リドカイン/プロピトカイン
エムラクリーム

ＣＴＤ
第２部（モジュール２）:
ＣＴＤの概要（サマリー）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.1　緒言

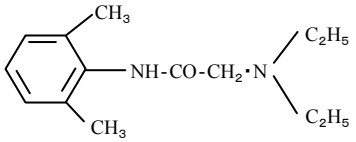
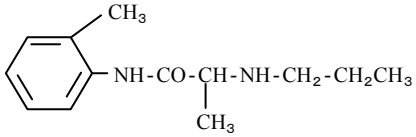
佐藤製薬株式会社

2.6.1　緒言

5%SKA-01 クリームはリドカインとプロピトカインの等量共融混合物を有効成分として 5 %含有する外用局所麻酔製剤である。

有効成分であるリドカイン及びプロピトカインは、共にアミド系の局所麻酔薬で、その構造及び物理的・化学的性質は類似しており（**表 2.6.1-1**）、細胞膜上の Na^+チャネルを可逆的に抑制し、神経細胞の脱分極時に起こる一過性の Na^+膜透過性亢進を減少させ、神経インパルスの発生及び伝導を抑制することにより、麻酔作用を発現する。

表 2.6.1-1　SKA-01 の有効成分の化学式及び構造式

一般名	リドカイン	プロピトカイン
化学名	2-Diethylamino-*N*-(2,6-dimethylphenyl)acetamide	(2*RS*)-*N*-(2-Methylphenyl)-2-(propylamino)propanamide
分子式	$C_{14}H_{22}N_2O$	$C_{13}H_{20}N_2O$
分子量	234.3	220.3
構造式		

リドカイン（融点約 68℃）或いはプロピトカイン（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。こ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中の有効成分は、主に油滴中から補われる。従って、油滴中の有効成分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、単剤の製剤では充分量の有効成分が皮膚から吸収され臨床上有効な皮膚麻酔効果は得られるまでに長時間が必要であり、臨床上十分な麻酔効果を発現させるまでには至らなかった。

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[redacted]℃となり、室内温度で液体となる。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、[redacted]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る。可溶化剤を用いて同様に調製された単剤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り、その結果、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、更に水中から皮膚への吸収が高くなり、外用剤として臨床上有効な皮膚麻酔

作用が得られるようになった。

5%SKA-01 クリームは EMLA®cream として世界約 70 ヶ国で承認・販売されており、主に注射針・静脈留置針穿刺時の表面麻酔、局所麻酔薬注射の前麻酔及び皮膚採取施行時の皮膚表面麻酔に使用されている。また伝染性軟属腫・陰部疣贅・子宮頸部内膜掻爬、下腿潰瘍の外科的デブリードマン時の疼痛緩和、新生児男性器包皮割礼術時の表面麻酔など、皮膚局所麻酔を伴う様々な医療行為に対しても適応を取得している。

5%SKA-01 の本邦で申請した効能・効果及び用法・用量を**表 2.6.1-2** に示した。

表 2.6.1-2　5%SKA-01 の効能・効果及び用法・用量

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 10 cm^2 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。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 本剤を 60 分間（最大 120 分間）ODT により塗布後、本剤を除去し、直ちにレーザー照射を行う。

リドカイン/プロピトカイン
エムラクリーム

ＣＴＤ
第２部（モジュール２）:
ＣＴＤの概要（サマリー）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.2　薬理試験の概要文
2.6.3　薬理試験概要表

佐藤製薬株式会社

薬理試験の略号一覧表

略号	英語	日本語（省略されていない名称・定義）
C_{max}	Maximum drug concentration	最高血（漿）中濃度
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
SKA-01	-	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
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス

単位換算

一部 mol 表記の報告書については、以下の換算表に従って、グラム表記換算値を算出し、併記した。

単位換算表

	報告書記載値の単位	換算後参考値の単位	報告書記載値に乗じる値			
			リドカイン	プロピトカイン	2,6-xylidine	*o*-toluidine
投与量	mol/kg	g/kg	234.3	220.3	121.2	107.2
血中濃度	mol/mL	g/mL	234.3	220.3	121.2	107.2
	mol/L	g/mL	0.2343	0.2203	0.1212	0.1072

mol 単位から重量単位に変換する場合には、mol 単位の数値に表内の定数を乗じる。
また、5%SKA-01 クリームの比重は[redacted]であるため、試験報告書にて mL 表記されているものについて、g 表記とした箇所がある。

塩基/塩酸塩投与量換算

塩酸塩で行った試験については、以下の換算表に従って塩基（フリー体）換算量を計算し、併記した。

投与量換算表

	報告書記載値（塩酸塩）に乗ずる値
リドカイン塩酸塩→リドカイン（塩基）	0.8113
プロピトカイン塩酸塩→プロピトカイン（塩基）	0.8600

塩酸塩化合物から塩基化合物（フリー体）に変換する場合には、塩酸塩としての数値に表内の定数を乗じる。

有効成分含量の記載

本 CTD において SKA-01 の濃度（「5%」等）は、有効成分含量の重量の合計値で記載した。

目　　次

2.6.2　薬理試験の概要文 1
2.6.2.1　まとめ 1
2.6.2.2　効力を裏付ける試験 3
2.6.2.3　副次的薬理試験 12
2.6.2.4　安全性薬理試験 12
2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用 16
2.6.2.6　考察及び結論 17
2.6.2.7　図表 18
2.6.2.8　参考文献 18
2.6.3　薬理試験概要表 20
2.6.3.1　薬理試験：　一覧表 20
2.6.3.2　効力を裏付ける試験 21
2.6.3.3　副次的薬理試験 21
2.6.3.4　安全性薬理試験 22
2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験 24

2.6.2　薬理試験の概要文

2.6.2.1　まとめ

SKA-01 クリームの有効成分はリドカインのフリー体（以下、塩基）とプロピトカイン塩基であるが、後者は本邦では新有効成分に該当する。リドカインとプロピトカインにはいずれも塩酸塩と塩基があり、本概要文にも両化合物を使用しており、塩酸塩については「リドカイン塩酸塩」、「プロピトカイン塩酸塩」と表記し、塩基については単に「リドカイン」、「プロピトカイン」と表記した。

効力を裏付ける試験として、モルモット背部の正常皮膚及び角質層剥離皮膚における SKA-01 乳剤及び、プロピトカインとリドカインの各単剤乳剤の局所麻酔作用を検討した。種々の濃度の SKA-01 乳剤の効力を単剤のプロピトカイン乳剤或いはリドカイン乳剤の効力と比較し、両物質の配合意義を検討した。

SKA-01 の安全性薬理試験は、安全性薬理試験ガイドライン（医薬審発第 902 号、平成 13 年 6 月 21 日）の「2.9　試験が不必要な条件」に基づき、全身曝露もしくは他の器官、組織への分布が低いことが認められている局所適用剤として、実施しなかったが、単回及び反復投与毒性試験成績に基づき検討した。実施した薬理試験を**表 2.6.2.1-1** に示す。

プロピトカインの薬理試験に関しては、プロピトカインはプロピトカイン塩酸塩と体内動態（特に吸収）において大きな違いが認められないこと（2.4.3.1、2.6.4.3.1）、及び吸収後の両化合物のイオン化状態は同じであると考えられる（2.4.1.1.3）ことから、厚労省医薬食品局審査管理課長通知（薬食審査発第 0331009 号、平成 17 年 3 月 31 日）も考慮して、効力を裏付ける試験、副次的薬理・安全性薬理に関する資料を省略した。

なおリドカインについては、外用剤として既承認成分であり、外国で実施された過去の試験成績及び参考資料について記載した。

表 2.6.2.1-1　薬理試験一覧表

試験の種類	動物種	投与経路	投与物質
効力を裏付ける試験			
正常皮膚における経皮局所麻酔作用	モルモット	経皮	SKA-01（乳剤） リドカイン（乳剤） プロピトカイン（乳剤）
角質層剥離皮膚における経皮局所麻酔作用	モルモット	経皮	SKA-01（乳剤） リドカイン（乳剤） プロピトカイン（乳剤）
安全性薬理試験（毒性試験）			
単回投与毒性試験	ウサギ	経皮	SKA-01（クリーム）
単回投与毒性試験	ミニブタ	経皮	SKA-01（クリーム）
2 週間反復投与毒性試験	イヌ	直腸内	SKA-01（クリーム） SKA-01（クリーム）劣化製剤 a)
1 ヵ月間反復投与毒性試験	イヌ	直腸内	SKA-01（クリーム）
単回投与毒性試験（参考資料）	ラット	経口	リドカイン塩酸塩
単回投与毒性試験（参考資料）	ラット	経口	プロピトカイン塩酸塩

a: 不純物として　類縁物質 A、類縁物質 B、類縁物質 C※　及び未同定物質を含む

(1)　効力を裏付ける試験

0.55～10%SKA-01 乳剤、10%リドカイン乳剤或いは 10%プロピトカイン乳剤をモルモット背部正常皮膚に 60 分間塗布した後の局所麻酔効果をピンプリック法で評価した。SKA-01 乳剤の局所麻酔効果は濃度依存的に増加する傾向が認められ、1.5、2.5、5.0 及び 10%SKA-01 乳剤の局所麻酔効果は、単剤の 10%リドカイン乳剤及び 10%プロピトカイン乳剤よりも有意に強かった。また、0.55～10%SKA-01 乳剤、1.0～10%リドカイン乳剤或いは 1.0～10%プロピトカイン乳剤をモルモット背部角質層剥離皮膚に 60 分間塗布後、25 分間の局所麻酔効果をピンプリック法で評価した。2.5 及び 5.0%SKA-01 乳剤の局所麻酔効果は同濃度の各単剤の局所麻酔効果よりも有意に強かった。以上の結果より、モルモットにおいて、リドカインとプロピトカインを配合した SKA-01 の局所麻酔効果は、それぞれの単剤の効果より増強されることから、リドカインとプロピトカインとの配合意義の科学的合理性が示された。

(2)　副次的薬理試験

該当する試験は実施していない。

(3)　安全性薬理試験

安全性薬理試験は特に実施していないが、中枢神経系及び呼吸器系に及ぼす影響を単回経皮投与毒性試験結果に基づいて、また、心血管系に対する作用を反復投与毒性試験に結果に基づいて検討した。ウサギ単回経皮投与毒性試験（43%SKA-01 クリームを有効成分としてリドカイン 600 mg/kg /プロピトカイン 600 mg/kg 投与）において、SKA-01 に起因する

※　新薬承認情報提供時に置き換えた。

と考えられる機能不全の兆候は認められなかった。また、ミニブタ単回経皮投与試験（5%SKA-01 クリーム 120 g を投与）においても、一般所見（外観、移動行動様式、皮膚の状態、眼及び粘膜、呼吸及び排泄物）の変化は認められなかった。SKA-01 クリームのイヌ直腸内 2 週間或いは 1 ヵ月間反復投与毒性試験において、心電図及び心拍数に影響は認められなかった。これらの試験で、経皮投与後に得られたリドカインとプロピトカインの C_{max} は、動物において有害作用が発現するとされる濃度よりも低かった。従って、SKA-01 の経皮投与後に全身的な有害作用が生じる可能性は低いものと考えられる。

(4)　薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験は実施していない。

2.6.2.2　効力を裏付ける試験

リドカインは中間時間作用型のアミド系局所麻酔薬であり、電位依存性 Na^+チャネルに結合し、Na^+の透過を阻害して活動電位を不活性化することにより神経伝達を遮断する。他の局所麻酔薬と同様に、Na^+チャネルのαサブユニット内Ⅳドメインのセグメント 6 に存在する特定のアミノ酸と相互作用し、Na^+の通過を阻害する [1, 2]。リドカインは、心筋細胞のNa^+チャネルも抑制し、活動電位の持続時間を短縮し、興奮伝導を遅延させ異所性自動能を抑制するため、抗不整脈薬としても使用される。

プロピトカインは構造的にリドカインと類似した薬剤であり、主な違いは芳香族環と側鎖におけるアルキル基、そしてキラル炭素を持っている点である [3]。薬理作用はリドカインと類似しているが [4]、プロピトカインではその代謝物である *o*-toluidine とそのヒドロキシル化物に起因するメトヘモグロビン血症の副作用がある [5, 6]。

両薬剤は、摘出したカエルの坐骨神経に対し、いずれも活動電位を抑制する [4]。ウサギの角膜に対する麻酔の持続時間は、同投与量において同じであり、プロピトカインの投与量をリドカインの 2 倍量にして比較すると、プロピトカインのほうが約 2 倍長くなる [3]。また、モルモットの皮下 [7]、及びラットの坐骨神経 [4]に両薬剤をそれぞれ投与したところ、同程度の麻酔効果が得られる。

上記の通り、リドカイン及びプロピトカインの薬効薬理は十分に知られていると考えられることから、効力を裏付ける試験として両薬剤の配合意義を示すことを目的とし、SKA-01 乳剤の効力を単剤のリドカイン乳剤或いはプロピトカイン乳剤の効力と比較検討した。

2.6.2.2.1　モルモットの正常皮膚における SKA-01 乳剤の局所麻酔作用（4.2.1.1.1 報告書番号 802-10A 135-02）

［方法］

雄性 Dunkin-Hartley モルモット（1 群 8 匹、計 72 匹、体重：250～350 g）の除毛した背部皮膚に 0.55～10 %の SKA-01 乳剤、10%リドカイン乳剤及び 10%プロピトカイン乳剤各 0.4 mL を含ませたガーゼパットを用い 60 分間密封塗布した。各乳剤除去直後から除去 60 分後（塗布 60 分後から 120 分後）まで、均等に分散した 6 点を針で 5 又は 10 分おきに刺激し、全刺激回数に対する皮膚攣縮抑制率を求め、局所麻酔効果の指標とした。本試験に用いた被験物質の一覧を表 2.6.2.2.1-1 に示す。

表 2.6.2.2.1-1　評価に用いた被験物質の一覧

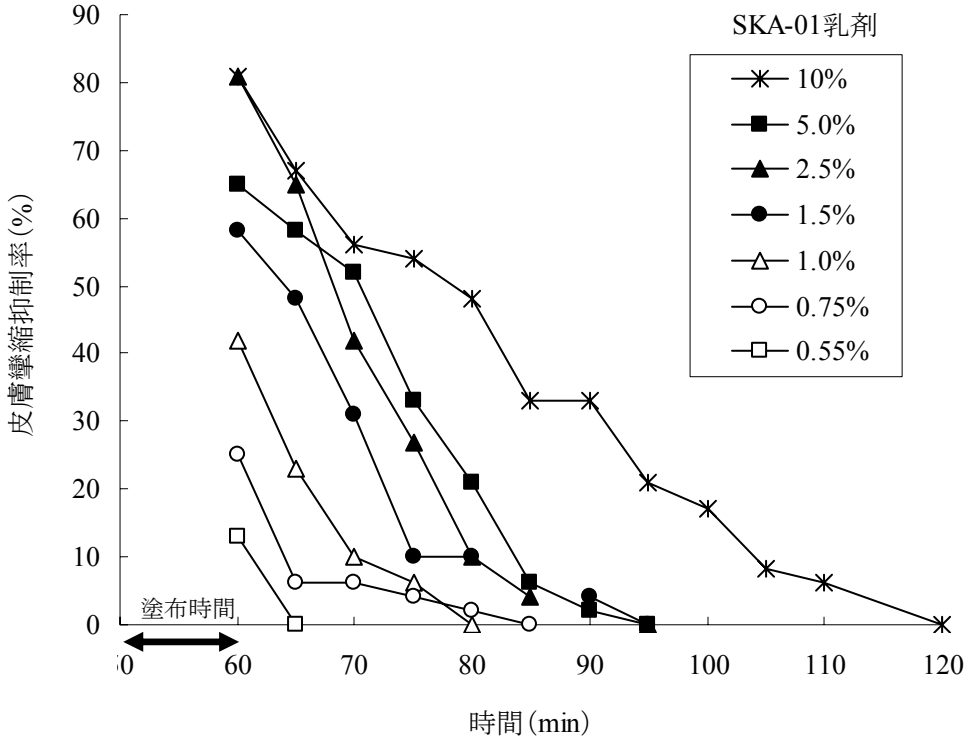
（4.2.1.1.1　本文 3.2 Test formulation(s)表の改変）

被験物質	濃度（%）
SKA-01 乳剤	0.55, 0.75, 1.0, 1.5, 2.5, 5.0, 10
リドカイン乳剤	10
プロピトカイン乳剤	10

［成績］

（1）　作用持続時間の比較

作用持続時間は、薬剤除去から全動物において皮膚皮膚攣縮抑制が認められなくなる（皮膚攣縮抑制率が 0 %）までの時間を持続時間とし、各濃度の SKA-01 乳剤、10%リドカイン乳剤及び 10%プロピトカイン乳剤による皮膚攣縮抑制率の経時変化（図 2.6.2.2.1-1 に示す）から作用持続時間を比較した。SKA-01 乳剤による皮膚攣縮抑制の持続時間は濃度に依存して増加した。また、10%SKA-01 乳剤による皮膚攣縮抑制の持続時間は、10%リドカイン乳剤及び 10%プロピトカイン乳剤で認められた皮膚攣縮抑制の持続時間より長かった。



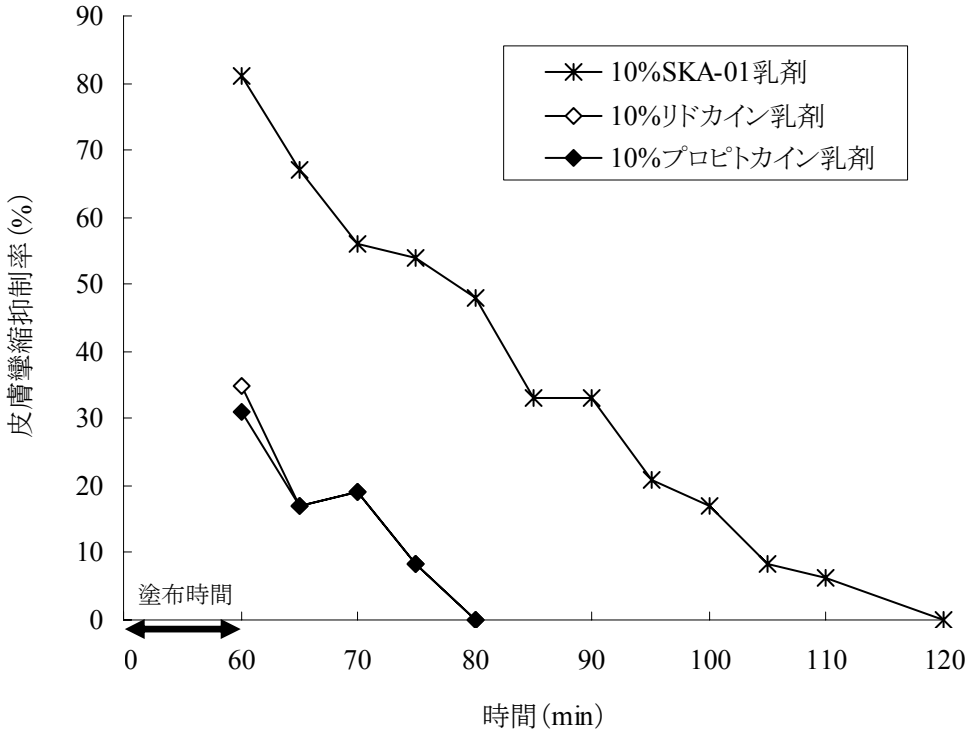


図 2.6.2.2.1-1　皮膚攣縮抑制率の経時変化

（4.2.1.1.1 表 1 を引用、4.2.1.1.1. 図 2 の改変）

データは各群 8 例の平均値を示す。

（2）　作用強度の比較

各濃度の SKA-01 乳剤、10%リドカイン乳剤及び 10%プロピトカイン乳剤の除去直後における皮膚攣縮抑制率を**図 2.6.2.2.1-2** に示す。SKA-01 乳剤除去直後の皮膚攣縮抑制率は、濃度依存的に増加する傾向が認められた。また、乳剤除去直後における 1.5、2.5、5.0 及び 10%SKA-01 乳剤による皮膚攣縮抑制率（平均値±標準偏差は、それぞれ 42±37、81±14、65±26 及び 81±19 %）は、0.55、0.75 及び 1.0%の SKA-01 乳剤（平均値±標準偏差は、それぞれ 13±19、25±24 及び 42±37 %）及び 10%リドカイン乳剤（平均値±標準偏差は、31±21 %）、10%プロピトカイン乳剤（平均値±標準偏差は、35±30 %）の抑制率よりも有意に高かった。

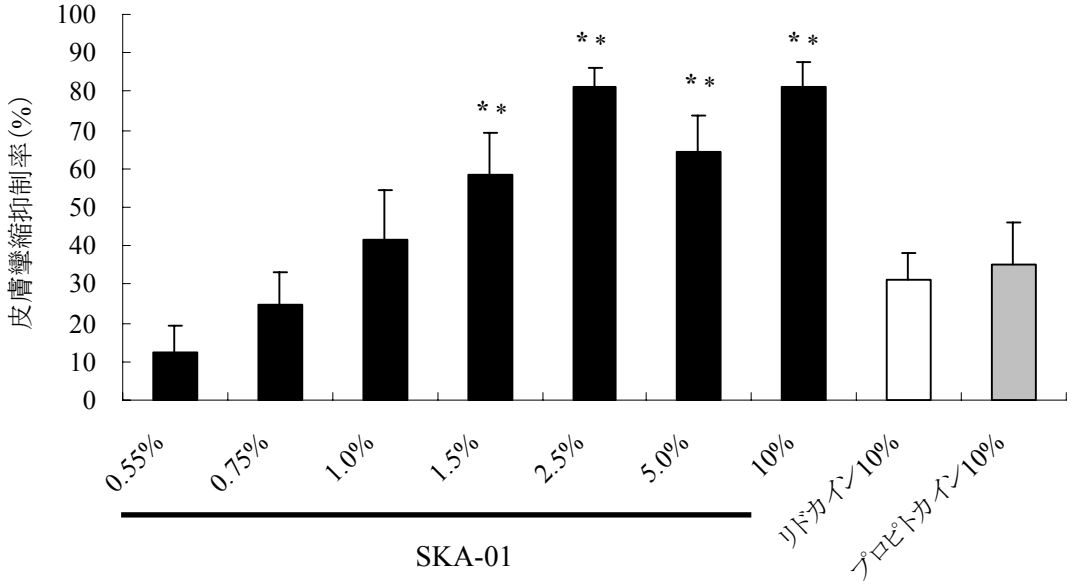


図 2.6.2.2.1-2　各乳剤除去直後における皮膚攣縮抑制率（4.2.1.1.1　表 1 を引用）

*; *P*<0.05（10%リドカイン乳剤との比較）、*; *P*<0.05（10%プロピトカイン乳剤との比較）
Mann-Whitney *U*-test、各群 8 例の平均値 ± 標準誤差を示す。

各乳剤の除去直後から除去 25 分後まで（塗布 60 分後から 85 分後まで）の皮膚攣縮抑制率を**図 2.6.2.2.1-3** に示す。SKA-01 乳剤による皮膚攣縮抑制率は、乳剤除去直後の皮膚攣縮抑制率と同様に、濃度依存的に増加傾向が認められた。2.5、5.0 及び 10%SKA-01 乳剤の皮膚攣縮抑制率（平均値±標準偏差は、それぞれ 38±15、39±28 及び 61±8.9 %）は、0.55、0.75、1.0 及び 1.5%の SKA-01 乳剤の抑制率（平均値±標準偏差は、それぞれ 2.6±4.9、7.3±10、14±14 及び 28±17 %）及び 10%リドカイン乳剤の抑制率（平均値±標準偏差は、8.8±7.8 %）、10%プロピトカイン乳剤の抑制率（平均値±標準偏差は、13±10 %）よりも有意に高かった。なお、何れの乳剤も局所刺激作用や有害作用を示さなかった。

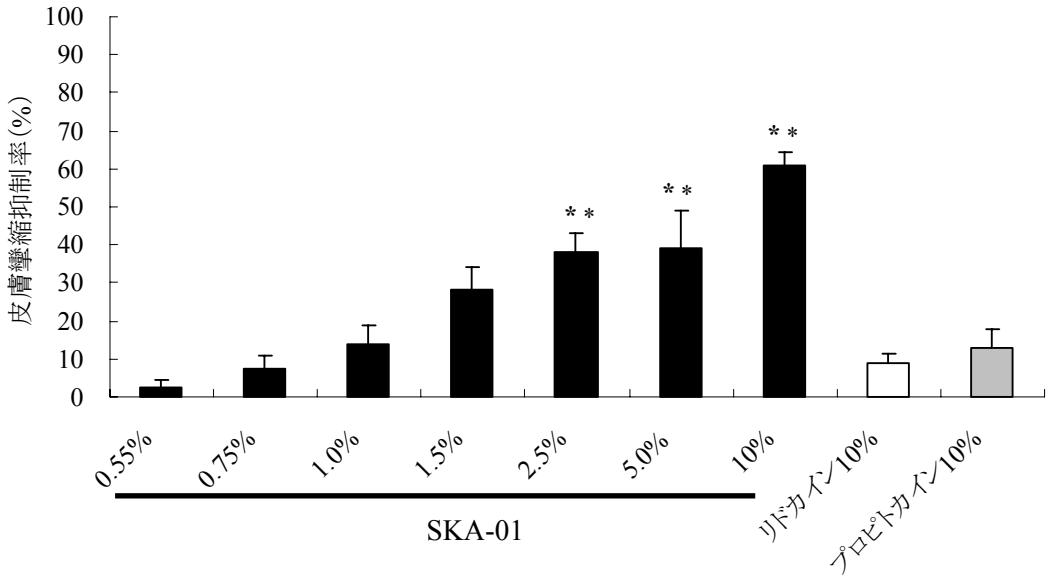


図 2.6.2.2.1-3　各乳剤除去後 25 分間（塗布 60 分後から 85 分後まで）の皮膚攣縮抑制率
（4.2.1.1.1　図 3 の改変）

*; *P*<0.05（10%リドカイン乳剤との比較）、*; *P*<0.05（10%プロピトカイン乳剤との比較）
Mann-Whitney *U*-test、各群 8 例の平均値 ± 標準誤差を示す。

［結論］

モルモットの正常皮膚において、2.5、5.0 及び 10%SKA-01 乳剤は 10%リドカイン或いは 10%プロピトカインの単剤乳剤に比べて局所麻酔作用が強いことが示唆された。

2.6.2.2.2 モルモットの角質層剥離皮膚における SKA-01 乳剤の局所麻酔作用（4.2.1.1.2 報告書番号 802-10A 137-02、802-10A 135-02）

［方法］

雄性 Dunkin-Hartley モルモット（1 群 8 匹、計 112 匹、体重：250～470 g）の背部皮膚を除毛し、スポンジを用いて角質層を剥離した。剥離皮膚に 0.55～10%の SKA-01 乳剤、10%リドカイン乳剤或いは 10%プロピトカイン乳剤各 0.4 mL を含ませた圧定布を貼付し、乾燥を防ぐために、15 分ごと各乳剤を追加しながら、各乳剤を 60 分間適用した。各乳剤の適用開始時から 5 又は 10 分間隔で効果が認められなくなるまで、均等に分散した 6 点を針で刺激し、全刺激回数に対する皮膚攣縮抑制率を求め、局所麻酔効果の指標とした。本試験に用いた被験物質の一覧を**表 2.6.2.2.2-1** に示す。

表 2.6.2.2.2-1　評価に用いた被験物質の一覧

（4.2.1.1.2　本文 3.2 Test formulation(s)中表の改変 ）

被験物質	濃度（%）
SKA-01 乳剤	0.55, 0.75, 1.5, 2.5, 5.0, 10
リドカイン乳剤	1.0, 2.5, 5.0, 10
プロピトカイン乳剤	1.0, 2.5, 5.0, 10

［成績］

（1）　作用持続時間

各濃度の SKA-01 乳剤を適用した後の皮膚攣縮抑制率の経時変化を図 2.6.2.2.2-1 に示す。2.5、5.0 及び 10 %の SKA-01 乳剤による皮膚攣縮抑制率は、塗布後、時間の経過と共に類似した増加を示した。一方、0.55、0.75、1.5 及び 2.5 %では、皮膚攣縮抑制率（平均値±標準偏差）は時間及び濃度依存的に増加し、乳剤除去直後でそれぞれ 58±32、77±20、85±14 及び 100±0 %を示した。また、薬剤除去後の皮膚攣縮抑制の経時的な低下推移より、皮膚攣縮抑制が認められなくなる（皮膚攣縮抑制率 0 %）までの時間を推察すると、皮膚攣縮抑制の持続時間は濃度依存的に延長する傾向が認められた。10%の適用では、乳剤の除去 60 分後（塗布 120 分後）でも皮膚攣縮は抑制され（平均値±標準偏差は、83±20 %）、局所麻酔作用が認められた。

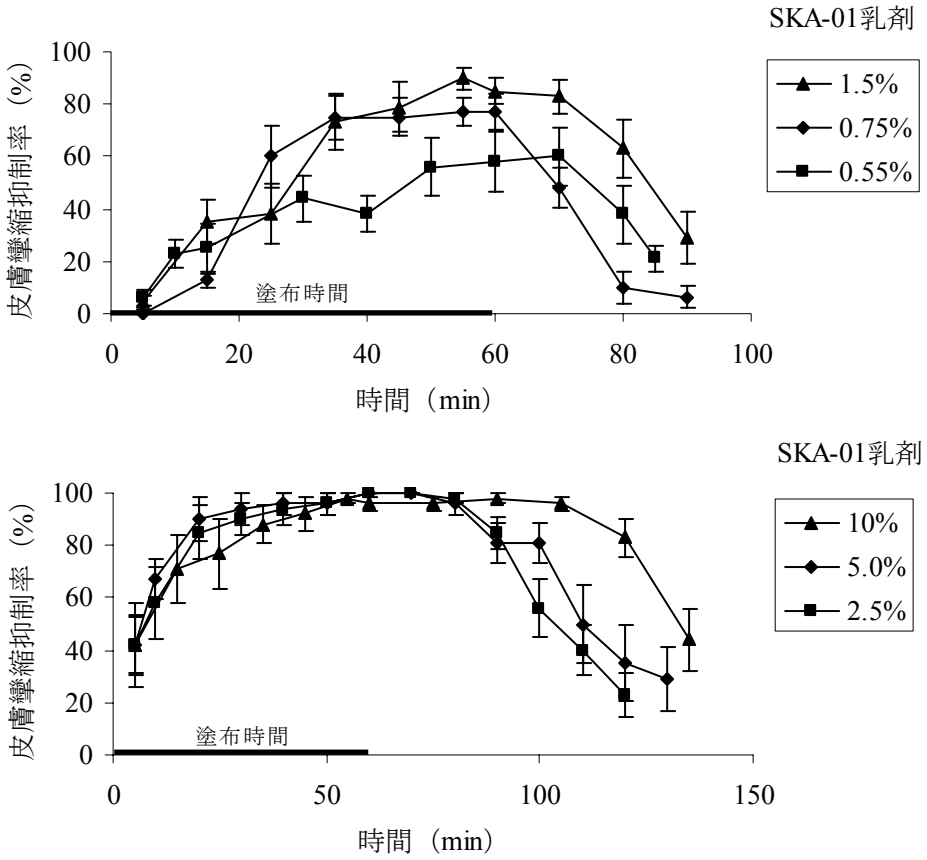


図 2.6.2.2.2-1　SKA-01 乳剤を適用した後の皮膚攣縮抑制率の経時変化

（4.2.1.1.2　図 1 の改変）

データは各群 8 例の平均値±標準誤差を示す。

2.5、5.0 及び 10 %の各乳剤を適用した後の皮膚攣縮抑制率の経時変化を**図 2.6.2.2.2-2** に示す。使用した何れの濃度においても、SKA-01 乳剤は、リドカイン乳剤及びプロピトカイン乳剤に比し、より長く皮膚攣縮抑制作用を持続した。

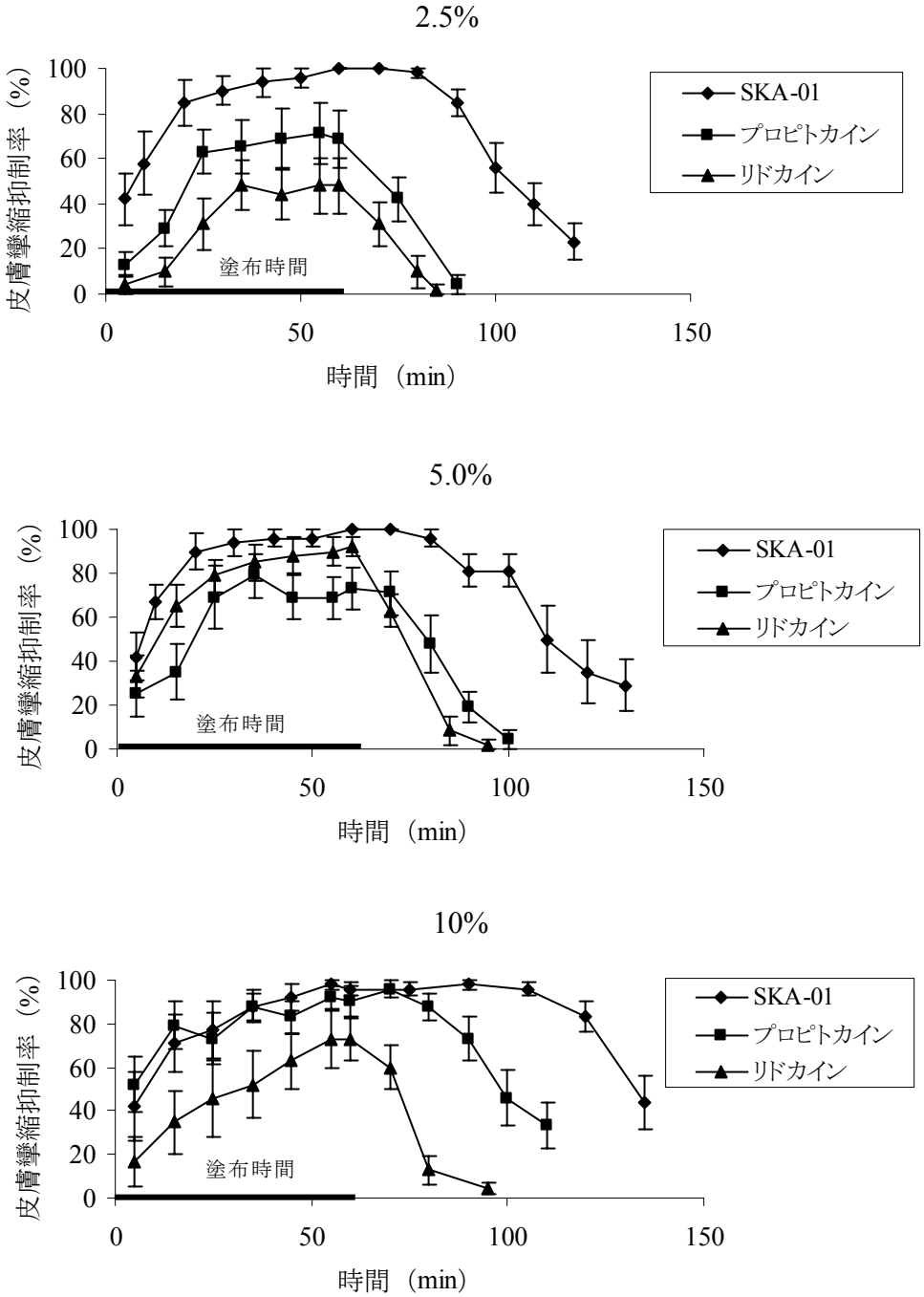


図 2.6.2.2.2-2　2.5、5.0 及び 10%の各乳剤を適用した後の皮膚攣縮抑制率の経時変化
（4.2.1.1.2　図 2 の改変）

データは各群 8 例の平均値±標準誤差を示す。

（2）　作用強度の比較

各乳剤の除去直後から除去 25 分後まで（塗布 60 分後から 85 分後まで）の皮膚攣縮抑制率を**図 2.6.2.2.2-3** に示す。2.5 及び 5.0 %の SKA-01 乳剤の皮膚攣縮抑制率（平均値±標準偏差は、それぞれ 97±3.7 及び 96±7.0 %）は、対応する濃度のリドカイン乳剤（平均値±標準偏差は、それぞれ 23±15 及び 54±13 %）及びプロピトカイン乳剤（平均値±標準偏差は、それぞれ 44±26 及び 57±29 %）の抑制率よりも有意に高かった。また、10 %の SKA-01 乳剤の皮膚攣縮抑制率（平均値±標準偏差は、97±6.6 %）は、10 %のリドカイン乳剤の抑制率（平均値±標準偏差は、51±17 %）よりも有意に高かった。なお、何れの乳剤も局所刺激作用や全身的な有害作用を示さなかった。

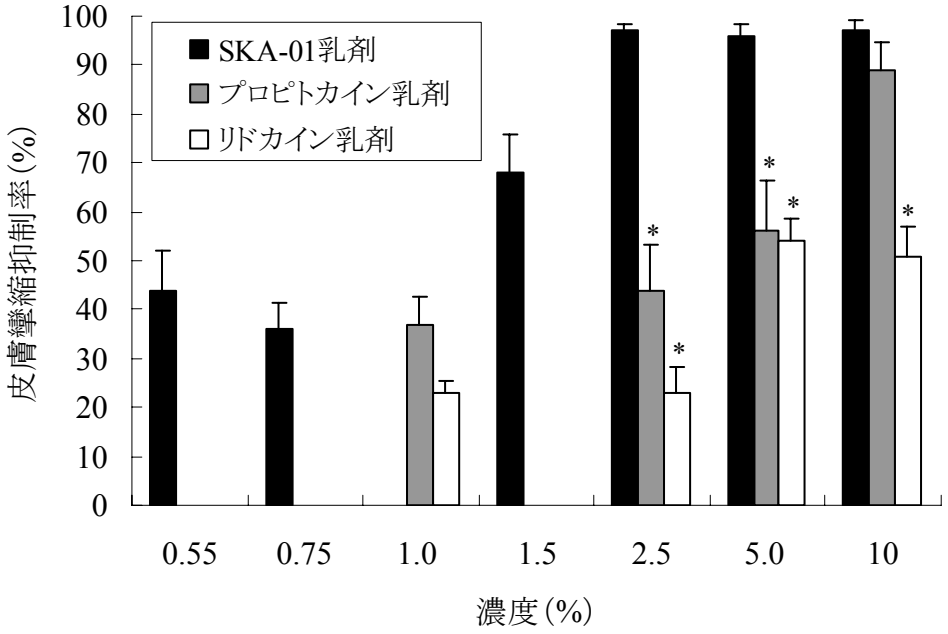


図 2.6.2.2.2-3　各乳剤の除去後 25 分間（塗布 60 分後から 85 分後まで）の皮膚攣縮抑制率（4.2.1.1.2　Summary 表と図 3 の改変）

*; $P<0.05$（同濃度の SKA-01 乳剤との比較）
Mann-Whitney *U*-test、各群 8 例の平均値 ± 標準誤差を示す。

（3）　正常皮膚及び角質層剥離皮膚における作用強度の比較

正常皮膚及び角質層剥離皮膚における SKA-01 乳剤の局所麻酔効果を**図 2.6.2.2.2-4** に示す。各濃度の SKA-01 乳剤は、正常皮膚と比較し、角質層剥離皮膚においてより高い皮膚攣縮抑制率を示した。

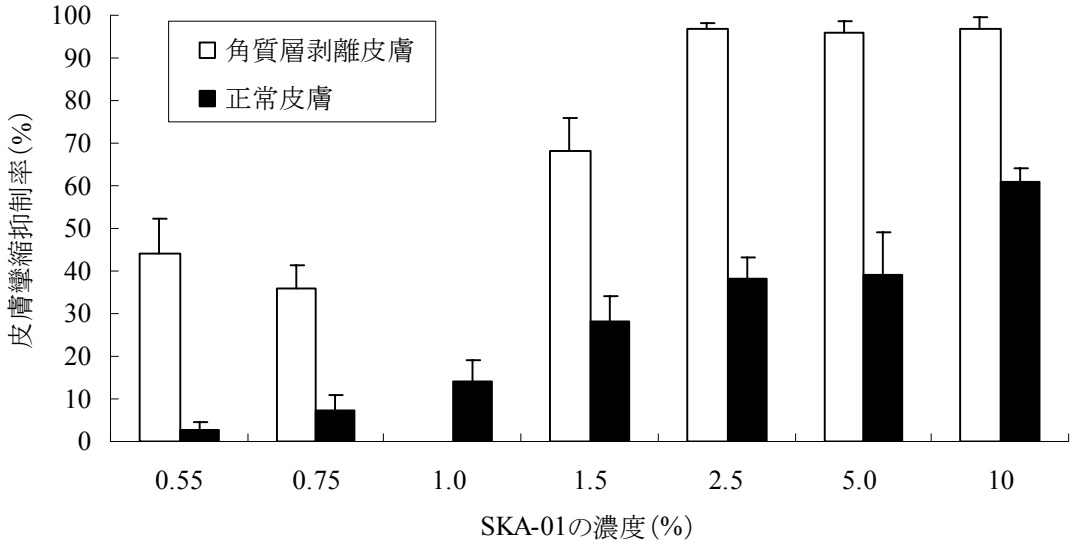


図 2.6.2.2.2-4　SKA-01 乳剤の除去後 25 分間（塗布 60 分後から 85 分後まで）の皮膚攣縮抑制率（4.2.1.1.2　図 4 の改変）

データは各群 8 例の平均値 ± 標準誤差を示す。

正常皮膚及び角質層剥離皮膚におけるリドカイン乳剤及びプロピトカイン乳剤の局所麻酔効果を図 2.6.2.2.2-5 に示す。10 %の濃度の各乳剤は、正常皮膚と比較し、角質層剥離皮膚においてより高い皮膚攣縮抑制率を示した。

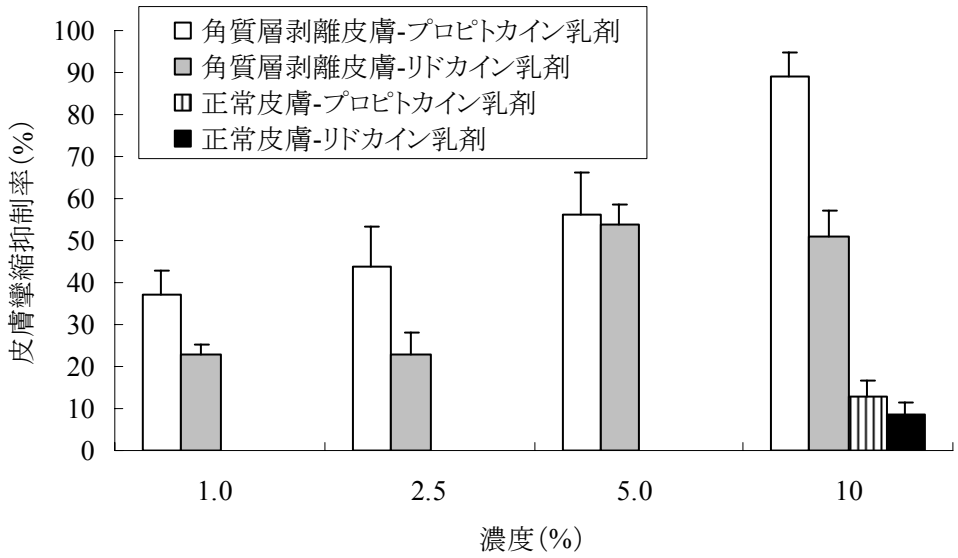


図 2.6.2.2.2-5　リドカイン乳剤及びプロピトカイン乳剤の除去後 25 分間（塗布 60 分後から 85 分後まで）の皮膚攣縮抑制率

（4.2.1.1.2　図 5 の改変）

データは各群 8 例の平均値 ± 標準誤差を示す。

［結論］

モルモットの角質層剥離皮膚において、SKA-01 乳剤は、2.5 及び 5.0 %の濃度では対応する濃度のリドカイン及びプロピトカインの単剤乳剤に比べて局所麻酔作用が強いこと、10 %の濃度では、同濃度のリドカインの単剤乳剤に比べて局所麻酔作用が強いことが示唆された。

また、角質層の有無が SKA-01 乳剤、リドカイン乳剤及びプロピトカイン乳剤の局所麻酔効果の程度に影響を与えることが示唆された。

2.6.2.3　副次的薬理試験

該当する試験は実施していない。

2.6.2.4　安全性薬理試験

SKA-01 を用いた安全性薬理試験は特に実施していないが、SKA-01 の毒性試験結果に基づいて安全性薬理に関連する情報を記載した。中枢神経系及び呼吸器系に及ぼす影響を単回経皮投与毒性試験結果に基づいて、また、心血管系に対する作用を反復投与毒性試験結果に基づいて、記載した。なお、リドカインの有害作用は一定の血中濃度を超えると発現すると報告されている [8-12]ため、TK 試験結果に基づき C_{max} も記載し、有害作用との関連性を検証した。更に、参考資料として、経口投与したプロピトカイン塩酸塩或いはリドカイン塩酸塩が及ぼす影響（毒性試験）及び、リドカイン或いはプロピトカインを静脈内投与した時に認められた全身的な有害作用に関する結果 [4, 12, 13]（論文報告）を記載した。

2.6.2.4.1　中枢神経系に及ぼす影響

(1)　ウサギ単回経皮投与毒性試験（4.2.3.1.1 報告書番号 802-10 T1373）

［方法］

雌雄 NZW ウサギ各 3 匹に、43%SKA-01 クリームをリドカイン 600 mg/kg /プロピトカイン 600 mg/kg の用量で 24 時間単回経皮投与し、塗布中及びその 24 時間後まで一般症状を観察した。

［成績］

一般症状の観察において、SKA-01 に起因すると見られる機能不全の兆候は認められなかった。個々の動物の C_{max} は投与開始 3～25 時間後に認められ、リドカイン及びプロピトカインの C_{max} の範囲は、それぞれ 1.13～2.23 μg/mL、0.54～1.52 μg/mL であった。

［結論］

SKA-01 の経皮投与は一般症状の観察上、生理機能に影響を与えなかった。

2.6.2.4.2　呼吸器系に及ぼす影響

(1)　ミニブタ単回経皮投与試験（4.2.3.1.2 報告書番号 0014LW）

［方法］

雌性ミニブタ 6 匹に、5%SKA-01 クリーム 120 g（40 g×3 回、リドカイン 3 g/プロピトカイン 3 g）を 24 時間（8 時間×3 回）単回経皮投与し、一般症状（外観、移動行動様式、皮膚の状態、眼及び粘膜、呼吸及び排泄物の変化）を塗布中及びその 4 時間後まで観察した。

［成績］

全てのミニブタの塗布部位に蒼白化と紅斑が認められたが、それ以外には呼吸も含め、一般症状の変化は認められなかった。リドカイン及びプロピトカインの C_{max} は、それぞれ 434±134 nmol/L（0.102±0.031 μg/mL）、172±103 nmol/L（0.038±0.023 μg/mL）（平均±標準偏差）であった。

［結論］

SKA-01 の経皮投与は、呼吸に影響を与えなかった。

2.6.2.4.3　心血管系に及ぼす影響

(1)　イヌ直腸内 2 週間反復投与毒性試験（4.2.3.7.6.1 報告書番号 VKS/0057）

［方法］

雌雄ビーグル犬 1 群各 3 匹の直腸内に、5%SKA-01 クリームをリドカイン 15 mg/kg/日 /プロピトカイン 15 mg/kg/日、5%SKA-01 クリームと分解物を含有する 5%SKA-01 クリーム劣化製剤ををリドカイン 15 mg/kg/日 /プロピトカイン 15 mg/kg/日相当、又はプラセボクリームを 2 週間投与した。心電図検査を投与開始前、第 2 週の投与の 2 及び 24 時間後に実施し、心拍数及び各種パラメータ（P、PR、QRS、ST、QT、QTc）を計測した。

［成績］

試験期間中の心電図検査で得られた心電図波形の観察結果及び計測値（心拍数及び各心電図パラメータ）において、SKA-01 に起因する影響は認められなかった。リドカイン及びプロピトカインの初回投与後の C_{max}（平均±標準偏差）は、リドカインが 0.87±0.21 μmol/L（0.204±0.049 μg/mL）（雄）、1.7±2.5 μmol/L（0.398±0.586 μg/mL）（雌）、プロピトカインが 0.37±0.067 μmol/L（0.082±0.015 μg/mL）（雄）、0.27±0.32 μmol/L（0.059±0.070 μg/mL）（雌）であった。

［結論］

SKA-01 の 2 週間の反復直腸内投与は、心拍数及び心電図に影響を与えなかった。

(2)　イヌ直腸内 1 ヵ月間反復投与毒性試験（4.2.3.2.1、4.2.3.2.2 報告書番号 802-10 T1608、802-10 AF42-1）

［方法］

雌雄ビーグル犬 1 群各 3 匹の直腸内に、2%SKA-01 クリームをリドカイン 2.5 mg/kg/日 /プロピトカイン 2.5 mg/kg/日、又はリドカイン 6 mg/kg/日 /プロピトカイン 6 mg/kg/日として、5%SKA-01 クリームをリドカイン 6.25 mg/kg/日 /プロピトカイン 6.25 mg/kg/日として、1 ヵ月間投与して全身毒性を検討した。また、対照として無処置及びプラセボクリーム（5%SKA-01 クリームの 0.25 mL/kg 相当）を設定した。心電図検査（lead I、II、III、aVR、aVF、aVL、CR5、CR6L 及び CR6U）を投与開始直前並びに投与開始日及び 22 日目或いは 24 日目の投与 1、3、24 時間後に実施し、心拍数及び各心電図パラメータを計測した。

［成績］

心電図検査値（心拍数及び各心電図パラメータ）において、SKA-01 に起因する影響は認められなかった。リドカイン 2.5 mg/kg/日 /プロピトカイン 2.5 mg/kg/日、リドカイン 6 mg/kg/日/プロピトカイン 6 mg/kg/日及びリドカイン 6.25 mg/kg/日 /プロピトカイン 6.25 mg/kg/日の用量の SKA-01 クリームの初回投与後のリドカイン及びプロピトカインの C_{max} の範囲は、それぞれ、リドカインが 0.064～0.244、0.209～0.287、0.114～0.238 ng/mL（雄）及び 0.043～0.614、0.148～0.173、0.089～0.178 µg/mL（雌）、プロピトカインが<0.010、0.056～0.102、0.031～0.088 µg/mL（雄）及び 0.050～0.265、0.038～0.063、0.044～0.060 µg/mL（雌）であった。

［結論］

SKA-01 の 1 ヶ月間反復直腸内投与試験において、投与 3 週間目に測定した心拍数及び心電図に変化は認められなかった。

2.6.2.4.4　経口投与したリドカイン塩酸塩或いはプロピトカイン塩酸塩が及ぼす影響（毒性試験）

(1)　ラット経口単回投与毒性試験（4.2.3.1.6 報告書番号 SR00609-01）

雌雄 SD ラットにリドカイン塩酸塩［0、350（雌のみ）、520、850、1700、2700（雄のみ）µmol/kg（0、80、120、200、400 及び 630 mg/kg）］を経口単回投与した。

雌のみの投与である 350 µmol/kg（80 mg/kg）では、自発運動の低下（5/5 例、投与 10 分-1.5 時間後まで）、運動失調（3/5 例、投与 10-45 分後まで）、半眼（1/5 例、投与 10-20 分後まで）が認められた。

520 µmol/kg（120 mg/kg）では、雄において、自発運動の低下（4/5 例、投与 10 分-1.5 時間後まで）、運動失調及び呼吸深大（1/5 例、投与 10-20 分後）、立毛（2/5 例、投与 3-6 時間後）が認められた。雌では、自発運動の低下（2/2 例、投与 30 分-1.5 時間後）、運動失調（2/2 例、投与 10 分-1.5 時間後）、呼吸深大（1/2 例、投与 10-20 分後）立毛及び半眼（2/2 例、投

与 30 分-1.5 時間後）、痙攣（1/2 例、投与 10-20 分後）が認められた。

850 μmol/kg（200 mg/kg）では、雄において、自発運動の低下（1/2 例、投与 10 分-1.5 時間後まで）、運動失調（2/2 例、投与 10-45 分後まで）、立毛（2/2 例、投与 3 時間後）が認められた。

雌では、正向反射の消失及び呼吸深大（1/2 例、投与 10-20 分後）、自発運動の低下及び運動失調（2/2 例、投与 10 分-1.5 時間後）、立毛（2/2 例、投与 1-6 時間後）、半眼（1/2 例、投与 3 時間後）が認められた。

1700 μmol/kg（400 mg/kg）では、雄では自発運動低下（5/5 例、投与 10 分-6 時間後）、運動失調（5/5 例、投与 10 分-1.5 時間後）、半眼（2/5 例、投与 10-45 分後）、立毛（1/5 例、投与 1-1.5 時間後）、眼の周囲の汚れ（1/5 例、投与 5-6 時間後）が認められた。雌においては、5 例中 1 例が間代性痙攣及び呼吸深大を示した後、15 分後に死亡した。残る 4 例について投与後約 20 分後に、間代性痙攣が 2 例、強直性痙攣が 1 例認められた。また正向反射の消失が 3 例（投与 10-45 分後）、運動失調が 4 例（投与 10 分-1.5 時間後）、自発運動低下が 4 例（投与 10 分-6 時間後）、呼吸深大が 2 例（投与 10-45 分後）、立毛が 3 例（投与 30 分-3 時間後）、円背位が 2 例（投与 3 時間後）及び半眼が 3 例（投与 10 分-1.5 時間後）認められた。

雄のみの投与である 2700 μmol/kg（630 mg/kg）では、5 例中 1 例が間代性痙攣及び正向反射の消失を示した後、投与後 15 分後に瀕死状態となった。残る 4 例について、間代性痙攣（投与 10-20 分後）が 1 例、自発運動の低下および半眼（投与 10 分-6 時間後）が 4 例、正向反射の消失（投与 10-45 分後）が 2 例、呼吸深大と運動失調（投与 10-1.5 時間後）が 1 例、立毛（投与 1-6 時間後）が 3 例、眼周囲の汚れ（投与 5-6 時間後）が 2 例認められた。

TK 試験は、350（雌）及び 520（雄）μmol/kg（80 及び 120 mg/kg）投与群でのみ行われた。リドカインの C_{max} は、350 μmol/kg（80 mg/kg）（雌）投与群が 25.1 μmol/L（5.9 μg/mL）、520 μmol/kg（120 mg/kg）（雄）投与群が 6.60 μmol/L（1.5 μg/mL）であった。

(2)　ラット経口単回投与毒性試験（4.2.3.1.7 報告書番号 SR01048-01）

雌雄 SD ラットにプロピトカイン塩酸塩［0、1000（雌のみ）、2000、4000、6000 μmol/kg（0、220、440、880、1300 mg/kg）］を経口単回投与した。

雌のみの投与である 1000 μmol/kg（220 mg/kg）では、自発運動の低下（3/5 例）、運動失調（1/5 例）がそれぞれ投与 10-30 分後に認められた。

2000 μmol/kg（440 mg/kg）では、雌雄で自発運動の低下（雄 2/5 例、投与 10-45 分後、雌 2/2 例、投与 10 分-1.5 時間後）、運動失調（雄 4/5 例、投与 10-20 分後、雌 2/2 例、投与 10 分-1.5 時間後）、及び半眼（雄 1/5 例、投与 25-30 分後、雌 2/2 例、投与 25 分-1.5 時間後）が認められ、雌では更に呼吸深大（投与 10-45 分後）が 2/2 例、及び立毛（投与 45 分-1.5 時間後）が 1/2 例に認められた。

4000 μmol/kg（880 mg/kg）では、運動失調（雄雌共に 2/2 例、雄 10 分-1.5 時間後、雌 10 分-6 時間後）及び半眼（雌雄共に 2/2 例、雄 10-20 分後、雌 3-6 時間後）、自発運動低下（雄雌共に 2/2 例、雄 10 分-1.5 時間後、雌 10 分-6 時間後）及び呼吸深大（雄 2/2 例、10-30 分

後、雌 1/2 例、10-30 分後）が認められた。また雌 1 例で強直性痙攣（10-30 分後）、正向反射の消失（10-20 分後）、攣縮（25-30 分後）、早足移動（25 分-1.5 時間後）、円背位（3-6 時間後）が認められた。

6000 μmol/kg（1300 mg/kg）では、雌 5 例中 2 例が 10 分以内に死亡し、1 例は 3 時間以内に瀕死状態となった。雄 5 例と生存雌 3 例（3 時間後以降は 2 例）において、間代性痙攣（雄 1 例、25-30 分後、雌 3 例、10-30 分後）、運動失調（雄 4 例、10 分-6 時間後、雌 2 例、3 時間後）、呼吸障害（雄 2 例、10-7.5 時間後、雌 2 例、10-30 分後）、立毛（雄 3 例、1-7.5 時間後、雌 1 例、3-6 時間後）、流涎の増加（雄 1 例、25-30 分後、雌 2 例、10 分-1.5 時間後）、半眼（雄 2 例、1-6 時間後、雌 1 例、25 分-6 時間後）、正向反射の消失（雌のみ 1 例、10 分-1.5 時間後）が認められた。

TK 試験は、1000（雌）及び 2000（雄）μmol/kg（220 及び 440 mg/kg）投与群のみ実施した。プロピトカインの C_{max} は、1000 μmol/kg（220 mg/kg）投与群が 54.5 μmol/L（12.0 μg/mL）、2000 μmol/kg（440 mg/kg）投与群が 53.8 μmol/L（11.9 μg/mL）であった。

2.6.2.4.5　静脈内投与したリドカイン及びプロピトカインが及ぼす影響（論文報告）

(1)　中枢神経系に及ぼす影響[12,13)]

覚醒サルにおいて、リドカイン或いはプロピトカインの静脈内持続投与時に認められる痙攣発作を、電極を介して電気的に測定した。リドカイン或いはプロピトカインが痙攣発作を惹起する平均用量はそれれぞ 14.2、18.1 mg/kg であった。また、その時の血漿中濃度はそれぞれ、24.5、20.5 μg/mL であった。痙攣はリドカインで 4 分、プロピトカインで 1.9 分間、認められた。

(2)　呼吸器系に及ぼす影響[4,12)]

麻酔ネコにおいて、プロピトカイン（1～3 mg/kg）の静脈内投与により短期間の呼吸抑制が認められ、プロピトカイン（2～5 mg/kg）の静脈内投与後の呼吸抑制作用は同用量のリドカインの 2 分の 1 の強さであった。プロピトカイン（2～3 mg/kg/min）の静脈内持続投与は呼吸を中程度に抑制しただけであったが、リドカインの静脈内持続投与では、同用量の半量においても呼吸が抑制され、呼吸停止が認められた。

(3)　心血管系に及ぼす影響[4,12)]

麻酔ネコにおいて、プロピトカイン（1～3 mg/kg）の静脈内投与は、血圧を一時的に低下させ、プロピトカイン（2～5 mg/kg）の静脈内投与後の血圧低下作用は同用量のリドカインの 2 分の 1 の強さであった。一方、プロピトカイン（2 mg/kg/min）或いはリドカイン（1 mg/kg/min）の静脈内持続投与は全身血圧を中等度上昇させた。

2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験は実施していない。これはリドカインとプロピトカインの作用機序が本質

的に同一で、作用点が同一であることから、両薬剤を併用した場合には、局所麻酔薬の分子数が単純に増えた場合と同様の作用が生じ、薬力学的相互作用は生じないと考えられる為、当該試験が不要と判断した。

2.6.2.6　考察及び結論

2.6.2.6.1　効力を裏付ける試験

［考察］

モルモットにおいて、ピンプリック法による背部皮膚攣縮を指標にして、SKA-01 乳剤、リドカイン乳剤或いはプロピトカイン乳剤の局所麻酔効果を比較検討した。SKA-01 乳剤は、正常皮膚及び角質層剥離皮膚の何れにおいても、濃度依存的な局所麻酔効果を示し、更に、対応する濃度のリドカイン乳剤或いはプロピトカイン乳剤の局所麻酔効果より強い局所麻酔効果を示した。また、モルモットの背部皮膚角質層を剥離すると、SKA-01 乳剤の局所麻酔効果は増大した。これらの結果は、モルモット背部皮膚における分布試験において、SKA-01 クリームの 1 時間塗布後の各成分の皮内濃度は、リドカイン或いはプロピトカインのクリーム単剤の塗布後の各成分の皮内濃度より高値を示したこと、及び正常皮膚内よりも角質層剥離皮膚内において、より高い各成分濃度が検出された結果（2.6.4.4.1）と一致する。

［結論］

モルモットにおいて、リドカインとプロピトカインを配合した SKA-01 乳剤の局所麻酔効果は、それぞれの単剤の局所麻酔効果より強いことから、リドカインとプロピトカインとの配合意義の科学的合理性が示された。

2.6.2.6.2　安全性薬理試験

［考察］

SKA-01 の毒性試験結果に基づいて安全性薬理に関連する成績を検証した。

SKA-01 クリームの経皮投与及び直腸内投与は、中枢神経系、呼吸器系及び心血管系に対して影響を与えなかった。また、それら毒性試験のうち、ウサギ単回経皮投与毒性試験におけるリドカイン及びプロピトカインの C_{max} が最も高く、それぞれ、1.13～2.23 μg/mL、0.54～1.52 μg/mL であった。一方、リドカインが中枢性有害作用を示す血中濃度は、ネコで 4.5～7 μg/mL[8)]、ヒトで 5 μg/mL 以上[9-11)]と報告されており、ウサギ単回経皮投与毒性試験で得られたリドカインの C_{max} より 2 倍以上高値である。また、プロピトカインが中枢性の有害作用を示す血中濃度は報告されていないが、

①局所麻酔薬の中枢神経系及び心血管系に対する作用強度と局所麻酔作用強度は相関すること[11-18)]、②リドカインとプロピトカインはラット[4)]、ウサギ[3)]において同等の局所麻酔作用を示すことから、両者は同程度の有害作用を示すと考えられ、プロピトカインはリドカインと同様の血中濃度で有害作用を発現するものと推察される。

従って、SKA-01 クリームを経皮投与及び直腸内投与した毒性試験では、リドカイン及びプロピトカインの血中濃度は、両者の有害作用発現濃度には達していないため、ラット経口単回投与毒性試験や静脈内投与試験（論文報告）で認められたような有害作用が発現しなかったと考えられる。

2.6.2.6.3　結論

SKA-01 クリームを経皮投与及び直腸内投与した毒性試験では、生命維持に係わる生理機能に影響を与えるほどの両成分の全身的な曝露は生じず、リドカイン及びプロピトカインの経口投与或いは静脈内投与時に認められるような臨床的に問題となると予測される有害作用は認められなかった。

2.6.2.7　図表

本文中に記載した。

2.6.2.8　参考文献

1) Ragsdale DS, McPhee JC, Scheuer T, Catterall WA. Molecular determinants of state-dependent block of Na^+ channels by local anesthetics. Science. 1994; 265: 1724-1728.
2) Lipkind GM, Fozzard HA. Molecular modeling of local anesthetic drug binding by voltage-gated sodium channels. Mol Pharmacol. 2005; 68: 1611-22.
3) Wiedling S Studies on alpha-n-propylamino-2-methylpropionanilide - a new local anesthetic. Acta Pharmacol et Toxicol. 1960;17:233-244.
4) Åström A, Persson NH. Some pharmacological properties of o-methyl-α -propylaminopropioananilide, a new local anaesthetic. Br J Pharmacol. 1961;16:32-44.
5) Hjelm M, Ragnarsson B, Wistrand P. Biochemical effects of aromatic compounds-III Ferrihaemoglobinaemia and the presence of *p*-hydroxy-*o*-toluidine in human blood after the administration of prilocaine. Biochem Pharmacol. 1972;21:2825-2834.
6) Onji Y, Tyuma I. Methemoglobin formation by a local anesthetic and some related compounds. Acta Anaesthesiol Scand; Supplementum XVI. 1965;151-159.
7) Åkerman B. On felypressin (Octapressin®) as an adjunct to lidocaine and prilocaine--an experimental study in animals. Acta Pharmacol Toxicol. 1966;24:377-388.
8) Covino BG. Toxicity and systemic effects of local anesthetic agents. In: Handbook of Experimental Pharmacology, Local Anesthetics, Chapter 6. 1987;187-212.
9) Reynolds ADF. Local anaesthetcs. In: Martindale. The Extra Pharmacopoeia, 29th edition. The Pharmaceutical Press, London. 1989;1205-1227.
10) Tucker GT, Mather LE. Properties, absorption, and disposition of local anesthetic agents. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO, eds. Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain 3rd ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1998;55-95.

11) Mather LE, Cousins MJ. Local anaethetics and their current clinical use. Drugs. 1979;18:185-205.
12) Astra Läkemedel, Medical Department, Sweden. Summary of pharmacological data. 802-10 AF 6-1. 社内資料. 1982.
13) Munson ES Gutnick MJ Wagman IH. Local anesthetic drug-induced seizures in rhesus monkeys. Anesth Analg. 1970;49:986-994.
14) Rice SA, Fish KJ. Toxicity of local anesthetic agents. Anesthetic Toxicity. 1994;107-133.
15) Feldman HS, Covino BM, Sage DJ. Direct chronotropic and inotropic effects of local anesthetic agents in isolated guinea pig atria. Reg Anesth. 1982;7:149-156.
16) Tanz RD, Heskett T, Loehning RW, Fairfax CA. Comparative cardiotoxicity of bupivacaine and lidcaine in the isolated perfused mammalian heart. Anesth Analg. 1984;63:549-556.
17) Block A, Covino BG. Effect of local anesthetic agents on cardiac conduction and contractility. Reg Anesth. 1981;6:55-61.
18) Beutner R, Calesnick B. The essential characteristics of local anesthetic. Anesthesiology. 1942;3:673-682.

2.6.3　薬理試験概要表

2.6.3.1　薬理試験：　一覧表

被験物質: SKA-01（乳剤、クリーム）、リドカイン塩酸塩、プロピトカイン塩酸塩

試験の種類	試験系	投与方法（剤型）	実施施設	報告書番号	記載箇所 Vol/Section	
効力を裏付ける試験	モルモットの正常皮膚における SKA-01 乳剤の経皮局所麻酔作用	経皮(乳剤)	[redacted] Sweden	802-10A 135-02	1	4.2.1.1.1
	モルモットの角質層剥離皮膚における SKA-01 乳剤の経皮局所麻酔作用	経皮(乳剤)	[redacted] Sweden	802-10A 137-02 802-10A 135-02	1 1	4.2.1.1.2 4.2.1.1.1
安全性薬理試験（毒性試験）	ウサギ単回投与毒性試験 [a]	経皮(クリーム)	[redacted] Sweden	802-10 T1373	1	4.2.3.1.1
	ミニブタ単回投与毒性試験 [a]	経皮(クリーム)	[redacted] Scotland	0014LW	1	4.2.3.1.2
	ミニブタ単回投与毒性試験（TK 試験）[a]	経皮(クリーム)	[redacted] Sweden	0014LW	1	4.2.3.1.2
	イヌ 2 週間反復投与毒性試験 [a]	直腸内(クリーム)	[redacted] England	VKS/0057	1	4.2.3.7.6.1
	イヌ 2 週間反復投与毒性試験（TK 試験）[a]	直腸内(クリーム)	[redacted] Sweden	VKS/0057	1	4.2.3.7.6.1
	イヌ 1 ヵ月間反復投与毒性試験 [a]	直腸内(クリーム)	[redacted] Sweden	802-10 T1608	1	4.2.3.2.1
	イヌ 1 ヵ月間反復投与毒性試験（TK 試験）[a]	直腸内(クリーム)	[redacted] Sweden	802-10 AF42-1	1	4.2.3.2.2
	ラット単回単回毒性試験	経口（リドカイン塩酸塩）	[redacted] Sweden	SR00609-01	1	4.2.3.1.6
	ラット単回単回毒性試験	経口（プロピトカイン塩酸塩）	[redacted] Sweden	SR01048-01	1	4.2.3.1.7

a: GLP に適合した報告書

2.6.3.2　効力を裏付ける試験

試験の項目	動物種/系統	投与方法（剤型）	投与量	性別及び動物数/群	試験成績	報告書番号
モルモットの正常皮膚における SKA-01 乳剤の経皮局所麻酔作用	Dunkin-Hartley モルモット	経皮（乳剤）	SKA-01: 0.55, 0.75, 1.0, 1.5, 2.5, 5.0, 10 % リドカイン: 10 % プロピトカイン: 10 %	雄 8 匹/群	2.5、5.0 及び 10%SKA-01 乳剤の局所麻酔効果は単剤の 10%リドカイン乳剤及び 10%プロピトカイン乳剤局所麻酔効果よりも有意に強かった。	802-10A 135-02
モルモットの角質層剥離皮膚における SKA-01 乳剤の経皮局所麻酔作用	Dunkin-Hartley モルモット	経皮（乳剤）	SKA-01: 0.55, 0.75, 1.5, 2.5, 5.0, 10 % リドカイン: 1.0, 2.5, 5.0, 10 % プロピトカイン: 1.0, 2.5, 5.0, 10 %	雄 8 匹/群	2.5 及び 5%SKA-01 乳剤の局所麻酔効果は同濃度のリドカイン乳剤及びプロピトカイン乳剤の局所麻酔効果よりも有意に強かった。	802-10A 137-02 802-10A 135-02

2.6.3.3　副次的薬理試験

該当資料なし。

2.6.3.4　安全性薬理試験

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法（剤型）	投与量[a]	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号
中枢神経系に及ぼす影響	NZW ウサギ	経皮（クリーム）	43%SKA-01: リドカイン 600 mg/kg /プロピトカイン 600 mg/kg	雄 3 匹 雌 2 匹	一般症状の観察において、SKA-01 に起因すると見られる機能不全の兆候は認められなかった。	適	802-10 T1373
呼吸器系に及ぼす影響	Göttingen ミニブタ	経皮（クリーム）	5%SKA-01: リドカイン 3 g/プロピトカイン 3 g (リドカイン 1 g/プロピトカイン 1 g×3 回) 24 時間（8 時間×3 回）	雌 6 匹	全ての動物の塗布部位に蒼白化と紅斑が認められたが、それ以外には呼吸も含め、一般症状の変化は認められなかった。	適	0014LW
心血管系に及ぼす影響	ビーグル犬	直腸内（クリーム）	5%SKA-01: リドカイン 15 mg/kg/日 /プロピトカイン 15 mg/kg/日 2 週間投与	雌雄 各 3 匹/群	心電図波形、心拍数及び各心電図パラメータに対して、SKA-01 に起因する変化は認められなかった。	適	VKS/0057
	ビーグル犬	直腸内（クリーム）	2%SKA-01: リドカイン 2.5 mg/kg/日 /プロピトカイン 2.5 mg/kg/日、リドカイン 6 mg/kg/日 /プロピトカイン 6 mg/kg/日 5%SKA-01: リドカイン 6.25 mg/kg/日 /プロピトカイン 6.25 mg/kg/日 1 ヵ月間投与	雌雄 各 3 匹/群	投与 3 週間目において、心拍数及び各心電図パラメータに対して、SKA-01 に起因する変化は認められなかった。	適	802-10 1608 802-10 F42-1

a: 特に記載がない限り単回投与。

2.6.3.4　安全性薬理試験

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法（剤型）	投与量[a]	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号
経口投与したリドカイン塩酸塩が及ぼす影響	SD ラット	経口	リドカイン塩酸塩: 350, 520, 850, 1700, 2700 µmol/kg（80, 120, 200, 400, 630 mg 塩基/kg） TK 試験: リドカイン塩酸塩: 350 µmol/kg（雌）, 520 µmol/kg（雄） （80, 120 mg 塩基/kg）	350 µmol/kg: 雌 5 匹 520 µmol/kg: 雄 5, 雌 2 匹 850 µmol/kg: 雌雄 2 匹 1700 µmol/kg: 雌雄 5 匹: 2700 µmol/kg: 雄 5 匹 TK 試験: 各投与量 6 匹	350 µmol/kg（80 mg/kg）で、自発運動の低下（5/5 例）、運動失調（3/5 例）、半眼（1/5 例）が認められた。 520 µmol/kg（120 mg/kg）で、雄において自発運動の低下（4/5 例）、運動失調及び呼吸深大（1/5 例）、立毛（2/5 例）が認められた。雌では、自発運動の低下、運動失調、立毛及び半眼（2/2 例）、呼吸深大及び痙攣（1/2 例）が認められた。 850 µmol/kg（200 mg/kg）で、雄において自発運動の低下（1/2 例）、運動失調及び立毛（2/2 例）が認められた。雌では、正向反射の消失、呼吸深大及び半眼（1/2 例）、自発運動の低下、運動失調及び立毛（2/2 例）が認められた。 1700 µmol/kg（400 mg/kg）で、雄では自発運動低下（5/5 例）及び運動失調（5/5 例）、半眼（2/5 例）、立毛及び眼の周囲の汚れ（1/5 例）が認められた。雌においては、5 例中 1 例が間代性痙攣及び呼吸深大を示した後、死亡した。残る 4 例については、間代性痙攣が 2 例、強直性痙攣が 1 例認められた。また正向反射の消失が 3 例、運動失調及び自発運動低下が 4 例、呼吸深大及び円背位が 2 例、立毛及び半眼が 3 例に認められた。 2700 µmol/kg（630 mg/kg）では、雄において 5 例中 1 例が間代性痙攣及び正向反射の消失ののち、瀕死状態となった。残る 4 例について間代性痙攣が 1 例、自発運動の低下及び半眼が 4 例、呼吸深大及び運動失調が 1 例、立毛が 3 例、眼周囲の汚れが 2 例認められた。	適	SR00609-01

2.6.3.4　安全性薬理試験（続き）

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法（剤型）	投与量[a]	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号
経口投与したプロピトカイン塩酸塩が及ぼす影響	SD ラット	経口	プロピトカイン塩酸塩: 1000, 2000, 4000, 6000 µmol/kg（220, 440, 880, 1300 mg 塩基/kg） TK 試験: プロピトカイン塩酸塩: 1000 µmol/kg（雌）, 2000 µmol/kg（雄） （220, 440 mg 塩基/kg）	1000 µmol/kg: 雌 5 匹 2000 µmol/kg: 雄 5, 雌 2 匹 4000 µmol/kg: 雌雄各 2 匹 6000 µmol/kg: 雌雄各 5 匹 TK 試験: 各投与量 6 匹	1000 µmol/kg（220 mg/kg）で、自発運動の低下（3/5 例）、運動失調（1/5 例）が認められた。 2000 µmol/kg （440 mg/kg）で、自発運動の低下（雄 2/5 例、雌 2/2 例）、運動失調（雄 4/5 例、雌 2/2 例）、及び半眼（雄 1/5 例、雌 2/2 例）が認められ、雌では更に呼吸障深大（2/2 例）、立毛（1/2 例）が認められた。 4000 µmol/kg（880 mg/kg）で、運動失調、半眼及び自発運動の低下（雌雄共に 2/2 例）、呼吸深大（雄 2/2 例、雌 1/2 例）が認められた。また強直性痙攣、正向反射の消失、攣縮、早足移動、円背位が雌 1 例で認められた。 6000 µmol/kg（1300 mg/kg）で、雌 5 例中 2 例が死亡し、1 例が瀕死状態となった。雄 5 例と生存雌 3 例（3 時間後以降は 2 例）において、痙攣（雄 1 例、雌 3 例）、運動失調（雄 4 例、雌 2 例）、呼吸障害（雌雄共に 2 例）、立毛（雄 3 例、雌 1 例）、流涎の増加（雄 1 例、雌 2 例）、半眼（雄 2 例、雌 1 例）、正向反射の消失（雌のみ 1 例）が認められた。	適	SR01048-01

a: 特に記載がない限り単回投与。

2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし。