

2017年6月改訂（第7版）

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読みください。 —

新医薬品の「使用上の注意」の解説

外用局所麻酔剤
劇薬・処方箋医薬品*

エムラ[®]クリーム

リドカイン・プロピトカイン配合クリーム

*注意—医師等の処方箋により使用すること

【禁忌（次の患者には使用しないこと）】

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

製造販売元

佐藤製薬株式会社

東京都港区赤坂1丁目5番27号

提携販売

丸石製薬株式会社

大阪市鶴見区今津中2丁目4番2号

扶桑薬品工業株式会社

大阪市城東区森之宮二丁目3番11号

提携

アストラゼネカ社（英国）

AstraZeneca 

はじめに

エムラクリームは、リドカイン (2-Diethylamino-*N*-(2,6-dimethylphenyl)acetamide) 及びプロピトカイン ((2*RS*)-*N*-(2-Methylphenyl)-2-(propylamino)propanamide) の共融混合物を、乳化剤及び粘稠化剤を加えてクリームとした外用局所麻酔剤です。

本剤の有効成分である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いたします。また、臨床試験において、母斑又は血管腫の患者に対して皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和及び注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和に有用であることが認められています。

本剤は局所麻酔剤として 1984 年にスウェーデンにおいて、アストラ社（現アストラゼネカ社）より発売されて以降、現在、世界約 80 ヶ国以上で承認を取得しております。そのうち約 20 ヶ国では OTC 薬としても承認されております。

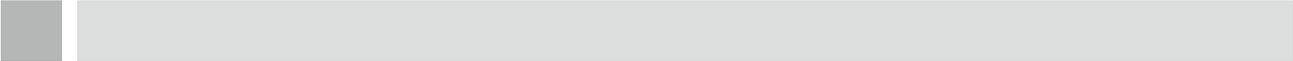
国内においては、アストラゼネカ社とライセンス契約を締結後、開発に着手し、2012 年に「皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和」の適応症が承認され、2015 年に、小児への適応及び「注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」の効能・効果が追加され、2017 年には貼付剤エムラパッチの製造販売の承認を取得しました。

本冊子では、本剤のご使用に際しての注意事項を項目ごとに解説いたしました。本剤の適正使用の一助となれば幸甚です。

目 次

I.	効能・効果.....	1
II.	用法・用量.....	2
III.	禁忌（次の患者には使用しないこと）.....	5
IV.	使用上の注意.....	7
1.	慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）.....	7
2.	相互作用.....	9
3.	副作用.....	11
4.	妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	17
5.	小児等への投与.....	19
6.	過量投与.....	21
7.	適用上の注意.....	23
8.	その他の注意.....	25
V.	Drug information.....	27

I . 効能・効果



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

Ⅱ. 用法・用量

＜成人＞通常、成人には、レーザー照射予定部位又は注射針・静脈留置針穿刺予定部位に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

Ⅱ. 用法・用量

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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

解説

1. 同種同効品の一般的な注意事項として、本項目を設定しています。

健康成人男性 24 例に対して、本剤 2 時間塗布による塗布部位の局所麻酔効果を塗布量及び塗布部位の異なる 4 群で、ピンプリック法により非塗布部位と比較しました。その結果、顔面塗布群では、薬剤除去直後（塗布 2 時間後）において、全ての被験者で局所麻酔効果が認められ、薬剤塗布 3 時間後までは 22/24 例の被験者で局所麻酔効果が認められましたが、薬剤塗布 12 時間後には消失しました。手背・前腕部群では、薬剤塗布 2.5 時間後及び 3 時間後において全ての被験者で、また薬剤塗布 12 時間後においては 3/6 例の被験者で局所麻酔効果が認められ、薬剤塗布 24 時間後には全ての被験者で局所麻酔効果が消失しました。したがって、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（薬剤塗布後 3 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、注意を設定しました。

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・用量における有効性・安全性は確立しておりません。

2. 皮膚レーザー照射療法を受ける単純性血管腫、莓状血管腫、毛細血管拡張症、太田母斑、扁平母斑、異所性蒙古斑の小児患者 30 例（0～14 歳、うち 0 歳児 6 例は安全性のみ評価）を対象とした一般臨床試験において、レーザー照射予定部位 10 cm²あたり本剤 1 g を、密封法（ODT）により 60 分間塗布したとき、痛みの程度を示す 4 段階 VRS（Verbal Rating Scale）有効率^{注）}は 70.8%であり、本剤の効果が認められています。

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・用量における有効性・安全性は確立しておりません。

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ます。

したがって、用法・用量を厳守してご使用いただきますようお願い致します。

本冊子の「小児等への投与」（p19）、「過量投与」（p21）、及び「Drug Information」（p27）の項もあわせてお読みください。

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

Ⅲ. 禁忌（次の患者には使用しないこと）

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

解説

- (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ため、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られます。

- (2) 一般に薬剤による過敏症の既往歴がある場合は、再投与により重篤な過敏症状が発現する可能性が考えられます。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られます。

解説

- (1) グルコース-6-リン酸脱水素酵素 (G-6-PD) 欠乏患者は約 100 万人おり、ほとんどが **Afro-Caribbean descent** であると報告されております¹⁾。この酵素欠損症の患者では、メトヘモグロビン血症になりやすく、また、メトヘモグロビン血症の治療薬であるメチレンブルーの使用が禁忌であることから、本剤の海外添付文書にて「慎重投与」に設定されております。本邦においても、グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠乏患者は非常に少ないながらも、確認されているため、慎重投与に設定しました。
- (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おられません。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阻害し、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おります。このため、心刺激伝導障害のある患者では症状を悪化させるおそれがあるため、慎重投与に設定しました。
- (3) 国内臨床試験では、本剤の重篤な肝障害及び腎障害のある患者における使用経験はないため、安全性は確立されておられません。リドカイン及びプロピトカインは肝臓で代謝され、尿中に排泄されることが報告されており、重篤な肝障害及び腎障害のある患者では本剤の代謝及び排泄に影響を与えることが考えられるため、慎重投与に設定しました。

参考文献：

- 1) The haemolytic effects of diphenylsulphone(DDS) in normal subjects and in those with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Bull World Health Organ 1966; 35: 165-79

2. 相互作用

リドカインは、主として肝代謝酵素 CYP1A2 及び CYP3A4 で代謝される。

併用注意（併用に注意すること）

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

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おります。

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す。

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、注意が必要です。

3. 副作用

○皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和

成人：

国内第Ⅰ相薬物動態試験、第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験の3試験において、安全性評価対象97例中34例(35.1%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められ、副作用発現件数は45件であった。

副作用は適用部位紅斑33件32例(33.0%)、適用部位蒼白8件8例(8.2%)、紅斑1件1例(1.0%)、潮紅1件1例(1.0%)、錯感覚1件1例(1.0%)、ALT(GPT)増加1例1件(1.0%)であった。

小児：

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

解説

エムラクリームの国内第Ⅰ相薬物動態試験、第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験（小児第Ⅲ相臨床試験を含む）の4試験において発現した副作用の一覧を下表に示しました。

表 国内臨床試験における副作用一覧

副作用名	国内第Ⅰ相 薬物動態 試験	国内第Ⅱ相試験		国内第Ⅲ相試験		国内小児 第Ⅲ相試験	合計	
		本剤	プラセボ	本剤	プラセボ		本剤	プラセボ
症例数	24例	45例	45例	28例	30例	30例	127例	75例
<臨床検査>								
アラニン・アミノ トランスフェラー ゼ増加	1件1例 (4.2%)						1件1例 (0.8%)	
血中トリグリセリ ド増加			1件1例 (2.2%)					1件1例 (1.3%)
血中ビリルビン増 加					1件1例 (3.3%)			1件1例 (1.3%)
白血球数減少					1件1例 (3.3%)			1件1例 (1.3%)
<神経系障害>								
錯感覚		1件1例 (2.2%)					1件1例 (0.8%)	
<血管障害>								
潮紅		1件1例 (2.2%)					1件1例 (0.8%)	
<皮膚及び皮下組織障害>								
紅斑		1件1例 (2.2%)					1件1例 (0.8%)	
<全身障害及び投与局所様態>								
適用部位紅斑	24件23例 (95.8%)	9件9例 (20%)	2件2例 (4.4%)				33件32例 (25.0%)	2件2例 (2.7%)
適用部位蒼白	8件8例 (33.3%)						8件8例 (6.3%)	
合計発現件数	33件	12件	3件	0件	2件	0件	45件	5件
発現例数	23例 (95.8%)	11例 (24.4%)	3例 (6.7%)	0例	2例 (6.7%)	0例	34例 (26.8%)	5例 (6.7%)

○注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和

成人：

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

解説

エムラクリームの国内第Ⅲ相臨床試験の4試験において発現した副作用の一覧を下表に示しました。

表 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

副作用名	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	
	本剤	プラセボ	本剤	本剤	本剤	本剤	プラセボ
症例数	42例	44例	23例	21例	23例	109例	44例
<皮膚及び皮下組織障害>							
そう痒症					1件1例 (4.3%)	1件1例 (0.9%)	
<全身障害及び投与局所様態>							
適用部位蒼白	8件8例 (19.0%)			3件3例 (14.3%)	2件2例 (8.7%)	13件13例 (11.9%)	
適用部位紅斑	1件1例 (2.4%)			2件2例 (9.5%)	3件3例 (13.0%)	6件6例 (5.5%)	
適用部位硬結				1件1例 (4.8%)		1件1例 (0.9%)	
合計発現件数	9件	0件	0件	6件	6件	21件	0件
発現例数	9例 (21.4%)	0例	0例	5例 (23.8%)	5例 (21.7%)	19例 (17.4%)	0例

重大な副作用

(1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明^{注1)}）

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

(2) 意識障害、振戦、痙攣（頻度不明^{注1)}）

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

(3) メトヘモグロビン血症（頻度不明^{注2)}）

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

注 1)：海外において認められた副作用のため頻度不明。

注 2)：自発報告又は海外において認められた副作用によるため頻度不明。

その他の副作用

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

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

注 4) 海外での自発報告のため、頻度不明。

(1) ショック、アナフィラキシー：

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ありませんでしたが、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ますので、左頁のような症状が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行ってください。

(2) 意識障害、振戦、痙攣：

国内臨床試験では、意識障害、振戦、痙攣を発現した症例はありませんでしたが、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ります。

(3) メトヘモグロビン血症：

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りました。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ります。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ます。

本冊子の「小児等への投与」(p19)、及び「過量投与」(p21)の項もあわせてお読みください。

その他の副作用

エムラクリーム国内第Ⅰ相薬物動態試験、第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験及びエムラパッチの第Ⅰ相臨床試験(下表)の結果に基づいて記載しました。

また、頻度不明の副作用は海外において報告された副作用を記載しました。

表 国内臨床試験における副作用一覧

副作用名	パッチ群	クリーム群
症例数	32例	32例
<一般・全身障害及び投与局所様態>		
適用部位蒼白	10件10例 (31.3%)	13件13例 (40.6%)
適用部位紅斑	2件2例 (6.3%)	5件5例 (15.6%)
<皮膚および皮下組織障害>		
紅斑	12件12例	
合計発現件数	24件	18件
合計発現例数	21例 (65.6%)	18例 (56.3%)

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

- (2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[リドカインはヒト母乳中へ移行することが報告されている。]

解説

- (1) 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ません。非臨床試験では、本剤により生殖発生毒性は認められておりません。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ませんでした。
- (2) 国内臨床試験では授乳中の婦人への使用経験がないため、授乳中への婦人における安全性は確立していません。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ります¹⁾。このため、授乳中の婦人に投与する場合は授乳を中止させてください。

参考文献：

1)Drug Intelligence and Clinical Pharmacy 20 P691- 693 1986

5. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児に対する安全性は確立していない。(国内における使用経験がない。)

- (2) 海外において、特に低出生体重児、新生児又は乳児（1歳未満）では重篤なメトヘモグロビン血症が多く報告されている。

解説

- (1) 国内臨床試験では低出生体重児への使用経験はないため、安全性は確立されていません。
- (2) 国際誕生日（1984年11月1日）以降、2016年5月31日までに市販後安全性情報に報告されたメトヘモグロビン血症は90例であり、そのうち重篤が78例、非重篤が12例あります。重篤なメトヘモグロビン血症の年齢区分別発現例数を下表に示しました。重篤なメトヘモグロビン血症の発現は1歳未満の新生児及び乳児で高い傾向がみられています。このため、注意喚起として記載いたしました。

表 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2016年5月31日)

	重篤	非重篤	小計 (割合*)
1歳未満	24	7	31 (34.5%)
生後2ヶ月以下	19	5	24 (26.7%)
3ヶ月～1歳未満	5	2	7 (7.8%)
1歳～6歳	25	1	26 (28.9%)
7歳～14歳	3	2	5 (5.6%)
成人(15歳以上)	23	1	24 (26.7%)
不明	3	1	4 (4.4%)
合計	78	12	90

*: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

6. 過量投与

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

徴候、症状：

中枢神経系の症状：

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

心血管系の症状：

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

処置：

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

メトヘモグロビン血症の症状：

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

処置：

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

解説

リドカイン及びプロピトカインの過量による症状およびその処置を記載いたしました。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おそれがあります。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とされています。しかし、*o*-トルイジンによりメトヘモグロビン血症が起きることが知られています。

7. 適用上の注意

使用部位

- (1) 損傷皮膚には使用しないこと。

- (2) 性器皮膚及び粘膜に使用しないこと。(国内における使用経験がない。)

- (3) 眼に入らないように注意すること。(ウサギ眼粘膜刺激試験において、結膜充血、眼瞼腫脹、角膜損傷等の重度かつ持続性のある刺激反応が認められている。)

- (4) 中耳に入らないように注意すること。(ラット及びモルモットの中耳及び内耳に投与した場合、形態的及び機能的変化を示すことが報告されている。)

- (5) 注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和に使用する場合、本剤を皮膚から除去した後、穿刺部位を消毒すること。

- (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いため、安全性は確立して
おりません。
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ます。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ます。
- (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いため、安全性は
確立しておりません。
- (3) 非臨床試験において、雄性 NZW ウサギに 5%及び 10%SKA-01 乳剤（本剤の有効
成分含有の乳剤）を点眼し観察したところ、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たことから、注意喚起のため設定いたしました。
- (4) 非臨床試験において、ラット及びモルモットの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^{1,2)}ことから、注意喚起のため設定いたしました。
- (5) 本剤は消毒を目的とした製剤ではございません。そのため、穿刺前にはアルコール
等で消毒を行ってください。

参考文献：

- 1) Schmidt SH, Hellstrom S, et al. Structural effects of the topical lidocaine-prilocaine anesthetic EMLA on the tympanic membrane. Arch Otorhinolaryngol. 1988; 245: 136-141
- 2) Schmidt SH, Anniko M, Hellstrom S. Electrophysiological effects of the clinically used local anesthetics lidocaine, lidocaine-prilocaine and phenol on the rat's inner ear. Eur Arch Otorhinolaryngol. 1990; 248: 87-94

8. その他の注意

- (1) 動物実験（マウス・ラット）において、プロピトカインの代謝産物である *o*-トルイジンの長期大量投与により肝、尿路上皮等に腫瘍が発生したとの報告があり、IARC（国際がん研究機関）においてグループ 1（ヒトに対して発がん性がある物質）と評価されている¹⁾。

- (2) ポルフィリン症の患者に投与した場合、急性腹症、四肢麻痺、意識障害等の急性症状を誘発するおそれがある。

- (3) 国内ではシミ、シワ、ニキビ跡、脱毛等（半導体レーザーや炭酸ガスレーザー等を用いた皮膚レーザー照射療法）に対する本剤の有効性及び安全性は検討されていない。

解説

(1) 雌雄 B6C3F1 マウスに、*o*-トルイジン塩酸塩を 102~103 週間混餌（1000 ppm 又は 3000 ppm 含有、約 170 mg/kg/日及び 500 mg/kg/日に相当）にて投与しました。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ります²⁾。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 含有、約 150 mg/kg/日及び 300 mg/kg/日に相当）投与しました。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ました。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ります²⁾。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）と評価されております¹⁾。

(2) 局所麻酔剤であるリドカイン製剤共通の注意事項です。

(3) 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おられません。本剤の効能・効果を厳守してご使用頂きますようお願い致します。

参考文献：

1) IARC: IARC MONOGRAPHS.2010; 99: 395-457

2) National Cancer Institute. Bioassay of *o*-Toluidine Hydrochloride for Possible Carcinogenicity. Technical Report Series No.153. 1979

V. Drug Information

※※2017年4月改訂（第6版、使用上の注意の改訂）
 ※2017年1月改訂（第5版）

製薬
 処方箋医薬品
 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

外用局所麻酔剤

日本標準商品分類番号	
	871219

エムラクリーム[®] EMLA[®] CREAM

リドカイン・プロピトカイン配合クリーム

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

貯法	凍結を避け、室温で保存する
使用期限	外箱及びチューブに記載

※※

【禁忌（次の患者には使用しないこと）】

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

【組成・性状】

1. 組成

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

2. 性状

本剤は、白色の均一なクリーム剤である。

【効能・効果】

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

【用法・用量】

＜成人＞ 通常、成人には、レーザー照射予定部位又は注射針・静脈留置針穿刺予定部位に10cm²あたり本剤1gを、密封法（ODT）により60分間塗布する。なお、1回あたりの塗布量は10gまでとし、塗布時間は120分を超えないこと。

＜小児＞ 通常、小児等には、レーザー照射予定部位又は注射針・静脈留置針穿刺予定部位に10cm²あたり本剤1gを、密封法（ODT）により60分間塗布する。なお、1回あたりの塗布量及び塗布時間は下表を超えないこと。

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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤を60分間（最大120分間。ただし、0～11ヶ月、又は1～14歳で体重5kg以下の場合には最大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。
2. 小児等における本剤の塗布量は、体重、患部の大きさを考慮し、必要最小限にとどめること。また、塗布時間を遵守すること（「小児等への投与」、「臨床成績」の項参照）。

【使用上の注意】

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

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

2. 相互作用

リドカインは、主として肝代謝酵素CYP1A2及びCYP3A4で代謝される。

併用注意（併用に注意すること）

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

3. 副作用

○皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和

成人：

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

小児：

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

○注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和

成人：

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

重大な副作用

※※(1)ショック、アナフィラキシー（頻度不明^{※1)})

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

(2)意識障害、振戦、痙攣（頻度不明^{※1)})

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

※※(3)メトヘモグロビン血症（頻度不明^{注2)}）

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

注1) 海外において認められた副作用のため頻度不明。

注2) 自発報告又は海外において認められた副作用によるため頻度不明。

※※その他の副作用

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

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

注4) 海外での自発報告のため、頻度不明。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

5. 小児等への投与

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

6. 過量投与

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

徴候、症状：

中枢神経系の症状：

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

心血管系の症状：

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

処置：

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

メトヘモグロビン血症の症状：

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

処置：

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

7. 適用上の注意

使用部位

- 損傷皮膚には使用しないこと。
- 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。)
- 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。)
- 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。)
- 注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和に使用する場合、本剤を皮膚から除去した後、穿刺部位を消毒すること。

8. その他の注意

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

【薬物動態】

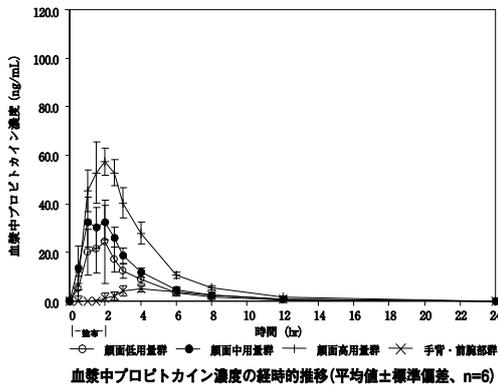
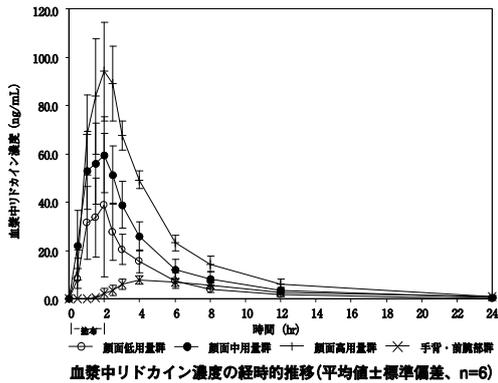
1. 血漿中濃度

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

本剤を塗布したときのリドカイン及びプロピトカインの薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差、n=6



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

2. 分布

リドカイン

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

プロピトカイン

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

3. 代謝

リドカイン

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

プロピトカイン

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

4. 排泄(参考:ラット)

リドカイン

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

プロピトカイン

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

※【臨床成績】

臨床成績は以下のとおりであった。

1. 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和

成人:

国内第Ⅲ相臨床試験¹⁴⁾

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

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

小児:

国内第Ⅲ相臨床試験³⁾

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

2. 注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和

成人国内第Ⅲ相臨床試験^{15)~18)}

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

VAS値

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

4段階VRS有効率

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

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

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

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

平均値±標準偏差

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

【薬効薬理】

作用機序：

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

局所麻酔効果：

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

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

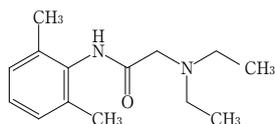
【有効成分に関する理化学的知見】

リドカイン

一般名：リドカイン (Lidocaine) (JAN) (日局)

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

構造式：



分子式：C₁₄H₂₂N₂O

分子量：234.34

融点：66～69℃

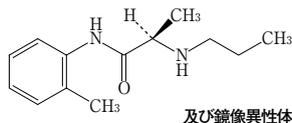
性状：リドカインは白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール(95)に極めて溶解やすく、酢酸(100)又はジエチルエーテルに溶解やすく、水にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。

プロピトカイン

一般名：プロピトカイン (Propitocaine) (JAN)

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

構造式：



分子式：C₁₃H₂₀N₂O

分子量：220.31

融点：36～39℃

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

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

※【包装】

5g×5、10g×10 (アルミチューブ)

※※【主要文献】

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

3) 吉田和恵他 : 臨床医薬. 2015 ; 31(7) : 669-682

4) Tucker GT : Anesthesiology. 1970 ; 33 : 304-314

5) Arthur GR : Baillieres Clin Anaesthesiol. 1991 ; 5 : 635-658

6) Burm AG : Clin Pharmacokinet. 1989 ; 16 : 283-311

7) Epstein BS : Anesth Analg. 1968 ; 47 : 223-227

8) Bachmann B : Acta Anaesthesiol Scand. 1990 ; 34 : 311-314

9) 西村清司 : 麻酔. 1975 ; 24 : 245-252

10) Keenaghan JB : J Pharmacol Exp Ther. 1972 ; 180 : 454-463

11) Hjelm M : Biochem Pharmacol. 1972 ; 21 : 2825-2834

12) 佐藤製薬株式会社 社内資料；薬物動態試験 (ラットにおける¹⁴C-リドカイン単回静脈内投与時の尿糞中排泄)

13) Akerman B : Acta Pharmacol et Toxicol. 1966 ; 24 : 389-403

14) 花岡一雄他 : 臨床医薬. 2012 ; 28(4) : 279-291

15) 花岡一雄他 : 臨床医薬. 2015 ; 31(7) : 683-697

16) 花岡一雄他 : 臨床医薬. 2015 ; 31(7) : 699-711

17) 花岡一雄他 : 臨床医薬. 2015 ; 31(7) : 713-724

18) 花岡一雄他 : 臨床医薬. 2015 ; 31(7) : 725-734

19) Ragsdale, DS., et al. : Science 1994 ; 265 : 1724-1728

20) 佐藤製薬株式会社 社内資料；薬理試験 (モルモットの正常皮膚におけるSKA-01乳剤の局所麻酔作用)

【文献請求先】

主要文献 (社内資料含む) は下記にご請求ください。

佐藤製薬株式会社 医薬事業部

〒107-0051 東京都港区元赤坂1丁目5番27号

TEL 03-5412-7817

FAX 03-3796-6560

製造販売元

佐藤製薬株式会社

東京都港区元赤坂1丁目5番27号

提携

アストラゼネカ社 (英国)

AstraZeneca

®: アストラゼネカグループの登録商標です。

製造販売元

佐藤製薬株式会社

東京都港区赤坂1丁目5番27号

提携販売

丸石製薬株式会社

大阪市鶴見区今津中2丁目4番2号

扶桑薬品工業株式会社

大阪市城東区森之宮二丁目3番11号

提携

アストラゼネカ社（英国）

AstraZeneca 