
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	英語	日本語
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)
C _{max}	Maximum 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 (EMLACream 及び EMLAPatch)
FAS	Full Analysis Set	有効性評価に関する最大の解析対象集団
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NICU	Neonatal Intensive Care Unit	新生児集中治療室
PT	Preferred Term	ICH 国際医薬用語集の基本語
QOL	Quality of Life	生活の質 患者の日常生活上の機能と能力及びそれらを総合した人としての満足感
SD	Standard Deviation	標準偏差
SDA	Single Dermal Administration	経皮的な単回投与
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
VAS	Visual Analogue Scale	疼痛の程度を 0～100 mm のスケールで評価したもの
VRS	Verbal Rating Scale	疼痛の程度をあらかじめ定めたスコアで評価したもの

目 次

2.5.1 製品開発の根拠.....	1
2.5.1.1 エムラクリームについて.....	1
2.5.1.2 本剤の医療上の位置付け.....	2
2.5.1.3 臨床開発の経緯.....	3
2.5.1.3.1 小児適応における臨床試験.....	3
2.5.1.3.2 「注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」の効能追加における臨床試験.....	3
2.5.1.4 本申請に用いる臨床試験データパッケージ.....	4
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
2.5.3.1 薬物動態の評価に用いた臨床試験.....	7
2.5.3.2 薬物動態の評価.....	8
2.5.4 有効性の概括評価.....	11
2.5.4.1 有効性の評価に用いた臨床試験.....	11
2.5.4.2 有効性の評価方法.....	11
2.5.4.3 有効性の評価.....	12
2.5.4.3.1 SKA-01-06 試験.....	12
2.5.4.3.2 SKA-01-07～10 試験.....	13
2.5.5 安全性の概括評価.....	18
2.5.5.1 安全性の評価に用いた臨床試験.....	18
2.5.5.2 安全性の評価.....	18
2.5.5.2.1 SKA-01-06 試験.....	18
2.5.5.2.2 SKA-01-07～10 試験.....	19
2.5.5.3 死亡及びその他の重篤な有害事象.....	23
2.5.5.4 重要な有害事象.....	23
2.5.5.5 臨床検査値.....	23
2.5.5.6 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.....	23
2.5.5.7 外国臨床試験.....	26
2.5.5.8 市販後データ.....	26
2.5.5.8.1 本邦における市販直後調査.....	26
2.5.5.8.2 全世界における市販後安全性情報.....	26
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論.....	27
2.5.6.1 ベネフィット.....	27
2.5.6.2 リスク.....	29
2.5.7 参考文献.....	31

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 エムラクリームについて

エムラクリーム（以下、本剤又は5%SKA-01クリーム）は、有効成分として1g中に局所麻酔薬であるリドカインとプロピトカインを25mgずつ含有するクリーム剤である。

本剤は、Astra社（現AstraZeneca社）により開発され、1984年にEMLA creamとしてスウェーデンでの承認以降、世界80箇国以上で承認を取得し、外用局所麻酔剤として針穿刺、皮膚小手術時の疼痛緩和等の幅広い適応症に対して使用されている。本邦では佐藤製薬株式会社がAstraZeneca社とライセンス契約を締結し、開発に着手した。2012年1月には「皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和」を効能・効果として承認を取得し、同年5月より販売を開始した。

本剤の有効成分であるリドカインとプロピトカインは、いずれも室温では固体として存在するが、それぞれを等量混合すると、室温で液体の共融混合物となる。この共融混合物を用いて製剤化することにより、水分含量が高く、油滴中に高濃度の局所麻酔薬を含む製剤の調製が可能となった。その結果、本剤の特徴として図2.5.1-1に示すように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）が速やかに油滴中から水中へ補われ、短時間に多くの有効成分が皮膚から吸収されることにより、有用な局所麻酔効果が得られる¹⁾。

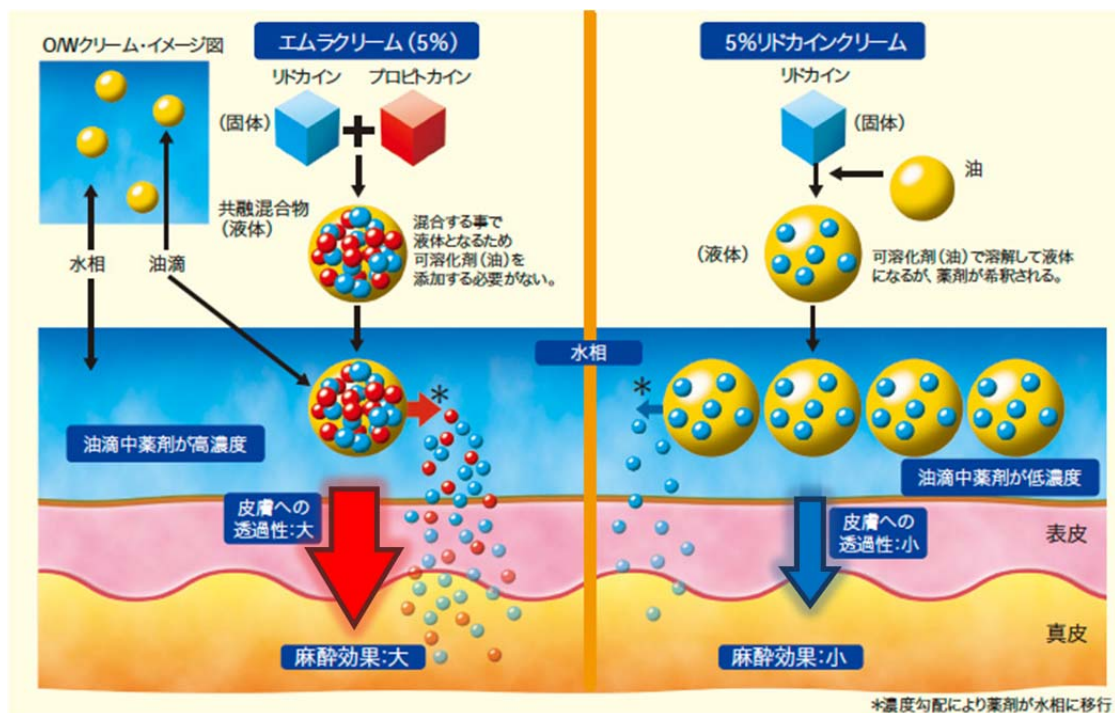


図 2.5.1-1 エムラクリームの作用機序

2.5.1.2 本剤の医療上の位置付け

麻酔は全身麻酔と局所麻酔に大きく分けられる。全身麻酔は十分な麻酔効果が得られ、広範囲の治療が可能であるが、全身麻酔中はモニタリングが必要であり、体への負担も大きく、小児においては学習障害のリスクも懸念されている²⁾。局所麻酔剤には注射剤と外用剤があり、局所麻酔注射剤は効果発現までが早いですが、注射針穿刺時に疼痛を伴い、また広範囲の麻酔には不向きである。一方、外用局所麻酔剤は操作が簡便であり、皮膚を侵襲しないため施術時に疼痛を伴わず、粘膜等においては吸収が良好であり、十分な麻酔効果を示すが、正常皮膚においては吸収が悪く、臨床上十分な効果を発現させるまでには至らなかった。しかしながら、特に本剤は共融混合物（リドカイン及びプロピトカイン）の使用により正常皮膚への吸収も高く、有用な局所麻酔効果が得られる。また、本剤はクリーム剤であることから皮膚表面の形状に合わせて塗布することができ、広い範囲にも容易に広げて使用可能である。海外では長い使用実績があり、針穿刺時及び皮膚表面外科的処置等の外用局所麻酔剤として広く用いられている。海外の各種ガイドラインにおいて疼痛緩和法として本剤が記載されており、針穿刺時の疼痛緩和を中心に本剤を含めた外用局所麻酔剤の使用が推奨されている^{3)、4)、5)、6)、7)}。本邦においても2013年に「NICUに入院している新生児の痛みの軽減を目指したケア」に関する声明が関連学会より発表され、小児の疼痛管理への意識が高まっている^{8)、9)}。

本邦において、本剤は2012年1月に「皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和」の効能・効果を承認取得しており、小児適応と「注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」の効能を追加することで、これらの疼痛やストレスに悩む患者のQOL向上に貢献できると考える。

2.5.1.3 臨床開発の経緯

2.5.1.3.1 小児適応における臨床試験

2.5.1.3.1.1 小児血管腫、母斑患者を対象とした一般臨床試験

小児適応の開発計画については、2012年1月18日の初回承認後、医薬品対面助言（相談区分： ██████████ 相談、受付日・番号：20██年██月██日・██████）を20██年██月██日に実施し、機構から以下の助言を得た。

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

機構の助言を踏まえ、その内容を小児血管腫、母斑患者を対象とした一般臨床試験（実施計画書番号：SKA-01-06）に反映し、20██年██月より SKA-01-06 試験を実施した。

SKA-01-06 試験では、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、レーザー治療を受ける小児患者（0～14 歳）を対象とし、単施設オープン試験のデザインで実施した。その結果、5%SKA-01 クリームは 1～14 歳児において高い局所麻酔効果を示した。0 歳児において血中メトヘモグロビン濃度を測定した結果、問題となる高値を示すことはなく、また臨床的に問題となる症状も認められず、安全性に問題はなかった。顔面血管腫の患者において薬物血中濃度を測定した結果、外国臨床試験の結果と同様に、血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度の和の最大値は毒性発現濃度に比べて低いものであった。また、本試験において副作用は認められなかった。

以上より、レーザー治療を受ける 1～14 歳の小児患者において、5%SKA-01 クリームは高い局所麻酔効果を示した。また、0～14 歳の小児患者において、安全性に問題がないことが確認された。

2.5.1.3.2 「注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」の効能追加における臨床試験

「注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」の効能追加については、小児適応追加と併せた開発計画として医薬品対面助言（相談区分： ██████████ 相談、受付日・番号：20██年██月██日・██████）を20██年██月██日に実施し、機構からの助言を踏まえ、さらに医薬品対面助言（相談区分： ██████████ 相談、受付日・番号：20██年██月██日・██████）を20██年██月██日に実施した。機構からは以下の助言を得た。

██████████



機構との対面助言を踏まえ、検証的試験の対象を静脈穿刺とした。また、助言の内容を検証的試験（実施計画書番号：SKA-01-07）及び一般臨床試験（実施計画書番号：SKA-01-08、SKA-01-09、SKA-01-10）に反映した。SKA-01-07 試験、SKA-01-08 試験及び SKA-01-10 試験は 20 年 月より、SKA-01-09 試験は 20 年 月より実施した。

SKA-01-07 試験では、静脈穿刺予定患者を対象とし、多施設共同ランダム化二重盲検並行群間比較試験のデザインで実施した。その結果、5%SKA-01 クリームは、静脈穿刺時の疼痛に対してプラセボに比して有意に高い局所麻酔効果を示した。また、安全性に問題ないことが確認された。

SKA-01-08～10 試験では、腰部硬膜外ブロック予定患者、動脈穿刺予定患者及びトリガーポイント注射予定患者を対象とし、多施設共同オープン試験のデザインで実施した。その結果、SKA-01-08～10 試験における成績は SKA-01-07 試験の成績と同様に高い有効率であり、5%SKA-01 クリームは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高い局所麻酔効果を示した。また、安全性に問題ないことが確認された。

以上より、注射針・静脈留置針穿刺を受ける成人患者において高い局所麻酔効果を示し、安全性に問題がないことが確認された。

2.5.1.4 本申請に用いる臨床試験データパッケージ

本申請に用いる臨床試験データパッケージは、国内で実施された小児皮膚レーザー試験（SKA-01-06 試験）及び注射針・静脈留置針穿刺 4 試験（SKA-01-07～10 試験）の計 5 試験から構成される。これら国内臨床試験の概要を表 2.5.1-1 に示した。

なお、海外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。

表 2.5.1-1 国内臨床試験の概要

試験の種類 (資料区分)	報告書番号 (実施国)	試験の目的	試験デザイン	治験薬、投与方法、投与経路	被験者数	被験者	試験の進行状況 添付資料番号
第Ⅲ相試験 (評価資料)	SKA-01-06 (日本)	皮膚レーザー照射時の局所麻酔効果及び安全性の検討	オープン試験	5%SKA-01 クリーム 1 g/10 cm ² 、60 分間密封塗布 皮膚局所投与 (レーザー照射予定部位) <0 歳児 最大塗布量・塗布面積> 0~2 箇月齢 : 1 g・10 cm ² 3~11 箇月齢 (体重 5.0 kg 以下) : 1 g・10 cm ² 3~11 箇月齢 (体重 5.0 kg を超える場合) : 2 g・20 cm ² <1~14 歳児 最大塗布量・塗布面積> 体重 5.0 kg を超え 10.0 kg 以下 : 2 g・20 cm ² 体重 10.0 kg を超える場合 : 10 g・100 cm ²	30	血管腫又は母斑を有し、レーザー治療を受ける小児患者	完了 完全な報告書 5.3.3.2.1
第Ⅲ相試験 (評価資料)	SKA-01-07 (日本)	静脈穿刺時の局所麻酔効果の検証	ランダム化 二重盲検 並行群間比較試験 プラセボ対照	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 2 g・20 cm ² 、60 分間密封塗布 皮膚局所投与 (静脈穿刺予定部位)	86	静脈穿刺予定の成人患者	完了 完全な報告書 5.3.5.1.6
第Ⅲ相試験 (評価資料)	SKA-01-08 (日本)	硬膜外ブロック前の局所浸潤麻酔注射時の局所麻酔効果及び安全性の検討	オープン試験	5%SKA-01 クリーム 2 g・20 cm ² 、60 分間密封塗布 皮膚局所投与 (局所浸潤麻酔注射の穿刺予定部位)	23	硬膜外ブロック予定の成人患者	完了 完全な報告書 5.3.5.2.2
第Ⅲ相試験 (評価資料)	SKA-01-09 (日本)	動脈穿刺前の局所浸潤麻酔注射時の局所麻酔効果及び安全性の検討	オープン試験	5%SKA-01 クリーム 2 g・20 cm ² 、60 分間密封塗布 皮膚局所投与 (局所浸潤麻酔注射の穿刺予定部位)	22	動脈穿刺予定の成人患者	完了 完全な報告書 5.3.5.2.3
第Ⅲ相試験 (評価資料)	SKA-01-10 (日本)	トリガーポイント注射時の局所麻酔効果及び安全性の検討	オープン試験	5%SKA-01 クリーム 2 g・20 cm ² 、60 分間密封塗布 皮膚局所投与 (トリガーポイント注射の穿刺予定部位)	23	トリガーポイント注射予定の成人患者	完了 完全な報告書 5.3.5.2.4

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

生物薬剤学に該当する新たな試験は実施していない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態の評価に用いた臨床試験

本申請にあたり、小児血管腫、母斑患者における SKA-01 の一般臨床試験 (SKA-01-06 試験) において小児患者における本剤塗布時の薬物動態を検討した。

また、本邦において健常成人を対象とした薬物動態試験 (SKA-01-03 試験) は、「皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和」の承認取得時に実施しており、本剤の顔面又は手背・前腕部塗布時の薬物動態を検討した。さらに、海外で実施された 8 試験において早産児、新生児、乳児、幼児及び伝染性軟属腫小児患者における本剤塗布時の薬物動態を検討した。薬物動態の検討に用いた臨床薬理試験及び臨床試験の一覧を表 2.5.3-1 に示した。

表 2.5.3-1 薬物動態評価に用いた臨床薬理試験及び臨床試験の一覧

試験番号 (実施国)	被験者	解析対象例数※ (年齢の範囲)	投与方法 (塗布部位、塗布量、塗布時間)	資料区分 添付資料番号
SKA-01-06 (日本)	顔面血管腫の 小児患者	7 例 (3~12 歳)	顔面のレーザー照射部位 10cm ² あたり 1g を 60 分間密封塗布	評価資料 5.3.3.2.1
SKA-01-03 (日本)	健常成人	24 例 (20~34 歳)	被験者を 4 つの群に分け、定められた部位及び用量で 2 時間密封塗布 (顔面 2.5g・25cm ² 、顔面 5g・50cm ² 、顔面 10g・100cm ² 、手背・前腕 5g・50cm ²)	参考資料 5.3.3.1.2
802-540-LC-0103 (カナダ)	割礼予定の 正期産新生児	38 例 (生後 0~4 日)	割礼予定の包皮に 1g を 60~80 分間密封塗布	参考資料 5.3.3.1.3
802-10AC037-2 (スウェーデン)	正期産新生児	9 例 (生後 1~8 日)	踵に 0.5g を塗布し、60~90 分間密封塗布	参考資料 5.3.3.1.5
802-10AC059-1 (スウェーデン)	早期産新生児	10 例 (生後 2~25 日)	踵に 0.5g を塗布し、60 分間密封塗布	参考資料 5.3.3.1.6
802-10AC071-1 (スウェーデン)	乳児	10 例 (生後 1.5~3 箇月)	四肢の 4 箇所 (手背・前腕・足背・足首) に 0.5g・4cm ² ずつ塗布し、合計 2g・16cm ² を 4 時間密封塗布	参考資料 5.3.3.1.7
802-10AC026-5 (スウェーデン)	乳児	22 例 (生後 3~12 箇月)	四肢の 4 箇所 (手背・前腕・足背・足首) に 0.5g・4cm ² ずつ塗布し、合計 2g・16cm ² を 4 時間密封塗布	参考資料 5.3.3.1.8
802-10AC071-1 part C (スウェーデン)	乳児	4 例 (生後 5~11 箇月)	四肢の 4 箇所 (手背・前腕・足背・足首) に 0.5g・4cm ² ずつ塗布し、合計 2g・16cm ² を 4 時間密封塗布	参考資料 5.3.3.1.9
802-10AC069-1 (スウェーデン)	幼児	10 例 (2~3 歳)	四肢及び体幹の 10 箇所に 1g・10cm ² ずつ塗布し、合計 10g・100cm ² を 2 時間密封塗布	参考資料 5.3.3.1.10
802-10AC070-1 (スウェーデン)	伝染性軟属腫 の小児患者	10 例 (6~8 歳)	伝染性軟属腫部位に 10g・100cm ² ~16g・160cm ² を 2 時間密封塗布	参考資料 5.3.4.2.3

※：本剤を投与して薬物濃度測定を実施した被験者数のみ

2.5.3.2 薬物動態の評価

SKA-01-06 試験では、薬物が吸収されやすいと考えられる顔面血管腫を有する 1～14 歳児を対象に、計 7 例の顔面血管腫患者にて薬物動態を検討した。健常成人を対象とした SKA-01-03 試験において、測定した 12 ポイント（塗布前日、塗布後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24 時間）のうち、顔面塗布の 3 群ではいずれも塗布後 2 時間（治験薬除去直後）で血漿中薬物濃度はピーク値となり、その後急速に低下した。SKA-01-06 試験では、SKA-01-03 試験の結果を参考に測定時期を設定し、3 ポイント（同意取得～登録、治験薬除去後、事後観察日）で測定を実施した。

測定結果を表 2.5.3-2 に示した。治験薬除去後の血漿中薬物濃度は、リドカインが 24.2 ± 27.8 ng/mL、プロピトカインが 13.1 ± 13.9 ng/mL であった。いずれの被験者においても両局所麻酔薬の和の最大値は中枢神経系の毒性発現濃度である 5000 ng/mL に比べて¹⁰⁾、低いものであった。

表 2.5.3-2 リドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度の推移
 <試験番号：SKA-01-06> (5.3.3.2.1 表 12.5-2 の改変)

	平均値±SD (最小値～最大値)		
	同意取得～登録前 (n=7)	治験薬除去後 (n=7)	事後観察日 (n=7)
リドカイン (ng/mL)	0	24.2 ± 27.8 (1.9～79.5)	0
プロピトカイン (ng/mL)	0	13.1 ± 13.9 (1.2～40.3)	0

SKA-01-06 試験において最も高い血漿中薬物濃度を示した症例(被験者識別コード:SKA01-1-13)は本剤を最大用量 10 g 塗布した単純性血管腫患者であり、血漿中薬物濃度はリドカインが 79.5 ng/mL、プロピトカインが 40.3 ng/mL であった。健常成人の血漿中薬物濃度と比較すると、塗布時間は異なるものの全例が SKA-01-03 試験の顔面塗布 3 群で確認された C_{max} の範囲内であり、中枢神経系の毒性発現濃度である 5000 ng/mL と比べても十分に低いものであった(表 2.5.3-3)。

表 2.5.3-3 日本人小児患者と日本人健常成人における血漿中薬物濃度の比較
 (5.3.3.2.1 表 12.5-2、5.3.3.1.2 表 11.4.1.2 の改変)

試験番号	対象	塗布部位	投与群	塗布量	塗布時間	平均値±SD (最小値～最大値) (ng/mL) ※ ¹	
						リドカイン	プロピトカイン
SKA-01-06	小児患者	顔面血管腫	全 7 症例	3.7 ± 4.4 g (0.1～10 g)	60.1±4.0 分間 (52～65 分間)	24.2 ± 27.8 (1.9～79.5)	13.1 ± 13.9 (1.2～40.3)
			SKA01-1-13※ ²	10 g	65 分間	79.5	40.3
SKA-01-03	健常成人	顔面(頬)	顔面低用量群 (n=6)	2.5 g	2 時間	42.3 ± 27.5 (18.2～95.4)	26.7 ± 16.0 (13.6～57.5)
		顔面(頬)	顔面中用量群 (n=6)	5 g	2 時間	62.3 ± 15.9 (45.7～90.2)	35.1 ± 8.9 (26.2～46.5)
		顔面(頬)	顔面高用量群 (n=6)	10 g	2 時間	98.9 ± 21.8 (75.2～134.0)	60.1 ± 8.4 (52.0～74.7)

※¹：SKA-01-06 試験は治験薬除去後の濃度を示し、SKA-01-03 試験は各群の C_{max} を示した

※²：SKA-01-06 試験において最も高い血漿中薬物濃度が検出された SKA01-1-13 のデータを示した

日本人小児患者と外国人小児における血漿中薬物濃度の比較を表 2.5.3-4 に示した。

SKA-01-06 試験で最も高い血漿中薬物濃度を示した症例（被験者識別コード：SKA01-1-13）はリドカインが 79.5 ng/mL、プロピトカインが 40.3 ng/mL であり、外国人小児の血漿中薬物濃度と比較すると、塗布時間は異なるものの外国人小児で確認された血漿中薬物濃度の範囲内であった。また、海外では 0 歳児についても薬物動態が検討されており、早産児、新生児及び乳児を対象として 6 試験が実施された結果、血漿中薬物濃度の和は中枢神経系の毒性発現濃度である 5000 ng/mL に比べて十分に低い結果であった。

表 2.5.3-4 日本人小児患者と外国人小児における血漿中薬物濃度の比較

試験番号 添付資料番号	年齢	例数 ^{※1}	塗布部位	塗布量	塗布面積	塗布時間	血漿中濃度 (ng/mL) ^{※2}	
							リドカイン	プロピトカイン
SKA-01-06 5.3.3.2.1	6.1±3.1 歳 (3~12 歳)	7 例	顔面 血管腫	3.7±4.4 g (0.1~10 g)	1~100 cm ²	60.1±4.0 分間 (52~65)	24.2±27.8 (1.9~79.5)	13.1±13.9 (1.2~40.3)
SKA01-1-13 ^{※3}	12 歳	1 例		10 g	100 cm ²	65 分間	79.5	40.3
802-540-LC-0103 5.3.3.1.3	1.3±0.8 日 (0~4 日)	38 例	包皮	1 g	約 8 cm ²	67.1±7.5 分間 (60~86 分間)	21.0~ 135.1	23.51~ 106.7
802-10AC037-2 5.3.3.1.5	4.4±2.7 日 (1~8 日)	9 例	踵	0.5 g	1 cm ²	63.9±9.9 分間 (60~90 分間)	定量下限 未満	定量下限 未満
802-10AC059-1 5.3.3.1.6	8.5±8.8 日 (2~25 日)	10 例	踵	0.5 g	1~2.25 cm ²	60 分間	定量下限 未満	定量下限 未満
802-10AC071-1 5.3.3.1.7	2.3±0.5 箇月 (1.5~3 箇月)	10 例	四肢の 4 箇所	2 g	16 cm ²	4 時間	102.3±74.7 (31~268)	38.6±23.4 (11~78)
802-10AC026-5 5.3.3.1.8	3.4±0.6 箇月 (3~5 箇月)	10 例	四肢の 4 箇所	2 g	16 cm ²	4 時間	60.8±44.3 (0~127)	35.8±37.9 (0~131)
	8.8±2.0 箇月 (6~12 箇月)	2 例 ^{※4}				2 時間	51.7、40.2	21.1、0
		10 例	四肢の 4 箇所	2 g	16 cm ²	4 時間	53.8±49.8 (0~155)	33.4±23.4 (0~79)
802-10AC071-1 part C 5.3.3.1.9	8.0±2.6 箇月 (5~11 箇月)	4 例	四肢の 4 箇所	2 g	16 cm ²	4 時間	29.3±25.4 (0~45)	18.7±16.9 (0~33)
802-10AC069-1 5.3.3.1.10	2.3±0.5 歳 (2~3 歳)	10 例	四肢・体幹 の 10 箇所	10 g	100 cm ²	2 時間	155.8±92.5 (78~315)	99.8±60.5 (45~215)
802-10AC070-1 5.3.4.2.3	6.7±0.9 歳 (6~8 歳)	10 例	伝染性 軟属腫	11.3±1.9 g (10~16 g)	100~160 cm ²	2 時間	124.2±91.8 (42~299)	48.3±33.8 (15~107)

※1：SKA-01 投与症例で薬物濃度測定の対象症例数を示した。

※2：SKA-01-06 試験は治験薬除去後の濃度を示した。海外試験は C_{max} 又は塗布終了時点の採血ポイントにおける血漿中薬物濃度の平均値±SD（最小値~最大値）を示した。802-540-LC-0103 試験については血漿中薬物濃度の最小値と最大値を示した。

※3：SKA-01-06 試験において最も高い血漿中薬物濃度が検出された SKA01-1-13 のデータを示した。

※4：802-10AC026-5 試験において、生後 3~5 箇月齢のうち塗布時間の異なる 2 例のデータを示した。

以上、日本人小児を対象とした SKA-01-06 試験の結果より、薬物が吸収されやすいと考えられる顔面血管腫において本剤の安全性が確認された。また、外国人小児を対象とした試験結果からも血漿中薬物濃度は毒性発現濃度に比べて十分に低いものであり、小児における本剤の安全性が

確認された。

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

本申請において評価資料とした国内臨床試験は、小児血管腫、母斑患者を対象とした一般臨床試験（SKA-01-06 試験）、静脈穿刺予定の成人患者を対象とした比較臨床試験（SKA-01-07 試験）、硬膜外ブロック予定の成人患者を対象とした一般臨床試験（SKA-01-08 試験）、動脈穿刺予定の成人患者を対象とした一般臨床試験（SKA-01-09 試験）、トリガーポイント注射予定の成人患者を対象とした一般臨床試験（SKA-01-10 試験）の計 5 試験である。試験の概要を表 2.5.1-1 に示した。

なお、本申請では国内臨床データを補完するため、国内及び外国臨床試験成績を参考資料として添付することとした。

2.5.4.2 有効性の評価方法

本申請の評価資料において、有効性の評価には下記の Visual Analogue Scale（VAS）及び Verbal Rating Scale（VRS）を用いて局所麻酔効果を評価した。

VAS では注射針・静脈留置針穿刺時の最大の痛みを 100 mm の線分（一方の端を「痛くない（0 mm）」とし、他方の端を「これ以上ない痛み（100 mm）」とする）のどの位置にあたるか、被験者本人が記入することで評価した。

VRS ではレーザー照射時又は注射針・静脈留置針穿刺時の最大の痛みを以下の 4 段階で医師（SKA-01-06 試験の副次評価のみ）又は被験者本人が記入することで評価した。

- 1：痛くない
- 2：すこし痛い
- 3：痛い
- 4：すごく痛い

2.5.4.3 有効性の評価

2.5.4.3.1 SKA-01-06 試験

血管腫又は母斑を有する小児患者を対象とした SKA-01-06 試験において、主要評価項目である医師評価による 1～14 歳児のレーザー照射時の局所麻酔効果（VRS）に関し、FAS を対象とした解析結果を表 2.5.4-1 に示した。

解析対象の 24 例のうち、「痛くない」と「すこし痛い」を合計した有効症例数は 17 例で、有効率は 70.8%であった。

表 2.5.4-1 レーザー照射時の VRS（医師による評価）

＜試験番号：SKA-01-06＞（5.3.3.2.1 表 11.4-1 を引用）

評価者	解析対象症例数	VRS					有効症例数	有効率 (%)	有効率の 95%信頼区間 (%)	
		痛くない	すこし痛い	痛い	すごく痛い	評価不能			下限値	上限値
医師	24	5 (20.8)	12 (50.0)	7 (29.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	17	70.8	48.9	87.4

(): %
 有効症例数 = 「痛くない」、「すこし痛い」の合計
 有効率 (%) = 「痛くない」、「すこし痛い」の合計 / 解析対象症例数 × 100

副次評価項目である 6～14 歳児の被験者により評価されたレーザー照射時の局所麻酔効果（VRS）に関し、FAS を対象とした解析結果を表 2.5.4-2 に示した。

解析対象の 10 例のうち、「痛くない」と「すこし痛い」を合計した有効症例数は 6 例で、有効率は 60.0%であった。

表 2.5.4-2 レーザー照射時の VRS（被験者による評価）

＜試験番号：SKA-01-06＞（5.3.3.2.1 表 11.4-2 を引用）

評価者	解析対象症例数	VRS				有効症例数	有効率 (%)	有効率の 95%信頼区間 (%)	
		痛くない	すこし痛い	痛い	すごく痛い			下限値	上限値
被験者	10	1 (10.0)	5 (50.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	6	60.0	26.2	87.8

(): %
 有効症例数 = 「痛くない」、「すこし痛い」の合計
 有効率 (%) = 「痛くない」、「すこし痛い」の合計 / 解析対象症例数 × 100

皮膚レーザー照射予定の成人患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（SKA-01-05 試験）において、レーザー治療終了後又はレーザー治療中止後の VRS による有効率が 75.0%と報告されており、今回の小児患者を対象とした試験での有効性は、成人患者を対象とした SKA-01-05 試験とほぼ同程度の成績であると考えられた。

以上の結果より、5%SKA-01 クリームは、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、レーザー治療を受ける年齢が 1～14 歳の小児の患者において高い局所麻酔効果を示した。

2.5.4.3.2 SKA-01-07～10 試験

(1) VAS 値

静脈穿刺予定の成人患者を対象とした SKA-01-07 試験において、主解析対象集団である FAS を対象として、主要評価項目である静脈穿刺時の局所麻酔効果（VAS 値）を投与群別に要約し比較した結果を表 2.5.4-3 に示した。

静脈穿刺時の VAS 値(平均値±標準偏差)は、プラセボ群の 39.6±22.94 mm に対して、5%SKA-01 群では 18.8±17.86 mm であり、5%SKA-01 群ではプラセボ群に比して統計学的に有意な局所麻酔効果が認められた（Wilcoxon 順位和検定； $P < 0.001$ ）。

表 2.5.4-3 静脈穿刺時の VAS 値（FAS）＜試験番号：SKA-01-07＞

(5.3.5.1.6 表 11.4-1 を引用)

投与群	解析対象症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	Wilcoxon 順位和検定	
							検定統計量	P 値
5%SKA-01 群	42	18.8	17.86	0	15.5	76	-4.412	<0.001
プラセボ群	44	39.6	22.94	3	35.5	94		

FAS を対象として、静脈穿刺時の VAS 値の投与群間差の検討結果を表 2.5.4-4 に、投与群別の box-plot を図 2.5.4-1 に示した。

静脈穿刺時の VAS 値の群間差（5%SKA-01 群－プラセボ群）の Hodges-Lehmann 推定量（95% 信頼区間）は、-20.0 mm（-31.0～-11.0 mm）であり、VAS 値の群間差でも 5%SKA-01 群ではプラセボ群に比して統計学的に有意な局所麻酔効果が認められた。

表 2.5.4-4 静脈穿刺時の VAS 値の群間差の検討（FAS）＜試験番号：SKA-01-07＞

(5.3.5.1.6 表 11.4-2 を引用)

投与群	解析対象症例数	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	
								下限値	上限値
5%SKA-01 群	42	18.8	17.86	0	15.5	76	-20.0	-31.0	-11.0
プラセボ群	44	39.6	22.94	3	35.5	94			

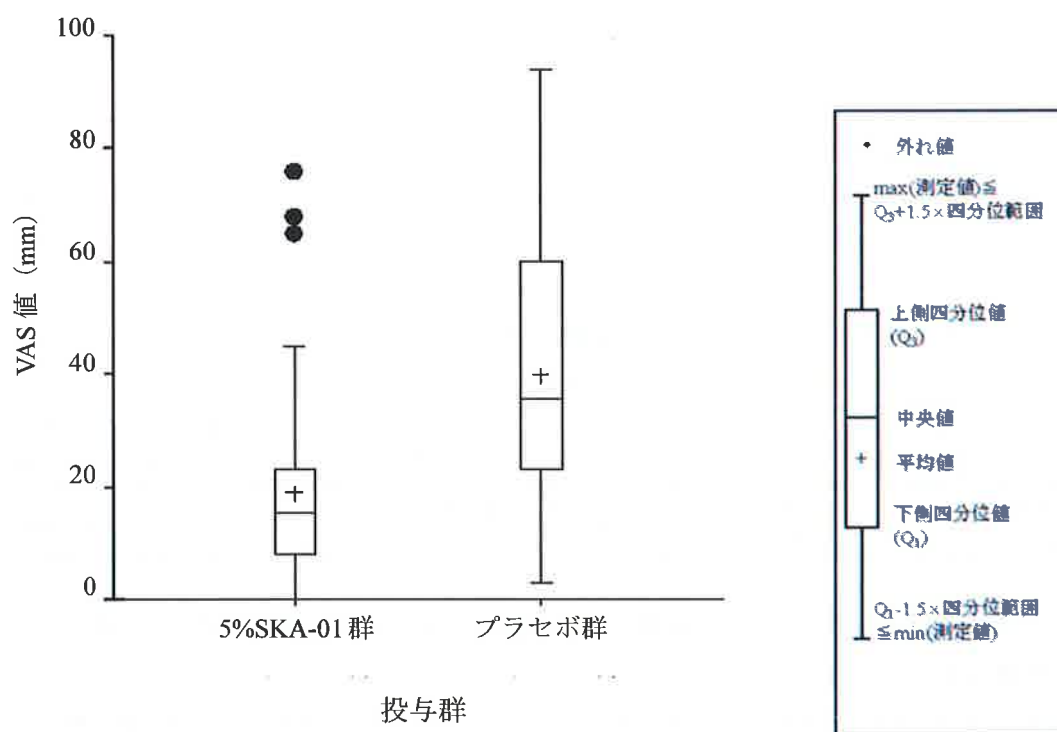


図 2.5.4-1 静脈穿刺時の VAS 値の box-plot (FAS) <試験番号 : SKA-01-07>
 (5.3.5.1.6 図 11.4-1 を引用)

海外において静脈穿刺時の疼痛に対する 5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果をプラセボと比較検討した試験 (■-P003 試験) では、41～65 分間の塗布時間において、プラセボ群での VAS 値 (平均値±標準偏差) が 5.3 ± 2.6 cm であったのに対し、5%SKA-01 群では 2.1 ± 2.5 cm で、5%SKA-01 群はプラセボ群に比して有意に低い VAS 値を示した (Mann-Whitney 検定 ; $P < 0.0001$)。

また、国内で承認されている適応症である皮膚レーザー照射療法時の疼痛に対する 5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果をプラセボと比較検討した国内での試験 (SKA-01-05 試験) では、6 ショットの皮膚レーザー照射後に評価したプラセボ群での VAS 値 (平均値±標準偏差) が 49.6 ± 26.09 mm であったのに対し、5%SKA-01 群では 18.1 ± 20.09 mm で、5%SKA-01 クリームはプラセボに比して有意に低い VAS 値を示した (Wilcoxon 順位和検定 ; $P < 0.001$)。

本試験で得られた静脈穿刺時の疼痛に対する 5%SKA-01 クリーム塗布による VAS 値は、これまでに得られているこれらの試験成績と同様であり、静脈穿刺時においても 5%SKA-01 クリームの高い局所麻酔効果が認められた。

(2) VRS

SKA-01-07～10 試験における注射針・静脈留置針穿刺時の局所麻酔効果（VRS）に関し、FASを対象とした解析結果を表 2.5.4-5 に示した。

静脈穿刺予定の成人患者を対象とした SKA-01-07 試験において、VRS が「痛くない」及び「すこし痛い」である有効症例数及び有効率は、プラセボ群の 27 例（61.4%）に対し、5%SKA-01 群では 40 例（95.2%）であり、VRS でも 5%SKA-01 群ではプラセボ群に比較して統計学的に有意な局所麻酔効果が認められた（Wilcoxon 順位和検定； $P<0.001$ ）。また、静脈穿刺時の VRS が「痛くない」である「無痛」の割合は、プラセボ群の 4.5%（2/44 例）に対し、5%SKA-01 群では 31.0%（13/42 例）で、5%SKA-01 群ではプラセボ群に比較して統計学的に有意な局所麻酔効果が認められた（Fisher の直接確率計算法； $P=0.001$ ）。

SKA-01-08 試験における VRS での有効率は局所浸潤麻酔注射時が 95.7%（22/23 例）、硬膜外穿刺時が 87.0%（20/23 例）であった。SKA-01-09 試験では局所浸潤麻酔注射時が 95.2%（20/21 例）、動脈穿刺時が 100.0%（21/21 例）であった。SKA-01-10 試験ではトリガーポイント注射時が 100.0%（23/23 例）であった。

皮膚レーザー照射療法時の疼痛に対する 5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果をプラセボと比較検討した国内での試験（SKA-01-05 試験）においては、6 ショットの皮膚レーザー照射後に評価した VRS については、プラセボ群での有効率が 53.3%（16/30 例）に対して 5%SKA-01 群では 89.3%（25/28 例）と有意に高かった（Wilcoxon 順位和検定； $P<0.001$ ）。

本申請において 5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果をプラセボと比較検討した SKA-01-07 試験では、プラセボ群における VRS での有効率が 61.4%（27/44 例）であったのに対し、5%SKA-01 群では 95.2%（40/42 例）で、5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意に高い局所麻酔効果を示し（Wilcoxon 順位和検定； $P<0.001$ ）、SKA-01-05 試験と同様な結果が得られた。

また、SKA-01-08～10 試験における VRS での成績も、SKA-01-07 試験の成績と同様であり、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、5%SKA-01 クリームの高い局所麻酔効果が認められた。

表 2.5.4-5 SKA-01-07~10 試験における注射針・静脈留置針穿刺時の VRS 一覧
 (5.3.5.1.6 表 11.4-3、5.3.5.2.2~5.3.5.2.4 表 11.4-1、5.3.5.2.2~5.3.5.2.3 表 11.4-2 の改変)

試験番号	穿刺の種類	投与群	解析対象 症例数	VRS				有効 症例数	有効率 (%)	Wilcoxon 順位和検定
				痛く ない	すこし 痛い	痛い	すごく 痛い			P 値
SKA-01-07	静脈穿刺	5%SKA-01 群	42	13 (31.0)	27 (64.3)	2 (4.8)	0 (0.0)	40	95.2	P<0.001
		プラセボ群	44	2 (4.5)	25 (56.8)	16 (36.4)	1 (2.3)	27	61.4	
SKA-01-08	局所浸潤 麻酔注射	5%SKA-01	23	11 (47.8)	11 (47.8)	1 (4.3)	0 (0.0)	22	95.7	—
	硬膜外穿刺	5%SKA-01	23	15 (65.2)	5 (21.7)	1 (4.3)	2 (8.7)	20	87.0	—
SKA-01-09	局所浸潤 麻酔注射	5%SKA-01	21	12 (57.1)	8 (38.1)	1 (4.8)	0 (0.0)	20	95.2	—
	動脈穿刺	5%SKA-01	21	15 (71.4)	6 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	21	100.0	—
SKA-01-10	トリガーポイ ント注射	5%SKA-01	23	15 (65.2)	8 (34.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	23	100.0	—

(): %、— : 該当なし

有効率 (%) = 「痛くない」及び「すこし痛い」の合計／解析対象症例数×100

以上の結果より、5%SKA-01 クリームは、成人患者（静脈穿刺予定患者、硬膜外ブロック予定患者、動脈穿刺予定患者、トリガーポイント注射予定患者）において高い局所麻酔効果を示した。また、外国臨床試験の結果（添付資料番号：5.3.4.1.1～5.3.4.1.6、5.3.4.2.2 及び 5.3.5.1.7～5.3.5.1.9）からも成人への各種穿刺において高い有効性が確認されている。

また、小児に対する「注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」については、SKA-01-06 試験の結果及び外国臨床試験の結果（添付資料番号：5.3.5.1.10～5.3.5.1.19）より、小児においても高い局所麻酔効果が認められると考えられた。

以上、本申請において実施した国内臨床試験の結果より、SKA-01-06 試験では小児における皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和、SKA-01-07～10 試験では注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和に本剤が有効であることが確認された。

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

本申請において安全性評価の対象とした国内臨床試験は、小児血管腫、母斑患者を対象とした一般臨床試験 (SKA-01-06 試験)、静脈穿刺予定の成人患者を対象とした比較臨床試験 (SKA-01-07 試験)、硬膜外ブロック予定の成人患者を対象とした一般臨床試験 (SKA-01-08 試験)、動脈穿刺予定の成人患者を対象とした一般臨床試験 (SKA-01-09 試験)、トリガーポイント注射予定の成人患者を対象とした一般臨床試験 (SKA-01-10 試験) の計 5 試験である。試験の概要を表 2.5.1-1 に示した。

国内臨床試験 (SKA-01-06～10 試験) の 5 試験における安全性解析対象集団は計 183 例 (SKA-01-06 試験 : 30 例、SKA-01-07 試験 : 86 例、SKA-01-08 試験 : 23 例、SKA-01-09 試験 : 21 例、SKA-01-10 試験 : 23 例) であった。

2.5.5.2 安全性の評価

本申請において実施した国内臨床試験 (SKA-01-06～10 試験) の計 5 試験について有害事象を検討した。発現した有害事象のうち、因果関係が否定されなかった有害事象を副作用として取り扱った。

ただし、SKA-01-06 試験ではレーザー照射を原因とする痛みは有効性の評価項目として集計し、SKA-01-07～10 試験では局所浸潤麻酔注射の穿刺及び各穿刺を原因とする痛みは有効性の評価項目として集計した。

なお、国内臨床試験では有害事象の読み替えに MedDRA/J バージョン 16.1 を用いた。

2.5.5.2.1 SKA-01-06 試験

SKA-01-06 試験では、安全性解析対象集団 30 例 (0 歳児 : 6 例、1～14 歳児 : 24 例) のうち、有害事象は 20 件 13 例 (発現率 : 43.3%) に認められた (表 2.5.5-1)。発現した有害事象の多くはレーザー照射によるものであり、16 件 12 例 (40.0%) が該当した。

5%以上の発現率の有害事象は、「適用部位血腫」が 8 件 8 例 (26.7%)、「適用部位痂皮」が 7 件 7 例 (23.3%)、「紅斑」が 2 件 2 例 (6.7%) であった。

レーザー照射による有害事象は、16 件 12 例 (40.0%) であり、「適用部位血腫」が 8 件 8 例 (26.7%)、「適用部位痂皮」が 7 件 7 例 (23.3%)、「適用部位びらん」1 件 1 例 (3.3%) であった。

いずれの有害事象も程度は軽度又は中等度で、高度な事象は認められず、回復したことが確認された。副作用は認められなかった。

表 2.5.5-1 SKA-01-06 試験における有害事象及び副作用(5.3.3.2.1 表 12.2-5、表 12-2-11 の改変)

SOC	PT	SKA-01-06					
		有害事象			副作用		
		発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
解析対象症例数		30			30		
一般・全身障害および投与部位の状態		16	12	40.0	0	0	0.0
適用部位びらん		1	1	3.3	0	0	0.0
適用部位痂皮		7	7	23.3	0	0	0.0
適用部位血腫		8	8	26.7	0	0	0.0
感染症および寄生虫症		1	1	3.3	0	0	0.0
鼻咽頭炎		1	1	3.3	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害		3	3	10.0	0	0	0.0
紅斑		2	2	6.7	0	0	0.0
紫斑		1	1	3.3	0	0	0.0
全体		20	13	43.3	0	0	0.0

2.5.5.2.2 SKA-01-07～10 試験

SKA-01-07 試験では、安全性解析対象集団 86 例（5%SKA-01 群：42 例、プラセボ群：44 例）のうち、有害事象は 5%SKA-01 群で 11 件 9 例（発現率：21.4%）、プラセボ群で 5 件 5 例（11.4%）であった（表 2.5.5-2 及び表 2.5.5-3）。重篤な有害事象は、プラセボ群の 1 例に発現した「湿疹」1 件 1 例（2.3%）であった。

5%以上の発現率の有害事象は、5%SKA-01 群で「適用部位蒼白」が 8 件 8 例（19.0%）であった。有害事象の程度は全て軽度で、プラセボ群の 1 例に発現した「不眠症」1 件 1 例（2.3%）を除き、回復又は軽快が確認された。

副作用は 5%SKA-01 群で 9 件 9 例（21.4%）に認められ、「適用部位蒼白」が 8 件 8 例（19.0%）、「適用部位紅斑」が 1 件 1 例（2.4%）であり、いずれも治験薬塗布部位に発現した事象であった。

SKA-01-08 試験では、安全性解析対象集団 23 例のうち、有害事象は 6 件 4 例（17.4%）に認められた（表 2.5.5-2 及び表 2.5.5-3）。重篤な有害事象はなかった。

5%以上の発現率の有害事象は認められなかった。中等度の有害事象は 2 件 1 例（4.3%）で、「橈骨骨折」及び「尺骨骨折」が各 1 件 1 例（4.3%）であった。その他の有害事象は全て軽度であった。また、副作用は認められなかった。

SKA-01-09 試験では、安全性解析対象集団 21 例のうち、有害事象は 10 件 8 例（38.1%）に認められた（表 2.5.5-2 及び表 2.5.5-3）。重篤な有害事象はなかった。

5%以上の発現率の有害事象は、「適用部位蒼白」が 3 件 3 例（14.3%）、「適用部位内出血」が 3 件 3 例（14.3%）、「適用部位紅斑」が 2 件 2 例（9.5%）であった。

有害事象の程度は全て軽度であり、「血中ブドウ糖減少」及び「適用部位内出血」の各 1 件 1 例を除く全ての事象で回復が確認された。

副作用は 6 件 5 例（23.8%）に認められ、「適用部位蒼白」が 3 件 3 例（14.3%）、「適用部位紅斑」が 2 件 2 例（9.5%）、「適用部位硬結」が 1 件 1 例（4.8%）であった。いずれも治験薬塗布部位に

発現した事象であった。

SKA-01-10 試験では、安全性解析対象集団 23 例のうち、有害事象は 9 件 8 例 (34.8%) に認められた (表 2.5.5-2 及び表 2.5.5-3)。重篤な有害事象はなかった。

5%以上の発現率の有害事象は、「適用部位紅斑」が 3 件 3 例 (13.0%)、「適用部位蒼白」が 2 件 2 例 (8.7%)、「紅斑」が 2 件 2 例 (8.7%) であった。

有害事象の程度は全て軽度で、いずれも回復が確認された。

副作用は 6 件 5 例 (21.7%) に認められ、「適用部位紅斑」が 3 件 3 例 (13.0%)、「適用部位蒼白」が 2 件 2 例 (8.7%)、「そう痒症」が 1 件 1 例 (4.3%) であった。いずれも治験薬塗布部位に発現した事象であった。

SKA-01-07～10 試験において、5%以上の発現率の有害事象は「適用部位蒼白」が 13 件 13 例 (11.9%)、「適用部位紅斑」が 6 件 6 例 (5.5%) であった。副作用は 21 件 19 例 (17.4%) であった。そのうち、「適用部位蒼白」が 13 件 13 例 (11.9%)、「適用部位紅斑」が 6 件 6 例 (5.5%)、「適用部位硬結」が 1 件 1 例 (0.9%)、「そう痒症」が 1 件 1 例 (0.9%) であった。

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いる^{11)、12)}。これらの薬理作用により、「適用部位蒼白」及び「適用部位紅斑」が発現したと考えられる。

表 2.5.5-2 SKA-01-07~10 試験における有害事象一覧 (5.3.5.1.6、5.3.5.2.2~5.3.5.2.4 表 12.2-3 の改変)

SOC	PT	SKA-01-07						SKA-01-08			SKA-01-09			SKA-01-10			合計					
		SKA-01 群			プラセボ群			発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	SKA-01 群			プラセボ群		
		発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)										発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
解析対象症例数		42			44			23			21			23			109			44		
一般・全身障害および投与部位の状態		9	9	21.4	1	1	2.3	0	0	0.0	9	7	33.3	5	5	21.7	23	21	19.3	1	1	2.3
適用部位紅斑		1	1	2.4	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	9.5	3	3	13.0	6	6	5.5	0	0	0.0
適用部位蒼白		8	8	19.0	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	14.3	2	2	8.7	13	13	11.9	0	0	0.0
適用部位内出血		0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	14.3	0	0	0.0	3	3	2.8	0	0	0.0
適用部位腫脹		0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
適用部位硬結		0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.8	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
肝胆道系障害		1	1	2.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
肝機能異常		1	1	2.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
感染症および寄生虫症		0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
皮膚細菌感染		0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症		0	0	0.0	1	1	2.3	2	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	2	1	0.9	1	1	2.3
橈骨骨折		0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
尺骨骨折		0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
自律神経異常反射		0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
臨床検査		0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3	1	1	4.8	0	0	0.0	2	2	1.8	0	0	0.0
血中ブドウ糖減少		0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.8	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
血中尿酸増加		0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害		0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
筋力低下		0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
神経系障害		0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
感覚鈍麻		0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
精神障害		0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
不眠症		0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3	1	1	0.9	0	0	0.0
口腔咽頭痛		0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3	1	1	0.9	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害		1	1	2.4	2	2	4.5	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	13.0	4	4	3.7	2	2	4.5
湿疹		0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
紅斑		0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	8.7	2	2	1.8	0	0	0.0
そう痒症		0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3	1	1	0.9	0	0	0.0
蕁麻疹		1	1	2.4	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	1	1	2.3
全体		11	9	21.4	5	5	11.4	6	4	17.4	10	8	38.1	9	8	34.8	36	29	26.6	5	5	11.4

表 2.5.5-3 SKA-01-07~10 試験における副作用一覧 (5.3.5.1.6、5.3.5.2.2~5.3.5.2.4 表 12.2-3 の改変)

SOC	PT	SKA-01-07									SKA-01-08			SKA-01-09			SKA-01-10			合計					
		SKA-01 群			プラセボ群												SKA-01 群			プラセボ群					
		発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)			
解析対象症例数		42			44			23			21			23			109			44					
一般・全身障害および投与部位の状態		9	9	21.4	0	0	0.0	0	0	0.0	6	5	23.8	5	5	21.7	20	19	17.4	0	0	0.0			
適用部位紅斑		1	1	2.4	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	9.5	3	3	13.0	6	6	5.5	0	0	0.0			
適用部位蒼白		8	8	19.0	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	14.3	2	2	8.7	13	13	11.9	0	0	0.0			
適用部位硬結		0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.8	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0			
皮膚および皮下組織障害		0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3	1	1	0.9	0	0	0.0			
そう痒症		0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3	1	1	0.9	0	0	0.0			
全体		9	9	21.4	0	0	0.0	0	0	0.0	6	5	23.8	6	5	21.7	21	19	17.4	0	0	0.0			

2.5.5.3 死亡及びその他の重篤な有害事象

本申請において実施した国内臨床試験（SKA-01-06～10 試験）では、重篤な有害事象が 1 例認められた。重篤な有害事象は、SKA-01-07 試験におけるプラセボ群の 1 例に発現した「湿疹」であった。本事象の程度は軽度と判断されたが、本事象の発現により、当初の入院期間を 1 日延長して治療を行ったため、重篤な有害事象として報告された。なお、事象発生部位が治験薬塗布部位（右手背）とは異なる両足首であることから、本剤との因果関係は否定された。

2.5.5.4 重要な有害事象

本申請において実施した国内臨床試験（SKA-01-06～10 試験）では、重要な有害事象として報告された症例は認められなかった。

2.5.5.5 臨床検査値

SKA-01-06 試験では、施設基準値逸脱はいずれも生理的な変動範囲内の変化と考えられ、異常変動はなしと判断された。

SKA-01-07 試験では、5%SKA-01 群の 1 例に有害事象（事象名：「肝機能異常」、治験薬との因果関係：関連なし）として取り扱われた AST、 γ -GTP 及び総ビリルビンの基準範囲からの軽度の逸脱が認められたが、その他の一般臨床検査の検査値に臨床的に重要と考えられる異常値は認められなかった。

SKA-01-08 試験では、1 例で事後観察日の尿酸値に軽度増加が認められ、有害事象（事象名：「血中尿酸増加」）として取り扱われた。増加の程度は軽度で、検査前日のアルコール摂取によるものと考えられ、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。その他の一般臨床検査の検査値に臨床的に重要と考えられる異常値は認められなかった。

SKA-01-09 試験では、臨床的に重要と考えられる異常値は認められなかった。

SKA-01-10 試験では、1 例で事後観察日（治験薬塗布 7 日後）の尿潜血が+++となった。この症例では自覚症状、他覚所見に異常はなく、他の一般臨床検査値にも異常は認められなかったため、有害事象として取り扱わなかった。

以上から、本剤による臨床的に問題となる臨床検査値への影響はないと考えられた。

2.5.5.6 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

0 歳児への本剤塗布時のメトヘモグロビン血症の発現が海外市販後において報告されている。そこで、本邦における 0 歳児への本剤塗布時のメトヘモグロビン濃度のデータ集積により、本剤の安全性を確認することを目的として、SKA-01-06 試験において 0 歳児 6 例（0～2 箇月齢、3～11 箇月齢：各 3 例）を対象にパルスオキシメーターを用いて血中メトヘモグロビン濃度を非侵襲的、経時的に測定した。その結果、測定値に不安定な時間帯はあったが、全例において問題となる高値を示すことはなく、また臨床的に問題となる症状も認められず、被験者の安全性に問題はなかった（表 2.5.5-4）。

表 2.5.5-4 血中メトヘモグロビン濃度の平均値及びその 95%信頼区間一覧（採用データ）

(5.3.3.2.1 表 14.3-9 を引用)

被験者 識別コード	診断名	性別	年齢 (箇月)	塗布量 (g)	治験薬 塗布部位	平均値 (%)	平均値の 95%信頼区間 (%)	
							下限値	上限値
SKA01-0-01	異所性蒙古斑	女性	6	0.6	上肢	0.74	0.73	0.74
SKA01-0-02	莓状血管腫	女性	1	0.8	顔面	2.39	2.37	2.41
SKA01-0-03	莓状血管腫	女性	1	0.8	下肢	2.36	2.34	2.39
SKA01-0-04	扁平母斑	女性	9	1.6	顔面	1.04	1.03	1.05
SKA01-0-05	莓状血管腫	女性	3	0.9	下肢	1.14	1.13	1.16
SKA01-0-06	莓状血管腫	女性	2	0.5	顔面	1.77	1.75	1.79

メトヘモグロビン濃度測定が実施された外国臨床試験を表 2.5.5-5 に示した。早産児、新生児及び乳児を対象として外国で実施された 7 試験においてメトヘモグロビン濃度の検討が行われた。

表 2.5.5-5 メトヘモグロビン濃度測定が実施された外国臨床試験一覧

試験番号 (実施国)	被験者	解析対象例数* (年齢の範囲)	投与方法 (塗布部位、塗布量、塗布時間)	資料区分 要約の記載箇所
802-540-LC-0103 (カナダ)	割礼予定の 正期産新生児	38 例 (生後 0~4 日)	割礼予定の包皮に 1g を 60~80 分間密封塗布	参考 5.3.3.1.1
802-540-LC-0097 (スウェーデン)	正期産新生児 及び乳児	24 例 (生後 1~71 日)	手腕の 2 箇所に 0.5 g ずつ塗布し、合計 1.0 g を 60~70 分間密封塗布	参考 5.3.3.1.4
802-10AC037-2 (スウェーデン)	正期産新生児	9 例 (生後 1~8 日)	踵に 0.5 g を塗布し、60~90 分間密封塗布	参考 5.3.3.1.5
802-10AC059-1 (スウェーデン)	早期産新生児	10 例 (生後 2~25 日)	踵に 0.5 g を塗布し、60 分間密封塗布	参考 5.3.3.1.6
802-10AC071-1 (スウェーデン)	乳児	10 例 (生後 1.5~3 箇月)	四肢の 4 箇所に 0.5 g・4 cm ² ずつ塗布し、合計 2 g・16 cm ² を 4 時間間密封塗布	参考 5.3.3.1.7
802-10AC026-5 (スウェーデン)	乳児	22 例 (生後 3~12 箇月)	四肢の 4 箇所に 0.5 g・4 cm ² ずつ塗布し、合計 2 g・16 cm ² を 4 時間間密封塗布	参考 5.3.3.1.8
802-10AC071-1 part C (スウェーデン)	乳児	4 例 (生後 5~11 箇月)	四肢の 4 箇所に 0.5 g・4 cm ² ずつ塗布し、合計 2 g・16 cm ² を 4 時間間密封塗布	参考 5.3.3.1.9

*：解析対象の本剤を投与した被験者数

比較臨床試験（802-540-LC-0103 試験、802-540-LC-0097 試験）におけるメトヘモグロビン濃度の測定結果を表 2.5.5-6 及び表 2.5.5-7 に示した。

802-540-LC-0103 試験では、割礼予定の正期産新生児（生後 0~4 日）を対象に治験薬塗布後 1 時間から 18 時間までメトヘモグロビン濃度を測定した結果、両群間で有意差は認められなかった（Student's t 検定）。802-540-LC-0097 試験では、正期産新生児及び乳児（生後 1~71 日）を対象に治験薬塗布後 23 時間までメトヘモグロビン濃度を測定した結果、治験薬塗布後 3.5 時間から 13 時間においてプラセボ群に比べて 5%SKA-01 クリーム群で有意に高かった（Student's t 検定； $P<0.05$ ）。しかしながら、2 試験とも低酸素状態を示すレベル（25~30%）を大きく下回る結果であり、メトヘモグロビン血症の徴候であるチアノーゼは観察されず、臨床的に問題はなかった。

表 2.5.5-6 802-540-LC-0103 試験におけるメトヘモグロビン濃度

(5.3.3.1.3 Laboratory Examinations の改変)

	メトヘモグロビン濃度 平均値 (最小～最大)
5%SKA-01 群	1.31% (0～3.1%)
プラセボ群	1.34% (1.0～1.9%)

表 2.5.5-7 802-540-LC-0097 試験におけるメトヘモグロビン濃度の推移

(5.3.3.1.4 Table 8 の改変)

	メトヘモグロビン濃度 平均値±SD (最小値～最大値) (%)					
	塗布前	0.5～3.5 hr	3.5～6.5 hr [*]	6.5～9.5 hr [*]	9.5～13 hr [*]	13～23 hr
5%SKA-01 群	1.03±0.21 (0.67～1.57)	0.98±0.27 (0.50～1.73)	1.35±0.19 (1.00～1.83)	1.17±0.31 (0.63～1.73)	1.31±0.46 (0.80～2.53)	1.08±0.23 (0.70～1.43)
プラセボ群	1.08±0.24 (0.63～1.43)	0.98±0.22 (0.53～1.37)	0.99±0.22 (0.50～1.40)	0.91±0.20 (0.50～1.37)	0.96±0.22 (0.63～1.40)	0.99±0.27 (0.53～1.53)

^{*}: メトヘモグロビン濃度が両群間で有意差あり ($P<0.05$; Student's t 検定)

オープン試験の 5 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 part C 試験) におけるメトヘモグロビン濃度の測定結果を表 2.5.5-8 に示した。いずれの試験においてもチアノーゼの徴候は観察されず、臨床的に問題はなかった。

表 2.5.5-8 オープン試験におけるメトヘモグロビン濃度の推移

(5.3.3.1.5 Table 3、5.3.3.1.6 Table 5、5.3.3.1.7 Table 6、5.3.3.1.8 Table V、5.3.3.1.9 Table 3 の改変)

試験番号	年齢	平均値±SD (最小値～最大値)				
		塗布前	2 hr	4 hr	8 hr	12 hr
802-10AC037-2	生後 1～8 日	0.57±0.54 (0.0～1.6)	0.69±0.56 (0.0～1.5)	0.64±0.50 (0.2～1.6)	0.82±0.66 (0.2～2.1)	—
802-10AC059-1	生後 2～25 日	0.81±0.88 (0.0～2.5)	0.99±0.58 (0.2～2.0)	0.81±0.81 (0.0～2.1)	0.89±0.75 (0.0～1.9)	—
802-10AC071-1	生後 1.5～3 箇月	1.19±0.30 (0.59～1.58)	1.23 (0.83～1.63)	1.78±0.64 (0.64～2.83)	2.20±0.78 (0.88～3.37)	1.85±0.56 (0.97～2.68)
802-10AC026-5	生後 3～5 箇月	0.96±0.28 (0.54～1.53)	0.91±0.28 (0.50～1.59)	1.08±0.39 (0.59～1.82)	1.36±0.35 (0.97～2.00)	—
	生後 6～12 箇月	0.91±0.35 (0.16～1.42)	0.79±0.26 (0.43～1.17)	0.89±0.15 (0.64～1.19)	0.96±0.43 (0.32～1.85)	—
802-10AC071-1, part C	生後 5～11 箇月	1.14±0.45 (0.60～1.69)	1.18±0.36 (0.68～1.46)	1.30±0.24 (0.94～1.46)	1.19±0.27 (1.01～1.50)	—

—: 該当なし

以上、国内外で本剤塗布時のメトヘモグロビン濃度測定が実施された結果、臨床試験で設定した用法・用量の範囲内においては臨床的に問題となる症状は認められず、安全性には問題ないと考えられた。

2.5.5.7 外国臨床試験

外国で実施された 51 試験において、死亡例 2 例が報告されているが、本剤との因果関係は否定されている。全身性の有害事象においても因果関係は全て否定されている（表 2.7.4.7-9）。

局所の有害事象については、本剤の適用部位における発現率は蒼白 34.8%（658/1891 例）、紅斑 17.1%（330/1935 例）、浮腫 4.8%（92/1935 例）等がみられたが、その多くが一過性であり、特別な処置を必要とせずに回復した（表 2.7.4.7-10）。

2.5.5.8 市販後データ

2.5.5.8.1 本邦における市販直後調査

本剤は販売名「エムラクリーム」として、2012 年 1 月に「皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和」を効能・効果として承認を取得し、同年 5 月より販売を開始している。その市販直後調査を 2012 年 5 月 14 日から同年 11 月 13 日まで病院 219 施設、診療所 824 施設を対象に実施した。患者数は、医療機関等への販売数量（5g チューブ 18,275 本）から患者 1 人あたり 1 本使用と換算して、延べ 18,275 人と推定した。結果、副作用として発疹が 1 例（1 件）に認められた。重篤な副作用の発現は認められなかった。また、実施期間中に講じた安全確保措置もなかった。

2.5.5.8.2 全世界における市販後安全性情報

国際誕生日（1984 年 11 月 1 日）以降、2014 年 3 月 31 日までの市販後安全性情報について、AstraZeneca 社から入手した情報を以下に示した。本情報には日本における安全性情報も含まれる。

EMLA Cream 及び EMLA Patch の同期間における全世界の売上高から AstraZeneca 社が推定した使用患者数は 3 億 2500 万人以上である。

同期間に蓄積された重篤又は非重篤の有害事象一覧を表 2.7.4.7-12 に示した。EMLA Cream 及び EMLA Patch に関する 4088 件の有害事象が報告された。発現数の多かった有害事象の器官別大分類は、「一般・全身障害および投与部位の状態」が 1776 件（重篤 107 件、非重篤 1669 件）、「皮膚および皮下組織障害」が 927 件（重篤 89 件、非重篤 838 件）、「神経系障害」が 337 件（重篤 129 件、非重篤 208 件）であった。

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

麻酔は、全身麻酔と局所麻酔に大きく分けられる。全身麻酔は、十分な麻酔効果が得られ、広範囲の治療が可能であるが、全身麻酔中はモニタリングが必要であり、体への負担も大きく、小児においては学習障害のリスクも懸念されている。局所麻酔剤の注射剤は、効果発現までが早いですが、注射針穿刺時に疼痛を伴い、また広範囲の麻酔には不向きである。

外用局所麻酔剤である本剤は、操作が簡便であり、皮膚を侵襲しないため施術時に疼痛を伴わないことのみならず、共融混合物（リドカイン及びプロピトカイン）の使用により正常皮膚への吸収も高く、有用な局所麻酔効果が得られる。また、本剤はクリーム剤であることから皮膚表面の形状に合わせて塗布することができ、広い範囲にも容易に使用可能である。海外では長い使用実績があり、針穿刺時及び皮膚表面外科的処置等の外用局所麻酔剤として広く用いられている。

本剤は、小児及び成人において皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和及び注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和において、これらの疼痛やストレスに悩む患者の QOL 向上に貢献できると考える。

(1) 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和

成人を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（SKA-01-04 試験）では、対象疾患を母斑、塗布部位を顔面とした用法・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、本剤群はいずれも対応するプラセボ群と比較して高い局所麻酔効果を示した。また、2.5 g・25 cm² (=1 g/10 cm²) にて 60 分間密封塗布の用法・用量で、臨床上十分な効果が得られることが示された。

また、成人を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SKA-01-05 試験）では、対象疾患を母斑及び血管腫とし、塗布部位を顔面に限定せず、SKA-01-04 試験において設定された 1 g/10 cm² にて 60 分間密封塗布の用法・用量をプラセボ対照二重盲検比較試験で検証した。その結果、レーザー照射終了時の患者による痛みの評価の VAS 値において、本剤群はプラセボ群に比較して高い局所麻酔効果を示したことから、この用法・用量で臨床上、十分な局所麻酔効果が得られることが検証された。診断別及び塗布部位別の VAS 値の層別解析においても、本剤群はプラセボ群と比較して有意に高い局所麻酔効果が認められた。レーザー照射終了時の患者による痛みの評価の VRS においても、本剤群はプラセボ群に比較して有意に高い局所麻酔効果が認められた（有効率：本剤群 75.0%、プラセボ群 26.7%）。

今回、0～14 歳の小児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SKA-01-06 試験）において、対象疾患を血管腫又は母斑とし、海外及び国内で既に承認を取得している用法・用量を参考に年齢（0 歳児は月齢）と体重を考慮した用法・用量で、1～14 歳での本剤の局所麻酔効果を検討した。その結果、医師評価によるレーザー照射部位の局所麻酔効果（VRS）の有効率は 70.8%であり、成人を対象とした SKA-01-05 試験とほぼ同程度の成績であると考えられた。

小児を対象とした外国臨床試験（051-16 試験）では、対象疾患を顔面の単純性血管腫とし、塗布時間を 60 分、90 分、120 分の 3 群で 1~2 g/10 cm² にて密封塗布したときの局所麻酔効果が検討され、60 分間塗布群の観察者によるレーザー照射療法時の局所麻酔効果（VRS）の有効率は、83.4~86.7%であった。前述の小児を対象とした SKA-01-06 試験の有効率とほぼ同程度の成績であると考えられた。また、小児におけるその他の外国臨床試験においても、レーザー照射時の被験者及び観察者の痛みの評価（VAS 値）は、本剤群はプラセボ群に比較していずれも有意な局所麻酔効果を示し、VRS の有効率を支持するものであった。

（2）注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和

成人患者（静脈穿刺予定患者、硬膜外ブロック予定患者、動脈穿刺予定患者、トリガーポイント注射予定患者）を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SKA-01-07~10 試験）において、既に承認を取得している皮膚レーザー照射療法時の用法・用量である 1 g/10 cm² にて 60 分間密封塗布に基づき、穿刺に際しての適切な塗布面積と考えられた 20 cm² に対応する塗布用量として 2 g の 60 分間密封塗布と設定し、本剤の局所麻酔効果を検討した。

本邦の医療現場において、注射針・静脈留置針穿刺の施術で最も汎用され、また疼痛も大きいと考えられる静脈穿刺について、プラセボ対照二重盲検比較試験（SKA-01-07 試験）で本剤の局所麻酔効果を検証した。その結果、静脈穿刺時の患者による痛みの評価（VAS 値）は、本剤群は 18.8±17.86 mm に対してプラセボ群は 39.6±22.94 mm であり、両群間に有意な差（Wilcoxon 順位和検定； $P<0.001$ ）が認められ、本剤群はプラセボ群に比較して有意に高い局所麻酔効果を示した。また、静脈穿刺時の痛みの評価（VRS）の有効率は 95.2%であり、VRS においても、本剤群はプラセボ群に比較して有意な局所麻酔効果が認められた（Wilcoxon 順位和検定； $P<0.001$ ）。

外国臨床試験（■-P003 試験）では、静脈穿刺時の局所麻酔効果をプラセボ対照比較試験で検討した結果においても、41~65 分の塗布時間で、本剤群はプラセボ群に比較して有意に低い VAS 値を示し、本剤の局所麻酔効果が認められている（Mann-Whitney 検定； $P<0.0001$ ）。

また、今回、本邦において注射針・静脈留置針穿刺の施術で本剤が使用される可能性がある、硬膜外ブロック予定患者、動脈穿刺予定患者及びトリガーポイント注射予定患者を対象に、オープン試験（SKA-01-08~10 試験）で本剤の局所麻酔効果について検討した。

硬膜外穿刺前に行われる局所浸潤麻酔注射時の患者による痛みの評価（VRS）は、有効率が 95.7%であった。その後の硬膜外穿刺時の患者による痛みの評価（VRS）では、有効率が 87.0%であった。

また、動脈穿刺前に行われる局所浸潤麻酔注射時の患者による痛みの評価（VRS）は、有効率が 95.2%であった。その後の動脈穿刺時の患者による痛みの評価（VRS）では、有効率が 100%であった。

さらに、トリガーポイント注射時の患者による痛みの評価（VRS）は、有効率は 100%であった。

これらの成績は、国内で実施された静脈穿刺時の疼痛に対する本剤の局所麻酔効果をプラセボと比較検討した SKA-01-07 試験の成績と同様であった。

SKA-01-07～10 試験の結果より、5%SKA-01 クリームは、成人患者（静脈穿刺予定患者、硬膜外ブロック予定患者、動脈穿刺予定患者、トリガーポイント注射予定患者）において高い局所麻酔効果が確認された。また、外国臨床試験の結果（添付資料番号：5.3.4.1.1～5.3.4.1.6、5.3.4.2.2 及び 5.3.5.1.7～5.3.5.1.9）からも成人への各種穿刺において高い有効性が確認されている。

小児に対する注射針・静脈留置針穿刺を対象とした外国臨床試験（添付資料番号：5.3.5.1.10～5.3.5.1.19）も複数実施されており、いずれの試験においても、本剤群はプラセボ群に比較して有意な局所麻酔効果が認められている。小児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SKA-01-06 試験）で、皮膚レーザー照射療法時の局所麻酔効果が認められていること、また外国臨床試験の結果より、本邦の小児においても静脈穿刺を含む注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和で海外と同様の効果が期待できると考えられた。

2.5.6.2 リスク

成人を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（SKA-01-03 試験）、国内第Ⅱ相臨床試験（SKA-01-04 試験）及び国内第Ⅲ相臨床試験（SKA-01-05 試験）の3試験の本剤塗布群 97 例において、副作用は 45 件 34 例（35.1%）に認められ、適用部位紅斑 33 件 32 例（33.0%）、適用部位蒼白 8 件 8 例（8.2%）、紅斑 1 件 1 例（1.0%）、潮紅 1 件 1 例（1.0%）、錯感覚 1 件 1 例（1.0%）、ALT（GPT）増加 1 件 1 例（1.0%）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全て軽度であった。

今回の小児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SKA-01-06 試験）の 30 例において、重篤な有害事象及び副作用は認められなかった。

また、成人を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SKA-01-07～10 試験）の 4 試験において、重篤な有害事象は、SKA-01-07 試験のプラセボ群の「湿疹」が 1 例であった。なお、本剤塗布部位とは異なる部位での発現であったため、本剤との因果関係は否定された。

SKA-01-07～10 試験の本剤塗布群 109 例において、副作用は、21 件 19 例（17.4%）発現した。副作用は、適用部位蒼白 13 件 13 例（11.9%）、適用部位紅斑 6 件 6 例（5.5%）、適用部位硬結 1 件 1 例（0.9%）、そう痒症 1 件 1 例（0.9%）であった。

国内臨床試験で副作用として発現頻度が高かった適用部位紅斑及び適用部位蒼白は、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に起因する事象であり、本剤の忍容性に問題はないと考えられた。

健常成人を対象とした薬物動態試験（SKA-01-03 試験）において、顔面に本剤 10 g/100 cm²にて 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} は、98.9±21.8 ng/mL 及び 60.1±8.4 ng/mL であった。

今回、SKA-01-06 試験において、薬物が吸収されやすいと考えられる顔面血管腫に、レーザー照射部位の面積に応じた塗布量（0.1～10 g）で 60 分間密封塗布した際の、本剤除去直後のリドカ

イン及びプロピトカインの血漿中薬物濃度は、 24.2 ± 27.8 ng/mL 及び 13.1 ± 13.9 ng/mL であった。うち、血漿中薬物濃度が最大の症例では、リドカインが 79.5 ng/mL、プロピトカインが 40.3 ng/mL であり、両局所麻酔薬の和の最大値は 119.8 ng/mL であった。

国内の成人並びに小児患者においても、両局所麻酔薬の和の最大値は、中枢神経系の毒性発現濃度である 5000 ng/mL よりはるかに低く、本剤の安全性が確認された。

0 歳児への本剤塗布時のメトヘモグロビン血症の発現が海外市販後において報告されている。そこで、0 歳児における本剤の安全性を確認するため、小児を対象とした SKA-01-06 試験において 0 歳児 6 例（0～2 箇月齢、3～11 箇月齢：各 3 例）で本剤を塗布し、パルスオキシメーターを用いて血中メトヘモグロビン濃度を非侵襲的、経時的に測定した。その結果、測定値に不安定な時間帯はあったが、全例において問題となる高値を示すことはなく、また臨床的に問題となる症状も認められなかったことから、本剤の安全性に問題はなかった。また、成人を対象に実施した国内臨床試験（SKA-01-02～05 試験、SKA-01-07～10 試験）のいずれにおいてもメトヘモグロビン血症の発現はみられなかった。

以上のことから、本剤は、小児及び成人において皮膚レーザー照射療法時及び注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和に対して、 10 cm^2 あたり本剤 1 g（1 回あたり最大 10 g まで）の塗布量・塗布面積での 60 分間密封塗布で十分な局所麻酔効果が認められた。また、副作用のほとんどは一過性の適用部位の皮膚局所反応であり、メトヘモグロビン血症の発現もみられず、小児及び成人のいずれの臨床試験においても、両局所麻酔薬の血漿中薬物濃度の和の最大値は中枢神経系の毒性発現濃度である 5000 ng/mL よりはるかに低かったことから、安全性に問題ないことが確認された。本剤は、適正に使用することにより、極めて有用性が高い薬剤であると考えられた。

2.5.7 参考文献

- 1) Brodin A, Nyqvist-Mayer A, Wadsten T, et al. Phase diagram and aqueous solubility of the lidocaine-prilocaine binary system. *J Pharm Sci.* 1984; 73(4): 481-4.
- 2) Wilder RT, Flick RP, Sprung J, et al. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology.* 2009; 110(4): 796-804.
- 3) National Association of Neonatal Nurses. Newborn pain assessment and management guideline for practice. 2012.
- 4) The Royal Australasian College of Physicians. Guideline statement: management of procedure-related pain in neonates. 2005.
- 5) Pain Study Group of the Italian Society of Neonatology. Guidelines for procedural pain in the newborn. 2009.
- 6) Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Good practice in postoperative and procedural pain management. 2012.
- 7) HELP in KIDS Guideline Panel. Clinical practice guideline for pain management during childhood immunizations. 2010.
- 8) 「新生児の痛みの軽減を目指したケア」ガイドライン作成委員会. 「NICUに入院している新生児の痛みの軽減を目指したケア」に関する声明. 2013.
- 9) 横尾京子, 田村正徳. NICUに入院している新生児の痛みの軽減を目指したケア：ガイドライン作成に向けて. *日本未熟児新生児学会雑誌.* 2014; 26(2): 30-34.
- 10) G.R.Arthur, B.G.Covino. Pharmacokinetics of local anaesthetics. *Baillieres Clin Anaesthesiol.* 1991; 5: 635-658.
- 11) Johns RA, DiFazio CA, Longnecker DE. Lidocaine constricts or dilates rat arterioles in a dose-dependent manner. *Anesthesiology.* 1985; 62(2): 141-144.
- 12) Johns RA, Seyde WC, DiFazio CA, et al. Dose-dependent effects of bupivacaine on rat muscle arterioles. *Anesthesiology.* 1986; 65(2): 186-191.