
リドカイン/プロピトカイン
エムラクリーム

C T D

第2部（モジュール2）：
C T Dの概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

佐藤製薬株式会社

略号一覧表

略号	省略していない表現	説明
ALT (GPT)	L-alanine aminotransferase (Glutamic pyruvic transaminase)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)
AST (GOT)	Asparate Aminotransferase (Glutamic oxaloacetic transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)
AUC	Area under the concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
C _{max}	Maximal drug concentration	最高血中薬物濃度
EMLA	Eutectic Mixture of Local Anesthetics	局所麻酔薬の共融混合物 外国における 5%SKA-01 製剤の販売名 (EMLA [®] Cream 及び EMLA [®] Patch)
LDH	Lactate dehydrogenase (Lactic dehydrogenase)	乳酸脱水素酵素
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology/Japanese	ICH 国際医薬用語集／日本語版
PT	Preferred Term	ICH 国際医薬用語集の基本語
SD	Standard Deviation	標準偏差
SKA-01		本開発品目の有効成分であるリドカインとプロピトカインの等量共融混合物。
SOC	System Organ Class	ICH 国際医薬用語集の器官別大分類
T _{max}	Time of occurrence for maximum concentration	最高血中濃度到達時間
VAS	Visual Analogue Scale	疼痛の程度を 0~100 mm のスケールで目視アナログ表示したもの
VRS	Verbal Rating Scale	疼痛の程度を問診し、数段階で評価したもの

目 次

2.5.1	製品開発の根拠.....	1
2.5.2	生物薬剤学に関する概括評価.....	6
2.5.3	臨床薬理に関する概括評価.....	7
2.5.4	有効性の概括評価.....	13
2.5.5	安全性の概括評価.....	24
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論.....	34
2.5.7	参考文献.....	37

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 レーザー治療

皮膚色を決める色素には、表皮基底層に存在するメラノサイト内のメラノゾームで生合成される黒い色素のメラニンと赤血球に存在する赤い色素のヘモグロビンがある。

皮膚色素病変のうち、黒あざ、茶あざ及び青あざは、メラニンが限局的に増加している疾患で、メラニンが皮膚の深層にあるほど皮膚の色は青く、皮膚の表面に存在するほど黒色となる。これらのあざのうち、代表的な太田母斑は、顔面の額から頬部の真皮にメラニン産生細胞 (melanocyte) が増殖する疾病 (dermal melanocytosis) である。近年、メラニンによるあざに、Qスイッチルビレーザースイッチアレキサンドライトレーザーを用いた治療が有効であることが明らかにされた。さらに照射時間 (パルス幅) を短く調節することにより、他の細胞や器官への影響を少なくすることが可能となり、これまでのドライアイス冷凍療法や皮膚移植処置に比べて瘢痕形成や脱色素、手術跡が残るなどの副作用の心配はほとんどなくなった。現在ではこのQスイッチレーザー照射を繰り返すことにより、瘢痕を残さず色を薄くすることができるようになった¹⁾。

また、赤あざである血管腫とは、真皮あるいは皮下脂肪組織の血管の永続的な拡張あるいは増生により赤血球が多数存在し、赤血球の持つヘモグロビンのために赤く見える皮膚病変である。血管腫には以前はアルゴンレーザーが用いられていたが、瘢痕などの副作用が少ない色素レーザーを用いた治療が有効であることが明らかにされた²⁾。

レーザーによる母斑又は血管腫の治療は、レーザー発生装置で発生させた特定の波長の光エネルギーをメラニン産生細胞又はヘモグロビンに吸収させ、これが変換されて生じる熱エネルギーによりメラニン産生細胞又は血管内皮細胞を特異的に破壊させることにより行われる (図 2.5.1.1-1)。したがって、治療時にはレーザー光線による発熱と細胞破壊のために痛みを伴う。このレーザー照射時の疼痛抑制並びに痛みによる患者体動を防ぐため、治療に先立ち浸潤麻酔が行われるが、注射による局所麻酔薬投与自体が疼痛を惹起するという問題がある。そのため、皮膚レーザー治療時に外用で局所麻酔効果を発現する製剤が望まれており、本剤の開発を行った³⁾。

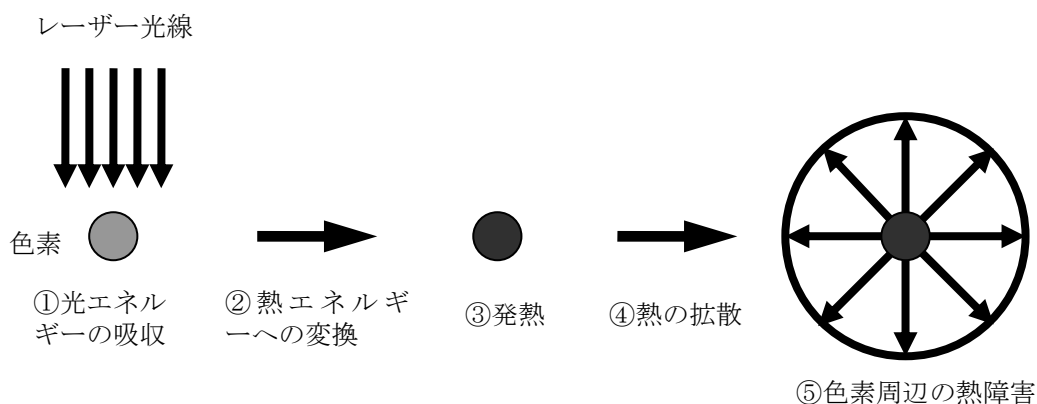


図 2.5.1.1-1 特定の色素にレーザー光を照射した場合の光エネルギーの推移⁴⁾

(5.4 参考文献 18)

2.5.1.2 本剤の開発を行った科学的背景

皮膚外用剤は受動拡散により経皮吸収され、その吸収速度は濃度勾配に比例する。リドカイン（融点約 68℃）又はプロピトカイン（融点約 38℃）をそれぞれ単独で可溶化剤に溶解し界面活性剤を用いて水中に乳化させると、製剤中には水に溶解した有効成分、界面活性剤により水に溶解した有効成分、及び界面活性剤により乳化した有効成分を含む油滴が存在する。その製剤を皮膚に塗布すると、水に溶解した有効成分だけが角質層を通過して真皮に到達し、皮膚からの吸収により減少した水に溶解した有効成分は、主に油滴中から補われる（図 2.5.1.2-1）。したがって、油滴中のリドカインの含有率を上昇させると、油滴から水中への補填速度を上げることができ、その結果皮膚から吸収量を増大させることができると考えられている。しかし、これらの溶媒や乳化剤などの不活性成分の存在により、油滴中の有効成分の割合が低下することから、単味の製剤では、正常皮膚において臨床で十分な麻酔効果を発現させるまでには至らなかった。

Astra 社（現アストラゼネカ社）で開発された 5%SKA-01 クリームは、局所麻酔薬であるリドカイン（2-Diethylamino-*N*-(2,6-dimethylphenyl)acetamide）及びプロピトカイン（(2*RS*)-*N*-(2-Methylphenyl)-2-(propylamino)-propanamide）の共融混合物を、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXを加えてクリームとした外用局所麻酔製剤である。リドカインとプロピトカインを等モル混合した共融混合物は融点が約XXXX℃となり、室内温度で液体となる⁵⁾。このリドカインとプロピトカインの共融混合物（SKA-01）には可溶化剤添加の必要がなく、XXXXXXXXXXを加えるだけで、有効成分の油滴を水中に乳化させることができ、可溶化剤を用いて同様に調製された単味製剤に比べて乳化した油滴中の有効成分量が極めて高くなる。この結果、皮膚から吸収された有効成分（リドカイン及びプロピトカイン）は、速やかに油滴中から水中へ補われ、さらに水中から皮膚への吸収が高くなり、有用な局所麻酔効果が得られるようになった。

5%SKA-01 クリームは、局所麻酔剤として 1984 年スウェーデンにおいて EMLA[®] Cream の商品名で承認されて以降、世界約 70 カ国で承認を取得している。また、小児や性器粘膜・下腿潰瘍等に対する使用についても承認を取得して汎用されており、一般的な成書にも記載されている⁶⁾。

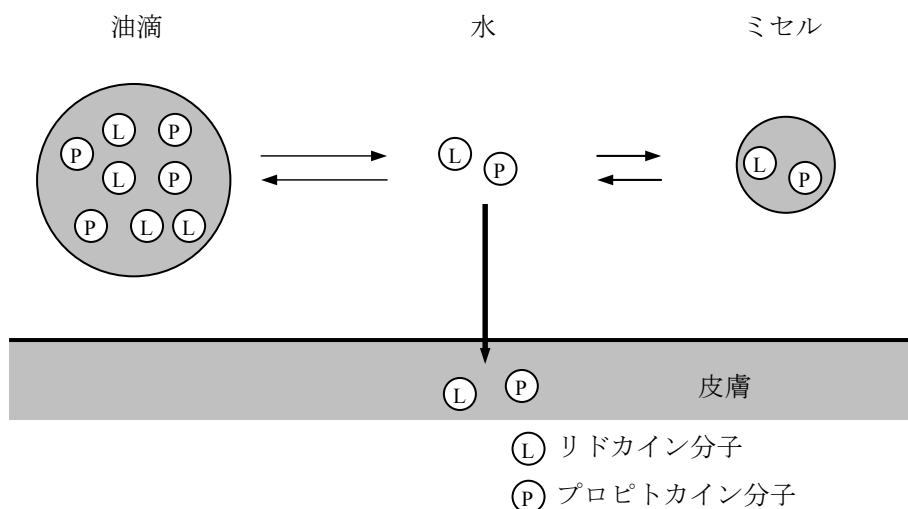


図 2.5.1.2-1 本剤の吸収過程の模式図

2.5.1.3 臨床開発の経緯

2.5.1.3.1 第Ⅰ相試験計画

本邦における臨床開発は、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（以下、医薬品機構）との2回の対面相談（20 年 月 日及び20 年 月 日）を実施した後、20 年 月（皮膚安全性試験、試験番号：SKA-01-02）より開始した。

すなわち、

-----について助言を求めた。その結果、

こととした。

第Ⅰ相皮膚安全性試験（試験番号：SKA-01-01）の初回治験届（20 年 月 日）を提出した

その後、改訂した第Ⅰ相皮膚安全性試験（試験番号：SKA-01-02）の治験届を20 年 月 日に提出した。この試験では、本剤の皮膚刺激性を評価することに加えて、外国での臨床試験で観察されている塗布部位の蒼白化、紅斑の発現についても十分に観察・評価することを目的として、プラセボを対照としたランダム化二重盲検自己対照試験を実施した。その結果、皮膚刺激性は低く、皮膚安全性面で臨床的に問題がないことが示された。

ついで第Ⅰ相薬物動態試験（試験番号：SKA-01-03）を20 年 月から実施した。リドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度の和は、毒性を発現すると考えられる濃度を遥かに下回っており、本剤の良好な忍容性が確認された。

2.5.1.3.2 第Ⅱ相臨床試験

本剤の用法・用量設定試験を実施するにあたり、医薬品医療機器総合機構との対面相談（20 年 月 日）を行い、得られた助言に基づき、第Ⅱ相臨床試験（試験番号：SKA-01-04）を20 年 月より実施した。本試験では顔面の母斑患者を対象とし、多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験のデザインで実施した。その結果、いずれの用法・用量においても本剤群はプラセボ群に対して有意な局所麻酔効果を示し、レーザー照射部位10 cm²あたり本剤1 gを60分間密封塗布することにより十分な効果が示されたことから、この用法・用量を選択した。これは外国において用いられている用法・用量と同様であった。

2.5.1.3.3 第Ⅲ相臨床試験

第Ⅱ相臨床試験で設定された用法・用量の検証試験を実施するにあたり、医薬品医療機器総合機構との対面相談（20 年 月 日）を行い、得られた助言に基づき、第Ⅲ相臨床試験（試験番号：SKA-01-05）を20 年 月より実施した。本試験では実際の臨床現場での使用を想定し、母斑及び血管腫患者を対象とし、多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験のデザインで実施した。

その結果、1 g/10 cm²の用量の60分間密封塗布で本剤群はプラセボ群に対して有意な局所麻酔効果を示し、安全性面にも問題はなかった。また、診断名別、投与部位別の層別解析においても、本剤群はプラセボ群に対して有意な局所麻酔効果を示し、本剤のレーザー治療時の疼痛緩和に対する有効性及び安全性が検証された。

2.5.1.3.4 今回の承認申請に用いる臨床試験データパッケージ

今回の承認申請に用いる臨床試験データパッケージは、国内で実施された第I相皮膚安全性試験（試験番号：SKA-01-02）、第I相薬物動態試験（試験番号：SKA-01-03）、第II相試験（試験番号：SKA-01-04）、第III相試験（試験番号：SKA-01-05）の4試験から構成される。これら国内試験の要約を表2.5.1.3.4-1に示した。

なお、外国における臨床試験は国内臨床試験データパッケージを補完する目的で、参考資料として適宜使用した。

全ての国内試験は本邦GCP（厚生労働省令第24号、平成9年3月27日）を遵守して実施した。

表 2.5.1.3.4-1 国内臨床試験の要約

試験の種類 (試験の取扱い)	報告書番号 (実施国)	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	健康被験者 又は 患者の診断 名	治験薬 投与方法 投与経路	登録時完了 時の群別被 験者数	男性/女性 平均年齢 (範囲)	主たるエンド ポイント	試験 期間
第 I 相試験 (評価資料) 5.3.3.1.1	SKA-01-02 (日本)	皮膚に対する安 全性の確認	ランダム化自 己対照二重盲 検試験 プラセボ、無処 置対照	健康成人 男性	5%SKA-01 クリーム 0.02 g を背 部皮膚に 1、2、3 及び 6 時間 密封塗布#	19/18	18/0 25.6 (20~34)	皮膚所見 本邦パッチテ スト判定基準 に基づく評価	20██年██月
第 I 相試験 (評価資料) 5.3.3.1.2	SKA-01-03 (日本)	日本人での薬物 動態の確認及び 忍容性の検討	オープン試験	健康成人 男性	5%SKA-01 クリーム 2 時間密封 塗布 2.5 g 顔面 5 g 顔面 10 g 顔面 5 g 手背	合計 24/24 6/6 6/6 6/6 6/6	24/0 24.6 (20~34)	ピンプリック 法での局所麻 酔効果の有無 血漿中濃度	20██年██月 ~ ██年██月
第 II 相試験 (評価資料) 5.3.4.2.1	SKA-01-04 (日本)	至適塗布時間、塗 布用量の検討	ランダム化二 重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	顔面に太田 母斑又は扁 平母斑を有 する患者	5%SKA-01 クリーム、プラセボ クリーム顔面密封塗布 5%SKA-01 2.5 g/25 cm ² 60 分間 5%SKA-01 2.5 g/25 cm ² 90 分間 5%SKA-01 5 g/25 cm ² 90 分間 プラセボ 2.5 g/25 cm ² 60 分間 プラセボ 2.5 g/25 cm ² 90 分間 プラセボ 5 g/25 cm ² 90 分間	合計 90/90 15/15 16/16 14/14 15/15 15/15 15/15	13/77 35.3 (15~63)	レーザー照射時 の疼痛 VAS、VRS	20██年██月 ~ ██年██月
第 III 相試験 (評価資料) 5.3.5.1.1	SKA-01-05 (日本)	皮膚レーザー照 射時の疼痛に対 する局所麻酔効 果の検証	ランダム化二 重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	母斑又は血管 腫を有する患 者	5%SKA-01 クリーム、プラセボ クリーム 10 cm ² あたり治験薬 1 g を 1 時間密封塗布 5%SKA-01 クリーム プラセボクリーム	合計 58/58 28/28 30/30	14/44 37.2 (16~64)	レーザー照射時 の疼痛 VAS、VRS	20██年██月 ~ 20██年██月

: 貼布には Finn-chamber 付き Scanpor[®]テープを用いた。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

国内で実施した 4 試験（試験番号：SKA-01-02、SKA-01-03、SKA-01-04、SKA-01-05）で用いた製剤は、全て外国で現在市販されている製剤と同じ処方の製剤である。

現在市販されている製剤では、外国で実施された臨床試験で用いられた製剤処方から、XXXXXXXXXXがXXXXXXXXXXを含まないグレードの製品に環境問題の観点から変更されているが、この処方変更は生物学的同等性試験を必要とするものではなく、薬剤学的に同等であると考えられた。なお、国内の臨床試験で用いられた製剤は、全てこの新しい処方の製剤である。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本邦における本剤の臨床薬理試験として、国内第 I 相皮膚安全性試験（試験番号：SKA-01-02）及び、国内第 I 相薬物動態試験（試験番号：SKA-01-03）の 2 試験を実施した。

国内第 I 相皮膚安全性試験（試験番号：SKA-01-02）では健常成人男性 18 例を対象に、本剤の皮膚刺激性と皮膚局所反応の評価を、ランダム化二重盲検自己対照試験のデザインで実施した。

Finn-chamber 付き Scanpor[®]テープを用いて本剤を 1、2、3 及び 6 時間密封塗布し、塗布した部位の貼布 24 時間後の皮膚刺激指数は、それぞれ 0、0、2.8 及び 11.1 であったことから皮膚刺激性は低く、本剤の忍容性が認められた。

本剤を含め、局所麻酔剤には低濃度で血管収縮、高濃度で血管拡張という二相性の血管運動効果を発揮することが知られており^{7), 8)}、外国で実施された臨床試験においてこの薬理作用に起因する適用部位の蒼白及び紅斑が発現している（2.7.4 参照）。

国内第 I 相皮膚安全性試験（試験番号：SKA-01-02）における本剤貼布部位の皮膚局所反応所見の発現例数を、表 2.5.3-1 及び図 2.5.3-1 に示した。貼布後短時間（1～3 時間）に軽度の蒼白化を 18 例中 17 例（94.4%）が示し、その頻度は貼布時間が短いほど高かったが、貼布 4 時間後には全て消失した。また、全例が軽度の紅斑を示し、その頻度は貼布時間が長いほど高く、3 及び 6 時間貼布部位では全例に認められたが、貼布 24 時間後には大部分消失した。蒼白化と紅斑以外の皮膚局所反応は、全例で認められなかった。この適用部位における蒼白化と紅斑は、本剤による血管収縮作用及び拡張作用にそれぞれ起因するものと考えられた。

なお、国内第 I 相薬物動態試験（試験番号：SKA-01-03）においても、紅斑が 24 例中 23 例（95.8%）、蒼白化が 24 例中 8 例（33.3%）に発現したが、塗布 24 時間後までに全て消失した。

これらの蒼白化と紅斑はいずれも軽度であり、全て処置なしで回復したことから、皮膚安全性の面で臨床的に問題がないと考えられた。

表 2.5.3-1 本剤貼布部位の皮膚局所反応所見の発現例数＜試験番号：SKA-01-02＞

(5.3.3.1.1 表 11.4.1.2a の改変)

薬剤群	貼布時間	皮膚所見	貼布開始後時間別の発現例数（全 18 例）								
			1 時間	2 時間	3 時間	4 時間	6 時間	8 時間	10 時間	24 時間	
5%SKA-01 クリーム	1 時間	蒼白化	16	6	0	0	0	0	0	0	0
		紅斑	2	2	0	1	0	0	0	0	0
		その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2 時間	蒼白化	—	12	1	0	0	0	0	0	0
		紅斑	—	1	6	1	3	1	1	1	0
		その他	—	0	0	0	0	0	0	0	0
	3 時間	蒼白化	—	—	4	0	0	0	0	0	0
		紅斑	—	—	5	7	15	17	12	12	1
		その他	—	—	0	0	0	0	0	0	0
	6 時間	蒼白化	—	—	—	—	0	0	0	0	0
		紅斑	—	—	—	—	10	17	17	17	3
		その他	—	—	—	—	0	0	0	0	0

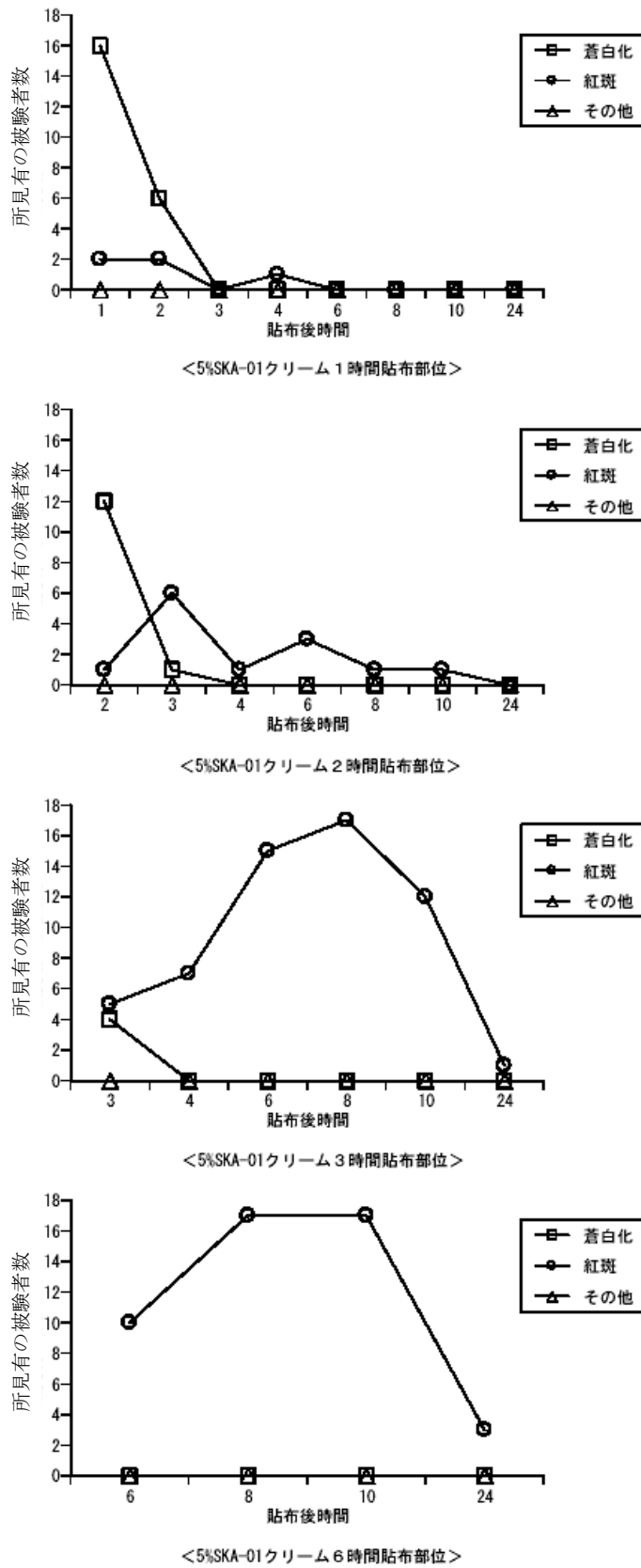


図 2.5.3-1 本剤貼布部位の皮膚局所反応所見の発現例数<試験番号：SKA-01-02>
(5.3.3.1.1 図 11.4.1.2a の改変)

国内第 I 相薬物動態試験（試験番号：SKA-01-03）では健常成人男性 24 例を対象に、本剤 2 時間密封塗布における薬物動態を、塗布量及び塗布部位の異なる 4 群で検討した。

試験結果を表 2.5.3-2 及び図 2.5.3-2~5 に示した。有効成分であるリドカインとプロピトカインの最高血中薬物濃度 C_{max} （平均±SD）は顔面低用量群 2.5 g/25 cm²、中用量群 5 g/50 cm²、高用量群 10 g/100 cm² 及び手背・前腕部 5 g/50 cm² 塗布において、リドカインでそれぞれ 42.3±27.5 ng/mL、62.3±15.9 ng/mL、98.9±21.8 ng/mL 及び 8.2±1.6 ng/mL、プロピトカインでそれぞれ 26.7±16.0 ng/mL、35.1±8.9 ng/mL、60.1±8.4 ng/mL 及び 5.4±1.8 ng/mL であった。顔面塗布では用量依存的に両薬剤の C_{max} は上昇し、手背・前腕部塗布では同量の顔面塗布に比べ、 C_{max} は低かった。また、血漿中リドカイン及びプロピトカインの最高血中濃度到達時間 T_{max} の平均値は、顔面塗布では約 2 時間であったのに対し、手背・前腕部塗布では 4~5 時間であった。

本試験において、リドカインの C_{max} の最大値は顔面高用量群の 134 ng/mL であり、中枢神経系中毒症状を発現すると考えられる 5,000 ng/mL^{9),10)} よりもはるかに低かった。プロピトカインの毒性はリドカインより低いことが知られており¹¹⁾、また本試験におけるプロピトカインの C_{max} はいずれの群においてもリドカインより低く、両薬剤の血漿中薬物濃度の和の最高値は 203.7 ng/mL であった。さらに、動物試験において両薬剤の同時投与による毒性の相乗効果も認められていないことから、本剤は安全性の面で臨床的に問題がないと考えられた。

表 2.5.3-2 薬物動態パラメータ<試験番号：SKA-01-03> (5.3.3.1.2 表 11.4.1.2 の改変)

群		リドカイン				プロピトカイン			
		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)
顔面 低用量群 (6 例)	平均	42.2500	1.59	138.557	149.844	26.6500	1.84	79.981	82.771
	SD	27.5389	0.50	62.340	68.556	16.0459	0.52	32.711	34.880
	最大	95.400	2.0	255.58	278.95	57.500	2.5	141.88	148.24
	中央値	32.4500	1.75	125.025	137.415	21.8000	2.01	72.647	76.223
	最小	18.200	1.0	71.08	76.87	13.600	1.0	47.53	47.53
顔面 中用量群 (6 例)	平均	62.2667	1.84	244.159	266.348	35.0833	1.59	118.073	123.151
	SD	15.8585	0.41	68.487	78.368	8.9455	0.49	27.422	28.626
	最大	90.200	2.0	377.52	418.62	46.500	2.0	167.76	176.04
	中央値	56.8500	2.00	232.273	249.307	32.2000	1.75	115.638	119.682
	最小	45.700	1.0	184.38	198.00	26.200	1.0	90.15	94.53
顔面 高用量群 (6 例)	平均	98.8500	2.10	398.892	440.095	60.0833	1.93	222.368	233.478
	SD	21.8322	0.20	52.386	68.172	8.4217	0.38	16.437	17.936
	最大	134.000	2.5	495.12	566.64	74.700	2.5	249.22	262.42
	中央値	91.1500	2.02	383.240	414.614	59.5000	2.02	219.846	228.546
	最小	75.200	2.0	355.74	388.29	52.000	1.5	202.82	213.32
手背・ 前腕部群 (6 例)	平均	8.2283	4.83	54.393	75.037	5.4283	3.83	29.987	37.099
	SD	1.5693	1.83	7.167	7.817	1.7742	0.41	3.712	2.999
	最大	10.100	8.0	63.11	86.45	8.640	4.0	36.33	40.34
	中央値	8.0900	4.00	54.511	74.041	5.1550	4.00	29.792	36.895
	最小	5.840	3.0	44.49	67.50	3.530	3.0	26.17	32.19

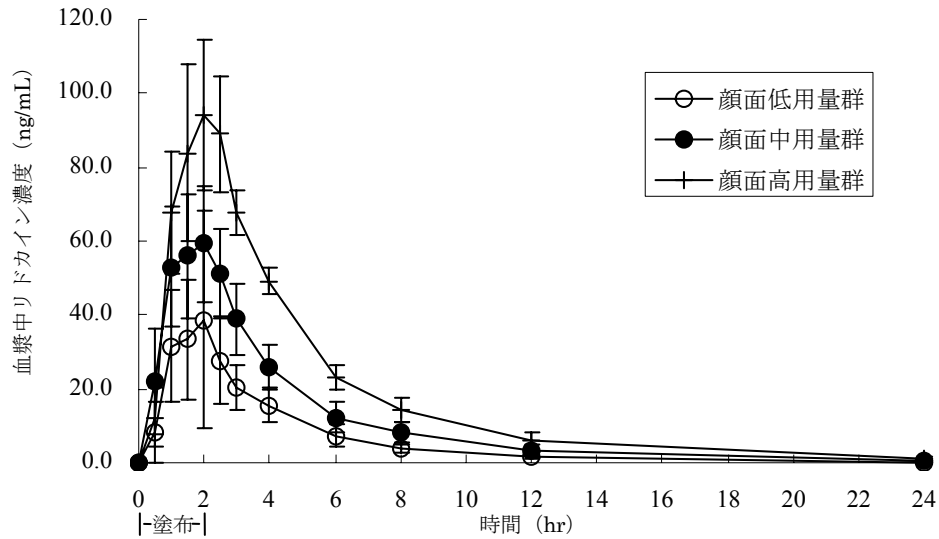


図 2.5.3-2 顔面塗布群の平均血漿中リドカイン濃度の経時的推移 (各群 n=6)
<試験番号 : SKA-01-03> (5.3.3.1.2 図 11.4.1.1.1 の改変)

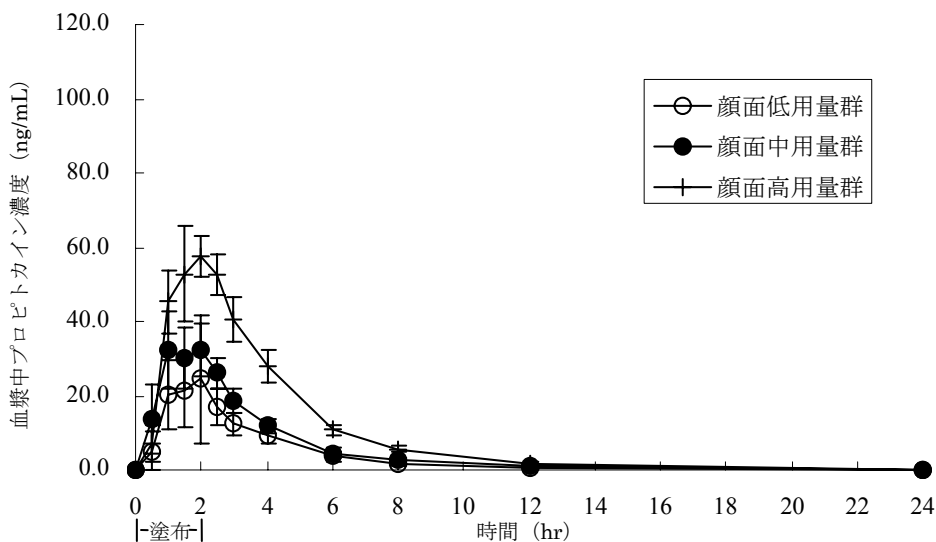


図 2.5.3-3 顔面塗布群の平均血漿中プロピトカイン濃度の経時的推移 (各群 n=6)
<試験番号 : SKA-01-03> (5.3.3.1.2 図 11.4.1.1.2 の改変)

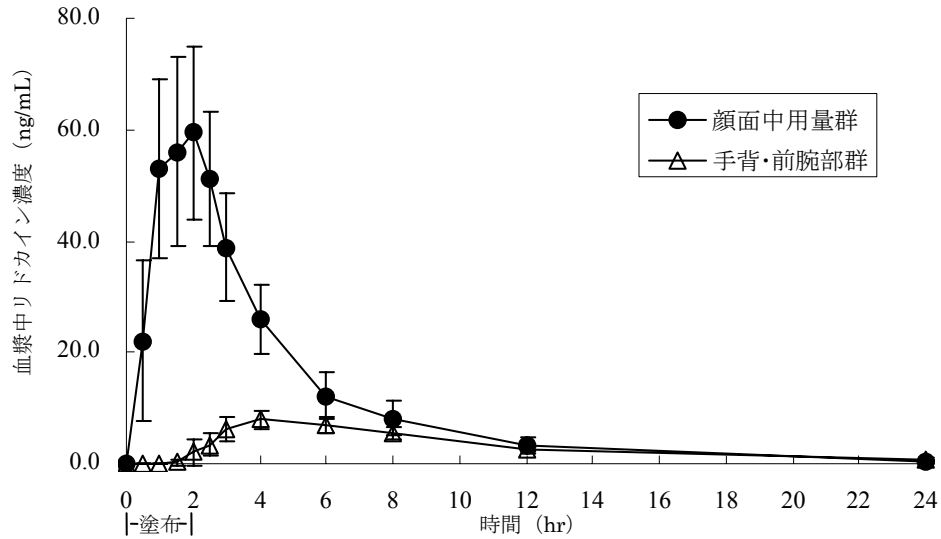


図 2.5.3-4 顔面中用量群と手背・前腕部群の平均血漿中リドカイン濃度の経時的推移
(各群 n=6) <試験番号 : SKA-01-03> (5.3.3.1.2 図 11.4.1.1.3 の改変)

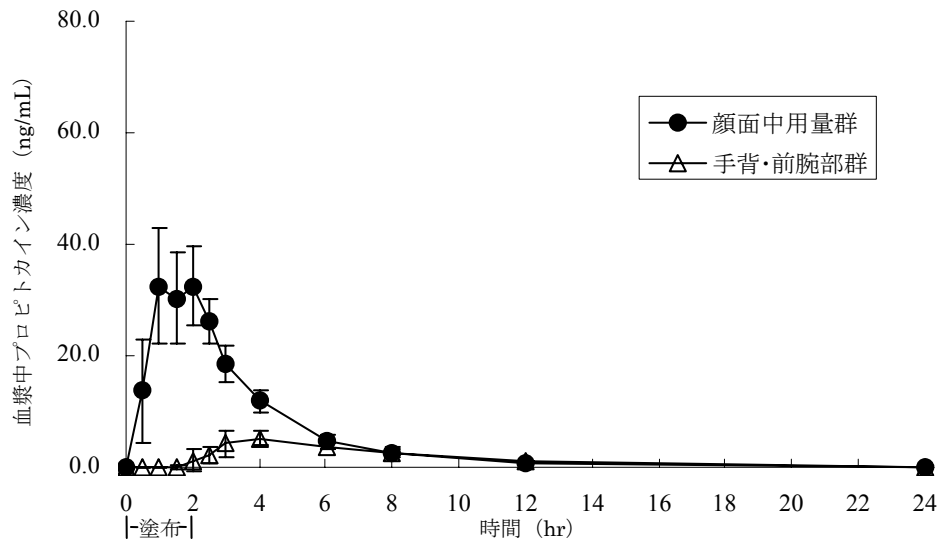


図 2.5.3-5 顔面中用量群と手背・前腕部群の平均血漿中プロピトカイン濃度の経時的推移
(各群 n=6) <試験番号 : SKA-01-03> (5.3.3.1.2 図 11.4.1.1.4 の改変)

国内試験（試験番号：SKA-01-03）と類似の塗布時間、塗布量及び塗布部位で実施された外国試験（報告書番号：802-10A061-1）の薬物動態パラメータの比較を表 2.5.3-3 に示した。顔面 2 時間 10 g/100 cm² 塗布で国内試験と外国試験を比較すると、血漿中の両薬物濃度はいずれも本剤除去直後（塗布 2 時間後）付近にピーク値を認め、その後急速に低下するという類似の経時的推移パターンを示した。また、国内試験（試験番号：SKA-01-03）の手背・前腕部群 6 例（5 g/50 cm²）及び外国試験（報告書番号：802-10A061-1）の前腕部塗布群 10 例（10 g/100 cm²）のリドカインの T_{max} はいずれも 4 時間で、顔面塗布群より遅延し、手背・前腕部でのリドカインの吸収速度は顔面部位よりも遅いことが示唆された。

顔面塗布群で国内と外国の薬物動態の結果を比べると、リドカインの C_{max} は外国の方がやや高く、プロピトカインの C_{max} は同程度であった。また、リドカインの AUC₀₋₁₂ は外国試験の方が高く、プロピトカインの AUC₀₋₁₂ では国内試験の方が高かった。しかしながら、両試験では実施時期が違うことから測定感度が異なり、外国試験では定量限界が 10 ng/mL であったのに対し、国内試験では約 0.5 ng/mL と大きく向上していたことが、AUC₀₋₁₂ の結果に影響を及ぼしたことが考えられる。また、外国試験の結果では標準偏差も大きいことを考慮すると、両試験の結果に大きな差異はなく、安全性の面では同程度又は国内の方がより安全と考えられた。

表 2.5.3-3 国内試験（SKA-01-03）と外国試験（802-10A061-1）における薬物動態パラメータ
 (5.3.3.1.2 表 13 の改変)

部位	塗布用量	試験	例数	成分	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	T _{max} (h)
					平均±SD	平均±SD	中央値
顔面	10 g/100 cm ²	外国試験 (802-10A061-1)	10	リドカイン	160±47	627±240	2.5
				プロピトカイン	60±28	141±79	2.5
		国内試験 (SKA-01-03)	6	リドカイン	98.9±21.8	398.9±52.4	2.0
				プロピトカイン	60.1±8.4	222.4±16.4	2.0
前腕部	10 g/100 cm ²	外国試験 (802-10A061-1)	10	リドカイン	21±17	100±124	4.0
				プロピトカイン	<10	—	—
手背・ 前腕部	5 g/50 cm ²	国内試験 (SKA-01-03)	6	リドカイン	8.2±1.6	54.4±7.2	4.0
				プロピトカイン	5.4±1.8	30.0±3.7	4.0

—：算出せず

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性の評価に用いた臨床試験

レーザー治療患者における有効性の評価は、国内第Ⅱ相臨床試験（試験番号：SKA-01-04）及び国内第Ⅲ相臨床試験（試験番号：SKA-01-05）の2試験で実施した。また、健常成人における第Ⅰ相薬物動態試験においても有効性の検討を実施した。

その他、参考資料として国内での臨床試験データを補完することを目的として、外国臨床試験成績を用いた。

2.5.4.2 試験対象集団

有効性を評価した国内3試験の試験対象集団一覧を表2.5.4.2-1に示した。

本剤は正常皮膚に対する局所麻酔効果を有することから、健常人においても有効性の評価が可能である。レーザー治療を受ける患者を対象とした試験において、国内第Ⅱ相試験では治療時の痛みが最も強いと考えられた顔面に太田母斑又は扁平母斑を有する患者を対象とした。国内第Ⅲ相試験では対象患者を広げ、母斑（太田母斑、扁平母斑）又は血管腫（単純性血管腫、莓状血管腫、毛細血管拡張症）とし、適応部位の限定もはずして、皮膚レーザー治療時の疼痛緩和に対する本剤の臨床現場における使用を想定した有効性の検討を実施した。いずれの試験においても、脱落・中止した症例はなかった。

表 2.5.4.2-1 試験対象集団一覧

試験名	第Ⅰ相薬物動態試験 SKA-01-03	第Ⅱ相試験 SKA-01-04	第Ⅲ相試験 SKA-01-05
対象	健常成人	レーザー治療を受ける患者	レーザー治療を受ける患者
主たる選択基準			
診断名	健常人	顔面の太田母斑又は扁平母斑	母斑（太田母斑、扁平母斑）又は血管腫（単純性血管腫、莓状血管腫、毛細血管拡張症）
年齢	20歳以上40歳以下	15歳以上65歳未満	15歳以上65歳未満
性別	男性	不問	不問
被験者数			
目標症例数	24例	120例	60例
実施症例数	24例	90例	58例
完了症例数	24例	90例	58例
脱落・中止	症例数	0例	0例
	理由	—	—

2.5.4.3 有効性の評価方法

国内第Ⅱ相臨床試験（試験番号：SKA-01-04）では、本剤の有効性及び安全性についてプラセボを対照とした多施設共同ランダム化二重盲検並行群間試験のデザインで検討した。皮膚レーザー治療時の疼痛の評価には、6ショットのレーザー照射後の Visual Analogue Scale (VAS) 及び Verbal Rating Scale (VRS) を用いた。VAS は長さ 100 mm の線分（0 mm（直線左端）を「痛くない」、100 mm を「すごく痛い」とした）に患者がチェックを入れることにより行い、VRS は患者が痛みを 4 段階（1：痛くない又はレーザー照射の感覚はあるが痛くない、2：すこし痛い、3：痛い、4：すごく痛い）で評価した。VAS 値は痛みの程度を反映する指標として一般的に用いられており、また被験者の主観的感覚が重要であること、結果の臨床的意義や解釈が容易であること、効果を定量的に測定することが可能であること、区分された指標（VRS）よりも一般的に精度が高いと思われることから、主要評価項目として使用することとした。症例数は、1 群につき解析可能例数として 17 例とし、脱落等を考慮に入れて各群 20 例、計 120 例とした。

国内第Ⅲ相臨床試験（試験番号：SKA-01-05）では、本剤の有効性及び安全性についてプラセボを対照とした多施設共同ランダム化二重盲検並行群間試験のデザインで実施した。主要評価項目は国内第Ⅱ相臨床試験（試験番号：SKA-01-04）と同じ 6 ショットのレーザー照射後の患者評価による VAS 値とした。また副次評価項目として、6 ショットのレーザー照射後の患者評価による VRS 値、レーザー治療終了時の VAS 値及び VRS 値を用いた。症例数は、1 群につき解析可能例数として 26 例とし、脱落等を考慮に入れて各群 30 例、計 60 例とした。なお、国内第Ⅱ相臨床試験（試験番号：SKA-01-04）には含まれていなかった血管腫患者に関しては、その評価が可能な例数として 1 群 10 例を目標に設定した。

健常成人男性を対象とした国内第Ⅰ相薬物動態試験（試験番号：SKA-01-03）において、ピンプリック法を用いた有効性の評価を行った。このピンプリック法ではマンドリン線を用いて、できるだけ同じ強さで 3 回くぼみができる程度に軽く皮膚を刺激した際に、薬剤塗布部位と対照部位で感覚に差があるかを被験者に質問し、局所麻酔効果の有無を評価した。本試験は薬物動態の解析が主目的である探索的な臨床薬理試験であることから、1 群 6 例、計 24 例とした。

2.5.4.4 局所麻酔効果

2.5.4.4.1 VAS 値

レーザー治療患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（試験番号：SKA-01-04）及び国内第Ⅲ相臨床試験（試験番号：SKA-01-05）の 2 試験における有効性の主要評価項目である 6 ショットのレーザー照射後の VAS 値の結果を表 2.5.4.4.1-1 に示した。

第Ⅱ相臨床試験において、5%SKA-01 群とプラセボ群の VAS 値の平均±SD は、60 分間・2.5 g/25 cm² 群では 9.8±17.4 mm と 56.9±24.4 mm、90 分間・2.5 g/25 cm² 群では 19.3±21.5 mm と 59.3±

28.3 mm、90 分間・5 g/25 cm² 群では 22.5±21.5 mm と 63.7±25.8 mm であった。また、第Ⅲ相臨床試験においては、5%SKA-01 群とプラセボ群の VAS 値の平均±SD は、18.1±20.09 mm と 49.6±26.09 mm であった。

VAS 値は患者による主観的な疼痛評価であるため、ノンパラメトリックな手法を用いて解析を行った。すなわち、Wilcoxon の順位和検定と Hodges-Lehmann 推定量を用いて両群を比較検討した。両試験で検討されたいずれの塗布時間・塗布量においても、5%SKA-01 群とプラセボ群の間には有意な差 ($P<0.001$: Wilcoxon の順位和検定) が認められ、Hodges-Lehmann 推定量からも 5%SKA-01 による明確な局所麻酔効果が示された。

第Ⅱ相臨床試験においては、両群の差の中央値である Hodges-Lehmann 推定量からは塗布時間・塗布量の違いによる差異は認められず、本剤は 60 分間・1 g/10 cm² の用法・用量で臨床上、十分な局所麻酔効果を示した。

この用法・用量を検証するために、第Ⅲ相臨床試験を実施した。第Ⅱ相臨床試験では、データのバイアスを最小にするため、レーザー照射時において痛みが最も強いと考えられる顔面の母斑患者に対象を限定したが、第Ⅲ相臨床試験では臨床現場での使用を想定して、その対象を広げて実施した。その結果、第Ⅱ相臨床試験の結果よりもプラセボ群の VAS 平均値が減少し、5%SKA-01 群とプラセボ群の VAS 平均値の差も減少したが、5%SKA-01 群はプラセボ群に対して明確な局所麻酔効果を示し、本剤の有効性が検証された。

以上の結果から、本剤は皮膚レーザー治療時の疼痛緩和に極めて有効であることが示唆された。

表 2.5.4.4.1-1 VAS 値の結果 (6 ショット照射後)

(5.3.4.2.1 表 11.4.1a、5.3.5.1.1 表 11.4.1.1.1、表 11.4.1.1.2 の改変)

試験	塗布時間 塗布量	治験薬	例数	VAS 平均値 ±SD(mm)	Hodges-Lehmann 推定量[95%CI]	Wilcoxon の 順位和検定
第Ⅱ相 臨床試験 (SKA-01-04)	60 分間 2.5 g/25 cm ²	5%SKA-01	15	9.8±17.4	-47.0 [-64.0~-39.0]	$P<0.001$
		プラセボ	15	56.9±24.4		
	90 分間 2.5 g/25 cm ²	5%SKA-01	16	19.3±21.5	-40.0 [-65.0~-21.0]	$P<0.001$
		プラセボ	15	59.3±28.3		
	90 分間 5 g/25 cm ²	5%SKA-01	14	22.5±21.5	-51.0 [-66.0~-20.0]	$P<0.001$
		プラセボ	15	63.7±25.8		
第Ⅲ相 臨床試験 (SKA-01-05)	60 分間 1 g/10 cm ² の割合	5%SKA-01	28	18.1±20.09	-29.0 [-42.0~-20.0]	$P<0.001$
		プラセボ	30	49.6±26.09		

95%CI : 95%信頼区間

国内第Ⅲ相臨床試験では、診断名別及び塗布部位別の層別解析（表 2.5.4.4.1-2、表 2.5.4.4.1-3）を行なったが、いずれにおいても 5%SKA-01 群はプラセボ群に対して有意な局所麻酔効果が認められた（「母斑」 $P=0.003$ 、「血管腫」 $P<0.001$ ；「顔面」 $P=0.001$ 、「体」 $P<0.001$ ；Wilcoxon の順位和検定）。

表 2.5.4.4.1-2 診断名別の VAS 値の結果（6 ショット照射後）＜試験番号：SKA-01-05＞
 （5.3.5.1.1 表 11.4.2.8.1a 下段の改変）

診断名	治験薬	例数	平均値	SD	最小値	中央値	最大値	Hodges-Lehmann 推定量	Hodges-Lehmann 推定量の 95%信頼区間		Wilcoxon の順位和検定
									下限	上限	
母斑	5%SKA-01	10	17.9	18.02	2	9.5	53	-42.0	-65.0	-14.0	$P=0.003$
	プラセボ	12	57.9	31.69	9	55.5	100				
血管腫	5%SKA-01	18	18.2	21.66	0	8.5	78	-27.0	-38.0	-16.0	$P<0.001$
	プラセボ	18	44.1	20.76	20	38.0	95				

表 2.5.4.4.1-3 塗布部位別の VAS 値の結果（6 ショット照射後）＜試験番号：SKA-01-05＞
 （5.3.5.1.1 表 11.4.2.8.1e 下段の改変）

塗布部位	治験薬	例数	平均値	SD	最小値	中央値	最大値	Hodges-Lehmann 推定量	Hodges-Lehmann 推定量の 95%信頼区間		Wilcoxon の順位和検定
									下限	上限	
顔面	5%SKA-01	18	21.4	23.06	0	9.5	78	-29.0	-46.0	-13.0	$P=0.001$
	プラセボ	19	51.1	27.31	9	47.0	100				
体	5%SKA-01	10	12.0	11.95	0	7.5	32	-29.0	-55.0	-18.0	$P<0.001$
	プラセボ	11	47.2	24.94	21	34.0	100				

国内第Ⅲ相臨床試験では、レーザー治療終了後又は中止後の VAS 値（表 2.5.4.4.1-4）も評価した。レーザー治療終了後又は中止後の VAS 値（平均値±SD）はプラセボ群 58.6 ± 24.57 mm に対して、5%SKA-01 群 28.8 ± 22.37 mm であり、5%SKA-01 群はプラセボ群に対して有意な局所麻酔効果が認められた（Wilcoxon の順位和検定： $P<0.001$ 、Hodges-Lehmann 推定量： -30.0 mm（95%信頼区間： $-44.0\sim -17.0$ mm））。

表 2.5.4.4.1-4 VAS 値の結果（治療終了時）＜試験番号：SKA-01-05＞
 （5.3.5.1.1 表 11.4.1.2.2a~2b の改変）

治験薬	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	Hodges-Lehmann 推定量	Hodges-Lehmann 推定量の 95%信頼区間		Wilcoxon の順位和検定
								下限	上限	
5%SKA-01	28	28.8	22.37	0	26.5	77	-30.0	-44.0	-17.0	$P<0.001$
プラセボ	30	58.6	24.57	12	52.0	100				

また、診断名別及び塗布部位別の層別解析(表 2.5.4.4.1-5、表 2.5.4.4.1-6)を行なった結果、いずれにおいても 5%SKA-01 群はプラセボ群に対して有意な局所麻酔効果が認められた(Wilcoxon の順位和検定:「母斑」 $P=0.004$ 、「血管腫」 $P=0.002$:「顔面」 $P=0.008$ 、「体」 $P<0.001$)。

表 2.5.4.4.1-5 診断名別の VAS 値の結果(治療終了時) <試験番号:SKA-01-05>
 (5.3.5.1.1 表 11.4.2.8.2a 下段の改変)

診断名	治験薬	例数	平均値	SD	最小値	中央値	最大値	Hodges-Lehmann 推定量	Hodges-Lehmann 推定量の 95%信頼区間		Wilcoxon の順位和検定
									下限	上限	
母斑	5%SKA-01	10	30.6	21.60	2	29.0	74	-41.5	-65.0	-10.0	$P=0.004$
	プラセボ	12	68.2	28.40	12	75.0	100				
血管腫	5%SKA-01	18	27.7	23.34	0	25.0	77	-25.0	-39.0	-10.0	$P=0.002$
	プラセボ	18	52.2	20.01	25	48.5	96				

表 2.5.4.4.1-6 塗布部位別の VAS 値の結果(治療終了時) <試験番号:SKA-01-05>
 (5.3.5.1.1 表 11.4.2.8.2e 下段の改変)

塗布部位	治験薬	例数	平均値	SD	最小値	中央値	最大値	Hodges-Lehmann 推定量	Hodges-Lehmann 推定量の 95%信頼区間		Wilcoxon の順位和検定
									下限	上限	
顔面	5%SKA-01	18	34.6	23.45	0	32.0	77	-25.0	-42.0	-5.0	$P=0.008$
	プラセボ	19	58.3	26.75	12	61.0	100				
体	5%SKA-01	10	18.2	16.44	0	16.5	43	-40.0	-57.0	-21.0	$P<0.001$
	プラセボ	11	59.2	21.49	35	50.0	100				

以上の国内臨床試験の結果から、本剤は皮膚レーザー治療時の疼痛緩和に対して、極めて有効であることが示唆された。

治験薬塗布部位のレーザー治療終了時に患者が評価した VAS 値に関し、国内試験の結果と参考資料とした外国試験の結果の比較を表 2.5.4.4.1-7 に示した。

外国臨床試験(報告書番号:3-EML-06、XXXXXXXXXX)では全例が単純性血管腫患者であるため、国内第Ⅲ相臨床試験の血管腫患者 36 例について比較した。

国内第Ⅲ相臨床試験(試験番号:SKA-01-05)と外国臨床試験(報告書番号:XXXXXXXXXX)はともに多施設共同ランダム化二重盲検並行群間比較のデザインで実施されており、VAS の平均値±SD はそれぞれ 5%SKA-01 群で 27.7 ± 23.34 mm と 25.1 ± 16.2 mm、プラセボ群で 52.2 ± 20.01 mm と 49.0 ± 27.7 mm で同程度であり、本剤による明確な局所麻酔効果が示された($P<0.05$: Wilcoxon の順位和検定)。

外国臨床試験(報告書番号:3-EML-06)では小児患者を対象としており、5%SKA-01 とプラセボを同一被験者で同時に比較した。この試験では、デザインの異なる先の 2 試験よりも、5%SKA-01

群とプラセボ群の VAS 平均値は両群ともに小さかったが、本剤による明確な局所麻酔効果は示された ($P<0.0001$: 符号検定)。

表 2.5.4.4.1-7 国内試験と外国試験の血管腫患者における VAS 値の比較 (治療終了時)

(5.3.5.1.1 表 11.4.2.8.2a 下段、5.3.5.1.2 Table 9、Table 11、5.3.5.1.4 Table5 の改変及び 5.3.5.1.4 2 巻 1196 頁 2 行目の引用)

試験	被験者	塗布時間 塗布量	治験薬	例数	VAS 平均値 ±SD(mm)	Wilcoxon の 順位和検定
第Ⅲ相臨床試験 (SKA-01-05) 評価資料 日本	血管腫の患者	60 分間 1 g/10 cm ² の割合	5%SKA-01	18	27.7±23.34	$P=0.002$
			プラセボ	18	52.2±20.01	
第Ⅳ相臨床試験 (XXXXXXXXXX) 参考資料 フランス	単純性血管 腫の患者	60~180 分間 1 g/10 cm ² の割合	5%SKA-01	20	25.1±16.2	$P<0.05$
			プラセボ	21	49.0±27.7	
第Ⅲ相臨床試験 (3-EML-06) 参考資料 米国	単純性 血管腫の 小児患者	60 分間 1 g/10 cm ² の割合	5%SKA-01	72	10.9±21.4	$P<0.0001\#$
			プラセボ		31.9±25.6	

: 符号検定

2.5.4.4.2 VRS 値

レーザー治療患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験 (試験番号: SKA-01-04) 及び国内第Ⅲ相臨床試験 (試験番号: SKA-01-05) の 2 試験における有効性の副次評価項目である 6 ショットのレーザー照射後の VRS 値の結果を表 2.5.4.4.2-1 に示した。

第Ⅱ相臨床試験において、「すこし痛い」以上の割合である有効率は、5%SKA-01 群とプラセボ群でそれぞれ、60 分間・2.5 g/25 cm² 群では 93.3%と 46.7%、90 分間・2.5 g/25 cm² 群では 93.8%と 33.3%、90 分間・5 g/25 cm² 群では 85.7%と 33.3%であった。また、第Ⅲ相臨床試験においては、5%SKA-01 群とプラセボ群は 89.3%と 53.3%であった。

VAS 値と同様に、VRS 値に関しても両試験で検討されたいずれの塗布時間・塗布量においても、5%SKA-01 群とプラセボ群の間には有意な差が認められ、本剤による明確な局所麻酔効果が示された。

第Ⅱ相臨床試験において、5%SKA-01 群及びプラセボ群の VRS 値の結果に、塗布時間・塗布量の違いによる差異は認められず、本剤は 60 分間・1 g/10 cm² の用法・用量で临床上、十分な局所麻酔効果を示した。

この用法・用量を検証するために実施した第Ⅲ相臨床試験においても、第Ⅱ相臨床試験と同様な結果が得られ、本剤の有効性が検証された ($P<0.001$: Wilcoxon の順位和検定)。

以上の結果から、本剤は皮膚レーザー治療時の疼痛緩和に極めて有効であることが示された。

表 2.5.4.4.2-1 VRS の結果 (6 ショット照射後) (5.3.4.2.1 表 11.4.1b、5.3.5.1.1 表 11.4.1.2.1a の改変)

試験	塗布時間 塗布量	治験薬	例数	有効率 ¹⁾	VRS 例数(%) ²⁾				Wilcoxon の 順位和検定
					1	2	3	4	
第Ⅱ相 臨床試験 (SKA-01- 04)	60 分間 2.5 g/25 cm ²	5%SKA-01	15	93.3%	11(73.3)	3(20.0)	1(6.7)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	15	46.7%	1(6.7)	6(40.0)	6(40.0)	2(13.3)	
	90 分間 2.5 g/25 cm ²	5%SKA-01	16	93.8%	7(43.8)	8(50.0)	1(6.3)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	15	33.3%	0(0.0)	5(33.3)	7(46.7)	3(20.0)	
	90 分間 5 g/25 cm ²	5%SKA-01	14	85.7%	6(42.9)	6(42.9)	2(14.3)	0(0.0)	P=0.002
		プラセボ	15	33.3%	1(6.7)	4(26.7)	5(33.3)	5(33.3)	
第Ⅲ相 臨床試験 (SKA-01- 05)	60 分間 1 g/10 cm ² の割合	5%SKA-01	28	89.3%	12(42.9)	13(46.4)	3(10.7)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	30	53.3%	1(3.3)	15(50.0)	10(33.3)	4(13.3)	

1) : 「すこし痛い」以上の割合

2) : 1 「痛くない又はレーザー照射の感覚はあるが痛くない」、2 「すこし痛い」、3 「痛い」、4 「すごく痛い」

また、国内第Ⅲ相臨床試験では診断名別及び塗布部位別の層別解析 (表 2.5.4.4.2-2、表 2.5.4.4.2-3) を行なったが、いずれにおいても 5%SKA-01 群はプラセボ群に対して有意な局所麻酔効果が認められた (Wilcoxon の順位和検定 : 「母斑」 $P=0.023$ 、 「血管腫」 $P=0.001$: 「顔面」 $P=0.003$ 、 「体」 $P=0.009$)。

表 2.5.4.4.2-2 診断名別の VRS の結果 (6 ショット照射後) <試験番号 : SKA-01-05>

(5.3.5.1.1 表 11.4.2.8.3a 下段、表 11.4.2.8.3g 下段の改変)

診断名	治験薬	例数	痛くない又はレーザー照射の感覚はあるが痛くない	すこし痛い	痛い	すごく痛い	Wilcoxon の 順位和検定	有効 ¹⁾ 率	無痛 ²⁾ 率 (Fisher の直接 確率計算法)
母斑	5%SKA-01	10	4(40.0)	5(50.0)	1(10.0)	0(0.0)	P=0.023	9(90.0)	P=0.135
	プラセボ	12	1(8.3)	5(41.7)	3(25.0)	3(25.0)		6(50.0)	
血管腫	5%SKA-01	18	8(44.4)	8(44.4)	2(11.1)	0(0.0)	P=0.001	16(88.9)	P=0.003
	プラセボ	18	0(0.0)	10(55.6)	7(38.9)	1(5.6)		10(55.6)	

症例数 (%)

1 : 「痛くない又はレーザー照射の感覚はあるが痛くない」及び「すこし痛い」

2 : 「痛くない又はレーザー照射の感覚はあるが痛くない」

表 2.5.4.4.2-3 塗布部位別の VRS の結果 (6 ショット照射後) <試験番号: SKA-01-05>

(5.3.5.1.1 表 11.4.2.8.3e 下段、表 11.4.2.8.3k 下段の改変)

診断名	治験薬	例数	痛くない又はレーザー照射の感覚はあるが痛くない	すこし痛い	痛い	すごく痛い	Wilcoxon の順位和検定	有効 ¹ 率	無痛 ² 率 (Fisher の直接確率計算法)
顔面	5%SKA-01	18	7(38.9)	8(44.4)	3(16.7)	0(0.0)	P=0.003	15(83.3)	P=0.003
	プラセボ	19	0(0.0)	10(52.6)	6(31.6)	3(15.8)		10(52.6)	
体	5%SKA-01	10	5(50.0)	5(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.009	10(100)	P=0.063
	プラセボ	11	1(9.1)	5(45.5)	4(36.4)	1(9.1)		6(54.5)	

症例数 (%)

1: 「痛くない又はレーザー照射の感覚はあるが痛くない」及び「すこし痛い」

2: 「痛くない又はレーザー照射の感覚はあるが痛くない」

さらに、国内第Ⅲ相臨床試験では副次評価項目のレーザー治療終了後又は中止後の VRS 値 (表 2.5.4.4.2-4) においても、5%SKA-01 群はプラセボ群に対して有意な局所麻酔効果が認められた (Wilcoxon の順位和検定: $P < 0.001$)。VRS 値が「有効」の割合は、プラセボ群 26.7% (8/30 例) に対して、5%SKA-01 群 75.0% (21/28 例) であった。また、VRS 値が「無痛」の割合は、プラセボ群 0.0% (0/30 例) に対して、5%SKA-01 群 25.0% (7/28 例) であり、5%SKA-01 群はプラセボ群に対して有意な局所麻酔効果が認められた (Fisher の直接確率計算法: $P = 0.004$)。

表 2.5.4.4.2-4 VRS 値の結果 (治療終了時) <試験番号: SKA-01-05>

(5.3.5.1.1 表 11.4.1.2.3a、表 11.4.1.2.3b の改変)

治験薬	例数	痛くない又はレーザー照射の感覚はあるが痛くない	すこし痛い	痛い	すごく痛い	Wilcoxon の順位和検定	有効 ¹ 率	無痛 ² 率 (Fisher の直接確率計算法)
5%SKA-01	28	7(25.0)	14(50.0)	6(21.4)	1(3.6)	P<0.001	21(75.0)	P=0.004
プラセボ	30	0(0.0)	8(26.7)	16(53.3)	6(20.0)		8(26.7)	

症例数 (%)

1: 「痛くない又はレーザー照射の感覚はあるが痛くない」及び「すこし痛い」

2: 「痛くない又はレーザー照射の感覚はあるが痛くない」

また、レーザー治療終了後又は中止後の VRS 値に関して、診断名別及び塗布部位別の層別解析 (表 2.5.4.4.2-5、表 2.5.4.4.2-6) を行なったが、いずれにおいても 5%SKA-01 群はプラセボ群に対して有意な局所麻酔効果が認められた (Wilcoxon の順位和検定: 「母斑」 $P = 0.017$ 、「血管腫」 $P = 0.002$: 「顔面」 $P = 0.009$ 、「体」 $P = 0.002$)。

表 2.5.4.4.2-5 診断名別の VRS 値の結果（治療終了時）＜試験番号：SKA-01-05＞

(5.3.5.1.1 表 11.4.2.8.4a 下段、表 11.4.2.8.4g 下段の改変)

診断名	治験薬	例数	痛くない又はレーザー照射の感覚はあるが痛くない	すこし痛い	痛い	すごく痛い	Wilcoxon の順位和検定	有効 ¹ 率	無痛 ² 率 (Fisher の直接確率計算法)
母斑	5%SKA-01	10	2(20.0)	5(50.0)	2(20.0)	1(10.0)	P=0.017	7(70.0)	P=0.195
	プラセボ	12	0(0.0)	2(16.7)	6(50.0)	4(33.3)		2(16.7)	
血管腫	5%SKA-01	18	5(27.8)	9(50.0)	4(22.2)	0(0.0)	P=0.002	14(77.8)	P=0.045
	プラセボ	18	0(0.0)	6(33.3)	10(55.6)	2(11.1)		6(33.3)	

症例数 (%)

1：「痛くない又はレーザー照射の感覚はあるが痛くない」及び「すこし痛い」

2：「痛くない又はレーザー照射の感覚はあるが痛くない」

表 2.5.4.4.2-6 塗布部位別の VRS 値の結果（治療終了時）＜試験番号：SKA-01-05＞

(5.3.5.1.1 表 11.4.2.8.4e 下段、表 11.4.2.8.4k 下段の改変)

診断名	治験薬	例数	痛くない又はレーザー照射の感覚はあるが痛くない	すこし痛い	痛い	すごく痛い	Wilcoxon の順位和検定	有効 ¹ 率	無痛 ² 率 (Fisher の直接確率計算法)
顔面	5%SKA-01	18	3(16.7)	9(50.00)	5(27.8)	1(5.6)	P=0.009	12(66.7)	P=0.105
	プラセボ	19	0(0.0)	5(26.3)	10(52.6)	4(21.1)		5(26.3)	
体	5%SKA-01	10	4(40.0)	5(50.0)	1(10.0)	0(0.0)	P=0.002	9(90.0)	P=0.035
	プラセボ	11	0(0.0)	3(27.3)	6(54.5)	2(18.2)		3(27.3)	

症例数 (%)

1：「痛くない又はレーザー照射の感覚はあるが痛くない」及び「すこし痛い」

2：「痛くない又はレーザー照射の感覚はあるが痛くない」

血管腫患者における治験薬塗布部位のレーザー治療終了又は中止時に患者が評価した VRS の有効率に関し、国内試験の結果と参考資料とした外国試験の結果の比較を表 2.5.4.4.2-7 に示した。

国内試験（試験番号：SKA-01-05）は多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検試験で対象が母斑又は血管腫患者であるのに対し、外国試験（報告書番号：051-16）は多施設共同ランダム化オープン試験であり、対象も単純性血管腫の小児患者である点などが異なっている。

この国内試験では有効率が 77.8%であったのに対し、外国試験での有効率は 38.1～66.7%と低かった。この外国試験では小児患者が対象であり、VRS 値の判定も小児患者が行っていることから、正確な評価が出来なかった可能性が考えられる。

しかしながら、本剤は小児を含めた血管腫患者における皮膚レーザー治療時の疼痛緩和に極めて有効であることが示唆された。

表 2.5.4.4.2-7 国内試験と外国試験の血管腫患者における VRS の有効率の比較（治療終了時）
 (5.3.5.1.1 表 11.4.2.8.4a 下段、5.3.5.1.3 Table 6~Table 8 の改変)

試験	被験者	塗布時間 塗布量	治験薬	例数	有効率 ¹⁾	
第Ⅲ相臨床試験 (SKA-01-05) 評価資料 日本	血管腫の 患者	60 分間 1 g/10 cm ² の割合	5%SKA-01	18	77.8%	
			プラセボ	18	33.3%	
第Ⅳ相臨床試験 (051-16) 参考資料 カナダ	単純性 血管腫の 小児患者	60 分間 1~2 g/10 cm ² の割合	5%SKA-01	Visit 1	24	58.3%
				Visit 2	20	55.0%
				Visit 3	15	66.7%
		90 分間 1~2 g/10 cm ² の割合	5%SKA-01	Visit 1	23	60.9%
				Visit 2	18	50.0%
				Visit 3	16	56.3%
		120 分間 1~2 g/10 cm ² の割合	5%SKA-01	Visit 1	26	53.8%
				Visit 2	21	38.1%
				Visit 3	17	52.9%

1): 「すこし痛い」以上の割合

2.5.4.4.3 ピンプリック法

健常成人男性 24 例を対象とした国内第 I 相薬物動態試験（試験番号：SKA-01-03）において、ピンプリック法による局所麻酔効果の評価で「あり」と判定された例数を表 2.5.4.4.3-1 に示した。

顔面塗布群では、薬剤除去直後（塗布 2 時間後）において、全ての被験者で局所麻酔効果が認められ、塗布 3 時間後までは、それぞれ 6 例中 5～6 例の被験者で局所麻酔効果が認められた。いずれの塗布用量においても塗布 12 時間後には全ての被験者で局所麻酔効果が消失した。

手背・前腕部群では、薬剤除去直後（塗布 2 時間後）において、6 例中 5 例の被験者の「手背」及び「前腕部」部位に局所麻酔効果が認められ、塗布 2.5 時間及び 3 時間後の時点では全ての被験者で局所麻酔効果が認められた。また、塗布 12 時間後においても 50%（6 例中 3 例）の被験者の「手背」及び「前腕部」の両方に局所麻酔効果が認められたが、塗布 24 時間後には全て消失した。

したがって、本剤による局所麻酔効果は除去後から少なくとも 1 時間程度は持続し、その後消失するという望ましい局所麻酔効果のプロファイルを示唆された。

表 2.5.4.4.3-1 局所麻酔効果「あり」^{#1} 例数<試験番号：SKA-01-03> (5.3.3.1.2 表 14.2.2 の改変)

群 (用量)	塗布部位	例数	塗布後時間				
			2 時間	2.5 時間	3 時間	12 時間	24 時間 ^{#2}
顔面低用量群 (2.5 g / 25 cm ²)	顔面	6	6(100%)	5(83.3%)	5(83.3%)	0(0%)	—
顔面中用量群 (5 g / 50 cm ²)	顔面	6	6(100%)	6(100%)	5(83.3%)	0(0%)	—
顔面高用量群 (10 g / 100 cm ²)	顔面(右)・頸部(右)	6	6(100%)	6(100%)	6(100%)	0(0%)	—
	顔面(左)・頸部(左)	6	6(100%)	6(100%)	6(100%)	0(0%)	—
手背・前腕部群 (5 g / 50 cm ²)	手背部	6	5(83.3%)	6(100%)	6(100%)	3(50.0%)	0(0%)
	前腕部	6	6(100%)	6(100%)	6(100%)	3(50.0%)	0(0%)

#1：マンドリン線を用いて、できるだけ同じ強さで 3 回くぼみができる程度に軽く皮膚を刺激した際の感覚の差

#2：塗布後 12 時間の時点で局所麻酔効果が持続している場合のみに実施

以上の結果から、本剤はレーザー照射部位 10 cm²あたり 1 g の用量で 60 分間密封塗布することにより、皮膚レーザー治療時の疼痛緩和に極めて有効であることが示唆された。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価に用いた臨床試験

検討された安全性の解析対象集団は、健常成人男性を対象とした国内で実施された第 I 相皮膚安全性試験（試験番号：SKA-01-02）18 例及び第 I 相薬物動態試験（試験番号：SKA-01-03）24 例、レーザー治療患者を対象とした第 II 相試験（試験番号：SKA-01-04）90 例及び第 III 相試験（試験番号：SKA-01-05）58 例の計 4 試験 190 例であった。このうち、実際に本剤を投与された被験者数は健常成人男性が 42 例、レーザー治療患者が 73 例であった。全ての試験において本剤の投与は単回密封塗布であった。国内臨床試験の要約については表 2.5.1.3.4-1 に示した。

安全性に関して解析すべきデータのない症例、薬剤が塗布されていない症例を除いた集団を安全性に関する解析対象集団とし、標準的な副作用用語辞書としては MedDRA/J バージョン 11.1 を用いた。

2.5.5.2 健常成人における安全性の評価

本剤を含め、局所麻酔剤には低濃度で血管収縮、高濃度で血管拡張という二相性の血管運動効果を発揮することが知られており^{7) 8)}、外国で実施された臨床試験においてこの薬理作用に起因する適用部位の蒼白及び紅斑が発現していることから、健常成人男性を対象として国内で実施された第 I 相皮膚安全性試験（試験番号：SKA-01-02）及び第 I 相薬物動態試験（試験番号：SKA-01-03）では局所皮膚所見の調査を実施し、これらが発現した場合には有害事象とした。

国内第 I 相皮膚安全性試験（試験番号：SKA-01-02）では健常成人男性 18 例を対象に、Finn-chamber 付き Scanpor[®]テープを用いて本剤約 0.02 g を 4 箇所それぞれ 1、2、3 及び 6 時間密封塗布した。貼布 24 時間後の評価では、皮膚刺激性は低かった。

有害事象は 18 例全例に合計 51 件発現した（表 2.5.5.2-1）。主な有害事象は適用部位紅斑 18 例（100%）、適用部位蒼白 17 例（94.4%）及び接触性皮膚炎 11 例（61.1%）であった。いずれも軽度で処置を施すことなしに消失した。接触性皮膚炎はいずれも貼布に用いたテープの物理的刺激によるものであり、薬剤に起因するものではなかった。

副作用と判定されたものは適用部位紅斑 18 例（100%）、適用部位蒼白 17 例（94.4%）の計 35 件 18 例（100%）であり、すべて軽度であった（表 2.5.5.2-2）。

国内第 I 相薬物動態試験（試験番号：SKA-01-03）では健常成人男性を対象に、顔面 2.5 g、5 g、10 g と手背・前腕部 5 g の 4 群各 6 例、計 24 例に 2 時間密封塗布した。

有害事象は 24 例中 23 例（95.8%）に合計 33 件発現した（表 2.5.5.2-1）。すべての有害事象が本剤との因果関係を否定できず、副作用と判定されたがいずれも軽度であった（表 2.5.5.2-2）。その内訳は適用部位紅斑 24 件 23 例（95.8%）、適用部位蒼白 8 件 8 例（33.3%）、ALT 増加 1 件 1 例（4.2%）であった。適用部位紅斑及び適用部位蒼白は、いずれも処置なしに塗布 24 時間後ま

でに消失した。ALT 増加についても、退院後に回復を確認した。

また、顔面 2.5 g 群、顔面 5 g 群、手背・前腕部 5 g 群及び顔面 10 g 群における有害事象発現率は、それぞれ 100% (6/6 例)、100% (6/6 例)、83.3% (5/6 例) 及び 100% (6/6 例) であった。

表 2.5.5.2-1 健常人における試験の有害事象 (5.3.3.1.1 表 12.2.2b、5.3.3.1.2 表 14.3.1.1 の改変)

重症度 発現症状	第 I 相皮膚安全性試験 (試験番号：SKA-01-02)				第 I 相薬物動態試験 (試験番号：SKA-01-03)			
	高度	中等度	軽度	計	高度	中等度	軽度	計
<全身障害及び 投与局所様態> 適用部位蒼白 適用部位紅斑 発熱 悪寒			17 例(94.4) 18 例(100)	17 例(94.4) 18 例(100)			8 例(33.3) 23 例(95.8)*	8 例(33.3) 23 例(95.8)*
小計		2 件 1 例 (5.6)	35 件 18 例 (100)	37 件 18 例 (100)			32 件 23 例 (95.8)	32 件 23 例 (95.8)
<臨床検査> ALT 増加							1 例(4.2)	1 例(4.2)
小計							1 例(4.2)	1 例(4.2)
<呼吸器、胸郭及 び縦隔障害> 咳嗽 咽頭紅斑		1 例(5.6) 1 例(5.6)		1 例(5.6) 1 例(5.6)				
小計		2 件 1 例 (5.6)		2 件 1 例 (5.6)				
<皮膚及び皮下 組織障害> 接触性皮膚炎 全身紅斑		1 例(5.6)	11 例(61.1)	11 例(61.1) 1 例(5.6)				
小計		1 件 1 例 (5.6)	11 件 11 例 (61.1)	12 件 12 例 (66.7)				
合 計 発現件数		5 件	46 件	51 件			33 件	33 件
発現例数		1 例 (5.6)	18 例 (100)	18 例 (100)			23 例 (95.8)	23 例 (95.8)

* : 24 件

表 2.5.5.2-2 健常人における試験の副作用

(5.3.3.1.1 表 12.2.2b、表 12.2.2c、5.3.3.1.2 表 14.3.1.2 の改変)

重症度 発現症状	第 I 相皮膚安全性試験 (試験番号: SKA-01-02)				第 I 相薬物動態試験 (試験番号: SKA-01-03)			
	高度	中等度	軽度	計	高度	中等度	軽度	計
<全身障害および 投与局所様態> 適用部位蒼白 適用部位紅斑			17例(94.4) 18例(100)	17例(94.4) 18例(100)			8例(33.3) 23例(95.8)*	8例(33.3) 23例(95.8)*
小計			35件 18例 (100)	35件 18例 (100)			32件 23例 (95.8)	32件 23例 (95.8)
<臨床検査> ALT 増加							1例(4.2)	1例(4.2)
小計							1例(4.2)	1例(4.2)
合 計 発現件数			35件	35件			33件	33件
発現例数			18例 (100)	18例 (100)			23例 (95.8)	23例 (95.8)

*: 24件

2.5.5.3 レーザー治療患者における安全性の評価

国内第 II 相試験 (試験番号: SKA-01-04) では顔面の母斑患者 90 例を対象に、25 cm² の塗布部位に 5%SKA-01 クリーム又はプラセボ 2.5 g 60 分間、5 g 60 分間又は 5 g 90 分間密封塗布した。

安全性解析対象集団 90 例 (5%SKA-01 群 45 例、プラセボ群 45 例) における有害事象は 5%SKA-01 群 23 件 15 例 (33.3%)、プラセボ群 11 件 9 例 (20.0%) に発現し、副作用は 5%SKA-01 群 12 件 11 例 (24.4%)、プラセボ群 3 件 3 例 (6.7%) であった (表 2.5.5.3-1、表 2.5.5.3-2)。

各塗布時間・用量別の 5% SKA-01 群とプラセボ群の有害事象は、60 分間・2.5 g/25 cm² では 11 件 7/15 例 (46.7%) と 3 件 2/15 例 (13.3%)、90 分間・2.5 g/25 cm² では 8 件 4/16 例 (25.0%) と 5 件 4/15 例 (26.7%)、90 分間・5 g/25 cm² では 4 件 4/14 例 (28.6%) と 3 件 3/15 例 (20.0%) に認められた。これらのうち、副作用はそれぞれ 60 分間・2.5 g/25 cm² では 4 件 4/15 例 (26.7%) と 1 件 1/15 例 (6.7%)、90 分間・2.5 g/25 cm² では 4 件 3/16 例 (18.8%) と 2 件 2/15 例 (13.3%)、90 分間・5 g/25 cm² では 4 件 4/14 例 (28.6%) と 0 件 0/15 例 (0%) であった。副作用の件数は各塗布時間・用量において、プラセボ群よりも 5% SKA-01 群で多い傾向にあったが、5%SKA-01 群において、塗布時間・用量による副作用の件数に差は認められなかった。

発現頻度の高い有害事象としては、適用部位紅斑が 5%SKA-01 群 9 件 9 例 (20.0%)、プラセボ群 2 件 2 例 (4.4%) に発現し、全て副作用と判定された。その他の 5%SKA-01 群の副作用は、錯感覚 1 件 1 例 (2.2%)、潮紅 1 件 1 例 (2.2%)、紅斑 1 件 1 例 (2.2%) であった。

本試験に出現した有害事象の程度は、頭痛の 2 例、咽喉頭疼痛の 1 例、歯肉腫脹の 1 例、胃不快感の 1 例、蕁麻疹の 1 例、月経困難症の 1 例及び適用部位紅斑の 1 例が中等度であった。その他の有害事象はすべて軽度であった。

表 2.5.5.3-1 国内第Ⅱ相試験の有害事象＜試験番号：SKA-01-04＞（5.3.4.2.1 表 12.2.3.2a の改変）

	塗布時間・用量		合計		60分間：2.5g/25cm ²		90分間：2.5g/25cm ²		90分間：5g/25cm ²	
	治療群	90例	5% SKA-01	プラセボ	5% SKA-01	プラセボ	5% SKA-01	プラセボ	5% SKA-01	プラセボ
安全性解析対象症例数		90例	15例	15例	16例	15例	14例	15例	14例	15例
有害事象発症症例数		24例(26.7%)	7例(46.7%)	2例(13.3%)	4例(25.0%)	4例(26.7%)	4例(28.6%)	3例(20.0%)	4例(28.6%)	3例(20.0%)
有害事象発生件数		34件	11件	3件	8件	5件	4件	3件	4件	3件
器官別(SOC 国際合意順)	事象(PT)									
神経系障害	頭痛	2件2例(2.2%)	0	1件1例(6.7%)	0	1件1例(6.7%)	0	1件1例(6.7%)	0	0
	錯覚	1件1例(1.1%)	0	0	1件1例(6.3%)	0	0	0	0	0
	潮紅	1件1例(1.1%)	1件1例(6.7%)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸部及び縦隔障害	咽喉頭疼痛	1件1例(1.1%)	0	0	0	1件1例(6.7%)	0	0	0	0
	歯肉腫脹	1件1例(1.1%)	1件1例(6.7%)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	胃不快感	1件1例(1.1%)	1件1例(6.7%)	0	0	0	0	0	0	0
	紅斑	2件2例(2.2%)	0	1件1例(6.7%)	0	0	1件1例(7.1%)	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害	毒麻疹	1件1例(1.1%)	1件1例(6.7%)	0	0	0	0	0	0	0
生殖系及び乳房障害	月経困難症	1件1例(1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1件1例(6.7%)
全身障害及び投与局所様態	適用部位紅斑	11件11例(12.2%)	3件3例(20.0%)	0	0	3件3例(18.8%)	2件2例(13.3%)	3件3例(21.4%)	0	0
	ALT増加	1件1例(1.1%)	0	0	1件1例(6.3%)	0	0	0	0	0
	AST増加	1件1例(1.1%)	0	0	1件1例(6.3%)	0	0	0	0	0
	血中クレアチニン増加	1件1例(1.1%)	1件1例(6.7%)	0	0	0	0	0	0	0
	血中LDH増加	1件1例(1.1%)	1件1例(6.7%)	0	0	0	0	0	0	0
	血中トリグリセリド増加	1件1例(1.1%)	0	1件1例(6.7%)	0	0	0	0	0	0
臨床検査	尿中血陽性	2件2例(2.2%)	1件1例(6.7%)	0	1件1例(6.3%)	0	0	0	0	0
	単球数増加	1件1例(1.1%)	0	0	0	1件1例(6.7%)	0	0	0	0
	尿中赤血球陽性	2件2例(2.2%)	1件1例(6.7%)	0	1件1例(6.3%)	0	0	0	0	0
	尿中ウロビリノ陽性	1件1例(1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1件1例(6.7%)
	尿沈渣異常	1件1例(1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1件1例(6.7%)

表 2.5.5.3-2 国内第Ⅱ相試験の副作用<試験番号：SKA-01-04> (5.3.4.2.1 表 12.2.3.2b の改変)

塗布時間・用量		合計		60 分間：2.5 g/25 cm ²		90 分間：2.5g /25 cm ²		90 分間：5 g/25 cm ²	
治験薬群		5%SKA-01	プラセボ	5%SKA-01	プラセボ	5%SKA-01	プラセボ	5%SKA-01	プラセボ
安全性解析対象例数		45 例	45 例	15 例	15 例	16 例	15 例	14 例	15 例
副作用発生日数		11 例 (24.4%)	3 例 (6.7%)	4 例 (26.7%)	1 例 (6.7%)	3 例 (18.8%)	2 例 (13.3%)	4 例 (28.6%)	0 例
副作用発生日数		12 件	3 件	4 件	1 件	4 件	2 件	4 件	0 件
器官別 (SOC)	事象 (PT)								
神経系障害	錯感覚	1 件 1 例 (2.2%)		0	0	1 件 1 例 (6.3%)	0	0	0
血管障害	潮紅	1 件 1 例 (2.2%)		1 件 1 例 (6.7%)	0	0	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害	紅斑	1 件 1 例 (2.2%)		0	0	0	0	1 件 1 例 (7.1%)	0
全身障害及び投与局所様態	適用部位紅斑	9 件 9 例 (20.0%)	2 件 2 例 (4.4%)	3 件 3 例 (20.0%)	0	3 件 3 例 (18.8%)	2 件 2 例 (13.3%)	3 件 3 例 (21.4%)	0
臨床検査	血中トリグリセリド増加		1 件 1 例 (2.2%)	0	1 件 1 例 (6.7%)	0	0	0	0

国内第Ⅲ相試験（試験番号：SKA-01-05）では母斑又は血管腫患者 58 例を対象に、レーザー照射部位 10 cm²あたり 5%SKA-01 クリーム又はプラセボ 1 g を 60 分間密封塗布した。

安全性解析対象集団 58 例（5%SKA-01 群 28 例、プラセボ群 30 例）における有害事象は、5%SKA-01 群 55 件 23 例（82.1%）、プラセボ群 51 件 24 例（80.0%）であり、投与群間に大きな差は認められなかった（表 2.5.5.3-3）。

本治験に出現した有害事象の大部分はレーザー治療によるものであり、5%SKA-01 群 48 件 23 例（82.1%）、プラセボ群 41 件 21 例（70.0%）が該当した。

やや高い発現率（5%以上）を示した有害事象は、5%SKA-01 群では適用部位血腫 14 件 14 例（50.0%）、適用部位紅斑 11 件 9 例（32.1%）、適用部位蒼白 6 件 6 例（21.4%）、適用部位痂皮 4 件 4 例（14.3%）、適用部位そう痒感 3 件 3 例（10.7%）、適用部位腫脹 3 件 3 例（10.7%）、適用部位びらん 3 件 3 例（10.7%）、尿中血陽性 3 件 3 例（10.7%）、尿中赤血球陽性 2 件 2 例（7.1%）、蒼白 2 件 2 例（7.1%）であった。プラセボ群では適用部位血腫 12 件 12 例（40.0%）、適用部位痂皮 6 件 6 例（20.0%）、適用部位紅斑 7 件 5 例（16.7%）、適用部位蒼白 5 件 5 例（16.7%）、痂皮 2 件 2 例（6.7%）、蒼白 2 件 2 例（6.7%）であった。

本治験においてはレーザー治療を原因とする異常についても有害事象として取り扱ったが、レーザー治療によらない有害事象は、5%SKA-01 群 7 件 4 例（14.3%）、プラセボ群 10 件 7 例（23.3%）であり、臨床検査に関するものが大部分であった（表 2.5.5.3-4）。これらの中で程度が中等度のものは、5%SKA-01 群では鼻咽頭炎 1 件 1 例（3.6%）、プラセボ群では下痢、嘔吐、鼻炎が各 1 件 1 例（3.3%）のみで、他はいずれも軽度であり、処置なしで回復した（表 2.5.5.3-4）。

副作用については、5%SKA-01 群での発現はなかった。プラセボ群において、血中ビリルビン

増加、白血球数減少がそれぞれ1件1例(3.3%)観察されたが、いずれも処置なしで回復が確認されている(表2.5.5.3-5)。

表 2.5.5.3-3 国内第Ⅲ相試験の有害事象<試験番号:SKA-01-05>

(5.3.5.1.1 表12.2.3.2aの改変)

投与群		5%SKA-01 群 (N=28)		プラセボ群 (N=30)	
SOC	PT	件数	例数(%)	件数	例数(%)
合計		55	23 (82.1)	51	24 (80.0)
胃腸障害		0	0 (0.0)	2	1 (3.3)
	下痢	0	0 (0.0)	1	1 (3.3)
	嘔吐	0	0 (0.0)	1	1 (3.3)
全身障害及び投与局所様態		46	23 (82.1)	34	21 (70.0)
	適用部位紅斑	11	9 (32.1)	7	5 (16.7)
	適用部位そう痒感	3	3 (10.7)	0	0 (0.0)
	適用部位熱感	0	0 (0.0)	1	1 (3.3)
	疼痛	1	1 (3.6)	1	1 (3.3)
	適用部位出血	1	1 (3.6)	1	1 (3.3)
	適用部位蒼白	6	6 (21.4)	5	5 (16.7)
	適用部位腫脹	3	3 (10.7)	0	0 (0.0)
	適用部位びらん	3	3 (10.7)	1	1 (3.3)
	適用部位痂皮	4	4 (14.3)	6	6 (20.0)
	適用部位血腫	14	14 (50.0)	12	12 (40.0)
感染症及び寄生虫症		1	1 (3.6)	1	1 (3.3)
	鼻咽頭炎	1	1 (3.6)	0	0 (0.0)
	鼻炎	0	0 (0.0)	1	1 (3.3)
臨床検査		6	3 (10.7)	6	5 (16.7)
	血中ビリルビン増加	0	0 (0.0)	1	1 (3.3)
	血中トリグリセリド減少	0	0 (0.0)	1	1 (3.3)
	血中尿酸増加	0	0 (0.0)	1	1 (3.3)
	尿中血陽性	3	3 (10.7)	0	0 (0.0)
	尿中赤血球陽性	2	2 (7.1)	0	0 (0.0)
	白血球数減少	0	0 (0.0)	1	1 (3.3)
	白血球数増加	0	0 (0.0)	1	1 (3.3)
	尿中白血球陽性	1	1 (3.6)	0	0 (0.0)
	尿沈渣異常	0	0 (0.0)	1	1 (3.3)
皮膚及び皮下組織障害		0	0 (0.0)	6	4 (13.3)
	接触性皮膚炎	0	0 (0.0)	1	1 (3.3)
	紅斑	0	0 (0.0)	1	1 (3.3)
	紫斑	0	0 (0.0)	1	1 (3.3)
	痂皮	0	0 (0.0)	2	2 (6.7)
	色素沈着障害	0	0 (0.0)	1	1 (3.3)
血管障害		2	2 (7.1)	2	2 (6.7)
	蒼白	2	2 (7.1)	2	2 (6.7)

表 2.5.5.3-4 国内第Ⅲ相試験のレーザー治療によらない有害事象<試験番号：SKA-01-05>

(5.3.5.1.1 表 12.2.3.2b、表 12.2.3.4d の改変)

投与群		5%SKA-01 群 (N=28)			プラセボ群 (N=30)		
程度		全体	軽度	中等度	全体	軽度	中等度
SOC	PT	件数 例数(%)	件数 例数(%)	件数 例数(%)	件数 例数(%)	件数 例数(%)	件数 例数(%)
合計		7 4 (14.3)	6 3 (10.7)	1 1 (3.6)	10 7 (23.3)	7 6 (20.0)	3 2 (6.7)
胃腸障害		0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	2 1 (3.3)	0 0 (0.0)	2 1 (3.3)
	下痢	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (3.3)	0 0 (0.0)	1 1 (3.3)
	嘔吐	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (3.3)	0 0 (0.0)	1 1 (3.3)
感染症及び寄生虫症		1 1 (3.6)	0 0 (0.0)	1 1 (3.6)	1 1 (3.3)	0 0 (0.0)	1 1 (3.3)
	鼻咽頭炎	1 1 (3.6)	0 0 (0.0)	1 1 (3.6)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	鼻炎	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (3.3)	0 0 (0.0)	1 1 (3.3)
臨床検査		6 3 (10.7)	6 3 (10.7)	0 0 (0.0)	6 5 (16.7)	6 5 (16.7)	0 0 (0.0)
	血中ビリルビン増加	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (3.3)	1 1 (3.3)	0 0 (0.0)
	血中トリグリセリド減少	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (3.3)	1 1 (3.3)	0 0 (0.0)
	血中尿酸増加	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (3.3)	1 1 (3.3)	0 0 (0.0)
	尿中血陽性	3 3 (10.7)	3 3 (10.7)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	尿中赤血球陽性	2 2 (7.1)	2 2 (7.1)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	白血球数減少	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (3.3)	1 1 (3.3)	0 0 (0.0)
	白血球数増加	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (3.3)	1 1 (3.3)	0 0 (0.0)
	尿中白血球陽性	1 1 (3.6)	1 1 (3.6)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	尿沈渣異常	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (3.3)	1 1 (3.3)	0 0 (0.0)
皮膚及び皮下組織障害		0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (3.3)	1 1 (3.3)	0 0 (0.0)
	接触性皮膚炎	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (3.3)	1 1 (3.3)	0 0 (0.0)

表 2.5.5.3-5 国内第Ⅲ相試験の副作用<試験番号：SKA-01-05>

(5.3.5.1.1 表 12.2.3.2b の改変)

投与群		5%SKA-01 群 (N=28)		プラセボ群 (N=30)	
SOC	PT	件数	例数(%)	件数	例数(%)
合計		0	0 (0.0)	2	2 (6.7)
臨床検査		0	0 (0.0)	2	2 (6.7)
	血中ビリルビン増加	0	0 (0.0)	1	1 (3.3)
	白血球数減少	0	0 (0.0)	1	1 (3.3)

2.5.5.4 死亡及びその他の重篤な有害事象

国内で実施された第 I 相皮膚安全性試験（試験番号：SKA-01-02）、第 I 相薬物動態試験（試験番号：SKA-01-03）、第 II 相試験（試験番号：SKA-01-04）、第 III 相試験（試験番号：SKA-01-05）の計 4 試験において、死亡及びその他の重篤な有害事象の発現は認められなかった。

外国で実施された 35 の臨床試験（小児臨床試験を含む）において、死亡例 2 例が報告されているがいずれも本剤との因果関係は否定されており、本剤に起因する死亡例はなかった（表 2.7.4.2.1.2-1 参照）。

2.5.5.5 重要な有害事象

国内で実施された第 I 相皮膚安全性試験（試験番号：SKA-01-02）、第 I 相薬物動態試験（試験番号：SKA-01-03）、第 II 相試験（試験番号：SKA-01-04）、第 III 相試験（試験番号：SKA-01-05）の計 4 試験において、投与中止に至った有害事象の発現は認められなかった。

2.5.5.6 臨床検査値

国内の第 I 相皮膚安全性試験（試験番号：SKA-01-02）、第 I 相薬物動態試験（試験番号：SKA-01-03）、第 II 相試験（試験番号：SKA-01-04）、第 III 相試験（試験番号：SKA-01-05）の計 4 試験の本剤塗布前後において、臨床検査を実施した。

健常人を対象とした 2 試験（試験番号：SKA-01-02、SKA-01-03）の計 42 例において、臨床検査異常変動は ALT 増加の 1 例（2.4%）のみであった。この事象は因果関係が否定されなかったことから副作用と判定されたが、軽微な変動であった。

患者を対象とした 2 試験（試験番号：SKA-01-04、SKA-01-05）において、臨床検査異常変動は本剤群計 73 例では 14 件 6 例（8.2%）、プラセボ群計 74 例では 10 件 9 例（12.2%）であり、両群間で大きな差異は認められなかった。

これら異常変動の大部分において、治験薬との因果関係は否定され、プラセボ群に認められた白血球減少、総ビリルビン増加、トリグリセリド増加の各 1 件 1 例のみが治験薬との因果関係を否定できず、副作用と判定された。本剤群に関しては、副作用とされた臨床検査異常変動は認められなかった。

治験薬との関連性を否定できない臨床検査異常変動発現率を表 2.5.5.6-1 に示した。

表 2.5.5.6-1 国内の4試験における治験薬との因果関係を否定できない
臨床検査値異常変動発現率

(5.3.3.1.1 表 12.2.2c、5.3.3.1.2 表 14.3.1.1、5.3.4.2.1 表 12.2.3.2b、5.3.5.1.1 表 12.2.3.2b の改変)

臨床検査項目		5%SKA-01 群 (N=115)	プラセボ群 (N=74)
血液学的検査	白血球減少	0	1 件 1 例(1.4%)
血液生化学検査	ALT 増加	1 件 1 例(0.9%)	0
	総ビリルビン増加	0	1 件 1 例(1.4%)
	トリグリセリド増加	0	1 件 1 例(1.4%)

2.5.5.7 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

健常人を対象とした国内第 I 相試験 2 試験（試験番号：SKA-01-02、SKA-01-03）計 42 例において、本剤塗布前後に血圧（収縮期、拡張期）、脈拍数、体温、心電図（12 誘導）の観察を行った。その結果、1 例の脈拍数及び体温に異常が認められたが、追跡調査で風疹と考えられた。

また、リドカイン等の局所麻酔薬の血管平滑筋に対する直接作用として、低濃度で血管収縮作用、高濃度で血管拡張作用を発現させることが知られており^{7), 8)}、本剤による皮膚局所反応、特に蒼白化及び紅斑の発現と消失について観察した結果を表 2.5.5.7-1 に示した。蒼白化は本剤除去直後に最も多く見られ、時間経過と共に消失し、除去 4 時間後には全例消失した。紅斑は大部分の被験者に認められ、早い被験者では 1 時間で消失し、ほとんどが塗布 24 時間後には消失した。

表 2.5.5.7-1 国内第 I 相試験 2 試験における適応部位の皮膚局所反応

(5.3.3.1.1 表 12.2.2b、5.3.3.1.2 表 14.3.1.1 の改変)

有害事象名	第 I 相皮膚安全性試験 SKA-01-02 (N=18)	第 I 相薬物動態試験 SKA-01-03 (N=24)	合計 (N=42)
適用部位蒼白	17 件 17 例(94.4%)	8 件 8 例(33.3%)	25 件 25 例(59.5%)
適用部位紅斑	18 件 18 例(100%)	24 件 23 例(95.8%)	42 件 41 例(97.6%)
合計	35 件 18 例(100%)	32 件 23 例(95.8%)	67 件 41 例(97.6%)

2.5.5.8 外国臨床試験

外国で実施された 35 の臨床試験（小児臨床試験を含む）1365 例において、死亡例 2 例を含む 17 件/13 例の全身性の有害事象が報告されている。これら全ての有害事象について、本剤との因果関係は否定されている（表 2.7.4.7-10 参照）。

また、局所の有害事象については、本剤適用部位に蒼白（37%）、紅斑（30%）、温度感覚の変化（7%）、浮腫（6%）等が見られたが、その多くが軽度で一過性であり、特別な措置を必要とせずに回復した（表 2.7.4.7-11 参照）。

2.5.5.9 市販後データ

本剤は 1984 年にスウェーデンで承認以来、EMLA[®]Cream の商品名で約 70 カ国において承認販売されている。また、パッチ剤形も EMLA[®]Patch の商品名で 20 カ国以上において販売されている。

最新の定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report）より、EMLA[®]Cream 及び EMLA[®]Patch は、年間約 2800 万人の患者に使用されている。国際誕生日（1984 年 11 月 1 日）以降 2010 年 3 月 31 日までに蓄積された重篤又は非重篤の有害事象は 2308 件である。発現数の多かった有害事象の器官別大分類は、“全身障害および投与局所様態”（1012 件/994 例）、“皮膚および皮下組織障害”（525 件/515 例）、“神経系障害”（219 件/215 例）であった（表 2.7.4.7-18 参照）。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

医療行為には患者の皮膚に侵襲を与える手技が多くあり、近年レーザーによる皮膚色素病変の治療もその一つであり、レーザー照射時の疼痛からの解放は患者の QOL の改善に大きく寄与するものと考えられている。

レーザー治療時に多くの施設が局所麻酔薬を使用しているが、現状に満足していないとの報告³⁾がなされている。すなわち、注射用局所麻酔薬では麻酔効果は十分であるが注射針穿刺時の疼痛といった患者の使用感の満足度が低く、市販のリドカインテープでは逆に注射針穿刺時の疼痛とは無縁だが、麻酔効果に不満を感じている施設が多い。

本剤はこれらの問題点を解消する製品であり、従来の外用局所麻酔薬で効果の不十分であった正常皮膚においても十分な局所麻酔効果を示し、かつ患者の使用感における高い満足度を保持することを目指した製品である。

国内第Ⅱ相臨床試験での用法・用量の検討において、本剤 2.5 g/25 cm² 60 分間密封塗布、2.5 g/25 cm² 90 分間密封塗布、5 g/25 cm² 90 分間密封塗布について、それぞれ対応するプラセボ群との比較をランダム化二重盲検試験で実施した。

その結果、レーザー6ショット照射後の患者による痛みの評価の VAS 値は、いずれの用法・用量においても両群間に有意な差 ($P < 0.001$: Wilcoxon の順位和検定) が認められ、両群間の差の中央値である Hodges-Lehmann 推定量 (95%信頼区間) は 2.5 g/25 cm² 60 分間密封塗布、2.5 g/25 cm² 90 分間密封塗布、5 g/25 cm² 90 分間密封塗布のそれぞれで -47.0 mm (-64.0 ~ -39.0 mm)、-40.0 mm (-65.0 ~ -21.0 mm)、-51.0 mm (-66.0 ~ -20.0 mm) といずれも本剤群は対応するプラセボ群に比較して明確な局所麻酔効果を示し、2.5 g/25 cm² (=1 g/10 cm²) 60 分間密封塗布の用法・用量で臨床で、十分な効果が得られることが示された。この用法・用量は外国で承認を得られている用法・用量と同じであった。

国内第Ⅲ相臨床試験においては、国内第Ⅱ相臨床試験で設定された 1 g/10 cm² 60 分間密封塗布の用法・用量をプラセボ対照ランダム化二重盲検比較臨床試験で検証した。この試験では対象患者を国内第Ⅱ相臨床試験での母斑患者から血管腫患者まで広げ、塗布部位も顔面のみの限定を外して、実際の臨床現場での使用を反映した形で実施した。

その結果、レーザー6ショット照射後の患者による痛みの評価の VAS 値は、両群間に有意な差 ($P < 0.001$: Wilcoxon の順位和検定) が認められ、両群間の差の中央値である Hodges-Lehmann 推定量 (95%信頼区間) は -29.0 mm (-42.0 ~ -20.0 mm) と本剤群は対応するプラセボ群に比較して明確な局所麻酔効果を示したことから、この用法・用量で臨床で、十分な効果が得られることが検証された。診断名別及び塗布部位別の層別解析も行ったが、いずれにおいても本剤群はプラセボ群に比して有意な局所麻酔効果が認められた (「母斑」 $P = 0.003$ 、「血管腫」 $P < 0.001$: 「顔面」 $P = 0.001$ 、「体」 $P < 0.001$: Wilcoxon の順位和検定)。

また、レーザー治療終了又は中止後の患者による痛みの評価の VAS 値においても、本剤群はプラセボ群に比して有意な局所麻酔効果が認められ ($P<0.001$: Wilcoxon の順位和検定)、両群間の差の中央値である Hodges-Lehmann 推定量 (95%信頼区間) は -30.0 mm ($-44.0\sim-17.0$ mm) とレーザー 6 ショット照射後の値に近い値であり、効果の持続性が示された。さらに、診断名別及び塗布部位別の層別解析においても、本剤群はプラセボ群に比して有意な局所麻酔効果が認められた (「母斑」 $P=0.004$ 、「血管腫」 $P=0.002$:「顔面」 $P=0.008$ 、「体」 $P<0.001$: Wilcoxon の順位和検定)。

2.5.6.2 リスク

本剤は 1984 年スウェーデンで承認されて以来、推定約 3 億人 (パッチ剤形を含む) の患者に使用され、外用局所麻酔薬としての有効性及び安全性は確立している。

国内臨床試験 4 試験において重篤な有害事象は認められなかったことから、本剤は安全であり、良好な忍容性を示した。

国内臨床試験 4 試験の本剤塗布群 115 例において因果関係が否定できなかった有害事象は、適用部位紅斑 51 件 50 例 (43.5%)、適用部位蒼白 25 件 25 例 (21.7%)、ALT 増加 1 件 1 例 (0.9%)、錯感覚 1 件 1 例 (0.9%)、潮紅 1 件 1 例 (0.9%)、紅斑 1 件 1 例 (0.9%) の合計 80 件 52 例 (45.2%) であった。程度は適用部位紅斑の 1 件 1 例が中等度であった以外はすべて軽度であった。

発現頻度が高かった適用部位紅斑と適用部位蒼白はいずれも一過性であり、本剤を含め局所麻酔剤において知られている^{7), 8)}低濃度での血管収縮、高濃度での血管拡張という二相性の血管運動効果に起因する事象であり、本剤の忍容性に問題は無いと考えられた。

国内第 I 相薬物動態試験において、顔面に本剤 10 g/ 100 cm²、2 時間密封塗布した際のリドカイン及びプロピトカインの C_{max} (平均±SD) はそれぞれ 98.9 ± 21.8 ng/mL 及び 60.1 ± 8.4 ng/mL であった。この結果は外国で実施された同様の試験の C_{max} 、リドカイン 160 ± 47 ng/mL 及び及びプロピトカイン 60 ± 28 ng/mL と同程度又はそれ以下であった。

また、リドカインの C_{max} の最大値は顔面高用量群の 134 ng/mL であり、中枢神経系中毒症状を発現すると考えられる $5,000$ ng/mL^{9), 10)} よりもはるかに低かった。プロピトカインの毒性はリドカインより低いことが知られており¹¹⁾、本試験における C_{max} はリドカインより低く、両薬剤の C_{max} の和の最高値は 203.7 ng/mL であった。また、動物試験において両者による毒性の相乗効果も認められていないことから、本剤は安全性の面で臨床的に問題がないと考えられた。

さらに、外国においては大腿部に本剤 60 g/ 400 cm² の用量で 24 時間密封塗布した際のリドカイン及びプロピトカインの C_{max} (平均±SD) はそれぞれ 280 ± 94 ng/mL 及び 141 ± 44 ng/mL であり、この用量においても安全性に問題はなかった。また、コア・データ・シート (20██年██月██日版) には、成人の体幹の剃毛皮膚に対して、本剤 60 g/ 600 cm² を 1 時間以上 5 時間以内塗布が最高推奨用量として記載されている。

アミド結合を持つ局所麻酔剤は一般に肝臓で代謝されることが知られている¹²⁾。重症肝疾患の

患者において、本剤の最高血漿中濃度がどの程度の影響を受けるかは不明である。本剤が外用剤で吸収が遅いことや投与時間が短いことなどを勘案すると、重症肝疾患の患者で本剤の使用量を特に減少させる必要性はないと考えられる。

プロピトカインの代謝物である *o*-toluidine にはメトヘモグロビン血症を引き起こすリスクがあるため、本剤の外国添付文書にはメトヘモグロビン誘導作用のある薬剤の投与を受けている生後12箇月未満の新生児・乳児には、本剤を使用しないことと記載されている。なお、本剤最大10gを反復塗布した下腿潰瘍患者における *o*-toluidine の血漿中濃度は、明らかな蓄積もなく低値であったことが示されている。

以上のことから、本剤は皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和に対して極めて有効であり、外用塗布後の全身性曝露は低く、副作用は一過性の適用部位の皮膚局所反応が大部分であることから、忍容性が高い薬剤であると考えられた。したがって、本剤は適切に使用することにより極めて有用性の高い薬剤になると考えられた。

2.5.7 参考文献

- 1) Watanabe S, Takahashi H. Treatment of nevus of Ota with the Q-switched ruby laser. *N Engl J Med.* 1994; 331: 1745-1750.
- 2) Morelli JG, Tan OT, Garden J, et al. Tunable dye laser (577nm) treatment of portwine stain. *Lasers Surg Med.* 1986; 6: 94-99.
- 3) 大西誉光, 渡辺晋一. 皮膚科・形成外科領域のレーザー治療に関するアンケート結果. *日本レーザー治療学会誌.* 2007; 6(2): 12-17.
- 4) 渡辺晋一. 実践的レーザー治療. *日皮会誌.* 2005; 115(11): 1599-1604.
- 5) Brodin A, Nyqvist-Mayer A, Wadsten T, Forslund B, Broberg F. Phase Diagram and Solubility of the Lidocaine-Prilocaine Binary System. *Journal of Pharmaceutical Science.* 1984; 73(4): 481-484.
- 6) 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀, 石井邦雄 (監訳). *グッドマン・ギルマン薬理書・第11版—薬物治療の基礎と臨床—, 第14章 局所麻酔剤.* 廣川書店. 2007; 453-474.
- 7) Johns RA, DiFazio CA, Longnecker DE. Lidocaine constricts or dilates rat arterioles in dose-dependent manner. *Anesthesiology.* 1985; 62: 141-144.
- 8) Johns RA, DiFazio CA, Longnecker DE. Dose-dependent effects of bupivacaine on rat muscle arterioles. *Anesthesiology.* 1986; 65: 186-191.
- 9) 立川茂樹. 局所麻酔薬中毒の臨床 C.臨床症状と治療. *局所麻酔薬中毒・アレルギー*, 浅田章、西川精宣 (編). 克誠堂出版. 2008, p.185-188.
- 10) Tucker G, Mather LE. Properties, absorption, and disposition of local anesthetic agents. (Michael J. Cousins, Philip O. Bridenbaugh, ed.) *Neural Blockade in clinical anesthesia and management of pain* second edition. 1988, p.47-110.
- 11) 細田蓮子, 新井豊久. 局所麻酔の中毒. *局所麻酔マニュアル*, 花岡一雄 (編). 真興交易医書出版部. 1998. p.97-109.
- 12) Arthur GR. Pharmacokinetics. In, *Local Anesthetics.* (Stichartz GR, ed.) *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol.80. Springer-Verlag, Berlin, 1987, p.165-186.

