

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 2018（2019年更新版）に準拠して作成

<p>外用局所麻酔剤</p> <p>リドカイン・プロピトカイン配合クリーム</p> <h1>エムラ[®]クリーム</h1> <p>EMLA[®] CREAM</p> <p>リドカイン・プロピトカイン配合貼付剤</p> <h1>エムラ[®]パッチ</h1> <p>EMLA[®] PATCH</p>	
--	--

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	<p>〈エムラクリーム〉</p> <p>1g中に日局リドカイン25mg、プロピトカイン25mgを含有</p> <p>〈エムラパッチ〉</p> <p>1枚中に日局リドカイン25mg、プロピトカイン25mgを含有</p>	
一般名	<p>和名：リドカイン（JAN）・プロピトカイン（JAN）</p> <p>洋名：Lidocaine（JAN）・Propitocaine（JAN）</p>	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	エムラクリーム	<p>製造販売承認年月日：2012年1月18日</p> <p>薬価基準収載年月日：2012年4月17日</p> <p>販売開始年月日：2012年5月14日</p>
	エムラパッチ	<p>製造販売承認年月日：2017年3月23日</p> <p>薬価基準収載年月日：2017年11月29日</p> <p>販売開始年月日：2017年12月13日</p>
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	<p>製造販売元：佐藤製薬株式会社</p> <p>提携：アストラゼネカ社（英国）</p>	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	<p>佐藤製薬株式会社 医薬事業部</p> <p>フリーダイヤル 0120-310-656</p> <p>医療関係者向けホームページ</p> <p>https://medinfo-sato.com/top.html</p>	

本IFは2022年11月改訂（エムラクリーム・エムラパッチ）の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	12
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果.....	12
2. 製品の治療学的特性.....	2	2. 効能又は効果に関連する注意.....	12
3. 製品の製剤学的特性.....	2	3. 用法及び用量.....	12
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	4. 用法及び用量に関連する注意.....	13
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	5. 臨床成績.....	14
6. RMP の概要.....	2		
II. 名称に関する項目	3	VI. 薬効薬理に関する項目	27
1. 販売名.....	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	27
2. 一般名.....	3	2. 薬理作用.....	27
3. 構造式又は示性式.....	3		
4. 分子式及び分子量.....	3	VII. 薬物動態に関する項目	28
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	1. 血中濃度の推移.....	28
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	4	2. 薬物速度論的パラメータ.....	29
		3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	30
III. 有効成分に関する項目	5	4. 吸収.....	30
1. 物理化学的性質.....	5	5. 分布.....	30
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	6	6. 代謝.....	31
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	7	7. 排泄.....	34
		8. トランスポーターに関する情報.....	34
IV. 製剤に関する項目	8	9. 透析等による除去率.....	34
1. 剤形.....	8	10. 特定の背景を有する患者.....	34
2. 製剤の組成.....	9	11. その他.....	34
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	9		
4. 力価.....	9	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	35
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	9	1. 警告内容とその理由.....	35
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	9	2. 禁忌内容とその理由.....	35
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	10	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	35
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	10	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	35
9. 溶出性.....	10	5. 重要な基本的注意とその理由.....	35
10. 容器・包装.....	10	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	35
11. 別途提供される資材類.....	10	7. 相互作用.....	37
12. その他.....	11	8. 副作用.....	38
		9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	41
		10. 過量投与.....	41
		11. 適用上の注意.....	42
		12. その他の注意.....	44

IX. 非臨床試験に関する項目	45
1. 薬理試験	45
2. 毒性試験	46
X. 管理的事項に関する項目	48
1. 規制区分	48
2. 有効期間	48
3. 包装状態での貯法	48
4. 取扱い上の注意	48
5. 患者向け資材	48
6. 同一成分・同効薬	48
7. 国際誕生年月日	48
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	48
9. 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	49
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	49
11. 再審査期間	49
12. 投薬期間制限に関する情報	49
13. 各種コード	49
14. 保険給付上の注意	49
XI. 文献	50
1. 引用文献	50
2. その他の参考文献	51
XII. 参考資料	52
1. 主な外国での発売状況	52
2. 海外における臨床支援情報	62
XIII. 備考	65
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	65
2. その他の関連資料	65

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」を効能又は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」の効能又は効果追加、「小児」の用法及び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」を効能又は効果として承認された。

なお、エムラクリーム及びエムラパッチは再審査期間を終了し、2021年3月にカテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない）との再審査結果通知が発出された。

2. 製品の治療学的特性

- 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. 5. (4) 検証的試験」を参照すること）。
- 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. 5. (4) 検証的試験」を参照すること）。
- 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. 5. (4) 検証的試験」を参照すること）。
- 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. 5. (4) 検証的試験」を参照すること）。
- ⑤ 重大な副作用として、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. 副作用」を参照すること）。

3. 製品の製剤学的特性

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。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について （平成 27 年 6 月 26 日 保医発 0626 第 2 号） （平成 29 年 11 月 28 日 保医発 1128 第 4 号） （「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

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)

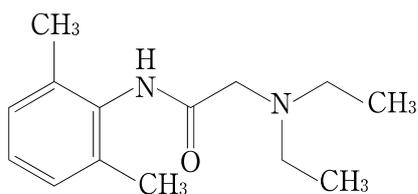
(3) ステム

局所麻酔薬：-caine

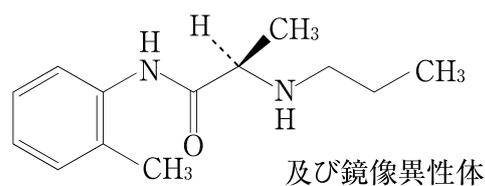
3. 構造式又は示性式

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) 又は本質

・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)

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：pKa=7.9
プロピトカイン：pKa=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
旋光度：-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。

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	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	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、定量法

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 0.04 g をとり、1 mol/L 塩酸試液 10 mL を加えて溶かし、水を加えて 100 mL 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

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 0.5 g を精密に量り、酢酸 (100) 20 mL に溶かし、0.1 mol/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。

0.1 mol/L 過塩素酸 1 mL = 23.43 mgC₁₄H₂₂N₂O

- ・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) 剤形の区別

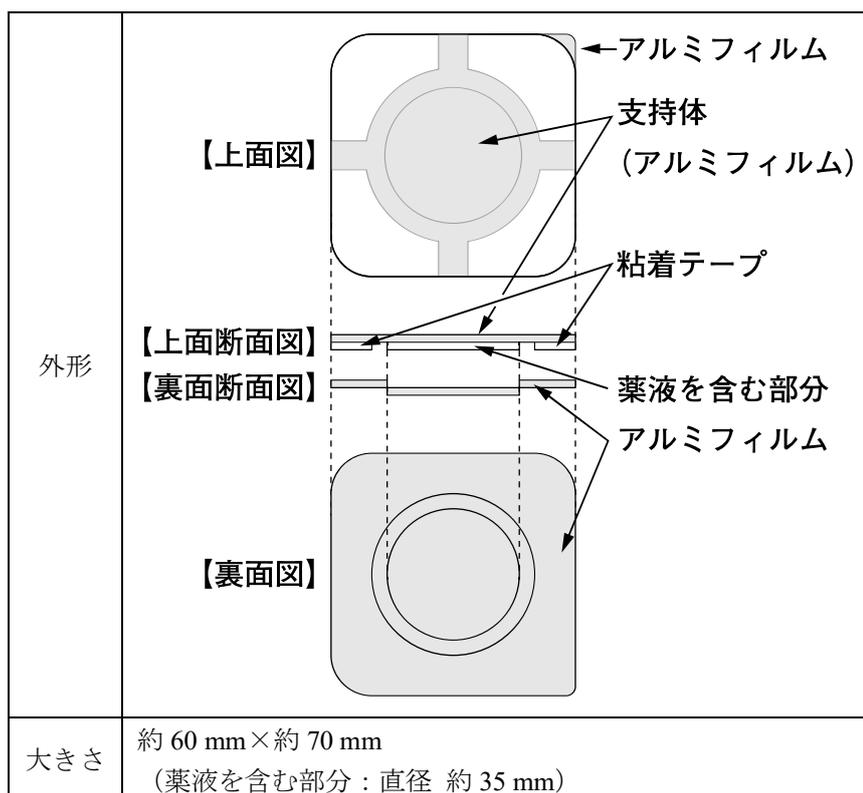
<エムラクリーム> クリーム剤

<エムラパッチ> 貼付剤

(2) 製剤の外観及び性状

<エムラクリーム> 白色の均一なクリーム剤である。

<エムラパッチ>



(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

<エムラクリーム> pH：約 9.2

<エムラパッチ> pH：約 9.1

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	エムラクリーム	エムラパッチ
有効成分	1 g 中 日局 リドカイン 25 mg プロピトカイン 25 mg	1 枚中 日局 リドカイン 25 mg プロピトカイン 25 mg
添加剤	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) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. カ価

該当しない

5. 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

6. 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	保存期間	結果
長期保存試験	30°C/65%RH	アルミチューブ (5 g)	24 ヶ月	規格内
加速試験	40°C/75%RH	アルミチューブ (5 g)	6 ヶ月	規格内
苛酷試験/凍結	-12°C	アルミチューブ (5 g)	4 週間	規格外 ^{※1}
苛酷試験/低温	5°C	アルミチューブ (5 g)	3 ヶ月	規格内
苛酷試験/高温	50°C	アルミチューブ (5 g)	3 ヶ月	規格外 ^{※2}
苛酷試験/光安定性	10000 lux 1.4 W/m ²	アルミチューブ (5 g) 透明ガラス容器	180 時間	規格内

※1：測定時期 2 週間で性状が規格を逸脱した。

※2：測定時期 2 ヶ月で類縁物質の量が規格を逸脱した。

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	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	紙箱（20枚入）/本剤	30ヶ月	規格内
中間的試験	30°C/65%RH		30ヶ月	規格内
加速試験	40°C/75%RH		6ヶ月	規格内
苛酷試験/低温	5°C		3ヶ月	規格内
苛酷試験/高温	50°C		3ヶ月	規格内
苛酷試験/光安定性	10000 lux		ガラス容器（透明）/薬液	180時間
	1.4 W/m ²	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

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 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）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

製剤中の有効成分の確認試験法、定量法

日本薬局方による

液体クロマトグラフィー

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 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

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

<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 10 cm² あたり本剤 1 g 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 10 g 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 10 cm² あたり本剤 1 g 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		1 g	60 分
3～11 ヶ月	5 kg 以下	1 g	60 分
	5 kg 超	2 g	60 分
1～14 歳	5 kg 以下	1 g	60 分
	5 kg 超 10 kg 以下	2 g	120 分
	10 kg 超	10 g	120 分

<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	5 kg 以下	1 枚	60 分
	5 kg 超	2 枚	60 分
1～14 歳	5 kg 以下	1 枚	60 分
	5 kg 超 10 kg 以下	2 枚	120 分
	10 kg 超	10 枚	120 分

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

<エムラクリーム>

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 10 cm² あたり塗布量 1 g 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 10 g・100 cm²、最大塗布時間は 120 分であることから、最大用量を 10 g・100 cm² まで、塗布時間を 120 分までとした。

<エムラパッチ>

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及び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 1 g を約 10 cm² 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 10 g に対し、エムラパッチの最大貼付枚数は 10 枚までとした。小児における用法及び用量は、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。

4. 用法及び用量に関連する注意

<エムラクリーム>

7. 用法及び用量に関連する注意

<効能共通>

7.1 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 5 kg 以下の場合には最大 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。

7.2 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。[9.7.1、9.7.2、17.1.2 参照]

(解説)

7.1 健常成人男子 24 例を対象としたエムラクリームの国内第Ⅰ相薬物動態試験において、本剤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ていることから、注意を設定した。なお、国内において、本剤の ODT による塗布時間は 120 分間（0～11 ヶ月齢児及び体重 5 kg 以下の 1～14 歳児については 60 分間）までしか検討しておらず、それ以外の用法及び用量における有効性・安全性は確立していない。

7.2 皮膚レーザー照射療法を受ける小児患者 30 例（0～14 歳、うち 0 歳児 6 例は安全性のみ評価）を対象としたエムラクリームの一般臨床試験において、レーザー照射予定部位 10 cm² あたり本剤 1 g を ODT により 60 分間塗布したとき、本剤の効果が認められている。しかし、国内において、小児に対する本剤の塗布量は最大 10 g、ODT による塗布時間は 120 分間までしか検討しておらず、それ以外の用法及び用量における有効性・安全性は確立していない。また、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報告されている。以上のことから、特に小児等において用法及び用量を遵守して使用する必要があるため設定した。

<エムラパッチ>

7. 用法及び用量に関連する注意

<効能共通>

7.1 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以下の場合には最大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。

7.2 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。[9.7.1、9.7.2、17.1.3 参照]

(解説)

7.1 <エムラクリーム>7.1の解説を参照すること。

7.2 <エムラクリーム>7.2の解説を参照すること。

5. 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 試験番号： SKA-01-02 (評価資料)	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 試験番号： SKA-01-03 (評価資料)	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 試験番号： SKA-01-04 (評価資料)	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 試験番号： SKA-01-05 (評価資料)	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 試験番号： SKA-01-06 (評価資料)	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歳児最大塗布量・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 試験番号： SKA-01-07 (評価資料)	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 試験番号： SKA-01-08 (評価資料)	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

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Ⅲ相試験 試験番号： SKA-01-09 (評価資料)	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2 g/20 cm ² 、60分間密封塗布	21例
第Ⅲ相試験 試験番号： SKA-01-10 (評価資料)	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2 g/20 cm 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
生物学的同等的試験 試験番号： SKA-10-01 (評価資料)	エムラパッチとエムラクリームの生物学的同等的性の検討	ランダム化オープン試験(実薬対照)	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1 g/10 cm ² を60分間密封塗布	32例

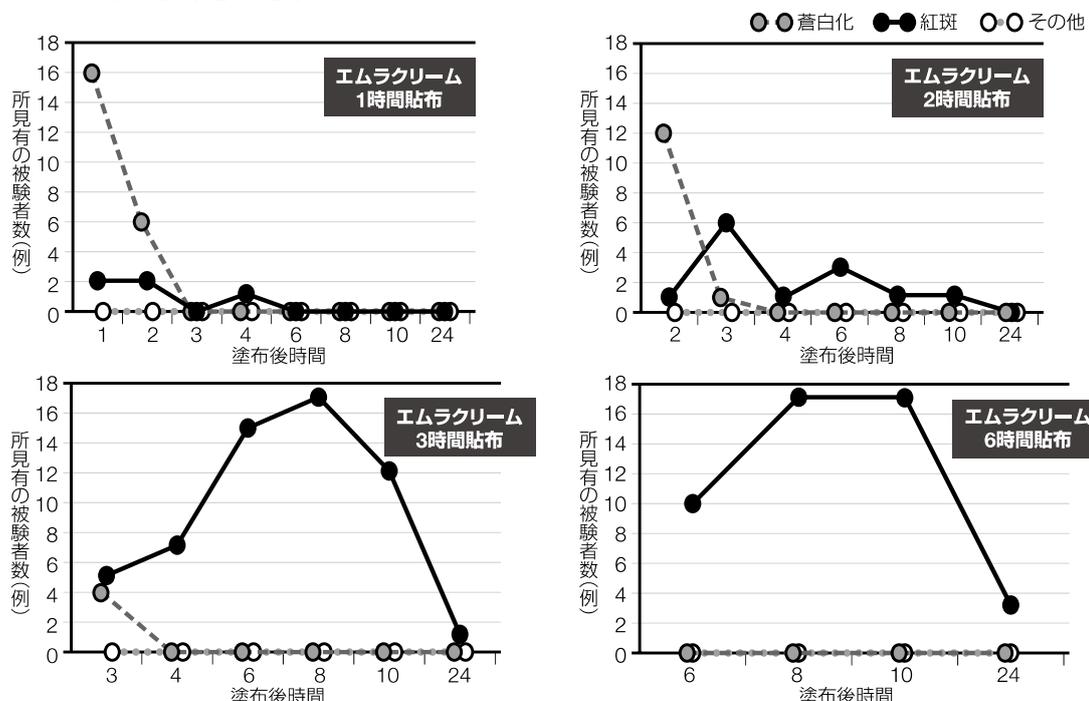
(2) 臨床薬理試験

皮膚安全性試験（エムラクリーム第Ⅰ相臨床試験、試験番号：SKA-01-02）¹⁾

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[®]テープを用いて上背傍脊椎部にエムラクリーム（0.02 g）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



注意：本剤の承認されている用法及び用量（成人）は「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 10 cm²あたり本剤 1 g 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 10 g までとし、塗布時間は 120 分を超えないこと。」である。

(3) 用量反応探索試験

1) 用法・用量設定試験（エムラクリーム第Ⅱ相臨床試験、試験番号：SKA-01-04）²⁾

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 25 cm² 当り 2.5 g、60 分間又は 90 分間、もしくは 25 cm² 当り 5 g、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・2.5 g/25 cm² 群では 9.8±17.4 mm と 56.9±24.4 mm、90 分間・2.5 g/25 cm² 群では 19.3±21.5 mm と 59.3±28.3 mm、90 分間・5 g/25 cm² 群では 22.5±21.5 mm と 63.7±25.8 mm 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・2.5 g/25 cm² 群、90 分間・2.5 g/25 cm² 群及び 90 分間・5 g/25 cm² 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 [*] (mm)	Wilcoxon の 順位和検定
60 分間 2.5 g/25 cm 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 2.5 g/25 cm 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 5 g/25 cm 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及び用量（成人）は「通常、成人には、レーザー照射予定部位に 10 cm² あたり本剤 1 g 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 10 g までとし、塗布時間は 120 分を超えないこと。」である。

※VAS（Visual Analogue Scale）値：疼痛の程度を 0～100 mm（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

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<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（試験番号：SKA-01-05）³⁾

目的	母斑又は血管腫を有し、レーザー治療を受ける患者を対象として、エムラクリーム又はプラセボのいずれかを10 cm ² あたり1 g、最大10 g/100 cm ² まで60分間密封塗布し、レーザー照射時の疼痛緩和における有効性と安全性を検討した。											
試験デザイン	多施設共同、ランダム化二重盲検並行群間比較試験											
対象	母斑（太田母斑、扁平母斑）又は血管腫（単純性血管腫、毛細血管拡張症）を有し、レーザー治療を受ける患者58例（男性14例、女性44例、平均年齢37.2歳） エムラクリーム群：28例（太田母斑8例、扁平母斑2例、単純性血管腫15例、毛細血管拡張症3例） プラセボ群：30例（太田母斑9例、扁平母斑3例、単純性血管腫17例、毛細血管拡張症1例）											
試験方法	エムラクリーム又はプラセボをレーザー照射部位10 cm ² あたり1 g、60分間密封塗布（最大10 g/100 cm ² ）し、薬剤除去後15分以内に薬剤塗布部位の母斑又は血管腫に対して、レーザー照射（6ショット）を行い、一次評価として、被験者本人によるVAS値 ^{*1} 及びVRS ^{*2} の有効性評価を行った。一次評価終了後、薬剤塗布部位（一次評価でレーザー照射した部位を除く）の母斑又は血管腫に対するレーザー照射を行い、治療終了後二次評価（被験者本人によるVAS値 ^{*1} 及びVRS ^{*2} の有効性評価）を行った。											
評価項目	<p><有効性></p> <p>【主要評価項目】 被験者による一次評価時のレーザー照射部位の局所麻酔効果（VAS値^{*1}）</p> <p>【副次評価項目】 被験者による一次評価時のレーザー照射部位の局所麻酔効果（VRS^{*2}） 被験者による二次評価時のレーザー照射部位の局所麻酔効果（VAS値^{*1}、VRS^{*2}）</p> <p><安全性> 有害事象、副作用、自覚症状・他覚所見、塗布部位の皮膚所見、一般臨床検査</p>											
結果	<p><有効性></p> <p>【主要評価項目】 エムラクリーム群とプラセボ群のVAS値^{*1}の平均値±SDは、18.1±20.09 mmと49.6±26.09 mmであり、両群間に有意差（$p < 0.001$、Wilcoxon順位和検定）が認められ、エムラクリーム群のプラセボ群に対する優越性が検証された。</p> <table border="1" data-bbox="502 1556 1380 1691"> <thead> <tr> <th></th> <th>症例数</th> <th>VAS 値^{*1}</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エムラクリーム</td> <td>28</td> <td>18.1±20.09</td> <td rowspan="2">$p < 0.001$</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>30</td> <td>49.6±26.09</td> </tr> </tbody> </table> <p>【副次評価項目】 一次評価時の局所麻酔効果（VRS^{*2}） エムラクリーム群はプラセボ群に比して、VRS^{*2}において有意な局所麻酔効果が認められた（$p < 0.001$、Wilcoxon順位和検定）。VRS^{*2}が「すこし痛い」以上を有効とした有効率^{*3}は、プラセボ群53.3%（16/30例）に対して、エムラクリーム群89.3%（25/28例）であった。また、無痛率^{*4}は、プラセボ群3.3%（1/30例）に対して、エムラクリーム群42.9%（12/28例）であり、エムラクリーム群はプラセボ群に比して有意な局所麻酔効果が認められた（$p < 0.001$、Fisherの直接確率計算法）。</p>		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
	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										

結果								
	症例数	痛くない又はレーザー照射の感覚はあるが痛くない	すこし痛い	痛い	すごく痛い	Wilcoxonの順位和検定	有効率 ^{※3}	無痛率 ^{※4} (Fisherの直接確率計算法)
エムラクリーム	28	12 (42.9)	13 (46.4)	3 (10.7)	0 (0.0)	$p < 0.001$	25 (89.3)	$p < 0.001$
プラセボ	30	1 (3.3)	15 (50.0)	10 (33.3)	4 (13.30)		16 (53.3)	
症例数 (%)								
<u>二次評価時の局所麻酔効果 (VAS値^{※1})</u>								
レーザー治療終了後又はレーザー治療中止後に行った二次評価時のVAS値 ^{※1} (平均値±SD) はプラセボ群 58.6 ± 24.57 mmに対してエムラクリーム群 28.8 ± 22.37 mmであり、エムラクリーム群はプラセボ群に比して有意な局所麻酔効果が認められた ($p < 0.001$ 、Wilcoxon順位和検定)。								
		症例数	VAS 値 ^{※1}	p 値				
	エムラクリーム	28	28.8 ± 22.37	$p < 0.001$				
	プラセボ	30	58.6 ± 24.57					
<u>二次評価時の局所麻酔効果 (VRS^{※2})</u>								
エムラクリーム群はプラセボ群に比して、VRS ^{※2} において有意な局所麻酔効果が認められた ($p < 0.001$ 、Wilcoxon順位和検定)。有効率 ^{※3} はプラセボ群26.7% (8/30例) に対して、エムラクリーム群75.0% (21/28例) で、無痛率 ^{※4} はプラセボ群0.0% (0/30例) に対してエムラクリーム群25.0% (7/28例) であり、エムラクリーム群はプラセボ群に比して有意な局所麻酔効果が認められた ($p = 0.004$ 、Fisherの直接確率計算法)。								
	症例数	痛くない又はレーザー照射の感覚はあるが痛くない	すこし痛い	痛い	すごく痛い	Wilcoxonの順位和検定	有効率 ^{※3}	無痛率 ^{※4} (Fisherの直接確率計算法)
エムラクリーム	28	7 (25.0)	14 (50.0)	6 (21.4)	1 (3.6)	$p < 0.001$	21 (75.0)	$P = 0.004$
プラセボ	30	0 (0.0)	8 (26.7)	16 (53.3)	6 (20.0)		8 (26.7)	
症例数 (%)								
<安全性>								
本試験において認められた副作用は58例中プラセボ群2件2例 (6.7%) で、臨床検査の異常変動 (「血中ビリルビン増加」及び「白血球数減少」) であり、いずれも軽度なものであった。								

※1 VAS (Visual Analogue Scale) 値：疼痛の程度を0~100 mm (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 VRS (Verbal Rating Scale)：レーザー照射中の最大の痛みを以下の4段階で被験者本人が記入することで評価。

1：痛くない又はレーザー照射の感覚はあるが痛くない、2：すこし痛い、3：痛い、4：すごく痛い

※3 有効率 (%)：「痛くない又はレーザー照射の感覚はあるが痛くない」、「すこし痛い」の合計/解析対象症例数×100

※4 無痛率 (%)：「痛くない又はレーザー照射の感覚はあるが痛くない」/解析対象症例数×100

小児：

第Ⅲ相臨床試験 (試験番号：SKA-01-06) ⁴⁾

目的	血管腫又は母斑を有し、レーザー治療を受ける小児の患者を対象として、そのレーザー照射予定部位に、エムラクリームを塗布し、レーザー照射時の疼痛緩和効果及び安全性を検討した。
----	--

試験デザイン	単施設オープン試験																																																			
対象	血管腫（単純性血管腫、莓状血管腫、毛細血管拡張症）又は母斑（太田母斑、扁平母斑、異所性蒙古斑）を有し、レーザー治療を受ける小児の患者30例（0歳児6例、1～14歳児24例、有効性解析対象24例〔1～14歳〕、安全性解析対象30例〔0～14歳〕、男性6例、女性24例、0歳児平均年齢3.7ヶ月、1～14歳児平均年齢5.8歳）																																																			
試験方法	<p><0歳児> エムラクリームをレーザー照射部位10 cm²あたり1 g（小児における用法及び用量どおり）60分間密封塗布し、パルスオキシメーターを用いて血中メトヘモグロビン濃度推移の測定を行った。</p> <p><1～14歳児> エムラクリームをレーザー照射部位10 cm²あたり1 g（小児における用法及び用量どおり）60分間密封塗布し、医師によるVRS^{*1}の有効性評価（1～14歳）と被験者本人（6～14歳）によるVRS^{*1}の有効性評価を行った。</p>																																																			
評価項目	<p><有効性> 【主要評価項目】 医師による、被験者（1～14歳）に対するレーザー照射部位の局所麻酔効果（VRS^{*1}）</p> <p>【副次評価項目】 被験者（6歳以上14歳以下）によるレーザー照射部位の局所麻酔効果（VRS^{*1}）</p> <p><安全性> 有害事象、副作用、自覚症状（1～14歳児）・他覚所見、塗布部位の皮膚所見、一般臨床検査、血中メトヘモグロビン濃度（0歳児）、薬物血漿中濃度（1～14歳児）</p>																																																			
結果	<p><有効性> 【主要評価項目】 VRS^{*1}評価の結果、有効症例は17例で、有効率^{*2}は70.8%（17/24例）であった。</p> <p>【副次評価項目】 被験者10例（6～14歳）によるVRS^{*1}評価の結果、有効率^{*2}は60.0%（6/10例）であった。</p> <p><安全性> 本試験で発現した副作用はなかった。</p> <p><u>血中メトヘモグロビン濃度</u> 0歳児6例における血中メトヘモグロビン濃度を測定した結果、全例において、測定値の不安定な時間帯はあったものの、メトヘモグロビン血症の症状はなかった。</p> <table border="1" data-bbox="491 1482 1380 1854"> <thead> <tr> <th rowspan="2">症例番号</th> <th rowspan="2">診断名</th> <th rowspan="2">性別</th> <th rowspan="2">年齢（ヶ月）</th> <th rowspan="2">平均値（%）</th> <th colspan="2">平均値の95%信頼区間（%）</th> </tr> <tr> <th>下限値</th> <th>上限値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>異所性蒙古斑</td> <td>女性</td> <td>6</td> <td>0.74</td> <td>0.73</td> <td>0.74</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>莓状血管腫</td> <td>女性</td> <td>1</td> <td>2.39</td> <td>2.37</td> <td>2.41</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>莓状血管腫</td> <td>女性</td> <td>1</td> <td>2.36</td> <td>2.34</td> <td>2.39</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>扁平母斑</td> <td>女性</td> <td>9</td> <td>1.04</td> <td>1.03</td> <td>1.05</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>莓状血管腫</td> <td>女性</td> <td>3</td> <td>1.14</td> <td>1.13</td> <td>1.16</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>莓状血管腫</td> <td>女性</td> <td>2</td> <td>1.77</td> <td>1.75</td> <td>1.79</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>薬物血漿中濃度</u> 顔面血管腫の1～14歳児7例において、エムラクリーム除去直後の血漿中リドカイン濃度及びプロピトカイン濃度（平均値±SD）は、24.2±27.8 ng/mL及び13.1±13.9 ng/mLであった。血漿中リドカイン、プロピトカイン濃度の和の最大値</p>	症例番号	診断名	性別	年齢（ヶ月）	平均値（%）	平均値の95%信頼区間（%）		下限値	上限値	1	異所性蒙古斑	女性	6	0.74	0.73	0.74	2	莓状血管腫	女性	1	2.39	2.37	2.41	3	莓状血管腫	女性	1	2.36	2.34	2.39	4	扁平母斑	女性	9	1.04	1.03	1.05	5	莓状血管腫	女性	3	1.14	1.13	1.16	6	莓状血管腫	女性	2	1.77	1.75	1.79
症例番号	診断名						性別	年齢（ヶ月）	平均値（%）	平均値の95%信頼区間（%）																																										
		下限値	上限値																																																	
1	異所性蒙古斑	女性	6	0.74	0.73	0.74																																														
2	莓状血管腫	女性	1	2.39	2.37	2.41																																														
3	莓状血管腫	女性	1	2.36	2.34	2.39																																														
4	扁平母斑	女性	9	1.04	1.03	1.05																																														
5	莓状血管腫	女性	3	1.14	1.13	1.16																																														
6	莓状血管腫	女性	2	1.77	1.75	1.79																																														

結果	(119.8 ng/mL) は毒性発現濃度である5,000 ng/mL ⁵⁾ に比べて低いものであった。						
	症例 番号	診断名	性別	年齢 (歳)	塗布量 (g)	試験薬除去直後における薬物血漿中濃度	
						リドカイン (ng/mL)	プロピト カイン (ng/mL)
	1	毛細血管拡張症	女性	3	0.1	3.6	2.0
	2	毛細血管拡張症	女性	8	0.1	1.9	1.2
	3	単純性血管腫	女性	7	1	5.6	2.8
	4	単純性血管腫	女性	5	2	16.0	11.5
	5	単純性血管腫	男性	4	3	39.9	20.7
	6	単純性血管腫	男性	12	10	79.5	40.3
7	単純性血管腫	女性	4	10	22.7	12.9	

※1 VRS (Verbal Rating Scale) : レーザー照射中の最大の痛みを以下の4段階で評価。

1: 痛くない、2: すこし痛い、3: 痛い、4: とても痛い

※2 有効率 (%) : 「痛くない」、「すこし痛い」の合計/解析対象症例数×100

② 注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和

成人:

第Ⅲ相比較臨床試験 (静脈穿刺、試験番号: SKA-01-07)⁶⁾

目的	静脈穿刺予定の成人患者を対象として、静脈穿刺予定部位にエムラクリーム又はプラセボを塗布し、穿刺時の疼痛緩和効果及び安全性を検討した。											
試験デザイン	多施設共同、ランダム化二重盲検並行群間比較試験											
対象	静脈穿刺予定患者86例 エムラクリーム群: 42例 (男性19例、女性23例、平均年齢42.8歳) プラセボ群: 44例 (男性18例、女性26例、平均年齢42.5歳)											
試験方法	エムラクリーム又はプラセボ2gを、静脈穿刺予定部位を中心に20 cm ² の範囲に60分間密封塗布し、薬剤を拭き取り乾燥させた後、消毒し、速やかに静脈穿刺 (20 Gの留置針) を行った。静脈穿刺終了後、速やかに局所麻酔効果をVAS値 ^{※1} 及びVRS ^{※2} により評価した。											
評価項目	<p><有効性></p> <p>【主要評価項目】 被験者による静脈穿刺時の局所麻酔効果 (VAS値^{※1})</p> <p>【副次評価項目】 被験者による静脈穿刺時の局所麻酔効果 (VRS^{※2})</p> <p><安全性> 有害事象、副作用、自覚症状・他覚所見、塗布部位の皮膚所見、一般臨床検査</p>											
結果	<p><有効性></p> <p>【主要評価項目】 エムラクリーム群とプラセボ群のVAS値^{※1} (平均値±SD) は、それぞれ18.8±17.86 mmと39.6±22.94 mmであり、エムラクリーム群のプラセボ群に対する優越性が検証された ($p < 0.001$, Wilcoxon順位和検定)。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>症例数</th> <th>VAS 値^{※1}</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エムラクリーム</td> <td>42</td> <td>18.8±17.86</td> <td rowspan="2">$p < 0.001$</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>44</td> <td>39.6±22.94</td> </tr> </tbody> </table>		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
	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										

結果	<p>【副次評価項目】 エムラクリーム群はプラセボ群に比して、VRS^{※2}において有意な局所麻酔効果が認められた ($p<0.001$、Wilcoxon順位和検定)。有効率^{※3}はプラセボ群61.4% (27/44例) に対して、エムラクリーム群95.2% (40/42例) であった。また、無痛率^{※4}は、プラセボ群の4.5% (2/44例) に対し、エムラクリーム群では31.0% (13/42例) で、エムラクリーム群ではプラセボ群に比べ有意な局所麻酔効果が認められた ($p=0.001$、Fisherの直接確率計算法)。</p>							
		症例数	痛くない	すこし痛い	痛い	すごく痛い	Wilcoxon順位和検定	有効率 ^{※3} (%)
	エムラクリーム	42	13 (31.0)	27 (64.3)	2 (4.8)	0 (0.0)	$p<0.001$	95.2
	プラセボ	44	2 (4.5)	25 (56.8)	16 (36.4)	1 (2.3)		61.4
症例数 (%)								
	症例数	無痛	無痛以外	無痛率 ^{※4} (Fisherの直接確率計算法)				
エムラクリーム	42	13 (31.0)	29 (69.0)	$p=0.001$				
プラセボ	44	2 (4.5)	42 (95.5)					
症例数 (%)								
<p><安全性> 副作用は、エムラクリーム群で9件9例 (21.4%) であった。「適用部位蒼白」が8件8例 (19.0%) 及び「適用部位紅斑」が1件1例 (2.4%) で、いずれもエムラクリーム塗布部位に発現した事象であった。本試験において重篤な副作用 (投与中止例、死亡例) は報告されなかった。</p>								

※1 VAS (Visual Analogue Scale) 値：疼痛の程度を0~100 mm (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 VRS (Verbal Rating Scale)： 静脈穿刺時の最大の痛みを以下の4段階で被験者本人が記入することで評価。

1：痛くない、2：すこし痛い、3：痛い、4：すごく痛い

※3 有効率 (%)：「痛くない」、「すこし痛い」の合計/解析対象症例数×100

※4 無痛率 (%)：「痛くない」/解析対象症例数×100

第Ⅲ相臨床試験 (硬膜外ブロック、試験番号：SKA-01-08) 7)

目的	腰部硬膜外ブロック予定の成人患者を対象として、硬膜外穿刺前に行われる局所浸潤麻酔注射の穿刺予定部位にエムラクリームを塗布し、局所浸潤麻酔注射時の疼痛緩和効果及び安全性を検討した。
試験デザイン	多施設共同、オープン試験
対象	腰部硬膜外ブロック予定患者23例 (男性6例、女性17例、平均年齢58.3歳)
試験方法	エムラクリーム2 gを、局所浸潤麻酔注射の穿刺予定部位を中心に20 cm ² の範囲に60分間密封塗布した。薬剤を拭き取り乾燥させた後、消毒し、速やかに局所浸潤麻酔注射 (注射針25 G)、硬膜外穿刺 (穿刺針20 G) を行い、注射、穿刺後速やかに局所麻酔効果をVRS ^{※1} により評価した。
評価項目	<p><有効性> 【主要評価項目】 被験者による局所浸潤麻酔注射時の局所麻酔効果 (VRS^{※1})</p> <p>【副次評価項目】 被験者による硬膜外穿刺時の局所麻酔効果 (VRS^{※1})</p> <p><安全性> 有害事象、副作用、自覚症状・他覚所見、塗布部位の皮膚所見、一般臨床検査</p>

結果	<p><有効性></p> <p>【主要評価項目】 VRS^{※1}評価の結果、解析対象23例のうち、「痛くない」が11例（47.8%）、「すこし痛い」が11例（47.8%）、「痛い」が1例（4.3%）で、「すごく痛い」と評価した症例はなかった。有効率^{※2}は95.7%（22/23例）であった。</p> <p>【副次評価項目】 有効症例は20例で、有効率^{※2}は87.0%（20/23例）であった。</p> <p><安全性> 本試験で発現した副作用はなかった。</p>
----	--

※1 VRS (Verbal Rating Scale) : 注射針穿刺時の最大の痛みを以下の4段階で被験者本人が記入することで評価。

1 : 痛くない、2 : すこし痛い、3 : 痛い、4 : すごく痛い

※2 有効率 (%) : 「痛くない」、「すこし痛い」の合計/解析対象症例数×100

第Ⅲ相臨床試験（動脈穿刺、試験番号：SKA-01-09）⁸⁾

目的	動脈穿刺予定の成人患者を対象として、動脈穿刺前に行われる局所浸潤麻酔注射の穿刺予定部位にエムラクリームを塗布し、局所浸潤麻酔注射時の疼痛緩和効果及び安全性を検討した。
試験デザイン	多施設共同、オープン試験
対象	動脈穿刺予定患者21例（男性13例、女性8例、平均年齢52.0歳）
試験方法	エムラクリーム2gを、局所浸潤麻酔注射の穿刺予定部位を中心に20cm ² の範囲に60分間密封塗布した。薬剤を拭き取り乾燥させた後、消毒し、速やかに局所浸潤麻酔注射（26G）、動脈穿刺（22G）を行い、注射・穿刺後、速やかに局所麻酔効果をVRS ^{※1} により評価した。
評価項目	<p><有効性></p> <p>【主要評価項目】 被験者による局所浸潤麻酔注射時の局所麻酔効果（VRS^{※1}）</p> <p>【副次評価項目】 被験者による動脈穿刺時の局所麻酔効果（VRS^{※1}）</p> <p><安全性> 有害事象、副作用、自覚症状・他覚所見、塗布部位の皮膚所見、一般臨床検査</p>
結果	<p><有効性></p> <p>【主要評価項目】 VRS^{※1}評価の結果、解析対象21例のうち、「痛くない」が12例（57.1%）、「すこし痛い」が8例（38.1%）、「痛い」が1例（4.8%）で、「すごく痛い」と評価した症例はなかった。有効率^{※2}は95.2%（20/21例）であった。</p> <p>【副次評価項目】 有効症例は21例で、有効率^{※2}は100.0%（21/21例）であった。</p> <p><安全性> 副作用は6件5例（23.8%）であった。「適用部位蒼白」が3件3例（14.3%）、「適用部位紅斑」が2件2例（9.5%）、「適用部位硬結」が1件1例（4.8%）で、いずれもエムラクリーム塗布部位に発現した事象であった。本試験において重篤な副作用（投与中止例、死亡例）は報告されなかった。</p>

※1 VRS (Verbal Rating Scale) : 注射針穿刺時の最大の痛みを以下の4段階で被験者本人が記入することで評価。

1 : 痛くない、2 : すこし痛い、3 : 痛い、4 : すごく痛い

※2 有効率 (%) : 「痛くない」、「すこし痛い」の合計/解析対象症例数×100

第Ⅲ相臨床試験（トリガーポイント注射、試験番号：SKA-01-10）⁹⁾

目的	トリガーポイント注射予定の成人患者を対象として、トリガーポイント注射の穿刺予定部位にエムラクリームを塗布し、トリガーポイント注射時の疼痛緩和効果及び安全性を検討した。
試験デザイン	多施設共同、オープン試験
対象	トリガーポイント注射予定患者23例（男性13例、女性10例、平均年齢57.7歳）
試験方法	エムラクリーム2gをトリガーポイント注射の穿刺予定部位を中心に20 cm ² の範囲に60分間密封塗布した。薬剤を拭き取り乾燥させた後、消毒し、速やかにトリガーポイント注射（25 G）を行い、注射終了後、速やかに局所麻酔効果をVRS ^{※1} により評価した。
評価項目	<p><有効性> 【主要評価項目】 被験者によるトリガーポイント注射時の局所麻酔効果（VRS^{※1}）</p> <p><安全性> 有害事象、副作用、自覚症状・他覚所見、塗布部位の皮膚所見、一般臨床検査</p>
結果	<p><有効性> 【主要評価項目】 VRS^{※1}評価の結果、解析対象23例のうち、「痛くない」が15例（65.2%）、「すこし痛い」が8例（34.8%）で、「痛い」、「すごく痛い」と評価した症例はなかった。有効率^{※2}は100.0%（23/23例）であった。</p> <p><安全性> 副作用は6件5例（21.7%）であり、「適用部位紅斑」が3件3例（13.0%）、「適用部位蒼白」が2件2例（8.7%）、「そう痒症」が1件1例（4.3%）で、いずれもエムラクリーム塗布部位に発現した事象であった。本試験において重篤な副作用（投与中止例、死亡例）は報告されなかった。</p>

※1 VRS (Verbal Rating Scale) : 注射針穿刺時の最大の痛みを以下の4段階で被験者本人が記入することで評価。
 1 : 痛くない、2 : すこし痛い、3 : 痛い、4 : すごく痛い

※2 有効率 (%) : 「痛くない」、「すこし痛い」の合計/解析対象症例数×100

<エムラパッチ>

成人：

生物学的同等性試験（試験番号：SKA-10-01）¹⁰⁾

目的	エムラパッチとエムラクリームの生物学的同等性を疼痛緩和効果により検討する。																														
試験デザイン	単施設無作為化オープン試験																														
対象	健康成人男性32例（平均年齢28.6歳）																														
試験方法	同一被験者の左右いずれかの肘窩にエムラパッチ1枚を60分間貼付し、もう一方の肘窩にエムラクリーム1gを10cm ² の範囲に60分間密封塗布した。薬剤除去後、20Gの注射針で静脈穿刺を行い、静脈穿刺終了後、速やかに疼痛緩和効果をVAS値 [*] により評価した。各製剤貼付（塗布）部位における静脈穿刺時のVAS値 [*] の平均値の差が±10mm以内であれば生物学的に同等であるとした。																														
評価項目	<p><有効性> 【主要評価項目】 静脈穿刺時の局所麻酔効果（VAS値[*]の差）</p> <p><安全性> 有害事象、副作用、自覚症状・他覚所見、試験薬貼付（塗布）部位の皮膚所見、理学的検査（バイタルサイン）一般臨床検査</p>																														
結果	<p><有効性> 【主要評価項目】 VAS値[*]の投与群間差（エムラクリーム群－エムラパッチ群、平均値±SD）は－6.9±15.69mmであり、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の範囲内の値を示した。 また、Wilcoxon符号付き順位和検定において、統計学的な有意差は認められず（$p=0.057$）、Hodges-Lehmann推定量（95%信頼区間）においても－5.5mm（－12.5～0.5mm）と統計学的な有意差は認められなかった。</p> <p>VAS値[*]の投与群間差</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">解析対象</th> <th rowspan="3">解析対象 症例数</th> <th colspan="7">VAS 値[*]の差</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">平均値</th> <th rowspan="2">標準 偏差</th> <th colspan="2">Wilcoxon 符号付き 順位和検定</th> <th colspan="3">Hodges-Lehmann 推定量</th> </tr> <tr> <th>統計量</th> <th>p 値</th> <th>推定量</th> <th colspan="2">95%信頼区間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エムラ クリーム群－ エムラ パッチ群</td> <td>32</td> <td>－6.9</td> <td>15.69</td> <td>－74.500</td> <td>0.057</td> <td>－5.5</td> <td>－12.5</td> <td>0.5</td> </tr> </tbody> </table> <p><安全性> 副作用は、エムラパッチ群で24件21例（65.6%）、エムラクリーム群で18件18例（56.3%）であった。その内訳は、エムラパッチ群で「紅斑」が12件12例（37.5%）、「適用部位蒼白」が10件10例（31.3%）、「適用部位紅斑」が2件2例（6.3%）、エムラクリーム群で「適用部位蒼白」が13件13例（40.6%）、「適用部位紅斑」が5件5例（15.6%）であった。本試験において重篤な副作用（投与中止例、死亡例）は報告されなかった。</p>	解析対象	解析対象 症例数	VAS 値 [*] 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
解析対象	解析対象 症例数			VAS 値 [*] 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																							

※VAS（Visual Analogue Scale）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) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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又は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	<p>・安全性</p> <p>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、発現割合が高い順に、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。なお、紅斑あるいは蒼白が報告された症例においては、調査票にて、それらが投与部位局所にみられたものであることを確認している。</p> <p>【重点調査事項】</p> <p><u>投与部位局所における有害事象</u></p> <p>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。</p> <p><u>メトヘモグロビン血症、あるいは中毒症状</u></p> <p>該当する事象は認められなかった。</p> <p><u>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</u></p> <p>臨床試験に組み入れられた疾患*³の症例及び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）における副作用発現割合は、それぞれ 1.2%（14/1,152 例）及び 1.1%（3/262 例）と同程度であり、臨床試験に組み入れられていない疾患*²の症例で認められた副作用は、蒼白 2 例及び紅斑 1 例であった。</p> <p>・有効性</p> <p>担当医師による VRS 評価*⁴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*⁵は 1,537 例で得られ、VAS 値の平均値は 28.2 mm であった。</p> <p>臨床試験に組み入れられた疾患*³の症例と臨床試験に組み入れられていない疾患*²の症例の VRS 評価*⁴による有効率は、それぞれ 77.1%（874/1,133 例）及び 85.0%（204/240 例）で、VAS 値の平均値は、それぞれ 34.6 mm（606 例）及び 31.3 mm（74 例）であった。</p>

*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：莓状血管腫、異所性蒙古斑、外傷性色素沈着症

*3：太田母斑、扁平母斑、単純性血管腫、毛細血管拡張症

*4：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。

*5：レーザー照射中の最大の痛みを 100 mm の線分（一方の端を「痛くない（0 mm）」とし、他方の端を「これ以上ない痛み（100 mm）」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	以下の効能又は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
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（0.27%、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。「痛くない又は処置等の感覚はあるが痛くはない」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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

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

一般名：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

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

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ン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。その結果、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及び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¹³⁾

健常成人男性24例にエムラクリーム2時間密封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 (2.5 g/25 cm ²)	顔面	6	6 (100%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	0 (0%)	—
顔面中用量群 (5 g/50 cm ²)	顔面	6	6 (100%)	6 (100%)	5 (83.3%)	0 (0%)	—
顔面高用量群 (10 g/100 cm 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 (5 g/50 cm 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

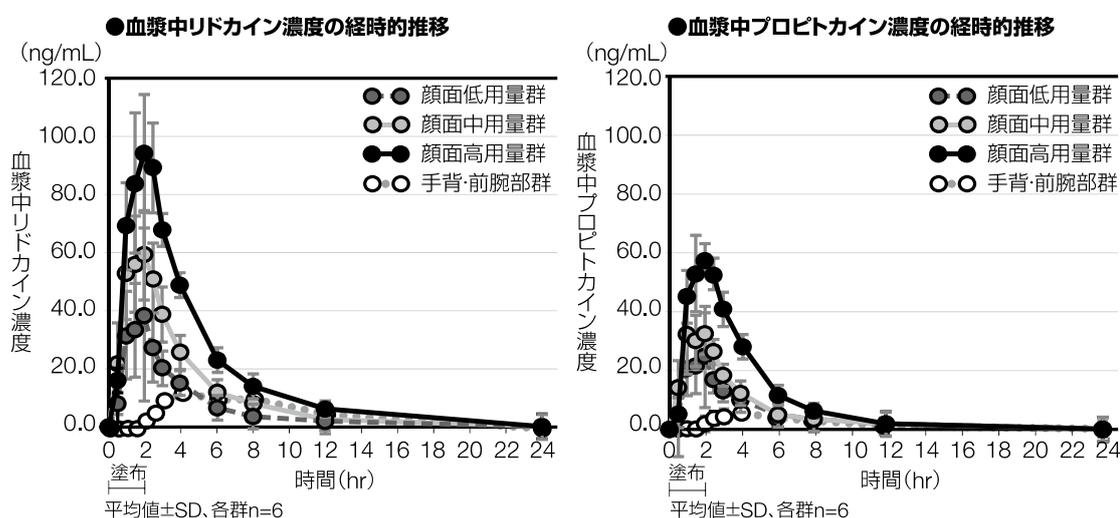
1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

健常成人男性 24 例にエムラクリームを顔面（頬部）に 2.5 g/25 cm²（顔面低用量群）、5 g/50 cm²（顔面中用量群）、10 g/100 cm²（顔面高用量群）及び手背及び前腕部に各 2.5 g/25 cm²（合計 5 g/50 cm²）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 5 μg/mL（5,000 ng/mL）を超えなかった¹³⁾。



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 (2.5 g/25 cm 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 (5 g/50 cm 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 (10 g/100 cm 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 (5 g/50 cm 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 (2.5 g/25 cm 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 (5 g/50 cm 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 (10 g/100 cm 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 (5 g/50 cm 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⁴⁾。

(3) 中毒域^{14~21)}

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5μg/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、10μg/mL以上で中枢興奮による痙攣を生じ、20μg/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5μg/mL以上になると全身的な毒性が発現すると考えられる。

(4) 食事・併用薬の影響

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) 消失速度定数

「VII.1(2)臨床試験で確認された血中濃度」を参照すること。

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性²²⁾

<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²³⁾

・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 225～1200 mg の用量において、出産時の母体血中リドカイン濃度は 0.0～6.7 $\mu\text{g/mL}$ 、新生児の血中リドカイン濃度は 0.0～3.6 $\mu\text{g/mL}$ 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、320～1260 mg 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 0.0～5.0 $\mu\text{g/mL}$ 、新生児の血中プロピトカイン濃度は 0.0～3.4 $\mu\text{g/mL}$ で、胎盤を通過する。

(3) 乳汁への移行性²⁴⁾

・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

(5) その他の組織への移行性²²⁾

<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 ($\mu\text{g/g}$ 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)

(6) 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 $\alpha 1$ -酸性糖蛋白に結合する^{5, 25)}。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²⁵⁾。

・リドカイン

ヒト血漿における蛋白結合率：1～5 $\mu\text{g/mL}$ において 40.7～58.1%であり²⁶⁾、 $\alpha 1$ -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 $\alpha 1$ -酸性糖蛋白濃度が低下すると蛋白結合率が低下した²⁷⁾。血液/血漿中濃度比は 0.8 である¹⁸⁾。

・プロピトカイン

ヒト血漿における蛋白結合率：0.5～16 $\mu\text{g/mL}$ 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²⁸⁾。血液/血漿中濃度比は 1.1 である¹⁸⁾。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²⁵⁾。

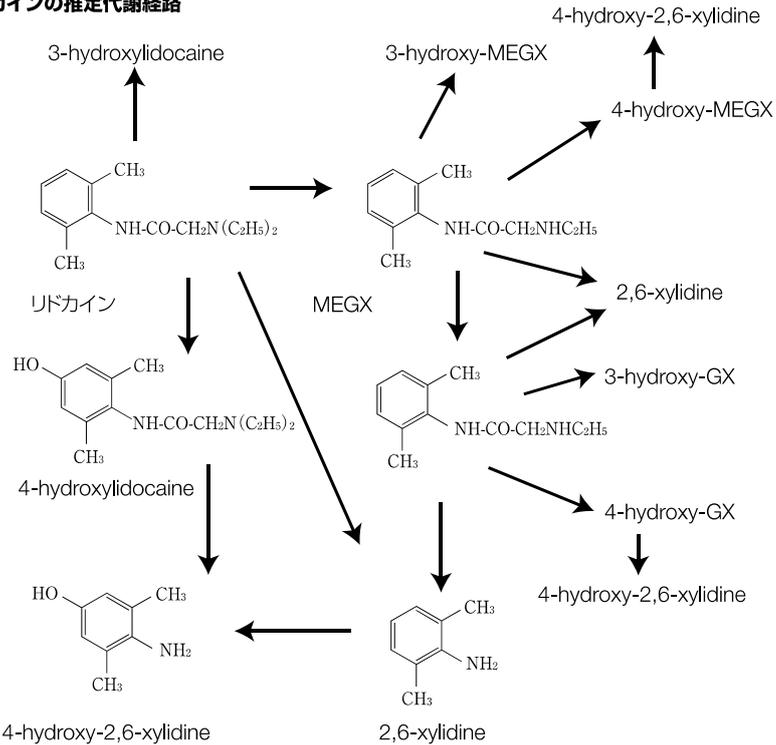
6. 代謝

(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



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⁾。

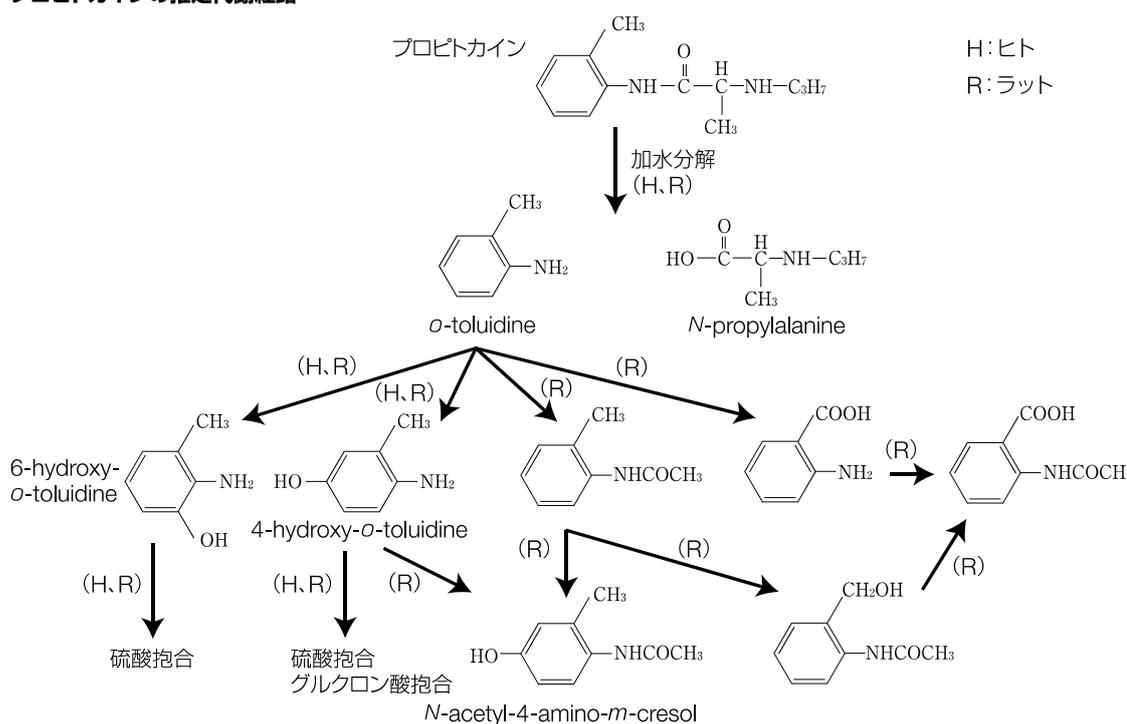
●リドカイン塩酸塩を単回経口投与したときの投与量 (3.0 mg/kg) に対する尿中排泄率 (%)

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⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

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²²⁾。

また、ヒト肝ミ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。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³²⁾。

(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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 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 5 mg/kg の用量で単回静脈内投与したところ、投与後 24 時間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、投与後 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。糞中には投与後 24 時間までにほとんど排泄されなかった²²⁾。

(2) 排泄率

「VII. 7 (1) 排泄部位及び経路」を参照すること。

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 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 20 mL を、血漿流量 2 mL/min 及び透析液流量 5 mL/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

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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]

2.2 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)

2.1 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。

2.2 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注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。[9.7.2、11.1.3、13.参照]

9.1.2 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)

9.1.1 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 であるが³⁵⁾、日本人でも酵素欠乏患者がいることが確認されている³⁶⁾。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³⁷⁾。

9.1.2 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。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 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、重篤な腎障害のある患者では本剤の排泄に影響を与えることが考えられる。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

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、重篤な肝障害のある患者では本剤の代謝に影響を与えることが考えられる。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

(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 +40 mg/kg の用量までは影響が認められなかった³⁸⁾。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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婦への使用経験がないため、授乳婦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³⁹⁾。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児を対象とした臨床試験は実施していない。[7.2 参照]

9.7.2 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。[7.2、9.1.1、11.1.3、13.参照]

(解説)

9.7.1 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。

9.7.2 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	0.7 g	6	15.9 g	25	36（36.4%）
生後2ヶ月以下	1 g	2	0.8 g	3	3.2 g	21	26（26.3%）
3ヶ月～1歳未満	2 g	3	0.7 g	3	28.7 g	4	10（10.1%）
1～6歳	10 g	11	2.9 g	11	37.4 g	4	26（26.3%）
7～14歳	20 g	1	10.0 g	2	72.5 g	2	5（5.1%）
成人（15歳以上）	60 g	6	29.2 g	8	121.3 g	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

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 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。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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、ブピバカイン 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。

8. 副作用

<p>11. 副作用</p> <p>次の副作用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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>

(1) 重大な副作用と初期症状

<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明） 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。</p> <p>11.1.2 意識障害、振戦、痙攣（いずれも頻度不明） 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。</p> <p>11.1.3 メトヘモグロビン血症（頻度不明） 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。[9.1.1、9.7.2、13.参照]</p>

(解説)

- 11.1.1 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。
- 11.1.2 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を発現したとの報告がある。
- 11.1.3 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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	10%以上 ^{注)}	0.1～10%未満 ^{注)}	頻度不明
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) 副作用の頻度は、クリーム、パッチでの国内臨床試験の結果を合わせて算出した。

(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。

◆副作用頻度一覧表等

<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			プラセボ		
				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			

●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					
	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	%	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 基本語	第Ⅲ相試験					
	エムラパッチ群			エムラクリーム群		
	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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

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。[9.1.1、9.7.2、11.1.3 参照]

13.1 症状

<中枢神経系・心血管系>

13.1.1 中枢神経系

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。

13.1.2 心血管系

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。

<メトヘモグロビン血症>

13.1.3 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。

13.2 処置

<中枢神経系・心血管系>

13.2.1 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。

<メトヘモグロビン血症>

13.2.2 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。

11. 適用上の注意

<エムラクリーム>

14. 適用上の注意

14.1 薬剤使用時の注意

14.1.1 損傷皮膚には使用しないこと。

14.1.2 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。

14.1.3 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。

14.1.4 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。

14.1.5 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。

(解説)

14.1.1 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。

14.1.2 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。

14.1.3 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。

14.1.4 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^{40, 41)}。

14.1.5 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。

<エムラパッチ>

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 以下の療法を行うときは、前もって本剤を除去すること。

- ・電気的除細動（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。

- ・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。

- ・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。

14.2 薬剤貼付時の注意

14.2.1 損傷皮膚には使用しないこと。

14.2.2 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。

14.2.3 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。

14.2.4 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。

14.2.5 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）

14.1.1 ・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中に、電気的除細動または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。

- ・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。

14.2.1～14.2.4

<エムラクリーム>14.1.1～3、14.1.5の解説を参照すること。

14.2.5 貼付剤の一般的な注意事項として記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

<エムラクリーム>

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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。[17.1.1 参照]

(解説)

15.1.1 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。

15.1.2 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。本剤の効能又は効果を厳守して使用すること。

<エムラパッチ>

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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。[17.1.2 参照]

(解説)

<エムラクリーム> 15.1.1、15.1.2 の解説を参照すること。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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⁴²⁾。

(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 3000 ppm 含有、約 170 mg/kg/日及び 500 mg/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⁴³⁾。

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（3000 ppm 及び 6000 ppm、約 150 mg/kg/日及び 300 mg/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⁴³⁾。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⁴²⁾。

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」の項参照

(2) 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）⁴⁴⁾

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 600 mg/kg・プロピトカイン 600 mg/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）⁴⁵⁾

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）^{46、47)}

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15 mg/kg/日・プロピトカイン15 mg/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2.5 mg/kg/日・プロピトカイン2.5 mg/kg/日、又はリドカイン6 mg/kg/日・プロピトカイン6 mg/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6.25 mg/kg/日・プロピトカイン6.25 mg/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。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験（ラット、マウス）^{48~50)}

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
	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）^{51、52)}

ラット皮下にリドカイン塩酸塩の 10 及び 30 mg/kg 並びにプロピトカイン塩酸塩の 20 及び 60 mg/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 30 mg/kg 及びプロピトカイン塩酸塩 60 mg/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 10 mg/kg/日、プロピトカイン塩酸塩の無毒性量は 20 mg/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 12.5 mg/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) 遺伝毒性試験 (*in vitro*)^{53~58)}

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。

(4) がん原性試験

代謝物のがん原性試験（ラット、マウス）^{43、59)}

ラットに 2,6-キシリジンの 15、50、150 mg/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、150 mg/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。50 mg/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。15 mg/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 150 mg/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 3000 ppm 含有、約 170 mg/kg/日及び 500 mg/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（3000 ppm 及び 6000 ppm、約 150 mg/kg/日及び 300 mg/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・陰嚢中皮腫及び皮下線維腫、雌で移行性の膀胱癌、乳腺の線維線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) 生殖発生毒性試験 (ラット) ³⁸⁾

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+40 mg/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+34 mg/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+40 mg/kg (32+34 mg/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。

(6) 局所刺激性試験

①皮膚刺激性 (ウサギ) ^{60, 61)}

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性試験において、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性試験において、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) ⁶²⁾

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性試験では、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) ⁶³⁾

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耳毒性 (ラット、モルモット) ^{40, 41)}

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。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

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

<エムラクリーム> 2年

<エムラパッチ> 30ヵ月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、室温で保存する

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：

エムラクリームをご使用の患者さんへ

エムラパッチをご使用の患者さんへ

エムラパッチをご使用の患者さんへ エムラパッチを貼るまでの準備

(佐藤製薬株式会社ホームページ <https://medinfo-sato.com/patient/index.html> 参照)

6. 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

7. 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

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
エムラ [®] クリーム	2012年1月18日	22400AMX00023000	2012年4月17日	2012年5月14日
エムラ [®] パッチ	2017年3月23日	22900AMX00510000	2017年11月29日	2017年12月13日

9. 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：効能又は効果の追加（注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和）
用法及び用量の追加（小児）

<エムラパッチ>

該当しない

10. 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。

11. 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）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
エムラ®クリーム	1219800N1023	1219800N1023	121381201	622138101
エムラ®パッチ	1219800S1027	1219800S1027	125899801	622589901

14. 保険給付上の注意

エムラクリーム（平成27年6月26日 保医発0626第2号）

エムラパッチ（平成29年11月28日 保医発1128第4号）

- ①本製剤を単なる美容を目的とした皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和に使用した場合は算定できないものであること。また、本製剤の使用上の注意において「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。」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること。
- ②本製剤を注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和に用いる場合、本製剤の薬剤料は麻酔の部において算定するが、これに伴う手技料は算定できない。

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) 川島眞：臨床医薬.2012；28：243-251
- 2) 花岡一雄ほか：臨床医薬. 2012；28：265-277
- 3) 花岡一雄ほか：臨床医薬. 2012；28：279-291
- 4) 吉田和恵ほか：臨床医薬. 2015；31：669-682
- 5) Arthur GR, et al：Baillieres Clin Anaesthesiol. 1991；5：635-658
- 6) 花岡一雄ほか：臨床医薬. 2015；31：683-697
- 7) 花岡一雄ほか：臨床医薬. 2015；31：699-711
- 8) 花岡一雄ほか：臨床医薬. 2015；31：713-724
- 9) 花岡一雄ほか：臨床医薬. 2015；31：725-734
- 10) 社内資料：生物学的同等性試験（SKA-10-01）
- 11) Ragsdale DS, et al.：Science. 1994；265：1724-1728（PMID：8085162）
- 12) 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）（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.2.2.1）
- 13) 川島眞：臨床医薬. 2012；28：253-264
- 14) Tucker GT, et al.：3rd edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1998；55-95
- 15) Reynolds ADF, et al.：Martindale. The Extra Pharmacopoeia, 29th edition. The Pharmaceutical Press, London. 1989；1205-1227
- 16) 高折修二ほか（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
- 17) Mather LE, et al.：Drugs. 1979；18：185-205（PMID：40784）
- 18) Burm AG, et al.：Clin Pharmacokinet. 1989；16：283-311（PMID：2663301）
- 19) Tucker GT, et al.：Clin pharmacokinet. 1979；4：241-278（PMID：385208）
- 20) Covino BG, et al.：3rd edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1998；97-128
- 21) 立川茂樹：局所麻酔薬中毒・アレルギー. 2008；185-188
- 22) Akerman B, et al.：Acta Pharmacol et Toxicol. 1966；24：389-403（PMID：6013121）
- 23) Epstein BS, et al：Anesth Analg. 1968；47：223-227（PMID：4871148）
- 24) 藤井文夫ほか：臨床麻酔. 1993；17：1387-1388
- 25) 西村清司ほか：麻酔. 1975；24：245-252
- 26) Tucker GT, et al：Anesthesiology. 1970；33：304-314（PMID：5454950）
- 27) Routledge PA：Pharmacological terms：Protein binding. Prescribers J. 1988；28：34-35
- 28) Bachmann B, et al：Acta Anaesthesiol Scand. 1990；34：311-314（PMID：2343735）
- 29) Keenaghan JB, et al：J Pharmacol Exp Ther. 1972；180：454-463（PMID：5010683）
- 30) Hjelm M, et al：Biochem Pharmacol. 1972；21：2825-2834（PMID：4646804）
- 31) Bargetzi MJ, et al.：Clin Pharmacol Ther. 1989；46：521-527（PMID：2582709）
- 32) Imaoka S, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1990；255：1385-1391（PMID：2262908）
- 33) 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）（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.4.6.1.1）
- 34) 露木賀生ほか：Jpn J Nephrol Pharmacother. 2017；6：9-14
- 35) Degowin RL, et al.：Bull World Health Organ. 1966；35：165-179（PMID：5297001）
- 36) Kageoka T, et al.：日本臨床病理学会中国四国支部会誌. 1994；9：11-23
- 37) Beutler E, et al.：Blood. 1963；22：323-333（PMID：14056871）

- 38) 社内資料：毒性試験（ラット：胚・胎児発生に関する試験）（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.6.6)
- 39) Zeisler JA, et al. : Drug Intell Clin Pharm. 1986 ; 20 : 691-693 (PMID : 3757781)
- 40) Schmidt SH, et al. : Arch Otorhinolaryngol. 1988 ; 245 : 136-141 (PMID : 3178560)
- 41) Schmidt SH, et al. : Eur Arch Otorhinolaryngol. 1990 ; 248 : 87-94 (PMID : 2282220)
- 42) IARC : IARC MONOGRAPHS. 2010 ; 99 : 395-457
- 43) National Toxicology Program : Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser. 1979 ; 153 : 1-147 (PMID : 12799709)
- 44) 社内資料：安全性薬理試験（ウサギ単回経皮投与毒性試験）（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.2.4.1)
- 45) 社内資料：安全性薬理試験（ミニブタ単回経皮投与試験）（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.2.4.2)
- 46) 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）（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.2.4.3)
- 47) 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）（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.2.4.3)
- 48) 社内資料：毒性試験（マウス静脈内単回投与毒性試験）（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.6.2.3)
- 49) 社内資料：毒性試験（ラット静脈内単回投与毒性試験）（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.6.2.4)
- 50) 社内資料：毒性試験（ラット皮下単回投与毒性試験）（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.6.2.5)
- 51) 社内資料：毒性試験（ラット皮下反復投与毒性試験）（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.6.3.2)
- 52) 社内資料：毒性試験（イヌ直腸内反復投与毒性試験）（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.6.3.1)
- 53) 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））（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.6.4.1)
- 54) 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））（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.6.4.4)
- 55) 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））（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.6.4.2)
- 56) 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））（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.6.4.5)
- 57) 社内資料：毒性試験（マウス小核試験（リドカイン塩酸塩））（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.6.4.3)
- 58) 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））（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.6.4.6)
- 59) National Toxicology Program : Natl Toxicol Program Tech Rep Ser. 1990 ; 278 : 1-138 (PMID : 12748701)
- 60) 社内資料：毒性試験（ウサギ単回塗布皮膚刺激性試験）（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.6.7.1)
- 61) 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）（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.6.7.2)
- 62) 社内資料：毒性試験（ウサギ眼刺激性試験）（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.6.7.5)
- 63) 社内資料：毒性試験（イヌ膣刺激性試験）（承認年月日：2012年1月18日、CTD2.6.6.7.4)

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	1996年12月9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

本剤の海外での承認状況は以下のとおりである。(2022年6月時点)

米国 (1992年12月承認)
会社名 : Actavis Pharma, Inc.
販売名 : EMLA CREAM
剤形・規格 : Cream・lidocaine 2.5% and prilocaine 2.5%
効能又は効果 INDICATIONS AND USAGE EMLA Cream (a eutectic mixture of lidocaine 2.5% and prilocaine 2.5%) is indicated as a topical anesthetic for use on: - normal intact skin for local analgesia. - genital mucous membranes for superficial minor surgery and as pretreatment for infiltration anesthesia. EMLA Cream is not recommended in any clinical situation when penetration or migration beyond the tympanic membrane into the middle ear is possible because of the ototoxic effects observed in animal studies (see WARNINGS).
用法及び用量 DOSAGE AND ADMINISTRATION Adult Patients-Intact Skin A thick layer of EMLA Cream is applied to intact skin and covered with an occlusive dressing (see INSTRUCTIONS FOR APPLICATION). Minor Dermal Procedures: For minor procedures such as intravenous cannulation and venipuncture, apply 2.5 grams of EMLA Cream (1/2 the 5 g tube) over 20 to 25 cm ² of skin surface for at least 1 hour. In controlled clinical trials using EMLA Cream, two sites were usually prepared in case there was a technical problem with cannulation or venipuncture at the first site. Major Dermal Procedures: For more painful dermatological procedures involving a larger skin area such as split thickness skin graft harvesting, apply 2 grams of EMLA Cream per 10 cm ² of skin and allow to remain in contact with the skin for at least 2 hours. Adult Male Genital Skin: As an adjunct prior to local anesthetic infiltration, apply a thick layer of EMLA Cream (1 g/10 cm ²) to the skin surface for 15 minutes. Local anesthetic infiltration should be performed immediately after removal of EMLA Cream. Dermal analgesia can be expected to increase for up to 3 hours under occlusive dressing and persist for 1 to 2 hours after removal of the cream. The amount of lidocaine and prilocaine absorbed during the period of application can be estimated from the information in Table 2, ** footnote, in Individualization of Dose. Adult Female Patients-Genital Mucous Membranes For minor procedures on the female external genitalia, such as removal of condylomata acuminata, as well as for use as pretreatment for anesthetic infiltration, apply a thick layer (5 to 10 grams) of EMLA Cream for 5 to 10 minutes. Occlusion is not necessary for absorption, but may be helpful to keep the cream in place. Patients should be lying down during the EMLA Cream application, especially if no occlusion is used. The procedure or the local anesthetic infiltration should be performed immediately after the removal of EMLA Cream. Pediatric Patients-Intact Skin The following are the maximum recommended doses, application areas and application times for EMLA Cream based on a child's age and weight:

Age and Body Weight Requirements	Maximum Total Dose of EMLA Cream	Maximum Application Area	Maximum Application Time
0 up to 3 months or < 5 kg	1 g	10 cm ²	1 hour
3 up to 12 months and > 5 kg	2 g	20 cm ²	4 hours
1 to 6 years and > 10 kg	10 g	100 cm ²	4 hours
7 to 12 years and > 20 kg	20 g	200 cm ²	4 hours

Please note: If a patient greater than 3 months old does not meet the minimum weight requirement, the maximum total dose of EMLA Cream should be restricted to that which corresponds to the patient's **weight** (see INSTRUCTIONS FOR APPLICATION).

Practitioners should carefully instruct caregivers to avoid application of excessive amounts of EMLA Cream (see PRECAUTIONS).

When applying EMLA Cream to the skin of young children, care must be taken to maintain careful observation of the child to prevent accidental ingestion of EMLA Cream or the occlusive dressing. A secondary protective covering to prevent inadvertent disruption of the application site may be useful.

英国 (1996年5月承認)
会社名 : Aspen Pharma Trading Limited,
販売名 : EMLA CREAM
剤形・規格 : Cream・lidocaine 2.5% and prilocaine 2.5%
<p>効能又は効果</p> <p>4. Clinical particulars</p> <p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>EMLA Cream is indicated for:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Topical anaesthesia of the skin in connection with: <ul style="list-style-type: none"> o needle insertion, e.g. intravenous catheters or blood sampling; o superficial surgical procedures; in adults and in the paediatric population. • Topical anaesthesia of the genital mucosa, e.g. prior to superficial surgical procedures or infiltration anaesthesia; in adults and adolescents ≥ 12 years • Topical anaesthesia of leg ulcers to facilitate mechanical cleansing/debridement in adults only.
<p>用法及び用量</p> <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Administration of EMLA Cream on genital mucosa, genital skin or leg ulcers should only be performed by or under the supervision of a healthcare professional.</p> <p><u>Posology</u></p> <p><i>Adults and adolescents</i></p> <p>The details of the Indications or Procedures for use, with Dosage and Application Time are provided in Tables 1 and 2.</p> <p>For further guidance on the appropriate use of the product in such procedures, please refer to <i>Method of administration</i>.</p>

Table 1 Adults and adolescents 12 years of age and above

Indication/Procedure	Dosage and Application Time
Skin	
Minor procedures, e.g. needle insertion and surgical treatment of localised lesions.	2 g (approx half a 5 g tube) or approx. 1.5 g/10 cm ² for 1 to 5 hours ¹⁾ .
Dermal procedures on newly shaven skin of large body areas, e.g. laser hair removal (self-application by patient)	Maximum recommended dose: 60 g. Maximum recommended treated area; 600 cm ² for a minimum of 1 hour, maximum 5 hours ¹⁾ .
Dermal surgical procedures on larger areas in a hospital setting, e.g. split-skin grafting.	Approx 1.5-2 g/10 cm ² for 2 to 5 hours ¹⁾ .
Skin of male genital organs Prior to injection of local anaesthetics	1 g/10 cm ² for 15 minutes
Skin of female genital organs Prior to injection of local anaesthetics ²⁾	1-2 g/10 cm ² for 60 minutes
Genital mucosa	
Surgical treatment of localised lesions, e.g. removal of genital warts (condylomata acuminata) and prior to injection of local anaesthetics	Approx 5-10 g of cream for 5-10 minutes ^{1) 3) 4)} .
Prior to cervical curettage	10 g of cream should be administered in the lateral vaginal fornices for 10 minutes.
Leg ulcer(s)	
<u>Adults only</u> Mechanical cleansing/debridement	Approx 1-2 g/10 cm ² up to a total of 10 g to the leg ulcer(s) ^{3) 5)} . Application time:30-60 minutes.

¹ After a longer application time anaesthesia decreases.

² On female genital skin, EMLA Cream alone applied for 60 or 90 minutes does not provide sufficient anaesthesia for thermocautery or diathermy of genital warts.

³ Plasma concentrations have not been determined in patients treated with doses of >10 g (see also section 5.2).

⁴ In adolescents weighing less than 20 kg the maximum dose of EMLA Cream on genital mucosa should be proportionally reduced.

⁵ EMLA Cream has been used for the treatment of leg ulcers up to 15 times over a period of 1 to 2 months without loss of efficacy or increased number or severity of adverse events.

Paediatric population

Table 2 Paediatric patients 0-11 years of age

Age group	Procedure	Dosage and Application time
	Minor procedures, e.g. needle insertion and surgical treatment of localised lesions.	Approx 1 g/10 cm ² for one hour (see details below)
Newborn infants and infants 0-2 months ^{1) 2) 3)}		Up to 1 g and 10 cm ² for one hour ⁴⁾
Infants 3-11 months ^{1) 2)}		Up to 2 g and 20 cm ² for one hour ⁵⁾
Toddlers and children 1-5 years		Up to 10 g and 100 cm ² for 1-5 hours ⁶⁾
Children 6-11 years		Up to 20 g and 200 cm ² for 1-5 hours ⁶⁾
Paediatric patients with atopic dermatitis	Prior to removal of mollusca	Application time:30 minutes

¹ In term newborn infants and infants below 3 months, only one single dose should be applied in any 24 hour period. For children aged 3 months and above, a maximum of 2 doses, separated by at least 12 hours can be given within any 24 hour period, see sections 4.4 and 4.8.

² EMLA Cream should not be used in infants up to 12 months of age receiving treatment with methaemoglobin-inducing agents, because of safety concerns, see sections 4.4 and 4.8.

³ EMLA Cream should not be used at less than 37 weeks gestational age, because of safety concerns, see section 4.4.

⁴ Application for > 1 hour has not been documented.

⁵ No clinically significant increase in methaemoglobin levels has been observed after an application time of up to 4 hours on 16 cm²

⁶ After longer application time anaesthesia decreases.

Safety and efficacy for the use of EMLA Cream on genital skin and genital mucosa have not been established in children younger than 12 years.

Available paediatric data do not demonstrate adequate efficacy for circumcision.

Elderly

No dose reduction is necessary in elderly patients (see sections 5.1 and 5.2).

Hepatic impairment

A reduction of a single dose is not necessary in patients with impaired hepatic function (see section 5.2).

Renal impairment

A dose reduction is not necessary among patients with restricted renal function.

Method of administration

Cutaneous use

The protective membrane of the tube is perforated by applying the cap.

One gram of EMLA cream pressed out of a tube of 30 g is approximately 3.5 cm. If high levels of accuracy in dosing are required to prevent overdose (i.e., at doses approaching the maximum in newborn infants or if two applications may be required in a 24 hour period), a syringe can be used where 1 ml = 1 g.

A thick layer of EMLA Cream should be applied to the skin, including genital skin, under an occlusive dressing. For application to larger areas, such as split-skin grafting, an elastic bandage should be applied on top of the occlusive dressing to give an even distribution of cream and protect the area. In the presence of atopic dermatitis, the application time should be reduced.

For procedures related to genital mucosa, no occlusive dressing is required. The procedure should be commenced immediately after removal of the cream.

For procedures related to leg ulcers, a thick layer of EMLA Cream should be applied under an occlusive dressing. Cleansing should start without delay after removal of the cream.

The EMLA Cream tube is intended for single use when used on leg ulcers: The tube with any remaining contents should be discarded after each occasion that a patient has been treated.

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<効能又は効果>

- 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

<用法及び用量>

〈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 10 cm²あたり本剤 1 g 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 10 g 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 10 cm²あたり本剤 1 g 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		1 g	60 分
3～11 ヶ月	5 kg 以下	1 g	60 分
	5 kg 超	2 g	60 分
1～14 歳	5 kg 以下	1 g	60 分
	5 kg 超 10 kg 以下	2 g	120 分
	10 kg 超	10 g	120 分

用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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 5 kg 以下の場合には最大 60 分間) ODT による塗布後、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。

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。

<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

本剤の海外での承認状況は以下のとおりである。(2022年6月時点)

カナダ (1991年12月承認)																		
会社名 : Aspen Pharmacare Canada Inc.																		
販売名 : EMLA® Patch																		
剤形・規格 : Transdermal Patch・lidocaine 2.5% and prilocaine 2.5%																		
<p>効能又は効果</p> <p>1. INDICATIONS</p> <p>EMLA should only be used for the approved indications because maximum safe doses for other uses are not known. Serious and life-threatening adverse events have occurred when EMLA cream was applied to large areas of skin for topical analgesia during cosmetic procedures (e.g., laser depilation) (see 7 WARNINGS AND PRECAUTIONS; 8 ADVERSE REACTIONS).</p> <p>EMLA Patch (lidocaine 2.5% and prilocaine 2.5%) is indicated for use in:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Topical analgesia of intact skin in connection with <ul style="list-style-type: none"> -needle insertion, e.g., i.v. catheters or prior to blood sampling. -vaccination with only the following vaccines that have been shown not to interact with EMLA in clinical trials: MMR, DPTP; Haemophilus influenzae b and Hepatitis B (see 14 CLINICAL TRIALS, Topical Analgesia in Pediatrics, Vaccination) -Since the effect of EMLA on the immune response to any other vaccine is unknown, it cannot be recommended for use with other vaccines. 																		
<p>用法及び用量</p> <p>4. DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>4.2 Recommended Dose and Dosage Adjustment</p> <p>Table 4 and Table 5 detail dosing recommendations for EMLA patch, for adults and pediatrics respectively. Do not exceed dosages outlined in the tables below.</p> <p>Table 4 ADULTS: Recommended Dosage of EMLA Patch</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Surface</th> <th>Procedure</th> <th>Transdermal Patch Application</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Intact Skin only</td> <td>Minor procedures, e.g., needle insertion.</td> <td>Apply patch(es) only to selected skin area(s) <10 cm². One or more patches applied for a minimum of 1 hour. Maximum 5-hour application^a. Remove patch and clean the area thoroughly prior to procedure.</td> </tr> </tbody> </table> <p>a There is no benefit to application times longer than 5 hours, as the analgesic effectiveness of the cream in the patch dissipates over time.</p> <p>Table 5 PEDIATRICS: Maximum Recommended Dosage of EMLA Patch by Age Group</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Age</th> <th>Transdermal Patch Application</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>Apply patch(es) only to selected skin area(s) < 10 cm²^a. Remove patch and clean the area thoroughly prior to procedure.</td> </tr> <tr> <td>Neonates 0 up to 3 months or < 5 kg^{b,c}</td> <td>1 patch applied for approx. 1 hour. Maximum 1-hour application^d. No more than 1 patch applied at the same time. The safety of repeated dosing has not been established.</td> </tr> <tr> <td>Infants 3 up to 12 months^c and > 5 kg</td> <td>Patch applied for approx. 1 hour^d. Maximum 4-hour application. No more than 2 patches applied at the same time^e.</td> </tr> <tr> <td>Children 1-6 years and > 10 kg</td> <td>One or more patches applied for a minimum of 1 hour. Maximum 5-hour application^f. Maximum dose is 10 g (10 patches).</td> </tr> <tr> <td>Children 7-12 years and > 20 kg</td> <td>One or more patches applied for a minimum of 1 hour. Maximum 5-hour application^f. Maximum dose is 20 g (20 patches).</td> </tr> </tbody> </table> <p>Please note: If a patient greater than 3 months old does not meet the minimum weight requirement, the maximum total dose of EMLA Patch should be restricted to that which corresponds to the patient's weight.</p>	Surface	Procedure	Transdermal Patch Application	Intact Skin only	Minor procedures, e.g., needle insertion.	Apply patch(es) only to selected skin area(s) <10 cm ² . One or more patches applied for a minimum of 1 hour. Maximum 5-hour application ^a . Remove patch and clean the area thoroughly prior to procedure.	Age	Transdermal Patch Application		Apply patch(es) only to selected skin area(s) < 10 cm ² ^a . Remove patch and clean the area thoroughly prior to procedure.	Neonates 0 up to 3 months or < 5 kg ^{b,c}	1 patch applied for approx. 1 hour. Maximum 1-hour application ^d . No more than 1 patch applied at the same time. The safety of repeated dosing has not been established.	Infants 3 up to 12 months ^c and > 5 kg	Patch applied for approx. 1 hour ^d . Maximum 4-hour application. No more than 2 patches applied at the same time ^e .	Children 1-6 years and > 10 kg	One or more patches applied for a minimum of 1 hour. Maximum 5-hour application ^f . Maximum dose is 10 g (10 patches).	Children 7-12 years and > 20 kg	One or more patches applied for a minimum of 1 hour. Maximum 5-hour application ^f . Maximum dose is 20 g (20 patches).
Surface	Procedure	Transdermal Patch Application																
Intact Skin only	Minor procedures, e.g., needle insertion.	Apply patch(es) only to selected skin area(s) <10 cm ² . One or more patches applied for a minimum of 1 hour. Maximum 5-hour application ^a . Remove patch and clean the area thoroughly prior to procedure.																
Age	Transdermal Patch Application																	
	Apply patch(es) only to selected skin area(s) < 10 cm ² ^a . Remove patch and clean the area thoroughly prior to procedure.																	
Neonates 0 up to 3 months or < 5 kg ^{b,c}	1 patch applied for approx. 1 hour. Maximum 1-hour application ^d . No more than 1 patch applied at the same time. The safety of repeated dosing has not been established.																	
Infants 3 up to 12 months ^c and > 5 kg	Patch applied for approx. 1 hour ^d . Maximum 4-hour application. No more than 2 patches applied at the same time ^e .																	
Children 1-6 years and > 10 kg	One or more patches applied for a minimum of 1 hour. Maximum 5-hour application ^f . Maximum dose is 10 g (10 patches).																	
Children 7-12 years and > 20 kg	One or more patches applied for a minimum of 1 hour. Maximum 5-hour application ^f . Maximum dose is 20 g (20 patches).																	

- a The size of the patch makes it less suitable for use on certain parts of the body in neonates and infants.
- b Infants less than 3 months of age are at higher risk of methaemoglobinaemia due to immature reductase enzyme pathways.
- c Until further clinical data is available, EMLA should not be used in infants who require treatment with methemoglobin-inducing agents, i.e., sulfonamides, and are 12 months of age or younger.
- d The safety of a longer application time has not been established.
- e No clinically significant increase in methemoglobin fraction has been observed after an application time of up to 4 hours on 16 cm².
- f There is no benefit to application times longer than 5 hours, as the analgesic effectiveness of the cream in the patch dissipates over time.

Conditions where dosage adjustments may be required:

- In acutely ill, debilitated or elderly patients, those with impaired elimination, and patients with severe hepatic impairment who are more sensitive to systemic effects due to increased blood levels of lidocaine and prilocaine from repeated doses of EMLA (lidocaine and prilocaine), smaller application areas are recommended to avoid toxicity. Decreased duration of application is not recommended as this may decrease the analgesic effect.
- In patients who are administered other local anesthetics or amide type local anesthetics (see 9 DRUG INTERACTIONS).

In patients with atopic dermatitis, extra care should be taken when applying EMLA. A shorter application time is recommended (see 7 WARNINGS AND PRECAUTIONS, Skin and 10.3 Pharmacokinetics).

- Pediatrics:
 - Pediatric patients should be closely observed during and after use of topical anesthetics, as they are at greater risk than adults for serious adverse events (e.g., methaemoglobinaemia) (see 7.1.3 Special Populations, Pediatrics).
 - EMLA should not be used in infants who require treatment with methemoglobin-inducing agents, i.e., sulfonamides, and are 12 months of age or younger.
 - EMLA (lidocaine and prilocaine) is contraindicated in preterm infants (defined as gestational age less than 37 weeks) (see 2 CONTRAINDICATIONS).

4.4 Administration

Transdermal Patch: One or more patch(es) should be applied to the skin area(s) selected.

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

＜効能又は効果＞

- 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

＜用法及び用量＞

〈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	5 kg 以下	1 枚	60 分
	5 kg 超	2 枚	60 分
1～14 歳	5 kg 以下	1 枚	60 分
	5 kg 超 10 kg 以下	2 枚	120 分
	10 kg 超	10 枚	120 分

用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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 5 kg 以下の場合には最大 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。
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。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA、英国 SPC、オーストラリア分類）

日本の添付文書の「妊婦」、「授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、英国の SPC、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

特定の背景を有する患者に関する注意

妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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

授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

FDA（米国添付文書の記載）

Impairment of Fertility: See Use in Pregnancy.

Use in Pregnancy: Teratogenic Effects: Pregnancy Category B.

Reproduction studies with lidocaine have been performed in rats and have revealed no evidence of harm to the fetus (30 mg/kg subcutaneously; 22 times SDA). Reproduction studies with prilocaine have been performed in rats and have revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus (300 mg/kg intramuscularly; 188 times SDA). There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, EMLA Cream should be used during pregnancy only if clearly needed.

Reproduction studies have been performed in rats receiving subcutaneous administration of an aqueous mixture containing lidocaine HCl and prilocaine HCl at 1:1 (w/w). At 40 mg/kg each, a dose equivalent to 29 times SDA lidocaine and 25 times SDA prilocaine, no teratogenic, embryotoxic or fetotoxic effects were observed.

Labor and Delivery: Neither lidocaine nor prilocaine are contraindicated in labor and delivery. Should EMLA Cream be used concomitantly with other products containing lidocaine and/or prilocaine, cumulative doses from all formulations must be considered.

Nursing Mothers: Lidocaine, and probably prilocaine, are excreted in human milk. Therefore, caution should be exercised when EMLA Cream is administered to a nursing mother since the milk: plasma ratio of lidocaine is 0.4 and is not determined for prilocaine.

(2018年11月時点)

英国 SPC の記載

4. Clinical particulars

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Although topical application is associated with only a low level of systemic absorption, the use of EMLA Cream in pregnant women should be undertaken with care because insufficient data are available concerning the use of EMLA Cream in pregnant women. However, animal studies do not indicate any direct or indirect negative effects on pregnancy, embryo-foetal development, parturition or postnatal development. Reproduction toxicity has been shown with subcutaneous/intramuscular administration of high doses of lidocaine or prilocaine much exceeding the exposure from topical application (see section 5.3).

Lidocaine and prilocaine cross the placental barrier and may be absorbed by the foetal tissues. It is reasonable to assume that lidocaine and prilocaine have been used in a large number of pregnant women and women of childbearing age. No specific disturbances to the reproductive process have so far been reported, e.g. an increased incidence of malformations or other directly or indirectly harmful effects on the foetus.

Breast-feeding

Lidocaine and, in all probability, prilocaine are excreted into breast milk, but in such small quantities that there is generally no risk of the child being affected at therapeutic dose levels. EMLA Cream can be used during breast-feeding if clinically needed.

Fertility

Animal studies have shown no impairment of the fertility of male or female rats (see section 5.3).

(2016 年 12 月時点)

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

Lidocaine : A

Prilocaine : A

Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of childbearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having been observed.

(2022 年 5 月時点)

小児等に関する記載

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国添付文書及び英国の SPC とは異なる。

本邦における使用上の注意

特定の背景を有する患者に関する注意

小児等

低出生体重児を対象とした臨床試験は実施していない。

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年11月)	<p>Pediatric Use: Controlled studies of EMLA Cream in children under the age of seven years have shown less overall benefit than in older children or adults. These results illustrate the importance of emotional and psychological support of younger children undergoing medical or surgical procedures.</p> <p>EMLA Cream should be used with care in patients with conditions or therapy associated with methemoglobinemia (see Methemoglobinemia subsection of WARNINGS).</p> <p>When using EMLA Cream in young children, especially infants under the age of 3 months, care must be taken to insure that the caregiver understands the need to limit the dose and area of application, and to prevent accidental ingestion (see DOSAGE AND ADMINISTRATION and Methemoglobinemia).</p> <p>In neonates (minimum gestation age: 37 weeks) and children weighing less than 20 kg, the area and duration of application should be limited (see TABLE 2 in Individualization of Dose).</p> <p>Studies have not demonstrated the efficacy of EMLA Cream for heel lancing in neonates.</p>
英国の SPC (2016年12月)	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>Studies have been unable to demonstrate the efficacy of EMLA Cream for heel lancing in newborn infants.</p> <p>In newborn infants/infants younger than 3 months a transient, clinically insignificant increase in methaemoglobin levels is commonly observed up to 12 hours after an application of EMLA Cream within the recommended dosing.</p> <p>If the recommended dose is exceeded the patient should be monitored for system adverse reactions secondary to methaemoglobinaemia (see sections 4.2, 4.8 and 4.9). EMLA Cream should not be used</p> <ul style="list-style-type: none"> • in newborn infants/infants up to 12 months of age receiving concomitant treatment with methaemoglobin-inducing agents. • in preterm newborn infants with a gestational age less than 37 weeks as they are at risk of developing increased methaemoglobin levels. <p>Safety and efficacy for the use of EMLA Cream on genital skin and genital mucosa have not been established in children younger than 12 years.</p> <p>Available paediatric data do not demonstrate adequate efficacy for circumcision.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

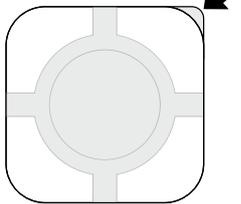
2. その他の関連資料

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>

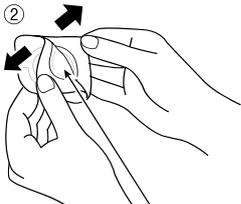
エムラパッチは、正しく使用するために次のように貼付してください。

①



①矢印のアルミフィルムの部分から剥がしてください。

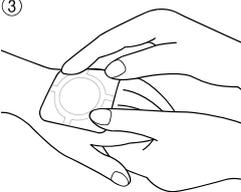
②



薬液を含む白色の円形パッド

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



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。

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

販売提携

 **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 