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

2.7.6　個々の試験のまとめ

セプトカイン配合注カートリッジ

目次

2.7.6.1　臨床試験一覧.....3
2.7.6.2　個々の試験の概要.....6
2.7.6.2.1　国内第I相試験（DAAA-1）.....6
2.7.6.2.2　国内第II相試験（DAAA-2）.....10
2.7.6.2.3　国内第III相試験（DAAA-3）.....18
2.7.6.2.4　海外臨床試験（参考資料）.....27
2.7.6.2.4.1　PK-PD 試験／第 II 相試験 (S97001).....27
2.7.6.2.4.2　第III相試験 (S96001.02UK).....29
2.7.6.2.4.3　第III相試験 (S96001.02US).....32
2.7.6.2.4.4　第III相試験 (S96002.01US).....34

2.7.6.1　臨床試験一覧

臨床試験一覧を[表 2.7.6-1]に示す。

表 2.7.6-1　臨床試験一覧

試験のフェーズ 提出目的	試験番号 実施国	試験の目的	試験デザイン	治験薬 用量 投与方法	被験者数	被験者の診断	進行状況 /報告書の 種類 [資料番号]
第I相 評価資料	DAAA-1 日本	安全性、 忍容性、 PK	単回投与、非盲検、 非無作為化	被験薬：D01549RDZ 用量： 1 カートリッジ群：1.7mL 3 カートリッジ群：5.1mL 投与方法：口腔粘膜下に注射	12 例	20 歳以上の日本人健常男性	完了/完全な報告書 [5.3.3.1: DAAA-1]
第II相 評価資料	DAAA-2 日本	有効性、 安全性	単回投与、非盲検、 多施設共同	被験薬：D02491D 用量： 歯科治療浸潤麻酔： 0.5～5.1 mL 口腔外科局所麻酔： 浸潤麻酔 1.0～5.1 mL、または、浸潤麻酔又は浸潤麻酔と伝達麻酔 0.5～3.4 mL の組み合わせで局所麻酔の合計量として 1.0～5.1 mL 投与方法：口腔粘膜下に注射	55 例	20 歳以上 80 歳以下の日本人歯科患者	完了/完全な報告書 [5.3.5.2: DAAA-2]
第III相 評価資料	DAAA-3 日本	有効性、 安全性	単回投与、無作為化、単盲検、 実薬対照、並	被験薬：D03213B 対照薬：0307T 用量：	86 例 被験薬群： 42 例	20 歳以上 80 歳以下の日本人歯科患者	完了/完全な報告書 [5.3.5.1: DAAA-3]

			行群間比較、 多施設共同	浸潤麻酔と伝達麻酔を併用： 　浸潤麻酔で 1～2 カートリッジ 　伝達麻酔で 1 カートリッジ 浸潤麻酔のみ： 　2～3 カートリッジ 歯科施術中の VAS（医師評価）が 1.3 以上の場合、被験者の全身状態に留意しながら総投与量 4 カートリッジまで増量可 投与方法：口腔粘膜下に注射	対照薬群： 44 例		
第II相 参考資料	S97001 米国	安全性、 忍容性、 PK/PD、 有効性	単回投与、 非盲検	被験薬：RD V1 用量： 単回投与群：1.7mL 複数回投与群：5.1mL 投与方法：口腔粘膜下に注射	20 例	18 歳から 50 歳の健康な男性および女性	完了/報告書 [5.3.5.2: S97001]
第III相 参考資料	S96001.02UK 英国	有効性、 安全性	単回投与、無作為化、二重盲検、 実薬対照、並行群間比較、 多施設共同	被験薬：RDV/4A 対照薬：4E4175 用量：麻酔を達成するのに必要な量 (7 mg/kg を超えない) 投与方法：口腔粘膜下に注射	242 例 被験薬群： 158 例 対照薬群： 84 例	4 歳から 80 歳の歯科患者	完了/報告書 [5.3.5.1: S96001.02UK]
第III相 参考資料	S96001.02US 米国	有効性、 安全性	単回投与、無作為化、二重盲検、 実薬対照、並行群間比較、	被験薬：RDV/4A 対照薬：4E4175 用量：麻酔を達成するのに必要な量 (7 mg/kg を超えない)	853 例 被験薬群： 569 例 対照薬群：	4 歳から 80 歳の歯科患者	完了/報告書 [5.3.5.1: S96001.02US]

			多施設共同	投与方法：口腔粘膜下に注射	284 例		
第III相 参考資料	S96002.01US 米国	有効性、安全性	単回投与、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較、多施設共同	被験薬：RDV/4A 対照薬：4E4175 用量：麻酔を達成するのに必要な量 (7 mg/kg を超えない) 投与方法：口腔粘膜下に注射	230 例 被験薬群：155 例 対照薬群：75 例	4 歳から 80 歳の歯科患者	完了/報告書 [5.3.5.1: S96002.01US]

2.7.6.2　個々の試験の概要

2.7.6.2.1　国内第I相試験（DAAA-1）

試験の概要を[表 2.7.6.2-1]に示す。

表 2.7.6.2-1　試験の概要（DAAA-1）

項目	内容
標題	歯科用局所麻酔剤アルチカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩注射剤の安全性及び血中薬物動態の検討
目的	20 歳以上の健常男性（日本人）を対象とし、本治験薬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について検討する。
開発のフェーズ	第I相
治験期間	2016 年 10 月 31 日～2017 年 3 月 7 日
治験実施施設	岡山大学病院　歯科麻酔科
試験デザイン	20 歳以上の日本人の健常男性を対象にアルチカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩注射剤を単回投与した場合の血中薬物動態及び安全性を検討する。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 用量設定し、各群 6 例に投与する。1 カートリッジ（1 カートリッジ群）の投与での安全性を確認した後、3 カートリッジ（3 カートリッジ群）の投与に移行する。
被験者数	計画時： 1 カートリッジ群：6 例　3 カートリッジ群：6 例 解析時： 安全性解析対象集団： 1 カートリッジ群：6 例　3 カートリッジ群：6 例 薬物動態解析対象集団： 1 カートリッジ群：6 例　3 カートリッジ群：6 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： 本治験の主旨に賛同し、被験者となることを希望した 20 歳以上の健常男性日本人ボランティアであり、次の基準に基づいて、被験者の適格性を判定する。 ・同意取得時の年齢が 20 歳以上 50 歳未満である。 ・同意取得後に実施するスクリーニング検査で結果に異常がみられないこと。 ・本治験薬を投与する部位（上顎臼歯口腔前庭部粘膜）に炎症などの異常所見がない。 ・市販薬を含むあらゆる薬剤を使用していない、もしくは本治験薬投与開始前に 7 日間以上の休薬期間を置くことに同意できる。 ・本治験の内容を理解し、それを遵守する能力がある。 ・本治験への参加に先立って、文書による同意が得られる。 除外基準： ・　アミド型局所麻酔薬、アドレナリン酒石酸水素塩、ピロ亜硫酸ナトリウムのいずれかに対し過敏症の既往歴のある者。

	・ 薬物アレルギーがある者またはその既往がある者。 ・ アルコール依存、薬物依存がある者、またはその既往がある者。 ・ 治験薬投与前 7 日間に喫煙・飲酒をした者。 ・ 治験薬投与前 7 日間に併用禁止薬を使用した者及び併用禁止治療を受けた者。 ・ 収縮期血圧が 180mmHg 以上または拡張期血圧が 110mmHg 以上ある者。 ・ 症状を有する動脈硬化または血管攣縮のある者。 ・ 心不全のある者。 ・ 甲状腺機能亢進のある者。 ・ 随時血糖値が 200mg/dL 以上ある者。 ・ 治験薬投与開始前 12 週以内に他の治験薬（製造販売後臨床試験薬も含む）の投与を受けた者。 ・ HIV 抗体陽性、HBs 抗原陽性、HCV 抗体陽性の者。 ・ 実施医療機関の従業員及びその家族に該当する者。 ・ その他、治験責任医師または治験分担医師が被験者として不適当と判断した者。
被験薬、用量及び投与方法、ロット番号	被験薬（ロット番号）： アルチカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩注射剤（D01549RDZ） 用量及び投与方法： 1 カートリッジ群：治験薬 1 カートリッジ（1.7mL）を口腔粘膜下に注射 3 カートリッジ群：治験薬 1 カートリッジを、合計 3 カートリッジ（5.1mL）を連続的に口腔粘膜下に注射
治療期間	1 日（単回投与）
評価基準	薬物動態： ・最高血中薬物濃度（Cmax）が安全域（5.0 μg/mL 未満）であること ・薬物動態学的パラメータと海外試験成績との比較 安全性： ・主要評価項目：有害事象 ・副次評価項目：臨床検査（バイタルサインを含む）・
解析方法	統計手法： 薬物動態の解析： 「薬物動態データの解析対象集団」を対象とし、以下の解析を行う。 1. 血中薬物濃度推移の評価 治験実施計画書規定の採血時間ごとのアルチカイン未変化体の血中薬物濃度の要約統計量を投与量毎に算出する。 2. 薬物動態学的パラメータ（PK パラメータ）の推定： アーティカイン未変化体がほぼ検出されなくなる投与 24 時間後までの血漿中薬物濃度推移より、下記の PK パラメータをモデルによらない解析法により推定する。 ・AUC(0-24)：0~24 時間までの血中薬物濃度時間曲線下面積（台形法による）

	・Cmax：最高血中薬物濃度（実測値） ・Tmax：最高血中薬物濃度到達時間（実測値） （投与開始時から最初に Cmax に到達する時間） ・T1/2： 見かけの消失相の消失半減期（＝ln2/λz） （λz：見かけの消失相の消失速度定数） 3. 薬物動態学的パラメータの評価： PK パラメータの要約統計量を投与群ごとに算出し、Cmax が安全域（5μg/mL 未満）であることを確認する。AUC(0-24)などの PK パラメータについて海外試験成績を参考に同一グラフ上で散布図に表示し、両者の関連性を線形回帰式により検討する。 安全性の解析： 「安全性データの解析対象集団」を対象とし、下記の集計を行う。 1. 有害事象： 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全ての事象について、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う。 2. 副作用 本剤との因果関係が「関連なし」以外のものは副作用とし、全ての副作用、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う。 3. バイタルサイン及び臨床検査： 計量値については、ベースライン、各評価時点の観測値、ベースラインからの変化量の要約統計量を投与群別に算出する。
結果	薬物動態の結果： 本治験の主要評価項目として薬物動態について検討を行った。薬物動態解析対象集団は、1 カートリッジ群及び 3 カートリッジ群がそれぞれ 6 例、全 12 例であり、全例において治験実施計画書に規定された治験薬が投与された。 血漿中アルチカイン濃度は、1 カートリッジ群は全例で本治験薬投与後 15 分には 200ng/mL を超え 30 分においても維持していた。３カートリッジ投与群では、全例で本治験薬投与後 15 分には 400ng/mL を超え、30 分では 500 ng/mL を維持した。両群とも、投与 1 時間以降は速やかに消失し、12 時間後には全例で 5.000ng/mL 未満となった。 1 カートリッジ群の薬物動態パラメータ値[平均値±標準偏差（最小値-最大値）]は、Cmax が 374.35±97.65(252.7-514.5) ng/mL、Tmax が 0.25±0(0.25-0.25)hr、T1/2 が 0.753±0.210(0.429-1.058)hr、AUC が 361.10±116.10(266.44-576.95)hr・ng/mL であった。3 カートリッジ群の薬物動態パラメータ値は、Cmax が 694.00±175.23(517.9-970.4) ng/mL、Tmax が 0.42±0.13(0.25-0.5)hr、T1/2 が 0.839±0.127　(0.666-0.976)hr、AUC が 924.27±231.47(664.04-1348.96)hr・ng/mL であった。 Cmax は用量に依存して高値を示し、3 カートリッジ群で認められた最大の Cmax は、970.4ng/mL であり、本治験で安全域と規定した 5μg/mL を大幅に下回った。本治験で用いられた 3 カートリッジは、医療現場で

	規定される投与量よりも高用量であり、本治験薬が医療現場で使用される場合であっても、Cmax は本治験で安全域とした 5μg/mL 内を保つと考えられた。 海外で実施された薬物動態試験（S97001）で報告された Cmax は、本治験で認められた日本人の値と比較して、1 カートリッジ群、3 カートリッジ群ともに高値を示しているが、何れも本治験で安全域とした 5μg/mL を下回っている。AUC も、日本人と比較して両投与量群ともに高値であるが、いずれの試験においても用量に依存した値を示しており、同様な薬物動態プロファイルを示していると考えられる。 安全性の結果： 本治験の主要評価項目として有害事象について検討を行った。安全性解析対象集団は、1 カートリッジ群及び 3 カートリッジ群がそれぞれ 6 例、全 12 例であり、全例において治験実施計画書に規定された治験薬が投与された。 本治験では、1 カートリッジ群の 6 例中 1 例に「頭痛」が 1 件認められたが、重症度は「軽度」、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。3 カートリッジ群の 6 例では、有害事象は認められなかった。 本治験では、何れの投与群においても治験薬との因果関係は「関連あり」とされた有害事象はなく、また治験薬投与の中止に至る有害事象及び重篤な有害事象、死亡も認められなかった。この他に、本治験では、同意取得後から治験薬の投与開始までに患者または被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとを Pretreatment Event(PTE)として観察を行ったが、この定義に該当する事象として、1 例に「歯痛」が認められた。当該症例の登録及び投薬は行われなかった。 本治験にて規定する投与方法、投与量においては、死亡、重篤な有害事象の発現はなく、臨床検査値、バイタルサインや身体所見においても特筆すべき変動はなかった。以上から、本治験薬は、20 歳以上の健常男性に対して忍容性が認められ、安全性に問題はないと考えられた。
結論	本治験における薬物動態の検討から、最高血中濃度は安全域であることが確認された。また、本治験にて規定する投与方法、投与量においては、死亡、重篤な有害事象の発現はなく、臨床検査値、バイタルサインや身体所見においても特筆すべき変動はなかった。以上から、本治験薬は、20 歳以上の健常男性に対して忍容性が認められ、安全性に問題はないと考えられた。
報告書作成日	2017 年 9 月 20 日

2.7.6.2.2　国内第II相試験（DAAA-2）

試験の概要を[表 2.7.6.2-2]に示した。

表 2.7.6.2-2　試験の概要（DAAA-2）

項目	内容
標題	歯科患者を対象とした歯科用局所麻酔剤アルチカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩注射剤の第 II 相試験
目的	日本人成人歯科患者を対象にアルチカイン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検討する。
開発のフェーズ	第II相
治験期間	2018 年 12 月 26 日～2019 年 9 月 24 日
治験実施施設	岡山大学病院 歯科麻酔科ほか計 11 施設
試験デザイン	1. 治験責任医師又は治験分担医師（以下、治験責任医師等）は、外来への来院初日（Visit 1）に同意を取得し、その被験者の年齢・性別及び予定する治験薬の用法・施術内容・施術の侵襲の程度を電子的データ収集（EDC）に入力のうえ、被験者の登録番号を確認した。治験薬の投与予定日（Visit 2）の 28 日前から前日までにスクリーニングの診察・検査・評価を行った。 2. 治験責任医師等は、選択基準の合致及び除外基準の抵触の有無を EDC に入力した。被験者の適格性は、EDC 上で判定されるため、登録結果（適格・不適格）を確認した。 3. 治験責任医師等は、歯科施術を行う日（Visit 2）に被験者を来院させ、投与前に行う検査を実施し、治験薬投与の可否を判定した。投与可と判断した場合、治験責任医師等は、治験薬を被験者に投与後、被験者本人に「治験薬投与時の痛みの視覚的評価スケール（VAS）（患者評価）」の評価を依頼した。 4. 治験責任医師等は、歯科施術を実施し、歯科施術終了後 30 分以内に、「治験薬投与後の歯科施術中の VAS（医師評価）」の評価を行った。 5. 歯科施術終了後 30 分以内に、治験責任医師等は被験者本人に「治験薬投与後の歯科施術中の VAS（患者評価）」の評価を依頼し、VAS の測定を行うと共に検査及び安全性等の評価を行った。また、治験責任医師等は、歯科施術を完了した被験者に治験薬投与終了時刻を記載したはがきを手渡し、施術部位の自発痛を初めて認めた時刻、あるいは自発痛がなかった場合、注射部位のしびれ・腫れを感じなくなった時刻等を記入し、ポストに投函するよう依頼した。なお、治験薬の投与中止及び施術開始後中止に該当する場合も、治験薬投与終了時刻を記載したはがきを被験者に手渡した。 6. 治験責任医師等は、治験薬投与翌日（Day 1）及び投与 7 日後（Day 7）に対面又は電話で調査を実施し、有害事象の有無を聴取した。
被験者数	計画時： 治験登録後の治験薬投与例として 55 例（歯科治療浸潤麻酔：25 例、口腔外科局所麻酔：30 例）

	解析時： 治験登録後の治験薬投与例として 55 例（歯科治療浸潤麻酔：25 例、口腔外科局所麻酔：30 例） 最大の解析対象集団（FAS）：53 例（歯科治療浸潤麻酔：24 例、口腔外科局所麻酔：29 例） 安全性データの解析対象集団（SDS）：55 例（歯科治療浸潤麻酔：25 例、口腔外科局所麻酔：30 例）
診断及び主要な組入れ基準	診断及び主要な組入れ基準： 選択基準 1. 同意取得時の年齢が 20 歳以上 80 歳以下の日本人で、入院・外来を問わない 2. 歯科治療（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、単歯のう蝕治療、単歯の歯冠形成、単歯の抜髄、複数歯のう蝕治療、複数歯の歯冠形成、又は複数歯の抜髄）及び口腔外科処置（歯冠分割及び歯槽骨切除を含まない単歯の抜歯、歯冠分割又は歯槽骨切除を含む単歯の抜歯、歯冠分割及び歯槽骨切除を含まない複数歯の抜歯、歯冠分割又は歯槽骨切除を含む複数歯の抜歯、半埋伏歯の抜歯、又は埋伏歯の抜歯）を行う患者 3. 本治験への参加に先立って、本人の自由意思による文書同意が得られる患者 除外基準 4. 完全埋伏歯の抜歯、又は顎顔面手術を受ける患者 5. 本治験薬の成分又はアミド型局所麻酔薬、アドレナリン酒石酸水素塩、ピロ亜硫酸ナトリウムのいずれかに対し過敏症の既往歴のある患者 6. 収縮期血圧が 180 mmHg 以上又は拡張期血圧が 110 mmHg 以上ある患者 7. 症状を有する動脈硬化又は不安定な冠動脈疾患のある患者 8. 身体活動能力が 4 METs 未満の心不全のある患者 9. 症状を有する甲状腺機能亢進のある患者 10. コントロール不良の糖尿病のある患者 11. 重篤な全身性疾患（肝障害、腎障害、心血管系疾患、内分泌系疾患、呼吸器系疾患等）がある患者又は重篤な精神疾患がある患者 12. 妊娠又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者 13. 治験薬投与開始前 12 週以内に他の治験薬（製造販売後臨床試験薬も含む）の投与を受けた患者 14. 以下に示す疼痛評価に影響を及ぼす可能性がある薬剤の投与又は治療をスクリーニング前 1 週間以内に受けた、又は受けている患者 • モルヒネ、ペンタゾシン等のオピオイド鎮痛薬 • ロキソプロフェンナトリウム、アスピリン等の非ステロイド性抗炎症薬、又はアセトアミノフェン等の解熱鎮痛薬（局所適用は除く） • 歯科施術 15. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体陽性、B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原陽性、C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体陽性の患者

	16. その他、治験責任医師等が被験者として不適当と判断した患者 なお、第 11 項のみに該当し、本治験の対象として不適格と判断される場合は、スクリーニング時から 28 日以内の日に再度、来院を要請し、被験者として適格であることを確認のうえ、本治験の対象とすることを可とした。 また、第 11 項のみに該当し、スクリーニング時から 28 日以内に来院できない患者が本治験への参加を再度希望する場合は、一回に限り当該患者から再同意を取得のうえ、スクリーニング対象とすることを可とした。
被験薬、用量及び投与方法、ロット番号	被験薬（ロット番号）： アルチカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩注射剤（D02491D） 用量及び投与方法： 治験責任医師等は、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、それぞれ以下の用量範囲で治験薬を口腔粘膜に単回投与した。 • 歯科治療浸潤麻酔： 0.5～5.1 mL（アルチカイン塩酸塩 20～204 mg） • 口腔外科局所麻酔： 浸潤麻酔 1.0～5.1 mL（アルチカイン塩酸塩 40～204 mg） 浸潤麻酔又は浸潤麻酔と伝達麻酔 0.5～3.4 mL（アルチカイン塩酸塩 20～136 mg）と組み合わせた局所麻酔の合計量として 1.0～5.1 mL（アルチカイン塩酸塩 40～204 mg）
治療期間	1 日（単回投与）
評価基準	有効性： 主要評価項目： 治験薬投与後の歯科施術中の VAS（患者評価） 副次評価項目： 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 その他評価項目： 治験薬投与量（総投与量、開始時投与量、追加投与量） 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 安全性： 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図（QT/QTc 間隔）
解析方法	解析対象集団： FAS：登録後に治験薬を投与された被験者 SDS：治験薬が投与された被験者 ただし、治験実施計画書からの逸脱がある場合、その内容に応じて FAS、SDS からそれぞれ除外することとした。

	人口統計学的特性及び他の基準値の特性： FAS 及び SDS を解析対象とした。 主要な被験者背景項目（性別、年齢、身長、体重など）について、下記集計を実施した。 計量値項目について、全体、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（歯科治療浸潤麻酔／口腔外科局所麻酔）別、用法・施術の侵襲の程度別に要約統計量を算出した。 計数値項目について、全体、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、用法・施術の侵襲の程度別に頻度を示した。 併用禁止薬併用例、併用禁止療法併用例、治験薬投与後の歯科施術変更例の各一覧表を作成した。 有効性の解析： FAS を解析対象とした。 主要評価項目の解析： 治験薬投与後の歯科施術中の VAS（患者評価） 1. FAS 全体、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、用法別に仮説検定を行った。帰無仮説を「母平均≧1.3」、対立仮説を「母平均＜1.3」と設定し、非心 1 標本 t 検定を適用した。さらに全体、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、用法・施術の侵襲の程度別並びに（単歯の）歯科治療浸潤麻酔（軽度＋中等度）の平均値とその両側 95%信頼区間（CI）並びに四分位値を推定し、その結果を有効性判定基準値：1.3 及び 2.0（mild pain）に基づき解釈した。なお、閉検定手順に基づき、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した。 2. FAS 全体、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、用法・施術の侵襲の程度別並びに歯科治療浸潤麻酔（軽度＋中等度）の累積有効率を推定した。 有効性判定基準値： 1.3 及び 2.0 に基づく有効性判定をイベントとして、治験薬の総投与量について Kaplan-Meier 法により、累積有効率を推定した。当該総投与量で判定が「無効」の場合は当該総投与量で「打ち切り」として扱った。 3. FAS 全体、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、用法別並びに歯科治療浸潤麻酔（軽度＋中等度）の要約統計量を層別項目ごとに算出した。 4. 除外基準第 11 項による不適格例及び「治験薬投与違反」による FAS 除外例を含めて、上記 1.と同様の解析を行った。 副次評価項目の解析： 治験薬投与後の歯科施術中の VAS（医師評価） 主要評価項目と同様の解析を行った。 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 VAS のカテゴリ区分を、0.0～1.2、1.3～2.0（mild pain）、2.1～7.9、8.0（severe pain）～10.0 として、以下の解析を実施した。 1. 患者評価と医師評価のそれぞれに対して、FAS 全体、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、用法・施術の侵襲の程度別並びに歯科治療浸潤麻酔（軽度＋中等度）の各 VAS カテゴリ区分の頻度、割合及び下側累積割合を示した。 2. FAS 全体、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、用法別並びに歯科治療浸潤麻酔（軽度＋中等度）の患者評価と医師評価との各 VAS カテゴリ区分のクロス頻度集計を行った。 3. 患者評価と医師評価のそれぞれに対して、FAS 全体、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、用法別並びに歯科治療浸潤麻酔（軽度＋中等度）において各 VAS カテゴリ区分の頻度集計を層別項目ごとに行った。 治験薬投与時の VAS（患者評価）： 治験薬投与時の VAS（患者評価）について、主要評価項目 1.及び 3.と同様の解析を行ったが、1.の非心 1 標本 t 検定は実施しなかった。また、層別項目は、治験薬開始時投与量、性別、年齢及び体重に限定した。 治験薬投与後の麻酔効果の持続時間（患者評価）： 治験薬投与後の麻酔効果の持続時間（患者評価）（hr）について、FAS 全体、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、用法・施術の侵襲の程度別並びに歯科治療浸潤麻酔（軽度＋中等度）における要約統計量を算出した。 治験薬投与後の麻酔効果の持続時間（患者評価）（hr）について、FAS 全体、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、用法別並びに歯科治療浸潤麻酔（軽度＋中等度）における要約統計量を層別項目ごとに算出した。 治験薬投与による歯科施術完遂の有無： 歯科施術未完遂例がないことのみ解析結果に記載のうえ、集計項目を省略した。 その他の評価項目の解析： 治験薬投与量（総投与量、開始時投与量、追加投与量）： 治験薬投与量〔総投与量（全体／浸潤麻酔／伝達麻酔)、開始時投与量（全体／浸潤麻酔／伝達麻酔)、追加投与量（全体／浸潤麻酔／伝達麻酔)〕（mL）のそれぞれについて、FAS 全体、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、用法・施術の侵襲の程度別並びに歯科治療浸潤麻酔（軽度＋中等度）における要約統計量を算出した。なお、追加投与量は、総投与量と開始時投与量の差分と定義した。 治験薬総投与量（mL）について、FAS 全体、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、用法別並びに歯科治療

	浸潤麻酔（軽度＋中等度）における要約統計量を層別項目ごとに算出した。 歯科施術時間： 歯科施術時間（hr）について、FAS 全体、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、用法・施術の侵襲の程度別並びに歯科治療浸潤麻酔（軽度＋中等度）における要約統計量を算出した。 増量判断のための歯科施術中の VAS（医師評価）（その他の評価項目）： 増量判断例がないことのみ解析結果に記載のうえ、集計項目を省略した。 評価項目間の関連性： 1. 解析項目〔治験薬投与後の歯科施術中の VAS（患者評価）、治験薬投与後の歯科施術中の VAS（医師評価）、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）、治験薬総投与量、治験薬開始時投与量、治験薬追加投与量、歯科施術時間、性別、年齢、体重〕間の関連性を散布図により図示した。その際に、用法・施術の侵襲の程度別に識別した。 2. 1.の解析項目間でスピアマンの順位相関係数を全体及び用法別に算出した。 3. 1.及び 2.の関連性の検討結果に基づき、主要評価項目に関する要因反応関係の検討を目的とした線形回帰モデルを適用するか、必要に応じて層別集計を実施することとした。 安全性の解析： SDS を解析対象とした。 有害事象： 有害事象は医薬品規制国際調和会議（ICH）国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver.22.0 を用いて読み替えた。 1. 全ての有害事象について、用法ごとに発現例数とその発現割合、発現件数の集計を行った。 全体並びに器官別大分類（SOC）別かつ基本語（PT）別に発現例数及び発現割合を算出し、SDS 全体での発現例数が多い順に表示した。 なお、治験薬との因果関係別での発現例数の取扱いは、同一の被験者において、同一の PT 又は同一の SOC 内で複数回発現した場合、その SOC と PT それぞれに、最も因果関係の強いカテゴリに 1 例を計上した。発現件数はカテゴリごとののべ集計とした。ただし、用法ごとの集計では発現件数の集計は不要とした。 2. 全ての有害事象全体について、発現例数とその発現割合、その両側 95%CI を算出した。 臨床検査値、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温、呼吸数）： 臨床検査及びバイタルサインの各検査項目について、計量値項目は治験薬投与前後の測定時点ごとの測定値並びにベースラインからの変化量の

	要約統計量を算出した。ベースラインからの変化量は、（治験薬投与後時点の測定値）－（ベースラインの測定値）と定義し、スクリーニング時をベースラインとした。 計数値項目について、ベースラインと治験薬投与後時点とのクロス頻度集計を実施した。 心電図： 1. QTc 間隔（Fridericia 補正法及び Bazett 補正法）、QT 間隔、PQ 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、RR 間隔、心拍数について、治験薬投与前後の測定時点ごとの測定値、ベースラインからの変化量の要約統計量及び変化量の平均値の両側 95%CI を、用法、治験薬総投与量並びに合併症（心血管系疾患）別に算出した。ベースラインからの変化量は、（治験薬投与後時点の測定値）－（ベースラインの測定値）と定義し、治験薬投与前の測定値をベースラインとした。 2. QTc 間隔について、治験薬投与前後の測定時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量をカテゴリ化のうえ、ベースラインと治験薬投与後時点の測定値並びにベースラインとベースラインからの治験薬投与後時点の変化量についてのクロス頻度集計を、用法、治験薬総投与量並びに合併症（心血管系疾患）別に実施した。
結果	有効性の結果： 本治験で治験薬が投与された 55 例のうち、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。 主要評価項目である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）。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）。これらのことから、FAS 全体及び口腔外科局所麻酔（軽度）以外の麻酔のいずれにおいても、治験薬の有効性が確認された。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（患者評価）の平均値はいずれも低く、mild pain（2.0）以下であった。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。 副次評価項目である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。 FAS において、VAS（患者評価及び医師評価）が有効性判定基準の 1.3 未満（0.0～1.2）の被験者はそれぞれ 84.9%及び 92.5%、mild pain（2.0）以下の被験者はそれぞれ 90.6%及び 96.2%であり、いずれも severe pain（8.0）以上の被験者はいなかった。

	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。 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。 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である治験薬総投与量（平均値±SD）は、FAS 全体で 2.408±1.343 mL であった。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。 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。 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。 安全性の結果： 治験期間中（治験薬投与日～治験薬投与 7 日後）、SDS の 55 例に死亡、重篤、治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象は認められなかった。有害事象は 9.1%（5/55 例）に、副作用は 1.8%（1/55 例）に認められた。 有害事象は口腔外科局所麻酔（重度）で 2 例（腫脹、創合併症、皮下出血及び開口障害の 1 例並びに口の感覚鈍麻 1 例）及び口腔外科局所麻酔（中等度）で 3 例（歯槽骨炎、注射部位知覚低下及び口内炎が各 1 例）に認められ、口腔外科局所麻酔（軽度）及び歯科治療浸潤麻酔では認められなかった。 副作用は口の感覚鈍麻 1 例であった。この副作用の程度（重症度）が中等度であった以外、有害事象の程度（重症度）はいずれも軽度であった。有害事象の転帰はいずれも回復であった。 治験期間中、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に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なかった。
結論	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（軽度／中等度／重度）の歯科施術でアルチカイン製剤を使用した結果、用法及び施術の侵襲の程度にかかわらず、本治験で規定及び目安とした用量でのアルチカイン製剤投与の有効性及び安全性が確認された。
報告書作成日	2020 年 3 月 6 日

2.7.6.2.3　国内第III相試験（DAAA-3）

試験の概要を[表 2.7.6.2-3]に示した。

表 2.7.6.2-3　試験の概要（DAAA-3）

項目	内容
標題	歯科患者を対象とした歯科用局所麻酔剤アルチカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩注射剤のリドカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩注射剤を対照とする第 III 相多施設共同単盲検非劣性試験
目的	日本人歯科患者に対する歯科用局所麻酔剤アルチカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩注射剤の有効性及び安全性をリドカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩注射剤を対照として検討する。
開発のフェーズ	第III相
治験期間	2021 年 6 月 21 日～2022 年 9 月 15 日
治験実施施設	岡山大学病院 歯科麻酔科部門ほか計 10 施設
試験デザイン	第 III 相、多施設共同、無作為化、単盲検、実薬対照並行群間比較試験 本治験は、同意取得後スクリーニング時（Visit 1：Day -28～Day -1）、治験薬投与・施術日（Visit 2：Day 0）、治験薬投与翌日（Day 1）及び治験終了時（投与 7 日後：Day 7）の期間から構成された。 Visit 2 で被験者に治験薬を投与後 30 分以内に治験薬投与時の痛みの視覚的評価スケール（VAS）（患者評価）の評価、歯科施術終了後 30 分以内に歯科施術中の VAS（患者評価）及び VAS（医師評価）の評価を行い、歯科施術終了後 1 時間以内に臨床検査等の規定された検査及び安全性の評価を実施した。また、歯科施術終了後、施術部位の自発痛を初めて認めた時刻又は注射部位のしびれ・腫れを感じなくなった時刻（自発痛がなかった場合）等の情報を被験者からはがきにより収集した。治験薬投与翌日（Day 1）及び投与 7 日後（Day 7）に対面又は電話で有害事象の有無の調査を実施した。
被験者数	計画時： 無作為割付後の治験薬投与被験者数として 70 例（アルチカイン製剤投与群、リドカイン製剤投与群：各群 35 例） 再算定時 無作為割付後の治験薬投与被験者数として 86 例（アルチカイン製剤投与群、リドカイン製剤投与群：各群 43 例） 解析時： 最大の解析対象集団（FAS）：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） 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：71 例（アルチカイン製剤投与群：36 例、リドカイン製剤投与群：35 例）
診断及び主要な組入れ基準	選択基準 1. 同意取得時の年齢が20歳以上80歳以下の日本人で、入院・外来を問わない 2. 口腔外科処置（歯科施術）として、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 本治験への参加に先立って、本人の自由意思による文書同意が得られる患者 除外基準 3. 完全埋伏歯の抜歯、又は顎顔面手術を受ける患者 4. 本治験薬の成分又はアミド型局所麻酔薬、アドレナリン酒石酸水素塩、ピロ亜硫酸ナトリウムのいずれかに対し過敏症の既往歴のある患者 5. 収縮期血圧が180 mmHg以上又は拡張期血圧が110 mmHg以上ある患者 6. 症状を有する動脈硬化又は不安定な冠動脈疾患のある患者 7. 身体活動能力が4 METs未満の心不全のある患者 8. 症状を有する甲状腺機能亢進のある患者 9. コントロール不良の糖尿病のある患者 10. 重篤な全身性疾患（肝障害、腎障害、心血管系疾患、内分泌系疾患、呼吸器系疾患等）がある患者又は重篤な精神疾患がある患者 11. 妊娠又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者 12. 本治験薬投与開始前12週以内に他の治験薬（製造販売後臨床試験薬も含む）の投与を受けた患者 13. 以下に示す疼痛評価に影響を及ぼす可能性がある薬剤の投与又は治療をスクリーニング前1週間以内に受けた、又は受けている患者 モルヒネ、ペンタゾシン等のオピオイド鎮痛薬 ロキソプロフェンナトリウム、アスピリン等の非ステロイド性抗炎症薬、又はアセトアミノフェン等の解熱鎮痛薬（局所適用は除く） 歯科施術 14. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体陽性、B型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原陽性、C型肝炎ウイルス（HCV）抗体陽性の患者 15. その他、治験責任医師等が被験者として不適当と判断した患者 なお、除外基準 11.のみに該当し、本治験の対象として不適格と判断される場合は、スクリーニング時から 28 日以内の日に再度、来院を要請し、被験者として適格であることを確認のうえ、本治験の対象とすることを可とした。 また、除外基準 11.のみに該当し、スクリーニング時から 28 日以内に来院できない患者が本治験への参加を再度希望する場合は、一回に限り当該患者から再同意を取得のうえ、スクリーニング対象とすることを可とした。
被験薬、用量及び投与方法、ロット番号	被験薬（ロット番号）： アルチカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩注射剤（D03213B） 用量及び投与方法： 施術前に 1 カートリッジ 1.7 mL（アルチカイン塩酸塩 68 mg）を基準として 3.4～5.1 mL（アルチカイン塩酸塩 136～204 mg）を伝達麻酔後に浸潤麻酔で追加投与、又は浸潤麻酔のみで投与した。伝達麻酔の併用要否は施設ごとに判断し、併用する場合はその施設の全被験者に併用にて局所麻酔を実施した。 浸潤麻酔と伝達麻酔を併用する場合の開始時投与量の目安は、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。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。
対照薬、用量及び投与方法、ロット番号	対照薬（ロット番号）： リドカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩（0307T） 用量及び投与方法： 施術前に 1 カートリッジ 1.8 mL（リドカイン塩酸塩 36 mg）を基準として 3.6～5.4 mL（リドカイン塩酸塩 72～108 mg）を伝達麻酔後に浸潤麻酔で追加投与、又は浸潤麻酔のみで投与した。伝達麻酔の併用要否は施設ごとに判断し、併用する場合はその施設の全被験者に併用にて局所麻酔を実施した。 浸潤麻酔と伝達麻酔を併用する場合の開始時投与量の目安は、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。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。
治療期間	1 日（単回投与）
評価基準	有効性： 主要評価項目： 治験薬投与後の歯科施術中の VAS（患者評価） 副次評価項目： 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［カテゴリ区分：0.0～1.2、1.3～2.0（mild pain）、2.1～7.9、8.0（severe pain）～10.0］ 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 その他評価項目： 治験薬投与量（総投与量、開始時投与量、追加投与量） 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） 安全性： 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図（QT/QTc 間隔）
解析方法	統計手法： 解析対象集団： FAS：無作為化された被験者のうち、治験薬を投与された被験者 PPS：治験実施計画書に適合した対象集団 SDS：治験薬が投与された被験者 人口統計学的及び他の基準値の特性：

	FAS、PPS 及び SDS を解析対象として、主要な被験者背景項目、治験薬の用法と予定する施術、施術部位を群別に集計した。計量値は要約統計量を算出し、計数値は頻度及び百分率を集計した。 有効性の解析： 1. 主要評価項目の解析： 1.1. 治験薬投与後の歯科施術中の VAS（患者評価） 主解析： 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%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（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。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、「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）」のより高い値を用いた解析を主として行い、副次的に患者評価だけを用いて解析を行った。 また、統計解析計画書第 4.00 版において計画した主解析に準ずる解析として、開始時投与量を層別化要因として考慮した主解析と同様の推定及び二元配置分散分析（主効果モデル）を適用した主解析と同様の推定を行った。 副解析： FAS を解析対象として、群間で 2 標本 t 検定を適用した。 FAS を解析対象として、Hodges-Lehmann 法により位置母数の群間差のノンパラメトリック両側 95% CI を推定し、群間で 2 標本 Wilcoxon 検定を適用した。 FAS を解析対象として、「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［カテゴリ区分：0.0～1.2、1.3～2.0（mild pain）、2.1～7.9、8.0（severe pain）～10.0］について、各累積出現割合の群間差の点推定値とその両側 95% CI を推定した。さらに、統計解析計画書第 4.00 版において計画した開始時投与量（2 カートリッジ、3 カートリッジ：いずれも浸潤麻酔と伝達麻酔の合算）を層別化要因として Cochran-Mantel-Haenszel 法による解析を実施した。 PPS を解析対象として、主解析、主解析に準ずる解析及び副解析 a.～c. と同様の解析を行い、結果の安定性を評価した。 その他の探索的解析： FAS を解析対象として、主要評価項目に対して主な背景要因、歯科施術時間、施術部位及び治験薬投与量、治験薬投与時の VAS（患者評価）、被験者登録時期による層別解析を群別に実施し、要因反応関係を検討した。 FAS を解析対象として、主要評価項目と副次評価項目との関連性を散布図及び Spearman の順位相関係数により群別に検討した。さらに、副次評価項目「治験薬投与後の麻酔効果の持続時間」は両群併合下の四分位値で、各 VAS はカテゴリ区分［0.0～1.2、1.3～2.0（mild pain）、2.1～7.9、8.0（severe pain）～10.0］で、それぞれ区分化のうえクロス表集計

	を群別に実施した。 2. 副次評価項目の解析： 解析方法は統計解析計画書において定めた。 2.1. 治験薬投与後の歯科施術中の VAS（医師評価）： FAS 及び PPS を解析対象として、主要評価項目と同様の解析を行った。 「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 FAS を解析対象として、VAS のカテゴリ区分を 0.0～1.2、1.3～2.0（mild pain）、2.1～7.9、8.0（severe pain）～10.0 とし、以下の解析を実施した。 患者評価と医師評価のそれぞれに対して、群別の頻度、割合及び下側累積割合を示した。 群別に患者評価と医師評価とのクロス表頻度集計を行った。 患者評価と医師評価のそれぞれに対して、群別に層別項目［治験薬投与時の VAS（患者評価）、治験薬総投与量、治験薬開始時投与量、歯科施術時間、性別、年齢、体重］による頻度集計を行った。 2.2. 治験薬投与時の VAS（患者評価）： FAS 及び PPS を解析対象とした。 治験薬投与時の VAS（患者評価）について、主要評価項目の主解析と同様の解析を行った。 群別に要約統計量を層別項目（治験薬開始時投与量、性別、年齢、体重）ごとに算出した。 2.3. 治験薬投与後の麻酔効果の持続時間（患者評価）： FAS 及び PPS を解析対象とした。 治験薬投与後の麻酔効果の持続時間（患者評価）（hr）について、群別に要約統計量を算出し、2 標本 t 検定により群間比較を行った。また、開始時投与量（2 カートリッジ、3 カートリッジ：いずれも浸潤麻酔と伝達麻酔の合算）による層別解析を実施すると共に、開始時投与量を層別化因子とした二元配置分散分析を行った。 治験薬投与後の麻酔効果の持続時間（患者評価）（hr）について、群別に要約統計量を層別項目［治験薬投与時の VAS（患者評価）、治験薬総投与量、治験薬開始時投与量、歯科施術時間、性別、年齢、体重］ごとに算出した。 2.4. 治験薬投与による歯科施術完遂の有無： FAS を解析対象として、群別に頻度及びその割合を示した。未完遂例一覧表を作成した。 3. その他の評価項目の解析： 3.1. 治験薬投与量（総投与量、開始時投与量）： アルチカイン、リドカインの投与量（g）をもとに、比重をそれぞれ 1.0 として投与量（mL）を換算した。 FAS 及び PPS を解析対象として、治験薬投与量（mL）、総投与量カートリッジ数、開始時投与量カートリッジ数のそれぞれについて、群別に要

	約統計量を算出した。また、カートリッジ数については 2 標本 t 検定により群間比較を行った。 治験薬総投与量（mL）について、群別に要約統計量を層別項目（治験薬開始時投与量、歯科施術時間、性別、年齢、体重）ごとに算出した。 3.2. 歯科施術時間： FAS 及び PPS を解析対象として、歯科施術時間（hr）について、群別に要約統計量を算出し、2 標本 t 検定により群間比較を行った。 3.3. 増量判断のための歯科施術中の VAS（医師評価）： FAS 及び PPS を解析対象とした。 増量判断のための歯科施術中の VAS（医師評価）について、群別に要約統計量を算出した。また、開始時投与量（2 カートリッジ、3 カートリッジ：いずれも浸潤麻酔と伝達麻酔の合算）による層別解析を実施すると共に、開始時投与量を層別化因子とした二元配置分散分析を行った。 総投与量として 3 カートリッジ（アルチカイン製剤投与群：5.1 mL、リドカイン製剤投与群：5.4 mL）を超える用量を投与した被験者について、「増量判断のための歯科施術中の VAS（医師評価）」について、群別に層別項目［治験薬投与時の VAS（患者評価）、治験薬総投与量、治験薬開始時投与量、歯科施術時間、性別、年齢、体重］による頻度集計を行った。 安全性の解析： SDS を解析対象として、以下の集計を行った。 有害事象： 有害事象は医薬品規制国際調和会議（ICH）国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）を使用して読み替えた。 全ての有害事象、因果関係別、程度別、因果関係が否定できない有害事象の程度別の頻度集計と発現割合の算出を、全体及び器官別大分類（SOC）別かつ基本語（PT）別に行い、アルチカイン製剤投与群において発現頻度が多い順に表示した。さらに、必要に応じて、発現時期別、転帰別、消失時期別、処置別の集計及び重篤な有害事象の集計や、用法別、総投与量別の集計を行うこととした。 臨床検査値： 臨床検査の各検査項目について、計量値項目は治験薬投与前後の測定時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。計数値項目について、群別にベースラインと治験薬投与後時点とのクロス頻度集計を実施した。 バイタルサイン： 収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体温及び呼吸数について、群別に治験薬投与前後の測定時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。 心電図： QTc 間隔（Fridericia 補正法及び Bazett 補正法により補正）、QT 間隔、

	PQ 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、RR 間隔、心拍数について、群別に治験薬投与前後の測定時点ごとの測定値、ベースラインからの変化量の要約統計量及び変化量の平均値の両側 95% CI を、治験薬総投与量及び合併症（心血管系疾患）別に算出した。 QTc 間隔について、群別に治験薬投与前後の測定時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量をカテゴリ化のうえ、ベースラインと治験薬投与後時点の測定値及びベースラインとベースラインからの治験薬投与後時点の変化量についてのクロス頻度集計を、治験薬総投与量及び合併症（心血管系疾患）別に実施した。
結果	有効性の結果： 本治験では、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。 主要評価項目である 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。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、PPS を解析対象とした場合も同様の結果であった。 副次評価項目である 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）。 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。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。 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）。 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）。 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。 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）。 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 例と少なかった。 以上より、下顎埋伏智歯（半埋伏歯）（単歯）の抜歯の歯科施術において、局所麻酔でアルチカイン製剤を使用した結果、有効性に関してはリドカイン製剤に対する非劣性が主要評価項目の成績により検証され、また、副次評価項目の成績は既承認薬であるリドカイン製剤に対して、被験薬であるアルチカイン製剤の有効性が非劣性であることを裏付ける結果であった。 安全性の結果： 本治験では、SDS の 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）で、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、重大な有害事象及び重篤な有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった。有害事象は、アルチカイン製剤投与群で 7.1%（3/42 例）に、リドカイン製剤投与群で 2.3%（1/44 例）に認められた。 アルチカイン製剤投与群では発熱、注入部位疼痛及び失神寸前の状態が各 2.4%（1/42 例）、リドカイン製剤投与群では眼瞼腫脹が 2.3%（1/44 例）に認められた。注入部位疼痛は口腔内の注射部位反応と判定された。いずれの事象も重症度は軽度、転帰は回復、治験薬との因果関係はなしと判定された。 いずれの投与群でも、治験薬の投与前後で臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に臨床的に問題となる変動は認められなかった。 以上のことから、リドカイン製剤と同様に、局所麻酔でアルチカイン製剤の使用における安全性に問題は認められなかった。
結論	下顎埋伏智歯（半埋伏歯）（単歯）の抜歯の歯科施術において、局所麻酔でアルチカイン製剤を使用した結果、有効性に関してはリドカイン製

	剤に対する非劣性が検証され、安全性に関してはリドカイン製剤と同程度であることが確認された。
報告書作成日	2023 年 4 月 20 日

2.7.6.2.4　海外臨床試験（参考資料）

2.7.6.2.4.1　PK-PD 試験／第 II 相試験 (S97001)

試験の概要を[表 2.7.6.2.4-1]に示した。

表 2.7.6.2.4-1　試験の概要(S97001)

項目	内容
標題	健常人における 4%アルチカイン塩酸塩・1/200,000 アドレナリン注射剤の単回投与および複数回投与の安全性、有効性および薬物動態を評価する第 II 相試験
目的	4%アルチカイン塩酸塩・1/200,000 アドレナリン注射剤の単回投与（1.7mL）および複数回投与（5.1mL）の安全性、有効性を評価し、薬物動態および代謝データを取得する。
開発のフェーズ	第II相
治験期間	1997 年 5 月 22 日～1997 年 6 月 10 日
治験実施施設	米国（Fort Lauderdale, Florida）
試験デザイン	単回投与・オープン・非ランダム化・単一施設における薬物動態及び薬力学試験
被験者数	計画時： 20 例 解析： 20 例（男性 10 例　女性 10 例）
診断及び主要な組入れ基準	X 線検査で虫歯や詰め物のない正常な切歯を持つ 18 歳から 50 歳の健康な男性および女性
被験薬、用量及び投与方法、ロット番号	被験薬（ロット番号）： 4%アルチカイン塩酸塩・1/200,000 アドレナリン注射剤（RD V1） 用量： 単回投与群：1.7mL 複数回投与群：5.1mL 投与方法：上顎の口腔前庭部の粘膜下に注射
治療期間	2 日（単回投与を 2 回）
評価基準	薬物動態： 最大血中濃度 (Cmax)、最大血中濃度到達時間 (Tmax)、消失速度定数 (Kel)、個々の消失半減期 (T1/2)、濃度時間曲線下面積 (AUC0-tlast)、総血漿クリアランス (CL)、見かけの腎クリアランス (CLr) およびアルチカインと代謝物の分布容積 (Vd) 有効性： 本剤の単回（1.7mL）注射後、電気歯髄刺激装置によって測定された麻酔の発現時間及び持続時間 安全性： 有害事象(COSTART を使用)、バイタルサイン、臨床検査

解析方法	本試験では統計的推定は行わず、記述統計（実測値の平均、標準偏差、中央値、最小値、最大値）により解析した。
結果	単回投与 (1.7 mL) 群および複数回投与 (5.1 mL)群において忍容性も良好で、有害事象は 3 例 (15%)、重症度は全て軽度で、被験薬との因果関係は認められなかった。 単回投与 (1.7 mL) において 20 人の全ての患者で麻酔を完遂し、発現時間は平均 3.65 ± 0.39 分、持続時間は平均 68.2±8.3 分であった。 アルチカインの全身吸収ついては、本剤投与後、直ちに最高血中濃度に達し、単回投与(1.7 mL)群で 385±165 ng/mL、複数回投与(5.1 mL)群で 899±363 ng/mL であった。 血漿からのアルチカインの消失は迅速で、消失半減期は 1.6～1.8 時間であり、アルチカインの総クリアランスは非常に高かった (1879-2323 mL/分)。 アルチカインの大部分は急速にアルチカイン酸に代謝された。 アルチカイン酸の最高血中濃度は、アルチカインよりも 4～7 倍高かった。アルチカイン酸の消失速度はアルチカインと同様だった。 用量の約 50% がアルチカイン酸として尿中に排泄され、2%がアルチカインとして排泄された。
結論	4%アルチカイン塩酸塩・1/200,000 アドレナリン注射剤の安全性と有効性が確認された。
報告書作成日	1997 年 10 月 7 日

2.7.6.2.4.2　第III相試験 (S96001.02UK)

試験の概要を[表 2.7.6.2.4-2]に示した。

表 2.7.6.2.4-2　試験の概要(S96001.02UK)

項目	内容
標題	一般的な歯科治療での 4%アルチカイン塩酸塩・1/100,000 アドレナリン注射剤の単回投与における安全性及び有効性を評価する第III相実薬対照比較試験
目的	主たる目的：4%アルチカイン塩酸塩・1/100,000 アドレナリン注射剤を歯科臨床で使用したときの安全性が、2%リドカイン塩酸塩・1/100,000 アドレナリン注射剤と同程度であることを検証すること 副次的な目的：成人および 4 歳～12 歳の小児の一般歯科治療において、本製剤が麻酔薬として有効であることを検証すること。
開発のフェーズ	第III相
治験期間	1997 年 3 月 24 日～1997 年 8 月 15 日
治験実施施設	英国　8 施設（School of Clinical Dentistry, Sheffield, GB　他）
試験デザイン	単回投与・二重盲検・無作為化・並行群間実薬対照・多施設共同試験
被験者数	計画時： 546 例 解析時： 242 例（アルチカイン投与群：158 例　リドカイン投与群：84 例）
診断及び主要な組入れ基準	歯科治療のために浸潤麻酔または伝達麻酔が必要な患者で 4 歳から 80 歳までの男性または女性
被験薬、用量及び投与方法、ロット番号	被験薬（ロット番号）： 4%アルチカイン塩酸塩・1/100,000 アドレナリン注射剤（RDV/4A） 対照薬（ロット番号）： 2%リドカイン塩酸塩・1/100,000 アドレナリン注射剤（4E4175） 用量: 麻酔を達成するのに必要な量 (7 mg/kg を超えない) 投与方法：口腔粘膜下への浸潤麻酔または伝達麻酔
治療期間	1 日（単回投与、数分かけて 1～8 回注射で投与）
評価基準	有効性： 患者および担当医師による歯科処置中の痛みの 10 cm VAS スコア 安全性： 有害事象(COSTART を使用)、バイタルサイン、身体検査
解析方法	患者は、4 歳～12 歳と 13 歳以上の 2 つの年齢グループに分類した。 記述統計の手法で、年齢と体重を治療グループごとに要約した。症例はコクラン・マンテル・ヘンゼル（CMH）検定にて、年齢グループ、性別、人種及び治療分類のバランスを比較することで施設間差が考慮された。 ベースライン時の体重に関する治療群の比較には、交互作用のない分散分析を用いた。 また、計算された総投与量（mL）、年齢層および歯科処置階層別の処置時間ならびに患者および治験責任医師の VAS 測定値に対し、年齢および歯科処置により層別化する記述統計の手法を

	適用した。患者および治験責任医師の VAS 測定値の治療群比較は、クラスカル・ウォリス検定を用いた。バイタルサインに関する治療群の比較は、交互作用のある分散分析を用いた。いずれかの治療グループで発生率が 5%を超える有害事象は、フィッシャーの直接確率検定にて比較した。
結果	有効性の結果 全ての治療患者において、患者または治験責任医師による平均 VAS 値は、アルチカイン群とリドカイン群の間に有意差はなく、両投与群の歯科処置中の平均 VAS 値は低かった。 両投与群の患者の大多数は、痛みに対する患者または治験責任医師の VAS 値が 0～1.0 cm であり、低かった。4 歳～12 歳の小児症例である、3 例のアルチカイン投与症例と 2 例のリドカイン投与症例すべてにおいて、担当医師及び患者評価による VAS 値は低く、効果的な麻酔作用が確認された。 安全性の結果: アルチカイン投与群 67 例(42%) とリドカイン投与群 35 例 (42%) が少なくとも 1 つの有害事象を発現した。 Post-procedural dental pain を除き、アルチカイン投与群の主な有害事象は、headache8%（12/158 例）、face edema7%（11/158 例）、gingivitis5%（8/158 例）、innefction4% (6/158 例)であった。 リドカイン投与群の主な有害事象は、Post-procedural dental pain を除くと、face edema6％（5/84 例）、gingivitis、headache、infection がそれぞれ 4%（3/84、例）であった。 12 例(8%) のアルチカイン投与群と 7 例(8%) のリドカイン投与群において少なくとも 1 つの薬剤との因果関係があると判断された有害事象を発現した。 アルチカイン投与群における主な因果関係があると判断された有害事象（1%以上）は、headache、infection、hypesthesia がそれぞれ 2%（3/158 例）、pain と ear pain がそれぞれ 1%（2/158 例）だった。 リドカイン投与群における主な因果関係があると判断された有害事象（1%以上）は、abdominal pain、infection、myalgia、circumoral paresthesia、hypesthesia、neuralgia、paresthesia および rash がそれぞれ 1%（1/84）であった。 4 歳～12 歳の患者のうち、アルチカイン投与症例 3 例全例に（100%）有害事象が発現した。この内、1 件は accidental injury であり、治験薬と因果関係があると判断された。4 歳から 12 歳のリドカイン投与症例では、2 例中 1 例（50%）で、薬剤との因果関係が無いと判断された有害事象を発現した。 有害事象により試験を中止した患者はいなかった。 アルチカイン投与群のうち、1 例の患者は、重篤な有害事象を発現した。 試験における施術であった組織生検により、被験薬と無関係であると考えられる扁平上皮癌が確認された。この試験では死亡した患者はいなかった。 アルチカイン投与症例 2 例(1%) とリドカイン投与症例 3 例(4%) が、退院後 4～8 日の間に行われた 2 回目のフォローアップ面接で口や顔の numbness や tingling を報告した。 これらの症状はすべて回復した。 アルチカイン投与群とリドカイン投与群では、リドカイン投与群の歯科処置後 4～8 日目に存在するしびれの頻度がわずかに高かったことを除

	いて、同等の安全性を示した。 リドカイン投与群は、治療後 1 分間の脈拍数 ($p<0.001$) および歯科処置後の呼吸数 ($p=0.027$) において、アルチカイン群よりもベースラインからの平均変化が有意に高かったが、これらは臨床的に意義のある違いではなかった。
結論	4%アルチカイン塩酸塩・1/100,000 アドレナリン注射剤は、2%リドカイン塩酸塩・1/100,000 アドレナリン注射剤と同程度に安全であり、成人及び 4 歳以上の小児での一般歯科治療における麻酔薬として有効であることが示された。
報告書作成日	1997 年 11 月 7 日

2.7.6.2.4.3　第III相試験 (S96001.02US)

試験の概要を[表 2.7.6.2.4-3]に示した。

表 2.7.6.2.4-3　試験の概要(S96001.02US)

項目	内容
標題	一般的な歯科治療での 4%アルチカイン塩酸塩・1/100,000 アドレナリン注射剤の単回投与における安全性及び有効性を評価する第III相実薬対照比較試験
目的	主目的として、4%アルチカイン塩酸塩・1/100,000 アドレナリン注射剤は、歯科臨床で使用したときに、2%リドカイン塩酸塩・1/100,000 アドレナリン注射剤と同程度に安全であることを検証する。 また、副次的な目的として、成人および 4 歳～12 歳の小児の一般歯科治療において、本製剤が麻酔薬として有効であることを実証する。
開発のフェーズ	第III相
治験期間	1997 年 3 月 4 日～1997 年 8 月 29 日
治験実施施設	米国　13 施設（Seattle, WA　他）
試験デザイン	単回投与・二重盲検・無作為化・並行群間実薬対照・多施設共同試験
被験者数	計画時： 1056 例 解析時： 853 例（アルチカイン投与群：569 例　リドカイン投与群：284 例）
診断及び主要な組入れ基準	歯科治療のために浸潤麻酔または伝達麻酔が必要な患者で 4 歳から 80 歳までの男性または女性
被験薬、用量及び投与方法、ロット番号	被験薬（ロット番号）： 4%アルチカイン塩酸塩・1/100,000 アドレナリン注射剤（RDV/4A） 対照薬（ロット番号）： 2%リドカイン塩酸塩・1/100,000 アドレナリン注射剤（4E4175） 用量: 麻酔を達成するのに必要な量 (7 mg/kg を超えない) 投与方法：口腔粘膜下への浸潤麻酔または伝達麻酔
治療期間	1 日（単回投与、数分かけて 1～8 回注射で投与）
評価基準	有効性： 患者および治験責任医師による歯科処置中の痛みの 10 cm VAS スコア 安全性： 有害事象(COSTART を使用)、バイタルサイン、身体検査
解析方法	患者は、4 歳～12 歳と 13 歳以上の 2 つの年齢グループに分類した。 記述統計にて、年齢と体重を治療グループごとに要約した。コクラン・マンテル・ヘンゼル（CMH）検定にて、年齢グループ、性別、人種及び症例の分類（simple または complex）のバランスを治療群間で比較し、施設の影響を調整した。 ベースライン時の体重に関する治療群の比較は、交互作用を除外した分散分析を用いた。 また、総投与量（mL）、処置時間、患者および治験責任医師による VAS 測定値に対して、年齢および歯科処置で層別化する記述統計を用いた。患者および治験責任医

	師の VAS 測定値の治療群比較は、クラスカル・ウォリス検定を用いた。バイタルサインに関する治療群の比較は、交互作用を考慮した分散分析を用いた。いずれかの治療グループで発生率が 5%を超えていた有害事象は、フィッシャーの直接確率検定を用いて比較した。
結果	有効性の結果 全ての治療患者における、患者または治験責任医師の平均 VAS 値において、アルチカイン群とリドカイン群の間に有意差はなく、歯科処置中の両投与群の平均 VAS 値は低かった。 両投与群の患者の大多数は、痛みに対する患者または治験責任医師の VAS 値が 0～2.0 cm であり、低かった。4 歳～12 歳の小児患者であった、アルチカイン投与を行った 1 例とリドカイン投与を行った 1 例において、患者または治験責任医師の VAS 値は低く、有効な麻酔効果が得られた。 安全性の結果: アルチカイン投与群 110 例(19%) とリドカイン投与群 52 例 (18%) が少なくとも 1 つの有害事象を発現した。 Post-procedural dental pain を除き、アルチカイン投与群の主な有害事象（発現率 1%以上）は、headache3%（15/569 例）、paresthesia2%（10/569 例）、nausea1%（6/569 例）であった。 リドカイン投与群の主な有害事象（発現率 1%以上）は、Post-procedural dental pain を除くと、headache4%（11/284 例）、hypesthesia 及び rash が各 1 %（3/284 例）だった。 21 例(4%) のアルチカイン投与群と 7 例(2%) のリドカイン投与群が少なくとも 1 つの薬剤との因果関係があると判断された有害事象を発現した。 アルチカイン投与群の主な因果関係があると判断された有害事象（2 例以上）は、paresthesia8 例（1%）、hypesthesia3 例（1%以下）、headache2 例（1%以下）であった。 リドカイン投与群の主な因果関係があると判断された有害事象（2 例以上）は、headache、dizziness および rash がそれぞれ 2 例（1%以下）であった。 4 歳～12 歳の患者はアルチカイン投与群、リドカイン投与群ともに 1 例であり、アルチカイン投与患者に有害事象は認められなかったが、リドカイン投与を行った 1 例(100%)については、pain の有害事象が報告され、担当医師により薬剤との因果関係は無いと判断された。 リドカイン投与群 1 例は、治験薬に関連している可能性があると考えられる chest pain 及び dizziness により試験を中止した。 本試験において死亡、重篤な有害事象は認められなかった。 （有害事象に関する）具体的な質問に対し、アルチカイン投与群 5 例 (1%) とリドカイン投与群 2 例(1<%) が退院後 7 日目に口や顔の numbness や tingling を報告し、これらは 2 時間から 18 日間持続した。 アルチカインとリドカインは、すべての歯科処置後の一過性の numbness および関連症状の消失を含め、安全性は同等であった。
結論	4%アルチカイン塩酸塩・1/100,000 アドレナリン注射剤は、2%リドカイン塩酸塩・1/100,000 アドレナリン注射剤と同程度に安全であることが示された。さらに、既に確立されている 4%アルチカインを成人及び 4 歳以上の小児への局所投与の有効性が再確認された。
報告書作成日	1997 年 11 月 7 日

2.7.6.2.4.4　第III相試験 (S96002.01US)

試験の概要を[表 2.7.6.2.4-4]に示した。

表 2.7.6.2.4-4　試験の概要(S96002.01US)

項目	内容
標題	一般的な歯科治療での 4%アルチカイン塩酸塩・1/100,000 アドレナリン注射剤の単回投与における安全性及び有効性を評価する第III相実薬対照比較試験
目的	主目的として、4%アルチカイン塩酸塩・1/100,000 アドレナリン注射剤は、歯科臨床で使用したときに、2%リドカイン塩酸塩・1/100,000 アドレナリン注射剤と同程度に安全であることを実証する。 また、副次的に、成人および 4 歳～12 歳の小児の一般歯科治療において、本製剤が麻酔薬として有効であることを実証する。
開発のフェーズ	第III相
治験期間	1997 年 10 月 13 日～1997 年 11 月 22 日
治験実施施設	米国　8 施設（San Diego, CA　他）
試験デザイン	単回投与・二重盲検・無作為化・並行群間実薬対照・多施設共同試験
被験者数	計画時： 210 例（42 例の小児を含む） 解析時： 230 例（63 例の小児を含む。アルチカイン投与群：155 例およびリドカイン投与群：75 例）
診断及び主要な組入れ基準	歯科治療のために浸潤麻酔または伝達麻酔が必要な患者で 4 歳から 80 歳までの男性または女性
被験薬、用量及び投与方法、ロット番号	被験薬（ロット番号）： 4%アルチカイン塩酸塩・1/100,000 アドレナリン注射剤（RDV/4A） 対照薬（ロット番号）： 2%リドカイン塩酸塩・1/100,000 アドレナリン注射剤（4E4175） 用量: 麻酔を達成するのに必要な量 (7 mg/kg を超えない) 投与方法：口腔粘膜下への浸潤麻酔または伝達麻酔
治療期間	1 日（単回投与、数分かけて 1～4 回注射で投与）
評価基準	有効性： 患者および治験責任医師による歯科処置中の痛みの 10 cm VAS スコア 安全性： 有害事象(COSTART を使用)、バイタルサイン、身体検査
解析方法	患者は、4 歳～12 歳と 13 歳以上の 2 つの年齢グループに分類した。 記述統計にて、年齢と体重を治療グループごとに要約した。コクラン・マンテル・ヘンゼル（CMH）検定にて、年齢グループ、性別、人種及び症例の分類（simple または complex）のバランスを治療群間で比較し、施設の影響を調整した。被験者のベースライン時の体重の比較は分散分析により、治療方法、施設及び症例分類の影響について検討された。また、計算された総投与量（mL）、処置時間、患者および治験責任医師の

	VAS 測定値の評価には、年齢および症例分類別での記述統計が用いられた。患者および治験責任医師の VAS 測定値の治療群比較は、クラスカル・ウォリス検定を用いた。バイタルサインに関する治療群の比較は、交互作用のある分散分析を用いた。有害事象の発現率は、フィッシャーの直接確率検定にて両治療群を比較した。
結果	有効性の結果 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、アルチカイン投与群とリドカイン投与群の間に有意差はなく、歯科処置中の両投与群の平均 VAS 値は低かった。 両投与群の患者と両年齢層群（4~12 歳及び 13 歳以上）の大多数は、痛みに対する患者または治験責任医師の VAS 値が 0～2.0 cm であり、低かった。 安全性の結果: アルチカイン投与群 14 例(14%) とリドカイン投与群 2 例 (3%) が少なくとも 1 つの有害事象を発現した。 Post-procedural pain を除き、アルチカイン投与群で頻度が多い有害事象（発現率 1%以上）は、headache3%（4/155 例）、osteomyelitis1%（2/155 例）であった。 リドカイン投与群においては headache、injection site pain、pain、vomiting 及び rhinitis の有害事象が 1 例（1%）ずつ発現した。 4 例(3%) のアルチカイン投与群と 2 例(3%) のリドカイン投与群が少なくとも 1 つの治療との因果関係があると判断された有害事象を発現した。 アルチカイン投与群の因果関係ありと判断された有害事象として、asthenia、malaise、edema 及び ear pain、リドカイン投与群として、headache、injection site pain 及び vomiting がそれぞれ 1 例発現した。 46 例の 4 歳～12 歳のアルチカイン投与群のうち、1 例で有害事象として headache が発現し、薬剤との因果関係は否定された。17 例の 4 歳～12 歳のリドカイン投与群については、有害事象は認められなかった。 本試験において、有害事象により試験を中止した患者はいなかった。また、死亡、重篤な有害事象は認められなかった。 被験者への具体的な質問の回答として、退院後 7 日目にアルチカイン投与群 1 例(1%) が口や顔の numbness や tingling の報告があり、このアルチカイン投与群 1 例の tingling は、20 日以内に消失した。この患者は以前に既存の歯科用麻酔薬を投与した後に同様の長期にわたるしびれを経験していたことが担当医により記録されている。アルチカインとリドカインの安全性は類似していた。 歯科処置前から処置後 1 分または 5 分までのバイタルサイン測定値の平均変化値において、治療群間に臨床的に有意な差はなかった。
結論	4%アルチカイン塩酸塩・1/100,000 アドレナリン注射剤は、2%リドカイン塩酸塩・1/100,000 アドレナリン注射剤と同程度に安全であることが示された。さらに、既に確立されている、成人及び 4 歳以上の小児における局所投与による 4%アルチカインの有効性が再確認された。
報告書作成日	1998 年 2 月 17 日