

ペンレステープ 18mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日東
電工株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の
適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

日東電工株式会社

ペンレステープ18mg

第1部（モジュール1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

日東電工株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
C _{max}	Maximum concentration : 最高血中濃度
M519101	有効成分としてリドカインを60%含有するテープ剤（ペンレステープ18mg）
t _{max}	Time to maximum concentration : 最高血中濃度到達時間
VAS	Visual Analog Scale
VRS	Verbal Rating Scale

目次

	頁
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	4
1.5.1 製品開発の根拠	4
1.5.2 開発の経緯	10
1.5.3 特徴及び有用性について	14
1.5.4 開発の経緯のまとめ	14
1.5.5 参考文献	16

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 製品開発の根拠

1.5.1.1 ペンレステープ18mgについて

ペンレステープ18mg（以下、本剤又はM519101）は、有効成分として1枚（30.5×50.0 mm）中に局所麻酔薬のリドカインを18mg（膏体重量の60%）含有するテープ剤である。

本剤は、日本レダリー株式会社（現、ファイザー株式会社）と日東電工株式会社（以下、日東電工）により皮膚浸透性や使用の簡便性に優れたテープ剤として共同開発され、静脈留置針穿刺時の疼痛緩和を効能効果として1994年10月に製造承認された。その後、2007年1月に日東電工へ製造販売承認が承継され、同年3月よりマルホ株式会社（以下、マルホ）が販売を開始した。更に2012年6月に伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和の効能が追加された。

局所麻酔剤は神経膜のナトリウムチャネルをブロックして神経の活動電位の伝導を遮断することで疼痛緩和効果を発揮することが知られている。本剤の有効成分であるリドカインは、Aδ、C線維の活動電位の伝導を遮断すること¹⁾、温刺激に対する麻酔効果を有すること¹⁾で疼痛緩和効果を発揮すると考えられる。本剤は、特別な手技を必要とせず簡便に使用できるテープ剤であり、支持体が薄く、皮膚への密着性が優れているという特長を有する。

1.5.1.2 本剤の開発を行った科学的背景

本剤は、皮膚から吸収されて局所麻酔効果を示すテープ剤であることから、皮膚局所に対する麻酔効果を期待して、静脈留置針穿刺時における疼痛緩和の適応症以外に、「皮膚レーザー照射療法時」、「伝染性軟属腫摘除時」、「美容外科処置時」等で疼痛緩和効果を目的として様々な用途で使用されてきた^{2)~11)}。

日東電工とマルホは、2007年1月の製造販売承認の承継並びに2007年3月の販売開始に際して、本剤の臨床上的使用実態を踏まえた開発の必要性について検討した。

そこで、本剤の適応外使用の実態について、調査会社[]を用いて、日本全国の皮膚科医師209名を対象にアンケート調査（[]年[]月）を実施した（以下、[]社アンケートと略す）。その結果、本剤は医師1人あたり6.3人/月の患者に処方されていた。内訳は、伝染性軟属腫摘除が3.8人/月、レーザー照射療法が1.5人/月であり、本剤の処方は当該2療法で80%以上を占有しており医療上のニーズが高いことを示していた（表 1.5-1参照）。

表 1.5-1 診療患者別の本剤使用患者数（平均）

全体（n=209）	診察実人数 （カルテベース）	本剤を使用した患者数(/月)	1患者あたりの 本剤全使用枚数
総診察患者数	751.0人	6.3人	
尋常性疣贅	46.6人	0.2人	2.1枚（n=11）
伝染性軟属腫	17.3人	3.8人（診察患者の21.9%）	2.6枚（n=82）※1
レーザー治療	10.5人	1.5人（診察患者の14.3%）	1.7枚（n=25）
皮膚生検	5.9人	0.0人	1.4枚（n=5）
美容外科処置	7.1人	0.4人	2.8枚（n=12）
帯状疱疹後神経痛	5.7人	0.0人	2.5枚（n=2）
上記以外	5.6人	0.3人	4.5枚（n=8）

※1 伝染性軟属腫の治療開始時から終了までの平均使用枚数

[]社アンケート結果を一部変更

当該アンケート結果を踏まえ、よりニーズの高い「皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和」及び「伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和」を選択し開発することとした。なお、「伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和」については、本開発に先立って開発を終了し、2012年6月に承認を受けている。

1.5.1.2.1 皮膚レーザー照射療法について

レーザーは、単一の波長（単色性）かつ高エネルギーで、直進性に優れるという特徴を持つ。特定の色素が存在する部位にその色素に吸収されるレーザー光を照射した場合、レーザー光は色素に吸収され、光エネルギーは熱エネルギーに変換され色素は熱せられ破壊される¹²⁾。この特性を活かして、レーザーが皮膚の色素性疾患の治療に対して用いられている。

皮膚科領域で使用される医療用レーザー装置を表 1.5-2に示した。これらのレーザーは固有の波長をもっており、標的（メラノサイトや色素等）の種類や性質によって、装置を選択することになる¹²⁾。

表 1.5-2 皮膚科領域で使用される医療用レーザー

レーザー種類 ^{*1}	機種名称	波長	パルス幅 ^{*2}	主な適応症 ^{*3}	瘢痕形成 ^{*4}	冷却装置
ルビーレーザー	The Ruby Z1	694 nm	20 nsec	すべての色素病変	なし	
			200 μsec	表在性の色素病変（脱毛）	可能性あり	
	IB101	694 nm	20 nsec	すべての色素病変	なし	
			200 μsec	表在性の色素病変（脱毛）	可能性あり	
	RD-1200	694.3 nm	25 nsec	すべての色素病変	なし	
	Unilas-10	694 nm	450 μsec	表在性の色素病変（脱毛）	可能性あり	
	Chromos694	694 nm	50 μsec	表在性の色素病変（脱毛）	可能性あり	
	Epitouch	694 nm	800 μsec	表在性の色素病変（脱毛）	可能性大	
アレキサンドライトレーザー	Epilaser	694 nm	3 msec	脱毛（表在性の色素病変）	可能性大	あり
	ALEX LAZR™	755 nm	50 nsec	すべての色素病変	ほとんどなし	
	GentleLASE	755 nm	3 msec	脱毛（表在性の色素病変）	可能性大	あり
ヤグレーザー	PtoGenica LPIR	755 nm	5,10,20,40 msec	脱毛（表在性の色素病変）	可能性大	可能
	QL10Y	1064 nm	10 nsec	すべての色素病変	なし	
		1064 nm	6 nsec	すべての色素病変	なし	
		532 nm		浅在性の色素病変（一部の血管腫）	なし	
半導体レーザー	CoolTouch	1064 nm	350 μsec	skin rejuvenation/（表在性の色素病変）	可能性あり	あり
	LightSheer	800 nm	5~30（最大100）msec	脱毛（表在性の色素病変）	可能性大	あり
	Diolite532	532 nm	1~30 msec	毛細血管拡張症（浅在性の血管腫）	可能性大	
ダイレーザー	SPTL-1b	585 nm	450 μsec	血管腫、特に単純性血管腫（表在性の色素病変）	可能性あり	
	DO101	590 nm	300 μsec	血管腫、特に単純性血管腫（表在性の色素病変）	可能性あり	
	PhotoGenica V	585 nm	300~500 μsec	血管腫、特に単純性血管腫（表在性の色素病変）	可能性あり	
	Vbeam	595 nm	1.5~40 msec	太い血管からなる血管腫（表在性の色素病変）	可能性大	あり

(皮膚疾患最新の治療2009-2010 付録「現在発売されている主なレーザー装置」一部改変)

*1 レーザーの機種が同じでもパルス幅が異なればその適応疾患は異なる。つまり適応疾患は機種で決まるのではなく、レーザー光の波長とパルス幅で決まる。

*2 パルス幅が短ければ短いほど瘢痕形成は少ない。その分衝撃波が強く、内出血を起こしやすくなるが、この内出血は自然に消失するので問題となることはない。

*3 色素病変が適応になるといっても、肝斑や一部の茶アザには無効である。

*4 照射エネルギーを低くすれば瘢痕形成の可能性は減じ、更に冷却装置を装着している方が瘢痕形成の確率は低くなる。

レーザーは、メラノサイトや色素等の目標細胞等に選択的に作用させることができるため、周囲の正常組織に対する組織損傷を少なくすることが可能な手法である。つまり、皮膚レーザー照射療法は、以前より行われてきたドライアイス冷凍療法や皮膚移植処置に比べ、瘢痕形成や脱色素、手術痕といった副作用発現の危惧が少ない治療法である。そのため、色素性皮膚病変や血管腫の治療においては、レーザー治療が積極的に行われている^{13), 14)}。

なお、平成22年の厚生労働省社会医療診療行為別調査では、Qスイッチ付レーザー照射療法及び色素レーザー照射療法は、それぞれ2594回/月、3736回/月施行されている。

1.5.1.2.2 皮膚レーザー照射療法の対象疾患について

皮膚レーザー照射療法の対象となる疾患は「色素性皮膚病変」と「血管腫」に大別される。色

素性皮膚病変は皮膚の一部に色素が沈着することを特徴とする疾患で母斑、蒙古斑、及び外傷性色素沈着症が挙げられる。このような色素沈着部位に色素が吸収する波長と同じ波長を有するレーザー光を照射することで色素産生（含有）細胞の破壊を導き、色素病変の改善を図る。一方、血管腫は毛細血管の増生、拡張あるいは血管内皮細胞の増殖を特徴とする疾患で、皮膚の一部が紫紅色あるいは紅色を呈する。血管腫のレーザー治療は、赤血球に吸収されたレーザー光の熱エネルギーが血管壁に拡散し、血管壁を破壊することによる¹²⁾。

なお、上記の色素性皮膚病変や血管腫の治療以外にも、シミ、シワや脱毛等への処置としてレーザー等が使用されているが、本邦では平成24年3月5日保医発 0305第1号「診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について」において、単なる美容を目的とした場合は算定できないとされている。

皮膚レーザー照射療法の対象となる疾患を表 1.5-3に示した。

表 1.5-3 皮膚レーザー照射療法の対象となる疾患

疾患名		概要
色素性皮膚病変	太田母斑	太田母斑は、褐青色色素沈着が三叉神経第1枝、第2枝領域（瞼裂、眼瞼、頬骨部、側額、頬部）に生じる皮膚色素病変である。通常、片側性であるが、まれに両側性に生じる。表皮基底層にメラニンの沈着を認め、真皮にメラノサイトの増殖が認められる。日本人における発症頻度は高く、人口の0.1～0.2%に達するとみられている。受診症例の男女比は1：4～5と女性に多い。出生時又は1歳未満から認められる症例が約半数を占め、多くは思春期までに発症する ¹⁵⁾ 。
	扁平母斑	扁平母斑は、境界鮮明な褐色斑で、母斑系細胞の増殖を認めず表皮基底層における限局性メラニン沈着の増強が認められる皮膚色素病変である。先天的に出現するものと小児期以降に出現する遅発性のものが存在する。本症はまれなものではなく、健常人の約10%にみられる ¹⁶⁾ 。
	異所性蒙古斑	異所性蒙古斑は、一般的な蒙古斑が尾仙骨部及び腰臀部に認められるのに対して、背、肩、四肢に生じた蒙古斑である。 蒙古斑は、腰臀背部にみられる灰青色斑であり、真皮中層～下層等に存在する真皮メラノサイトが病変の主体である。生後4～5ヵ月の乳児で最も顕著に認められ、思春期で消褪するが、3～4%は成人まで残存する ¹⁵⁾ 。
	外傷性色素沈着症※	外傷性色素沈着症（外傷性刺青）は、交通事故や転倒等による外傷に伴って、アスファルトや炭素等の外因性色素が真皮に沈着して生じたものである ¹⁷⁾ 。
血管腫	単純性血管腫	単純性血管腫は、莓状血管腫に次いで多い血管腫であり、組織学的には真皮内の毛細血管の増生や拡張が認められる。莓状血管腫とは異なり、自然消退傾向はなく、加齢とともに徐々に濃い紫紅色調となる ¹⁸⁾ 。
	莓状血管腫※	莓状血管腫は、血管新生の障害によって生じた血管成分の増殖によってできる腫瘍である。生後1～2週間から3ヵ月の間に毛細血管拡張症又は集簇性紅色症丘疹として発症し3～6ヵ月の間に完成する。イチゴの表面のように莓状血管腫の表面は顆粒状・分葉状を呈し、やわらかい腫瘍である ¹⁹⁾ 。
	毛細血管拡張症	毛細血管拡張症は、手掌紅斑、クモ状血管腫、紙幣状皮膚などの疾患の総称であり、炎症反応がなく持久性血管拡張をきたすものである ²⁰⁾ 。

※治験では外傷性色素沈着症を「外傷性色素沈着」、莓状血管腫を「いちご状血管腫」と表記した。

これらの疾患の主体は、表皮基底層又は真皮にかけて存在するメラニン、外因性色素あるいはヘモグロビンであり、皮膚バリア機能に関与する角質層や透明層に違いはないと考えられるため、皮膚病理学的観点からこれらの疾患の類似性は高いと考えた。また、本剤は、有効成分であるリドカインが毛細血管の増生や拡張の認められる真皮内に到達していれば、局所麻酔作用を発揮すると考えられる。以上より、皮膚バリア機能に違いがなければ疾患によってリドカインの経皮吸収性に違いはなく、有効性及び安全性に大きな差はないと考えた。

1.5.1.2.3 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和について

皮膚レーザー照射療法ではレーザー照射の際に輪ゴムで弾かれたような痛みを生じる。通常1

回の治療で数十～数百ショット以上のレーザー照射を受け、かつ期間を空けながら数回以上の治療を要するため、苦痛を訴える患者も多い。そのために部位や症状によって麻酔を施すこともあるとされている²¹⁾。

現在、皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和に用いられている麻酔薬の種類と特徴について表 1.5-4に示した。

表 1.5-4 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和に用いられている麻酔薬

方法		メリット	デメリット
局所麻酔 (外用)	リドカインテープ (ペンレステープ18mgなど)	・ 簡便 ・ 注射剤と比べて、低侵襲	・ 効果発現に時間を要す（事前貼付を要す） ・ 麻酔範囲がテープの大きさに限定される ・ 適応外使用 ・ 自費又は病院負担
	リドカインクリーム	・ 注射剤と比べて、低侵襲	・ 効果発現に時間を要す（事前塗布を要す） ・ 塗布後の密封及び残存するクリームの除去を要す ・ 適応外使用 ・ 自費又は病院負担
	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）	・ 注射剤と比べて、低侵襲	・ 効果発現に時間を要す（事前塗布を要す） ・ 塗布後の密封及び残存するクリームの除去を要す
局所麻酔 (注射)	塩酸リドカイン、 塩酸プロカイン等	・ 事前の処置時間は外用ほど要さない ・ 効果は表面麻酔より確実	・ 穿刺時及び麻酔薬注入時の疼痛を伴う
全身麻酔		・ 疼痛緩和効果は最も確実	・ 身体全体に侵襲が大きい ・ 入院を要することが多い

1.5.1.2.4 本剤の臨床上的位置づけ

局所麻酔注射は、皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和のための前処置の際、穿刺時及び麻酔薬注入時に痛みを感じるため、効果は表面麻酔よりも確実であるものの患者の満足度は高くない。また、全身麻酔は、確実に疼痛緩和効果は得られるが、侵襲が大きく入院を要することもあるため、体動抑制を要する小児や一度に広範囲の治療を要する場合などに限定される。一方、外用局所麻酔剤は効果発現までに時間を要するが、侵襲が小さく使用が簡便なため、医療現場におけるニーズは高いと考えられる。皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和の効能効果を有する外用局所麻酔剤はリドカイン・プロピトカイン共融混合物クリーム（本邦では2012年1月に承認取得）のみである。その添付文書には、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する用法・用量及び安全性は確立していない（国内における使用経験がない）こと、メトヘモグロビン血症のある患者には使用禁忌であること、海外において、特に低出生体重児、新生児又は乳児（1歳未満）では重篤なメトヘモグロビン血症が多く報告されていることが記載されている²²⁾。このことから、本剤が、成人のみならず小児に対して安全に使用できる新たな選択肢となることが期待できる。また、使用方法については、リドカイン・プロピトカイン共融混合物クリームは、塗布後に密封を

行い、皮膚レーザー照射前に残存するクリームを除去する必要がある一方、本剤は、テープ剤であることから特別な手技を必要とせず、より簡便に使用することができる。

以上より、本開発は、患者や医療現場のニーズを満たすとともに、医療現場における本剤の適正使用の推進を図るべく、本剤に「皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和」の効能を追加するものである。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 非臨床に関する開発の経緯

本剤の有効成分であるリドカインは、医薬品として長年使用されてきた経緯があり、薬理作用の詳細も広く知られていることから、公表文献及び初回申請時に取得した非臨床試験結果で効力を裏付ける試験については評価可能であると判断した。薬物動態についても同様の理由で新たな非臨床試験は実施していないが、色素性皮膚病変患者を対象としたヒト薬物動態試験を実施した。

1.5.2.2 臨床に関する開発の経緯

1.5.2.2.1 臨床データパッケージ

本開発では、第II相試験 (M519101-01) (以下、M01試験)、臨床薬理試験 (M519101-02) (以下、M02試験)、第III相比較試験 (M519101-03) (以下、M03試験) 及び第III相一般臨床試験 (M519101-04) (以下、M04試験) を行った。

臨床データパッケージを表 1.5-5に示した。

表 1.5-5 臨床データパッケージ

試験の種類	試験番号 (試験略称) 資料区分	試験の目的 デザイン	被験薬 用法・用量 適用部位	対象	試験期間	報告書の 添付場所
臨床薬理	M519101-02 (M02試験) 評価	母斑患者における血清中 リドカイン濃度の確認 非盲検	貼付枚数：1枚又は 3枚 貼付時間：120分 適用部位：顔面	15歳以上65歳 以下の太田母 斑又は扁平母 斑患者12例	■■■■ ~ ■■■■	5.3.3.2-1
第II相	M519101-01 (M01試験) 評価	皮膚レーザー照射時の疼 痛緩和効果及び安全性の 探索的検討 無作為化／プラセボ対照 ／二重盲検／並行群間比 較／多施設共同	貼付枚数：1~3枚 貼付時間： 30,60,90,120分 適用部位：顔面	15歳以上の太 田母斑又は扁 平母斑患者72 例	■■■■ ~ ■■■■	5.3.5.1-1
第III相	M519101-03 (M03試験) 評価	皮膚レーザー照射時の疼 痛緩和効果及び安全性の 検討 無作為化／プラセボ対照 ／二重盲検／並行群間比 較／多施設共同	貼付枚数：1~6枚 貼付時間：60分 適用部位：顔面・ 体幹・四肢	15歳以上の色 素性皮膚病変 (太田母斑、扁 平母斑、異所性 蒙古斑及び外 傷性色素沈着) 患者88例	■■■■ ~ ■■■■	5.3.5.1-2
第III相	M519101-04 (M04試験) 評価	皮膚レーザー照射時の安 全性及び疼痛緩和効果の 検討、血清中リドカイン濃 度の確認 非盲検／多施設共同	貼付枚数： 1~2枚（1~6歳）、 1~4枚※ ¹ （7~9歳）、 1~6枚※ ² （10歳以 上） 貼付時間：60分 適用部位：顔面・ 体幹・四肢	1歳以上の血管 腫（単純性血管 腫、いちご状血 管腫及び毛細 血管拡張症）患 者42例	■■■■ ~ ■■■■	5.3.5.2-1

※1 治験実施計画書で7~9歳の用法用量を1~4枚としたが、実際に3~4枚を投与した症例はなかった。

※2 10歳以上14歳以下の症例の組み入れなし。

1.5.2.2.2 臨床に関する開発の経緯

(1) 計画立案時

静脈留置針穿刺時の疼痛及び皮膚レーザー照射時の疼痛は、ともに表在性の刺激に伴う痛みであり、リドカインの表面麻酔効果は同様であると考えられたこと、初回承認（静脈留置針穿刺時の疼痛緩和）時の前期第II相試験において本剤の至適用法・用量の検討がなされていること、及び皮膚レーザー照射療法時の適応外使用の報告例が多数あることから、皮膚レーザー照射療法時の本剤の用法・用量、有効性及び安全性を示唆する情報は既に得られており、新たに用法・用量探索試験を実施せずに、第III相試験からの開発開始は可能と判断したことから、第III相試験計画を立案した。

(2) ■■■■相談（■■■年■■月■■日実施：■■■）

皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和の開発について、■■■■について助言を受けた。

対面助言では、以下の趣旨の助言を得た。

1) 皮膚レーザー照射療法時における疼痛緩和■■■■

■**することを推奨する。**

- 2) [redacted] が必要である。
- 3) 本剤 [redacted]
[redacted]
[redacted] することも可能である。
- 4) [redacted]
[redacted]
[redacted] として考えられる。

本相談結果を踏まえて、本開発では小規模探索試験（第Ⅱ相試験）及び母斑患者を対象とした臨床薬理試験を実施し、必要な情報を入手することとした。

(3) 第II相試験 (M01試験)

顔面に太田母斑又は扁平母斑を有する患者72例を対象に、本剤（1～3枚）を30分、60分、90分又は120分間貼付し、皮膚レーザー照射療法時の有効性、安全性及び用法（貼付時間）について無作為化/プラセボ対照/二重盲験/並行群間比較/多施設共同試験にて検討した。

その結果、貼付時間30分～120分間のすべてでVAS値、VAS変化量、VAS変化率及びVerbal Rating Scale (VRS) 評価のすべての評価項目においてプラセボ群との間に有意な差が認められ、本剤の疼痛緩和効果が確認された。なお、30分貼付の1例では、VRS評価が「すごく痛い」と判定された。

有害事象は、本剤貼付群97.9% (47/48例)、プラセボ群100% (24/24例)であったが、その重症度はすべて軽度であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は発現しなかった。

(4) 臨床薬理試験 (M02試験)

顔面に太田母斑又は扁平母斑を有する患者12例を対象として、母斑患部に本剤の1枚又は3枚を120分間貼付した際の薬物動態及び安全性について非盲検試験にて検討した。

血清中リドカイン濃度の $C_{\max}$ （平均値±標準偏差）は、1枚貼付群では 25.214 ± 22.450 ng/mL、3枚貼付群は 92.435 ± 68.770 ng/mLであり、貼付枚数に依存して増加した。 $t_{\max}$ は貼付枚数に関わらず本剤除去直後（2.17時間）であり、貼付開始24時間後には検出限界（0.5000 ng/mL）若しくは検出限界付近まで減少した。なお、1枚貼付群及び3枚貼付群で認められた最も高い血清中リドカイン濃度はそれぞれ66.6 ng/mL及び228.9 ng/mLであった。これらは、傾眠等の全身性の症状が発現すると考えられる血清中リドカイン濃度（1000 ng/mL²³⁾）に比べて低い濃度であった。

有害事象は1枚貼付群の16.7%（1/6例）に適用部位そう痒感が認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

(5) 相談 (年 月 日実施 :)

M03試験を実施するにあたり、[REDACTED]
[REDACTED]につい
て相談した。

対面助言では、以下の趣旨の助言を得た。

- 1)

- と考える。
- 2) し
ておく必要がある。
- 3) すること。

(6) 第Ⅲ相比較試験 (M03試験)

顔面、体幹・四肢に色素性皮膚病変である太田母斑、扁平母斑、異所性蒙古斑又は外傷性色素沈着を有する患者88例を対象として、皮膚レーザー照射療法時の本剤の有効性及び安全性を無作為化/プラセボ対照/二重盲験/並行群間比較/多施設共同試験にて検討した。

その結果、主要評価項目であるVAS変化率において、本剤群とプラセボ群との間に有意な差が認められ、本剤の有効性が検証された (2標本t検定、 $P=0.0274$)。また、副次評価項目であるVAS値及びVRS評価においても、本剤群とプラセボ群との間に有意な差が認められた。

有害事象の発現率は、本剤群では100% (58/58例)、プラセボ群では100% (30/30例) であった。発現頻度の高い有害事象は適用部位変色、適用部位紅斑であり、各事象の発現率は、本剤群で98.3% (57/58例)、65.5% (38/58例) 及びプラセボ群で100% (30/30例)、53.3% (16/30例) であった。因果関係が否定できない有害事象は、本剤群で適用部位紅斑が5.2% (3/58例)、蕁麻疹が1.7% (1/58例) であり、プラセボ群では、適用部位紅斑が3.3% (1/30例) であった。

血清中リドカイン濃度の最高値は、顔面3枚貼付の治験薬除去直後に見られた144.8 ng/mLであった。

(7) 相談 (年 月 日実施 :)

M03試験で有効性及び安全性が確認されたことを受け、

について対面助言を受けた。対面助言では、

することを助言された。

(8) 第Ⅲ相一般臨床試験 (M04試験)

顔面、体幹・四肢に血管腫 (単純性血管腫、いちご状血管腫及び毛細血管拡張症) を有する患者42名を対象に、1歳以上の小児を含めた患者での有効性及び安全性、血清中リドカイン濃度を非盲検/多施設共同試験で検討した。

その結果、VRSの評価が可能であった29例のうち、93.1% (27/29例) が「痛くないまたはレーザー照射の感覚はあるが痛くない」又は「少し痛い」と評価した。また、「すごく痛い」と評価した患者はいなかった。医師評価では、95.2% (40/42例) が「レーザー照射に対する身体的反応がない」又は「レーザー照射に対する身体的反応がわずかにある」と評価した。

有害事象は、適用部位紅斑、適用部位血腫がそれぞれ59.5% (25/42例)、52.4% (22/42例) に認められた。これらのうち、因果関係の否定できない有害事象は、適用部位紅斑が2.4% (1/42例) であった。

最も高い血清中リドカイン濃度は322.1 ng/mL (1歳、顔面、2枚貼付) であり、傾眠等の全身性

の症状が発現するとされる1000 ng/mL²³⁾よりも低い値であった。

1.5.3 特徴及び有用性について

本開発では、既に医療現場で広く使用されている本剤の皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和について、有効性及び安全性を確認した。これらの開発を通じて得られた結果に基づく本剤の特徴及び有用性を以下にまとめた。

(1) 本剤は皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和に有効である

皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和効果の検証を目的としたM03試験において、主要評価項目であるVAS変化率において、本剤はプラセボとの有意差が認められた（2標本t検定：p=0.0274）。また、副次評価項目であるVRS評価においても、本剤はプラセボとの有意差が認められた（2標本Wilcoxon順位和検定：p=0.0134）。以上より本剤の疼痛緩和効果が検証された。

(2) 本剤は1歳以上の患者に対して安全に使用できる

1歳以上の血管腫患者を対象として実施したM04試験において、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、適用部位紅斑2.4%（1/42例）のみであり、重症度は軽度であった。また、血清中リドカイン濃度の最高値は、322.1 ng/mL（1歳、2枚、顔面）であり、傾眠等の全身性の症状が発現する濃度（1000 ng/mL²³⁾）に比較して低い濃度であり、中毒症状が発現するリスクは低いと考えた。

また、15歳以上の色素性皮膚病変患者を対象として実施したM01試験、M03試験で認められた有害事象は、レーザー照射による軽度な皮膚所見がほとんどであり、本剤との因果関係は否定された。因果関係を否定できない有害事象は、適用部位紅斑2.8%（3/106例）及び蕁麻疹0.9%（1/106例）が認められたが、いずれも重症度は軽度であった。

(3) 本剤は皮膚の状態に応じて簡便に使用することができる

テープ剤である本剤は、投与量の把握が容易であり、必要な部位にのみ薬剤を作用させることができる。また、注射剤のように急激な血清中濃度の上昇を招く恐れがない。更に、副作用発現時にはすぐに本剤を除去できるという安全性面からの利点もある。

一方、他の外用局所麻酔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、院内調剤のリドカインクリーム等では、塗布後に密封を行い、皮膚レーザー照射前に残存するクリームの除去を行う必要があるが、本剤はライナーを剥離するだけで使用できるため利便性も高い。

1.5.4 開発の経緯のまとめ

色素性皮膚病変や血管腫の治療は、レーザー照射による治療が一般的であるが、レーザー照射には痛みを伴うため、患者の年齢、レーザー照射範囲、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により、処置時の疼痛緩和が行われており、本剤が適応外使用されている実態も報告されている^{3)・6)}。更に、色素性皮膚病変や血管腫は小児から発症する場合も多く、できるだけ早期に治療することが望ましいとされる。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。

皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和の効能・効果を有する外用局所麻酔剤はリドカイン・プロピトカイン共融混合物クリーム（本邦では2012年1月に承認取得）のみである。その添付文書には、

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する用法・用量及び安全性は確立していない（国内における使用経験がない）こと、塗布後に密封処置を行いレーザー照射前に除去を要すること、メトヘモグロビン血症のある患者には使用禁忌であること、海外において、特に低出生体重児、新生児又は乳児（1歳未満）では重篤なメトヘモグロビン血症が多く報告されていることが記載されている²²⁾。

本剤は皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和効果を有し、また、色素性皮膚病変や血管腫の面積に応じて枚数を調節できる、使用方法が簡便な利便性の高い製剤である。

本開発によって本剤の有効性及び安全性に関する情報が得られ、推奨用法・用量を定めたことによって、本剤の適正使用が推進されるとともに、皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和に新たな選択肢を提供することができると考える。

以上の経緯により、申請区分医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（6）新用量医薬品として製造販売承認事項一部変更承認申請することとした。申請内容及び開発の経緯図はそれぞれ表 1.5-6 及び表 1.5-7 のとおりである。

表 1.5-6 ペンレステープ18mgの申請内容

項 目	内 容												
申請品目	ペンレステープ18mg												
申請区分	医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品												
有効成分	リドカイン												
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>												
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、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> <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢</th><th>1回あたりの 最大貼付枚数</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td><u>3歳以下</u></td><td><u>2枚</u></td></tr> <tr> <td><u>4歳～5歳</u></td><td><u>3枚</u></td></tr> <tr> <td><u>6歳～7歳</u></td><td><u>4枚</u></td></tr> <tr> <td><u>8歳～9歳</u></td><td><u>5枚</u></td></tr> <tr> <td><u>10歳以上</u></td><td><u>6枚</u></td></tr> </tbody> </table>	年齢	1回あたりの 最大貼付枚数	<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>
年齢	1回あたりの 最大貼付枚数												
<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>												

用法・用量に関連する使用上の注意	1. 本剤除去後直ちに処置等を行うこと。 2. 伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和に使用する場合、本剤を患部に応じた適切な大きさに切って貼付すること。 3. <u>皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和に使用する場合、小児における本剤の貼付枚数は、体重、患部の大きさを考慮して、必要最小限にとどめること（「小児等への投与」、「臨床成績」の項参照）。</u>
------------------	--

下線部：変更箇所

表 1.5-7 開発の経緯図

試験項目	実施	
臨床薬理試験 (M02試験)	マルホ	
第II相試験 (M01試験)	マルホ	
第III相試験 (M03試験)	マルホ	
第III相試験 (M04試験)	マルホ	
相談 ()	日東／ マルホ	
相談 ()	日東／ マルホ	
相談 ()	日東／ マルホ	

1.5.5 参考文献

- 1) Sakai T, Tomiyasu S, Yamada H, Ono T, Sumikawa K. Quantitative and selective evaluation of differential sensory nerve block after transdermal lidocaine. *Anesth Analg*. 2004; 98(1): 248-251.
- 2) 中西秀樹, 高瀬真記. 表在性血管腫（単純性血管腫, 莓状血管腫）の色素レーザー治療. *日本医事新報*. 2005; 4255: 33-36.
- 3) 中西秀樹, 高瀬真記. 太田母斑, 異所性蒙古斑, 色素性母斑のレーザー治療. *日本医事新報*. 2006; 4264: 33-36.
- 4) 遠藤英樹, 磯貝理恵子, 上埜剣吾, 吉田益喜, 荒金兆典, 川田暁, 他. 顔面の先天性有毛性色素性母斑の治療法—Qスイッチルビーレーザーと脱毛レーザーの併用療法の効果—. *皮膚の科学*, 2005; 4(4): 390-395.
- 5) 大村愉己, 栗原邦弘. 真皮メラノサイトーシス. *PEPARS*. 2006; 7: 17-22.
- 6) 大城貴史, 大城俊夫, 佐々木克己, 藤井俊史. 扁平母斑. *PEPARS*. 2006; 7: 23-28.
- 7) 遠藤英樹, 川田暁. 色素性病変にはどんなレーザーが良いですか？(1)保険適応疾患. *MB Derma*. 2006; 115: 9-15.
- 8) 高橋英俊. ウイルス性疣贅（いぼ）, 伝染性軟属腫. *今日の治療指針 2009年版*. 山口徹, 他. 東京. 医学書院. 2009; 891.
- 9) 南光弘子. 小児の「みずいぼ」の治療（伝染性軟属腫）. *アレルギーの臨床*. 2006; 26(4): 307-309.

- 10)日野治子. 伝染性軟属腫の治療. 日皮会誌. 2006; 116(13): 2115-2119.
- 11)本田光芳, 新谷真理子, 松谷幸江, 溝口昌子. みずいぼの治療—アンケートを集計して—. 日小皮会誌. 2000; 19(2): 71-75.
- 12)渡辺晋一. レーザー治療のメカニズム. MB Derma. 2006; 115: 1-8.
- 13)岩崎泰政. ポートワイン血管腫と莓状血管腫の色素レーザー治療戦略. MB Derma. 2000; 35: 45-54.
- 14)葛西健一郎. Qスイッチレーザーのまとめ. J Visual Dermatol. 2011; 10: 934-936.
- 15)松永純, 武内出穂, 田上八朗. 真皮の母斑細胞増殖. 最新皮膚科学大系 8. 玉置邦彦. 東京. 株式会社中山書店. 2003; 23-29.
- 16)松永純, 武内出穂, 田上八朗. 表皮の母斑細胞増殖. 最新皮膚科学大系 8. 玉置邦彦. 東京. 株式会社中山書店. 2003; 14-22.
- 17)手塚正. 刺青. 最新皮膚科学大系 10. 玉置邦彦. 東京. 株式会社中山書店. 2003; 265-271.
- 18)河野太郎, 野崎幹弘. 単純性血管腫. PEPARS. 2006; 7: 1-4.
- 19)宮坂宗男, 田中里佳. 莓状血管腫. PEPARS. 2006; 7: 6-15.
- 20)土田哲也. 紅斑症および毛細血管拡張症. 標準皮膚科学, 第9版. 瀧川雅浩. 東京. 医学書院. 2010; 135-145.
- 21)橋本透. ほくろの治療指針 2)レーザー療法の実際. MB Derma. 2006; 117: 66-81.
- 22)エムラクリーム添付文書, 第1版. 佐藤製薬株式会社. 2012
- 23)佐藤重仁. 局所麻酔. 臨床薬物治療学大系6. 内藤裕史. 東京. 情報開発研究所. 1987; 243-250.

ペンレステープ18mg

第1部（モジュール1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

日東電工株式会社

目次

頁

1.6 外国における使用状況等に関する資料	3
-----------------------------	---

1.6 外国における使用状況等に関する資料

外国において、本剤の開発は行われていない。(平成24年8月現在)

ペンレステープ18mg

第1部（モジュール1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

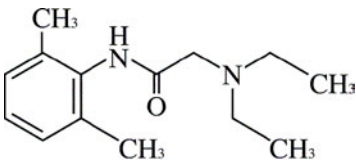
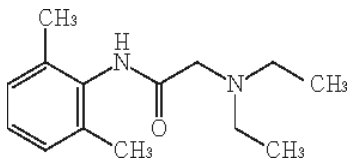
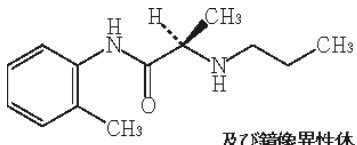
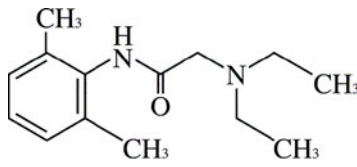
日東電工株式会社

目次

	頁
1.7 同種同効品一覧表	3

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品との効能・効果、用法・用量、使用上の注意等の比較表

一般的 名称	リドカイン	リドカイン／プロピトカイン	リドカイン塩酸塩
販売名	ペンレステープ18mg	エムラクリーム	キシロカインゼリー2%
会社名	日東電工株式会社 (販売元：マルホ株式会社)	佐藤製薬株式会社	アストラゼネカ株式会社
承認 年月日	1994年10月5日 2008年4月3日（販売名変更による） 2012年6月22日	2012年1月18日	1956年10月2日 2006年1月30日（販売名変更による）
再審査 年月日	2001年12月10日	—	—
再評価 年月日	—	—	1977年10月28日
規制 区分	劇薬	劇薬 処方せん医薬品	—
化学 構造式	リドカイン： 	リドカイン：  プロピトカイン：  及び鏡像異性体	リドカイン塩酸塩： 
剤型・ 含量	本剤は1枚（30.5×50.0mm、膏体30mg）中にリドカインを18mg含有する。 性状は、白色半透明の粘着テープ剤である。	1g中に日局 リドカイン25mg、プロピトカイン25mgを含有する。 性状は、白色の均一なクリーム剤である。	1mL 中にリドカイン塩酸塩20mgを含有する。 性状は、無色～微黄色澄明の粘性の液である。
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. <u>皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和</u>	皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和	表面麻酔

一般的名称	リドカイン	リドカイン／プロピトカイン	リドカイン塩酸塩												
販売名	ペンレステープ18mg	エムラクリーム	キシロカインゼリー2%												
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。 <table><tr><td>年齢</td><td>1回あたりの最大貼付枚数</td></tr><tr><td>3歳以下</td><td>2枚</td></tr><tr><td>4歳～5歳</td><td>3枚</td></tr><tr><td>6歳～7歳</td><td>4枚</td></tr><tr><td>8歳～9歳</td><td>5枚</td></tr><tr><td>10歳以上</td><td>6枚</td></tr></table>	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	通常、成人には、レーザー照射予定部位に10cm²あたり本剤1gを、密封法（ODT）により60分間塗布する。 なお、1回あたりの塗布量は10gまでとし、塗布時間は120分を超えないこと。	リドカイン塩酸塩として、尿道麻酔には通常成人では男子は200～300mg（10～15mL）、女子は60～100mg（3～5mL）を使用する。 気管内挿管には適当量を使用する。 なお、年齢、麻酔領域、部位、組織、体質により適宜増減する。
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														
用法・用量に関連する使用上の注意	<用法・用量に関連する使用上の注意> 1.本剤除去後直ちに処置等を行うこと。 2.伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和に使用する場合、本剤を患部に応じた適切な大きさに切って貼付すること。 3.皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和に使用する場合、小児における本剤の貼付枚数は、体重、患部の大きさを考慮して、必要最小限にとどめること（「小児等への投与」、「臨床成績」の項参照）。	<用法・用量に関連する使用上の注意> 本剤を60分間（最大120分間）ODTにより塗布後、本剤を除去し、直ちにレーザー照射を行う。													
警告	—	—	—												
禁忌（次の患者には使用しないこと）	本剤の成分又はアミド型局所麻酔薬に対し過敏症の既往歴のある患者	(1)メトヘモグロビン血症のある患者[プロピトカインの代謝物であるオルト-トルイジンがメトヘモグロビンを産生し、症状が悪化するおそれがある] (2)本剤の成分又はアミド型局所麻酔剤に対して過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分又はアミド型局所麻酔薬に対し過敏症の既往歴のある患者												

一般的 名称	リドカイン	リドカイン／プロピトカイン	リドカイン塩酸塩
販売名	ペンレステープ18mg	エムラクリーム	キシロカインゼリー2%
使用上の 注意		1. 慎重投与 （次の患者には慎重に使用すること） (1)グルコース-6-リン酸脱水素（G-6-PD）酵素欠乏患者〔メトヘモグロビン血症が発現しやすい。〕 (2)心刺激伝導障害のある患者〔症状を悪化させることがある。〕 (3)重篤な肝障害又は重篤な腎障害のある患者〔中毒症状が発現しやすくなる。〕	1. 慎重投与 （次の患者には慎重に投与すること） (1)高齢者（「高齢者への投与」及び「重要な基本的注意」の項参照） (2)全身状態が不良な患者〔生理機能の低下により麻酔に対する忍容性が低下していることがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照） (3)心刺激伝導障害のある患者〔症状を悪化させることがある。〕 (4)重篤な肝機能障害又は腎機能障害のある患者〔中毒症状が発現しやすくなる。〕 (5)幼児（「小児等への投与」の項参照）

一般的 名称	リドカイン	リドカイン／プロピトカイン	リドカイン塩酸塩
販売名	ペンレステープ18mg	エムラクリーム	キシロカインゼリー2%
使用上の 注意 (続き)			2. 重要な基本的注意 (1)まれにショックあるいは中毒症状を起こすことがあるので、本剤の投与に際しては、十分な問診により患者の全身状態を把握するとともに、異常が認められた場合に直ちに救急処置のとれるよう、常時準備をしておくこと。 (2)本剤の投与に際し、その副作用を完全に防止する方法はないが、ショックあるいは中毒症状をできるだけ避けるために、次の諸点に留意すること。 1)患者の全身状態の観察を十分に行うこと。 2)麻酔部位に応じ、できるだけ必要最少量とすること。特に他のリドカイン製剤と併用する場合には、総リドカイン量を考慮し過量投与とならないよう注意すること。 3)気道内表面麻酔の場合には、吸収が速いので、できるだけ少量を使用すること。 4)外傷、びらん、潰瘍又は炎症部位への投与は吸収が速いので注意すること。(「過量投与」の項参照) 5)前投薬や術中に投与した鎮静薬、鎮痛薬等による呼吸抑制が発現することがあるので、これらの薬剤を使用する際は少量より投与し、必要に応じて追加投与することが望ましい。なお、高齢者、小児、全身状態が不良な患者、肥満者、呼吸器疾患を有する患者では特に注意し、異常が認められた際には、適切な処置を行うこと。 (3)本剤の投与により、誤嚥・口腔内咬傷の危険性を増加させるおそれがあるので注意すること。

一般的 名称	リドカイン	リドカイン／プロピトカイン	リドカイン塩酸塩																								
販売名	ペンレステープ18mg	エムラクリーム	キシロカインゼリー2%																								
使用上 の 注意 (続き)	1. 相互作用 本剤は、主として肝代謝酵素CYP1A2及びCYP3A4で代謝される。 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>クラスⅢ抗不整脈剤 アミオダロン等</td><td>心機能抑制作用が増強するおそれがあるので、心電図検査等によるモニタリングを行うこと。</td><td>作用が増強することが考えられる。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	クラスⅢ抗不整脈剤 アミオダロン等	心機能抑制作用が増強するおそれがあるので、心電図検査等によるモニタリングを行うこと。	作用が増強することが考えられる。	2. 相互作用 リドカインは、主として肝代謝酵素CYP1A2及びCYP3A4で代謝される。 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>クラスⅢ抗不整脈剤 アミオダロン等</td><td>心機能抑制作用が増強するおそれがあるので、心電図検査等によるモニタリングを行うこと。</td><td>作用が増強することが考えられる。</td></tr><tr><td>サルファ剤 スルファメトキサゾール エステル型局所麻酔薬 プロカイン、アミノ安息香酸エチル 硝酸薬 ニトログリセリン、亜硝酸アミル</td><td>メトヘモグロビン血症を起こすことがある。チアノーゼ等の症状が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。</td><td>いずれも単独投与によりメトヘモグロビン血症が報告されている。</td></tr><tr><td>アミド型局所麻酔剤 メピバカイン、ブピバカイン クラスⅠ抗不整脈薬 リドカイン、キニジン</td><td>中毒症状が相加的に起こるおそれがある。</td><td>併用により中毒症状が相加的に起こることが考えられる。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	クラスⅢ抗不整脈剤 アミオダロン等	心機能抑制作用が増強するおそれがあるので、心電図検査等によるモニタリングを行うこと。	作用が増強することが考えられる。	サルファ剤 スルファメトキサゾール エステル型局所麻酔薬 プロカイン、アミノ安息香酸エチル 硝酸薬 ニトログリセリン、亜硝酸アミル	メトヘモグロビン血症を起こすことがある。チアノーゼ等の症状が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。	いずれも単独投与によりメトヘモグロビン血症が報告されている。	アミド型局所麻酔剤 メピバカイン、ブピバカイン クラスⅠ抗不整脈薬 リドカイン、キニジン	中毒症状が相加的に起こるおそれがある。	併用により中毒症状が相加的に起こることが考えられる。	3. 相互作用 本剤は、主として肝代謝酵素CYP1A2及びCYP3A4で代謝される。 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>クラスⅢ抗不整脈剤 アミオダロン等</td><td>心機能抑制作用が増強するおそれがあるので、心電図検査等によるモニタリングを行うこと。</td><td>作用が増強することが考えられる。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	クラスⅢ抗不整脈剤 アミオダロン等	心機能抑制作用が増強するおそれがあるので、心電図検査等によるモニタリングを行うこと。	作用が増強することが考えられる。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																									
クラスⅢ抗不整脈剤 アミオダロン等	心機能抑制作用が増強するおそれがあるので、心電図検査等によるモニタリングを行うこと。	作用が増強することが考えられる。																									
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																									
クラスⅢ抗不整脈剤 アミオダロン等	心機能抑制作用が増強するおそれがあるので、心電図検査等によるモニタリングを行うこと。	作用が増強することが考えられる。																									
サルファ剤 スルファメトキサゾール エステル型局所麻酔薬 プロカイン、アミノ安息香酸エチル 硝酸薬 ニトログリセリン、亜硝酸アミル	メトヘモグロビン血症を起こすことがある。チアノーゼ等の症状が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。	いずれも単独投与によりメトヘモグロビン血症が報告されている。																									
アミド型局所麻酔剤 メピバカイン、ブピバカイン クラスⅠ抗不整脈薬 リドカイン、キニジン	中毒症状が相加的に起こるおそれがある。	併用により中毒症状が相加的に起こることが考えられる。																									
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																									
クラスⅢ抗不整脈剤 アミオダロン等	心機能抑制作用が増強するおそれがあるので、心電図検査等によるモニタリングを行うこと。	作用が増強することが考えられる。																									

一般的 名称	リドカイン	リドカイン／プロピトカイン	リドカイン塩酸塩
販売名	ペンレステープ18mg	エムラクリーム	キシロカインゼリー2%
使用上の 注意 (続き)	2. 副作用 ・ 静脈留置針穿刺時の疼痛緩和 総症例 6,316 例中、135 例 (2.14%) に副作用が認められ た。その主なものは使用部位 の発赤101件 (1.60%)、そう 痒34件 (0.54%)、接触皮膚炎 10件 (0.16%) 等であった。[承 認時及び再審査終了時] ・ 伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和 小児臨床試験において総症例 61例中、2例 (3.28%) に副作 用が認められた。その内訳は 適用部位皮膚炎1件 (1.64%)、 適用部位そう痒感1件 (1.64%) であった。[効能追加時] ・ <u>皮膚レーザー照射療法時の疼痛 緩和</u> 総症例148例中、5例(3.38%)に 副作用が認められた。その内訳 は適用部位紅斑4件(2.70%)、蕁 麻疹1件(0.68%)であった。[効 能追加時]	3. 副作用 国内第I相薬物動態試験、第II 相及び第III相臨床試験の3試 験において97例中34例(35.1%) に副作用(臨床検査値の異常を 含む)が認められ、副作用発現 件数は45件であった。副作用 は適用部位紅斑 33 件 32 例 (33.0%)、適用部位蒼白8件8例 (8.2%)、紅斑1件1例(1.0%)、潮 紅1件1例(1.0%)、錯感覚1件1 例(1.0%)、ALT(GPT)増加1件1 例(1.0%)であった。	4. 副作用 使用成績調査等の頻度が明確 となる調査を実施していない ため、副作用発現頻度につい ては不明である。

一般的 名称	リドカイン	リドカイン／プロピトカイン	リドカイン塩酸塩																																											
販売名	ペンレステープ18mg	エムラクリーム	キシロカインゼリー2%																																											
使用上 の 注意 (続き)	(1)重大な副作用（頻度不明） <u>ショック、アナフィラキシー</u> <u>ショック、アナフィラキシー</u> を 起こすことがあるので、観察を 十分に行い、不快感、口内異常 感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、 発汗、全身潮紅、呼吸困難、血 管浮腫（顔面浮腫、喉頭浮腫 等）、血圧低下、顔面蒼白、脈 拍の異常、意識障害等の異常が 認められた場合には使用を中 止し、適切な処置を行うこと。 なお、本剤除去後にも、同様症 状を起こすことがあるので、注 意すること。	重大な副作用 (1)ショック、アナフィラキシー 様症状（頻度不明※） ショック、アナフィラキシー 様症状をおこすことがあるの で、不快感、口内異常感、喘 鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗、 全身潮紅、呼吸困難、血管浮 腫(顔面浮腫、喉頭浮腫等)、血 圧低下、顔面蒼白、脈拍の異 常、意識障害等の症状が認め られた場合には本剤の投与を 直ちに中止し、適切な処置を 行うこと。 (2)意識障害、振戦、痙攣（頻度 不明※） 意識障害、振戦、痙攣等の中 毒症状があらわれることがあ るので、観察を十分に行い異 常が認められた場合には本剤 の投与を中止するなど適切な 処置を行うこと。 (3)メトヘモグロビン血症（頻度 不明※） メトヘモグロビン血症があら われることがあるので、チア ノーゼ等の症状が認められた 場合には本剤の投与を直ちに 中止し、適切な処置を行うこ と。 ※：海外において認められた副作 用のため頻度不明。	(1)重大な副作用 1)ショック：徐脈、不整脈、血 圧低下、呼吸抑制、チアノ ーゼ、意識障害等を生じ、 まれに心停止を来すことが ある。また、まれにアナフ ィラキシーショックを起こ したとの報告があるので、 観察を十分に行い、このよ うな症状があらわれた場合 には、適切な処置を行うこ と。 2)意識障害、振戦、痙攣：意識 障害、振戦、痙攣等の中毒 症状があらわれることがあ るので、観察を十分に行い、 このような症状があらわれ た場合には、直ちに投与を 中止し、適切な処置を行う こと。（「過量投与」の項 参照）																																											
	(2)その他の副作用 以下のような副作用があらわ れた場合には、症状に応じて 適切な処置を行うこと。 なお、貼付が長時間にわたる と皮膚症状が強くあらわれる おそれがあるので注意するこ と。 <table><tr><td></td><td colspan="3">副作用の頻度</td></tr><tr><td></td><td>0.1～5% 未満</td><td>0.1%未満</td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>過敏 症^(注1)</td><td>発赤、そう 痒、接触皮 膚炎</td><td>刺激感、蕁 麻疹</td><td>熱感</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>色素沈着</td><td>皮膚剥離^(注2)</td></tr></table> 注1) 使用を中止するなど適切な処置を行うこと。 注2) 本剤除去時に起こることがあるので注意す ること。		副作用の頻度				0.1～5% 未満	0.1%未満	頻度不明	過敏 症 ^(注1)	発赤、そう 痒、接触皮 膚炎	刺激感、蕁 麻疹	熱感	皮膚		色素沈着	皮膚剥離 ^(注2)	その他の副作用 <table><tr><td></td><td>10% 以上</td><td>1～10%</td><td>頻度不明^(注)</td></tr><tr><td>精神 神経 系</td><td></td><td>錯感覚</td><td>浮動性め まい、感覚鈍 麻、頭痛</td></tr><tr><td>消化 器系</td><td></td><td></td><td>悪心、嘔吐</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>紅斑</td><td>潮紅、蒼白</td><td>小水疱、発 疹、そう痒 症、蕁麻疹、 接触性皮膚 炎、湿疹、 皮膚灼熱 感、皮膚炎、 皮膚色素過 剰</td></tr><tr><td>その 他</td><td></td><td>ALT(GPT) 増加</td><td>血腫、疼痛、 変色、浮腫、 倦怠感</td></tr></table> 注)海外での自発報告のため、頻度不明。		10% 以上	1～10%	頻度不明 ^(注)	精神 神経 系		錯感覚	浮動性め まい、感覚鈍 麻、頭痛	消化 器系			悪心、嘔吐	皮膚	紅斑	潮紅、蒼白	小水疱、発 疹、そう痒 症、蕁麻疹、 接触性皮膚 炎、湿疹、 皮膚灼熱 感、皮膚炎、 皮膚色素過 剰	その 他		ALT(GPT) 増加	血腫、疼痛、 変色、浮腫、 倦怠感	(2)その他の副作用 <table><tr><td colspan="2">頻度不明</td></tr><tr><td>中枢神経^(注1)</td><td>眠気、不安、興奮、霧視、眩 暈等</td></tr><tr><td>消化器^(注1)</td><td>悪心・嘔吐等</td></tr><tr><td>過敏症</td><td>蕁麻疹等の皮膚症状、浮腫等</td></tr></table> 注1)このような症状があらわれた場合は、ショッ クあるいは中毒へ移行することがあるので、 患者の全身状態の観察を十分に行い、必要に 応じて適切な処置を行うこと。	頻度不明		中枢神経 ^(注1)	眠気、不安、興奮、霧視、眩 暈等	消化器 ^(注1)	悪心・嘔吐等	過敏症
	副作用の頻度																																													
	0.1～5% 未満	0.1%未満	頻度不明																																											
過敏 症 ^(注1)	発赤、そう 痒、接触皮 膚炎	刺激感、蕁 麻疹	熱感																																											
皮膚		色素沈着	皮膚剥離 ^(注2)																																											
	10% 以上	1～10%	頻度不明 ^(注)																																											
精神 神経 系		錯感覚	浮動性め まい、感覚鈍 麻、頭痛																																											
消化 器系			悪心、嘔吐																																											
皮膚	紅斑	潮紅、蒼白	小水疱、発 疹、そう痒 症、蕁麻疹、 接触性皮膚 炎、湿疹、 皮膚灼熱 感、皮膚炎、 皮膚色素過 剰																																											
その 他		ALT(GPT) 増加	血腫、疼痛、 変色、浮腫、 倦怠感																																											
頻度不明																																														
中枢神経 ^(注1)	眠気、不安、興奮、霧視、眩 暈等																																													
消化器 ^(注1)	悪心・嘔吐等																																													
過敏症	蕁麻疹等の皮膚症状、浮腫等																																													

一般的 名称	リドカイン	リドカイン／プロピトカイン	リドカイン塩酸塩
販売名	ペンレステープ18mg	エムラクリーム	キシロカインゼリー2%
使用上の 注意 (続き)			5. 高齢者への投与 一般に高齢者では、生理機能の低下により麻酔に対する忍容性が低下しているため、患者の全身状態の観察を十分に行う等慎重に投与すること。
	3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。 [妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。]	4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] (2)授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。 [リドカインはヒト母乳中へ移行することが報告されている。]	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
	4. 小児等への投与 低出生体重児、新生児及び乳児に対する安全性は確立していない。[臨床試験において使用経験がない。]	5. 小児等への投与 (1)低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する用法・用量及び安全性は確立していない。(国内における使用経験がない。) (2)海外において、特に低出生体重児、新生児又は乳児(1歳未満)では重篤なメトヘモグロビン血症が多く報告されている。	7. 小児等への投与 幼児(特に3歳以下)では麻酔効果の把握が困難なため高用量又は頻回投与されやすく、中毒を起こすことがあるので、低用量から投与を開始する等患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

一般的 名称	リドカイン	リドカイン／プロピトカイン	リドカイン塩酸塩
販売名	ペンレステープ18mg	エムラクリーム	キシロカインゼリー2%
使用上の 注意 (続き)	5. 過量投与 局所麻酔剤の血中濃度の上昇に伴い、中毒が発現する。その症状は、主に中枢神経系及び心血管系の徴候、症状としてあらわれる。 徴候、症状： 中枢神経系の症状：初期症状として不安、興奮、多弁、口周囲の知覚麻痺、舌のしびれ、ふらつき、聴覚過敏、耳鳴、視覚障害、振戦等があらわれる。症状が進行すると意識消失、全身痙攣があらわれ、これらの症状に伴い低酸素血症、高炭酸ガス血症が生じるおそれがある。より重篤な場合には呼吸停止を来すこともある。 心血管系の症状：血圧低下、徐脈、心筋収縮力低下、心拍出量低下、刺激伝導系の抑制、心室性頻脈及び心室細動等の心室性不整脈、循環虚脱、心停止等があらわれる。 処置： 過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 (1)中枢神経系及び心血管系の症状が起きたら直ちに本剤を剥離する。 (2)呼吸を維持し、酸素を十分投与することが重要である。必要に応じて人工呼吸を行う。振戦や痙攣が著明であれば、ジアゼパム又は超短時間作用型バルビツール酸製剤（チオペンタールナトリウム等）を投与する。心機能抑制に対しては、カテコールアミン等の昇圧剤を投与する。心停止を来した場合には直ちに心マッサージを開始する。	6. 過量投与 局所麻酔剤の血中濃度の上昇に伴い、神経系興奮症状が発現し、重症例では中枢神経抑制及び循環抑制を呈する。また、高用量のプロピトカインは、メトヘモグロビン血症を引き起こすことがあり、本剤の大量投与によりメトヘモグロビン血症が報告されている。 徴候、症状： 中枢神経系の症状： 初期症状として不安、興奮、多弁、口周囲の知覚麻痺、舌のしびれ、ふらつき、聴覚過敏、耳鳴、視覚障害、振戦等があらわれる。症状が進行すると意識消失、全身痙攣があらわれ、これらの症状に伴い低酸素血症、高炭酸ガス血症が生じるおそれがある。より重篤な場合には呼吸停止を来すこともある。 心血管系の症状： 血圧低下、徐脈、心筋収縮力低下、心拍出量低下、刺激伝導系の抑制、心室性頻脈及び心室細動等の心室性不整脈、循環虚脱、心停止等があらわれる。 処置： 呼吸を維持し、酸素を十分投与することが重要である。必要に応じて人工呼吸を行う。振戦や痙攣が著明であれば、ジアゼパム又は超短時間作用型バルビツール酸製剤（チオペンタールナトリウム等）を投与する。心機能抑制に対しては、カテコールアミン等の昇圧剤を投与する。心停止を来した場合には直ちに心マッサージを開始する。	8. 過量投与 局所麻酔剤の血中濃度の上昇に伴い、中毒が発現する。その症状は、主に中枢神経系及び心血管系の症状としてあらわれる。 徴候、症状： 中枢神経系の症状：初期症状として不安、興奮、多弁、口周囲の知覚麻痺、舌のしびれ、ふらつき、聴覚過敏、耳鳴、視覚障害、振戦等があらわれる。症状が進行すると意識消失、全身痙攣があらわれ、これらの症状に伴い低酸素血症、高炭酸ガス血症が生じるおそれがある。より重篤な場合には呼吸停止を来すこともある。 心血管系の症状：血圧低下、徐脈、心筋収縮力低下、心拍出量低下、刺激伝導系の抑制、心室性頻脈及び心室細動等の心室性不整脈、循環虚脱、心停止等があらわれる。 処置： 呼吸を維持し、酸素を十分投与することが重要である。必要に応じて人工呼吸を行う。振戦や痙攣が著明であれば、ジアゼパム又は超短時間作用型バルビツール酸製剤（チオペンタールナトリウム等）を投与する。心機能抑制に対しては、カテコールアミン等の昇圧剤を投与する。心停止を来した場合には直ちに心マッサージを開始する。

一般的 名称	リドカイン	リドカイン／プロピトカイン	リドカイン塩酸塩
販売名	ペンレステープ18mg	エムラクリーム	キシロカインゼリー2%
使用上の 注意 (続き)		徴候、症状： メトヘモグロビン血症の症状： メトヘモグロビン血症では酸素運搬能力が減少し、めまい、悪心、頭痛、呼吸困難、錯乱、痙攣及び昏睡を起こす。 処置： メトヘモグロビン血症の症状は通常、薬剤の中止により消失するが、重症の場合はメチレンブルーの投与等、適切な処置を行うこと。	
	6. 適用上の注意 使用部位 (1)湿疹又は発疹の部位に使用しないこと。 (2)損傷皮膚及び粘膜に使用しないこと。 <u>(3)静脈留置針穿刺時の疼痛緩和に使用する場合、本剤を皮膚からはがした後、穿刺部位を消毒すること。</u> 使用時 本剤を切って使用した場合、残薬は廃棄すること。	7. 適用上の注意 使用部位 (1)損傷皮膚には使用しないこと。 (2)性器皮膚及び粘膜に使用しないこと。(国内における使用経験がない。) (3)眼に入らないように注意すること。(ウサギ眼粘膜刺激試験において、結膜充血、眼瞼腫脹、角膜損傷等の重度かつ持続性のある刺激反応が認められている。) (4)中耳に入らないように注意すること。(ラット及びモルモットの中耳及び内耳に投与した場合、形態的及び機能的変化を示すことが報告されている。)	9. 適用上の注意 使用目的： 眼科用として投与しないこと。

一般的 名称	リドカイン	リドカイン／プロピトカイン	リドカイン塩酸塩
販売名	ペンレステープ18mg	エムラクリーム	キシロカインゼリー2%
使用上の 注意 (続き)	7. その他の注意 (1)ポルフィリン症の患者に投与した場合、急性腹症、四肢麻痺、意識障害等の急性症状を誘発するおそれがある。 (2)シミ、シワ、ニキビ跡、脱毛等（半導体レーザーや炭酸ガスレーザー等を用いた皮膚レーザー照射療法）に対する本剤の有効性及び安全性は検討されていない（「臨床成績」の項参照）。	8. その他の注意 (1)動物実験(マウス・ラット)において、プロピトカインの代謝産物であるオルト-トルイジンの長期大量投与により肝、尿路上皮等に腫瘍が発生したとの報告があり、IARC(国際がん研究機関)においてグループ1(ヒトに対して発がん性がある物質)と評価されている。 (2)ポルフィリン症の患者に投与した場合、急性腹症、四肢麻痺、意識障害等の急性症状を誘発するおそれがある。 (3)国内ではシミ、シワ、ニキビ跡、脱毛等(半導体レーザーや炭酸ガスレーザー等を用いた皮膚レーザー照射療法)に対する本剤の有効性及び安全性は検討されていない。〔臨床成績の項参照〕	10. その他の注意 (1)本剤の投与により、気管内挿管後の咽頭痛、嘔声等の発現を増加させたとの報告がある。 (2)ポルフィリン症の患者に投与した場合、急性腹症、四肢麻痺、意識障害等の急性症状を誘発するおそれがある。
添付文書の作成年月日	—	2012年1月	2008年1月
備考	—	—	—

ペンレステープ18mg

第1部（モジュール1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

日東電工株式会社

目次

頁

1.8 添付文書（案）	
1.8.1 添付文書（案）	3
1.8.2 効能・効果（案）、用法・用量（案）、使用上の注意（案）とその設定理由	7

年月改訂(第 版)
2012年 6 月改訂

貼付用局所麻酔剤

日本標準商品分類番号
871214

劇 薬

ペンレステープ18mg

Penles[®] Tape 18mg

リドカインテープ剤

貯 法：室温保存

使用期限：表示の使用期限内に使用すること。

(使用期限内であっても、開封後は
なるべく速やかに使用すること。)

承認番号	22000AMX01557000
薬価収載	2008年 6 月
販売開始	1994年12月
再審査結果	2001年12月
効能追加	年 月

〔禁忌(次の患者には使用しないこと)〕

本剤の成分又はアミド型局所麻酔薬に対し過敏症の
既往歴のある患者

〔組成・性状〕

販 売 名	ペンレステープ18mg
成 分 ・ 含 量 (1 枚中)	リドカイン……………18mg
添 加 物	アクリル酸・アクリル酸オクチルエ ステル共重合体
色 ・ 剤 形	白色半透明の粘着テープ剤
1 枚の大きさ	30.5×50.0mm
膏 体 の 重 量	30mg
識 別 コード	ND101

〔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

〔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	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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤除去後直ちに処置等を行うこと。
2. 伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和に使用する
場合、本剤を患部に応じた適切な大きさに
切って貼付すること。
3. 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和に使用
する場合、小児における本剤の貼付枚数
は、体重、患部の大きさを考慮して、必要
最小限にとどめること(「小児等への投
与」、「臨床成績」の項参照)。

〔使用上の注意〕

1. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP1A2及びCYP3A4
で代謝される。

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クラスⅢ抗不整脈剤 アミオダロン等	心機能抑制作用が増強 するおそれがあるので、 心電図検査等によるモ ニタリングを行うこと。	作用が増強する ことが考えられ る。

2. 副作用

- ・ 静脈留置針穿刺時の疼痛緩和
総症例6,316例中、135例(2.14%)に副作用が認め
られた。その主なものは使用部位の発赤101件
(1.60%)、そう痒34件(0.54%)、接触皮膚炎10件
(0.16%)等であった。[承認時及び再審査終了時¹⁾]
- ・ 伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和
小児臨床試験において総症例61例中、2例
(3.28%)に副作用が認められた。その内訳は適用
部位皮膚炎1件(1.64%)、適用部位そう痒感1件
(1.64%)であった。[効能追加時]
- ・ 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和
総症例148例中、5例(3.38%)に副作用が認めら
れた。その内訳は適用部位紅斑4件(2.70%)、蕁
麻疹1件(0.68%)であった。[効能追加時]

(1) 重大な副作用 (頻度不明)

ショック、アナフィラキシー

ショック、アナフィラキシーを起こすことがある
ので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、
喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗、全身潮紅、呼吸
困難、血管浮腫(顔面浮腫、喉頭浮腫等)、血圧低
下、顔面蒼白、脈拍の異常、意識障害等の異常が
認められた場合には使用を中止し、適切な処置を
行うこと。

なお、本剤除去後にも、同様症状を起こすことが
あるので、注意すること。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状
に応じて適切な処置を行うこと。

なお、貼付が長時間にわたると皮膚症状が強くあら
われるおそれがあるので注意すること。

	副作用の頻度		
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発赤、そう痒、 接触皮膚炎	刺激感、蕁麻疹	熱感
皮 膚		色素沈着	皮膚剥離 ^{注2)}

注1) 使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

注2) 本剤除去時に起こることがあるので注意すること。

3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療
上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にの
み使用すること。

[妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。]

4. 小児等への投与

低出生体重児、新生児及び乳児に対する安全性は確立していない。

[臨床試験において使用経験がない。]

5. 過量投与

局所麻酔剤の血中濃度の上昇に伴い、中毒が発現する。その症状は、主に中枢神経系及び心血管系の徴候、症状としてあらわれる。

徴候、症状：

中枢神経系の症状：初期症状として不安、興奮、多弁、口周囲の知覚麻痺、舌のしびれ、ふらつき、聴覚過敏、耳鳴、視覚障害、振戦等があらわれる。症状が進行すると意識消失、全身痙攣があらわれ、これらの症状に伴い低酸素血症、高炭酸ガス血症が生じるおそれがある。より重篤な場合には呼吸停止を来すこともある。

心血管系の症状：血圧低下、徐脈、心筋収縮力低下、心拍出量低下、刺激伝導系の抑制、心室性頻脈及び心室細動等の心室性不整脈、循環虚脱、心停止等があらわれる。

処置：

過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。

- (1)中枢神経系及び心血管系の症状が起きたら直ちに本剤を剥離する。
- (2)呼吸を維持し、酸素を十分投与することが重要である。必要に応じて人工呼吸を行う。振戦や痙攣が著明であれば、ジアゼパム又は超短時間作用型バルビツール酸製剤(チオペンタールナトリウム等)を投与する。心機能抑制に対しては、カテコールアミン等の昇圧剤を投与する。心停止を来した場合には直ちに心マッサージを開始する。

6. 適用上の注意

使用部位

- (1)湿疹又は発疹の部位に使用しないこと。
- (2)損傷皮膚及び粘膜に使用しないこと。
- (3)静脈留置針穿刺時の疼痛緩和に使用する場合、本剤を皮膚からはがした後、穿刺部位を消毒すること。

使用時

本剤を切って使用した場合、残薬は廃棄すること。

7. その他の注意

- (1)ポルフィリン症の患者に投与した場合、急性腹症、四肢麻痺、意識障害等の急性症状を誘発するおそれがある。
- (2)シミ、シワ、ニキビ跡、脱毛等(半導体レーザーや炭酸ガスレーザー等を用いた皮膚レーザー照射療法)に対する本剤の有効性及び安全性は検討されていない(「臨床成績」の項参照)。

[薬物動態]

1. 血中濃度

(1)健康成人²⁾

健康成人男子6例の上肢内側に本剤2枚(リドカインとして36mg)を単回貼付(4時間)したとき、薬物動態パラメータは表1の通りであった。また、貼付開始24時間後の血中リドカイン濃度は定量限界(2 ng/mL)未満であった。

表1 薬物動態パラメータ

C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₈ (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
13.2±14.0	6.0	90.5±53.8	1.65

(平均±S.D.)

注)本剤の承認用法・用量と異なる(「用法・用量」の項参照)。

(2)伝染性軟属腫患者³⁾

6～8歳の小児伝染性軟属腫患者18例の体幹又は四肢に、本剤2枚(リドカインとして36mg)を非分割群12例又は分割群(1枚につき8分割)6例に単回貼付(2時間)した際の血中リドカイン濃度を測定した。各時点における血中リドカイン濃度は表2の通りであった。なお、被験者毎の測定ポイントは2点であった。

表2 血中リドカイン濃度の推移

貼付後時間	非分割群			分割群		
	n	平均±標準偏差	最小値－最大値(中央値)	n	平均±標準偏差	最小値－最大値(中央値)
1時間	6	1.86±3.62	0.000－9.182(0.3580)	—	—	—
2時間(除去直後)	12	30.15±56.74	0.000－195.7(5.075)	6	12.52±7.99	0.9547－23.37(13.00)
4時間(除去後2時間)	6	13.85±9.73	1.457－27.31(12.98)	6	10.62±4.87	3.627－17.97(11.33)

(ng/mL)

注)本剤の承認用法・用量と異なる(「用法・用量」の項参照)。

(3)皮膚レーザー照射療法患者

成人の太田母斑、扁平母斑患者12例の顔面母斑患部に、本剤1枚(リドカインとして18mg)又は3枚(リドカインとして54mg)を2時間貼付したときの薬物動態パラメータ及び血中リドカイン濃度推移は表3、図1の通りであった⁴⁾。

表3 薬物動態パラメータ

投与群	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
1枚貼付群	6	25.2±22.5	2.2±0.4	112.7±86.4	3.7±0.9
3枚貼付群	6	92.4±68.8	2.2±0.4	395.9±259.0	3.7±1.0

(平均±S.D.)

注)本剤の承認用法・用量と異なる(「用法・用量」の項参照)。

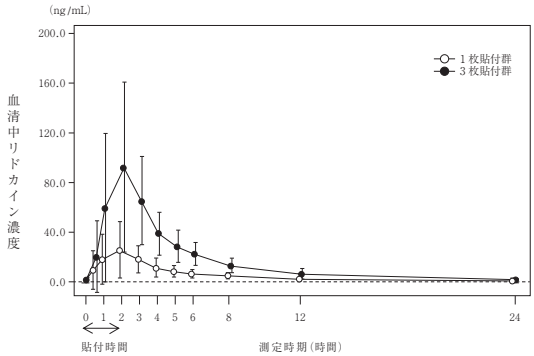


図1 血中リドカイン濃度の経時的推移(平均±S.D., n=6)

また、成人の太田母斑、扁平母斑、異所性蒙古斑、外傷性色素沈着症患者58例に、本剤1枚～6枚を1時間貼付したときの血中リドカイン濃度の最大値は144.8ng/mL(顔面3枚貼付、除去直後時)⁵⁾、1歳以上の小児及び成人血管腫患者(単純性血管腫、莓状血管腫、毛細血管拡張症)42例に、本剤1枚～6枚を1時間貼付したときの血中リドカイン濃度の最大値は小児で322.1ng/mL(1歳、体重11kg、顔面2枚貼付、除去直後時)、成人で206.7ng/mL(52歳、体重46kg、顔面6枚貼付、除去直後時)であった⁶⁾。

2. 排泄²⁾

健康成人男子6例に、本剤2枚(リドカインとして36mg)を単回貼付(4時間)したとき、除去後24時間(貼付開始後28時間)までのリドカイン未変化体の累積尿中排泄率は、貼付量の0.04%であった。

注)本剤の承認用法・用量と異なる(「用法・用量」の項参照)。

***〔臨床成績〕

1. 静脈留置針穿刺時の疼痛緩和
国内21施設で実施された二重盲検比較試験を含む手術予定患者における、本剤貼付部位の疼痛緩和効果の有効率(有効以上)は65.7% (140/213例)であった¹⁾。
2. 伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和
国内8施設で実施された小児(4～11歳)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における、本剤貼付部位の疼痛緩和効果の有効率²⁾は83.6% (51/61例)であった³⁾。
注)優劣比較判定が評価された例数において疼痛緩和効果が認められた例数の割合
3. 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和
 - 1) 太田母斑、扁平母斑、異所性蒙古斑、外傷性色素沈着症
国内15施設で実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験における、本剤貼付部位のVAS変化率⁴⁾はプラセボに比較して有意に優れた⁵⁾。
なお、本剤の最大使用枚数は、6枚であった。

表4 VAS変化率

	n	VAS変化率(%)
ベンレステープ18mg	58	-26.71±41.69
プラセボ	30	-6.74±35.08

(平均±S.D.)

($p=0.0274$ 、2標本t検定、95%信頼区間:-37.67～-2.28、VAS変化率の群間差:-19.97)

注)VAS(Visual Analogue Scale):100mmのスケールを用い痛みを評価する視覚アナログスケール。数値が大きい方が痛みは強い。
VAS変化率:- (非貼付部位のVAS値-貼付部位のVAS値)/非貼付部位のVAS値×100

- 2) 血管腫(単純性血管腫、莓状血管腫、毛細血管拡張症)
国内4施設で実施された1歳以上の小児及び成人患者を対象とした非盲検非対照試験において、痛みの評価が可能であった患者における本剤貼付部位の痛みは「痛くないまたはレーザー照射の感覚はあるが痛くない」が34.5% (10/29例)、「少し痛い」が58.6% (17/29例)、「痛い」が6.9% (2/29例)であり、「すごく痛い」は0% (0/29例)であった⁶⁾。
なお、本剤の最大使用枚数は、成人で6枚、小児で2枚(1歳以上、体重10.1kg以上)であった。

〔薬効薬理〕

局所麻酔作用⁹⁾

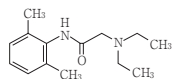
本剤は、基剤と比較して、モルモットによる背部皮膚ピンブリック法で局所麻酔作用が認められている。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名: リドカイン(Lidocaine)(JAN)

化学名: 2-Diethylamino-*N*-(2,6-dimethylphenyl)acetamide

構造式:



分子式: $C_{14}H_{22}N_2O$

分子量: 234.34

融点: 66～69℃

性状: 本品は白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。
本品はメタノール又はエタノール(95)に極めて溶けやすく、酢酸(100)又はジエチルエーテルに溶けやすく、水にほとんど溶けない。
本品は、希塩酸に溶ける。

〔包装〕

50枚(1枚×50)

200枚(1枚×200)

***〔主要文献〕

- 1) 日東電工株式会社集計(副作用集計)
- 2) 横田秀雄, 他: 基礎と臨床, 26(12): 4711(1992)
- 3) 川島 眞, 他: 臨床医薬, 28(6): 481(2012)
- 4) 色素性皮膚病変患者における薬物動態(社内資料)
- 5) 色素性皮膚病変患者におけるレーザー照射時の疼痛緩和効果(社内資料)
- 6) 血管腫患者におけるレーザー照射時の疼痛緩和効果(社内資料)
- 7) 日東電工株式会社集計(静脈留置針穿刺時の疼痛緩和に関する臨床成績集計)
- 8) 川島 眞, 他: 臨床医薬, 28(6): 489(2012)
- 9) 日東電工株式会社社内資料(リドカインテープ剤の薬効)

〔文献請求先・製品情報に関するお問い合わせ先〕

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

マルホ株式会社 製品情報センター
〒531-0071 大阪市北区中津1-11-1
TEL: 0120-12-2834

1.8 添付文書(案)

1.8.2 効能・効果（案）、用法・用量（案）、使用上の注意（案）とその設定理由

1.8.2.1 効能・効果（案）とその設定理由

1.8.2.1.1 効能・効果（案）

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：追加箇所）

1.8.2.1.2 設定理由

本剤は、有効成分として1枚（30.5×50.0mm）中に日本薬局方収載品であるリドカイン18 mg（膏体重量の60%）を含有する局所麻酔剤である。本剤の有効成分であるリドカインは、A δ 、C線維の活動電位の伝導を遮断すること¹⁾、温刺激に対する麻酔効果を有すること¹⁾で疼痛緩和効果を発揮すると考えられている。

皮膚レーザー照射療法について

レーザーは、単一の波長（単色性）かつ高エネルギーで、直進性に優れるという特徴を持つことから、特定の色素が存在する部位にその色素に吸収されるレーザー光を照射した場合、レーザー光は色素に吸収され、光エネルギーは熱エネルギーに変換され色素は熱せられ破壊される²⁾。この特性を活かして、レーザーは皮膚の色素性疾患の治療に対して用いられている。

レーザーは、メラノサイトや色素等の目標細胞等に選択的に作用させることができることから、周囲の正常組織に対する組織損傷を少なくすることが可能な手法である。つまり、皮膚レーザー照射療法は、以前より行われてきたドライアイス冷凍療法や皮膚移植処置に比べ、瘢痕形成や脱色素、手術痕といった副作用発現の危惧が少ない治療法である。そのため、色素性皮膚病変や血管腫の治療においては、レーザー治療が積極的に行われている^{3),4)}。

一方、皮膚レーザー照射療法ではレーザー照射の際に輪ゴムで弾かれたような痛みを生じ、通常1回の治療で数十～数百ショット以上のレーザー照射を受け、かつ期間を空けながら数回以上の治療を要するため、患者によっては苦痛を訴えることが多い。そのために部位や症状によって麻酔を施すことが望ましいとされている⁵⁾。

皮膚レーザー照射療法は、色素性皮膚病変や血管腫の治療以外にも、シミ、シワや脱毛等への処置として用いられているが、本邦では平成24年3月5日保医発0305第1号「診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について」において、単なる美容を目的とした場合は算定できないとされている。そのため、保険償還を考慮すると、皮膚レーザー照射療法の対象となる疾患は「色素性皮膚病変」と「血管腫」に大別される（表 1.8-1）。

表 1.8-1 皮膚レーザー照射療法の対象となる疾患

分類	疾患名
色素性皮膚病変	太田母斑、扁平母斑、異所性蒙古斑、外傷性色素沈着症
血管腫	単純性血管腫、莓状血管腫、毛細血管拡張症

色素性皮膚病変は皮膚の一部に色素が沈着することを特徴とする疾患で母斑、蒙古斑及び外傷性色素沈着症が挙げられる。一方、血管腫は毛細血管の増生、拡張あるいは血管内皮細胞の増殖を特徴とする疾患で、皮膚の一部が紫紅色あるいは紅色を呈する。

これらの疾患の主体は、表皮基底層又は真皮にかけて存在するメラニン、外因性色素あるいはヘモグロビンであり、皮膚バリア機能に関与する角質層や透明層に違いはないと考えられるため、皮膚病理学的観点からこれらの疾患におけるレーザー照射時の疼痛については類似性が高いと考えられた。また、本剤は、その有効成分であるリドカインが毛細血管の増生や拡張の認められる真皮内に到達していれば、局所麻酔作用を発揮すると考えられるため、皮膚バリア機能に違いがなければ疾患によってリドカインの経皮吸収性に違いはなく、有効性及び安全性に大きな差はないと考えられる。

本開発においては、保険償還を考慮し、皮膚レーザー照射療法を受ける色素性皮膚病変又は血管腫の患者を対象に、第II相試験(M01試験)、臨床薬理試験（M02試験）、第III相比較試験（M03試験）、第III相一般臨床試験（M04試験）の計4試験を実施した。その結果、60分の貼付によって、本剤は皮膚レーザー照射時に発生する疼痛に対して有効性を示し、安全性面にも問題はなかった。

以上より、医科診療報酬点数表における記載に準じて、本剤の効能・効果を「皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和」と設定した。

1.8.2.2 用法・用量（案）及び設定根拠

1.8.2.2.1 用法・用量（案）

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>

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤除去後直ちに処置等を行うこと。

2. 伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和に使用する場合、本剤を患部に応じた適切な大きさに切って貼付すること。

3. 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和に使用する場合、小児における本剤の貼付枚数は、体重、患部の大きさを考慮して、必要最小限にとどめること（「小児等への投与」、「臨床成績」の項参照）。

下線部追加箇所

1.8.2.2.2 設定根拠

本開発においては、皮膚レーザー照射療法を受ける患者を対象に、第II相試験、臨床薬理試験、第III相比較試験、第III相一般臨床試験の計4試験を実施し、これらの結果に基づいて用法・用量を以下のとおり設定した。

(1) 貼付時間について

第II相試験（M01試験）では、顔面に太田母斑あるいは扁平母斑を有する患者72例を対象に、本剤（1～3枚）を30分、60分、90分、120分間貼付の4段階を設け、用法（貼付時間）について検討した。

その結果、貼付時間30分～120分間のすべてでVAS値、VAS変化量、VAS変化率及びVerbal Rating Scale（VRS）評価のすべての評価項目においてプラセボとの間に有意な差が認められ、本剤の疼痛緩和効果が確認された。また、安全性上の問題は認められなかったが、30分貼付のVRS評価で「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は60分と考えられた。

また、第III相比較試験（M03試験）及び第III相一般臨床試験（M04試験）において、疾患及び

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。

以上のことから、貼付時間は60分と設定した。

(2) 最大貼付枚数について

1) 成人（15歳以上）における最大貼付枚数

臨床薬理試験（M02試験）では、顔面に太田母斑あるいは扁平母斑を有する患者12例を対象として、母斑患部に本剤の1枚又は3枚を120分間貼付した際の薬物動態及び安全性について検討した。

1枚貼付群の血清中リドカイン濃度の C_{max} （平均値±標準偏差）は 25.214 ± 22.450 ng/mL、3枚貼付群のそれは 92.435 ± 68.770 ng/mLであり、貼付枚数に依存して増加した。 t_{max} は貼付枚数に関わらず本剤除去直後（2.17時間）であり、貼付開始24時間後には検出限界（0.5000 ng/mL）もしくは検出限界付近まで減少した。なお、1枚貼付群及び3枚貼付群で認められた最も高い血清中リドカイン濃度はそれぞれ66.6 ng/mL及び228.9 ng/mLであった。これらは、傾眠等の全身性の症状が発現すると考えられている血清中リドカイン濃度（1000 ng/mL^{6),7)}）に比べて低い濃度であった。

第Ⅲ相比較試験（M03試験）では、色素性皮膚病変（太田母斑、扁平母斑、異所性蒙古斑及び外傷性色素沈着）には、通常、本剤1~6枚が汎用されていること、M02試験における血清中リドカイン濃度をもとに6枚貼付時の血清中リドカイン濃度を算出したところ、安全性が示唆されたことから（「2.7.2 臨床薬理試験」参照）、用法・用量を貼付時間60分、最大貼付枚数6枚とし、顔面及び体幹部に色素性皮膚病変である太田母斑、扁平母斑、異所性蒙古斑、外傷性色素沈着を有する成人患者88例を対象としたプラセボ対照二重盲験並行群間比較試験を実施して、皮膚レーザー照射療法時の本剤の有効性及び安全性を検討した。

その結果、主要評価項目と位置付けた本剤群のVAS変化率において、プラセボ群との間に有意な差が認められ、本剤の有効性（疼痛緩和効果）が検証された（2標本t検定、 $P=0.0274$ ）。

また、本試験で血清中リドカイン濃度を併せて確認したが、血清中リドカイン濃度の最高値は、顔面3枚貼付の除去直後に見られた144.8 ng/mLであった。

有害事象の発現率は、本剤群では100%（58/58例）、プラセボ群では100%（30/30例）であった。発現頻度の高い有害事象は適用部位変色、適用部位紅斑であり、各事象の発現率は、本剤群で98.3%（57/58例）、65.5%（38/58例）及びプラセボ群で100%（30/30例）、53.3%（16/30例）であった。因果関係が否定できない有害事象は、本剤群で適用部位紅斑が5.2%（3/58例）、蕁麻疹が1.7%（1/58例）であり、プラセボ群では、適用部位紅斑が3.3%（1/30例）であった。

公表文献における1回あたりの皮膚レーザー照射面積は表 1.8-2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。また、上記の第Ⅲ相比較試験（M03試験）及び後述の第Ⅲ相一般臨床試験（M04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）であり、公表文献と合致するものであった。

以上を踏まえ、成人（15歳以上）における最大貼付枚数を6枚と設定した。

表 1.8-2 公表文献における1回あ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 ⁸⁾	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 ⁹⁾	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 ¹⁰⁾	単純性血管腫	—	10 × 10 cm ²
國分一郎，日小皮会誌，15: 103, 1996 ¹¹⁾	単純性血管腫	2ヵ月～12歳	7.5～75 cm ²

2) 小児（15歳未満）における最大貼付枚数

小児（15歳未満）の1回あたりの最大貼付枚数を下表のように設定した。その根拠について以下に示す。

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

a) 1歳以上の小児について

第III相一般臨床試験（M04試験）では、顔面及び体幹部に単純性血管腫、いちご状血管腫、毛細血管拡張症を有する患者42名を対象に、1歳以上の小児を含めた患者での有効性及び安全性、血清中リドカイン濃度を非盲検非対照試験で検討した。

M04試験では、局所麻酔薬による傾眠等の全身性の症状が発現する可能性があると考えられている濃度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枚と設定した。

本設定にあたり、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）を参考にした。

なお、年齢別の推定分布容積は、各年齢の標準体重^{12),13)}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¹⁴⁾を基に算出した。

有効性については、VRSの評価が可能であった29例のうち、93.1%（27/29例）が「痛くない又はレーザー照射の感覚はあるが痛くない」又は「少し痛い」と評価した。また、「すごく痛い」と評価した患者はいなかった。医師評価では、95.2%（40/42例）が「レーザー照射に対する身体的反応がない」又は「レーザー照射に対する身体的反応がわずかにある」と評価した。「レーザー照射に対する明確な身体的反応がある」は4.8%（2/42例）であった。

有害事象は、適用部位紅斑、適用部位血腫がそれぞれ59.5%（25/42例）、52.4%（22/42例）に認められた。これらのうち、因果関係の否定できない有害事象は、適用部位紅斑が2.4%（1/42例）であった。

併せて検討した本剤除去後の血清中リドカイン濃度は、1歳以上6歳以下は2枚までの設定に対して1歳では322.1 ng/mL(顔面、2枚貼付)、2歳では46.65 ng/mL（上肢、2枚貼付）、5歳では5.968 ng/mL（体幹部（背面）、2枚貼付）の実測値が得られ、いずれも治験計画時の想定（表2.7.2-6参照）よりも十分低い値であった。しかし、年齢別に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例であり、組入れられた小児の多くは1歳が占め、本剤2枚を超えて使用した患児は認められなかった（表2.7.2-12参照）。

公表文献によると、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^{9),15)}、本剤2枚を超えて貼付を必要とする場合があると考えられることから、組み入れられなかった年齢における最大貼付枚数を次のとおり設定した。

リドカインは、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ものの、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¹⁶⁾。よって、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を踏まえ（図2.7.2-16、図2.7.2-17 参照）、M04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 1.8-3）。

表 1.8-3 小児の年齢別最大貼付枚数換算

年齢	身長 ^{a)} (cm)	体重 ^{a)} (kg)	体表面積 ^{b)} (m ²)	1歳児の2枚に相当する 本剤の枚数（枚）		M519101-04 試験（5.3.5.2-1）における 血清中未変化体濃度	
				体重換算	体表面積換算	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	79.9	10.1	0.496	2.00	2.00	215（顔）	430
2歳	86.1	11.7	0.542	2.32	2.19	23.3（上肢）	46.6
3歳	94.5	13.8	0.601	2.73	2.42	61（顔面）	122
4歳	101.5	15.8	0.654	3.13	2.64	—	—
5歳	107.8	17.8	0.703	3.52	2.83	14.5（背面）	43.5
6歳	116.1	21.1	0.804	4.18	3.24	14.8（顔面）	59.2
7歳	122.1	23.7	0.876	4.69	3.53	64.5（顔面）	258
8歳	127.8	26.7	0.952	5.29	3.84	25.5（顔面）	127.5
9歳	133.5	30.1	1.033	5.96	4.17	0.73（頸部）	118.5
10歳	139.5	33.9	1.122	6.71	4.52	—	—
11歳	145.9	38.4	1.221	7.60	4.92	—	—
12歳	152.1	43.7	1.329	8.65	5.36	—	—
13歳	157.3	48.1	1.419	9.52	5.72	—	—
14歳	160.9	52.1	1.492	10.32	6.02	—	—
15歳	162.7	55.4	1.545	10.97	6.23	—	—

a) 1歳～5歳は「平成22年乳幼児身体発育調査報告書」¹²⁾、6歳～15歳は「平成23年度学校保健統計調査」¹³⁾を用いた。乳幼児身体発育調査報告書のデータは、1歳は1年6～7月未満、2歳は2年0～6月未満、3歳は3年0～6月未満、4歳は4年0～6月未満、5歳は5年0～6月未満の値を用いた。なお、身長と体重の標準値は、各年齢の男子と女子の平均値を使用した。

b) 標準体重及び標準身長に基づき、藤本式により算出¹⁷⁾
 （体表面積（m²）：1～5歳； $381.89 \times \text{体重(Kg)}^{0.423} \times \text{身長(cm)}^{0.362} \times 10^{-4}$ 、6歳以上； $88.83 \times \text{体重(Kg)}^{0.444} \times \text{身長(cm)}^{0.663} \times 10^{-4}$ ）

c) 括弧内は貼付部位

d) 標準体重に基づき換算した1歳時の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

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であるが、本剤が外用剤であることを踏まえると、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、M04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 1.8-3のとおりであり、局所麻酔薬による傾眠等の全身性の症状を発現する可能性があると考えられている濃度よりも十分低値であった。

以上より、1歳以上の小児については、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枚とすることにより、安全に使用することが可能と考えられた。

b) 1歳未満の小児について

皮膚レーザー照射療法は、生後数カ月より治療を開始した方がレーザー照射面積が小さく、また、治療効果も高いと報告されている¹⁸⁾ことから、1歳未満の小児に本剤2枚貼付した場合の安全性について検討した。

本剤は、既承認効能・効果では1歳未満の小児にも使用されていること^{19),20)}、皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和等の目的では1歳未満の小児に対する使用が報告されており^{21),22),23)}、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）において、1歳未満の小児に本剤を使用した場合においても、投与部位局所に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。

以上より、本剤は皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和に対して、1歳未満の小児に本剤2枚貼付した場合の安全性について問題となる可能性は低いと考えた。

なお、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に、「皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和に使用する場合、小児における本剤の貼付枚数は、体重、患部の大きさを考慮して、必要最小限にとどめること（「小児等への投与」、「臨床成績」の項参照）。」の記載を行い注意喚起することとした。

1.8.2.3 使用上の注意（案）とその設定理由

現在市販されているペンレステープ18mgの添付文書（第9版）を基に、本申請における臨床試験成績及び「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（厚生省薬務局長通知：平成9年4月25日薬発第607号）を踏まえ、添付文書（案）を作成した。

皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和の効能追加に伴う「使用上の注意（案）」の改訂部分については下線部に示した。

使用上の注意(案)	設定理由						
警告	該当なし						
禁忌（次の患者には使用しないこと） 本剤の成分又はアミド型局所麻酔薬に対し過敏症の既往歴のある患者	従来と変更なし。						
慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）	該当なし						
重要な基本的注意	該当なし						
<用法・用量に関連する使用上の注意> 1. 本剤除去後直ちに処置等を行うこと。 2. 伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和に使用する場合、本剤を患部に応じた適切な大きさに切って貼付すること。 3. <u>皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和に使用する場合、小児における本剤の貼付枚数は、体重、患部の大きさを考慮して、必要最小限にとどめること（「小児等への投与」、「臨床成績」の項参照）。</u>	リドカインの過量投与により中枢神経症状が現れることが報告されている（5. 過量投与の項参照）。したがって、必要以上に本剤が使用されることのないように注意喚起することとした。						
1. 相互作用 本剤は、主として肝代謝酵素CYP1A2及びCYP3A4で代謝される。 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>クラスⅢ抗不整脈剤 アミオダロン等</td><td>心機能抑制作用が増強するおそれがあるので、心電図検査等によるモニタリングを行うこと。</td><td>作用が増強することが考えられる。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	クラスⅢ抗不整脈剤 アミオダロン等	心機能抑制作用が増強するおそれがあるので、心電図検査等によるモニタリングを行うこと。	作用が増強することが考えられる。	従来と変更なし。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
クラスⅢ抗不整脈剤 アミオダロン等	心機能抑制作用が増強するおそれがあるので、心電図検査等によるモニタリングを行うこと。	作用が増強することが考えられる。					
2. 副作用 ・ 静脈留置針穿刺時の疼痛緩和 総症例6,316例中、135例（2.14％）に副作用が認められた。	皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和を加え、効能別に副作用を示した。						

使用上の注意(案)	設定理由																
その主なものは使用部位の発赤101件（1.60%）、そう痒34件（0.54%）、接触皮膚炎10件（0.16%）等であった。[承認時及び再審査終了時] ・ 伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和 小児臨床試験において総症例61例中、2例（3.28%）に副作用が認められた。その内訳は適用部位皮膚炎1件（1.64%）、適用部位そう痒感1件（1.64%）であった。[効能追加時] ・ 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和 総症例148例中、5例（3.38%）に副作用が認められた。その内訳は適用部位紅斑4件（2.70%）、蕁麻疹1件（0.68%）であった。[効能追加時]																	
（1）重大な副作用（頻度不明） ショック、アナフィラキシー ショック、<u>アナフィラキシー</u>を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗、全身潮紅、呼吸困難、血管浮腫（顔面浮腫、喉頭浮腫等）、血圧低下、顔面蒼白、脈拍の異常、意識障害等の異常が認められた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。なお、本剤除去後にも、同様症状を起こすことがあるので、注意すること。	「アナフィラキシー様症状」を「アナフィラキシー」へ記載整備した。																
（2）その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 なお、貼付が長時間にわたると皮膚症状が強くあらわれるおそれがあるので注意すること。 <table><tr><td></td><td colspan="3">副作用の頻度</td></tr><tr><td></td><td>0.1～5%未満</td><td>0.1%未満</td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>過敏症^{注1)}</td><td>発赤、そう痒、接触皮膚炎</td><td>刺激感、<u>蕁麻疹</u></td><td>熱感</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>色素沈着</td><td>皮膚剥離^{注2)}</td></tr></table> 注1) 使用を中止するなど適切な処置を行うこと。 注2) 本剤除去時に起こることがあるので注意すること。		副作用の頻度				0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明	過敏症 ^{注1)}	発赤、そう痒、接触皮膚炎	刺激感、 <u>蕁麻疹</u>	熱感	皮膚		色素沈着	皮膚剥離 ^{注2)}	皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和の開発において認められた副作用は適用部位紅斑2.7%（4/148例）、蕁麻疹0.7%（1/148例）のみであった。 このうち蕁麻疹は添付文書の「使用上の注意」に記載のない事象であることから、その他の副作用として追加し注意喚起することとした。 頻度については、従来の情報に、皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和の臨床試験情報を加えて算出した。
	副作用の頻度																
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明														
過敏症 ^{注1)}	発赤、そう痒、接触皮膚炎	刺激感、 <u>蕁麻疹</u>	熱感														
皮膚		色素沈着	皮膚剥離 ^{注2)}														
3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。 〔妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。〕	従来と変更なし。																
4. 小児等への投与 低出生体重児、新生児及び乳児及び4歳未満の幼児に対す	本開発で1歳以上の小児を対象に臨床試験を実施しており、小児への使用経																

使用上の注意(案)	設定理由
る安全性は確立していない。[臨床試験において使用経験がない。]	験が得られたと判断した。 そのため、本項の記載を見直し、平成9年4月25日薬発第607号を踏まえた上で、4歳未満の幼児に関する記載を削除した。
5. 過量投与 局所麻酔剤の血中濃度の上昇に伴い、中毒が発現する。その症状は、主に中枢神経系及び心血管系の徴候、症状としてあらわれる。 徴候、症状： 中枢神経系の症状： 初期症状として不安、興奮、多弁、口周囲の知覚麻痺、舌のしびれ、ふらつき、聴覚過敏、耳鳴、視覚障害、振戦等があらわれる。症状が進行すると意識消失、全身痙攣があらわれ、これらの症状に伴い低酸素血症、高炭酸ガス血症が生じるおそれがある。より重篤な場合には呼吸停止を来すこともある。 心血管系の症状： 血圧低下、徐脈、心筋収縮力低下、心拍出量低下、刺激伝導系の抑制、心室性頻脈及び心室細動等の心室性不整脈、循環虚脱、心停止等があらわれる。 処置： 過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 （1）中枢神経系及び心血管系の症状が起きたら直ちに本剤を剥離する。 （2）呼吸を維持し、酸素を十分投与することが重要である。必要に応じて人工呼吸を行う。振戦や痙攣が著明であれば、ジアゼパム又は超短時間作用型バルビツール酸製剤（チオペンタールナトリウム等）を投与する。心機能抑制に対しては、カテコールアミン等の昇圧剤を投与する。心停止を来した場合には直ちに心マッサージを開始する。	従来と変更なし。
6. 適用上の注意 使用部位 （1）湿疹又は発疹の部位に使用しないこと。 （2）損傷皮膚及び粘膜に使用しないこと。 （3）顔面に使用しないこと（顔面に貼付した場合、体幹及び四肢に貼付した場合と比較して血中濃度が高くなる可能性がある）。 （3）静脈留置針穿刺時の疼痛緩和に使用する場合、本剤を皮膚からはがした後、穿刺部位を消毒すること。 使用時 本剤を分割して使用した場合、残薬は廃棄すること。	従来に記載のうち、顔面への貼付に関する記載について以下の理由から、記載を削除した。 血管腫患者を対象とした第Ⅲ相一般臨床試験において血清中リドカイン濃度を測定したところ、血清中リドカイン濃度の最大値は322.1 ng/mL（1歳、2枚、顔面）であり、全身性の副作用が発現するとされる1000 ng/mLより十分低い値であった。
7. その他の注意 （1）ポルフィリン症の患者に投与した場合、急性腹症、四肢麻痺、意識障害等の急性症状を誘発するおそれがある。	国内臨床試験では左欄に記載した皮膚症状とレーザー機器について有効性・安全性の検討を行っていないことから、

使用上の注意(案)	設定理由
る。 (2) シミ、シワ、ニキビ跡、脱毛等（半導体レーザーや炭酸ガスレーザー等を用いた皮膚レーザー照射療法）に対する本剤の有効性及び安全性は検討されていない（「臨床成績」の項参照）。	ら、注意喚起することとした。

1.8.3 参考文献

- 1) Sakai T, Tomiyasu S, Yamada H, Ono T, Sumikawa K. Quantitative and selective evaluation of differential sensory nerve block after transdermal lidocaine. *Anesth Analg* 2004; 98(1): 248-251.
- 2) 渡辺晋一. レーザー治療のメカニズム. *MB Derma* 2006; 115: 1-8.
- 3) 岩崎泰政. ポートワイン血管腫と莓状血管腫の色素レーザー治療戦略. *MB Derma* 2000; 35:45-54.
- 4) 葛西健一郎. Q-スイッチレーザーのまとめ. *J Visual Dermatol* 2011; 10(9): 934-936.
- 5) 橋本透. ほくろの治療指針レーザー療法の実際. *MB Derma* 2006; 117: 66-81.
- 6) 佐藤重仁. 局所麻酔. 臨床薬物治療学大系6. 内藤裕史. 東京. 情報開発研究所. 1987; 243-250.
- 7) Mather LE, Cousins MJ. Local anaesthetics and their current clinical use. *Drugs*. 1979;18:185-205.
- 8) 小林美貴子,久保田潤一郎,尾郷賢. 皮膚レーザー治療の現況 異所性蒙古斑. 形成外科 2001; 44(12): 1193-1196.
- 9) 鈴木晴恵. 深在性色素性病変に対するレーザー治療. *日レ医誌* 2010; 31(1): 30-35.
- 10) 王丸光一,田井良明. レーザー治療単純性血管腫に対する治療. 形成外科 2001; 44: S77-S82.
- 11) 國分一郎. レーザー治療時におけるペンレスの有用性. *日小皮会誌* 1996; 15(2): 103.
- 12) 厚生労働省 平成22年度乳幼児身体発育調査
- 13) 文部科学省 平成23年度学校保健統計調査（確定値）の公表について
- 14) Ochs HR, Knüchel M, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Dose-independent pharmacokinetics of intravenous lidocaine in humans. *J Clin Pharmacol* 1983; 23(4): 186-188.
- 15) Kono T, Chan HHL, Ercocern AR, Kikuchi Y, Uezono S, Iwasaka S, et al. Use of Q-Switched Ruby Laser in the Treatment of Nevus of Ota in Fifferent Age Groups. *Lasers in Surgery and Medicine* 2003; 32: 391-395.
- 16) 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン.第3版.日本麻酔科学会.2012.
- 17) 藤本薫喜、渡辺孟、坂本淳、湯川幸一、森本和江. 日本人の体表面積に関する研究第18篇三期にまとめた算出式. *日衛誌*1968 ; 23(5): 443-450.
- 18) 馬場直子. 乳幼児期からの局麻下の早期レーザー治療. 皮膚科診療のコツと落とし穴 治療④. 西岡清.中山書店 第1版 2006; 136-137.
- 19) 福田正子, 高木治, 永田昇, 佐谷誠, 北村豊. リドカインテープの小児における臨床的有用性の検討. *麻酔*. 1997; 46(6): 793-797.
- 20) 川島眞.伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和措置に関する実態調査. *臨床医薬*. 2011; 27(8): 553-561.
- 21) 小栗章子, 小田真喜子, 横尾和久. レーザー照射開始年齢が単純性血管腫の治療効果に及ぼす影響. *日形会誌* 2009; 29: 407-411.
- 22) 今津章子, 横尾和久, 青山久. 色素レーザー治療のコツ 色素性母斑. *PEPARS* 2006; 7: 29-32.
- 23) 北原弘, 前沢真理子, 清水俊一. 小児の予防接種における貼付用局所麻酔剤ペンレスの使用

経験-痛くない予防接種の実現-. 小児科臨床. 1997; 50(5): 1003-1008.

ペンレステープ18mg

第1部（モジュール1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

日東電工株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

本申請は一部変更承認申請であることから該当しない。

ペンレステープ18mg

第1部（モジュール1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

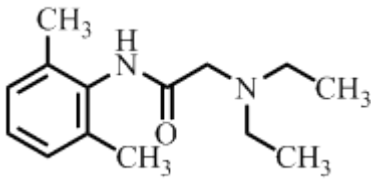
日東電工株式会社

目次

	頁
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	3
1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）	3
1.10.2 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（追加）	5

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）

化学名・別名	2-ジエチルアミノ-N-(2,6-ジメチルフェニル)アセトアミド (別名リドカイン)及びその製剤
構造式	
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
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。
劇薬等の指定	劇薬：原体・製剤
市販名及び有効成分・分量	原体：リドカイン 製剤：ペンレステープ18mg（本剤1枚（30.5×50.0mm、膏体30mg）中にリドカイン18mgを含有）

毒 性	急性毒性					
	LD ₅₀ (mg/kg)		経口	皮下	静脈	
	マウス		520	270 - 390	25 - 48	
	ラット		－	－	約25	
	ウサギ		－	－	25.6	
	反復投与毒性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
イヌ	4週間	静脈	2, 4, 8	2	4mg/kg以上：一過性の歩行障害及び横臥、伏臥状態。8mg/kgで1/4例が体重やや低下。	
イヌ	24週間	経口	10, 30, 50-60	10	30mg/kg以上：嘔吐、鎮静作用、摂餌量及び体重減少、BSP排泄低下。50-60mg/kg：肝細胞の脂肪変性。 薬物投与の中止により回復。	
副作用	・ 静脈留置針穿刺時の疼痛緩和 総症例6,316例中、135例（2.14%）に副作用が認められた。その主なものは使用部位の発赤101件（1.60%）、そう痒34件（0.54%）、接触皮膚炎10件（0.16%）等であった。〔承認時及び再審査終了時〕 ・ 伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和 小児臨床試験において総症例61例中、2例（3.28%）に副作用が認められた。その内訳は適用部位皮膚炎1件（1.64%）、適用部位そう痒感1件（1.64%）であった。〔効能追加時〕					
会 社	日東電工株式会社 製剤：製造					

1.10.2 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（追加）

化学名・別名													
構造式													
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> （追加箇所：下線部）												
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、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> <table border="1" data-bbox="550 936 1305 1252"> <thead> <tr> <th>年齢</th><th>1回あたりの 最大貼付枚数</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td><u>3歳以下</u></td><td><u>2枚</u></td></tr> <tr> <td><u>4歳～5歳</u></td><td><u>3枚</u></td></tr> <tr> <td><u>6歳～7歳</u></td><td><u>4枚</u></td></tr> <tr> <td><u>8歳～9歳</u></td><td><u>5枚</u></td></tr> <tr> <td><u>10歳以上</u></td><td><u>6枚</u></td></tr> </tbody> </table> （追加箇所：下線部）	年齢	1回あたりの 最大貼付枚数	<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>
年齢	1回あたりの 最大貼付枚数												
<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>												
劇薬等の指定													
市販名及び 有効成分・分量													
毒 性													

副作用	・ 静脈留置針穿刺時の疼痛緩和 総症例6,316例中、135例（2.14％）に副作用が認められた。その主なものは使用部位の発赤101件（1.60％）、そう痒34件（0.54％）、接触皮膚炎10件（0.16％）等であった。〔承認時及び再審査終了時〕 ・ 伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和 小児臨床試験において総症例61例中、2例（3.28％）に副作用が認められた。その内訳は適用部位皮膚炎1件（1.64％）、適用部位そう痒感1件（1.64％）であった。〔効能追加時〕 ・ 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和 <u>総症例148例中、5例（3.38％）に副作用が認められた。その内訳は適用部位紅斑4件（2.70％）、蕁麻疹1件（0.68％）であった。〔効能追加時〕</u> (追加箇所：下線部)
会 社	

ペンレステープ18mg

第1部（モジュール1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12 添付資料一覧

日東電工株式会社

該当する資料なし

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
5.3.3.2-1	マルホ株式会社 [redacted]	M519101の母斑患者を対象とした臨床薬理試験 -貼付枚数と血中濃度に関する検討-	■年■月 ～ ■年■月	国内	社内資料 治験実施計画書 No.M519101-02	評価資料

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

該当する資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

該当する資料なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

該当する資料なし

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

該当する資料なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
5.3.5.1-1	マルホ株式会社 [redacted]	M519101の皮膚レーザー治療患者を対象とした第II相臨床試験 -レーザー照射時の疼痛緩和効果および安全性の探索的検討-	■年■月 ～ ■年■月	国内	社内資料 治験実施計画書 No.M519101-01	評価資料
5.3.5.1-2	マルホ株式会社 [redacted]	M519101の皮膚レーザー治療患者を対象とした第III相臨床試験 -レーザー照射時の疼痛緩和効果および安全性の検討-	■年■月 ～ ■年■月	国内	社内資料 治験実施計画書 No.M519101-03	評価資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
5.3.5.2-1	マルホ株式会社 [redacted]	M519101の血管腫レーザー治療患者を対象とした第III相一般臨床試験	■年■月 ～ ■年■月	国内	社内資料 治験実施計画書 No.M519101-04	評価資料

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
5.3.5.3-1	[redacted]	M519101-01、M519101-02、M519101-03、M519101-04 統合解析 統計解析結果	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.3-2	マルホ株式会社 [redacted]	M519101-03 追加解析結果	—	国内	社内資料	評価資料

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.5.4-1	マルホ株式会社 [redacted]	ペンレス売上予測に関する医師調査	—	国内	社内資料	参考資料

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.6-1	日東電工株式会社	再審査申請資料概要	—	国内	社内資料	参考資料
5.3.6-2	日東電工株式会社	新医薬品等の使用の成績等に関する 調査結果報告書	—	国内	社内資料	参考資料

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.7-1	マルホ株式会社	M519101の母斑患者を対象とした臨床薬理試験 -貼付枚数と血中濃度に関する検討- 症例一覧表	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.7-2	マルホ株式会社	M519101の皮膚レーザー治療患者を対象とした第II相臨床試験 -レーザー照射時の疼痛緩和効果および安全性の探索的検討- 症例一覧表	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.7-3	マルホ株式会社	M519101の皮膚レーザー治療患者を対象とした第III相臨床試験 -レーザー照射時の疼痛緩和効果および安全性の検討- 症例一覧表	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.7-4	マルホ株式会社	M519101の血管腫レーザー治療患者を対象とした第III相一般臨床試験 症例一覧表	—	国内	社内資料	評価資料

5.4 参考文献

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.4-1	Sakai T, Tomiyasu S, Yamada H, Ono T, Sumikawa K.	Quantitative and selective evaluation of differential sensory nerve block after transdermal lidocaine.	—	—	Anesth Analg 2004; 98(1): 248-251.	—
5.4-2	中西秀樹, 高瀬真記	表在性血管腫(単純性血管腫, 莓状血管腫)の色素レーザー治療	—	—	日本医事新報 2005; 4255: 33-36.	—
5.4-3	中西秀樹, 高瀬真記	太田母斑, 異所性蒙古斑, 色素性母斑のレーザー治療	—	—	日本医事新報, 2006; 4264: 33-36.	—
5.4-4	遠藤英樹, 磯貝理恵子, 上埜剣吾, 吉田益喜, 荒金兆典, 川田暁他	顔面の先天性有毛性色素性母斑の治療法—Qスイッチルビーレーザーと脱毛レーザーの併用療法の効果—	—	—	皮膚の科学, 2005; 4(4): 390-395.	—

5.4-5	大村愉己, 栗原邦弘	真皮メラノサイトーシス	—	—	PEPARS 2006; 7: 17-22.	—
5.4-6	大城貴史, 大城俊夫, 佐々木克己, 藤井俊史	扁平母斑	—	—	PEPARS 2006; 7: 23-28.	—
5.4-7	遠藤英樹, 川田暁	色素性病変にはどんなレーザーが良いですか? 保険適応疾患	—	—	MB Derma, 2006; 115: 9-15.	—
5.4-8	高橋英俊.	ウイルス性疣贅 (いぼ), 伝染性軟属腫	—	—	今日の治療指針 2009年版. 山口徹他. 東京, 医学書院. 2009; 891.	—
5.4-9	南光弘子	小児の「みずいぼ」の治療 (伝染性軟属腫)	—	—	アレルギーの臨床 2006; 26(4): 307-309.	—
5.4-10	日野治子	伝染性軟属腫の治療	—	—	日皮会誌 2006; 116(13): 2115-2119.	—
5.4-11	本田光芳, 新谷真理子, 松谷幸江, 溝口昌子	みずいぼの治療—アンケートを集計して—	—	—	日小皮会誌 2000; 19(2): 71-75.	—
5.4-12	渡辺晋一	レーザー治療のメカニズム	—	—	MB Derma 2006; 115: 1-8.	—
5.4-13	岩崎泰政	ポートワイン血管腫と莓状血管腫の色素レーザー治療戦略	—	—	MB Derma 2000; 35: 45-54.	—
5.4-14	葛西健一郎	Q-スイッチレーザーのまとめ	—	—	J Visual Dermatol 2011; 10(9): 934-936.	—
5.4-15	松永純, 武内出穂, 田上八朗	真皮の母斑細胞増殖	—	—	最新皮膚科学大系8. 玉置邦彦. 東京. 中山書店. 2002; 23-29.	—
5.4-16	松永純, 武内出穂, 田上八朗	表皮の母斑細胞増殖	—	—	最新皮膚科学大系8. 玉置邦彦. 東京. 中山書店. 2002; 14-22.	—
5.4-17	手塚正	刺青	—	—	最新皮膚科学大系10. 玉置邦彦. 東京. 中山書店. 2003; 265-271.	—
5.4-18	河野太郎, 野崎幹弘	単純性血管腫	—	—	PEPARS 2006; 7: 1-4.	—
5.4-19	宮坂宗男, 田中里佳	莓状血管腫	—	—	PEPARS 2006; 7: 6-15.	—
5.4-20	土田哲也	紅斑症および毛細血管拡張症	—	—	標準皮膚科学, 第9版. 瀧川雅浩. 東京. 医学書院. 2010; 135-145.	—
5.4-21	橋本透	ほくろの治療指針レーザー療法の実際	—	—	MB Derma 2006; 117: 66-81.	—
5.4-22	佐藤製薬株式会社	エムラクリーム 添付文書	—	—	2012年1月 (第1版)	—

5.4-23	佐藤重仁	局所麻酔	—	—	臨床薬物治療学大系6. 内藤裕史. 東京. 情報開発研究所. 1987; 243-250.	—
5.4-24	Mather LE, Cousins MJ.	Local anaesthetics and their current clinical use.	—	—	Drugs 1979; 18(3): 185-205.	—
5.4-25	厚生労働省	調査結果の概要	—	—	平成22年度乳幼児身体発育調査	—
5.4-26	文部科学省	平成23年度学校保健統計調査（確定値）の公表について	—	—	平成24年3月23日 平成23年度学校保健統計調査（確定値）の公表について	—
5.4-27	横田敏勝	痛みの測定法	—	—	臨床医のための痛みのメカニズム, 第2版. 東京. 南江堂. 1997; 9-18.	—
5.4-28	加藤実	VAS, PRS, VRS, VDS	—	—	ペインクリニックのためのキーワード100. 小川節郎. 東京. 真興交易医書出版部. 2000; 241-243.	—
5.4-29	渡辺晋一	皮膚科領域におけるレーザー治療の基本的原理	—	—	あざのレーザー治療. 平山峻, 手塚正, 大原國章. 東京. 克誠堂出版. 1997; 21-37	—
5.4-30	田中誠児, 余川陽子, 藤本雅史, 岸慶太, 岸陽子	莓状血管腫に対する早期ダイレーザ治療の検討	—	—	日レ医誌2010; 31(2): 110-114.	—
5.4-31	永田育子, 杉本庸, 橋川和信, 寺師浩人, 杉山大典, 熊谷俊一 他	異所性蒙古斑のレーザー治療後色素脱失に関する統計学的検討	—	—	日レ医誌2008; 29(1): 26-29.	—
5.4-32	馬場直子	こどものあざに対するレーザー治療	—	—	日レ医誌2007; 27(4): 297-302.	—
5.4-33	青木律	小児単純性血管腫, 莓状血管腫に対するレーザー治療	—	—	小児科2005; 46(13): 2174-2180.	—
5.4-34	清水祐紀	Qスイッチレーザーの上手な使い方	—	—	形成外科2009; 52(3): 265-272.	—
5.4-35	国分一郎	レーザー治療時におけるペンレスの有用性	—	—	日小皮会誌1996; 15(2): 103.	—
5.4-36	清水靖夫, 三澤正夫	色素レーザー治療におけるペンレステープの除痛効果	—	—	西尾市民病院紀要1995; 6(1): 17-19.	—
5.4-37	北原弘, 前沢真理子, 清水俊一	小児の予防接種における貼付用局所麻酔剤ペンレスの使用経験 痛くない予防接種の実現	—	—	小児科臨床1997; 50(5): 1003-1008.	—
5.4-38	福田正子, 高木治, 永田昇, 佐谷誠, 北村豊	リドカインテープの小児における臨床的有用性の検討	—	—	麻酔1997; 46(6): 793-797.	—
5.4-39	金子武彦, 大脇明	低体重児の外科的処置におけるリドカインテープ貼付けの試み	—	—	日小外会誌1998; 34(3): 545.	—

5.4-40	升田好樹, 北飛鳥, 太田孝一, 並木昭義	小児麻酔前投薬の60%リドカインテープ(ペンレス)による静脈路確保時の疼痛軽減効果への影響	—	—	ペインクリニック 2003; 24(10): 1395-1397.	—
5.4-41	鈴木晴恵	深在性色素性病変に対するレーザー治療	—	—	日レ医誌2010; 31(1): 30-35.	—
5.4-42	Kono T, Chan HHL, Ercocern AR, Kikuchi Y, Uezono S, Iwasaka S, et al.	Use of Q-Switched Ruby Laser in the Treatment of Nevus of Ota in Fiferent Age Groups.	—	—	Lasers in Surgery and Medicine 2003;32: 391-395.	—
5.4-43	王丸光一, 田井良明	レーザー治療 単純性血管腫に対する治療	—	—	形成外科2001; 44: S77-S82.	—
5.4-44	日本麻酔科学会	麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン.第3版	—	—	日本麻酔科学会.2012.	—
5.4-45	Suzuki J, Tsubone H, Sugano S.	Characteristics of electrocardiographic changes with some representative antiarrhythmic drugs in adult rats.	—	—	J Vet Med Sci 1991; 53(5): 779-787.	—
5.4-46	Echt DS, Black JN, Barbey JT, Cox DR, Cato E.	Evaluation of antiarrhythmic drugs on defibrillation energy requirements in dogs. Sodium channel block and action potential prolongation.	—	—	Circulation, 1989; 79(5): 1106-1117.	—
5.4-47	Guinet P, Estebe JP, Ratajczak-Ensleme M, Bansard JY, Chevanne F, Bec D, et al.	Electrocardiographic and hemodynamic effects of intravenous infusion of bupivacaine, ropivacaine, levobupivacaine, and lidocaine in anesthetized ewes.	—	—	Reg Anesth Pain Med 2009; 34(1): 17-23.	—
5.4-48	Lu HR, Rohrbacher J, Vlaminckx E, Ammel VK, Yan GX, Gallacher DJ.	Predicting drug-induced slowing of conduction and pro-arrhythmia: identifying the 'bad' sodium current blockers.	—	—	Br J Pharmacol 2010; 160(1): 60-76.	—
5.4-49	Owczuk R, Wujtewicz MA, Sawicka W, Piankowski A, Polak-Krzeminska A, Morzuch E, et al.	The effect of intravenous lidocaine on QT changes during tracheal intubation.	—	—	Anaesthesia 2008; 63(9): 924-931.	—
5.4-50	Milne JR, Hellestrand KJ, Bexton RS, Burnett PJ, Debbas NM, Camm AJ.	Class I antiarrhythmic drugs-characteristic electrocardiographic differences when assessed by atrial and ventricular pacing.	—	—	Eur Heart J 1984; 5(2): 99-107.	—
5.4-51	Hondeghem LM, Lu HR, Rossem VK, Clerck FD	Detection of proarrhythmia in the female rabbit heart: blinded validation.	—	—	J Cardiovasc Electrophysiol 2003; 14(3): 287-294.	—
5.4-52	アストラゼネカ株式会社	キシロカイン注ポリアンブ0.5%, 1%, 2% 添付文書	—	—	2009年9月 (第7版)	—
5.4-53	アストラゼネカ株式会社	キシロカイン注ポリアンブ0.5%, 1%, 2% インタビューフォーム	—	—	2009年9月 (第6版)	—
5.4-54	株式会社メドレックス	メドカイン内用ゼリー2% 添付文書	—	—	2009年6月 (第3版)	—
5.4-55	株式会社メドレックス	メドカイン内用ゼリー2% インタビューフォーム	—	—	2009年8月 (第3版)	—
5.4-56	アストラゼネカ株式会社	キシロカイン0.5%筋注用溶解液 添付文書	—	—	2009年6月 (第9版)	—

5.4-57	アストラゼネカ株式会社	キシロカインビスカス2% 添付文書	—	—	2009年6月 (第9版)	—
5.4-58	アストラゼネカ株式会社	キシロカインビスカス2% インタ ビューフォーム	—	—	2009年6月 (第7版)	—
5.4-59	アストラゼネカ株式会社	キシロカインポンプスプレー8% 添付 文書	—	—	2009年6月 (第9版)	—
5.4-60	アストラゼネカ株式会社	キシロカインポンプスプレー8% イン タビューフォーム	—	—	2009年6月 (第6版)	—
5.4-61	アストラゼネカ株式会社	キシロカインゼリー2% 添付文書	—	—	2008年1月 (第8版)	—
5.4-62	アストラゼネカ株式会社	キシロカインゼリー2% インタビュー フォーム	—	—	2008年1月 (第5版)	—
5.4-63	アストラゼネカ株式会社	キシロカイン液「4%」 添付文書	—	—	2008年1月 (第9版)	—
5.4-64	アストラゼネカ株式会社	キシロカイン液「4%」 インタビュー フォーム	—	—	2008年1月 (第5版)	—
5.4-65	アストラゼネカ株式会社	キシロカイン注射液「3%」 添付文書	—	—	2009年6月 (第9版)	—
5.4-66	アストラゼネカ株式会社	キシロカイン注射液「3%」 インタ ビューフォーム	—	—	2009年6月 (第8版)	—
5.4-67	日新製薬株式会社	ネイサート坐剤 添付文書	—	—	2010年4月 (第1版)	—
5.4-68	日新製薬株式会社	ネイサート坐剤 インタビューフォー ム	—	—	2010年2月 (第1版)	—
5.4-69	Ochs HR, Knüchel M, Abernethy DR, Greenblatt DJ.	Dose-independent pharmacokinetics of intravenous lidocaine in humans.	—	—	J Clin Pharmacol 1983; 23(4): 186- 188.	—
5.4-70	藤本薫喜、渡辺孟、坂 本淳、湯川幸一、森本 和江	日本人の体表面積に関する研究第18篇 三期にまとめた算出式	—	—	日衛誌1968 ; 23 (5): 443-450.	—
5.4-71	渡辺晋一, 手塚正, 重 松剛, 小川秀興	「あざ」の全国実態調査について	—	—	第70回日本皮膚 科学会東京支部 学術大会抄録. 2007; 151.	—
5.4-72	西岡清	外用療法の基本的な考え方	—	—	皮膚外用薬の選 び方と使い方, 第 4版. 東京. 南江 堂. 2009; 1-5.	—
5.4-73	日本化学療法学会	抗菌薬による治験症例における副作 用、臨床検査値異常の判定基準	—	—	Chemotherapy 1991; 39(7): 687- 689.	—