

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 18mg*	
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。	
	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）。

(別紙)

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 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和に対する使用成績調査																					
目的	皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和に対して本剤を使用した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	皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和を目的に本剤を使用した患者（ただし、過去に皮膚レーザー照射療法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 26 年 1 月から平成 28 年 12 月まで																				
目標症例数	300 例（このうち、小児患者（15 歳未満） 200 例） 各年齢区分における最大貼付枚数を使用した症例として、少なくとも以下の症例数を含めて収集する。 <table><tr><th>年齢</th><th>貼付枚数</th><th>症例数</th></tr><tr><td>3歳以下</td><td>2枚</td><td>10例</td></tr><tr><td>4歳～5歳</td><td>3枚</td><td>10例</td></tr><tr><td>6歳～7歳</td><td>4枚</td><td>10例</td></tr><tr><td>8歳～9歳</td><td>5枚</td><td>10例</td></tr><tr><td>10歳以上</td><td>6枚</td><td>10例</td></tr></table>			年齢	貼付枚数	症例数	3歳以下	2枚	10例	4歳～5歳	3枚	10例	6歳～7歳	4枚	10例	8歳～9歳	5枚	10例	10歳以上	6枚	10例
年齢	貼付枚数	症例数																			
3歳以下	2枚	10例																			
4歳～5歳	3枚	10例																			
6歳～7歳	4枚	10例																			
8歳～9歳	5枚	10例																			
10歳以上	6枚	10例																			
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、有効性の判定はレーザー照射時に実施する。なお、本剤貼付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。																				
実施施設数	23 施設																				
収集症例数	304 例																				
安全性解析対象症例数	280 例（15 歳未満：188 例、15 歳以上：92 例）																				
有効性解析対象症例数	299 例（15 歳未満：197 例、15 歳以上：102 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 使用成績調査

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 3.4%（5/148 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、4 例に認められた副作用はいずれも非重篤であり、4 例のうち 2 例は小児であり、いずれも適用部位紅斑（非重篤）であった。

表 2 使用成績調査における副作用発現状況

項目	使用成績調査
調査症例数	280
副作用発現症例数	4
副作用発現件数	5
副作用発現割合	1.4%
副作用の種類	副作用発現割合 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (1.4)
適用部位紅斑	4 (1.4)
適用部位疼痛	1 (0.4)

副作用が発現した 4 例の本剤貼付部位は、「顔面」(2 例)、「体幹部 (前面)」(1 例)、「上肢」(1 例)であり、特定の貼付部位に副作用が発現する傾向はみられなかった。また、小児の貼付部位は、「体幹部 (前面)」(1 例)と「顔面」(1 例)であり、貼付部位が異なっており、小児における貼付部位の影響は確認されなかった。副作用の発現例数が少ないことを勘案すると、レーザー照射部位別の安全性について、特に問題はないと考えられる。また、副作用発現割合については、年齢区分別、貼付部位別 (顔面、上肢ほか)、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 枚ほか) において差は認められなかった。

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」) に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、そう痒症、適用部位紅斑、ショックで、いずれも軽快・回復した。未知・重篤な副作用は接触皮膚炎 (文献報告) で、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。接触皮膚炎の転帰は軽快だった。

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 7 例に 11 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	7	11	1	1	6	10
神経系障害	2	2	0	0	2	2
傾眠	1	1	0	0	1	1
頭痛	1	1	0	0	1	1
眼障害	2	2	0	0	2	2
眼充血	1	1	0	0	1	1
眼瞼そう痒症	1	1	0	0	1	1
皮膚および皮下組織障害	2	3	1	1	1	2
そう痒症※	1	1	0	0	1	1
発疹※	1	1	0	0	1	1
接触皮膚炎	1	1	1	1	0	0

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

一般・全身障害および投与部位の状態	3	3	0	0	3	3
適用部位蒼白	1	1	0	0	1	1
適用部位疼痛	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 (20.0)

※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 使用成績調査

本調査には乳幼児が含まれることから、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「皮膚レーザー照射時の痛みの程度」³⁾を用いて判定を行った。また、本剤はテープ剤の処置薬であり、その有効性については貼付時に確認できることから、本調査においては、安全性解析対象症例と独立した形で有効性解析対象症例を設定した。有効性評価は、「皮膚レーザー照射に対する身体的反応がない」、「皮膚レーザー照射に対する身体的反応がわずかにある」、「皮膚レーザー照射に対する身体的反応がある」の3段階で判定し、「皮膚レーザー照射に対する身体的反応がない」及び「皮膚レーザー照射に対する身体的反応がわずかにある」と判断された構成割合を有効割合(%)とし、本剤の有効性評価の指標とした。

本調査の有効性評価結果は表4のとおりで、299例の有効割合は80.6%(241/299例)であった。

表4 医師評価（皮膚レーザー照射時の痛みの程度）

調査症例数	皮膚レーザー照射時の痛みの程度 (%)			
	皮膚レーザー照射に対する身体的反応がない	皮膚レーザー照射に対する身体的反応がわずかにある	皮膚レーザー照射に対する身体的反応がある	判定不能
299 例	93 例 (31.1%)	148 例 (49.5%)	53 例 (17.7%)	5 例 (1.7%)

本剤貼付部位別の有効割合は、「顔面」84.7%、「顔面を除く頭部」0%、「頸部」90.9%、「体幹部

3) 担当医師は皮膚レーザー照射療法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、皮膚レーザー照射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等は判定不能とした。

医師評価	判定基準
1	皮膚レーザー照射に対する身体的反応がない
2	皮膚レーザー照射に対する身体的反応がわずかにある (わずかに顔をゆがめる、わずかに反射的な動作がある)
3	皮膚レーザー照射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

（前面）」76.9%、「体幹部（後面）」83.3%、「上肢」75.5%、「下肢」80.0%であった。「体幹部（前面）」と「上肢」で若干低い値を示していたが、いずれも約75%の有効割合であり、他の部位と比べて特に低くはなかった。「顔面を除く頭部」は例数が1例のみで、「皮膚レーザー照射に対する身体的反応がある」に該当したため有効割合は0%となった。また、小児の症例のみを抽出して検討した結果、全症例における結果よりは、やや有効割合が低くなる傾向がみられたものの大きな差はみられなかった。小児を含め、本剤貼付部位別の有効性については特に問題となるものはなかった。

レーザー照射に要した時間と治療時間を通じた有効性を確認した結果、皮膚レーザー照射時間5分未満が150例、有効割合79.3%、5分以上15分未満が129例、有効割合81.4%であり、15分未満での処置が大半を占めていた。また、皮膚レーザー照射時間の長いものでも30分であり、全体的に皮膚レーザーの照射時間は短いことが確認された。治療の実態として皮膚レーザーの照射時間は短く、そのためレーザー照射中に本剤の効果が消失する可能性は低いと考えられた。

小児197例の有効割合は、「3歳以下」で72.5%と最も低く、「10歳～14歳」で86.4%と最も高い値を示した。小児では年齢が低くなるにつれて有効割合が低くなる傾向が認められたが、これは本調査において乳幼児が多く含まれており、乳幼児については有効性の医師判定が難しいことが1つの原因と考えられた。高齢者13例の有効割合は、「皮膚レーザー照射に対する身体的反応がない」8例、「皮膚レーザー照射に対する身体的反応がわずかにある」5例であり、例数は少ないものの有効割合は100%であった。妊産婦（授乳あり）1例は、「皮膚レーザー照射に対する身体的反応がわずかにある」であった。

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。

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5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。

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	① 中国において実施された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（平成28年6月） ② エムラクリーム（リドカイン・プロピトカイン配合）を使用した小児又は大人の集団において、メトヘモグロビン血症などの全身毒性のリスクを評価した研究論文（平成28年12月） ③ 小児気道の局所的なリグノカイン（リドカイン）の使用に関する総論（平成29年2月） ④ リドカインを含む局所麻酔薬関連の薬物有害反応について、Medlineなどの複

	数の電子データベースから抽出された論文を分析し、臨床応用における局所麻酔薬の安全性プロファイルの特徴を調査した研究論文（平成 29 年 4 月） ⑤ リドカインを含む局所麻酔の疼痛ポンプを介した術後注入により発現する、肩甲上腕関節の軟骨融解の原因を示した公表エビデンスについて、調査した研究論文（平成 29 年 4 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