

再審査報告書

平成 30 年 7 月 4 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ペンレステープ 18 mg*												
有 効 成 分 名	リドカイン												
申 請 者 名	日東電工株式会社**												
承 認 の 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												
承 認 の 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 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>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> </tbody> </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
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												
承 認 年 月 日	1. 平成 6 年 10 月 5 日 2. 平成 24 年 6 月 22 日 3. 平成 25 年 6 月 14 日												
再 審 査 期 間	1. 4 年（平成 6 年 10 月 5 日～平成 10 年 10 月 4 日） 2. 4 年（平成 24 年 6 月 22 日～平成 28 年 6 月 21 日） 3. 4 年（平成 25 年 6 月 14 日～平成 29 年 6 月 13 日）												
承 認 条 件	なし												
備 考	* ; 「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日付け医薬発第 935 号）に基づき、平成 20 年 4 月 3 日に販売名が「ペンレス」から「ペンレステープ 18mg」に変更された。 ** ; 平成 19 年 1 月 15 日付けでワイス（株）から日東電工（株）に承継された。 *** ; 1. の効能・効果は、平成 13 年 12 月 10 日再審査結果通知済みである。												

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ペンレステープ 18mg（以下、「本剤」）において、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和に対する小児特定使用成績調査	
目的	伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和に対して本剤を使用した小児患者での日常診療下における本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集し、安全性及び有効性に影響を与えと考えられる要因を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和を目的に本剤を使用した、14 歳以下の小児患者（ただし、過去に伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和を目的に本剤を使用した経験のある患者は除外する。）
実施期間	平成 25 年 1 月から平成 26 年 6 月まで
目標症例数	500 例（このうち、4 歳未満の症例は 100 例以上）
観察期間	標準的な観察期間は本剤貼付開始から 7 日間以上とする。ただし、有効性の判定は摘除時に実施する。なお、初回摘除後来院していない患者に対しては、可能な限り、電話にて安全性を確認する。また、摘除に関しては 3 回までの情報を収集する。
実施施設数	86 施設
収集症例数	593 例
安全性解析対象症例数	500 例（4 歳未満：204 例、4 歳以上 15 歳未満：296 例）
有効性解析対象症例数	554 例（4 歳未満：220 例、4 歳以上 15 歳未満：334 例）
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 特定使用成績調査

特定使用成績調査における副作用発現状況を表 2 に示す。承認時までの臨床試験の副作用発現割合 3.3%（2/61 例）と比較して高くなく、発現した副作用の種類は同様であった。なお、6 例に認められた副作用はいずれも非重篤であった。

表 2 特定使用成績調査における副作用発現状況

項目	小児に対する特定使用成績調査
調査症例数	500
副作用発現症例数	6
副作用発現件数	6
副作用発現割合	1.2%
副作用の種類	副作用発現割合（%）
皮膚および皮下組織障害	2（0.4）

接触性皮膚炎	2 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (0.8)
適用部位紅斑	4 (0.8)

年齢区分別では4歳未満（204例）の4例に4件、4歳以上15歳未満（296例）の2例に2件の副作用が発現したが、有意差は認められなかった。また、貼付部位別（顔面、頭部ほか）、貼付時間別（45分未満、45分以上75分未満ほか）及び使用枚数別（1枚、2枚、3枚以上）においても影響はみられなかった。

以上より、安全性について、特に問題と考えられる傾向等は認められなかった。

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）へ報告を行った副作用は2例4件（未知¹⁾・重篤1例1件、既知²⁾・重篤2例3件）であった。感染症報告はなかった。報告した既知・重篤な副作用はアナフィラキシーショック、そう痒症及び適用部位紅斑（2例3件）であった。また、未知の副作用は接触性皮膚炎（文献報告）であったが、全身に皮疹が拡大した接触皮膚炎症候群であったことから、未知の副作用とした。

再審査期間中に収集したすべての副作用のうち、未知の副作用は8例に12件認められ、表3のとおりであった。全身に皮疹が拡大する接触性皮膚炎については、併用薬の影響も考えられる症例であったことから、現時点では使用上の注意の改訂は行わず、今後も同様の情報の収集に努め、適切に評価を行うとともに、必要に応じて使用上の注意の改訂も含め検討を行うこととした。

表3 「使用上の注意」から予測できない副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	8	12	1	1	7	11
神経系障害	3	3	0	0	3	3
傾眠	1	1	0	0	1	1
頭痛	2	2	0	0	2	2
眼障害	2	2	0	0	2	2
眼充血	1	1	0	0	1	1
眼瞼そう痒感	1	1	0	0	1	1
皮膚および皮下組織障害	3	4	1	1	2	3
そう痒症*	1	1	0	0	1	1
接触性皮膚炎	1	1	1	1	0	0
脱毛症	1	1	0	0	1	1
発疹*	1	1	0	0	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2	0	0	2	2
適用部位蒼白	1	1	0	0	1	1
発熱	1	1	0	0	1	1
臨床検査	1	1	0	0	1	1
白血球数増加	1	1	0	0	1	1

MedDRA/J version (19.0)

※そう痒症及び発疹については、同一症例で発症した事象であり、貼付部位から離れた箇所が発症したことから未知の副作用とした。

以上より、再審査期間中に収集された副作用については、発現件数も少なく、現状において

- 1) 「使用上の注意」から予測できない副作用
- 2) 「使用上の注意」から予測できる副作用

は特に使用上の注意の改訂等の措置は必要ないと考えられた。今後も同様の副作用発現に注意を払い、必要に応じて安全対策を講じていきたいと考える。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 特定使用成績調査

本調査の対象が4歳未満の小児を含むものであることから、患者のコミュニケーション能力の観点より、医師評価による「摘除時の痛みの程度」³⁾を用いて評価を行った。摘除回数別に見た場合、摘除1回目、摘除2回目、摘除3回目では「摘除に対する身体的反応がない」の割合がそれぞれ53.9%、61.5%、70.5%と、やや増加している傾向があり、治療に対する慣れのバイアスがかかっている可能性があると考えられたので、有効性について適切に評価を行うため、摘除1回目のみの結果を用いて評価を行った。評価結果は表4のとおりであった。「摘除に対する身体的反応がない」と「摘除に対する身体的反応がわずかにある」で91.0%を占めていたことから、本剤が伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和に対し、有効であることが確認できた。

以上より、有効性について、特に問題と考えられる傾向等は認められなかった。

表4 摘除時（1回目）の痛みの程度

調査件数 (のべ件数)	摘除時の痛みの程度（のべ評価）（%）			
	摘除に対する 身体的反応がない	摘除に対する 身体的反応が わずかにある	摘除に対する 身体的反応がある	判定不能
1,015 件	547 件 (53.9%)	377 件 (37.1%)	86 件 (8.5%)	5 件 (0.5%)

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中に、国内において緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の措置は実施していない。機構に報告した外国の措置報告は1件、研究報告は1件あった。措置報告及び研究報告の概要は表5に示すとおりである。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

以上より、現時点において添付文書改訂等の新たな安全確保措置の必要はないと考えている。今後も引き続き同様の情報の収集に努めていくこととした。

3) 担当医師は貼付部位ごとの伝染性軟属腫摘除時における本剤の疼痛緩和効果について、観察された患者の態度、動作（痛みに対する身体的反応）が、下表に示すどの内容に該当するかを3段階評価で判定した。なお、摘除による恐怖心等による身体的反応は除いて判定を行った。また、貼付が不完全であった場合は判定不能とした。

医師評価	判定基準
1	摘除に対する身体的反応がない
2	摘除に対する身体的反応がわずかにある (わずかに顔をゆがめる、わずかに反射的な動作がある)
3	摘除に対する身体的反応がある (顔をゆがめる、反射的な動作がある)
4	判定不能

表 5 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	経口リドカインビスカス溶液を乳児や幼児が過量摂取したことにより、入院、又は死亡に至る例があったことから、FDA（米国食品医薬品局）は経口リドカインビスカス 2% 溶液を乳児や小児の生歯痛に使用しないように警告し、この情報を新たに添付文書の枠組み警告として記載することを求めた。（平成 26 年 8 月）
研究報告	中国において、リドカインテープの静脈留置針穿刺時の疼痛緩和作用に関する多施設無作為化二重盲検臨床試験として実施された結果のドラフト版（平成 28 年 6 月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上