

適正使用ガイド

【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

外用局所麻酔剤

劇薬・処方箋医薬品

薬価基準収載

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

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること



目次

はじめに	1
効能・効果	2
用法・用量	3
適正な患者選択	6
1. 投与禁忌の患者	
2. 慎重に投与する必要がある患者	
3. その他に注意が必要な患者	
患者ならびにご家族に対する説明	11
適正な使用方法	12
副作用	14
1. 副作用一覧	
2. 重大な副作用とその対策	
過量投与	19
1. 症状及び処置	
2. 過量投与のリスク要因	



はじめに (適正使用に関するお願い)

エムラクリーム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80ヶ国以上で承認を取得しております。そのうち20ヶ国以上ではOTC薬としても承認されております。

本剤は、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。

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・効果が追加されました。

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。

本適正使用ガイドはエムラクリームを適正にご使用いただくため、患者の選択、使用方法、注意すべき副作用とその対策、過量投与などについて解説いたしました。

エムラクリームのご使用に際しては、本適正使用ガイド、最新の製品情報概要及び製品添付文書等をご参考いただき、適正使用をお願いいたします。



効能・効果

皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和

本邦において保険適応となるレーザー機種と疾患

	保険適応となるレーザー機種	保険適応となる疾患
色素レーザー照射療法	色素レーザー	単純性血管腫、莓状血管腫又は毛細血管拡張症
Qスイッチ付レーザー照射療法	Qスイッチ付ルビーレーザー ルビーレーザー	太田母斑、異所性蒙古斑、 外傷性色素沈着症、扁平母斑等
	Qスイッチ付アレキサンド ライトレーザー	太田母斑、異所性蒙古斑、 外傷性色素沈着症等

注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和

国内臨床試験実施例

- ・静脈穿刺
- ・動脈穿刺前の局所浸潤麻酔注射
- ・硬膜外穿刺前の局所浸潤麻酔注射
- ・トリガーポイント注射



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

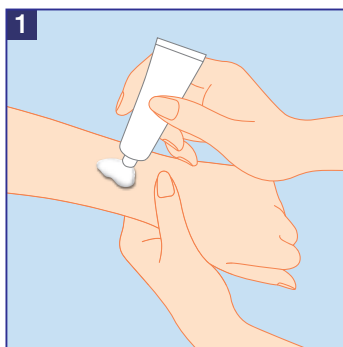
＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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。

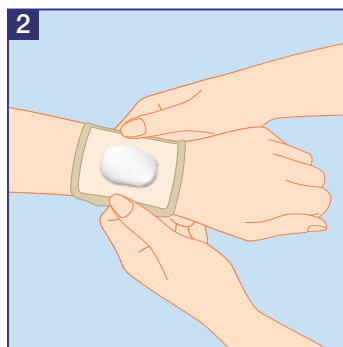


用法・用量

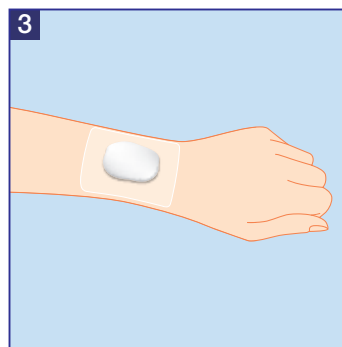
レーザー照射又は、注射針・静脈留置針穿刺の予定部位への 本剤投与方法



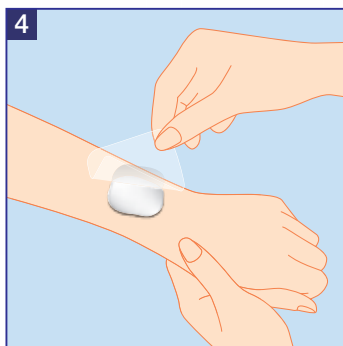
レーザー照射又は注射針・静脈留置針穿刺予定部位に本剤を10cm²あたり1gを目安に塗布する。



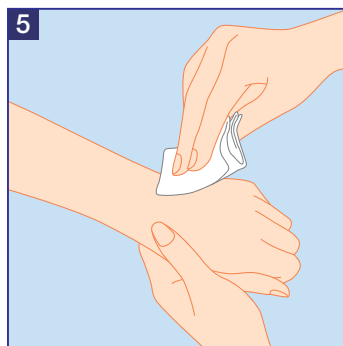
ポリエチレンフィルム又はフィルムドレッシング材[※]等で密封する。
注) 透明なフィルム等で、密封状態を保つもの。



そのまま規定時間密封状態を保つ。



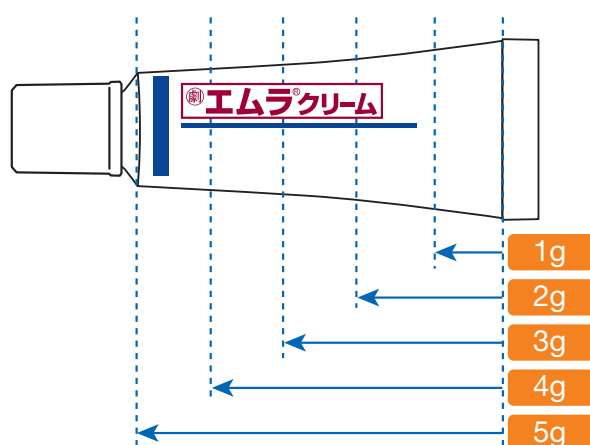
ポリエチレンフィルム又はフィルムドレッシング材等を除去する。



皮膚に残存した本剤を清潔なガーゼ等で除去し、直ちにレーザー照射又は注射針・静脈留置針穿刺を行う。
なお、注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和に用いた場合には、本剤を皮膚から除去した後、穿刺部位を消毒すること。

エムラクリームの塗布量と塗布面積の目安

チューブ1本には5g入っています。



10cm²あたり
1g
【実物大】

20cm²あたり
2g
【実物大】

30cm²あたり
3g
【実物大】

50cm²あたり
5g(1本)
【実物大】



適正な患者選択

1 投与禁忌の患者

(1) メトヘモグロビン血症のある患者

[プロピトカイン代謝物である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。]

- 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おります¹⁾ので、この患者には投与しないでください。

1) Michael D. Colema and Nicholas A. Coleman: Drug-Induced Methaemoglobinaemia. Drug Safety 1996; 14(6): 394-405

(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

- 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には、本剤の投与をしないでください。

2 慎重に投与する必要がある患者

(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。]

- 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 であると報告があります²⁾が、日本人でも酵素欠乏患者がいることが確認されています³⁾。この酵素欠乏患者では、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⁴⁾、慎重に投与してください。

2) DeGowin RL, Bennet Eppes R, Powell RD: The haemolytic effects of diphenylsulphone (DDS) in normal subjects and in those with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Bull World Health Organ 1996; 35: 165-179

3) Takeshi Kageoka, Kaoru Kanda et al.: Incidence and Characteristics of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD) Deficiency Variants in Hiroshima, Japan. 日本臨床病理学会中国四国支部会誌 1994; 9: 11-23

4) Beutler E, Baluda MC: Methemoglobin reduction-studies of the interaction between red cell populations and of the role of methylene blue. Blood 1963; 22: 323-333

(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。]

- 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、慎重に投与してください。

(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。]

- 国内臨床試験では、本剤の重篤な肝障害及び腎障害のある患者における使用経験はないため、安全性は確立されていません。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、慎重に投与してください。

3 その他に注意が必要な患者

(1) ポルフィリン症の患者

- 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ります。

(2) 小児等

- 低出生体重児に対する国内での使用経験がなく、安全性は確立していません。
 - 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)ではメトヘモグロビン血症が多く報告されています。→過量投与の19頁参照
- 国内第Ⅲ相臨床試験において小児顔面血管腫7例(3～12歳)の本剤除去直後(本剤密封塗布60分後)のリドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度を測定したところ、その最大値は10g塗布した12歳児で、各々79.54ng/mL、40.25ng/mLでした(図1)。



適正な患者選択

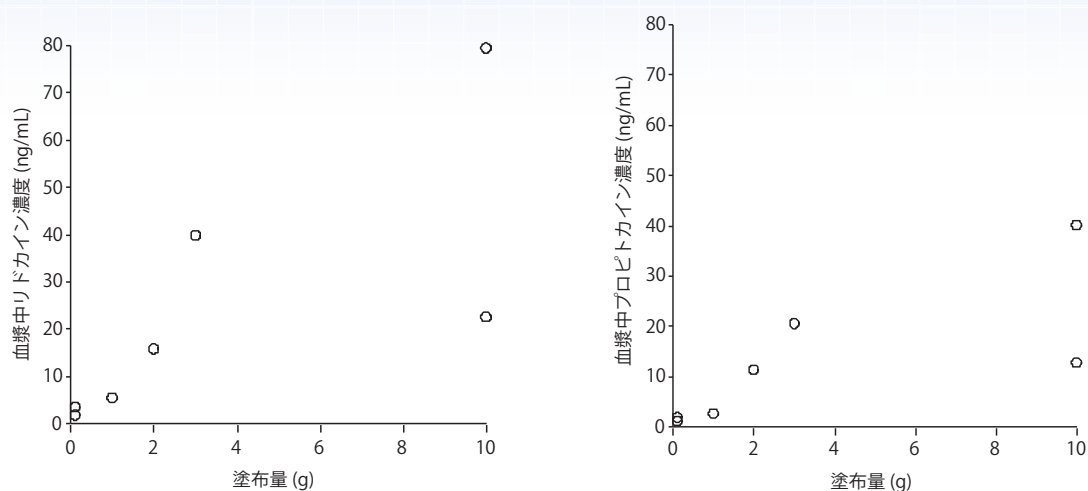


図1 血漿中薬物濃度と本剤塗布量との関係

日本人小児患者と健常成人の血漿中薬物濃度を比較すると、塗布時間は異なるものの全例が国内第Ⅲ相臨床試験の顔面塗布3群で確認された C_{max} の範囲内でした(表1)。

表1 日本人小児患者と日本人健常成人における血漿中薬物濃度の比較

試験の種類	対象	塗布部位	投与群	塗布量	塗布時間	平均値±SD (最小値～最大値) (ng/mL) ※1	
						リドカイン	プロポピトカイン
国内第Ⅲ相臨床試験	小児患者	顔面血管腫	n=7	3.7±4.4 g (0.1～10g)	60.1±4.0 分間 (52～65分間)	24.2±27.8 (1.9～79.5)	13.1±13.9 (1.2～40.3)
国内薬物動態試験	健常成人	顔面(頬)	顔面低用量群 (n=6)	2.5 g	2時間	42.3±27.5 (18.2～95.4)	26.7±16.0 (13.6～57.5)
		顔面(頬)	顔面中用量群 (n=6)	5g	2時間	62.3±15.9 (45.7～90.2)	35.1±8.9 (26.2～46.5)
		顔面(頬)	顔面高用量群 (n=6)	10g	2時間	98.9±21.8 (75.2～134.0)	60.1±8.4 (52.0～74.7)

※1: 国内第Ⅲ相臨床試験は治験薬除去後の濃度を示し、国内薬物動態試験は各群の C_{max} を示した

海外における小児及び成人のリドカイン及びプロピトカインの最高血漿中濃度を示しました(表2)。小児では成人よりも本剤の塗布量・塗布面積・塗布時間が少ないに関わらず、同程度、もしくは成人以上のリドカイン及びプロピトカイン濃度でしたが、国内・海外臨床試験の結果及び結果を基に推定される上昇の程度から、安全上大きな問題が生じる可能性は低いと考えます。

表2 小児及び成人における血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度(海外)

年齢	塗布条件	リドカイン 最高血漿中濃度	プロピトカイン 最高血漿中濃度
生後3ヶ月未満	1.0g/約10cm ² ・1時間	0.135 µg/mL	0.107 µg/mL
3ヶ月～12ヶ月	2.0g/約16cm ² ・4時間	0.155 µg/mL	0.131 µg/mL
2歳～3歳	10.0g/約100cm ² ・2時間	0.315 µg/mL	0.215 µg/mL
6歳～8歳	10.0-16.0g/約100-160cm ² ・2時間	0.299 µg/mL	0.110 µg/mL
成人	60g/400cm ² ・3時間	0.12 µg/mL	0.07 µg/mL

社内資料

国内第Ⅲ相臨床試験における0歳児6例における血中メトヘモグロビン濃度の測定値を示しました(測定機器:パルスオキシメーター、測定時間:治験薬塗布前より塗布開始13時間後まで)(表3)。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く、センサー装着等による影響が考えられ、本剤の安全性に問題はありませんでした。

表3 血中メトヘモグロビン濃度の平均値及びその95%信頼区間

症例番号	診断名	性別	年齢 (ヶ月)	血中メトヘモグロビン濃度		
				平均値 (%)	平均値の95%信頼区間(%)	
					下限値	上限値
01	異所性蒙古斑	女性	6	0.74	0.73	0.74
02	莓状血管腫	女性	1	2.39	2.37	2.41
03	莓状血管腫	女性	1	2.36	2.34	2.39
04	扁平母斑	女性	9	1.04	1.03	1.05
05	莓状血管腫	女性	3	1.14	1.13	1.16
06	莓状血管腫	女性	2	1.77	1.75	1.79



適正な患者選択

(3) 妊婦、産婦、授乳婦等

- 妊娠中の投与に関する安全性は確立していません。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してください。
- 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させてください。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ます⁵⁾。

5) Zeisler JA et al.: Drug Intelligence and Clinical Pharmacy 1986; 20(9): 691-693



患者ならびにご家族に対する説明

本剤を患者自身またはその家族の方が使用する場合には、投与前に本剤の効果、発現する可能性のある副作用とその予防・対処方法等について十分に説明をしてから使用させてください。説明に際しては、以下の資材等をご活用ください。





適正な使用方法

1 損傷皮膚には使用しないこと。

- 国内臨床試験では、損傷皮膚における使用経験がないため、安全性は確立していませんので、損傷皮膚には使用しないでください。

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ます。これら病変による表皮損傷は本剤の吸収を増大させ、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。

正常皮膚と比較したアトピー性皮膚炎、乾癬患者におけるリドカイン及びプロピトカインの最高血漿中濃度を示しました⁶⁾ (表4)。

6) Juhlin L, Hägglund G, Evers H: Absorption of lidocaine and prilocaine after application of a eutectic mixture of local anesthetics (EMLA(R)) on normal and diseased skin. Acta Dermato-Venereologica 1989; 69: 18-22

表4 適用皮膚の状態の変化におけるリドカイン及びプロピトカインの最高血漿中濃度

適用皮膚の状態	塗布条件	リドカイン 最高血漿中濃度	プロピトカイン 最高血漿中濃度
アトピー性皮膚炎	4-6g/25cm ² ・60分間	0.13～0.45 μg/mL	0.05～0.19 μg/mL
湿疹患者	4-6g/25cm ² ・60分間	0.02 μg/mL	<0.01 μg/mL
乾癬患者	4-6g/25cm ² ・60分間	0.016～0.162 μg/mL	<0.01～0.063 μg/mL
正常皮膚	4-6g/25cm ² ・60分間	<0.01 μg/mL	<0.01 μg/mL

2 性器皮膚及び粘膜に使用しないこと。

- 国内臨床試験では、性器皮膚及び粘膜における使用経験がないため、安全性は確立していませんので、性器皮膚及び粘膜には使用しないでください。

3 眼に入らないように注意すること。

- 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ます。
- 眼に入ると刺激等が起こる可能性があります。眼の周囲への本剤の使用は控えることが望ましいですが、本剤を使用する場合は、眼に入らないように十分注意してください。

4 中耳に入らないように注意すること。

- 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、形態的及び機能的変化を示すことが報告されています^{7, 8)}。
 - 7) 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
 - 8) 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

5 シミ、シワ、ニキビ跡、脱毛等に対する有効性・安全性については検討されていません。

- 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）に対する本剤の有効性及び安全性は検討されていません。

6 本剤は、表面麻酔薬のため局所浸潤麻酔注射の代わりとして用いるものではありません。



副作用

1 副作用一覧

● 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(臨床検査値異常を含む)が認められ、副作用発現件数は45件でした。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%)でした。上記臨床試験における副作用一覧を示します(表5)。

小児国内第Ⅲ相臨床試験において、安全性評価対象30例中副作用は認められませんでした。

市販直後調査実施期間(2012年5月～2012年11月)において、副作用は1例1件報告され、その内容は発疹でした。

表5 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

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 (20.0%)	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
合計発現例数	23例 (95.8%)	11例 (24.4%)	3例 (6.7%)	0例 (0.0%)	2例 (6.7%)	0例 (0.0%)	34例 (26.8%)	5例 (6.7%)

● 注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和

国内の第Ⅲ相臨床試験の4試験において、安全性評価対象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件でした。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%)でした。上記臨床試験における副作用一覧を示します(表6)。

表6 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
合計発現例数	9例 (21.4%)	0例 (0.0%)	0例 (0.0%)	5例 (23.8%)	5例 (21.7%)	19例 (17.4%)	0例 (0.0%)



副作用

2 重大な副作用とその対策

国内臨床試験では以下の重篤な副作用の発現は認められておりません。しかし、海外において以下の副作用が発現しております。投与中に異常が認められた場合には、投与を直ちに中止し、適切な処置を行ってください。

(1) ショック、アナフィラキシー症状(海外での自発報告のため頻度不明)

- 主な症状

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

- 処置

本剤の投与後に上記の症状があらわれた場合、投与を中止し、血圧測定、動脈血酸素分圧濃度測定を行いつつ、血管確保、心電図モニター装置、酸素投与、気道確保の準備を行ってください。

犬吠様咳そう、呼吸困難、喘鳴、チアノーゼなどの呼吸器症状がみられれば、0.1%アドレナリンの筋肉内注射(通常0.3~0.5mL、小児:0.01mL/kg、最大0.3mg)を行ってください。

筋肉注射後15分たっても改善しない場合、また途中で悪化する場合などは追加投与を考慮してください。

抗ヒスタミン薬、副腎皮質ステロイド薬、気管支拡張薬の投与を考慮してください。

(2) 意識障害、振戦、痙攣(海外での自発報告のため頻度不明)

- 主な症状

意識障害、振戦、痙攣

- 処置

呼吸を維持し、酸素を十分投与してください。

必要に応じて人工呼吸を行ってください。

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)を投与してください。

- リスク要因

過量投与

(3) メトヘモグロビン血症(海外での自発報告のため頻度不明)

● 主な症状

めまい、悪心、頭痛、呼吸困難、錯乱、痙攣、昏睡

● 処置

投与を中止し、経過観察してください。

重症の場合は、メチレンブルーの投与、酸素投与、交換輸血を行ってください。

● リスク要因

①過量投与

1984年11月1日から2014年3月31日までに海外で報告されたメトヘモグロビン血症79例のうち、27例が過量投与の症例です。

②小児

1984年11月1日から2014年3月31日までに海外で報告されたメトヘモグロビン血症79例のうち、適正使用量の範囲内で投与された症例は79例中20例でした。そのうち、15例が6歳以下における報告でした。また、適正使用の有無に関わらず、1歳未満では、27例(34.2%)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りました。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ます(表7)。

表7 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2014年3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	—	4	0.6g	6	15.1g	17	27 (34.2%)
生後2ヶ月以下	1g	4	0.6g	4	2.7g	13	21 (26.6%)
3ヶ月～1歳未満	2g	0	—	2	40.0g	4	6 (7.6%)
1歳～6歳	10g	11	2.9g	11	45.0g	3	25 (31.6%)
7歳～14歳	20g	1	10.0g	2	72.5g	1	4 (5.1%)
成人(15歳以上)	60g	4	28.8g	8	121.3g	7	19 (24.1%)
不明	—	0	—	0	—	4	4 (5.1%)
合計	—	20	—	27	—	32	79

社内資料

*: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



副作用

③併用薬

1984年11月1日から2014年3月31日までに海外で報告されたメトヘモグロビン血症79例のうち、11例が併用薬（ブピバカイン、ハロタン、プロピトカイン等）を使用していることが判明しております。そのうち、5例は本剤の投与量が適正使用量の範囲でした。そのため、他の麻酔薬との併用はメトヘモグロビン血症を発現するリスクがあると考えられます。



過量投与

1 症状および処置

(1) リドカインによる過量投与の症状

リドカインの血中濃度が $5\mu\text{g/mL}$ を上回ると痙攣など中毒症状があらわれ、 $15\mu\text{g/mL}$ になると致死的であることが知られています。

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。

(2) リドカインによる過量投与への処置

呼吸を維持し、酸素を十分投与してください。

必要に応じて人工呼吸を行ってください。

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）を投与してください。

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してください。心停止を来した場合には直ちに心マッサージを開始してください。

(3) プロピトカインによる過量投与の症状

プロピトカインの過量投与により、代謝物である α -トルイジンによるメトヘモグロビン血症やチアノーゼが発現します。

メトヘモグロビン血症：赤血球内ヘモグロビンは通常還元型(Fe^{2+})ですが、酸素と結合できない Fe^{3+} に酸化されたものをメトヘモグロビンといいます。正常でもヘモグロビンの2%はメトヘモグロビンの状態ですが、2%以上になった場合をメトヘモグロビン血症と呼んでいます。



過量投与

以下にメトヘモグロビン濃度とその症状を示します。

メトヘモグロビン濃度

15～20% チアノーゼがあらわれるが症状はないことが多い。

30%以上 頭痛、動悸、息切れ、頻脈、めまい、運動困難

50%以上 意識障害、呼吸促進・呼吸困難、心不全

60%以上 嗜眠、酩酊状態

メトヘモグロビンの測定法

動脈血ガス分析による PO_2 測定結果はメトヘモグロビン血症患者でも正常で、パルスオキシメーターによる酸素飽和度の測定値は不正確です。そのため、CO-オキシメーターによる測定が有用です。

(4) プロピトカインによる過量投与への処置

メトヘモグロビン濃度30%以下：入院のうえ経過観察

30%以上：酸素投与

50%以上：交換輸血

また、メトヘモグロビン濃度が30～40%を超したら、メチレンブルーを用い、適切な処置を行ってください。

2 過量投与のリスク要因

(1) 小児

海外において報告された過量投与27例のうち、14歳以下においては19例であるのに対して、成人では8例報告されています。

また、成人における過量投与症例の平均投与量と比較して、14歳以下における過量投与症例の平均投与量は少ない傾向が認められます(表8)。

表8 年齢区分別、過量投与症例数および平均投与量

年齢区分	症例数	平均投与量
1歳未満	6	15.1g
1歳～6歳	11	45.0g
7歳～14歳	2	72.5g
成人(15歳以上)	8	121.3g
合計	27	—

社内資料

(2) 適用皮膚の状態

皮膚防御機能が損傷することにより本剤の血中濃度が増加することが報告されていることから、リスク要因となることが考えられます。

海外において損傷皮膚に対し本剤を過量投与し、重篤な症状を発現した3例が報告されています。

症例1: 25歳男性、100gを4時間損傷皮膚に塗布し、メトヘモグロビン血症を引き起こした。

症例2: 4歳男性、湿疹及び炎症皮膚部位に30g塗布し、メトヘモグロビン血症を引き起こした。処置としてメチレンブルーを静注し、メトヘモグロビン値は正常に戻った。

症例3: 1歳7ヶ月男性、損傷皮膚に過量(投与量不明)に塗布し、メトヘモグロビン血症を引き起こした。

エムラクリーム[®]（「禁忌を含む使用上の注意」の改訂には十分ご留意ください）

日本標準商品分類番号 871219



商品名	和名	エムラ [®] クリーム	承認年月	2012年1月	承認番号	22400AMX00023000
	洋名	EMLA [®] CREAM	薬価収載	2012年4月	販売開始	2012年5月
一般名	和名	リドカイン・プロピトカイン	規制区分	劇薬、処方箋医薬品	※効能追加	2015年6月
	洋名	Lidocaine (JAN)・Propitocaine (JAN)	貯法	凍結を避け、室温で保存する	製造販売元	佐藤製薬株式会社
					使用期限	2年（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									
	<table><tr><th>成 分</th><th>販売名</th><th>エムラクリーム</th></tr><tr><td>成分・含量(1g中)</td><td>日局　リドカイン プロピトカイン</td><td>25mg 25mg</td></tr><tr><td>添加物</td><td colspan="2">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</td></tr></table>	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 プロピトカイン	25mg 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	
	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 プロピトカイン	25mg 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										

※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。 <table><tr><th>年齢(月齢)</th><th>体重</th><th>最大塗布量</th><th>最大塗布時間</th></tr><tr><td>0～2ヶ月</td><td></td><td>1g</td><td>60分</td></tr><tr><td rowspan="2">3～11ヶ月</td><td>5kg以下</td><td>1g</td><td>60分</td></tr><tr><td>5kg超</td><td>2g</td><td>60分</td></tr><tr><td rowspan="3">1～14歳</td><td>5kg以下</td><td>1g</td><td>60分</td></tr><tr><td>5kg超10kg以下</td><td>2g</td><td>120分</td></tr><tr><td>10kg超</td><td>10g</td><td>120分</td></tr></table>				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
	年齢(月齢)	体重	最大塗布量	最大塗布時間																									
	0～2ヶ月		1g	60分																									
	3～11ヶ月	5kg以下	1g	60分																									
		5kg超	2g	60分																									
	1～14歳	5kg以下	1g	60分																									
		5kg超10kg以下	2g	120分																									
		10kg超	10g	120分																									
	＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1. 本剤を60分間(最大120分間)。ただし、0～11ヶ月、又は1～14歳で体重5kg以下の場合は最大60分間)ODTにより塗布後、本剤を除去し、直ちにレーザー照射又は注射針・静脈留置針穿刺を行う。 2. 小児等における本剤の塗布量は、体重、患部の大きさを考慮し、必要最小限にとどめること。また、塗布時間を遵守すること(「小児等への投与」、「臨床成績」の項参照)。																												

- 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）
 - 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。〕
 - 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。〕
 - 重篤な肝障害又は重篤な腎障害のある患者〔中毒症状が発現しやすくなる。〕

2.相互作用

リドカインは、主として肝代謝酵素CYP1A2及びCYP3A4で代謝される。

併用注意（併用に注意すること）

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

使用上の注意

3.副作用

※○皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和

成人:

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

小児:

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

※○注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和

成人:

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

重大な副作用

(1) ショック、アナフィラキシー症状（頻度不明^{※1)}）
ショック、アナフィラキシー症状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^{※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^{※1)}）
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。

※その他の副作用

	10%以上	0.1～10%	頻度不明 ^{注2)}
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	潮紅、蒼白、 <u>硬結、そう痒症</u>	小水疱、発疹、蕁麻疹、 接触性皮膚炎、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2) 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

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

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

※5.小児等への投与

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

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

6.過量投与

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

徴候、症状：

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

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

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

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

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

7.適用上の注意

使用部位

(1) 損傷皮膚には使用しないこと。

(2) 性器皮膚及び粘膜に使用しないこと。（国内における使用経験がない。）

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

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

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

8.その他の注意

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

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

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

※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

エムラクリーム：5g×5（アルミチューブ）

※2015年6月作成（第3版、効能・効果、用法・用量追加等）