

ペンレステープ18mg

第2部（モジュール2） CTDの概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

日東電工株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
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）
AUC _{0-∞}	治験薬貼付開始時点から無限大時間までの濃度曲線下面積
C _{max}	Maximum concentration：最高血中濃度
FAS	Full Analysis Set：最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準
IWP	Immediate Whitening Phenomenon：表面白色化
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities / Japanese edition： ICH国際医薬用語集日本語版
PMDA	Pharmaceutical and Medical Devices Agency：独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PPS	Per Protocol Set：治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	Preferred Term：基本語
SOC	System Organ Class：器官別大分類
t _{1/2}	Elimination half-life：除去半減期
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
2.5 臨床に関する概括評価	4
2.5.1 製品開発の根拠	4
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	14
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	15
2.5.4 有効性の概括評価	25
2.5.5 安全性の概括評価	38
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論	45
2.5.7 参考文献	48

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 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18 mg（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、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。

2.5.1.2 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）。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、本剤の処方当該2療法で80%以上（5.3人/6.3人）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（M5.3.5.4-1参照）。

表 2.5-1 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。

2.5.1.2.1 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、レーザーは皮膚の色素性疾患の治療に用いられている。

皮膚科領域で使用される医療用レーザーを表 2.5-2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 2.5-2 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}	癒痕形成 ^{*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	
Epilaser	694 nm	3 msec	脱毛（表在性の色素病変）	可能性大	あり	
アレキサンドラ イトレーザー	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
	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
ヤグレーザー	QL10Y	1064 nm	10 nsec	すべての色素病変	なし	
	Medlite	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	
CoolTouch	1064 nm	350 μsec	skin rejuvenation/（表在性の色素病変）	可能性あり	あり	
半導体レーザー	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癒痕形成は少ない。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癒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癒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、癒痕形成や脱色素、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。

2.5.1.2.2 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 2.5-3に示した。

表 2.5-3 皮膚レーザー照射療法の対象となる疾患

分類	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カ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、自然消滅傾向はなく、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カ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カ月の間に完成する。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が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。

2.5.1.2.3 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2.5-4に示した。

表 2.5-4 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)	<ul style="list-style-type: none"> ・簡便 ・注射剤と比べて、低侵襲 	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・注射剤と比べて、低侵襲 	<ul style="list-style-type: none"> ・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）	<ul style="list-style-type: none"> ・注射剤と比べて、低侵襲 	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・穿刺時及び麻酔薬注入時の疼痛を伴う
全身麻酔		<ul style="list-style-type: none"> ・疼痛緩和効果は最も確実 	<ul style="list-style-type: none"> ・身体全体に侵襲が大きい ・入院を要することが多い

2.5.1.2.4 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は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の除去を行う必要がある一方、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。





2.5.1.3 臨床開発計画

2.5.1.3.1 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。すべての試験は、医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP) 及び関連通知並びにヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守して実施した。

臨床データパッケージを表 2.5-5に示した。

表 2.5-5 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 (7~9歳)、 1~6枚 (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

2.5.1.3.2 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療法時の疼痛は、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) ██████████が必要である。
- 3) 本剤 ██████████
████████████████████
████████████████████することも可能である。
- 4) ██████████
████████████████████
██████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) 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) 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枚貼付群では 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

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

生物薬剤学に該当する新たな試験は実施していない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本剤の有効成分であるリドカインは、血中濃度の上昇により、表 2.5-6に示す全身性の中毒症状が発現することが一般的に知られており、血中濃度から以下の三つに大別されている^{23),24)}。

表 2.5-6 リドカインの中毒症状を発現する血中濃度

1,000 ~ 5,000 ng/mL	: 抗不整脈、抗痙攣作用を有する濃度。軽い頭痛と傾眠
8,000 ~ 12,000 ng/mL	: 構語障害、幻覚、痙攣など
20,000 ~ 25,000 ng/mL	: 心循環系及び呼吸系の抑制

本剤の効能追加にあたり、対象母集団での薬物動態の情報を得るためにM02試験を行った。15歳以上65歳以下の太田母斑及び扁平母斑患者を対象としたM02試験では、貼付枚数を1枚又は3枚、貼付部位を顔面と設定し、血清中リドカイン濃度を測定することによって、薬物動態を検討するとともに、貼付枚数と血清中リドカイン濃度との関係を検討した。

15歳以上の太田母斑、扁平母斑、異所性蒙古斑及び外傷性色素沈着患者を対象としたM03試験では、貼付枚数の上限を6枚、貼付部位を顔面、体幹・四肢と設定し、血清中リドカイン濃度を測定することによって、M02試験結果に基づき設定した貼付枚数の上限の妥当性を確認した。

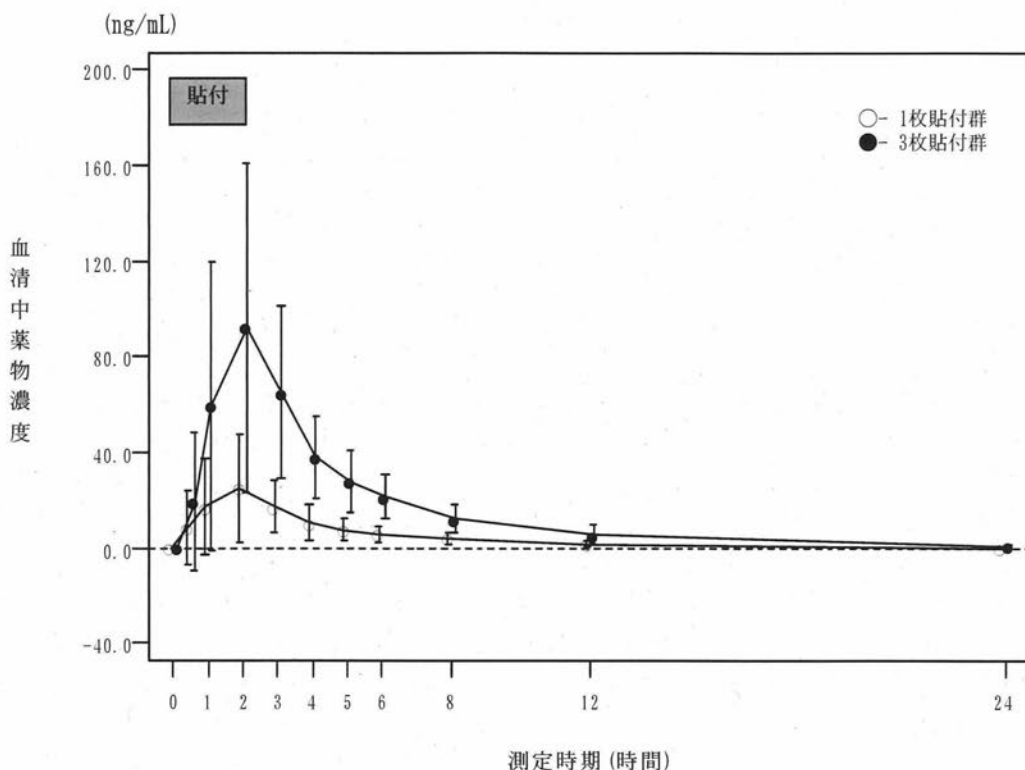
1歳以上の単純性血管腫、いちご状血管腫及び毛細血管拡張症患者を対象としたM04試験では、貼付枚数の上限を6枚、貼付部位を顔面、体幹・四肢と設定し、血清中リドカイン濃度を測定することによって、設定した用法・用量での安全性を確認した。

2.5.3.1 臨床薬理の評価結果

2.5.3.1.1 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を対象に、母斑患部の大きさに合わせて本剤を1枚又は3枚を120分貼付した。血清中リドカイン濃度の測定時期は、静脈留置針穿刺時の疼痛緩和の開発時に実施した健康成人における薬物動態を参考に、貼付開始前、貼付開始後0.5、1、2、3、4、5、6、8、12及び24時間とした。

血清中リドカイン濃度は、1枚貼付群、3枚貼付群ともに、貼付開始後2時間で C_{max} に達し、24時間後には検出限界以下若しくは検出限界付近まで消失した (図 2.5-1参照)。貼付開始後2時間の血清中リドカイン濃度 (平均±標準偏差) は、1枚貼付群で 25.10 ± 22.51 ng/mL、3枚貼付群で 92.31 ± 68.86 ng/mLであり、3枚貼付群は1枚貼付群の約3.7倍であった。 t_{max} は貼付枚数にかかわらず治験薬除去直後の2.17時間であった。 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は貼付枚数に依存して上昇した (表 2.5-7参照)。また、全被験者中最も高い血清中リドカイン濃度は228.9 ng/mL (3枚貼付群、貼付開始後2時間)であった。なお、当該被験者における貼付開始後1時間の血清中リドカイン濃度は180.1 ng/mLであった。



総括報告書 図11.4.1-1 (5.3.3.2-1) から引用

図 2.5-1 太田母斑及び扁平母斑患者の血清中リドカイン濃度の推移図 (M02試験)

表 2.5-7 太田母斑及び扁平母斑患者の薬物動態学的パラメーター (M02試験)

薬物動態学的パラメーター		投与群	例数	平均±標準偏差	最小値～最大値	中央値
C _{max}	ng/mL	1枚貼付群	6	25.214±22.450	5.88 ~ 66.63	18.06
		3枚貼付群	6	92.435±68.770	45.73 ~ 228.90	67.65
t _{max}	hr	1枚貼付群	6	2.17±0.41	2.0 ~ 3.0	2.0
		3枚貼付群	6	2.17±0.41	2.0 ~ 3.0	2.0
AUC _{0-∞}	ng・hr/mL	1枚貼付群	6	111.772±85.209	37.37 ~ 263.62	90.955
		3枚貼付群	6	399.238±265.622	203.52 ~ 913.69	323.195
t _{1/2}	hr	1枚貼付群	6	3.730±0.893	2.83 ~ 5.40	3.525
		3枚貼付群	6	3.692±1.047	2.44 ~ 5.12	3.57

2.5.3.1.2 第III相比較試験 (M03試験)

M03試験では、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) にレーザー治療を受ける患者を対象に、本剤を60分、1~6枚貼付した際における治験薬除去直後及び治験薬除去後2時間の血清中リドカイン濃度を測定した。貼付枚数ごとの血清中リドカイン濃度を表 2.5-8に示した。

顔面貼付の場合、治験薬除去直後の血清中リドカイン濃度が治験薬除去後2時間よりも高く、す

すべての被験者で最も高い血清中リドカイン濃度は144.8 ng/mL（顔面、3枚貼付、治験薬除去直後）であった。しかし、個体差が大きく貼付枚数と血清中リドカイン濃度の関係に明確な関連は認められなかった。

一方、顔面以外への貼付は、顔面貼付と比較して血清中リドカイン濃度は低く、治験薬除去後の経過時間及び貼付枚数ともに明確な関連は認められなかった。

表 2.5-8 貼付枚数ごとの血清中リドカイン濃度（M03試験）

貼付枚数	顔面						顔面以外					
	治験薬除去直後			治験薬除去後2時間			治験薬除去直後			治験薬除去後2時間		
	例数	平均	± 標準偏差	例数	平均	± 標準偏差	例数	平均	± 標準偏差	例数	平均	± 標準偏差
	最小値 中央値	～ 最大値	～ 最大値	最小値 中央値	～ 最大値	～ 最大値	最小値 中央値	～ 最大値	～ 最大値	最小値 中央値	～ 最大値	～ 最大値
1枚	5	8.15	± 6.30	5	5.23	± 2.03	10	12.26	± 36.61	10	0.99	± 1.00
	1.3	～ 18.3	～ 18.3	3.6	～ 8.7	～ 8.7	0.0	～ 116.4	～ 116.4	0.0	～ 2.5	～ 2.5
	7.82			4.95			0.0			0.88		
2枚	6	49.52	± 28.24	6	19.65	± 8.02	2	5.06	± 3.77	2	7.07	± 3.66
	14.3	～ 84.9	～ 84.9	8.4	～ 29.5	～ 29.5	2.4	～ 7.7	～ 7.7	4.5	～ 9.7	～ 9.7
	41.63			21.15			5.06			7.07		
3枚	7	45.11	± 46.79	7	21.01	± 15.98	4	0.00	± 0.00	4	0.59	± 0.75
	10.4	～ 144.8	～ 144.8	10.5	～ 54.9	～ 54.9	0.0	～ 0.0	～ 0.0	0.0	～ 1.6	～ 1.6
	32.87			12.73			0.0			0.39		
4枚	3	57.00	± 44.15	3	37.39	± 22.65	3	0.44	± 0.76	3	2.23	± 2.33
	11.3	～ 99.4	～ 99.4	11.9	～ 55.4	～ 55.4	0.0	～ 1.3	～ 1.3	0.6	～ 4.9	～ 4.9
	60.36			44.86			0.0			1.18		
5枚	3	32.75	± 32.03	3	27.29	± 14.61	2	15.57	± 22.02	2	12.30	± 10.95
	5.8	～ 68.1	～ 68.1	11.1	～ 39.5	～ 39.5	0.0	～ 31.1	～ 31.1	4.6	～ 20.0	～ 20.0
	24.35			31.27			15.57			12.3		
6枚	3	104.48	± 15.58	3	41.16	± 4.51	10	13.50	± 36.03	10	9.28	± 11.32
	86.8	～ 116.0	～ 116.0	36.0	～ 44.5	～ 44.5	0.0	～ 115.9	～ 115.9	1.6	～ 39.9	～ 39.9
	110.7			42.98			2.14			5.2		

総括報告書表12.5-4、表12.5-5（5.3.5.1-2）から引用 (ng/mL)

2.5.3.1.3 第III相一般臨床試験（M04試験）

M04試験では、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）にレーザー照射療法を受ける患者を対象に、本剤を60分、年齢に応じて1~6枚貼付した際における治験薬除去直後の血清中リドカイン濃度を測定した。年齢別の貼付枚数を表 2.5-9に、貼付部位ごとの血清中リドカイン濃度を表 2.5-10に、貼付枚数ごとの血清中リドカイン濃度を表 2.5-11に、体重/貼付枚数と血清中リドカイン濃度の関係を図 2.5-2に示した。

顔面貼付と顔面以外への貼付での血清中リドカイン濃度を比較すると、顔面貼付の方が高い値を示した。また、貼付枚数が多い方が血清中リドカイン濃度は高い傾向であった。体重に関しては、貼付枚数あたりの体重が小さいほど、血清中リドカイン濃度が高くなる傾向を示した。なお、小児への貼付枚数は年齢に応じて上限を設定していたが、小児においては体重と年齢が比例関係であったため、年齢別の血清中リドカイン濃度については検討しなかった。

また、すべての被験者で最も高い血清中リドカイン濃度は322.1 ng/mL（1歳、2枚、顔面）であり、M03試験の組入年齢であった15歳以上の被験者で最も高い血清中リドカイン濃度は206.7 ng/mL（6枚、顔面）であった。

表 2.5-9 年齢別の貼付枚数（M04試験）

年齢	貼付枚数
1歳以上6歳以下	1~2枚
7歳以上9歳以下	1~4枚
10歳以上	1~6枚

表 2.5-10 貼付部位ごとの血清中リドカイン濃度（M04試験）

項目		治験薬貼付60分後		
血清中M5191濃度解析対象集団	例数	42		
	顔面	例数	26	
		平均±標準偏差	75.66±82.48	
		最小値～最大値	1.6～322.1	
		中央値	50.84	
	顔面 および 頭部	例数	1	
		平均±標準偏差	9.35	
		最小値～最大値	9.3～9.3	
		中央値	9.35	
	顔面以外	例数	15	
平均±標準偏差		10.52±19.24		
最小値～最大値		0.0～63.4		
	中央値	1.46		

M5191：リドカイン

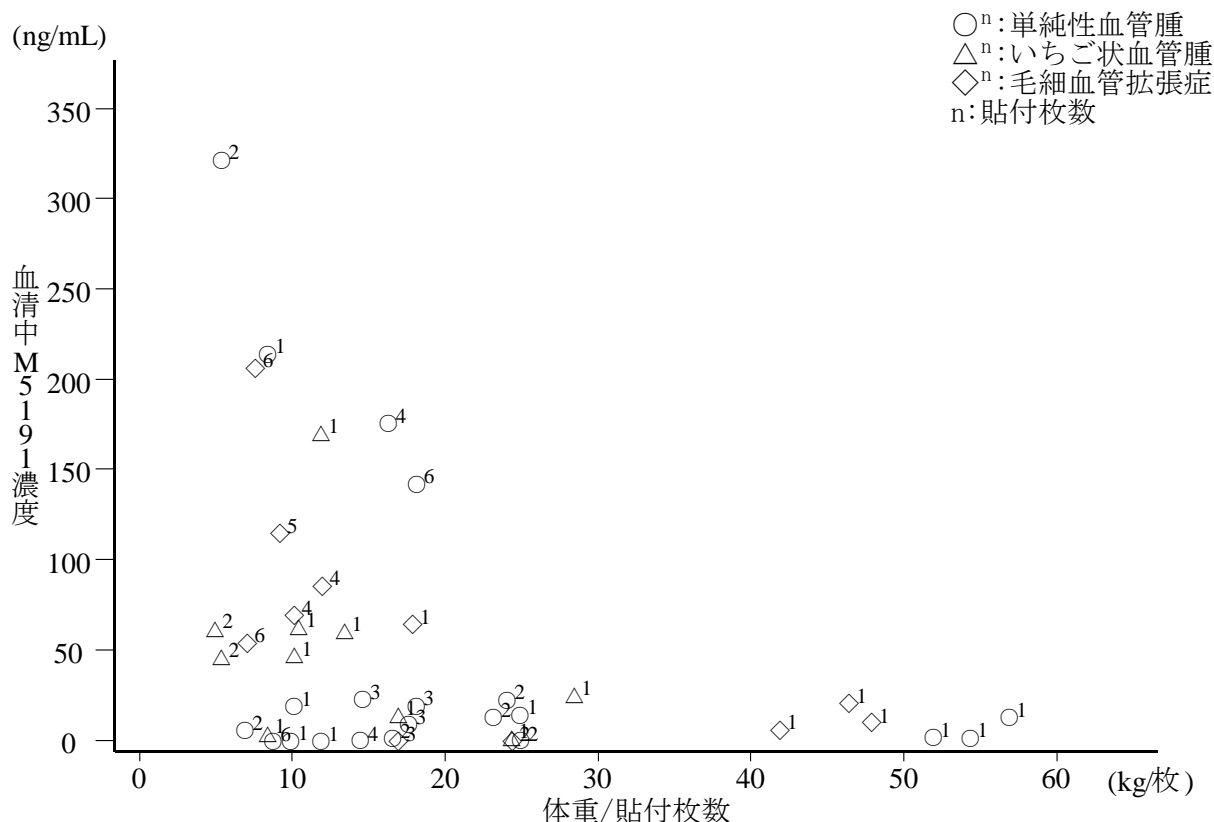
総括報告書 表14-45（5.3.5.2-1）から引用

表 2.5-11 貼付枚数ごとの血清中リドカイン濃度 (M04試験)

項目		治験薬貼付60分後	
治験薬 貼付枚数	血清中M5191濃度解析対象集団	42	
		例数	
	1枚	平均±標準偏差	37.83±57.61
		最小値～最大値	0.0～215.0
		中央値	14.66
	2枚	例数	9
		平均±標準偏差	52.72±103.41
		最小値～最大値	0.0～322.1
	3枚	中央値	13.07
		例数	4
		平均±標準偏差	13.06±10.51
	4枚	最小値～最大値	0.0～23.2
		中央値	14.51
		例数	4
	5枚	平均±標準偏差	82.99±72.48
		最小値～最大値	0.0～176.2
		中央値	77.88
	6枚	例数	1
		平均±標準偏差	115.40
		最小値～最大値	115.4～115.4
	中央値	115.40	
	例数	4	
	平均±標準偏差	100.86±91.77	
	最小値～最大値	0.0～206.7	
	中央値	98.38	

M5191：リドカイン

総括報告書 表12-13 (5.3.5.2-1) から引用



M5191：リドカイン

総括報告書 図12-8 (5.3.5.2-1) から引用

図 2.5-2 体重/貼付枚数と血清中リドカイン濃度との関係 (M04試験)

2.5.3.2 全試験を通じての概括評価

2.5.3.2.1 貼付部位ごとの評価

顔面と体幹・四肢での治験薬除去直後及び治験薬除去後2時間の血清中リドカイン濃度を比較すると、M03試験、M04試験ともに顔面が高い傾向を示した。また、M02試験及びM03試験の結果から、顔面貼付時の血清中リドカイン濃度は、治験薬除去後2時間と比較して治験薬除去直後で高かったが、体幹・四肢への貼付時では、治験薬除去直後と治験薬除去後2時間で明確な違いは認められなかった。この理由として、一般的に体幹・四肢と比較して顔面では皮膚が薄い⁴¹⁾ことが影響したと考える。

2.5.3.2.2 対象疾患ごとの評価

M03試験及びM04試験の成人 (15歳以上) における、対象疾患別のM519101 1枚あたりの治験薬除去直後の血清中リドカイン濃度を図 2.5-3及び図 2.5-4に示した。

色素性皮膚病変と血管腫患者での吸収の違いについて、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、その要因は特定できなかった。また、その他の症例では、疾患により薬物動態が大きく異なる傾向は認められなかった。以上より、色素性皮膚病変患者と血管腫患者では、リドカインの吸収率に大きな差はないと考えた。

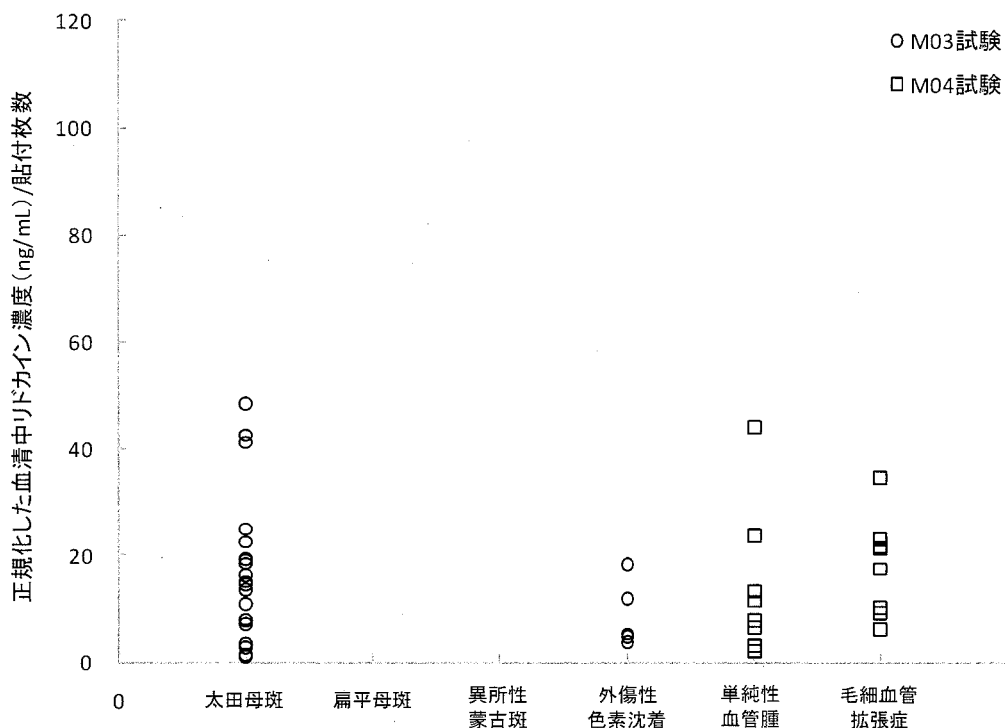


図 2.5-3 成人（15歳以上）における対象疾患別のM519101 1枚あたりの治験薬除去直後の血清中リドカイン濃度（顔面）

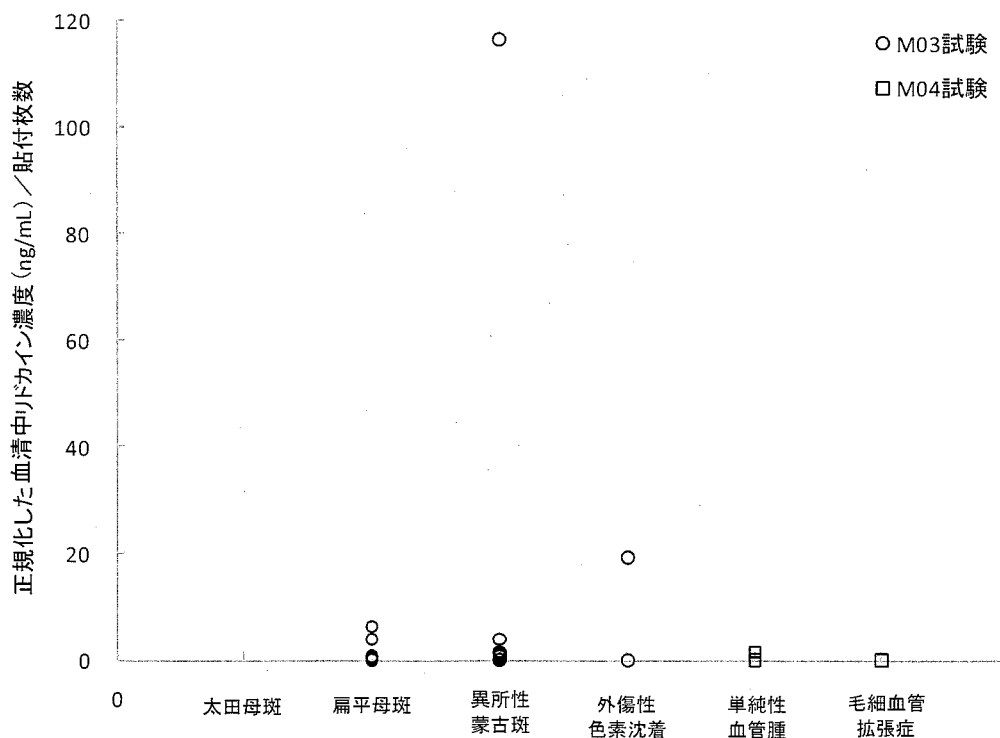


図 2.5-4 成人（15歳以上）における対象疾患別のM519101 1枚あたりの治験薬除去直後の血清中リドカイン濃度（体幹・四肢）

2.5.3.2.3 小児の用法・用量に関する評価

本剤の臨床試験においては、1歳児に2枚貼付した場合における有効性、安全性が確認されている。患児の年齢とともに体表面積は増加し、治療対象の皮膚病変も大きくなることから^{42),43)}、より早期の治療が推奨されており、小児（15歳未満）で2枚を超えて貼付されている医療実態（医療ニーズ）がある^{35),42),44)}。

M04試験では、1歳で322.1 ng/mL、2歳で46.65 ng/mL、5歳で5.968 ng/mLの実測値が得られ、いずれも治験計画時の想定（M2.7.2 表2.7.2-6参照）よりも十分低い値であった。一方、7歳以上9歳以下では全例2枚までの使用であり、10歳以上14歳以下では症例の組み入れがなく上限枚数貼付時の実測値が得られなかった。

M04試験では、小児の顔面に本剤を貼付した場合に体重が小さいほど血清中リドカイン濃度は高くなる傾向が認められた（M2.7.2 図2.7.2-11参照）。また、体重は、麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン⁴⁵⁾において、小児の最大用量の算出方法の指標となっている。一方、血清中リドカイン濃度に影響する因子は小児の体重、身長、分布容積と考えられる。

(1) 1歳以上の小児について

M04試験で安全性が確認された1歳児に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（表 2.5-12参照）。

1歳児の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。当該最大貼付枚数に含まれる本剤中のリドカイン量（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血清中リドカイン濃度の推定値から、いずれの年齢においても最大貼付枚数を貼付した時に、臨床上問題となる血清中リドカイン濃度の上昇が生じる可能性は低いと考えた。

また、M04試験の小児における年齢別の血清中リドカイン濃度の最大値に基づき、最大枚数を貼付した時の血清中リドカイン濃度を算出した。その結果、傾眠等の全身性の症状を発現しはじめる濃度（1000 ng/mL）よりも十分低値であった。

したがって、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枚とすることにより、安全に使用することが可能と考えた。

表 2.5-12 M04試験の貼付60分後の最大値（215 ng/mL/枚）を用い、1歳児2枚に相当する枚数を
体重換算・体表面積換算した推定貼付枚数

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)		M04試験における 血清中リドカイン濃度	
				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 (顔面)	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」、6歳～15歳は「平成23年度学校保健統計調査」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
(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

(2) 1歳未満の小児について

1歳以上の貼付枚数を算出した方法と同様に標準体重を基準として、M04試験の実測値から本剤2枚貼付時の1歳未満の小児での血清中リドカイン濃度を推定した(表 2.5-13参照)。その結果、出生時のみ傾眠等の全身性の症状が発現し始めるとされる1000 ng/mLを超えるものの、その程度はわずかであり、安全性上問題となる可能性は低いと考えた。

表 2.5-13 M04試験の貼付60分後の最大値（215 ng/mL/枚）を用い、
1歳未満の小児に本剤2枚を貼付した時の推定血清中リドカイン濃度

年齢	体重 ^{a)} (kg)	体重換算	
		本剤の最大貼付枚数(枚)	最大枚数貼付時の推定濃度(ng/mL)
出生時	2.9	2	1260.3
1ヵ月	4.6	2	794.6
2ヵ月	5.6	2	652.7
3ヵ月	6.4	2	571.1
4ヵ月	7.0	2	522.1
5ヵ月	7.4	2	493.9
6ヵ月	7.8	2	468.6
7ヵ月	8.0	2	456.9
8ヵ月	8.3	2	440.4
9ヵ月	8.5	2	430.0
10ヵ月	8.6	2	425.0
11ヵ月	8.8	2	415.3

a) 「平成22年乳幼児身体発育調査報告書」のデータを用いた。標準値は各年齢の男子と女子の平均値を使用した。

2.5.3.3 臨床薬理に関する概括評価の結論

皮膚レーザー照射療法を受ける色素性皮膚病変患者、血管腫患者に本剤を約1時間、成人では6枚を上限とし、小児では年齢ごとに貼付枚数の上限を定めることは、臨床薬理学的な検討から問題ないと考えた。

2.5.4 有効性の概括評価

皮膚レーザー照射療法時の本剤の疼痛緩和効果を、M01試験、M03試験及びM04試験で検討した。

2.5.4.1 有効性評価の計画

2.5.4.1.1 第II相試験（M01試験）

色素性皮膚病変（太田母斑及び扁平母斑）にレーザー照射療法を受ける患者を対象として、皮膚レーザー照射療法時の本剤の疼痛緩和効果が十分に発揮できる用法（至適貼付時間）を検討することを目的とした無作為化/プラセボ対照/二重盲験/並行群間比較/多施設共同試験を実施した。貼付時間は、30分、60分、90分又は120分、本剤の貼付枚数は1~3枚とした。目標症例数は60例とした。

また、本試験ではM03試験の評価項目についても探索的に検討した。

(1) 有効性評価項目

有効性評価項目としてVAS及びVRSを用いた。これらの評価方法を選択した理由は以下のとおりである。

1) VAS

痛みの評価指標として近年主流となっているVASを有効性の評価項目とした。

しかし、VAS値は同一患者における痛みの強さの変動を比較するのに有用であるが、異なる患者の痛みの評価には適していないこと²⁷⁾から、VAS値のみで個体間の比較を行う際の薬効評価については、特に注意が必要であると言われている。

そこで、M01試験では、治験薬貼付部位のVAS値の評価に加え、治験薬非貼付部位のVAS値を取得することによって、同一被験者におけるVAS変化量についても評価した。VAS変化量については、初期値（治験薬非貼付部位に対してレーザー照射を行った際のVAS値）の個体差を少なくするために、初期値で除することにより補正を行い百分率で示したVAS変化率も併せて評価した。また、本剤の有効性は、プラセボ群と比較することにより評価した（図 2.5-5参照）。

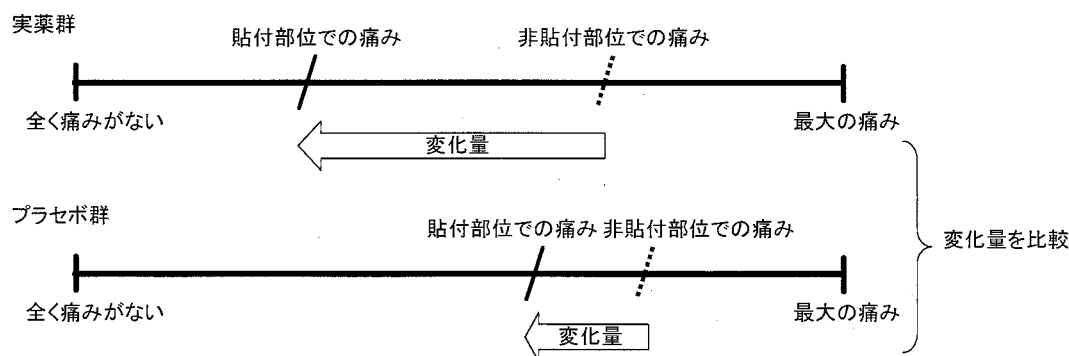


図 2.5-5 VAS変化量による群間比較

2) VRS

痛みの口頭式評価スケールとして、一般的に使用されているVRSを有効性の評価項目とした。VRSについては、治験薬貼付部位のVRS（表 2.5-14参照）を用いて群間比較した。

表 2.5-14 VRSによる痛み評価

痛みスコア	内容
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

2.5.4.1.2 第III相比較試験（M03試験）

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）にレーザー照射療法を受ける患者を対象として、M519101の疼痛緩和効果の検証と安全性に関する情報を取得するために無作為化/プラセボ対照/二重盲験/並行群間比較/多施設共同試験を実施した。

M01試験及び臨床薬理試験（M02試験）の結果を踏まえ、貼付時間を60分、評価に必要な症例数を72例、貼付枚数は、M02試験の結果を踏まえ6枚を上限と設定した。臨床試験計画については、対面助言（XXXXXXXXXX相談：XXXXXXXXXX）を実施し、その結果を踏まえて以下の試験デザインとした。

(1) 対象疾患

M01試験では、皮膚レーザー照射療法が行われる疾患のうち、代表的疾患である太田母斑又は扁平母斑を顔面に有する患者のみを対象とした。その後、本剤市販後の使用を考慮し、M03試験では太田母斑及び扁平母斑と同様にQスイッチ付レーザー照射療法の保険償還の対象疾患である異所性蒙古斑及び外傷性色素沈着を加えた。また、治験薬貼付部位についても、顔面のみではなく体幹・四肢を加えた。

(2) 有効性評価方法

M01試験では治験薬を規定時間貼付した後、治験薬非貼付部位、治験薬貼付部位の順にレーザー照射を行い、疼痛評価を行った。XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXXとのPMDAの助言を踏まえ、本試験では治験薬非貼付部位へのレーザー照射及び疼痛評価を治験薬貼付前に実施した。

(3) 有効性の主要評価項目

M01試験では有効性評価項目をVAS値、VAS変化量、VAS変化率及びVRS評価としたが、VAS値は同一患者における痛みの強さの変動を比較するのに有用であるが、異なる患者の痛みの評価には適していない²⁷⁾ため、薬効評価には疼痛緩和の程度を示すVAS変化量あるいはVAS変化率の方が適切と考えた。更に、プラセボとの差を評価する場合には、初期値（治験薬非貼付部位に対してレーザー照射を行った際のVAS値）を基準とした痛みの軽減程度を評価するVAS変化率の方がより適切であると考えた。また、VRSは簡単で患者も理解しやすいが、問題点として各段階の範囲が曖昧であるため、VASなどとの併用が勧められている²⁸⁾。以上のことから、本試験の主要評価項目をVAS変化率とし、副次評価項目をVAS値、VAS変化量及びVRS評価とした。

なお、主要評価項目については、PMDAよりXXXXXXXXXXとの助言を受けたが、XXXXXXXXXX

表 2.5-15 VAS値、VAS変化量及びVAS変化率（M01試験）

治験薬群	貼付時間	VAS値 (mm)		VAS変化量(mm)	VAS変化率 (%)
		治験薬貼付部位	治験薬非貼付部位		
		例数 平均 ± 標準偏差 最小値 ~ 最大値 中央値	例数 平均 ± 標準偏差 最小値 ~ 最大値 中央値	例数 平均 ± 標準偏差 最小値 ~ 最大値 中央値	例数 平均 ± 標準偏差 最小値 ~ 最大値 中央値
M519101群	30分	12 38.7 ± 23.6 5 ~ 81 34	12 67.8 ± 19.8 37 ~ 100 62	12 -29.1 ± 27.3 -78 ~ 1 -26	12 -39.82 ± 33.94 -93.5 ~ 2.7 -43.23
	60分	12 25.6 ± 18.6 3 ~ 54 26.5	12 58.2 ± 20.7 20 ~ 100 59.5	12 -32.6 ± 30.8 -95 ~ 6 -29.5	12 -50.85 ± 38.51 -95.0 ~ 12.5 -52.02
	90分	12 25.5 ± 19.9 3 ~ 58 23.5	12 64.1 ± 27.5 17 ~ 100 66.5	12 -38.6 ± 26.2 -93 ~ -12 -38.5	12 -60.55 ± 27.03 -96.9 ~ -17.1 -61.98
	120分	12 32.1 ± 23.2 1 ~ 73 26.5	12 54.5 ± 24.3 7 ~ 87 67.5	12 -22.4 ± 17.4 -55 ~ 2 -25	12 -39.43 ± 35.96 -96.3 ~ 28.6 -36.43
	全 体	48 30.5 ± 21.5 1 ~ 81 29	48 61.1 ± 23.1 7 ~ 100 63	48 -30.7 ± 25.7 -95 ~ 6 -27	48 -47.66 ± 34.18 -96.9 ~ 28.6 -50.65
M519101プラセボ群	30分	6 76.8 ± 7.8 67 ~ 85 80.5	6 66.0 ± 11.6 46 ~ 81 66	6 10.8 ± 12.7 1 ~ 35 6	6 19.90 ± 28.40 1.5 ~ 76.1 7.95
	60分	6 68.0 ± 15.1 42 ~ 84 74	6 71.8 ± 14.5 51 ~ 96 71	6 -3.8 ± 7.0 -12 ~ 5 -4	6 -5.57 ± 10.13 -17.6 ~ 7.2 -5.57
	90分	6 60.8 ± 21.2 40 ~ 100 57	6 72.8 ± 20.4 42 ~ 100 70.5	6 -12.0 ± 14.8 -35 ~ 4 -8.5	6 -15.18 ± 19.61 -38.9 ~ 9.5 -12.1
	120分	6 67.8 ± 33.3 16 ~ 100 74.5	6 66.7 ± 32.0 19 ~ 100 69.5	6 1.2 ± 3.4 -3 ~ 7 0	6 -0.25 ± 8.55 -15.8 ~ 9.9 0.0
	全 体	24 68.4 ± 20.8 16 ~ 100 72.5	24 69.3 ± 19.9 19 ~ 100 68.5	24 -1.0 ± 12.9 -35 ~ 35 0.5	24 -0.27 ± 21.65 -38.9 ~ 76.1 0.68

総括報告書 表11.4.1.1-1 (5.3.5.1-1) から引用

表 2.5-16 治験薬貼付部位のVRS評価（M01試験）

治験薬群	貼付時間		痛くない*	少し痛い	痛い	すごく痛い	計
M519101群	30分	例数	2	7	2	1	12
		%	16.7	58.3	16.7	8.3	—
	60分	例数	4	7	1	0	12
		%	33.3	58.3	8.3	0	—
	90分	例数	6	5	1	0	12
		%	50.0	41.7	8.3	0	—
	120分	例数	1	9	2	0	12
		%	8.3	75.0	16.7	0	—
	全 体	例数	13	28	6	1	48
		%	27.1	58.3	12.5	2.1	—
M519101プラセボ群	30分	例数	0	1	3	2	6
		%	0	16.7	50.0	33.3	—
	60分	例数	0	1	4	1	6
		%	0	16.7	66.7	16.7	—
	90分	例数	0	3	2	1	6
		%	0	50.0	33.3	16.7	—
	120分	例数	0	2	3	1	6
		%	0	33.3	50.0	16.7	—
	全 体	例数	0	7	12	5	24
		%	0	29.2	50.0	20.8	—

* 痛くないまたはレーザー照射の感覚はあるが痛くない

総括報告書 表11.4.1.3-1 (5.3.5.1-1) から引用

(2) 用法（貼付時間）について

30分~120分の貼付時間の範囲においてすべての有効性評価項目でM519101群とM519101プラセボ群との間で有意差が認められ、皮膚レーザー照射療法時の本剤の疼痛緩和効果が示された。しかしながら、M519101群の30分貼付の1例でVRSを「すごく痛い」と評価したことを勘案すると、より確実な疼痛緩和効果を得るためには60分以上の貼付が適切であると考えた。また、本剤は皮膚レーザー照射療法の前処置で使用されるため、医療現場では貼付時間が短いほど利便性が高いと考えた。

以上のことから、皮膚レーザー照射療法時の疼痛に対する本剤の至適貼付時間は60分と設定した。

2.5.4.2.2 第III相比較試験（M03試験）

(1) 試験結果

Full Analysis Set (FAS) 解析対象集団88例（M519101群58例、M519101プラセボ群30例）を主たる解析対象として有効性を検討した。その結果を表 2.5-17及び表 2.5-18に示した。

1) 主要評価項目

VAS変化率（平均±標準偏差）は、M519101群が $-26.71 \pm 41.69\%$ 、M519101プラセボ群が $-6.74 \pm 35.08\%$ であった。M519101群はM519101プラセボ群に対して有意な差が認められた（2標本t検定、 $p=0.0274$ ）。

2) 副次評価項目

治験薬貼付部位VAS値、治験薬貼付部位のVRS評価においてもM519101群はM519101プラセボ群に対して有意な差が認められた。なお、VAS変化量については有意な差は認められなかった。

表 2.5-17 VAS値、VAS変化量及びVAS変化率 (M03試験)

治験薬群	治験薬非貼付部位VAS値 (mm)			治験薬貼付部位VAS値 (mm)			VAS変化量 (mm)			VAS変化率 (%) (主要評価項目)		
	平均 最小値	± ~ 中央値	標準偏差 最大値	平均 最小値	± ~ 中央値	標準偏差 最大値	平均 最小値	± ~ 中央値	標準偏差 最大値	平均 最小値	± ~ 中央値	標準偏差 最大値
M519101群	58 47.0±21.0 10~86 49	58 35.0±23.8 0~85 32	58 -12.0±16.2 -54~20 -11	58 -26.7±41.69 -100~125.0 -30.45								
M519101プラセボ群	30 52.1±20.8 11~86 57.5	30 47.3±24.2 7~88 50	30 -4.8±16.2 -63~18 -1	30 -6.74±35.08 -81.8~90.9 -2.61								
2標本t検定	DF=86 t=-1.0844 p=0.2812			DF=86 t=-2.2760 p=0.0253			DF=86 t=-1.9632 p=0.0529			DF=86 t=-2.2437 p=0.0274		
平均値の差	-5.1			-12.3			-7.2			-19.97		
95%CI	-14.4~4.2			-23.0~-1.6			-14.4~0.1			-37.67~-2.28		

表 2.5-18 治験薬貼付部位のVRS評価 (M03試験)

治験薬群		VRS評価				計	2標本Wilcoxon 順位和検定
		痛くない*	少し痛い	痛い	すごく痛い		
M519101群	例数	7	30	18	3	58	z=2.47 p=0.0134
	%	12.1	51.7	31.0	5.2	—	
M519101プラセボ群	例数	1	10	16	3	30	—
	%	3.3	33.3	53.3	10.0	—	

* 痛くないまたはレーザー照射の感覚はあるが痛くない

総括報告書 表11.4.1.1-2 (5.3.5.1-2) から引用

3) 対象疾患ごとの有効性

本試験における対象疾患（太田母斑、扁平母斑、異所性蒙古斑及び外傷性色素沈着）ごとのVAS値、VAS変化量及びVAS変化率を表 2.5-19及び表 2.5-20に示した。

太田母斑、扁平母斑及び異所性蒙古斑のVAS変化率は、M519101群がM519101プラセボ群より高く、有効性が示唆された。これに対し外傷性色素沈着におけるM519101群のVAS変化率（-4.51%）は、M519101プラセボ群のVAS変化率（-19.29%）より低く、治験薬貼付部位VAS値、VAS変化量及び治験薬貼付部位のVRS評価のいずれも有効性を示唆する結果ではなかった。

表 2.5-19 対象疾患ごとのVAS値、VAS変化量及びVAS変化率（M519101群）（M03試験）

	VAS値 (mm)						VAS変化量 (mm)			VAS変化率 (%)		
	治験薬貼付部位			治験薬非貼付部位								
	例数			例数			例数			例数		
	平均	±	標準偏差	平均	±	標準偏差	平均	±	標準偏差	平均	±	標準偏差
最小値	～	最大値	最小値	～	最大値	最小値	～	最大値	最小値	～	最大値	
中央値			中央値			中央値			中央値			
太田母斑	22			22			22			22		
	32.2	±	22.4	50.4	±	20.1	-18.1	±	16.6	-36.66	±	47.45
	0	～	71	16	～	81	-54	～	20	-100.0	～	125.0
	30			52.5			-17.5			-40.43		
扁平母斑	13			13			13			13		
	33.2	±	27.9	45.0	±	23.7	-11.8	±	18.5	-29.68	±	41.53
	0	～	85	10	～	86	-51	～	12	-100.0	～	36.8
	26			40			-8			-40.0		
異所性蒙古斑	12			12			12			12		
	41.5	±	28.3	49.4	±	20.2	-7.9	±	11.7	-25.61	±	33.01
	2	～	83	15	～	78	-26	～	12	-86.7	～	16.9
	40.5			51.5			-6.5			-16.96		
外傷性色素沈着	11			11			11			11		
	35.7	±	17.0	40.0	±	21.1	-4.3	±	13.8	-4.51	±	33.72
	13	～	64	17	～	72	-29	～	19	-50.0	～	59.4
	34			33			-1			-3.03		

総括報告書 表11.4.2.8-1 (5.3.5.1-2) から引用

表 2.5-20 対象疾患ごとのVAS値、VAS変化量及びVAS変化率（M519101プラセボ群）（M03試験）

	VAS値 (mm)						VAS変化量 (mm)			VAS変化率 (%)		
	治験薬貼付部位			治験薬非貼付部位								
	例数			例数			例数			例数		
	平均	±	標準偏差	平均	±	標準偏差	平均	±	標準偏差	平均	±	標準偏差
最小値	～	最大値	最小値	～	最大値	最小値	～	最大値	最小値	～	最大値	
中央値			中央値			中央値			中央値			
太田母斑	11			11			11			11		
	50.8	±	26.0	49.0	±	25.5	1.8	±	8.7	8.36	±	32.39
	9	～	88	11	～	86	-15	～	18	-24.2	～	90.9
	57			57			0			0.0		
扁平母斑	7			7			7			7		
	53.4	±	26.8	66.9	±	14.5	-13.4	±	25.9	-19.75	±	35.00
	14	～	86	38	～	84	-63	～	16	-81.8	～	22.9
	66			70			-11			-21.43		
異所性蒙古斑	6			6			6			6		
	55.3	±	17.8	58.2	±	7.5	-2.8	±	12.1	-6.68	±	24.16
	23	～	71	45	～	67	-22	～	8	-48.9	～	13.1
	60.5			59.5			3.5			5.57		
外傷性色素沈着	6			6			6			6		
	25.7	±	12.3	34.5	±	12.5	-8.8	±	14.0	-19.29	±	45.38
	7	～	43	22	～	56	-26	～	12	-78.8	～	54.5
	25			32			-8.5			-18.06		

総括報告書 表11.4.2.8-2 (5.3.5.1-2) から引用

(2) 外傷性色素沈着に関する有効性評価について

M519101の60分間の貼付は、皮膚レーザー照射療法時の疼痛に対して有効であることが検証された。また、治験薬貼付部位のVAS値及びVRS評価においても、主要評価項目のVAS変化率と同様の結果が得られた。

対象疾患別では、太田母斑、扁平母斑及び異所性蒙古斑に対する有効性が確認されたが、外傷性色素沈着では有効性を確認できなかった。外傷性色素沈着はバイクや自転車の転倒事故によって生じることが多い¹⁷⁾。異物はスジ状に分布し、臨床現場では色素沈着した部位に沿ってスジ状にレーザー照射が行われると考えられる。しかし、本治験ではレーザー照射の範囲を2×2 cmと規定して疼痛評価を行った。そのため、レーザー照射範囲には均一に色素沈着しておらず、色素沈着部位以外や色調の薄い部分にもレーザーが照射された結果、十分な疼痛が生じなかった可能性や治験薬貼付部位と非貼付部位間で色素沈着の程度に違いがあった可能性が理由として考えられる。

しかしながら、皮膚レーザー照射療法による疼痛は疾患によらず同じであり、本剤の有効成分であるリドカインが疼痛の発生部位に到達すれば、本剤の疼痛緩和効果は疾患によらず認められるものとする。M03試験において、真皮中層から下層に存在する真皮メラノサイトが病変の主体である異所性蒙古斑¹⁵⁾に対して本剤の有効性が示されたこと、真皮上層から真皮下層に病変部位が存在する外傷性色素沈着での血清中リドカイン濃度は他の疾患と同程度であったことから、外傷性色素沈着においても、リドカインは疼痛の発生部位に到達していると考えられる。したがって、臨床現場で外傷性色素沈着に沿ってスジ状にレーザーを照射する通常の治療が施行された場合には、他の疾患と同様に本剤の疼痛緩和効果が期待できると考えている。

2.5.4.2.3 第III相一般臨床試験（M04試験）

(1) 試験結果

有効性解析対象集団42例を対象として有効性を検討した。

1) VRS評価

VRS評価は「少し痛い」が58.6%（17/29例）、「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）、「痛い」が6.9%（2/29例）であり、「すごく痛い」と評価した患者はいなかった。また、「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」と評価した患者の合計は93.1%（27/29例）であった。

なお、疼痛の程度をVRSにて評価できない低年齢の患者が多く組み入れられたため、医師が「評価不能」と判断した患者が31.0%（13/42例）認められた。

2) 医師評価

医師評価は「レーザー照射に対する身体的反応がない」が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」が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」が4.8%（2/42例）であった。また、「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」と評価した患者の合計は95.2%（40/42例）であった。

3) 評価項目間の検討

VRS評価と医師評価のクロス集計結果を表 2.5-21に示した。

VRS評価と医師評価は関連する傾向が認められたため、VRSが評価不能であった13例についても、医師評価の結果から本剤の有効性を推察できるものと考えた。

表 2.5-21 VRS評価と医師評価のクロス集計結果 (M04試験)

有効性解析対象集団 (42例)				
項目	医師評価			合計
	レーザー照射に対する身体的反応がない	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)	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)	
痛くないまたはレーザー照射の感覚はあるが痛くない	10 (41.7)	0 (0)	0 (0)	10 (34.5)
少し痛い	13 (54.2)	4 (100)	0 (0)	17 (58.6)
VRS 痛い	1 (4.2)	0 (0)	1 (100)	2 (6.9)
すごく痛い	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
合計	24	4	1	29
VRS評価不能	8	4	1	13
				例数 (%)

総括報告書 表11-7 (5.3.5.2-1) から引用

4) 対象疾患ごとの有効性

対象疾患ごとの有効性 (VRS評価及び医師評価) を表 2.5-22に示した。いちご状血管腫は患者が低年齢であったため「評価不能」が多く、VRS評価について他の疾患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 2.5-22 対象疾患ごとの有効性（VRS評価及び医師評価）（M04試験）

疾患	評価 例数	VRS評価					医師評価		
		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)
いちご状血管腫	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) 痛くないまたはレーザー照射の感覚はあるが痛くない

(2) VRSによる有効性評価について

VRS評価において、医師が「評価不能」と判断した患者（13例）を除き、「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」と評価した患者が93.1%（27/29例）であった。また、医師評価においては「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」と評価した患者が95.2%（40/42例）であり、大部分の患者においては皮膚レーザー照射療法時の疼痛は緩和されたと考えている。

次に、M01試験（貼付時間60分の部分集団）及びM03試験とのVRS評価の分布を比較した（表2.5-23参照）。試験デザインは異なるものの、いずれの試験においても「少し痛い」と評価した患者が最も多くいずれも50%以上であり、本試験のVRS評価の分布は、M01試験（貼付時間60分の部分集団）と同様の傾向を示していた。また、本試験では組入総数42例中19例が15歳未満の小児患者であったことを勘案すると、本剤の年齢間での有効性に大きな差はないと類推できる。すなわち、本試験結果は、15歳未満の小児患者に対する有効性を示唆するものであったと考えられる。

表 2.5-23 M519101貼付時のVRS評価の比較（M01試験、M03試験及びM04試験）

	痛くないまたは レーザー照射の感覚 はあるが痛くない	少し痛い	痛い	すごく痛い	合計
M01試験*	4 (33.3)	7 (58.3)	1 (8.3)	0 (0)	12 (100)
M03試験	7 (12.1)	30 (51.7)	18 (31.0)	3 (5.2)	58 (100)
M04試験	10 (34.5)	17 (58.6)	2 (6.9)	0 (0)	29 (100)

*貼付時間60分の部分集団

例数
(%)

2.5.4.3 試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差

皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和効果について、M03試験では太田母斑、扁平母斑、異所性蒙古斑及び外傷性色素沈着の4疾患に対しレーザー照射療法を受ける15歳以上の患者を対象として、本剤の有効性を検証した。これに対し、M04試験では、単純性血管腫、いちご状血管腫及び毛細血管拡張症の3疾患に対しレーザー照射療法を受ける1歳以上の患者を対象とし、有効性が示

唆された。一方、治験では、血管腫及び小児患者に対する有効性の検証はなされていない。また、1歳未満の患者ではVASやVRSを用いて有効性データを取得するのは困難である。しかしながら、以下の理由から、皮膚レーザー照射療法時の本剤の疼痛緩和効果は、疾患や年齢にかかわらず期待できると考える。

(1) 疾患による差

皮膚レーザー照射療法では、標的色素とその皮膚存在深度（表皮層又は真皮層）に応じて、適切な吸収波長、照射時間及び照射エネルギーを満たすレーザー光とその出力強度が選択される²⁹⁾。レーザー照射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、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。また、有効性を検証した色素性皮膚病変（太田母斑、扁平母斑、異所性蒙古斑及び外傷性色素沈着症）と血管腫（単純性血管腫、莓状血管腫及び毛細血管拡張症）では適用するレーザー光の出力強度に大きな差はない^{7),30)~34)}。また、M04試験で用いた色素レーザーのうち、可変式長パルス幅フラッシュランプ色素レーザー使用時にはその他のレーザーの使用時よりレーザー照射密度が高いが¹⁸⁾、可変式長パルス幅フラッシュランプ色素レーザーの皮膚冷却装置により、熱障害及び疼痛の程度が軽減されるため³⁵⁾、本剤による疼痛緩和効果は、その他のレーザーの使用時と大きな違いはないと考える。以上より、レーザーの種類を問わず疼痛は同程度であると想定される。

また、試験デザインは異なるものの、VRS評価の結果から、少なくともM04試験における本剤の疼痛緩和効果がM03試験と比較して劣る傾向は認められておらず（表 2.5-23参照）、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。

以上より、M03試験で色素性皮膚病変に対する有効性が検証されており、M04試験で血管腫に対する色素性皮膚病変と同程度の有効性が示唆されていることから、血管腫に対する本剤の有効性は同様に期待できると考える。

(2) 年齢による差

M04試験では1歳以上の小児を含む血管腫患者において、VRS評価の「少し痛い」又は「痛くないまたはレーザー照射の感覚はあるが痛くない」の割合は、15歳以上と14歳以下の患者層において大きな違いはなかったことから（M2.7.6 表2.7.6-57参照）、年齢を問わず皮膚レーザー照射時療法時の疼痛緩和効果が示唆されたと考える。また、M04試験でのVRS評価の分布は、M01試験（貼付時間60分の部分集団）及びM03試験のVRS評価の分布と大きな差はなかったことから、本剤の有効性に年齢間で大きな差はないと類推できる（表 2.5-23参照）。更に、小児患者を含む単純性血管腫への皮膚レーザー照射療法における本剤の有効性が報告されていること^{35),36)}から、小児においても疼痛緩和効果が示されると考える。

なお、対象疾患は異なるものの、小児における本剤の疼痛緩和効果については、4歳以上で伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和効果が検証されていること、6ヵ月~29ヵ月の乳幼児で本剤の予防接種時の疼痛緩和効果が示されたとの報告もある³⁷⁾。また、麻酔科領域での使用成績調査（1994年12月~1998年3月実施）の有効性の解析により、全体の有効率（著効、有効、やや有効、どちらともいえない、無効の5段階評価のうち、有効以上の割合）は64.9%（2168/3341例）、その内1歳~14歳の小児の有効率は65.2%（120/184例）であり、全体とほぼ

同程度の有効率であった。また、小児の年齢区分ごとの有効率も、年齢による差異は特に認められなかった（表 2.5-24参照）。

以上より、小児患者においても、年齢を問わず本剤の有効性が期待できると考える。

表 2.5-24 麻酔科領域での使用成績調査における小児の年齢別の貼付枚数、貼付時間及び有効率

年 齢	性 別		症例数 (合計)	貼付枚数 (枚)	貼付時間 (分)	有効率 (例数)
	男	女		平均 ± SD (Min~Max)	平均 ± SD (Min~Max)	
13 歳 ~ 14 歳	15 例	19 例	34 例	1.1 ± 0.3 (1 ~ 2)	79.7 ± 47.1 (20 ~ 240)	64.7% (22 例)
10 歳 ~ 12 歳	31 例	24 例	55 例	1.1 ± 0.3 (1 ~ 2)	94.9 ± 65.0 (15 ~ 450)	61.8% (34 例)
7 歳 ~ 9 歳	29 例	16 例	45 例	1.2 ± 0.4 (1 ~ 2)	93.8 ± 127.2 (2 ~ 900)	64.4% (29 例)
4 歳 ~ 6 歳	22 例	12 例	34 例	1.4 ± 0.5 (1 ~ 2)	69.3 ± 38.3 (15 ~ 205)	73.5% (25 例)
1 歳 ~ 3 歳	11 例	5 例	16 例	1.1 ± 0.3 (1 ~ 2)	93.4 ± 46.3 (20 ~ 185)	62.5% (10 例)
合 計	108 例	76 例	184 例	1.2 ± 0.4 (1 ~ 2)	87.0 ± 78.0 (2 ~ 900)	65.2% (120 例)

(3) 貼付部位による差

M03試験及びM04試験におけるレーザー照射部位別の有効性を表 2.5-25及び表 2.5-26に示した。

M03試験のプラセボ群におけるVAS 変化率は、顔面に比較し体幹・四肢で大きい傾向が認められたが、M03試験の本剤群のVAS 変化率、並びにM04試験のVRS評価及び医師評価は、貼付部位により異なる傾向は認められていないことから、貼付部位による有効性に大きな違いはないと考える。

表 2.5-25 レーザー照射部位別のVAS値及びVAS変化率（M03試験）

貼付部位	投与群	評価 例数	VAS値 (mm)		VAS変化率 (%) ^{a)}	
			治験薬貼付部位	治験薬非貼付部位	変化率	群間差[95%信頼区間]
顔面	M519101	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	
体幹・四肢	M519101	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 2.5-26 レーザー照射部位別のVRS評価及び医師評価（M04試験）

貼付部位	評価 例数	VRS評価					医師評価 (レーザー照射に対する身体的反応)		
		痛くない	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
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)痛くないまたはレーザー照射の感覚はあるが痛くない

2.5.4.4 有効性の概括評価の結論

本剤1~6枚の60分間貼付は、皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和効果を示すことが明らかとなった。

2.5.5 安全性の概括評価

本剤の安全性評価は、M01試験~M04試験で行った。

安全性は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、血清中リドカイン濃度により評価した。

2.5.5.1 治験薬の暴露状況

M01試験~M04試験を統合した対象疾患、貼付時間、貼付部位ごとの治験薬の暴露状況をM2.7.4表2.7.4-6に示した。

対象疾患は、太田母斑が44.4% (71/160例)、扁平母斑が15.0% (24/160例)、異所性蒙古斑が7.5% (12/160例)、外傷性色素沈着が6.9% (11/160例)、単純性血管腫が13.1% (21/160例)、いちご状血管腫が6.3% (10/160例)、毛細血管拡張症が6.9% (11/160例)であった。貼付時間は、60分が70.0% (112/160例)と最も多く、次いで120分が15.0% (24/160例)、30分と90分がそれぞれ7.5% (12/160例)であった。治験薬貼付部位は、顔面が70.6% (113/160例)、顔面以外が28.8% (46/160例)、顔面及び頭部が0.6% (1/160例)であった。

2.5.5.2 安全性の評価結果

2.5.5.2.1 患者集団

M01試験、M03試験及びM04試験を統合した人口統計学的特性をM2.7.4表2.7.4-9に示した。

統合解析における性別はM519101では男性16.9% (25/148例)、女性83.1% (123/148例)、プラセボでは男性13.0% (7/54例)、女性87.0% (47/54例)であった。年齢はM519101では33.8±18.8歳(平均±標準偏差、以下同様)であり、1歳以上14歳以下が12.8% (19/148例)、15歳以上65歳未満が79.7% (118/148例)、65歳以上が7.4% (11/148例)であった。プラセボでは36.1±10.6歳であり、すべての被験者が15歳以上65歳未満であった。

M02試験における性別は男女ともに50.0% (6/12例)、年齢は33.3±9.9歳であり、すべて15歳以上65歳未満であった。

2.5.5.2.2 有害事象

有害事象においては、レーザー照射を行ったM01試験、M03試験及びM04試験を統合解析した。

M01試験、M03試験及びM04試験を統合した器官別・症状別有害事象発現率を表 2.5-27に示した。

統合解析のM519101において、因果関係を問わない有害事象の発現率は97.3% (144/148例)、因果関係が否定できない有害事象の発現率は3.4% (5/148例)であった。因果関係が否定できない有害事象の内訳は、適用部位紅斑が2.7% (4/148例)、蕁麻疹が0.7% (1/148例)であった。これらの有害事象の重症度はすべて軽度であった。

M02試験において、因果関係を問わない有害事象の発現率は適用部位そう痒感が8.3% (1/12例)であり、重症度は軽度であった。因果関係が否定できない有害事象はなかった。

表 2.5-27 器官別、症状別有害事象発現率（M01試験、M03試験、M04試験及び統合解析）

[器官別大分類 (SOC)] 症状(PT)	因果関係を問わない						因果関係が否定できない									
	M01		M03		M04		合計		M01		M03		M04		合計	
	M519101 例数 (%)	プラセボ 例数 (%)	M519101 例数 (%)	プラセボ 例数 (%)	M519101 例数 (%)	M519101 例数 (%)	プラセボ 例数 (%)	M519101 例数 (%)	プラセボ 例数 (%)	M519101 例数 (%)	プラセボ 例数 (%)	M519101 例数 (%)	プラセボ 例数 (%)	M519101 例数 (%)	プラセボ 例数 (%)	
安全性解析対象集団	48	24	58	30	42	148	54	48	24	58	30	42	148	54		
有害事象発現例	47 (97.9)	24 (100)	58 (100)	30 (100)	39 (92.9)	144 (97.3)	54 (100)	0 (0)	0 (0)	4 (6.9)	1 (3.3)	1 (2.4)	5 (3.4)	1 (1.9)		
[胃腸障害]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
胃炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
[一般・全身障害および投与部位の状態]	6 (12.5)	2 (8.3)	58 (100)	30 (100)	39 (92.9)	103 (69.6)	32 (59.3)	0 (0)	0 (0)	3 (5.2)	1 (3.3)	1 (2.4)	4 (2.7)	1 (1.9)		
適用部位紅斑	4 (8.3)	2 (8.3)	38 (65.5)	16 (53.3)	25 (59.5)	67 (45.3)	18 (33.3)	0 (0)	0 (0)	3 (5.2)	1 (3.3)	1 (2.4)	4 (2.7)	1 (1.9)		
適用部位そう痒感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
顔面浮腫	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
適用部位小水疱	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
適用部位腫脹	1 (2.1)	1 (4.2)	4 (6.9)	0 (0)	0 (0)	5 (3.4)	1 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
適用部位変色	4 (8.3)	2 (8.3)	57 (98.3)	30 (100)	0 (0)	61 (41.2)	32 (59.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
適用部位血腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	22 (52.4)	22 (14.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
[感染症および寄生虫症]	1 (2.1)	1 (4.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	1 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
膀胱炎	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
鼻咽頭炎	0 (0)	1 (4.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
[臨床検査]	4 (8.3)	1 (4.2)	1 (1.7)	2 (6.7)	0 (0)	5 (3.4)	3 (5.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
血中ビリルビン増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	0 (0)	0 (0)	1 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
血中コレステロール減少	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
尿中血陽性	0 (0)	1 (4.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
尿中蛋白陽性	2 (4.2)	0 (0)	1 (1.7)	1 (3.3)	0 (0)	3 (2.0)	1 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
[生殖系および乳房障害]	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
月経困難症	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		

事象名：MedDRA/J Ver 15.0

因果関係の判定基準：因果関係は、「なし」、「あり」、「不明」の3段階で評価され、「あり」、「不明」と判定された場合に因果関係が否定できない事象として集計した。

表 2.5-27 器官別、症状別有害事象発現率（M01試験、M03試験、M04試験及び統合解析）（続き）

[器官別大分類 (SOC)] 症状(PT)	因果関係を問わない						因果関係が否定できない									
	M01		M03		M04		合計		M01		M03		M04		合計	
	M519101 例数 (%)	プラセボ 例数 (%)	M519101 例数 (%)	プラセボ 例数 (%)	M519101 例数 (%)	M519101 例数 (%)	プラセボ 例数 (%)	M519101 例数 (%)	プラセボ 例数 (%)	M519101 例数 (%)	プラセボ 例数 (%)	M519101 例数 (%)	プラセボ 例数 (%)	M519101 例数 (%)	プラセボ 例数 (%)	
安全性解析対象集団	48	24	58	30	42	148	54	48	24	58	30	42	148	54		
有害事象発現例	47 (97.9)	24 (100)	58 (100)	30 (100)	39 (92.9)	144 (97.3)	54 (100)	0 (0)	0 (0)	4 (6.9)	1 (3.3)	1 (2.4)	5 (3.4)	1 (1.9)		
[皮膚および皮下組織障害]	47 (97.9)	24 (100)	21 (36.2)	13 (43.3)	1 (2.4)	69 (46.6)	37 (68.5)	0 (0)	0 (0)	1 (1.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)		
水疱	0 (0)	0 (0)	1 (1.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
血性水疱	0 (0)	0 (0)	1 (1.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
発汗障害	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
斑状出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
紅斑	35 (72.9)	15 (62.5)	10 (17.2)	8 (26.7)	0 (0)	45 (30.4)	23 (42.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
皮下出血	1 (2.1)	1 (4.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	1 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
そう痒症	0 (0)	0 (0)	1 (1.7)	1 (3.3)	0 (0)	1 (0.7)	1 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
皮膚変色	40 (83.3)	22 (91.7)	14 (24.1)	12 (40.0)	0 (0)	54 (36.5)	34 (63.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
皮膚びらん	0 (0)	2 (8.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
顔面腫脹	5 (10.4)	4 (16.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (3.4)	4 (7.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
蕁麻疹	0 (0)	0 (0)	1 (1.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)		
皮膚腫脹	0 (0)	0 (0)	1 (1.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		

事象名：MedDRA/J Ver 15.0

因果関係の判定基準：因果関係は、「なし」、「あり」、「不明」の3段階で評価され、「あり」、「不明」と判定された場合に因果関係が否定できない事象として集計した。

2.5.5.2.3 死亡、その他の重篤な有害事象、その他の重要な有害事象

すべての試験で死亡例、その他の重篤な有害事象は認められなかった。その他の重要な有害事象を「規定時間まで貼付せず途中で治験薬を除去せざるを得なかった有害事象」と定義したが、すべての試験で認められなかった。

2.5.5.2.4 比較的良好に見られる重篤でない有害事象

M01試験、M03試験及びM04試験を統合した器官別・症状別有害事象発現率を表 2.5-27に示した。

統合解析のM519101において、2%以上に認められた因果関係を問わない有害事象は、適用部位紅斑が45.3% (67/148例)、適用部位変色が41.2% (61/148例)、皮膚変色が36.5% (54/148例)、紅斑が30.4% (45/148例)、適用部位血腫が14.9% (22/148例)、適用部位腫脹、顔面腫脹がそれぞれ3.4% (5/148例)、尿中蛋白陽性が2.0% (3/148例) であった。因果関係が否定できない有害事象のうち2%以上のものは適用部位紅斑2.7% (4/148例) のみであり、重症度はすべて軽度であった。また、年齢や疾患により因果関係が否定できない有害事象の発現率や発現内容が大きく異なることはなかった。

M02試験において、2%以上に認められた因果関係を問わない有害事象は、適用部位そう痒感が8.3% (1/12例) であった。因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

2.5.5.2.5 臨床検査値

臨床検査値の評価はM01試験、M02試験及びM03試験において試験ごとに行った。なお、M04試験では、臨床検査は実施しなかった。各試験の臨床検査値の測定結果及び散布図を添付資料 (M5.3.7-1、M5.3.7-2及びM5.3.7-3参照) に示した。

M01試験では、臨床検査値の異常変動は、M519101群では尿中蛋白陽性が4.2% (2/48例)、血中コレステロール減少、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が各2.1% (1/48例) であった。M519101プラセボ群では尿中血陽性が4.2% (1/24例) であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

M02試験では、臨床検査値の異常変動はなかった。

M03試験では、臨床検査値の異常変動は、M519101群では尿中蛋白陽性が1.7% (1/58例) であった。M519101プラセボ群では尿中蛋白陽性、血中ビリルビン増加がそれぞれ3.3% (1/30例) であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

また、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査について、前後値の要約統計量を算出した結果、いずれの検査項目においても、臨床上問題となるような変動はなかった。

以上の結果から、本剤を皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和を目的に1~6枚貼付した際、臨床上問題となる臨床検査値への影響はないと考えた。

2.5.5.2.6 バイタルサイン

バイタルサインの評価は、M02試験、M03試験及びM04試験において試験ごとに行った。なお、M01試験では、バイタルサインを測定しなかった。各試験のバイタルサインの測定結果及び前後プロットを添付資料 (M5.3.7-2、M5.3.7-3及びM5.3.7-4参照) に示した。

M02試験では、バイタルサインの異常は認められなかった。血圧、脈拍数及び体温について治験薬貼付前と治験薬貼付24時間後を比較した結果、いずれの検査項目においても、臨床上問題と

なるような変化はなかった。

M03試験では、バイタルサインの異常は認められなかった。血圧、脈拍数、体温及び呼吸数について、治験薬貼付前と治験薬除去時、治験薬除去後2時間、事後検査日を比較した結果、いずれの検査項目においても、臨床上問題となるような変化はなかった。

M04試験では、バイタルサインの異常は認められなかった。血圧、脈拍数、体温及び呼吸数について、治験薬貼付前と治験薬除去時、事後検査日を比較した結果、いずれの検査項目においても、臨床上問題となるような変化はなかった。

以上の結果から、本剤を皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和を目的に1~6枚貼付した際、臨床上問題となるバイタルサインへの影響はないと考えた。

2.5.5.2.7 血清中リドカイン濃度

M519101を、色素性皮膚病変又は血管腫を有する患者の顔面、体幹・四肢に1~6枚貼付（低年齢患者には年齢に応じて貼付上限を設定）したときの血清中リドカイン濃度は、傾眠等の全身性の症状が発現するとされている濃度（1000 ng/mL²³）に比して低い濃度を示した（「2.5.3 臨床薬理に関する概括評価」参照）。

2.5.5.3 本邦における使用実績

2.5.5.3.1 市販後情報

1994年10月に「静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」を効能効果として製造承認を取得後、使用成績調査を実施して2001年12月に再審査結果が公示された。2012年6月には「伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和」を効能効果として製造販売承認を取得後、現在、小児を対象とした特定使用成績調査を計画中である。したがって、本項には「静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」に関する使用成績調査及び副作用自発報告症例について述べる。

(1) 使用成績調査

1994年12月から1998年3月に実施した連続調査方式による使用成績調査の結果を以下に示した。麻酔科領域を中心とした患者3404例と血液透析患者2559例の調査票を回収した。使用成績調査での小児/小児以外の副作用発現率を表 2.5-28に示した。

累計の副作用発現率は、2.17% (129/5942例)であった。内訳は、適用部位紅斑が1.62% (96/5942例)、適用部位そう痒感が0.56% (33/5942例)、接触性皮膚炎が0.17% (10/5942例)、適用部位変色が0.07% (4/5942例)、適用部位皮膚炎が0.05% (3/5942例)などが認められた。

年齢別の副作用発現症例率は、14歳以下では1.08% (2/185例)、15歳以上（65歳以上含む）では2.21% (127/5757例)であり、大きな差は認められなかった。小児で認められた副作用は適用部位紅斑及び適用部位そう痒感がそれぞれ0.54% (1/185例)であり、いずれも軽症であった。

また、重篤な副作用・感染症の報告はなかった。

表 2.5-28 小児/小児以外の副作用発現率（使用成績調査）

器官別大分類 (SOC) 症状 (PT)	使用成績調査 の累計	MedDRA Ver.14.0	
		14歳以下	15歳以上 (65歳以上含む)
調査症例数	5942	185	5757
副作用発現例数(%)	129 (2.17)	2 (1.08)	127 (2.21)
一般・全身障害および投与部位の状態	122 (2.05)	2 (1.08)	120 (2.08)
適用部位紅斑	96 (1.62)	1 (0.54)	95 (1.65)
適用部位そう痒感	33 (0.56)	1 (0.54)	32 (0.56)
適用部位変色	4 (0.07)	0	4 (0.07)
適用部位湿疹	2 (0.03)	0	2 (0.03)
適用部位刺激感	1 (0.02)	0	1 (0.02)
適用部位皮膚炎	3 (0.05)	0	3 (0.05)
適用部位腫脹	1 (0.02)	0	1 (0.02)
適用部位発疹	1 (0.02)	0	1 (0.02)
圧迫感	1 (0.02)	0	1 (0.02)
皮膚および皮下組織障害	10 (0.17)	0	10 (0.17)
接触性皮膚炎	10 (0.17)	0	10 (0.17)
神経系障害	1 (0.02)	0	1 (0.02)
感覚鈍麻	1 (0.02)	0	1 (0.02)

(2) 副作用自発報告

本剤市販後となる1994年10月5日から2012年3月31日までに収集された副作用自発報告は、101例140件であった。その内、重篤な副作用は8例10件であった。副作用自発報告をM2.7.4 表2.7.4-19に、重篤な副作用発現症例の詳細情報をM2.7.4 表2.7.4-20に示した。

重篤な副作用は、15歳以上では接触性皮膚炎、ショック、不整脈及び皮膚潰瘍・投薬過誤が各1例、14歳以下では、ショックが2例、心肺停止及び痙攣・意識変容状態が各1例であった。

死亡例は不整脈の1例で、原疾患（てんかん）のために本剤を数年間過量投与（125枚/日）し、原疾患に起因すると考えられる痙攣発作、引き続き不整脈を生じ、その後も痙攣発作を繰り返し、最終的に死に至った。ただし、当該症例では7年間以上常時高用量が投与されていたものの不整脈は認められておらず、当該事象の発現には、直前に認められた食中毒と推察される頻回な嘔吐による脱水症状がトリガーとなった可能性が考えられた。7例は処置後に回復あるいは軽快した。

重篤でない副作用は130件であり、発生件数の多い事象は適用部位紅斑が29件、適用部位そう痒感が14件、適用部位皮膚炎が9件、色素沈着障害が8件、接触性皮膚炎が7件及び適用部位皮膚剥脱が6件であった。

2.5.5.3.2 文献報告

本剤の安全性を検討した文献の概略を表 2.5-29に示した。1歳未満の小児への使用時の報告では、副作用は同日に消退した発赤及び搔痒感のみ発現したこと、貼付部位に擦過傷があった1例を除く症例では、血清中リドカイン濃度はいずれも傾眠等の全身性の症状が発現するとされる1000 ng/mL²³⁾未満であったことから、1歳未満の小児に対する使用は許容できると考えた。

表 2.5-29 リドカインテープ使用時の安全性（文献報告抜粋）

	対象	年齢	例数	貼付枚数	貼付時間	安全性
文献 ³⁸⁾	静脈穿刺時	3ヵ月~15歳	135例	1枚	30、60、120分	副作用発現率：4.4%(30分群)~8.9%(120分群) 内訳：発赤、掻痒感、いずれも軽症であり、同日に消失した。
	心臓手術予定患者	24日~10歳	25例	1枚	120分	リドカインテープ剥離後30分（前後）及び120分後の血清中リドカイン濃度を測定した。 リドカイン血中濃度は、最小値が0.1 µg/mL未満であり、最高値が0.8 µg/mLであった。 その他、副作用を認めなかった。
文献 ³⁷⁾	予防接種時	6ヵ月~29ヵ月	11例	1枚	114.1±23.3分	発赤が1例（2件）に認められたが、同日に消退した。その他の副作用は一切認められなかった。
文献 ³⁹⁾	外科的処置時	36±24日	36例	1枚又は2枚	64.9±28.9分	ペンレステープ18mg剥離直後に血清中リドカイン濃度を測定した12例（830 gの超未熟児を含む）での測定値はすべて測定限界未満であり、合併症を認めなかった。
文献 ⁴⁰⁾	静脈穿刺時	3~9歳（プラセボ例含む）	25例	1枚	60分	25例中、18例に対して血清中リドカイン濃度を測定したところ、11例が測定感度以下（0.1 µg/mL）、4例が0.2 µg/mL、2例が0.4 µg/mL、1例が1.6 µg/mL（貼付部位に擦過傷あり）であった。 25例で合併症を認めなかった。

2.5.5.4 海外の情報

海外において本剤は開発及び市販されていない。

2.5.5.5 安全性の概括評価の結論

色素性皮膚病変又は血管腫を有する患者を対象としたすべての試験で死亡例、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象はなかった。適用部位変色、皮膚変色、紅斑、適用部位紅斑等の局所での有害事象が高頻度で認められたが、通常、レーザー照射直後の照射部位には、表面白色化（IWP）、紫斑、紅斑、腫脹が発現することから、ほとんどの有害事象がレーザー照射に起因したものと判定された。M01試験、M03試験及びM04試験における因果関係の否定できない有害事象は、適用部位紅斑が2.7%（4/148例）及び蕁麻疹が0.7%（1/148例）であり、重症度はすべて軽度であった。また、血清中リドカイン濃度は、傾眠等の全身性の症状が発現する濃度ではなかった（「2.5.3 臨床薬理に関する概括評価」参照）。

以上の結果から、本開発で認められた有害事象は、使用成績調査や副作用自発報告で得られているプロファイルと異なるものではなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

本効能における本剤のベネフィットとリスクは以下のとおりである。

2.5.6.1 本剤のベネフィット

- (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) 本剤は小児を含むレーザー治療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、全身性の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一方、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。

2.5.6.2 本剤のリスク

本開発では、すべての試験で重篤な有害事象は認められず、因果関係が否定できない有害事象も軽度のものであった。したがって、本剤の安全性は高く、リスクは低いと考えられる。

一方、本剤の有効成分であるリドカインの薬物特性に基づく安全性情報及び1歳未満の患者への使用経験がないことについては、リスクと捉え、添付文書等で注意喚起すべき事項を以下に示した。

色素性皮膚病変や血管腫は、出生時より存在し、乳児期にレーザー治療が必要な場合もある。1歳未満の患者を含む本剤貼付時の文献報告では安全性に問題は認められていないことから^{37),38),39)}、年齢にかかわらず安全性は許容できると考えた。しかし、本開発では、試験デザイン、有効性評価及び被験者の倫理面や採血の負担等を考慮し、M01試験、M02試験及びM03試験では15歳以上、

M04試験では1歳以上を対象としたため、1歳未満の患者に対する有効性及び安全性データを取得していないため、添付文書の「小児への投与」の項に1歳未満の患者に対する注意喚起を行うこととした。

また、既に添付文書にて注意喚起を行っているが、リドカイン製剤には、重大な副作用としてショック・アナフィラキシー様症状があることが知られている。本剤の製造販売後の副作用自発報告では、ショックが数件認められており（「2.7.4.6 市販後データ」参照）、治験でも軽度の蕁麻疹が0.7%（1/148例）発現し、過敏症を疑わせる症例が認められた（表 2.5-27参照）。本開発においてショック・アナフィラキシーは認められなかったものの、ショック・アナフィラキシーの発現は、投与量に依存するものではないこと、及び発現時には症状の重篤性が高いため引き続き十分注意喚起する必要がある。

2.5.6.3 総合的なベネフィット及びリスク

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。安全性については、臨床試験を通じて認められた因果関係が否定できない有害事象は、軽度の適用部位紅斑及び蕁麻疹のみであり、その他、臨床上問題となる事象は認められなかった。また、本剤貼付時の血清中リドカイン濃度は、傾眠等の全身性の症状が発現する濃度より明らかに低かった。以上のことから、1歳以上の患者に対する医療現場でのニーズを満たす用量での安全性が確認された。一方、リドカインに起因する過敏症やショック・アナフィラキシーのリスクは否定できないため、医師の管理下で使用する旨の適正使用に対する注意喚起が引き続き必要と考える。なお、過量投与による傾眠等の全身性の症状発現のリスクについては、本剤はテープ剤であることから病態に応じて必要最小限の用量に調節できること、また、全身性の症状発現時には本剤を剥離することで継続曝露が避けられることからリスクを低減できると考える。

以上より、本剤は医師の管理下で適切な用法・用量で用いられることにより、皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和効果を示し、且つ、安全性に問題はないと考え、ベネフィットがリスクを上回ると判断した。

本剤は、既に医療現場で使用されてきた実態があるが、本開発により有効性及び安全性に関するデータが得られ、推奨用法・用量の適切性が確認された。皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和

に関する本邦での選択肢を勘案すると、本剤における効能追加により、成人のみならず特に小児に対して安全に使用できる新たな治療の選択肢となることが期待される。

2.5.7 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? 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(9): 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. 中山書店. 2002; 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. 中山書店. 2002; 14-22.
- 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.
- 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 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.
- 24) Mather LE, Cousins MJ. Local anaesthetics and their current clinical use. *Drugs* 1979; 18(3): 185-205.
- 25) 厚生労働省 平成22年度乳幼児身体発育調査
- 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
- 27) 横田敏勝. 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.
- 28) 加藤実. VAS, PRS, VRS, VDS. ペインクリニシヤン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.

- 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.
- 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ー治療の検討. 日レ医誌 2010; 31(2): 110-114.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 41)Robert J Feldman, Howard I Maibach. Regional Variation in Percutaneous Penetration of ¹⁴C Cortisol in Man. The Journal of Investigative Dermatology 1967; 48(2): 181-183.
- 42)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.
- 43)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 Different Age Groups. Lasers in Surgery and Medicine 2003; 32: 391-395.
- 44)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.
- 45)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.