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）

2.7　臨床概要
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

佐藤製薬株式会社

略号一覧表

略号	英語	日本語
AL-P	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT (GPT)	L-alanine aminotransferase (Glutamic pyruvic transaminase)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
ASA	American Society of Anesthesiologists	アメリカ麻酔科学会
AST (GOT)	Asparate Aminotransferase (Glutamic oxaloacetic transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）
AUC	Area under the concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
B.M.I.	Body Mass Index	[体重(kg)]/[身長(m)]^2 により算出する肥満指数
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
C_{max}	Maximum drug concentration	最高血中薬物濃度
Cusum	Cumulative sum	累積和
EIA 法	Enzyme Immunoassay	酵素免疫測定法
EMLA	Eutectic Mixture of Local Anesthetics	局所麻酔薬の共融混合物 外国における 5%SKA-01 製剤の販売名（EMLA Cream 及び EMLA Patch）
FAS	Full Analysis Set	有効性評価に関する最大の解析対象集団
FHA	Filamentous hemagglutinin	百日咳線維状赤血球凝集素
FIM	Fimbriae	百日咳線毛
G	Gauge	針の太さを表す単位。数字が大きくなる程、針の太さは細くなる。
GMT	Geometric Mean Titer	幾何平均抗体価
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
HBs	Hepatitis B surface	B 型肝炎ウイルスマーカー
HCV	Hepatitis C Virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
kel	-	消失速度定数
LC/MS/MS	Liquid Chromatograph Tandem-Mass Spectrometer	液体クロマトグラフィー／タンデム型質量分析
LDH	Lactate dehydrogenase (Lactic dehydrogenase)	乳酸脱水素酵素
MBPS	Modified Behavioral Pain Scale	顔表情、啼泣及び体動を評価し、スコア化する疼痛評価法
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MMR	Measles、Mumps、Rubella	麻疹（Measles）、流行性耳下腺炎（Mumps）、風疹（Rubella）の頭文字

略号一覧表

略号	英語	日本語
NACI	National Advisory Committee on Immunization	カナダ国立予防接種勧告委員会
NDA	New Drug Application	新薬承認申請
NFCS	Neonatal Facial Coding System	顔の表情を 10 項目で評価し、スコア化する疼痛評価法
NIPS	Neonatal Infant Pain Scale	顔の表情、体の動き、呼吸パターン、覚醒状態を含めてスコア化する疼痛評価法
pH	potential hydrogen	水素イオン指数
PPS	Per Protocol Set	有効性評価に関する治験実施計画書適合集団
PRN 法	Plaque Reduction Neutralization	中和抗体法
PRN	Pertactin	百日咳外膜蛋白
PT	Preferred Term	ICH 国際医薬用語集の基本語
PT	Pertussis Toxin	百日咳毒素
SD	Standard Deviation	標準偏差
SDA	Single Dermal Administration	経皮的な単回投与
SI	Stimulation Index	皮膚刺激指数
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
SpMet	-	Masimo Rainbow SET®の測定項目の 1 つであり、非侵襲的に測定するメトヘモグロビン濃度
$t_{1/2}$	-	血中消失半減期
T_{max}	Time of occurrence for maximum concentration	最高血中濃度到達時間
VAS	Visual Analogue Scale	疼痛の程度を 0～100 mm のスケールで評価したもの
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

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 1
2.7.1.1 背景及び概観 1
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 2
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 2
2.7.1.4 付録 2
2.7.2 臨床薬理試験 3
2.7.2.1 背景及び概観 3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 14
2.7.2.4 特別な試験 18
2.7.2.5 付録 19
2.7.3 臨床的有効性 21
2.7.3.1 背景及び概観 21
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 25
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 76
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 91
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 95
2.7.3.6 付録 99
2.7.4 臨床的安全性 125
2.7.4.1 医薬品への曝露 125
2.7.4.2 有害事象 131
2.7.4.3 臨床検査値の評価 142
2.7.4.4 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 143
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 146
2.7.4.6 市販後データ 148
2.7.4.7 付録 149
2.7.5 参考文献 175
2.7.6 個々の試験のまとめ 177
2.7.6.1 臨床試験一覧表 177
2.7.6.2 個々の試験の概要 184

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　臨床試験で用いた薬物濃度測定

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）では、血漿中リドカイン及びプロピトカインを液体クロマトグラフィー／タンデム型質量分析（LC/MS/MS）法を用いて測定した。濃度測定におけるリドカイン及びプロピトカインの定量下限はいずれも 0.4 ng/mL、定量範囲はいずれも 0.4～100 ng/mL であった。

健常成人男性を対象とした薬物動態試験（SKA-01-03 試験）では、血漿中リドカイン及びプロピトカインを LC/MS/MS 法を用いて測定した。リドカイン及びプロピトカインの定量下限はそれぞれ 0.469 ng/mL 及び 0.441 ng/mL であった。定量範囲はリドカインが 0.469～234 ng/mL、プロピトカインが 0.441～220 ng/mL であった。

本邦の臨床試験における薬物濃度測定の概要を**表 2.7.1.1.1-1** に示した。

表 2.7.1.1.1-1　薬物濃度測定の概要

試験番号 （資料区分）	測定施設	試験期間	試料	測定対象物質	定量下限
SKA-01-06 （評価資料）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年[redacted]月	血漿	リドカイン	0.4 ng/mL
				プロピトカイン	0.4 ng/mL
SKA-01-03 （参考資料）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年[redacted]月	血漿	リドカイン	0.469 ng/mL
				プロピトカイン	0.441 ng/mL

また、薬物動態評価に用いられている臨床薬理試験及び臨床試験における血漿中薬物濃度測定法を**表 2.7.1.1.1-2** に示した。

表 2.7.1.1.1-2 薬物動態評価に用いられている臨床薬理試験及び臨床試験の血漿中薬物濃度測定法

試験番号	測定方法	試料	定量下限		測定法バリデーションに関する資料
			リドカイン	プロピトカイン	
SKA-01-06	LC/MS/MS	血漿	0.4 ng/ mL	0.4 ng/ mL	[redacted]の報告書 [1)]
SKA-01-03	LC/MS/MS	血漿	0.469 ng/ mL	0.441 ng/ mL	[redacted] の報告書 [2)]
802-540-LC-0103	HPLC	血漿	20 ng/mL	20 ng/mL	CTD 5.3.3.1.3 Appendix 7 p.696
802-10AC037-2	GC-MS	血漿	25 -165 ng/mL※1	15 - 95 ng/mL ※1	Björk, et al.文献 [3)]
802-10AC059-1	GC-MS	血漿	14 - 640 ng/mL※1	14 - 640 ng/mL ※1	Björk, et al.文献 [3)]
802-10AC071-1	GC-MS	血漿	10 ng/mL	10 ng/mL	Björk, et al.文献 [3)]
802-10AC026-5	GC-MS	血漿	10 ng/mL	10 ng/mL	Björk, et al.文献 [3)]
802-10AC071-1, part C	GC-MS	血漿	10 ng/mL	10 ng/mL	Björk, et al.文献 [3)]
802-10AC069-1	GC-MS	血漿	10 ng/mL	10 ng/mL	Björk, et al.文献 [3)]
802-10AC070-1	GC-MS	血漿	10 ng/mL	10 ng/mL	Björk, et al.文献 [3)]

※1：血漿サンプル量により異なる。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当資料なし

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当資料なし

2.7.1.4 付録

該当資料なし

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）

2.7　臨床概要
2.7.2　臨床薬理試験

佐藤製薬株式会社

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

本申請において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 2.7.2.1-1** に示した。

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。

表 2.7.2.1-1 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 10 cm^2 あたり 1 g 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 2.5 g・25 cm^2、顔面 5 g・50 cm^2、顔面 10 g・100 cm^2、手背・前腕 5 g・50 cm^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 1 g 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 0.5 g 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 0.5 g 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 箇所に 0.5 g・4 cm^2 ずつ塗布し、合計 2 g・16 cm^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 箇所に 0.5 g・4 cm^2 ずつ塗布し、合計 2 g・16 cm^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 箇所に 0.5 g・4 cm^2 ずつ塗布し、合計 2 g・16 cm^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 1 g・10 cm^2 ずつ塗布し、合計 10 g・100 cm^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 10 g・100 cm^2 ～16 g・160 cm^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

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 小児血管腫、母斑患者を対象とした一般臨床試験（試験番号：SKA-01-06）

本試験に登録された 30 例のうち、薬物濃度測定に同意した顔面血管腫患者 7 例（3～12 歳）を対象に、本剤を塗布した際のリドカイン及びプロピトカインの薬物動態を検討した。

顔面血管腫患者 7 例の被験者背景を**表 2.7.2.2-1** に示した。被験者の年齢区分及び本剤の塗布量において幅広いデータが集積された。

表 2.7.2.2-1 被験者背景＜試験番号：SKA-01-06＞
（5.3.3.2.1 表 16.2.4.-1、表 16.2.5.-1 及び表 16.2.10-1 の改変）

項目		内訳（n=7）
診断名	単純性血管腫	5 例
	毛細血管拡張症	2 例
年齢	平均±SD （範囲）	6.1±3.1 歳 （3～12 歳）
体重	平均±SD （範囲）	21.4±8.7 kg （14～40 kg）
塗布量	平均±SD （範囲）	3.7±4.4 g （0.1～10 g）
塗布時間	平均±SD （範囲）	60.1±4.0 分間 （52～65）

（1） 方法

レーザー照射部位 10 cm^2 あたり 1 g の本剤を 60 分間密封塗布した。血漿中薬物濃度の測定時期は、同意取得～登録、治験薬除去後、事後観察日（治験薬塗布 1～7 日後）の 3 ポイントとした。

（2） 結果

リドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度の推移を**表 2.7.2.2-2** 及び**図 2.7.2.2-1** に、薬物血中濃度と治験薬塗布量との関係を**図 2.7.2.2-2** に示した。また、血漿中薬物濃度の一覧を付録（**表 2.7.2.5-1**）に添付した。

治験薬除去後の血漿中リドカイン濃度（平均値±標準偏差）は 24.2±27.8 ng/mL、血漿中プロピトカイン濃度（平均値±標準偏差）は 13.1±13.9 ng/mL であった。同意取得～登録前及び事後観察日は全症例において定量下限（0.4 ng/mL）未満であった。

リドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度が最も高かった症例（年齢：12 歳、塗布量：10 g）において、血漿中リドカイン濃度の最大値は 79.5 ng/mL、血漿中プロピトカイン濃度の最大値は 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。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 [4]、低いものであった。

表 2.7.2.2-2　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

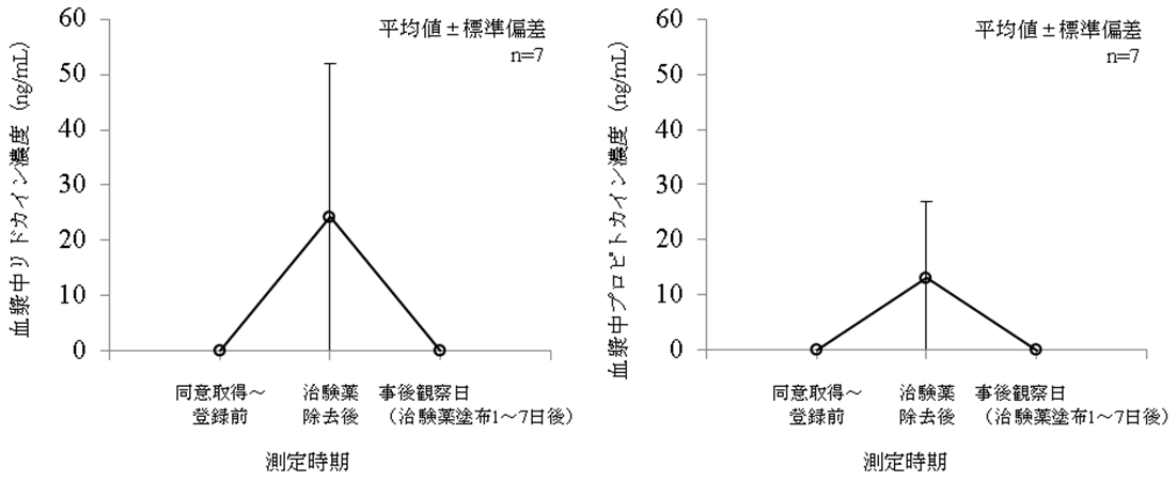


図 2.7.2.2-1　リドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度の推移

＜試験番号：SKA-01-06＞（5.3.3.2.1 図 12.5-3 を引用）

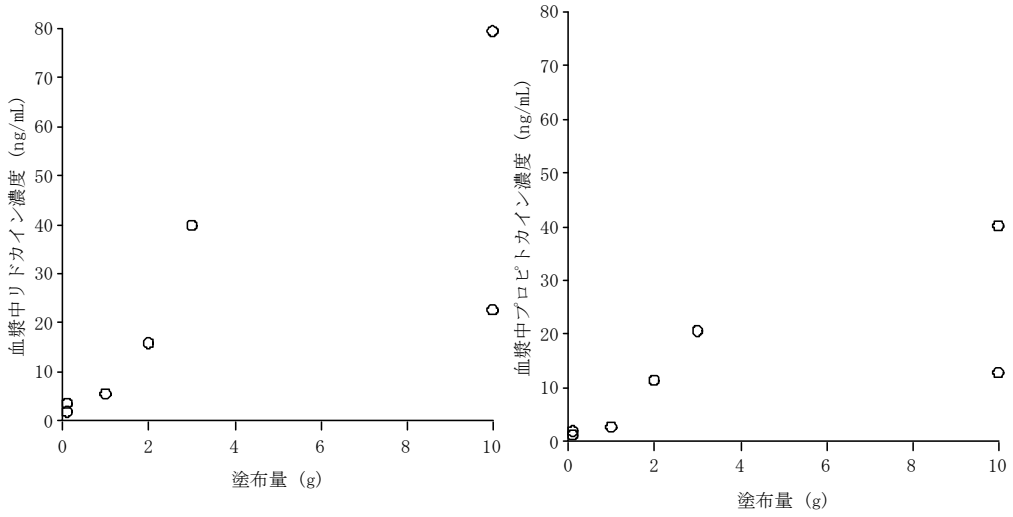


図 2.7.2.2-2　薬物血中濃度と治験薬塗布量との関係（1～14 歳児）

＜試験番号：SKA-01-06＞（5.3.3.2.1 図 14.3-5 より引用）

2.7.2.2.2 健常成人男性を対象とした薬物動態試験（試験番号：SKA-01-03）

健常成人男性 24 例（20～34 歳）を対象に、本剤を塗布した際のリドカイン及びプロピトカインの薬物動態を塗布量及び塗布部位の異なる 4 群（各群 6 例）で比較検討した。

（1） 方法

以下の 4 群について、本剤を塗布部位に定められた用量で 2 時間密封塗布した。血漿中薬物濃度の測定時期は、塗布前日、塗布後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24 時間の 12 ポイントとした。

- 顔面低用量群：顔面（頬）部　2.5 g/25 cm^2
- 顔面中用量群：顔面（頬）部　5 g/50 cm^2
- 顔面高用量群：顔面（頬）部　10 g/100 cm^2
- 手背・前腕群：手背・前腕部　5 g/50 cm^2（手背部 2.5 g/25 cm^2 及び前腕部 2.5 g/25 cm^2）

（2） 結果

リドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度の薬物動態パラメータを**表 2.7.2.2-3** に示した。また、血漿中薬物濃度の推移について、顔面塗布群の比較を**図 2.7.2.2-3** 及び**図 2.7.2.2-4** に、顔面中用量群と手背・前腕部群の比較を**図 2.7.2.2-5** 及び**図 2.7.2.2-6** に示した。

顔面塗布の 3 群では、リドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度はいずれも塗布後 2 時間（治験薬除去直後）にピーク値が認められ、治験薬除去後、急速に低下した。一方、手背・前腕部群では塗布後 1.5 時間から検出され、塗布後 4 時間（治験薬除去後 2 時間）でピーク値に達した後、緩やかに低下した。

血漿中リドカイン濃度の C_{max} は、顔面低用量群、顔面中用量群、顔面高用量群及び手背・前腕部群でそれぞれ 42.3±27.5 ng/mL、62.3±15.9 ng/mL、98.9±21.8 ng/mL 及び 8.2±1.6 ng/mL であり、血漿中プロピトカイン濃度の C_{max} は、顔面低用量群、顔面中用量群、顔面高用量群及び手背・前腕部群でそれぞれ 26.7±16.0 ng/mL、35.1±8.9 ng/mL、60.1±8.4 ng/mL 及び 5.4±1.8 ng/mL であった。手背・前腕部群は同じ塗布用量の顔面中用量群と比較して低い値であった。

両局所麻酔薬の和は毒性発現濃度である 5000 ng/mL を十分に下回る濃度で推移しており、本剤の良好な忍容性が確認された。

表 2.7.2.2-3 薬物動態パラメータ＜試験番号：SKA-01-03＞

（5.3.3.1.2 表 11.4.1.2 の改変）

		平均値±SD（最小値～最大値）		
		C_{max}（ng/mL）	T_{max}（h）	$t_{1/2}$（h）
リドカイン（ng/mL）	顔面 低用量群（n=6）	42.3±27.5（18.2～95.4）	1.6±0.5（1.0～2.0）	3.2±0.9（2.2～4.3）
	顔面 中用量群（n=6）	62.3±15.9（45.7～90.2）	1.8±0.4（1.0～2.0）	3.6±0.8（2.5～4.5）
	顔面 高用量群（n=6）	98.9±21.8（75.2～134.0）	2.1±0.2（2.0～2.5）	4.1±0.4（3.6～4.8）
	手背・前腕部群（n=6）	8.2±1.6（5.8～10.1）	4.8±1.8（3.0～8.0）	5.9±1.4（4.8～8.1）
プロピトカイン（ng/mL）	顔面 低用量群（n=6）	26.7±16.0（13.6～57.5）	1.8±0.5（1.0～2.5）	2.0±0.4（1.5～2.7）
	顔面 中用量群（n=6）	35.1±8.9（26.2～46.5）	1.6±0.5（1.0～2.0）	2.4±0.5（1.8～3.0）
	顔面 高用量群（n=6）	60.1±8.4（52.0～74.7）	1.9±0.4（1.5～2.5）	2.4±0.4（1.8～3.1）
	手背・前腕部群（n=6）	5.4±1.8（3.5～8.6）	3.8±0.4（3.0～4.0）	4.1±1.8（2.5～7.1）

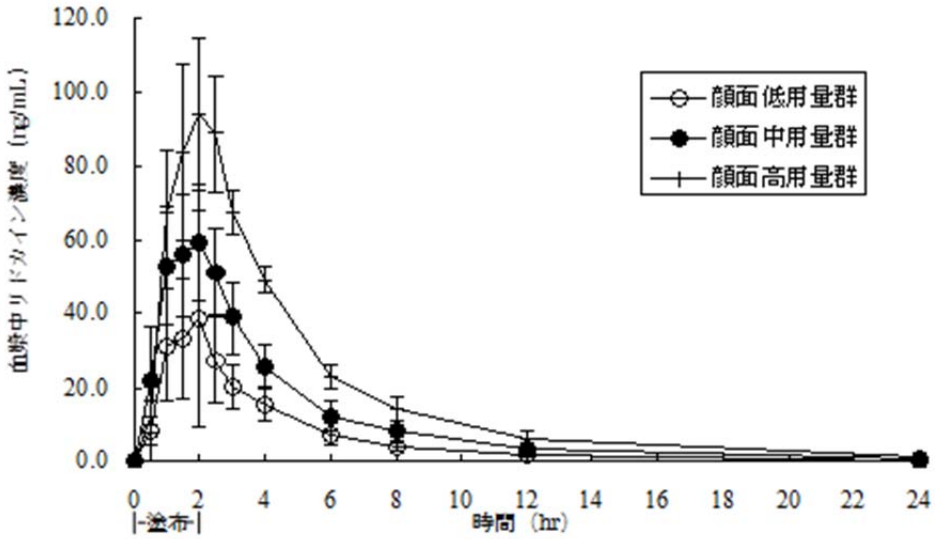


図 2.7.2.2-3　顔面塗布群の血漿中リドカイン濃度の推移（各群 n=6）
＜試験番号：SKA-01-03＞（5.3.3.1.2 図 11.4.1.1.1 の改変）

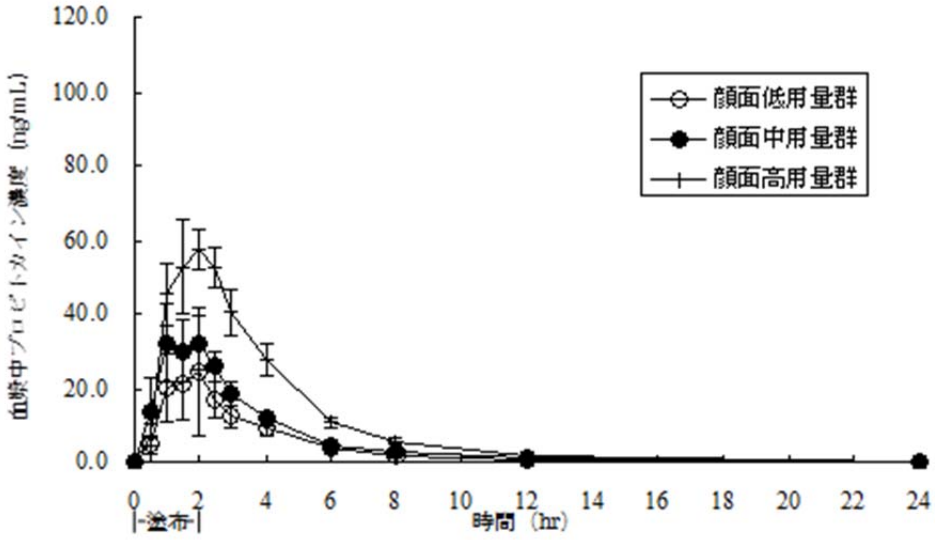


図 2.7.2.2-4　顔面塗布群の血漿中プロピトカイン濃度の推移（各群 n=6）
＜試験番号：SKA-01-03＞（5.3.3.1.2 図 11.4.1.1.2 の改変）

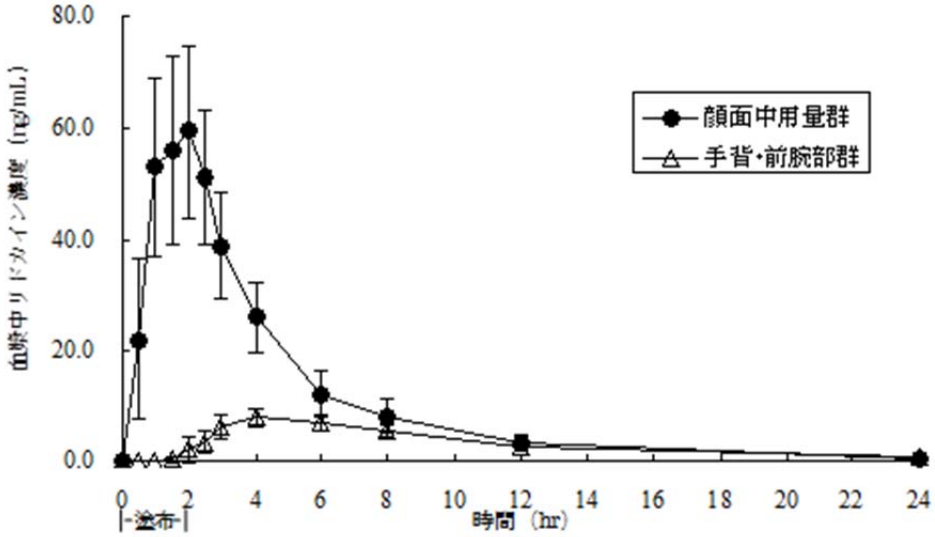


図 2.7.2.2-5　顔面中用量群と手背・前腕部群の血漿中リドカイン濃度の推移（各群 n=6）
＜試験番号：SKA-01-03＞（5.3.3.1.2 図 11.4.1.1.3 の改変）

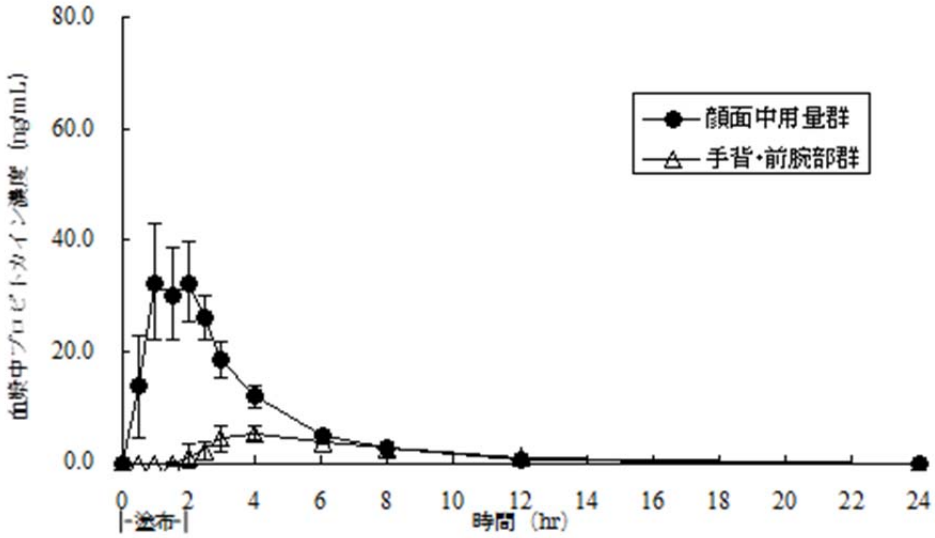


図 2.7.2.2-6　顔面中用量群と手背・前腕部群の血漿中プロピトカイン濃度の推移（各群 n=6）
＜試験番号：SKA-01-03＞（5.3.3.1.2 図 11.4.1.1.4 の改変）

2.7.2.2.3 外国人小児を対象とした試験

(1) 割礼予定の新生児を対象とした試験（報告書番号：802-540-LC-0103）

割礼予定の正期産新生児 68 例（生後 0～4 日）を対象に、包皮へ本剤又はプラセボ 1 g を 60～80 分間塗布した際の薬物動態を検討した。

本剤を塗布した 38 例について血漿中薬物濃度を治験薬塗布後 18 時間まで測定した結果、最大の血漿中濃度はリドカインが 135.1 ng/mL、プロピトカインが 106.7 ng/mL であり、中枢神経系の毒性発現濃度である 5000 ng/mL よりも低いものであった。また、38 例中 17 例でプロピトカインが定量下限未満であり、プロピトカインの代謝産物である *o*-トルイジンは 38 例全例で定量下限（20 ng/mL）未満であった。（表 2.7.2.2-4）

表 2.7.2.2-4 血漿中薬物濃度 ＜報告書番号：802-540-LC-0103＞
(5.3.3.1.3 Summary of Results 及び Laboratory Examinations の改変)

	リドカイン	プロピトカイン	*o*-トルイジン
血漿中薬物濃度	21.0～135.1 ng/mL	23.51～106.7 ng/mL※1	定量下限未満※2

※1：38 例中 17 例が定量下限未満

※2：38 例全例が定量下限未満

(2) 新生児を対象とした試験（報告書番号：802-10AC037-2）

正期産新生児 9 例（生後 1～8 日）を対象に、本剤 0.5 g を 60 分間塗布した際の薬物動態を検討した。

9 例全例の全ての採血ポイントにおいて血漿中薬物濃度は定量下限未満であった。本試験における定量下限は症例により異なり、その範囲はリドカインが 25～165 ng/mL、プロピトカインが 15～65 ng/mL であった。

(3) 早産児を対象とした試験（報告書番号：802-10AC059-1）

早期産新生児 10 例（生後 2～25 日）を対象に、本剤 0.5 g を 60 分間塗布した際の薬物動態を検討した。被験者の在胎週数（平均値±標準偏差）は 32.9±2.4 週であった。

10 例全例の全ての採血ポイントにおいて血漿中薬物濃度は定量下限未満であった。本試験におけるリドカイン及びプロピトカインの定量下限は症例により異なり、その範囲は 14～640 ng/mL であった。

(4) 乳児（生後 0～3 箇月）を対象とした試験（報告書番号：802-10AC071-1）

乳児 10 例（生後 1.5～3 箇月）を対象に、本剤 2 g を 4 時間塗布した際の薬物動態を検討した。

血漿中薬物濃度を本剤塗布後 12 時間まで測定した結果、最大の血漿中濃度はリドカインが 412 ng/mL、プロピトカインが 78 ng/mL であった。（**表 2.7.2.2-5**）

表 2.7.2.2-5 リドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度の推移

＜報告書番号：802-10AC071-1＞（5.3.3.1.7 Table 4 及び Table 5 の改変）

	平均値±SD（最小値～最大値）				
	塗布前 (n=10)	2 hr (n=2)	4 hr (n=10)	8 hr (n=10)	12 hr (n=8)
リドカイン (ng/mL)	0※ (0)	34.5 (26～43)	102.3±74.7 (31～268)	139.2±123.2 (31～412)	70.3±60.3 (19～204)
プロピトカイン (ng/mL)	0※ (0)	27.5 (27～28)	38.6±23.4 (11～78)	27.0±15.4 (0～51)	8.3±7.2 (0～18)

定量下限未満は 0 ng/mL として計算

※：一部の症例で化学アーチファクトにより検出された値があるが、他は全例で定量下限未満

(5) 乳児（生後 3～12 箇月）を対象とした試験（報告書番号：802-10AC026-5）

乳児 22 例（生後 3～12 箇月）を対象に、本剤 2.0 g を 4 時間塗布（生後 3～5 箇月齢のうち 2 例は 2 時間塗布）した際の薬物動態を検討した。

血漿中薬物濃度を本剤塗布後 8 時間まで測定した結果、リドカイン及びプロピトカインの最大の血漿中濃度は、生後 3～5 箇月群でそれぞれ 127 ng/mL 及び 131 ng/mL、生後 6～12 箇月群でそれぞれ 155 ng/mL 及び 79 ng/mL であった。（**表 2.7.2.2-6**）

表 2.7.2.2-6 リドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度の推移

＜報告書番号：802-10AC026-5＞（5.3.3.1.8 Table Ⅴの改変）

			平均値±SD（最小値～最大値）			
			塗布前	2 hr	4 hr	8 hr
生後3～5箇月群	リドカイン（ng/mL）	4時間塗布 (n=10)	2.9±6.5 （0～19） (n=10)	36.3±29.2 （0～82） (n=10)	60.8±44.3※1 （0～127） (n=9)	60.8±17.1※1 （30～82） (n=9)
		2時間塗布※2 (n=2)	0 0	51.7 40.2	48.8 81.4	(16.6) ※3 (49.2) ※3
	プロピトカイン（ng/mL）	4時間塗布 (n=10)	2.8±6.0 （0～16） (n=10)	21.2±29.2 （0～84） (n=10)	35.8±37.9※1 （0～131） (n=9)	11.7±11.7※1 （0～29） (n=9)
		2時間塗布※2 (n=2)	0 0	21.1 0	23.9 20.2	(0) ※3 (0) ※3
生後6～12箇月群	リドカイン（ng/mL）	4時間塗布 (n=10)	1.3±4.0※1 （0～12） (n=9)	32.8±27.3※1 （0～76） (n=8)	53.8±49.8※1 （0～155） (n=8)	46.2±33.6※1 （24～133） (n=9)
	プロピトカイン（ng/mL）	4時間塗布 (n=10)	1.1±3.3※1 （0～10） (n=9)	19.3±11.2※1 （0～35） (n=8)	33.4±23.4※1 （0～79） (n=8)	17.0±7.8※1 （0～28） (n=9)

定量下限未満は 0 ng/mL として計算

※1：コンタミネーションや検体運搬中の不備により測定不能となった一部の症例を除外

※2：生後 3～5 箇月群のうち塗布時間の異なる 2 例の値を記載

※3：生後 3～5 箇月群のうち塗布時間の異なる 2 例については 6 時間値

(6) 乳児（生後 0～12 箇月）を対象とした試験（報告書番号：802-10AC071-1, part C）

乳児 4 例（生後 5～11 箇月）を対象に、本剤 2.0 g を 4 時間塗布した際の薬物動態を検討した。

血漿中薬物濃度を本剤塗布後 8 時間まで測定した結果、最大の血漿中濃度はリドカインが 95 ng/mL、プロピトカインが 33 ng/mL であった。（表 2.7.2.2-7）

表 2.7.2.2-7 リドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度の推移

＜報告書番号：802-10AC071-1, part C＞（5.3.3.1.9 Table 4 及び Table 5 の改変）

	平均値±SD（最小値～最大値）			
	塗布前 (n=3)	2 hr (n=3)	4 hr (n=3)	8 hr (n=2)
リドカイン（ng/mL）	0 (0)	17.3±18.6 （0～37）	29.3±25.4 （0～45）	56.5 （18～95）
プロピトカイン（ng/mL）	0 (0)	7.0±12.1 （0～21）	18.7±16.9 （0～33）	13.0 （11～15）

定量下限未満は 0 ng/mL として計算

(7) 幼児（2～3 歳）を対象とした試験（報告書番号：802-10AC069-1）

幼児 10 例（2～3 歳）を対象に、本剤 10 g を 2 時間塗布した際の薬物動態を検討した。

血漿中薬物濃度を本剤塗布後 8 時間まで測定した結果、最大の血漿中濃度はリドカインが 315 ng/mL、プロピトカインが 215 ng/mL であった。（**表 2.7.2.2-8**）

表 2.7.2.2-8 リドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度の推移

＜報告書番号：802-10AC069-1＞（5.3.3.1.10 Table 2 及び Table 3 の改変）

	平均値±SD（最小値～最大値）				
	塗布前 (n=10)	2 hr (n=10)	3 hr (n=10)	4 hr (n=10)	8 hr (n=9)
リドカイン (ng/mL)	4.1±8.8 (0～24)	155.8±92.5 (78～315)	152.4±58.0 (92～249)	113.0±33.1 (83～182)	90.6±27.3 (67～157)
プロピトカイン (ng/mL)	2.6±5.5 (0～14)	99.8±60.5 (45～215)	97.3±42.6 (44～165)	67.5±26.0 (37～120)	45.8±17.9 (27～87)

定量下限未満は 0 ng/mL として計算

(8) 伝染性軟属腫小児患者を対象とした試験（報告書番号：802-10AC070-1）

伝染性軟属腫を有する小児患者 10 例（6～8 歳）を対象に本剤 10～16 g を 2 時間塗布した際の薬物動態を検討した。

血漿中薬物濃度を本剤塗布後 5 時間まで測定した結果、最大の血漿中濃度はリドカインが 299 ng/mL、プロピトカインが 110 ng/mL であった。（**表 2.7.2.2-9**）

表 2.7.2.2-9 リドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度の推移

＜報告書番号：802-10AC070-1＞（5.3.4.2.3 Table 2 及び Table 3 の改変）

	平均値±SD（最小値～最大値）				
	塗布前 (n=10)	2 hr (n=10)	3 hr (n=10)	4 hr (n=10)	5 hr (n=10)
リドカイン (ng/mL)	0※ (0)	124.2±91.8 (42～299)	122.6±60.7 (70～253)	87.0±33.7 (47～168)	60.4±15.1 (28～77)
プロピトカイン (ng/mL)	0※ (0)	48.3±33.8 (15～107)	52.0±27.2 (24～110)	35.2±12.8 (20～60)	26.0±8.1 (18～44)

定量下限未満は 0 ng/mL として計算

※：一部の症例で化学アーチファクトにより検出された値があるが、他は全例で定量下限未満

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本申請にあたり、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、目標症例数 6 例として一般臨床試験（SKA-01-06 試験）にて薬物濃度測定を実施した。小児患者を対象とした薬物動態データは非常に重要であることから、目標症例数 6 例に加えて薬物濃度測定に同意取得できた患者において実施し、計 7 例の顔面血管腫患者にて薬物動態を検討した。

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。血漿中薬物濃度が最大の症例（年齢：12 歳、塗布量：10 g）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。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 に比べて低いものであった。日本人小児を対象とした SKA-01-06 試験に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。

本試験の結果と日本人健常成人及び外国人小児の試験結果との比較を以下に示す。

2.7.2.3.1 日本人小児患者及び日本人健常成人における薬物動態の比較

日本人の健常成人を対象とした薬物動態試験（SKA-01-03 試験）では、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。日本人の小児患者を対象とした一般臨床試験（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。

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 2.7.2.3-1**）。

表 2.7.2.3-1 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

2.7.2.3.2 日本人小児患者及び外国人小児における薬物動態の比較

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 2.7.2.3-2** に示した。

日本人小児患者を対象とした一般臨床試験（SKA-01-06 試験）では、薬物濃度測定の対象を 1～14 歳児とし、実際に測定を実施した 7 例の年齢は 3～12 歳であった。SKA-01-06 試験と同じ年齢層の外国人小児を対象とした試験は 2 試験（802-10AC069-1 試験、802-10AC070-1 試験）あり、幼児（2～3 歳）及び伝染性軟属腫小児患者（6～8 歳）を対象として薬物動態が検討されている。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。日本人小児患者及び外国人小児の血漿中薬物濃度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ものであった。

表 2.7.2.3-2 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 要約の記載箇所	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 2.7.2.2.1	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 2.7.2.2.3（1）	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 2.7.2.2.3（2）	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 2.7.2.2.3（3）	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 2.7.2.2.3（4）	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 2.7.2.2.3(5)	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)
		2 例※4				2 時間	51.7、40.2	21.1、0
	8.8±2.0 箇月 (6～12 箇月)	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 2.7.2.2.3（6）	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 2.7.2.2.3（7）	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 2.7.2.2.3（8）	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。

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 試験が実施されている。

早期産新生児（生後 2～25 日）及び正期産新生児（生後 1～8 日）を対象とした 2 試験（802-10AC059-1 試験、802-10AC037-2 試験）では、本剤 0.5 g を塗布して薬物濃度測定を実施した結果、いずれも定量下限未満であった。

割礼予定の正期産新生児（生後 0～4 日）を対象とした 802-540-LC-0103 試験では、包皮へ本剤 1 g を 60～80 分間塗布して薬物濃度測定を実施した結果、最大の血漿中薬物濃度はリドカインが 135.1 ng/mL、プロピトカインが 106.7 ng/mL であった。

乳児を対象とした 3 試験（802-10AC026-5 試験、802-10AC071-1 試験、802-10AC071-1, part C 試験）では、本剤 2 g を 4 時間塗布して薬物濃度測定を実施した結果、最大の血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度は 802-10AC026-5 試験（生後 3～12 箇月）で 155 ng/mL 及び 131 ng/mL、802-10AC071-1 試験（生後 1.5～3 箇月）で 412 ng/mL 及び 78 ng/mL、802-10AC071-1, part C 試験（生後 5～11 箇月）で 95 ng/mL 及び 33 ng/mL であった。

0 歳児を対象に実施された 6 試験において、血漿中リドカイン及びプロピトカイン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。

2.7.2.4　特別な試験

該当資料なし

2.7.2.5　付録

表 2.7.2.5-1　顔面血管腫患者を対象とした血漿中薬物濃度（治験薬除去直後）の一覧

＜試験番号：SKA-01-06＞（5.3.3.2.1　表 16.2.10-1 の改変）

被験者識別コード	診断名	性別	年齢（歳）	塗布量（g）	塗布面積（cm^2）	測定時期	リドカイン（ng/mL）	プロピトカイン（ng/mL）
SKA01-1-09	単純性血管腫	女性	7	1	10	治験薬除去直後	5.591	2.792
SKA01-1-10	単純性血管腫	男性	4	3	30	治験薬除去直後	39.94	20.68
SKA01-1-12	単純性血管腫	女性	5	2	20	治験薬除去直後	15.96	11.53
SKA01-1-13	単純性血管腫	男性	12	10	100	治験薬除去直後	79.54	40.25
SKA01-1-14	毛細血管拡張症	女性	3	0.1	1	治験薬除去直後	3.626	1.987
SKA01-1-21	単純性血管腫	女性	4	10	100	治験薬除去直後	22.68	12.91
SKA01-1-23	毛細血管拡張症	女性	8	0.1	1	治験薬除去直後	1.948	1.235

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）

2.7　臨床概要
2.7.3　臨床的有効性

佐藤製薬株式会社

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

エムラクリーム（以下、本剤又は 5%SKA-01 クリーム）は、本邦において 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いる。今回、小児適応の追加を目的とした小児皮膚レーザー試験（SKA-01-06 試験）及び「注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」の効能追加を目的とした 4 試験（SKA-01-07～10 試験）を国内臨床試験として実施した。試験の概要を**表 2.7.3.1-1** に示した。

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。

小児の皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和に関する有効性評価では、主要評価項目は医師評価による 1～14 歳児のレーザー照射部位の局所麻酔効果（VRS）とした。副次評価項目は 6～14 歳児の被験者により評価されたレーザー照射部位の局所麻酔効果（VRS）とした。

注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和に関する有効性評価において、SKA-01-07 試験では主要評価項目を静脈穿刺時の局所麻酔効果（VAS 値）とし、副次評価項目を静脈穿刺時の局所麻酔効果（VRS）として 5%SKA-01 群とプラセボ群で比較検討した。SKA-01-08 試験では、主要評価項目を局所浸潤麻酔注射時の局所麻酔効果（VRS）とし、副次評価項目を硬膜外穿刺時の局所麻酔効果（VRS）とした。SKA-01-09 試験では、主要評価項目を局所浸潤麻酔注射時の局所麻酔効果（VRS）とし、副次評価項目を動脈穿刺時の局所麻酔効果（VRS）とした。SKA-01-10 試験では、主要評価項目をトリガーポイント注射時の局所麻酔効果（VRS）とした。

表 2.7.3.1-1 国内臨床試験（評価資料）の概要

試験番号 （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	資料区分 添付資料番号
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 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	評価資料 5.3.3.2.1
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 静脈穿刺予定部位	86	評価資料 5.3.5.1.6
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 局所浸潤麻酔注射の穿刺予定部位	23	評価資料 5.3.5.2.2
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 局所浸潤麻酔注射の穿刺予定部位	22	評価資料 5.3.5.2.3
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 トリガーポイント注射の穿刺予定部位	23	評価資料 5.3.5.2.4

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。

参考資料とした国内臨床試験は、健常成人を対象とした薬物動態試験（SKA-01-03 試験）、太田母斑又は扁平母斑を有する皮膚レーザー治療患者を対象とした用法用量検討試験（SKA-01-04 試験）、母斑又は血管腫を有する皮膚レーザー治療患者を対象とした比較臨床試験（SKA-01-05 試験）である。

参考資料とした外国臨床試験は、新生児の割礼を対象とした第Ⅲ相試験 1 試験、健常成人を対象とした第Ⅰ相試験 6 試験、静脈穿刺予定患者を対象とした第Ⅱ相試験 1 試験、伝染性軟属腫小児患者を対象とした第Ⅱ相試験 1 試験、単純性血管腫患者のレーザー照射を対象とした第Ⅲ・Ⅳ相試験 3 試験、硬膜外麻酔予定患者を対象とした 1 試験、Skin Type 別の静脈穿刺を対象とした第Ⅳ相試験 1 試験、血液透析患者の動静脈穿刺を対象とした第Ⅳ相試験 1 試験、小児の静脈穿刺を対象とした第Ⅲ・Ⅳ相試験 7 試験、小児のワクチン接種を対象にした 3 試験である。

参考資料とした国内及び外国臨床試験の概要を**表 2.7.3.1-2** に示した。

表 2.7.3.1-2 国内及び外国臨床試験（参考資料）の概要（1/2）

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	資料区分添付資料番号
SKA-01-03（日本）	日本人における薬物動態の確認及び忍容性の検討	オープン試験	5%SKA-01 クリーム 2.5 g、5 g 又は 10 g、2 時間密封塗布 顔面又は手背・前腕部	24	参考資料 5.3.3.1.2
SKA-01-04（日本）	至適塗布時間、塗布用量の検討	ランダム化 二重盲検 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 2.5 g 又は 5 g/25 cm^2、 60 又は 90 分間密封塗布、顔面	90	参考資料 5.3.4.2.1
SKA-01-05（日本）	皮膚レーザー照射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 1 g/10 cm^2（最大 10 g/100 cm^2）、 1 時間密封塗布 レーザー照射予定部位	58	参考資料 5.3.5.1.2
802-540-LC-0103（カナダ）	新生児の割礼における薬物動態、安全性及び有効性の検討	ランダム化 二重盲検 並行群間比較試験	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 1 g、60～80 分間密封塗布 割礼予定の包皮	68	参考資料 5.3.3.1.3
802-10AC050-1（スウェーデン）	至適用量の検討	ランダム化 二重盲検 自己対照比較試験 実薬対照	5%SKA-01 クリーム 0.1 g、0.25 g、0.5 g、1.0 g 又は 2.0 g/5 cm^2 又は 10 cm^2、60 分間密封塗布 両前腕部	20	参考資料 5.3.4.1.1
802-10AC051-1（スウェーデン）	塗布時間の検討	ランダム化 オープン 自己対照比較試験 実薬対照	5%SKA-01 クリーム 1 g 又は 2 g/10 cm^2 30、60、120、180、240 分間密封塗布 掌側両前腕部	20	参考資料 5.3.4.1.2
802-10AC088-2（英国）	単剤クリーム及びプラセボとの比較検討	ランダム化 二重盲検 自己対照比較試験	5%SKA-01 クリーム、5%リドカインクリーム、5%プロピトカインクリーム、プラセボ、各 2 g、30 分間及び 60 分間密封塗布両前腕部	21	参考資料 5.3.4.1.3
802-10AC003-3（スウェーデン）	静脈穿刺時の局所麻酔効果の検討	ランダム化 二重盲検 クロスオーバー試験 プラセボ対照	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 約 2 g、60 分間以上密封塗布 肘窩、手背又は前腕	35	参考資料 5.3.4.1.4
802-10AC042-1（英国）	リドカイン注射液（皮下投与、皮内投与）との比較検討	ランダム化 二重盲検 自己対照比較試験 プラセボ、リドカイン対照	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 約 3 g、60 分間密封塗布、両腕 リドカイン注射液、生理食塩水 1.0 mL 皮下投与又は 1.5 mL 皮内投与 両腕	104	参考資料 5.3.4.1.5
802-10AC007-3（スウェーデン）	薬物動態及び局所麻酔効果の経時的な検討	オープン試験	5%SKA-01 クリーム 2 g、1 時間密封塗布、大腿部	20	参考資料 5.3.4.1.6
[redacted]-P003（スウェーデン）	静脈留置針穿刺における最短塗布時間の検討	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、短時間（20～40 分）又は長時間（41～60 分）密封塗布 静脈留置針穿刺予定部位	120	参考資料 5.3.4.2.2
802-10AC070-1（スウェーデン）	小児の伝染性軟属腫除去時における薬物動態及び局所麻酔効果の検討	オープン試験	5%SKA-01 クリーム 10～16 g、約 2 時間密封塗布 伝染性軟属腫部位	10	参考資料 5.3.4.2.3
EM[redacted]01（フランス）	単純性血管腫患者のレーザー治療時における局所麻酔効果の検討	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 1 g/10 cm^2、60 分間以上密封塗布 レーザー照射予定部位	46	参考資料 5.3.5.1.3
3-EML-06（米国）	単純性血管腫小児患者のレーザー治療時における局所麻酔効果の検討	ランダム化 二重盲検 自己対照試験 プラセボ、無処置対照	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 各 2.5 g、1 時間密封塗布 レーザー照射予定部位	73	参考資料 5.3.5.1.4
051-16（カナダ）	単純性血管腫小児患者のレーザー治療時における塗布時間の検討	ランダム化 オープン 並行群間比較試験	5%SKA-01 クリーム、 1～2 g/10 cm^2、60 分間、90 分間又は 120 分間密封塗布 顔面のレーザー照射予定部位	74	参考資料 5.3.5.1.5

表 2.7.3.1-2 国内及び外国臨床試験（参考資料）の概要（2/2）

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	資料区分添付資料番号
051-45（カナダ）	硬膜外穿刺時の局所麻酔効果の検討	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 2.5 g、60～90 分間密封塗布 硬膜外穿刺予定部位	103	参考資料 5.3.5.1.7
[redacted]-EML-16（米国）	Skin Type 別の静脈穿刺における局所麻酔効果の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照試験	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 各 2.5 g、60 分間、90 分間又は 120 分間密封塗布、両肘窩	180	参考資料 5.3.5.1.8
802-10AC041-1（英国）	動静脈穿刺時の局所麻酔効果の検討	ランダム化 オープン 自己対照比較試験 リドカイン対照	5%SKA-01 クリーム 約 2.5 g、1 時間以上密封塗布 リドカイン注射液 0.5 mL 皮内投与 動静脈シャントの動脈側及び静脈側	40	参考資料 5.3.5.1.9
MA-EMA-0001（ポーランド）	小児における静脈穿刺時の局所麻酔効果の検討	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 2.5 g、60～90 分間密封塗布 静脈穿刺予定部位	121	参考資料 5.3.5.1.10
802-10AC040-1（英国）	小児白血病患者における静脈留置針穿刺時の局所麻酔効果の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照試験	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 約 2 g、約 60 分間密封塗布 静脈留置針穿刺予定部位	15	参考資料 5.3.5.1.11
802-10AC013-2（フィンランド）	小児における静脈留置針穿刺時の局所麻酔効果の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照試験	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 1～2g、60 分間以上密封塗布 静脈留置針穿刺予定部位	40	参考資料 5.3.5.1.12
802-10AC030-1（フィンランド）	小児における静脈留置針穿刺時の局所麻酔効果の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照試験	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 2 g、60 分間以上密封塗布 静脈留置針穿刺予定部位	60	参考資料 5.3.5.1.13
802-10AC004-2（スウェーデン）	小児における静脈留置針穿刺時の局所麻酔効果の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照試験	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 60 分間以上密封塗布 静脈留置針穿刺予定部位	55	参考資料 5.3.5.1.14
802-10AC002-2（スウェーデン）	小児における静脈留置針穿刺時の局所麻酔効果の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照試験	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 2 g、60 分間以上密封塗布 静脈留置針穿刺予定部位	49	参考資料 5.3.5.1.15
[redacted]-P015（スウェーデン）	小児における静脈留置針穿刺時の局所麻酔効果の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照試験	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 2 g、60 分間以上密封塗布 静脈留置針穿刺予定部位	59	参考資料 5.3.5.1.16
802-10AC019-1（スウェーデン）	小児におけるワクチン接種時の局所麻酔効果の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照試験	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 2.5g、60 分間密封塗布 ワクチン接種予定部位	60	参考資料 5.3.5.1.17
802-540-LC-0122-01（カナダ）	MMR ワクチン（生ワクチン）の免疫原性に対する影響の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照試験	SKA-01 パッチ、プラセボ 2 枚、60～180 分間貼付 ワクチン接種予定部位 及び採血予定部位	160	参考資料 5.3.5.1.18
802-540-LC-0145-01（カナダ）	5 種混合ワクチン及び B 型肝炎ワクチンの免疫原性に対する影響の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照試験	SKA-01 パッチ、プラセボ 1 枚又は 2 枚、60～180 分間貼付 ワクチン接種予定部位	165	参考資料 5.3.5.1.19

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本申請の評価資料において有効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。

参考資料とした国内臨床試験は、健常成人を対象とした薬物動態試験（SKA-01-03 試験）、太田母斑又は扁平母斑を有する皮膚レーザー治療患者を対象とした用法用量検討試験（SKA-01-04 試験）、母斑又は血管腫を有する皮膚レーザー治療患者を対象とした比較臨床試験（SKA-01-05 試験）である。

また、参考資料とした外国臨床試験は、新生児の割礼を対象とした第Ⅲ相試験 1 試験、健常成人を対象とした第Ⅰ相試験 6 試験、静脈穿刺予定患者を対象とした第Ⅱ相試験 1 試験、伝染性軟属腫小児患者を対象とした第Ⅱ相試験 1 試験、単純性血管腫患者のレーザー照射を対象とした第Ⅲ・Ⅳ相試験 3 試験、硬膜外麻酔予定患者を対象とした 1 試験、Skin Type 別の静脈穿刺を対象とした第Ⅳ相試験 1 試験、血液透析患者の動静脈穿刺を対象とした第Ⅳ相試験 1 試験、小児の静脈穿刺を対象とした第Ⅲ・Ⅳ相試験 7 試験、小児のワクチン接種を対象にした 3 試験である。

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

2.7.3.2.1 小児血管腫、母斑患者における SKA-01 の一般臨床試験（試験番号：SKA-01-06）

血管腫（単純性血管腫、苺状血管腫、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の患者を対象に、5%SKA-01 クリームの有効性及び安全性をオープン試験で検討した。

主要評価項目は、治験責任医師又は治験分担医師によるレーザー照射部位の局所麻酔効果（VRS）とした。副次評価項目は、被験者（6 歳以上 14 歳以下）によるレーザー照射部位の局所麻酔効果（VRS）とした。

本試験に登録された 30 例（0 歳児：6 例、1～14 歳児：24 例）のうち、中止又は脱落した症例はなく、全症例が治験を完了した。本試験では治験実施計画書から逸脱した症例はなかった。

有効性評価の対象である 1～14 歳児の 24 例全症例が FAS 及び PPS の対象として採用され、FAS と PPS は同一の集団構成であった。

(1) 主要評価項目

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部位の局所麻酔効果（VRS）に関し、FAS における解析結果を**表 2.7.3.2-1** 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%（95%信頼区間：48.9～87.4%）であった。

表 2.7.3.2-1 レーザー照射部位の局所麻酔効果（医師の評価による VRS）
＜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

(2) 副次評価項目

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部位の局所麻酔効果（VRS）に関し、FAS における解析結果を**表 2.7.3.2-2** 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%（95%信頼区間：26.2～87.8%）であった。

表 2.7.3.2-2 レーザー照射部位の局所麻酔効果（被験者の評価による VRS）
＜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

(3) 局所麻酔効果に関する医師の評価と被験者の評価との相関

レーザー照射部位の局所麻酔効果（VRS）について、年齢が 6～14 歳の症例を対象とした医師の評価結果と被験者の評価結果のクロス集計の結果を**表 2.7.3.2-3** に示した。

被験者による VRS と医師による VRS が一致していた症例は 5 例（50.0%）であり、被験者と医師の VRS が 2 段階以上分かれた症例は 2 例（20.0%）であった。被験者による VRS と医師による VRS の評価結果の相関係数（Spearman の順位相関係数）は 0.2876 であった。

表 2.7.3.2-3 レーザー照射部位の局所麻酔効果（VRS）のクロス集計（6～14 歳児）
＜試験番号：SKA-01-06＞（5.3.3.2.1 表 11.4-10 を引用）

被験者評価による VRS	医師評価による VRS				相関係数
	痛くない	すこし痛い	痛い	すごく痛い	
痛くない	1	0	0	0	0.2876
すこし痛い	1	4	0	0	
痛い	1	2	0	0	
すごく痛い	0	1	0	0	

以上の結果より、5%SKA-01 クリームは、血管腫（単純性血管腫、苺状血管腫、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、レーザー照射部位 10 cm^2 あたり 1 g の塗布量での 60 分間密封塗布で高い局所麻酔効果を示した。

2.7.3.2.2 静脈穿刺予定患者における SKA-01 の比較臨床試験（試験番号：SKA-01-07）

静脈穿刺予定患者を対象に、5%SKA-01 クリームの有効性及び安全性をランダム化二重盲検並行群間比較試験で検討した。

主要評価項目は静脈穿刺時の局所麻酔効果（VAS 値）とし、副次評価項目は静脈穿刺時の局所麻酔効果（VRS）とした。

治験薬塗布症例 86 例のうち、FAS 不採用となった症例はなく、FAS 採用症例は 86 例となった。FAS の 86 例のうち、PPS 不採用となった症例はなく、PPS 採用症例も 86 例となり、FAS と PPS は同一の集団構成となった。

(1) 主要評価項目

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 2.7.3.2-4** 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 2.7.3.2-4 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 2.7.3.2-5** に、投与群別の box-plot を**図 2.7.3.2-1** 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 2.7.3.2-5 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			

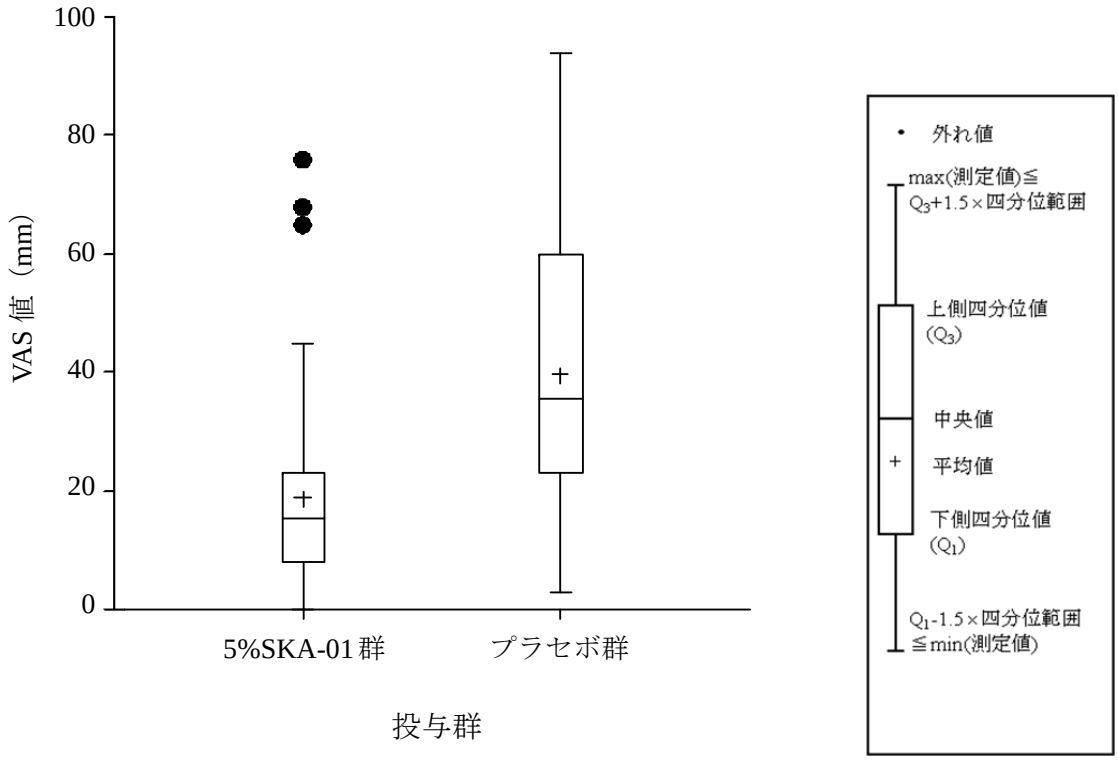


図 2.7.3.2-1 静脈穿刺時の VAS 値の box-plot（FAS）＜試験番号：SKA-01-07＞
（5.3.5.1.6 図 11.4-1 を引用）

（2） 副次評価項目

FAS を対象とし、副次評価項目である静脈穿刺時の局所麻酔効果（VRS）を投与群別に要約し比較した結果を**表 2.7.3.2-6** に、静脈穿刺時の VRS を「無痛」、「無痛以外」に分類し、投与群間で比較した結果を**表 2.7.3.2-7** に示した。

プラセボ群では「痛くない」が 2 例（4.5%）、「すこし痛い」が 25 例（56.8%）、「痛い」が 16 例（36.4%）、「すごく痛い」が 1 例（2.3%）であったのに対し、5%SKA-01 群では「痛くない」が 13 例（31.0%）、「すこし痛い」が 27 例（64.3%）、「痛い」が 2 例（4.8%）で、「すごく痛い」と評価した症例はなかった。

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；$P=0.001$）。

表 2.7.3.2-6 静脈穿刺時の VRS（FAS）＜試験番号：SKA-01-07＞

（5.3.5.1.6 表 11.4-3 の改変）

投与群	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（%）		有効率の差（%）	有効率の差の95%信頼区間（%）		Wilcoxon順位和検定	
		痛くない	すこし痛い	痛い	すごく痛い			下限値	上限値		下限値	上限値	検定統計量	*P* 値
5%SKA-01群	42	13 (31.0)	27 (64.3)	2 (4.8)	0 (0.0)	40	95.2	83.8	99.4	33.9	15.8	52.0	-4.436	<0.001
プラセボ群	44	2 (4.5)	25 (56.8)	16 (36.4)	1 (2.3)	27	61.4	50.9	81.4					

( ) : %

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

有効率の差=5%SKA-01 群 - プラセボ群

表 2.7.3.2-7 静脈穿刺時の VRS（無痛、無痛以外）（FAS）＜試験番号：SKA-01-07＞

（5.3.5.1.6 表 11.4-4 を引用）

投与群	解析対象症例数	VRS		Fisher の直接確率計算法 *P* 値
		無痛※1	無痛以外※2	
5%SKA-01 群	42	13 (31.0)	29 (69.0)	0.001
プラセボ群	44	2 (4.5)	42 (95.5)	

※1：「痛くない」

※2：「すこし痛い」、「痛い」及び「すごく痛い」

( ) : %

以上の結果より、5%SKA-01 クリームは、静脈穿刺時の疼痛に対して、2 g・20 cm^2 の塗布用量・塗布面積での 60 分間密封塗布で SKA-01 プラセボクリームに比して有意に高い局所麻酔効果を示した。

2.7.3.2.3 硬膜外ブロック予定患者における SKA-01 の一般臨床試験（試験番号：SKA-01-08）

腰部硬膜外ブロック予定患者を対象に 5%SKA-01 クリームの有効性及び安全性をオープン試験で検討した。

主要評価項目は局所浸潤麻酔注射時の局所麻酔効果（VRS）とし、副次評価項目は硬膜外穿刺時の局所麻酔効果（VRS）とした。

治験薬塗布症例 23 例のうち、FAS 不採用症例はなく、FAS 採用症例数は 23 例となった。FAS の 23 例のうち、治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬の使用）が認められた 2 例を PPS 不採用とし、PPS 採用症例数は 21 例となった。

(1) 主要評価項目

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局所浸潤麻酔注射時の局所麻酔効果（VRS）を要約した結果を**表 2.7.3.2-8** に示した。

解析対象 23 例のうち、「痛くない」が 11 例（47.8%）、「すこし痛い」が 11 例（47.8%）、「痛い」が 1 例（4.3%）で、「すごく痛い」と評価した症例はなかった。VRS が「痛くない」及び「すこし痛い」である有効症例数は 22 例で、有効率は 95.7%であった。

表 2.7.3.2-8 局所浸潤麻酔注射時の VRS（FAS）＜試験番号：SKA-01-08＞

（5.3.5.2.2 表 11.4-1 を引用）

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
23	11 (47.8)	11 (47.8)	1 (4.3)	0 (0.0)	22	95.7	78.1	99.9

( ) : %
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 / 解析対象例数×100

(2) 副次評価項目

FAS を対象として、副次評価項目である硬膜外穿刺時の局所麻酔効果（VRS）を要約した結果を**表 2.7.3.2-9** に示した。

解析対象 23 例のうち、「痛くない」が 15 例（65.2%）、「すこし痛い」が 5 例（21.7%）、「痛い」が 1 例（4.3%）、「すごく痛い」が 2 例（8.7%）であった。VRS が「痛くない」及び「すこし痛い」である有効症例数は 20 例で、有効率は 87.0%であった。

表 2.7.3.2-9 硬膜外穿刺時の VRS（FAS）＜試験番号：SKA-01-08＞

（5.3.5.2.2 表 11.4-2 を引用）

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
23	15 (65.2)	5 (21.7)	1 (4.3)	2 (8.7)	20	87.0	66.4	97.2

( )：%
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 / 解析対象例数×100

以上の結果から、5%SKA-01 クリームは、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、2 g・20 cm^2 の塗布用量・塗布面積での 60 分間密封塗布で高い局所麻酔効果を示した。

2.7.3.2.4 動脈穿刺予定患者における SKA-01 の一般臨床試験（試験番号：SKA-01-09）

動脈穿刺予定患者を対象に 5%SKA-01 クリームの有効性及び安全性をオープン試験で検討した。

主要評価項目は局所浸潤麻酔注射時の局所麻酔効果（VRS）とし、副次評価項目は動脈穿刺時の局所麻酔効果（VRS）とした。

治験薬塗布症例 22 例のうち､1 例で治験薬塗布開始後にテガダーム ™ が剥離したために治験薬塗布を中止した。この症例では、その後の局所浸潤麻酔注射時並びに動脈穿刺時の局所麻酔効果を評価されなかったことから FAS 不採用となり、FAS 採用症例数は 21 例となった。FAS 採用症例 21 例のうち、PPS 不採用となった症例はなく、FAS と PPS は同一の集団構成となった。

(1) 主要評価項目

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局所浸潤麻酔注射時の局所麻酔効果（VRS）を要約した結果を**表 2.7.3.2-10** に示した。

解析対象 21 例のうち、「痛くない」が 12 例（57.1%)、「すこし痛い」が 8 例（38.1%)、「痛い」が 1 例（4.8%）で、「すごく痛い」と評価した症例はなかった。VRS が「痛くない」及び「すこし痛い」である有効症例数は 20 例で、有効率は 95.2%であった。

表 2.7.3.2-10 局所浸潤麻酔注射時の VRS（FAS）＜試験番号：SKA-01-09＞

（5.3.5.2.3 表 11.4-1 を引用）

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
21	12 (57.1)	8 (38.1)	1 (4.8)	0 (0.0)	20	95.2	76.2	99.9

( ) : %
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 / 解析対象例数×100

(2) 副次評価項目

FAS を対象として、副次評価項目である動脈穿刺時の局所麻酔効果（VRS）を要約した結果を**表 2.7.3.2-11** に示した。

解析対象 21 例のうち、「痛くない」が 15 例（71.4%)、「すこし痛い」が 6 例（28.6%）で、「痛い」、「すごく痛い」と評価した症例はなかった。VRS が「痛くない」及び「すこし痛い」である有効症例数は 21 例で、有効率は 100.0%であった。

表 2.7.3.2-11 動脈穿刺時の VRS（FAS）＜試験番号：SKA-01-09＞

（5.3.5.2.3 表 11.4-2 を引用）

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
21	15 (71.4)	6 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	21	100.0	86.7	100.0

( )：%
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 / 解析対象例数×100

以上の結果より、5%SKA-01 クリームは、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、2 g・20 cm^2 の塗布用量・塗布面積での 60 分間密封塗布で高い局所麻酔効果を示した。

2.7.3.2.5 トリガーポイント注射予定患者における SKA-01 の一般臨床試験（試験番号：SKA-01-10）

トリガーポイント注射予定患者を対象に 5%SKA-01 クリームの有効性及び安全性をオープン試験で検討した。

主要評価項目はトリガーポイント注射時の局所麻酔効果（VRS）とした。

治験薬塗布症例 23 例のうち、FAS 不採用症例はなく、FAS 採用症例数は 23 例となった。うち、PPS 不採用となった症例はなく、全症例が PPS 採用となり、FAS と PPS は同一の集団構成となった。

(1) 主要評価項目

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トリガーポイント注射時の局所麻酔効果（VRS）を要約した結果を**表 2.7.3.2-12** に示した。

解析対象 23 例のうち、「痛くない」が 15 例（65.2%）、「すこし痛い」が 8 例（34.8%）で、「痛い」、「すごく痛い」と評価した症例はなかった。VRS が「痛くない」及び「すこし痛い」である有効症例数は 23 例で、有効率は 100.0%であった。

表 2.7.3.2-12 トリガーポイント注射時の VRS（FAS）＜試験番号：SKA-01-10＞

（5.3.5.2.4 表 11.4-1 を引用）

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
23	15 (65.2)	8 (34.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	23	100.0	87.8	100.0

( ) : %
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 / 解析対象例数×100

以上の結果より、5%SKA-01 クリームは、トリガーポイント注射時の疼痛に対して、2 g・20 cm^2 の塗布用量・塗布面積での 60 分間密封塗布で高い局所麻酔効果を示した。

2.7.3.2.6 健常成人男子を対象とした SKA-01 の薬物動態試験（国内第Ⅰ相臨床試験）（試験番号：SKA-01-03）

本邦において、健常成人男性 24 例を対象に、5%SKA-01 クリーム 2 時間塗布の薬物動態を塗布量及び塗布部位にて比較検討した。試験は顔面低用量群（2.5 g/25 cm^2）、顔面中用量群（5 g /50 cm^2）、顔面高用量群（10 g/100 cm^2）及び手背・前腕部群（5 g/50 cm^2）の 4 群（各群 6 例）で、オープン試験のデザインで実施した。有効性に関しては、ピンプリック法により塗布部位と非塗布部位を比較して局所麻酔効果の有無を被験者が判定した。

局所麻酔効果「あり」の症例数を**表 2.7.3.2-13** に示した。顔面塗布群では、薬剤除去直後（塗布 2 時間後）において、全ての被験者で局所麻酔効果が認められ、塗布 3 時間後までは、それぞれ 6 例中 5～6 例の被験者で局所麻酔効果が認められた。いずれの塗布用量においても塗布 12 時間後には全ての被験者で局所麻酔効果が消失した。

手背・前腕部群では、薬剤除去直後（塗布 2 時間後）において、「手背」部位でのみ効果が認められなかった 1 例を除く 6 例中 5 例の被験者の「手背」及び「前腕部」部位に局所麻酔効果が認められた。その後、塗布 2.5 時間及び 3 時間後の時点では全ての被験者で局所麻酔効果が認められ、また、塗布 12 時間後においても 50%（6 例中 3 例）の被験者の「手背」及び「前腕部」の両方に局所麻酔効果が認められた。塗布 24 時間後には全ての被験者で局所麻酔効果が消失した。

表 2.7.3.2-13 局所麻酔効果「あり」[※1]症例数
＜試験番号：SKA-01-03＞（5.3.3.1.2 表 14.2.2 の改変）

群	塗布部位	例数	塗布後時間				
			2 時間	2.5 時間	3 時間	12 時間	24 時間[※2]
顔面低用量群	顔面	6	6 (100%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	0 (0%)	－
顔面中用量群	顔面	6	6 (100%)	6 (100%)	5 (83.3%)	0 (0%)	－
顔面高用量群	顔面(右)・頚部(右)	6	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	0 (0%)	－
	顔面(左)・頚部(左)	6	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	0 (0%)	－
手背・前腕部群	手背	6	5 (83.3%)	6 (100%)	6 (100%)	3 (50.0%)	0 (0%)
	前腕部	6	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	3 (50.0%)	0 (0%)

※1： マンドリン線を用いて、できるだけ同じ強さで 3 回くぼみができる程度に軽く皮膚を刺激した際の感覚の差
※2： 塗布後 12 時間の時点で局所麻酔効果が持続している場合のみに実施

2.7.3.2.7 新生児の割礼における薬物動態、安全性及び有効性の検討（報告書番号：802-540-LC-0103）

カナダにおいて、正期産新生児 68 例（生後 0～4 日）を対象に包皮へ 5%SKA-01 クリーム又はプラセボ 1 g を 60～80 分間塗布し、割礼施行時の有効性を評価した。有効性評価として、被験者の様子を撮影した。ビデオにて割礼時の痛みを評価者が観察して NFCS※1、NIPS※2 及び啼泣時間を用いて評価した。試験は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。

APT 解析対象 59 例について有効性を評価した。NFCS 及び啼泣時間の評価において、プラセボ群に比べて 5%SKA-01 群で局所麻酔効果が有意に高かった（多変量分散分析；$P<0.05$）。一方、NIPS では有意差は認められなかった（多変量分散分析；$P>0.05$）。

※1： NFCS（Neonatal Facial Coding System）は顔の表情を 10 項目で評価し、0～10 点でスコア化する。

※2： NIPS（Neonatal Infant Pain Scale）は顔の表情に加えて体の動き、呼吸パターン、覚醒状態も含めて評価し、0～7 点でスコア化する。

2.7.3.2.8 健常成人における至適用量検討試験（報告書番号：802-10AC050-1）

スウェーデンにおいて、健常成人 20 例を対象に、5%SKA-01 クリーム 0.1、0.25、0.5、1.0、2.0 g を左右前腕部の各5箇所(5 cm^2 又は10 cm^2)に60分間密封塗布し、注射針皮下穿刺時の疼痛(VAS)、注射針接触時の感覚の有無、ピンプリック法の 3 種類の方法で局所麻酔効果を評価した。試験はランダム化オープン自己対照比較試験のデザインで実施した。

5%SKA-01 クリーム塗布 60 分後に注射針を皮下に穿刺した際の VAS 値を**図 2.7.3.2-2** に示した。最も有効であった用量は、塗布面積 5 cm^2 では 0.5 g、塗布面積 10 cm^2 では 1.0 g であり、更に用量を増やしても VAS 値の低下はみられなかった。

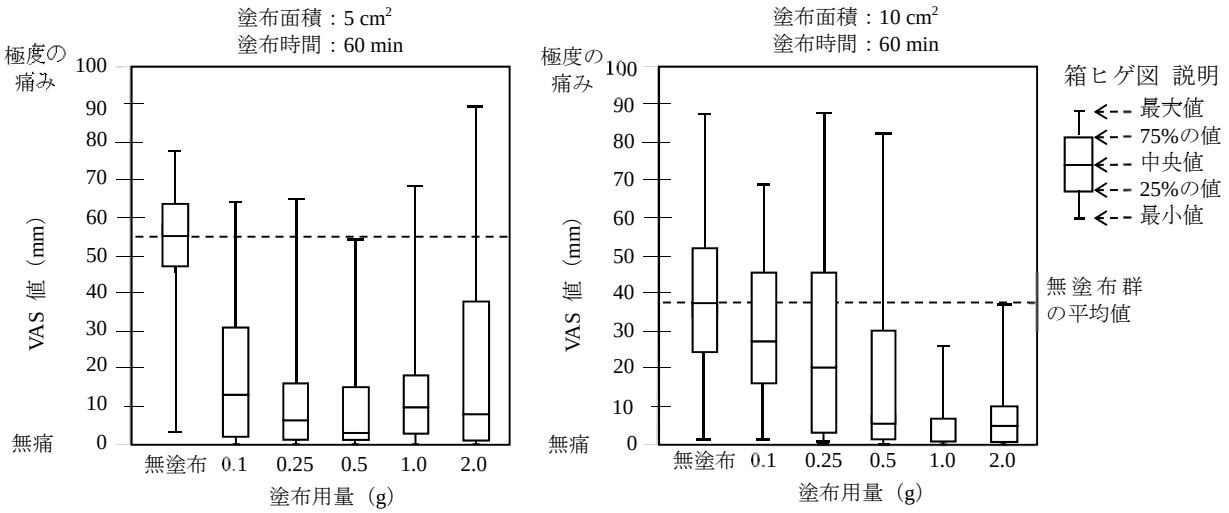


図 2.7.3.2-2 注射針皮下穿刺時の VAS 値

＜報告書番号：802-10AC050-1＞（5.3.4.1.1 Figure 4、Figure 11 の改変）

注射針を接触させた時の感覚試験において、最も有効であった用量は、塗布面積5 cm^2 では0.5 g、塗布面積 10 cm^2 では 1.0 g 又は 2.0 g であった。塗布面積 5 cm^2、10 cm^2 ともに、塗布 90 分、120 分で感覚「無」であった被験者が最も多いという傾向がみられた。塗布後 180 分、240 分では、感覚「無」であった被験者数は減少した。

ピンプリック法において最も無痛回数が多かった用量は、塗布面積 5 cm^2 及び 10 cm^2 でそれぞれ 0.5 g 及び 1.0 g であった。塗布面積 5 cm^2、10 cm^2 ともに、塗布後 90 分、120 分で無痛回数が最も高いという傾向がみられた。塗布後 180 分、240 分では、無痛回数は減少した。

以上の結果から、最も効果が高かった 5%SKA-01 クリームの用量は塗布面積 5 cm^2 で 0.5 g、10 cm^2 で 1.0 g であり、塗布時間 60 分では 0.1 g/cm^2 が本剤の至適用量であることが示唆された。

2.7.3.2.9 健常成人における至適用量及び塗布時間の検討試験（報告書番号：802-10AC051-1）

スウェーデンにおいて、健常成人 20 例を対象に、5%SKA-01 クリーム 1 g 及び 2 g を左右前腕部の各 5 箇所（各 10 cm^2）に 30、60、120、180 及び 240 分間密封塗布し、注射針皮下穿刺時の疼痛（VAS）、注射針接触時の感覚、ピンプリック法の 3 種類の方法で局所麻酔効果を評価した。試験はランダム化オープン自己対照比較試験のデザインで実施した。

5%SKA-01 クリーム除去直後に注射針を皮下に穿刺した際の VAS 値を図 2.7.3.2-3 に示した。30 分間塗布においては、1 g 及び 2 g のいずれの用量を用いた場合も、無塗布群に比べて VAS 値の低下が見られたが、個体間の変動が大きかった。塗布時間を 60 分間とすると更に VAS 値が小さくなり、120、180 及び 240 分間塗布により、ほとんどの被験者が疼痛を感じなくなった。塗布時間の増加により局所麻酔効果は増強され、特に 60 分間以上の塗布時間において顕著であった。120 分間以上塗布においては、全ての被験者がごくわずかな痛みしか感じていなかった。

また、5%SKA-01 クリーム除去後、穿刺試験実施までの時間が長くなるほど局所麻酔効果は増強され、特に短時間塗布（30 分間及び 60 分間塗布）で顕著であった。

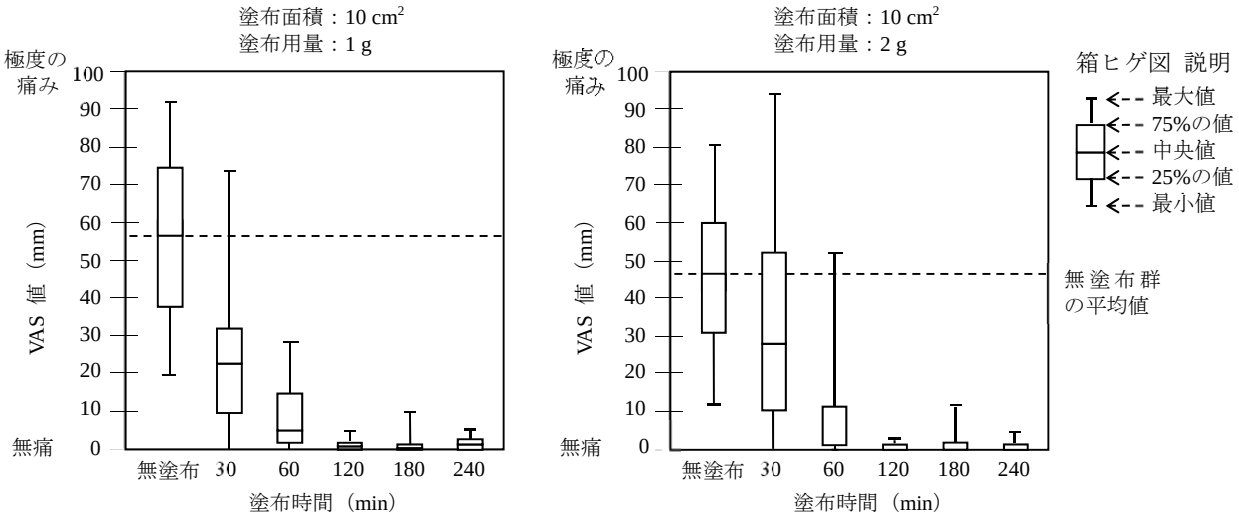


図 2.7.3.2-3 注射針皮下穿刺時の VAS 値

＜報告書番号：802-10AC051-1＞（5.3.4.1.2 Fig. 5、Fig. 6 の改変）

注射針を接触させた時の感覚試験において、1 g 及び 2 g 塗布では同様の結果が得られた。治験薬除去直後の評価では、塗布時間とともに無感覚の被験者が増加し、240 分間塗布では全例が無感覚となった。30 分間及び 60 分間塗布では、時間経過とともに無感覚の被験者が多くなった後、減少した。

ピンプリック法において、塗布面積 10 cm^2 あたり 1 g 及び 2 g の 5%SKA-0 クリームを 30 分間塗布した場合の除去直後の無痛率（全被験者の刺激回数に対する無痛回数の割合）は、それぞれ 2%及び 15%であったが、60 分間塗布した場合の除去直後の無痛率はそれぞれ 70%及び 90%となった。120 分間塗布した場合の除去直後の無痛率は、1 g 塗布で 95%、2 g 塗布で 100%であった。

30 分間及び 60 分間の短時間塗布では、塗布 240 分後には皮膚麻酔効果が減少することがわかり、麻酔効果の持続時間は長時間塗布した方がより長くなることが示唆された。

3 種類の局所麻酔効果の評価から、塗布面積 10 cm^2 あたり 1 g 又は 2 g の 5%SKA-01 クリームを 60 分間以上塗布すると、著明な局所麻酔効果が得られ、最も効果が期待できる塗布時間は 120 分間と考えられた。また、塗布面積 10 cm^2 あたり、1 g 及び 2 g を塗布した場合、有効性に塗布用量による大きな差がないことが示された。

2.7.3.2.10 健常成人における単剤クリームとの比較臨床試験（報告書番号：802-10AC088-2）

英国において、健常成人 21 例を対象に左右前腕の計 8 箇所へ 5%SKA-01 クリーム、5%リドカインクリーム､5%プロピトカインクリーム及びプラセボ各 2 g を 30 分間及び 60 分間密封塗布し、有効性を評価した。有効性評価として、歯科用注射針（27 G）の後部を用いて 10 回刺激し、ピンプリック法により無痛回数を評価した。また、短針（27 G）を用いた針刺入テスト時の痛みを被験者が VAS で評価した（VAS：0～100 mm)。試験はランダム化二重盲検自己対照比較試験のデザインで実施した。

ピンプリック法の結果及び解析結果を**表 2.7.3.2-14** 及び**表 2.7.3.2-15** に示した。5%SKA-01 クリームの平均無痛回数は､30 分間塗布及び 60 分間塗布においてそれぞれ 2.9 及び 7.5 を示した。一方､リドカインクリームでは 1.0 及び 3.2､プロピトカインクリームでは 1.5 及び 5.3 を示した。プラセボでは 0.1 及び 0.2 を示し、この試験にて疼痛が誘発されていることが実証された。統計解析結果に対して符号検定を行った結果､30 分間塗布において 5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた（*P*=0.0020)。60 分間塗布において 5%SKA-01 クリームはプラセボ及び 5%リドカインクリームに比べて有意な局所麻酔効果が認められた(*P*<0.0001 及び *P*=0.0002)。

表 2.7.3.2-14 各治験薬塗布後のピンプリック法の無痛回数結果（n=21）
＜報告書番号：802-10AC088-2＞（5.3.4.1.3 Table Ⅰの改変）

治験薬		30 分間塗布	60 分間塗布
5%SKA-01	平均±SD	2.9±4.1	7.5±4.3
	中央値（範囲）	0（0～10）	10（0～10）
5%リドカイン	平均±SD	1.0±1.8	3.2±4.3
	中央値（範囲）	0（0～7）	0（0～10）
5%プロピトカイン	平均±SD	1.5±2.7	5.3±4.8
	中央値（範囲）	0（0～10）	5（0～10）
プラセボ	平均±SD	0.1±0.4	0.2±0.7
	中央値（範囲）	0（0～2）	0（0～3）

表 2.7.3.2-15 ピンプリック法における統計解析結果（n=21）
＜報告書番号：802-10AC088-2＞（5.3.4.1.3 Table Ⅱの改変）

	30 分間塗布				60 分間塗布			
符号検定	-	0	+	*P* 値	-	0	+	*P* 値
5%SKA-01－プラセボ	0	12	9	0.0020	0	4	17	<0.0001
5%SKA-01－5%リドカイン	4	9	8	0.1938	0	9	12	0.0002
5%SKA-01－5%プロピトカイン	4	11	6	0.3770	2	11	8	0.0547

針刺入テストの結果及び解析結果を**表 2.7.3.2-16** 及び**表 2.7.3.2-17** に示した。統計解析結果に対して符号検定を行った結果、60 分間塗布において 5%SKA-01 クリームはプラセボ、5%リドカインクリーム及び 5%プロピトカインクリームに比べて有意な局所麻酔効果が認められた（*P*<0.0001、*P*=0.0245 及び *P*=0.0037）。

表 2.7.3.2-16 被験者による針刺入テスト時の VAS 評価（n=21）
＜報告書番号：802-10AC088-2＞（5.3.4.1.3 Table Ⅲの改変）

治験薬		30 分間塗布	60 分間塗布
5%SKA-01	平均±SD	30.7±31.4	7.6±14.0
	中央値（範囲）	21（0～96）	0（0～49）
5%リドカイン	平均±SD	34.6±30.2	17.5±21.2
	中央値（範囲）	30（1～97）	9（0～63）
5%プロピトカイン	平均±SD	30.9±23.8	18.1±25.0
	中央値（範囲）	24（0～94）	10（0～99）
プラセボ	平均±SD	45.5±26.9	39.5±30.4
	中央値（範囲）	47（2～96）	24（4～91）

表 2.7.3.2-17 針刺入テストにおける統計解析結果（n=21）
＜報告書番号：802-10AC088-2＞（5.3.4.1.3 Table Ⅳの改変）

	30 分間塗布				60 分間塗布			
符号検定	-	0	+	*P* 値	-	0	+	*P* 値
5%SKA-01－プラセボ	14	0	7	0.0946	21	0	0	<0.0001
5%SKA-01－5%リドカイン	13	0	8	0.1917	13	4	4	0.0245
5%SKA-01－5%プロピトカイン	10	0	11	0.5000	13	6	2	0.0037

本試験におけるピンプリック法及び針刺入テストの結果から、5%SKA-01 クリームは 5%リドカインクリーム及び 5%プロピトカインクリームに比べて優れた局所麻酔効果を有すること確認された。

2.7.3.2.11　健常成人の静脈穿刺における比較臨床試験（報告書番号：802-10AC003-3）

スウェーデンにおいて、健常成人 31 例を対象に肘窩、手背又は前腕へ 5%SKA-01 クリーム及びプラセボ約 2 g を 60 分間以上塗布し、静脈穿刺時の有効性を評価した。有効性評価として、静脈穿刺時の痛みを被験者が VAS で評価した（VAS：0～100 mm）。試験はランダム化二重盲検クロスオーバー試験のデザインで実施した。

静脈穿刺時の被験者による VAS 評価の結果を**表 2.7.3.2-18** に示した。5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた（Wilcoxon 符号順位検定；*P*<0.001）。

表 2.7.3.2-18　静脈穿刺時の被験者による VAS 評価

＜報告書番号：802-10AC003-3＞（5.3.4.1.4　Table 5 の改変）

治験薬	被験者による VAS 評価		Wilcoxon 符号順位検定
	平均±SD	中央値（範囲）	
SKA-01	14.65±15.30	7.8（0～49.75）	*P*<0.001
プラセボ	56.73±28.43	56.7（5～100）	

2.7.3.2.12 健常成人におけるリドカイン注射液との比較臨床試験（報告書番号：802-10AC042-1）

英国において、健常成人 104 例を対象に左右肘窩及び手首の計 4 箇所へ 5%SKA-01 クリーム、プラセボ、1%リドカイン注射液及び生理食塩水を投与し、有効性を評価した。5%SKA-01 クリーム及びプラセボは約 3 g を 60 分間密封塗布し、1%リドカイン注射液及び生理食塩水は 1.0 mL を皮下投与（試験Ⅰ）又は 1.5 mL を皮内投与（試験Ⅱ）した。有効性評価として、ピンプリック法及び注射針穿刺時の疼痛を評価した。試験はランダム化二重盲検自己対照比較試験のデザインで実施した。

（1） ピンプリック法による有痛回数の評価

試験Ⅰ（リドカイン注射液及び生理食塩水：皮下投与）において、有痛回数を評価した結果、5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて、有痛回数が有意に少なかった（Wilcoxon 符号順位検定；$P<0.001$）。さらに、5%SKA-01 クリームはリドカイン皮下投与と比べても有痛回数が有意に少なかった（Wilcoxon 符号順位検定；$P=0.05$）。また、リドカイン皮下投与は生理食塩水皮下投与よりも有意に高い局所麻酔効果が認められた（Wilcoxon 符号順位検定；$P<0.05$）。

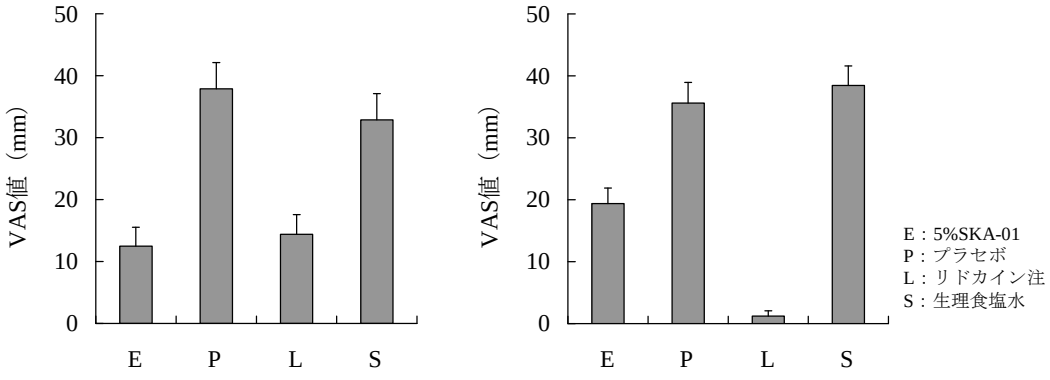
試験Ⅱ（リドカイン注射液及び生理食塩水：皮内投与）において、有痛回数を評価した結果、5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて、有痛回数が有意に少なかった（Wilcoxon 符号順位検定；$P<0.001$）。また、リドカイン皮内投与は生理食塩水皮内投与に比べて、有痛回数が有意に少なかった（Wilcoxon 符号順位検定；$P<0.001$）。しかしながら、試験Ⅰの結果とは対照的にリドカイン皮内投与は 5%SKA-01 クリームに比べて有意に高い局所麻酔効果を示した（Wilcoxon 符号順位検定；$P<0.001$）。

（2） 注射針穿刺時の VAS 評価

試験Ⅰ及びⅡにおける被験者による注射針穿刺時の VAS 評価を**図 2.7.3.2-4** に示した。

試験Ⅰ（リドカイン注射液及び生理食塩水：皮下投与）において、注射針穿刺時の痛みを VAS で評価した結果、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が認められた（Wilcoxon 符号順位検定；$P<0.01$）。5%SKA-01 クリームとリドカイン皮下投与では有意差は認められなかった。リドカイン皮下投与は生理食塩水皮下投与よりも有意に高い局所麻酔効果が認められた（Wilcoxon 符号順位検定；$P<0.001$）。

注射針穿刺時の VAS 評価においてもピンプリック法と同様な結果が得られた。ピンプリック法による有痛回数の評価及び注射針穿刺時の VAS 評価では、いずれもリドカイン皮内投与が皮下投与より有意に低い値を示した（Wilcoxon 符号順位検定；$P<0.01$）。



（L，Sは1 mL皮下投与時のスコアを示す。）　（L，Sは1.5 mL皮内投与時のスコアを示す。）

図 2.7.3.2-4 被験者による注射針穿刺時の疼痛 VAS 評価

＜報告書番号：802-10AC042-1＞（5.3.4.1.5 Figure 2、Figure 4 の改変）

(3) 注射針穿刺時の VRS 評価

試験Ⅰ及びⅡにおける被験者による注射針穿刺時の VRS 評価を**表 2.7.3.2-19** に示した。

試験Ⅰ（リドカイン注射液及び生理食塩水：皮下投与）において、5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果はリドカイン皮下投与と同程度であった（Wilcoxon 符号順位検定；*P*=ns）。

試験Ⅱ（リドカイン注射液及び生理食塩水：皮内投与）において、リドカイン皮内投与は 5%SKA-01 クリームに比べてより高い局所麻酔効果が認められた（Wilcoxon 符号順位検定；*P*<0.001）。

表 2.7.3.2-19 被験者による注射針穿刺時の疼痛 VRS 評価

＜報告書番号：802-10AC042-1＞（5.3.4.1.5 Table 1、Table 2 の改変）

試験	治験薬	被験者による疼痛 VRS 評価				Wilcoxon 符号順位検定 5%SKA-01 クリーム vs 1%リドカイン注射液
		痛くない	少し痛い	痛い	すごく痛い	
試験Ⅰ（n=49）	5%SKA-01 クリーム	27 例	14 例	6 例	2 例	*P*=ns
	プラセボ	6 例	19 例	16 例	8 例	
	1%リドカイン注射液	24 例	15 例	8 例	2 例	
	生理食塩水	14 例	15 例	14 例	6 例	
試験Ⅱ（n=55）	5%SKA-01 クリーム	14 例	31 例	10 例	0 例	*P*<0.001
	プラセボ	3 例	24 例	23 例	5 例	
	1%リドカイン注射液	51 例	2 例	1 例	1 例	
	生理食塩水	5 例	17 例	27 例	6 例	

(4) 治験薬投与時の不快感評価

試験Ⅰ及びⅡにおける被験者による治験薬投与時の不快感を VAS 及び VRS で評価した。治験薬投与時の不快感の VAS 評価において、リドカイン皮下投与及び皮内投与は 5%SKA-01 クリームに比べて VAS 値が有意に大きかった（Wilcoxon 符号順位検定；*P*<0.001）。これは VRS 評価においても同様であった。リドカイン皮下投与及び皮内投与の間に有意差は認められなかった。

2.7.3.2.13 健常成人における大腿部塗布時の薬物動態／薬力学試験（報告書番号：802-10AC007-3）

スウェーデンにおいて、健常成人 20 例を対象に 5%SKA-01 クリーム 20 g を大腿部に 60 分間塗布時の有効性を経時的に評価した。有効性評価として、ピンプリック法による無痛回数を評価した。試験はオープン試験で実施した。

ピンプリック法の結果を**図 2.7.3.2-5** に示した。無痛回数が 10 回（完全無痛）であった症例は、5%SKA-01 クリーム塗布後 120 分まで全症例であり、塗布後 180 分では 17 例（85%）であったが、塗布後 240 分では 5 例（25%）と減少した。

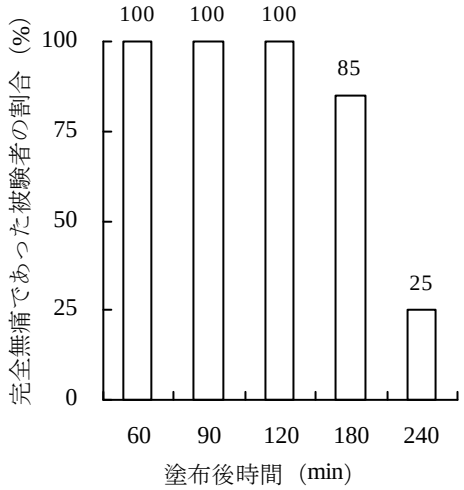


図 2.7.3.2-5 各塗布後時間における完全無痛であった被験者の割合
＜報告書番号：802-10AC007-3＞（5.3.4.1.6 Table Ⅰの引用）

2.7.3.2.14 皮膚レーザー治療患者における SKA-01 の用法・用量検討試験（国内第Ⅱ相臨床試験）（試験番号：SKA-01-04）

顔面に太田母斑あるいは扁平母斑を有し、レーザー治療を受ける患者 90 例を対象とし、レーザー照射時の局所麻酔効果を基に、5%SKA-01 クリームの至適用法・用量をランダム化二重盲検並行群間比較試験で検討した。

（1）主要評価項目：レーザー照射部位の局所麻酔効果（VAS 値）

主要評価項目であるレーザー照射部位の局所麻酔効果（VAS 値）に関し、FAS における解析結果を**表 2.7.3.2-20** に示した。

5%SKA-01 群とプラセボ群の VAS 値の平均±SD は、60 分間・2.5 g/25 cm^2 群では 9.8±17.4 mm と 56.9±24.4 mm、90 分間・2.5 g/25 cm^2 群では 19.3±21.5 mm と 59.3±28.3 mm、90 分間・5 g/25 cm^2 群では 22.5±21.5 mm と 63.7±25.8 mm であった。

各塗布時間・用量群ごとに Wilcoxon の順位和検定を行った結果、全ての塗布時間・用量群において 5%SKA-01 群とプラセボ群との間に有意な差（P<0.001）が認められ、5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果が示された。

全ての塗布時間・用量において治験薬群間に有意差が認められたため、5%SKA-01 クリームの各塗布時間・用量群に関して Kruskal-Wallis 検定を行ったところ、群間に有意な差（P=0.022）が認められた。

また、5%SKA-01 群とプラセボ群の VAS 値の差の Hodges-Lehmann 推定量とその 95%信頼区間を示したグラフを作成し、**図 2.7.3.2-6** に示した。その結果、治験薬群間の VAS 値の差の Hodges-Lehmann 推定量（その 95%信頼区間）は 60 分間・2.5 g/25 cm^2 群、90 分間・2.5 g/25 cm^2 群及び 90 分間・5 g/25 cm^2 群で、それぞれ-47.0（-64.0～-39.0）、-40.0（-65.0～-21.0）及び-51.0（-66.0～-20.0）となり、それぞれの 5%SKA-01 群の局所麻酔効果は示されたが、塗布時間・用量群間に差は認められなかった。

表 2.7.3.2-20 レーザー照射部位の局所麻酔効果（VAS 値）の結果
＜試験番号：SKA-01-04＞（5.3.4.2.1 表 11.4.1a の改変）

塗布時間・用量	治験薬	例数	平均値	SD	標準誤差	中央値	最小値	最大値	Hodges-Lehmann 推定量	Hodges-Lehmann 推定量の 95 %信頼区間		Wilcoxon の順位和検定	Kruskal-Wallis 検定（5%SKA-01 群のみ）
										下限	上限		
60 分間：2.5 g/25 cm^2	5%SKA-01	15	9.8	17.4	4.5	2.0	0	66	-47.0	-64.0	-39.0	P< 0.001	P=0.022
	プラセボ	15	56.9	24.4	6.3	49.0	0	97					
90 分間：2.5 g/25 cm^2	5%SKA-01	16	19.3	21.5	5.4	17.0	0	86	-40.0	-65.0	-21.0	P< 0.001	
	プラセボ	15	59.3	28.3	7.3	70.0	11	100					
90 分間：5 g/25 cm^2	5%SKA-01	14	22.5	21.5	5.7	16.5	3	70	-51.0	-66.0	-20.0	P< 0.001	
	プラセボ	15	63.7	25.8	6.6	72.0	16	94					

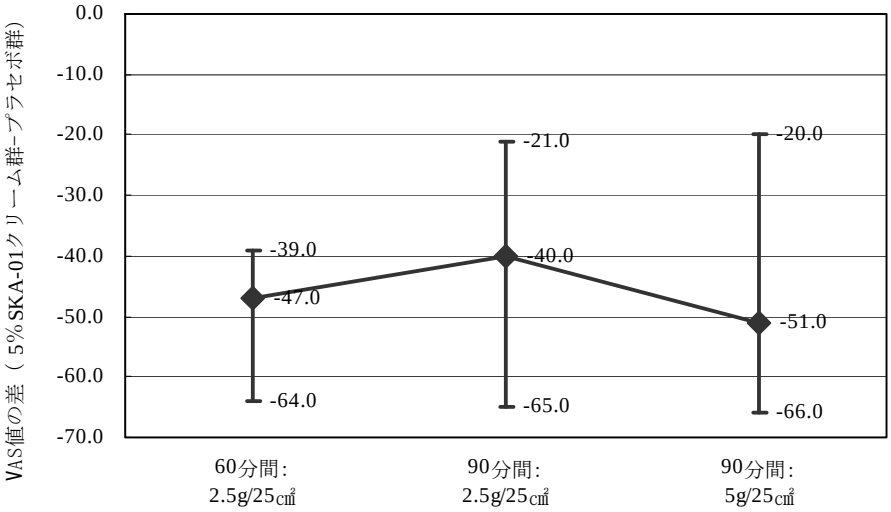


図 2.7.3.2-6 レーザー照射部位の局所麻酔効果（VAS 値）の結果
＜試験番号：SKA-01-04＞（5.3.4.2.1 図 11.4.1b を引用）

（2）副次評価項目：レーザー照射部位の局所麻酔効果（VRS）

副次評価項目であるレーザー照射部位の麻酔効果（VRS）に関し、FAS についての解析結果を**表 2.7.3.2-21** 示した。

各塗布時間・用量群ごとに Wilcoxon の順位和検定を行った結果、全ての塗布時間・用量群において 5%SKA-01 群とプラセボ群との間に有意な差（*P*<0.001 又は *P*=0.002）が認められ、5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果が示された。

全ての塗布時間・用量において治験薬群間に有意差が認められたため、5%SKA-01 クリームの各塗布時間・用量群に関して Kruskal-Wallis 検定を行ったところ、群間に有意な差は認められなかった（*P*=0.208）。

表 2.7.3.2-21 レーザー照射部位の局所麻酔効果（VRS）の結果
＜試験番号：SKA-01-04＞（5.3.4.2.1 表 11.4.1b の改変）

塗布時間・用量	治験薬群	合計	VRS				Wilcoxon の順位和検定	Kruskal-Wallis 検定 (5%SKA-01 群のみ)
			1:痛くない又はレーザー照射の感覚はあるが痛くない	2:すこし痛い	3：痛い	4:すごく痛い		
60 分間：2.5 g/25 cm^2	5%SKA-01	15	11 (73.3 %)	3 (20.0 %)	1 (6.7 %)	0 (0.0 %)	*P*<0.001	*P*=0.208
	プラセボ	15	1 (6.7 %)	6 (40.0 %)	6 (40.0 %)	2 (13.3 %)		
90 分間：2.5 g/25 cm^2	5%SKA-01	16	7 (43.8 %)	8 (50.0 %)	1 (6.3 %)	0 (0.0 %)	*P*<0.001	
	プラセボ	15	0 (0.0 %)	5 (33.3 %)	7 (46.7 %)	3 (20.0 %)		
90 分間：5 g/25 cm^2	5%SKA-01	14	6 (42.9 %)	6 (42.9 %)	2 (14.3 %)	0 (0.0 %)	*P*=0.002	
	プラセボ	15	1 (6.7 %)	4 (26.7 %)	5 (33.3 %)	5 (33.3 %)		

2.7.3.2.15 静脈留置針穿刺における最短塗布時間の検討試験（報告書番号：■-P003）

スウェーデンにおいて、静脈留置針穿刺予定患者120例（5%SKA-01群：60例、プラセボ群：60例）を対象に手背へ5%SKA-01クリーム又はプラセボ約2 gを20～65分間（短時間塗布群：20～45分間、長時間塗布群：46～65分間）密封塗布し、静脈留置針穿刺時の有効性を評価した。有効性評価として、静脈留置針穿刺時の疼痛を被験者がVAS及びVRSにて評価した（VAS：0～10 cm、VRS：4段階）。試験は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。

静脈留置針穿刺時の被験者による VAS 及び VRS 評価の結果を**表 2.7.3.2-22** に示した。5%SKA-01クリーム1例でVAS値データが欠落していたため、VAS評価は119例のデータを用いて、VRS評価は120例のデータを用いて解析した。

長時間塗布（41～65分）群では、VAS及びVRSの両評価法とも5%SKA-01クリームがプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた（Mann-Whitney検定；P<0.0001）。

短時間塗布（20～40分）群では、VRSで5%SKA-01クリームがプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められたが、VASでは有意差はなかった（Mann-Whitney検定；VRS：P=0.023、VAS：P=0.11）。

Cusum（Cumulative sum）法を用いて、塗布時間とVAS値の関係をグラフにした結果、5%SKA-01クリームとプラセボの曲線は、約45分で分岐することが明らかになった（**図 2.7.3.2-7**）。そこで、短時間塗布群を20～45分、長時間塗布群を46～65分として再度解析した結果、両群ともにVRS及びVASにおいて、5%SKA-01クリームで有意な局所麻酔効果が認められた（**表 2.7.3.2-23**）。このことから、5%SKA-01クリームが局所麻酔効果を発現する最短の塗布時間は約45分と推定された。

表 2.7.3.2-22 VAS及びVRS評価（短時間塗布：20～40分、長時間塗布：41～65分）
＜報告書番号：■-P003＞（5.3.4.2.2 TABLE 11の改変）

評価法	VAS				VRS			
塗布時間	20～40分		41～65分		20～40分		41～65分	
治験薬	SKA-01	プラセボ	SKA-01	プラセボ	SKA-01	プラセボ	SKA-01	プラセボ
例数	29例	28例	30例	32例	29例	28例	31例	32例
平均±SD	4.0±2.5 (cm)	4.8±2.1 (cm)	2.1±2.5 (cm)	5.3±2.6 (cm)	2.3±0.7	2.7±0.6	1.7±0.8	2.7±0.5
Mann-Whitney検定	P=0.11		P<0.0001		P=0.023		P<0.0001	

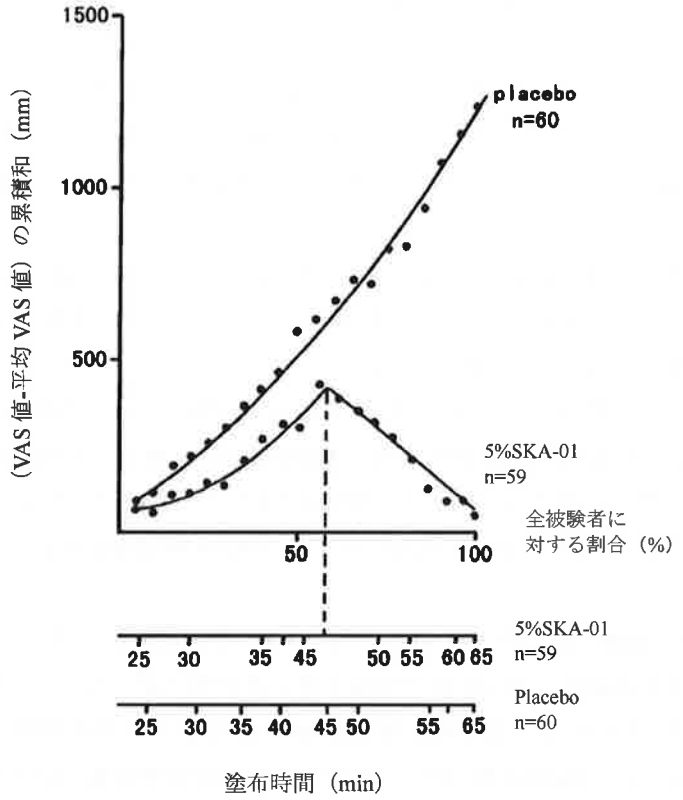


図 2.7.3.2-7　Cusum 法を用いた VAS 値の累積和グラフ

＜報告書番号：■-P003＞（5.3.4.2.2　FIGURE 4 の改変）

Cusum 法： 塗布時間を最短順に横軸に並べ、それぞれの塗布時間に対応する個々の VAS 値と 5%SKA-01 クリーム塗布群の VAS 値の平均値の差の累積和を塗布時間に対してプロットする。

表 2.7.3.2-23　VAS 及び VRS 評価（短時間塗布：20～45 分、長時間塗布：46～65 分）

＜報告書番号：■-P003＞（5.3.4.2.2　TABLE 12 の改変）

評価法	VAS				VRS			
塗布時間	20～45 分		46～65 分		20～45 分		46～65 分	
投与群	SKA-01	プラセボ	SKA-01	プラセボ	SKA-01	プラセボ	SKA-01	プラセボ
例数	31 例	35 例	28 例	25 例	32 例	35 例	28 例	25 例
平均±SD	4.0±2.4 (cm)	5.0±2.0 (cm)	2.0±2.5 (cm)	5.2±2.4 (cm)	2.3±0.6	2.7±0.6	1.7±0.8	2.6±0.5
Mann-Whitney 検定	*P*=0.039		*P*<0.001		*P*=0.0047		*P*<0.001	

2.7.3.2.16 小児の伝染性軟属腫除去における薬物動態、有効性及び安全性の検討（報告書番号：802-10AC070-1）

スウェーデンにおいて、伝染性軟属腫を有する小児患者 10 例（6～8 歳）を対象に伝染性軟属腫部位へ 5%SKA-01 クリーム計 10～16 g を 2 時間塗布し、伝染性軟属腫除去時の有効性を評価した。有効性評価として、伝染性軟属腫除去時の痛みを医師が VRS、被験者が VRS 及び VAS にて評価した（VRS：4 段階、VAS：0～100 mm）。試験デザインはオープン試験で実施した。

伝染性軟属腫除去時の VRS での評価結果を**表 2.7.3.2-24** に示した。医師による VRS では 10 例全てが「痛くない」又は「少し痛い」であった。被験者の評価では、8 例が「痛くない」又は「少し痛い」であり、2 例が「痛い」であった。また、被験者が評価した VAS 値は 0～52 mm であり、中央値は 12 mm であった。

表 2.7.3.2-24 伝染性軟属腫除去時の VRS による疼痛の評価
＜報告書番号：802-10AC070-1＞（5.3.4.2.3 Analgesic effect の改変）

評価者	VRS（4 段階）		合計
	痛くない/少し痛い	痛い/すごく痛い	
医師	10 例	0 例	10 例
被験者	8 例	2 例	10 例

2.7.3.2.17 皮膚レーザー治療患者における SKA-01 の比較臨床試験（国内第Ⅲ相臨床試験）（試験番号：SKA-01-05）

母斑（太田母斑、扁平母斑）又は血管腫（単純性血管腫、苺状血管腫、毛細血管拡張症）を有し、レーザー治療を受ける患者 58 例を対象に 5%SKA-01 クリームの有効性及び安全性を、ランダム化二重盲検並行群間比較試験で検証した。主解析対象集団の FAS 採用例は、5%SKA-01 群 28 例、プラセボ群 30 例の計 58 例（男性 14 例、女性 44 例）であり、全ての症例を PPS として採用した。

主要評価項目は 6 ショットのレーザー照射後に行った一次評価時の VAS 値とした。副次評価項目は一次評価時の VRS、二次評価時の VAS 値及び二次評価時の VRS とした。

（1）主要評価項目：一次評価時の局所麻酔効果（VAS 値）

主要評価項目である一次評価時の局所麻酔効果（VAS 値）に関し、FAS における解析結果を**表 2.7.3.2-25**、**図 2.7.3.2-8** に示した。

5%SKA-01 群とプラセボ群の VAS 値の平均±SD は、18.1±20.09 mm と 49.6±26.09 mm であり、両群間に有意な差が認められ（Wilcoxon の順位和検定；*P*<0.001）、5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果が示された。

また、5%SKA-01 群とプラセボ群の VAS 値の差の Hodges-Lehmann 推定量は-29.0 mm（95%信頼区間：-42.0～-20.0 mm）となり、5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果が示された。

表 2.7.3.2-25 一次評価時の局所麻酔効果（VAS 値）

＜試験番号：SKA-01-05＞（5.3.5.1.2 表 11.4.1.1.1、表 11.4.1.1.2 の改変）

治験薬	例数	平均値	SD	最小値	中央値	最大値	Hodges-Lehmann 推定量	Hodges-Lehmann 推定量の 95%信頼区間		Wilcoxon の順位和検定
								下限	上限	
5%SKA-01	28	18.1	20.09	0	9.0	78	-29.0	-42.0	-20.0	*P*<0.001
プラセボ	30	49.6	26.09	9	45.0	100				

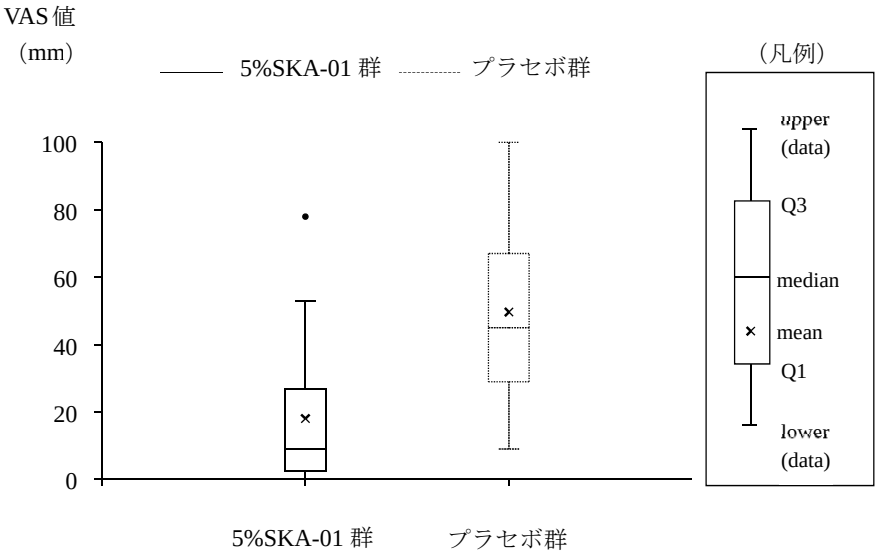


図 2.7.3.2-8 一次評価時の局所麻酔効果（VAS 値）
＜試験番号：SKA-01-05＞（5.3.5.1.2 図 11.4.1.1.2a を引用）

（2）副次評価項目：一次評価時の局所麻酔効果（VRS）

副次評価項目である一次評価時の局所麻酔効果（VRS）に関し、FAS についての解析結果を**表 2.7.3.2-26** に示した。

5%SKA-01 群とプラセボ群との間に有意な差が認められ（Wilcoxon の順位和検定；*P*<0.001）、SKA-01 クリームの局所麻酔効果が示された。

また、「すこし痛い」以上を有効とした有効率は、プラセボ群 53.3%（16/30 例）に対して、5%SKA-01 群 89.3%（25/28 例）と高かった。

さらに、「痛くない又はレーザー照射の感覚はあるが痛くない」である無痛率は、プラセボ群 3.3%（1/30 例）に対して、5%SKA-01 群 42.9%（12/28 例）であり、5%SKA-01 群はプラセボ群に比して有意な局所麻酔効果が認められた（Fisher の直接確率計算法；*P*<0.001）。

表 2.7.3.2-26 一次評価時の局所麻酔効果（VRS）＜試験番号：SKA-01-05＞
（5.3.5.1.2 表 11.4.1.2.1a、表 11.4.1.2.1b の改変）

治験薬	例数	痛くない又はレーザー照射の感覚はあるが痛くない	すこし痛い	痛い	すごく痛い	Wilcoxon の順位和検定	有効率※1	無痛率※2 (Fisher の直接確率計算法)
5%SKA-01	28	12(42.9)	13(46.4)	3(10.7)	0(0.0)	*P*<0.001	25(89.3)	*P*<0.001
プラセボ	30	1(3.3)	15(50.0)	10(33.3)	4(13.30)		16(53.3)	

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

（3）副次評価項目：二次評価時の局所麻酔効果（VAS 値）

副次評価項目である二次評価時の局所麻酔効果（VAS 値）に関し、FAS における解析結果を**表 2.7.3.2-27**、**図 2.7.3.2-9** に示した。

5%SKA-01 群とプラセボ群の VAS 値の平均±SD は、28.8±22.37 mm と 58.6±24.57 mm であり、両群間に有意な差が認められ（Wilcoxon の順位和検定；*P*<0.001）、5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果が示された。

また、5%SKA-01 群とプラセボ群の VAS 値の差の Hodges-Lehmann 推定量は-30.0 mm（95%信頼区間：-44.0～-17.0 mm）となり、5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果が示された。

表 2.7.3.2-27　二次評価時の局所麻酔効果（VAS 値）＜試験番号：SKA-01-05＞
（5.3.5.1.2　表 11.4.1.2.2a、表 11.4.1.2.2b の改変）

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

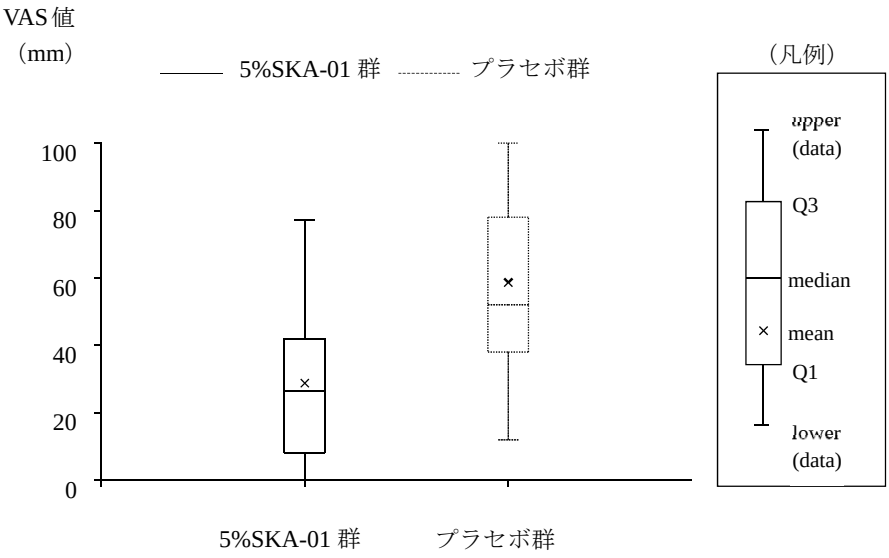


図 2.7.3.2-9　二次評価時の局所麻酔効果（VAS 値）
＜試験番号：SKA-01-05＞（5.3.5.1.2　図 11.4.1.2.2a を引用）

（4）副次評価項目：二次評価時の局所麻酔効果（VRS）

副次評価項目である二次評価時の局所麻酔効果（VRS）に関し、FAS についての解析結果を**表 2.7.3.2-28** に示した。

5%SKA-01 群とプラセボ群との間に有意な差が認められ（Wilcoxon の順位和検定；*P*<0.001）、SKA-01 クリームの局所麻酔効果が示された。

また、「すこし痛い」以上を有効とした有効率は、プラセボ群 26.7%（8/30 例）に対して、5%SKA-01 群 75.0%（21/28 例）と高かった。

さらに、「痛くない又はレーザー照射の感覚はあるが痛くない」である無痛率は、プラセボ群 0%（0/30 例）に対して、5%SKA-01 群 25.0%（7/28 例）であり、5%SKA-01 群はプラセボ群に比して有意な局所麻酔効果が認められた（Fisher の直接確率計算法；*P*=0.004）。

表 2.7.3.2-28 二次評価時の局所麻酔効果（VRS）＜試験番号：SKA-01-05＞

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

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

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

VAS 及び VRS について、一次評価及び二次評価ともに 5%SKA-01 群はプラセボ群に比して有意な局所麻酔効果が示された。また、それぞれの診断名別及び塗布部位別の層別解析においても、5%SKA-01 群はプラセボ群に比して有意な局所麻酔効果が示された。

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

2.7.3.2.18 単純性血管腫患者のレーザー治療における比較臨床試験（報告書番号：EM[redacted]01）

フランスにおいて、単純性血管腫患者（4～74 歳）41 例（5%SKA-01 群：20 例、プラセボ群：21 例）を対象にレーザー照射部位（5～25 cm^2）へ 5%SKA-01 クリーム又はプラセボを 60 分間以上密封塗布し、レーザー照射時の有効性を評価した。有効性評価として、レーザー照射時の痛みを被験者が VAS で評価した（VAS：0～100 mm）。試験は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。

レーザー照射時の被験者による VAS 評価の結果を**表 2.7.3.2-29** に示した。被験者による VAS 評価において、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が認められた（Wilcoxon の順位和検定；$P<0.05$）。5%SKA-01 クリーム及びプラセボでレーザー照射時間に有意差は認められなかった。また、5%SKA-01 クリーム 1 例及びプラセボ 6 例の計 7 例がレーザー照射時の疼痛のために中断したが、中断症例数において有意差は認められなかった。

表 2.7.3.2-29 レーザー照射時の被験者による VAS 評価及びレーザー照射時間
＜報告書番号：EM[redacted]01＞（5.3.5.1.3 Table 5 の改変）

項目	被験者による VAS 評価		
	SKA-01 (n=20)	プラセボ (n=21)	Wilcoxon の順位和検定
VAS 値 平均±SD（範囲）	25.1±16.2 mm (0～55 mm)	49.0±27.7 mm (10～100 mm)	$P<0.05$
レーザー照射時間 平均±SD（範囲）	8.8±4.02 分 (3～15 分)	7.76±4.58 分 (1～18 分)	–

2.7.3.2.19 単純性血管腫小児患者のレーザー治療における自己対照比較臨床試験（報告書番号：3-EML-06）

米国において、単純性血管腫小児患者（5～16 歳）72 例を対象にレーザー照射部位（顔面、体幹及び四肢から同一部位 3 箇所、各 1 cm^2）のうち 2 箇所は 5%SKA-01 クリーム及びプラセボ 2.5 g を 1 時間密封塗布し、残り 1 箇所は無処置とし、有効性を評価した。有効性評価として、レーザー照射時の痛みを被験者、実施者及び観察者が VAS で評価した（VAS：0～100 mm）。試験はランダム化二重盲検自己対照比較試験のデザインで実施した。

レーザー照射時の被験者、実施者及び観察者による VAS 評価の結果を**表 2.7.3.2-30** に示した。いずれの評価者においても 5%SKA-01 クリームの VAS 値が最も低く、5%SKA-01 クリームはプラセボ及び無処置に比べて有意な局所麻酔効果が認められた。

表 2.7.3.2-30 レーザー照射時の被験者、実施者及び観察者による VAS 評価
＜報告書番号：3-EML-06＞（5.3.5.1.4 Table 9～Table 11 の改変）

処置	被験者		実施者		観察者	
	平均±SD	*P* 値	平均±SD	*P* 値	平均±SD	*P* 値
SKA-01	10.9±21.4 mm	*P*<0.0001※1	6.7±13.8 mm	*P*<0.0001※1	7.0±15.6 mm	*P*<0.0001※1
無処置	38.4±28.1 mm	*P*<0.005※1	28.4±26.2 mm	*P*<0.005※1	31.7±26.4 mm	*P*<0.005※1
プラセボ	31.9±25.6 mm	－	20.6±23.3 mm	－	23.6±23.2 mm	－
SKA-01	10.9±21.4 mm	*P*<0.0001※2	6.7±13.8 mm	*P*<0.0001※2	7.0±15.6 mm	*P*<0.0001※2
プラセボ	31.9±25.6 mm		20.6±23.3 mm		23.6±23.2 mm	
無処置	38.4±28.1 mm		28.4±26.2 mm		31.7±26.4 mm	

※1：プラセボとの符号検定、※2：Friedman 検定

2.7.3.2.20 単純性血管腫小児患者のレーザー治療における塗布時間の検討（報告書番号：051-16）

カナダにおいて、レーザー治療を 3 回以上予定している単純性血管腫小児患者（4～15 歳）を対象にレーザー照射部位（1～140 cm^2）へ 5%SKA-01 クリームを定められた時間（60 分間、90 分間、120 分間）密封塗布し、レーザー照射時の有効性を評価した。有効性評価として、レーザー照射時の痛みを被験者及び観察者が VRS で評価した（VRS：4 段階）。試験はランダム化オープン並行群間比較試験のデザインで実施した。

被験者及び観察者による VRS 評価の結果を**表 2.7.3.2-31** に示した。各塗布時間群において、Visit 間の被験者及び観察者による VRS 評価結果に有意差は認められなかった（Cochran-Mantel-Haentzel 検定）。また、Visit 1 において塗布時間群間の被験者及び観察者による VRS 評価結果も有意差は認められなかった（Cochran-Mantel-Haentzel 検定）。

Visit 1～3 の被験者及び観察者による VRS 評価結果を用いて Wilcoxon 順位和検定にて同様に比較したが、塗布時間群間に有意差は認められなかった。

以上より、60 分間、90 分間及び 120 分間の塗布時間では局所麻酔効果には差がないことが確認された。

表 2.7.3.2-31　被験者及び観察者による VRS 評価

＜報告書番号：051-16＞（5.3.5.1.5　Table 6～Table 8 の改変）

塗布時間	Visit	例数	被験者による VRS 評価		観察者による VRS 評価	
			痛くない/少し痛い	痛い/すごく痛い※	痛くない/少し痛い	痛い/すごく痛い※
60 分間群	1	24	14	10（41.6%）	20	4（16.6%）
	2	20	11	9（45.0%）	17	3（15.0%）
	3	15	10	5（33.3%）	13	2（13.3%）
90 分間群	1	23	14	9（39.1%）	16	7（30.4%）
	2	18	9	9（50.0%）	13	5（27.7%）
	3	16	9	7（43.8%）	11	5（31.3%）
120 分間群	1	26	14	12（46.2%）	20	6（23.1%）
	2	21	8	13（61.9%）	14	7（33.3%）
	3	17	9	8（47.1%）	13	4（23.5%）

※：合計人数に対する割合（%）を示した

2.7.3.2.21 硬膜外麻酔予定の女性を対象にした比較臨床試験（報告書番号：051-45）

カナダにおいて、硬膜外麻酔予定の帝王切開を受ける女性 100 例を対象に穿刺予定部位へ 5%SKA-01 クリーム又はプラセボを 2.5 g を 60～90 分間密封塗布し、皮下浸潤麻酔（生理食塩水又はリドカイン）、深部浸潤麻酔（生理食塩水又はリドカイン）及び硬膜外麻酔を実施し、各穿刺時の有効性を評価した。有効性評価として、皮下浸潤麻酔時、深部浸潤麻酔時及び硬膜外穿刺時の痛みを被験者及び観察者が VAS で評価した（VAS：0～100 mm）。また、穿刺手技の容易さを実施者が 4 段階評価した。試験は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。

各穿刺時の被験者による VAS 評価の結果を**表 2.7.3.2-32** に、観察者による VAS 評価を**表 2.7.3.2-33** に示した。皮下浸潤麻酔穿刺時の被験者による VAS 評価において、SKA-01／生食／生食群及び SKA-01／生食／リドカイン群はプラセボ／リドカイン／リドカイン群に比べて有意に高い局所麻酔効果が認められた（分散分析）。深部浸潤麻酔時の被験者及び観察者による VAS 評価では有意差は認められなかった（分散分析）。

表 2.7.3.2-32 各穿刺時の被験者による VAS 評価

＜報告書番号：051-45＞（5.3.5.1.7 Table 6、Appendix Table 6 及び Table 10 の改変）

治験薬	被験者による VAS 評価		
	皮下浸潤麻酔 穿刺時	深部浸潤麻酔 穿刺時	硬膜外麻酔 穿刺時
SKA-01/生食/生食 （n=33）	6.7±7.7 mm （0～31 mm）	25.8±25.9 mm （0～98 mm）	44.9±42.7 mm （0～101 mm）
SKA-01/生食/Lid （n=34）	5.4±8.2 mm （0～31 mm）	18.5±20.3 mm （0～62 mm）	22.4±36.2 mm※1 （0～101 mm）
プラセボ/Lid/Lid （n=33）	18.2±18.5 mm （0～84 mm）	18.5±21.6 mm （0～81）	25.0±37.8 mm※2 （0～101 mm）

※1：n=33、※2：n=32

表 2.7.3.2-33 各穿刺時の観察者による VAS 評価

＜報告書番号：051-45＞（5.3.5.1.7 Appendix Table 8、Table 12 及び Table 14 の改変）

治験薬	観察者による VAS 評価		
	皮下浸潤麻酔 穿刺時	深部浸潤麻酔 穿刺時	硬膜外麻酔 穿刺時
SKA-01/生食/生食 （n=33）	11.0±16.7 mm （0～64 mm）	22.2±19.3 mm （0～64 mm）	40.8±42.8 mm （0～101 mm）
SKA-01/生食/Lid （n=34）	5.5±6.5 mm （0～21 mm）	14.5±12.7 mm （0～41 mm）	21.8±32.5 mm※1 （0～101 mm）
プラセボ/Lid/Lid （n=33）	12.5±15.9 mm （0～57 mm）	16.6±20.0 mm （0～71）	25.0±36.3 mm※2 （0～101 mm）

※1：n=33、※2：n=32

2.7.3.2.22 成人（Skin Type 別）の静脈穿刺における比較臨床試験（報告書番号：■-EML-16）

米国において、成人 180 例（Skin Type Ⅰ～Ⅲ：60 例、Skin Type Ⅳ～Ⅴ：60 例、Skin Type Ⅵ：60 例）を対象に右肘窩及び左肘窩へ 5%SKA-01 クリーム及びプラセボを各 2.5 g を定められた時間（60 分間、90 分間、120 分間）密封塗布し、静脈穿刺時の有効性を評価した。有効性評価として、静脈穿刺時の痛みを被験者が VAS で評価した（VAS：0～100 mm）。試験はランダム化二重盲検プラセボ対照試験のデザインで実施した。

静脈穿刺時の被験者による VAS 評価の結果を**表 2.7.3.2-34** に示した。被験者による VAS 評価において 5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた（多変量解析；*P*=0.0001）。また、Skin Type において 5%SKA-01 クリームの VAS 評価に有意差は認められなかったことから（多変量解析；*P*=0.7986）、5%SKA-01 クリームはいずれの Skin Type に対しても同程度な局所麻酔効果が認められた。同様に塗布時間においても 5%SKA-01 クリームの VAS 評価に有意差は認められず（多変量解析；*P*=0.9962）、60～120 分間の範囲では同程度の局所麻酔効果が認められた。性別においても有意差は認められなかった（多変量解析；*P*=0.5290）。

表 2.7.3.2-34 静脈穿刺時の被験者による VAS 評価
＜報告書番号：■-EML-16＞（5.3.5.1.8 Table 7 の改変）

項目		SKA-01 平均値±SD		プラセボ 平均値±SD	
全体		5.98±12.99 mm	(n=180)	30.07±26.08 mm	(n=180)
Skin Type	Ⅰ～Ⅲ	4.10±7.73 mm	(n=60)	29.88±23.74 mm	(n=60)
	Ⅳ～Ⅴ	6.35±14.84 mm	(n=60)	29.22±27.95 mm	(n=60)
	Ⅵ	7.48±15.04 mm	(n=60)	31.12±26.77 mm	(n=60)
塗布時間	60 分間	6.30±12.40 mm	(n=60)	30.23±25.95 mm	(n=60)
	90 分間	5.48±11.85 mm	(n=60)	29.63±25.83 mm	(n=60)
	120 分間	6.15±14.75 mm	(n=60)	30.35±26.87 mm	(n=60)
性別	男性	6.68±14.65 mm	(n=90)	29.72±26.11 mm	(n=90)
	女性	5.28±11.13 mm	(n=90)	30.42±26.19 mm	(n=90)

静脈穿刺時の被験者による VAS 評価（Skin Type・塗布時間）の結果を**表 2.7.3.2-35** に示した。Skin Type 及び塗布時間の 2 要因について、プラセボの VAS 評価に対して有意な交互作用が認められ（共分散分析；$P<0.0114$）、5%SKA-01 クリームの VAS 評価に対しては交互作用が認められなかったことから（共分散分析；$P=0.7029$）、5%SKA-01 クリームは異なる Skin Type（Ⅰ～Ⅲ、Ⅳ～Ⅴ、Ⅵ）及び異なる塗布時間（60 分間、90 分間、120 分間）においても同程度の局所麻酔効果を示すことが認められた。

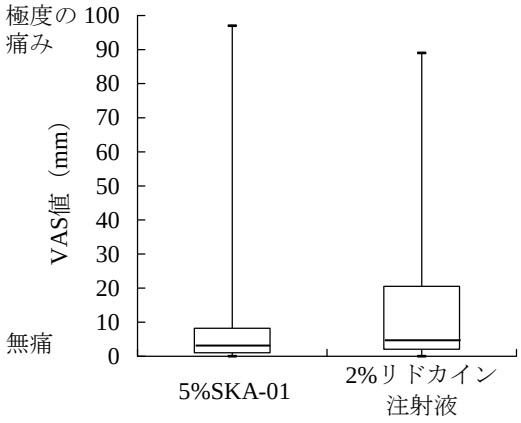
表 2.7.3.2-35 静脈穿刺時の被験者による VAS 評価（Skin Type・塗布時間）
＜報告書番号：■-EML-16＞（5.3.5.1.8 Table 9 の改変）

Skin Type	塗布時間	VAS 平均値±SD			
		SKA-01		プラセボ	
Ⅰ～Ⅲ	60 分間	4.65±8.99 mm	(n=20)	21.05±22.23 mm	(n=20)
	90 分間	4.45±8.67 mm	(n=20)	38.85±25.78 mm	(n=20)
	120 分間	3.20±5.32 mm	(n=20)	29.75±20.61 mm	(n=20)
Ⅳ～Ⅴ	60 分間	5.30±9.45 mm	(n=20)	34.05±27.93 mm	(n=20)
	90 分間	4.40±9.08 mm	(n=20)	30.70±25.88 mm	(n=20)
	120 分間	9.35±22.30 mm	(n=20)	22.90±30.12 mm	(n=20)
Ⅵ	60 分間	8.95±17.20 mm	(n=20)	35.60±26.15 mm	(n=20)
	90 分間	7.60±16.47 mm	(n=20)	19.35±23.14 mm	(n=20)
	120 分間	5.90±11.40 mm	(n=20)	38.40±27.93 mm	(n=20)

2.7.3.2.23 血液透析患者の動静脈穿刺におけるリドカイン注射液との比較臨床試験（報告書番号：802-10AC041-1）

英国において、血液透析患者（17～78 歳）40 例を対象に動静脈シャント 2 箇所（動脈側と静脈側）へ 5%SKA-01 クリーム（約 2.5 g、1 時間以上塗布）及び 2%リドカイン注射液（0.5 mL、皮内注）を投与し、動静脈穿刺時の疼痛を評価した。有効性評価として、動静脈穿刺時の痛みを被験者が VAS、VRS 及び優劣比較で評価した（VAS：0～100 mm、VRS：4 段階）。また、各治験薬投与時の不快感を被験者が VAS、VRS 及び優劣比較で評価した（VAS：0～100 mm、VRS：4 段階）。さらに、今後の薬剤選択の相対的優先度について被験者及び看護師が評価した。試験はランダム化オープン自己対照比較試験のデザインで実施した。

動静脈穿刺時の被験者による疼痛に対する VAS 評価を**図 2.7.3.2-10** に、VRS 評価を**表 2.7.3.2-36** に、優劣比較を**表 2.7.3.2-37** に示した。VAS 評価の結果では、5%SKA-01 クリーム塗布及び 2%リドカイン注射液投与の VAS 値が共にゼロ点付近に集中していた。VRS 評価の結果では、VAS 評価と同様に両治験薬の局所麻酔効果が同程度であることが認められた。また、2 つの処置による局所麻酔効果を優劣比較した結果からも、両治験薬は同程度であることが示された。VAS、VRS 及び優劣比較のいずれにおいても、両治験薬の局所麻酔効果に有意差は認められなかった。



有意差なし：Wilcoxon 符号順位検定

図 2.7.3.2-10 動静脈穿刺時の被験者による疼痛 VAS 評価
＜報告書番号：802-10AC041-1＞（5.3.5.1.9 Fig. 1 の改変）

表 2.7.3.2-36 動静脈穿刺時の被験者による疼痛 VRS 評価

＜報告書番号：802-10AC041-1＞（5.3.5.1.9 TABLE 1 の改変）

治験薬	被験者による疼痛 VRS 評価			
	痛くない	少し痛い	痛い	すごく痛い
5%SKA-01 クリーム（n=40）	29 例	7 例	3 例	1 例
2%リドカイン注射液（n=40）	26 例	11 例	3 例	0 例

有意差なし；Wilcoxon 符号付順位検定

表 2.7.3.2-37 動静脈穿刺時の被験者による疼痛優劣比較

＜報告書番号：802-10AC041-1＞（5.3.5.1.9 TABLE 2 の改変）

判定	例数（n=40）	割合（%）
2%リドカイン注射液のほうが痛い	10 例	25%
5%SKA-01 クリームのほうが痛い	7 例	17.5%
疼痛は同程度	23 例	57.5%

有意差なし；二項検定

治験薬投与時の被験者による不快感に対する VAS 評価、VRS 評価及び優劣比較を行った。VAS 及び VRS 評価において、5%SKA-01 クリーム塗布による不快感は 2%リドカイン注射液投与に比べ、有意に小さかった（Wilcoxon 符号付順位検定；$P<0.0001$）。また、2 つの処置の不快感を優劣比較した結果、5%SKA-01 クリーム塗布による不快感の方が有意に小さかった（二項検定；$P<0.001$）。

今後、カテーテル挿入時に使用する薬剤選択の優先度について、被験者及び看護師が評価した結果、被験者及び看護師は共に 5%SKA-01 クリームのほうが 2%リドカイン注射液に比べて有意に優先度が高かった（二項検定；被験者 $P<0.05$、看護師 $P<0.005$）。

2.7.3.2.24 小児の静脈穿刺における比較臨床試験（報告書番号：MA-EMA-0001）

ポーランドにおいて、小児（6～15 歳）121 例（5%SKA-01 群：62 例、プラセボ群：59 例）を対象に肘窩へ 5%SKA-01 クリーム又はプラセボ 2.5 g を 60～90 分間密封塗布し、静脈穿刺時の有効性を評価した。有効性評価として、静脈穿刺時の痛みを被験者が VAS で評価し、観察者が VRS で評価した（VAS：0～100 mm、VRS：3 段階）。また、静脈穿刺時における穿刺手技の容易さを実施者が 2 段階評価し、次回の静脈穿刺時にエムラクリームの使用を希望するか被験者の親に対して調査した。試験は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。

静脈穿刺時の被験者による VAS 評価の結果を**表 2.7.3.2-38** に、観察者による VRS 評価の結果を**表 2.7.3.2-39** に示した。被験者による VAS 評価において 5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた（Wilcoxon 順位和検定；*P*=0.0001）。同様に観察者による VRS 評価においても 5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた（Mantel-Haenszel 検定；*P*=0.002）。

穿刺手技の容易さを実施者が 2 段階評価した結果、5%SKA-01 クリーム 2 例とプラセボ 2 例の計 4 例において、穿刺実施者により穿刺が困難であったと評価された。

次回の静脈穿刺時にエムラクリームの使用を希望するか被験者の親に対して調査した結果、5%SKA-01 群の 96.8%、プラセボ群の 86.4%が次回の静脈穿刺時にエムラクリームの使用を希望した。

表 2.7.3.2-38 静脈穿刺時の被験者による VAS 評価

＜報告書番号：MA-EMA-0001＞（5.3.5.1.10 Table 3 の改変）

治験薬	例数	VAS 値 平均±SD（範囲）	Wilcoxon 順位和検定
SKA-01	62 例	9.7±15.5 mm （0～85 mm）	*P*=0.0001
プラセボ	59 例	27.0±20.1 mm （0～90 mm）	

表 2.7.3.2-39 静脈穿刺時の観察者による VRS 評価

＜報告書番号：MA-EMA-0001＞（5.3.5.1.10 Table 4 の改変）

治験薬	観察者による VRS 評価			Mantel-Haenszel 検定
	痛くない	少し痛い	すごく痛い	
SKA-01 （n=62）	56 例	4 例	2 例	*P*=0.002
プラセボ （n=59）	36 例	21 例	2 例	

2.7.3.2.25 小児白血病患者の静脈留置針穿刺における比較臨床試験（報告書番号：802-10AC040-1）

英国において、小児白血病患者（1～14 歳）14 例を対象に肘窩又は手背へ 5%SKA-01 クリーム又はプラセボ約 2 g を約 60 分間密封塗布し、静脈留置針穿刺時の有効性を評価した。有効性評価として、静脈留置針穿刺時の痛みを被験者が VAS 及び VRS で評価した。試験はランダム化二重盲検プラセボ対照試験のデザインで実施した。

静脈留置針穿刺時の被験者による VAS 評価の結果を**表 2.7.3.2-40** に、VRS 評価の結果を**表 2.7.3.2-41** に示した。VAS 評価において 5%SKA-01 クリーム塗布はプラセボ塗布に比べて有意な局所麻酔効果が認められた（分散分析；*P*<0.0005、Friedman 検定；*P*<0.05）。同様に VRS 評価においても 5%SKA-01 クリーム塗布はプラセボ塗布に比べて有意な局所麻酔効果が認められた（Fisher の直接検定；*P*<0.01）。

表 2.7.3.2-40 静脈留置針穿刺時の被験者による VAS 評価
＜報告書番号：802-10AC040-1＞（5.3.5.1.11 Table A6 の改変）

投与回数	治験薬	VAS 値 平均±SD（範囲）	分散 分析	Friedman 検定
1 回目	SKA-01	5±9 mm（0～19 mm）	*P*<0.0005	*P*<0.05
	プラセボ	26±17 mm（0～53 mm）		
2 回目	SKA-01	7±12 mm（0～32 mm）		
	プラセボ	35±23 mm（0～66 mm）		

表 2.7.3.2-41 静脈留置針穿刺時の被験者による VRS 評価
＜報告書番号：802-10AC040-1＞（5.3.5.1.11 Table 2 の改変）

投与回数	治験薬	被験者による VRS 評価※				Fisher の直接検定
		①	②	③	④	
1 回目	SKA-01	10 例	4 例	0 例	0 例	*P*<0.01
	プラセボ	2 例	8 例	4 例	0 例	
2 回目	SKA-01	10 例	3 例	1 例	0 例	
	プラセボ	3 例	5 例	5 例	1 例	

※：①痛くない、②通常の穿刺より痛くない、③通常の穿刺と同程度、④通常の穿刺より痛い

2.7.3.2.26 小児の静脈留置針穿刺における比較臨床試験（報告書番号：802-10AC013-2）

フィンランドにおいて、手術予定の小児（7～11 歳）39 例（5%SKA-01 群：20 例、プラセボ群：19 例）を対象に手背へ 5%SKA-01 クリーム又はプラセボ 1～2 g を 60 分間以上密封塗布し、静脈留置針穿刺時の有効性を評価した。有効性評価として、静脈留置針穿刺時の痛みを被験者が VRS で評価した（VRS：5 段階）。試験はランダム化二重盲検プラセボ対照試験のデザインで実施した。

静脈留置針穿刺時の被験者による VRS 評価の結果を**表 2.7.3.2-42** に示した。被験者による VRS 評価において 5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた（Mann-Whitney 検定；*P*<0.01）。

表 2.7.3.2-42 静脈留置針穿刺時の被験者による VRS 評価
＜報告書番号：802-10AC013-2＞（5.3.5.1.12 Table 3 の改変）

治験薬	被験者による VRS 評価					Mann-Whitney 検定
	痛くない	少し痛い	痛い	とても痛い	極度に痛い	
SKA-01（n=20）	12 例	5 例	2 例	1 例	0 例	*P*<0.01
プラセボ（n=19）	4 例	7 例	6 例	2 例	0 例	

2.7.3.2.27 小児の静脈留置針穿刺における比較臨床試験（報告書番号：802-10AC030-1）

フィンランドにおいて、手術予定の小児（4～10 歳）59 例（5%SKA-01 群：30 例、プラセボ群：29 例）を対象に手背へ 5%SKA-01 クリーム又はプラセボ 2 g を 60 分間以上密封塗布し、静脈留置針穿刺時の有効性を評価した。有効性評価として、静脈留置針穿刺時の痛みを被験者が VAS、VRS 及びフェイススケールで評価した（VAS：50 cm red and white VAS、VRS：4 段階、フェイススケール：5 段階）。また、静脈留置針穿刺時の痛みを観察者（麻酔科医）が VRS で評価した（VRS：4 段階）。試験はランダム化二重盲検プラセボ対照試験のデザインで実施した。

静脈留置針穿刺時の被験者による VAS 評価の結果を**表 2.7.3.2-43** に、被験者による VRS 評価の結果を**表 2.7.3.2-44** に示した。被験者による VAS 評価において 5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた（Mann-Whitney 検定；P<0.05）。同様に被験者による VRS 評価においても 5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた（Mann-Whitney 検定；P<0.05）。フェイススケールでは 5%SKA-01 クリームとプラセボで有意差は認められなかった。

静脈留置針穿刺時の観察者による VRS 評価の結果を**表 2.7.3.2-45** に示した。観察者による VRS 評価において 5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた（Mann-Whitney 検定；P<0.001）。

表 2.7.3.2-43 静脈留置針穿刺時の被験者による VAS 評価
＜報告書番号：802-10AC030-1＞（5.3.5.1.13 Results の改変）

治験薬	例数	VAS 値 平均値（最大 50 cm）	Mann-Whitney 検定
SKA-01	21 例	12.4 cm	P<0.05
プラセボ	25 例	23.5 cm	

表 2.7.3.2-44 静脈留置針穿刺時の被験者による VRS 評価
＜報告書番号：802-10AC030-1＞（5.3.5.1.13 Table Ⅲの改変）

治験薬	被験者による VRS 評価				Mann-Whitney 検定
	痛くない	少し痛い	痛い	すごく痛い	
SKA-01（n=27）	13 例	9 例	1 例	4 例	P<0.05
プラセボ（n=29）	7 例	8 例	3 例	11 例	

表 2.7.3.2-45 静脈留置針穿刺時の観察者による VRS 評価
＜報告書番号：802-10AC030-1＞（5.3.5.1.13 Table Ⅲの改変）

治験薬	観察者による VRS 評価				Mann-Whitney 検定
	痛くない	少し痛い	痛い	すごく痛い	
SKA-01（n=30）	20 例	6 例	2 例	2 例	P<0.001
プラセボ（n=29）	3 例	9 例	15 例	2 例	

2.7.3.2.28 小児の静脈留置針穿刺における比較臨床試験（報告書番号：802-10AC004-2）

スウェーデンにおいて、小児（8～17 歳）51 例（5%SKA-01 群：25 例、プラセボ群：26 例）を対象に肘窩へ 5%SKA-01 クリーム又はプラセボを 60 分間以上密封塗布し、静脈留置針穿刺時の有効性を評価した。有効性評価として、静脈留置針穿刺時の痛みを被験者及び観察者が VRS で評価した（VRS：3 段階）。また、穿刺手技の容易さの程度を実施者が 3 段階評価した。試験はランダム化二重盲検プラセボ対照試験のデザインで実施した。

静脈留置針穿刺時の被験者による VRS 評価の結果を**表 2.7.3.2-46** に、観察者による VRS 評価の結果を**表 2.7.3.2-47** に示した。被験者による VRS 評価において 5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた（Mann-Whitney 検定；*P*<0.001）。同様に観察者による VRS 評価においても 5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた（Mann-Whitney 検定；*P*<0.001）。

穿刺手技の容易さを穿刺実施者が 3 段階評価した結果、5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて、穿刺手技が有意に容易であることが認められた（Mann-Whitney 検定；*P*<0.01）。

表 2.7.3.2-46 静脈留置針穿刺時の被験者による VRS 評価
＜報告書番号：802-10AC004-2＞（5.3.5.1.14 Table 3 の改変）

治験薬	被験者による VRS 評価			Mann-Whitney 検定
	痛くない	少し痛い	すごく痛い	
SKA-01（n=25）	16 例	9 例	0 例	*P*<0.001
プラセボ（n=26）	2 例	23 例	1 例	

表 2.7.3.2-47 静脈留置針穿刺時の観察者による VRS 評価
＜報告書番号：802-10AC004-2＞（5.3.5.1.14 Table 3 の改変）

治験薬	観察者による VRS 評価			Mann-Whitney 検定
	痛くない	少し痛い	すごく痛い	
SKA-01（n=25）	17 例	8 例	0 例	*P*<0.001
プラセボ（n=26）	2 例	23 例	1 例	

2.7.3.2.29 小児の静脈留置針穿刺における比較臨床試験（報告書番号：802-10AC002-2）

スウェーデンにおいて、小児（5～15 歳）49 例（5%SKA-01 群：22 例、プラセボ群：27 例）を対象に手背、肘窩又は前腕の 2 箇所へ 5%SKA-01 クリーム又はプラセボ 1 g ずつ計 2 g を 60 分間以上密封塗布し、2 箇所のうち 1 箇所を選択して静脈留置針穿刺時の有効性を評価した。有効性評価として、静脈留置針穿刺時の痛みを被験者及び観察者が VRS で評価した（VRS：3 段階）。試験はランダム化二重盲検プラセボ対照試験のデザインで実施した。

静脈留置針穿刺時の被験者による VRS 評価の結果を**表 2.7.3.2-48** に、観察者による VRS 評価の結果を**表 2.7.3.2-49** に示した。被験者による VRS 評価において 5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた（Mann-Whitney 検定；$P<0.01$）。同様に観察者による VRS 評価においても 5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた（Mann-Whitney 検定；$P<0.01$）。

表 2.7.3.2-48 静脈留置針穿刺時の被験者による VRS 評価
＜報告書番号：802-10AC002-2＞（5.3.5.1.15 Table 5 の改変）

治験薬	被験者による VRS 評価			Mann-Whitney 検定
	痛くない	少し痛い	すごく痛い	
SKA-01（n=22）	14 例	7 例	1 例	$P<0.01$
プラセボ（n=27）	5 例	16 例	6 例	

表 2.7.3.2-49 静脈留置針穿刺時の観察者による VRS 評価
＜報告書番号：802-10AC002-2＞（5.3.5.1.15 Table 3 の改変）

治験薬	観察者による VRS 評価			Mann-Whitney 検定
	痛くない	少し痛い	すごく痛い	
SKA-01（n=22）	15 例	7 例	0 例	$P<0.01$
プラセボ（n=27）	7 例	15 例	5 例	

2.7.3.2.30 小児の静脈留置針穿刺における比較臨床試験（報告書番号：■-P015）

スウェーデンにおいて、小児（6～15歳）59例（5%SKA-01群：30例、プラセボ群：29例）を対象に両手の手背へ5%SKA-01クリーム又はプラセボ1gずつ計2gを60分間以上密封塗布し、片方を選択して静脈留置針穿刺時の有効性を評価した。有効性評価として、静脈留置針穿刺時の痛みを被験者及び観察者がVRSで評価した（VRS：3段階）。試験はランダム化二重盲検プラセボ対照試験のデザインで実施した。

静脈留置針穿刺時の被験者によるVRS評価の結果を**表 2.7.3.2-50**に、観察者によるVRS評価の結果を**表 2.7.3.2-51**に示した。被験者によるVRS評価において5%SKA-01クリームはプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた（Mann-Whitney 検定；$P<0.0001$）。同様に観察者によるVRS評価においても5%SKA-01クリームはプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた（Mann-Whitney検定；$P<0.0001$）。

表 2.7.3.2-50 静脈留置針穿刺時の被験者によるVRS評価
＜報告書番号：■-P015＞（5.3.5.1.16 Efficacy evaluationの改変）

治験薬	被験者によるVRS評価			Mann-Whitney検定
	痛くない	少し痛い	すごく痛い	
SKA-01 (n=30)	18例	11例	1例	$P<0.0001$
プラセボ (n=29)	3例	18例	8例	

表 2.7.3.2-51 静脈留置針穿刺時の観察者によるVRS評価
＜報告書番号：■-P015＞（5.3.5.1.16 Efficacy evaluationの改変）

治験薬	観察者によるVRS評価			Mann-Whitney検定
	痛くない	少し痛い	すごく痛い	
SKA-01 (n=30)	25例	5例	0例	$P<0.0001$
プラセボ (n=29)	3例	20例	6例	

2.7.3.2.31 破傷風ワクチン接種における比較臨床試験（報告書番号：802-10AC019-1）

スウェーデンにおいて、小児（10～11 歳）59 例（5%SKA-01 群：29 例、プラセボ群：30 例）を対象に破傷風ワクチン接種部位へ 5%SKA-01 クリーム又はプラセボ 2.5 g を 60 分間密封塗布し、ワクチン穿刺時及びワクチン注入時の有効性を評価した。有効性評価として、ワクチン穿刺時及びワクチン注入時の痛みを観察者が VRS で評価した（VRS：4 段階）。試験はランダム化二重盲検プラセボ対照試験のデザインで実施した。

観察者によるワクチン穿刺時の VRS 評価の結果を**表 2.7.3.2-52** に、ワクチン注入時の VRS 評価の結果を**表 2.7.3.2-53** に示した。ワクチン穿刺時の VRS 評価において、5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた（Mann-Whitney 検定；$P<0.01$）。同様にワクチン注入時の VRS 評価において、5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた（Mann-Whitney 検定；$P<0.05$）。

表 2.7.3.2-52 ワクチン穿刺時の観察者による VRS 評価
＜報告書番号：802-10AC019-1＞（5.3.5.1.17 Table 3 の改変）

治験薬	ワクチン穿刺時の VRS 評価				Mann-Whitney 検定
	痛くない	少し痛い	痛い	すごく痛い	
SKA-01（n=29）	23 例	6 例	0 例	0 例	$P<0.01$
プラセボ（n=30）	13 例	16 例	1 例	0 例	

表 2.7.3.2-53 ワクチン注入時の観察者による VRS 評価
＜報告書番号：802-10AC019-1＞（5.3.5.1.17 Table 4 の改変）

治験薬	ワクチン注入時の VRS 評価				Mann-Whitney 検定
	痛くない	少し痛い	痛い	すごく痛い	
SKA-01（n=29）	6 例	14 例	7 例	2 例	$P<0.05$
プラセボ（n=30）	4 例	6 例	14 例	6 例	

2.7.3.2.32 幼児の MMR ワクチン（生ワクチン）接種における SKA-01 パッチ比較臨床試験（報告書番号：802-540-LC-0122-01）

カナダにおいて、幼児（生後 12 箇月）158 例（SKA-01 群：80 例、プラセボ群：78 例）を対象にワクチン接種部位及び採血部位へ SKA-01 パッチ又はプラセボを 60～180 分間貼付し、MMR ワクチン（生ワクチン）皮下投与時の有効性を評価した。有効性評価として、ワクチン接種時の被験者の様子をビデオ撮影し、ビデオにてワクチン接種時の痛みを評価者が観察して MBPS により評価した。試験はランダム化二重盲検プラセボ対照試験のデザインで実施した。

ワクチン接種前及び接種時の観察者による MBPS 評価の結果を**表 2.7.3.2-54** に示した。ワクチン接種前の評価ではいずれの項目も有意差が認められなかったが、ワクチン接種時の評価では顔表情のスコアにおいて SKA-01 パッチがプラセボに比べて有意にスコアが低かった（Wilcoxon 順位和検定；$P<0.01$）。

ワクチン接種時と接種前の合計スコアの差において、SKA-01 パッチはプラセボに比べて有意にスコアが低く（Wilcoxon 順位和検定；$P<0.05$）、ワクチン接種における SKA-01 パッチの局所麻酔効果が認められた。

表 2.7.3.2-54 観察者による MBPS※1 評価

＜報告書番号：802-540-LC-0122-01＞（5.3.5.1.18 Table 21(i)の改変）

項目	治験薬	接種前		接種時		接種時－接種前	
		平均スコア	検定	平均スコア	検定	平均スコア	検定
啼泣	SKA-01	1.66	ns	2.39	ns	0.73	$P<0.01$
	プラセボ	1.49		2.53		1.04	
顔表情	SKA-01	1.35	ns	1.83	$P<0.01$※2	0.49	$P<0.05$※2
	プラセボ	1.32		2.02		0.69	
体動	SKA-01	0.69	ns	1.71	ns	1.03	ns
	プラセボ	0.58		1.79		1.21	
合計	SKA-01	3.58	ns	6.59	ns	3.12	$P<0.05$※2
	プラセボ	3.36		7.08		3.75	

※1：MBPS は顔表情、啼泣及び体動を評価し、スコア化する。3 項目（顔表情 0～3 点、啼泣 0～4 点、体動 0～3 点）を評価し、合計スコア（最大 10 点）を算出する。
※2：Wilcoxon 順位和検定

2.7.3.2.33 乳児の5種混合ワクチン及びB型肝炎ワクチン接種におけるSKA-01パッチ比較臨床試験（報告書番号：802-540-LC-0145-01）

カナダにおいて、乳児159例（Part A：生後6箇月103例、Part B：生後2箇月未満56例）を対象にワクチン接種部位へ SKA-01 パッチ又はプラセボ 1 枚ずつ計 2 枚を 60～180 分間貼付し、PENTACEL®（5 種混合ワクチン）及び Recombivax®（B 型肝炎ワクチン）の筋肉内投与時の有効性を評価した。有効性評価として、ワクチン接種時の被験者の様子をビデオ撮影し、ビデオにてワクチン接種時の痛みを評価者が観察して MBPS により評価した。有効性評価は Part A で 1 回、Part B で 4 回実施した。試験はランダム化二重盲検プラセボ対照試験のデザインで実施した。

ワクチン接種前及び接種時の観察者による MBPS 評価の結果について、Part A を**表 2.7.3.2-55** に、Part B を**表 2.7.3.2-56** に示した。

Par A 及び Part B におけるワクチン接種前の評価では、いずれの項目も有意差は認められなかった（Wilcoxon 順位和検定）。

Part A のワクチン接種時の評価では、顔表情及び合計スコアにおいて SKA-01 パッチがプラセボに比べて有意にスコアが低かった（Wilcoxon 順位和検定；$P<0.05$）。

Part B のワクチン接種時の評価では有意差は認められなかったが、ワクチン接種時と接種前の合計スコアの差において、Visit 2 の啼泣並びに Visit 4 の顔表情及び合計スコアで SKA-01 パッチがプラセボに比べて有意にスコアが低かった（Wilcoxon 順位和検定；$P<0.05$）。

表 2.7.3.2-55 Part A 観察者による MBPS※1 評価

＜報告書番号：802-540-LC-0145-01＞（5.3.5.1.19 Table A21(i)の改変）

項目	治験薬	接種前		接種時		接種時－接種前	
		平均スコア	検定	平均スコア	検定	平均スコア	検定
啼泣	SKA-01	1.26	ns	2.76	ns	1.50	ns
	プラセボ	1.32		3.00		1.68	
顔表情	SKA-01	1.14	ns	2.42	$P<0.05$※2	1.28	ns
	プラセボ	1.21		2.70		1.49	
体動	SKA-01	0.36	ns	2.34	ns	1.98	ns
	プラセボ	0.21		2.42		2.21	
合計	SKA-01	2.76	ns	6.96	$P<0.05$※2	4.20	ns
	プラセボ	2.74		7.58		4.85	

※1：MBPS（Modified behavioral pain scale）は顔表情、啼泣及び体動を評価し、スコア化する。3 項目（顔表情 0～3 点、啼泣 0～4 点、体動 0～3 点）を評価し、合計スコア（最大 10 点）を算出する。
※2：Wilcoxon 順位和検定

表 2.7.3.2-56 Part B 観察者による MBPS※1 評価＜報告書番号：802-540-LC-0145-01＞
(5.3.5.1.19 Table B21.1(i)、B21.2(i)、B21.3(i)及び B21.4(i)の改変)

Visit	項目	治験薬	接種前		接種時		接種時－接種前	
			平均スコア	検定	平均スコア	検定	平均スコア	検定
Visit 1 生後 2 箇月未満	啼泣	SKA-01	1.71	ns	3.11	ns	1.39	ns
		プラセボ	1.96		3.15		1.19	
	顔表情	SKA-01	1.88	ns	2.93	ns	1.08	ns
		プラセボ	1.88		2.85		1.00	
	体動	SKA-01	0.82	ns	2.64	ns	1.82	ns
		プラセボ	0.89		2.70		1.81	
	合計	SKA-01	4.42	ns	8.50	ns	4.12	ns
		プラセボ	4.64		8.59		3.96	
Visit 2 生後 2 箇月	啼泣	SKA-01	1.80	ns	3.24	ns	1.44	$P<0.05$ ※2
		プラセボ	1.44		3.19		1.74	
	顔表情	SKA-01	1.64	ns	2.88	ns	1.23	ns
		プラセボ	1.37		2.96		1.59	
	体動	SKA-01	0.92	ns	2.60	ns	1.68	ns
		プラセボ	0.52		2.41		1.89	
	合計	SKA-01	4.18	ns	8.48	ns	4.18	ns
		プラセボ	3.33		8.37		5.04	
Visit 3 生後 4 箇月	啼泣	SKA-01	1.32	ns	2.48	ns	1.16	ns
		プラセボ	1.36		2.71		1.36	
	顔表情	SKA-01	1.36	ns	2.40	ns	1.04	ns
		プラセボ	1.32		2.57		1.25	
	体動	SKA-01	0.64	ns	2.44	ns	1.80	ns
		プラセボ	0.57		2.50		1.93	
	合計	SKA-01	3.32	ns	7.04	ns	3.72	ns
		プラセボ	3.14		7.54		4.39	
Visit 4 生後 6 箇月	啼泣	SKA-01	1.26	ns	2.35	ns	1.09	ns
		プラセボ	1.19		2.48		1.30	
	顔表情	SKA-01	1.39	ns	2.26	ns	0.87	$P<0.05$ ※2
		プラセボ	1.15		2.52		1.37	
	体動	SKA-01	0.17	ns	2.22	ns	2.04	ns
		プラセボ	0.19		2.30		2.11	
	合計	SKA-01	2.78	ns	6.30	ns	3.52	$P<0.05$ ※2
		プラセボ	2.37		6.89		4.52	

※1：MBPS（Modified behavioral pain scale）は顔表情、啼泣及び体動を評価し、スコア化する。3 項目（顔表情 0～3 点、啼泣 0～4 点、体動 0～3 点）を評価し、合計スコア（最大 10 点）を算出する。
※2：Wilcoxon 順位和検定

Part A 及び Part B において生後 6 箇月で実施したワクチン接種の MBPS 評価を組み合わせた結果を**表 2.7.3.2-57** に示した。

ワクチン接種前の評価ではいずれの項目も有意差は認められなかった。(Wilcoxon 順位和検定)

ワクチン接種時の評価において、啼泣及び顔表情で SKA-01 パッチがプラセボに比べて有意にスコアが低かった（Wilcoxon 順位和検定；$P<0.05$ 及び $P<0.01$)。さらに合計スコアにおいても SKA-01 パッチがプラセボに比べて有意に低かった（Wilcoxon 順位和検定；$P<0.01$)。

ワクチン接種時と接種前の合計スコアの差において、顔表情及び合計スコアで SKA-01 パッチがプラセボに比べて有意にスコアが低かった（Wilcoxon 順位和検定；$P<0.05$ 及び $P<0.01$)。

表 2.7.3.2-57 Part A 及び Part B 観察者による MBPS※1 評価

＜報告書番号：802-540-LC-0145-01＞（5.3.5.1.19 Table C21(i)の改変）

項目	治験薬	接種前		接種時		接種時－接種前	
		平均スコア	検定	平均スコア	検定	平均スコア	検定
啼泣	SKA-01	1.26	ns	2.63	$P<0.05$※2	1.37	ns
	プラセボ	1.28		2.83		1.55	
顔表情	SKA-01	1.22	ns	2.37	$P<0.01$※2	1.15	$P<0.05$※2
	プラセボ	1.19		2.64		1.45	
体動	SKA-01	0.30	ns	2.30	ns	2.00	ns
	プラセボ	0.20		2.38		2.18	
合計	SKA-01	2.77	ns	6.75	$P<0.01$※2	3.99	$P<0.01$※2
	プラセボ	2.61		7.35		4.74	

※1：MBPS（Modified behavioral pain scale）は顔表情、啼泣及び体動を評価し、スコア化する。3 項目（顔表情 0～3 点、啼泣 0～4 点、体動 0～3 点）を評価し、合計スコア（最大 10 点）を算出する。
※2：Wilcoxon 順位和検定

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

本申請において実施した国内臨床試験（SKA-01-06～10 試験）の被験者の内訳を**表 2.7.3.3-1** に示した。また、被験者背景については SKA-01-06 試験を**表 2.7.3.3-2** に、SKA-01-07～10 試験を**表 2.7.3.3-3** に示した。

「皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和」の小児適応の追加を目的とした SKA-01-06 試験では、血管腫（単純性血管腫、苺状血管腫、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）を有する小児患者を対象とし、有効性を検討した。

「注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」の効能追加を目的とした SKA-01-07～10 試験において、SKA-01-07 試験では静脈穿刺予定の成人患者、SKA-01-08 試験では硬膜外ブロック予定の成人患者、SKA-01-09 試験では動脈穿刺予定の成人患者、SKA-01-10 試験ではトリガーポイント注射予定の成人患者を対象とし、有効性を検討した。

これら 5 試験において、治験薬を投与された被験者は 184 例であり、そのうち 183 例が試験を完了した。うち、本剤を投与された被験者は 140 例であり、そのうち 139 例が試験を完了した。

SKA-01-09 試験の 1 例で本剤塗布開始後に密封塗布に使用したテガダーム™が剥離したために治験薬塗布を中止した。

参考資料とした外国臨床試験の試験対象集団一覧及び被験者背景を**表 2.7.3.6-3** 及び**表 2.7.3.6-4** に示した。

表 2.7.3.3-1 国内臨床試験における被験者の内訳

（5.3.3.2.1、5.3.5.1.6、5.3.5.2.2～5.3.5.2.4 図 10.1-1 の改変）

試験番号	登録 症例数	治験薬投与 症例数	完了 症例数	未完了 症例数
SKA-01-06	30 例	30 例	30 例	0 例
SKA-01-07	88 例	86 例※	86 例	0 例
SKA-01-08	24 例	23 例	23 例	0 例
SKA-01-09	22 例	22 例	21 例	1 例
SKA-01-10	23 例	23 例	23 例	0 例
合計	187 例	184 例	183 例	1 例

※：5%SKA-01 群 42 例、プラセボ群 44 例

表 2.7.3.3-2 SKA-01-06 試験の人口統計学的特性

（5.3.3.2.1 表 11.2-1、表 14.1-2 の改変）

項目	区分	SKA-01-06			
		0 歳児		1～14 歳児	
		症例数	%	症例数	%
解析対象症例数	合計	6		24	
診断名	血管腫	4	66.7	14	58.3
	単純性血管腫	0	0.0	12	50.0
	苺状血管腫	4	66.7	0	0.0
	毛細血管拡張症	0	0.0	2	8.3
	母斑	2	33.3	10	41.7
	太田母斑	0	0.0	3	12.5
	扁平母斑	1	16.7	1	4.2
	異所性蒙古斑	1	16.7	6	25.0
性別	男性	0	0.0	6	25.0
	女性	6	100.0	18	75.0
初潮の有無※	なし	-	-	14	77.8
	あり	-	-	4	22.2
年齢	0～2 箇月齢	3	50.0	-	-
	3～11 箇月齢	3	50.0	-	-
	1～5 歳	-	-	14	58.3
	6～14 歳	-	-	10	41.7
年齢 0 歳児（箇月） 1～14 歳児（歳）	平均値	3.7		5.8	
	標準偏差	3.20		4.08	
	最小値	1		1	
	中央値	2.5		4.0	
	最大値	9		14	
出生時の在胎週数（週）	平均値	38.23		-	
	標準偏差	0.950		-	
	最小値	37.4		-	
	中央値	38.00		-	
	最大値	39.9		-	
体重	5.0kg 以下	3	50.0	-	-
	5.0kg 超	3	50.0	-	-
	10.0kg 以下	-	-	1	4.2
	10.0kg 超	-	-	23	95.8
体重（kg）	平均値	5.40		22.05	
	標準偏差	1.523		12.579	
	最小値	3.8		8.1	
	中央値	5.00		16.55	
	最大値	7.3		53.6	
入院・外来別	入院	0	0.0	0	0.0
	外来	6	100.0	24	100.0
過去の皮膚レーザー治療の経験の有無	なし	5	83.3	9	37.5
	あり	1	16.7	15	62.5
既往歴の有無	なし	6	100.0	22	91.7
	あり	0	0.0	2	8.3
合併症の有無	なし	5	83.3	14	58.3
	あり	1	16.7	10	41.7
前治療薬・併用薬剤使用の有無	なし	0	0.0	0	0.0
	あり	6	100.0	24	100.0
前治療・併用療法実施の有無	なし	0	0.0	0	0.0
	あり	6	100.0	24	100.0

※：女性のみ

表 2.7.3.3-3　SKA-01-07～10 試験の人口統計学的特性

（5.3.5.1.6、5.3.5.2.2～5.3.5.2.4　表 11.2-1 の改変）

項目	区分	SKA-01-07		SKA-01-08		SKA-01-09		SKA-01-10	
		症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%
解析対象症例数	合計	86		23		21		23	
ASA 分類	クラス 1	75	87.2	-	-	7	33.3	-	-
	クラス 2	11	12.8	-	-	14	66.7	-	-
	クラス 3	-	-	-	-	0	0.0	-	-
性別	男性	37	43.0	6	26.1	13	61.9	13	56.5
	女性	49	57.0	17	73.9	8	38.1	10	43.5
年齢（歳）	症例数	86		23		21		23	
	平均値	42.6		58.3		52.0		57.7	
	標準偏差	11.54		13.93		10.28		11.88	
	最小値	21		24		26		34	
	中央値	41.0		63.0		55.0		61.0	
	最大値	64		74		63		74	
体重（kg）	症例数	86		23		21		23	
	平均値	62.19		60.53		66.41		63.93	
	標準偏差	12.675		11.349		14.646		14.471	
	最小値	36.0		42.7		38.2		39.9	
	中央値	61.10		60.00		64.10		63.00	
	最大値	102.0		91.3		100.0		105.6	
入院・外来別	入院	86	100.0	0	0.0	21	100.0	0	0.0
	外来	0	0.0	23	100.0	0	0.0	23	100.0
過去の各穿刺の経験の有無	なし	16	18.6	1	4.3	17	81.0	0	0.0
	あり	70	81.4	22	95.7	4	19.0	23	100.0
既往歴の有無	なし	85	98.8	23	100.0	20	95.2	22	95.7
	あり	1	1.2	0	0.0	1	4.8	1	4.3
合併症の有無	なし	30	34.9	3	13.0	4	19.0	0	0.0
	あり	56	65.1	20	87.0	17	81.0	23	100.0
前治療薬・併用薬剤使用の有無	なし	0	0.0	2	8.7	0	0.0	0	0.0
	あり	86	100.0	21	91.3	21	100.0	23	100.0
前治療・併用療法実施の有無	なし	84	97.7	2	8.7	21	100.0	0	0.0
	あり	2	2.3	21	91.3	0	0.0	23	100.0

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本申請において実施した国内臨床試験（SKA-01-06～10 試験）の有効性の結果を本章で検討する。

2.7.3.3.2.1 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 2.7.3.3-4** 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%（95%信頼区間：48.9～87.4%）であった。

表 2.7.3.3-4 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 2.7.3.3-5** 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%（95%信頼区間：26.2～87.8%）であった。

表 2.7.3.3-5 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

レーザー照射部位の局所麻酔効果（VRS）について、年齢が 6～14 歳の症例を対象とした医師の評価結果と被験者の評価結果のクロス集計の結果を**表 2.7.3.3-6** に示した。被験者による VRS と医師による VRS が一致していた症例は 5 例（50.0%）であり、被験者と医師の VRS が 2 段階以上分かれた症例は 2 例（20.0%）であった。被験者による VRS と医師による VRS の評価結果の相関係数（Spearman の順位相関係数）は 0.2876 であった。被験者による VRS が医師による VRS に

比べて痛みの程度をより強く評価する傾向がみられた。

表 2.7.3.3-6 レーザー照射部位の局所麻酔効果（VRS）のクロス集計（6～14 歳児）
＜試験番号：SKA-01-06＞（5.3.3.2.1 表 11.4-10 を引用）

被験者評価による VRS	医師評価による VRS				相関係数
	痛くない	すこし痛い	痛い	すごく痛い	
痛くない	1	0	0	0	0.2876
すこし痛い	1	4	0	0	
痛い	1	2	0	0	
すごく痛い	0	1	0	0	

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、苺状血管腫、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、レーザー照射部位 10 cm^2 あたり 1 g の塗布量での 60 分間密封塗布で高い局所麻酔効果を示した。

2.7.3.3.2.2 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 2.7.3.3-7** 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 2.7.3.3-7 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 2.7.3.3-8** に、投与群別の box-plot を**図 2.7.3.3-1** 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 2.7.3.3-8 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			

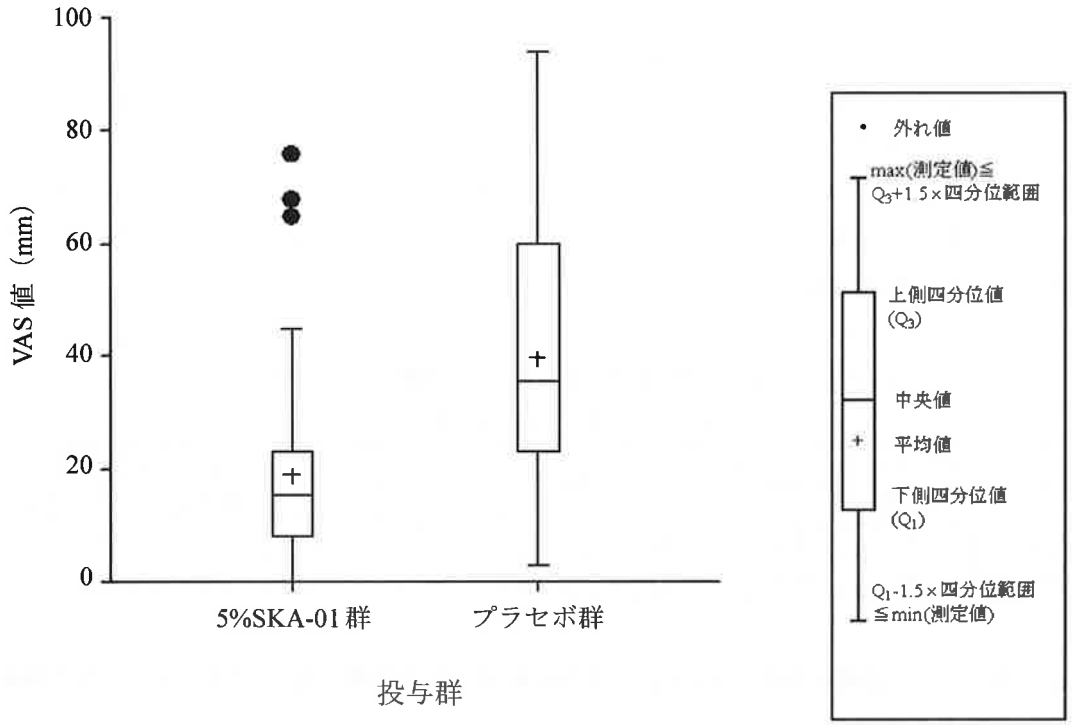


図 2.7.3.3-1 静脈穿刺時の VAS 値の box-plot（FAS）＜試験番号：SKA-01-07＞

(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（[redacted]-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 2.7.3.3-9** 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 2.7.3.3-9　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

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 SKA-01-06 試験

部分集団として年齢区分、対象疾患及び治験薬塗布部位について検討した結果を示す。

(1) 年齢区分

被験者の年齢区分（1～5 歳、6～14 歳）別の局所麻酔効果（VRS）の結果を**表 2.7.3.3-10** に示した。年齢が 1～5 歳の 14 例では、有効症例は 7 例で、有効率は 50.0%（95%信頼区間：23.0～77.0%）であった。一方、6～14 歳の 10 例では、有効症例は 10 例で、有効率は 100.0%（95%信頼区間：74.1～100.0%）であった。

表 2.7.3.3-10 SKA-01-06 試験における部分集団の検討（医師評価）：被験者の年齢区分

＜試験番号：SKA-01-06＞（5.3.3.2.1 表 11.4-3 を引用）

評価者	年齢	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	1～5 歳	14	2 (14.3)	5 (35.7)	7 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7	50.0	23.0	77.0
	6～14 歳	10	3 (30.0)	7 (70.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10	100.0	74.1	100.0

（）：%
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

(2) 対象疾患

対象疾患（血管腫、母斑）別の局所麻酔効果（VRS）の結果を**表 2.7.3.3-11** に示した。対象疾患が血管腫の 14 例では、有効症例数は 10 例で、有効率は 71.4%（95%信頼区間：41.9～91.6%）であった。一方、対象疾患が母斑の 10 例では、有効症例数は 7 例で、有効率は 70.0%（95%信頼区間：34.8～93.3%）であった。

表 2.7.3.3-11 SKA-01-06 試験における部分集団の検討（医師評価）：対象疾患

＜試験番号：SKA-01-06＞（5.3.3.2.1 表 11.4-4 を引用）

評価者	対象疾患	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	血管腫	14	3 (21.4)	7 (50.0)	4 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	10	71.4	41.9	91.6
	母斑	10	2 (20.0)	5 (50.0)	3 (30.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7	70.0	34.8	93.3

（）：%
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

(3) 治験薬塗布部位

治験薬塗布部位（顔面、顔面以外）別の局所麻酔効果（VRS）の結果を**表 2.7.3.3-12** に示した。治験薬塗布部位が顔面の 10 例では、有効症例数は 8 例で、有効率は 80.0%（95%信頼区間：44.4～97.5%）であった。一方、治験薬塗布部位が顔面以外であった 14 例では、有効症例数は 9 例で、有効率は 64.3%（95%信頼区間：35.1～87.2%）であった。

表 2.7.3.3-12 SKA-01-06 試験における部分集団の検討（医師評価）：治験薬塗布部位

＜試験番号：SKA-01-06＞（5.3.3.2.1 表 11.4-5 を引用）

評価者	治験薬塗布部位	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	顔面	10	4 (40.0)	4 (40.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8	80.0	44.4	97.5
	顔面以外	14	1 (7.1)	8 (57.1)	5 (35.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	9	64.3	35.1	87.2

（）：%
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

2.7.3.3.3.2 SKA-01-07～10 試験

SKA-01-07～10 試験では部分集団として性別及び年齢について、SKA-01-07 試験では治験薬塗布部位についても検討した結果を示す。

(1) 性別

SKA-01-07 試験において、「男性」及び「女性」の両カテゴリーともに 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；「男性」*P*=0.005、「女性」*P*=0.002）。

表 2.7.3.3-13 SKA-01-07 試験における部分集団の検討（VAS 値；性別）（FAS）

＜試験番号：SKA-01-07＞（5.3.5.1.6 表 11.4-11 を引用）

背景因子	カテゴリー	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
性別	男性	5%SKA-01 群	19	17.3	15.53	2	16.0	65	3.010	0.005
		プラセボ群	18	41.3	26.44	3	39.5	94		
	女性	5%SKA-01 群	23	20.0	19.84	0	15.0	76	-3.237	0.002
		プラセボ群	26	38.5	20.65	4	35.5	76		

SKA-01-08 試験において、「男性」の 6 例全症例が有効症例で、有効率は 100.0%であった。また、「女性」の 17 例では、有効症例数は 16 例で、有効率は 94.1%であった。

表 2.7.3.3-14 SKA-01-08 試験における部分集団の検討（局所浸潤麻酔注射時の VRS；性別）（FAS）
＜試験番号：SKA-01-08＞（5.3.5.2.2 表 11.4-3 を引用）

性別	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
男性	6	5 (83.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	6	100.0	60.7	100.0
女性	17	6 (35.3)	10 (58.8)	1 (5.9)	0 (0.0)	16	94.1	71.3	99.9

( )：%
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

SKA-01-09 試験において、「男性」の 13 例全症例が有効症例で、有効率は 100.0%であった。「女性」の 8 例では、7 例が有効症例で、有効率は 87.5%であった。

表 2.7.3.3-15 SKA-01-09 試験における部分集団の検討（局所浸潤麻酔注射時の VRS；性別）（FAS）
＜試験番号：SKA-01-09＞（5.3.5.2.3 表 11.4-4 を引用）

性別	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
男性	13	8 (61.5)	5 (38.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	13	100.0	79.4	100.0
女性	8	4 (50.0)	3 (37.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	7	87.5	47.3	99.7

( )：%
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

SKA-01-10 試験において、「男性」、「女性」ともに全症例が有効症例で、有効率は 100.0%であった。

表 2.7.3.3-16 SKA-01-10 試験における部分集団の検討（トリガーポイント注射時の VRS；性別）（FAS）＜試験番号：SKA-01-10＞（5.3.5.2.4 表 11.4-2 を引用）

性別	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
男性	13	10 (76.9)	3 (23.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	13	100.0	79.4	100.0
女性	10	5 (50.0)	5 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10	100.0	74.1	100.0

( )：%
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

(2) 年齢

SKA-01-07 試験において、年齢区分によるいずれのカテゴリーでも、5%SKA-01 群ではプラセボ群に比して VAS 値の平均値が小さく、「30 歳以上 40 歳未満」及び「40 歳以上 50 歳未満」では 5%SKA-01 群で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；「30 歳以上 40 歳未満」*P*=0.033、「40 歳以上 50 歳未満」*P*=0.024）。

表 2.7.3.3-17 SKA-01-07 試験における部分集団の検討（VAS 値；年齢）（FAS）

＜試験番号：SKA-01-07＞（5.3.5.1.6 表 11.4-12 を引用）

背景因子	カテゴリー	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
年齢	20 歳以上 30 歳未満	5%SKA-01 群	5	34.6	28.18	1	31.0	76	-0.952	0.360
		プラセボ群	8	50.6	24.02	16	52.0	94		
	30 歳以上 40 歳未満	5%SKA-01 群	10	19.4	10.99	5	18.5	44	-2.277	0.033
		プラセボ群	12	35.6	18.90	13	30.0	71		
	40 歳以上 50 歳未満	5%SKA-01 群	17	17.1	14.11	2	16.0	65	2.401	0.024
		プラセボ群	11	37.5	22.33	4	35.0	66		
	50 歳以上 60 歳未満	5%SKA-01 群	8	14.5	23.76	0	3.5	68	1.745	0.105
		プラセボ群	6	30.7	26.93	8	19.0	75		
	60 歳以上 65 歳未満	5%SKA-01 群	2	8.0	0.00	8	8.0	8	-1.323	0.222
		プラセボ群	7	45.0	26.29	3	50.0	76		

SKA-01-08 試験において、「60 歳以上 70 歳未満」の 6 例では、有効症例数は 5 例で、有効率は 83.3%であった。その他の年齢区分では、いずれも有効率が 100.0%であった。

表 2.7.3.3-18 SKA-01-08 試験における部分集団の検討（局所浸潤麻酔注射時の VRS；年齢）（FAS）

＜試験番号：SKA-01-08＞（5.3.5.2.2 表 11.4-4 を引用）

年齢	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
20 歳以上 30 歳未満	1	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1	100.0	5.0	100.0
30 歳以上 40 歳未満	2	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2	100.0	22.4	100.0
40 歳以上 50 歳未満	3	2 (66.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3	100.0	36.8	100.0
50 歳以上 60 歳未満	4	2 (50.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4	100.0	47.3	100.0
60 歳以上 70 歳未満	6	3 (50.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	5	83.3	35.9	99.6
70 歳以上 75 歳未満	7	4 (57.1)	3 (42.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	7	100.0	65.2	100.0

( )：%
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

SKA-01-09 試験において、「50 歳以上 60 歳未満」の 7 例では、有効症例数は 6 例で、有効率は 85.7%であった。その他の年齢区分では、いずれも有効率が 100.0%であった。

表 2.7.3.3-19 SKA-01-09 試験における部分集団の検討（局所浸潤麻酔注射時の VRS；年齢）（FAS）
＜試験番号：SKA-01-09＞（5.3.5.2.3 表 11.4-5 を引用）

年齢	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
20 歳以上 30 歳未満	1	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1	100.0	5.0	100.0
30 歳以上 40 歳未満	2	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2	100.0	22.4	100.0
40 歳以上 50 歳未満	4	2 (50.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4	100.0	47.3	100.0
50 歳以上 60 歳未満	7	2 (28.6)	4 (57.1)	1 (14.3)	0 (0.0)	6	85.7	42.1	99.6
60 歳以上 65 歳未満	7	5 (71.4)	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	7	100.0	65.2	100.0

( )：%
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

SKA-01-10 試験において、いずれの年齢区分でも、全症例が有効症例で、有効率は 100.0%であった。

表 2.7.3.3-20 SKA-01-10 試験における部分集団の検討（トリガーポイント注射時の VRS；年齢）（FAS）＜試験番号：SKA-01-10＞（5.3.5.2.4 表 11.4-3 を引用）

年齢	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
20 歳以上 30 歳未満	0	0 -	0 -	0 -	0 -	0	-	-	-
30 歳以上 40 歳未満	2	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2	100.0	22.4	100.0
40 歳以上 50 歳未満	4	1 (25.0)	3 (75.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4	100.0	47.3	100.0
50 歳以上 60 歳未満	5	3 (60.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5	100.0	54.9	100.0
60 歳以上 70 歳未満	7	6 (85.7)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	7	100.0	65.2	100.0
70 歳以上 75 歳未満	5	3 (60.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5	100.0	54.9	100.0

( )：%
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

(3) 治験薬塗布部位

SKA-01-07 試験において、「手背」及び「橈骨静脈」の両カテゴリーともに 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；「手背」$P<0.001$、「橈骨静脈」$P=0.046$）。

表 2.7.3.3-21 SKA-01-07 試験における部分集団の検討（VAS 値；治験薬塗布部位）（FAS）
＜試験番号：SKA-01-07＞（5.3.5.1.6 表 11.4-17 を引用）

背景因子	カテゴリー	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
治験薬塗布部位	手背	5%SKA-01 群	35	19.7	18.94	0	15.0	76	-3.830	<0.001
		プラセボ群	40	39.4	23.69	3	33.0	94		
	橈骨静脈	5%SKA-01 群	7	14.1	10.79	1	16.0	30	2.273	0.046
		プラセボ群	4	42.0	15.34	23	43.5	58		

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本申請において実施した国内臨床試験の結果より、効能・効果（案）及び用法・用量（案）を下記の通りとした。

【効能・効果（案）】

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

【用法・用量（案）】

＜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 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。

＜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 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

：変更箇所

5%SKA-01 クリームは、海外において**表 2.7.3.4-1** 及び**表 2.7.3.4-2** に示す小児用量が設定され、小児に対して幅広い適応で使用されている。

表 2.7.3.4-1 米国添付文書における小児用量

年齢及び体重の条件	エムラクリームの最大総用量	最大塗布面積	最大塗布時間
0~3 箇月又は<5 kg	1 g	10 cm^2	1 時間
3~12 箇月及び>5 kg	2 g	20 cm^2	4 時間
1~6 歳及び>10 kg	10 g	100 cm^2	4 時間
7~12 歳及び>20 kg	20 g	200 cm^2	4 時間

表 2.7.3.4-2 Core Data Sheet EMLA Cream (■ ■ 20■) における小児用量

年齢	塗布量/塗布面積/塗布時間	最大塗布量・塗布面積、塗布時間
新生児 0～2 箇月	約 1.0 g/10 cm^2、約 1 時間	1.0 g・10 cm^2、1 時間以上の報告なし
3～11 箇月		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

本申請において実施した SKA-01-06 試験では、0 歳児の塗布用量・塗布時間は海外で承認されている最大推奨用量・塗布時間を考慮して設定した。1～14 歳児の塗布用量・塗布時間は、海外で承認されている 1～5 歳児の最大塗布用量・塗布時間（10 g・100 cm^2、1～5 時間）を 1～14 歳児までに適用し、また本邦で「皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和」として承認取得している成人の最大塗布用量・塗布時間（10 g・100 cm^2、1～2 時間）を考慮して、最大塗布用量・塗布時間を 10 g・100 cm^2、1～2 時間とした。SKA-01-06 試験で設定した塗布用量・塗布時間を**表 2.7.3.4-3** に示す。

表 2.7.3.4-3 SKA-01-06 試験における塗布用量・塗布時間

年齢	塗布方法及び塗布用量・塗布時間
0 歳児	レーザー照射部位 10 cm^2 あたり 1 g の治験薬（5%SKA-01 クリーム）を 60 分間（許容範囲 50～70 分間）密封塗布する。なお、最大の塗布量・塗布面積は下記とする。 早産児は修正月齢を用いる。なお、修正月齢は出生日から 1 歳の誕生日前日までの適用とする。 ・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	レーザー照射部位 10 cm^2 あたり 1 g の治験薬（5%SKA-01 クリーム）を 60 分間（許容範囲 50～120 分間）密封塗布する。 なお、最大の塗布量・塗布面積は下記とする。 ・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

SKA-01-06 試験の登録症例 30 例（0 歳児：6 例、1～14 歳児：24 例）の全症例で安全性を検討した結果、有害事象は 20 件 13 例発現し、発現率は 43.3%であった。重篤な有害事象及び高度な有害事象はなく、また副作用もなかった。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、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。

5%SKA-01 クリームの 0 歳児への投与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 歳児への投与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 試験では 0 歳児 6 例（0～2 箇月齢：3 例、3～11 箇月齢：3 例）において血中メトヘモグロビン濃度の測定を行った。測定方法は、年齢、倫理面、実施可能性を考慮し、パルスオキシメーターによる非侵襲的なモニタリングとした。また、海外の知見より、5%SKA-01 クリーム塗布開始 13 時間後まで測定することで、血中メトヘモグロビン値の異常上昇に関して十分確認できると考え、その時間までの測定とした。

血中メトヘモグロビン濃度の検討の結果、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。

5%SKA-01 クリームの本邦における薬物血中濃度に関する知見は、既に成人患者を対象とした薬物動態試験（SKA-01-03 試験）により得られている。また、小児の薬物血中濃度については、外国臨床試験（添付資料番号：5.3.3.1.3、5.3.3.1.5～5.3.3.1.10 及び 5.3.4.2.3）により得られているが、本邦での小児における薬物血中濃度のデータはなかった。そこで、本試験では、顔面血管腫の患者で薬物血中濃度のデータを各年齢層・塗布量において万遍なく集積することを、6 例を目標に計画した。その結果、7 例の患者から同意を取得し、年齢 3～12 歳、塗布量 0.1～10 g の薬物血中濃度のデータを集積した。

薬物血中濃度の検討の結果、治験薬除去直後の血漿中リドカイン濃度及びプロピトカイン濃度（平均値±標準偏差）は、24.2±27.8 ng/mL 及び 13.1±13.9 ng/mL であった。また、本試験で最も高い血中濃度を示したのは、年齢 12 歳、塗布量 10 g・100 cm^2 の被験者においてであり、その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 119.8 ng/mL であった。海外における薬物血中濃度を測定した臨床試験の結果と同様に、毒性発現濃度である 5000 ng/mL に比べて低いものであった。

また、今回の SKA-01-06 試験での有効性は、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 VRS での有効率が 70.8%であり、成人患者を対象とした SKA-01-05 試験の VRS での有効率が 75.0%であることから、SKA-01-05 試験とほぼ同程度の成績であると考えられた。

SKA-01-06 試験の結果より、0～14 歳の小児患者において、5%SKA-01 クリームの安全性に問題がないことが確認され、高い有効性も確認された。

SKA-01-07～10 試験は「注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」の効能追加を目的として成人患者（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）を対象に実施した。

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、主要評価項目である静脈穿刺時の VAS 値（平均値±標準偏差）において、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 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た（Wilcoxon 順位和検定；$P<0.001$）。また、副次評価項目である VRS において、プラセボ群の有効率が 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た（Wilcoxon 順位和検定；$P<0.001$）。SKA-01-08～10 試験における VRS での成績は、SKA-01-07 試験の成績と同様に高い有効率であり、局所浸潤麻酔注射時、硬膜外穿刺時、動脈穿刺時及び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。

SKA-01-07～10 試験における副作用は 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%）であり、これらは 5%SKA-01 クリームの有効成分の薬理作用に起因するものであると考えられた。

SKA-01-07～10 試験の結果より、静脈穿刺時、局所浸潤麻酔注射時、硬膜外穿刺時、動脈穿刺時及びトリガーポイント注射時の疼痛に対して、5%SKA-01 クリームの高い有効性が確認され、安全性にも問題ないことが確認された。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。

SKA-01-07～10 試験における用法・用量は、機構との対面助言を踏まえ、穿刺予定部位を中心に治験薬 2 g を 20 cm^2 の範囲に 60 分間密封塗布とした。実際に臨床現場で使用する場合には、穿刺予定部位や皮膚表面の形状に合わせて塗布するため、「注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」の用法・用量（案）を「通常、注射針・静脈留置針穿刺予定部位に 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」とした。

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、SKA-01-06 試験の小児の用法・用量にて安全性に問題ないと考えられた。

以上、本申請において実施した国内臨床試験（SKA-01-06～10 試験）の結果より、本邦における小児に対する安全性及び注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛に対する有効性が確認された。このことより、海外で承認されている最大推奨用量・塗布時間及び本邦で「皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和」として承認取得している成人の最大塗布用量・塗布時間（10 g・100 cm^2、1～2 時間）を考慮し、本申請における用法・用量（案）を設定した。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

2.7.3.5.1 国内臨床試験：参考資料

健常成人男子を対象とした薬物動態試験（SKA-01-03 試験）において、健常成人男性 24 例を対象に、本剤の薬物動態を検討したが、ピンプリック法にて局所麻酔効果の有無についても経時的に検討した。

局所麻酔効果「あり」の症例数を**表 2.7.3.5-1** に示した。

顔面塗布群では、薬剤除去直後（塗布 2 時間後）は全例、塗布 3 時間後までは、それぞれ 6 例中 5～6 例に局所麻酔効果が認められた。いずれの塗布用量においても塗布 12 時間後には全例で局所麻酔効果が消失していた。

手背・前腕部群では、薬剤除去直後（塗布 2 時間後）は「手背部」で 6 例中 5 例、「前腕部」では全例、塗布 2.5 時間及び 3 時間後の時点では全例で局所麻酔効果が認められた。また、塗布 12 時間後においても 50%（6 例中 3 例）に局所麻酔効果が認められたが、塗布 24 時間後には全て消失した。

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

表 2.7.3.5-1 局所麻酔効果「あり」※1 症例数

＜試験番号：SKA-01-03＞（5.3.3.1.2 表 14.2.2 の改変）

群	塗布部位	例数	塗布後時間				
			2 時間	2.5 時間	3 時間	12 時間	24 時間※2
顔面低用量群	顔面	6	6 (100%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	0 (0%)	－
顔面中用量群	顔面	6	6 (100%)	6 (100%)	5 (83.3%)	0 (0%)	－
顔面高用量群	顔面(右)・頚部(右)	6	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	0 (0%)	－
	顔面(左)・頚部(左)	6	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	0 (0%)	－
手背・前腕部群	手背部	6	5 (83.3%)	6 (100%)	6 (100%)	3 (50.0%)	0 (0%)
	前腕部	6	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	3 (50.0%)	0 (0%)

※1：マンドリン線を用いて、できるだけ同じ強さで 3 回くぼみができる程度に軽く皮膚を刺激した際の感覚の差
※2：塗布後 12 時間の時点で局所麻酔効果が持続している場合のみに実施

母斑又は血管腫を有する皮膚レーザー治療患者を対象とした比較臨床試験（SKA-01-05 試験）においては、母斑又は血管腫の患者 58 例を対象に、治験薬塗布部位への 6 ショットのレーザー照射後とレーザー治療終了後の 2 回、VAS にて疼痛を評価した。その結果を**表 2.7.3.5-2** に示した。

6 ショットのレーザー照射後とレーザー治療終了後の VAS 値の平均±SD は、5%SKA-01 群で 18.1±20.09 mm と 28.8±22.37 mm、プラセボ群で 49.6±26.09 mm と 58.6±24.57 mm であり、両群ともにレーザー治療終了後の方が大きい傾向にあった。しかしながら、両群の差の中央値である Hodges-Lehmann 推定量（95%信頼区間）は、6 ショットのレーザー照射後が-29.0 mm（-42.0～-20.0 mm）、レーザー治療終了後が-30.0 mm（-44.0～-17.0 mm）と大差なく、レーザー治療終了後においても本剤が有効であることが示唆された。

表 2.7.3.5-2 評価時期別の局所麻酔効果（VAS 値）の比較＜試験番号：SKA-01-05＞

（5.3.5.1.2 表 11.4.1.1.1、表 11.4.1.1.2、表 11.4.1.2.2a、表 11.4.1.2.2b の改変）

評価時期	治験薬	例数	VAS 平均値±SD（mm）	Hodges-Lehmann 推定量[95%CI]	Wilcoxon の順位和検定
6 ショットのレーザー照射後	5%SKA-01	28	18.1±20.09	-29.0 [-42.0～-20.0]	*P*<0.001
	プラセボ	30	49.6±26.09		
レーザー治療終了後	5%SKA-01	28	28.8±22.37	-30.0 [-44.0～-17.0]	*P*<0.001
	プラセボ	30	58.6±24.57		

95%CI：95%信頼区間

VAS と同様に VRS に関しても、治験薬塗布部位への 6 ショットのレーザー照射後とレーザー治療終了後の 2 回、疼痛評価を行った。その結果を**表 2.7.3.5-3** に示した。

6 ショットのレーザー照射後とレーザー治療終了後の VRS の有効率は、5%SKA-01 群で 89.3%と 75.0%、プラセボ群で 53.3%と 26.7%であり、両群ともにレーザー治療終了後の方が低い傾向にあったが、いずれの評価時期においても 5%SKA-01 群はプラセボ群と比較して、有意な局所麻酔効果を示し、レーザー治療終了時においても本剤が有効であることが示唆された。

表 2.7.3.5-3 評価時期別の VRS 値の比較＜試験番号：SKA-01-05＞

（5.3.5.1.2 表 11.4.1.2.1a、表 11.4.1.2.3a の改変）

評価時期	治験薬	例数	有効率※1	VRS 症例数(%)※2				Wilcoxon の順位和検定
				1	2	3	4	
6 ショットのレーザー照射後	5%SKA-01	28	89.3%	12(43)	13(46)	3(11)	0(0)	*P*<0.001
	プラセボ	30	53.3%	1(3)	15(50)	10(33)	4(13)	
レーザー治療終了後	5%SKA-01	28	75.0%	7(25)	14(50)	6(21)	1(4)	*P*<0.001
	プラセボ	30	26.7%	0(0)	8(27)	16(53)	6(20)	

※1：「すこし痛い」以上の割合

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

以上の国内試験の結果から、本剤による局所麻酔効果は薬剤除去後も十分に有効であり、その効果は薬剤除去後 1 時間以上持続すると考えられた。

2.7.3.5.2 外国臨床試験：参考資料

外国で実施されたレーザー治療時の疼痛に関する3試験（3-EML-06試験、051-16試験、EM[redacted]01試験）においては、いずれもレーザー治療終了時に評価を行っており、本剤の有効性が示されている。したがって、本剤による局所麻酔効果はレーザー治療終了時まで十分に有効であると考えられる。

健常人における至適用量検討試験（802-10AC050-1試験）では、健常成人20例を対象に本剤60分間密封塗布における至適用量を検討した。ピンプリック法を用いて経時的に評価した結果、局所麻酔効果は塗布120分後まで持続し、その後、低下した（**図 2.7.3.5-1**）。

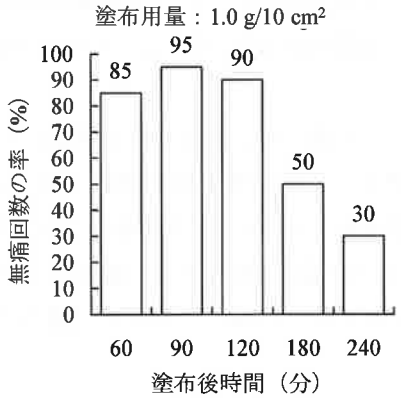


図 2.7.3.5-1 ピンプリック法での無痛回数の率

＜報告書番号：802-10AC050-1＞（5.3.4.1.1 Figure 17の改変）

健常人における至適用量及び塗布時間（30～240分）の検討試験（802-10AC051-1試験）では、健常成人20例を対象に塗布時間を検討した。注射針穿刺時の疼痛をVASで経時的に評価した結果、60分間密封塗布では塗布120分後まで局所麻酔効果が持続し、その後、低下した（**図 2.7.3.5-2**）。

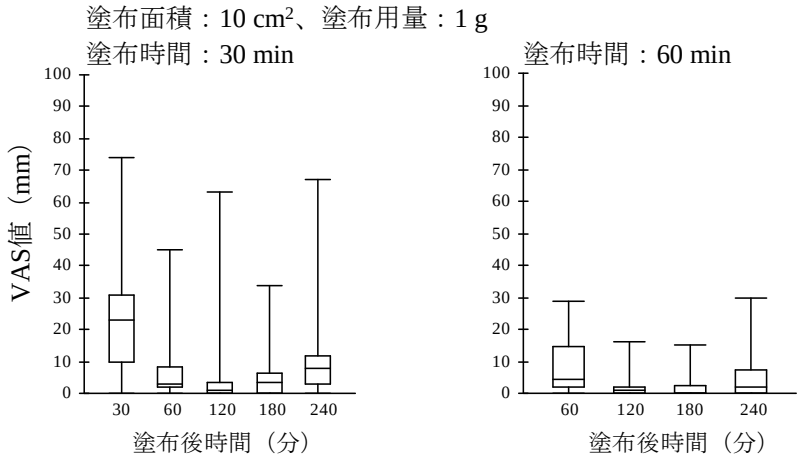


図 2.7.3.5-2 各塗布時間における局所麻酔効果（VAS 値）

＜報告書番号：802-10AC051-1＞（5.3.4.1.2 Fig. 7 の改変）

大腿部塗布時の薬物動態／薬力学試験（802-10AC007-3 試験）では、健常人 20 例を対象に本剤 60 分間密封塗布した際の薬物動態及び局所麻酔効果を検討した。ピンプリック法にて局所麻酔効果を経時的に評価した結果、無痛回数が 10 回（完全無痛）であった症例は、塗布 120 分後（除去 60 分後）まで 20 例全例であり、塗布 180 分後（除去 120 分後）では 17 例（85%）であったが、塗布 240 分後（除去 180 分後）では 5 例（25%）であった（**図 2.7.3.5-3**）

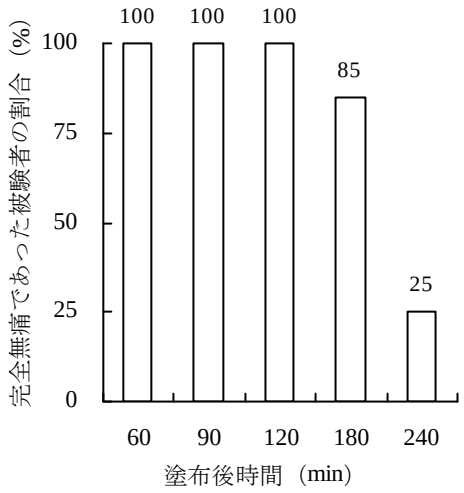


図 2.7.3.5-3 各塗布後時間における完全無痛であった被験者の割合

＜報告書番号：802-10AC007-3＞（5.3.4.1.6 Table 1 の引用）

以上の外国試験の結果から、本剤 60 分間密封塗布による局所麻酔効果は、除去後 60～120 分間は持続し、その後、低下すると考えられた。

2.7.3.6　付録

表 2.7.3.6-1　有効性を評価した臨床試験の一覧（1/5）

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

表 2.7.3.6-1　有効性を評価した臨床試験の一覧（2/5）

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Ⅰ相試験 （参考資料）	SKA-01-03 （日本）	日本人における薬物動態の確認及び忍容性の検討	オープン試験	5%SKA-01 クリーム 2.5 g、5 g 又は 10 g、2 時間密封塗布 皮膚局所投与（顔面又は手背・前腕部）	24	健常成人男性	完了 完全な報告書 5.3.3.1.2
第Ⅲ相試験 （参考資料）	802-540-LC-0103 （カナダ）	新生児の割礼における薬物動態、安全性及び有効性の検討	ランダム化 二重盲検 並行群間比較試験	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 1 g、60～80 分間密封塗布 皮膚局所投与（割礼予定の包皮）	68	割礼予定の 正期産新生児	完了 完全な報告書 5.3.3.1.3
第Ⅰ相試験 （参考資料）	802-10AC050-1 （スウェーデン）	至適用量の検討	ランダム化 二重盲検 自己対照比較試験 実薬対照	5%SKA-01 クリーム 0.1 g、0.25 g、0.5 g、1.0 g 又は 2.0 g/5 cm^2 又は 10 cm^2、60 分間密封塗布 皮膚局所投与（両前腕部）	20	健常成人	完了 完全な報告書 5.3.4.1.1
第Ⅰ相試験 （参考資料）	802-10AC051-1 （スウェーデン）	塗布時間の検討	ランダム化 オープン 自己対照比較試験 実薬対照	5%SKA-01 クリーム 1 g 又は 2 g/10 cm^2 30、60、120、180、240 分間密封塗布 皮膚局所投与（掌側両前腕部）	20	健常成人	完了 完全な報告書 5.3.4.1.2
第Ⅰ相試験 （参考資料）	802-10AC088-2 （英国）	単剤クリーム及びプラセボとの比較検討	ランダム化 二重盲検 自己対照比較試験 実薬対照	5%SKA-01 クリーム、5%リドカインクリーム、5%プロピトカインクリーム、プラセボ 各 2 g、30 分間及び 60 分間密封塗布 皮膚局所投与（両前腕部）	21	健常成人	完了 完全な報告書 5.3.4.1.3
第Ⅰ相試験 （参考資料）	802-10AC003-3 （スウェーデン）	静脈穿刺時の局所麻酔効果の検討	ランダム化 二重盲検 クロスオーバー試験 プラセボ対照	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 約 2 g、60 分間以上密封塗布 皮膚局所投与（肘窩、手背又は前腕）	35	健常成人	完了 完全な報告書 5.3.4.1.4
第Ⅰ相試験 （参考資料）	802-10AC042-1 （英国）	リドカイン注射液（皮下投与、皮内投与）との比較検討	ランダム化 二重盲検 自己対照比較試験 プラセボ、リドカイン対照	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 約 3 g、60 分間密封塗布、両腕 リドカイン注射液、生理食塩水 1.0 mL 皮下投与（試験Ⅰ）又は 1.5 mL 皮内投与（試験Ⅱ）、両腕	104	健常成人	完了 完全な報告書 5.3.4.1.5

表 2.7.3.6-1 有効性を評価した臨床試験の一覧（3/5）

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Ⅰ相試験（参考資料）	802-10AC007-3（スウェーデン）	薬物動態及び局所麻酔効果の経時的な検討	オープン試験	5%SKA-01 クリーム 2 g、1 時間密封塗布 皮膚局所投与（大腿部）	20	健常成人	完了 完全な報告書 5.3.4.1.6
第Ⅱ相試験（参考資料）	SKA-01-04（日本）	至適塗布時間、塗布用量の検討	ランダム化 二重盲検 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 2.5 g 又は 5 g/25 cm^2、 60 又は 90 分間密封塗布 皮膚局所投与（顔面）	90	顔面に太田母斑又は扁平母斑を有する患者（15～65 歳）	完了 完全な報告書 5.3.4.2.1
第Ⅱ相試験（参考資料）	■-P003（スウェーデン）	静脈留置針穿刺における最短塗布時間の検討	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、短時間（20～40 分）又は長時間（41～60 分）密封塗布 皮膚局所投与（静脈留置針穿刺予定部位）	120	静脈留置針穿刺予定患者	完了 完全な報告書 5.3.4.2.2
第Ⅱ相試験（参考資料）	802-10AC070-1（スウェーデン）	小児の伝染性軟属腫除去時における薬物動態及び局所麻酔効果の検討	オープン試験	5%SKA-01 クリーム 10～16 g、約 2 時間密封塗布 皮膚局所投与（伝染性軟属腫部位）	10	伝染性軟属腫除去を施行する小児患者（5～8 歳）	完了 完全な報告書 5.3.4.2.3
第Ⅲ相試験（参考資料）	SKA-01-05（日本）	皮膚レーザー照射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 1 g/10 cm^2（最大 10 g/100 cm^2）、 1 時間密封塗布 皮膚局所投与（レーザー照射予定部位）	58	母斑又は血管腫を有する患者（15～64 歳）	完了 完全な報告書 5.3.5.1.2
第Ⅳ相試験（参考資料）	EM■01（フランス）	単純性血管腫患者のレーザー治療時における局所麻酔効果の検討	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 1 g/10 cm^2、60 分間以上密封塗布 皮膚局所投与（レーザー照射予定部位）	46	単純性血管腫小児患者（5 歳以上）及び成人患者	完了 完全な報告書 5.3.5.1.3
第Ⅲ相試験（参考資料）	3-EML-06（米国）	単純性血管腫小児患者のレーザー治療時における局所麻酔効果の検討	ランダム化 二重盲検 自己対照試験 プラセボ、無処置対照	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 各 2.5 g、1 時間密封塗布 皮膚局所投与（レーザー照射予定部位）	73	単純性血管腫小児患者（5～16 歳）	完了 完全な報告書 5.3.5.1.4

表 2.7.3.6-1 有効性を評価した臨床試験の一覧（4/5）

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IV相試験（参考資料）	051-16（カナダ）	単純性血管腫小児患者のレーザー治療時における塗布時間の検討	ランダム化 オープン 並行群間比較試験	5%SKA-01 クリーム、 1～2 g/10 cm^2、60 分間、90 分間又は 120 分間密封塗布 皮膚局所投与（顔面のレーザー照射予定部位）	74	単純性血管腫小児患者（5～16 歳）	完了 完全な報告書 5.3.5.1.5
第III相試験（参考資料）	051-45（カナダ）	硬膜外穿刺時の局所麻酔効果の検討	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 2.5 g、60～90 分間密封塗布 皮膚局所投与（硬膜外穿刺予定部位）	103	硬膜外麻酔予定の帝王切開を受ける女性	完了 完全な報告書 5.3.5.1.7
第IV相試験（参考資料）	[redacted]-EML-16（米国）	Skin Type 別の静脈穿刺における局所麻酔効果の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照試験	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 各 2.5 g、60 分間、90 分間又は 120 分間密封塗布 皮膚局所投与（両肘窩）	180	成人	完了 完全な報告書 5.3.5.1.8
第IV相試験（参考資料）	802-10AC041-1（英国）	動静脈穿刺時の局所麻酔効果の検討	ランダム化 オープン 自己対照比較試験 リドカイン対照	5%SKA-01 クリーム 約 2.5 g、1 時間以上密封塗布 リドカイン注射液 0.5 mL 皮内投与 皮膚局所投与（動静脈シャントの動脈側及び静脈側）	40	血液透析患者	完了 完全な報告書 5.3.5.1.9
第IV相試験（参考資料）	MA-EMA-0001（ポーランド）	小児における静脈穿刺時の局所麻酔効果の検討	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 2.5 g、60～90 分間密封塗布 皮膚局所投与（静脈穿刺予定部位）	121	小児（7～15 歳）	完了 完全な報告書 5.3.5.1.10
第III相試験（参考資料）	802-10AC040-1（英国）	小児白血病患者における静脈留置針穿刺時の局所麻酔効果の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照試験	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 約 2 g、約 60 分間密封塗布 皮膚局所投与（静脈留置針穿刺予定部位）	15	小児白血病患者（1～14 歳）	完了 完全な報告書 5.3.5.1.11

表 2.7.3.6-1 有効性を評価した臨床試験の一覧（5/5）

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（参考資料）	802-10AC013-2（フィンランド）	小児における静脈留置針穿刺時の局所麻酔効果の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照試験	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 1～2 g、60 分間以上密封塗布 皮膚局所投与（静脈留置針穿刺予定部位）	40	手術予定の小児（7～11 歳）	完了 完全な報告書 5.3.5.1.12
第Ⅲ相試験（参考資料）	802-10AC030-1（フィンランド）	小児における静脈留置針穿刺時の局所麻酔効果の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照試験	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 2 g、60 分間以上密封塗布 皮膚局所投与（静脈留置針穿刺予定部位）	60	手術予定の小児（4～10 歳）	完了 完全な報告書 5.3.5.1.13
第Ⅲ相試験（参考資料）	802-10AC004-2（スウェーデン）	小児における静脈留置針穿刺時の局所麻酔効果の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照試験	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 60 分間以上密封塗布 皮膚局所投与（静脈留置針穿刺予定部位）	55	小児（5～15 歳）	完了 完全な報告書 5.3.5.1.14
第Ⅲ相試験（参考資料）	802-10AC002-2（スウェーデン）	小児における静脈留置針穿刺時の局所麻酔効果の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照試験	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 2 g、60 分間以上密封塗布 皮膚局所投与（静脈留置針穿刺予定部位）	49	小児（6～15 歳）	完了 完全な報告書 5.3.5.1.15
第Ⅲ相試験（参考資料）	[redacted]-P015（スウェーデン）	小児における静脈留置針穿刺時の局所麻酔効果の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照試験	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 2 g、60 分間以上密封塗布 皮膚局所投与（静脈留置針穿刺予定部位）	59	小児（6～15 歳）	完了 完全な報告書 5.3.5.1.16
第Ⅲ相試験（参考資料）	802-10AC019-1（スウェーデン）	小児におけるワクチン接種時の局所麻酔効果の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照試験	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 2.5 g、60 分間密封塗布 皮膚局所投与（ワクチン接種予定部位）	59	小児（10～11 歳）	完了 完全な報告書 5.3.5.1.17
第Ⅲ相試験（参考資料）	802-540-LC-0122-01（カナダ）	MMR ワクチン（生ワクチン）の免疫原性に対する影響の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照試験	SKA-01 パッチ、プラセボ 2 枚、60～180 分間貼付 皮膚局所投与（ワクチン接種予定部位及び採血予定部位）	160	幼児（生後 12 箇月）	完了 完全な報告書 5.3.5.1.18
第Ⅲ相試験（参考資料）	802-540-LC-0145-01（カナダ）	5 種混合ワクチン及び B 型肝炎ワクチンの免疫原性に対する影響の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照試験	SKA-01 パッチ、プラセボ 1 枚又は 2 枚、60～180 分間貼付 皮膚局所投与（ワクチン接種予定部位）	165	乳児（Part A：生後 6 箇月、Part B：生後 2 箇月未満）	完了 完全な報告書 5.3.5.1.19

表 2.7.3.6-2　有効性試験の結果（1/9）

試験の種類 （資料区分） 報告書番号 （実施国）	試験デザイン	被験者	治験薬、投与方法、投与経路	有効性 解析対象 症例数	評価結果
第Ⅲ相試験 （評価資料） SKA-01-06 （日本）	オープン試験	血管腫又は母斑を有し、レーザー治療を受ける小児患者	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		レーザー照射部位の局所麻酔効果
					評価者：医師 / 被験者 VRS：痛くない / すこし痛い / 痛い / すごく痛い / 評価不能
				1～14 歳児 24	医師：5 / 12 / 7 / 0 / 0 （20.8%）/（50.0%）/（29.2%）/（0.0%）/（0.0%） （70.8%）
				6～14 歳児 10	被験者：1 / 5 / 3 / 1 / － （10.0%）/（50.0%）/（30.0%）/（10.0%）/ － （60.0%）
第Ⅲ相試験 （評価資料） SKA-01-07 （日本）	ランダム化 二重盲検 並行群間比較試験 プラセボ対照	静脈穿刺予定の成人患者	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）	合計 86	静脈穿刺時の局所麻酔効果
					VAS（mm）：平均±SD / Wilcoxon 順位和検定 VRS：有効症例数（有効率） / Wilcoxon 順位和検定
			5%SKA-01 クリーム	42	18.8±17.86 / *P*<0.001 / 40（95.2%） / *P*<0.001
			プラセボ	44	39.6±22.94 / 27（61.4%）
第Ⅲ相試験 （評価資料） SKA-01-08 （日本）	オープン試験	硬膜外ブロック予定の成人患者	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	局所浸潤麻酔注射時の局所麻酔効果
					VRS：痛くない / すこし痛い / 痛い / すごく痛い 有効症例数（有効率）
					11 / 11 / 1 / 0 22（95.7%）

表 2.7.3.6-2　有効性試験の結果　(2/9)

試験の種類 (資料区分) 報告書番号 (実施国)	試験デザイン	被験者	治験薬、投与方法、投与経路		有効性解析対象症例数	評価結果				
第Ⅲ相試験 (評価資料) SKA-01-09 (日本)	オープン試験	動脈穿刺予定の成人患者	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)		21	局所浸潤麻酔注射時の局所麻酔効果				
						VRS				有効症例数 (有効率)
						痛くない	すこし痛い	痛い	すごく痛い	
						12	8	1	0	20 (95.2%)
第Ⅲ相試験 (評価資料) SKA-01-10 (日本)	オープン試験	トリガーポイント注射予定の成人患者	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時の局所麻酔効果				
						VRS				有効症例数 (有効率)
						痛くない	すこし痛い	痛い	すごく痛い	
						15	8	0	0	23 (100.0%)
第Ⅰ相試験 (参考資料) SKA-01-03 (日本)	オープン試験	健常成人男性	5%SKA-01 クリーム 2.5 g、5 g 又は 10 g、2 時間密封塗布 皮膚局所投与 (顔面又は手背・前腕部)		合計 24	ピンプリック法での局所麻酔効果「あり」症例数(%)				
						塗布後時間				
						2 時間	2.5 時間	3 時間	12 時間	24 時間
			2.5 g/25 cm^2 顔面		6	6 (100)	5 (83)	5 (83)	0 (0)	－
			5 g/50 cm^2 顔面		6	6 (100)	6 (100)	5 (83)	0 (0)	－
			10 g/100 cm^2 顔面	右	6	6 (100)	6 (100)	6 (100)	0 (0)	－
				左		6 (100)	6 (100)	6 (100)	0 (0)	－
			5 g/50 cm^2 手背・前腕部	手背部	6	5 (83)	6 (100)	6 (100)	3 (50)	0 (0)
				前腕部		6 (100)	6 (100)	6 (100)	3 (50)	0 (0)
第Ⅲ相試験 (参考資料) 802-540-LC-0103 (カナダ)	ランダム化 二重盲検 並行群間比較試験	割礼予定の正期産新生児	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 1 g、60～80 分間密封塗布 皮膚局所投与 (割礼予定の包皮)		合計 59	多変量分散分析				
						NFCS		NIPS	啼泣時間	
			5%SKA-01 クリーム		29	*P*<0.05		*P*>0.05	*P*<0.05	
			プラセボ		30					

表 2.7.3.6-2　有効性試験の結果　(3/9)

試験の種類 (資料区分) 報告書番号 (実施国)	試験デザイン	被験者	治験薬、投与方法、投与経路	有効性解析対象症例数	評価結果						
第 I 相試験 (参考資料) 802-10AC050-1 (スウェーデン)	ランダム化 二重盲検 自己対照比較試験 実薬対照	健常成人	5%SKA-01 クリーム 0.1 g、0.25 g、0.5 g、1.0 g 又は 2.0 g/5 cm^2 又は 10 cm^2、60 分間密封塗布 皮膚局所投与（両前腕部）	20	面積 (cm^2)	用量 (g)	各塗布後時間におけるピンプリック法の無痛回数の割合（%）［塗布後時間：分］				
							60	90	120	180	240
					5	0.1	35	30	25	20	0
						0.25	55	70	60	30	10
						0.5	85	95	80	40	10
						1.0	55	90	80	55	5
						2.0	80	80	75	60	20
					10	0.1	20	15	35	15	0
						0.25	15	50	55	55	15
						0.5	75	75	80	50	10
						1.0	85	95	90	50	30
						2.0	80	95	80	70	30
第 I 相試験 (参考資料) 802-10AC051-1 (スウェーデン)	ランダム化 オープン 自己対照比較試験 実薬対照	健常成人	5%SKA-01 クリーム 1 g 又は 2 g/10 cm^2 30、60、120、180、240 分間密封塗布 皮膚局所投与（掌側両前腕部）	20	用量 (g)	塗布時間 (分)	各観察時間におけるピンプリック法の無痛被験者の割合（%）［観察時間：分］				
							30	60	120	180	240
					1.0	30	25	55	65	20	10
						60	-	70	90	80	45
						120	-	-	95	100	85
						180	-	-	-	95	90
						240	-	-	-	-	75
第 I 相試験 (参考資料) 802-10AC088-2 (英国)	ランダム化 二重盲検 自己対照比較試験 実薬対照	健常成人	5%SKA-01 クリーム、5%リドカインクリーム、5%プロピトカインクリーム、プラセボ 各 2 g、30 分間及び 60 分間密封塗布 皮膚局所投与（両前腕部）	21	ピンプリック法による無痛回数（平均±SD）		5%SKA-01 クリームとの統計解析結果（符号検定）				
					30 分間塗布	60 分間塗布	30 分間塗布	60 分間塗布			
			5%SKA-01 クリーム		2.9±4.1	7.5±4.3	-	-			
			5%リドカインクリーム		1.0±1.8	3.2±4.3	0.1938	0.0002			
			5%プロピトカインクリーム		1.5±2.7	5.3±4.8	0.3770	0.0547			
			プラセボ		0.1±0.4	0.2±0.7	0.0020	<0.0001			

表 2.7.3.6-2　有効性試験の結果　(4/9)

試験の種類 (資料区分) 報告書番号 (実施国)	試験デザイン	被験者	治験薬、投与方法、投与経路	有効性 解析対象 症例数	評価結果							
第Ⅰ相試験 (参考資料) 802-10AC003-3 (スウェーデン)	ランダム化 二重盲検 クロスオーバー試験 プラセボ対照	健常成人	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 約 2 g、60 分間以上密封塗布 皮膚局所投与（肘窩、手背又は前腕）	31	静脈穿刺時の疼痛 VAS 値（mm）							Wilcoxon 符号付順位検定
					平均±SD			中央値（範囲）				
			5%SKA-01 クリーム		14.65±15.30			7.8（0～49.75）				*P* 0.001
			プラセボ		56.73±28.43			56.7（5～100）				
第Ⅰ相試験 (参考資料) 802-10AC042-1 (英国)	ランダム化 二重盲検 自己対照比較試験 プラセボ、リドカイン対照	健常成人	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 約 3g、60 分間密封塗布、両腕 リドカイン注射液、生理食塩水 1.0 mL 皮下投与（試験Ⅰ）又は 1.5 mL 皮内投与（試験Ⅱ）、両腕	合計 104 試験Ⅰ：49 試験Ⅱ：55	注射針穿刺時の疼痛 VRS（症例数）							
					試験Ⅰ（1.0 mL 皮下投与）				試験Ⅱ（1.5 mL 皮内投与）			
					痛くない	少し痛い	痛い	すごく痛い	痛くない	少し痛い	痛い	すごく痛い
			5%SKA-01 クリーム		27	14	6	2	14	31	10	0
			プラセボ		6	19	16	8	3	24	23	5
			1%リドカイン注射液		24	15	8	2	51	2	1	1
			生理食塩水		14	15	14	6	5	17	27	6
第Ⅰ相試験 (参考資料) 802-10AC007-3 (スウェーデン)	オープン試験	健常成人	5%SKA-01 クリーム 2 g、1 時間密封塗布 皮膚局所投与（大腿部）	20	ピンプリック法	塗布後の時間（分）						
						60	90	120	180	240		
					平均無痛回数（回）	10	10	10	9.55	5.95		
第Ⅱ相試験 (参考資料) SKA-01-04 (日本)	ランダム化 二重盲検 並行群間比較試験 プラセボ対照	顔面に太田母斑又は扁平母斑を有する患者（15～65 歳）	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 2.5 g 又は 5 g/25 cm^2、 60 又は 90 分間密封塗布 皮膚局所投与（顔面）	合計 90	6 ショットのレーザー照射時の疼痛							
					VAS（mm）			VRS				
					平均（SD）		Wilcoxon 順位和検定	Wilcoxon 順位和検定		有効以上症例数（%）		
			2.5 g/25 cm^2 60 分間	5%SKA-01 クリーム	15	9.8 (17.4)		*P*<0.001	*P*<0.001	14 (93)		
				プラセボ	15	56.9 (24.4)				7 (47)		
			2.5 g/25 cm^2 90 分間	5%SKA-01 クリーム	16	19.3 (21.5)		*P*<0.001	*P*<0.001	15 (94)		
				プラセボ	15	59.3 (28.3)				5 (33)		
			5 g/25 cm^2 90 分間	5%SKA-01 クリーム	14	22.5 (21.5)		*P*<0.001	*P*=0.002	12 (86)		
				プラセボ	15	63.7 (25.8)				5 (33)		

表 2.7.3.6-2 有効性試験の結果 (5/9)

試験の種類 (資料区分) 報告書番号 (実施国)	試験デザイン	被験者	治験薬、投与方法、投与経路	有効性解析対象症例数	評価結果					
第Ⅱ相試験 (参考資料) [redacted]-P003 (スウェーデン)	ランダム化 二重盲検 並行群間比較試験 プラセボ対照	静脈留置針穿刺予定患者	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 2 g、短時間 (20～40 分) 又は長時間 (41～60 分) 密封塗布 皮膚局所投与 (静脈留置針穿刺予定部位)	合計 120	静脈穿刺時の疼痛 VRS 値 (1～4 で評価) (Mann-Whitney 検定)					
					20–40 分間塗布			41–65 分間塗布		
					症例数	平均 ±SD	*P* 値	症例数	平均 ±SD	*P* 値
			5%SKA-01 クリーム	60	29	2.3±0.7	*P*=0.023	31	1.7±0.8	*P*<0.0001
			プラセボ	60	28	2.7±0.6		32	2.7±0.5	
第Ⅱ相試験 (参考資料) 802-10AC070-1 (スウェーデン)	オープン試験	伝染性軟属腫除去を施行する小児患者 (5～8 歳)	5%SKA-01 クリーム 10～16 g、約 2 時間密封塗布 皮膚局所投与 (伝染性軟属腫部位)	10	評価者	伝染性軟属腫除去時の疼痛 VRS (症例数)				
						痛くない又は少し痛い		痛い又はすごく痛い		
					医師	10		0		
					被験者	8		2		
第Ⅲ相試験 (参考資料) SKA-01-05 (日本)	ランダム化 二重盲検 並行群間比較試験 プラセボ対照	母斑又は血管腫を有する患者 (15～65 歳)	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 1 g/10 cm^2 (最大 10 g/100 cm^2)、 1 時間密封塗布 皮膚局所投与 (レーザー照射予定部位)	合計 58	6 ショットのレーザー照射時の疼痛					
					VAS			VRS		
					平均 (SD)	Wilcoxon 順位和検定		Wilcoxon 順位和検定	有効以上症例数 (%)	
			5%SKA-01 クリーム	28	18.1 (20.1)	*P*<0.001		*P*<0.001	25 (89)	
			プラセボ	30	49.6 (26.1)				16 (53)	
第Ⅳ相試験 (参考資料) EM[redacted]01 (フランス)	ランダム化 二重盲検 並行群間比較試験 プラセボ対照	単純性血管腫小児患者 (5 歳以上) 及び成人患者	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 1 g/10 cm^2、60 分間以上密封塗布 皮膚局所投与 (レーザー照射予定部位)	合計 41	レーザー照射時の疼痛 VAS 値 (mm)			疼痛による照射中止症例数 (%)		
					平均±SD	Wilcoxon 順位和検定				
			5%SKA-01 クリーム	20	25.1±16.2	*P*<0.05		1 (5%)		
			プラセボ	21	49.0±27.7			6 (28.5%)		
第Ⅲ相試験 (参考資料) 3-EML-06 (米国)	ランダム化 二重盲検 自己対照試験 プラセボ、無処置対照	単純性血管腫小児患者 (5～16 歳)	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 各 2.5 g、1 時間密封塗布 皮膚局所投与 (レーザー照射予定部位)	72	レーザー照射時の疼痛 VAS 値 (平均±SD)					
					被験者評価	レーザー治療を実施した医師評価		観察医師評価		
			5%SKA-01 クリーム		10.9±21.4	6.7±13.8		7.0±15.6		
			プラセボ		31.9±25.6	20.6±23.3		23.6±23.2		
			無処置		38.4±28.1	28.4±26.2		31.7±26.4		

表 2.7.3.6-2　有効性試験の結果　(6/9)

試験の種類 (資料区分) 報告書番号 (実施国)	試験デザイン	被験者	治験薬、投与方法、投与経路	有効性解析対象症例数	評価結果					
						レーザー照射時の疼痛 VRS				
						被験者評価 症例数（合計症例数に対する割合：%）		医師評価 症例数（合計症例数に対する割合：%）		合計症例数
					visit	痛くない又は少し痛い	痛い又はすごく痛い	痛くない又は少し痛い	痛い又はすごく痛い	
第Ⅳ相試験 (参考資料) 051-16 (カナダ)	ランダム化 オープン 並行群間比較試験	単純性血管腫小児患者 (5～16 歳)	5%SKA-01 クリーム、 1～2 g/10 cm^2、60 分間、90 分間又は 120 分間密封塗布 皮膚局所投与（顔面のレーザー照射予定部位）	合計 74						
			60 分間密封塗布	24	1	14	10 (41.6%)	20	4 (16.6%)	24
					2	11	9 (45.0%)	17	3 (15.0%)	20
					3	10	5 (33.3%)	13	2 (13.3%)	15
			90 分間密封塗布	24	1	14	9 (39.1%)	16	7 (30.4%)	23
					2	9	9 (50.0%)	13	5 (27.7%)	18
					3	9	7 (43.8%)	11	5 (31.3%)	16
			120 分間密封塗布	26	1	14	12 (46.2%)	20	6 (23.1%)	26
					2	8	13 (61.9%)	14	7 (33.3%)	21
					3	9	8 (47.1%)	13	4 (23.5%)	17
第Ⅲ相試験 (参考資料) 051-45 (カナダ)	ランダム化 二重盲検 並行群間比較試験 プラセボ対照	硬膜外麻酔予定の帝王切開を受ける女性	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 2.5 g、60～90 分間密封塗布 皮膚局所投与（硬膜外穿刺予定部位）	合計 100	被験者による VAS 評価 平均±SD（範囲）					
			麻酔方法：表面／皮下浸潤／深部浸潤		皮下浸潤麻酔 穿刺時		深部浸潤麻酔 穿刺時		硬膜外麻酔 穿刺時	
			SKA-01／生理食塩水／生理食塩水	33	6.7±7.7 mm (0～31 mm)		25.8±25.9 mm (0～98 mm)		44.9±42.7 mm (0～101 mm)	
			SKA-01／生理食塩水／リドカイン	34	5.4±8.2 mm (0～31 mm)		18.5±20.3 mm (0～62 mm)		22.4±36.2 mm※1 (0～101 mm)	
			プラセボ／リドカイン／リドカイン	33	18.2±18.5 mm (0～84 mm)		18.5±21.6 mm (0～81 mm)		25.0±37.8 mm※2 (0～101 mm)	

※1：n=33、※2：n=32

表 2.7.3.6-2 有効性試験の結果 (7/9)

試験の種類 (資料区分) 報告書番号 (実施国)	試験デザイン	被験者	治験薬、投与方法、投与経路	有効性解析対象症例数	評価結果				
第IV相試験 (参考資料) [redacted]-EML-16 (米国)	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 試験	成人	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 各 2.5 g、60 分間、90 分間又は 120 分間密封塗布 皮膚局所投与（両肘窩）	合計 180 各 Skin Type 60	静脈穿刺時の被験者による VAS 評価 平均値±SD（mm）				
					Skin Type			合計	多変量解析
					I ～III	IV～V	VI		
			5%SKA-01 クリーム		4.10 ±7.73	6.35 ±14.84	7.48 ±15.04	5.98 ±12.99	*P*=0.0001
			プラセボ		29.88 ±23.74	29.22 ±27.95	31.12 ±26.77	30.07 ±26.08	
第IV相試験 (参考資料) 802-10AC041-1 (英国)	ランダム化 オープン 自己対照比較 試験 リドカイン対照	血液透析患者	5%SKA-01 クリーム 約 2.5 g、1 時間以上密封塗布 リドカイン注射液 0.5 mL 皮内投与 皮膚局所投与（動静脈シャントの動脈側及び静脈側）	40	動静脈穿刺時の疼痛 VRS 症例数				
					痛くない	少し痛い	痛い	すごく痛い	Wilcoxon 符号付順位検定
			5%SKA-01 クリーム		29	7	3	1	有意差なし
			2%リドカイン注射液		26	11	3	0	
第IV相試験 (参考資料) MA-EMA-0001 (ポーランド)	ランダム化 二重盲検 並行群間比較 試験 プラセボ対照	小児（7～15 歳）	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 2.5 g、60～90 分間密封塗布 皮膚局所投与（静脈穿刺予定部位）	合計 121	静脈穿刺時の被験者による VAS 評価 平均±SD（範囲）				
			5%SKA-01 クリーム	62	9.7±15.5 mm (0～85 mm)		Wilcoxon 順位和検定		
			プラセボ	59	27.0±20.1 mm (0～90 mm)		*P*=0.0001		
第III相試験 (参考資料) 802-10AC040-1 (英国)	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 試験	小児白血病患者（1～14 歳）	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 約 2 g、約 60 分間密封塗布 皮膚局所投与（静脈留置針穿刺予定部位）	14	静脈留置針穿刺時の被験者による VAS 評価 平均±SD（範囲）				
					投与回数				分散分析
					1 回目	2 回目			
			5%SKA-01 クリーム		5±9 mm (0～19 mm)	7±12 mm (0～32 mm)			*P*<0.0005
			プラセボ		26±17 mm (0～53 mm)	35±23 mm (0～66 mm)			

表 2.7.3.6-2　有効性試験の結果　(8/9)

試験の種類 (資料区分) 報告書番号 (実施国)	試験デザイン	被験者	治験薬、投与方法、投与経路	有効性解析対象症例数	評価結果					
第Ⅲ相試験 (参考資料) 802-10AC013-2 (フィンランド)	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 試験	手術予定の小児（7～11歳）	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 1～2 g、60 分間以上密封塗布 皮膚局所投与（静脈留置針穿刺予定部位）	合計 39	静脈留置針穿刺時の被験者による VRS 評価					
					痛くない	少し痛い	痛い	とても痛い	極度に痛い	Mann-Whitney 検定
			5%SKA-01 クリーム	20	12 例	5 例	2 例	1 例	0 例	*P*<0.01
			プラセボ	19	4 例	7 例	6 例	2 例	0 例	
第Ⅲ相試験 (参考資料) 802-10AC030-1 (フィンランド)	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 試験	手術予定の小児（4～10歳）	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 2 g、60 分間以上密封塗布 皮膚局所投与（静脈留置針穿刺予定部位）	合計 59※ ※：うち 13 例で VAS 評価できず	静脈留置針穿刺時の被験者による VAS 評価					
					平均値（最大 50 cm）				Mann-Whitney 検定	
			5%SKA-01 クリーム	21	12.4 cm				*P*<0.05	
			プラセボ	25	23.5 cm					
第Ⅲ相試験 (参考資料) 802-10AC004-2 (スウェーデン)	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 試験	小児（5～15歳）	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 60 分間以上密封塗布 皮膚局所投与（静脈留置針穿刺予定部位）	合計 51	静脈留置針穿刺時の被験者による VRS 評価					
					痛くない	少し痛い	すごく痛い		Mann-Whitney 検定	
			5%SKA-01 クリーム	25	16 例	9 例	0 例		*P*<0.001	
			プラセボ	26	2 例	23 例	1 例			
第Ⅲ相試験 (参考資料) 802-10AC002-2 (スウェーデン)	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 試験	小児（6～15歳）	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 2 g、60 分間以上密封塗布 皮膚局所投与（静脈留置針穿刺予定部位）	合計 49	静脈留置針穿刺時の被験者による VRS 評価					
					痛くない	少し痛い	すごく痛い		Mann-Whitney 検定	
			5%SKA-01 クリーム	22	14 例	7 例	1 例		*P*<0.01	
			プラセボ	27	5 例	16 例	6 例			
第Ⅲ相試験 (参考資料) 81-P015 (スウェーデン)	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 試験	小児（6～15歳）	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 2 g、60 分間以上密封塗布 皮膚局所投与（静脈留置針穿刺予定部位）	合計 59	静脈留置針穿刺時の被験者による VRS 評価					
					痛くない	少し痛い	すごく痛い		Mann-Whitney 検定	
			5%SKA-01 クリーム	30	18 例	11 例	1 例		*P*<0.0001	
			プラセボ	29	3 例	18 例	8 例			

表 2.7.3.6-2　有効性試験の結果　(9/9)

試験の種類 (資料区分) 報告書番号 (実施国)	試験デザイン	被験者	治験薬、投与方法、投与経路	有効性解析対象症例数	評価結果				
第Ⅲ相試験 (参考資料) 802-10AC019-1 (スウェーデン)	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 試験	小児（10～11歳）	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 2.5 g、60 分間密封塗布 皮膚局所投与（ワクチン接種予定部位）	合計 59	ワクチン接種時の観察者による VRS 評価				
					痛くない	少し痛い	痛い	すごく痛い	Mann-Whitney 検定
			5%SKA-01 クリーム	29	23 例	6 例	0 例	0 例	*P*<0.01
			プラセボ	30	13 例	16 例	1 例	0 例	
第Ⅲ相試験 (参考資料) 802-540-LC-0122-01 (カナダ)	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 試験	幼児(生後 12 箇月)	SKA-01 パッチ、プラセボ 2 枚、60～180 分間貼付 皮膚局所投与（ワクチン接種予定部位及び採血予定部位）	合計 158	観察者による MBPS 評価（Wilcoxon 順位和検定）				
					項目	接種前	接種時	接種時-接種前	
					啼泣	ns	ns	*P*<0.01	
					顔表情	ns	*P*<0.01	*P*<0.05	
			SKA-01 パッチ	80	体動	ns	ns	ns	
			プラセボ	78	合計	ns	ns	*P*<0.05	
第Ⅲ相試験 (参考資料) 802-540-LC-0145-01 (カナダ)	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 試験	乳児（Part A：生後 6 箇月、Part B：生後 2 箇月未満）	SKA-01 パッチ、プラセボ 1 枚又は 2 枚、60～180 分間貼付 皮膚局所投与（ワクチン接種予定部位）	合計 159	Part A 及び Part B 観察者による MBPS 評価 （Wilcoxon 順位和検定）				
					項目	接種前	接種時	接種時-接種前	
			SKA-01 パッチ	Part A 50	啼泣	ns	*P*<0.05	ns	
				Part B 28	顔表情	ns	*P*<0.01	*P*<0.05	
			プラセボ	Part A 53	体動	ns	ns	ns	
				Part B 28	合計	ns	*P*<0.01	*P*<0.01	

表 2.7.3.6-3　試験対象集団一覧：参考資料（1/6）

試　験　名 報告書番号		健常成人男子を対象とした SKA-01 の薬物動態試験 SKA-01-03	新生児の割礼における薬物動態、安全性及び有効性の検討試験 802-540-LC-0103	健常成人における至適用量検討試験 802-10AC050-1	健常成人における至適用量及び塗布時間の検討試験 802-10AC051-1	健常成人における単剤クリームとの比較臨床試験 802-10AC088-2
対　　象		健常成人男性	割礼を施行する 正期産新生児	健常成人	健常成人	健常成人
主たる選択基準						
	診断名	健常人	割礼を施行予定の新生児	健常人	健常人	健常人
	年齢	20～40 歳	生後 5 日以内	18～40 歳	18～40 歳	－
	性別	男性	不問	不問	不問	不問
被　験　者　数						
	目標症例数	－	60 例	20 例	20 例	－
	登録症例数	24 例	68 例	20 例	20 例	21 例
	実施症例数	24 例	68 例	20 例	20 例	21 例
	完了症例数	24 例	68 例	20 例	20 例	21 例
	中止･脱落症例数	0 例	0 例	0 例	0 例	0 例
	有効性解析対象症例数	24 例	59 例	20 例	20 例	21 例
	有効性解析対象除外理由	－	有効性評価不能：9 例	－	－	－

－：該当なし

表 2.7.3.6-3 試験対象集団一覧：参考資料（2/6）

試験名 報告書番号	健常成人の静脈穿刺における比較臨床試験 802-10AC003-3	健常成人におけるリドカイン注射液との比較臨床試験 802-10AC042-1	健常成人における大腿部塗布時の薬物動態/薬力学試験 802-10AC007-3	皮膚レーザー治療患者における SKA-01 の用法・用量検討試験 SKA-01-04	静脈留置針穿刺における最短塗布時間の検討試験 [redacted]-P003
対象	健常成人	健常成人	健常成人	顔面に太田母斑あるいは扁平母斑を有し、レーザー治療を受ける患者	静脈留置針穿刺を施行する患者
主たる選択基準					
診断名	健常人	健常人	健常人	太田母斑又は扁平母斑を有する患者	静脈留置針穿刺を予定している者
年齢	18～65 歳	18～40 歳	20～40 歳	15～64 歳	18～60 歳
性別	不問	不問	不問	不問	不問
被験者数					
目標症例数	40 例	102 例	20 例	120 例	120 例
登録症例数	40 例	105 例	20 例	90 例	120 例
実施症例数	35 例	104 例	20 例	90 例	120 例
完了症例数	31 例	104 例	20 例	90 例	120 例
中止・脱落症例数	4 例	0 例	0 例	0 例	0 例
有効性解析対象症例数	31 例	104 例	20 例	90 例	120 例
有効性解析対象除外理由	治験薬の投与回数不足：2 例 投与した治験薬が不明：2 例	－	－	－	－

－：該当なし

表 2.7.3.6-3 試験対象集団一覧：参考資料（3/6）

試験名 報告書番号	小児の伝染性軟属腫除去における薬物動態、有効性及び安全性の検討試験 802-10AC070-1	皮膚レーザー治療患者におけるSKA-01の比較臨床試験 SKA-01-05	単純性血管腫患者のレーザー治療における比較臨床試験 EM[redacted]01	単純性血管腫小児患者のレーザー治療における自己対照比較臨床試験 3-EML-06	単純性血管腫小児患者のレーザー治療における塗布時間の検討試験 051-16
対象	伝染性軟属腫除去を施行する小児患者	母斑又は血管腫を有し、レーザー治療を受ける患者	単純性血管腫の患者	単純性血管腫の小児患者	単純性血管腫の小児患者
主たる選択基準					
診断名	伝染性軟属腫を有する患者	母斑又は血管腫を有する患者	単純性血管腫を有する者	単純性血管腫を有する者	単純性血管腫を有する者
年齢	5～8歳	15～64歳	5歳以上	5～16歳	5～16歳
性別	不問	不問	不問	不問	不問
被験者数					
目標症例数	10例	60例	48例	72例	80例
登録症例数	10例	58例	46例	74例（73例※）	74例
実施症例数	10例	58例	46例	74例（73例※）	74例
完了症例数	10例	58例	46例	72例	74例
中止・脱落症例数	0例	0例	0例	2例	0例
有効性解析対象症例数	10例	58例	41例	72例	74例
有効性解析対象除外理由	－	－	診断名の誤り：4例 選択基準不遵守：1例	有効性評価未実施：1例	－

－：該当なし、※：同一被験者1例が重複して組み入れられた

表 2.7.3.6-3 試験対象集団一覧：参考資料（4/6）

試験名 報告書番号	硬膜外麻酔予定の女性を対象にした比較臨床試験 051-45	成人（Skin Type 別）の静脈穿刺における比較臨床試験 [redacted]-EML-16	血液透析患者の動静脈穿刺におけるリドカイン注射液との比較臨床試験 802-10AC041-1	小児の静脈穿刺における比較臨床試験 MA-EMA-0001	小児白血病患者の静脈留置針穿刺における比較臨床試験 802-10AC040-1
対象	硬膜外麻酔予定の帝王切開を受ける女性	健常成人	血液透析患者	小児	小児白血病患者
主たる選択基準					
診断名	帝王切開又は硬膜外麻酔下で卵管結紮を予定している者	健常人	血液透析を受けている患者	静脈穿刺を予定している者	複数回の静脈留置針穿刺を予定している白血病患者
年齢	18 歳以上	18～65 歳	13～80 歳	7～15 歳	1～14 歳
性別	女性	不問	不問	不問	不問
被験者数					
目標症例数	－	－	40 例	－	15 例
登録症例数	103 例	180 例	40 例	121 例	15 例
実施症例数	103 例	180 例	40 例	121 例	15 例
完了症例数	100 例	180 例	40 例	121 例	14 例
中止・脱落症例数	3 例	0 例	0 例	0 例	1 例
有効性解析対象症例数	100 例	180 例	40 例	121 例	14 例
有効性解析対象除外理由	試験中断：3 例	－	－	－	治験継続拒否：1 例

－：該当なし

表 2.7.3.6-3 試験対象集団一覧：参考資料（5/6）

試験名 報告書番号		小児の静脈留置針穿刺における比較臨床試験 802-10AC013-2	小児の静脈留置針穿刺における比較臨床試験 802-10AC030-1	小児の静脈留置針穿刺における比較臨床試験 802-10AC004-2	小児の静脈留置針穿刺における比較臨床試験 802-10AC002-2	小児の静脈留置針穿刺における比較臨床試験 [redacted]-P015
対象		手術予定の小児	手術予定の小児	小児	小児	小児
主たる選択基準						
	診断名	静脈留置針穿刺を予定している者	静脈留置針穿刺を予定している者	静脈採血を予定している者	静脈留置針穿刺を予定している者	静脈留置針穿刺を予定している者
	年齢	7～11 歳	4～10 歳	5～15 歳	6～15 歳	6～15 歳
	性別	不問	不問	不問	不問	不問
被験者数						
	目標症例数	40 例	60 例	60 例	60 例	60 例
	登録症例数	40 例	60 例	60 例	53 例	59 例
	実施症例数	40 例	60 例	55 例	49 例	59 例
	完了症例数	40 例	59 例	55 例	49 例	59 例
	中止・脱落症例数	0 例	1 例	0 例	0 例	0 例
	有効性解析対象症例数	39 例	59 例	51 例	49 例	59 例
	有効性解析対象除外理由	塗布時間不遵守：1 例	静脈留置針穿刺未実施：1 例	塗布時間不遵守：3 例 塗布時間記録無：1 例	－	－

－：該当なし

表 2.7.3.6-3　試験対象集団一覧：参考資料（6/6）

試　験　名 報告書番号		破傷風ワクチン接種における 比較臨床試験 802-10AC019-1	幼児の MMR ワクチン （生ワクチン）接種における SKA-01 パッチ比較臨床試験 802-540-LC-0122-01	乳児の 5 種混合ワクチン及び B 型肝炎ワクチン接種における SKA-01 パッチ比較臨床試験 802-540-LC-0145-01
対　　象		小児	幼児	乳児
主たる選択基準				
	診断名	破傷風ワクチンを接種予定の者	MMR ワクチンを接種予定の者	5 種混合ワクチン及び B 型肝炎ワクチンを接種予定の者
	年齢	10～11 歳	生後 12 箇月	PartA：生後 6 箇月 PartB：生後 2 箇月未満
	性別	不問	不問	不問
被　験　者　数				
	目標症例数	60 例	165 例	165 例
	登録症例数	60 例	160 例	165 例
	実施症例数	59 例	160 例	165 例
	完了症例数	59 例	160 例	165 例
	中止･脱落症例数	0 例	0 例	0 例
	有効性解析対象 症例数	59 例	158 例	159 例
	有効性解析対象 除外理由	－	貼付時間不遵守：1 例 有効性評価不能：1 例	貼付時間不遵守：1 例 有効性評価不能：4 例 貼付時間不明：1 例

－：該当なし

表 2.7.3.6-4　被験者背景：参考資料（1/6）

試　験　名 報告書番号		健常成人男子を対象とした SKA-01 の薬物動態試験 SKA-01-03	新生児の割礼における薬物動態、安全性及び有効性の検討試験 802-540-LC-0103	健常成人における至適用量検討試験 802-10AC050-1	健常成人における至適用量及び塗布時間の検討試験 802-10AC051-1	健常成人における単剤クリームとの比較臨床試験 802-10AC088-2
対　　象		健常成人男性	割礼を施行する正期産新生児	健常成人	健常成人	健常成人
解析対象例		24 例	59 例	20 例	20 例	21 例
年齢（歳）	平均±SD [最小～最大]	24.6±3.72 [20～34]	[生後 0～4 日]	[26～39]	[26～39]	[19～49]
性　別	男性	24 例	59 例	10 例	10 例	15 例
	女性	－		10 例	10 例	6 例
体重（kg）	平均±SD [最小～最大]	64.1±7.13 [53.0～79.5]	[2835～4763 g]	[50.9～89.0]	[55～97]	－
塗布部位	顔面	○	－	－	－	－
	腕	○	－	○	○	○
	大腿	－	－	－	－	－
	手背	○	－	－	－	－
	肘窩	－	－	－	－	－
	その他	－	○	－	－	－
疼痛の惹起	注射針接触	－	－	○	○	－
	ピンプリック	○	－	○	○	○
	注射針穿刺	－	－	○	○	○
	静脈穿刺	－	－	－	－	－
	局所浸潤麻酔	－	－	－	－	－
	硬膜外穿刺	－	－	－	－	－
	ワクチン接種	－	－	－	－	－
	軟属腫除去	－	－	－	－	－
	レーザー照射	－	－	－	－	－
	割礼	－	○	－	－	－

－：該当なし

表 2.7.3.6-4 被験者背景：参考資料（2/6）

試験名 報告書番号		健常成人の静脈穿刺における比較臨床試験 802-10AC003-3	健常成人におけるリドカイン注射液との比較臨床試験 802-10AC042-1	健常成人における大腿部塗布時の薬物動態/薬力学試験 802-10AC007-3	皮膚レーザー治療患者におけるSKA-01の用法・用量検討試験 SKA-01-04	静脈留置針穿刺における最短塗布時間の検討試験 [redacted]-P003
対象		健常成人	健常成人	健常成人	顔面に太田母斑あるいは扁平母斑を有し、レーザー治療を受ける患者	静脈留置針穿刺を施行する患者
解析対象例		31例	104例	20例	90例	120例
年齢（歳）	平均±SD [最小～最大]	32.4±8.3 [18～48]	22.2±3.8 [18～38]	30.0±4.4 [21～38]	35.3±13.17 [15～63]	38.5±14.1 [16～68]
性別	男性	7例	30例	10例	13例	67例
	女性	24例	74例	10例	77例	53例
体重（kg）	平均±SD [最小～最大]	62.4±8.3 [50～80]	62.1±8.9 [45～93]	－	53.4±9.09 [35.0～82.6]	71.0±13.4 [45～117]
塗布部位	顔面	－	－	－	○	－
	腕	○	－	－	－	－
	大腿	－	－	○	－	－
	手背	○	○	－	－	○
	肘窩	○	○	－	－	－
	その他	－	－	－	－	－
疼痛の惹起	注射針接触	－	－	－	－	－
	ピンプリック	－	○	○	－	－
	注射針穿刺	－	○	－	－	－
	静脈穿刺	○	－	－	－	○
	局所浸潤麻酔	－	○	－	－	－
	硬膜外穿刺	－	－	－	－	－
	ワクチン接種	－	－	－	－	－
	軟属腫除去	－	－	－	－	－
	レーザー照射	－	－	－	○	－
	割礼	－	－	－	－	－

－：該当なし

表 2.7.3.6-4 被験者背景：参考資料（3/6）

試験名 報告書番号		小児の伝染性軟属腫除去における薬物動態、有効性及び安全性の検討試験 802-10AC070-1	皮膚レーザー治療患者におけるSKA-01の比較臨床試験 SKA-01-05	単純性血管腫患者のレーザー治療における比較臨床試験 EM[redacted]01	単純性血管腫小児患者のレーザー治療における自己対照比較臨床試験 3-EML-06	単純性血管腫小児患者のレーザー治療における塗布時間の検討試験 051-16
対象		伝染性軟属腫除去を施行する患者	母斑又は血管腫を有し、レーザー治療を受ける患者	単純性血管腫の患者	単純性血管腫の小児患者	単純性血管腫の小児患者
解析対象例		10例	58例	41例	72例	74例
年齢（歳）	平均±SD [最小～最大]	6.7±0.9 [6～8]	37.2±14.41 [16～64]	24.7±19.5 [4.6～74]	10.4±3.4 [5～16]	10.2±2.9 [4.00～15.00]
性別	男性	4例	14例	11例	35例	32例
	女性	6例	44例	30例	37例	42例
体重（kg）	平均±SD [最小～最大]	24.4±5.6 [17～33]	56.41±9.903 [40.0～86.3]	30.0±4.4 [52.2～20.2]	41.76±17.40 [17.24～114.76]	39.6±14.3 [16.00～80.00]
塗布部位	顔面	○	○	－	○	
	腕	○	○	－	○	－
	大腿	○	○	－	－	－
	手背	－	○	－	－	－
	肘窩	－	○	－	－	－
	その他	○	○	○	○	－
疼痛の惹起	注射針接触	－	－	－	－	○
	ピンプリック	－	－	－	－	－
	注射針穿刺	－	－	－	－	－
	静脈穿刺	－	－	－	－	－
	局所浸潤麻酔	－	－	－	－	－
	硬膜外穿刺	－	－	－	－	－
	ワクチン接種	－	－	－	－	－
	軟属腫除去	○	－	－	－	－
	レーザー照射	－	○	○	○	○
	割礼	－	－	－	－	－

－：該当なし

表 2.7.3.6-4 被験者背景：参考資料（4/6）

試験名 報告書番号		硬膜外麻酔予定の女性を対象にした比較臨床試験 051-45	成人（Skin Type 別）の静脈穿刺における比較臨床試験 [redacted]-EML-16	血液透析患者の動静脈穿刺におけるリドカイン注射液との比較臨床試験 802-10AC041-1	小児の静脈穿刺における比較臨床試験 MA-EMA-0001	小児白血病患者の静脈留置針穿刺における比較臨床試験 802-10AC040-1
対象		硬膜外麻酔予定の帝王切開を受ける女性	健常成人	血液透析患者	小児	静脈留置針穿刺を予定している白血病患者
解析対象例		100 例	180 例	40 例	121 例	14 例
年齢（歳）	平均±SD [最小～最大]	31.3±4.8 [19～43]	35.0±11.2 [18.1～62.1]	50.0±16.4 [17～78]	[6～15]	7±4 [1～14]
性別	男性	－	90 例	28 例	73 例	8 例
	女性	100 例	90 例	12 例	48 例	6 例
体重（kg）	平均±SD [最小～最大]	83.5±14.5 [55～127]	71.9±14.9 [36.4～118.8]	65.8±15.0 [43～97]	[17～82]	26±13 [9～60]
塗布部位	顔面	－	－	－	－	－
	腕	－	－	○	－	－
	大腿	－	－	－	－	－
	手背	－	－	○	－	○
	肘窩	－	○	－	○	○
	その他	○	－	－	－	－
疼痛の惹起	注射針接触	－	－	－	－	－
	ピンプリック	－	－	－	－	－
	注射針穿刺	－	－	－	－	－
	静脈穿刺	－	○	○	○	○
	局所浸潤麻酔	○	－	○	－	－
	硬膜外穿刺	○	－	－	－	－
	ワクチン接種	－	－	－	－	－
	軟属腫除去	－	－	－	－	－
	レーザー照射	－	－	－	－	－
	割礼	－	－	－	－	－

－：該当なし

表 2.7.3.6-4 被験者背景：参考資料（5/6）

試験名 報告書番号		小児の静脈留置針穿刺における比較臨床試験 802-10AC013-2	小児の静脈留置針穿刺における比較臨床試験 802-10AC030-1	小児の静脈留置針穿刺における比較臨床試験 802-10AC004-2	小児の静脈留置針穿刺における比較臨床試験 802-10AC002-2	小児の静脈留置針穿刺における比較臨床試験 [redacted]-P015
対象		手術予定の小児	手術予定の小児	小児	小児	小児
解析対象例		39 例	59 例	51 例	49 例	59 例
年齢（歳）	平均±SD [最小～最大]	[7～11]	[4～10]	[8～17]	[5～15]	[6～15]
性別	男性	26 例	36 例	21 例	40 例	32 例
	女性	13 例	23 例	30 例	9 例	27 例
体重（kg）	平均±SD [最小～最大]	[22～44]	[11.2～52.9]	[28～90]	[16～69]	[18～93]
塗布部位	顔面	－	－	－	－	－
	腕	－	－	－	○	－
	大腿	－	－	－	－	－
	手背	○	○	－	○	○
	肘窩	－	－	○	○	－
	その他	－	－	－	－	－
疼痛の惹起	注射針接触	－	－	－	－	－
	ピンプリック	－	－	－	－	－
	注射針穿刺	－	－	－	－	－
	静脈穿刺	○	○	○	○	○
	局所浸潤麻酔	－	－	－	－	－
	硬膜外穿刺	－	－	－	－	－
	ワクチン接種	－	－	－	－	－
	軟属腫除去	－	－	－	－	－
	レーザー照射	－	－	－	－	－
	割礼	－	－	－	－	－

－：該当なし

表 2.7.3.6-4　被験者背景：参考資料（6/6）

試　験　名 報告書番号		破傷風ワクチン接種における比較臨床 802-10AC019-1	幼児の MMR ワクチン（生ワクチン）接種における SKA-01 パッチ比較臨床試験 802-540-LC-0122-01	乳児の 5 種混合ワクチン及び B 型肝炎ワクチン接種における SKA-01 パッチ比較臨床試験 802-540-LC-0145-01	
対　　象		小児	幼児	乳児	
解析対象例		59 例	158 例	159 例	
年齢（歳）	平均±SD [最小～最大]	[9.9～11.4]	[生後 12.0～15.6 箇月]	PartA [6.0～6.9 箇月]	PartB [0.0～1.7 箇月]
性　別	男性	25 例	96 例※	49 例※	30 例※
	女性	34 例	64 例※	60 例※	26 例※
体重（kg）	平均±SD [最小～最大]	[27～46]	－	－	－
塗布部位	顔面	－	－	－	－
	腕	○	－	－	－
	大腿	－	○	○	○
	手背	－	－	－	－
	肘窩	－	－	－	－
	その他	－	－	－	－
疼痛の惹起	注射針接触	－	－	－	－
	ピンプリック	－	－	－	－
	注射針穿刺	－	－	－	－
	静脈穿刺	－	－	－	－
	局所浸潤麻酔	－	－	－	－
	硬膜外穿刺	－	－	－	－
	ワクチン接種	○	○	○	○
	軟属腫除去	－	－	－	－
	レーザー照射	－	－	－	－
	割礼	－	－	－	－

－：該当なし、※：治験薬を投与した症例数を示した

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）

2.7　臨床概要
2.7.4　臨床的安全性

佐藤製薬株式会社

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

エムラクリーム（以下、本剤又は 5%SKA-01 クリーム）は、本邦において 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いる。今回、小児適応の追加を目的とした小児皮膚レーザー試験（SKA-01-06 試験）及び「注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」の効能追加を目的とした 4 試験（SKA-01-07～10 試験）を国内臨床試験として実施した。試験の概要を**表 2.7.4.1-1** に示した。

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。

小児の皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和に関する安全性評価では、小児患者（0～14 歳）を対象とした SKA-01-06 試験の有害事象を対象とした。安全性評価のための主な観察・検査項目は、自覚症状、他覚所見、治験薬塗布部位の皮膚所見及び一般臨床検査とした。うち、0 歳児においては血中メトヘモグロビン濃度を経時的に測定した。なお、初回承認申請時に実施した国内比較臨床試験（SKA-01-05 試験）では、レーザー照射を原因とする痛みを除き、レーザー治療を原因とする異常についても有害事象として取り扱ったことから、本試験においても同様に有害事象として取り扱った。

注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和に関する安全性評価では、成人患者を対象とした SKA-01-07～10 試験の有害事象を対象とした。安全性評価のための主な観察・検査項目は、自覚症状、他覚所見、治験薬塗布部位の皮膚所見及び一般臨床検査とした。局所浸潤麻酔注射及び各穿刺による異常についても有害事象として取り扱った。

表 2.7.4.1-1　国内臨床試験の概要

試験の種類	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患者	完了 完全な報告書 5.3.5.2.4

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

本申請において実施した国内臨床試験の試験情報を**表 2.7.4.1-2** 及び**表 2.7.4.1-3** に示した。

SKA-01-06 試験では、血管腫又は母斑を有するレーザー治療を受ける小児患者を対象として、レーザー照射部位 10 cm^2 あたり本剤 1 g を 60 分間密封塗布した。SKA-01-07 試験では、静脈穿刺予定の成人患者を対象として、本剤又はプラセボ 2 g を静脈穿刺予定部位を中心に 20 cm^2 の範囲に 60 分間密封塗布した。SKA-01-08 試験、SKA-01-09 試験及び SKA-01-10 試験では、各穿刺（硬膜外ブロック、動脈穿刺、トリガーポイント注射）予定の成人患者を対象として、本剤 2 g を 20 cm^2 の範囲に 60 分間密封塗布した。

表 2.7.4.1-2 小児皮膚レーザー試験における曝露状況

（5.3.3.2.1 表 11.3-1、表 12.1-1 の改変）

試験番号	治験薬、投与方法、投与部位	年齢区分	投与量 平均±SD（範囲）	安全性解析 対象集団
SKA-01-06	5%SKA-01 クリーム レーザー照射予定部位 10 cm^2 あたり 1 g を 60 分間密封塗布 顔面、顔面以外（体幹、上肢、下肢）	0 歳児	0.87±0.388 g （0.5～1.6 g）	6 例
		1~14 歳児	4.95±4.074 g （0.1～10.0 g）	24 例

表 2.7.4.1-3 注射針・静脈留置針穿刺 4 試験における曝露状況

（5.3.5.1.6、5.3.5.2.2～5.3.4.2.4 表 11.3-1 の改変）

試験番号	治験薬、投与方法、投与部位	年齢	投与量	安全性解析対象集団	
				SKA-01	プラセボ
SKA-01-07	5%SKA-01 クリーム又はプラセボ 2 g を静脈穿刺予定部位を中心に 20 cm^2 の範囲に 60 分間密封塗布、手背又は橈骨静脈	20 歳以上 65 歳未満	2 g	42 例	44 例
SKA-01-08	5%SKA-01 クリーム 2 g を局所浸潤麻酔注射の穿刺予定部位を中心に 20 cm^2 の範囲に 60 分間密封塗布、腰部	20 歳以上 75 歳未満	2 g	23 例	－
SKA-01-09	5%SKA-01 クリーム 2 g を局所浸潤麻酔注射の穿刺予定部位を中心に 20 cm^2 の範囲に 60 分間密封塗布、橈骨動脈	20 歳以上 65 歳未満	2 g	21 例	－
SKA-01-10	5%SKA-01 クリーム 2 g をトリガーポイント注射の穿刺予定部位を中心に 20 cm^2 の範囲に 60 分間密封塗布 首・肩、腰、手足、その他	20 歳以上 75 歳未満	2 g	23 例	－

－：該当なし

本申請において実施した国内臨床試験の被験者の内訳を**表 2.7.4.1-4** に示した。

これら 5 試験において、治験薬を投与された被験者は 184 例であり、そのうち 183 例が試験を完了した。本剤を投与された被験者は 140 例であり、そのうち 139 例が試験を完了した。

SKA-01-09 試験の 1 例で本剤塗布開始後に密封塗布に使用したテガダーム™が剥離したために治験薬塗布を中止した。

表 2.7.4.1-4 国内臨床試験における被験者の内訳

(5.3.3.2.1、5.3.5.1.6、5.3.5.2.2～5.3.5.2.4 図 10.1-1 の改変)

試験番号	登録 症例数	治験薬投与 症例数	完了 症例数	未完了 症例数
SKA-01-06	30 例	30 例	30 例	0 例
SKA-01-07	88 例	86 例	86 例	0 例
SKA-01-08	24 例	23 例	23 例	0 例
SKA-01-09	22 例	22 例	21 例	1 例
SKA-01-10	23 例	23 例	23 例	0 例
合計	187 例	184 例	183 例	1 例

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

本申請において実施した国内臨床試験の 5 試験における安全性解析対象集団（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）計 183 例の人口統計学的特性について検討した。人口統計学的特性を**表 2.7.4.1-5** 及び**表 2.7.4.1-6** に示した。

SKA-01-06 試験は、血管腫又は母斑を有するレーザー治療を受ける小児患者が対象であり、対象年齢は 0 歳及び 1～14 歳とした。年齢区分について、0 歳児は 0～2 箇月齢及び 3～11 箇月齢、1～14 歳児は 1～5 歳及び 6～14 歳として区分し、0～2 箇月齢及び 3～11 箇月齢は各 3 例、1～5 歳及び 6～14 歳は各 10 例以上として目標症例数を設定した。対象疾患について、1～14 歳児において血管腫及び母斑を各 10 症例以上として目標症例数を設定した。

SKA-01-07～10 試験は、各穿刺（静脈穿刺、硬膜外ブロック、動脈穿刺、トリガーポイント注射）予定の成人患者が対象であり、対象年齢は SKA-01-07 試験及び SKA-01-09 試験が 20～64 歳、SKA-01-08 試験及び SKA-01-10 試験が 20～74 歳とした。

SKA-01-07 試験では、背景因子のいずれに関しても症例の分布には両群間で差はなかった。

表 2.7.4.1-5 SKA-01-06 試験の人口統計学的特性

(5.3.3.2.1 表 11.2-1、表 14.1-2 の改変)

項目	区分	SKA-01-06			
		0 歳児		1～14 歳児	
		症例数	%	症例数	%
解析対象症例数	合計	6		24	
診断名	血管腫	4	66.7	14	58.3
	単純性血管腫	0	0.0	12	50.0
	苺状血管腫	4	66.7	0	0.0
	毛細血管拡張症	0	0.0	2	8.3
	母斑	2	33.3	10	41.7
	太田母斑	0	0.0	3	12.5
	扁平母斑	1	16.7	1	4.2
	異所性蒙古斑	1	16.7	6	25.0
性別	男性	0	0.0	6	25.0
	女性	6	100.0	18	75.0
初潮の有無※	なし	-	-	14	77.8
	あり	-	-	4	22.2
年齢	0～2 箇月齢	3	50.0	-	-
	3～11 箇月齢	3	50.0	-	-
	1～5 歳	-	-	14	58.3
	6～14 歳	-	-	10	41.7
年齢 0 歳児 （箇月） 1～14 歳児 （歳）	平均値	3.7		5.8	
	標準偏差	3.20		4.08	
	最小値	1		1	
	中央値	2.5		4.0	
	最大値	9		14	
出生時の在胎週数（週）	平均値	38.23		-	
	標準偏差	0.950		-	
	最小値	37.4		-	
	中央値	38.00		-	
	最大値	39.9		-	
体重	5.0kg 以下	3	50.0	-	-
	5.0kg 超	3	50.0	-	-
	10.0kg 以下	-	-	1	4.2
	10.0kg 超	-	-	23	95.8
体重（kg）	平均値	5.40		22.05	
	標準偏差	1.523		12.579	
	最小値	3.8		8.1	
	中央値	5.00		16.55	
	最大値	7.3		53.6	
入院・外来別	入院	0	0.0	0	0.0
	外来	6	100.0	24	100.0
過去の皮膚レーザー治療の経験の有無	なし	5	83.3	9	37.5
	あり	1	16.7	15	62.5
既往歴の有無	なし	6	100.0	22	91.7
	あり	0	0.0	2	8.3
合併症の有無	なし	5	83.3	14	58.3
	あり	1	16.7	10	41.7
前治療薬・併用薬剤使用の有無	なし	0	0.0	0	0.0
	あり	6	100.0	24	100.0
前治療・併用療法実施の有無	なし	0	0.0	0	0.0
	あり	6	100.0	24	100.0

※：女性のみ

表 2.7.4.1-6　SKA-01-07～10 試験の人口統計学的特性

（5.3.5.1.6　表 11.2-1、5.3.5.2.2　表 11.2-1、5.3.5.2.3　表 11.2-1、5.3.5.2.4　表 11.2-1 の改変）

項目	区分	SKA-01-07※		SKA-01-08		SKA-01-09		SKA-01-10	
		症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%
解析対象症例数	合計	42		23		21		23	
ASA 分類	クラス 1	37	88.1	-	-	7	33.3	-	-
	クラス 2	5	11.9	-	-	14	66.7	-	-
	クラス 3	-	-	-	-	0	0.0	-	-
性別	男性	19	45.2	6	26.1	13	61.9	13	56.5
	女性	23	54.8	17	73.9	8	38.1	10	43.5
年齢（歳）	症例数	42		23		21		23	
	平均値	42.8		58.3		52.0		57.7	
	標準偏差	9.82		13.93		10.28		11.88	
	最小値	21		24		26		34	
	中央値	44.0		63.0		55.0		61.0	
	最大値	64		74		63		74	
体重（kg）	症例数	42		23		21		23	
	平均値	62.54		60.53		66.41		63.93	
	標準偏差	12.051		11.349		14.646		14.471	
	最小値	40.0		42.7		38.2		39.9	
	中央値	62.55		60.00		64.10		63.00	
	最大値	88.0		91.3		100.0		105.6	
入院・外来別	入院	42	100.0	0	0.0	21	100.0	0	0.0
	外来	0	0.0	23	100.0	0	0.0	23	100.0
過去の各穿刺の経験の有無	なし	7	16.7	1	4.3	17	81.0	0	0.0
	あり	35	83.3	22	95.7	4	19.0	23	100.0
既往歴の有無	なし	41	97.6	23	100.0	20	95.2	22	95.7
	あり	1	2.4	0	0.0	1	4.8	1	4.3
合併症の有無	なし	14	33.3	3	13.0	4	19.0	0	0.0
	あり	28	66.7	20	87.0	17	81.0	23	100.0
前治療薬・併用薬剤使用の有無	なし	0	0.0	2	8.7	0	0.0	0	0.0
	あり	42	100.0	21	91.3	21	100.0	23	100.0
前治療・併用療法実施の有無	なし	40	95.2	2	8.7	21	100.0	0	0.0
	あり	2	4.8	21	91.3	0	0.0	23	100.0

※：5%SKA-01 クリーム群を対象とする

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

有害事象の解析について、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。

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

(1) SKA-01-06 試験

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 例発現し、発現率は 43.3%であった。

うち、レーザー照射による有害事象は、16 件 12 例（発現率：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。一方、レーザー照射によらない有害事象は 4 件 4 例（13.3%）であり、「紅斑」が 2 件 2 例（6.7%）、「鼻咽頭炎」及び「紫斑」が各 1 件 1 例（3.3%）であった。このように、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った。

程度別では、中等度の有害事象は、「紅斑」が 2 件 2 例（発現率：6.7%）、「適用部位びらん」、「適用部位痂皮」、「適用部位血腫」及び「鼻咽頭炎」がそれぞれ 1 件 1 例（3.3%）であった。高度の有害事象はなく、その他は全て軽度の有害事象であった。

なお、本試験において発現した有害事象のうち、因果関係が否定できず副作用と判定されたものはなかった。

(2) SKA-01-07 試験

治験薬塗布症例 86 例（5%SKA-01 群：42 例、プラセボ群：44 例）の全症例が安全性解析対象として採用された。

本試験で発現した有害事象は、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。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（発現率：2.3%）であった。高度な有害事象はなかった。

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（発現率：2.3%）を除き、回復又は軽快が確認された。

静脈穿刺による有害事象は、プラセボ群で 2 件 2 例（発現率：4.5%）であり、「適用部位腫脹」及び「自律神経異常反射」が各 1 件 1 例（2.3%）であった。

静脈穿刺によらない有害事象で治験薬との因果関係が「関係なし」と判断されたものは、5%SKA-01 群で 2 件 2 例（発現率：4.8%）、プラセボ群で 3 件 3 例（6.8%）であり、5%SKA-01 群で「肝機能異常」及び「蕁麻疹」が各 1 件 1 例（2.4%）、プラセボ群では「不眠症」、「湿疹」

及び「蕁麻疹」が各 1 件 1 例（2.3%）であった。

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

(3) SKA-01-08 試験

治験薬塗布症例 23 例の全症例が安全性解析対象として採用された。

本試験で発現した有害事象は 6 件 4 例で、発現率は 17.4%であり、重篤な有害事象はなく、高度な有害事象はなかった。

有害事象のうち、中等度の有害事象は 2 件 1 例（発現率：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。

局所浸潤麻酔注射又は硬膜外穿刺による有害事象は、2 件 1 例（発現率：4.3%）であり、「筋力低下」及び「感覚鈍麻」が各 1 件 1 例（4.3%）であった。

局所浸潤麻酔注射又は硬膜外穿刺によらない有害事象で治験薬との因果関係が「関係なし」と判断されたものは、4 件 3 例（発現率：13.0%）であり、「皮膚細菌感染」、「橈骨骨折」、「尺骨骨折」及び「血中尿酸増加」が各 1 件 1 例（4.3%）であった。

本試験で発現した有害事象は、いずれも治験薬との因果関係が「関連なし」と判断され、副作用もなかった。

また、いずれの症例でも治験薬塗布部位に異常所見は認められなかった。

(4) SKA-01-09 試験

治験薬塗布症例 22 例のうち、治験薬塗布を中止した 1 例を除く 21 例が安全性解析対象として採用された。中止した 1 例は塗布未完了で、有害事象が認められておらず、保守的に評価するため安全性解析対象集団から不採用とした。

本試験で発現した有害事象は 10 件 8 例で、発現率は 38.1%であり、重篤な有害事象はなく、高度な有害事象はなかった。

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。

局所浸潤麻酔注射又は動脈穿刺による有害事象は、「適用部位内出血」3 件 3 例（発現率：14.3%）のみであった。

局所浸潤麻酔注射又は動脈穿刺によらない有害事象で治験薬との因果関係が「関係なし」と判断されたものは、「血中ブドウ糖減少」1 件 1 例（4.8%）のみであった。

副作用は 6 件 5 例で、発現率は 23.8%であった。「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、いずれも治験薬塗布部位に発現した事象であった。また、1 例（被験者識別コード：SKA0109-1206）で治験薬除去直後に「適用部位蒼白」が認められた後、事後観察日（治験薬塗布 1 日後）に「適用部位紅斑」が認められた。

また、自覚症状、他覚所見でも臨床的に問題となる異常所見は認められなかった。

(5) SKA-01-10 試験

治験薬塗布症例 23 例の全症例が安全性解析対象として採用された。

本試験で発現した有害事象は 9 件 8 例で、発現率は 34.8%であり、重篤な有害事象はなく、高度な有害事象はなかった。

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。

トリガーポイント注射による有害事象はなかった。

トリガーポイント注射によらない有害事象で治験薬との因果関係が「関係なし」と判断されたものは、3 件 3 例（発現率：13.0%）であり、「紅斑」が 2 件 2 例（8.7%）、「口腔咽頭痛」が 1 件 1 例（4.3%）であった。

副作用は 6 件 5 例で、発現率は 21.7%であった。「適用部位紅斑」が 3 件 3 例（発現率：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、いずれも治験薬塗布部位に発現した事象であった。

(6) 外国臨床試験

これまで実施された外国臨床試験において、AstraZeneca 社の米国 NDA 資料「Safety Summary（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日）」に収載された 40 試験のうち、下記 5 試験を除外した 35 試験における全身性及び局所の有害事象の一覧を初回承認申請時に提出済み（**初回承認時 CTD 2.7.4.2.1.1.5**）である。

＜NDA 申請資料収載の 40 試験から除外した 5 試験について＞

- 802-10AC088-2 試験　:NDA 申請資料に収載された 802-10AC007-3 試験と同一プロトコールの 2 部構成であり、同一被験者が治験参加しているため、安全性情報を 1 つに集約した。なお、本試験では局所の有害事象及び副作用は認められていない。
- 802-10A144-2 試験　：5%SKA-01 乳剤を用いており、5%SKA-01 クリームを用いた試験ではないため
- 802-10A148-2 試験　：5%SKA-01 乳剤を用いており、5%SKA-01 クリームを用いた試験ではないため
- 802-10A147-2 試験　：5%SKA-01 乳剤を用いており、5%SKA-01 クリームを用いた試験ではないため
- 802-10A166-2 試験　：5%リドカインクリームを用いており、5%SKA-01 クリームを用いた試験ではないため

本申請において参考資料とした 5%SKA-01 クリームを投与した外国臨床試験のうち、13 試験は既に米国 NDA 資料「Safety Summary（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日）」35 試験に収載されており、未収載 16 試験を加えた計 51 試験について、全身性の有害事象一覧を**表 2.7.4.7-10** に、局所の有害事象一覧を**表 2.7.4.7-11** に示した。

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。

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 35.0%（654/1869 例）、紅斑 16.9%（324/1913 例）、浮腫 4.8%（91/1913 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。

2.7.4.2.1.2 死亡

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、死亡例は認められなかった。また、本申請において参考資料とした国内 4 試験においても死亡例は認められていない。

外国で実施された 51 の臨床試験において、死亡例 2 例が報告されているが、いずれも本剤との因果関係は否定されており、本剤に起因する死亡例はなかった（**表 2.7.4.7-10**）。

2.7.4.2.1.3 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。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

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。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症例群別有害事象の解析

本申請において実施した国内臨床試験（SKA-01-06～10 試験）について、SKA-01-06 試験における SOC 別の有害事象及び副作用を**表 2.7.4.2-1** に、SKA-01-07～10 試験における SOC 別の有害事象を**表 2.7.4.2-2** に、SOC 別の副作用を**表 2.7.4.2-3** に示した。

SKA-01-06 試験では、「一般・全身障害および投与部位の状態」の有害事象が 40.0%と最も多く、次いで「皮膚および皮下組織障害」（10.0%）、「感染症および寄生虫症」（3.3%）の順であった。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、副作用と判定されたものはなかった。

SKA-01-07～10 試験では、「一般・全身障害および投与部位の状態」の有害事象が 19.3%と最も多く、次いで「皮膚および皮下組織障害」（3.7%）、「臨床検査」（1.8%）の順であった。副作用は「一般・全身障害および投与部位の状態」（17.4%）及び「皮膚および皮下組織障害」（0.9%）のみであった。

表 2.7.4.2-1 SKA-01-06 試験における SOC 別の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	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
感染症および寄生虫症	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
全体	20	13	43.3	0	0	0.0

表 2.7.4.2-2　SKA-01-07～10 試験における SOC 別の有害事象

（5.3.5.1.6　表 12.2-3、5.3.5.2.2　表 12.2-3、5.3.5.2.3　表 12.2-3、5.3.5.2.4　表 12.2-3 の改変）

SOC	有害事象														
	SKA-01-07※			SKA-01-08			SKA-01-09			SKA-01-10			合計		
	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			23			21			23			109		
一般・全身障害および投与部位の状態	9	9	21.4	0	0	0.0	9	7	33.3	5	5	21.7	23	21	19.3
肝胆道系障害	1	1	2.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9
感染症および寄生虫症	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0.0	2	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	2	1	0.9
臨床検査	0	0	0.0	1	1	4.3	1	1	4.8	0	0	0.0	2	2	1.8
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9
神経系障害	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3	1	1	0.9
皮膚および皮下組織障害	1	1	2.4	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	13.0	4	4	3.7
全体	11	9	21.4	6	4	17.4	10	8	38.1	9	8	34.8	36	29	26.6

※：5%SKA-01 クリーム群を対象とする

表 2.7.4.2-3　SKA-01-07～10 試験における SOC 別の副作用

（5.3.5.1.6　表 12.2-6、5.3.5.2.2　表 12.2-7、5.3.5.2.3　表 12.2-8、5.3.5.2.4　表 12.2-5 の改変）

SOC	副作用														
	SKA-01-07※			SKA-01-08			SKA-01-09			SKA-01-10			合計		
	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			23			21			23			109		
一般・全身障害および投与部位の状態	9	9	21.4	0	0	0.0	6	5	23.8	5	5	21.7	20	19	17.4
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3	1	1	0.9
全体	9	9	21.4	0	0	0.0	6	5	23.8	6	5	21.7	21	19	17.4

※：5%SKA-01 クリーム群を対象とする

(1) 一般・全身障害および投与部位の状態

本申請において実施した国内臨床試験（SKA-01-06～10 試験）について、SKA-01-06 試験における「一般・全身障害および投与部位の状態」の有害事象及び副作用を**表 2.7.4.2-4** に、SKA-01-07～10 試験における「一般・全身障害および投与部位の状態」の有害事象を**表 2.7.4.2-5** に、副作用を**表 2.7.4.2-6** に示した。

SKA-01-06 試験において、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%）であった。副作用と判定されたものはなかった。

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「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%）のみであった。

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[5)、6)]。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 2.7.4.2-4 SKA-01-06 試験における「一般・全身障害および投与部位の状態」の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

表 2.7.4.2-5　SKA-01-07～10 試験における「一般・全身障害および投与部位の状態」の有害事象

（5.3.5.1.6、5.3.5.2.2～5.3.5.2.4　表 12.2-3 の改変）

SOC		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		
	PT	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	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

表 2.7.4.2-6　SKA-01-07～10 試験における「一般・全身障害および投与部位の状態」の副作用

（5.3.5.1.6、5.3.5.2.2～5.3.5.2.4　表 12.2-3 の改変）

SOC		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		
	PT	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

(2) 皮膚および皮下組織障害

本申請において実施した国内臨床試験（SKA-01-06～10 試験）について、SKA-01-06 試験における「皮膚および皮下組織障害」の有害事象及び副作用を**表 2.7.4.2-7** に、SKA-01-07～10 試験における「皮膚および皮下組織障害」の有害事象を**表 2.7.4.2-8** に、副作用を**表 2.7.4.2-9** に示した。

SKA-01-06 試験において、有害事象は「紅斑」が 2 件 2 例（6.7%）、「紫斑」が 1 件 1 例（3.3%）であった。副作用はなかった。

SKA-01-07～10 試験において、有害事象は「紅斑」が 2 件 2 例（1.8%）、「そう痒症」が 1 件 1 例（0.9%）、「蕁麻疹」が 1 件 1 例（0.9%）であった。副作用は「そう痒症」が 1 件 1 例（0.9%）のみであった。

表 2.7.4.2-7 SKA-01-06 試験における「皮膚および皮下組織障害」の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		
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

表 2.7.4.2-8　SKA-01-07～10 試験における「皮膚および皮下組織障害」の有害事象

（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		
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

表 2.7.4.2-9　SKA-01-07～10 試験における「皮膚および皮下組織障害」の副作用

（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		
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

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

本申請において実施した国内臨床試験（SKA-01-06～10 試験）において、死亡及び重要な有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は SKA-01-07 試験で 1 例が認められた。要約を以下に示した。

SKA-01-07 試験：「湿疹」、被験者識別コード：SKA0107-0208（プラセボ群）

20[redacted]年[redacted]月 18 日に本治験への参加について文書同意を取得し、本治験の被験者として登録された。診断名は「埋伏歯」（両下顎埋伏智歯）で、予定手術は「抜歯手術」であった。既往歴はなく、1 度の房室ブロックを合併していた。

同月※26日に抜歯手術のため入院し、同月※27日に抜歯手術前に治験薬を 2 g・20 cm^2の塗布用量・塗布面積で右手背に63 分間塗布した。術前の静脈穿刺は、治験薬除去 2 分後に日本 BD 社製の 20 G の留置針を使用して 1 回実施した。

術後約 11 時間が経過した 同月※27 日 22 時に両足首の痒みと皮疹が発現した。有害事象発現時に使用中であった薬剤は、ロキソニン錠（60 mg 頓用）、ムコスタ錠（100 mg ロキソニン使用時）及びロピオン静注（50 mg 分 1）であった。

当初退院予定であった 同月※28 日にも痒みと皮疹が継続したため、被験者本人の希望もあり、退院を延期して皮膚科を受診し、フルメタクリーム及びタリオン錠を処方され、治療を開始した。

同月※29 日に痒み及び皮疹は軽快した。

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。

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、問診によって被験者が入院前日（ 同年※同月※25 日）に両足首の剃毛をし、そのあと保湿していなかったことを聴取したことから、剃毛後の保湿を行わなかったことが本事象の原因と考えられ、治験責任医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

本事象の転帰は軽快であったが、治験薬との因果関係が「関連なし」と判断されたことから、その後の追跡調査は不要と判断され、同月※29 日をもって調査終了となった。

なお、翌年※[redacted]月 12 日に行われた開鍵の結果、当該被験者に塗布された治験薬は SKA-01 プラセボクリームであった。

※：新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

本申請において実施した国内臨床試験（SKA-01-06～10 試験）の臨床検査項目を**表 2.7.4.3-1** に示した。SKA-01-06 試験では血液学的検査及び血液生化学検査、SKA-01-07～10 試験では血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査を本剤の塗布前後において実施した。

表 2.7.4.3-1 国内臨床試験の臨床検査項目

（5.3.3.2.1 表 15、5.3.5.1.6 表 16、5.3.5.2.2～5.3.5.2.4 表 15 の改変）

検査項目		SKA-01-06	SKA-01-07～10
血液学的検査	赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球）、血小板数	○	○
血液生化学検査	AST、ALT、γ-GTP、AL-P、総ビリルビン、総蛋白、LDH、尿酸、BUN、クレアチニン	○	○
尿検査	定性（蛋白、糖、潜血、ウロビリノーゲン、pH）	－	○

－：該当なし

(1) SKA-01-06 試験

施設基準値逸脱については、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。

(2) SKA-01-07 試験

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。

(3) SKA-01-08 試験

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。

(4) SKA-01-09 試験

臨床的に重要と考えられる異常値は認められなかった。

(5) SKA-01-10 試験

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。

2.7.4.4 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

本申請にあたり、SKA-01-06 試験において血管腫又は母斑を有する小児患者で本剤塗布によるメトヘモグロビン濃度を検討した。また、メトヘモグロビン濃度測定が実施された外国臨床試験についても検討した。国内外で本剤使用時のメトヘモグロビン濃度測定が実施された結果、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。

(1) SKA-01-06 試験

SKA-01-06 試験では、0 歳児 6 例（0～2 箇月齢、3～11 箇月齢：各 3 例）において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。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）を**表 2.7.4.4-1** に示した。

血中メトヘモグロビン濃度を測定した結果、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かった。また臨床的に問題となる症状も認められず、月齢により異なる傾向なく、全ての被験者の安全性に問題はなかった。

表 2.7.4.4-1 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	苺状血管腫	女性	1	0.8	顔面	2.39	2.37	2.41
SKA01-0-03	苺状血管腫	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	苺状血管腫	女性	3	0.9	下肢	1.14	1.13	1.16
SKA01-0-06	苺状血管腫	女性	2	0.5	顔面	1.77	1.75	1.79

(2) 外国臨床試験

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 2.7.4.4-2** 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 2.7.4.4-2 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 1 g を 60~80 分間密封塗布	参考 5.3.3.1.3
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 2.7.4.4-3** 及び**表 2.7.4.4-4** 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 2.7.4.4-3 802-540-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 2.7.4.4-4 802-540-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 2.7.4.4-5** 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 2.7.4.4-5 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 TableⅤ、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

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

本剤の安全性に及ぼす内因性要因として、人口統計学的因子などによる検討は行わなかった。

局所麻酔剤は一般に肝臓で代謝されることが知られている[7)]。重症肝疾患の患者において、本剤の最高血漿中濃度がどの程度の影響を受けるかは不明である。本剤が外用剤で吸収が遅いことや投与時間が短いことなどを勘案すると、重症肝疾患の患者で本剤の使用量を特に減少させる必要性はないと考えられる。

外国で本剤を過量投与された幼児や小児において、メトヘモグロビン濃度の上昇が報告されている。これらの患者は、高用量が使用された患者、推奨塗布面積を超える広範囲に塗布された患者、酵素系が十分に成熟していなかった 3 箇月未満の幼児であった。また、メトヘモグロビン誘発性の薬剤が併用されていた患者も含まれていた。なお、大半の患者がクリームを除去後、自然に回復した。また、メチレンブルーの静脈内投与による治療が有効なことがある。

メトヘモグロビン血症は、極めて若齢の患者又はグルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症のある患者で現れやすく、スルホンアミド、アセトアミノフェン、アセトアニリド、アニリン染料、ベンゾカイン、クロロキン、ダプソン、ナフタリン、硝酸塩及び亜硝酸塩、ニトロフラントイン、ニトログリセリン、ニトロプルシド、パマキン、パラアミノサリチル酸、フェナセチン、フェノバルビタール、フェニトイン、プリマキン、キニーネなどの薬剤誘発性のメトヘモグロビン血症に関連する薬剤を使用している患者でも、メトヘモグロビン血症が発現する危険が高い。

本剤の外国添付文書には、メトヘモグロビン誘導作用のある薬剤の投与を受けている生後 12 箇月未満の新生児及び乳児には、本剤を使用しないことと記載されている。

2.7.4.5.2 外因性要因

医療環境、他剤の使用状況、喫煙、飲食、食事の習慣等の外因性要因については検討していない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

クラスⅠの抗不整脈薬（トカイニドやメキシレチンなど）が投与されている患者では、毒性作用が相加的又は相乗的になる可能性があり、外国での添付文書の薬物相互作用の項において、慎重に本剤を投与することとの記載がある。

また、メトヘモグロビン血症を誘発する他剤を投与されている患者において、プロピトカインがメトヘモグロビン血症の発現を助長する可能性がある旨の記載がある。

なお、リドカイン／プロピトカインとクラスⅢ抗不整脈薬（例えば、アミオダロン、ブレチリウム、ソタロール、ドフェチリド）との特異性相互作用についても検討されてはいないが、代謝が阻害されて心機能抑制を増強する可能性が報告されており[8)]、注意が勧告されている。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

リドカインの生殖毒性試験はラットを用いて行われており、胎児への有害な作用は証明されていない（皮下投与 30 mg/kg；SDA の 22 倍）。プロピトカインの生殖毒性試験はラットを用いて行われており、受胎障害、胎児への有害な作用は証明されていない（筋肉内投与 300 mg/kg；SDA の 188 倍）。また、リドカイン塩酸塩及びプロピトカイン塩酸塩を 1:1（w/w）で含有する水性混液を皮下投与したラットにおいて、生殖毒性試験が実施されている。リドカインが SDA の 29 倍、プロピトカインが SDA の 25 倍に相当する用量である各々40 mg/kg で、催奇形性、胚毒性、胎児毒性は観察されなかった。

国内における試験では、妊娠若しくは妊娠している可能性のある患者又は授乳中の患者は除外としたため、妊娠及び授乳時の安全性についての情報は得られていない。

リドカインはヒト乳汁中に移行することが知られており、プロピトカインについても同様と考えられるため、授乳婦に本剤を使用する場合には、注意が必要と考えられる。

2.7.4.5.5 過量投与

SKA-01-03 試験において、10 g/100 cm^2 にて 2 時間密封塗布までの本剤の忍容性が確認されている。

本剤からのリドカイン及びプロピトカインの全身吸収量は、塗布時間及び塗布面積に直接影響される。全身血中濃度は、吸収量と患者の大きさ（体重）、全身における薬剤の消失速度に左右されるため、長時間の塗布、広範囲におよぶ治療、小児患者、排出障害のある患者では、血中濃度が上昇することがある。全身血中濃度は、一般的に毒性をもたらす血中濃度よりも遥かに低い（1/20～1/36）と考えられる。米国添付文書における幼児及び小児の最大推奨用量、塗布面積及び塗布時間を**表 2.7.4.5-1** に示した。また、Core Data Sheet（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）には、成人の体幹の剃毛皮膚に対して、本剤 60 g・600 cm^2 を 1 時間以上 5 時間以内塗布が最高推奨用量として記載されている。

表 2.7.4.5-1 年齢別および体重別の EMLA 最大推奨用量、最大塗布面積および最大塗布時間[※1]

無傷皮膚への塗布を基にした幼児および小児用

年齢および体重の条件	EMLAクリームの最大総用量	最大塗布面積[※2]	最大塗布時間
0～3箇月又は<5 kg	1 g	10 cm^2	1時間
3～12箇月及び>5 kg	2 g	20 cm^2	4時間
1～6歳及び>10 kg	10 g	100 cm^2	4時間
7～12歳及び>20 kg	20 g	200 cm^2	4時間

注意：年齢が3箇月以上で最小必要体重を満たしていない患者の場合、EMLAクリームの最大総用量は患者の体重に合わせること。

※1：これらは腎臓及び肝臓の機能が正常な患者の無傷皮膚に対してEMLAクリームを塗布した際に全身毒性が発生するのを避けるための大まかなガイドラインである。

※2：どの程度の量のリドカイン及びプロピトカインが吸収されるのかを個別に計算するため、医師は小児及び成人におけるリドカイン及びプロピトカインの推定吸収量を用いることができる：

リドカインの平均推定吸収量（±SD）＝0.045（±0.016）mg/cm^2/hr

プロピトカインの平均推定吸収量（±SD）＝0.077（±0.036）mg/cm^2/hr

2.7.4.5.6 薬物乱用

薬物乱用については検討していない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象については検討していない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対して影響を与える可能性のある有害事象並びに精神機能の障害に関連する有害事象は報告されていない。

2.7.4.6 市販後データ

2.7.4.6.1 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」の効能･効果を承認取得し、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(5 g 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。

2.7.4.6.2 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 2.7.4.7-13** に示した。EMLA Cream 及び EMLA Patch に関する 4089 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。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1 SKA-01-06 試験における有害事象（5.3.3.2.1 表 12.2-8 の改変）

器官別大分類 / 基本語	程度											
	軽度			中等度			高度			全体		
	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	30											
全体	14	9	30.0	6	4	13.3	0	0	0.0	20	13	43.3
一般・全身障害および投与部位の状態	13	11	36.7	3	1	3.3	0	0	0.0	16	12	40.0
適用部位びらん	0	0	0.0	1	1	3.3	0	0	0.0	1	1	3.3
適用部位痂皮	6	6	20.0	1	1	3.3	0	0	0.0	7	7	23.3
適用部位血腫	7	7	23.3	1	1	3.3	0	0	0.0	8	8	26.7
感染症および寄生虫症	0	0	0.0	1	1	3.3	0	0	0.0	1	1	3.3
鼻咽頭炎	0	0	0.0	1	1	3.3	0	0	0.0	1	1	3.3
皮膚および皮下組織障害	1	1	3.3	2	2	6.7	0	0	0.0	3	3	10.0
紅斑	0	0	0.0	2	2	6.7	0	0	0.0	2	2	6.7
紫斑	1	1	3.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.3

MedDRA/J Version 16.1

表 2.7.4.7-2 SKA-01-07 試験（5%SKA-01 クリーム群）における有害事象の程度別発現状況（5.3.5.1.6 表 12.2-7 の改変）

程度 / 器官別大分類 / 基本語	5%SKA-01 クリーム群											
	軽度			中等度			高度			全体		
	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											
全体	11	9	21.4	0	0	0.0	0	0	0.0	11	9	21.4
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	9	9	21.4
適用部位紅斑	1	1	2.4	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4
適用部位蒼白	8	8	19.0	0	0	0.0	0	0	0.0	8	8	19.0
適用部位腫脹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肝胆道系障害	1	1	2.4	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4
肝機能異常	1	1	2.4	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
自律神経異常反射	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
精神障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
不眠症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	1	2.4	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4
湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
蕁麻疹	1	1	2.4	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4

MedDRA/J Version 16.1

表 2.7.4.7-3 SKA-01-07 試験（SKA-01 プラセボクリーム群）における有害事象の程度別発現状況（5.3.5.1.6 表 12.2-7 の改変）

程度 / 器官別大分類 / 基本語	SKA-01 プラセボクリーム群											
	軽度			中等度			高度			全体		
	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	44											
全体	5	5	11.4	0	0	0.0	0	0	0.0	5	5	11.4
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
適用部位紅斑	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
適用部位蒼白	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
適用部位腫脹	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
肝胆道系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肝機能異常	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
自律神経異常反射	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
精神障害	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
不眠症	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
皮膚および皮下組織障害	2	2	4.5	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	4.5
湿疹	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
蕁麻疹	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3

MedDRA/J Version 16.1

表 2.7.4.7-4 SKA-01-07 試験における副作用の SOC・PT 別発現状況（5.3.5.1.6 表 12.2-6 の改変）

器官別大分類 / 基本語	5%SKA-01 クリーム群					SKA-01 プラセボクリーム群				
	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現率の 95% 信頼区間（%）		発現件数	発現例数	発現率（%）	発現率の 95% 信頼区間（%）	
				下限値	上限値				下限値	上限値
解析対象症例数	42					44				
全体	9	9	21.4	10.3	36.8	0	0	0.0	0.0	6.6
一般・全身障害および投与部位の状態	9	9	21.4	10.3	36.8	0	0	0.0	0.0	6.6
適用部位紅斑	1	1	2.4	0.1	12.6	0	0	0.0	0.0	6.6
適用部位蒼白	8	8	19.0	8.6	34.1	0	0	0.0	0.0	6.6

MedDRA/J Version 16.1

表 2.7.4.7-5 SKA-01-08 試験における有害事象の程度別発現状況（5.3.5.2.2 表 12.2-6 を引用）

器官別大分類 / 基本語	程度											
	軽度			中等度			高度			全体		
	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	23											
全体	4	3	13.0	2	1	4.3	0	0	0.0	6	4	17.4
感染症および寄生虫症	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3
皮膚細菌感染	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0.0	2	1	4.3	0	0	0.0	2	1	4.3
橈骨骨折	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0	1	1	4.3
尺骨骨折	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0	1	1	4.3
臨床検査	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3
血中尿酸増加	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3
筋骨格系および結合組織障害	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3
筋力低下	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3
神経系障害	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3
感覚鈍麻	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3

MedDRA/J Version 16.1

表 2.7.4.7-6 SKA-01-09 試験における有害事象の程度別発現状況（5.3.5.2.3 表 12.2-7 を引用）

器官別大分類 / 基本語	程度											
	軽度			中等度			高度			全体		
	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	21											
全体	10	8	38.1	0	0	0.0	0	0	0.0	10	8	38.1
一般・全身障害および投与部位の状態	9	7	33.3	0	0	0.0	0	0	0.0	9	7	33.3
適用部位紅斑	2	2	9.5	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	9.5
適用部位蒼白	3	3	14.3	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	14.3
適用部位内出血	3	3	14.3	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	14.3
適用部位硬結	1	1	4.8	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.8
臨床検査	1	1	4.8	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.8
血中ブドウ糖減少	1	1	4.8	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.8

MedDRA/J Version 16.1

表 2.7.4.7-7 SKA-01-09 試験における副作用の SOC・PT 別発現状況（5.3.5.2.3 表 12.2-6 を引用）

器官別大分類 / 基本語	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現率の 95%信頼区間（%）	
				下限値	上限値
解析対象症例数	21				
全体	6	5	23.8	8.2	47.2
一般・全身障害および投与部位の状態	6	5	23.8	8.2	47.2
適用部位紅斑	2	2	9.5	1.2	30.4
適用部位蒼白	3	3	14.3	3.0	36.3
適用部位硬結	1	1	4.8	0.1	23.8

MedDRA/J Version 16.1

表 2.7.4.7-8 SKA-01-10 試験における有害事象の程度別発現状況（5.3.5.2.4 表 12.2-6 を引用）

器官別大分類 / 基本語	程度											
	軽度			中等度			高度			全体		
	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	23											
全体	9	8	34.8	0	0	0.0	0	0	0.0	9	8	34.8
一般・全身障害および投与部位の状態	5	5	21.7	0	0	0.0	0	0	0.0	5	5	21.7
適用部位紅斑	3	3	13.0	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	13.0
適用部位蒼白	2	2	8.7	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	8.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3
口腔咽頭痛	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3
皮膚および皮下組織障害	3	3	13.0	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	13.0
紅斑	2	2	8.7	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	8.7
そう痒症	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3

MedDRA/J Version 16.1

表 2.7.4.7-9 SKA-01-10 試験における副作用の SOC・PT 別発現状況（5.3.5.2.4 表 12.2-5 を引用）

器官別大分類 / 基本語	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現率の 95%信頼区間（%）	
				下限値	上限値
解析対象症例数	23				
全体	6	5	21.7	7.5	43.7
一般・全身障害および投与部位の状態	5	5	21.7	7.5	43.7
適用部位紅斑	3	3	13.0	2.8	33.6
適用部位蒼白	2	2	8.7	1.1	28.0
皮膚および皮下組織障害	1	1	4.3	0.1	21.9
そう痒症	1	1	4.3	0.1	21.9

MedDRA/J Version 16.1

表 2.7.4.7-10 外国で実施された51試験における全身性の有害事象（参考資料）(1/3)

試験番号	年齢 性別	総使用量	有害事象発現 までの時間	主な反応、症状	転帰	本剤との 因果関係	コメント
802-10AC035-3	2[redacted]歳 女性	（対照薬）リドカイン塩酸塩 10 mg とプロピトカイン塩酸塩 10 mg の混合液を静脈内投与	数分	対照薬投与により失神	回復	関連なし	頭を下げて寝かせて回復。対照薬の投与のため SKA-01 との因果関係はなしと判断された。
802-10AC026-5	[redacted]箇月 男性	5%SKA-01 クリーム 2 g、2 時間塗布	クリーム除去 後 20 分	全身性エリテマトーデス	回復	関連なし	症状は軽微であり、無処置で回復。ツボクラリンの前投与による。
S80201-405-007-2	7[redacted]歳 男性	5%SKA-01 クリーム 5 g、投与時間不明	クリーム 塗布前	嗜眠	回復	関連なし	ジアゼパム等の前投薬による。
	6[redacted]歳 女性	5%SKA-01 クリーム 5 g、投与時間不明	クリーム 塗布前	嗜眠	回復	関連なし	ジアゼパム等の前投薬による。
	7[redacted]歳 女性	5%SKA-01 クリーム 5 g、83 分塗布	クリーム 塗布前	錯乱、激越	回復	関連なし	スコポラミン前投与による。フィゾスチグミン投与で回復。
	6[redacted]歳 女性	5%SKA-01 クリーム 5 g、48 分間塗布	6 時間後	循環不全	死亡	関連なし	冠バイパス術後死亡。プロタミン等によるアナフィラキシーと推定。
	6[redacted]歳 女性	5%SKA-01 クリーム 5 g、35 分間塗布	6 時間後	心停止	死亡	関連なし	股関節置換術中に死亡。心疾患及び下垂体不全の患者で、心筋梗塞による死亡と推定。
	5[redacted]歳 女性	5%SKA-01 クリーム 5 g、投与時間不明	不明	低換気症	中止	関連なし	息切れが治験薬投与前から続いており、治験薬投与後不安のため試験を中止した。
	6[redacted]歳 女性	5%SKA-01 クリーム 5 g、投与時間不明	クリーム 除去直後	指の浮腫	不明	関連なし	指輪をはめた指がむくみ、指輪除去時に痛みを伴った。
802-10AC042-1	2[redacted]歳 女性	対照薬としてリドカイン塩酸 塩 15 mg を皮内投与	投与後 30 秒	失神、冷汗、脈の微弱化、 瀕脈（血管迷走神経反応）	回復	関連なし	無処置で 10 分後回復
802-10AC063	9[redacted]歳 男性	不明 （5%SKA-01 クリーム 30 g 以下）	クリーム 塗布後 120 分	徐脈	回復	関連なし	アトロピン投与で回復、10 年来使用しているジキトキシンによる。（1 箇月後、5%SKA-01 クリーム使用で再手術、有害事象なし）

表 2.7.4.7-10 外国で実施された 51 試験における全身性の有害事象（参考資料）(2/3)

試験番号	年齢 性別	総使用量	有害事象発現 までの時間	主な反応、症状	転帰	本剤との 因果関係	コメント
802-540-LC-0103	不明	5%SKA-01 クリーム 1 g、60～80 分塗布	不明	新生児黄疸	回復	関連なし	軽度
	不明	5%SKA-01 クリーム 1 g、60～80 分塗布	不明	聴覚症状	回復	関連なし	軽度
	不明	5%SKA-01 クリーム 1 g、60～80 分塗布	不明	新生児発熱 術後合併症	回復	関連なし	軽度
	不明	5%SKA-01 クリーム 1 g、60～80 分塗布	不明	術後合併症	回復	関連なし	軽度
	不明	5%SKA-01 クリーム 1 g、60～80 分塗布	不明	新生児結膜炎 皮膚感染	回復	関連なし	軽度
	不明	5%SKA-01 クリーム 1 g、60～80 分塗布	不明	新生児真菌感染 術後合併症	回復	関連なし	軽度
	不明	5%SKA-01 クリーム 1 g、60～80 分塗布	不明	新生児黄疸	回復	関連なし	軽度
	不明	5%SKA-01 クリーム 1 g、60～80 分塗布	不明	皮膚感染	回復	関連なし	軽度
	不明	5%SKA-01 クリーム 1 g、60～80 分塗布	不明	術後合併症 新生児黄疸 嗜眠	回復	関連なし	軽度
802-540-LC-0097	3[redacted]歳 男性	5%SKA-01 クリーム 1 g、60～70 分塗布	不明	幽門狭窄	回復	関連なし	軽度、手術が必要と判断され、入院期間延長、4 日後に回復
	5[redacted]歳 女性	5%SKA-01 クリーム 1 g、60～70 分塗布	不明	全身性蒼白	回復	関連なし	軽度、12 時間後に回復
	4[redacted]歳 男性	5%SKA-01 クリーム 1 g、60～70 分塗布	不明	全身性蒼白	回復	関連なし	軽度、6 時間後に回復
	[redacted]歳 男性	5%SKA-01 クリーム 1 g、60～70 分塗布	不明	全身性蒼白	変化なし 又は悪化	関連なし	軽度

表 2.7.4.7-10 外国で実施された51試験における全身性の有害事象（参考資料）(3/3)

試験番号	年齢 性別	総使用量	有害事象発現 までの時間	主な反応、症状	転帰	本剤との 因果関係	コメント
3-EML-06	■歳 男性	5%SKA-01 クリーム 及びプラセボ 各 2.5 g、75 分塗布	不明	パニック発作	回復	関連なし	レーザー照射前に重度のパニック発作を起こした。
051-16	不明	5%SKA-01 クリーム 塗布量不明、120 分塗布	不明	ヒステリー	変化なし ／悪化	関連なし	重度
	不明	5%SKA-01 クリーム 塗布量不明、60 分塗布	不明	頭痛	回復	関連なし	軽度
051-45	不明 女性	5%SKA-01 クリーム 2.5 g、60～90 分塗布	不明	錯感覚	回復	関連なし	軽度
	不明 女性	5%SKA-01 クリーム 2.5 g、60～90 分塗布	不明	高ビリルビン血症	回復	関連なし	軽度
				新生児黄疸 （出生した新生児）	回復	関連なし	出生後、新生児黄疸が 24 時間続いたが、処置せずに回復した。

表 2.7.4.7-11　外国で実施された 49 試験における局所の有害事象（参考資料）

有害事象	発現例数	例　数	発現率
蒼　白	654	1869	35.0 %
紅　斑	324	1913	16.9 %
浮　腫	91	1913	4.8 %
温度感覚の変化	76	1706	4.5 %
皮　疹	4	1277	0.3 %
そう痒感	15	1047	1.4 %
刺痛感	3	788	0.4 %
ピリピリ感	5	788	0.6 %
その他	9	1545	0.6 %

表 2.7.4.7-12　安全性の参考資料とした外国臨床試験の一覧（1/5）

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 （参考資料）	802-540-LC-0103 （カナダ）	新生児の割礼における薬物動態、安全性及び有効性の検討	ランダム化 二重盲検 並行群間比較試験	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 1 g、60～80 分間密封塗布 皮膚局所投与（割礼予定の包皮）	68	割礼予定の正期産新生児	完了 完全な報告書 5.3.3.1.3
第Ⅲ相試験 （参考資料）	802-540-LC-0097 （スウェーデン）	正期産新生児及び乳児における安全性の検討	ランダム化 二重盲検 並行群間比較試験	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 0.5 g ずつ計 1 g、60～70 分間密封塗布 皮膚局所投与（腕又は手の 2 箇所）	47	正期産新生児及び乳児	完了 完全な報告書 5.3.3.1.4
第Ⅲ相試験 （参考資料）	802-10AC037-2 （スウェーデン）	正期産新生児における薬物動態と安全性の検討	オープン試験	5%SKA-01 クリーム 0.5 g、60～90 分間密封塗布 皮膚局所投与（踵）	9	正期産新生児	完了 完全な報告書 5.3.3.1.5
第Ⅲ相試験 （参考資料）	802-10AC059-1 （スウェーデン）	早期産新生児における薬物動態と安全性の検討	オープン試験	5%SKA-01 クリーム 0.5 g、60 分間密封塗布 皮膚局所投与（踵）	10	早期産新生児	完了 完全な報告書 5.3.3.1.6
第Ⅲ相試験 （参考資料）	802-10AC071-1 （スウェーデン）	乳児における薬物動態と安全性の検討	オープン試験	5%SKA-01 クリーム 2 g、4 時間密封塗布 皮膚局所投与（四肢）	10	乳児（生後 0～3 箇月）	完了 完全な報告書 5.3.3.1.7
第Ⅲ相試験 （参考資料）	802-10AC026-5 （スウェーデン）	乳児における薬物動態と安全性の検討	オープン試験	5%SKA-01 クリーム 2 g、4 時間密封塗布 皮膚局所投与（四肢）	22	乳児（生後 3～12 箇月）	完了 完全な報告書 5.3.3.1.8
第Ⅲ相試験 （参考資料）	802-10AC071-1,partC （スウェーデン）	乳児における薬物動態と安全性を検討	オープン試験	5%SKA-01 クリーム 2 g、4 時間密封塗布 皮膚局所投与（四肢）	4	乳児（生後 0～12 箇月）	完了 完全な報告書 5.3.3.1.9
第Ⅲ相試験 （参考資料）	802-10AC069-1 （スウェーデン）	幼児における薬物動態と安全性の検討	オープン試験	5%SKA-01 クリーム 10 g、2 時間密封塗布 皮膚局所投与（四肢及び体幹）	10	幼児（2～3 歳）	完了 完全な報告書 5.3.3.1.10

表 2.7.4.7-12　安全性の参考資料とした外国臨床試験の一覧（2/5）

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Ⅰ相試験 （参考資料）	802-10AC050-1 （スウェーデン）	至適用量の検討	ランダム化 二重盲検 自己対照比較試験 実薬対照	5%SKA-01 クリーム 0.1 g、0.25 g、0.5 g、1.0 g 又は 2.0 g/5 cm^2 又は 10 cm^2、60 分間密封塗布 皮膚局所投与（両前腕部）	20	健常成人	完了 完全な報告書 5.3.4.1.1
第Ⅰ相試験 （参考資料）	802-10AC051-1 （スウェーデン）	塗布時間の検討	ランダム化 オープン 自己対照比較試験 実薬対照	5%SKA-01 クリーム 1 g 又は 2 g/10 cm^2 30、60、120、180、240 分間密封塗布 皮膚局所投与（掌側両前腕部）	20	健常成人	完了 完全な報告書 5.3.4.1.2
第Ⅰ相試験 （参考資料）	802-10AC088-2 （英国）	単剤クリーム及びプラセボとの比較検討	ランダム化 二重盲検 自己対照比較試験 実薬対照	5%SKA-01 クリーム、5%リドカインクリーム、5%プロピトカインクリーム、プラセボ 各 2 g、30 分間及び 60 分間密封塗布 皮膚局所投与（両前腕部）	21	健常成人	完了 完全な報告書 5.3.4.1.3
第Ⅰ相試験 （参考資料）	802-10AC003-3 （スウェーデン）	静脈穿刺時の局所麻酔効果の検討	ランダム化 二重盲検 クロスオーバー試験 プラセボ対照	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 約 2 g、60 分間以上密封塗布 皮膚局所投与（肘窩、手背又は前腕）	35	健常成人	完了 完全な報告書 5.3.4.1.4
第Ⅰ相試験 （参考資料）	802-10AC042-1 （英国）	リドカイン注射液（皮下投与、皮内投与）との比較検討	ランダム化 二重盲検 自己対照比較試験 プラセボ、リドカイン対照	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 約 3 g、60 分間密封塗布、両腕 リドカイン注射液、生理食塩水 1.0 mL 皮下投与（試験Ⅰ）又は 1.5 mL 皮内投与（試験Ⅱ）、両腕	104	健常成人	完了 完全な報告書 5.3.4.1.5
第Ⅰ相試験 （参考資料）	802-10AC007-3 （スウェーデン）	薬物動態及び局所麻酔効果の経時的な検討	オープン試験	5%SKA-01 クリーム 2 g、1 時間密封塗布 皮膚局所投与（大腿部）	20	健常成人	完了 完全な報告書 5.3.4.1.6

表 2.7.4.7-12 安全性の参考資料とした外国臨床試験の一覧（3/5）

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Ⅱ相試験（参考資料）	■-P003（スウェーデン）	静脈留置針穿刺における最短塗布時間の検討	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、短時間（20～40 分）又は長時間（41～60 分）密封塗布 皮膚局所投与（静脈留置針穿刺予定部位）	120	静脈留置針穿刺予定患者	完了 完全な報告書 5.3.4.2.2
第Ⅱ相試験（参考資料）	802-10AC070-1（スウェーデン）	小児の伝染性軟属腫除去時における薬物動態及び局所麻酔効果の検討	オープン試験	5%SKA-01 クリーム 10～16 g、約 2 時間密封塗布 皮膚局所投与（伝染性軟属腫部位）	10	伝染性軟属腫除去を施行する小児患者（5～8 歳）	完了 完全な報告書 5.3.4.2.3
第Ⅳ相試験（参考資料）	EM■01（フランス）	単純性血管腫患者のレーザー治療時における局所麻酔効果の検討	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 1 g/10 cm^2、60 分間以上密封塗布 皮膚局所投与（レーザー照射予定部位）	46	単純性血管腫小児患者（5 歳以上）及び成人患者	完了 完全な報告書 5.3.5.1.3
第Ⅲ相試験（参考資料）	3-EML-06（米国）	単純性血管腫小児患者のレーザー治療時における局所麻酔効果の検討	ランダム化 二重盲検 自己対照試験 プラセボ、無処置対照	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 各 2.5 g、1 時間密封塗布 皮膚局所投与（レーザー照射予定部位）	73	単純性血管腫小児患者（5～16 歳）	完了 完全な報告書 5.3.5.1.4
第Ⅳ相試験（参考資料）	051-16（カナダ）	単純性血管腫小児患者のレーザー治療時における塗布時間の検討	ランダム化 オープン 並行群間比較試験	5%SKA-01 クリーム、 1～2 g/10 cm^2、60 分間、90 分間又は 120 分間密封塗布 皮膚局所投与（顔面のレーザー照射予定部位）	74	単純性血管腫小児患者（5～16 歳）	完了 完全な報告書 5.3.5.1.5
第Ⅲ相試験（参考資料）	051-45（カナダ）	硬膜外穿刺時の局所麻酔効果の検討	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 2.5 g、60～90 分間密封塗布 皮膚局所投与（硬膜外穿刺予定部位）	103	硬膜外麻酔予定の帝王切開を受ける女性	完了 完全な報告書 5.3.5.1.7

表 2.7.4.7-12 安全性の参考資料とした外国臨床試験の一覧（4/5）

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Ⅳ相試験（参考資料）	■-EML-16（米国）	Skin Type 別の静脈穿刺における局所麻酔効果の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照試験	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 各 2.5 g、60 分間、90 分間又は 120 分間密封塗布 皮膚局所投与（両肘窩）	180	成人	完了 完全な報告書 5.3.5.1.8
第Ⅳ相試験（参考資料）	802-10AC041-1（英国）	動静脈穿刺時の局所麻酔効果の検討	ランダム化 オープン 自己対照比較試験 リドカイン対照	5%SKA-01 クリーム 約 2.5 g、1 時間以上密封塗布 リドカイン注射液 0.5 mL 皮内投与 皮膚局所投与（動静脈シャントの動脈側及び静脈側）	40	血液透析患者	完了 完全な報告書 5.3.5.1.9
第Ⅳ相試験（参考資料）	MA-EMA-0001（ポーランド）	小児における静脈穿刺時の局所麻酔効果の検討	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 2.5 g、60～90 分間密封塗布 皮膚局所投与（静脈穿刺予定部位）	121	小児（7～15 歳）	完了 完全な報告書 5.3.5.1.10
第Ⅲ相試験（参考資料）	802-10AC040-1（英国）	小児白血病患者における静脈留置針穿刺時の局所麻酔効果の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照試験	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 約 2 g、約 60 分間密封塗布 皮膚局所投与（静脈留置針穿刺予定部位）	15	小児白血病患者（1～14 歳）	完了 完全な報告書 5.3.5.1.11
第Ⅲ相試験（参考資料）	802-10AC013-2（フィンランド）	小児における静脈留置針穿刺時の局所麻酔効果の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照試験	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 1～2 g、60 分間以上密封塗布 皮膚局所投与（静脈留置針穿刺予定部位）	40	手術予定の小児（7～11 歳）	完了 完全な報告書 5.3.5.1.12
第Ⅲ相試験（参考資料）	802-10AC030-1（フィンランド）	小児における静脈留置針穿刺時の局所麻酔効果の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照試験	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 2 g、60 分間以上密封塗布 皮膚局所投与（静脈留置針穿刺予定部位）	60	手術予定の小児（4～10 歳）	完了 完全な報告書 5.3.5.1.13
第Ⅲ相試験（参考資料）	802-10AC004-2（スウェーデン）	小児における静脈留置針穿刺時の局所麻酔効果の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照試験	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 60 分間以上密封塗布 皮膚局所投与（静脈留置針穿刺予定部位）	55	小児（5～15 歳）	完了 完全な報告書 5.3.5.1.14

表 2.7.4.7-12 安全性の参考資料とした外国臨床試験の一覧（5/5）

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（参考資料）	802-10AC002-2（スウェーデン）	小児における静脈留置針穿刺時の局所麻酔効果の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照試験	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 2 g、60 分間以上密封塗布 皮膚局所投与（静脈留置針穿刺予定部位）	49	小児（6～15 歳）	完了 完全な報告書 5.3.5.1.15
第Ⅲ相試験（参考資料）	[redacted]-P015（スウェーデン）	小児における静脈留置針穿刺時の局所麻酔効果の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照試験	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 2 g、60 分間以上密封塗布 皮膚局所投与（静脈留置針穿刺予定部位）	59	小児（6～15 歳）	完了 完全な報告書 5.3.5.1.16
第Ⅲ相試験（参考資料）	802-10AC019-1（スウェーデン）	小児におけるワクチン接種時の局所麻酔効果の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照試験	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 2.5 g、60 分間密封塗布 皮膚局所投与（ワクチン接種予定部位）	60	小児（10～11 歳）	完了 完全な報告書 5.3.5.1.17

表 2.7.4.7-13 市販後安全性情報：重篤又は非重篤の有害事象一覧
(1984.11.1～2014.3.31)(1/14)

器官別大分類	有害事象	重篤	非重篤	合計
血液およびリンパ系障害	貧血	0	1	1
	骨髄機能不全	0	1	1
	溶血性貧血	1	0	1
	内出血発生の増加傾向	0	1	1
	白血球増加症	0	1	1
	リンパ節症	1	1	2
	メトヘモグロビン血症	67	12	79
	スルホヘモグロビン血症	1	0	1
	小計	70	17	87
心臓障害	不整脈	3	0	3
	房室ブロック	1	0	1
	徐脈	5	4	9
	心停止	7	0	7
	心不全	1	0	1
	心原性ショック	1	0	1
	心肺停止	1	0	1
	心血管障害	0	2	2
	チアノーゼ	20	13	33
	心筋梗塞	2	0	2
	動悸	1	8	9
	頻脈	4	7	11
	心室細動	1	0	1
	小計	47	34	81
先天性、家族性および遺伝性障害	幽門狭窄	1	0	1
	小計	1	0	1
耳および迷路障害	難聴	1	0	1
	聴力低下	1	0	1
	聴器毒性	0	1	1
	回転性めまい	1	5	6
	小計	3	6	9
内分泌障害	アジソン病	1	0	1
	小計	1	0	1
眼障害	眼の異常感	0	2	2
	失明	0	1	1
	結膜障害	0	1	1
	角膜欠損	1	1	2
	角膜障害	3	0	3
	角膜びらん	1	0	1
	角膜刺激	0	3	3
	毛様体炎	1	0	1
	眼の隈	0	1	1

表 2.7.4.7-13 市販後安全性情報：重篤又は非重篤の有害事象一覧
（1984.11.1～2014.3.31）（2/14）

器官別大分類	有害事象	重篤	非重篤	合計
眼障害	複視	0	1	1
	眼乾燥	0	1	1
	眼刺激	0	9	9
	眼瞼障害	0	1	1
	眼瞼浮腫	0	5	5
	眼痛	1	0	1
	眼部腫脹	2	1	3
	角膜炎	2	0	2
	流涙増加	0	1	1
	縮瞳	0	1	1
	散瞳	2	2	4
	眼充血	0	1	1
	眼球回転発作	1	0	1
	眼窩周囲浮腫	1	1	2
	羞明	1	0	1
	暗点	0	1	1
	潰瘍性角膜炎	4	0	4
	ブドウ膜炎	1	0	1
	霧視	1	2	3
	視力障害	2	4	6
	小計	24	40	64
胃腸障害	腹部膨満	0	1	1
	腹痛	1	1	2
	上腹部痛	0	2	2
	空気嚥下	1	0	1
	下痢	1	3	4
	十二指腸潰瘍	1	0	1
	消化不良	0	1	1
	胃腸障害	1	0	1
	胃腸出血	2	0	2
	口の感覚鈍麻	2	7	9
	口唇障害	0	1	1
	口唇浮腫	1	2	3
	口唇腫脹	2	1	3
	悪心	9	34	43
	口腔浮腫	2	0	2
	口腔内不快感	0	1	1
	口の錯感覚	1	3	4
	舌障害	1	4	5
	舌浮腫	2	0	2
	嘔吐	6	20	26
	小計	33	81	114

表 2.7.4.7-13 市販後安全性情報：重篤又は非重篤の有害事象一覧
（1984.11.1～2014.3.31）（3/14）

器官別大分類	有害事象	重篤	非重篤	合計
一般・全身障害および投与部位の状態	投与部位疼痛	0	1	1
	投与部位反応	0	1	1
	医薬品副作用	0	3	3
	適用部位知覚消失	1	4	5
	適用部位萎縮	0	1	1
	適用部位内出血	1	7	8
	適用部位熱傷	1	5	6
	適用部位皮膚炎	4	22	26
	適用部位変色	1	40	41
	適用部位不快感	0	1	1
	適用部位乾燥	0	4	4
	適用部位湿疹	1	31	32
	適用部位びらん	0	1	1
	適用部位紅斑	5	233	238
	適用部位皮膚剥脱	0	7	7
	適用部位血腫	1	61	62
	適用部位出血	0	3	3
	適用部位過敏反応	3	16	19
	適用部位硬結	0	3	3
	適用部位炎症	0	6	6
	適用部位刺激感	0	14	14
	適用部位壊死	1	17	18
	適用部位結節	0	1	1
	適用部位浮腫	4	71	75
	適用部位疼痛	3	61	64
	適用部位蒼白	0	14	14
	適用部位異常感覚	0	2	2
	適用部位そう痒感	2	55	57
	適用部位発疹	2	37	39
	適用部位反応	4	161	165
	適用部位腫脹	0	12	12
	適用部位潰瘍	0	1	1
	適用部位蕁麻疹	0	15	15
	適用部位小水疱	9	62	71
	適用部位熱感	1	2	3
	無力症	1	9	10
	萎縮	0	1	1
	胸部不快感	2	1	3
	胸痛	1	2	3
	悪寒	0	3	3

表 2.7.4.7-13 市販後安全性情報：重篤又は非重篤の有害事象一覧
（1984.11.1～2014.3.31）（4/14）

器官別大分類	有害事象	重篤	非重篤	合計
一般・全身障害および投与部位の状態	泣き	1	3	4
	死亡	10	0	10
	発育遅延	1	0	1
	不快感	0	1	1
	化学的薬物配合禁忌	0	1	1
	薬効低下	0	15	15
	薬効増加	1	0	1
	薬効延長	0	1	1
	薬効欠如	3	425	428
	非承認適応に対する薬効欠如	0	2	2
	薬物相互作用	3	2	5
	薬物不耐性	0	2	2
	薬物耐性	0	1	1
	顔面浮腫	4	2	6
	顔面痛	0	1	1
	疲労	2	7	9
	異常感	0	2	2
	冷感	0	1	1
	酩酊感	0	1	1
	熱感	0	3	3
	体温変動感	1	0	1
	肉芽腫	0	1	1
	高熱	2	0	2
	悪性高熱	1	0	1
	不明確な障害	0	2	2
	埋込み部位反応	0	1	1
	炎症	2	9	11
	注射部位萎縮	0	1	1
	注射部位紅斑	0	2	2
	注射部位出血	0	5	5
	注射部位硬結	0	1	1
	注射部位炎症	2	0	2
	注射部位腫瘤	0	1	1
	注射部位結節	0	1	1
	注射部位浮腫	0	1	1
	注射部位疼痛	1	11	12
	注射部位反応	1	1	2
	注射部位腫脹	0	1	1
	注射部位蕁麻疹	0	1	1
	限局性浮腫	0	3	3

表 2.7.4.7-13 市販後安全性情報：重篤又は非重篤の有害事象一覧
(1984.11.1～2014.3.31)(5/14)

器官別大分類	有害事象	重篤	非重篤	合計
一般・全身障害および投与部位の状態	局所反応	2	1	3
	局所腫脹	0	9	9
	倦怠感	13	22	35
	粘膜変色	0	1	1
	有害事象なし	0	1	1
	小結節	0	1	1
	浮腫	1	24	25
	末梢性浮腫	0	4	4
	疼痛	1	48	49
	製品品質の問題	0	1	1
	発熱	6	8	14
	分泌物分泌	0	1	1
	不活発	0	1	1
	腫脹	0	24	24
	温度変化不耐症	0	1	1
	圧痛	0	1	1
	治療効果減弱	0	14	14
	口渇	0	1	1
	評価不能の事象	0	2	2
	ワクチン接種部位小水疱	1	0	1
	血管穿刺部位疼痛	0	1	1
	小計	107	1669	1776
肝胆道系障害	新生児高ビリルビン血症	1	0	1
	黄疸	1	1	2
	小計	2	1	3
免疫系障害	アナフィラキシー反応	5	3	8
	アナフィラキシーショック	2	0	2
	アナフィラキシー様反応	2	0	2
	薬物過敏症	1	12	13
	過敏症	11	59	70
	医薬品賦形剤に対する反応	0	1	1
	1 型過敏症	0	1	1
	4 型過敏症	0	1	1
	小計	21	77	98
感染症および寄生虫症	適用部位膿瘍	0	1	1
	適用部位感染	1	0	1
	細菌感染	1	0	1
	気管支肺炎	1	0	1
	蜂巣炎	2	3	5
	毛包炎	1	0	1

表 2.7.4.7-13 市販後安全性情報：重篤又は非重篤の有害事象一覧
（1984.11.1～2014.3.31）（6/14）

器官別大分類	有害事象	重篤	非重篤	合計
感染症および寄生虫症	真菌感染	0	1	1
	感染	1	2	3
	リンパ管炎	1	0	1
	鼻咽頭炎	0	1	1
	肺炎	1	0	1
	化膿性筋炎	1	0	1
	膿疱性皮疹	0	2	2
	気道感染	1	0	1
	敗血症性ショック	1	0	1
	ブドウ球菌感染	1	0	1
	全身性カンジダ	1	0	1
	膣感染	0	1	1
	ウイルス感染	1	1	2
	外陰部炎	0	1	1
	外陰部膣カンジダ症	0	1	1
	外陰膣真菌感染	0	1	1
	小計	15	15	30
傷害、中毒および処置合併症	偶発的製品曝露	3	8	11
	偶発的過量投与	4	0	4
	術後激越	0	1	1
	麻酔合併症	0	2	2
	動静脈瘻部位合併症	0	4	4
	第 2 度熱症	3	0	3
	眼部化学熱傷	1	0	1
	眼部化学的損傷	1	0	1
	挫傷	0	6	6
	偽造薬剤投与	1	0	1
	不適切な部位への薬剤投与	1	0	1
	薬剤誤投与	1	7	8
	調剤過誤	0	1	1
	処方過誤	0	2	2
	上顆炎	0	1	1
	擦過傷	0	1	1
	妊娠時曝露	1	4	5
	転倒	1	0	1
	鎮痛効果不十分	0	2	2
	不適切な投与計画での薬剤の使用	1	0	1
	誤った投与期間	0	5	5
	誤った投与経路	1	1	2
	医薬品の誤った保存	0	1	1

表 2.7.4.7-13 市販後安全性情報：重篤又は非重篤の有害事象一覧
（1984.11.1～2014.3.31）（7/14）

器官別大分類	有害事象	重篤	非重篤	合計
傷害、中毒および処置合併症	角膜損傷	0	1	1
	裂傷	0	3	3
	四肢損傷	1	0	1
	投薬過誤	3	5	8
	多発性外傷	0	1	1
	過量投与	29	2	31
	処置合併症	0	1	1
	処置による低血圧	1	0	1
	処置による疼痛	1	1	2
	交通事故	1	0	1
	皮膚創傷	0	1	1
	熱傷	0	6	6
	各種物質毒性	4	1	5
	血管損傷	0	1	1
	血管偽動脈瘤破裂	0	1	1
	創傷	0	2	2
	薬剤使用過程における誤った技法	0	1	1
	小計	59	73	132
臨床検査	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	1	1
	アレルギー検査陽性	0	1	1
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0	1
	生検	0	1	1
	皮膚生検異常	0	1	1
	出血時間延長	0	2	2
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1	2
	血中ブドウ糖異常	1	0	1
	血中ブドウ糖減少	0	1	1
	血中ブドウ糖増加	0	1	1
	血中メトヘモグロビン	1	0	1
	血中メトヘモグロビン陽性	1	0	1
	血圧低下	1	3	4
	血圧測定不能	1	0	1
	血圧上昇	0	2	2
	体温上昇	0	1	1
	薬物スクリーニング偽陽性	0	1	1
	薬物スクリーニング陽性	0	2	2
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0	1

表 2.7.4.7-13 市販後安全性情報：重篤又は非重篤の有害事象一覧
（1984.11.1～2014.3.31）（8/14）

器官別大分類	有害事象	重篤	非重篤	合計
臨床検査	ヘモグロビン減少	0	1	1
	心拍数減少	2	0	2
	心拍数増加	3	2	5
	心拍数不整	0	1	1
	組織学的検査異常	0	13	13
	臨床検査異常	0	2	2
	神経伝導検査異常	0	1	1
	酸素飽和度低下	1	0	1
	血小板数減少	0	2	2
	プロトロンビン時間延長	0	1	1
	尿中カンナビノイド増加	0	1	1
	尿量増加	0	1	1
	体重減少	1	0	1
	白血球数減少	0	1	1
	小計	15	44	59
代謝および栄養障害	アルカローシス	1	0	1
	食欲減退	2	0	2
	脱水	1	0	1
	拒食	1	0	1
	高カリウム血症	0	1	1
	高トリグリセリド血症	0	1	1
	低カリウム血症	0	1	1
	代謝性アシドーシス	1	2	3
	小計	6	5	11
筋骨格系および結合組織障害	関節炎	0	1	1
	背部痛	2	2	4
	肋軟骨炎	0	1	1
	新生児筋緊張亢進	1	0	1
	新生児筋緊張低下	1	0	1
	モルフェア	0	1	1
	筋痙縮	0	3	3
	筋力低下	2	2	4
	筋骨格痛	0	1	1
	筋骨格硬直	0	2	2
	筋肉痛	0	1	1
	頚部痛	1	1	2
	四肢痛	0	4	4
	重感	0	1	1
	開口障害	1	0	1
	小計	8	20	28
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	脂肪腫	0	1	1
	肺の悪性新生物	1	0	1
	皮膚の新生物	0	1	1
	卵巣癌	1	0	1
	小計	2	2	4

表 2.7.4.7-13 市販後安全性情報：重篤又は非重篤の有害事象一覧
（1984.11.1～2014.3.31）（9/14）

器官別大分類	有害事象	重篤	非重篤	合計
神経系障害	異痛症	1	0	1
	意識変容状態	0	1	1
	健忘	1	0	1
	失語症	1	0	1
	反射消失	1	0	1
	運動失調	2	0	2
	平衡障害	0	1	1
	灼熱感	1	26	27
	粘膜の灼熱感	0	2	2
	脳梗塞	1	0	1
	脳血管発作	1	0	1
	間代	0	1	1
	昏睡	1	0	1
	痙攣	20	2	22
	協調運動異常	1	0	1
	意識レベルの低下	3	2	5
	注意力障害	0	2	2
	浮動性めまい	13	43	56
	異常感覚	1	0	1
	構語障害	1	2	3
	味覚異常	0	3	3
	脳症	1	0	1
	硬膜外炎	1	0	1
	熱性痙攣	0	1	1
	大発作痙攣	6	0	6
	頭痛	8	22	30
	知覚過敏	0	3	3
	感覚鈍麻	1	26	27
	運動低下	1	0	1
	筋緊張低下	9	1	10
	筋緊張低下-反応性低下発作	1	0	1
	頭蓋内圧上昇	1	0	1
	嗜眠	3	2	5
	意識消失	11	9	20
	不全単麻痺	1	0	1
	神経系障害	2	0	2
	神経学的症状	1	0	1
	眼振	0	2	2
	弓なり緊張	1	0	1
	錯感覚	5	14	19
	不全麻痺	1	1	2
	末梢性麻痺	1	0	1
	失神寸前の状態	2	10	12

表 2.7.4.7-13 市販後安全性情報：重篤又は非重篤の有害事象一覧
(1984.11.1～2014.3.31)（10/14）

器官別大分類	有害事象	重篤	非重篤	合計
神経系障害	感覚障害	1	1	2
	感覚消失	0	2	2
	傾眠	10	10	20
	てんかん重積状態	1	0	1
	昏迷	1	2	3
	失神	7	10	17
	一過性脳虚血発作	1	0	1
	振戦	1	7	8
	刺激無反応	1	0	1
	小計	129	208	337
妊娠、産褥および周産期の状態	稽留流産	1	0	1
	自然流産	1	0	1
	枯死卵	1	0	1
	新生児黄疸	1	0	1
	小計	4	0	4
精神障害	異常行動	0	1	1
	感情不安定	0	3	3
	攻撃性	1	0	1
	激越	1	0	1
	不安	1	1	2
	無感情	0	1	1
	錯乱状態	2	1	3
	失見当識	1	1	2
	性的興奮障害	0	1	1
	薬物乱用	0	1	1
	恐怖	0	1	1
	幻覚	0	1	1
	軽躁	0	1	1
	不眠症	0	3	3
	言葉もれ	1	0	1
	神経過敏	0	2	2
	オルガズム異常	0	1	1
	落ち着きのなさ	1	0	1
	絶叫	0	4	4
	自殺企図	0	1	1
	思考異常	1	0	1
	小計	9	24	33
腎および尿路障害	膀胱障害	1	0	1
	膀胱痛	0	1	1
	出血性膀胱炎	0	1	1
	緊張性膀胱	0	1	1
	腎動脈狭窄症	1	0	1
	尿閉	0	1	1
	小計	2	4	6

表 2.7.4.7-13 市販後安全性情報：重篤又は非重篤の有害事象一覧
(1984.11.1～2014.3.31)（11/14）

器官別大分類	有害事象	重篤	非重篤	合計
生殖系および乳房障害	後天性包茎	1	0	1
	亀頭炎	0	1	1
	射精障害	0	1	1
	勃起不全	0	1	1
	性器感覚鈍麻	0	1	1
	性器錯感覚	0	1	1
	性器腫脹	0	1	1
	不規則月経	0	1	1
	性器浮腫	0	2	2
	陰茎浮腫	0	4	4
	陰茎縮小	0	1	1
	陰茎障害	3	4	7
	陰部そう痒症	0	1	1
	性機能不全	0	1	1
	膣出血	0	1	1
	膣の炎症	0	1	1
	外陰膣灼熱感	0	1	1
	外陰膣不快感	0	2	2
	外陰膣痛	1	1	2
	小計	5	26	31
呼吸器、胸郭および縦隔障害	無呼吸	1	1	2
	誤嚥	2	0	2
	喘息	2	0	2
	無気肺	1	0	1
	気管支痙攣	1	1	2
	咳嗽	1	4	5
	中心性チアノーゼ	2	0	2
	呼吸困難	12	7	19
	鼻出血	0	2	2
	喀血	1	0	1
	過換気	0	2	2
	低酸素症	4	2	6
	喉頭浮腫	1	0	1
	鼻閉	0	1	1
	閉塞性気道障害	0	1	1
	口腔咽頭痛	0	1	1
	肺うっ血	1	0	1
	肺出血	1	0	1
	呼吸停止	7	0	7
	呼吸抑制	0	1	1
	呼吸障害	0	1	1
	呼吸窮迫	1	0	1
	鼻漏	1	0	1

表 2.7.4.7-13 市販後安全性情報：重篤又は非重篤の有害事象一覧
(1984.11.1～2014.3.31)(12/14)

官別大分類	有害事象	重篤	非重篤	合計
呼吸器、胸郭および縦隔障害	低音性連続性ラ音	0	1	1
	咽喉刺激感	0	2	2
	喘鳴	3	1	4
	あくび	2	0	2
	小計	44	28	72
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	0	2	2
	脱毛症	0	1	1
	血管浮腫	7	4	11
	水疱	7	38	45
	冷汗	2	4	6
	皮膚炎	0	11	11
	アレルギー性皮膚炎	2	17	19
	水疱性皮膚炎	1	7	8
	接触性皮膚炎	2	36	38
	薬疹	0	1	1
	皮膚乾燥	0	4	4
	湿疹	4	28	32
	紅斑	14	188	202
	多形紅斑	1	0	1
	全身紅斑	0	2	2
	毛髪障害	0	1	1
	毛質異常	0	1	1
	ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1	0	1
	多汗症	2	11	13
	多毛症	0	1	1
	嵌入爪	0	1	1
	網状皮斑	2	1	3
	斑	0	1	1
	機械性蕁麻疹	0	1	1
	皮膚疼痛	1	1	2
	脂肪織炎	1	0	1
	丘疹	0	4	4
	点状出血	0	15	15
	光線過敏性反応	0	1	1
	色素沈着障害	0	10	10
	立毛	0	2	2
	炎症後色素沈着変化	0	1	1
	そう痒症	5	82	87
	全身性そう痒症	0	1	1
	紫斑	0	15	15
	発疹	2	110	112
	紅斑性皮疹	3	10	13

表 2.7.4.7-13 市販後安全性情報：重篤又は非重篤の有害事象一覧
(1984.11.1～2014.3.31)（13/14）

器官別大分類	有害事象	重篤	非重篤	合計
皮膚および皮下組織障害	全身性皮疹	1	2	3
	斑状皮疹	1	4	5
	斑状丘疹状皮疹	1	7	8
	麻疹様発疹	1	0	1
	丘疹性皮疹	1	1	2
	そう痒性皮疹	0	8	8
	小水疱性皮疹	0	2	2
	痂皮	0	7	7
	皮膚灼熱感	1	32	33
	皮膚色素脱失	0	2	2
	皮膚変色	2	15	17
	皮膚障害	2	10	12
	皮膚びらん	1	0	1
	皮膚剥脱	2	15	17
	皮膚出血	0	1	1
	皮膚色素過剰	1	17	18
	皮膚肥厚	0	1	1
	皮膚色素減少	1	2	3
	皮膚刺激	0	13	13
	皮膚病変	1	1	2
	皮膚壊死	1	3	4
	皮膚局面	0	1	1
	皮膚反応	1	24	25
	皮膚腫脹	1	1	2
	皮膚のつっぱり感	0	1	1
	皮膚潰瘍	1	2	3
	皮膚熱感	2	1	3
	皮膚しわ	0	1	1
	顔面腫脹	1	6	7
	蕁麻疹	9	41	50
	接触蕁麻疹	0	2	2
	丘疹状蕁麻疹	0	1	1
	尋常性白斑	0	1	1
	小計	89	838	927
外科および内科処置	企図的薬剤誤用	2	4	6
	適応外使用	1	45	46
	血管拡張術	0	1	1
	小計	3	50	53

表 2.7.4.7-13 市販後安全性情報：重篤又は非重篤の有害事象一覧
(1984.11.1～2014.3.31) (14/14)

器官別大分類	有害事象	重篤	非重篤	合計
血管障害	血管障害	0	1	1
	動脈血栓症	1	0	1
	循環虚脱	4	0	4
	潮紅	0	10	10
	血腫	0	3	3
	出血	2	7	9
	ほてり	0	3	3
	充血	0	5	5
	高血圧	1	2	3
	低血圧	6	4	10
	虚血性壊死	0	1	1
	起立性低血圧	1	0	1
	蒼白	12	51	63
	末梢冷感	0	1	1
	末梢性虚血	1	0	1
	静脈穿刺不良	0	1	1
	血管収縮	0	6	6
	血管痙攣	0	5	5
	小計	28	100	128
	合計	727	3362	4089

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）

2.7　臨床概要
2.7.5　参考文献

佐藤製薬株式会社

2.7.5 参考文献

1) [redacted]. LC/MS/MS 法によるヒト血漿中リドカイン，プロピトカイン，キシリジン及びトルイジンの濃度測定法バリデーション 最終報告書. 試験番号 [redacted]. 20[redacted]

2) [redacted]. Validation of a Method for Determination of Lidocaine, Prilocaine and the Metabolites o-Toluidine and 2,6 Xylidine in Minipig Plasma Using LC-MS/MS. Project Code: [redacted]. 20[redacted]

3) Björk M, Pettersson KJ, Osterlöf G. Capillary gas chromatographic method for the simultaneous determination of local anaesthetics in plasma samples. J Chromatogr. 1990; 533: 229-234.

4) G.R.Arthur, B.G.Covino. Pharmacokinetics of local anaesthetics. Baillieres Clin Anaesthesiol. 1991; 5: 635-658.

5) Johns RA, DiFazio CA, Longnecker DE. Lidocaine constricts or dilates rat arterioles in a dose-dependent manner. Anesthesiology. 1985; 62(2): 141-144.

6) Johns RA, Seyde WC, DiFazio CA, et al. Dose-dependent effects of bupivacaine on rat muscle arterioles. Anesthesiology. 1986; 65(2): 186-191.

7) Arthure GR. Pharmacokinetics of local anesthetics. Local Anesthetics, Handbook of Experimental Pharmacology, Vol.80. Stichartz GR. Springer-Verlag. 1987; 165-186.

8) Ström Möller C, Westman L. Local anaesthetics and class III anti-arrhythmics (applied to all local anaesthetics, except for EMLA patch), Justification Document. 25 April 2003.

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）

2.7　臨床概要
2.7.6　個々の試験のまとめ

佐藤製薬株式会社

目　次

2.7.6 個々の試験のまとめ 177
2.7.6.1 臨床試験一覧表 177
2.7.6.2 個々の試験の概要 184
2.7.6.2.1 小児血管腫、母斑患者における SKA-01 の一般臨床試験 184
試験番号：SKA-01-06
2.7.6.2.2 静脈穿刺予定患者における SKA-01 の比較臨床試験 205
試験番号：SKA-01-07
2.7.6.2.3 硬膜外ブロック予定患者における SKA-01 の一般臨床試験 218
試験番号：SKA-01-08
2.7.6.2.4 動脈穿刺予定患者における SKA-01 の一般臨床試験 227
試験番号：SKA-01-09
2.7.6.2.5 トリガーポイント注射予定患者における SKA-01 の一般臨床試験 237
試験番号：SKA-01-10
2.7.6.2.6 SKA-01 のパッチテストによる皮膚安全性試験 245
試験番号：SKA-01-02
2.7.6.2.7 健常成人男子を対象とした SKA-01 の薬物動態試験 257
試験番号：SKA-01-03
2.7.6.2.8 新生児の割礼における薬物動態、安全性及び有効性の検討試験 268
報告書番号：802-540-LC-0103
2.7.6.2.9 新生児及び乳児（生後 0～3 箇月）の正常皮膚における安全性の検討試験 273
報告書番号：802-540-LC-0097
2.7.6.2.10 新生児における薬物動態と安全性の検討試験 277
報告書番号：802-10AC037-2
2.7.6.2.11 早産児における薬物動態と安全性の検討試験 281
報告書番号：802-10AC059-1
2.7.6.2.12 乳児（生後 0～3 箇月）における薬物動態と安全性の検討試験 285
報告書番号：802-10AC071-1
2.7.6.2.13 乳児（生後 3～12 箇月）における薬物動態と安全性の検討試験 289
報告書番号：802-10AC026-5
2.7.6.2.14 乳児（生後 0～12 箇月）における薬物動態と安全性の検討試験 294
報告書番号：802-10AC071-1, part C
2.7.6.2.15 幼児（2～3 歳）における薬物動態と安全性の検討試験 298
報告書番号：802-10AC069-1
2.7.6.2.16 健常成人における至適用量検討試験 301
報告書番号：802-10AC050-1

2.7.6.2.17 健常成人における至適用量及び塗布時間の検討試験 311
報告書番号：802-10AC051-1
2.7.6.2.18 健常成人における単剤クリームとの比較臨床試験 320
報告書番号：802-10AC088-2
2.7.6.2.19 健常成人の静脈穿刺における比較臨床試験 324
報告書番号：802-10AC003-3
2.7.6.2.20 健常成人におけるリドカイン注射液との比較臨床試験 329
報告書番号：802-10AC042-1
2.7.6.2.21 健常成人における大腿部塗布時の薬物動態／薬力学試験 336
報告書番号：802-10AC007-3
2.7.6.2.22 皮膚レーザー治療患者における SKA-01 の用法・用量検討試験 340
試験番号：SKA-01-04
2.7.6.2.23 静脈留置針穿刺における最短塗布時間の検討試験 351
報告書番号：[redacted]-P003
2.7.6.2.24 小児の伝染性軟属腫除去における薬物動態、有効性及び安全性の検討試験 356
報告書番号：802-10AC070-1
2.7.6.2.25 皮膚レーザー治療患者における SKA-01 の比較臨床試験 360
試験番号：SKA-01-05
2.7.6.2.26 単純性血管腫患者のレーザー治療における比較臨床試験 377
報告書番号：EM[redacted]01
2.7.6.2.27 単純性血管腫小児患者のレーザー治療における自己対照比較臨床試験 382
報告書番号：3-EML-06
2.7.6.2.28 単純性血管腫小児患者のレーザー治療における塗布時間の検討試験 386
報告書番号：051-16
2.7.6.2.29 硬膜外麻酔予定の女性を対象にした比較臨床試験 391
報告書番号：051-45
2.7.6.2.30 成人（Skin Type 別）の静脈穿刺における比較臨床試験 396
報告書番号：[redacted]-EML-16
2.7.6.2.31 血液透析患者の動静脈穿刺におけるリドカイン注射液との比較臨床試験 401
報告書番号：802-10AC041-1
2.7.6.2.32 小児の静脈穿刺における比較臨床試験 407
報告書番号：MA-EMA-0001
2.7.6.2.33 小児白血病患者の静脈留置針穿刺における比較臨床試験 412
報告書番号：802-10AC040-1
2.7.6.2.34 小児の静脈留置針穿刺における比較臨床試験 417
報告書番号：802-10AC013-2

2.7.6.2.35 小児の静脈留置針穿刺における比較臨床試験 420
報告書番号：802-10AC030-1
2.7.6.2.36 小児の静脈留置針穿刺における比較臨床試験 425
報告書番号：802-10AC004-2
2.7.6.2.37 小児の静脈留置針穿刺における比較臨床試験 429
報告書番号：802-10AC002-2
2.7.6.2.38 小児の静脈留置針穿刺における比較臨床試験 433
報告書番号：[redacted]-P015
2.7.6.2.39 破傷風ワクチン接種における比較臨床試験 437
報告書番号：802-10AC019-1
2.7.6.2.40 幼児の MMR ワクチン（生ワクチン）接種における
SKA-01 パッチ比較臨床試験 441
報告書番号：802-540-LC-0122-01
2.7.6.2.41 乳児の 5 種混合ワクチン及び B 型肝炎ワクチン接種における
SKA-01 パッチ比較臨床試験 451
報告書番号：802-540-LC-0145-01

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　臨床試験一覧表

海外及び本邦において実施された本剤に関する臨床試験について、一覧を**表 2.7.6.1-1** に示した。

本申請において評価資料とした国内臨床試験を試験番号順に配列し、参考資料はそれ以降に第 5.3 項の順に従って配列した。

表 2.7.6.1-1　臨床試験の一覧（1/7）

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

表 2.7.6.1-1 臨床試験の一覧（2/7）

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-01-09（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
第Ⅰ相試験（参考資料）	SKA-01-02（日本）	皮膚に対する安全性の確認	ランダム化 二重盲検 自己対照比較試験	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 0.02 g、1, 2, 3, 6 時間密封塗布 皮膚局所投与（背部）	19	健常成人男性	完了 完全な報告書 5.3.3.1.1
第Ⅰ相試験（参考資料）	SKA-01-03（日本）	日本人における薬物動態の確認及び忍容性の検討	オープン試験	5%SKA-01 クリーム 2.5 g、5 g 又は 10 g、2 時間密封塗布 皮膚局所投与（顔面又は手背・前腕部）	24	健常成人男性	完了 完全な報告書 5.3.3.1.2
第Ⅲ相試験（参考資料）	802-540-LC-0103（カナダ）	新生児の割礼における薬物動態、安全性及び有効性の検討	ランダム化 二重盲検 並行群間比較試験	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 1 g、60～80 分間密封塗布 皮膚局所投与（割礼予定の包皮）	68	割礼予定の正期産新生児	完了 完全な報告書 5.3.3.1.3
第Ⅲ相試験（参考資料）	802-540-LC-0097（スウェーデン）	正期産新生児及び乳児における安全性の検討	ランダム化 二重盲検 並行群間比較試験	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 0.5 g ずつ計 1 g、60～70 分間密封塗布 皮膚局所投与（腕又は手の 2 箇所）	47	正期産新生児及び乳児	完了 完全な報告書 5.3.3.1.4
第Ⅲ相試験（参考資料）	802-10AC037-2（スウェーデン）	正期産新生児における薬物動態と安全性の検討	オープン試験	5%SKA-01 クリーム 0.5 g、60～90 分間密封塗布 皮膚局所投与（踵）	9	正期産新生児	完了 完全な報告書 5.3.3.1.5
第Ⅲ相試験（参考資料）	802-10AC059-1（スウェーデン）	早期産新生児における薬物動態と安全性の検討	オープン試験	5%SKA-01 クリーム 0.5 g、60 分間密封塗布 皮膚局所投与（踵）	10	早期産新生児	完了 完全な報告書 5.3.3.1.6

表 2.7.6.1-1　臨床試験の一覧（3/7）

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 （参考資料）	802-10AC071-1 （スウェーデン）	乳児における薬物動態と安全性の検討	オープン試験	5%SKA-01 クリーム 2 g、4 時間密封塗布 皮膚局所投与（四肢）	10	乳児（生後 0～3 箇月）	完了 完全な報告書 5.3.3.1.7
第Ⅲ相試験 （参考資料）	802-10AC026-5 （スウェーデン）	乳児における薬物動態と安全性の検討	オープン試験	5%SKA-01 クリーム 2 g、4 時間密封塗布 皮膚局所投与（四肢）	22	乳児（生後 3～12 箇月）	完了 完全な報告書 5.3.3.1.8
第Ⅲ相試験 （参考資料）	802-10AC071-1,part C （スウェーデン）	乳児における薬物動態と安全性を検討	オープン試験	5%SKA-01 クリーム 2 g、4 時間密封塗布 皮膚局所投与（四肢）	4	乳児（生後 0～12 箇月）	完了 完全な報告書 5.3.3.1.9
第Ⅲ相試験 （参考資料）	802-10AC069-1 （スウェーデン）	幼児における薬物動態と安全性の検討	オープン試験	5%SKA-01 クリーム 10 g、2 時間密封塗布 皮膚局所投与（四肢及び体幹）	10	幼児（2～3 歳）	完了 完全な報告書 5.3.3.1.10
第Ⅰ相試験 （参考資料）	802-10AC050-1 （スウェーデン）	至適用量の検討	ランダム化 二重盲検 自己対照比較試験 実薬対照	5%SKA-01 クリーム 0.1 g、0.25 g、0.5 g、1.0 g 又は 2.0 g/5 cm^2 又は 10 cm^2、60 分間密封塗布 皮膚局所投与（両前腕部）	20	健常成人	完了 完全な報告書 5.3.4.1.1
第Ⅰ相試験 （参考資料）	802-10AC051-1 （スウェーデン）	塗布時間の検討	ランダム化 オープン 自己対照比較試験 実薬対照	5%SKA-01 クリーム 1 g 又は 2 g/10 cm^2 30、60、120、180、240 分間密封塗布 皮膚局所投与（掌側両前腕部）	20	健常成人	完了 完全な報告書 5.3.4.1.2
第Ⅰ相試験 （参考資料）	802-10AC088-2 （英国）	単剤クリーム及びプラセボとの比較検討	ランダム化 二重盲検 自己対照比較試験 実薬対照	5%SKA-01 クリーム、5%リドカインクリーム、5%プロピトカインクリーム、プラセボ 各 2 g、30 分間及び 60 分間密封塗布 皮膚局所投与（両前腕部）	21	健常成人	完了 完全な報告書 5.3.4.1.3

表 2.7.6.1-1 臨床試験の一覧（4/7）

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Ⅰ相試験（参考資料）	802-10AC003-3（スウェーデン）	静脈穿刺時の局所麻酔効果の検討	ランダム化 二重盲検 クロスオーバー試験 プラセボ対照	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 約 2 g、60 分間以上密封塗布 皮膚局所投与（肘窩、手背又は前腕）	35	健常成人	完了 完全な報告書 5.3.4.1.4
第Ⅰ相試験（参考資料）	802-10AC042-1（英国）	リドカイン注射液（皮下投与、皮内投与）との比較検討	ランダム化 二重盲検 自己対照比較試験 プラセボ、リドカイン対照	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 約 3 g、60 分間密封塗布、両腕 リドカイン注射液、生理食塩水 1.0 mL 皮下投与（試験Ⅰ）又は 1.5 mL 皮内投与（試験Ⅱ）、両腕	104	健常成人	完了 完全な報告書 5.3.4.1.5
第Ⅰ相試験（参考資料）	802-10AC007-3（スウェーデン）	薬物動態及び局所麻酔効果の経時的な検討	オープン試験	5%SKA-01 クリーム 2 g、1 時間密封塗布 皮膚局所投与（大腿部）	20	健常成人	完了 完全な報告書 5.3.4.1.6
第Ⅱ相試験（参考資料）	SKA-01-04（日本）	至適塗布時間、塗布用量の検討	ランダム化 二重盲検 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 2.5 g 又は 5 g/25 cm^2、 60 又は 90 分間密封塗布 皮膚局所投与（顔面）	90	顔面に太田母斑又は扁平母斑を有する患者（15～65 歳）	完了 完全な報告書 5.3.4.2.1
第Ⅱ相試験（参考資料）	■-P003（スウェーデン）	静脈留置針穿刺における最短塗布時間の検討	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、短時間（20～40 分）又は長時間（41～60 分）密封塗布 皮膚局所投与（静脈留置針穿刺予定部位）	120	静脈留置針穿刺予定患者	完了 完全な報告書 5.3.4.2.2
第Ⅱ相試験（参考資料）	802-10AC070-1（スウェーデン）	小児の伝染性軟属腫除去時における薬物動態及び局所麻酔効果の検討	オープン試験	5%SKA-01 クリーム 10～16 g、約 2 時間密封塗布 皮膚局所投与（伝染性軟属腫部位）	10	伝染性軟属腫除去を施行する小児患者(5～8 歳)	完了 完全な報告書 5.3.4.2.3
第Ⅲ相試験（参考資料）	SKA-01-05（日本）	皮膚レーザー照射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 1 g/10 cm^2（最大 10 g/100 cm^2）、 1 時間密封塗布 皮膚局所投与（レーザー照射予定部位）	58	母斑又は血管腫を有する患者（15～65 歳）	完了 完全な報告書 5.3.5.1.2

表 2.7.6.1-1 臨床試験の一覧（5/7）

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Ⅳ相試験（参考資料）	EM[redacted]01（フランス）	単純性血管腫患者のレーザー治療時における局所麻酔効果の検討	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 1 g/10 cm^2、60 分間以上密封塗布 皮膚局所投与（レーザー照射予定部位）	46	単純性血管腫小児患者（5 歳以上）及び成人患者	完了 完全な報告書 5.3.5.1.3
第Ⅲ相試験（参考資料）	3-EML-06（米国）	単純性血管腫小児患者のレーザー治療時における局所麻酔効果の検討	ランダム化 二重盲検 自己対照試験 プラセボ、無処置対照	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 各 2.5 g、1 時間密封塗布 皮膚局所投与（レーザー照射予定部位）	73	単純性血管腫小児患者（5～16 歳）	完了 完全な報告書 5.3.5.1.4
第Ⅳ相試験（参考資料）	051-16（カナダ）	単純性血管腫小児患者のレーザー治療時における塗布時間の検討	ランダム化 オープン 並行群間比較試験	5%SKA-01 クリーム、 1～2 g/10 cm^2、60 分間、90 分間又は 120 分間密封塗布 皮膚局所投与（顔面のレーザー照射予定部位）	74	単純性血管腫小児患者（5～16 歳）	完了 完全な報告書 5.3.5.1.5
第Ⅲ相試験（参考資料）	051-45（カナダ）	硬膜外穿刺時の局所麻酔効果の検討	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 2.5 g、60～90 分間密封塗布 皮膚局所投与（硬膜外穿刺予定部位）	103	硬膜外麻酔予定の帝王切開を受ける女性	完了 完全な報告書 5.3.5.1.7
第Ⅳ相試験（参考資料）	[redacted]-EML-16（米国）	Skin Type 別の静脈穿刺における局所麻酔効果の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照試験	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 各 2.5 g、60 分間、90 分間又は 120 分間密封塗布 皮膚局所投与（両肘窩）	180	成人	完了 完全な報告書 5.3.5.1.8
第Ⅳ相試験（参考資料）	802-10AC041-1（英国）	動静脈穿刺時の局所麻酔効果の検討	ランダム化 オープン 自己対照比較試験 リドカイン対照	5%SKA-01 クリーム 約 2.5 g、1 時間以上密封塗布 リドカイン注射液 0.5 mL 皮内投与 皮膚局所投与（動静脈シャントの動脈側及び静脈側）	40	血液透析患者	完了 完全な報告書 5.3.5.1.9

表 2.7.6.1-1 臨床試験の一覧（6/7）

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Ⅳ相試験（参考資料）	MA-EMA-0001（ポーランド）	小児における静脈穿刺時の局所麻酔効果の検討	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 2.5 g、60～90 分間密封塗布 皮膚局所投与（静脈穿刺予定部位）	121	小児（7～15 歳）	完了 完全な報告書 5.3.5.1.10
第Ⅲ相試験（参考資料）	802-10AC040-1（英国）	小児白血病患者における静脈留置針穿刺時の局所麻酔効果の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照試験	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 約 2 g、約 60 分間密封塗布 皮膚局所投与（静脈留置針穿刺予定部位）	15	小児白血病患者（1～14 歳）	完了 完全な報告書 5.3.5.1.11
第Ⅲ相試験（参考資料）	802-10AC013-2（フィンランド）	小児における静脈留置針穿刺時の局所麻酔効果の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照試験	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 1～2 g、60 分間以上密封塗布 皮膚局所投与（静脈留置針穿刺予定部位）	40	手術予定の小児（7～11 歳）	完了 完全な報告書 5.3.5.1.12
第Ⅲ相試験（参考資料）	802-10AC030-1（フィンランド）	小児における静脈留置針穿刺時の局所麻酔効果の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照試験	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 2 g、60 分間以上密封塗布 皮膚局所投与（静脈留置針穿刺予定部位）	60	手術予定の小児（4～10 歳）	完了 完全な報告書 5.3.5.1.13
第Ⅲ相試験（参考資料）	802-10AC004-2（スウェーデン）	小児における静脈留置針穿刺時の局所麻酔効果の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照試験	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 60 分間以上密封塗布 皮膚局所投与（静脈留置針穿刺予定部位）	55	小児（5～15 歳）	完了 完全な報告書 5.3.5.1.14
第Ⅲ相試験（参考資料）	802-10AC002-2（スウェーデン）	小児における静脈留置針穿刺時の局所麻酔効果の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照試験	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 2 g、60 分間以上密封塗布 皮膚局所投与（静脈留置針穿刺予定部位）	49	小児（6～15 歳）	完了 完全な報告書 5.3.5.1.15
第Ⅲ相試験（参考資料）	[redacted]-P015（スウェーデン）	小児における静脈留置針穿刺時の局所麻酔効果の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照試験	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 2 g、60 分間以上密封塗布 皮膚局所投与（静脈留置針穿刺予定部位）	59	小児（6～15 歳）	完了 完全な報告書 5.3.5.1.16
第Ⅲ相試験（参考資料）	802-10AC019-1（スウェーデン）	小児におけるワクチン接種時の局所麻酔効果の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照試験	5%SKA-01 クリーム、プラセボ 2.5 g、60 分間密封塗布 皮膚局所投与（ワクチン接種予定部位）	60	小児（10～11 歳）	完了 完全な報告書 5.3.5.1.17

表 2.7.6.1-1　臨床試験の一覧（7/7）

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 （参考資料）	802-540-LC-0122-01 （カナダ）	MMR ワクチン（生ワクチン）の免疫原性に対する影響の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照試験	SKA-01 パッチ、プラセボ 2 枚、60～180 分間貼付 皮膚局所投与（ワクチン接種予定部位及び採血予定部位）	160	幼児（生後 12 箇月）	完了 完全な報告書 5.3.5.1.18
第Ⅲ相試験 （参考資料）	802-540-LC-0145-01 （カナダ）	5 種混合ワクチン及び B 型肝炎ワクチンの免疫原性に対する影響の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照試験	SKA-01 パッチ、プラセボ 1 枚又は 2 枚、60～180 分間貼付 皮膚局所投与（ワクチン接種予定部位）	165	乳児（Part A：生後 6 箇月、Part B：生後 2 箇月未満）	完了 完全な報告書 5.3.5.1.19

2.7.6.2 個々の試験の概要

2.7.6.2.1 小児血管腫、母斑患者における SKA-01 の一般臨床試験（試験番号：SKA-01-06）：評価資料 ····· 5.3.3.2.1

血管腫（単純性血管腫、苺状血管腫、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の患者を対象に 5%SKA-01 クリームの有効性及び安全性を検討するために本試験を計画した。

本試験の概略を**表 2.7.6.2.1-1** に示した。

表 2.7.6.2.1-1 試験の概略＜試験番号：SKA-01-06＞

項　　目	内　　容
治験の標題	小児血管腫、母斑患者における SKA-01 の一般臨床試験
識別番号	試験番号：SKA-01-06
治験の目的	血管腫又は母斑を有し、レーザー治療を受ける小児の患者を対象として、そのレーザー照射予定部位に、5%SKA-01 クリームを塗布し、レーザー照射時の疼痛緩和効果及び安全性を検討した。
治験の種類	単施設オープン試験
対　　象	血管腫（単純性血管腫、苺状血管腫、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の患者
被験者数	＜0 歳児＞　目標症例数：6 例、実施症例数：6 例 ＜1～14 歳児＞　目標症例数：24 例、実施症例数：24 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ＜0 歳児＞ ① 治験薬を塗布する治療部位（顔の場合は眼窩部を避ける）に血管腫（単純性血管腫、苺状血管腫、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患者 ② 年齢：治験薬塗布予定日の年齢が月齢 0 箇月以上 11 箇月以下（早産児は、治験薬塗布予定日に修正在胎週数 41 週以上とする） ③ 性別：不問 ④ 入院・外来別：不問 ⑤ 治験に先立ち、治験薬及び本治験の目的及び内容について十分な説明を受け、治験参加について代諾者（被験者の親又は法的保護者）から文書同意を得られた患者 ＜1～14 歳児＞ ① 治験薬を塗布する治療部位（顔の場合は眼窩部を避ける）に血管腫（単純性血管腫、苺状血管腫、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患者 ② 年齢：治験薬塗布予定日の年齢が 1 歳以上 14 歳以下 ③ 性別：不問

項　　目	内　　容
	④ 入院・外来別：不問 ⑤ 治験に先立ち、治験薬及び本治験の目的及び内容について十分な説明を受け、治験参加について代諾者（被験者の親又は法的保護者）から文書同意を得られた患者 除外基準： ＜0 歳児＞ ① アミド型局所麻酔剤に対する過敏症又はアレルギーの既往歴のある患者 ② 重度の肝疾患、腎疾患、心臓系疾患がある又はそれらの既往歴がある患者 ③ 治験薬塗布部位の観察に影響する可能性がある皮膚の異常（湿疹、皮膚炎、瘢痕等）を有する患者 ④ 外用薬で接触皮膚炎の既往歴のある患者 ⑤ メトヘモグロビン血症の患者 ⑥ ポルフィリン症の患者 ⑦ 治験薬塗布前日から血中メトヘモグロビン濃度測定終了時までの間に治験薬を除き以下の薬剤を使用する予定のある患者 全身麻酔剤、一酸化窒素、硝酸薬、アミノ安息香酸エチル、プロピトカイン、プロカイン、次硝酸ビスマス、レゾルシン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム製剤（ST 製剤）、ジアフェニルスルホン製剤、ラスブリカーゼ（遺伝子組換え） ⑧ 治験薬塗布 7 日前から事後観察日までの期間中に予防接種の予定のある患者 ⑨ 治験薬塗布日前 120 日以内に輸血を要した手術歴のある患者 ⑩ 治験薬日前 120 日以内に他の治験に参加し、治験薬を投与された患者 ⑪ 既に本治験に参加し、本治験薬を投与された患者 ⑫ 治験責任医師又は治験分担医師が本治験の被験者として不適格と判断した患者 ＜1～14 歳児＞ ① アミド型局所麻酔剤に対する過敏症又はアレルギーの既往歴のある患者 ② 重度の肝疾患、腎疾患、心臓系疾患がある又はそれらの既往歴がある患者 ③ 治験薬塗布部位の観察に影響する可能性がある皮膚の異常（湿疹、皮膚炎、瘢痕等）を有する患者 ④ 外用薬で接触皮膚炎の既往歴のある患者 ⑤ メトヘモグロビン血症の患者 ⑥ ポルフィリン症の患者 ⑦ 体重：5.0 kg 以下の患者 ⑧ 治験薬塗布前日から有効性評価終了時までの間に治験薬を除き以下の薬剤を使用する予定のある患者 ・ 全身投与薬剤：全身麻酔剤、催眠鎮静剤、抗不安剤、精神神経剤、麻薬性鎮痛剤、解熱鎮痛剤

項　　目	内　　容
	・ 皮膚外用剤（治験薬塗布部位への投与に限定）：局所麻酔剤、副腎皮質ホルモン剤、鎮痛剤、消炎剤、鎮痒剤、収斂剤 薬物血中濃度を測定する予定の患者は、上記に加え同意取得日前日から事後観察日の薬物血中濃度採血終了までの間にリドカイン又はプロピトカインを含む製剤の投与の予定がある患者 ただし、レーザー治療時、目の保護用コンタクト等装着のための点眼麻酔の使用は可能とする。 ⑨ 治験薬塗布日 7 日前から事後観察日までの期間中に予防接種の予定のある患者 ⑩ 治験薬塗布日前 120 日以内に輸血を要した手術歴のある患者 ⑪ 治験薬塗布日前 120 日以内に他の治験に参加し、治験薬を投与された患者 ⑫ 既に本治験に参加し、本治験薬を投与された患者 ⑬ 妊婦、授乳中の患者、妊娠している可能性のある患者、あるいは治験期間中に妊娠を希望している患者 ⑭ 治験責任医師又は治験分担医師が本治験の被験者として不適格と判断した患者
治験薬及び投与方法	治験薬：5%SKA-01 クリーム 投与方法： ＜0 歳児＞ レーザー照射部位 10 cm^2 あたり 1 g の治験薬（5%SKA-01 クリーム）を 60 分間（許容範囲 50～70 分間）密封塗布する。 最大の塗布量・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＞ レーザー照射部位 10 cm^2 あたり 1 g の治験薬（5%SKA-01 クリーム）を 60 分間（許容範囲 50～120 分間）密封塗布する。 最大の塗布量・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

観察項目／スケジュール

＜0 歳児＞　観察・検査、調査項目及び時期

観察・実施項目 ＼ 実施期間	28 日前～塗布日	治験薬塗布日									事後観察日			中止時	追跡※9
	同意取得	登録前	登録	治験薬塗布前	治験薬塗布	除去直後	レーザー照射	レーザー照射後			治験薬塗布1日後		（治験薬塗布2～7日後）※8		
塗布開始からの時間（h）					0	1		2	…	10	13				
時刻（仮）					14:00	15:00		16:00	…	24:00	3:00				
同意取得	○	(○)※2													
被験者背景	○	(○)※2													
一般所見（他覚所見）		○					○※5					○	(○)※6	○	△
治験薬塗布部位の皮膚所見		○				○※4	○※5					○	(○)※6	○	△
一般臨床検査（採血）※1	○	(○)※3										○	(○)※6	(○)※7	△
被験者の登録			○												
治験薬塗布					○										
治験薬除去						○									
レーザー照射							○※4								
有害事象					◀	┈	┈	┈	┈	┈	┈	┈	┈▶		△
メトヘモグロビン濃度測定				◀	┈	┈	┈	┈	┈	▶					△

※1：採血量は、一般臨床検査 1 回につき 1mL、治験期間中に検査を 2 回実施し、合計 2mL である（追跡調査を省く）。
※2：治験薬塗布前日までに同意取得し、調査を実施していた場合は治験薬塗布当日には実施しない。
※3：採血は、登録前までに実施する。
※4：治験薬除去後すみやかに（可能な限り 15 分以内）、皮膚所見の観察及びレーザー照射を開始する。
※5：レーザー照射後すみやかに（可能な限り 10 分以内）、一般所見（他覚所見）及び皮膚所見を観察する。
※6：治験薬塗布 1 日後（入院中）に実施しなかった場合、事後観察日（治験薬塗布 2～7 日後の来院）に実施する。
※7：侵襲を伴うものであるため、可能な限りの実施とする。
※8：事後観察日の許容範囲は治験薬塗布 1 ～14 日後とする。
※9：有害事象が持続している場合、必要な項目について追跡調査を行う。

＜1～14 歳児＞　観察・検査、調査項目及び時期

観察・実施項目 ＼ 実施期間	28 日前～塗布日	治験薬塗布日						事後観察日（治験薬塗布1～7日後）※9	中止時	追跡※10
	同意取得	登録前	登録	治験薬塗布	除去直後	レーザー照射	有効性評価			
同意取得	○	(○)※4								
被験者背景	○	(○)※4								
妊娠検査※1	○	(○)※5								
一般所見（自覚症状、他覚所見）		○					○※7	○	○	△
治験薬塗布部位の皮膚所見		○			○※6		○※7	○	○	△
一般臨床検査（採血）※2	○	(○)※5						○	(○)※8	△
被験者の登録			○							
治験薬塗布				○						
治験薬除去					○					
レーザー照射						○※6				
有効性評価（VRS）							○※7			
有害事象				◀	┈	┈	┈	┈	┈▶	△
薬物血中濃度※3	○	(○)※5			○※6			○	(○)※8	

※1：妊娠検査は初潮後の女性患者のみ実施する。一般臨床検査（登録前）で採血した血液で実施する。
※2：採血量は、一般臨床検査 1 回につき 3mL、治験期間中に検査を 2 回実施し、合計 6mL である（追跡調査を省く）。
　　微量採血の場合の採血量は、一般臨床検査 1 回につき 1mL、治験期間中に検査を 2 回実施し、合計 2mL である（追跡調査を省く）。
※3：薬物血中濃度を測定する被験者のみ採血を実施する。採血量は 1 回につき 1.5mL、治験期間中に 3 回採血し、合計 4.5mL である。
※4：治験薬塗布前日までに同意取得し、調査を実施していた場合は治験薬塗布当日には実施しない。
※5：採血は、登録前までに実施する
※6：治験薬除去後すみやかに、皮膚所見を観察し、薬物血中濃度を測定する被験者のみ採血を実施する。また、治験薬を除去後、可能な限り 60 分以内にレーザー照射を終了する。
※7：レーザー照射後すみやかに（可能な限り 10 分以内）、有効性評価を実施し、一般所見（自覚症状、他覚所見）、皮膚所見を観察する。
※8：侵襲を伴うものであるため、可能な限りの実施とする。
※9：事後観察日の許容範囲は治験薬塗布 1 ～14 日後とする。
※10：有害事象が持続している場合、必要な項目について追跡調査を行う。

評価項目

有効性：

・ 主要評価項目：治験責任医師又は治験分担医師によるレーザー照射部位の局所麻酔効果（VRS）

1 ～14 歳の被験者について、レーザー照射中の痛みの程度を 4 段階で評価（1：痛くない、2：すこし痛い、3：痛い、4：すごく痛い）

	・ 副次評価項目：被験者（6 歳以上 14 歳以下）によるレーザー照射部位の局所麻酔効果（VRS） 安全性： ・ 有害事象、副作用 ・ 自覚症状（1～14 歳児）、他覚所見、治験薬塗布部位の皮膚所見 ・ 一般臨床検査 ・ 血中メトヘモグロビン濃度（0 歳児） ・ 薬物血中濃度（1 ～14 歳児）
統計解析手法	(1) 主要評価項目 主要評価変数は治験責任医師又は治験分担医師によるレーザー照射部位の VRS とした。また、主解析対象集団は FAS とし、有効率（「痛くない」、「すこし痛い」の割合）及び有効率の 95%信頼区間を算出した。 (2) 副次評価項目 被験者（6 歳以上 14 歳以下）によるレーザー照射部位の VRS について、主要評価項目と同様な解析を行った。
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験実施期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
公表文献	なし

2.7.6.2.1.1 症例の内訳

本試験の症例の内訳を**図 2.7.6.2.1-1** に示した。

本試験に登録された 30 例（0 歳児：6 例、1～14 歳児：24 例）のうち、中止又は脱落した症例はなく、全症例が治験を完了した。本試験では治験実施計画書から逸脱した症例はなかった。

有効性評価の対象である 1～14 歳児の 24 例全症例が FAS 及び PPS の対象として採用され、FAS と PPS は同一の集団構成であった。

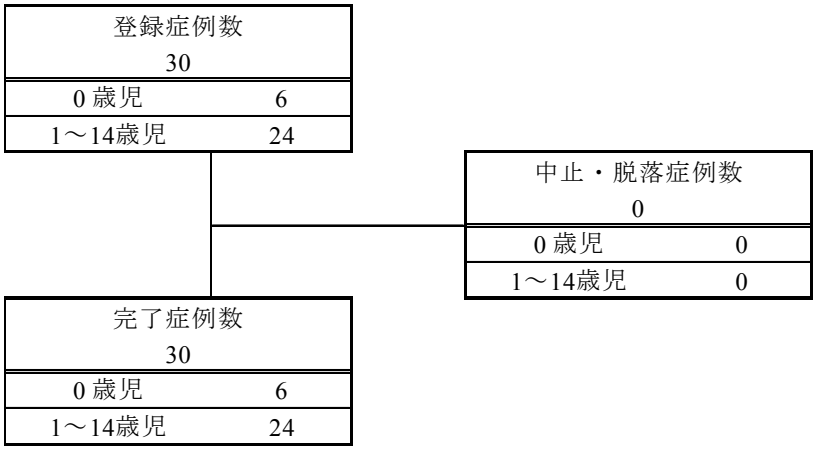


図 2.7.6.2.1-1 症例の内訳＜試験番号 SKA-01-06＞（5.3.3.2.1 図 10.1-1 を引用）

2.7.6.2.1.2 被験者背景

本試験の解析対象症例 30 例の被験者背景を**表 2.7.6.2.1-2** に示した。

表 2.7.6.2.1-2 被験者背景＜試験番号：SKA-01-06＞

(5.3.3.2.1 表 11.2-1、表 14.1-2 の改変)

項目	区分	0 歳児		1～14 歳児	
		症例数	%	症例数	%
解析対象症例数	合計	6		24	
診断名	血管腫	4	66.7	14	58.3
	単純性血管腫	0	0.0	12	50.0
	苺状血管腫	4	66.7	0	0.0
	毛細血管拡張症	0	0.0	2	8.3
	母斑	2	33.3	10	41.7
	太田母斑	0	0.0	3	12.5
	扁平母斑	1	16.7	1	4.2
	異所性蒙古斑	1	16.7	6	25.0
性別	男性	0	0.0	6	25.0
	女性	6	100.0	18	75.0
初潮の有無※1	なし	-	-	14	77.8
	あり	-	-	4	22.2
年齢	0～2 箇月齢	3	50.0	-	-
	3～11 箇月齢	3	50.0	-	-
	1～5 歳	-	-	14	58.3
	6～14 歳	-	-	10	41.7
年齢 0 歳児 （箇月） 1～14 歳児 （歳）	平均値	3.7		5.8	
	標準偏差	3.20		4.08	
	最小値	1		1	
	中央値	2.5		4.0	
	最大値	9		14	
出生時の在胎週数（週）	平均値	38.23		-	
	標準偏差	0.950		-	
	最小値	37.4		-	
	中央値	38.00		-	
	最大値	39.9		-	
体重	5.0kg 以下	3	50.0	-	-
	5.0kg 超	3	50.0	-	-
	10.0kg 以下	-	-	1	4.2
	10.0kg 超	-	-	23	95.8
体重（kg）	平均値	5.40		22.05	
	標準偏差	1.523		12.579	
	最小値	3.8		8.1	
	中央値	5.00		16.55	
	最大値	7.3		53.6	
入院・外来別	入院	0	0.0	0	0.0
	外来	6	100.0	24	100.0
過去の皮膚レーザー治療の経験の有無	なし	5	83.3	9	37.5
	あり	1	16.7	15	62.5
既往歴の有無	なし	6	100.0	22	91.7
	あり	0	0.0	2	8.3
合併症の有無	なし	5	83.3	14	58.3
	あり	1	16.7	10	41.7
前治療薬・併用薬剤使用の有無	なし	0	0.0	0	0.0
	あり	6	100.0	24	100.0
前治療・併用療法実施の有無	なし	0	0.0	0	0.0
	あり	6	100.0	24	100.0

※1：女性のみ、 -：該当なし

表 2.7.6.2.1-2 被験者背景＜試験番号：SKA-01-06＞（続き）

(5.3.3.2.1 表 11.3-1、表 11.3-2、表 12.1-1、表 12.1-3 の改変)

項目		区分	0 歳児		1～14 歳児	
			症例数	%	症例数	%
解析対象症例数		合計	6		24	
治験薬	塗布部位	顔面	3	50.0	10	41.7
		顔面	3	50.0	10	41.7
		顔面以外	3	50.0	14	58.3
		体幹	0	0.0	10	41.7
		上肢	1	16.7	2	8.3
		下肢	2	33.3	2	8.3
	塗布時間（分）※1	平均値	54.8		60.6	
		標準偏差	2.64		3.12	
		最小値	52		52	
		中央値	54.5		61.0	
		最大値	59		66	
	塗布量（g）	平均値	0.87		4.95	
		標準偏差	0.388		4.074	
		最小値	0.5		0.1	
		中央値	0.80		4.00	
		最大値	1.6		10.0	
	塗布面積（cm^2）	平均値	8.7		49.5	
		標準偏差	3.88		40.74	
		最小値	5		1	
		中央値	8.0		40.0	
		最大値	16		100	
レーザー治療	機種	色素レーザー	4	66.7	14	58.3
		Q スイッチアレキサンドライトレーザー	2	33.3	10	41.7
	照射エネルギー密度（J/cm^2）	平均値	7.92		8.58	
		標準偏差	1.686		2.399	
		最小値	5.5		5.5	
		中央値	9.00		9.50	
		最大値	9.0		12.5	
	照射時間（分）※2	平均値	1.0		2.7	
		標準偏差	0.63		2.60	
		最小値	0		0	
		中央値	1.0		2.0	
		最大値	2		11	
	照射回数（回）	平均値	59.0		332.1	
		標準偏差	69.35		350.25	
		最小値	18		2	
		中央値	28.5		205.5	
		最大値	196		1157	
	照射中断の有無	なし	6	100.0	23	95.8
		あり	0	0.0	1	4.2
治験薬除去からレーザー照射開始までの時間（分）※3		平均値	2.0		4.4	
		標準偏差	1.55		4.27	
		最小値	1		1	
		中央値	1.0		2.0	
		最大値	4		15	

※1：除去時刻 - 塗布開始時刻、※2：照射終了時刻 - 照射開始時刻、※3：レーザー照射開始時刻 - 治験薬除去時刻

2.7.6.2.1.3 有効性の結果

(1) 主要評価項目

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部位の局所麻酔効果（VRS）に関し、FAS における解析結果を**表 2.7.6.2.1-3** 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%（95%信頼区間：48.9～87.4%）であった。

表 2.7.6.2.1-3 レーザー照射部位の局所麻酔効果（医師の評価による VRS）
＜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

(2) 副次評価項目

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部位の局所麻酔効果（VRS）に関し、FAS における解析結果を**表 2.7.6.2.1-4** 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%（95%信頼区間：26.2～87.8%）であった。

表 2.7.6.2.1-4 レーザー照射部位の局所麻酔効果（被験者の評価による VRS）
＜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

(3) 部分集団の検討

1) 医師評価によるレーザー照射部位の局所麻酔効果

有効性の主要評価項目である 1～14 歳児の医師評価によるレーザー照射部位の局所麻酔効果（VRS）について、部分集団での解析を行った。

① 年齢区分（**表 2.7.6.2.1-5**）

年齢が 1～5 歳の 14 例では、有効症例は 7 例で、有効率は 50.0%（95%信頼区間：23.0～77.0%）

であった。一方、6～14 歳の 10 例では、有効症例は 10 例で、有効率は 100.0%（95%信頼区間：74.1～100.0%）であった。

表 2.7.6.2.1-5 部分集団の検討（医師の評価による VRS）：被験者の年齢区分

＜試験番号：SKA-01-06＞（5.3.3.2.1 表 11.4-3 を引用）

評価者	年齢	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	1～5 歳	14	2 (14.3)	5 (35.7)	7 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7	50.0	23.0	77.0
	6～14 歳	10	3 (30.0)	7 (70.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10	100.0	74.1	100.0

（）：%
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

② 対象疾患（**表 2.7.6.2.1-6**）

対象疾患が血管腫の 14 例では、有効症例数は 10 例で、有効率は 71.4%（95%信頼区間：41.9～91.6%）であった。一方、対象疾患が母斑の 10 例では、有効症例数は 7 例で、有効率は 70.0%（95%信頼区間：34.8～93.3%）であった。

表 2.7.6.2.1-6 部分集団の検討（医師の評価による VRS）：対象疾患

＜試験番号：SKA-01-06＞（5.3.3.2.1 表 11.4-4 を引用）

評価者	対象疾患	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	血管腫	14	3 (21.4)	7 (50.0)	4 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	10	71.4	41.9	91.6
	母斑	10	2 (20.0)	5 (50.0)	3 (30.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7	70.0	34.8	93.3

（）：%
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

③ 治験薬塗布部位（**表 2.7.6.2.1-7**）

治験薬塗布部位が顔面の 10 例では、有効症例数は 8 例で、有効率は 80.0%（95%信頼区間：44.4～97.5%）であった。一方、治験薬塗布部位が顔面以外であった 14 例では、有効症例数は 9 例で、有効率は 64.3%（95%信頼区間：35.1～87.2%）であった。

表 2.7.6.2.1-7 部分集団の検討（医師の評価による VRS）：治験薬塗布部位
＜試験番号：SKA-01-06＞（5.3.3.2.1 表 11.4-5 を引用）

評価者	治験薬塗布部位	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	顔面	10	4 (40.0)	4 (40.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8	80.0	44.4	97.5
	顔面以外	14	1 (7.1)	8 (57.1)	5 (35.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	9	64.3	35.1	87.2

（）：%
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

④ レーザー照射中断の有無（**表 2.7.6.2.1-8**）

レーザー照射中断がなかった 23 例では、有効症例数は 17 例で、有効率は 73.9%（95%信頼区間：51.6～89.8%）であった。体位変換のためレーザー照射中断のあった 1 例の VRS 評価は「痛い」であった。

表 2.7.6.2.1-8 部分集団の検討（医師の評価による VRS）：照射中断の有無
＜試験番号：SKA-01-06＞（5.3.3.2.1 表 11.4-6 を引用）

評価者	照射中断の有無	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	なし	23	5 (21.7)	12 (52.2)	6 (26.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	17	73.9	51.6	89.8
	あり	1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0.0	0.0	95.0

（）：%
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

2） 被験者の評価によるレーザー照射部位の局所麻酔効果

有効性の副次評価項目である6～14歳の被験者の評価によるレーザー照射部位の局所麻酔効果（VRS）について、部分集団での解析を行った。

① 対象疾患（**表 2.7.6.2.1-9**）

対象疾患が血管腫の 6 例では、有効症例数は 4 例で、有効率は 66.7%（95%信頼区間：22.3～95.7%）であった。一方、対象疾患が母斑の 4 例では、有効症例数は 2 例で、有効率は 50.0%（95%信頼区間：6.8～93.2%）であった。

表 2.7.6.2.1-9 部分集団の検討（被験者の評価による VRS）：対象疾患

＜試験番号：SKA-01-06＞（5.3.3.2.1 表 11.4-7 を引用）

評価者	対象疾患	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	血管腫	6	1 (16.7)	3 (50.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	4	66.7	22.3	95.7
	母斑	4	0 (0.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	2	50.0	6.8	93.2

（）：%
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

② 治験薬塗布部位（表 2.7.6.2.1-10）

治験薬塗布部位が顔面の 5 例では、有効症例数は 3 例で、有効率は 60.0%（95%信頼区間：14.7～94.7%）であった。

治験薬塗布部位が顔面以外の 5 例においても、有効症例数は 3 例で、有効率は 60.0%（95%信頼区間：14.7～94.7%）であった。

表 2.7.6.2.1-10 部分集団の検討（被験者の評価による VRS）：治験薬塗布部位

＜試験番号：SKA-01-06＞（5.3.3.2.1 表 11.4-8 を引用）

評価者	治験薬塗布部位	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	顔面	5	1 (20.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	3	60.0	14.7	94.7
	顔面以外	5	0 (0.0)	3 (60.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	3	60.0	14.7	94.7

（）：%
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

③ レーザー照射中断の有無（表 2.7.6.2.1-11）

レーザー照射中断のあった症例はなく、10 例全例がレーザー照射中断なしであった。有効症例数は 6 例で、有効率は 60.0%（95%信頼区間：26.2～87.8%）であった。

表 2.7.6.2.1-11 部分集団の検討（被験者の評価による VRS）：照射中断の有無

＜試験番号：SKA-01-06＞（5.3.3.2.1 表 11.4-9 を引用）

評価者	照射中断の有無	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	なし	10	1 (10.0)	5 (50.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	6	60.0	26.2	87.8
	あり	0	0 -	0 -	0 -	0 -	0	-	-	-

()：%
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

(4) 局所麻酔効果に関する医師の評価と被験者の評価との相関

レーザー照射部位の局所麻酔効果（VRS）について、年齢が 6～14 歳の症例を対象とした医師の評価結果と被験者の評価結果のクロス集計の結果を**表 2.7.6.2.1-12** に示した。

被験者による VRS と医師による VRS が一致していた症例は 5 例であり、被験者と医師の VRS が 2 段階以上分かれた症例は 2 例であった。被験者による VRS と医師による VRS の評価結果の相関係数（Spearman の順位相関係数）は 0.2876 であった。

表 2.7.6.2.1-12 レーザー照射部位の局所麻酔効果（VRS）のクロス集計（6～14 歳児）

＜試験番号：SKA-01-06＞（5.3.3.2.1 表 11.4-10 を引用）

被験者評価による VRS	医師評価による VRS				相関係数
	痛くない	すこし痛い	痛い	すごく痛い	
痛くない	1	0	0	0	0.2876
すこし痛い	1	4	0	0	
痛い	1	2	0	0	
すごく痛い	0	1	0	0	

2.7.6.2.1.4 安全性の結果

(1) 有害事象

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 例発現し、発現率は 43.3%であった（**表 2.7.6.2.1-13**）。重篤な有害事象及び高度な有害事象はなかった。

うち、レーザー照射による有害事象は、16 件 12 例（発現率：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。一方、レーザー照射によらない有害事象は 4 件 4 例（13.3%）であり、「紅斑」が 2 件 2 例（6.7%）、「鼻咽頭炎」及び「紫斑」が各 1 件 1 例（3.3%）であった。このように、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った。

程度別では、中等度の有害事象は、「紅斑」が 2 件 2 例（発現率：6.7%）、「適用部位びらん」、「適用部位痂皮」、「適用部位血腫」及び「鼻咽頭炎」がそれぞれ 1 件 1 例（3.3%）であった。高度の有害事象はなく、その他は全て軽度の有害事象であった（**表 2.7.6.2.1-14**）。

一般臨床検査では、全症例について異常変動は認められなかった。

なお、本試験において発現した有害事象のうち、因果関係が否定できず副作用と判定されたものはなかった。

表 2.7.6.2.1-13 有害事象の SOC・PT 別発現状況

＜試験番号：SKA-01-06＞（5.3.3.2.1 表 12.2-5 を引用）

器官別大分類 / 基本語	発現件数	発現症例数	発現率 (%)	発現率の 95%信頼区間 (%) 下限値	上限値
解析対象症例数	30				
全体	20	13	43.3	25.5	62.6
一般・全身障害および投与部位の状態	16	12	40.0	22.7	59.4
適用部位びらん	1	1	3.3	0.1	17.2
適用部位痂皮	7	7	23.3	9.9	42.3
適用部位血腫	8	8	26.7	12.3	45.9
感染症および寄生虫症	1	1	3.3	0.1	17.2
鼻咽頭炎	1	1	3.3	0.1	17.2
皮膚および皮下組織障害	3	3	10.0	2.1	26.5
紅斑	2	2	6.7	0.8	22.1
紫斑	1	1	3.3	0.1	17.2

MedDRA/J Version 16.1

表 2.7.6.2.1-14 有害事象の程度別発現状況

＜試験番号：SKA-01-06＞（5.3.3.2.1 表 12.2-8 を引用）

器官別大分類 / 基本語	程度											
	軽度			中等度			高度			全体		
	発現件数	発現症例数	発現率 (%)	発現件数	発現症例数	発現率 (%)	発現件数	発現症例数	発現率 (%)	発現件数	発現症例数	発現率 (%)
解析対象症例数	30											
全体	14	9	30.0	6	4	13.3	0	0	0.0	20	13	43.3
一般・全身障害および投与部位の状態	13	11	36.7	3	1	3.3	0	0	0.0	16	12	40.0
適用部位びらん	0	0	0.0	1	1	3.3	0	0	0.0	1	1	3.3
適用部位痂皮	6	6	20.0	1	1	3.3	0	0	0.0	7	7	23.3
適用部位血腫	7	7	23.3	1	1	3.3	0	0	0.0	8	8	26.7
感染症および寄生虫症	0	0	0.0	1	1	3.3	0	0	0.0	1	1	3.3
鼻咽頭炎	0	0	0.0	1	1	3.3	0	0	0.0	1	1	3.3
皮膚および皮下組織障害	1	1	3.3	2	2	6.7	0	0	0.0	3	3	10.0
紅斑	0	0	0.0	2	2	6.7	0	0	0.0	2	2	6.7
紫斑	1	1	3.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.3

MedDRA/J Version 16.1

(2) 血中メトヘモグロビン濃度

血中メトヘモグロビン濃度を測定した 0 歳児 6 例について、治験薬の塗布状況を**表 2.7.6.2.1-15** に示した。

表 2.7.6.2.1-15 0 歳児の治験薬塗布状況一覧＜試験番号：SKA-01-06＞
(5.3.3.2.1 表 16.2.5-1 を改変)

被験者 識別コード	診断名	性別	年齢 (箇月)	治験薬 塗布部位	塗布量 (g)	塗布面積 (cm^2)
SKA01-0-01	異所性蒙古斑	女性	6	上肢	0.6	6
SKA01-0-02	苺状血管腫	女性	1	顔面	0.8	8
SKA01-0-03	苺状血管腫	女性	1	下肢	0.8	8
SKA01-0-04	扁平母斑	女性	9	顔面	1.6	16
SKA01-0-05	苺状血管腫	女性	3	下肢	0.9	9
SKA01-0-06	苺状血管腫	女性	2	顔面	0.5	5

本試験では、パルスオキシメーターである Radical-7（マシモジャパン株式会社）を用いて血中メトヘモグロビン濃度（SpMet）を非侵襲的、経時的に測定した。被験者ごとの血中メトヘモグロビン濃度の推移（採用データの平均値±標準偏差）を**図 2.7.6.2.1-2** に、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）を**表 2.7.6.2.1-17** に示した。

採用データは、以下の 2 項目に該当するデータを除外したものとした。

① SpMet が「0」に該当するデータ

② 「Exception Labels」(センサー装着不備等により正確に測定できていない場合に記録されるメッセージ）のうち、**表 2.7.6.2.1-16** に該当するデータ

また、血中メトヘモグロビン濃度の平均値及び標準偏差については、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。

表 2.7.6.2.1-16 Exception Labels 除外基準一覧表
＜試験番号：SKA-01-06＞ (5.3.3.2.1 表 12.5-1 を引用)

Exception Labels	定義	除外理由
(PulseOx) No Cable Connected	Radical-7 に患者ケーブルが接続されていない	測定不能な状態のため
(PulseOx) No Sensor Connected	センサが接続されていない	
(PulseOx) Sensor Off Patient	センサが患者から外れている	
(PulseOx) SpO2 Only Mode	2 波長モード 多波長パラメーター作動なし	SpMet が測定不能なため
(PulseOx)(SpO2) Low Confidence	SpO_2 データの信頼性が低い	データの信頼性が低いため
(PulseOx)(SpMet) Low Confidence	SpMet データの信頼性が低い	
(PulseOx) Interference Detected	ノイズ検出	
(PulseOx) Low Perfusion Index	皮膚灌流状態が低下	

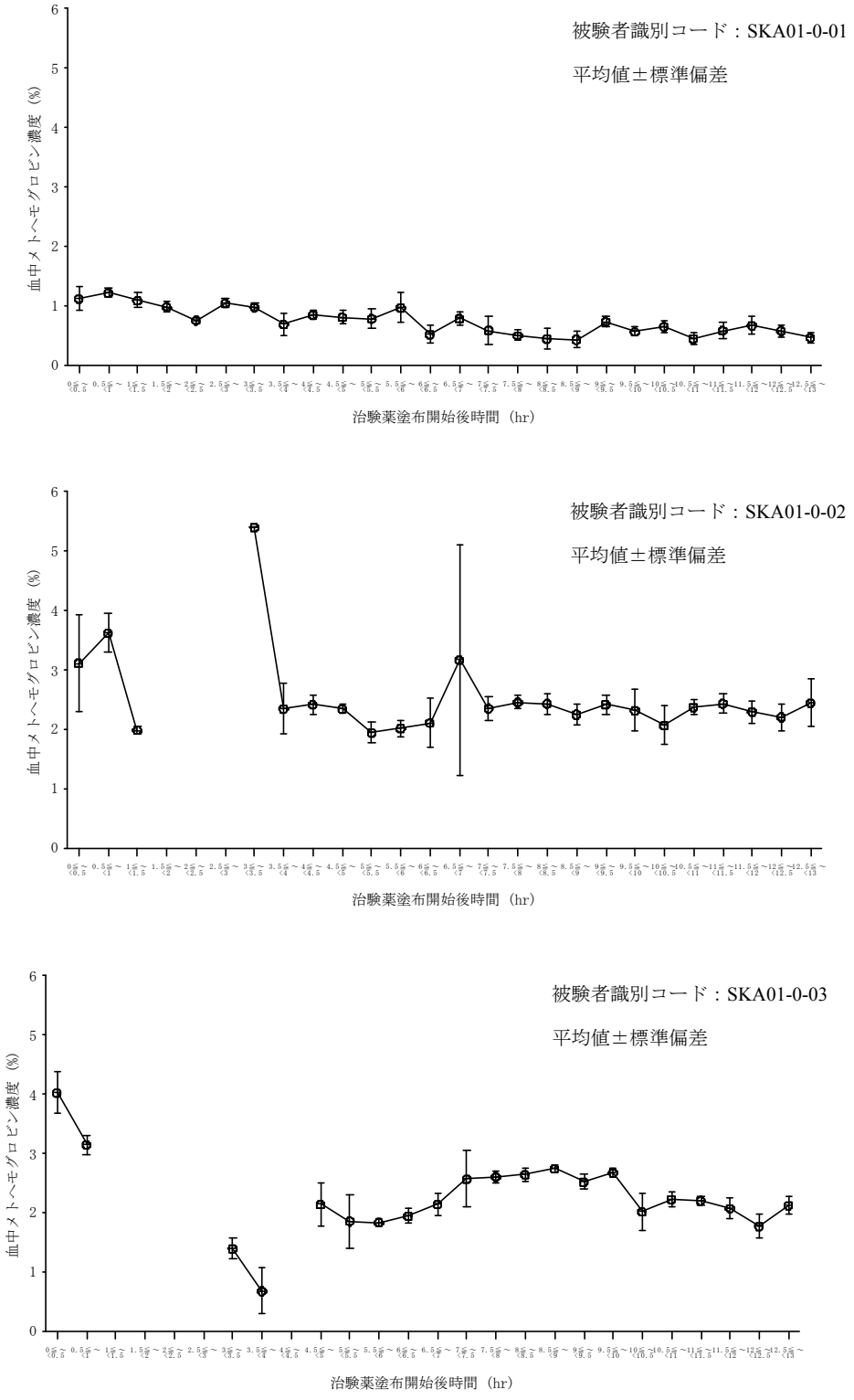
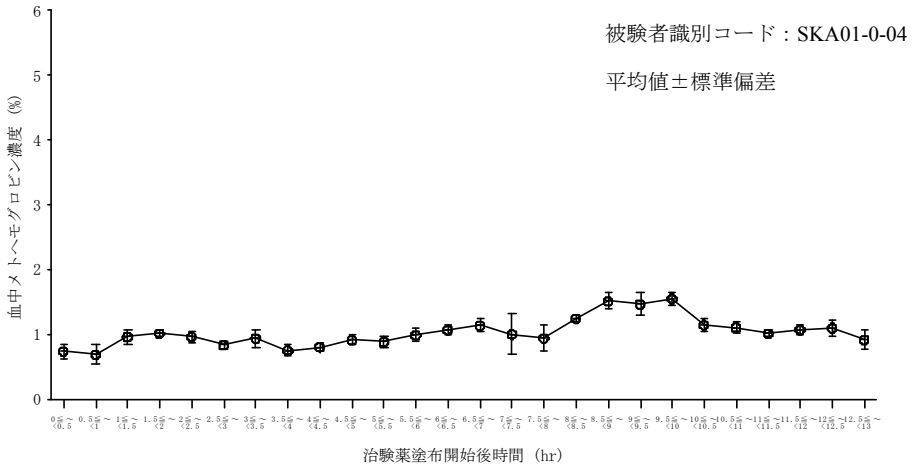
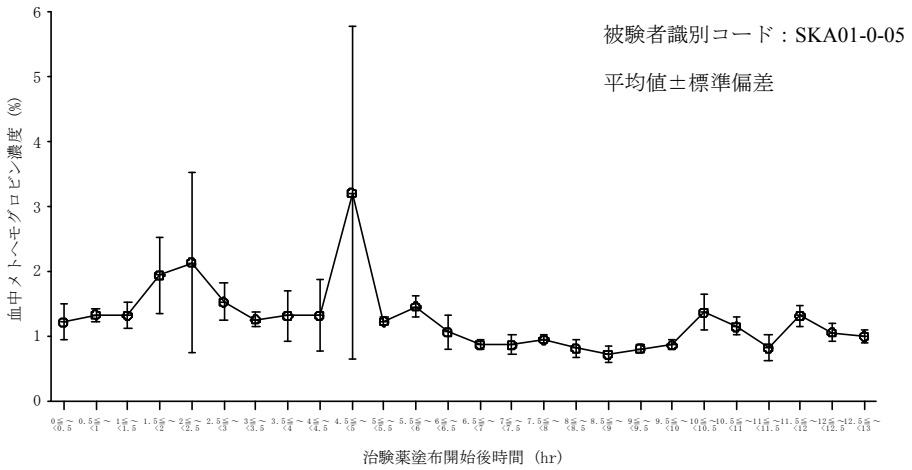


図 2.7.6.2.1-2　被験者ごとの血中メトヘモグロビン濃度（平均値±標準偏差）の推移（採用データ）＜試験番号：SKA-01-06＞（5.3.3.2.1 図 12.5-1 を引用）





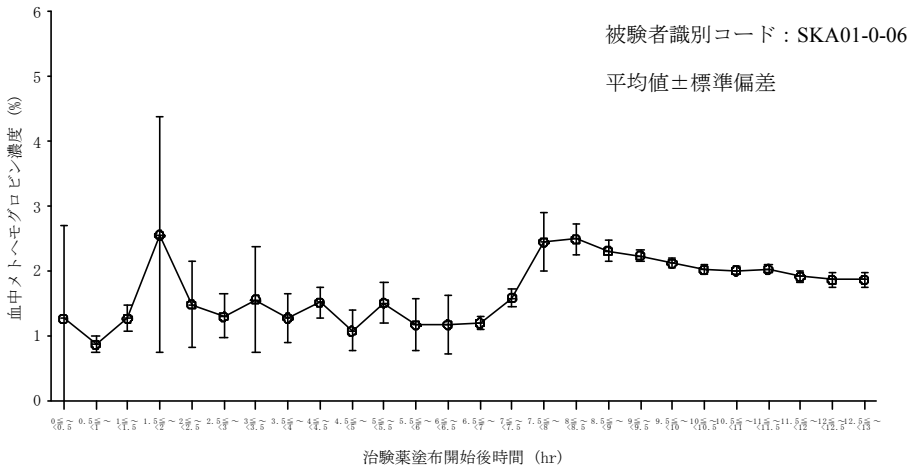


図 2.7.6.2.1-2　被験者ごとの血中メトヘモグロビン濃度（平均値±標準偏差）の推移（採用データ）（続き）＜試験番号：SKA-01-06＞（5.3.3.2.1 図 12.5-1 を引用）

表 2.7.6.2.1-17 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）
＜試験番号：SKA-01-06＞（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）	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	0.74	0.73	0.74
SKA01-0-02	苺状血管腫	女性	1	2.39	2.37	2.41
SKA01-0-03	苺状血管腫	女性	1	2.36	2.34	2.39
SKA01-0-04	扁平母斑	女性	9	1.04	1.03	1.05
SKA01-0-05	苺状血管腫	女性	3	1.14	1.13	1.16
SKA01-0-06	苺状血管腫	女性	2	1.77	1.75	1.79

測定値に不安定な時間帯はあったが、採用データでは大きな変動はみられず、治験薬塗布開始から 13 時間後までを通じて血中メトヘモグロビン濃度の上限値が 5.0%を超える症例はいなかった。また、メトヘモグロビン血症の症状も観察されなかったことから安全性に問題はなかった。

(3) 薬物血中濃度

薬物血中濃度を測定した顔面血管腫の 1 ～14 歳児 7 例について、治験薬の塗布状況を**表 2.7.6.2.1-18** に示した。

表 2.7.6.2.1-18 薬物血中濃度測定被験者の治験薬塗布状況＜試験番号：SKA-01-06＞
（5.3.3.2.1 表 16.2.5-1 を改変）

被験者識別コード	診断名	性別	年齢（歳）	治験薬塗布部位	塗布量（g）	塗布面積（cm^2）
SKA01-1-09	単純性血管腫	女性	7	顔面	1	10
SKA01-1-10	単純性血管腫	男性	4	顔面	3	30
SKA01-1-12	単純性血管腫	女性	5	顔面	2	20
SKA01-1-13	単純性血管腫	男性	12	顔面	10	100
SKA01-1-14	毛細血管拡張症	女性	3	顔面	0.1	1
SKA01-1-21	単純性血管腫	女性	4	顔面	10	100
SKA01-1-23	毛細血管拡張症	女性	8	顔面	0.1	1

治験薬塗布前、治験薬除去後及び事後観察日（治験薬塗布 1～7 日後）に、被験者から採取した血液を用いて、LC/MS/MS/法により、血漿中の薬物濃度（リドカイン、プロピトカイン）を測定した。薬物血中濃度の記述統計量を**表 2.7.6.2.1-19** に、薬物血中濃度の平均値の推移を**図 2.7.6.2.1-3** に示した。

治験薬除去後の血漿中リドカイン濃度（平均値±標準偏差）は 24.2±27.8 ng/mL、治験薬除去後の血漿中プロピトカイン濃度（平均値±標準偏差）は 13.1±13.9 ng/mL であった。同意取得～登録前及び事後観察日（治験薬塗布 1～7 日後）の血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度は、全症例において測定限界値の下限未満であった。なお、血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度の測定限界値下限は 0.4 ng/mL であった。

血漿中リドカイン濃度の最大値は 79.5 ng/mL（被験者識別コード：SKA01-1-13）、血漿中プロピトカイン濃度の最大値は 40.3 ng/mL（被験者識別コード：SKA01-1-13）であり、SKA01-1-13 における両局所麻酔薬の和の最大値は 119.8 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 に比べて低いものであった。

表 2.7.6.2.1-19 薬物血中濃度の記述統計量（1～14 歳児）

＜試験番号：SKA-01-06＞（5.3.3.2.1 表 12.5-2 を引用）

血漿中濃度	記述統計量	同意取得～登録前	治験薬除去後	事後観察日（治験薬塗布1～7 日後）
リドカイン（ng/mL）	症例数	7	7	7
	平均値	0	24.184	0
	標準偏差	0	27.8245	0
	最小値	0	1.948	0
	中央値	0	15.960	0
	最大値	0	79.54	0
	幾何平均値	-	12.413	-
	幾何変動係数（%）	-	225.2	-
プロピトカイン（ng/mL）	症例数	7	7	7
	平均値	0	13.055	0
	標準偏差	0	13.9499	0
	最小値	0	1.235	0
	中央値	0	11.530	0
	最大値	0	40.25	0
	幾何平均値	-	7.0304	-
	幾何変動係数（%）	-	213.6	-

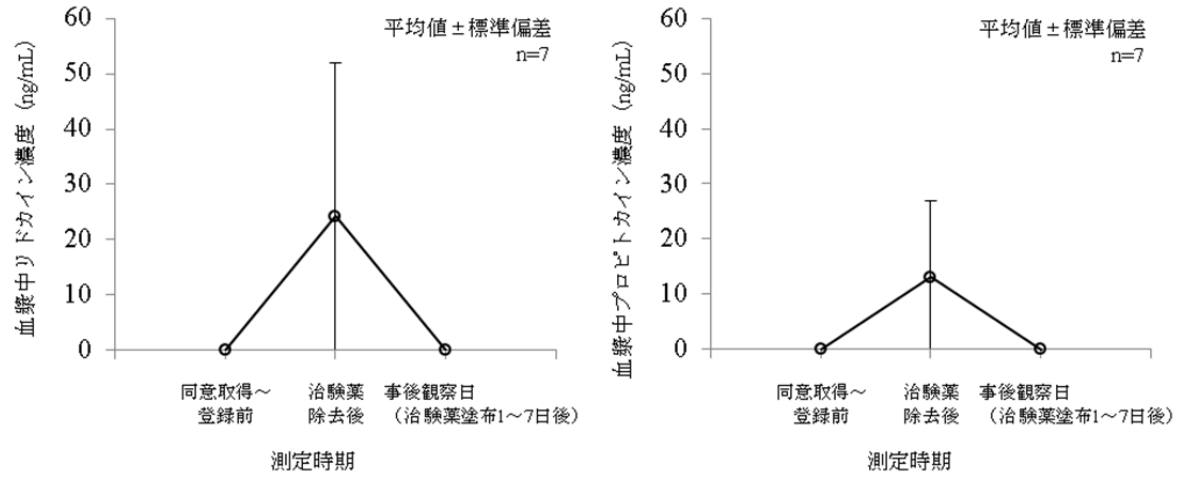


図 2.7.6.2.1-3 薬物血中濃度の平均値の推移（1～14 歳児）

＜試験番号：SKA-01-06＞（5.3.3.2.1 図 12.5-3 を引用）

また、薬物血中濃度と治験薬塗布量との関係を**図 2.7.6.2.1-4** に示した。

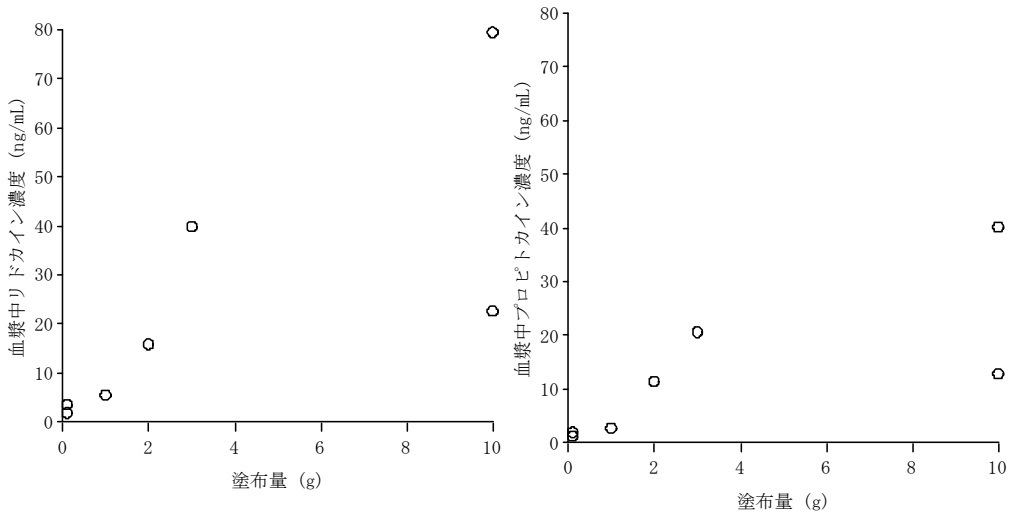


図 2.7.6.2.1-4 薬物血中濃度と治験薬塗布量との関係（1～14 歳児）＜試験番号：SKA-01-06＞
（5.3.3.2.1 図 14.3-5 より引用）

2.7.6.2.1.5 考察及び結論

血管腫（単純性血管腫、苺状血管腫、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の患者を対象として、5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果並びに安全性を検証した。

有効性の主要評価項目である医師評価によるレーザー照射部位の局所麻酔効果（VRS）では、解析対象の 24 例のうち、有効症例数は 17 例で有効率は 70.8%（95%信頼区間：48.9～87.4%）であった。

有効性の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部位の局所麻酔効果（VRS）では、解析対象の 10 例のうち、有効症例数は 6 例で、有効率は 60.0%（95%信頼区間：26.2～87.8%）であった。また、医師評価によるレーザー照射部位の局所麻酔効果（VRS）での評価との相関係数は 0.2876（Spearman の順位相関係数）であった。被験者と医師の VRS が 2 段階以上分かれた症例は 2 例であり、被験者による VRS が医師による VRS に比べて痛みの程度をより強く評価する傾向がみられた。

医師評価によるレーザー照射部位の局所麻酔効果（VRS）について、被験者の年齢区分、対象疾患、治験薬塗布部位及びレーザー照射中断の有無による部分集団での検討を行った結果、被験者の年齢が 1～5 歳の 14 例での有効率が 50.0%であったのに対し、年齢が 6～14 歳の 10 例での有効率は 100.0%であった。治験薬塗布部位では、顔面の 10 例で有効率が 80.0%であったのに対し、顔面以外の 14 例での有効率は 64.3%であった。対象疾患では、血管腫の 14 例で有効率は 71.4%、母斑の 10 例で有効率は 70.0%であり、有効率に差はなかった。

安全性の検討では、本試験の登録症例 30 例（0 歳児：6 例、1～14 歳児：24 例）の全症例を安

全性解析対象として採用した。

有害事象は、20 件 13 例発現し、発現率は 43.3%であった。重篤な有害事象及び高度な有害事象はなく、また副作用もなかった。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、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。

5%SKA-01 クリームの 0 歳児への投与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 歳児への投与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、本試験において、0～2 箇月齢、3～11 箇月齢各 3 例、計 6 例での血中メトヘモグロビン濃度の測定を行った。測定方法は、年齢、倫理面、実施可能性を考慮し、パルスオキシメーターによる非侵襲的なモニタリングとした。また、海外の知見より、5%SKA-01 クリーム塗布開始 13 時間後まで測定することで、血中メトヘモグロビン値の異常上昇に関して十分確認できると考え、その時間までの測定とした。

血中メトヘモグロビン濃度の検討の結果、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。

5%SKA-01 クリームの本邦における薬物血中濃度に関する知見は、既に成人患者を対象とした薬物動態試験（SKA-01-03 試験）により得られている。また、小児の薬物血中濃度については、外国臨床試験（添付資料番号：5.3.3.1.3、5.3.3.1.5～5.3.3.1.10 及び 5.3.4.2.3）で得られているが、本邦での小児における薬物血中濃度のデータはなかった。そこで、本試験では、顔面血管腫の患者で薬物血中濃度のデータを各年齢層・塗布量において万遍なく集積することを、6 例を目標に計画した。その結果、7 例の患者から同意を取得し、年齢 3～12 歳、塗布量 0.1～10 g の薬物血中濃度のデータを集積した。

薬物血中濃度の検討の結果、治験薬除去直後の血漿中リドカイン濃度及びプロピトカイン濃度（平均値±標準偏差）は、24.2±27.8 ng/mL 及び 13.1±13.9 ng/mL であった。また、本試験で最も高い血中濃度を示したのは、年齢 12 歳、塗布量 10 g・100 cm^2 の被験者においてであり、その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 119.8 ng/mL であった。海外における薬物血中濃度を測定した臨床試験の結果と同様に、毒性発現濃度である 5000 ng/mL に比べて低いものであった。

以上の結果より、5%SKA-01 クリームは、血管腫（単純性血管腫、苺状血管腫、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、レーザー照射部位 10 cm^2 あたり 1 g の塗布量での 60 分間密封塗布で高い局所麻酔効果を示した。また、0～14 歳の小児の患者において、5%SKA-01 クリームの安全性に問題がないことが確認された。

2.7.6.2.2 静脈穿刺予定患者における SKA-01 の比較臨床試験（試験番号：SKA-01-07）：評価資料 ····· 5.3.5.1.6

静脈穿刺予定患者を対象に 5%SKA-01 クリームの有効性及び安全性を検討するために本試験を計画した。

本試験の概略を**表 2.7.6.2.2-1** に示した。

表 2.7.6.2.2-1 試験の概略＜試験番号：SKA-01-07＞

項　　目	内　　容
治験の標題	静脈穿刺予定患者における SKA-01 の比較臨床試験
識別番号	試験番号：SKA-01-07
治験の目的	静脈穿刺予定の成人患者を対象として、静脈穿刺予定部位に本剤又はプラセボを塗布し、穿刺時の疼痛緩和効果及び安全性を検討した。
治験の種類	多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験
対　　象	静脈穿刺予定患者
被 験 者 数	目標症例数：80 例、実施症例数：86 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ① 年齢：同意取得時の年齢が 20 歳以上 65 歳未満 ② 静脈穿刺を必要とする ASA 分類 1～2 の手術予定の患者 ③ 性別：不問 ④ 入院・外来別：不問 ⑤ 治験に先立ち、治験薬及び本治験の目的及び内容について十分な説明を受け、治験参加について被験者本人から文書同意を得られた患者 除外基準： ① 薬剤アレルギーの既往歴のある患者 ② 外用薬で接触皮膚炎の既往歴のある患者 ③ 重度の肝疾患、腎疾患、心臓系疾患がある、又はそれらの既往歴のある患者 ④ 手背又は橈骨静脈における静脈血管走行が確認しにくい患者 ⑤ 治験薬塗布部位の観察に影響する可能性がある皮膚の異常（湿疹、皮膚炎、瘢痕等）を有する患者 ⑥ メトヘモグロビン血症の患者 ⑦ ポルフィリン症の患者 ⑧ 四肢に知覚鈍麻のある患者 ⑨ 治験薬塗布前日から有効性評価終了時までの間に治験薬を除き以下の薬剤を使用する予定のある患者 ・全身投与薬剤：全身麻酔剤、催眠鎮静剤、抗不安剤、精神神経剤、麻薬性鎮痛剤、解熱鎮痛剤 ・皮膚外用剤（治験薬塗布部位への投与に限定）：局所麻酔剤、副腎皮質ホルモン剤、鎮痛剤、消炎剤、鎮痒剤、収斂剤

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td></td><td>⑩　リドカインテープ及びリドカイン軟膏/クリーム等の院内製剤を静脈穿刺の際に使用した経験のある患者
⑪　既に本治験薬の治験に参加し本治験薬を投与された患者
⑫　現在他の治験に参加中の患者
⑬　治験薬塗布日前 120 日以内に他の治験に参加し治験薬を投与された患者
⑭　妊婦、授乳中の患者、妊娠している可能性のある患者、又は治験期間中に妊娠を希望している患者
⑮　治験責任医師又は治験分担医師が本治験の被験者として不適格と判断した患者</td></tr>
<tr><td>治験薬及び投与方法</td><td>治験薬：5%SKA-01 クリーム及びプラセボ
投与方法：
治験薬（5%SKA-01 クリーム又はプラセボ）2 g を静脈穿刺予定部位を中心に 20 cm^2 の範囲に 60 分間密封塗布した。</td></tr>
<tr><td>観察項目／スケジュール</td><td>観察・検査、調査項目及び時期
<table>
<tr><th rowspan="2">実施期間
観察・実施項目</th><th>28 日前～塗布日</th><th colspan="2">同意取得日～塗布日</th><th colspan="5">治験薬塗布日</th><th>事後観察日（治験薬塗布 1～7 日後）</th><th rowspan="2">中止時</th></tr>
<tr><th>同意取得</th><th>登録前</th><th>登録</th><th>治験薬塗布前</th><th>治験薬塗布</th><th>治験薬除去直後</th><th>静脈穿刺</th><th>静脈穿刺終了後</th></tr>
<tr><td>同意取得</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>被験者背景</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>自覚症状、他覚所見</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>治験薬塗布部位の皮膚所見</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>一般臨床検査（採血・採尿）</td><td></td><td>○※</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td>(○※※)</td></tr>
<tr><td>被験者の登録</td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬塗布</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬除去</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>静脈穿刺</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>有効性評価（VAS）</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>有効性評価（VRS）</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>◀</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>▶</td></tr>
</table>
※　治験薬塗布 28 日以内であれば、同意取得前であっても最新のデータで代用可
※※可能な限り実施

静脈穿刺に使用する穿刺針：20 G の留置針</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>有効性：
・　主要評価項目：静脈穿刺時の局所麻酔効果（VAS 値）
治験薬塗布部位への静脈穿刺時の最大の痛みを 0～100 mm の直線上のどの位置にあたるか、被験者本人が有効性評価結果用紙に評価した。0 mm（直線左端）を「痛くない」とし、100 mm を「これ以上ない痛み」とした。
・　副次評価項目：静脈穿刺時の局所麻酔効果（VRS）
VAS 値による有効性評価終了後、被験者本人が速やかに治験薬塗布部位への静脈穿刺時の最大の痛みの程度を以下の 4 段階で評価し、その結果を被験者本人が有効性評価結果用紙に記録した。
評価段階：
治験薬塗布部位に静脈穿刺を実施したときに、
1：痛くない　2：すこし痛い　3：痛い　4：すごく痛い　と感じた。
安全性：
・　有害事象、副作用</td></tr>
</table>

項　　目	内　　容
	・ 自覚症状、他覚所見、治験薬塗布部位の皮膚所見 ・ 一般臨床検査
統計解析手法	(1) 主要評価項目 主要評価項目は静脈穿刺時の局所麻酔効果（VAS 値）とした。また、主解析対象集団は FAS とし、5%SKA-01 群とプラセボ群間の優劣比較をノンパラメトリックな統計手法を用いて行った。検定の有意水準は 5%（両側）とした。 (2) 副次評価項目 副次評価項目は静脈穿刺時の局所麻酔効果（VRS）とし、主要評価項目と同様な解析を行った。検定の有意水準は 5%（両側）、信頼区間の信頼係数は 95%（両側）とした。
治験責任医師	[redacted] 他計 9 名
治験実施施設	[redacted] 他計 9 施設
治験実施期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
公表文献	なし

2.7.6.2.2.1　症例の内訳

本試験の症例の内訳を**図 2.7.6.2.2-1** に示した。

本試験への参加について同意を取得した 90 例のうち、1 例が治療方針の変更により手術予定がなくなったこと、1 例が併用禁止薬の服用が判明したことによってランダム化前に中止となり、ランダム化された症例は 88 例であった。このうち、1 例が本試験の被験者として不適格（自由診療のため）と判断されたこと、1 例が併用禁止薬の服用が判明したことによって治験薬塗布前に中止となり、治験薬塗布症例は 86 例（5%SKA-01 群：42 例、プラセボ群：44 例）であった。

本治験では、治験薬塗布後に 5%SKA-01 群の 2 例及びプラセボ群の 1 例で治験実施計画書からの逸脱が認められた。逸脱の内容は、いずれも一般臨床検査値の欠測であった。

また、本治験への登録後、治験薬塗布前に中止となった 1 症例で治験協力者の誤りにより同意書の破棄が認められた。

有効性評価に関する解析対象集団の構成を**図 2.7.6.2.2-2** に示した。

治験薬塗布症例 86 例のうち、FAS 不採用となった症例はなく、FAS 採用症例は 86 例となった。FAS の 86 例のうち、PPS 不採用となった症例はなく、PPS 採用症例も 86 例となり、FAS と PPS は同一の集団構成となった。

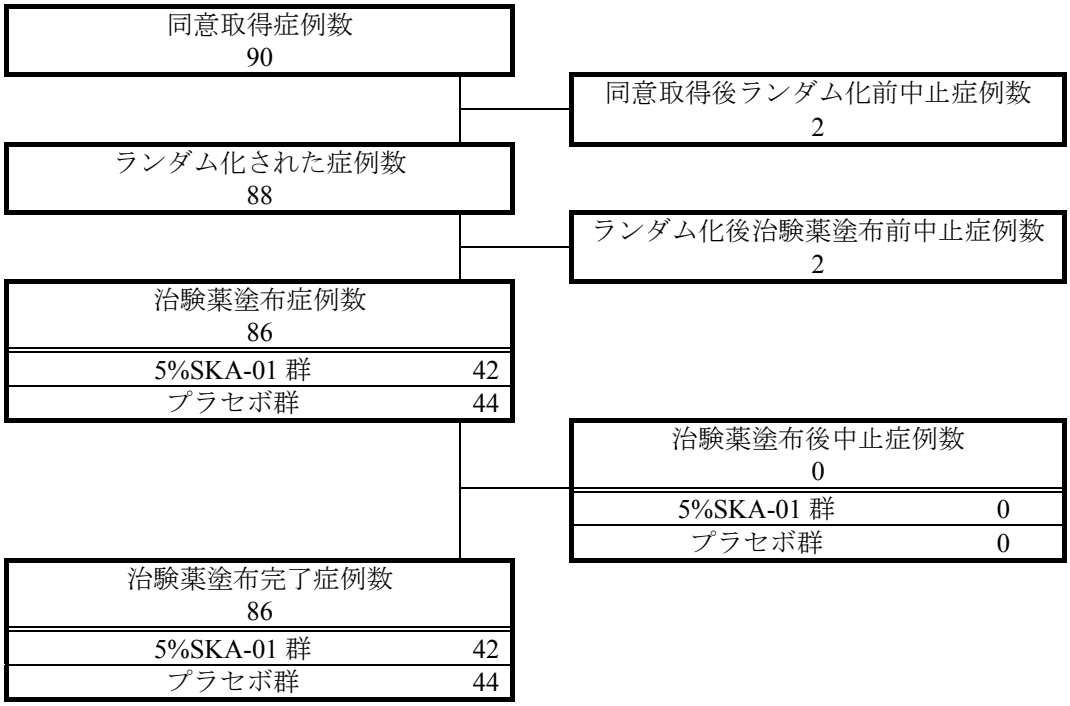


図 2.7.6.2.2-1 症例の内訳＜試験番号：SKA-01-07＞（5.3.5.1.6 図 10.1-1 を引用）

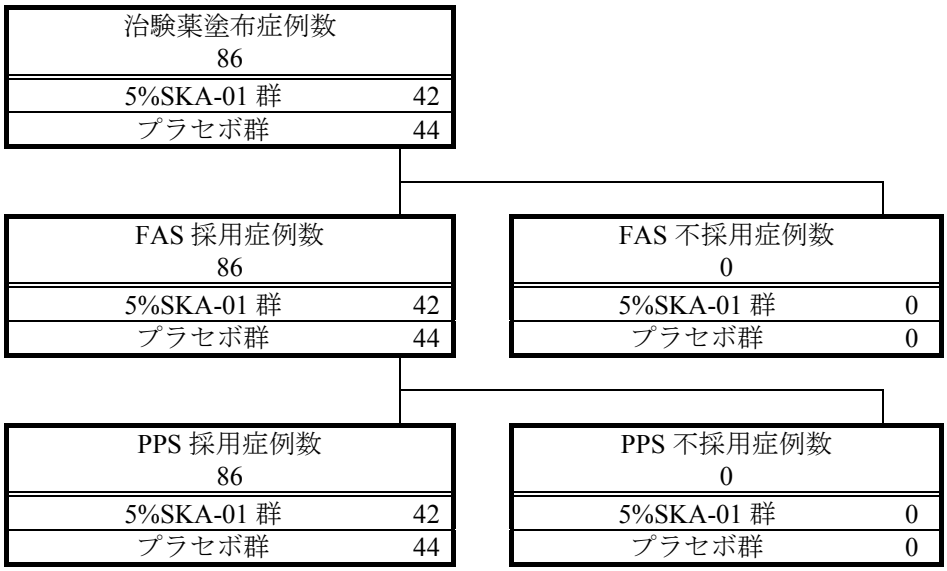


図 2.7.6.2.2-2 有効性解析対象集団の構成＜試験番号：SKA-01-07＞
（5.3.5.1.6 図 11.1-1 を引用）

2.7.6.2.2.2 被験者背景

本試験の解析対象症例 86 例の被験者背景を**表 2.7.6.2.2-2** に示した。背景因子のいずれに関しても、症例の分布には両群間で差がなかった。

また、治験薬塗布及び静脈穿刺の実施状況を**表 2.7.6.2.2-3** に示した。治験薬塗布状況及び静脈穿刺の実施状況に関するいずれの項目でも、症例の分布並びに記述統計量には両群間で差がな

かった。

表 2.7.6.2.2-2 被験者背景＜試験番号：SKA-01-07＞（5.3.5.1.6 表 11.2-1 を引用）

項目	区分	5%SKA-01 群		プラセボ群		合計		検定統計量※	*P* 値※
		症例数	%	症例数	%	症例数	%		
解析対象症例数	合計	42		44		86		-	-
ASA 分類	クラス 1	37	88.1	38	86.4	75	87.2	-	1.000
	クラス 2	5	11.9	6	13.6	11	12.8		
性別	男性	19	45.2	18	40.9	37	43.0	-	0.828
	女性	23	54.8	26	59.1	49	57.0		
年齢	20 歳以上 30 歳未満	5	11.9	8	18.2	13	15.1	-	0.283
	30 歳以上 40 歳未満	10	23.8	12	27.3	22	25.6		
	40 歳以上 50 歳未満	17	40.5	11	25.0	28	32.6		
	50 歳以上 60 歳未満	8	19.0	6	13.6	14	16.3		
	60 歳以上 65 歳未満	2	4.8	7	15.9	9	10.5		
年齢（歳）	症例数	42		44		86		0.134	0.894
	平均値	42.8		42.5		42.6			
	標準偏差	9.82		13.09		11.54			
	最小値	21		21		21			
	中央値	44.0		40.5		41.0			
	最大値	64		64		64			
体重（kg）	症例数	42		44		86		0.250	0.803
	平均値	62.54		61.86		62.19			
	標準偏差	12.051		13.375		12.675			
	最小値	40.0		36.0		36.0			
	中央値	62.55		60.35		61.10			
	最大値	88.0		102.0		102.0			
入院・外来別	入院	42	100.0	44	100.0	86	100.0	-	-
	外来	0	0.0	0	0.0	0	0.0		
過去の静脈穿刺の経験の有無	なし	7	16.7	9	20.5	16	18.6	-	0.784
	あり	35	83.3	35	79.5	70	81.4		
既往歴の有無	なし	41	97.6	44	100.0	85	98.8	-	0.488
	あり	1	2.4	0	0.0	1	1.2		
合併症の有無	なし	14	33.3	16	36.4	30	34.9	-	0.823
	あり	28	66.7	28	63.6	56	65.1		
前治療薬・併用薬剤使用の有無	なし	0	0.0	0	0.0	0	0.0	-	-
	あり	42	100.0	44	100.0	86	100.0		
前治療・併用療法実施の有無	なし	40	95.2	44	100.0	84	97.7	-	0.236
	あり	2	4.8	0	0.0	2	2.3		

※：連続変数は Welch の t 検定、分類変数は Fisher の直接確率計算法を適用して検討する

表 2.7.6.2.2-3 治験薬塗布及び静脈穿刺の実施状況＜試験番号：SKA-01-07＞

（5.3.5.1.6 表 11.3-1 を引用）

項目		区分	5%SKA-01 群		プラセボ群		合計		検定統計量※3	P 値※3
			症例数	%	症例数	%	症例数	%		
解析対象症例数		合計	42		44		86			
治験薬	塗布部位	手背	35	83.3	40	90.9	75	87.2	-	0.346
		橈骨静脈	7	16.7	4	9.1	11	12.8		
	塗布時間（分）※1	症例数	42		44		86		0.370	0.712
		平均値	59.0		58.7		58.8			
		標準偏差	4.16		4.41		4.27			
		最小値	50		50		50			
		中央値	60.0		60.0		60.0			
		最大値	68		70		70			
	塗布用量・塗布面積	2g・20cm^2	42	100.0	44	100.0	86	100.0	-	-
		その他	0	0.0	0	0.0	0	0.0		
静脈穿刺	留置針のメーカー	テルモ	28	66.7	30	68.2	58	67.4	-	1.000
		日本 BD	10	23.8	10	22.7	20	23.3		
		トップ	0	0.0	0	0.0	0	0.0		
		ニプロ	0	0.0	0	0.0	0	0.0		
		八光	0	0.0	0	0.0	0	0.0		
		その他※4	4	9.5	4	9.1	8	9.3		
	留置針の G 数	20G	42	100.0	44	100.0	86	100.0	-	-
		その他	0	0.0	0	0.0	0	0.0		
	総穿刺回数	1 回	35	83.3	41	93.2	76	88.4	-	0.191
		2 回以上	7	16.7	3	6.8	10	11.6		
	総穿刺回数（回）	症例数	42		44		86		0.562	0.576
		平均値	1.2		1.1		1.1			
		標準偏差	0.38		0.49		0.44			
		最小値	1		1		1			
		中央値	1.0		1.0		1.0			
		最大値	2		4		4			
治験薬除去から静脈穿刺開始までの時間（分）※2		症例数	42		44		86		-0.145	0.885
		平均値	2.2		2.3		2.3			
		標準偏差	1.56		2.09		1.84			
		最小値	0		0		0			
		中央値	2.0		2.0		2.0			
		最大値	6		10		10			
実施診療科		婦人科	13	31.0	14	31.8	27	31.4	-	1.000
		耳鼻咽喉科	11	26.2	11	25.0	22	25.6		
		整形外科	5	11.9	5	11.4	10	11.6		
		腎・泌尿器科	4	9.5	4	9.1	8	9.3		
		歯科・口腔外科	4	9.5	4	9.1	8	9.3		
		消化器科	3	7.1	3	6.8	6	7.0		
		呼吸器科	2	4.8	2	4.5	4	4.7		
		皮膚科	0	0.0	1	2.3	1	1.2		

※1：除去時刻 - 塗布開始時刻
※2：静脈穿刺時刻 - 除去時刻
※3：連続変数は Welch の t 検定、分類変数は Fisher の直接確率計算法を適用して検討する
※4：いずれも「メディキット」であった。

2.7.6.2.2.3 有効性の結果

(1) 主要評価項目

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 2.7.6.2.2-4** 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 2.7.6.2.2-4 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 2.7.6.2.2-5** に、投与群別の box-plot を**図 2.7.6.2.2-3** 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 2.7.6.2.2-5 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			

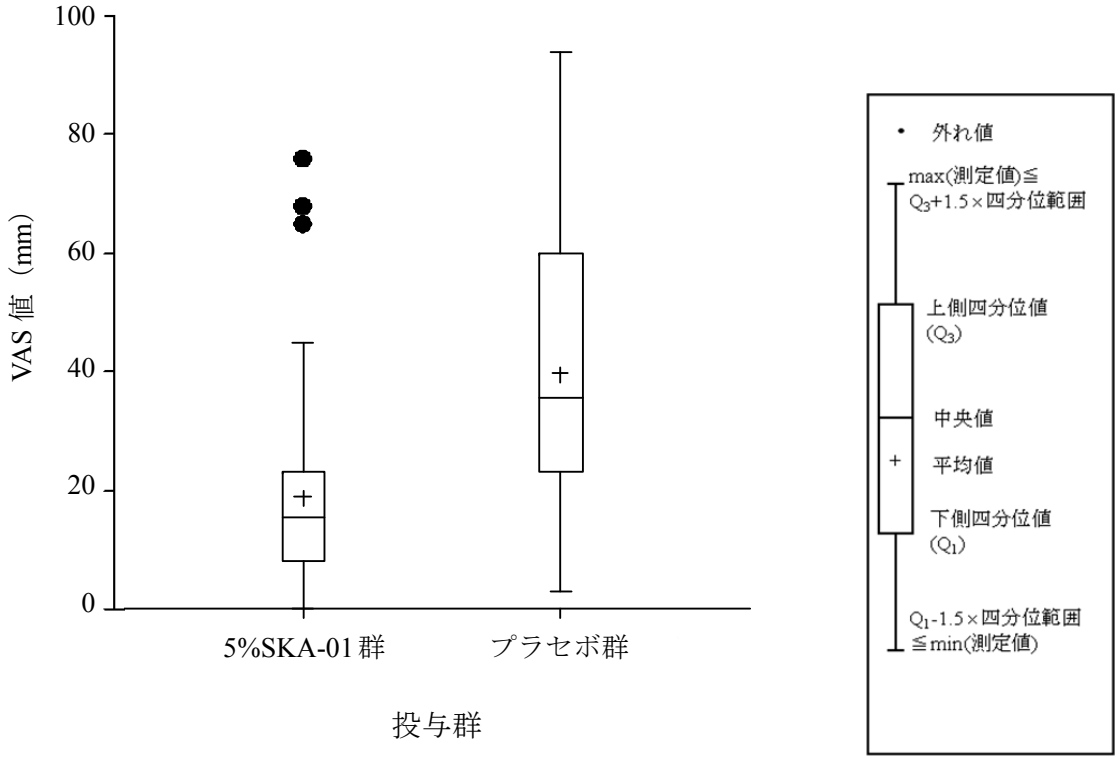


図 2.7.6.2.2-3 静脈穿刺時の VAS 値の box-plot（FAS）＜試験番号：SKA-01-07＞

（5.3.5.1.6 図 11.4-1 を引用）

(2) 副次評価項目

FAS を対象とし、副次評価項目である静脈穿刺時の局所麻酔効果（VRS）を投与群別に要約し比較した結果を**表 2.7.6.2.2-6** に、静脈穿刺時の VRS を「無痛」、「無痛以外」に分類し、投与群間で比較した結果を**表 2.7.6.2.2-7** に示した。

プラセボ群では「痛くない」が 2 例（4.5%）、「すこし痛い」が 25 例（56.8%）、「痛い」が 16 例（36.4%）、「すごく痛い」が 1 例（2.3%）であったのに対し、5%SKA-01 群では「痛くない」が 13 例（31.0%）、「すこし痛い」が 27 例（64.3%）、「痛い」が 2 例（4.8%）で、「すごく痛い」と評価した症例はなかった。

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）。

表 2.7.6.2.2-6 静脈穿刺時の VRS（FAS）＜試験番号：SKA-01-07＞

（5.3.5.1.6 表 11.4-3 を引用）

投与群	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（%）		有効率の差（%）	有効率の差の95%信頼区間（%）		Wilcoxon順位和検定	
		痛くない	すこし痛い	痛い	すごく痛い			下限値	上限値		下限値	上限値	検定統計量	*P* 値
5%SKA-01群	42	13 (31.0)	27 (64.3)	2 (4.8)	0 (0.0)	40	95.2	83.8	99.4	33.9	15.8	52.0	-4.436	<0.001
プラセボ群	44	2 (4.5)	25 (56.8)	16 (36.4)	1 (2.3)	27	61.4	50.9	81.4					

( ) : %
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
有効率の差=5%SKA-01 群 - プラセボ群

表 2.7.6.2.2-7 静脈穿刺時の VRS（無痛、無痛以外）（FAS）＜試験番号：SKA-01-07＞

（5.3.5.1.6 表 11.4-4 を引用）

投与群	解析対象症例数	VRS		Fisher の直接確率計算法 *P* 値
		無痛※1	無痛以外※2	
5%SKA-01 群	42	13 (31.0)	29 (69.0)	0.001
プラセボ群	44	2 (4.5)	42 (95.5)	

※1：「痛くない」
※2：「すこし痛い」、「痛い」及び「すごく痛い」
( ) : %

(3) 部分集団の検討

主要評価項目である静脈穿刺時の VAS 値について、以下の項目を含めた部分集団での解析を行った。

① 性別（**表 2.7.6.2.2-8**）

「男性」及び「女性」の両カテゴリーともに 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；「男性」*P*=0.005、「女性」*P*=0.002）。

表 2.7.6.2.2-8 部分集団の検討（VAS 値；性別）（FAS）＜試験番号：SKA-01-07＞
（5.3.5.1.6 表 11.4-11 を引用）

背景因子	カテゴリー	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
性別	男性	5%SKA-01 群	19	17.3	15.53	2	16.0	65	3.010	0.005
		プラセボ群	18	41.3	26.44	3	39.5	94		
	女性	5%SKA-01 群	23	20.0	19.84	0	15.0	76	-3.237	0.002
		プラセボ群	26	38.5	20.65	4	35.5	76		

② 年齢（**表 2.7.6.2.2-9**）

年齢区分によるいずれのカテゴリーでも、5%SKA-01 群ではプラセボ群に比して VAS 値の平均値が小さく、「30 歳以上 40 歳未満」及び「40 歳以上 50 歳未満」では 5%SKA-01 群で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；「30 歳以上 40 歳未満」*P*=0.033、「40 歳以上 50 歳未満」*P*=0.024）。

表 2.7.6.2.2-9 部分集団の検討（VAS 値；年齢）（FAS）＜試験番号：SKA-01-07＞
（5.3.5.1.6 表 11.4-12 を引用）

背景因子	カテゴリー	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
年齢	20 歳以上 30 歳未満	5%SKA-01 群	5	34.6	28.18	1	31.0	76	-0.952	0.360
		プラセボ群	8	50.6	24.02	16	52.0	94		
	30 歳以上 40 歳未満	5%SKA-01 群	10	19.4	10.99	5	18.5	44	-2.277	0.033
		プラセボ群	12	35.6	18.90	13	30.0	71		
	40 歳以上 50 歳未満	5%SKA-01 群	17	17.1	14.11	2	16.0	65	2.401	0.024
		プラセボ群	11	37.5	22.33	4	35.0	66		
	50 歳以上 60 歳未満	5%SKA-01 群	8	14.5	23.76	0	3.5	68	1.745	0.105
		プラセボ群	6	30.7	26.93	8	19.0	75		
	60 歳以上 65 歳未満	5%SKA-01 群	2	8.0	0.00	8	8.0	8	-1.323	0.222
		プラセボ群	7	45.0	26.29	3	50.0	76		

③ 治験薬塗布部位（**表 2.7.6.2.2-10**）

「手背」及び「橈骨静脈」の両カテゴリーともに 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；「手背」*P*＜0.001、「橈骨静脈」*P*=0.046）。

表 2.7.6.2.2-10 部分集団の検討（VAS 値；治験薬塗布部位）（FAS）＜試験番号：SKA-01-07＞
（5.3.5.1.6 表 11.4-17 を引用）

背景因子	カテゴリー	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
治験薬塗布部位	手背	5%SKA-01 群	35	19.7	18.94	0	15.0	76	-3.830	<0.001
		プラセボ群	40	39.4	23.69	3	33.0	94		
	橈骨静脈	5%SKA-01 群	7	14.1	10.79	1	16.0	30	2.273	0.046
		プラセボ群	4	42.0	15.34	23	43.5	58		

2.7.6.2.2.4 安全性の結果

治験薬塗布症例 86 例（5%SKA-01 群：42 例、プラセボ群：44 例）の全症例が安全性解析対象として採用された。

本試験で発現した有害事象は、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 2.7.6.2.2-11**）。

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（発現率：2.3%）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などから、治験責任医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。高度な有害事象はなかった。

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（発現率：2.3%）を除き、回復又は軽快が確認された（**表 2.7.6.2.2-12**）。

表 2.7.6.2.2-11 有害事象の SOC・PT 別発現状況
＜試験番号：SKA-01-07＞（5.3.5.1.6 表 12.2-3 の改変）

器官別大分類 / 基本語	5%SKA-01 群					プラセボ群				
	発現件数	発現症例数	発現率（%）	発現率の 95% 信頼区間（%）		発現件数	発現症例数	発現率（%）	発現率の 95% 信頼区間（%）	
				下限値	上限値				下限値	上限値
解析対象症例数	42					44				
全体	11	9	21.4	10.3	36.8	5	5	11.4	3.8	24.6
一般・全身障害および投与部位の状態	9	9	21.4	10.3	36.8	1	1	2.3	0.1	12.0
適用部位紅斑	1	1	2.4	0.1	12.6	0	0	0.0	0.0	6.6
適用部位蒼白	8	8	19.0	8.6	34.1	0	0	0.0	0.0	6.6
適用部位腫脹	0	0	0.0	0.0	6.9	1	1	2.3	0.1	12.0
肝胆道系障害	1	1	2.4	0.1	12.6	0	0	0.0	0.0	6.6
肝機能異常	1	1	2.4	0.1	12.6	0	0	0.0	0.0	6.6
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0.0	0.0	6.9	1	1	2.3	0.1	12.0
自律神経異常反射	0	0	0.0	0.0	6.9	1	1	2.3	0.1	12.0
精神障害	0	0	0.0	0.0	6.9	1	1	2.3	0.1	12.0
不眠症	0	0	0.0	0.0	6.9	1	1	2.3	0.1	12.0
皮膚および皮下組織障害	1	1	2.4	0.1	12.6	2	2	4.5	0.6	15.5
湿疹	0	0	0.0	0.0	6.9	1	1	2.3	0.1	12.0
蕁麻疹	1	1	2.4	0.1	12.6	1	1	2.3	0.1	12.0

MedDRA/J Version 16.1

表 2.7.6.2.2-12 有害事象の程度別発現状況（1/2）

＜試験番号：SKA-01-07＞（5.3.5.1.6 表 12.2-7 の改変）

	5%SKA-01 群											
程度	軽度			中等度			高度			全体		
器官別大分類 基本語	発現件数	発現症例数	発現率(%)	発現件数	発現症例数	発現率(%)	発現件数	発現症例数	発現率(%)	発現件数	発現症例数	発現率(%)
解析対象症例数	42											
全体	11	9	21.4	0	0	0.0	0	0	0.0	11	9	21.4
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	9	9	21.4
適用部位紅斑	1	1	2.4	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4
適用部位蒼白	8	8	19.0	0	0	0.0	0	0	0.0	8	8	19.0
適用部位腫脹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肝胆道系障害	1	1	2.4	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4
肝機能異常	1	1	2.4	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
自律神経異常反射	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
精神障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
不眠症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	1	2.4	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4
湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
蕁麻疹	1	1	2.4	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4

MedDRA/J Version 16.1

表 2.7.6.2.2-12 有害事象の程度別発現状況（2/2）

＜試験番号：SKA-01-07＞（5.3.5.1.6 表 12.2-7 の改変）

	プラセボ群											
程度	軽度			中等度			高度			全体		
器官別大分類 基本語	発現件数	発現症例数	発現率(%)	発現件数	発現症例数	発現率(%)	発現件数	発現症例数	発現率(%)	発現件数	発現症例数	発現率(%)
解析対象症例数	44											
全体	5	5	11.4	0	0	0.0	0	0	0.0	5	5	11.4
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
適用部位紅斑	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
適用部位蒼白	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
適用部位腫脹	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
肝胆道系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肝機能異常	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
自律神経異常反射	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
精神障害	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
不眠症	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
皮膚および皮下組織障害	2	2	4.5	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	4.5
湿疹	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
蕁麻疹	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3

MedDRA/J Version 16.1

静脈穿刺による有害事象は、プラセボ群で 2 件 2 例（発現率：4.5%）であり、「適用部位腫脹」及び「自律神経異常反射」が各 1 件 1 例（2.3%）であった。

静脈穿刺によらない有害事象で治験薬との因果関係が「関係なし」と判断されたものは、5%SKA-01 群で 2 件 2 例（発現率：4.8%）、プラセボ群で 3 件 3 例（6.8%）であり、5%SKA-01 群で「肝機能異常」及び「蕁麻疹」が各 1 件 1 例（2.4%）、プラセボ群では「不眠症」、「湿疹」及び「蕁麻疹」が各 1 件 1 例（2.3%）であった。

副作用は、5%SKA-01 群での 9 件 9 例（発現率：21.4%）であった（**表 2.7.6.2.2-13**）。「適用部位蒼白」が 8 件 8 例（発現率：19.0%）及び「適用部位紅斑」が 1 件 1 例（2.4%）で、いずれも治験薬塗布部位に発現した事象であった。

表 2.7.6.2.2-13 副作用の SOC・PT 別発現状況

＜試験番号：SKA-01-07＞（5.3.5.1.6 表 12.2-6 の改変）

器官別大分類 / 基本語	5%SKA-01 群					プラセボ群				
	発現件数	発現症例数	発現率（%）	発現率の 95%信頼区間（%）		発現件数	発現症例数	発現率（%）	発現率の 95%信頼区間（%）	
				下限値	上限値				下限値	上限値
解析対象症例数	42					44				
全体	9	9	21.4	10.3	36.8	0	0	0.0	0.0	6.6
一般・全身障害および投与部位の状態	9	9	21.4	10.3	36.8	0	0	0.0	0.0	6.6
適用部位紅斑	1	1	2.4	0.1	12.6	0	0	0.0	0.0	6.6
適用部位蒼白	8	8	19.0	8.6	34.1	0	0	0.0	0.0	6.6

MedDRA/J Version 16.1

一般臨床検査値の評価では、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。

2.7.6.2.2.5 結論

本試験は、静脈穿刺予定患者を対象として、5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果並びに安全性を SKA-01 プラセボクリームと比較する二重盲検試験として計画し、実施した。

本試験では、局所麻酔効果と塗布部位局所での安全性のみならず、全身作用についても客観的に評価を行うため、被験者を 5%SKA-01 クリームと SKA-01 プラセボクリームのいずれかを塗布する群に割り付ける並行群間比較試験として実施した。

有効性の主要評価項目である静脈穿刺時の局所麻酔効果について、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；$P<0.001$）。また、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。

有効性の副次評価項目である静脈穿刺時の局所麻酔効果（VRS）を投与群別に要約し比較した結果でも、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（Wilcoxon 順位和検定；$P<0.001$）。

本治験で発現した有害事象は、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。

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（発現率：2.3%）であった。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などから、治験責任医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。高度な有害事象はなかった。

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（発現率：2.3%）を除き、回復又は軽快が確認された。

副作用は、5%SKA-01 群での 9 件 9 例（発現率：21.4%）であった。「適用部位蒼白」が 8 件 8 例（発現率：19.0%）及び「適用部位紅斑」が 1 件 1 例（2.4%）で、いずれも治験薬塗布部位に発現した事象であり、本剤の有効成分の薬理作用に起因するものであると考えられた。

以上の結果より、5%SKA-01 クリームは、静脈穿刺時の疼痛に対して、2 g・20 cm^2 の塗布用量・塗布面積での 60 分間密封塗布で SKA-01 プラセボクリームに比して有意に高い局所麻酔効果を示した。また、5%SKA-01 クリームの安全性に問題がないことが確認された。

2.7.6.2.3 硬膜外ブロック予定患者における SKA-01 の一般臨床試験（試験番号：SKA-01-08）：評価資料 ····· 5.3.5.2.2

腰部硬膜外ブロック予定患者を対象に 5%SKA-01 クリームの有効性及び安全性を検討するために本試験を計画した。

本試験の概略を**表 2.7.6.2.3-1** に示した。

表 2.7.6.2.3-1 試験の概略＜試験番号：SKA-01-08＞

項　　目	内　　容
治験の標題	硬膜外ブロック予定患者における SKA-01 の一般臨床試験
識別番号	試験番号：SKA-01-08
治験の目的	腰部硬膜外ブロック予定の成人患者を対象として、硬膜外穿刺前に行われる局所浸潤麻酔注射の穿刺予定部位に本剤を塗布し、局所浸潤麻酔注射時の疼痛緩和効果及び安全性を検討した。
治験の種類	多施設共同、オープン試験
対　　象	腰部硬膜外ブロック予定患者
被 験 者 数	目標症例数：20 例、実施症例数：23 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ① 年齢：同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳未満 ② 性別：不問 ③ 入院・外来別：不問 ④ 治験に先立ち、治験薬及び本治験の目的及び内容について十分な説明を受け、治験参加について被験者本人から文書同意を得られた患者 除外基準： ① 薬剤アレルギーの既往歴のある患者 ② 外用薬で接触皮膚炎の既往歴のある患者 ③ 重度の肝疾患、腎疾患、心臓系疾患がある、又はそれらの既往歴のある患者 ④ 治験薬塗布部位の観察に影響する可能性がある皮膚の異常（湿疹、皮膚炎、瘢痕等）を有する患者 ⑤ メトヘモグロビン血症の患者 ⑥ ポルフィリン症の患者 ⑦ 四肢に知覚鈍麻のある患者 ⑧ 治験薬塗布前日から有効性評価終了時までの間に治験薬、硬膜外穿刺前に用いる局所浸潤麻酔剤及び硬膜外穿刺時に用いる薬剤を除き以下の薬剤を使用する予定のある患者、又は以下の治療法を実施する予定のある患者 ・全身投与薬剤：全身麻酔剤、催眠鎮静剤、抗不安剤、精神神経剤、麻薬性鎮痛剤、解熱鎮痛剤 ・皮膚外用剤（治験薬塗布部位への投与に限定）：局所麻酔剤、副腎皮質ホルモン剤、鎮痛剤、消炎剤、鎮痒剤、収斂剤

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td></td><td>・鍼、レーザー治療、理学療法等
治験開始前より使用している全身投与薬剤は、用法・用量を変更しない限り継続することができる。
治験開始前より実施している併用療法は、実施状況を変更しない限り継続することができる。
⑨　既に本治験薬の治験に参加し本治験薬を投与された患者
⑩　現在他の治験に参加中の患者
⑪　治験薬塗布日前 120 日以内に他の治験に参加し治験薬を投与された患者
⑫　妊婦、授乳中の患者、妊娠している可能性のある患者、又は治験期間中に妊娠を希望している患者
⑬　治験責任医師又は治験分担医師が本治験の被験者として不適格と判断した患者</td></tr>
<tr><td>治験薬及び投与方法</td><td>治験薬：5%SKA-01 クリーム
投与方法：
治験薬（5%SKA-01 クリーム）2 g を局所浸潤麻酔注射の穿刺予定部位を中心に 20 cm^2 の範囲に 60 分間密封塗布した。</td></tr>
<tr><td>観察項目／スケジュール</td><td>観察・検査、調査項目及び時期
<table>
<tr><th rowspan="2">実施期間
観察・実施項目</th><th>28 日前～塗布日</th><th colspan="2">同意取得日～塗布日</th><th colspan="6">治験薬塗布日</th><th>事後観察日（治験薬塗布 1～7 日後）</th><th>中止時</th></tr>
<tr><th>同意取得</th><th>登録前</th><th>登録</th><th>治験薬塗布前</th><th>治験薬塗布</th><th>治験薬除去直後</th><th>局所浸潤麻酔注射</th><th>局所浸潤麻酔注射終了後</th><th>硬膜外穿刺</th><th>硬膜外穿刺終了後</th><th></th><th></th></tr>
<tr><td>同意取得</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>被験者背景</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>自覚症状、他覚所見</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>治験薬塗布部位の皮膚所見</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>一般臨床検査（採血・採尿）</td><td></td><td>○※</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td>(○※※)</td></tr>
<tr><td>被験者の登録</td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬塗布</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬除去</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>局所浸潤麻酔注射</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>有効性評価（VRS）</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>硬膜外穿刺</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>有効性評価（VRS）</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>◀</td><td>┈</td><td>┈</td><td>┈</td><td>┈</td><td>▶</td><td></td><td></td></tr>
</table>
※　治験薬塗布 28 日以内であれば、同意取得前であっても最新のデータで代用可
※※可能な限り実施

局所浸潤麻酔注射に使用する注射針：原則として 25 G
硬膜外穿刺に使用する穿刺針：原則として 20 G</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>有効性：
・　主要評価項目：局所浸潤麻酔注射時の局所麻酔効果（VRS）
治験薬塗布部位への局所浸潤麻酔注射時の最大の痛みの程度を被験者本人が以下の 4 段階で評価し、その結果を被験者本人が有効性評価結果用紙に記録した。
・　副次評価項目：硬膜外穿刺時の局所麻酔効果（VRS）
治験薬塗布部位への硬膜外穿刺時の最大の痛みの程度を被験者本人が以下の 4 段階で評価し、その結果を被験者本人が有効性評価結果用紙に記録した。
評価段階：</td></tr>
</table>

項　　目	内　　容
	治験薬塗布部位に静脈穿刺を実施したときに、 1：痛くない　2：すこし痛い　3：痛い　4：すごく痛い　と感じた。 安全性： ・ 有害事象、副作用 ・ 自覚症状、他覚所見、治験薬塗布部位の皮膚所見 ・ 一般臨床検査
統計解析手法	(1) 主要評価項目 主要評価項目は局所浸潤麻酔注射時の局所麻酔効果（VRS）とした。また、主解析対象集団は FAS とし、有効率（「痛くない」、「すこし痛い」の割合）の 95%信頼区間を算出した。 (2) 副次評価項目 副次評価項目は硬膜外穿刺時の局所麻酔効果（VRS）とし、主要評価項目と同様な解析を行った。なお、検定の有意水準は 5%（両側）、信頼区間の信頼係数は 95%（両側）とした。
治験責任医師	[redacted] 他計 5 名
治験実施施設	[redacted] 他計 5 施設
治験実施期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
公表文献	なし

2.7.6.2.3.1　症例の内訳

本試験の症例の内訳を**図 2.7.6.2.3-1** に示した。

本試験への参加について同意を取得した 27 例のうち、2 例が除外基準（外用薬で接触皮膚炎）に抵触することが判明したこと、1 例が安全性を考慮して担当医師が判断したことによって登録前に中止となり、本試験の登録症例は 24 例となった。このうち、1 例が除外基準（薬物アレルギー）に抵触している可能性を否定できないと判断されて治験薬塗布前に中止となり、治験薬塗布症例は 23 例となった。

治験薬塗布症例 23 例のうち、治験薬塗布後に中止となった症例はなく、全症例が事後観察を終了した。

本治験では、2 例で治験実施計画書からの逸脱が認められた。逸脱の内容は、いずれも併用禁止薬の使用であった。

有効性評価に関する解析対象集団の構成を**図 2.7.6.2.3-2** に示した。

治験薬塗布症例 23 例のうち、FAS 不採用症例はなく、FAS 採用症例数は 23 例となった。FAS の 23 例のうち、治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬の使用）が認められた 2 例を PPS 不採用とし、PPS 採用症例数は 21 例となった。

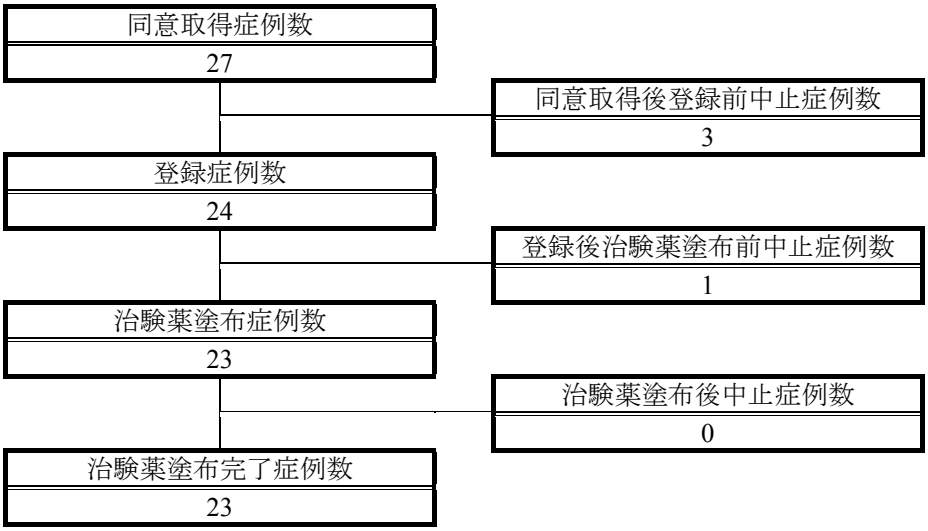


図 2.7.6.2.3-1 症例の内訳＜試験番号 SKA-01-08＞

（5.3.5.2.2 図 10.1-1 を引用）

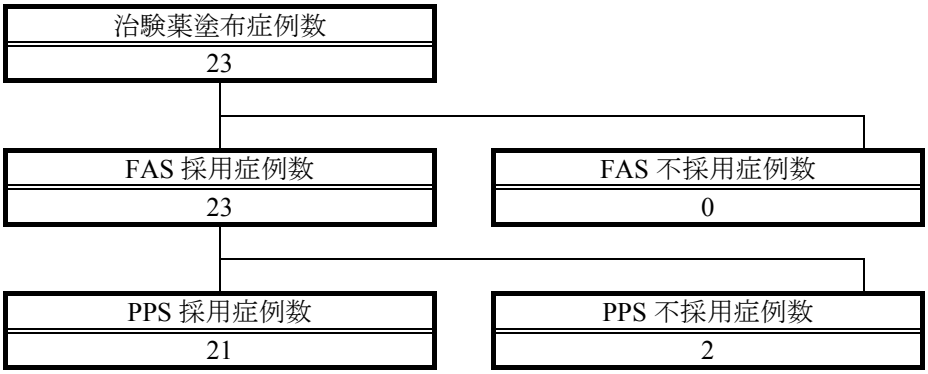


図 2.7.6.2.3-2 有効性解析対象集団の構成＜試験番号 SKA-01-08＞

（5.3.5.2.2 図 11.1-1 を引用）

2.7.6.2.3.2 被験者背景

本試験の FAS 解析対象症例 23 例の被験者背景を**表 2.7.6.2.3-2** に示した。また、治験薬塗布、局所浸潤麻酔注射及び硬膜外穿刺の実施状況を**表 2.7.6.2.3-3** に示した。

表 2.7.6.2.3-2 被験者背景＜試験番号：SKA-01-08＞（5.3.5.2.2 表 11.2-1 を引用）

項目	区分	5%SKA-01 クリーム	
		症例数	%
解析対象症例数	合計	23	
性別	男性	6	26.1
	女性	17	73.9
年齢	20 歳以上 30 歳未満	1	4.3
	30 歳以上 40 歳未満	2	8.7
	40 歳以上 50 歳未満	3	13.0
	50 歳以上 60 歳未満	4	17.4
	60 歳以上 70 歳未満	6	26.1
	70 歳以上 75 歳未満	7	30.4
年齢（歳）	症例数	23	
	平均値	58.3	
	標準偏差	13.93	
	最小値	24	
	中央値	63.0	
	最大値	74	
体重（kg）	症例数	23	
	平均値	60.53	
	標準偏差	11.349	
	最小値	42.7	
	中央値	60.00	
	最大値	91.3	
入院・外来別	入院	0	0.0
	外来	23	100.0
過去の硬膜外穿刺の経験の有無	なし	1	4.3
	あり	22	95.7
既往歴の有無	なし	23	100.0
	あり	0	0.0
合併症の有無	なし	3	13.0
	あり	20	87.0
前治療薬・併用薬剤使用の有無	なし	2	8.7
	あり	21	91.3
前治療・併用療法実施の有無	なし	2	8.7
	あり	21	91.3

表 2.7.6.2.3-3 治験薬塗布、局所浸潤麻酔注射及び硬膜外穿刺の実施状況
＜試験番号：SKA-01-08＞（5.3.5.2.2 表 11.3-1 を引用）

項目		区分	5%SKA-01 クリーム	
			症例数	%
解析対象症例数		合計	23	
治験薬	塗布部位	腰部	23	100.0
	塗布時間（分）※1	症例数	23	
		平均値	62.7	
		標準偏差	7.31	
		最小値	55	
		中央値	60.0	
		最大値	77	
	塗布用量・塗布面積	2g・20cm^2	23	100.0
		その他	0	0.0
局所浸潤麻酔注射	注射針のメーカー	テルモ	15	65.2
		ニプロ	8	34.8
		その他	0	0.0
	注射針の G 数	25G	23	100.0
		その他	0	0.0
硬膜外穿刺	穿刺針のメーカー	ユニシス	13	56.5
		ビー・ブラウン	5	21.7
		八光	3	13.0
		テルモ	2	8.7
		その他	0	0.0
	穿刺針の G 数	20G	18	78.3
		その他※4	5	21.7
治験薬除去から局所浸潤麻酔注射の穿刺開始までの時間（分）※2		症例数	23	
		平均値	3.7	
		標準偏差	1.57	
		最小値	1	
		中央値	4.0	
		最大値	8	
治験薬除去から硬膜外穿刺開始までの時間（分）※3		症例数	23	
		平均値	5.6	
		標準偏差	1.73	
		最小値	3	
		中央値	5.0	
		最大値	11	

※1：除去時刻 - 塗布開始時刻
※2：局所浸潤麻酔注射の穿刺時刻 - 除去時刻
※3：硬膜外穿刺時刻 - 除去時刻
※4：いずれも 22G であった。

2.7.6.2.3.3 有効性の結果

(1) 主要評価項目

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局所浸潤麻酔注射時の局所麻酔効果（VRS）を要約した結果を**表 2.7.6.2.3-4** に示した。

解析対象 23 例のうち、「痛くない」が 11 例（47.8%）、「すこし痛い」が 11 例（47.8%）、「痛い」が 1 例（4.3%）で、「すごく痛い」と評価した症例はなかった。VRS が「痛くない」及び「すこし痛い」である有効症例数は 22 例で、有効率は 95.7%であった。

表 2.7.6.2.3-4 局所浸潤麻酔注射時の VRS（FAS）＜試験番号：SKA-01-08＞

（5.3.5.2.2 表 11.4-1 を引用）

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
23	11 (47.8)	11 (47.8)	1 (4.3)	0 (0.0)	22	95.7	78.1	99.9

( ) : %
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 / 解析対象例数×100

(2) 副次評価項目

FAS を対象として、副次評価項目である硬膜外穿刺時の局所麻酔効果（VRS）を要約した結果を**表 2.7.6.2.3-5** に示した。

解析対象 23 例のうち、「痛くない」が 15 例（65.2%）、「すこし痛い」が 5 例（21.7%）、「痛い」が 1 例（4.3%）、「すごく痛い」が 2 例（8.7%）であった。VRS が「痛くない」及び「すこし痛い」である有効症例数は 20 例で、有効率は 87.0%であった。

表 2.7.6.2.3-5 硬膜外穿刺時の VRS（FAS）＜試験番号：SKA-01-08＞

（5.3.5.2.2 表 11.4-2 を引用）

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
23	15 (65.2)	5 (21.7)	1 (4.3)	2 (8.7)	20	87.0	66.4	97.2

( ) : %
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 / 解析対象例数×100

(3) 部分集団の検討

主要評価項目である局所浸潤麻酔注射時の局所麻酔効果（VRS）について、以下の項目を含めた部分集団での解析を行った。

① 性別（表 2.7.6.2.3-6）

「男性」の 6 例全症例が有効症例で、有効率は 100.0%であった。また、「女性」の 17 例では、有効症例数は 16 例で、有効率は 94.1%であった。

表 2.7.6.2.3-6 部分集団の検討（局所浸潤麻酔注射時の VRS；性別）（FAS）
＜試験番号：SKA-01-08＞（5.3.5.2.2 表 11.4-3 を引用）

性別	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
男性	6	5 (83.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	6	100.0	60.7	100.0
女性	17	6 (35.3)	10 (58.8)	1 (5.9)	0 (0.0)	16	94.1	71.3	99.9

( )：%
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

② 年齢（表 2.7.6.2.3-7）

「60 歳以上 70 歳未満」の 6 例では、有効症例数は 5 例で、有効症例数は 16 例であった。その他の年齢区分では、いずれも有効率が 100.0%であった。

表 2.7.6.2.3-7 部分集団の検討（局所浸潤麻酔注射時の VRS；年齢）（FAS）
＜試験番号：SKA-01-08＞（5.3.5.2.2 表 11.4-4 を引用）

年齢	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
20 歳以上 30 歳未満	1	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1	100.0	5.0	100.0
30 歳以上 40 歳未満	2	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2	100.0	22.4	100.0
40 歳以上 50 歳未満	3	2 (66.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3	100.0	36.8	100.0
50 歳以上 60 歳未満	4	2 (50.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4	100.0	47.3	100.0
60 歳以上 70 歳未満	6	3 (50.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	5	83.3	35.9	99.6
70 歳以上 75 歳未満	7	4 (57.1)	3 (42.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	7	100.0	65.2	100.0

( )：%
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

2.7.6.2.3.4 安全性の結果

治験薬塗布症例 23 例の全症例が安全性解析対象として採用された。

本試験で発現した有害事象は 6 件 4 例で、発現率は 17.4%であり、重篤な有害事象はなく、高度な有害事象はなかった（**表 2.7.6.2.3-8**）。

有害事象のうち、中等度の有害事象は 2 件 1 例（発現率：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（**表 2.7.6.2.3-9**）。

表 2.7.6.2.3-8 有害事象の SOC・PT 別発現状況＜試験番号：SKA-01-08＞

（5.3.5.2.2 表 12.2-3 を引用）

器官別大分類 基本語	発現件数	発現症例数	発現率（%）	発現率の 95%信頼区間（%）	
				下限値	上限値
解析対象症例数	23				
全体	6	4	17.4	5.0	38.8
感染症および寄生虫症	1	1	4.3	0.1	21.9
皮膚細菌感染	1	1	4.3	0.1	21.9
傷害、中毒および処置合併症	2	1	4.3	0.1	21.9
橈骨骨折	1	1	4.3	0.1	21.9
尺骨骨折	1	1	4.3	0.1	21.9
臨床検査	1	1	4.3	0.1	21.9
血中尿酸増加	1	1	4.3	0.1	21.9
筋骨格系および結合組織障害	1	1	4.3	0.1	21.9
筋力低下	1	1	4.3	0.1	21.9
神経系障害	1	1	4.3	0.1	21.9
感覚鈍麻	1	1	4.3	0.1	21.9

MedDRA/J Version 16.1

表 2.7.6.2.3-9 有害事象の程度別発現状況＜試験番号：SKA-01-08＞

（5.3.5.2.2 表 12.2-6 を引用）

器官別大分類 基本語	程度											
	軽度			中等度			高度			全体		
	発現件数	発現症例数	発現率（%）	発現件数	発現症例数	発現率（%）	発現件数	発現症例数	発現率（%）	発現件数	発現症例数	発現率（%）
解析対象症例数	23											
全体	4	3	13.0	2	1	4.3	0	0	0.0	6	4	17.4
感染症および寄生虫症	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3
皮膚細菌感染	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0.0	2	1	4.3	0	0	0.0	2	1	4.3
橈骨骨折	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0	1	1	4.3
尺骨骨折	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0	1	1	4.3
臨床検査	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3
血中尿酸増加	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3
筋骨格系および結合組織障害	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3
筋力低下	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3
神経系障害	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3
感覚鈍麻	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3

MedDRA/J Version 16.1

局所浸潤麻酔注射又は硬膜外穿刺による有害事象は、2 件 1 例（発現率：4.3%）であり、「筋力低下」及び「感覚鈍麻」が各 1 件 1 例（4.3%）であった。

局所浸潤麻酔注射又は硬膜外穿刺によらない有害事象で治験薬との因果関係が「関係なし」と判断されたものは、4 件 3 例（発現率：13.0%）であり、「皮膚細菌感染」、「橈骨骨折」、「尺骨骨折」及び「血中尿酸増加」が各 1 件 1 例（4.3%）であった。

本試験で発現した有害事象は、いずれも治験薬との因果関係が「関連なし」と判断され、副作用もなかった。

一般臨床検査値の評価では、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。

また、いずれの症例でも治験薬塗布部位に異常所見は認められなかった。

2.7.6.2.3.5 結論

本試験は、「注射針等穿刺時の疼痛緩和」の適応追加を目的とした 5%SKA-01 クリームの臨床評価の一環として、腰部硬膜外ブロック予定患者を対象として、硬膜外穿刺前に行われる局所浸潤麻酔注射時の疼痛緩和効果並びに安全性を検討する多施設共同オープン試験として実施した。

治験薬塗布症例 23 例のうち、FAS 不採用症例はなく、FAS 採用症例数は 23 例となった。そのうち、治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬の使用）が認められた 2 例を PPS 不採用とし、PPS 採用症例数は 21 例となった。有効性の結果に関しては、主解析対象集団である FAS について記述した。

有効性の主要評価項目である局所浸潤麻酔注射時の局所麻酔効果（VRS）を評価した結果、FAS では、解析対象 23 例のうち、「痛くない」が 11 例（47.8%）、「すこし痛い」が 11 例（47.8%）、「痛い」が 1 例（4.3%）で、「すごく痛い」と評価した症例はなかった。VRS が「痛くない」及び「すこし痛い」である有効症例数は 22 例で、有効率は 95.7%であった。

また、副次評価項目である硬膜外穿刺時の局所麻酔効果（VRS）を評価した結果、FAS では「痛くない」が 15 例（65.2%）、「すこし痛い」が 5 例（21.7%）、「痛い」が 1 例（4.3%）、「すごく痛い」が 2 例（8.7%）で、有効症例数は 20 例、有効率は 87.0%であった。

なお、局所浸潤麻酔注射時の局所麻酔効果（VRS）及び硬膜外穿刺時の局所麻酔効果（VRS）において、いずれも「痛くない」と評価した症例は 8 例（34.8%）、いずれも「痛くない」又は「すこし痛い」と評価した症例は 20 例（87.0%）であった。

本試験で発現した有害事象は 6 件 4 例で、発現率は 17.4%であった。

重篤な有害事象はなく、高度な有害事象はなかった。

有害事象のうち、中等度の有害事象は 2 件 1 例（発現率：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。

本試験で発現した有害事象は、いずれも治験薬との因果関係が「関連なし」と判断され、副作用はなかった。

以上の結果から、5%SKA-01 クリームは、硬膜外ブロック施行患者での局所浸潤麻酔注射時及び硬膜外穿刺時の疼痛に対して、2 g・20 cm^2 の塗布用量・塗布面積での 60 分間密封塗布で高い局所麻酔効果を示した。また、5%SKA-01 クリームの安全性に問題がないことが確認された。

2.7.6.2.4 動脈穿刺予定患者における SKA-01 の一般臨床試験（試験番号：SKA-01-09）：評価資料 ····· 5.3.5.2.3

動脈穿刺予定患者を対象に 5%SKA-01 クリームの有効性及び安全性を検討するために本試験を計画した。

本試験の概略を**表 2.7.6.2.4-1** に示した。

表 2.7.6.2.4-1 試験の概略＜試験番号：SKA-01-09＞

項　　目	内　　容
治験の標題	動脈穿刺予定患者における SKA-01 の一般臨床試験
識別番号	試験番号：SKA-01-09
治験の目的	動脈穿刺予定の成人患者を対象として、動脈穿刺前に行われる局所浸潤麻酔注射の穿刺予定部位に本剤を塗布し、局所浸潤麻酔注射時の疼痛緩和効果及び安全性を検討した。
治験の種類	多施設共同、オープン試験
対　　象	動脈穿刺予定患者
被 験 者 数	目標症例数：20 例、実施症例数：22 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ① 年齢：同意取得時の年齢が 20 歳以上 65 歳未満 ② 動脈穿刺を必要とする ASA 分類 1～3 の手術予定の患者 ③ 性別：不問 ④ 入院・外来別：不問 ⑤ 治験に先立ち、治験薬及び本治験の目的及び内容について十分な説明を受け、治験参加について被験者本人から文書同意を得られた患者 除外基準： ① 薬剤アレルギーの既往歴のある患者 ② 外用薬で接触皮膚炎の既往歴のある患者 ③ 重度の肝疾患、腎疾患、心臓系疾患がある、又はそれらの既往歴のある患者 ④ 治験薬塗布部位の観察に影響する可能性がある皮膚の異常（湿疹、皮膚炎、瘢痕等）を有する患者 ⑤ メトヘモグロビン血症の患者 ⑥ ポルフィリン症の患者 ⑦ 四肢に知覚鈍麻のある患者 ⑧ 治験薬塗布前日から有効性評価終了時までの間に治験薬及び動脈穿刺前に用いる局所浸潤麻酔剤を除き以下の薬剤を使用する予定のある患者 ・全身投与薬剤：全身麻酔剤、催眠鎮静剤、抗不安剤、精神神経剤、麻薬性鎮痛剤、解熱鎮痛剤 ・皮膚外用剤（治験薬塗布部位への投与に限定）：局所麻酔剤、副腎皮質ホルモン剤、鎮痛剤、消炎剤、鎮痒剤、収斂剤

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td></td><td>⑨　既に本治験薬の治験に参加し本治験薬を投与された患者
⑩　現在他の治験に参加中の患者
⑪　治験薬塗布日前 120 日以内に他の治験に参加し治験薬を投与された患者
⑫　妊婦、授乳中の患者、妊娠している可能性のある患者、又は治験期間中に妊娠を希望している患者
⑬　治験責任医師又は治験分担医師が本治験の被験者として不適格と判断した患者</td></tr>
<tr><td>治験薬及び投与方法</td><td>治験薬：5%SKA-01 クリーム
投与方法：
治験薬（5%SKA-01 クリーム）2 g を局所浸潤麻酔注射の穿刺予定部位を中心に 20 cm^2 の範囲に 60 分間密封塗布した。</td></tr>
<tr><td>観察項目／スケジュール</td><td>観察・検査、調査項目及び時期
<table>
<tr><th rowspan="2">実施期間
観察・実施項目</th><th>28 日前～塗布日</th><th colspan="2">同意取得日～塗布日</th><th colspan="7">治験薬塗布日</th><th>事後観察日（治験薬塗布 1～7 日後）</th><th>中止時</th></tr>
<tr><th>同意取得</th><th>登録前</th><th>登録</th><th>治験薬塗布前</th><th>治験薬塗布</th><th>治験薬除去直後</th><th>局所浸潤麻酔注射</th><th>局所浸潤麻酔注射終了後</th><th>動脈穿刺</th><th>動脈穿刺終了後</th><th></th><th></th></tr>
<tr><td>同意取得</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>被験者背景</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>自覚症状、他覚所見</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>治験薬塗布部位の皮膚所見</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>一般臨床検査（採血・採尿）</td><td></td><td>○※</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td>(○※※)</td></tr>
<tr><td>被験者の登録</td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬塗布</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬除去</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>局所浸潤麻酔注射</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>有効性評価（VRS）</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>動脈穿刺</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>有効性評価（VRS）</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>◀</td><td>┈┈</td><td>┈┈</td><td>┈┈</td><td>┈┈</td><td>┈┈</td><td>┈┈</td><td>┈┈</td><td>┈┈▶</td></tr>
</table>
※　治験薬塗布 28 日以内であれば、同意取得前であっても最新のデータで代用可
※※可能な限り実施

局所浸潤麻酔注射に使用する注射針：原則として 26 G
動脈穿刺に使用する穿刺針：原則として 22 G の留置針</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>有効性：
・　主要評価項目：局所浸潤麻酔注射時の局所麻酔効果（VRS）
治験薬塗布部位への局所浸潤麻酔注射時の最大の痛みの程度を被験者本人が以下の 4 段階で評価し、その結果を被験者本人が有効性評価結果用紙に記録した。
・　副次評価項目：動脈穿刺時の局所麻酔効果（VRS）
治験薬塗布部位への動脈穿刺時の最大の痛みの程度を被験者本人が以下の 4 段階で評価し、その結果を被験者本人が有効性評価結果用紙に記録した。
評価段階：
治験薬塗布部位に静脈穿刺を実施したときに、
1：痛くない　2：すこし痛い　3：痛い　4：すごく痛い　と感じた。
安全性：
・　有害事象、副作用
・　自覚症状、他覚所見、治験薬塗布部位の皮膚所見</td></tr>
</table>

項　　目	内　　容
	・ 一般臨床検査
統計解析手法	(1) 主要評価項目 主要評価項目は局所浸潤麻酔注射時の局所麻酔効果（VRS）とした。また、主解析対象集団は FAS とし、有効率（「痛くない」、「すこし痛い」の割合）の 95%信頼区間を算出した。 (2) 副次評価項目 副次評価項目は動脈穿刺時の局所麻酔効果（VRS）とし、主要評価項目と同様な解析を行った。なお、検定の有意水準は 5%（両側）、信頼区間の信頼係数は 95%（両側）とした。
治験責任医師	[redacted] 他計 4 名
治験実施施設	[redacted] 他計 4 施設
治験実施期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
公表文献	なし

2.7.6.2.4.1　症例の内訳

本試験の症例の内訳を**図 2.7.6.2.4-1** に示した。

本試験への参加について同意を取得した 22 例全症例が本試験の被験者として登録され、治験薬を塗布された。登録前に中止となった症例及び治験薬塗布前に中止となった症例はなかった。

治験薬塗布症例 22 例のうち、1 例で治験薬塗布開始後にテガダーム ™ が剥離したために治験薬塗布を中止し、完了症例は 21 例となった。

本治験では、1 例で治験実施計画書からの逸脱が認められた。逸脱の内容は、テガダーム ™ の剥離による治験薬塗布後 60 分間が経過する前での治験薬塗布の中止であった。

有効性評価に関する解析対象集団の構成を**図 2.7.6.2.4-2** に示した。

治験薬塗布症例 22 例のうち、1 例で治験薬塗布開始後にテガダーム ™ が剥離したために治験薬塗布を中止した。この症例では、その後の局所浸潤麻酔注射時並びに動脈穿刺時の局所麻酔効果を評価されなかったことから FAS 不採用となり、FAS 採用症例数は 21 例となった。FAS 採用症例 21 例のうち、PPS 不採用となった症例はなく、FAS と PPS は同一の集団構成となった。

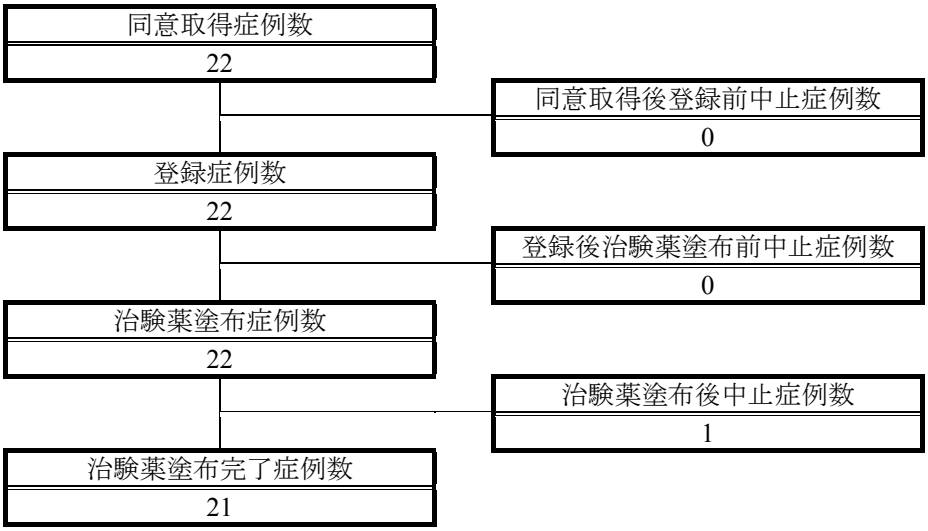
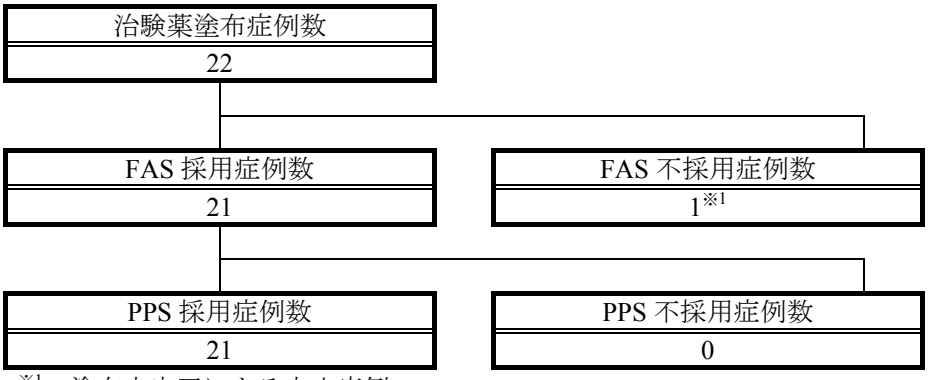


図 2.7.6.2.4-1 症例の内訳＜試験番号 SKA-01-09＞

（5.3.5.2.3 図 10.1-1 を引用）



※1：塗布未完了による中止症例

図 2.7.6.2.4-2 有効性解析対象集団の構成＜試験番号 SKA-01-09＞

（5.3.5.2.3 図 11.1-1 を引用）

2.7.6.2.4.2 被験者背景

本試験の FAS 解析対象症例 21 例の被験者背景を**表 2.7.6.2.4-2** に示した。また、治験薬塗布、局所浸潤麻酔注射及び動脈穿刺の実施状況を**表 2.7.6.2.4-3** に示した。

表 2.7.6.2.4-2 被験者背景＜試験番号：SKA-01-09＞（5.3.5.2.3 表 11.2-1 を引用）

項目	区分	5%SKA-01 クリーム	
		症例数	%
解析対象症例数	合計	21	
ASA 分類	クラス 1	7	33.3
	クラス 2	14	66.7
	クラス 3	0	0.0
性別	男性	13	61.9
	女性	8	38.1
年齢	20 歳以上 30 歳未満	1	4.8
	30 歳以上 40 歳未満	2	9.5
	40 歳以上 50 歳未満	4	19.0
	50 歳以上 60 歳未満	7	33.3
	60 歳以上 65 歳未満	7	33.3
年齢（歳）	症例数	21	
	平均値	52.0	
	標準偏差	10.28	
	最小値	26	
	中央値	55.0	
	最大値	63	
体重（kg）	症例数	21	
	平均値	66.41	
	標準偏差	14.646	
	最小値	38.2	
	中央値	64.10	
	最大値	100.0	
入院・外来別	入院	21	100.0
	外来	0	0.0
過去の動脈穿刺の経験の有無	なし	17	81.0
	あり	4	19.0
既往歴の有無	なし	20	95.2
	あり	1	4.8
合併症の有無	なし	4	19.0
	あり	17	81.0
前治療薬・併用薬剤使用の有無	なし	0	0.0
	あり	21	100.0
前治療・併用療法実施の有無	なし	21	100.0
	あり	0	0.0

表 2.7.6.2.4-3 治験薬塗布、局所浸潤麻酔注射及び動脈穿刺の実施状況
＜試験番号：SKA-01-09＞（5.3.5.2.3 表 11.3-1 を引用）

項目		区分	5%SKA-01 クリーム	
			症例数	%
解析対象症例数		合計	21	
治験薬	塗布部位	橈骨動脈	21	100.0
	塗布時間（分）※1	症例数	21	
		平均値	71.3	
		標準偏差	14.23	
		最小値	52	
		中央値	73.0	
		最大値	107	
	塗布用量・塗布面積	2g・20cm^2	21	100.0
		その他	0	0.0
局所浸潤麻酔注射	注射針のメーカー	ニプロ	14	66.7
		テルモ	7	33.3
		その他	0	0.0
	注射針の G 数	26G	21	100.0
		その他	0	0.0
動脈穿刺	留置針のメーカー	テルモ	5	23.8
		ニプロ	0	0.0
		八光	0	0.0
		その他※4	16	76.2
	留置針の G 数	22G	21	100.0
		その他	0	0.0
治験薬除去から局所浸潤麻酔注射の穿刺開始までの時間（分）※2		症例数	21	
		平均値	2.1	
		標準偏差	1.56	
		最小値	1	
		中央値	2.0	
		最大値	8	
治験薬除去から動脈穿刺開始までの時間（分）※3		症例数	21	
		平均値	3.7	
		標準偏差	1.83	
		最小値	2	
		中央値	3.0	
		最大値	9	
実施診療科		腎・泌尿器科	9	42.9
		消化器科	7	33.3
		婦人科	4	19.0
		呼吸器科	1	4.8
		循環器科	0	0.0

※1：除去時刻 - 塗布開始時刻
※2：局所浸潤麻酔注射の穿刺時刻 - 除去時刻
※3：動脈穿刺時刻 - 除去時刻
※4：「日本 BD」が 15 例（71.4%）、「スミスメディカルジャパン」が 1 例（4.8%）であった。

2.7.6.2.4.3 有効性の結果

（1） 主要評価項目

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局所浸潤麻酔注射時の局所麻酔効果（VRS）を要約した結果を**表 2.7.6.2.4-4** に示した。

解析対象 21 例のうち、「痛くない」が 12 例（57.1%）、「すこし痛い」が 8 例（38.1%）、「痛い」が 1 例（4.8%）で、「すごく痛い」と評価した症例はなかった。VRS が「痛くない」及び「すこし痛い」である有効症例数は 20 例で、有効率は 95.2%であった。

表 2.7.6.2.4-4 局所浸潤麻酔注射時の VRS（FAS）＜試験番号：SKA-01-09＞
（5.3.5.2.3 表 11.4-1 を引用）

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
21	12 (57.1)	8 (38.1)	1 (4.8)	0 (0.0)	20	95.2	76.2	99.9

( )：%
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 / 解析対象例数×100

(2) 副次評価項目

FAS を対象として、副次評価項目である動脈穿刺時の局所麻酔効果（VRS）を要約した結果を表 2.7.6.2.4-5 に示した。

解析対象 21 例のうち、「痛くない」が 15 例（71.4%）、「すこし痛い」が 6 例（28.6%）で、「痛い」、「すごく痛い」と評価した症例はなかった。VRS が「痛くない」及び「すこし痛い」である有効症例数は 21 例で、有効率は 100.0%であった。

表 2.7.6.2.4-5 動脈穿刺時の VRS（FAS）＜試験番号：SKA-01-09＞
（5.3.5.2.3 表 11.4-2 を引用）

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
21	15 (71.4)	6 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	21	100.0	86.7	100.0

( )：%
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 / 解析対象例数×100

(3) 部分集団の検討

主要評価項目である局所浸潤麻酔注射時の局所麻酔効果（VRS）について、以下の項目を含めた部分集団での解析を行った。

① 性別（表 2.7.6.2.4-6）

「男性」の 13 例全症例が有効症例で、有効率は 100.0%であった。「女性」の 8 例では、7 例が有効症例で、有効率は 87.5%であった。

表 2.7.6.2.4-6 部分集団の検討（局所浸潤麻酔注射時の VRS；性別）（FAS）
＜試験番号：SKA-01-09＞（5.3.5.2.3 表 11.4-4 を引用）

性別	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
男性	13	8 (61.5)	5 (38.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	13	100.0	79.4	100.0
女性	8	4 (50.0)	3 (37.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	7	87.5	47.3	99.7

( )：%
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

② 年齢（表 2.7.6.2.4-7）

「50 歳以上 60 歳未満」の 7 例では、有効症例数は 6 例で、有効率は 85.7%であった。

その他の年齢区分では、いずれも有効率が 100.0%であった。

表 2.7.6.2.4-7 部分集団の検討（局所浸潤麻酔注射時の VRS；年齢）（FAS）
＜試験番号：SKA-01-09＞（5.3.5.2.3 表 11.4-5 を引用）

年齢	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
20 歳以上 30 歳未満	1	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1	100.0	5.0	100.0
30 歳以上 40 歳未満	2	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2	100.0	22.4	100.0
40 歳以上 50 歳未満	4	2 (50.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4	100.0	47.3	100.0
50 歳以上 60 歳未満	7	2 (28.6)	4 (57.1)	1 (14.3)	0 (0.0)	6	85.7	42.1	99.6
60 歳以上 65 歳未満	7	5 (71.4)	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	7	100.0	65.2	100.0

( )：%
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

2.7.6.2.4.4 安全性の結果

治験薬塗布症例 22 例のうち、治験薬塗布を中止した 1 例を除く 21 例が安全性解析対象として採用された。中止した 1 例は塗布未完了で、有害事象が認められておらず、保守的に評価するため安全性解析対象集団から不採用とした。

本試験で発現した有害事象は 10 件 8 例で、発現率は 38.1%であり、重篤な有害事象はなく、高度な有害事象はなかった（表 2.7.6.2.4-8）。

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（表 2.7.6.2.4-9）。

表 2.7.6.2.4-8 有害事象の SOC・PT 別発現状況＜試験番号：SKA-01-09＞

(5.3.5.2.3 表 12.2-3 を引用)

器官別大分類 基本語	発現件数	発現症例数	発現率(%)	発現率の 95%信頼区間 (%)	
				下限値	上限値
解析対象症例数	21				
全体	10	8	38.1	18.1	61.6
一般・全身障害および投与部位の状態	9	7	33.3	14.6	57.0
適用部位紅斑	2	2	9.5	1.2	30.4
適用部位蒼白	3	3	14.3	3.0	36.3
適用部位内出血	3	3	14.3	3.0	36.3
適用部位硬結	1	1	4.8	0.1	23.8
臨床検査	1	1	4.8	0.1	23.8
血中ブドウ糖減少	1	1	4.8	0.1	23.8

MedDRA/J Version 16.1

表 2.7.6.2.4-9 有害事象の程度別発現状況＜試験番号：SKA-01-09＞

(5.3.5.2.3 表 12.2-7 を引用)

器官別大分類 基本語	程度											
	軽度			中等度			高度			全体		
	発現件数	発現症例数	発現率(%)	発現件数	発現症例数	発現率(%)	発現件数	発現症例数	発現率(%)	発現件数	発現症例数	発現率(%)
解析対象症例数	21											
全体	10	8	38.1	0	0	0.0	0	0	0.0	10	8	38.1
一般・全身障害および投与部位の状態	9	7	33.3	0	0	0.0	0	0	0.0	9	7	33.3
適用部位紅斑	2	2	9.5	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	9.5
適用部位蒼白	3	3	14.3	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	14.3
適用部位内出血	3	3	14.3	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	14.3
適用部位硬結	1	1	4.8	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.8
臨床検査	1	1	4.8	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.8
血中ブドウ糖減少	1	1	4.8	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.8

MedDRA/J Version 16.1

局所浸潤麻酔注射又は動脈穿刺による有害事象は、「適用部位内出血」3 件 3 例（発現率：14.3%）のみであった。

局所浸潤麻酔注射又は動脈穿刺によらない有害事象で治験薬との因果関係が「関係なし」と判断されたものは、「血中ブドウ糖減少」1 件 1 例（4.8%）のみであった。

副作用は 6 件 5 例で、発現率は 23.8%であった（**表 2.7.6.2.4-10**）。「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、いずれも治験薬塗布部位に発現した事象であった。また、1 例（被験者識別コード：SKA0109-1206）で治験薬除去直後に「適用部位蒼白」が認められた後、事後観察日（治験薬塗布 1 日後）に「適用部位紅斑」が認められた。

表 2.7.6.2.4-10 副作用の SOC・PT 別発現状況＜試験番号：SKA-01-09＞

(5.3.5.2.3 表 12.2-6 を引用)

器官別大分類 基本語	発現件数	発現症例数	発現率(%)	発現率の 95%信頼区間 (%)	
				下限値	上限値
解析対象症例数	21				
全体	6	5	23.8	8.2	47.2
一般・全身障害および投与部位の状態	6	5	23.8	8.2	47.2
適用部位紅斑	2	2	9.5	1.2	30.4
適用部位蒼白	3	3	14.3	3.0	36.3
適用部位硬結	1	1	4.8	0.1	23.8

MedDRA/J Version 16.1

一般臨床検査値の評価では、臨床的に重要と考えられる異常値は認められなかった。
また、自覚症状、他覚所見でも臨床的に問題となる異常所見は認められなかった。

2.7.6.2.4.5 結論

本試験は、「注射針等穿刺時の疼痛緩和」の適応追加を目的とした 5%SKA-01 クリームの臨床評価の一環として、動脈穿刺予定患者を対象として動脈穿刺前に行われる局所浸潤麻酔注射の穿刺時における疼痛緩和効果並びに安全性を検討する多施設共同オープン試験として実施した。

治験薬塗布症例 22 例のうち、1 例で治験薬塗布開始後にテガダーム ™ が剥離したために治験薬塗布を中止した。この症例では、その後の局所浸潤麻酔注射時並びに動脈穿刺時の局所麻酔効果を評価されなかったことから FAS 不採用となり、FAS 採用症例数は 21 例となった。FAS 採用症例 21 例のうち、PPS 不採用となった症例はなく、FAS と PPS は同一の集団構成となった。

また、治験薬塗布を中止した 1 症例を除く 21 症例が安全性解析対象として採用された。

有効性の主要評価項目である局所浸潤麻酔注射時の局所麻酔効果（VRS）を評価した結果、主解析対象集団である FAS では、解析対象 21 例のうち、「痛くない」が 12 例（57.1%）、「すこし痛い」が 8 例（38.1%）、「痛い」が 1 例（4.8%）で、「すごく痛い」と評価した症例はなく、VRS が「痛くない」及び「すこし痛い」である有効症例数は 20 例で、有効率は 95.2%であった。

また、副次評価項目である動脈穿刺時の局所麻酔効果（VRS）を評価した結果、FAS では、「痛くない」が 15 例（71.4%）、「すこし痛い」が 6 例（28.6%）で、「痛い」、「すごく痛い」と評価した症例はなく、有効症例数は 21 例で、有効率は 100.0%であった。

本試験で発現した有害事象は 10 件 8 例で、発現率は 38.1%であった。

重篤な有害事象はなく、高度な有害事象はなかった。

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。なお、いずれも治験薬との因果関係が「関連なし」と判断された。

副作用は 6 件 5 例で、発現率は 23.8%であった。「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、いずれも治験薬塗布部位に発現した事象であった。うち、「適用部位蒼白」及び「適用部位紅斑」については、本剤の有効成分の薬理作用に起因するものであると考えられた。

以上の結果より、5%SKA-01 クリームは、動脈穿刺施行患者での局所浸潤麻酔注射時及び動脈穿刺時の疼痛に対して、2 g・20 cm^2 の塗布用量・塗布面積での 60 分間密封塗布で高い局所麻酔効果を示した。また、5%SKA-01 クリームの安全性に問題がないことが確認された。

2.7.6.2.5 トリガーポイント注射予定患者における SKA-01 の一般臨床試験（試験番号：SKA-01-10）：評価資料 ····· 5.3.5.2.4

トリガーポイント注射予定患者を対象に 5%SKA-01 クリームの有効性及び安全性を検討するために本試験を計画した。

本試験の概略を**表 2.7.6.2.5-1** に示した。

表 2.7.6.2.5-1 試験の概略＜試験番号：SKA-01-10＞

項　　目	内　　容
治験の標題	トリガーポイント注射予定患者における SKA-01 の一般臨床試験
識別番号	試験番号：SKA-01-10
治験の目的	トリガーポイント注射予定の成人患者を対象として、トリガーポイント注射の穿刺予定部位に本剤を塗布し、トリガーポイント注射時の疼痛緩和効果及び安全性を検討した。
治験の種類	多施設共同、オープン試験
対　　象	トリガーポイント注射予定患者
被 験 者 数	目標症例数：20 例、実施症例数：23 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ① 年齢：同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳未満 ② 性別：不問 ③ 入院・外来別：不問 ④ 治験に先立ち、治験薬及び本治験の目的及び内容について十分な説明を受け、治験参加について被験者本人から文書同意を得られた患者 除外基準： ① 薬剤アレルギーの既往歴のある患者 ② 外用薬で接触皮膚炎の既往歴のある患者 ③ 重度の肝疾患、腎疾患、心臓系疾患がある、又はそれらの既往歴のある患者 ④ 治験薬塗布部位の観察に影響する可能性がある皮膚の異常（湿疹、皮膚炎、瘢痕等）を有する患者 ⑤ メトヘモグロビン血症の患者 ⑥ ポルフィリン症の患者 ⑦ 四肢に知覚鈍麻のある患者 ⑧ 治験薬塗布前日から有効性評価終了時までの間に治験薬及びトリガーポイント注射に用いる薬剤を除き以下の薬剤を使用する予定のある患者、又は以下の治療法を実施する予定のある患者 ・全身投与薬剤：全身麻酔剤、催眠鎮静剤、抗不安剤、精神神経剤、麻薬性鎮痛剤、解熱鎮痛剤 ・皮膚外用剤（治験薬塗布部位への投与に限定）：局所麻酔剤、副腎皮質ホルモン剤、鎮痛剤、消炎剤、鎮痒剤、収斂剤

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td></td><td>・鍼、レーザー治療、理学療法等
治験開始前より使用している全身投与薬剤は、用法・用量を変更しない限り継続することができる。
治験開始前より実施している併用療法は、実施状況を変更しない限り継続することができる。
⑨　既に本治験薬の治験に参加し本治験薬を投与された患者
⑩　現在他の治験に参加中の患者
⑪　治験薬塗布日前 120 日以内に他の治験に参加し治験薬を投与された患者
⑫　妊婦、授乳中の患者、妊娠している可能性のある患者、又は治験期間中に妊娠を希望している患者
⑬　治験責任医師又は治験分担医師が本治験の被験者として不適格と判断した患者</td></tr>
<tr><td>治験薬及び投与方法</td><td>治験薬：5%SKA-01 クリーム
投与方法：
治験薬（5%SKA-01 クリーム）2 g をトリガーポイント注射の穿刺予定部位を中心に 20 cm^2 の範囲に 60 分間密封塗布した。</td></tr>
<tr><td>観察項目／スケジュール</td><td>観察・検査、調査項目及び時期
<table>
<tr><th>実施期間
観察・実施項目</th><th>28 日前～塗布日</th><th colspan="2">同意取得日～塗布日</th><th colspan="5">治験薬塗布日</th><th>事後観察日（治験薬塗布 1～7 日後）</th><th>中止時</th></tr>
<tr><td></td><td>同意取得</td><td>登録前</td><td>登録</td><td>治験薬塗布前</td><td>治験薬塗布</td><td>治験薬除去直後</td><td>トリガーポイント注射</td><td>トリガーポイント注射終了後</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>同意取得</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>被験者背景</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>自覚症状､他覚所見</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>治験薬塗布部位の皮膚所見</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>一般臨床検査（採血・採尿）</td><td></td><td>○※</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td>(○※※)</td></tr>
<tr><td>被験者の登録</td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬塗布</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬除去</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>トリガーポイント注射</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>有効性評価（VRS）</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>◀</td><td>┈┈</td><td>┈┈</td><td>┈┈</td><td>┈┈▶</td><td></td></tr>
</table>
※　治験薬塗布 28 日以内であれば、同意取得前であっても最新のデータで代用可
※※可能な限り実施

トリガーポイント注射に使用する注射針：原則として 25 G</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>有効性：
・　主要評価項目：トリガーポイント注射時の局所麻酔効果（VRS）
治験薬塗布部位へのトリガーポイント注射時の最大の痛みの程度を被験者本人が以下の 4 段階で評価し、その結果を被験者本人が有効性評価結果用紙に記録した。
評価段階：
治験薬塗布部位に静脈穿刺を実施したときに、
1：痛くない　2：すこし痛い　3：痛い　4：すごく痛い　と感じた。
安全性：
・　有害事象、副作用</td></tr>
</table>

項　　目	内　　容
	・ 自覚症状、他覚所見、治験薬塗布部位の皮膚所見 ・ 一般臨床検査
統計解析手法	(1) 主要評価項目 主要評価項目はトリガーポイント注射時の局所麻酔効果（VRS）とした。また、主解析対象集団はFASとし、有効率（「痛くない」、「すこし痛い」の割合）の95%信頼区間を算出した。
治験責任医師	[redacted] 他計5名
治験実施施設	[redacted] 他計5施設
治験実施期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
公表文献	なし

2.7.6.2.5.1　症例の内訳

本試験の症例の内訳を**図 2.7.6.2.5-1** に示した。

本試験への参加について同意を取得した23例のうち、登録前の中止、治験薬塗布前の中止、並びに治験薬塗布開始後の中止はなく、全症例が治験薬塗布並びに事後観察を終了した。

本治験では、1 例で治験実施計画書からの逸脱が認められた。逸脱の内容は一般臨床検査の項目の欠測であった。

有効性評価に関する解析対象集団の構成を**図 2.7.6.2.5-2** に示した。

治験薬塗布症例23例のうち、FAS不採用症例はなく、FAS採用症例数は23例となった。うち、PPS不採用となった症例はなく、全症例がPPS採用となり、FASとPPSは同一の集団構成となった。

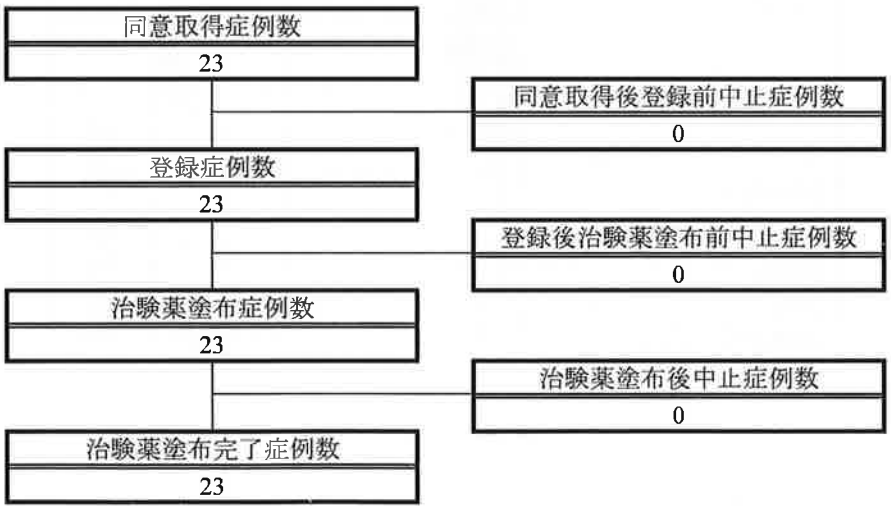


図 2.7.6.2.5-1　症例の内訳＜試験番号 SKA-01-10＞
（5.3.5.2.4 図 10.1-1 を引用）

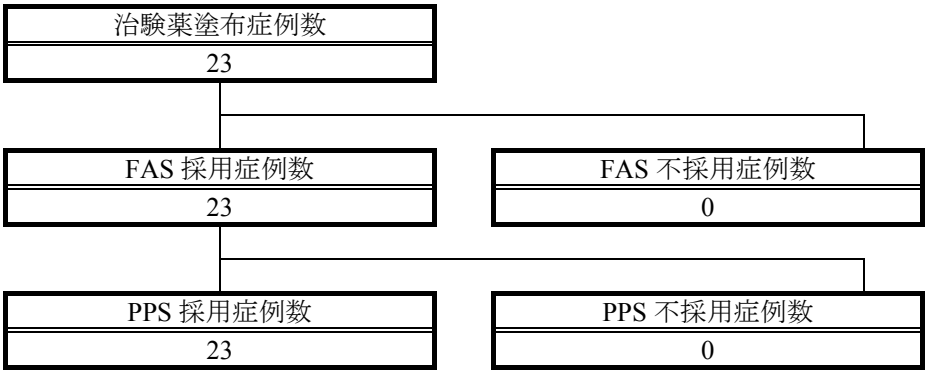


図 2.7.6.2.5-2 有効性解析対象集団の構成＜試験番号 SKA-01-10＞
（5.3.5.2.4 図 11.1-1 を引用）

2.7.6.2.5.2 被験者背景

本試験の FAS 解析対象症例 23 例の被験者背景を**表 2.7.6.2.5-2** に示した。また、治験薬塗布及びトリガーポイント注射の実施状況を**表 2.7.6.2.5-3** に示した。

表 2.7.6.2.5-2 被験者背景＜試験番号：SKA-01-10＞（5.3.5.2.4 表 11.2-1 を引用）

項目	区分	5%SKA-01 クリーム	
		症例数	%
解析対象症例数	合計	23	
性別	男性	13	56.5
	女性	10	43.5
年齢	20 歳以上 30 歳未満	0	0.0
	30 歳以上 40 歳未満	2	8.7
	40 歳以上 50 歳未満	4	17.4
	50 歳以上 60 歳未満	5	21.7
	60 歳以上 70 歳未満	7	30.4
	70 歳以上 75 歳未満	5	21.7
年齢（歳）	症例数	23	
	平均値	57.7	
	標準偏差	11.88	
	最小値	34	
	中央値	61.0	
	最大値	74	
体重（kg）	症例数	23	
	平均値	63.93	
	標準偏差	14.471	
	最小値	39.9	
	中央値	63.00	
	最大値	105.6	
入院・外来別	入院	0	0.0
	外来	23	100.0
過去のトリガーポイント注射の経験の有無	なし	0	0.0
	あり	23	100.0
既往歴の有無	なし	22	95.7
	あり	1	4.3
合併症の有無	なし	0	0.0
	あり	23	100.0
前治療薬・併用薬剤使用の有無	なし	0	0.0
	あり	23	100.0
前治療・併用療法実施の有無	なし	0	0.0
	あり	23	100.0

表 2.7.6.2.5-3 治験薬塗布及びトリガーポイント注射の実施状況
＜試験番号：SKA-01-10＞（5.3.5.2.4 表 11.3-1 を引用）

項目		区分	5%SKA-01 クリーム	
			症例数	%
解析対象症例数		合計	23	
治験薬	塗布部位	首・肩	18	78.3
		腰	3	13.0
		手足	1	4.3
		その他※3	1	4.3
	塗布時間（分）※1	症例数	23	
		平均値	64.6	
		標準偏差	10.07	
		最小値	52	
		中央値	62.0	
		最大値	92	
	塗布用量・塗布面積	2g・20cm^2	23	100.0
		その他	0	0.0
トリガーポイント注射	注射針のメーカー	テルモ	14	60.9
		ニプロ	4	17.4
		その他※4	5	21.7
	注射針の G 数	25G	23	100.0
		その他	0	0.0
治験薬除去からトリガーポイント注射開始までの時間（分）※2		症例数	23	
		平均値	3.0	
		標準偏差	2.29	
		最小値	1	
		中央値	3.0	
		最大値	12	

※1：除去時刻 - 塗布開始時刻
※2：トリガーポイント注射時刻 - 除去時刻
※3：塗布部位は「上腕」であった。
※4：いずれも「トップ」であった。

2.7.6.2.5.3 有効性の結果

（1） 主要評価項目

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トリガーポイント注射時の局所麻酔効果（VRS）を要約した結果を**表 2.7.6.2.5-4** に示した。

解析対象 23 例のうち、「痛くない」が 15 例（65.2%）、「すこし痛い」が 8 例（34.8%）で、「痛い」、「すごく痛い」と評価した症例はなかった。VRS が「痛くない」及び「すこし痛い」である有効症例数は 23 例で、有効率は 100.0%であった。

表 2.7.6.2.5-4 トリガーポイント注射時の VRS（FAS）＜試験番号：SKA-01-10＞
（5.3.5.2.4 表 11.4-1 を引用）

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
23	15 (65.2)	8 (34.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	23	100.0	87.8	100.0

( )：%
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 / 解析対象例数×100

(2) 部分集団の検討

主要評価項目であるトリガーポイント注射時の局所麻酔効果（VRS）について、以下の項目を含めた部分集団での解析を行った。

① 性別（表 2.7.6.2.5-5）

「男性」、「女性」ともに全症例が有効症例で、有効率は 100.0%であった。

表 2.7.6.2.5-5 部分集団の検討（トリガーポイント注射時の VRS；性別）（FAS）
＜試験番号：SKA-01-10＞（5.3.5.2.4 表 11.4-2 を引用）

性別	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
男性	13	10 (76.9)	3 (23.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	13	100.0	79.4	100.0
女性	10	5 (50.0)	5 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10	100.0	74.1	100.0

( )：%
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

② 年齢（表 2.7.6.2.5-6）

いずれの年齢区分でも、全症例が有効症例で、有効率は 100.0%であった。

表 2.7.6.2.5-6 部分集団の検討（トリガーポイント注射時の VRS；年齢）（FAS）
＜試験番号：SKA-01-10＞（5.3.5.2.4 表 11.4-3 を引用）

年齢	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
20 歳以上 30 歳未満	0	0 -	0 -	0 -	0 -	0	-	-	-
30 歳以上 40 歳未満	2	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2	100.0	22.4	100.0
40 歳以上 50 歳未満	4	1 (25.0)	3 (75.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4	100.0	47.3	100.0
50 歳以上 60 歳未満	5	3 (60.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5	100.0	54.9	100.0
60 歳以上 70 歳未満	7	6 (85.7)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	7	100.0	65.2	100.0
70 歳以上 75 歳未満	5	3 (60.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5	100.0	54.9	100.0

( )：%
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

2.7.6.2.5.4 安全性の結果

治験薬塗布症例 23 例の全症例が安全性解析対象として採用された。

本試験で発現した有害事象は 9 件 8 例で、発現率は 34.8%であり、重篤な有害事象はなく、高度な有害事象はなかった（**表 2.7.6.2.5-7**）。

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（**表 2.7.6.2.5-8**）。

表 2.7.6.2.5-7 有害事象の SOC・PT 別発現状況＜試験番号：SKA-01-10＞

（5.3.5.2.4 表 12.2-3 を引用）

器官別大分類 基本語	発現件数	発現症例数	発現率（%）	発現率の 95%信頼区間（%）	
				下限値	上限値
解析対象症例数	23				
全体	9	8	34.8	16.4	57.3
一般・全身障害および投与部位の状態	5	5	21.7	7.5	43.7
適用部位紅斑	3	3	13.0	2.8	33.6
適用部位蒼白	2	2	8.7	1.1	28.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	4.3	0.1	21.9
口腔咽頭痛	1	1	4.3	0.1	21.9
皮膚および皮下組織障害	3	3	13.0	2.8	33.6
紅斑	2	2	8.7	1.1	28.0
そう痒症	1	1	4.3	0.1	21.9

MedDRA/J Version 16.1

表 2.7.6.2.5-8 有害事象の程度別発現状況＜試験番号：SKA-01-10＞

（5.3.5.2.4 表 12.2-6 を引用）

器官別大分類 基本語	程度											
	軽度			中等度			高度			全体		
	発現件数	発現症例数	発現率（%）	発現件数	発現症例数	発現率（%）	発現件数	発現症例数	発現率（%）	発現件数	発現症例数	発現率（%）
解析対象症例数	23											
全体	9	8	34.8	0	0	0.0	0	0	0.0	9	8	34.8
一般・全身障害および投与部位の状態	5	5	21.7	0	0	0.0	0	0	0.0	5	5	21.7
適用部位紅斑	3	3	13.0	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	13.0
適用部位蒼白	2	2	8.7	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	8.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3
口腔咽頭痛	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3
皮膚および皮下組織障害	3	3	13.0	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	13.0
紅斑	2	2	8.7	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	8.7
そう痒症	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3

MedDRA/J Version 16.1

トリガーポイント注射による有害事象はなかった。

トリガーポイント注射によらない有害事象で治験薬との因果関係が「関係なし」と判断されたものは、3 件 3 例（発現率：13.0%）であり、「紅斑」が 2 件 2 例（8.7%）、「口腔咽頭痛」が 1 件 1 例（4.3%）であった。

副作用は 6 件 5 例で、発現率は 21.7%であった（**表 2.7.6.2.5-9**）。「適用部位紅斑」が 3 件 3 例（発現率：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、いずれも治験薬塗布部位に発現した事象であった。

表 2.7.6.2.5-9 副作用の SOC・PT 別発現状況＜試験番号：SKA-01-10＞

（5.3.5.2.4 表 12.2-5 を引用）

器官別大分類 基本語	発現件数	発現症例数	発現率（%）	発現率の 95%信頼区間（%）	
				下限値	上限値
解析対象症例数	23				
全体	6	5	21.7	7.5	43.7
一般・全身障害および投与部位の状態	5	5	21.7	7.5	43.7
適用部位紅斑	3	3	13.0	2.8	33.6
適用部位蒼白	2	2	8.7	1.1	28.0
皮膚および皮下組織障害	1	1	4.3	0.1	21.9
そう痒症	1	1	4.3	0.1	21.9

MedDRA/J Version 16.1

一般臨床検査値の評価では、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。

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。

また、自覚症状、他覚所見でも臨床的に問題となる異常所見は認められなかった。

2.7.6.2.5.5 結論

本試験は、「注射針等穿刺時の疼痛緩和」の適応追加を目的とした 5%SKA-01 クリームの臨床評価の一環として、トリガーポイント注射予定患者を対象としてトリガーポイント注射時の疼痛緩和効果及び安全性を検討する多施設共同オープン試験として実施した。

トリガーポイント注射時の局所麻酔効果（VRS）を評価した結果、FAS での解析対象 23 例のうち、「痛くない」が 15 例（65.2%）、「すこし痛い」が 8 例（34.8%）で、「痛い」、「すごく痛い」と評価した症例はなく、VRS が「痛くない」及び「すこし痛い」である有効症例数は 23 例で、有効率は 100.0%であった。

本試験で発現した有害事象は 9 件 8 例で、発現率は 34.8%であった。

重篤な有害事象はなく、高度な有害事象はなかった。

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 例で、発現率は 21.7%であった。「適用部位紅斑」が 3 件 3 例（発現率：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、いずれも治験薬塗布部位に発現した事象であった。うち、「適用部位蒼白」及び「適用部位紅斑」については、本剤の有効成分の薬理作用に起因するものであると考えられた。

以上の結果より、5%SKA-01 クリームは、トリガーポイント注射時の疼痛に対して、2 g・20 cm^2 の塗布用量・塗布面積での 60 分間密封塗布で高い局所麻酔効果を示した。また、5%SKA-01 クリームの安全性に問題がないことが確認された。

2.7.6.2.6 SKA-01 のパッチテストによる皮膚安全性試験（国内第Ⅰ相臨床試験）（試験番号：SKA-01-02）：参考資料 ·····5.3.3.1.1

健常成人男性を対象に 5%SKA-01 クリームの皮膚安全性を検討するために本試験を計画した。本試験の概略を**表 2.7.6.2.6-1** に示した。

表 2.7.6.2.6-1 試験の概略＜試験番号：SKA-01-02＞

項　　目	内　　容
治験の標題	SKA-01 のパッチテストによる皮膚安全性試験
識別番号	試験番号：SKA-01-02
治験の目的	健常成人男性志願者を対象に SKA-01 の皮膚に対する安全性をパッチテストにより検討した。特に、本剤による投与局所部位の蒼白化又は紅斑の発現及びその持続性について検討した。
治験の種類	ランダム化自己対照二重盲検試験
対　　象	健常成人男性
被験者数	目標症例数：19 例、実施症例数：18 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ① 同意取得時に年齢 20 歳以上、治験薬貼布日に 35 歳以下である健常成人男性 ② 貼布部位に皮膚炎、色素異常、外傷など、皮膚所見の評価に影響を与えるような状態がない者 ③ 治験薬及び本治験の目的・内容について十分な説明を受け、自発的に志願し、治験参加に文書での同意をした者 除外基準： ① 薬物等（特にリドカイン等アミド型局所麻酔薬）に対する過敏性、アレルギーの既往歴のある者 ② 麻薬、薬物又はアルコール中毒のある者 ③ 知覚過敏又は知覚鈍磨のある者 ④ 治験薬貼布日前 2 週間以内に副腎皮質ホルモン剤の全身及び局所投与などの本治験に影響をおよぼすと考えられる薬剤を使用していた者 ⑤ 治験薬貼布日前 4 箇月以内に他の治験に参加した者 ⑥ 治験薬貼布日前 4 箇月以内に 400 mL 以上の採血をした者又は治験薬貼布日前 2 箇月以内に 200 mL 以上の採血をした者 ⑦ スクリーニング時に実施した血液学的検査、血液生化学検査、尿検査において、各検査項目の測定値が臨床検査測定施設の定める基準値を逸脱し、安全性の理由により治験責任医師又は治験分担医師が本治験の被験者として不適格と判断した者 ⑧ スクリーニング時に実施した IgE 又は IgG の検査において正常値の範囲を超えた者、又は HBs 抗原、HIV 抗体、HCV 抗体、梅毒血清反応検査において陽性であった者

<table>
<tr><td>項　　目</td><td>内　　容</td></tr>
<tr><td>診断及び主要な組入れ基準</td><td>⑨　スクリーニング時の検診又は問診で肝臓、腎臓、消化器、呼吸器、心臓及び血液機能等障害があるか、又はそれらの既往歴がある者、及び治験薬貼布前の健康状態、皮膚所見に関する検診又は問診において、安全性の理由により本治験の対象として不適格であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者</td></tr>
<tr><td>治験薬及び投与方法</td><td>治験薬：5%SKA-01 クリーム及びプラセボ
投与方法：
無作為に各群に割り付けた被験者の上背傍脊椎部に、割り付け表に従って治験薬（5%SKA-01 クリーム、プラセボ：各々約 20 mg）及び対照（薬剤なし）からなる Finn-chamber 付き Scanpor®テープを縦に 4 列貼布し、各々1、2、3 及び 6 時間密封塗布した。</td></tr>
<tr><td>観察項目／スケジュール</td><td>治験薬貼布前、貼布 1、2、3 及び 6 時間後の皮膚所見を経時的に 24 時間後まで追跡した。
治験薬貼布前及び貼布 24 時間後に理学的検査（体重、血圧、脈拍数、体温、心電図）、臨床観察（自他覚症状、皮膚所見）及び臨床検査（採血、採尿）を実施した。

観察・検査項目とその実施時期
<table>
<tr><td>日</td><td>スクリーニング時</td><td colspan="10">1 日目</td><td>2 日目</td><td>追跡調査</td></tr>
<tr><td>貼布後時間</td><td></td><td>貼布前</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>6</td><td>8</td><td>10</td><td>24</td><td></td></tr>
<tr><td>同　意</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>診　察</td><td>○</td><td>○</td><td></td><td>(○)</td><td>(○)</td><td>(○)</td><td>(○)</td><td>(○)</td><td>(○)</td><td>(○)</td><td>○</td><td>(○)</td></tr>
<tr><td>身　長</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>体　重</td><td>○</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td>(○)</td></tr>
<tr><td>血圧/脈拍数/体温</td><td>○</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td>(○)</td></tr>
<tr><td>心電図（12 誘導）</td><td>○</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td>(○)</td></tr>
<tr><td>1 時間貼布部位皮膚所見</td><td>○</td><td>○</td><td>←</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>(○)</td></tr>
<tr><td>2 時間貼布部位皮膚所見</td><td>○</td><td>○</td><td>←</td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>(○)</td></tr>
<tr><td>3 時間貼布部位皮膚所見</td><td>○</td><td>○</td><td>←</td><td></td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>(○)</td></tr>
<tr><td>6 時間貼布部位皮膚所見</td><td>○</td><td>○</td><td>←</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>(○)</td></tr>
<tr><td>自他覚症状</td><td></td><td>←</td><td>┈</td><td>┈</td><td>┈</td><td>┈</td><td>┈</td><td>┈</td><td>┈</td><td>→</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>○</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td>(○)</td></tr>
</table>
（○）：必要があると判断された場合に実施
実線矢印：治験薬貼布期間、点線矢印：被験者からの自覚症状の訴え又は医師の判断により任意で診察</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>皮膚局所反応：蒼白化、紅斑、その他皮膚所見の有無
皮膚刺激性：本邦パッチテスト判定基準を用いた皮膚局所刺激性と皮膚刺激指数（SI）</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td></td><td>本邦パッチテスト判定基準
<table>
<tr><th>判定基準</th><th>反　応</th><th>評点</th></tr>
<tr><td>-</td><td>反応なし</td><td>0</td></tr>
<tr><td>±</td><td>わずかな紅斑</td><td>0.5</td></tr>
<tr><td>+</td><td>明らかな紅斑</td><td>1.0</td></tr>
<tr><td>++</td><td>紅斑＋浮腫、丘疹</td><td>2.0</td></tr>
<tr><td>+++</td><td>紅斑＋浮腫、丘疹＋小水疱</td><td>3.0</td></tr>
<tr><td>++++</td><td>大水疱</td><td>4.0</td></tr>
</table>
皮膚刺激指数（SI）=評点総和÷被験者数×100

安全性：本剤に基づく有害事象発現率、副作用発現率</td></tr>
<tr><td>統計解析手法</td><td>皮膚局所反応の有無の経時的集計</td></tr>
<tr><td>治験責任医師</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>治験実施施設</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>治験実施期間</td><td>20[redacted]年[redacted]月</td></tr>
<tr><td>公表文献</td><td>川島眞. リドカインおよびプロピトカイン共融混合物のクリーム剤（SKA-01）の皮膚安全性試験. 臨床医薬. 2012; 28(4): 243-251.</td></tr>
</table>

2.7.6.2.6.1　症例の内訳

本試験の症例の内訳を**図 2.7.6.2.6-1** に示した。被験者 19 例が無作為に割付けられ、治験に組込まれた。このうち、1 例は被験者による同意の撤回のため、投薬前に脱落となった。その他の 18 例の被験者は全て試験を完了し、未完了症例（治験途中で投与が中止された症例及び治験の終了時点において観察が行われなかった症例）はなかった。

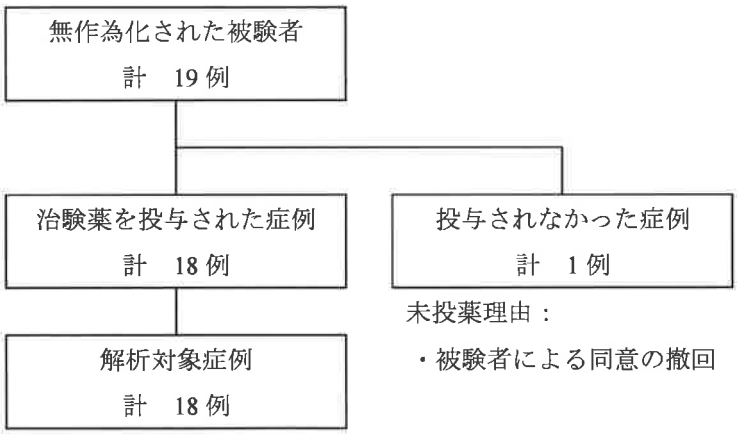


図 2.7.6.2.6-1　症例の内訳＜試験番号：SKA-01-02＞
（5.3.3.1.1　図 10.1 の改変）

2.7.6.2.6.2 被験者背景

本試験の解析対象となった被験者 18 例の被験者背景を**表 2.7.6.2.6-2** に示した。

表 2.7.6.2.6-2 被験者背景（解析対象集団）＜試験番号：SKA-01-02＞
（5.3.3.1.1 表 11.2a の改変）

背 景	平均値	SD	最大値	最小値
年齢（歳）	25.6	4.39	34	20
身長（cm）	169.94	6.177	178.5	153.2
体重（kg）	61.61	7.319	76.4	52.3

2.7.6.2.6.3 皮膚局所反応の結果

各治験薬除去後の貼布時間別の皮膚局所反応所見（蒼白化、紅斑、その他）の経時的な発現例数を**表 2.7.6.2.6-3**、**表 2.7.6.2.6-4** 及び**図 2.7.6.2.6-2** に示した。

5%SKA-01 群では 1～3 時間貼布部位において、投与後短時間（1～3 時間）に軽度の蒼白化を 18 例中 17 例（94.4%）が示し、その頻度は貼布時間が短いほど高かったが、貼布 4 時間後には全て消失した。また、全 18 例が 5%SKA-01 クリームに軽度の紅斑を示し、その頻度は貼布時間が長いほど高く、3 及び 6 時間貼布部位では全 18 例に認められたが、貼布 24 時間後には大部分消失した。その他の皮膚局所反応所見は、いずれの 5%SKA-01 クリーム貼布部位にも認められなかった。

また、プラセボ群では、紅斑が 3 時間貼布部位と 6 時間貼布部位の薬剤除去直後のみにそれぞれ 1 例認められた。

対照とした薬剤なし群では、いずれにおいても皮膚局所反応は認められなかった。

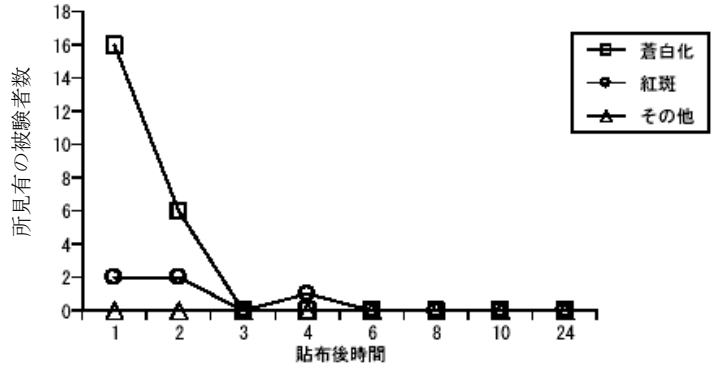
表 2.7.6.2.6-3 皮膚局所反応所見（蒼白化、紅斑、その他）の発現例数
＜試験番号：SKA-01-02＞（5.3.3.1.1 表 11.4.1.2a の改変）

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

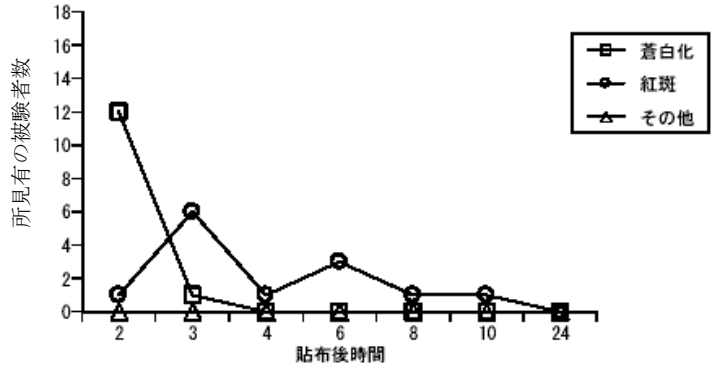
表 2.7.6.2.6-4 皮膚所見（蒼白化、紅斑、その他）＜試験番号：SKA-01-02＞
（5.3.3.1.1 表 11.4.1.2b の改変）

群	所見	貼布部位	例数		発現時期（貼布後時間）			消失時期（貼布後時間）		
					中央値	最大値	最小値	中央値	最大値	最小値
5%SKA-01	蒼白化	1 時間貼布	16	88.9%	1	1	1	2	3	2
		2 時間貼布	12	66.7%	2	2	2	3	4	3
		3 時間貼布	4	22.2%	3	3	3	4	4	4
		6 時間貼布	0	0.0%	－	－	－	－	－	－
	紅斑	1 時間貼布	5	27.8%	2	4	1	3	6	2
		2 時間貼布	8	44.4%	3	6	2	4	24	3
		3 時間貼布	18	100.0%	6	10※1	3	24	24※2	4
		6 時間貼布	18	100.0%	6	10	6	24	24※3	10
	その他	1 時間貼布	0	0.0%	－	－	－	－	－	－
		2 時間貼布	0	0.0%	－	－	－	－	－	－
		3 時間貼布	0	0.0%	－	－	－	－	－	－
		6 時間貼布	0	0.0%	－	－	－	－	－	－
プラセボ	蒼白化	1 時間貼布	0	0.0%	－	－	－	－	－	－
		2 時間貼布	0	0.0%	－	－	－	－	－	－
		3 時間貼布	0	0.0%	－	－	－	－	－	－
		6 時間貼布	0	0.0%	－	－	－	－	－	－
	紅斑	1 時間貼布	0	0.0%	－	－	－	－	－	－
		2 時間貼布	0	0.0%	－	－	－	－	－	－
		3 時間貼布	1	5.6%	3	3	3	4	4	4
		6 時間貼布	1	5.6%	6	6	6	8	8	8
	その他	1 時間貼布	0	0.0%	－	－	－	－	－	－
		2 時間貼布	0	0.0%	－	－	－	－	－	－
		3 時間貼布	0	0.0%	－	－	－	－	－	－
		6 時間貼布	0	0.0%	－	－	－	－	－	－

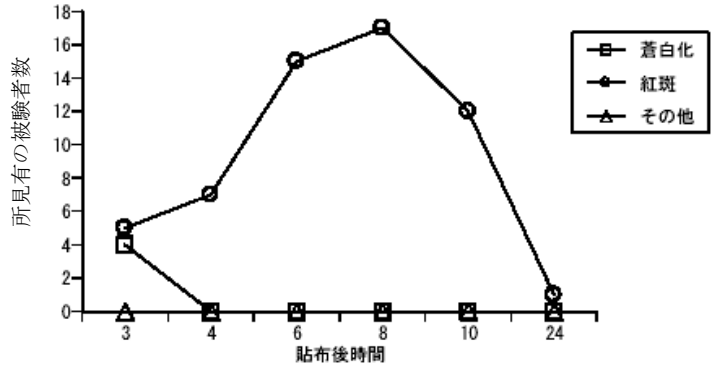
※1：最大値の症例（被験者識別コード 14）は貼布 4 時間後に発現し、貼布 8 時間後に消失したが、貼布 10 時間後に再度発現した。この症例を除いた最大値は貼布 8 時間後。
※2：貼布 24 時間後の時点で消失しておらず、追跡調査時点（貼布後 7 日目）には消失していた症例（被験者識別コード 5）を除く。
※3：貼布 24 時間後の時点で消失しておらず、追跡調査時点（2 例：貼布後 7 日目、1 例：14 日目）には消失していた症例（被験者識別コード 5 及び 13 と 10）を除く。



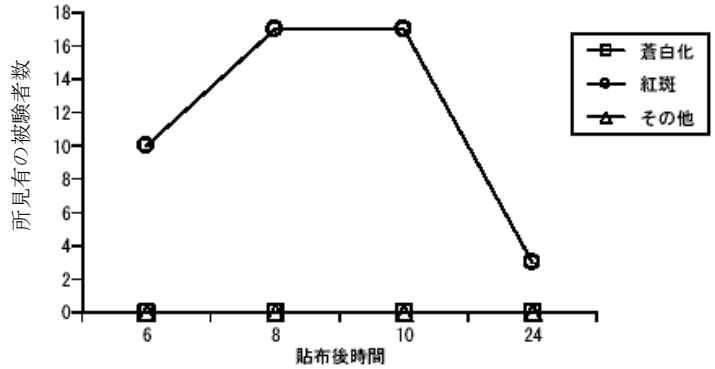
<5%SKA-01クリーム１時間貼布部位>



<5%SKA-01クリーム２時間貼布部位>



<5%SKA-01クリーム３時間貼布部位>



<5%SKA-01クリーム６時間貼布部位>

図 2.7.6.2.6-2　皮膚所見（蒼白化、紅斑、その他）　(1/2)
＜試験番号：SKA-01-02＞（5.3.3.1.1　図 11.4.1.2a を引用）

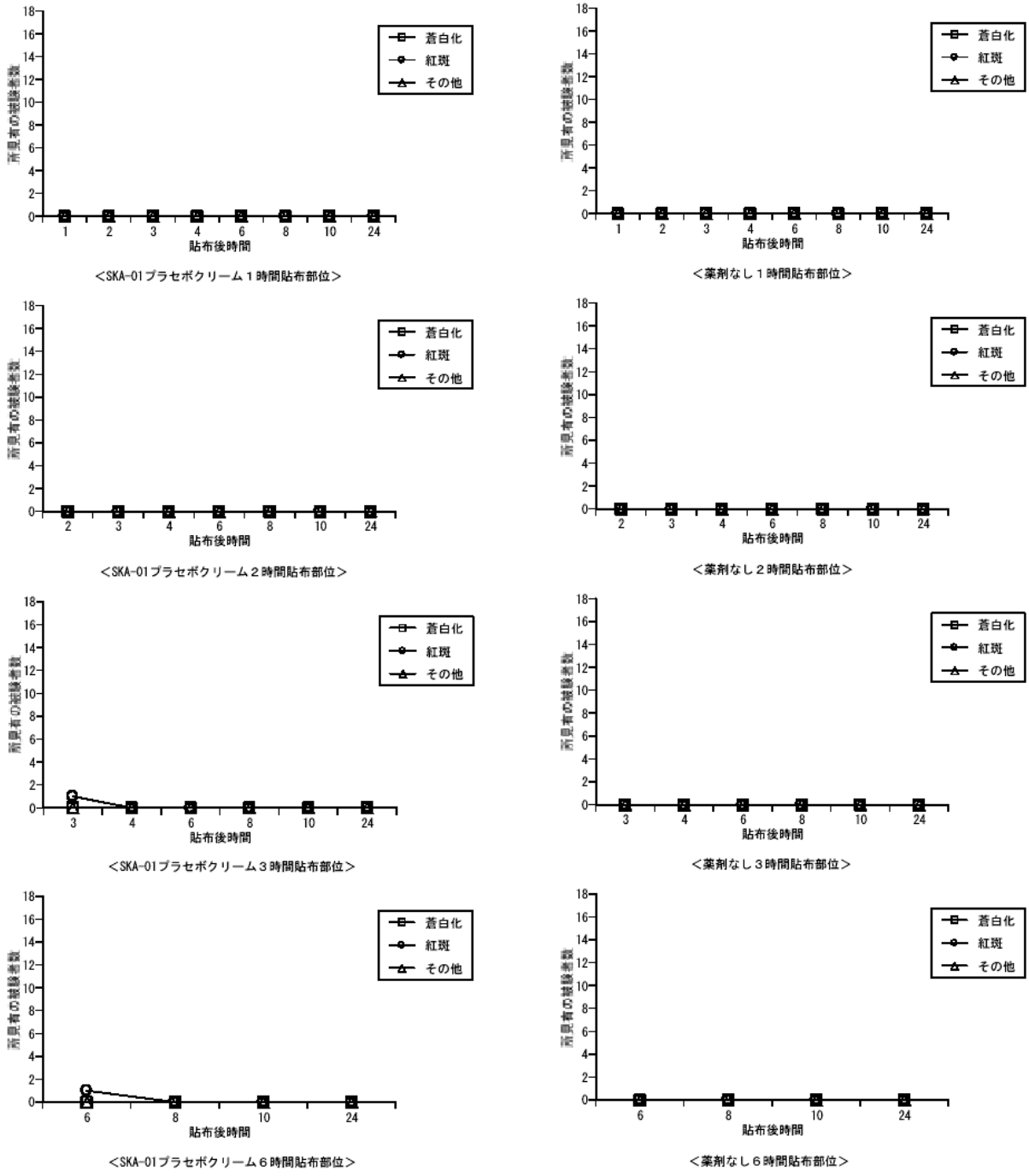


図 2.7.6.2.6-2　皮膚所見（蒼白化、紅斑、その他）　(2/2)
＜試験番号：SKA-01-02＞（5.3.3.1.1　図 11.4.1.2a を引用）

2.7.6.2.6.4 皮膚刺激性の結果

Finn-chamber 付き Scanpor®テープを用いて各治験薬を 1、2、3 及び 6 時間密封塗布し、貼布 24 時間後の皮膚所見（刺激性）の評価及び皮膚刺激指数（SI）の評点の結果を**表 2.7.6.2.6-5**、**表 2.7.6.2.6-6** に示した。

5%SKA-01 群では 1 及び 2 時間貼布部位では皮膚刺激指数は 0 と刺激性を全く示さず、3 及び 6 時間貼布部位での皮膚刺激指数は 2.8 及び 11.1 と、いずれも許容品とされる 15 以下の範囲であった。

プラセボ群及び対照とした薬剤なし群においては、全てパッチテスト判定は陰性（-）であり、皮膚刺激指数は 0 であった。

表 2.7.6.2.6-5 皮膚所見（刺激性）の評価＜試験番号：SKA-01-02＞
（5.3.3.1.1 表 11.4.1.2c の改変）

薬剤群	貼布時間	パッチテスト判定				
		-	±	+	++	+++
5%SKA-01	1 時間	18	0	0	0	0
	2 時間	18	0	0	0	0
	3 時間	17	1	0	0	0
	6 時間	15	2	1	0	0
プラセボ	1 時間	18	0	0	0	0
	2 時間	18	0	0	0	0
	3 時間	18	0	0	0	0
	6 時間	18	0	0	0	0
薬剤なし	1 時間	18	0	0	0	0
	2 時間	18	0	0	0	0
	3 時間	18	0	0	0	0
	6 時間	18	0	0	0	0

表 2.7.6.2.6-6 皮膚刺激指数（SI）の評点＜試験番号：SKA-01-02＞
（5.3.3.1.1 表 11.4.1.2d の改変）

薬剤名	1 時間貼布	2 時間貼布	3 時間貼布	6 時間貼布
5%SKA-01	0.0	0.0	2.8	11.1
プラセボ	0.0	0.0	0.0	0.0
薬剤なし	0.0	0.0	0.0	0.0

2.7.6.2.6.5 安全性の結果

有害事象の結果を**表 2.7.6.2.6-7** に示した。投薬された 18 例全てに有害事象が発現した。発現した有害事象の内容は、適用部位紅斑 18 例、適用部位蒼白 17 例、接触皮膚炎 11 例、発熱、悪寒、咳嗽、咽頭紅斑及び全身紅斑各 1 例であり、いずれも重篤なものではなかった。

発熱、悪寒、咳嗽、咽頭紅斑及び全身紅斑を発現した 1 例は投薬処置を必要とし、中等度と分類されたが、偶発的なものであり、治験薬との因果関係は否定された。なお、この症例は治験終了時に急性咽頭炎と診断されたが、追跡調査の結果、他院で風疹と診断されたことを聴取した。

接触皮膚炎 11 例は、治験薬の投与に用いたテープの物理的刺激による軽微なものであり、治験薬との因果関係はなしと判断された。

適用部位蒼白及び適用部位紅斑は、いずれも軽微であり、処置を施すことなく大部分は試験中に回復し、それ以外も追跡調査時には消失していた。

試験期間中の臨床検査において、薬剤投与後に認められた異常値は全て正常の変動の範囲内であると判定され、異常変動と判定されたものはなかった。また、試験期間中の自他覚症状、生理学的検査においても、本剤に起因する異常所見は認められなかった。

表 2.7.6.2.6-7 有害事象 ＜試験番号：SKA-01-02＞

（5.3.3.1.1 表 12.2.2b 及び表 12.2.2c の改変）

	有害事象（%）				因果関係の否定できない有害事象（%）			
重症度 発現症状	高度	中等度	軽度	計	高度	中等度	軽度	計
＜全身障害及び投与局所様態＞								
適用部位蒼白			17 例 (94.4)	17 例 (94.4)			17 例 (94.4)	17 例 (94.4)
適用部位紅斑			18 例 (100)	18 例 (100)			18 例 (100)	18 例 (100)
発熱		1 例 (5.6)		1 例 (5.6)				
悪寒		1 例 (5.6)		1 例 (5.6)				
小計		2 件 1 例 (5.6)	35 件 18 例 (100)	37 件 18 例 (100)			35 件 18 例 (100)	35 件 18 例 (100)
＜呼吸器、胸郭及び縦隔障害＞								
咳嗽		1 例 (5.6)		1 例 (5.6)				
咽頭紅斑		1 例 (5.6)		1 例 (5.6)				
小計		2 件 1 例 (5.6)		2 件 1 例 (5.6)				
＜皮膚及び皮下組織障害＞								
接触性皮膚炎			11 例 (61.1)	11 例 (61.1)				
全身紅斑		1 例 (5.6)		1 例 (5.6)				
小計		1 件 1 例 (5.6)	11 件 11 例 (61.1)	12 件 12 例 (66.7)				
合 計								
発現件数		5 件	46 件	51 件			35 件	35 件
発現例数		1 例 (5.6)	18 例 (100)	18 例 (100)			18 例 (100)	18 例 (100)

2.7.6.2.6.6 結論

本治験では健常成人男性志願者 18 例を対象に、Finn-chamber 付き Scanpor®テープを用いて 5%SKA-01 クリームを 1、2、3 及び 6 時間密封塗布し、塗布後の皮膚安全性、特に本剤による投与局所部位の蒼白化及び紅斑の発現並びにその持続性を検討し、以下の事項が示唆された。

5%SKA-01 群は 18 例中 17 例（94.4%）が軽度の適用部位蒼白を示した。蒼白は 1、2 及び 3 時間貼布部位にそれぞれ 16 例（88.9%）、12 例（66.7%）及び 4 例（22.2%）認められ、貼布時間及び除去後時間が短いほどその頻度は高く、処置を施すことなしに貼布 4 時間後には全て消失した。また、5%SKA-01 群の 6 時間貼布部位、プラセボ群及び薬剤なし群では適用部位蒼白は認められなかった。外国での臨床試験においても、5%SKA-01 クリームの投与後比較的短時間（1～3 時間）に一過性の適用部位蒼白が認められており、本剤の薬理作用である血管平滑筋への収縮作用に起因するものと考えられた。

5%SKA-01 群は全症例が軽度の適用部位紅斑を示し、1、2、3 及び 6 時間貼布部位にそれぞれ 5 例（27.8%）、8 例（44.4%）、18 例（100%）及び 18 例（100%）認められ、貼布時間が長いほどその頻度は高かった。貼布時間別の紅斑は該当症例数の少なかった 1 時間貼布部位を除き、除去直後よりも数時間経過した後の方がその頻度が高かったが、処置を施すことなく貼布 24 時間後には大部分が消失していた。投与 24 時間後に紅斑が残っていた 3 例に関し、追跡調査を実施した所、全症例消失していた。また、紅斑の再発現が 3 例に認められたが、いずれも貼布 24 時間後の時点までには消失した。また、プラセボ群の 3 及び 6 時間貼布部位に各 1 例が除去直後のみに適用部位紅斑が認められ、薬剤なし群では当該症状は認められなかった。外国での臨床試験においても、5%SKA-01 クリームの投与 3 時間後以降に一過性の適用部位紅斑が認められており、本剤の薬理作用である血管平滑筋への拡張作用に起因するものと考えられた。

薬剤適用部位の皮膚刺激性に関し皮膚刺激指数（SI）を用いて評価した結果、5%SKA-01 群の 1 及び 2 時間貼布部位では皮膚刺激指数は 0 で皮膚刺激性を示さず、3 及び 6 時間貼布部位では 2.8 及び 11.1 と許容品とされる 15 以下の範囲であったことから、本剤の皮膚刺激性は低いと考えられる。また、プラセボ群及び薬剤なし群の皮膚刺激指数は全て 0 であったことから、本剤の基剤は皮膚刺激性を認めなかった。

有害事象は合計 51 件 18 例発現した。副作用は本剤の薬理作用である一過性の血管平滑筋の収縮、及び拡張作用に起因する適用部位蒼白 17 例及び適用部位紅斑 18 例のみであり、他の有害事象は本剤に起因するものではなかった。

以上より、5%SKA-01 クリームは皮膚刺激性、自他覚症状、生理学的検査、臨床検査において、本剤に起因する異常所見を認めなかったことから、皮膚安全性の面で臨床的に問題がないことが示された。

2.7.6.2.7 健常成人男子を対象とした SKA-01 の薬物動態試験（国内第 I 相臨床試験）（試験番号：SKA-01-03）：参考資料 ····· 5.3.3.1.2

健常成人男性を対象に 5%SKA-01 クリームの薬物動態を検討するために本試験を計画した。

本試験の概略を**表 2.7.6.2.7-1** に示した。

表 2.7.6.2.7-1 試験の概略＜試験番号：SKA-01-03＞

項　　目	内　　容
治験の標題	健常成人男子を対象とした SKA-01 の薬物動態試験（第 I 相）
識別番号	試験番号：SKA-01-03
治験の目的	SKA-01 の 2 時間単回塗布による安全性（副作用発現の有無）及び薬物動態（血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度）について健常成人男子志願者を対象として検討した。
治験の種類	オープン・漸増法試験
対　　象	健常成人男性
被 験 者 数	24 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ① 同意取得時の年齢が 20 歳以上、40 歳以下である健常成人男子 ② スクリーニング時及び治験薬塗布前日に実施した血液学的検査、血液生化学検査、尿検査における測定値が全て施設基準値内である者、又はこれら検査項目の一部の測定値が施設基準値を逸脱していた場合、治験責任医師又は治験分担医師が、その逸脱の程度を生理的変動の範囲内などの理由により、安全性の面から本治験の対象として問題ないと判断した者 ③ スクリーニング時及び治験薬塗布前日の体重が 50.0 kg 以上 80.0 kg 以下でかつ B.M.I.（Body Mass Index=[体重(kg)]/[身長(m)]^2）が 20 以上 27 以下（小数点以下四捨五入）の者 ④ スクリーニング時及び治験薬塗布前日に、塗布部位に皮膚炎、色素異常、外傷など、皮膚所見の評価に影響を与えるような状態がない者 ⑤ 治験薬及び本治験の目的・内容について十分な説明を受け、治験参加に文書での同意をした者 除外基準： ① 薬物等（特にリドカイン等アミド型局所麻酔薬）に対する過敏症又はアレルギーの既往歴のある者 ② 麻薬、薬物又はアルコール中毒の既往歴のある者 ③ 皮膚において、知覚過敏又は知覚鈍麻の既往歴のある者 ④ 治験薬塗布日前 2 週間以内に副腎皮質ホルモン剤の全身及び局所投与など本治験に影響及ぼすと考えられる薬剤を使用した者 ⑤ 治験薬塗布日前 4 箇月以内に他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた者 ⑥ 治験薬塗布日前 4 箇月以内に 400 mL 以上の採決をした者、又は治験薬塗布日

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td></td><td>前 2 箇月以内に 200 mL 以上の採血をした者
⑦ スクリーニング時に実施した HBs 抗原、HIV 抗体、HCV 抗体及び梅毒血清反応検査において陽性であった者
⑧ スクリーニング時及び治験薬塗布前日に実施した理学的検査において異常所見が認められた者
⑨ その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の被験者として不適格と判断した者</td></tr>
<tr><td>治験薬及び投与方法</td><td>治験薬：5%SKA-01 クリーム
投与方法：
以下の 4 群について、5%SKA-01 クリームを塗布部位に定められた用量で 2 時間密封塗布した。なお、顔面高用量群（10 g/100 cm^2）は他の群での安全性を確認した後に、実施した。
顔面低用量群：顔面（頬）部　2.5 g/25 cm^2、
顔面中用量群：顔面（頬）部　5 g/50 cm^2、
顔面高用量群：顔面（頬）部　10 g/100 cm^2
手背・前腕群：手背・前腕部　5 g/50 cm^2（手背部 2.5 g/25 cm^2 及び前腕部 2.5 g/25 cm^2）</td></tr>
<tr><td>観察項目／スケジュール</td><td>以下のスケジュールで観察・検査を行なった。なお、局所麻酔効果はピンプリック法（マンドリン線を用いて、できるだけ同じ強さで 3 回くぼみができる程度に軽く皮膚を刺激）により、薬剤塗布部位と非塗布部位の痛みを比較することにより行なった。

観察・検査、調査項目及び時期：
<table>
<tr><th rowspan="2">観察・検査項目</th><th rowspan="2">スクリーニング時※1</th><th rowspan="2">塗布前日</th><th colspan="12">1 日目</th><th>2 日目</th><th rowspan="2">追跡調査</th></tr>
<tr><th colspan="6">塗布後</th><th>除去直後</th><th colspan="5">除去後</th><th>除去後</th></tr>
<tr><td>塗布後時間(h)</td><td></td><td>-1 日</td><td>0</td><td>0.5</td><td>1</td><td>1.5</td><td>2</td><td>2.5</td><td>3</td><td>4</td><td>6</td><td>8</td><td>12</td><td>24</td><td></td></tr>
<tr><td>除去後時間(h)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>0</td><td>0.5</td><td>1</td><td>2</td><td>4</td><td>6</td><td>10</td><td>22</td><td></td></tr>
<tr><td>同意取得※2</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>被験者背景</td><td>○</td><td>◎</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>◎</td><td></td></tr>
<tr><td>塗布部位感覚試験</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>免疫血清学的検査</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>理学的検査</td><td>○</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td>△</td></tr>
<tr><td>一般臨床検査</td><td>○</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td>△</td></tr>
<tr><td>一般所見</td><td>○</td><td>○</td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>△</td></tr>
<tr><td>皮膚所見</td><td>○</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td>△</td></tr>
<tr><td>有害事象※3</td><td></td><td></td><td>◀</td><td>┈</td><td>┈</td><td>┈</td><td>┈</td><td>┈</td><td>┈</td><td>┈</td><td>┈</td><td>┈</td><td>┈</td><td>┈</td><td>▶</td></tr>
<tr><td>局所麻酔効果</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td>▲</td><td>▲</td></tr>
<tr><td>血漿中濃度</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td></td></tr>
</table>
△：有害事象発生等により必要であると判断された場合に実施.
◎：体重、B.M.I.のみ測定
※1：スクリーニング時検査は、治験薬塗布前 30 日以内（-30～-2 日）に終了する。
※2：被験者からの同意取得はスクリーニング検査の前に行う。
※3：有害事象は、止むを得ない理由がない限り被験者の安全を確認するまで追跡する。
▲：塗布 12 時間後効果「あり」の場合に実施し、必要に応じて追跡調査も行う。</td></tr>
</table>

項　　目	内　　容
評価項目	・ 主要評価項目 安全性：副作用発現の有無 薬物動態：血漿中薬物濃度及び薬物速度論的パラメータ ・ 副次評価項目 安全性：塗布部位の皮膚反応 有効性：局所麻酔効果
統計解析手法	安全性については、本治験に参加し治験薬が投与された全ての被験者を解析対象とした。また、有効性及び薬物動態については治験薬が割付けられた症例のうち、解析すべきデータが存在しない症例、割付けられた薬剤が未投薬であることが明らかな症例を除いた集団を解析対象とした。 ①　薬物動態 血漿中薬物濃度について、各用量群について記述統計量を算出した。また、個々の被験者及び各用量群別平均値の経時的推移図を作成した。薬物動態パラメータはAUC_{0-12}、AUC_{0-24}、AUC_{last}、AUC_{inf}、C_{max}、T_{max}、kel、$t_{1/2}$をノンコンパートメントモデル解析により求めた。 ②　安全性 有害事象及び副作用について、用量群、程度毎の発現数と発現率を求めた。臨床検査及び理学的検査について、用量群毎に要約統計量を算出した。 ③　有効性 用量群毎に局所麻酔効果の判定結果の度数及びその割合を集計表とした。
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験実施期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
公表文献	川島眞．リドカインおよびプロピトカイン共融混合物のクリーム剤（SKA-01）の薬物動態試験．臨床医薬．2012; 28(4): 253-264.

2.7.6.2.7.1　症例の内訳

本試験の症例の内訳を**図 2.7.6.2.7-1** に示した。中止や治験実施計画書からの逸脱した症例は無く、全例が解析対象症例となった。

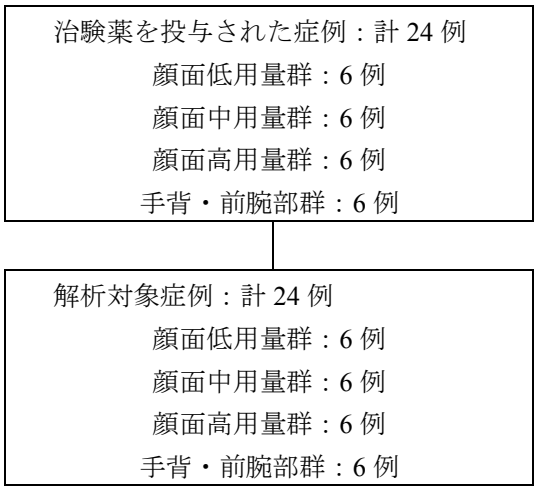


図 2.7.6.2.7-1　症例の内訳＜試験番号：SKA-01-03＞

2.7.6.2.7.2　被験者背景

本試験の被験者背景を**図 2.7.6.2.7-2** に示した。

図 2.7.6.2.7-2　被験者背景＜試験番号：SKA-01-03＞（5.3.3.1.2　表 11.2 の改変）

Step	群		年齢(歳)	身長(cm)	体重(kg)	B.M.I(kg/m^2)
1	顔面低用量群（6 例）	平均	25.2	169.75	64.97	22.5
		SD	2.1	6.68	7.66	2.2
		最大	28	181.3	75.2	26.0
		中央値	25.0	167.85	65.25	22.0
		最小	22	163.2	56.1	20
	顔面中用量群（6 例）	平均	22.2	170.22	62.77	21.5
		SD	1.0	5.12	6.83	1.9
		最大	23	179.5	74.0	25.0
		中央値	22.5	167.55	60.75	21.0
		最小	21	166.5	56.6	20
	手背・前腕部群（6 例）	平均	28.0	171.47	64.43	22.0
		SD	5.6	6.56	6.75	1.1
		最大	34	179.0	72.6	23
		中央値	29.0	171.50	65.30	22.0
		最小	21	164.0	55.8	21
2	顔面高用量群（6 例）	平均	23.0	169.27	64.18	22.3
		SD	1.5	3.85	8.92	2.2
		最大	24	173.5	79.5	26
		中央値	23.5	170.30	62.30	22.0
		最小	20	162.5	53	20

2.7.6.2.7.3 薬物動態の結果

顔面低用量群（2.5 g/25 cm^2）、顔面中用量群（5 g/50 cm^2）及び顔面高用量群（10 g/100 cm^2）の平均血漿中リドカイン濃度及びプロピトカイン濃度の経時的推移をそれぞれ**図 2.7.6.2.7-3**、**図 2.7.6.2.7-4** に示した。顔面塗布群の平均血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度は、3 群ともおよそ塗布 2 時間後にピーク値が認められ、薬剤除去後、急速に低下した。なお、血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度の測定限界値下限はそれぞれ 0.469 ng/mL 及び 0.441 ng/mL であった。

手背・前腕部群（5 g/50 cm^2）の平均血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度の経時的推移を同じ塗布用量の顔面中用量群のそれと重ね合わせた結果を、それぞれ**図 2.7.6.2.7-5**、**図 2.7.6.2.7-6** に示した。手背・前腕部群の平均血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度のピーク値は、いずれも顔面中用量群と比較して低い値を示した。また、顔面中用量群では塗布 30 分後に血漿中にリドカイン及びプロピトカインが検出され、2 時間周辺でピーク値に達し、薬剤除去後、濃度が急速に低下するのに対し、手背・前腕部群では塗布 1.5 時間後から検出され、4 時間周辺（薬剤除去後 2 時間）でピーク値に達した後、緩やかに濃度が低下した。

血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度から求めた薬物動態パラメータについて、塗布群毎の記述統計量を**表 2.7.6.2.7-2**、**表 2.7.6.2.7-3** に示した。

血漿中リドカイン濃度の C_{max}（平均±SD）は、顔面低用量群、顔面中用量群、顔面高用量群及び手背・前腕部群でそれぞれ 42.3±27.5 ng/mL、62.3±15.9 ng/mL、98.9±21.8 ng/mL 及び 8.2±1.6 ng/mL であり、AUC_{last}（平均±SD）は、それぞれ 142.5±71.2 ng・h/mL、259.2±83.5 ng・h/mL、440.1±68.2 ng・h/mL 及び 75.0±7.8 ng・h/mL であった。顔面塗布群の C_{max} 及び AUC_{last} は、塗布用量の増加とともに増加する傾向が見られた。なお、全ての塗布群の中で手背・前腕部群の C_{max} 及び AUC_{last} は最も低値であった。T_{max}（平均±SD）は顔面低用量群、顔面中用量群、顔面高用量群及び手背・前腕部群でそれぞれ 1.6±0.5 h、1.8±0.4 h、2.1±0.2 h 及び 4.8±1.8 h であり、手背・前腕部群では遅延する傾向が見られた。$t_{1/2}$（平均±SD）はそれぞれ 3.2±0.9 h、3.6±0.8 h、4.1±0.4 h 及び 5.9±1.4 h で手背・前腕部群が最も長かった。また、本治験で C_{max} 及び AUC_{last} が最も高かったのはいずれも顔面高用量群の被験者であり、その C_{max} 及び AUC_{last} は、それぞれ 134.0 ng/mL 及び 566.6 ng・h/mL（いずれも被験者識別コード 402）であった。

血漿中プロピトカイン濃度の C_{max} は、顔面低用量群、顔面中用量群、顔面高用量群及び手背・前腕部群でそれぞれ 26.7±16.0 ng/mL、35.1±8.9 ng/mL、60.1±8.4 ng/mL 及び 5.4±1.8 ng/mL であり、AUC_{last} は、それぞれ 79.1±33.5 ng・h/mL、118.1±27.4 ng・h/mL、222.4±16.4 ng・h/mL 及び 33.4±5.2 ng・h/mL であった。顔面塗布群の C_{max} 及び AUC_{last} は、塗布用量の増加とともに増加する傾向が見られた。なお、全ての塗布群の中で手背・前腕部群の C_{max} 及び AUC_{last} は最も低値であった。T_{max} は顔面低用量群、顔面中用量群、顔面高用量群及び手背・前腕部群でそれぞれ 1.8±0.5 h、1.6±0.5 h、1.9±0.4 h 及び 3.8±0.4 h であり、手背・前腕部群では遅延する傾向が見られた。$t_{1/2}$（平均±SD）はそれぞれ 2.0±0.4 h、2.4±0.5 h、2.4±0.4 h 及び 4.1±1.8 h で手背・前腕部群が最も長かった。また、本治験で C_{max} 及び AUC_{last} が最も高かったのはいずれも顔面高用量群の被験者であり、その C_{max} 及び AUC_{last} は、それぞれ 74.7 ng/mL（被験者識別コード 402）及び 249.2 ng・hr/mL（被験者識別コード 406）であった。

各塗布群の血漿中濃度の C_{max} 及び AUC_{last} の平均値は、いずれの塗布群においてもリドカインに比べてプロピトカインで低い値を示した。

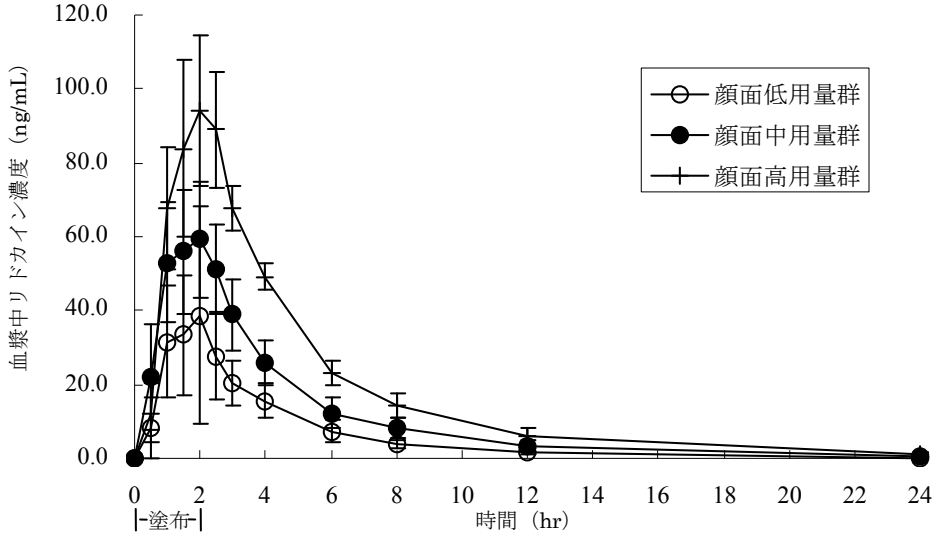


図 2.7.6.2.7-3　顔面塗布群の平均血漿中リドカイン濃度の経時的推移（各群 n=6）
＜試験番号：SKA-01-03＞（5.3.3.1.2　図 11.4.1.1.1 の改変）

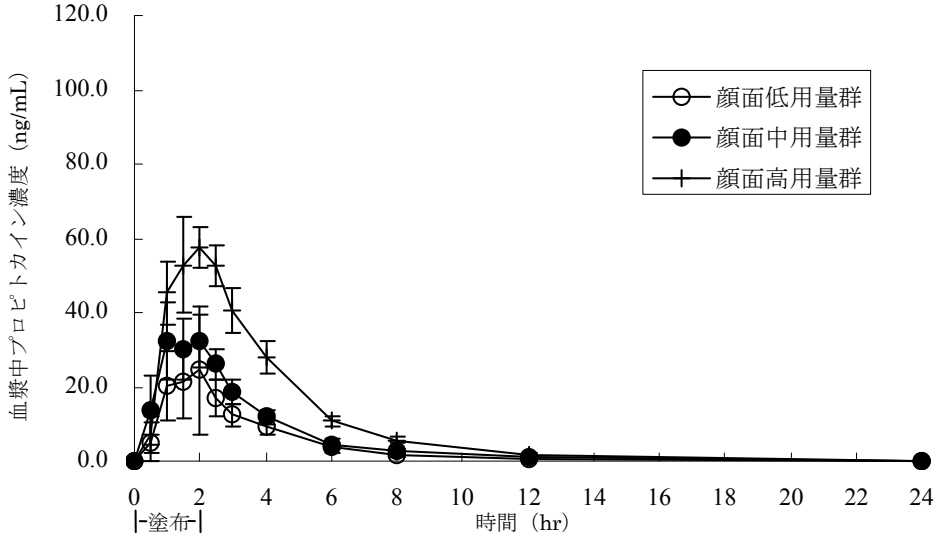


図 2.7.6.2.7-4　顔面塗布群の平均血漿中プロピトカイン濃度の経時的推移（各群 n=6）
＜試験番号：SKA-01-03＞（5.3.3.1.2　図 11.4.1.1.2 の改変）

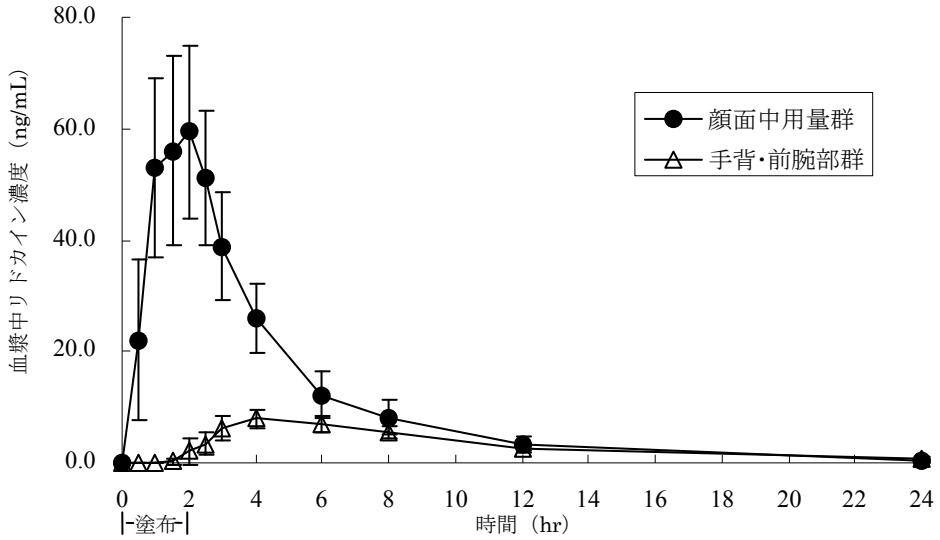


図 2.7.6.2.7-5　顔面中用量群と手背・前腕部群の平均血漿中リドカイン濃度の経時的推移
（各群 n=6）＜試験番号：SKA-01-03＞（5.3.3.1.2　図 11.4.1.1.3 の改変）

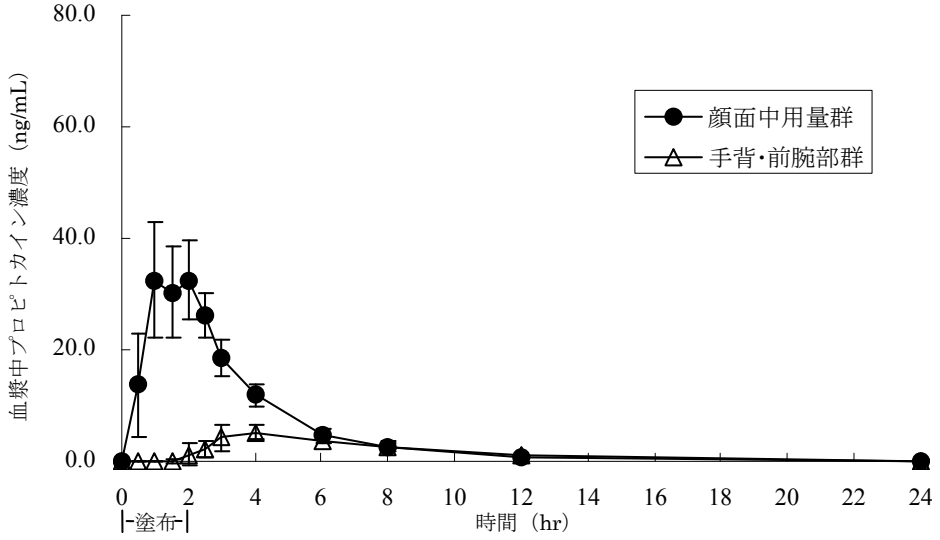


図 2.7.6.2.7-6　顔面中用量群と手背・前腕部群の平均血漿中プロピトカイン濃度の経時的推移
（各群 n=6）＜試験番号：SKA-01-03＞（5.3.3.1.2　図 11.4.1.1.4 の改変）

表 2.7.6.2.7-2 薬物動態パラメータ（リドカイン）

＜試験番号：SKA-01-03＞（5.3.3.1.2 表 11.4.1.2 の改変）

群		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-12} (ng･h/mL)	AUC_{0-24} (ng･h/mL)	AUC_{last} (ng･h/mL)	AUC_{inf} (ng･h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	kel (1/h)
顔面低用量群（6 例）	平均	42.2500	1.59	138.557	149.844	142.452	148.714	3.19613	0.23309
	SD	27.5389	0.50	62.340	68.556	71.212	70.502	0.93481	0.06744
	最大	95.400	2.0	255.58	278.95	278.95	281.99	4.2764	0.3165
	中央値	32.4500	1.75	125.025	137.415	125.025	135.584	3.06528	0.22875
	最小	18.200	1.0	71.08	76.87	71.08	74.89	2.1903	0.1621
顔面中用量群（6 例）	平均	62.2667	1.84	244.159	266.348	259.248	266.786	3.62206	0.19933
	SD	15.8585	0.41	68.487	78.368	83.521	82.445	0.75687	0.04641
	最大	90.200	2.0	377.52	418.62	418.62	426.27	4.4980	0.2788
	中央値	56.8500	2.00	232.273	249.307	242.977	248.213	3.69153	0.19038
	最小	45.700	1.0	184.38	198.00	184.38	195.05	2.4860	0.1541
顔面高用量群（6 例）	平均	98.8500	2.10	398.892	440.095	440.095	446.097	4.09991	0.17048
	SD	21.8322	0.20	52.386	68.172	68.172	71.583	0.42251	0.01653
	最大	134.000	2.5	495.12	566.64	566.64	579.35	4.8429	0.1911
	中央値	91.1500	2.02	383.240	414.614	414.614	419.231	4.03280	0.17196
	最小	75.200	2.0	355.74	388.29	388.29	391.48	3.6264	0.1431
手背・前腕部群（6 例）	平均	8.2283	4.83	54.393	75.037	75.037	82.847	5.89796	0.12273
	SD	1.5693	1.83	7.167	7.817	7.817	9.188	1.41626	0.02621
	最大	10.100	8.0	63.11	86.45	86.45	95.53	8.1333	0.1457
	中央値	8.0900	4.00	54.511	74.041	74.041	81.615	5.29588	0.13189
	最小	5.840	3.0	44.49	67.50	67.50	73.24	4.7579	0.0852

表 2.7.6.2.7-3 薬物動態パラメータ（プロピトカイン）

＜試験番号：SKA-01-03＞（5.3.3.1.2 表 11.4.1.2 の改変）

群		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-12} (ng･h/mL)	AUC_{0-24} (ng･h/mL)	AUC_{last} (ng･h/mL)	AUC_{inf} (ng･h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	kel (1/h)
顔面低用量群（6 例）	平均	26.6500	1.84	79.981	82.771	79.114	81.590	1.99290	0.35840
	SD	16.0459	0.52	32.711	34.880	33.534	33.679	0.38998	0.06607
	最大	57.500	2.5	141.88	148.24	141.88	145.21	2.6507	0.4535
	中央値	21.8000	2.01	72.647	76.223	72.647	74.609	1.92857	0.35950
	最小	13.600	1.0	47.53	47.53	44.95	48.18	1.5286	0.2615
顔面中用量群（6 例）	平均	35.0833	1.59	118.073	123.151	118.073	121.059	2.39734	0.29963
	SD	8.9455	0.49	27.422	28.626	27.422	28.012	0.49015	0.06219
	最大	46.500	2.0	167.76	176.04	167.76	172.81	3.0323	0.3836
	中央値	32.2000	1.75	115.638	119.682	115.638	117.449	2.38610	0.29165
	最小	26.200	1.0	90.15	94.53	90.15	93.34	1.8070	0.2286
顔面高用量群（6 例）	平均	60.0833	1.93	222.368	233.478	222.368	228.982	2.40759	0.29479
	SD	8.4217	0.38	16.437	17.936	16.437	17.673	0.41259	0.04932
	最大	74.700	2.5	249.22	262.42	249.22	256.75	3.1247	0.3763
	中央値	59.5000	2.02	219.846	228.546	219.846	224.258	2.36574	0.29300
	最小	52.000	1.5	202.82	213.32	202.82	209.00	1.8418	0.2218
手背・前腕部群（6 例）	平均	5.4283	3.83	29.987	37.099	33.415	37.619	4.07926	0.19463
	SD	1.7742	0.41	3.712	2.999	5.210	4.943	1.81251	0.06854
	最大	8.640	4.0	36.33	40.34	40.34	43.90	7.0783	0.2764
	中央値	5.1550	4.00	29.792	36.895	33.808	37.018	3.20144	0.21651
	最小	3.530	3.0	26.17	32.19	26.55	30.89	2.5075	0.0979

2.7.6.2.7.4 局所麻酔効果の結果

局所麻酔効果「あり」の症例数を**表 2.7.6.2.7-4** に示した。顔面塗布群では、薬剤除去直後（塗布 2 時間後）において、全ての被験者で局所麻酔効果が認められ、塗布 3 時間後までは、それぞれ 6 例中 5～6 例の被験者で局所麻酔効果が認められた。いずれの塗布用量においても塗布 12 時間後には全ての被験者で局所麻酔効果が消失した。

手背・前腕部群では、薬剤除去直後（塗布 2 時間後）において、「手背」部位でのみ効果が認められなかった 1 例を除く 6 例中 5 例の被験者の「手背」及び「前腕部」部位に局所麻酔効果が認められた。その後、塗布 2.5 時間及び 3 時間後の時点では全ての被験者で局所麻酔効果が認められ、また、塗布 12 時間後においても 50%（6 例中 3 例）の被験者の「手背」及び「前腕部」の両方に局所麻酔効果が認められた。塗布 24 時間後には全ての被験者で局所麻酔効果が消失した。

表 2.7.6.2.7-4 局所麻酔効果「あり」[※1]症例数＜試験番号：SKA-01-03＞
（5.3.3.1.2 表 14.2.2 の改変）

群	塗布部位	例数	塗布後時間				
			2 時間	2.5 時間	3 時間	12 時間	24 時間[※2]
顔面低用量群	顔面	6	6 (100%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	0 (0%)	－
顔面中用量群	顔面	6	6 (100%)	6 (100%)	5 (83.3%)	0 (0%)	－
顔面高用量群	顔面(右)・頚部(右)	6	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	0 (0%)	－
	顔面(左)・頚部(左)	6	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	0 (0%)	－
手背・前腕部群	手背	6	5 (83.3%)	6 (100%)	6 (100%)	3 (50.0%)	0 (0%)
	前腕部	6	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	3 (50.0%)	0 (0%)

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

※2： 塗布後 12 時間の時点で局所麻酔効果が持続している場合のみに実施

2.7.6.2.7.5 安全性の結果

本試験における有害事象を**表 2.7.6.2.7-5** に示した。有害事象は 24 例中 23 例（95.8%）で発現し、その全てが「軽度」、「重篤ではない」と判定された。また、全ての有害事象が治験薬との因果関係は「関連あり」もしくは「関連あるかもしれない」と判定され、副作用に分類された。

治験薬塗布後、紅斑、蒼白化のいずれか又は両方が 24 例中 23 例の被験者に認められた。いずれも本剤に起因する薬理作用と判断され、治験薬との因果関係は「関係あり」とし副作用と判定された。23 例のいずれの被験者においても、紅斑、蒼白化は軽度であり処置なしに塗布 24 時間後までに消失した。

臨床検査において、顔面高用量群の 1 例で治験薬塗布 24 時間後に軽度で一過性の ALT 増加を認め、副作用と判定された。これ以外の施設基準値逸脱については、いずれも生理的変動内であり、問題となる臨床検査値の異常は認められなかった。また、理学的検査、体重・B.M.I.、一般所見においても異常所見又は異常は認められず、本治験では、アレルギー症状や両局所麻酔薬の中枢神経及び心血管系への作用によると考えられる全身性の副作用は発現しなかった。

表 2.7.6.2.7-5 有害事象 ＜試験番号：SKA-01-03＞
（5.3.3.1.2 表 14.3.1.1 の改変）

群 / 発現症状	顔面 低用量群 (6 例)	顔面 中用量群 (6 例)	顔面 高用量群 (6 例)	手背・ 前腕部群 (6 例)	合 計 (24 例)
＜臨床検査＞					
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加			1 件 1 例 (16.7%)		1 件 1 例 (4.2%)
小計			1 件 1 例 (16.7%)		1 件 1 例 (4.2%)
＜全身障害及び投与局所様態＞					
適用部位紅斑	6 件 6 例 (100%)	6 件 6 例 (100%)	6 件 6 例 (100%)	6 件 5 例 (83.3%)	24 件 23 例 (95.8%)
適用部位蒼白	2 件 2 例 (33.3%)	2 件 2 例 (33.3%)	1 件 1 例 (16.7%)	3 件 3 例 (50.0%)	8 件 8 例 (33.3%)
小計	8 件 6 例 (100%)	8 件 6 例 (100%)	7 件 6 例 (100%)	9 件 5 例 (83.3%)	32 件 23 例 (95.8%)
合 計					
発現件数	8 件	8 件	8 件	9 件	33 件
発現例数	6 例 (100%)	6 例 (100%)	6 例 (100%)	5 例 (83.3%)	23 例 (95.8%)

2.7.6.2.7.6 結論

本試験の薬物動態試験成績と海外で実施された臨床薬理試験成績を比較するために、海外及び本試験の被験者における薬物動態パラメータを**表 2.7.6.2.7-6** に示した。いずれの塗付時間も 2 時間である。

表 2.7.6.2.7-6 本試験（SKA-01-03）と海外試験（86-EM03）における薬物動態パラメータ
＜試験番号：SKA-01-03＞（5.3.3.1.2 表 13 の改変）

部位 （塗布用量）	例数	成 分	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12} (ng･h/mL)	T_{max} (h)
			平均±SD	平均±SD	中央値
海外 顔面塗布群 (10 g/100 cm^2)	10	リドカイン	160±47	627±240	2.5
		プロピトカイン	60±28	141±79	2.5
本治験 顔面高用量群 (10 g/100 cm^2)	6	リドカイン	98.9±21.8	398.9±52.4	2.0
		プロピトカイン	60.1±8.4	222.4±16.4	2.0
海外 前腕部塗布群 (10 g/100 cm^2)	10	リドカイン	21±17	100±124	4.0
		プロピトカイン	<10	—	—
本治験 手背・前腕部群 (5 g/50 cm^2)	6	リドカイン	8.2±1.6	54.4±7.2	4.0
		プロピトカイン	5.4±1.8	30.0±3.7	4.0

—：算出せず

本試験での顔面高用量群 6 例（10 g/100 cm^2）と海外の顔面塗布群 10 例（10 g/100 cm^2）を比較すると、血漿中両局所麻酔薬濃度はいずれも治験薬除去直後（塗布 2 時間後）にピーク値が認められ、治験薬除去後急速に低下し、経時的推移パターンはほぼ類似した。また、本試験の手背・前腕部群 6 例（5 g/50 cm^2）及び海外の前腕部塗布群 10 例（10 g/100 cm^2）のリドカインの T_{max} は、いずれも 4 時間で、顔面部塗布群より遅延していた。手背・前腕部でのリドカインの吸収速度は顔面部位よりも遅いことが示唆された。なお、顔面部塗布群で本邦と海外の薬物動態の成績を比べると、リドカインの $AUC_{0\text{-}12}$ は海外の方が高く、プロピトカインの $AUC_{0\text{-}12}$ では本邦の方が高かった。

海外では上記以外にも幾つかの薬物動態及び PK/PD 試験が実施されているが、いずれの試験成績においても、本剤塗布後の血漿中のプロピトカイン濃度はリドカイン濃度よりも低い。これはプロピトカインの分布容積がリドカインと比べ約 1.8 倍と大きく、プロピトカインの分布相の半減期（$t_{1/2}\alpha$）がリドカインの約 1/2 であることが原因であると考えられている。本成績においても、血漿中のプロピトカイン濃度はリドカイン濃度よりも低く、この点では海外での成績と類似していた。

本剤の局所麻酔効果は、本邦の顔面塗布群では本剤除去直後から塗布 3 時間後まで、各群とも 6 例中 5～6 例の被験者に認められ、塗布 12 時間後までに全ての被験者で消失した。また、手背・前腕部群では塗布 3 時間後は全症例に、塗布 12 時間後も半数症例に局所麻酔効果が認められた。塗布部位による局所麻酔効果の差はなかった。本治験では局所麻酔効果を副次的に評価したが、本剤が予想される適応症において治験薬除去後から少なくとも 1 時間程度は持続し、その後消失するという望ましい局所麻酔効果プロファイルを有することが示唆された。

安全性について、治験期間中、全被験者において中止・脱落症例はなく、死亡や重篤な有害事象も認められず、本剤の安全性と良好な忍容性が確認された。副作用として、本剤の薬理作用に起因した皮膚局所での紅斑又は蒼白化がほぼ全症例に認められたが、いずれも軽度であり処置なしで塗布 24 時間後までに消失した。また、軽度で一過性の ALT 増加を 1 例に認めたが、他の検査・所見において異常は認められなかった。本剤によるアレルギー症状や両局所麻酔薬の中枢神経及び心血管系への作用によると考えられる全身性の副作用は認められなかった。

以上の結果から、5%SKA-01 クリームの有効成分であるリドカイン及びプロピトカインの両局所麻酔薬の血漿中濃度の経時的推移パターンは、海外での成績とほぼ類似しており、薬物動態学的プロファイルにも海外との共通点が認められた。なお、本剤の有効性について、予想される適応症における望ましいプロファイルが示唆された。また、いずれの群の被験者においても、血漿中両局所麻酔薬濃度の和は毒性発現濃度 5000 ng/mL を遥かに下回る濃度で推移していたことが確認された。安全性試験成績では、本剤の薬理作用に基づく軽度で一過性の局所反応は認められたものの、全身性の副作用は認められず、安全性と良好な忍容性が確認された。

2.7.6.2.8 新生児の割礼における薬物動態、安全性及び有効性の検討試験（報告書番号：802-540-LC-0103）：参考資料 ····· 5.3.3.1.3

割礼を実施する新生児を対象に 5%SKA-01 クリーム塗布による薬物動態、安全性及び有効性を検討するために本試験を計画した。

本試験の概略を**表 2.7.6.2.8-1** に示した。

表 2.7.6.2.8-1 試験の概略＜報告書番号：802-540-LC-0103＞

項　　目	内　　容
治験の標題	新生児の割礼における 5%SKA-01 クリームの薬物動態､安全性及び有効性の検討試験
識別番号	試験番号：051-17、報告書番号：802-540-LC-0103
治験の目的	割礼予定の正期産新生児を対象に、5%SKA-01 クリームを使用した際のリドカイン、プロピトカイン及び *o*-トルイジンの血漿中濃度、メトヘモグロビン濃度並びに局所麻酔効果を検討した。
治験の種類	ランダム化二重盲検並行群間比較試験
対　　象	割礼を施行する正期産新生児
被 験 者 数	目標症例数：60 例、実施症例数：68 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ・ 割礼施行時に健康な者 ・ 生後 5 日以内に割礼を施行予定の者 ・ 割礼後は 24 時間入院予定の者 ・ 正期産（在胎 38 週～42 週）の者 ・ アプガースコア※が 2 回とも正常（7～10 点）な者 ・ 割礼時の体重が 2800 g 以上の者 ・ 白色人種の者 ・ 割礼施行前にビタミン K を投与された者 ・ 親から文書にて同意取得した者 除外基準： ・ 臨床的に重要な新生児黄疸の者 ・ アミド型局所麻酔薬又は 5%SKA-01 クリームに含まれる成分に対する過敏症の既往歴又はその疑いがある者 ・ 先天性又は特発性のメトヘモグロビン血症の者 ・ メトヘモグロビン血症を誘導する薬剤を使用する者 ・ 割礼施行前 12 時間以内に鎮痛又は鎮静を実施された者 ※：アプガースコアとは 5 項目（皮膚の色調、心拍数、刺激に対する反射、筋緊張、呼吸）を生後 1 分と 5 分の計 2 回評価して点数化し、新生児の状態を診断する評価方法
治験薬及び投与方法	治験薬：5%SKA-01 クリーム、プラセボ 投与方法：

項　　目	内　　容
	割礼予定の包皮を試験部位として、治験薬 1 g を 60～80 分間密封塗布した。
観察項目／スケジュール	メトヘモグロビン濃度測定： ・ 被験者は治験薬塗布後 1、2、4、6、10、18 時間の 6 種類の採血時間帯のうちランダムに 1 つの時間帯に割り付けられ、ヒールカット採血又は静脈採血により血液を採取し、メトヘモグロビン濃度を測定した。 薬物濃度測定： ・ メトヘモグロビン濃度測定と同様に採血し、リドカイン、プロピトカイン及び *o*-トルイジンの血漿中濃度を測定した。 有効性： ・ 割礼施行時の被験者の様子をビデオ撮影し、ビデオにて割礼時の痛みを評価者が観察して NFCS※1、NIPS※2 及び啼泣時間を評価した。 安全性： ・ 有害事象の有無及び程度を評価した。 ・ 皮膚局所反応を観察し、蒼白、紅斑、浮腫について 4 段階（なし、軽度、中等度、高度）で評価した。 ※1：NFCS（Neonatal Facial Coding System）は顔の表情を 10 項目で評価し、0～10 点でスコア化する。 ※2：NIPS（Neonatal Infant Pain Scale）は顔の表情に加えて体の動き、呼吸パターン、覚醒状態も含めて評価し、0～7 点でスコア化する。
評価項目	メトヘモグロビン濃度測定： ・ 血中メトヘモグロビン濃度 薬物濃度測定： ・ リドカイン、プロピトカイン及び *o*-トルイジンの血漿中濃度 有効性： ・ 評価者による割礼時の局所麻酔効果の評価（NFCS、NIPS、啼泣時間） 安全性： ・ 有害事象の有無 ・ 皮膚局所反応
統計解析手法	メトヘモグロビン濃度：Student's t 検定、有効性：多変量分散分析
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]カナダ）
治験実施期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月
公表文献	なし

2.7.6.2.8.1 症例の内訳

本試験には、割礼予定の正期産新生児 68 例が組み入れられた。All Patient Treated（APT）解析対象は 59 例であり、薬物濃度測定を目的に追加で 5%SKA-01 群に組み入れられた 8 例を含めた計 9 例は APT 解析から除外とした。

本試験の症例の内訳を**図 2.7.6.2.8-1** に示した。

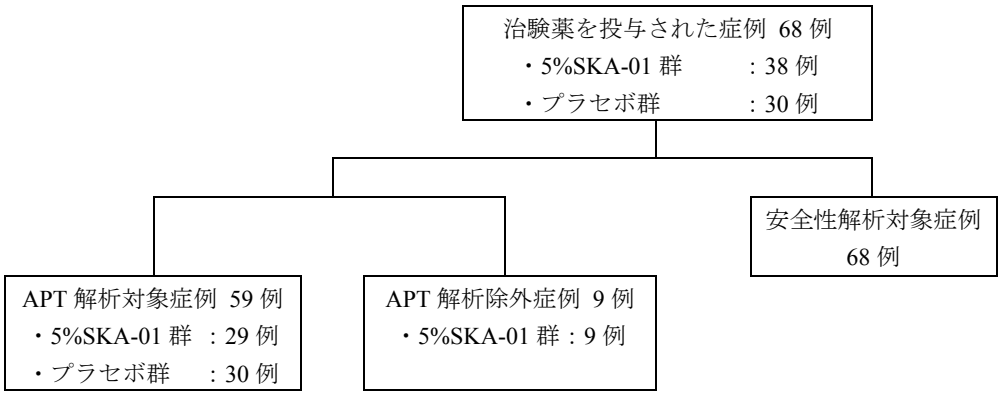


図 2.7.6.2.8-1 症例の内訳＜報告書番号：802-540-LC-0103＞
（5.3.3.1.3 Figure 1 の改変）

2.7.6.2.8.2 被験者背景

本試験に組み入れられた 68 症例の被験者背景を**表 2.7.6.2.8-2** に示した。

表 2.7.6.2.8-2 被験者背景＜報告書番号：802-540-LC-0103＞
（5.3.3.1.3 Table 2、Table 3 の改変）

項目		5%SKA-01 群 （n=38）	プラセボ群 （n=30）
年齢	平均±SD （範囲）	生後 1.3±0.8 日 （生後 0～4 日）	生後 1.6±0.9 日 （生後 0～4 日）
体重	平均±SD （範囲）	3604.1±401.3 g （2870～4590 g）	3547.9±442.4 g （2835～4763 g）
塗布時間※	平均±SD （範囲）	67.1±7.5 分 （60～86 分）	69.6±8.1 分 （60～80 分）

※：塗布時間は APT 解析の 59 例（5%SKA-01 群：29 例、プラセボ群：30 例）を対象に算出

2.7.6.2.8.3 メトヘモグロビン濃度測定の結果

本試験に組み入れられた 68 症例について、治験薬塗布後のメトヘモグロビン濃度及びその推移を**表 2.7.6.2.8-3** 及び**図 2.7.6.2.8-2** に示した。

メトヘモグロビン濃度を治験薬塗布後 1 時間から 18 時間まで測定した結果、メトヘモグロビン濃度は両群間で有意差は認められず（Student's t 検定）、ほとんどの症例が正常範囲と考えられる 2%以下であった。2%を超えた症例も毒性を示すレベル（20～30%）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はみられなかった。また、5%SKA-01 群の 4 例でメトヘモグロビン濃度が 0%であった。

表 2.7.6.2.8-3　治験薬塗布後のメトヘモグロビン濃度
＜報告書番号：802-540-LC-0103＞（5.3.3.1.3　Laboratory Examinations の改変）

	例数	メトヘモグロビン濃度 平均値（最小～最大）
5 %SKA-01 群	38	1.31%（0～3.1%）
プラセボ群	30	1.34%（1.0～1.9%）

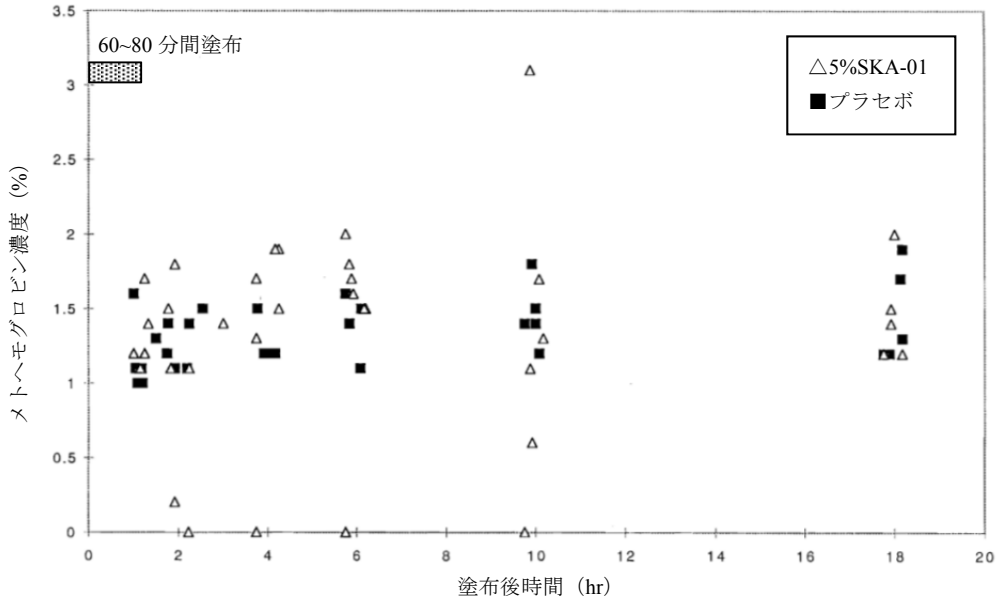


図 2.7.6.2.8-2　メトヘモグロビン濃度の推移＜報告書番号：802-540-LC-0103＞
（5.3.3.1.3　Appendix 10 Fig. 2d の改変）

2.7.6.2.8.4　薬物濃度測定の結果

5%SKA-01 クリームを塗布した 38 例について、血漿中リドカイン、プロピトカイン及び *o*-トルイジン濃度を**表 2.7.6.2.8-4** に示した。

5%SKA-01 クリームを塗布した 38 例の血漿中薬物濃度を治験薬塗布後 18 時間まで測定した結果、最大の血漿中濃度はリドカインが 135.1 ng/mL、プロピトカインが 106.7 ng/mL であり、中枢神経系の毒性発現濃度である 5000 ng/mL よりも低いものであった。また、38 例中 17 例でプロピトカインが定量下限未満であり、プロピトカインの代謝産物である *o*-トルイジンは 38 例全例で定量下限未満であった。本試験における定量下限はいずれも 20 ng/mL であった。

表 2.7.6.2.8-4 血漿中薬物濃度＜報告書番号：802-540-LC-0103＞
（5.3.3.1.3 Summary of Results 及び Laboratory Examinations の改変）

	リドカイン	プロピトカイン	*o*-トルイジン
血漿中薬物濃度	21.0～135.1 ng/mL	23.51～106.7 ng/mL※1	定量下限未満※2

※1：38 例中 17 例が定量下限未満
※2：38 例全例が定量下限未満

2.7.6.2.8.5 有効性の結果

APT 解析対象 59 例について有効性を評価した。NFCS 及び啼泣時間の評価において、プラセボ群に比べて 5%SKA-01 群で局所麻酔効果が有意に高かった（多変量分散分析；$P<0.05$）。一方、NIPS では有意差は認められなかった（多変量分散分析；$P>0.05$）。

2.7.6.2.8.6 安全性の結果

入院又は入院延長による重篤な有害事象が 4 例発生した。発熱が 2 例、新生児黄疸が 2 例であり、いずれも軽度で回復を確認した。治験薬との因果関係は全て否定された。

皮膚局所反応について、蒼白が 5%SKA-01 群で 12 例、プラセボ群で 4 例観察された。浮腫は 5%SKA-01 群で 1 例観察された。いずれも一過性で軽度であった。

2.7.6.2.8.7 結論

正期産新生児 68 例（生後 0～4 日）を対象に包皮へ 5%SKA-01 クリーム又はプラセボ 1 g を 60～80 分間塗布し、メトヘモグロビン濃度を測定した結果、ほとんどの症例が正常範囲と考えられる 2%以下であり、5%SKA-01 群とプラセボ群で有意差は認められなかった。

血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度は中枢神経系の毒性発現濃度である 5000 ng/mL よりも低いものであった。*o*-トルイジンは全例で定量下限未満であった。

有効性（NFCS 及び啼泣時間）はプラセボ群に比べて 5%SKA-01 群で有意に高かった。また、皮膚局所反応は両群間で有意差は認められなかった。

正期産新生児における割礼時の局所麻酔剤として 5%SKA-01 クリーム 1 g 塗布は安全かつ有用である。

2.7.6.2.9 新生児及び乳児（生後 0～3 箇月）の正常皮膚における安全性の検討試験（報告書番号：802-540-LC-0097）：参考資料……5.3.3.1.4

新生児及び乳児の正常皮膚において 5%SKA-01 クリームの安全性を検討するために本試験を計画した。

本試験の概略を表 2.7.6.2.9-1 に示した。

表 2.7.6.2.9-1 試験の概略＜報告書番号：802-540-LC-0097＞

項　目	内　容
治験の標題	新生児及び乳児（生後 0～3 箇月）の正常皮膚における 5%SKA-01 クリームの安全性の検討試験
識別番号	試験番号：[redacted]EM24、報告書番号：802-540-LC-0097
治験の目的	正期産新生児及び乳児（生後 0～3 箇月）を対象に、正常皮膚に 5%SKA-01 クリームを使用した際のメトヘモグロビン濃度を検討した。
治験の種類	ランダム化二重盲検並行群間比較試験
対　象	正期産新生児及び乳児
被験者数	目標症例数 60 例、実施症例数 47 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ・ 生後 0～3 箇月の者 ・ 正期産の者（在胎 37～42 週）又は在胎 32～36 週で産まれて修正 37 週を過ぎた者 ・ 体重が 2800 g 以上の者 ・ 静脈カテーテル挿入中の者 ・ 治験薬塗布後 18 時間は入院予定の者 ・ 親から文書にて同意取得した者 除外基準： ・ 他の治験に参加中の者 ・ 臨床的に不安定な者 ・ 酸素飽和度が 90%未満の者 ・ メトヘモグロビン濃度が 2%を超える者 ・ チアノーゼを呈する者 ・ 血行動態的に不安定な者 ・ 低酸素状態を示す疾患の者 ・ 皮膚疾患をもつ者 ・ 先天性又は特発性のメトヘモグロビン血症の者 ・ 本治験期間中又は治験開始前 1 週以内にメトヘモグロビン血症を誘導する薬剤を使用する者 ・ アミド型局所麻酔薬に対する過敏症の既往歴又はその疑いがある者 ・ 十分な採血量の確保が難しい者
治験薬及び	治験薬：5%SKA-01 クリーム、プラセボ

項　　目	内　　容
投与方法	投与方法： 腕又は手の 2 箇所に治験薬 0.5 g ずつ計 1.0 g を 60～70 分間密封塗布した。
観察項目／スケジュール	メトヘモグロビン濃度測定： ・ 治験薬塗布前に静脈カテーテルから静脈血を採血し、治験薬塗布後 30 分から 23 時間のうちランダムに 3 回同様に採血してメトヘモグロビン濃度を測定した。 安全性： ・ 全身の皮膚色をメトヘモグロビン血症の徴候として評価した。 ・ 酸素飽和度をパルスオキシメーターにて測定した。 ・ 有害事象の有無及び程度を評価した。 ・ 皮膚局所反応を観察し、蒼白、紅斑、浮腫について 4 段階（なし、軽度、中等度、高度）で評価した。
評価項目	メトヘモグロビン濃度測定： ・ 血中メトヘモグロビン濃度 安全性： ・ 全身の皮膚色 ・ 酸素飽和度 ・ 有害事象の有無 ・ 皮膚局所反応
統計解析手法	メトヘモグロビン濃度：Student's t 検定
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]（スウェーデン）
治験実施期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月
公表文献	なし

2.7.6.2.9.1　症例の内訳

本試験には、新生児及び乳児 52 例が組み入れられたが、治験薬投与前に 5 例が脱落した。All Patient Treated（APT）解析対象は 47 例であり、Per Protocol（PP）解析対象は選択基準違反の 1 例を除いた 46 例となった。安全性解析対象集団は APT と同様に 47 例となった。

症例の内訳を**図 2.7.6.2.9-1** に示した。

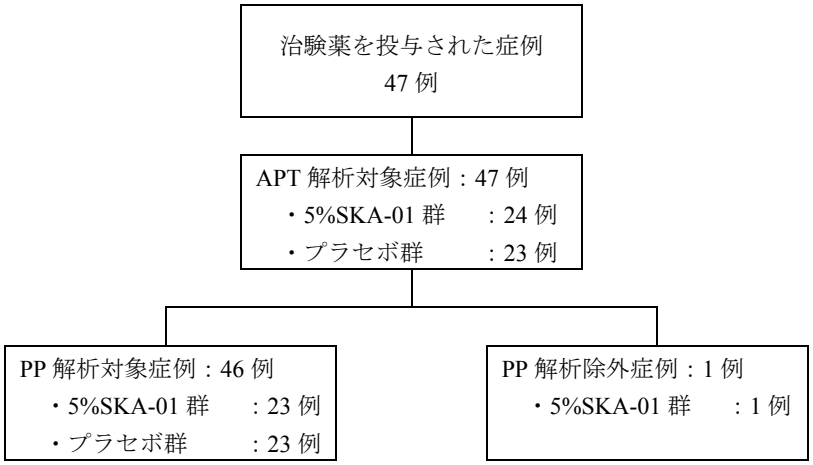


図 2.7.6.2.9-1　症例の内訳＜報告書番号：802-540-LC-0097＞
（5.3.3.1.4　Figure 2 の改変）

2.7.6.2.9.2　被験者背景

本試験にて治験薬を投与された 47 例の被験者背景を**表 2.7.6.2.9-2** に示した。

表 2.7.6.2.9-2　被験者背景＜報告書番号：802-540-LC-0097＞
（5.3.3.1.4　Table 2 の改変）

項目		プラセボ群 （n=23）	5%SKA-01 群 （n=24）
年齢	平均±SD （範囲）	生後 33.9±23.3 日 （生後 1～71 日）	生後 39.8±20.8 日 （生後 1～74 日）
体重	平均±SD （範囲）	4.2±0.6 kg （3.3～5.5 kg）	4.5±0.9 kg （2.8～5.7 kg）

2.7.6.2.9.3　メトヘモグロビン濃度測定の結果

メトヘモグロビン濃度の推移を**表 2.7.6.2.9-3** に示した。

メトヘモグロビン濃度を治験薬塗布後 23 時間まで測定した結果、メトヘモグロビン濃度は治験薬塗布後 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 群で有意に高かった（Student's t 検定；$P<0.05$）。2%を超えた症例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、臨床的に問題はなかった。

表 2.7.6.2.9-3 メトヘモグロビン濃度の推移＜報告書番号：802-540-LC-0097＞
（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）

2.7.6.2.9.4 安全性の結果

全身の皮膚色の評価では、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なかった。蒼白が 5%SKA-01 群で 3 例、プラセボ群で 1 例認められたのみであった。また、酸素飽和度は全例が全ての評価時において正常（>90%）であった。

皮膚局所反応について、重度な有害事象は認められなかった。5%SKA-01 群の 1 例で治験薬除去時に腫脹が認められた。蒼白は 5%SKA-01 群で高頻度に認められ、紅斑は両群で同程度の発現頻度であった。治験薬塗布部位における皮膚局所反応を**表 2.7.6.2.9-4** に示した。

重篤な有害事象は 2 例認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.2.9-4 治験薬塗布部位における皮膚局所反応
＜報告書番号：802-540-LC-0097＞（5.3.3.1.4 Table 4 及び Table 5 の改変）

	蒼白			紅斑		
	なし	軽度	中等度	なし	軽度	中等度
5%SKA-01 群	8	31	7	39	7	0
プラセボ群	29	17	0	45	1	0

2.7.6.2.9.5 結論

正期産新生児及び乳児 47 例（生後 0～3 箇月）を対象に正常皮膚（腕又は手）の 2 箇所に 5%SKA-01 クリーム又はプラセボ計 1.0 g を 60～70 分間塗布し、メトヘモグロビン濃度を測定した結果、プラセボ群に比べて 5%SKA-01 群で有意に高い時間帯があったものの、低酸素状態を示すレベル（25～30%）を大きく下回る結果であった。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。

正期産新生児及び乳児（生後 0～3 箇月）において 5%SKA-01 クリーム 1.0 g の 60 分間塗布は安全性に問題はない。

2.7.6.2.10 新生児における薬物動態と安全性の検討試験（報告書番号：802-10AC037-2）：参考資料 ····· 5.3.3.1.5

新生児を対象に 5%SKA-01 クリームの薬物動態と安全性を検討するために本試験を計画した。

本試験の概略を表 2.7.6.2.10-1 に示した。なお、治験薬の用量は原文では「mL」で記載されているが、治験薬の比重が約 1 であることから「g」で記載した。

表 2.7.6.2.10-1 試験の概略＜報告書番号：802-10AC037-2＞

項　目	内　容
治験の標題	新生児における 5%SKA-01 クリームの薬物動態と安全性の検討試験
識別番号	試験番号：[redacted]-EM15、報告書番号：802-10AC037-2
治験の目的	正期産新生児を対象に、5%SKA-01 クリームを使用した際のリドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度並びにメトヘモグロビン濃度を検討した。
治験の種類	オープン試験
対　象	正期産新生児
被験者数	目標症例数：10 例、実施症例数：9 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ・ 体重が 2500 g 以上の者 ・ カテーテルを留置した者 除外基準： ・ 低酸素状態を示す疾患の者 ・ 貧血の者 ・ 心不全の者 ・ メトヘモグロビン血症を誘導する薬剤を使用する者 ・ リドカイン製剤を使用する者
治験薬及び投与方法	治験薬：5%SKA-01 クリーム 投与方法：踵に 5%SKA-01 クリーム 0.5 g を 1cm^2 に塗布し、60～90 分間密封塗布した。
観察項目／スケジュール	メトヘモグロビン濃度測定： ・ 治験薬塗布前にカテーテルから臍帯血を採血し、治験薬塗布後に 3 回（塗布後 2、4、8 時間）同様に採血してメトヘモグロビン濃度を測定した。 薬物濃度測定： ・ メトヘモグロビン濃度測定と同様に採血し、リドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度を測定した。 安全性： ・ 有害事象の有無及び程度を評価した。 ・ 皮膚局所反応を観察し、蒼白、紅斑、浮腫について 4 段階（なし、軽度、中等度、高度）で評価した。

項　　目	内　　容
評価項目	メトヘモグロビン濃度測定： ・ 血中メトヘモグロビン濃度 薬物濃度測定： ・ リドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度 安全性： ・ 有害事象の有無 ・ 皮膚局所反応
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]（スウェーデン）
治験実施期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月
公表文献	なし

2.7.6.2.10.1　症例の内訳

本試験には新生児 9 例が組み入れられた。症例の内訳を**図 2.7.6.2.10-1** に示した。

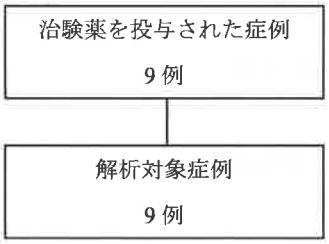


図 2.7.6.2.10-1　症例の内訳＜報告書番号：802-10AC037-2＞

2.7.6.2.10.2　被験者背景

本試験に組み入れられた 9 例の被験者背景を**表 2.7.6.2.10-2** に示した。

表 2.7.6.2.10-2　被験者背景＜報告書番号：802-10AC037-2＞
(5.3.3.1.5　Table 1 及び Table 3 の改変)

項目		内訳（n=9）
年齢	平均±SD （範囲）	生後 4.4±2.7 日 （生後 1～8 日）
体重	平均±SD （範囲）	3468.3±890.9 g （2510～5470 g）
塗布時間	平均±SD （範囲）	63.9±9.9 分 （60～90 分）

2.7.6.2.10.3 メトヘモグロビン濃度測定の結果

メトヘモグロビン濃度の推移を**表 2.7.6.2.10-3** 及び**図 2.7.6.2.10-2** に示した。

メトヘモグロビン濃度を 5%SKA-01 クリーム塗布後 8 時間まで測定した結果、塗布前に比べて塗布後にメトヘモグロビン濃度が増加する傾向がみられたが、臨床的に考慮すべき濃度よりも低く、安全性に問題はなかった。

表 2.7.6.2.10-3 メトヘモグロビン濃度の推移＜報告書番号：802-10AC037-2＞
（5.3.3.1.5 Table 5 の改変）

	平均値±SD（最小値~最大値）			
	塗布前 （n=9）	2 hr （n=9）	4 hr （n=8）	8 hr （n=9）
メトヘモグロビン濃度（%）	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）

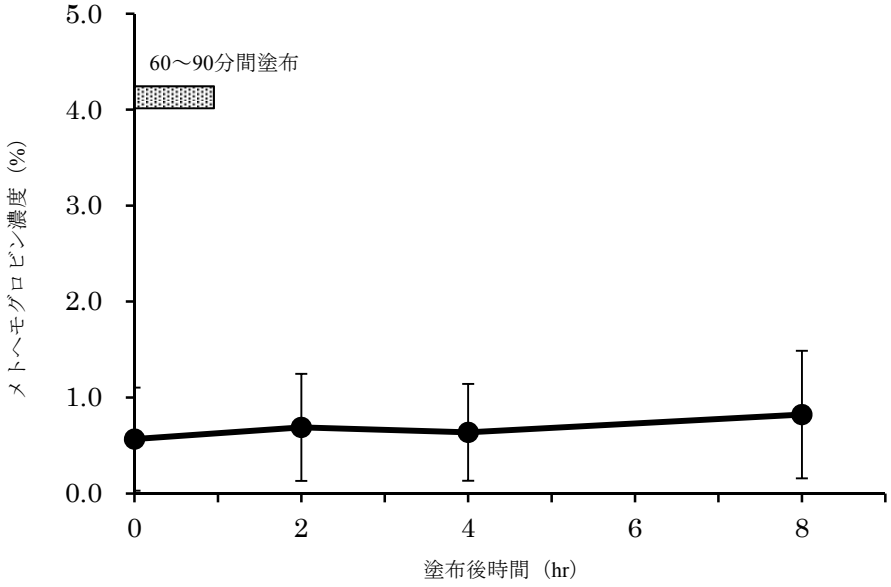


図 2.7.6.2.10-2 メトヘモグロビン濃度の推移＜報告書番号：802-10AC037-2＞
（5.3.3.1.5 Table 5 の改変）

2.7.6.2.10.4 薬物濃度測定の結果

9 例全例の全ての採血ポイントにおいて血漿中薬物濃度は定量下限未満であった。

本試験では新生児を対象としているため採血量が少なく、薬物濃度測定に使用できた血漿サンプル量が症例により異なるため、各症例で定量下限が異なった。本試験における定量下限の範囲はリドカインが 25～165 ng/mL、プロピトカインが 15～65 ng/mL であった。

2.7.6.2.10.5 安全性の結果

皮膚局所反応として、軽度の蒼白が 1 例のみ観察された。その他に有害事象は観察されなかった。

2.7.6.2.10.6 結論

正期産新生児 9 例（生後 1～8 日）を対象に踵へ 5%SKA-01 クリーム 0.5 g を 60 分間塗布し、メトヘモグロビン濃度を測定した結果、塗布前に比べて塗布後にメトヘモグロビン濃度が増加傾向にあったが、臨床的に問題はなかった。血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度は定量下限未満であった。

正期産新生児において 5%SKA-01 クリーム 0.5 g の 60 分間塗布は安全性に問題はない。

**2.7.6.2.11 早産児における薬物動態と安全性の検討試験（報告書番号：802-10AC059-1）：参考資料 ・・・

項　　目	内　　容
評価項目	メトヘモグロビン濃度測定： ・ 血中メトヘモグロビン濃度 薬物濃度測定： ・ リドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度 安全性： ・ 有害事象の有無 ・ 皮膚局所反応
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]（スウェーデン）
治験実施期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月
公表文献	なし

2.7.6.2.11.1　症例の内訳

本試験には早産児 10 例が組み入れられた。症例の内訳を**図 2.7.6.2.11-1** に示した。

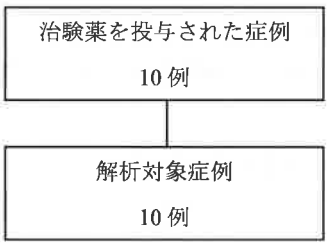


図 2.7.6.2.11-1　症例の内訳＜報告書番号：802-10AC059-1＞

2.7.6.2.11.2　被験者背景

本試験に組み入れられた 10 例の被験者背景を**表 2.7.6.2.11-2** に示した。

表 2.7.6.2.11-2　被験者背景＜報告書番号：802-10AC059-1＞
（5.3.3.1.6　Table 1 の改変）

項目		内訳（n=10）
年齢	平均±SD （範囲）	生後 8.5±8.8 日 （生後 2～25 日）
在胎週数	平均±SD （範囲）	在胎 32.9±2.4 週 （在胎 30～36 週）
体重	平均±SD （範囲）	1831.5±286.9 g （1440～2220 g）

2.7.6.2.11.3　メトヘモグロビン濃度測定の結果

メトヘモグロビン濃度の推移を**表 2.7.6.2.11-3** 及び**図 2.7.6.2.11-2** に示した。

メトヘモグロビン濃度を 5%SKA-01 クリーム塗布後 8 時間まで測定した結果、塗布後にメトヘモグロビン濃度が 2%を超えた症例もいたが、臨床的に考慮すべき濃度よりも低く、安全性に問題はなかった。

表 2.7.6.2.11-3　メトヘモグロビン濃度の推移＜報告書番号：802-10AC059-1＞
（5.3.3.1.6　Table 6 の改変）

	平均値±SD（最小値~最大値）			
	塗布前 （n=8）	2 hr （n=9）	4 hr （n=8）	8 hr （n=8）
メトヘモグロビン濃度（%）	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）

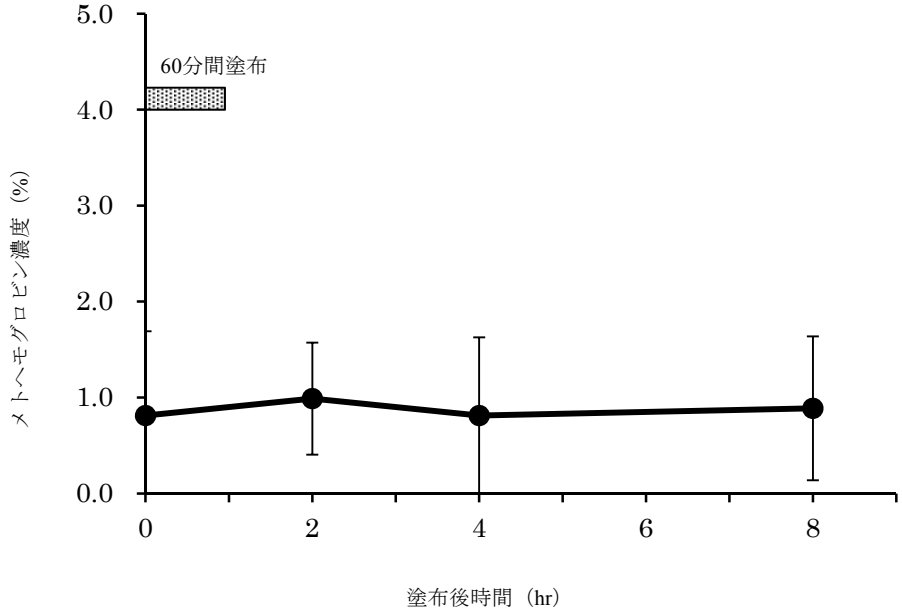


図 2.7.6.2.11-2　メトヘモグロビン濃度の推移＜報告書番号：802-10AC059-1＞
（5.3.3.1.6　Table 6 の改変）

2.7.6.2.11.4　薬物濃度測定の結果

10 例全例において血漿中薬物濃度は定量下限未満であった。

本試験では新生児を対象としているため採血量が少なく、薬物濃度測定に使用できた血漿サンプル量が症例により異なるため、各症例で定量下限が異なった。本試験におけるリドカイン及びプロピトカインの定量下限の範囲は 14～640 ng/mL であった。

2.7.6.2.11.5 安全性の結果

皮膚局所反応として、軽度の浮腫 4 例、軽度の紅斑 1 例が観察された。その他に有害事象は観察されなかった。

2.7.6.2.11.6 結論

早期産新生児 10 例（生後 2～25 日）を対象に踵へ 5%SKA-01 クリーム 0.5 g を 60 分間塗布し、メトヘモグロビン濃度を測定した結果、塗布前に比べて塗布後にメトヘモグロビン濃度が増加傾向にあったが、臨床的に問題はなかった。血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度は定量下限未満であった。

早期産新生児において 5%SKA-01 クリーム 0.5 g の 60 分間塗布は臨床的に問題なかった。

2.7.6.2.12 乳児（生後 0～3 箇月）における薬物動態と安全性の検討試験（報告書番号：802-10AC071-1）：参考資料 ····· 5.3.3.1.7

乳児（生後 0～3 箇月）を対象に 5%SKA-01 クリームの薬物動態と安全性を検討するために本試験を計画した。

本試験の概略を表 2.7.6.2.12-1 に示した。

表 2.7.6.2.12-1 試験の概略＜報告書番号：802-10AC071-1＞

項　目	内　容
治験の標題	乳児（生後 0～3 箇月）における 5%SKA-01 クリームの薬物動態と安全性の検討試験
識別番号	試験番号：[redacted]-EM09 part B、報告書番号：802-10AC071-1
治験の目的	乳児（生後 0～3 箇月）を対象に、5%SKA-01 クリームを使用した際のリドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度並びにメトヘモグロビン濃度を検討した。
治験の種類	オープン
対　象	乳児（生後 0～3 箇月）
被験者数	目標症例数：10 例、実施症例数：10 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ・ 生後 0～3 箇月の者 ・ 静脈カテーテルを留置した者 除外基準： ・ 低酸素状態を示す疾患の者 ・ アミド型局所麻酔薬に対する過敏症の既往歴又はその疑いがある者 ・ メトヘモグロビン血症を誘導する薬剤を使用する者 ・ 平均体重以下の者
治験薬及び投与方法	治験薬：5%SKA-01 クリーム 投与方法： 足部、肘窩、手背、距骨部及び前腕のうち 4 箇所において、5%SKA-01 クリームを 0.5 g ずつ 4cm^2 に塗布し、合計 2 g を 16cm^2 に 4 時間密封塗布した。
観察項目／スケジュール	メトヘモグロビン濃度測定： ・ 治験薬塗布前に静脈カテーテルから静脈血を採血し、治験薬塗布後に 3 回（塗布後 2、4、8 時間又は塗布後 4、8、12 時間）同様に採血してメトヘモグロビン濃度を測定した。 薬物濃度測定： ・ メトヘモグロビン濃度測定と同様に採血し、リドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度を測定した。 安全性： ・ 有害事象の有無及び程度を評価した。 ・ 皮膚局所反応を観察し、蒼白、紅斑、浮腫について 4 段階（なし、軽度、中等度、

項　　目	内　　容
	高度）で評価した。
評価項目	メトヘモグロビン濃度測定： ・ 血中メトヘモグロビン濃度 薬物濃度測定： ・ リドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度 安全性： ・ 有害事象の有無 ・ 皮膚局所反応
統計解析手法	メトヘモグロビン濃度：Student's t 検定
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]（スウェーデン）
治験実施期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月
公表文献	なし

2.7.6.2.12.1　症例の内訳

本試験には乳児 10 例が組み入れられた。症例の内訳を**図 2.7.6.2.12-1** に示した。

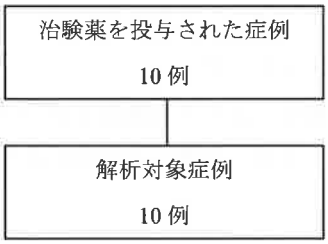


図 2.7.6.2.12-1　症例の内訳＜報告書番号：802-10AC071-1＞

2.7.6.2.12.2　被験者背景

本試験に組み入れられた 10 例の被験者背景を**表 2.7.6.2.12-2** に示した。10 例全例が全身麻酔の予定があり、5%SKA-01 クリーム除去後に全身麻酔が実施された。

表 2.7.6.2.12-2　被験者背景＜報告書番号：802-10AC071-1＞

(5.3.3.1.7　Table 2 の改変)

項目		内訳（n=10）
年齢	平均±SD （範囲）	生後 2.3±0.5 箇月 （生後 1.5～3 箇月）
体重	平均±SD （範囲）	5.4±0.9 kg （3.5～6.1 kg）

2.7.6.2.12.3　メトヘモグロビン濃度測定の結果

メトヘモグロビン濃度の推移を**表 2.7.6.2.12-3** 及び**図 2.7.6.2.12-2** に示した。

メトヘモグロビン濃度を 5%SKA-01 クリーム塗布後 12 時間まで測定した結果、塗布前に比べて塗布後にメトヘモグロビン濃度の上昇が認められたが、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 2.7.6.2.12-3　メトヘモグロビン濃度の推移＜報告書番号：802-10AC071-1＞
（5.3.3.1.7　Table 3 の改変）

	平均値±SD（最小値~最大値）				
	塗布前 （n=10）	2 hr （n=2）	4 hr （n=10）	8 hr （n=10）	12 hr （n=8）
メトヘモグロビン濃度 （%）	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）

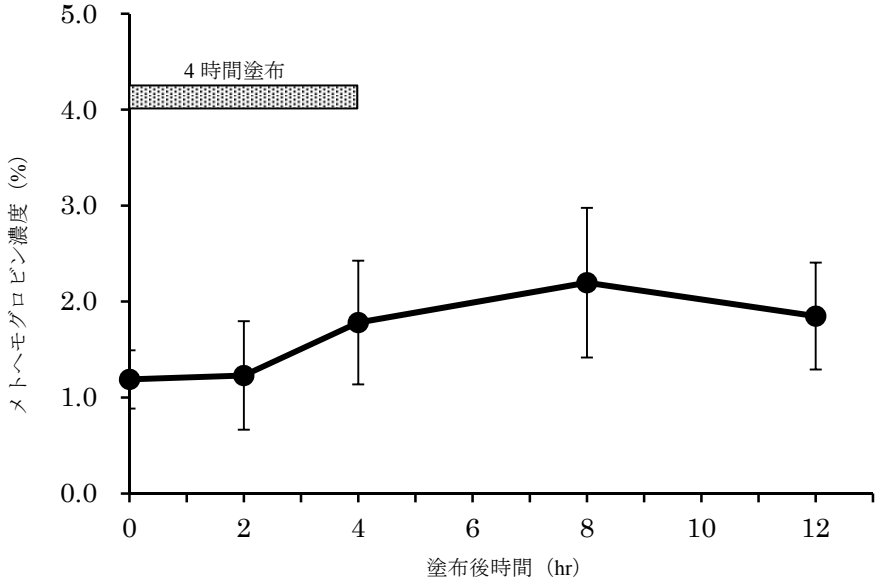


図 2.7.6.2.12-2　メトヘモグロビン濃度の推移＜報告書番号：802-10AC071-1＞
（5.3.3.1.7　Table 3 の改変）

2.7.6.2.12.4 薬物濃度測定の結果

リドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度の推移を**表 2.7.6.2.12-4** に示した。

血漿中薬物濃度を 5%SKA-01 クリーム塗布後 12 時間まで測定した結果、最大の血漿中濃度はリドカインが 412 ng/mL、プロピトカインが 78 ng/mL であった。

表 2.7.6.2.12-4 リドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度の推移

＜報告書番号：802-10AC071-1＞（5.3.3.1.7 Table 4 及び Table 5 の改変）

	平均値±SD（最小値~最大値）				
	塗布前 (n=10)	2 hr (n=2)	4 hr (n=10)	8 hr (n=10)	12 hr (n=8)
リドカイン (ng/mL)	0※ (0)	34.5 (26~43)	102.3±74.7 (31~268)	139.2±123.2 (31~412)	70.3±60.3 (19~204)
プロピトカイン (ng/mL)	0※ (0)	27.5 (27~28)	38.6±23.4 (11~78)	27.0±15.4 (0~51)	8.3±7.2 (0~18)

定量下限未満は 0 ng/mL として計算

※：一部の症例で化学アーチファクトにより検出された値があるが、他は全例で定量下限未満

2.7.6.2.12.5 安全性の結果

皮膚局所反応として、紅斑が 2 例（軽度：1 例、中等度：1 例）のみ観察された。

2.7.6.2.12.6 結論

乳児 10 例（生後 1.5～3 箇月）を対象に四肢の 4 箇所へ 5%SKA-01 クリーム計 2 g を 4 時間塗布し、メトヘモグロビン濃度を測定した結果、5%SKA-01 クリームの塗布前に比べて塗布後にメトヘモグロビン濃度が有意に増加したが、臨床的に問題はなかった。また、血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度は低い値であった。

乳児（生後 1.5～3 箇月）において 5%SKA-01 クリーム 2 g の 4 時間塗布は安全性に問題はなかったが、生後 3 箇月未満では慎重な投与が必要である。

2.7.6.2.13 乳児（生後 3～12 箇月）における薬物動態と安全性の検討試験（報告書番号：802-10AC026-5）：参考資料 ····· 5.3.3.1.8

乳児（生後 3～12 箇月）を対象に 5%SKA-01 クリームの薬物動態と安全性を検討するために本試験を計画した。

本試験の概略を**表 2.7.6.2.13-1** に示した。なお、治験薬の用量は原文では「mL」で記載されているが、治験薬の比重が約 1 であることから「g」で記載した。

表 2.7.6.2.13-1 試験の概略＜報告書番号：802-10AC026-5＞

項　目	内　容
治験の標題	乳児（3～12 箇月）における 5%SKA-01 クリームの薬物動態と安全性の検討試験
識別番号	試験番号：[redacted]-EM02、報告書番号：802-10AC026-5
治験の目的	乳児（生後 3～12 箇月）を対象に、5%SKA-01 クリームを使用した際のリドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度並びにメトヘモグロビン濃度を検討した。
治験の種類	オープン
対　象	乳児（3～12 箇月）
被験者数	実施症例数：22 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ・ 生後 3～12 箇月の者 ・ 静脈カテーテルを留置した者 除外基準： ・ 低酸素状態を示す疾患の者 ・ メトヘモグロビン血症を誘導する薬剤を使用する者 ・ 平均体重以下の者
治験薬及び投与方法	治験薬：5%SKA-01 クリーム 投与方法： 前腕、肘窩、手背、下腿、距骨部、足背及び足部のうち 4 箇所において、5%SKA-01 クリームを 0.5 g ずつ 4 cm^2 に塗布し、合計 2.0 g を 16 cm^2 に 4 時間密封塗布した。
観察項目／スケジュール	メトヘモグロビン濃度測定： ・ 治験薬塗布前に静脈カテーテルから静脈血を採血し、治験薬塗布後に 3 回（塗布後 2、4、8 時間）同様に採血してメトヘモグロビン濃度を測定した。 薬物濃度測定： ・ メトヘモグロビン濃度測定と同様に採血し、リドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度を測定した。 安全性： ・ 有害事象の有無及び程度を評価した。 ・ 皮膚局所反応を観察し、蒼白、紅斑、浮腫について 4 段階（なし、軽度、中等度、高度）で評価した。

項　　目	内　　容
評価項目	メトヘモグロビン濃度測定： ・ 血中メトヘモグロビン濃度 薬物濃度測定： ・ リドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度 安全性： ・ 有害事象の有無 ・ 皮膚局所反応
統計解析手法	メトヘモグロビン濃度：Fisher 直接確率検定
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]（スウェーデン）
治験実施期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月
公表文献	なし

2.7.6.2.13.1　症例の内訳

本試験には乳児 22 例が組み入れられた。症例の内訳を**図 2.7.6.2.13-1** に示した。

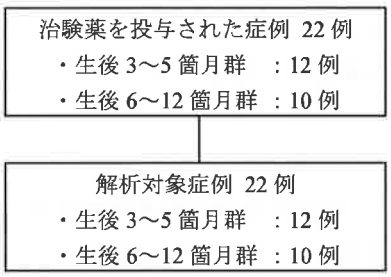


図 2.7.6.2.13-1　症例の内訳＜報告書番号：802-10AC026-5＞

2.7.6.2.13.2　被験者背景

本試験に組み入れられた 22 例の被験者背景を**表 2.7.6.2.13-2** に示した。22 例全例が全身麻酔の予定があり、5%SKA-01 クリーム除去後に全身麻酔が実施された。

表 2.7.6.2.13-2　被験者背景＜報告書番号：802-10AC026-5＞

(5.3.3.1.8　Table Vの改変)

項目		生後 3～5 箇月群 (n=12)	生後 6～12 箇月群 (n=10)
年齢	平均±SD (範囲)	生後 3.4±0.6 箇月 (生後 3～5 箇月)	生後 8.8±2.0 箇月 (生後 6～12 箇月)
体重	平均±SD (範囲)	6.6±0.8 kg (5.3～8.0 kg)	8.2±2.1 kg (4.2～12.2 kg)

2.7.6.2.13.3 メトヘモグロビン濃度測定の結果

メトヘモグロビン濃度の推移を**表 2.7.6.2.13-3** 及び**図 2.7.6.2.13-2** に示した。

メトヘモグロビン濃度を 5%SKA-01 クリーム塗布後 8 時間まで測定した結果、生後 3～5 箇月群において塗布前に比べて塗布後 8 時間でメトヘモグロビン濃度が有意に増加した（Fisher 直接確率検定； $P<0.05$）。全例が正常範囲と考えられる 2%以下であり、臨床的にも問題はなかった。

表 2.7.6.2.13-3 メトヘモグロビン濃度の推移＜報告書番号：802-10AC026-5＞
（5.3.3.1.8 Table Ⅴ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	2 hr	4 hr	8 hr
生後 3~5 箇月群	4 時間塗布 (n=10)	0.98±0.30※1 (0.54~1.53) (n=9)	0.89±0.30※1 (0.50~1.59) (n=9)	1.02±0.89 (0.59~1.82) (n=10)	1.36±0.35 (0.97~2.00) (n=10)
	2 時間塗布※2 (n=2)	0.94 0.79	1.06 0.92	1.69 0.97	(0.94)※3 (0.60)※3
生後 6~12 箇月群	4 時間塗布 (n=10)	0.91±0.35 (0.16~1.42) (n=10)	0.79±0.26※1 (0.43~1.17) (n=9)	0.89±0.15 (0.64~1.19) (n=10)	0.96±0.43 (0.32~1.85) (n=10)

※1：1 例で測定不能
※2：生後 3～5 箇月群のうち塗布時間の異なる 2 例の値を記載
※3：生後 3～5 箇月群のうち塗布時間の異なる 2 例については 6 時間値

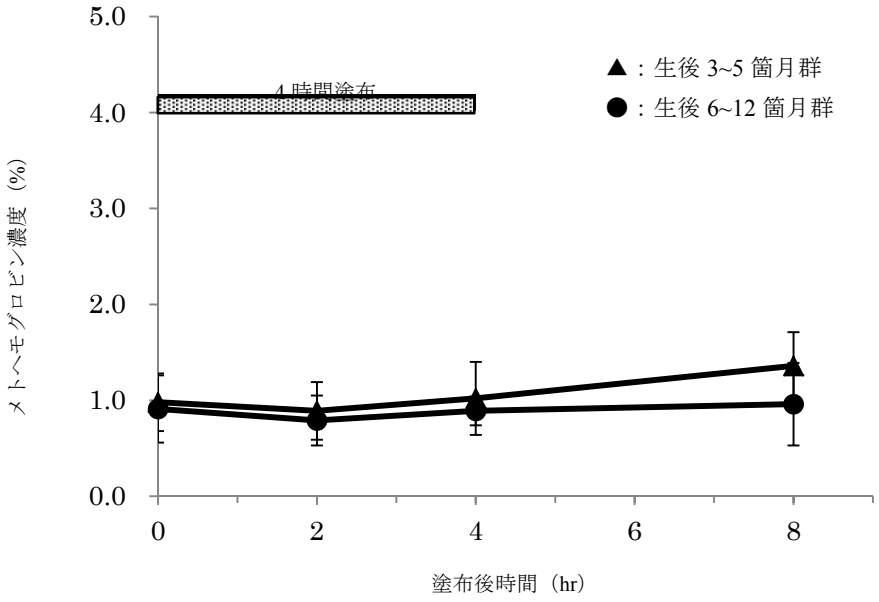


図 2.7.6.2.13-2 メトヘモグロビン濃度の推移＜報告書番号：802-10AC026-5＞
（5.3.3.1.8 Table Ⅴの改変）

2.7.6.2.13.4 薬物濃度測定の結果

リドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度の推移を**表 2.7.6.2.13-4** に示した。

血漿中薬物濃度を 5%SKA-01 クリーム塗布後 8 時間まで測定した結果、生後 3～5 箇月群において血漿中リドカイン濃度が生後 6~12 箇月群に比べて高い傾向がみられた。リドカイン及びプロピトカインの最大の血漿中濃度は、生後 3～5 箇月群でそれぞれ 127 ng/mL 及び 131 ng/mL、生後 6～12 箇月群でそれぞれ 155 ng/mL 及び 79 ng/mL であった。いずれも毒性発現濃度よりも低いものであった。

表 2.7.6.2.13-4 リドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度の推移
＜報告書番号：802-10AC026-5＞（5.3.3.1.8 Table Vの改変）

			平均値±SD（最小値～最大値）			
			塗布前	2 hr	4 hr	8 hr
生後 3～5 箇月群	リドカイン（ng/mL）	4 時間塗布 (n=10)	2.9±6.5 (0～19) (n=10)	36.3±29.2 (0～82) (n=10)	60.8±44.3※1 (0～127) (n=9)	60.8±17.1※1 (30～82) (n=9)
		2 時間塗布※2 (n=2)	0 0	51.7 40.2	48.8 81.4	(16.6) ※3 (49.2) ※3
	プロピトカイン（ng/mL）	4 時間塗布 (n=10)	2.8±6.0 (0～16) (n=10)	21.2±29.2 (0～84) (n=10)	35.8±37.9※1 (0～131) (n=9)	11.7±11.7※1 (0～29) (n=9)
		2 時間塗布※2 (n=2)	0 0	21.1 0	23.9 20.2	(0) ※3 (0) ※3
生後 6～12 箇月群	リドカイン（ng/mL）	4 時間塗布 (n=10)	1.3±4.0※1 (0～12) (n=9)	32.8±27.3※1 (0～76) (n=8)	53.8±49.8※1 (0～155) (n=8)	46.2±33.6※1 (24～133) (n=9)
	プロピトカイン（ng/mL）	4 時間塗布 (n=10)	1.1±3.3※1 (0～10) (n=9)	19.3±11.2※1 (0～35) (n=8)	33.4±23.4※1 (0～79) (n=8)	17.0±7.8※1 (0～28) (n=9)

定量下限未満は 0 ng/mL として計算
※1：コンタミネーションや検体運搬中の不備により測定不能となった一部の症例を除外
※2：生後 3～5 箇月群のうち塗布時間の異なる 2 例の値を記載
※3：生後 3～5 箇月群のうち塗布時間の異なる 2 例については 6 時間値

2.7.6.2.13.5 安全性の結果

全身性の有害事象として、軽度な全身性の紅斑が 1 例報告された。全身性の紅斑は 5%SKA-01 クリーム除去 20 分後（全身麻酔導入 10 分後）に発現したが、処置を施すことなく回復した。

皮膚局所反応として、紅斑 6 例、蒼白 2 例及び浮腫 1 例が観察された。重度な有害事象はなく、いずれも一過性であった。

2.7.6.2.13.6 結論

乳児 22 例（生後 3～12 箇月）を対象に四肢の 4 箇所へ 5%SKA-01 クリーム計 2.0 g を 4 時間塗布（生後 3～5 箇月齢のうち 2 例は 2 時間塗布）し、メトヘモグロビン濃度を測定した結果、生後 3～5 箇月群において塗布前に比べて塗布後 8 時間でメトヘモグロビン濃度が有意に増加したが、

正常範囲と考えられる 2%以下であり、臨床的にも問題はなかった。また、血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度は毒性発現濃度よりも低いものであった。

乳児（生後 3～12 箇月）において 5%SKA-01 クリーム 2.0 g の 4 時間塗布は安全性に問題はない。

2.7.6.2.14 乳児（生後 0～12 箇月）における薬物動態と安全性の検討試験（報告書番号：802-10AC071-1, part C）：参考資料 ····· 5.3.3.1.9

乳児（生後 0～12 箇月）を対象に 5%SKA-01 クリームの薬物動態と安全性を検討するために本試験を計画した。

本試験の概略を**表 2.7.6.2.14-1** に示した。

表 2.7.6.2.14-1 試験の概略＜報告書番号：802-10AC071-1, part C＞

項　目	内　容
治験の標題	乳児（生後 0～12 箇月）における 5%SKA-01 クリームの薬物動態と安全性の検討試験
識別番号	試験番号：[redacted]EM09, part C、報告書番号：802-10AC071-1, part C
治験の目的	スルホンアミド又はニトロフラントインを併用中の乳児（生後 0～12 箇月）を対象に、5%SKA-01 クリームを使用した際のリドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度並びにメトヘモグロビン濃度を検討した。
治験の種類	オープン試験
対　象	乳児（生後 0～12 箇月）
被験者数	目標症例数：10 例、実施症例数：4 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ・ 生後 0～12 箇月の者 ・ 静脈カテーテルを留置した者 ・ スルホンアミド又はニトロフラントインを併用する者 除外基準： ・ 低酸素状態を示す疾患の者 ・ アミド型局所麻酔薬に対する過敏症の既往歴又はその疑いがある者 ・ 平均体重以下の者
治験薬及び投与方法	治験薬：5%SKA-01 クリーム 投与方法： 足部、肘窩、手背及び距骨部のうち 4 箇所において、5%SKA-01 クリームを 0.5 g ずつ 4 cm^2 に塗布し、合計 2.0 g を 16 cm^2 に 4 時間密封塗布した。
観察項目／スケジュール	メトヘモグロビン濃度測定： ・ 治験薬塗布前に静脈カテーテルから静脈血を採血し、治験薬塗布後に 3 回（塗布後 2、4、8 時間）同様に採血してメトヘモグロビン濃度を測定した。 薬物濃度測定： ・ メトヘモグロビン濃度測定と同様に採血し、リドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度を測定した。 安全性： ・ 有害事象の有無及び程度を評価した。 ・ 皮膚局所反応を観察し、蒼白、紅斑、浮腫について 4 段階（なし、軽度、中等度、

項　　目	内　　容
	高度）で評価した。
評価項目	メトヘモグロビン濃度測定： ・ 血中メトヘモグロビン濃度 薬物濃度測定： ・ リドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度 安全性： ・ 有害事象の有無 ・ 皮膚局所反応
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]（スウェーデン）
治験実施期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月
公表文献	なし

2.7.6.2.14.1　症例の内訳

本試験には乳児 4 例が組み入れられた。症例の内訳を**図 2.7.6.2.14-1** に示した。

本試験の目標症例数は 10 例であったが、スルホンアミド又はニトロフラントインを併用する乳児が少ないため、組み入れが困難であることから実施症例数 4 例で本試験を終了した。

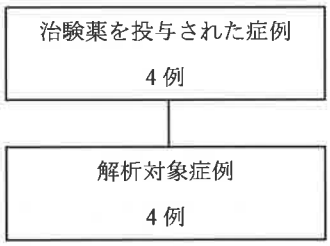


図 2.7.6.2.14-1　症例の内訳＜報告書番号：802-10AC071-1, part C＞

2.7.6.2.14.2　被験者背景

本試験に組み入れられた 4 例の被験者背景を**表 2.7.6.2.14-2** に示した。4 例全例が全身麻酔の予定があり、5%SKA-01 クリーム除去後に全身麻酔が実施された。

表 2.7.6.2.14-2　被験者背景＜報告書番号：802-10AC071-1, part C＞

(5.3.3.1.9　Table 2 の改変)

項目		内訳 (n=4)
年齢	平均±SD (範囲)	生後 8.0±2.6 箇月 (生後 5～11 箇月)
体重	平均±SD (範囲)	8.0±0.8 kg (7.1～9.0 kg)

2.7.6.2.14.3 メトヘモグロビン濃度測定の結果

メトヘモグロビン濃度の推移を**表 2.7.6.2.14-3** 及び**図 2.7.6.2.14-2** に示した。

メトヘモグロビン濃度を 5%SKA-01 クリーム塗布後 8 時間まで測定した結果、塗布前に比べて塗布後にメトヘモグロビン濃度が増加する傾向がみられた。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 2.7.6.2.14-3 メトヘモグロビン濃度の推移＜報告書番号：802-10AC071-1, part C＞
（5.3.3.1.9 Table 3 の改変）

	平均値±SD（最小値~最大値）			
	塗布前 （n=4）	2 hr （n=4）	4 hr （n=4）	8 hr （n=3）
メトヘモグロビン濃度（%）	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）

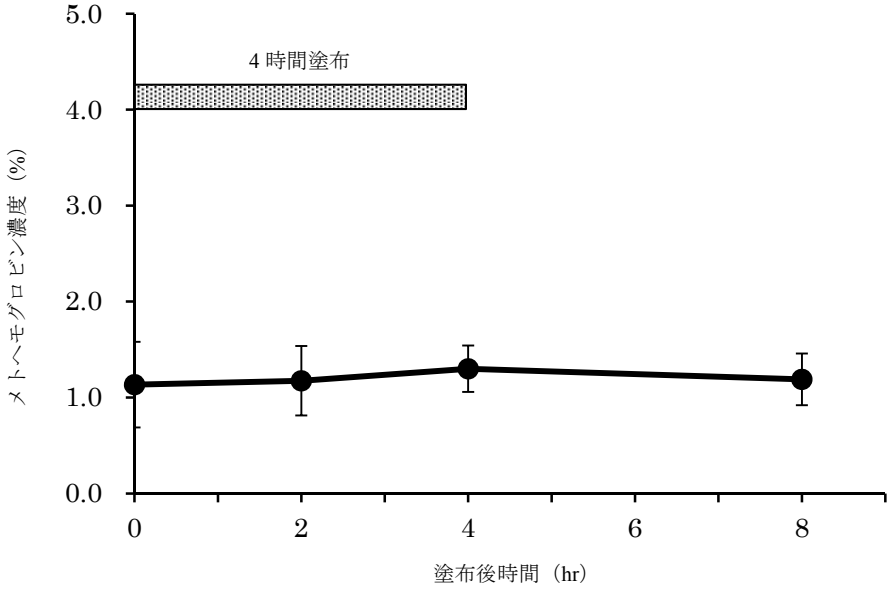


図 2.7.6.2.14-2 メトヘモグロビン濃度の推移＜報告書番号：802-10AC071-1, part C＞
（5.3.3.1.9 Table 3 の改変）

2.7.6.2.14.4 薬物濃度測定の結果

リドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度の推移を**表 2.7.6.2.14-4** に示した。

血漿中薬物濃度を 5%SKA-01 クリーム塗布後 8 時間まで測定した結果、最大の血漿中濃度はリドカインが 95 ng/mL、プロピトカインが 33 ng/mL であり、毒性発現濃度よりも低いものであった。

表 2.7.6.2.14-4 リドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度の推移

＜報告書番号：802-10AC071-1, part C＞（5.3.3.1.9 Table 4 及び Table 5 の改変）

	平均値±SD（最小値~最大値）			
	塗布前 (n=3)	2 hr (n=3)	4 hr (n=3)	8 hr (n=2)
リドカイン (ng/mL)	0 (0)	17.3±18.6 (0～37)	29.3±25.4 (0～45)	56.5 (18～95)
プロピトカイン (ng/mL)	0 (0)	7.0±12.1 (0～21)	18.7±16.9 (0～33)	13.0 (11～15)

定量下限未満は 0 ng/mL として計算

2.7.6.2.14.5 安全性の結果

皮膚局所反応として、中等度の紅斑が 1 例のみ観察された。

2.7.6.2.14.6 結論

乳児 4 例（生後 5～11 箇月）を対象に四肢の 4 箇所へ 5%SKA-01 クリーム計 2.0 g を 4 時間塗布し、メトヘモグロビン濃度を測定した結果、5%SKA-01 クリームの塗布前に比べて塗布後にメトヘモグロビン濃度が増加傾向にあったが、臨床的に問題はなかった。また、血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度は毒性発現濃度よりも低いものであった。

乳児（生後 5～11 箇月）において 5%SKA-01 クリーム 2.0 g の 4 時間塗布は安全性に問題はなかったが、生後 3 箇月未満では慎重な投与が必要である。

2.7.6.2.15 幼児（2～3 歳）における薬物動態と安全性の検討試験（報告書番号：802-10AC069-1）：
参考資料 ····· 5.3.3.1.10

幼児（2～3 歳）を対象に 5%SKA-01 クリームの薬物動態と安全性を検討するために本試験を計画した。

本試験の概略を**表 2.7.6.2.15-1** に示した。なお、治験薬の用量は原文では「mL」で記載されているが、治験薬の比重が約 1 であることから「g」で記載した。

表 2.7.6.2.15-1 試験の概略＜報告書番号：802-10AC069-1＞

項　目	内　容
治験の標題	幼児における 5%SKA-01 クリームの薬物動態と安全性の検討試験
識別番号	試験番号：[redacted]-EM16、報告書番号：802-10AC069-1
治験の目的	幼児（2～3 歳）を対象に、5%SKA-01 クリーム 10 g を使用した際のリドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度並びに皮膚局所反応を検討した。
治験の種類	オープン試験
対　象	幼児（2～3 歳）
被験者数	目標症例数：10 例、実施症例数：10 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ・ 2～3 歳の者 除外基準： ・ アミド型局所麻酔薬に対する過敏症の既往歴又はその疑いがある者
治験薬及び投与方法	治験薬：5%SKA-01 クリーム 投与方法： 下腿、大腿、腹部、胸部、膝、前腕、距骨部、臀部、鎖骨部、側腹部及び上腕のうち 10 箇所において、5%SKA-01 クリームを 1 g ずつ 10 cm^2 に塗布し、合計 10 g を 100 cm^2 に 2 時間密封塗布した。
観察項目／スケジュール	薬物濃度測定： ・ 治験薬塗布前に静脈カテーテルから採血し、治験薬塗布後に 4 回（塗布後 2、3、4、5 時間）同様に採血し、リドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度を測定した。 安全性： ・ 有害事象の有無及び程度を評価した。 ・ 皮膚局所反応を観察し、蒼白、紅斑、浮腫について 4 段階（なし、軽度、中等度、高度）で評価した。
評価項目	薬物濃度測定： ・ リドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度 安全性： ・ 有害事象の有無

項　　目	内　　容
	・ 皮膚局所反応
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]（スウェーデン）
治験実施期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月
公表文献	なし

2.7.6.2.15.1　症例の内訳

本試験には幼児 10 例が組み入れられた。症例の内訳を**図 2.7.6.2.15-1** に示した。

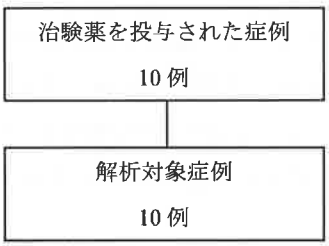


図 2.7.6.2.15-1　症例の内訳＜報告書番号：802-10AC069-1＞

2.7.6.2.15.2　被験者背景

本試験に組み入れられた幼児 10 例の被験者背景を**表 2.7.6.2.15-2** に示した。いずれの症例も全身麻酔下での手術が予定されており、全身麻酔後に 5%SKA-01 クリームを塗布した。

表 2.7.6.2.15-2　被験者背景＜報告書番号：802-10AC069-1＞

(5.3.3.1.10　Appendix 1 の改変)

項目		内訳（n=10）
年齢	平均±SD （範囲）	2.3±0.5 歳 （2～3 歳）
体重	平均±SD （範囲）	14.5±2.3 kg （12～19 kg）

2.7.6.2.15.3　薬物濃度測定の結果

リドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度の推移を**表 2.7.6.2.15-3** に示した。

血漿中薬物濃度を 5%SKA-01 クリーム塗布後 8 時間まで測定した結果、最大の血漿中濃度はリドカインが 315 ng/mL、プロピトカインが 215 ng/mL であり、毒性発現濃度である 5000 ng/mL よりも低いものであった。

表 2.7.6.2.15-3 リドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度の推移
＜報告書番号：802-10AC069-1＞（5.3.3.1.10 Table 2 及び Table 3 の改変）

	平均値±SD（最小値~最大値）				
	塗布前 （n=10）	2 hr （n=10）	3 hr （n=10）	4 hr （n=10）	8 hr （n=9）
リドカイン （ng/mL）	4.1±8.8 （0～24）	155.8±92.5 （78～315）	152.4±58.0 （92～249）	113.0±33.1 （83～182）	90.6±27.3 （67～157）
プロピトカイン （ng/mL）	2.6±5.5 （0～14）	99.8±60.5 （45～215）	97.3±42.6 （44～165）	67.5±26.0 （37～120）	45.8±17.9 （27～87）

定量下限未満は 0 ng/mL として計算

2.7.6.2.15.4 安全性の結果

皮膚局所反応として、紅斑 8 例、蒼白 7 例、湿疹 1 例が観察された。蒼白が発現した 1 例では、蒼白がみられた 10 箇所のうち 3 箇所が 3 時間後に紅斑へ変化し、翌朝に紅斑は消失した。湿疹が発現した 1 例はアトピー性皮膚炎を有しており、5%SKA-01 クリーム除去後 1 時間で湿疹が発現したが、その後のフォローアップで消失を確認した。いずれの皮膚局所反応も一過性であり、程度は軽度であった。

2.7.6.2.15.5 結論

幼児 10 例（2～3 歳）を対象に四肢及び体幹の 10 箇所へ 5%SKA-01 クリーム計 10 g を 2 時間塗布し、血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度を測定した結果、血漿中薬物濃度は毒性発現濃度である 5000 ng/mL よりも低いものであった。また、皮膚局所反応はいずれも一過性であり、程度は軽度であった。

幼児（2～3 歳）において 5%SKA-01 クリーム 10 g の 2 時間塗布は安全性に問題はない。

2.7.6.2.16 健常成人における至適用量検討試験（報告書番号：802-10AC050-1）：参考資料 5.3.4.1.1

健常成人を対象に、局所麻酔効果を指標として 5%SKA-01 クリームの至適用量を検討するために本試験を計画した。

本試験の概略を**表 2.7.6.2.16-1** に示した。なお、治験薬の用量は原文では「mL」で記載されているが、治験薬の比重が約 1 であることから「g」で記載した。

表 2.7.6.2.16-1 試験の概略＜報告書番号：802-10AC050-1＞

項　目	内　容
治験の標題	健常成人を対象とした、5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果及び局所循環効果への用量・塗布面積の影響
識別番号	試験番号：[redacted]-EM13,part A、報告書番号：802-10AC050-1
治験の目的	2 つの異なる面積の皮膚へ 5%SKA-01 クリームを 60 分間塗布した際の用量と局所麻酔効果の関連性を検討した。
治験の種類	ランダム化オープン自己対照比較試験
対　象	健常成人
被験者数	目標症例数：20 例、実施症例数：20 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ・ 年齢 18～40 歳 ・ 既往歴がなく、健康診断により健康と判断された者 除外基準： ・ 局所麻酔剤に対する過敏症の既往歴を有する者
治験薬及び投与方法	治験薬：5%SKA-01 クリーム 投与方法：左右前腕内側の各 5 箇所を試験部位として選択し、塗布面積を一方の腕は 5 cm^2、他方は 10 cm^2 とした。右腕が 5 cm^2 又は左腕が 5 cm^2 となる被験者の数がそれぞれ均等になるよう無作為に割付けた。両腕の各 5 箇所に 5%SKA-01 クリーム 0.1、0.25、0.5、1.0 及び 2.0 g を無作為に割付け、60 分間密封塗布した。
観察項目／スケジュール	5%SKA-01 クリームを除去し、塗布部位に注射針（30 G）を接触させた時の感覚の有無、皮下に注射針（27 G）を挿入した際の疼痛の VAS による測定及びピンプリック法による無痛回数を測定した（VAS；0～100 mm）。 塗布 90、120、180、240 分後にも同様に測定した。 塗布前、塗布 60、90、120、180、240 分後に塗布部位の皮膚所見を観察した。

項　　目	内　　容
評価項目	有効性： ・接触感覚の有無 ・皮下に注射針を挿入した際の疼痛評価（VAS） ・ピンプリック法による無痛回数 安全性： ・治験薬塗布部位の皮膚所見
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]（スウェーデン）
治験実施期間	19[redacted]年[redacted]月
公表文献	なし

2.7.6.2.16.1　症例の内訳

本試験の症例の内訳を**図 2.7.6.2.16-1** に示した。

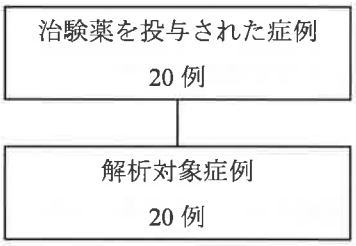


図 2.7.6.2.16-1　症例の内訳＜報告書番号：802-10AC050-1＞

2.7.6.2.16.2　被験者背景

20 例（男性 10 例、女性 10 例）の被験者が本試験に参加した。全員が白色人種で、事前の健康診断では全ての被験者に問題はなく、治験期間中併用薬の服用もなかった。年齢は 26～39 歳であり体重は 50.9～89.0 kg であった。

2.7.6.2.16.3 有効性の結果

(1) 注射針（30 G）を接触させた時の感覚の有無

図 2.7.6.2.16-2 に 5%SKA-01 クリーム塗布 60 分後に注射針を接触した際、感覚が「無」であった被験者の数を用量別に示した。感覚「無」であった被験者は、塗布面積 5 cm^2 においては、塗布用量 0.5 g で 14/20 例と最も多く、塗布面積 10 cm^2 においては、塗布用量 1.0 g 及び 2.0 g で 11/20 例と最も多かった。

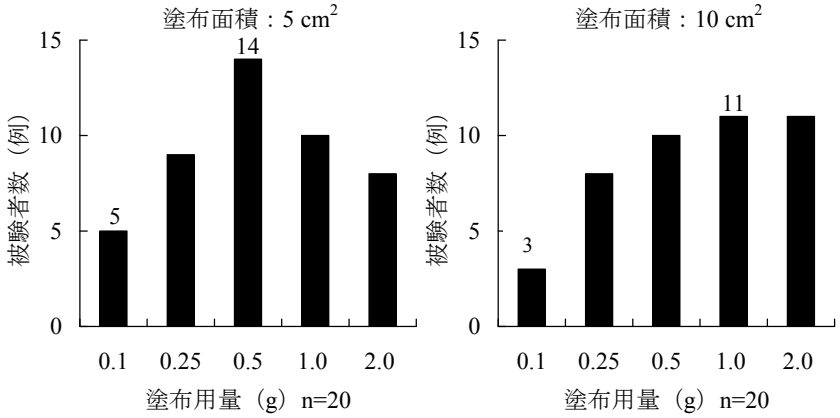


図 2.7.6.2.16-2 注射針（30 G）を接触させた時の感覚が「無」であった被験者の数
（塗布 60 分後）＜報告書番号：802-10AC050-1＞（5.3.4.1.1 Figure 1 の改変）

図 2.7.6.2.16-3、図 2.7.6.2.16-4 に塗布面積 5 cm^2、10 cm^2 の塗布後 60 分、90 分、120 分、180 分、240 分における感覚「無」の被験者の数を用量別に示した。

感覚「無」であった被験者は、塗布面積 5 cm^2、10 cm^2 ともに、塗布後 90 分、120 分で最も多い傾向がみられ、塗布後 180 分、240 分ではその数は減少した。

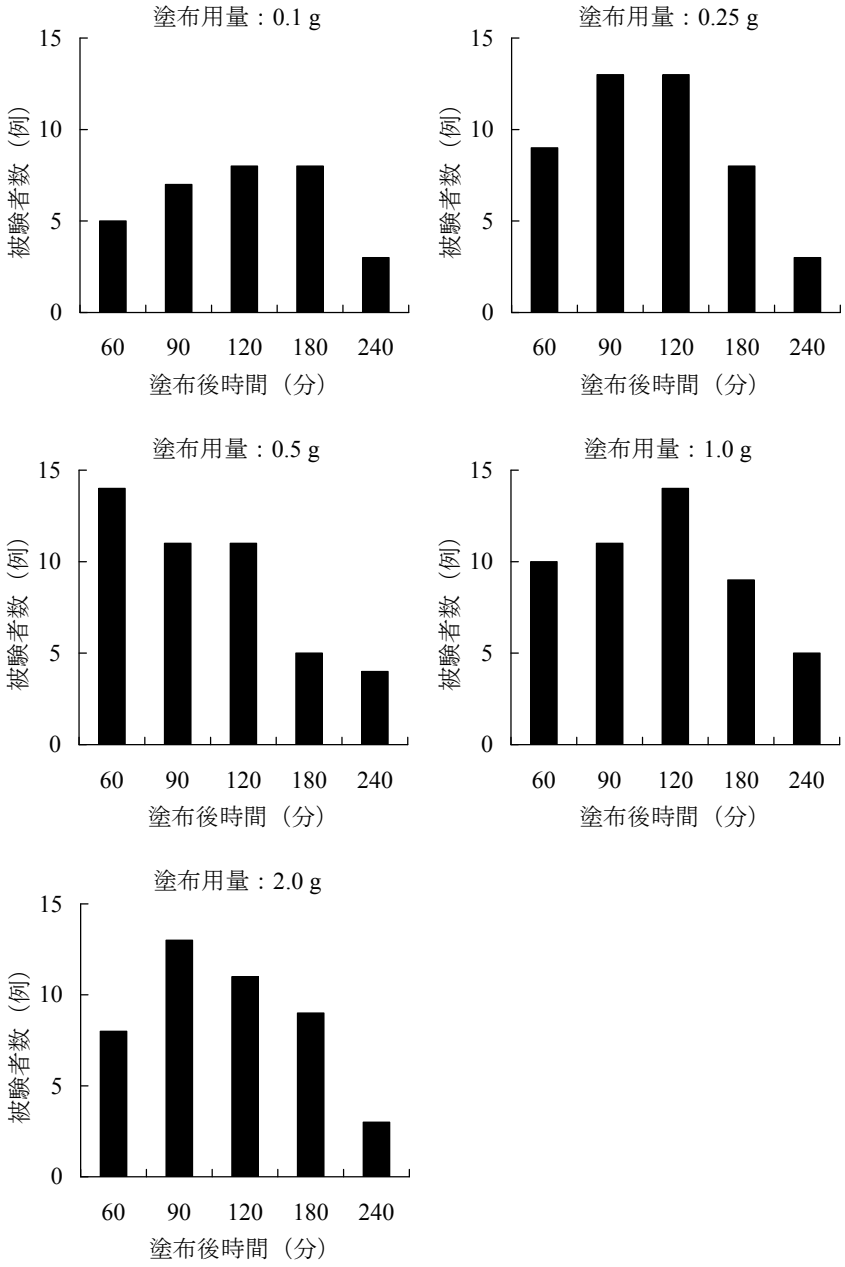


図 2.7.6.2.16-3　注射針（30 G）を接触させた時の感覚が「無」であった被験者の数
（塗布面積：5 cm^2）＜報告書番号：802-10AC050-1＞（5.3.4.1.1 Figure 2 の改変）

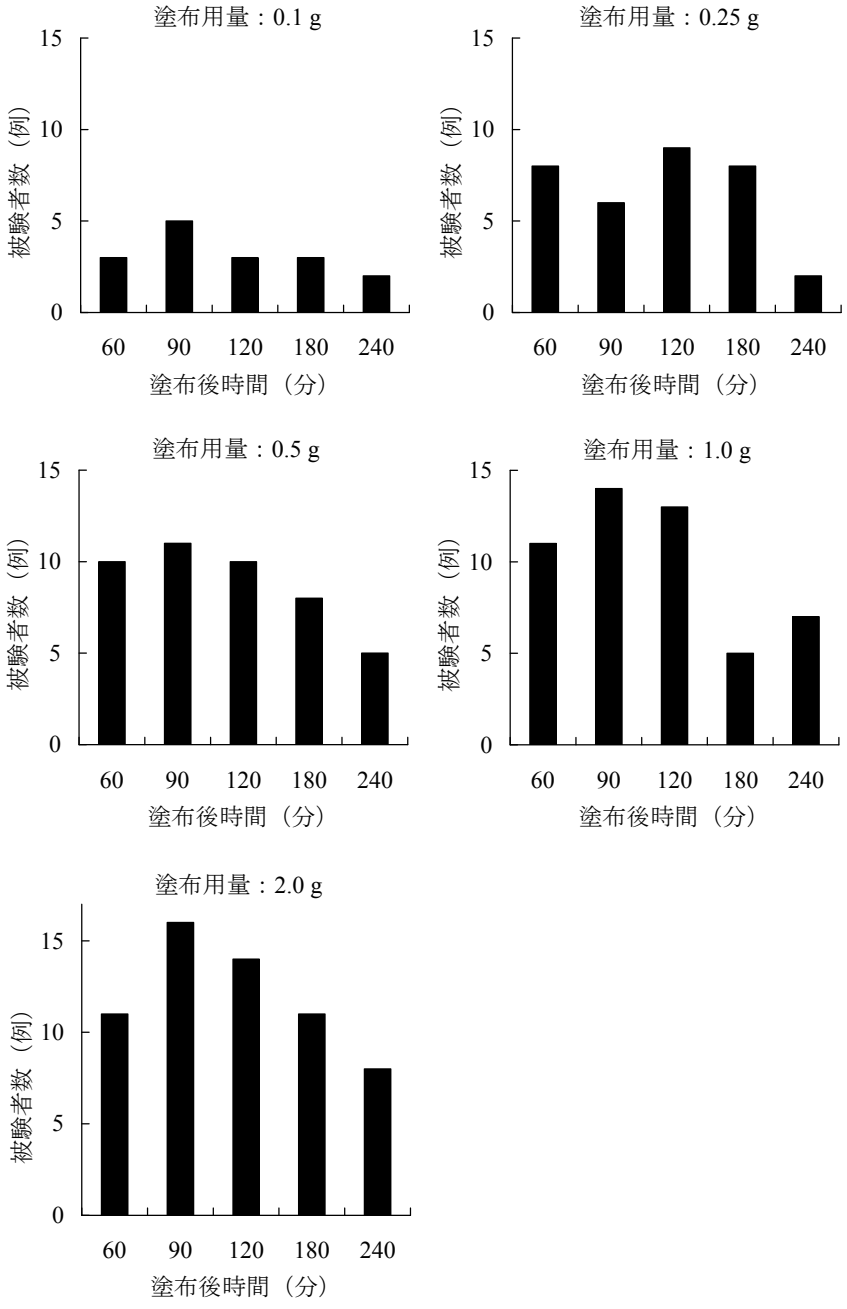


図 2.7.6.2.16-4 注射針（30 G）を接触させた時の感覚が「無」であった被験者の数（塗布面積：10 cm^2）＜報告書番号：802-10AC050-1＞（5.3.4.1.1 Figure 3 の改変）

(2) 皮下に注射針（27 G）を挿入した際の疼痛の VAS による測定

図 2.7.6.2.16-5 に 5%SKA-01 クリーム塗布 60 分後に注射針を皮下に挿入した際の VAS 値を示した。VAS 値の中央値は、塗布面積 5 cm^2 においては塗布用量 0.5 g で最も低く、塗布面積 10 cm^2 においては塗布用量 1.0 g で最も低かった。

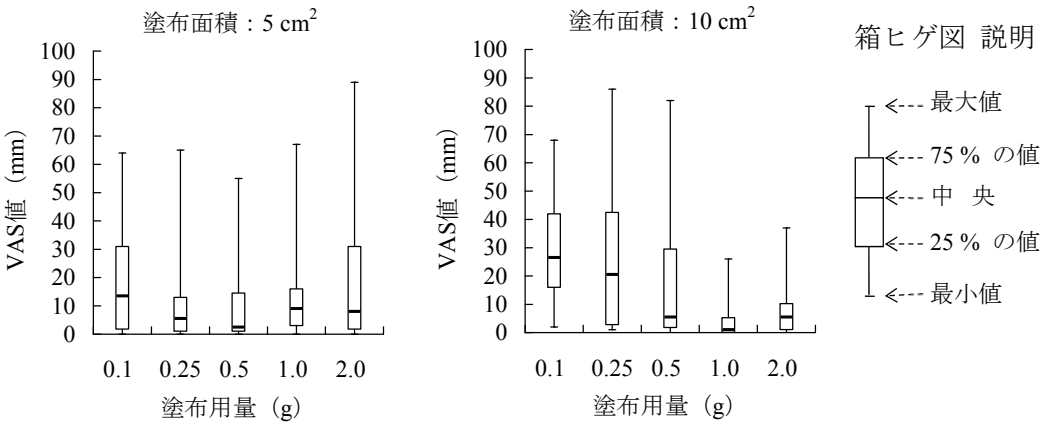


図 2.7.6.2.16-5 注射針（27G）挿入時の VAS 値

＜報告書番号：802-10AC050-1＞（5.3.4.1.1 Figure 4 の改変）

(3) ピンプリック法による無痛回数

図 2.7.6.2.16-6 に 5%SKA-01 クリーム塗布 60 分後に実施したピンプリック法での無痛回数の率［全被験者の刺激回数（100 回）に対する無痛回数の割合］を示した。無痛回数の率は、塗布面積 5 cm^2 においては塗布用量 0.5 g で最も高く、塗布面積 10 cm^2 においては塗布用量 1.0 g で最も高かった。

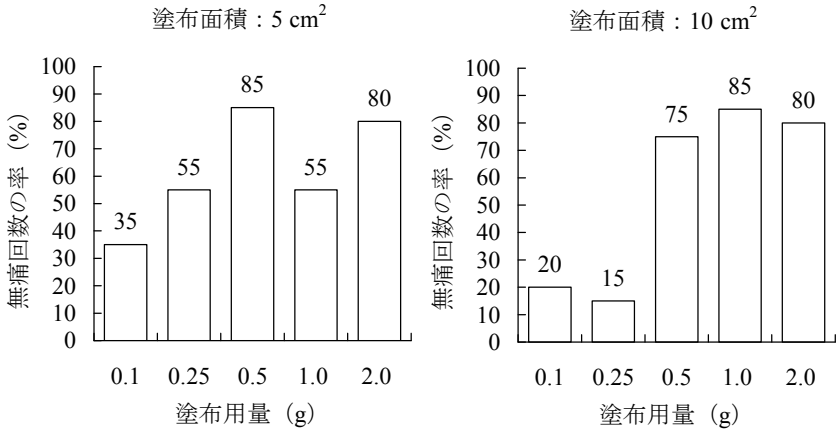


図 2.7.6.2.16-6 ピンプリック法での無痛回数の率

＜報告書番号：802-10AC050-1＞（5.3.4.1.1 Figure 12 の改変）

図 2.7.6.2.16-7、図 2.7.6.2.16-8 に塗布面積 5 cm^2、10 cm^2 の塗布後 60 分、90 分、120 分、

180 分、240 分における無痛回数の率を用量別に示した。

無痛回数の率は、塗布面積 5 cm^2、10 cm^2 ともに、塗布後 90 分、120 分で最も高い傾向がみられ、塗布後 180 分、240 分では減少した。

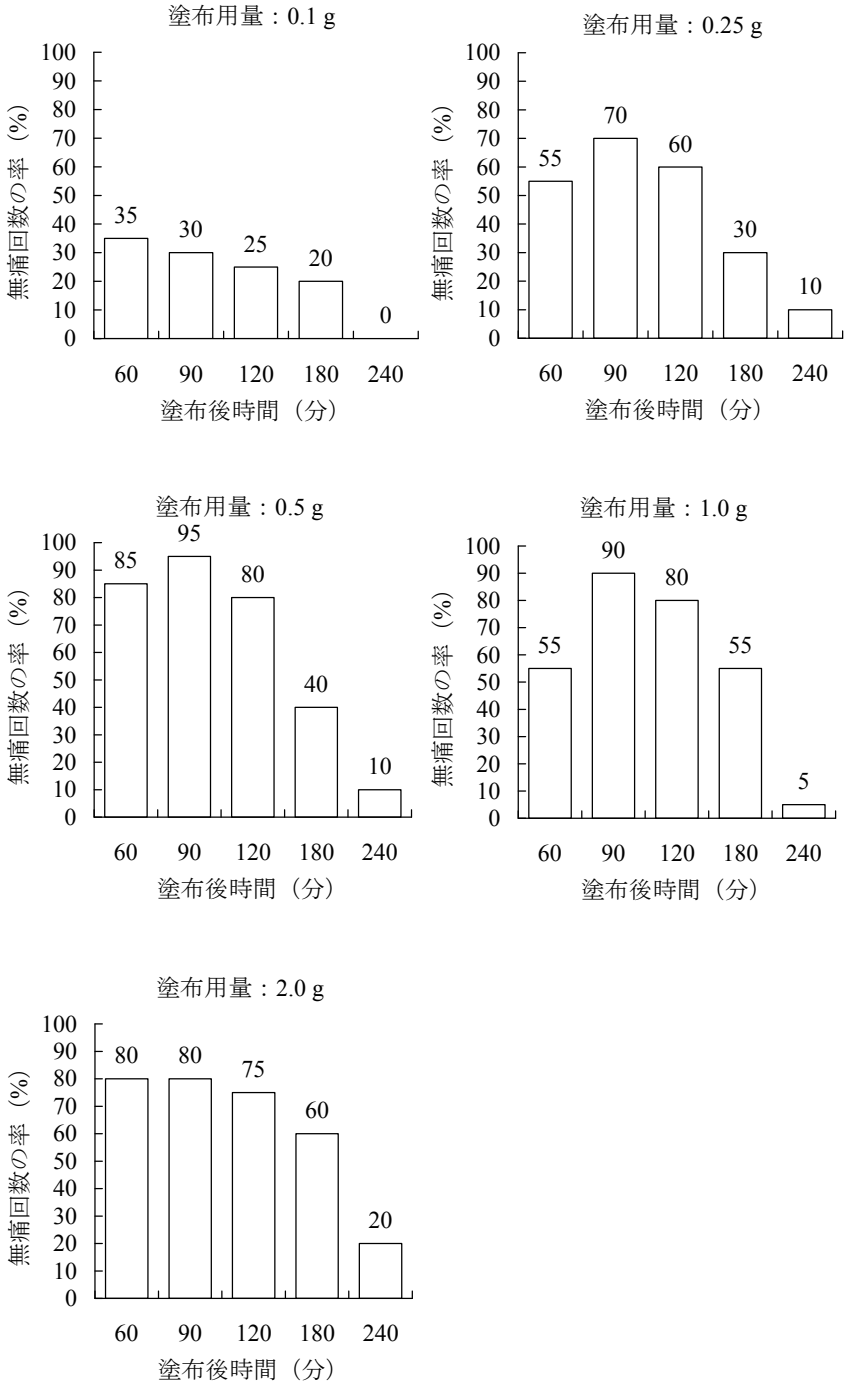


図 2.7.6.2.16-7 ピンプリック法での無痛回数の率（塗布面積：5 cm^2）

＜報告書番号：802-10AC050-1＞（5.3.4.1.1 Figure 13～Figure 15 の改変）

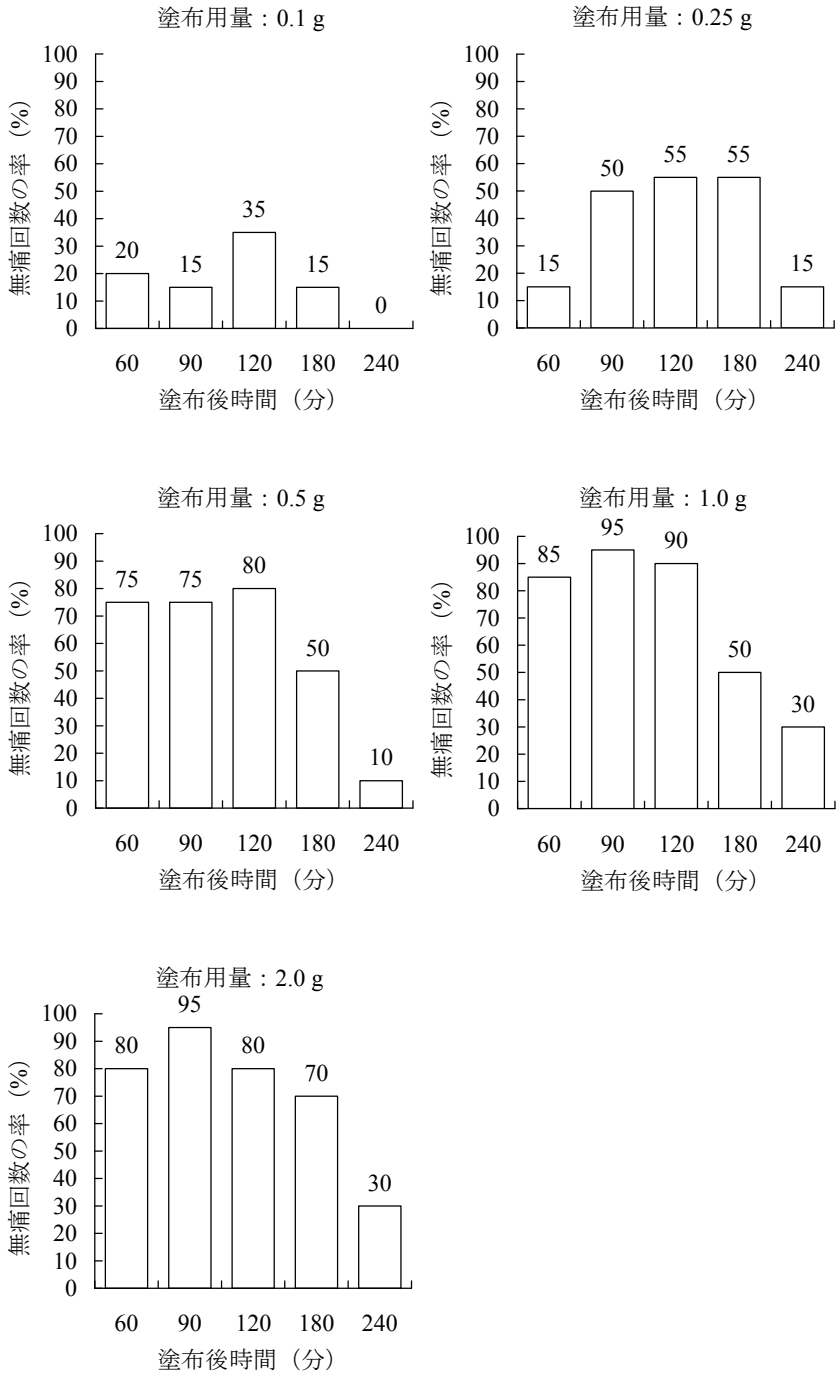


図 2.7.6.2.16-8　ピンプリック法での無痛回数の率（塗布面積：10 cm^2）

＜報告書番号：802-10AC050-1＞（5.3.4.1.1　Figure 16～Figure 18 の改変）

2.7.6.2.16.4 安全性の結果

全身性の副作用は報告されなかった。

表 2.7.6.2.16-2 に 5%SKA-01 クリーム塗布後 60 分、90 分、120 分、180 分、240 分の蒼白の発現件数を示した。

塗布面積 5 cm^2 において、塗布後 60 分で 44 件、90 分で 27 件、120 分で 9 件の蒼白が認められ、塗布面積 10 cm^2 において、塗布後 60 分で 45 件、90 分で 21 件、120 分で 14 件の蒼白が認められた。全ての症例において、塗布後 180 分までに無処置にて消失した。

表 2.7.6.2.16-2 蒼白の発現件数＜報告書番号：802-10AC050-1＞

（5.3.4.1.1 Table 1 の改変）

塗布面積 (cm^2)	塗布用量 (g)	塗布後時間（分）				
		60	90	120	180	240
5	0.1	10	6	5	0	0
	0.25	8	8	1	0	0
	0.5	10	4	1	0	0
	1.0	7	5	1	0	0
	2.0	9	4	1	0	0
	計	44	27	9	0	0
10	0.1	10	4	5	0	0
	0.25	11	5	4	0	0
	0.5	10	4	2	0	0
	1.0	9	4	2	0	0
	2.0	5	4	1	0	0
	計	45	21	14	0	0

表 2.7.6.2.16-3 に 5%SKA-01 クリーム塗布後 60 分、90 分、120 分、180 分、240 分の紅斑の発現件数を示した。

塗布面積 5 cm^2 において、塗布後 60 分で 4 件、90 分で 5 件、120 分で 5 件、180 分で 3 件、240 分で 3 件の紅斑が認められ、塗布面積 10 cm^2 において、塗布後 60 分で 3 件、90 分で 3 件、120 分で 5 件、180 分で 2 件、240 分で 1 件の紅斑が認められた。

塗布後 240 分に紅斑が観察された症例については、その後数時間で消失した。

観察期間を通して蒼白が 18/20 例、紅斑が 7/20 例に認められた。

その他の有害事象として、1 例に「血管の不安定」が認められたが、塗布部位近傍で発生しており、蒼白及び紅斑に伴う症状であると考えられた。また、4 例で鳥肌が認められた。

表 2.7.6.2.16-3　紅斑の発現件数＜報告書番号：802-10AC050-1＞

（5.3.4.1.1　Table 2 の改変）

塗布面積 (cm^2)	塗布用量 (g)	塗布後時間（分）				
		60	90	120	180	240
5	0.1	0	1	0	0	0
	0.25	0	0	0	0	0
	0.5	0	1	1	1	1
	1.0	3	0	1	1	1
	2.0	1	3	3	1	1
	計	4	5	5	3	3
10	0.1	0	0	0	0	0
	0.25	0	0	0	0	0
	0.5	0	1	1	1	1
	1.0	1	0	1	0	0
	2.0	2	2	3	1	0
	計	3	3	5	2	1

2.7.6.2.16.5　結論

最も効果が高かった用量は、5 cm^2 で 0.5 g、10 cm^2 で 1.0 g であり、塗布時間 60 分では 0.1 g/cm^2 が至適用量であると示された。

有害事象は全て局所反応であり、蒼白が 18 例、紅斑が 7 例認められた。蒼白は塗布後 180 分までに無処置で消失し、紅斑は最終観察時（塗布後 240 分）まで認められた症例が 1 例あったがその後数時間で消失した。

2.7.6.2.17 健常成人における至適用量及び塗布時間の検討試験（報告書番号：802-10AC051-1）：参考資料・・・

項　　目	内　　容
評価項目	有効性： ・ 接触感覚の有無 ・ 穿刺試験による疼痛評価（VAS） ・ ピンプリック法による無痛回数 安全性： ・ 有害事象の有無 ・ 治験薬塗布部位の蒼白、紅斑及びその他の局所反応の観察
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]（スウェーデン）
治験実施期間	19[redacted]年[redacted]月
公表文献	なし

2.7.6.2.17.1　症例の内訳

本試験の症例の内訳を**図 2.7.6.2.17-1** に示した。

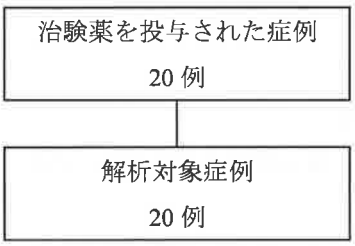


図 2.7.6.2.17-1　症例の内訳＜報告書番号：802-10AC051-1＞

2.7.6.2.17.2　被験者背景

被験者 20 例の内訳は男性 10 例、女性 10 例で、全員が白色人種であった。事前の健康診断ではすべての被験者に問題はなく、治験期間中併用薬の服用もなかった。年齢及び体重の範囲は 26～39 歳及び 55～97 kg であった。

2.7.6.2.17.3　有効性の結果

(1) 接触感覚試験

5%SKA-01 クリームを密封塗布することにより得られる感覚遮断の効果は、塗布時間に関係していることが確認された。塗布終了直後に感覚試験を実施した結果、無感覚となる被験者数は塗布時間が長くなるほど増加することが確認された。(**図 2.7.6.2.17-2** 及び**図 2.7.6.2.17-3**)

塗布用量については 1 g と 2 g の場合でほぼ同様の結果となった。

短時間（30 分間及び 60 分間）塗布では時間経過とともに感覚遮断効果が増強した後、減少した。短時間の塗布では局所麻酔効果の持続時間が短縮されることが確認された。(**図 2.7.6.2.17-4** 及び**図 2.7.6.2.17-5**)

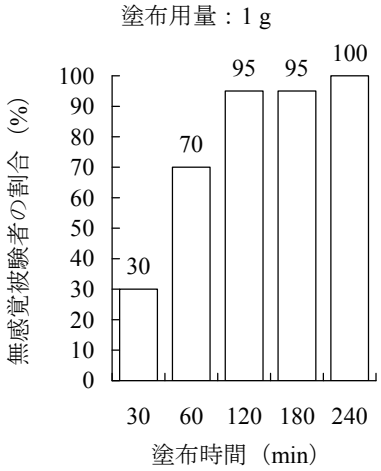


図 2.7.6.2.17-2 各塗布時間における
無感覚被験者の割合（n=20）
＜報告書番号：802-10AC051-1＞
（5.3.4.1.2 Fig. 1の改変）

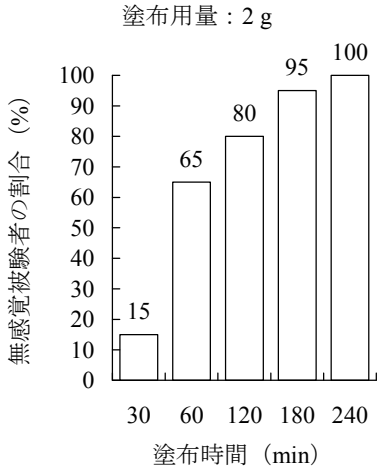


図 2.7.6.2.17-3 各塗布時間における
無感覚被験者の割合（n=20）
＜報告書番号：802-10AC051-1＞
（5.3.4.1.2 Fig. 2の改変）

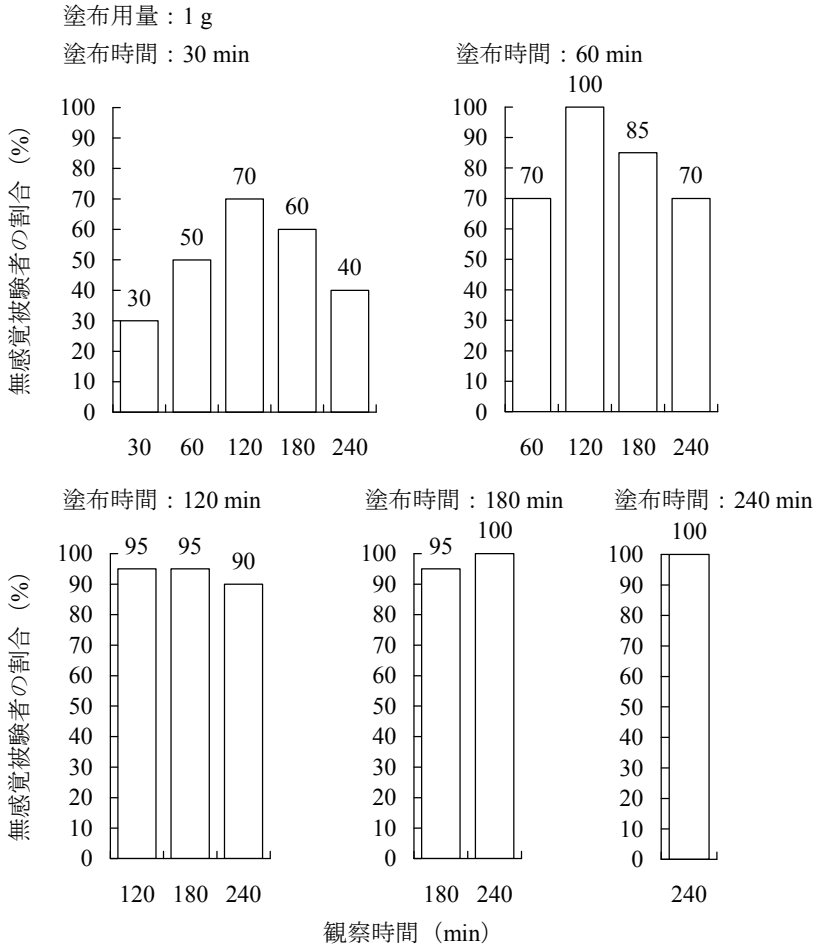


図 2.7.6.2.17-4 各塗布時間における各観察時間での無感覚被験者の割合（n=20）
＜報告書番号：802-10AC051-1＞（5.3.4.1.2 Fig. 3の改変）

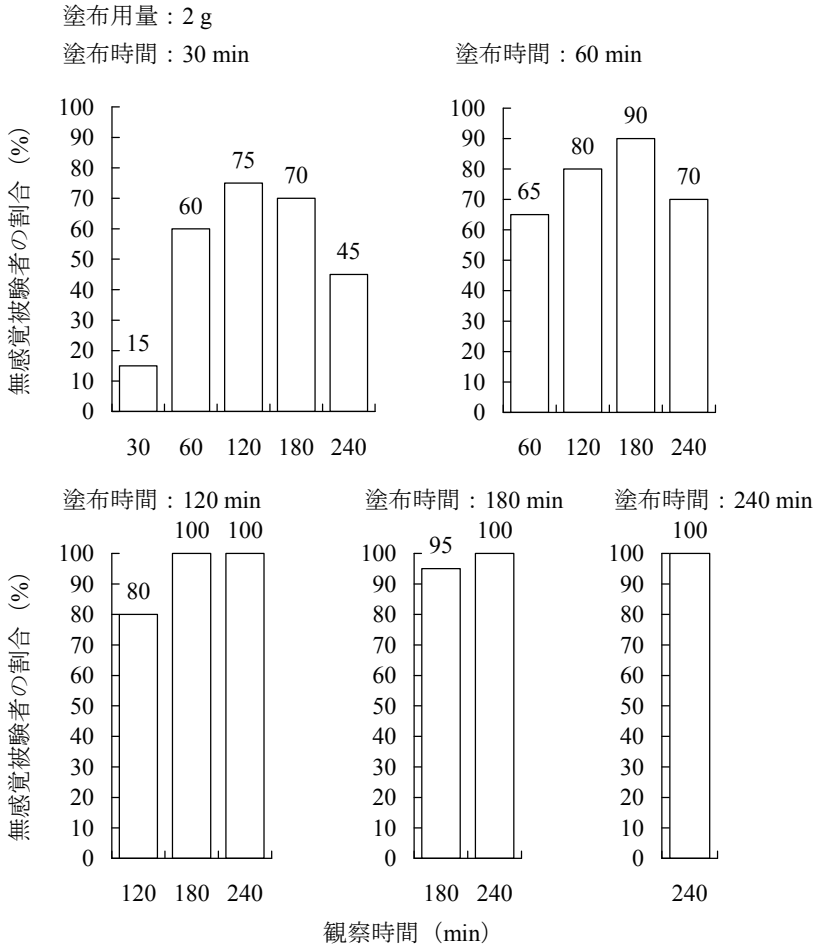


図 2.7.6.2.17-5 各塗布時間における各観察時間での無感覚被験者の割合（n=20）

＜報告書番号：802-10AC051-1＞（5.3.4.1.2 Fig. 4 の改変）

(2) 穿刺試験

5%SKA-01 クリームを塗布していない部位に行った穿刺試験の VAS 値を**図 2.7.6.2.17-6** に示した。VAS 値の幅は広範囲に及び、かなりの痛みを感じていた症例も認められた。

各塗布時間での VAS 値を**図 2.7.6.2.17-7** に示した。30 分間塗布では VAS 値は減少しているが、VAS 値の幅は広範囲のままであった。また、塗布時間の延長により局所麻酔効果は増強され、特に 60 分間以上の塗布時間において顕著であった。120 分間以上の塗布時間における試験では、全ての被験者がごくわずかな痛みしか感じていなかった。

5%SKA-01 クリーム塗布後、穿刺試験実施までの時間が長くなるほど穿刺に対する局所麻酔効果が増強され、特に短時間塗布（30 分間及び 60 分間）で顕著であった。（**図 2.7.6.2.17-8** 及び **図 2.7.6.2.17-9**）

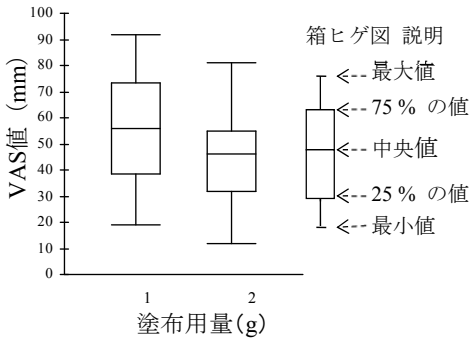


図 2.7.6.2.17-6 5%SKA-01 クリーム非塗布部位への穿刺時の VAS 値（n=20）
＜報告書番号：802-10AC051-1＞
（5.3.4.1.2 Fig. 5 の改変）

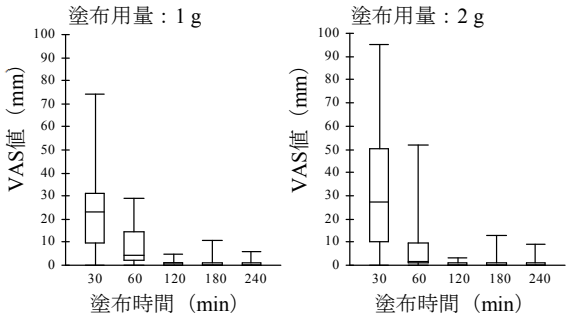


図 2.7.6.2.17-7 各塗布時間における VAS 値（n=20）
＜報告書番号：802-10AC051-1＞
（5.3.4.1.2 Fig. 6 の改変）

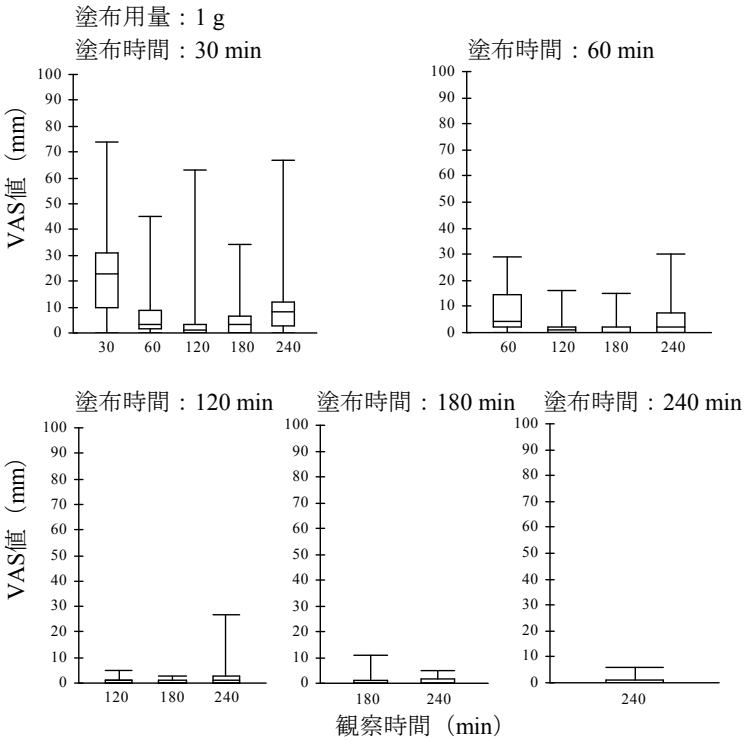


図 2.7.6.2.17-8 各塗布時間における各観察時間での VAS 値（n=20）
＜報告書番号：802-10AC051-1＞（5.3.4.1.2 Fig. 7～Fig.9 の改変）

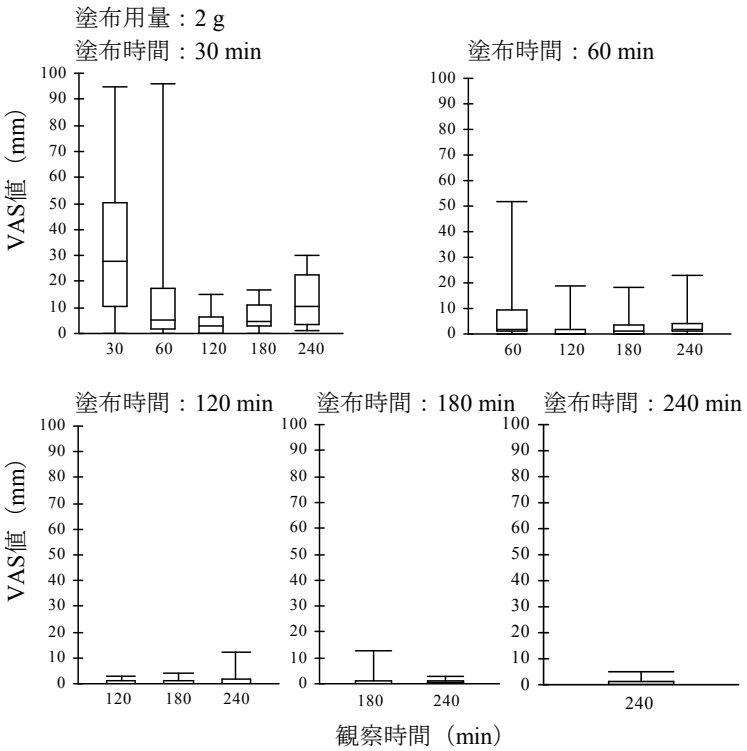


図 2.7.6.2.17-9　各塗布時間における各観察時間での VAS 値（n=20）

＜報告書番号：802-10AC051-1＞（5.3.4.1.2 Fig. 10～Fig. 12 の改変）

(3) ピンプリック法

各塗布時間における 5%SKA-01 クリーム除去直後のピンプリック法の結果を**図 2.7.6.2.17-10** に示した。

30 分間塗布の場合、無痛であった被験者数の割合は低かった（1 g では被験者の 25%、2.0 g では被験者の 15%であった）。60 分間及び 120 分間塗布の場合、無痛被験者の割合が時間と共に増加し、それぞれ 1 g では 70%及び 95%、2 g で 90%及び 100%であった。

感覚試験及び穿刺試験と同様に、本試験方法での局所麻酔効果は治験薬除去後一定の時間が経過した後に増強された（**図 2.7.6.2.17-11** 及び**図 2.7.6.2.17-12**）。30 分間及び 60 分間の短時間塗布では、塗布 240 分後には局所麻酔効果が減少することがわかり、麻酔効果の持続時間は長時間塗布した方がより長くなることが確認された。

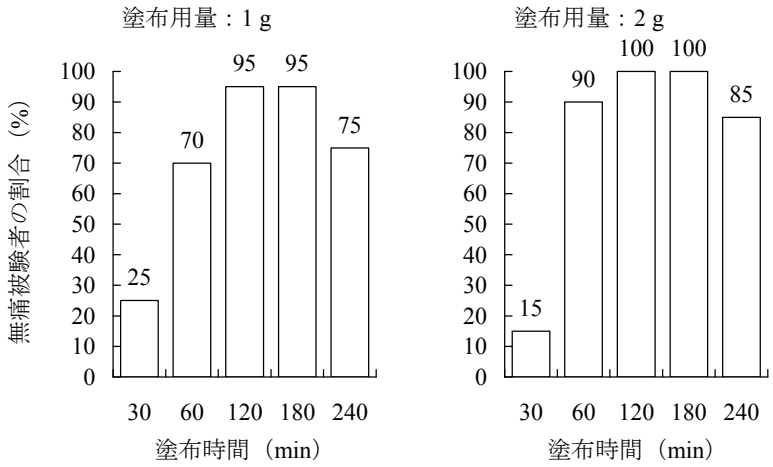


図 2.7.6.2.17-10　各塗布時間における無痛被験者の割合（n=20）
＜報告書番号：802-10AC051-1＞（5.3.4.1.2　Fig.13、Fig.14 の改変）

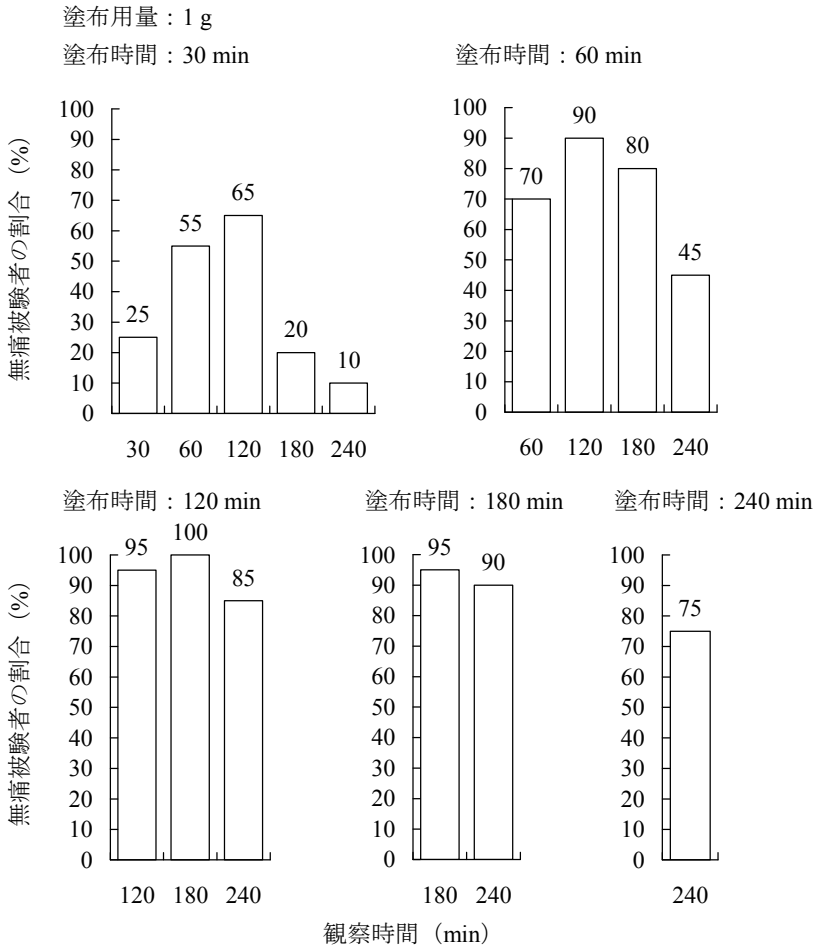


図 2.7.6.2.17-11　各塗布時間における各観察時間での無痛被験者の割合（n=20）
＜報告書番号：802-10AC051-1＞（5.3.4.1.2　Fig. 15、Fig. 16 の改変）

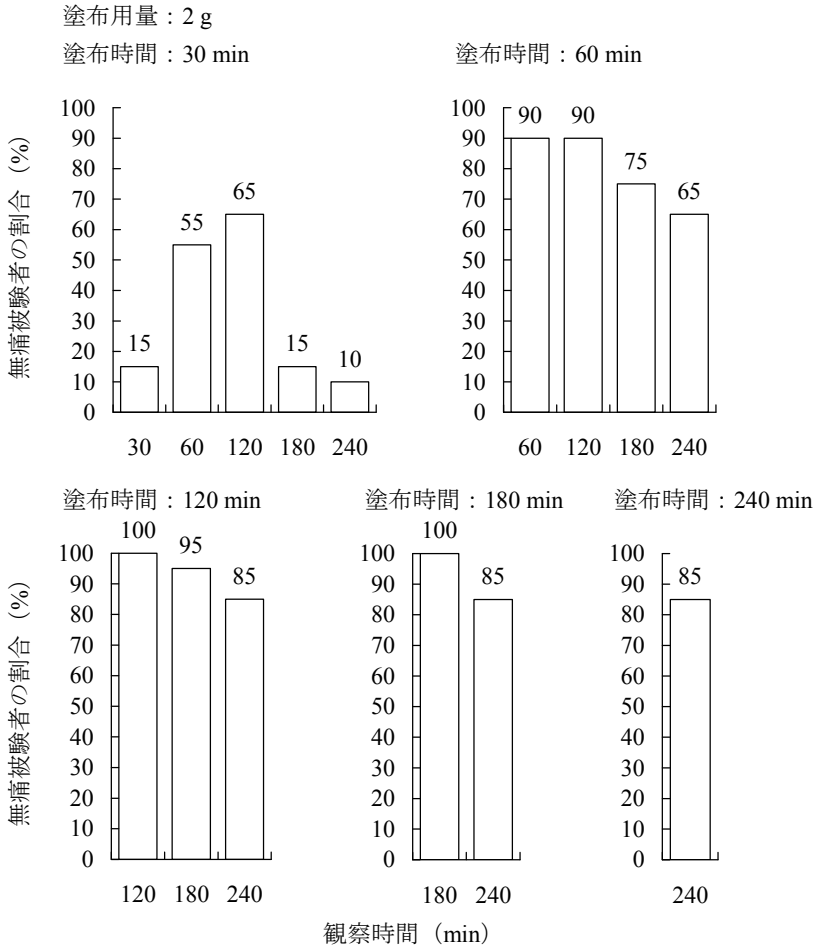


図 2.7.6.2.17-12　各塗布時間における各観察時間での無痛被験者の割合（n=20）

＜報告書番号：802-10AC051-1＞（5.3.4.1.2 Fig. 17、Fig. 18 の改変）

2.7.6.2.17.4　安全性の結果

全身性の副作用は報告されなかった。

局所の有害事象として、蒼白が 30 分間又は 60 分間の短時間塗布部位で頻繁に観察されたが、1 箇所を除く全ての部位の蒼白は塗布 240 分後の観察前には消失していた。

紅斑が長時間塗布部位で頻繁に観察された。これは塗布 240 分後の観察前には消失しなかったが、その数時間後には消失したと報告された（**表 2.7.6.2.17-2**）。

10 例の被験者に複数の部位で「鳥肌」が認められた。また、3 例の被験者に複数の部位で軽度の「熱感」が認められた。これらは同部位のその後の観察時には記載されていないことから、明らかに一過性の症状であった。

約 1 週間後に実施された試験後検査において、全ての被験者は正常であった。

表 2.7.6.2.17-2 各塗布時間での各観察時間における局所反応が観察された被験者数

（n=20）＜報告書番号：802-10AC051-1＞（5.3.4.1.2 Table 1 上段、中段の改変）

塗布時間（分）	各観察時間で蒼白が観察された被験者数（例）									
	30 分		60 分		120 分		180 分		240 分	
	1 g	2 g	1 g	2 g	1 g	2 g	1 g	2 g	1 g	2 g
30	8	8	6	5	1	1	0	0	0	0
60	-	-	14	14	2	2	0	0	0	0
120	-	-	-	-	1	2	0	0	0	0
180	-	-	-	-	-	-	1	0	1	1
240	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0

塗布時間（分）	各観察時間で紅斑が観察された被験者数（例）									
	30 分		60 分		120 分		180 分		240 分	
	1 g	2 g	1 g	2 g	1 g	2 g	1 g	2 g	1 g	2 g
30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
60	-	-	0	0	0	1	0	0	3	2
120	-	-	-	-	11	12	2	2	4	6
180	-	-	-	-	-	-	14	15	7	7
240	-	-	-	-	-	-	-	-	14	18

2.7.6.2.17.5 結論

本試験により、30 分間又は 60 分間の短時間塗布と比較して 120 分間以上の長時間塗布を行った方が、局所麻酔効果が増強することが示された。

局所の有害事象として、蒼白が頻繁に観察され、特に短時間塗布部位で多く見られた。一方、紅斑は長時間塗布部位で頻繁に観察されたが、試験終了から数時間経過した後に塗布部位から消失した。

2.7.6.2.18 健常成人における単剤クリームとの比較臨床試験（報告書番号：802-10AC088-2）：参考資料 ・・・

項　　目	内　　容
	・ 皮膚局所反応を観察し、4段階（なし、軽度、中等度、高度）で評価した。
評価項目	有効性： ・ ピンプリック法による無痛回数 ・ 被験者による針刺入テスト時の局所麻酔効果の評価（VAS） 安全性： ・ 有害事象の有無 ・ 皮膚局所反応
統計解析手法	片側符号検定
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]（英国）
治験実施期間	19[redacted]年
公表文献	なし

2.7.6.2.18.1　症例の内訳

症例の内訳を**図 2.7.6.2.18-1** に示した。

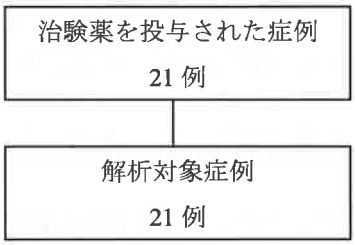


図 2.7.6.2.18-1　症例の内訳＜報告書番号：802-10AC088-2＞

2.7.6.2.18.2　被験者背景

被験者背景を**表 2.7.6.2.18-2** に示した。

表 2.7.6.2.18-2　被験者背景＜報告書番号：802-10AC088-2＞

(5.3.4.1.3　Subjects の改変)

項目	内訳
性別	男性 15 例、女性 6 例
年齢	19～49 歳

2.7.6.2.18.3 有効性の結果

(1) ピンプリック法による無痛回数の評価

ピンプリック法の結果及び解析結果を**表 2.7.6.2.18-3** 及び**表 2.7.6.2.18-4** に示した。5%SKA-01 クリームの平均無痛回数は、30 分間塗布及び 60 分間塗布においてそれぞれ 2.9 及び 7.5 を示した。一方、リドカインクリームでは 1.0 及び 3.2、プロピトカインクリームでは 1.5 及び 5.3 を示した。プラセボでは 0.1 及び 0.2 を示し、この試験にて疼痛が誘発されていることが実証された。

統計解析結果に対して符号検定を行った結果、30 分間塗布において 5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた（P=0.0020）。60 分間塗布において 5%SKA-01 クリームはプラセボ及び 5%リドカインクリームに比べて有意な局所麻酔効果が認められた（P<0.0001 及び P =0.0002）。

表 2.7.6.2.18-3 各治験薬塗布後のピンプリック法の無痛回数結果（n=21）

＜報告書番号：802-10AC088-2＞（5.3.4.1.3 Table Ⅰの改変）

治験薬		30 分間塗布	60 分間塗布
5%SKA-01	平均±SD	2.9±4.1	7.5±4.3
	中央値（範囲）	0（0～10）	10（0～10）
5%リドカイン	平均±SD	1.0±1.8	3.2±4.3
	中央値（範囲）	0（0～7）	0（0～10）
5%プロピトカイン	平均±SD	1.5±2.7	5.3±4.8
	中央値（範囲）	0（0～10）	5（0～10）
プラセボ	平均±SD	0.1±0.4	0.2±0.7
	中央値（範囲）	0（0～2）	0（0～3）

表 2.7.6.2.18-4 ピンプリック法における統計解析結果（n=21）

＜報告書番号：802-10AC088-2＞（5.3.4.1.3 Table Ⅱの改変）

	30 分間塗布				60 分間塗布			
符号検定	-	0	+	P 値	-	0	+	P 値
5%SKA-01－プラセボ	0	12	9	0.0020	0	4	17	<0.0001
5%SKA-01－5%リドカイン	4	9	8	0.1938	0	9	12	0.0002
5%SKA-01－5%プロピトカイン	4	11	6	0.3770	2	11	8	0.0547

(2) 針刺入テスト時の VAS 評価

針刺入テストの結果及び解析結果を**表 2.7.6.2.18-5** 及び**表 2.7.6.2.18-6** に示した。

統計解析結果に対して符号検定を行った結果、60 分間塗布において 5%SKA-01 クリームはプラセボ、5%リドカインクリーム及び 5%プロピトカインクリームに比べて有意な局所麻酔効果が認められた（P<0.0001、P =0.0245 及び P =0.0037）。

表 2.7.6.2.18-5 被験者による針刺入テスト時の VAS 評価（n=21）
＜報告書番号：802-10AC088-2＞（5.3.4.1.3 Table Ⅲの改変）

治験薬		30 分間塗布	60 分間塗布
5%SKA-01	平均±SD	30.7±31.4	7.6±14.0
	中央値（範囲）	21（0～96）	0（0～49）
5%リドカイン	平均±SD	34.6±30.2	17.5±21.2
	中央値（範囲）	30（1～97）	9（0～63）
5%プロピトカイン	平均±SD	30.9±23.8	18.1±25.0
	中央値（範囲）	24（0～94）	10（0～99）
プラセボ	平均±SD	45.5±26.9	39.5±30.4
	中央値（範囲）	47（2～96）	24（4～91）

表 2.7.6.2.18-6 針刺入テストにおける統計解析結果（n=21）
＜報告書番号：802-10AC088-2＞（5.3.4.1.3 Table Ⅳの改変）

	30 分間塗布				60 分間塗布			
符号検定	-	0	+	*P* 値	-	0	+	*P* 値
5%SKA-01－プラセボ	14	0	7	0.0946	21	0	0	<0.0001
5%SKA-01－5%リドカイン	13	0	8	0.1917	13	4	4	0.0245
5%SKA-01－5%プロピトカイン	10	0	11	0.5000	13	6	2	0.0037

2.7.6.2.18.4 安全性の結果

局所の有害事象について、1 例にて左腕に軽度のかゆみが報告されたが試験部位とは関連はなかった。また、別の 1 例にて、絆創膏をはがす際の短時間（約 30 秒）の灼熱感を生じたが、試験部位と関連はなかった。

全身性の有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.18.5 結論

健常成人を対象に左右前腕の計 8 箇所へ 5%SKA-01 クリーム、5%リドカインクリーム、5%プロピトカインクリーム及びプラセボ各 2 g を 30 分間及び 60 分間密封塗布した。

ピンプリック法の結果、60 分間塗布において 5%SKA-01 クリームはプラセボ及び 5%リドカインクリームに比べて有意な局所麻酔効果が認められた。また、30 分間塗布においても 5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた。

針刺入テスト時の被験者による VAS 評価の結果、60 分間塗布において 5%SKA-01 クリームはプラセボ、5%リドカインクリーム及び 5%プロピトカインクリームに比べて有意な局所麻酔効果が認められた。

治験薬に関連する局所及び全身性の有害事象は確認されなかった。

健常成人におけるピンプリック法及び針刺入テストの結果から、5%SKA-01 クリームは 5%リドカインクリーム及び 5%プロピトカインクリームに比べて優れた局所麻酔効果を有することが確認された。

2.7.6.2.19 健常成人の静脈穿刺における比較臨床試験（報告書番号：802-10AC003-3）：参考資料 ····· 5.3.4.1.4

健常成人を対象に5%SKA-01クリームによる静脈穿刺時の局所麻酔効果を検討するために本試験を計画した。

本試験の概略を**表 2.7.6.2.19-1** に示した。なお、治験薬の用量は原文では「mL」で記載されているが、治験薬の比重が約1であることから「g」で記載した。

表 2.7.6.2.19-1 試験の概略＜報告書番号：802-10AC003-3＞

項　　目	内　　容
治験の標題	健常成人の静脈穿刺時における5%SKA-01クリームの局所麻酔効果の検討
識別番号	試験番号：[redacted]-P014、報告書番号：802-10AC003-3
治験の目的	健常成人への静脈採血を目的とした静脈穿刺時における5%SKA-01クリームの局所麻酔効果及び安全性を検討した。
治験の種類	ランダム化二重盲検クロスオーバー試験
対　　象	健常成人
被験者数	目標症例数：40例、実施症例数：35例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ・ 年齢18～65歳の健常成人 ・ 麻酔ガスの代謝研究で8回静脈血を採取する予定の者 除外基準： ・ アミド型局所麻酔薬に対する過敏症を有する者 ・ 合併症を有する者 ・ 併用治療を行っている者
治験薬及び投与方法	治験薬：5%SKA-01クリーム、プラセボ 投与方法： 肘窩、手背又は前腕を試験部位とし、14日間で静脈採血を8回実施することとし、5回は5%SKA-01クリームを、3回はプラセボを塗布するよう無作為に割付けた。割付表に従い、治験薬を約2 g（有効成分量100 mg）60分間以上密封塗布した。
観察項目／スケジュール	有効性： ・ 静脈穿刺時の痛みを被験者がVASで評価した（VAS：0～100 mm）。 安全性： ・ 有害事象の有無及び程度を評価した。 ・ 皮膚局所反応を観察し、4段階（なし、軽度、中等度、重度）で評価した。治験薬除去後、皮膚所見を観察し、浮腫、紅斑及び蒼白について4段階で評価した。
評価項目	有効性： ・ 被験者による局所麻酔効果の評価（VAS） 安全性：

項　　目	内　　容
	・ 有害事象の有無 ・ 皮膚局所反応
統計解析手法	5%SKA-01 クリーム及びプラセボの局所麻酔効果は、個々の平均 VAS 値の差を指標として Wilcoxon の符号順位検定を行った。塗布時間は対応のある t 検定を行った。
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]（スウェーデン）
治験実施期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月
公表文献	なし

2.7.6.2.19.1　症例の内訳

本試験には健常成人 40 例が組み入れられた。5 例は管理上の理由から参加せず、35 例に治験薬が投与された。5%SKA-01 クリーム投与が 1 回のみの 2 例及び投与した治験薬が特定不明の 2 例を除いた 31 例を解析対象とした。また、解析対象 31 例のうち、3 例の一部の処置について、有害反応に関する記録が不完全であった処置は安全性の評価から除外した（※）。症例の内訳を**図 2.7.6.2.19-1** に示した。

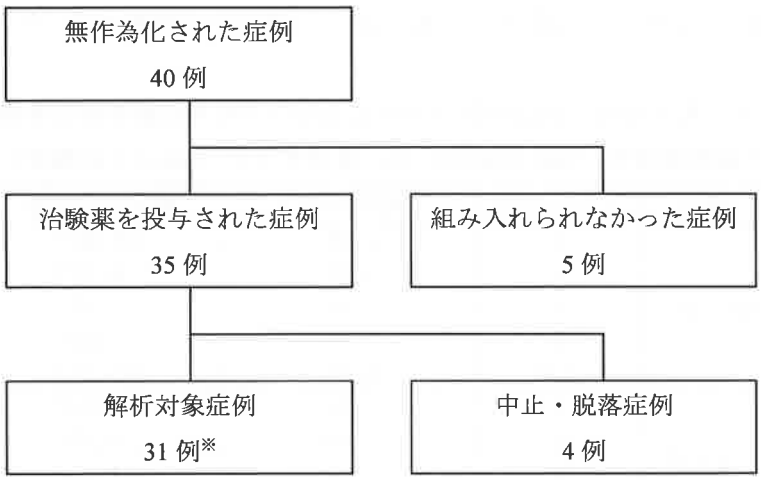


図 2.7.6.2.19-1　症例の内訳＜報告書番号：802-10AC003-3＞

2.7.6.2.19.2 被験者背景

本試験の解析対象 31 例の被験者背景を**表 2.7.6.2.19-2** に示した。両治験薬の塗布時間に有意差は認められなかった。(t 検定)。

表 2.7.6.2.19-2 被験者背景＜報告書番号：802-10AC003-3＞
(5.3.4.1.4 Table 3 の改変)

項目		内訳 中央値（範囲）
性別		男性 7 例、女性 24 例
年齢		31 歳（18～48 歳）
体重		62 kg（50～80 kg）
塗布時間	SKA-01	69 分（56～129 分）
	プラセボ	67 分（55～120 分）

塗布部位数の内訳を**表 2.7.6.2.19-3** に、各治験薬における塗布部位及びその割合を**表 2.7.6.2.19-4** に示した。塗布部位数の 81%が肘窩であった。実施した 220 部位のうち、11 部位（SKA-01：8 部位、プラセボ：3 部位）は塗布部位が記録されていなかったため、また、3 部位（SKA-01：1 部位、プラセボ：2 部位）は「腕」又は「上腕」への塗布であったため、除外した。

表 2.7.6.2.19-3 5%SKA-01 クリーム及びプラセボの塗布部位数内訳
＜報告書番号：802-10AC003-3＞(5.3.4.1.4 Table 1 の改変)

治験薬	塗布部位数	被験者数	総塗布部位数
SKA-01	5	23 例	115 部位
	4	2 例	8 部位
	3	5 例	15 部位
	2	1 例	2 部位
	合計	31 例	140 部位
プラセボ	3	23 例	69 部位
	2	3 例	6 部位
	1	5 例	5 部位
	合計	31 例	80 部位
総計		31 例	220 部位

表 2.7.6.2.19-4 治験薬塗布部位の割合
＜報告書番号：802-10AC003-3＞(5.3.4.1.4 Table 4 の改変)

塗布部位	各治験薬における塗布部位及びその割合（塗布部位数）		
	SKA-01	プラセボ	合計
肘窩	53 %（109）	28 %（58）	81 %（167）
手背	8 %（17）	6 %（13）	15 %（30）
前腕	2 %（5）	2 %（4）	4 %（9）
合計	64 %（131）	36 %（75）	100 %（206）

2.7.6.2.19.3 有効性の結果

静脈穿刺時の被験者による VAS 評価の結果を**表 2.7.6.2.19-5** に示した。

5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた（Wilcoxon 符号順位検定；*P*<0.001）。

両治験薬の VAS 値の差について中央値を求めたところ、45 mm であった。プラセボに対する 5%SKA-01 クリームの疼痛軽減度を求めたところ、78%であった。28 例で 5%SKA-01 クリームはプラセボより低い VAS 値を示し、3 例で 5%SKA-01 クリームとプラセボは同程度であった。平均 VAS 値の差（5%SKA-01 クリームープラセボ）を求め、各被験者の分布を**図 2.7.6.2.19-2** に示した。

表 2.7.6.2.19-5 静脈穿刺時の被験者による VAS 評価
＜報告書番号：802-10AC003-3＞（5.3.4.1.4 Table 5 の改変）

治験薬	被験者による VAS 評価		Wilcoxon 符号順位検定
	平均±SD	中央値（範囲）	
SKA-01	14.65±15.30	7.8（0～49.75）	*P*<0.001
プラセボ	56.73±28.43	56.7（5～100）	

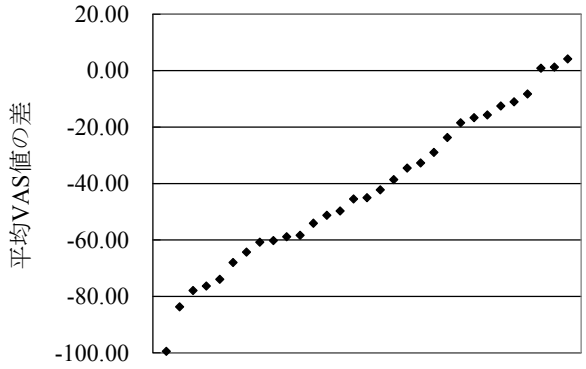


図 2.7.6.2.19-2 平均 VAS 値の差＜報告書番号：802-10AC003-3＞
（5.3.4.1.4 Table 5 の改変）

2.7.6.2.19.4 安全性の結果

皮膚局所反応として、各治験薬塗布後の紅斑の発現と程度を**表 2.7.6.2.19-6** に、蒼白の発現と程度を**表 2.7.6.2.19-7** に示した。

紅斑について、5%SKA-01 クリームで 10 例 18 件（軽度：13 件、中等度：4 件、重度：1 件）、プラセボで 8 例 11 件（軽度：7 件、中等度：4 件）が発現した。

蒼白について、5%SKA-01 クリームで 26 例 77 件（軽度：47 件、中等度：18 件、重度：12 件）、プラセボで 17 例 26 件（軽度：21 件、中等度：4 件、重度：1 件）が発現した。

浮腫は 5%SKA-01 クリームで 4 例 9 件（軽度：8 件、中等度：1 件）、プラセボで 4 例 6 件（軽度：5 件、中等度：1 件）が発現した。

全ての反応は一過性であり、臨床的に問題はなかった。また、紅斑及び蒼白は塗布回数が増え

ても発現頻度の増加又は程度の悪化はなかった。

表 2.7.6.2.19-6 紅斑の発現頻度と程度

＜報告書番号：802-10AC003-3＞（5.3.4.1.4 Table 8 の改変）

治験薬	例数	紅斑の発現件数				対象塗布部位数
		なし	軽度	中等度	重度	
SKA-01	31 例	118 件 (87%)	13 件 (9%)	4 件 (3%)	1 件 (1%)	136 箇所
プラセボ	31 例	67 件 (86%)	7 件 (9%)	4 件 (5%)	0 件 (0%)	78 箇所

表 2.7.6.2.19-7 蒼白の発現頻度と程度

＜報告書番号：802-10AC003-3＞（5.3.4.1.4 Table 10 の改変）

治験薬	例数	蒼白の発現件数				対象塗布部位数
		なし	軽度	中等度	重度	
SKA-01	31 例	61 件 (44%)	47 件 (34%)	18 件 (13%)	12 件 (9%)	138 箇所
プラセボ	31 例	52 件 (67%)	21 件 (27%)	4 件 (5%)	1 件 (1%)	78 箇所

一部の処置で記録が不完全であったものは、安全性解析対象から全て又は一部を除外した。**表 2.7.6.2.19-8** に除外対象となった症例一覧を示した。

表 2.7.6.2.19-8 安全性評価から除外した症例一覧

＜報告書番号：802-10AC003-3＞（5.3.4.1.4 Comments の改変）

被験者コード	処置番号	治験薬	記録のなかった項目
20	2	5%SKA-01 クリーム	浮腫、紅斑
24	4、5	5%SKA-01 クリーム	浮腫、紅斑、蒼白
24	6、8	プラセボ	浮腫、紅斑、蒼白
34	3	5%SKA-01 クリーム	浮腫、紅斑
34	7	プラセボ	浮腫、紅斑

2.7.6.2.19.5 結論

健常成人を対象に肘窩、手背又は前腕へ 5%SKA-01 クリーム及びプラセボ約 2 g を 60 分間以上塗布し、静脈穿刺時の有効性を評価した結果、被験者による VAS 評価において 5%SKA-01 クリームで有意に高い局所麻酔効果が認められた。

皮膚局所反応の多くは軽度であり、一過性であることから臨床的に問題はなかった。5%SKA-01 クリームを繰り返し塗布した場合も皮膚局所反応に発現頻度の増加及び程度の悪化はみられなかった。

健常成人の静脈穿刺における 5%SKA-01 クリームの有効性及び繰り返し投与における安全性が確認された。

2.7.6.2.20 健常成人におけるリドカイン注射液との比較臨床試験（報告書番号：802-10AC042-1）：参考資料 ····· 5.3.4.1.5

健常成人を対象に 5%SKA-01 クリーム及び 1%リドカイン注射液（皮下投与、皮内投与）の局所麻酔効果を比較検討するために本試験を計画した。

本試験の概略を表 2.7.6.2.20-1 に示した。

表 2.7.6.2.20-1 試験の概略＜報告書番号：802-10AC042-1＞

項　目	内　容
治験の標題	健常成人の正常皮膚における 5%SKA-01 クリーム及び 1%リドカイン注射液（皮下投与、皮内投与）の局所麻酔効果の比較検討
識別番号	試験番号：[redacted]-EM-08、報告書番号：802-10AC042-1
治験の目的	健常成人の正常皮膚における 5%SKA-01 クリーム及び 1%リドカイン注射液（皮下投与、皮内投与）の局所麻酔効果の比較をした。
治験の種類	ランダム化二重盲検自己対照比較試験
対　象	健常成人
被験者数	目標症例数：102 例、実施症例数：104 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ・ 年齢 18～40 歳の健常成人 除外基準： ・ 麻酔薬を併用している者 ・ アミド型局所麻酔薬に対する過敏症又はその疑いを有する者
治験薬及び投与方法	治験薬：5%SKA-01 クリーム、1%リドカイン注射液、プラセボ、生理食塩水 投与方法： 左右の肘窩及び手首の計 4 部位から皮膚 4 cm×2 cm を選択し、試験部位とした。4 部位のうち、片腕の 2 部位に以下の組み合わせで治験薬が投与されるよう、治験薬を無作為に割り付けた。 ・左（右）腕：5%SKA-01 クリーム及び生理食塩水 ・右（左）腕：プラセボ及びリドカイン注射液 5%SKA-01 クリーム又はプラセボは約 3 g を試験部位に 60 分間密封塗布した。 1%リドカイン注射液及び生理食塩水は以下の方法で投与した。 ・試験Ⅰ）1.0 mL 皮下投与した。 ・試験Ⅱ）1.5 mL 皮内投与した。
観察項目／スケジュール	手順： 試験部位の 2 部位に割付けられた 5%SKA-01 クリーム又はプラセボを 60 分間密封塗布し、除去直前に、残りの 2 部位に割付けられた 1%リドカイン注射液又は生理食塩水を投与した。試験Ⅰ）では皮下投与の 10～20 分後に、試験Ⅱ）では皮内投与の 10

項　　目	内　　容
	分後に評価を行った。 有効性： ・ 注射針（19 G）の後部を用いて 10 回刺激し、ピンプリック法により有痛回数を評価した ・ 全層皮膚へ注射針（25 G）を穿刺した際の痛みを被験者が VAS 及び VRS で評価した（VAS：0～100 mm、VRS：4 段階） ・ 各治験薬投与時の不快感を被験者が VAS 及び VRS で評価した。(VAS:0～100 mm、VRS：4 段階)。 安全性： ・ 有害事象の有無及び程度を評価した。 ・ 皮膚局所反応を観察し、蒼白、紅斑、浮腫及びその他の局所反応について 4 段階（なし、軽度、中等度、高度）で評価した。 ・ 各治験薬投与時に生じる特有の皮膚感覚（刺痛感、灼熱感、そう痒感等）の有無及び程度を評価した。
評価項目	有効性： ・ ピンプリック法による有痛回数 ・ 被験者による注射針穿刺時の疼痛評価（VAS、VRS） ・ 被験者による治験薬投与時の不快感評価（VAS、VRS） 安全性： ・ 有害事象の有無 ・ 皮膚局所反応及び皮膚感覚
統計解析手法	Wilcoxon 符号順位検定、Fisher 正確確率検定
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]（英国）
治験実施期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月
公表文献	なし

2.7.6.2.20.1　症例の内訳

本試験には健常成人 105 例が組み入れられた。このうち 1 例は組入れ基準に抵触したため、投与前に脱落となった。また、4 例が無作為割付けとは異なる治験薬の組み合わせで塗布されたが、本試験の実施計画書を本質的には逸脱していないため、これらの症例も解析対象とした。

本試験の症例の内訳を**図 2.7.6.2.20-1** に示した。

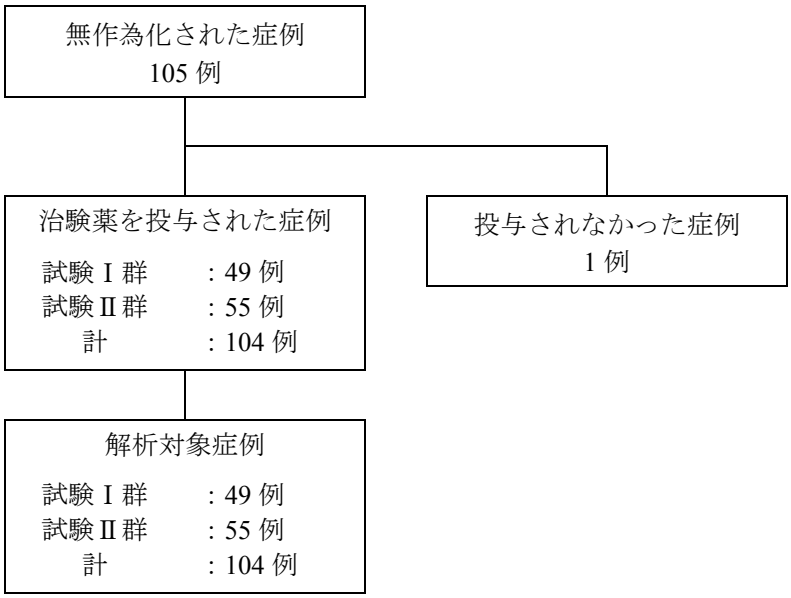


図 2.7.6.2.20-1　症例の内訳＜報告書番号：802-10AC042-1＞

2.7.6.2.20.2　被験者背景

被験者背景を**表 2.7.6.2.20-2** に示した。

表 2.7.6.2.20-2　被験者背景＜報告書番号：802-10AC042-1＞

（5.3.4.1.5　Table A1 の改変）

項目		試験Ⅰ （n=49）	試験Ⅱ （n=55）
性別		男性 16 例、女性 33 例	男性 14 例、女性 41 例
年齢	平均±SD （範囲）	23±4 歳 （19～38 歳）	21±3 歳 （18～36 歳）
体重	平均±SD （範囲）	63±10 kg （45～93 kg）	61±7 kg※ （48～76 kg）

※：n=53

2.7.6.2.20.3 有効性の結果

(1) ピンプリック法による有痛回数の評価

試験Ⅰ（リドカイン注射液及び生理食塩水：皮下投与）において、有痛回数を評価した結果、5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて、有痛回数が有意に少なかった（Wilcoxon 符号順位検定；*P*<0.001）。さらに、5%SKA-01 クリームはリドカイン皮下投与と比べても有痛回数が有意に少なかった（Wilcoxon 符号順位検定；*P*=0.05）。また、リドカイン皮下投与は生理食塩水皮下投与よりも有意に高い局所麻酔効果が認められた（Wilcoxon 符号順位検定；*P*<0.05）。

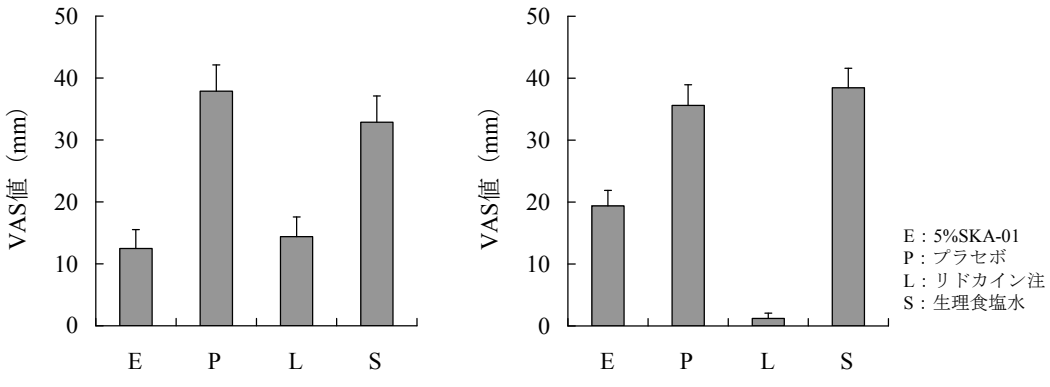
試験Ⅱ（リドカイン注射液及び生理食塩水：皮内投与）において、有痛回数を評価した結果、5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて、有痛回数が有意に少なかった（Wilcoxon 符号順位検定；*P*<0.001）。また、リドカイン皮内投与は生理食塩水皮内投与に比べて、有痛回数が有意に少なかった（Wilcoxon 符号順位検定；*P*<0.001）。しかしながら、試験Ⅰの結果とは対照的にリドカイン皮内投与は 5%SKA-01 クリームに比べて有意に高い局所麻酔効果を示した（Wilcoxon 符号順位検定；*P*<0.001）。

(2) 注射針穿刺時の VAS 評価

試験Ⅰ及びⅡにおける被験者による注射針穿刺時の VAS 評価を**図 2.7.6.2.20-2** に示した。

試験Ⅰ（リドカイン注射液及び生理食塩水：皮下投与）において、注射針穿刺時の痛みを VAS で評価した結果、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が認められた（Wilcoxon 符号順位検定；*P*<0.01）。5%SKA-01 クリームとリドカイン皮下投与では有意差は認められなかった。リドカイン皮下投与は生理食塩水皮下投与よりも有意に高い局所麻酔効果が認められた（Wilcoxon 符号順位検定；*P*<0.001）。

注射針穿刺時の VAS 評価においてもピンプリック法と同様な結果が得られた。ピンプリック法による有痛回数の評価及び注射針穿刺時の VAS 評価では、いずれもリドカイン皮内投与が皮下投与より有意に低い値を示した（Wilcoxon 符号順位検定；*P*<0.01）。



（L，Sは1 mL皮下投与時のスコアを示す。）　（L，Sは1.5 mL皮内投与時のスコアを示す。）

図 2.7.6.2.20-2 被験者による注射針穿刺時の疼痛 VAS 評価

＜報告書番号：802-10AC042-1＞（5.3.4.1.5 Figure 2、Figure 4 の改変）

(3) 注射針穿刺時の VRS 評価

試験Ⅰ及びⅡにおける被験者による注射針穿刺時の VRS 評価を**表 2.7.6.2.20-3** に示した。

試験Ⅰ（リドカイン注射液及び生理食塩水：皮下投与）において、5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果はリドカイン皮下投与と同程度であった（Wilcoxon 符号順位検定；*P*=ns）。

試験Ⅱ（リドカイン注射液及び生理食塩水：皮内投与）において、リドカイン皮内投与は 5%SKA-01 クリームに比べてより高い局所麻酔効果が認められた（Wilcoxon 符号順位検定；*P*<0.001）。

表 2.7.6.2.20-3 被験者による注射針穿刺時の疼痛 VRS 評価

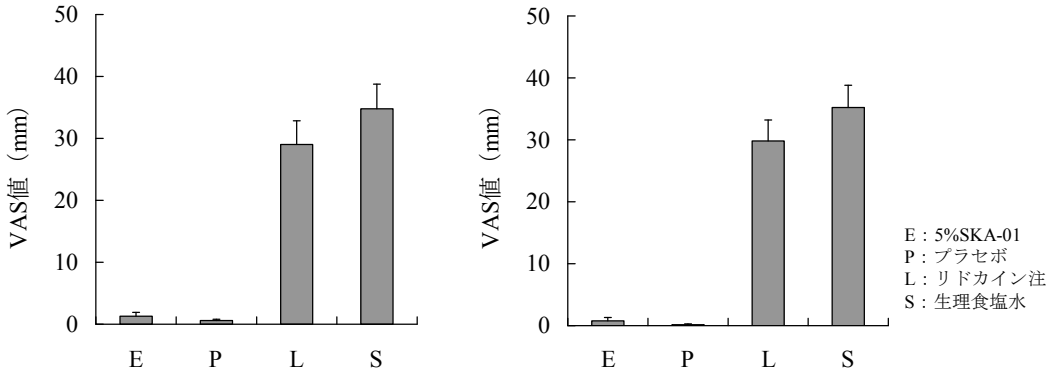
＜報告書番号：802-10AC042-1＞（5.3.4.1.5 Table 1、Table 2 の改変）

試験	治験薬	被験者による疼痛 VRS 評価				Wilcoxon 符号順位検定 5%SKA-01 クリーム vs 1%リドカイン注射液
		痛くない	少し痛い	痛い	すごく痛い	
試験Ⅰ（n=49）	5%SKA-01 クリーム	27 例	14 例	6 例	2 例	*P*=ns
	プラセボ	6 例	19 例	16 例	8 例	
	1%リドカイン注射液	24 例	15 例	8 例	2 例	
	生理食塩水	14 例	15 例	14 例	6 例	
試験Ⅱ（n=55）	5%SKA-01 クリーム	14 例	31 例	10 例	0 例	*P*<0.001
	プラセボ	3 例	24 例	23 例	5 例	
	1%リドカイン注射液	51 例	2 例	1 例	1 例	
	生理食塩水	5 例	17 例	27 例	6 例	

(4) 治験薬投与時の不快感評価

試験Ⅰ及びⅡにおける被験者による治験薬投与時の不快感の VAS 評価を**図 2.7.6.2.20-3** に、VRS 評価を**表 2.7.6.2.20-4** に示した。

治験薬投与時の不快感の VAS 評価において、リドカイン皮下投与及び皮内投与は 5%SKA-01 クリームに比べて VAS 値が有意に大きかった（Wilcoxon 符号順位検定；*P*<0.001）。これは VRS 評価においても同様であった。リドカイン皮下投与及び皮内投与の間に有意差は認められなかった。



（L，Sは1 mL皮下投与時のスコアを示す。）　（L，Sは1.5 mL皮内投与時のスコアを示す。）

図 2.7.6.2.20-3 被験者による治験薬投与時の不快感 VAS 評価

＜報告書番号：802-10AC042-1＞（5.3.4.1.5 Figure 5、Figure 6 の改変）

表 2.7.6.2.20-4 被験者による治験薬投与時の不快感 VRS 評価

＜報告書番号：802-10AC042-1＞（5.3.4.1.5 Table 3、Table 4 の改変）

試験	治験薬	被験者による不快感 VRS 評価			
		なし	少し不快	不快	すごく不快
試験 I (n=49)	5%SKA-01 クリーム	45 例	3 例	0 例	1 例
	プラセボ	48 例	0 例	1 例	0 例
	1%リドカイン注射液	11 例	25 例	12 例	1 例
	生理食塩水	11 例	16 例	18 例	4 例
試験 II (n=55)	5%SKA-01 クリーム	50 例	5 例	0 例	0 例
	プラセボ	53 例	2 例	0 例	0 例
	1%リドカイン注射液	13 例	25 例	14 例	3 例
	生理食塩水	9 例	18 例	22 例	6 例

2.7.6.2.20.4 安全性の結果

皮膚局所反応の発現頻度を**表 2.7.6.2.20-5** に、皮膚感覚の発現頻度を**表 2.7.6.2.20-6** に示した。

皮膚局所反応について、5%SKA-01 クリームでは中等度の蒼白 7 例、紅斑 4 例（軽度：3 例、重度:1 例)、軽度の浮腫 1 例が観察された。蒼白は 5%SKA-01 クリームで有意に多く発現した(Fischer の正確検定法；P<0.001)。紅斑及び浮腫は 5%SKA-01 クリームに比べてリドカイン注射液や生理食塩水において高頻度で観察されたが、有意差はなかった。紅斑が約 24 時間持続した 1 例では 5%SKA-01 クリーム及びリドカイン注射液が関与していた。皮膚局所反応のほとんどは一過性であり、臨床的に問題はなかった。

皮膚感覚について、5%SKA-01 クリームでは刺痛感 3 例（軽度：1 例、中等度：2 例)、そう痒感 10 例（軽度：8 例、中等度：2 例）が観察された。生理食塩水の投与において有痛性の皮膚感覚が最も高発現していた。刺痛感はリドカイン注射液で高頻度に観察された（Fischer の正確検定法；P<0.05)。また、そう痒感は 5%SKA-01 クリームで高頻度に観察された（Fischer の正確検定法；P<0.001)。

全身性の有害事象として、1 例でリドカイン投与後に 10 分間の血管迷走神経性発作が報告された。

表 2.7.6.2.20-5 皮膚局所反応の発現頻度

＜報告書番号：802-10AC042-1＞（5.3.4.1.5 Table 6 の改変）

治験薬	皮膚局所反応				全身性
	蒼白	紅斑	浮腫	その他	
5%SKA-01 クリーム (n=104)	7 例※1	4 例	1 例	0 例	0 例
プラセボ (n=104)	1 例	1 例	0 例	0 例	0 例
1%リドカイン注射液 (n=104)	0 例	11 例	3 例	0 例	1 例※3
生理食塩水 (n=104)	0 例	10 例	3 例	1 例※2	0 例

※1：P<0.001；Fischer の正確検定法、※2：挫傷、※3：血管迷走神経性発作（10 分間持続）

表 2.7.6.2.20-6 皮膚感覚の発現頻度

＜報告書番号：802-10AC042-1＞（5.3.4.1.5 Table 5 の改変）

治験薬	皮膚感覚					
	刺痛感	灼熱感	そう痒感	拍動感	疼痛	その他
5%SKA-01 クリーム（n=104）	3 例	0 例	10 例※2	0 例	0 例	3 例※3
プラセボ（n=104）	0 例	1 例	4 例	0 例	0 例	2 例※4
1%リドカイン注射液（n=104）	10 例※1	1 例	0 例	0 例	2 例	1 例※5
生理食塩水（n=104）	30 例	4 例	1 例	3 例	7 例	3 例※6

※1：*P*<0.05；Fischer の正確検定法、※2：*P*<0.001；Fischer の正確検定法
※3：冷感覚 2 例、ピリピリ感 1 例、※4：冷感覚 2 例、※5：しびれ感 1 例
※6：冷感覚 1 例、ピリピリ感 1 例、チクチク感 1 例

2.7.6.2.20.5 結論

健常成人を対象に左右肘窩及び手首の計 4 箇所へ 5%SKA-01 クリーム、プラセボ、1%リドカイン注射液及び生理食塩水を投与した。5%SKA-01 クリーム及びプラセボは約 3 g を 60 分間密封塗布し、1%リドカイン注射液及び生理食塩水は 1.0 mL を皮下投与又は 1.5 mL を皮内投与した。

有効性の評価として、ピンプリック法及び注射針穿刺時の疼痛を評価した。5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた。5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果はリドカイン皮下投与と比較して、ピンプリック法ではより有効であり、全層皮膚への注射針穿刺では同程度であった。一方、リドカイン皮内投与は 5%SKA-01 クリームに比べて、ピンプリック法及び注射針穿刺のいずれにおいてもより有効であった。

治験薬投与時の不快感を評価した結果、リドカイン皮下投与及び皮内投与は有意に不快であることが認められた。リドカイン皮下投与及び皮内投与の間に有意差は認められなかった。

皮膚局所反応はいずれも一過性であり、臨床的に問題はなかった。各治験薬投与時に生じる皮膚感覚として、5%SKA-01 クリームではそう痒感が、リドカイン投与時には刺痛感が有意に多く発現した。全身性の有害事象として、1 例でリドカイン投与後に血管迷走神経発作が発現したが、10 分後に消失した。

健常成人におけるピンプリック法及び注射針穿刺を評価した結果から、5%SKA-01 クリームはリドカイン皮下投与と同程度以上の局所麻酔効果があり、リドカイン皮下投与及び皮内投与よりも不快が少ないことから、5%SKA-01 クリームは静脈穿刺の疼痛緩和に有用な薬剤である。

2.7.6.2.21 健常成人における大腿部塗布時の薬物動態／薬力学試験（報告書番号：802-10AC007-3）：参考資料 ·····5.3.4.1.6

健常成人を対象に、5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果と血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度を調べるため、本試験を計画した。

本試験の概略を**表 2.7.6.2.21-1** に示した。なお、治験薬の用量は原文では「mL」で記載しているが、治験薬の比重が約 1 であることから「g」で記載した。

表 2.7.6.2.21-1 試験の概略＜報告書番号：802-10AC007-3＞

項　　目	内　　容
治験の標題	5%SKA-01 クリーム投与後の局所麻酔効果と血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度の臨床薬理試験
識別番号	試験番号：CTMS 800082、報告書番号：802-10AC007-3
治験の目的	5%SKA-01 クリーム塗布後の局所麻酔効果並びに血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度の経時変化を調べる。
治験の種類	オープン試験
対　　象	健常成人
被 験 者 数	目標症例数：20 例、実施症例数：20 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ・ 年齢 20～40 歳 ・ 健康診断により健康であると判断された者 除外基準： ・ 局所麻酔薬に対する過敏症の既往歴を有する者
治験薬及び投与方法	治験薬：5%SKA-01 クリーム 投与方法:大腿部側面の 300 cm^2 に 5%SKA-01 クリーム 20 g を 60 分間密封塗布した。
観察項目／スケジュール	治験前後に健康診断を行った。 治験薬塗布後 30、60、90、120、180 及び 240 分に採血し、血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度を測定した。 治験薬塗布後 60、90、120、180 及び 240 分に、治験薬塗布部位を歯科用注射針（27 G）の後部で 10 回刺激した時の無痛回数を計測した（ピンプリック法）。 治験薬塗布部位の局所反応及び自覚症状の有無を確認した。
評価項目	薬物動態： ・ 血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度 ・ 各薬物動態パラメータ（C_{max}、T_{max} 及び AUC）の算出 有効性： ・ ピンプリック法での無痛回数 安全性： ・ 有害事象の有無

項　　目	内　　容
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]（スウェーデン）
治験実施期間	19[redacted]年[redacted]月
公表文献	Evers H, von Dardel O, Juhlin L, et al. Dermal effects of compositions based on the eutectic mixture of lignocaine and prilocaine (EMLA). Studies in volunteers. 1985; 57(10): 997-1005.

2.7.6.2.21.1　症例の内訳

本試験には健常成人 20 例が組入れられた。症例の内訳を**図 2.7.6.2.21-1** に示した。

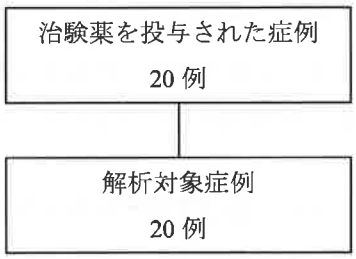


図 2.7.6.2.21-1　症例の内訳＜報告書番号：802-10AC007-3＞

2.7.6.2.21.2　被験者背景

本試験に組入れられた 20 例の被験者背景を**表 2.7.6.2.21-2** に示した。

表 2.7.6.2.21-2　被験者背景＜報告書番号：802-10AC007-3＞

（5.3.4.1.6　Table Ⅰの引用）

項目		内訳
性別		男性：10 例、女性：10 例
年齢	平均（範囲）	30.0 歳（21～38 歳）

2.7.6.2.21.3　薬物動態の結果

血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度（平均±SD）の経時変化を**図 2.7.6.2.21-2** に、薬物動態パラメータを**表 2.7.6.2.21-3** に示した。血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度は、塗布後 180 分まで増加し、その後減少した。血漿中リドカイン濃度は常にプロピトカイン濃度よりも高く、両薬物の分布特性によるものと考えられた。リドカイン及びプロピトカインの C_{max} の平均値±SD は、それぞれ 89±45 ng/mL 及び 27±16 ng/mL であり、T_{max} はいずれも塗布後 180 分であった。また、最高血漿中濃度はリドカインが 180 ng/mL、プロピトカインが 67 ng/mL であった。1 例において、塗布後 120 分でのリドカイン濃度は 180 ng/mL であったが、その他の塗布時間の測定ではリドカイン及びプロピトカインの濃度は低い値であった。

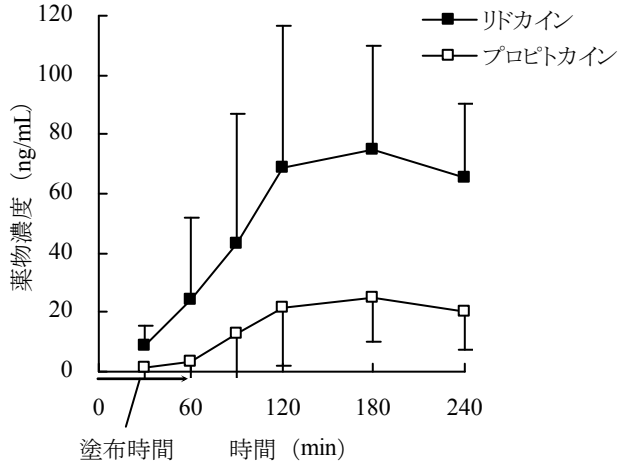


図 2.7.6.2.21-2　血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度の経時変化（平均、SD）
＜報告書番号：802-10AC007-3＞（5.3.4.1.6　Table Ⅳの引用）

表 2.7.6.2.21-3　リドカイン及びプロピトカインの薬物動態パラメータ
＜報告書番号：802-10AC007-3＞（5.3.4.1.6　Table Ⅲの改変）

薬物動態パラメータ		リドカイン（n=20）	プロピトカイン（n=19）
C_{max}（ng/mL）	平均±SD	89±45	27±16
T_{max}（min）		180	180
AUC（ng･h/mL）	平均±SD	195.3±106.7	62.8±43.8

2.7.6.2.21.4　有効性の結果

ピンプリック法の結果を**図 2.7.6.2.21-3** に示した。無痛回数が 10 回（完全無痛）であった症例は、5%SKA-01 クリーム塗布後 120 分まで全症例であり、塗布後 180 分では 17 例（85%）であったが、塗布後 240 分では 5 例（25%）と減少した。

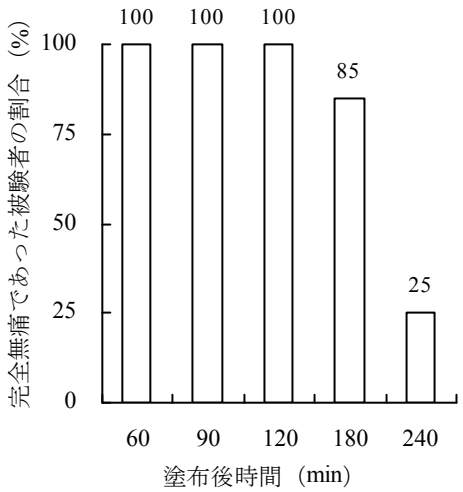


図 2.7.6.2.21-3 各塗布後時間における完全無痛であった被験者の割合
＜報告書番号：802-10AC007-3＞（5.3.4.1.6 Table Ⅰの引用）

2.7.6.2.21.5 安全性の結果

本試験において、全身性の有害事象は観察されなかった。また、局所の有害事象として紅斑が4例、熱感が5例観察されたが、いずれも軽度であった。

2.7.6.2.21.6 結論

5%SKA-01クリーム20 gを60分間塗布した場合、リドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度推移のピークは、塗布後180分で認められた。

血漿中リドカイン濃度の最高値は180 ng/mL、平均値は89 ng/mLであった。血漿中プロピトカイン濃度は、一貫してリドカイン濃度よりも低く、最高値は67 ng/mL、平均値は27 ng/mLであった。これは、2 種類の局所麻酔薬それぞれの分布特性に基づいており、リドカインとプロピトカインのAUCを比較した場合にも、同様の結果が認められた。なお、リドカイン及びプロピトカインの最高血漿中濃度は、全身毒性の発現を示す最低濃度のわずか5～10%であった。

全身性の有害事象は観察されなかった。局所の有害事象は紅斑が4例、熱感が5例観察されたが、いずれも軽度であった。

2.7.6.2.22 皮膚レーザー治療患者における SKA-01 の用法・用量検討試験（国内第Ⅱ相臨床試験）（試験番号：SKA-01-04）：参考資料 ····· 5.3.4.2.1

顔面に太田母斑あるいは扁平母斑を有し、レーザー治療を受ける患者を対象に 5%SKA-01 クリームの用法・用量を検討するために本試験を計画した。

本試験の概略を**表 2.7.6.2.22-1** に示した。

表 2.7.6.2.22-1 試験の概略＜試験番号：SKA-01-04＞

項　　目	内　　容
治験の標題	皮膚レーザー治療患者における SKA-01 の用法・用量検討試験（第Ⅱ相）
識別番号	試験番号：SKA-01-04
治験の目的	顔面に太田母斑あるいは扁平母斑を有し、レーザー治療を受ける患者を対象として、5%SKA-01 クリームあるいはプラセボのいずれかを 25 cm^2 当り 2.5 g、60 分間又は 90 分間密封塗布し、もしくは 25 cm^2 当り 5 g、90 分間密封塗布し、レーザー照射時の疼痛緩和を基に、用法・用量を検討した。
治験の種類	多施設共同、ランダム化二重盲検並行群間比較試験
対　　象	顔面に太田母斑あるいは扁平母斑を有し、レーザー治療を受ける患者
被験者数	目標症例数：120 例、実施症例数：90 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ① 顔面の治療部位（額あるいは頬）に、眼窩部を避けて、治験薬塗布部位に 6 ショット照射できる母斑を有する患者。ただし、同一の治療部位に治験薬塗布部位を設定可能な患者。 ② 年齢：同意取得時の年齢が 15 歳以上 65 歳未満 ③ 性別：不問 ④ 入院・外来別：不問 ⑤ 治験に先立ち、治験薬及び本治験の目的及び内容について十分な説明を受け、治験参加について本人から文書同意を得られた患者。なお、未成年者については、本人及び代諾者の同意が得られた患者。 除外基準： ① アミド型局所麻酔薬に対する過敏症又はアレルギーの既往歴のある患者 ② 麻薬、薬物又はアルコール中毒の既往歴のある患者 ③ 重度の肝疾患、腎疾患、心臓系疾患があるか、又はそれらの既往歴がある患者 ④ 治験薬塗布部位の観察に影響する可能性がある、湿疹、皮膚炎、瘢痕を有する患者 ⑤ 外用薬でかぶれの既往歴のある患者 ⑥ 治験薬塗布前日に薬効評価に影響があると思われる薬剤（局所麻酔剤、全身麻酔剤、消炎剤、解熱剤、副腎皮質ステロイド剤、鎮痛剤、モルヒネ、睡眠導入剤、向精神剤）の投与を受けた患者、又は有効性評価期間終了までの間に投与の予定がある患者

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td></td><td>⑦　知覚鈍麻である患者
⑧　治験薬塗布日前 4 箇月以内に他の治験に参加した患者
⑨　現在、他の治験に参加中の患者
⑩　既に本治験に参加した患者
⑪　妊娠又は妊娠している可能性のある患者又は授乳中の患者
⑫　治験責任医師又は治験分担医師が本治験の被験者として不適格と判断した患者</td></tr>
<tr><td>治験薬及び投与方法</td><td>治験薬：5%SKA-01 クリーム及びプラセボ
塗布方法：
治験薬塗布部位に治験薬を 2.5 g/25 cm^2 又は 5 g/25 cm^2 直接塗布し、均一になるように伸ばした後、テガダーム ™ （住友 3M）で密封し、60 分又は 90 分間塗布した。</td></tr>
<tr><td>観察項目／スケジュール</td><td>各群の被験者のレーザー治療部位に割付けられた治験薬を塗布し、定められた時間密封後治験薬を除去する。治験薬除去後、治験薬塗布部位にレーザーを 6 ショット照射した。6 ショットのレーザー照射終了後、被験者本人が痛みを VAS 及び VRS で評価した。

観察・検査、調査項目及び時期
<table>
<tr><th rowspan="2">観察・検査項目</th><th rowspan="2">治験薬塗布前</th><th colspan="6">実施時期</th></tr>
<tr><th>治験薬塗布</th><th>治験薬塗布
60 分後</th><th>治験薬塗布
90 分後</th><th>治験薬塗布部位のレーザー照射
(6 ショット)</th><th>レーザー治療終了時</th><th>レーザー治療翌日 ~1 週間(7 日) 以内</th><th>中止時</th></tr>
<tr><td>被験者背景</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>自覚症状・他覚所見（問診）</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○※1</td></tr>
<tr><td>体重</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚所見（視診）</td><td>○</td><td></td><td>●※2</td><td>◎※2</td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○※1</td></tr>
<tr><td>一般臨床検査（採血）</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td>○※1</td></tr>
<tr><td>尿検査（採尿）</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td>○※1</td></tr>
<tr><td>治験薬塗布</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬除去</td><td></td><td></td><td>●</td><td>◎</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>レーザー照射</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td></td><td colspan="6">◀･･･

項　　目	内　　容
	・ 自覚症状・他覚所見、塗布部位の皮膚所見 ・ 一般臨床検査
統計解析手法	主要評価項目（VAS 値）に関し、90 分間・5 g/25 cm^2 群、90 分間・2.5 g/25 cm^2 群、60 分間・2.5 g/25 cm^2 群の順に両治験薬群の比較をノンパラメトリックな統計手法を用いて行い、有意差のあった 5%SKA-01 群に関し、塗布時間・用量について多重比較を行った。
治験責任医師	渡辺晋一、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]　計 8 名
治験実施施設	[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]　計 8 施設
治験実施期間	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月
公表文献	花岡一雄，渡辺晋一．リドカインおよびプロピトカイン共融混合物のクリーム剤（SKA-01）を用いた皮膚レーザー治療患者に対する用法・用量検討試験－多施設共同ランダム化二重盲検並行群間比較試験－．臨床医薬. 2012; 28(4): 265-277.

2.7.6.2.22.1　症例の内訳

本治験の症例の内訳を**図 2.7.6.2.22-1** に示した。

本治験では 91 例の被験者から文書による同意を得たが、1 例が同意撤回のため登録されず、90 例が登録された。登録された 90 例は各用法・用量群に無作為に割付けられ、治験薬を塗布されて全例完了した。

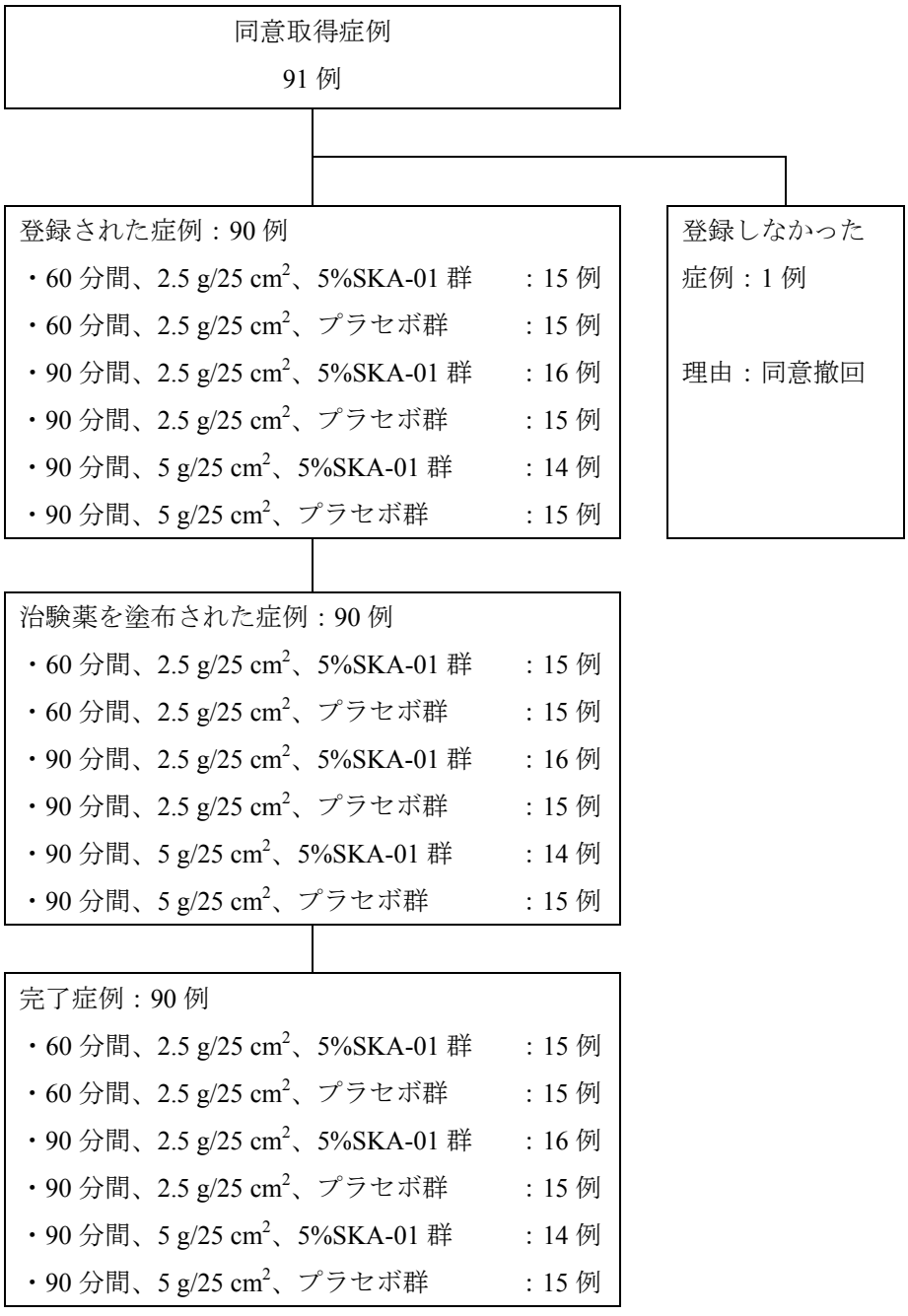


図 2.7.6.2.22-1　症例の内訳＜試験番号：SKA-01-04＞

（5.3.4.2.1　図 11.1 の改変）

2.7.6.2.22.2 被験者背景

本治験の解析対象症例 90 例の被験者背景を**表 2.7.6.2.22-2** に示した。

表 2.7.6.2.22-2 被験者背景＜試験番号：SKA-01-04＞（5.3.4.2.1 表 11.2a、表 11.2b の改変）

項目		合計	60 分間：2.5 g/25 cm^2		90 分間：2.5 g/25 cm^2		90 分間：5 g/25 cm^2	
			5%SKA-01	プラセボ	5%SKA-01	プラセボ	5%SKA-01	プラセボ
解析対象症例数		90	15	15	16	15	14	15
年齢（歳） 平均±SD （最小, 最大）			34.9±13.6 (16, 63)	35.0±13.5 (18, 58)	35.1±12.8 (15, 57)	38.9±15.8 (17, 62)	36.1±13.9 (17, 57)	32.1±10.2 (15, 49)
体重（kg） 平均±SD （最小, 最大）			53.46±9.45 (40.0, 70.0)	56.59±9.10 (46.0, 81.0)	50.08±6.60 (35.0, 57.6)	55.45±11.53 (38.0, 75.6)	53.13±10.77 (41.0, 82.6)	52.04±6.02 (43.5, 65.0)
レーザー治療回数 平均±SD （最小, 最大）			2.3±2.6 (0, 7)	4.1±9.4 (0, 37)	4.9±7.3 (0, 27)	5.8±10.2 (0, 37)	2.9±6.1 (0, 22)	3.6±5.2 (0, 18)
診断名	1.太田母斑	82 (91.1 %)	15(100.0 %)	13(86.7%)	15(93.8%)	13(86.7%)	12(85.7%)	14(93.3%)
	2.扁平母斑	8(8.9 %)	0(0.0 %)	2(13.3%)	1(6.3%)	2(13.3%)	2(14.3%)	1(6.7%)
性別	1.男	13(14.4 %)	1(6.7 %)	4(26.7%)	0(0.0%)	4(26.7%)	3(21.4%)	1(6.7%)
	2.女	77(85.6 %)	14(93.3 %)	11(73.3%)	16(100.0%)	11(73.3%)	11(78.6%)	14(93.3%)
妊娠・授乳の有無	1.なし	77(100.0 %)	14(100.0 %)	11(100.0%)	16(100.0%)	11(100.0%)	11(100.0%)	14(100.0%)
	2.あり	0(0.0 %)	0(0.0 %)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
入院・外来別	1.入院	0(0.0 %)	0(0.0 %)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
	2.外来	90(100.0 %)	15(100.0 %)	15(100.0%)	16(100.0%)	15(100.0%)	14(100.0%)	15(100.0%)
試験予定部位の触診	1.正常	90(100.0 %)	15(100.0 %)	15(100.0%)	16(100.0%)	15(100.0%)	14(100.0%)	15(100.0%)
	2.異常(感覚なし)	0(0.0 %)	0(0.0 %)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
既往歴	1.なし	65(72.2 %)	8(53.3 %)	8(53.3%)	14(87.5%)	11(73.3%)	10(71.4%)	14(93.3%)
	2.あり	25(27.8 %)	7(46.7 %)	7(46.7%)	2(12.5%)	4(26.7%)	4(28.6%)	1(6.7%)
合併症	1.なし	54(60.0 %)	9(60.0 %)	10(66.7%)	8(50.0%)	8(53.3%)	8(57.1%)	11(73.3%)
	2.あり	36(40.0 %)	6(40.0 %)	5(33.3%)	8(50.0%)	7(46.7%)	6(42.9%)	4(26.7%)
試験部位	1.額	18(20.0 %)	4(26.7 %)	2(13.3%)	2(12.5%)	3(20.0%)	5(35.7%)	2(13.3%)
	2.頬	72(80.0 %)	11(73.3 %)	13(86.7%)	14(87.5%)	12(80.0%)	9(64.3%)	13(86.7%)
レーザー機種	1.Q ルビーレーザー	22(24.4 %)	4(26.7 %)	3(20.0%)	4(25.0%)	4(26.7%)	3(21.4%)	4(26.7%)
	2.Q アレキサンドライトレーザー	68(75.6 %)	11(73.3 %)	12(80.0%)	12(75.0%)	11(73.3%)	11(78.6%)	11(73.3%)

2.7.6.2.22.3 有効性の結果

（1）主要評価項目：レーザー照射部位の局所麻酔効果（VAS 値）

主要評価項目であるレーザー照射部位の局所麻酔効果（VAS 値）に関し、FAS における解析結果を**表 2.7.6.2.22-3** に示した。

5%SKA-01 群とプラセボ群の VAS 値の平均±SD は、60 分間・2.5 g/25 cm^2 群では 9.8±17.4 mm と 56.9±24.4 mm、90 分間・2.5 g/25 cm^2 群では 19.3±21.5 mm と 59.3±28.3 mm、90 分間・5 g/25 cm^2 群では 22.5±21.5 mm と 63.7±25.8 mm であった。

各塗布時間・用量群ごとに Wilcoxon の順位和検定を行った結果、全ての塗布時間・用量群において 5%SKA-01 群とプラセボ群との間に有意な差（P<0.001）が認められ、5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果が示された。

全ての塗布時間・用量において治験薬群間に有意差が認められたため、5%SKA-01 クリームの各塗布時間・用量群に関して Kruskal-Wallis 検定を行ったところ、群間に有意な差（*P*= 0.022）が認められた。

また、5%SKA-01 群とプラセボ群の VAS 値の差の Hodges-Lehmann 推定量とその 95%信頼区間を示したグラフを作成し、**図 2.7.6.2.22-2** に示した。その結果、治験薬群間の VAS 値の差の Hodges-Lehmann 推定量（その 95%信頼区間）は 60 分間・2.5 g/25 cm^2 群、90 分間・2.5 g/25 cm^2 群及び 90 分間・5 g/25 cm^2 群で、それぞれ-47.0（-64.0～-39.0）、-40.0（-65.0～-21.0）及び-51.0（-66.0～-20.0）となり、それぞれの 5%SKA-01 群の局所麻酔効果は示されたが、塗布時間・用量群間に差は認められなかった。

表 2.7.6.2.22-3　レーザー照射部位の局所麻酔効果（VAS 値）の結果
＜試験番号：SKA-01-04＞（5.3.4.2.1　表 11.4.1a の改変）

塗布時間・用量	治験薬	例数	平均値	SD	標準誤差	中央値	最小値	最大値	Hodges-Lehmann 推定量	Hodges-Lehmann 推定量の 95%信頼区間		Wilcoxon の順位和検定	Kruskal-Wallis 検定（5%SKA-01 群のみ）
										下限	上限		
60 分間：2.5 g/25 cm^2	5%SKA-01	15	9.8	17.4	4.5	2.0	0	66	-47.0	-64.0	-39.0	*P*< 0.001	*P*=0.022
	プラセボ	15	56.9	24.4	6.3	49.0	0	97					
90 分間：2.5 g/25 cm^2	5%SKA-01	16	19.3	21.5	5.4	17.0	0	86	-40.0	-65.0	-21.0	*P*< 0.001	
	プラセボ	15	59.3	28.3	7.3	70.0	11	100					
90 分間：5 g/25 cm^2	5%SKA-01	14	22.5	21.5	5.7	16.5	3	70	-51.0	-66.0	-20.0	*P*< 0.001	
	プラセボ	15	63.7	25.8	6.6	72.0	16	94					

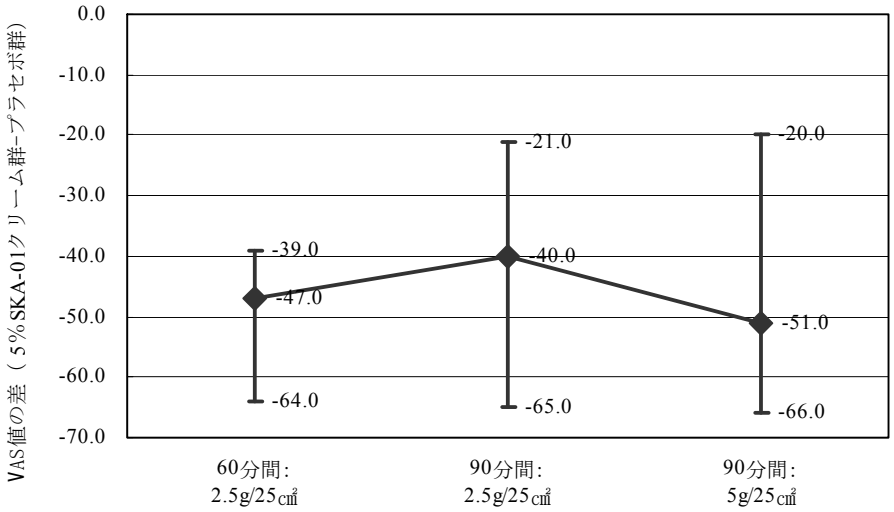


図 2.7.6.2.22-2　レーザー照射部位の局所麻酔効果（VAS 値）の結果
＜試験番号：SKA-01-04＞（5.3.4.2.1　図 11.4.1b を引用）

(2) 副次評価項目：レーザー照射部位の局所麻酔効果（VRS 値）

副次評価項目であるレーザー照射部位の麻酔効果（VRS）に関し、FAS についての解析結果を**表 2.7.6.2.22-4** に示した。

各塗布時間・用量群ごとに Wilcoxon の順位和検定を行った結果、全ての塗布時間・用量群において 5%SKA-01 群とプラセボ群との間に有意な差（P<0.001 又は P=0.002）が認められ、5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果が示された。

全ての塗布時間・用量において治験薬群間に有意差が認められたため、5%SKA-01 クリームの各塗布時間・用量群に関して Kruskal-Wallis 検定を行ったところ、群間に有意な差は認められなかった（P=0.208）。

表 2.7.6.2.22-4 レーザー照射部位の局所麻酔効果（VRS）の結果
＜試験番号：SKA-01-04＞（5.3.4.2.1 表 11.4.1b にの改変）

塗布時間・用量	治験薬群	合計	VRS				Wilcoxon の順位和検定	Kruskal-Wallis 検定 (5%SKA-01 群のみ)
			1:痛くない又はレーザー照射の感覚はあるが痛くない	2:すこし痛い	3：痛い	4:すごく痛い		
60 分間：2.5 g/25 cm^2	5%SKA-01	15	11 (73.3 %)	3 (20.0 %)	1 (6.7 %)	0 (0.0 %)	P< 0.001	
	プラセボ	15	1 (6.7 %)	6 (40.0 %)	6 (40.0 %)	2 (13.3 %)		
90 分間：2.5 g/25 cm^2	5%SKA-01	16	7 (43.8 %)	8 (50.0 %)	1 (6.3 %)	0 (0.0 %)	P< 0.001	P=0.208
	プラセボ	15	0 (0.0 %)	5 (33.3 %)	7 (46.7 %)	3 (20.0 %)		
90 分間：5 g/25 cm^2	5%SKA-01	14	6 (42.9 %)	6 (42.9 %)	2 (14.3 %)	0 (0.0 %)	P=0.002	
	プラセボ	15	1 (6.7 %)	4 (26.7 %)	5 (33.3 %)	5 (33.3 %)		

2.7.6.2.22.4 安全性の結果

安全性評価に関する解析対象集団合計 90 例において、有害事象は合計 34 件 24/90 例（26.7%）に発現した。その結果を**表 2.7.6.2.22-5** に示した。

各塗布時間・用量別の 5%SKA-01 群とプラセボ群の有害事象は、60 分間・2.5 g/25 cm^2 では 11 件 7/15 例（46.7%）と 3 件 2/15 例（13.3%）、90 分間・2.5 g/25 cm^2 では 8 件 4/16 例（25.0%）と 5 件 4/15 例（26.7%）、90 分間・5 g/25 cm^2 では 4 件 4/14 例（28.6%）と 3 件 3/15 例（20.0%）に認められた。

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

表 2.7.6.2.22-5　有害事象　＜試験番号：SKA-01-04＞（5.3.4.2.1　表 12.2.3.2a の改変）

塗布時間・用量		合計	60 分間：2.5 g/25 cm^2		90 分間：2.5 g/25 cm^2		90 分間：5 g/25 cm^2	
治験薬群			5%SKA-01	プラセボ	5%SKA-01	プラセボ	5%SKA-01	プラセボ
安全性解析対象症例数		90 例	15 例	15 例	16 例	15 例	14 例	15 例
有害事象発生症例数		24 例(26.7%)	7 例(46.7%)	2 例(13.3%)	4 例(25.0%)	4 例(26.7%)	4 例(28.6%)	3 例(20.0%)
有害事象発生件数		34 件	11 件	3 件	8 件	5 件	4 件	3 件
器官別(SOC 国際合意順)	事象(PT)							
神経系障害	頭痛	2 件 2 例(2.2%)	0	1 件 1 例(6.7%)	0	1 件 1 例(6.7%)	0	0
	錯感覚	1 件 1 例(1.1%)	0	0	1 件 1 例(6.3%)	0	0	0
血管障害	潮紅	1 件 1 例(1.1%)	1 件 1 例(6.7%)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咽喉頭疼痛	1 件 1 例(1.1%)	0	0	0	1 件 1 例(6.7%)	0	0
胃腸障害	歯肉腫脹	1 件 1 例(1.1%)	1 件 1 例(6.7%)	0	0	0	0	0
	胃不快感	1 件 1 例(1.1%)	1 件 1 例(6.7%)	0	0	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害	紅斑	2 件 2 例(2.2%)	0	1 件 1 例(6.7%)	0	0	1 件 1 例(7.1%)	0
	蕁麻疹	1 件 1 例(1.1%)	1 件 1 例(6.7%)	0	0	0	0	0
生殖系及び乳房障害	月経困難症	1 件 1 例(1.1%)	0	0	0	0	0	1 件 1 例(6.7%)
全身障害及び投与局所様態	適用部位紅斑	11 件 11 例 (12.2%)	3 件 3 例 (20.0%)	0	3 件 3 例 (18.8%)	2 件 2 例 (13.3%)	3 件 3 例 (21.4%)	0
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 件 1 例(1.1%)	0	0	1 件 1 例(6.3%)	0	0	0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 件 1 例(1.1%)	0	0	1 件 1 例(6.3%)	0	0	0
	血中クレアチニン増加	1 件 1 例(1.1%)	1 件 1 例(6.7%)	0	0	0	0	0
	血中乳酸脱水素酵素増加	1 件 1 例(1.1%)	1 件 1 例(6.7%)	0	0	0	0	0
	血中トリグリセリド増加	1 件 1 例(1.1%)	0	1 件 1 例(6.7%)	0	0	0	0
	尿中血陽性	2 件 2 例(2.2%)	1 件 1 例(6.7%)	0	1 件 1 例(6.3%)	0	0	0
	単球数増加	1 件 1 例(1.1%)	0	0	0	1 件 1 例(6.7%)	0	0
	尿中赤血球陽性	2 件 2 例(2.2%)	1 件 1 例(6.7%)	0	1 件 1 例(6.3%)	0	0	0
	尿中ウロビリン陽性	1 件 1 例(1.1%)	0	0	0	0	0	1 件 1 例(6.7%)
	尿沈渣異常	1 件 1 例(1.1%)	0	0	0	0	0	1 件 1 例(6.7%)

本治験において発現した有害事象のうち、因果関係が否定できず副作用と判定されたものを**表 2.7.6.2.22-6** に示した。各塗布時間・用量別の 5%SKA-01 群とプラセボ群の副作用は、それぞれ 60 分間・2.5 g/25 cm^2 では 4 件 4/15 例（26.7%）と 1 件 1/15 例（6.7%）、90 分間・2.5 g/25 cm^2 では 4 件 3/16 例（18.8%）と 2 件 2/15 例（13.3%）、90 分間・5 g/25 cm^2 では 4 件 4/14 例（28.6%）と 0 件 0/15 例（0%）であった。

頻度の高い有害事象としては適用部位紅斑が 60 分間・2.5 g/25 cm^2、5%SKA-01 群 3 件 3/15 例（20.0%）、90 分間・2.5 g/25 cm^2、5%SKA-01 群 3 件 3/16 例（18.8%）、90 分間・2.5 g/25 cm^2、プラセボ群 2 件 2/15 例（13.3%）、90 分間・5 g/25 cm^2、5%SKA-01 群 3 件 3/14 例（21.4%）発現し、全て副作用と判定された。全ての群において、適用部位紅斑以外の有害事象は全て発現件数が 1 件又は 2 件であった。

臨床検査及び尿検査における副作用としては 60 分間・2.5 g/cm^2、プラセボ群に発現した血中トリグリセリド増加 1 件 1/15 例（6.7%）のみであり、5%SKA-01 クリームに起因した副作用は認められなかった。

以上のことから、5%SKA-01 クリームは、安全かつ忍容性の高い局所麻酔薬であることが確認された。

表 2.7.6.2.22-6 副作用 ＜試験番号：SKA-01-04＞（5.3.4.2.1 表 12.2.3.2b の改変）

塗布時間・用量		合計	60 分間：2.5 g/25 cm^2		90 分間：2.5 g/25 cm^2		90 分間：5 g/25 cm^2	
治験薬群			5%SKA-01	プラセボ	5%SKA-01	プラセボ	5%SKA-01	プラセボ
安全性解析対象症例数		90 例	15 例	15 例	16 例	15 例	14 例	15 例
副作用発生症例数		14 例 (15.6%)	4 例 (26.7%)	1 例 (6.7%)	3 例 (18.8%)	2 例 (13.3%)	4 例 (28.6%)	0 例
副作用発生件数		15 件	4 件	1 件	4 件	2 件	4 件	0 件
器官別(SOC 国際合意順)	事象(PT)							
神経系障害	錯感覚	1 件 1 例 (1.1%)	0	0	1 件 1 例 (6.3%)	0	0	0
血管障害	潮紅	1 件 1 例 (1.1%)	1 件 1 例 (6.7%)	0	0	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害	紅斑	1 件 1 例 (1.1%)	0	0	0	0	1 件 1 例 (7.1%)	0
全身障害及び投与局所様態	適用部位紅斑	11 件 11 例 (12.2%)	3 件 3 例 (20.0%)	0	3 件 3 例 (18.8%)	2 件 2 例 (13.3%)	3 件 3 例 (21.4%)	0
臨床検査	血中トリグリセリド増加	1 件 1 例 (1.1%)	0	1 件 1 例 (6.7%)	0	0	0	0

2.7.6.2.22.5 結論

本治験では、顔面に太田母斑あるいは扁平母斑を有し、レーザー治療を受ける患者合計 90 例を対象として、レーザー照射時の局所麻酔効果を基に、5%SKA-01 クリームの用法・用量を検討した。5%SKA-01 クリームの塗布時間・用量としては、海外において用いられている血管腫のレーザー治療時の 60 分間・1 g/10 cm^2（2.5 g/25 cm^2）を参考とし、太田母斑及び扁平母斑のレーザー治療時の疼痛が血管腫治療時よりも強いことを想定して、90 分間・2.5 g/25 cm^2 と 90 分間・5 g/25 cm^2 も設定し、プラセボとの比較検討を行った。

有効性について、主要評価項目である VAS 値の結果から、全ての塗布時間・用量において 5%SKA-01 群はプラセボ群よりも有意（Wilcoxon の順位和検定；$P<0.001$）な局所麻酔効果が認められ、5%SKA-01 クリームはレーザー照射療法時の疼痛緩和に極めて有効であることが示された。

同じ塗布時間・用量群の 5%SKA-01 群とプラセボ群の VAS 値の差の Hodges-Lehmann 推定量とその 95%信頼区間を求めて各塗布時間･用量群間を比較したところ、有意な差は示されなかった。

副次評価項目である VRS の結果においても、全ての塗布時間・用量において 5%SKA-01 群はプラセボ群よりも有意（Wilcoxon の順位和検定；$P<0.001$）な局所麻酔効果が認められ、5%SKA-01 クリームはレーザー照射療法時の疼痛緩和に極めて有効であることが示された。5%SKA-01 クリームの塗布時間・用量に関しては、いずれの群間にも有意な差は認められなかった。また、プラセボに関しても同様な結果であった。

以上の結果から、5%SKA-01 クリームはレーザー照射療法時の疼痛緩和に極めて有効であり、本治験で検討した塗布時間・用量ではその有効性に大差はないと考えられた。

安全性について、有害事象は合計 34 件 24/90 例（26.7%）発現したが、いずれも軽度又は中等度のものであった。これらのうち、因果関係が否定できず副作用と判定されたものは合計 15 件 14/90 例（15.6%）に発現した。5%SKA-01 群に発現した有害事象と副作用は 23 件 15/45 例（33.3%）と 12 件 12/45 例（26.7%）であり、プラセボ群では 11 件 9/45 例（20.0%）と 3 件 3/45 例（6.7%）であった。

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

発現頻度の高い有害事象としては、適用部位紅斑が 60 分間・2.5 g/25 cm^2、5%SKA-01 群 3 件 3/15 例（20.0%）、90 分間・2.5 g/25 cm^2、5%SKA-01 群 3 件 3/16 例（18.8%）、90 分間・2.5 g/25 cm^2、プラセボ群 2 件 2/15 例（13.3%）、90 分間・5 g/25 cm^2、5%SKA-01 群 3 件 3/14 例（21.4%）発現し、全て副作用と判定され、発現した副作用 15 件中 11 件（73.3%）と大部分を占めた。SKA-01 には薬理作用として一過性の血管拡張作用があり、これによる紅斑が生じることが、本邦で実施した第 I 相臨床試験の 2 試験（皮膚安全性試験及び薬物動態試験）や海外での臨床試験においても認められていることから、本治験で発現した 5%SKA-01 群の適用部位紅斑はこの薬理作用に起因したものと考えられた。

本治験では中止・脱落症例はなく、死亡や重篤な有害事象及び他の重要な有害事象とみなされる症例は認められなかったことから、5%SKA-01 クリームの安全性は高いと考えられた。

以上の結果より、5%SKA-01 クリームはレーザー照射時の疼痛緩和に極めて有効であり、60 分間・2.5 g/25 cm^2 の塗布時間・用量で臨床上、十分な局所麻酔効果を示し、特に問題となる副作用、臨床検査異常も認められず、安全性の高い薬剤であることが示唆された。

2.7.6.2.23 静脈留置針穿刺における最短塗布時間の検討試験（報告書番号：■-P003）：参考資料 ····· 5.3.4.2.2

静脈留置針穿刺を施行する患者を対象に 5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果が発現する最短の塗布時間を検討するために本試験を計画した。

本試験の概略を**表 2.7.6.2.23-1** に示した。なお、治験薬の用量は、原文では「mL」で記載されているが、治験薬の比重が約 1 であることから、「g」で記載した。

表 2.7.6.2.23-1 試験の概略＜報告書番号：■-P003＞

項　　目	内　　容
治験の標題	局所麻酔効果及び Cusum 法を指標とした、5%SKA-01 クリームの最短塗布時間の検討
識別番号	試験番号：■-P003、報告書番号：■-P003
治験の目的	静脈留置針穿刺予定患者を対象に 5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果に対する塗布時間短縮の影響を評価した。
治験の種類	ランダム化二重盲検並行群間比較試験
対　　象	静脈留置針穿刺予定患者
被 験 者 数	目標症例数：120 例、実施症例数：120 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ・ 18～60 歳の者 ・ 手背に静脈留置針穿刺の予定のある者 除外基準： ・ アミド型局所麻酔薬に対する過敏症の既往歴を有する者
治験薬及び投与方法	治験薬：5%SKA-01 クリーム、プラセボ 投与方法： 被験者を短時間（20～40 分）群と長時間（41～60 分）群に分け、両群をさらに 5%SKA-01 群とプラセボ群に無作為に割り付けた。静脈留置針穿刺予定部位の手背約 10 cm^2 に、治験薬約 2 g を密封塗布した。
観察項目／スケジュール	針の種類： ・ 静脈留置針（Venflon：テフロンカテーテル 内径 1.7 mm） 有効性： ・ 静脈留置針穿刺時の疼痛を被験者が VAS 及び VRS にて評価した。（VAS：0～10 cm、VRS：4 段階） 安全性： ・ 有害事象の有無及び程度を評価した。 ・ 皮膚局所反応を観察し、蒼白、紅斑及び浮腫について 4 段階で評価した（なし、軽度、中等度、重度）。
評価項目	有効性：

項　　目	内　　容
	・ 被験者による静脈留置針穿刺時の局所麻酔効果の評価（VAS 及び VRS） 安全性： ・ 有害事象の有無 ・ 皮膚局所反応
統計解析手法	有効性：Mann-Whitney 検定、安全性：カイ二乗検定
治験責任医師	Sebastian Reiz
治験実施施設	[redacted]（スウェーデン）
治験実施期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月
公表文献	Ehrenström-Reiz G, Reiz S, et al. Topical anaesthesia with EMLA, a new lidocaine-prilocaine cream and the cusum technique for detection of minimal application time. Acta Anaesthesiol Scand. 1983; 27(6): 510-512.

2.7.6.2.23.1　症例の内訳

症例の内訳を**図 2.7.6.2.23-1** に示した。本試験には静脈留置針穿刺を予定している患者 120 例が組み入れられた。

5%SKA-01 群 3 例及びプラセボ群 3 例は 16～17 歳であり、5%SKA-01 群 3 例及びプラセボ群 2 例は 61～68 歳であった。しかし、治験実施計画書からの軽微な逸脱と判断され、有効性及び安全性評価に組み入れた。

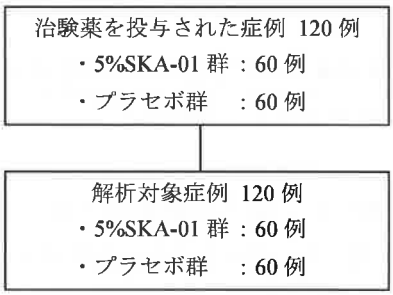


図 2.7.6.2.23-1　症例の内訳＜報告書番号：[redacted]-P003＞

2.7.6.2.23.2　被験者背景

被験者背景を**表 2.7.6.2.23-2** に示した。

性別、年齢及び体重の分布において 5%SKA-01 クリームとプラセボの間で有意差はなかった（t 検定又はカイ二乗検定）。また、塗布時間についても有意差はなかった（t 検定）。

短時間塗布（20～40 分）群は 5%SKA-01 クリーム 29 例、プラセボ 28 例であり、長時間塗布（41～60 分）群は 5%SKA-01 クリーム 27 例、プラセボ 27 例であった。5%SKA-01 クリームのうち 4 例が 62～65 分間塗布しており、プラセボのうち 5 例が 61～65 分間塗布していたが、治験実施計画書からの軽微な逸脱と判断され、これらの被験者のデータは長時間塗布群に組み入れられた。

表 2.7.6.2.23-2 被験者背景＜報告書番号：■-P003＞
（5.3.4.2.2 TABLE 3 の改変）

項目		5%SKA-01 群 (n=60)	プラセボ群 (n=60)
性別		男性 37 例、女性 23 例	男性 30 例、女性 30 例
年齢	平均±SD（範囲）	36.9±14.2 歳（16～67 歳）	40.1±13.9 歳（16～68 歳）
体重	平均±SD（範囲）	70.3±12.6 kg（45～97 kg）	71.7±14.2 kg（48～117 kg）
塗布時間	平均±SD（範囲）	43.3±12.2 分（21～65 分）	42.8±11.8 分（23～65 分）

2.7.6.2.23.3 有効性の結果

静脈留置針穿刺時の被験者による VAS 及び VRS 評価の結果を**表 2.7.6.2.23-3** に示した。5%SKA-01 クリーム 1 例で VAS 値データが欠落していたため、VAS 評価は 119 例のデータを用いて、VRS 評価は 120 例のデータを用いて解析した。

長時間塗布（41～65 分）群では、VAS 及び VRS の両評価法とも 5%SKA-01 クリームがプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた（Mann-Whitney U 検定；$P<0.0001$）。

短時間塗布（20～40 分）群では、VRS で 5%SKA-01 クリームがプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められたが、VAS では有意差はなかった（Mann-Whitney 検定；VRS：$P=0.023$、VAS：$P=0.11$）。

Cusum 法を用いて、塗布時間と VAS 値の関係をグラフにした結果、5%SKA-01 クリームとプラセボの曲線は、約 45 分で分岐することが明らかになった（**図 2.7.6.2.23-2**）。そこで、短時間塗布群を 20～45 分、長時間塗布群を 46～65 分として再度解析した結果、両群ともに VRS 及び VAS において、5%SKA-01 クリームで有意な局所麻酔効果が認められた（**表 2.7.6.2.23-4**）。このことから、5%SKA-01 クリームが局所麻酔効果を発現する最短の塗布時間は約 45 分と推定された。

表 2.7.6.2.23-3 VAS 及び VRS 評価（短時間塗布：20～40 分、長時間塗布：41～65 分）
＜報告書番号：■-P003＞（5.3.4.2.2 TABLE 11 の改変）

評価法	VAS				VRS			
塗布時間	20～40 分		41～65 分		20～40 分		41～65 分	
治験薬	SKA-01	プラセボ	SKA-01	プラセボ	SKA-01	プラセボ	SKA-01	プラセボ
例数	29 例	28 例	30 例	32 例	29 例	28 例	31 例	32 例
平均±SD	4.0±2.5 (cm)	4.8±2.1 (cm)	2.1±2.5 (cm)	5.3±2.6 (cm)	2.3±0.7	2.7±0.6	1.7±0.8	2.7±0.5
Mann-Whitney 検定	$P=0.11$		$P<0.0001$		$P=0.023$		$P<0.0001$	

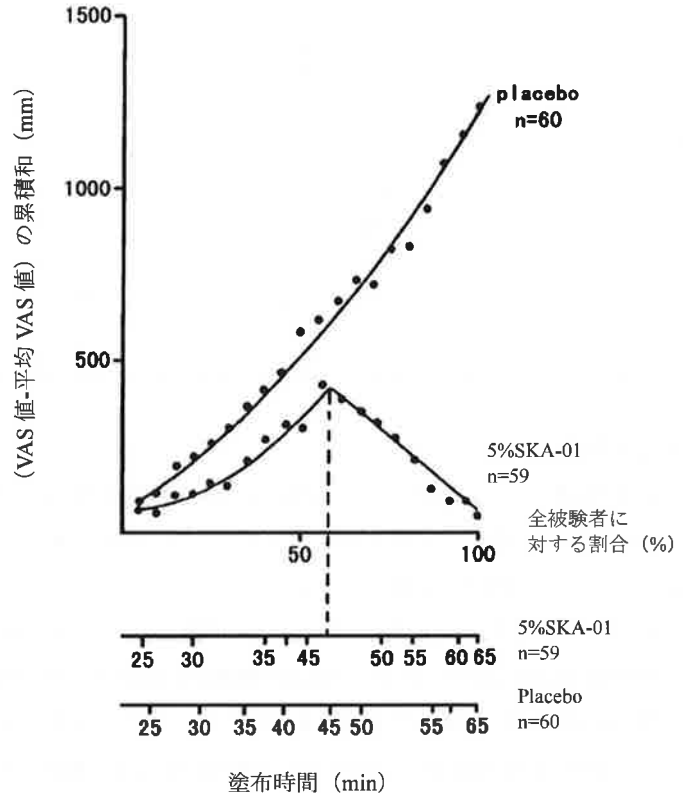


図 2.7.6.2.23-2　Cusum 法を用いた VAS 値の累積和グラフ

＜報告書番号：■-P003＞（5.3.4.2.2　FIGURE 4 の改変）

Cusum 法：塗布時間を最短順に横軸に並べ、それぞれの塗布時間に対応する個々の VAS 値と 5%SKA-01 クリーム塗布群の VAS 値の平均値の差の累積和を塗布時間に対してプロットする。

表 2.7.6.2.23-4　VAS 及び VRS 評価（短時間塗布：20～45 分、長時間塗布：46～65 分）

＜報告書番号：■-P003＞（5.3.4.2.2　TABLE 12 の改変）

評価法	VAS				VRS			
塗布時間	20～45 分		46～65 分		20～45 分		46～65 分	
投与群	SKA-01	プラセボ	SKA-01	プラセボ	SKA-01	プラセボ	SKA-01	プラセボ
例数	31 例	35 例	28 例	25 例	32 例	35 例	28 例	25 例
平均±SD	4.0±2.4 (cm)	5.0±2.0 (cm)	2.0±2.5 (cm)	5.2±2.4 (cm)	2.3±0.6	2.7±0.6	1.7±0.8	2.6±0.5
Mann-Whitney 検定	*P*=0.039		*P*<0.001		*P*=0.0047		*P*<0.001	

2.7.6.2.23.4　安全性の結果

皮膚局所反応として、5%SKA-01 クリームで蒼白 20 例（軽度：18 例、中等度：2 例）、プラセボで軽度の蒼白 6 例が観察された。蒼白は 5%SKA-01 クリームでプラセボに比べて有意に高頻度で認められた（カイ二乗検定；*P*<0.005）。いずれも一過性であり、臨床的に問題はなかった。また、紅斑や浮腫は観察されなかった。

2.7.6.2.23.5 結論

静脈留置針穿刺予定患者を対象に手背へ 5%SKA-01 クリーム又はプラセボ約 2 g を 20～65 分間密封塗布し、静脈留置針穿刺時の有効性を評価した結果、短時間塗布（20～45 分）群及び長時間塗布（46～65 分）群のいずれにおいても 5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた。

また、Cusum 法で示されたグラフにより、5%SKA-01 クリームが局所麻酔効果を発現する最短の塗布時間は約 45 分と推定された。

全身性の有害事象や局所皮膚反応として浮腫や紅斑は観察されなかった。5%SKA-01 クリーム及びプラセボで蒼白が観察されたが、いずれも一過性であり、臨床的に問題はなかった。

静脈留置針穿刺において 5%SKA-01 クリームの有効性と安全性が確認され、局所麻酔効果を示す最短塗布時間は 45 分と推定された。

2.7.6.2.24 小児の伝染性軟属腫除去における薬物動態、有効性及び安全性の検討試験（報告書番号：802-10AC070-1）：参考資料 ····· 5.3.4.2.3

伝染性軟属腫除去を施行する小児患者を対象に、5%SKA-01 クリーム塗布によるリドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度及び局所麻酔効果を検討するために本試験を計画した。

本試験の概略を**表 2.7.6.2.24-1** に示した。なお、治験薬の用量は原文では「mL」で記載されているが、治験薬の比重が約 1 であることから「g」で記載した。

表 2.7.6.2.24-1 試験の概略＜報告書番号：802-10AC070-1＞

項　　目	内　　容
治験の標題	小児の伝染性軟属腫除去時における 5%SKA-01 クリームの薬物動態、有効性及び安全性の検討試験
識別番号	試験番号：[redacted]-EM13、報告書番号：802-10AC070-1
治験の目的	伝染性軟属腫を除去する予定の小児患者を対象に、5%SKA-01 クリーム塗布による血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度、局所麻酔効果並びに皮膚局所反応を検討した。
治験の種類	オープン試験
対　　象	伝染性軟属腫除去を施行する小児患者（5～8 歳）
被 験 者 数	目標症例数：10 例、実施症例数：10 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ・ 年齢 5～8 歳 ・ 10 箇所以上の伝染性軟属腫を除去する予定の患者 除外基準： ・ アミド型局所麻酔薬に対する過敏症の既往歴又はその疑いを有する患者
治験薬及び投与方法	治験薬：5%SKA-01 クリーム 投与方法： 伝染性軟属腫部位（顎、胸、腹、脇腹、腰周り、腋窩、肘、前腕、肩、背部、臀部、鼠径部、陰嚢、大腿、膝、下肢、足首）のうち、合計 100～160 cm^2 を試験部位として選択し、5%SKA-01 クリーム 10～16 g を約 2 時間密封塗布した。
観察項目／スケジュール	薬物濃度測定： ・ 5%SKA-01 クリームの塗布前、塗布後 2、3、4、5 時間に採血を行った。 局所麻酔効果： ・ 治験薬除去後、伝染性軟属腫をピンセットで除去し、その時の痛みを医師が VRS にて評価し、被験者は VRS 及び VAS にて評価した（VRS：4 段階（痛くない、すこし痛い、痛い、すごく痛い）、VAS：0～100 mm（痛くない～すごく痛い））。 安全性： ・ 有害事象の有無及び程度を評価した。 ・ 皮膚局所反応を観察し、蒼白、紅斑、浮腫及びその他の皮膚反応について 4 段階

項　　目	内　　容
	で評価した。
評価項目	薬物濃度測定： ・ リドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度 有効性： ・ 医師による伝染性軟属腫除去時の局所麻酔効果の評価（VRS） ・ 被験者による伝染性軟属腫除去時の局所麻酔効果の評価（VRS 及び VAS） 安全性： ・ 有害事象の有無 ・ 皮膚局所反応
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]（スウェーデン）
治験実施期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月
公表文献	なし

2.7.6.2.24.1　症例の内訳

本試験の症例の内訳を**図 2.7.6.2.24-1** に示した。

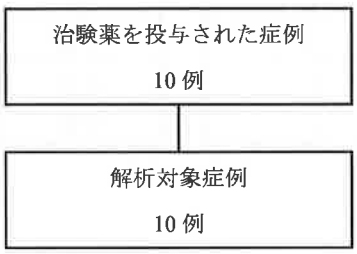


図 2.7.6.2.24-1　症例の内訳＜報告書番号：802-10AC070-1＞

2.7.6.2.24.2　被験者背景

本試験に組み入れられた伝染性軟属腫を有する小児患者 10 例の被験者背景を**表 2.7.6.2.24-2** に示した。被験者のうち 3 例はアトピー性皮膚炎の既往歴を有していた。

全被験者における伝染性軟属腫部位に 5%SKA-01 クリームを塗布した際の塗布部位と塗布数を**表 2.7.6.2.24-3** に示した。

表 2.7.6.2.24-2 被験者背景＜報告書番号：802-10AC070-1＞
（5.3.4.2.3 Appendix 1 及び Appendix 2 の改変）

項目		内訳（n=10）
年齢	平均±SD （範囲）	6.7±0.9 歳 （6～8 歳）
体重	平均±SD （範囲）	24.4±5.6 kg （17～33 kg）
塗布量	平均±SD （範囲）	11.3±1.9 g （10～16 g）

表 2.7.6.2.24-3 全被験者の塗布部位と塗布数＜報告書番号：802-10AC070-1＞
（5.3.4.2.3 Table 1 の改変）

塗布部位	塗布数
顎	3
胸	1
腹	5
脇腹	1
腰周囲	2
腋窩	3
肘	3
前腕	1
肩	1

塗布部位	塗布数
背部	2
臀部	5
鼠径部	5
陰嚢	1
大腿	13
膝	7
下肢	2
足首	1
合計	56

2.7.6.2.24.3 薬物動態の結果

リドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度の推移を**表 2.7.6.2.24-4** に示した。

血漿中薬物濃度を 5%SKA-01 クリーム塗布後 5 時間まで測定した結果、最大の血漿中濃度はリドカインが299 ng/mL、プロピトカインが110 ng/mL であり、血漿中薬物濃度は低いものであった。

表 2.7.6.2.24-4 リドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度の推移
＜報告書番号：802-10AC070-1＞（5.3.4.2.3 Table 2 及び Table 3 の改変）

	平均値±SD（最小値~最大値）				
	塗布前 （n=10）	2 hr （n=10）	3 hr （n=10）	4 hr （n=10）	5 hr （n=10）
リドカイン （ng/mL）	0※ （0）	124.2±91.8 （42～299）	122.6±60.7 （70～253）	87.0±33.7 （47～168）	60.4±15.1 （28～77）
プロピトカイン （ng/mL）	0※ （0）	48.3±33.8 （15～107）	52.0±27.2 （24～110）	35.2±12.8 （20～60）	26.0±8.1 （18～44）

定量下限未満は 0 ng/mL として計算
※：一部の症例で化学アーチファクトにより検出された値があるが、他は全例で定量下限未満

2.7.6.2.24.4 有効性の結果

伝染性軟属腫除去時の VRS での評価結果を**表 2.7.6.2.24-5** に示した。

医師による VRS では 10 例全てが「痛くない」又は「すこし痛い」であった。被験者の評価では、8 例が「痛くない」又は「すこし痛い」であり、2 例が「痛い」であった。また、被験者が評価した VAS 値は 0～52 mm であり、中央値は 12 mm であった。

表 2.7.6.2.24-5 伝染性軟属腫除去時の VRS による疼痛の評価
＜報告書番号：802-10AC070-1＞（5.3.4.2.3 Analgesic effect の改変）

評価者	VRS（4 段階）		合計
	痛くない/すこし痛い（例）	痛い/すごく痛い（例）	
医師	10	0	10
被験者	8	2	10

2.7.6.2.24.5 安全性の結果

皮膚局所反応として、紅斑 6 例、蒼白 5 例、浮腫 1 例が観察された。基礎疾患として湿疹を有する被験者のうち、2 例は 5%SKA-01 クリーム塗布後著明な紅斑を示した。そのうち、1 例は副腎皮質ステロイドで 1 週間治療し、回復した。

その他の有害事象として、密封塗布に使用したテガダーム ™ による紅斑が 2 例で観察された。

2.7.6.2.24.6 結論

伝染性軟属腫を有する小児患者 10 例（6～8 歳）を対象に伝染性軟属腫部位へ 5%SKA-01 クリーム計 10～16 g を 2 時間塗布し、血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度を測定した結果、血漿中薬物濃度は低いものであった。

伝染性軟属腫除去時の痛みの評価では、医師による VRS 及び被験者による VRS 及び VAS 評価において十分な局所麻酔効果が確認された。

2.7.6.2.25 皮膚レーザー治療患者における SKA-01 の比較臨床試験（国内第Ⅲ相臨床試験）（試験番号：SKA-01-05）：参考資料 ·····5.3.5.1.2

母斑（太田母斑、扁平母斑）又は血管腫（単純性血管腫、苺状血管腫、毛細血管拡張症）を有し、レーザー治療を受ける患者を対象に 5%SKA-01 クリームの有効性及び安全性を検証するために本試験を計画した。

本試験の概略を**表 2.7.6.2.25-1** に示した。

表 2.7.6.2.25-1 試験の概略＜試験番号：SKA-01-05＞

項　　目	内　　容
治験の標題	皮膚レーザー治療患者における SKA-01 の比較臨床試験（第Ⅲ相）
識別番号	試験番号：SKA-01-05
治験の目的	母斑（太田母斑、扁平母斑）又は血管腫（単純性血管腫、苺状血管腫、毛細血管拡張症）を有し、レーザー治療を受ける患者を対象として、5%SKA-01 クリーム又はプラセボのいずれかを 10cm^2 あたり 1g、最大 10 g/100 cm^2 まで、60 分間塗布し、レーザー照射時の疼痛緩和を基に比較検討を行った。
治験の種類	多施設共同、ランダム化二重盲検並行群間比較試験
対　　象	母斑（太田母斑、扁平母斑）又は血管腫（単純性血管腫、苺状血管腫、毛細血管拡張症）を有し、レーザー治療を受ける患者
被 験 者 数	目標症例数：60 例、実施症例数：58 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ① 治験薬を塗布する治療部位（顔の場合は眼窩部を避ける）に 6 ショット以上のレーザー照射ができる母斑（太田母斑、扁平母斑）又は血管腫（単純性血管腫、苺状血管腫、毛細血管拡張症）を有する患者。ただし、同一の治療部位に治験薬塗布部位を設定可能な患者とした。 ② 年齢：同意取得時の年齢が 15 歳以上 65 歳未満 ③ 性別：不問 ④ 入院・外来別：不問 ⑤ 治験に先立ち、治験薬及び本治験の目的及び内容について十分な説明を受け、治験参加について本人から文書同意を得られた患者。なお、未成年者については、本人及び代諾者の同意が得られた患者。 除外基準： ① アミド型局所麻酔薬に対する過敏症又はアレルギーの既往歴のある患者 ② 麻薬、薬物又はアルコール中毒の既往歴のある患者 ③ 重度の肝疾患、腎疾患、心臓系疾患があるか、又はそれらの既往歴がある患者 ④ 治験薬塗布部位の観察に影響する可能性がある、湿疹、皮膚炎、瘢痕を有する患者 ⑤ 外用薬で接触性皮膚炎の既往歴のある患者 ⑥ 治験薬塗布前日に薬効評価に影響があると思われる薬剤（局所麻酔剤（歯科用を

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td></td><td>含む)、全身麻酔剤、催眠鎮静剤、抗不安剤、解熱鎮痛剤、精神神経剤、副腎ホルモン剤、鎮痛、鎮痒、収斂、消炎剤、あへんアルカロイド系麻薬、コカアルカロイド系製剤、合成麻薬）の投与を受けた患者、又は有効性評価期間終了までの間に投与の予定がある患者
⑦　知覚鈍麻である患者</td></tr>
<tr><td>治験薬及び投与方法</td><td>治験薬：5%SKA-01 クリーム及びプラセボ
投与方法：
治験薬（5%SKA-01 クリーム又はプラセボ）をレーザー照射部位 10 cm^2 あたり 1 g、60 分間密封塗布した。なお、最大 10 g/100 cm^2 までとした。</td></tr>
<tr><td>観察項目／スケジュール</td><td>各群の被験者のレーザー治療部位に割付けられた治験薬を塗布し、60 分間密封後治験薬を除去した。治験薬塗布部位の母斑又は血管腫に対する 6 ショットのレーザー照射を治験薬除去後 15 分以内に開始した。レーザー照射 6 ショット終了後、一次評価として、患者自身による VAS 及び VRS の有効性評価を行った。
一次評価終了後、治験薬塗布部位（一次評価でレーザー照射した部位を除く）の母斑又は血管腫に対するレーザー治療を行った。レーザー治療終了後、二次評価を行った。二次評価は、一次評価と同様に、患者自身による VAS 及び VRS の有効性評価を行った。

観察・検査、調査項目及び時期
<table>
<tr><th>観察・検査項目</th><th>4 週間前～塗布前</th><th>治験薬塗布前</th><th>治験薬塗布</th><th>治験薬塗布 60 分後</th><th>レーザー照射 (6 ショット)</th><th>一次評価</th><th>レーザー照射(一次評価後)</th><th>レーザー治療終了又は中断後二次評価</th><th>レーザー治療翌日から 7 日以内</th><th>中止時</th></tr>
<tr><td>同意取得</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>被験者背景</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>自覚症状・他覚所見 (問診)</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>皮膚所見 (視診)</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○※2</td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>被験者の登録</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>一般臨床検査 (採血)</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>尿検査 (採尿)</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>治験薬塗布</td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬除去</td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>レーザー照射 (6 ショット)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>レーザー照射 (一次評価終了後)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>有効性評価 (VAS)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td>(○)※1</td></tr>
<tr><td>有効性評価 (VRS)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td>(○)※1</td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td></td><td></td><td>◀</td><td>┈┈</td><td>┈┈</td><td>┈┈</td><td>┈┈</td><td>┈┈</td><td>┈┈</td><td>▶</td></tr>
</table>
※1：レーザー治療中の中止の場合、実施する　　※2：皮膚所見は、治験薬除去直後に観察する</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>有効性：
・ 主要評価項目：一次評価時のレーザー照射部位の局所麻酔効果（VAS）</td></tr>
</table>

項　　目	内　　容
	治験薬塗布部位にレーザーを照射した後の疼痛を、被験者が VAS（無痛を 0 mm、これ以上ない痛みを 100 mm）で評価 ・ 副次評価項目： ➢ 一次評価時のレーザー照射部位の局所麻酔効果（VRS） 治験薬塗布部位にレーザーを照射した後の疼痛を、被験者が 4 段階で評価（1：痛くない又はレーザー照射の感覚はあるが痛くない、2：すこし痛い、3：痛い、4：すごく痛い） ➢ 二次評価時のレーザー照射部位の局所麻酔効果（VAS） ➢ 二次評価時のレーザー照射部位の局所麻酔効果（VRS） 安全性： ・ 有害事象、副作用 ・ 自覚症状・他覚所見、塗布部位の皮膚所見 ・ 一般臨床検査
統計解析手法	主要評価項目（VAS 値）に関し、両治験薬群の比較をノンパラメトリックな統計手法を用いて行った。副次解析として、診断名別、塗布部位別の層別解析を行なった。副次評価項目に関しても、同様の解析を行った。
治験責任医師	渡辺晋一、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]　計 8 名
治験実施施設	[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]　計 8 施設
治験実施期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
公表文献	花岡一雄，渡辺晋一．リドカインおよびプロピトカイン共融混合物のクリーム剤（SKA-01）を用いた皮膚レーザー治療患者に対する比較臨床試験－多施設共同プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験－．臨床医薬. 2012; 28(4): 279-291.

2.7.6.2.25.1　症例の内訳

本治験の症例の内訳を**図 2.7.6.2.25-1** に示した。

本治験では 58 例の被験者から文書による同意を取得し、登録された。登録された 58 例は両群に無作為に割付けられ、治験薬を塗布されて全症例完了した。治験実施計画書からの逸脱した症例はなかった。



図 2.7.6.2.25-1　症例の内訳＜試験番号：SKA-01-05＞
（5.3.5.1.2　図 10.1 の改変）

2.7.6.2.25.2 被験者背景

本治験の解析対象症例 58 例の被験者背景を**表 2.7.6.2.25-2** に示した。

表 2.7.6.2.25-2 被験者背景＜試験番号：SKA-01-05＞（5.3.5.1.2 表 11.2 の改変）

項目	区分	5%SKA-01 群		プラセボ群		合計	
		症例数	%	症例数	%	症例数	%
例数	合計	28		30		58	
診断名	母斑	10	35.7	12	40.0	22	37.9
	太田母斑	8	28.6	9	30.0	17	29.3
	扁平母斑	2	7.1	3	10.0	5	8.6
	血管腫	18	64.3	18	60.0	36	62.1
	単純性血管腫	15	53.6	17	56.7	32	55.2
	苺状血管腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	毛細血管拡張症	3	10.7	1	3.3	4	6.9
年齢（歳）	平均値	36.4		38.1		37.2	
	SD	16.06		12.91		14.41	
	最小値	16		16		16	
	中央値	34.0		35.5		35.5	
	最大値	64		62		64	
性別	男性	9	32.1	5	16.7	14	24.1
	女性	19	67.9	25	83.3	44	75.9
体重（kg）	平均値	58.35		54.60		56.41	
	SD	11.137		8.381		9.903	
	最小値	43.5		40.0		40.0	
	中央値	54.50		52.70		53.50	
	最大値	86.3		84.1		86.3	
過去の皮膚レーザー治療の経験	なし	6	21.4	3	10.0	9	15.5
	あり	22	78.6	27	90.0	49	84.5
既往歴の有無	なし	23	82.1	19	63.3	42	72.4
	あり	5	17.9	11	36.7	16	27.6
合併症の有無	なし	17	60.7	20	66.7	37	63.8
	あり	11	39.3	10	33.3	21	36.2
併用薬の有無	なし	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	あり	28	100.0	30	100.0	58	100.0
併用療法の有無	なし	27	96.4	30	100.0	57	98.3
	あり	1	3.6	0	0.0	1	1.7
治験薬塗布部位	顔面	18	64.3	19	63.3	37	63.8
	額	3	10.7	1	3.3	4	6.9
	頬，その他	15	53.6	18	60.0	33	56.9
	体	10	35.7	11	36.7	21	36.2
	体幹	3	10.7	4	13.3	7	12.1
	上肢	0	0.0	4	13.3	4	6.9
	下肢	7	25.0	3	10.0	10	17.2
レーザー機種	Q スイッチルビーレーザー	6	21.4	3	10.0	9	15.5
	Q スイッチアレキサンドライトレーザー	4	14.3	9	30.0	13	22.4
	色素レーザー	18	64.3	18	60.0	36	62.1
レーザー照射エネルギー密度（J/cm^2）	平均値	5.904		5.852		5.877	
	SD	1.0130		0.9720		0.9836	
	最小値	4.00		4.00		4.00	
	中央値	6.000		6.000		6.000	
	最大値	7.50		7.50		7.50	
レーザー総照射回数（1 回目＋2 回目）（回）	平均値	129.0		77.7		102.4	
	SD	187.35		123.00		158.09	
	最小値	6		6		6	
	中央値	67.5		31.0		37.5	
	最大値	830		558		830	
塗布用量（g）	平均値	3.73		3.17			
	SD	3.169		2.443			
	最小値	0.3		0.3			
	中央値	3.00		2.75			
	最大値	10.0		10.0			

2.7.6.2.25.3 有効性の結果

(1) 主要評価項目：一次評価時の局所麻酔効果（VAS 値）

主要評価項目である一次評価時の局所麻酔効果（VAS 値）に関し、FAS における解析結果を**表 2.7.6.2.25-3**、**図 2.7.6.2.25-2** に示した。

5%SKA-01 群とプラセボ群の VAS 値の平均±SD は、18.1±20.09 mm と 49.6±26.09 mm であり、両群間に有意な差が認められ（Wilcoxon の順位和検定；*P*<0.001）、5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果が示された。

また、5%SKA-01 群とプラセボ群の VAS 値の差の Hodges-Lehmann 推定量は-29.0 mm（95%信頼区間：-42.0～-20.0 mm）となり、5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果が示された。

表 2.7.6.2.25-3 一次評価時の局所麻酔効果（VAS 値）＜試験番号：SKA-01-05＞
（5.3.5.1.2 表 11.4.1.1.1、表 11.4.1.1.2 の改変）

治験薬	例数	平均値	SD	最小値	中央値	最大値	Hodges-Lehmann 推定量	Hodges-Lehmann 推定量の 95%信頼区間		Wilcoxon の順位和検定
								下限	上限	
5%SKA-01	28	18.1	20.09	0	9.0	78	-29.0	-42.0	-20.0	*P*<0.001
プラセボ	30	49.6	26.09	9	45.0	100				

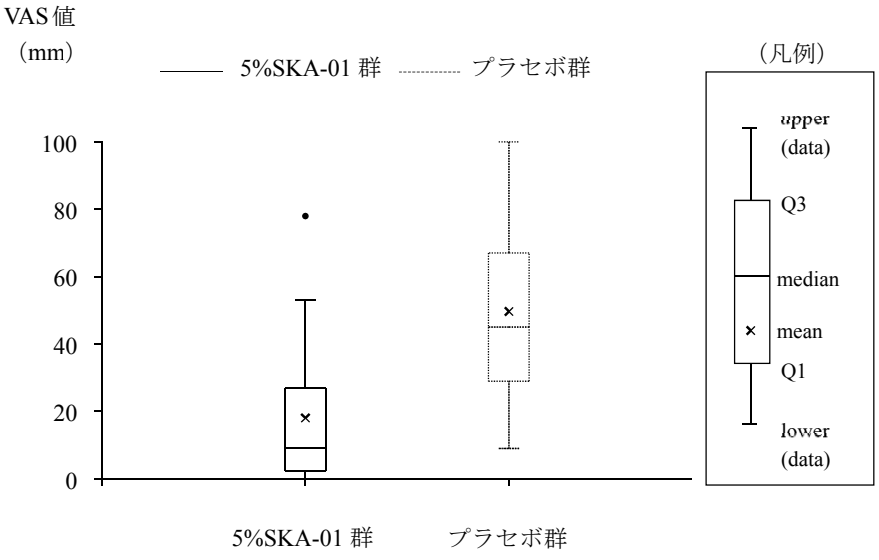


図 2.7.6.2.25-2 一次評価時の局所麻酔効果（VAS 値）
＜試験番号：SKA-01-05＞（5.3.5.1.2 図 11.4.1.1.2a を引用）

副次解析とした診断名別及び塗布部位別の両群比較の結果を**表 2.7.6.2.25-4** 及び**表 2.7.6.2.25-5** に示した。

診断名別では、「母斑」と「血管腫」の両区分において 5%SKA-01 群はプラセボ群に比して有意な局所麻酔効果が認められた（Wilcoxon の順位和検定；「母斑」*P*=0.003、「血管腫」*P*<0.001）。

また、塗布部位別でも、「顔面」と「体」の両区分ともに 5%SKA-01 群はプラセボ群に比して有意な局所麻酔効果が認められた（Wilcoxon の順位和検定；「顔面」*P*=0.001、「体」*P*<0.001）。

表 2.7.6.2.25-4 診断名別一次評価時の局所麻酔効果（VAS 値）
＜試験番号：SKA-01-05＞（5.3.5.1.2 表 11.4.2.8.1a の改変）

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

表 2.7.6.2.25-5 塗布部位別一次評価時の局所麻酔効果（VAS 値）
＜試験番号：SKA-01-05＞（5.3.5.1.2 表 11.4.2.8.1e の改変）

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

（2）副次評価項目：一次評価時の局所麻酔効果（VRS 値）

副次評価項目である一次評価時の局所麻酔効果（VRS）に関し、FAS についての解析結果を**表 2.7.6.2.25-6** に示した。

5%SKA-01 群とプラセボ群との間に有意な差が認められ（Wilcoxon の順位和検定；*P*<0.001）、SKA-01 クリームの局所麻酔効果が示された。

また、「すこし痛い」以上を有効とした有効率は、プラセボ群 53.3%（16/30 例）に対して、5%SKA-01 群 89.3%（25/28 例）と高かった。

さらに、「痛くない又はレーザー照射の感覚はあるが痛くない」である無痛率は、プラセボ群 3.3%（1/30 例）に対して、5%SKA-01 群 42.9%（12/28 例）であり、5%SKA-01 群はプラセボ群に比して有意な局所麻酔効果が認められた（*P*<0.001；Fisher の直接確率計算法）。

表 2.7.6.2.25-6 一次評価時の局所麻酔効果（VRS）＜試験番号：SKA-01-05＞
（5.3.5.1.2 表 11.4.1.2.1a、表 11.4.1.2.1b の改変）

治験薬	例数	痛くない又はレーザー照射の感覚はあるが痛くない	すこし痛い	痛い	すごく痛い	Wilcoxon の順位和検定	有効※1 率	無痛※2 率 (Fisher の直接確率計算法)
5%SKA-01	28	12(42.9)	13(46.4)	3(10.7)	0(0.0)	*P*<0.001	25(89.3)	*P*<0.001
プラセボ	30	1(3.3)	15(50.0)	10(33.3)	4(13.30)		16(53.3)	

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

診断名別の一次評価時の局所麻酔効果（VRS）の結果を**表 2.7.6.2.25-7** に示した。「母斑」と「血管腫」の両区分において 5%SKA-01 群はプラセボ群に比して有意な局所麻酔効果が認められた（Wilcoxon の順位和検定；「母斑」*P*=0.023、「血管腫」*P*=0.001）。

また、「母斑」の有効率はプラセボ群 50.0%（6/12 例）に対して、5%SKA-01 群 90.0%（9/10 例）と高く、「血管腫」の有効率はプラセボ群 55.6%（10/18 例）に対して、5%SKA-01 群 88.9%（16/18 例）と高かった。

さらに、各診断名において、5%SKA-01 群はプラセボ群に比して無痛の割合が高かった。「母斑」と「血管腫」の区分において、「血管腫」では 5%SKA-01 群はプラセボ群に比して有意な局所麻酔効果が認められた（Fisher の直接確率計算法；*P*=0.003）が、「母斑」では有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.2.25-7 診断名別一次評価時の局所麻酔効果（VRS）＜試験番号：SKA-01-05＞
（5.3.5.1.2 表 11.4.2.8.3a、表 11.4.2.8.3g の改変）

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

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

塗布部位別の一次評価時の局所麻酔効果（VRS）の結果を**表 2.7.6.2.25-8** に示した。「顔面」と「体」の両区分ともに 5%SKA-01 群はプラセボ群に比して有意な局所麻酔効果が認められた（Wilcoxon の順位和検定；「顔面」*P*=0.003、「体」*P*=0.009）。

また、「顔面」の有効率はプラセボ群 52.6%（10/19 例）に対して、5%SKA-01 群 83.3%（15/18 例）と高く、「体」の有効率はプラセボ群 54.5 %（6/11 例）に対して、5%SKA-01 群 100%（10/10 例）と高かった。

さらに、各塗布部位において、5%SKA-01 群はプラセボ群に比して無痛の割合が高かった。「顔面」と「体」の区分において、「顔面」では 5%SKA-01 群はプラセボ群に比して有意な局所麻酔効果が認められた（Fisher の直接確率計算法；*P*=0.003）が、「体」では有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.2.25-8 塗布部位別一次評価時の局所麻酔効果（VRS）＜試験番号：SKA-01-05＞
（5.3.5.1.2 表 11.4.2.8.3e、表 11.4.2.8.3k の改変）

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

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

（3）副次評価項目：二次評価時の局所麻酔効果（VAS 値）

副次評価項目である二次評価時の局所麻酔効果（VAS 値）に関し、FAS における解析結果を**表 2.7.6.2.25-9**、**図 2.7.6.2.25-3** に示した。

5%SKA-01 群とプラセボ群の VAS 値の平均±SD は、28.8±22.37 mm と 58.6±24.57 mm であり、両群間に有意な差が認められ（Wilcoxon の順位和検定；*P*<0.001）、5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果が示された。

また、5%SKA-01 群とプラセボ群の VAS 値の差の Hodges-Lehmann 推定量は-30.0 mm（95%信頼区間：-44.0～-17.0 mm）となり、5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果が示された。

表 2.7.6.2.25-9 二次評価時の局所麻酔効果（VAS 値）＜試験番号：SKA-01-05＞
（5.3.5.1.2 表 11.4.1.2.2a、表 11.4.1.2.2b の改変）

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

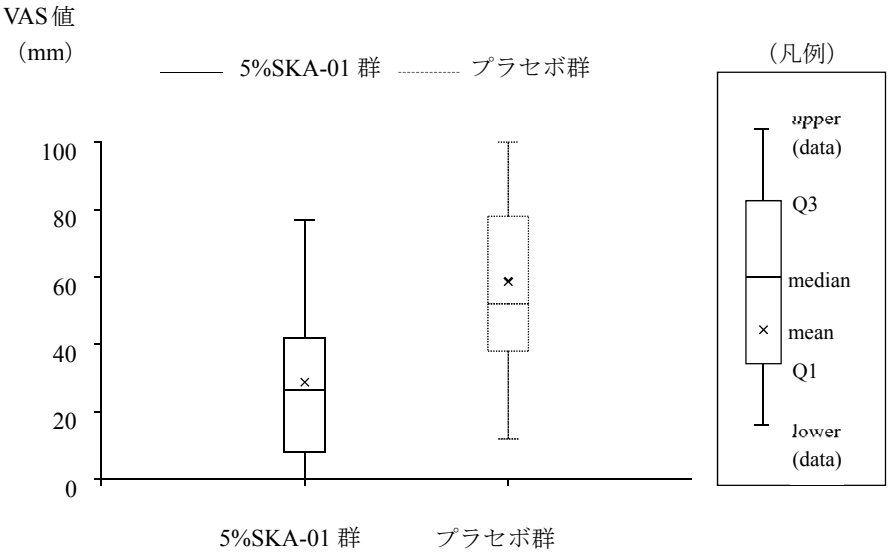


図 2.7.6.2.25-3 二次評価時の局所麻酔効果（VAS 値）
＜試験番号：SKA-01-05＞（5.3.5.1.2 図 11.4.1.2.2a を引用）

診断名別及び塗布部位別の両群比較の結果を**表 2.7.6.2.25-10** 及び**表 2.7.6.2.25-11** に示した。

診断名別では、「母斑」と「血管腫」の両区分において 5%SKA-01 群はプラセボ群に比して有意な局所麻酔効果が認められた（Wilcoxon の順位和検定；「母斑」*P*=0.004、「血管腫」*P*=0.002）。

また、塗布部位別でも、「顔面」と「体」の両区分ともに 5%SKA-01 群はプラセボ群に比して有意な局所麻酔効果が認められた（Wilcoxon の順位和検定；「顔面」*P*=0.008、「体」*P*<0.001）。

表 2.7.6.2.25-10 診断名別二次評価時の局所麻酔効果（VAS 値）
＜試験番号：SKA-01-05＞（5.3.5.1.2 表 11.4.2.8.2a の改変）

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

表 2.7.6.2.25-11 塗布部位別二次評価時の局所麻酔効果（VAS 値）
＜試験番号：SKA-01-05＞（5.3.5.1.2 表 11.4.2.8.2e の改変）

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

（4）副次評価項目：二次評価時の局所麻酔効果（VRS 値）

副次評価項目である二次評価時の局所麻酔効果（VRS）に関し、FAS についての解析結果を**表 2.7.6.2.25-12** に示した。

5%SKA-01 群とプラセボ群との間に有意な差（Wilcoxon の順位和検定；*P*<0.001）が認められ、SKA-01 クリームの局所麻酔効果が示された。

また、「すこし痛い」以上を有効とした有効率は、プラセボ群 26.7%（8/30 例）に対して、5%SKA-01 群 75.0%（21/28 例）と高かった。

さらに、「痛くない又はレーザー照射の感覚はあるが痛くない」である無痛率は、プラセボ群 0%（0/30 例）に対して、5%SKA-01 群 25.0%（7/28 例）であり、5%SKA-01 群はプラセボ群に比して有意な局所麻酔効果が認められた（Fisher の直接確率計算法；*P*=0.004）。

表 2.7.6.2.25-12 二次評価時の局所麻酔効果（VRS）＜試験番号：SKA-01-05＞
（5.3.5.1.2 表 11.4.1.2.3a、表 11.4.1.2.3b の改変）

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

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

診断名別の二次評価時の局所麻酔効果（VRS）の結果を**表 2.7.6.2.25-13** に示した。「母斑」と「血管腫」の両区分において 5%SKA-01 群はプラセボ群に比して有意な局所麻酔効果が認められた（Wilcoxon の順位和検定；「母斑」*P*=0.017、「血管腫」*P*=0.002）。

また、「母斑」の有効率はプラセボ群 16.7%（2/12 例）に対して、5%SKA-01 群 70.0%（7/10 例）と高く、「血管腫」の有効率はプラセボ群 33.3%（6/18 例）に対して、5%SKA-01 群 77.8%（14/18

例）と高かった。

さらに、各診断名において、5%SKA-01 群はプラセボ群に比して無痛の割合が高かった。「母斑」と「血管腫」の区分において、「血管腫」では 5%SKA-01 群はプラセボ群に比して有意な局所麻酔効果が認められた（Fisher の直接確率計算法；*P*=0.045）が、「母斑」では有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.2.25-13 診断名別二次評価時の局所麻酔効果（VRS）
＜試験番号：SKA-01-05＞（5.3.5.1.2 表 11.4.2.8.4a、表 11.4.2.8.4g の改変）

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

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

塗布部位別の二次評価時の局所麻酔効果（VRS）の結果を**表 2.7.6.2.25-14** に示した。「顔面」と「体」の両区分ともに 5%SKA-01 群はプラセボ群に比して有意な局所麻酔効果が認められた（Wilcoxon の順位和検定；「顔面」*P*=0.009、「体」*P*=0.002）。

また、「顔面」の有効率はプラセボ群 26.3%（5/19 例）に対して、5%SKA-01 群 66.7%（12/18 例）と高く、「体」の有効率はプラセボ群 27.3%（3/11 例）に対して、5%SKA-01 群 90%（9/10 例）と高かった。

さらに、各塗布部位において、5%SKA-01 群はプラセボ群に比して無痛の割合が高かった。「顔面」と「体」の区分において、「体」では 5%SKA-01 群はプラセボ群に比して有意な局所麻酔効果が認められたが（Fisher の直接確率計算法；*P*=0.035）、「顔面」では有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.2.25-14 塗布部位別二次評価時の局所麻酔効果（VRS）
＜試験番号：SKA-01-05＞（5.3.5.1.2 表 11.4.2.8.4e、表 11.4.2.8.4k の改変）

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

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

2.7.6.2.25.4 安全性の結果

安全性解析対象集団 58 例（5%SKA-01 群 28 例、プラセボ群 30 例）における有害事象は、5%SKA-01 群 55 件 23 例（82.1%）、プラセボ群 51 件 24 例（80.0%）であり、投与群間に大きな差は認められなかった（**表 2.7.6.2.25-15**）。

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

レーザー治療によらない有害事象は、5%SKA-01 群 7 件 4 例（14.3%）、プラセボ群 10 件 7 例（23.3%）であり、臨床検査に関するものが大部分であった（**表 2.7.6.2.25-16**）。これらの中で程度が中等度のものは、5%SKA-01 群では鼻咽頭炎 1 件 1 例（3.6%）、プラセボ群では下痢、嘔吐、鼻炎が各 1 件 1 例（3.3%）のみで、他はいずれも軽度であり、処置なしで回復した。

本治験では、死亡・その他の重篤な有害事象、程度が高度の有害事象及び治験の中止に至った有害事象を発現した症例はなかった。

表 2.7.6.2.25-15 有害事象 ＜試験番号：SKA-01-05＞

（5.3.5.1.2 表 12.2.3.2a の改変）

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

表 2.7.6.2.25-16 レーザー治療によらない有害事象

＜試験番号：SKA-01-05＞（5.3.5.1.2 表 12.2.3.2b、表 12.2.3.4d の改変）

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

本治験において発現した有害事象のうち、因果関係が否定できず副作用と判定されたものを**表 2.7.6.2.25-17** に示した。副作用は、プラセボ群 2 件 2 例（6.7%）に認められた臨床検査の異常変動（血中ビリルビン増加及び白血球数減少）のみであり、いずれも軽度なものであった。

表 2.7.6.2.25-17 副作用 ＜試験番号：SKA-01-05＞

（5.3.5.1.2 表 12.2.3.2b の改変）

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

以上のことから、5%SKA-01 クリームは、安全かつ忍容性の高い局所麻酔薬であることが確認された。

2.7.6.2.25.5 結論

本治験では母斑（太田母斑、扁平母斑）又は血管腫（単純性血管腫、苺状血管腫、毛細血管拡張症）を有し、レーザー治療を受ける患者を対象に 5%SKA-01 クリームの有効性及び安全性を検証した。

有効性評価の解析対象集団の FAS を主解析対象集団として、PPS を副次解析対象集団とした。FAS 採用症例は、5%SKA-01 群 28 例、プラセボ群 30 例の計 58 例であり、全ての症例を PPS として採用した。

主要評価項目を 6 ショットのレーザー照射後の VAS 値（一次評価）、副次評価項目を 6 ショットのレーザー照射後の VRS 値（一次評価）、レーザー治療終了後又は中止後の VAS 値（二次評価）及びレーザー治療終了後又は中止後の VRS 値（二次評価）とし、5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果について検討した。

主要評価項目である一次評価時の VAS 値（平均値±SD）は、プラセボ群 49.6±26.09 mm に対して、5%SKA-01 群 18.1±20.09 mm であり、5%SKA-01 群に有意な局所麻酔効果が認められた（Wilcoxon の順位和検定；*P*<0.001、Hodges-Lehmann 推定量；-29.0 mm（95%信頼区間：-42.0～-20.0 mm））。

一次評価時の局所麻酔効果（VAS 値）に関し、診断名別及び塗布部位別の層別解析を行なったが、いずれにおいても 5%SKA-01 群はプラセボ群に比して有意な局所麻酔効果が認められた（Wilcoxon の順位和検定；「母斑」*P*=0.003、「血管腫」*P*<0.001：「顔面」*P*=0.001、「体」*P*<0.001）。

副次評価項目の一次評価時の VRS 値において、5%SKA-01 群はプラセボ群に比して有意な局所麻酔効果が認められた（Wilcoxon の順位和検定；*P*<0.001）。VRS 値が「すこし痛い」以上の「有効」の割合は、プラセボ群 53.3%（16/30 例）に対して、5%SKA-01 群 89.3%（25/28 例）であった。また、「痛くない又はレーザー照射の感覚はあるが痛くない」である「無痛」の割合は、プラセボ群 3.3%（1/30 例）に対して、5%SKA-01 群 42.9%（12/28 例）であり、5%SKA-01 群はプラセボ群に比して有意な局所麻酔効果が認められた（Fisher の直接確率計算法：*P*<0.001）。

また、診断名別及び塗布部位別の層別解析を行なったが、いずれにおいても 5%SKA-01 群はプラセボ群に比して有意な局所麻酔効果が認められた（Wilcoxon の順位和検定；「母斑」*P*=0.023、「血管腫」*P*=0.001：「顔面」*P*=0.003、「体」*P*=0.009）。

副次評価項目の二次評価時の VAS 値において、治療終了後又はレーザー治療中止後の VAS 値（平均値±SD）はプラセボ群 58.6±24.57 mm に対して、5%SKA-01 群 28.8±22.37 mm であり、5%SKA-01 群はプラセボ群に比して有意な局所麻酔効果が認められた（Wilcoxon の順位和検定；*P*<0.001、Hodges-Lehmann 推定量；-30.0 mm（95%信頼区間：-44.0～-17.0 mm））。投与群間に有意な差が認められた。

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

副次評価項目の二次評価時の VRS 値（二次評価）において、5%SKA-01 群はプラセボ群に比して有意な局所麻酔効果が認められた（Wilcoxon の順位和検定；*P*<0.001）。VRS 値が「有効」の割

合は、プラセボ群 26.7%（8/30 例）に対して、5%SKA-01 群 75.0%（21/28 例）であった。また、VRS 値が「無痛」の割合は、プラセボ群 0.0%（0/30 例）に対して、5%SKA-01 群 25.0%（7/28 例）であり、5%SKA-01 群はプラセボ群に比して有意な局所麻酔効果が認められた（Fisher の直接確率計算法；*P*=0.004）。

また、診断名別及び塗布部位別の層別解析を行なったが、いずれにおいても 5%SKA-01 群はプラセボ群に比して有意な局所麻酔効果が認められた（Wilcoxon の順位和検定；「母斑」*P*=0.017、「血管腫」*P*=0.002：「顔面」*P*=0.009、「体」*P*=0.002）。

VAS 値及び VRS 値について、一次評価及び二次評価ともに 5%SKA-01 群はプラセボ群に比して有意に局所麻酔効果が高いことが示された。また、それぞれの診断名別及び塗布部位別の層別解析においても、5%SKA-01 群はプラセボ群に比して有意に局所麻酔効果が高いことが示された。

安全性の検討では、安全性解析対象集団を治験薬が 1 回以上塗布された症例の集団と定義し、その集団に対して安全性の評価を行った。治験薬の未塗布症例はなかったので、ランダム化された全症例（58 例）を安全性解析対象集団として採用し、安全性の検討を行った。

治験薬塗布開始からレーザー治療終了までに発現した有害事象の発現状況は、5%SKA-01 群 55 件 23 例（発現率：82.1%、95%信頼区間：63.1～93.9%）、プラセボ群 51 件 24 例（発現率：80.0%、95%信頼区間：61.4～92.3%）であり、5%SKA-01 群はプラセボ群に比してやや高い発現率を示したが、発現率の投与群間差（5%SKA-01 群-プラセボ群）は 2.1%（95%信頼区間：-18.0～23.3%）であり、投与群間に差は認められなかった。

また、有害事象の大部分はレーザー治療による局所部位のものであり、それ以外の多くは臨床検査値の異常変動であった。

両投与群とも死亡・その他の重篤な有害事象及び程度が高度の有害事象の発現はなかった。

副作用の発現状況は、5%SKA-01 群には発現はなく、0 件 0 例（発現率：0.0%、95%信頼区間：0.0～10.1%）、プラセボ群 2 件 2 例（発現率：6.7%、95%信頼区間：0.8～22.1%）であったが、発現率の投与群間差（5%SKA-01 群-プラセボ群）は-6.7%（95%信頼区間：-15.6～2.3%）であり、投与群間に差は認められなかった。

臨床検査値においても特に安全上問題となる所見はなかった。異常変動が認められた検査については、一過性のものであり、その後の観察により問題がないことが確認された。

以上の結果より、5%SKA-01 クリームはレーザー照射時の疼痛緩和に極めて有効であり、特に問題となる副作用、臨床検査異常も認められず、安全性の高い薬剤であることが検証された。

2.7.6.2.26 単純性血管腫患者のレーザー治療における比較臨床試験（報告書番号：EM[redacted]01）：参考資料 ····· 5.3.5.1.3

単純性血管腫患者を対象に 5%SKA-01 クリームによるレーザー照射時の局所麻酔効果を検討するために本試験を計画した。

本試験の概略を**表 2.7.6.2.26-1** に示した。

表 2.7.6.2.26-1 試験の概略＜報告書番号：EM[redacted]01＞

項　目	内　容
治験の標題	単純性血管腫（Port-Wine Stain）患者のレーザー治療時における 5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果及び安全性の検討
識別番号	試験番号：EM[redacted]01、報告書番号：EM[redacted]01
治験の目的	単純性血管腫患者を対象に 5%SKA-01 クリームによるレーザー治療時の局所麻酔効果及び安全性を検討した。また、皮膚局所反応によるレーザー治療実施への影響を検討した。
治験の種類	多施設共同ランダム化二重盲検並行群間比較試験
対　象	単純性血管腫患者（小児、成人）
被験者数	目標症例数：48 例、実施症例数：46 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ・ 5 歳以上の者 ・ 単純性血管腫の面積が 15 cm^2 以上の者 ・ レーザー治療予定であり、これまでにレーザー治療を受けたことがない者 ・ 本試験実施前 24 時間以内に麻酔処置を受けていない者 ・ 文書にて同意取得した者（未成年の場合は、両親から同意取得） 除外基準： ・ 5 歳未満の者 ・ 妊娠中、授乳中又は妊娠の可能性のある女性 ・ 先天性のメトヘモグロビン血症の者 ・ ポルフィリン症の者 ・ アミド型局所麻酔薬に対する過敏症の既往歴のある者 ・ メトヘモグロビン値が増加するような治療（スルホンアミド、メトクロプラミド、ダプソン）を受けている者 ・ 疼痛評価を妨げるような他の臨床試験に参加している者 ・ 疼痛評価を妨げるような神経又は精神状態にある者
治験薬及び投与方法	治験薬：5%SKA-01 クリーム、プラセボ 投与方法： レーザー照射予定部位に治験薬を 60 分間以上密封塗布した。塗布量として 10 cm^2 あたり 1 g を推奨した。

項　　目	内　　容
観察項目／スケジュール	有効性： ・ レーザー照射時の痛みを被験者が VAS で評価した。（VAS：0～100 mm） 安全性： ・ 有害事象の有無及び程度を評価した。 ・ 治験薬塗布部位の皮膚局所反応（蒼白、紅斑、浮腫等）及び自覚症状（熱感、痛み、そう痒感等）を 3 段階評価した。 ・ 皮膚局所反応のレーザー治療に対する影響を評価した。
評価項目	有効性： ・ 被験者による局所麻酔効果の評価（VAS） 安全性： ・ 有害事象の有無 ・ 皮膚局所反応及び自覚症状 ・ 皮膚局所反応のレーザー治療に対する影響
統計解析手法	Wilcoxon 順位和検定
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]（フランス）　他．計 6 施設
治験実施期間	19[redacted] 年 [redacted] 月～19[redacted] 年 [redacted] 月
公表文献	なし

2.7.6.2.26.1　症例の内訳

本試験には単純性血管腫患者 46 例が組み入れられ、中止・脱落症例はなかった。

SKA-01 群 1 例が 5 歳未満（4 歳）であり、SKA-01 群 2 例及びプラセボ群 2 例の計 4 例が単純性血管腫ではなく酒さの患者であったため、有効性解析対象から除外した。症例の内訳を**表 2.7.6.2.6-1** に示した。

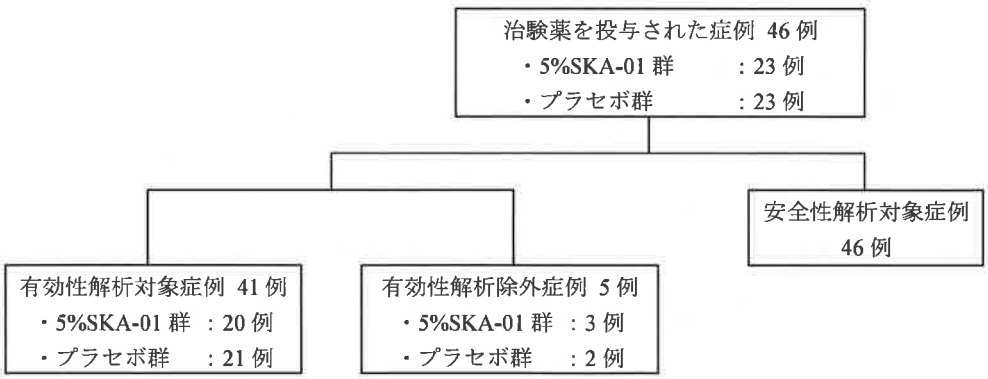


図 2.7.6.2.26-1　症例の内訳＜報告書番号：EM[redacted]01＞

2.7.6.2.26.2 被験者背景

本試験における被験者背景を表 2.7.6.2.26-2 に示した。全ての項目について、5%SKA-01 クリームとプラセボで有意差はなかった。

表 2.7.6.2.26-2 被験者背景＜報告書番号：EM[redacted]01＞
(5.3.5.1.3 Table 1、Table 2 及び Table 3 の改変)

項目		SKA-01 (n=23)	プラセボ (n=23)
性別		男性 5 例、女性 18 例	男性 7 例、女性 16 例
年齢	平均±SD (範囲)	20±14.9 歳 (4.6～62 歳)	28±21.6 歳 (6.8～74 歳)
	小児(15 歳未満) 成人(15 歳以上)	9 例 14 例	10 例 13 例
体重	平均±SD (範囲)	54.4±21.5 kg (21～110 kg)	50.1±18.04 kg (17～75 kg)
塗布量	平均±SD (範囲)	2.98±1.12 g (1.5～5 g)	3.11±1.13 g (1～5 g)
塗布面積	平均±SD (範囲)	16.8±5.57 cm^2 (5～25 cm^2)	16.3±5.33 cm^2 (5～25 cm^2)
面積あたりの塗布量	平均±SD (範囲)	0.20±0.1 g/cm^2 (0.08～0.42 g/cm^2)	0.20±0.08 g/cm^2 (0.08～0.45 g/cm^2)
塗布時間	平均±SD (最小～最大)	82±20.8 分 (60～150 分)	86±25 分 (60～180 分)
塗布部位	顔面 顔面以外	15 例 8 例	16 例 7 例
レーザー機種	アルゴン パルス色素 連続波色素 YAG	9 例 5 例 5 例 4 例	9 例 6 例 4 例 4 例

2.7.6.2.26.3 有効性の結果

レーザー照射時の被験者による VAS 評価の結果を表 2.7.6.2.26-3 に示した。

被験者による VAS 評価において、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が認められた（Wilcoxon 順位和検定；$P<0.05$）。

5%SKA-01 クリーム及びプラセボでレーザー照射時間に有意差は認められなかった。また、5%SKA-01 クリーム 1 例及びプラセボ 6 例の計 7 例がレーザー照射時の疼痛のために中断したが、中断症例において有意差は認められなかった。

表 2.7.6.2.26-3 レーザー照射時の被験者による VAS 評価及びレーザー照射時間
＜報告書番号：EM[redacted]01＞（5.3.5.1.3 Table 5 の改変）

項目	被験者による VAS 評価		
	SKA-01 (n=20)	プラセボ (n=21)	Wilcoxon の順位和検定
VAS 値 平均±SD（範囲）	25.1±16.2 mm (0～55 mm)	49.0±27.7 mm (10～100 mm)	$P<0.05$
レーザー照射時間 平均±SD（範囲）	8.8±4.02 分 (3～15 分)	7.76±4.58 分 (1～18 分)	–

年齢、血管腫の部位、塗布時間及びレーザーの種別の VAS 値を**表 2.7.6.2.26-4** に示した。

小児（15 歳未満）において、5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた（Wilcoxon 順位和検定；$P<0.05$）。血管腫の部位において、5%SKA-01 クリーム及びプラセボの両群で顔面は顔面以外に比べて VAS 値が高かった。レーザー機種の種類にかかわらず、5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて VAS 値が低かった。

表 2.7.6.2.26-4 年齢、部位、塗布時間及びレーザー機種別の VAS 値
＜報告書番号：EM[redacted]01＞（5.3.5.1.3 Table 6 の改変）

分類		例数	VAS 値の中央値（最小～最大）	
			SKA-01	プラセボ
年齢	小児（15 歳未満）	17	24.0 (5～55)	57.0 (30～100)
	成人（15 歳以上）	24	26.5 (0～50)	35.5 (10～55)
部位	顔面	26	27.5 (3～55)	50.0 (14～100)
	顔面以外	15	19 (0～50)	30 (10～100)
塗布時間	90 分未満	27	23 (3～55)	50 (20～100)
	90 分以上	14	28 (0～50)	24 (10～100)
レーザー機種	アルゴン	15	10 (0～50)	41 (14～57)
	パルス色素	11	30 (28～55)	40 (10～100)
	連続波色素	7	21.5 (10～35)	100 (90～100)
	YAG	8	24 (11～31)	45 (31～52)

2.7.6.2.26.4 安全性の結果

皮膚局所反応の発現頻度を**表 2.7.6.2.26-5** に示した。

皮膚局所反応は5%SKA-01クリームで12例15件、プラセボで9例10件が確認された。5%SKA-01クリームでは蒼白 12 件（軽度：4 件、中等度：5 件、重度：3 件）、軽度の紅斑 1 件、中等度の浮腫 1 件、中等度のそう痒感 1 件が観察された。プラセボでは蒼白 8 件（軽度：5 件、中等度：2 件、重度：1 件）、軽度のそう痒感 1 件、軽度の熱感 1 件が観察された。蒼白は両群において最も頻度の高い有害事象であった。5%SKA-01 クリームとプラセボにおける皮膚局所反応の発現率に有意差は認められなかった。

発現した皮膚局所反応の多くは軽度又は中等度であり、レーザー照射を実施する上で影響はなかった。

表 2.7.6.2.26-5 皮膚局所反応の発現頻度

＜報告書番号：EM[redacted]01＞（5.3.5.1.3 Table 7 の改変）

治験薬	皮膚局所反応				
	蒼白	紅斑	浮腫	そう痒感	熱感
SKA-01 (n=23)	12 件	1 件	1 件	1 件	0 件
プラセボ (n=23)	8 件	0 件	0 件	1 件	1 件

2.7.6.2.26.5 結論

単純性血管腫患者（4～74 歳）を対象にレーザー照射部位（5～25 cm^2）へ 5%SKA-01 クリーム又はプラセボを 60 分間以上密封塗布し、レーザー照射時の有効性を評価した結果、被験者による VAS 評価において 5%SKA-01 クリームで有意な局所麻酔効果が認められた。

皮膚局所反応として、蒼白が高頻度で発現したが、5%SKA-01 クリームとプラセボで有意差は認められなかった。皮膚局所反応の多くは軽度又は中等度であり、レーザー照射を実施する上で影響はなかった。

単純性血管腫患者（4～74 歳）のレーザー照射における 5%SKA-01 クリームの有効性と安全性が確認された。

2.7.6.2.27 単純性血管腫小児患者のレーザー治療における自己対照比較臨床試験（報告書番号：3-EML-06）：参考資料 ····· 5.3.5.1.4

単純性血管腫小児患者を対象にレーザー治療における 5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果を検討するために本試験を計画した。

本試験の概略を**表 2.7.6.2.27-1** に示した。

表 2.7.6.2.27-1 試験の概略＜報告書番号：3-EML-06＞

項　　目	内　　容
治験の標題	単純性血管腫小児患者のレーザー治療時における 5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果及び安全性の検討
識別番号	試験番号：3-EML-06、報告書番号：3-EML-06
治験の目的	単純性血管腫患者を対象に 5%SKA-01 クリームによるレーザー治療時の局所麻酔効果及び安全性を自己対照により検討した。
治験の種類	ランダム化二重盲検自己対照試験
対　　象	単純性血管腫小児患者
被 験 者 数	目標症例数：72 例、実施症例数：74 例（ただし 1 例重複症例あり）
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ・ 男性又は初経前の女性 ・ ASA 分類が 1 の者 ・ 5～16 歳の者 ・ Skin Type がⅠ、Ⅱ又はⅢの者 ・ 6×7 cm の密封塗布が 3 箇所､重ならずにできる程度の大きさの単純性血管腫を有する者 ・ 色素レーザー治療を予定している者 ・ 他のレーザー治療（アルゴンレーザーなど）を受けていない者 ・ 治験薬塗布前 24 時間以内に鎮痛薬を使用していない者 除外基準： ・ 年齢が 5 歳未満又は 16 歳を超える者 ・ 他の治験に参加中の者 ・ ASA 分類が 1 以外の者 ・ ヘモグロビン M 病又はシトクロム b5 還元酵素の先天的な欠乏などのメトヘモグロビン血症である者 ・ 以下の薬剤を使用している者 1) 抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬 2) 治験薬塗布前 3 日間のアスピリン又はアセトアミノフェンの使用 3) 消炎薬(非ステロイド性の消炎薬) 4) 他の鎮痛薬 5) 向精神薬

項　　目	内　　容
	6) アルコールを含む薬剤（風邪薬など） 7) ダプソン 8) スルホンアミド 9) 亜硝酸薬、硝酸薬 10) アニリン染料 11) アセトアニリド、フェナセチン ・ 治験薬塗布前 24 時間以内に鎮痛薬の投与を受けた者 ・ 精神神経疾患を有している者 ・ 親又は法的代理人の同意が得られていない者 ・ Skin Type がⅣ、Ⅴ又はⅥの者 ・ 577 nm のレーザー照射に対して過敏症を示したことのある者 ・ 目の周りの単純性血管腫が治療対象となる者 ・ その他、治験担当医師が不適当と判断した者
治験薬及び投与方法	治験薬：5%SKA-01 クリーム、プラセボ 投与方法： レーザー照射予定部位（顔、頚部、肩、胸、腕、手）のうち、同一部位から 3 箇所（各々 1 cm^2）を試験部位として選択し、その内 2 箇所は 5%SKA-01 クリーム及びプラセボ（各 2.5 g）を 1 時間密封塗布した。残り 1 箇所は無処置とした。
観察項目／スケジュール	レーザー照射： ・ 治験薬除去後、各試験部位に 1 秒間隔で 5 回レーザー照射を実施し、有効性を評価した。3 箇所のレーザー照射は 5 分間隔で実施した。 有効性： ・ レーザー照射時の痛みを被験者、実施者及び観察者が VAS で評価した（VAS：0～100 mm）。 安全性： ・ 有害事象の有無及び程度を評価した。 ・ 治験薬除去後の皮膚局所反応及びレーザー照射後の皮膚局所反応を評価した。
評価項目	有効性： ・ 被験者による局所麻酔効果の評価（VAS） ・ 実施者による局所麻酔効果の評価（VAS） ・ 観察者による局所麻酔効果の評価（VAS） 安全性： ・ 有害事象の有無 ・ 皮膚局所反応
統計解析手法	有効性： 主要評価変数は被験者による VAS 評価とし、5%SKA-01 群、プラセボ群、無処置群の比較をノンパラメトリックな統計手法で行った。 安全性：

項　　目	内　　容
	安全性の評価項目について、記述的手法によりデータを要約した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]（米国）
治験実施期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月
公表文献	なし

2.7.6.2.27.1　症例の内訳

本試験には単純性血管腫小児患者 74 例が組み入れられた。

パニック発作によるレーザー照射未実施 1 例及び同一被験者による重複症例 1 例を除いた 72 例を有効性解析対象とした。また、安全性解析対象は 73 例とした。本試験の症例の内訳を**表 2.7.6.2.6-1** に示した。

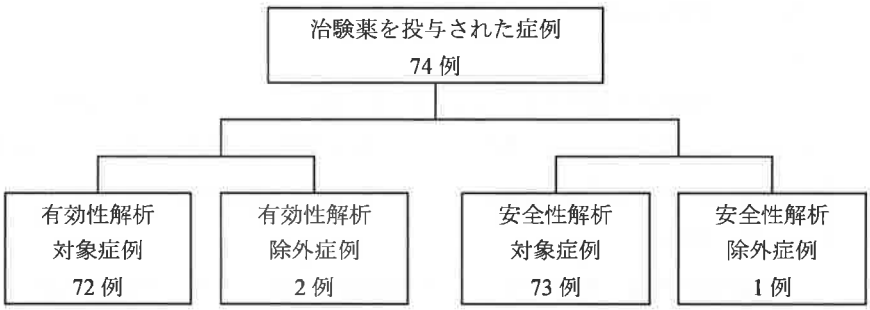


図 2.7.6.2.27-1　症例の内訳＜報告書番号：3-EML-06＞

2.7.6.2.27.2　被験者背景

本試験における被験者背景を**表 2.7.6.2.27-2** に示した。

表 2.7.6.2.27-2　被験者背景＜報告書番号：3-EML-06＞

(5.3.5.1.4　Table 1 の改変)

項目		内訳
性別		男性 35 例、女性 37 例
年齢	平均（範囲）	10.4 歳（5～16 歳）
身長	範囲	96.5～190.5 cm
体重	範囲	17.24～114.76 kg

2.7.6.2.27.3　有効性の結果

レーザー照射時の被験者、実施者及び観察者による VAS 評価の結果を**表 2.7.6.2.27-3** に示した。

いずれの評価者においても 5%SKA-01 クリームの VAS 値が最も低く、5%SKA-01 クリームはプ

ラセボ及び無処置に比べて有意な局所麻酔効果が認められた。

表 2.7.6.2.27-3 レーザー照射時の被験者、実施者及び観察者による VAS 評価
＜報告書番号：3-EML-06＞（5.3.5.1.4 Table 9～Table 11 の改変）

治験薬	被験者		実施者		観察者	
	平均±SD	*P* 値	平均±SD	*P* 値	平均±SD	*P* 値
SKA-01	10.9±21.4 mm	*P*<0.0001※1	6.7±13.8 mm	*P*<0.0001※1	7.0±15.6 mm	*P*<0.0001※1
無処置	38.4±28.1 mm	*P*<0.005※1	28.4±26.2 mm	*P*<0.005※1	31.7±26.4 mm	*P*<0.005※1
プラセボ	31.9±25.6 mm	－	20.6±23.3 mm	－	23.6±23.2 mm	－
SKA-01	10.9±21.4 mm	*P*<0.0001※2	6.7±13.8 mm	*P*<0.0001※2	7.0±15.6 mm	*P*<0.0001※2
プラセボ	31.9±25.6 mm		20.6±23.3 mm		23.6±23.2 mm	
無処置	38.4±28.1 mm		28.4±26.2 mm		31.7±26.4 mm	

※1：プラセボとの符号検定、※2：Friedman 検定

2.7.6.2.27.4 安全性の結果

皮膚局所反応について、軽度な蒼白が 2 例 4 件（SKA-01：2 例 2 件、プラセボ：2 例 2 件）確認された。いずれも軽度であり、回復を確認した。

重度のパニック発作が 1 例 1 件観察され、本症例はレーザー照射前に試験を中止した。無処置で回復し、治験薬との因果関係は「関連なし」であり、レーザー照射を予測してパニック発作が生じたと判断された。

2.7.6.2.27.5 結論

単純性血管腫小児患者（5～16 歳）を対象にレーザー照射部位（顔面、体幹及び四肢から同一部位 3 箇所、各 1 cm^2）へ 5%SKA-01 クリーム及びプラセボ 2.5 g を 1 時間密封塗布した。残り 1 箇所は無処置とした。有効性評価の結果、被験者、実施者及び観察者のいずれにおいても 5%SKA-01 クリームはプラセボ及び無処置に比べて有意な局所麻酔効果が認められた。

皮膚局所反応として、蒼白が 2 例 4 件で発現したが、いずれも軽度であり一過性であった。

単純性血管腫小児患者（5～16 歳）のレーザー照射における 5%SKA-01 クリームの有効性と安全性が確認された。

2.7.6.2.28 単純性血管腫小児患者のレーザー治療における塗布時間の検討試験（報告書番号：051-16）：参考資料 ····· 5.3.5.1.5

単純性血管腫小児患者を対象にレーザー治療における 5%SKA-01 クリームの塗布時間を検討するために本試験を計画した。

本試験の概略を**表 2.7.6.2.28-1** に示した。

表 2.7.6.2.28-1 試験の概略＜報告書番号：051-16＞

項　　目	内　　容
治験の標題	単純性血管腫小児患者のレーザー治療における 5%SKA-01 クリームの塗布時間の検討試験
識別番号	試験番号：051-16、報告書番号：051-16
治験の目的	単純性血管腫小児患者のレーザー治療において、5%SKA-01 クリーム顔面塗布時の至適塗布時間を検討した。
治験の種類	多施設共同ランダム化オープン並行群間比較試験
対　　象	単純性血管腫小児患者
被 験 者 数	目標症例数：80 例、実施症例数：74 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ・ 5～16 歳の者 ・ 単純性血管腫に対するレーザー治療を 3 回以上予定している者 ・ VRS 評価の理解テストを合格した者 ・ 両親から文書にて同意取得した者 除外基準： ・ レーザー治療の経験がある者 ・ アミド型局所麻酔薬に対する過敏症の既往歴又はその疑いがある者
治験薬及び投与方法	治験薬：5%SKA-01 クリーム 投与方法： 被験者を塗布時間の異なる 3 群（60 分間、90 分間又は 120 分間）に無作為に割付け、顔面（眼窩及び口唇周辺を除く）のレーザー照射予定部位へ 5%SKA-01 クリームを定められた時間密封塗布した。塗布量は 10 cm^2 あたり 1～2 g とした。被験者は 4～12 週の間隔で 3 回来院し、来院毎に同一の時間密封塗布した。
観察項目／スケジュール	スケジュール： ・ 被験者は 3 回来院し、レーザー治療を受けた。3 回とも有効性及び安全性を評価した。 有効性： ・ レーザー照射時の痛みを被験者が VRS で評価した（VRS：4 段階）。 ・ レーザー照射時の痛みを観察者が VRS で評価した（VRS：4 段階）。 安全性：

項　　目	内　　容
	・ 有害事象の有無及び程度を評価した。 ・ 治験薬塗布部位の皮膚感覚（そう痒感、灼熱感等）を被験者が 4 段階（なし、軽度、中等度、重度）で評価した。 ・ 治験薬塗布部位の皮膚局所反応（蒼白、紅斑、浮腫等）を観察者が 4 段階（なし、軽度、中等度、重度）で評価した。
評価項目	有効性： ・ 被験者による局所麻酔効果の評価（VRS） ・ 医師による局所麻酔効果の評価（VRS） 安全性： ・ 有害事象の有無 ・ 皮膚感覚及び皮膚局所反応
統計解析手法	カイ二乗検定、Cochran-Mantel-Haentzel 検定、Wilcoxon 順位和検定
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]（カナダ）　他．計 3 施設
治験実施期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月
公表文献	なし

2.7.6.2.28.1　症例の内訳

本試験には単純性血管腫小児患者 75 例が組み入れられた。1 例で両親から同意取得できず治験薬が投与されなかったため、74 例が有効性及び安全性の解析対象症例となった。

主解析の All Patient Treated（APT）解析対象は計 74 例であった。Per Protocol（PP）解析対象は脱落 23 例、顔面以外への塗布 1 例、全身麻酔薬を受けた 1 例、レーザー治療を未実施 1 例及び 3 回目の来院で既に治癒していた 4 例を除いた計 47 例であった。

本試験の症例の内訳を**図 2.7.6.2.28-1** に示した。

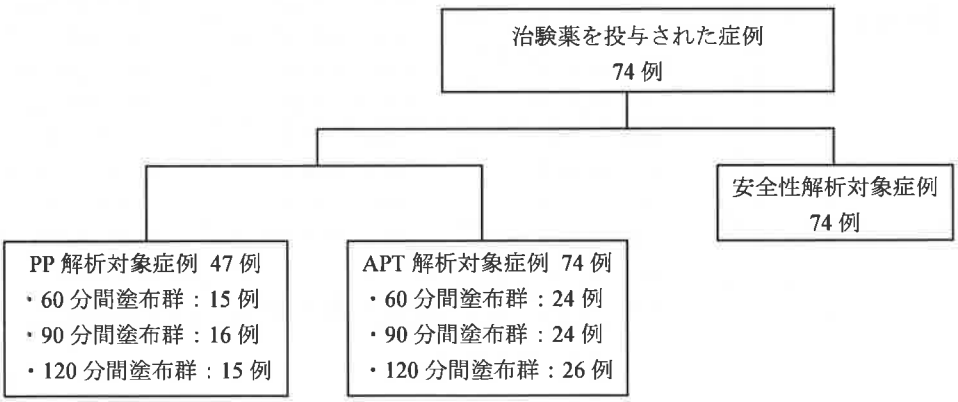


図 2.7.6.2.28-1　症例の内訳＜報告書番号：051-16＞

2.7.6.2.28.2 被験者背景

本試験で治験薬が投与された 74 例の被験者背景を**表 2.7.6.2.28-2** に、塗布量・塗布面積・塗布時間を**表 2.7.6.2.28-3** に示した。

表 2.7.6.2.28-2 被験者背景＜報告書番号：051-16＞

（5.3.5.1.5 Table 1、Table 2 の改変）

項目		60 分間塗布群 （n=24）	90 分間塗布群 （n=24）	120 分間塗布群 （n=26）
性別		男性 7 例、女性 17 例	男性 16 例、女性 8 例	男性 9 例、女性 17 例
年齢	平均±SD （範囲）	10.33±2.94 歳 （5.00～15.00 歳）	10.33±2.66 歳 （7.00～15.00 歳）	9.88±3.15 歳 （4.00～15.00 歳）
体重	平均±SD （範囲）	37.09±11.49 kg※ （16.00～55.00 kg）	42.58±16.88 kg （22.00～80.00 kg）	39.00±13.89 kg （17.00～70.00 kg）
皮膚アレルギー歴		なし 20 例、あり 4 例	なし 20 例、あり 4 例	なし 26 例、あり 0 例

※：n=22

表 2.7.6.2.28-3 塗布量・塗布面積・塗布時間＜報告書番号：051-16＞

（5.3.5.1.5 Table 4、Table 6、Table 7 の改変）

項目	Visit	60 分間塗布群		90 分間塗布群		120 分間塗布群	
		例数	平均±SD （最小～最大）	例数	平均±SD （最小～最大）	例数	平均±SD （最小～最大）
塗布量	1	19	2.3±1.1 g （0.6～4.1 g）	20	2.2±0.9 g （0.6～3.7 g）	21	2.9±1.9 g （1.0～8.1 g）
	2	16	2.9±2.0 g （1.0～7.8 g）	15	3.5±1.9 g （1.3～8.5 g）	19	4.2±4.9 g （0.9～22.8 g）
	3	13	2.8±2.3 g （0.7～10.0 g）	13	4.6±3.9 g （1.5～13.3 g）	15	3.7±3.8 g （0.2～14.3 g）
塗布面積	1	24	16.8±14.7 cm^2 （1.0～56.0 cm^2）	24	16.5±13.9 cm^2 （1.0～65.0 cm^2）	26	16.9±11.4 cm^2 （1.0～40.0 cm^2）
	2	20	19.8±16.6 （2.0～54.0 cm^2）	18	24.5±22.7 cm^2 （3.0～79.0 cm^2）	22	28.5±26.5 cm^2 （3.0～125.0 cm^2）
	3	15	20.6±15.7 cm^2 （1.0～45.0 cm^2）	16	25.6±36.1 cm^2 （2.0～140.0 cm^2）	17	25.5±24.6 cm^2 （2.0～105.0 cm^2）
塗布時間	1	24	60.4±1.4 分 （60.0～65.0 分）	23	90.0±0.0 分 （90.0～90.0 分）	26	120.2±1.0 分 （120.0～125.0 分）
	2	20	60.5±2.2 分 （60.0～70.0 分）	18	90.3±1.2 分 （90.0～95.0 分）	22	120.2±1.1 分 （120.0～125.0 分）
	3	15	60.3±1.3 分 （60.0～65.0 分）	17	90.2±1.3 分 （88.0～95.0 分）	17	119.7±1.2 分 （115.0～120.0 分）

2.7.6.2.28.3 有効性の結果

被験者及び観察者による VRS 評価の結果を**表 2.7.6.2.28-4** に示した。

各塗布時間群において、Visit 間の被験者及び観察者による VRS 評価結果に有意差は認められなかった（Cochran-Mantel- Haentzel 検定）。また、Visit 1 において塗布時間群間の被験者及び観察者による VRS 評価結果も有意差は認められなかった（Cochran-Mantel-Haentzel 検定）。また、Visit 1～3 の被験者及び観察者による VRS 評価結果を用いて Wilcoxon 順位和検定にて同様に比較したが、塗布時間群間に有意差は認められなかった。

以上より、60 分間、90 分間及び 120 分間の塗布時間では局所麻酔効果には差がないことが確認された。

表 2.7.6.2.28-4 被験者及び観察者による VRS 評価

＜報告書番号：051-16＞（5.3.5.1.5 Table 6～Table 8 の改変）

塗布時間	Visit	例数	被験者による VRS 評価		観察者による VRS 評価	
			痛くない/少し痛い	痛い/すごく痛い※	痛くない/少し痛い	痛い/すごく痛い※
60 分間群	1	24	14	10（41.6%）	20	4（16.6%）
	2	20	11	9（45.0%）	17	3（15.0%）
	3	15	10	5（33.3%）	13	2（13.3%）
90 分間群	1	23	14	9（39.1%）	16	7（30.4%）
	2	18	9	9（50.0%）	13	5（27.7%）
	3	16	9	7（43.8%）	11	5（31.3%）
120 分間群	1	26	14	12（46.2%）	20	6（23.1%）
	2	21	8	13（61.9%）	14	7（33.3%）
	3	17	9	8（47.1%）	13	4（23.5%）

※：合計人数に対する割合（%）を示した

2.7.6.2.28.4 安全性の結果

治験薬塗布部位の皮膚局所反応及び皮膚感覚の発現頻度を**表 2.7.6.2.28-5** に示した。

皮膚局所反応（蒼白、紅斑、浮腫）について、蒼白 4 例及び紅斑 1 例が中等度と評価された。重度として評価された皮膚局所反応はなかった。

皮膚感覚（灼熱感、冷感、局所冷感、そう痒感、ピリピリ感）について、そう痒感 5 例及び灼熱感 4 例が中等度、そう痒感 2 例及び灼熱感 1 例が重度と評価された。

皮膚局所反応及び皮膚感覚の発現数は、塗布時間及び治療回数に関係なくほぼ均一に分布していた。これらの有害事象はほとんどが一過性であり、臨床的に問題はなかった。

重篤な有害事象は発現しなかった。全身性の有害事象として、120 分間塗布群の Visit 1 で局所冷感に伴うヒステリー、60 分間塗布群の Visit 2 でピリピリ感に伴う頭痛が報告されたが、治験を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.6.2.28-5 皮膚局所反応及び皮膚感覚の発現頻度

＜報告書番号：051-16＞（5.3.5.1.5 Table 12、Table 13 の改変）

Visit	塗布時間 / 有害事象	60 分間塗布群			90 分間塗布群			120 分間塗布群		
		軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
1	蒼白	14	1	0	11	0	0	8	2	0
	紅斑	2	0	0	2	0	0	0	1	0
	灼熱感	1	0	0	1	0	0	1	0	1
	冷感※1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	局所冷感※2	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	そう痒感	3	3	0	5	0	0	5	1	1
	刺痛	0	0	0	1	0	0	0	0	0
2	蒼白	9	1	0	5	0	0	11	0	0
	紅斑	3	0	0	2	0	0	4	0	0
	灼熱感	2	0	0	1	0	0	2	2	0
	そう痒感	5	1	0	2	0	1	5	0	0
3	蒼白	4	0	0	5	0	0	5	0	0
	紅斑	2	0	0	3	0	0	2	0	0
	灼熱感	0	0	0	0	1	0	2	1	0
	そう痒感	1	0	0	3	0	0	4	0	0
	刺痛	0	0	0	1	0	0	0	0	0

※1：Cold Feeling、※2：Coldness Local

2.7.6.2.28.5 結論

単純性血管腫小児患者（4～15 歳）を対象にレーザー照射部位（1～140 cm^2）へ 5%SKA-01 クリームを定められた時間（60 分間、90 分間、120 分間）密封塗布し、レーザー照射時の有効性を評価した結果、塗布時間の違いにおいて局所麻酔効果に有意差は認められなかった。5%SKA-01 クリームは 60 分間塗布でも 90 分間及び 120 分間塗布と同程度の局所麻酔効果が確認された。

安全性の評価において、皮膚局所反応及び皮膚感覚は塗布時間及び治療回数に関係なくほぼ均一に分布していた。いずれも一過性であり、臨床的に問題はなかった。

単純性血管腫小児患者（4～15 歳）のレーザー照射において、5%SKA-01 クリームの 60 分間塗布は十分な有効性と安全性が確認された。

2.7.6.2.29 硬膜外麻酔予定の女性を対象にした比較臨床試験（報告書番号：051-45）：参考資料 ……5.3.5.1.7

硬膜外麻酔予定の女性を対象に 5%SKA-01 クリームによる硬膜外穿刺時の局所麻酔効果を検討するために本試験を計画した。

本試験の概略を**表 2.7.6.2.29-1** に示した。

表 2.7.6.2.29-1 試験の概略＜報告書番号：051-45＞

項　　目	内　　容
治験の標題	硬膜外穿刺における 5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果の検討
識別番号	試験番号：051-45、報告書番号：051-45
治験の目的	硬膜外麻酔予定の女性を対象に硬膜外穿刺における 5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果を検討した。
治験の種類	ランダム化二重盲検並行群間比較試験
対　　象	硬膜外麻酔予定の帝王切開を受ける女性
被 験 者 数	実施症例数：103 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ・ 女性 ・ 18 歳以上の者 ・ 待機的手術により帝王切開を受ける者又は硬膜外麻酔下で卵管結紮を受ける者 ・ VAS 評価について理解した者 ・ 文書にて同意取得した者 除外基準： ・ 妊娠時の硬膜外穿刺又は浸潤麻酔へ本剤の使用経験がある者 ・ アミド型局所麻酔薬に対してアレルギー又は過敏症等の既往歴がある者 ・ 硬膜外穿刺前 12 時間以内に鎮痛薬又は鎮静薬を使用した者 ・ 治験薬塗布部位に活動期の皮膚炎又は開放創がある者 ・ プロトコールに従うことが難しいと予測される者 ・ 2 週間以内に他の治験に参加した者
治験薬及び投与方法	治験薬：5%SKA-01 クリーム、プラセボ 投与方法： 硬膜外穿刺予定部位に治験薬 2.5 g を 60～90 分間密封塗布した。治験薬除去後、皮下浸潤麻酔として生理食塩水又はリドカイン注射液を投与した。その後、深部浸潤麻酔として生理食塩水又はリドカイン注射液を投与した。皮下及び深部浸潤麻酔における投与量は全量で 4 mL とした。
観察項目／スケジュール	実施手順： ・ 治験薬除去後、皮下浸潤麻酔（生理食塩水又はリドカイン注射液）及び深部浸潤麻酔（生理食塩水又はリドカイン注射液）を実施した。皮下浸潤麻酔は表皮下、

項　　目	内　　容
	深部浸潤麻酔は真皮下に実施した。浸潤麻酔後、硬膜外麻酔として L2-3 又は L3-4 の部位に硬膜外穿刺を行った。 ・ 本試験は下記の 3 群（治験薬/皮下浸潤麻酔/深部浸潤麻酔）に分けて実施した。 ① SKA-01／生食／生食群 ② SKA-01／生食／リドカイン群 ③ プラセボ／リドカイン／リドカイン群 針の種類： ・ 皮下浸潤麻酔では 27G、深部浸潤麻酔では 22G、硬膜外麻酔では 18G を用いた。 有効性： ・ 皮下浸潤麻酔時の痛みを被験者及び観察者が VAS で評価した（VAS：0～100 mm）。 ・ 深部浸潤麻酔時の痛みを被験者及び観察者が VAS で評価した（VAS：0～100 mm）。 ・ 硬膜外穿刺時の痛みを被験者及び観察者が VAS で評価した（VAS：0～100 mm）※。 ・ 穿刺手技の容易さを実施者が 4 段階評価した。 ※：硬膜外穿刺時に限り、被験者又は観察者が痛みに耐えられないと判断した場合にリドカイン注射液を追加投与した。この場合、VAS 評価は 101 mm として扱った。 安全性： ・ 有害事象の有無及び程度を評価した。
評価項目	有効性： ＜主要評価項目＞ ・ 被験者及び観察者による硬膜外穿刺時の局所麻酔効果の評価（VAS） ＜副次評価項目＞ ・ 被験者及び観察者による皮下浸潤麻酔時の局所麻酔効果の評価（VAS） ・ 被験者及び観察者による深部浸潤麻酔時の局所麻酔効果の評価（VAS） ・ 実施者による穿刺手技の容易さの評価 安全性： ・ 有害事象の評価
統計解析手法	分散分析、Fisher 直接確率法
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]（カナダ）
治験実施期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月
公表文献	なし

2.7.6.2.29.1 症例の内訳

本試験には 103 例が組み入れられた。103 例全例で治験薬が投与され、3 例が途中で中断となった。All Patient Treated（APT）解析対象は 100 例とし、中断となった 3 例は APT 解析から除外した。

本試験の症例の内訳を**図 2.7.6.2.29-1** に示した。

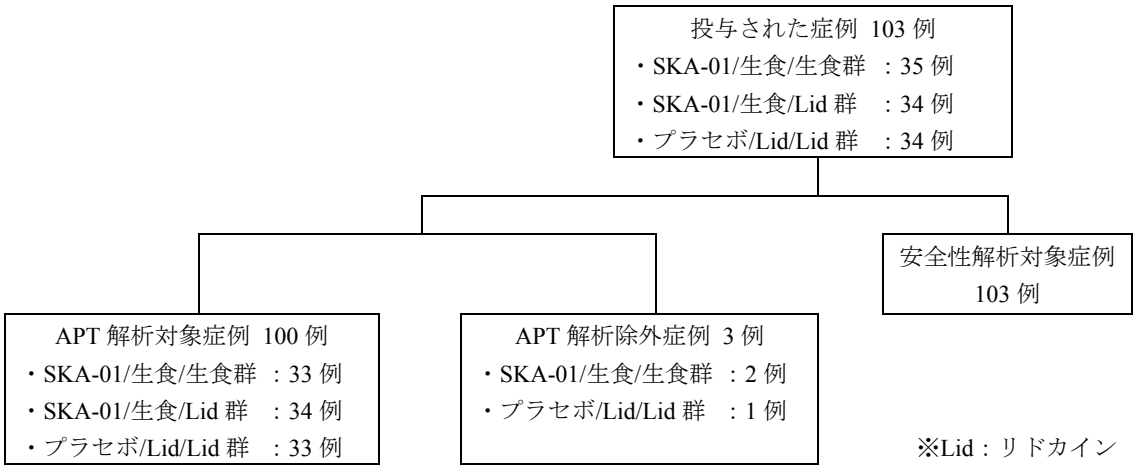


図 2.7.6.2.29-1 症例の内訳＜報告書番号：051-45＞
（5.3.5.1.7 Figure 1 の改変）

2.7.6.2.29.2 被験者背景

本試験の解析対象症例である 100 例の被験者背景を**表 2.7.6.2.29-2** に示した。

表 2.7.6.2.29-2 被験者背景
＜報告書番号：051-45＞（5.3.5.1.7 Table 1 及び Table3 の改変）

項目		SKA-01/生食/生食群 (n=33)	SKA-01/生食/Lid 群 (n=34)	プラセボ/Lid/Lid 群 (n=33)	合計 (n=100)
人種	Caucasian	33 例	33 例	32 例	98 例
	Negroid	0 例	0 例	1 例	1 例
	Other	0 例	1 例	0 例	1 例
年齢	平均±SD （範囲）	31.7±4.7 歳 （22~41 歳）	31.4±5.5 歳 （19~43 歳）	30.9±4.2 歳 （22~39 歳）	31.3±4.8 歳 （19~43 歳）
体重	平均±SD （範囲）	80.8±15.2 kg※ （55~127 kg）	82.1±12.9 kg （63~116 kg）	87.7±14.9 kg （61~121 kg）	83.5±14.5 kg （55~127 kg）
塗布時間	平均±SD （範囲）	67.9±7.9 分 （60~86 分）	69.7±8.5 分 （58~90 分）	67.5±7.0 分 （60~85 分）	68.4±7.8 分 （58~90 分）

※：体重不明 1 例を除く

2.7.6.2.29.3 有効性の結果

各穿刺時の被験者による VAS 評価の結果を**表 2.7.6.2.29-3** に、観察者による VAS 評価を**表 2.7.6.2.29-4** に示した。

皮下浸潤麻酔穿刺時の被験者による VAS 評価において、SKA-01／生食／生食群及び SKA-01／生食／リドカイン群はプラセボ／リドカイン／リドカイン群に比べて有意に高い局所麻酔効果が認められた（分散分析）。

深部浸潤麻酔時の被験者及び観察者による VAS 評価では有意差は認められなかった（分散分析）。

硬膜外麻酔穿刺時の被験者及び観察者による VAS 評価において、SKA-01／生食／リドカイン群は SKA-01／生食／生食群に比べて有意に高い局所麻酔効果が認められた（分散分析；*P*=0.02 及び 0.04）。

表 2.7.6.2.29-3 各穿刺時の被験者による VAS 評価

＜報告書番号：051-45＞（5.3.5.1.7 Table 6、Appendix Table 6 及び Table 10 の改変）

治験薬	被験者による VAS 評価 平均±SD（範囲）		
	皮下浸潤麻酔 穿刺時	深部浸潤麻酔 穿刺時	硬膜外麻酔 穿刺時
SKA-01/生食/生食 （n=33）	6.7±7.7 mm （0～31 mm）	25.8±25.9 mm （0～98 mm）	44.9±42.7 mm （0～101 mm）
SKA-01/生食/Lid （n=34）	5.4±8.2 mm （0～31 mm）	18.5±20.3 mm （0～62 mm）	22.4±36.2 mm※1 （0～101 mm）
プラセボ/Lid/Lid （n=33）	18.2±18.5 mm （0～84 mm）	18.5±21.6 mm （0～81）	25.0±37.8 mm※2 （0～101 mm）

※1：n=33、※2：n=32

表 2.7.6.2.29-4 各穿刺時の観察者による VAS 評価

＜報告書番号：051-45＞（5.3.5.1.7 Appendix Table 8、Table 12 及び Table 14 の改変）

治験薬	観察者による VAS 評価 平均±SD（範囲）		
	皮下浸潤麻酔 穿刺時	深部浸潤麻酔 穿刺時	硬膜外麻酔 穿刺時
SKA-01/生食/生食 （n=33）	11.0±16.7 mm （0～64 mm）	22.2±19.3 mm （0～64 mm）	40.8±42.8 mm （0～101 mm）
SKA-01/生食/Lid （n=34）	5.5±6.5 mm （0～21 mm）	14.5±12.7 mm （0～41 mm）	21.8±32.5 mm※1 （0～101 mm）
プラセボ/Lid/Lid （n=33）	12.5±15.9 mm （0～57 mm）	16.6±20.0 mm （0～71）	25.0±36.3 mm※2 （0～101 mm）

※1：n=33、※2：n=32

穿刺手技の容易さを穿刺実施者が 4 段階評価した結果を**表 2.7.6.2.29-5** に示した。SKA-01／生食／リドカイン群は SKA-01／生食／生食群に比べて、穿刺手技が有意に容易であることが認められた（Fisher 直接確率法；*P*=0.05）。

表 2.7.6.2.29-5 実施者による穿刺手技の容易さの評価

＜報告書番号：051-45＞（5.3.5.1.7 Appendix Table 16 の改変）

治験薬	実施者による 4 段階評価			
	Excellent	Good	Fair	Poor
SKA-01/生食/生食（n=33）	12 例	11 例	6 例	4 例
SKA-01/生食/Lid（n=34）	20 例	9 例	2 例	2 例
プラセボ/Lid/Lid（n=33）	19 例	6 例	5 例	3 例

2.7.6.2.29.4 安全性の結果

皮膚局所反応の発現頻度を**表 2.7.6.2.29-6** に示した。皮膚局所反応は治験薬除去直後に評価した。

皮膚局所反応として、5%SKA-01 クリームで適用部位蒼白 53 例（軽度：52 例、中等度：1 例）、軽度な立毛 2 例、軽度なピリピリ感 2 例が観察され、プラセボでは軽度な適用部位蒼白 13 例、軽度な適用部位紅斑 1 例、軽度な立毛 1 例が観察された。5%SKA-01 クリームで適用部位蒼白の発現が多かったが、いずれも一過性であり、臨床的にも問題はなかった。

重篤な有害事象が 2 例（SKA-01／生食／リドカイン群：1 例、プラセボ／リドカイン／リドカイン群：1 例）で報告されたが、いずれも出産によるものであった。

表 2.7.6.2.29-6 皮膚局所反応の発現頻度

＜報告書番号：051-45＞（5.3.5.1.7 Table 10 及び Table 11 の改変）

治験薬	皮膚局所反応			
	適用部位紅斑	適用部位蒼白	立毛	ピリピリ感
SKA-01/生食/生食（n=35）	0 例	28 例	0 例	1 例
SKA-01/生食/Lid（n=34）	0 例	25 例	2 例	1 例
プラセボ/Lid/Lid（n=34）	1 例	13 例	1 例	0 例

2.7.6.2.29.5 結論

硬膜外麻酔予定の女性を対象に穿刺予定部位へ 5%SKA-01 クリーム又はプラセボを 2.5 g を 60～90 分間密封塗布し、皮下浸潤麻酔（生理食塩水又はリドカイン）、深部浸潤麻酔（生理食塩水又はリドカイン）及び硬膜外麻酔を実施し、各穿刺時の有効性を評価した。

皮下浸潤麻酔時において、被験者による VAS 評価から 5%SKA-01 クリームでプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた。

硬膜外穿刺時において、被験者及び観察所による VAS 評価から 5%SKA-01 クリームと深部浸潤麻酔（リドカイン）の組み合わせで 5%SKA-01 クリーム単独よりも有意な局所麻酔効果が認められた。

安全性を評価した結果、5%SKA-01 クリームで適用部位蒼白が多く発現したが、いずれも一過性であり、臨床的にも問題はなかった。

2.7.6.2.30 成人（Skin Type 別）の静脈穿刺における比較臨床試験（報告書番号：■-EML-16）：参考資料 ····· 5.3.5.1.8

成人を対象に 5%SKA-01 クリームによる静脈穿刺時における Skin Type 別の局所麻酔効果を検討するために本試験を計画した。

本試験の概略を**表 2.7.6.2.30-1** に示した。

表 2.7.6.2.30-1 試験の概略＜報告書番号：■-EML-16＞

項　目	内　容
治験の標題	成人（Skin Type 別）の静脈穿刺時における 5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果の検討
識別番号	試験番号：■-EML-16、報告書番号：■-EML-16
治験の目的	成人（Skin Type 別）を対象に塗布時間別に 5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果を検討した。
治験の種類	ランダム化二重盲検プラセボ対照試験
対　象	成人
被験者数	実施症例数：180 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ・ 18～65 歳の者 ・ ASA 分類 1 の者 ・ 穿刺予定部位が正常な者 ・ 同意取得した者 除外基準： ・ 妊娠中の者 ・ 治験参加後 2 週間以内の者 ・ 先天性又は特発性のメトヘモグロビン血症の者 ・ 向精神薬（麻薬性鎮痛薬を含む）を 3 日以内に使用した者 ・ アルコール摂取又はアルコールを含む薬剤を 12 時間以内に使用した者 ・ 精神、神経又は視覚に障害があり、局所麻酔効果を適切に評価できない者 ・ アミド型局所麻酔薬に対してアレルギーがある者 ・ 本治験に参加した者 ・ 医師が本治験の被験者として不適格と判断した者 ・ 静脈採血の実施が難しい者
治験薬及び投与方法	治験薬：5%SKA-01 クリーム、プラセボ 投与方法：左腕又は右腕の肘窩に 5%SKA-01 クリーム 2.5 g を塗布し、他方の肘窩にプラセボ 2.5 g を塗布し、定められた時間（60 分間、90 分間、120 分間）に従って密封塗布した。
観察項目／	ランダム化：

項　　目	内　　容
スケジュール	・ 被験者の一方の肘窩へ 5%SKA-01 クリーム、他方の肘窩へプラセボとなるよう治験薬をランダムに割り付けた。さらに性別及び Skin Type を考慮して塗布時間を 3 群（60 分間、90 分間、120 分間）に分け、被験者を各塗布時間へランダムに割り付けた。全ての被験者に 5%SKA-01 クリーム及びプラセボを投与した。 治験薬塗布及び VAS 評価手順： ・ 治験薬を最初に左肘窩へ塗布し、その後右肘窩へ別の治験薬を 5 分以内に塗布し、定められた時間（60 分間、90 分間、120 分間）密封塗布した。治験薬除去後、最初に左肘窩へ静脈穿刺を実施し、その後右肘窩へ静脈穿刺を 5 分以内に実施した。左肘窩の VAS 評価は右肘窩の静脈穿刺前に実施し、左肘窩と右肘窩の別々に評価した。 針の種類： ・ 21 G 有効性： ・ 左肘窩及び右肘窩における静脈穿刺時の痛みを被験者が VAS で評価した（VAS：0～100 mm）。 安全性： ・ 有害事象の有無及び程度を評価した。
評価項目	有効性： ・ 被験者による局所麻酔効果の評価（VAS） 安全性： ・ 有害事象の評価
統計解析手法	多変量解析、共分散分析
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]（米国）
治験実施期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月
公表文献	なし

2.7.6.2.30.1 症例の内訳

本試験には180例が組み入れられた。180例全例で治験薬が投与され、静脈穿刺が実施された。180例全例が解析対象として採用された。

本試験の症例の内訳を**図 2.7.6.2.30-1**に示した。

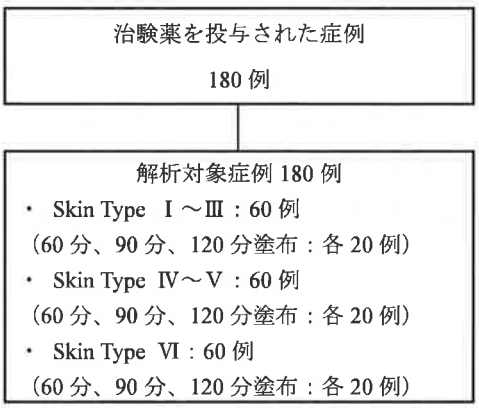


図 2.7.6.2.30-1 症例の内訳＜報告書番号：■-EML-16＞
（5.3.5.1.8 Table 9の改変）

2.7.6.2.30.2 被験者背景

本試験の解析対象症例である180例（男性90例、女性90例）の被験者背景を**表 2.7.6.2.30-2**に、塗布時間を**表 2.7.6.2.30-3**に示した。

表 2.7.6.2.30-2 被験者背景
＜報告書番号：■-EML-16＞（5.3.5.1.8 Table 3の改変）

Skin Type		Ⅰ～Ⅲ (n=60)	Ⅳ～Ⅴ (n=60)	Ⅵ (n=60)	合計 (n=180)
人種	Asian	3例 (5%)	7例 (12%)	0例 (0%)	10例 (6%)
	Black	0例 (0%)	12例 (20%)	59例 (98%)	71例 (39%)
	Caucasian	57例 (95%)	39例 (65%)	0例 (0%)	96例 (53%)
	Native American	0例 (0%)	2例 (3%)	1例 (2%)	3例 (2%)
年齢	平均±SD (範囲)	35.9±12.2歳 (18.4~62.1歳)	34.5±10.7歳 (18.1~56.0歳)	34.5±10.7歳 (18.8~59.9歳)	35.0±11.2歳 (18.1~62.1歳)
体重	平均±SD (範囲)	72.9±14.3 kg (50.0~117.3 kg)	67.8±13.1 kg (36.4~97.3 kg)	74.8±16.4 kg (52.4~118.8 kg)	71.9±14.9 kg (36.4~118.8 kg)

表 2.7.6.2.30-3 塗布時間＜報告書番号：■-EML-16＞（5.3.5.1.8 Table 5 の改変）

項目	60 分間塗布		90 分間塗布		120 分間塗布	
塗布部位	左肘窩 (n=60)	右肘窩 (n=60)	左肘窩 (n=60)	右肘窩 (n=60)	左肘窩 (n=60)	右肘窩 (n=60)
塗布時間	60.18±0.50 分	60.92±0.85 分	90.47±1.91 分	91.35±2.06 分	120.40±0.89 分	121.08±1.18 分

2.7.6.2.30.3 有効性の結果

静脈穿刺時の被験者による VAS 評価の結果を表 2.7.6.2.30-4 に示した。

被験者による VAS 評価において 5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた（多変量解析；P<0.0001）。また、Skin Type において 5%SKA-01 クリームの VAS 評価に有意差は認められなかったことから（多変量解析；P=0.7986）、5%SKA-01 クリームはいずれの Skin Type に対しても同程度な局所麻酔効果が認められた。同様に塗布時間においても 5%SKA-01 クリームの VAS 評価に有意差は認められず（多変量解析；P=0.9962）、60～120 分間の範囲では同程度の局所麻酔効果が認められた。性別においても有意差は認められなかった（多変量解析；P=0.5290）。

表 2.7.6.2.30-4 静脈穿刺時の被験者による VAS 評価
＜報告書番号：■-EML-16＞（5.3.5.1.8 Table 7 の改変）

項目		SKA-01 平均値±SD		プラセボ 平均値±SD	
全体		5.98±12.99 mm	(n=180)	30.07±26.08 mm	(n=180)
Skin Type	Ⅰ～Ⅲ	4.10±7.73 mm	(n=60)	29.88±23.74 mm	(n=60)
	Ⅳ～Ⅴ	6.35±14.84 mm	(n=60)	29.22±27.95 mm	(n=60)
	Ⅵ	7.48±15.04 mm	(n=60)	31.12±26.77 mm	(n=60)
塗布時間	60 分間	6.30±12.40 mm	(n=60)	30.23±25.95 mm	(n=60)
	90 分間	5.48±11.85 mm	(n=60)	29.63±25.83 mm	(n=60)
	120 分間	6.15±14.75 mm	(n=60)	30.35±26.87 mm	(n=60)
性別	男性	6.68±14.65 mm	(n=90)	29.72±26.11 mm	(n=90)
	女性	5.28±11.13 mm	(n=90)	30.42±26.19 mm	(n=90)

静脈穿刺時の被験者による VAS 評価（Skin type・塗布時間）の結果を表 2.7.6.2.30-5 に示した。

Skin Type 及び塗布時間の 2 要因について、プラセボの VAS 評価に対して有意な交互作用が認められ（共分散分析；P<0.0114）、5%SKA-01 クリームの VAS 評価に対しては交互作用が認められなかったことから（共分散分析；P=0.7029）、5%SKA-01 クリームは異なる Skin Type（Ⅰ～Ⅲ、Ⅳ～Ⅴ、Ⅵ）及び異なる塗布時間（60 分間、90 分間、120 分間）においても同程度の局所麻酔効果を示すことが認められた。

表 2.7.6.2.30-5 静脈穿刺時の被験者による VAS 評価（Skin type・塗布時間）
＜報告書番号：■-EML-16＞（5.3.5.1.8 Table 9 の改変）

Skin Type	塗布時間	VAS 平均値±SD			
		SKA-01		プラセボ	
Ⅰ～Ⅲ	60 分間	4.65±8.99 mm	(n=20)	21.05±22.23 mm	(n=20)
	90 分間	4.45±8.67 mm	(n=20)	38.85±25.78 mm	(n=20)
	120 分間	3.20±5.32 mm	(n=20)	29.75±20.61 mm	(n=20)
Ⅳ～Ⅴ	60 分間	5.30±9.45 mm	(n=20)	34.05±27.93 mm	(n=20)
	90 分間	4.40±9.08 mm	(n=20)	30.70±25.88 mm	(n=20)
	120 分間	9.35±22.30 mm	(n=20)	22.90±30.12 mm	(n=20)
Ⅵ	60 分間	8.95±17.20 mm	(n=20)	35.60±26.15 mm	(n=20)
	90 分間	7.60±16.47 mm	(n=20)	19.35±23.14 mm	(n=20)
	120 分間	5.90±11.40 mm	(n=20)	38.40±27.93 mm	(n=20)

2.7.6.2.30.4 安全性の結果

軽度のそう痒症 1 例（Skin Type：Ⅲ、塗布時間：90 分間）及び軽度の錯感覚 1 例（Skin Type：Ⅵ、塗布時間：60 分間）が観察された。いずれも回復を確認した。

2.7.6.2.30.5 結論

成人（Skin Type 別）を対象に右肘窩及び左肘窩へ 5%SKA-01 クリーム及びプラセボを 2.5 g ずつ塗布し、定められた時間（60 分間、90 分間、120 分間）密封塗布し、静脈穿刺時の有効性を評価した。被験者による VAS 評価において 5%SKA-01 クリームで有意な局所麻酔効果が認められた。また、5%SKA-01 クリームはいずれの Skin Type に対しても同程度な局所麻酔効果が認められ、60～120 分間の塗布時間の範囲では同程度の局所麻酔効果が認められた。

安全性を評価した結果、そう痒症及び錯感覚が認められたが、いずれも軽度であり、臨床的に問題はなかった。

全ての Skin Type に対して静脈穿刺時における 5%SKA-01 クリームの有効性と安全性が確認された。

2.7.6.2.31 血液透析患者の動静脈穿刺におけるリドカイン注射液との比較臨床試験（報告書番号：802-10AC041-1）：参考資料 ····· 5.3.5.1.9

静脈カテーテルを挿入する血液透析患者を対象に、5%SKA-01 クリーム及び 2%リドカイン注射液による動静脈穿刺時の局所麻酔効果を比較検討するために本試験を計画した。

本試験の概略を表 2.7.6.2.31-1 に示した。

表 2.7.6.2.31-1 試験の概略＜報告書番号：802-10AC041-1＞

項　目	内　容
治験の標題	血液透析患者の動静脈穿刺時における 5%SKA-01 クリーム及びリドカイン注射液の局所麻酔効果の比較検討
識別番号	試験番号：[redacted]-EM-05、報告書番号：802-10AC041-1
治験の目的	血液透析患者を対象に 5%SKA-01 クリーム及び 2%リドカイン注射液の局所麻酔効果の比較をした。
治験の種類	ランダム化オープン自己対照比較試験
対　象	血液透析患者
被験者数	目標症例数：40 例、実施症例数：40 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ・ 13～80 歳の者 除外基準： ・ アミド型局所麻酔薬に対する過敏症の患者、又は過敏症が疑われる者 ・ これまでに 5%SKA-01 クリームを用いた治療を受けたことがある者
治験薬及び投与方法	治験薬：5%SKA-01 クリーム、2%リドカイン注射液 投与方法： 動静脈シャントの動脈側及び静脈側の 2 箇所を試験部位とし、5%SKA-01 クリーム及び 2%リドカイン注射液を無作為に割り付けた。割付けに従い、5%SKA-01 クリームは約 2.5 g を 1 時間以上密封塗布した。2%リドカイン注射液はカテーテル挿入前に 0.5 mL 皮内投与した。
観察項目／スケジュール	有効性： ・ 動静脈穿刺時の痛みを被験者が VAS、VRS 及び優劣比較で評価した。（VAS：0～100 mm、VRS：4 段階） ・ 各治験薬投与時の不快感を被験者が VAS、VRS 及び優劣比較で評価した。（VAS：0～100 mm、VRS：4 段階） ・ 今後の薬剤選択の相対的優先度を被験者が評価した。また、看護師は実施方法の観点から相対的優先度を評価した。 安全性： ・ 有害事象の有無及び程度を評価した。 ・ 皮膚局所反応を観察し、蒼白、紅斑、浮腫及びその他の局所反応について 4 段階

項　　目	内　　容
	（なし、軽度、中等度、高度）で評価した。 ・ 各治験薬投与時に生じる特有の皮膚感覚（刺痛感、灼熱感、そう痒感等）の有無及び程度を評価した。
評価項目	有効性： ・ 被験者による動静脈穿刺時の疼痛評価（VAS、VRS、優劣比較） ・ 被験者による治験薬投与時の不快感評価（VAS、VRS、優劣比較） ・ 被験者及び看護師による薬剤選択時の優先度 安全性： ・ 有害事象の有無 ・ 皮膚局所反応及び皮膚感覚
統計解析手法	Wilcoxon 符号順位検定、二項検定、Fisher 正確確率検定
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]（英国）
治験実施期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月
公表文献	なし

2.7.6.2.31.1　症例の内訳

本試験には血液透析患者 40 例が組入れられた。症例の内訳を**図 2.7.6.2.31-1** に示した。

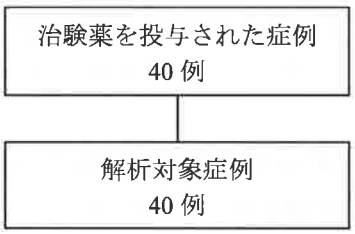


図 2.7.6.2.31-1　症例の内訳＜報告書番号：802-10AC041-1＞

2.7.6.2.31.2　被験者背景

本試験に組入れられた 40 例の被験者背景を**表 2.7.6.2.31-2** に示した。

表 2.7.6.2.31-2　被験者背景＜報告書番号：802-10AC041-1＞

(5.3.5.1.9　Table A1 の改変)

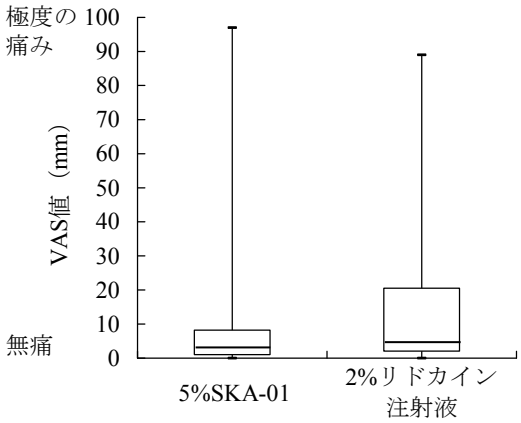
項目		内訳
性別		男性 28 例、女性 12 例
年齢	平均（範囲）	男性：50.1 歳（17～78 歳） 女性：49.7 歳（18～65 歳） 全体：50.0 歳（17～78 歳）

2.7.6.2.31.3 有効性の結果

動静脈穿刺時の被験者による疼痛に対する VAS 評価を**図 2.7.6.2.31-2** に、VRS 評価を**表 2.7.6.2.31-3** に、優劣比較を**表 2.7.6.2.31-4** に示した。

VAS 評価の結果では、5%SKA-01 クリーム塗布及び 2%リドカイン注射液投与の VAS 値が共にゼロ点付近に集中していた。VRS 評価の結果では、VAS 評価と同様に両治験薬の局所麻酔効果が同程度であることが認められた。また、両治験薬の局所麻酔効果を優劣比較した結果からも、同程度であることが示された。

VAS、VRS 及び優劣比較のいずれにおいても、両治験薬の局所麻酔効果に有意差は認められなかった。



有意差なし：Wilcoxon 符号順位検定

図 2.7.6.2.31-2 動静脈穿刺時の被験者による疼痛 VAS 評価
＜報告書番号：802-10AC041-1＞（5.3.5.1.9 Fig. 1 の改変）

表 2.7.6.2.31-3 動静脈穿刺時の被験者による疼痛 VRS 評価
＜報告書番号：802-10AC041-1＞（5.3.5.1.9 TABLE 1 の改変）

治験薬	被験者による疼痛 VRS 評価			
	痛くない	少し痛い	痛い	すごく痛い
5%SKA-01 クリーム（n=40）	29 例	7 例	3 例	1 例
2%リドカイン注射液（n=40）	26 例	11 例	3 例	0 例

有意差なし；Wilcoxon 符号付順位検定

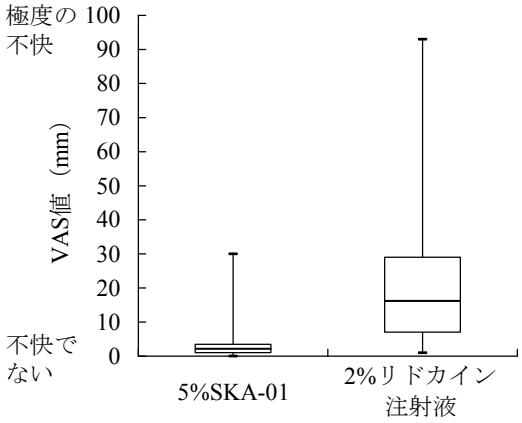
表 2.7.6.2.31-4 動静脈穿刺時の被験者による疼痛優劣比較
＜報告書番号：802-10AC041-1＞（5.3.5.1.9 TABLE 2 の改変）

判定	例数（n=40）	割合（%）
2%リドカイン注射液のほうが痛い	10 例	25%
5%SKA-01 クリームのほうが痛い	7 例	17.5%
疼痛は同程度	23 例	57.5%

有意差なし；二項検定

治験薬投与時の被験者による不快感に対する VAS 評価を**図 2.7.6.2.31-3** に、VRS 評価を**表 2.7.6.2.31-5** に、優劣比較を**表 2.7.6.2.31-6** に示した。

VAS 及び VRS 評価において、5%SKA-01 クリーム塗布による不快感は 2%リドカイン注射液投与に比べ、有意に小さかった（Wilcoxon 符号付順位検定；*P*<0.0001）。また、両治験薬の不快感を優劣比較した結果、5%SKA-01 クリーム塗布による不快感の方が有意に小さかった（二項検定；*P*<0.001）。



P< 0.0001；Wilcoxon 符号付順位検定

図 2.7.6.2.31-3 治験薬投与時の被験者による不快感 VAS 評価
＜報告書番号：802-10AC041-1＞（5.3.5.1.9 Figure 3 の改変）

表 2.7.6.2.31-5 治験薬投与時の被験者による不快感 VRS 評価
＜報告書番号：802-10AC041-1＞（5.3.5.1.9 TABLE 3 の改変）

治験薬	被験者による不快感 VRS 評価			
	痛くない	少し痛い	痛い	すごく痛い
5%SKA-01 クリーム（n=40）	35 例	3 例	2 例	0 例
2%リドカイン注射液（n=40）	8 例	23 例	9 例	0 例

P<0.0001；Wilcoxon 符号付順位検定

表 2.7.6.2.31-6 治験薬投与時の被験者による不快感優劣比較
＜報告書番号：802-10AC041-1＞（5.3.5.1.9 TABLE 4 の改変）

判定	例数（n=40）	割合（%）
2%リドカイン注射液のほうが不快	28 例	70%
5%SKA-01 クリームのほうが不快	2 例	5%
不快感は同程度	10 例	25%

P<0.001；二項検定

今後、カテーテル挿入時に使用する薬剤選択の優先度について、被験者及び看護師が評価した結果を**表 2.7.6.2.31-7** に示した。被験者及び看護師は共に 5%SKA-01 クリームのほうが 2%リドカイン注射液に比べて有意に優先度が高かった（二項検定；被験者 $P<0.05$、看護師 $P<0.005$）。

表 2.7.6.2.31-7 カテーテル挿入時に使用する薬剤の優先度
＜報告書番号：802-10AC041-1＞（5.3.5.1.9 TABLE 7 の改変）

判 定	被験者（n=40）	看護師（n=40）
5%SKA-01 クリームを優先	20 例	19 例
2%リドカイン注射剤を優先	8 例	5 例
優先度は同程度	12 例	16 例

被験者 $P<0.05$、看護師 $P<0.005$；二項検定

2.7.6.2.31.4 安全性の結果

皮膚局所反応の発現頻度を**表 2.7.6.2.31-8** に、皮膚感覚の発現頻度を**表 2.7.6.2.31-9** に示した。

皮膚局所反応について、5%SKA-01 クリームでは蒼白 12 例（軽度：11 例、中等度：1 例）、軽度の紅斑 3 例、軽度の浮腫 1 例が観察された。2%リドカイン注射液では軽度の蒼白 29 例、軽度の浮腫 11 例が観察された。蒼白及び浮腫の発現例数は 2%リドカイン注射液で有意に多かった（Fisher 正確確率検定；$P<0.01$）。

皮膚感覚について、5%SKA-01 クリームでは軽度の灼熱感 3 例、軽度のそう痒感 1 例、軽度の拍動感 1 例が観察された。2%リドカイン注射液では刺痛感 23 例（軽度：14 例、中等度：9 例）、軽度の灼熱感 2 例、軽度のそう痒感 1 例が観察された。刺痛感は 2%リドカイン注射液投与と特に関与しており、5%SKA-01 クリーム塗布では観察されず、有意差が認められた（Fisher 正確確率検定；$P<0.001$）。

皮膚局所反応及び皮膚感覚はいずれも軽度又は中等度であった。本試験において、全身性の有害事象は観察されなかった。

表 2.7.6.2.31-8 皮膚局所反応の発現頻度
＜報告書番号：802-10AC041-1＞（5.3.5.1.9 TABLE 6）

治験薬	皮膚局所反応			
	蒼白	紅斑	浮腫	その他
5%SKA-01 クリーム（n=40）	12 例	3 例	1 例	3 例※3
2%リドカイン注射液（n=40）	29 例※1	0 例	11 例※2	0 例

※1：$P<0.001$、※2：$P<0.01$；Fisher の正確確率検定
※3：テープかぶれ、テープによる皮膚しわ、鳥肌 各 1 例

表 2.7.6.2.31-9 皮膚感覚の発現頻度

＜報告書番号：802-10AC041-1＞（5.3.5.1.9 TABLE 5）

治験薬	皮膚感覚				
	刺痛感	灼熱感	そう痒感	拍動感	その他
5%SKA-01 クリーム（n=40）	0 例	3 例	1 例	1 例	2 例※2
2%リドカイン注射液（n=40）	23 例※1	2 例	1 例	0 例	4 例※3

※1：*P*<0.001；Fisher の正確確率検定

※2：チクチク感、ピリピリ感 各 1 例、※3：チクチク感 4 例

2.7.6.2.31.5 結論

血液透析患者（17～78 歳）を対象に動静脈シャント 2 箇所（動脈側と静脈側）へ 5%SKA-01 クリーム（約 2.5 g、1 時間以上塗布）及び 2%リドカイン注射液（0.5 mL、皮内注）を投与した。

動静脈穿刺時の疼痛を評価した結果、被験者による VAS 評価、VRS 評価及び優劣比較では 5%SKA-01 クリームと 2%リドカイン注射液の局所麻酔効果は同程度であることが認められた。

治験薬投与時の不快感を評価した結果、被験者による VAS 評価、VRS 評価及び優劣比較では 5%SKA-01 クリームは 2%リドカイン注射液に比べて不快感は有意に小さいことが認められた。5%SKA-01 クリームは投与時の不快感を最小限に抑えることができるため、患者や看護師からより支持された。

局所の有害事象として、皮膚局所反応では蒼白及び浮腫が 2%リドカイン注射液で有意に多く発現した。皮膚感覚では刺痛感が 2%リドカイン注射液で有意に多く発現し、5%SKA-01 クリームにおいて刺痛感は確認されなかった。

血液透析患者（17～78 歳）の動静脈穿刺において 5%SKA-01 クリーム塗布は 2%リドカイン注射液の皮内投与と同程度の局所麻酔効果があり、投与時の不快感も少なく、5%SKA-01 クリームの有効性と安全性が確認された。

2.7.6.2.32 小児の静脈穿刺における比較臨床試験（報告書番号：MA-EMA-0001）：参考資料 ····· 5.3.5.1.10

小児を対象に 5%SKA-01 クリームによる静脈穿刺時の局所麻酔効果を検討するために本試験を計画した。

本試験の概略を**表 2.7.6.2.32-1** に示した。

表 2.7.6.2.32-1 試験の概略＜報告書番号：MA-EMA-0001＞

項　　目	内　　容
治験の標題	小児の静脈穿刺時における 5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果の検討
識別番号	試験番号：MA-EMA-0001、報告書番号：MA-EMA-0001
治験の目的	小児を対象に 5%SKA-01 クリーム塗布による局所麻酔効果及び安全性を検討した。
治験の種類	多施設共同、ランダム化二重盲検並行群間比較試験
対　　象	小児（7～15 歳）
被 験 者 数	実施症例数：121 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ・ 7～15 歳の者 ・ 静脈穿刺の経験がある者 ・ VAS 評価について理解した者 ・ 本試験実施前 3 ヶ月以内の静脈穿刺にて VAS 評価が 30 mm 以上の者 ・ 本試験に参加意思があり、親又は法的保護者から同意取得した者 除外基準： ・ 鎮静薬を使用する者 ・ アレルギー、過敏症又はアミド型局所麻酔薬に対する過敏症の既往歴がある者 ・ 本試験に既に参加した者
治験薬及び投与方法	治験薬：5%SKA-01 クリーム、プラセボ 投与方法：肘窩の穿刺予定部位に治験薬 2.5 g を 60～90 分間密封塗布した。
観察項目／スケジュール	有効性： ・ 静脈穿刺時の痛みを被験者が VAS で評価した（VAS：0～100 mm）。 ・ 静脈穿刺時の痛みを観察者が VRS で評価した（VRS：3 段階）。 ・ 静脈穿刺時における穿刺手技の容易さを実施者が 2 段階評価した。 ・ 次回の静脈穿刺時にエムラクリームの使用を希望するか被験者の親に対して調査した。 安全性： ・ 有害事象の有無及び程度を評価した。 ・ 皮膚局所反応を観察し、4 段階（なし、軽度、中等度、高度）で評価した。
評価項目	有効性： ・ 被験者による局所麻酔効果の評価（VAS）

項　　目	内　　容
	・ 観察者による局所麻酔効果の評価（VRS） ・ 実施者による穿刺手技の容易さの評価 ・ 被験者の親に対する本剤使用希望の調査 安全性： ・ 有害事象の有無 ・ 皮膚局所反応
統計解析手法	VAS：Wilcoxon 順位和検定、VRS：Mantel-Haenszel 検定、本剤使用希望の調査：Mantel-Haenszel 検定
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]（ポーランド）　他．　計 8 施設
治験実施期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月
公表文献	なし

2.7.6.2.32.1　症例の内訳

本試験には小児 121 例が組み入れられた。121 例全例で治験薬が投与され、静脈穿刺が実施された。All Patient Treated（APT）及び Per Protocol（PP）で不採用となった症例はなく、121 例全例が APT 及び PP の解析対象として採用された。

本試験の症例の内訳を**図 2.7.6.2.32-1** に示した。

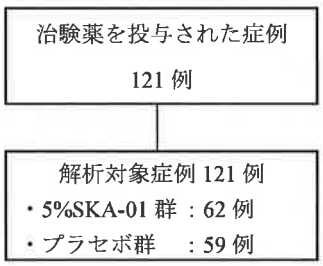


図 2.7.6.2.32-1　症例の内訳＜報告書番号：MA-EMA-0001＞
（5.3.5.1.10　Disposition of patients の改変）

2.7.6.2.32.2 被験者背景

本試験の解析対象症例である 121 例の被験者背景を**表 2.7.6.2.32-2** に示した。

表 2.7.6.2.32-2 被験者背景＜報告書番号：MA-EMA-0001＞
（5.3.5.1.10 Table2 の改変）

項目		5%SKA-01 群 （n=62）	プラセボ群 （n=59）
性別		男性 36 例、女性 26 例	男性 37 例、女性 22 例
年齢	平均±SD （範囲）	11.2±2.3 歳 （6～15 歳）	10.8±2.3 歳 （7～15 歳）
体重	平均±SD （範囲）	37.2±12.5 kg （17～82 kg）	35.9±10.7 kg （19～66 kg）

2.7.6.2.32.3 有効性の結果

静脈穿刺時の被験者による VAS 評価の結果を**表 2.7.6.2.32-3** に、観察者による VRS 評価の結果を**表 2.7.6.2.32-4** に示した。

被験者による VAS 評価において 5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた（Wilcoxon 順位和検定；*P*=0.0001）。同様に観察者による VRS 評価においても 5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた（Mantel-Haenszel 検定；*P*=0.002）。

表 2.7.6.2.32-3 静脈穿刺時の被験者による VAS 評価
＜報告書番号：MA-EMA-0001＞（5.3.5.1.10 Table 3 の改変）

治験薬	例数	VAS 値 平均±SD（範囲）	Wilcoxon 順位和検定
SKA-01	62 例	9.7±15.5 mm （0～85 mm）	*P*=0.0001
プラセボ	59 例	27.0±20.1 mm （0～90 mm）	

表 2.7.6.2.32-4 静脈穿刺時の観察者による VRS 評価
＜報告書番号：MA-EMA-0001＞（5.3.5.1.10 Table 4 の改変）

治験薬	観察者による VRS 評価			Mantel-Haenszel 検定
	痛くない	少し痛い	すごく痛い	
SKA-01 （n=62）	56 例	4 例	2 例	*P*=0.002
プラセボ （n=59）	36 例	21 例	2 例	

穿刺手技の容易さを実施者が 2 段階評価した結果を**表 2.7.6.2.32-5** に示した。5%SKA-01 クリーム 2 例とプラセボ 2 例の計 4 例において、穿刺実施者により穿刺が困難であったと評価された。

表 2.7.6.2.32-5 穿刺実施者による穿刺手技の容易さの評価
＜報告書番号：MA-EMA-0001＞（5.3.5.1.10 Table 6 の改変）

治験薬	実施者による評価	
	問題なし	困難
SKA-01 (n=62)	60 例	2 例
プラセボ (n=59)	57 例	2 例

次回の静脈穿刺時にエムラクリームの使用を希望するか被験者の親に対して調査した結果を**表 2.7.6.2.32-6** に示した。5%SKA-01 群の 96.8%、プラセボ群の 86.4%が次回の静脈穿刺時にエムラクリームの使用を希望した。

表 2.7.6.2.32-6 被験者の親に対するエムラクリーム使用希望の調査
＜報告書番号：MA-EMA-0001＞（5.3.5.1.10 Table 5 の改変）

治験薬	親に対する希望調査	
	希望する	希望しない
SKA-01 (n=62)	60 例 (96.8%)	2 例 (3.2%)
プラセボ (n=58※)	51 例 (86.4%)	7 例 (11.9%)

※：1 例で評価不明

2.7.6.2.32.4 安全性の結果

治験薬塗布部位の皮膚局所反応を**表 2.7.6.2.32-7** に示した。

治験薬塗布部位の皮膚局所反応について、5%SKA-01 クリームでは蒼白 45 例（軽度：34 例、中等度：11 例）、軽度の紅斑 6 例、中等度の浮腫 1 例、中等度のそう痒感 1 例が観察された。プラセボでは蒼白 29 例（軽度：25 例、中等度：3 例、重度：1 例）、そう痒感 2 例（軽度：1 例、重度：1 例）、軽度の紅斑 1 例が観察された。

全ての有害事象が一過性であり、処置を施すことなく回復した。

表 2.7.6.2.32-7 治験薬塗布部位における皮膚局所反応
＜報告書番号：MA-EMA-0001＞（5.3.5.1.10 Table 8b の改変）

治験薬	治験薬塗布部位の皮膚局所反応			
	蒼白	紅斑	浮腫	そう痒感
SKA-01 (n=62)	45 例	6 例	1 例	1 例
プラセボ (n=59)	29 例	1 例	0 例	2 例

2.7.6.2.32.5 結論

小児（6～15 歳）を対象に肘窩へ 5%SKA-01 クリーム又はプラセボ 2.5 g を 60～90 分間密封塗布し、静脈穿刺時の有効性を評価した結果、被験者による VAS 評価及び観察者による VRS 評価において 5%SKA-01 クリームで有意な局所麻酔効果が認められた。

穿刺手技の容易さの評価において、ほとんどの症例で問題なく静脈穿刺が実施され、5%SKA-01 クリームとプラセボで穿刺手技の容易さの傾向に違いはなかった。

被験者の親へのエムラクリーム使用希望に関する調査において、5%SKA-01 群の 96.8%、プラセボ群の 86.4%が次回の静脈穿刺時にエムラクリームの使用を希望した。

皮膚局所反応として、5%SKA-01 クリームで蒼白、紅斑、浮腫、そう痒感が発現したが一過性であり、臨床的に問題はなかった。

小児（6～15 歳）の静脈穿刺における 5%SKA-01 クリームの有効性と安全性が確認された。

2.7.6.2.33 小児白血病患者の静脈留置針穿刺における比較臨床試験（報告書番号：802-10AC040-1）：参考資料 ····· 5.3.5.1.11

小児白血病患者を対象に5%SKA-01クリームによる静脈留置針穿刺時の局所麻酔効果を検討するために本試験を計画した。

本試験の概略を表 2.7.6.2.33-1 に示した。なお、治験薬の用量は原文では「mL」で記載されているが、治験薬の比重が約1であることから「g」で記載した。

表 2.7.6.2.33-1 試験の概略＜報告書番号：802-10AC040-1＞

項　目	内　容
治験の標題	小児白血病患者の静脈留置針穿刺時における 5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果の検討
識別番号	試験番号：[redacted]-EM04、報告書番号：802-10AC040-1
治験の目的	小児白血病患者を対象に、5%SKA-01 クリーム塗布による局所麻酔効果及び安全性を検討した。
治験の種類	ランダム化二重盲検プラセボ対照試験
対　象	小児白血病患者
被験者数	目標症例数：15例、実施症例数：15例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ・ 白血病と診断された小児 ・ ビンクリスチン投与による維持療法中の者 ・ 定期的に来院する者 ・ 複数回の静脈穿刺を行う者 除外基準： ・ アミド型局所麻酔薬に含まれる成分に過敏症の既往歴又はその疑いがある者
治験薬及び投与方法	治験薬：5%SKA-01 クリーム、プラセボ 投与方法：肘窩又は手背の穿刺予定部位に治験薬約2gを約60分間密封塗布した。
観察項目／スケジュール	スケジュール： ・ 被験者は毎週又は隔週で静脈留置針穿刺を実施し、1例あたり治験薬を合計4回（5%SKA-01 クリーム：2回、プラセボ：2回）投与した。 針の種類： ・ 穿刺針のサイズは血液検査では21 G、ビンクリスチン投与では23Gを用いた。 有効性： ・ 静脈留置針穿刺時の痛みを被験者が VAS 及び VRS で評価した（VAS：0～100 mm、VRS：4段階）。一部の症例では被験者の年齢と理解力に応じて親が評価した。 ・ 静脈留置針穿刺時の被験者の苦痛の程度を親が VRS で評価した（VRS：4段階）。被験者が無処置にて実施した以前の静脈留置針穿刺時の様子と比較して評価した。

項　　目	内　　容
	・ 静脈留置針穿刺時における穿刺手技の容易さの程度を実施者が 3 段階評価した。評価には血管走行の確認、穿刺、抜去の容易さを考慮して評価した。 安全性： ・ 有害事象の有無及び程度を評価した。 ・ 皮膚局所反応を観察し、蒼白、紅斑、浮腫及びその他の局所反応について 4 段階（なし、軽度、中等度、高度）で評価した。
評価項目	有効性： ・ 被験者による局所麻酔効果の評価※（VAS 及び VRS） ※：被験者の年齢と理解力に応じて一部の症例では親が評価した ・ 親による被験者の苦痛の評価（VRS） ・ 実施者による穿刺手技の容易さの評価 安全性： ・ 有害事象の有無 ・ 皮膚局所反応
統計解析手法	有効性：分散分析、Friedman 検定、Fisher の直接確率検定
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]（英国）
治験実施期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月
公表文献	なし

2.7.6.2.33.1　症例の内訳

症例の内訳を**図 2.7.6.2.33-1** に示した。治験薬が投与された小児白血病患者 15 例のうち、1 例は 2 回目の来院後に治験継続を拒否したため、中止・脱落症例とした。

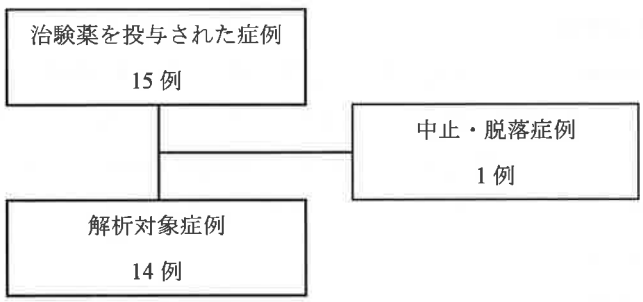


図 2.7.6.2.33-1　症例の内訳＜報告書番号：802-10AC040-1＞

2.7.6.2.33.2 被験者背景

本試験の解析対象症例である小児白血病患者 14 例の被験者背景を**表 2.7.6.2.33-2** に示した。また、合計 4 回（5%SKA-01 クリーム：2 回、プラセボ：2 回）の治験薬の塗布時間（平均値±SD）を**表 2.7.6.2.33-3** に示した。

表 2.7.6.2.33-2 被験者背景＜報告書番号：802-10AC040-1＞
（5.3.5.1.11 Table A1 及び Table A2 の改変）

項目		内訳（n=14）
性別		男性 8 例、女性 6 例
年齢	平均±SD （範囲）	7±4 歳 （1～14 歳）
体重	平均±SD （範囲）	26±13 kg （9～60 kg）

表 2.7.6.2.33-3 塗布時間＜報告書番号：802-10AC040-1＞
（5.3.5.1.11 Table A5 の改変）

投与回数	治験薬	塗布時間 平均±SD（範囲）
1 回目	SKA-01	76±27 分間 （55～155 分間）
	プラセボ	68±12 分間 （40～90 分間）
2 回目	SKA-01	75±13 分間 （50～100 分間）
	プラセボ	73±20 分間 （45～115 分間）

2.7.6.2.33.3 有効性の結果

静脈留置針穿刺時の被験者による VAS 評価の結果を**表 2.7.6.2.33-4** に、VRS 評価の結果を**表 2.7.6.2.33-5** に示した。VAS 評価において 5%SKA-01 クリーム塗布はプラセボ塗布に比べて有意な局所麻酔効果が認められた（分散分析；$P<0.0005$、Friedman 検定；$P<0.05$）。同様に VRS 評価においても 5%SKA-01 クリーム塗布はプラセボ塗布に比べて有意な局所麻酔効果が認められた（Fisher の直接検定；$P<0.01$）。

静脈留置針穿刺時の被験者における苦痛の程度を親が VRS 評価した結果を**表 2.7.6.2.33-6** に示した。5%SKA-01 クリーム塗布とプラセボ塗布で有意差はなかった（Friedman 検定）。

表 2.7.6.2.33-4 静脈留置針穿刺時の被験者による VAS 評価
＜報告書番号：802-10AC040-1＞（5.3.5.1.11 Table A6 の改変）

投与回数	治験薬	VAS 値 平均±SD（範囲）	分散 分析	Friedman 検定
1 回目	SKA-01	5±9 mm（0～19 mm）	*P*<0.0005	*P*<0.05
	プラセボ	26±17 mm（0～53 mm）		
2 回目	SKA-01	7±12 mm（0～32 mm）		
	プラセボ	35±23 mm（0～66 mm）		

表 2.7.6.2.33-5 静脈留置針穿刺時の被験者による VRS 評価
＜報告書番号：802-10AC040-1＞（5.3.5.1.11 Table 2 の改変）

投与 回数	治験薬	被験者による VRS 評価※				Fisher の 直接検定
		①	②	③	④	
1 回目	SKA-01	10 例	4 例	0 例	0 例	*P*<0.01
	プラセボ	2 例	8 例	4 例	0 例	
2 回目	SKA-01	10 例	3 例	1 例	0 例	
	プラセボ	3 例	5 例	5 例	1 例	

※：①痛くない、②通常の穿刺より痛くない、③通常の穿刺と同程度、④通常の穿刺より痛い

表 2.7.6.2.33-6 静脈留置針穿刺時の親による苦痛の評価
＜報告書番号：802-10AC040-1＞（5.3.5.1.11 Table 3 の改変）

投与回数	治験薬	親による VRS 評価※			
		①	②	③	④
1 回目	SKA-01	8 例	4 例	1 例	1 例
	プラセボ	9 例	5 例	0 例	0 例
2 回目	SKA-01	12 例	1 例	0 例	0 例
	プラセボ	11 例	2 例	1 例	0 例

※：①苦痛ではない、②無処置より苦痛ではない、③無処置と同程度、④無処置より苦痛である

穿刺手技の容易さを穿刺実施者が VRS 評価した結果を**表 2.7.6.2.33-7** に示した。5%SKA-01 クリーム塗布とプラセボ塗布で有意差はなかった（Friedman 検定）。

表 2.7.6.2.33-7 穿刺実施者による穿刺手技の容易さの評価
＜報告書番号：802-10AC040-1＞（5.3.5.1.11 Table 4 の改変）

投与回数	治験薬	実施者による VRS 評価			
		通常より容易	通常と同程度	通常より困難	未評価
1 回目	SKA-01	4 例	5 例	5 例	0 例
	プラセボ	3 例	10 例	0 例	1 例
2 回目	SKA-01	4 例	10 例	0 例	0 例
	プラセボ	5 例	7 例	2 例	0 例

2.7.6.2.33.4 安全性の結果

皮膚局所反応の発現頻度を**表 2.7.6.2.33-8** に示した。

5%SKA-01 クリーム塗布で中等度の蒼白 4 件（1 回目：3 件、2 回目：1 件）が観察され、その他の皮膚局所反応は軽度であった。5%SKA-01 クリーム塗布とプラセボ塗布で発現頻度に有意差

はなく、全ての皮膚局所反応が一過性であり、臨床的に問題もなかった。

表 2.7.6.2.33-8 皮膚局所反応の発現頻度

＜報告書番号：802-10AC040-1＞（5.3.5.1.11 Table 7 及び Table 8 の改変）

投与回数	治験薬	皮膚局所反応			
		蒼白	紅斑	浮腫	その他
1 回目	SKA-01	6 件	3 件	1 件	1 件
	プラセボ	2 件	1 件	0 件	1 件
2 回目	SKA-01	3 件	2 件	0 件	0 件
	プラセボ	3 件	0 件	0 件	0 件

2.7.6.2.33.5 結論

小児白血病患者（1～14 歳）を対象に肘窩又は手背へ 5%SKA-01 クリーム又はプラセボ約 2 g を約 60 分間密封塗布し、静脈留置針穿刺時の有効性を評価した結果、被験者による VAS 及び VRS 評価では 5%SKA-01 クリームで有意な局所麻酔効果が認められた。親による被験者の苦痛の評価では有意差は認められなかった。

穿刺手技の容易さの評価（血管走行の確認、穿刺、抜去の容易さ）では 5%SKA-01 クリームとプラセボで有意差は認められなかった。

皮膚局所反応として蒼白及び紅斑が発現したが、5%SKA-01 クリームとプラセボで有意差はなく、いずれも一過性であり、臨床的にも問題はなかった。

小児白血病患者（1～14 歳）の静脈留置針穿刺における 5%SKA-01 クリームの有効性と安全性が確認された。

2.7.6.2.34 小児の静脈留置針穿刺における比較臨床試験（報告書番号：802-10AC013-2）：参考資料 ····· 5.3.5.1.12

小児を対象に 5%SKA-01 クリームによる静脈留置針穿刺時の局所麻酔効果を検討するために本試験を計画した。

本試験の概略を**表 2.7.6.2.34-1** に示した。なお、治験薬の用量は原文では「mL」で記載されているが、治験薬の比重が約 1 であることから「g」で記載した。

表 2.7.6.2.34-1 試験の概略＜報告書番号：802-10AC013-2＞

項　目	内　容
治験の標題	小児の静脈留置針穿刺時における 5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果の検討
識別番号	試験番号：[redacted]-P008、報告書番号：802-10AC013-2
治験の目的	小児を対象に 5%SKA-01 クリーム塗布による局所麻酔効果及び安全性を検討した。
治験の種類	ランダム化二重盲検プラセボ対照試験
対　象	手術予定の小児（7～11 歳）
被験者数	目標症例数：40 例、実施症例数：40 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ・ 7～11 歳の者 ・ 静脈留置針穿刺予定の者 除外基準： ・ アミド型局所麻酔薬に含まれる成分に過敏症の既往歴がある者
治験薬及び投与方法	治験薬：5%SKA-01 クリーム、プラセボ 投与方法：手背の穿刺予定部位に治験薬 1～2 g を 60 分間以上密封塗布した。
観察項目／スケジュール	有効性： ・ 静脈留置針穿刺時の痛みを被験者が VRS で評価した（VRS：5 段階）。 ・ 静脈留置針穿刺時における穿刺手技の印象（良い、悪い、特になし）を穿刺実施者が評価した。 安全性： ・ 有害事象の有無及び程度を評価した。 ・ 皮膚局所反応を観察し、紅斑、浮腫、そう痒感について 4 段階（なし、軽度、中等度、高度）で評価した。
評価項目	有効性： ・ 被験者による局所麻酔効果の評価（VRS） ・ 実施者による穿刺手技の印象評価 安全性： ・ 有害事象の有無 ・ 皮膚局所反応
統計解析手法	有効性：Mann-Whitney 検定

項　　目	内　　容
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]（フィンランド）
治験実施期間	19[redacted]年
公表文献	なし

2.7.6.2.34.1　症例の内訳

症例の内訳を**図 2.7.6.2.34-1** に示した。治験薬が投与された 40 例のうち、1 例は塗布時間が 60 分間を大きく下回っていたため評価から除外した。

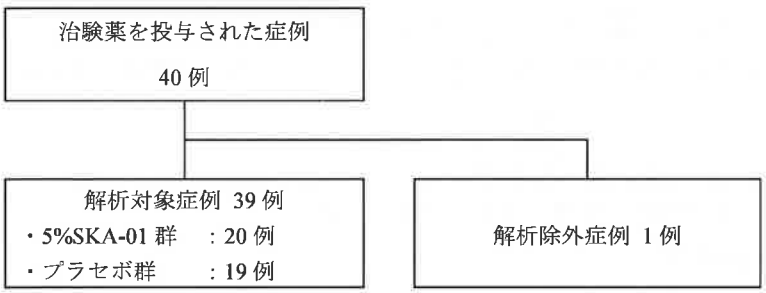


図 2.7.6.2.34-1　症例の内訳＜報告書番号：802-10AC013-2＞

2.7.6.2.34.2　被験者背景

本試験の解析対象症例である 39 例の被験者背景を**表 2.7.6.2.34-2** に示した。

全症例で手術が予定されており、静脈留置針穿刺 30 分前にジアゼパム 10 mg 直腸内投与とペチジン 1 mg/kg 筋肉内投与を手術の前投与として実施した。

表 2.7.6.2.34-2　被験者背景＜報告書番号：802-10AC013-2＞

（5.3.5.1.12　Table 1 及び Table 2 の改変）

項目		5%SKA-01 群 (n=20)	プラセボ群 (n=19)
性別		男性 15 例、女性 5 例	男性 11 例、女性 8 例
年齢	平均±SD （範囲）	9.3±1.3 歳 （7～11 歳）	9.2±1.3 歳 （7～11 歳）
体重	平均±SD （範囲）	32.0±6.2 kg （22～44 kg）	30.9±6.8 kg （22～44 kg）
塗布時間	平均±SD （範囲）	80.3±16.7 分 （60～107 分）	79.2±21.0 分 （59～115 分）

2.7.6.2.34.3 有効性の結果

静脈留置針穿刺時の被験者による VRS 評価の結果を**表 2.7.6.2.34-3** に示した。被験者による VRS 評価において 5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた（Mann-Whitney 検定；*P*<0.01）。

表 2.7.6.2.34-3 静脈留置針穿刺時の被験者による VRS 評価
＜報告書番号：802-10AC013-2＞（5.3.5.1.12 Table 3 の改変）

治験薬	被験者による VRS 評価					Mann-Whitney 検定
	痛くない	少し痛い	痛い	とても痛い	極度に痛い	
SKA-01 (n=20)	12 例	5 例	2 例	1 例	0 例	*P*<0.01
プラセボ (n=19)	4 例	7 例	6 例	2 例	0 例	

静脈留置針穿刺時の穿刺手技に対する印象を穿刺実施者が評価した結果を**表 2.7.6.2.34-4** に示した。5%SKA-01 クリームとプラセボで有意差はなかった（Mann-Whitney 検定）。

表 2.7.6.2.34-4 穿刺実施者による穿刺手技の印象評価
＜報告書番号：802-10AC013-2＞（5.3.5.1.12 Table 4 の改変）

治験薬	実施者による印象評価			Mann-Whitney 検定
	良い	悪い	特になし	
SKA-01 (n=20)	17 例	2 例	1 例	ns
プラセボ (n=19)	12 例	6 例	1 例	

2.7.6.2.34.4 安全性の結果

皮膚局所反応として、5%SKA-01 クリームで軽度なそう痒感 1 例が観察されたが、一過性であった。その他の有害事象は観察されなかった。

2.7.6.2.34.5 結論

手術予定の小児（7～11 歳）を対象に手背へ 5%SKA-01 クリーム又はプラセボ 1～2 g を 60 分間以上密封塗布し、静脈留置針穿刺時の有効性を評価した結果、被験者による VRS 評価において 5%SKA-01 クリームで有意な局所麻酔効果が認められた。

穿刺手技に対する印象の評価において、5%SKA-01 クリームとプラセボで有意差はなかった。

皮膚局所反応として、5%SKA-01 クリームで軽度なそう痒感 1 例が観察されたが、一過性であった。その他の有害事象は観察されなかった。

小児（7～11 歳）の静脈留置針穿刺における 5%SKA-01 クリームの有効性と安全性が確認された。

2.7.6.2.35 小児の静脈留置針穿刺における比較臨床試験（報告書番号：802-10AC030-1）：参考資料 ····· 5.3.5.1.13

小児を対象に 5%SKA-01 クリームによる静脈留置針穿刺時の局所麻酔効果を検討するために本試験を計画した。

本試験の概略を**表 2.7.6.2.35-1** に示した。

表 2.7.6.2.35-1 試験の概略＜報告書番号：802-10AC030-1＞

項　目	内　容
治験の標題	小児の静脈留置針穿刺時における 5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果の検討
識別番号	試験番号：[redacted]-P029、報告書番号：802-10AC030-1
治験の目的	小児を対象に 5%SKA-01 クリーム塗布による局所麻酔効果及び安全性を検討した。
治験の種類	ランダム化二重盲検プラセボ対照試験
対　象	手術予定の小児（4～10 歳）
被験者数	目標症例数：60 例、実施症例数：60 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ・ 4～10 歳の者 ・ 静脈留置針穿刺予定の者 除外基準： ・ アミド型局所麻酔薬に含まれる成分に過敏症の既往歴がある者
治験薬及び投与方法	治験薬：5%SKA-01 クリーム、プラセボ 投与方法：手背の穿刺予定部位に治験薬 2 g を 60 分間以上密封塗布した。
観察項目／スケジュール	針の種類： ・ Venflon®（内径：0.8 mm 又は 1.0 mm）を使用 有効性： ・ 静脈留置針穿刺時の痛みを被験者が VAS、VRS 及びフェイススケールで評価した（VAS：50 cm red and white VAS、VRS：4 段階、フェイススケール：5 段階）。 ・ 静脈留置針穿刺時の痛みを観察者（麻酔科医）が VRS で評価した（VRS：4 段階）。 安全性： ・ 有害事象の有無及び程度を評価した。 ・ 皮膚局所反応を観察し、蒼白、紅斑、浮腫及びその他の局所反応について 4 段階（なし、軽度、中等度、高度）で評価した。
評価項目	有効性： ・ 被験者による局所麻酔効果の評価（VAS、VRS 及びフェイススケール） ・ 観察者による局所麻酔効果の評価（VRS） 安全性： ・ 有害事象の有無 ・ 皮膚局所反応

項　　目	内　　容
統計解析手法	有効性：Mann-Whitney 検定
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]（フィンランド）
治験実施期間	19[redacted]年
公表文献	なし

2.7.6.2.35.1　症例の内訳

症例の内訳を**図 2.7.6.2.35-1** に示した。治験薬が投与された 60 例のうち、1 例は非協力的な態度により静脈留置針穿刺を実施できなかったため、中止・脱落症例とした。

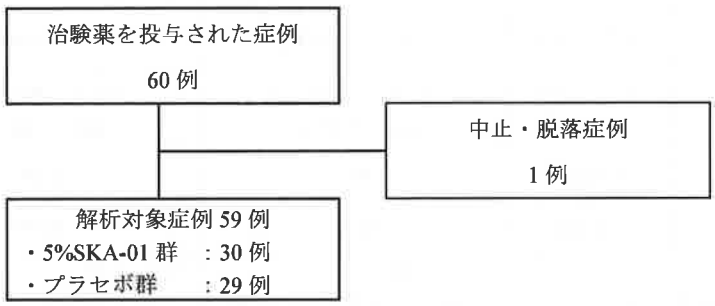


図 2.7.6.2.35-1　症例の内訳＜報告書番号：802-10AC030-1＞

2.7.6.2.35.2 被験者背景

被験者背景を**表 2.7.6.2.35-2** に示した。

全症例で手術が予定されており、手術の前投与として一部の症例でジアゼパム 0.5 mg/kg 又はフルニトラゼパム 0.5～1 mg/kg の経口投与を実施した。鎮痛作用のある前投与薬は使用しなかった。

表 2.7.6.2.35-2 被験者背景＜報告書番号：802-10AC030-1＞
（5.3.5.1.13 Table Ⅰ及び Table Ⅱの改変）

項目		5%SKA-01 群 （n=30）	プラセボ群 （n=29）
性別		男性 15 例、女性 15 例	男性 21 例、女性 8 例
年齢	平均±SD	6.4±1.92 歳	7.1±1.86 歳※
体重	平均±SD	24.1±9.42 kg	22.8±6.06 kg※
塗布時間	平均±SD （範囲）	88.6±24.15 分 （60～150 分）	93.7±20.09 分 （64～126 分）
穿刺針サイズ	0.8 mm	4 例	3 例
	1.0 mm	26 例	26 例
前投与薬		なし 6 例 フルニトラゼパム 13 例 ジアゼパム 11 例	なし 2 例 フルニトラゼパム 19 例 ジアゼパム 8 例

※：中止・脱落症例 1 例を含めて計 30 例で算出

2.7.6.2.35.3 有効性の結果

静脈留置針穿刺時の被験者による VAS 評価の結果を**表 2.7.6.2.35-3** に、被験者による VRS 評価の結果を**表 2.7.6.2.35-4** に示した。被験者による評価では前投与薬の影響及び非協力的な態度により評価できない症例が認められた。VAS 評価は 46 例（SKA-01：21 例、プラセボ：25 例）、フェイススケールは 49 例（SKA-01：22 例、プラセボ：27 例）、VRS 評価は 56 例（SKA-01：27 例、プラセボ：29 例）で実施した。

被験者による VAS 評価において 5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた（Mann-Whitney 検定；$P<0.05$）。同様に被験者による VRS 評価においても 5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた（Mann-Whitney 検定；$P<0.05$）。フェイススケールでは 5%SKA-01 クリームとプラセボで有意差は認められなかった。

表 2.7.6.2.35-3 静脈留置針穿刺時の被験者による VAS 評価
＜報告書番号：802-10AC030-1＞（5.3.5.1.13 Results の改変）

治験薬	例数	VAS 値 平均値（最大 50 cm）	Mann-Whitney 検定
SKA-01	21 例	12.4 cm	$P<0.05$
プラセボ	25 例	23.5 cm	

表 2.7.6.2.35-4 静脈留置針穿刺時の被験者による VRS 評価
＜報告書番号：802-10AC030-1＞（5.3.5.1.13 Table Ⅲの改変）

治験薬	被験者による VRS 評価				Mann-Whitney 検定
	痛くない	少し痛い	痛い	すごく痛い	
SKA-01 (n=27)	13 例	9 例	1 例	4 例	*P*<0.05
プラセボ (n=29)	7 例	8 例	3 例	11 例	

静脈留置針穿刺時の観察者による VRS 評価の結果を**表 2.7.6.2.35-5** に示した。

観察者による VRS 評価において 5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた（Mann-Whitney 検定；*P*<0.001）。

表 2.7.6.2.35-5 静脈留置針穿刺時の観察者による VRS 評価
＜報告書番号：802-10AC030-1＞（5.3.5.1.13 Table Ⅲの改変）

治験薬	観察者による VRS 評価				Mann-Whitney 検定
	痛くない	少し痛い	痛い	すごく痛い	
SKA-01 (n=30)	20 例	6 例	2 例	2 例	*P*<0.001
プラセボ (n=29)	3 例	9 例	15 例	2 例	

2.7.6.2.35.4 安全性の結果

皮膚局所反応の発現頻度を**表 2.7.6.2.35-6** に示した。

5%SKA-01 クリームで蒼白 12 例（軽度：11 例、中等度：1 例）、軽度な紅斑 2 例が観察され、プラセボでは軽度な蒼白 9 例が観察された。いずれも 2 時間以内に消失し、臨床的にも問題はなかった。

表 2.7.6.2.35-6 皮膚局所反応の発現頻度
＜報告書番号：802-10AC030-1＞（5.3.5.1.13 Results の改変）

治験薬	皮膚局所反応		
	蒼白	紅斑	浮腫
SKA-01 (n=30)	12 例	2 例	0 例
プラセボ (n=29)	9 例	0 例	0 例

2.7.6.2.35.5 結論

手術予定の小児（4～10 歳）を対象に手背へ 5%SKA-01 クリーム又はプラセボ 2 g を 60 分間以上密封塗布し、静脈留置針穿刺時の有効性を評価した結果、被験者による VAS 及び VRS 評価において 5%SKA-01 クリームで有意な局所麻酔効果が認められた。同様に観察者による VRS 評価においても 5%SKA-01 クリームで有意な局所麻酔効果が認められた。

皮膚局所反応として、蒼白及び紅斑が発現したが、いずれも一過性であり、臨床的にも問題はなかった。

小児（4～10 歳）の静脈留置針穿刺における 5%SKA-01 クリームの有効性と安全性が確認された。

2.7.6.2.36 小児の静脈留置針穿刺における比較臨床試験（報告書番号：802-10AC004-2）：参考資料 ····· 5.3.5.1.14

小児を対象に 5%SKA-01 クリームによる静脈留置針穿刺時の局所麻酔効果を検討するために本試験を計画した。

本試験の概略を**表 2.7.6.2.36-1** に示した。なお、治験薬の用量は原文では「mL」で記載されているが、治験薬の比重が約 1 であることから「g」で記載した。

表 2.7.6.2.36-1 試験の概略＜報告書番号：802-10AC004-2＞

項　　目	内　　容
治験の標題	小児の静脈留置針穿刺時における 5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果の検討
識別番号	試験番号：[redacted]-P001、報告書番号：802-10AC004-2
治験の目的	小児を対象に 5%SKA-01 クリーム塗布による局所麻酔効果及び安全性を検討した。
治験の種類	ランダム化二重盲検プラセボ対照試験
対　　象	小児（5～15 歳）
被 験 者 数	目標症例数：60 例、実施症例数：55 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ・ 5～15 歳の者 ・ 静脈採血が予定されている者 除外基準： ・ アミド型局所麻酔薬に含まれる成分に過敏症の既往歴がある者
治験薬及び投与方法	治験薬：5%SKA-01 クリーム、プラセボ 投与方法：肘窩の穿刺予定部位に治験薬 1g を 60 分間以上密封塗布した。
観察項目／スケジュール	有効性： ・ 静脈留置針穿刺時の痛みを被験者が VRS で評価した（VRS：3 段階）。 ・ 静脈留置針穿刺時の痛みを観察者（医師又は看護師）が VRS で評価した（VRS：3 段階）。 ・ 静脈留置針穿刺時における穿刺手技の容易さの程度を実施者が 3 段階評価した。 安全性： ・ 有害事象の有無及び程度を評価した。 ・ 皮膚局所反応を観察し、蒼白、紅斑、浮腫について 4 段階（なし、軽度、中等度、高度）で評価した。
評価項目	有効性： ・ 被験者による局所麻酔効果の評価（VRS） ・ 観察者による局所麻酔効果の評価（VRS） ・ 実施者による穿刺手技の容易さの評価 安全性： ・ 有害事象の有無

項　　目	内　　容
	・ 皮膚局所反応
統計解析手法	有効性：Mann-Whitney 検定
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]（スウェーデン）
治験実施期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月
公表文献	なし

2.7.6.2.36.1　症例の内訳

本試験には 60 例が組み入れられ、55 例に治験薬が投与された。治験薬の塗布時間が短い 3 例と塗布時間の記録がない 1 例の計 4 例を解析対象から除外した。症例の内訳を**図 2.7.6.2.36-1** に示した。

また、下記症例は厳密には選択基準を満たしていないものの解析対象症例として扱った。

・SKA-01 群：年齢が 15 歳を超えていた 2 例（16 歳、17 歳）、塗布時間が 60 分未満の 1 例（55 分間）

・プラセボ群：年齢が 15 歳を超えていた 3 例（16 歳、16 歳、17 歳）

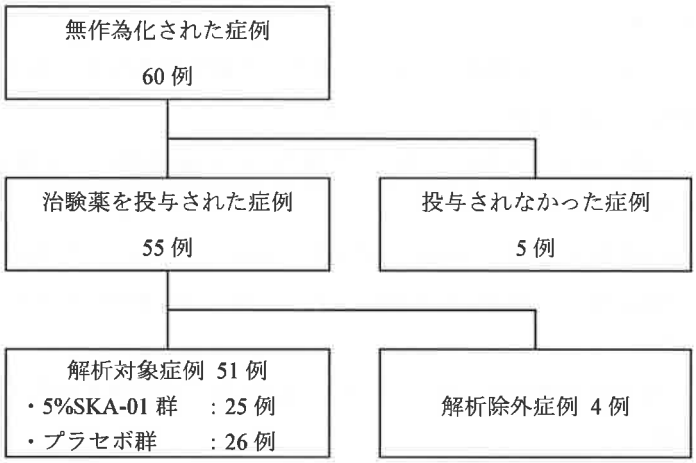


図 2.7.6.2.36-1　症例の内訳＜報告書番号：802-10AC004-2＞

2.7.6.2.36.2 被験者背景

本試験の解析対象症例である 51 例の被験者背景を**表 2.7.6.2.36-2** に示した。

表 2.7.6.2.36-2 被験者背景＜報告書番号：802-10AC004-2＞
（5.3.5.1.14 Table 1 及び Table 6 の改変）

項目		5%SKA-01 群 （n=25）	プラセボ群 （n=26）
性別		男性 9 例、女性 16 例	男性 12 例、女性 14 例
年齢	平均±SD （範囲）	12.8±1.9 歳 （9～17 歳）	13.1±2.2 歳※ （8～17 歳）
体重	平均±SD （範囲）	43.8±14.0 kg （28～90 kg）	46.0±14.1 kg※ （29～90 kg）
塗布時間	平均±SD （範囲）	80.6±18.2 分 （55～135 分）	80.6±21.4 分 （60～130 分）

※：プラセボ群 1 例で年齢と体重の情報がないため、該当項目のみ除外

2.7.6.2.36.3 有効性の結果

静脈留置針穿刺時の被験者による VRS 評価の結果を**表 2.7.6.2.36-3** に、観察者による VRS 評価の結果を**表 2.7.6.2.36-4** に示した。被験者による VRS 評価において 5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた（Mann-Whitney 検定；*P*<0.001）。同様に観察者による VRS 評価においても 5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた（Mann-Whitney 検定；*P*<0.001）。

表 2.7.6.2.36-3 静脈留置針穿刺時の被験者による VRS 評価
＜報告書番号：802-10AC004-2＞（5.3.5.1.14 Table 3 の改変）

治験薬	被験者による VRS 評価			Mann-Whitney 検定
	痛くない	少し痛い	すごく痛い	
SKA-01 （n=25）	16 例	9 例	0 例	*P*<0.001
プラセボ （n=26）	2 例	23 例	1 例	

表 2.7.6.2.36-4 静脈留置針穿刺時の観察者による VRS 評価
＜報告書番号：802-10AC004-2＞（5.3.5.1.14 Table 3 の改変）

治験薬	観察者による VRS 評価			Mann-Whitney 検定
	痛くない	少し痛い	すごく痛い	
SKA-01 （n=25）	17 例	8 例	0 例	*P*<0.001
プラセボ （n=26）	2 例	23 例	1 例	

穿刺手技の容易さを穿刺実施者が 3 段階評価した結果を**表 2.7.6.2.36-5** に示した。5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて、穿刺手技が有意に容易であることが認められた（Mann-Whitney 検

定；*P*<0.01）。

表 2.7.6.2.36-5 穿刺実施者による穿刺手技の容易さの評価

＜報告書番号：802-10AC004-2＞（5.3.5.1.14 Table 4 の改変）

治験薬	実施者による 3 段階評価			Mann-Whitney 検定
	通常より容易	通常と同程度	通常より困難	
SKA-01（n=25）	13 例	12 例	0 例	*P*<0.01
プラセボ（n=26）	5 例	19 例	2 例	

2.7.6.2.36.4 安全性の結果

皮膚局所反応の発現頻度を**表 2.7.6.2.36-6** に示した。

皮膚局所反応として、5%SKA-01 クリームで蒼白 3 例（軽度：2 例、中等度：1 例）、紅斑 8 例（軽度：2 例、中等度：4 例、重度：2 例）が観察され、プラセボでは蒼白 1 例（程度：1 例）、紅斑 1 例（軽度：1 例）が観察された。紅斑は 1 時間以内に全て消失し、いずれも臨床的に問題はなかった。

表 2.7.6.2.36-6 皮膚局所反応の発現頻度

＜報告書番号：802-10AC004-2＞（5.3.5.1.14 Table 5 の改変）

治験薬	皮膚局所反応		
	蒼白	紅斑	浮腫
SKA-01（n=25）	3 例	8 例	0 例
プラセボ（n=26）	1 例	1 例	0 例

2.7.6.2.36.5 結論

小児（8～17 歳）を対象に肘窩へ 5%SKA-01 クリーム又はプラセボを 60 分間以上密封塗布し、静脈留置針穿刺時の有効性を評価した結果、被験者及び観察者による VRS 評価において 5%SKA-01 クリームで有意な局所麻酔効果が認められた。

穿刺手技の容易さの評価において、5%SKA-01 クリームで穿刺手技が有意に容易であることが認められた。

皮膚局所反応として蒼白及び紅斑が発現したが、臨床的に問題はなかった。

小児（8～17 歳）の静脈留置針穿刺における 5%SKA-01 クリームの有効性と安全性が確認された。

2.7.6.2.37 小児の静脈留置針穿刺における比較臨床試験（報告書番号：802-10AC002-2）：参考資料 ····· 5.3.5.1.15

小児を対象に 5%SKA-01 クリームによる静脈留置針穿刺時の局所麻酔効果を検討するために本試験を計画した。

本試験の概略を表 2.7.6.2.37-1 に示した。なお、治験薬の用量は原文では「mL」で記載されているが、治験薬の比重が約 1 であることから「g」で記載した。

表 2.7.6.2.37-1 試験の概略＜報告書番号：802-10AC002-2＞

項　目	内　容
治験の標題	小児の静脈留置針穿刺時における 5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果の検討
識別番号	試験番号：[redacted]-0142、報告書番号 802-10AC002-2
治験の目的	小児を対象に 5%SKA-01 クリーム塗布による局所麻酔効果及び安全性を検討した。
治験の種類	ランダム化二重盲検プラセボ対照試験
対　象	小児（6～15 歳）
被験者数	目標症例数：60 例、実施症例数：49 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ・ 6～15 歳の者 ・ 静脈留置針穿刺予定の者 除外基準： ・ アミド型局所麻酔薬に含まれる成分に過敏症の既往歴がある者
治験薬及び投与方法	治験薬：5%SKA-01 クリーム、プラセボ 投与方法：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た。治験薬除去後、2 箇所のうち 1 箇所を選択して静脈留置針穿刺を実施した。
観察項目／スケジュール	有効性： ・ 静脈留置針穿刺時の痛みを被験者が VRS で評価した（VRS：3 段階）。 ・ 静脈留置針穿刺時の痛みを観察者（看護師）が VRS で評価した（VRS：3 段階）。 ・ 静脈留置針穿刺時における穿刺手技の容易さの程度を実施者が 3 段階評価した。 安全性： ・ 有害事象の有無及び程度を評価した。 ・ 皮膚局所反応を観察し、蒼白、紅斑、浮腫について 4 段階（なし、軽度、中等度、高度）で評価した。
評価項目	有効性： ・ 被験者による局所麻酔効果の評価（VRS） ・ 観察者による局所麻酔効果の評価（VRS） ・ 実施者による穿刺手技の容易さの評価 安全性： ・ 有害事象の有無

項　　目	内　　容
	・ 皮膚局所反応
統計解析手法	有効性：Mann-Whitney 検定
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]（スウェーデン）
治験実施期間	19[redacted]年[redacted]月～[redacted]月
公表文献	なし

2.7.6.2.37.1　症例の内訳

症例の内訳を**図 2.7.6.2.37-1** に示した。無作為化された 53 例のうち、3 例は手術予定の延期により穿刺が実施されず、1 例は選択基準を満たしていなかった。

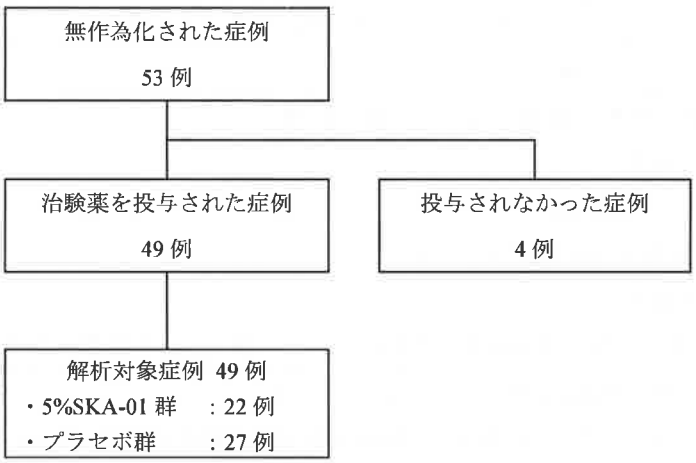


図 2.7.6.2.37-1　症例の内訳＜報告書番号：802-10AC002-2＞

2.7.6.2.37.2　被験者背景

本試験の解析対象症例である 49 例の被験者背景を**表 2.7.6.2.37-2** に示した。

表 2.7.6.2.37-2　被験者背景＜報告書番号：802-10AC002-2＞
（5.3.5.1.15　Table 1 及び Table 2 の改変）

項目		5%SKA-01 群 (n=22)	プラセボ群 (n=27)
性別		男性 17 例、女性 5 例	男性 23 例、女性 4 例
年齢	平均±SD （範囲）	10.5±2.5 歳 （6～14 歳）	10.7±2.9 歳 （5～15 歳）
体重	平均±SD （範囲）	36.5±14.6 kg※2 （17～69 kg）	33.6±14.1 kg※1 （16～69 kg）
塗布時間	平均±SD （範囲）	110±56 分※4 （60～255 分）	140±56 分※3 （60～330 分）

※1：n=21、※2：n=16、※3：n=24、※4：n=18

2.7.6.2.37.3 有効性の結果

静脈留置針穿刺時の被験者による VRS 評価の結果を**表 2.7.6.2.37-3** に、観察者による VRS 評価の結果を**表 2.7.6.2.37-4** に示した。

被験者による VRS 評価において 5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた（Mann-Whitney 検定；*P*<0.01）。同様に観察者による VRS 評価においても 5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた（Mann-Whitney 検定；*P*<0.01）。

表 2.7.6.2.37-3 静脈留置針穿刺時の被験者による VRS 評価
＜報告書番号：802-10AC002-2＞（5.3.5.1.15 Table 5 の改変）

治験薬	被験者による VRS 評価			Mann-Whitney 検定
	痛くない	少し痛い	すごく痛い	
SKA-01 (n=22)	14 例	7 例	1 例	*P*<0.01
プラセボ (n=27)	5 例	16 例	6 例	

表 2.7.6.2.37-4 静脈留置針穿刺時の観察者による VRS 評価
＜報告書番号：802-10AC002-2＞（5.3.5.1.15 Table 3 の改変）

治験薬	観察者による VRS 評価			Mann-Whitney 検定
	痛くない	少し痛い	すごく痛い	
SKA-01 (n=22)	15 例	7 例	0 例	*P*<0.01
プラセボ (n=27)	7 例	15 例	5 例	

穿刺手技の容易さを穿刺実施者が 3 段階評価した結果を**表 2.7.6.2.36-5** に示した。5%SKA-01 クリームとプラセボで有意差はなかった（Mann-Whitney 検定）。

表 2.7.6.2.37-5 穿刺実施者による穿刺手技の容易さの評価
＜報告書番号：802-10AC002-2＞（5.3.5.1.15 Table 6 の改変）

治験薬	実施者による 3 段階評価			Mann-Whitney 検定
	通常より容易	通常と同程度	通常より困難	
SKA-01 (n=22)	8 例	11 例	3 例	ns
プラセボ (n=27)	4 例	20 例	3 例	

2.7.6.2.37.4 安全性の結果

皮膚局所反応の発現頻度を**表 2.7.6.2.37-6** に示した。

5%SKA-01 クリームで蒼白 14 例（軽度：7 例、中等度：6 例、重度：1 例）が観察され、プラセボでは蒼白 9 例（軽度：7 例、中等度：2 例）及び中等度の紅斑 1 例が観察された。その他の有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.2.37-6　皮膚局所反応の発現頻度＜報告書番号：802-10AC002-2＞
（5.3.5.1.15　Local reactionsTable 4 及び Table 7 の改変）

治験薬	皮膚局所反応		
	蒼白	紅斑	浮腫
SKA-01 (n=22)	14 例	0 例	0 例
プラセボ (n=27)	9 例	1 例	0 例

2.7.6.2.37.5　結論

小児（5～15 歳）を対象に手背、肘窩又は前腕の 2 箇所へ 5%SKA-01 クリーム又はプラセボ 1 g ずつ計 2 g を 60 分間以上密封塗布し、静脈留置針穿刺時の有効性を評価した結果、被験者及び観察者による VRS 評価において 5%SKA-01 クリームで有意な局所麻酔効果が認められた。

穿刺手技の容易さの評価において、5%SKA-01 クリームとプラセボで有意差はなかった。

皮膚局所反応として、5%SKA-01 クリームで蒼白が発現したが、臨床的に問題はなかった。

小児（5～15 歳）の静脈留置針穿刺における 5%SKA-01 クリームの有効性と安全性が確認された。

2.7.6.2.38 小児の静脈留置針穿刺における比較臨床試験（報告書番号：■-P015）：参考資料 5.3.5.1.16

小児を対象に 5%SKA-01 クリームによる静脈留置針穿刺時の局所麻酔効果を検討するために本試験を計画した。

本試験の概略を**表 2.7.6.2.38-1** に示した。

表 2.7.6.2.38-1 試験の概略＜報告書番号：■-P015＞

項　目	内　容
治験の標題	小児の静脈留置針穿刺時における 5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果の検討
識別番号	試験番号：■-P015、報告書番号■-P015
治験の目的	小児を対象に 5%SKA-01 クリーム塗布による局所麻酔効果及び安全性を検討した。
治験の種類	ランダム化二重盲検プラセボ対照試験
対　象	小児（6～15 歳）
被験者数	目標症例数：60 例、実施症例数：59 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ・ 6～15 歳の者 ・ 静脈留置針穿刺予定の者 除外基準： ・ アミド型局所麻酔薬に対する過敏症の既往歴又はその疑いがある者
治験薬及び投与方法	治験薬：5%SKA-01 クリーム、プラセボ 投与方法：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た。治験薬除去後、片方を選択して静脈留置針穿刺を実施した。
観察項目／スケジュール	針の種類： ・ Venflon®（内径： 1.2 mm、針の長さ：70 mm）を使用 有効性： ・ 静脈留置針穿刺時の痛みを被験者が VRS で評価した（VRS：3 段階）。 ・ 静脈留置針穿刺時の痛みを観察者（看護師）が VRS で評価した（VRS：3 段階）。 ・ 静脈留置針穿刺時における穿刺手技の容易さの程度を実施者が 3 段階評価した。 安全性： ・ 有害事象の有無及び程度を評価した。 ・ 皮膚局所反応を観察し、蒼白、紅斑、浮腫について 4 段階（なし、軽度、中等度、高度）で評価した。
評価項目	有効性： ・ 被験者による局所麻酔効果の評価（VRS） ・ 観察者による局所麻酔効果の評価（VRS） ・ 実施者による穿刺手技の容易さの評価 安全性：

項　　目	内　　容
	・ 有害事象の有無 ・ 皮膚局所反応
統計解析手法	有効性：Mann-Whitney 検定
治験責任医師	Ehrenstrom Reiz GM
治験実施施設	[redacted]（スウェーデン）
治験実施期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月
公表文献	Ehrenström Reiz GM, Reiz SL. EMLA-a eutectic mixture of local anaesthetics for topical anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand. 1982; 26(6): 596-598.

2.7.6.2.38.1　症例の内訳

本試験には小児 59 例が組み入れられた。症例の内訳を**図 2.7.6.2.38-1** に示した。

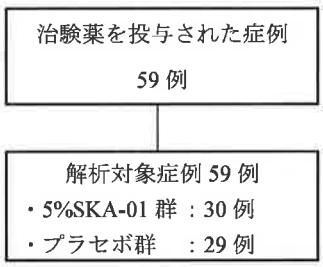


図 2.7.6.2.38-1　症例の内訳＜報告書番号：[redacted]-P015＞

2.7.6.2.38.2　被験者背景

本試験の解析対象症例である 59 例の被験者背景を**表 2.7.6.2.38-2** に示した。59 例全例で手術が予定されており、一部の症例で前投与薬が使用されたが、両群間で前投与薬の使用の有無に有意差はなかった。

表 2.7.6.2.38-2 被験者背景＜報告書番号：■-P015＞

(5.3.5.1.16 Statistical report Table 及び Appendix summary measures の改変)

項目		5%SKA-01 群 (n=30)	プラセボ群 (n=29)
性別		男性 15 例、女性 15 例	男性 17 例、女性 12 例
年齢	平均±SD (範囲)	10.9±2.9 歳 (6～15 歳)	9.9±2.6 歳 (6～14 歳)
体重	平均±SD (範囲)	42.6±17.8 kg (22.5～93 kg)	38.1±14.5 kg (18～70 kg)
塗布時間	平均±SD (範囲)	63.2±9.0 分 (50～85 分)	63.9±9.6 分 (50～95 分)
前投与薬		なし 26 例 あり 4 例	なし 22 例 あり 7 例

2.7.6.2.38.3 有効性の結果

静脈留置針穿刺時の被験者による VRS 評価の結果を**表 2.7.6.2.38-3** に、観察者による VRS 評価の結果を**表 2.7.6.2.38-4** に示した。

被験者による VRS 評価において 5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた (Mann-Whitney 検定 ; $P<0.0001$)。同様に観察者による VRS 評価においても 5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた (Mann-Whitney 検定 ; $P<0.0001$)。

表 2.7.6.2.38-3 静脈留置針穿刺時の被験者による VRS 評価

＜報告書番号：■-P015＞ (5.3.5.1.16 Efficacy evaluation の改変)

治験薬	被験者による VRS 評価			Mann-Whitney 検定
	痛くない	少し痛い	すごく痛い	
SKA-01 (n=30)	18 例	11 例	1 例	$P<0.0001$
プラセボ (n=29)	3 例	18 例	8 例	

表 2.7.6.2.38-4 静脈留置針穿刺時の観察者による VRS 評価

＜報告書番号：■-P015＞ (5.3.5.1.16 Efficacy evaluation の改変)

治験薬	観察者による VRS 評価			Mann-Whitney 検定
	痛くない	少し痛い	すごく痛い	
SKA-01 (n=30)	25 例	5 例	0 例	$P<0.0001$
プラセボ (n=29)	3 例	20 例	6 例	

穿刺手技の容易さを穿刺実施者が 3 段階評価した結果を**表 2.7.6.2.38-5** に示した。5%SKA-01 クリームとプラセボで有意差はなかった (Mann-Whitney 検定)。

表 2.7.6.2.38-5 穿刺実施者による穿刺手技の容易さの評価

＜報告書番号：■-P015＞（5.3.5.1.16 Efficacy evaluation の改変）

治験薬※	実施者による3段階評価			Mann-Whitney 検定
	通常より容易	通常と同程度	通常より困難	
SKA-01 (n=29)	0例	29例	0例	ns
プラセボ (n=28)	0例	26例	2例	

※：両群で1例ずつ評価ミスが発生した

2.7.6.2.38.4 安全性の結果

皮膚局所反応として、5%SKA-01 クリームで発疹 1 例が観察され、プラセボではそう痒感 2 例が観察された。5%SKA-01 クリームで発現した発疹は徐々に消失し、6 時間後には回復した。

2.7.6.2.38.5 結論

小児（6～15 歳）を対象に両手の手背へ 5%SKA-01 クリーム又はプラセボ 1 g ずつ計 2 g を 60 分間以上密封塗布し、静脈留置針穿刺時の有効性を評価した結果、被験者及び観察者による VRS 評価において 5%SKA-01 クリームで有意な局所麻酔効果が認められた。

穿刺手技の容易さの評価において、5%SKA-01 クリームとプラセボで有意差はなかった。

皮膚局所反応として、5%SKA-01 クリームで発疹が発現したが回復を確認しており、臨床的に問題はなかった。

小児（6～15 歳）の静脈留置針穿刺における 5%SKA-01 クリームの有効性と安全性が確認された。

2.7.6.2.39 破傷風ワクチン接種における比較臨床試験（報告書番号：802-10AC019-1）：参考資料 ····· 5.3.5.1.17

破傷風ワクチン接種予定の小児を対象に 5%SKA-01 クリームによるワクチン接種時の局所麻酔効果を検討するために本試験を計画した。

本試験の概略を表 2.7.6.2.39-1 に示した。なお、治験薬の用量は原文では「mL」で記載されているが、治験薬の比重が約 1 であることから「g」で記載した。

表 2.7.6.2.39-1 試験の概略＜報告書番号：802-10AC019-1＞

項　目	内　容
治験の標題	小児の破傷風ワクチン接種における 5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果の検討
識別番号	試験番号：[redacted]-P027、報告書番号：802-10AC019-1
治験の目的	小児を対象に 5%SKA-01 クリームによるワクチン接種における穿刺時及び注入時の局所麻酔効果の検討
治験の種類	ランダム化二重盲検プラセボ対照試験
対　象	小児（10～11 歳）
被験者数	目標症例数：60 例、実施症例数：59 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ・ 10～11 歳の者 ・ 破傷風ワクチンを接種予定の者 除外基準： ・ アミド型局所麻酔薬に対する過敏症の既往歴又はその疑いがある者
治験薬及び投与方法	治験薬：5%SKA-01 クリーム、プラセボ 投与方法：上腕のワクチン接種予定部位に治験薬 2.5 g を 60 分間密封塗布した。
観察項目／スケジュール	有効性： ・ ワクチン穿刺時及びワクチン注入時の痛みを観察者（看護師）が VRS で評価した。（VRS：4 段階） 安全性： ・ 有害事象の有無及び程度を評価した。 ・ 皮膚局所反応を観察し、蒼白、紅斑、浮腫について 4 段階（なし、軽度、中等度、高度）で評価した。
評価項目	有効性： ・ 観察者によるワクチン穿刺時の局所麻酔効果の評価（VRS） ・ 観察者によるワクチン注入時の局所麻酔効果の評価（VRS） 安全性： ・ 有害事象の有無 ・ 皮膚局所反応
統計解析手法	有効性及び安全性：Mann-Whitney 検定

項　　目	内　　容
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]（スウェーデン）
治験実施期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月
公表文献	なし

2.7.6.2.39.1　症例の内訳

症例の内訳を**図 2.7.6.2.39-1** に示した。本試験には 60 例が組み入れられ、59 例に治験薬が投与された。ワクチン接種日に病気であった 1 例には治験薬が投与されなかった。

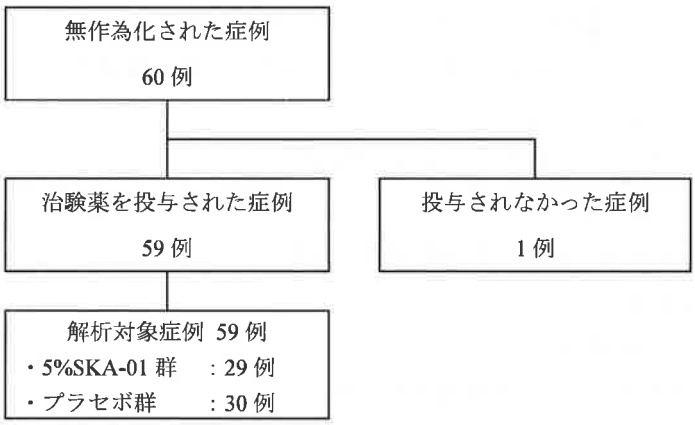


図 2.7.6.2.39-1　症例の内訳＜報告書番号：802-10AC019-1＞

2.7.6.2.39.2　被験者背景

本試験の解析対象症例である 59 例の被験者背景を**表 2.7.6.2.39-2** に示した。

表 2.7.6.2.39-2　被験者背景＜報告書番号：802-10AC019-1＞
（5.3.5.1.17　Table 1 及び Table 2 の改変）

項目		5%SKA-01 群 (n=29)	プラセボ群 (n=30)
性別		男性 13 例、女性 16 例	男性 12 例、女性 18 例
年齢	平均 (範囲)	10.5 歳 (9.9～10.9 歳)	10.4 歳 (9.9～11.4 歳)
体重	平均 (範囲)	35 kg (27～46 kg)	35 kg (28～44 kg)
塗布時間	平均±SD (範囲)	65±8 分 (55～88 分)	66±7 分 (55～88 分)

2.7.6.2.39.3 有効性の結果

観察者によるワクチン穿刺時の VRS 評価の結果を**表 2.7.6.2.39-3** に、ワクチン注入時の VRS 評価の結果を**表 2.7.6.2.39-4** に示した。

ワクチン穿刺時の VRS 評価において、5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた（Mann-Whitney 検定；*P*<0.01）。同様にワクチン注入時の VRS 評価において、5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意な局所麻酔効果が認められた（Mann-Whitney 検定；*P*<0.05）。

表 2.7.6.2.39-3 ワクチン穿刺時の観察者による VRS 評価

＜報告書番号：802-10AC019-1＞（5.3.5.1.17 Table 3 の改変）

治験薬	ワクチン穿刺時の VRS 評価				Mann-Whitney 検定
	痛くない	少し痛い	痛い	すごく痛い	
SKA-01（n=29）	23 例	6 例	0 例	0 例	*P*<0.01
プラセボ（n=30）	13 例	16 例	1 例	0 例	

表 2.7.6.2.39-4 ワクチン注入時の観察者による VRS 評価

＜報告書番号：802-10AC019-1＞（5.3.5.1.17 Table 4 の改変）

治験薬	ワクチン注入時の VRS 評価				Mann-Whitney 検定
	痛くない	少し痛い	痛い	すごく痛い	
SKA-01（n=29）	6 例	14 例	7 例	2 例	*P*<0.05
プラセボ（n=30）	4 例	6 例	14 例	6 例	

2.7.6.2.39.4 安全性の結果

皮膚局所反応の発現頻度を**表 2.7.6.2.39-5** に示した。

5%SKA-01 クリームで蒼白 22 例（軽度：9 例、中等度：13 例）及び紅斑 5 例（軽度：2 例、中等度：2 例、重度：1 例）が観察され、プラセボでは軽度な蒼白 12 例及び軽度な紅斑 2 例が観察された。

蒼白において、5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意に多く発現した（Mann-Whitney 検定；*P*<0.001）。全ての皮膚局所反応が一過性であり、臨床的にも問題はなかった。

表 2.7.6.2.39-5 皮膚局所反応の発現頻度

＜報告書番号：802-10AC019-1＞（5.3.5.1.17 Table 6 及び Table 7 の改変）

治験薬	皮膚局所反応			Mann-Whitney 検定
	蒼白	紅斑	浮腫	
SKA-01（n=29）	22 例	5 例	0 例	*P*<0.001
プラセボ（n=30）	12 例	2 例	0 例	

2.7.6.2.39.5 結論

小児（10～11 歳）を対象に破傷風ワクチン接種部位へ 5%SKA-01 クリーム又はプラセボ 2.5 g を 60 分間密封塗布し、ワクチン穿刺時及びワクチン注入時の有効性を評価した結果、いずれにおいても 5%SKA-01 クリームで有意な局所麻酔効果が認められた。

皮膚局所反応として、蒼白及び紅斑が発現したが、いずれも一過性であり、臨床的にも問題はなかった。

小児（10～11 歳）の破傷風ワクチン接種における 5%SKA-01 クリームの有効性と安全性が確認された。

2.7.6.2.40 幼児の MMR ワクチン（生ワクチン）接種における SKA-01 パッチ比較臨床試験（報告書番号：802-540-LC-0122-01）：参考資料 ····· 5.3.5.1.18

幼児を対象に MMR ワクチン（生ワクチン）の免疫原性に対する SKA-01 パッチの影響を検討するために本試験を計画した。

本試験の概略を**表 2.7.6.2.40-1** に示した。なお、本試験は SKA-01 クリームと同一有効成分である SKA-01 パッチを使用して実施したものである。SKA-01 パッチ 1 枚に 5%SKA-01 クリーム 1 g を含んでいる。

表 2.7.6.2.40-1 試験の概略＜報告書番号：802-540-LC-0122-01＞

項　　目	内　　容
治験の標題	幼児の MMR ワクチン（生ワクチン）接種における SKA-01 パッチの免疫原性に対する影響の検討
識別番号	試験番号：DC-EMB-0001、報告書番号：802-540-LC-0122-01
治験の目的	幼児を対象に SKA-01 パッチによる MMR ワクチン（生ワクチン）への免疫原性に対する影響、幼児の皮下投与への有効性及び安全性を検討した。
治験の種類	ランダム化二重盲検プラセボ対照試験
対　　象	幼児
被 験 者 数	目標症例数：165 例、実施症例数：160 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ・ 親から文書にて同意取得した者 ・ 生後 12 箇月の者 ・ 健康な者 ・ ガイドライン※における MMR ワクチン接種で禁忌に該当しない者 ※：カナダにおける National Advisory Committee on Immunization （NACI）のガイドライン 除外基準： ・ MMR ワクチンに対するアレルギーの既往歴がある者 ・ アミド型局所麻酔薬に対する過敏症の家族歴、既往歴又はその疑いがある者 ・ 皮下注射に対して EMLA を使用した経験がある者 ・ 12 時間以内に鎮痛薬、麻酔薬又は鎮静薬を使用した者 ・ 治験薬貼付部位に急性期のアトピー性皮膚炎又は開放創がある者 ・ スルホンアミド系薬剤を使用中の者 ・ 先天性又は特発性のメトヘモグロビン血症の者 ・ ワクチン接種日に発熱した者（直腸温にて 38.3 度以上） ・ 免疫機能が変化した既往歴又はその疑いがある者 ・ 免疫抑制療法中の者（薬剤としては副腎皮質ステロイド類、投与経路としては局所や吸入を含む） ・ 3 箇月以内に血漿療法又は免疫グロブリン療法を受けた者 ・ 重篤な慢性疾患の者

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td></td><td>・ 神経障害（痙攣性疾患含む）又は発達遅延のある者
・ 30 日以内に他の治験に参加した者
・ 医師が不適格と判断した者
・ MMR ワクチンを投与済みの者</td></tr>
<tr><td>治験薬及び投与方法</td><td>治験薬：SKA-01 パッチ※、プラセボ
※：SKA-01 パッチ 1 枚あたり 5%SKA-01 クリーム 1 g 含有
投与方法：
ワクチン接種日（Visit 1）にワクチン接種予定部位（左大腿部）及び採血予定部位の計 2 箇所へ治験薬 1 枚ずつ計 2 枚を 60～180 分間貼付した。</td></tr>
<tr><td>観察項目／スケジュール</td><td>スケジュール：
・ ワクチン接種日（Visit 1）にワクチン接種予定部位（左大腿部）及び採血予定部位の計 2 箇所へ治験薬 1 枚ずつ計 2 枚を 60～180 分間貼付した。ワクチン接種予定部位の治験薬除去後、MMR ワクチンを接種した。有効性評価のためにワクチン接種前後の被験者の様子を接種 10 秒前から引き続き接種後 2 分間ビデオ撮影した。採血予定部位については、治験薬除去後、抗体価測定のために 5 mL 採血した。ワクチン接種 24 時間後及び 48 時間後は保護者が被験者の体温を測定し、症状を確認して看護師へ報告した。次回訪問のフォローアップ日（Visit 2）はワクチン接種後 28～35 日後に設定した。
・ フォローアップ日（Visit 2）にワクチン接種後の抗体価測定のために 5 mL 採血した。
スケジュール表
<table><tr><th>項目</th><th>Visit 1
（ワクチン接種）</th><th>Visit 2
（フォローアップ）</th></tr><tr><td>治験薬貼付</td><td>○</td><td>－</td></tr><tr><td>貼付枚数/箇所</td><td>2 枚/2 箇所</td><td></td></tr><tr><td>ワクチン接種</td><td>○</td><td>－</td></tr><tr><td>有効性評価</td><td>○</td><td>－</td></tr><tr><td>採血
(抗体価測定)</td><td>○</td><td>○</td></tr></table>－：該当なし
ワクチンの種類：
・ MMR ワクチン（麻疹、風疹、流行性耳下腺炎）として MMR Ⅱ®（Merck 社）を使用
針の種類：
・ 25 G（長さ：15 mm）を用いて皮下投与
免疫原性：
・ ワクチン接種直後（Visit 1）及びフォローアップ日（Visit 2）に採血を実施し、抗体価を評価した。麻疹は PRN 法（Plaque reduction neutralization）、風疹及び流行性耳下腺炎は EIA 法（Enzyme immunoassay）により測定した。測定結果から抗体保</td></tr>
</table>

項　　目	内　　容
	有率、幾何平均抗体価（Geometric mean titer：GMT）及び抗体陽転率※を評価し、SKA-01 パッチの免疫原性への影響を検討した。 ※：ワクチン接種後抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合 有効性： ・ ワクチン接種時の被験者の様子をビデオ撮影し、ビデオにてワクチン接種時の痛みを評価者が観察して MBPS※により評価した。 ※：MBPS（Modified behavioral pain scale）は顔表情、啼泣及び体動を評価し、スコア化する。3 項目（顔表情 0～3 点、啼泣 0～4 点、体動 0～3 点）を評価し、合計スコア（最大 10 点）を算出する。 安全性： ・ 有害事象の有無及び程度を評価した。 ・ 治験薬による皮膚局所反応を観察し、評価した。 ・ ワクチンによる局所反応及び全身反応を観察し、評価した。
評価項目	免疫原性： ・ ワクチン接種前後における抗体保有率 ・ ワクチン接種前後における幾何平均抗体価（GMT） ・ ワクチン接種による抗体陽転率 有効性： ・ 評価者によるワクチン接種時の局所麻酔効果の評価（MBPS） 安全性： ・ 有害事象の評価 ・ 治験薬に関連する事象の評価（皮膚局所反応） ・ ワクチンに関連する事象の評価（局所反応及び全身反応）
統計解析手法	カイ二乗検定、分散分析、Wilcoxon 順位和検定、Fisher 直接確率法
治験責任医師	Scott A. Halperin
治験実施施設	[redacted]（カナダ）
治験実施期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月
公表文献	Halperin SA, McGrath P, et al. Lidocaine-prilocaine patch decreases the pain associated with the subcutaneous administration of measles-mumps-rubella vaccine but does not adversely affect the antibody response. J Pediatr. 2000; 136(6): 789-94.

2.7.6.2.40.1　症例の内訳

症例の内訳を**図 2.7.6.2.40-1** に示した。本試験には 160 例が組み入れられ、160 例全例に治験薬が投与され、ワクチンが接種された。

免疫原性解析対象は、ワクチン接種後の採血未実施 3 例を除いた 157 例とした。有効性解析対象は、規定の貼付時間未満 1 例及びビデオ撮影ミスによる評価不能 1 例の計 2 例を除いた 158 例とした。安全性解析対象は 160 例全例とした。

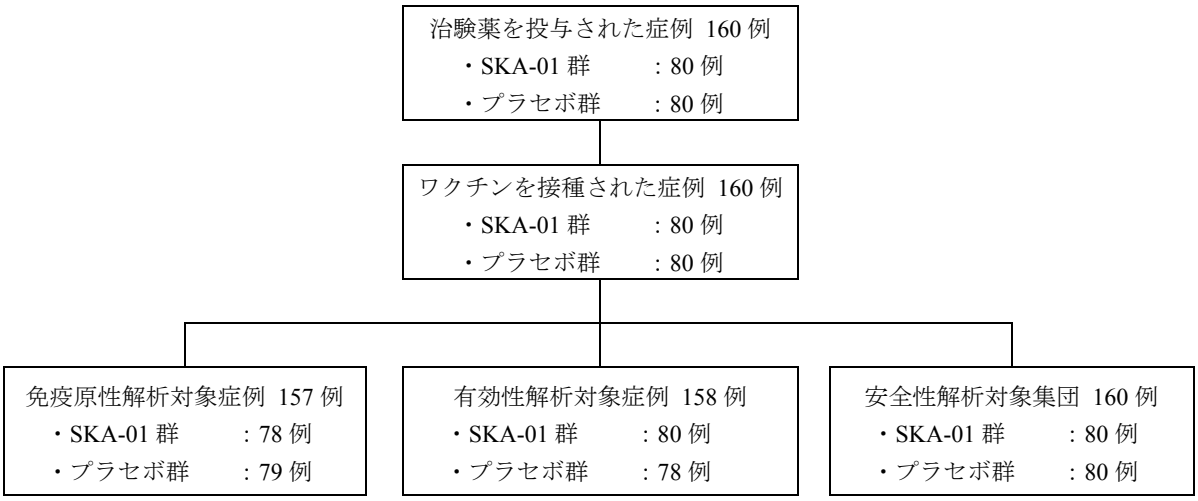


図 2.7.6.2.40-1　症例の内訳＜報告書番号：802-540-LC-0122-01＞
（5.3.5.1.18　Figure 1 の改変）

2.7.6.2.40.2 被験者背景

本試験にて治験薬投与及びワクチン接種を受けた 160 例の被験者背景を**表 2.7.6.2.40-2** に示した。

表 2.7.6.2.40-2 被験者背景＜報告書番号：802-540-LC-0122-01＞
（5.3.5.1.18 11.2 Demographic and Other Baseline Characteristics、12.1 Extent of Exposure 及び Table 2 の改変）

項目		被験者背景 平均値（最小値～最大値）	
		SKA-01 群 (n=80)	プラセボ群 (n=80)
性別		男性 45 例、女性 35 例	男性 51 例、女性 29 例
年齢		生後 12.4 箇月 （生後 12.0～15.6 箇月）	生後 12.3 箇月 （生後 12.0～15.6 箇月）
治験薬貼付時間	ワクチン接種部位	65.4 分 （60～121 分）	63.7 分 （51～88 分）
	採血部位	70.3 分 （60～130 分）	69.4 分 （60～93 分）
治験薬除去後から接種までの時間	ワクチン接種部位	2.38 分 （1～7 分）	2.61 分 （1～20 分）
	採血部位	8.95 分 （1～38 分）	9.29 分 （1～30 分）

2.7.6.2.40.3 免疫原性の結果

ワクチン接種前後における抗体保有率を**表 2.7.6.2.40-3** に示した。抗体保有率として、発症予防効果が期待できる有効な抗体価を麻疹は 1：120 以上、風疹は 18 IU/mL 以上、流行性耳下腺炎は 432 EU 以上を基準として判断し、算出した。

ワクチン接種後の抗体保有率（麻疹、風疹、流行性耳下腺炎）において、いずれも SKA-01 パッチとプラセボで有意差は認められなかった（カイ二乗検定）。

表 2.7.6.2.40-3 ワクチン接種前後における抗体保有率
＜報告書番号：802-540-LC-0122-01＞（5.3.5.1.18 Table 18 の改変）

疾患	治験薬	接種前		接種後		
		例数	抗体保有率 (95%CI)	例数	抗体保有率 (95%CI)	検定
麻疹	SKA-01	0/80	0% (0~4.51)	70/78	89.74% (80.79~95.47)	ns
	プラセボ	0/80	0% (0~4.51)	72/79	91.14% (82.59~96.36)	
風疹	SKA-01	0/79	0% (0~4.56)	54/78	69.23% (57.76~79.19)	ns
	プラセボ	0/79	0% (0~4.56)	57/79	72.15% (60.93~81.65)	
流行性耳下腺炎	SKA-01	0/79	0% (0~4.56)	62/77	80.52% (69.91~88.67)	ns
	プラセボ	0/79	0% (0~4.56)	66/79	83.54% (73.51~90.94)	

ワクチン接種前後における幾何平均抗体価（GMT）を**表 2.7.6.2.40-4** に示した。

ワクチン接種後の幾何平均抗体価（GMT）において、いずれも SKA-01 パッチとプラセボで有意差は認められなかった（分散分析）。

表 2.7.6.2.40-4 ワクチン接種前後における幾何平均抗体価（GMT）

＜報告書番号：802-540-LC-0122-01＞（5.3.5.1.18 Table 20 の改変）

疾患	治験薬	接種前			接種後		
		n	GMT (95%CI)	検定	n	GMT (95%CI)	検定
麻疹	SKA-01	80	4.71 (4.14~5.36)	ns	78	687.7 (509.2~928.7)	ns
	プラセボ	80	4.57 (3.97~5.24)		79	802.7 (609.7~1057)	
風疹	SKA-01	79	0.33 (0.27~0.40)	ns	78	30.85 (24.66~38.60)	ns
	プラセボ	79	0.37 (0.31~0.44)		79	29.52 (24.18~36.04)	
流行性耳下腺炎	SKA-01	79	25.84 (23.22~28.76)	ns	77	1116 (863.6~1442)	ns
	プラセボ	79	28.83 (25.78~32.24)		79	1138 (891.3~1454)	

ワクチン接種による抗体陽転率を**表 2.7.6.2.40-5** に示した。

ワクチン接種後の抗体陽転率（麻疹、風疹、流行性耳下腺炎）において、いずれも SKA-01 パッチとプラセボで有意差は認められなかった（カイ二乗検定）。

表 2.7.6.2.40-5 ワクチン接種による抗体陽転率

＜報告書番号：802-540-LC-0122-01＞（5.3.5.1.18 Table 19 の改変）

疾患	治験薬	例数	抗体陽転率※ (95%CI)	検定
麻疹	SKA-01	74/78	94.87% (87.39~98.59)	ns
	プラセボ	76/79	96.20% (89.30~99.21)	
風疹	SKA-01	75/77	97.40% (90.93~99.68)	ns
	プラセボ	77/79	97.47% (91.15~99.69)	
流行性耳下腺炎	SKA-01	73/77	94.81% (87.23~98.57)	ns
	プラセボ	76/79	96.20%(89.30~99.21)	

※：ワクチン接種後抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合

2.7.6.2.40.4 有効性の結果

ワクチン接種前及び接種時の観察者による MBPS 評価の結果を**表 2.7.6.2.40-6** に示した。

ワクチン接種前の評価ではいずれの項目も有意差が認められなかったが、ワクチン接種時の評価では顔表情のスコアにおいて SKA-01 パッチがプラセボに比べて有意にスコアが低かった（Wilcoxon 順位和検定；$P<0.01$）。

ワクチン接種時と接種前の合計スコアの差において、SKA-01 パッチはプラセボに比べて有意にスコアが低く（Wilcoxon 順位和検定；$P<0.05$）、ワクチン接種における SKA-01 パッチの局所麻酔効果が認められた。

表 2.7.6.2.40-6 観察者による MBPS 評価

＜報告書番号：802-540-LC-0122-01＞（5.3.5.1.18 Table 21(i)の改変）

項目	治験薬	接種前		接種時		接種時－接種前	
		平均スコア	検定	平均スコア	検定	平均スコア	検定
啼泣	SKA-01	1.66	ns	2.39	ns	0.73	$P<0.01$
	プラセボ	1.49		2.53		1.04	
顔表情	SKA-01	1.35	ns	1.83	$P<0.01$	0.49	$P<0.05$
	プラセボ	1.32		2.02		0.69	
体動	SKA-01	0.69	ns	1.71	ns	1.03	ns
	プラセボ	0.58		1.79		1.21	
合計	SKA-01	3.58	ns	6.59	ns	3.12	$P<0.05$
	プラセボ	3.36		7.08		3.75	

2.7.6.2.40.5 安全性の結果

本試験では同一部位に治験薬と MMR ワクチンを投与していることから、治験薬除去直後（ワクチン接種前）の皮膚局所反応を治験薬の有害事象として扱い、ワクチン接種後の皮膚局所反応を治験薬及び MMR ワクチンのどちらの可能性も考慮して扱った。

ワクチン接種後に観察された有害事象はいずれも予測される範囲内の有害事象であり、全身性の有害事象のほとんどはワクチン接種によるものであった。

また、重篤な有害事象が 1 例で報告された。SKA-01 を投与された 1 例であったが、入院患者の入院期間の延長によるものであり、治験薬との因果関係は否定された。

(1) 治験薬に関連した事象（治験薬除去直後の事象）

SKA-01 パッチ薬剤部位における皮膚局所反応の発現頻度を**表 2.7.6.2.40-7** に、SKA-01 パッチ粘着部位における皮膚局所反応の発現頻度を**表 2.7.6.2.40-8** に示した。

SKA-01 パッチ薬剤部位の皮膚局所反応において、ワクチン接種部位の蒼白がプラセボに比べて有意に高頻度で認められた（Fisher 直接確率法；$P<0.001$）。また、採血部位の紅斑がプラセボに比べて有意に高頻度で認められた（Fisher 直接確率法；$P<0.001$）。いずれも臨床的に問題はなかった。

SKA-01 パッチ粘着部位の皮膚局所反応において、ワクチン接種部位及び採血部位で紅斑が高頻度で発現したが、SKA-01 パッチとプラセボで有意差は認められなかった（Fisher 直接確率法）。

表 2.7.6.2.40-7 SKA-01 パッチ薬剤部位における皮膚局所反応の発現頻度
＜報告書番号：802-540-LC-0122-01＞（5.3.5.1.18 Table 13(i)の改変）

部位	治験薬	蒼白		紅斑		浮腫	
		例数（%）	検定	例数（%）	検定	例数（%）	検定
ワクチン接種部位	SKA-01 (n=80)	39 例 (48.75%)	*P*<0.001	40 例 (50.00%)	ns	0 例 (0.00%)	—
	プラセボ (n=80)	8 例 (10.00%)		32 例 (40.00%)		0 例 (0.00%)	
採血部位	SKA-01 (n=74)	18 例 (24.32%)	ns	54 例 (72.97%)	*P*<0.001	0 例 (0.00%)	—
	プラセボ (n=79)	29 例 (36.71%)		18 例 (22.78%)		0 例 (0.00%)	

－：該当なし

表 2.7.6.2.40-8 SKA-01 パッチ粘着部位における皮膚局所反応の発現頻度
＜報告書番号：802-540-LC-0122-01＞（5.3.5.1.18 Table 12 の改変）

部位	治験薬	紅斑		点状出血		浮腫	
		例数（%）	検定	例数（%）	検定	例数（%）	検定
ワクチン接種部位	SKA-01 (n=80)	71 例 (88.75%)	ns	0 例 (0.00%)	—	0 例 (0.00%)	—
	プラセボ (n=80)	67 例 (83.75%)		0 例 (0.00%)		0 例 (0.00%)	
採血部位	SKA-01 (n=74)	69 例 (93.24%)	ns	1 例 (1.35%)	ns	0 例 (0.00%)	—
	プラセボ (n=79)	75 例 (94.94%)		0 例 (0.00%)		0 例 (0.00%)	

－：該当なし

(2) ワクチンに関連する事象

ワクチン接種による局所反応の推移を**表 2.7.6.2.40-9** に、ワクチン接種による全身反応の推移を**表 2.7.6.2.40-10** に示した。

ワクチン接種による局所反応において、いずれも SKA-01 パッチとプラセボで有意差は認められなかった（Fisher 直接確率法）。

ワクチン接種による全身反応において、接種後 15 分に易刺激性が SKA-01 パッチでプラセボに比べて有意に発現頻度が低かった（Fisher 直接確率法；*P*<0.05）。その他はいずれも SKA-01 パッチとプラセボで有意差は認められなかった（Fisher 直接確率法）。

表 2.7.6.2.40-9 ワクチン接種による局所反応の推移

＜報告書番号：802-540-LC-0122-01＞（5.3.5.1.18 Table 8 (i)の改変）

部位	局所反応	治験薬	接種 15 分後		接種 24 時間後		接種 48 時間後	
			例数	検定	例数	検定	例数	検定
ワクチン接種部位	紅斑	SKA-01 (n=80)	75 例	ns	2 例	ns	1 例	ns
		プラセボ (n=80)	76 例		2 例		0 例	
	腫脹	SKA-01 (n=80)	10 例	ns	6 例	ns	1 例	ns
		プラセボ (n=80)	17 例		1 例		0 例	
	圧痛	SKA-01 (n=80)	6 例	ns	12 例	ns	3 例	ns
		プラセボ (n=80)	9 例		13 例		6 例	
	蒼白	SKA-01 (n=80)	3 例	ns	1 例	ns	1 例	ns
		プラセボ (n=80)	1 例		2 例		1 齢	

表 2.7.6.2.40-10 ワクチン接種による全身反応の推移

＜報告書番号：802-540-LC-0122-01＞（5.3.5.1.18 Table 10 (i)の改変）

全身反応	治験薬	接種 15 分後		接種 24 時間後		接種 48 時間後	
		例数	検定	例数	検定	例数	検定
発熱	SKA-01 (n=78)	—※1	—※1	17 例※2	ns	11 例	ns
	プラセボ (n=78)	—※1		11 例		11 例	
易刺激性	SKA-01 (n=80)	13 例	$P<0.05$	15 例	ns	19 例	ns
	プラセボ (n=80)	25 例		24 例		17 例	
食欲減退	SKA-01 (n=80)	0 例	ns	15 例	ns	13 例	ns
	プラセボ (n=80)	1 例		10 例		11 例	
眠気	SKA-01 (n=80)	3 例	ns	9 例	ns	6 例	ns
	プラセボ (n=80)	7 例		19 例		11 例	
嘔吐	SKA-01 (n=80)	0 例	ns	4 例	ns	3 例	ns
	プラセボ (n=80)	1 例		3 例		2 例	
下痢	SKA-01 (n=80)	0 例	—	8 例	ns	7 例	ns
	プラセボ (n=80)	0 例		9 例		6 例	
発疹	SKA-01 (n=80)	26 例	ns	29 例	ns	26 例	ns
	プラセボ (n=80)	23 例		23 例		17 例	

※1：接種 15 分後では確認していないため該当なし、※2：n=77

2.7.6.2.40.6 結論

幼児（生後 12 箇月）を対象にワクチン接種部位及び採血部位へ SKA-01 パッチ又はプラセボ 1 枚ずつ計 2 枚を 60～180 分間貼付し、MMR ワクチン（生ワクチン）を皮下投与した。

MMR ワクチンの免疫原性に対する SKA-01 パッチの影響を検討した結果、抗体保有率、幾何平均抗体価（GMT）及び抗体陽転率のいずれにおいても SKA-01 パッチとプラセボで有意差は認められず、SKA-01 が MMR ワクチンの免疫原性に影響しないことが示された。

有効性の評価（MBPS）では、幼児のワクチン皮下投与に SKA-01 パッチの有意な局所麻酔効果が認められた。

安全性の評価では、SKA-01 パッチ薬剤部位において蒼白がプラセボに比べて有意に高頻度で認められたが、臨床的には問題なかった。

ワクチン接種による局所反応では、SKA-01 パッチとプラセボで有意差は認められなかった。ワクチン接種による全身反応では、ワクチン接種 15 分後に易刺激性が SKA-01 パッチでプラセボに比べて有意に少なかった。その他の局所反応では有意差は認められなかった。SKA-01 パッチの使用によりワクチン接種に伴う有害事象に悪化は認められなかった。

幼児に対する MMR ワクチン（生ワクチン）の皮下投与において、SKA-01 は局所麻酔剤として有効かつ安全であり、免疫原性に影響を与えないことが示された。

2.7.6.2.41 乳児の5種混合ワクチン及びB型肝炎ワクチン接種におけるSKA-01パッチ比較臨床試験（報告書番号：802-540-LC-0145-01）：参考資料 ····· 5.3.5.1.19

乳児を対象に5種混合ワクチン及びB型肝炎ワクチンの免疫原性に対するSKA-01パッチの影響を検討するために本試験を計画した。

本試験の概略を**表 2.7.6.2.41-1**に示した。なお、本試験はSKA-01クリームと同一有効成分であるSKA-01パッチを使用して実施したものである。SKA-01パッチ1枚に5%SKA-01クリーム1 gを含んでいる。

表 2.7.6.2.41-1 試験の概略＜報告書番号：802-540-LC-0145-01＞

項　　目	内　　容
治験の標題	乳児の5種混合ワクチン及びB型肝炎ワクチン接種におけるSKA-01パッチの免疫原性に対する影響の検討
識別番号	試験番号：DC-EMB-0002、報告書番号：802-540-LC-0145-01
治験の目的	乳児を対象にSKA-01パッチによる5種混合ワクチン及びB型肝炎ワクチンへの免疫原性に対する影響、乳児の筋肉内投与への有効性及び安全性を検討した。
治験の種類	ランダム化二重盲検プラセボ対照試験
対　　象	乳児
被験者数	目標症例数：165例（Part A：106～116例、Part B：50～60例） 実施症例数：165例（Part A：109例、Part B：56例）
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ＜Part A＞ ・ 親から文書にて同意取得した者 ・ 生後6箇月の者 ・ 健康な者 ・ 5種混合ワクチン※1及びB型肝炎ワクチンを各2回接種済みの者 ・ 5種混合ワクチン接種後4週間を経過した者 ・ B型肝炎ワクチン接種後4箇月間を経過した者 ・ ガイドライン※2における3回目のワクチン接種で禁忌に該当しない者 ＜Part B＞ ・ 親から文書にて同意取得した者 ・ 生後2箇月未満の者 ・ 健康な者 ・ 5種混合ワクチン又はB型肝炎ワクチンを接種していない者 ・ 5種混合ワクチン接種後4週間を経過した者 ・ B型肝炎ワクチン接種後4箇月間を経過した者 ・ ガイドラインにおける1回目のワクチン接種で禁忌に該当しない者 ※1：ジフテリア、破傷風、百日咳、ポリオ、ヘモフィルス・インフルエンザ菌b型 ※2：カナダにおけるNational Advisory Committee on Immunization （NACI）のガイドライン

項　　目	内　　容
	除外基準： ＜Part A＞ ・ アミド型局所麻酔薬に対する過敏症の家族歴、既往歴又はその疑いがある者 ・ 筋肉内注射に対して EMLA を使用した経験がある者 ・ 12 時間以内に鎮痛薬、麻酔薬又は鎮静薬を使用した者（アセトアミノフェンの投与は除く） ・ 治験薬貼付部位に急性期のアトピー性皮膚炎又は開放創がある者 ・ スルホンアミド系薬剤を使用中の者 ・ 先天性又は特発性のメトヘモグロビン血症の者 ・ ワクチン接種日に発熱した者（直腸温にて 38.3 度以上） ・ 免疫機能が変化した既往歴又はその疑いがある者 ・ 免疫抑制療法中の者（薬剤としては副腎皮質ステロイド類、投与経路としては局所や吸入を含む） ・ 3 箇月以内に血漿療法又は免疫グロブリン療法を受けた者 ・ 重篤な慢性疾患の者 ・ 神経障害（痙攣性疾患含む）又は発達遅延のある者 ・ 30 日以内に他の治験に参加した者 ・ 医師が不適格と判断した者 ＜Part B＞ ・ 生後 1 箇月未満の早産児（在胎 37 週未満）の者 ただし、生後 1 箇月未満の早産児であっても出生後 7 日を超えた入院を求められていない者は組み入れ可能とする。
治験薬及び投与方法	治験薬：SKA-01 パッチ※、プラセボ ※：SKA-01 パッチ 1 枚あたり 5%SKA-01 クリーム 1 g 含有 投与方法： ワクチン接種予定部位へ治験薬を 60～180 分間貼付した。
観察項目／スケジュール	スケジュール： ＜Part A＞ ・ ワクチン接種日（Visit 1）にワクチン接種予定部位（左大腿部、右大腿部）へ治験薬 1 枚ずつ計 2 枚を 60～180 分間貼付した。治験薬除去後、左大腿部へ PENTACEL®、右大腿部へ Recombivax®を接種した。有効性評価のためにワクチン接種前後の被験者の様子を接種 10 秒前から引き続き接種後 2 分間ビデオ撮影した。その後、抗体価測定のために 5 mL 採血した。ワクチン接種 24 時間後及び 48 時間後は保護者が被験者の体温を測定し、症状を確認して看護師へ報告した。次回訪問のフォローアップ日（Visit 2）はワクチン接種後 28～35 日後に設定した。 ・ フォローアップ日（Visit 2）にワクチン接種後の抗体価測定のために 5 mL 採血した。

項　　目	内　　容

Part A スケジュール表

項目	Visit 1 （ワクチン接種）	Visit 2 （フォローアップ）
月齢	生後 6 箇月	生後 7 箇月
登録	○	－
治験薬貼付	○ 2 枚/2 箇所	－
ワクチン接種	○ Recombivax®（右大腿部） PENTACEL®（左大腿部）	－
有効性評価	○	－
採血 （抗体価測定）	○	○

－：該当なし

＜Part B＞

・ Visit 1 では、ワクチン接種予定部位（右大腿部）へ治験薬 1 枚を 60～180 分間貼付した。治験薬除去後、Recombivax®を接種し、有効性評価のためにビデオ撮影した。その後、抗体価測定のために 5 mL 採血した。ワクチン接種 24 時間後及び 48 時間後は保護者が被験者の体温を測定し、症状を確認して看護師へ報告した。

・ Visit 2 及び Visit 3 では、ワクチン接種予定部位（左大腿部）へ治験薬 1 枚を 60～180 分間貼付した。治験薬除去後、Visit 2 では PENTACEL®及び Recombivax®、Visit 3 では PENTACEL®を接種し、有効性評価のためにビデオ撮影した。接種後の症状確認を Visit 1 同様に実施した。

・ Visit 4 では、ワクチン接種予定部位（左大腿部、右大腿部）へ治験薬 1 枚ずつ計 2 枚を 60～180 分間貼付した。治験薬除去後、左大腿部へ PENTACEL®、右大腿部へ Recombivax®を接種し、有効性評価のためにビデオ撮影した。その後、抗体価測定のために 5 mL 採血した。接種後の症状確認を Visit 1 同様に実施した。

・ Visit 5 では、ワクチン接種後の抗体価測定のために 5 mL 採血した。

Part B スケジュール表

項目	Visit 1 （接種）	Visit 2 （接種）	Visit 3 （接種）	Visit 4 （接種）	Vsit 5 （フォローアップ）
月齢	生後 2 箇月 未満	生後 2 箇月	生後 4 箇月	生後 6 箇月	生後 7 箇月
登録	○	－	－	－	－
治験薬貼付	○ 1 枚/1 箇所	○ 1 枚/1 箇所	○ 1 枚/1 箇所	○ 2 枚/2 箇所	－
ワクチン接種	○ Recombivax® （右大腿部）	○ Recombivax® PENTACEL® （左大腿部）	○ PENTACEL® （左大腿部）	○ Recombivax® （右大腿部） PENTACEL® （左大腿部）	－ －
有効性評価	○	○	○	○	－
採血 （抗体価測定）	○	－	－	○	○

－：該当なし

ワクチンの種類：

・ 5 種混合ワクチン（ジフテリア、破傷風、百日咳、ポリオ、ヘモフィルス・イン

項　　目	内　　容
	フルエンザ菌 b 型）として PENTACEL®（Pasteur Merieux Connaught 社）を使用 ・ B 型肝炎ワクチンとして Recombivax®（Merck 社）を使用 針の種類： ・ PENTACEL®は 25 G（長さ：25 mm）を使用して筋肉内投与 ・ Recombivax®は 23 G（長さ：25 mm）を使用して筋肉内投与 免疫原性： ・ ワクチン接種直後（Part A：Visit 1、Part B：Visit 1 及び Visit 4）とフォローアップ日（Part A：Visit 2、part B：Visit 5）に採血を実施し、抗体価を評価した。ポリオは中和法、その他は EIA 法（Enzyme immunoassay）により測定した。測定結果から抗体保有率、幾何平均抗体価（GMT）及び抗体陽転率※を評価し、SKA-01 パッチの免疫原性への影響を検討した。 ※：ワクチン接種後抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合 有効性： ・ ワクチン接種時の被験者の様子をビデオ撮影し、ビデオにてワクチン接種時の痛みを評価者が観察して MBPS※により評価した。 ※：MBPS（Modified behavioral pain scale）は顔表情、啼泣及び体動を評価し、スコア化する。3 項目（顔表情 0～3 点、啼泣 0～4 点、体動 0～3 点）を評価し、合計スコア（最大 10 点）を算出する。 安全性： ・ 有害事象の有無及び程度を評価した。 ・ 治験薬による皮膚局所反応を観察し、評価した。 ・ ワクチンによる局所反応及び全身反応を観察し、評価した。
評価項目	免疫原性： ・ ワクチン接種前後における抗体保有率 ・ ワクチン接種前後における幾何平均抗体価（GMT） ・ ワクチン接種による抗体陽転率 有効性： ・ 評価者によるワクチン接種時の局所麻酔効果の評価（MBPS） 安全性： ・ 有害事象の評価 ・ 治験薬に関連する事象の評価（皮膚局所反応） ・ ワクチンに関連する事象の評価（局所反応及び全身反応）
統計解析手法	カイ二乗検定、分散分析、Wilcoxon 順位和検定、Fisher 直接確率法
治験責任医師	Scott A. Halperin
治験実施施設	[redacted] [redacted]（カナダ）
治験実施期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月
公表文献	Halperin BA, Halperin SA, et al. Use of lidocaine-prilocaine patch to decrease intramuscular

項　　目	内　　容
	injection pain does not adversely affect the antibody response to diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate and hepatitis B vaccines in infants from birth to six months of age. Pediatr Infect Dis J. 2002 ; 21(5): 399-405.

2.7.6.2.41.1 症例の内訳

本試験における症例の内訳を**図 2.7.6.2.41-1** に示した。

Part A には 109 例が組み入れられ、109 例全例に治験薬が投与された。1 例のみ治験薬の貼付が不十分であり、ワクチン接種前に脱落となった。免疫原性解析対象は、治験薬の貼付不十分 1 例及び抗体価測定サンプルの混同による特定不能 2 例の計 3 例を除いた 106 例とした。有効性解析対象は、ビデオ撮影ミスによる評価不能 4 例、規定の貼付時間未満 1 例、貼付時間不明 1 例の計 6 例を除いた 103 例とした。安全性解析対象は治験薬を貼付した 109 例全例とした。

Part B には 56 例が組み入れられ、56 例全例に治験薬が投与された。Visit 1 では 56 例全例にワクチンが接種され、それ以降は Visit 1 後に 3 例及び Visit 3 後に 2 例が脱落した。免疫原性解析対象、有効性解析対象及び安全性解析対象は 56 例全例とした。

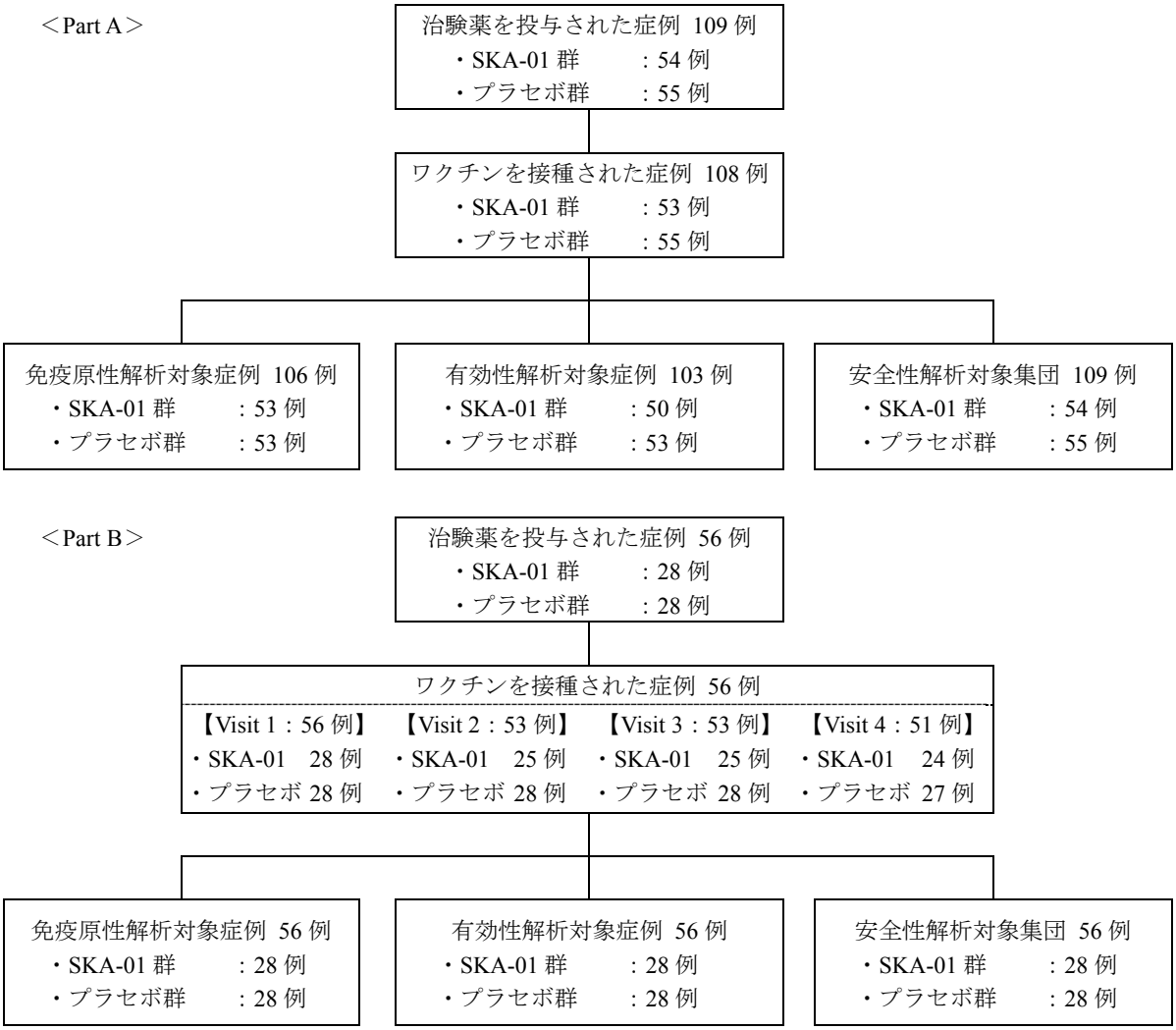


図 2.7.6.2.41-1 症例の内訳 Part A 及び Part B＜報告書番号：802-540-LC-0145-01＞
（5.3.5.1.19 Figure 1a 及び Figure 1b の改変）

2.7.6.2.41.2 被験者背景

本試験にて治験薬を投与された Part A 109 例の被験者背景を**表 2.7.6.2.41-2** に、Part B 56 例の被験者背景を**表 2.7.6.2.41-3** に示した。

表 2.7.6.2.41-2 被験者背景 Part A＜報告書番号：802-540-LC-0145-01＞
（5.3.5.1.19 12.1 Extent of Exposure、Table A1 及び Table A2 の改変）

項目	被験者背景 平均値（最小値～最大値）	
	プラセボ群 （n=55）	SKA-01 群 （n=54）
性別	男性 23 例、女性 32 例	男性 26 例、女性 28 例
年齢	生後 6.5 箇月 （生後 6.0～6.9 箇月）	生後 6.5 箇月 （生後 6.0～6.9 箇月）
治験薬 貼付時間	63.4 分（60～79 分）	64.2 分（60～74 分）
治験薬除去後から 接種までの時間	5.3 分（1～19 分）	7.9 分（1～29 分）

表 2.7.6.2.41-3 被験者背景 Part B＜報告書番号：802-540-LC-0145-01＞
（5.3.5.1.19 12.1 Extent of Exposure、Table B1 及び Table B2 の改変）

項目			被験者背景 平均値（最小値～最大値）	
			プラセボ群 （n=28）	SKA-01 群 （n=28）
性別			男性 13 例、女性 15 例	男性 17 例、女性 11 例
年齢			生後 0.9 箇月 （生後 0.0～1.7 箇月）	生後 0.8 箇月 （生後 0.0～1.7 箇月）
治験薬 貼付時間	Visit 1	Recombivax®	64.4 分（60～101 分）	65.2 分（60～119 分）
	Visit 2	PENTACEL®	63.2 分（60～83 分）	62.6 分（60～70 分）
	Visit 3	PENTACEL®	63.4 分（60～72 分）	63.7 分（60～84 分）
	Visit 4	Recombivax®	62.3 分（60～75 分）	62.4 分（60～71 分）
		PENTACEL®	62.3 分（60～75 分）	62.4 分（60～71 分）
治験薬除去後から接種までの時間	Visit 1	Recombivax®	2.7 分（1～6 分）	2.7 分（1～11 分）
	Visit 2	PENTACEL®	2.7 分（1～5 分）	2.5 分（1～5 分）
	Visit 3	PENTACEL®	1.9 分（1～6 分）	2.0 分（1～4 分）
	Visit 4	Recombivax®	2.3 分（1～4 分）	2.7 分（1～8 分）
		PENTACEL®	2.4 分（1～5 分）	2.7 分（1～8 分）

2.7.6.2.41.3 免疫原性の結果

Part A 及び Part B において生後 6 箇月で実施したワクチン接種前後における抗体価の測定結果を組み合わせて免疫原性の評価を実施した。ワクチン接種前（生後 6 箇月）として Part A の Visit 1 と Part B の Visit 4、ワクチン接種後（生後 7 箇月）として part A の Visit 2 と Part B の Visit 5 を組み合わせて評価した。

ワクチン接種前後における抗体保有率を**表 2.7.6.2.41-4** に示した。抗体保有率として、発症予防効果が期待できる有効な抗体価を百日咳（PT、FHA、PRN、FIM）は 25 EU/mL 以上、ポリオ（1 型、2 型、3 型）は 1：8 以上、ジフテリア及び破傷風は 0.1 IU/mL 以上、ヘモフィルス・インフルエンザ菌 b 型は 1.0 μg/mL 以上、B 型肝炎は 10 IU/mL 以上を基準として判断し、算出した。

ワクチン接種後の抗体保有率において、いずれも SKA-01 パッチとプラセボで有意差は認められなかった（カイ二乗検定）。

表 2.7.6.2.41-4 ワクチン接種前後における抗体保有率

＜報告書番号：802-540-LC-0145-01＞（5.3.5.1.19 Table C18 の改変）

疾患	抗体	治験薬	接種前（生後 6 箇月）			接種後（生後 7 箇月）		
			例数	抗体保有率 (95%CI)	検定	例数	抗体保有率 (95%CI)	検定
百日咳	PT	SKA-01	5/74	6.76% (2.23~15.1)	ns	43/76	56.6% (44.7~67.9)	ns
		プラセボ	12/80	15.0% (8.00~24.7)		46/79	58.2% (46.6~69.2)	
	FHA	SKA-01	7/74	9.46% (3.89~18.5)	ns	39/76	51.3% (39.6~63.0)	ns
		プラセボ	7/80	8.75% (3.59~17.2)		49/79	62.0% (50.4~72.7)	
	PRN	SKA-01	13/74	17.6% (9.70~28.2)	ns	61/76	80.3% (69.5~88.5)	ns
		プラセボ	12/80	15.0% (8.00~24.7)		52/79	65.8% (54.3~76.1)	
	FIM	SKA-01	31/74	41.9% (30.5~53.9)	ns	69/76	90.8% (81.9~96.2)	ns
		プラセボ	29/80	36.3% (25.8~47.8)		73/79	92.4% (84.2~97.2)	
ポリオ	1 型	SKA-01	44/62	71.0% (58.1~81.8)	ns	63/65	96.9% (89.3~99.6)	ns
		プラセボ	49/70	70.0% (57.9~80.4)		68/69	98.6% (92.2~100)	
	2 型	SKA-01	45/62	72.6% (59.8~83.1)	ns	63/65	96.9% (89.3~99.6)	ns
		プラセボ	49/70	70.0% (57.9~80.4)		68/69	98.6% (92.2~100)	
	3 型	SKA-01	53/62	85.5% (74.2~93.1)	ns	64/65	98.5% (91.7~100)	ns
		プラセボ	53/70	75.7% (64.0~85.2)		68/69	98.6% (92.2~100)	
ジフテリア		SKA-01	66/74	89.2% (79.8~95.2)	ns	76/76	100% (95.3~100)	ns
		プラセボ	73/80	91.3% (82.8~96.4)		79/79	100% (95.4~100)	
破傷風		SKA-01	60/74	81.1% (70.3~89.3)	ns	75/76	98.7% (92.9~100)	ns
		プラセボ	66/80	82.5% (72.4~90.1)		76/77	98.7% (93.0~100)	
ヘモフィルス・インフルエンザ菌 b 型		SKA-01	12/75	16.0% (8.55~26.3)	ns	58/77	75.3% (64.2~84.4)	ns
		プラセボ	16/80	20.0% (11.9~30.4)		53/80	66.3% (54.8~76.4)	
B 型肝炎		SKA-01	44/69	63.8% (51.3~75.0)	ns	68/72	94.4% (86.4~98.5)	ns
		プラセボ	49/74	66.2% (54.3~76.8)		70/76	92.1% (83.6~97.0)	

ワクチン接種前後における幾何平均抗体価（GMT）を**表 2.7.6.2.41-5** に示した。

ワクチン接種後の幾何平均抗体価（GMT）において、いずれも SKA-01 パッチとプラセボで有意差は認められなかった（分散分析）。

表 2.7.6.2.41-5 ワクチン接種前後における幾何平均抗体価（GMT）

＜報告書番号：802-540-LC-0145-01＞（5.3.5.1.19 Table C20 の改変）

疾患	抗体	治験薬	接種前（生後 6 箇月）			接種後（生後 7 箇月）		
			n	GMT (95%CI)	検定	n	GMT (95%CI)	検定
百日咳	PT	SKA-01	74	6.26 (5.12~7.67)	ns	76	26.7 (20.3~35.1)	ns
		プラセボ	80	7.11 (5.87~8.63)		79	25.8(19.8~33.5)	
	FHA	SKA-01	74	7.19 (6.09~8.47)	ns	76	29.5 (24.6~35.4)	ns
		プラセボ	80	7.76 (6.63~9.07)		79	29.9 (25.1~35.7)	
	PRN	SKA-01	74	9.38 (7.25~12.1)	ns	76	52.8 (40.7~68.4)	ns
		プラセボ	80	8.53 (6.68~10.9)		79	42.9 (33.4~55.0)	
	FIM	SKA-01	74	34.2 (25.3~46.3)	ns	76	250 (188~332)	ns
		プラセボ	80	27.1 (20.4~36.2)		79	177 (135~232)	
ポリオ	1 型	SKA-01	62	22.3 (13.1~37.8)	ns	65	526 (309~897)	ns
		プラセボ	70	17.5 (10.7~28.6)		69	565 (339~943)	
	2 型	SKA-01	62	28.7 (16.3~50.5)	ns	65	877 (547~1407)	ns
		プラセボ	70	30.5 (18.0~51.6)		69	827 (525~1302)	
	3 型	SKA-01	62	43.2 (25.6~72.8)	ns	65	738 (461~1181)	ns
		プラセボ	70	29.5 (18.1~48.0)		69	586 (373~921)	
ジフテリア		SKA-01	74	0.70 (0.51~0.96)	ns	76	2.96 (2.30~3.82)	ns
		プラセボ	80	0.80 (0.59~1.08)		79	2.99 (2.34~3.81)	
破傷風		SKA-01	74	0.36 (0.26~0.49)	ns	76	2.68 (2.06~3.48)	ns
		プラセボ	80	0.45 (0.33~0.60)		77	2.80 (2.17~3.60)	
ヘモフィルス・インフルエンザ菌 b 型		SKA-01	75	0.04 (0.02~0.07)	ns	77	1.49 (0.75~2.94)	ns
		プラセボ	80	0.04 (0.02~0.08)		80	1.12 (0.58~2.16)	
B 型肝炎		SKA-01	69	17.6 (10.6~29.4)	ns	72	94.4 (66.6~134)	ns
		プラセボ	74	13.2 (8.11~21.5)		76	84.1 (60.2~117)	

ワクチン接種による抗体陽転率を**表 2.7.6.2.41-6** に示した。

ワクチン接種後の抗体陽転率において、いずれも SKA-01 パッチとプラセボで有意差は認められなかった（カイ二乗検定）。

表 2.7.6.2.41-6 ワクチン接種による抗体陽転率

＜報告書番号：802-540-LC-0145-01＞（5.3.5.1.19 Table C19 の改変）

疾患	抗体	治験薬	例数	抗体陽転率※ (95%CI)	検定
百日咳	PT	SKA-01	49/73	67.1% (55.1~77.7)	ns
		プラセボ	55/79	69.6% (58.2~79.5)	
	FHA	SKA-01	53/73	72.6% (60.9~82.4)	ns
		プラセボ	49/79	62.0% (50.4~72.7)	
	PRN	SKA-01	58/73	79.5% (68.4~88.0)	ns
		プラセボ	55/79	69.6% (58.2~79.5)	
	FIM	SKA-01	57/73	78.1% (66.9~86.9)	ns
		プラセボ	57/79	72.2% (60.9~81.7)	
ポリオ	1 型	SKA-01	47/60	78.3% (65.8~87.9)	ns
		プラセボ	53/63	84.1% (72.7~92.1)	
	2 型	SKA-01	49/60	81.7% (69.6~90.5)	ns
		プラセボ	47/63	74.6% (62.1~84.7)	
	3 型	SKA-01	49/60	81.7% (69.6~90.5)	ns
		プラセボ	48/63	76.2% (63.8~86.0)	
ジフテリア		SKA-01	48/73	65.8% (53.7~76.5)	ns
		プラセボ	48/79	60.8% (49.1~71.6)	
破傷風		SKA-01	60/73	82.2% (71.5~90.2)	ns
		プラセボ	56/77	72.7% (61.4~82.3)	
ヘモフィルス・インフルエンザ菌 b 型		SKA-01	57/75	76.0% (64.7~85.1)	ns
		プラセボ	51/80	63.8% (52.2~74.2)	
B 型肝炎		SKA-01	41/66	62.1% (49.3~73.8)	ns
		プラセボ	50/72	69.4% (57.5~79.8)	

※：ワクチン接種後抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合

2.7.6.2.41.4 有効性の結果

ワクチン接種前及び接種時の観察者による MBPS 評価の結果について、Part A を**表 2.7.6.2.41-7** に、Part B を**表 2.7.6.2.41-8** に示した。

Par A 及び Part B におけるワクチン接種前の評価では、いずれの項目も有意差は認められなかった（Wilcoxon 順位和検定）。

Part A のワクチン接種時の評価では、顔表情及び合計スコアにおいて SKA-01 パッチがプラセボに比べて有意にスコアが低かった（Wilcoxon 順位和検定；$P<0.05$）。

Part B のワクチン接種時の評価では有意差は認められなかったが、ワクチン接種時と接種前の合計スコアの差において、Visit 2 の啼泣並びに Visit 4 の顔表情及び合計スコアで SKA-01 パッチがプラセボに比べて有意にスコアが低かった（Wilcoxon 順位和検定；$P<0.05$）。

表 2.7.6.2.41-7 Part A 観察者による MBPS 評価

＜報告書番号：802-540-LC-0145-01＞（5.3.5.1.19 Table A21(i)の改変）

項目	治験薬	接種前		接種時		接種時－接種前	
		平均スコア	検定	平均スコア	検定	平均スコア	検定
啼泣	SKA-01	1.26	ns	2.76	ns	1.50	ns
	プラセボ	1.32		3.00		1.68	
顔表情	SKA-01	1.14	ns	2.42	$P<0.05$※	1.28	ns
	プラセボ	1.21		2.70		1.49	
体動	SKA-01	0.36	ns	2.34	ns	1.98	ns
	プラセボ	0.21		2.42		2.21	
合計	SKA-01	2.76	ns	6.96	$P<0.05$※	4.20	ns
	プラセボ	2.74		7.58		4.85	

※：Wilcoxon 順位和検定

表 2.7.6.2.41-8 Part B 観察者による MBPS 評価＜報告書番号：802-540-LC-0145-01＞

（5.3.5.1.19 Table B21.1(i)、B21.2(i)、B21.3(i)及び B21.4(i)の改変）

Visit	項目	治験薬	接種前		接種時		接種時－接種前	
			平均スコア	検定	平均スコア	検定	平均スコア	検定
Visit 1 生後 2 箇月未満	啼泣	SKA-01	1.71	ns	3.11	ns	1.39	ns
		プラセボ	1.96		3.15		1.19	
	顔表情	SKA-01	1.88	ns	2.93	ns	1.08	ns
		プラセボ	1.88		2.85		1.00	
	体動	SKA-01	0.82	ns	2.64	ns	1.82	ns
		プラセボ	0.89		2.70		1.81	
	合計	SKA-01	4.42	ns	8.50	ns	4.12	ns
		プラセボ	4.64		8.59		3.96	
Visit 2 生後 2 箇月	啼泣	SKA-01	1.80	ns	3.24	ns	1.44	$P<0.05$※
		プラセボ	1.44		3.19		1.74	
	顔表情	SKA-01	1.64	ns	2.88	ns	1.23	ns
		プラセボ	1.37		2.96		1.59	
	体動	SKA-01	0.92	ns	2.60	ns	1.68	ns
		プラセボ	0.52		2.41		1.89	
	合計	SKA-01	4.18	ns	8.48	ns	4.18	ns
		プラセボ	3.33		8.37		5.04	
Visit 3 生後 4 箇月	啼泣	SKA-01	1.32	ns	2.48	ns	1.16	ns
		プラセボ	1.36		2.71		1.36	
	顔表情	SKA-01	1.36	ns	2.40	ns	1.04	ns
		プラセボ	1.32		2.57		1.25	
	体動	SKA-01	0.64	ns	2.44	ns	1.80	ns
		プラセボ	0.57		2.50		1.93	
	合計	SKA-01	3.32	ns	7.04	ns	3.72	ns
		プラセボ	3.14		7.54		4.39	
Visit 4 生後 6 箇月	啼泣	SKA-01	1.26	ns	2.35	ns	1.09	ns
		プラセボ	1.19		2.48		1.30	
	顔表情	SKA-01	1.39	ns	2.26	ns	0.87	$P<0.05$※
		プラセボ	1.15		2.52		1.37	
	体動	SKA-01	0.17	ns	2.22	ns	2.04	ns
		プラセボ	0.19		2.30		2.11	
	合計	SKA-01	2.78	ns	6.30	ns	3.52	$P<0.05$※
		プラセボ	2.37		6.89		4.52	

※：Wilcoxon 順位和検定

Part A 及び Part B において生後 6 箇月で実施したワクチン接種の MBPS 評価を組み合わせた結果を**表 2.7.6.2.41-9** に示した。

ワクチン接種前の評価ではいずれの項目も有意差は認められなかった。（Wilcoxon 順位和検定）

ワクチン接種時の評価において、啼泣及び顔表情で SKA-01 パッチがプラセボに比べて有意にスコアが低かった（Wilcoxon 順位和検定；$P<0.05$ 及び $P<0.01$）。さらに合計スコアにおいても SKA-01 パッチがプラセボに比べて有意に低かった（Wilcoxon 順位和検定；$P<0.01$）。

ワクチン接種時と接種前の合計スコアの差において、顔表情及び合計スコアで SKA-01 パッチがプラセボに比べて有意にスコアが低かった（Wilcoxon 順位和検定；$P<0.05$ 及び $P<0.01$）。

表 2.7.6.2.41-9 Part A 及び Part B 観察者による MBPS 評価

＜報告書番号：802-540-LC-0145-01＞（5.3.5.1.19 Table C21(i)の改変）

項目	治験薬	接種前		接種時		接種時－接種前	
		平均スコア	検定	平均スコア	検定	平均スコア	検定
啼泣	SKA-01	1.26	ns	2.63	$P<0.05$※	1.37	ns
	プラセボ	1.28		2.83		1.55	
顔表情	SKA-01	1.22	ns	2.37	$P<0.01$※	1.15	$P<0.05$※
	プラセボ	1.19		2.64		1.45	
体動	SKA-01	0.30	ns	2.30	ns	2.00	ns
	プラセボ	0.20		2.38		2.18	
合計	SKA-01	2.77	ns	6.75	$P<0.01$※	3.99	$P<0.01$※
	プラセボ	2.61		7.35		4.74	

※：Wilcoxon 順位和検定

2.7.6.2.41.5 安全性の結果

本試験では同一部位に治験薬とワクチンを投与していることから、治験薬除去直後（ワクチン接種前）の皮膚局所反応を治験薬の有害事象として扱い、ワクチン接種後の皮膚局所反応を治験薬及びワクチンのどちらの可能性も考慮して扱った。

ワクチン接種後に観察された有害事象はいずれも予測される範囲内の有害事象であり、全身性の有害事象のほとんどはワクチン接種によるものであった。

また、重篤な有害事象が 5 件 4 例（SKA-01：1 件 1 例、プラセボ：4 件 3 例）で報告された。SKA-01 では発熱 1 件 1 例、プラセボでは発熱、下痢、易刺激性及び無反応が各 1 件 1 例であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

（1） 治験薬に関連した事象（治験薬除去直後の事象）

SKA-01 パッチ薬剤部位における皮膚局所反応の発現頻度を**表 2.7.6.2.41-10** に、SKA-01 パッチ粘着部位における皮膚局所反応の発現頻度を**表 2.7.6.2.41-11** に示した。

SKA-01 パッチ薬剤部位の皮膚局所反応において、Part A の Visit 1（Recombivax®、右大腿部）で紅斑がプラセボに比べて有意に高頻度で認められた（Fisher 直接確率法；$P<0.05$）。また、Part B の Visit 1（Recombivax®、右大腿部）及び Visit 3（PENTACEL®、左大腿部）で蒼白がプラセボに比べて有意に高頻度で認められた（Fisher 直接確率法；$P<0.01$）。

SKA-01 パッチ粘着部位の皮膚局所反応において、紅斑が高頻度で発現したが SKA-01 パッチと

プラセボで有意差は認められなかった（Fisher 直接確率法）。

表 2.7.6.2.41-10 Part A SKA-01 パッチ薬剤部位における皮膚局所反応の発現頻度
＜報告書番号：802-540-LC-0145-01＞（5.3.5.1.19 Table A13(i)及び Table B13(i)の改変）

Part	Visit	ワクチン（部位）	治験薬	例数	蒼白		紅斑		浮腫	
					例数（%）	検定	例数（%）	検定	例数（%）	検定
A	1	PENTACEL®	SKA-01	53 例	6 例 (11.3%)	ns	10 例 (18.9%)	ns	0 例 (0.00%)	—
		（左大腿部）	プラセボ	55 例	2 例 (3.64%)		5 例 (9.09%)		0 例 (0.00%)	
		Recombivax®	SKA-01	54 例	5 例 (9.26%)	ns	12 例 (22.2%)	*P*< 0.05	0 例 (0.00%)	—
		（右大腿部）	プラセボ	55 例	2 例 (3.64%)		4 例 (7.27%)		0 例 (0.00%)	
B	1	Recombivax®	SKA-01	28 例	19 例 (67.9%)	*P*< 0.01	3 例 (10.7%)	ns	0 例 (0.00%)	—
		（右大腿部）	プラセボ	27 例	7 例 (25.9%)		3 例 (11.1%)		0 例 (0.00%)	
	2	Recombivax® PENTACEL®	SKA-01	25 例	4 例 (16.0%)	ns	2 例 (8.00%)	ns	0 例 (0.00%)	—
		（左大腿部）	プラセボ	28 例	2 例 (7.14%)		1 例 (3.57%)		0 例 (0.00%)	
	3	PENTACEL®	SKA-01	25 例	8 例 (32.0%)	*P*< 0.01	1 例 (4.00%)	ns	0 例 (0.00%)	—
		（左大腿部）	プラセボ	28 例	1 例 (3.57%)		0 例 (0.00%)		0 例 (0.00%)	
	4	PENTACEL®	SKA-01	24 例	8 例 (33.3%)	ns	2 例 (8.33%)	ns	0 例 (0.00%)	—
		（左大腿部）	プラセボ	27 例	8 例 (29.6%)		1 例 (3.70%)		0 例 (0.00%)	
		Recombivax®	SKA-01	24 例	7 例 (29.2%)	ns	3 例 (12.5%)	ns	0 例 (0.00%)	—
		（右大腿部）	プラセボ	27 例	8 例 (29.6%)		1 例 (3.70%)		0 例 (0.00%)	

－：該当なし

表 2.7.6.2.41-11 Part A SKA-01 パッチ粘着部位における皮膚局所反応の発現頻度
＜報告書番号：802-540-LC-0145-01＞（5.3.5.1.19 Table A12 及び Table B12 の改変）

Part	Visit	ワクチン（部位）	治験薬	例数	紅斑		点状出血		浮腫	
					例数（%）	検定	例数（%）	検定	例数（%）	検定
A	1	PENTACEL®	SKA-01	53 例	13 例 (24.5%)	ns	0 例 (0.00%)	—	0 例 (0.00%)	—
		（左大腿部）	プラセボ	55 例	23 例 (41.8%)		0 例 (0.00%)		0 例 (0.00%)	
		Recombivax®	SKA-01	54 例	12 例 (22.2%)	ns	0 例 (0.00%)	—	0 例 (0.00%)	—
		（右大腿部）	プラセボ	55 例	22 例 (40.0%)		0 例 (0.00%)		0 例 (0.00%)	
B	1	Recombivax®	SKA-01	28 例	25 例 (89.3%)	ns	0 例 (0.00%)	—	0 例 (0.00%)	—
		（右大腿部）	プラセボ	27 例	22 例 (81.5%)		0 例 (0.00%)		0 例 (0.00%)	
	2	Recombivax® PENTACEL®	SKA-01	25 例	19 例 (76.0%)	ns	0 例 (0.00%)	—	0 例 (0.00%)	—
		（左大腿部）	プラセボ	28 例	23 例 (82.1%)		0 例 (0.00%)		0 例 (0.00%)	
	3	PENTACEL®	SKA-01	25 例	13 例 (52.0%)	ns	0 例 (0.00%)	—	0 例 (0.00%)	—
		（左大腿部）	プラセボ	28 例	16 例 (57.1%)		0 例 (0.00%)		0 例 (0.00%)	
	4	PENTACEL®	SKA-01	24 例	14 例 (58.3%)	ns	0 例 (0.00%)	—	0 例 (0.00%)	—
		（左大腿部）	プラセボ	27 例	15 例 (55.6%)		0 例 (0.00%)		0 例 (0.00%)	
		Recombivax®	SKA-01	24 例	14 例 (58.3%)	ns	0 例 (0.00%)	—	0 例 (0.00%)	—
		（右大腿部）	プラセボ	27 例	15 例 (55.6%)		0 例 (0.00%)		0 例 (0.00%)	

－：該当なし

(2) ワクチンに関する事象

ワクチン接種による局所反応の推移を**表 2.7.6.2.41-12** に、ワクチン接種による全身反応の推移を**表 2.7.6.2.41-13** に示した。

ワクチン接種による局所反応において、Part A の Visit 1（PENTACEL®、左大腿部）の接種後 15 分に紅斑が SKA-01 パッチでプラセボに比べて有意に発現頻度が高かったが（Fisher 直接確率法；*P*<0.01）、接種 24 時間後には有意差は認められなかった。その他はいずれも SKA-01 パッチとプラセボで有意差は認められなかった（Fisher 直接確率法）。

ワクチン接種による全身反応において、いずれも SKA-01 パッチとプラセボで有意差は認められなかった（Fisher 直接確率法）。

表 2.7.6.2.41-12 ワクチン接種による局所反応の推移

＜報告書番号：802-540-LC-0145-01＞（5.3.5.1.19 Table A8(i)及び B8(i)の改変）

局所反応	Part	Visit	ワクチン	治験薬	例数	接種 15 分後		接種 24 時間後		接種 48 時間後	
						例数	検定	例数	検定	例数	検定
紅斑	A	1	PENTACEL®	SKA-01	54	24	*P*< 0.01	1	ns	0	ns
				プラセボ	55	11		3		2	
			Recombivax®	SKA-01	54	17	ns	1	ns	0	—
				プラセボ	55	15		0		0	
	B	1	Recombivax®	SKA-01	28	2	ns	1	ns	0	—
				プラセボ	27	3		1		0	
		2	Recombivax® PENTACEL®	SKA-01	25	0	ns	0	ns	0	—
				プラセボ	28	4		2		0	
		3	PENTACEL®	SKA-01	25	4	ns	1	ns	0	—
				プラセボ	28	5		2		0	
		4	PENTACEL	SKA-01	24	4	ns	1	ns	0	ns
				プラセボ	27	2		3		1	
			Recombivax®	SKA-01	24	3	ns	0	ns	0	—
				プラセボ	27	2		2		0	
腫脹	A	1	PENTACEL®	SKA-01	54	0	—	2	ns	0	ns
				プラセボ	55	0		3		1	
			Recombivax®	SKA-01	54	0	—	0	—	0	—
				プラセボ	55	0		0		0	
	B	1	Recombivax®	SKA-01	28	0	—	1	ns	0	—
				プラセボ	27	0		0		0	
		2	Recombivax® PENTACEL®	SKA-01	25	0	—	0	ns	0	—
				プラセボ	28	0		1		0	
		3	PENTACEL®	SKA-01	25	0	—	0	ns	0	—
				プラセボ	28	0		2		0	
		4	PENTACEL	SKA-01	24	0	—	1	ns	2	ns
				プラセボ	27	0		2		1	
			Recombivax®	SKA-01	24	0	—	1	ns	1	ns
				プラセボ	27	0		2		1	
圧痛	A	1	PENTACEL®	SKA-01	54	0	—	8	ns	1	ns
				プラセボ	55	0		9		3	
			Recombivax®	SKA-01	54	0	—	3	ns	1	ns
				プラセボ	55	0		7		2	
	B	1	Recombivax®	SKA-01	28	0	—	2	ns	0	—
				プラセボ	27	0		0		0	
		2	Recombivax® PENTACEL®	SKA-01	25	0	—	2	ns	0	—
				プラセボ	28	0		4		0	
		3	PENTACEL®	SKA-01	25	0	—	2	ns	0	ns
				プラセボ	28	0		5		2	
		4	PENTACEL	SKA-01	24	0	—	1	ns	0	—
				プラセボ	27	0		0		0	
			Recombivax®	SKA-01	24	0	—	2	ns	0	—
				プラセボ	27	0		2		0	
蒼白	A	1	PENTACEL®	SKA-01	54	2	ns	0	ns	0	—
				プラセボ	55	0		1		0	
			Recombivax®	SKA-01	54	2	ns	0	—	0	—
				プラセボ	55	0		0		0	
	B	1	Recombivax®	SKA-01	28	2	ns	0	—	0	—
				プラセボ	27	1		0		0	
		2	Recombivax® PENTACEL®	SKA-01	25	1	ns	0	ns	0	ns
				プラセボ	28	0		1		1	
		3	PENTACEL®	SKA-01	25	1	ns	0	ns	0	—
				プラセボ	28	0		1		0	
		4	PENTACEL	SKA-01	24	0	—	0	ns	0	—
				プラセボ	27	0		1		0	
			Recombivax®	SKA-01	24	0	—	0	—	0	—
				プラセボ	27	0		0		0	

—：該当なし

表 2.7.6.2.41-13 ワクチン接種による全身反応の推移（1/2）

＜報告書番号：802-540-LC-0145-01＞（5.3.5.1.19 Table A10(i)及びB10(i)の改変）

局所反応	Part	Visit	ワクチン	治験薬	例数	接種15分後		接種24時間後		接種48時間後	
						例数	検定	例数	検定	例数	検定
発熱	A	1	PENTACEL® Recombivax®	SKA-01	52	—※	—※	12	ns	3	ns
				プラセボ	55	—※		14		8	
	B	1	Recombivax®	SKA-01	26	—※	—※	3	ns	1	ns
				プラセボ	27	—※		1		1	
		2	Recombivax® PENTACEL®	SKA-01	25	—※	—※	3	ns	2	ns
				プラセボ	28	—※		3		1	
		3	PENTACEL®	SKA-01	25	—※	—※	8	ns	4	ns
				プラセボ	27	—※		7		6	
		4	PENTACEL Recombivax®	SKA-01	24	—※	—※	6	ns	3	ns
				プラセボ	27	—※		6		4	
易刺激性	A	1	PENTACEL® Recombivax®	SKA-01	54	11	ns	17	ns	5	ns
				プラセボ	55	4		14		7	
	B	1	Recombivax®	SKA-01	28	0	—	11	ns	6	ns
				プラセボ	27	0		5		3	
		2	Recombivax® PENTACEL®	SKA-01	25	0	—	8	ns	1	ns
				プラセボ	28	0		11		3	
		3	PENTACEL®	SKA-01	25	0	—	8	ns	4	ns
				プラセボ	28	0		7		5	
		4	PENTACEL Recombivax®	SKA-01	24	0	—	10	ns	4	ns
				プラセボ	27	0		6		3	
食欲減退	A	1	PENTACEL® Recombivax®	SKA-01	54	0	—	4	ns	5	ns
				プラセボ	55	0		5		3	
	B	1	Recombivax®	SKA-01	28	0	—	3	ns	4	ns
				プラセボ	27	0		2		2	
		2	Recombivax® PENTACEL®	SKA-01	25	0	—	4	ns	0	—
				プラセボ	28	0		2		0	
		3	PENTACEL®	SKA-01	25	0	—	4	ns	1	ns
				プラセボ	28	0		2		3	
		4	PENTACEL Recombivax®	SKA-01	24	0	—	4	ns	1	ns
				プラセボ	27	0		1		3	
眠気	A	1	PENTACEL® Recombivax®	SKA-01	54	0	—	9	ns	2	ns
				プラセボ	55	0		6		3	
	B	1	Recombivax®	SKA-01	28	1	ns	9	ns	5	ns
				プラセボ	27	0		5		2	
		2	Recombivax® PENTACEL®	SKA-01	25	0	—	7	ns	4	ns
				プラセボ	28	0		8		2	
		3	PENTACEL®	SKA-01	25	0	—	4	ns	4	ns
				プラセボ	28	0		4		3	
		4	PENTACEL Recombivax®	SKA-01	24	0	—	7	ns	5	ns
				プラセボ	27	0		4		4	
嘔吐	A	1	PENTACEL® Recombivax®	SKA-01	54	0	—	5	ns	2	ns
				プラセボ	55	0		2		0	
	B	1	Recombivax®	SKA-01	28	0	—	3	ns	1	ns
				プラセボ	27	0		1		1	
		2	Recombivax® PENTACEL®	SKA-01	25	0	—	3	ns	2	ns
				プラセボ	28	0		3		1	
		3	PENTACEL®	SKA-01	25	0	—	1	ns	1	ns
				プラセボ	28	0		0		2	
		4	PENTACEL Recombivax®	SKA-01	24	0	—	3	ns	3	ns
				プラセボ	27	0		1		0	

※：接種15分後では確認していないため該当なし、—：該当なし

表 2.7.6.2.41-13 ワクチン接種による全身反応の推移（2/2）

＜報告書番号：802-540-LC-0145-01＞（5.3.5.1.19 Table A10(i)及びB10(i)の改変）

局所反応	Part	Visit	ワクチン	治験薬	例数	接種15分後		接種24時間後		接種48時間後	
						例数	検定	例数	検定	例数	検定
下痢	A	1	PENTACEL® Recombivax®	SKA-01	54	0	—	4	ns	4	ns
				プラセボ	55	0		2		2	
	B	1	Recombivax®	SKA-01	28	0	—	3	ns	1	ns
				プラセボ	27	0		1		1	
		2	Recombivax® PENTACEL®	SKA-01	25	0	—	1	ns	1	ns
				プラセボ	28	0		0		1	
		3	PENTACEL®	SKA-01	25	0	—	0	ns	0	ns
				プラセボ	28	0		2		1	
		4	PENTACEL Recombivax®	SKA-01	24	0	—	1	ns	0	ns
				プラセボ	27	0		1		1	
発疹	A	1	PENTACEL® Recombivax®	SKA-01	54	1	ns	0	ns	1	ns
				プラセボ	55	2		2		3	
	B	1	Recombivax®	SKA-01	28	0	—	1	ns	1	ns
				プラセボ	27	0		0		0	
		2	Recombivax® PENTACEL®	SKA-01	25	0	—	0	—	0	ns
				プラセボ	28	0		0		1	
		3	PENTACEL®	SKA-01	25	0	—	2	ns	2	ns
				プラセボ	28	0		0		1	
		4	PENTACEL Recombivax®	SKA-01	24	0	—	0	ns	0	—
				プラセボ	27	0		1		0	
啼泣	A	1	PENTACEL® Recombivax®	SKA-01	54	0	—	0	—	1	ns
				プラセボ	55	0		0		0	
	B	1	Recombivax®	SKA-01	28	0	—	0	—	0	—
				プラセボ	27	0		0		0	
		2	Recombivax® PENTACEL®	SKA-01	25	0	—	1	ns	0	—
				プラセボ	28	0		0		0	
		3	PENTACEL®	SKA-01	25	0	—	0	—	0	—
				プラセボ	28	0		0		0	
		4	PENTACEL Recombivax®	SKA-01	24	0	—	0	—	0	—
				プラセボ	27	0		0		0	

—：該当なし

2.7.6.2.41.6 結論

乳児（Part A：生後 6 箇月、Part B：生後 2 箇月未満）を対象にワクチン接種部位へ SKA-01 パッチ又はプラセボ 1 枚ずつ計 2 枚を 60～180 分間貼付し、PENTACEL®（5 種混合ワクチン）及び Recombivax®（B 型肝炎ワクチン）を筋肉内投与した。

5 種混合ワクチン及び B 型肝炎ワクチンの免疫原性に対する SKA-01 パッチの影響を検討した結果、抗体保有率、幾何平均抗体価（GMT）及び抗体陽転率のいずれにおいても SKA-01 パッチとプラセボで有意差は認められず、SKA-01 が 5 種混合ワクチン及び B 型肝炎ワクチンの免疫原性に影響しないことが示された。

有効性の評価（MBPS）では、乳児のワクチン筋肉内投与に SKA-01 パッチの有意な局所麻酔効果が認められた。

安全性の評価では、Part A で B 型肝炎ワクチンを接種した SKA-01 パッチ薬剤部位において紅斑がプラセボに比べて有意に高頻度で認められた。また、Part B の Visit 1（B 型肝炎ワクチン接種）及び Visit 3（5 種混合ワクチン接種）で蒼白がプラセボに比べて有意に高頻度で認められた。いずれも臨床的に問題はなかった。

ワクチン接種による局所反応では、Part A の 5 種混合ワクチン接種 15 分後に紅斑が SKA-01 パッチでプラセボに比べて有意に高かったが、接種 24 時間後には有意差は認められなかった。その他の局所反応はいずれも SKA-01 パッチとプラセボで有意差は認められなかった。ワクチン接種による全身反応では、SKA-01 パッチとプラセボで有意差は認められなかった。SKA-01 パッチの使用によりワクチン接種に伴う有害事象に悪化は認められなかった。

乳児に対する 5 種混合ワクチン及び B 肝炎ワクチンの筋肉内投与において、SKA-01 は局所麻酔剤として有効かつ安全であり、免疫原性に影響を与えないことが示された。