

再審査報告書

令和2年11月20日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① エムラクリーム ② エムラパッチ																																																		
有 効 成 分 名	リドカイン・プロピトカイン																																																		
申 請 者 名	佐藤製薬株式会社																																																		
承 認 の 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																																																		
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<p>① エムラクリーム</p> <p><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。</p> <p><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。</p> <table border="1"> <thead> <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> </thead> <tbody> <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> </tbody> </table> <p>② エムラパッチ</p> <p><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。</p> <p><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。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢(月齢)</th> <th>体重</th> <th>最大貼付枚数</th> <th>最大貼付時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0~2ヶ月</td> <td></td> <td>1枚</td> <td>60分</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">3~11ヶ月</td> <td>5kg以下</td> <td>1枚</td> <td>60分</td> </tr> <tr> <td>5kg超</td> <td>2枚</td> <td>60分</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">1~14歳</td> <td>5kg以下</td> <td>1枚</td> <td>60分</td> </tr> <tr> <td>5kg超10kg以下</td> <td>2枚</td> <td>120分</td> </tr> <tr> <td>10kg超</td> <td>10枚</td> <td>120分</td> </tr> </tbody> </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
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																																																
承 認 年 月 日	①-1. 平成24年1月18日 ①-2. 平成27年6月26日：効能・効果の追加(注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和)、用法・用量の追加(小児) 平成29年3月23日：剤形追加 ②																																																		
再 審 査 期 間	①-1. 8年 ①-2. ①-1.の残余期間(平成27年6月26日~令和2年1月17日) ② ①-1.の残余期間(平成29年3月23日~令和2年1月17日)																																																		

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。*
備考	*平成 27 年 6 月 26 日の承認事項一部変更承認時に承認条件として付された。

提出された資料から、本品目について、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。）と判断した（別紙参照）。

また、承認条件については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

エムラクリーム及びエムラパッチ（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表1に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。

また、表2に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・メトヘモグロビン血症 ・ショック・アナフィラキシー ・意識障害・振戦・痙攣 	<ul style="list-style-type: none"> ・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） ・発がん性 	<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・日常診療下における小児等における有効性の検討 		

表2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・使用成績調査（成人における皮膚レーザー照射療法） ・特定使用成績調査（小児） 	<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査（小児） 	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 ・患者向け資材（患者指導箋）の作成、配布依頼

2. 製造販売後調査等の概要

表3に示す使用成績調査及び表4に示す特定使用成績調査が実施された。なお、使用成績調査及び特定使用成績調査は、エムラクリームを使用した症例のみを対象として実施されている。

表3 使用成績調査の概要

エムラクリーム使用成績調査*	
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
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**における安全性及び有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	エムラクリームの効能・効果である皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和に対し使用する患者
実施期間	平成25年8月～平成28年8月
目標症例数	3,000例
観察期間	エムラクリーム使用日から1週間
実施施設数	284施設
収集症例数	3,244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
備考	*：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。 **：臨床試験に組み入れられていない疾患の定義：蕁状血管腫、異所性蒙古斑、外傷性色素沈着症

表4 特定使用成績調査の概要

エムラクリーム特定使用成績調査	
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

安全性検討事項	メトヘモグロビン血症 ^{*1} 、ショック・アナフィラキシー症状 ^{*2} 、意識障害・振戦・痙攣 ^{*3} 、中枢神経抑制作用（傾眠、痙攣、錯感覚等） ^{*4} 、心機能抑制作用（チアノーゼ、心停止、低酸素症等） ^{*5}
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
調査方法	中央登録方式
対象患者	以下の効能・効果を使用目的として、エムラクリームを初めて使用する0歳～14歳の患者 効能・効果：1. 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和 2. 注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和
実施期間	平成28年1月～平成30年12月
目標症例数	300例（安全性解析対象として）
観察期間	エムラクリーム使用日から1週間
実施施設数	30施設
収集症例数	376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
備考	<p>※1：MedDRA PT メトヘモグロビン血症</p> <p>※2：MedDRA SMQ アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態に含まれるPT</p> <p>※3：MedDRA HLT 意識障害 NEC、MedDRA HLT 振戦（先天性振戦を除く）、MedDRA HLT 発作およびてんかん発作 NEC、MedDRA HLT 全身性強直性間代性発作に含まれるPT</p> <p>※4：MedDRA PT 不安、運動失調、昏睡、痙攣発作、協調運動異常、意識レベルの低下、発育遅延、浮動性めまい、全身性強直性間代性発作、感覚鈍麻、口の感覚鈍麻、意識消失、縮腫、神経系障害、錯感覚、口の錯感覚、末梢性虚血、傾眠、てんかん重積状態、失神、舌障害、刺激無反応、あくび</p> <p>※5：MedDRA PT 不整脈、心停止、心肺停止、チアノーゼ、呼吸困難、高血圧、低酸素症、酸素飽和度低下</p> <p>SMQ：標準検索式、HLT：高位用語、PT：基本語</p>

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表5及び表6に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表5 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布の概要

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布	
目的	本剤の安全性の包括的な情報、副作用の早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供するため。
安全性検討事項	<ul style="list-style-type: none"> 重要な特定されたリスク：メトヘモグロビン血症、ショック・アナフィラキシー、意識障害、振戦、痙攣 重要な潜在的リスク：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）
具体的な方法	納入時に医薬情報担当者（以下、「MR」）が提供、説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	エムラクリーム販売開始時（医薬品リスク管理計画策定以前）から実施、継続中
備考	

表6 患者向け資材（患者指導箋）の作成、配布依頼の概要

患者向け資材（患者指導箋）の作成、配布依頼	
目的	患者が適切かつ安全に使用するための情報を提供する。
安全性検討事項	<ul style="list-style-type: none"> 重要な特定されたリスク：メトヘモグロビン血症、ショック・アナフィラキシー、意識障害、振戦、痙攣 重要な潜在的リスク：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）
具体的な方法	本剤使用時に医師が患者に提供し、説明をするように、医師へMRが資材の活用を依頼する。
実施期間	エムラクリーム販売開始時（医薬品リスク管理計画策定以前）から実施、継続中

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 使用成績調査

4.1.1 副作用発現状況

本調査における副作用発現割合は 1.3% (40/3,125 例) であり、承認時までの臨床試験の副作用発現割合 36.1% (30/83 例) と比較して高くはなかった。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。一方、承認時までの臨床試験で発現割合が高かった副作用は、適応部位紅斑 29 例 (34.9%)、適応部位蒼白 8 例 (9.6%) であり、本調査の副作用の種類は承認時までの試験と同様であった。

4.1.2 重点調査事項

投与部位局所における有害事象：有害事象発現割合は 2.3% (74/3,244 例、80 件) で、有害事象の内訳は、紅斑 46 件、蒼白 15 件等であった。いずれの有害事象も非重篤であった。また、エムラクリームとの関連性が否定できない副作用は 44 件で、その内訳は、紅斑 19 件、蒼白 15 件等であった。

メトヘモグロビン血症及び中毒症状：メトヘモグロビン血症、あるいは中毒症状に該当する事象は認められなかった。

臨床試験に組み入れられていない疾患における安全性：臨床試験に組み入れられた疾患（太田母斑、扁平母斑、単純性血管腫、毛細血管拡張症）の症例は 1,152 例、臨床試験に組み入れられていない疾患の症例は 262 例であった（複数の診断名の症例を除く）。臨床試験に組み入れられた疾患症例及び組み入れられていない疾患症例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症例で認められた副作用は、蒼白 2 例及び紅斑 1 例であり、臨床試験に組み入れられていない疾患症例におけるエムラクリームの安全性に特段の問題は認められなかった。

4.2 特定使用成績調査

安全性検討事項

本調査における副作用発現割合は 0.5% (2/376 例) で、発現した副作用は接触皮膚炎及び適用部位疼痛各 1 例（いずれも非重篤）であり、本調査において、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに設定した副作用はいずれも認められなかった。

4.3 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は、エムラクリームで 5 例 7 件（エムラパッチではなし）、予測できない重篤な副作用は、エムラクリームで 2 例 3 件（エムラパッチではなし）、予測できない非重篤な副作用は、エムラクリームで 85 例 91 件、エムラパッチで 2 例 2 件であった。なお、再審査期間中に、感染症症

例の情報の収集はなかった。

再審査期間中に収集した、再審査申請時の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、主な副作用（基本語で総数3件以上）を表7に示す。色素沈着障害及び皮膚びらんについては、集積数も多く、本剤との因果関係が否定できない症例も集積していることから、「使用上の注意」の「その他の副作用」の項に追記して注意喚起する必要があると考える（再審査申請後の令和2年9月に対応済み）。その他の副作用については、情報が不十分であり、本剤投与との因果関係も不明であること等から、「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表7 エムラクリームにおける「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	87	94	2	3	85	91
一般・全身障害および投与部位の状態	13	13	0	0	13	13
腫脹	3	3	0	0	3	3
滲出液	3	3	0	0	3	3
皮膚および皮下組織障害	63	65	2	3	61	62
色素沈着障害	27	27	0	0	27	27
皮膚びらん	12	12	1	1	11	11
皮膚潰瘍	4	4	1	1	3	3
皮膚軟化	7	7	0	0	7	7
皮膚剥脱	5	5	1	1	4	4

MedDRA/J version (22.1)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査

本調査における有効性は、担当医師による Verbal Rating Scale（以下、「VRS」）評価と、任意で実施した患者本人による Visual Analogue Scale（以下、「VAS」）評価で検討した。VRS 評価及び VAS 評価の指標を表8に示す。

表8 VRS 評価及び VAS 評価の指標

項目	指標
VRS 評価	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。
VAS 評価	レーザー照射中の最大の痛みを100mmの線分（一方の端を「痛くない(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。

本調査のVRS評価による有効率は84.4% (2,507/2,971例)であった。患者背景等が異なるため、厳密な比較は困難であるが、承認時までの国内第Ⅲ相試験でのVRS評価における有効率は89.3% (25/28例)であり、本調査と国内第Ⅲ相試験の成績は同程度であった。一方、患者本人によるVAS評価は1,537例で得られ、VAS値の平均値は28.2mmであった。

また、臨床試験に組み入れられた疾患症例と臨床試験に組み入れられていない疾患症例の VRS 評価による有効率は、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) であり、臨床試験に組み入れられていない疾患症例におけるエムラクリームの有効性に特段の問題は認められなかった。

5.2 特定使用成績調査

本調査における有効性は、担当医師による VRS 評価と、任意で実施した患者本人による VRS 評価で検討した。VRS 評価の指標を表 9 に示す。

表 9 VRS 評価の指標

項目	指標
担当医師による VRS 評価	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。
患者本人による VRS 評価	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。

医師による VRS 評価による有効率は 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。承認時までの小児を対象とした「レーザー照射」の症例における有効率は 70.8% (17/24 例)、成人を対象とした「針穿刺」の症例の 4 試験の有効率は、95.2%～100%であった。患者背景等が異なるため、厳密な比較は困難であるが、「レーザー照射」の症例では本調査の有効率は承認時までの臨床試験と比較して低くはなかった。一方、「針穿刺」の症例では本調査の有効率は承認時までの臨床試験と比較して若干低かったものの、患者背景の相違（本調査は小児対象、臨床試験は成人対象）が影響しているものと考えられた。

一方、患者本人（6 歳以上）による VRS 評価結果が得られた症例は 24 例で、「痛くない」又は「少し痛い」を有効とした時の有効率は 79.2% (19/24 例) であり、医師による VRS 評価とほぼ一致していた。

以上、本調査におけるエムラクリームの有効性に特段の問題はないと考えられた。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国措置報告は 3 件、研究報告は 1 件であった。それらの概要を表 10 に示すが、情報入手時点で添付文書改訂等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 10 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 欧州連合における添付文書の記載内容の統一に関する情報（平成 26 年 10 月） ② 米国におけるメトヘモグロビン血症の警告に関する情報（2 件）
------	--

研究報告	① 予定帝王切開術患者の局所麻酔・硬膜外麻酔時痛に対するエムラクリームの効果を前向き無作為化二重盲検比較試験で検討した研究報告（平成30年6月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の医薬品リスク管理計画に策定された安全性検討事項及び有効性に関する検討事項について、追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上