

審議結果報告書

平成 23 年 11 月 16 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] エムラクリーム
[一 般 名] リドカイン、プロピトカイン
[申 請 者] 佐藤製薬株式会社
[申請年月日] 平成22年3月15日

[審 議 結 果]

平成 23 年 11 月 7 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

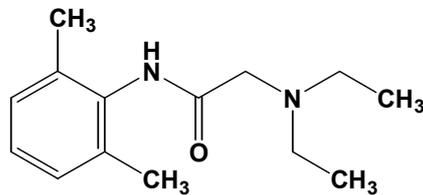
承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] エムラクリーム
[一 般 名] リドカイン、プロピトカイン
[申 請 者 名] 佐藤製薬株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 22 年 3 月 15 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 g 中にリドカイン 25 mg 及びプロピトカイン 25 mg を含有するクリーム剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品医薬品及び (2) 新医療用配合剤

[化学構造]

<リドカイン>



分子式：C₁₄H₂₂N₂O

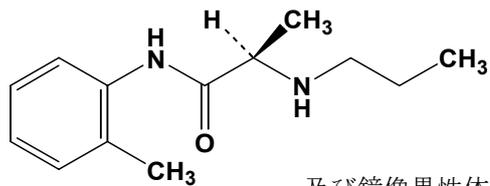
分子量：234.34

化学名：

(日 本 名) 2-ジエチルアミノ-N-(2, 6-ジメチルフェニル)アセトアミド

(英 名) 2-Diethylamino-N-(2, 6-dimethylphenyl)acetamide

<プロピトカイン>



及び鏡像異性体

分子式：C₁₃H₂₀N₂O

分子量：220.31

化学名：

(日 本 名) (2*RS*)-*N*-(2-メチルフェニル)-2-(プロピルアミノ)プロパンアミド
(英 名) (2*RS*)-*N*-(2-Methylphenyl)-2-(propylamino)propanamide

[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第三部

審査結果

平成 23 年 10 月 19 日

[販 売 名] エムラクリーム
[一 般 名] リドカイン、プロピトカイン
[申 請 者 名] 佐藤製薬株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 3 月 15 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。しかしながら、蕁状血管腫、単純性血管腫等に対する皮膚レーザー照射療法は小児に多く実施されており、海外において本剤の小児に対する用法・用量は成人とは別に規定されていることから、本邦において本剤の小児に対する適切な用法・用量及び安全性に関する情報を早期に収集し、得られた情報を適切に臨床現場に提供する必要があると考える。なお、メトヘモグロビン血症、中毒症状、投与部位局所における有害事象等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和
[用法・用量] 通常、成人には、レーザー照射予定部位に 10 cm² あたり本剤 1 g を、密封法 (ODT) により 60 分間塗布する。なお、1 回あたりの塗布量は 10 g までとし、塗布時間は 120 分を超えないこと。

審査報告 (1)

平成 23 年 8 月 12 日作成

I. 申請品目

[販 売 名]	エムラクリーム
[一 般 名]	リドカイン、プロピトカイン
[申 請 者 名]	佐藤製薬株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 3 月 15 日
[剤型・含量]	1 g 中にリドカイン 25 mg 及びプロピトカイン 25 mg を含有するクリーム剤
[申請時効能・効果]	皮膚レーザー治療時の疼痛緩和
[申請時用法・用量]	レーザー照射部位 10 cm ² あたり本剤 1 g を 60 分以上密封塗布する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤は、アミド型局所麻酔薬であるリドカイン及びプロピトカインを配合したクリーム剤である。本邦において、リドカインを有効成分として含有する製剤は、1994 年 10 月に貼付剤（販売名：ペンレステープ 18 mg）が「静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」を効能・効果として、1997 年 7 月に噴霧剤（販売名：キシロカインポンプスプレー 8 %）が「表面麻酔」を効能・効果として承認されている¹⁾。また、プロピトカイン塩酸塩を有効成分として含有する製剤は、1974 年 8 月に歯科用注射剤（販売名：歯科用シタネスト-オクタプレシンカートリッジ）が「歯科・口腔外科領域の手術・処置における浸潤、伝達麻酔」を効能・効果として承認されている。

海外において、本剤は 19 年 月より臨床試験が開始され、1984 年 11 月にスウェーデンで承認されて以来、2011 年 6 月現在、世界 72 ヶ国²⁾において承認されており、米国では「正常かつ無傷皮膚への局所麻酔、表面簡易手術における性器粘膜への適用及び浸潤麻酔の前投与薬としての塗布」を効能・効果として承認されている。

本邦においては、20 年 月より臨床試験が開始され、今般申請者は、皮膚レーザー治療時の疼痛緩和に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬リドカイン

原薬リドカインは、日本薬局方（日局）収載品であり、 により原薬等登

¹⁾ このほかリドカイン塩酸塩を有効成分とする製剤として、1955 年 3 月に注射剤が承認（旧許可）され、現在までに内用液剤、外用ゼリー剤、点眼剤等が使用されている。

²⁾ このうち、英国、ドイツ、カナダ等の 17 ヶ国では、一般用医薬品として販売されている。

（HPLC））が新たに設定された。o-トルイジン以外の類縁物質については、類縁物質A^{*}及び類縁物質B^{*}、類縁物質C^{*}、
[redacted]及び[redacted]が設定されている。o-トルイジンについては、プロピトカインの主代謝物として安全性が評価されており、類縁物質A^{*}及び類縁物質B^{*}、並びに類縁物質C^{*}については、劣化製剤を用いたイヌ反復直腸内投与毒性試験（4.2.3.7.6.1）、並びに不純物を添加したミニブタ皮膚刺激性試験（4.2.3.7.6.4）及び遺伝毒性試験⁶⁾（4.2.3.7.6.2、4.2.3.7.6.3）が実施されている。なお、類縁物質（類縁物質D^{*}〈GC〉）については、検討されたが規格及び試験方法として設定されていない。

製剤の安定性については、実生産スケールで製造された5gアルミチューブ充てん品3ロット⁷⁾を用いて、長期保存試験（①30°C/65%RH/暗所、24ヶ月、②30°C/70%RH/暗所、36ヶ月）及び加速試験（40°C/75%RH/暗所、6ヶ月）、1ロットを用いて苛酷試験（低温[5°C/成り行き湿度/暗所、3ヶ月]、高温[50°C/成り行き湿度/暗所、3ヶ月]、光[総照度120万lx・h及び総近紫外放射エネルギー200W・h/m²以上、アルミチューブ包装又は透明ガラス容器]）が実施された。長期保存試験①、加速試験及び苛酷試験では、性状、確認試験、粘度⁸⁾、pH、純度試験（o-トルイジン〈HPLC〉、o-トルイジン以外の類縁物質〈HPLC〉）及び含量（HPLC）が試験項目とされ、長期保存試験②では、性状、粘度、pH、純度試験（o-トルイジン〈HPLC〉、類縁物質D^{*}〈GC〉）及び含量が試験項目とされた。長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（高温）において、類縁物質（o-トルイジン、類縁物質D^{*}、類縁物質A^{*}及びB^{*}、類縁物質C^{*}、[redacted]）の増加、[redacted]の低下及び含量（リドカイン、プロピトカイン）の低下⁹⁾が認められ、苛酷試験（高温）では類縁物質B^{*}及び類縁物質C^{*}が規格を逸脱したが、その他の試験及び試験項目ではいずれも規格の範囲内であった。苛酷試験（光）において、透明ガラス容器（曝光）で類縁物質（類縁物質A^{*}及びB^{*}、[redacted]）の増加が認められたが、いずれも規格の範囲内であり、アルミチューブ包装ではいずれの試験項目にも経時的変化は認められなかった。これらの結果から、製剤は高温条件下で不安定であると判断され、製剤の貯蔵方法及び有効期間は、アルミチューブ包装で、凍結を避け室温で保存するとき2年と設定された。

<審査の概略>

(1) 製剤

1) リドカインとプロピトカインの配合意義について

機構は、リドカインとプロピトカインの配合意義について、申請者に説明を求めた。

申請者は、リドカイン及びプロピトカインの2成分系の相図は図1のとおりであり、両有効成

⁶⁾ 類縁物質C^{*}については、遺伝毒性試験は実施されていない。

⁷⁾ 長期保存試験②（30°C/70%RH/暗所、36ヶ月）は、5gアルミチューブ充てん品2ロットを用いて実施された。

⁸⁾ 粘度は、長期保存試験①、加速試験及び苛酷試験では申請者が使用している粘度計を用いて測定されたが、その後、海外（AstraZeneca社）で使用されている粘度計と同等の粘度計を用いて測定可能となったため、粘度に関する規格及び試験方法が海外と同様となるよう変更された。なお、長期保存試験②では規格及び試験方法と同一の試験方法により粘度が測定され、[redacted]（規格の範囲内）が認められ、その変動傾向は長期保存試験①と同様であることが申請者より説明されている。

⁹⁾ 長期保存試験①では、含量（リドカイン、プロピトカイン）の低下は認められなかった。

分はいずれも常温で固体であるが、等モル¹⁰⁾ ずつ混合した共融混合物は融点が最も低く、常温で液体となるため、XXXXXXXXXX、高濃度の有効成分を含む油滴を水中に乳化した製剤を製することが可能となること、両有効成分を等質量ずつ混合した共融混合物を含有する5%クリーム剤 (³H-リドカイン/³H-プロピトカイン 2.5/2.5%) をモルモット正常皮膚に密封法 (ODT) により60分間塗布したときの皮内放射能濃度は、³H-リドカイン5%クリーム剤及び³H-プロピトカイン5%クリーム剤と比較してそれぞれ1.9及び1.5倍高値を示した(4.2.2.3.1) ことから、両有効成分を配合した共融混合物を用いることにより、局所麻酔薬の皮膚透過性が向上することを説明した。

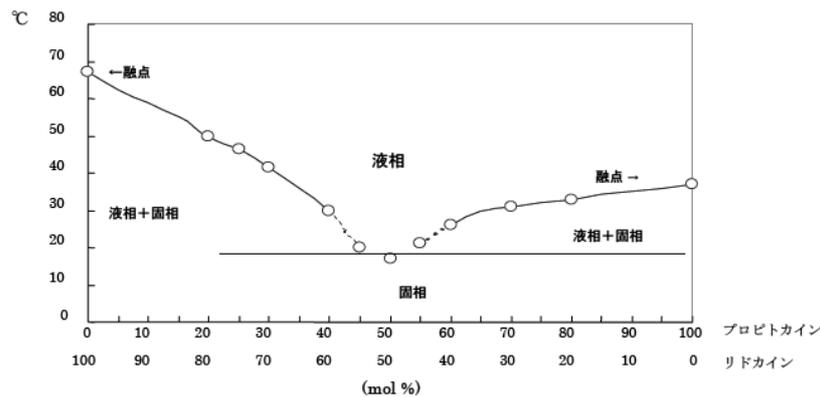


図1 リドカイン-プロピトカイン系の相図

また申請者は、外国人健康成人に本剤 (リドカイン/プロピトカイン共融混合物5% [リドカイン/プロピトカイン2.5/2.5%]クリーム剤)2g¹¹⁾をODTにより60分間塗布したとき(参考5.3.4.1.7: 802-10AC088-2 試験)、ピンプリック法による無痛回数¹²⁾及び皮下穿刺時の疼痛 VAS (Visual Analog Scale)¹³⁾は表1のとおりであり、同量のリドカイン5%クリーム剤及びプロピトカイン5%クリーム剤と比較して強い局所麻酔効果が示唆されたことを説明した。

表1 外国人健康成人に5%クリーム剤をODTにより60分間塗布したときのピンプリック法による無痛回数及び皮下穿刺時の疼痛VAS (参考5.3.4.1.7: 802-10AC088-2 試験)

	本剤 ^{a)}	プラセボ	リドカイン5%	プロピトカイン5%
無痛回数 (p値) ^{b)}	7.5 ± 4.3	0.2 ± 0.7 (<0.001)	3.2 ± 4.3 (<0.001)	5.3 ± 4.8 (0.055)
皮下穿刺時の疼痛 VAS (p値) ^{b)}	7.6 ± 14.0	39.5 ± 30.4 (<0.001)	17.5 ± 21.2 (0.025)	18.1 ± 25.0 (0.004)

評価例数21例、平均値 ± 標準偏差

a) リドカイン/プロピトカイン共融混合物5% (リドカイン/プロピトカイン2.5/2.5%) クリーム剤

b) 本剤との比較、片側符号検定

2) 製剤開発における検討内容について

機構は、本剤の製剤開発における検討内容について、申請者に説明を求めた。

¹⁰⁾ 製剤は1g中にリドカイン/プロピトカイン25/25mg (0.107/0.113mmol)を含有し、両有効成分を等質量ずつ混合されているが、そのモル比の違いはわずかであり、等モルで混合した共融混合物と同様の性質を示す旨が申請者より説明されている。

¹¹⁾ 一部の非臨床及び臨床試験における投与量は容量(mL)で規定されたが、乳剤、ローション剤、クリーム剤の比重はいずれもXXXXXXg/cm³であることから、当該投与量を質量(g)に換算して示されている。

¹²⁾ ピンプリック法による無痛回数は、歯科用注射針(27G)の後部で10回刺激したときの無痛回数を示す。

¹³⁾ 皮下穿刺時の疼痛VAS (Visual Analog Scale)は、注射針(27G)を皮下に刺入したときの疼痛について、0mm(無痛)~100mm(すごく痛い)で評価された。

申請者は、 について、 種類の を用いた安定性試験の結果から、物理学的に最も安定な を選択したこと、またリドカイン/プロピトカイン共融混合物の濃度について、以下の結果から、皮膚透過性が高く、強い局所麻酔効果が期待できる5%（リドカイン/プロピトカイン 2.5/2.5%）を選択したことを説明した。

① 製剤学的検討

医療用ポリジメチルシロキサン膜（0.127 mm）を用いた拡散セル法（32°C、0.1 N 塩酸）により検討したリドカイン/プロピトカイン共融混合物を含有する乳剤の放出速度及び総放出量（リドカイン及びプロピトカインのモル数の和）の経時推移は図2のとおりであり、5%（リドカイン/プロピトカイン 2.5/2.5%）以上でいずれも頭打ちとなった。

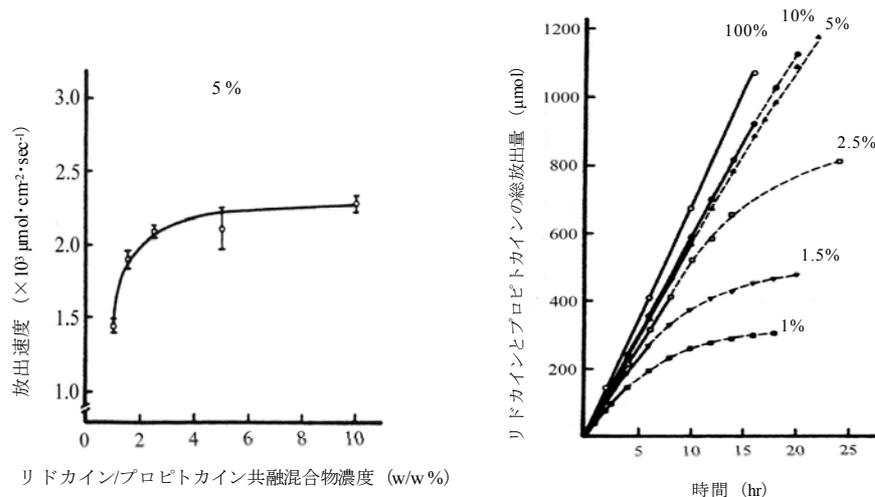


図2 拡散セル法による乳剤中のリドカイン/プロピトカイン共融混合物濃度と放出速度（左、平均値及び95%信頼区間）及び総放出量の経時推移（右）

② 非臨床試験における検討

モルモット正常皮膚にリドカイン/プロピトカイン共融混合物 0.55~10%（リドカイン/プロピトカイン 0.275/0.275~5.0/5.0%）乳剤 0.4 g¹¹⁾ を ODT により 60 分間塗布したとき、皮膚攣縮抑制率を指標とした局所麻酔効果は、1.5%（リドカイン/プロピトカイン 0.75/0.75%）以上でリドカイン 10%乳剤及びプロピトカイン 10%乳剤を上回った（4.2.1.1.1）。

③ 臨床試験における検討

外国人健康成人にリドカイン/プロピトカイン共融混合物 0.55~5.0%（リドカイン/プロピトカイン 0.275/0.275~2.5/2.5%）乳剤 0.2 g を ODT により 60 分間塗布したとき（参考 5.3.4.1.1: 802-10A144-2）、ピンプリック法による無痛回数¹²⁾の経時推移は図3のとおりであり、2.5%（リドカイン/プロピトカイン 1.25/1.25%）以上で強い局所麻酔効果が認められ、2.5%及び5.0%（リドカイン/プロピトカイン 1.25/1.25%及び2.5/2.5%）乳剤を ODT により 60 分間塗布したとき（参考 5.3.4.1.3: 802-10A148-2）、静脈穿刺時の疼痛強度¹⁴⁾は表2のとおりであり、前腕部では2.5%と比較して5.0%で低値を示した（ $p < 0.05$, t 検定）。

¹⁴⁾ 静脈穿刺時の疼痛強度は、治験薬無塗布部位における疼痛を「5」として、「0（不快なし）~10（極めて不快）」で評価された。

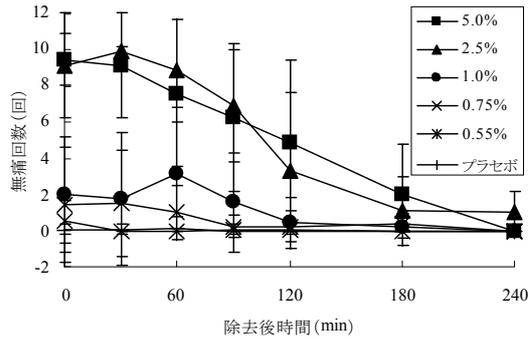


図3 外国人健康成人にリドカイン/プロピトカイン共融混合物乳剤を ODT により 60 分間塗布したときの無痛回数の経時推移 (平均値 ± 標準偏差、評価例数 24 例、5.3.4.1.1: 802-10A144-2)

表2 外国人健康成人にリドカイン/プロピトカイン共融混合物 2.5 及び 5.0 %乳剤を ODT により 60 分間塗布したときの静脈穿刺時の疼痛強度 (5.3.4.1.3: 802-10A148-2)

	プラセボ	2.5 % ^{a)}	5 % ^{a)}
手背部	5.33 ± 2.15	4.17 ± 3.41	3.83 ± 2.95
前腕部	4.92 ± 2.23	3.83 ± 2.44	1.75 ± 1.29
肘窩部	5.33 ± 2.35	1.50 ± 1.24	1.08 ± 1.88

評価例数 12 例、平均値 ± 標準偏差、a)乳剤中の共融混合物の濃度 (W/W %)

また申請者は、剤形について、外国人健康成人にリドカイン/プロピトカイン共融混合物を 2.5 及び 5.0 % (リドカイン/プロピトカイン 1.25/1.25 及び 2.5/2.5 %) 含有する乳剤、ローション剤及びクリーム剤 各 0.2 g を ODT により 60 分間塗布したとき (参考 5.3.4.1.2: 802-10A146-2 試験)、ピンプリック法による無痛回数¹²⁾ は図 4 のとおりであり、剤形により異なる傾向は認められず、本剤 (リドカイン/プロピトカイン共融混合物 5 % [リドカイン/プロピトカイン 2.5/2.5 %] クリーム剤) はリドカイン 5 %クリーム剤と比較して強い局所麻酔効果を示したため、外用剤として使用しやすいクリーム剤を選択したこと、クリーム剤は乳剤を基剤に混合して水相の粘性を高めた製剤であり、基剤はリドカイン/プロピトカイン共融混合物の物理学的性質に影響を及ぼさないことを説明した。

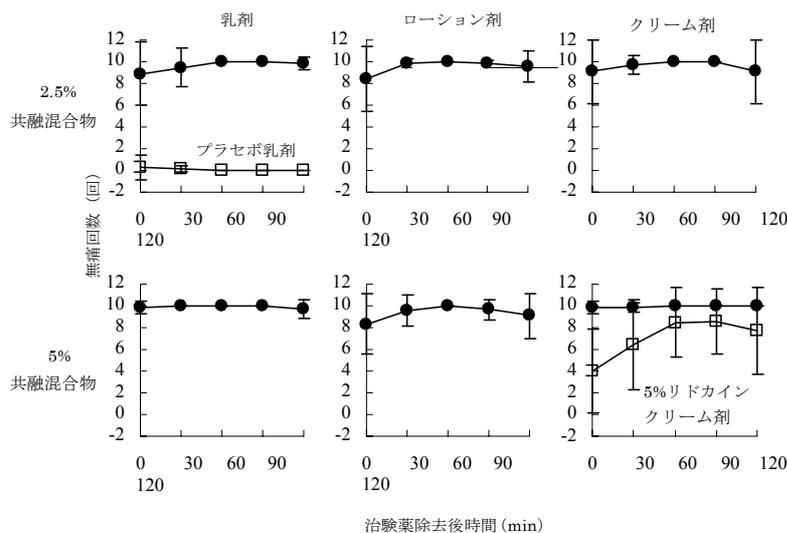


図4 外国人健康成人にリドカイン/プロピトカイン共融混合物 2.5 及び 5%を含有する乳剤、ローション剤及びクリーム剤を ODT により 60 分間塗布したときのピンプリック法による無痛回数の経時推移 (参考 5.3.4.1.2: 802-10A146-2 試験、評価例数 12 例、平均値 ± 標準偏差)

以上について機構は、本剤はリドカインとプロピトカインを等質量ずつ混合した共融混合物を用いることにより、局所麻酔薬の皮膚透過性を高めた製剤であり、両有効成分を配合する意義は示されていると考える。また機構は、製剤開発における検討を踏まえ、本邦における開発製剤として、海外市販製剤と同一のリドカイン/プロピトカイン共融混合物 5 % (リドカイン/プロピトカイン 2.5/2.5 %) クリーム剤を選択したことに大きな問題はないと考える。

なお機構は、製剤の規格及び試験方法、貯蔵方法並びに有効期間について、適切であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

非臨床試験において用いられたリドカイン/プロピトカイン共融混合物乳剤及びクリーム剤は、いずれも両有効成分を等質量ずつ含有し、その有効成分濃度はリドカイン/プロピトカイン共融混合物として示されている。

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、リドカイン/プロピトカイン共融混合物乳剤を用いた局所麻酔作用に関する試験成績 (4.2.1.1.1、4.2.1.1.2) が提出された。なお、本剤の有効成分はリドカイン塩酸塩及びプロピトカイン塩酸塩の活性本体 (遊離塩基) と同一であることから、安全性薬理試験として新たな試験は実施されておらず、毒性試験成績 (4.2.3.1.1、4.2.3.1.2) に基づき中枢神経系、呼吸器系及び心血管系に及ぼす影響が検討された。また、本剤は局所麻酔薬の皮膚透過性を高めるためにリドカイン/プロピトカイン共融混合物を用いた製剤であり、リドカイン及びプロピトカインの作用点は同一で、いずれも電位依存性ナトリウムチャンネルに結合してナトリウムイオンの透過を阻害する (Lipkind GM et al, *Mol Pharmacol*, 68: 1611-1622, 2005) ことから、申請者は両有効成分を併用したときの薬理作用は局所麻酔薬の分子数が増加した場合と同様であると考え、薬力学的薬物相互作用試験は実施されていない。なお、特に記載のない限り、投与量は遊離塩基として、数値は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) 効力を裏付ける試験

1) モルモット正常皮膚における局所麻酔作用 (4.2.1.1.1)

モルモットの背部正常皮膚にリドカイン/プロピトカイン共融混合物 0.55、0.75、1.0、1.5、2.5、5.0 及び 10 % 乳剤、リドカイン 10 % 乳剤、並びにプロピトカイン 10 % 乳剤 0.4 g を ODT により 60 分間塗布したとき、塗布終了直後のピンプリック法による皮膚攣縮抑制率¹⁵⁾ は図 5 のとおりであり、リドカイン/プロピトカイン共融混合物の濃度依存的に増加し、1.5 % 以上でリドカイン 10 % 乳剤及びプロピトカイン 10 % 乳剤を上回り、10 % では $81 \pm 19 \%$ とリドカイン 10 % 乳剤及びプロピトカイン 10 % 乳剤 (それぞれ 31 ± 21 及び $35 \pm 30 \%$) と比較して 2.3~2.6 倍高値を示した。皮

¹⁵⁾ 皮膚攣縮抑制率は、均等に分散した 6ヶ所を針で刺激したときの全刺激回数に対する皮膚攣縮回数の割合 (%) とされた。

皮膚攣縮抑制の持続時間¹⁶⁾ はリドカイン/プロピトカイン共融混合物の濃度依存的に延長し、10 %では120分であり、リドカイン10%乳剤及びプロピトカイン10%乳剤（いずれも80分）と比較して長かった。

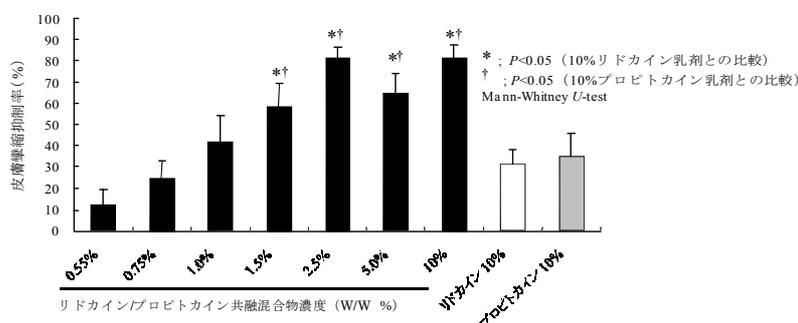


図5 モルモット正常皮膚におけるリドカイン/プロピトカイン共融混合物乳剤の皮膚攣縮抑制率（平均値 ± 標準誤差、評価例数8例）

2) モルモット角質層剥離皮膚における局所麻酔作用 (4.2.1.1.2)

モルモットの角質層を剥離した背部皮膚にリドカイン/プロピトカイン共融混合物 0.55、0.75、1.5、2.5、5.0 及び 10%乳剤、リドカイン 1.0、2.5、5.0 及び 10%乳剤、並びにプロピトカイン 1.0、2.5、5.0 及び 10%乳剤を 0.4 g ずつ 15 分ごとに追加浸透しながら 60 分間塗布したとき、塗布終了直後のピンプリック法による皮膚攣縮抑制率¹⁵⁾ はリドカイン/プロピトカイン共融混合物の濃度が 0.55~1.5%の範囲で濃度依存的に増加し、2.5%以上ではほぼ 100%となり、同濃度のリドカイン乳剤及びプロピトカイン乳剤（それぞれ 2.5%で 48 ± 35 及び 69 ± 36%、5.0%で 92 ± 13 及び 73 ± 27%、10%で 73 ± 27 及び 90 ± 20%）と比較して高値を示した。皮膚攣縮抑制の持続時間¹⁶⁾ はリドカイン/プロピトカイン共融混合物の濃度依存的に延長し、同濃度のリドカイン乳剤及びプロピトカイン乳剤と比較して長かった。

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響 (4.2.3.1.1)

ウサギの背部皮膚にリドカイン/プロピトカイン共融混合物 43%クリーム剤 10 g を半密封包帯下¹⁷⁾ で 24 時間塗布したとき、一般症状に影響は認められなかった。

2) 呼吸器系に及ぼす影響 (4.2.3.1.2)

ミニブタの左右側腹部にリドカイン/プロピトカイン共融混合物 5%クリーム剤 40 g を 8 時間毎に 3 回（合計 120 g）、ODT により 24 時間塗布したとき、呼吸機能に影響は認められなかった。

3) 心血管系に及ぼす影響 (4.2.3.7.6.1、4.2.3.2.1)

イヌにリドカイン/プロピトカイン共融混合物 5%クリーム剤 0.6 g/kg¹¹⁾（リドカイン/プロピトカイン 15/15 mg/kg）を 1 日 1 回、2 週間反復直腸内投与したとき、また 2%クリーム剤 0.25 及び 0.60 g/kg¹¹⁾（リドカイン/プロピトカイン 2.5/2.5 及び 6/6 mg/kg/日）、並びに 5%クリーム剤 0.25

¹⁶⁾ 皮膚攣縮抑制の持続時間は、乳剤除去直後から除去後 60 分まで 5 又は 10 分おきに皮膚攣縮抑制率を測定したとき、全動物の皮膚攣縮抑制が認められなくなる（皮膚攣縮抑制率が 0%になる）までの時間とされた。

¹⁷⁾ 薬剤を不透水性のプラスチックフィルムで覆った後、粘着テープ、紙テープ、サポート筒状包帯の順で固定し、半密封状態とされた。

g/kg¹¹⁾ (リドカイン/プロピトカイン 6.25/6.25 mg/kg/日) を 1 日 1 回、3 週間反復直腸内投与したとき、心拍数及び心電図パラメータに影響は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、リドカイン/プロピトカイン共融混合物では同濃度のリドカイン及びプロピトカインを上回る局所麻酔効果が認められていることから、局所麻酔薬の皮膚透過性を高めることにより、強い局所麻酔効果を期待して開発された製剤学的特性（「2. 品質に関する資料、<審査の概略> (1) 製剤」の項参照）が示されていると考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概要>

プロピトカインを用いたラット及びイヌにおける吸収に関する試験成績、並びにリドカイン/プロピトカイン共融混合物クリーム剤を用いたモルモット、イヌ及びミニプタにおける吸収及び分布に関する試験成績が提出された。リドカインとその代謝物 (2,6-キシリジン) 及びプロピトカインとその代謝物 (*o*-トルイジン) の血漿及び血清中濃度は、高速液体クロマトグラフィー/紫外検出法 (HPLC/UV 法、定量下限: ラット血清中プロピトカイン 0.300 µg/mL、イヌ血漿中プロピトカイン 0.0200 µg/mL)、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (LC/MS/MS 法、定量下限: ミニプタ血漿中リドカイン 0.479 ng/mL、プロピトカイン 0.441 ng/mL、2,6-キシリジン 1.20 ng/mL、*o*-トルイジン 0.429 ng/mL) 又はガスクロマトグラフィー/質量分析法 (GC/MS 法、定量下限: イヌ血漿中リドカイン 10.6 ng/mL、プロピトカイン 5.3 ng/mL) によりバリデートされた方法で測定された。放射標識体を用いた試験における生体試料中放射能濃度は、液体シンチレーションカウンター (LSC) により測定された¹⁸⁾。なお、特に記載のない限り、投与量は遊離塩基として、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) 吸収

1) プロピトカインを用いた試験

雄性ラットにプロピトカイン及びプロピトカイン塩酸塩 25 mg/kg を単回皮下投与したとき、血清中プロピトカイン濃度はいずれも投与後 0.5 時間に最高値 (C_{max}) に達し、 C_{max} はそれぞれ 4.31 ± 1.51 及び 3.10 ± 0.899 µg/mL であった。血清中プロピトカイン濃度は、投与後 1.5 時間ではプロピトカイン投与時 (1.86 ± 0.312 µg/mL) と比較してプロピトカイン塩酸塩投与時 (2.52 ± 0.386 µg/mL) に高値を示したが、その他の測定ポイントでは大きな差は認められなかった (4.2.2.2.1)。

雄性イヌにプロピトカイン及びプロピトカイン塩酸塩 2 mg/kg を単回皮下投与したとき、血漿中プロピトカインの最高濃度到達時間 (T_{max}) はそれぞれ 25.8 ± 12.0 及び 16.7 ± 5.2 時間、 C_{max} はそれぞれ 0.268 ± 0.164 及び 0.297 ± 0.131 µg/mL、 AUC_{0-6h} はそれぞれ 0.378 ± 0.067 及び 0.449 ± 0.040 µg·h/mL であり、血漿中プロピトカイン濃度はプロピトカイン塩酸塩投与時と比較してプロピトカイン投与時に低値を示した (4.2.2.2.2)。

¹⁸⁾ 放射能濃度の定量下限は設定されなかったが、測定値はいずれも「バックグラウンド値にその標準偏差の 3 倍を加えた値」よりも大きかった。

2) リドカイン/プロピトカイン共融混合物クリーム剤を用いた試験

雌性ミニブタの左右側腹部（合計 200 cm²）にリドカイン/プロピトカイン共融混合物 5%クリーム剤 40 g（リドカイン/プロピトカイン 1,000/1,000 mg/body）を 8 時間毎に 3 回（合計 120 g）、ODT により 24 時間塗布したとき、リドカインとその代謝物（2,6-キシリジン）及びプロピトカインとその代謝物（*o*-トルイジン）の血漿中薬物動態パラメータは表 3 のとおりであり、いずれも塗布終了後から徐々に低下した。血漿中リドカイン濃度は血漿中プロピトカイン濃度と比較して高値を示したが、これはプロピトカインの代謝がリドカインと比較して速いことが影響したと考えられている（4.2.3.1.2）。

表 3 雌雄ミニブタにリドカイン/プロピトカイン共融混合物 5%クリーム剤を塗布したときの血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	リドカイン	2,6-キシリジン	プロピトカイン	<i>o</i> -トルイジン
C _{max} (µg/mL)	0.102 ± 0.031	0.024 ± 0.004	0.038 ± 0.023	0.054 ± 0.009
AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)	1.70 ± 0.337	0.459 ± 0.093	0.564 ± 0.313	1.21 ± 0.172
t _{1/2αz} (h)	28 ± 10	13 ± 8.9	20 ± 8.3	42 ± 8.0

平均値 ± 標準偏差

雌雄イヌのリドカイン/プロピトカイン共融混合物 2%クリーム剤 0.25 及び 0.60 g/kg¹¹⁾（リドカイン/プロピトカイン 2.5/2.5 及び 6/6 mg/kg）、並びにリドカイン/プロピトカイン共融混合物 5%クリーム剤 0.25 g/kg¹¹⁾（リドカイン/プロピトカイン 6.25/6.25 mg/kg）を 1 日 1 回、22（雌）又は 24（雄）日間反復直腸内投与したとき、血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度はいずれも投与後 1 時間以内に C_{max} に達した。初回及び最終投与後のリドカイン及びプロピトカインの血漿中薬物動態パラメータは表 4 のとおりであり、雌雄に大きな差は認められず、血漿中リドカイン濃度は血漿中プロピトカイン濃度と比較して高値を示した（4.2.2.2.3）。

表 4 雌雄イヌにリドカイン/プロピトカイン共融混合物を含有する 2 及び 5%クリーム剤を反復直腸内投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

定量物質	薬物動態パラメータ	性別	2%クリーム剤0.25 g/kg		2%クリーム剤0.60 g/kg		5%クリーム剤0.25 g/kg	
			初回投与後	最終投与後	初回投与後	最終投与後	初回投与後	最終投与後
リドカイン	C _{max} (µg/mL)	雄	0.143 ± 0.092	0.091 ± 0.035	0.248 ± 0.039	0.119 ± 0.015	0.186 ± 0.065	0.168 ± 0.092
		雌	0.244 ± 0.321	0.199 ± 0.073	0.160 ± 0.013	0.150 ± 0.052	0.138 ± 0.045	0.156 ± 0.026
	AUC _{0-3h} (µg·h/mL)	雄	0.239 ± 0.153	0.169 ± 0.062	0.532 ± 0.069	0.275 ± 0.063	0.396 ± 0.110	0.346 ± 0.157
		雌	0.409 ± 0.515	0.346 ± 0.149	0.320 ± 0.034	0.316 ± 0.100	0.260 ± 0.100	0.206 ± 0.061
プロピトカイン	C _{max} (µg/mL)	雄	ND	0.018 ± 0.003	0.075 ± 0.024	0.030 ± 0.001	0.069 ± 0.033	0.055 ± 0.023
		雌	0.122 ± 0.124	0.097 ± 0.057	0.050 ± 0.013	0.044 ± 0.017	0.053 ± 0.008	0.055 ± 0.012
	AUC _{0-3h} (µg·h/mL)	雄	-	0.041 ± 0.006	0.141 ± 0.046	0.073 ± 0.005	0.130 ± 0.049	0.117 ± 0.039
		雌	0.202 ± 0.226	0.170 ± 0.108	0.100 ± 0.023	0.092 ± 0.033	0.112 ± 0.030	0.084 ± 0.024

平均値 ± 標準偏差、-: 算出不能、ND: 検出限界（0.010 µg/mL）以下

(2) 分布

雄性モルモットの背部正常皮膚（4.5 cm²）に ³H-リドカイン/³H-プロピトカイン、³H-リドカイン/プロピトカイン及びリドカイン/³H-プロピトカイン共融混合物 5%クリーム剤、³H-リドカイン 5%クリーム剤、³H-プロピトカイン 5%クリーム剤、並びに ³H-リドカイン 5%軟膏 0.4 g¹¹⁾（有効成分として 20 mg¹⁹⁾）を ODT により 60 分間塗布したとき、また角質層を剥離した背部皮膚（4.5 cm²）に、³H-リドカイン/³H-プロピトカイン共融混合物 5%クリーム剤、³H-リドカイン 5%クリーム剤、³H-プロピトカイン 5%クリーム剤及び ³H-リドカイン 5%軟膏 0.4 g¹¹⁾（有効成分として 20

¹⁹⁾ リドカイン/プロピトカイン共融混合物 5%クリーム剤ではリドカイン/プロピトカイン 10/10 mg、リドカイン 5%クリーム剤及びリドカイン 5%軟膏ではリドカイン 20 mg、プロピトカイン 5%クリーム剤ではプロピトカイン 20 mg に相当する。

mg¹⁹⁾) を ODT により 60 分間塗布したとき、投与部位における皮膚中放射能濃度は表 5 のとおりであり、正常皮膚及び角質層剥離皮膚のいずれにおいてもリドカイン/プロピトカイン共融混合物 5 %クリーム剤塗布時では、リドカイン 5 %クリーム剤及びプロピトカイン 5 %クリーム剤塗布時と比較して高値を示した。また、³H-リドカイン/³H-プロピトカイン共融混合物 5 %クリーム剤塗布時の皮膚中放射能濃度は、角質層剥離皮膚では正常皮膚と比較して約 1.5 倍高値を示した (4.2.2.3.1)。

表 5 モルモットにリドカイン/プロピトカイン共融混合物 5 %クリーム剤、リドカイン 5 %クリーム剤、プロピトカイン 5 %クリーム剤及びリドカイン 5 %軟膏を塗布したときの皮膚中放射能濃度

投与薬剤	有効成分濃度	皮膚中放射能濃度 (µg eq./g 組織)	
		正常皮膚	角質層剥離皮膚
リドカイン/プロピトカイン 共融混合物 5 %クリーム剤	³ H-リドカイン/ ³ H-プロピトカイン 2.5/2.5 %	499.6 ± 29.6	734.9 ± 43.2
	³ H-リドカイン/プロピトカイン 2.5/2.5 %	183.8 ± 13.8	-
	リドカイン/ ³ H-プロピトカイン 2.5/2.5 %	323.1 ± 16.8	-
リドカイン 5 %クリーム剤	³ H-リドカイン 5 %	264.4 ± 8.9	489.8 ± 103.1
プロピトカイン 5 %クリーム剤	³ H-プロピトカイン 5 %	342.2 ± 24.5	683.2 ± 167.4
リドカイン 5 %軟膏	³ H-リドカイン 5 %	40.3 ± 1.5	176.3 ± 86.0

平均値 ± 標準誤差、-: 該当なし

<審査の概略>

(1) リドカイン及びプロピトカインの薬物動態学的相互作用について

機構は、リドカイン及びプロピトカインの薬物動態学的相互作用について、申請者に説明を求めた。

申請者は、リドカイン及びプロピトカインはいずれもアルブミン及び α₁-酸性糖蛋白に結合するが、*in vitro* ヒト血漿タンパク結合率はそれぞれ 40.7~58.1 % (Tucker GT et al, *Anesthesiology*. 33: 304-314, 1970) 及び 29.1~31.2 % (Bachmann B et al, *Acta Anesthesiol Scand*. 34: 311-314, 1990)、ヒト血液/血漿中濃度比はそれぞれ 0.8 及び 1.1 (Burm AG et al, *Clinical Pharmacokinetics*, 16: 283-311, 1989) と報告されており、併用時に両薬の血漿中非結合型分率が影響を受ける可能性は低いと考えていることを説明した。

また申請者は、リドカインは主に肝臓で CYP3A4 及び CYP1A2 により N-脱メチル体に代謝 (Bargetzi MJ et al, *Clin Pharmacol Ther*. 46: 521-527, 1989、Imaoka S et al, *J Pharmacol Exp Ther*. 255: 1385-1391, 1990) された後、カルボキシエステラーゼによる加水分解や CYP2A6 及び CYP2E1 により水酸化され、4-ヒドロキシ-2,6-キシリジンとして尿中に排泄されること (Keenaghan JB et al, *J Pharmacol Exp*. 180: 454-463, 1972、Parker RJ et al, *Drug Metab Dispos*. 24: 1167-1173, 1996、Alexson SE et al, *Drug Metab Dispos*. 30: 643-647, 2002、Tam YK et al, *J Chromatogr*. 423: 199-206, 1987)、プロピトカインは主にカルボキシエステラーゼにより *o*-トルイジンに加水分解 (Åkerman B et al, *Acta Pharmacol et Toxicol*. 24: 389-403, 1966) された後、水酸化されて 4-ヒドロキシ-*o*-トルイジンとして尿中に排泄されるが (Hjelm M et al, *Biochem Pharmacol*. 21: 2825-2834, 1972)、水酸化に関与する CYP 分子種は特定されていないこと、代謝物である *o*-トルイジンはラットにおいて CYP 誘導作用が報告されているが (Leslie C et al, *Biochem Pharmacol*. 37: 2529-2535, 1988)、その用量 (10 mg/kg、腹腔内投与) は本剤の臨床最大用量塗布時における *o*-トルイジンの推定曝露量 (0.39

mg/kg)²⁰⁾よりも20倍以上高いことから、本剤の臨床使用においてCYPに関連した相互作用が発現する可能性は低いと考えていることを説明した。

その上で申請者は、外国人健康成人にリドカイン塩酸塩/プロピトカイン塩酸塩混合物100/100mgを静脈内投与したとき(参考5.3.3.1.6: 802-10AC061-1試験)、リドカイン及びプロピトカインの消失半減期($t_{1/2}$)はそれぞれ2.57及び1.42時間であり、両有効成分を単独で静脈内投与時の $t_{1/2}$ (それぞれ2.09及び1.55時間、Ochs HR et al, *J Clin Pharmacol*, 23: 186-188, 1983、Arthur GR et al, *Br J Anaesth*, 51: 481-485, 1979)とほぼ同様であることから、本剤はリドカイン/プロピトカイン共融混合物を用いることにより、皮膚透過性を高めた製剤であり、モルモットにおいて両有効成分の単独塗布時と比較して吸収の増加が示されている(4.2.2.3.1)が、代謝及び排泄に関する薬物動態学的相互作用を発現する可能性は低いと考えていることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤(リドカイン/プロピトカイン2.5/2.5%クリーム剤)塗布時の皮膚中放射能濃度及び血漿中未変化体濃度は、いずれも同量のリドカイン及びプロピトカイン単独塗布時と比較して高値を示していることから、リドカイン/プロピトカイン共融混合物を用いることにより局所麻酔薬の皮膚透過性を高めるといふ製剤学的特性(「2. 品質に関する資料、<審査の概略>(1) 製剤」の項参照)が示されていると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概要>

リドカイン/プロピトカイン共融混合物又はリドカイン塩酸塩/プロピトカイン塩酸塩併用時の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験及び局所刺激性試験の成績が提出された。なお、本剤の有効成分はリドカイン塩酸塩及びプロピトカイン塩酸塩の活性本体(遊離塩基)と同一であり、本剤の臨床最大用量塗布時の曝露量(C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$)²¹⁾は、既承認のリドカイン塩酸塩及びプロピトカイン塩酸塩製剤投与時の曝露量を上回らない²²⁾こと、本剤は皮膚レーザー照射療法時に使用される薬剤であり、連続的な使用は想定されないことから、がん原性試験は実施されていない。

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性については、リドカイン/プロピトカイン共融混合物クリーム剤を用いたウサギ

²⁰⁾ 外国人健康成人の顔面(100 cm²)に本剤10 gをODTにより120分塗布したとき(参考5.3.3.1.6: 802-10AC061-1試験)、プロピトカインのバイオアベイラビリティ(BA)は平均8%、最大16%であったことから、本剤の臨床最大用量(10 g)塗布時に吸収されたプロピトカインが全て o -トルイジンに代謝されたと仮定すると、 $25 \text{ mg/g} \times 10 \text{ g} \times 16\% \times 107.17/220.31$ (o -トルイジン/プロピトカイン分子量比)=19.46 mg(体重50 kgのとき0.39 mg/kg)以下と推定される。

²¹⁾ 日本人健康成人の顔面(100 cm²)に本剤10 gをODTにより120分間塗布したとき(5.3.3.1.2: SKA-01-03試験)、リドカイン及びプロピトカインの C_{max} (平均値)はそれぞれ0.0989及び0.0601 $\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ (平均値)はそれぞれ26.8及び13.7 $\mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$ であった。

²²⁾ リドカイン塩酸塩注射液(販売名: 静注用キシロカイン2%、キシロカイン2%注射液ほか)を16 $\mu\text{g/mL/kg}$ で静脈内持続投与したときの C_{max} は1.0~20 $\mu\text{g/mL}$ (R.L Nation et al, *Br J Clin Pharmacol*, 4: 439-448, 1977)並びに200 mgを硬膜外投与したときの C_{max} (平均値)は2.76 $\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ (推定値)は291 $\mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$ (D.P Braid et al, *Br J Anaesth*, 38: 596-602, 1966)、プロピトカイン塩酸塩注射液(販売名: シタネスト注射液2%ほか、2000年3月販売中止)200 mgを静脈内投与したときの C_{max} (平均値)は3.36 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC (平均値)は45.4 $\mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$ (M.A.M Simon et al, *J Clin Pharma Ther*, 22: 141-146, 1997)、並びに400 mgを硬膜外投与したときの C_{max} (平均値)は2.53 $\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ (推定値)は219 $\mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$ (Scott B, *Acta Anaesth Scandinav*, Supple XVI: 111-114, 1965)であった。

(4.2.3.1.1) 及びミニブタ (4.2.3.1.2) における経皮投与試験、リドカイン塩酸塩/プロピトカイン塩酸塩混合物 (配合比 1: 1) を用いたマウス (4.2.3.1.3) 及びラット (4.2.3.1.4) における静脈内投与試験、並びにリドカイン/プロピトカイン共融混合物乳剤を用いたラットにおける皮下投与試験 (4.2.3.1.5) が実施された。概略の致死量は、リドカイン/プロピトカインとして、ウサギ経皮投与で 500/500 mg/kg 以上、ミニブタ経皮投与で 150/150mg/kg 以上、マウス静脈内投与で 24.3/25.8 mg/kg、ラット静脈内投与で 11.7/12.5 mg/kg、ラット皮下投与で 360 /360 mg/kg と判断されており、マウス及びラット静脈内投与、並びにラット皮下投与ではリドカイン/プロピトカイン共融混合物又はリドカイン塩酸塩/プロピトカイン塩酸塩混合物と同量の各有効成分単独投与時の致死量とほぼ同様と考えられている。投与後の症状として、経皮投与ではウサギにおいて体重減少、無飲、無食及び投与部位の紅斑、ミニブタにおいて投与部位の蒼白及び紅斑が認められ、静脈内投与及び皮下投与ではマウス及びラットにおいて自発運動低下、不動、嗜眠、意識衰退、努力性呼吸、呼吸困難、チアノーゼ、間代性痙攣、強直性痙攣等が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性については、リドカイン/プロピトカイン共融混合物クリーム剤を用いたイヌにおける 1 ヶ月間直腸内投与試験が実施された。

1) イヌにおける 1 ヶ月間直腸内投与試験 (4.2.3.2.1)

ビーグル犬 (雌雄各 3 例/群) に リドカイン/プロピトカイン共融混合物 2 %クリーム剤 0.25 及び 0.6 g/kg¹¹⁾ (リドカイン/プロピトカイン 2.5/2.5 及び 6/6 mg/kg)、並びにリドカイン/プロピトカイン共融混合物 5 %クリーム剤 0.25 g/kg¹¹⁾ (リドカイン/プロピトカイン 6.25/6.25 mg/kg) を 1 日 1 回、1 ヶ月間直腸内投与したとき、リドカイン/プロピトカイン共融混合物に起因する毒性所見は認められなかった。無毒性量は、リドカイン/プロピトカインとして 6.25/6.25 mg/kg と判断されており、無毒性量におけるリドカイン及びプロピトカインの曝露量 (AUC_{0-3h}) は本剤臨床最大用量塗布時の曝露量 (AUC_{0-∞})²¹⁾ と比較してそれぞれ 0.62 及び 0.44 倍であった²³⁾。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性については、リドカイン塩酸塩及びプロピトカイン塩酸塩の各単剤を用いて、*in vitro* 試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験 (4.2.3.3.1.1、4.2.3.3.1.3) 及びヒトリンパ球を用いる染色体異常試験 (4.2.3.3.1.2、4.2.3.3.1.4)、*in vivo* 試験として、マウスを用いる皮下投与による小核試験 (4.2.3.3.2.1、4.2.3.3.2.2) が実施され、いずれの試験成績も陰性であったことから、リドカイン及びプロピトカインは遺伝毒性を示さないと判断されている。

²³⁾ イヌ 1 ヶ月間直腸内投与試験 (4.2.3.2.1) では、無毒性量 (リドカイン/プロピトカインとして 6.25/6.25 mg) における曝露量 (AUC_{0-3h}: リドカインは 276 ng·h/mL、プロピトカインは 100 ng·h/mL) は、本剤臨床最大用量 (10 g) 塗布時の曝露量 (AUC_{0-∞}: リドカインは 446.10 ng·h/mL、プロピトカインは 228.98 ng·h/mL) と比較して、安全域が 1.0 倍を下回ったが、いずれの用量でも毒性所見は認められておらず、イヌ 2 週間直腸内投与試験 (4.2.3.7.6.1) では、無毒性量 (リドカイン/プロピトカインとして 15/15 mg) における曝露量 (AUC_{0-24h}: リドカインは 715 ng·h/mL、プロピトカインは 313 ng·h/mL) は本剤臨床最大用量塗布時の曝露量と比較してリドカイン及びプロピトカインはそれぞれ 1.60 及び 1.37 倍であることが確認されている。

(4) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、リドカイン塩酸塩/プロピトカイン塩酸塩混合物（配合比 1: 1）を用いたラットにおける胚・胎児発生に関する試験が実施され、催奇形性は認められなかった。

1) ラットにおける胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2.2)

妊娠 SD ラット (20~22 例/群) にリドカイン塩酸塩/プロピトカイン塩酸塩混合物を 10/10、20/20 及び 40/40 mg/kg/日（リドカイン/プロピトカインとして 8.1/8.6、16/17 及び 32/34 mg/kg/日）を妊娠 6 日から 15 日まで反復皮下投与したとき、母動物では 20/20 mg/kg 群 1 例で妊娠 13 日目に一般状態悪化のため安楽死させ、10/10 mg/kg 以上の群で投与部位の刺激性及び壊死、40/40 mg/kg 群で体重の低値が認められたが、体重の低値は溶媒対照群と比較してわずかであるため、毒性学的意義は低いと考えられている。胚・胎児に対する影響は認められなかった。無毒性量は、母動物及び胚・胎児のいずれについてもリドカイン塩酸塩/プロピトカイン塩酸塩 40/40 mg/kg（リドカイン/プロピトカインとして 32/34 mg/kg/日）と判断されている。

(5) 局所刺激性試験

局所刺激性については、リドカイン/プロピトカイン共融混合物乳剤及びクリーム剤²⁴⁾を用いて、ウサギにおける皮膚刺激性試験（4.2.3.6.1、4.2.3.6.2）、ミニブタにおける皮膚刺激性試験（4.2.3.7.6.4）、イヌにおける膣刺激性試験（4.2.3.6.4）、ウサギにおける眼刺激性試験（4.2.3.6.5）が実施された。皮膚刺激性試験では軽度の紅斑、膣刺激性試験では軽度の膣紅斑が認められ、眼刺激性試験では結膜充血、眼瞼腫脹、滲出液分泌、角膜周囲充血及び角膜表面の陥入を伴う重度で持続性の眼刺激性が認められた。

(6) その他の毒性試験

1) 不純物の毒性試験

雌雄ビーグル犬（雌雄各 3 例/群）にリドカイン/プロピトカイン共融混合物 5%クリーム剤及びその劣化製剤（類縁物質A^{*}、類縁物質B^{*}及び類縁物質C^{*}をそれぞれ 0.08、0.51 及び 0.13 %含有）0.6 g/kg¹¹⁾（リドカイン/プロピトカインとして 15/15 mg/kg、類縁物質A^{*}、類縁物質B^{*}及び類縁物質C^{*}としてそれぞれ0.012、0.0765 及び 0.039 mg/kg）を 1 日 1 回、2 週間反復直腸内投与したとき、本剤及び劣化製剤に起因する全身性の異常は認められなかったが、劣化製剤群では投与部位（結腸及び直腸）にうっ血、炎症、粘膜浮腫、表面上皮の再生及びびらんが認められた。無毒性量は、リドカイン/プロピトカインの全身及び局所毒性について 15/15 mg/kg、類縁物質A^{*}、類縁物質B^{*}及び類縁物質C^{*}の全身毒性についてそれぞれ 0.012、0.0765 及び 0.039 mg/kg、類縁物質A^{*}、類縁物質B^{*}及び類縁物質C^{*}の局所毒性についてそれぞれ 0.012、0.0765 及び 0.039 mg/kg 未満と判断されている（4.2.3.7.6.1）。

²⁴⁾ ウサギにおける皮膚刺激性試験では、リドカイン/プロピトカイン共融混合物 5 及び 10%乳剤を ODT により 24 時間塗布したとき（4.2.3.6.1）、リドカイン/プロピトカイン共融混合物 5%乳剤、並びに 2.5 及び 5%クリーム剤を ODT により 1 日 1 時間、20 日間塗布したとき（4.2.3.6.2）、ミニブタにおける皮膚刺激性試験では、リドカイン/プロピトカイン共融混合物 5%クリーム剤を半密封包帯下で 24 時間（8 時間毎に 3 回）塗布（4.2.3.7.6.4）、イヌにおける膣刺激性試験では、リドカイン/プロピトカイン共融混合物 5%クリーム剤を 1 日 1 回、20 日間膣内に反復投与（4.2.3.6.4）、ウサギにおける眼刺激性試験ではリドカイン/プロピトカイン共融混合物 5 及び 10%乳剤を単回点眼（4.2.3.6.5）したときの刺激性が検討された。

ミニブタにおける皮膚刺激性試験において、類縁物質A[※]、類縁物質B[※]及び類縁物質C[※]をそれぞれ0.14、0.83及び0.48%含有する本剤5gを半密封包帯下¹⁷⁾で24時間(8時間毎に3回)塗布したとき、軽度な紅斑が認められたが、その程度は当該不純物非添加製剤と同様であった(4.2.3.7.6.4)。

類縁物質A[※]及び類縁物質B[※]の遺伝毒性について、*in vitro*試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験(4.2.3.7.6.2)及びヒトリンパ球を用いる染色体異常試験(4.2.3.7.6.3)が実施され、いずれの試験成績も陰性であったことから、類縁物質A[※]及び類縁物質B[※]は遺伝毒性を示さないと判断されている。

<審査の概略>

(1) 不純物の安全性について

1) 一般毒性について

機構は、製剤の規格及び試験方法において個別規格が設定されている類縁物質(「2. 品質に関する資料、<提出された資料の概略>」の項参照)について、本剤臨床使用時の安全性が担保されているか、申請者に説明を求めた。

申請者は、個別規格が設定されている類縁物質のうち、類縁物質A[※]及び類縁物質C[※]については、安全性の確認が必要な閾値(0.2%)以下に設定していること、*o*-トルイジン及び類縁物質B[※]の全身毒性に関する安全域は表6のとおりであり、*o*-トルイジンを投与した毒性試験は実施していないものの、*o*-トルイジンの臨床最大用量²⁵⁾はウサギ経皮投与における50%致死用量(LD₅₀, Smyth HF Jr et al, *Am Ind Hyg Assoc J*, 23: 95-107, 1962)と比較して極めて少量であるとともに、*o*-トルイジンはプロピトカインの主代謝物であり、不純物としての曝露量は代謝物と比較して少量であると推定され、イヌ2週間反復直腸内投与試験(4.2.3.7.6.1)における無毒性量での曝露量は本剤投与時の推定曝露量と比較して5.91倍の安全域があること、類縁物質B[※]の臨床最大用量²⁵⁾はイヌ2週間反復直腸内投与試験(4.2.3.7.6.1)における無毒性量と比較して■■■■~■■■■倍の安全域があることを説明した。

また申請者は、*o*-トルイジンはウサギにおいて0.1%(Smyth HF Jr et al, *Am Ind Hyg Assoc J*, 23: 95-107, 1962)で皮膚刺激性が認められているが、軽度であり、臨床上問題とならないと考えていること、類縁物質B[※]はミニブタにおいて皮膚刺激性は認められていないことを説明した。

²⁵⁾ 規格値上限の不純物を含有する本剤10gを塗布したときの不純物投与量。

表 6 安全性の確認の必要な閾値を上回る規格値が設定された不純物の安全域

不純物		o-トルイジン	類縁物質B ^{**}
規格値		■ μg/g 以下	■
臨床最大用量 ^{a)}		■ mg (■ mg/kg)	■ mg (■ mg/kg)
不純物として	無毒性量	(LD ₅₀ 3,250 mg/kg) ^{b)}	0.0765 mg/kg ^{c)}
	ヒト推定曝露量	19.46 mg (0.39 mg/kg) ^{d)}	■ mg (■ mg/kg) ^{e)}
	安全域	-	■ ~ ■ ^{f)}
代謝物として	無毒性量 (AUC _{0-∞})	488 ng·h/mL	-
	ヒト推定曝露量 (AUC _{0-∞})	82.44 ng·h/mL ^{g)}	-
	安全域	5.91	-

-: 該当なし、体重換算 (mg/kg) は体重 50 kg として算出

a) o-トルイジンは ■ mg/g (規格値) × 10 g (本剤臨床最大用量)、類縁物質B^{**} は ■ % (規格値) × 250 mg (本剤臨床最大用量)におけるプロピトカイン量)

b) Smyth HF Jr et al, *Am Ind Hyg Assoc J*, 23: 95-107, 1962、c) イヌ 2 週間反復直腸内投与毒性試験 (4.2.3.7.6.1)

d) 本剤塗布時に吸収されたプロピトカイン (バイオアベイラビリティ最大 16 %、参考 5.3.3.1.6: 802-10AC061-1 試験) がすべてo-トルイジンに代謝されたと仮定すると、25 mg/g × 10 g × 16 % × 107.17/220.31 (o-トルイジン/プロピトカイン分子量比) = 19.46 mg

e) 類縁物質B^{**} がプロピトカイン (バイオアベイラビリティ最大 16 %、参考 5.3.3.1.6: 802-10AC061-1 試験) と同様に吸収されたと仮定すると、■ mg (臨床最大用量) × 16 % = ■ mg

f) 類縁物質B^{**} の直腸内からの吸収率を 50~100 % と仮定した場合の推定曝露量 (0.0765 mg/kg × 50~100 % = 0.03825 ~ 0.0765 mg/kg) をヒト推定曝露量で除した値

g) リドカイン/プロピトカイン共融混合物 5 %ゲル 8.0~8.7 g を歯周ポケットに塗布したときの血漿中o-トルイジン/プロピトカイン曝露量 (AUC_{0-∞}) 比 (平均値 0.36) (Herdevall BM et al, *Acta odontol Scand*, 61: 230-234, 2003) を、本剤 10 g を顔面に塗布したときのプロピトカインの AUC_{0-∞} (229.0 ng·h/mL、5.3.3.1.2: SKA-01-03 試験) に乗じた値

2) o-トルイジンの発がん性について

機構は、o-トルイジンは遺伝毒性及び発がん性を有することが知られており、2008 年 2 月に国際がん研究機関 (IARC) により「ヒトに対して発がん性がある物質」 (Group 1) と評価されていることから、本剤の臨床使用時における発がんリスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、o-トルイジンは、マウス及びラット (混餌投与) において膀胱がん、肝がん、皮下線維腫、皮膚肉腫、血管肉腫等の種々の悪性又は良性の腫瘍を誘発することが報告 (Weisburger EK et al, *J Environ Pathol Toxicol*, 2: 325-356, 1978、NCI, *Thechnical Report Series*, No.153, 1979、Hecht SS et al, *Cancer Lett*, 16: 103-108, 1982、NTP, *Toxicity Report Series*, No.44, 1996) されているが、発現率が高いマウスにおける血管肉腫、並びにラットにおける皮下線維腫及び膀胱がんを指標としたヒトスロープファクター²⁶⁾ を用いて、本剤の生涯最大曝露回数を 10 回 (平山竣ほか編、あざのレーザー治療、克誠堂出版、170-179, 1997) と仮定して算出した生涯余剰発がんリスク (最大 4.30×10^{-6})²⁷⁾ は、欧米の規制当局におけるガイドライン (「Guideline on the limits of genotoxic impurities」 CPMP/SWP/5199/02, EMEA/CHMP/QWP/251344/2006, London, 28 June 2006、 「Genotoxic and Carcinogenic Impurities in Drug Substances and Products: Recommended Approaches」 CDER. December 2008) で適用される許容リスク「 10^{-5} 未満」を下回ったことを説明した。

また申請者は、染料又はゴム製品の工場における職業曝露に関するコホート研究において、

²⁶⁾ ヒトスロープファクター (q_{human}) はベンチマークドーズモデル (U.S.EPA, 2005) により算出した非調整スロープファクター (非調整 q_1) を用いて以下の式より算出され、マウスにおける血管肉腫、ラットにおける皮下線維腫及び膀胱がんを指標としたヒトスロープファクターはそれぞれ 4.95×10^3 、 2.81×10^2 及び 1.25×10^2 であった。

ヒトスロープファクター = 非調整スロープファクター × (生涯期間/試験期間)³ × (ヒト体重/動物体重)^{1/4}

²⁷⁾ 本剤の臨床最大用量塗布時におけるo-トルイジンの推定曝露量は 0.39 mg/kg (脚注 17 参照) であり、生涯最大曝露回数を 10 回と仮定すると、生涯曝露 (70 年間における 1 日あたりの曝露量) は $0.39 \text{ mg/kg} \times 10 \text{ 回} / (70 \text{ 年} \times 365 \text{ 日/年}) = 0.153 \text{ } \mu\text{g/kg/日}$ となる。生涯余剰発がんリスクは、生涯曝露とヒトスロープファクターを乗じて以下の式により算出され、マウスにおける血管肉腫、ラットにおける皮下線維腫及び膀胱がんを指標とした生涯余剰発がんリスクはそれぞれ 7.57×10^{-7} 、 4.30×10^{-6} 及び 1.91×10^{-6} であった。

ヒトにおける膀胱がんの発生率が o -トルイジンの曝露量又は曝露期間に伴って増加すると報告 (Stasik MJ. *Int Arch Occup Environ Health*. 60: 21-24, 1988、Ward EM et al, *J Natl Cancer Inst*, 83: 501-506, 1991、Sorahan T et al, *Occup Environ Med*. 57: 106-115, 2000) されているが、本剤の臨床最大用量塗布時の o -トルイジンの推定曝露量 (0.39 mg/kg)²⁰⁾ は、本邦における職業曝露の許容濃度 (4.4 mg/m³、日本産業衛生学会, 産衛誌, 52: 221-247, 2010) より算出される 1 日あたりの許容曝露量 (0.88 mg/kg)²⁸⁾ を下回っていることを説明した。

さらに申請者は、ヒト職業曝露では o -トルイジンの経皮吸収の可能性が示唆されるが、膀胱がん以外の皮膚、肺及び消化管がんは発生しないこと (Boyland E, *Br Med Bull*, 14: 153-158, 1958)、 o -トルイジン自体は変異原性を示さず、その N -酸化代謝物である N -アセトキシ- o -トルイジンが DNA と結合して発がんを誘発すると考えられており (IARC, *Some industrial chemicals*, 77: 267-322, 2000)、当該代謝物の生成に関与する酵素は未だ特定されていないが、カルボキシエステラーゼや CYP の組織重量あたりの代謝活性は皮膚では肝臓と比較して少ない (Oesch F et al, *Drug Metab Rev*, 39: 659-698, 2007) ことから、経皮投与時に皮膚に対する特異的な影響が認められる可能性は低いと考えていることを説明した。

その上で申請者は、本剤の添付文書 (案) においては、既承認のプロピトカイン塩酸塩製剤 (販売名: 歯科用シタネスト-オクタプレシンカートリッジ) と同様に、 o -トルイジンはマウス及びラットにおいて肝、尿路上皮等に腫瘍が発生したとの報告がある旨を記載するとともに、更に IARC により「ヒトに対して発がん性がある物質」 (Group 1) と評価されている旨を注意喚起することを説明した。

以上について機構は、本剤の臨床使用時 (臨床最大用量 10 g) において、不純物の安全性に大きな問題はないと考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概略

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人健康成人を対象とした第 I 相試験 (5.3.3.1.2: SKA-01-03 試験) の成績が提出された。また、参考資料として、外国人健康成人を対象とした塗布部位別の薬物動態試験 (参考 5.3.3.1.6: 802-10AC061-1 試験)、塗布時間別の薬物動態試験 (参考 5.3.3.1.7: 802-10AC035-3 試験) 及び大腿部塗布時の薬物動態/薬力学試験 (参考 5.3.4.1.10: 802-10AC007-3 試験)、小児伝染性軟属腫患者を対象とした薬物動態試験 (参考 5.3.4.2.5: 802-10AC070-1 試験)、並びに下腿潰瘍患者を対象とした薬物動態試験 (参考 5.3.3.5.1: 802-540-L-0090-01 試験) の成績が提出された。血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度は LC/MS/MS 法 (定量下限: 2.0 nmol/L [約 0.5 ng/mL] 又は 10 ng/mL) によりバリデートされた方法で測定された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パ

²⁸⁾ 本邦における o -トルイジンの職業曝露の許容濃度は 4.4 mg/m³ であり、「労働者が 1 日 8 時間、週間 40 時間程度、肉体的に激しくない労働強度で有害物質に曝露される場合」 (日本産業衛生学会, 産衛誌, 52: 221-247, 2010) の呼吸量「10 m³」 (厚生労働省, 平成 19 年度化学物質による労働者の健康障害防止に係るリスク評価検討会報告書, 2008) を乗じると、1 日あたりの許容曝露量は 4.4 mg/m³ × 10 m³ = 44 mg (体重 50 kg の場合 0.88 mg/kg) となる。

ラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) 健康成人における検討

<日本人における成績>

1) 国内第 I 相薬物動態試験 (5.3.3.1.2: SKA-01-03 試験)

日本人健康成人男性 24 例 (各群 6 例) を対象に、顔面 25 cm² に本剤 2.5 g (顔面低用量群)、顔面 50 cm² に本剤 5 g (顔面中用量群)、顔面 100 cm² に本剤 10 g (顔面高用量群) 及び手背・前腕部 50 cm² に本剤 5 g (手背・前腕部群) を ODT により 120 分間塗布したとき、血漿中リドカイン及びプロピトカインの薬物動態パラメータは表 7 のとおりであり、顔面塗布群では血漿中リドカイン及びプロピトカインの C_{max} 及び AUC_{0-24h} は用量依存的に増加する傾向が認められた。また、手背・前腕部群では同用量の顔面塗布時と比較して血漿中リドカイン及びプロピトカインの C_{max} 及び AUC_{0-24h} は低値を示し、T_{max} 及び t_{1/2} は遅延する傾向が認められた。

表 7 日本人健康成人男性に本剤を塗布したときの血漿中リドカイン及びプロピトカインの薬物動態パラメータ (5.3.3.1.2: SKA-01-03 試験)

投与群	リドカイン				プロピトカイン			
	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
顔面低用量 (2.5 g/5 cm ²)	1.59 ± 0.50	42.3 ± 27.5	149.8 ± 68.6	3.20 ± 0.93	1.84 ± 0.52	26.7 ± 16.0	82.8 ± 34.9	1.99 ± 0.39
顔面中用量 (5 g/50 cm ²)	1.84 ± 0.41	62.3 ± 15.9	266.3 ± 78.4	3.62 ± 0.76	1.59 ± 0.49	35.1 ± 8.9	123.2 ± 28.6	2.40 ± 0.49
顔面高用量 (10 g/100 cm ²)	2.10 ± 0.20	98.9 ± 21.8	440.1 ± 68.2	4.10 ± 0.42	1.93 ± 0.38	60.1 ± 8.4	233.5 ± 17.9	2.41 ± 0.41
手背・前腕部 (5 g/50 cm ²)	4.83 ± 1.83	8.2 ± 1.6	75.0 ± 7.8	5.90 ± 1.42	3.83 ± 0.41	5.4 ± 1.8	37.1 ± 3.0	4.08 ± 1.81

評価例数 各群 6 例、平均値 ± 標準偏差

<外国人における成績>

1) 塗布部位別の薬物動態試験 (参考 5.3.3.1.6: 802-10AC061-1 試験)

外国人健康成人 20 例 (男女各 10 例) を対象に、交叉比較法により顔面若しくは前腕部 100 cm² に本剤 10 g を ODT により 120 分間塗布したとき、血漿中リドカイン及びプロピトカインの薬物動態パラメータは表 8 のとおりであり、リドカイン塩酸塩/プロピトカイン塩酸塩 100/100 mg 混合液を静脈内投与したときの AUC_{0-8h} (リドカイン 2,162 ± 558 ng·h/mL、プロピトカイン 602 ± 76 ng·h/mL) から算出した絶対バイオアベイラビリティ (F) は、顔面塗布時にリドカイン 10 ± 3 (最小値 4、最大値 15) % 及びプロピトカイン 8 ± 4 (最小値 0、最大値 16) %、前腕部塗布時にリドカイン 2 ± 2 (最小値 0、最大値 5) % であった。

表 8 外国人健康成人の顔面又は前腕に本剤 10 g を ODT により 120 分間塗布したときの血漿中リドカイン及びプロピトカインの薬物動態パラメータ (参考 5.3.3.1.6: 802-10AC061-1 試験)

塗布部位	リドカイン				プロピトカイン			
	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	F (%)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	F (%)
顔面	2.5	160 ± 47	627 ± 240	10 ± 3	2.5	60 ± 28	141 ± 79	8 ± 4
前腕部	4.0	21 ± 17	100 ± 124	2 ± 2	-	ND	-	-

評価例数 20 例、平均値 ± 標準偏差 (ただし、T_{max} は中央値)、ND: 定量下限 (10 ng/mL) 未満、-: 算出せず

2) 塗布時間別の薬物動態試験 (参考 5.3.3.1.7: 802-10AC035-3 試験)

外国人健康成人 16 例 (男女各 8 例、各群 8 例) を対象に、大腿 (両側面) 400 cm² に本剤 60 g を ODT により 3 又は 24 時間塗布したとき、血漿中リドカイン及びプロピトカインの薬物動態パラメータは表 9 のとおりであった。

表 9 外国人健康成人の大腿に本剤 60 g を ODT により 3 又は 24 時間塗布したときの 血漿中リドカイン及びプロピトカインの薬物動態パラメータ (参考 5.3.3.1.7: 802-10AC035-3 試験)

塗布時間	リドカイン			プロピトカイン		
	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
3 時間	3.8 ± 0.9	120 ± 39	644 ± 183 ^{a)}	3.7 ± 1.5	67 ± 25	301 ± 105 ^{a)}
24 時間	10.3 ± 1.7	280 ± 94	3,543 ± 1,699 ^{b)}	10.0 ± 2.1	141 ± 44	1,640 ± 789 ^{b)}

評価例数各群 8 例、平均値 ± 標準偏差、a) AUC_{0-24h}、b) AUC_{0-32h}

<審査の概略>

機構は、本剤塗布時の吸収に影響を及ぼす要因について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤塗布時の血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度 (C_{max} 及び AUC) は、顔面では手背・前腕部 (又は前腕部) と比較して 3.3~7.6 倍高く (5.3.3.1.2: SKA-01-03 試験、参考 5.3.3.1.6: 802-10AC061-1 試験)、その要因として顔面では手背・前腕部と比較して皮膚の厚さが薄く (甄雅賢ほか, 臨皮, 48: 649-652, 1994)、皮膚血流量が 4~5 倍高い (Arendt-Nielsen L et al, *Acta Der Venereol.* 70: 314-318, 1990) ことが影響したと考えていること、また外陰部 (粘膜) における経皮吸収は顔面よりも高く (西岡清, 皮膚外用薬の選び方と使い方, 南江堂, 4-5, 2009)、海外における本剤の性器皮膚及び粘膜に対する用法・用量は、顔面や体軀の無傷皮膚よりも低用量で塗布時間が短く設定されているが、皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和に対して本剤が性器皮膚や粘膜に使用されることはないと考えていることを説明した。

また申請者は、急性外傷、裂傷、熱傷、慢性下腿潰瘍、アトピー性皮膚炎等では、バリア機能を有する角質層や表皮の損傷により皮膚防御機能が低下して経皮吸収が増加する可能性があり、下腿潰瘍やアトピー性皮膚炎では本剤塗布時の血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度 (C_{max}) が高値を示すことが報告 (Juhlin L et al, *Acta Der Venereol.* 69: 18-22, 1989、Vanscheidt W et al, *Eur J Dermatol.* 11: 90-96, 2001) されていることを説明した。

なお申請者は、本剤の添付文書 (案) においては、性器皮膚、粘膜及び損傷皮膚に使用しないよう注意喚起することを説明した。

機構は、本剤は局所麻酔薬の皮膚透過性を高めた製剤であり (「2. 品質に関する資料、<審査の概略> (1) 製剤」の項参照)、粘膜及び損傷皮膚に塗布した場合、血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度が高値を示すおそれがあることから、正常皮膚のみに使用し、粘膜、損傷皮膚等に使用しないよう医療従事者に十分周知することが重要と考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第 II 相試験 (5.3.4.2.1: SKA-01-04 試験) 及び国内第 III 相試験 (5.3.5.1.1: SKA-00-05 試験) の成績が提出され、安全性に関する評価資料として、国内第 I 相試験 (5.3.3.1.1: SKA-01-02 試験、5.3.3.1.2: SKA-01-03 試験) の成績が提出された。

また、有効性及び安全性の参考資料として、海外第 I 相試験 10 試験²⁹⁾、静脈穿刺予定患者を対象とした海外第 II 相試験 2 試験(参考 5.3.4.2.2: S80201-405-007-2 試験、参考 5.3.4.2.3: 82-P003 試験)、伝染性軟属腫患者を対象とした海外第 II 相試験 2 試験(参考 5.3.4.2.4: 802-10AC082-1 試験、参考 5.3.4.2.5: 802-10AC070-1 試験)、皮膚移植患者を対象とした海外第 III 相試験 1 試験(参考 5.3.5.4.2: 802-10AC060-1 試験)、血管腫患者を対象とした海外第 III 相試験 1 試験(参考 5.3.5.1.2: 3-EML-06 試験)及び第 IV 相試験 2 試験(参考 5.3.5.1.3: 051-16 試験³⁰⁾、参考 5.3.5.1.4: EM9301 試験)、並びに透析患者を対象とした海外第 IV 相試験 1 試験(参考 5.3.5.4.1: 802-10AC041-1 試験)の成績が提出され、安全性に関する参考資料として、海外第 I 相試験 5 試験(参考 5.3.3.1.3: 802-10A-165 試験、参考 5.3.3.1.4: 802-10A168 試験、参考 5.3.3.1.5: 802-10A-167-2 試験、参考 5.3.3.1.6: 802-10AC-061-1 試験、参考 5.3.3.1.7: 802-10AC035-3 試験)及び Safety Summary(参考 5.3.5.3.1)³¹⁾が提出された。なお、有害事象について、特に記載のない投与群は発現例数が 0 例であることを示す。

<提出された資料の概略>

(1) 国内第 I 相皮膚安全性試験 (5.3.3.1.1: SKA-01-02 試験<20 年 月>)

日本人健康成人男性(目標症例数 19 例)を対象に、本剤の皮膚安全性を検討するため、プラセボ及び薬剤なしを対照とした無作為化二重盲検個体内比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤及びプラセボ 20 mg、並びに薬剤なしを Finn-Chamber 付き Scanpor テープを用いて同一被験者の上背傍脊椎部に 1、2、3 及び 6 時間貼付する(密封パッチテスト)と設定された。

総投与症例 18 例全例が安全性解析対象であった。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、100 % (18/18 例)に認められ、全身性の有害事象は 72.2 % (13/18 例)、投与部位局所の有害事象は本剤貼付部位 100 % (18/18 例)及びプラセボ貼付部位 11.1 % (2/18 例)に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されていない有害事象(臨床検査値異常を含む)は、100 % (18/18 例)に認められ、いずれも投与部位局所の有害事象であり、主な事象は適用部位紅斑(本剤貼付時 18 例 [1 時間貼付部位 5 例、2 時間貼付部位 8 例、3 時間貼付部位 18 例、6 時間貼付部位 18 例]、プラセボ貼付部位 2 例 [3 時間貼付部位 1 例、6 時間貼付部位 1 例])、適用部位蒼白(本剤貼付時 17 例 [1 時間貼付部位 16 例、2 時間貼付部位 12 例、3 時間貼付部位 4 例])であった。本剤貼付部位に認められた適用部位紅斑は 18 例中 15 例が貼付後 24 時間まで、適用部位蒼白は 17 例全例が貼

²⁹⁾ 有効性及び安全性の参考資料として、海外第 I 相試験 10 試験(参考 5.3.4.1.1: 802-10A144-2 試験、参考 5.3.4.1.2: 802-10A146-2 試験、参考 5.3.4.1.3: 802-10A148-2 試験、参考 5.3.4.1.4: 802-10AC050-1 試験、参考 5.3.4.1.5: 802-10AC051-1 試験、参考 5.3.4.1.6: 802-10AC052-1 試験、参考 5.3.4.1.7: 802-10AC088-2 試験、参考 5.3.4.1.8: 802-10AC003-3 試験、参考 5.3.4.1.9: 802-10AC042-1 試験、参考 5.3.4.1.10: 802-10AC007-3 試験)が提出された。

³⁰⁾ 小児の血管腫を対象とした海外第 IV 相試験。

³¹⁾ 「Safety Summary」(参考 5.3.5.3.1)は米国承認申請添付資料の一部であり、海外で実施された薬物動態試験 5 試験、ローション剤又は乳剤を用いた第 I 相試験 5 試験、クリーム剤を用いた第 I 相試験 5 試験及び第 II 相試験 3 試験、局所安全性試験 4 試験、静脈穿刺予定患者を対象とした第 III 相試験 4 試験、皮膚移植患者を対象とした第 III 相試験 2 試験、小児の静脈穿刺予定患者を対象とした第 III 相試験 7 試験、成人を対象とした一般臨床試験 3 試験及び小児を対象とした一般臨床試験 2 試験の合計 40 試験における安全性が集計されている。

付後 4 時間までに消失した³²⁾。

パッチテスト判定基準による皮膚刺激指数³³⁾は、本剤 1、2、3 及び 6 時間貼付部位でそれぞれ 0.0、0.0、2.8 及び 11.1 であり、プラセボ及び薬剤なしではいずれの貼付部位も 0.0 であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）及び心電図について、臨床上問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、日本人健康成人男性に本剤 20 mg を単回塗布したとき、皮膚安全性に大きな問題は認められなかったことを説明した。

(2) 国内第 I 相薬物動態試験 (5.3.3.1.2: SKA-01-03 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人健康成人男性（目標症例数 24 例、各群 6 例）を対象に、本剤を単回塗布したときの安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態については「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概略」の項参照）。

用法・用量は、顔面 25 cm² に本剤 2.5 g（顔面低用量群）、顔面 50 cm² に 5 g（顔面中用量群）、顔面 100 cm² に本剤 10 g（顔面高用量群）又は手背及び前腕部 50 cm² に本剤 5 g（手背・前腕群）ODT により 2 時間塗布すると設定された。

総投与症例 24 例（各群 6 例）全例が有効性及び安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、いずれも因果関係が否定されておらず、顔面低用量群 100.0 %（6/6 例）、顔面中用量群 100.0 %（6/6 例）、顔面高用量群 100.0 %（6/6 例）、手背・前腕群 83.3 %（5/6 例）に認められ、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。主な事象は適用部位紅斑（顔面低用量群 6 例、顔面中用量群 6 例、顔面高用量群 6 例、手背・前腕群 5 例）、適用部位蒼白（顔面低用量群 2 例、顔面中用量群 2 例、顔面高用量群 1 例、手背・前腕群 3 例）等であった。

以上より申請者は、日本人健康成人男性の顔面に本剤 2.5~10 g 又は手背及び前腕部に本剤 5 g を ODT により 2 時間（単回）塗布したとき、安全性に大きな問題は認められなかったことを説明した。

(3) 国内第 II 相試験 (5.3.4.2.1: SKA -01-04 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

太田母斑又は扁平母斑に対する皮膚レーザー照射療法を受ける日本人患者（目標症例数 120 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤又はプラセボを顔面のレーザー照射部位に ODT により 2.5 g/25 cm² 60 分間、2.5 g/25 cm² 90 分間又は 5 g/25 cm² 90 分間塗布すると設定された。

総投与症例 90 例 (2.5 g/25 cm² 60 分間塗布時: 本剤群 15 例及びプラセボ群 15 例、2.5 g/25 cm² 90 分間塗布時: 本剤群 16 例及びプラセボ群 15 例、5 g/25 cm² 90 分間塗布時: 本剤群 14 例及びプラ

³²⁾ 本剤貼付時に適用部位紅斑が認められ、貼付後 24 時間までに消失しなかった 3 例のうち、2 例（3 時間貼付部位 1 例及び 6 時間貼付部位 2 例、うち 1 例は重複）は貼付後 7 日目まで、1 例（6 時間貼付部位）は貼付後 14 日目までに消失した。

³³⁾ 貼付後 24 時間の皮膚所見をパッチテスト判定基準（早川律子, 日皮会誌, 12: 1817-1819, 1998、須貝哲郎, 皮膚, 19: 210-222, 1977）に基づき 6 段階「0: 反応なし、0.5: わずかな紅斑、1.0: 明らかな紅斑、2.0: 紅斑+浮腫、丘疹、3.0: 紅斑+浮腫、丘疹+小水泡、4.0: 大水泡」で評点され、当該評点から「皮膚刺激指数 (SI) = 評点総和 ÷ 評価例数 × 100」が算出された。

セボ群 15 例) 全例が Full Analysis Set (FAS) であり、有効性及び安全性解析対象であった。

主要評価項目であるレーザー照射部位の疼痛 VAS³⁴⁾ は表 10 のとおりであり、塗布量及び塗布時間によらず本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的な有意差が認められた (いずれも $p < 0.001$ 、Wilcoxon の順位和検定)。

表 10 太田母斑又は扁平母斑を有する日本人患者 (顔面) に本剤又はプラセボを ODT により塗布したときのレーザー照射部位の疼痛 VAS (FAS、5.3.4.2.1: SKA-01-04 試験)

塗布量・塗布時間 投与群	2.5 g/25 cm ² 60 分間		2.5 g/25 cm ² 90 分間		5 g/25 cm ² 90 分間	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
評価例数	15	15	16	15	14	15
レーザー照射部位の疼痛 VAS ^{a)}	9.8 ± 17.4	56.9 ± 24.4	19.3 ± 21.5	59.3 ± 28.3	22.5 ± 21.5	63.7 ± 25.8
群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	-47.0 [-64.0, -39.0]		-40.0 [-65.0, -21.0]		-51.0 [-66.0, -20.0]	

単位: mm、a) 平均値 ± 標準偏差、b) 本剤群 - プラセボ群 (Hodges-Lehmann 推定量)

有害事象 (臨床検査値異常を含む)³⁵⁾ は、2.5 g/25 cm² 60 分間塗布時に本剤群 46.7% (7/15 例)、プラセボ群 13.3% (2/15 例)、2.5 g/25 cm² 90 分間塗布時に本剤群 25.0% (4/16 例) 及びプラセボ群 26.7% (4/15 例)、5 g/25 cm² 90 分間塗布時に本剤群 28.6% (4/14 例) 及びプラセボ群 20.0% (3/15 例) に認められ、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されていない有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、2.5 g/25 cm² 60 分間塗布時に本剤群 26.7% (4/15 例) 及びプラセボ群 6.7% (1/15 例)、2.5 g/25 cm² 90 分間塗布時に本剤群 18.8% (3/16 例) 及びプラセボ群 13.3% (2/15 例)、5 g/25 cm² 90 分間塗布時に本剤群 28.6% (4/14 例) に認められ、主な事象は適用部位紅斑 (2.5 g/25 cm² 60 分間塗布時: 本剤群 3 例、2.5 g/25 cm² 90 分間塗布時: 本剤群 3 例及びプラセボ群 2 例、5 g/25 cm² 90 分間塗布時: 本剤群 3 例)、潮紅 (2.5 g/25 cm² 60 分間塗布時: 本剤群 1 例)、錯感覚 (2.5 g/25 cm² 90 分間塗布時: 本剤群 1 例)、紅斑 (5 g/25 cm² 90 分間塗布時: 本剤群 1 例)、血中トリグリセリド増加 (2.5 g/25 cm² 60 分間塗布時: プラセボ群 1 例) であった。

以上より申請者は、太田母斑又は扁平母斑に対する皮膚レーザー照射療法を受ける日本人患者の顔面に、本剤 2.5~5 g を ODT により 60~90 分間 (単回) 塗布したとき、レーザー照射部位の疼痛緩和が得られ、安全性に大きな問題は認められなかったことを説明した。

(4) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: SKA-01-05 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

太田母斑、扁平母斑、単純性血管腫又は毛細血管拡張症³⁶⁾ に対する皮膚レーザー照射療法を受ける日本人患者 (目標症例数 60 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤又はプラセボ 1 g/10 cm² (最大 10 g/100 cm² まで) を顔面又は体躯のレーザー照射部位に ODT により 60 分間塗布すると設定された。

³⁴⁾ レーザー照射部位の疼痛 VAS は、6 ショットレーザー照射したときの最大の疼痛について、患者により 0 mm (無痛) ~ 100 mm (すごく痛い) で評価された。なお、治験実施計画書では「レーザー照射部位の局所麻酔効果 (VAS)」と定義されたが、本報告書では評価内容が明確となるよう「レーザー照射部位の疼痛 VAS」に置き換えて記載した。

³⁵⁾ 国内第Ⅱ相試験 (5.3.4.2.1: SKA-01-04 試験) では、「レーザー照射を原因とする IWP (immediate whitening phenomenon)、紅斑、出血、びらん、発赤、腫脹、痂皮形成等については、通常の皮膚レーザー照射療法時と比較して異常がある場合を除き、有害事象としない」と規定され、有害事象として収集されなかった。なお、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: SKA-01-05 試験) では、レーザー照射部位の疼痛を除き、レーザー照射による異常も有害事象として収集された。

³⁶⁾ 莓状血管腫も対象とされたが、組み入れられた症例はいなかった。

総投与症例 58 例（本剤群 28 例、プラセボ群 30 例）全例が FAS であり、有効性及び安全性解析対象であった。安全性解析対象における塗布量（平均値 ± 標準偏差、最小値-最大値）は、本剤群 3.73 ± 3.17 (0.3-10.0) g、プラセボ群 3.17 ± 2.44 (0.3-10.0) g であった。

主要評価項目である一次評価³⁷⁾におけるレーザー照射部位の疼痛 VAS³⁴⁾ は表 11 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的な有意差が認められた (p<0.001、Wilcoxon の順位和検定)。また、副次評価項目である二次評価におけるレーザー照射部位の疼痛 VAS でも同様の傾向が認められた。

表 11 太田母斑、扁平母斑、単純性血管腫、莓状血管腫又は毛細血管拡張症を有する日本人患者（顔面又は体躯）に本剤又はプラセボを ODT により塗布したときのレーザー照射部位の疼痛 VAS (FAS、5.3.5.1.1: SKA-01-05 試験)

投与群	一次評価		二次評価	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
評価例数	28	30	28	30
レーザー照射部位の疼痛 VAS ^{a)}	18.1 ± 20.1	49.6 ± 26.1	28.8 ± 22.4	58.6 ± 24.6
群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	-29.0 [-42.0, -20.0]		-30.0 [-44.0, -17.0]	

単位: mm、a) 平均値 ± 標準偏差、b) 本剤群 - プラセボ群 (Hodges-Lehmann 推定量)

有害事象（臨床検査値異常を含む）³⁵⁾ は、本剤群 82.1% (23/28 例)、プラセボ群 80.0% (24/30 例) に認められ、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されていない有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群には認められず、プラセボ群 6.7% (2/30 例) に血中ビリルビン増加及び白血球数減少 各 1 例が認められた。以上より申請者は、太田母斑、扁平母斑、単純性血管腫又は毛細血管拡張症に対する皮膚レーザー照射療法を受ける日本人患者の顔面又は体躯に、本剤 1 g / 10 cm² (最大 10 g / 100 cm² まで) を ODT により 60 分間 (単回) 塗布したとき、レーザー照射部位の疼痛緩和におけるプラセボに対する優越性が認められ、安全性に大きな問題は認められなかったことを説明した。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置づけ及び効能・効果について

1) 臨床的位置づけについて

機構は、本剤の臨床的位置づけについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、本邦において、現在、保険適用となる皮膚レーザー照射療法は表 12 のとおりであり、赤血球内に存在するヘモグロビン（赤色）を標的色素とする単純性血管腫、莓状血管腫又は毛細血管拡張症に対して色素レーザー照射療法、表皮基底層に存在するメラノサイトにより合成されるメラニン（黒色）を標的色素とする太田母斑、異所性蒙古斑及び扁平母斑に対して Q スイッチ付ルビーレーザー又は Q スイッチ付アレキサンドライトレーザー照射療法が実施されており、いずれも瘢痕等が少ない治療法 (Watanabe S et al, *N Engl J Med*, 331: 1745-1750, 1994、Morelli JG et al, *Lasers Surg Med*, 6: 94-99, 1986) として汎用されていることを説明した。

³⁷⁾ 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: SKA-01-05 試験) における有効性は、単純性血管腫に対する皮膚レーザー照射療法を受ける外国人患者を対象とした本剤と 4%Amethocaine gel の比較試験 (McCafferty DF et al, *Br J Anaesth*, 78: 286-289, 1997) において 6 ショットレーザー照射後の疼痛が評価されたことを踏まえ、試験薬塗布終了後 15 分以内にレーザー照射を開始し、「一次評価」として 6 ショットレーザー照射したときの疼痛 (VAS 及び VRS) を評価した後、引き続きレーザー照射を行い、「二次評価」としてレーザー治療終了後までの疼痛 (VAS 及び VRS) を一次評価と同様に評価すると規定された。

表 12 本邦において保険適用となる皮膚レーザー照射療法
 (「診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について」平成 22 年 3 月 5 日保医発 0305 第 1 号)

レーザー照射療法の種類	対象疾患
色素レーザー	単純性血管腫、莓状血管腫又は毛細血管拡張症
Q スイッチ付ルビーレーザー (又はルビーレーザー)	太田母斑、異所性蒙古斑、外傷性色素沈着症、扁平母斑等
Q スイッチ付アレキサンドライトレーザー	太田母斑、異所性蒙古斑、外傷性色素沈着症等

その上で申請者は、これらの皮膚レーザー照射療法では、レーザー照射装置から発生した特定の波長の光エネルギーが標的色素（ヘモグロビン又はメラニン）に吸収される際に生じる発熱により標的色素周辺の組織又は細胞（血管内皮細胞又はメラノサイト）を選択的に破壊する（渡辺晋一 日皮会誌. 115: 1599-1604, 2005）ため、発熱及び細胞破壊による一時的な疼痛を伴うこと、皮膚レーザー照射療法時の疼痛に対しては、静止状態で施術できるよう局所麻酔薬の経皮投与、浸潤麻酔又は全身麻酔が適宜選択されているが、浸潤麻酔の際にも注射針刺入時に疼痛を伴うため、海外では本剤を含む局所麻酔薬の外用剤が使用されているのに対し、本邦では皮膚レーザー照射療法時の疼痛に対する適応症を有する局所麻酔薬の外用剤がないため、簡便に使用でき、かつ十分な局所麻酔効果を有する薬剤の開発が望まれていること（大西誉光ほか、日本レーザー治療学会誌, 6: 12-17, 2007）、本剤はリドカイン/プロピトカイン共融混合物を用いることにより、局所麻酔薬の皮膚透過性を高めた外用剤である（「2 品質に関する資料、＜審査の概略＞（1）製剤」の項参照）ことから、皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和に対して使用できる有用な薬剤となると考えていることを説明した。

2) 皮膚レーザー照射療法の対象疾患及び適用部位別の有効性について

機構は、皮膚レーザー照射療法の対象疾患又は適用部位により本剤の有効性が異なる可能性がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、皮膚レーザー照射療法では、標的色素とその皮膚存在深度（表皮層又は真皮層）に応じて、適切な吸収波長、照射時間及び照射エネルギーを満たすレーザー光とその出力強度が選択される（平山峻ほか編、あざのレーザー治療、克誠堂出版、21-37, 1997）が、レーザー照射時の疼痛の発現機序はレーザー照射療法の種類及び対象疾患によらず同一であること、疼痛の程度は照射するレーザー光の出力強度及び照射部位の痛点分布により異なる可能性があり、メラニン（黒色）を標的色素とする太田母斑、異所性蒙古斑及び扁平母斑では、ヘモグロビン（赤色）を標的色素とする単純性血管腫、莓状血管腫又は毛細血管拡張症と比較して適用するレーザー光の出力強度が高いため疼痛がより強く、また顔面や手背では他の部位と比較して疼痛を感じやすいと考え、国内第Ⅱ相試験（5.3.4.2.1: SKA-01-04 試験）では顔面の太田母斑又は扁平母斑患者を対象としたこと、また国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: SKA-01-05 試験）ではより広範な皮膚レーザー照射療法時における有効性及び安全性を検討するため、対象疾患として太田母斑、扁平母斑、単純性血管腫及び毛細血管拡張症³⁶⁾、レーザー照射部位として顔面及び体躯を含めて検討を行ったことを説明した。

その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: SKA-01-05 試験）における皮膚レーザー照射療法の対象疾患及び照射部位別のレーザー照射部位の疼痛 VAS^{34, 37)}及びレーザー照射ショット総数は表 13 のとおりであり、レーザー照射部位の疼痛 VAS はプラセボ群では単純性血管腫及び毛細血管拡張症と比較して太田母斑及び扁平母斑で高値を示す傾向が認められたが、いずれの対象疾患及びレーザー照射部位においてもプラセボ群と比較して本剤群で低値を示したことを説明した。

表 13 レーザー照射療法の対象疾患及び照射部位別のレーザー照射部位の疼痛 VAS (FAS、5.3.5.1.1: SKA-01-05 試験)

レーザー照射療法の対象疾患 (標的色素)	レーザー照射部位	投与群	評価例数	レーザー照射部位の疼痛 VAS (mm)		ショット総数 (回)
				一次評価	二次評価	
太田母斑、扁平母斑 (メラニン: 黒色)	顔面	本剤	9	19.7 ± 18.2	33.8 ± 20.3	255 ± 275
		プラセボ	9	56.2 ± 32.3	67.0 ± 29.6	129 ± 192
	体躯	本剤	1	2.0	2.0	60
		プラセボ	3	63.0 ± 36.0	71.7 ± 30.1	116 ± 104
単純性血管腫、毛細血管拡張症 (ヘモグロビン: 赤色)	顔面	本剤	9	23.2 ± 28.2	35.4 ± 27.5	30 ± 28
		プラセボ	10	46.4 ± 22.7	50.4 ± 22.5	27 ± 16
	体躯	本剤	9	13.1 ± 12.1	20.0 ± 16.4	109 ± 110
		プラセボ	8	41.3 ± 19.2	54.5 ± 17.6	69 ± 97

平均値 ± 標準偏差

3) 効能・効果について

機構は、本剤の予定効能・効果を「皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和」³⁸⁾ とすることの適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、保険適用となる皮膚レーザー照射療法の対象疾患のうち、異所性蒙古斑、外傷性色素沈着症、莓状血管腫等については、国内臨床試験において本剤の有効性及び安全性を検討していないが、レーザー照射時の疼痛の発現機序(「2) 皮膚レーザー照射療法の対象疾患及び適用部位別の有効性について」の項参照)及びレーザー光の出力強度(田中誠児, 日レ医誌, 31: 110-114, 2010、永田育子, 日レ医誌, 29: 26-29, 2008、馬場直子, 日レ医誌, 27: 297-302, 2007、青木律, 小児科, 46: 2174-2180, 2005、清水祐紀, 形成外科, 52: 265-272, 2009、遠藤英樹, *Monthly Book Derma*, 115: 9-15, 2006)は国内臨床試験において対象とした太田母斑、扁平母斑、単純性血管腫及び毛細血管拡張症と大きな違いはなく、同様の有効性が期待できると考えていること、したがって、本剤の予定効能・効果を「皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和」とし、レーザー照射療法の種類又は対象疾患を限定しないことに大きな問題はないと考えていることを説明した。

また申請者は、保険適用となる皮膚レーザー照射療法以外に、シミ、シワ、ニキビ、ニキビ跡、脱毛等に対して Q スイッチ付ルビーレーザー、Nd:YAG レーザー、パルス色素レーザー、半導体レーザー、炭酸ガスレーザー等が実施されており、本邦では「単なる美容を目的とした場合は算定できない」(「診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について」平成 22 年 3 月 5 日保医発 0305 第 1 号)とされているが、海外では本剤は皮膚レーザー照射療法のみならず皮膚に対する小処置に対して承認されており、このような皮膚レーザー照射療法時の疼痛に対しても使用されている (S.G.Y.Ho et al, *Lasers Surg Med*, 43: 1-7, 2011、Henry H.L.Chan et al, *Lasers Surg Med*, 34: 98-103, 2004、S.L. Kilmer et al, *Arch Dermatol*, 139: 1279-1283, 2003、H.J. Laubach et al, *Lasers Surg Med*, 41: 110-115, 2009、R.A. Guardiano, *Dermatol Surg*, 31: 396-398, 2005) こと、しかしながら、国内臨床試験ではこれらの皮膚レーザー照射療法に対する本剤の有効性及び安全性は検討していないことから、その旨を本剤の添付文書(案)「その他の注意」の項において注意喚起していることを説明した。

³⁸⁾ 申請時効能・効果は「皮膚レーザー治療時の疼痛緩和」であったが、審査の過程において、医科診療報酬点数表における記載に準じて、予定効能・効果を「皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和」に変更する旨が申請者により説明されている。

以上について機構は、本剤はリドカイン/プロピトカイン共融混合物を用いることにより、局所麻酔薬の皮膚透過性を高めた外用剤であり、皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和に対して新たな選択肢を与えるものとする。また機構は、国内臨床試験において皮膚レーザー照射療法の代表的な対象疾患である太田母斑、扁平母斑、単純性血管腫及び毛細血管拡張症に対する本剤の有効性及び安全性が確認されており、異所性蒙古斑、外傷性色素沈着症、莓状血管腫等に対しても同様の有効性及び安全性が期待できると判断し、本剤の効能・効果として、皮膚レーザー照射療法の種類又は対象疾患によらない「皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和」とすることに臨床大きな問題はないと考えるが、このような機構の考え方については、専門協議において検討したい。

(2) 用法・用量について

機構は、本剤の塗布量及び塗布時間の設定根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、外国人健康成人に5又は10 cm²あたり本剤0.1～2.0 gをODTにより60分間塗布したとき（参考5.3.4.1.4: 802-10AC050-1試験）、皮下穿刺時の疼痛VAS¹³⁾は図6のとおりであり、0.5 g/5 cm²及び1 g/10 cm²塗布時に局所麻酔効果が最も高かったこと、10 cm²あたり本剤1又は2 gをODTにより0～360分間塗布したとき（参考5.3.4.1.5: 802-10AC051-1試験、参考5.3.4.1.6: 802-10AC052-1試験）、1 g/10 cm²塗布時の皮下穿刺時の疼痛VAS¹³⁾は図7のとおりであり、塗布時間60分以上で局所麻酔効果が高く、2 g/10 cm²塗布時でも同様の傾向を示し、これらの試験成績から、海外（米国）では静脈穿刺等の皮膚簡易手術に対する本剤の用法・用量は「20～25 cm²の皮膚表面に本剤2.5 gを塗布し、1時間以上放置する。」と規定されていることを説明した。

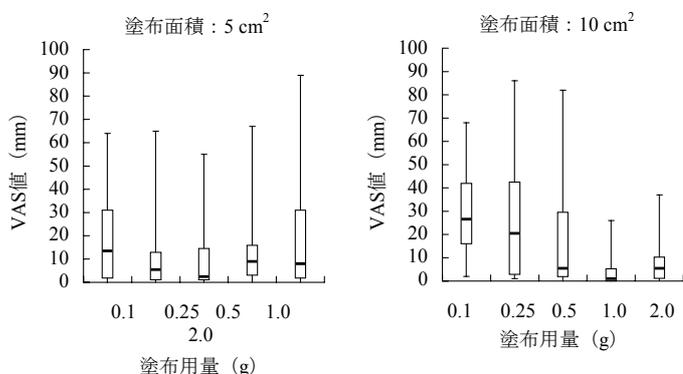


図6 外国人健康成人に5又は10 cm²あたり本剤0.1～2.0 gをODTにより60分間塗布したときの皮下穿刺時の疼痛VAS（評価例数20例、参考5.3.4.1.4: 802-10AC050-1試験）

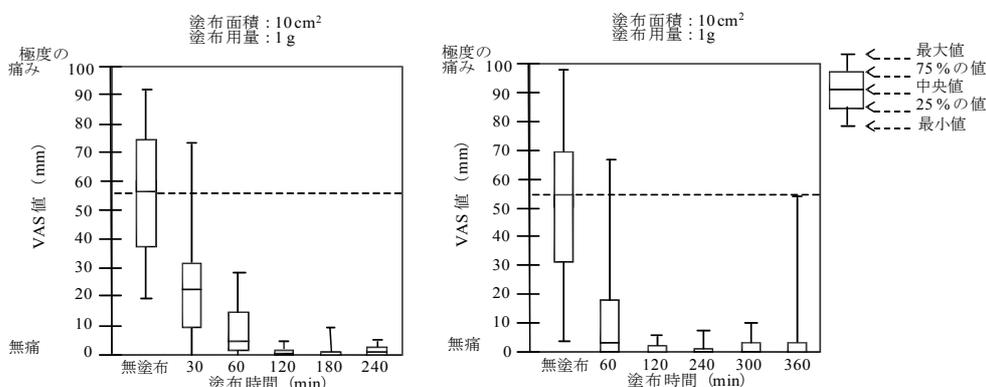


図7 外国人健康成人に本剤1 g/10 cm²をODTにより30～360分間塗布したときの皮下穿刺時の疼痛VAS（評価例数20例、参考5.3.4.1.5: 802-10AC051-1試験 [左]、参考5.3.4.1.6: 802-10AC052-1試験 [右]）

その上で申請者は、国内第Ⅱ相試験（5.3.4.2.1: SKA-01-04 試験）では、海外添付文書における皮膚簡易手術に対する本剤の塗布量（2.5 g/25 cm²）及び塗布時間（60 分間以上）を参考に、本剤の塗布量及び塗布時間を 2.5 g/25 cm² 60 分間、2.5 g/25 cm² 90 分間及び 5 g/25 cm² 90 分間塗布すると設定した結果、レーザー照射部位の疼痛 VAS の本剤群とプラセボ群の差（本剤群-プラセボ群、Hodges-Lehmann 推定量）とその 95 %信頼区間はそれぞれ-47.0 [-64.0, -39.0]、-40.0 [-65.0, -21.0] 及び-51.0 [-66.0, -20.0] であり、塗布用量及び塗布時間による違いは認められなかったこと、したがって、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: SKA-01-05 試験）では、レーザー照射面積が患者毎に異なることを考慮し、本剤 1 g/10 cm²（最大 10 g/100 cm²）を ODT により 60 分間塗布すると設定したことを説明した。

また申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: SKA-01-05 試験）における実際の塗布量及び塗布面積は表 14 のとおりであり、本剤は海外臨床試験（参考 5.3.3.1.7: 802-10AC035-3 試験）では大腿に 60 g/400 cm² を 24 時間まで ODT により塗布したときの安全性が確認されているものの、国内臨床試験では塗布量 10 g/100 cm²、塗布時間 2 時間を超えて ODT により塗布したときの安全性は確認されていないこと、1 回あたりのレーザー照射面積は通常 100 cm² 以下であること（茂木定之, 広島医学, 47: 1444-1446, 1994、王丸光一, 形成外科, 44: S77-S82, 2001）を踏まえ、本剤の用法・用量は、「通常、成人には、レーザー照射予定部位に 10 cm² あたり本剤 1 g を密封法（ODT）により 60 分間塗布する。なお、1 回あたりの塗布量は 10 g までとし、塗布時間は 120 分を超えないこと。」とすることが適切と判断したことを説明した。

表 14 国内第Ⅲ相試験における治験薬の塗布量及び塗布面積（FAS、5.3.5.1.1: SKA-01-05 試験）

レーザー照射療法の対象疾患（標的色素）	レーザー照射部位	投与群	評価例数	塗布量 (g)	塗布面積 (cm ²)
太田母斑、扁平母斑 (メラニン: 黒色)	顔面	本剤	9	3.0 ± 2.1 (1-7)	25.0 ± 20.5 (5-70)
		プラセボ	9	3.0 ± 2.0 (0.5-7)	29.7 ± 19.5 (5-70)
	体躯	本剤	1	2.0	20.0
		プラセボ	3	5.0 ± 4.4 (2-10)	50.0 ± 43.6 (20-100)
単純性血管腫、 毛細血管拡張症 (ヘモグロビン: 赤色)	顔面	本剤	9	2.1 ± 1.8 (0.4-5)	21.2 ± 17.7 (4-50)
		プラセボ	10	2.6 ± 1.4 (1-5)	25.7 ± 14.2 (10-50)
	体躯	本剤	9	6.3 ± 3.9 (0.3-10)	62.6 ± 39.4 (3-100)
		プラセボ	8	3.5 ± 3.2 (0.3-10)	34.6 ± 32.1 (3-100)

平均値 ± 標準偏差 (最小値-最大値)

機構は、本剤は局所麻酔薬の皮膚透過性を高めた外用剤であり、不適正な使用による過量投与等を回避するため、本剤の塗布量及び塗布時間について適切な上限を規定する必要があると考えており、国内臨床試験の成績に基づき、通常、成人には 1 g/10cm² を ODT により 60 分間塗布し、最大 10 g/100cm²、120 分を超えないことと設定することは適切であると考えている。

(3) 安全性について

1) 投与部位局所の有害事象について

機構は、本剤塗布時に発現する投与部位局所の有害事象について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: SKA-01-05 試験）³⁵⁾ 及び海外臨床試験 42 試験³⁹⁾ において認められた主な投与部位局所の有害事象は表 15 のとおりであり、紅斑や蒼白が多く発現したが、皮膚レーザー照射療法では照射直後に照射野皮膚が白くなる IWP（immediate whitening phenomenon）、その後に浮腫性紅斑、皮下出血、びらん、水泡、痂皮、落屑、色素沈着等がみられることが知られており（大原國章ほか編、皮膚科領域におけるレーザー治療の基本的原理、克誠堂出版: 21-37, 1997）、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: SKA-01-05 試験）ではいずれの事象もレーザー照射によるものと判定され、因果関係は否定されていること、海外臨床試験では紅斑及び蒼白以外に浮腫及び温度感覚の変化（熱感、冷感）が認められたが、ほとんどの事象は軽度又は中等度で一過性であったことから、本剤塗布時の投与部位局所における安全性に大きな問題はないと考えていることを説明した。

表 15 国内第Ⅲ相試験及び海外臨床試験 42 試験において認められた主な投与部位局所の有害事象

使用目的	国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: SKA-01-05 試験)	海外臨床試験 42 試験 ^{a)}	
	皮膚レーザー照射療法時の 疼痛緩和	皮膚簡易手術 ^{b)} (Minor Procedures)	皮膚大手術 ^{c)} (Major Procedures)
用法・用量	1 g/10cm ² (最大 10 g) 60 分間	2~2.5 g/20~25 cm ² 60 分間以上	1.5~2 g/10 cm ² 120 分間以上
(適用部位) 血腫	14/28 (50.0)	-	-
(適用部位) 紅斑	9/28 (32.1)	183/1,234 (14.8)	172/538 (32.0)
(適用部位) 蒼白	8/28 (28.6) ^{d)}	393/1,144 (34.4)	208/526 (39.5)
(適用部位) 痂皮	4/28 (14.3)	-	-
(適用部位) 腫張	3/28 (10.7)	-	-
(適用部位) そう痒感	3/28 (10.7)	54/866 (6.2)	-
(適用部位) びらん	3/28 (10.7)	-	-
浮腫	0/28	14/1,234 (1.1)	71/498 (14.3)
温度感覚の変化(熱感、冷感)	0/28	86/1,200 (7.2)	8/325 (2.5)

有害事象発現例数/評価例数（発現率 %）、-: 総括報告書に該当する有害事象の記載なし

a) 本文脚注 39 参照、b) 静脈穿刺、皮膚レーザー照射等、c) 分層植皮片採取等、d) 適用部位蒼白 6 例及び蒼白 2 例

2) 全身性の有害事象（過量投与及びメトヘモグロビン血症）について

機構は、本剤塗布時に発現する全身性の有害事象について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内臨床試験 4 試験（5.3.3.1.1: SKA-01-02 試験、5.3.3.1.2: SKA-01-03 試験、5.3.4.2.1: SKA-01-04 試験、5.3.5.1.1: SKA-01-05 試験）及び海外臨床試験 42 試験³⁹⁾ において、因果関係が否定されていない全身性の有害事象として 2 例以上報告された事象はないこと、一方、海外製造販売後の安全性情報（報告期間: 1984 年 11 月 1 日 [国際誕生日] 以降、2010 年 3 月 31 日まで、推定使用患者数: のべ 3 億人以上⁴⁰⁾）において、重篤な有害事象としてメトヘモグロビン血症 44 件、過量投与 19 件、痙攣 16 件、チアノーゼ 12 件、意識消失 10 件等が報告されていることを説明した。

³⁹⁾ 海外臨床試験における安全性は、Safety Summary（参考 5.3.5.3.1）（脚注 31 参照）に纏められた 40 試験のうち、本剤（クリーム剤）以外のローション剤又は乳剤を用いた海外第Ⅰ相試験 5 試験を除く 35 試験に、当該 Summary に含まれていない参考資料とされた海外臨床試験 7 試験（参考 5.3.3.1.6: 802-10AC-061-1 試験、参考 5.3.4.1.7: 802-10AC088-2 試験、参考 5.3.4.2.4: 802-10AC082-1 試験、参考 5.3.4.2.5: 802-10AC070-1 試験、参考 5.3.5.1.2: 3-EML-06 試験、参考 5.3.5.1.3: 051-16 試験、参考 5.3.5.1.4: EM9301 試験）を加えた、合計 42 試験について集計された。なお、Safety Summary（参考 5.3.5.3.1）では、試験実施時期が古く、すべての有害事象が必ずしも正確に記録されていないため、総括報告書に明記されている有害事象についてのみ集計され、該当する有害事象に関する記載がある試験の評価例数を分母として有害事象発現率（%）が算出されている。

⁴⁰⁾ 海外では本剤と同濃度（リドカイン/プロピトカイン共融混合物 5%）の貼付剤（販売名: EMLA パッチ）も販売されており、製造販売後の安全性情報は本剤と当該パッチを合算して集計されている。推定使用患者数は、1 人あたりの使用量を本剤 5 g 又は EMLA パッチ 2 枚と仮定して算出され、80%以上を本剤が占めている。

その上で申請者は、本剤塗布時に発現するメトヘモグロビン血症はプロピトカインにより誘発され、小児ではメトヘモグロビン還元酵素活性が低いと報告(A Nilsson et al, *Br J Anaesth*, 64: 72-76, 1990) されていること、海外製造販売後の安全性情報(報告期間: 1984年11月1日〔国際誕生日〕以降、2010年3月31日まで)において報告された重篤なメトヘモグロビン血症は表16のとおりであり、44件中28件が過量投与⁴¹⁾であったこと、44件中32件が6歳以下の小児で、1歳未満の小児では過量投与のみならず適正使用量投与でも多く発現していること、適正使用量で発現した7件中2件ではメトヘモグロビン血症を誘発することが報告されている他の局所麻酔薬を併用していたことから、過量投与、小児への投与及びメトヘモグロビン血症を誘発する薬剤との併用がメトヘモグロビン血症発現のリスク要因となると考えていることを説明した。

表 16 海外製造販売後の安全性情報において報告された重篤なメトヘモグロビン血症
(報告期間: 1984年11月1日〔国際誕生日〕以降、2010年3月31日まで)

年齢	適正使用量投与	過量投与	投与量不明	合計
1歳未満	3	4	7	14
1～6歳	2	16	0	18
7～12歳	0	1	0	1
13歳以上	2	7	2	11
合計	7	28	9	44

報告件数

したがって申請者は、本剤の添付文書(案)において、「重大な副作用」として、チアノーゼ等の症状を伴うメトヘモグロビン血症、意識障害、振戦、痙攣等の中毒症状が現れることがある旨を注意喚起するとともに、これらの症状を「過量投与」の項に記載していること、またメトヘモグロビン血症に関しては、メトヘモグロビン血症の患者を「禁忌」、グルコース-6-リン酸脱水素(G-6-PD)酵素欠乏患者(メトヘモグロビン血症を発現しやすい)を「慎重投与」、メトヘモグロビン血症を誘発することが報告されている薬剤(サルファ剤、エステル型局所麻酔薬、硝酸薬)を「併用注意」とし、「小児等への投与」の項に1歳未満の小児(低出生体重児、新生児又は乳児)では重篤なメトヘモグロビン血症が多く報告されている旨を注意喚起していることを説明した。

また申請者は、海外(米国)では局所麻酔薬の外用剤について、美容目的(レーザー脱毛)で自己投与により広範囲に大量塗布したことによる死亡例が報告されたことを受けて、2009年1月に不適正な使用による重篤な副作用の発現リスクに関する注意喚起(Stakeholder Letter 2009.01.16)がなされていることから、本邦においては、本剤の最大塗布量 10 g/100cm²を遵守する(「(2)用法・用量について」の項参照)とともに、保険適用外の皮膚レーザー照射療法に対する使用を推奨することがないよう(「(1)本剤の臨床的位置づけ及び効能・効果について」の項参照)、適正使用推進のための情報提供を徹底することを説明した。

以上について機構は、本剤塗布時の安全性について、投与部位局所の有害事象として紅斑等が認められるものの、ほとんどの事象が軽度又は中等度であり、臨床的に大きな問題となる可能性は低いと考えるが、一方で全身性の有害事象としてメトヘモグロビン血症、痙攣、意識消失等が

⁴¹⁾ 適正使用量の目安として、成人(13歳以上)では海外臨床試験(5.3.3.1.7: 802-10AC035-3試験)において最大60gまで投与したときの安全性が確認されていることから60g、小児では海外添付文書で規定されている年齢区分別の最大塗布量(新生児及び3ヶ月未満の乳児では1g/10cm²、3ヶ月以上12ヶ月未満の乳児では2g/20cm²、1～6歳では10g/100cm²、7～12歳では20g/200cm²まで)とし、これらを超えた場合に「過量投与」として集計されている。

報告されていることから、本剤の使用にあたっては、これらの重篤な副作用の発現リスクを十分に考慮した上で必要最小限の使用とするよう適正使用に関する情報提供を徹底することが重要と考える。また機構は、投与部位局所における有害事象（紅斑、錯感覚等）、メトヘモグロビン血症及び中毒症状（意識障害、振戦、痙攣等）については、製造販売後調査等において引き続き検討する必要があると考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、特に問題は認めなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことに支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.4.2.1、5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、治験依頼者において、重篤で予測できない副作用等の情報入手後、直ちに治験責任医師及び実施医療機関の長に通知していない事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことに支障はないものと判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考えるが、本剤の臨床的位置づけ及び効能・効果については、専門協議においてさらに検討が必要と考える。なお、投与部位局所における有害事象（紅斑、錯感覚等）、メトヘモグロビン血症及び中毒症状（意識障害、振戦、痙攣等）については、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 23 年 10 月 14 日作成

I. 申請品目

[販 売 名]	エムラクリーム
[一 般 名]	リドカイン、プロピトカイン
[申 請 者 名]	佐藤製薬株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 3 月 15 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、機構の判断は支持された。専門協議における検討を踏まえ、機構は以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 本剤の効能・効果及び小児に対する使用について

専門協議では、本剤の効能・効果を「皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和」とすること（審査報告 (1) 「4. 臨床に関する資料、(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (1) 本剤の臨床的位置づけ及び効能・効果について」の項参照）に臨床上大きな問題はないと考える機構の意見は支持された。一方で、国内外の臨床試験において本剤の安全性等が確認されていない皮膚レーザー照射療法の対象疾患のうち、莓状血管腫は毛細血管が増殖した病変であり、特に腫瘤型では皮膚が薄く、薬物吸収が他の疾患と異なる可能性を否定できないこと、莓状血管腫、単純性血管腫等に対する皮膚レーザー照射療法は主に小児に多く実施されており、海外において本剤の用法・用量は成人と小児で異なる⁴²⁾ が、一般的に外用剤では小児と成人の推奨用法・用量が異なるとは認識せずに使用されていること、重大な副作用の 1 つであるメトヘモグロビン血症は特に 1 歳未満の小児に多く報告されていること（審査報告 (1) 「4. 臨床に関する資料、(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (3) 安全性について、2) 全身性の有害事象について」の項参照）から、本邦において本剤の小児に対する推奨用法・用量を早期に検討する必要があるとの意見が出された。また、海外では局所麻酔薬の外用剤の不適正な使用による重篤な副作用の発現リスクに関する注意喚起(Stakeholder Letter 2009.01.16)がなされていることから、本邦における本剤の成人に対する最大塗布量 (10 g/100 cm²) 及び最大塗布時間 (120 分) を遵守するとともに、過量投与時の臨床症状等を情報提供する必要があるとの意見が出された。

⁴²⁾ 海外添付文書において、小児等に対する本剤の最大塗布量及び最大塗布時間は、新生児及び 3 ヶ月未満 (体重 5 kg 未満) では 1 g/10 cm²、1 時間、3 ヶ月以上 12 ヶ月未満 (体重 5 kg 超) では 2 g/20 cm²、4 時間、1~6 歳 (体重 10 kg 超) では 10 g/100 cm²、4 時間、7~12 歳 (体重 20 kg 超) では 20 g/200cm²、4 時間までと規定されている。

