
リドカイン／プロピトカイン エムラクリーム

C T D

第 1 部（モジュール 1）：
（申請書等行政情報及び添付文書
に関する情報）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

佐藤製薬株式会社

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 エムラクリームの特長

エムラクリーム（以下、本剤又は5%SKA-01 クリーム）は、Astra 社（現 AstraZeneca 社）により開発され、1984 年に EMLA cream としてスウェーデンでの承認以降、世界 80 箇国以上で承認を取得し、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。本邦では佐藤製薬株式会社が AstraZeneca 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・効果として承認を取得し、同年 5 月より販売を開始した。

本剤は、有効成分として 1 g 中に局所麻酔薬であるリドカインとプロピトカインを 25 mg ずつ含有するクリーム剤である。本剤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、それぞれを等量混合すると、室温で液体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、本剤の特徴として図 1.5.1-1 に示すように皮膚から吸収された有効成分（リドカイン及びプロピトカイン）が速やかに油滴中から水中へ補われ、短時間に多くの有効成分が皮膚から吸収されることにより、有用な局所麻酔効果が得られる¹⁾。

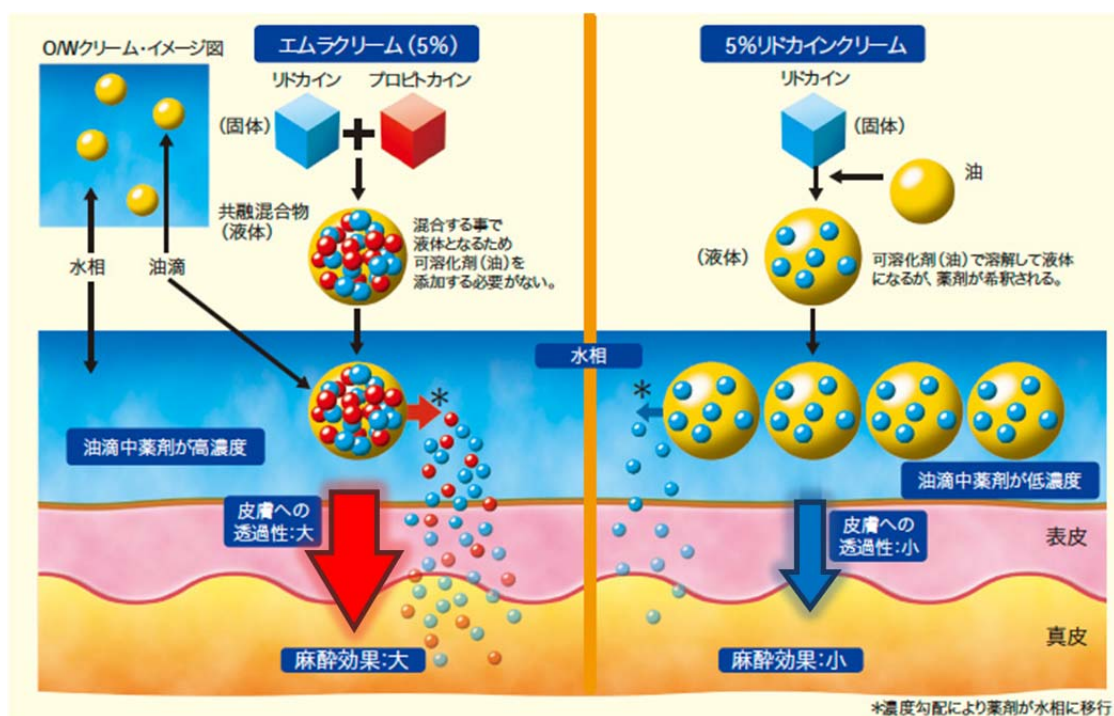


図 1.5.1-1 エムラクリームの作用機序

1.5.2 本剤の医療上の必要性

麻酔は全身麻酔と局所麻酔に大きく分けられる。全身麻酔は十分な麻酔効果が得られ、広範囲の治療が可能であるが、全身麻酔中はモニタリングが必要であり、体への負担も大きく、小児においては学習障害のリスクも懸念されている²⁾。局所麻酔剤には注射剤と外用剤があり、局所麻酔注射剤は効果発現までが早いですが、注射針穿刺時に疼痛を伴い、また広範囲の麻酔には不向きである。一方、外用局所麻酔剤は操作が簡便であり、皮膚を侵襲しないため施術時に疼痛を伴わず、粘膜等においては吸収が良好であり、十分な麻酔効果を示すが、正常皮膚においては吸収が悪く、臨床上十分な効果を発現させるまでには至らなかった。しかしながら、特に本剤は共融混合物（リドカイン及びプロピトカイン）の使用により正常皮膚への吸収も高く、有用な局所麻酔効果が得られる。また、本剤はクリーム剤であることから皮膚表面の形状に合わせて塗布することができ、広い範囲にも容易に広げて使用可能である。海外では長い使用実績があり、針穿刺時及び皮膚表面外科的処置等の外用局所麻酔剤として広く用いられている。

本邦においても、上記のような本剤の特長を以って、患者や医療現場に貢献すべく開発を行い、2012年1月、成人において「皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和」の効能・効果を承認取得した。しかし、皮膚レーザー照射療法は、医療現場においては小児の血管腫及び母斑に対しても多く実施されており、疼痛管理及び安全なレーザー照射の遂行のために、小児患者の体動を抑える身体抑制、全身麻酔又はこれらの行為を避けるために治療時期の延期といった様々な工夫が行われている^{3)、4)、5)}。このような状況から、小児患者の疼痛緩和、身体的な負担軽減及び全身麻酔の影響回避、また、保護者も含めた精神的な負担軽減、さらには医療従事者による安全な医療行為の遂行のために、本剤のような薬剤の必要性は高く、医療現場から「皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和」の小児適応の追加の要望もあり、開発意義は大きいと考え、小児適応の開発に至った。

なお、2012年1月の初回承認時において本剤の審査報告書に記載されているように、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）での審査結果より小児について以下の見解も得ている。

審査報告書（平成23年10月29日）3頁〔審査結果〕

「提出された資料から、本剤の皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。しかしながら、母状血管腫、単純性血管腫等に対する皮膚レーザー照射療法は小児に多く実施されており、本邦において本剤の小児に対する適切な用法・用量及び安全性に関する情報を早期に収集し、得られた情報を適切に臨床現場に提供する必要があると考える。」

また、患者や医療現場での必要性が高く、本剤が大きく貢献できる効能として「注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」がある。本剤が有する簡便で確実な効果が期待できる外用局所麻酔剤の特長が医療現場に生かされる効能として開発に至った。注射針・静脈留置針穿刺の主な具体例一覧を表 1.5.2-1 に示す。

表 1.5.2-1 注射針・静脈留置針穿刺の主な具体例一覧

血管穿刺	薬剤注射
	採血
	カテーテル留置
	透析時のシャント穿刺
血管外穿刺	薬剤注射
	予防接種
	局所浸潤麻酔注射
	トリガーポイント注射

表 1.5.2-1 に示すように、治療や検査に伴う各種注射針・静脈留置針穿刺については、血管、皮内、皮下、筋肉内等、穿刺部位は多岐にわたり、それぞれ薬剤注射の他にも、採血やカテーテル留置及び透析時のシャント穿刺等の血管穿刺、予防接種や局所浸潤麻酔注射及びトリガーポイント注射等の血管外穿刺が主な具体例として挙げられる。いずれの場合でも、その穿刺に伴う疼痛は、患者や健康人、また成人や小児を問わず、疼痛は避けられないことから、これらに対する疼痛緩和の必要性は高い。また、注射針・静脈留置針穿刺に対する精神的ストレスが持続していると血管迷走神経反射が誘発されやすいことから⁶⁾、患者の疼痛が少なく、体動の影響の少ない状態で施行することが、より安全でスムーズな医療行為の遂行には必要である。このように、患者の QOL 向上のため、また医療従事者による安全な医療行為の遂行のためにも本剤を医療現場に供する意義は大きい。小児においても、海外では欧米の各種ガイドラインで注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和を中心に本剤の使用が推奨されている^{7)、8)、9)、10)、11)}。また本邦においても、小児患者の疼痛緩和に関するアンケート調査結果にもあるように、小児の注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和に対する薬剤の必要性は高く¹²⁾、さらに 2013 年には「NICU に入院している新生児の痛みの軽減を目指したケア」に関する声明が関連学会より発表され、本邦においても小児の疼痛管理への意識が高まっている^{13)、14)}。以上より、成人及び小児において「注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」の効能追加は意義が大きく、本剤の貢献度は高いと考える。

これら各種針穿刺に対する疼痛緩和に本剤が貢献するため、「注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」の効能追加を目的として、成人患者（静脈穿刺予定患者、硬膜外ブロック予定患者、動脈穿刺予定患者、トリガーポイント注射予定患者）を対象に 4 試験を立案し、「注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」の効能追加の開発に至った。

なお、今回、検証的試験の対象として、医療現場において最も汎用され、痛みを伴う手技と考えられる静脈穿刺を選択した。それ以外、本剤が広く注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和へ貢献するために有効性及び安全性の確認ができる手技として、治療や検査時の各種皮内・皮下注射や筋肉内注射、鎮痛時の各種神経ブロックや動脈カテーテル留置前の局所浸潤麻酔注射、健康人

での予防接種等も含め検討を行った。結果、手技が安定していることが主観的な疼痛評価のためには重要であること、また患者を対象とする手技の中で、使用される針が太く、硬膜外穿刺前に行われる局所浸潤麻酔注射及び動脈穿刺である手術時動脈麻酔前に行われる局所浸潤麻酔注射、また汎用されている筋肉内注射の手技であるトリガーポイント注射を対象として選択した。

1.5.3 開発の経緯

本項では臨床における開発計画及び申請内容について示し、次いで試験成績を示した。なお本申請に伴う品質及び非臨床に関する新たな試験は実施していない。

1.5.3.1 本邦における開発計画及び申請内容

1.5.3.1.1 小児適応における開発計画

小児適応の開発計画については、2012年1月18日の初回承認後、小児血管腫、母斑患者を対象とした一般臨床試験を立案し、医薬品対面助言（相談区分：[REDACTED] 相談、受付日・番号：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日・[REDACTED]）を20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日に実施した。機構から以下の助言を得た。

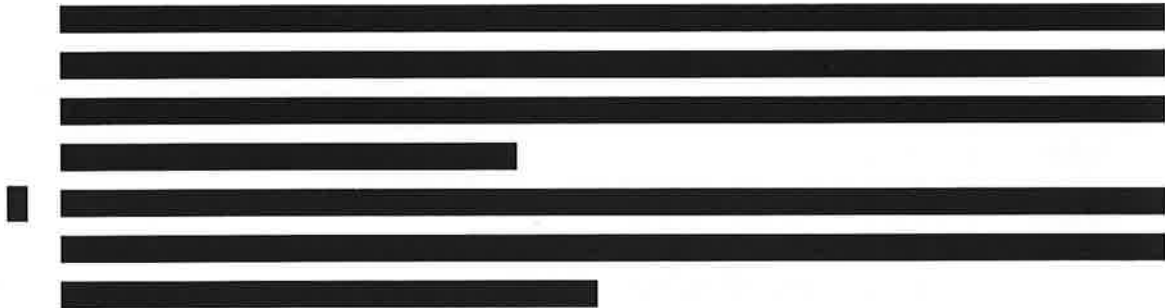
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

機構の助言を踏まえ、その内容を小児血管腫、母斑患者を対象とした一般臨床試験（実施計画書番号：SKA-01-06）に反映し、実施することとした。

1.5.3.1.2 「注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」の効能追加に関する開発計画

「注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」の効能追加の開発計画については、成人患者（静脈穿刺予定患者、硬膜外ブロック予定患者、動脈穿刺予定患者、トリガーポイント注射予定患者）を対象に4試験を立案し、小児適応追加と併せた開発計画として医薬品対面助言（相談区分：[REDACTED] 相談、受付日・番号：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日・[REDACTED]）を20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日に実施した。機構からの助言を踏まえ、さらに医薬品対面助言（相談区分：[REDACTED] 相談、受付日・番号：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日・[REDACTED]）を20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日に実施した。機構から以下の助言を得た。

[REDACTED]
[REDACTED]



機構との対面助言を踏まえ、検証的試験の対象を静脈穿刺とした。また、助言の内容を検証的試験（実施計画書番号：SKA-01-07）及び一般臨床試験（実施計画書番号：SKA-01-08、SKA-01-09、SKA-01-10）に反映した。

1.5.3.1.3 申請内容

本申請では、2012年1月18日に承認取得済みである「皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和」の効能・効果に対する用法・用量において、小児血管腫、母斑患者を対象とした試験成績（SKA-01-06試験）により小児の適応追加を行う。

また、上記の小児の適応追加に加え、成人患者（静脈穿刺予定患者、硬膜外ブロック予定患者、動脈穿刺予定患者、トリガーポイント注射予定患者）を対象とした試験成績（SKA-01-07試験、SKA-01-08試験、SKA-01-09試験、SKA-01-10試験）により「注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」の効能を追加するものである。さらに本申請では、小児における「注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」の適応追加についても、1.5.3.1.2記載の対面助言の1を踏まえ、評価資料（SKA-01-06～10試験）から日本人小児における安全性と日本人成人における注射針・静脈留置針穿刺時の有効性と安全性を示し、外国人小児対象の海外臨床試験（参考資料）も含めた試験成績に基づき、申請を行うものである。本申請の概要を表1.5.3-1に示す。

表 1.5.3-1 本申請の概要

項目	内容			
販売名	エムラクリーム			
申請区分	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品			
有効成分	リドカイン、プロピトカイン			
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	<u><成人></u> 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 cm ² 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。 <u><小児></u> 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 cm ² 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。			
	<u>年齢 (月齢)</u>	<u>体重</u>	<u>最大塗布量</u>	<u>最大塗布時間</u>
	<u>0～2ヶ月</u>		<u>1 g</u>	<u>60分</u>
	<u>3～11ヶ月</u>	<u>5 kg以下</u>	<u>1 g</u>	<u>60分</u>
		<u>5 kg超</u>	<u>2 g</u>	<u>60分</u>
	<u>1～14歳</u>	<u>5 kg以下</u>	<u>1 g</u>	<u>60分</u>
		<u>5 kg超10 kg以下</u>	<u>2 g</u>	<u>120分</u>
		<u>10 kg超</u>	<u>10 g</u>	<u>120分</u>

____: 変更箇所

1.5.3.2 試験成績

1.5.3.2.1 小児適応における試験成績

1.5.3.2.1.1 小児血管腫、母斑患者を対象とした一般臨床試験（SKA-01-06 試験）

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患者 30 例（0 歳児：6 例、1～14 歳児：24 例）を対象に、5%SKA-01 クリームの有効性及び安全性を単施設オープン試験で検討した。

主要評価項目である医師評価による 1～14 歳児のレーザー照射部位の局所麻酔効果（VRS）では、有効率は 70.8%であった。成人患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（SKA-01-05 試験）において、レーザー治療終了後又はレーザー治療中止後の VRS による有効率が 75.0%と報告されており、本試験での有効性は SKA-01-05 試験とほぼ同程度の成績であると考えられた。

0 歳児 6 例（0～2 箇月齢：3 例、3～11 箇月齢：3 例）において、血中メトヘモグロビン濃度を 5%SKA-01 クリーム塗布開始 13 時間後まで測定した結果、測定値に不安定な時間帯はあったが、問題となる高値を示すことはなく、また臨床的に問題となる症状も認められず、安全性に問題はなかった。

顔面血管腫の患者 7 例（年齢：3～12 歳、塗布量：0.1～10 g）において、薬物血中濃度を測定した結果、外国臨床試験の結果と同様に、血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度の和の最大値は 119.8 ng/mL であった。海外における薬物血中濃度を測定した臨床試験の結果と同様に、毒性発現濃度である 5000 ng/mL に比べて低いものであった。

また、本試験において副作用は認められなかった。

以上の結果から、レーザー治療を受ける小児患者（0～14 歳）において、5%SKA-01 クリームは高い局所麻酔効果を示し、安全性に問題がないことが確認された。

1.5.3.2.2 「注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」の効能追加における試験成績

1.5.3.2.2.1 静脈穿刺予定患者を対象とした比較臨床試験（SKA-01-07 試験）

静脈穿刺予定患者 86 例を対象に、5%SKA-01 クリームの有効性及び安全性を多施設共同ランダム化二重盲検並行群間比較試験で検討した。

主要評価項目である静脈穿刺時の局所麻酔効果（VAS 値）では、プラセボ群の 39.6 ± 22.94 mm に対して、5%SKA-01 群では 18.8 ± 17.86 mm であり、5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意に高い局所麻酔効果を示した。副次評価項目である静脈穿刺時の局所麻酔効果（VRS）では、プラセボ群の有効率が 61.4%（27/44 例）であったのに対し、5%SKA-01 群では 95.2%（40/42 例）で、5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意に高い局所麻酔効果を示した。

副作用は、5%SKA-01 群での 9 件 9 例（発現率：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、いずれも治験薬塗布部位に発現した事象であり、本剤の有効成分の薬理作用に起因するものであると考えられた。

以上の結果から、5%SKA-01 クリームは、静脈穿刺時の疼痛に対して SKA-01 プラセボクリームに比して有意に高い局所麻酔効果を示した。また、5%SKA-01 クリームの安全性に問題がないことが確認された。

1.5.3.2.2.2 硬膜外ブロック予定患者を対象とした一般臨床試験（SKA-01-08 試験）

腰部硬膜外ブロック予定患者 23 例を対象に、5%SKA-01 クリームの有効性及び安全性を多施設共同オープン試験で検討した。

主要評価項目である局所浸潤麻酔注射時の局所麻酔効果（VRS）では、有効率は 95.7%であった。副次評価項目である硬膜外穿刺時の局所麻酔効果（VRS）では、有効率は 87.0%であった。本試験における VRS での成績は、静脈穿刺時の疼痛に対する 5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果をプラセボと比較検討した二重盲検並行群間比較試験（SKA-01-07 試験）の成績と同様に高い有効率であり、硬膜外穿刺前に行われる局所浸潤麻酔注射時及び硬膜外穿刺時の疼痛に対する 5%SKA-01 クリームの高い局所麻酔効果が認められた。

また、本試験において副作用は認められなかった。

以上の結果から、5%SKA-01 クリームは、硬膜外ブロック施行患者での硬膜外穿刺前の局所浸潤麻酔注射時の疼痛に対して高い局所麻酔効果を示した。また、5%SKA-01 クリームの安全性に問題がないことが確認された。

1.5.3.2.2.3 動脈穿刺予定患者を対象とした一般臨床試験（SKA-01-09 試験）

動脈穿刺予定患者 22 例を対象に、5%SKA-01 クリームの有効性及び安全性を多施設共同オープン試験で検討した。

主要評価項目である局所浸潤麻酔注射時の局所麻酔効果（VRS）では、有効率は 95.2%であった。副次評価項目である動脈穿刺時の局所麻酔効果（VRS）では、有効率は 100.0%であった。本試験における VRS での成績は、静脈穿刺時の疼痛に対する 5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果をプラセボと比較検討した二重盲検並行群間比較試験（SKA-01-07 試験）の成績と同様に高い有効率であり、動脈穿刺前に行われる局所浸潤麻酔注射時及び動脈穿刺時の疼痛に対する 5%SKA-01 クリームの高い局所麻酔効果が認められた。

副作用は 6 件 5 例で、発現率は 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、いずれも治験薬塗布部位に発現した事象であった。うち、「適用部位蒼白」及び「適用部位紅斑」については、本剤の有効成分の薬理作用に起因するものと考えられた。

以上の結果から、5%SKA-01 クリームは、動脈穿刺施行患者での動脈穿刺前の局所浸潤麻酔注射時の疼痛に対して高い局所麻酔効果を示した。また、5%SKA-01 クリームの安全性に問題がないことが確認された。

1.5.3.2.2.4 トリガーポイント注射予定患者を対象とした一般臨床試験（SKA-01-10 試験）

トリガーポイント注射予定患者 23 例を対象に、5%SKA-01 クリームの有効性及び安全性を多施設共同オープン試験で検討した。

主要評価項目であるトリガーポイント注射時の局所麻酔効果（VRS）では、有効率は 100.0%であった。本試験における VRS での成績は、静脈穿刺時の疼痛に対する 5%SKA-01 クリームの局所麻酔効果をプラセボと比較検討した二重盲検並行群間比較試験（SKA-01-07 試験）の成績と同様に高い有効率であり、トリガーポイント注射時の疼痛に対する 5%SKA-01 クリームの高い局所麻

酔効果が認められた。

副作用は6件5例で、発現率は21.7%であった。「適用部位紅斑」が3件3例（発現率：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、いずれも治験薬塗布部位に発現した事象であった。うち、「適用部位蒼白」及び「適用部位紅斑」については、本剤の有効成分の薬理作用に起因するものであると考えられた。

以上の結果から、5%SKA-01 クリームは、トリガーポイント注射時の疼痛に対して高い局所麻酔効果を示した。また、5%SKA-01 クリームの安全性に問題がないことが確認された。

1.5.4 参考文献

- 1) Brodin A, Nyqvist-Mayer A, Wadsten T, et al. Phase diagram and aqueous solubility of the lidocaine-prilocaine binary system. J Pharm Sci. 1984; 73(4): 481-484.
- 2) Wilder RT, Flick RP, Sprung J, et al. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. Anesthesiology. 2009; 110(4): 796-804.
- 3) 紺田貴子, 佐々木一, 清水隆弘. Q スイッチルビーレーザーによる太田母斑の治療. 皮膚. 2000; 42(4): 452-459.
- 4) 林洋司. 特集／皮膚レーザーの上手な使い方 色素レーザーの上手な使い方. 形成外科. 2009; 52(3): 273-281.
- 5) 占部和敬. 母斑のレーザー治療. 日本小児皮膚科学会雑誌. 2007; 26(2): 115-119.
- 6) 水野樹. 局所麻酔の偶発症とその対処法. 小外科手術のための局所麻酔. 花岡一雄. 克誠堂出版. 2014; 119-140.
- 7) National Association of Neonatal Nurses. Newborn pain assessment and management guideline for practice. 2012.
- 8) The Royal Australasian College of Physicians. Guideline statement: management of procedure-related pain in neonates. 2005.
- 9) Pain Study Group of the Italian Society of Neonatology. Guidelines for procedural pain in the newborn. 2009.
- 10) Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Good practice in postoperative and procedural pain management. 2012.
- 11) HELP in KIDS Guideline Panel. Clinical practice guideline for pain management during childhood immunizations. 2010.
- 12) 大杉夕子, 山口悦子, 西村真一郎. 小児がん患者における疼痛緩和に関するアンケート結果. 日本小児科学会雑誌. 2012; 116(4): 719-727.
- 13) 「新生児の痛みの軽減を目指したケア」ガイドライン作成委員会. 「NICUに入院している新生児の痛みの軽減を目指したケア」に関する声明. 2013.
- 14) 横尾京子, 田村正徳. NICUに入院している新生児の痛みの軽減を目指したケア：ガイドライン作成に向けて. 日本未熟児新生児学会雑誌. 2014; 26(2): 30-34.

1.5.5 開発の経緯図

表 1.5.5-1 海外における開発の経緯図

製剤開発	製造法検討	
	規格/試験方法	
	安定性試験(原薬)	
	安定性試験(製剤)	
前臨床試験	単回投与毒性試験(4試験)	
	反復投与毒性試験(1試験)	
	遺伝毒性試験(5試験)	
	局所刺激性試験(4試験)	
	薬効薬理試験(2試験)	
	ADME皮内分布試験(1試験)	
臨床試験	皮膚刺激性試験(0試験)	
	用法用量試験	
	健常成人(7試験)	
	小児伝染性軟属腫(1試験)	
	薬物動態試験	
	新生児(4試験)	
	乳児(3試験)	
	幼児(1試験)	
	比較臨床試験	
	成人静脈・動静脈穿刺(2試験)	
	成人硬膜外穿刺(1試験)	
	小児静脈穿刺(7試験)	
	小児ワクチン(3試験)	
	小児レーザー(3試験)	

表 1.5.5-2 本邦申請のために新たに実施した試験 開発の経緯図

ライセンス契約			
承認（適応：皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和）			
製剤開発	規格/試験方法の妥当性の検討		
	安定性試験		
前臨床試験	単回投与毒性		ミニブタ単回投与毒性/ トキシコキネティクス試験
	遺伝毒性試験		プロピトカインの 染色体異常試験
	不純物の毒性試験	非げっ歯類の 反復投与毒性試験	
		In vitro 遺伝毒性試験	
		局所刺激性試験	
	ADME	塩基/塩酸塩の吸収の 類似性検討試験（ラット）	
塩基/塩酸塩の吸収の 類似性検討試験（非げっ歯）			
臨床試験	皮膚レーザー照射 療法時の疼痛緩和	成人	皮膚安全性試験
			薬物動態試験
			用法・用量設定試験
			比較臨床試験
		小児	一般臨床試験
	注射針・ 静脈留置針穿刺時 の疼痛緩和	成人	比較臨床試験 （静脈穿刺）
			一般臨床試験 （硬膜外ブロック）
			一般臨床試験 （動脈穿刺）
			一般臨床試験 （トリガーポイント注射）

リドカイン／プロピトカイン エムラクリーム

C T D

第 1 部（モジュール 1）：
（申請書等行政情報及び添付文書
に関する情報）

1.6 外国における使用状況等
に関する資料

佐藤製薬株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における製造販売承認状況

本剤は外用局所麻酔剤として、1984年に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 80 箇国以上で承認を取得している。世界各国における承認状況を表 1.6.1-1 に示した（2015 年 3 月 18 日現在）。

表 1.6.1-1 世界各国における承認状況（2015 年 3 月 18 日現在）

No.	国名	承認日	No.	国名	承認日	No.	国名	承認日
1	スウェーデン	1984/11/1	31	イタリア	1993/2/13	61	エルサルバドル	1998/8/1
2	フィリピン	1984/12/1	32	バーレーン	1994/2/13	62	ブルガリア	1998/10/26
3	スイス	1985/6/24	33	韓国	1994/3/12	63	ヨルダン	1998/11/11
4	フィンランド	1985/10/23	34	ペルー	1995/3/27	64	中国	1998/12/17
5	デンマーク	1985/11/29	35	クウェート	1995/9/1	65	マルタ	1999/3/9
6	英国	1986/1/28	36	キュラソー	1995/9/12	66	ロシア	1999/4/22
7	ニュージーランド	1986/9/6	37	ポーランド	1995/10/19	67	カタール	1999/5/10
8	アイスランド	1986/9/29	38	スロベニア	1995/12/19	68	スロバキア	1999/5/20
9	香港	1986/11/20	39	モロッコ	1996/3/4	69	ウルグアイ	1999/5/31
10	タイ	1987/3/17	40	オーストリア	1996/6/19	70	インドネシア	1999/12/31
11	オランダ	1987/6/17	41	ポルトガル	1996/9/27	71	ラトビア	2000/9/6
12	ベルギー	1987/11/3	42	ベトナム	1996/10/29	72	ハイチ	2000/11/17
13	ノルウェー	1987/11/9	43	アラブ首長国連邦	1996/12/16	73	スリランカ	2001/2/19
14	アイルランド	1988/1/25	44	セルビア	1996/12/27	74	エジプト	2002/6/4
15	ルクセンブルグ	1988/3/31	45	リトアニア	1997/1/3	75	アルバ	2003/06/11
16	ギリシャ	1989/10/30	46	ルーマニア	1997/3/10	76	コンゴ	2003/6/12
17	イスラエル	1989/11/1	47	スペイン	1997/3/19	77	ガボン	2003/6/27
18	ブラジル	1989/11/13	48	レバノン	1997/4/2	78	コートジボワール	2004/3/3
19	マレーシア	1989/12/29	49	トリニダード・トバゴ	1997/5/3	79	セネガル	2004/3/8
20	コロンビア	1990/3/16	50	モーリシャス	1997/5/5	80	ウクライナ	2006/6/14
21	フランス	1990/7/20	51	ジャマイカ	1997/5/13	81	ベラルーシ	2007/3/30
22	キプロス	1990/8/6	52	トルコ	1997/6/25	82	アゼルバイジャン	2008/8/18
23	カナダ	1990/12/7	53	オマーン	1997/9/16	83	グルジア	2010/5/17
24	シンガポール	1991/7/1	54	チェコ共和国	1997/10/22	84	カザフスタン	2011/2/16
25	オーストラリア	1991/8/13	55	エストニア	1997/12/12	85	アルメニア	2011/6/15
26	アルゼンチン	1991/9/4	56	アルジェリア	1998/1/14	86	日本	2012/1/18
27	台湾	1992/8/14	57	パラグアイ	1998/1/30	87	イラク	2012/4/16
28	南アフリカ	1992/11/24	58	メキシコ	1998/3/11	88	シリア	2012/9/2
29	ドイツ	1992/12/23	59	エクアドル	1998/3/28			
30	米国	1992/12/30	60	チュニジア	1998/3/31			

また、世界各国における一般用医薬品としての承認状況を表 1.6.1-2 に示した（2014 年 12 月 2 日現在）。

表 1.6.1-2 世界各国における一般用医薬品としての承認状況（2014 年 12 月 2 日現在）

No.	国名	承認年	No.	国名	承認年	No.	国名	承認年
1	ニュージーランド	1986	8	ドイツ	1992	15	フィンランド	2003
2	香港	1986	9	オーストラリア	1993	16	チェコ共和国	2003
3	デンマーク	1988	10	スウェーデン	1997	17	ウクライナ	2006
4	イスラエル	1989	11	ヨルダン	1998	18	ロシア	2008
5	カナダ	1990	12	カタール	1998	19	ベラルーシ	2008
6	シンガポール	1991	13	エルサルバドル	1999	20	アゼルバイジャン	2008
7	南アフリカ	1992	14	英国	2002	21	グルジア	2010

1.6.2 代表的な添付文書（原文と和訳）

米国で承認されている添付文書の和訳及び原文を添付する。

1.6.2.1 米国添付文書（2012 年改訂）和訳

米国添付文書（2012 年改訂）和訳を添付する。

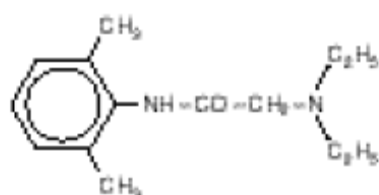
EMLA[®] クリーム

（リドカイン 2.5%、プロピトカイン 2.5%）

性状

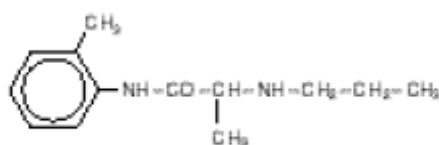
EMLA クリーム（リドカイン 2.5%およびプロピトカイン 2.5%）は、その油相を重量比 1 : 1 のリドカインおよびプロピトカインの共融混合物とする乳剤である。この共融混合物は室温以下の融点を有し、ゆえに両局所麻酔薬は結晶としてよりもむしろ液状油として存在する。包装は 5g および 30g チューブがある。

リドカインは化学上アセトアミド、2-(diethylamino)-N-(2,6-dimethylphenyl)として表され、pH 7.4 でのオクタノール：水分分配係数は 43 で、以下の構造を有する。



$C_{14}H_{22}N_2O$ 分子量 234.3

プロピトカインは化学上プロパンアミド、N-(2-methylphenyl)-2-(propylamino)として表され、pH 7.4 でのオクタノール：水分分配係数は 25 で、以下の構造を有する。



$C_{13}H_{20}N_2O$ 分子量 220.3

EMLA クリームは 1g 中にリドカイン 25 mg、プロピトカイン 25 mg、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル（乳化剤として）、カルボキシポリメチレン（粘稠化剤として）、pH を約 9 に調節する水酸化ナトリウムを含有し、精製水で 1g としている。EMLA クリームは保存剤を含まないが、かかる pH のため米国薬局方（USP）の抗菌作用試験に合格している。EMLA クリームの比重は 1.00 である。

臨床薬理

作用機序：

無傷皮膚に密封塗布された EMLA クリーム（リドカイン 2.5% および プロピトカイン 2.5%）の皮膚麻酔効果は、リドカイン および プロピトカイン がクリームから表皮 および 真皮層中へと放出され、塗布部位近傍の皮膚疼痛受容体 および 神経終末部に蓄積されることによるものである。リドカイン および プロピトカイン はアミド型局所麻酔薬であり、いずれもインパルスの発生 および 伝達に必要なイオン流動を抑制し、神経膜を安定化させることで局所麻酔作用を発揮している。

EMLA クリームにより得られる無傷皮膚における皮膚麻酔作用の発現、深度 および 持続時間は、主に塗布時間に左右される。静脈内カニューレ留置 および 静脈穿刺などの臨床処置に十分な麻酔効果を得るためには、EMLA クリームを密封塗布し、1 時間以上放置する必要がある。分層植皮片採取などの臨床処置の際の皮膚麻酔効果を得るためには、EMLA クリームを密封塗布し、2 時間以

上放置する必要がある。塗布後およそ1時間で十分な皮膚麻酔効果が得られ、2～3時間で最大に達し、除去後1～2時間まで効果は持続する。無傷皮膚への塗布に比べ生殖器粘膜からの吸収は迅速で、効果発現時間も短い（5～10分）。女性性器の粘膜にEMLAクリームを塗布後5～10分を実施されたアルゴンレーザー刺激（鋭く、刺すような痛みを与える）に対する平均麻酔有効時間は15～20分であった（5～45分の範囲で個々のバラツキがある）。

EMLAクリームを皮膚に塗布すると、一過性で局所的な白化の後、一過性で局所的な発赤または紅斑が惹起されることがある。

薬物動態：

EMLAクリームは水中油滴の乳剤として調剤されるリドカイン2.5%とプロピトカイン2.5%の共融混合物である。この共融混合物において、両麻酔薬は室温で液状であり（「性状」参照）、プロピトカインとリドカイン両剤の浸透とその後の全身吸収が促進され、各成分を結晶状態で2.5%とした局所クリーム剤が別々に塗布される際に認められる浸透とその後の全身吸収を上回る。

吸収：EMLAクリームからのリドカインおよびプロピトカインの全身吸収量は、塗布時間および塗布面積に直接影響される。2件の薬物動態試験において、大腿側面の無傷皮膚400 cm²にEMLAクリーム60 g（リドカイン1.5 gおよびプロピトカイン1.5 g）を密封塗布し、被験者の半数は密封塗布後3時間で残留したクリームを取り除き、残りの被験者は24時間密封塗布をしたままとするよう被験者を無作為に割り付けた。これらの試験の結果を以下に要約する。

表1 EMLAクリームからのリドカインとプロピトカインの吸収：健常志願者（N=16）

EMLA クリーム (g)	塗布面積 (cm ²)	塗布時間 (hrs)	薬剤含量 (mg)	吸収量 (mg)	Cmax (µg/mL)	Tmax (hr)
60	400	3	リドカイン 1500	54	0.12	4
			プロピトカイン 1500	92	0.07	4
60	400	24*	リドカイン 1500	243	0.28	10
			プロピトカイン 1500	503	0.14	10

*最大推奨塗布時間は4時間である

400 cm²の皮膚にEMLAクリーム60 gを24時間塗布したところ、リドカインの最高血中濃度は全身毒性発現濃度のおよそ1/20であった。同様に、プロピトカインの最高濃度は毒性発現濃度のおよそ1/36であった。0.5 g～3.3 gの用量範囲で15分間、EMLAクリームを20名の成人男性患者の陰茎皮膚に塗布した薬物動態試験において、EMLAクリーム塗布後のリドカインおよびプロピトカインの血漿中濃度は一貫して低かった（リドカインが2.5～16 ng/mL、プロピトカインが2.5～7 ng/mL）。傷や炎症のある皮膚または2,000 cm²以上の範囲の皮膚へのEMLAクリームの塗布では、両麻酔薬がより多く吸収されるため、感受性を有するものにおいて全身性の薬理反応を引き起こすレベルまで血漿濃度が上昇する可能性がある。

2件のオープンラベル臨床試験において、性器粘膜に塗布したEMLAクリームの吸収が検討され、29名の患者の陰円蓋にEMLAクリーム10 gが10～60分間塗布された。これらの試験におけるEMLAクリーム塗布後のリドカインおよびプロピトカインの血漿中濃度は、リドカインが148～641 ng/mL、プロピトカインが40～346 ng/mL、最高濃度到達時間（t_{max}）はリドカインが21～125分、プロピトカインが21～95分であった。これらは、全身毒性を惹起すると予測される濃度（リドカインおよびプロピトカインでおよそ5000 ng/mL）をかなり下回っている。

分布：各薬剤を静脈内投与するとき、定常状態分布容積はリドカインが1.1～2.1 L/kg（平均1.5、±0.3 SD、n=13）、プロピトカインで0.7～4.4 L/kg（平均2.6、±1.3 SD、n=13）である。プロピトカイン

の分布容積が大きくなるほど、同じ量のプロピトカインおよびリドカインを投与したときに観察されるよりもプロピトカインの血漿中濃度が低くなる。EMLAクリームを塗布した際にもたらされる濃度で、リドカインのおよそ70%が血漿蛋白、主に α -1-酸性糖蛋白に結合する。血漿中濃度が遥かに高い場合（遊離基で1~4 $\mu\text{g/mL}$ ）、リドカインの血漿蛋白結合は濃度依存性であり、プロピトカインは55%が血漿蛋白に結合する。リドカインおよびプロピトカインの両剤が胎盤および血液-脳関門を通過するのは、おそらく能動拡散によるものである。

代謝：リドカイン、プロピトカインが皮膚で代謝されるかどうかは不明である。リドカインは肝臓でモノエチルグリシンキシリジド（MEGX）やグリシンキシリジド（GX）などの多くの代謝物へと迅速に代謝される。MEGXおよびGXの薬理活性はリドカインと類似しているが、微弱である。代謝物である2,6-キシリジンの薬理活性は不明である。静脈内投与後のMEGXおよびGXの血清中濃度は、それぞれリドカインの濃度の11~36%、5~11%である。プロピトカインは肝臓と腎臓でアミダーゼによって α -トルイジンやN-n-プロピルアラニンなどの様々な代謝物へと代謝される。血漿エステラーゼによる代謝は受けない。 α -トルイジン代謝物には癌原性があることが数種の動物モデルで示されている（「使用上の注意」の細項目「癌原性」参照）。また、全身投与量をおよそ8 mg/kgとしてプロピトカインを投与すると、 α -トルイジンによりメトヘモグロビン血症が引き起こされることがある（「副作用」参照）。非常に若齢の患者、グルコース-6-リン酸欠乏症の患者、抗マラリア薬やスルホンアミドなどの酸化剤を使用している患者では、メトヘモグロビン血症が発現しやすい（「使用上の注意」の細項目「メトヘモグロビン血症」参照）。

排泄：静脈内投与後のリドカイン血漿消失半減期は、およそ65~150分である（平均110、 ± 24 SD、n=13）。吸収されたリドカインの98%を超える量が、代謝物または親化合物として尿で回収される。全身クリアランスは10~20 mL/min/kg（平均13、 ± 3 SD、n=13）である。プロピトカインの消失半減期は、およそ10~150分である（平均70、 ± 48 SD、n=13）。全身クリアランスは18~64 mL/min/kgである（平均38、 ± 15 SD、n=13）。静脈内投与試験において、高齢患者におけるリドカインの消失半減期（2.5時間）は若齢患者の消失半減期（1.5時間）よりも統計学的に有意に長かった。高齢患者を対象としたプロピトカインの静脈内投与薬物動態試験は実施されていない。

小児：幼児（1ヵ月から2歳未満）および小児（2歳から12歳未満）における薬物動態（PK）データがいくつかある。9名の正期産児（平均年齢：7日、平均在胎齢：38.8週）において実施された1件のPK試験の結果、新生児における血漿中リドカインおよびプロピトカインの血漿中濃度および血中メトヘモグロビン濃度は、以前に行われた小児におけるPK試験や臨床試験で認められた数値と匹敵したことが分かった。また、メトヘモグロビンの生成が上昇する傾向がみられた。しかし、定量に限界があり、新生児から採取可能な血液の量は極めて少量であるため、上記の報告濃度には大きなバラツキが認められた。

特別な患者集団：特別なPK試験は実施されていない。心機能不全や肝機能不全において半減期が延長するものと考えられる。これらの器官のいずれもがプロピトカインの代謝に関与しているため、肝機能不全や腎機能不全においてプロピトカインの半減期も延長するものと考えられる。

臨床試験

静脈内カニューレ留置または静脈穿刺に先立つEMLAクリームの塗布について、成人患者200名を対象とした4件の臨床試験がヨーロッパにおいて実施された。1時間以上の塗布により、プラセボクリームや塩化エチルに比して有意に大きな皮膚痛覚脱失が得られた。EMLAクリームの効果はリドカイン皮下投与に匹敵したが、リドカイン皮内投与よりは弱かった。ほとんどの患者はリドカイン浸潤麻酔や塩化エチルスプレーよりもEMLAクリームの方が好ましいと感じた。

皮膚移植片採取に先立つEMLAクリームと0.5%リドカイン浸潤麻酔との比較について、80名の成人患者を対象とした1件のオープンラベル試験が英国において実施された。EMLAクリームを2~5時間塗布することにより、リドカイン浸潤麻酔に匹敵する皮膚痛覚脱失が得られた。

7件の非米国試験（患者数：320名）と1件の米国試験（患者数：100名）により、小児に対するEMLAクリームの塗布が検討された。穿刺前に術前投薬と共に、または単独で1時間以上EMLAクリームを塗布した比較試験において、プラセボに比して有意に大きな疼痛軽減が得られた。7歳未満の小児では、より大きな小児や成人に比してEMLAクリームの効果が低かった。

顔面赤ぶどう酒様血管腫のレーザー治療を受ける72名の小児患者（5歳～16歳）を対象にEMLAクリームとプラセボが比較され、レーザー治療中の疼痛を軽減するうえでEMLAクリームは効果的であった。

男性性器疣を除去する凍結療法前にEMLAクリームのみ塗布した場合と、EMLAクリームの塗布後にリドカイン浸潤麻酔を実施した場合およびリドカイン浸潤麻酔のみ実施した場合とが比較された。121名の患者データから、外科手術時の疼痛緩和においてEMLAクリームの単独使用は効果がないことが証明された。リドカイン浸潤麻酔前にEMLAクリームを塗布すると、局所浸潤麻酔に伴う不快感が有意に軽減された。よって、リドカインによる局所浸潤麻酔と併せて使用する場合に限り、手術による全体的な疼痛の緩和に有効であった。

105名の正期産児（在胎齢：37週）の採血および包皮切開術に対するEMLAクリームの検討がなされた。新生児へのEMLAクリームの塗布を考慮する場合、有効成分の全身への吸収と、それに続くメトヘモグロビンの生成が第一に懸念される。新生児を対象にした臨床試験において、リドカイン、プロピトカインおよびメトヘモグロビンの血漿中濃度が臨床症状を引き起こすと予測される範囲にあったとの報告はなかった。

無傷皮膚に関するこれらの試験において、EMLAクリーム塗布に伴った局所皮膚作用には、蒼白、発赤および浮腫があったが、その性質は一過性であった（「副作用」参照）。

性器粘膜への表面簡易外科手術（例えば、尖圭コンジロームの除去）に対するEMLAクリームの塗布が、80名の患者を対象にしたプラセボ対照比較試験（60名にEMLA、20名にプラセボを塗布）により検討された。手術前に1～75分間（中央値：15分）EMLAクリーム（5～10g）を塗布したところ、表面簡易外科手術における効果的な局所麻酔効果が得られた。VAS値の測定により、塗布後5～15分で麻酔作用が最高となることがわかった。陰門外部または性器粘膜の外科手術前に浸潤麻酔を行う予定の44名の女性患者を対象に、局所浸潤麻酔の前投与薬としてのEMLAクリームの性器粘膜への塗布が二重盲検、プラセボ対照比較試験により検討された（21名にEMLAクリーム、23名にプラセボが塗布された）。性器粘膜に5～10分EMLAクリームを塗布することによって、局所麻酔の注入に十分な局所麻酔効果が得られた。

個別症例に合わせた投与：効果的痛覚脱失をもたらすEMLAクリームの用量は、治療部位に塗布した時間に左右される。

全ての薬物動態試験および臨床試験において、EMLAクリーム（1～2 g/10 cm²）を厚く塗布することが採用された。静脈穿刺前の塗布時間は1時間であった。分層植皮片採取前の塗布時間は2時間であった。薄く塗布することについての検討は行われておらず、不完全な痛覚脱失や、適切な痛覚脱失効果の持続時間の短縮が起こるであろうと考えられる。

リドカインおよびプロピトカインの全身吸収は、期待する局所作用の副作用である。吸収される薬量は、塗布面積と塗布時間に左右される。全身血中濃度は、吸収量と患者の大きさ（体重）、全身における薬剤の消失速度に左右される。長時間の塗布、広範囲におよぶ治療、小さい患者、排出障害によって、血中濃度が上昇することがある。全身血中濃度は、一般的に毒性をもたらす血中濃度よりも遥かに低い（1/20～1/36）。幼児および小児における最大推奨用量、最大塗布面積および最大塗布時間を以下の表2に示した。

表2 年齢別および体重別のEMLA最大推奨用量、最大塗布面積および最大塗布時間*
無傷皮膚への塗布を基にした幼児および小児用

年齢および体重の条件	EMLAクリーム の最大総用量	最大塗布面積**	最大塗布時間
0～3ヶ月または<5 kg	1 g	10 cm ²	1時間
3～12ヶ月および>5 kg	2 g	20 cm ²	4時間
1～6歳および>10 kg	10 g	100 cm ²	4時間
7～12歳および>20 kg	20 g	200 cm ²	4時間

注意：年齢が3ヶ月以上で最小必要体重を満たしていない患者の場合、EMLAクリームの最大総用量は患者の体重に合わせる。

*これらは腎臓および肝臓の機能が正常な患者の無傷皮膚に対してEMLAクリームを塗布した際に全身毒性が発生するのを避けるための大まかなガイドラインである。

**どの程度の量のリドカインおよびプロピトカインが吸収されるのかを個別に計算するため、医師は小児および成人におけるリドカインおよびプロピトカインの推定吸収量を用いることができる：

リドカインの平均推定吸収量（±SD）＝0.045（±0.016） mg/cm²/hr

プロピトカインの平均推定吸収量（±SD）＝0.077（±0.036） mg/cm²/hr

静脈内投与によるリドカインの抗不整脈用量は1 mg/kg（70 mg/70 kg）で、その血中濃度はおよそ1 µg/mLである。血中濃度が5 µg/mLを超えると毒性の発現が予測される。衰弱した患者、若齢小児または排泄に障害のある患者には狭い範囲での治療を行うことが望ましい。塗布時間を短縮すると、鎮痛効果が低下するものと見込まれる。

効能・効果および使用方法

EMLAクリーム（リドカイン2.5%およびプロピトカイン2.5%の共融混合物）の局所麻酔薬としての塗布は、以下に適応される。

- 正常かつ無傷皮膚への局所麻酔。
- 表面簡易手術における性器粘膜への適用および浸潤麻酔の前投与薬としての塗布。

動物実験で耳毒性作用が観察されているため、薬剤が鼓膜を越えて中耳に貫入または移動しうる臨床条件下で、EMLAクリームを塗布することは望ましくない（「警告」参照）。

禁忌

アミド型の局所麻酔薬または本剤のその他の成分に過敏症の既往歴を有することが分かっている患者にはEMLAクリーム（リドカイン2.5%およびプロピトカイン2.5%）を塗布しないこと。

警告

推奨されているものより広範囲または長時間にわたりEMLAクリームを塗布することによって、重篤な有害作用を惹起するに十分量のリドカインおよびプロピトカインが吸収されうる（「個別症例に合わせた投与」参照）。

クラスIII抗不整脈薬（例えば、アミオダロン、ブレチリウム、ソタロール、ドフェチリド）による治療を受けている患者は、心臓に対する効果が増強される恐れがあるため、厳重な監視および心電図モニタリングを検討すべきである。

実験動物（モルモット）における試験では、EMLAクリームを中耳に注入した場合、耳毒性作用があることが示されている。これら同一試験において、外耳道のみEMLAクリームを適用した動物では異常は認められなかった。薬剤が鼓膜を越えて中耳に貫入または移動しうる臨床条件下で、EMLAクリームを使用しないこと。

メトヘモグロビン血症：先天性または特発性メトヘモグロビン血症のある患者、メトヘモグロビン誘導薬による治療が行われている生後12ヵ月未満の幼児には、EMLAクリームを使用しないこと。

極めて若齢の患者またはグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ欠損症のある患者は、メトヘモグロビン血症が現れやすい。

スルホンアミド、アセトアミノフェン、アセトアニリド、アニリン染料、ベンゾカイン、クロロキン、ダブソン、ナフタリン、硝酸塩および亜硝酸塩、ニトロフランチン、ニトログリセリン、ニトロプルシド、パマキン、パラアミノサリチル酸、フェナセチン、フェノバルビタール、フェニトイン、プリマキン、キニーネなどの薬剤誘発性のメトヘモグロビン血症に関連する薬剤を使用している患者でも、メトヘモグロビン血症が発現する危険が高い。

EMLAクリームを過剰塗布された幼児や小児における多数のメトヘモグロビン血症（20～30%）が報告されている。これらの患者は、高用量が使用された患者、推奨塗布面積を超える広範囲に塗布された患者、酵素系が十分に成熟していなかった3ヵ月未満の幼児であった。また、これらの数例には、メトヘモグロビン誘発性の薬剤が併用されていた。クリームを除去後、大半の患者が自然に回復した。必要である場合、メチレンブルーの静脈内投与による治療が有効なことがある。

医師は、EMLAクリームの慎重な塗布の必要性を両親またはその他の保護者が理解していることを確かめること、表2に示されている推奨塗布量および塗布面積を超えないようにすること（特に、3ヵ月未満の小児において）、および希望する麻酔効果が得られる必要最小限の時間に塗布期間を制限することに注意する。

もし試験結果が迅速に得られるのであれば、新生児および生後3ヵ月までの幼児へのEMLAクリームの塗布前、塗布中および塗布後のMet-Hb値をモニターすること。

使用上の注意

一般的注意：

EMLAクリームの反復塗布によってリドカインおよびプロピトカインの血中濃度が上昇するものと考えられる。急性疾患のある患者、衰弱している患者または高齢患者など、リドカインおよびプロピトカインの全身作用に対して感受性が高いと思われる患者にはEMLAクリームを慎重に塗布すること。

EMLAクリームを開いた傷口に塗布してはならない。

動物実験において重度の眼刺激性が証明されているため、EMLAクリームが眼に付かないように注意を払う必要がある。防御反応の消失によっても、角膜炎症や角膜剥脱を招くことがある。結膜組織におけるEMLAクリームの吸収は測定されていない。眼に付着した場合、水または生理食塩水で速やかに洗い流し、感覚が戻るまで眼を保護すること。

p-アミノ安息香酸誘導体（プロカイン、テトラカイン、ベンゾカインなど）にアレルギーを持つ患者において、リドカインおよび/またはプロピトカインに対する交叉感受性は示されていないが、薬物過敏の既往歴のある患者、特に原因薬が不明の患者にはEMLAクリームを慎重に塗布すること。

重症肝疾患のある患者では局所麻酔薬を正常に代謝できないため、リドカインとプロピトカインの血漿中濃度が毒性をもたらす血中濃度となるリスクが高い。

リドカインおよびプロピトカインがウイルスや細菌の成長を抑制することが示されている。生ワクチンの皮内注入にEMLAクリームが及ぼす影響は検討されていない。

患者への情報：EMLAクリームを塗布する場合、皮膚麻酔の発現に伴い、治療した皮膚の全ての感覚が遮断されることを患者に認識させなければならない。このため、完全に感覚が戻るまで、患者が治療部分を掻いたり、擦ったり、極度に高温または低温に曝して不注意に傷つけることがないようにする。

EMLAクリームを眼の近くまたは開いた傷口に塗布してはならない。

薬物相互作用：クラスI抗不整脈薬（トカイニドやメキシレチンなど）が投与されている患者へのEMLAクリームの塗布は、毒性作用が相加的、または相乗的になる可能性があるため、慎重に塗布すること。

メトヘモグロビン血症を惹起することが分かっているその他の薬剤（「警告」の細項目「メトヘモグロビン血症」参照）が投与されている患者において、プロピトカインがこの病態を発現させる一因になることがある。

リドカイン/プロピトカインとクラスIII抗不整脈薬（例えば、アミオダロン、ブレチリウム、ソタロール、ドフェチリド）との特異性相互作用については検討されていないが、注意は勧告されている（「警告」参照）。

リドカインおよび/またはプロピトカインを含有するその他の製剤とEMLAクリームを併用する場合、すべての薬剤からのリドカインおよび/またはプロピトカインの総用量を考慮する必要がある。

癌原性、変異原性、受胎阻害

癌原性：長期動物試験におけるリドカインおよびプロピトカインの発癌性は検討されていない。

実験動物において、プロピトカインの代謝物に癌原性があることが示されている。以下に報告する動物試験では、投与量または血中濃度を、体格の小さいヒト（50 kg）において400 cm²あたり60 gのEMLAクリームを皮膚単回塗布（Single Dermal Administration：SDA）した場合の投与量または血中濃度と比較している。静脈穿刺部位に1回または2回EMLAクリームを局所塗布すると（2.5または5 g）、成人においてはSDAの1/24または1/12、幼児においてはSDAとほぼ同じmg/kg用量となるであろう。

マウス（450～7,200 mg/m²；SDAの60～960倍）およびラット（900～4,800 mg/m²；SDAの60～320倍）を用いたプロピトカインの代謝物であるo-トルイジンの長期経口投与毒性試験では、いずれの動物種でもo-トルイジンに癌原性があることが示された。腫瘍としては、雌マウスにおける悪性肝細胞癌/腺腫、雌雄マウスにおける多発性血管肉腫/血管腫、雌雄ラットにおける多臓器肉腫、膀胱移行上皮癌/乳頭腫、雄ラットにおける皮下線維腫/線維肉腫および中皮腫、雌ラットにおける乳腺線維腺腫/腺腫があった。検討した最低用量（マウス：450 mg/m²、ラット：900 mg/m²；SDAの60倍）で両動物種に癌原性が認められた。よって、無影響量をSDAの60倍未満とする必要がある。動物試験は、マウスにおいて150～2,400 mg/kg、ラットにおいて150～800 mg/kgの用量で実施された。用量は、上記のSDAの計算によりmg/m²へと変換されている。

変異原性：リドカイン塩酸塩の変異原性は、サルモネラ菌を用いた微生物復帰（Ames）試験、*in vitro*でのヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、そして*in vivo*でのマウス小核試験により検討された。これらの試験において、染色体の構造の損傷や変異原性作用は示されなかった。

大腸菌（*Escherichia coli*）のDNA修復およびファージ誘導試験において、プロピトカインの代謝物であるo-トルイジン（0.5 µg/mL）に遺伝毒性があることが示された。代謝活性化存在下のネズミチフス菌（*salmonella typhimurium*）による試験において、o-トルイジン（経口投与300 mg/kg；SDAの300倍）を投与されたラットの濃縮尿は変異原性を示した。代謝活性化存在下または不在下における5種のネズミチフス菌（*salmonella typhimurium*）株の復帰突然変異試験およびV79チャイ

ニーズ・ハムスター細胞株のDNAの1本鎖断片化など、 α -トルイジンに関するその他の数試験は陰性であった。

受胎阻害：「妊婦への投与」参照。

妊婦への投与：催奇形性：妊娠カテゴリ-B。

リドカインの生殖毒性試験はラットを用いて行われており、胎児への有害な作用は証明されていない（皮下投与30 mg/kg；SDAの22倍）。プロピトカインの生殖毒性試験はラットを用いて行われており、受胎障害、胎児への有害な作用は証明されていない（筋肉内投与300 mg/kg；SDAの188倍）。しかし、妊婦において適切かつ十分な対照を設けた試験は実施されておらず、動物における生殖毒性試験の結果からヒトにおける反応が必ずしも予測されるわけではないため、妊娠中は、明らかに必要とされない限りEMLAクリームを使用しないこと。

リドカイン塩酸塩およびプロピトカイン塩酸塩を1:1（w/w）で含有する水性混液を皮下投与したラットにおいて、生殖毒性試験が実施されている。リドカインがSDAの29倍、プロピトカインがSDAの25倍に相当する用量である各々40 mg/kgで、催奇形性、胚毒性、胎児毒性は観察されなかった。

産婦：リドカイン、プロピトカインのいずれもが産婦に禁忌ではない。リドカインおよび/またはプロピトカインを含有するその他の製剤とEMLAクリームを併用する場合、すべての薬剤からのリドカインおよび/またはプロピトカインの総用量を考慮する必要がある。

授乳婦：リドカイン、および恐らくプロピトカインはヒト乳汁中に移行する。リドカインの乳汁：血漿比は0.4、プロピトカインのそれは不明であるため、したがって、授乳婦にEMLAクリームを塗布する場合には注意が必要である。

小児への投与：7歳未満の小児を対象にしたEMLAクリームの比較試験において、7歳以上の小児または成人と比べEMLAクリームの効果が低いことが示されている。これらの結果は、薬物療法または外科手術が行われる若齢小児の心理的および精神的サポートの重要性を示すものである。

メトヘモグロビン血症に関連する症状が見られる患者または治療を受けている患者にはEMLAクリームを慎重に塗布すること（「警告」の細項目「メトヘモグロビン血症」参照）。

若齢の小児、特に、3ヵ月未満の小児にEMLAクリームを塗布する場合、塗布量と塗布面積を限定する必要があることについての保護者の理解を徹底し、事故による摂取を予防するための注意を払う必要がある（「用量および用法」および「メトヘモグロビン血症」参照）。

新生児（最小在胎齢：37週）および20 kg未満の小児では、塗布面積と塗布時間を制限すること（「個別症例に合わせた投与」の表2参照）。

新生児における踵部切開時のEMLAクリームの有効性評価は行われていない。

高齢者への投与：EMLAクリームの臨床試験に参加したすべての患者のうち、180名が65歳から74歳、138名が75歳以上であった。これらの患者と若齢患者との間で、安全性、有効性の全体的な差はみられなかった。報告されたその他の臨床経験のうち、高齢患者と若齢患者間の反応の差が認められた試験はなかったが、一部の高齢者において感受性が高くなることは無視できない。

EMLAクリームを厚く塗布した後的高齢患者と非高齢患者におけるリドカインおよびプロピトカインの血漿中濃度は極めて低く、推定される毒性発現濃度を遥かに下回った。しかし、EMLAクリーム塗布後的高齢患者と非高齢患者におけるリドカインおよびプロピトカインの全身血漿中濃度の差を定量的に評価できるほど十分なデータはない。

全身吸収に対する感受性が亢進している高齢者への配慮が必要である（「使用上の注意」参照）。

静脈内投与後、リドカインの消失半減期は、若齢患者（1.5時間）に比して高齢患者（2.5時間）で有意に延長する（「臨床薬理」参照）。

副作用

局所反応：EMLAクリームで治療中またはその直後の無傷皮膚において、治療部位の皮膚に紅斑または浮腫が出現したり、異常感覚部位が発現することがある。まれに塗布部位に紫斑または点状出血が報告されている。まれにEMLAクリーム使用後の色素沈着が報告されているが、EMLAクリームまたは基本処置との関連性は明らかとなっていない。1,300名を超えるEMLAクリーム塗布被験者の無傷皮膚に関する臨床試験において、1種類あるいは複数のそのような局所反応は56%の患者で認められ、概して軽症で、一過性であり、1または2時間で自然に寛解した。EMLAクリームが原因とされる重篤な反応はなかった。

最近では、包皮切開術施行前の新生児の包皮上水疱形成が2件報告されている。いずれの新生児にもEMLAクリーム1.0 gが塗布された。

無傷皮膚にEMLAクリームを塗布された患者において、以下の局所作用が観察された：蒼白（蒼白または白化）37%、発赤（紅斑）30%、温度感覚の変化7%、浮腫6%、かゆみ2%および発疹1%未満。

378名のEMLAクリーム塗布患者における性器粘膜に関する臨床試験では、41%の患者において、通常軽症で一過性の塗布部位の反応が1種類あるいは複数認められた。最も一般的であった塗布部位の反応は、発赤（21%）、灼熱感（17%）および浮腫（10%）であった。

アレルギー反応：リドカインまたはプロピトカインに関連するアレルギー反応やアナフィラキシー反応が起こることがある。それらは蕁麻疹、血管浮腫、気管支痙攣およびショックを特徴とする。これらの反応が起こった場合、従来の方で対処する。皮膚試験による過敏性検出の有用性には疑問がある。

全身（用量に関連する）反応：EMLAクリームを適切に塗布した後に発生する全身性の有害事象の原因が、吸収されたわずかな薬剤によるものであるということは疑わしい（「臨床薬理」細項目の「薬物動態」参照）。リドカインおよび/またはプロピトカインの全身性の有害事象の性質は、その他のアミド局所麻酔薬で見られる中枢神経系（CNS）の興奮および/または抑制（頭のふらつき、神経質、不安、多幸、錯乱、幻覚、嗜眠状態、耳鳴、霧視感または複視、嘔吐、熱感、冷感またはしびれ、攣縮、振戦、痙攣、意識消失、呼吸窮迫および呼吸停止）と類似している。CNSの興奮反応は短時間か、もしくはまったく起こらないこともあり、その場合、最初の症状が嗜眠状態で、意識消失に至ることもある。心血管症状としては、徐脈、低血圧、心停止を招く心血管虚脱となることがある。

過量投与

無傷皮膚400 cm²に60 gを3時間塗布後の最高血中濃度は、リドカインが0.05～0.16 µg/mL、プロピトカインが0.02～0.10 µg/mLである。リドカインの毒性発現濃度（>5 µg/mL）および/またはプロピトカインの毒性発現濃度（>6 µg/mL）で、心拍出量の減少、全身末梢血管抵抗の低下、平均動脈圧の低下が惹起される。局所麻酔薬が心血管系に及ぼす直接的な抑制作用が、これらの変化の一因となっていることがある。局所への大規模過量投与または経口摂取がない場合、その臨床作用に関する他の病因の評価や、リドカイン、プロピトカインまたはその他の局所麻酔薬の他の原因からの過量投与を含め評価を行う。過量投与の処置に関する詳細な情報については、親剤のキシロカイン（リドカイン塩酸塩）またはシタネスト（プロピトカイン塩酸塩）の添付文書を参照すること。

用量および用法

成人患者-無傷皮膚

EMLAクリームを無傷皮膚に厚く密封塗布する（「塗布上の注意」参照）。

皮膚簡易手術：静脈内カニューレの留置および静脈穿刺などの皮膚簡易手術では、20～25 cm²の皮膚の表面にEMLAクリーム2.5 g（5gチューブの半分）を塗布し、1時間以上放置する。EMLAクリームを用いた比較臨床試験では、最初の部位でのカニューレ留置または静脈穿刺に技術的問題が生じた場合を想定して、通常2部位が準備された。

皮膚大手術：分層植皮片採取などの広範囲の皮膚でより強い疼痛を伴う手術では、皮膚10 cm²あたり2 gのEMLAクリームを塗布し、2時間以上皮膚との接触を維持させる。

成人男性の性器皮膚：局所浸潤麻酔前の補助麻酔として、皮膚の表面にEMLAクリーム（1 g/10 cm²）を15分間厚く塗布する。EMLAクリーム除去後、速やかに局所浸潤麻酔を施す。

皮膚麻酔効果は密封塗布後3時間まで増大し、クリーム除去後1～2時間まで持続すると予測される。塗布中に吸収されるリドカインおよびプロピトカインの量は、「個別症例に合わせた投与」表2の脚注データ**から推定可能である。

成人女性患者- 性器粘膜

尖圭コンジロームの除去といった女性外性器に対する簡易手術や浸潤麻酔の前投与薬としての使用では、EMLAクリームを厚く塗布し（5～10g）、5～10分間放置する。

吸収させるために密封する必要はないが、クリームをその場所に保持させる助けになると思われる。特に密封を行わない場合、EMLAクリーム塗布中は患者を寝かせておかなければならない。EMLAクリーム除去後、速やかに処置または局所浸潤麻酔を施す。

小児患者-無傷皮膚

小児の年齢および体重を基にしたEMLAクリームの最大推奨用量、最大塗布面積、最大塗布時間を以下に示した。

年齢および体重の条件	EMLAクリームの最大総用量	最大塗布面積	最大塗布時間
0～3ヶ月または<5 kg	1 g	10 cm ²	1時間
3～12ヶ月および>5 kg	2 g	20 cm ²	4時間
1～6歳および>10 kg	10 g	100 cm ²	4時間
7～12歳および>20 kg	20 g	200 cm ²	4時間

注意：年齢が3ヶ月以上で最小必要体重を満たしていない患者の場合、EMLAクリームの最大総用量は患者の体重に合わせる。（「塗布上の注意」参照）。

医師は、保護者にEMLAクリームの過剰な塗布を避けるように慎重に指示すること（「使用上の注意」参照）。

若齢小児の皮膚にEMLAクリームを塗布する場合、小児がEMLAクリームや密封剤を誤飲しないように慎重な観察を怠らないこと。偶発的な塗布部位の損傷を予防するための2重被覆は有効であると考えられる。

在胎齢37週未満の新生児およびメトヘモグロビン誘発性の薬剤が投与されている年齢が12ヶ月未

満の幼児にはEMLAクリームを塗布しないこと（「警告」細項目「メトヘモグロビン血症」参照）。

局所麻酔薬を含有する他の製剤とEMLAクリーム（リドカイン2.5%およびプロピトカイン2.5%）が併用された場合、すべての製剤から吸収されるリドカインおよびプロピトカインの総量を考慮する必要がある（「個別症例に合わせた投与」参照）。EMLAクリームの場合、その吸収量は密封塗布時の塗布面積と塗布時間で判定される（「個別症例に合わせた投与」表2の脚注**参照）。

EMLAクリームによる全身性の有害事象の発生率は極めて低いですが、広範囲に塗布し、かつ塗布時間が2時間を超える場合には特に注意を払うこと。全身性の有害事象の発生率は、塗布面積と塗布時間に直接比例するものと予測される（「個別症例に合わせた投与」参照）。

塗布方法：

1gのEMLAを測るには、幅0.2インチ（5 mm）、長さ1.5インチ（3.8 cm）の細長さでクリームをチューブから緩やかにしぼり出すこと。

使用したEMLAクリーム片の数が塗布量に相当する。以下に例示する。

塗布量データ

1 g = 1片

2 g = 2片

2.5 g = 2.5片

使用しない際はしっかり閉まる容器に保存すること

20~25℃（68~77°F）で保存すること〔USPの管理室温を参照〕

1.6.2.2 米国添付文書（2012 年改訂）原文

米国添付文書（2012 年改訂）原文を添付する。

The following information is intended to supplement, not substitute for, the expertise and judgment of your physician, pharmacist or other healthcare professional. It should not be construed to indicate that the use of the drug is safe, appropriate, or effective for you. Consult your healthcare professional before taking this drug.

EMLA

Generic Name: lidocaine and prilocaine

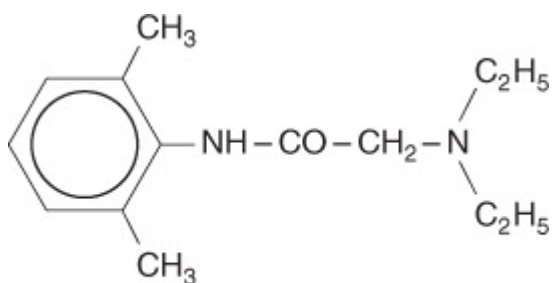
Dosage Form: cream

EMLA®

CREAM (lidocaine 2.5%
and prilocaine 2.5%)

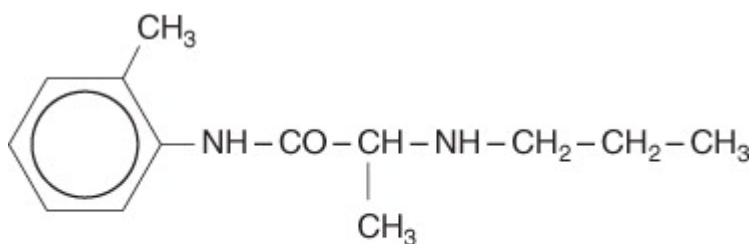
DESCRIPTION

EMLA Cream (lidocaine 2.5% and prilocaine 2.5%) is an emulsion in which the oil phase is a eutectic mixture of lidocaine and prilocaine in a ratio of 1:1 by weight. This eutectic mixture has a melting point below room temperature and therefore both local anesthetics exist as a liquid oil rather than as crystals. It is packaged in 5 gram and 30 gram tubes. Lidocaine is chemically designated as acetamide, 2-(diethylamino)-N-(2,6-dimethylphenyl), has an octanol: water partition ratio of 43 at pH 7.4, and has the following structure:



$C_{14}H_{22}N_2O$ M.W. 234.3

Prilocaine is chemically designated as propanamide, N-(2-methylphenyl)-2-(propylamino), has an octanol: water partition ratio of 25 at pH 7.4, and has the following structure:



$C_{13}H_{20}N_2O$ M.W. 220.3

Each gram of EMLA Cream contains lidocaine 25 mg, prilocaine 25 mg, polyoxyethylene fatty acid esters (as emulsifiers), carboxypolymethylene (as a thickening agent), sodium hydroxide to adjust to a pH approximating

9, and purified water to 1 gram. EMLA Cream contains no preservative, however it passes the USP antimicrobial effectiveness test due to the pH. The specific gravity of EMLA Cream is 1.00.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action: EMLA Cream (lidocaine 2.5% and prilocaine 2.5%), applied to intact skin under occlusive dressing, provides dermal analgesia by the release of lidocaine and prilocaine from the cream into the epidermal and dermal layers of the skin and by the accumulation of lidocaine and prilocaine in the vicinity of dermal pain receptors and nerve endings. Lidocaine and prilocaine are amide-type local anesthetic agents. Both lidocaine and prilocaine stabilize neuronal membranes by inhibiting the ionic fluxes required for the initiation and conduction of impulses, thereby effecting local anesthetic action.

The onset, depth and duration of dermal analgesia on intact skin provided by EMLA Cream depend primarily on the duration of application. To provide sufficient analgesia for clinical procedures such as intravenous catheter placement and venipuncture, EMLA Cream should be applied under an occlusive dressing for at least 1 hour. To provide dermal analgesia for clinical procedures such as splitskin graft harvesting, EMLA Cream should be applied under occlusive dressing for at least 2 hours. Satisfactory dermal analgesia is achieved 1 hour after application, reaches maximum at 2 to 3 hours, and persists for 1 to 2 hours after removal. Absorption from the genital mucosa is more rapid and onset time is shorter (5 to 10 minutes) than after application to intact skin. After a 5 to 10 minute application of EMLA Cream to female genital mucosa, the average duration of effective analgesia to an argon laser stimulus (which produced a sharp, pricking pain) was 15 to 20 minutes (individual variations in the range of 5 to 45 minutes).

Dermal application of EMLA Cream may cause a transient, local blanching followed by a transient, local redness or erythema.

Pharmacokinetics: EMLA Cream is a eutectic mixture of lidocaine 2.5% and prilocaine 2.5% formulated as an oil in water emulsion. In this eutectic mixture, both anesthetics are liquid at room temperature (see DESCRIPTION) and the penetration and subsequent systemic absorption of both prilocaine and lidocaine are enhanced over that which would be seen if each component in crystalline form was applied separately as a 2.5% topical cream.

Absorption: The amount of lidocaine and prilocaine systemically absorbed from EMLA Cream is directly related to both the duration of application and to the area over which it is applied. In two pharmacokinetic studies, 60 g of EMLA Cream (1.5 g lidocaine and 1.5 g prilocaine) was applied to 400 cm² of intact skin on the lateral thigh and then covered by an occlusive dressing. The subjects were then randomized such that one-half of the subjects had the occlusive dressing and residual cream removed after 3 hours, while the remainder left the dressing in place for 24 hours. The results from these studies are summarized below.

TABLE 1 Absorption of Lidocaine and Prilocaine from EMLA Cream: Normal Volunteers (N=16)

EMLA Cream (g)	Area (cm ²)	Time on (hrs)	Drug Content (mg)	Absorbed (mg)	Cmax (µg/mL)	Tmax (hr)
60	400	3	lidocaine 1500	54	0.12	4
			prilocaine 1500	92	0.07	4
60	400	24*	lidocaine 1500	243	0.28	10
			prilocaine 1500	503	0.14	10

*Maximum recommended duration of exposure is 4 hours.

When 60 g of EMLA Cream was applied over 400 cm² for 24 hours, peak blood levels of lidocaine are approximately 1/20 the systemic toxic level. Likewise, the maximum prilocaine level is about 1/36 the toxic level. In a pharmacokinetic study, EMLA Cream was applied to penile skin in 20 adult male patients in doses ranging from 0.5 g to 3.3 g for 15 minutes. Plasma concentrations of lidocaine and prilocaine following EMLA Cream application in this study were consistently low (2.5 to 16 ng/mL for lidocaine and 2.5 to 7 ng/mL for

prilocaine). The application of EMLA Cream to broken or inflamed skin, or to 2,000 cm² or more of skin where more of both anesthetics are absorbed, could result in higher plasma levels that could, in susceptible individuals, produce a systemic pharmacologic response.

The absorption of EMLA Cream applied to genital mucous membranes was studied in two open-label clinical trials. Twenty-nine patients received 10 g of EMLA Cream applied for 10 to 60 minutes in the vaginal fornices. Plasma concentrations of lidocaine and prilocaine following EMLA Cream application in these studies ranged from 148 to 641 ng/mL for lidocaine and 40 to 346 ng/mL for prilocaine and time to reach maximum concentration (t_{max}) ranged from 21 to 125 minutes for lidocaine and from 21 to 95 minutes for prilocaine. These levels are well below the concentrations anticipated to give rise to systemic toxicity (approximately 5000 ng/mL for lidocaine and prilocaine).

Distribution: When each drug is administered intravenously, the steady-state volume of distribution is 1.1 to 2.1 L/kg (mean 1.5, $\pm$ 0.3 SD, n=13) for lidocaine and is 0.7 to 4.4 L/kg (mean 2.6, $\pm$ 1.3 SD, n=13) for prilocaine. The larger distribution volume for prilocaine produces the lower plasma concentrations of prilocaine observed when equal amounts of prilocaine and lidocaine are administered. At concentrations produced by application of EMLA Cream, lidocaine is approximately 70% bound to plasma proteins, primarily alpha-1-acid glycoprotein. At much higher plasma concentrations (1 to 4 μ g/mL of free base) the plasma protein binding of lidocaine is concentration dependent. Prilocaine is 55% bound to plasma proteins. Both lidocaine and prilocaine cross the placental and blood brain barrier, presumably by passive diffusion.

Metabolism: It is not known if lidocaine or prilocaine are metabolized in the skin. Lidocaine is metabolized rapidly by the liver to a number of metabolites including monoethylglycinexylidide (MEGX) and glycinexylidide (GX), both of which have pharmacologic activity similar to, but less potent than that of lidocaine. The metabolite, 2,6-xylidine, has unknown pharmacologic activity. Following intravenous administration, MEGX and GX concentrations in serum range from 11 to 36% and from 5 to 11% of lidocaine concentrations, respectively. Prilocaine is metabolized in both the liver and kidneys by amidases to various metabolites including ortho-toluidine and N-n-propylalanine. It is not metabolized by plasma esterases. The ortho-toluidine metabolite has been shown to be carcinogenic in several animal models (see Carcinogenesis subsection of PRECAUTIONS). In addition, ortho-toluidine can produce methemoglobinemia following systemic doses of prilocaine approximating 8 mg/kg (see ADVERSE REACTIONS). Very young patients, patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiencies and patients taking oxidizing drugs such as antimalarials and sulfonamides are more susceptible to methemoglobinemia (see Methemoglobinemia subsection of PRECAUTIONS).

Elimination: The terminal elimination half-life of lidocaine from the plasma following IV administration is approximately 65 to 150 minutes (mean 110, $\pm$ 24 SD, n=13). More than 98% of an absorbed dose of lidocaine can be recovered in the urine as metabolites or parent drug. The systemic clearance is 10 to 20 mL/min/kg (mean 13, $\pm$ 3 SD, n=13). The elimination half-life of prilocaine is approximately 10 to 150 minutes (mean 70, $\pm$ 48 SD, n=13). The systemic clearance is 18 to 64 mL/min/kg (mean 38, $\pm$ 15 SD, n=13). During intravenous studies, the elimination half-life of lidocaine was statistically significantly longer in elderly patients (2.5 hours) than in younger patients (1.5 hours). No studies are available on the intravenous pharmacokinetics of prilocaine in elderly patients.

Pediatrics: Some pharmacokinetic (PK) data are available in infants (1 month to <2 years old) and children (2 to <12 years old). One PK study was conducted in 9 full-term neonates (mean age: 7 days and mean gestational age: 38.8 weeks). The study results show that neonates had comparable plasma lidocaine and prilocaine concentrations and blood methemoglobin concentrations as those found in previous pediatric PK studies and clinical trials. There was a tendency towards an increase in methemoglobin formation. However, due to assay limitations and very little amount of blood that could be collected from neonates, large variations in the above reported concentrations were found.

Special Populations: No specific PK studies were conducted. The half-life may be increased in cardiac or hepatic dysfunction. Prilocaine's half-life also may be increased in hepatic or renal dysfunction since both of these organs are involved in prilocaine metabolism.

CLINICAL STUDIES

EMLA Cream application in adults prior to IV cannulation or venipuncture was studied in 200 patients in four clinical studies in Europe. Application for at least 1 hour provided significantly more dermal analgesia than placebo cream or ethyl chloride. EMLA Cream was comparable to subcutaneous lidocaine, but was less efficacious than intradermal lidocaine. Most patients found EMLA Cream treatment preferable to lidocaine infiltration or ethyl chloride spray.

EMLA Cream was compared with 0.5% lidocaine infiltration prior to skin graft harvesting in one open label study in 80 adult patients in England. Application of EMLA Cream for 2 to 5 hours provided dermal analgesia comparable to lidocaine infiltration.

EMLA Cream application in children was studied in seven non-US studies (320 patients) and one US study (100 patients). In controlled studies, application of EMLA Cream for at least 1 hour with or without presurgical medication prior to needle insertion provided significantly more pain reduction than placebo. In children under the age of seven years, EMLA Cream was less effective than in older children or adults.

EMLA Cream was compared with placebo in the laser treatment of facial port-wine stains in 72 pediatric patients (ages 5 to 16). EMLA Cream was effective in providing pain relief during laser treatment.

EMLA Cream alone was compared with EMLA Cream followed by lidocaine infiltration and lidocaine infiltration alone prior to cryotherapy for the removal of male genital warts. The data from 121 patients demonstrated that EMLA Cream was not effective as a sole anesthetic agent in managing the pain from the surgical procedure. The administration of EMLA Cream prior to lidocaine infiltration provided significant relief of discomfort associated with local anesthetic infiltration and thus was effective in the overall reduction of pain from the procedure only when used in conjunction with local anesthetic infiltration of lidocaine.

EMLA Cream was studied in 105 full term neonates (gestational age: 37 weeks) for blood drawing and circumcision procedures. When considering the use of EMLA Cream in neonates, the primary concerns are the systemic absorption of the active ingredients and the subsequent formation of methemoglobin. In clinical studies performed in neonates, the plasma levels of lidocaine, prilocaine, and methemoglobin were not reported in a range expected to cause clinical symptoms.

Local dermal effects associated with EMLA Cream application in these studies on intact skin included paleness, redness and edema and were transient in nature (see ADVERSE REACTIONS).

The application of EMLA Cream on genital mucous membranes for minor, superficial surgical procedures (eg, removal of condylomata acuminata) was studied in 80 patients in a placebo-controlled clinical trial (60 patients received EMLA Cream and 20 patients received placebo). EMLA Cream (5 to 10 g) applied between 1 and 75 minutes before surgery, with a median time of 15 minutes, provided effective local anesthesia for minor superficial surgical procedures. The greatest extent of analgesia, as measured by VAS scores, was attained after 5 to 15 minutes' application. The application of EMLA Cream to genital mucous membranes as pretreatment for local anesthetic infiltration was studied in a double-blind, placebo-controlled study in 44 female patients (21 patients received EMLA Cream and 23 patients received placebo) scheduled for infiltration prior to a surgical procedure of the external vulva or genital mucosa. EMLA Cream applied to the genital mucous membranes for 5 to 10 minutes resulted in adequate topical anesthesia for local anesthetic injection.

Individualization of Dose: The dose of EMLA Cream that provides effective analgesia depends on the duration of the application over the treated area.

All pharmacokinetic and clinical studies employed a thick layer of EMLA Cream (1 to 2 g/ 10 cm²). The duration of application prior to venipuncture was 1 hour. The duration of application prior to taking split thickness skin grafts was 2 hours. A thinner application has not been studied and may result in less complete analgesia or a shorter duration of adequate analgesia.

The systemic absorption of lidocaine and prilocaine is a side effect of the desired local effect. The amount of drug absorbed depends on surface area and duration of application. The systemic blood levels depend on the amount absorbed and patient size (weight) and the rate of systemic drug elimination. Long duration of application, large treatment area, small patients, or impaired elimination may result in high blood levels. The systemic blood levels are typically a small fraction (1/20 to 1/36) of the blood levels that produce toxicity. Table 2 below gives maximum recommended doses, application areas and application times for infants and children.

TABLE 2 EMLA CREAM MAXIMUM RECOMMENDED DOSE, APPLICATION AREA, AND APPLICATION TIME BY AGE AND WEIGHT* For Infants and Children Based on Application to Intact Skin

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.			
* These are broad guidelines for avoiding systemic toxicity in applying EMLA Cream to patients with normal intact skin and with normal renal and hepatic function.			
** For more individualized calculation of how much lidocaine and prilocaine may be absorbed, physicians can use the following estimates of lidocaine and prilocaine absorption for children and adults: The estimated mean (±SD) absorption of lidocaine is 0.045 (±0.016) mg/cm ² /hr. The estimated mean (±SD) absorption of prilocaine is 0.077 (±0.036) mg/cm ² /hr.			
An I.V. antiarrhythmic dose of lidocaine is 1 mg/kg (70 mg/70 kg) and gives a blood level of about 1 µg/mL. Toxicity would be expected at blood levels above 5 µg/mL. Smaller areas of treatment are recommended in a debilitated patient, a small child or a patient with impaired elimination. Decreasing the duration of application is likely to decrease the analgesic effect.			

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).

CONTRAINDICATIONS

EMLA Cream (lidocaine 2.5% and prilocaine 2.5%) is contraindicated in patients with a known history of sensitivity to local anesthetics of the amide type or to any other component of the product.

WARNINGS

Application of EMLA Cream to larger areas or for longer times than those recommended could result in sufficient absorption of lidocaine and prilocaine resulting in serious adverse effects (see Individualization of Dose).

Patients treated with class III anti-arrhythmic drugs (et, amiodarone, bretylium, sotalol, dofetilide) should be under close surveillance and ECG monitoring considered, because cardiac effects may be additive.

Studies in laboratory animals (guinea pigs) have shown that EMLA Cream has an ototoxic effect when instilled into the middle ear. In these same studies, animals exposed to EMLA Cream only in the external auditory canal, showed no abnormality. EMLA Cream should not be used in any clinical situation when its penetration or migration beyond the tympanic membrane into the middle ear is possible.

Methemoglobinemia: EMLA Cream should not be used in those rare patients with congenital or idiopathic methemoglobinemia and in infants under the age of twelve months who are receiving treatment with methemoglobin-inducing agents.

Very young patients or patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiencies are more susceptible to methemoglobinemia.

Patients taking drugs associated with drug-induced methemoglobinemia such as sulfonamides, acetaminophen, acetanilid, aniline dyes, benzocaine, chloroquine, dapsone, naphthalene, nitrates and nitrites, nitrofurantoin, nitroglycerin, nitroprusside, pamaquine, para-aminosalicylic acid, phenacetin, phenobarbital, phenytoin, primaquine, quinine, are also at greater risk for developing methemoglobinemia.

There have been reports of significant methemoglobinemia (20 to 30%) in infants and children following excessive applications of EMLA Cream. These cases involved the use of large doses, larger than recommended areas of application, or infants under the age of 3 months who did not have fully mature enzyme systems. In addition, a few of these cases involved the concomitant administration of methemoglobin-inducing agents. Most patients recovered spontaneously after removal of the cream. Treatment with IV methylene blue may be effective if required.

Physicians are cautioned to make sure that parents or other caregivers understand the need for careful application of EMLA Cream, to ensure that the doses and areas of application recommended in Table 2 are not exceeded (especially in children under the age of 3 months) and to limit the period of application to the minimum required to achieve the desired anesthesia.

Neonates and infants up to 3 months of age should be monitored for Met-Hb levels before, during, and after the application of EMLA Cream, provided the test results can be obtained quickly.

PRECAUTIONS

General: Repeated doses of EMLA Cream may increase blood levels of lidocaine and prilocaine. EMLA Cream should be used with caution in patients who may be more sensitive to the systemic effects of lidocaine and prilocaine including acutely ill, debilitated, or elderly patients.

EMLA cream should not be applied to open wounds.

Care should be taken not to allow EMLA cream to come in contact with the eye because animal studies have demonstrated severe eye irritation. Also the loss of protective reflexes can permit corneal irritation and potential abrasion. Absorption of EMLA Cream in conjunctival tissues has not been determined. If eye contact occurs, immediately wash out the eye with water or saline and protect the eye until sensation returns.

Patients allergic to paraaminobenzoic acid derivatives (procaine, tetracaine, benzocaine, etc.) have not shown cross sensitivity to lidocaine and/or prilocaine, however, EMLA Cream should be used with caution in patients with a history of drug sensitivities, especially if the etiologic agent is uncertain.

Patients with severe hepatic disease, because of their inability to metabolize local anesthetics normally, are at greater risk of developing toxic plasma concentrations of lidocaine and prilocaine.

Lidocaine and prilocaine have been shown to inhibit viral and bacterial growth. The effect of EMLA Cream on intradermal injections of live vaccines has not been determined.

Information for Patients: When EMLA Cream is used, the patient should be aware that the production of dermal analgesia may be accompanied by the block of all sensations in the treated skin. For this reason, the patient should avoid inadvertent trauma to the treated area by scratching, rubbing, or exposure to extreme hot or cold temperatures until complete sensation has returned.

EMLA cream should not be applied near the eyes or on open wounds.

Drug Interactions: EMLA Cream should be used with caution in patients receiving Class I antiarrhythmic drugs (such as tocainide and mexiletine) since the toxic effects are additive and potentially synergistic.

Prilocaine may contribute to the formation of methemoglobin in patients treated with other drugs known to cause this condition (see Methemoglobinemia subsection of WARNINGS).

Specific interaction studies with lidocaine/prilocaine and class III anti-arrhythmic drugs (eg, amiodarone, bretylium, sotalol, doetilide) have not been performed, but caution is advised (see WARNINGS).

Should EMLA Cream be used concomitantly with other products containing lidocaine and/or prilocaine, cumulative doses from all formulations must be considered.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis: Long-term studies in animals designed to evaluate the carcinogenic potential of lidocaine and prilocaine have not been conducted.

Metabolites of prilocaine have been shown to be carcinogenic in laboratory animals. In the animal studies reported below, doses or blood levels are compared with the Single Dermal Administration (SDA) of 60 g of EMLA Cream to 400 cm² for 3 hours to a small person (50 kg). The typical application of EMLA Cream for one or two treatments for venipuncture sites (2.5 or 5 g) would be 1/24 or 1/12 of that dose in an adult or about the same mg/kg dose in an infant.

Chronic oral toxicity studies of ortho-toluidine, a metabolite of prilocaine, in mice (450 to 7200 mg/m²; 60 to 960 times SDA) and rats (900 to 4,800 mg/m²; 60 to 320 times SDA) have shown that ortho-toluidine is a carcinogen in both species. The tumors included hepatocarcinomas/adenomas in female mice, multiple occurrences of hemangiosarcomas/hemangiomas in both sexes of mice, sarcomas of multiple organs, transitional-cell carcinomas/papillomas of urinary bladder in both sexes of rats, subcutaneous fibromas/fibrosarcomas and mesotheliomas in male rats, and mammary gland fibroadenomas/adenomas in female rats. The lowest dose tested (450 mg/m² in mice, 900 mg/m² in rats; 60 times SDA) was carcinogenic in both species. Thus the no-effect dose must be less than 60 times SDA. The animal studies were conducted at 150 to 2,400 mg/kg in mice and at 150 to 800 mg/kg in rats. The dosages have been converted to mg/m² for the SDA calculations above.

Mutagenesis: The mutagenic potential of lidocaine HCl has been tested in a bacterial reverse (Ames) assay in *Salmonella*, an in vitro chromosomal aberration assay using human lymphocytes and an in vivo micronucleus test in mice. There was no indication of mutagenicity or structural damage to chromosomes in these tests.

Ortho-toluidine, a metabolite of prilocaine, at a concentration of 0.5 µg/mL, was genotoxic in *Escherichia coli* DNA repair and phage-induction assays. Urine concentrates from rats treated with ortho-toluidine (300 mg/kg orally; 300 times SDA) were mutagenic when examined in *Salmonella typhimurium* in the presence of metabolic activation. Several other tests on ortho-toluidine, including reverse mutations in five different *Salmonella typhimurium* strains in the presence or absence of metabolic activation and a study to detect single strand breaks in DNA of V79 Chinese hamster cells, were negative.

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.

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.

EMLA Cream should be used with care in patients with conditions or therapy associated with methemoglobinemia (see Methemoglobinemia subsection of WARNINGS).

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).

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).

Studies have not demonstrated the efficacy of EMLA Cream for heel lancing in neonates.

Geriatric Use: Of the total number of patients in clinical studies of EMLA Cream, 180 were age 65 to 74 and 138 were 75 and over. No overall differences in safety or efficacy were observed between these patients and younger patients. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

Plasma levels of lidocaine and prilocaine in geriatric and non-geriatric patients following application of a thick layer of EMLA Cream are very low and well below potentially toxic levels. However, there are no sufficient data to evaluate quantitative differences in systemic plasma levels of lidocaine and prilocaine between geriatric and non-geriatric patients following application of EMLA Cream.

Consideration should be given for those elderly patients who have enhanced sensitivity to systemic absorption (see PRECAUTIONS).

After intravenous dosing, the elimination half-life of lidocaine is significantly longer in elderly patients (2.5 hours) than in younger patients (1.5 hours). (See CLINICAL PHARMACOLOGY).

Adverse Reactions

Localized Reactions: During or immediately after treatment with EMLA Cream on intact skin, the skin at the site of treatment may develop erythema or edema or may be the locus of abnormal sensation. Rare cases of discrete purpuric or petechial reactions at the application site have been reported. Rare cases of hyperpigmentation following the use of EMLA Cream have been reported. The relationship to EMLA Cream or the underlying procedure has not been established. In clinical studies on intact skin involving over 1,300 EMLA Cream-treated subjects, one or more such local reactions were noted in 56% of patients, and were generally mild and transient, resolving spontaneously within 1 or 2 hours. There were no serious reactions that were ascribed to EMLA Cream.

Two recent reports describe blistering on the foreskin in neonates about to undergo circumcision. Both neonates received 1.0 g of EMLA Cream.

In patients treated with EMLA Cream on intact skin, local effects observed in the trials included: paleness (pallor or blanching) 37%, redness (erythema) 30%, alterations in temperature sensations 7%, edema 6%, itching 2% and rash, less than 1%.

In clinical studies on genital mucous membranes involving 378 EMLA Cream-treated patients, one or more application site reactions, usually mild and transient, were noted in 41% of patients. The most common application site reactions were redness (21%), burning sensation (17%) and edema (10%).

Allergic Reactions: Allergic and anaphylactoid reactions associated with lidocaine or prilocaine can occur. They are characterized by urticaria, angioedema, bronchospasm, and shock. If they occur they should be managed by conventional means. The detection of sensitivity by skin testing is of doubtful value.

Systemic (Dose Related) Reactions: Systemic adverse reactions following appropriate use of EMLA Cream are unlikely due to the small dose absorbed (see Pharmacokinetics subsection of CLINICAL PHARMACOLOGY). Systemic adverse effects of lidocaine and/or prilocaine are similar in nature to those observed with other amide local anesthetic agents including CNS excitation and/or depression (light-headedness, nervousness, apprehension, euphoria, confusion, dizziness, drowsiness, tinnitus, blurred or double vision, vomiting, sensations of heat, cold or numbness, twitching, tremors, convulsions, unconsciousness, respiratory depression and arrest). Excitatory CNS reactions may be brief or not occur at all, in which case the first manifestation may be drowsiness merging into unconsciousness. Cardiovascular manifestations may include bradycardia, hypotension and cardiovascular collapse leading to arrest.

OVERDOSAGE

Peak blood levels following a 60 g application to 400 cm² of intact skin for 3 hours are 0.05 to 0.16 µg/mL for lidocaine and 0.02 to 0.10 µg/mL for prilocaine. Toxic levels of lidocaine (>5 µg/mL) and/or prilocaine (>6 µg/mL) cause decreases in cardiac output, total peripheral resistance and mean arterial pressure. These changes may be attributable to direct depressant effects of these local anesthetic agents on the cardiovascular system. In the absence of massive topical overdose or oral ingestion, evaluation should include evaluation of other etiologies for the clinical effects or overdose from other sources of lidocaine,

prilocaine or other local anesthetics. Consult the package inserts for parenteral Xylocaine (lidocaine HCl) or Citanest (prilocaine HCl) for further information for the management of overdose.

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 cm² 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 cm² 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 cm²) 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.

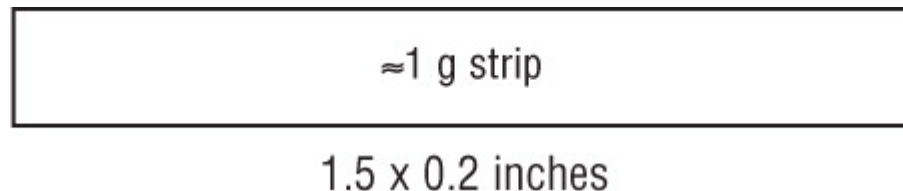
EMLA Cream should not be used in neonates with a gestational age less than 37 weeks nor in infants under the age of 12 months who are receiving treatment with methemoglobin-inducing agents (see Methemoglobinemia subsection of WARNINGS).

When EMLA Cream (lidocaine 2.5% and prilocaine 2.5%) is used concomitantly with other products containing local anesthetic agents, the amount absorbed from all formulations must be considered (see Individualization of Dose). The amount absorbed in the case of EMLA Cream is determined by the area over which it is applied and the duration of application under occlusion (see Table 2, ** footnote, in Individualization of Dose).

Although the incidence of systemic adverse reactions with EMLA Cream is very low, caution should be exercised, particularly when applying it over large areas and leaving it on for longer than 2 hours. The incidence of systemic adverse reactions can be expected to be directly proportional to the area and time of exposure (see Individualization of Dose).

INSTRUCTIONS FOR APPLICATION:

To measure 1 gram of EMLA, the Cream should be gently squeezed out of the tube as a narrow strip that is 1.5 inches (3.8 cm) long and 0.2 inches (5 mm) wide. The strip of EMLA cream should be contained within the lines of the diagram shown below.



Use the number of strips that equals your dose, like the examples in the table below.

Dosing Information

1 gram = 1 strip
2 grams = 2 strips
2.5 grams = 2.5 strips

For adult and pediatric patients, apply ONLY as prescribed by your physician.

If your child is below the age of 3 months or small for their age, please inform your doctor before applying EMLA Cream, which can be harmful, if applied over too much skin at one time in young children.

When applying EMLA to the intact skin of young children, it is important that they be carefully observed by an adult in order to prevent the accidental ingestion of or eye contact with EMLA Cream.

EMLA Cream must be applied to intact skin at least 1 hour before the start of a routine procedure and for 2 hours before the start of a painful procedure. A protective covering of the cream is not necessary for absorption but may be helpful to keep the cream in place.

If using a protective covering, your doctor will remove it, wipe off the EMLA Cream, and clean the entire area with an antiseptic solution before the procedure. The duration of effective skin anesthesia will be at least 1 hour after removal of the protective covering.

Precautions

1. Do not apply near eyes or open wounds.
2. Keep out of the reach of children.
3. If your child becomes very dizzy, excessively sleepy, or develops duskiness of the face or lips after applying EMLA Cream, remove the cream and contact the child's physician at once.

HOW SUPPLIED

EMLA Cream is available as the following:

NDC No.	Strength	Size
NDC 76478-289-05	5 gram/tube	packed individually.
NDC 76478-289-55	5 gram/tube	packed in 5.
NDC 76478-289-30	30 gram/tube	packed individually, in a child-resistant tube.

NOT FOR OPHTHALMIC USE.

KEEP CONTAINER TIGHTLY CLOSED AT ALL TIMES WHEN NOT IN USE.

Store at 20° to 25°C (68° to 77°F)[see USP Controlled Room Temperature].

AKORN

Distributed by: Akorn, Inc.
Lake Forest, IL 60045

OAK

Manufactured for: Oak Pharmaceuticals, Inc.

EM00N Rev. 04/12

Principal Display Panel Text for Container Label:

NDC 76478-289-05 Rx only

EMLA®

CREAM (lidocaine 2.5%

and prilocaine 2.5%)

For Topical Use Only

5 Grams Oak Logo

NDC 76478-289-05

Rx only

EMLA® 

CREAM (lidocaine 2.5%
and prilocaine 2.5%)

For Topical Use Only

5 Grams

OAK 

Contains no preservatives.
Apply to intact skin. See package insert
for full prescribing information.



(01) 003 76478 289 05 7

Store at 20° to 25°C (68° to 77°F) [see
USP Controlled Room Temperature].

Distributed by: **Akorn, Inc.**

Lake Forest, IL 60045

Mfd. for: **Oak Pharmaceuticals, Inc.**

EMABL Rev. 04/12

Principal Display Panel Text for Carton Label:

NDC 76478-289-05 5 Grams

EMLA®

CREAM (lidocaine 2.5%

and prilocaine 2.5%)

This package contains ONE 5 gram tube of

EMLA® Cream.

For Topical Use Only

Rx only

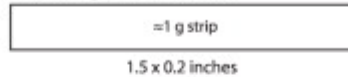
Oak Logo

812320
GC



INSTRUCTIONS FOR APPLICATION:

To measure 1 gram of EMLA, the cream should be gently squeezed out of the tube as a narrow strip that is 1.5 inches (3.8 cm) long and 0.2 inches (5 mm) wide. The strip of EMLA cream should be contained within the lines of the diagram shown below.



Use the number of strips that equals your dose, like the examples in the table below.

Dosing Information

1 gram = 1 strip
2 grams = 2 strips
2.5 grams = 2.5 strips

For adult and pediatric patients, apply **ONLY** as prescribed by your physician.

If your child is below the age of 3 months or small for their age, please inform your doctor before applying EMLA Cream, which can be harmful, if applied over too much skin at one time in young children.

When applying EMLA to the intact skin of children, it is important that they be carefully monitored by an adult in order to prevent the accidental or eye contact with EMLA Cream.

EMLA Cream must be applied to intact skin 1 hour before the start of a routine procedure and 2 hours before the start of a painful procedure. A protective covering of the cream is not necessary for absorption but may be helpful to keep the cream in place.

If using a protective covering, your doctor should wipe off the EMLA Cream, and clean the skin with an antiseptic solution before the procedure. The duration of effective skin anesthesia will be 1 hour after removal of the protective covering.

PRECAUTIONS

1. Do not apply near eyes or open wounds.
2. Keep out of the reach of children.
3. If your child becomes very dizzy, excited, or develops duskeness of the face or if you observe any other unusual reactions after applying EMLA Cream, remove the cream and contact the child's physician at once.

Each gram contains: 25 mg lidocaine, 25 mg prilocaine, polyoxyethylene fatty acid ester, carboxypolymethylene, purified water, and sodium hydroxide to adjust pH to approximately 9. Contains no preservatives.



Distributed by: Akorn, Inc.
Lake Forest, IL 60045
Mfd. for: Oak Pharmaceuticals, Inc.

EMABC Rev. 04

NDC 76478-289-05

5 Grams

EMLA[®]
CREAM (lidocaine 2.5%
and prilocaine 2.5%)

This package contains ONE 5 gram tube of EMLA[®] Cream.

For Topical Use Only
Rx only



NOTE TO PHARMACIST: FOR IN-PATIENT USE ONLY.

If dispensed to place in child-resistant container.

Please dispense this EMLA[®] Cream with application instructions. Application instructions are contained in the prescribing information.



Apply to intact skin. See package insert for full prescribing information.

Store at 20° to 25° (68° to 77°F) [see USP Controlled Room Temperature].

EMLA			
lidocaine and prilocaine cream			
Product Information			
Product Type	HUMAN PRESCRIPTION DRUG LABEL	Item Code (Source)	NDC:76478-289
Route of Administration	TOPICAL	DEA Schedule	
Active Ingredient/Active Moiety			
Ingredient Name	Basis of Strength	Strength	
lidocaine (lidocaine)	lidocaine	25 mg in 1 g	
prilocaine (prilocaine)	prilocaine	25 mg in 1 g	
Inactive Ingredients			
Ingredient Name			Strength
PEG-55 HYDROGENATED CASTOR OIL			
CARBOMER HOMOPOLYMER TYPE B (ALLYL SUCROSE CROSSLINKED)			
water			
sodium hydroxide			
Packaging			
#	Item Code	Package Description	
1	NDC:76478-289-05	1 TUBE in 1 CARTON	
1		5 g in 1 TUBE	
2	NDC:76478-289-55	5 TUBE in 1 CARTON	
2		5 g in 1 TUBE	
3	NDC:76478-289-30	1 TUBE in 1 CARTON	
3		30 g in 1 TUBE	
Marketing Information			
Marketing Category	Application Number or Monograph Citation	Marketing Start Date	Marketing End Date
NDA	NDA019941	11/12/2012	
Labeler - Oak Pharmaceuticals, Inc. (Subsidiary of Akorn, Inc.) (968937719)			

Revised: 11/2012

Oak Pharmaceuticals, Inc. (Subsidiary of Akorn, Inc.)

1.6.3 中核データシート（CDS）

20■年■月■日作成の中核データシート（CDS）の原文を添付する。

CDS	
Drug Substance	lidocaine/prilocaine
Date	20
Supersedes	

Core Data Sheet
EMLATM Cream

[Redacted Content]

※2頁～13頁削除。

リドカイン／プロピトカイン エムラクリーム

C T D

第 1 部（モジュール 1）：
（申請書等行政情報及び添付文書
に関する情報）

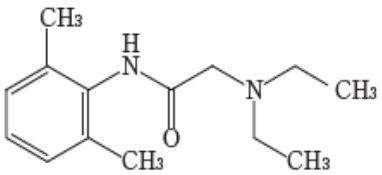
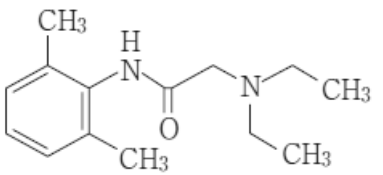
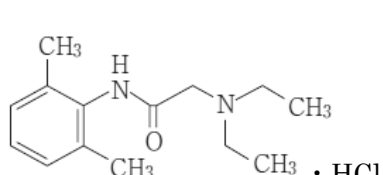
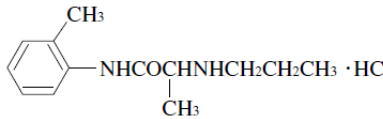
1.7 同種同効品一覧表

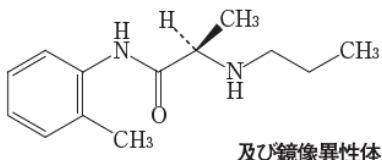
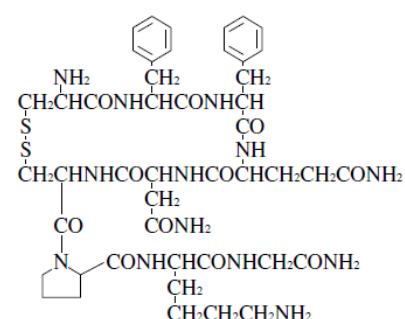
佐藤製薬株式会社

1.7 同種同効品一覧表

「注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」の効能を有する同種同効薬はないが、ペンレステープ 18mg が「静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」の効能を有する。リドカイン、リドカイン塩酸塩及びプロピトカイン塩酸塩を有効成分とする局所麻酔剤である「ペンレステープ 18mg」、「キシロカインゼリー2%」及び「歯科用シタネスト-オクタプレシンカートリッジ」について、表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

一般的名称	リドカイン／プロピトカイン	リドカイン	リドカイン塩酸塩	プロピトカイン塩酸塩 ／フェリプレシン
販売名	エムラクリーム	ペンレステープ 18mg	キシロカインゼリー2%	歯科用シタネスト- オクタプレシンカートリッジ
製造販売元	佐藤製薬株式会社	日東電工株式会社 (販売元：マルホ株式会社)	アストラゼネカ株式会社	デンツプライ三金株式会社
薬効分類	871219 外用局所麻酔剤	871214 貼付用局所麻酔剤	871214 粘滑・表面麻酔剤	87271 局所麻酔剤
承認年月日	平成 24 年 1 月 18 日	平成 20 年 4 月 3 日	平成 18 年 1 月 30 日	平成 21 年 6 月 19 日
承認番号	22400AMX00023000	22000AMX01557000	21800AMX10169000	22100AMX01010000
再評価年月	—	—	1977 年 10 月	—
再審査年月	—	2001 年 12 月 「静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」	—	—
規制区分	劇薬 処方箋医薬品	劇薬	—	劇薬 処方せん医薬品
化学構造式	リドカイン： 	リドカイン： 	リドカイン塩酸塩： 	プロピトカイン塩酸塩： 

一般的名称	リドカイン／プロピトカイン	リドカイン	リドカイン塩酸塩	プロピトカイン塩酸塩 ／フェリプレシン
販売名	エムラクリーム	ペンレステープ 18mg	キシロカインゼリー2%	歯科用シタネスト- オクタプレシンカートリッジ
	プロピトカイン：  及び鏡像異性体			フェリプレシン (商標名：オクタプレシン)： 
剤形・含量	剤形： クリーム剤 含量（1g中）： 日局 リドカイン 25 mg プロピトカイン 25 mg	剤形： 白色半透明の粘着テープ剤 含量（1枚中）： リドカイン 18 mg	剤形： ゼリー 含量（1mL中）： リドカイン塩酸塩 20 mg	剤形： 注射剤 含量（1mL中）： プロピトカイン塩酸塩 30 mg フェリプレシン 0.03 単位 (1管：1.8 mL 中)： プロピトカイン塩酸塩 54 mg フェリプレシン 0.054 単位
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	1. 静脈留置針穿刺時の疼痛緩和 2. 伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和 3. 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和	表面麻酔	歯科・口腔外科領域の手術・処置における浸潤，伝達麻酔

一般的名称	リドカイン／プロピトカイン	リドカイン	リドカイン塩酸塩	プロピトカイン塩酸塩／フェリプレシン																																					
販売名	エムラクリーム	ペンレステープ 18mg	キシロカインゼリー2%	歯科用シタネスト-オクタプレシンカートリッジ																																					
用法・用量	<u>＜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。</u> <u>＜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。</u>		リドカイン塩酸塩として、尿道麻酔には通常成人では男子は 200～300 mg（10～15 mL）、女子は 60～100 mg（3～5 mL）を使用する。気管内挿管には適当量を使用する。 なお、年齢、麻酔領域、部位、組織、体質により適宜増減する。																																						
	<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>1 g</td><td>60 分</td></tr><tr><td rowspan="2">3～11 ヶ月</td><td>5 kg 以下</td><td>1 g</td><td>60 分</td></tr><tr><td>5 kg 超</td><td>2 g</td><td>60 分</td></tr><tr><td rowspan="3">1～14 歳</td><td>5 kg 以下</td><td>1 g</td><td>60 分</td></tr><tr><td>5 kg 超 10 kg 以下</td><td>2 g</td><td>120 分</td></tr><tr><td>10 kg 超</td><td>10 g</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		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	<table><tr><th>年齢</th><th>1 回あたりの 最大貼付枚数</th></tr><tr><td>3 歳以下</td><td>2 枚</td></tr><tr><td>4 歳～5 歳</td><td>3 枚</td></tr><tr><td>6 歳～7 歳</td><td>4 枚</td></tr><tr><td>8 歳～9 歳</td><td>5 枚</td></tr><tr><td>10 歳以上</td><td>6 枚</td></tr></table>		年齢	1 回あたりの 最大貼付枚数	3 歳以下	2 枚	4 歳～5 歳	3 枚	6 歳～7 歳	4 枚	8 歳～9 歳	5 枚	10 歳以上	6 枚
	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																																						
年齢	1 回あたりの 最大貼付枚数																																								
3 歳以下	2 枚																																								
4 歳～5 歳	3 枚																																								
6 歳～7 歳	4 枚																																								
8 歳～9 歳	5 枚																																								
10 歳以上	6 枚																																								
＜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		1. 静脈留置針穿刺時の疼痛緩和 本剤を 1 回 1 枚、静脈留置針穿刺予定部位に約 30 分間貼付する。 2. 伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和 通常、小児には本剤 1 回 2 枚までを、伝染性軟属腫摘除予定部位に約 1 時間貼付する。 3. 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和 通常、成人には本剤 1 回 6 枚まで、小児には下記枚数までを、レーザー照射予定部位に約 1 時間貼付する。																																							
		リドカイン塩酸塩として、尿道麻酔には通常成人では男子は 200～300 mg（10～15 mL）、女子は 60～100 mg（3～5 mL）を使用する。気管内挿管には適当量を使用する。 なお、年齢、麻酔領域、部位、組織、体質により適宜増減する。																																							
		一般に成人に対して 1 回 1 管（1.8 mL：プロピトカイン塩酸塩として 54 mg、フェリプレシンとして 0.054 単位）を注射する。ただし、麻酔部位、麻酔手技、手術術式、年齢等により用量を適宜増減する。																																							

一般的名称	リドカイン／プロピトカイン	リドカイン	リドカイン塩酸塩	プロピトカイン塩酸塩 ／フェリプレシン
販売名	エムラクリーム	ペンレステープ 18mg	キシロカインゼリー2%	歯科用シタネスト- オクタプレシンカートリッジ
	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）。	＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1. 本剤除去後直ちに処置等を行うこと。 2. 伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和に使用する場合、本剤を患部に応じた適切な大きさに切って貼付すること。 3. 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和に使用する場合、小児における本剤の貼付枚数は、体重、患部の大きさを考慮して、必要最小限にとどめること（「小児等への投与」、「臨床成績」の項参照）。		
貯法・使用期限	貯法： 凍結を避け、室温で保存する 使用期限： 2 年（外箱及びチューブに記載）	貯法： 室温保存 使用期限： 表示の使用期限内に使用すること。 （使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。）	貯法： 室温保存 使用期限： ケース等に表示（製造後 3 年）	貯法： 遮光し、凍結を避けて 15℃以下に保存 使用期限： ケース等に表示（製造後 2 年）
禁忌	(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 α-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	本剤の成分又はアミド型局所麻酔薬に対し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薬に対し過敏症の既往歴のある患者	(1) メトヘモグロビン血症のある患者〔代謝産物のオルト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。〕 (2) 本剤の成分又はアミド型局所麻酔薬に対し過敏症の既往歴

一般的名称	リドカイン／プロピトカイン	リドカイン	リドカイン塩酸塩	プロピトカイン塩酸塩 ／フェリプレシン
販売名	エムラクリーム	ペンレステープ 18mg	キシロカインゼリー2%	歯科用シタネスト- オクタプレシンカートリッジ
	所麻酔剤に対して過敏症の既往歴のある患者			のある患者
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。〕		1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1) 高齢者(「高齢者への投与」及び「重要な基本的注意」の項参照) (2) 全身状態が不良な患者〔生理機能の低下により麻酔に対する忍容性が低下していることがある。〕(「重要な基本的注意」の項参照) (3) 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。〕 (4) 重篤な肝機能障害又は腎機能障害のある患者〔中毒症状が発現しやすくなる。〕 (5) 幼児(「小児等への投与」の項参照) 2. 重要な基本的注意 (1) まれにショックあるいは中毒症状を起こすことがあるので、本剤の投与に際しては、十分な問診により患者の全身状態を把握するとともに、異常が認められた場合に直ちに救急処置のとれるよう、常時準備をしておくこと。 (2) 本剤の投与に際し、その副作用を完全に防止する方法はな	1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1) 高齢者又は全身状態が不良な患者〔生理機能の低下により麻酔に対する忍容性が低下していることがある。〕(「高齢者への投与」及び「重要な基本的注意」の項参照) (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) 重症の肝機能障害又は腎機能障害のある患者〔中毒症状が発現しやすくなる。〕 2. 重要な基本的注意 (1) まれにショックあるいは中毒症状を起こすことがあるので、本剤の投与に際しては、十分な問診により患者の全身状態を把握するとともに、異常が認められた場合に直ちに救急処置のとれるよう、常時準備をしておくこと。 (2) 本剤の投与に際し、その副作用を完全に防止する方法はな

一般的名称	リドカイン／プロピトカイン	リドカイン	リドカイン塩酸塩	プロピトカイン塩酸塩 ／フェリプレシン
販売名	エムラクリーム	ペンレステープ 18mg	キシロカインゼリー2%	歯科用シタネスト- オクタプレシンカートリッジ
			いが、ショックあるいは中毒症状をできるだけ避けるために、次の諸点に留意すること。 1) 患者の全身状態の観察を十分に行うこと。 2) 麻酔部位に応じ、できるだけ必要最少量とすること。特に他のリドカイン製剤と併用する場合には、総リドカイン量を考慮し過量投与とならないよう注意すること。 3) 気道内表面麻酔の場合には、吸収が速いので、できるだけ少量を使用すること。 4) 外傷、びらん、潰瘍又は炎症部位への投与は吸収が速いので注意すること。（「過量投与」の項参照） 5) 前投薬や術中に投与した鎮静薬、鎮痛薬等による呼吸抑制が発現することがあるので、これらの薬剤を使用する際は少量より投与し、必要に応じて追加投与することが望ましい。なお、高齢者、小児、全身状態が不良な患者、肥満者、呼吸器疾患を有する患者では特に注意し、異常が認められた際には、適切な処置を行うこと。 (3) 本剤の投与により、誤嚥・口腔内咬傷の危険性を増加させるおそれがあるので注意するこ	いが、ショックあるいは中毒症状をできるだけ避けるために、次の諸点に留意すること。 1) 患者の全身状態の観察を十分に行うこと。 2) できるだけ必要最少量にとどめること。 3) 血管の多い部位（顔面等）に注射する場合には、吸収が速いので、できるだけ少量を投与すること。 4) 注射針が、血管に入っていないことを確かめること。 5) 注射の速度はできるだけ遅くすること。 6) 前投薬や術中に投与した鎮静薬、鎮痛薬等による呼吸抑制が発現することがあるので、これらの薬剤を使用する際は少量より投与し、必要に応じて追加投与することが望ましい。なお、高齢者、小児、全身状態が不良な患者、肥満者、呼吸器疾患を有する患者では特に注意し、異常が認められた際には、適切な処置を行うこと。 (3) 注射針が適切に位置していないなどにより、神経障害が生じることがあるので、穿刺に際し異常を認めた場合には本剤の注入を行わないこと。 (4) 本剤の投与により、誤嚥・

一般的名称	リドカイン／プロピトカイン		リドカイン		リドカイン塩酸塩		プロピトカイン塩酸塩／フェリプレシン				
販売名	エムラクリーム		ペンレステープ 18mg		キシロカインゼリー2%		歯科用シタネスト-オクタプレシンカートリッジ				
	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）		1. 相互作用 本剤は、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）		と。 3. 相互作用 本剤は、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）		口腔内咬傷の危険性を増加させるおそれがあるので注意すること。 3. 相互作用 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	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	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。								

一般的名称	リドカイン／プロピトカイン			リドカイン	リドカイン塩酸塩	プロピトカイン塩酸塩 ／フェリプレシン
販売名	エムラクリーム			ペンレステープ 18mg	キシロカインゼリー2%	歯科用シタネスト- オクタプレシンカートリッジ
	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	の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。				
	アミド型局所麻酔剤 メピバカイン、ピピバカイン 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 <u>○皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和</u> <u>成人：</u> 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			2. 副作用 ・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和 総症例 6,316 例中、135 例 (2.14%) に副作用が認められた。その主なものは使用部位の発赤 101 件 (1.60%)、そう痒 34 件 (0.54%)、	4. 副作用 使用成績調査等の頻度が明確となる調査を実施していないため、副作用発現頻度については不明である。	4. 副作用 使用成績調査等の頻度が明確となる調査を実施していないため、副作用発現頻度については不明である。

一般的名称	リドカイン／プロピトカイン	リドカイン	リドカイン塩酸塩	プロピトカイン塩酸塩 ／フェリプレシン
販売名	エムラクリーム	ペンレステープ 18mg	キシロカインゼリー2%	歯科用シタネスト- オクタプレシンカートリッジ
	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、アナフィラキシー様症状 (頻度不明^{注1)}) ショック、アナフィラキシー様症	接触皮膚炎 10 件 (0.16%) 等であった。[承認時及び再審査終了時¹⁾] ・伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和 小児臨床試験において総症例 61 例中、2 例 (3.28%) に副作用が認められた。その内訳は適用部位皮膚炎 1 件 (1.64%)、適用部位そう痒感 1 件 (1.64%) であった。 [効能追加時] ・皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和 総症例 148 例中、5 例 (3.38%) に副作用が認められた。その内訳は適用部位紅斑 4 件 (2.70%)、蕁麻疹 1 件 (0.68%) であった。 [効能追加時] (1) 重大な副作用 (頻度不明) ショック、アナフィラキシー ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分	(1) 重大な副作用 1) ショック：徐脈、不整脈、血圧低下、呼吸抑制、チアノーゼ、意識障害等を生じ、まれに心停止	(1) 重大な副作用 1) ショック：徐脈、不整脈、血圧低下、呼吸抑制、チアノーゼ、意識障害等を生じ、まれに心停止

一般的名称	リドカイン／プロピトカイン	リドカイン	リドカイン塩酸塩	プロピトカイン塩酸塩／フェリプレシン								
販売名	エムラクリーム	ペンレステープ 18mg	キシロカインゼリー2%	歯科用シタネスト-オクタプレシンカートリッジ								
	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^{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、<u>メチレンブルー</u>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 <table><tr><td></td><td>10%</td><td>0.1～</td><td>頻度不明^{注2)}</td></tr></table>		10%	0.1～	頻度不明 ^{注2)}	に行い、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、意識障害等の異常が認められた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。 なお、本剤除去後にも、同様症状を起こすことがあるので、注意すること。 (2) その他の副作用 以下のような副作用があらわれ	を来すことがある。また、まれにアナフィラキシーショックを起こしたとの報告があるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。 2) 意識障害、振戦、痙攣：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、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「過量投与」の項参照） (2) その他の副作用 <table><tr><td></td><td>頻度不明</td></tr></table>		頻度不明	を来すことがある。また、まれにアナフィラキシーショックを起こしたとの報告があるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。 2) 意識障害、振戦、痙攣：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、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「過量投与」の項参照） 3) メトヘモグロビン血症：まれにメトヘモグロビン血症があらわれることがある。チアノーゼ等の症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 異常感覚、知覚・運動障害：注射針の留置時に神経に触れることにより一過性の異常感覚が発現することがある。また、神経が注射針や薬剤あるいは虚血によって障害を受けると、まれに持続的な異常感覚、疼痛、知覚障害、運動障害等の神経学的疾患があらわれることがある。 (2) その他の副作用 <table><tr><td></td><td>頻度不明</td></tr></table>		頻度不明
	10%	0.1～	頻度不明 ^{注2)}									
	頻度不明											
	頻度不明											

一般的名称	リドカイン／プロピトカイン				リドカイン	リドカイン塩酸塩			プロピトカイン塩酸塩／フェリプレシン			
販売名	エムラクリーム				ペンレステープ 18mg	キシロカインゼリー2%			歯科用シタネスト-オクタプレシンカートリッジ			
		以上	10%		た場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 なお、貼付が長時間にわたると皮膚症状が強くあらわれるおそれがあるので注意すること。				中枢神経 ^{注1)}	眠気、不安、興奮、霧視、眩暈等	中枢神経 ^{注2)}	眠気、不安、興奮、霧視、眩暈等
	精神神経系		錯感覚	浮動性めまい、感覚鈍麻、頭痛					消化器 ^{注1)}	悪心・嘔吐等	消化器 ^{注2)}	悪心・嘔吐等
	消化器系			悪心、嘔吐					過敏症	蕁麻疹等の皮膚症状、浮腫等	過敏症	蕁麻疹等の皮膚症状、浮腫等
	皮膚	紅斑	潮紅、蒼白、硬結、 <u>そう痒症</u>	小水疱、発疹、そう痒症、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											
					3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では、生理機能の低下により麻酔に対する忍容性が低下しているので、患者の全身状態の観察を十分に行う等慎重に投与すること。			5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能の低下により麻酔に対する忍容性が低下しているので、患者の全身状態の観察を十分に行いながら慎重に投与すること。			
					6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与			6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与			

一般的名称	リドカイン／プロピトカイン	リドカイン	リドカイン塩酸塩	プロピトカイン塩酸塩／フェリプレシン
販売名	エムラクリーム	ペンレステープ 18mg	キシロカインゼリー2%	歯科用シタネスト- オクタプレシンカートリッジ
	(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) <u>低出生体重児に対する安全性は確立していない。</u>(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：	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使用すること。〔妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。〕 4. 小児等への投与 低出生体重児、新生児及び乳児に対する安全性は確立していない。〔臨床試験において使用経験がない。〕 5. 過量投与 局所麻酔剤の血中濃度の上昇に伴い、中毒が発現する。その症状は、主に中枢神経系及び心血管系の徴候、症状としてあらわれる。 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	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。〕 7. 小児等への投与 幼児(特に3歳以下)では麻酔効果の把握が困難なため高用量又は頻回投与されやすく、中毒を起こすことがあるので、低用量から投与を開始する等患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 8. 過量投与 局所麻酔剤の血中濃度の上昇に伴い、中毒が発現する。その症状は、主に中枢神経系及び心血管系の症状としてあらわれる。 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	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。〕 7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。 8. 過量投与 局所麻酔薬の血中濃度の上昇に伴い、中毒が発現する。特に誤って血管内に投与した場合には、数分以内に発現することがある。その症状は、主に中枢神経系及び心血管系の症状としてあらわれる。 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、

一般的名称	リドカイン／プロピトカイン	リドカイン	リドカイン塩酸塩	プロピトカイン塩酸塩 ／フェリプレシン
販売名	エムラクリーム	ペンレステープ 18mg	キシロカインゼリー2%	歯科用シタネスト- オクタプレシンカートリッジ
	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	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： 過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 (1) 中枢神経系及び心血管系の症状が起きたら直ちに本剤を剥離する。 (2) 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。	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。	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。

一般的名称	リドカイン／プロピトカイン	リドカイン	リドカイン塩酸塩	プロピトカイン塩酸塩 ／フェリプレシン
販売名	エムラクリーム	ペンレステープ 18mg	キシロカインゼリー2%	歯科用シタネスト- オクタプレシンカートリッジ
	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	6. 適用上の注意 使用部位 (1) 湿疹又は発疹の部位に使用しないこと。 (2) 損傷皮膚及び粘膜に使用しないこと。 (3) 静脈留置針穿刺時の疼痛緩和に使用する場合、本剤を皮膚からはがした後、穿刺部位を消毒すること。 使用時 本剤を切って使用した場合、残薬は廃棄すること。	9. 適用上の注意 使用目的：眼科用として投与しないこと。	9. 適用上の注意 (1) 使用回数：本品は一回限り使用のディスポーザブル製剤であるので、再度の使用は避けること。〔使用したカートリッジには、患者の体液が逆流している可能性がある。〕 (2) 注射速度：強圧をかけずにできるだけゆっくり注射すること。〔骨膜下への強圧注射は組織の損傷又はガラスチューブの破折^{注3)}につながるおそれがある。〕 注3) 注射器のプランジャーを20 kg の力で押すと構造上約55 kg/cm²の内圧がチューブに加わる。本品は使用に際して20 kg 以上の力が加わると、チューブが破損したりあるいは液もれを生じることがある。 (3) 使用目的：歯科用にのみ使用すること。

一般的名称	リドカイン／プロピトカイン	リドカイン	リドカイン塩酸塩	プロピトカイン塩酸塩 ／フェリプレシン
販売名	エムラクリーム	ペンレステープ 18mg	キシロカインゼリー2%	歯科用シタネスト- オクタプレシンカートリッジ
	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 α-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。[臨床成績の項参照]	7. その他の注意 (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。 (2) 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）。	10. その他の注意 (1) 本剤の投与により、気管内挿管後の咽頭痛、嘔声等の発現を増加させたとの報告がある。 (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。	10. その他の注意 動物実験（ラット・マウス）でプロピトカイン塩酸塩の代謝産物であるオルトトルイジンの長期大量投与により肝、皮下、膀胱等に腫瘍が発生したとの報告がある。
添付文書の 作成年月日	—	2013 年 6 月改訂 2012 年 6 月改訂	2015 年 1 月改訂 2008 年 1 月改訂	2011 年 3 月改訂 2009 年 10 月改訂

— : 変更箇所

リドカイン／プロピトカイン エムラクリーム

C T D

第 1 部（モジュール 1）：
（申請書等行政情報及び添付文書
に関する情報）

1.8 添付文書（案）

佐藤製薬株式会社

1.8.1 添付文書（案）

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

エムラクリーム®
EMLA®CREAM

※添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。

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年〇月

貯法：凍結を避け、室温で保存する
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 α -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）。

【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〔症状が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、プリバカイン 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^{注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^{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、硬結、そう痒症	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、神経系興奮症状が出現し、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。

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 α -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。[臨床成績の項参照]

【薬物動態】

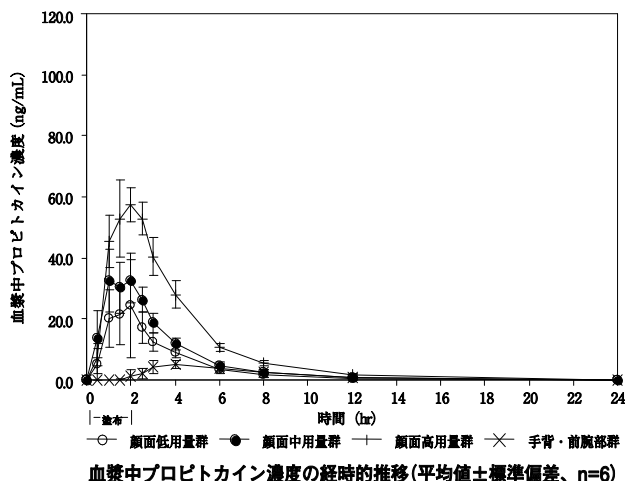
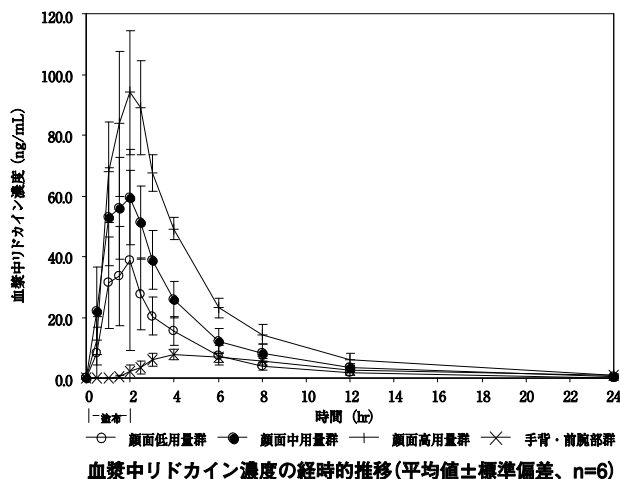
1. 血漿中濃度

健常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	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	tmax (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
プロピト カイン	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
	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monoethyl glycinexylidide (MEGX) に代謝された後、glycinexylidide (GX)、2,6-xylylidineに代謝され、投与量の約70%が4-hydroxy-2,6-xylylidine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-リドカインを有雄ラットに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3)}は、プラセボと比較して有意に低かった。

	症例数	VAS値 ^{注3)}	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4)}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3)}、4段階VRS有効率^{注4)}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3)}	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4)}	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4)}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4)}
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3)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4)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プ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。

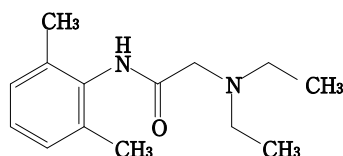
【有効成分に関する理化学的知見】

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℃

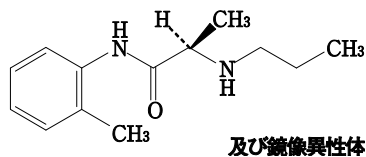
性状：リドカインは白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール(95)に極めて溶解やすく、酢酸(100)又はジエチルエーテルに溶解やすく、水にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。

プロピトカイン

一般名：プロピトカイン (Propitocaine) (JAN)

化学名：(2*RS*)-*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。

【包装】

エムラクリーム：5 g×5 (アルミチューブ)

※※【主要文献】

- 1) IARC：IARC MONOGRAPHS. 2010;99：395-457
- 2) 川島眞：臨床医薬. 2012;28(4)：253-264
- 3) 佐藤製薬株式会社 社内資料；小児国内第Ⅲ相臨床試験 (SKA-01-06)
- 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) 佐藤製薬株式会社 社内資料；成人国内第Ⅲ相臨床試験 (SKA-01-07)
- 16) 佐藤製薬株式会社 社内資料；成人国内第Ⅲ相臨床試験 (SKA-01-08)
- 17) 佐藤製薬株式会社 社内資料；成人国内第Ⅲ相臨床試験 (SKA-01-09)
- 18) 佐藤製薬株式会社 社内資料；成人国内第Ⅲ相臨床試験 (SKA-01-10)
- 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。

1.8.2 効能・効果（案）及び設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

- | |
|---|
| 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 |
|---|

_____：変更箇所

1.8.2.2 設定根拠

本剤は 1984 年に EMLA cream としてスウェーデンでの承認以降、世界 80 箇国以上で承認を取得し、海外において注射針穿刺時及び皮膚表面外科的処置等の外用局所麻酔剤として広く使用されている。治療や検査に伴っての各種針穿刺には薬剤注射、採血、生検等、またその穿刺部位としては血管（静脈、動脈）、皮内、皮下、筋肉内、神経系等多岐にわたるが、いずれの場合でもその穿刺に伴う疼痛は、患者や健常人、また成人や小児を問わず、施術を受ける者にとって避けがたいものである。海外と同様、本邦においても「注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」の効能追加によって、これらの疼痛に悩む、また施術にストレスを感じる患者や健常人の QOL の向上、さらには施術者にとっても疼痛が少ない状態で施行することにより安全でスムーズな医療行為の遂行に本剤が貢献できると考え、「注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」の効能追加のために本開発を行った。

本開発において、「注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」の効能追加を目的として、成人患者（静脈穿刺予定患者、硬膜外ブロック予定患者、動脈穿刺予定患者、トリガーポイント注射予定患者）を対象に SKA-01-07～10 試験を実施した。

SKA-01-07 試験では、静脈穿刺予定患者を対象に本剤の有効性及び安全性をランダム化二重盲検並行群間比較試験で検討した。その結果、静脈穿刺時の疼痛に対して高い局所麻酔効果が認められ、安全性にも問題はなかった。

SKA-01-08～10 試験では、硬膜外ブロック予定患者、動脈穿刺予定患者及びトリガーポイント注射予定患者を対象に本剤の有効性及び安全性をオープン試験で検討した。その結果、SKA-01-07 試験の成績と同様に高い有効率であり、硬膜外穿刺前及び動脈穿刺前の局所浸潤麻酔注射時、トリガーポイント注射時の疼痛に対しても本剤の高い局所麻酔効果が認められた。また、安全性についても問題はなかった。

また、小児に対する「注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」については、SKA-01-06 試験の結果及び外国臨床試験の結果（添付資料番号：5.3.5.1.10～5.3.5.1.19）より、小児においても高い局所麻酔効果が認められると考えられた。

以上より、本一変申請において追加する本剤の効能・効果を「注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」と設定した。

1.8.3 用法・用量（案）及び設定根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

＜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

____：変更箇所

1.8.3.2 設定根拠

本剤の小児用量について、海外では表 1.8.3-1 及び表 1.8.3-2 に示す用量が設定され、小児に対して幅広い適応で使用されている。

表 1.8.3-1 米国添付文書における小児用量

年齢及び体重の条件	エムラクリームの最大総用量	最大塗布面積	最大塗布時間
0～3 箇月又は＜5 kg	1 g	10 cm ²	1 時間
3～12 箇月及び＞5 kg	2 g	20 cm ²	4 時間
1～6 歳及び＞10 kg	10 g	100 cm ²	4 時間
7～12 歳及び＞20 kg	20 g	200 cm ²	4 時間

表 1.8.3-2 Core Data Sheet EMLA Cream (■ ■ 20■) における小児用量

年齢	塗布量/塗布面積/塗布時間	最大塗布量・塗布面積、塗布時間
新生児 0～2 箇月	約 1.0 g/10 cm ² 、約 1 時間	1.0 g・10 cm ² 、1 時間以上の報告なし
3～11 箇月		2.0 g・20 cm ² 、 16 cm ² 、4 時間までメトヘモグロビン濃度の臨床的に顕著な上昇認められず ^a
1～5 歳		10.0 g・100 cm ² 、5 時間
6～11 歳		20.0 g・200 cm ² 、5 時間

本申請において実施した SKA-01-06 試験では、0 歳児の塗布用量・塗布時間は海外で承認されている最大推奨用量・塗布時間を考慮して設定した。1～14 歳児の塗布用量・塗布時間は、海外で承認されている 1～5 歳児の最大塗布用量・塗布時間（10 g・100 cm²、1～5 時間）を 1～14 歳児までに適用し、また本邦で「皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和」として承認取得している成人の最大塗布用量・塗布時間（10 g・100 cm²、1～2 時間）を考慮して、最大塗布用量・塗布時間を 10 g・100 cm²、1～2 時間とした。SKA-01-06 試験で設定した塗布用量・塗布時間を表 1.8.3-3 に示す。

表 1.8.3-3 SKA-01-06 試験における塗布用量・塗布時間

年齢	塗布方法及び塗布用量・塗布時間
0 歳児	レーザー照射部位 10 cm²あたり 1 g の治験薬（5%SKA-01 クリーム）を 60 分間（許容範囲 50～70 分間）密封塗布する。なお、最大の塗布量・塗布面積は下記とする。 早産児は修正月齢を用いる。なお、修正月齢は出生日から 1 歳の誕生日前日までの適用とする。 ・0～2 箇月齢：1 g・10 cm² ・3～11 箇月齢（体重 5.0 kg 以下）：1 g・10 cm² ・3～11 箇月齢（体重 5.0 kg を超える場合）：2 g・20 cm²
1～14 歳児	レーザー照射部位 10 cm²あたり 1 g の治験薬（5%SKA-01 クリーム）を 60 分間（許容範囲 50～120 分間）密封塗布する。 なお、最大の塗布量・塗布面積は下記とする。 ・体重 5.0 kg を超え 10.0 kg 以下：2 g・20 cm² ・体重 10.0 kg を超える場合：10 g・100 cm²

SKA-01-06 試験の登録症例 30 例（0 歳児：6 例、1～14 歳児：24 例）の全症例で安全性を検討した結果、有害事象は 20 件 13 例（43.3%）で認められ、重篤な有害事象及び高度な有害事象はなく、また副作用もなかった。

0 歳児への本剤投与時にメトヘモグロビン血症の発現が海外市販後において報告されていることから、SKA-01-06 試験では 0 歳児 6 例（0～2 箇月齢：3 例、3～11 箇月齢：3 例）を対象に血中メトヘモグロビン濃度を測定した。測定方法はパルスオキシメーターによる非侵襲的なモニタリングとし、海外の知見より本剤塗布開始 13 時間後までの測定とした。血中メトヘモグロビン濃度の検討の結果、測定値に不安定な時間帯はあったが、全例において問題となる高値を示すことはなく、また臨床的に問題となる症状も認められず、被験者の安全性に問題はなかった。

本邦における本剤の薬物血中濃度に関する知見は、既に成人患者を対象とした薬物動態試験（SKA-01-03 試験）により得られている。また、小児の薬物血中濃度については、海外の臨床試験（添付資料番号：5.3.3.1.3、5.3.3.1.5～5.3.3.1.10 及び 5.3.4.2.3）により得られているが、本邦で

の小児における薬物血中濃度のデータはないことから、SKA-01-06 試験では顔面血管腫の患者 7 例（年齢 3～12 歳、塗布量 0.1～10 g）で測定を実施した。薬物血中濃度の検討の結果、治験薬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±標準偏差）は、 24.2 ± 27.8 ng/mL 及び 13.1 ± 13.9 ng/mL であった。また、本試験で最も高い血中濃度を示したのは、年齢 12 歳、塗布量 $10 \text{ g} \cdot 100 \text{ cm}^2$ の被験者であり、その血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度の和の最大値は 119.8 ng/mL であった。海外における薬物血中濃度を測定した臨床試験の結果と同様に、毒性発現濃度である 5000 ng/mL に比べて低いものであった。

また、今回の SKA-01-06 試験での有効性は、主要評価項目である医師評価による 1～14 歳児のレーザー照射時の VRS での有効率が 70.8%であり、成人患者を対象とした SKA-01-05 試験の VRS での有効率が 75.0%であることから、SKA-01-05 試験とほぼ同程度の成績であると考えられた。

以上より、0～14 歳の小児において安全性及び有効性が確認されたため、海外の添付文書及び SKA-01-06 試験を踏まえ、小児における用法・用量（案）では年齢及び体重の条件で区分し、最大塗布量、最大塗布面積及び最大塗布時間を設定した。

「注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」の効能追加において、本申請では成人患者（静脈穿刺予定患者、硬膜外ブロック予定患者、動脈穿刺予定患者、トリガーポイント注射予定患者）を対象に SKA-01-07～10 試験を実施した。

SKA-01-07 試験では、主要評価項目である静脈穿刺時の VAS 値（平均値±標準偏差）において、プラセボ群の 39.6 ± 22.94 mm に対して、5%SKA-01 群では 18.8 ± 17.86 mm であり、5% SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意に高い局所麻酔効果を示した（Wilcoxon 順位和検定； $P < 0.001$ ）。また、副次評価項目である VRS において、プラセボ群の有効率が 61.4%（27/44 例）であったのに対し、5%SKA-01 群では 95.2%（40/42 例）で、5%SKA-01 クリームはプラセボに比べて有意に高い局所麻酔効果を示した（Wilcoxon 順位和検定； $P < 0.001$ ）。SKA-01-08～10 試験における VRS での成績は、SKA-01-07 試験の成績と同様に高い有効率であり、硬膜外穿刺前及び動脈穿刺前の局所浸潤麻酔注射時、トリガーポイント注射時の疼痛に対しても、5%SKA-01 クリームの高い局所麻酔効果が認められた。

SKA-01-07～10 試験における副作用は 21 件 19 例（17.4%）であった。そのうち、「適用部位蒼白」が 13 件 13 例（11.9%）、「適用部位紅斑」が 6 件 6 例（5.5%）、「適用部位硬結」が 1 件 1 例（0.9%）、「そう痒症」が 1 件 1 例（0.9%）であった。「適用部位蒼白」及び「適用部位紅斑」は本剤の有効成分の薬理作用に起因するものであると考えられた。

SKA-01-07～10 試験の結果より、硬膜外穿刺前及び動脈穿刺前の局所浸潤麻酔注射時、トリガーポイント注射時の疼痛に対して、5%SKA-01 クリームの高い有効性が確認され、安全性にも問題ないことが確認された。

SKA-01-07～10 試験における用法・用量は、機構との医薬品対面助言を踏まえ、穿刺予定部位を中心に治験薬 2 g を 20 cm^2 の範囲に 60 分間密封塗布とした。実際に臨床現場で使用する場合に

は、穿刺予定部位や皮膚表面の形状に合わせて塗布するため、「注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」の用法・用量（案）を「通常、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」とした。

小児に対する「注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」については、SKA-01-06 試験の結果及び外国臨床試験の結果（添付資料番号：5.3.5.1.10～5.3.5.1.19）より、本申請において小児用量として設定する用法・用量（案）にて安全性に問題ないと考えられた。

以上、本申請において実施した国内臨床試験（SKA-01-06～10 試験）の結果より、本邦における小児に対する安全性及び注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛に対する有効性が確認された。このことより、海外で承認されている最大推奨用量・塗布時間及び本邦で「皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和」として承認取得している成人の最大塗布用量・塗布時間（10 g・100 cm²、1～2 時間）を考慮し、本申請における用法・用量（案）を設定した。

1.8.4 使用上の注意（案）及び設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
【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 <i>o</i> -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〕	プロピトカイン製剤である歯科用シタネストーオクタプレシンカートリッジ添付文書（2011年3月改訂版）
(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	社 Core Data Sheet (, Version data: ■ ■ ■ 20■) 米国添付文書（CONTRAINDICATIONS、2005年改訂版）
【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）	社 Core Data Sheet (, Version data: ■ ■ ■ 20■) 米国添付文書（WARNINGS、2005年改訂版）
(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。〕	米国添付文書（WARNINGS、2005年改訂版）
(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。〕	プロピトカイン製剤である歯科用シタネストーオクタプレシンカートリッジ添付文書（2011年3月改訂版） リドカイン製剤であるキシロカインゼリー2%添付文書（2008年1月改訂版）
(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。〕	米国添付文書（PRECAUTIONS、2005年改訂版） プロピトカイン製剤である歯科用シタネストーオクタプレシンカートリッジ添付文書（2011年3月改訂版） リドカイン製剤であるキシロカインゼリー2%添付文書（2008年1月改訂版）

使用上の注意（案）	設定根拠												
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） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機所・危険因子</th></tr><tr><td>クラスⅢ抗不整脈剤 アミオダロン等</td><td>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。</td><td>作用が増強することが考えられる。</td></tr><tr><td>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</td><td>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。</td><td>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。</td></tr><tr><td>アミド型局所麻酔剤 メピバカイン、プピバカイン クラスⅠ抗不整脈薬 リドカイン、キニジン</td><td>中毒症状が相加的に起こるおそれがある。</td><td>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。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機所・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。	社 Core Data Sheet（ Version data: 20） 米国添付文書（WARNINGS, Drug Interactions、2005 年改訂版）
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機所・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	用法・用量が異なる国内第Ⅰ相皮膚刺激試験を除外した国内第Ⅰ相薬物動態試験、第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験の結果												

使用上の注意（案）	設定根拠
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）	小児国内第Ⅲ相臨床試験の結果 国内第Ⅲ相臨床試験の結果
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^{注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^{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。	海外の市販後安全性報告結果 社 Core Data Sheet (, Version data: 20) 米国添付文書（ADVERSE REACTIONS、2005 年改訂版） リドカイン製剤であるペンレステープ 18mg 添付文書（2009 年 9 月改訂版）

使用上の注意（案）				設定根拠
その他の副作用				「皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和」申請時における、用法・用量が異なる国内第Ⅰ相皮膚刺激試験を除外した国内第Ⅰ相薬物動態試験、第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験の結果 「注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」申請時における、国内第Ⅲ相臨床試験の結果 1984年～2009年 PSUR 集計結果より
	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、硬結、そう痒症	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。]				リドカイン静脈内投与で乳汁中への移行が報告されているため。
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。）				小児国内第Ⅲ相臨床試験を実施したため。
(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。				1984年～2009年 PSUR 集計結果
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。				社 Core Data Sheet () Version data: 20) リドカイン製剤であるキシロカインゼリー2%添付文書（2008年1月改訂版）

使用上の注意（案）	設定根拠
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。	
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。）	社 Core Data Sheet (, Version data: 20) 米国添付文書 (PRECAUTIONS、2005 年改訂版) 海外においては、性器皮膚及び粘膜に対する適応が承認されているが、日本では、正常皮膚の

使用上の注意（案）	設定根拠
	みの適応のため。
(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。）	社 Core Data Sheet (, Version data: 20) 米国添付文書（PRECAUTIONS、2005 年改訂版）
(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。）	社 Core Date Sheet (, Version data: 20) 米国添付文書（WARNINGS、2005 年改訂版）
(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。	リドカイン製剤であるペンレステープ 18mg 添付文書（2013 年 6 月改訂版）
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-トリレン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⁾ 。	社 Core Date Sheet (, Version data: 20) 米国添付文書（Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility、2005 年改訂版）
(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。	局所麻酔剤であるリドカイン製剤（ペンレステープ 18mg、キシロカインゼリー 2%、キシロカイン注射液 0.5%等）の自主改訂による。（2008 年 1 月 DSU（No.166））
(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]	国内臨床試験では、太田母斑、扁平母斑、単純性血管腫及び毛細血管拡張症の患者に対する本剤の有効性及び安全性を検討したため。

リドカイン／プロピトカイン エムラクリーム

C T D

第 1 部（モジュール 1）：
（申請書等行政情報及び添付文書
に関する情報）

1.9 一般的名称に係る文書

佐藤製薬株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

平成 22 年 3 月 4 日付薬食審査第発 0304 号第 3 号により通知された。

JAN :

(日本名) プロピトカイン

(英名) Propitocaine

化学名 :

(日本名) (2*RS*)-*N*-(2-メチルフェニル)-2-(プロピルアミノ)プロパンアミド

(英名) (2*RS*)-*N*-(2-Methylphenyl)-2-(propylamino)propanamide

1.9.2 INN

INN : Prilocaine (WHO Chronicle, Vol.20, No.11, pp.421-434)

リドカイン／プロピトカイン エムラクリーム

C T D

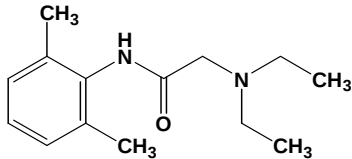
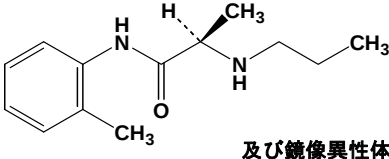
第 1 部（モジュール 1）：
（申請書等行政情報及び添付文書
に関する情報）

1. 10 毒薬・劇薬等の指定審査資料 のまとめ

佐藤製薬株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

「現行」

化学名・別名	2-ジエチルアミノ-N-(2, 6-ジメチルフェニル)アセトアミド (別名：リドカイン) 及びその製剤 (RS)-N-(2-メチルフェニル)-2-(プロピルアミノ)プロパンアミド (別名：プロピトカイン) 及びその製剤				
構造式	リドカイン： 		プロピトカイン：  及び鏡像異性体		
効能・効果	皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和				
用法・用量	通常、成人には、レーザー照射予定部位に 10cm ² 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。				
劇薬等の指定					
市販名及び有効成分・分量	原体：リドカイン／プロピトカイン 製剤：エムラクリーム (1 g 中にリドカイン及びプロピトカインを各 25 mg 含有)				
毒性	プロピトカイン				
	単回投与				
	動物種 (系統)	投与方法 (溶媒/投与形態)		投与量：性(動物数)	最大非致死量
	ラット (SD)	強制経口 (水溶液)		220 mg/kg: ♀(5) 440 mg/kg: ♂(5) ♀(2) 880 mg/kg: ♂(2) ♀(2) 1300 mg/kg: ♂(5) ♀(5)	♂: 1300 mg/kg ♀: 880 mg/kg
		皮下 (乳剤)		680, 735, 795, 860, 925 mg/kg: ♂(6)	♂: 860 mg/kg
		静脈内 (水溶液)		30, 34, 39, 43, 52 mg/kg: ♂(6)	♂: <30 mg/kg
マウス (NMRI)	静脈内 (水溶液)		69, 77, 86 mg/kg: ♂(10)	♂: <69 mg/kg	
反復投与					
動物種 (系統)	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見 (最小作用 量(mg/kg/日))
ラット (CRCD)	7 週間	皮下	17, 51	17	投与部壊死 (17) 自発運動低下 (51) 体重増加抑制 (51)
アカゲザル	5 週間	皮下	8.6, 17, 34	17	肝細胞の変性及び壊 死 (34)

	リドカインとプロピトカインの等量混合物					
	単回投与					
	動物種 (系統)	投与方法 (溶媒/投与形態)		投与量：性（動物数）		最大非致死量
	ラット (SD)	皮下 (乳剤)		10%SKA-01 乳剤 リドカイン/プロピトカイン として、 340/340, 350/350, 360/360, 370/370, 382.5/382.5, 407.5/407.5, 432.5/432.5 mg/kg ： ♂(6)		リドカイン/プロ ピトカインとし て、 350/350 mg/kg
		静脈内 (水溶液)		リドカイン/プロピトカイン として、 8.1/8.6, 9.7/10.3, 11.8/12.5, 14.2/15.1 mg/kg ： ♂(6)		リドカイン/プロ ピトカインとし て、 9.7/10.3 mg/kg
	マウス (NMRI)	静脈内 (水溶液)		リドカイン/プロピトカイン として、 24/26, 28/30, 32/34 mg/kg ： ♂(10)		リドカイン/プロ ピトカインとし て、 <24/26 mg/kg
	反復投与					
	動物種 (系統)	投与 期間	投与 経路	投与量	無毒性量	主な所見
	イヌ (ビーグル)	1ヶ月 間	直腸 内	2%SKA-01 クリーム 0.25, 0.60 mL/kg/日、 5%SKA-01 クリーム 0.25 mL/kg/日 (それぞれリドカイン /プロピトカインとし て、2.5/2.5, 6/6, 6.25/6.25 mg/kg/日)	5%SKA-01 クリーム 0.25 mL/kg/ 日 (リドカ イン/プロ ピトカイン として、 6.25/6.25 mg/kg/日)	特記 すべき 所見なし
	副作用	国内臨床試験				
副作用発現率：34/97 例=35.1%			臨床検査値異常発現率：1/97 例=1.0%			
副作用の種類		件数	臨床検査値異常の種類		件数	
適用部位蒼白		8 件	ALT 増加		1 件	
適用部位紅斑		33 件				
紅斑		1 件				
潮紅		1 件				
錯感覚		1 件				
会社	佐藤製薬株式会社 製剤：輸入					

「変更」

化学名・別名						
構造式						
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	<u>＜成人＞</u> 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 cm ² 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。					
	<u>＜小児＞</u> 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 cm ² 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			
劇薬等の指定	劇薬：原体・製剤、処方箋医薬品					
市販名及び有効成分・分量						
毒性	プロピトカイン 単回投与					
	動物種（系統）	投与方法（溶媒/投与形態）		投与量：性(動物数)	最大非致死量	
	ラット（SD）	強制経口（水溶液）		220 mg/kg: ♀(5) 440 mg/kg: ♂(5) ♀(2) 880 mg/kg: ♂(2) ♀(2) 1300 mg/kg: ♂(5) ♀(5)	♂: 1300 mg/kg ♀: 880 mg/kg	
		皮下（乳剤）		680, 735, 795, 860, 925 mg/kg: ♂(6)	♂: 860 mg/kg	
		静脈内（水溶液）		30, 34, 39, 43, 52 mg/kg: ♂(6)	♂: <30 mg/kg	
	マウス（NMRI）	静脈内（水溶液）		69, 77, 86 mg/kg: ♂(10)	♂: <69 mg/kg	
	反復投与					
	動物種（系統）	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見（最小作用量(mg/kg/日)）
	ラット（CRCD）	7 週間	皮下	17, 51	17	投与部壊死（17） 自発運動低下（51） 体重増加抑制（51）
	アカゲザル	5 週間	皮下	8.6, 17, 34	17	肝細胞の変性及び壊死（34）

	リドカインとプロピトカインの等量混合物					
	単回投与					
	動物種 (系統)	投与方法 (溶媒/投与形態)		投与量：性（動物数）		最大非致死量
	ラット (SD)	皮下 (乳剤)		10%SKA-01 乳剤 リドカイン/プロピトカイン として、 340/340, 350/350, 360/360, 370/370, 382.5/382.5, 407.5/407.5, 432.5/432.5 mg/kg ： ♂(6)		リドカイン/プロ ピトカインとし て、 350/350 mg/kg
		静脈内 (水溶液)		リドカイン/プロピトカイン として、 8.1/8.6, 9.7/10.3, 11.8/12.5, 14.2/15.1 mg/kg ： ♂(6)		リドカイン/プロ ピトカインとし て、 9.7/10.3 mg/kg
	マウス (NMRI)	静脈内 (水溶液)		リドカイン/プロピトカイン として、 24/26, 28/30, 32/34 mg/kg ： ♂(10)		リドカイン/プロ ピトカインとし て、 <24/26 mg/kg
	反復投与					
	動物種 (系統)	投与 期間	投与 経路	投与量	無毒性量	主な所見
	イヌ (ビーグル)	1 箇月 間	直腸 内	2%SKA-01 クリーム 0.25, 0.60 mL/kg/日、 5%SKA-01 クリーム 0.25 mL/kg/日 (それぞれリドカイン /プロピトカインとし て、2.5/2.5, 6/6, 6.25/6.25 mg/kg/日)	5%SKA-01 クリーム 0.25 mL/kg/ 日 (リドカ イン/プロ ピトカイン として、 6.25/6.25 mg/kg/日)	特記 すべき 所見なし
	副作用	国内臨床試験				
副作用発現率：55/236 例=23.3 %			臨床検査値異常発現率：1/236 例=0.4 %			
副作用の種類		件数		臨床検査値異常の種類	件数	
適用部位紅斑		39 件		ALT 増加	1 件	
適用部位蒼白		21 件				
適用部位硬結		1 件				
錯感覚		1 件				
紅斑		1 件				
そう痒症		1 件				
潮紅	1 件					
会社	佐藤製薬株式会社					

リドカイン／プロピトカイン エムラクリーム

C T D

第 1 部（モジュール 1）：
（申請書等行政情報及び添付文書
に関する情報）

1.12 添付資料一覧

佐藤製薬株式会社

1.12 添付資料一覧

CTD第3部（モジュール3）：品質に関する文書※

CTD第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.1 第4部（モジュール4）目次

4.2 試験報告書※

4.3 参考文献

資料番号	著者、表題、書誌番号
1	IARC (International Agency for Research on Cancer). IARC Monographs on the Evaluation of carcinogenic risks to humans. Some Aromatic Amines, Organic Dyes, and Related Exposures. 2010;99:395-457.
2	National Cancer Institute. Bioassay of <i>o</i> -Toluidine Hydrochloride for Possible Carcinogenicity. Technical Report Series No.153.1979.

CTD第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.1 第5部（モジュール5）目次

5.2 全臨床試験一覧表

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書※

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書※

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.1.1 (参考資料)	試験番号：SKA-01-02 SKA-01のパッチテストによる皮膚安全性試験
5.3.3.1.2 (参考資料)	試験番号：SKA-01-03 健康成人男子を対象としたSKA-01の薬物動態試験（第I相）
5.3.3.1.3 (参考資料)	報告書番号：802-540-LC-0103 The safety and efficacy of EMLA [®] for circumcision.
5.3.3.1.4	報告書番号：802-540-LC-0097

(参考資料)	Evaluation of the safety of EMLA cream 5% on intact skin of full-term neonates.
5.3.3.1.5 (参考資料)	報告書番号：802-10AC037-2 Epicutaneous application of EMLA in newborn children. An open, clinical investigation of blood concentrations of methaemoglobin and plasma concentrations of prilocaine and lidocaine. Part I : Full-term infants.
5.3.3.1.6 (参考資料)	報告書番号：802-10AC059-1 Plasma concentrations of prilocaine and lidocaine and blood concentrations of methaemoglobin after epicutaneous application of EMLA cream. Part II : Pre-term infants.
5.3.3.1.7 (参考資料)	報告書番号：802-10AC071-1 A clinical study of plasma concentrations of lidocaine and prilocaine and methaemoglobin formation after dermal application of EMLA in infants. (Part B)
5.3.3.1.8 (参考資料)	報告書番号：802-10AC026-5 Plasma concentrations of prilocaine and lidocaine and methemoglobin formation in infants after dermal application of a 5% lidocaine-prilocaine cream (EMLA).
5.3.3.1.9 (参考資料)	報告書番号：802-10AC071-1,part C A clinical study of the plasma concentrations of lidocaine, prilocaine and methaemoglobin formation after dermal application of EMLA in infants. (part C)
5.3.3.1.10 (参考資料)	報告書番号：802-10AC069-1 Open clinical investigation of plasma levels of prilocaine and lidocaine after the dermal application of EMLA to children aged between 2 and 3 years.
5.3.3.2	患者における PK 及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.2.1 (評価資料)	試験番号：SKA-01-06 小児血管腫、母斑患者における SKA-01 の一般臨床試験
5.3.3.3	内因性要因を検討した PK 試験報告書※
5.3.3.4	外因性要因を検討した PK 試験報告書※
5.3.3.5	ポピュレーション PK 試験報告書※

5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

CTD No.	報告書番号 (試験番号)、表題
5.3.4.1	健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書
5.3.4.1.1 (参考資料)	報告書番号：802-10AC050-1 Dermal analgesia and local circulatory effects in volunteers after epicutaneous application of EMLA cream. Influence of applied dose and size of test area.
5.3.4.1.2 (参考資料)	報告書番号：802-10AC051-1 Dermal analgesia and local circulatory effects in volunteers after epicutaneous

	application of EMLA cream. Influence of application time.
5.3.4.1.3 (参考資料)	報告書番号：802-10AC088-2 Dermal analgesia after epicutaneous application of EMLA 5% cream, 5% prilocaine cream, 5% lidocaine cream and placebo cream, to volunteers.
5.3.4.1.4 (参考資料)	報告書番号：802-10AC003-3 Venipuncture pain in adults can be diminished with the local anaesthetic, EMLA 5% cream.
5.3.4.1.5 (参考資料)	報告書番号：802-10AC042-1 An evaluation of the analgesic efficacy of EMLA, a lignocaine-prilocaine cream, in intact skin : A placebo controlled comparison with subcutaneous and intradermal infiltration of lignocaine.
5.3.4.1.6 (参考資料)	報告書番号：802-10AC007-3 Experimental study of local analgesic effect and plasma concentrations of lidocaine and prilocaine after epicutaneous application of EMLA cream 5%.
5.3.4.2	患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書
5.3.4.2.1 (参考資料)	試験番号：SKA-01-04 皮膚レーザー治療患者における SKA-01 の用法・用量の検討（第Ⅱ相）
5.3.4.2.2 (参考資料)	報告書番号：■-P003 Topical anesthesia with EMLA, a new lidocaine-prilocaine cream and the cusum technique for detection of minimal application time.
5.3.4.2.3 (参考資料)	報告書番号：802-10AC070-1 EMLA cream 5% for removal of mollusca. A clinical study of plasma concentrations of lidocaine and prilocaine and analgesic effect in children.

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書 （皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和）
5.3.5.1.1 (参考資料) (5.3.4.2.1 参照)	試験番号：SKA-01-04 皮膚レーザー治療患者における SKA-01 の用法・用量の検討（第Ⅱ相）
5.3.5.1.2 (参考資料)	試験番号：SKA-01-05 皮膚レーザー治療患者における SKA-01 の比較臨床試験（第Ⅲ相）
5.3.5.1.3 (参考資料)	報告書番号：EM■01 Evaluation of analgesic effect and tolerability of EMLA [®] cream 5% in the laser treatment of port-wine stains. Multicentre, randomised, double-blind versus placebo.

5.3.5.1.4 (参考資料)	報告書番号：3-EML-06 An evaluation of the local anesthetic effect of EMLA 5% cream for the treatment of facial port wine stain in children using the tunable dye laser.
5.3.5.1.5 (参考資料)	報告書番号：051-16 A time-response study of EMLA [®] , when used as a local anaesthetic for the dye laser removal of port wine stains in paediatric patients.
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書 (注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和)
5.3.5.1.6 (評価資料)	試験番号：SKA-01-07 静脈穿刺予定患者における SKA-01 の比較臨床試験
5.3.5.1.7 (参考資料)	報告書番号：051-45 A randomised, double-blind, placebo controlled trial of EMLA [®] for analgesia prior to epidural needle insertion.
5.3.5.1.8 (参考資料)	報告書番号：■-EML-16 A randomized double blind study to evaluate the efficacy of EMLA [®] cream in skin types IV-V and VI undergoing the venipuncture procedure.
5.3.5.1.9 (参考資料)	報告書番号：802-10AC041-1 A comparison of the analgesic effect of EMLA cream and percutaneous infiltration of lignocaine during the insertion of i.v. cannulae for haemodialysis.
5.3.5.1.10 (参考資料)	報告書番号：MA-EMA-0001 A multicenter clinical trial to evaluate EMLA [®] (eutectic mixture of local anaesthetics) cream 5% for skin analgesia in children undergoing venepuncture.
5.3.5.1.11 (参考資料)	報告書番号：802-10AC040-1 A placebo controlled trial of the analgesic effect of EMLA in leukaemic children receiving repeated venepuncture.
5.3.5.1.12 (参考資料)	報告書番号：802-10AC013-2 Treatment of needle puncture pain in children with a new topical lidocaine/prilocaine preparation.
5.3.5.1.13 (参考資料)	報告書番号：802-10AC030-1 Double-blind evaluation of a lidocaine-prilocaine cream (EMLA) for venous cannulation pain in children.
5.3.5.1.14 (参考資料)	報告書番号：802-10AC004-2 A new lidocaine-prilocaine cream reduces venipuncture pain in children.
5.3.5.1.15 (参考資料)	報告書番号：802-10AC002-2 Pain from insertion of i.v. cannulae in children can be diminished with EMLA 5% cream.
5.3.5.1.16	報告書番号：■-P015

(参考資料)	EMLA-a eutectic mixture of local anaesthetics for topical anaesthesia.
5.3.5.1.17 (参考資料)	報告書番号：802-10AC019-1 Evaluation of EMLA 5% cream for alleviation of pain in connection with tetanus vaccination in school children.
5.3.5.1.18 (参考資料)	報告書番号：802-540-LC-0122-01 A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to measure the antibody response to immunization with measles-mumps-rubella vaccines using EMLA [®] Patch for the reduction of pain associated with subcutaneous injection twelve month old infants.
5.3.5.1.19 (参考資料)	報告書番号：802-540-LC-0145-01 A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to measure the antibody response to immunisation with diphtheria-tetanus-pertussis-inactivated poliovirus-haemophilus influenzae b and hepatitis B vaccines using EMLA [®] Patch for the reduction of pain associated with intramuscular injection in infants from birth to six months of age.
5.3.5.2	非対照試験報告書（皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和）
5.3.5.2.1 (評価資料) (5.3.3.2.1 参照)	試験番号：SKA-01-06 小児血管腫、母斑患者における SKA-01 の一般臨床試験
5.3.5.2	非対照試験報告書（注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和）
5.3.5.2.2 (評価資料)	試験番号：SKA-01-08 硬膜外ブロック予定患者における SKA-01 の一般臨床試験
5.3.5.2.3 (評価資料)	試験番号：SKA-01-09 動脈穿刺予定患者における SKA-01 の一般臨床試験
5.3.5.2.4 (評価資料)	試験番号：SKA-01-10 トリガーポイント注射予定患者における SKA-01 の一般臨床試験
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書
5.3.5.3.1 (参考資料)	Safety Summary
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書※

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
	Response Document (20■■■■)

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
---------	----------------

患者データ一覧表及び症例記録
試験番号：SKA-01-06 被験者データ一覧表、症例記録
試験番号：SKA-01-07 被験者データ一覧表、症例記録
試験番号：SKA-01-08 被験者データ一覧表、症例記録
試験番号：SKA-01-09 被験者データ一覧表、症例記録
試験番号：SKA-01-10 被験者データ一覧表、症例記録

5.4 参考文献

資料番号	著者、表題、書誌番号
1	Brodin A, Nyqvist-Mayer A, Wadsten T, et al. Phase diagram and aqueous solubility of the lidocaine-prilocaine binary system. J Pharm Sci. 1984; 73(4): 481-484.
2	Wilder RT, Flick RP, Sprung J, et al. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. Anesthesiology. 2009; 110(4): 796-804.
3	紺田貴子, 佐々木一, 清水隆弘. Q スイッチルビーレーザーによる太田母斑の治療. 皮膚. 2000; 42(4): 452-459.
4	林洋司. 特集／皮膚レーザーの上手な使い方 色素レーザーの上手な使い方. 形成外科. 2009; 52(3): 273-281.
5	占部和敬. 母斑のレーザー治療. 日本小児皮膚科学会雑誌. 2007; 26(2): 115-119.
6	水野樹. 局所麻酔の偶発症とその対処法. 小外科手術のための局所麻酔. 花岡一雄. 克誠堂出版. 2014; 119-140.
7	National Association of Neonatal Nurses. Newborn pain assessment and management guideline for practice. 2012.
8	The Royal Australasian College of Physicians. Guideline statement: management of procedure-related pain in neonates. 2005.
9	Pain Study Group of the Italian Society of Neonatology. Guidelines for procedural pain in the newborn. 2009.
10	Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Good practice in postoperative and procedural pain management. 2012.
11	HELP in Kids Guideline Panel. Clinical practice guideline for pain management during childhood immunizations. 2010.
12	大杉タ子, 山口悦子, 西村真一郎. 小児がん患者における疼痛緩和に関するアンケート結果. 日本小児科学会雑誌. 2012; 116(4): 719-727.
13	「新生児の痛みの軽減を目指したケア」ガイドライン作成委員会. 「NICU に入院している新生児の痛みの軽減を目指したケア」に関する声明. 2013.
14	横尾京子, 田村正徳. NICU に入院している新生児の痛みの軽減を目指したケア：ガイドライン作成に向けて. 日本未熟児新生児学会雑誌. 2014; 26(2): 30-34.
15	■■■■■. LC/MS/MS 法によるヒト血漿中リドカイン, プ

	ロピトカイン、キシリジン及びトルイジンの濃度測定法バリデーション 最終報告書. 試験番号 [REDACTED]. 20[REDACTED]
16	[REDACTED]. Validation of a Method for Determination of Lidocaine, Prilocaine and the Metabolites o-Toluidine and 2,6 Xylidine in Minipig Plasma Using LC-MS/MS. Project Code: [REDACTED]. 20[REDACTED]
17	Björk M, Pettersson KJ, Osterlöf G. Capillary gas chromatographic method for the simultaneous determination of local anaesthetics in plasma samples. J Chromatogr. 1990; 533: 229-234.
18	G.R.Arthur, B.G.Covino. Pharmacokinetics of local anaesthetics. Baillieres Clin Anaesthesiol. 1991; 5: 635-658.
19	Johns RA, DiFazio CA, Longnecker DE. Lidocaine constricts or dilates rat arterioles in a dose-dependent manner. Anesthesiology. 1985; 62(2): 141-144.
20	Johns RA, Seyde WC, DiFazio CA, et al. Dose-dependent effects of bupivacaine on rat muscle arterioles. Anesthesiology. 1986; 65(2): 186-191.
21	Arthure GR. Pharmacokinetics of local anesthetics. Local Anesthetics, Handbook of Experimental Pharmacology, Vol.80. Stichartz GR. Springer-Verlag. 1987; 165-186.
22	Ström Möller C, Westman L. Local anaesthetics and class III anti-arrhythmics (applied to all local anaesthetics, except for EMLA patch), Justification Document. 25 April 2003.

※：該当資料なし