
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）

1.4 特許状況

佐藤製薬株式会社

1.4 特許状況

[Redacted text block]

[Redacted text block]

-----	-----	-----
-----	-----	-----
-----	-----	-----

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 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

- 1.5.1 起原又は発見の経緯
- 1.5.2 疾患の概要及び治療法
- 1.5.3 開発の経緯
- 1.5.4 参考文献
- 1.5.5 開発の経緯図

1.5.1 起原又は発見の経緯

一般に皮膚の神経終末の多くは真皮にあるため、皮膚表面に投与された局所麻酔薬は角質層を通過して真皮に到達する必要がある。角質層は、角質細胞が重層した構造をもち、吸水性に富んでいるが、角質細胞間には細胞間脂質があり水溶性物質のバリアとしての役割を果たしている。従って、角質層を通過して真皮に局所麻酔薬を到達させるためには、脂質層を通過できる疎水性の局所麻酔薬を高濃度を含み、水分含量の高い製剤が必要となる。

局所麻酔は水溶性の塩酸塩と疎水性の塩基があるが、塩基は水への溶解度が低く、疎水性の局所麻酔薬を高濃度を含む水溶液を調製することができない。また、水溶性の塩酸塩を用いると局所麻酔薬の陽イオン体を高濃度を含む水溶液を調製することはできるが、陽イオン体は角質の脂質層を通過することができない。塩基を可溶化剤で液体として乳剤を調製し、皮膚に塗布すると、水に溶解した有効成分（塩基）が皮膚から吸収され、吸収により水中から失われた有効成分は、主に水中に乳化した油滴から補填される（図 1.5.1-1）。油滴中から水中への補填速度は油滴中の有効成分濃度に依存するため、高濃度の局所麻酔濃度を含む油滴を水中に乳化できれば有効性が増すと考えられたが、油滴は可溶化剤などの不活性成分を多く含むため、臨床使用可能な外用局所麻酔薬の開発には至らなかった。

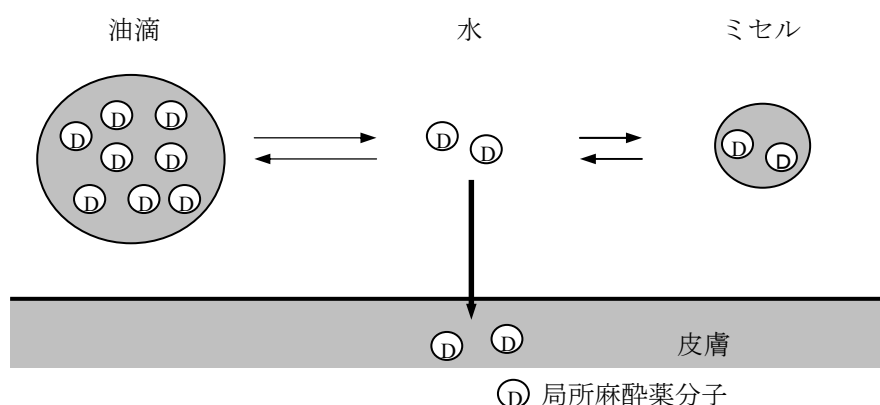


図 1.5.1-1 外用局所麻酔薬の吸収過程の模式図

リドカインとプロピトカインは共にアミド型局所麻酔薬であり、分子内に疎水基と親水基を持つ類似の構造をしており、それらの物理的・化学的性質及び薬理学的性質も類似した化合物である。

リドカイン（融点約 68℃）とプロピトカイン（融点約 38℃）は、室温では固体として存在することから、それらの単独処方乳剤を製する場合には適当な可溶化剤と混合し、液状にしてから乳化する必要がある。しかし、図 1.5.1-2 に示すように、リドカインとプロピトカインを等モル混合すると融点が 1℃となる¹⁾。この混合物（共融混合物：SKA-01）は室温で液体であることから、XXXXXXXXXXを加えるだけで水中に有効成分を小さな油滴として乳化させることができる。このようにして調製した SKA-01 乳剤に、外用として使用し易いように基剤を加えて SKA-01 クリームとした。

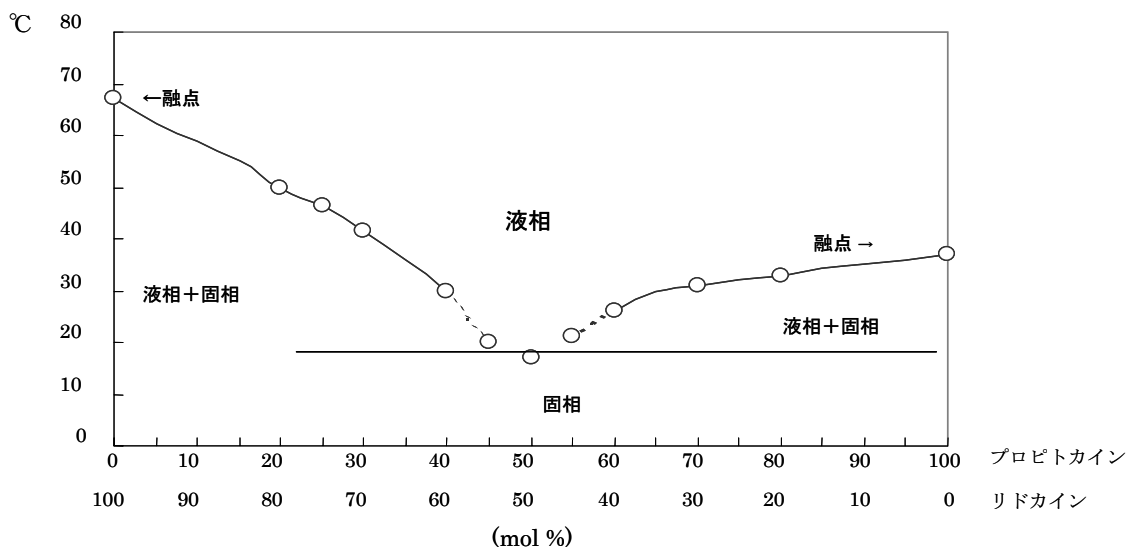


図 1.5.1-2 リドカイン-プロピトカイン系の相図

リドカインやプロピトカイン単剤を用いて調製したクリーム剤の油滴中には可溶化剤などの不活性成分が多く含まれるため、油滴中の有効成分の含有率は低い。しかし、SKA-01 では可溶化剤を含まないため、油滴中の有効成分の含有率が極めて高くなる。また、図 1.5.1-3 に示したように、SKA-01 ではその濃度の上昇とともに水中に乳化した油滴中の有効成分の割合は増加し、SKA-01 濃度が 5%のときに製剤全体の約 50%²⁾になった²⁾。すなわち、共融混合物の使用により、水分含量が高く、高濃度の塩基型の局所麻酔薬を含む製剤の調製が可能となり、この結果、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）は、速やかに油滴中から水中へ補われ、さらに水中から皮膚への吸収が高くなり、有用な局所麻酔効果が得られるようになった。

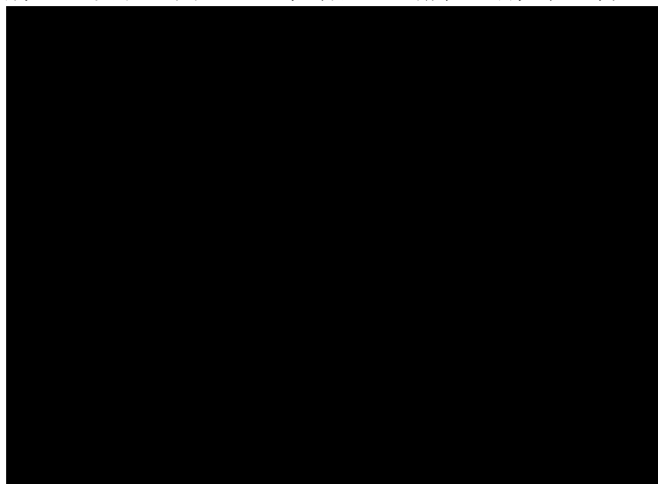


図 1.5.1-3 SKA-01 製剤中の有効成分の割合

1.5.2 疾患の概要及び治療法

医療行為には患者の皮膚に侵襲を与える手技が多くあり、近年レーザーによる皮膚色素病変の治療もその一つであり、レーザー照射時の疼痛からの解放は患者の QOL の改善に大きく寄与するものと考えられている。

皮膚色を決める色素には、赤血球に存在する赤い色素のヘモグロビンと表皮基底層に存在するメラノサイト内のメラノゾームで生合成される黒い色素のメラニンがある。

皮膚色素病変のうち、黒あざ、茶あざ及び青あざは、メラニンが限局的に増加している疾患で、メラニンが皮膚の深層にあるほど皮膚の色は青く、皮膚の表面に存在するほど黒色となる。これらのあざのうち、代表的な太田母斑は、顔面の額から頬部の真皮にメラニン産生細胞 (melanocyte) が増殖する疾病 (dermal melanocytosis) である。近年、メラニンによるあざに、Q スイッチルビーレーザーやQ スイッチアレキサンドライトレーザーを用いた治療が有効であることが明らかにされた。さらに照射時間 (パルス幅) を短く調節することにより、他の細胞や器官への影響を少なくすることが可能となり、これまでのドライアイス冷凍療法や皮膚移植処置に比べて瘢痕形成や脱色素、手術跡が残るなどの副作用の心配はほとんどなくなった。現在ではこの Q-スイッチレーザー照射を繰り返すことにより、瘢痕を残さず色を薄くすることができるようになった³⁾。

また、赤あざである血管腫とは、真皮あるいは皮下脂肪組織の血管の永続的な拡張あるいは増生により赤血球が多数存在し、赤血球の持つヘモグロビンのために赤く見える皮膚病変である。血管腫には以前はアルゴンレーザーが用いられていたが、瘢痕などの副作用が少ない色素レーザーを用いた治療が有効であることが明らかにされた⁴⁾。

レーザーによる母斑又は血管腫の治療は、レーザー発生装置で発生させた特定の波長の光エネルギーをメラニン産生細胞又はヘモグロビンに吸収させ、これが変換されて生じる熱エネルギーによりメラニン産生細胞又は血管内皮細胞を特異的に破壊させることにより行われる (図 1.5.2)。したがって、治療時にはレーザー光線による発熱と細胞破壊のために痛みを伴う。そのため、レーザー照射時の疼痛抑制並びに痛みによる患者体動を防ぐため、局所麻酔薬が使用される。

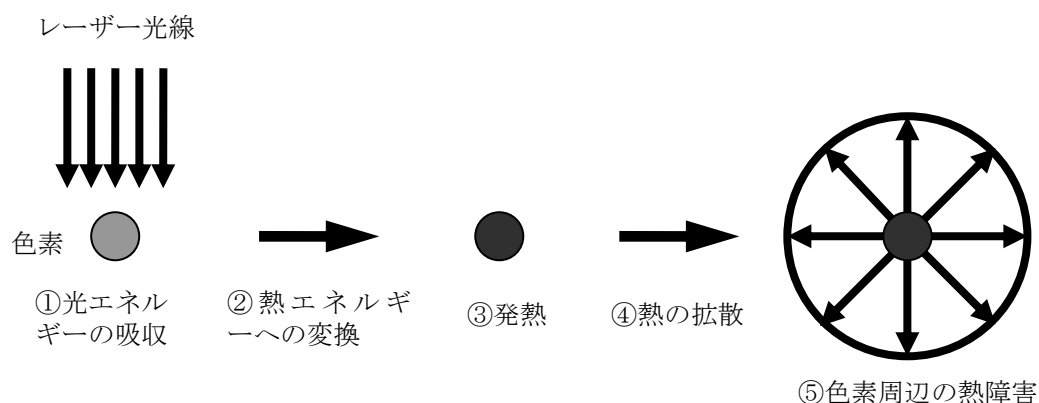


図 1.5.2 特定の色素にレーザー光を照射した場合の光エネルギーの推移⁵⁾

表 1.5.2 にレーザー照射時の疼痛緩和に用いられる麻酔方法の概要について、本剤と現行の麻酔方法の比較を示した。

局所麻酔薬の注射は汎用されている方法であり、麻酔した直後に処置を開始でき、十分な麻酔効果を示すが、注射針刺入時に疼痛を伴い、広範囲の麻酔には不向きで複数回の投与を必要とするなどの問題点を有する。また、小児や照射範囲が広範囲な患者等においては全身麻酔も施行されているが、麻酔中の管理などの問題点が存在する。なお、諸外国においては本剤が承認されており、広く用いられている。

本邦においては、リドカインテープも疼痛緩和目的で使用されており、簡易な使用方法による満足度は高いが、効果に対する満足度は低い⁶⁾。また、院内で調製した外用局所麻酔薬も汎用されており、医療現場では当該適応に対して、より有用な薬剤が求められていると思料される。

以上より、本邦では使用が平易で安全性が高く、より効果を有する局所麻酔薬の開発が望まれている⁶⁾。

表 1.5.2 レーザー照射時の疼痛緩和に用いられる麻酔方法の概要

麻酔方法	本剤塗布による局所麻酔	局所麻酔薬の注射	全身麻酔
使用薬剤	5 % SKA-01 クリーム (リドカイン、プロピトカインの共融混合物)	キシロカイン (リドカイン塩酸塩) 注射液 キシロカイン注射液・エピレナミン含有 又はその他の局所麻酔薬注射液	吸入麻酔薬：笑気、セボフルラン、イソフルラン 静脈麻酔薬：チオペンタール、プロポフォール、ミダゾラム、ジアゼパム 筋弛緩薬：ベクロニウム、パンクロニウム、スキサメトニウム など
処置方法 (概略)	処置部位に必要な量、1 時間以上密封塗布する。塗布終了後は残存するクリームを除去する。	処置部位上の皮内に少量の麻酔薬を注射し、形成された膨疹を徐々に広げるように麻酔薬注射を繰り返して処置部位の表面を麻酔する。表面の麻酔が終了したのち、皮下組織に麻酔薬を注射し、処置部位に浸潤させる。	静脈麻酔と吸入麻酔で意識を消失させ、筋弛緩薬を投与して全身の筋肉を弛緩させる。喉頭鏡を用いて直視下に気管内にチューブを挿入し、酸素とともに麻酔ガスを吸入させ、肺 (肺胞) を介して麻酔ガスを体内 (血流) に送り、脳 (中枢神経) を麻痺させる。
当該治療法を選択する患者	不問 局所麻酔薬注射と同様	不問 臨床で汎用されている方法	小児 (暴れて危険部位に誤照射する事態を防ぐため) 広範囲のレーザー治療を必要とする患者
メリットと問題点	メリット ・ 従来の局所麻酔注射よりも使用簡易である ・ 皮膚を侵襲しないため、処置時 (穿刺時) 疼痛がない ・ 従来の注射法と同等の局所麻酔効果が得られる 問題点 ・ 十分な麻酔効果が得られるまで1 時間以上かかる	メリット ・ 麻酔した直後に処置を開始できる 問題点 ・ 注射針穿刺時の疼痛を伴う ・ 狭い範囲でも複数回の注射が必要 ・ 広範囲の麻酔には不向き	メリット ・ 部位に関係なく麻酔効果が得られ、広範囲の治療が可能 問題点 ・ 麻酔中は常に医師の監督が必要 (状況により麻酔科医が必要) ・ 処置中は意識が消失 ・ 処置部位以外 (全身) が麻酔される

1.5.3 開発の経緯

本剤は局所麻酔薬としてアストラ社（現アストラゼネカ社）が開発し、1984年スウェーデンにおいて EMLA[®] Cream の商品名で承認されて以降、世界約 70 カ国で承認を取得し、その有効性と安全性は確立しており、成書にも記載されている⁷⁾。また、諸外国ではパッチ剤型の EMLA[®] Patch も承認されている。

本邦では 19[]年に佐藤製薬株式会社がアストラゼネカ社とライセンス契約を締結し、開発に着手した。

1.5.3.1 品質に関する試験

製剤の規格及び試験方法は各ガイドラインに準拠し、実測値及び安定性試験の結果を考慮して設定した。

安定性試験は ICH Q1A (R2) ガイドラインに準拠して実施した。安定性に関しては、長期保存試験 24 箇月、加速試験 6 箇月の安定性が確認されており、苛酷試験の結果を踏まえ、本剤の有効期間を 2 年と設定した。

1.5.3.2 非臨床試験

1.5.3.2.1 薬理試験

1.5.3.2.1.1 効力を裏付ける試験

0.55～10%SKA-01 乳剤をモルモット背部正常皮膚に 60 分間塗布後の局所麻酔効果をピンプリック法で評価したところ、局所麻酔効果は濃度依存的に増加する傾向がみられ、1.5、2.5、5 及び 10%SKA-01 乳剤の局所麻酔効果は単剤の 10%リドカイン乳剤及び 10%プロピトカイン乳剤よりも有意に高かった。

1.5.3.2.1.2 作用機序と安全性薬理

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抑制し、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減少させ、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^{7,8)}。

リドカイン及びプロピトカインは、経皮的に吸収されて皮膚の末梢神経で局所麻酔作用を発現し、全身循環に移行する。これら局所麻酔薬の全身的な作用は、全身循環に移行した血中濃度に応じて発現し、末梢神経への作用の他、中枢神経系及び心血管系に作用することが知られている^{7,9-13)}。

末梢血管平滑筋に対しては、低濃度で収縮、高濃度で弛緩させることが知られている¹⁰⁾。5%SKA-01 クリームの本邦及び外国での臨床試験においても、塗布 1～3 時間後では本剤の有効成分の薬理作用に起因する投与部位の蒼白化が、また 3～6 時間の塗布では紅斑が観察されている。

局所麻酔薬の中枢神経機能に及ぼす作用は、局所麻酔薬の種類と血中濃度と相関し、リドカイ

ンはヒトにおいて約 5 µg/mL の血中濃度で中枢神経系に対する毒性作用（ふらつき、耳鳴等）が発現し始め、さらに血中濃度が上昇した場合、10 µg/mL 以上で中枢興奮による痙攣を生じ、20 µg/mL 以上になると呼吸停止を生ずる^{7, 9-13)}。動物においても同様の血中濃度で毒性が発現することが知られている¹⁴⁾。

プロピトカインの毒性作用が発現し始める血中濃度はリドカインに比べて同程度もしくはやや高いと考えられる^{9, 10, 13-15)}。またリドカイン及びプロピトカインの毒性試験結果から、一方が他方の毒性を増強しないことが確認されている。

したがって、5%SKA-01 クリームを投与した場合にはリドカインとプロピトカインの血中濃度の和から発現する薬理作用及び毒性を推定することが可能であり、その毒性発現用量は 5 µg/mL 以上であると考えられる。

1.5.3.2.2 薬物動態試験

1.5.3.2.2.1 吸収

ラット皮下にプロピトカイン又はその塩酸塩を投与した結果、血清中プロピトカイン濃度は 30 分で最高値に達し、投与 4 時間後には消失した。C_{max} は個体差が大きいものの吸収過程の血中濃度がほぼ同一の値を示したことから、プロピトカインとその塩酸塩の吸収に類似性があると判断された。したがってプロピトカイン塩酸塩を用いた試験成績でプロピトカインの毒性評価を行うことが可能と考えられた。

その他、ビーグル犬にプロピトカイン又はその塩酸塩を皮下投与した試験、SKA-01 クリームをミニブタに 24 時間塗布した試験、ビーグル犬の直腸内に反復投与した試験を実施した。

1.5.3.2.2.2 分布

リドカイン及びプロピトカインの両方を ³H 標識した 5%SKA-01 クリーム、リドカイン又はプロピトカインの一方を ³H 標識した 5%SKA-01 クリーム、リドカイン又はプロピトカインを ³H 標識した 5%単剤クリーム及び 5%リドカイン軟膏の計 6 種類の製剤をモルモット背部皮膚にそれぞれ塗布し、皮内の放射活性を測定した。その結果、5%SKA-01 クリーム投与では、単剤で調製したクリーム及び軟膏に比べて高い皮内放射能濃度が測定された。

また、両有効成分を ³H 標識した 5%SKA-01 クリーム、リドカイン又はプロピトカインを ³H 標識した 5%単剤クリーム及び 5%³H リドカイン軟膏の計 4 種類をモルモット角質層剥脱皮膚にそれぞれ塗布し、皮内の放射能濃度を測定した結果、正常皮膚に塗布した場合よりも皮内の有効成分濃度が高かった。また、有効成分の濃度は表皮付近で最も多く、皮膚内部にいくに従って減少した。よって、リドカイン及びプロピトカインの経皮吸収には角質層の有無が影響するものと考えられた。

ラット筋肉内に ¹⁴C-リドカイン塩酸塩もしくは ¹⁴C-プロピトカイン塩酸塩を投与して各臓器の放射活性を測定したところ、リドカイン及びプロピトカイン量は共に同様の分布傾向を示したが、脳及び肺における放射能濃度は、リドカイン塩酸塩に比べプロピトカイン塩酸塩投与後で多かつ

た¹⁶⁾。

1.5.3.2.2.3 代謝及び排泄

リドカインの代謝は主に肝臓の CYP3A4 及び CYP2A2 を介してで行われ、N-脱アルキル化を受けてモノエチルグリシンキシリジン (MEGX) になり、グリシンキシリジン (GX) 又は 2,6-キシリジンに代謝された後に芳香環が水酸化され、抱合体として尿中に排泄される¹⁷⁾。

プロピトカインは肝臓、腎臓又は肺のアミダーゼによってアミド結合が加水分解を受け、*o*-トルイジンと N-プロピルアラニンが生成し、*o*-トルイジン更には水酸化と N-アセチル化を受ける^{18,19)}。プロピトカインもリドカインと同様に代謝物の抱合体として腎臓から尿中に排泄される¹⁹⁾。

リドカイン及びプロピトカインは共に一部胆汁中に排泄されることが知られている²⁰⁾。また、リドカインは乳汁中に移行することが知られている²¹⁾。

1.5.3.2.3 毒性試験

1.5.3.2.3.1 単回投与毒性試験

リドカイン塩酸塩、プロピトカイン塩酸塩又はリドカイン塩酸塩・プロピトカイン塩酸塩混合物をマウス又はラットに静脈内投与したときの LD₅₀ 値から、一方の薬物が他方の薬物の毒性を増強しないことが示唆された。

ウサギに 43%SKA-01 クリームを 24 時間経皮投与し、投与 14 日後まで観察したところ、投与部位の軽度な紅斑を除き異常所見は観察されなかった。

ミニブタに 5%SKA-01 クリーム 40 g を、8 時間間隔で 1 日 3 回（合計 24 時間）経皮投与したところ、投与部位の軽度な紅斑を除き異常所見は観察されなかった。

1.5.3.2.3.2 反復投与毒性試験

ラット皮下にリドカイン塩酸塩の 10 及び 30 mg/kg 並びにプロピトカイン塩酸塩の 20 及び 60 mg/kg を 7 週間投与した結果、毒性所見として、リドカイン塩酸塩 30 mg/kg 及びプロピトカイン塩酸塩 60 mg/kg 投与群において、投与直後に運動性の低下が見られたが、数時間後に回復した。本試験におけるリドカイン塩酸塩の無毒性量は 10 mg/kg/日、プロピトカイン塩酸塩の無毒性量は 20 mg/kg/日と推定された。

イヌ直腸内に 5.0、12.0 及び 12.5 mg/kg/日の SKA-01 クリームを 1 ヶ月間反復投与した結果、毒性所見は観察されなかった。リドカイン及びプロピトカインの C_{max} 及び AUC に有意な上昇は見られなかったことから、直腸内反復投与による蓄積性はないものと考えられた。

アカゲザルに、リドカイン塩酸塩の 20 mg/kg 又はプロピトカイン塩酸塩の 10、20 及び 40 mg/kg を、5 週間皮下投与して反復投与毒性を検討した結果、プロピトカイン塩酸塩 40 mg/kg 投与群の雄 1 匹の肝臓の病理組織学的所見において、細胞の変性及び壊死が観察されたことから、リドカイン塩酸塩及びプロピトカイン塩酸塩のアカゲザルへの皮下投与における無毒性量は 20 mg/kg/日と推定された。

1.5.3.2.3.3 遺伝毒性試験

リドカイン塩酸塩及びプロピトカイン塩酸塩はいずれも、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及び、げっ歯類を用いた小核試験において陰性であった。

1.5.3.2.3.4 局所刺激性試験

5%及び10%のSKA-01乳剤を含む脱脂綿を24時間貼布したウサギ皮膚一次刺激試験において、いずれの濃度においても薬剤除去直後に軽度の紅斑が観察された。また、2.5%又は5%SKA-01クリーム、5%SKA-01乳剤及び5%リドカインクリームを1日1時間、20日間塗布したウサギ皮膚累積刺激試験において、全ての検体塗布部位に健常皮膚では軽度の紅斑、損傷皮膚では軽度の紅斑及び浮腫が観察された。

5%及び10%SKA-01乳剤のウサギの眼粘膜一次刺激試験では、いずれの濃度においても持続性の結膜充血、眼瞼腫脹、滲出液分泌、角膜表面の陥入、角膜周囲充血などが観察された。これらの症状は、投与後2～10日で徐々に消失した。また10%SKA-01乳剤では角膜損傷が認められた。

イヌの膣内に5%SKA-01クリーム1mLを20日間投与して粘膜刺激性を検討した結果、軽度の紅斑が観察された。

1.5.3.2.3.5 その他の毒性試験

イヌ直腸内に不純物を含有する5%SKA-01クリーム劣化製剤を0.6mL/kg/日の用量で2週間投与して全身毒性を検討した結果、異常は認められなかった。

プロピトカイン反応生成物である類縁物質A及び類縁物質B※を含むプロピトカイン塩酸塩について、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト培養細胞を用いた染色体異常試験において陰性であった。

ラットを用いたリドカイン代謝物である2,6-キシリジン、及びプロピトカインの代謝物であるo-トルイジンのがん原性試験により、2,6-キシリジン（150mg/kg/日以上）及びo-トルイジン（150mg/kg/日以上）にがん原性が示唆されている^{22,23)}。しかし、5%SKA-01クリームの本邦での臨床での使用が10g（本邦での薬物動態試験における最高用量：リドカイン、プロピトカインとして各250mg）以下で、かつ塗布期間が数時間程度であることから、5%SKA-01クリームの投与により体内で生成される代謝物量は極めて少ないものと推定され、SKA-01の代謝物による発癌の可能性は極めて低いものと考えられた。

5%SKA-01クリームをラット及びモルモットの鼓膜、中耳、内耳に投与した試験において、投与部位の形態的な変化及び内耳神経毒性が生じることが報告されている^{24,25)}。

1.5.3.3 臨床試験

1.5.3.3.1 本邦における臨床試験成績

1.5.3.3.1.1 国内第Ⅰ相皮膚安全性試験

健常成人男性 18 例の上背傍脊椎部皮膚に Finn-chamber 付き Scanpor[®]テープを用いて 5%SKA-01 クリーム及び SKA-01 プラセボクリーム約 20mg を 1、2、3 又は 6 時間密封塗布し、薬剤を塗布した部位の皮膚反応を貼布 24 時間後まで経時的に観察したところ、SKA-01 クリーム貼布部位に軽度の蒼白化及び紅斑が高い頻度で観察されたが、いずれも処置を施すことなく回復した。その他、治験薬と関連する有害事象は認められなかった。被験薬の皮膚刺激性を貼布 24 時間後の皮膚刺激指数 (SI) で評価したところ、5%SKA-01 クリームの SI は、1 時間及び 2 時間貼布部位では 0 であり刺激性を示さず、3 時間及び 6 時間貼布部位ではそれぞれ 2.8 及び 11.1 であり許容品とされる 15 以下であった²⁶⁾。また、プラセボ群では貼布時間に関わらず全て SI は 0 であった。

1.5.3.3.1.2 国内第Ⅰ相薬物動態試験

健常成人男性 24 例を対象に、5%SKA-01 クリームを顔面（頬部）に 2.5 g/25 cm²（顔面低用量群）、5 g/50 cm²（顔面中用量群）、10 g/100 cm²（顔面高用量群）又は手背・前腕部に各 2.5 g/25 cm²（合計 5 g/50 cm²）にて 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。

その結果、顔面及び手背・前腕部に治験薬を塗布した被験者の両局所麻酔薬の和の C_{max} の最高値は 203.7 ng/mL であり、全身性の副作用の発現が想定される 5 µg/mL（5,000 ng/mL）を超えなかった。

治験薬除去後の局所麻酔作用の検討において、顔面塗布群では、薬剤除去直後（塗布 2 時間後）において、全ての被験者で局所麻酔効果が認められ、薬剤除去 1 時間後（塗布 3.0 時間後）までは 22/24 例の被験者で局所麻酔効果が認められたが、薬剤除去 10 時間後（塗布 12 時間後）には消失した。手背・前腕部群では、薬剤除去 30 分後及び 1 時間後（塗布 2.5 時間及び 3 時間後）において全ての被験者で、また、薬剤除去 10 時間後（塗布 12 時間後）においては 50%（6 例中 3 例）の被験者で局所麻酔効果が認められた。薬剤除去 22 時間後（塗布 24 時間後）には全ての被験者で局所麻酔効果が消失した。

副作用としては、適用部位蒼白が 8 例 8 件、適用部位紅斑が 23 例 24 件発現したが、いずれも軽度であり退院時までには消失した。これらは被験薬の薬理作用によるものと考えられた。また、顔面高用量群の 1 例にアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）の軽度の増加が見られた。

1.5.3.3.1.3 国内第Ⅱ相用法・用量設定試験

顔面に太田母斑あるいは扁平母斑を有し、レーザー治療を受ける患者 90 例を対象として、本剤又はプラセボを 25 cm² 当り 2.5 g、60 分間又は 90 分間、もしくは 25 cm² 当り 5 g、90 分間密封塗布し、6 ショットのレーザー照射終了後、被験者本人が痛みを評価した。

主要評価項目である VAS の結果から、全ての塗布時間・用量において本剤群はプラセボ群より

も有意な局所麻酔効果が認められ、本剤がレーザー照射時の疼痛緩和に極めて有効であることが示された。各塗布時間・用量群ごとに本剤群とプラセボ群の VAS の差について比較したところ、塗布時間・用量群間に差は認められなかった。同様の結果は、副次評価項目である 4 段階の VRS においても認められた。

本剤群の副作用は 12 件 11/45 例 (24.4%) に認められ、頻度の高い副作用として適用部位紅斑が 9 件 9/45 例 (20.0%) に認められた。本治験において発現した副作用は全て軽度又は中等度であり、重篤な有害事象は認められなかった。

以上の結果より、本剤はレーザー照射時の疼痛緩和に極めて有効であり、60 分間・2.5 g/25 cm² (1 g/10 cm²) の塗布時間・用量で臨床上、十分な疼痛抑制作用を示し、特に問題となる副作用、臨床検査異常も認められず、安全性の高い薬剤であることが示唆された。

1.5.3.3.1.4 国内第Ⅲ相比較臨床試験

国内第Ⅱ相用法・用量設定試験で設定された 60 分間・1 g/10 cm² の塗布時間・用量を検証するため、母斑又は血管腫の患者 58 例を対象に、プラセボを対照とした多施設ランダム化二重盲検比較臨床試験を実施した。

主要評価項目である 6 ショットのレーザー照射終了時の VAS の結果から、本剤群はプラセボ群よりも有意な局所麻酔効果が認められ、診断名別 (母斑、血管腫)、塗布部位別 (顔面、体) の層別解析においても本剤群はプラセボ群よりも有意な局所麻酔効果が認められた。

副次評価項目であるレーザー治療終了又は中止時の VAS においても、同様な結果が得られた。また、同様な結果は 4 段階の VRS においても認められた。

また、本剤群において副作用は認められなかった。

以上の結果から、本剤がレーザー照射時の疼痛緩和に極めて有効であり、安全性の高い薬剤であることが検証された。

以上のことから、本剤は本邦においても優れた臨床効果と高い安全性を有する薬剤であることが確認され、以下の内容で製剤販売承認申請を行うこととした。

申請品目：エムラクリーム

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 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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤を 60 分間 (最大 120 分間) ODT により塗布後、本剤を除去し、直ちにレーザー照射を行う。

1.5.4 参考文献

- 1) Brodin A, Nyqvist-Mayer A, Wadsten T, Forslund B, Broberg F. Phase Diagram and Solubility of the Lidocaine-Prilocaine Binary System. *Journal of Pharmaceutical Science*. 1984; 73(4): 481-484.
- 2) Nyqvist-Mayer A, Brodin A, Frank S. Phase Distribution Studies on an Oil-Water Emulsion Based on a Eutectic Mixture of Lidocaine and Prilocaine as the Dispersed Phase. *Journal of Pharmaceutical Science*. 1985. 74(11): 1192-1195.
- 3) Watanabe S, Takahashi H. Treatment of nevus of Ota with the Q-switched ruby laser. *N Engl J Med*. 1994; 331: 1745-1750.
- 4) Morelli JG, Tan OT, Garden J, et al. Tunable dye laser (577nm) treatment of portwine stain. *Lasers Surg Med*. 1986; 6: 94-99.
- 5) 渡辺晋一. 実践的レーザー治療. 日皮会誌. 2005; 115(11): 1599-1604.
- 6) 大西誉光, 渡辺晋一. 皮膚科・形成外科領域のレーザー治療に関するアンケート結果. 日本レーザー治療学会誌. 2007; 6(2): 12-17.
- 7) 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀, 石井邦雄 (監訳). グッドマン・ギルマン薬理書・第11版一薬物治療の基礎と臨床一、第14章 局所麻酔剤. 廣川書店. 2007; 453-474.
- 8) Ragsdale DS, McPhee JC, Scheuer T, Catterall WA. Molecular determinants of state-dependent block of Na^+ channels by local anesthetics. *Science* 1994; 265: 1724-1728.
- 9) Covino BG. Toxicity and systemic effects of local anesthetic agents. In: Stichartz GR, ed. *Local Anesthetics. Handbook of Experimental Pharmacology*. Vol.81. Springer-Verlag, Berlin. 1987;187-212.
- 10) Covino BG, Wildsmith JAW. Clinical pharmacology of local anesthetic agents. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO, eds. *Neural Blockage in Clinical Anesthesia and Management of Pain* 3rd ed. Bridenbaugh. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1998; 97-128.
- 11) Tucker GT, Mather LE. Properties, absorption, and disposition of local anesthetic agents. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO, eds. *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*, 3rd edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1998;55-95.

-
- 12) 立川茂樹. 局所麻酔薬中毒の臨床 C.臨床症状と治療. 浅田章, 西川精宣 (編). 局所麻酔薬中毒・アレルギー. 克誠堂出版. 2008;185-188.
 - 13) Mather EL, Cousins MJ. Local anaesthetics and their current clinical use. *Drugs*. 1979;18:185-205.
 - 14) Feldman HS. Toxicity of local anesthetic agents. In: Rice SA, Fish KJ, eds. *Anesthetic Toxicity*. Raven Press, Ltd., New York. 1994;107-133.
 - 15) Åkerman B. On felypressin (Octapressin®) as an adjunct to lidocaine and prilocaine--an experimental study in animals. *Acta Pharmacol Toxicol*. 1966;24:377-388.
 - 16) Åkerman B, Aströom A, Ross S, Telč A. Studies on the absorption, distribution and metabolism of labelled prilocaine and lidocaine in some animal species. *Acta Pharmacol Toxicol*. 1966;24:389-403.
 - 17) Keenaghan JB, Boyes RN. The tissue distribution, metabolism and excretion of lidocaine in rats, guinea pigs, dogs and man. *J Pharmacol Exp Ther*. 1972;180:454-463.
 - 18) Hjelm M, Ragnarsson B, Wistrand P. Biochemical effects of aromatic compounds-III Ferrihaemoglobinaemia and the presence of p-hydroxy-o-toluidine in human blood after the administration of prilocaine. *Biochem Pharmacol*. 1972;21:2825-2834.
 - 19) Son OS, Everett DW, Fiala ES. Metabolism of o-[methyl-14C] toluidine in the F344 rat. *Xenobiotica*. 1980;10:457-468.
 - 20) Hansen D, Ohnesorge FK, Palisaar R. Die Verteilung von 14C-markiertem Lidocain und Prilocain nach intravenöser applikation beim Meerschweinchen. *Der Anaesthesist*. 1968;17:168-173.
 - 21) 藤井文夫、寺島正佳、川前金幸、田勢長一郎、奥秋晟. 硬膜外腔に投与したリドカインの乳汁中移行. *臨床麻酔*. 1993;17:1387-1388.
 - 22) IARC (International Agency for Research on Cancer). 2,6-Dimethylaniline (2,6-Xylidine). IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Occupational exposures of hairdressers and barbers and personal use of hair colourants; some hair dyes, cosmetic colourants, industrial dyestuffs and aromatic amines. 1993;57:323-335.
-

- 23) IARC (International Agency for Research on Cancer). *ortho*-toluidine. IARC Monographs on the Evaluation of carcinogenic risks to humans. Some industrial chemicals. 2000;77:267-322.
- 24) Schmidt SH, Hellström S, Anniko M. Structural effects of the topical lidocaine-prilocaine anesthetic Emla on the tympanic membrane. Arch Otorhinolaryngol. 1988;245:136-141.
- 25) Schmidt SH, Anniko M, Hellström S. Electrophysiological effects of the clinically used local anesthetics lidocaine, lidocaine-prilocaine and phenol on the rat's inner ear. Eur Arch Otorhinolaryngol. 1990;248:87-94.
- 26) 須貝 哲郎. 予知パッチテストにおける残留刺激率. 皮膚. 1985, 27(4): p.793-803.

1.5.5 開発の経緯図

表1.5.5-1 外国における開発の経緯図

[illegible]

[illegible]

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
- 1.6.2 代表的な添付文書（原文と和訳）
- 1.6.3 中核データシート（CDS）

1.6.1 外国における製造販売承認状況

本剤は局所麻酔剤として、1984 年スウェーデンにおいて EMLA[®] cream の商品名で承認されて以降、世界約 70 カ国で承認を取得している。外国における承認状況を、表 1.6.1-1 に示した（2011 年 6 月 15 日現在）。

表 1.6.1-1 外国における承認状況 (2011 年 6 月 15 日現在)

	国名	承認年月日		国名	承認年月日
1	スウェーデン	1984 年 11 月 1 日	37	モロッコ	1996 年 3 月 4 日
2	フィリピン	1984 年 12 月 1 日	38	オーストリア	1996 年 6 月 19 日
3	スイス	1985 年 6 月 24 日	39	ポルトガル	1996 年 9 月 27 日
4	フィンランド	1985 年 10 月 23 日	40	ベトナム	1996 年 10 月 29 日
5	デンマーク	1985 年 11 月 29 日	41	アラブ首長国連邦	1996 年 12 月 16 日
6	英国	1986 年 1 月 28 日	42	スペイン	1997 年 3 月 19 日
7	ニュージーランド	1986 年 9 月 6 日	43	レバノン	1997 年 4 月 2 日
8	アイスランド	1986 年 9 月 29 日	44	トリニダード・トバゴ	1997 年 5 月 3 日
9	香港	1986 年 11 月 20 日	45	ジャマイカ	1997 年 5 月 13 日
10	タイ	1987 年 3 月 17 日	46	トルコ	1997 年 6 月 25 日
11	オランダ	1987 年 6 月 17 日	47	オマーン	1997 年 9 月 16 日
12	ベルギー	1987 年 11 月 3 日	48	チェコ共和国	1997 年 10 月 22 日
13	ノルウェー	1987 年 11 月 9 日	49	アルジェリア	1998 年 1 月 14 日
14	アイルランド	1988 年 1 月 25 日	50	パラグアイ	1998 年 1 月 30 日
15	ルクセンブルグ	1988 年 3 月 31 日	51	メキシコ	1998 年 3 月 11 日
16	ギリシャ	1989 年 10 月 30 日	52	エルサルバドル	1998 年 8 月 1 日
17	イスラエル	1989 年 11 月 1 日	53	ヨルダン	1998 年 11 月 11 日
18	ブラジル	1989 年 11 月 13 日	54	中国	1998 年 12 月 17 日
19	マレーシア	1989 年 12 月 29 日	55	マルタ	1999 年 3 月 9 日
20	コロンビア	1990 年 3 月 16 日	56	ロシア	1999 年 4 月 22 日
21	フランス	1990 年 7 月 20 日	57	カタール	1999 年 5 月 10 日
22	キプロス	1990 年 8 月 6 日	58	インドネシア	1999 年 12 月 31 日
23	カナダ	1990 年 12 月 7 日	59	ラトビア	2000 年 9 月 6 日
24	シンガポール	1991 年 7 月 1 日	60	ハイチ	2000 年 11 月 17 日
25	オーストラリア	1991 年 8 月 13 日	61	スリランカ	2001 年 2 月 19 日
26	アルゼンチン	1991 年 9 月 4 日	62	エジプト	2002 年 6 月 4 日
27	台湾	1992 年 8 月 14 日	63	アルーバ	2003 年 6 月 11 日
28	南アフリカ	1992 年 11 月 24 日	64	コンゴ	2003 年 6 月 12 日
29	ドイツ	1992 年 12 月 23 日	65	ガボン	2003 年 6 月 27 日
30	米国	1992 年 12 月 30 日	66	コートジボアール	2004 年 3 月 3 日
31	イタリア	1993 年 2 月 13 日	67	セネガル	2004 年 3 月 8 日
32	バーレーン	1994 年 2 月 13 日	68	ウクライナ	2006 年 6 月 14 日
33	韓国	1994 年 3 月 12 日	69	ベラルーシ	2007 年 3 月 30 日
34	ペルー	1995 年 3 月 27 日	70	アゼルバイジャン	2008 年 8 月 18 日
35	クウェート	1995 年 9 月 1 日	71	グルジア	2010 年 5 月 17 日
36	ポーランド	1995 年 10 月 19 日	72	カザフスタン	2011 年 2 月 16 日

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を記載し、原文を添付する。

1.6.2.1 米国添付文書（2005 年改訂）和訳

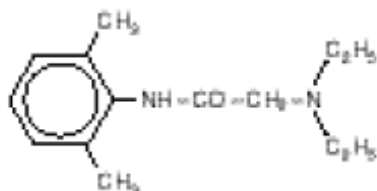
EMLA[®] クリーム

(リドカイン 2.5%、プロピトカイン 2.5%)

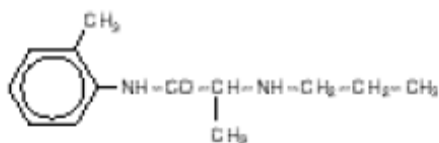
性状

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分に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名の患者の膣円蓋に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、全身毒性を惹起しう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 μg/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5～10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：

$$\text{リドカインの平均推定吸収量（}\pm\text{SD）} = 0.045 \text{（}\pm 0.016\text{） mg/cm}^2\text{/hr}$$

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充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、o-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：妊娠カテゴリー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の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 クリーム塗布後の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。（リドカイン2.5%およびプロピトカイン2.5%）

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（蒼白または血の気のない状態）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、幻暈、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

1.6.2.2 米国添付文書（2005 年改訂）原文

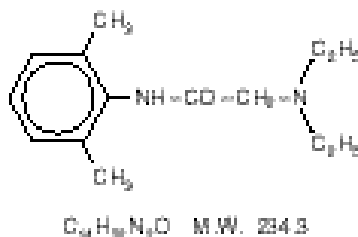
米国添付文書（2005 年改訂）原文を添付する。



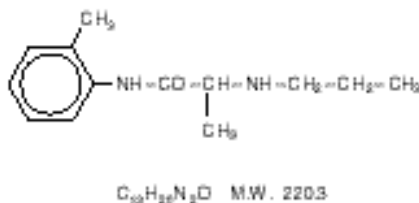
DESCRIPTION

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:



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:



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 split skin 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)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (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 (2.5-16 ng/mL for lidocaine and 2.5-7 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, ± 0.3 SD, $n=13$) for lidocaine and is 0.7 to 4.4 L/kg (mean 2.6, ± 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 $\mu\text{g/mL}$ 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, ± 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, ± 3 SD, $n=13$). The elimination half-life of prilocaine is approximately 10 to 150 minutes (mean 70, ± 48 SD, $n=13$). The systemic clearance is 18 to 64 mL/min/kg (mean 38, ± 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 5–16). 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 (1–2 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/cm²/hr.

The estimated mean (±SD) absorption of prilocaine is 0.077 (±0.036) mg/cm²/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 (eg, 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 (20-30%) 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 **intra**dermal 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, dofetilide) 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 in 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 (5-10 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 INSTRUCTION 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.

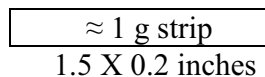
EMLA Cream should not be used in neonates with a gestational age less than 37 weeks nor in infants under the age of 12 months who are receiving treatment with methemoglobin-inducing agents (see Methemoglobinemia subsection of WARNINGS).

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, 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 on open wounds.
2. Keep out of reach of children.
3. If your child becomes very dizzy, excessively sleepy, or develops duskiess 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 0186-1515-01 5 gram tube, box of 1

NDC 0186-1515-01

Product No. 0186-1515-03 5 gram tube, box of 5

NDC 0186-1516-01 30 gram tube box of 1,
the 30 gram tube of EMLA Cream is packaged in a child resistant tube.

NOT FOR OPHTHALMIC USE.

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

Store at controlled room temperature 15–30°C (59–86°F).

EMLA is a registered trademark of the AstraZeneca group of companies.

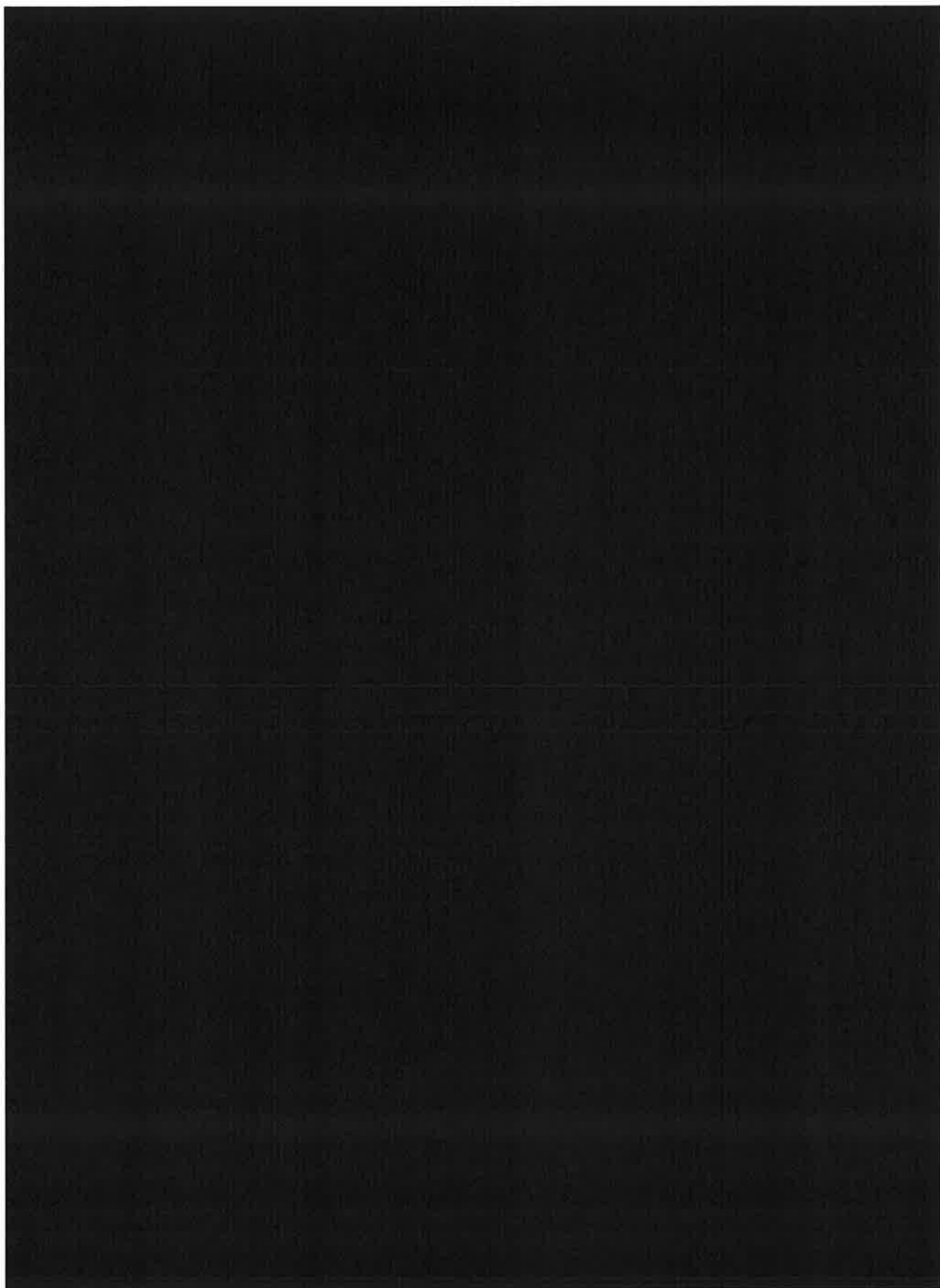
© AstraZeneca 2005

AstraZeneca LP, Wilmington, DE 19850

AstraZeneca 
30531
30533

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。



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）

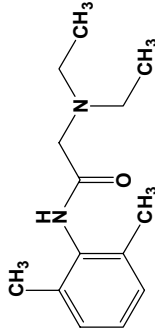
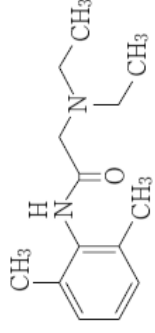
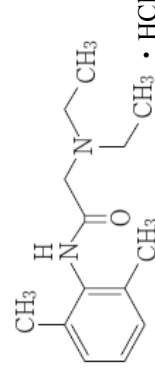
1.7 同種同効品一覧表

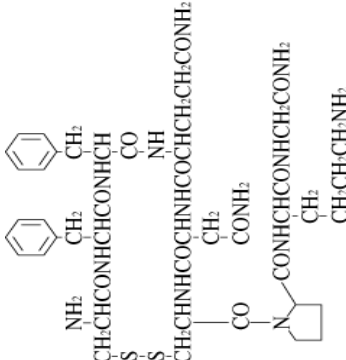
佐藤製薬株式会社

1.7 同種同効品一覧表

「皮膚レーザー治療時の疼痛緩和」の効能を有する同種同効品はない。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-オクタブレンシン」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 ／フェリブレンシン
販売名	エムラクリーム	ペンレステープ 18mg (販売元：マルホ株式会社)	キシロカインゼリー 2%	歯科用シタネスト- オクタブレンシン
製造販売元	佐藤製薬株式会社	日東電工株式会社	アストラゼネカ株式会社	デンツブライ三金株式会社
薬効分類		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 20 年 4 月 3 日	平成 18 年 1 月 30 日	昭和 49 年
承認番号	—	22000AMX01557000	21800AMX10169	14900AMY00073
再評価年月	—	—	1977 年 10 月	—
再審査年月	—	2001 年 12 月	—	—
規制区分	劇薬	劇薬	—	劇薬 指定医薬品 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 ノフェリプレシン
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
剤形・含量	剤形： クリーム剤 含量（1g 中）： 日局 リドカイン 25mg プロピトカイン 25mg	剤形： 白色半透明の粘着テープ剤 含量（1 枚中）： リドカイン 18mg		フェリプレシン (商標名：オクタプレシン)： 
効能・効果	皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和	静脈留置針穿刺時の疼痛緩和	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
用法・用量	通常、成人には、レーザー照射予定部位 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	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。本剤除去後直ちに注射針を穿刺する。	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 200～300mg(10～15mL)、女子は 60～100mg(3～5mL)を使用する。気管内挿管には適当量を使用する。	一般に成人に対して 1 回 1 管（1.8mL：塩酸プロピトカインとして 54mg，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

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
	120 分を超えないこと。 <用法・用量に関連する使用上の注意> 本剤を 60 分間（最大 120 分間）ODT により塗布後、本剤を除去し、直ちにレーザー照射を行う。		なお、年齢、麻酔領域、部位、組織、体質により適宜増減する。	術術式、年齢等により用量を適宜増減する。
貯法・ 使用期限	貯法： 室温保存（凍結を避け 30℃以下に保存） 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オルトー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	本剤の成分又はアミド型局所麻酔剤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剤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〔代謝産物のオルトー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剤に対し過敏症の既往歴のある患者
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（G-6-PD）酵素欠乏患者〔メトヘ		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）	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

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
	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い。〕	(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い。〕 (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	(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。

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
	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	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	のリドカイン製剤と併用する場合 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・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。
	2. 相互作用	1. 相互作用	3. 相互作用	3. 相互作用

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												
	される。															
	併用注意（併用に注意すること）															
	<table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・ 措置方法</td><td>機序・ 危険因子</td></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></table>	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。	<table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・ 措置方法</td><td>機序・ 危険因子</td></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></table>	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。	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。														
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。														
	<table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・ 措置方法</td><td>機序・ 危険因子</td></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></table>	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。	<table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・ 措置方法</td><td>機序・ 危険因子</td></tr><tr><td>クラスⅢ 抗不整脈 薬 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></table>	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 薬 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。	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。														
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 薬 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。														

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								
	<table><tr><td>亜硝酸アミド型局所麻酔剤</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><tr><td>メピバカイン、ブピバカイン、クラス I 抗不整脈薬</td><td></td><td></td></tr><tr><td>リドカイン、キニジン</td><td></td><td></td></tr></table>	亜硝酸アミド型局所麻酔剤	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。	メピバカイン、ブピバカイン、クラス I 抗不整脈薬			リドカイン、キニジン				2. 副作用 本剤の副作用集計対象となった 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%)、接触皮膚炎 10 件 (0.16%) 等であった。〔再審査終了時の集計¹⁾〕なお、本項には自発報告等副作用発現頻度が算出できない副作用報告を含む。 3. 副作用 国内第 I 相薬物動態試験、第 II 相及び第 III 相臨床試験の 3 試験において 97 例中 34 例 (35.1%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められ、副作用発現件数は 45 件であった。副作用は適用部位紅斑 33 件 32 例 (33.0%)、適用部位蒼白 8 件 8 例 (8.2%)、紅斑 1 件 1 例 (1.0%)、潮紅 1 件 1 例 (1.0%)、錯覚 1 件 1 例 (1.0%)、ALT (GPT) 増加 1 件 1 例 (1.0%) であった。	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。
亜硝酸アミド型局所麻酔剤	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。												
メピバカイン、ブピバカイン、クラス I 抗不整脈薬														
リドカイン、キニジン														
			(1) 重大な副作用 (頻度不明)	(1) 重大な副作用	(1) 重大な副作用									

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%	オクタプレシン
	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※) ショック、アナフィラキシー様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、便秘、発汗、耳鳴、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※) 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※) 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、適切な処置を行うこと。 ※：海外において認められた副作用のため頻度不明。	ショック、アナフィラキシー様症状 ショック、アナフィラキシー様症状をおこすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便秘、耳鳴、発汗、全身潮紅、呼吸困難、血管浮腫 (顔面浮腫、喉頭浮腫等)、血圧低下、顔面蒼白、脈拍の異常、意識障害等の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、同様症状をおこすことがあるので、注意すること。	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)	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

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																						
	(2) その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、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。 <table><tr><td colspan="2">副作用の頻度</td><td>頻度</td></tr><tr><td>0.1～5%未満</td><td>0.1%未満</td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>過剰症（注1）</td><td>発赤、そう痒、接触皮膚炎</td><td>熱感</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>色素沈着</td></tr><tr><td></td><td></td><td>皮膚剥離（注2）</td></tr></table> 注1）使用を中止するなど適切な処置を行うこと。 注2）本剤除去時に起こることがあるので注意すること。		副作用の頻度		頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明	過剰症（注1）	発赤、そう痒、接触皮膚炎	熱感	皮膚		色素沈着			皮膚剥離（注2）	(2) その他の副作用 <table><tr><td>頻度不明</td></tr><tr><td>中枢神経（注1）</td></tr><tr><td>消化器（注1）</td></tr><tr><td>過敏症</td></tr></table> 注1）このような症状があらわれた場合は、ショックあるいは中毒へ移行することがあるので、患者の全身状態の観察を十分に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。		頻度不明	中枢神経（注1）	消化器（注1）	過敏症			
副作用の頻度		頻度																								
0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明																								
過剰症（注1）	発赤、そう痒、接触皮膚炎	熱感																								
皮膚		色素沈着																								
		皮膚剥離（注2）																								
頻度不明																										
中枢神経（注1）																										
消化器（注1）																										
過敏症																										
	その他の副作用 <table><tr><td>10%以上</td><td>1～10%</td><td>頻度不明（注）</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>錯覚</td><td>浮動性めまい、感覚鈍麻、頭痛</td></tr><tr><td>消化器系</td><td></td><td>悪心、嘔吐</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>紅斑</td><td>潮紅、蒼白</td></tr><tr><td></td><td></td><td>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</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>ALT（GP T）増加</td></tr></table> 注）海外での自発報告のため、頻度不明		10%以上	1～10%	頻度不明（注）	精神神経系	錯覚	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			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（GP T）増加	(2) その他の副作用 疾患があらわれることがある。 (2) その他の副作用 <table><tr><td>頻度不明</td></tr><tr><td>中枢神経（注2）</td></tr><tr><td>消化器（注2）</td></tr><tr><td>過敏症</td></tr></table> 注2）このような症状があらわれた場合は、ショックあるいは中毒へ移行することがあるので、患者の全身状態の観察を十分に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。		頻度不明	中枢神経（注2）	消化器（注2）	過敏症
10%以上	1～10%	頻度不明（注）																								
精神神経系	錯覚	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																								
		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（GP T）増加																								
頻度不明																										
中枢神経（注2）																										
消化器（注2）																										
過敏症																										
	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。																							
	3. 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																							
	4. 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
	(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。〕	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。〕	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。〕	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。〕
	5. 小児等への投与 (1)低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する用法・用量及び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。	4. 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。〔使用経験が少ない。〕	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。	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。
	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。		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	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。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

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
	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。		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。	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
	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。	5. 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) 本剤を皮膚からはがした後、 穿刺部位を消毒すること。	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 用のデイスポンザブル製剤であ 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) 注射器のプランジヤーを 20kg の力で押すと構造上約 55kg/cm² の内圧がチューブに加 わる。本品は使用に際して 20kg 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。
	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。)			

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
	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オルト-トルイジンの長期大量投与により肝、尿路上皮等に腫瘍が発生したとの報告があり、IARC（国際がん研究機関）においてグループ 1（ヒトに対して発がん性がある物質）と評価されている。 (2)ポルフィリン症の患者に投与した場合、急性腹症、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〕	6. その他の注意 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 (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。	(3) 使用目的：歯科用のみ使用すること。 10. その他の注意 動物実験（ラット・マウス）で塩酸プロピトカイン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		2008 年 8 月改訂 2009 年 10 月改訂	2006 年 6 月改訂 2008 年 1 月改訂	2006 年 10 月改訂 2008 年 8 月改訂

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 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

1.8.2 効能・効果（案）及び設定根拠

1.8.3 用法・用量（案）及び設定根拠

1.8.4 使用上の注意（案）及び設定

添付文書（案）は審査段階のものであるため、最新の添付文書を参照すること。＊
※ 新薬承認情報提供時に追記した。

1.8.1 添付文書（案）

年 月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

劇薬

処方せん医薬品^注

注）注意－医師等の処方せん
により使用すること

外用局所麻酔剤
エムラ[®]クリーム
EMLA[®]Cream

リドカイン・プロピトカイン配合クリーム

貯 法：室温保存（凍結を避け 30℃以下に保存）
使用期限：2 年（外箱及びチューブに記載）

承認番号	
薬価収載	年 月 日
販売開始	

【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

【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（G-6-PD）酵素欠乏患者〔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。〕

【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】

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 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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤を 60 分間（最大 120 分間）ODT により塗布後、
本剤を除去し、直ちにレーザー照射を行う。

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。	作用が増強され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	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。

ン、亜硝酸アミ ル		
アミド型局所麻酔 剤 メピバカイン、 ブピバカイン クラスⅠ抗不整脈 薬 リドカイン、キ ニジン	中毒症状が相加的 に起こるおそれ がある。	併用により中 毒症状が相加的 に起こることが考 えられる。

3. 副作用

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。

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※)
ショック、アナフィラキシー様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、便秘、耳鳴、発汗、全身潮紅、呼吸困難、血管浮腫(顔面浮腫、喉頭浮腫等)、血圧低下、顔面蒼白、脈拍の異常、意識障害等の症状が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。
- (2) 意識障害、振戦、痙攣(頻度不明※)
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※)
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、適切な処置を行うこと。

※：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	1～10%	頻度不明 ^{注)}
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	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) 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、新生児、乳児、幼児又は小児に対する用法・用量及び安全性は確立していない。(国内における使用経験がない。)
- (2) 海外において、特に低出生体重児、新生児又は乳児(1歳未満)では重篤なメトヘモグロビン血症が多く報告されている。

6. 過量投与

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

徴候、症状：

中枢神経系の症状：

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

心血管系の症状：

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

処置：

呼吸を維持し、酸素を十分投与することが重要である。

必要に応じて人工呼吸を行う。振戦や痙攣が著明であれば、ジアゼパム又は超短時間作用型バルビツール酸製剤（チオペンタールナトリウム等）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。）

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オルト-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

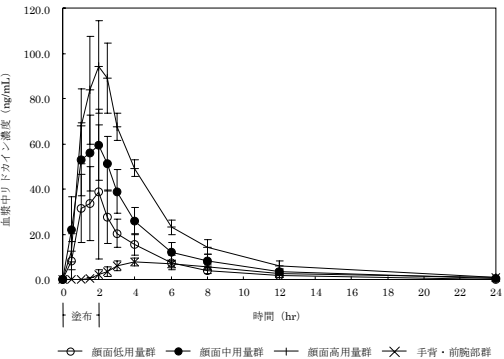
健康成人男子に本剤を顔面（頬部）に 2.5g/25cm²（顔

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

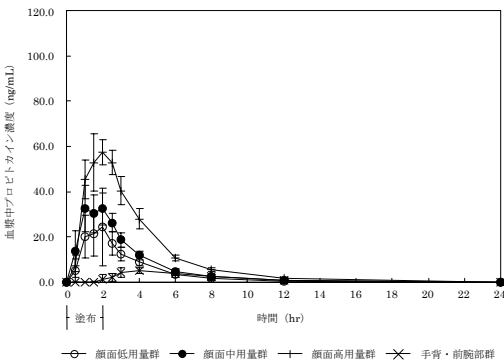
本剤を塗布したときのリドカイン及びプロピトカインの薬物動態パラメータ

測定対象	投与群	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	t _{max} (h)	t ₀₂ (h)
リドカイン	顔面低用量 (2.5 g/25 cm ²)	42.3±27.5	149.8±68.6	1.59±0.50	3.20±0.93
	顔面中用量 (5 g/50 cm ²)	62.3±15.9	266.3±78.4	1.84±0.41	3.62±0.76
	顔面高用量 (10 g/100 cm ²)	98.9±21.8	440.1±68.2	2.10±0.20	4.10±0.42
	手背・前腕部 (5 g/50 cm 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 (2.5 g/25 cm ²)	26.7±16.0	82.8±34.9	1.84±0.52	1.99±0.39
	顔面中用量 (5 g/50 cm ²)	35.1±8.9	123.2±28.6	1.59±0.49	2.40±0.49
	顔面高用量 (10 g/100 cm ²)	60.1±8.4	233.5±17.9	1.93±0.38	2.41±0.41
	手背・前腕部 (5 g/50 cm 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



血漿中リドカイン濃度の経時的推移（平均値±標準偏差、n=6）



血漿中プロピトカイン濃度の経時的推移（平均値±標準偏差、n=6）

2. 分布

リドカイン

ヒト血漿における蛋白結合率は、1～5 μ g/ml において 40.7～58.1%であり³⁾、 α -1 酸性糖蛋白及びアルブミンと結合する⁴⁾。血液/血漿中濃度比は 0.8 である⁵⁾。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 0.0～6.7 μ g/ml、新生児の血中リドカイン濃度は 0.0～3.6 μ g/ml で、胎盤を通過する⁶⁾。

プロピトカイン

ヒト血漿における蛋白結合率は、0.5～16 μ g/ml において約 30%であり、ほぼ一定であった⁷⁾。 α -1 酸性糖蛋白及びアルブミンと結合する⁸⁾。血液/血漿中濃度比は 1.1 である⁹⁾。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 0.0～5.0 μ g/ml、新生児の血中プロピトカイン濃度は 0.0～3.4 μ g/ml で、胎盤を通過する⁶⁾。

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 glycinoxylidide (MEGX)に代謝された後、glycinoxylidide (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⁹⁾。

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¹⁰⁾。

4. 排泄（参考：ラット）

リドカイン

¹⁴C-リドカインを有色雄性ラットに 5mg/kg の用量で単回静脈内投与したところ、投与 24 時間後までに投与放射能の 68～72%が尿中に、13～18%が糞中に排泄された¹¹⁾。

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¹²⁾。

【臨床成績】

国内第Ⅲ相臨床試験¹³⁾

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、レーザー照射予定部位 10cm²あたり本剤 1g を、密封法（ODT）により 60 分間塗布したとき、痛みの程度を示す VAS（Visual Analogue Scale）値は、プラセボと比較して有意に低かった。

	症例数	VAS 値※	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	

※VAS 値：疼痛の程度を 0 ～ 100 mm（0：痛くない、100：すごく痛い）のスケールで評価。

平均値 ± 標準偏差

【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¹⁴⁾。

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¹⁵⁾。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。

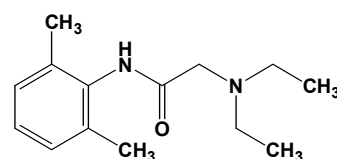
【有効成分に関する理化学的知見】

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℃

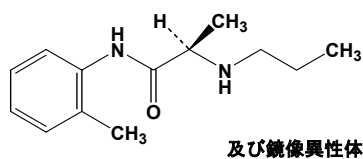
性状：リドカインは白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール（95）に極めて溶けやすく、酢酸（100）又はジエチルエーテルに溶けやすく、水にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。

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けやすく、水に溶けにくい。

【包装】

エムラクリーム：5g×5

【主要文献】

- 1) IARC: IARC MONOGRAPHS.2010; 99: 395-457
- 2) 佐藤製薬株式会社 社内資料；第Ⅰ相臨床試験
- 3) Tucker GT : Anesthesiology.1970;33:304-314
- 4) Arthur GR :Baillieres Clin Anaesthesiol.1991;5:635-658
- 5) Burm AG : Clin Pharmacokinet.1989;16:283-311
- 6) Epstein BS : Anesth Analg. 1968;47:223-227
- 7) Bachmann B : Acta Anaesthesiol Scand. 1990;34:311-314
- 8) 西村 清司：麻酔.1975;24:245-252
- 9) Keenaghan JB : J Pharmacol Exp Ther. 1972;180:454-463
- 10) Hjelm M : Biochem Pharmacol. 1972;21:2825-2834
- 11) 佐藤製薬株式会社 社内資料；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
- 12) Akerman B : Acta Pharmacol et Toxicol. 1966;24:389-403
- 13) 佐藤製薬株式会社 社内資料；第Ⅲ相臨床試験
- 14) Ragsdale,DS.,et al.: Science 1994; 265: 1724-1728
- 15) 佐藤製薬株式会社 社内資料；薬理試験

【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（輸入元） 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）

1.8.2 効能・効果（案）及び設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和

1.8.2.2 設定根拠

皮膚色を決める色素には、表皮基底層に存在するメラノサイト内のメラノゾームで生合成される黒い色素のメラニンと赤血球に存在する赤い色素のヘモグロビンがある。

皮膚色素病変のうち、黒あざ、茶あざ及び青あざは、メラニンが限局的に増加している疾患で、メラニンが皮膚の深層にあるほど皮膚の色は青く、皮膚の表面に存在するほど黒色となる。これらのあざのうち、代表的な太田母斑は、顔面の額から頬部の真皮にメラニン産生細胞（melanocyte）が増殖する疾病（dermal melanocytosis）である。近年、メラニンによるあざに、QスイッチルビーレーザーやQスイッチアレキサンドライトレーザーを用いた治療が有効であることが明らかにされた。さらに照射時間（パルス幅）を短く調節することにより、他の細胞や器官への影響を少なくすることが可能となり、これまでのドライアイス冷凍療法や皮膚移植処置に比べて瘢痕形成や脱色素、手術跡が残るなどの副作用の心配はほとんどなくなった。現在ではこのQスイッチレーザー照射を繰り返すことにより、瘢痕を残さず色を薄くすることができるようになった¹⁾。

また、赤あざである血管腫とは、真皮あるいは皮下脂肪組織の血管の永続的な拡張あるいは増生により赤血球が多数存在し、赤血球の持つヘモグロビンのために赤く見える皮膚病変である。血管腫には以前はアルゴンレーザーが用いられていたが、瘢痕などの副作用が少ない色素レーザーを用いた治療が有効であることが明らかにされた²⁾。

レーザーによる母斑又は血管腫の治療は、レーザー発生装置で発生させた特定の波長の光エネルギーをメラニン産生細胞又はヘモグロビンに吸収させ、これが変換されて生じる熱エネルギーによりメラニン産生細胞又は血管内皮細胞を特異的に破壊させることにより行われる。したがって、治療時にはレーザー光線による発熱と細胞破壊のために痛みを伴う。このレーザー照射時の疼痛抑制並びに痛みによる患者体動を防ぐため、治療に先立ち浸潤麻酔が行われるが、注射による局所麻酔薬投与自体が疼痛を惹起するという問題がある。そのため、皮膚レーザー照射療法時に外用で局所麻酔効果を発現する製剤が望まれており、本剤の開発を行った³⁾。

本邦において、母斑及び血管腫患者を対象とし、多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験のデザインで第Ⅲ相臨床試験（試験番号：SKA-01-05）を実施した。その結果、1 g/10 cm²の用量の60分間密封塗布で本剤群はプラセボ群に対して有意な局所麻酔効果を示し、安全性面にも問題はなかった。また、診断名別、投与部位別の層別解析においても、本剤群はプラセボ群に対して有意な局所麻酔効果を示し、本剤のレーザー照射療法時の疼痛緩和に対する有効性及び安全性が検証された。

以上より、本剤の効能・効果を「皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和」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）

通常、成人には、レーザー照射予定部位に 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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤を 60 分間（最大 120 分間）ODT により塗布後、本剤を除去し、直ちにレーザー照射を行う。

1.8.3.2 設定根拠

本邦において、第Ⅰ相臨床試験 2 試験（皮膚安全性試験、薬物動態試験）、第Ⅱ相臨床試験 1 試験及び第Ⅲ相臨床試験 1 試験の計 4 試験を実施した。

第Ⅰ相薬物動態試験（試験番号：SKA-01-03）では、健常成人男性 24 例を対象に、本剤 2 時間密封塗布の薬物動態を塗布量及び塗布部位にて比較検討するため、顔面低用量群（ $2.5\text{ g}/25\text{ cm}^2$ ）、顔面中用量群（ $5\text{ g}/50\text{ cm}^2$ ）、顔面高用量群（ $10\text{ g}/100\text{ cm}^2$ ）及び手背・前腕部群（ $5\text{ g}/50\text{ cm}^2$ ）の 4 群（各群 6 例）にて、オープン試験を実施した。その結果、リドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度の和は、毒性を発現すると考えられる濃度を遥かに下回っており、本剤の良好な忍容性が確認された。

第Ⅱ相臨床試験（試験番号：SKA-01-04）では、顔面に太田母斑あるいは扁平母斑を有し、レーザー治療を受ける患者 90 例を対象とし、レーザー照射時の局所麻酔効果を基に、本剤の至適用法・用量をランダム化二重盲検並行群間比較試験にて検討した。海外における血管腫の標準レーザー治療の塗布時間・用量が 60 分間・ $1\text{ g}/10\text{ cm}^2$ であることを参考とし、60 分間・ $2.5\text{ g}/25\text{ cm}^2$ 、90 分間・ $2.5\text{ g}/25\text{ cm}^2$ 及び 90 分間・ $5\text{ g}/25\text{ cm}^2$ の 3 群にてプラセボとの比較検討を行った。

主要評価項目である 6 ショットのレーザー照射部位の局所麻酔効果（VAS）に関し、本剤群とプラセボ群の VAS 値の平均±SD は、60 分間・ $2.5\text{ g}/25\text{ cm}^2$ 群では $9.8\pm 17.4\text{ mm}$ と $56.9\pm 24.4\text{ mm}$ 、90 分間・ $2.5\text{ g}/25\text{ cm}^2$ 群では $19.3\pm 21.5\text{ mm}$ と $59.3\pm 28.3\text{ mm}$ 、90 分間・ $5\text{ g}/25\text{ cm}^2$ 群では $22.5\pm 21.5\text{ mm}$ と $63.7\pm 25.8\text{ mm}$ であった。

各塗布時間・用量群ごとに Wilcoxon の順位和検定を行った結果、全ての塗布時間・用量群において、本剤群とプラセボ群との間に有意な差（ $P<0.001$ ）が認められ、いずれの用法・用量においても本剤群はプラセボ群に対して有意な局所麻酔効果を示した。また、本剤の塗布時間・用量に関しては、いずれの群間にも有意な差は認められなかった。

以上の結果から、本剤はレーザー照射時の疼痛緩和に極めて有効であり、本試験で検討した塗布時間・用量ではその有効性に大差はなく、60 分間・ $2.5\text{ g}/25\text{ cm}^2$ の塗布時間・用量で臨床的、十

使用上の注意（案）	設定根拠
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オルトー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⁾。	AstraZeneca 社 Core Date Sheet (Section ■■■, Version data : ■■■ 20■■) 米国添付文書（Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility、2005 年改訂版） CTD 2.6.6.1.12(2)、2.6.6.8.2.2(3)
(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。

分な疼痛抑制作用を示した。

第Ⅲ相臨床試験（試験番号：SKA-01-05）では、母斑（太田母斑、扁平母斑）又は血管腫（単純性血管腫、莓状血管腫、毛細血管拡張症）を有し、レーザー治療を受ける患者 58 例を対象に 60 分間・1 g/10 cm² の塗布時間・用量にて、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証した。主要評価項目である 6 ショットのレーザー照射後に行った一次評価時の VAS 値（平均値±SD）は、プラセボ群 49.6±26.09 mm に対して、本剤群 18.1±20.09 mm であり、本剤群に有意な局所麻酔効果が認められた。

安全性に関して、本邦で実施された第Ⅰ相薬物動態試験、第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験の 3 試験における 97 例中、副作用発現症例数は 34 例（35.1%）であり、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。本治験において、死亡例、重篤な有害事象、程度が高度の有害事象及び治験の中止に至った有害事象を発現した症例はなかった。

以上の結果より、本剤の用法・用量を「通常、成人には、レーザー照射予定部位に 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。」と設定した。

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、症状が悪化するおそれがある〕	プロピトカイン製剤であるシタネストーオクタプレシン添付文書（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	AstraZeneca 社 Core Data Sheet（Section ■■■, 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）	AstraZeneca 社 Core Data Sheet（Section ■■■, Version data: ■■■ 20■■）
(1) グルコース-6-リン酸脱水素（G-6-PD）酵素欠乏患者〔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シタネストーオクタプレシン添付文書（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シタネストーオクタプレシン添付文書（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。	AstraZeneca 社 Core Data Sheet（Section 1.1, Version data: 2019） 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 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。			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（用法・用量が異なるため、国内第Ⅰ相皮膚刺激試験は除外した）												

使用上の注意（案）	設定根拠																				
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※） ショック、アナフィラキシー様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※） 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※） 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、適切な処置を行うこと。 ※：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 AstraZeneca 社 Core Data Sheet（Section 10.1, Version data: 2010） 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添付文書（2009年9月改訂版）																				
その他の副作用 <table><tr><td></td><td>10%以上</td><td>1～10%</td><td>頻度不明^{注)}</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>錯感覚</td><td>浮動性めまい、感覚鈍麻、頭痛</td></tr><tr><td>消化器系</td><td></td><td></td><td>悪心、嘔吐</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>紅斑</td><td>潮紅、蒼白</td><td>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</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>ALT（GPT）</td><td>血腫、疼痛、変色、浮腫、倦怠感</td></tr></table>		10%以上	1～10%	頻度不明 ^{注)}	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	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）	血腫、疼痛、変色、浮腫、倦怠感	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（用法・用量が異なるため、国内第Ⅰ相皮膚刺激試験は除外した） 1984年～2009年 PSUR 集計結果より
	10%以上	1～10%	頻度不明 ^{注)}																		
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	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）	血腫、疼痛、変色、浮腫、倦怠感																		

使用上の注意（案）				設定根拠
		増加		
注：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。]				CTD 2.6.4.6.3、2.7.4.5.4 より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、新生児、乳児、幼児又は小児に対する用法・用量及び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。				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。 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：				AstraZeneca 社 Core Data Sheet（Section ■■■, Version data: ■■■ 20■■） リドカイン製剤であるキシロカインゼリー添付文書（2008 年 1 月改訂版）

使用上の注意（案）	設定根拠
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。	AstraZeneca 社 Core Data Sheet（Section ■■■, Version data: ■■■ 20■■） 米国添付文書（PRECAUTIONS、2005 年改訂版）
(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。）	海外においては、性器皮膚及び粘膜に対する効能が承認されているが、日本では、正常皮膚のみの効能のため。
(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。）	AstraZeneca 社 Core Data Sheet（Section ■■■, Version data: ■■■ 20■■） 米国添付文書（PRECAUTIONS、2005 年改訂版） CTD 2.6.6.1.11、2.6.6.7.5
(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。）	AstraZeneca 社 Core Date Sheet（Section ■■■, Version data: ■■■ 20■■） 米国添付文書（WARNINGS、2005 年改訂版） CTD 2.6.6.1.12(4)、2.6.6.8.4

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 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

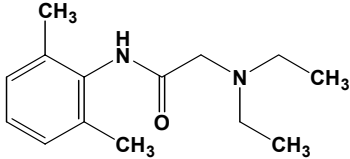
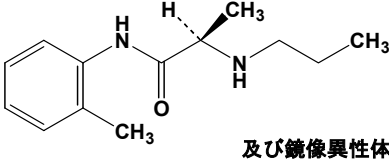
C T D

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

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 (<i>RS</i>)-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					

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

3.1 第3部（モジュール3）目次

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（リドカイン、XXXXXXXXXX）

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
3.2.S (評価資料)	原薬リドカイン

3.2.S.1 一般情報（リドカイン、XXXXXXXXXX）

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
3.2.S.1.1	名称（リドカイン、 XXXXXXXXXX ）
3.2.S.1.1.1 (評価資料)	名称
3.2.S.1.2	構造（リドカイン、 XXXXXXXXXX ）
3.2.S.1.2.1 (評価資料)	構造
3.2.S.1.3	一般特性（リドカイン、 XXXXXXXXXX ）
3.2.S.1.3.1 (評価資料)	一般特性
3.2.S.1.3.2 (評価資料)	General properties

3.2.S.2 製造（リドカイン、XXXXXXXXXX）

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
3.2.S.2.1	製造業者（リドカイン、 XXXXXXXXXX ）
3.2.S.2.1.1 (評価資料)	製造業者
3.2.S.2.1.2R (参考資料)	文書番号：PAIN.000-082-963.5.0（参考資料） Manufacturer(s) of drug substance
3.2.S.2.1.3 (評価資料)	Manufacturer of Lidocaine

3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール（リドカイン、 XXXXXXXXXX ）
3.2.S.2.2.1 (評価資料)	Description of Manufacturing Process and Process Controls-Brief outline

3.2.S.3 特性（リドカイン、XXXXXXXXXX）

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明（リドカイン、 XXXXXXXXXX ）
3.2.S.3.1.1 (評価資料)	Elucidation of Structure and other Characteristics
3.2.S.1.3.1 参照 (評価資料)	一般特性 (3.2.S.1.3.1 参照)
3.2.S.1.3.2 参照 (評価資料)	General properties (3.2.S.1.3.2 参照)
3.2.S.3.2	不純物（リドカイン、 XXXXXXXXXX ）
3.2.S.3.2.1 (評価資料)	Impurities

3.2.S.4 原薬の管理（リドカイン、XXXXXXXXXX）

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
3.2.S.4.1	規格及び試験方法（リドカイン、 XXXXXXXXXX ）
	該当資料なし（3.2.S 原薬リドカイン 参照）
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）（リドカイン、 XXXXXXXXXX ）
3.2.S.4.2.1 (評価資料)	試験法番号：リドカイン/JP15/00 リドカイン 標準操作手順書 原料試験
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（リドカイン、 XXXXXXXXXX ）
	該当資料なし
3.2.S.4.4	ロット分析（リドカイン、 XXXXXXXXXX ）
3.2.S.4.4.1 (評価資料)	ロット分析
3.2.S.4.4.2R (参考資料)	計画書番号：リドカイン/TP/00（参考資料） リドカイン原料試験計画書
3.2.S.4.4.3R (参考資料)	報告書番号：リドカイン/TR/00（参考資料） リドカイン原料試験報告書

3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性（リドカイン、 XXXXXXXXXX ）
	該当資料なし

3.2.S.5 標準品又は標準物質（リドカイン、XXXXXXXXXX）

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
3.2.S.5.1 (評価資料)	標準品又は標準物質

3.2.S.6 容器及び施栓系（リドカイン、XXXXXXXXXX）

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
3.2.S.6.1	容器及び施栓系（リドカイン、 XXXXXXXXXX ）
3.2.S.6.1 (評価資料)	Container closure system used

3.2.S.7 安定性（リドカイン、XXXXXXXXXX）

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論（リドカイン、 XXXXXXXXXX ）
3.2.S.7.1.1 (評価資料)	Stability summary and conclusions
3.2.S.7.3.1 参照 (評価資料)	Stability Data (3.2.S.7.3.1 参照)
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（リドカイン、 XXXXXXXXXX ）
3.2.S.7.2.1 (評価資料)	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment
3.2.S.7.3	安定性データ（リドカイン、 XXXXXXXXXX ）
3.2.S.7.3.1 (評価資料)	Stability Data

3.2.S 原薬（プロピトカイン、XXXXXXXXXX）

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
3.2.S (評価資料)	原薬プロピトカイン

3.2.S.1 一般情報（プロピトカイン、XXXXXXXXXX）

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
3.2.S.1.1	名称（プロピトカイン、 XXXXXXXXXX ）
3.2.S.1.1.1 (評価資料)	名称
3.2.S.1.1.2 (評価資料)	薬食審査発 0304 第 3 号「医薬品の一般的名称について」登録番号：21-1-B8（該当箇所抜粋）
3.2.S.1.1.3 (評価資料)	XXXXXXXXXX
3.2.S.1.2	構造（プロピトカイン、 XXXXXXXXXX ）
3.2.S.1.2.1 (評価資料)	構造
3.2.S.1.1.3 参照 (評価資料)	XXXXXXXXXX (3.2.S.1.1.3 参照)
3.2.S.1.3	一般特性（プロピトカイン、 XXXXXXXXXX ）
3.2.S.1.3.1 (評価資料)	一般特性
3.2.S.1.1.3 参照 (評価資料)	XXXXXXXXXX (3.2.S.1.1.3 参照)

3.2.S.2 製造（プロピトカイン、XXXXXXXXXX）

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
3.2.S.2.1	製造業者（プロピトカイン、 XXXXXXXXXX ）
3.2.S.2.1.1 (評価資料)	製造業者
3.2.S.2.1.2 (評価資料)	Manufacturer(s)

3.2.S.2.1.3R (参考資料)	文書番号：PAIN.000-035-340.4.0 (参考資料) Manufacturer(s) of drug substance
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール（プロピトカイン、 XXXXXXXXXX ）
3.2.S.2.2.1 (評価資料)	Description of Manufacturing Process and Pocess Controls

3.2.S.3 特性（プロピトカイン、XXXXXXXXXX）

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明（プロピトカイン、 XXXXXXXXXX ）
3.2.S.2.3.1.1 (評価資料)	Elucidation of structure and other Characteristics
3.2.S.3.2	不純物（プロピトカイン、 XXXXXXXXXX ）
3.2.S.3.2.1 (評価資料)	Impurities

3.2.S.4 原薬の管理（プロピトカイン、XXXXXXXXXX）

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
3.2.S.4.1	規格及び試験方法（プロピトカイン、 XXXXXXXXXX ）
3.2.S.4.1.1 (評価資料)	規格及び試験方法
3.2.S.4.1.2 (評価資料)	Specification
3.2.S.1.1.3 参照 R (参考資料)	(参考資料) XXXXXXXXXX (3.2.S.1.1.3 参照)
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）（プロピトカイン、 XXXXXXXXXX ）
3.2.S.4.2.1 (評価資料)	試験方法
3.2.S.4.2.2 (評価資料)	Analytical Procedures-Assay
3.2.S.4.2.3 (評価資料)	Analytical Procedures-Residual solvents
3.2.S.1.1.3 参照 (参考資料)	(参考資料) XXXXXXXXXX (3.2.S.1.1.3 参照)

3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（プロピトカイン、 XXXXXXXXXX ）
3.2.S.4.3.1 (評価資料)	Validation of Analytical Procedures-Assay
3.2.S.4.3.2 (評価資料)	Validation of Analytical Procedures-Residual solvents
3.2.S.4.4	ロット分析（プロピトカイン、 XXXXXXXXXX ）
3.2.S.4.4.1 (評価資料)	Batch Analyses
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性（プロピトカイン、 XXXXXXXXXX ）
3.2.S.4.5.1 (評価資料)	Justification of Specification
3.2.S.4.2.1 参照 (評価資料)	試験方法 (3.2.S.4.2.1 参照)

3.2.S.5 標準品又は標準物質（プロピトカイン、XXXXXXXXXX）

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
3.2.S.5.1 (評価資料)	Reference Standards or Materials
3.2.S.4.2.1 参照 (評価資料)	試験方法 (3.2.S.4.2.1 参照)
3.2.S.4.1.2 参照 (評価資料)	Specification (3.2.S.4.1.2 参照)
3.2.S.1.1.3 参照 R (参考資料)	(参考資料) XXXXXXXXXX (3.2.S.1.1.3 参照)

3.2.S.6 容器及び施栓系（プロピトカイン、XXXXXXXXXX）

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
3.2.S.6.1	容器及び施栓系（プロピトカイン、 XXXXXXXXXX ）
3.2.S.6.1 (評価資料)	Container Closure System

3.2.S.7 安定性（プロピトカイン、XXXXXXXXXX）

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論（プロピトカイン、 XXXXXXXXXX ）
3.2.S.7.1.1 （評価資料）	Stability Summary and Conclusions
3.2.S.7.3.1 参照 （評価資料）	Stability Data （3.2.S.7.3.1 参照）
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（プロピトカイン、 XXXXXXXXXX ）
3.2.S.7.2.1 （評価資料）	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment
3.2.S.7.3	安定性データ（プロピトカイン、 XXXXXXXXXX ）
3.2.S.7.3.1 （評価資料）	Stability Data

3.2.P 製剤（エムラクリーム、クリーム剤）

3.2.P.1 製剤及び処方（エムラクリーム、クリーム剤）

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
3.2.P.1.1 （評価資料）	エムラクリームの処方
3.2.P.1.2R （参考資料）	文書番号：P100737（参考資料） Composition EMLA Cream 5%
3.2.P.1.3R （参考資料）	（参考資料） Packaging specification-r

3.2.P.2 製剤開発の経緯（エムラクリーム、クリーム剤）

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
3.2.P.2.1	製剤成分（エムラクリーム、クリーム剤）
3.2.P.2.1.1 （評価資料）	EMLA cream 5 % development pharmaceuticals
3.2.P.2.1.2R （参考資料）	文書番号：A000439（参考資料） Development pharmaceuticals EMLA Cream 5 %

3.2.P.2.2	製剤（エムラクリーム、クリーム剤）
3.2.P.2.1.1 参照 R （参考資料）	EMLA cream 5 % development pharmaceuticals（参考資料） （3.2.P.2.1.1 参照）
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯（エムラクリーム、クリーム剤）
3.2.P.2.3.1 （評価資料）	Analys av 10 batcher Emla 5g
3.2.P.2.4	容器及び施栓系（エムラクリーム、クリーム剤）
3.2.P.2.4.1R （参考資料）	報告書番号：802-10 AF 044-1（参考資料） Post production stability studies of EMLA cream 5 % in aluminium tubes.
3.2.P.2.4.2R （参考資料）	報告書番号：802-10 AF 043-1（参考資料） Stability of EMLA cream 5 % in aluminium tubes.
3.2.P.2.4.3R （参考資料）	（参考資料） Specification
3.2.P.2.4.4 R （参考資料）	（参考資料） Quality testing and quality control of pharmaceutical packaging materials.
3.2.P.2.5	微生物学的観点から見た特徴（エムラクリーム、クリーム剤）
3.2.P.2.1.1 参照 （評価資料）	EMLA Cream 5 % development pharmaceuticals （3.2.P.2.1.1 参照）
3.2.P.2.5.1 （評価資料）	製造施設及び製造設備の管理方法
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器/用具との適合性（エムラクリーム、クリーム剤）
	該当資料なし

3.2.P.3 製造（エムラクリーム、クリーム剤）

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
3.2.P.3.1	製造者（エムラクリーム、クリーム剤）
3.2.P.3.1.1 （評価資料）	製造者
3.2.P.3.1.2R （参考資料）	文書番号：PAIN.000-037-882.3.0（参考資料） Manufacturer (s) of drug product EMLA Cream 5% EMLA Patch 5%
3.2.P.3.2	製造処方（エムラクリーム、クリーム剤）
3.2.P.3.2.1 （評価資料）	エムラクリームの製造処方
3.2.P.3.2.2R （参考資料）	文書番号：A001564（参考資料） Manufacturing formula for drug product EMLA Cream 5%

3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール（エムラクリーム、クリーム剤）
3.2.P.3.3.1 (評価資料)	EMLA Cream 5% Manufacturing process.
3.2.P.3.3.2 (評価資料)	Batch production record (BPR)
3.2.P.3.3.3 (評価資料)	製造設備の製造能力
3.2.P.3.3.4R (参考資料)	(参考資料) EMLA cream 5%, flow chart of manufacturing
3.2.P.3.3.5R (参考資料)	(参考資料) Manufacturing of EMLA Cream
3.2.P.3.3.6 R (参考資料)	(参考資料) In-process quality control in the production of EMLA Cream.
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理（エムラクリーム、クリーム剤）
3.2.P.3.4.1 (評価資料)	Specific in-process inspections for EMLA Cream 5%.
3.2.P.3.4.2 (評価資料)	試験法番号：A-0613-02 pH measurement of EMLA Cream and EMLA Emulsion
3.2.P.3.4.3 (評価資料)	Manufacturing of EMLA cream 5g tubes
3.2.P.3.4.4 (評価資料)	Amendment 1 to VGE078-2009 memo
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価（エムラクリーム、クリーム剤）
3.2.P.3.4.4 参照 (評価資料)	Amendment 1 to VGE078-2009 memo (3.2.P.3.4.4参照)
3.2.P.3.5.1R (参考資料)	報告書番号：VG2002016R（参考資料） Validation of preparation of EMLA 5% cream ()
3.2.P.3.5.2 R (参考資料)	報告書番号：VG2002018R（参考資料） Process qualification of filling of 5 and 30 g tubes with EMLA 5% cream from VG2002016
3.2.P.3.5.3 R (参考資料)	文書番号：PAIN.000-090-759.2.0（参考資料） Evaluation of production process
3.2.P.3.5.4 R (参考資料)	(参考資料) Validation of manufacture of EMLA Cream 5 %.
3.2.P.3.5.5 R (参考資料)	(参考資料) EMLA Cream 5 % validation of the process

3.2.P3.5.6 R (参考資料)	(参考資料) Evaluation of manufacture of EMLA cream from 19 to 19
------------------------	---

3.2.P.4 添加剤の管理（エムラクリーム、クリーム剤）

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
3.2.P.4.1	規格及び試験方法（エムラクリーム、クリーム剤）
3.2.P.4.1.1 (評価資料)	添加剤の規格及び試験方法
3.2.P.4.1.2R (参考資料)	文書番号：P100747（参考資料） Specification [REDACTED]
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）（エムラクリーム、クリーム剤）
3.2.P.4.2.1R (参考資料)	(参考資料) [REDACTED]
3.2.P.4.2.2 (参考資料)	試験法番号：A-0008-03（参考資料） Method [REDACTED] ([REDACTED])
3.2.P.4.2.3 (参考資料)	試験法番号：A-0042-05（参考資料） Method [REDACTED] ([REDACTED])
3.2.P.4.2.4R (参考資料)	試験法番号：A-0848-03（参考資料） Determination of [REDACTED] in [REDACTED]
3.2.P.4.2.5 (参考資料)	(参考資料) [REDACTED] [REDACTED] 及び [REDACTED]
3.2.P.4.2.6 (参考資料)	(参考資料) [REDACTED]、 [REDACTED] 及び [REDACTED]
3.2.P.4.2.7 (参考資料)	(参考資料) [REDACTED]
3.2.P.4.2.8 (参考資料)	(参考資料) [REDACTED]
3.2.P.4.2.9R (参考資料)	(参考資料) [REDACTED]
3.2.P.4.2.10 (参考資料)	(参考資料) [REDACTED]
3.2.P.4.2.11 (参考資料)	(参考資料) [REDACTED]

3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（エムラクリーム、クリーム剤）
3.2.P.4.3.1R （参考資料）	報告書番号：802-10 AF 40-3（参考資料） Determination of [REDACTED] in [REDACTED]
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性（エムラクリーム、クリーム剤）
3.2.P.4.4.1 （参考資料）	（参考資料） Certificate of analysis ([REDACTED], batch no. 323065-01)
3.2.P.4.4.2 （参考資料）	（参考資料） Certificate of analysis ([REDACTED], batch no. 32331801)
3.2.P.4.4.3 （参考資料）	（参考資料） Certificate of analysis ([REDACTED], batch no. 32331802)
3.2.P.4.4.4 （参考資料）	（参考資料） Certificate of analysis ([REDACTED], batch no. 324652-01)
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤（エムラクリーム、クリーム剤）
3.2.P.4.5.1 （評価資料）	文書番号：PAIN.000-131-563.2.0 Excipients of human or animal origin
3.2.P.4.6	新規添加剤（エムラクリーム、クリーム剤）
	該当資料なし

3.2.P.5 製剤の管理（エムラクリーム、クリーム剤）

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
3.2.P.5.1	規格及び試験方法（エムラクリーム、クリーム剤）
3.2.P.5.1.1 （評価資料）	エムラクリームの規格及び試験方法
3.2.P.5.1.2R （参考資料）	文書番号：P100820（参考資料） Specification EMLA Cream 5% aluminium tube 5 g
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）（エムラクリーム、クリーム剤）
3.2.P.5.2.1 （評価資料）	試験法番号：SKA-01/性状/00 EMLA クリーム 標準操作手順書 性状
3.2.P.5.2.2 （評価資料）	試験法番号：SKA-01/粘度/01 EMLA クリーム 標準操作手順書 粘度
3.2.P.5.2.3 （評価資料）	試験法番号：SKA-01/pH/00 EMLA クリーム 標準操作手順書 pH
3.2.P.5.2.4 （評価資料）	試験法番号：SKA-01/確認・定量/00 EMLA クリーム 標準操作手順書 確認試験・定量法

3.2.P.5.2.5 (評価資料)	試験法番号：SKA-01/確認・定量/01 試験法 SOP エムラクリーム/確認試験・定量法
3.2.P.5.2.6 (評価資料)	試験法番号：SKA-01/純度 1 /00 EMLA クリーム 標準操作手順書 純度試験(1)
3.2.P.5.2.7 (評価資料)	試験法番号：SKA-01/純度 1 /01 試験法SOP エムラクリーム/純度試験(1)
3.2.P.5.2.8 (評価資料)	試験法番号：SKA-01/純度 2 /03 試験法SOP エムラクリーム/純度試験(2)
3.2.P.3.4.2 参照R (参考資料)	試験法番号：A-0613-02 (参考資料) pH-measurement of EMLA Cream and EMLA Emulsion (3.2.P.3.4.2参照)
3.2.P.5.2.9R (参考資料)	試験法番号：A-0097-08 (参考資料) Determination and identification of Lidocaine and Prilocaine in EMLA Cream and EMLA Emulsion
3.2.P.5.2.10R (参考資料)	試験法番号：A-1135-03 (参考資料) Determination of 2-methylaniline (o-toluidine) in EMLA preparations by liquid chromatography
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（エムラクリーム、クリーム剤）
3.2.P.5.3.1 (評価資料)	計画書番号：SKA-01/VP/確認/00 EMLA クリーム 確認試験 分析法バリデーション計画書
3.2.P.5.3.2 (評価資料)	報告書番号：SKA-01/VR/確認/01 EMLA クリーム 確認試験 分析法バリデーション報告書
3.2.P.5.3.3 (評価資料)	計画書番号：SKA-01/VP/純度 1/00 EMLA クリーム 純度試験（1） 分析法バリデーション計画書
3.2.P.5.3.4 (評価資料)	報告書番号：SKA-01/VR/純度 1/01 EMLA クリーム 純度試験（1） 分析法バリデーション報告書
3.2.P.5.3.5 (評価資料)	計画書番号：SKA-01/VP/純度 2/03 エムラクリーム 純度試験（2） 分析法バリデーション計画書
3.2.P.5.3.6 (評価資料)	報告書番号：SKA-01/VR/純度 2/03 エムラクリーム 純度試験（2） 分析法バリデーション報告書
3.2.P.5.3.7 (評価資料)	計画書番号：SKA-01/VP/純度 2/04 エムラクリーム 純度試験（2） 分析法バリデーション計画書
3.2.P.5.3.8 (評価資料)	報告書番号：SKA-01/VR/純度 2/04 エムラクリーム 純度試験（2） 分析法バリデーション報告書
3.2.P.5.3.9 (参考資料)	計画書番号：SKA-01/VP/純度 2/01 (参考資料) エムラクリーム 純度試験（2） 分析法バリデーション計画書
3.2.P.5.3.10 (参考資料)	報告書番号：SKA-01/VR/純度 2/01 (参考資料) エムラクリーム 純度試験（2） 分析法バリデーション報告書

3.2.P.5.3.11 (参考資料)	計画書番号：SKA-01/VP/純度 2/02 (参考資料) エムラクリーム 純度試験 (2) 分析法バリデーション計画書
3.2.P.5.3.12 (参考資料)	報告書番号：SKA-01/VR/純度 2/02 (参考資料) エムラクリーム 純度試験 (2) 分析法バリデーション報告書
3.2.P.5.3.13 (評価資料)	計画書番号：SKA-01/VP/定量/01 EMLA クリーム 定量法 分析法バリデーション計画書
3.2.P.5.3.14 (評価資料)	報告書番号：SKA-01/VR/定量/01 EMLA クリーム 定量法 分析法バリデーション報告書
3.2.P.5.3.15R (参考資料)	報告書番号：802-10 AF 31-1 (参考資料) Validation of method for assay of Prilocaine and Lidocaine in EMLA Cream 5 %
3.2.P.5.3.16R (参考資料)	報告書番号：802-540-LU-0116-01 (参考資料) Addendum to validations of Astra methods A-0097 and A-0902 for determination and identification of Lidocaine and Prilocaine in EMLA formulations.
3.2.P.5.3.17R (参考資料)	報告書番号：802-540-LU-0061-01 (参考資料) Validation of method for determination of 2-methylaniline (o-toluidine) in EMLA preparations by liquid chromatography (method no. A-1135)
3.2.P.5.4	ロット分析 (エムラクリーム、クリーム剤)
3.2.P.5.4.1 (評価資料)	エムラクリームのロット分析
3.2.P.8.3.2 参照 (評価資料)	安定性試験結果 (3.2.P.8.3.2 参照)
3.2.P.5.4.2R (参考資料)	計画書番号：SKA-01/TP/安定性/02 (参考資料) EMLA クリーム 安定性試験計画書
3.2.P.5.4.3R (参考資料)	報告書番号：SKA-01/TIR/安定性/ (規格試験) /01 (参考資料) EMLA クリーム 規格試験報告書
3.2.P.5.4.4R (参考資料)	文書番号：PAIN.000-060-073.2.0 (参考資料) Batch analyses for drug product EMLA Cream 5% in aluminium tube 5g
3.2.P.5.5	不純物の特性 (エムラクリーム、クリーム剤)
3.2.P.8.3.1 参照 (評価資料)	文書番号：PAIN.000-092-859.2.0 Stability data for drug product (3.2.P.8.3.1 参照)
3.2.P.8.3.2 参照 (評価資料)	安定性試験結果 (3.2.P.8.3.2 参照)
3.2.P.5.5.1R (参考資料)	(参考資料) Impurity information on EMLA Cream
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性 (エムラクリーム、クリーム剤)
3.2.P.5.4.1 参照 (評価資料)	エムラクリームのロット分析 (3.2.P.5.4.1 参照)

3.2.P.8.3.1 参照 (評価資料)	文書番号：PAIN.000-092-859.2.0 Stability data for drug product (3.2.P.8.3.1 参照)
3.2.P.8.3.2 参照 (評価資料)	安定性試験結果 (3.2.P.8.3.2 参照)
3.2.P.5.4.2 参照 R (参考資料)	計画書番号：SKA-01/TP/安定性/02 (参考資料) EMLAクリーム 安定性試験計画書 (3.2.P.5.4.2参照)
3.2.P.5.4.3 参照 R (参考資料)	報告書番号：SKA-01/TIR/安定性/ (規格試験) /01 (参考資料) EMLAクリーム 規格試験報告書 (3.2.P.5.4.3参照)
3.2.P.3.5.6 参照 (評価資料)	Evaluation of manufacture of EMLA cream from ■■■ 19■■■ to ■■■ 19■■■ (3.2.P.3.5.6参照)

3.2.P.6 標準品又は標準物質 (エムラクリーム、クリーム剤)

CTD No.	報告書番号 (試験番号)、表題
3.2.S.4.4.2 参照 (評価資料)	計画書番号：リドカイン/TP/00 リドカイン原料試験計画書 (3.2.S 原薬 (リドカイン、■■■) ・ 3.2.S.4.4.2 参照)
3.2.S.4.4.3 参照 (評価資料)	報告書番号：リドカイン/TR/00 リドカイン原料試験報告書 (3.2.S 原薬 (リドカイン、■■■) ・ 3.2.S.4.4.3 参照)
3.2.P.6.1 (評価資料)	計画書番号：プロピトカイン 30008901/TP/00 プロピトカイン 原料試験計画書
3.2.P.6.2 (評価資料)	報告書番号：プロピトカイン 30008901/TR/00 プロピトカイン 原料試験報告書
3.2.P.6.3 (評価資料)	試験法番号：プロピトカイン/別紙規格/01 試験法 SOP プロピトカイン/原料試験
3.2.P.6.4 (参考資料)	計画書番号：プロピトカイン/TP/00 (参考資料) プロピトカイン原料試験計画書
3.2.P.6.5 (参考資料)	報告書番号：プロピトカイン/TR/00 (参考資料) プロピトカイン原料試験報告書
3.2.P.6.6 (参考資料)	試験法番号：プロピトカイン/性状/00 (参考資料) プロピトカイン 標準操作手順書 性状
3.2.P.6.7 (参考資料)	試験法番号：プロピトカイン/確認/00 (参考資料) プロピトカイン 標準操作手順書 確認試験 (1)
3.2.P.6.8 (参考資料)	試験法番号：プロピトカイン/旋光度/00 (参考資料) プロピトカイン 標準操作手順書 旋光度

3.2.P.6.9R (参考資料)	試験法番号：プロピトカイン/融点/00 (参考資料) プロピトカイン 標準操作手順書 融点測定
3.2.P.6.10 (参考資料)	試験法番号：プロピトカイン/純度 1/00 (参考資料) プロピトカイン 標準操作手順書 純度試験 (1) 溶状
3.2.P.6.11 (参考資料)	試験法番号：プロピトカイン/純度 2/00 (参考資料) プロピトカイン 標準操作手順書 純度試験 (2) 重金属
3.2.P.6.12 (参考資料)	試験法番号：プロピトカイン/純度 3/00 (参考資料) プロピトカイン 標準操作手順書 純度試験 (3) 類縁物質
3.2.P.6.13 (参考資料)	試験法番号：プロピトカイン/純度 4/00 (参考資料) プロピトカイン 標準操作手順書 純度試験 (4) <i>o</i> -トルイジン
3.2.P.6.14 (参考資料)	試験法番号：プロピトカイン/水分/00 (参考資料) プロピトカイン 標準操作手順書 水分
3.2.P.6.15 (参考資料)	試験法番号：プロピトカイン/強熱残分/00 (参考資料) プロピトカイン 標準操作手順書 強熱残分
3.2.P.6.16 (参考資料)	試験法番号：プロピトカイン/定量/00 (参考資料) プロピトカイン 標準操作手順書 定量法
3.2.P.6.17 (参考資料)	試験法番号：プロピトカイン/残留溶媒/00 (参考資料) プロピトカイン 標準操作手順書 残留溶媒

3.2.P.7 容器及び施栓系（エムラクリーム、クリーム剤）

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
3.2.P.7.1 (評価資料)	文書番号：FNC.000-060-949.2.0 Specification for collapsible tube for EMLA Cream 5%, 5g
3.2.P.7.2 (評価資料)	文書番号：88-900-05 Packaging specification
3.2.P.7.3 (評価資料)	文書番号：AZC093 Carton dividella
3.2.P.7.4 (評価資料)	二次包装

3.2.P.8 安定性（エムラクリーム、クリーム剤）

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論（エムラクリーム、クリーム剤）
3.2.P.8.1.1 （評価資料）	文書番号：PAIN.000-091-985.2.0 Stability summary and conclusion for drug product EMLA Cream 5%, tubes 5g and 30g
3.2.P.2.4.2 参照 （評価資料）	報告書番号：802-10 AF 043-1 Stability of EMLA cream 5% in aluminium tubes.（3.2.P.2.4.2 参照）
3.2.P.8.3.1 参照 （評価資料）	文書番号：PAIN.000-092-859.2.0 Stability data for drug product（3.2.P.8.3.1 参照）
3.2.P.8.3.2 参照 （評価資料）	安定性試験結果 （3.2.P.8.3.2 参照）
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（エムラクリーム、クリーム剤）
3.2.P.8.2.1 （評価資料）	承認後の安定性試験計画の作成及び実施
3.2.P.8.3	安定性データ（エムラクリーム、クリーム剤）
3.2.P.8.3.1 （評価資料）	文書番号：PAIN.000-092-859.2.0 Stability data for drug product
3.2.P.8.3.2 （評価資料）	安定性試験結果
3.2.P.8.3.3 （評価資料）	文書番号：SKA-01/TP/安定性/05 エムラクリーム 安定性試験計画書
3.2.P.8.3.4 （評価資料）	文書番号：SKA-01/TIR/安定性/02 エムラクリーム 安定性試験報告書
3.2.P.2.4.2 参照 （評価資料）	報告書番号：802-10 AF 043-1 Stability of EMLA cream 5% in aluminium tubes.（3.2.P.2.4.2 参照）

3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備（エムラクリーム、XXXXXXXXXX）

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
	該当資料なし

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価（エムラクリーム、クリーム剤、
）

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
3.2.A.2.1 (評価資料)	文書番号：A004673 – Version 1.0 To whom it may concern

3.2.A.3 添加剤

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
	該当資料なし

3.3 参考文献

参考文献はない。

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

4.2.1 薬理試験

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
4.2.1.1	効力を裏付ける試験
4.2.1.1.1 (評価資料)	報告書番号：802-10 A 135-02 Percutaneous local anaesthesia in the guinea-pig by emulsions of an eutectic mixture of Citanest [®] and Xylocaine [®]
4.2.1.1.2 (評価資料)	報告書番号：802-10A 137-02 Topical local anaesthetic effect of emulsion of an eutectic mixture of Citanest [®] and Xylocaine [®] on abraded skin in the guinea-pig
4.2.1.2	副次的薬理試験
	該当資料なし
4.2.1.3	安全性薬理試験
4.2.3.1.1 参照 (評価資料)	報告書番号：802-10 T1373 Acute toxicity of EMLA cream in rabbits after single dermal administration (4.2.3.1.1 参照)
4.2.3.1.2 参照 (評価資料)	報告書番号：0014LW EMLA [®] Cream: Single dose toxicity study by dermal administration in minipigs (4.2.3.1.2 参照)
4.2.3.7.6.1 参照 (評価資料)	報告書番号：VKS/0057 EMLA(D0660): Toxicity study by rectal administration to Beagle dogs for 2 weeks (4.2.3.7.6.1 参照)
4.2.3.1.6 参照 (評価資料)	報告書番号：SR00609-01 Lidocaine hydrochloride monohydrate (AR-P111001UZ) : Single oral (gavage) MTD study in rats (4.2.3.1.6 参照)
4.2.3.1.7 参照 (評価資料)	報告書番号：SR01048-01 Prilocaine hydrochloride (AR-P111002AA) : Single oral (gavage) MTD study in rats (4.2.3.1.7 参照)
4.2.3.2.1 参照 (評価資料)	報告書番号：802-10 T1608 General toxicity of EMLA given rectally to dogs for one month (4.2.3.2.1 参照)
4.2.3.2.2 参照 (評価資料)	報告書番号：802-10 AF 42-1 Evaluation of plasma concentration of lidocaine and prilocaine in the study: General and local toxicity of EMLA given rectally to dogs for one month (4.2.3.2.2 参照)

4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
	該当資料なし

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書
4.2.2.3.1 参照 (評価資料)	報告書番号：802-10 AF 3-1-02 Uptake of ³ H-prilocaine and ³ H-lidocaine by intact and abraded guinea-pig skin and local distribution following topical application of a cream of an eutectic mixture of these agents (EMLA) and formulations of either of the compounds separately (4.2.2.3.1 参照)
4.2.2.3.2 参照 (評価資料)	報告書番号：802-501-LF-0121-01 The tissue distribution of total radioactivity in the rat following intravenous administration of [¹⁴ C]-Lidocaine (4.2.2.3.2 参照)
4.2.2.1.1 (評価資料)	報告書番号：Y0923-VA-01-TR HPLC 法によるラット血清中リドカイン及びプロピトカイン濃度測定法のバリデーション試験
4.2.2.1.2 (評価資料)	報告書番号：FBM 04-A470 HPLC 法によるイヌ血漿中プロピトカイン濃度測定法のバリデーション試験
4.2.2.1.3 (評価資料)	報告書番号：SR-B-0031-01-MV1-01 Validation of a method for determination of lidocaine, prilocaine and the metabolites <i>o</i> -toluidine and 2,6-xylylidine in minipig plasma using LC-MS/MS
4.2.2.1.4 (評価資料)	報告書番号：B-0031-01 Determination of prilocaine, lidocaine, 2,6-xylylidine, monoethylglycinexylidide (MEGX), glycinexylidide (GX) and <i>o</i> -toluidine in human plasma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) with electrospray ionization
4.2.2.1.5 (評価資料)	報告書番号：802-10 AFB-01 Simultaneous determination of lidocaine and prilocaine in biological fluids
4.2.2.2	吸収
4.2.2.2.1 (評価資料)	報告書番号：Y0923-PK-01-TR ラットを用いたプロピトカイン塩基及び塩酸塩の血中動態試験
4.2.2.2.2 (評価資料)	報告書番号：FBM 04-4469 イヌを用いたプロピトカイン塩基及び塩酸プロピトカインの吸収試験

4.2.3.1.2 参照 (評価資料)	報告書番号：0014LW EMLA Cream®:Single dose toxicity study by dermal administration in minipigs (4.2.3.1.2 参照)
4.2.2.2.3 (評価資料)	報告書番号：802-10 AF 42-1 Evaluation of plasma concentrations of lidocaine and prilocaine in the study: General and local toxicity of EMLA given rectally to dogs for one month
4.2.2.3	分布
4.2.2.3.1 (評価資料)	報告書番号：802-10 AF 3-1-02 Uptake of ³ H-prilocaine and ³ H-lidocaine by intact and abraded guinea-pig skin and local distribution following topical application of a cream of an eutectic mixture of these agents (EMLA) and formulations of either of the compounds separately
4.2.2.3.2 (評価資料)	報告書番号：802-501-LF-0121-01 The tissue distribution of total radioactivity in the rat following intravenous administration of [¹⁴ C]-Lidocaine
4.2.2.4	代謝
	該当資料なし
4.2.2.5	排泄
4.2.2.3.2 参照 (評価資料)	報告書番号：802-501-LF-0121-01 The tissue distribution of total radioactivity in the rat following intravenous administration of [¹⁴ C]-Lidocaine (4.2.2.3.2 参照)
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
	該当資料なし
4.2.2.7	その他の薬物動態試験
	該当資料なし

4.2.3 毒性試験

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
4.2.3.1	単回投与毒性試験
4.2.3.1.1 (評価資料)	報告書番号：802-10 T1373 Acute toxicity of EMLA cream in rabbits after single dermal administration
4.2.3.1.2 (評価資料)	報告書番号：0014LW EMLA® Cream:Single dose toxicity study by dermal administration in minipigs

4.2.3.1.3 (評価資料)	報告書番号：802-10 T1349 Acute toxicity (LD ₅₀) of Xylocain [®] hydrochloride, Citanest [®] hydrochloride and Xylocain [®] hydrochloride/Citanest [®] hydrochloride (1:1) mixture in male mice after single intravenous injection
4.2.3.1.4 (評価資料)	報告書番号：802-10 T1330 Acute toxicity (LD ₅₀) of Xylocain [®] hydrochloride, Citanest [®] hydrochloride and Xylocain [®] Hydrochloride/Citanest [®] hydrochloride (1:1) mixture in male rats after single intravenous injection
4.2.3.1.5 (評価資料)	報告書番号：802-10 T1372 Acute toxicity (LD ₅₀) of lidocaine base (Xylocain [®] base), prilocaine (Citanest [®] base), and EMLA in male rats after single subcutaneous administration
4.2.3.1.6 (評価資料)	報告書番号：SR00609-01 Lidocaine hydrochloride monohydrate (AR-P111001UZ) : Single oral (gavage) MTD study in rats
4.2.3.1.7 (評価資料)	報告書番号：SR01048-01 Prilocaine hydrochloride (AR-P111002AA) : Single oral (gavage) MTD study in rats
4.2.3.2	反復投与毒性試験
4.2.3.2.1 (評価資料)	報告書番号：802-10 T1608 General toxicity of EMLA given rectally to dogs for one month
4.2.3.2.2 (評価資料)	報告書番号：802-10 AF 42-1 Evaluation of plasma concentration of lidocaine and prilocaine in the study: General and local toxicity of EMLA given rectally to dogs for one month
4.2.3.2.3R (参考資料)	報告書番号：CTT-92 (参考資料) Compound L67 and Xylocaine: Seven week subacute s.c. toxicity in rats
4.2.3.2.4R (参考資料)	報告書番号：CTT-95 (参考資料) Compound L67 and Xylocaine: Five week subacute s.c. toxicity in primates (Macaca Mulatta)
4.2.3.3	遺伝毒性試験
4.2.3.3.1.1 (評価資料)	報告書番号：802-01 T2355 Mutagenicity evaluation of LEA152 in the AMES Salmonella/Mammalian microsome mutagenicity test
4.2.3.3.1.2 (評価資料)	報告書番号：802-01 T2376 Analysis of structural chromosome aberrations in human lymphocytes treated with lidocaine hydrochloride monohydrate (LEA152) in vitro

4.2.3.3.1.3 (評価資料)	報告書番号：802-02 T1929 Mutagenicity evaluation of prilocaine in the Ames Salmonella/Mammalian microsome mutagenicity test
4.2.3.3.1.4 (評価資料)	報告書番号：0021YX Chromosomal aberrations in cultured human peripheral blood lymphocytes
4.2.3.3.2.1 (評価資料)	報告書番号：802-01 T2362 Mouse micronucleus test of lidocaine hydrochloride monohydrate (LEA152)
4.2.3.3.2.2 (評価資料)	報告書番号：802-02 T1968 Mouse micronucleus test of prilocaine
4.2.3.4	がん原性試験
	該当資料なし
4.2.3.5	生殖発生毒性試験
4.2.3.5.2.1R (参考資料)	報告書番号：802-40 T2412 (参考資料) Effects upon pregnancy in rats of a lidocaine HCl (LEA151): Prilocaine HCl (LEA154) (1:1 W/W) mixture given subcutaneously – A dose finding study
4.2.3.5.2.2 (評価資料)	報告書番号：802-40 T2413 Effects upon pregnancy in rats of a lidocaine HCl (LEA151): Prilocaine HCl (LEA154) (1:1 W/W) mixture given subcutaneously
4.2.3.5.3.1R (参考資料)	報告書番号：802-01 T1756 (参考資料) Effects upon peri – and postnatal development in rats of xylocain® given subcutaneously
4.2.3.5.3.2R (参考資料)	報告書番号：802-01 T1781 (参考資料) Effects upon pregnancy and offspring development in rats of lidocaine given intramuscularly with special reference to behavioural effects
4.2.3.5.3.3R (参考資料)	報告書番号：0677WR (参考資料) Prilocaine- Pre- and post-natal development study by the subcutaneous route in the rat (Segment III)
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.6.1 (評価資料)	報告書番号：802-10 T1017 Irritation of intact skin, in rabbits, after 24 hours' occlusive epicutaneous administration of Xylocain®/Citanest® emulsion
4.2.3.6.2 (評価資料)	報告書番号：802-10 T1128 Skin irritation, in the rabbit, after epicutaneous application of Xylocain®/Citanest® (EBLA) for 1 hour a day on 20 consecutive days
4.2.3.6.3R (参考資料)	報告書番号：0015KW (参考資料) EMLA® cream: Feasibility study by dermal administration in female minipigs

4.2.3.6.4 (評価資料)	報告書番号：802-10 T1163 Vaginal irritation, in dogs, after topical administration of Xylocain®/Citanest® (EMLA) on 20 consecutive days
4.2.3.6.5 (評価資料)	報告書番号：802-10 T1018 Eye irritation in rabbits after single administration of Xylocain®/Citanest® emulsion
4.2.3.7	その他の毒性試験
4.2.3.7.6.1 (評価資料)	報告書番号：VKS/0057 EMLA(D0660): Toxicity study by rectal administration to Beagle dogs for 2 weeks
4.2.3.7.6.2 (評価資料)	報告書番号：0760BV Prilocaine HCl containing impurity A, B ^{**} : Genetic toxicity evaluation using bacterial reverse mutation test
4.2.3.7.6.3 (評価資料)	報告書番号：0051YX Prilocaine HCl containing impurity A, B ^{**} : Genetic toxicity evaluation using an in vitro chromosome aberration test in human lymphocytes
4.2.3.7.6.4 (評価資料)	報告書番号：519953 EMLA TM cream: Local irritation study by dermal administration in minipigs of EMLA TM cream containing degradation products
4.2.3.7.7.1R (参考資料)	報告書番号：802-01 T228 (参考資料) Acute toxicity of Xylocaine HCl and Xylocaine G.I. in mice
4.2.3.7.7.2R (参考資料)	報告書番号：802.54.4.15 (参考資料) Acute intravenous toxicity of Xylocaine HCl in female rats
4.2.3.7.7.3R (参考資料)	報告書番号：802.54.5.15 (参考資料) Acute intravenous toxicity of Xylocaine HCl in male rats
4.2.3.7.7.4R (参考資料)	報告書番号：802-01 T202 (参考資料) Acute subcutaneous toxicity test with 2% Xylocaine HCl solution and 2% Xylocaine carbonated solution in rats
4.2.3.7.7.5R (参考資料)	報告書番号：- (参考資料) Acute toxicity of Citanest in the dog
4.2.3.7.7.6R (参考資料)	報告書番号：802-01 T195 (参考資料) Toxicity of 2% Xylocaine HCl and 2% Xylocaine carbonated solutions after repeated subcutaneous administration to rats for two weeks
4.2.3.7.7.7R (参考資料)	報告書番号：431.57.1.82 (参考資料) The effects in rats of repeated daily subcutaneous treatment with Citanest hydrochloride 4% with epinephrine 1:200,000

4.2.3.7.7.8R (参考資料)	報告書番号：T25 (参考資料) Subacute toxicity investigations in rats with subcutaneously administered Citanest-octapressin
4.2.3.7.7.9R (参考資料)	報告書番号：802-01 T203 (参考資料) Acute subcutaneous toxicity investigation with 2% Xylocaine carbonated and 2% Xylocaine HCl solutions in dogs
4.2.3.7.7.10R (参考資料)	報告書番号：802-01 T194 (参考資料) Toxicity of 2% Xylocaine HCl and 2% Xylocaine carbonated solutions after repeated subcutaneous administration to dogs for two weeks
4.2.3.7.7.11R (参考資料)	報告書番号：423.57.10.82 (参考資料) The effects in dogs of repeated daily intravenous treatment with lidocaine hydrochloride
4.2.3.7.7.12R (参考資料)	報告書番号：802 57 2 12 (参考資料) The effects of repeated daily intravenous administrations of lidocaine hydrochloride in the dog
4.2.3.7.7.13R (参考資料)	報告書番号：421 57 1 11 (参考資料) The effects in dogs of repeated daily treatments with solutions of Citanest, 4%, with epinephrine, 1:200,000
4.2.3.7.7.14R (参考資料)	報告書番号：802-01 T1593 (参考資料) Effects upon fertility and general reproductive performance in rats of Xylocain® given subcutaneously
4.2.3.7.7.15R (参考資料)	報告書番号：E16 (参考資料) Reproduction study of Citanest and Xylocaine
4.2.3.7.7.16R (参考資料)	報告書番号：802-01 T1474 (参考資料) Effects upon pregnancy in rats of Xylocain® given subcutaneously
4.2.3.7.7.17R (参考資料)	報告書番号：802-01 T1442 (参考資料) The effects upon pregnancy in rabbits of Xylocain® given subcutaneously
4.2.3.7.7.18R (参考資料)	報告書番号：- (参考資料) Effect of Citanest administered to the pregnant rats upon the development of their offspring
4.2.3.7.7.19R (参考資料)	報告書番号：2997/69/423 (参考資料) Effect of Citanest-octapressin solution on pregnancy of the New Zealand white rabbit
4.2.3.7.7.20R (参考資料)	報告書番号：802-20 T922 (参考資料) Irritation of intact and abraded skin, in pigs, caused by epicutaneous administration of Xylocain® ointment, for one hour a day, on 20 consecutive days

4.2.3.7.7.21R (参考資料)	報告書番号：802-02 T452 (参考資料) Local irritation study with citanest 4%. From USA and Canada, i.m. given to rats for one week
4.2.3.7.7.22R (参考資料)	報告書番号：802.57.5.82 (参考資料) Local tissue changes produced in rats by the submucosal administration of Citanest 4% with epinephrine 1:200,000
4.2.3.7.7.23R (参考資料)	報告書番号：802-10 T1517 (参考資料) Local toxicity of EMLA in female dogs after single administration into the uterine cavity via laparotomy

4.3 参考文献

資料 番号	著者、表題、書誌事項	引用箇所： CTD No －(参考文献 No)
1	Tucker GT, Mather LE. Properties, absorption, and disposition of local anesthetic agents. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO, eds. Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain, 3rd edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1998;55-95.	1.5.3.2.1.2－(11) 2.4.1.1.3－(1) 2.4.4－(1) 2.4.5.4.2－(1) 2.6.2.4－(10) 2.6.2.6.2－(10) 2.6.6.1.2－(1) 2.6.6.1.5－(1)
2	Ragsdale DS, McPhee JC, Scheuer T, Catterall WA. Molecular determinants of state-dependent block of Na ⁺ channels by local anesthetics. Science. 1994;265:1724-1728.	1.5.3.2.1.2－(8) 2.4.2.1－(2) 2.6.2.2－(1)
3	Lipkind GM, Fozzard HA. Molecular modeling of local anesthetic drug binding by voltage-gated sodium channels. Mol Pharmacol. 2005;68:1611-1622.	2.4.2.1－(3) 2.6.2.2－(2)
4	Åström A, Persson NH. Some pharmacological properties of <i>o</i> -methyl- α -propylaminopropionanilide, a new local anaesthetic. Brit J Pharmacol. 1961;16:32-44.	2.4.2.1－(4) 2.4.2.3.3－(4) 2.6.2.2－(4) 2.6.2.4－(4) 2.6.2.4.5－(4) 2.6.2.6.2－(4)

5	Wiedling S. Studies on alpha-n-propylamino-2-methylpropionanilide - a new local anesthetic. Acta Pharmacol et Toxicol. 1960;17:233-244.	2.4.2.1－(5) 2.4.2.3.3－(5) 2.6.2.2－(3) 2.6.2.6.2－(3)
6	Åkerman B. On felypressin (Octapressin®) as an adjunct to lidocaine and prilocaine-an experimental study in animals. Acta Pharmacol et Toxicol. 1966;24:377-388.	1.5.3.2.1.2－(15) 2.4.2.1－(6) 2.6.2.2－(7)
7	Covino BG. Toxicity and systemic effects of local anesthetic agents. In: Stichartz GR, ed. Local Anesthetics. Handbook of Experimental Pharmacology. Vol.81. Springer-Verlag, Berline. 1987;187-212.	1.5.3.2.1.2－(9) 2.4.2.3－(7) 2.4.2.3.3－(7) 2.4.5.4.2－(7) 2.6.2.4－(8) 2.6.2.6.2－(8) 2.6.6.9.4－(42)
8	Reynolds ADF. Local anaesthetics. In: Martindale. The Extra Pharmacopoeia, 29th edition. The Pharmaceutical Press, London. 1989;1205-1227.	2.4.2.3－(8) 2.4.2.3.3－(8) 2.4.5.4.2－(8) 2.4.5.4.5－(8) 2.6.2.4－(9) 2.6.2.6.2－(9) 2.6.6.9.4－(47) 2.6.6.9.8－(47)
9	高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀, 石井邦雄 (監訳) . グッドマン・ギルマン薬理書 (第 11 版) - 薬物治療の基礎と臨床 - . 第 14 章 局所麻酔薬. 廣川書店. 2007;453-474.	1.5.3－(7) 1.5.3.2.1.2－(7) 2.4.2.3－(9) 2.4.2.3.3－(9) 2.4.5.4.2－(9) 2.4.5.4.5－(9) 2.6.6.9.4－(48) 2.6.6.9.8－(48)
10	Mather LE, Cousins MJ. Local anaesthetics and their current clinical use. Drugs. 1979;18:185-205.	1.5.3.2.1.2－(13) 2.4.2.3－(10) 2.4.2.3.3－(10) 2.4.5.4.2－(10) 2.6.2.4－(11) 2.6.2.6.2－(11)

		2.6.6.9.4－(49) 2.6.6.9.8－(49)
11	Astra Läkemedel, Medical Department, Sweden. Summary of pharmacological data. 802-10 AF 6-1. 社内資料. 1982.	2.4.2.3－(11) 2.4.2.3.3－(11) 2.4.5.4.2－(11) 2.6.2.4－(12) 2.6.2.4.5－(12) 2.6.2.6.2－(12)
12	Feldman HS. Toxicity of local anesthetic agents. In: Rice SA, Fish KJ, eds. Anesthetic Toxicity. Raven Press, Ltd., New York. 1994;107-133.	1.5.3.2.1.2－(14) 2.4.2.3－(12) 2.4.2.3.3－(12) 2.4.5.4.2－(12) 2.4.5.4.5－(12) 2.6.2.6.2－(14) 2.6.6.9.4－(50) 2.6.6.9.8－(50)
13	Feldman HS, Covino BM, Sage DJ. Direct chronotropic and inotropic effects of local anesthetic agents in isolated guinea pig atria. Reg Anesth. 1982;7:149-156.	2.4.2.3.3－(13) 2.6.2.6.2－(15)
14	Tanz RD, Heskett T, Loehning RW, Fairfax CA. Comparative cardiotoxicity of bupivacaine and lidocaine in the isolated perfused mammalian heart. Anesth Analg. 1984;63:549-556.	2.4.2.3.3－(14) 2.6.2.6.2－(16)
15	Block A, Covino BG. Effect of local anesthetic agents on cardiac conduction and contractility. Reg Anesth. 1981;6:55-61.	2.4.2.3.3－(15) 2.6.2.6.2－(17)
16	Beutner R, Calesnick B. The essential characteristics of local anesthetic. Anesthesiology. 1942;3:673-682.	2.4.2.3.3－(16) 2.6.2.6.2－(18)
17	Simon MA, Vree TB, Gielen MJ, Booij LH. Comparison of the disposition kinetics of lidocaine and (+/-) prilocaine in 20 patients undergoing intravenous regional anaesthesia during day case surgery. J Clin Pharm Ther. 1997;22:141-146.	2.4.3.2.1－(17)
18	Arthur GR. Pharmacokinetics of local anesthetics. In: Stichartz GR, ed. Local Anesthetics. Handbook of Experimental Pharmacology, Vol.81. Springer-Verlag, Berlin. 1987;165-186.	2.4.3.2.1－(18) 2.6.4.9.2－(23)
19	Åkerman B, Åström A, Ross S, Telč A. Studies on the absorption, distribution and metabolism of labelled prilocaine and lidocaine in some animal species. Acta pharmacol et Toxicol. 1966;24:389-403.	1.5.3.2.2.2－(16) 2.4.3.2.2－(19) 2.4.3.3－(19) 2.6.4.1.2.2－(1)

		2.6.4.4.2.2-(1) 2.6.4.5.3.2-(1) 2.6.4.5.4-(1) 2.6.4.6.1.2-(1)
20	Hansen D, Ohnesorge FK, Palisaar R. Die Verteilung von ¹⁴ C-markiertem lidocain und prilocain nach intravenöser applikation beim meerschweinchen. Der Anaesthesist. 1968;17:168-173.	1.5.3.2.2.3-(20) 2.4.3.2.2-(20) 2.4.3.4-(20) 2.6.4.6.2-(21)
21	西村 清司, 浜井 玲子, 北村 恵津子, 藤森 貢. 局所麻酔剤の蛋白結合に関する研究. 麻酔. 1975;24:245-252.	2.4.3.2.2-(21) 2.6.4.4.3-(4) 2.6.4.4.3.2-(4)
22	Arthur GR, Covino BG. Pharmacokinetics of local anaesthetics. Baillieres Clin Anaesthesiol. 1991;5:635-658.	2.4.3.2.2-(22) 2.6.4.4.3-(5) 2.6.4.9.2-(5)
23	Tucker GT, Boyes RN, Bridenbaugh PO, Moore DC. Binding of anilide-type local anesthetics in human plasma: II. Implications <i>in vivo</i> , with special reference to transplacental distribution. Anesthesiology. 1970;33:304-314.	2.4.3.2.2-(23) 2.6.4.1.2.3-(2) 2.6.4.4.3.1-(2)
24	Bachmann B, Biscopig J, Sinning E, Hempelmann G. Protein binding of prilocaine in human plasma: influence of concentration, pH and temperature. Acta Anaesthesiol Scand. 1990;34:311-314.	2.4.3.2.2-(24) 2.6.4.1.2.3-(3) 2.6.4.4.3.2-(3)
25	Burm AGL. Clinical pharmacokinetics of epidural and spinal anaesthesia. Clin Pharmacokinet. 1989;16:283-311.	2.4.3.2.2-(25) 2.4.5.4.2-(25) 2.6.4.4.4-(8) 2.6.6.9.4-(51)
26	Finster M, Morishima HO, Boyes RN, Covino BG. The placental transfer of lidocaine and its uptake by fetal tissues. Anesthesiology. 1972;36:159-163.	2.4.3.2.2-(26) 2.6.4.4.5.1-(10)
27	Katz J. An autoradiographic study of placental transmission of labelled prilocaine (Citanest) in the rat. Br J Anaes. 1969;41:929-932.	2.4.3.2.2-(27) 2.6.4.4.5.2-(12)
28	Keenaghan JB, Boyes RN. The tissue distribution, metabolism and excretion of lidocaine in rats, guinea pigs, dogs and man. J Pharmacol Exp Ther. 1972, 180: 454-463.	1.5.3.2.2.3-(17) 2.4.3.3-(28) 2.6.4.5.1.1-(13)
29	Hjelm M, Ragnarsson B, Wistrand P. Biochemical effects of aromatic compounds-III Ferrihaemoglobinaemia and the presence of <i>p</i> -hydroxy- <i>o</i> -toluidine in human blood after the administration of prilocaine. Biochem Pharmacol. 1972;21:2825-2834.	1.5.3.2.2.3-(18) 2.4.3.3-(29) 2.4.5.4.3-(29) 2.4.5.4.4-(29) 2.6.2.2-(5)

		2.6.4.5.1.2－(15) 2.6.6.9.5－(66) 2.6.6.9.6－(66)
30	Bargetzi MJ, Aoyama T, Gonzalez FJ, Meyer UA. Lidocaine metabolism in human liver microsomes by cytochrome P450III A4. Clin Pharmacol Ther. 1989;46:521-527.	2.4.3.3－(30) 2.6.4.5.3.1－(17)
31	Imaoka S, Enomoto K, Oda Y, Asada A, Fujimori M, Shimada T. Lidocaine metabolism by human cytochrome P-450s purified from hepatic microsomes: Comparison of those with rat hepatic cytochrome P-450s. J Pharmacol Exp Ther. 1990;255:1385-1391.	2.4.3.3－(31) 2.6.4.5.3.1－(18)
32	Geng WP, Ebke M, Foth H. Prilocaine elimination by isolated perfused rat lung and liver. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 1995;351:93-98.	2.4.3.3－(32) 2.6.4.5.3.2－(20)
33	Geddes IC. Studies of the metabolism of citanest C ¹⁴ . Acta anaesth Scand. 1965; Supple XVI: 37-44.	2.4.3.4－(33) 2.6.4.5.3.2－(19) 2.6.4.6.1.2－(19)
34	Son OS, Everett DW, Fiala ES. Metabolism of <i>o</i> -[methyl- ¹⁴ C] toluidine in the F344 rat. Xenobiotica. 1980;10:457-468.	1.5.3.2.2.3－(19) 2.4.3.4－(34) 2.4.5.4.3－(34) 2.6.4.5.1.2－(16) 2.6.4.6.1.2－(16) 2.6.6.9.5－(64)
35	Vernot EH, MacEwen JD, Haun CC, Kinkead ER. Acute toxicity and skin corrosion data for some organic and inorganic compounds and aqueous solutions. Toxicol Appl Pharmacol. 1977;42:417-423.	2.4.4.7－(35) 2.6.6.1.12－(2) 2.6.6.8.2.1－(2)
36	Short CR, King C, Sistrunk PW, Kerr KM. Subacute toxicity of several ring-substituted dialkylanilines in the rat. Fundam Appl Toxicol. 1983;3:285-292.	2.4.4.7－(36) 2.6.6.1.12－(3) 2.6.6.8.2.1－(3)
37	NTP (National Toxicology Program). Toxicology and carcinogenesis studies of 2,6-xylydine (2,6-dimethylaniline) (CASNo.87-62-7) in Charles River CD rats (feed studies). Technical Report Series No.278. 1990.	2.4.4.7－(37) 2.4.5.4.3－(37) 2.6.6.1.12－(4) 2.6.6.8.2.1－(4) 2.6.6.9.5－(4)
38	IARC (International Agency for Research on Cancer). 2,6-Dimethylaniline (2,6-Xylydine). Occupational exposures of hairdressers and barbers and personal use of hair colourants; some hair dyes, cosmetic colourants, industrial dyestuffs and aromatic amines. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 1993;57:323-335.	1.5.3.2.3.5－(22) 2.4.4.7－(38) 2.4.5.4.3－(38) 2.6.6.1.12－(5) 2.6.6.8.2.1－(5)

		2.6.6.9.5－(5)
39	Florin I, Rutberg L, Curvall M, Enzell CR. Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. Toxicology. 1980;18:219-232.	2.4.4.7－(39) 2.6.6.1.12－(6) 2.6.6.8.2.1－(6)
40	Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K. Salmonella mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. Environ Mol Mutagen. 1988;11 Suppl 12:1-158.	2.4.4.7－(40) 2.6.6.1.12－(7) 2.6.6.8.2.1－(7)
41	Zimmer D, Mazurek J, Petzold G, Bhuyan BK. Bacterial mutagenicity and mammalian cell DNA damage by several substituted anilines. Mutat Res. 1980;77:317-326.	2.4.4.7－(41) 2.6.6.1.12－(8) 2.6.6.8.2.1－(8)
42	Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, Colman S, Brown B, Cannon C, Bloom AD, Nakamura F, Ahmed M, Duk S, <i>et al.</i> Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. Environ Mol Mutagen. 1987;10 Suppl 10:1-175.	2.4.4.7－(42) 2.6.6.1.12－(9) 2.6.6.8.2.1－(9)
43	Parton JW, Probst GS, Garriott ML. The in vivo effect of 2,6-xylydine on induction of micronuclei in mouse bone marrow cells. Mutat Res. 1988;206:281-283.	2.4.4.7－(43) 2.6.6.1.12－(10) 2.6.6.8.2.1－(10)
44	Parton JW, Beyers JE, Garriott ML, Tamura RN. The evaluation of a multiple dosing protocol for the mouse bone-marrow micronucleus assay using benzidine and 2,6-xylydine. Mutat Res. 1990;234:165-168.	2.4.4.7－(44) 2.6.6.1.12－(11) 2.6.6.8.2.1－(11)
45	Jacobson KH. Acute oral toxicity of mono- and di-alkyl ring-substituted derivatives of aniline. Toxicol Appl Pharmacol. 1972;22:153-154.	2.4.4.7－(45) 2.6.6.1.12－(12) 2.6.6.8.2.2－(12)
46	Smyth HF Jr, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA. Range-finding toxicity data: List VI. Am Ind Hyg Assoc J. 1962;23:95-107.	2.4.4.7－(46) 2.6.6.1.12－(13) 2.6.6.8.2.2－(13)
47	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.	2.4.4.7－(47) 2.4.5.4.3－(47) 2.6.6.1.12－(14) 2.6.6.8.2.2－(14) 2.6.6.9.5－(14)
48	Thompson CZ, Hill LE, Epp JK, Probst GS. The induction of bacterial mutation and hepatocyte unscheduled DNA synthesis by monosubstituted anilines. Environ Mutagen. 1983;5:803-811.	2.4.4.7－(48) 2.6.6.1.12－(15) 2.6.6.8.2.2－(15)
49	Falck K, Partanen P, Sorsa M, Suovaniemi O, Vainio H. Mutascreen [®] , an automated bacterial mutagenicity assay. Mutat Res. 1985;150:119-125.	2.4.4.7－(49) 2.6.6.1.12－(16) 2.6.6.8.2.2－(16)

50	Baker RSU, Bonin AM. Tests with the Salmonella plate-incorporation assay. In: Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate M Jr, Margolin BH, Matter BE, Shedly MD, eds. Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Progress in Mutation Research. vol.5. Elsevier Science Publishers, Amsterdam. 1985;177-180.	2.4.4.7－(50) 2.6.6.1.12－(17) 2.6.6.8.2.2－(17)
51	Matsushima T, Muramatsu M, Haresaku M. Mutation tests on <i>Salmonella typhimurium</i> by the preincubation method. In: Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate M Jr, Margolin BH, Matter BE, Shedly MD, eds. Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Progress in Mutation Research. vol.5. Elsevier Science Publishers, Amsterdam. 1985;181-186.	2.4.4.7－(51) 2.6.6.1.12－(18) 2.6.6.8.2.2－(18)
52	Rexroat MA, Probst GS. Mutation tests with Salmonella using the plate-incorporation assay. In: Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate M Jr, Margolin BH, Matter BE, Shedly MD, eds. Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Progress in Mutation Research. vol.5. Elsevier Science Publishers, Amsterdam. 1985;201-212.	2.4.4.7－(52) 2.6.6.1.12－(19) 2.6.6.8.2.2－(19)
53	Zeiger E, Haworth S. Tests with preincubation modification of the Salmonella/microsome assay. In: Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate M Jr, Margolin BH, Matter BE, Shedly MD, eds. Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Progress in Mutation Research. vol.5. Elsevier Science Publishers, Amsterdam. 1985;187-199.	2.4.4.7－(53) 2.4.5.4.3－(53) 2.6.6.1.12－(20) 2.6.6.8.2.2－(20) 2.6.6.9.5－(20)
54	Douglas GR, Blakey DH, Liu-Lee VW, Bell RDL, Bayley JM. Alkaline sucrose sedimentation, sister-chromatid exchange and micronucleus assays in CHO cells. In: Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate M Jr, Margolin BH, Matter BE, Shedly MD, eds. Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Progress in Mutation Research. vol.5. Elsevier Science Publishers, Amsterdam. 1985;359-366.	2.4.4.7－(54) 2.4.5.4.3－(54) 2.6.6.1.12－(21) 2.6.6.8.2.2－(21) 2.6.6.9.5－(21)
55	Natarajan AT, Bussmann CJM, Van Kesteren-Van Leeuwen AC, Meijers M, Van Rijn JLS. Tests for chromosome aberrations and sister-chromatid exchanges in Chinese hamster ovary (CHO) cells in culture. In: Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate M Jr, Margolin BH, Matter BE, Shedly MD, eds. Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Progress in Mutation Research. vol.5. Elsevier Science Publishers, Amsterdam. 1985;433-437.	2.4.4.7－(55) 2.6.6.1.12－(22) 2.6.6.8.2.2－(22)
56	Gulati DK, Sabharwal PS, Shelby MD. Tests for the induction of chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in cultured Chinese hamster ovary (CHO) cells. In: Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate M Jr, Margolin BH, Matter BE, Shedly MD, eds. Evaluation of	2.4.4.7－(56) 2.6.6.1.12－(23) 2.6.6.8.2.2－(23)

	Short-Term Tests for Carcinogens. Progress in Mutation Research. vol.5. Elsevier Science Publishers, Amsterdam. 1985;413-426.	
57	Oberly TJ, Hoffman WP, Garriott ML. An evaluation of the twofold rule for assessing a positive response in the L5178Y TK ⁺ mouse lymphoma assay. Mutat Res. 1996;369:221-232.	2.4.4.7-(57) 2.6.6.1.12-(24) 2.6.6.8.2.2-(24)
58	Garner RC, Campbell J. Tests for the induction of mutations to ouabain or 6-thioguanine resistance in mouse lymphoma L5178Y cells. In: Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate M Jr, Margolin BH, Matter BE, Shedly MD, eds. Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Progress in Mutation Research. vol.5. Elsevier Science Publishers, Amsterdam. 1985;525-529.	2.4.4.7-(58) 2.6.6.1.12-(25) 2.6.6.8.2.2-(25)
59	Vian L, Bichet N, Gouy D. The in vitro micronucleus test on isolated human lymphocytes. Mutat Res. 1993;291:93-102.	2.4.4.7-(59) 2.6.6.1.12-(26) 2.6.6.8.2.2-(26)
60	Williams GM, Mori H, McQueen CA. Structure-activity relationships in the rat hepatocyte DNA-repair test for 300 chemicals. Mutat Res. 1989;221:263-286.	2.4.4.7-(60) 2.4.5.4.3-(60) 2.6.6.1.12-(27) 2.6.6.8.2.2-(27) 2.6.6.9.5-(27)
61	Probst GS, Hill LE. Tests for the induction of DNA-repair synthesis in primary cultures of adult rat hepatocytes. In: Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate M Jr, Margolin BH, Matter BE, Shedly MD, eds. Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Progress in Mutation Research. vol.5. Elsevier Science Publishers, Amsterdam. 1985;381-386.	2.4.4.7-(61) 2.4.5.4.3-(61) 2.6.6.1.12-(28) 2.6.6.8.2.2-(28) 2.6.6.9.5-(28)
62	Martin CN, Campbell J. Tests for the induction of unscheduled DNA repair synthesis in HeLa cells. In: Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate M Jr, Margolin BH, Matter BE, Shedly MD, eds. Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Progress in Mutation Research. vol.5. Elsevier Science Publishers, Amsterdam. 1985;375-379.	2.4.4.7-(62) 2.4.5.4.3-(62) 2.6.6.1.12-(29) 2.6.6.8.2.2-(29) 2.6.6.9.5-(29)
63	Bradley MO. Measurement of DNA single-strand breaks by alkaline elution in rat hepatocytes. In: Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate M Jr, Margolin BH, Matter BE, Shedly MD, eds. Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Progress in Mutation Research. vol.5. Elsevier Science Publishers, Amsterdam. 1985;353-357.	2.4.4.7-(63) 2.4.5.4.3-(63) 2.6.6.1.12-(30) 2.6.6.8.2.2-(30) 2.6.6.9.5-(30)
64	Salamone MF, Heddle JA, Katz M. Mutagenic activity of 41 compounds in the in vivo micronucleus Assay. In Ashby J, de Serres FJ, eds. Evaluation	2.4.4.7-(64) 2.6.6.1.12-(31)

	of short-term tests for carcinogens. Progress in Mutation Research. vol.1. Elsevier Science Publishers, Amsterdam. 1981;686-697.	2.6.6.8.2.2-(31)
65	Tsuchimoto T, Matter BE. Activity of coded compounds in the micronucleus test. In Ashby J, de Serres FJ, eds. Progress in Mutation Research vol.1. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Elsevier Science Publishers, Amsterdam. 1981;705-711.	2.4.4.7-(65) 2.6.6.1.12-(32) 2.6.6.8.2.2-(32)
66	McFee AF, Jauhar PP, Lowe KW, MacGregor JT, Wehr CM. Assays of three carcinogen/non-carcinogen chemical pairs for in vivo induction of chromosome aberrations, sister chromatid exchanges and micronuclei. Environ Mol Mutagenesis. 1989;14:207-220.	2.4.4.7-(66) 2.6.6.1.12-(33) 2.6.6.8.2.2-(33)
67	Sasaki YF, Fujikawa K, Ishida K, Kawamura N, Nishikawa Y, Ohta S, Satoh M, Madarame H, Ueno S, Susa N, <i>et al.</i> The alkaline single cell gel electrophoresis assay with mouse multiple organs: results with 30 aromatic amines evaluated by the IARC and U.S. NTP. Mut Res 1999;440:1-18.	2.4.4.7-(67) 2.4.5.4.3-(67) 2.6.6.1.12-(34) 2.6.6.8.2.2-(34) 2.6.6.9.5-(34)
68	National Cancer Institute. Bioassay of <i>o</i> -toluidine hydrochloride for possible carcinogenicity. Technical Report Series No.153. 1979.	2.4.4.7-(68) 2.4.5.4.3-(68) 2.6.6.1.12-(35) 2.6.6.8.2.2-(35) 2.6.6.9.5-(35)
69	McLean S, Murphy BP, Starmer GA, Thomas J. Methaemoglobin formation induced by aromatic amines and amides. J Pharm Pharmac. 1967;19:146-154.	2.4.4.7-(69) 2.4.5.4.4-(69) 2.6.6.1.12-(36) 2.6.6.8.3-(36) 2.6.6.9.6-(36)
70	McLean S, Starmer GA, Thomas J. Methaemoglobin formation by aromatic amines. J Pharm Pharmac. 1969;21:441-450.	2.4.4.7-(70) 2.4.5.4.4-(70) 2.6.6.1.12-(37) 2.6.6.8.3-(37) 2.6.6.9.6-(37)
71	Onji Y, Tyuma I. Methemoglobin formation by a local anesthetic and some related compounds. Acta Anaesth Scandinav; Supplementum XVI. 1965; 151-159.	2.4.4.7-(71) 2.4.5.4.4-(71) 2.6.2.2-(6) 2.6.6.1.12-(38) 2.6.6.8.3-(38) 2.6.6.9.6-(38)

72	Anniko M, Schmidt SH. The ototoxic potential of EMLA. Acta Otolaryngol. 1988;105:255-265.	2.4.4.7－(72) 2.6.6.1.12－(39) 2.6.6.8.4－(39)
73	Schmidt SH, Hellström S, Anniko M. Structural effects of the topical lidocaine-prilocaine anesthetic Emla on the tympanic membrane. Arch Otorhinolaryngol. 1988; 245:136-141	1.5.3.2.3.5－(24) 2.4.4.7－(73) 2.6.6.1.12－(40) 2.6.6.8.4－(40) 2.6.6.9.7－(40)
74	Schmidt SH, Anniko M, Hellström S. Electrophysiological effects of the clinically used local anesthetics lidocaine, lidocaine-prilocaine and phenol on the rat's inner ear. Eur Arch Otorhinolaryngol. 1990;248:87-94.	1.5.3.2.3.5－(25) 2.4.4.7－(74) 2.6.6.1.12－(41) 2.6.6.8.4－(41) 2.6.6.9.7－(41)
75	Tucker GT, Mather LE. Clinical pharmacokinetics of local anaesthetics. Clin pharmacokinet 1979;4:241-278.	2.4.5.4.2－(75) 2.6.6.9.4－(52)
76	Covino BG, Wildsmith JAW. Clinical pharmacology of local anesthetics agents. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO, eds. Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain, 3rd edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1998;97-128.	1.5.3.2.1.2－(10) 2.4.5.4.2－(76) 2.6.6.9.4－(53)
77	立川茂樹. 局所麻酔薬中毒の臨床 C.臨床症状と治療. 浅田章, 西川精宣 (編). 局所麻酔薬中毒・アレルギー. 克誠堂出版. 2008;185-188.	1.5.3.2.1.2－(12) 2.4.5.4.2－(77)
78	Juhlin L, Hägglund G, Evers H. Absorption of lidocaine and prilocaine after application of a eutectic mixture of local anesthetics (EMLA [®]) on normal and diseased skin. Acta Derm Venereol (Stockh). 1989;69:18-22.	2.4.5.4.2－(78)
79	Ohlsén L, Englesson S, Evers H. An anaesthetic lidocaine/prilocaine cream (EMLA) for epicutaneous application tested for cutting split skin grafts. Scand J Plast Reconstr Surg. 1985;19:201-209.	2.4.5.4.2－(79)
80	California Environment Protection Agency, Office of Environmental Health Hazard Assessment. No significant risk level (NSRL) for the proposition 65. Carcinogen 2,6-xylydine. 2002	2.4.5.4.3－(80) 2.6.6.9.5－(54)
81	U.S.Environmental Protection Agency (U.S.EPA). Guidelines for carcinogen risk assessment. 2005.	2.4.5.4.3－(81) 2.6.6.9.5－(55)
82	Stasik MJ. Carcinomas of the urinary bladder in a 4-chloro-o-toluidine cohort. Int Arch Occup Environ Health. 1988;60:21-24.	2.4.5.4.3－(82) 2.6.6.9.5－(56)
83	Ward E, Carpenter A, Markowitz S, Roberts D, Halperin W. Excess number	2.4.5.4.3－(83)

	of bladder cancers in workers exposed to ortho-toluidine and aniline. J Natl Cancer Inst. 1991;83:501-506.	2.6.6.9.5－(57)
84	Ward EM, Sabbioni G, DeBord DG, Teass AW, Brown KK, Talaska GG, Roberts DR, Ruder AM, Streicher RP. Monitoring of aromatic amine exposures in workers at a chemical plant with a known bladder cancer excess. J Natl Cancer Inst. 1996;88:1046-1052.	2.4.5.4.3－(84) 2.6.6.9.5－(58)
85	Sorahan T, Hamilton L, Jackson JR. A further cohort study of workers employed at a factory manufacturing chemicals for the rubber industry, with special reference to the chemicals 2-mercaptobenzothiazole (MBT), aniline, phenyl-beta-naphthylamine and o-toluidine. Occup Environ Med. 2000;57:106-115.	2.4.5.4.3－(85) 2.6.6.9.5－(59)
86	Weisburger EK, Russfield AB, Homburger F, Weisburger JH, Boger E, Van Dongen CG, Chu KC. Testing of twenty-one environmental aromatic amines or derivatives for long-term toxicity or carcinogenicity. J Environ Pathol Toxicol. 1978;2:325-356.	2.4.5.4.3－(86) 2.6.6.9.5－(60)
87	Hecht SS, El-Bayoumy K, Rivenson A, Fiala E. Comparative carcinogenicity of o-toluidine hydrochloride and o-nitrosotoluene in F-344 rats. Cancer Lett. 1982;16:103-108.	2.4.5.4.3－(87) 2.6.6.9.5－(61)
88	NTP 1996 National Toxicology Program. NTP comparative toxicity and carcinogenicity studies of o-nitrotoluene and o-toluidine hydrochloride (CAS Nos. 88-72-2 and 636-21-5) administered in feed to male F344/N rats. Toxic Rep Ser. 2000;44:1-C8.	2.4.5.4.3－(88) 2.6.6.9.5－(62)
89	Hecht SS, El-Bayoumy K, Rivenson A, Fiala ES. Bioassay for carcinogenicity of 3,2'-dimethyl-4-nitrosobiphenyl, O-nitrosotoluene, nitrosobenzene and the corresponding amines in Syrian golden hamsters. Cancer Lett. 1983;20:349-354.	2.4.5.4.3－(89) 2.6.6.9.5－(63)
90	Kulkarni B, Fiala ES, Weisburger JH Estimation of N-hydroxy-o-toluidine, a urinary metabolite of o-toluidine and o-nitrosotoluene, by high performance liquid chromatography with electrochemical detection. Carcinogenesis. 1983;4:1275-1279.	2.4.5.4.3－(90) 2.6.6.9.5－(65)
91	Danford N. The genetic toxicology of ortho-toluidine. Mutat Res. 1991;258:207-236.	2.4.5.4.3－(91) 2.6.6.9.5－(67)
92	Gupta RL, Gupta AK, Pathak DP, Juneja TR. Mutagenic studies of ortho-toluidine and its potential metabolites. Indian J Exp Biol. 1987;9:618-622.	2.4.5.4.3－(92) 2.6.6.9.5－(68)
93	Jones CR, Sabbioni G. Identification of DNA adducts using HPLC/MS/MS	2.4.5.4.3－(93)

	following in vitro and in vivo experiments with arylamines and nitroarenes. Chem Res Toxicol. 2003;10:1251-1263.	2.6.6.9.5－(69)
94	Suzuki H, Ikeda N, Kobayashi K, Terashima Y, Shimada Y, Suzuki T, Hagiwara T, Hatakeyama S, Nagaoka K, Yoshida J, Saito Y, Tanaka J, Hayashi M. Evaluation of liver and peripheral blood micronucleus assays with 9 chemicals using young rats. A study by the Collaborative Study Group for the Micronucleus Test (CSGMT)/Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS)-Mammalian Mutagenicity Study Group (MMS). Mutat Res. 2005;583:133-145.	2.4.5.4.3－(94) 2.6.6.9.5－(70)
95	Marques MM, Mourato LL, Amorim MT, Santos MA, Melchior WB Jr, Beland FA. Effect of substitution site upon the oxidation potentials of alkylanilines, the mutagenicities of N-hydroxyalkylanilines, and the conformations of alkylaniline-DNA adducts. Chem Res Toxicol. 1997;10:1266-1274.	2.4.5.4.3－(95) 2.6.6.9.5－(71)
96	IARC (International Agency for Research on Cancer). ortho-toluidine. IARC Monographs on the Evaluation of carcinogenic risks to humans. Some industrial chemicals. 2000;77:267-322.	1.5.3.2.3.5－(23) 2.4.5.4.3－(96) 2.6.6.9.5－(72)
97	Martin FL, Cole KJ, Orme MH, Grover PL, Phillips DH, Venitt S. The DNA repair inhibitors hydroxyurea and cytosine arabinoside enhance the sensitivity of the alkaline single-cell gel electrophoresis ('comet') assay in metabolically-competent MCL-5 cells. Mutat Res. 1999;445:21-43.	2.4.5.4.3－(97) 2.6.6.9.5－(73)
98	Cheever KL, DeBord DG, Swearengen TF, Booth-Jones AD. ortho-toluidine blood protein adducts: HPLC analysis with fluorescence detection after a single dose in the adult male rat. Fundam Appl Toxicol. 1992;18:522-531.	2.4.5.4.3－(98) 2.6.6.9.5－(74)
99	DeBord DG, Swearengen TF, Cheever KL, Booth-Jones AD, Wissinger LA. Binding characteristics of ortho-toluidine to rat hemoglobin and albumin. Arch Toxicol. 1992;66(4):231-236.	2.4.5.4.3－(99) 2.6.6.9.5－(75)
100	Gaber K, Harr��s UA, Matthias C, Kleinsasser NH, Richter E. Hemoglobin adducts of the human bladder carcinogen o-toluidine after treatment with the local anesthetic prilocaine. Toxicology. 2007;229:157-164.	2.4.5.4.3－(100) 2.6.6.9.5－(76)
101	El-Bayoumy K, LaVoie EJ, Tulley-Freiler L, Hecht SS. Effects of ortho-methyl substituents on the mutagenicity of aminobiphenyls and aminonaphthalenes. Mutat Res, 1981; 90:345-354.	2.4.5.4.3－(101) 2.6.6.9.5－(77)
102	Nussbaum M, Fiala ES, Kulkarni B, El-Bayoumy K, Weisburger JH. In vivo metabolism of 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl (DMAB) bearing on its organotropism in the Syrian golden hamster and the F344 rat. Environ Health Perspect, 1983;49:223-231.	2.4.5.4.3－(102) 2.6.6.9.5－(78)

103	Crump KS. An improved procedure for low-dose carcinogenic risk assessment from animal data. J Environ Pathol Toxicol Oncol. 1984;5:339-348.	2.4.5.4.3－(103) 2.6.6.9.5－(79)
104	AstraZeneca Safety Assessment Södertälje, Sweden. Risk assessment of the carcinogenic potential of Oraqix TM Periodontal Gel 5% and EMLA® Cream 5%. 社内資料. 2004.	2.4.5.4.3－(104) 2.6.6.9.5－(80)
105	Oesch F, Fabian E, Oesch-Bartlomowicz B, Werner C, Landsiedel R. Drug-metabolizing enzymes in the skin of man, rat, and pig. Drug Metab Rev. 2007;39:659-698.	2.4.5.4.3－(105) 2.6.6.9.5－(81)
106	Boyland E. The biochemistry of cancer of the bladder. Br Med Bull. 1958;14:153-158.	2.4.5.4.3－(106) 2.6.6.9.5－(82)
107	厚生労働省（検討会）. 平成 19 年度化学物質による労働者の健康障害防止に係るリスク評価検討会報告書. 2008.	2.4.5.4.3－(107) 2.6.6.9.5－(83)
108	日本産業衛生学会. 許容濃度等の勧告（2010 年度）. 2010;52:221-247.	2.4.5.4.3－(108) 2.6.6.9.5－(84)
109	Schmähl D. Combination effects in chemical carcinogenesis. Arch Toxicol. 1980;Suppl 4:29-40.	2.4.5.4.3－(109) 2.6.6.9.5－(85)
110	Williams GM. Modulation of chemical carcinogenesis by xenobiotics. Fundam Appl Toxicol. 1984;4(3 Pt 1):325-344.	2.4.5.4.3－(110) 2.6.6.9.5－(86)
111	Williams GM, Iatropoulos MJ. Principles of testing for carcinogenic activity. In: Hayes AW, ed. Principles and Methods of Toxicology, 4th edition. Taylor & Francis, Philadelphia. 2001;959-1000.	2.4.5.4.3－(111) 2.6.6.9.5－(87)
112	Munson ES, Gutnick MJ, Wagman IH. Local anesthetic drug-induced seizures in rhesus monkeys. Anesth Analg. 1970;49:986-994.	2.6.2.4－(13) 2.6.2.4.5－(13) 2.6.2.6.2－(13)
113	Ngo LY, Tam YK, Tawfik S, Coutts RT, Gray MR. Effects of intravenous infusion of lidocaine on its pharmacokinetics in conscious instrumented dogs. J Pharm Sci. 1997;86:944-952.	2.6.4.4.3.1－(6)
114	Routledge PA. Pharmacological terms:protein binding. Prescribers J. 1988;28:34-35.	2.6.4.4.3.1－(7)
115	藤森 貢, 西村 清司, 西田 俊子, 中岸 美代子, 日高 敦夫, 黒住 晃司, 加藤 道也. 局所麻酔剤の児に対する影響. 麻酔. 1972;21:113-119.	2.6.4.4.5－(9)
116	Epstein BS, Banerjee SG, Coakley CS. I. Passage of lidocaine and prilocaine across the placenta. Anesth Analg. 1968;47:223-227.	2.6.4.4.5.1－(11) 2.6.4.4.5.2－(11)
117	AstraZeneca R&D, Södertälje, Sweden. Urinary metabolites of ¹⁴ C-lidocaine following single intravenous infusion in humans. 802-501-LF-0158-01. 社内資料. 1999.	2.6.4.5.1.1－(14)

118	藤井 文夫, 寺島 正佳, 川前 金幸, 田勢 長一郎, 奥秋 晟. 硬膜外腔に投与したリドカインの乳汁中移行. 臨床麻酔 1993;17:1387-1388.	1.5.3.2.2.3-(21) 2.6.4.6.3-(22)
119	厚生労働省医薬局審査管理課長 薬物相互作用の検討方法について. 平成 13 年 6 月 4 日 医薬審発第 813 号通知.	2.6.4.9.2-(24)
120	Friedman PM, Mafong EA, Friedman ES, Geronemus RG. Topical anesthetics update: EMLA and beyond. Dermatol Surg. 2001;27:1019-1026.	2.6.6.9.2-(43)
121	Eaglstien NF. Chemical injury to the eye from EMLA cream during erbium laser resurfacing. Dermatol Surg. 1999;25:590-591.	2.6.6.9.2-(44)
122	Brahma AK, Inkster C. Alkaline chemical ocular injury from Emla cream. Eye. 1995;9 (Pt5):658-659.	2.6.6.9.2-(45)
123	McKinlay JR, Hofmeister E, Ross EV, MacAllister W. EMLA cream-induced eye injury. Arch Dermatol. 1999;135:855-856.	2.6.6.9.2-(46)

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

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.3.1 参照 （参考資料）	報告書番号：802-10AC035-3 Systemic absorption of lidocaine and prilocaine after topical administration of EMLA 5% cream. (5.3.3.1 参照)
5.3.3.1 参照 （参考資料）	報告書番号：802-10AC061-1 Plasma concentrations of lidocaine and prilocaine after epicutaneous application of EMLA 5% cream to the facial skin and to the lower arms, in volunteers. (5.3.3.1 参照)
5.3.1.2	比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
	該当資料なし
5.3.1.3	In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書
	該当資料なし
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書
	該当資料なし

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

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書
	該当資料なし
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
	該当資料なし
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書
	該当資料なし

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 (評価資料)	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 (評価資料)	試験番号 : SKA-01-03 健常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 : 802-10A165 Study of skin irritation following prolonged application of the eutectic mixture of lidocaine-prilocaine.
5.3.3.1.4 (参考資料)	報告書番号 : 802-10A168 A study of local effects following repeated application of the eutectic mixture of lidocaine-prilocaine cream 5%.
5.3.3.1.5 (参考資料)	報告書番号 : 802-10A167-2 Experimental study on delayed hypersensitivity following epicutaneous application of the mixture lidocaine-prilocaine 5 and 2.5% and lidocaine cream 5%.
5.3.3.1.6 (参考資料)	報告書番号 : 802-10AC061-1 Plasma concentrations of lidocaine and prilocaine after epicutaneous application of EMLA 5% cream to the facial skin and to the lower arms, in volunteers.
5.3.3.1.7 (参考資料)	報告書番号 : 802-10A035-3 Systemic absorption of lidocaine and prilocaine after topical administration of EMLA 5% cream.
5.3.3.2	患者における PK 及び初期忍容性試験報告書
	該当資料なし
5.3.3.3	内因性要因を検討した PK 試験報告書
	該当資料なし
5.3.3.4	外因性要因を検討した PK 試験報告書
	該当資料なし
5.3.3.5	ポピュレーション PK 試験報告書
5.3.3.5.1 (参考資料)	報告書番号 : 802-540-LC-0090-01 Pharmacokinetic report of a randomized, double-blind multicentre study of EMLA [®] sterile cream 5% as a topical anaesthetic for the repeated mechanical debridement of venous leg ulcers. Plasma levels of lidocaine, prilocaine and their main metabolites.

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：802-10A144-2 Experimental study of local anaesthetic effect of different concentrations of the eutectic mixture lidocaine-prilocaine, after epicutaneous application in volunteers.
5.3.4.1.2 (参考資料)	報告書番号：802-10A146-2 Experimental study of dermal analgesia, as found by pin-prick test on intact human skin. Influence of addition of a viscosity increasing agent to 2.5% and 5% eutectic mixtures of lidocaine and prilocaine base.
5.3.4.1.3 (参考資料)	報告書番号：802-10A148-2 Experimental study of local analgesic effect of 2.5% and 5% lidocaine-prilocaine eutectic creams when applied epicutaneously to the intact skin of volunteers at the dorsum of the hand, the lower arm and at the decubital area.
5.3.4.1.4 (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.
5.3.4.1.5 (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.
5.3.4.1.6 (参考資料)	報告書番号：802-10AC052-1 Dermal analgesia and local circulatory effects in volunteers after epicutaneous application of EMLA cream. Influence of application time.
5.3.4.1.7 (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.
5.3.4.1.8 (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.
5.3.4.1.9 (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.
5.3.4.1.10 (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 (評価資料)	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：S80201-405-007-2 A double-blind, placebo-controlled study of the surface anesthetic properties of EMLA 5% cream in alleviating the pain associated with intravascular catheter insertion.
5.3.4.2.3 (参考資料)	報告書番号：[REDACTED] Topical anesthesia with EMLA, a new lidocaine-prilocaine cream and the cusum technique for detection on minimal application time.
5.3.4.2.4 (参考資料)	報告書番号：802-10AC082-1 Analgesia for the surgical removal of molluscum contagiosum in children: A double-blind, placebo-controlled, time-response study of EMLA (R) (lidocaine/prilocaine) cream.
5.3.4.2.5 (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
5.3.4.2 参照 (評価資料)	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） (5.3.5.1 参照)
5.3.5.1.1 (評価資料)	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）
5.3.5.1.2 (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.
5.3.5.1.3 (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.
5.3.5.1.4 (参考資料)	報告書番号：[REDACTED] Evaluation of analgesic effect and tolerability of EMLA [®] Cream 5% in the laser treatment of port-wine stains. Multicentre, randomised, double-blind versus placebo.

5.3.5.2	非対照試験報告書
	該当資料なし

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
5.3.5.4.1 (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.
5.3.5.4.2 (参考資料)	報告書番号：802-10AC060-1 The use of the topical local anaesthetic EMLA in split skin grafting: A comparison with infiltration anaesthesia.

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
(参考資料)	PSUR No.1-4 PSUR No.1 1990 年 4 月～1995 年 3 月 PSUR No.2 1995 年 4 月～2000 年 3 月 PSUR No.3 2008 年 4 月～2009 年 3 月 PSUR No.4 2009 年 4 月～2010 年 3 月

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
(評価資料)	患者データ一覧表 試験番号：SKA-01-02 被験者データ一覧表、症例記録 試験番号：SKA-01-03 被験者データ一覧表、症例記録 試験番号：SKA-01-04 被験者データ一覧表、症例記録 試験番号：SKA-01-05 被験者データ一覧表、症例記録 症例記録 該当資料なし

5.4 参考文献

資料 番号	著者、表題、書誌事項	引用箇所： CTD No －(参考文献 No)
1	Arthure GR, Pharmacokinetics. In, <i>Local Anesthetics</i> . (Stichartz GR, ed.) <i>Handbook of Experimental Pharmacology</i> , Vol.80. Springer-Verlag, Berlin, 1987, p.165-186.	2.5.6.2－(12) 2.7.4.5.1－(10)
2	Åkerman B, Åström A, Ross S, Telč A. Studies on the absorption, distribution and metabolism of labelled prilocaine and lidocaine in some animal species. <i>Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)</i> . 1966; 24(4): 389-403.	1.5.3.2.2.2－(16) 2.7.2.3－(6)
3	Brodin A, Nyqvist-Mayer A, Wadsten T, Forslund B, Broberg F. Phase diagram and aqueous solubility of the lidocaine-prilocaine binary system. <i>J Pharm Sci</i> . 1984 Apr; 73(4): 481-484.	1.5.1－(1) 2.2－(1) 2.5.1.2－(5)
4	Covino BG. Pharmacodynamic and pharmacokinetic aspects of local anesthetics. <i>Ann Chir Gynaecol</i> . 1984; 73(3): 118-122.	2.7.2.3－(7)
5	de Waard-van der Spek FB, Oranje AP, Lillieborg S, Hop WC, Stolz E. Treatment of molluscum contagiosum using a lidocaine/prilocaine cream (EMLA) for analgesia. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 1990 Oct; 23(4 Pt 1): 685-688.	2.7.6.2.21
6	Ehrenström-Reiz G, Reiz S, Stockman O. Topical anaesthesia with EMLA, a new lidocaine-prilocaine cream and the Cusum technique for detection of minimal application time. <i>Acta Anaesthesiol Scand</i> . 1983 Dec; 27(6): 510-512.	2.7.6.2.20
7	Evers H, von Dardel O, Juhlin L, Ohlsén L, Vinnars E. Dermal effects of compositions based on the eutectic mixture of lignocaine and prilocaine (EMLA). Studies in volunteers. <i>Br J Anaesth</i> . 1985 Oct; 57(10): 997-1005.	2.7.6.2.3 2.7.6.2.4 2.7.6.2.5 2.7.6.2.8 2.7.6.2.9 2.7.6.2.17
8	Garfield JM, Gugino L. Central effects of local anesthetic agents. In, <i>Local Anesthetics</i> . (Stichartz GR, ed.) <i>Handbook of Experimental Pharmacology</i> . Vol.81. Springer-Verlag, Berlin, 1987, p.253-284.	
9	Johns RA, DiFazio CA, Longnecker DE. Lidocaine constricts or dilates rat arterioles in a dose-dependent manner. <i>Anesthesiology</i> . 1985 Feb; 62(2): 141-144.	2.5.3－(7) 2.5.5.2－(7) 2.5.5.7－(7) 2.5.6.2－(7) 2.7.2.3－(4)

		2.7.4.1.1－(4) 2.7.4.2.1.5.1－(4) 2.7.4.4－(4)
10	Johns RA, Seyde WC, DiFazio CA, Longnecker DE. Dose-dependent effects of bupivacaine on rat muscle arterioles. <i>Anesthesiology</i> . 1986 Aug; 65(2): 186-191.	2.5.3－(8) 2.5.5.2－(8) 2.5.5.7－(8) 2.5.6.2－(8) 2.7.2.3－(5) 2.7.4.1.1－(5) 2.7.4.2.1.5.1－(5) 2.7.4.4－(5)
11	Morelli JG, Tan OT, Garden J, Margolis R, Seki Y, Boll J, Carney JM, Anderson RR, Furumoto H, Parrish JA. Tunable dye laser (577 nm) treatment of port wine stains. <i>Lasers Surg Med</i> . 1986; 6(1): 94-99.	1.5.2－(4) 2.5.1.1－(2)
12	Ström Möller C, Westman L. Justification document, local anaesthetics and class III anti-arrhythmics (applied to all local anaesthetics, expect for EMLA patch), 25 April 2003 [PAIN.000-030-159]	2.7.4.5.3－(11)
13	Thomson PD. Lidocaine Pharmacokinetics in Advanced Heart Failure, Liver Disease, and Renal Failure in Humans. <i>Ann.Intern. Med</i> . 1973; 78(4): 499-508.	2.7.2.4－(8)
14	Tucker G, Mather LE. Properties, absorption, and disposition of local anesthetic agents. (Michael J. Cousins, Philip O. Bridenbaugh, ed.) <i>Neural Blockade in clinical anesthesia and management of pain</i> second edition. 1988, p.47-110.	2.5.3－(10) 2.5.6.2－(10) 2.7.1.3－(2) 2.7.2.2.2－(2) 2.7.2.3－(2)
15	Watanabe S, Takahashi H. Treatment of nevus of Ota with the Q-switched ruby laser. <i>N Engl J Med</i> . 1994 Dec 29; 331(26): 1745-1750.	1.5.2－(3) 2.5.1.1－(1)
16	高折 修二, 福田 英臣, 赤池 昭紀, 石井 邦雄 (監訳) .グッドマン・ギルマン薬理書・第11版－薬物治療の基礎と臨床－、第14章 局所麻酔薬、廣川書店, 2007. p.453-474.	1.5.3－(7) 1.5.3.2.1.2－(7) 2.5.1.2－(6)
17	細田 蓮子, 新井 豊久. 局所麻酔の中毒と異常反応. 外科 MOOK No.44 局所麻酔, 稲田 豊 (編) . 金原出版. 1985. p.109-117.	
18	細田 蓮子, 新井 豊久. 局所麻酔薬の中毒. 局所麻酔マニュアル, 花岡 一雄 (編) . 真興交易医書出版部. 1998. p.97-109.	2.5.3－(11) 2.5.6.2－(11)
19	須貝 哲郎. 予知パッチテストにおける残留刺激率、皮膚. 1985, 27(4): p.793-803.	1.5.3.3.1.1－(26) 2.7.2.2.1－(3)
20	大西 誉光, 渡辺 晋一. 皮膚科・形成外科領域のレーザー治療に関する	1.5.2－(6)

	るアンケート結果. 日本レーザー治療学会誌. 2007; 6(2): 12-17.	2.5.1.1-(3) 2.5.6.1-(3)
21	渡辺 晋一. 実践的レーザー治療. 日皮会誌. 2005; 115(11): 1599-1604.	1.5.2-(5) 2.5.1.1-(4) 2.7.4.1.3-(9)
22	立川茂樹. 局所麻酔薬中毒の臨床 C.臨床症状と治療. 局所麻酔薬中毒・アレルギー, 浅田章、西川精宣(編). 克誠堂出版. 2008, p.185-188.	1.5.3.2.1.2-(12) 2.5.3-(9) 2.5.6.2-(9) 2.7.1.3-(1) 2.7.2.2.2-(1) 2.7.2.3-(1)
23	医薬品医療機器総合機構 治験相談記録 19 年 月 日	1.13.1
24	医薬品医療機器総合機構 治験相談記録 19 年 月 日	1.13.2
25	医薬品医療機器総合機構 治験相談記録 20 年 月 日	1.13.3
26	医薬品医療機器総合機構 治験相談記録 20 年 月 日	1.13.4
27	医薬品医療機器総合機構 治験相談記録 20 年 月 日	1.13.5
28	医薬品医療機器総合機構 治験相談記録 20 年 月 日	1.13.6