

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	日本歯科薬品株式会社	
要望された医薬品	要望番号	Ⅲ-③-23
	成分名 (一般名)	メピバカイン塩酸塩
	販売名	スキャンドネストカートリッジ3%
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの <input type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	歯科領域における伝達麻酔
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	成人に1管1.8mL(メピバカイン塩酸塩として54mg)を使用する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
希少疾病用医薬品の該当性(推定対象患者数、推定方法につ	約 _____ 人 <推定方法>	

いても記載する。)	
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中) <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし) (特記事項等)
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が <u>困難</u> とする場合、その <u>特段</u> の理由)
「医療上の必要性に係る基準への該当	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 齶蝕は不可逆的に進行する疾患であり、放置すれば口腔機能を著しく障害するだけでなく、蜂窩織炎や病巣感染により重篤な全身障害を引き起す可能性がある事は、歯科や医科の教科書に広く記載されている。 2. 医療上の有用性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

<p>当 性 (該 当 す る も の に チ ェ ッ ク し 、 分 類 し た 根 拠 に つ い て 記 載 す る。)</p>	<p>□エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>歯科領域における伝達麻酔は、必要に応じて浸潤麻酔を補完する位置付けの麻酔手技であり、欧米諸国では、これらの両手技はセットで承認され使用されている。本剤の製造販売承認申請に際して実施された基礎薬理実験および臨床試験においても伝達麻酔は実施されており、双方において有効性、安全性が示されている(臨床試験は浸潤麻酔と伝達麻酔の併用として実施)。</p> <p>こうして、浸潤麻酔と伝達麻酔の用法を併せて申請を行ったが、結果的に伝達麻酔が外された経緯については、本剤の審査報告書に、“一般的な歯科医療において短時間の歯科治療では伝達麻酔は通常行われないうことおよび併用時においても本剤の麻酔持続時間が血管収縮薬を含む類薬に劣ることから「伝達麻酔」を効能効果に含めることは妥当ではないと考えられる。”と記載されている。</p> <p>本剤の効能・効果関連注意として、“30分以下の処置に適用すること”との記載があるが、これは効能・効果が浸潤麻酔に限定された結果として記載されたものであり、仮に伝達麻酔の適応も取得できた場合は、“<u>浸潤麻酔</u>においては30分以下の処置に適用すること”、と記載されるべき事項と考える。また、審査報告書にある“併用時においても本剤の麻酔持続時間が血管収縮薬を含む類薬に劣る”の記載については、治験の際の麻酔持続時間は本剤が99±62分(N=5)、対照薬が144±58分(N=7)の結果に基づくものであるが、持続時間は製剤の性質を示すものであり、有効性を比較する指標にはあたらないと考えられる。既に古典的薬剤として欧米で浸潤麻酔・伝達麻酔の使用実績が積み上げられている本剤においては、学会の見解にあるように、伝達麻酔時の持続時間は臨床上十分有効と考えられる。今般、学会側から伝達麻酔の適応追加の要望が出たのであれば、本剤はその要望に報いる有用性、即ち、既存の製剤にはない血管収縮薬を含まない安全上の優位性と短時間作用型の性質を以て、伝達麻酔処置を用いる歯科治療に寄与できるものと考えている。</p>
<p>備 考</p>	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等6か 国での承認 状況 (該 当 国 に チ ェ ッ ク し 、 該 当 国 の 承 認 内 容 を 記 載 す る。)</p>	<p>■米国 ■英国 ■独国 ■仏国 ■加国 ■豪州</p> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="405 1865 1383 2007"> <tr> <td colspan="2" data-bbox="405 1865 1383 1912">欧米各国での承認内容(要望内容に関連する箇所に下線)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1912 496 2007">米国</td> <td data-bbox="496 1912 1383 2007">販売名(企業名) ④Scandonest 3% Plain (Septodont) http://www.septodontusa.com/products/scandonest-</td> </tr> </table>	欧米各国での承認内容(要望内容に関連する箇所に下線)		米国	販売名(企業名) ④Scandonest 3% Plain (Septodont) http://www.septodontusa.com/products/scandonest-
欧米各国での承認内容(要望内容に関連する箇所に下線)					
米国	販売名(企業名) ④Scandonest 3% Plain (Septodont) http://www.septodontusa.com/products/scandonest-				

			3-plain
		効能・効果	④歯科領域における成人および小児の浸潤麻酔と伝達麻酔
		用法・用量	④他の局所麻酔薬と同様、用量は麻酔部位や組織の血管分布、耐容性、手技により異なる。麻酔効果を得るため、必要最低量を投与すること。具体的な手法・手順は、標準的歯科マニュアルや教科書を参照のこと。 <u>上・下顎の浸潤、伝達麻酔注射の場合、通常1管(1.7mL)で十分である(2%液で34mg、3%液で51mg)。</u> 5.3管(2%で180mg、3%液で270mg)は、口腔内全域を麻酔するのに十分な量である。 特殊な術式等で、より多くの用量が必要と思われる場合は、患者の体重に応じて最大投与量を計算すること。最大投与量は3mg/ポンド(6.7mg/kg)。一回の治療で、総注入量が成人で400mgを超えないこと。
		備考	
	英国	販売名(企業名)	Scandonest 3% Plain (Septodont) http://www.septodont.co.uk/products/scandonest-3-plain?from=251&cat=
		効能・効果	歯科領域における成人および小児の浸潤麻酔と伝達麻酔
		用法・用量	【用法】局所注入(浸潤、伝達麻酔) 【用量】大人：通常1回1管。3管を超えないこと。
		備考	
	独国	販売名(企業名)	Scandonest 3% ohne vasokonstriktor (Septodont) http://www.septodont.de/products/scandonest-3-ohne-vasokonstriktor
		効能・効果	歯科における浸潤、伝達麻酔に用いる。特に血管収縮薬の使用が禁忌となる患者に適す。
		用法・用量	【用法】 ゆっくりと血管外に注入すること。 専門知識を有する者が取り扱うこと。 頻繁に使用する場合、低濃度溶液が望ましい。 繰り返し使用した場合、薬剤耐性が生じ、効果が減弱する場合がある。

		<p>単回使用である。カートリッジは開封（穿刺）直後に使用し、残液は廃棄すること。</p> <p>【用量】</p> <p>原則として、麻酔に必要な最少量を投与する。用量は事例の特殊性に応じて決める。</p> <p>以下の推奨用量に関する情報は 15 歳以上の 1 回分に相当する。本品 1 mL はメピバカイン塩酸塩 30mg を含有する。</p> <p>成人：特殊な場合を除き、推奨される標準的手法は次のとおりである。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・<u>手技や部位で異なるが、1～3 管(1 管 1.8mL)で十分である。</u> ・基本的に、同一患者に対しは一週間に一度以上の頻度で使用しない。 <p>これらの事項を基本とするが、カートリッジに記載の有効成分濃度に基づく最大投与量は次のように計算される。</p> <p>メピバカイン塩酸塩：3 管 × 54mg = 162mg</p> <p>60 kg の患者の場合、メピバカイン塩酸塩量は 2.7 mg/kg となる。</p> <p>口腔内単回投与時の推奨最大用量は、メピバカイン塩酸塩 300mg である。</p>
	備考	
仏国	販売名（企業名）	Scandonest 30mg/mL (Septodont) http://www.septodont.fr/?menu=1&mode=3&id=445&idChap=0
	効能・効果	血管収縮薬が禁忌となる患者に適用する歯科処置用局所麻酔剤
	用法・用量	<p>【用法】</p> <p><u>特に、伝達麻酔時は吸引を行い、血管に注入していないことを確かめること。</u></p> <p><u>注入速度は毎分 1 mL を超えないこと。</u></p> <p>【用量】</p> <p>成人：<u>注入量は術式や部位で異なる。原則 1～3 管。メピバカイン塩酸塩として 300mg、または 7mg/kg を超えないよう注意する。</u></p>
	備考	
加国	販売名（企業名）	③Scandonest hydrochloride 3% injection (Novocol) http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/info.do?code=

		3804&lang=eng
	効能・効果	③ 歯科領域における成人および小児の浸潤麻酔と伝達麻酔
	用法・用量	<p>【用法】 <u>浸潤、伝達麻酔に用いる場合、頻繁に吸引しながらゆっくりと注入すること</u></p> <p>【用量】 他の局所麻酔剤と同様、用量は麻酔部位や組織の血管分布、耐容性、手技により異なる。麻酔効果を得るために必要な最低量を用いる。具体的な手法・手順は、標準的歯科マニュアルや教科書を参照のこと。 <u>上・下顎の浸潤、伝達麻酔注射の場合、通常1管(1.8mL)で十分である(2%液で36mg、3%液で54mg)。</u> 5.3管(2%で180mg、3%液で270mg)は、口腔内全域を麻酔するのに十分な量である。 特殊な術式等で、より多くの用量が必要と思われる場合は、患者の体重に応じて最大投与量を計算すること。最大投与量は3mg/ポンド(6.7mg/kg)。一回の治療で、総注入量が成人で400mgを超えないこと。</p>
	備考	
豪国	販売名(企業名)	SCANDONEST 3% (Septodont)
	効能・効果	歯科処置および口腔外科手術における浸潤、 <u>伝達麻酔</u>
	用法・用量	
	備考	<p>【用法】 局所あるいは<u>歯神経近傍に注射する。</u> 基本的に、急性・慢性疾患を有する患者の安全な投与量は、健常者よりも少ない。</p> <p>【用量】 カートリッジは、治療の各過程において一患者のみに使用する。残った薬液は廃棄する。 麻酔効果を得られる必要最少量を用いる。 投与量は、部位、口腔組織の血管分布、手技により異なる。 中毒量は患者毎に大きく異なり、中毒はあらゆる</p>

			<p>る麻酔後に発現する可能性がある。局所麻酔剤投与後は患者を注意深く観察すること。</p> <p>大人： <u>通常、1管（2.2 mL）で十分である。3管（6.6 mL）を超えないようにすること。</u></p>
<p>欧米等6か国での標準的使用状況 （欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</p>	<p><input type="checkbox"/>米国 <input type="checkbox"/>英国 <input type="checkbox"/>独国 <input type="checkbox"/>仏国 <input type="checkbox"/>加国 <input type="checkbox"/>豪州</p> <p>〔欧米等6か国での標準的使用内容〕</p>		
<p>欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）</p>			
<p>米国</p>	<p>ガイドライ ン名</p>		
	<p>効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）</p>		
	<p>用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）</p>		
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>		
	<p>備考</p>		
<p>英国</p>	<p>ガイドライ ン名</p>		
	<p>効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）</p>		
	<p>用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）</p>		
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>		
	<p>備考</p>		
<p>独国</p>	<p>ガイドライ ン名</p>		
	<p>効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）</p>		
	<p>用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）</p>		

		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用	

	法・用量に関連 のある記載箇 所)	
	ガイドライ ンの根拠論 文	
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

PubMed において、検索式(((mepivacaine) AND nerve block) AND dentistry) NOT Infiltration により検索を実施した結果、47 件の論文が抽出された。これらの中で、関連が深く学会要望書に記載されていない 1 件について以下に内容の要約を記載した。

また、J-Global に対して、「メピバカイン」 AND 「伝達麻酔」 AND 「歯科」の条件で検索を実施した結果、7 件の論文が抽出された。これらの中で、関連が深く学会要望書に記載されていない 1 件について以下に内容の要約を記載した。

<海外における臨床試験等>

1) Berberich G らの報告 1)

40 名の被験者を対象に、10 万倍又は 5 万倍希釈エピネフリン含有 2%リドカイン塩酸塩、および 3%メピバカイン塩酸塩製剤の口腔内眼窩下神経ブロックでの麻酔薬の有効性を比較するため、前向き無作為化二重盲検試験を行った。10 万倍又は 5 万倍希釈エピネフリン含有 2%リドカイン塩酸塩、および 3%メピバカイン塩酸塩製剤を用いた口腔内眼窩下神経ブロックを各製剤でそれぞれ 1 回ずつ、最低 1 週間以上間隔を空けて無作為に被験者に投与した。前歯、小臼歯、第一大臼歯の歯髄診断を 4 分ごと合計 60 分間実施した。上顎中切歯、側切歯、第一大臼歯に歯髄麻酔を行う場合、口腔内眼窩下神経ブロックは有効ではなかった。犬歯及び第一、第二小臼歯の歯髄麻酔では 10 万及び 5 万倍希釈エピネフリン含有 2%リドカイン塩酸塩製剤で 75~92% 成功したが、歯髄麻酔は 60 分間持続しなかった。犬歯及び小臼歯の歯髄麻酔において 3%メピバカイン塩酸塩製剤の有効率は、75~88%であり、奏効時間はリドカイン塩酸塩製剤に比べて短かった。医学的にエピネフリンを含有する製剤の使用が禁忌とされ、犬歯や小臼歯のような処置時間が短い歯髄麻酔では、3%メピバカイン塩酸塩を使用することができる。

<日本における臨床試験等※>

1) 富永 晋二, 都留 佑子, 増田 美智子, 瀬戸 美夏, 真鍋 庸三, 谷口 省吾, P-3 下顎孔伝達麻酔が有病者の循環動態に及ぼす影響 3%メピバカインとフェリプレシン添加

3%プロピトカインの比較. 日本歯科麻酔学会雑誌, 32(4):535, 2004. ²⁾
 循環器系疾患患者 4 名を対象に 3%メピバカイン塩酸塩製剤とフェリプレシン添加
 3%プロピトカイン塩酸塩製剤を用いて伝達麻酔を行った際の循環動態を比較した結
 果、循環動態の変動に群間差は認められなかった。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

PubMed において以下の検索式 により文献を検索した。

((dentistry) AND local anesthetics[Title]) AND review[Publication Type]

その結果、40 件の論文が抽出された。これらの中で、関連が深く発表年代の新しい 4 件に
 ついて、本剤の用法・用量、有効性、安全性に関する記載の概要を以下に示す。

1) Becker らの報告 ³⁾

使用可能な局所麻酔剤の最大使用量について紹介されている。

Table 2. Local Anesthetics Available in Cartridges^{21,22}

Formulation	Maximum Dose, mg/kg (Total)	Elimination $T_{1/2\beta}$ (min)	Duration of Anesthesia		
			Infiltration	Pulpal Block	Soft Tissue
2% lidocaine (plain)	4.5 (300)	96	5 min	—	2 h
1 : 100,000/1 : 50,000 epinephrine	7 (500)		55–65 min	80–90 min	3–5 h
3% mepivacaine (plain)	6.6 (400)	114	20–30 min	45–65 min	2–3 h
(2%) 1 : 20,000 levonordefrin	7 (550)		40–60 min	60–90 min	3–5 h
4% prilocaine (plain)	6 (400)*	96	10–15 min	45–65 min	3–4 h
1 : 200,000 epinephrine	6 (400)*		35–45 min	50–70 min	3–6 h
Articaine 1 : 200,000/ 1 : 100,000 epinephrine	5–7 (500)†	20	60–75 min	90–120 min	3–5 h
Bupivacaine 1 : 200,000 epinephrine	(90)‡	210	30–45 min	4–7 h	8–12 h

* Dose for prilocaine is conservative; some references allow 8 mg/kg and 600 mg total.

† Dose for articaine is 7 mg/kg in the US package insert, but the Canadian package insert suggests 5 mg/kg for children. Total adult dose has not been published, but based on conventional average adult weight of 70 kg a total of 500 mg is suggested.

‡ Not FDA approved for children under the age of 16.

2) Moore らの報告 ⁴⁾

メピバカイン塩酸塩は血管拡張作用が弱く、血管収縮剤を用いなくても十分な麻酔が
 得られることから、歯科麻酔では重要な位置を占めている。歯科用カートリッジとし
 ては 3%製剤又は 2 万倍レボノルデフリン添加 2%製剤として市販されている。

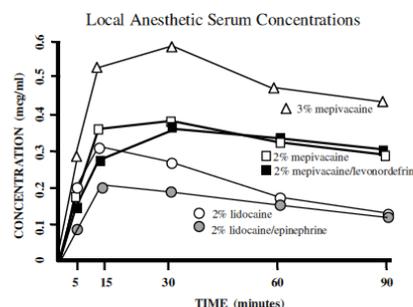


Fig. 1. Serum concentrations of lidocaine and mepivacaine after a single cartridge of each agent administered with a vasoconstrictor and without a vasoconstrictor. Open circles represent 2% lidocaine plain; closed circle, 2% lidocaine with 1:100,000 epinephrine; open squares, 2% mepivacaine plain; close squares, 2% mepivacaine with 1:20,000 levonordefrin; and open triangles, 3% mepivacaine plain. (Data from Goebel WM, Allen G, and Randall F. Circulating serum levels of mepivacaine after dental injection. Anesth Prog 1978;25:52–6; and Goebel WM, Allen G, and Randall F. The effect of commercial vasoconstrictor preparations on the circulating venous serum level of mepivacaine and lidocaine. J Oral Med 1980;35:91–6.)

3%メピバカイン塩酸塩製剤は血管収縮剤を含まず麻酔剤の濃度も他製剤と比べ高いことから、より速やかに全血に移行する。Goebel らによる薬物動態試験によれば、上顎浸潤麻酔の後、1 万倍エピネフリン含有 2%リドカイン製剤に比し、3%メピバカイン塩酸塩製剤の血中濃度は、より速やかに立ち上がり、約 3 倍のピーク濃度に達する (Fig.1)。

局所麻酔剤による全身反応を避けるため、薬剤投与量と患者の体重から用量を算出する (Table3)。

Agents (Brand Name)	Concentration of Local Anesthetic		Concentration of epi/levo mg/Cartridge ^c	Maximum Dosing		Maximum Number of Cartridges		
	mg/mL ^a	mg/cartridge ^b		Adult MRD (mg)	MRD/lb ^d (mg/lb)	Adults ^e	50 lb Child	25 lb Child
2% Lidocaine, 1:100,000 epi	20	36	0.018	500	3.3	13.8	4.6	2.3
2% Lidocaine, 1:50,000 epi	20	36	0.036	500	3.3	13.8	4.6	2.3
2% Lidocaine plain	20	36	—	300	2.0	8.3	2.8	1.4
4% Articaine, 1:100,000 epi	40	72	0.018 ^a	500	3.3	6.9	2.3	1.1
4% Articaine, 1:200,000 epi	40	72	0.009 ^a	500	3.3	6.9	2.3	1.1
3% Mepivacaine	30	54	—	400	2.6	7.4	2.5	1.2
2% Mepivacaine, 1:20,000 levo	20	36	0.09	400	2.6	11.1	3.7	1.8
4% Prilocaine	40	72	—	600	4.0	8.3	2.8	1.4
4% Prilocaine, 1:200,000 epi	40	72	0.009	600	4.0	8.3	2.8	1.4
0.5% Bupivacaine, 1:200,000 epi	5	9	0.009	90	0.6	10	NR	NR

All cartridges are assumed to contain approximately 1.8 mL.

Abbreviations: epi, epinephrine; levo, levonordefrin; MRD, maximum recommended dose; NR, not recommended.

^a Calculation for drug concentration. For example, 2% lidocaine solution = 2 g/100 mL = 2000 mg/100 mL = 20 mg/mL.

^b Calculation of mg/cartridge. For example, 2% lidocaine: 20 mg/mL × 1.8 mL/cartridge = 36 mg/cartridge.

^c Calculation of mg/cartridge of epinephrine: for example, 1:100,000 = 1 g:100,000 mL = 1000 mg:100,000 mL = 0.01 mg/mL. A 1.8-mL cartridge contains 0.018 mg of epi.

^d Calculation of weight-based MRD: for example, 500 mg for a 150-lb adult = 500 mg/150 lb = 3.3 mg/lb.

^e Calculation of maximum number of cartridges: for example, for lidocaine/epi, the adult MRD for lidocaine/epi is 500 mg; 500 mg/36 mg per cartridge = 13.8 cartridges.

3) Haas DA による報告⁵⁾

局所麻酔剤ごとの期待される薬剤奏効時間 (Table 2)、血管収縮薬配合の局所麻酔剤毎の最大推奨用量 (Table 4) について紹介されている。

Table 2 Expected duration of action of local anesthetics^a

Formulation	Duration of action (min)			
	Maxillary infiltration		Inferior alveolar block	
	Pulp	Soft tissue	Pulp	Soft tissue
Articaine 4% with epinephrine 1:100,000 or 1:200,000	60	190	90	230
Bupivacaine 0.5% with epinephrine 1:200,000	40	340	240	440
Lidocaine 2% with epinephrine 1:50,000 or 1:100,000	60	170	85	190
Mepivacaine 2% with levonordefrin 1:20,000	50	130	75	185
Mepivacaine 3% plain	25	90	40	165
Prilocaine 4% with epinephrine 1:200,000	40	140	60	220
Prilocaine 4% plain	20	105	55	190

^aApproximations only. Adapted primarily from Yagiela^{3,4} and Haas.⁶

Table 4 Recommended maximum doses of local anesthetics with vasoconstrictor

Drug	Maximum dose	Maximum no. of cartridges
Articaine	7 mg/kg (up to 500 mg) 5 mg/kg in children	7
Bupivacaine	2 mg/kg (up to 200 mg)	10
Lidocaine	7 mg/kg (up to 500 mg)	13
Mepivacaine	6.6 mg/kg (up to 400 mg)	11 (or 7 if plain ^a)
Prilocaine	8 mg/kg (up to 500 mg)	8

^a3% solution without vasoconstrictor

4) Wahl MJ らの報告⁶⁾

浸潤／伝達麻酔に用いる歯科用局所麻酔剤の推奨最大用量について紹介されている。

Table 2. Maximum recommended doses of local anesthetics for dental infiltration/block injections.^{7,8}

Anesthetic	Maximum dose	Dose/cartridge	Maximum cartridges for 154-lb adult	Maximum cartridges for 50-lb child
Articaine 4% with 1:100,000 or 1:200,000 epinephrine	500 mg (3.2 mg/lb)	68 mg/1.7 mL cartridge	7.4	2.4
Lidocaine 2% with 1:100,000 epinephrine	500 mg (3.2 mg/lb)	36 mg/1.8 mL cartridge	13.9	4.4
Mepivacaine 3% plain	400 mg (3.0 mg/lb)	54 mg/1.8 mL cartridge	7.4	2.8
Prilocaine 4% plain	600 mg (8.0 mg/lb for adults; 7.0 mg/lb for children, not to exceed 150 mg)	72 mg/1.8 mL cartridge	8.3	2.1

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Malamed SF. Handbook of Local Anesthesia. 5th ed., pp65-68, Elsevier, St. Louis, USA, 2004.⁷⁾

メピバカイン塩酸塩のもつ緩徐な血管拡張作用により、血管収縮剤を含まない単味で投与した場合、他の局所麻酔剤に比べ長時間の麻酔効果を示す。3%メピバカイン塩酸塩製剤では20分から40分の歯髄麻酔（浸潤麻酔で20分、伝達麻酔で40分）及び2時間から3時間の軟組織麻酔が得られる（Table4-9）。血管収縮剤無添加3%メピバカイン塩酸塩製剤は、血管収縮剤が処方できない患者や長時間または深い麻酔が必要でない軽度の歯科治療に奨められる（Table4-10）。メピバカイン塩酸塩製剤は小児が専門ではない一般開業医が小児患者を診療する場合には最も使用されている局所麻酔剤であり、また高齢患者にはしばしば大変適切な薬剤である。

TABLE 4-9
Mepivacaine Hydrochloride

Proprietary Name	Manufacturer	Percent Local Anesthetic	Vasoconstrictor	Duration of Analgesia (min)		MRD-m	MRD-a
				Pulpal	Soft-Tissue		
Mepivacaine HCl	Many generics	3	—	20-40	120-180		
Arestocaine	Carlisle Labs			(20 for infiltration;		6.6 mg/kg	4.4 mg/kg
Carbocaine	Kodak			40 for nerve block)		3.0 mg/lb	2.0 mg/lb
Isocaine	Novocol					400 mg	300 mg
Polocaine	Dentsply					absolute maximum	absolute maximum
Scandonest	Septodont						

TABLE 4-10

Mepivacaine HCl Without Vasoconstrictor

Concentration: 3%						Cartridge contains: 54 mg					
MRD-a 4.4 mg/kg			MRD-a 2.0 mg/lb			MRD-m 6.6 mg/kg			MRD-m 3.0 mg/lb		
Weight (kg)	mg	Cartridges*	Weight (lb)	mg	Cartridges*	Weight (kg)	mg	Cartridges*	Weight (lb)	mg	Cartridges*
10	44	1	20	40	1	10	66	1	20	60	1
20	88	1.5	40	80	1.5	20	132	1.5	40	120	2
30	132	3	60	120	2	30	198	3.5	60	180	3
40	176	4	80	160	3	40	264	5	80	240	4.5
50	220	4.5	100	200	3.5	50	330	6.5	100	300	5
60	264	5.5	120	240	4	60	396	8	120	360	6.5
70	300	5.5	140	280	5	70	400	8	140	400	7.5
80	300	5.5	160	300	5.5	80	400	8	160	400	7.5
90	300	5.5	180	300	5.5	90	400	8	180	400	7.5
100	300	5.5	200	300	5.5	100	400	8	200	400	7.5

1. As with all local anesthetics, the dose varies and depends on the area to be anesthetized, the vascularity of the tissues, individual tolerance, and the technique of anesthesia. The lowest dose needed to provide clinically effective anesthesia should be administered.

2. Doses indicated are the maximum suggested for normal, healthy individuals (ASA I); they should be decreased for debilitated or elderly patients.

*Rounded to the nearest half-cartridge.

<日本における教科書等>

- 1) 監修 金子 譲,編集 福島 和昭,原田 純,嶋田 昌彦,一戸 達也,丹羽 均,歯科麻酔学 第7版,医歯薬出版株式会社, pp162-170, 2011.⁸⁾

医科・歯科を問わず、浸潤麻酔、伝達麻酔、硬膜外麻酔などで使用されている。歯科用注射用製剤は 3%の濃度で血管収縮薬無添加のものが使用されている。効力はアドレナリン添加 2%リドカイン製剤と同等であるが、作用持続時間は約 30 分と短い。注射で使用した場合の基準最高用量は、血管収縮薬添加・無添加にかかわらず 500 mg である。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

- 1) American Academy of Pediatric Dentistry, Guideline on Use of Local Anesthesia for Pediatric Dental Patients. 2005 (revised 2009),
http://www.aapd.org/media/Policies_Guidelines/G_LocalAnesthesia.pdf⁹⁾

Maximum dosage 4.4mg/kg maximum total dosage 300mg

Local anesthetics without vasoconstrictors should be used with caution due to rapid systemic absorption which may result in overdose.

Table1 に、浸潤／伝達麻酔に用いる歯科用局所麻酔剤の推奨最大用量等が記されている。3%メピバカイン塩酸塩製剤の場合、伝達麻酔は歯髄で 40 分、軟組織で 165 分の効果が得られる。

体重当たりの最大投与量 4.4mg/kg 最大総投与量 300mg

血管収縮薬を含まない局所麻酔剤は、速やかな体内吸収の結果、過量投与とならないよう注意を払う必要がある。

Table 1. INJECTABLE LOCAL ANESTHETICS

Anesthetic	Duration in minutes ^{1,23}				Maximum dosage ²³		Maximum total dosage ^{23*}
	Maxillary infiltration		Mandibular block		mg/kg	mg/lb	(mg)
	Pulp	Soft tissue	Pulp	Soft tissue			
<i>Lidocaine</i>					4.4	2.0	300
2% plain	5		5-10				
2%+1:50,000 epinephrine	60	170	85	190			
2%+1:100,000 epinephrine	60	170	85	190			
<i>Mepivacaine</i>					4.4	2.0	300
3% plain	25	90	40	165			
2%+1:100,000 epinephrine	60	170	85	190			
2%+1:20,000 levonordefrin	50	130	75	185			
<i>Articaine</i>					7.0	3.2	500
4%+1:100,000 epinephrine	60	190	90	230			
<i>Prilocaine</i>					6.0	2.7	400
4% plain	20	105	55	190			
4%+1:200,000 epinephrine	40	140	60	220			
<i>Bupivacaine</i>					1.3	0.6	90
0.5%+1:200,000 epinephrine	40	340	240	440			

* Total dosage should be based on child's weight and should never exceed maximum total dosage.

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第3版, 日本麻酔科学会, p130-131, 2009.¹⁰⁾

メピバカイン塩酸塩:

適応(2) 伝達麻酔(または神経ブロック)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態(上記(1)以外)について

- 1) 卯田昭夫, 長崎衣利子, 荒木佳苗, 大山茂稔, 市倉治, 林幸男, 渋谷敏, 3%塩酸メピバカインの抜歯における有用性-8万倍エピネフリン含有2%塩酸リドカインとの比較-. 日大口腔科学, 31(4): 221-230, 2005.¹¹⁾

局所麻酔下(浸潤もしくは伝達。どちらか不明)に抜歯を行った症例を対象にスキャンドネスト(M群)と歯科用キシロカイン(L群)の臨床的有用性について検討した結果、有効度では有意の差をもってM群よりL群が有効であったが、有用度においては両群間に優位の差は認められなかった。

- 2) 真鍋 庸三, 布巻 昌仁, 瀬戸 美夏, 小柳 直之, 富永 晋二, 谷口 省吾, 3%メピバカインによる下顎孔伝達麻酔-8万倍希釈エピネフリン含有2%リドカインとの比較-. 日本歯科麻酔学会雑誌, 31(4):415, 2003.¹²⁾

臨床実習生101名を対象に3%メピバカイン製剤(M)および8万倍希釈エピネフリン含有2%リドカイン製剤(L)を用いて下顎孔伝達麻酔を行った。最大奏効までの時間は両群で有意差はなく、効果が完全に消失するまでの時間はM群 219.7±53.1分、L群 247.1±35.2分とL群が有意に長かった。Mによる下顎孔伝達麻酔は比較的

短い処置に対しては十分臨床使用可能と考えられた。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

現在の「効能・効果」、および「効能・効果に関連する使用上の注意」は以下のとおりである。

歯科・口腔外科領域における浸潤麻酔

【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. 30分以内の処置に適用すること。〔本剤は、血管収縮薬配合の局所麻酔剤と比較して作用時間が短い。〕
2. 持続性の出血を伴う処置には適用しないこと。〔本剤は血管収縮薬を含まないので止血作用がない。〕

この注意事項の1番は「浸潤麻酔」に限定された場合のものであり、「伝達麻酔」においては、その奏効時間は30分を超えることが示されている^{3,5,7,9,12)}。

従って、要望される本剤の効能・効果、および【効能・効果に関連する使用上の注意】は以下のようになる。

歯科・口腔外科領域における浸潤麻酔および伝達麻酔

【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. 浸潤麻酔においては、30分以内の処置に適用すること。〔本剤は、血管収縮薬配合の局所麻酔剤と比較して作用時間が短い。〕
2. 持続性の出血を伴う処置には適用しないこと。〔本剤は血管収縮薬を含まないので止血作用がない。〕

<要望用法・用量について>

用量については、米、英、独、仏、加、豪の添付文書にあるとおり1管で十分である。この値は国内で承認されている浸潤麻酔と同じである。従って、本剤の用法・用量は以下のとおりとなる（現在と変更なし）。

「通常、成人には1管1.8mL（メピバカイン塩酸塩として54mg）を使用する。なお、年齢、麻酔領域、部位、組織、症状、体質により適宜増減するが、増量する場合には注意すること。」

<臨床的位置づけについて>

メピバカイン塩酸塩は、最早古典的製剤として、欧米において浸潤麻酔・伝達麻酔に供されている。本邦においても、現在は浸潤麻酔に限定されてはいるが、唯一の血管収縮薬無配合の歯科用局所麻酔剤として、循環器疾患に使用可能な安全性と、短時間作用型の特性において、歯科治療上、不可欠な存在感を示している⁷⁾。

これらの特徴は伝達麻酔においても発揮され得るものであり、それ故に今回、日本歯科麻酔学会からの要望が提出されたものとする。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) なし

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

<海外における臨床試験等>

- 1) Berberich G, Reader A, Drum M, Nusstein J, Beck M., A prospective, randomized, double-blind comparison of the anesthetic efficacy of two percent lidocaine with 1:100,000 and 1:50,000 epinephrine and three percent mepivacaine in the intraoral, infraorbital nerve block., J Endod,35(11):1498-504, 2009.

<国内における臨床試験等>

- 2) 富永 晋二, 都留 佑子, 増田 美智子, 瀬戸 美夏, 真鍋 庸三, 谷口 省吾, P-3 下顎孔伝達麻酔が有病者の循環動態に及ぼす影響 3%メピバカインとフェリプレシン添加 3%プロピトカインの比較. 日本歯科麻酔学会雑誌, 32(4):535, 2004.

<Peer-reviewed journal の総説>

- 3) Becker DE, Reed KL, Local anesthetics: review of pharmacological considerations, Anesth Prog,59:90-102, 2012
- 4) Moore PA, Hersh EV, Local anesthetics: pharmacology and toxicity. Dent Clin North Am, 54(4):587-99, 2010.
- 5) Haas DA, An update on local anesthetics in dentistry. J Can Dent Assoc, 68(9):546-51, 2002.
- 6) Wahl MJ, Brown RS, Dentistry's wonder drugs: local anesthetics and vasoconstrictors. Gen Dent, 58(2):114-23, 2010.

<海外における教科書等>

- 7) Malamed SF. Handbook of Local Anesthesia. 5th ed., 65-68, Elsevier, St. Louis, USA, 2004.

<日本における教科書等>

- 8) 監修 金子 譲,編集 福島 和昭,原田 純,嶋田 昌彦,一戸 達也,丹羽 均,歯科麻酔学 第7版,医歯薬出版株式会社, 162-170, 2011.

<海外におけるガイドライン等>

- 9) American Academy of Pediatric Dentistry, Guideline on Use of Local Anesthesia for Pediatric Dental Patients. 2005 (revised 2009),
http://www.aapd.org/media/Policies_Guidelines/G_LocalAnesthesia.pdf

<日本におけるガイドライン等>

- 10) 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第3版, 日本麻酔科学会, 129-130, 2009.

<本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態>

- 11) 卯田昭夫, 長崎衣利子, 荒木佳苗, 大山茂稔, 市倉治, 林幸男, 渋谷敏, 3%塩酸メピバカインの抜歯における有用性-8 万倍エピネフリン含有 2%塩酸リドカインとの比較-. 日大口腔科学, 31(4): 221-230, 2005.
- 12) 真鍋 庸三, 布卷 昌仁, 瀬戸 美夏, 小柳 直之, 富永 晋二, 谷口 省吾, 3%メピバカインによる下顎孔伝達麻酔-8 万倍希釈エピネフリン含有 2%リドカインとの比較-. 日本歯科麻酔学会雑誌, 31(4):415, 2003.