審査報告（１）

平成 13 年 5 月 8 日作成

1. 品目の概要

- [販 売 名] スキャンドネストカートリッジ
[一 般 名] 塩酸メピバカイン
[申請者名] 日本歯科薬品株式会社
[申請年月日] 平成 12 年 3 月 15 日
[剤型・含量] 3%塩酸メピバカインを含有する 1.8ml カートリッジ
[申請時効能・効果] 歯科・口腔外科領域における浸潤麻酔または伝達麻酔
[申請時用法・用量] 浸潤麻酔または伝達麻酔には、通常成人 0.3～1.8ml 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。

2. 提出された資料の概略及び審査の概要

今回提出された資料は、起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料、物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料、安定性に関する資料、薬理作用に関する資料、臨床試験の試験成績に関する資料である。

イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本邦において現在市販されている歯科用局所麻酔薬は、局所で十分な麻酔効果を得るため、エピネフリン等が血管収縮薬として配合されているが、血管収縮薬が配合された歯科用局所麻酔薬は高血圧等の疾患を有する患者に対し慎重投与が必要となる。また、局所麻酔薬には防腐剤及び酸化防止剤が配合されているものがあり、これらに起因するアレルギーも報告されている。

今回、歯科用医薬品として申請されたスキャンドネストカートリッジは、3%塩酸メピバカインを有効成分とする局所麻酔薬であり、血管収縮薬、防腐剤及び酸化防止剤を使用しておらず、塩酸メピバカインとしては初めてのカートリッジ型の製剤である。申請者は、本剤が高血圧やアレルギー等を有する患者の歯科治療における局所麻酔薬使用時の有効な選択肢の一つとなり得ると判断し、今回の申請に至った。

今回の申請は、フランス、セプトドント社からの輸入承認申請であり、海外では、米国、英国等で既に承認され、30年以上の販売実績を有している。また、我が国での塩酸メピバカインの承認、使用実績としては、バイアル型歯科用3%製剤が昭和41年に承認されたが、カートリッジ型製剤の使用の増加等の理由により、昭和61年に製造販売が中止されている。

なお、1及び2%製剤は昭和33年に承認され現在でも販売されている。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本剤は日本薬局方「塩酸メピバカイン注射液」各条試験法に適合する他、注射剤製剤総則に基づき、無菌試験（直接法）、不溶性異物試験（第一法）、不溶性微粒子試験（第一法）及び平均実容量が設定されており、審査センターは特に問題はないと判断した。

ハ．安定性に関する資料

加速試験（40℃、6カ月）により安定性を確認し、日本薬局方「塩酸メピバカイン注射液」の規格（医科用製剤は密封容器に保存し、室温で3年以上安定）に適合するとしている。審査センターは、本試験条件において試験項目に経時変化は認められていないことより、この結果を妥当と判断した。

ホ．薬理作用に関する資料

塩酸メピバカインは既に医科用の局所麻酔薬として使用されているが、申請製剤について以下のとおり浸潤麻酔作用、表面麻酔作用及び伝達麻酔作用を確認している。

本剤の浸潤麻酔作用をモルモット丘疹法にて塩酸リドカイン及び塩酸プロピトカインの血管収縮剤配合製剤及び無配合水溶液と比較検討している。何れの薬物も0.1mLを皮内投与することにより皮膚収縮反応を消失させた。6回の刺激に対して3回以上の反応が認められるまでの作用持続時間を血管収縮剤配合製剤と比較すると、本剤で約85分、2%塩酸リドカイン配合剤（1:80,000比ネリ配合）で約116分、3%塩酸プロピトカイン配合剤（0.054UFリプレシ配合）で約149分であり、本剤の作用持続時間は有意に短かった。一方、血管収縮剤無配合水溶液と比較すると、3%塩酸リドカイン（pH4.5）で約55分、3%塩酸リドカイン（pH6.5）で約66分、3%塩酸プロピトカインで約58分であり、本剤の作用持続時間の方が有意に長かった。なお、塩酸リドカインで2種類のpHのものを用いているのは、麻酔効果に及ぼすpH値の影響を考慮して、血管収縮剤配合剤のpHに合わせたもの（pH4.5）及び本剤（pH6.7）に近づけたもの（pH6.5）で比較するためである。

次に、本剤の表面麻酔作用をモルモット角膜法にて塩酸リドカイン及び塩酸プロピトカインの血管収縮剤配合製剤と比較検討している。何れの薬物も約20μLを下眼瞼に投与することにより、瞬目反射を消失させた。6回の刺激に対して3回以上の反応が認められるまでの作用持続時間を血管収縮剤配合製剤と比較すると、本剤で約33分、2%塩酸リドカイン配合剤で約22分、3%塩酸プロピトカイン配合剤で約24分であり、本剤の作用持続時間は有意に長かった。

また、本剤の伝達麻酔作用を摘出ウシガエル坐骨神経線維にて検討している。神経束の中枢側を 5Hz、0.2msec で刺激し、伝導してくる複合活動電位を末梢側で記録した。両端の電極間隔は 100mm であり、中枢側から 85mm の位置に神経束が貫通できる穴をあけたチューブを固定し、チューブ内に本剤を灌流させたところ、活動電位のピークは徐々に抑制され、薬剤投与から約 19 分後に波形は完全に平坦化した。その後、チューブ内から本剤を除去洗浄すると、平坦化していた波形が徐々に回復し、除去開始より約 38 分後に本剤を作用させる前の波形に復した。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

本剤は過去に同種薬剤が承認され製造されていた経緯があり、本来ならば生物学的同等性試験によって既承認の薬剤との同等性を検証されるべきではあるが、現在、同種薬剤の製造実績が無く、臨床試験をもって有用性を検証したものであり、現在の科学的水準、歯科学における現状に照らし審査センターで検討を行った。

(1) 第 相比較試験

2%塩酸リドカイン(1:80000 エピネフリン含有)を対照薬とした多施設二重盲検群間比較法によって行われた。試験は所要時間の短い歯科処置を対象に歯学部附属病院 7 施設 231 症例に対して実施された。適合解析集団 223 例における有効性について、有効以上では本剤は 95.7%(111/116)、対照薬は 98.1%(105/107)であり、有用性に関し有効以上は本剤 91.4%(106/116)、対照薬 91.6%(98/107)の有用率であった。

適合解析集団における有効度において対照群が有意に優れ(Mann-Whitney U 検定 $P=0.004$)、有用度においては本剤群が有意に優れていた(Mann-Whitney U 検定 $P=0.032$)。同等性については両群間の有効率の差の 90%信頼区間は-6.3~1.4%、有用率の差の 90%信頼区間は-6.4~5.9%であった。また、安全性については実施症例全 231 例についていずれも 99%以上の安全率であった。

(2) 審査センターでの審査の概要

本剤は歯科領域に広く用いられている 2%塩酸リドカイン(1:80000 エピネフリン含有)を対照薬として試験を実施しているが、血管収縮薬を含有しない本剤は有効性において対照薬に非劣性が検証されなかったことは局所麻酔薬の機序において明白である。

審査センターでは対照薬選定の理由と血管収縮薬を含まない本剤の医療上の有用性について検討を行った。

対照薬の選定に関しては、歯科用カートリッジとして製剤化され市販されている血管収縮薬を含まない歯科用局所麻酔薬が無いこと、既承認のカートリッジ製剤から容器の盲検性が確保される製剤を選択したとの回答を了承した。

血管収縮薬を含まないことの医療上の有用性については、 歯科領域で広く使用されている塩酸リドカイン局所麻酔剤は血管収縮薬を含まない場合は麻酔持続が困難であることから、いずれのカートリッジ製剤においても血管収縮剤が含有されているが、本剤は血管収縮剤を含有せずに一定の麻酔持続時間を有していること。 血管収縮薬を含有する類薬は血管収縮薬に起因する注意事項として「高血圧、動脈硬化、心不全、甲状腺機能亢進、糖尿病のある患者、血管攣縮の既往のある患者」を原則禁忌として扱っているが、血管収縮薬を含まない本剤はこれらの血管収縮薬の使用が好ましくない症例へより安全に使用できると考えられることであるとの回答が提出され、海外文献での臨床報告（Minerva Stomatologia 24:61-74.1975 JADA 130:649-657,1999 Aust Dent J. 14(6):377-81.1969）を含め検討し、審査センターはこれを了承した。

効能効果の設定について

申請時の効能効果は「歯科領域における浸潤麻酔・伝達麻酔」であった。提出された臨床試験成績中、伝達麻酔単独例はなく、浸潤麻酔・伝達麻酔併用例は6例（5.2%）であり、一般的な歯科治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。

用法用量の設定について

浸潤麻酔における、通常成人 0.3～1.8ml は設定根拠からみて妥当と考える。

使用上の注意について

「高血圧、動脈硬化、心不全、甲状腺機能亢進、糖尿病のある患者、血管攣縮の既往のある患者」を慎重投与とすることについては、血管収縮薬を含まない局所麻酔剤として妥当であると判断した。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び医薬品審査センターの判断

(1)適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構が実施した薬事法第14条第4項後段に規定する書面調査において、特に重大な逸脱等は認められず、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことは問題ないものと判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構が実施した GCP 実地調査において特に重大な逸脱等は認められず、GCP 適合と判断した。

4. 審査センターの総合評価

本剤の有効性について、2%塩酸リドカイン(1:80000 エピネフリン含有)を対照薬とした多施設二重盲検群間比較法にて、本剤 95.7%、対照薬 98.1%と、非劣性は検証されていないが、臨床使用に必要と考えられる十分な麻酔効果、麻酔持続時間が得られていること、安全性については、対照薬と同程度であることから、審査センターとしては、血管収縮薬を配合した局所麻酔薬の使用が好ましくない症例に対し本薬が有用であることは十分予想されうると考え、承認して差し支えないと判断した。