

ジカベリン注の薬効薬理に関する資料

シオノケミカル株式会社

2012.1

【はじめに】

ジブカイン塩酸塩、サリチル酸ナトリウム、臭化カルシウムを含有する配合製剤であるジカベリン注5mLと標準製剤の生物学的同等性を、ラットのカラゲニン誘発炎症足疼痛に対する作用（鎮痛作用）及びモルモットの湿潤麻酔効果（局所麻酔作用）の2項目の薬理試験により比較検討した。

(1) ラットのカラゲニン誘発炎症足疼痛に対する作用（鎮痛作用）

【製剤】

試験製剤：ジカベリン注 5mL（シオノケミカル(株) 試料番号：A）

標準製剤：ネオビタカイン注 5mL^{*}（ビタカイン製薬(株) ロット番号：Y271）

※旧販売名：ネオビタカイン注

プラセボ：ジカベリン注 5mL の処方から主薬であるジブカイン塩酸塩、サリチル酸ナトリウム、臭化カルシウムを除いたもの

【試験方法】

1. 試験対象と試験手順

5 週齢の Wistar 系雄性ラットを 1 群 8 匹使用した。

ラットの右後肢疼痛閾値を Analgesymeter (Ugo-Basile 社) を用い、同一動物で 2 回の測定を行い、平均値をその個体の疼痛閾値とした。軽エーテル麻酔下で製剤（コントロール群には生理食塩液）2.5mL/kg を右後肢足蹠内に皮下投与し、その 30 分後に 1%カラゲニン生理食塩液溶液（λ-カラゲニン、Picnin-A）0.1mL を同部位に皮下投与して、炎症性疼痛を惹起した。起炎剤投与 3 時間後に炎症足の疼痛閾値を測定し、起炎剤投与前の疼痛閾値に対する疼痛反応率を次式①により算出した。また、疼痛閾値上昇率は、コントロール群の平均疼痛反応率と比較して次式②により算出した。

$$\text{疼痛反応率 (\%)} = \frac{\text{起炎剤投与 3 時間後の疼痛閾値 (g)}}{\text{起炎剤投与前の疼痛閾値 (g)}} \times 100 \quad \dots\text{①}$$

$$\text{疼痛閾値上昇率 (\%)} = \frac{\text{製剤投与群の平均疼痛反応率 (\%)} - \text{コントロール群の平均疼痛反応率 (\%)}}{\text{コントロール群の平均疼痛反応率 (\%)}} \times 100 \quad \dots\text{②}$$

2. 統計処理法

ラットのカラゲニン誘発炎症足疼痛に対する作用における疼痛反応率について、コントロールと各製剤間の有意差検定を、Bartlett の等分散検定後に一元配置分散分析または Kruskal-Wallis の順位和検定で行い、 $p < 0.05$ で差のある場合には Tukey の多重比較法を用いた。また、製剤の疼痛反応率について、製剤間の生物学的同等性を江島らの方法¹²⁾を参考として行った。

【試験結果】

ラットのカラゲニン炎症足疼痛に対する作用結果を表 1 に示した。

ジカベリン注 5mL 及びネオビタカイン注 5mL 投与群の疼痛反応率は、コントロール群に対して有意な疼痛閾値の上昇作用 ($p < 0.05$) が認められた。

また、両製剤の疼痛反応率について統計学的検定を行った結果、 $p < 0.05$ で有意差は認められなかった。なお、検定精度についても江島らの基準を十分に満足した。

表 1 ラットのカラゲニン炎症足疼痛に対する作用結果 (平均±標準誤差)

処置群	例数	疼痛反応率 (%)	疼痛閾値上昇率 (%)
コントロール群	8	52.5±4.7	—
プラセボ投与群	8	53.9±3.5	2.7
試験製剤投与群	8	71.1±4.6*	35.4
対照製剤投与群	8	69.1±4.3*	31.6

* $p < 0.05$ (コントロール群との有意差)

(2) モルモットの湿潤麻酔効果（局所麻酔作用）

【製剤】

試験製剤：ジカベリン注 5mL（シオノケミカル(株) 試料番号：A）

標準製剤：ネオビタカイン注 5mL^{*}（ビタカイン製薬(株) ロット番号：Y271）

※旧販売名：ネオビタカイン注

プラセボ：ジカベリン注 5mL の処方から主薬であるジブカイン塩酸塩、サリチル酸ナトリウム、臭化カルシウムを除いたもの

【試験方法】

1. 試験対象と試験手順

4 週齢の Hartley 系雄性モルモット 10 匹を使用した。

実験前日及び当日に動物の背部を除毛し、背部正中線を対照に左右2ヶ所ずつ4点を設定し、製剤（コントロール群には生理食塩液）0.1mL/siteを皮内注射した。注射後皮膚に生じた丘疹の周囲をインクで記し、注射35分後から5分毎に27Gの注射針で丘疹の内側を6回（中心、上下、左右及び中心）刺激して、皮膚の攣縮反応回数を測定した。注射35分後から60分後までの皮膚攣縮反応回数の総和（最大36）を算出し、また、皮膚刺激6回中攣縮反応が3回以下の場合に、浸潤麻酔作用が有効であると判断して、その麻酔作用の持続時間を求めた。

2. 統計処理法

モルモットの湿潤麻酔作用における皮膚攣縮反応回数について、コントロールと各製剤間の有意差検定を、Bartlettの等分散検定後に一元配置分散分析またはKruskal-Wallis の順位和検定で行い、 $p < 0.05$ で差のある場合にはTukeyの多重比較法を用いた。また、製剤の皮膚攣縮反応回数及び麻酔持続時間について、製剤間の生物学的同等性を江島らの方法¹⁾²⁾を参考として行った。

【試験結果】

モルモットの湿潤麻酔効果を表 2 に示した。

ジカベリン注 5mL 及びネオビタカイン注 5mL 投与群の皮膚攣縮反応回数は、コントロール群に対して有意な抑制作用（ $p < 0.01$ ）が認められた。

また、両製剤の皮膚攣縮反応回数及び麻酔持続時間について統計学的検定を行った結果、いずれも $p < 0.05$ で有意差は認められなかった。なお、検定精度についても江島らの基準を十分に満足した。

表 2 モルモットの湿潤麻酔効果（平均±標準誤差）

処置群	例数	皮膚攣縮反応回数（回）	抑制率（%）	麻酔持続時間（分）
コントロール群	10	35.5±0.3	—	—
プラセボ投与群		35.3±0.4	0.6	—
試験製剤投与群		14.9±1.0**	58.0	52.5±1.5
対照製剤投与群		15.2±0.9**	57.2	50.5±1.4

** $p < 0.01$ （コントロール群との有意差）

【結論】

ジカベリン注 5mL 及びネオビタカイン注 5mL は、ラットのカラゲニン誘発炎症足疼痛に対する効果及びモルモットの湿潤麻酔効果の実験項目において、いずれも対照製剤と同等の鎮痛作用及び局所麻酔作用を示した。従って、両製剤は薬効薬理作用において生物学的同等性が認められた。

以上

文献

- 1) 江島昭ら：生物学的同等性試験方法についての解説，医薬品研究，13，1106（1982）。
- 2) 江島昭ら：生物学的同等性試験方法についての解説 —統計解析 その2— ，医薬品研究，13，1267（1982）。