.2(14.7-16.6)	6	15.3(0.57)	15.4(14.3-16)
ヘマトクリット値 (%)	投与前	6	44.6(2.65)	45.4(39.9-47)	6	46.1(2.36)	45.8(43.5-49.6)
	入院時	6	45.5(3.23)	46.1(40.4-49.7)	6	45.8(1.49)	45.8(43.7-48.2)
	24時間後	6	44.3(2.92)	45(40-47.4)	6	45.1(2.28)	45.5(41.2-47.7)
	7日後	6	45.3(2.23)	45(43.4-49.5)	6	45.2(1.47)	45.1(42.9-47.1)
白血球数 (×10^3/μL)	投与前	6	6.7(2.71)	6.9(2.37-10.04)	6	5.3(0.99)	5.4(3.86-6.7)
	入院時	6	6.7(2.05)	6.7(4-9.81)	6	5.4(0.74)	5.3(4.52-6.64)
	24時間後	6	5.4(1.11)	5.7(3.73-6.51)	6	5(1.17)	4.8(3.94-7.29)
	7日後	6	7(1.66)	7.6(4.83-8.64)	6	5.1(0.48)	5(4.56-5.69)
血小板数 (×10^3/μL)	投与前	6	257.8(68.09)	254(176-354)	6	261(35.91)	261(216-308)
	入院時	6	270(52.28)	255(219-365)	6	260(39.41)	250(216-315)
	24時間後	6	262.3(52.24)	262.5(201-353)	6	239.2(36.03)	239(188-280)
	7日後	6	284(61.98)	262.5(220-374)	6	256.5(38.89)	253(201-316)

表 2.7.4.7-22　DAAA-1　臨床検査値の要約統計量

項目	時点	1カートリッジ群			3カートリッジ群		
		例数	平均値(標準偏差)	中央値(最小値-最大値)	例数	平均値(標準偏差)	中央値(最小値-最大値)
総蛋白 (g/dL)	投与前	6	7.2(0.26)	7.2(6.8-7.4)	6	7.3(0.46)	7.3(6.8-8.1)
	入院時	6	7.3(0.29)	7.4(6.9-7.7)	6	7.4(0.45)	7.3(6.9-8.2)
	24時間後	6	7.0(0.38)	6.8(6.6-7.6)	6	7.0(0.34)	7(6.4-7.3)
	7日後	6	7.4(0.19)	7.4(7.2-7.7)	6	7.3(0.34)	7.4(6.9-7.8)
アルブミン (g/dL)	投与前	6	4.6(0.23)	4.5(4.3-4.9)	6	4.8(0.18)	4.8(4.6-5)
	入院時	6	4.6(0.33)	4.7(4.1-5)	6	4.8(0.18)	4.8(4.6-5.1)
	24時間後	6	4.4(0.35)	4.4(4-5)	6	4.6(0.14)	4.6(4.4-4.7)
	7日後	6	4.7(0.37)	4.9(4.1-5)	6	4.8(0.19)	4.9(4.6-5)
AST (U/L)	投与前	6	19.8(8.08)	18(11-34)	6	17.5(2.43)	17.5(15-20)
	入院時	6	17.8(6.08)	16(14-30)	6	17.8(3.49)	17(14-23)
	24時間後	6	18.8(7.19)	17(13-33)	6	18.5(4.32)	16(15-25)
	7日後	6	18(6.66)	16(12-31)	6	19(4.73)	18.5(14-26)
ALT (U/L)	投与前	6	23.8(8.42)	20.5(17-39)	6	21.2(9.43)	20.5(8-36)
	入院時	6	20.7(4.72)	20.5(14-28)	6	20(10.08)	20(7-33)
	24時間後	6	19.5(5.32)	18.5(13-28)	6	19.3(9.89)	20(7-33)
	7日後	6	18.3(4.18)	17.5(12-23)	6	21.3(11.18)	20.5(7-36)
ALP (U/L)	投与前	6	198.8(44.35)	192(151-262)	6	183.5(41.60)	167(139-236)
	入院時	6	201.3(55.63)	198(132-283)	6	190.8(39.18)	182(152-243)
	24時間後	6	193.5(50.35)	200(123-257)	6	179.7(41.18)	169(137-238)
	7日後	6	204(55.76)	190(135-293)	6	192.5(35.65)	187.5(155-238)
γGTP (U/L)	投与前	6	28.2(13.53)	28(12-50)	6	24.7(12.80)	21(13-48)
	入院時	6	27(11.33)	29(10-43)	6	24(12.44)	21.5(13-46)
	24時間後	6	25.2(10.44)	26(12-40)	6	22.3(10.42)	19.5(13-41)
	7日後	6	25.2(12.14)	25.5(9-45)	6	23.7(11.22)	20(15-45)
総ビリルビン (mg/dL)	投与前	6	0.7(0.22)	0.8(0.46-1.0)	6	1.1(0.39)	1.0(0.59-1.56)
	入院時	6	0.8(0.22)	0.8(0.44-1.12)	6	0.8(0.35)	0.7(0.46-1.4)
	24時間後	6	1.1(0.38)	1.2(0.52-1.46)	6	1.4(0.40)	1.3(0.85-2.04)
	7日後	6	0.7(0.31)	0.7(0.32-0.9)	6	0.7(0.45)	0.6(0.39-1.61)
クレアチニン (mg/dL)	投与前	6	0.9(0.10)	0.8(0.78-1.03)	6	0.9(0.07)	0.8(0.75-0.94)
	入院時	6	0.9(0.14)	0.9(0.72-1.14)	6	0.9(0.09)	0.9(0.72-0.97)
	24時間後	6	0.9(0.09)	0.9(0.8-1.01)	6	0.9(0.11)	0.9(0.75-1.06)
	7日後	6	0.9(0.13)	0.8(0.78-1.1)	6	0.8(0.11)	0.8(0.73-0.99)
BUN (mg/dL)	投与前	6	12.9(2.95)	12.2(9.2-16.9)	6	12.5(3.15)	11.9(9.4-17.5)
	入院時	6	11.7(1.83)	11.1(10-14.7)	6	12.6(1.56)	13.2(10.5-14.1)
	24時間後	6	12.6(3.03)	12.3(9.2-17.8)	6	12.5(2.60)	11.7(10.1-15.7)
	7日後	6	11.0(2.04)	10.3(9.3-14.8)	6	12.4(2.57)	12.2(9.2-16.3)
Na (mmol/L)	投与前	6	139.5(1.05)	139.5(138-141)	6	139.5(1.38)	139.5(138-141)
	入院時	6	138(1.10)	138(136-139)	6	139.2(0.75)	139(138-140)
	24時間後	6	137.7(1.75)	137.5(135-140)	6	137.5(1.22)	137(136-139)
	7日後	6	138.2(1.17)	138(137-140)	6	138.8(1.83)	139(137-142)
K (mmol/L)	投与前	6	4.4(0.23)	4.4(4.2-4.8)	6	4.2(0.22)	4.2(4.0-4.5)
	入院時	6	4.4(0.22)	4.4(4.2-4.8)	6	4.4(0.40)	4.3(3.9-5.0)
	24時間後	6	4.1(0.23)	4.2(3.9-4.5)	6	4.1(0.23)	4.1(3.8-4.4)
	7日後	6	4.4(0.25)	4.4(4.1-4.7)	6	4.3(0.15)	4.3(4.1-4.5)
Cl (mmol/L)	投与前	6	104.3(2.42)	104.5(100-107)	6	103.5(1.22)	103(102-105)
	入院時	6	103.8(1.60)	104.5(101-105)	6	104(1.26)	103.5(103-106)
	24時間後	6	103.8(2.32)	103.5(101-107)	6	103(2.00)	103(100-106)
	7日後	6	104(2.00)	104(101-107)	6	103.3(1.21)	103.5(102-105)

表 2.7.4.7-23　DAAA-1　臨床検査値の要約統計量

項目	時点	1カートリッジ群			3カートリッジ群		
		例数	平均値(標準偏差)	中央値(最小値-最大値)	例数	平均値(標準偏差)	中央値(最小値-最大値)
LDL (mg/dL)	投与前	6	120.8(29.57)	125(74-153)	6	101.5(36.91)	96(62-166)
	入院時	6	117.5(35.97)	116(78-178)	6	102.5(23.82)	103(77-139)
	24時間後	6	115(30.87)	113.5(80-159)	6	102.3(24.33)	105.5(75-139)
	7日後	6	115.8(36.03)	106.5(87-180)	6	101.5(26.35)	100.5(72-138)
TG (mg/dL)	投与前	6	105.7(92.82)	88(29-280)	6	54(20.02)	49(27-80)
	入院時	6	112.8(42.20)	110(65-173)	6	60.5(22.28)	53.5(40-101)
	24時間後	6	120.2(61.10)	109(44-221)	6	71.7(19.68)	71.5(51-106)
	7日後	6	103.7(45.86)	101.5(50-179)	6	58.8(18.61)	54.5(38-89)
HbA1c (%)	投与前	6	5.5(0.22)	5.6(5.2-5.7)	6	5.4(0.25)	5.4(5-5.7)
	入院時	6	5.5(0.21)	5.6(5.2-5.7)	6	5.4(0.23)	5.4(5-5.7)
	24時間後	6	5.5(0.17)	5.6(5.3-5.7)	6	5.3(0.22)	5.35(5-5.6)
	7日後	6	5.5(0.18)	5.6(5.2-5.7)	6	5.4(0.20)	5.4(5.1-5.7)
血糖値 (mg/dL)	投与前	6	92.3(5.24)	92(85-98)	6	93.7(6.65)	91(87-105)
	入院時	6	93.8(2.48)	94.5(90-97)	6	91(11.88)	93.5(68-101)
	24時間後	6	93.3(3.98)	92.5(88-100)	6	88.8(7.33)	88.5(82-102)
	7日後	6	96.5(4.97)	97(91-105)	6	94(8.20)	93.5(82-103)
尿酸 (mg/dL)	投与前	6	6.4(0.81)	6.7(5.1-7.1)	6	6.0(1.30)	5.8(4.6-8.1)
	入院時	6	6.3(1.04)	6.5(4.7-7.3)	6	5.8(0.82)	5.8(5-6.8)
	24時間後	6	7.0(1.06)	7.4(5.2-8.2)	6	6.8(0.69)	6.7(6.1-7.8)
	7日後	6	6.1(1.05)	6.4(4.5-7.5)	6	6.0(1.07)	6.1(4.2-7.2)

表 2.7.4.7-24　DAAA-2　臨床検査値の要約（定量値）

検査項目　【単位】	検査時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
赤血球数（RBC）【10^12/L】	ベースライン	55	4.732	0.504	3.73	4.430	4.760	5.010	6.13
	Visit2 終了・中止時	55	4.713	0.524	3.67	4.370	4.640	4.990	6.31
	変化量	55	-0.020	0.209	-0.43	-0.160	-0.060	0.060	0.71
白血球数（WBC）【10^9/L】	ベースライン	55	5.781	1.530	3.40	4.690	5.620	6.800	10.02
	Visit2 終了・中止時	55	5.944	1.607	3.50	4.700	5.600	7.000	9.40
	変化量	55	0.163	1.412	-3.73	-0.700	0.100	0.630	4.35
好中球数【%】	ベースライン	55	58.48	7.85	40.6	52.50	59.00	64.50	73.0
	Visit2 終了・中止時	55	57.69	9.63	41.8	50.80	57.50	62.60	76.6
	変化量	55	-0.78	7.88	-22.1	-5.90	-1.00	3.20	22.0
リンパ球数【%】	ベースライン	55	31.90	7.59	17.5	26.00	31.00	36.70	48.9
	Visit2 終了・中止時	55	33.46	8.93	14.6	28.40	32.80	40.50	47.7
	変化量	55	1.57	7.07	-18.0	-2.60	0.40	6.50	21.3
単球数【%】	ベースライン	55	6.16	1.59	3.0	5.40	6.10	6.80	11.6
	Visit2 終了・中止時	55	5.74	1.98	1.0	4.70	5.50	6.90	12.2
	変化量	55	-0.42	2.07	-6.5	-1.50	-0.20	0.60	6.1
好酸球数【%】	ベースライン	55	2.72	1.88	0.0	1.40	2.50	3.60	7.3
	Visit2 終了・中止時	55	2.38	1.65	0.4	1.10	2.00	3.10	9.0
	変化量	55	-0.35	1.32	-4.3	-0.80	-0.30	0.30	3.3
好塩基球数【%】	ベースライン	55	0.63	0.37	0.0	0.30	0.50	0.90	1.4
	Visit2 終了・中止時	55	0.63	0.35	0.0	0.40	0.60	0.90	2.0
	変化量	55	0.01	0.35	-0.7	-0.20	0.00	0.20	1.0
ヘモグロビン量(Hb)【g/L】	ベースライン	55	143.60	15.80	107.0	133.00	144.00	155.00	180.0
	Visit2 終了・中止時	55	142.67	15.89	112.0	130.00	143.00	153.00	179.0
	変化量	55	-0.93	6.41	-10.0	-5.00	-2.00	3.00	20.0
ヘマトクリット値(Ht)【%】	ベースライン	55	42.95	4.58	34.0	39.60	43.10	46.30	54.2
	Visit2 終了・中止時	55	42.62	4.61	33.6	38.70	41.90	45.50	54.7
	変化量	55	-0.33	1.86	-3.8	-1.60	-0.50	0.60	7.2

表 2.7.4.7-25　DAAA-2　臨床検査値の要約（定量値）

検査項目　【単位】	検査時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
血小板数(Plt)【10^9/L】	ベースライン	55	250.6	51.7	146	214.0	250.0	292.0	378
	Visit2 終了・中止時	55	248.1	52.9	148	208.0	237.0	281.0	411
	変化量	55	-2.5	18.9	-52	-14.0	0.0	12.0	53
総蛋白(TP)【g/L】	ベースライン	55	73.5	5.1	57	71.0	74.0	77.0	86
	Visit2 終了・中止時	55	72.6	4.0	58	71.0	72.0	75.0	83
	変化量	55	-0.9	3.7	-10	-3.0	-1.0	2.0	7
アルブミン(Alb)【g/L】	ベースライン	55	45.00	3.97	33.0	42.00	45.00	48.00	54.0
	Visit2 終了・中止時	55	44.60	3.58	33.0	42.00	45.00	47.00	51.0
	変化量	55	-0.40	2.17	-4.0	-2.00	0.00	1.00	5.0
総ビリルビン(T-Bil)【mg/dL】	ベースライン	55	0.74	0.30	0.3	0.50	0.70	0.80	1.6
	Visit2 終了・中止時	55	0.73	0.28	0.3	0.60	0.70	0.80	1.8
	変化量	55	0.00	0.27	-0.6	-0.10	0.00	0.10	0.8
AST【U/L】	ベースライン	55	22.9	10.3	13	17.0	20.0	24.0	71
	Visit2 終了・中止時	55	22.3	9.0	11	17.0	20.0	25.0	62
	変化量	55	-0.6	6.6	-36	-1.0	0.0	2.0	17
ALT【U/L】	ベースライン	55	24.4	23.4	6	12.0	16.0	26.0	147
	Visit2 終了・中止時	55	23.2	21.0	6	12.0	16.0	26.0	119
	変化量	55	-1.2	8.5	-39	-2.0	0.0	2.0	21
ALP【U/L】	ベースライン	55	205.9	68.9	109	161.0	193.0	248.0	442
	Visit2 終了・中止時	55	202.5	65.4	107	152.0	193.0	241.0	429
	変化量	55	-3.5	22.3	-84	-13.0	-2.0	9.0	39
γ-GTP【U/L】	ベースライン	55	34.3	30.2	9	16.0	21.0	43.0	156
	Visit2 終了・中止時	55	32.9	28.0	9	15.0	22.0	39.0	122
	変化量	55	-1.4	7.1	-35	-2.0	0.0	1.0	21
BUN【mg/dL】	ベースライン	55	13.27	4.11	5.5	11.00	13.00	15.00	32.1
	Visit2 終了・中止時	55	13.68	3.98	7.7	10.80	13.00	16.00	27.5
	変化量	55	0.41	3.14	-9.8	-2.00	1.00	2.20	7.0

表 2.7.4.7-26　DAAA-2　臨床検査値の要約（定量値）

検査項目　【単位】	検査時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
クレアチニン(Cr)【mg/dL】	ベースライン	55	0.751	0.152	0.48	0.630	0.750	0.860	1.07
	Visit2 終了・中止時	55	0.751	0.152	0.49	0.610	0.760	0.850	1.12
	変化量	55	0.000	0.056	-0.21	-0.040	0.000	0.040	0.13
LDLコレステロール(LDL-Cho)【m	ベースライン	55	115.5	31.4	65	91.0	113.0	134.0	212
	Visit2 終了・中止時	55	114.9	31.6	66	91.0	108.0	134.0	196
	変化量	55	-0.6	15.8	-35	-12.0	0.0	11.0	36
トリグリセリド(TG)【mg/dL】	ベースライン	55	123.9	88.0	28	70.0	95.0	144.0	404
	Visit2 終了・中止時	55	123.3	109.8	36	70.0	86.0	130.0	570
	変化量	55	-0.6	85.6	-233	-31.0	-5.0	19.0	451
尿酸(UA)【mg/dL】	ベースライン	55	5.03	1.46	2.1	4.10	4.70	6.20	9.9
	Visit2 終了・中止時	55	5.15	1.51	2.0	4.10	5.00	6.30	9.3
	変化量	55	0.12	0.64	-1.0	-0.20	0.00	0.30	1.6
HbA1c【%】	ベースライン	55	5.51	0.58	4.8	5.10	5.40	5.70	7.3
	Visit2 終了・中止時	55	5.51	0.57	4.8	5.10	5.40	5.70	7.2
	変化量	55	0.01	0.10	-0.3	0.00	0.00	0.10	0.3
血糖値【mg/dL】	ベースライン	54	100.9	24.2	69	87.0	95.0	104.0	233
	Visit2 終了・中止時	55	115.0	34.0	77	93.0	108.0	131.0	247
	変化量	54	14.5	23.9	-38	-1.0	10.0	25.0	112
ナトリウム(Na)【mmol/L】	ベースライン	55	140.8	1.8	137	140.0	141.0	142.0	145
	Visit2 終了・中止時	55	140.4	1.3	138	140.0	140.0	141.0	143
	変化量	55	-0.4	1.6	-4	-2.0	0.0	1.0	3
カリウム(K)【mmol/L】	ベースライン	55	4.21	0.33	3.4	4.00	4.20	4.30	5.6
	Visit2 終了・中止時	55	4.18	0.38	3.5	3.90	4.10	4.40	5.5
	変化量	55	-0.03	0.41	-1.2	-0.30	0.00	0.10	1.5
クロール(Cl)【mmol/L】	ベースライン	55	104.8	1.7	101	104.0	105.0	106.0	109
	Visit2 終了・中止時	55	104.4	2.3	97	103.0	105.0	106.0	109
	変化量	55	-0.3	2.2	-7	-2.0	0.0	1.0	4

表 2.7.4.7-27　DAAA-2　臨床検査値の要約（定性値）

検査項目		ベースライン						
	Visit2 終了・中止時	-	+-	1+	2+	3+	>=4+	全体
尿蛋白	-	50 (90.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	51 (92.7%)
	+-	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	1+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	3+	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	2 (3.6%)
	>=4+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.6%)	2 (3.6%)
	全体	51 (92.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	3 (5.5%)	55 (100.0%)
尿糖	-	37 (67.3%)	8 (14.5%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	46 (83.6%)
	+-	5 (9.1%)	4 (7.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	9 (16.4%)
	1+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	>=4+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	全体	42 (76.4%)	12 (21.8%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	55 (100.0%)
ケトン体	-	46 (83.6%)	3 (5.5%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	50 (90.9%)
	+-	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)
	1+	3 (5.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (5.5%)
	2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	3+	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)
	>=4+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	全体	50 (90.9%)	3 (5.5%)	0 (0.0%)	2 (3.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	55 (100.0%)

表 2.7.4.7-28　DAAA-3　臨床検査値の要約（定量値）

投与群	検査項目【単位】	検査時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
アルチカイン製剤投与群	赤血球数（RBC）【10^12/L】	ベースライン	42	4.767	0.517	3.84	4.430	4.705	5.290	5.69
		Visit2 終了・中止時	42	4.737	0.450	3.94	4.490	4.690	5.040	5.74
		変化量	42	-0.030	0.204	-0.44	-0.160	-0.010	0.070	0.51
	白血球数（WBC）【10^9/L】	ベースライン	42	5.932	1.448	3.84	4.830	5.950	6.500	11.00
		Visit2 終了・中止時	42	6.115	1.651	3.60	5.100	5.740	7.200	12.00
		変化量	42	0.183	1.663	-3.36	-0.670	0.045	0.910	6.00
	好中球数【%】	ベースライン	42	57.41	10.51	36.0	52.90	57.95	63.00	89.0
		Visit2 終了・中止時	42	56.01	10.36	37.0	49.70	55.20	63.80	76.9
		変化量	42	-1.40	9.97	-28.2	-7.00	-0.40	5.00	23.4
	リンパ球数【%】	ベースライン	42	33.40	9.38	7.9	26.80	32.40	39.40	51.5
		Visit2 終了・中止時	42	34.60	8.82	15.5	30.30	35.65	39.50	51.8
		変化量	42	1.20	8.24	-23.5	-3.10	0.55	5.80	22.4
	単球数【%】	ベースライン	42	5.32	1.47	2.4	4.10	5.10	6.10	9.5
		Visit2 終了・中止時	42	5.63	1.66	3.0	4.50	5.10	6.40	10.1
		変化量	42	0.30	1.55	-2.1	-0.60	0.10	1.00	6.0
	好酸球数【%】	ベースライン	42	3.07	2.02	0.2	1.70	2.75	4.00	8.3
		Visit2 終了・中止時	42	2.89	2.47	0.0	1.30	2.25	3.80	11.3
		変化量	42	-0.18	1.82	-4.0	-0.90	-0.15	0.40	7.6
	好塩基球数【%】	ベースライン	42	0.62	0.44	0.0	0.40	0.50	0.80	2.0
		Visit2 終了・中止時	42	0.70	0.46	0.0	0.40	0.60	0.80	2.0
		変化量	42	0.08	0.52	-1.2	-0.10	0.00	0.20	2.0
	ヘモグロビン量（Hb）【g/L】	ベースライン	42	139.31	17.51	92.0	127.00	137.00	155.00	169.0
		Visit2 終了・中止時	42	138.62	15.69	91.0	128.00	139.50	150.00	168.0
		変化量	42	-0.69	5.30	-10.0	-4.00	-1.00	3.00	12.0
	ヘマトクリット値（Ht）【%】	ベースライン	42	42.28	4.49	30.3	39.90	42.05	46.40	49.9
		Visit2 終了・中止時	42	42.04	3.86	30.9	39.80	42.05	44.50	49.2
		変化量	42	-0.25	1.80	-3.9	-1.40	-0.15	0.90	3.7
	血小板数（Plt）【10^9/L】	ベースライン	42	250.3	44.5	169	224.0	238.0	278.0	359
		Visit2 終了・中止時	42	241.9	41.7	149	218.0	235.5	266.0	347
		変化量	42	-8.4	28.0	-74	-26.0	-11.5	3.0	87

表 2.7.4.7-29　DAAA-3　臨床検査値の要約（定量値）

投与群	検査項目【単位】	検査時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
	総蛋白（TP）【g/L】	ベースライン	42	72.52	3.65	63.0	70.00	74.00	75.00	78.0
		Visit2 終了・中止時	42	72.00	3.57	61.0	70.00	72.00	75.00	78.0
		変化量	42	-0.52	3.11	-8.0	-3.00	-1.00	2.00	5.0
	アルブミン（Alb）【g/L】	ベースライン	42	45.31	2.70	38.0	44.00	46.00	47.00	50.0
		Visit2 終了・中止時	42	45.29	2.62	38.0	43.00	45.00	47.00	51.0
		変化量	42	-0.02	1.87	-4.0	-1.00	0.00	1.00	4.0
	総ビリルビン（T-Bil）【mg/dL】	ベースライン	42	0.722	0.326	0.20	0.500	0.700	0.800	1.50
		Visit2 終了・中止時	42	0.702	0.296	0.25	0.500	0.600	0.800	1.50
		変化量	42	-0.020	0.265	-0.60	-0.200	0.000	0.100	0.70
	AST【U/L】	ベースライン	42	19.0	4.3	13	16.0	18.0	21.0	35
		Visit2 終了・中止時	42	19.8	7.3	10	16.0	18.0	22.0	57
		変化量	42	0.7	4.6	-7	-2.0	0.0	2.0	22
	ALT【U/L】	ベースライン	42	18.1	11.4	7	10.0	14.0	20.0	55
		Visit2 終了・中止時	42	18.9	15.9	7	11.0	13.5	19.0	97
		変化量	42	0.7	8.5	-15	-2.0	-1.0	1.0	42
	ALP【U/L】	ベースライン	42	64.2	16.6	41	51.0	62.5	74.0	116
		Visit2 終了・中止時	42	64.0	16.8	41	50.0	64.5	72.0	111
		変化量	42	-0.2	5.3	-11	-3.0	-1.0	2.0	17
	γ-GTP【U/L】	ベースライン	42	20.5	15.1	8	12.0	15.0	22.0	96
		Visit2 終了・中止時	42	21.3	18.8	9	13.0	17.0	23.0	124
		変化量	42	0.8	5.6	-5	-2.0	0.0	1.0	28
	BUN【mg/dL】	ベースライン	42	12.11	2.64	6.3	10.60	11.85	13.90	17.6
		Visit2 終了・中止時	42	12.06	2.95	6.0	10.20	11.05	14.00	19.8
		変化量	42	-0.05	2.73	-5.0	-2.10	-0.80	2.20	5.0
	クレアチニン（Cr）【mg/dL】	ベースライン	42	0.694	0.144	0.48	0.580	0.665	0.790	1.03
		Visit2 終了・中止時	42	0.703	0.148	0.48	0.580	0.675	0.840	1.05
		変化量	42	0.008	0.057	-0.09	-0.030	0.000	0.040	0.16
	LDLコレステロール（LDL-Cho）【mg/dL】	ベースライン	42	103.8	30.4	42	85.0	100.5	121.0	189
		Visit2 終了・中止時	42	103.8	29.9	39	84.0	102.0	117.0	174
		変化量	42	0.1	15.3	-36	-10.0	-1.0	8.0	38

表 2.7.4.7-30　DAAA-3　臨床検査値の要約（定量値）

投与群	検査項目 【単位】	検査時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
	トリグリセリド（TG） 【mg/dL】	ベースライン	42	95.4	55.3	34	58.0	74.0	117.0	258
		Visit2 終了・中止時	42	114.6	88.3	41	58.0	80.5	154.0	504
		変化量	42	19.2	64.8	-123	-11.0	8.0	34.0	246
	尿酸（UA） 【mg/dL】	ベースライン	42	5.11	1.40	2.6	3.90	4.95	5.80	8.8
		Visit2 終了・中止時	42	5.01	1.61	0.7	4.00	4.85	6.30	8.4
		変化量	42	-0.10	0.94	-4.8	-0.30	-0.10	0.40	1.5
	HbA1c（スクリーニング時のみ） 【%】	ベースライン	42	5.30	0.28	4.8	5.10	5.30	5.50	5.8
		Visit2 終了・中止時	0	-	-	-	-	-	-	-
		変化量	0	-	-	-	-	-	-	-
	血糖値 【mg/dL】	ベースライン	42	96.6	21.0	72	86.0	91.0	100.0	203
		Visit2 終了・中止時	42	104.5	15.1	82	92.0	103.0	116.0	137
		変化量	42	7.9	21.3	-86	-1.0	9.5	20.0	38
	ナトリウム（Na） 【mmol/L】	ベースライン	42	140.1	1.5	137	139.0	140.0	141.0	143
		Visit2 終了・中止時	42	140.6	2.0	137	139.0	140.0	142.0	144
		変化量	42	0.5	1.7	-3	-1.0	0.0	1.0	5
	カリウム（K） 【mmol/L】	ベースライン	42	4.17	0.40	3.5	3.90	4.10	4.40	5.5
		Visit2 終了・中止時	42	4.03	0.31	3.5	3.80	4.00	4.20	5.0
		変化量	42	-0.14	0.35	-0.7	-0.40	-0.25	0.10	0.7
	クロール（Cl） 【mmol/L】	ベースライン	42	104.5	2.2	101	103.0	104.0	106.0	111
		Visit2 終了・中止時	42	104.1	1.7	101	103.0	104.0	105.0	108
		変化量	42	-0.3	2.1	-6	-1.0	0.0	1.0	3
リドカイン製剤投与群	赤血球数（RBC） 【10^12/L】	ベースライン	44	4.662	0.434	3.96	4.330	4.505	5.005	5.60
		Visit2 終了・中止時	44	4.644	0.416	3.99	4.305	4.540	4.870	5.62
		変化量	44	-0.018	0.218	-0.63	-0.150	-0.055	0.110	0.53
	白血球数（WBC） 【10^9/L】	ベースライン	44	5.879	1.431	3.40	4.775	5.630	6.815	9.81
		Visit2 終了・中止時	44	5.968	1.379	3.60	4.800	5.640	7.100	9.61
		変化量	44	0.089	1.476	-3.53	-0.760	0.150	0.895	5.17
	好中球数 【%】	ベースライン	43	58.88	9.75	40.8	51.70	58.10	64.50	77.4
		Visit2 終了・中止時	44	57.07	8.31	41.0	50.40	57.35	62.75	73.6
		変化量	43	-1.53	9.37	-19.2	-6.50	-0.30	4.70	21.7

表 2.7.4.7-31　DAAA-3　臨床検査値の要約（定量値）

投与群	検査項目【単位】	検査時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
	リンパ球数【%】	ベースライン	43	32.80	8.72	17.6	26.10	33.40	39.20	52.6
		Visit2 終了・中止時	44	35.28	8.06	15.4	30.05	36.25	41.50	48.7
		変化量	43	2.23	8.38	-18.5	-3.90	1.50	6.90	19.9
	単球数【%】	ベースライン	43	5.51	1.27	3.0	4.90	5.30	6.10	9.2
		Visit2 終了・中止時	44	5.07	1.34	3.0	4.15	4.70	5.70	9.0
		変化量	43	-0.41	1.34	-4.3	-1.10	-0.50	0.40	3.1
	好酸球数【%】	ベースライン	43	1.97	1.16	0.1	1.00	2.00	2.70	5.4
		Visit2 終了・中止時	44	1.77	1.22	0.0	0.95	1.60	2.30	6.0
		変化量	43	-0.21	1.08	-2.4	-0.80	-0.10	0.20	3.3
	好塩基球数【%】	ベースライン	43	0.63	0.40	0.0	0.40	0.60	0.80	2.0
		Visit2 終了・中止時	44	0.62	0.50	0.0	0.35	0.60	0.80	3.0
		変化量	43	-0.07	0.44	-2.0	-0.20	0.00	0.20	1.0
	ヘモグロビン量（Hb）【g/L】	ベースライン	44	137.77	14.15	87.0	129.50	135.00	147.50	166.0
		Visit2 終了・中止時	44	137.82	14.16	85.0	130.50	138.50	148.00	164.0
		変化量	44	0.05	5.57	-13.0	-3.00	0.50	3.00	15.0
	ヘマトクリット値（Ht）【%】	ベースライン	44	42.17	3.98	30.1	39.30	41.95	45.35	49.7
		Visit2 終了・中止時	44	41.86	3.81	29.4	39.45	41.25	44.70	48.2
		変化量	44	-0.30	1.97	-5.2	-1.55	-0.60	1.00	5.4
	血小板数（Plt）【10^9/L】	ベースライン	44	259.2	55.9	173	218.0	253.0	293.5	414
		Visit2 終了・中止時	44	246.6	49.4	160	207.5	246.5	278.0	379
		変化量	44	-12.6	27.1	-75	-26.0	-10.0	7.5	36
	総蛋白（TP）【g/L】	ベースライン	44	72.30	3.22	66.0	70.00	73.00	75.00	78.0
		Visit2 終了・中止時	44	72.00	2.52	67.0	70.00	72.00	74.00	78.0
		変化量	44	-0.30	2.78	-6.0	-2.00	0.00	2.00	5.0
	アルブミン（Alb）【g/L】	ベースライン	44	45.48	2.78	41.0	43.50	45.00	46.50	53.0
		Visit2 終了・中止時	44	45.41	2.65	39.0	43.50	45.00	47.50	51.0
		変化量	44	-0.07	1.85	-4.0	-1.00	0.00	2.00	3.0
	総ビリルビン（T-Bil）【mg/dL】	ベースライン	44	0.747	0.378	0.30	0.500	0.650	0.800	2.30
		Visit2 終了・中止時	44	0.690	0.269	0.30	0.500	0.655	0.900	1.44
		変化量	44	-0.056	0.328	-1.40	-0.200	0.000	0.100	0.54

表 2.7.4.7-32　DAAA-3　臨床検査値の要約（定量値）

投与群	検査項目 【単位】	検査時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
	AST【U/L】	ベースライン	44	18.2	4.1	12	15.0	17.0	20.0	28
		Visit2 終了・中止時	44	19.3	6.3	12	15.0	18.0	22.0	35
		変化量	44	1.1	4.5	-5	-1.5	0.0	2.0	13
	ALT【U/L】	ベースライン	44	17.4	9.0	7	10.0	14.5	24.0	40
		Visit2 終了・中止時	44	17.6	9.4	7	11.0	14.0	22.0	47
		変化量	44	0.2	4.3	-11	-2.0	0.0	3.0	11
	ALP【U/L】	ベースライン	44	59.0	13.2	24	51.0	59.5	66.5	88
		Visit2 終了・中止時	44	58.4	12.0	26	50.0	59.0	66.5	86
		変化量	44	-0.5	3.9	-8	-3.0	-1.0	2.0	9
	γ-GTP【U/L】	ベースライン	44	19.3	11.1	8	13.0	16.0	20.5	57
		Visit2 終了・中止時	44	19.9	12.5	8	13.0	15.5	20.5	66
		変化量	44	0.7	4.3	-6	-1.5	0.0	2.0	20
	BUN【mg/dL】	ベースライン	44	11.83	3.32	6.7	9.05	11.85	13.60	20.0
		Visit2 終了・中止時	44	11.79	2.59	7.0	9.45	11.60	14.05	16.1
		変化量	44	-0.05	3.03	-11.0	-1.95	0.00	1.85	7.0
	クレアチニン（Cr）【mg/dL】	ベースライン	44	0.699	0.144	0.46	0.575	0.690	0.815	0.95
		Visit2 終了・中止時	44	0.686	0.131	0.44	0.590	0.675	0.795	0.99
		変化量	44	-0.014	0.065	-0.15	-0.055	-0.015	0.030	0.10
	LDLコレステロール（LDL-Cho）【mg/dL】	ベースライン	44	102.9	31.1	57	82.0	100.5	117.5	211
		Visit2 終了・中止時	44	99.6	25.4	49	86.5	101.0	115.5	181
		変化量	44	-3.3	14.0	-35	-10.5	-4.0	6.5	30
	トリグリセリド（TG）【mg/dL】	ベースライン	44	82.3	46.8	28	56.0	69.5	92.5	220
		Visit2 終了・中止時	44	86.3	46.4	24	50.5	76.0	105.5	269
		変化量	44	4.0	52.0	-151	-11.5	9.0	29.5	173
	尿酸（UA）【mg/dL】	ベースライン	44	4.83	1.30	1.9	3.85	4.85	5.65	7.6
		Visit2 終了・中止時	44	4.87	1.20	2.2	4.35	4.70	5.55	8.1
		変化量	44	0.04	0.67	-1.6	-0.40	0.00	0.50	1.2
	HbA1c（スクリーニング時のみ）【%】	ベースライン	44	5.28	0.22	4.8	5.15	5.30	5.40	5.8
		Visit2 終了・中止時	0	-	-	-	-	-	-	-
		変化量	0	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4.7-33　DAAA-3　臨床検査値の要約（定量値）

投与群	検査項目【単位】	検査時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
	血糖値【mg/dL】	ベースライン	44	92.7	12.9	63	86.0	93.0	99.0	136
		Visit2 終了・中止時	44	110.8	21.1	77	96.0	105.5	121.0	162
		変化量	44	18.1	23.0	-20	1.0	14.0	30.0	82
	ナトリウム（Na）【mmol/L】	ベースライン	44	140.3	1.8	137	139.0	140.5	142.0	143
		Visit2 終了・中止時	44	140.0	1.7	136	139.0	140.0	141.0	143
		変化量	44	-0.3	1.4	-3	-1.0	0.0	0.5	4
	カリウム（K）【mmol/L】	ベースライン	44	4.10	0.28	3.5	4.00	4.10	4.20	4.8
		Visit2 終了・中止時	44	3.95	0.30	3.3	3.80	4.00	4.10	4.7
		変化量	44	-0.15	0.31	-0.9	-0.35	-0.10	0.10	0.5
	クロール（Cl）【mmol/L】	ベースライン	44	104.7	2.2	100	103.0	105.0	106.0	109
		Visit2 終了・中止時	44	104.4	2.1	100	103.0	104.5	106.0	108
		変化量	44	-0.4	2.4	-6	-2.0	0.0	1.0	5

表 2.7.4.7-34　DAAA-3　臨床検査値の要約（定性値）

投与群	例数 *1	検査項目		ベースライン													
			Visit2 終了・中止時	-		±		+		2+		3+		>= 4		全体	
アルチカイン製剤投与群	42	尿蛋白	-	42	(100.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	42	(100.0%)
			±	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
			+	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
			2+	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
			3+	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
			>= 4	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
			全体	42	(100.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	42	(100.0%)
	42	尿糖	-	29	(69.0%)	8	(19.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	37	(88.1%)
			±	2	(4.8%)	0	(0.0%)	1	(2.4%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	3	(7.1%)
			+	0	(0.0%)	1	(2.4%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.4%)
			2+	1	(2.4%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.4%)
			3+	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
			>= 4	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
			全体	32	(76.2%)	9	(21.4%)	1	(2.4%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	42	(100.0%)
	42	ケトン体	-	38	(90.5%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.4%)	1	(2.4%)	0	(0.0%)	40	(95.2%)
			±	1	(2.4%)	1	(2.4%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	2	(4.8%)
			+	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
			2+	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
			3+	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
			>= 4	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
			全体	39	(92.9%)	1	(2.4%)	0	(0.0%)	1	(2.4%)	1	(2.4%)	0	(0.0%)	42	(100.0%)

*1：割合の分母となる例数は、ベースライン時及び Visit2 終了・中止時の両時点に測定値がある症例数とする。

表 2.7.4.7-35　DAAA-3　臨床検査値の要約（定性値）

投与群	例数 *1	検査項目		ベースライン															
			Visit2 終了・中止時	-		±		+		2+		3+		>= 4		全体			
リドカイン製剤投与群	44	尿蛋白	-	44	(100.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	44	(100.0%)		
			±	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)		
			+	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)		
			2+	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)		
			3+	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)		
			>= 4	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)		
			全体	44	(100.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	44	(100.0%)		
	44	尿糖	-	33	(75.0%)	5	(11.4%)	1	(2.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	39	(88.6%)		
			±	2	(4.5%)	0	(0.0%)	1	(2.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	3	(6.8%)		
			+	1	(2.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.3%)		
			2+	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.3%)		
			3+	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)		
			>= 4	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)		
			全体	36	(81.8%)	5	(11.4%)	3	(6.8%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	44	(100.0%)		
	44	ケトン体	-	38	(86.4%)	1	(2.3%)	1	(2.3%)	0	(0.0%)	1	(2.3%)	0	(0.0%)	41	(93.2%)		
			±	1	(2.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.3%)		
			+	2	(4.5%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	2	(4.5%)		
			2+	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)		
			3+	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)		
			>= 4	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)		
			全体	41	(93.2%)	1	(2.3%)	1	(2.3%)	0	(0.0%)	1	(2.3%)	0	(0.0%)	44	(100.0%)		

*1：割合の分母となる例数は、ベースライン時及び Visit2 終了・中止時の両時点に測定値がある症例数とする。