

審議結果報告書

平成 25 年 5 月 31 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
[申請者名] 日東電工株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 9 月 28 日

[審 議 結 果]

平成 25 年 5 月 24 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は、4 年とすることが適切とされた。

なお、ペンレステープ 18 mg に係る平成 25 年 4 月 26 日付け審査報告書の下記の点について、次表のように訂正する。

頁	行	訂正後	訂正前
11	14-1 7	このうち、莓状血管腫は、ほとんどの患者で 7 歳までに自然消退するが、 <u>完全な自然治癒が認められないものや癒痕を残す場合があります、症状によっては新生児期、乳児期からレーザー照射療法が選択されている(宮坂宗男ほか、<i>PEPARS</i>, 7: 6-15, 2006)。</u> したがって、当該疾患を対象に含む臨床試験では低年齢の小児も対象患者とする必要があると考えたこと、	このうち、莓状血管腫は、ほとんどの患者で 7 歳までに自然消退する <u>とされており（宮坂宗男ほか、<i>PEPARS</i>, 7: 6-15, 2006）</u> 、当該疾患を対象に含む臨床試験では低年齢の小児も対象患者とする必要があると考えたこと、

なお訂正による審査結果の変更はない。

審査報告書

平成 25 年 4 月 26 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 24 年 9 月 28 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

審査結果

平成 25 年 4 月 26 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 24 年 9 月 28 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、皮膚レーザー照射療法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、小児の年齢別の安全性等については、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
3. 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和

(下線部今回追加)

[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。
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。
3. 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和
通常、成人には本剤 1 回 6 枚まで、小児には下記枚数までを、レーザー照射予定部位に約 1 時間貼付する。

年齢	<u>1 回あたりの 最大貼付枚数</u>
<u>3 歳以下</u>	<u>2 枚</u>
<u>4 歳～5 歳</u>	<u>3 枚</u>
<u>6 歳～7 歳</u>	<u>4 枚</u>
<u>8 歳～9 歳</u>	<u>5 枚</u>
<u>10 歳以上</u>	<u>6 枚</u>

(下線部今回追加)

審査報告 (1)

平成 25 年 3 月 26 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 24 年 9 月 28 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]	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 3. <u>皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和</u>

(下線部今回追加)

[申請時用法・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。 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。 3. <u>皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和</u> <u>通常、成人には本剤 1 回 6 枚までを、小児には 7 歳未満は本剤 1 回 2 枚までを、7 歳以上 10 歳未満は 1 回 4 枚までを、10 歳以上は 1 回 6 枚までを、レーザー照射予定部位に約 1 時間貼付する。</u>
------------	---

(下線部今回追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

なお、本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床に関する資料」のうち薬理試験成績は、皮膚レーザー照射療法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おり、2012年6月に「伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和」に対する効能・効果が追加承認されている。「皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和」に対する開発については、■■■■年■■月より臨床試験が開始され、今般申請者は、皮膚レーザー照射療法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、2012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、太田母斑又は扁平母斑を有する日本人患者を対象とした臨床薬理試験(5.3.3.2-1: M519101-02 試験)、並びに皮膚レーザー照射療法を受ける日本人患者を対象とした第Ⅲ相試験(5.3.5.1-2: M519101-03 試験)及び一般臨床試験(5.3.5.2-1: M519101-04 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。

(1) 患者における検討

太田母斑又は扁平母斑を有する日本人患者12例(各群6例)を対象に、本剤1又は3枚を顔面の患部に120分間貼付したとき、血清中未変化体の薬物動態パラメータ¹⁾は表1のとおりであり、除去直後に最高濃度到達時間(t_{max})に達し、最高濃度(C_{max})及び貼付開始時点から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積($AUC_{0-\infty}$)は貼付枚数の増加に伴う増加が認められた。 t_{max} 及び消失半減期($t_{1/2}$)は両群で同様であった(5.3.3.2-1: M519101-02 試験)。

表1 太田母斑又は扁平母斑を有する日本人患者に本剤1枚又は3枚を顔面に2時間貼付したときの血清中未変化体の薬物動態パラメータ(5.3.3.2-1: M519101-02 試験)

投与群	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1枚貼付	2.2 ± 0.4	25.2 ± 22.5	111.8 ± 85.2	3.7 ± 0.9
3枚貼付	2.2 ± 0.4	92.4 ± 68.8	399.2 ± 265.6	3.7 ± 1.0

評価例数 各群6例、平均値 ± 標準偏差

太田母斑、扁平母斑、異所性蒙古斑又は外傷性色素沈着に対する皮膚レーザー照射療法を受ける日本人患者(薬物動態評価例数58例)を対象に、本剤1～6枚を顔面又は顔面以外の体幹・四肢の患部に60分間貼付したとき²⁾、除去直後(貼付後1時間)及び除去後2時間(貼付後3時間)の血清中未変化体濃度³⁾は表2のとおりであり、顔面貼付では、同用量を顔面以外の体幹・四肢に貼付したときと比較して高値を示した。また、除去直後では、除去後2時間と比較して高値を示す傾向が認められた(5.3.5.1-2: M519101-03 試験)。

¹⁾ 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。

²⁾ 本剤除去後に皮膚レーザー照射療法が行われた。

³⁾ 定量下限(0.5 ng/mL)未満の測定値(顔面以外の体幹・四肢に貼付した31例中、本剤除去直後15例及び除去後2時間6例)は「0 ng/mL」として算出されている

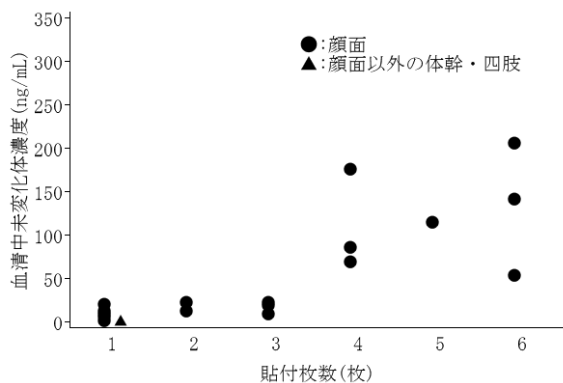
表2 太田母斑、扁平母斑、異所性蒙古斑又は外傷性色素沈着患者の患部に本剤を1時間貼付したときの血清中未変化体濃度 (5.3.5.1-2: M519101-03 試験)

貼付部位	測定時間	本剤貼付枚数					
		1枚	2枚	3枚	4枚	5枚	6枚
顔面	評価例数	5	6	7	3	3	3
	除去直後	8.2 ± 6.3	49.5 ± 28.2	45.1 ± 46.8	57.0 ± 44.2	32.8 ± 32.0	104.5 ± 15.6
	除去後2時間	5.2 ± 2.0	19.7 ± 8.0	21.0 ± 16.0	37.4 ± 22.7	27.3 ± 14.6	41.2 ± 4.5
顔面以外の体幹・四肢	評価例数	10	2	4	3	2	10
	除去直後	12.3 ± 36.6	5.1 ± 3.8	0.0 ± 0.0	0.4 ± 0.8	15.6 ± 22.0	13.5 ± 36.0
	除去後2時間	1.0 ± 1.0	7.1 ± 3.7	0.6 ± 0.8	2.2 ± 2.3	12.3 ± 11.0	9.3 ± 11.3

単位: ng/mL、平均値 ± 標準偏差

単純性血管腫、莓状血管腫又は毛細血管拡張症に対する皮膚レーザー照射療法を受ける1歳以上の日本人患者（薬物動態評価例数42例: 1～6歳15例、7～9歳4例、15歳以上23例）を対象に、本剤1～6枚（1～6歳は2枚、7～9歳は4枚、10歳以上は6枚を上限とした）を顔面又は体幹・四肢の患部に60分間貼付したとき²⁾、成人（15歳以上）及び小児（14歳以下）における貼付枚数別の本剤除去直後（貼付後1時間）の血清中未変化体濃度⁴⁾は図1のとおりであり、成人及び小児のいずれにおいても顔面以外に貼付したときと比較して、顔面貼付時に高値を示す傾向が認められた（5.3.5.2-1: M519101-04 試験）。

A: 成人（15歳以上）



B: 小児（14歳以下）

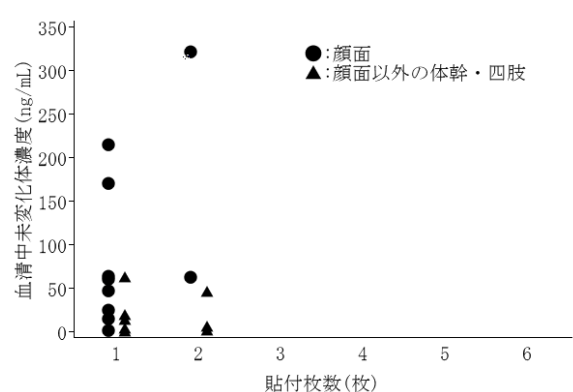


図1 単純性血管腫、莓状血管腫又は毛細血管拡張症患者の患部に本剤を1時間貼付したときの除去直後の血清中未変化体濃度 (5.3.5.2-1: M519101-04 試験)

<審査の概略>

機構は、本剤貼付時の薬物動態に影響を及ぼす要因について、申請者に説明を求めた。

まず申請者は、顔面貼付時には、顔面を除く体幹・四肢に貼付したときと比較して、本剤除去直後及び除去2時間後の血清中未変化体濃度が高値を示したこと（5.3.5.1-2: M519101-03 試験、5.3.5.2-1: M519101-04 試験）、顔面貼付時の血清中未変化体濃度は除去2時間後と比較して除去直後で高かったが（5.3.3.2-1: M519101-02 試験、5.3.5.1-2: M519101-03 試験）、顔面を除く体幹・四肢に貼付したときには除去直後と除去2時間後の明確な違いは認められなかったことを説明し、この理由として、一般に顔面を除く体幹・四肢と比較して顔面では皮膚が薄いこと（Robert J Feldman et al, *The Journal of Investigative Dermatology*, 48: 181-183, 1967）が影響したと考えることを説明した。

次に申請者は、対象疾患の違いによる影響について、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: M519101-03 試験）

⁴⁾ 定量下限（0.5 ng/mL）未満（顔面以外の体幹・四肢に貼付した成人6例中5例、小児9例中1例）を除く。

及び一般臨床試験（5.3.5.2-1: M519101-04 試験）の成人（15 歳以上）における対象疾患別の本剤 1 枚当たりの除去直後の血清中未変化体濃度は図 2 のとおりであり、顔面を除く体幹・四肢の異所性蒙古斑に貼付した 1 例で高値を示したものの、当該患者の皮膚の状態等にその他の患者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、当該症例を除いて、疾患により薬物動態が大きく異なる傾向は認められていないことを説明した。

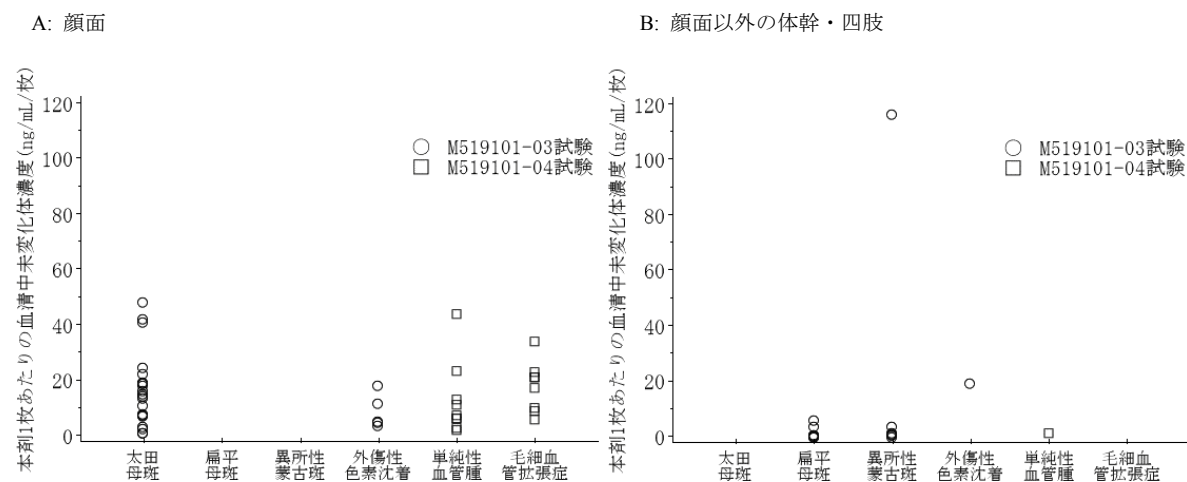


図 2 成人（15 歳以上）における対象疾患別の本剤 1 枚当たりの除去直後の血清中未変化体濃度
（5.3.5.1-2: M519101-03 試験、5.3.5.2-1: M519101-04 試験）

また申請者は、小児における年齢別の本剤 1 枚当たりの血清中未変化体濃度は図 3 のとおりであり、低年齢ほど高値を示し、小児では年齢とともに体重が増加するため、その要因の一つとして体重の影響が考えられたこと、対象疾患による明らかな違いは認められなかったことを説明した。

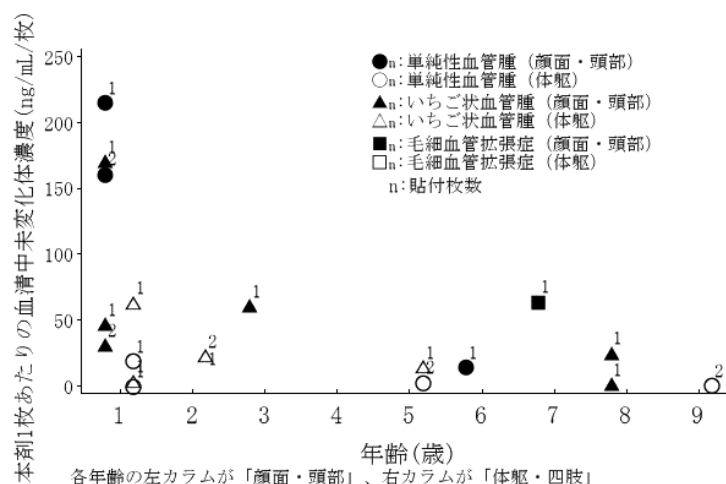


図 3 小児における年齢別の本剤 1 枚当たりの除去直後の血清中未変化体濃度（5.3.5.2-1: M519101-04 試験）

また申請者は、成人と比較した小児における血清中未変化体濃度について、一般臨床試験（5.3.5.2-1: M519101-04 試験）における体重当たりの本剤貼付枚数と除去直後の血清中未変化体濃度の関係（図 4）を示し、以下のとおり説明した。顔面に貼付した場合はばらつきが大きいものの、小児と成人のいずれにおいても体重当たりの本剤貼付枚数の増加に伴い血清中未変化体濃度の増加が認められた。顔面以外の体幹・四肢に貼付した場合は、小児（体重当たりの本剤貼付枚

数の範囲は 0.59～1.8 枚/10 kg) において体重当たりの本剤貼付枚数と血清中未変化体濃度に明らかな相関関係は認められなかったものの、血清中未変化体濃度が定量下限未満であったのは 9 例中 1 例のみであった。一方、成人（体重当たりの本剤貼付枚数の範囲は 0.18～1.1 枚/10 kg) においては血清中未変化体濃度が 6 例中 5 例で定量下限未満であった。成人と小児で体重当たりの本剤の貼付枚数の範囲が異なること、症例数が少ないことから厳密な評価はできないものの、顔面以外の体幹・四肢に貼付したときの血清中未変化体濃度は、成人と比較して小児では高値を示す可能性があり、成人と比較して小児では皮膚の厚さが薄いこと（山本一哉, 臨床産婦人科産科, 28: 831-837, 1974) が影響した可能性があると考ええる。

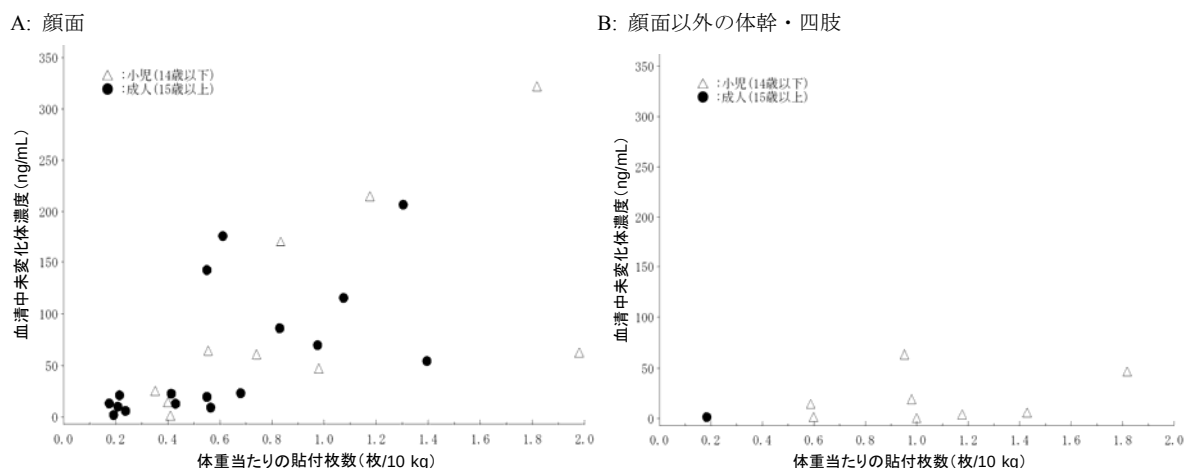


図4 体重当たりの貼付枚数と除去直後の血清中未変化体濃度の関係 (5.3.5.2-1: M519101-04 試験)

以上を踏まえ申請者は、本剤貼付時の薬物動態について以下のように説明した。一般臨床試験 (5.3.5.2-1: M519101-04 試験) 成績から、顔面以外の体幹・四肢に貼付したときと比較して顔面貼付時、また成人と比較して小児では、血清中未変化体濃度が高値を示すことが想定され、顔面貼付時には体重当たりの貼付枚数に伴い血清中未変化体濃度が増加する傾向が認められた。しかしながら臨床試験 (5.3.3.2-1: M519101-02 試験、5.3.5.1-2: M519101-03 試験、5.3.5.2-1: M519101-04 試験) において成人の顔面に本剤 6 枚まで、また、1 歳以上の小児の顔面に本剤 2 枚までを 60 分間貼付した時の血清中未変化体濃度の最大値は 322.1 ng/mL (単純性血管腫、1 歳) であった。この結果は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と一般的に考えられている濃度⁵⁾ よりも十分低値であったこと、最大値を示した患児では適用部位紅斑が認められたが、レーザー照射によるものと判断されており、全身性の有害事象は認められていないことから、臨床試験 (5.3.3.2-1: M519101-02 試験、5.3.5.1-2: M519101-03 試験、5.3.5.2-1: M519101-04 試験) で検討した用法・用量の範囲において、臨床上問題となる血清中未変化体濃度の上昇が生じる可能性は低いと考える。

機構は、以上の申請者の説明に大きな問題はないと考えるが、成人と比較した小児における安全性については、臨床試験成績を踏まえ判断したいと考える (「(ii) 有効性及び安全性試験成

⁵⁾ 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。

績の概略 <審査の概略> (4) 安全性について、2) 小児における安全性について」の項参照)。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、皮膚レーザー照射療法を受ける日本人患者を対象とした第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1: M519101-01 試験)、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2: M519101-03 試験) 及び一般臨床試験 (5.3.5.2-1: M519101-04 試験) の成績が提出され、安全性に関する評価資料として、太田母斑又は扁平母斑患者を対象とした臨床薬理試験 (5.3.3.2-1: M519101-02 試験) の成績が提出された。なお、有害事象について、特に記載のない投与群は発現例数が 0 例であることを示す。

(1) 臨床薬理試験 (5.3.3.2-1: M519101-02 試験<■年■月～■年■月>)

顔面に太田母斑又は扁平母斑を有する日本人患者 (目標症例数 12 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 1 枚又は 3 枚を顔面の患部に 120 分間貼付すると設定された。

総投与症例 12 例 (各群 6 例) 全例が安全性解析対象集団であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、1 枚貼付群で適用部位そう痒感 1 例が認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数及び体温) 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 3 枚までを顔面の太田母斑又は扁平母斑に 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Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1: M519101-01 試験<■年■月～■年■月>)

顔面に太田母斑又は扁平母斑を有し、皮膚レーザー照射療法を受ける日本人患者 (目標症例数 60 例、各貼付時間 15 例 [本剤群 10 例、プラセボ群 5 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤又はプラセボ 1～3 枚を顔面のレーザー照射部位に 30 分、60 分、90 分又は 120 分間貼付すると設定された。

総投与症例 72 例 (各貼付時間 18 例 [本剤各群 12 例、プラセボ各群 6 例]) 全例が安全性解析対象集団、並びに有効性解析対象集団の Full Analysis Set (FAS) 及び Per Protocol Set (PPS) であった。安全性解析対象集団における本剤群の貼付枚数 (平均値 ± 標準偏差) は 30 分貼付群 1.8 ± 0.6 枚、60 分貼付群 1.9 ± 0.8 枚、90 分貼付群 1.8 ± 0.8 枚、120 分貼付群 1.2 ± 0.4 枚であった。

有効性評価項目である、PPS におけるレーザー照射時の治験薬貼付部位及び非貼付部位の疼痛 Visual Analog Scale (VAS) 値⁶⁾、治験薬貼付部位の治験薬非貼付部位に対する疼痛 VAS 値の変化率 (VAS 値変化率) は表 3 のとおりであった。

⁶⁾ 疼痛 VAS 値は、治験薬を貼付し除去した後に治験薬非貼付部位、治験薬貼付部位の順に各部位 6 ショットレーザー照射を行った後、患者によりレーザー照射時の痛みを 0 mm (全く痛みがない) ～100 mm (最大の痛み) で評価すると規定された。

表3 第Ⅱ相試験におけるレーザー照射部位の疼痛 VAS 値及び VAS 値変化率
(5.3.5.1-1: M519101-01 試験、PPS)

貼付 時間 (分)	本剤群 (各貼付時間 12 例)			プラセボ群 (各貼付時間 6 例)		
	VAS 値 (mm)		VAS 値変化率 ^{a)} (%)	VAS 値 (mm)		VAS 値変化率 ^{a)} (%)
	治験薬貼付部位	治験薬非貼付部位		治験薬貼付部位	治験薬非貼付部位	
30	38.7 ± 23.6	67.8 ± 19.8	-39.8 ± 33.9	76.8 ± 7.8	66.0 ± 11.6	19.9 ± 28.4
60	25.6 ± 18.6	58.2 ± 20.7	-50.9 ± 38.5	68.0 ± 15.1	71.8 ± 14.5	-5.6 ± 10.1
90	25.5 ± 19.9	64.1 ± 27.5	-60.6 ± 27.0	60.8 ± 21.2	72.8 ± 20.4	-15.2 ± 19.6
120	32.1 ± 23.2	54.5 ± 24.3	-39.4 ± 36.0	67.8 ± 33.3	66.7 ± 32.0	-0.3 ± 8.6
全体	30.5 ± 21.5	61.1 ± 23.1	-47.7 ± 34.2	68.4 ± 20.8	69.3 ± 19.9	-0.3 ± 21.7

平均値 ± 標準偏差

a) (治験薬貼付部位の VAS 値 - 治験薬非貼付部位の VAS 値) / 治験薬非貼付部位の VAS 値 × 100

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤 30 分貼付群 100%（12/12 例）、本剤 60 分貼付群 100%（12/12 例）、本剤 90 分貼付群 91.7%（11/12 例）、本剤 120 分貼付群 100%（12/12 例）、プラセボ 30 分貼付群 100%（6/6 例）、プラセボ 60 分貼付群 100%（6/6 例）、プラセボ 90 分貼付群 100%（6/6 例）、プラセボ 120 分貼付群 100%（6/6 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている⁷⁾。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

以上より申請者は、顔面の太田母斑又は扁平母斑に対する皮膚レーザー照射療法を受ける日本人患者の患部に、本剤 1～3 枚を 30～120 分間貼付したとき、レーザー照射部位の疼痛緩和効果が示唆され、安全性に大きな問題は認められなかったことを説明した。

(3) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2: M519101-03 試験< 年 月～ 年 月 >)

太田母斑、扁平母斑、異所性蒙古斑又は外傷性色素沈着を有し、皮膚レーザー照射療法を受ける日本人患者⁸⁾（目標症例数 72 例 [本剤群 48 例、プラセボ群 24 例]）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（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、本剤又はプラセボ 1～6 枚を顔面又は顔面以外の体幹・四肢のレーザー照射部位に 60 分間貼付すると設定された。

総投与症例 88 例（本剤群 58 例、プラセボ群 30 例）全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の FAS（full analysis set）であった。安全性解析対象集団における投与枚数（平均値 ± 標準偏差）は、本剤群で 3.3 ± 1.9 枚、プラセボ群で 2.9 ± 1.7 枚であった。

主要評価項目である FAS におけるレーザー照射時の治験薬貼付部位の治験薬非貼付部位に対する疼痛 VAS 値⁹⁾の変化率（平均値 ± 標準偏差）は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ -26.7 ± 41.7 及び -6.7 ± 35.1%、本剤群とプラセボ群との群間差とその 95%信頼区間は -20.0 [-37.7, -2.3] であり、統計学的な有意差が認められた（p=0.0274、2 標本 t 検定）。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群及びプラセボ群の全例に認められ、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

⁷⁾ ほとんどの事象は皮膚レーザー照射が原因で生じた有害事象（IWP [immediate whitening phenomenon]、紫斑、紅斑、出血、びらん、発赤、腫脹等）であった。

⁸⁾ 治療対象部位として、同一治療部位において、レーザー照射を治験薬非貼付部位に 6 ショット（2×2 cm の面積を目安とする）、治験薬貼付部位に 6 ショット照射（治験薬貼付部位のほぼ中心 2×2 cm の面積を目安とする）できる病変を有する患者

⁹⁾ 疼痛 VAS 値は、治験薬貼付部位及び非貼付部位の各部位に 6 ショットレーザー照射を行った後、患者によりレーザー照射時の痛みを 0 mm（全く痛みがない）～100 mm（最大の痛み）で評価すると規定された。なお、治験薬非貼付部位の疼痛 VAS 値の評価後に当該部位を避けて治験薬の貼付を開始することと設定された。

治験薬との因果関係が否定されていない有害事象(臨床検査値異常を含む)は、本剤群 6.9%(4/58 例、適用部位紅斑 3 例及び蕁麻疹 1 例)、プラセボ群 3.3% (1/30 例、適用部位紅斑 1 例)に認められた。

バイタルサイン(血圧、脈拍数、体温及び呼吸数)に临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、太田母斑、扁平母斑、異所性蒙古斑又は外傷性色素沈着に対する皮膚レーザー照射療法を受ける日本人患者の顔面又は顔面以外の体幹・四肢に、本剤 1～6 枚を 60 分間貼付したとき、レーザー照射部位の疼痛緩和におけるプラセボに対する優越性が検証され、安全性に大きな問題は認められなかったことを説明した。

(4) 一般臨床試験 (5.3.5.2-1: M519101-04 試験< 年 月～ 年 月 >)

単純性血管腫、莓状血管腫又は毛細血管拡張症を有し、皮膚レーザー照射療法を受ける 1 歳以上の日本人患者(目標症例数 30 例[単純性血管腫、莓状血管腫、毛細血管拡張症各 10 例])を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された(薬物動態については「(i) 臨床薬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、1 歳以上 6 歳以下は本剤 1～2 枚、7 歳以上 9 歳以下は本剤 1～4 枚、10 歳以上は本剤 1～6 枚を顔面又は顔面以外の体幹・四肢のレーザー照射部位に 60 分間貼付すると設定された。

総投与症例 42 例¹⁰⁾ 全例が安全性及び有効性¹¹⁾ の解析対象集団であった。安全性解析対象集団における本剤貼付枚数(平均値 ± 標準偏差)は 2.3 ± 1.6 枚であった。

有効性評価項目であるレーザー照射部位の疼痛 Verbal Rating Scale (VRS)¹²⁾ は、「痛くないまたはレーザー照射の感覚はあるが痛くない」34.5% (10/29 例)、「少し痛い」58.6% (17/29 例)、「痛い」6.9% (2/29 例)、「すごく痛い」0% (0/29 例)であり、レーザー照射に対する身体的反応の医師評価¹³⁾ は、「レーザー照射に対する身体的反応がない」76.2% (32/42 例)、「レーザー照射に対する身体的反応がわずかにある(わずかに反射的な動作がある等)」19.0% (8/42 例)、「レーザー照射に対する明確な身体的反応がある(明確に反射的な動作がある等)」4.8% (2/42 例)であった。

有害事象は、92.9% (39/42 例)に認められ、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定されていない有害事象は、2.4% (1/42 例、適用部位紅斑)に認められた。

バイタルサイン(血圧、脈拍数、体温及び呼吸数)に临床上問題となる変動は認められなかった。

¹⁰⁾ 年齢分布は、1 歳 9 例、2 歳 2 例、3 歳 1 例、5 歳 2 例、6 歳 1 例、7 歳 1 例、8 歳 2 例、9 歳 1 例、15 歳以上 23 例であった。

¹¹⁾ 有効性評価項目の「疼痛 VRS」については、疼痛 VRS 評価不能例 13 例を除く 29 例について解析が行われた。

¹²⁾ 疼痛 VRS は、本剤貼付部位に 6 ショットレーザー照射を行った後、患者によりレーザー照射時の痛みを「1: 痛くないまたはレーザー照射の感覚はあるが痛くない、2: 少し痛い、3: 痛い、4: すごく痛い」の 4 段階で評価すると規定された。

¹³⁾ レーザー照射に対する身体的反応の医師評価は、本剤貼付部位に 6 ショットレーザー照射を行ったときの患者の態度及び動作を「1: レーザー照射に対する身体的反応がない、2: レーザー照射に対する身体的反応がわずかにある(わずかに反射的な動作がある等)、3: レーザー照射に対する明確な身体的反応がある(明確に反射的な動作がある等)」の 3 段階で評価すると規定された。

以上より申請者は、単純性血管腫、莓状血管腫又は毛細血管拡張症に対する皮膚レーザー照射療法を受ける 1 歳以上の日本人患者の顔面又は顔面以外の体幹・四肢に、本剤 1～6 枚を 60 分間貼付したとき、レーザー照射部位の疼痛緩和が示唆され、安全性に大きな問題は認められなかったことを説明した。

<審査の概略>

(1) 臨床試験における有効性評価について

機構は、臨床データパッケージの妥当性、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: M519101-03 試験）及び一般臨床試験（5.3.5.2-1: M519101-04 試験）における主要評価項目の設定根拠及び有効性評価の適切性について、申請者に説明を求めた。

まず申請者は、皮膚レーザー照射療法時の疼痛の発現機序は、メラニン、外傷性色素、ヘモグロビンといった標的色素に照射されたレーザー光が吸収される際に生じる熱エネルギーによるものであり、レーザー照射療法の種類及び対象疾患によらず同一であることを説明した。また申請者は、保険償還される皮膚レーザー照射療法の主な対象疾患として、太田母斑、扁平母斑、異所性蒙古斑、外傷性色素沈着、莓状血管腫、単純性血管腫、毛細血管拡張症があるが、このうち、莓状血管腫は、ほとんどの患者で 7 歳までに自然消退するが、完全な自然治癒が認められないものや瘢痕を残す場合があり、症状によっては新生児期、乳児期からレーザー照射療法が選択されている（宮坂宗男ほか, *PEPARS*, 7: 6-15, 2006）。したがって、当該疾患を対象に含む臨床試験では低年齢の小児も対象患者とする必要があると考えたこと、その一方で、低年齢の小児に対してプラセボを対照とした比較試験を実施することは倫理的及び実施可能性の観点から困難であったことを説明した。その上で申請者は、太田母斑、扁平母斑、異所性蒙古斑又は外傷性色素沈着症患者を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: M519101-03 試験）において本剤の有効性を検証した上で、莓状血管腫、単純性血管腫又は毛細血管拡張症患者を対象とした一般臨床試験（5.3.5.2-1: M519101-04 試験）を実施し、両試験成績を比較することで、各種疾患における皮膚レーザー照射療法時の疼痛に対する本剤の有効性評価が可能と考えたことを説明した。

次に申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: M519101-03 試験）における主要評価項目について以下のとおり説明した。皮膚レーザー照射療法時の疼痛の感受性は患者ごとに差異があると予想されたため、各患者の非貼付部位の疼痛を基準として本剤又はプラセボ貼付部位の疼痛緩和効果を評価することが適切と考えた。また、非貼付部位における疼痛 VAS 値の大きさが有効性評価に及ぼす影響が小さくなるよう VAS 値変化率を主要評価項目として試験を実施した。その結果、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: M519101-03 試験）における疼痛 VAS 値及び VAS 値変化率は表 4 のとおりであり、VAS 値変化率でプラセボに対する本剤の有効性が示され、治験薬貼付部位の疼痛 VAS 値も本剤群でプラセボより低値を示し、プラセボに対する本剤の疼痛緩和効果が認められた。

表4 第Ⅲ相試験におけるレーザー照射部位の疼痛 VAS 値及び VAS 値変化率 (5.3.5.1-2: M519101-03 試験、FAS)

	投与群	評価 例数	疼痛 VAS 値 (mm)		VAS 値変化率 ^{a)}	
			治験薬貼付部位	治験薬非貼付部位	%	群間差 [95%信頼区間]
全体	本剤	58	35.0 ± 23.8	47.0 ± 21.0	-26.7 ± 41.7	-20.0 [-37.7, -2.3]
	プラセボ	30	47.3 ± 24.2	52.1 ± 20.8	-6.7 ± 35.1	

平均値 ± 標準偏差

a) (治験薬貼付部位の VAS 値 - 治験薬非貼付部位の VAS 値) / 治験薬非貼付部位の VAS 値 × 100

また、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2: M519101-03 試験) における疾患別のレーザー照射部位の疼痛 VAS 値及び VAS 値変化率は表 5 のとおりであり、太田母斑、扁平母斑及び異所性蒙古斑においては本剤群の疼痛緩和効果がプラセボ群を上回る傾向が認められたものの、外傷性色素沈着においては、本剤貼付部位のみならず、非貼付部位においても疼痛 VAS 値が小さく、本剤の有効性を示唆する結果が得られなかった。外傷性色素沈着は擦過傷の跡に発症するため、その形状はスジ状であることが多いほか、一つの病変部位内でも色調の濃淡がある場合があり、色調が濃いほど痛みが強いことから (渡辺晋一, *MB Derma*, 115: 1-8, 2006)、色調の薄い部位にレーザー照射された場合、疼痛 VAS 値は小さくなると考えられ、その結果、他の疾患と比較して、非貼付部位においても疼痛 VAS 値が小さかったことが考えられる。

表5 第Ⅲ相試験における疾患別のレーザー照射部位の疼痛 VAS 値及び VAS 値変化率 (5.3.5.1-2: M519101-03 試験、FAS)

疾患	投与群	評価 例数	疼痛 VAS 値 (mm)		VAS 値変化率 ^{a)}	
			治験薬貼付部位	治験薬非貼付部位	%	群間差 [95%信頼区間]
太田母斑	本剤	22	32.2 ± 22.4	50.4 ± 20.1	-36.7 ± 47.5	-45.0 [-73.8, -16.2]
	プラセボ	11	50.8 ± 26.0	49.0 ± 25.5	8.4 ± 32.4	
扁平母斑	本剤	13	33.2 ± 27.9	45.0 ± 23.7	-29.7 ± 41.5	-9.9 [-47.5, -27.6]
	プラセボ	7	53.4 ± 26.8	66.9 ± 14.5	-19.8 ± 35.0	
異所性 蒙古斑	本剤	12	41.5 ± 28.3	49.4 ± 20.2	-25.6 ± 33.0	-18.9 [-48.5, 10.6]
	プラセボ	6	55.3 ± 17.8	58.2 ± 7.5	-6.7 ± 24.2	
外傷性 色素沈着	本剤	11	35.7 ± 17.0	40.0 ± 21.1	-4.5 ± 33.7	14.8 [-33.9, 63.4]
	プラセボ	6	25.7 ± 12.3	34.5 ± 12.5	-19.3 ± 45.4	

平均値 ± 標準偏差

a) (治験薬貼付部位の VAS 値 - 治験薬非貼付部位の VAS 値) / 治験薬非貼付部位の VAS 値 × 100

また申請者は、一般臨床試験 (5.3.5.2-1: M519101-04 試験) では低年齢の小児患者を含むため小児でも評価が容易な疼痛 VRS を主要評価項目としたことを説明した上で、15 歳以上の成人を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2: M519101-03 試験) と一般臨床試験 (5.3.5.2-1: M519101-04 試験) の成人 (15 歳以上) における疼痛 VRS は表 6 のとおりであり、試験デザインは異なるものの、少なくとも一般臨床試験 (5.3.5.2-1: M519101-04 試験) における本剤の疼痛緩和効果が第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2: M519101-03 試験) と比較して劣る傾向は認められておらず、血管腫及び毛細血管拡張症に対する本剤の疼痛緩和効果が認められたと考えることを説明した。

表6 第Ⅲ相試験及び一般臨床試験の成人患者 (15 歳以上) における疼痛 VRS の比較 (5.3.5.1-2: M519101-03 試験、FAS、5.3.5.2-1: M519101-04 試験、有効性解析対象集団)

試験	治験薬	評価例数	疼痛 VRS			
			痛くない ^{a)}	少し痛い	痛い	すごく痛い
M519101-03 試験	本剤	58	7 (12.1)	30 (51.7)	18 (31.0)	3 (5.2)
	プラセボ	30	1 (3.3)	10 (33.3)	16 (53.3)	3 (10.0)
M519101-04 試験 (成人)	本剤	23	9 (39.1)	13 (56.5)	1 (4.3)	0

該当例数 (割合 %)

a) 痛くない又はレーザー照射の感覚はあるが痛くない

機構は、実施された臨床試験において、単純性血管腫、莓状血管腫及び毛細血管拡張症に対する皮膚レーザー照射療法を対象としたプラセボ対照試験は実施されておらず、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: M519101-03 試験）において外傷性色素沈着に対する皮膚レーザー照射療法時の疼痛に対して本剤の有効性が示唆する結果は得られていないものの、以下の点を踏まえると、提出された臨床試験成績に基づき、皮膚レーザー照射療法時の疼痛に対する本剤の有効性は期待できると考える。

- ① 実施可能性の観点から低年齢の小児を対象としたプラセボ対照比較試験の実施は容易でないことが想定されること。
- ② 単純性血管腫、莓状血管腫及び毛細血管拡張症と太田母斑、扁平母斑、異所性蒙古斑及び外傷性色素沈着に対するレーザー照射療法では、対象となる標的色素が異なるものの、皮膚レーザー照射療法時の疼痛の発現機序及び本剤の作用機序は疾患により大きく異ならないと考えられること。
- ③ 第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: M519101-03 試験）において、試験全体で皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和においてプラセボに対する本剤の優越性は検証されていること。
- ④ 一般臨床試験（5.3.5.2-1: M519101-04 試験）における疼痛 VRS による有効性が第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: M519101-03 試験）に劣る傾向は認められていないこと。

（2）部分集団における有効性について

機構は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: M519101-03 試験）において、小児における有効性は検討されていないことから、小児における有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、小児の年齢別の有効性について、一般臨床試験（5.3.5.2-1: M519101-04 試験）における年齢別の小児及び成人（15 歳以上）の疼痛 VRS 及び医師評価は表 7 のとおりであり、1～6 歳では VRS 評価不能例が多く評価は困難であったが、医師評価では他の年齢層と比較して大きく異なる傾向は認められなかったこと、7～9 歳については症例数が少ないものの、疼痛 VRS 及び医師評価のいずれも他の年齢層と比較して大きく異なる傾向は認められていないことを説明した。

表 7 年齢別^{a)}の疼痛 VRS 及び医師評価（5.3.5.2-1: M519101-04 試験、有効性解析対象集団）

年齢	評価例数	疼痛 VRS					医師評価（レーザー照射に対する身体的反応）		
		痛くない ^{b)}	少し痛い	痛い	すごく痛い	評価不能	反応がない	反応がわずかにある	明確な反応がある
1～6 歳	15	1 (6.7)	0	1 (6.7)	0	13 (86.7)	9 (60.0)	4 (26.7)	2 (13.3)
7～9 歳	4	0	4 (100)	0	0	0	0	4 (100)	0
15 歳以上	23	9 (39.1)	13 (56.5)	1 (4.3)	0	0	23 (100)	0	0

該当例数（割合 %）

a) 10 歳～14 歳は 0 例

b) 痛くない又はレーザー照射の感覚はあるが痛くない

次に、一般臨床試験（5.3.5.2-1: M519101-04 試験）における疾患別の疼痛 VRS 及び医師評価は表 8 のとおりであり、莓状血管腫は患者が低年齢であったため「評価不能」が多く、疼痛 VRS について他の血管腫との比較は困難であったが、医師評価では疾患により大きく異なる傾向は認められなかった。

表 8 一般臨床試験における疾患別の疼痛 VRS、医師評価 (5.3.5.2-1: M519101-04 試験、有効性解析対象集団)

疾患	評価 例数	疼痛 VRS					医師評価 (レーザー照射に対する身体的反応)		
		痛くない ^{a)}	少し痛い	痛い	すごく 痛い	評価不能	反応がない	反応が わずかにある	明確な 反応がある
単純性血管腫	21	7 (33.3)	8 (38.1)	1 (4.8)	0	5 (23.8)	17 (81.0)	2 (9.5)	2 (9.5)
蔓状血管腫	10	0	2 (20.0)	0	0	8 (80.0)	5 (50.0)	5 (50.0)	0
毛細血管拡張症	11	3 (27.3)	7 (63.6)	1 (9.1)	0	0	10 (90.9)	1 (9.1)	0

該当例数 (割合 %)

a) 痛くない又はレーザー照射の感覚はあるが痛くない

機構は、顔面以外の体幹・四肢と比較し、顔面に塗布した時の血清中未変化体濃度は高値を示す傾向が認められており ((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>の項参照)、顔面と顔面以外の体幹・四肢では本剤貼付時の薬物吸収が異なることが想定されることから、皮膚レーザー照射療法の適用部位により本剤の有効性が異なる可能性がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2: M519101-03 試験) 及び一般臨床試験 (5.3.5.2-1: M519101-04 試験) における皮膚レーザー照射部位別の疼痛 VAS 値及び VRS は表 9 及び表 10 のとおりであり、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2: M519101-03 試験) のプラセボ群における VAS 値変化率は顔面に比較し顔面以外の体幹・四肢で大きい傾向が認められたが、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2: M519101-03 試験) の本剤群の VAS 値変化率、並びに一般臨床試験 (5.3.5.2-1: M519101-04 試験) の疼痛 VRS 及び医師評価は照射部位により異なる傾向は認められていないことを説明した。

表 9 レーザー照射部位別の疼痛 VAS 値及び VAS 値変化率 (5.3.5.1-2: M519101-03 試験、FAS)

貼付部位	投与群	評価 例数	疼痛 VAS 値 (mm)		VAS 値変化率 ^{b)}	
			治験薬貼付部位	治験薬非貼付部位	%	群間差 [95%信頼区間]
顔面	本剤	27	33.7 ± 21.6	49.1 ± 20.5	-29.7 ± 47.4	-32.7 [-59.4, -6.1]
	プラセボ	13	49.8 ± 25.9	50.0 ± 24.1	3.0 ± 33.9	
顔面以外の体 幹・四肢	本剤	31	36.2 ± 25.9	45.1 ± 21.6	-24.1 ± 36.6	-9.9 [-31.8, 12.0]
	プラセボ	17	45.4 ± 23.5	53.7 ± 18.4	-14.2 ± 35.1	

平均値 ± 標準偏差

a) (治験薬貼付部位の VAS 値 - 治験薬非貼付部位の VAS 値) / 治験薬非貼付部位の VAS 値 × 100

表 10 レーザー照射療法の本剤貼付時の照射部位別疼痛 VRS (5.3.5.2-1: M519101-04 試験、有効性解析対象集団)

貼付部位	評価 例数	疼痛 VRS					医師評価 (レーザー照射に対する身体的反応)		
		痛くない ^{a)}	少し痛い	痛い	すごく 痛い	評価不能	反応がない	反応が わずかにある	明確な反応が ある
顔面	27	7 (25.9)	13 (48.1)	1 (3.7)	0	6 (22.2)	22 (81.5)	5 (18.5)	0
顔面以外の 体幹・四肢	15	3 (20.0)	4 (26.7)	1 (6.7)	0	7 (46.7)	10 (66.7)	3 (20.0)	2 (13.3)

該当例数 (割合 %)

a) 痛くない又はレーザー照射の感覚はあるが痛くない

機構は、小児の年齢別及びレーザー照射部位別の有効性について、特定の集団で本剤の有効性が否定される傾向は認められていないと考えるが、臨床試験で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必要があると考える。

(3) 効果持続時間について

機構は、皮膚レーザー照射療法に要する時間及び本剤の効果持続時間について、申請者に説明を求めた。

申請者は、体動の抑制が困難な小児や広範囲にわたる皮膚病変の場合には浸潤麻酔や全身麻酔が使用され、1回のレーザー照射に要する時間は30分程度であり（葛西健一郎ほか、*Q スイッチルビーレーザー治療入門 第2版*, 文光堂, 2008、Isago Tsukasa et al, *Surg Today*, 36: 765-768, 2006）、小範囲の皮膚病変の場合には無麻酔又は本剤等の局所外用麻酔剤が使用され、1回のレーザー照射に要する時間は5分程度であると報告されていることを説明した（鈴木晴恵, *日レ医誌*, 31: 30-35, 2010、中岡啓喜ほか, *形成外科*, 51: 1455-1461, 2008）。その上で申請者は、既承認の効能・効果における処置（静脈留置針穿刺及び伝染性軟属腫摘除）と比較し、皮膚レーザー照射療法では処置に時間を要することが想定されるものの、健康成人を対象としたピンプリック試験において本剤を手甲に60分貼付したとき、除去後60分までプラセボと比較して有意な局所麻酔作用が認められており（初回承認時添付資料ト-2）、通常1回のレーザー治療に要する時間を通じて本剤の有効性は持続すると考えることを説明した。しかしながら申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: M519101-03試験）及び一般臨床試験（5.3.5.2-1: M519101-04試験）において本剤除去後の時間経過による効果への影響は検討しておらず、皮膚レーザー照射療法時の本剤の疼痛緩和効果の持続時間は明らかではないことから、既に添付文書において注意喚起されているとおり、本剤除去後直ちにレーザー照射を行うことが適切と考えることを説明した。

機構は、臨床試験において皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和に対する本剤の効果持続時間は評価されていないものの、局所麻酔下で実施される皮膚レーザー照射療法の平均的な所要時間及び本剤の局所麻酔作用の持続時間を勘案すると、既に使用上の注意に記載されているように、本剤除去後直ちに処置を行うことにより、現時点で臨床で大きな問題を生じる可能性は低いと考える。なお、本剤を皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和に用いる場合には、治療時間を通じて疼痛緩和効果が持続することが必要と考える。しかしながら、臨床試験では、皮膚レーザー照射6ショット後の本剤の有効性が評価されていること、その一方で、実臨床では1回の皮膚レーザー照射療法において、それ以上のショット回数の処置が実施されることが想定されることから、製造販売後調査において、1回の皮膚レーザー照射療法に要した時間と治療時間を通じた本剤の有効性に関する情報を収集することが必要と考える。

（4）安全性について

1) 適用部位別の安全性について

機構は、皮膚レーザー照射の適用部位により本剤の安全性が異なる可能性はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: M519101-03試験）及び一般臨床試験（5.3.5.2-1: M519101-04試験）の成人（15歳以上）及び小児（14歳以下）における適用部位別の有害事象発現状況は表11のとおりであり、成人及び小児ともに、適用部位にかかわらず、適用部位紅斑、適用部位変色、適用部位血腫等のレーザー照射により発現する有害事象が多く認められたこと、因果関係が否定されていない有害事象は適用部位紅斑4例及び蕁麻疹1例のみであり、いずれも軽度であったことを説明した。

表 11 適用部位別の有害事象発現状況 (5.3.5.1-2: M519101-03 試験、5.3.5.2-1: M519101-04 試験、安全性解析対象集団)

	M519101-03 試験及び M519101-04 試験 (成人) 併合				M519101-04 試験 (小児)	
	成人 (15 歳以上)				小児 (14 歳以下)	
	本剤		プラセボ		本剤	
適用部位	顔面	顔面以外の 体幹・四肢	顔面	顔面以外の 体幹・四肢	顔面	顔面以外の 体幹・四肢
評価例数	44	37	13	17	10	9
貼付枚数 (平均 ± 標準偏差、中央値、最小値-最大値)	3.1 ± 1.7 (3、1-6)	3.4 ± 2.1 (3、1-6)	3.2 ± 1.5 (3、1-6)	2.6 ± 1.8 (2、1-6)	1.2 ± 0.4 (1、1-2)	1.3 ± 0.5 (1、1-2)
すべての有害事象	42 (95.5)	36 (97.3)	13 (100)	17 (100)	10 (100)	9 (100)
適用部位紅斑	26 (59.1)	22 (59.5)	5 (38.5)	11 (64.7)	8 (80.0)	7 (77.8)
適用部位そう痒感	1 (2.3)	0	0	0	0	0
適用部位小水疱	1 (2.3)	0	0	0	0	0
適用部位腫脹	2 (4.5)	2 (5.4)	0	0	0	0
適用部位変色	26 (59.1)	31 (83.8)	13 (100)	17 (100)	0	0
適用部位血腫	10 (22.7)	5 (13.5)	0	0	3 (30.0)	4 (44.4)
水疱	0	1 (2.7)	0	0	0	0
血性水疱	0	1 (2.7)	0	0	0	0
斑状出血	1 (2.3)	0	0	0	0	0
紅斑	5 (11.4)	5 (13.5)	2 (15.4)	6 (35.3)	0	0
そう痒症	1 (2.3)	0	0	1 (5.9)	0	0
皮膚変色	7 (15.9)	7 (18.9)	6 (46.2)	6 (35.3)	0	0
蕁麻疹	0	1 (2.7)	0	0	0	0
皮膚腫脹	0	1 (2.7)	0	0	0	0
胃炎	1 (2.3)	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	1 (7.7)	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	1 (2.7)	1 (7.7)	0	0	0
因果関係が否定されていない有害事象	0	4 (10.8)	0	1 (5.9)	1 (10.0)	0
適用部位紅斑	0	3 (8.1)	0	1 (5.9)	1 (10.0)	0
蕁麻疹	0	1 (2.7)	0	0	0	0

発現例数 (割合 %)

2) 小児における安全性について

機構は、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、一般臨床試験における小児の年齢別の有害事象発現状況を示した (表 12)。その結果、いずれの年齢層においてもレーザー照射による適用部位局所の有害事象が主に認められたこと、低年齢で発現率が高くなる等の一定の傾向は認められていないこと、認められた有害事象は全て軽度であり、1 歳以上 6 歳以下 1 例で認められた適用部位紅斑を除き因果関係は否定されていること、いずれの年齢層においても臨床上問題となる安全性上の問題は認められていないことを説明した。

表 12 一般臨床試験における本剤貼付時の年齢別^{a)}の有害事象発現状況 (5.3.5.2-1: M519101-04 試験、安全性解析対象集団)

	年齢		
	1 歳以上 6 歳以下	7 歳以上 9 歳以下	15 歳以上
評価例数	15	4	23
貼付枚数 (平均 ± 標準偏差、中央値、最小値-最大値)	1.3 ± 0.5 (1、1-2)	1.3 ± 0.5 (1、1-2)	3.1 ± 1.8 (3、1-6)
すべての有害事象	15 (100)	4 (100)	20 (87.0)
適用部位紅斑	14 (93.3)	1 (25.0)	10 (43.5)
適用部位そう痒感	0	0	1 (4.3)
適用部位小水疱	0	0	1 (4.3)
適用部位血腫	4 (26.7)	3 (75.0)	15 (65.2)
斑状出血	0	0	1 (4.3)
胃炎	0	0	1 (4.3)
因果関係が否定されていない有害事象	1 (6.7)	0	0
適用部位紅斑	1 (6.7)	0	0

発現例数 (割合 %)

a) 10 歳～14 歳は 0 例

また申請者は、本邦における本剤の製造販売後の副作用自発報告（1994 年 10 月 5 日～2012 年 3 月 31 日）において、皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和を目的として使用された症例のうち、小児 2 例で重篤な副作用が報告されているが（3 ヶ月齢：心肺停止、転帰は軽快、4 ヶ月齢：痙攣、意識障害、転帰は回復）、いずれの症例も本剤が 1 日当たり 20 枚貼付されており、過量投与が原因と考えられることを説明した。

機構は、臨床試験（5.3.5.1-2: M519101-01 試験、5.3.5.1-2: M519101-03 試験、5.3.5.2-1: M519101-04 試験）において認められた有害事象の多くは皮膚レーザー照射による適用部位局所の事象であり、皮膚レーザー照射療法の適用部位別及び年齢別の安全性について特段の問題は認められていないと考える。しかしながら、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、適用部位別及び小児の年齢別の安全性については製造販売後調査において引き続き検討することが必要と考える。

（5）用法・用量について

1) 貼付時間について

機構は、本剤の貼付時間を 60 分と設定した根拠について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1: M519101-01 試験）において、疼痛を感じ易く、また薬物の吸収性が高いと考えられる顔面の太田母斑及び扁平母斑患者を対象に本剤の貼付時間の検討を行い、その結果、貼付時間 30 分～120 分間のすべての本剤群においてプラセボ群と比較した疼痛緩和効果が認められたこと、安全性上の問題は認められなかったものの、30 分貼付時の本剤群の疼痛 VRS で「すごく痛い」とした症例が 1 例認められたため、本剤の至適貼付時間を 60 分としたことを説明した。

その上で申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: M519101-03 試験）及び一般臨床試験（5.3.5.2-1: M519101-04 試験）において、レーザー照射部位によらず、本剤 60 分貼付時の有効性及び安全性が確認されたことから（「(2) 部分集団における有効性について」の項表 9 及び表 10、並びに「(4) 安全性について」の項表 11 参照）、貼付時間は 60 分とすることが適切と判断したことを説明した。

2) 貼付枚数について

機構は、皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和に対する本剤の最大貼付枚数の設定根拠について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、公表文献における 1 回当たりの皮膚レーザー照射面積は表 13 のとおりであり、本剤 6 枚（90 cm²）程度でほとんどの皮膚レーザー照射療法に対応できると考えられたことから、本剤の成人（15 歳以上）における最大貼付枚数を 6 枚と設定したこと、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: M519101-03 試験）及び一般臨床試験（5.3.5.2-1: M519101-04 試験）の成人における本剤の貼付枚数の平均値 ± 標準偏差（最小値-最大値）は、3.3 ± 1.9（1-6）及び 3.1 ± 1.8（1-6）枚であったことを説明した。

表 13 公表文献における 1 回当たりの皮膚レーザー照射面積

公表文献	対象疾患	年齢	レーザー照射面積
小林美貴子ほか, 形成外科, 44: 1193-1196, 2001	異所性蒙古斑	幼児～成人	幼児の場合 20 cm ² 程度
鈴木晴恵, 日レ医誌, 31: 30-35, 2010	外傷性刺青、太田母斑、異所性蒙古斑	-	150 cm ²
王丸光一ほか, 形成外科, 44: S77-S82, 2001	単純性血管腫	-	10 × 10 cm ²
國分一郎, 日小皮会誌, 15: 103, 1996	単純性血管腫	2 ヶ月～12 歳	7.5～75 cm ²

また申請者は、小児における最大貼付枚数の設定について、以下のとおり説明した。

一般臨床試験（5.3.5.2-1: M519101-04 試験）においては、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と一般的に考えられている濃度⁵⁾を大幅に超えない枚数として、小児の最大貼付枚数を 1～6 歳、7 歳～9 歳及び 10 歳～15 歳でそれぞれ 2 枚、4 枚及び 6 枚¹⁴⁾と設定した。しかし、本試験に組入れられた小児の多くは 1 歳であり¹⁵⁾、本剤 2 枚を超えて使用した患児は認められなかった。なお、小児では年齢に伴う体表面積の増加に伴い、本試験より広範囲の皮膚レーザー照射が行われる可能性もあり（鈴木晴恵, 日レ医誌, 31: 30-35, 2010、Kono T et al, *Lasers in Surgery and Medicine*, 32: 391-395, 2003）、本剤 2 枚を超える貼付を必要とする場合があると考えた。したがって、国内ガイドラインで体重に基づいた最大用量が記載されていること¹⁶⁾（公益社団法人日本麻酔科学会, 麻酔薬及び麻酔関連薬使用ガイドライン第 3 版, 2009）、小児の顔面に本剤を貼付したときの血清中未変化体濃度は体重当たりの貼付枚数に伴い増加が認められていること（「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要、審査の概略」の項参照）を踏まえ、一般臨床試験（5.3.5.2-1: M519101-04 試験）で安全性が確認された 1 歳の 2 枚に相当する小児の年齢別の本剤枚数について、体表面積及び標準体重を指標に検討した。1 歳の 2 枚に相当する各年齢別の枚数は、体表面積よりも標準体重に基づいた場合に多くなり、標準体重に基づく小児の年齢別の最大貼付枚数は 1～3 歳、4～5 歳、6～7 歳、8～9 歳及び 10 歳以上でそれぞれ 2 枚、3 枚、4 枚、5 枚及び 6 枚となった（表 14）。当該最大貼付枚数に含まれる本薬（1～3 歳 36 mg、4～5 歳 54 mg、6～7 歳 72 mg、8～9 歳 90 mg、10～15 歳 108 mg）を静脈内投与すると仮定し、各年齢の推定分布容積で除すことにより算出した推定血清中未変化体濃度¹⁷⁾から、いずれの年齢においても当該最大枚数を貼付したときに臨床上問題となる血清中未変化体濃度の上昇が生じる可能性は低いと考えられた。また、一般臨床試験（5.3.5.2-1: M519101-04 試験）の小児における年齢別の血清中未変化体濃度の最大値に基づき、当該最大枚数を貼付した時の血清中未変化体濃度を算出した結果は表 14 のとおりであり、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と一般的に考えられている濃度⁵⁾よりも十分低値であった。以上より、小児の年齢別の最大貼付枚数を 1～3 歳、4～5 歳、6～7 歳、8～9 歳及び 10 歳以上でそれぞれ 2 枚、3 枚、4 枚、5 枚及び 6 枚とすることに

¹⁴⁾ 一般臨床試験における小児の年齢別最大貼付枚数は、本剤 1 枚に含まれる本薬 18 mg を静脈内投与すると仮定し、各年齢の推定分布容積で除すことにより算出した推定血清中未変化体濃度（1～6 歳で 220～563 ng/mL、7 歳～9 歳で 148～234 ng/mL、10 歳～15 歳で 82～161 ng/mL）を参考に設定された。なお、年齢別の推定分布容積は、各年齢の標準体重（平成 22 年乳幼児発育調査及び平成 23 年度学校保健統計調査に基づき算出）及び外国人健康成人にリドカイン塩酸塩を静脈内投与したときの血清中未変化体濃度（Och HR et al, *J Clin Pharmacol*, 23: 186-188, 1983）を基に算出された。

¹⁵⁾ 年齢別の組み入れられた例数は 1 歳 9 例、2 歳 2 例、3 歳 1 例、5 歳 2 例、6 歳 1 例、7 歳 1 例、8 歳 2 例、9 歳 1 例

¹⁶⁾ 本薬の硬膜外麻酔、伝達麻酔、浸潤麻酔の小児用量は承認されていない

¹⁷⁾ 各年齢の最大貼付枚数に含まれる本薬を静脈内投与すると仮定し、各年齢の推定分布容積で除すことにより算出した推定血清中未変化体濃度の最大値は 1～3 歳で 1,110 ng/mL、4～5 歳で 1,065 ng/mL、6～7 歳で 1,064 ng/mL、8～9 歳で 1,050 ng/mL、10～14 歳で 990 ng/mL であった。なお、年齢別の分布容積は、各年齢の標準体重（平成 22 年乳幼児発育調査及び平成 23 年度学校保健統計調査に基づき算出）及び外国人健康成人にリドカイン塩酸塩を静脈内投与したときの血清中未変化体濃度（Och HR et al, *J Clin Pharmacol*, 23: 186-188, 1983）を基に算出された。

より、安全に使用することが可能と考える。

表 14 体表面積又は標準体重を指標とした小児の年齢別の 1 歳児 2 枚に相当する枚数、
M519101-04 試験 (5.3.5.2-1) における血清中未変化体濃度

年齢	標準 体重 (kg) ^{a)}	標準 身長 (cm) ^{a)}	体表 面積 (m ²) ^{b)}	1 歳児の 2 枚に相当する 本剤枚数		M519101-04 試験 (5.3.5.2-1) における 血清中未変化体濃度	
				体表面積 を指標	標準体重 を指標	貼付枚数で換算 した最大値 (ng/mL/枚) ^{c)}	標準体重に基づく 最大貼付枚数 ^{d)} における 最大値 (ng/mL)
1 歳	10.1	79.9	0.496	2	2	215 (顔)	430
2 歳	11.7	86.1	0.542	2.2	2.3	23.3 (上肢)	46.6
3 歳	13.8	94.5	0.601	2.4	2.7	61 (顔面)	122
4 歳	15.8	101.5	0.654	2.6	3.1	-	-
5 歳	17.8	107.8	0.703	2.8	3.5	14.5 (背面)	43.5
6 歳	21.1	116.1	0.804	3.2	4.2	14.8 (顔面)	59.2
7 歳	23.7	122.1	0.876	3.5	4.7	64.5 (顔面)	258
8 歳	26.7	127.8	0.952	3.8	5.3	25.5 (顔面)	127.5
9 歳	30.1	133.5	1.033	4.2	6.0	0.7 (頸部)	3.7
10 歳	33.9	139.5	1.122	4.5	6.7	-	-
11 歳	38.4	145.9	1.221	4.9	7.6	-	-
12 歳	43.7	152.1	1.329	5.4	8.7	-	-
13 歳	48.1	157.3	1.419	5.7	9.5	-	-
14 歳	52.1	160.9	1.492	6.0	10.3	-	-
15 歳	55.4	162.7	1.545	6.2	11.0	-	-

a) 平成 22 年乳幼児身体発育調査報告書 (1～5 歳)、平成 23 年度学校保健統計調査 (6～15 歳)

b) 標準体重及び標準身長に基づき、藤本式により算出

(体表面積 (m²) 1～5 歳: $381.89 \times \text{体重}^{0.423} \times \text{身長}^{0.362} \times 10^{-4}$ 、6 歳以上: $88.83 \times \text{体重}^{0.444} \times \text{身長}^{0.663} \times 10^{-4}$)

c) 括弧内は貼付部位

d) 標準体重に基づき換算した 1 歳児の 2 枚に相当する本剤枚数から、1～3 歳で 2 枚、4～5 歳で 3 枚、6～7 歳で 4 枚、8～9 歳で 5 枚、10～15 歳で 6 枚と設定

機構は、本剤の貼付時間及び成人における最大貼付枚数については、実施された臨床試験 (5.3.5.1-2: M519101-03 試験、5.3.5.2-1: M519101-04 試験) において有効性及び安全性が認められていることを踏まえ、特に問題はないと考える。また、小児の最大貼付枚数について、臨床試験において小児に 2 枚を超える本剤を貼付した際の安全性及び薬物動態は検討されていないものの、年齢に伴う体表面積の増加に伴いより広範囲のレーザー照射が必要となる場合もあり得ると想定されることから年齢に応じた最大貼付枚数を設定することは適切と考える。その上で、一般臨床試験 (5.3.5.2-1: M519101-04 試験) において 1 歳の小児に本剤 2 枚を貼付したときに安全性上の特段の問題は認められていないこと、1 歳以上の小児において得られた血清中未変化体濃度の結果を踏まえ標準体重に基づき各年齢における最大枚数を設定した場合に、臨床上問題となる血清中未変化体濃度の上昇が生じる可能性は低いと考えることから、小児の最大貼付枚数を 1～3 歳、4～5 歳、6～7 歳、8～9 歳及び 10 歳以上で、それぞれ 2 枚、3 枚、4 枚、5 枚及び 6 枚と設定することに大きな問題はないと考える。しかしながら、本剤の使用にあたっては、必要最小限の使用枚数に留めることが適切であり、その旨を十分に注意喚起すべきと考える。なお、小児の本剤の用法・用量に関する機構の考え方については、専門協議を踏まえてさらに検討したいと考える。

(6) 本剤の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、本邦では、皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和を目的として、患者の年齢、レーザ

一照射範囲、照射部位等に応じて局所麻酔薬の外用剤、浸潤麻酔又は全身麻酔が適宜選択されていること、本剤が適応外使用されている実態も報告されていること（遠藤英樹ほか、*皮膚の科学*, 4: 390-395, 2005、中西秀樹ほか、*日本医事新報*, 4264: 33-36, 2006、大村愉己ほか、*PEPARS*, 7: 17-22, 2006、大城貴史ほか、*PEPARS*, 7: 23-28, 2006）を説明し、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、本剤の皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和に対する開発を実施したことを説明した。また申請者は、局所麻酔薬の外用剤であるリドカイン・プロピトカイン共融混合物クリーム（エムラ[®]クリーム）が「皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和」を適応として承認されているが、塗布後の密封処置及びレーザー照射前の除去を要すること、小児の有効性及び安全性は確立されていないことを説明した。その上で申請者は、本剤は、使用方法が簡便であること、臨床試験において小児の有効性及び安全性を確認していることから、成人のみならず小児においても使用可能な皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和に対する有用な薬剤となると考えることを説明した。

機構は、本剤は、成人のみならず小児に対しても適用可能な薬剤となることから、皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和における選択肢の一つとなり得ると考える。

(7) 製造販売後調査等について

機構は、本剤が皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和に対して適応外使用されていることを踏まえると、臨床試験において有効性及び安全性が確認された用法・用量で適切に使用されるよう、臨床現場に情報提供することが必要と考える。なお、製造販売後調査においては、小児の年齢別及びレーザー照射部位別の有効性及び安全性について検討するとともに、1回の皮膚レーザー照射療法に要した時間と治療時間を通じた本剤の有効性に関する情報を収集することが必要と考える。

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、5.3.5.1-2、5.3.5.2-1）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、皮膚レーザー照射療法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。本剤は、小児に対しても適用可能な薬剤であり、皮膚レーザー照射療法時の疼痛に対する選択肢の一つと考えられ、臨床的意義はあると考える。なお、小児の年齢別及びレーザー照射部位別の有効性及び安全性については、製造販売後調査において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。

審査報告 (2)

平成 25 年 4 月 25 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 24 年 9 月 28 日

II. 審査内容

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

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持され、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) 小児における本剤の使用について

専門協議では、小児における本剤の最大貼付枚数を、1～3 歳、4～5 歳、6～7 歳、8～9 歳及び 10 歳以上で、それぞれ 2 枚、3 枚、4 枚、5 枚及び 6 枚と設定することに大きな問題はないと考える機構の判断（審査報告 (1) 「2. 臨床に関する資料、(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (5) 用法・用量について、2) 貼付枚数について」の項参照）は支持された。その上で、①特に莓状血管腫では早期の治療が必要とされ、1 歳未満の小児においてレーザー照射療法時の疼痛緩和が必要となる場合が多いと想定されること、②1 歳未満の小児では安全性上の観点から全身麻酔よりも局所麻酔下での処置が選択される場合も多いと考えられること、③本薬（リドカイン）の臨床での使用経験は蓄積されており、小児の体重等を考慮し必要最小限の枚数で本剤が使用される場合において、1 歳未満の小児に安全性上重大な問題が生じるとは考えにくいこと、④本剤は患児の年齢を問わず有効であると考えられることから、本剤の使用が可能な年齢を 1 歳以上に限定すべきではないとの意見が示された。

以上の議論を踏まえ機構は、1 歳未満の小児に本剤を使用した場合の安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤は、既承認効能・効果については 1 歳未満の小児にも使用されていること（福田正子ほか、*麻酔*, 46: 793-797, 1997、川島眞、*臨床医薬*, 27: 553-561, 2011）、皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和等の目的で、1 歳未満の小児における使用が報告されていること（小栗章子ほか、*日形会誌*, 29: 407-411, 2009、今津章子ほか、*PEPARS*, 7: 29-32, 2006、北原弘ほか、*小児科臨床*, 50: 1003-1008, 1997）を説明した。その上で申請者は、これらの公表文献及び副作用自発報告（報告

期間: 1994 年 10 月 5 日～2013 年 3 月 31 日)¹⁸⁾において、1 歳未満の小児に本剤を使用した時に、投与部位局所において新たな有害事象は認められておらず、全身性の有害事象についても本剤 2 枚までの使用時に安全性上の特段の問題は認められていないことから、1 歳未満の小児に本剤 2 枚までが使用された時に安全性上問題となる可能性は低く、本剤は皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和に対して、1 歳未満の小児に対しても使用可能と考えることを説明した。

以上より申請者は、用法・用量に関連する使用上の注意において、小児における貼付枚数については体重、患部の大きさを考慮して必要最小限にとどめる旨を注意喚起した上で、用法・用量を以下のとおりとすること、製造販売後調査において小児の年齢別の安全性について検討を行うことを説明した。

[用法・用量]

通常、成人には本剤 1 回 6 枚まで、小児には下記枚数までを、レーザー照射予定部位に約 1 時間貼付する。

年齢	1 回あたりの 最大貼付枚数
3 歳以下	2 枚
4 歳～5 歳	3 枚
6 歳～7 歳	4 枚
8 歳～9 歳	5 枚
10 歳以上	6 枚

機構は、以上について了承するが、小児の年齢別の安全性について製造販売後に速やかに情報を収集し、必要に応じて更なる注意喚起の必要性について検討すべきと考える。

(2) 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、小児の年齢別及びレーザー照射部位別の有効性及び安全性、並びに 1 回の皮膚レーザー照射療法に要した時間と治療時間を通じた本剤の有効性について検討するよう申請者に求めた。

申請者は、皮膚レーザー照射療法を受ける患者 300 例を対象に、観察期間 1 週間とした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、以上について了承するが、本調査を速やかに実施し、皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和における本剤の安全性及び有効性を確認するとともに、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

¹⁸⁾ 心肺停止 (3 ヶ月、本剤 10 枚×2/日)、痙攣及び意識変容状態 (4 ヶ月、本剤 20 枚×1/日)、徐脈及び適用部位紅斑 (3 ヶ月、本剤 3 枚×3/日) 及び振戦 (8 ヶ月、本剤貼付枚数不明) 各 1 例

いと判断する。本剤の再審査期間は4年とすることが適切と判断する。

[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
3. 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和

(下線部今回追加)

[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。

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。

3. 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和

通常、成人には本剤1回6枚まで、小児には下記枚数までを、レーザー照射予定部位に約1時間貼付する。

<u>年齢</u>	<u>1回あたりの 最大貼付枚数</u>
<u>3歳以下</u>	<u>2枚</u>
<u>4歳～5歳</u>	<u>3枚</u>
<u>6歳～7歳</u>	<u>4枚</u>
<u>8歳～9歳</u>	<u>5枚</u>
<u>10歳以上</u>	<u>6枚</u>

(下線部今回追加)