

(別添様式 1-1)

## 未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

## 1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本ペインクリニック学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; )	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	リドカイン (ゲル 10%)
	販売名	
	会社名	
	国内関連学会	(選定理由)
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	帯状疱疹後神経痛に伴う疼痛の緩和
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	1日3回疼痛箇所に適量を塗布する。症状に応じて適宜増減する。
	備考	(特記事項等) ● 国内での状況 国内ではプレガバリンが帯状疱疹後神経痛を含む神経障害性疼痛等、ミロガバリンが末梢性神経障害性疼痛の適応で承認されているが、「帯状疱疹後神経痛に伴う疼痛の緩和」を目的としたリドカイン外用剤は市販化されていない。一方で、国内ではリドカインゲル等 (以下、クリーム及び軟膏を含む) は、帯状疱疹後神経痛の疼痛緩和と QOL 向上のため、かつ全身性の副作用や薬物相互作用がなく、皮膚症状も少ないことから、病院薬剤部で院内製剤として幅広く調剤され、多くの患者に使用されているという実態がある。しかし、院内製剤の使用は有効性、安全性、経済性、品質管理、副作用救済、使用期限などに関して多くの課題

		<p>を抱えている<sup>1)</sup>。院内製剤は、医療機関の自己責任で調製されるものであるが、適正管理のための自主基準が日本病院薬剤師会の指針により設けられている。リドカインゲル等は治療を目的とする製剤であるためクラスIに分類され、クラスIの製剤は、倫理性に関する院内審査と患者の同意を得て使用され、患者に費用請求を行わないことが原則とされる<sup>2)</sup>。</p> <p>これらの問題から、最近では院内製剤を調剤できない病院もあり、転院等で継続使用が困難となることも問題とされている。</p> <p>このような背景もあり、平成26年の日本病院薬剤師会による社会が必要とする薬剤の市販化要望の調査ではリドカイン外用剤の市販化を望む医療機関が多いことが報告されている<sup>1)</sup>。</p> <p>● 海外での状況</p> <p>海外の神経障害性疼痛又は慢性疼痛に関する治療ガイドライン等によると、2000年代には、リドカイン外用剤（以下、リドカインプラスター、ゲル、クリーム及び軟膏を示す）は多くの臨床試験成績に基づき<sup>3)4)5)6)7)8)9)10)11)12)13)14)15)16)17)18)19)20)</sup>「帯状疱疹後神経痛に伴う疼痛の緩和」を含む限局性の神経障害性疼痛に対して第1選択薬として位置づけられていた<sup>21)22)23)24)25)</sup>。これら臨床試験成績の中にリドカインゲル等についても4試験が報告されている<sup>3)4)19)20)</sup>。その後、抗うつ薬や<math>\alpha 2\delta</math>リガンドであるプレガバリンのエビデンスが構築された後は、リドカイン外用剤の神経障害性疼痛に対する治療推奨レベルは低くなってきた<sup>26)27)28)</sup>。しかし、抗うつ薬及びプレガバリンは高齢者では中枢性の副作用が発現しやすいことが報告されていることから、「帯状疱疹後神経痛に伴う疼痛の緩和」に限定した場合は未だにリドカイン外用剤の治療推奨レベルは高く、いくつかのガイドライン<sup>29)30)31)</sup>やPeer-reviewed journalの総説等<sup>32)</sup>では、高齢者に対しては第1選択薬として推奨されている。現在、米国、欧州及び豪州ではリドカイン5%プラスターが帯状疱疹後神経痛に伴う疼痛の緩和の適応症で承認され、販売されている<sup>33)34)35)36)</sup>。また、海外ではリドカインのゲル又はクリーム等（5%又は10%）は調剤薬局で薬剤師が製剤化可能である<sup>27)37)</sup>。</p> <p>● なぜプラスターではなくゲル等か？</p> <p>国内の院内製剤を使用した臨床研究の結果<sup>38)</sup>では、リドカインクリームをラップ等で密封することにより、効果が増強・延長するが、発赤などの皮膚症状の発現が増加することが報告されている。このことから、湿度の高い日本で、患部の同一部位に長期間貼付する必要がある場合は皮膚障害が発現しやすく、治療を中止する患者が多いと考えられており<sup>39)</sup>、リドカインの貼付剤が市販化されない一つの理由である可能性が推</p>
--	--	---

		<p>察される。 このことから、ゲル等は短時間で乾燥するのですこ んで皮膚を刺激しなければ、かぶれにくい点で有利で あると考えられる<sup>40)</sup>。</p> <p>● 実施を必要と考える臨床試験 リドカインゲル等については承認申請を目的とした 治験データはないこと、日本の院内製剤の経験では、 含有するリドカイン濃度は多くが 10%であることか ら、承認申請のために、日本人帯状疱疹後神経痛患者 を対象に 10%の濃度のリドカインゲルを用いて安全 性と薬物動態を中心に検討する臨床試験を実施する 必要があると考える。</p> <p>以上のことから、日本ペインクリニック学会では帯状 疱疹後神経痛の高齢患者の治療に適したリドカイン ゲル等の市販化を早期に現実化するために本要望書 を提出することとした。</p> <p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)</p>																								
<p>希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対 象患者数、 推定方法 について も記載す る。)</p>	<p>約 10.6 万人 &lt;推定方法&gt; 診療情報データベースを用いた帯状疱疹の疫学等に関わる研究 (国際医 療福祉大学 池田俊也)<sup>41)</sup>から引用</p>																									
<p>国内の承 認内容 (適応外 薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する) リドカイン含有製剤の承認内容を以下に示した。</p> <table border="1" data-bbox="360 1464 1399 2056"> <thead> <tr> <th></th> <th>効能・効果</th> <th>用法・用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>スプレー8%<sup>42)</sup></td> <td>表面麻酔</td> <td>8~40 mg (1~5 回噴霧)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">テープ 18 mg<sup>43)</sup></td> <td>静脈留置針穿刺時の疼 痛緩和</td> <td>1 日 1 枚、静脈留置針穿刺予定部位 に約 30 分間貼付</td> </tr> <tr> <td>伝染性軟属腫摘除時の 疼痛緩和</td> <td>小児 1 回 2 枚まで、摘除予定部位に 約 1 時間貼付</td> </tr> <tr> <td>皮膚レーザー照射療法 時の疼痛緩和</td> <td>成人 1 回 6 枚まで、小児 1 回 3 歳以 下 2 枚、4~5 歳 3 枚、6~7 歳 4 枚、8~9 歳 5 枚、10 歳以上 6 枚まで、レーザ ー照射予定部位に約 1 時間貼付</td> </tr> <tr> <td>点眼液 4%<sup>44)</sup></td> <td>眼科領域における表面 麻酔</td> <td>点眼液：1~5 滴</td> </tr> <tr> <td>液 4%<sup>45)</sup></td> <td>耳鼻咽喉科領域及び泌 尿器科領域の表面麻酔</td> <td>80~200 mg (2~5 ml)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ゼリー 2%<sup>46)</sup></td> <td>尿管麻酔</td> <td>男子：200~300 mg (10~15 ml)、女子： 60~100 mg (3~5 ml)</td> </tr> <tr> <td>気管支挿管</td> <td>適量</td> </tr> </tbody> </table>			効能・効果	用法・用量	スプレー8% <sup>42)</sup>	表面麻酔	8~40 mg (1~5 回噴霧)	テープ 18 mg <sup>43)</sup>	静脈留置針穿刺時の疼 痛緩和	1 日 1 枚、静脈留置針穿刺予定部位 に約 30 分間貼付	伝染性軟属腫摘除時の 疼痛緩和	小児 1 回 2 枚まで、摘除予定部位に 約 1 時間貼付	皮膚レーザー照射療法 時の疼痛緩和	成人 1 回 6 枚まで、小児 1 回 3 歳以 下 2 枚、4~5 歳 3 枚、6~7 歳 4 枚、8~9 歳 5 枚、10 歳以上 6 枚まで、レーザ ー照射予定部位に約 1 時間貼付	点眼液 4% <sup>44)</sup>	眼科領域における表面 麻酔	点眼液：1~5 滴	液 4% <sup>45)</sup>	耳鼻咽喉科領域及び泌 尿器科領域の表面麻酔	80~200 mg (2~5 ml)	ゼリー 2% <sup>46)</sup>	尿管麻酔	男子：200~300 mg (10~15 ml)、女子： 60~100 mg (3~5 ml)	気管支挿管	適量
	効能・効果	用法・用量																								
スプレー8% <sup>42)</sup>	表面麻酔	8~40 mg (1~5 回噴霧)																								
テープ 18 mg <sup>43)</sup>	静脈留置針穿刺時の疼 痛緩和	1 日 1 枚、静脈留置針穿刺予定部位 に約 30 分間貼付																								
	伝染性軟属腫摘除時の 疼痛緩和	小児 1 回 2 枚まで、摘除予定部位に 約 1 時間貼付																								
	皮膚レーザー照射療法 時の疼痛緩和	成人 1 回 6 枚まで、小児 1 回 3 歳以 下 2 枚、4~5 歳 3 枚、6~7 歳 4 枚、8~9 歳 5 枚、10 歳以上 6 枚まで、レーザ ー照射予定部位に約 1 時間貼付																								
点眼液 4% <sup>44)</sup>	眼科領域における表面 麻酔	点眼液：1~5 滴																								
液 4% <sup>45)</sup>	耳鼻咽喉科領域及び泌 尿器科領域の表面麻酔	80~200 mg (2~5 ml)																								
ゼリー 2% <sup>46)</sup>	尿管麻酔	男子：200~300 mg (10~15 ml)、女子： 60~100 mg (3~5 ml)																								
	気管支挿管	適量																								

	クリーム（配合剤）2.5% <sup>47)</sup> 、パッチ <sup>48)</sup>	皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和 注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和	成人小児ともにレーザー照射予定部位又は注射針・静脈留置針穿刺予定部位に（クリーム）10 cm あたり 1 g、密封法（ODT）により 60 分間貼付（パッチ）60 分間貼付
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 （該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な 1 つにチェックする。）</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 （上記の基準に該当すると考えた根拠）</p> <p>帯状疱疹は水痘・帯状疱疹ウイルスの回帰感染により起こる疾患である。帯状疱疹は皮疹出現前の前駆期に続いて、皮疹があるときの急性帯状疱疹痛、そして皮疹の治癒後も残る帯状疱疹後神経痛まで全経過にわたって痛みを伴う<sup>49)</sup>。帯状疱疹後神経痛では 15%は痛みが 2 年以上続き、6%が 4 年後も続くと報告されている<sup>50)</sup>。特に高齢者、急性期の皮膚病変や痛みが重症の患者及び急性期に感覚異常があった患者は、帯状疱疹後神経痛に移行しやすい<sup>49)</sup>。帯状疱疹患者のうち、80 歳以上で 30%、60～65 歳で 20%が帯状疱疹後神経痛になる<sup>50)</sup>。帯状疱疹後神経痛は持続的な痛みと間欠的な痛みに分けることができる。持続的な痛みは焼けるような、疼くような痛みでズキンズキンと表現されることが多い。一方、間欠的な痛みは鋭い、走るような痛みを自覚し、電気が走ると表現される。一般に、帯状疱疹後神経痛の患者はこの 2 種類の痛みが混在する。また、皮膚の軽微な触刺激で疼痛が誘発されるアロディニアも認めることがある。痛みの程度は強く、日常生活（特に睡眠障害）を脅かすくらい激しいことが多い。また、疼痛部位の発汗が亢進するなどの自律神経症状を呈することもある<sup>51)</sup>。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる （上記の基準に該当すると考えた根拠）</p> <p>海外の神経障害性疼痛又は慢性疼痛に関するいくつかの最新の治療ガイドライン<sup>29)30)</sup>では、「帯状疱疹後神経痛に伴う疼痛」に対してリドカイン外用剤は、抗うつ薬やプレガバリンでは治療できない患者（特に高齢者）では第 1 選択薬として位置づけられている。日本でも帯状疱疹後神経痛治療に対して最も汎用されているプレガバリンは高齢者ではふらつき等の副作用が発現しやすいことが知られている<sup>52)</sup>。</p> <p>日本の慢性疼痛等の治療ガイドラインでも、海外での RCT をはじめとす</p>		

	<p>る臨床試験結果に基づいて、リドカイン外用剤が有効であり、全身性の副作用がないことが紹介されている<sup>53)54)</sup>。また、国内でも、既にリドカインゲル等が多くの病院薬剤部で院内製剤として以前から調剤されている（多くはリドカイン7%~10%）<sup>55)</sup>。更に、これら院内製剤を用いた臨床研究が実施され、その治療効果（疼痛緩和、QOL向上）及び良好な安全性など有用性が報告されている<sup>38)40)56)57)58)59)60)</sup>。また、平成26年の日本病院薬剤師会学術委員会での「医療現場に必要な薬剤の市販化に向けた調査・研究」でもリドカイン外用剤の市販化が要望される薬剤として取り上げられている<sup>1)</sup>。</p> <p>海外の帯状疱疹後神経痛患者へのリドカイン5%ゲル投与による血中濃度は600 ng/mlを超えないことが報告されている<sup>4)</sup>。また、帯状疱疹後神経痛患者にリドカイン5%ゲルを12時間のうちに3回塗布した後の最高血漿中濃度は体幹塗布で165 ng/mL、頭部塗布で240 ng/mLであり、リドカインの抗不整脈作用を示す濃度（2-5 μg/mL）又は毒性を示す濃度（6 μg/mL超）に比べて明らかに低かった<sup>20)</sup>。本邦で実施された臨床研究で、広範囲に10%リドカインクリームを1時間密封塗布した患者の平均血中濃度（除去後30分）は200 ng/mlであった<sup>57)</sup>。この濃度はリドカインが抗不整脈作用を示す濃度（1500 ng/ml）の約1/7であり、毒性を示す濃度（5000 ng/ml）の約1/25であった。</p>
<p>追加のエビデンス（使用実態調査を含む）収集への協力</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可                      <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>（必ずいずれかをチェックする。）</p>
<p>備考</p>	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等6カ国での承認状況 （該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。）</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国    <input type="checkbox"/> 英国    <input type="checkbox"/> 独国    <input type="checkbox"/> 仏国    <input type="checkbox"/> 加国    <input type="checkbox"/> 豪州</p>															
	<p>[欧米等6カ国での承認内容]</p>															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所の下線）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="411 1758 507 1998" rowspan="4">米国</td> <td data-bbox="507 1758 683 1854">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="683 1758 1377 1854">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1854 683 1904">効能・効果</td> <td data-bbox="683 1854 1377 1904"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1904 683 1953">用法・用量</td> <td data-bbox="683 1904 1377 1953"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1953 683 1998">備考</td> <td data-bbox="683 1953 1377 1998"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1998 507 2087">英国</td> <td data-bbox="507 1998 683 2087">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="683 1998 1377 2087">承認なし</td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所の下線）			米国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)
欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所の下線）																
米国	販売名 (企業名)	承認なし														
	効能・効果															
	用法・用量															
	備考															
英国	販売名 (企業名)	承認なし														

		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	欧米等6カ国での標準的使用状況 (欧米等6カ国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
[欧米等6カ国での標準的使用内容]			
		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
米国	ガイドライン名	① Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update <sup>24)</sup> ② IASP Pain clinical update: Treating Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia (IASPのNeuropathic pain Special Interest Groupガイドライン) <sup>31)</sup>	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	① リドカイン 5%プラスターは全身性の副作用及び薬物相互作用がないために高齢者に有用である。リドカイン 5%プラスターよりも安価であるリドカインゲルについても帯状疱疹後神経痛及びアロディニアに対して有効であることから、リドカインゲルは限局性の神経障害性疼痛に最も適切な治療薬である。	

			② リドカイン外用剤は二次治療に位置付けられており、高齢者やフレイルな患者並びに一次治療では副作用や安全性の懸念がある患者には、リドカインパッチは一次治療である。リドカインパッチがない場合は、代わりにリドカインゲルやクリーム（5%）を試みる（1日3回）。
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	① 用法・用量の記載なし ② 1日3回
		ガイドラインの根拠論文	① なし ② なし
		備考	
	英国	ガイドライン名	① Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update <sup>24)</sup> ② IASP Pain clinical update: Treating Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia (IASP の Neuropathic pain Special Interest Group ガイドライン) <sup>31)</sup>
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	① リドカイン 5% プラスターは全身性の副作用及び薬物相互作用がないために高齢者に有用である。リドカイン 5% プラスターよりも安価であるリドカインゲルについても帯状疱疹後神経痛及びアロディニアに対して有効であることから、リドカインゲルは限局性の神経障害性疼痛に最も適切な治療薬である。 ② リドカイン外用剤は二次治療に位置付けられており、高齢者やフレイルな患者並びに一次治療では副作用や安全性の懸念がある患者には、リドカインパッチは一次治療である。リドカインパッチがない場合は、代わりにリドカインゲルやクリーム（5%）を試みる（1日3回）。
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	① 用法・用量の記載なし ② 1日3回
		ガイドラインの根拠論文	① なし ② なし
		備考	
	独国	ガイドライン名	Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update <sup>24)</sup>
		効能・効果	リドカイン 5% プラスターは全身性の副作用及び薬物

	(または効能・効果に関連のある記載箇所)	相互作用がないために高齢者に有用である。リドカイン 5% プラスターよりも安価であるリドカインゲルについても帯状疱疹後神経痛及びアロディニアに対して有効であることから、リドカインゲルは限局性の神経障害性疼痛に最も適切な治療薬である。
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	用法・用量の記載なし
	ガイドラインの根拠論文	なし
	備考	
仏国	ガイドライン名	リドカインプラスター以外の外用剤は標準的治療としての記載はない。
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	
加国	ガイドライン名	① Pharmacological management of chronic neuropathic pain: consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society <sup>27)</sup> ② Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society <sup>28)</sup>
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	① リドカインゲル又はクリームは全身性の副作用がほとんどなく、帯状疱疹後神経痛には最も実用的であり、第2選択薬である。リドカイン 5% プラスターはその他の限局的な神経障害性疼痛に対しても有用であるが、カナダでは市販されていない。また、リドカイン 5% プラスターの試験は投与期間が短いこと及び試験デザインが適切でない。リドカインゲル又はクリーム (5% 又は 10%) は薬剤師が調剤可能である。リドカインゲル 5% は帯状疱疹後神経痛をプラセボに比べて塗布後 8 時間まで有意に改善した。 ② リドカイン外用剤は全身性の副作用がほとんどな



			く、帯状疱疹後神経痛には実用的であり、第2選択薬であると述べている。しかし、リドカイン5%プラスターやリドカインゲルが術後疼痛や様々な神経障害性疼痛を対象とした臨床試験で有効性を示すことができなかつたことから、リドカイン外用剤は神経障害性疼痛に対して第4選択薬として位置づけている。リドカイン5%プラスターはカナダでは市販されていないと述べている。
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	用法・用量の記載なし
		ガイドラインの根拠論文	① (4) Rowbotham MC, Davies PS, Fields HL. Topical lidocaine gel relieves postherpetic neuralgia. Ann Neurol. 1995;37:246-253 ② なし
		備考	
	豪州	ガイドライン名	標準的治療についてのガイドラインはない。
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 海外の無作為化比較試験、薬物動態試験等及び国内の臨床研究に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

海外：国際的な治療ガイドライン<sup>21)24)25)26)27)28)29)30)</sup>で引用されているリドカインゲル等の臨床試験及びPubMedでキーワードをlidocaine AND (postherpetic neuralgia OR post-herpetic neuralgia)として2020年3月に検索したリドカインゲル等の臨床試験(二重盲検試験2報、非盲検試験1報、及び薬物動態試験1報)の要約を以下に記載する。  
国内：Iyaku Search-JAPICでキーワードをリドカインゲル、リドカインクリーム及びリドカイン軟膏として2018年12月に検索した。これら検索結果のうち、リドカイン外用剤(いずれも院内製剤のゲル、クリーム又は軟膏)を用いた小規模臨床研究が7報

(10%濃度 5 報、7%濃度 1 報、4%濃度 1 報) 報告されている。これらの報告 7 件の要約を以下に示す。

<海外における臨床試験等>

課題名：Topical lidocaine reduces pain in post-herpetic neuralgia (外用リドカインは帯状疱疹後神経痛を軽減する)<sup>3)</sup>

● 試験方法

・ デザイン：非盲検

・ 治験薬：リドカイン 10%ゲル

三叉神経帯状疱疹後神経痛患者：前額部、頬、頭皮にあるアロディニアの皮膚部位に患者がゲルを 4 時間塗布した。ゲルの使用量はリドカイン量として 140 mg から 300 mg であった。

胸部帯状疱疹後神経痛患者：アロディニアの皮膚部位にゲルを塗布後、プラスチックラップで 4 時間密封した。ゲルの使用量はリドカイン量として 240 mg から 500 mg であった。

・ 評価項目：100 mm Pain and Pain relief VAS scale、24-item side effects check list、血漿中リドカイン濃度、血圧及び脈拍

・ 主な選択基準：帯状疱疹の皮膚治癒後 3 ヶ月超、綿棒による軽い刺激で起こる明らかなアロディニアがある。

● 患者背景

・ 組み入れ患者：11 例（男性 5 例、女性 6 例）

・ 平均年齢：70 歳

・ 三叉神経帯状疱疹後神経痛：6 例、胸部帯状疱疹後神経痛 5 例

・ 罹病期間：3 ヶ月から 12 年

● 結果

・ Pain VAS scale はベースライン（平均 35.5 mm±25.4 mm）に比べて投与 4 時間後（平均 14.2 mm±7.8 mm）では有意に減少した（ $p < 0.01$ 、図 1-1）。Pain VAS scale での最大効果は投与 3 時間でみられた。

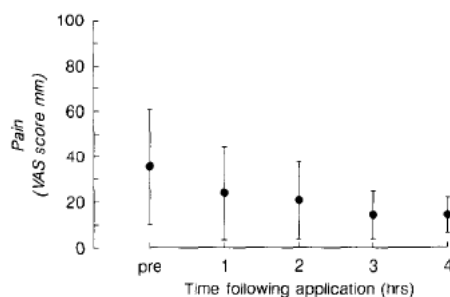


図 1-1 帯状疱疹後神経痛患者 11 例のリドカインゲル塗布後平均 VAS Scale Pain の単位は mm、平均±SD

・ Pain relief VAS は投与 1 時間（平均 39.3 mm±39.9 mm）に比べて投与 4 時間後（平均 59.6 mm±25.5 mm）では有意に増加した（ $p < 0.01$ 、図 1-2）。

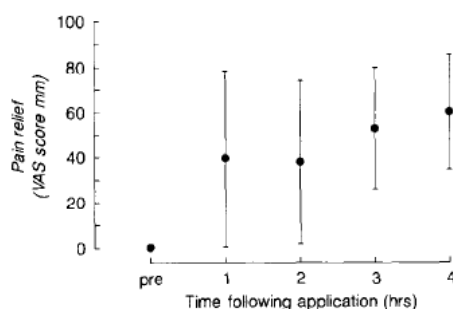


図 1-2 帯状疱疹後神経痛患者 11 例のリドカインゲル塗布後平均 Relief VAS Scores  
Pain の単位は mm、平均±SD

- 副作用はなかった。24-item side effects check list のスコアはベースライン（平均 6.2 ±7.1）に比べて投与 4 時間後（平均 2.9 ±2.9 mm）に減少した。血圧及び脈拍に変化はなかった。
- 投与 1 時間及び 3 時間での平均血漿中リドカイン濃度は測定限界である 1.0 μg/ml を超えることはなかった。

課題名：Topical lidocaine gel relieves postherpetic neuralgia（外用リドカイン 5%ゲルは帯状疱疹後神経痛を軽減する）<sup>4)</sup>

● 試験方法

- 投与方法・デザイン：二重盲検法により、患者は少なくとも 72 時間、通常 1 週空けて、表 1-3 の 3 つのセッションに従い疼痛部位とその反対側の非疼痛部位（鏡像の左右対称）に同時にリドカイン 5%ゲル又は基剤（プラセボ）が塗布された。

表 1-3 各セッションでの治験薬の割り付け

セッション	疼痛部位	非疼痛部位
Local	リドカインゲル	プラセボ
Remote	プラセボ	リドカインゲル
Placebo	プラセボ	プラセボ

- 投与期間：疼痛部位が顔・頭・首のグループでは塗布後 8 時間（防水フィルムロールのテガダームによる密封なし）、疼痛部位が四肢・体幹のグループでは塗布後 24 時間（テガダームで密封）
- 評価項目：疼痛の程度：100 mm Visual Analogue Scale（VAS）、relief rating（悪化、変化なし、軽度軽減、中等度軽減・著明軽減及び完全寛解）、アロディニアスケール  
（なし：0、軽度：1、中等度：2、高度：3）、有害事象、血圧、脈拍

● 患者背景

帯状疱疹後神経痛患者で疼痛部位が顔・頭・首のグループ 16 例、四肢・体幹のグループ 23 例が対象となった。それぞれのリドカイン 5%ゲルの使用量はリドカイン量として 125~600 mg 及び 325~625 mg であった。

● 結果

・ 有効性

1) VAS : 疼痛部位が顔・頭・首のグループ (テガダームで密封しない) では、Local セッションは Placebo セッションに比べていずれの測定ポイントでも統計的に有意な差はなかった (図 1-4)。疼痛部位が四肢・体幹のグループ (テガダームで密封した) では、Local セッションは Placebo セッションに比べて塗布後 8 及び 24 時間で統計的に有意な軽減がみられた (図 1-5)。

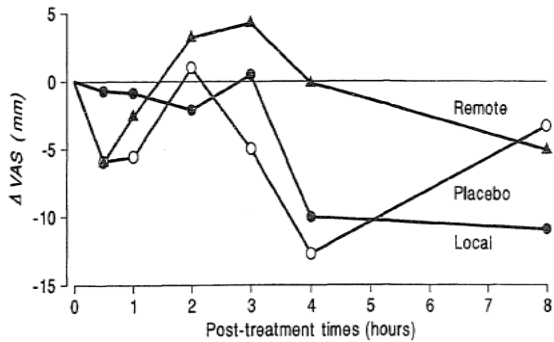


図 1-4 疼痛部位が顔・頭・首のグループでの治験薬投与後の VAS スコアによる痛みの程度の変化量の推移

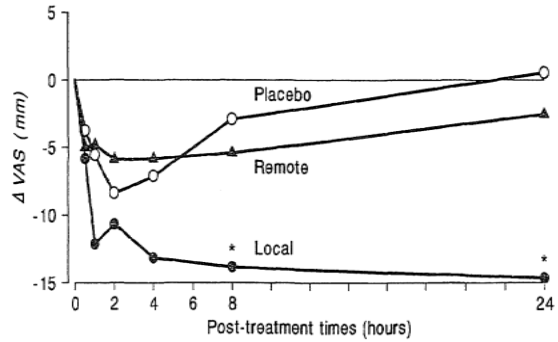


図 1-5 疼痛部位が四肢・体幹のグループでの治験薬投与後の VAS スコアによる痛みの程度の変化量の推移 \*p<0.05

2) Relief rating : 疼痛部位が顔・頭・首のグループ (テガダームで密封していない) では、Local セッションは Placebo セッションに比べて塗布後 30 分、2、4 及び 8 時間後で統計的に有意な軽減がみられた (図 1-6)。疼痛部位が四肢・体幹のグループ (テガダームで密封した) では、Local セッションは Placebo セッションに比べて塗布後 24 時間後で統計的に有意な痛みの軽減がみられた (図 1-7)。

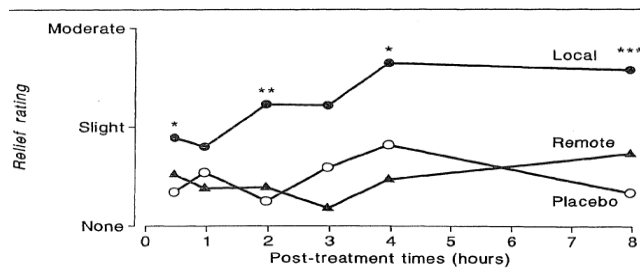


図 1-6 疼痛部位が顔・頭・首のグループでの治験薬投与後の Relief rating の推移 \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.005

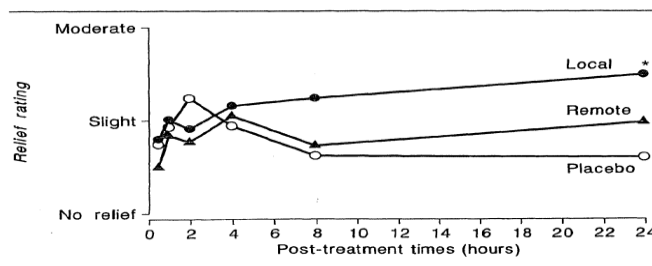


図 1-7 疼痛部位が四肢・体幹のグループでの治験薬投与後の Relief rating の推移 \*p<0.05

- ・ 安全性：全身性の副作用はなかった。リドカイン血中濃度は 0.6 µg/ml を超えなかった。

課題名：Topical amitriptyline versus lidocaine in the treatment of neuropathic pain（神経障害性疼痛に対するアミトリプチリン及びリドカイン外用剤（リドカイン 5%ゲル）の治療）<sup>19)</sup>

- 試験方法

- ・ デザイン・投与方法：前向き、二重盲検、ランダム化、プラセボコントロール、クロスオーバー試験、患者をランダム化した 3 つのシークエンス（L：リドカイン 5%PLO\*、A：5%アミトリプチリン PLO\*及び P：プラセボ PLO\*）に割り付けた。それぞれの治験薬の投与期間は 1 週間、休薬期間は 1 週間とした（計 6 週間）、治験薬はそれぞれ 1 日 2 回 3~5 ml を疼痛部位に塗布した。

\*プルロニックレシチンオルガノゲル

- ・ 主な選択基準：術後神経痛、有痛性糖尿病性ニューロパチー及び帯状疱疹後神経痛と診断され、痛みが 6 ヶ月超持続し、疼痛部位にアロディニア又は痛覚過敏の兆候がある患者
- ・ 主要評価項目：VAS-PI（0：無痛～100：最悪のイメージ）の投与前からの変化量
- ・ 副次評価項目：Short Form McGill Pain Questionnaire（SF-MPQ）の合計スコアの投与前からの変化量及び感覚サブスコア（患者の疼痛軽減と満足度）

- 患者集団

35 例が本治験に割り付けられた。シークエンスへの割り付け順の例数は A-L-P=4、A-P-L=5、L-A-P=5、L-P-A=8、P-A-L=7 及び P-L-A=6 であった。治療間の比較は A 対 L で 26 例、A 対 P で 27 例、L 対 P で 27 例であった。

- 患者背景

平均年齢は 57.4 歳、ベースライン時の疼痛の程度は 52.9、慢性術後神経痛 13 例、有痛性末梢性ニューロパチー 14 例及び帯状疱疹後神経痛 8 例であった。

- 結果

- 1) 有効性：L 群で VAS-PI、SF-MPQ の合計スコア及び感覚サブスコアの減少はいずれも統計的に有意であった（それぞれ  $p=0.0457$ 、 $p=0.0233$  及び  $p=0.0228$ ）。A 群及び P 群では統計的に有意な減少はなかった。VAS-PI の減少では、L 群は A 群に比べて統計的に有意であったが ( $p=0.013$ )、L 群と P 群に統計的に有意な差はなかった。
- 2) 安全性：最も多かった副作用はそう痒 11 例（L 群 5 例、A 群 3 例、P 群 3 例）であり、次いで、しびれ感 2 例（A 群 1 例、P 群 1 例）、ピリピリ感 2 例（L 群）、灼熱感 1 例（A 群）、霧視（1 例が A 群と P 群で発現）。副作用による中止例はなかった。

課題名：Systemic absorption of topical lidocaine in normal volunteers, patients with post-herpetic neuralgia and patients with acute herpes zoster（健康志願者、帯状疱疹後神経痛患者及び急性帯状疱疹患者での外用リドカインの全身性吸収）<sup>20)</sup>

- 試験方法・患者背景：非盲検で健康志願者、帯状疱疹後神経痛患者及び急性帯状疱

疹患者を対象に以下の3試験を行った。

- **Study A** : 健康志願者 15 例 (年齢 22~69 歳、体重 56.8~90.9kg、男性 7 例・女性 8 例)

Session 1 : リドカイン 0.5 mg/kg ボラス静脈内投与、投与 240 分後まで採血した。

Session 2 : リドカイン 5%ゲル (Lidoderm Gel) を前額部に 3 回 (0、4 及び 8 時間後) 5g を単純塗布した。12 時間後に除去した。投与開始 24 時間後まで採血した (リドカイン合計 750 mg)。

Session 3 : リドカイン 5%ゲルを背部に 3 回 (0、4 及び 8 時間後) 7g を塗布し、サランラップで密封した。12 時間後に除去した。投与 24 時間後まで採血した (リドカイン合計 1050 mg)。

Session 4 : リドカイン 5%パッチを背部に 3 枚 12 時間貼付した。投与開始 24 時間後まで採血した (リドカイン合計 2100 mg)

Session 5 : リドカイン 5%パッチを背部に 3 枚 12 時間貼付し、次の 12 時間は貼付せず、これを 3 日間行った。投与開始 72 時間後まで採血した (リドカイン合計 6300 mg)

- **Study B** : 急性帯状疱疹患者 22 例 (皮疹発現後 2 週間以内の患者)

17 例が体幹又は四肢帯状疱疹患者 (年齢 26 ~87 歳、男性 6 例・女性 11 例)、5 例が頭部又は頸部の帯状疱疹 (年齢 35 ~77 歳、男性 1 例・女性 4 例)

頭部/頸部帯状疱疹患者 : リドカイン 5%ゲルを疼痛部位に 3 回 (0、4 及び 8 時間後) 5-7g を単純塗布した。12 時間後に除去した。投与開始 24 時間後まで採血した (リドカイン合計 1050 mg)。

体幹/四肢帯状疱疹患者 : リドカイン 5%ゲル又はリドカイン 5%パッチをクロスオーバー法 (非盲検、ランダム化、1 週間休薬) で実施した。5%ゲルでは疼痛部位に 3 回 (0、4 及び 8 時間後) 7g を塗布し、サランラップで密封し、12 時間後に除去した。リドカイン 5%パッチでは疼痛部位に 3 枚 12 時間貼付した。ともに投与 24 時間後まで採血した (リドカイン合計 : リドカインゲル 1050 mg、リドカインパッチ 2100 mg)。

- **Study C** : 帯状疱疹後神経痛患者 12 例 (皮疹消失後 1 ヶ月超の患者)

8 例が体幹又は四肢帯状疱疹患者 (年齢 49~83 歳、男性 4 例・女性 4 例)、4 例が頭部又は頸部の帯状疱疹 (年齢 66 ~79 歳、男性 4 例)

試験デザインは **Study B** と同じ

- **結果**

表 1-8 に健康志願者での外用リドカイン投与後の絶対吸収量及び平均透過速度を示した。生物学的利用率はゲル背部塗布で約 10%であり、ゲル前額部塗布及びパッチ背部貼付では約 3%であった。平均透過速度はゲル前額部塗布では他よりも統計的に有意に速かった ( $p < 0.05$ )。不整脈治療の推奨投与量 (1 mg/kg ボラス投与) に比べて絶対吸収量はゲル背部塗布の 1.4 mg/kg、ゲル前額部塗布 0.3 mg/kg、パッチ背部貼付の 0.9 mg/kg であったが、投与時間は 12 時間であり吸収速度はかなり緩徐であった。

表 1-8 健康志願者での外用リドカイン投与後の絶対吸収量及び平均透過速度<sup>a</sup>

パラメータ	ゲル背部塗布 表面積=420 cm <sup>2</sup>	ゲル前額部塗布 表面積=53 cm <sup>2</sup> b	パッチ背部貼付 表面積=420 cm <sup>2</sup>	パッチ×3 背部貼付 表面積=420 cm <sup>2</sup>
吸収絶対量 mg 平均 (範囲)	100±55 (38-243)	20.7±9.2 (6-44)	63.4±33 (20-134)	188±72 (73-309)
平均吸収速度 <sup>c</sup> 平均 (範囲)	19.9±11 (7-48)	31.6±13 <sup>d</sup> (11-56)	12.6±6.5 (4-27)	12.4±4.8 (5-20)

a: 平均±SD, b: ゲル前額部投与表面積=53 cm<sup>2</sup>±15.43, c: µg/cm<sup>2</sup>/h, d: p<0.05

表 1-9 に健康志願者でのパッチ背部貼付又はゲル背部/前額部塗布の平均 AUC、C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub>を示した。表面積当たりの AUC はゲル前額部塗布では他に比べて統計的に有意に大きかった(p<0.05)。表面積当たりの C<sub>max</sub> はパッチ背部貼付では他に比べて有意に低かった(p<0.05)。最高血漿中濃度はパッチ背部貼付で 128 ng/mL、ゲル背部塗布で 265 ng/mL、ゲル前額部塗布 45.9 ng/mL であり、リドカインの抗不整脈作用を示す濃度 (2-5 µg/mL) 又は毒性を示す濃度 (6 µg/mL 超) に比べて低かった。ゲル前額部塗布ではゲル背部塗布に比べて AUC 及び C<sub>max</sub> ともに高く、皮膚部位での吸収が異なった。パッチ背部貼付とゲル背部塗布ではこれらパラメータに統計的な差はなかった。

表 1-9 健康志願者でのパッチ背部貼付又はゲル背部/前額部塗布の平均 AUC、C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub>

データ	投与方法	AUC mg/min/L	C <sub>max</sub> ng/mL	T <sub>max</sub> h
実測値	パッチ背部貼付	102±50 (47-229)	128±63 (51-267)	11.2±1.8 (6-12)
	ゲル背部塗布	165±94 (66-367)	265±161 (101-632)	11.6±2.3 (6-15)
	ゲル前額部塗布	34.5±16 (7-66)	45.9±19 (19-90)	10.4±2.5 (3-12)
表面積当たりの データ	パッチ背部貼付	0.24±0.12	0.30±0.15 <sup>a</sup>	11.2±1.8
	ゲル背部塗布	0.39±0.22	0.63±0.38	11.6±2.3
	ゲル前額部塗布	0.63±0.29 <sup>b</sup>	0.85±0.35	10.4±2.5

a: p < 0.05 ゲル背部塗布及び前額部塗布に比べて

b: p < 0.05 ゲル背部塗布又はパッチの背部貼付に比べて

表 1-10 に急性帯状疱疹及び帯状疱疹後神経痛患者にリドカインパッチ又はゲルを体幹/四肢に貼付又は塗布した後の平均 AUC、C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub>を示した。最高血漿中濃度はパッチ体幹貼付でそれぞれ 73.9 ng/mL 及び 52.1 ng/mL、ゲル体幹塗布でそれぞれ 181 ng/mL 及び 165 ng/mL、ゲル頭部塗布 285 ng/mL 及び 240 ng/mL であり、急性帯状疱疹及び帯状疱疹後神経痛患者ではリドカインパッチ又はゲルの吸収に差はなかった。

表 1-10 急性帯状疱疹及び帯状疱疹後神経痛患者でのリドカインパッチ又はゲルの体幹/四肢貼付又は塗布後の平均 AUC、C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub>

患者	投与方法	AUC mg/min/L	C <sub>max</sub> ng/mL	T <sub>max</sub> h
----	------	--------------	------------------------	--------------------

急性帯状疱疹	パッチ体幹貼付	62.9±3.3 (20-150)	73.9±38 (28-168)	13.6±1.6 (12-15)
	ゲル体幹塗布	131±70 (72-292)	181±117 (83-491)	16.4±3.2 (12-24)
	ゲル頭部塗布	246±149 (32-417)	285±179 (39-498)	13.8±5.8 (9-24)
帯状疱疹後神経痛	パッチ体幹貼付	44.1±29 (11-103)	52.1±31 (15-116)	13.9±5.5 (6-24)
	ゲル体幹塗布	128±95 (24-321)	165±121 (33-411)	16.9±3.9 (12-24)
	ゲル頭部塗布	206±39 (164-245)	240±74 (172-342)	13.5±1.7 (12-15)

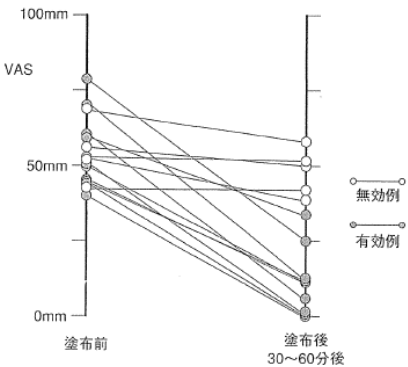
平均表面積は急性帯状疱疹患者で 207.9 cm<sup>2</sup>、帯状疱疹後神経痛患者で 265.6 cm<sup>2</sup>であった。

#### <本邦での小規模臨床研究成績>

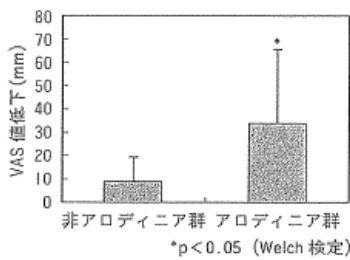
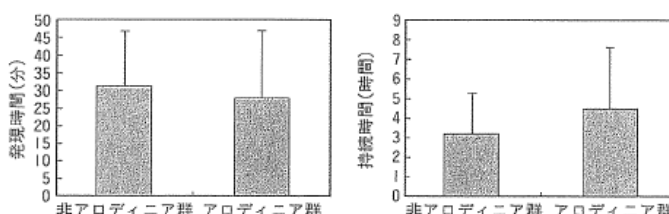
##### 1) 難治性末梢神経痛に対する 10%リドカインゲルのラッピング法とその治療効果 (日生病院 濱口ほか)<sup>38)</sup>

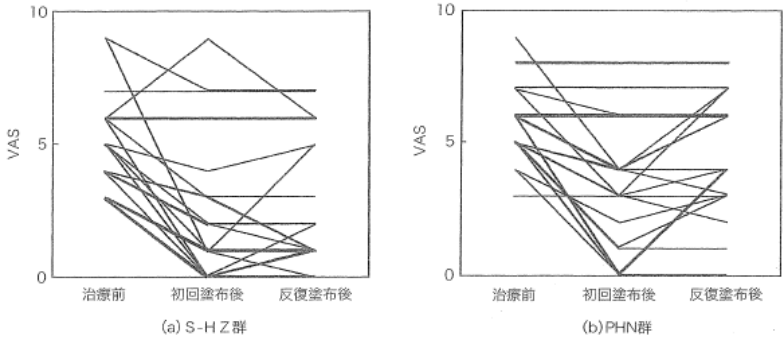
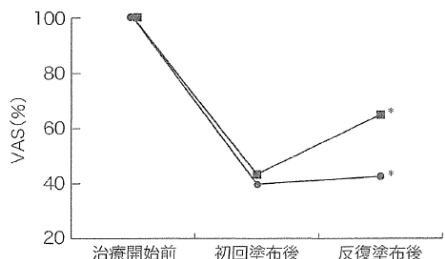
目的	帯状疱疹後神経痛や難治性末梢神経痛患者における 10%リドカインゲルのラッピング法の治療効果（除痛時間の延長、患者の ADL の改善）を検討し、単純塗布の効果と比較する。
デザイン	非盲検
対象	対象疾患：帯状疱疹後神経痛（PHN）、胸部神経痛（肋間神経痛）、結核性髄膜脊髄炎後疼痛 年齢：記載なし 患者数：31 例（PHN：24 例）
試験方法	試験薬：10%リドカインゲル（日生病院薬剤部作製） 投与方法：1-2 回/1 日、患部に十分な量を塗布（たつぷりと塗る） ラッピング（家庭用ラップを使用）を 1 時間行った後、拭き取る。 有効性評価項目：患者の訴えによる除痛効果（有効、無効、その他）
有効性の結果	● 患者の訴えによる除痛効果：有効は 23 例（74.2%）であった。 10%リドカインゲルを 1 日 4~5 回普通に塗布した除痛効果は有効が 67%に対し、ラッピング法では 74%であった。 ● 効果発現時間 約 30 分 ● 効果持続時間 約 12 時間 ● 有効性の結論：ラッピング法で吸収性と浸透性を高めることにより、痛みの度合いにも左右されるが、除痛時間の延長を得ることができる。
安全性の結果	● 副作用発現例数 発赤 8/31 例（このうち、強度発赤による中止 4 例） ● 安全性の結論



	ラッピングによる皮膚症状の発現は、ラッピング時間の短縮を考慮し、すぐに外用ステロイド剤で応急処置をすることが望ましい。
2) <u>10%リドカインゲル (福岡大学 平田ほか) 40)</u>	
目的	帯状疱疹後神経痛患者における 10%リドカインゲルの有効性を確認する
デザイン	非盲検
対象	対象疾患：帯状疱疹後神経痛 (PHN) 選択基準：VAS が 40mm 以上 年齢：記載なし 患者数：15 例
試験方法	試験薬：10%リドカインゲル (福岡大学病院 薬剤部作製) 有効性評価項目：疼痛部位への塗布後 30-60 分での VAS 値の変化
有効性の結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>● VAS 値の変化</li> </ul> <p>塗布後 30-60 分後に VAS が 20mm 以上低下した症例は 10 例であった。疼痛の軽減を認めた患者は全例アロディニアの軽減を伴っていた。比較的発症早期の帯状疱疹後神経痛でアロディニアのある患者に有効である傾向が見られた。またアロディニアのない強い感覚低下のある皮膚をもった患者には有効例がみられなかった (図 1-11)。</p>  <p>図 1-11 PHN 患者での 10%リドカインゲル塗布前及び塗布後 60 分の疼痛 VAS の変化</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 効果発現時間 30 分</li> <li>● 効果持続時間 3~4 時間</li> </ul>
安全性の結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 副作用 記載なし</li> <li>● 安全性に関する考察</li> </ul> <p>稀に皮膚がかぶれることがあるが重篤な副作用はない。硬膜外ブロックが施行しにくい症例 (抗凝固療法中、心不全患者、90 歳以上の高齢者等)、三環系抗うつ薬の使用ができない患者及びハイリスク患者にも安全に使用できる。</p>
3) 難治性疼痛疾患に対するリドカイン軟膏の効果の検討 (大阪医科大学 藤原ほか)	

56)	
目的	帯状疱疹後神経痛等の難治性疼痛患者における 10%リドカイン軟膏の 1 ヶ月間塗布の効果、効果発現時間及び効果持続時間を、アロディニア群 (A 群) と非アロディニア群 (非 A 群) で比較する。
デザイン	非盲検
対象及び患者背景	<p>対象疾患：帯状疱疹後神経痛 (PHN)、複合性局所疼痛症候群 (CRPS) type1</p> <p>選択基準：神経ブロックや薬物療法では VAS の改善が認められなかった患者。塗布以前より施行していた治療法は原則的に継続した。</p> <p>平均年齢 (平均±SD)：A 群 70.6±2.77 歳、非 A 群 71.8±3.30 歳</p> <p>平均罹患期間 (平均±SD)：PHN A 群 16.3±22.10 ヶ月、非 A 群 9.07±18.06 ヶ月、CRPS A 群 16.5±20.51 ヶ月、非 A 群 —</p> <p>患者数：23 例 (PHN：21 例、CRPS：2 例)</p> <p>A 群 (14 例)、非 A 群 (7 例)</p>
試験方法	<p>試験薬：10%リドカイン軟膏 (大阪医科大学 薬剤部作製)</p> <p>投与方法：1 回最高 3g までを 1 日 2-3 回塗布 (患者自己管理下)</p> <p>治療期間：1 ヶ月</p> <p>有効性評価項目：VAS 値の変化、効果発現時間、効果持続時間</p>
有効性の結果	<p>● VAS 値の変化</p> <p>アロディニア群では塗布前と塗布後 (塗布開始 1 ヶ月後) で VAS 値に有意差が認められたが、非アロディニア群では有意差を認めなかった (図 1-12)。両群間での塗布前後での VAS 値の差を比較するとアロディニア群で有意に VAS 値が低下していた (図 1-13)。</p> <div style="text-align: center;"> <p>非アロディニア群 塗布前 44.17±31.67 塗布後 34±22.01</p> <p>アロディニア群 塗布前 64.64±23.89 塗布後 26.43±19.16</p> <p>VAS 値 (mm)</p> <p>塗布前 塗布後</p> <p>**p&lt;0.01 (t検定)</p> </div> <p>図 1-12 非アロディニア群とアロディニア群のリドカイン軟膏使用前後の VAS 値の変化 (±SD)</p>

	 <p>図 1-13 非アロディニア群とアロディニア群の VAS 値の低下</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 効果の発現時間と持続時間 (図 1-14)</li> </ul> <p>効果の発現時間はアロディニア群では <math>28.0 \pm 18.78</math> 分、非アロディニア群では、<math>30.8 \pm 15.63</math> 分で、両群間に有意差は認めなかった。効果の持続時間はアロディニア群では <math>4.5 \pm 3.13</math> 時間、非アロディニア群では、<math>3.2 \pm 2.02</math> 時間で、両群間に有意差は認めなかった。</p>  <p>図 1-14 リドカイン軟膏塗布による効果の発現時間と持続時間 (平均 <math>\pm</math>SD)</p>	
<p>安全性の結果</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 副作用</li> </ul> <p>副作用発現例数：4/23 例</p> <p>投与中止に至った副作用：皮膚発赤 1 例 (軟膏のアルコール成分による)、全身紅斑 1 例 (併用薬による薬疹の可能性が高い)</p> <p>その他の副作用：皮膚乾燥 1 例、動悸 1 例</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 安全性の結論</li> </ul> <p>副作用は軽微なものであり、リドカイン軟膏は安全に使用できる薬物と考えられる。</p>	
<p>4) <u>10%リドカインクリーム</u>の反復塗布による帯状疱疹の亜急性期痛と帯状疱疹後神経痛の改善 (順天堂大学 井関ほか)<sup>57)</sup></p>		
<p>目的</p>	<p>帯状疱疹の亜急性期痛と帯状疱疹後神経痛患者における 10%リドカインクリーム</p> <p>の反復塗布の治療効果と罹患期間の長短による有効性を比較する。</p>	
<p>デザイン</p>	<p>非盲検</p>	
<p>対象及び患者背景</p>	<p>対象疾患：帯状疱疹発症後、痛みが継続している患者のうち、一般的には「帯状疱疹発症 3 ヶ月を経過した後も残存する疼痛」が帯状疱疹後神経痛 (PHN) と定義されている。本試験では、これらの患者のうち①発症後痛みの継続が 6 ヶ月未満を亜急性期痛 (S-HZ)、②発症後痛みが 6 ヶ月以上を帯状疱疹後神経痛 (PHN) とする 2 群に分類した。</p> <p>患者背景 (平均 <math>\pm</math>SD)：</p>	

	<p>①S-HZ 群:神経ブロックや薬物療法で VAS の改善が得られなくなった 23 例、罹患期間 (2.9±1.4 カ月)、年齢 (73.0±8.9 歳)</p> <p>②PHN 群:種々の治療で患者の満足する疼痛緩和が得られていない 28 例、罹患期間 (80.3±138.2 カ月)、年齢 (66.6±8.9 歳)</p>	
<p>試験方法</p>	<p>試験薬:10%リドカインクリーム(順天堂大学医学部 薬剤部作製)</p> <p>投与方法:密閉塗布(サランラップ使用)を1時間、1回最高3gまでを1日2-3回(患者自己管理下)</p> <p>併用薬:塗布以前より施行していた治療は、原則的に継続した。</p> <p>有効性評価項目:VAS値の変化、日常生活動作(ADL)の改善等</p>	
<p>有効性の結果</p>	<p>● VAS 値の変化</p> <p>両群とも、それぞれの群内において、治療前-初回塗布後、治療前-反復塗布後の VAS 間に有意差が認められた(図 1-15)。</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;">  </div> <p style="text-align: center;">図 1-15 全症例における VAS 値の変化</p> <p style="text-align: center;">治療前-初回治療後、治療前-反復塗布後の VAS 値: PHN 群(n=28)と S-HZ 群(n=23)の両群ともに群内比較で P&lt;0.05</p> <p>● 初回塗布後に除痛効果の得られた患者での VAS 値の変化</p> <p>反復塗布の効果を検討するため、初回塗布後に多少にかかわらず VAS 値の低下が認められた患者を対象に、治療前の VAS 値を 100% として、初回塗布後と反復塗布後の低下率を 2 群間で比較した。反復塗布後の値は両群間に有意差が認められ、S-HZ 群では PHN 群に比較して有意に高い改善率を示した(図 1-16)。</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p style="text-align: center;">図 1-16 初回塗布時に除痛効果の得られた患者における VAS 値の変化</p> <p style="text-align: center;">■: PHN 群 (n=17), ●: S-HZ 群 (n=19)</p> <p style="text-align: center;">*: 群間の比較により P&lt;0.05</p> <p>● アロディニアに対する効果(表 1-17)</p> <p>2 群間に有意差は認められなかった。</p>	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ADL の改善度（表 1-17） S-HZ が PHN 群に比較して有意に高い改善率を示した。</li> </ul> <p style="text-align: center;">表 1-17 アロディニアに対する効果及び ADL の改善度</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">◎ アロディニアに対する効果</th> </tr> <tr> <th>消失</th> <th>軽快</th> <th>不変</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>S-HZ (n=20)</td> <td>3 (15.0%)</td> <td>6 (30.0%)</td> <td>11 (55.0%)</td> </tr> <tr> <td>PHN (n=21)</td> <td>1 (4.8%)</td> <td>5 (23.8%)</td> <td>15 (71.4%)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">◎ ADL の改善度</th> <th rowspan="2"></th> </tr> <tr> <th>改善あり</th> <th>改善なし</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>S-HZ (n=23)</td> <td>11 (47.8%)</td> <td>12 (52.2%)</td> <td>*</td> </tr> <tr> <td>PHN (n=28)</td> <td>5 (17.9%)</td> <td>23 (82.1%)</td> <td>*</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">* : P&lt;0.05</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 有効性の結論：リドカインクリーム of 反復塗布治療が、急性期から継続している治療の効果が横ばいとなった帯状疱疹の亜急性期痛や、過去に受けた治療の効果が不十分であった PHN に対して良好な治療効果を示した。</li> </ul>		◎ アロディニアに対する効果			消失	軽快	不変	S-HZ (n=20)	3 (15.0%)	6 (30.0%)	11 (55.0%)	PHN (n=21)	1 (4.8%)	5 (23.8%)	15 (71.4%)		◎ ADL の改善度			改善あり	改善なし	S-HZ (n=23)	11 (47.8%)	12 (52.2%)	*	PHN (n=28)	5 (17.9%)	23 (82.1%)	*
	◎ アロディニアに対する効果																													
	消失	軽快	不変																											
S-HZ (n=20)	3 (15.0%)	6 (30.0%)	11 (55.0%)																											
PHN (n=21)	1 (4.8%)	5 (23.8%)	15 (71.4%)																											
	◎ ADL の改善度																													
	改善あり	改善なし																												
S-HZ (n=23)	11 (47.8%)	12 (52.2%)	*																											
PHN (n=28)	5 (17.9%)	23 (82.1%)	*																											
安全性等の結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>● リドカインの血中濃度の測定（広範囲塗布患者 7 例） 薬剤除去 30 分後の平均血中濃度は 200 ng/ml であった。</li> <li>● 副作用 副作用発現例数：2/51 例 副作用の種類及び処置：PHN 群で毛囊炎 1 例、強度の皮膚発赤 1 例が認められ塗布を中止した。</li> <li>● 安全性の結論 本法は患者が自己管理で簡易に毎日行え、副作用の少ない安全な治療法である。</li> </ul>																													

5) 帯状疱疹・帯状疱疹後神経痛に対する外用療法の検討（昭和大学 西木戸ほか）<sup>58)</sup>

目的	帯状疱疹と帯状疱疹後神経痛患者における外用療法として 7%リドカインクリーム (Lido) と 3%アミノ安息香酸エチル軟膏 (EAB) の有用性 (鎮痛効果、日常生活活動に対する効果) を比較する。
デザイン	ランダム化、非盲検
対象及び患者背景	対象疾患：痂皮脱落后 2 ヶ月以上、外用療法を継続している、帯状疱疹 (HZ) 及び帯状疱疹後神経痛 (PHN) 患者 罹患期間 (平均±SD)：15±21 ヶ月 (範囲 2-55 ヶ月、6 ヶ月以上 5 例) (Lido 群) 年齢 (平均±SD)：75±6 歳 (範囲 65-85 歳) (Lido 群) 患者数：20 例 (Lido 群：10 例)

<p>試験方法</p>	<p>試験薬及び投与方法：①②ともに1日3回塗布した。                  ①Lido 群 7%リドカインクリーム（昭和大学作製）                  ②EAB 群 3%アミノ安息香酸エチル軟膏（昭和大学作製）                  有効性評価項目：                  VAS と VOS（verbal oral scale（「0：痛みがない」、「1：少し痛い」、「2：やや痛い」、「3：かなり痛い」、「4：耐えられないほど痛い」の5段階）の変化                  ADL の改善：日常生活への影響（5段階）、入眠障害（5段階）及び食欲への影響（5段階）の各項目2段階以上改善した患者を改善例とみなした。</p>												
<p>有効性の結果</p>	<p>● VAS と VOS の変化                  VAS は、両群で減少した。VOS は、両群で減少したが、Lido 群では有意に減少した（<math>P &lt; 0.05</math>）（図 1-18）。                  平均作用時間は、Lido 群 <math>154 \pm 168</math> 分（平均 <math>\pm</math> SD、範囲 10~420 分）で、両群ともに患者による作用時間の差異が大きかった。</p> <div style="text-align: center;"> <p>図 2 VAS の変化      図 3 VOS の変化</p> </div> <p>● ADL に対する改善例（表 1-19）                  EAB 群に比して、Lido 群の改善例が有意に多かった（<math>P &lt; 0.05</math>）。                  表 1-19 ADL の改善例</p> <table border="1" data-bbox="416 1467 1038 1601"> <thead> <tr> <th></th> <th>生活</th> <th>入眠</th> <th>食欲</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EAB (10 例)</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Lido (10 例)</td> <td>4</td> <td>6</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table> <p>有効性の結論：HZ、PHN に対し、Lido 及び EAB ともに鎮痛効果を認めた。Lido は EAB に比較して、ADL 改善に対し有用な治療法であった。</p>		生活	入眠	食欲	EAB (10 例)	1	2	0	Lido (10 例)	4	6	6
	生活	入眠	食欲										
EAB (10 例)	1	2	0										
Lido (10 例)	4	6	6										
<p>安全性の結果</p>	<p>記載なし</p>												

6) 帯状疱疹後神経痛に対する 10%リドカインクリームの除痛効果—プラセボと比較して—（順天堂大学 井関ほか）<sup>59)</sup>

<p>目的</p>	<p>心理的要因等を除いた帯状疱疹後神経痛における 10%リドカインクリームの薬理的効果をプラセボクリームと比較する。</p>
-----------	---

デザイン	プラセボ対照、クロスオーバー																								
対象及び患者背景	<p>対象疾患：帯状疱疹後神経痛（PHN）</p> <p>選択基準：帯状疱疹罹患後 6 ヶ月以上、VAS が 5 以上</p> <p>年齢：平均 65.4 歳（範囲 53-78 歳）</p> <p>患者数：10 例</p>																								
試験方法	<p>試験薬及び投与方法：罹患部位への密閉塗布（ラップフィルムを用いた ODT 法）を 1 時間、1 日 2-3 回（患者自己管理下）</p> <p>① 10% リドカインクリーム（順天堂大学医学部薬剤部作製）</p> <p>② プラセボクリーム（基剤）（順天堂大学医学部薬剤部作製）</p> <p>① ② を 1 週間間隔又は隔日で交互に塗布を 4 週間継続</p> <p>有効性評価項目：患者の訴えによる除痛効果（有効、どちらともいえない、無効）</p>																								
有効性の結果	<p>● 患者の訴えによる除痛効果</p> <p>リドカインクリームでは、有効が 80%、どちらともいえないが 0%、無効が 20% であり、高い除痛効果が得られた。プラセボクリームでは、有効が 20%、どちらともいえないが 10%、無効が 70% であった（図 1-20）。</p> <div data-bbox="624 987 1171 1211" style="text-align: center;"> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>薬剤</th> <th>有効</th> <th>どちらともいえない</th> <th>無効</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>リドカインクリーム (n=10)</td> <td>80%</td> <td>0%</td> <td>20%</td> </tr> <tr> <td>プラセボクリーム (n=10)</td> <td>20%</td> <td>10%</td> <td>70%</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p>図 1-20 結果：両クリームの有効性</p> <p>● 2 剤間の有効性の比較（患者の訴えによる評価）</p> <p>両クリームを比較すると、リドカインクリームの方がより有効が 70%、プラセボクリームの方がより有効が 10%、両剤同程度に有効が 0%、両剤とも無効が 20% であった（図 1-21）。</p> <div data-bbox="667 1563 1102 1827" style="text-align: center;"> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>薬剤</th> <th>有効</th> <th>どちらともいえない</th> <th>無効</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>リドカインクリーム</td> <td>70%</td> <td>0%</td> <td>20%</td> </tr> <tr> <td>プラセボクリーム</td> <td>10%</td> <td>0%</td> <td>20%</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p>図 1-21 結果：有効性の比較</p> <p>リドカインクリームが有効であった 8 例中、2 例はプラセボクリームも有効と回答しており、2 剤間の比較では、1 例はリドカインクリームがより有効であったが、他の 1 例ではプラセボクリームがより有効と回答していた。これにより、罹患部位に塗布を施行することで得られるプラセボ効</p>	薬剤	有効	どちらともいえない	無効	リドカインクリーム (n=10)	80%	0%	20%	プラセボクリーム (n=10)	20%	10%	70%	薬剤	有効	どちらともいえない	無効	リドカインクリーム	70%	0%	20%	プラセボクリーム	10%	0%	20%
薬剤	有効	どちらともいえない	無効																						
リドカインクリーム (n=10)	80%	0%	20%																						
プラセボクリーム (n=10)	20%	10%	70%																						
薬剤	有効	どちらともいえない	無効																						
リドカインクリーム	70%	0%	20%																						
プラセボクリーム	10%	0%	20%																						

	<p>果は 20%前後に相当すると推察できる。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 有効性の結論：今回の結果からプラセボ効果を除外しても 10%リドカインクリームは PHN に対し有用であることが再確認できた。</li> </ul>
安全性の結果	記載なし

7) Lidocaine cream による帯状疱疹後神経痛の治療 (湘南鎌倉総合病院 川嶋ほか)  
60)

目的	4%リドカインクリームを院内で調製し、その有効性及び安全性を検討する。																
デザイン	非盲検																
対象及び患者背景	<p>対象疾患及び患者数：帯状疱疹後神経痛(PHN) 3 例</p> <p>PHN 持続期間：4 ヶ月から 7 年</p> <p>年齢：72-89 歳</p>																
試験方法	<p>試験薬：4%リドカインクリーム (院内作製)</p> <p>投与方法：罹患部位への 1 日約 3 回の単純塗布</p> <p>評価項目：VAS (塗布後 24 時間評価)、問診による副作用、視診による局所刺激症状及び中枢神経症状の有無、血漿中リドカイン濃度及び副作用</p> <p>選択基準：神経ブロックなどの療法で十分な効果が得られなかった患者</p>																
結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>● VAS</li> </ul> <p>VAS の変化は投与前平均 7.2、投与 2 時間後は平均 4.7 であり、2.5 の改善がみられた (図 1-22)。</p> <div data-bbox="485 1256 1270 1680" data-label="Figure"> <table border="1"> <caption>図 1-22 リドカイン局所単純塗布前後の平均 VAS</caption> <thead> <tr> <th>時間</th> <th>平均 VAS (M+SD)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>前</td> <td>7.2</td> </tr> <tr> <td>0.5</td> <td>5.7</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>5.2</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>4.7</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>4.8</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>5.5</td> </tr> <tr> <td>24時間</td> <td>6.5</td> </tr> </tbody> </table> </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 血漿中薬物動態及び安全性</li> </ul> <p>血漿中リドカイン濃度は 3 例ともに <math>0.1 \mu\text{g/ml}</math> を超えなかった。局所刺激症状及び中枢神経症状はなかった。</p>	時間	平均 VAS (M+SD)	前	7.2	0.5	5.7	1	5.2	2	4.7	4	4.8	8	5.5	24時間	6.5
時間	平均 VAS (M+SD)																
前	7.2																
0.5	5.7																
1	5.2																
2	4.7																
4	4.8																
8	5.5																
24時間	6.5																

## (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

課題名：Post-Herpetic Neuralgia in Older Adults, Evidence-based Approaches to Clinical



Management、高齢者での帯状疱疹後神経痛 エビデンスに基づく臨床マネジメント<sup>32)</sup>

高齢者帯状疱疹後神経痛患者の治療アルゴリズムとして、薬物治療が必要な患者のうち、熱性及び機械的なアロディニアがある患者にはリドカインパッチ（1日12時間貼付、最大3枚）又はリドカインゲル（5%）を適応部位に投与する（1日3-5回）」と記載されている。

課題名：Topical lidocaine for neuropathic pain in adults（成人の神経障害性疼痛治療のためのリドカイン外用剤）Cochran Database Systemic Reviews 2014, Issue 7<sup>61)</sup>

著者の結論：個々の臨床試験をみると疼痛の軽減に有効であるが、神経障害性疼痛を治療するための外用リドカインの使用をサポートする質の良いランダム化コントロール試験によるエビデンスは見いだせない。臨床的な経験からも、一部の患者で有効性を示している。臨床的に有用なアウトカムを用いた大規模かつ十分な治療期間の臨床試験を実施し、有効性と安全性の頑健な結論を提供すべきである。

## （3）教科書等への標準的治療としての記載状況

## &lt;海外における教科書等&gt;

書籍名：THE MERCK MANUAL OF DIAGNOSIS AND THERAPY, 帯状疱疹：治療と予防 2006<sup>62)</sup>

帯状疱疹後神経痛の管理は、特に困難なことがある。治療にはガバペンチン、三環系抗うつ薬及び外用カプサイシン又はリドカインゲルが含まれる。

書籍名：ANDREWS'DISEASE OF THE SKIN: CLINICAL DERMATOLOGY, 帯状疱疹関連痛（帯状疱疹後神経痛）2016<sup>63)</sup>

リドカイン 10%ゲル、5%リドカイン-プリロカイン又はリドカイン 5%パッチ（Lidoderm）のような局所麻酔薬は帯状疱疹後神経痛を劇的に軽減することがある。これらの局所療法は短時間の鎮痛効果を有するが、重症度の軽減又は帯状疱疹後神経痛の予防のような長期的なベネフィットはもたらさない。

書籍名：Pain management secrets、28章神経性疼痛 2009<sup>64)</sup>

5%又は10%リドカインゲル又はクリームが患者にBenefitをもたらすことがある。高濃度リドカインは密封法で投与した場合は高密度皮下麻酔が生じる。密封法は必要でない場合がある。多くの患者では治療開始時は1日当たり数回薄く塗布する。

## &lt;日本における教科書等&gt;

書籍名：痛みのマネジメント update-基礎知識から緩和ケアまで 2014<sup>51)</sup>

## ・薬物療法 局所麻酔薬：リドカイン

神経障害性疼痛の局所鎮痛を目的として、リドカイン単独のクリーム、ゲル、貼付剤が使用されていること、リドカイン 10%クリーム及びリドカイン 9%軟膏の順天堂大学病院での院内製剤の処方内容を紹介している。

書籍名：病院薬局製剤 事例集 2013<sup>55)</sup>

院内製剤の事例集で、「処方名：リドカイン 10%クリーム 適応：帯状疱疹後神経痛による疼痛の緩和 用法・用量：1日2～3回、1回3gを局所に単純塗布」と記載されている。

書籍名：帯状疱疹・帯状疱疹後神経痛、帯状疱疹後神経痛の治療：リドカインクリーム 2000<sup>65)</sup>

「局所麻酔薬であるリドカインを含んだクリームを痛みのある部分に塗って、痛みの軽減をはかります。ただし、商品化されていないので、治療を受けられるのはクリームを製剤できる施設に限られます。」と紹介されている。

書籍名：すぐに役立つ日常診療における私の工夫、帯状疱疹後神経痛 2007<sup>66)</sup>

国内で行われている帯状疱疹後神経痛の治療としてイオントフォレーシス療法によるリドカインの浸透、リドカイン 10%クリームとリドカインテープが紹介されている。リドカイン 10%クリームによる治療内容は「1日3～5回塗布」と記載されている。

書籍名：帯状疱疹・水痘一予防時代の診療戦略、帯状疱疹関連痛の補助療法 2016<sup>67)</sup>

「外用薬について カプサイシン軟膏、リドカイン軟膏、クロニジン軟膏などが処方される。内服薬が第一選択。外用薬は障害部位での末梢過敏化を抑制するがあくまで補助的に使う。」と紹介されている。

書籍名：病院薬局製剤 第5版 2003<sup>68)</sup>

院内製剤の事例集で、「処方名：リドカイン 10%ゲル 適応：帯状疱疹後神経痛 臨床評価：表在性の灼けるような痛みにも有効でアロディニアには良い適応とされるが、一般に作用時間が短く頻回の塗布が必要である。」と記載されている。

書籍名：THEORY&PRACTICE 院内製剤学 2014<sup>69)</sup>

エビデンスの確立した院内製剤として、「製剤名：リドカイン 10%ゲル 適応：帯状疱疹後神経痛 用法・用量：1日数回、疼痛部位に適量を塗布」と記載されている。

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

● 米国及び国際疼痛学会：

課題名：Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update (神経障害性疼痛に対する推奨薬物治療：最新の総説及び文献 2010)<sup>24)</sup>

リドカイン 5%プラスターは全身性の副作用及び薬物相互作用がないために高齢者に有用である。リドカイン 5%プラスターよりも安価であるリドカインゲルについても帯状疱疹後神経痛及びアロディニアに対して有効であることから、リドカイン

ゲルは限局性の神経障害性疼痛に最も適切な治療薬である。

課題名：IASP Pain clinical update: Treating Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia、IASP  
ペインクリニックアップデート：帯状疱疹と帯状疱疹後神経痛 (2015) <sup>31)</sup>

この総説の中で紹介されている、IASP の Neuropathic pain Special Interest Group (NeuPSIG) のガイドラインでは「リドカイン外用剤は二次治療に位置付けられており、高齢者やフレイルな患者並びに一次治療では副作用や安全性の懸念がある患者には、リドカインパッチは一次治療である。リドカインパッチがない場合は、代わりにリドカインゲルやクリーム (5%) を試みる (1日3回)」と記載されている。

● カナダ：

課題名：Pharmacological management of chronic neuropathic pain: consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society (慢性神経障害性疼痛の薬物療法-カナダ疼痛学会からの合意声明及びガイドライン 2007) <sup>27)</sup>

リドカインゲル又はクリームは全身性の副作用がほとんどなく、帯状疱疹後神経痛には最も実用的であり、第2選択薬である。リドカイン5%プラスターはその他の限局的な神経障害性疼痛に対しても有用であるが、カナダでは市販されていない。また、リドカイン5%プラスターの試験は投与期間が短いこと及び試験デザインが適切でない。リドカインゲル又はクリーム (5%又は10%) は薬剤師が調剤可能である。リドカインゲル5%は帯状疱疹後神経痛をプラセボに比べて塗布後8時間まで有意に改善した。

課題名：Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society (慢性神経障害性疼痛の薬物療法-カナダ疼痛学会からの改訂合意声明 2014) <sup>28)</sup>

リドカイン外用剤は全身性の副作用がほとんどなく、帯状疱疹後神経痛には実用的であり、第2選択薬である。しかし、リドカイン5%プラスターやリドカインゲルが術後疼痛や様々な神経障害性疼痛を対象とした臨床試験で有効性を示すことができなかったことから、リドカイン外用剤は神経障害性疼痛に対して第4選択薬である。リドカイン5%プラスターはカナダでは市販されていないと述べている。

<日本におけるガイドライン等>

課題名：神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版 (2016)：日本ペインクリニック学会 <sup>53)</sup>

CQ35：帯状疱疹後神経痛に対して、他に検討すべき薬物はありますか？

解説：リドカインやカプサイシンによる局所療法は RCT による有効性が報告されており、海外のガイドラインにおいて推奨されているが、本邦では承認されていない。リドカインゲルやカプサイシンクリームは、施設によっては院内製剤として使用されている。

課題名：標準的神経治療：慢性疼痛（2010）：日本神経治療学会<sup>54)</sup>

リドカイン貼付薬：種々のエビデンスをもとにリドカイン 5%プラスターが欧米諸国では帯状疱疹後神経痛に対し認可されている（エビデンスレベル Ia-推奨度 A）。リドカインゲルに対しても帯状疱疹後神経痛とアロディニアに対する効果が報告されているが、使用の容易な貼付薬がより推奨される。糖尿病性末梢神経障害等疼痛が広範に分布する場合は使用困難であるが、内服薬との併用を考慮してもよい。皮膚疾患のない部分に貼付すべきであり、貼付部の皮疹を認めることがある。

（5）要望内容に係る本邦でのリドカインゲル、軟膏及びクリームの臨床使用実態及び海外でのリドカイン 5%プラスターの臨床試験成績（参考資料）について

日本病院薬剤師会及び医療機関からのリドカイン外用剤（ゲル、クリーム、軟膏）の臨床使用実態の報告の要約を以下に示した。

＜日本病院薬剤師会による臨床使用実態の調査＞

1) 「病院薬局製剤」（書籍）

全国的な大規模調査による院内製剤の事例集。帯状疱疹後神経痛の適応で「リドカインゲル等」が収載されている。

- ・第4版<sup>70)</sup>\_1997年： 10%リドカイン軟膏（浜松医科大）
- ・第5版<sup>68)</sup>\_2003年： 10%リドカインゲル（長崎大）
- ・事例集<sup>55)</sup>\_2013年： 10%リドカインクリーム（千葉大）

2) 「医療現場に必要な薬剤の市販化に向けた調査・研究」（医療上必要な薬剤の市販化に向けた調査検討会）（学術フォーラム）

リドカイン外用剤の市販化要望の調査結果は以下のとおり。

①平成29年度の報告書<sup>71)</sup>

市販化要望薬剤調査結果（平成26～27年度）（調査対象：42施設）

要望製剤名	適応	施設数
リドカイン外用剤	神経障害性疼痛	7

②平成30年度の報告書<sup>72)</sup>

神経障害性疼痛に対するリドカイン外用剤の調査（病院薬局製剤事例集ほか文献報告より）

規格	剤形	施設数	施設名
5%	クリーム剤	1	筑波大学附属病院
7%	軟膏剤	2	北海道社会保険病院、自治医科大学附属病院
7%	クリーム剤	1	昭和大学病院
9%	軟膏剤	1	日本大学病院
10%	ゲル剤	3	岡山大学病院、徳島大学病院等
10%	軟膏剤	4	千葉大学病院、大阪医療センター等
10%	クリーム剤	4	市立八幡病院、京都大学病院等

<医療機関による臨床使用実態の報告>

1) THEORY&PRACTICE 院内製剤学\_2014<sup>69)</sup>

がん化学療法副作用や緩和医療に用いられ、エビデンスの確立した院内製剤として「10%リドカインゲル（帯状疱疹後神経痛）」が収載されている。

山梨大学医学部附属病院では、50症例以上のPHN患者に使用し、良好な鎮痛効果を示したと報告されている。また、副作用は特に認められなかったと報告されている。

2) ニューロパシクペインーどのように対応しているかー\_2019<sup>73)</sup>

ニューロパシクペイン（帯状疱疹後神経痛を含む神経障害性疼痛）に対し、薬物療法として抗てんかん薬、抗うつ薬が臨床で非常に多用されているが、有効な鎮痛剤ではあるが、完全な除痛を期待できるのではなく、痛みを軽減する効果しかない。効果がなかった場合、増量すべきなのか、他の種類の鎮痛剤へ変更すべきなのか、併用するのがよいのか判断に迷うことがあると述べ、抗てんかん薬、抗うつ薬の薬物療法の解説に加え、「リドカインクリーム」を併用した症例を提示している。以下に要約して記載する。

患者背景：5年前に帯状疱疹に罹患し内科を受診、抗ウイルス薬を内服、痛みにはプレガバリンを内服していたが効果がなく自己中断していた84歳の帯状疱疹後神経痛患者。帯状疱疹後神経痛を特集した新聞記事を見て当院ペインクリニックを受診した。

初診・治療経過：初診時、夜間寝返りする度痛みのために眠れないとのことであった。院内調剤のリドカインクリームと Amitriptyline 内服を開始し、1週間後に寝返りの疼痛出現が消失し、睡眠と食欲が改善した。1ヵ月後に疼痛コントロールが良好となり、リドカインクリームは疼痛時のみ塗布、Amitriptyline も不眠時のみ服用することになった。初診から1年後、疼痛コントロールは良好となり、終診となった。

3) 緩和医療が求める院内製剤～医師の視点から～\_2018<sup>74)</sup>

実際に緩和ケアで使用している院内製剤として「5%リドカイン軟膏：（骨髄移植前処置の化学療法後の）直腸又は他の器官の粘膜の炎症、帯状疱疹後神経痛」が記載されている。

筑波大学附属病院緩和ケアセンターにおける院内製剤の必要性として、新薬等治療の選択の幅が広がっている一方で「緩和ケアの現場では、既存の薬剤では症状の緩和が得られない場合に院内製剤に期待する部分は大きい。」と報告されている。しかし院内製剤の問題点として、薬剤師の労力が必要であり、現場の薬剤師が非常に苦労していることや、患者にとっては転院により使用の継続が難しくなるといった問題を抱えている。

4) 臨床製剤フォーカスグループのこれからの活動\_2016<sup>75)</sup>

山梨大学医学部附属病院薬剤部で調製している院内製剤のうち、調製量が多い品目のBest 2に「10%リドカインゲル」が記載されている。

『年間調製数量 Best15』（2014/4/1～2015/3/31）

	製剤名	合計量	調製回数
2	10%リドカインゲル	8,000g	15

＜海外でのリドカイン 5% プラスターの臨床試験成績（参考資料）＞

国際的な治療ガイドライン<sup>21)24)25)26)27)28)29)30)31)</sup>で引用されているリドカイン 5% プラスターの臨床試験の文献（二重盲検試験 5 報、非盲検ランダム化試験 4 報、長期投与試験 2 報、薬物動態試験 2 報及び臨床薬理試験 1 報）の要約を参考資料として以下に記載する。

課題名：Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia（リドカイン 5% プラスター：帯状疱疹後神経痛に対する新しい治療法の二重盲検コントロール試験）<sup>5)</sup>

● 試験方法

- ・ 投与方法・デザイン：二重盲検法により、患者は少なくとも 1 週空けて、表 5-1 の 4 つのセッション（3 種類のセッション）に従い、疼痛部位にリドカイン 5% プラスター又はプラセボプラスター（基剤）を少なくとも 12 時間貼付した。疼痛部位の面積に応じて、最大 3 枚まで貼付可能とした。

表 5-1 各セッションでの治験薬の割り付け

セッション	疼痛部位	正常部位
Active 1	リドカインプラスター	なし
Active 2	リドカインプラスター	なし
Vehicle	プラセボプラスター	なし
Observational	なし	なし

- ・ 主な選択基準：皮疹治癒後 1 ヶ月以上経過した帯状疱疹後神経痛で、四肢又は体幹部にアロディニアがある患者
- ・ 評価項目：疼痛の程度：100 mm Visual Analogue Scale（VAS）、relief rating（悪化、変化なし、軽度軽減、中等度軽減、著明軽減及び完全寛解）、アロディニアスケール（なし：0、軽度：1、中等度：2、高度：3）、血中リドカインレベル

● 患者背景

40 例の帯状疱疹後神経痛患者に治験薬が割り付けられ、35 例が治験を完了した。患者の年齢は 50~90 歳（平均 75 歳）、帯状疱疹後神経痛の罹病期間は 4~318 ヶ月（平均 48 ヶ月）、貼付サイズは 80~750 cm<sup>2</sup> で平均は 255 cm<sup>2</sup>（パッチ 3 枚貼付で 420 cm<sup>2</sup>）、アロディニアスケールのベースライン平均は 1.6 であった。各セッションでのベースラインの VAS スコアに差はなかった。

● 結果

VAS スコア（図 5-2）：リドカイン 5% プラスターでの投与前からの変化量の大きさは、Observational に比べてすべての測定ポイントで統計的に有意であり（ $p=0.0001\sim p=0.021$ ）、Vehicle に比べて投与後 4、6、9 及び 12 時間で統計的に有意であった（ $p=0.001\sim p=0.038$ ）。

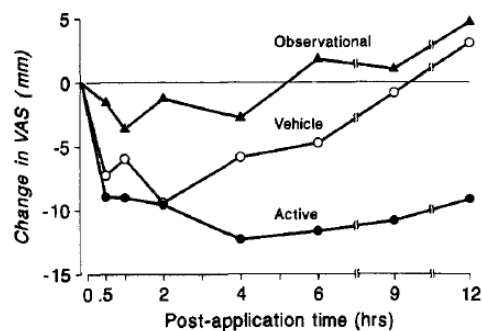


図 5-2 治験薬投与後の VAS スコアによる痛みの程度の変化量の変移  
すべてのセッションでの投与前の VAS スコアは 47~49 mm であった。

- 1) Relief rating (図 5-3) : リドカイン 5% プラスターでの平均 relief rating スコアは Observational ( $p=0.0001$ ) 及び Vehicle ( $p=0.033$ ) に比べて統計的に有意な軽減であった。

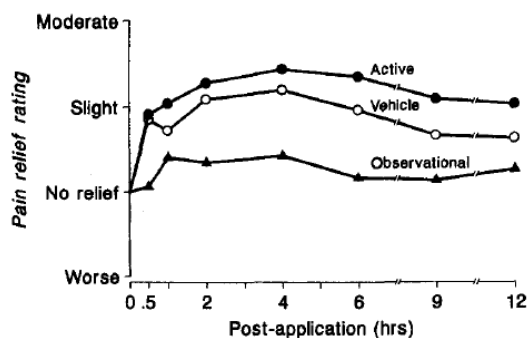


図 5-3 治験薬投与後の Relief rating の推移

- 2) 血中リドカインレベル (GC アッセイ) : 抗不整脈作用を示すリドカインの最低血中濃度 1000 ng/ml に対して、個々の患者でのリドカインの最高血中濃度は投与後 6 時間での 104 ng/ml であった。

課題名 : Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study (外用リドカイン 5% プラスターは帯状疱疹後神経痛の軽減はプラセボ (基剤) プラスターよりも有効であった : Enriched enrollment study の結果) <sup>6)</sup>

● 試験方法

- ・ デザイン : 二重盲検、バランスランダム化、プラセボ (基剤) コントロール、2 期クロスオーバー試験 (最長投与期間 28 日)
- ・ 投与方法・対象患者 : リドカイン 5% プラスターの非盲検継続使用試験に参加中の帯状疱疹後神経痛患者で治療効果の判定 (悪化、不変、軽度軽減、中等度軽減、著明軽減、完全寛解) が中等度軽減以上の患者を休薬期間なしで A 期 (リドカイン 5% プラスター又はプラセボプラスター) 及び B 期 (A 期と異なる薬剤) の順でそれぞれ 1 日 1 回最長 14 日間投与した。
- 評価方法 : 二重盲検期 (A 期又は B 期) での治験薬投与開始後、治療効果の判定が 2 日間連続で非盲検試験での治療効果に比べて 2 段階以上低下した場合に「Exit まで

の時間」と定義した。

● 患者背景

33例に治験薬が割り付けられ、32例が治験薬を使用した。全例が治験を完了した。平均年齢は77.4歳（範囲62.1~96.6歳）、罹病期間は平均7.3年（範囲0.7~24.9年）、リドカインパッチの継続使用期間の平均は3.3年（範囲0.1~8.7年）であった。

● 結果

1) 有効性（図5-4）：「Exitまでの時間」の中央値はリドカイン5%プラスタで>14日、プラセボプラスタで3.8日であり、統計的な有意差がみられた（ $p<0.001$ ）。

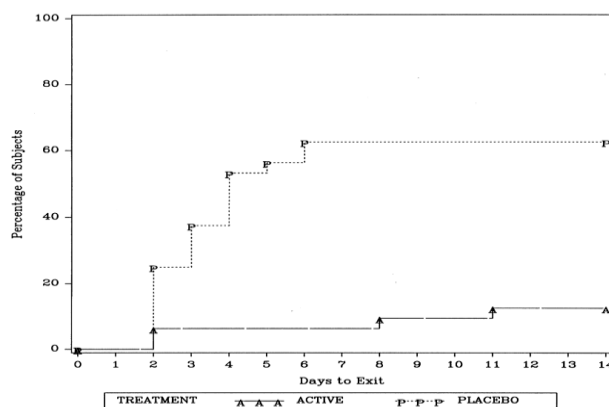


図5-4 各治療期（リドカイン5%プラスタ及びプラセボプラスタ）でのExitまでの時間に対する患者の割合

2) 安全性：皮膚の発赤又は皮疹はリドカイン5%プラスタで9人、プラセボプラスタで11人にみられた。

課題名：The lidocaine patch 5% effectively treats all neuropathic pain qualities: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled, 3-week efficacy study with use of the neuropathic pain scale（リドカイン5%プラスタはすべての神経障害性疼痛に対して有効である：神経障害性疼痛スケールを用いたランダム化二重盲検、基剤コントロール、3週間有効性試験の結果）<sup>7)</sup>

● 試験方法

- ・ デザイン：ランダム化、二重盲検、プラセボ（基剤）コントロール（2対1割り付け）、並行群間比較試験（治療期間3週間）
- ・ 主な選択基準：皮疹治癒後1ヵ月以上経過した体幹部に帯状疱疹後神経痛が見られ、アロディニアがある患者
- ・ 評価項目：Neuropathic Pain Scale（NPS）は神経疼痛の感覚である「全般的な痛み」、「鋭い痛み」、「熱感」、「鈍い痛み」、「冷感」、「皮膚感覚」、「痒み」、「深部の痛み」、「表面の痛み」及び「不快感」の程度を0（なし）~10（最悪のイメージ）で評価する。
  - ◆ NPS 10：全項目の合計（1~100）
  - ◆ NPS 8：全般的な痛み及び不快感以外の項目の合計（1~100に換算）
  - ◆ NPS NA：NPS 8からアロディニア関連の項目（皮膚感覚、表面の痛み）を除いた項目の合計（1~100に換算）
  - ◆ NPS 4：鋭い痛み、熱感、鈍い痛み及び深部の痛みの合計（1~100に換算）



- 患者背景

96 例が有効性解析の対象となった（リドカイン 5% プラスター 67 例、プラセボプラスター 29 例）。年齢の平均（±SD）はリドカイン 5% プラスター 74 ± 6.2 歳、プラセボプラスター 74 ± 8.3 歳であった。

- 結果

リドカイン 5% プラスターはすべての評価項目の投与前から投与 3 週での変化量はプラセボプラスターに比べて統計的に有意な減少を示した（表 5-5）。

表 5-5 NPS 複合スコアの投与前から最終評価時（投与 3 週）での平均変化量

Composite score*	Lidocaine patch (n = 67)	Vehicle patch (n = 29)	Treatment comparison (p value†)	
NPS 10	15.3 (17.9)	7.7 (14.2)	0.043	*複合スコアは 1~100 に換算.
NPS 8	14.1 (17.4)	6.6 (14.1)	0.042	†ANOVA は治療、施設、性別で調整
NPS NA	15.1 (17.0)	6.8 (14.4)	0.022	NPS : Neuropathic Pain Scale.
NPS 4	18.0 (20.8)	6.6 (20.8)	0.013	NA : 非アロディニア

\*Composite scores are based on a scale of 1-100.

†From ANOVA with effects for treatment, site, and sex.

NPS, Neuropathic Pain Scale; NA, nonallodynic.

課題名 : Lidocaine 5% patch reduces pain intensity and interference with quality of life in patients with postherpetic neuralgia: an effectiveness trial (リドカイン 5% プラスターは帯状疱疹後神経痛患者の痛みの程度及び生活の質の障害を軽減する : 有効性試験) <sup>8)</sup>

- 試験方法

- ・ 投与方法・デザイン : 非盲検、非ランダム化有効性試験、3 枚までのプラスターを 1 日当たり 12 時間、28 日間最大疼痛部に貼付する。
- ・ 主な選択基準 : 皮疹治癒後 1 ヶ月以上経過した帯状疱疹後神経痛で、投与前の 11-point Likert scale で平均の痛みが 3 以上の患者
- ・ 主な評価項目 : 11-point Likert scale: 痛みの程度 (過去 24 時間の最大の痛み、過去 24 時間の最小の痛み、平均の痛み、評価時の痛み)、生活の質の障害 (一般的な活動、気分、歩行、仕事、他人との関わり、睡眠、生活の楽しみ)

- 患者集団及び背景

同意を取得した 332 例中治験薬が投与された患者は 301 例、28 日間の治療期を完了した患者は 285 例であり、中止例は 16 例であった。中止例及び最終評価がない 31 例は有効性の解析から除外された。患者の平均年齢は 71 歳 (範囲 20~99 歳)、投与前の平均の痛みの程度は 5.9、平均罹病期間は 28 ヶ月 (範囲 21 日~3 年) であった。

- 結果

- 1) 痛みの程度 (図 5-6) : すべての痛みの程度は投与前に比べて統計的に有意な改善であった ( $p=0.0001$ )。

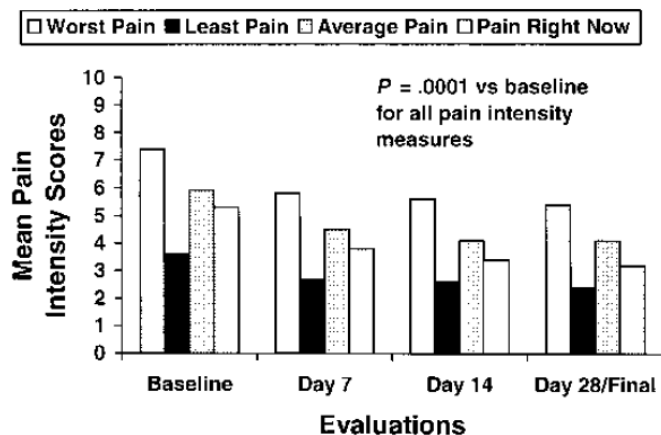


図 5-6 痛み（過去 24 時間の最大の痛み、過去 24 時間の最小の痛み、平均の痛み、評価時の痛み）の程度の推移

- 2) 生活の質の障害（図 5-7）：すべての生活の項目は投与前に比べて統計的に有意な改善であった（ $p=0.0001$ ）。

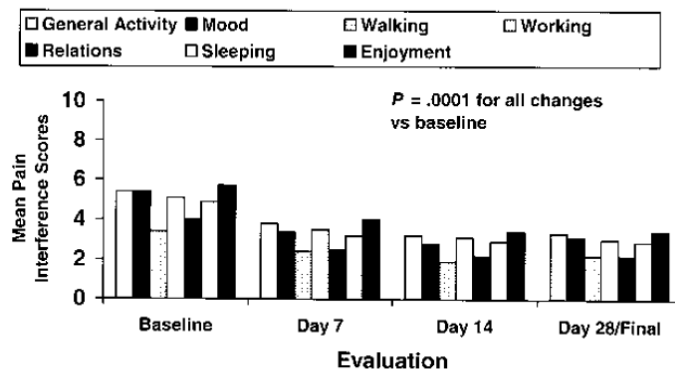


図 5-7 生活の質の障害（一般的な活動、気分、歩行、仕事、他人との関わり、睡眠、生活の楽しみ）の程度の推移

- 3) 安全性：比較的頻度が高かった有害事象は発疹が 14%にみられた。発疹の程度はほとんどが軽度であり、投与を中止した患者は 3 例(1%)であった。

課題名：Pharmacokinetics and safety of continuously applied lidocaine patches（リドカイン 5% プラスターの持続的貼付での薬物動態及び安全性）<sup>9)</sup>

● 試験方法

- ・ デザイン：ランダム化、前向き、反復投与、非盲検薬物動態試験
- ・ 対象：健康成人男性 10 例及び女性 10 例をグループ 1 及び 2 に各 10 例割り当てた。
- ・ 投与方法：
  - グループ 1：リドカイン 5% プラスター 4 枚を 1 日 1 回 24 時間 3 日間貼付する。
  - グループ 2：リドカイン 5% プラスター 4 枚を 1 日 1 回 24 時間中 12 時間 3 日間貼付する。

● 結果

図 5-8 にグループ 1 及び 2 のリドカイン血漿中濃度の推移を示した。投与後 24 時間後のリドカイン平均血中濃度はグループ 1 で 132 ng/ml 及びグループ 2 で 138 ng/ml であり、両グループともに投与開始 48 時間で定常状態に達した（それぞれ 186 ng/ml

及び 225 ng/ml)。

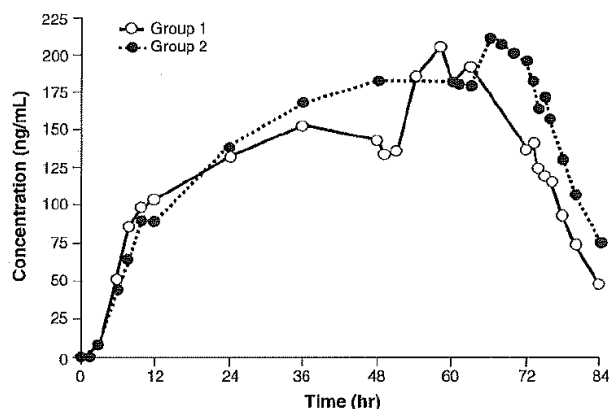


図 5-8 グループ 1 及び 2 のリドカイン血漿中濃度の推移

これらの濃度はリドカインが抗不整脈作用を示す濃度 (1500 ng/ml) の約 1/7 であり、毒性を示す濃度 (5000 ng/ml) の約 1/25 であった。貼付部位の紅斑の発現や程度はグループ間で違いはなかった。

課題名 : Pharmacokinetics and tolerability of lidocaine patch 5% with extended dosing (リドカイン 5% プラスター 継続投与による薬物動態及び忍容性) <sup>10)</sup>

● 試験方法

- ・ デザイン : 非ランダム化、前向き、反復投与、非盲検薬物動態試験
- ・ 対象 : 健康成人男性及び女性 20 例
- ・ 投与方法 : 4 枚のリドカイン 5% プラスターを 1 回 24 時間中 18 時間 3 日間貼付する。

● 結果

リドカイン 5% プラスター貼付後、リドカインの血漿中濃度は時間とともに増加し、最高血漿中濃度には 5% パッチ貼付最終時の 18 時間後であった。5% プラスター除去後、リドカインの血漿中濃度は次のリドカイン 5% プラスター貼付まで減衰した (図 5-9)。1 例に軽度の回転性めまい及び発汗が発現し、因果関係があると判断された。紅斑の発現はほとんどの被験者で無視できる程度であった。

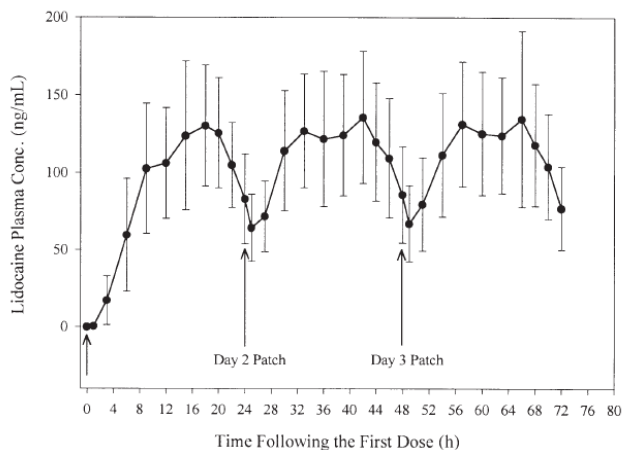


図 5-9 1 日当たり 18 時間リドカイン 5% プラスターを 4 枚 3 日間貼付した際の平均リドカイン血漿中濃度の推移

課題名：Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (リドカイン 5% プラスターの限局性末梢神経障害性疼痛症候群 (PNPS) に対する効果：ランダム化二重盲検プラセボコントロール試験) <sup>11)</sup>

● 試験方法

- ・ デザイン：前向き、ランダム化、二重盲検、プラセボコントロール、2 期クロスオーバー試験 (run-in 期 4 日間、第 1 治療期 1 週間、休薬期 1 週間及び第 2 治療期 1 週間)
- ・ PNPS の定義：末梢神経領域において明確に自発的な又は機械的なアロディニアにより惹起された感覚的兆候を伴う末梢神経の障害又は機能不全
- ・ 投与方法：試験薬は 1 日当たり 12 時間、最大 4 枚まで貼付する。
- ・ 主な評価項目：継続的な痛み及びアロディニアの程度：VAS (0：無痛~100：最悪のイメージ)

● 患者集団

58 例の患者から同意を取得し、28 例がグループ 1 (第 1 治療期リドカイン 5% プラスター⇒第 2 治療期プラセボプラスター)、30 例がグループ 2 (第 1 治療期プラセボプラスター⇒第 2 治療期リドカイン 5% プラスター) に割り付けられた。クロスオーバーを完了した患者はそれぞれ 20 例であった。

● 患者背景

有効性解析対象例 40 例の主な診断名は帯状疱疹後神経痛が 22 例 (55%)、術後神経痛 7 例 (17.5%)、腓腹神経のニューロパチー 3 例 (7.5%) などであった。グループ間に患者背景の違いはなかった。

● 結果 (図 5-10)

- 1) 継続的な痛み：リドカイン 5% プラスターはプラセボプラスターに比べて、投与 2、4 時間、Day 4、Day 5 及び Day 7 で統計的に有意に VAS を減少させた ( $p < 0.05$ )。
- 2) アロディニア：リドカイン 5% プラスターはプラセボプラスターに比べて、投与 2、4、6 時間及び Day 5 で統計的に有意に VAS を減少させた ( $p < 0.05$ )。

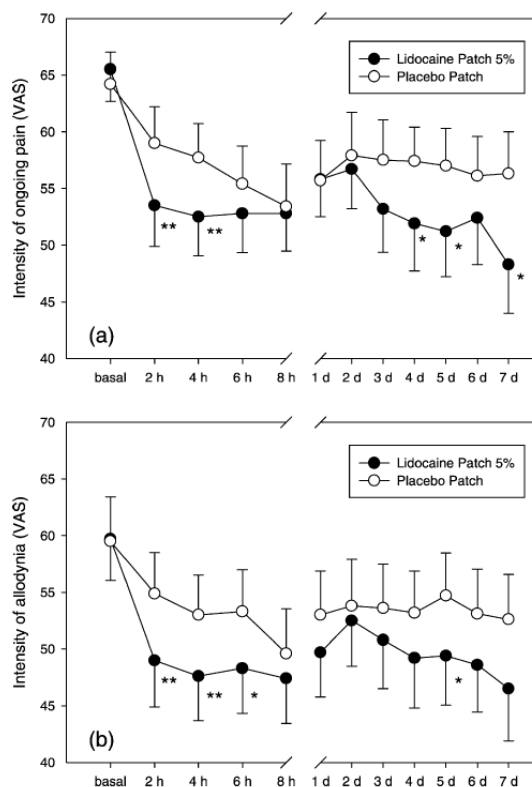


図 5-10 治験薬投与後最初の 8 時間及び 7 日間の痛みの程度 (VAS) の推移 (平均±SD)  
 (a) 継続的な痛み、(b) アロディニア \* $p=0.05$ , \*\* $p=0.01$

- 3) 安全性: リドカイン 5% プラスター及びプラセボプラスター投与により発現した有害事象の発現頻度及び有害事象の種類に差はなかった。

課題名: 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study (リドカイン 5% プラスターとプレガバリンの帯状疱疹後神経痛及び糖尿病性多発ニューロパチー (DHN) に対する非盲検非劣性ランダム化コントロール試験)<sup>12)</sup>

● 試験方法

- ・ デザイン: ランダム化、非盲検、多施設、非劣性試験
- ・ 試験期間: Wash-out 期: 2 週間、比較試験期: 4 週間
- ・ 主な選択基準: NRS-3 (11-point Numerical Rating Scale で直前 3 日間測定) の疼痛の程度が 4 超、帯状疱疹後神経痛: 皮疹治癒後 3 ヶ月以上経過 (神経ブロック治療中等の急性期は除外)、DPN: HbA1c が 11% 以下かつ痛みを伴う。
- ・ 投与方法: リドカイン 5% プラスター: 最大 3 枚 (帯状疱疹後神経痛)、最大 4 枚 (DPN) までを 24 時間のうち中 12 時間貼付、プレガバリン: 第 1 週は 150 mg/day、第 2 週は 300 mg/day、以降 NRS-3 が 4 以上の場合、600 mg/day まで増量可能。
- ・ 主要評価項目: 「投与 4 週後での NRS-3 スコアがベースラインに比べて 2 以上減少」又は「投与 4 週後での NRS-3 スコアが 4 以下」のレスポンド率 (%)
- ・ 副次評価項目: NRS-3 スコアの変化量、30% 又は 50% 減少のレスポンド率 (%), アロディニアスケール、EuroQol-5 dimension quality of life scale (EQ-5D) 等

- 患者集団

割り付け例：311 例、安全性評価集団：308 例（全く治療なし 3 例）、FAS 集団：リドカイン 5% プラスター群（L 群）152 例、プレガバリン群（P 群）148 例（投与後の評価なし 8 例）、PPS 集団：L 群 144 例、P 群 137 例（プロトコール違反 19 例）

- 患者背景（表 5-11）（安全性評価集団）

表 5-11 患者背景

	帯状疱疹後神経痛		痛みを伴う DPN	
	L 群	P 群	L 群	P 群
例数	50	48	105	105
年齢（年）	66.0±11.7	63.8±11.9	60.9±10.0	60.9±8.8
痛みの持続（月）	29.3±36.0	43.9±73.5	61.9±59.7	53.5±46.7

平均±SD

- 結果

- 1) 主要評価項目：レスポonderの定義を満たした患者の割合は、L 群 66.4%（101/152）及び P 群 61.5%（91/148）であり、リドカイン 5% プラスターはプレガバリンに非劣性であった（FAS 集団、 $p=0.00229$ 、信頼区間の下限=-7.03）。疾患別では DPN のレスポonderの割合は両群で差はなかったが（L 群 68.0% 及び P 群 68.3%）、帯状疱疹後神経痛では L 群（63.3%）に比べて P 群（46.8%）は低かった。
- 2) 主な副次的評価項目：患者の健康状態を評価する EQ-5D ベースラインからの変化量は帯状疱疹後神経痛及び DPN とともに P 群に比べて L 群で大きく改善した（図 5-12）。

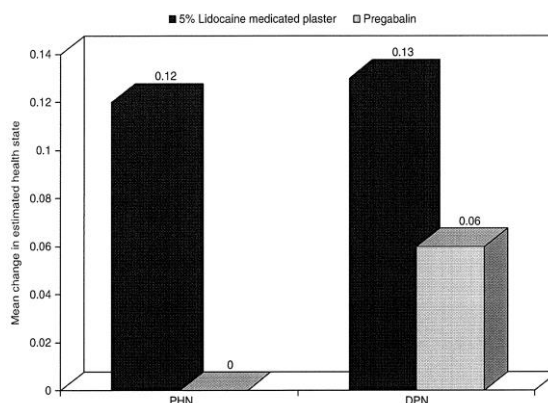


図 5-12 患者の健康状態を評価する EQ-5D ベースラインからの変化量（PPS 集団）

- 3) 安全性：有害事象発現率は L 群で 18.7%（29/155）、P 群 46.4%（71/153）、治験薬との因果関係があると判断された有害事象発現率は L 群で 5.8%（9/155）、P 群 41.2%（63/153）であった。L 群での 1%以上の種類別有害事象は頭痛及び貼付部位刺激（ともに 1.3%、2/155）、P 群で 5%以上の種類別有害事象は浮動性めまい 11.8%（18/153）、疲労 8.5%（13/153）、回転性めまい 7.8%（12/153）、傾眠 5.2%（8/153）であった。治験薬との因果関係があると判断された有害事象により投与を中止した患者は L 群 2.6%（4/155）、P 群 23.5%（36/153）であった。

課題名：Efficacy and safety of combination therapy with 5% lidocaine medicated plaster and pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy（帯状疱疹後神経痛及び糖尿病性多発ニューロパチー（DHN）に対するリドカイン 5%プラスタールとプレガバリン併用療法の有効性と安全性）<sup>13)</sup>

● 試験方法

- ・ 併用療法期（8週間）：リドカイン 5%プラスタールとプレガバリンの非盲検非劣性ランダム化コントロール試験の比較試験期<sup>12)</sup>でNRS-3スコアが4以下のレスポンドーには前パートと同じ治療を継続し、ノンレスポンドーには、リドカイン 5%プラスタールとプレガバリン併用療法を行った。
- ・ プレガバリン漸減期（4週間）：比較試験期でプレガバリンに割り付けられ、併用療法期でプレガバリンとリドカイン 5%プラスタールの併用療法が行われ、終了時にNRS-3スコアが4以下のレスポンドーに対してプレガバリン用量の漸減を行った。
- ・ 有効性評価項目：NRS-3、患者及び医師による有効性に関する全般的印象（PGIC及びCIGIC：中等度改善以上の割合）及び患者満足度（excellent, very good及びgoodの割合）

● 患者背景及び患者集団

リドカイン 5%プラスタール（L群）、プレガバリン（P群）、リドカイン 5%プラスタールにプレガバリンを上乗せ用(LP群)、プレガバリンにリドカイン 5%プラスタールを上乗せ(PL群)の患者背景（性別、民族、年齢、BMI、罹病期間）に大きな差はなかった。

合計 250 例が併用療法期に参加した。PPS は 229 例（PHN68 例、DPN161 例）であった。L 群の患者数及びその PPS 集団の例数はそれぞれ 79 例及び 71 例、LP 例ではそれぞれ 60 例及び 57 例、P 群ではそれぞれ 63 例及び 57 例、PL 群ではそれぞれ 48 例及び 44 例であった。

● 結果

併用療法期の有効性：リドカイン 5%プラスタール又はプレガバリンの 4 週間の単独投与（比較試験期）でレスポンドーであったそれぞれ L 群又は P 群では、8 週間の併用療法期での単独投与により更に NR-3 スコアが改善した（それぞれ平均±SD で-0.7±1.2 及び-0.6±1.3）。これらの単独投与（比較試験期）でノンレスポンドーであった患者は 8 週間の併用療法により臨床的に意味のある NRS-3 スコアの改善がみられた（LP 群で-2.5、PL 群で-1.7）CIGIC、PIGC 及び患者満足度では併用療法期開始時に比べ終了時での LP 群及び PL 群のレスポンドーの割合が明らかに増加した（表 5-13、図 5-14）。

表 5-13 併用療法期でのリドカイン 5%プラスタール及び/又はプレガバリン投与後の有効性及び QOL 評価の結果（PPS 集団）

Efficacy outcome	L (n=71)	P (n=57)	LP (n=57)	PL (n=44)
Change in NRS-3 score from combination phase baseline, mean $\pm$ SD	-0.7 $\pm$ 1.2	-0.6 $\pm$ 1.3	-2.5 $\pm$ 1.6	-1.7 $\pm$ 1.8
NRS-3 score at end of combination phase, mean $\pm$ SD	2.0 $\pm$ 1.5	2.2 $\pm$ 1.2	3.6 $\pm$ 1.5	4.0 $\pm$ 1.7
Patients with PGIC much or very much improved, n (%)				
At combination phase baseline	60 (84.5)	45 (79.0)	9 (15.8)	11 (25.0)
At the end of the combination phase	62 (88.6)	49 (87.5)	37 (64.9)	28 (65.1)
Patients with CGIC much or very much improved, n (%)				
At combination phase baseline	55 (77.4)	42 (73.6)	10 (17.6)	14 (31.8)
At the end of the combination phase	63 (90.0)	49 (87.5)	38 (66.6)	27 (62.8)
Patients reporting satisfaction 'excellent', 'very good' or 'good', n (%)				
At combination phase baseline	69 (97.2)	53 (92.9)	36 (63.2)	24 (54.5)
At the end of the combination phase	66 (94.2)	51 (91.1)	50 (87.7)	37 (86.0)

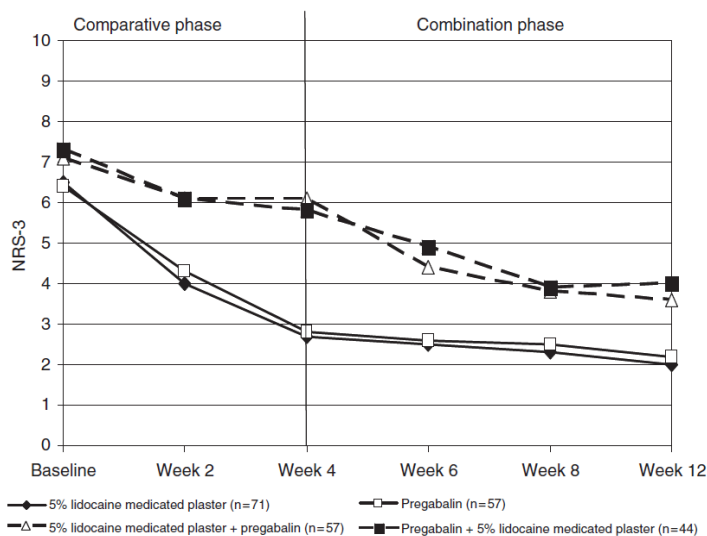


図 5-14 併用療法期でのリドカイン 5% プラスター及び/又はプレガバリン投与後の平均 NRS-3 スコアの推移

- 1) プレガバリン漸減期の有効性：PL 群の 31 例がプレガバリン漸減期に移行した。プレガバリンの投与量は 31 例中 23 例が 600mg/日、8 例が 300mg/日であった。31 例中 30 例が疼痛に対する効果を維持しつつ、プレガバリンの投与量を 2 週間以内に 150mg/日以下に減量できた。
- 2) 安全性：リドカイン 5% プラスターはプレガバリン併用時でも忍容性は良好であった。有害事象の発現率は L 群 38.0% (30/79)、P 群 58.7% (37/63)、LP 群 71.7% (43/60) PL 群 33.3% (16/48) であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は L 群 1 例、P 群 1 例、LP 群 5 例、PL 群 1 例であった。

課題名：Post-herpetic neuralgia: 5% lidocaine medicated plaster, pregabalin, or a combination of both? A randomized, open, clinical effectiveness study (帯状疱疹後神経痛：リドカイン 5% プラスター、プレガバリン又は両剤併用？ランダム化、非盲検、臨床的有効性試験)

14)

#### ● 試験方法

リドカイン 5% プラスターとプレガバリンの帯状疱疹後神経痛及び糖尿病性多発ニューロパチー (DHN) に対する非盲検非劣性ランダム化コントロール試験の比較試験期 <sup>12)</sup>



及び併用療法期（漸減期を含む）<sup>13)</sup>の結果のうち、帯状疱疹後神経痛のサブ集団で事後解析を行った。

● 患者集団

本試験の比較試験期には帯状疱疹後神経痛患者が 98 例（リドカイン 5% プラスター：50 例、プレガバリン：48 例）割り付けられた。比較試験期でのレスポンドーは併用療法期には単独投与が継続された（L 群又は P 群）。ノンレスポンドーは併用療法期には上乘せ投与された（LP 群又は PL 群）（図 5-15）。

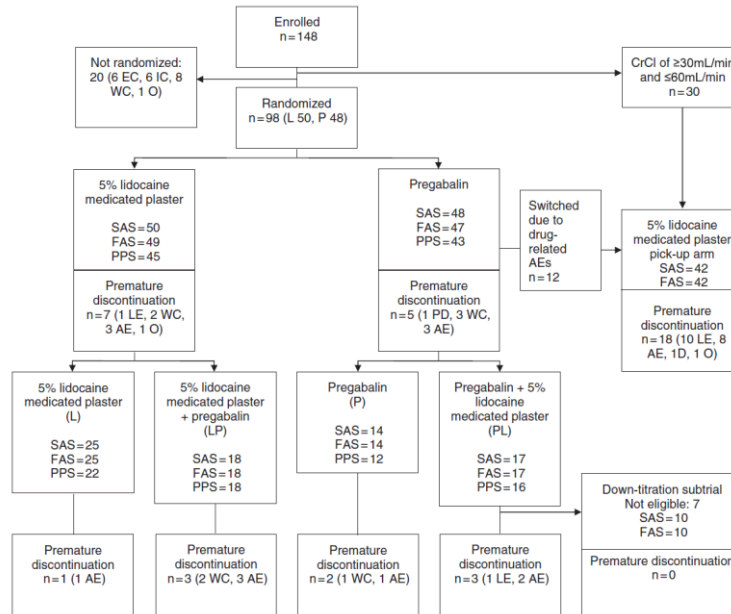


図 5-15 比較試験期及び併用療法期（漸減期を含む）の患者フロー

D = death; EC = violation of exclusion criteria; FAS = full analysis set; IC = violation of inclusion criteria; L = 5% lidocaine medicated plaster; LE = lack of efficacy; O = other; P = pregabalin; PD = protocol deviation; PPS = per protocol set; SAS = safety set; WC = withdrawal of informed consent.

● 結果

- 比較試験期の有効性：疼痛軽減発現時間の中央値はリドカイン 5% プラスターで 1 日 (1,11)、プレガバリンで 16 日 (1,28)であった。投与 4 週でのレスポンドーのうち、既に投与 2 週でレスポンドーであった患者の割合はそれぞれ 82.1% 及び 65.0%であった。過去 24 時間以内で経験した最悪の痛みの程度 (W-NRS スコア) はいずれの投与により経時的に減少した (図 5-16)。

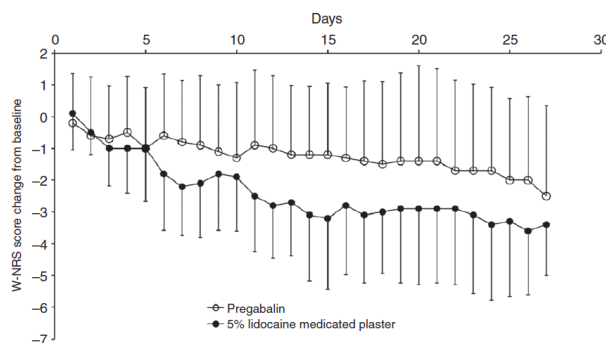


図 5-16 比較試験期での W-NRS スコアの経時的推移 (PPS 集団)

W-NRS スコア: 過去 24 時間以内で経験した最悪の痛みの程度を 11 point rating scale で評価した。値は平均 (±SD)、ベースラインの平均値はリドカイン 5% プラスター 7.1±1.87、プレガバリン 6.9±1.77

- 2) 併用療法期の有効性: 併用療法期のベースラインからの過去 7 日間の SF-MPQ の痛みの程度スコアの減少の平均 (±SD) は L 群で -11.8±16.03、P 群で -5.4±10.83 であったのに対して比較試験期でノンレスポonderであった LP 群で -27.8±21.60、PL 群で -33.7±22.75 とリドカイン 5% プラスター又はプレガバリンの併用により臨床的に意味のある減少がみられた。
- 3) 安全性: 比較試験期でのリドカイン 5% プラスター群の有害事象発現率は 24.0% (12/50)、プレガバリン群で 52.1% (25/48) であった。治験薬との関係がある有害事象はそれぞれ 10.0% ((5/50) 及び 52.1% (25/48) であった。併用療法期での有害事象発現率は L 群 28.0% (7/25)、P 群 42.9% (6/14)、LP 群 38.9% (7/18) 及び PL 群 23.5% (4/17) であった。

課題名: Topical 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster treatment for post-herpetic neuralgia (帯状疱疹後神経痛に対するリドカイン 5% プラスターの治療) <sup>15)</sup>

● 試験方法

- ・ デザイン: ランダム化中止 (withdrawal) 法を用いた enrich enrollment による二重盲検、プラセボプラスターコントロール、並行群間比較、多施設試験  
8 週間の非盲検能動的 run-in 期後、レスポonderはランダム化二重盲検、プラセボコントロール期に移行した。
- ・ 対象患者: 皮疹治癒後 3 ヶ月以上経過した 50 歳以上で、平均の痛みの程度が 11-point Numerical Rating Scale (NRS: 0=痛みなし、10=最悪のイメージ) で 4 以上の帯状疱疹後神経痛患者
- ・ レスポonderの定義: ランダム化時に 6-item verbal rating scale (VRS: 1 悪化、2 不変、3 軽度軽減、4 中等度軽減、5 著明軽減、6 完全寛解) で中等度軽減以上、かつ、run-in 期では治験薬の貼付が少なくとも 2 日に 1 回、かつ、run-in 期での NRS が 7 以下 (ランダム化は 70 例と規定)
- ・ 投与方法: 1 日当たり 12 時間疼痛部位に貼付する。プラスターの枚数は最大 3 枚とした。
- ・ 主要評価項目: 二重盲検期プラセボコントロール期での効果欠如 (VRS で 2 日連続で 2 段階以上悪化) による「Exit までの時間」(ITT)

● 患者集団

265 例から同意を取得し、run-in 期の治験薬の投与を受けた患者は 263 例であり、137 例 (51.7%) がレスポonderと判断された。これらのうち、二重盲検期に割り付けられた患者は 71 例 (L 群 36 例、P 群 35 例) であった (FAS)。PP 集団には FAS からプラスターの貼付方法の違反等の患者が除外され、それぞれ 17 例であった。他の 66 例は目標患者数の達成のために二重盲検期に割り付けられなかった。

● 2 週間の二重盲検期の患者背景

FAS で L 群及び P 群の患者背景に違いがみられた因子は女性患者の割合 (それぞれ 52.8% 及び 68.6%)、平均罹病期間 (それぞれ 43.2 ヶ月及び 28.2 ヶ月) であった。

- 結果

- 1) 主要評価項目：「Exit までの時間」の FAS 集団での中央値は L 群 13.5 日（2~14 日）及び P 群 9.0 日（1~14 日）であり、統計的に有意な差はなかった（ $p=0.1510$  log rank test）。PP 集団ではそれぞれ 14.0 日（3~14 日）及び 6.0 日（1~14 日）であり、統計的に有意な差がみられた（ $p=0.0398$  log rank test）。
- 2) 安全性：有害事象発現例は、8 週間の run-in 期で 265 例中 81 例（30.6%）、2 週間の二重盲検期で 71 例中 3 例（4.2%）であった（L 群 2 例、P 群 1 例）。治験薬との因果関係があると判断された有害事象は run-in 期で 12.8%（34/265）にみられ、その多くは 17 例にみられた皮膚及び皮下組織反応である皮膚炎（1 例）、紅斑（7 例）、掻痒（3 例）、発疹（7 例）、皮膚刺激（1 例）、皮膚病変（1 例）及び局所蕁麻疹（1 例）であり、二重盲検期では L 群で紅斑（1 例）及びそう痒（1 例）、P 群で肝酵素上昇（3 例）であった。

課題名：Efficacy and tolerability of a 5% lidocaine medicated plaster for the topical treatment of post-herpetic neuralgia: results of a long-term study（帯状疱疹後神経痛に対する外用治療リドカイン 5% プラスターの有効性及び忍容性：長期投与試験結果）<sup>16)</sup>

- 試験方法

- ・ 試験デザイン：非盲検、多施設第 III 相試験
- ・ 試験期間：12 ヶ月
- ・ 対象患者：皮疹治癒後 3 ヶ月以上経過した 50 歳以上の帯状疱疹後神経痛患者（前に実施されたりドカイン 5% プラスターの試験<sup>13)</sup>に参加した患者及び新たに登録された患者）
- ・ 投与方法：1 日当たり 12 時間疼痛部位に貼付する。プラスターの枚数は疼痛部位のサイズに応じる。
- ・ 主な評価項目：痛みの程度：11-point Numerical Rating Scale（NRS）、痛みの軽減：6-point verbal rating scale（VRS：1 悪化、2 不変、3 軽度軽減、4 中等度軽減、5 著明軽減、6 完全寛解）

- 患者集団・患者背景

259 例が本試験に登録され、治験薬を 1 回以上使用した 249 例が安全性評価集団とした。これらのうち、152 例は前試験参加患者及び 97 例は新たに登録された患者であった。FAS 集団は 247 例であった。患者の平均年齢は 72.4 歳であった。12 ヶ月完了例は 143 例であり、中止例 104 例の内訳は効果欠如 51 例、同意撤回 21 例、プロトコル逸脱 7 例、有害事象 18 例（因果関係あり 11 例）、死亡 2 例、その他 24 例であった。

- 結果

- 1) 痛みの程度（NRS）の平均（ $\pm$ SD）：新たに登録された患者ではベースラインで  $5.9 \pm 1.4$ 、投与 12 週で  $3.9 \pm 1.6$ 、投与 52 週で  $3.9 \pm 2.3$  であった。前試験参加患者ではベースラインで  $3.9 \pm 1.9$ 、投与 52 週で  $3.4 \pm 2.0$  であった。
- 2) 痛みの寛解（VRS）の平均（ $\pm$ SD）：新たに登録された患者では投与 1 週で  $3.4 \pm 1.1$ 、12 週で  $4.0 \pm 1.0$  であった。この結果は投与期間が 10 週間の前試験参加患者での安定した治療レベル VRS  $4.3 \pm 0.9$  と同様であった（図 5-17）。

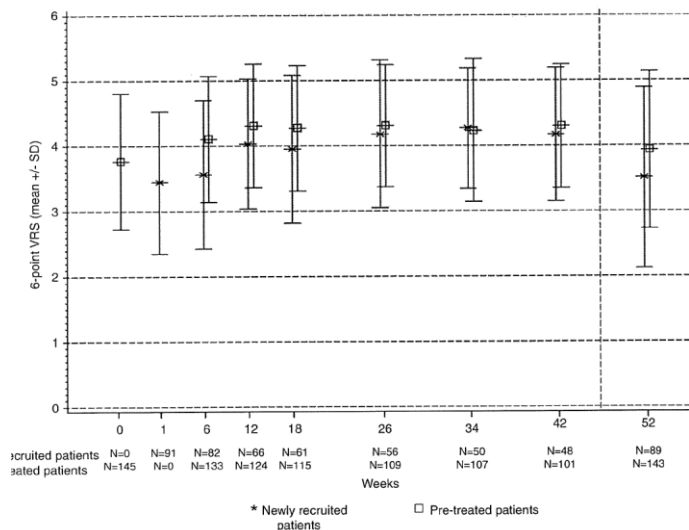


図 5-17 新たに登録された患者及びリドカイン 5% プラスターによる 12 ヶ月以上の治療を受けた前試験参加患者の VRS の推移

- 3) 安全性：安全性評価集団 249 例中 118 例（47.4%）に有害事象が報告された。治験薬と因果関係がある有害事象は 31 例（12.4%）にみられ、比較的頻度が高かった有害事象の種類は、適応部位の皮膚反応 7 例（2.8%）、適応部位の紅斑 5 例（2.0%）、適応部位の刺激 4 例（1.6%）であった。これら有害事象のほとんどはいずれも軽度又は中等度であり、皮膚反応はいずれも治療なしでプラスター除去により消失した。

課題名：Safety and efficacy outcomes of long-term treatment up to 4 years with 5% lidocaine medicated plaster in patients with post-herpetic neuralgia（帯状疱疹後神経痛を対象としたリドカイン 5% プラスターの最長 4 年の長期投与試験の安全性及び有効性の結果）<sup>17)</sup>

● 試験方法

帯状疱疹後神経痛に対するリドカイン 5% プラスターの 12 ヶ月長期投与試験<sup>13)</sup>に参加した患者で、本治療に満足し、治療の継続を必要とした患者を対象とした。

● 患者集団

12 ヶ月長期投与試験を完了した 143 例のうち、本長期継続試験に参加した患者は 102 例（安全性評価集団）であった。このうち、有効性評価が行われなかった 12 例を除いた患者集団を FAS 集団とした。

● 結果

- 1) 長期有効性：痛みの軽減をみる 6-point verbal rating scale（1 悪化、2 不変、3 軽度軽減、4 中等度軽減、5 著明軽減、6 完全寛解）は長期投与開始 6 週間の平均（±SD）で  $4.3 \pm 0.9$  であり、中等度改善と著明改善の間であった。本剤による効果は 12 ヶ月の長期投与及び最長 4 年長期継続投与を通してほぼ維持されていた（図 5-18）。

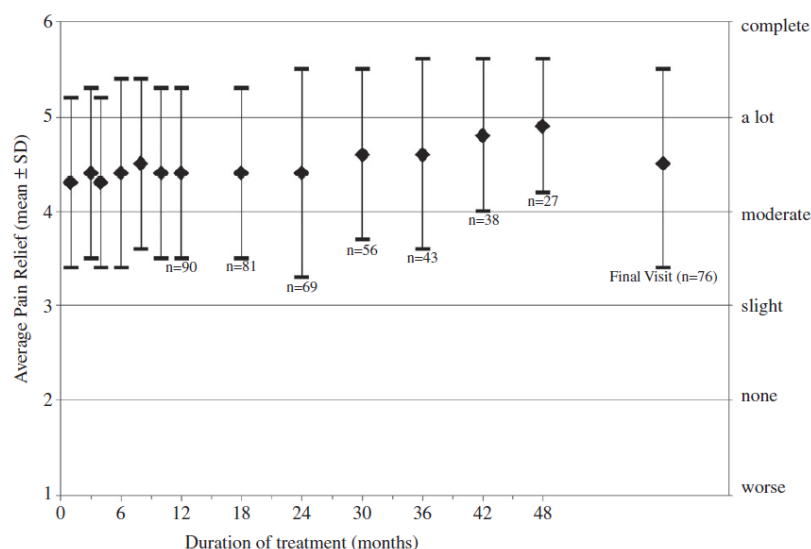


図 5-18 投与開始 48 週及び最終評価時の 6-point verbal rating scale の平均値の推移

- 2) 安全性：長期継続期間を通しての有害事象発現率は 77.5% (79/102)であった。比較的頻度の高かった有害事象は背部痛 8.8% (9/102)、高血圧 7.8% (8/102)、気管支炎、浮動性めまい、頭痛、鼻咽頭痛がそれぞれ 6.9% (7/102)であった。因果関係があると判断された有害事象は 102 例中 19 例にみられ、これらのほとんどは適応部位過敏症であった。リドカイン 5% プラスターの長期投与により、因果関係があると判断された有害事象は増加することはなかった。

課題名：Postherpetic neuralgia: topical lidocaine is effective in nociceptor-deprived skin (帯状疱疹後神経痛：外用リドカイン (リドカイン 5% プラスター) は侵害受容器除去皮膚で有効である) <sup>18)</sup>

● 試験方法：

- ・ デザイン：リドカイン 5% プラスターの第 III 相試験 <sup>11)</sup>に参加した 1 施設で割り付けられた 18 例を対象に、サブスタディとして実施されたランダム化、多施設、二重盲検、2 期クロスオーバー、プラセボコントロール試験 (スクリーニング期：3 日、二重盲検期：7 日、休薬期：7 日)
- ・ 投与方法：リドカイン 5% プラスターを 1 日当たり 12 時間 7 日間貼付した。貼付枚数は患部のサイズに応じて 1~3.5 枚とした。
- ・ 主要評価項目：各相最後の 2 日間に発現する痛み及びアロディニア痛の程度 (スクリーニング期及び休薬期のデータをベースラインとした)

● 患者集団

外用リドカインは帯状疱疹後神経痛のサブタイプで効果が異なるとの仮説をもとに患者を優勢の皮下侵害受容性機能で QST (サーモテスト) 及び QCART (ヒスタミンイオントフォレーシス及びレーザー Doppler 法) により 2 群に分けた。

- ◆ グループ 1：6 例 (保たれた/敏感な侵害受容器)：感覚欠如なし、熱痛の閾値は反対側と同じか低い、ヒスタミン誘発フレア及び軸索反射性血管拡張の両側で差はない。ヒスタミン誘発疼痛は増強する。
- ◆ グループ 2：12 例 (障害のある侵害受容器)：熱痛の閾値は反対側と同じか低い、

ヒスタミン誘発フレアは障害又は消失、ヒスタミンはいかなる感覚も誘発しない。

● 結果

障害のある侵害受容器の患者（グループ 2）でリドカイン 5% プラスターはプラセボに比べて痛みをより軽減し、保たれた／敏感な侵害受容器の患者（グループ 1）では痛みの軽減は顕著でなかった。グループ 1 の痛みは病理組織学的に敏感な侵害受容器により引き起こされている。グループ 2 はアロデニックな皮膚以内に皮内 C-侵害受容性機能の欠如がある。例え侵害受容器が完全に除去されている患者でも外用リドカインは効果を示した。

（6）上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

欧米の状況が国内で外挿可能か？

現在、米国、欧州及び豪州ではリドカイン 5% プラスターが帯状疱疹後神経痛に伴う疼痛の緩和の適応症で承認され、販売されている<sup>33)34)35)36)</sup>。また、海外ではリドカインゲル等（5%又は10%）がリドカインプラスターと同様に各種ガイドラインで使用が推奨されている<sup>24)27)28)31)</sup>。リドカインゲル等は調剤薬局で薬剤師が製剤化可能である<sup>27)37)</sup>。国内では、「帯状疱疹後神経痛に伴う疼痛の緩和」を目的としたリドカイン外用剤は市販化されていない。一方で、国内ではリドカインゲル等は、帯状疱疹後神経痛の疼痛緩和と QOL 向上のため、かつ全身性の副作用や薬物相互作用がなく、皮膚症状も少ないことから、病院薬剤部で院内製剤として幅広く調剤され、多くの患者に使用されているという実態がある。このように、国内ではリドカインプラスターは承認されていないが、国内及び海外ではリドカインゲル等がそれぞれ院内製剤及び調剤薬局で製剤化され、多くの患者に使用されていることから、欧米の状況は国内でも外挿可能と考えられる。

< 要望効能・効果について >

帯状疱疹後神経痛に伴う疼痛の緩和

妥当性

国内ではプレガバリンが帯状疱疹後神経痛を含む神経障害性疼痛等、ミロガバリンが末梢性神経障害性疼痛の効能効果で承認されているが、帯状疱疹後神経痛に限定した適応で承認された薬剤はノイロトロピン以外にない。米国、欧州及び豪州で承認されているリドカイン 5% プラスターの効能効果はいずれの国・地域においても「帯状疱疹後神経痛に伴う疼痛の緩和」であることから、同様の効能効果を設定した。

< 要望用法・用量について >

1日3回疼痛箇所に適量を塗布する。症状に応じて適宜増減する。

妥当性

海外で実施されたリドカインゲル 5% の臨床試験では、密封法を使用しない場合のリドカイン 5% ゲルは帯状疱疹後神経痛をプラセボに比べて塗布後 8 時間まで有意に改善した<sup>4)</sup>。

海外のガイドライン<sup>27)</sup>には5%又は10%のゲル又はクリームが調剤薬局で製剤化されていると記述されており、別の海外のガイドライン<sup>31)</sup>及びPeer-reviewed journalの総説等<sup>32)</sup>で、リドカインゲル5%の用法用量はそれぞれ1日3回塗布又は1日3-5回塗布と記載されている。

日本における教科書等には、院内製剤として報告されているリドカインゲル又はクリームのリドカイン濃度及び用法用量は、それぞれ10%ゲル及び1日頻回の塗布<sup>68)</sup>、10%クリーム及び1日3-5回塗布<sup>66)</sup>、10%クリーム及び1日2-3回塗布<sup>55)</sup>、10%ゲル及び1日数回塗布である<sup>69)</sup>。

以上から、リドカインゲル5%の効果持続時間は8時間までであること、及び海外のガイドラインと日本の院内製剤の用法用量ともに、1日3回塗布が基本であるが、症状に応じて適宜増減する必要があると考えたことから、本用法用量を設定した。

#### <臨床的位置づけについて>

「帯状疱疹後神経痛に伴う疼痛の緩和」に対する第1選択薬は海外の治療ガイドラインのとおり、日本でも三環系抗うつ薬、プレガバリンである。しかし、これら経口薬による副作用のために有効量での治療を継続できない患者又は症状が改善しない患者（特に高齢者）が存在する。これら患者に対して、リドカインゲル等を併用することにより、全身性の副作用の増悪や薬物相互作用なしに「帯状疱疹後神経痛に伴う疼痛」を更に臨床的に意味のある軽減をもたらすことが本剤の臨床上的位置づけであると考えられる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

上記(1)から(5)の状況から、「帯状疱疹後神経痛に伴う疼痛の緩和」に対するリドカイン外用剤の有効性は既に検証され、特にリドカイン5%プラスターでは安全性についても十分なデータがあり、リドカインゲル等の実臨床での使用経験も多いと判断している。今回、リドカインゲル等の承認申請を目的とした治験データはないこと、更に日本の院内製剤の経験では、含有するリドカインゲル等の濃度は多くが10%であることから、日本人帯状疱疹後神経痛患者を対象に10%の濃度のリドカインゲル等を用いて安全性と薬物動態を中心に検討する必要があると考える。以下に実施が必要と考える試験の要約を示した。

- 1) 目的：帯状疱疹後神経痛患者を対象に10%リドカインゲル等の安全性、薬物動態を検討する第III相試験
- 2) 対象：帯状疱疹後神経痛に伴う疼痛を有する患者50例（プレガバリン治療中も含む）
- 3) 試験方法：非盲検単群試験
- 4) 治験薬：10%リドカインゲル
- 5) 用法・用量：1回3g程度を1日3回疼痛部位に塗布する。
- 6) 治療期間：Run-in期3日間、治療期4週間、観察期2週間
- 7) 主要評価項目：安全性（局所刺激性を含む）
- 8) 副次評価項目：薬物動態、有効性（投与前後の11 point NRS-3 及び relief rating scale）

## 5. 備考

--

## 6. 参考文献一覧

- 1) 渡辺享平, 佐々木忠徳, 濱宏仁, 他. 医療現場に必要な薬剤の市販化に向けた調査・研究 (最終報告). 日本病院薬剤師会雑誌 2015;51:1057-1059.
- 2) 日本病院薬剤師会. 院内製剤の調製及び使用に関する指針 Ver 1.0 平成 24 年.
- 3) Rowbotham MC, Fields HL. Topical lidocaine reduces pain in post-herpetic neuralgia. *Pain*. 1989;38:297-301.
- 4) Rowbotham MC, Davies PS, Fields HL. Topical lidocaine gel relieves postherpetic neuralgia. *Ann Neurol*. 1995;37:246-253.
- 5) Rowbotham MC, Davies PS, Verkempinck C, Galler BS. Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. *Pain*. 1996;65:39-44.
- 6) Galer BS, Rowbotham MC, Perander J, Friedman E. Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study. *Pain*. 1999;80:533-538.
- 7) Galer BS, Jensen MP, Ma T, Davies PS, Rowbotham MC. The lidocaine patch 5% effectively treats all neuropathic pain qualities: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled, 3-week efficacy study with use of the neuropathic pain scale. *Clin J pain*. 2002;18:297-301.
- 8) Katz NP, Gammaitoni AR, Davis MW, et al. Lidocaine patch 5% reduces pain intensity and interference with quality of life in patients with postherpetic neuralgia: an effectiveness trial. *Pain Med*. 2002;3:324-332.
- 9) Gammaitoni AR, Alvarez A, Galer BS. Pharmacokinetics and safety of continuously applied lidocaine patches 5%. *Am J Health Syst Pharm*. 2002;59:2215-2220.
- 10) Gammaitoni AR, Davis MW. Pharmacokinetics and tolerability of lidocaine patch 5% with extended dosing. *Ann Pharmacother*. 2002;36:236-240.
- 11) Meier T, Wasner G, Faust M, et al. Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain*. 2003;106:151-158.
- 12) Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Serpell M. 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:1663-1676.
- 13) Baron R, Mayoral V, Leijon G et al. Efficacy and safety of combination therapy with 5% lidocaine medicated plaster and pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy. *Current Medical Research and Opinion* 2009;25:1677-1687.
- 14) Rehm S, Binder A, Baron R. Post-herpetic neuralgia: 5% lidocaine medicated plaster,



- pregabalin, or a combination of both? A randomized, open, clinical effectiveness study. *Current Medical Research and Opinion* 2010;26:1607-1619.
- 15) Binder A, Bruxelle J, Rogers P, Hans G, Bösl I, Baron R. Topical 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster treatment for post-herpetic neuralgia. *Clin Drug Investig.* 2009;29:393-408.
  - 16) Hans G, Sabatowski R, Binder A, Boesl I, Rogers P, Baron R. Efficacy and tolerability of a 5% lidocaine medicated plaster for the topical treatment of post-herpetic neuralgia: results of a long-term study. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:1295-1305.
  - 17) Sabatowski R, Hans G, Tacke I et al. Safety and efficacy outcomes of long-term treatment up to 4 years with 5% lidocaine medicated plaster in patients with post-herpetic neuralgia. *Current Medical Research and Opinion* 2012;28(8) 1337-1346.
  - 18) Wasner G, Kleinert A, Binder A, Schattschneider J, Baron R. Postherpetic neuralgia: topical lidocaine is effective in nociceptor-deprived skin. *J Neurol.* 2005;252:677-686.
  - 19) Ho KY, Huh BK, White WD, Yeh CC, Miller EJ. Topical amitriptyline versus lidocaine in the treatment of neuropathic pain. *Clin J Pain.* 2008;24:51-55.
  - 20) Campbell BJ, Rowbotham M, Davies PS et al, Systemic absorption of topical lidocaine in normal volunteers, patients with post-herpetic neuralgia and patients with acute herpes zoster, *Journal of pharmaceutical sciences* 2002;91:1343-1350
  - 21) Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain.* 2005;118:289-305.
  - 22) Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations, *Pain.* 2007;132:237-251.
  - 23) O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am J Med.* 2009;122:S22-S32.
  - 24) Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:S3-S14.
  - 25) Nalamachu S, Morley-Forster P. Diagnosing and Managing Postherpetic Neuralgia. *Drugs Aging* 2012;29:863-869.
  - 26) Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2015;90:532-545.
  - 27) Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag.* 2007;12:13-21.
  - 28) Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag.* 2014;19:328-335.
  - 29) Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14:162-173.
  - 30) Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment

- of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol. 2010;17:1113-e88.
- 31) Haanpaa M, Rice ASC, Rowbotham MC, Treating Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia; IASP Pain clinical update VOL XXIII, No.4, MAY2015
  - 32) Christo PJ, Hobelmann G, Maine DN, Post-Herpetic Neuralgia in Older Adults, Evidence –based Approaches to Clinical Management, Drugs aging 2007 ; 24 : 1-19
  - 33) LIDODERM® (Lidocaine Patch 5%) [package insert]. Malvern, PA: Endo Pharmaceuticals Inc.;2018.
  - 34) ZTLIDO™ (lidocaine topical system) [package insert]. San Diego, CA: Scilex Pharmaceuticals Inc.;2018.
  - 35) Versatis® 700 mg medicated plaster [package leaflet]. Stokenchurch, UK: Grünenthal Ltd;2017.
  - 36) Versatis (Lignocaine)5% w/w, dermal Patch [Product information] Seqirus Pty Ltd, Australia, 2 May 2017
  - 37) Campbell EH, Elston DM, Straughan CI, A review of the clinical indications, general principles and techniques related to compounding, Journal of the american academy of dermatology 2020; 83:179~183
  - 38) 濱口良彦, 西寫 昌子. 難治性末梢神経痛に対する 10%リドカインゲルのラッピング法とその治療効果. 医薬ジャーナル 2001;37:1125-1128.
  - 39) 安高勇氣, 藤岡伸助, 芝口浩智, 他. ロチゴチン貼付剤による皮膚障害に対する皮膚外用剤の有効性評価. Brain and Nerve. 2017;69:1047-1053.
  - 40) 平田和彦, 檀健二郎. 10%リドカインゲル. ペインクリニック 1998;19:1203-1205.
  - 41) 池田俊也. 診療情報データベースを用いた帯状疱疹の疫学等に関する研究.  
[https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000184903\\_2.pdf](https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000184903_2.pdf)
  - 42) キシロカイン®ポンプスプレー8% [添付文書]. 東京, 日本: アスペンジャパン株式会社;2017.
  - 43) ペンレス®テープ 18 mg [添付文書]. 大阪, 日本: マルホ株式会社;2018.
  - 44) キシロカイン®点眼液 4% [添付文書]. 東京, 日本: アスペンジャパン株式会社;2017.
  - 45) キシロカイン®液 4% [添付文書]. 東京, 日本: アスペンジャパン株式会社;2017.
  - 46) キシロカイン®ゼリー2% [添付文書]. 東京, 日本: アスペンジャパン株式会社;2017.
  - 47) エムラ®クリーム [添付文書]. 東京, 日本: 佐藤製薬株式会社;2017.
  - 48) エムラ®パッチ [添付文書]. 東京, 日本: 佐藤製薬株式会社;2017.
  - 49) 比嘉和夫. “3. 痛みを念頭においた診療のポイント”. マルホ株式会社 皮膚科学領域での卓越した貢献を. 2013-05.  
[https://www.maruho.co.jp/medical/famvir/support/antiherpes\\_agent.html](https://www.maruho.co.jp/medical/famvir/support/antiherpes_agent.html), ( 参 照 2019-04-19)

- 50) 濱口 眞輔. この1冊でわかる! 麻酔科・ペインクリニック実践ハンドブック 南江堂 2018年.
- 51) 花岡一雄, 田中栄 監修・編集. 痛みのマネジメント update-基礎知識から緩和ケアまで. 日本医師会 2014.
- 52) リリカ®カプセル 25 mg・75 mg・150 mg [添付文書]. 東京, 日本: ファイザー株式会社;2017.
- 53) 日本ペインクリニック学会. ”神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版”. 2016. [https://www.jspc.gr.jp/Contents/public/kaiin\\_guideline06.html](https://www.jspc.gr.jp/Contents/public/kaiin_guideline06.html), (参照 2019-04-19).
- 54) 日本神経治療学会治療指針作成委員会. 標準的神経治療: 慢性疼痛. 神経治療学. 2010;27:593-622.
- 55) 日本病院薬剤師会 監修. 病院薬局製剤事例集: 院内製剤の調製及び使用に関する指針準拠. 薬事日報社;2013年4月.
- 56) 藤原俊介, 酒井雅人, 西村渉, 近藤三鈴, 南敏明. 難治性疼痛疾患に対するリドカイン軟膏の効果の検討. Pain Clinic. 2007;28:542-546.
- 57) 井関雅子, 光畑裕正, 宮崎東洋, 他. 10%リドカインクリーム of 反復塗布による帯状疱疹の亜急性期痛と帯状疱疹後神経痛の改善. 麻酔 2000;49:1204-1209.
- 58) 西木戸修, 岡本健一郎, 増田豊, 他. 帯状疱疹・帯状疱疹後神経痛に対する外用療法の検討. ペインクリニック 2007;27:1176-1180.
- 59) 井関雅子, 田中愛子, 山口敬介, 他. 帯状疱疹後神経痛に対する 10%リドカインクリーム of 除痛効果—プラセボと比較して—. Pharmacotherapy 1998;11:70-71.
- 60) 川嶋乃里子, 川田純也, 松本昭久. Lidocaine Cream による帯状疱疹後神経痛の治療. 神経治療 2000;17:253-256.
- 61) Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, Quinlan J. Topical lidocaine for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(7):CD010958.
- 62) BEERS MH et al, THE MERCK MANUAL OF DIAGNOSIS AND THERAPY, MERCK INDEX LABORATORIES 2006.
- 63) ANDREWS' DISEASE OF THE SKIN: CLINICAL DERMATOLOGY, TWELFTH EDITION ISBN:978-0-323-31967-6, ELSEVIER 2016.
- 64) Argoff CE, McCleane G, Pain management secrets third edition: Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier; 2009
- 65) 宮崎東洋. 帯状疱疹・帯状疱疹後神経痛 (株) 保健同人社 2000.
- 66) 宮地良樹 編集. すぐに役立つ日常皮膚診療における私の工夫. 全日本病院出版会 2007.
- 67) 新村真人 監修. 帯状疱疹・水痘—予防時代の診療戦略. 株式会社メディカルトリビューン 2016.
- 68) 日本病院薬剤師会編. 病院薬局製剤 第5版. 薬事日報社;2003年4月
- 69) 花輪剛久. 院内製剤学: THEORY & PRACTICE. 東京:京都廣川書店;2014年3月
- 70) 日本病院薬剤師会編. 病院薬局製剤 第4版. 薬事日報社;1997年4月.

- 71) 日本病院薬剤師会. 平成 29 年度病院薬局協議会/学術フォーラム 講演要旨集
- 72) 日本病院薬剤師会. 平成 30 年度病院薬局協議会/学術フォーラム 講演要旨集
- 73) 西木戸修. ニューロパシックペインへの取り組み. *Pain Clinic* 2019;40:624-633.
- 74) 長岡広香. 緩和医療が求める院内製剤～医師の視点から. *YAKUGAKU ZASSHI* 2018;138:757-762.
- 75) 花輪剛久. 臨床製剤フォーカスグループのこれからの活動. *薬剤学* 2016;76:76-79.