

審議結果報告書

平成 24 年 6 月 6 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ペンレステープ18 mg
[一 般 名] リドカイン
[申 請 者] 日東電工株式会社
[申請年月日] 平成23年9月29日

[審 議 結 果]

平成 24 年 6 月 1 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は 4 年とされた。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正前	訂正後
5	6	<u>両側口蓋扁桃摘出手術予定患児</u> (3～9 歳、18 例) を対象に、	<u>小児</u> (3～9 歳、18 例) を対象に、

(下線部変更)

審査報告書

平成 24 年 5 月 11 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ペンレステープ 18 mg
[一 般 名]	リドカイン
[申 請 者 名]	日東電工株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 9 月 29 日
[剤形・含量]	1 枚中にリドカインとして 18 mg を含有する貼付剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

審查結果

平成24年5月11日

[販 売 名] ペンレステープ® 18 mg

[一般名] リドカイン

〔申請者名〕 日東電工株式会社

〔申請年月日〕 平成23年9月29日

〔審査結果〕

提出された資料から、伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、本剤の貼付枚数及び患児の年齢が安全性に及ぼす影響等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

〔効能・効果〕

1. 静脈留置針穿刺時の疼痛緩和
2. 伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和

(下線部追加)

〔用法・用量〕

- ## 1. 静脈留置針穿刺時の疼痛緩和

本剤を1回1枚、静脈留置針穿刺予定部位に約30分間貼付する。

~~本剤除去後直ちに注射針を穿刺する。~~

- ## 2. 伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和

通常、小児には本剤 1 回 2 枚までを、伝染性軟属腫摘除予定部位に
約 1 時間貼付する。

(下線部追加、二重取消線部削除)

審査報告 (1)

平成 24 年 3 月 12 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ペンレステープ 18 mg
[一 般 名]	リドカイン
[申 請 者 名]	日東電工株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 9 月 29 日
[剤形・含量]	1 枚中にリドカインとして 18 mg を含有する貼付剤
[申請時効能・効果]	<u>1. 静脈留置針穿刺時の疼痛緩和</u> <u>2. 伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和</u> (下線部追加)
[申請時用法・用量]	<u>1. 静脈留置針穿刺時の疼痛緩和</u> 本剤を 1 回 1 枚、静脈留置針穿刺予定部位に約 30 分間貼付する。 本剤除去後直ちに注射針を穿刺する。 <u>2. 伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和</u> <u>通常、小児には本剤 1 回 2 枚までを、体幹及び四肢の伝染性軟属腫に約 1 時間貼付する。伝染性軟属腫の症状に応じて本剤を分割して貼付し、本剤除去後直ちに伝染性軟属腫を摘除する。</u> (下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床に関する資料」のうち薬理試験成績は、伝染性軟属腫摘除時の疼痛は静脈留置針穿刺時の疼痛と同様に皮膚知覚神経刺激に基づく表在性の疼痛であり、本剤の初回承認時に本薬の局所麻酔作用及び鎮痛作用に関する試験成績（初回承認時添付資料ホ-1 及びホ-2）が既に提出されていることから、新たな試験は実施されておらず、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤は、アミド型局所麻酔薬であるリドカイン（本薬）を有効成分として含有する貼付剤である。

本邦において、本剤は 1994 年 10 月に「静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」を効能・効果として承認されている。「伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和」については、20 年 月より臨床試験が開始され、今般申請者は、伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、2011 年 8 月現在、本剤は海外において承認されていない。

2. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人伝染性軟属腫患児を対象とした臨床薬理試験 (5.3.3.2-1: M519101-11 試験) の成績が提出された。血清中未変化体濃度は、高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (定量下限: 0.5 ng/mL) によりバリデートされた方法で測定された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) 患者における検討

日本人伝染性軟属腫患児 (6～8 歳) 18 例を対象に、本剤 2 枚を非分割又は分割 (1 枚を 8 分割) で体幹又は四肢の伝染性軟属腫に 2 時間貼付したとき、貼付後 1～4 時間の血清中未変化体濃度¹⁾ は表 1 のとおりであり、分割による大きな影響は認められず、除去直後 (貼付後 2 時間) に最大値を示した (5.3.3.2-1: M519101-11 試験)。

表 1 日本人伝染性軟属腫患児に本剤 2 枚を 2 時間貼付したときの血清中未変化体濃度 (5.3.3.2-1: M519101-11 試験)

貼付後の時間	1 時間	2 時間	4 時間
非分割群 (体重 22.5 ± 1.7 kg)	1.9 ± 3.6 (0.4, 0 - 9.2)	30.2 ± 56.7 (5.1, 0 - 195.7) ^{a)}	13.9 ± 9.7 (13.0, 1.5 - 27.3)
分割群 ^{b)} (体重 24.5 ± 5.0 kg)	-	12.5 ± 8.0 (13.0, 1.0 - 23.4)	10.6 ± 4.9 (11.3, 3.6 - 18.0)

単位: ng/mL、評価例数 6 例、平均値 ± 標準偏差 (中央値、最小値 - 最大値)、-: 該当なし

a) 評価例数 12 例、b) 本剤 1 枚を 8 分割

<審査の概略>

機構は、本剤の小児における薬物動態特性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、伝染性軟属腫患児に本剤 2 枚を 2 時間貼付したとき、血清中未変化体濃度は除去直後 (貼付後 2 時間) に最大値を示し (5.3.3.2-1: M519101-11 試験)、先天性心疾患を有する心臓手術予定患児 (生後 24 日～10 歳、25 例) を対象に、本剤 1 枚を手背に 2 時間貼付したときにも、血清中未変化体濃度は除去後 2 時間と比較して除去後早期 (約 30 分) に高値を示したと報告 (福田正子ほか、*麻酔*, 46: 793-797, 1997) されていること、一方、貼付時間が異なるものの、健康成人 (体重 62.8 ± 9.3 kg [平均値 ± 標準偏差]) を対象に、本剤 2 枚を上肢内側に 4 時間貼付したとき、除去後 0、1、2、3 及び 4 時間 (貼付後 4、5、6、7 及び 8 時間) の血清中未変化体濃度はそれぞれ 6.5 ± 5.9、10.7 ± 5.8、13.2 ± 14.0、8.7 ± 7.9 及び 7.9 ± 4.8 ng/mL (平均値 ± 標準誤差) であり、成人では除去後 2 時間に最大値を示し (初回承認時添付資料へ-2)、小児では成人よりも本剤除去後早期に血清中濃度が最大値に達したこと、この理由として、一般的に貼付剤では製剤から角質層へ移行して蓄積した薬物が血中に移行するが、小児では皮膚の厚さが成人よりも薄く (山本一哉、*臨床婦人科産科*, 28: 831-837, 1974)、血中に移行するまでの時間が短いためと考えていることを説明した。

また申請者は、伝染性軟属腫患児に本剤 2 枚を 2 時間貼付したとき (5.3.3.2-1: M519101-11 試験)、

¹⁾ 薬物動態の測定は 1 患児あたり 2 ポイントと設定され、非分割群では、貼付後 1 及び 2 時間又は貼付後 2 及び 4 時間、分割群では、貼付後 2 及び 4 時間に測定された。薬物動態パラメータは、定量下限 (0.5 ng/mL) 未満の測定値は「0 ng/mL」として算出されている。

血清中未変化体濃度の散布図は図 1 のとおりであり、ばらつきが大きく、非分割群の 1 例では他の患児と比較して 3 倍以上高値 (195.7 ng/mL) を示したが、体重、貼付部位の状態 (皮膚損傷等) 等に他の患児と明らかな違いは認められず、その要因は特定されなかったこと、しかしながら、当該患児における血清中濃度は、一般的に局所麻酔薬による全身性の副作用を発現するおそれがある濃度²⁾と比較して明らかに低値であり有害事象は認められていないことを説明した。

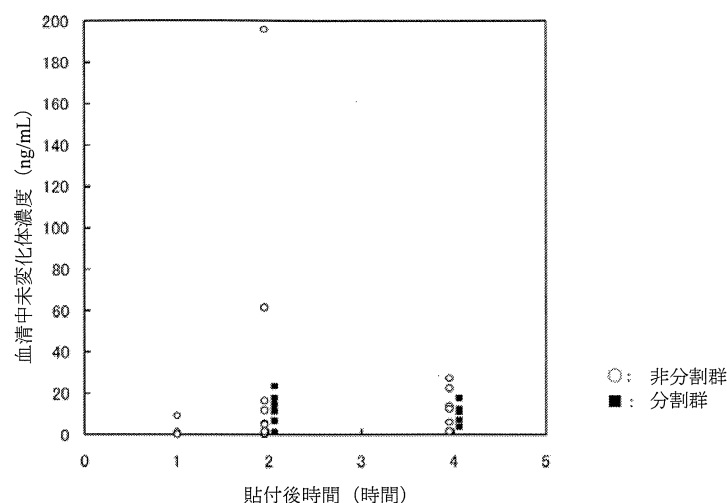


図 1 日本人伝染性軟属腫患児に本剤 2 枚を 2 時間貼付したときの血清中未変化体濃度 (5.3.3.2-1: M519101-11 試験)

なお申請者は、小児 (3~9 歳、18 例) を対象に、本剤 1 枚を手背に 1 時間貼付したとき、貼付部位に擦過傷があった患児では、重篤な有害事象は認められなかったものの、血清中未変化体濃度が高値を示したと報告 (升田好樹ほか, ペインクリニック, 24: 1395-1397, 2003) されており、伝染性軟属腫はアトピー性皮膚炎の患児に好発する (出水俊郎ほか, EBM 皮膚科 第 1 版, 文光堂, 203-207, 2001) ため、添付文書において既に注意喚起しているとおり、湿疹又は発疹の部位、並びに損傷皮膚及び粘膜への使用は避ける必要があると考えていること、また、一般的に顔面では体幹又は四肢と比較して血中濃度が高くなる可能性があるが、臨床試験において本剤を顔面に貼付したときの安全性は検討していないため、顔面には使用しない旨を新たに注意喚起することを説明した。

機構は、伝染性軟属腫患児における本剤の薬物動態に大きな問題はないと考えるが、適用上の注意を遵守するよう、医療現場へ適切な情報提供を行うことが重要と考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概略

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、日本人伝染性軟属腫患児を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: M519101-12 試験) の成績が提出され、安全性に関する評価資料として、日本人伝染性軟属腫患児を対象とした臨床薬理試験 (5.3.3.2-1: M519101-11 試験) の成績が提出された。

²⁾ リドカインは、血中未変化体濃度が 1,000~5,000 ng/mL で軽度の頭痛又は傾眠が認められ、5,000 ng/mL 以上で中毒症状が発現し、8,000~12,000 ng/mL で構語障害、幻覚及びけいれん、20,000~25,000 ng/mL で心循環系及び呼吸器系の抑制が認められると報告 (Mather LE et al, *Drugs*, 18: 185-205, 1979、佐藤重仁, 臨床薬物治療学大系 6 麻酔・蘇生・鎮静・中毒, 243-250, 1987) されている。

(1) 臨床薬理試験 (5.3.3.2-1: M519101-11 試験<20 年 月～20 年 月>)

日本人伝染性軟属腫患児 (6～11 歳³⁾、目標症例数 18 例) を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検試験が実施された (薬物動態については「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤 2 枚を非分割 (本剤 1 枚あたり伝染性軟属腫 1 個以上) 又は分割 (本剤 1 枚を 8 分割した小片 1 枚あたり伝染性軟属腫 1 個) で体幹又は四肢に 120 分間貼付すると設定された。

総投与症例 18 例 (非分割群 12 例、分割群 6 例) 全例が安全性解析対象であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は認められず、バイタルサイン (血圧、脈拍数及び体温) 及び心電図に臨床上問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤 2 枚を分割又は非分割で 120 分間貼付したとき、安全性に特に問題はないと考えることを説明した。

(2) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: M519101-12 試験<20 年 月～20 年 月>)

日本人伝染性軟属腫患児 (4～15 歳⁴⁾、目標症例数 50 例⁵⁾) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検個体内比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤及びプラセボ 0.5 枚 (1 枚を 8 分割した小片を 4 枚、小片 1 枚あたり伝染性軟属腫 1 個) を、体幹又は四肢の伝染性軟属腫摘除予定部位 (計 8 箇所) に原則 60 分間 (最長 90 分間) 貼付すると設定された。

総投与症例 61 例全例が Full Analysis Set (FAS) であり、有効性及び安全性解析対象であった。先に伝染性軟属腫摘除を行った治験薬 (先行治験薬) 貼付部位の内訳は、本剤 40 例、プラセボ 21 例であった。

主要評価項目である疼痛緩和効果の優劣比較判定による有効率⁶⁾ とその 95 %信頼区間は 83.6 [71.9, 91.8] % (51/61 例) であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は 9.8 % (6/61 例) に認められ、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されていない有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、3.3 % (2/61 例) に認められ、適用部位皮膚炎及び適用部位そう痒感 各 1 例であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) について、臨床上問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和に対する本剤の有効性が示され、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

³⁾ 9 歳以上の患児は組み入れられず、年齢分布は、6 歳 7 例、7 歳 7 例、8 歳 4 例であった。

⁴⁾ 12 歳以上の患児は組み入れられず、年齢分布は、4 歳 11 例、5 歳 14 例、6 歳 15 例、7 歳 10 例、8 歳 3 例、9 歳 4 例、10 歳 2 例、11 歳 2 例であった。

⁵⁾ 他の局所麻酔薬の外用剤 (リドカイン・プロピトカイン配合クリーム剤) を用いた伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和効果を検討した臨床試験 (Rosdahl I et al, *Acta Derm Venereol*, 68: 149-153, 1988) を参考に、目標症例数は 50 例と設定された。

⁶⁾ 疼痛緩和効果の優劣比較判定は、本剤先行例では「本剤 (治験薬 A) → プラセボ (治験薬 B)」、プラセボ先行例では「プラセボ (治験薬 A) → 本剤 (治験薬 B)」の順に治験薬貼付部位の伝染性軟属腫各 3 個を摘除し、患者により「1: 治験薬 A の貼付部位の方が痛かった、2: 治験薬 A の貼付部位と治験薬 B の貼付部位で痛みの違いはなかった、3: 治験薬 B の貼付部位の方が痛かった」の 3 区分で評価され、本剤先行例とプラセボ先行例を合算した「プラセボ貼付部位の方が痛かった」例数の評価例数に対する割合が「疼痛緩和効果の優劣比較判定による有効率」と設定された。

<審査の概略>

(1) 臨床的位置づけについて

機構は、本剤の臨床的位置づけについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、伝染性軟属腫は、伝染性軟属腫ウイルスによる皮膚感染症であり、1～5 mm の中心臍窩を有する表面平滑な小丘疹が体幹や四肢に多発し、9 歳以下が全体の約 90 %を占める（江川清文ほか、最新皮膚科学体系 特別巻1, 新生児・小児・高齢者の皮膚疾患, 中山書店, 145-150, 2004、渡邊孝宏ほか、皮膚疾患最新の治療2007-2008 第1 版, 南江堂, 172, 2006、横山眞爲子ほか、日皮会誌, 120: 871-880, 2010）ことを説明した。

また申請者は、伝染性軟属腫は数ヶ月～数年で自然消褪するものの、経過期間中の皮疹の増多や他児への感染を考慮し、トラコーマ鑷子等を用いた摘除術が一般的に行われており、摘除時の疼痛緩和を目的として本剤が適応外使用されていること（本田光芳ほか、日小皮会誌, 19: 71-75, 2000）、皮膚科医を対象とした伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和措置に関する実態調査では、506 名中 485 名（95.8 %）が摘除を行うと回答し、摘除時の疼痛緩和措置を行うと回答した 302 名中 258 名（85.4 %）が本剤を含むリドカイン貼付剤を適応外使用している実態が報告（川島眞, 臨床医薬, 27: 553-561, 2011）されていることを説明した。

その上で申請者は、このような臨床使用実態を踏まえ、適正使用推進の観点から本剤の「伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和」に対する開発を開始し、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: M519101-12 試験）において有効性及び安全性が確認されたこと、前述の皮膚科医を対象とした実態調査（川島眞, 臨床医薬, 27: 553-561, 2011）では、疼痛緩和措置を行わないと回答した 183 名中 69 名（37.7 %）は保険適用されればリドカイン貼付剤を用いると回答していることから、本剤は伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和に使用できる有用な薬剤に位置づけられると考えていることを説明した。

機構は、臨床使用実態下において本剤は既に伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和を目的として使用されているが、臨床試験においてその有効性及び安全性を検討したことの意義は大きいと考える。

(2) 有効性について

機構は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: M519101-12 試験）において、本剤の有効性はプラセボを対照とした同一個体内における優劣比較判定により検討されているが、先行治験薬の貼付部位における伝染性軟属腫摘除時の疼痛の持ち越し効果等により適切な評価がなされなかった可能性がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: M519101-12 試験）では、疼痛緩和効果の評価が可能な年齢を考慮して 4 歳以上 16 歳未満の患児を対象としたこと、有効性を客観的に評価するため、プラセボ対照比較試験とする必要があると考えたが、小児を対象としているため、倫理的及び実施可能性の観点からプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験として実施することは困難であり、痛みの個体間差を排除し、感度良く評価可能なプラセボ対照無作為化二重盲検個体内比較試験として実施することが適切と判断したことを説明した。

その上で申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: M519101-12 試験）において、伝染性軟属腫摘除時の

疼痛 VRS⁷⁾ の比較と、疼痛緩和効果の優劣比較判定の関係は表 2 のとおりであり、いずれの評価方法においても疼痛が強かった治験薬貼付部位が異なることはなく、両評価方法間には関連性が認められたこと、疼痛緩和効果の優劣比較判定において「本剤貼付部位の方が痛かった」又は「貼付部位間で痛みの違いはなかった」と判定した 10 例の年齢と先行治験薬の内訳は、4 歳 6 例（本剤 1 例、プラセボ 5 例）、5 歳 3 例（本剤 1 例、プラセボ 2 例）、7 歳 1 例（本剤）であり、5 歳以下の患児では治験薬貼付部位の評価順序が有効性評価に影響を与えた可能性があると考えていることを説明した。

表 2 疼痛 VRS の比較と疼痛緩和効果の優劣比較判定の関係 (5.3.5.1-1: M519101-12 試験、FAS)

		VRS が高値を示した貼付部位 ^{a)}			
		プラセボ	同値 (本剤=プラセボ)	本剤	計
疼痛緩和効果 の 優劣比較判定	プラセボ貼付部位の方が痛かった	50 (82.0)	1 (1.6)	0	51 (83.6)
	貼付部位間で痛みの違いはなかった	0	3 (4.9)	0	3 (4.9)
	本剤貼付部位の方が痛かった	0	3 (4.9)	4 (6.6)	7 (11.5)
	計	50 (82.0)	7 (11.5)	4 (6.6)	61 (100)

該当例数 (割合 %)

a) 本剤貼付部位とプラセボ貼付部位の伝染性軟属腫摘除時の疼痛 VRS を比較してより高値を示した貼付部位

しかしながら申請者は、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: M519101-12 試験) において、先行治験薬の貼付部位の伝染性軟属腫摘除時の疼痛 VRS は表 3 のとおりであり、本剤貼付部位ではプラセボ貼付部位と比較して統計学的に有意に低値であった ($p<0.0001$ 、2 標本 Wilcoxon 検定) ことを説明した。

表 3 先行治験薬の貼付部位の伝染性軟属腫摘除時の疼痛 VRS (5.3.5.1-1: M519101-12 試験、FAS)

先行治験薬		本剤	プラセボ
評価例数		40	21
疼痛 VRS	1: 痛くない	30 (75.0)	5 (23.8)
	2: すこし痛い	9 (22.5)	5 (23.8)
	3: 痛い	1 (2.5)	6 (28.6)
	4: とても痛い	0	5 (23.8)

該当例数 (割合 %)

機構は、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: M519101-12 試験) では、本剤の使用経験がある患児が対象に含まれていることから、本剤の使用経験が有効性評価に影響を及ぼした可能性がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: M519101-12 試験) において、本剤の使用経験の有無別の疼痛緩和効果の優劣比較判定による有効率及び先行治験薬の貼付部位の伝染性軟属腫摘除時の疼痛 VRS は表 4 のとおりであり、本剤の使用経験によらず、本剤の有効性が示唆されたことを説明した。

⁷⁾ 伝染性軟属腫摘除時の疼痛 VRS (Verbal Rating Scale) は、被験者により「1: 痛くない、2: すこし痛い、3: 痛い、4: とても痛い」の 4 段階で評価された。なお、治験実施計画書では当該評価は「疼痛緩和効果の VRS 評価」と記載されているが、本報告書では評価内容が明確となるよう、「伝染性軟属腫摘除時の疼痛 VRS」に置き換えて記載している。

表4 本剤の使用経験の有無別の有効性 (5.3.5.1-1: M519101-12 試験、FAS)

本剤の使用経験		あり		なし	
評価例数		11		50	
疼痛緩和効果の優劣比較判定による有効率 ^{a)}		90.9 % (10 例)		82.0 % (41 例)	
先行治験薬		本剤		プラセボ	
評価例数		7		33	
疼痛 VRS ^{b)}	1: 痛くない	4 (57.1)	0	26 (78.8)	5 (29.4)
	2: すこし痛い	3 (42.9)	1 (25.0)	6 (18.2)	4 (23.5)
	3: 痛い	0	1 (25.0)	1 (3.0)	5 (29.4)
	4: すごく痛い	0	2 (50.0)	0	3 (17.6)

a) 「プラセボ貼付部位の方が痛かった」と判定した症例の割合 (該当例数)

b) 先行治験薬の貼付部位の伝染性軟属腫摘除時の疼痛 VRS の該当例数 (割合 %)

機構は、本剤の有効性について、評価に影響を及ぼす可能性のある要因を排除するため、第Ⅲ相試験は、本剤の使用経験がない患児を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験として実施すべきであったと考える。しかしながら機構は、実施可能性の観点から小児患児を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験の実施が困難であったことは理解でき、先行治験薬の貼付部位の伝染性軟属腫摘除時の疼痛 VRS は、本剤ではプラセボと比較して低値であることから、本剤の有効性は示唆されたと判断することに大きな問題はないと考える。なお機構は、このような機構の考え方について、専門協議での検討を踏まえて判断したい。

(3) 安全性について

機構は、本剤の小児における安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和に関する第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: M519101-12 試験)⁸⁾、並びに静脈留置針穿刺時の疼痛緩和に関する使用成績調査 (実施期間: 1994 年 12 月 9 日～1998 年 3 月 31 日) 及び副作用自発報告 (報告期間: 1994 年 10 月 5 日～2011 年 3 月 31 日) において集積された主な副作用 (因果関係が否定されていない有害事象) は表 5 のとおりであり、適用部位紅斑、適用部位そう痒感等の投与部位局所の事象が多くを占め、小児 (15 歳未満)⁹⁾ 特有の副作用は報告されていないことを説明した。

また申請者は、重篤な副作用 (いずれも副作用自発報告) は、小児 4 例 (ショック 2 例、心肺停止及び痙攣・意識変容状態 各 1 例)、成人 3 例 (ショック、接触性皮膚炎及び不整脈 各 1 例) に報告されたが、小児 4 例中 2 例 (心肺停止及び痙攣・意識変容状態 各 1 例) は血管腫レーザー治療時の疼痛緩和を目的に 3 及び 4 ヶ月児に 20 枚/日貼付された症例であり、過量投与が原因であると考えていること、ショック 2 例は伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和を目的に 2 歳児に 3 枚/日及び 7 歳児に 1 枚/日貼付された症例であり、本剤に対するアレルギー反応によるものと考えていることを説明した。

なお申請者は、添付文書において、「ショック、アナフィラキシー様症状」については 2000 年 11 月に「重大な副作用」として追記しており、過量投与については新たに「過量投与」の項を設けて注意喚起することを説明した。

⁸⁾ 臨床薬理試験 (5.3.3.2-1: M519101-11 試験) では有害事象は認められていない。

⁹⁾ 静脈留置針穿刺時の疼痛緩和に関する使用成績調査において、小児 185 例の貼付枚数及び年齢別内訳は、1 枚 150 例 (1～3 歳 14 例、4～5 歳 11 例、6 歳以上 125 例)、2 枚 35 例 (1～3 歳 2 例、4～5 歳 7 例、6 歳以上 26 例) であった。

表5 伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和に関する臨床試験、並びに静脈留置針穿刺時の疼痛緩和に関する使用成績調査及び副作用自発報告における主な副作用

		第Ⅲ相試験 ^{a)}	使用成績調査 ^{b)}		副作用自発報告 ^{c)}		
小児/成人 ^{d)}		小児	小児	成人	小児	成人	不明
評価（調査）例数		61	185	5,757	-	-	-
すべての副作用		2 (3.3)	2 (1.1)	127 (2.2)	20	68	10
主 な 事 象	適用部位紅斑	0	1 (0.5)	95 (1.7)	7	21	1
	適用部位そう痒感	1 (1.6)	1 (0.5)	32 (0.6)	3	11	0
	適用部位変色	0	0	4 (0.1)	0	0	0
	適用部位皮膚炎	1 (1.6)	0	3 (0.1)	0	7	2
	適用部位発疹	0	0	1 (0.0)	0	2	3
	適用部位小水疱	0	0	0	0	4	0
	適用部位腫脹	0	0	1 (0.0)	0	4	0
	適用部位皮膚剥脱	0	0	0	0	6	0
	接触性皮膚炎	0	0	10 (0.2)	0	8	0
	色素沈着障害	0	0	0	0	6	2
	胸部不快感	0	0	0	0	2	2
ショック		0	0	0	3	1	0

副作用（因果関係が否定されていない有害事象）発現例数（割合 %）、-: 該当なし

a) 伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和に関する第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: M519101-12 試験）

b) 静脈留置針穿刺時の疼痛緩和に関する使用成績調査（調査期間: 1994 年 12 月 9 日～1998 年 3 月 31 日）

c) 副作用自発報告（報告期間: 1994 年 10 月 5 日～2011 年 3 月 31 日）

d) 小児: 15 歳未満、成人: 15 歳以上で分類

機構は、本剤の小児における安全性について、これまでに集積された副作用の多くは適用部位紅斑、適用部位そう痒感等の投与部位局所の事象であり、適正使用を遵守する限り、現時点では大きな問題はないと考えるが、臨床試験において検討された症例数は限られていることから、製造販売後調査において引き続き検討することが適切と考える。

(4) 本剤の用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量の設定根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤の伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和を目的とした使用は、既に公表文献や成書に記載されており、その貼付時間及び貼付枚数は表 6 のとおりであり、1 回の摘除術あたり本剤 2 枚までを 1～2 時間貼付して使用されていることが多いことを説明した。

表 6 公表文献又は成書における伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和を目的とした本剤の貼付時間及び貼付枚数

	貼付時間	貼付枚数
山崎雙次, 今日の治療指針 2007 年版, 医学書院, 851-852, 2007	1～2 時間	-
川上理子, 日小皮会誌, 19: 83-85, 2000	1～2 時間	-
南光弘子, アレルギーの臨床, 26: 307-309, 2006	30 分～1 時間	1～2 枚
本田光芳ほか, 日小皮会誌, 19: 71-75, 2000	1～2 時間	-
日野治子, 日本医事新報, 4081: 33-36, 2002	約 1 時間	1～2 枚
川名誠司, 小児科, 40: 759-762, 1999	1 時間	-
大橋映介, 小児外科, 35: 948-952, 2003	30 分以上	0.5 枚
日野治子, 日小皮会誌, 19: 151-152, 2000	約 1 時間	1～2 枚
立花隆夫, 皮膚科プライマリケア. 診断と治療社, 137-141, 1998	30 分～1 時間	-
川島眞, 臨床医薬, 27: 553-561, 2011	30 分未満: 8.9 % 30 分～1 時間未満: 31.4 % 1～2 時間未満: 42.2 % 2 時間以上: 17.5 %	1 枚まで: 51.2 % 2 枚まで: 34.5 % 3 枚まで: 8.5 % 4 枚以上: 5.8 %

-: 記載なし

また申請者は、このような臨床使用実態を踏まえ、本剤の貼付枚数は「2 枚まで」とすることが適切と考えたこと、一方、貼付時間は 1～2 時間で使用されている報告が多いものの、貼付時間の延長に伴い、発赤、そう痒感等の投与部位局所の副作用が多く認められるとの報告（福田正子

ほか、*麻酔*, 46: 793-797, 1997) があることから、確実な効果が期待でき、より短時間である「1 時間」とすることが適切と考えたことを説明した。

その上で申請者は、臨床薬理試験 (5.3.3.2-1: M519101-11 試験) において、本剤 2 枚を 2 時間貼付したとき有害事象は認められなかったこと、これまでに集積された安全性情報から、小児に本剤 2 枚までを貼付したときに特段の問題は認められていないこと (「(3) 安全性について」の項参照)、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: M519101-12 試験) において、本剤 0.5 枚 (1 枚を 8 分割した小片を 4 枚) を原則 60 分間 (最長 90 分間)¹⁰⁾ 貼付したときの有効性が確認されたことから、本剤の用法・用量は「通常、小児には本剤 1 回 2 枚までを、伝染性軟属腫摘除予定部位に約 1 時間貼付する。」と設定することが適切と考えていることを説明した。

機構は、本剤の貼付枚数を 2 枚まで、貼付時間を約 1 時間と設定することに大きな問題はないと考えるが、臨床試験において検討された症例数は限られており、特に低年齢の患児に本剤 2 枚を貼付したときの安全性は十分な検討がなされているとは言えないことから、本剤の貼付枚数及び患児の年齢が安全性に及ぼす影響については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

Ⅲ. 承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.1-1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。なお、本剤の貼付枚数及び患児の年齢が安全性に及ぼす影響については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

¹⁰⁾ 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: M519101-12 試験) において、本剤の貼付時間 (平均値 ± 標準偏差) は、本剤先行例で 62.0 ± 3.2 分、プラセボ先行例で 62.4 ± 3.2 分であった。

審査報告 (2)

平成 24 年 5 月 9 日

I. 申請品目

[販 売 名] ペンレステープ 18 mg
[一 般 名] リドカイン
[申 請 者 名] 日東電工株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 9 月 29 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持され、機構は以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 製造販売後調査について

機構は、製造販売後調査を実施し、本剤の貼付枚数及び患児の年齢が安全性に及ぼす影響等について検討するよう申請者に求めた。

申請者は、伝染性軟属腫患児 500 例を対象に、観察期間 1 週間とした小児特定使用成績調査を実施し、上記内容について検討できるよう調査項目、調査票等に配慮することを説明した。

機構は、上記の製造販売後調査を速やかに実施し、得られた結果について適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 4 年とすることが適当と判断する。

[効能・効果] 1. 静脈留置針穿刺時の疼痛緩和
 2. 伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和

(下線部追加)

[用法・用量] 1. 静脈留置針穿刺時の疼痛緩和
 本剤を 1 回 1 枚、静脈留置針穿刺予定部位に約 30 分間貼付する。
 ~~本剤除去後直ちに注射針を穿刺する。~~
 2. 伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和

通常、小児には本剤 1 回 2 枚までを、伝染性軟属腫摘除予定部位に約
1 時間貼付する。

(下線部追加、二重取消線部削除)