

医薬品インタビューフォーム
日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

外用局所麻酔剤	
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剤	
エムラパッチ EMLA® PATCH	
リドカイン・プロピトカイン配合貼付剤	

剤 形	〈エムラクリーム〉クリーム剤、〈エムラパッチ〉貼付剤	
製 剤 の 規 制 区 分	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	
規 格 ・ 含 量	〈エムラクリーム〉 1g中に日局リドカイン25mg、プロピトカイン25mgを含有 〈エムラパッチ〉 1枚中に日局リドカイン25mg、プロピトカイン25mgを含有	
一 般 名	和名：リドカイン (JAN) ・ プロピトカイン (JAN) 洋名：Lidocaine (JAN) ・ Propitocaine (JAN)	
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日	エムラクリーム	製造販売承認年月日：2012年1月18日 製造販売一部変更承認年月日：2015年6月26日 (効能・効果、用法・用量の追加による) 薬価基準収載年月日：2012年4月17日 発売年月日：2012年5月14日
	エムラパッチ	製造販売承認年月日：2017年3月23日 薬価基準収載年月日：2017年11月29日 発売年月日：2017年12月13日
開 発 ・ 製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：佐藤製薬株式会社 提携：アストラゼネカ社 (英国)	
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先		
問 い 合 わ せ 窓 口	佐藤製薬株式会社 医薬事業部 フリーダイヤル 0120-310-656 医療関係者向けホームページ http://medinfo-sato.com/top.html	

本IFは2020年9月改訂(エムラクリーム)、2020年9月作成(エムラパッチ)の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IFの様式】

- ① 規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF記載要項に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

【IFの作成】

- ① IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IFの発行】

- ① 「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	10
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果.....	10
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	1	2. 用法及び用量.....	10
II. 名称に関する項目	3	3. 臨床成績.....	12
1. 販売名.....	3	VI. 薬効薬理に関する項目	19
2. 一般名.....	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	19
3. 構造式又は示性式.....	3	2. 薬理作用.....	19
4. 分子式及び分子量.....	3	VII. 薬物動態に関する項目	20
5. 化学名(命名法).....	3	1. 血中濃度の推移・測定法.....	20
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	2. 薬物速度論的パラメータ.....	21
7. CAS登録番号.....	3	3. 吸収.....	22
III. 有効成分に関する項目	4	4. 分布.....	22
1. 物理化学的性質.....	4	5. 代謝.....	23
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5	6. 排泄.....	25
3. 有効成分の確認試験法.....	5	7. トランスポーターに関する情報.....	25
4. 有効成分の定量法.....	6	8. 透析等による除去率.....	25
IV. 製剤に関する項目	7	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	26
1. 剤形.....	7	1. 警告内容とその理由.....	26
2. 製剤の組成.....	7	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む).....	26
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法.....	8	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	26
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	8	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	26
5. 製剤の各種条件下における安定性.....	8	5. 慎重投与内容とその理由.....	26
6. 溶解後の安定性.....	8	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	27
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化).....	8	7. 相互作用.....	27
8. 溶出性.....	8	8. 副作用.....	28
9. 生物学的試験法.....	9	9. 高齢者への投与.....	30
10. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	9	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	31
11. 製剤中の有効成分の定量法.....	9	11. 小児等への投与.....	31
12. 力価.....	9	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	32
13. 混入する可能性のある夾雑物.....	9	13. 過量投与.....	32
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報.....	9	14. 適用上の注意.....	32
15. 刺激性.....	9	15. その他の注意.....	34
16. その他.....	9	16. その他.....	34

IX. 非臨床試験に関する項目	35
1. 薬理試験	35
2. 毒性試験	36
X. 管理的事項に関する項目	38
1. 規制区分	38
2. 有効期間又は使用期限	38
3. 貯法・保存条件	38
4. 薬剤取扱い上の注意点	38
5. 承認条件等	39
6. 包装	39
7. 容器の材質	39
8. 同一成分・同効薬	39
9. 国際誕生年月日	39
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	39
11. 薬価基準収載年月日	39
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	40
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	40
14. 再審査期間	40
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	40
16. 各種コード	40
17. 保険給付上の注意	40
XI. 文献	41
1. 引用文献	41
2. その他の参考文献	42
XII. 参考資料	43
1. 主な外国での発売状況	43
2. 海外における臨床支援情報	48
XIII. 備考	49
その他の関連資料	49

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エムラクリームは、アストラ社（現アストラゼネカ社）において開発されたリドカイン及びプロピトカインの共融混合物をクリームとした外用局所麻酔剤であり、エムラパッチはその剤形追加製剤である。

一般に皮膚の神経終末の多くは真皮に存在するため、麻酔効果を発揮するために皮膚表面に投与された局所麻酔薬は角質層を通過して真皮に到達する必要がある。角質層は、角質細胞が重層した構造をもち、吸水性に富んでいるが、角質細胞間には細胞間脂質があり水溶性物質のバリアとしての役割を果たしている。したがって、局所麻酔薬が角質層を通過して真皮に到達させるためには、脂質層を通過できる疎水性の局所麻酔薬を高濃度に含み、水分含量の高い製剤が必要となる。

エムラクリーム及びエムラパッチの有効成分であるリドカインとプロピトカインは、いずれも室温では固体として存在するが、それぞれを等モル混合すると、室温で液状の共融混合物となる。この共融混合物を用いて製剤化することにより、水分含量が高く、油滴中に高濃度の局所麻酔薬を含む製剤の調製が可能となった。その結果、皮膚へ吸収された有効成分（リドカイン及びプロピトカイン）は、速やかに油滴中から水相中へ補われ、さらに水相中から皮膚への透過性が高まり、十分な局所麻酔効果が得られるようになった。

エムラクリームは、1984年にスウェーデンで承認されて以降、世界80ヶ国以上（2015年3月現在）で承認を取得し、外用局所麻酔剤として針穿刺、皮膚小手術時の疼痛緩和等の幅広い適応症に対して使用されている。国内においては、佐藤製薬株式会社がアストラゼネカ社とライセンス契約を締結し、開発に着手した。2012年1月には「皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和」を効能・効果として承認を取得し、同年5月より販売を開始した。また、2015年6月に、「注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」の効能・効果追加、「小児」の用法・用量追加の承認を取得した。

海外ではエムラクリームの剤形追加製剤として、リドカイン及びプロピトカインを各25mg含有する乳剤1gをセルロースシートに湿潤させた貼付剤であるエムラパッチが開発された。1993年にデンマークとスウェーデンで承認取得以降、世界50ヶ国以上（2016年1月現在）で承認されている。

本邦においても、エムラパッチはエムラクリームとの生物学的同等性が認められ、2017年3月に、「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」を効能・効果として承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ① リドカイン・プロピトカインの共融混合物を用いることにより、局所麻酔薬の皮膚透過性を高めた外用剤であり、皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和に対する有効性及び安全性が確認された。（「V-3-(2)．臨床効果」の項参照）
- ② 注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和に対する有効性及び安全性が確認された。（「V-3-(2)．臨床効果」の項参照）
- ③ 小児血管腫及び母斑においても、レーザー照射療法時の疼痛緩和に対する有効性及び安全性が確認された。（「V-3-(2)．臨床効果」の項参照）
- ④ エムラパッチは、エムラクリームとの疼痛緩和効果における生物学的同等性が確認された。（「V-3-(2)．臨床効果」の項参照）

⑤ エムラパッチは貼付剤のため、患者及び医療従事者にとって利便性の高い製剤である。また、一定量の薬剤を塗布できるため、小児等における過量投与のリスク低下にも寄与する。

⑥ <エムラクリーム>

【皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和】

成人：

安全性評価対象症例97例中34例 (35.1%) に45件の副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められた。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。(第I相薬物動態試験、第II相及び第III相臨床試験の3試験の集計結果) (「Ⅷ-8. 副作用」の項参照)

小児：

国内第Ⅲ相臨床試験において、安全性評価対象症例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) (「Ⅷ-8. 副作用」の項参照)

【注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和】

成人：

安全性評価対象症例109例中19例 (17.4%) に21件の副作用が認められた。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。(国内第Ⅲ相臨床試験の4試験の集計結果) (効能・効果追加承認時) (「Ⅷ-8. 副作用」の項参照)

<エムラパッチ>

国内生物学的同等性試験において、エムラパッチ群は32例中21例 (65.6%) に副作用が認められた。副作用は紅斑12件12例 (37.5%)、適用部位蒼白10件10例 (31.3%)、適用部位紅斑2件2例 (6.3%) であった。一方、エムラクリーム群は、32例中18例 (56.3%) に副作用が認められた。副作用は、適用部位蒼白13件13例 (40.6%)、適用部位紅斑5件5例 (15.6%) であった。(承認時) (「Ⅷ-8. 副作用」の項参照)

⑦ 重大な副作用として、海外においてショック、アナフィラキシー、意識障害、振戦、痙攣、メトヘモグロビン血症が報告されている。(「Ⅷ-8-(2). 重大な副作用と初期症状」の項参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エムラ[®]クリーム

エムラ[®]パッチ

(2) 洋名

EMLA[®] CREAM

EMLA[®] PATCH

(3) 名称の由来

Eutectic Mixture of Local Anesthetics (局所麻酔剤の共融混合物)

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

リドカイン(JAN) (日局)・プロピトカイン(JAN)

(2) 洋名(命名法)

Lidocaine(JAN) (日局)・Propitocaine(JAN)

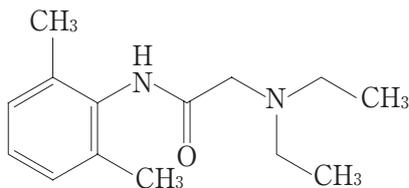
(3) ステム

-caine 局所麻酔薬

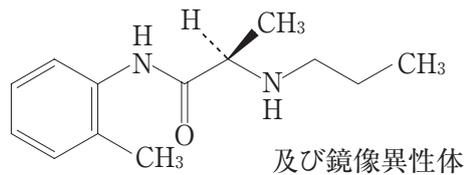
3. 構造式又は示性式

構造式：

・リドカイン



・プロピトカイン



4. 分子式及び分子量

- ・リドカイン 分子式：C₁₄H₂₂N₂O
分子量：234.34
- ・プロピトカイン 分子式：C₁₃H₂₀N₂O
分子量：220.31

5. 化学名(命名法)

- ・リドカイン 2-Diethylamino-*N*-(2,6-dimethylphenyl) acetamide (IUPAC)
- ・プロピトカイン (2*RS*)-*N*-(2-Methylphenyl)-2-(propylamino) propanamide (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

SKA-01(エムラ[®]クリーム)、SKA-10(エムラ[®]パッチ) (治験番号)

7. CAS登録番号

- ・リドカイン 137-58-6
- ・プロピトカイン 721-50-6

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

- ・ リドカイン
白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。
- ・ プロピトカイン
白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

- ・ リドカイン
メタノール又はエタノール(95)に極めて溶けやすく、酢酸(100)又はジエチルエーテルに溶けやすく、水にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。
- ・ プロピトカイン
エタノール(95)又はアセトンに極めて溶けやすく、水に溶けにくい。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

- ・ リドカイン 融点：66～69℃
- ・ プロピトカイン 融点：36～39℃

(5) 酸塩基解離定数

リドカイン：7.9
プロピトカイン：7.9

(6) 分配係数

オクタノール/水、pH7.4
リドカイン：43
プロピトカイン：25

(7) その他の主な示性値

- ・ プロピトカイン
施光度：-0.10°～+0.10°
プロピトカインはラセミ体であり、2つの光学異性体が存在する。

III. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

・リドカイン

試験	温度	湿度	保存形態	保存期間	試験結果	
長期保存試験	25℃	60% RH	二重のポリエチレン袋/ ファイバードラム	6、12、24、36、48、60ヶ月	60ヶ月まで規格内	
加速試験	40℃	75% RH	二重のポリエチレン袋/ ファイバードラム	3、6、9、12ヶ月	12ヶ月まで規格内	
苛酷試験	高温	60℃	—	ガラス瓶	1、3、6週	外観及び溶状に若干の変化が認められた。また、2,6-キシリジンのわずかな増加が認められた。
	光安定性	—	—	ペトリ皿	60、120、360万lux・hr	外観(色)に変化が認められた。また、2,6-キシリジン及びその他の不純物の増加が認められた。

・プロピトカイン

試験	温度	湿度	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	25℃	60% RH	遮光した密閉容器	3、6、9、12、18、24、36、 48、60ヶ月	60ヶ月まで規格内
加速試験	40℃	75% RH	遮光した密閉容器	3、6、9、12ヶ月	融解物及び白色の凝固物が認められた。 性状以外は12ヶ月まで規格内。

3. 有効成分の確認試験法

・リドカイン

日本薬局方の確認試験法による。

1) 紫外可視吸光度測定法

本品0.04gをとり、1mol/L塩酸試液10mLを加えて溶かし、水を加えて100mLとした液につき、紫外可視吸光度測定法〈2.24〉により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

2) 赤外吸収スペクトル測定法

本品につき、赤外吸収スペクトル測定法〈2.25〉の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

・プロピトカイン

赤外吸収スペクトル測定法

III. 有効成分に関する項目

4. 有効成分の定量法

- ・リドカイン

日本薬局方の定量法による。

滴定終点検出法

本品を乾燥し、その約0.5gを精密に量り、酢酸(100)20mLに溶かし、0.1mol/L過塩素酸で滴定(2.50)する(指示薬:クリスタルバイオレット試液1滴)。ただし、滴定の終点は液の紫色が青色を経て青緑色になるときとする。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L過塩素酸1mL=23.43mgC₁₄H₂₂N₂O

- ・プロピトカイン

滴定終点検出法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

経皮(外用)

(2) 剤形の区別、外観及び性状

＜エムラクリーム＞

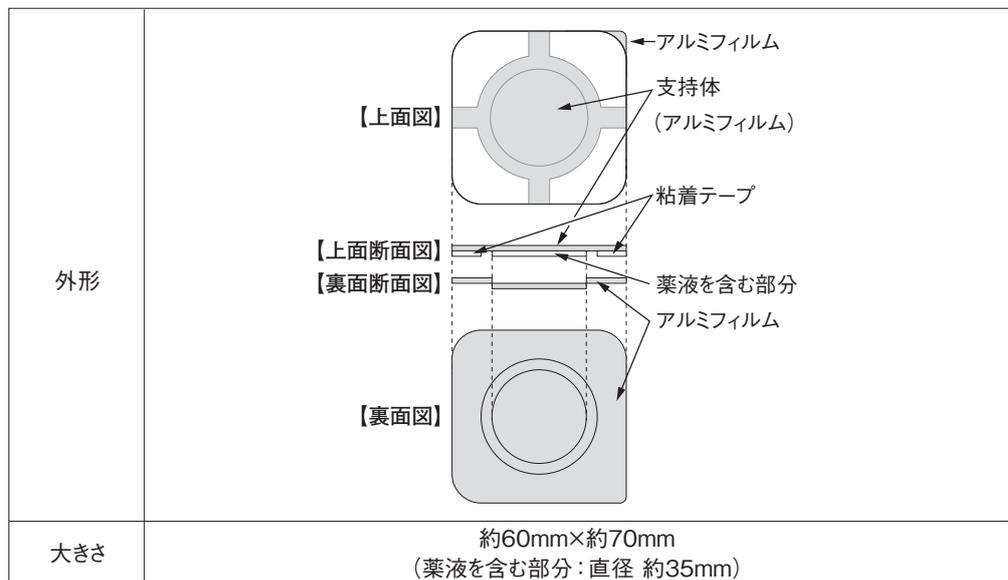
剤形の区別：クリーム剤

外観及び性状：白色の均一なクリーム剤である。

＜エムラパッチ＞

剤形の区分：貼付剤

外観及び性状：



(3) 製剤の物性

該当資料なし

(4) 識別コード

該当しない

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

＜エムラクリーム＞ pH：約9.2

＜エムラパッチ＞ pH：約9.1

(6) 無菌の有無

無菌製剤ではない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

＜エムラクリーム＞ 1g中にリドカイン及びプロピトカインを各25mg含有

＜エムラパッチ＞ 1枚中にリドカイン及びプロピトカインを各25mg含有

(2) 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

IV. 製剤に関する項目

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

<エムラクリーム>

試験	保存条件	保存形態	測定時期	測定結果
長期保存試験	30℃/65%RH	アルミチューブ(5g)	24ヶ月	規格内
加速試験	40℃/75%RH	アルミチューブ(5g)	6ヶ月	規格内
苛酷試験/低温	5℃	アルミチューブ(5g)	3ヶ月	規格内
苛酷試験/高温	50℃	アルミチューブ(5g)	3ヶ月	規格外*
苛酷試験/光安定性	10000lux 1.4W/m ²	アルミチューブ(5g) 透明ガラス容器	180時間	規格内

*類縁物質の量が規格を逸脱

試験項目：性状、確認試験、含量、pH、粘度、純度試験

<エムラパッチ>

試験	保存条件	保存形態	測定時期	測定結果
長期保存試験	25℃/60%RH	紙箱(20枚入)/本剤	30ヶ月	規格内
中間的試験	30℃/65%RH		24ヶ月	規格内
加速試験	40℃/75%RH		6ヶ月	規格内
苛酷試験/低温	5℃		3ヶ月	規格内
苛酷試験/高温	50℃		3ヶ月	規格内
苛酷試験/光安定性	10000lux 1.4W/m ²	ガラス容器(透明)/薬液	180時間	規格内
		ガラス容器(遮光)/薬液	180時間	規格内

試験項目：性状、確認試験、含量、pH、粘着力、純度試験、製剤均一性

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

8. 溶出性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

日本薬局方による
液体クロマトグラフィー

11. 製剤中の有効成分の定量法

日本薬局方による
液体クロマトグラフィー

12. 力価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

2,6-キシリジン、*o*-トルイジン、プロピトカイン由来類縁物質、リドカイン由来類縁物質

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

15. 刺激性

「V-3-(3). 臨床薬理試験 1) 皮膚安全性試験」の項及び「IX-2-(4). その他の特殊毒性 2) 局所刺激性試験」の項を参照すること。

16. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

2. 用法及び用量

<エムラクリーム>

<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(「VIII-11. 小児等への投与」、「V-3. 臨床成績」の項参照)。

[小児における用法・用量の設定理由]

用法・用量設定試験(第II相)及び検証的試験(第III相)の結果より、塗布面積10cm²あたり塗布量1gに設定した。

0歳児については、海外で承認されている0歳の最大推奨用量・塗布時間を考慮して、塗布用量・塗布時間を設定した。1~14歳児については、本邦における健常成人での最大用量が10g・100cm²、最大塗布時間は120分であることから、最大用量を10g・100cm²まで、塗布時間を120分までとした。

V. 治療に関する項目

<エムラパッチ>

<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60分間貼付する。なお、1回あたりの貼付枚数は10枚までとし、貼付時間は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60分間貼付する。なお、1回あたりの貼付枚数は10枚までとし、貼付枚数及び貼付時間は下表を超えないこと。

年齢(月齢)	体重	最大貼付枚数	最大貼付時間
0~2ヶ月		1枚	60分
3~11ヶ月	5kg以下	1枚	60分
	5kg超	2枚	60分
1~14歳	5kg以下	1枚	60分
	5kg超10kg以下	2枚	120分
	10kg超	10枚	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)貼付後、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貼付枚数は、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、貼付時間を遵守すること(「Ⅷ-11. 小児等への投与」、「V-3. 臨床成績」の項参照)。

[用法・用量の設定理由]

エムラクリームとの生物学的同等性試験で得られた結果から、エムラパッチの用法・用量をエムラクリームと同様に「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60分間貼付する。」及び「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60分間貼付する。」とした。また、エムラパッチは1枚にリドカイン及びプロピトカインの共融混合物を含む乳剤1gを約10cm²のセルロースシートに含有していることから、エムラクリームの最大塗布量10gに対し、エムラパッチの最大貼付枚数は10枚までとした。小児における用法・用量は、エムラクリームと同様に、年齢及び体重の条件で区分し、最大貼付枚数及び最大貼付時間を設定した。

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

<エムラクリーム>

試験の種類	試験の目的	試験デザイン及び対象の種類	対象	治験薬、投与方法、投与経路	完了症例数
第I相試験	皮膚に対する安全性の確認	ランダム化二重盲検自己対照試験(プラセボ、無処置対照)	健常成人男性	エムラクリーム0.02gをFinn-chamber付きScanpor [®] テープを用いて背部皮膚に1、2、3及び6時間密封塗布	18例
第I相試験	日本人での薬物動態の確認及び忍容性の検討	オープン試験	健常成人男性	エムラクリーム2時間密封塗布: 顔面2.5g/25cm ² 、5g/50cm ² 、10g/100cm ² 、 手背前腕部5g/50cm ² (手背部2.5g/25cm ² 、前腕部2.5g/25cm ²)	24例
第II相試験	至適塗布時間、塗布用量の検討	ランダム化二重盲検並行群間比較試験(プラセボ対照)	顔面に太田母斑又は扁平母斑を有する患者	エムラクリーム、プラセボクリーム顔面密封塗布 ●エムラクリーム 2.5g/25cm ² 60分間、 2.5g/25cm ² 90分間、 5g/25cm ² 90分間 ●プラセボ 2.5g/25cm ² 60分間、 2.5g/25cm ² 90分間、 5g/25cm ² 90分間	90例
第III相試験	皮膚レーザー照射時の疼痛に対する局所麻酔効果及び安全性の検討	ランダム化二重盲検並行群間比較試験(プラセボ対照)	母斑又は血管腫を有する患者	エムラクリーム、プラセボクリーム10cm ² あたり1gを60分間密封塗布	58例
第III相試験	皮膚レーザー照射時の疼痛に対する局所麻酔効果及び安全性の検討	オープン試験	血管腫又は母斑を有し、レーザー治療を受ける小児患者	エムラクリーム 1g/10cm ² 、60分間密封塗布 <0歳時 最大塗布量・塗布面積> 0~2ヶ月: 1g/10cm ² 3~11ヶ月(体重5kg以下): 1g/10cm ² 3~11ヶ月(体重5kgを超える場合): 2g/20cm ² <1~14歳児 最大塗布量・塗布面積> 体重5kg以下: 1g/10cm ² 体重5kgを超え10kg以下: 2g/20cm ² 体重10kgを超える場合: 10g/100cm ²	30例 (0歳児6例は安全性のみ評価)
第III相試験	静脈穿刺時の疼痛に対する局所麻酔効果及び安全性の検討	ランダム化二重盲検並行群間比較試験(プラセボ対照)	静脈穿刺予定の成人患者	エムラクリーム、 プラセボ2g/20cm ² 、 60分間密封塗布	86例
第III相試験	硬膜外ブロック前の局所浸潤麻酔注射時の疼痛に対する局所麻酔効果及び安全性の検討	オープン試験	腰部硬膜外ブロック予定の成人患者	エムラクリーム2g/20cm ² 、 60分間密封塗布	23例
第III相試験	動脈穿刺前の局所浸潤麻酔注射時の疼痛に対する局所麻酔効果及び安全性の検討	オープン試験	動脈穿刺予定の成人患者	エムラクリーム2g/20cm ² 、 60分間密封塗布	21例
第III相試験	トリガーポイント注射時の疼痛に対する局所麻酔効果及び安全性の検討	オープン試験	トリガーポイント注射予定の成人患者	エムラクリーム2g/20cm ² 、 60分間密封塗布	23例

<エムラパッチ>

試験の種類	試験の目的	試験デザイン及び対象の種類	対象	治験薬、投与方法、投与経路	完了症例数
生物学的同等性試験	エムラパッチとエムラクリームの生物学的同等性の検討	実薬対照無作為化オープン試験	健常成人男性	●エムラパッチ: 肘窩に1枚を60分間貼付 ●エムラクリーム: 肘窩に1gを60分間密封塗布	32例

V. 治療に関する項目

(2) 臨床効果

<エムラクリーム>

1) 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和

成人:

第Ⅲ相比較臨床試験¹⁾

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、レーザー照射予定部位10cm²あたりエムラクリーム1gを、密封法(ODT)により60分間塗布したとき、痛みの程度を示すVAS(Visual Analogue Scale)値^{*1}は、プラセボと比較して有意に低かった。

	症例数	VAS値 ^{*1}	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	

花岡一雄 他: 臨床医薬. 2012; 28: 279-291.

小児:

第Ⅲ相臨床試験²⁾

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、レーザー照射予定部位10cm²あたりエムラクリーム1gを、密封法(ODT)により60分間塗布したとき、痛みの程度を示す4段階VRS(Verbal Rating Scale)有効率^{*2}は70.8%であった。

吉田和恵 他: 臨床医薬. 2015; 31(7): 669-682.

2) 注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和

成人:

第Ⅲ相臨床試験^{3~6)}

静脈穿刺予定患者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、静脈穿刺予定部位20cm²にエムラクリーム2gを、密封法(ODT)により60分間塗布したとき、VAS値^{*1}、4段階VRS有効率^{*2}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³⁾。

VAS値

	症例数	VAS値 ^{*1}	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 ^{*2}	p値
エムラクリーム	42	95.2%	p<0.001
プラセボ	44	61.4%	

V. 治療に関する項目

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それぞれ23例、21例、23例を対象とした各一般臨床試験において、穿刺予定部位20cm²にエムラクリーム2gを、密封法(ODT)により60分間塗布したとき、4段階VRS有効率^{※2}は95.2~100.0%であった^{4~6)}。

穿刺の種類	症例数	4段階VRS有効率 ^{※2}
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%

花岡一雄 他:臨床医薬. 2015; 31(7): 683-697.
 花岡一雄 他:臨床医薬. 2015; 31(7): 699-711.
 花岡一雄 他:臨床医薬. 2015; 31(7): 713-724.
 花岡一雄 他:臨床医薬. 2015; 31(7): 725-734.

<エムラパッチ>

成人:

生物学的同等性試験⁷⁾

健常成人男性32例を対象とした無作為化オープン試験において、両腕肘窩のいずれか一方の静脈穿刺予定部位にエムラパッチ1枚を貼付、もう一方にエムラクリームを10cm²あたり1gを密封法(ODT)により60分間塗布した。痛みの程度を示すVAS値^{※1}の投与群間差は、エムラパッチとエムラクリームとの生物学的同等性の基準としてあらかじめ設定した±10mmの範囲内であった。

また、Wilcoxon符号付き順位和検定及びHodges-Lehmann推定量(95%信頼区間)において両投与群間に統計学的な有意差は認められなかった。

VAS値の投与群間差

解析対象	解析対象 症例数*	VAS値 ^{※1} の差						
		平均値	標準 偏差	Wilcoxon符号付き 順位和検定		Hodges-Lehmann推定量		
				統計量	P値	推定量	95%信頼区間	
エムラクリーム群 - エムラパッチ群	32	-6.9	15.69	-74.500	0.057	-5.5	-12.5	0.5

*:被験者内で対応するデータが揃っている者が対象
 佐藤製薬株式会社 社内資料;生物学的同等性試験(SKA-10-01)

※1 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±SD

※2 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。

V. 治療に関する項目

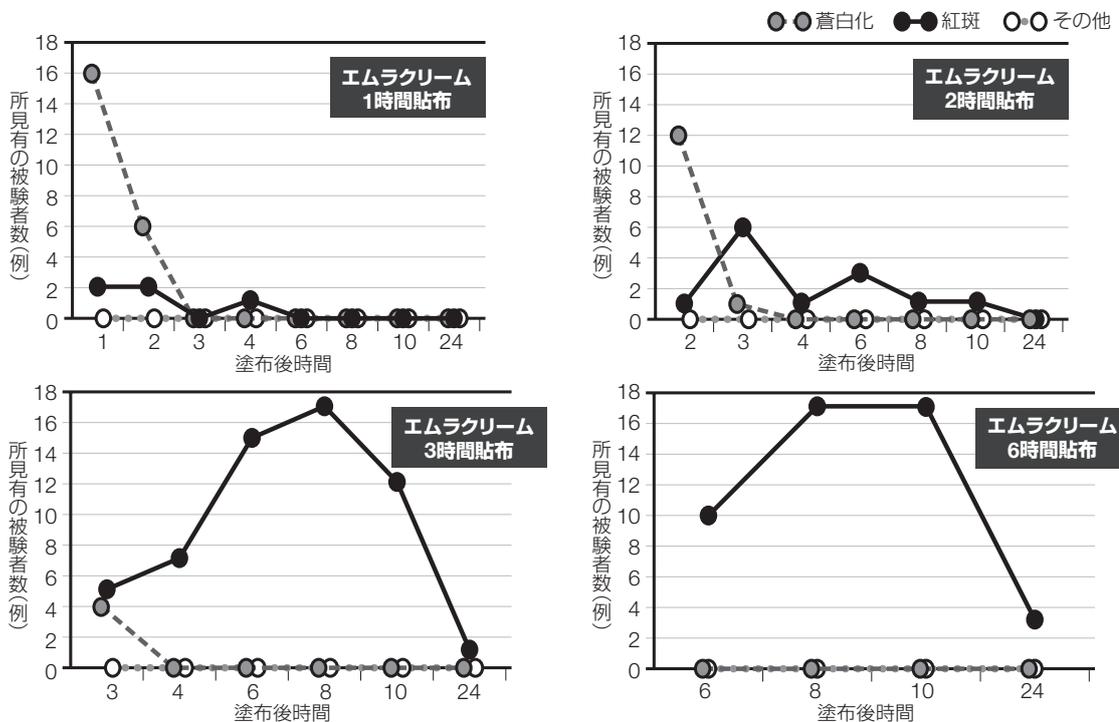
(3) 臨床薬理試験

1) 皮膚安全性試験(エムラクリーム第I相臨床試験)⁸⁾

健常成人男性18例を対象に、エムラクリームの皮膚刺激性と皮膚局所反応の評価を、ランダム化二重盲検自己対照試験にて実施した。Finn-chamber付きScanpor[®]テープを用いてエムラクリームを1、2、3及び6時間密封塗布した結果、塗布した部位の貼布24時間後の皮膚刺激指数は、それぞれ0、0、2.8及び11.1であった。

エムラクリーム貼布部位の皮膚局所反応所見は、貼布後短時間(1~3時間)に軽度の蒼白化を18例中17例(94.4%)が示し、その頻度は貼布時間が短いほど高かったが、貼布4時間後には全て消失した。また、全例で軽度の紅斑が認められ、その頻度は貼布時間が長いほど高かったが、貼布24時間後には大部分が消失した。蒼白化と紅斑以外の皮膚局所反応は、全例で認められなかった。

●皮膚局所反応所見の推移



川島眞：臨床医薬. 2012; 28: 243-251.

2) 薬物動態試験(エムラクリーム第I相臨床試験)⁹⁾

紅斑が24例中23例(95.8%)、蒼白化が24例中8例(33.3%)に発現したが、塗布24時間後までに全て消失した。これらの蒼白化と紅斑はいずれも軽度であり、全て処置なしで回復した。

川島眞：臨床医薬. 2012; 28: 253-264.

V. 治療に関する項目

(4) 探索的試験

1) 用法・用量設定試験(エムラクリーム第II相臨床試験)¹⁰⁾

顔面に太田母斑あるいは扁平母斑を有し、レーザー治療を受ける患者90例を対象とし、レーザー照射時の局所麻酔効果を基に、エムラクリームの至適用法・用量を検討した(多施設共同、ランダム化二重盲検並行群間比較試験)。

エムラクリーム又はプラセボを25cm²当り2.5g、60分間又は90分間、もしくは25cm²当り5g、90分間密封塗布し、6ショットのレーザー照射終了後、被験者本人が痛みを評価した結果、エムラクリームとプラセボのVAS値の平均値±SDは、60分間・2.5g/25cm²群では9.8±17.4mmと56.9±24.4mm、90分間・2.5g/25cm²群では19.3±21.5mmと59.3±28.3mm、90分間・5g/25cm²群では22.5±21.5mmと63.7±25.8mmであった。いずれの塗布時間・塗布量においても、エムラクリームとプラセボの間には有意差($p<0.001$)が認められた。また、エムラクリームとプラセボのVAS値の差のHodges-Lehmann推定量[95%信頼区間]は60分間・2.5g/25cm²群、90分間・2.5g/25cm²群及び90分間・5g/25cm²群で、それぞれ-47.0[-64.0~-39.0]、-40.0[-65.0~-21.0]及び-51.0[-66.0~-20.0]となり、エムラクリームの局所麻酔効果は示されたが、塗布時間・用量群間に差は認められなかった。

塗布時間塗布量	試験薬	例数	VAS値平均値±SD (mm)	Wilcoxonの順位和検定
60分間2.5g/25cm ²	エムラクリーム	15	9.8±17.4	$p<0.001$
	プラセボ	15	56.9±24.4	
90分間2.5g/25cm ²	エムラクリーム	16	19.3±21.5	$p<0.001$
	プラセボ	15	59.3±28.3	
90分間5g/25cm ²	エムラクリーム	14	22.5±21.5	$p<0.001$
	プラセボ	15	63.7±25.8	

注意：本剤の「レーザー照射療法時の疼痛緩和」に対して承認されている用法・用量(成人)は「通常、成人には、レーザー照射予定部位に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。」である。

花岡一雄 他：臨床医薬. 2012; 28: 265-277.

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

① エムラクリーム使用成績調査^{*1}(終了)

目的	日常診療におけるエムラクリームの使用実態下での安全性及び有効性の把握
調査方法	中央登録方式
対象患者	エムラクリームの効能・効果である皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和に対し使用する患者
症例数	収集症例数：3,244例（目標症例数：3,000例） 安全性解析対象症例数：3,125例 有効性解析対象症例数：2,971例
調査期間等	実施期間：平成25年8月～平成28年8月 観察期間：エムラクリーム使用日から1週間
重点調査事項	投与部位局所における有害事象、メトヘモグロビン血症及び中毒症状、臨床試験に組み入れられていない疾患 ^{*2} における安全性及び有効性
調査結果	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性 副作用は3,125例中40例（1.3%）に認められた。副作用の種類別では、紅斑13例（0.4%）、蒼白11例（0.4%）、適用部位紅斑及び適用部位蒼白が各4例（0.1%）であった。 投与部位局所における有害事象は3,244例中74例（2.3%）に80件認められた。有害事象の内訳は、紅斑46件、蒼白15件等であり、いずれの有害事象も非重篤であった。また、エムラクリームとの関連性が否定できない副作用は44件で、その内訳は、紅斑19件、蒼白15件等であった。 メトヘモグロビン血症、あるいは中毒症状に該当する事象は認められなかった。 臨床試験に組み入れられていない疾患^{*2}の症例（複数の診断名の症例を除く）262例中3例（1.1%）に副作用が認められ、その内訳は、蒼白2例及び紅斑1例であった。 ・有効性 担当医師によるVRS評価^{*3}による有効率は84.4%（2,507/2,971例）であった。患者本人によるVAS評価^{*4}は1,537例で得られ、VAS値の平均値は28.2mmであった。 臨床試験に組み入れられていない疾患^{*2}症例のVRS評価^{*3}による有効率は85.0%（204/240例）、VAS値の平均値は31.3mm（74例）であった。

*1: 使用成績調査は、医薬品リスク管理計画策定以前から実施されている。

*2: 蕁状血管腫、異所性蒙古斑、外傷性色素沈着症

*3: レーザー照射中の最大の痛みの程度を4段階（痛くない又はレーザー照射の感覚はあるが痛くはない、少し痛い、痛い、すごく痛い）で評価する。「痛くない又はレーザー照射の感覚はあるが痛くはない」及び「少し痛い」を有効と扱う。

*4: レーザー照射中の最大の痛みを100mmの線分（一方の端を「痛くない（0mm）」とし、他方の端を「これ以上ない痛み（100mm）」とする）のどの位置にあたるか、患者に記入してもらい評価する。

②エムラクリーム特定使用成績調査(終了)

目的	小児におけるエムラクリームの使用実態下での安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	以下の効能・効果を使用目的として、エムラクリームを初めて使用する0歳～14歳の患者 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
症例数	収集症例数：376例（目標症例数：300例） 安全性解析対象症例数：376例 有効性解析対象症例数：316例
調査期間等	実施期間：平成28年1月～平成30年12月 観察期間：エムラクリーム使用日から1週間
安全性検討事項	メトヘモグロビン血症、ショック・アナフィラキシー症状、意識障害・振戦・痙攣、中枢神経抑制作用（傾眠、痙攣、錯感覚等）、心機能抑制作用（チアノーゼ、心停止、低酸素症等）
有効性に関する検討事項	日常診療下での小児等における有効性の検討
調査結果	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性 副作用は376例中2例（0.5%）に認められた。副作用は接触皮膚炎及び適用部位疼痛各1例（いずれも非重篤）であった。 ・有効性 担当医師によるVRS評価^{*1}による有効率は87.3%（276/316例）であり、使用目的別の有効率は、「レーザー照射」の症例で90.7%（175/193例）、「針穿刺」の症例で82.1%（101/123例）であった。 患者本人（6歳以上）によるVRS評価^{*2}結果が得られた症例の有効率は79.2%（19/24例）であった。

*1：調査担当医師が、患者からの聞き取りあるいは患者の様子から総合的に判断し、処置中の最大の痛みの程度を4段階（痛くない又は処置等の感覚はあるが痛くない、少し痛い、痛い、すごく痛い）で評価する。「痛くない又は処置等の感覚はあるが痛くない」及び「少し痛い」を有効と扱う。

*2：患者本人（6歳以上）が、処置中の最大の痛みの程度を4段階（痛くない、少し痛い、痛い、すごく痛い）で評価し、用紙に記入する。

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アミド型局所麻酔薬(リドカイン、プロピトカイン、ブピバカイン、メピバカイン、ロピバカイン等)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹¹⁾

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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績¹²⁾

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正常皮膚に60分間密封塗布した後、ピンプリック法による局所麻酔作用を評価した結果、1.5、2.5、5及び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。

なお、ここでいう1.5、2.5、5及び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。

(3) 作用発現時間・持続時間⁹⁾

健常成人男性24例にエムラクリーム2時間塗布による塗布部位の局所麻酔効果を塗布量及び塗布部位の異なる4群で、ピンプリック法により非塗布部位と比較して判定した。その結果、顔面塗布群では、薬剤除去直後において、全ての被験者で局所麻酔効果が認められ、薬剤除去後1時間までは22/24例の被験者で局所麻酔効果が認められたが、薬剤除去後10時間には消失した。手背・前腕部群では、薬剤除去後0.5時間及び1時間において全ての被験者で、また薬剤除去後10時間においては3/6例の被験者で局所麻酔効果が認められ、薬剤除去後22時間後には全ての被験者で局所麻酔効果が消失した。したがって、エムラクリームによる局所麻酔効果は除去後から少なくとも1時間程度は持続し、その後消失することが示唆された。

群(用量)	塗布部位	例数	薬剤除去後時間				
			0時間	0.5時間	1時間	10時間	22時間 [#]
顔面低用量群 (2.5g/25cm ²)	顔面	6	6(100%)	5(83.3%)	5(83.3%)	0(0%)	—
顔面中用量群 (5g/50cm ²)	顔面	6	6(100%)	6(100%)	5(83.3%)	0(0%)	—
顔面高用量群 (10g/100cm ²)	顔面(右)・ 頬部(右)	6	6(100%)	6(100%)	6(100%)	0(0%)	—
	顔面(左)・ 頬部(左)	6	6(100%)	6(100%)	6(100%)	0(0%)	—
手背・前腕部群 (5g/50cm ²)	手背部	6	5(83.3%)	6(100%)	6(100%)	3(50.0%)	0(0%)
	前腕部	6	6(100%)	6(100%)	6(100%)	3(50.0%)	0(0%)

#：薬剤除去後10時間の時点で局所麻酔効果が持続している場合のみに実施

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

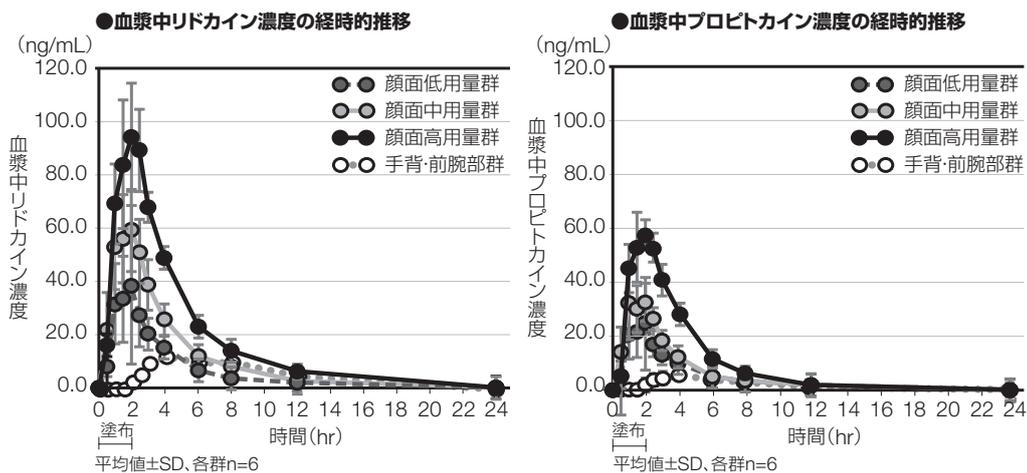
該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「VII-1-(3). 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

健常成人男子にエムラクリームを顔面(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5g/50cm²(各2.5g/25cm²)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。その結果、顔面塗布では塗布用量依存的に両薬剤のC_{max}は上昇し、手背・前腕部塗布では同量の顔面塗布に比べ、C_{max}は低かった。また、血漿中リドカイン及びプロピトカインの最高血漿中濃度到達時間T_{max}は、顔面塗布では約2時間であり、薬剤除去後、急速に低下した。手背・前腕部塗布では4~5時間であった。また、いずれの群の被験者においても、血漿中両局所麻酔薬濃度の和は、全身性の副作用の発現が想定される5μg/mL(5,000ng/mL)を超えなかった⁹⁾。



測定対象	投与群	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	kel* (1/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	0.23±0.07
	顔面中用量 (5g/50cm ²)	62.3±15.9	266.3±78.4	1.84±0.41	3.62±0.76	0.20±0.05
	顔面高用量 (10g/100cm ²)	98.9±21.8	440.1±68.2	2.10±0.20	4.10±0.42	0.17±0.02
	手背・前腕部 (5g/50cm ²)	8.2±1.6	75.0±7.8	4.83±1.83	5.90±1.42	0.12±0.03
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	0.36±0.07
	顔面中用量 (5g/50cm ²)	35.1±8.9	123.2±28.6	1.59±0.49	2.40±0.49	0.30±0.06
	顔面高用量 (10g/100cm ²)	60.1±8.4	233.5±17.9	1.93±0.38	2.41±0.41	0.29±0.05
	手背・前腕部 (5g/50cm ²)	5.4±1.8	37.1±3.0	3.83±0.41	4.08±1.81	0.19±0.07

*薬物消失速度定数 (平均値±SD、各群 n=6)

小児顔面血管腫患者7例(3~12歳)にエムラクリーム0.1~10g(10cm²あたり1g)を60分間密封塗布し、エムラクリーム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(10cm²あたり1g)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。いずれの被験者においても、血漿中両局所麻酔薬濃度の和は、中枢神経系の毒性発現濃度である5μg/mL(5,000ng/mL)を超えなかった²⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 中毒域^{12~20)}

リドカイン及びプロピトカインはアミド系局所麻酔薬として、全身性の血管作用及び神経作用を有し、これらの毒性症状もアミド系局所麻酔薬のものとして既知の作用・症状である。ヒトにおいてこれらの有害作用は血漿中濃度に比例すること及びこれらの作用が生ずる血漿中濃度は詳細な報告がある。

リドカインはヒトにおいて約 $5\mu\text{g}/\text{mL}$ の血漿中濃度で中枢神経系に対する毒性作用(ふらつき、耳鳴等)が発現し始め、さらに血漿中濃度が上昇した場合、 $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で中枢興奮による痙攣を生じ、 $20\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上になると、呼吸抑制による呼吸停止により死亡する。

また、プロピトカインの毒性作用が発現し始める血漿中濃度はリドカインと同程度と考えられ、リドカイン及びプロピトカインの毒性試験結果から、一方が他方の毒性を増強しないことを考慮すると、両局所麻酔薬の血漿中濃度の和が約 $5\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上になると全身的な毒性が発現すると考えられる。

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

血漿中リドカイン及びプロピトカイン未変化体濃度について、薬物動態パラメータをWinNonlinのノンコンパートメントモデルを用いて算出した。なお、パラメータ算出時に使用する採血時点は実時間とし、投与前は“0”時間とする。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

「VII-1-(3). 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(7) 血漿蛋白結合率

リドカイン及びプロピトカインは、他の局所麻酔剤と同様にアルブミン及び α_1 -酸性糖蛋白に結合する^{21, 22)}。蛋白結合率は薬剤の血中濃度の上昇とpHの低下に伴い低下する²¹⁾。

・リドカイン

ヒト血漿における蛋白結合率：1~5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ において40.7~58.1%であり²³⁾、 α_1 -酸性糖蛋白及びアルブミンと結合し、ネフローゼ症候群や慢性肝疾患などで血中の α_1 -酸性糖蛋白濃度が低下すると蛋白結合率が低下した²⁴⁾。

・プロピトカイン

ヒト血漿における蛋白結合率：0.5~16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ において約30%であり、添加濃度に関係なくほぼ一定であった²⁵⁾。ヒト血漿にプロピトカイン塩酸塩を添加し、ヒト血漿蛋白をカラムで分画したところ、アルブミン及びトランスフェリンを含む分画から87.3%、 α -、 β -グロブリンを含む分画から10.3%、その他分画から2.2%のプロピトカインを検出した²¹⁾。

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性²⁶⁾

<参考：ラット>

ラットにおいて、¹⁴C-リドカイン塩酸塩又は¹⁴C-プロピトカイン塩酸塩の単回筋肉内投与時の各臓器・組織放射能濃度を測定したところ、リドカインとプロピトカインは同様の分布傾向を示したが、肺及び脳ではプロピトカインの方が有意に高い放射能濃度を示した。

(2) 血液-胎盤関門通過性²⁷⁾

・リドカイン

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、出産時の母体血漿中リドカイン濃度は0.0~6.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、新生児の血漿中リドカイン濃度は0.0~3.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で、胎盤を通過する。

・プロピトカイン

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、出産時の母体血漿中プロピトカイン濃度は0.0~5.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、新生児の血漿中プロピトカイン濃度は0.0~3.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で、胎盤を通過する。

(3) 乳汁への移行性²⁸⁾

・リドカイン

授乳期のヒトにリドカイン塩酸塩を硬膜外投与したところ、乳汁中のリドカイン濃度は血清中濃度の約30%であった。乳汁中のリドカイン濃度は、投与後30分で最大となり、60分後急速に低下した。哺乳量から予測される乳児のリドカインの経口摂取量において、乳児の生体への影響は殆どないと考えられた。

・プロピトカイン

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性²⁶⁾

<参考: ラット>

組織分布

ラットにおいて、¹⁴C-リドカイン塩酸塩又は¹⁴C-プロピトカイン塩酸塩の単回筋肉内投与時の各臓器・組織放射能濃度を測定したところ、リドカインとプロピトカインは同様の分布傾向を示したが、肺及び脳ではプロピトカインの方が有意に高い放射能濃度を示した。

臓器・組織	放射能濃度 (μg/g組織)									
	5min		10min		30min		1h		2h	
	リドカイン塩酸塩	プロピトカイン塩酸塩	リドカイン塩酸塩	プロピトカイン塩酸塩	リドカイン塩酸塩	プロピトカイン塩酸塩	リドカイン塩酸塩	プロピトカイン塩酸塩	リドカイン塩酸塩	プロピトカイン塩酸塩
血液	2.2±0.4	2.7±0.4	2.4±0.3	2.3±0.2	3.6±0.4	2.8±0.1	1.5±0.2	1.5±0.1	0.6±0.1	0.8±0.1
脳	10.9±1.4	10.5±1.4	10.8±1.1	12.1±1.0	13.6±1.3	18.1±1.1*	6.6±0.8	9.6±0.9*	2.9±0.4	3.1±0.3
肝臓	3.3±0.3	2.2±0.2	4.4±0.4	2.7±0.3	6.8±0.9	7.3±0.8	3.2±0.5	2.2±0.4	0.9±0.1	0.8±0.9
肺	19.1±1.8	31.1±4.1*	20.7±1.2	37.0±2.6**	16.8±1.2	30.1±1.7**	8.2±1.3	18.3±1.6**	3.4±0.5	5.2±0.6*
腎臓	15.8±0.9	14.4±0.9	21.1±2.7	18.6±1.3	22.7±2.7	28.0±2.7	11.5±1.6	11.5±1.1	4.1±0.5	3.9±0.4
心臓	10.5±0.9	10.9±1.0	11.9±0.9	10.3±0.6	10.7±0.8	10.9±1.0	4.5±0.6	6.3±0.6	3.1±0.3	1.9±0.3
脾臓	10.4±0.7	8.6±0.6	12.2±1.0	13.7±1.3	16.6±2.4	19.3±1.5	8.0±1.1	10.7±0.9	3.0±0.4	3.9±0.7

数値は平均値±SD (各n=6) を示す。
 * : 0.01 < p < 0.05 (vs リドカイン塩酸塩)
 ** : p < 0.001 (vs リドカイン塩酸塩)

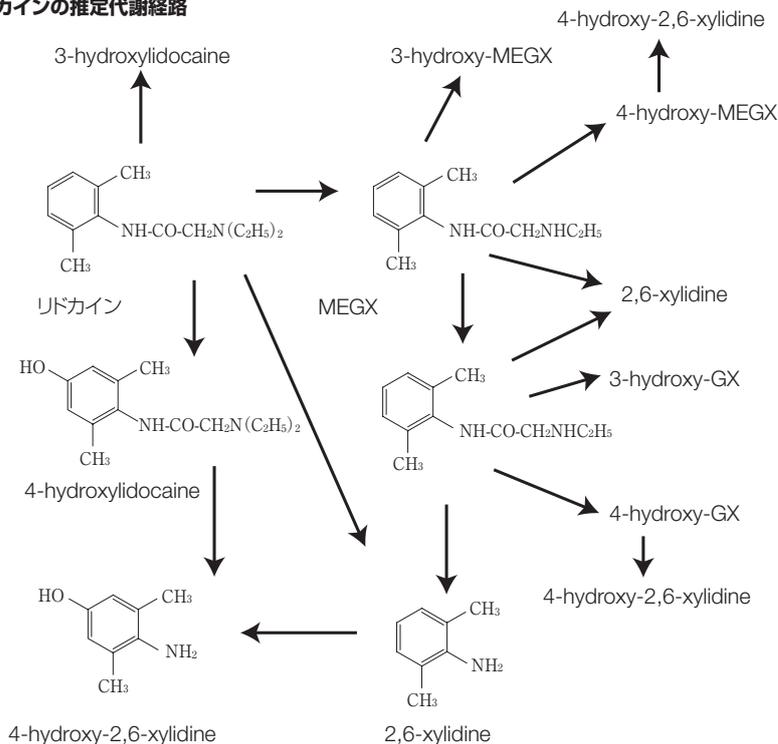
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

・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²⁹⁾。

リドカインの推定代謝経路



VII. 薬物動態に関する項目

ヒトにリドカイン塩酸塩を単回経口投与後24時間までの尿中の代謝物組成を分析し、投与量に対する尿中排泄率は下表の通りである。ヒトの尿中主代謝物は4位水酸化体4-hydroxy-2,6-xylidineであった²⁹⁾。

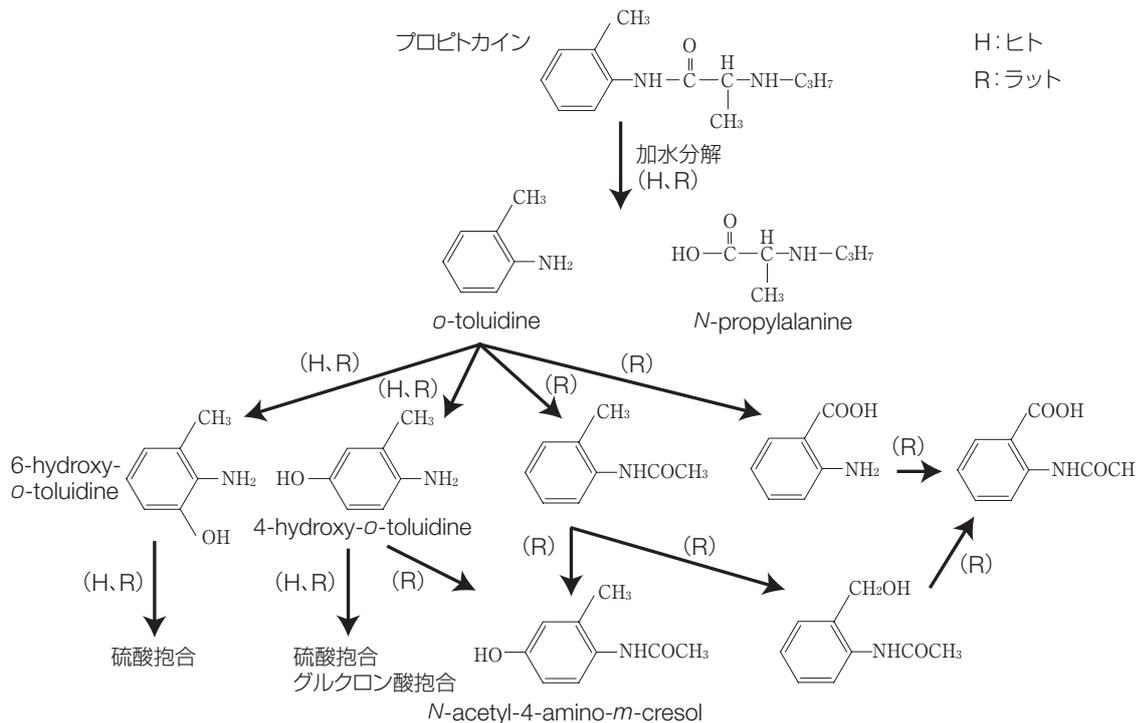
●リドカイン塩酸塩を単回経口投与したときの投与量(3.0mg/kg)に対する尿中排泄率(%)

投与量に対する尿中排泄率(%)	リドカイン	2.8
	MEGX	3.7
	GX	2.3
	3-hydroxylidocaine	1.1
	3-hydroxy-MEGX	0.3
	2,6-xylidine	1.0
	4-hydroxy-2,6-xylidine	72.6
	合計	83.8

・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、代謝物の抱合体として腎臓から尿中に排泄される³⁰⁾。

プロピトカインの推定代謝経路



プロピトカインをヒトに単回皮下投与し、血漿中及び尿中のプロピトカイン及びその代謝物の濃度を測定したところ、血漿中及び尿中において*o*-toluidine、6-hydroxy-*o*-toluidine、4-hydroxy-*o*-toluidineが検出された。尿中の主要代謝物は、4-hydroxy-*o*-toluidineであり、投与後24時間までの尿中排泄は、投与量に対して34.2%であった。*o*-toluidineの尿中排泄は0.75%、*o*-hydroxytoluidineの尿中排泄は2.7%であり、ニトロ基及びヒドロキシアミノ基置換体は、血漿中及び尿中のいずれも検出されなかった³⁰⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

CYP阻害剤を投与したマウスに、¹⁴C-プロピトカイン塩酸塩または¹⁴C-リドカイン塩酸塩を腹腔内投与したところ、プロピトカインの代謝はほとんど阻害を受けなかったが、リドカインの代謝は強く阻害された。したがって、プロピトカインの代謝過程にはCYPは関与しないが、リドカインの代謝過程にはCYPが関与していることが示唆された²⁶⁾。

また、ヒト肝マイクロソームとリドカインを反応させたところ、リドカインの脱エチル化代謝物であるMEGXがリドカインの消失量依存的に認められた。また、脱エチル化反応はミダゾラムの添加またはCYP3A4の抗体の添加により阻害された。したがって、リドカインからMEGXへの代謝においてCYP3A4が必要であることが示された³¹⁾。ヒト精製CYP1A2とリドカインを反応させたところ、リドカインの3位水酸化体である3-hydroxylicocaineが検出された³²⁾。またラットのCYP1A2とリドカインを反応させても同様に3-hydroxylicocaineが検出された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

<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時間後までに投与放射能の68~72%が尿中に、13~18%が糞中に排泄された³³⁾。

・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²⁶⁾。

(2) 排泄率

「VII-6-(1). 排泄部位及び経路」の項参照

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率³⁴⁾

<参考: *in vitro*>

透析回路は小型化透析器及びローラーポンプ用シリコーンチューブで構築し、血漿試料20mLを、血漿流量2mL/min及び透析液流量5mL/minで240分間透析した。血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度は透析240分後にはそれぞれ39.6%及び11.8%まで低下した。

成分	除去率 (%)
リドカイン	60.4
プロピトカイン	88.2
クレアチニン	97.7
アルブミン	9.2

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

(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]

【解説】

本剤の有効成分であるプロピトカインの代謝産物である*o*-トルイジンはメトヘモグロビン血症を誘発するリスクが報告されている。メトヘモグロビン血症の患者では、投与すべきではないと考える。

(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

【解説】

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がある患者では、本剤の投与により過敏症が発現するおそれがある。このため、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がある患者では、危険を避けるため、過去に発現した際の症状の程度を問わず、投与すべきではないと考える。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

(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。]

【解説】

グルコース-6-リン酸脱水素酵素(G-6-PD)欠乏患者は世界で約100万人おり、ほとんどがAfro-Caribbean-descentであると報告されている³⁵⁾。この酵素欠乏患者では、メトヘモグロビン血症を発症しやすく、また、メトヘモグロビン血症の治療薬であるメチレンブルーの使用が禁忌であることから、慎重に投与する。日本人でも酵素欠乏患者が存在することが確認されている。

(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。]

【解説】

国内臨床試験では、本剤の心刺激伝導障害のある患者における使用経験はないため、安全性は確立されていない。一般的に、リドカインは心筋細胞のナトリウムチャンネルを抑制し、活動電位の持続時間を短縮、興奮伝導を遅延させ異所性自動能を抑制するため、抗不整脈薬としても使用されている。このため、心刺激伝導障害のある患者では症状を悪化させるおそれがあるため、慎重に投与する。

(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。]

【解説】

国内臨床試験では、本剤の重篤な肝障害及び腎障害のある患者における使用経験はないため、安全性は確立されていない。リドカイン及びプロピトカインは肝臓で代謝され、尿中に排泄されるため、重篤な肝障害及び腎障害のある患者では本剤の代謝及び排泄に影響を与えることが考えられるため、慎重に投与する。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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、プリバカイン 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。

【解説】

・クラスⅢ抗不整脈剤との併用

局所麻酔剤であるリドカイン製剤共通の注意事項。クラスⅢ抗不整脈剤との併用により代謝が阻害されて心機能抑制を増強する可能性が報告されている。

・サルファ剤、エステル型局所麻酔薬、硝酸薬との併用

いずれもメトヘモグロビン血症を誘発することが知られており、本剤との併用には注意が必要である。

・アミド型局所麻酔剤、クラスⅠ抗不整脈薬

他の局所麻酔剤や同じ作用をもつクラスⅠ抗不整脈薬との併用は、相加作用を示すおそれがあるため、注意が必要である。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

<エムラクリーム>

1) 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)

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)

<エムラパッチ>

国内生物学的同等性試験において、エムラパッチ群は32例中21例(65.6%)に副作用が認められ、副作用発現件数は24件であった。副作用は紅斑12件12例(37.5%)、適用部位蒼白10件10例(31.3%)及び適用部位紅斑2件2例(6.3%)であった。

一方、エムラクリーム群は、32例中18例(56.3%)に副作用が認められ、副作用発現件数は18件であった。

副作用は、適用部位蒼白13件13例(40.6%)、適用部位紅斑5件5例(15.6%)であった。(承認時)

【解説】

国内で実施された臨床試験で認められた副作用については、「VIII-8-(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」に示した。

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) ショック、アナフィラキシー(頻度不明^{*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。

【解説】

国内臨床試験では、ショック、アナフィラキシーを発現した症例はなかったが、海外の市販後において、ショック、アナフィラキシーを発現したとの報告があり、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。

(2) 意識障害、振戦、痙攣(頻度不明^{*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。

【解説】

国内臨床試験では、意識障害、振戦、痙攣を発現した症例はなかったが、海外の市販後において、過量投与により痙攣等が発現したとの報告がある。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) メトヘモグロビン血症(頻度不明^{※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。

【解説】

国内市販直後調査において、過量投与によりメトヘモグロビン血症を発現したとの報告がある。また、海外の市販後においても、大量投与によりメトヘモグロビン血症を発現したとの報告がある。プロピトカインの代謝物であるo-トルイジンによりメトヘモグロビン血症を誘発することが知られている。

※1 海外において認められた副作用のため頻度不明

※2 自発報告又は海外において認められた副作用によるため頻度不明

(3) その他の副作用

	10%以上 ^{※3}	0.1~10% ^{※3}	頻度不明 ^{※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

※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。

※4 海外又は国内での自発報告のため、頻度不明。

【解説】

エムラクリームの第I相薬物動態試験、第II相及び第III相臨床試験の結果、及びエムラパッチの国内生物学的同等性試験結果をあわせ、因果関係の否定できない有害事象について記載した。また、頻度不明の副作用は海外又は国内において報告された副作用を記載した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

＜エムラクリーム＞

●皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和における国内臨床試験中の副作用一覧

器官別大分類	第I相薬物動態試験			第II相試験						第III相試験						小児第III相試験			合計					
	発現件数	発現症例数	%	エムラクリーム		プラセボ		エムラクリーム		プラセボ		エムラクリーム		エムラクリーム	エムラクリーム		プラセボ							
基本語	発現件数	発現症例数	%	発現件数	発現症例数	%	発現件数	発現症例数	%	発現件数	発現症例数	%	発現件数	発現症例数	%	発現件数	発現症例数	%	発現件数	発現症例数	%			
解析対象症例数	24			45			45			28			30			30			127			75		
全体	33	23	95.8	12	11	24.4	3	3	6.7	0	0	0.0	2	2	6.7	0	0	0.0	45	34	26.8	5	5	6.7
臨床検査	1	1	4.2				1	1	2.2				2	2	6.7				1	1	0.8	3	3	4.0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	4.2																1	1	0.8			
血中トリグリセリド増加							1	1	2.2													1	1	1.3
血中ビリルビン増加													1	1	3.3							1	1	1.3
白血球数減少													1	1	3.3							1	1	1.3
神経系障害				1	1	2.2													1	1	0.8			
錯感覚				1	1	2.2													1	1	0.8			
血管障害				1	1	2.2													1	1	0.8			
潮紅				1	1	2.2													1	1	0.8			
皮膚および皮下組織障害				1	1	2.2													1	1	0.8			
紅斑				1	1	2.2													1	1	0.8			
一般・全身障害および投与部位の状態	32	23	95.8	9	9	20.0	2	2	4.4										41	32	25.2	2	2	2.7
適用部位紅斑	24	23	95.8	9	9	20.0	2	2	4.4										33	32	25.0	2	2	2.7
適用部位蒼白	8	8	33.3																8	8	6.3			

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

●注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和における国内臨床試験中の副作用一覧

器官別大分類	静脈穿刺						硬膜外ブロック			動脈穿刺			トリガーポイント注射			合計					
	エムラクリーム			プラセボ			エムラクリーム			エムラクリーム			エムラクリーム			エムラクリーム			プラセボ		
基本語	発現件数	発現症例数	%	発現件数	発現症例数	%	発現件数	発現症例数	%	発現件数	発現症例数	%	発現件数	発現症例数	%	発現件数	発現症例数	%	発現件数	発現症例数	%
解析対象症例数	42			44			23			21			23			109			44		
全体	9	9	21.4	0	0	0.0	0	0	0.0	6	5	23.8	6	5	21.7	21	19	17.4	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害													1	1	4.3	1	1	0.9			
そう痒症													1	1	4.3	1	1	0.9			
一般・全身障害および投与部位の状態	9	9	21.4							6	5	23.8	5	5	21.7	20	19	17.4			
適用部位蒼白	8	8	19.0							3	3	14.3	2	2	8.7	13	13	11.9			
適用部位紅斑	1	1	2.4							2	2	9.5	3	3	13.0	6	6	5.5			
適用部位硬結										1	1	4.8				1	1	0.9			

<エムラパッチ>

●生物学的同等性試験における国内臨床試験中の副作用一覧

器官別大分類	第Ⅲ相試験					
	エムラパッチ群			エムラクリーム群		
基本語	発現件数	発現症例数	%	発現件数	発現症例数	%
解析対象症例数	32			32		
全体	24	21	65.6	18	18	56.3
皮膚および皮下組織障害	12	12	37.5			
紅斑	12	12	37.5			
一般・全身障害および投与部位の状態	12	12	37.5	18	18	56.3
適用部位紅斑	2	2	6.3	5	5	15.6
適用部位蒼白	10	10	31.3	13	13	40.6

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

1. 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。
2. 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。

9. 高齢者への投与

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

10. 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。]

【解説】

国内臨床試験では妊産婦への使用経験がないため、妊産婦における安全性は確立していない。非臨床試験では、本剤により生殖発生毒性は認められていない。非臨床試験において、リドカイン塩酸塩とプロピトカイン塩酸塩混合物をラットの妊娠6～15日に皮下投与して胚・胎児への影響を検討した結果、40+40mg/kgの用量までは影響が認められなかった。

(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。]

【解説】

国内臨床試験では授乳中の婦人への使用経験がないため、授乳中への婦人における安全性は確立していない。また、リドカインの静脈投与により乳汁中にリドカインが移行したとの報告がある³⁶⁾。このため、授乳中の婦人に投与する場合は授乳を中止させること。

11. 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。)

【解説】

国内臨床試験では、低出生体重児への使用経験がないため、安全性は確立していない。

(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。

【解説】

1984年11月1日から2017年5月31日までに国内自発報告で報告されたメトヘモグロビン血症2例及び海外で報告されたメトヘモグロビン血症97例の合計99例のうち、適正使用量の範囲内で投与された症例は99例中23例であった。そのうち、16例が6歳以下における報告であった。また、適正使用の有無に関わらず、1歳未満では、36例(36.4%)とメトヘモグロビン血症発現例数の割合が多い傾向にあった。特に小児(特に2ヶ月以下)では、メトヘモグロビンを還元する酵素系が十分発達しておらず、メトヘモグロビン血症を発現しやすいことが知られている。

●メトヘモグロビン血症の年齢区分別発現例数

(対象期間：1984年11月1日から2017年5月31日)

年齢(月齢)	最大塗布用量*	メトヘモグロビン血症					
		適正使用		過量投与		不明	小計(割合**)
		例数	平均投与量	例数	平均投与量		
1歳未満	—	5	0.7g	6	15.9g	25	36 (36.4%)
生後2ヶ月以下	1g	2	0.8g	3	3.2g	21	26 (26.3%)
3ヶ月～1歳未満	2g	3	0.7g	3	28.7g	4	10 (10.1%)
1～6歳	10g	11	2.9g	11	37.4g	4	26 (26.3%)
7～14歳	20g	1	10.0g	2	72.5g	2	5 (5.1%)
成人(15歳以上)	60g	6	29.2g	8	121.3g	14	28 (28.3%)
不明	—	0	—	0	—	4	4 (4.0%)
合計	—	23	—	27	—	49	99

*：アメリカで承認されている最大塗布用量

**：各年齢層におけるメトヘモグロビン血症発現例数の割合

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 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。

【解説】

リドカイン及びプロピトカインの過量による症状及びその処置を記載した。リドカインの過量投与により、中枢神経系・心血管系の症状が発現する。一方、プロピトカインは体内ですぐに代謝されo-トルイジンに変換され、中枢神経系・心血管系の症状は発現しにくい。しかしo-トルイジンによりメトヘモグロビン血症を起こすことが知られている。

14. 適用上の注意

使用部位

(1) 損傷皮膚には使用しないこと。

【解説】

国内臨床試験において、損傷皮膚における使用経験がなく、安全性は確立していない。本剤塗布時の吸収に影響を及ぼす因子として、急性外傷、裂傷、熱傷、慢性下腿潰瘍及びアトピー性皮膚炎等による皮膚防御機能異常が考えられる。これら病変による表皮損傷は吸収を増大させ、血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度は増加することが報告されている。

(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。)

【解説】

国内臨床試験において、性器皮膚及び粘膜における使用経験がなく、安全性は確立していない。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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。)

【解説】

非臨床試験において、雄性NZWウサギに本剤の有効成分含有の乳剤(5%及び10%)を点眼したところ、結膜充血、眼瞼腫脹、多量の滲出液分泌、虹彩周辺血管による角膜周囲の充血、及び角膜表面の陥入を伴う重度かつ持続性のある刺激反応が認められ、これらの症状は投与後2~10日で徐々に消失したとの結果が得られている。

(4) 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。

【解説】

本剤は滅菌されていないため、注射針等の穿刺前にはアルコール等で消毒すること。

<エムラクリームのみ>

(5) 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。)

【解説】

非臨床試験において、ラット及びモルモットの中耳及び内耳に投与した場合、投与部位の形態的及び機能的変化を示すことが報告されている^{37,38)}。

<エムラパッチのみ>

(6) 本剤を除去する際は、皮膚の損傷を避けるため、ゆっくりと慎重に除去すること。

【解説】

貼付剤の一般的な注意事項として記載した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

15. 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。

【解説】

雌雄B6C3F1マウスに、*o*-トルイジン塩酸塩を102~103週間混餌(1000又は3000ppm含有、約170mg/kg/日及び500mg/kg/日に相当)にて投与した。その結果、雌雄共に、投与量依存的に種々の腫瘍が誘導されたが、雄では血管肉腫の、雌では肝細胞癌及び肝細胞腫の発現頻度が有意に高いとの報告がある³⁹⁾。

また、雌雄Fischer344ラットに、*o*-トルイジン塩酸塩を101~104週間混餌(3000ppm及び6000ppm、約150mg/kg/日及び300mg/kg/日に相当)投与した。その結果、雌雄共に、投与量依存的に多くの臓器で肉腫、線維肉腫、血管肉腫及び骨肉腫の有意な増加が認められた。また、雄で腹腔・陰囊中皮腫及び皮下線維腫、雌で移行性の膀胱癌、乳腺の線維腺腫及び腺腫の有意な増加が認められ、最も頻度が高かったのは腎盂及び膀胱の尿路上皮癌であったとの報告があった⁴⁰⁾。2010年に、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)と評価された⁴¹⁾。

(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。

【解説】

局所麻酔剤であるリドカイン製剤共通の注意事項として記載した。

(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]

【解説】

国内臨床試験ではシミ、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)を対象とする検討はされておらず、シミ、シワ、ニキビ跡、脱毛等に対する有効性及び安全性は確立されていない。本剤の効能・効果を厳守して使用すること。

<エムラパッチのみ>

(4) 以下の療法を行うときは、前もって本剤を除去すること。

1) 電氣的除細動(DC細動除去等)[自動体外式除細動器(AED)等と接触した場合、本剤の支持体にアルミニウムが含まれるため、本剤の貼付部位に火傷を引き起こすおそれがある。]

2) MRI(核磁気共鳴画像法)[本剤の支持体にアルミニウムが含まれるため、本剤の貼付部位に火傷を引き起こすおそれがある。]

3) ジアテルミー(高周波療法)[本剤の温度が上昇するおそれがある。]

【解説】

1) 及び2):本剤と同様に支持体にアルミニウムを含んでいるパッチ剤の使用時に、電氣的除細動またはMRI検査を受けた患者が、貼付部位に火傷を起こしたとの報告がある。

3):本剤と同様に支持体にアルミニウムを含んでいるパッチ剤に高周波を照射した場合、支持体のアルミニウムの温度が上昇したとの報告がある。

16. その他

特になし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

リドカイン及びプロピトカインは、経皮的に吸収されて皮膚の末梢神経で局所麻酔作用を発現し、全身循環に移行する。これら局所麻酔薬の全身的な作用は、全身循環に移行した血漿中濃度に応じて発現し、末梢神経への作用の他、中枢神経系及び心血管系に作用することが知られている。

1) 中枢神経系に及ぼす影響(ウサギ)⁴⁰⁾

雌雄各3匹のウサギに、43%リドカイン/プロピトカイン配合剤をリドカイン600mg/kg・プロピトカイン600mg/kgの用量で24時間単回経皮投与し、投与開始から投与48時間後まで一般症状を観察した。一般症状の観察において、リドカイン/プロピトカイン配合剤に起因すると見られる機能不全の兆候は認められなかった。

2) 呼吸器系に及ぼす影響(ミニブタ)⁴²⁾

雌性6匹のミニブタに、5%リドカイン/プロピトカイン配合剤120g(40g×3回、リドカイン3g・プロピトカイン3g)を24時間(8時間×3回)単回経皮投与し、一般症状(外観、移動行動様式、皮膚の状態、眼及び粘膜、呼吸及び排泄物の変化)を投与中及びその4時間後まで観察した。すべての動物の投与部位に蒼白化と紅斑が認められたが、それ以外には呼吸も含め、一般症状の変化は認められなかった。

3) 心血管系に及ぼす影響(イヌ)^{43,44)}

1群雌雄各3匹のイヌの直腸内に、5%リドカイン/プロピトカイン配合剤を(リドカイン15mg/kg/日・プロピトカイン15mg/kg/日)、5%リドカイン/プロピトカイン配合剤劣化製剤(リドカイン/プロピトカイン及びその分解物を含む)又はプラセボクリームを2週間反復投与した。心電図検査を投与開始前、第2週の投与の2及び24時間後に実施し、心拍数及び心電図パラメータ(P、PR、QRS、ST、QT、QTc)を計測した。試験期間中の心電図検査で得られた心電図波形の観察結果及び計測値(心拍数及び各心電図パラメータ)において、リドカイン/プロピトカイン配合剤に起因する影響は認められなかった。

また、雌雄ビーグル犬1群各3匹の直腸内に、2%リドカイン/プロピトカイン配合剤をリドカイン2.5mg/kg/日・プロピトカイン2.5mg/kg/日、又はリドカイン6mg/kg/日・プロピトカイン6mg/kg/日として、5%リドカイン/プロピトカイン配合剤をリドカイン6.25mg/kg/日・プロピトカイン6.25mg/kg/日として、1ヶ月間投与して心拍数及び各心電図パラメータを計測した。その結果、心電図検査値(心拍数及び各心電図パラメータ)において、リドカイン/プロピトカイン配合剤に起因する影響は認められなかった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験(ラット、マウス)^{45~47)}

リドカイン塩酸塩、プロピトカイン塩酸塩又はリドカイン塩酸塩・プロピトカイン塩酸塩混合物をマウス又はラットに静脈内投与したときのLD₅₀値から、一方の薬物が他方の薬物の毒性を増強しないことが示唆された。

投与経路		動物種	LD ₅₀ (mg/kg)	
			ラット(雄)	マウス(雄)
皮下	10%リドカイン単剤		>1020	—
	10%プロピトカイン単剤		>925	—
	10%リドカイン/プロピトカイン配合剤		>865	—
静脈内	リドカイン塩酸塩		24.2	63.0
	プロピトカイン塩酸塩		44.7	90.9
	リドカイン塩酸塩+プロピトカイン塩酸塩		24~35	67.6

(2) 反復投与毒性試験(ラット、イヌ)^{48,49)}

ラット皮下にリドカイン塩酸塩の10及び30mg/kg並びにプロピトカイン塩酸塩の20及び60mg/kgを7週間投与した結果、毒性所見として、リドカイン塩酸塩30mg/kg及びプロピトカイン塩酸塩60mg/kg投与群において、投与直後に運動性の低下が見られたが、数時間後に回復した。本試験におけるリドカイン塩酸塩の無毒性量は10mg/kg/日、プロピトカイン塩酸塩の無毒性量は20mg/kg/日と推定された。イヌ直腸内にリドカイン/プロピトカイン配合剤5.0、12.0及び12.5mg/kg/日を1ヶ月間反復投与した結果、毒性所見は観察されなかった。また、リドカイン及びプロピトカインのC_{max}及びAUCに有意な上昇は見られなかったことから、直腸内反復投与による蓄積性はないものと考えられた。

(3) 生殖発生毒性試験(ラット)⁵⁰⁾

リドカイン塩酸塩・プロピトカイン塩酸塩混合物の胚・胎児発生に関する影響を検討した。ラットの妊娠6~15日にリドカイン塩酸塩・プロピトカイン塩酸塩混合物10+10、20+20、40+40mg/kg(リドカインとプロピトカインの混合物として8.1+8.6、16+17、32+34mg/kg)を皮下投与した結果、全ての被験物質投与群の投与部位に用量依存性の刺激症状及び壊死がみられたが、被験物質投与に関連すると考えられる機能障害の兆候は認められなかった。40+40mg/kg(32+34mg/kg)投与群では母動物の平均体重は溶媒投与群に比べわずかに低値であったが、平均体重の増加率は各群で類似しており、摂餌量も各群同程度であった。胎児検査においては、骨格異常、同腹児総体重、着床前死亡率、着床後死亡率、胎児体重及び胎盤重量も各群間で同様であり、外表及び内臓奇形は認められなかった。

IX. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験 (*in vitro*)^{51~56)}

リドカイン塩酸塩及びプロピトカイン塩酸塩はいずれも、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及び、げっ歯類を用いた小核試験において陰性であった。

2) 局所刺激性試験

① 皮膚刺激性 (ウサギ)^{57,58)}

5%及び10%のリドカイン/プロピトカイン配合剤を含む脱脂綿を24時間貼布したウサギ皮膚一次刺激試験において、いずれの濃度においても薬剤除去直後に軽度な紅斑が観察された。また、2.5%又は5%リドカイン/プロピトカイン配合剤、5%リドカイン/プロピトカイン配合剤及び5%リドカイン単剤を1日1時間、20日間塗布したウサギ皮膚累積刺激試験において、全ての検体塗布部位に無傷皮膚では軽度の紅斑、損傷皮膚では軽度の紅斑及び浮腫が観察された。

② 眼粘膜刺激性 (ウサギ)⁵⁹⁾

5%及び10%リドカイン/プロピトカイン配合剤のウサギの眼粘膜一次刺激試験では、いずれの濃度においても持続性の結膜充血、眼瞼腫脹、滲出液分泌、角膜表面の陥入、角膜周囲充血などが観察された。これらの症状は、投与後2~10日で徐々に消失した。また10%リドカイン/プロピトカイン配合剤では角膜損傷が認められた。

③ 腔粘膜刺激性 (イヌ)⁶⁰⁾

イヌの腔内に5%リドカイン/プロピトカイン配合剤1mLを20日間投与して粘膜刺激性を検討した結果、投与1時間後に軽度の刺激反応(紅斑)が観察された。

④ 代謝物のがん原性試験 (ラット、マウス)^{39,61)}

ラットに2,6-キシリジンの15、50、150mg/kg/日を2年間経口投与してがん原性試験を実施した結果、150mg/kg/日ではラットの鼻腔に癌、腺腫及び横紋筋肉腫並びに皮下の線維腫及び線維肉腫、肝臓には腫瘍結節が認められた。50mg/kg/日では鼻腔の癌及び腺腫の発現頻度の増加が見られたが、対照群に比べて有意差は認められなかった。15mg/kg/日及び対照群では鼻腔の腫瘍は認められなかった。また150mg/kg投与群で、肝腫瘍性小結節(雌)、皮下組織線維腫/線維肉腫の増加(雌雄)が認められた。

マウスに、*o*-トルイジン塩酸塩を102~103週間混餌(1000又は3000ppm含有、約170mg/kg/日及び500mg/kg/日に相当)にて投与した結果、投与量依存的に種々の腫瘍が誘導され、雄では血管肉腫の、雌では肝細胞癌及び肝細胞腫の発現が認められた。また、ラットに、*o*-トルイジン塩酸塩を101~104週間混餌(3000ppm及び6000ppm、約150mg/kg/日及び300mg/kg/日に相当)投与した結果、雌雄共に、投与量依存的に多くの臓器で肉腫、線維肉腫、血管肉腫及び骨肉腫の増加が認められた。また、雄で腹腔・陰囊中皮腫及び皮下線維腫、雌で移行性の膀胱癌、乳腺の線維腺腫及び腺腫の増加が認められ、最も頻度が高かったのは腎盂及び膀胱の尿路上皮癌であった。

⑤ 耳毒性 (ラット、モルモット)^{37,38)}

ラット及びモルモットの鼓膜、中耳及び内耳に投与した場合、投与部位の形態的な変化及び内耳神経毒性が生じることが観察されている。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤

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

有効成分

リドカイン：劇薬、プロピトカイン：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

<エムラクリーム> 24ヶ月、外箱及びチューブに記載

<エムラパッチ> 30ヶ月、外箱及び内袋に記載

3. 貯法・保存条件

凍結を避け、室温で保存する

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

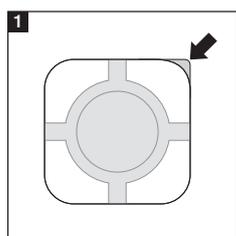
<エムラクリーム・エムラパッチ>

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 14. 適用上の注意」参照

患者向け医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：なし

<エムラパッチ>

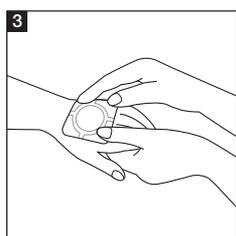
エムラパッチは、正しく使用するために次のように貼付してください。



① 矢印のアルミフィルムの部分から剥がしてください。



② 薬液を含む白色の円形パッドが配置されているベージュ色のパッチ部分の隅を持ち、アルミフィルムを剥がしてください。



③ 白色の円形パッド部分を処置する部分にあわせて貼付してください。パッチの隅を押して密着性を高めてください。円形パッド部分は圧迫しないでください。規定時間経過後、本剤を剥がし皮膚に残存した薬液を清潔なガーゼ等で除去してから直ちに処置を行ってください。

なお、穿刺時の疼痛緩和に用いる場合には、処置の前に穿刺部を消毒してください。

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

＜エムラクリーム＞ 5g×5、10g×10(アルミチューブ)

＜エムラパッチ＞ 20枚(1枚×20)

7. 容器の材質

＜エムラクリーム＞

チューブ：アルミニウム

キャップ：ポリプロピレン

＜エムラパッチ＞

内袋：ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：リドカイン塩酸塩、プロピトカイン塩酸塩等

9. 国際誕生年月日

＜エムラクリーム＞ 1984年11月1日 スウェーデン

＜エムラパッチ＞ 1993年3月3日 デンマーク

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

＜エムラクリーム＞

製造販売承認年月日：2012年1月18日

承認番号：22400AMX00023000

＜エムラパッチ＞

製造販売承認年月日：2017年3月23日

承認番号：22900AMX00510000

11. 薬価基準収載年月日

＜エムラクリーム＞

2012年4月17日

＜エムラパッチ＞

2017年11月29日

X. 管理的事項に関する項目

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

<エムラクリーム>

2015年6月26日：効能・効果の追加(注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和)

用法・用量の追加(小児)

<エムラパッチ>

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2021年3月10日

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(承認拒否事由)イからハまでのいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

<エムラクリーム>

2012年1月18日～2020年1月17日(終了)

<エムラパッチ>

2017年3月23日～2020年1月17日(終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
エムラクリーム	121381201	1219800N1023	622138101
エムラパッチ	125899801	1219800S1027	622589901

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 花岡一雄 他: 臨床医薬. 2012; 28(4): 279-291.
- 2) 吉田和恵 他: 臨床医薬. 2015; 31(7): 669-682.
- 3) 花岡一雄 他: 臨床医薬. 2015; 31(7): 683-697.
- 4) 花岡一雄 他: 臨床医薬. 2015; 31(7): 699-711.
- 5) 花岡一雄 他: 臨床医薬. 2015; 31(7): 713-724.
- 6) 花岡一雄 他: 臨床医薬. 2015; 31(7): 725-734.
- 7) 佐藤製薬株式会社 社内資料; 生物学的同等性試験(SKA-10-01)
- 8) 川島眞: 臨床医薬. 2012; 28: 243-251.
- 9) 川島眞: 臨床医薬. 2012; 28: 253-264.
- 10) 花岡一雄 他: 臨床医薬. 2012; 28: 265-277.
- 11) Ragsdale DS et al: Science 1994; 265: 1724-1728.
- 12) 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)
- 13) Tucker GT et al: 3rd edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1998; 55-95.
- 14) Reynolds ADF et al: Martindale. The Extra Pharmacopoeia, 29th edition. The Pharmaceutical Press, London. 1989; 1205-1227.
- 15) 高折修二 他(監訳). グッドマン・ギルマン薬理書(第11版)-薬物治療の基礎と臨床-. 2007; 453-474.
- 16) Mather LE et al: Drugs. 1979; 18: 185-205.
- 17) Burm AGL et al: Clin Pharmacokinet. 1989; 16: 283-311.
- 18) Tucker GT et al: Clin pharmacokinet. 1979; 4: 241-278.
- 19) Covino BG et al: 3rd edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1998; 97-128.
- 20) 立川茂樹: 局所麻酔薬中毒・アレルギー. 2008; 185-188.
- 21) 西村清司 他: 麻酔. 1975; 24: 245-252.
- 22) Arthur GR: Baillieres Clin Anaesthesiol. 1991; 5: 635-658.
- 23) Tucker GT: Anesthesiology. 1970; 33: 304-314.
- 24) Routledge PA: Pharmacological terms: Protein binding. Prescribers J. 1988; 28: 34-35.
- 25) Bachmann B: Acta Anaesthesiol Scand. 1990; 34: 311-314.
- 26) Åkerman B et al: Acta Pharmacol et Toxicol. 1966; 24: 389-403.
- 27) Epstein BS: Anesth Analg. 1968; 47: 223-227.
- 28) 藤井 文夫 他: 臨床麻酔 1993; 17: 1387-1388.
- 29) Keenaghan JB: J Pharmacol Exp Ther. 1972; 180: 454-463.
- 30) Hjelm M: Biochem Pharmacol. 1972; 21: 2825-2834.
- 31) Bargetzi MJ et al: Clin Pharmacol Ther. 1989; 46: 521-527.
- 32) Imaoka S et al: J Pharmacol Exp Ther. 1990; 255: 1385-1391.
- 33) 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)
- 34) 露木 賀生 他: Jpn J Nephrol Pharmacother. 2017; 6(1): 9-14.
- 35) Degowin RL et al: Bull World Health Organ 1966; 35: 165-179.
- 36) Zeisler JA et al: Drug Intell Clin Pharm. 1986; 20(9): 691-693.
- 37) Schmidt SH et al: Arch Otorhinolaryngol. 1988; 245: 136-141.
- 38) Schmidt SH et al: Eur Arch Otorhinolaryngol. 1990; 248: 87-94.
- 39) National Toxicology Program: Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser. 1979; 153: 1-147.
- 40) 佐藤製薬株式会社 社内資料; 安全性薬理試験(ウサギ単回経皮投与毒性試験)
- 41) IARC: IARC MONOGRAPHS. 2010; 99: 395-457.
- 42) 佐藤製薬株式会社 社内資料; 安全性薬理試験(ミニプタ単回経皮投与試験)
- 43) 佐藤製薬株式会社 社内資料; 安全性薬理試験(イヌ直腸内2週間反復投与毒性試験)
- 44) 佐藤製薬株式会社 社内資料; 安全性薬理試験(イヌ直腸内1ヵ月間反復投与毒性試験)
- 45) 佐藤製薬株式会社 社内資料; 毒性試験(マウス静脈内単回投与毒性試験)
- 46) 佐藤製薬株式会社 社内資料; 毒性試験(ラット静脈内単回投与毒性試験)
- 47) 佐藤製薬株式会社 社内資料; 毒性試験(ラット皮下単回投与毒性試験)
- 48) 佐藤製薬株式会社 社内資料; 毒性試験(ラット皮下反復投与毒性試験)
- 49) 佐藤製薬株式会社 社内資料; 毒性試験(イヌ直腸内反復投与毒性試験)
- 50) 佐藤製薬株式会社 社内資料; 毒性試験(ラット: 胚・胎児発生に関する試験)
- 51) 佐藤製薬株式会社 社内資料; 毒性試験(細菌を用いる復帰突然変異試験(リドカイン塩酸塩))
- 52) 佐藤製薬株式会社 社内資料; 毒性試験(細菌を用いる復帰突然変異試験(プロピトカイン塩酸塩))
- 53) 佐藤製薬株式会社 社内資料; 毒性試験(ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験(リドカイン塩酸塩))

XI. 文献

- 54) 佐藤製薬株式会社 社内資料; 毒性試験(ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験(プロピトカイン塩酸塩))
- 55) 佐藤製薬株式会社 社内資料; 毒性試験(マウス小核試験(リドカイン塩酸塩))
- 56) 佐藤製薬株式会社 社内資料; 毒性試験(マウス小核試験(プロピトカイン塩酸塩))
- 57) 佐藤製薬株式会社 社内資料; 毒性試験(ウサギ単回塗布皮膚刺激性試験)
- 58) 佐藤製薬株式会社 社内資料; 毒性試験(ウサギ20日間反復塗布皮膚刺激性試験)
- 59) 佐藤製薬株式会社 社内資料; 毒性試験(ウサギ眼刺激性試験)
- 60) 佐藤製薬株式会社 社内資料; 毒性試験(イヌ臍刺激性試験)
- 61) National Toxicology Program: Natl Toxicol Program Tech Rep Ser. 1990; 278: 1-138.

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

＜エムラクリーム＞

エムラクリームは局所麻酔剤として、1984年スウェーデンにおいてEMLA[®] creamの商品名で承認されて以降、世界約80ヶ国以上（2015年3月現在）で承認を取得している。

なお、各国で承認されている製剤の有効成分濃度は5%である。

No.	国名	承認日	No.	国名	承認日
1	スウェーデン	1984年 11月 1日	45	リトアニア	1997年 1月 3日
2	フィリピン	1984年12月 1日	46	ルーマニア	1997年 3月10日
3	スイス	1985年 6月24日	47	スペイン	1997年 3月19日
4	フィンランド	1985年10月23日	48	レバノン	1997年 4月 2日
5	デンマーク	1985年11月29日	49	トリニダード・トバゴ	1997年 5月 3日
6	英国	1986年 1月28日	50	モーリシャス	1997年 5月 5日
7	ニュージーランド	1986年 9月 6日	51	ジャマイカ	1997年 5月13日
8	アイスランド	1986年 9月29日	52	トルコ	1997年 6月25日
9	香港	1986年11月20日	53	オマーン	1997年 9月16日
10	タイ	1987年 3月17日	54	チェコ共和国	1997年10月22日
11	オランダ	1987年 6月17日	55	エストニア	1997年12月12日
12	ベルギー	1987年11月 3日	56	アルジェリア	1998年 1月14日
13	ノルウェー	1987年11月 9日	57	パラグアイ	1998年 1月30日
14	アイルランド	1988年 1月25日	58	メキシコ	1998年 3月11日
15	ルクセンブルグ	1988年 3月31日	59	エクアドル	1998年 3月28日
16	ギリシャ	1989年10月30日	60	チュニジア	1998年 3月31日
17	イスラエル	1989年11月 1日	61	エルサルバドル	1998年 8月 1日
18	ブラジル	1989年11月13日	62	ブルガリア	1998年10月26日
19	マレーシア	1989年12月29日	63	ヨルダン	1998年11月11日
20	コロンビア	1990年 3月16日	64	中国	1998年12月17日
21	フランス	1990年 7月20日	65	マルタ	1999年 3月 9日
22	キプロス	1990年 8月 6日	66	ロシア	1999年 4月22日
23	カナダ	1990年12月 7日	67	カタール	1999年 5月10日
24	シンガポール	1991年 7月 1日	68	スロバキア	1999年 5月20日
25	オーストラリア	1991年 8月13日	69	ウルグアイ	1999年 5月31日
26	アルゼンチン	1991年 9月 4日	70	インドネシア	1999年12月31日
27	台湾	1992年 8月14日	71	ラトビア	2000年 9月 6日
28	南アフリカ	1992年11月24日	72	ハイチ	2000年11月17日
29	ドイツ	1992年12月23日	73	スリランカ	2001年 2月19日
30	米国	1992年12月30日	74	エジプト	2002年 6月 4日
31	イタリア	1993年 2月13日	75	アルバ	2003年 6月11日
32	バーレーン	1994年 2月13日	76	コンゴ	2003年 6月12日
33	韓国	1994年 3月12日	77	ガボン	2003年 6月27日
34	ペルー	1995年 3月27日	78	コートジボアール	2004年 3月 3日
35	クウェート	1995年 9月 1日	79	セネガル	2004年 3月 8日
36	キュラソー	1995年 9月12日	80	ウクライナ	2006年 6月14日
37	ポーランド	1995年10月19日	81	ベラルーシ	2007年 3月30日
38	スロベニア	1995年12月19日	82	アゼルバイジャン	2008年 8月18日
39	モロッコ	1996年 3月 4日	83	グルジア	2010年 5月17日
40	オーストリア	1996年 6月19日	84	カザフスタン	2011年 2月16日
41	ポルトガル	1996年 9月27日	85	アルメニア	2011年 6月15日
42	ベトナム	1996年10月29日	86	日本	2012年 1月18日
43	アラブ首長国連邦	1996年12月16日	87	イラク	2012年 4月16日
44	セルビア	1996年12月27日	88	シリア	2012年 9月 2日

XII. 参考資料

〈米国(2012年)〉

販売名

EMLA[®] CREAM

効能・効果

- 正常かつ無傷皮膚への局所麻酔
- 表面簡易手術における性器粘膜への適用及び浸潤麻酔の前投与薬としての塗布

用量・用法(一部抜粋)

● 成人患者-無傷皮膚

皮膚簡易手術：静脈内カニューレの留置及び静脈穿刺などの皮膚簡易手術では、20～25cm²の皮膚の表面にエムラクリーム2.5gを塗布し、1時間以上放置する。

皮膚大手術：分層植皮片採取などの広範囲の皮膚でより強い疼痛を伴う手術では、皮膚10cm²あたり2gのエムラクリームを塗布し、2時間以上皮膚との接触を維持させる。

● 成人男性の性器皮膚

局所浸潤麻酔前の補助麻酔として、皮膚の表面にエムラクリーム(1g/10cm²)を15分間厚く塗布する。エムラクリーム除去後、速やかに局所浸潤麻酔を施す。

● 成人女性患者の性器粘膜

尖圭コンジロームの除去といった女性外性器に対する簡易手術や浸潤麻酔の前投与薬としての使用では、エムラクリームを厚く塗布し(5～10g)、5～10分間放置する。

● 小児患者-無傷皮膚

小児の年齢及び体重を基にしたエムラクリームの最大総用量、最大塗布面積、最大塗布時間を以下に示した。

年齢及び体重の条件	エムラクリームの最大総用量	最大塗布面積	最大塗布時間
0～3ヶ月または<5kg	1g	10cm ²	1時間
3～12ヶ月及び>5kg	2g	20cm ²	4時間
1～6歳及び>10kg	10g	100cm ²	4時間
7～12歳及び>20kg	20g	200cm ²	4時間

注意：年齢が3ヶ月以上で最小必要体重を満たしていない患者の場合エムラクリームの最大総用量は患者の体重に合わせる

XII. 参考資料

■ 本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。

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

【使用上の注意】抜粋

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。

7. 適用上の注意

使用部位

- (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。)

XII. 参考資料

<エムラパッチ>

エムラパッチは局所麻酔剤として1993年にデンマークにおいて承認されて以降、EMLA[®] patch又はEMLA[®] anesthetics discなどの商品名で世界50ヶ国以上(2016年1月現在)で承認されている。

No.	国名	承認日	No.	国名	承認日
1	デンマーク	1993年 3月 3日	29	アラブ首長国連邦	1997年 8月 4日
2	スウェーデン	1993年 5月28日	30	ルーマニア	1997年10月 2日
3	フィンランド	1993年 8月30日	31	チェコ	1997年10月22日
4	オーストラリア	1993年10月 1日	32	フィリピン	1998年 1月 9日
5	カナダ	1993年12月 1日	33	米国	1998年 2月 5日
6	オランダ	1993年12月24日	34	南アフリカ共和国	1998年 2月25日
7	アイスランド	1994年 2月28日	35	香港	1998年 3月11日
8	アイルランド	1994年10月13日	36	イスラエル	1998年 7月 1日
9	ノルウェー	1995年 6月21日	37	スペイン	1998年 7月31日
10	キプロス	1995年 7月19日	38	エクアドル	1998年 8月 3日
11	ニュージーランド	1995年10月19日	39	シンガポール	1998年10月12日
12	英国	1995年10月26日	40	ブルガリア	1998年10月26日
13	スイス	1995年11月14日	41	ヨルダン	1998年11月11日
14	ブラジル	1995年12月 6日	42	ポーランド	1998年12月16日
15	ドイツ	1996年 1月17日	43	中国	1998年12月17日
16	アルゼンチン	1996年 1月19日	44	グアテマラ	1999年 4月 1日
17	フランス	1996年 1月23日	45	ロシア	1999年 4月22日
18	オーストリア	1996年 6月14日	46	カタール	1999年 5月10日
19	ポルトガル	1996年 8月 3日	47	ケニア	1999年 6月 3日
20	ベルギー	1996年 8月 6日	48	オマーン	1999年 8月22日
21	ルクセンブルク	1996年12月11日	49	スロバキア	1999年10月11日
22	マレーシア	1996年12月19日	50	スリランカ	2000年10月11日
23	リトアニア	1997年 1月 3日	51	エストニア	2000年10月27日
24	インドネシア	1997年 1月31日	52	ラトビア	2000年12月 6日
25	タイ	1997年 4月22日	53	ギリシャ	2002年 2月27日
26	クウェート	1997年 5月 1日	54	コロンビア	2002年 5月23日
27	スロベニア	1997年 7月 7日	55	エジプト	2002年 6月 4日
28	バーレーン	1997年 7月 9日	56	メキシコ	2002年 8月23日
			57	ウクライナ	2007年 6月11日

XII. 参考資料

〈フランス(2014年)〉

販売名

EMLA[®] PATCH 5%

効能・効果

無傷皮膚の表面麻酔、例：

－静脈又は皮下穿刺の前

－機器又はレーザー治療を含む皮膚の表面外科的処置の前

用量・用法(一部抜粋)

部位/年齢	処置の種類	投与量・貼付方法
皮膚	小処置 (例：針穿刺、局所の外科的治療)	皮膚の選択部位へパッチを貼付する。
成人		最小貼付時間：1時間 ¹⁾
小児>1歳		最小貼付時間：1時間 ¹⁾ (下記参照)
新生児 (0～2ヶ月) ^{2)、3)}		貼付時間：約1時間 ¹⁾ 一度に2枚以上の貼付は行わないこと。
乳児 (3～11ヶ月) ^{2)、3)}		貼付時間：約1時間 ¹⁾ 一度に3枚以上の貼付は行わないこと ⁴⁾ 。
小児 (1～5歳)		最大枚数：10枚 ¹⁾
小児 (6～11歳)		最大枚数：20枚 ¹⁾
アトピー性皮膚炎を有する小児	伝染性軟属腫摘除前	貼付時間：30分間

1) 5時間以上の貼付後は麻酔効果が減弱する。

2) さらなる臨床データが利用できるまでは、メトヘモグロビン血症を誘発する薬剤による治療を受けている12ヶ月齢までの幼児にエムラは用いないこと。

3) 本剤はその大きさにより、早産児や新生児では貼付が推奨されない部位もある。

4) エムラクリームでの4時間までの塗布時間では、血漿中メトヘモグロビン濃度の臨床的に明らかな上昇は観察されていない。

XII. 参考資料

■ 本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。

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60分間貼付する。なお、1回あたりの貼付枚数は10枚までとし、貼付時間は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60分間貼付する。なお、1回あたりの貼付枚数は10枚までとし、貼付枚数及び貼付時間は下表を超えないこと。

年齢(月齢)	体重	最大貼付枚数	最大貼付時間
0～2ヶ月		1枚	60分
3～11ヶ月	5kg以下	1枚	60分
	5kg超	2枚	60分
1～14歳	5kg以下	1枚	60分
	5kg超10kg以下	2枚	120分
	10kg超	10枚	120分

【使用上の注意】抜粋

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。

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. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

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



扶桑薬品工業株式会社

大阪市城東区森之宮二丁目3番11号

提携

アストラゼネカ社（英国）

AstraZeneca