医療上の必要性の高い未承認薬･適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書
メピバカイン塩酸塩
歯科領域における伝達麻酔

１．要望内容の概略について

要望された医薬品	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%	
	会社名：日本歯科薬品株式会社	
要望者名	一般社団法人　日本歯科麻酔学会	
要望内容	効能・効果	歯科領域における伝達麻酔
	用法・用量	成人に 1 管 1.8 mL（メピバカイン塩酸塩として 54 mg）を使用する。
	効能･効果及び用法･用量以外の要望内容（剤形追加等）	なし
備考		

２．要望内容における医療上の必要性について

（１）適応疾病の重篤性についての該当性

局所麻酔を要する歯科治療は、浸潤麻酔又は伝達麻酔下で実施することにより、疼痛を軽減し円滑に処置を行うことができるが、適切な麻酔下で実施されない場合、処置自体により耐え難い苦痛を生じ、処置を適切に行うことができないおそれがあり、患者の日常生活に著しい影響を及ぼすことが想定されることから、「ウ：その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。

（２）医療上の有用性についての該当性

メピバカイン塩酸塩の「歯科領域における伝達麻酔」については、米国、英国、独国、仏国、加国及び豪州で承認され、いずれの国においても同様の用法・用量が定められている。

また、メピバカイン塩酸塩の麻酔持続時間はアドレナリン含有リドカイン塩酸塩製剤と比較して短いものの、本邦で歯科領域における伝達麻酔の効能・効果で承認されているアドレナリン含有リドカイン塩酸塩製剤等と同様の有効性が国内外の文献において示唆されていることから、歯科治療における伝達麻酔に用いる薬剤としてメピバカイン塩酸塩は有用であると考えられる。

さらに、現在国内において歯科領域における伝達麻酔の効能・効果で承認されている薬剤には、いずれも血管収縮薬を含有しているが、3%メピバカイン塩酸塩を有効成分とする要望製剤は血管収縮薬を含有しないため、既承認の薬剤に比べ循環器系へ及ぼす影響が小さいことが想定され、新たな選択肢になると考えられる。以上より、「ウ：欧米等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」に該当すると判断した。

３．欧米等６カ国の承認状況等について

（１）　欧米等６カ国の承認状況及び開発状況の有無について

１）米国[1)]	
効能・効果	メピバカインは、成人及び小児患者の歯科治療における浸潤又は伝達麻酔による局所麻酔に適応される。
用法・用量	他の局所麻酔薬と同様に、用量は麻酔部位や組織の血管分布、耐容性、麻酔手技により異なる。麻酔効果を得るために必要な最低用量を投与すること。具体的な手技・手順は、標準的な歯科マニュアルや教科書を参照すること。 上顎又は下顎における浸潤及び伝達麻酔注射の場合、通常 1 管で十分である。 1 管あたり 1.7 mL（2%液で 34 mg、3%液で 51 mg）含有する。 5.3 管（2%液で 180 mg、3%液で 270 mg）は、通常、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算出すること。体重 1 ポンドあたり最大 3 mg まで投与することが可能である。成人において、1 回の治療における総投与量は 400 mg を超えないこと。 小児における最大投与量は慎重に算出すること。 小児患者に対する最大投与量＝（小児の体重（ポンド）／150）×成人における最大推奨投与量（400 mg） 以下の概算表も参考とすることができる。下表では、小児患者の体重又は（2%メピバカインの場合）算出された最大投与量にかかわらず、体重の大きな小児患者に対する 1 回の歯科治療の最大推奨投与量である 5.3 管（成人での最大推奨投与量）に基づいている。

最大許容投与量*

	3%メピバカイン		2%メピバカイン 1：20000 レボノルデフリン	
	3 mg/ポンド （最大 270 mg）		3 mg/ポンド （最大 180 mg）	
体重（ポンド）	mg	カートリッジ	mg	カートリッジ

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td>数</td><td></td><td>数</td></tr>
<tr><td>20</td><td>60</td><td>1.2</td><td>60</td><td>1.8</td></tr>
<tr><td>30</td><td>90</td><td>1.8</td><td>90</td><td>2.6</td></tr>
<tr><td>40</td><td>120</td><td>2.3</td><td>120</td><td>3.5</td></tr>
<tr><td>50</td><td>150</td><td>2.9</td><td>150</td><td>4.4</td></tr>
<tr><td>60</td><td>180</td><td>3.5</td><td>180</td><td>5.3</td></tr>
<tr><td>80</td><td>240</td><td>4.7</td><td>180</td><td>5.3</td></tr>
<tr><td>100</td><td>270</td><td>5.3</td><td>180</td><td>5.3</td></tr>
<tr><td>120</td><td>270</td><td>5.3</td><td>180</td><td>5.3</td></tr>
</table>
*：Handbook of medical emergencies in the dental office 2nd ed. The C.V. Mosby; 1982 より引用

浸潤又は伝達麻酔に使用する場合、頻回に吸引しながら緩徐に注射すること。
カートリッジの未使用分は廃棄すること。
非経口医薬品は、投与前に粒子状物質と変色がないか視覚的に検査すること。</td></tr>
<tr><td>承認年月（または米国における開発の有無）</td><td>1984 年 10 月</td></tr>
<tr><td>備考</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">２）英国 [2)]</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>Scandonest 3%（血管収縮薬非含有）注射用液は、成人、青年及び 4 歳（体重約 20 kg）以上の小児の歯科治療における浸潤又は伝達麻酔に適応される局所麻酔薬である。</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>全身毒性の診断と治療に関して十分な訓練を受け、精通した歯科医、口腔病専門医又はその他臨床医により、又はその監督下で使用すること。呼吸器及び心血管に関わる緊急事態に対して迅速に治療可能となるよう、局所麻酔薬による局所麻酔を導入する前に、適切な蘇生装置、治療薬、十分に訓練されたスタッフを準備することが推奨される。局所麻酔薬を投与する際には、患者の意識状態を監視すること。
痛みの感じ方は個々の患者によって異なるため、麻酔効果を得るために必要な最低用量を使用すること。特殊な術式等では、最大推奨投与量を超えない範囲で 1 つ又は複数のカートリッジが必要となる場合がある。
成人では、最大推奨投与量は 4.4 mg/kg であり、体重 70 kg を超える患者での最大推奨投与量は 300 mg（10 mL 溶液に相当）である。
また、最大投与量は患者の体重を考慮する。個々の患者で体重が異なるため、患者ごとにメピバカインの最大耐用量が異なる。さらに、作用発現時間と持続時間には大きな個人差がある。
下表に、最も一般的な麻酔手技における成人での最大許容量及びそれに相当するカートリッジ数を示す。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>体重（kg）</td><td>メピバカイン塩酸塩 投与量（mg）</td><td>容量（mL）</td><td>相当するカートリッジ数*（1.7 mL）</td><td>相当するカートリッジ数*（2.2 mL）</td></tr>
<tr><td>50</td><td>220</td><td>7.3</td><td>4.0</td><td>3.0</td></tr>
<tr><td>60</td><td>264</td><td>8.8</td><td>5.0</td><td>4.0</td></tr>
<tr><td>≧70</td><td>300</td><td>10.0</td><td>5.5</td><td>4.5</td></tr>
</table>
*：最も近いハーフカートリッジに近似

小児
Scandnest 3%は、4 歳（体重約 20 kg）未満の小児には禁忌である。
推奨用量
投与量は、年齢、体重及び手術の規模を考慮して決定すること。平均投与量は 0.75 mg/kg＝体重 1 kg あたり 0.025 mL メピバカイン溶液であり、20 kg の小児に対しては約 1/4 管（メピバカイン塩酸塩 15 mg）である。
最大推奨用量
小児患者における最大推奨用量は、メピバカイン 3 mg/kg（メピバカイン 0.1 mL/kg）である。
下表に、小児での最大許容量及びそれに相当するカートリッジ数を示す。
<table>
<tr><td>体重（kg）</td><td>メピバカイン塩酸塩 投与量（mg）</td><td>容量（mL）</td><td>相当するカートリッジ数*（1.7 mL）</td><td>相当するカートリッジ数*（2.2 mL）</td></tr>
<tr><td>20</td><td>60</td><td>2</td><td>1.2</td><td>0.9</td></tr>
<tr><td>35</td><td>105</td><td>3.5</td><td>2.0</td><td>1.5</td></tr>
<tr><td>45</td><td>135</td><td>4.5</td><td>2.5</td><td>2.0</td></tr>
</table>
*：最も近いハーフカートリッジに近似
</td></tr>
<tr><td>承認年月（または英国における開発の有無）</td><td>1987 年 11 月</td></tr>
<tr><td>備考</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">３）独国 [3)]</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>英国と同様</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>英国と同様</td></tr>
<tr><td>承認年月（または独国における開発の有無）</td><td>1987 年 8 月</td></tr>
<tr><td>備考</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">４）仏国 [4)]</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>英国と同様</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>英国と同様</td></tr>
<tr><td>承認年月（または仏</td><td>1995 年 7 月</td></tr>
</table>

国における開発の有無）	
備考	
５）加国[5]	
効能・効果	米国と同様
用法・用量	米国と同様
承認年月（または加国における開発の有無）	1980 年 12 月
備考	
６）豪州[6]	
効能・効果	SCANDONEST 3%は、通常の歯科治療及び口腔外科手術における浸潤及び伝達麻酔による局所麻酔に適応される。
用法・用量	1 つ又は複数のカートリッジは、治療の各過程において 1 名の患者に対し 1 回のみ使用する。カートリッジの一部のみを使用する場合、残った薬液は廃棄すること。 計画された治療に対して麻酔効果が得られる必要最低量を用いること。 用量は麻酔する口腔の面積、口腔組織の血管分布、麻酔手技により異なる。 毒性量は患者により大きく異なり、局所麻酔処置後に中毒が発現する可能性がある。 局所麻酔薬投与後は患者を注意深く観察すること。 成人： 通常、1 管（2.2 mL）で十分である。3 管（6.6 mL）を超えないこと。 14～17 歳の青年： 通常、1 管（2.2 mL）。一般的な使用においては、2 管（4.4 mL）を超えないこと。 6～14 歳の小児： 通常、1.35 mL。一般的な使用においては、2.7 mL を超えないこと。 3～6 歳の小児： 最大推奨用量である 1.8 mL を超えないこと。 3 歳未満の小児には使用しないこと。 メピバカイン塩酸塩は局所的に、また、歯神経幹の近くに投与される。急性又は慢性疾患を有する患者における安全な投与量は、健康な人での安全な投与量と比較してかなり低い可能性がある。
承認年月（または豪	1994 年 7 月

州における開発の有無）	
備考	

４．要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

要望内容に関して、企業により実施された海外臨床試験はない。

５．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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

＜海外における報告＞

1） Berberich G et al. 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 2009; 35: 1498-504[7)]

40 例の健康成人を対象に、10 万倍又は 5 万倍希釈アドレナリン含有 2%リドカイン塩酸塩製剤、及び 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（伝達麻酔）による麻酔効果を比較することを目的とした無作為化二重盲検クロスオーバー比較試験が実施された。

各被験者に対して、10 万倍又は 5 万倍希釈アドレナリン含有 2%リドカイン塩酸塩製剤、あるいは 3%メピバカイン塩酸塩製剤 1 管（1.7 mL）を口腔内眼窩下神経ブロック（伝達麻酔）によりそれぞれ 1 回ずつ、少なくとも 1 週間以上間隔をあけて投与した。上顎の注射側における中切歯、側切歯、犬歯、第一及び第二小臼歯並びに第一大臼歯の電気歯髄診を 4 分ごとに合計 60 分間実施し、麻酔効果が評価された。2 回連続で電気式歯髄診断器の最大出力（80）で刺激しても被験者の反応がない場合に麻酔成功と定義された。その結果、上顎の中切歯、側切歯及び第一大臼歯に歯髄麻酔を行う場合、いずれの製剤においても、口腔内眼窩下神経ブロック（伝達麻酔）の麻酔成功率は低かった（10～62%）。犬歯並びに第一及び第二小臼歯の歯髄麻酔では、10 万倍及び 5 万倍希釈アドレナリン含有 2%リドカイン塩酸塩製剤の麻酔成功率は 75～92%、麻酔の作用持続時間は 60 分未満であり、3%メピバカイン塩酸塩製剤の麻酔成功率は 75～88%、麻酔の作用持続時間はリドカイン塩酸塩製剤と比べて短かった。なお、安全性に係る記載はない。

2） Mclean C et al. An evaluation of 4% prilocaine and 3% mepivacaine compared with 2% lidocaine (1:100,000 epinephrine) for inferior alveolar nerve block. J Endod 1993; 19: 146-50[8)]

30 例の健康成人を対象に、3%メピバカイン塩酸塩製剤、4%プリロカイン塩酸塩製剤及び 10 万倍希釈アドレナリン含有 2%リドカイン塩酸塩製剤の下歯槽神経ブロック（下顎孔

伝達麻酔）による麻酔効果を比較することを目的とした無作為化二重盲検クロスオーバー比較試験が実施された。

各被験者に対して、3%メピバカイン塩酸塩製剤 1.8 mL、4%プリロカイン塩酸塩製剤又は 10 万倍希釈アドレナリン含有 2%リドカイン塩酸塩製剤 1.8 mL を下歯槽神経ブロック（下顎孔伝達麻酔）によりそれぞれ 1 回ずつ、少なくとも 1 週間以上間隔をあけて投与した。第一大臼歯、第一小臼歯及び側切歯の電気歯髄診を 3 分ごとに合計 50 分間実施し、麻酔効果が評価された。投与後 16 分以内に、2 回連続で電気式歯髄診断器の最大出力（80）まで刺激しても被験者の反応がないことを達成し、試験終了（投与後 50 分間）まで維持された場合に麻酔成功と定義された。その結果、第一大臼歯、第一小臼歯及び側切歯における麻酔成功率は、3%メピバカイン塩酸塩製剤で 30～57%、4%プリロカイン塩酸塩製剤で 37～57%、10 万倍希釈アドレナリン含有 2%リドカイン塩酸塩製剤で 30～63%であり、製剤間で麻酔成功率に差異は認められなかった。なお、安全性に係る記載はない。

3） Ezmek B et al. Comparison of hemodynamic effects of lidocaine, prilocaine and mepivacaine solutions without vasoconstrictors in hypertensive patients. J Appl Oral Sci 2010; 18: 354-9[9)]

抜歯を伴う歯科治療を行う高血圧症患者 60 例を対象に、血管収縮薬を含有していない 3%メピバカイン塩酸塩製剤、2%リドカイン塩酸塩製剤及び 2%プリロカイン塩酸塩製剤が血行動態に及ぼす影響を検討することを目的とした無作為化比較試験が実施された。

3%メピバカイン塩酸塩製剤、2%リドカイン塩酸塩製剤又は 2%プリロカイン塩酸塩製剤を下顎孔伝達麻酔で 1.5 mL 投与、頬神経ブロックで 0.5 mL 投与し、血行動態パラメータとして、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧、心拍数、酸素飽和度、RPP（rate pressure product）及び PRQ（pressure rate quotient）が評価された。その結果、3%メピバカイン塩酸塩製剤、2%リドカイン塩酸塩製剤、及び 2%プリロカイン塩酸塩製剤における血行動態に及ぼす影響は同様であった。

＜国内における報告＞

4） 卯田 昭夫 他　3%塩酸メピバカインの抜歯における有用性－8 万倍アドレナリン含有 2%塩酸リドカインとの比較－　日大口腔科学 2005; 31: 221-30[10)]

抜歯において浸潤又は伝達麻酔を必要とする 20 歳以上の患者 80 例を対象に、3%メピバカイン塩酸塩製剤の臨床的有用性を検討する、8 万倍希釈アドレナリン含有 2%リドカイン塩酸塩製剤を対照とした二重盲検クロスオーバー比較試験が実施された。

用法・用量は、下顎埋状智歯では、各薬剤 1.8 mL を下顎孔伝達麻酔、及び各薬剤 0.9 mL を浸潤麻酔により投与、萌出した下顎智歯、下顎大臼歯及び上顎埋状智歯では 1.8 mL を浸潤麻酔により投与、その他の部位では 0.9 mL を浸潤麻酔により投与することとされた。

有効性について、投与後に施行された歯科処置時の疼痛の有無に関する患者自身の判断を基に評価された有効度（“1：きわめて有効、2：有効、3：やや有効、4：無効”）が 1 又は 2 の被験者の割合（有効率）は、3%メピバカイン塩酸塩製剤群及び 2%リドカイン塩酸塩製

剤群でそれぞれ 82.5%（33/40 例）及び 90.0%（36/40 例）であった。

安全性について、出血に関して、3%メピバカイン塩酸塩製剤群及び 2%リドカイン塩酸塩製剤群で、圧迫止血だけで対応できなかった出血はそれぞれ 6 例及び 2 例、抜歯窩が十分な血餅で満たされた症例はそれぞれ 25 例及び 16 例であった。また、術後疼痛は 3%メピバカイン塩酸塩製剤群及び 2%リドカイン塩酸塩製剤群でそれぞれ 17 例及び 7 例に認められ、創傷治癒の遅延は 2%リドカイン塩酸塩製剤群で 2 例に認められたが、3%メピバカイン塩酸塩製剤群では認められなかった。

5） 嶋田 昌彦 他　浸潤麻酔、伝達麻酔における 3%塩酸メピバカイン（NSY-101）の臨床的有用性−エピネフリン配合（1:80,000）2%塩酸リドカイン製剤との多施設二重盲検群間比較試験−　日歯麻誌. 2002; 30: 48-61[11)]

歯科領域の処置において浸潤麻酔又は伝達麻酔を必要とする 20 歳以上の患者 231 例を対象に、3%メピバカイン塩酸塩製剤の臨床的有用性を検討する、8 万倍希釈アドレナリン含有 2%リドカイン塩酸塩製剤を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、1 回あたり各薬剤カートリッジ 1 管（1.8 mL）を浸潤麻酔又は伝達麻酔により投与することとされ、用量は麻酔部位、麻酔手技、手術術式等により適宜増減することとされた。各薬剤の追加投与は、歯科処置が開始された後に、麻酔効果が減弱し治療の継続が困難となった場合に限り行うこととされた。なお、1 症例における最大カートリッジ数は 3 管までとされた。

有効性について、各薬剤投与後に施行された歯科処置時の疼痛の有無に関する患者自身の判断を基に評価された有効度（“1：きわめて有効、2：有効、3：やや有効、4：無効”）が 1 又は 2 の被験者の割合（有効率）は、全体集団（浸潤麻酔単独例、浸潤麻酔及び伝達麻酔併用例）で 3%メピバカイン塩酸塩製剤群及び 8 万倍希釈アドレナリン含有 2%リドカイン塩酸塩製剤群でそれぞれ 95.7%（111/116 例）及び 98.1%（105/107 例）であり、浸潤麻酔及び伝達麻酔併用例ではそれぞれ 83.3%（5/6 例）及び 100%（7/7 例）であった。

安全性について、3%メピバカイン塩酸塩製剤群 1 例で注射部位周辺の疼痛、2%リドカイン塩酸塩製剤群 1 例で軽度の内出血が認められたが、いずれも安全性にほぼ問題なしと判定された。

6） 真鍋 庸三 他　3%メピバカインによる下顎孔伝達麻酔の効果−8 万倍希釈エピネフリン含有 2%リドカインとの比較−　日歯麻誌 2005; 33: 369-72[12)]

健康成人を対象に、3%メピバカイン塩酸塩製剤 1.35 mL 又は 8 万倍希釈アドレナリン含有 2%リドカイン製剤 1.35mL を下顎孔伝達麻酔により投与した際の麻酔効果がレトロスペクティブに比較検討された。

対象とされた 194 例のうち、麻酔成功率（左側下口唇、下顎歯牙及び歯肉に奏効し、かつ 29 分以内に最大奏効した被験者の割合）は、3%メピバカイン塩酸塩製剤群 59.6%（59/99

例)、8 万倍希釈アドレナリン含有 2%リドカイン製剤群 54.7%（52/95 例）であり、明確な差異は認められなかった。また、麻酔成功例における麻酔持続時間（平均値）は 3%メピバカイン塩酸塩製剤で 215.9 分、8 万倍希釈アドレナリン含有 2%リドカイン製剤で 246.0 分であり、8 万倍希釈アドレナリン含有 2%リドカイン製剤と比較すると、3%メピバカイン塩酸塩製剤の麻酔効果の消失は早かったものの、十分処置可能な長さと考えられた。

安全性について、各群 6 例で局所麻酔効果消失後に穿刺部痛が認められ、3%メピバカイン塩酸塩製剤群 2 例で投与後に開口障害が認められた。

7） 大内 謙太郎 他　フェリプレシン含有プロピトカインとメピバカインを下顎孔伝達麻酔に使用したときの有効性に関する無作為化比較試験　日歯麻誌 2008; 36: 263-8[13)]

健康成人 19 例を対象に、3%メピバカイン塩酸塩製剤 1.6 mL 又は 0.03 単位フェリプレシン含有 3%プロピトカイン塩酸塩製剤 1.6 mL を下顎孔伝達麻酔により投与した際の麻酔効果を比較することを目的とした無作為化二重盲検クロスオーバー比較試験が実施された。

その結果、麻酔成功率（局所麻酔薬投与から 20 分以内に下唇麻痺が得られた被験者の割合）は 3%メピバカイン塩酸塩製剤群で 100%（17/17 例）、0.03 単位フェリプレシン含有 3%プロピトカイン塩酸塩製剤群で 88.9%（16/18 例）であった。麻酔効果発現時間（投与から麻酔側の下唇及び舌の感覚が消失するまでの時間）（平均値）は、3%メピバカイン塩酸塩群の下唇で 9.1 分、舌で 7.4 分、0.03 単位フェリプレシン含有 3%プロピトカイン塩酸塩製剤群の下唇で 5.9 分、舌で 7.2 分であった。歯髄麻酔奏効率（電気式歯髄診断器の最大出力（80）で刺激しても疼痛がなかった被験者の割合）は、側切歯では投与 30 分後まで、小臼歯では投与 10 分後まで、3%メピバカイン塩酸塩製剤群と比較して 0.03 単位フェリプレシン含有 3%プロピトカイン塩酸塩製剤群で統計学的に有意に高かったが、それ以降（投与 60 分後まで）は両群で同様であった。大臼歯では測定されたほとんどの時点で、3%メピバカイン塩酸塩製剤群と比較して 0.03 単位フェリプレシン含有 3%プロピトカイン塩酸塩製剤群で歯髄麻酔奏効率は統計学的に有意に高かったが、投与 60 分後においては、両群で同様の結果であった。麻酔効果持続時間（被験者において麻酔側の下唇の感覚が消失してから非麻酔側の感覚と同一となったと認識するまでの時間）（平均値）は、3%メピバカイン塩酸塩製剤群で 229.7 分、0.03 単位フェリプレシン含有 3%プロピトカイン塩酸塩製剤群で 285.9 分であった。

なお、安全性に係る記載はない。

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

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

1） Naichuan Su et al. Efficacy and safety of mepivacaine compared with lidocaine in local anaesthesia in dentistry: a meta-analysis of randomised controlled trials, International Dental Journal 2014; 64: 96-107[14)]

MEDLINE 等の各種データベースを用いた論文検索等（2013 年 7 月時点の検索）により、

リドカイン塩酸塩製剤（5 万倍又は 10 万倍希釈アドレナリン含有 2%リドカイン塩酸塩製剤）とメピバカイン塩酸塩製剤（10 万倍希釈アドレナリン含有 2%メピバカイン塩酸塩製剤、3%メピバカイン塩酸塩製剤）の麻酔効果等を比較検討することを目的とした、計 28 件の無作為化比較試験のメタ・アナリシスが行われた。10 万倍希釈アドレナリン含有 2%リドカイン塩酸塩製剤と比較して、3%メピバカイン塩酸塩製剤の伝達麻酔による麻酔成功率に関する odds ratio（以下、「OR」）［95%信頼区間］は 0.78［0.57, 1.05］であり、浸潤及び伝達麻酔による歯髄麻酔の作用発現までの時間は短く（薬剤間の差［95%信頼区間］：－1.13［－1.77, －0.49］分）、心拍数増加の有害事象の発現は少なかった（OR［95%信頼区間］：0.01［0.00, 0.09］）。また、5 万倍希釈アドレナリン含有 2%リドカイン塩酸塩製剤と比較して、3%メピバカイン塩酸塩製剤の浸潤及び伝達麻酔による麻酔成功率に関する OR［95%信頼区間］は 0.82［0.58, 1.17］であり、歯髄麻酔の作用発現までの時間は短かった（薬剤間の差［95%信頼区間］：－0.83［－1.40,－0.26］分）。心疾患患者には 3%メピバカイン塩酸塩製剤が適している。

2） Becker DE et al. Local anesthetics: review of pharmacological considerations, Anesth Prog 2012; 59: 90-102[15)]

3%メピバカイン塩酸塩について、最大用量は 6.6 mg/kg（400 mg）、消失半減期は 114 分、麻酔の持続時間は、歯髄では浸潤麻酔で 20～30 分、伝達麻酔で 45～65 分、軟部組織では 2～3 時間であった。

3） Moore PA et al. Local anesthetics: pharmacology and toxicity. Dent Clin North Am 2010; 54: 587-99[16)]

メピバカイン塩酸塩は血管拡張作用が弱く、血管収縮薬を用いなくても麻酔効果が得られることから、歯科麻酔では重要な位置付けである。3%メピバカイン塩酸塩製剤の歯髄における作用持続時間は、アドレナリン含有 2%リドカイン製剤と比較して短いものの、軟部組織における作用持続時間はアドレナリン含有 2%リドカイン製剤と同程度である。3%メピバカイン塩酸塩製剤は血管収縮薬を含まないことから速やかに全身に移行し、また、製剤における有効成分の濃度が他製剤と比較して高いことが、有害事象の発現に関連している。なお、上顎浸潤麻酔後、3%メピバカイン塩酸塩製剤の血中濃度は、10 万倍希釈アドレナリン含有 2%リドカイン製剤と比較して、より速やかに上昇した。

過量投与による全身性の有害事象の発現を避けるため、患者の体重から用量を算出する。3%メピバカイン塩酸塩（30 mg/mL、54 mg/カートリッジ）について、成人の最大用量は 400 mg（2.6 mg/ポンド）、最大カートリッジ数は 7.4 管である。

4） Haas DA et al. An update on local anesthetics in dentistry. J Can Dent Assoc 2002; 68: 546-51[17)]

3%メピバカイン塩酸塩の作用時間は、上顎浸潤麻酔では歯髄で 25 分、軟部組織で 90 分、下顎孔伝達麻酔では歯髄で 40 分、軟部組織で 165 分であり、最大推奨用量は 6.6 mg/kg（上

限は 400 mg）である。3%メピバカイン塩酸塩は、血管収縮を必要としない下顎孔伝達麻酔を含む小処置において選択され得る。

5） Wahl MJ et al. Dentistry's wonder drugs: local anesthetics and vasoconstrictors. Gen Dent 2010; 58: 114-23[18)]

3%メピバカイン塩酸塩（54 mg/カートリッジ）の最大推奨用量は 400 mg（3.0 mg/ポンド）、最大カートリッジ数（体重 154 ポンドの成人）は 7.4 管である。

（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）Handbook of Local Anesthesia 7th ed. Elsevier; 2020, p66-9[19)]

メピバカイン塩酸塩について、以下のように記載されている。

弱い血管拡張作用を有するメピバカイン塩酸塩は、他の局所麻酔薬を血管収縮薬非併用下で投与する場合と比較して長時間の麻酔効果を示す。3%メピバカイン塩酸塩製剤における麻酔の持続時間は、歯髄麻酔では 20 分から 40 分（浸潤麻酔で 20 分、伝達麻酔で 40 分）、軟部組織麻酔では 2 時間から 3 時間である。

血管収縮薬を含まない 3%メピバカイン塩酸塩製剤は、血管収縮薬が投与できない患者や、長時間又は深い麻酔が必要でない歯科の小処置に使用することが推奨される。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最も使用されている局所麻酔薬であり、また、高齢の患者の治療に適していることがある。

メピバカイン 3% 最大推奨用量（6.6 mg/kg）

体重（kg）	用量（mg）	カートリッジ数
10	66	1.0
20	132	2.5
30	198	3.5
40	264	4.5
50	330	6.0
60	396	7.0
70	400	7.5
80	400	7.5
90	400	7.5
100	400	7.5

＜日本における教科書等＞

2）歯科麻酔学 第 8 版. 医歯薬出版株式会社; 2019, p122-30[20)]

メピバカインについて、以下のように記載されている。

- リドカインとほぼ同様の性質で、弱い血管収縮作用を有する。
- 医科・歯科を問わず、浸潤麻酔、伝達麻酔、硬膜外麻酔等で使用されている。歯科用注射用製剤は 3%の濃度で血管収縮薬非含有のものが使用されている。効力はアドレナリン含有 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、血管収縮薬含有・非含有にかかわらず 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

国内外のガイドライン等において、本要望に関する記載はない。

６．本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（１）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

現時点で本邦において要望内容に係る開発は行われていない。なお、本邦における要望製剤の製造販売承認申請時の効能・効果には歯科領域における浸潤麻酔に加えて伝達麻酔も含まれていたが、当該申請にあたって提出された臨床試験成績では、伝達麻酔としての使用例は限られていたこと等から、効能・効果は浸潤麻酔のみとされた[21)]。

（２）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について

＜本邦での臨床試験成績＞

「５.要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、本邦においても、歯科領域におけるメピバカイン塩酸塩の伝達麻酔に関する臨床試験成績が複数報告されている。

＜本邦での臨床使用実態＞

一戸 達也 他　メピバカイン塩酸塩の歯科領域における伝達麻酔の使用実態調査　日歯麻誌 2021; 49: 71-80[22)]

本邦におけるメピバカイン塩酸塩の歯科領域における伝達麻酔の使用実態調査が一般社団法人　日本歯科麻酔学会により行われ、結果は以下のとおりであった。

本調査には、過去にメピバカイン塩酸塩製剤を適応外使用として歯科の伝達麻酔に使用した経験がある 5 施設が参加した。

対象は 16～80 歳の歯科治療のために伝達麻酔が必要とされた患者 108 例（男性 45 例、女性 63 例）とされ、全例に伝達麻酔のためにメピバカイン塩酸塩が使用された。治療内容は抜歯 87 例、齲蝕治療 14 例、歯髄治療 5 例、歯周病治療 1 例、その他 1 例であり、伝達麻酔の種類は下顎孔が 106 例、上顎結節 1 例、切歯孔 1 例であった。

メピバカイン塩酸塩の投与量の平均値±標準偏差（最小値、最大値）は 1.69±0.26 mL（0.5 mL、1.8 mL）であり、下表のとおり多くの症例がカートリッジ 1 本分である 1.8 mL の用量で投与された。

メピバカイン塩酸塩の投与量区分ごとの例数

	メピバカイン塩酸塩の投与量		
	1.0 mL 未満	1.0 mL 以上 1.8 mL 未満	1.8 mL
下顎孔伝達麻酔	4	20	82
上顎結節伝達麻酔	1	0	0
切歯孔伝達麻酔	1	0	0

例数

治療に際して伝達麻酔に浸潤麻酔を併用した症例は 90 例であった。下顎孔伝達麻酔が行

われた症例 106 例のうち浸潤麻酔が併用された症例は 84 例であり、このうち浸潤麻酔のためアドレナリン含有リドカイン塩酸塩製剤が使用された症例は 55 例、メピバカイン塩酸塩が使用された症例は 29 例であった。

作用発現時間の平均値±標準偏差（最小値、最大値）は 4.5±1.9 分（1 分、12 分）であり、医師評価として「速い」が 15.7%（17/108 例）、「普通」が 83.3%（90/108 例）、「遅い」が 0.9%（1/108 例）であった。作用持続時間の平均値±標準偏差（最小値、最大値）は 164.1±76.5 分（10 分、425 分）であり、医師評価として「長い」が 13.9%（15/108 例）、「適切」が 80.6%（87/108 例）、「短い」が 5.6%（6/108 例）であった。治療時の痛みは「無痛」63.0%（68/108 例）、「ごくわずかな痛み」21.3%（23/108 例）、「我慢できる痛み」13.9%（15/108 例）、「強い痛み」1.9%（2/108 例）であった。治療の継続に際して局所麻酔を追加した症例は 19.4%（21/108 例）であり、このうち 3 例でメピバカイン塩酸塩が追加投与され、うち 1 例ではメピバカイン塩酸塩とアドレナリン含有リドカイン塩酸塩製剤が併用投与された。全体的な有効性の評価は「有効」92.6%（100/108 例）、「やや有効」4.6%（5/108 例）、「どちらともいえない」2.8%（3/108 例）であり、「無効」と評価された症例はいなかった。

全例において、メピバカイン塩酸塩を用いた伝達麻酔と因果関係のある有害事象は認められなかった。

全体的な有用性の評価は「有用」97.2%（105/108 例）、「どちらともいえない」2.8%（3/108 例であり、「有用ではない」と評価された症例はいなかった。

７．公知申請の妥当性について

（１）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

3%メピバカイン塩酸塩を歯科・口腔外科領域における伝達麻酔に使用するときの有効性の概略は以下のとおりである。（「５．要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照）

3%メピバカイン塩酸塩は、歯科・口腔外科領域における浸潤麻酔に対して本邦で既に承認されている。歯科・口腔外科領域における伝達麻酔に対する 3%メピバカイン塩酸塩の使用について、米国、英国、独国、仏国、加国及び豪州においては浸潤麻酔と共に承認されており、総説や海外の教科書においても歯科領域における伝達麻酔に使用されている旨が記載されていることから、欧米等においては歯科・口腔外科領域における浸潤麻酔のみならず伝達麻酔にも使用可能な標準的な局所麻酔薬の一つに位置付けられていると考えられる。また、国内外において、本邦で歯科・口腔外科領域における伝達麻酔に関する効能・効果で承認されているアドレナリン含有リドカイン塩酸塩製剤等と有効性（麻酔成功率）を比較した臨床試験が複数実施されており、3%メピバカイン塩酸塩の有効性（麻酔成功率）はアドレナリン含有リドカイン塩酸塩製剤等と同様であることが報告されている。

以上より、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、

海外における承認状況、海外の教科書の記載内容、国内外の臨床試験成績等を踏まえ、3%メピバカイン塩酸塩を歯科・口腔外科領域における伝達麻酔に使用するときの有効性は、医学薬学上公知であると判断した。

（２）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

3%メピバカイン塩酸塩を歯科・口腔外科領域における伝達麻酔に対して使用するときの安全性の概略は以下のとおりである。（「５．要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」及び「６．本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」の項参照）

国内外の臨床試験成績及び本邦の臨床使用実態調査の結果において、3%メピバカイン塩酸塩を歯科・口腔外科領域における伝達麻酔に使用する際の特有の安全性上の懸念は示唆されていない。また、一般に局所麻酔薬を伝達麻酔に用いる場合は、特に神経の損傷、血管内への薬液の注入等に注意する必要があるものの、当該内容については、3%メピバカイン塩酸塩の添付文書において、既承認効能・効果である浸潤麻酔に対する注意喚起として既に記載がなされている。

以上より、検討会議は、3%メピバカイン塩酸塩を歯科・口腔外科領域における伝達麻酔に使用するときの安全性については、既承認効能・効果である浸潤麻酔に対する注意喚起と同様の注意喚起の下で使用することを前提とすれば許容可能であると判断した。

（３）要望内容に係る公知申請の妥当性について

海外における承認状況、海外の教科書の記載内容、国内外の臨床試験成績等を踏まえ、3%メピバカイン塩酸塩を歯科・口腔外科領域における伝達麻酔に使用するときの有効性は、医学薬学上公知であると判断する。

また、国内外の臨床試験成績及び本邦の臨床使用実態調査の結果等から、3%メピバカイン塩酸塩を歯科・口腔外科領域における伝達麻酔に使用するときの安全性については、既承認効能・効果である浸潤麻酔に対する注意喚起と同様の注意喚起の下で使用することを前提とすれば許容可能であると判断する。

その上で、本邦で歯科・口腔外科領域における伝達麻酔に対して承認されている局所麻酔薬はいずれも血管収縮薬を含有しているため循環器系に及ぼす影響が懸念されるが、3%メピバカイン塩酸塩を有効成分とする要望製剤は血管収縮薬を含有しないため、血管収縮薬の投与が適さない又は望ましくない患者に対して有用な選択肢になると考えられる。

以上より、検討会議は、歯科・口腔外科領域における伝達麻酔に対する3%メピバカイン塩酸塩の臨床的有用性は医学薬学上公知であると判断した。

８．効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

（１）効能・効果について

効能・効果については、以下の記載とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】（下線部追加）
歯科・口腔外科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔

【設定の妥当性について】
歯科･口腔外科領域における伝達麻酔に対する 3%メピバカイン塩酸塩の臨床的有用性は医学薬学上公知であると判断することから（「７．（３）要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）、上記のとおり記載することが適切と判断した。なお、既承認効能・効果である浸潤麻酔に対しては、30 分以内の処置に適用する旨の注意喚起がなされているが、国内外の臨床試験成績、海外の教科書の記載内容等を踏まえると、伝達麻酔の作用持続時間は概ね 30 分を超えると考えられることから、伝達麻酔においては、30 分以内の処置に適用する旨の注意喚起は不要と考える。

（２）用法・用量について

用法・用量については、以下の記載とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量】
通常、成人には 1 管 1.8 mL（メピバカイン塩酸塩として 54 mg）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。

【設定の妥当性について】
以下の点を踏まえると、3%メピバカイン塩酸塩の用量は、通常 1.8 mL（メピバカイン塩酸塩として 54 mg）とすることが適切と考える。

- 海外での 3%メピバカイン塩酸塩製剤の歯科領域における局所麻酔薬としての承認用量について、米国、加国及び豪州では通常 1 管（1.7～2.2 mL、メピバカイン塩酸塩として 51～66 mg）で十分とされていること。
- 国内外の臨床試験成績において、3%メピバカイン塩酸塩 1.35～1.8 mL（メピバカイン塩酸塩として 40.5～54 mg）を伝達麻酔に使用した際に一定の麻酔効果が得られることが示されていること。
- 本邦の臨床使用実態調査の結果において、歯科領域における伝達麻酔に使用された 3%メピバカイン塩酸塩の投与量の多くが 1 管（1.8 mL）であり、その有用性も確認されていること。

また、一般的に伝達麻酔に必要な局所麻酔薬の投与量は患者の状態や麻酔部位等により

異なること、海外において 3%メピバカイン塩酸塩製剤の用量として 1.8 mL（メピバカイン塩酸塩として 54 mg）を超える用量も承認されていること、国内外の臨床試験成績及び本邦の臨床使用実態調査の結果等から安全性上の懸念も認められないこと等から、伝達麻酔に使用する用量は、既承認の浸潤麻酔と同様に、患者の状態や麻酔部位等により適宜増減とすることも許容可能と考える。なお、海外添付文書においては最大投与量が設定されているものの、本邦では既承認の浸潤麻酔でも最大投与量は規定されていないこと等を踏まえると、浸潤麻酔と同様に、用法・用量において増量する場合には注意する旨を記載するとともに、急性中毒が発現する可能性があるため、患者の全身状態の観察を十分に行い、投与量はできるだけ必要最少量にとどめる旨等を注意喚起することを前提とすれば、伝達麻酔に対する用法・用量においても最大投与量を規定する必要性は高くないと考える。

９．要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

（１）要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関して追加すべき試験又は調査はないと考える。

（２）上記（１）で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

（３）その他、製造販売後における留意点について

なし

１０．備考

なし

１１．参考文献一覧

1) 米国添付文書
2) 英国添付文書
3) 独国添付文書
4) 仏国添付文書
5) 加国添付文書
6) 豪州添付文書
7) Berberich G et al., 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 2009; 35: 1498-504

8) Mclean C et al. An evaluation of 4% prilocaine and 3% mepivacaine compared with 2% lidocaine (1:100,000 epinephrine) for inferior alveolar nerve block. J Endod 1993; 19: 146-50

9) Ezmek B et al. Comparison of hemodynamic effects of lidocaine, prilocaine and mepivacaine solutions without vasoconstrictors in hypertensive patients. J Appl Oral Sci 2010; 18: 354-9

10) 卯田 昭夫 他　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 2005; 31: 221-30

11) 嶋田 昌彦 他　浸潤麻酔、伝達麻酔における 3%塩酸メピバカイン（NSY-101）の臨床的有用性−エピネフリン配合（1:80,000）2%塩酸リドカイン製剤との多施設二重盲検群間比較試験−　日歯麻誌. 2002; 30: 48-61

12) 真鍋 庸三 他　3%メピバカインによる下顎孔伝達麻酔の効果−8 万倍希釈エピネフリン含有 2%リドカインとの比較−　日歯麻誌 2005; 33: 369-72

13) 大内 謙太郎 他　フェリプレシン含有プロピトカインとメピバカインを下顎孔伝達麻酔に使用したときの有効性に関する無作為化比較試験　日歯麻誌 2008; 36: 263-8

14) Naichuan Su et al. Efficacy and safety of mepivacaine compared with lidocaine in local anaesthesia in dentistry: a meta-analysis of randomised controlled trials, International Dental Journal 2014; 64: 96-107

15) Becker DE et al. Local anesthetics: review of pharmacological considerations, Anesth Prog 2012; 59: 90-102

16) Moore PA et al. Local anesthetics: pharmacology and toxicity. Dent Clin North Am 2010; 54: 587-99

17) Haas DA et al. An update on local anesthetics in dentistry. J Can Dent Assoc 2002; 68: 546-51

18) Wahl MJ et al. Dentistry's wonder drugs: local anesthetics and vasoconstrictors. Gen Dent 2010; 58: 114-23

19) Handbook of Local Anesthesia 7th ed. Elsevier; 2020, p66-9

20) 歯科麻酔学 第 8 版. 医歯薬出版株式会社; 2019, p122-30

21) スキャンドネストカートリッジ 3%審査報告書　平成 13 年 9 月 10 日付け衛研発第 3426 号

22) 一戸 達也 他　メピバカイン塩酸塩の歯科領域における伝達麻酔の使用実態調査　日歯麻誌 2021; 49: 71-80