

# 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<sup>注)</sup>

薬価基準収載

# エムラ<sup>®</sup>クリーム

EMLA<sup>®</sup> CREAM リドカイン・プロピトカイン  
配合クリーム

外用局所麻酔剤 劇薬・処方箋医薬品<sup>注)</sup>

薬価基準収載

# エムラ<sup>®</sup>パッチ

EMLA<sup>®</sup> PATCH リドカイン・プロピトカイン  
配合貼付剤



## 目次

はじめに	1
効能・効果	2
用法・用量	3
適正な患者選択	8
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	13
適正な使用方法	14
副作用	16
1. 副作用一覧	
2. 重大な副作用とその対策	
過量投与	24
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、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す。

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ヶ国以上で承認を取得しています (2015年3月現在)。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し、開発に着手しました。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。

エムラパッチは、エムラクリームの剤形追加製剤であり、リドカイン及びプロピトカイン共融混合物の乳剤をセルロースシートに湿潤させた貼付剤として開発され、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ヶ国以上で承認されています (2016年1月現在)。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年に「皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和」「注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」を効能・効果として承認されました。

本適正使用ガイドはエムラクリーム及びエムラパッチ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。

エムラクリーム及びエムラパッチのご使用に関しては、本適正使用ガイド、最新の製品情報概要、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用となるレーザー機種と疾患

	保険適用となるレーザー機種	保険適用となる疾患
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
	Qスイッチ付ヤグレーザー	太田母斑、異所性蒙古斑、 外傷性色素沈着症

### 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

### 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10cm<sup>2</sup>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10cm<sup>2</sup>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

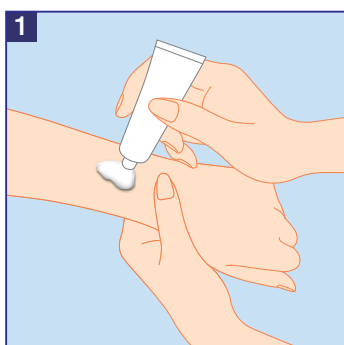
#### ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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。

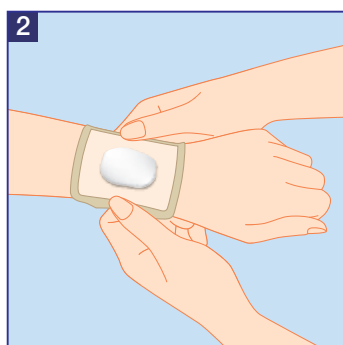


## 用法・用量

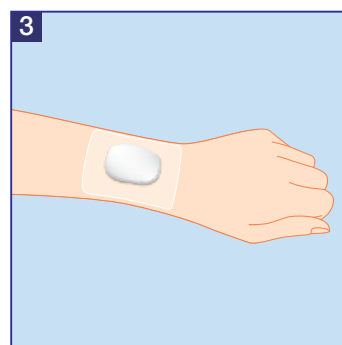
### レーザー照射又は、注射針・静脈留置針穿刺の予定部位への エムラクリーム投与方法



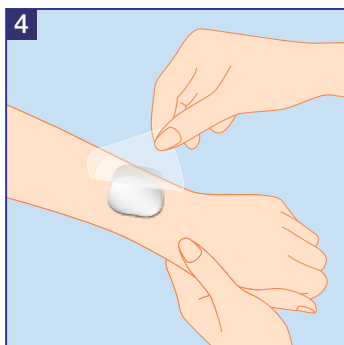
1  
レーザー照射又は注射針・静脈留置針穿刺予定部位に本剤を10cm<sup>2</sup>あたり1gを目安に塗布する。



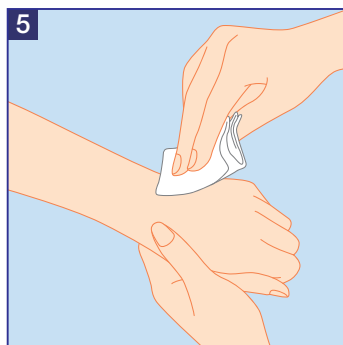
2  
ポリエチレンフィルム又はフィルムドレッシング材<sup>※</sup>等で密封する。  
注)透明なフィルム等で、密封状態を保つもの。



3  
そのまま規定時間密封状態を保つ。



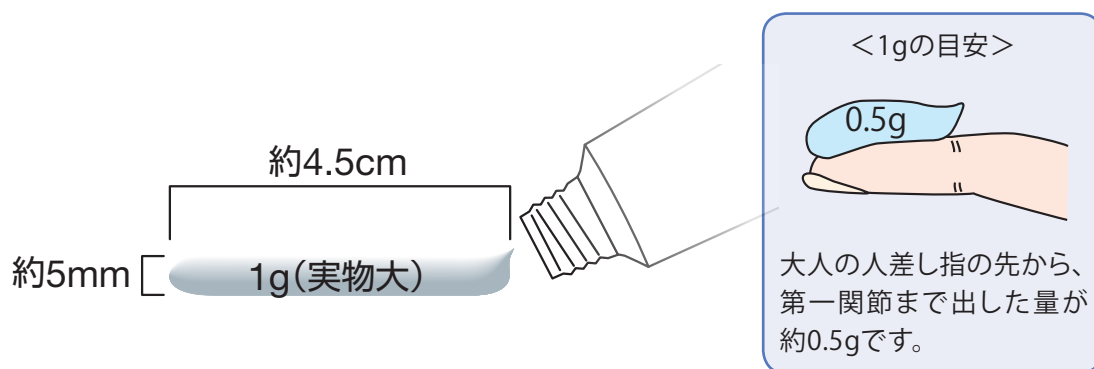
4  
ポリエチレンフィルム又はフィルムドレッシング材等を除去する。



5  
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

<1gの目安>チューブから約4.5cm出した量が1gの目安です。



10cm<sup>2</sup>あたり  
1g  
【実物大】

20cm<sup>2</sup>あたり  
2g  
【実物大】

30cm<sup>2</sup>あたり  
3g  
【実物大】

50cm<sup>2</sup>あたり  
5g(1本)  
【実物大】



## 用法・用量

### エムラパッチ

＜成人＞ 通常、成人には、レーザー照射予定部位又は注射針・静脈留置針穿刺予定部位に60分間貼付する。なお、1回あたりの貼付枚数は10枚までとし、貼付時間は120分を超えないこと。

＜小児＞ 通常、小児等には、レーザー照射予定部位又は注射針・静脈留置針穿刺予定部位に60分間貼付する。なお、1回あたりの貼付枚数は10枚までとし、貼付枚数及び貼付時間は下表を超えないこと。

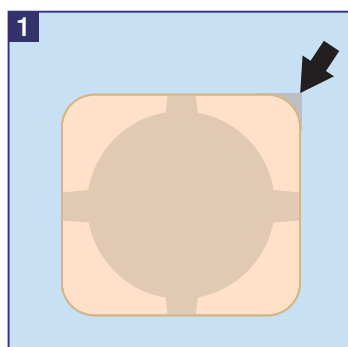
年齢(月齢)	体重	最大貼付枚数	最大貼付時間
0～2ヶ月		1枚	60分
3～11ヶ月	5kg以下	1枚	60分
	5kg超	2枚	60分
1～14歳	5kg以下	1枚	60分
	5kg超10kg以下	2枚	120分
	10kg超	10枚	120分

#### ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

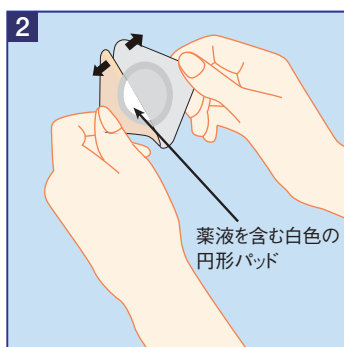
1. 本剤を60分間(最大120分間。ただし、0～11ヶ月、又は1～14歳で体重5kg以下の場合は最大60分間)貼付後、本剤を除去し、直ちにレーザー照射又は注射針・静脈留置針穿刺を行う。
2. 小児等における本剤の貼付枚数は、体重、患部の大きさを考慮し、必要最小限にとどめること。また、貼付時間を遵守すること。



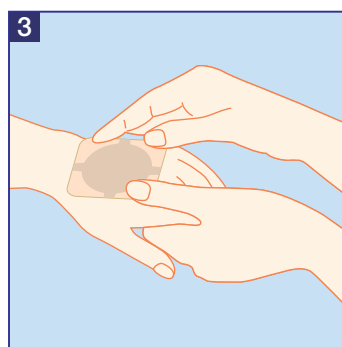
## レーザー照射又は、注射針・静脈留置針穿刺の予定部位への エムラパッチ使用方法



1 矢印のアルミフィルムの部分から剥がしてください。



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



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

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



## 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<sup>1)</sup>ので、この患者には投与しないでください。

1) Coleman MD, Coleman NA: 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<sup>2)</sup>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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>、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) Kageoka T, Kanda K 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おりません。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おりません。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24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

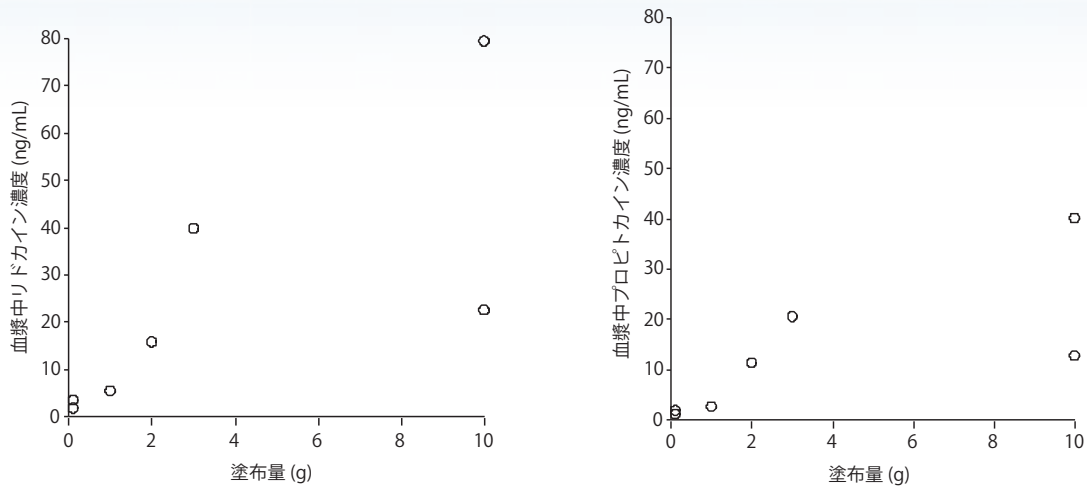


図1 血漿中薬物濃度と本剤塗布量との関係

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<sub>max</sub>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) <sup>※1</sup>	
						リドカイン	プロピトカイン
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<sub>max</sub>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も関わらず、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 <sup>2</sup> ・1時間	0.135 µg/mL	0.107 µg/mL
3ヶ月～12ヶ月	2.0g/約16cm <sup>2</sup> ・4時間	0.155 µg/mL	0.131 µg/mL
2歳～3歳	10.0g/約100cm <sup>2</sup> ・2時間	0.315 µg/mL	0.215 µg/mL
6歳～8歳	10.0-16.0g/約100-160cm <sup>2</sup> ・2時間	0.299 µg/mL	0.110 µg/mL
成人	60g/400cm <sup>2</sup> ・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<sup>5)</sup>。

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

本剤を患者自身又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3種類の資材を作成しております。患者様に合わせてご活用ください。

### エムラクリーム

エムラクリームをご使用の患者さんへ



＜はじめに＞  
この冊子はエムラクリームを安全に使用していただき、適切な麻酔効果を得るために必要な情報をまとめたものです。エムラクリームを使用する前によくお読みいただき、書かれていることが理解できない、不安に感じたことがある場合は医師または薬剤師にご相談ください。

エムラクリームをご使用の透析患者さんへ



＜はじめに＞  
この冊子はエムラクリームを安全に使用していただき、適切な麻酔効果を得るために必要な情報をまとめたものです。エムラクリームを使用する前によくお読みいただき、書かれていることが理解できない、不安に感じたことがある場合は医師または薬剤師にご相談ください。

### エムラパッチ

エムラパッチをご使用の患者さんへ



はじめに  
この冊子はエムラパッチを安全に使用していただき、適切な麻酔効果を得るために必要な情報をまとめたものです。エムラパッチを使用する前によくお読みいただき、書かれていることが理解できなかったり、不安に感じる点がある場合は医師または薬剤師にご相談ください。



## 適正な使用方法

### エムラクリーム・エムラパッチ共通 .....

#### 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<sup>6)</sup>(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 <sup>2</sup> ・60分間	0.13~0.45 µg/mL	0.05~0.19 µg/mL
湿疹患者	4-6g/25cm <sup>2</sup> ・60分間	0.02 µg/mL	<0.01 µg/mL
乾癬患者	4-6g/25cm <sup>2</sup> ・60分間	0.016~0.162 µg/mL	<0.01~0.063 µg/mL
正常皮膚	4-6g/25cm <sup>2</sup> ・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%リドカイン/プロピトカイン配合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 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。

#### **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、穿刺部位を消毒してください。**

#### **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。**

### エムラクリームのみ .....

#### **1 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<sup>7,8)</sup>。

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

### エムラパッチのみ .....

#### **1 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。**

#### **2 以下の療法を行うときは、前もって本剤を除去すること。**

(1) 電氣的除細動 (DC細動除去、AED除細動等)

(2) MRI (核磁気共鳴画像法)

- 本剤の支持体と同様にアルミニウムが含有されている製剤において、貼付部位に火傷を起こしたとの報告があります。

(3) ジアテルミー (高周波療法)

- 本剤の支持体と同様にアルミニウムが含有されている製剤において、製剤の温度が上昇したとの報告があります。



## 副作用

### 1 副作用一覧

#### エムラクリーム

##### ● 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和

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件1例(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(表5)。

表5 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和に対する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%)	
<皮膚および皮下組織障害>								
紅斑		1件1例 (2.2%)					1件1例 (0.8%)	
<一般・全身障害および投与部位の状態>								
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%)

## エムラクリーム

### ● 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、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対する国内臨床試験における副作用一覧

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
<皮膚および皮下組織障害>							
そう痒症					1件1例 (4.3%)	1件1例 (0.9%)	
<一般・全身障害および投与部位の状態>							
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

### エムラクリーム

#### ● 市販直後調査の結果

国内上市直後の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件1例報告され、その内容は発疹でした。また、針穿刺及び小児への適応拡大時における市販直後調査実施期間（2015年6月～2015年12月）において、副作用は18件13例報告され、その内容は重篤な副作用としてメトヘモグロビン血症が2件2例の他、非重篤の副作用として、接触皮膚炎及び紅斑が各4件4例、そう痒症3件3例、湿疹、発疹、適用部位刺激感、適用部位乾燥及び腫脹が各1件1例でした（表7）。

表7 エムラクリーム市販直後調査における副作用一覧

実施期間	2012/5～2012/11		2015/6～2015/12	
	皮膚レーザー照射療法承認時		針穿刺及び小児への適応拡大時	
副作用名	重篤	非重篤	重篤	非重篤
副作用発現症例数		1	2	11
副作用発現件数		1	2	16
<血液およびリンパ系障害>				
メトヘモグロビン血症			2	
<皮膚および皮下組織障害>				
発疹		1		1
接触皮膚炎				4
紅斑				4
そう痒症				3
湿疹				1
<一般・全身障害および投与部位の状態>				
適用部位刺激感				1
適用部位乾燥				1
腫脹				1

## エムラパッチ

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

一方、エムラクリーム群は、32例中18例(56.3%)に副作用が認められ、副作用発現件数は18件でした。副作用は、適用部位蒼白13件13例(40.6%)、適用部位紅斑5件5例(15.6%)でした(承認時)。上記試験における副作用一覧を示します(表8)。

表8 国内生物学的同等性試験における副作用一覧

副作用名	エムラパッチ	エムラクリーム
症例数	32例	32例
<一般・全身障害および投与部位の状態>		
適用部位紅斑	2件2例 (6.3%)	5件5例 (15.6%)
適用部位蒼白	10件10例 (31.3%)	13件13例 (40.6%)
<皮膚および皮下組織障害>		
紅斑	12件12例 (37.5%)	
合計発現件数	24件	18件
合計発現例数	21例 (65.6%)	18例 (56.3%)

## 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、国内市販後の自発報告及び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（海外において認められた副作用のため頻度不明）

##### ● 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（海外において認められた副作用のため頻度不明）

##### ● 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(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)

- 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2017年5月31日までに国内及び海外で報告されたメトヘモグロビン血症99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2017年5月31日までに国内及び海外で報告されたメトヘモグロビン血症99例において、適正使用量の範囲内で投与された症例は23例でした。そのうち、16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、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りました(表9)。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9 メトヘモグロビン血症の年齢区分別発現例数

(対象期間:1984年11月1日から2017年5月31日)

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

\*:アメリカで承認されている最大塗布用量

\*\* :各年齢層におけるメトヘモグロビン血症発現例数の割合

社内資料



## 副作用

### ③併用薬

1984年11月1日から2017年5月31日までに国内及び海外で報告されたメトヘモグロビン血症99例のうち、14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。

- 国内におけるメトヘモグロビン血症の発現状況

2012年の発売開始から3例の重篤なメトヘモグロビン血症が報告されています。いずれも小児であり、過量投与の症例でした(表10)。

表10 国内自発報告で報告されたメトヘモグロビン血症の症例概要

(対象期間:2012年1月18日から2019年11月30日)

症例1	性別・年齢・体重	使用理由	1回使用量	併用薬
	女性・13ヶ月・8.7kg	異所性蒙古斑	6g	亜酸化窒素、酸素、セボフルラン、フェンタニル、レミフェンタニル塩酸塩
経過・処置		本剤塗布開始	レーザー照射予定部位に本剤を塗布して、ラップで密封した。	
		塗布3時間25分後	モニターを装着し、全身麻酔をかけたところ、血中酸素飽和度(SpO <sub>2</sub> )が90%前後と低値であった。クリームを除去したところ、塗布した部位全体に赤い発疹を認めた。	
		塗布3時間40分後 (本剤除去15分後)	レーザー治療の中止を決定。血圧・体温・肺音・胸部レントゲン写真に異常は認められなかった。血液ガス濃度の結果、メトヘモグロビン濃度が18%であり、メトヘモグロビン血症と診断した。	
		塗布6時間40分後 (本剤除去3時間15分後)	メトヘモグロビン濃度は14.1%に低下し、経過観察。	
		塗布翌日	メトヘモグロビン濃度は0.7%に低下。その他の身体所見にも異常はなく、退院した。	
症例2	性別・年齢・体重	使用理由	1回使用量	併用薬
	男性・7ヶ月・7.9kg	単純性血管腫	6g	アセトアミノフェン、亜酸化窒素、酸素、セボフルラン、フェンタニル、レミフェンタニル塩酸塩
経過・処置		本剤塗布開始	レーザー照射予定部位に本剤を塗布して、ラップで密封した。	
		塗布2時間5分後	モニターを装着し、全身麻酔をかけたところ、血中酸素飽和度(SpO <sub>2</sub> )が90%台前半と低値であった。レーザー治療を予定通り行い、麻酔を終了して覚醒したが、SpO <sub>2</sub> は低値のままだった。	
		塗布4時間～ 7時間30分後	胸部レントゲン写真に異常は認められなかった。呼吸回数:30～40回/分、脈拍:180～190回/分、体温:38.3℃と上昇を認めたため解熱剤を投与した。酸素を投与してもSpO <sub>2</sub> が90%前後と変わりなかった。心エコー検査を実施したが、心臓の機能は正常であった。血液ガス濃度を検査した結果、メトヘモグロビン濃度が14.2%と異常高値であったため、メトヘモグロビン血症と診断し、経過観察した。	
		塗布翌日	再検査の結果、メトヘモグロビン濃度は0.8%であった。その他の身体所見にも異常は見られなかったため、退院した。	



症例3	性別・年齢・体重	使用理由	1回使用量	併用薬
	女性・1ヵ月・4.58kg	乳児血管腫 (いちご状血管腫)	2g	なし
経過・処置	本剤塗布開始	レーザー照射予定部位に本剤を2g塗布して、ODTを行った。		
	塗布1時間55分後	本剤を拭き取り、口唇チアノーゼを認めた。レーザー数発照射するも啼泣するが、全身チアノーゼを認めたため、途中でレーザーを中止。本剤をさらに拭き取った。		
	塗布2時間05分後 (本剤除去10分後)	全身チアノーゼが著明になり、酸素マスク2Lで開始するもSpO <sub>2</sub> : 83%であった。5Lに増量し救急室へ搬送した。		
	塗布2時間16分後～ 4時間15分後	全身硬直を認め、抗痙攣薬ミダゾラム、ホスフェニトインナトリウムを投与した。動脈血ガス (pH: 7.422、pCO <sub>2</sub> : 28.6mmHg、pO <sub>2</sub> : 56.0mmHg、Hct: 28.0%、HCO <sub>3</sub> : 18.2mmol/L、BE: 5.3mmol/L、tHb: 9.6g/dL、SaO <sub>2</sub> : 89.3%、メトヘモグロビン濃度: 45.5%) であり、メトヘモグロビン血症と診断した。		
	塗布9時間55分後 (本剤除去8時間後)	メチレンブルー投与し、投与後酸素分圧が改善した (pO <sub>2</sub> : 92mmHg) 投与15分後にメトヘモグロビン濃度: 20%台、1時間後にはメトヘモグロビン濃度: 7%となった。		
	塗布5日後	退院した。		



## 過量投与

### 1 症状及び処置

#### (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 $\mu$ g/mLを上回ると痙攣など中毒症状があらわれ、15 $\mu$ 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o-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<sup>2+</sup>)ですが、酸素と結合できないFe<sup>3+</sup>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。

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<sub>2</sub>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

国内自発報告又は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11)。

表11 年齢区分別、過量投与症例数及び平均投与量

年齢区分	症例数	平均投与量
1歳未満	6	15.9g
1歳～6歳	11	37.4g
7歳～14歳	2	72.5g
成人(15歳以上)	8	121.3g
不明	0	—
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。

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

資料請求先

佐藤製薬株式会社 医薬事業部

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 