

劇薬
処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

エムラクリーム[®]

EMLA[®] CREAM

リドカイン・プロピトカイン配合クリーム

| | |
|------|------------------|
| 承認番号 | 22400AMX00023000 |
| 薬価収載 | 2012年4月 |
| 販売開始 | 2012年5月 |
| 効能追加 | 2015年6月 |

| | |
|------|---------------|
| 貯法 | 凍結を避け、室温で保存する |
| 使用期限 | 外箱及びチューブに記載 |

【禁忌（次の患者には使用しないこと）】

- (1)メトヘモグロビン血症のある患者
[プロピトカインの代謝物であるo-トルイジンがメトヘモグロビンを産生し、症状が悪化するおそれがある]
- (2)本剤の成分又はアミド型局所麻酔剤に対して過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

| 成分 | 販売名 | エムラクリーム |
|----------------|-----|------------------------------------|
| 成分・含量 (1g中) | 日局 | リドカイン 25mg プロピトカイン 25mg |
| 添加物 | | ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、カルボキシビニルポリマー、pH調節剤 |

2. 性状

本剤は、白色の均一なクリーム剤である。

【効能・効果】

1. 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和
2. 注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和

【用法・用量】

<成人>通常、成人には、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10cm²あたり本剤1gを、密封法（ODT）により60分間塗布する。なお、1回あたりの塗布量は10gまでとし、塗布時間は120分を超えないこと。

<小児>通常、小児等には、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10cm²あたり本剤1gを、密封法（ODT）により60分間塗布する。なお、1回あたりの塗布量及び塗布時間は下表を超えないこと。

| 年齢（月齢） | 体重 | 最大塗布量 | 最大塗布時間 |
|--------|-------------|-------|--------|
| 0～2ヶ月 | | 1g | 60分 |
| 3～11ヶ月 | 5kg以下 | 1g | 60分 |
| | 5kg超 | 2g | 60分 |
| 1～14歳 | 5kg以下 | 1g | 60分 |
| | 5kg超 10kg以下 | 2g | 120分 |
| | 10kg超 | 10g | 120分 |

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤を60分間（最大120分間。ただし、0～11ヶ月、又は1～14歳で体重5kg以下の場合は最大60分間）ODTにより塗布後、本剤を除去し、直ちにレーザー照射又は注射針・静脈留置針穿刺を行う。
2. 小児等における本剤の塗布量は、体重、患部の大きさを考慮し、必要最小限にとどめること。また、塗布時間を遵守すること（「小児等への投与」、「臨床成績」の項参照）。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）

- (1)グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G-6-PD）欠乏患者
[メトヘモグロビン血症が発現しやすい。]
- (2)心刺激伝導障害のある患者 [症状を悪化させることがある。]

(3)重篤な肝障害又は重篤な腎障害のある患者 [中毒症状が発現しやすくなる。]

2. 相互作用

リドカインは、主として肝代謝酵素CYP1A2及びCYP3A4で代謝される。

併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|--|--------------------------------|
| クラスⅢ抗不整脈剤 アミオダロン等 | 心機能抑制作用が増強するおそれがあるので、心電図検査等によるモニタリングを行うこと。 | 作用が増強することが考えられる。 |
| サルファ剤 スルファメトキサゾール エステル型局所麻酔薬 プロカイン、アミノ安息香酸エチル硝酸薬 ニトログリセリン、亜硝酸アミル | メトヘモグロビン血症を起こすことがある。チアノーゼ等の症状が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。 | いずれも単独投与によりメトヘモグロビン血症が報告されている。 |
| アミド型局所麻酔剤 メピバカイン、プロピトカイン クラスⅠ抗不整脈薬 リドカイン、キニジン | 中毒症状が相加的に起こるおそれがある。 | 併用により中毒症状が相加的に起こることが考えられる。 |

3. 副作用

○皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和

成人：

国内第Ⅰ相薬物動態試験、第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験の3試験において97例中34例（35.1%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められ、副作用発現件数は45件であった。副作用は適用部位紅斑33件32例（33.0%）、適用部位蒼白8件8例（8.2%）、紅斑1件1例（1.0%）、潮紅1件1例（1.0%）、錯感覚1件1例（1.0%）、ALT（GPT）増加1件1例（1.0%）であった。

小児：

国内第Ⅲ相臨床試験において30例中副作用は認められなかった。（小児用法・用量追加承認時）

○注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和

成人：

国内第Ⅲ相臨床試験の4試験において109例中19例（17.4%）に副作用が認められ、副作用発現件数は21件であった。副作用は適用部位蒼白13件13例（11.9%）、適用部位紅斑6件6例（5.5%）、適用部位硬結1件1例（0.9%）、そう痒症1件1例（0.9%）であった。（効能・効果追加承認時）

重大な副作用

※(1)ショック、アナフィラキシー（頻度不明^{注1)}）

ショック、アナフィラキシーをおこすことがあるので、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗、全身潮紅、呼吸困難、血管浮腫（顔面浮腫、喉頭浮腫等）、血圧低下、顔面蒼白、脈拍の異常、意識障害等の症状が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。

(2)意識障害、振戦、痙攣（頻度不明^{注1)}）

意識障害、振戦、痙攣等の中毒症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

※(3)メトヘモグロビン血症 (頻度不明^{注2)})

メトヘモグロビン血症があらわれることがあるので、チアノーゼ等の症状が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止し、メチレンブルーを投与する等、適切な処置を行うこと。

注1) 海外において認められた副作用のため頻度不明。

注2) 自発報告又は海外において認められた副作用のため頻度不明。

※※その他の副作用

| | 10%以上 ^{注3)} | 0.1~10% ^{注3)} | 頻度不明 ^{注4)} |
|-------|----------------------|------------------------|---|
| 精神神経系 | | 錯感覚 | 浮動性めまい、感覚鈍麻、頭痛 |
| 消化器系 | | | 悪心、嘔吐 |
| 皮膚 | 紅斑、蒼白 | 潮紅、硬結、そう痒症 | 小水疱、発疹、蕁麻疹、接触皮膚炎、湿疹、皮膚灼熱感、皮膚炎、皮膚色素過剰、皮膚びらん、色素沈着 |
| その他 | | ALT (GPT) 増加 | 血腫、疼痛、変色、浮腫、倦怠感 |

注3) 副作用の頻度は、エムラクリーム、エムラパッチでの国内臨床試験の結果を合わせて算出した。

注4) 海外又は国内での自発報告のため、頻度不明。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[リドカインはヒト母乳中へ移行することが報告されている。]

5. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児に対する安全性は確立していない。(国内における使用経験がない。)
- (2) 海外において、特に低出生体重児、新生児又は乳児(1歳未満)では重篤なメトヘモグロビン血症が多く報告されている。

6. 過量投与

局所麻酔剤の血中濃度の上昇に伴い、神経系興奮症状が発現し、重症例では中枢神経抑制及び循環抑制を呈する。また、高用量のプロピトカインは、メトヘモグロビン血症を引き起こすことがあり、本剤の大量投与によりメトヘモグロビン血症が報告されている。

徴候、症状：

中枢神経系の症状：

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

心血管系の症状：

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

処置：

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

メトヘモグロビン血症の症状：

メトヘモグロビン血症では酸素運搬能力が減少し、めまい、悪心、頭痛、呼吸困難、錯乱、痙攣及び昏睡を起こす。

処置：

メトヘモグロビン血症の症状は通常、薬剤の中止により消失するが、重症の場合はメチレンブルーの投与等、適切な処置を行うこと。

7. 適用上の注意

使用部位

- (1) 損傷皮膚には使用しないこと。
- (2) 性器皮膚及び粘膜に使用しないこと。(国内における使用経験がない。)
- (3) 眼に入らないように注意すること。(ウサギ眼粘膜刺激試験において、結膜充血、眼瞼腫脹、角膜損傷等の重度かつ持続性のある刺激反応が認められている。)
- (4) 中耳に入らないように注意すること。(ラット及びモルモットの中耳及び内耳に投与した場合、形態的及び機能的変化を示すことが報告されている。)
- (5) 注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和に使用する場合、本剤を皮膚から除去した後、穿刺部位を消毒すること。

8. その他の注意

- (1) 動物実験(マウス・ラット)において、プロピトカインの代謝産物であるo-トルイジンの長期大量投与により肝、尿路上皮等に腫瘍が発生したとの報告があり、IARC(国際がん研究機関)においてグループ1(ヒトに対して発がん性がある物質)と評価されている¹⁾。
- (2) ポルフィリン症の患者に投与した場合、急性腹症、四肢麻痺、意識障害等の急性症状を誘発するおそれがある。
- (3) 国内ではシミ、シワ、ニキビ跡、脱毛等(半導体レーザーや炭酸ガスレーザー等を用いた皮膚レーザー照射療法)に対する本剤の有効性及び安全性は検討されていない。[臨床成績の項参照]

【薬物動態】

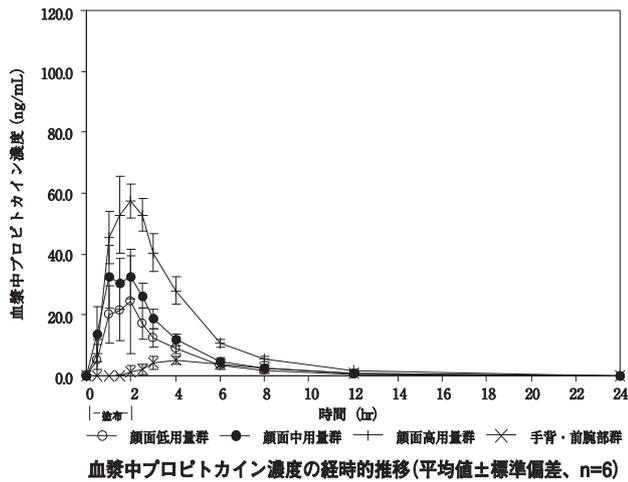
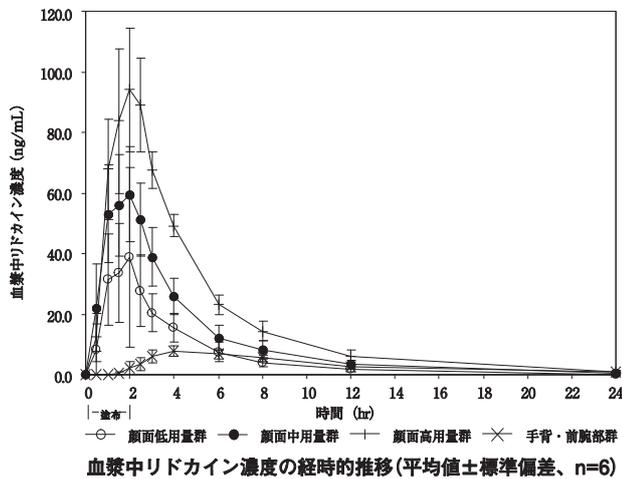
1. 血漿中濃度

健常成人男子に本剤を顔面(頬部)に2.5g/25cm²(顔面低用量群)、5g/50cm²(顔面中用量群)、10g/100cm²(顔面高用量群)及び手背及び前腕部に各2.5g/25cm²(合計5g/50cm²)を2時間密封塗布し、リドカイン及びプロピトカインの薬物動態の検討を行った。顔面低用量群、顔面中用量群及び顔面高用量群の平均血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度は、3群ともおよそ塗布2時間後にピーク値が認められ、薬剤除去後、急速に低下した²⁾。

本剤を塗布したときのリドカイン及びプロピトカインの薬物動態パラメータ

| 測定対象 | 投与群 | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-24h} (ng・h/mL) | t _{max} (h) | t _{1/2} (h) |
|---------|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| リドカイン | 顔面低用量 (2.5g/25cm ²) | 42.3 ±27.5 | 149.8 ±68.6 | 1.59 ±0.50 | 3.20 ±0.93 |
| | 顔面中用量 (5g/50cm ²) | 62.3 ±15.9 | 266.3 ±78.4 | 1.84 ±0.41 | 3.62 ±0.76 |
| | 顔面高用量 (10g/100cm ²) | 98.9 ±21.8 | 440.1 ±68.2 | 2.10 ±0.20 | 4.10 ±0.42 |
| | 手背・前腕部 (5g/50cm ²) | 8.2 ±1.6 | 75.0 ±7.8 | 4.83 ±1.83 | 5.90 ±1.42 |
| プロピトカイン | 顔面低用量 (2.5g/25cm ²) | 26.7 ±16.0 | 82.8 ±34.9 | 1.84 ±0.52 | 1.99 ±0.39 |
| | 顔面中用量 (5g/50cm ²) | 35.1 ±8.9 | 123.2 ±28.6 | 1.59 ±0.49 | 2.40 ±0.49 |
| | 顔面高用量 (10g/100cm ²) | 60.1 ±8.4 | 233.5 ±17.9 | 1.93 ±0.38 | 2.41 ±0.41 |
| | 手背・前腕部 (5g/50cm ²) | 5.4 ±1.8 | 37.1 ±3.0 | 3.83 ±0.41 | 4.08 ±1.81 |

平均値±標準偏差、n=6



小児顔面血管腫患者7例(3~12歳)に本剤0.1~10g(1gあたり10cm²)を60分間密封塗布し、本剤除去直後の血漿中薬物濃度を測定した。平均血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度は、24.2±27.8ng/mL及び13.1±13.9ng/mLであり、その最大値は、年齢12歳、塗布量10g(1gあたり10cm²)の症例での血漿中リドカイン濃度79.5ng/mL、血漿中プロピトカイン濃度40.3ng/mLであった³⁾。

2. 分布

リドカイン

ヒト血漿における蛋白結合率は、1~5µg/mLにおいて40.7~58.1%であり⁴⁾、 α -1酸性糖蛋白及びアルブミンと結合する⁵⁾。血液/血漿中濃度比は0.8である⁶⁾。妊婦にリドカイン塩酸塩を断続的に硬膜外投与したところ、リドカイン225~1200mgの用量において、出産時の母体血中リドカイン濃度は0.0~6.7µg/mL、新生児の血中リドカイン濃度は0.0~3.6µg/mLで、胎盤を通過する⁷⁾。

プロピトカイン

ヒト血漿における蛋白結合率は、0.5~16µg/mLにおいて約30%であり、ほぼ一定であった⁸⁾。 α -1酸性糖蛋白及びアルブミンと結合する⁹⁾。血液/血漿中濃度比は1.1である⁶⁾。妊婦にプロピトカイン塩酸塩を断続的に硬膜外投与したところ、320~1260mgの用量において、出産時の母体血中プロピトカイン濃度は0.0~5.0µg/mL、新生児の血中プロピトカイン濃度は0.0~3.4µg/mLで、胎盤を通過する⁷⁾。

3. 代謝

リドカイン

リドカインは主として肝臓でN-脱メチル体monoethyl glycinexylidide (MEGX)に代謝された後、glycinexylidide (GX)、2,6-xylidineに代謝され、投与量の約70%が4-hydroxy-2,6-xylidineとして尿中に排泄される¹⁰⁾。

プロピトカイン

プロピトカインは肝臓でN-propylalanineとo-toluidineに加水分解された後、o-toluidineは6-hydroxy-o-toluidine及び4-hydroxy-o-toluidineに代謝される¹¹⁾。

4. 排泄(参考:ラット)

リドカイン

¹⁴C-リドカインを有色雄性ラットに5mg/kgの用量で単回静脈内投与したところ、投与24時間後までに投与と放射能の68~72%が尿中に、13~18%が糞中に排泄された¹²⁾。

プロピトカイン

¹⁴C-プロピトカイン塩酸塩をラットに単回腹腔内投与したところ、投与6時間までに約25%が尿中に排泄され、その大部分が代謝物であった。糞中には投与24時間後までにほとんど排泄されなかった¹³⁾。

※【臨床成績】

臨床成績は以下のとおりであった。

1. 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和

成人:

国内第Ⅲ相臨床試験¹⁴⁾

皮膚レーザー照射療法を受ける太田母斑、扁平母斑、単純性血管腫及び毛細血管拡張症患者58例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、痛みの程度を示すVAS(Visual Analogue Scale)値^{注5)}は、プラセボと比較して有意に低かった。

| | 症例数 | VAS値 ^{注5)} | P値 |
|---------|-----|---------------------|---------|
| エムラクリーム | 28 | 18.1±20.09 | P<0.001 |
| プラセボ | 30 | 49.6±26.09 | |

小児:

国内第Ⅲ相臨床試験³⁾

皮膚レーザー照射療法を受ける単純性血管腫、莓状血管腫、毛細血管拡張症、太田母斑、扁平母斑、異所性蒙古斑小児患者30例(0~14歳、うち0歳児6例は安全性のみ評価)を対象とした一般臨床試験において、痛みの程度を示す4段階VRS(Verbal Rating Scale)有効率^{注6)}は70.8%であった。

2. 注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和

成人国内第Ⅲ相臨床試験^{15)~18)}

静脈穿刺予定の患者86例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、VAS値^{注5)}、4段階VRS有効率^{注6)}ともプラセボと比較して有意に高い局所麻酔効果を示した。

VAS値

| | 症例数 | VAS値 ^{注5)} | P値 |
|---------|-----|---------------------|---------|
| エムラクリーム | 42 | 18.8±17.86 | P<0.001 |
| プラセボ | 44 | 39.6±22.94 | |

4段階VRS有効率

| | 症例数 | 4段階VRS有効率 ^{注6)} | P値 |
|---------|-----|--------------------------|---------|
| エムラクリーム | 42 | 95.2% | P<0.001 |
| プラセボ | 44 | 61.4% | |

また、硬膜外ブロック前及び動脈穿刺前の局所浸潤麻酔注射予定、トリガーポイント注射予定の成人患者を対象とした各一般臨床試験において、4段階VRS有効率^{注6)}は95.2~100.0%であった。

| 穿刺の種類 | 症例数 | 4段階VRS有効率 ^{注6)} |
|--------------------|-----|--------------------------|
| 局所浸潤麻酔注射(硬膜外ブロック前) | 23 | 95.7% |
| 局所浸潤麻酔注射(動脈穿刺前) | 21 | 95.2% |
| トリガーポイント注射 | 23 | 100.0% |

注5) VAS値: 疼痛の程度を0~100mm(0: 痛くない、100: これ以上ない痛み)のスケールで評価。

平均値±標準偏差

注6) 4段階VRS有効率：疼痛の程度を1：痛くない、2：すこし痛い、3：痛い、4：すごく痛いの4段階で評価。うち1及び2を有効症例とする。

【薬効薬理】

作用機序：

リドカイン及びプロピトカインは、細胞膜上のナトリウムチャネルを可逆的に阻害し、神経細胞の脱分極時に起こる一過性のナトリウムイオン膜透過性亢進を抑制させ、神経インパルスの発生及び伝導を抑制することにより麻酔作用を発現する¹⁹⁾。

局所麻酔効果：

0.55～10%リドカイン/プロピトカイン配合剤、10%リドカイン単剤、10%プロピトカイン単剤を用いたモルモット背部皮膚ピンプリック法による局所麻酔作用の評価では、1.5、2.5、5および10%リドカイン/プロピトカイン配合剤は、10%リドカイン単剤及び10%プロピトカイン単剤より有意に高い局所麻酔効果を示した²⁰⁾。

なお、ここでいう1.5、2.5、5および10%リドカイン/プロピトカイン配合剤とは、リドカイン/プロピトカインをそれぞれ、0.74/0.76、1.24/1.26、2.5/2.5および5/5を含む配合剤を示し、配合剤の濃度はリドカインとプロピトカインの総量である。

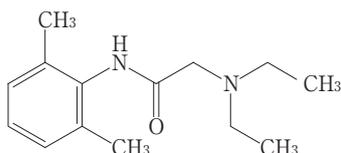
【有効成分に関する理化学的知見】

リドカイン

一般名：リドカイン (Lidocaine) (JAN) (日局)

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

構造式：



分子式：C₁₄H₂₂N₂O

分子量：234.34

融点：66～69℃

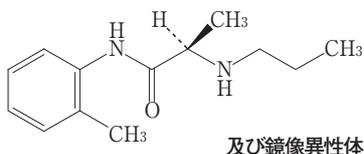
性状：リドカインは白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール(95)に極めて溶解やすく、酢酸(100)又はジエチルエーテルに溶解やすく、水にほとんど溶解しない。希塩酸に溶解する。

プロピトカイン

一般名：プロピトカイン (Propitocaine) (JAN)

化学名：(2*RS*)-*N*-(2-Methylphenyl)-2-(propylamino)propanamide

構造式：



分子式：C₁₃H₂₀N₂O

分子量：220.31

融点：36～39℃

性状：プロピトカインは白色の結晶性の粉末である。エタノール(95)又はアセトンに極めて溶解やすく、水に溶けにくい。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

5g×5、10g×10 (アルミチューブ)

※【主要文献】

- 1) IARC : IARC MONOGRAPHS. 2010 ; 99 : 395-457
- 2) 川島眞 : 臨床医薬. 2012 ; 28(4) : 253-264

- 3) 吉田和恵他 : 臨床医薬. 2015 ; 31(7) : 669-682
- 4) Tucker GT : Anesthesiology. 1970 ; 33 : 304-314
- 5) Arthur GR : Baillieres Clin Anaesthesiol. 1991 ; 5 : 635-658
- 6) Burm AG : Clin Pharmacokinet. 1989 ; 16 : 283-311
- 7) Epstein BS : Anesth Analg. 1968 ; 47 : 223-227
- 8) Bachmann B : Acta Anaesthesiol Scand. 1990 ; 34 : 311-314
- 9) 西村清司 : 麻酔. 1975 ; 24 : 245-252
- 10) Keenaghan JB : J Pharmacol Exp Ther. 1972 ; 180 : 454-463
- 11) Hjelm M : Biochem Pharmacol. 1972 ; 21 : 2825-2834
- 12) 佐藤製薬株式会社 社内資料 ; 薬物動態試験 (ラットにおける¹⁴C-リドカイン単回静脈内投与時の尿糞中排泄)
- 13) Akerman B : Acta Pharmacol et Toxicol. 1966 ; 24 : 389-403
- 14) 花岡一雄他 : 臨床医薬. 2012 ; 28(4) : 279-291
- 15) 花岡一雄他 : 臨床医薬. 2015 ; 31(7) : 683-697
- 16) 花岡一雄他 : 臨床医薬. 2015 ; 31(7) : 699-711
- 17) 花岡一雄他 : 臨床医薬. 2015 ; 31(7) : 713-724
- 18) 花岡一雄他 : 臨床医薬. 2015 ; 31(7) : 725-734
- 19) Ragsdale, DS., et al. : Science 1994 ; 265 : 1724-1728
- 20) 佐藤製薬株式会社 社内資料 ; 薬理試験 (モルモットの正常皮膚におけるSKA-01乳剤の局所麻酔作用)

※※【文献請求先】

主要文献 (社内資料含む) は下記にご請求ください。

佐藤製薬株式会社 医薬事業部

フリーダイヤル 0120-310-656

製造販売元

佐藤製薬株式会社
東京都港区元赤坂1丁目5番27号

提携

アストラゼネカ社 (英国)

AstraZeneca

®: アストラゼネカグループの登録商標です。