

審議結果報告書

平成 27 年 6 月 9 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 名] 佐藤製薬株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 8 月 28 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 6 月 5 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請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。

本品目の再審査期間は残余期間（平成 32 年 1 月 17 日まで）とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 27 年 5 月 11 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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 26 年 8 月 28 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 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 27 年 5 月 11 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 26 年 8 月 28 日
[審査結果]

提出された資料から、成人及び小児における注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛及び小児におけるレーザー照射療法時の疼痛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。なお、小児における本剤の安全性及び有効性については、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、下記の承認条件を付した上で、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] 1. 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和
2. 注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和

(下線部今回追加)

[用法・用量] <成人> 通常、成人には、レーザー照射予定部位又は注射針・静脈留置針穿刺予定部位に 10 cm²あたり本剤 1g 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。

<小児> 通常、小児等には、レーザー照射予定部位又は注射針・静脈留置針穿刺予定部位に 10 cm²あたり本剤 1g を、密封法 (ODT) により 60 分間塗布する。なお、1 回あたりの塗布量及び塗布時間は下表を超えないこと。

年齢 (月齢)	体重	最大 塗布量	最大 塗布時間
0～2 ヶ月		1 g	60 分
3～11 ヶ月	5 kg 以下	1 g	60 分
	5 kg 超	2 g	60 分
1～14 歳	5 kg 以下	1 g	60 分
	5 kg 超 10 kg 以下	2 g	120 分
	10 kg 超	10 g	120 分

(下線部今回追加)

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 27 年 3 月 11 日

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 26 年 8 月 28 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
[申請時効能・効果] 1. 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和
2. 注射針等穿刺時の疼痛緩和

(下線部今回追加)

[申請時用法・用量] 1. 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和
<成人> 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。
<小児> 通常、小児では 1 回あたりの最大塗布量及び塗布時間は下表に従うこと。
2. 注射針等穿刺時の疼痛緩和
<成人> 通常、成人には、注射針等穿刺予定部位に 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。
<小児> 通常、小児では 1 回あたりの最大塗布量及び塗布時間は下表に従うこと。

年齢 (月齢)	体重	最大 塗布量	最大 塗布面積	最大 塗布時間
0~2 ヶ月 又は ≤5 kg		1 g	10 cm ²	60 分
3~11 ヶ月	≤5 kg	1 g	10 cm ²	60 分
	>5 kg	2 g	20 cm ²	120 分
1~14 歳	≤5 kg	1 g	10 cm ²	60 分
	>5 kg	2 g	20 cm ²	120 分
	>10 kg	10 g	100 cm ²	120 分

(下線部今回追加)

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。

なお、本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、注射針穿刺時の疼痛は皮膚レーザー照射療法時の疼痛と同様に皮膚知覚神経刺激に起因する表在性の疼痛であり、エムラクリーム（以下、「本剤」）の初回承認申請時に正常皮膚における局所麻酔作用（初回承認申請時添付資料 4.2.1.1.1）及び角質層剥

離皮膚における局所麻酔作用（初回承認申請時添付資料 4.2.1.1.2）が評価されていること、並びに本剤皮膚局所投与時の薬物動態及び毒性に関する非臨床的特性についても初回承認申請時に評価されていることから、本申請において新たな非臨床試験は実施されておらず、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」は提出されていない。

本報告においては、特に記載がない限り、15歳未満を小児、15歳以上を成人として定義している。

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り、本邦においては、2012年1月に「皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和」の効能・効果で承認されている。本申請に際しては、小児における皮膚レーザー照射療法時の疼痛を対象とした国内臨床試験が20■年■月より開始され、また成人における注射針穿刺時の疼痛を対象とした国内臨床試験が20■年■月より開始された。今般、申請者は小児における皮膚レーザー照射療法時の疼痛及び成人における注射針穿刺時の疼痛に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、本剤は1984年11月にスウェーデンで承認されて以来、2013年9月現在、世界88カ国¹⁾で承認されている。

2. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、皮膚レーザー照射療法を受ける日本人小児患者を対象とした一般臨床試験(5.3.3.2.1: SKA-01-06 試験)の成績が提出された。参考資料として、日本人健康成人を対象とした薬物動態試験(参考 5.3.3.1.2: SKA-01-03 試験)並びに外国人新生児、乳児、幼児及び小児を対象に本剤の薬物動態を検討した臨床試験(参考 5.3.3.1.3: 802-540-LC-0103 試験、参考 5.3.3.1.5: 802-10AC037-2 試験、参考 5.3.3.1.6: 802-10AC059-1 試験、参考 5.3.3.1.7: 802-10AC071-1 試験、参考 5.3.3.1.8: 802-10AC026-5 試験、参考 5.3.3.1.9: 802-10AC071-1 試験 part C、参考 5.3.3.1.10: 802-10AC069-1 試験、参考 5.3.4.2.3: 802-10AC070-1 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、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法(定量下限: リドカイン 0.4~0.469 ng/mL、プロピトカイン 0.4~0.441 ng/mL)、液体クロマトグラフィー法(定量下限: リドカイン 20 ng/mL、プロピトカイン 20 ng/mL)又はガスクロマトグラフィー・質量分析法(定量下限: リドカイン 10 ng/mL、プロピトカイン 10 ng/mL)²⁾により測定された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは定量下限未満を0 ng/mLとして算出され、平均値又は平均値±標準偏差で示されている。

(1) 日本人における検討

顔面の血管腫に対し皮膚レーザー照射療法を受ける3~12歳の日本人小児患者(薬物動態評価例数7例)を対象に、レーザー照射部位に10cm²あたり本剤1gを密封法(以下、「ODT」)により60分間塗

1) このうち、英国、ドイツ、カナダ等の18カ国では、一般用医薬品として販売されている。

2) 802-10AC037-2 試験及び802-10AC059-1 試験では血漿中薬物測定に使用できた試料の量が少なく、測定に必要な量が得られなかった被験者ではブランク血漿を用いて試料が希釈された。希釈を考慮した各被験者の定量下限は以下の範囲であった。

802-10AC037-2 試験: リドカイン 25~165 ng/mL、プロピトカイン 15~95 ng/mL

802-10AC059-1 試験: リドカイン 14~640 ng/mL、プロピトカイン 14~640 ng/mL

布したとき、本剤除去直後の血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度は表 1 のとおりであった。なお、塗布 1～7 日後の事後観察日にはすべての被験者で定量下限 (0.4 ng/mL) 未満であった (SKA-01-06 試験)。

表 1 顔面の血管腫に皮膚レーザー照射療法を受ける日本人小児患者のレーザー照射部位に、本剤を 60 分間塗布したときの除去直後の血漿中薬物濃度 (SKA-01-06 試験)

No.	年齢 (歳)	塗布量 (g)	塗布面積 (cm ²)	リドカイン (ng/mL)	プロピトカイン (ng/mL)
1	3	0.1	1	3.626	1.987
2	4	3	30	39.94	20.68
3	4	10	100	22.68	12.91
4	5	2	20	15.96	11.53
5	7	1	10	5.591	2.792
6	8	0.1	1	1.948	1.235
7	12	10	100	79.54	40.25

(2) 外国人における検討

外国人新生児、乳児、幼児及び小児を対象に、本剤を ODT により塗布したときの血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度の概要は表 2 のとおりであった (802-540-LC-0103 試験、802-10AC037-2 試験、802-10AC059-1 試験、802-10AC071-1 試験、802-10AC026-5 試験、802-10AC071-1 試験 part C、802-10AC069-1 試験、802-10AC070-1 試験)。

表 2 外国人新生児、乳児、幼児及び小児に本剤を塗布したときの血漿中薬物濃度 (802-540-LC-0103 試験、802-10AC037-2 試験、802-10AC059-1 試験、802-10AC071-1 試験、802-10AC026-5 試験、802-10AC071-1 試験 part C、802-10AC069-1 試験、802-10AC070-1 試験)

試験	年齢	塗布部位	塗布量 (g)	塗布面積 (cm ²)	塗布時間	血漿中濃度 (ng/mL) ^{a)}	
						リドカイン	プロピトカイン
802-540-LC-0103	0～4 日	包皮	1	8	60～86 分間	21.0～135.1 (38)	23.51～106.7 (38)
802-10AC037-2	1～8 日	腫	0.5	1	60～90 分間	BLQ (9)	BLQ (9)
802-10AC059-1	2～25 日	腫	0.5	1	60 分間	BLQ (8)	BLQ (8)
802-10AC071-1	1.5～3 ヶ月	四肢 4 箇所	2	16	4 時間	102.3 ± 74.7 (10)	38.6 ± 23.4 (10)
802-10AC026-5	3～5 ヶ月	四肢 4 箇所	2	16	2 時間	40.2, 51.7 ^{b)} (2)	0, 21.1 ^{b)} (2)
					4 時間	60.8 ± 44.3 (9)	35.8 ± 37.9 (9)
802-10AC071-1, part C	5～11 ヶ月	四肢 4 箇所	2	16	4 時間	53.8 ± 49.8 (8)	33.4 ± 23.4 (8)
					4 時間	29.3 ± 25.4 (3)	18.7 ± 16.9 (3)
802-10AC069-1	2～3 歳	四肢・体幹 10 箇所	10	100	2 時間	155.8 ± 92.5 (10)	99.8 ± 60.5 (10)
802-10AC070-1	6～8 歳	伝染性軟属腫	10～16	100～160	2 時間	124.2 ± 91.8 (10)	48.3 ± 33.8 (10)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

BLQ: すべての測定時点で定量下限未満

a) 802-540-LC-0103 試験: 各被験者の測定値の範囲。本試験では各被験者につき 1 時点の血漿中薬物濃度が測定され、測定時点は本剤塗布 1 時間後から 18.25 時間後までの範囲で被験者ごとに異なっていた。なお、38 例のうち 17 例で血漿中プロピトカイン濃度が定量下限未満であった。

802-10AC037-2 試験、802-10AC059-1 試験: 本剤除去 1 時間後の値。

802-10AC071-1 試験、802-10AC026-5 試験、802-10AC071-1 試験 part C、802-10AC069-1 試験、802-10AC070-1 試験: 本剤除去直後の値。

b) 2 例の個々の値。

<審査の概略>

本剤の小児における薬物動態について

機構は、小児における本剤の薬物動態に影響を与える要因、及び成人との安全性の異同について、臨床試験成績に基づき、薬物動態学的観点から説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

以下の複数の要因の関与により、小児における本剤の薬物動態は成人とは異なる可能性があると考えられる。

- 満期産児の角質層バリアの性質は成人とほぼ同等との報告があるものの（高折ら，グッドマン・ギルマン薬理書 第11版，2007）、小児は成人と比較して皮膚角質層の厚さが薄く、体重あたりの体表面積が約3倍であるとされていることから（一般社団法人日本循環器学会，小児期心疾患における薬物療法ガイドライン，2012）、小児における本剤の経皮吸収量は成人と比較して多くなる可能性がある。
- 成人及び新生児におけるリドカインの分布容積は1.11及び2.75 L/kgであり（Mihaly GW et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 13: 143-152, 1978）、成人と比較して新生児で高い。
- プロピトカインの分布容積については不明であるが、リドカイン及びプロピトカインのpH7.4におけるオクタノール：水分配係数が43及び25であり比較的近いこと（初回承認申請時添付資料1.6）を考慮すると、プロピトカインの分布容積も成人と比較して新生児で高いと推測される。
- リドカイン及びプロピトカインの代謝にはCYP2E1、CYP3A4、カルボキシエステラーゼ1A及びカルボキシエステラーゼ2が関与している（初回承認申請時添付資料2.6.4、Higuchi R et al, *Drug Metab Dispos*, 41: 1220-1230, 2013、Gan J et al, *Chem Res Toxicol*, 14: 672-677, 2001）。CYP2E1、CYP3A4並びにカルボキシエステラーゼの活性及び発現は新生児では低いことから（Johnson TN et al, *Clin Pharmacokinet*, 45: 931-956, 2006、Zhu HJ et al, *Drug Metab Dispos*, 37: 1819-1825, 2009、Yang D et al, *Biochem Pharmacol*, 77: 238-247, 2009）、新生児ではリドカイン及びプロピトカインの代謝が遅延する可能性がある。
- リドカイン及びプロピトカインの主な排泄経路は代謝物の尿中排泄であり、新生児及び乳児では糸球体ろ過率が低いことから（一般社団法人日本腎臓学会，エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009，2009）代謝物の排泄が遅延する可能性がある。

小児における本剤投与時の薬物動態について、成人での本剤投与時の薬物動態に国内外で大きな違いは認められていないこと（SKA-01-03試験、802-10AC061-1試験³⁾）、日本人小児を対象としたSKA-01-06試験における血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度（表1）は外国人小児を対象とした臨床試験（表2）の結果の範囲内であったことを踏まえ、小児を対象とした国内外の臨床試験（SKA-01-06試験、802-540-LC-0103試験、802-10AC071-1試験、802-10AC026-5試験、802-10AC071-1試験 part C、802-10AC069-1試験、802-10AC070-1試験）における t_{max} 付近と考えられる本剤除去直後⁴⁾の血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度の併合データを基に検討した。

上記の併合データにおいては、体重及び年齢が低いほど本剤塗布量1gあたりの血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度が高くなる傾向が示唆された（図1及び図2）。また、体重あたりの本剤塗布量が多いほど血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度が高くなる傾向が示唆された（図3）。なお、身長情報は一部の試験（802-10AC071-1試験、802-10AC026-5試験、802-10AC071-1試験 part C）でのみ収集しており、検討対象は1.5～12カ月の範囲に限られるものの、身長及び体表面積あたりの本剤塗布量と血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度との間に特段の傾向は認められていない。一方、臨床試験における本剤除去直後の血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度の実測値は、小児では 83.9 ± 77.5

3) 初回承認申請時添付参考資料 5.3.3.1.6

4) 成人の手背・前腕部に塗布したときの t_{max} は除去約2時間後であったが（SKA-01-03試験）、小児では塗布部位によらず除去以降に血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度が上昇する傾向は認められていない。申請者は、成人の手背・前腕部に塗布したときの t_{max} の遅延は当該部位で比較的皮膚が厚いことが影響していると考えられる一方、小児では四肢・体幹等でも成人と比較して皮膚が薄いことから、塗布部位による t_{max} への影響が小さいものと考察している。

及び 44.0 ± 42.3 ng/mL (SKA-01-06 試験、802-540-LC-0103 試験、802-10AC071-1 試験、802-10AC026-5 試験、802-10AC071-1 試験 part C、802-10AC069-1 試験、802-10AC070-1 試験の併合データ)、成人では 61.8 ± 63.1 及び 27.1 ± 26.4 ng/mL (SKA-01-03 試験、802-10AC061-1 試験の併合データ) であり、それぞれに設定した用法・用量の下では大きく異ならなかった。

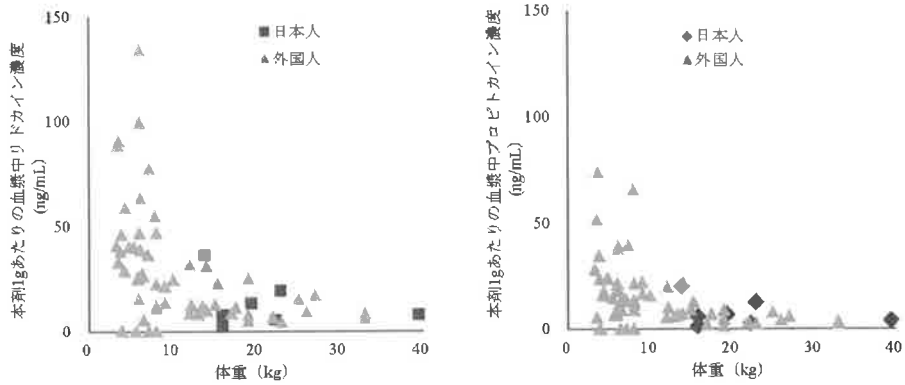


図1 体重と本剤塗布量1gあたりの血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度との関係

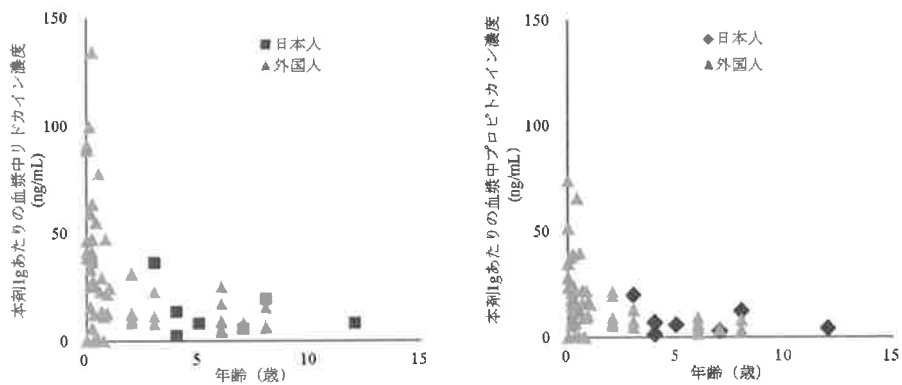


図2 年齢と本剤塗布量1gあたりの血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度との関係

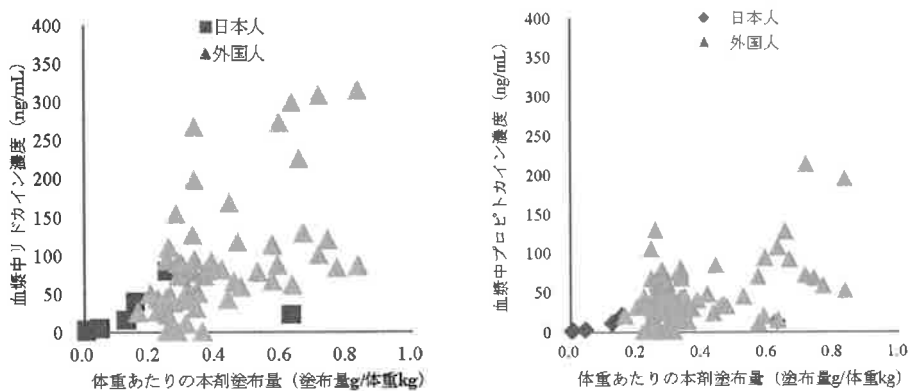


図3 体重あたりの本剤塗布量と血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度との関係

さらに、小児を対象とした国内外の臨床試験より得られた体重あたりの塗布量に対する血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度の結果を用いて、申請用法・用量の上限で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最大濃度を推定した(表3)。その結果、一部の年齢・体重区分では推定

値が成人における最大値（リドカイン 134.0 ng/mL、プロピトカイン 74.7 ng/mL（SKA-01-03 試験））を上回ったが、リドカイン及びプロピトカインの推定値の合計は中枢神経系の毒性発現濃度とされる 5,000 ng/mL（Arthur GR et al, *Baillieres Clin Anaesthesiol*, 5: 635-658, 1991）と比較して十分に低かった。

以上より、用法・用量に従って本剤を小児に投与したとき、血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度は成人と比較して高くなる可能性は否定できないものの、臨床試験の結果及び結果を基に推定される上昇の程度から、安全性上大きな問題が生じる可能性は低いと考える。

表3 申請用法・用量に従って本剤を塗布したときの、推定最大血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度

年齢	体重	最大塗布量 (g)	基準とした体重 (kg)	臨床試験における最大値 (ng/mL)		最大量を塗布したときの推定値 ^{b)} (ng/mL)	
				リドカイン	プロピトカイン	リドカイン	プロピトカイン
0～2 ヶ月		1	2.10 ^{a)}	412	106.7	589	209.4
3～11 ヶ月	5 kg 以下	1	4.84 ^{a)}	82	48	41	24
	5 kg 超	2	5	268	131	322	204
1～14 歳	5 kg 以下	1		— ^{c)}	— ^{c)}		
	5 kg 超 10 kg 以下	2	7.16 ^{a)}	49	31	68	43
	10 kg 超	10	10	315	215	500	301

- a) 当該区分の下限年齢における体重の3パーセンタイル値（平成22年乳幼児身体発育調査表1より、男女のうち小さい方）
b) 当該区分において「血漿中薬物濃度 (ng/mL) / 体重あたり塗布量 (g/kg)」が最大であった被験者を基準被験者とし、以下のとおり算出した。
「基準被験者の血漿中薬物濃度 (ng/mL)」×（「最大塗布量 (g) / 基準とした体重 (kg)」 / 「基準被験者の体重あたり塗布量 (g/kg)」）
なお、基準被験者の年齢、体重、塗布量、塗布部位は以下のとおり。
0～2 ヶ月
（リドカイン）1.5 ヶ月、6 kg、2 g、四肢の4箇所 （プロピトカイン）0.1 ヶ月、4.12 kg、1 g、包皮
3～11 ヶ月、5 kg 以下
（リドカイン）3 ヶ月、4.8 kg、2 g、四肢の4箇所 （プロピトカイン）3 ヶ月、4.8 g、2 g、四肢の4箇所
3～11 ヶ月、5 kg 超
（リドカイン）3 ヶ月、6 kg、2 g、四肢の4箇所 （プロピトカイン）5 ヶ月、7.8 kg、2 g、四肢の4箇所
1～14 歳、5 kg 超 10 kg 以下
（リドカイン）1 歳、10 kg、2 g、四肢の4箇所 （プロピトカイン）1 歳、10 kg、2 g、四肢の4箇所
1～14 歳、10 kg 超
（リドカイン）3 歳、13.8 kg、0.1 g、顔面 （プロピトカイン）2 歳、14 kg、10 g、四肢・体幹の10箇所
c) 当該区分に該当する被験者はなかった。なお、下限年齢（1 歳）における体重の3パーセンタイル値（男女のうち小さい方）は 7.16 kg である。

機構は、申請者の説明を了承し、用法・用量の範囲で小児に本剤を塗布したときに、血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度の上昇による安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。なお、小児における用法・用量の適切性については、臨床試験成績を踏まえ判断する必要があると考える。

(ii) 有効性及び安全性試験の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、血管腫又は母斑を有し、皮膚レーザー照射療法を受ける小児患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.3.2.1: SKA-01-06 試験）並びに静脈穿刺、硬膜外ブロック、動脈穿刺及びトリガーポイント注射予定の成人患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.6: SKA-01-07 試験、5.3.5.2.2: SKA-01-08 試験、5.3.5.2.3: SKA-01-09 試験、5.3.5.2.4: SKA-01-10 試験）の成績が提出された。

また、有効性及び安全性に関する参考資料として、健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験（参考 5.3.3.1.2: SKA-01-03 試験）、皮膚レーザー照射療法を受ける成人患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（参考 5.3.4.2.1: SKA-01-04 試験）及び国内第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.2: SKA-01-05 試験）、海外第Ⅰ相試験 6

試験⁵⁾、海外第Ⅱ相試験 2 試験⁶⁾、海外第Ⅲ相試験 10 試験⁷⁾及び海外第Ⅳ相試験 5 試験⁸⁾が提出された。また、有効性に関する参考資料として、海外第Ⅲ相試験 2 試験⁹⁾が提出され、安全性に関する参考資料として、健常成人を対象とした国内第Ⅰ相試験（参考 5.3.3.1.1: SKA-01-02 試験）、海外第Ⅲ相試験 7 試験¹⁰⁾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。

(1) 皮膚レーザー照射療法を受ける小児患者を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.3.2.1: SKA-01-06 試験<20 年 月～20 年 月>)

血管腫（単純性血管腫、莓状血管腫、毛細血管拡張症）又は母斑（太田母斑、扁平母斑、異所性蒙古斑）を有し、皮膚レーザー照射療法を受ける小児患者（目標症例数 30 例〔うち 0 歳児 6 例、1～14 歳児 24 例〕）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については、「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、顔面、体幹又は四肢のレーザー照射部位に 10 cm²あたり本剤 1 g を ODT により 60 分間¹¹⁾塗布すると設定された。なお、最大塗布量及び最大塗布面積は表 4 のとおりに設定された。

表 4 SKA-01-06 試験における最大塗布量及び最大塗布面積

年齢	体重	最大塗布量 (g)	最大塗布面積 (cm ²)
0～2 ヶ月		1	10
3～11 ヶ月	5 kg 以下	1	10
	5 kg 超	2	20
1～14 歳	5 kg 超 10 kg 以下	2	20
	10 kg 超	10	100

総投与症例 30 例（うち 0 歳児 6 例、1～14 歳児 24 例）全例が安全性解析対象集団であり、1～14 歳児 24 例が Full Analysis Set（以下、「FAS」）であった。総投与症例のうち中止例は認められなかった。

主要評価項目である FAS における医師によるレーザー照射部位の疼痛 Verbal Rating Scale（以下、「VRS」）¹²⁾は「痛くない」が 20.8%（5/24 例）、「少し痛い」が 50.0%（12/24 例）、「痛い」が 29.2%（7/24 例）、「すごく痛い」が 0%（0/24 例）であり、有効症例数¹³⁾は 17 例、有効率¹⁴⁾ [95%信頼区間] は 70.8% [48.9, 87.4] であった。

- 5) 健康成人を対象とした 6 試験（参考 5.3.4.1.1: 802-10AC050-1 試験、参考 5.3.4.1.2: 802-10AC051-1 試験、参考 5.3.4.1.3: 802-10AC088-2 試験、参考 5.3.4.1.4: 802-10AC003-3 試験、参考 5.3.4.1.5: 802-10AC042-1 試験、参考 5.3.4.1.6: 802-10AC007-3 試験）が提出された。
- 6) 静脈留置針穿刺予定の成人患者を対象とした試験（参考 5.3.4.2.2: P003 試験）並びに伝染性軟属腫小児患者を対象とした試験（参考 5.3.4.2.3: 802-10AC070-1 試験）が提出された。
- 7) 剖乳予定の新生児を対象とした試験（参考 5.3.3.1.3: 802-540-LC-0103 試験）、皮膚レーザー照射療法を受ける単純性血管腫小児患者を対象とした試験（参考 5.3.5.1.4: 3-EML-06 試験）、硬膜外麻酔予定の成人患者を対象とした試験（参考 5.3.5.1.7: 051-45 試験）、静脈留置針穿刺予定の小児患者を対象とした 6 試験（参考 5.3.5.1.11: 802-10AC040-1 試験、参考 5.3.5.1.12: 802-10AC013-2 試験、参考 5.3.5.1.13: 802-10AC030-1 試験、参考 5.3.5.1.14: 802-10AC004-2 試験、参考 5.3.5.1.15: 802-10AC002-2 試験、参考 5.3.5.1.16: P015 試験）、ワクチン接種予定の小児を対象とした試験（参考 5.3.5.1.17: 802-10AC019-1 試験）が提出された。
- 8) 皮膚レーザー照射療法を受ける単純性血管腫患者を対象とした 2 試験（参考 5.3.5.1.3: EM01 試験、参考 5.3.5.1.5: 051-16 試験）、静脈穿刺予定の成人及び小児を対象とした 2 試験（参考 5.3.5.1.8: EML-16 試験、参考 5.3.5.1.10: MA-EMA-0001 試験）並びに動脈穿刺予定の血液透析患者を対象とした試験（参考 5.3.5.1.9: 802-10AC041-1 試験）が提出された。
- 9) ワクチン接種予定の小児を対象とした 2 試験（参考 5.3.5.1.18: 802-540-LC-0122-01 試験、参考 5.3.5.1.19: 802-540-LC-0145-01 試験）が提出された。
- 10) 新生児、乳児及び小児を対象とした 7 試験（参考 5.3.3.1.4: 802-540-LC-0097 試験、参考 5.3.3.1.5: 802-10AC037-2 試験、参考 5.3.3.1.6: 802-10AC059-1 試験、参考 5.3.3.1.7: 802-10AC071-1 試験、参考 5.3.3.1.8: 802-10AC026-5 試験、参考 5.3.3.1.9: 802-10AC071-1, part C 試験、参考 5.3.3.1.10: 802-10AC069-1 試験）が提出された。
- 11) 許容範囲は 0 歳児では 50～70 分、1～14 歳児では 50～120 分と設定された。
- 12) レーザー照射中の痛みの程度について、医師により 4 段階（1: 痛くない、2: 少し痛い、3: 痛い、4: 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（医師の評価による VRS）」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 VRS」と置き換えて記載した。
- 13) 「痛くない」及び「少し痛い」と評価した症例の合計数
- 14) 有効症例数の割合：有効症例数/解析対象例数×100

有害事象（臨床検査値異常を含む）¹⁵⁾は、43.3%（13/30 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ず、治験薬との因果関係が否定されていない有害事象も認められなかった。

以上より申請者は、レーザー照射療法を受ける 1～14 歳の小児患者にレーザー照射部位 10 cm² あたり 1 g を ODT により 60 分間塗布したときの局所麻酔効果が示唆され、また 0～14 歳の小児患者において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) 注射針穿刺予定の成人患者を対象とした第Ⅲ相試験

1) 静脈穿刺予定の成人患者を対象とした試験（5.3.5.1.6: SKA-01-07 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

静脈穿刺予定の成人患者（目標症例数 80 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照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、静脈穿刺予定部位を中心に 20 cm² の範囲に本剤又はプラセボ 2 g を ODT により 60 分間塗布すると設定された。

総投与症例 86 例（プラセボ群 44 例、本剤群 42 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS であった。総投与症例のうち中止例は認められなかった。

主要評価項目である FAS における静脈穿刺時¹⁶⁾の疼痛 Visual Analog Scale（以下、「VAS」）¹⁷⁾は表 5 のとおりであり、本剤群のプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた（ $p < 0.001$ 、Wilcoxon 順位和検定）。

表 5 静脈穿刺時の疼痛 VAS (mm) (FAS)

投与群	評価例数	平均値±標準偏差	中央値	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	p 値 ^{b)}
本剤群	42	18.8±17.86	15.5	-20.0 [-31.0, -11.0]	<0.001
プラセボ群	44	39.6±22.94	35.5		

a) Hodges-Lehmann 推定量

b) Wilcoxon 順位和検定

有害事象（臨床検査値異常を含む）¹⁵⁾は、プラセボ群 11.4%（5/44 例）、本剤群 21.4%（9/42 例）に認められ、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 1 例（湿疹）に認められたが、因果関係は否定されている。

治験薬との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 21.4%（9/42 例）に認められ、適用部位蒼白 19.0%（8/42 例）、適用部位紅斑 2.4%（1/42 例）であった。

以上より申請者は、静脈穿刺時の疼痛に対して 20 cm² の範囲に本剤 2 g を塗布したときのプラセボに対する優越性が認められ、また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) 硬膜外ブロック予定の成人患者を対象とした試験（5.3.5.2.2: SKA-01-08 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

15) MedDRA ver.16.1

16) 20 G の留置針を使用した。

17) 静脈穿刺時の最大の痛みの程度について、被験者により 0 mm（痛くない）～100 mm（これ以上ない痛み）で評価された。なお、治験実施計画書では「静脈穿刺時の局所麻酔効果（VAS 値）」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「静脈穿刺時の疼痛 VAS」に置き換えて記載した。

腰部硬膜外ブロック予定の成人患者（目標症例数 20 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、腰部硬膜外ブロック前の局所浸潤麻酔注射の穿刺予定部位を中心に 20 cm² の範囲に本剤 2 g を ODT により 60 分間塗布すると設定された。

総投与症例 23 例全例が安全性解析対象集団及び FAS であった。総投与症例のうち中止例は認められなかった。

主要評価項目である FAS における局所浸潤麻酔注射時¹⁸⁾の疼痛 VRS¹⁹⁾は、「痛くない」が 47.8% (11/23 例)、「少し痛い」が 47.8% (11/23 例)、「痛い」が 4.3% (1/23 例)、「すごく痛い」が 0% (0/23 例)であり、有効症例数¹³⁾は 22 例、有効率¹⁴⁾ [95%信頼区間] は 95.7% [78.1, 99.9] であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）¹⁵⁾は 17.4% (4/23 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ず、治験薬との因果関係が否定されていない有害事象も認められなかった。

以上より申請者は、硬膜外ブロック施行患者での局所浸潤麻酔注射時の疼痛に対して 20 cm² の範囲に本剤 2 g を塗布したときの有効性が示唆され、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。

3) 動脈穿刺予定の成人患者を対象とした試験（5.3.5.2.3: SKA-01-09 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

動脈穿刺予定の成人患者（目標症例数 20 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、動脈穿刺前の局所浸潤麻酔注射の穿刺予定部位を中心に 20 cm² の範囲に本剤 2 g を ODT により 60 分間塗布すると設定された。

総投与症例 22 例のうち、塗布未完了による中止例 1 例²⁰⁾を除いた 21 例が安全性解析対象集団及び FAS であった。

主要評価項目である FAS における局所浸潤麻酔注射時²¹⁾の疼痛 VRS¹⁹⁾は「痛くない」が 57.1% (12/21 例)、「少し痛い」が 38.1% (8/21 例)、「痛い」が 4.8% (1/21 例)、「すごく痛い」が 0% (0/21 例)であり、有効症例数¹³⁾は 20 例、有効率¹⁴⁾ [95%信頼区間] は 95.2% [76.2, 99.9] であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）¹⁵⁾は、38.1% (8/21 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。

治験薬との因果関係が否定されていない有害事象（臨床検査値含む）は 23.8% (5/21 例) で認められ、適用部位蒼白 9.5% (2/21 例)、適用部位紅斑 4.8% (1/21 例)、適用部位硬結 4.8% (1/21 例)、適用部位蒼白・適用部位紅斑 4.8% (1/21 例) であった。

以上より申請者は、動脈穿刺施行患者での局所浸潤麻酔注射時の疼痛に対して 20 cm² の範囲に本剤 2 g を塗布したときの有効性が示唆され、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。

18) 原則として 25 G の注射針を使用した。

19) 最大の痛みの程度について、患者により 4 段階（1: 痛くない、2: 少し痛い、3: 痛い、4: すごく痛い）で評価された。なお、治験実施計画書では「局所麻酔効果（VRS 値）」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「疼痛 VRS」に置き換えて記載した。

20) 本剤塗布開始後に ODT に使用する密封資材が剥離したため塗布中止となった。

21) 原則として 26 G の注射針を使用した。

4) トリガーポイント注射予定の成人患者を対象とした試験 (5.3.5.2.4: SKA-01-10 試験<20 年 月～20 年 月>)

トリガーポイント注射予定の成人患者(目標症例数 20 例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、トリガーポイント注射の穿刺予定部位を中心に 20 cm² の範囲に本剤 2 g を ODT により 60 分間塗布すると設定された。

総投与症例 23 例全例が安全性解析対象集団及び FAS であった。総投与症例のうち中止例は認められなかった。

主要評価項目であるトリガーポイント注射時¹⁸⁾の疼痛 VRS¹⁹⁾は「痛くない」が 65.2% (15/23 例)、「少し痛い」が 34.8% (8/23 例)、「痛い」及び「すごく痛い」が 0% (0/23 例)であり、有効症例数¹³⁾は 23 例、有効率¹⁴⁾ [95%信頼区間] は 100% [87.8, 100.0] であった。

有害事象(臨床検査値異常を含む)¹⁵⁾は 34.8% (8/23 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。

治験薬との因果関係が否定されていない有害事象(臨床検査値含む)は 21.7% (5/23 例)で認められ、適用部位紅斑 8.7% (2/23 例)、適用部位蒼白 8.7% (2/23 例)、適用部位紅斑・そう痒症 4.3% (1/23 例)であった。

以上より申請者は、トリガーポイント注射時の疼痛に対して 20 cm² の範囲に本剤 2 g を塗布したときの有効性が示唆され、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投与対象となる処置について

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、以下のように説明した。

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のクリーム剤であり、皮膚表面の形状に合わせて塗布することができ、必要に応じて塗布範囲を調節することも容易である。これらの特長から、既に承認されている「皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和」の効能・効果に加え、注射針の穿刺に伴う疼痛に対しても本剤の効果が期待できると考えた。治療や検査に伴う注射針穿刺には疼痛を伴うが、疼痛緩和により体動の影響を小さくし、より安全な医療行為の遂行が可能になると考える。

また、小児患者においても皮膚レーザー照射療法や注射針穿刺時における疼痛緩和のための薬剤は有用と考える。皮膚レーザー照射療法は、小児の血管腫及び母斑に対して多く実施されており、疼痛管理及び安全に処置を行うために、身体抑制、全身麻酔又はこれらの行為を避けるための治療時期の延期等の様々な工夫が行われている(紺田貴子ほか、*皮膚*, 42: 452-459, 2000、林洋司、*形成外科*, 52: 273-281, 2009、占部和敬、*日本小児皮膚科学会雑誌*, 26: 115-119, 2007)。欧米の各種ガイドラインでは小児における静脈及び動脈穿刺、筋肉内注射、腰椎穿刺等における疼痛に対して本剤の使用が推奨されている(National Association of Neonatal Nurses, *Newborn Pain Assessment and Management Guideline for Practice*, 2012、Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland, *Paediatr Anaesth*, 22 Suppl 1: 1-79, 2012)。本邦では、小児における皮膚レーザー照射療法時及び静脈留置針穿刺時の疼痛緩和を適応とする局所麻

酔剤としてリドカインのテープ剤が既に承認されているが、本剤はその製剤特性を踏まえると、小児に使用可能な外用局所麻酔剤として新たな選択肢となり得ると考える。

2) 本剤の投与対象となる処置について

機構は、申請時効能・効果の「注射針等穿刺時の疼痛」には多様な処置が含まれることから、その対象について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

注射針の穿刺が行われる処置としては、薬剤注射、カテーテル留置等の血管穿刺、及び予防接種、局所浸潤麻酔注射、トリガーポイント注射等の血管外穿刺が挙げられる。これらの処置に伴う疼痛は、いずれも皮膚知覚神経刺激に起因する表在性の痛みであり、表面麻酔剤である本剤は、処置の内容及び部位によらずこれらの処置時の疼痛に対する鎮痛作用が期待できると考えられる。したがって、皮膚を介した注射針の穿刺を伴う手技・処置が本剤の投与対象となると考える。なお、申請時効能・効果は「注射針等穿刺時の疼痛緩和」としていたが、当該効能・効果に係る臨床試験では注射針の穿刺に限定して検討していることを踏まえ、「注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」とすることが適切であり、修正することとする。

機構は、以下のように考える。

本剤は既に成人における「皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和」の効能・効果により承認されているが、皮膚レーザー照射療法時と注射針穿刺時に生ずる痛みは、いずれも知覚神経刺激による表在性の痛みであることから、注射針穿刺時の疼痛に対しても本剤の有効性は期待できる。本剤の使用により注射針穿刺に伴う疼痛が軽減され、安全な処置が可能となると考えられることから、本剤の有用性は認められる。特に、疼痛を伴う処置の際に身体抑制等が必要な小児においては、既に局所麻酔剤であるリドカインのテープ剤が皮膚レーザー照射療法時及び静脈留置針穿刺時の疼痛緩和に対して用いられているが、皮膚レーザー照射療法及び注射針穿刺の処置部位は多様であり、塗布部位の形状及び範囲に応じて簡便に使用できるクリーム剤である本剤は、新たな選択肢の一つとなり得る。

(2) 成人における本剤による注射針穿刺時の疼痛緩和について

1) 有効性について

機構は、本申請に際し、静脈穿刺時の有効性をプラセボとの比較により検討し、その他の注射針穿刺に対しては一般臨床試験により検討することとした経緯及び注射針穿刺の種類による本剤の有効性の違いについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

注射針穿刺時の疼痛に対する有効性を検討するにあたり、臨床試験においては、疼痛評価を行う上で施術者の手技が安定していることが重要であると考えたことから、医療現場で最も汎用され、比較的強い疼痛を伴う代表的な手技と考えられた静脈穿刺を受ける患者を対象とした SKA-01-07 試験をプラセボ対照試験として実施することとした。さらに、本剤の有効性及び安全性を広く評価するため、腰部硬膜外ブロック前及び動脈穿刺前の局所浸潤麻酔注射、筋肉内注射であるトリガーポイント注射を受ける患者を対象とした一般臨床試験 (SKA-01-08 試験、SKA-01-09 試験、SKA-01-10 試験) を実施した。

各臨床試験における疼痛 VRS と有効率は表 6 のとおりであり、静脈穿刺時の本剤群の有効率はプラセボ群と比較して有意差が認められた。また、腰部硬膜外ブロック前及び動脈穿刺前の局所浸潤麻酔注

射時、トリガーポイント注射時の有効率は静脈穿刺時の本剤群における有効率とほぼ同程度であり、本剤は注射針穿刺時の疼痛に対して広く有効性を示すと考える。

表6 SKA-01-07 試験、SKA-01-08 試験、SKA-01-09 試験、SKA-01-10 試験における疼痛 VRS (FAS)

試験	穿刺の種類	投与群	疼痛 VRS (%) (該当症例数/解析対象症例数)				有効率(%) [95%信頼区間] (有効症例数/解析対象症例数)
			痛くない	少し痛い	痛い	すごく痛い	
SKA-01-07	静脈穿刺	プラセボ群	4.5 (2/44)	56.8 (25/44)	36.4 (16/44)	2.3 (1/44)	61.4 [50.9, 81.4] (27/44)
		本剤群	31.0 (13/42)	64.3 (27/42)	4.8 (2/42)	0 (0/42)	95.2 [83.8, 99.4] (40/42)
SKA-01-08	腰部硬膜外ブロック前の 局所浸潤麻酔注射	本剤群	47.8 (11/23)	47.8 (11/23)	4.3 (1/23)	0	95.7 [78.1, 99.9] (22/23)
SKA-01-09	動脈穿刺前の 局所浸潤麻酔注射	本剤群	57.1 (12/21)	38.1 (8/21)	4.8 (1/21)	0	95.2 [76.2, 99.9] (20/21)
SKA-01-10	トリガーポイント注射	本剤群	65.2 (15/23)	34.8 (8/23)	0	0	100.0 [87.8, 100.0] (23/23)

また、海外で実施された複数の臨床試験でも、静脈穿刺時及び硬膜外穿刺前の局所浸潤麻酔注射時等の疼痛に対する本剤の有効性が示されている (802-10AC003-3 試験 ■-P003 試験、051-45 試験 ■-EML-16 試験)。

2) 安全性について

機構は、本剤の安全性について、本申請に際し実施された臨床試験成績及び既承認の効能・効果に係る製造販売後調査の結果に基づき説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

SKA-01-07 試験、SKA-01-08 試験、SKA-01-09 試験及び SKA-01-10 試験の有害事象の発現状況は表 7 のとおりであった。各試験の併合成績において適用部位紅斑及び適用部位蒼白が 5%以上の発現割合で認められているが、これらは本剤が低濃度で血管収縮、高濃度で血管拡張を示すことに起因する事象であり、いずれも軽度で回復が認められている。また、重篤な有害事象は SKA-01-07 試験のプラセボ群で認められた湿疹 1 例のみであり、本剤との因果関係は否定されている。

表7 SKA-01-07 試験、SKA-01-08 試験、SKA-01-09 試験及び SKA-01-10 試験における有害事象発現状況(安全性解析対象集団)

	SKA-01-07		SKA-01-08	SKA-01-09	SKA-01-10	各試験の併合 (本剤群)	
	プラセボ群	本剤群	本剤群	本剤群	本剤群		
評価例数	44	42	23	21	23	109	
すべての有害事象	5 (11.4)	9 (21.4)	4 (17.4)	8 (38.1)	8 (34.8)	29 (26.6)	
一般・全身障害 及び 投与部位の状態	適用部位紅斑	0	1 (2.4)	0	2 (9.5)	3 (13.0)	6 (5.5)
	適用部位蒼白	0	8 (19.0)	0	3 (14.3)	2 (8.7)	13 (11.9)
	適用部位内出血	0	0	0	3 (14.3)	0	3 (2.8)
皮膚及び 皮下組織障害	紅斑	0	0	0	0	2 (8.7)	2 (1.8)

MedDRA ver. 16.1 発現例数(割合%)、いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象

既承認の「皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和」に関する市販直後調査 (2012 年 5 月～11 月) においては、発疹 1 例が副作用として報告されているが、重篤な副作用の発現は認められていない。また、使用成績調査 (2013 年 8 月～2014 年 10 月) において、副作用は 1.0% (7/678 例) (蒼白化 4 例、発赤 2 例、紅斑 1 例) に認められたが、重篤な副作用は認められていない。

以上より、現時点において本剤の安全性について特段の問題は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

日本人を対象に実施されたプラセボ対照試験において静脈穿刺時の疼痛に対する本剤の局所麻酔効果が示されていること、硬膜外穿刺前及び動脈穿刺前の局所浸潤麻酔注射時、トリガーポイント注射時の疼痛に対しても、一般臨床試験の成績から本剤の局所麻酔効果が示唆されていること、さらに、海外においても複数の臨床試験により本剤の局所麻酔効果が示されていることから、成人における注射針穿刺時の疼痛に対する本剤の有効性は期待できる。また、安全性については、臨床試験で認められた治験薬との因果関係が否定されていない有害事象はいずれも本剤の薬理作用に起因する塗布部局所における事象であり、既承認の効能・効果に係る製造販売後調査においても臨床上的問題は認められていないことから、注射針穿刺時の疼痛に対し本剤を使用する場合に新たに注意喚起を行う必要性は低い。

(3) 小児を対象とした適応について

1) 有効性について

機構は、皮膚レーザー照射療法時の疼痛に対する小児における本剤の有効性について、臨床試験成績に基づき説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

SKA-01-06 試験及び成人を対象としたプラセボ対照試験 (SKA-01-05 試験) における疼痛 VRS は表 8 のとおりであり、両試験における疼痛 VRS の有効率は大きく異ならなかった。

表 8 小児及び成人患者におけるレーザー照射部位の疼痛 VRS の比較 (SKA-01-06 試験、SKA-01-05 試験、FAS)

対象患者 (試験)	投与群	疼痛 VRS (%) ^{b)} (該当例数/解析対象症例数)				有効率(%) [95%信頼区間] (有効症例数/解析対象症例数)
		痛くない ^{c)}	少し痛い	痛い	すごく痛い	
小児 (SKA-01-06 試験)	本剤	20.8 (5/24)	50.0 (12/24)	29.2 (7/24)	0	70.8 [48.9, 87.4] (17/24)
成人 (SKA-01-05 試験 ^{a)})	本剤	25.0 (7/28)	50.0 (14/28)	21.4 (6/28)	3.6 (1/28)	75.0 [55.1, 89.3] (21/28)
	プラセボ	0	26.7 (8/30)	53.3 (16/30)	20.0 (6/30)	26.7 [12.3, 45.9] (8/30)

a) 母斑又は血管腫を有し、皮膚レーザー照射療法を受ける 15 歳以上 65 歳未満の成人患者を対象として、レーザー照射部位に 10cm² あたり本剤又はプラセボ 1g を ODT により 60 分間塗布すると設定された。

b) SKA-01-06 試験ではレーザー照射部位の医師評価 VRS、SKA-01-05 試験では 6 ショットのレーザー照射終了後に行う異なる部位でのレーザー照射部位の患者評価 VRS を示している。

c) SKA-01-05 試験では「痛くない又はレーザー照射の感覚はあるが痛くない」として評価された。

さらに、SKA-01-06 試験と同じ評価指標により本剤の有効性を検討している、レーザー照射療法を受ける単純性血管腫小児患者を対象とした海外臨床試験 (051-16 試験)²²⁾では、60 分間塗布された患者に対する疼痛 VRS の有効率 (%) (有効症例数¹³⁾/解析対象症例数) は、来院 1 回目で 83.3% (20/24 例)、来院 2 回目で 85.0% (17/20 例)、来院 3 回目で 86.7% (13/15 例) であった。051-16 試験におけるいずれの評価時点でも、SKA-01-06 試験における本剤の疼痛 VRS の有効率と大きく異なることはなく、日本人小児と同様の傾向が示された。

以上の国内外における臨床試験成績から、本剤は小児においても皮膚レーザー照射療法時の疼痛に対して成人と同様に有効であると考えられる。

機構は、小児を対象とした注射針穿刺時の疼痛に対する本剤の有効性を検討する臨床試験は実施されていないことから、当該適応での小児における有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

22) 5~16 歳の小児患者が対象とされ、レーザー照射部位に 10 cm² あたり本剤 1~2 g を ODT により 60 分間、90 分間、120 分間塗布すると設定された。なお、被験者は 4~12 週の間隔で 3 回来院し、来院ごとに同一の時間 ODT により塗布された。

注射針穿刺時の疼痛は穿刺針が皮膚を通過する際に知覚神経を刺激することにより生じ、皮膚レーザー照射療法時の疼痛はメラニン、外傷性色素及びヘモグロビン等の標準色素に対する輻射熱やその周辺組織への熱伝導及び衝撃波が知覚神経を刺激することにより発生することから、注射針穿刺時と皮膚レーザー照射療法時の疼痛は同じ発現機序により生じる表在性の痛みである（大城貴史ら、*PEPARS*, 72: 40-46, 2012、疼痛ケアネットワークワーキンググループ、http://totucare.com/senmon_content3-1.html）。その上で、小児を対象とした SKA-01-06 試験において皮膚レーザー照射療法時の疼痛に対して成人と同程度の有効性が示されており、また、SKA-01-07 試験において成人における静脈穿刺時の疼痛に対して有効性が示されていることから、小児における注射針穿刺時の疼痛についても、皮膚レーザー照射療法時と同様の局所麻酔効果が期待できると考える。さらに、海外における注射針穿刺予定の小児患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において本剤の有効性が示されている（表 9）。

表 9 海外臨床試験における小児での注射針穿刺時の疼痛 VRS
(MA-EMA-0001 試験、802-10AC040-1 試験、802-10AC013-2 試験、802-10AC030-1 試験、802-10AC004-2 試験、802-10AC002-2 試験、■-P015 試験、802-10AC019-1 試験、FAS)

穿刺の種類	試験	対象年齢(歳)	投与群	疼痛 VRS (%) (該当例数/解析対象症例数) ^{d)}			
				痛くない	少し痛い	痛い	すごく痛い
静脈穿刺	MA-EMA-0001 ^{a)}	6～15	プラセボ	61.0 (36/59)	35.6 (21/59)	—	3.4 (2/59)
			本剤	90.3 (56/62)	6.5 (4/62)	—	3.2 (2/62)
静脈留置針穿刺	802-10AC040-1 ^{b)}	1～14	プラセボ	14.3 (2/14)	57.1 (8/14)	28.6 (4/14)	0
			本剤	71.4 (10/14)	28.6 (4/14)	0	0
	802-10AC013-2 ^{c)}	7～11	プラセボ	21.1 (4/19)	36.8 (7/19)	31.6 (6/19)	10.5 (2/19)
			本剤	60.0 (12/20)	25.0 (5/20)	10.0 (2/20)	5.0 (1/20)
	802-10AC030-1 ^{d)}	4～10	プラセボ	10.3 (3/29)	31.0 (9/29)	51.7 (15/29)	6.9 (2/29)
			本剤	66.7 (20/30)	20.0 (6/30)	6.7 (2/30)	6.7 (2/30)
	802-10AC004-2 ^{e)}	8～17	プラセボ	7.7 (2/26)	88.5 (23/26)	—	3.8 (1/26)
			本剤	68.0 (17/25)	32.0 (8/25)	—	0
	802-10AC002-2 ^{f)}	5～15	プラセボ	25.9 (7/27)	55.6 (15/27)	—	18.5 (5/27)
			本剤	68.2 (15/22)	31.8 (7/22)	—	0
	■-P015 ^{g)}	6～15	プラセボ	10.3 (3/29)	69.0 (20/29)	—	20.7 (6/29)
			本剤	83.3 (25/30)	16.7 (5/30)	—	0
破傷風ワクチン	802-10AC019-1 ^{h)}	10～11	プラセボ	13.3 (4/30)	20.0 (6/30)	46.7 (14/30)	20.0 (6/30)
			本剤	20.7 (6/29)	48.3 (14/29)	24.1 (7/29)	6.9 (2/29)

- a) 肘窩の穿刺予定部位に治験薬 2.5 g を 60～90 分間密封塗布すると設定された。
- b) 肘窩又は手背の穿刺予定部位に治験薬 2 g を約 60 分間密封塗布すると設定された。なお、本試験では「痛くない」、「通常の穿刺より痛くない」、「通常の穿刺と同程度」、「通常の穿刺より痛い」の 4 段階で評価されており、本表ではそれぞれ「痛くない」、「少し痛い」、「痛い」、「すごく痛い」として記載している。また、本試験は自己対照試験で実施され、本剤及びプラセボを毎週又は隔週でそれぞれ 2 回ずつ塗布されているが、本表では 1 回目を記載している。
- c) 手背の穿刺予定部位に治験薬 1～2 g を 60 分間以上密封塗布すると設定された。なお、本試験では「痛くない」、「少し痛い」、「痛い」、「とても痛い」、「極度に痛い」の 5 段階で評価されているが、「極度に痛い」と評価した被験者は 0 例であり、左からそれぞれ「痛くない」、「少し痛い」、「痛い」、「すごく痛い」として記載している。
- d) 手背の穿刺予定部位に治験薬 2 g を 60 分間以上密封塗布すると設定された。
- e) 肘窩の穿刺予定部位に治験薬 1 g を 60 分間以上密封塗布すると設定された。
- f) 手背、肘窩又は前腕の 2 箇所 に治験薬 1 g ずつ計 2 g を 60 分間以上密封塗布し、治験薬除去後に 2 箇所のうち 1 箇所を選択して静脈留置針穿刺を実施すると設定された。
- g) 両手の手背に治験薬 1 g ずつ計 2 g を 60 分間以上密封塗布し、治験薬除去後に片方を選択して静脈留置針穿刺を実施すると設定された。
- h) 上腕のワクチン接種予定部位に治験薬 2.5 g を 60 分間密封塗布すると設定された。
- i) 802-10AC040-1 試験及び 802-10AC013-2 試験は被験者評価、それ以外の試験は観察者（医師又は看護師）評価の疼痛 VRS を記載している。
- j) MA-EMA-0001 試験、802-10AC004-2 試験、802-10AC002-2 試験及び ■-P015 試験では「痛くない」、「少し痛い」、「すごく痛い」の 3 段階で評価された。

また、海外においては、各種ガイドラインで小児を対象とした針穿刺時の疼痛等に対する本剤の使用について記載されており²³⁾、外用局所麻酔剤として小児に対しても本剤が広く使用されていることを踏まえると、日本人小児における注射針穿刺時の疼痛にも本剤は有効であると考えます。

2) 安全性について

機構は、小児における本剤の安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内で実施した皮膚レーザー照射療法を受ける患者を対象とした臨床試験における小児と成人の有害事象発現状況は表 10 のとおりであり、小児と成人で有害事象の発現状況が大きく異なる傾向は認められなかった。

表 10 SKA-01-05 試験及びSKA-01-06 試験の本剤群における有害事象発現状況 (安全性解析対象集団)

		成人 (SKA-01-05 試験)	小児 (SKA-01-06 試験)
評価例数		28	30
すべての有害事象		23 (82.1)	13 (43.3)
一般・全身障害および 投与部位の状態	適用部位紅斑	9 (32.1)	0
	適用部位蒼白	6 (21.4)	0
	適用部位そう痒感	3 (10.7)	0
	適用部位腫脹	3 (10.7)	0
	適用部位びらん	3 (10.7)	1 (3.3)
	適用部位痂皮	4 (14.3)	7 (23.3)
臨床検査	適用部位血腫	14 (50.0)	8 (26.7)
	尿中血陽性	3 (10.7)	0
皮膚および皮下組織障害	尿中赤血球陽性	2 (7.1)	0
	紅斑	0	2 (6.7)
血管障害	蒼白	2 (7.1)	0

MedDRA ver. 17.1 発現例数 (割合%)、いずれかの群で5%以上の発現が認められた有害事象

また、皮膚レーザー照射療法を受ける小児患者を対象とした海外臨床試験 2 試験²⁴⁾及び注射針穿刺予定の小児患者を対象とした海外臨床試験 11 試験²⁵⁾において認められた主な局所の有害事象の年齢別の発現状況は表 11 のとおりであり、処置及び年齢により投与部位局所の有害事象の発現状況は大きく異ならなかった。

23) National Association of Neonatal Nurses, *Newborn pain assessment and management guideline for practice*, 2012、The Royal Australasian College of Physicians, *Guideline statement management of procedure-related pain in neonates*, 2005、Lago P et al, *Acta Paediatr*, 98: 932-939, 2009、Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland, *Paediatr Anaesth*, 22: 1-79, 2012、HELP in KIDS Guideline Panel, *Clinical practice guideline for pain management during childhood immunizations*, 2010

24) 3-EML-06 試験 (参考 5.3.5.1.4)、EM-01 試験 (参考 5.3.5.1.3)

25) 802-10AC 015-2 試験 (米国承認申請時添付資料)、802-10AC040-1 試験 (参考 5.3.5.1.11)、802-10AC004-2 試験 (参考 5.3.5.1.14)、802-10AC013-2 試験 (参考 5.3.5.1.12)、802-10AC030-1 試験 (参考 5.3.5.1.13)、802-10AC002-2 試験 (参考 5.3.5.1.15)、-P015 試験 (参考 5.3.5.1.16)、802-10AC001-2 試験 (米国承認申請時添付資料)、802-10AC006-3 試験 (米国承認申請時添付資料)、MA-EMA-0001 試験 (参考 5.3.5.1.10)、802-10AC019-1 試験 (参考 5.3.5.1.17)

表 11 小児を対象とした海外臨床試験において認められた主な投与部位局所の有害事象(安全性解析対象集団)

	皮膚レーザー照射療法を受ける小児患者を対象とした海外臨床試験 2 試験 ^{a)}			注射針穿刺予定の小児患者を対象とした海外臨床試験 11 試験 ^{b)}		
	1～6 歳	7～14 歳	15 歳以上	1～6 歳	7～14 歳	15 歳以上
蒼白	1/13 (7.7)	8/58 (13.8)	5/25 (20.0)	18/61 (29.5)	129/286 (45.1)	6/20 (30.0)
紅斑	0	1/58 (1.7)	0	7/61 (11.5)	38/286 (13.3)	5/20 (25.0)
浮腫	0	0	1/25 (4.0)	1/61 (1.6)	1/286 (0.4)	0
皮疹	0	0	0	1/51 ^{c)} (2.0)	0	0
そう痒感	0	1/58 (1.7)	0	0	2/220 ^{c)} (0.9)	0

発現例数/評価例数 (割合%)

a) 本文脚注 24 参照

b) 本文脚注 25 参照

c) 発現の記載が明記されていない試験群は集計から除外したため、他の事象と評価例数が異なる。

機構は、海外での製造販売後調査において、0 歳児に対して本剤を塗布した後にメトヘモグロビン血症の発現が報告されていることから、小児に本剤を塗布した際のメトヘモグロビン血症の発現リスクについて、臨床試験成績に基づき説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

SKA-01-06 試験において 0 歳児 6 例 (0～2 ヶ月齢、3～11 ヶ月齢 各 3 例) の血中メトヘモグロビン濃度を測定²⁶⁾した結果は表 12 のとおりであった。塗布後 13 時間までに臨床上問題となる血中メトヘモグロビン濃度²⁷⁾の上昇は認められず、メトヘモグロビン血症に関連した臨床症状の出現も認められなかった。

表 12 小児を対象とした国内臨床試験における血中メトヘモグロビン濃度の平均値及び 95%信頼区間 (SKA-01-06 試験)

年齢 (ヵ月)	性別	対象疾患	塗布量 (g)	塗布面積 (cm ²)	塗布部位	平均値 ^{a)} (%) [95%信頼区間]
1	女性	莓状血管腫	0.8	8	顔面	2.39 [2.37, 2.41]
1	女性	莓状血管腫	0.8	8	下肢	2.36 [2.34, 2.39]
2	女性	莓状血管腫	0.5	5	顔面	1.77 [1.75, 1.79]
3	女性	莓状血管腫	0.9	9	下肢	1.14 [1.13, 1.16]
6	女性	異所性蒙古斑	0.6	6	上肢	0.74 [0.73, 0.74]
9	女性	扁平母斑	1.6	16	顔面	1.04 [1.03, 1.05]

a) 測定時間 30 分ごとにその前 30 分間のデータから算出した。

また、海外において新生児及び乳児を対象とし、血中メトヘモグロビン濃度が測定された臨床試験における結果は表 13 のとおりであった。試験により薬剤の塗布部位、塗布量、塗布時間及び測定時点等が異なるが、本剤群で臨床上問題となる血中メトヘモグロビン濃度²⁷⁾の上昇は認められず、またメトヘモグロビン血症に関連した臨床症状の出現も認められなかった。

26) パルスオキシメーターを用いて非侵襲的、経時的 (10 秒間隔) に治験薬塗布開始から 13 時間後まで測定した。

27) 血中メトヘモグロビン濃度として約 10～15%で異常所見又は毒性の発現が報告されており (802-540-LC-0097 試験)、約 25～30%で低酸素血症の徴候及び症状を示すことが報告されている (Law RM et al, *Biol Neonate*, 70: 213-217, 1996)。

表 13 新生児及び乳児を対象とした海外臨床試験における血中メトヘモグロビン濃度の平均値及び95%信頼区間 (802-540-LC-0103 試験、802-540-LC-0097 試験、802-10AC037-2 試験、802-10AC059-1 試験、802-10AC071-1 試験、802-10AC026-5 試験、802-10AC071-1 試験 part C、FAS)

試験	被験者	対象年齢	投与群	評価例数	平均値 ± 標準偏差 (%) ^{d)}
802-540-LC-0103 ^{a)}	割礼予定の 正期産新生児	0～4 日	プラセボ	9	1.43 ± 0.21
			本剤	13	1.38 ± 0.83
802-540-LC-0097 ^{b)}	正期産新生児 及び乳児	1～74 日	プラセボ	23	0.91 ± 0.20
			本剤	24	1.17 ± 0.31
802-10AC037-2 ^{c)}	正期産新生児	1～8 日	本剤	9	0.82 ± 0.66
802-10AC059-1 ^{d)}	早期産新生児	2～25 日	本剤	8	0.89 ± 0.75
802-10AC071-1 ^{e)}	乳児	1.5～3 ヶ月	本剤	10	2.20 ± 0.78
802-10AC026-5 ^{e)}	乳児	3～5 ヶ月	本剤	12	1.36 ± 0.35
		6～12 ヶ月	本剤	10	0.96 ± 0.43
802-10AC071-1, part C ^{e)}	乳児	5～11 ヶ月	本剤	3	1.19 ± 0.27

a) 割礼予定の包皮に本剤 1 g を 60～80 分間密封塗布すると設定された。

b) 手腕の 2 箇所本剤を 0.5 g ずつ密封塗布し、合計 1.0 g を 60～70 分間密封塗布すると設定された。

c) 踵に本剤 0.5 g を塗布し、60～90 分間密封塗布すると設定された。

d) 踵に本剤 0.5 g を塗布し、60 分間密封塗布すると設定された。

e) 四肢の 4 箇所本剤を 0.5 g・4 cm² ずつ塗布し、合計 2 g・16 cm² を 4 時間密封塗布すると設定された。

f) 802-540-LC-0103 試験では治験薬塗布後 6 時間及び 10 時間に測定した値の平均値、802-540-LC-0097 試験では治験薬塗布後 6.5～9.5 時間に測定した値の平均値、その他の試験では本剤投与後 8 時間に測定した値の平均値を示している。

海外における製造販売後の安全性情報（報告期間: 1984 年 11 月 1 日～2014 年 3 月 31 日）で報告された年齢別のメトヘモグロビン血症の報告件数は 0～2 ヶ月齢 21 件、3～11 ヶ月齢 6 件、1～6 歳 25 件、7～14 歳 4 件、15 歳以上 19 件であった。報告されたメトヘモグロビン血症 79 件²⁸⁾のうち、過量投与による発現は 34.2% (27/79 件)、過量投与によらない発現は 65.8% (52/79 件) であった²⁹⁾。過量投与によらないメトヘモグロビン血症が報告されている症例の 71.2% (37/52 件) は小児であり、そのうち特に 0～2 ヶ月齢が 36.5% (19/52 件) であり、また要因別の内訳は、メトヘモグロビン誘発性薬剤の併用 21.2% (11/52 件)、グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠乏患者 5.8% (3/52 件)、過量投与の可能性 11.5% (6/52 件)、不適切な塗布時間の可能性 9.6% (5/52 件) であった³⁰⁾。1 歳未満の新生児及び乳児、過量投与時、メトヘモグロビン誘発性の薬剤の併用時、グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠乏の患者等におけるメトヘモグロビン血症発現のリスクに関しては既に注意喚起を行っており、推奨される用法・用量及び関連する使用上の注意を遵守して使用される限りにおいては、メトヘモグロビン血症の発現リスクは低いと考える。

機構は、以下のように考える。

小児における有効性について、皮膚レーザー照射療法を受ける小児を対象とした SKA-01-06 試験は非盲検非対照試験として実施されており、また注射針穿刺予定の小児患者を対象とした国内臨床試験は実施されていないものの、以下の点を踏まえると小児における皮膚レーザー照射療法時及び注射針穿刺時の疼痛に対する本剤の有効性は期待できる。

- 小児を対象とした SKA-01-06 試験におけるレーザー照射部位の疼痛 VRS は、成人を対象としたプラセボ対照試験 (SKA-01-05 試験) の本剤群におけるレーザー照射部位の疼痛 VRS と比較して大きく異なること。
- 皮膚レーザー照射療法時及び注射針穿刺時の疼痛は同様の発現機序により生じると考えられること。

28) 上記区分の総数 75 件に加え、年齢不明として 4 件の報告があった。

29) 一部の症例で血中メトヘモグロビン濃度が測定されており、4～32%と報告されている。

30) その他にリドカイン静注併用 1.9% (1/52 件)、薬物乱用・意図的誤使用 1.9% (1/52 件)、詳細不明 (過量投与等の不適切使用の可能性を含む) 48.1% (25/52 件) であった。

- 注射針穿刺予定の成人を対象とした臨床試験（SKA-01-07 試験、SKA-01-08 試験、SKA-01-09 試験、SKA-01-10 試験）において、本剤の有効性が示唆されていること。
- 小児を対象とした海外臨床試験成績において、皮膚レーザー照射療法時及び注射針穿刺時の疼痛に対する本剤の有効性が示されていること。

安全性について、投与局所の蒼白や紅斑の発現割合が高い傾向が認められるものの、これらの事象は局所麻酔剤の薬理作用に起因するものであり、ほとんどが軽度又は中等度であった。また、成人に比べ小児で特に発現割合の高い有害事象は認められておらず、現時点で小児に対する本剤の使用に関して臨床で大いな問題が生じる可能性は低い。メトヘモグロビン血症については、国内外臨床試験において臨床大問題となる血中メトヘモグロビン濃度の上昇²⁷⁾は認められておらず、また、チアノーゼ等のメトヘモグロビン血症に起因して生じる事象も認められていない。しかしながら、海外の製造販売後調査において小児、特に0歳児でのメトヘモグロビン血症の発現が報告されており、また、過量投与以外の原因によっても当該事象の発現が報告されている。そのため、小児患者における使用の際には必要最小限の塗布量とし、塗布時間等の用法・用量及び関連する使用上の注意を遵守することを注意喚起するとともに、過量投与によらないメトヘモグロビン血症が発現する可能性があることについて、医療現場及び患者に情報提供する必要がある。

なお、国内臨床試験で検討された小児の症例数は限られていることから、小児における有効性及び安全性については、製造販売後調査において引き続き検討する必要がある。

(4) 用法・用量について

機構は、小児における用法・用量の設定根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、海外添付文書等での本剤の小児における最大用法・用量（表 14）を示し、SKA-01-06 試験での最大塗布量、塗布面積及び塗布時間は以下の点に基づき設定したことを説明した。

- 0～2 ヶ月齢における最大塗布量及び塗布面積は米国添付文書及び Core Data Sheet より 1 g、10 cm² とした。
- 米国添付文書では体重 5 kg を区切りとして用法・用量が区分されていることを踏まえ、3～11 ヶ月齢における用法・用量も体重 5 kg で区分し、最大塗布量及び塗布面積を 5 kg 以下では 1 g、10 cm²、5 kg 超では 2 g、20 cm² と設定した。
- 1～14 歳における塗布用量及び塗布面積は本邦での成人の最大塗布量及び塗布面積を考慮し 10 g、100 cm² としたが、体重 10 kg 以下では体重 5 kg 超で区分した最大塗布量及び塗布面積を設定した。
- なお、塗布時間は成人での塗布時間を超えないように 0 歳児では 60 分間、1～14 歳児では最大 120 分間とした。

表 14 海外添付文書等における小児の最大用法・用量の記載

	最大 塗布量	最大 塗布面積	最大 塗布時間
<米国添付文書>			
0～3 ヶ月又は 5 kg 未満	1 g	10 cm ²	1 時間
3～12 ヶ月及び 5 kg 超	2 g	20 cm ²	4 時間
1～6 歳及び 10 kg 超	10 g	100 cm ²	4 時間
7～12 歳及び 20 kg 超	20 g	200 cm ²	4 時間
<Core Data Sheet>			
0～2 ヶ月	1.0 g	10 cm ²	1 時間以上の報告なし
3～11 ヶ月	2.0 g	20 cm ²	16 cm ² 、4 時間までメトヘモグロビン濃度の臨床的に顕著な上昇は認められず
1～5 歳	10.0 g	100 cm ²	5 時間
6～11 歳	20.0 g	200 cm ²	5 時間

その上で、実施した SKA-01-06 試験において、小児における本剤群の疼痛 VRS は成人を対象とした SKA01-05 試験における結果と大きく異ならず（表 8）、小児における本剤の有効性が示唆されており、また、安全性についても大きな問題が認められていないことから、本剤の小児に対する用法・用量を SKA-01-06 試験の用法・用量を基準として、年齢及び体重で区分した最大塗布用量・塗布面積及び塗布時間を設定することは適切と考える。

機構は、申請者の説明を了承し、SKA-01-06 試験成績から小児における本剤の有効性は示唆され、安全性について臨床上の懸念は示されていないことから、設定された小児における用法・用量について、現時点で特段の問題はないと考える。ただし、0 歳児では海外の製造販売後調査においてメトヘモグロビン血症の発現の可能性が報告されていることから、用法・用量及び関連する使用上の注意を遵守する必要があることを注意喚起するとともに、過量投与によらないメトヘモグロビン血症の発現が報告されていること等について医療現場及び患者に情報提供することが必要と考える（「(3) 2) 安全性について」の項参照）。なお、小児における本剤の用法・用量及び関連する注意喚起の具体的な内容については、専門協議における議論を踏まえ、更に検討したいと考える。

(5) 製造販売後調査について

申請者は、小児を対象として実施した臨床試験において検討した患者数は限られていることから、製造販売後調査（目標症例数：300 例、観察期間：1 週間）を実施し、使用実態下における小児での安全性及び有効性を把握すると説明した。

機構は、以下のように考える。

本申請により追加される、成人における注射針穿刺時の疼痛に対する作用は、皮膚レーザー照射療法時の疼痛と同様の発現機序であり、本剤の投与部位及び用法・用量は同一である。また、現在「皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和」に係る製造販売後調査が実施中である。そのため、成人における注射針穿刺時の疼痛に対する本剤の安全性及び有効性を対象とした製造販売後調査を新たに実施し、更なる情報収集を行う意義は高くない。一方、小児における本剤の有効性及び安全性については、臨床試験において検討された症例数は少数であることから、製造販売後調査において引き続き検討が必要である。

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

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の成人における注射針穿刺時の疼痛、小児における皮膚レーザー照射療法時及び注射針穿刺時の疼痛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。本剤は、既承認の貼付用局所麻酔剤とは異なる剤形の薬剤であり、皮膚レーザー照射療法時及び注射針穿刺時の疼痛における新たな選択肢を提供するものであると考える。なお、小児における本剤の有効性及び安全性については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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 27 年 5 月 1 日

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 26 年 8 月 28 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、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持され、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 用法・用量について

専門協議では、臨床試験 (SKA-01-06 試験) において小児での皮膚レーザー照射療法時の疼痛に対する本剤の有効性は示され、注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛に対しても本剤の有効性が期待できるとの機構の考えは支持された。また、SKA-01-06 試験の成績に基づき年齢及び体重で区分した小児の最大用法・用量を設定することについて、安全性上特段の問題はないと考えるが、海外の製造販売後調査より小児において過量投与でなくてもメトヘモグロビン血症が発現する可能性が否定できないことを踏まえると、小児においては塗布量を必要最小限とし、塗布時間等を遵守するよう注意喚起することが適切との意見が示された。その上で、患者向け資材を作成し、本剤の使用法、メトヘモグロビン血症等の副作用に関して情報提供を行うことが適切であるとの意見が示された。

以上の議論を踏まえ、機構は添付文書等における用法・用量に関連する注意喚起の内容を検討すること、使用法及びメトヘモグロビン血症の具体的な症状及び発現した場合の対応方法等について解説した患者向け資材を作成して情報提供することを申請者に求めた。

申請者は、用法・用量に関連する使用上の注意において、小児における本剤の塗布量は体重、患部の大きさを考慮して最小限に留め、塗布時間を遵守する旨を注意喚起することを説明した。さらに、患者及びその家族に対して使用法や副作用の具体的な症状、副作用が発現した場合の対応について資材により情報提供することを説明した。また、本剤の用法・用量は対象とする処置により塗布部位のみが異なることから、以下のように記載を整備することが説明された。

[用法・用量]

<成人> 通常、成人には、レーザー照射予定部位又は注射針・静脈留置針穿刺予定部位に 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。

＜小児＞ 通常、小児等には、レーザー照射予定部位又は注射針・静脈留置針穿刺予定部位に 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 回あたりの塗布量及び塗布時間は下表を超えないこと。

年齢 (月齢)	体重	最大 塗布量	最大 塗布時間
0～2 ヶ月		1 g	60 分
3～11 ヶ月	5 kg 以下	1 g	60 分
	5 kg 超	2 g	60 分
1～14 歳	5 kg 以下	1 g	60 分
	5 kg 超 10 kg 以下	2 g	120 分
	10 kg 超	10 g	120 分

(2) 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、審査報告 (1) の「II.2. (ii) ＜審査の概略＞ (5) 製造販売後調査について」の項における検討を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 15 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 16 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 15 医薬品リスク管理計画 (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・メトヘモグロビン血症 ・ショック、アナフィラキシー症状 ・意識障害、振戦、痙攣 	<ul style="list-style-type: none"> ・中枢神経抑制作用（傾眠、痙攣、錯感覚など）及び心機能抑制作用（チアノーゼ、心停止、低酸素症など） ・発がん性 	<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・日常診療下での小児等における有効性の検討 		

表 16 医薬品リスク管理計画 (案) における追加用量及び追加効能に係る追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査（小児における皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和） ・市販直後調査（注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和） ・特定使用成績調査（小児）（300 例） 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・適正使用ガイド（医療従事者向け資材）の作成、配布 ・患者向け資材の作成、配布依頼（患者指導箋）

機構は、上記を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求め、以下についても検討できるよう調査項目、調査票等に配慮するよう指導した。

- ・ 0 歳児における有害事象の発現状況
- ・ 塗布部位及び全身性の有害事象の発現状況（レーザー照射、穿刺手技に起因する有害事象を含む）
- ・ 処置手技及び処置部位の違いによる安全性及び有効性の差異

申請者は、小児を対象に、表 17 に示す特定使用成績調査を実施することを説明し、機構はこれを了承した。

表 17 製造販売後調査計画の骨子（案）

目 的	小児における日常診療下での安全性及び有効性を確認することを目的とする。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を初めて使用する 15 歳未満の患者
観察期間	1 週間
予定症例数	300 例（月齢 0～2 ヶ月 30 例、3～11 ヶ月 30 例）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（性別、年齢、体重、既往歴、合併症、併用薬剤、前治療歴、併用療法等） ・本剤の塗布状況（1 回塗布量、塗布面積、塗布時間、塗布部位等） ・本剤の使用状況（レーザー照射部位、穿刺の種類、注射針のゲージ数） ・有害事象発現状況（レーザー照射、穿刺手技に起因する有害事象を含む） ・有効性（VRS）

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、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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（5.3.3.2.1、5.3.5.1.6、5.3.5.2.2、5.3.5.2.4）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、用法・用量を以下のように整備し、本剤を承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は、今回追加される効能・効果及び用法・用量を含めて成人における皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和に係る再審査期間の残余期間（平成 32 年 1 月 17 日まで）とすることが適切と判断する。

[効能・効果]

1. 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和
2. 注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和

（下線部今回追加）

[用法・用量]

<成人> 通常、成人には、レーザー照射予定部位又は注射針・静脈留置針穿刺予定部位に 10 cm²あたり本剤 1g 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。

<小児> 通常、小児等には、レーザー照射予定部位又は注射針・静脈留置針穿刺予定部位に 10 cm²あたり本剤 1g を、密封法（ODT）により 60 分間塗布する。なお、1 回あたりの塗布量及び塗布時間は下表を超えないこと。

年齢 (月齢)	体重	最大 塗布量	最大 塗布時間
0～2 ヲ月		1 g	60 分
3～11 ヲ月	5 kg 以下	1 g	60 分
	5 kg 超	2 g	60 分
1～14 歳	5 kg 以下	1 g	60 分
	5 kg 超 10 kg 以下	2 g	120 分
	10 kg 超	10 g	120 分

(下線部今回追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。