

2%塩酸メピバカイン注PBの生物学的同等性に関する資料

日新製薬株式会社
安全管理部

2%塩酸メピバカイン注PB（日新製薬）は1mL中にメピバカイン塩酸塩20mgを含有する局所麻酔剤であり、硬膜外麻酔及び伝達麻酔、浸潤麻酔への使用を目的としている。

作用機序は、神経細胞の内側から細胞膜のNa⁺チャンネルに結合してイオンの細胞内への流入を阻止し、活動電位の発生を抑制（神経伝達を遮断）することによって局所麻酔作用を示す。

そこで、2%塩酸メピバカイン注PB及び標準製剤（注射剤、メピバカイン塩酸塩として2%）について、モルモットを用いた丘疹法による浸潤麻酔作用とカエル坐骨神経叢に対する伝達麻酔作用を指標とした薬効薬理比較試験を行い、両製剤の生物学的同等性を検討した。

1. モルモットを用いた丘疹法による浸潤麻酔作用

Hartley系モルモット8匹について、背部の毛を広く刈り取り前後左右（A、B、C、D）4カ所に分け、2%塩酸メピバカイン注PB（以後、試験製剤）及び標準製剤（注射剤、2%）と生理食塩液とを交叉させた。各製剤0.2mLを背部に皮内注射し、生じた丘疹を5分毎に10秒間隔で5回針で刺激して、皮膚の攣縮反応の有無を観察した。観察は投与後60分まで続け、60分間の刺激に応じなかった総回数を求めた。

その結果は以下のとおりであり、Student-t検定を行ったところ、試験製剤群と標準製剤群は生理食塩液群に対して、投与直後から1%危険率で有意差が認められた。このことから、試験製剤と標準製剤が攣縮反応を抑制し、浸潤麻酔作用を示していることが確認された。また、試験製剤群と標準製剤群の間には統計学的有意差は認められなかった。

攣縮反応不応回数

動物No.	1		2		3		4		5		6		7		8	
	A	C	A	C	A	C	A	C	A	C	A	C	A	C	A	C
時間	B	D	B	D	B	D	B	D	B	D	B	D	B	D	B	D
5分	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5
	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0
差*	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
10分	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5
	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0
差*	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
15分	5	1	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5
	0	5	5	1	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0
差*	5	4	5	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
20分	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5
	0	5	5	2	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0
差*	5	5	5	3	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
25分	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5
	0	5	5	3	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0
差*	5	5	5	2	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
30分	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5
	0	5	5	3	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0
差*	5	5	5	2	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
35分	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5
	0	5	5	2	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0
差*	5	5	5	3	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
40分	5	0	0	4	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5
	0	5	4	2	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0
差*	5	5	4	2	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
45分	4	0	0	4	5	0	0	3	5	0	0	4	4	0	0	4
	0	4	3	1	0	5	3	0	0	3	5	0	0	5	2	0
差*	4	4	3	3	5	5	3	3	5	3	5	4	4	5	2	4
50分	2	0	0	3	3	0	0	2	3	0	0	3	3	0	0	3
	0	2	3	1	0	2	1	0	0	2	5	0	0	3	2	0
差*	2	2	3	2	3	2	1	2	3	2	5	3	3	3	2	3

各動物の投与製剤及び部位

投与部位	A	B	C	D
動物No. 1.5	①	③	③	②
動物No. 2.6	③	①	②	③
動物No. 3.7	②	③	③	①
動物No. 4.8	③	②	①	③

- ①：試験製剤
- ②：標準製剤
- ③：生理食塩液

（裏面へ続く）

攣縮反応不応回数

動物 No.	1		2		3		4		5		6		7		8	
	A	C	A	C	A	C	A	C	A	C	A	C	A	C	A	C
時間	B	D	B	D	B	D	B	D	B	D	B	D	B	D	B	D
55分	1	0	0	2	2	0	0	1	3	0	0	1	3	0	0	3
	0	1	2	1	0	1	1	0	0	0	5	0	0	1	2	0
差*	1	1	2	1	2	1	1	1	3	0	5	1	3	1	2	3
60分	1	0	0	1	1	0	0	1	2	0	0	0	2	0	0	1
	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	4	0	0	1	1	0
差*	1	1	1	0	1	0	1	1	2	0	4	0	2	1	1	1
①合計	48	-	48	-	-	48	-	47	53	-	59	-	-	50	-	51
②合計	-	48	-	49	51	-	46	-	-	45	-	48	52	-	47	-
③合計	0	1	0	17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
①差の合計	48	-	48	-	-	48	-	47	53	-	59	-	-	50	-	51
②差の合計	-	47	-	32	51	-	46	-	-	45	-	48	52	-	47	-

※ 差：生理食塩液に対する差

各製剤投与群間の有意差

	生理食塩液 ：試験製剤	生理食塩液 ：標準製剤	試験製剤 ：標準製剤
t 値	**36.0321	**14.4478	1.7413

*：5%の危険率で有意差あり
T 分布値 (5%) = 2.179
**：1%の危険率で有意差あり
T 分布値 (1%) = 3.055

2. カエル坐骨神経叢に対する伝達麻酔作用

トノサマガエル 32 匹を 1 群 8 匹とし、2%塩酸メピバカイン注 PB (以後、試験製剤) 群、標準製剤 (注射剤、2%) 群、生理食塩液群、無処置群の 4 群に分け、試験に供した。

カエルを断頭し、延髄を突いて痙攣をなくした。脊髄神経叢を損傷しないように内臓を取り出し、坐骨神経を露出した。カエルの下顎を固定し吊り下げたところへ、腹腔内に各製剤を体重 10g 当たり 0.3mL 注入した。その後、1 分毎に 0.1N 塩酸にカエルの片足をくるぶしまで浸し、反射反応 (浸してから 10 秒以内に足を上げるか、上げないか) の有無を観察した。なお、観察後は直ちに足を水で洗浄した。塩酸刺激に対する反射反応がなくなった場合、洗浄後直ちに反射足を 0.1N 塩酸で刺激して反射反応の有無を観察し、両足とも 2 度続けて 10 秒以内に足を上げなくなるまでの時間を測定した。

その結果は以下のとおりであり、Student-t 検定を行ったところ、試験製剤群と標準製剤群は生理食塩液群、無処置群に対して、投与直後から 1%危険率で有意差が認められた。このことから、試験製剤と標準製剤が脊髄反射を抑制 (神経の興奮伝達を遮断) し、伝達麻酔作用を示していることが確認された。また、試験製剤群と標準製剤群の間には統計学的有意差は認められなかった。

反応消失時間

No.	反応消失時間 (分)			
	無処置群	生理食塩液群	試験製剤群	標準製剤群
1	18	17	3	2
2	15	18	5	2
3	18	17	4	9
4	16	16	3	5
5	12	16	2	6
6	16	14	4	2
7	18	18	3	4
8	14	14	3	4
平均	15.9	16.3	3.4	4.2
±S. D.	2.2	1.6	0.9	2.4

各製剤投与群間の有意差

	無処置：生理食塩液	無処置：試験製剤	無処置：標準製剤	生理食塩液：試験製剤	生理食塩液：標準製剤	試験製剤：標準製剤
t 値	0.3954	**15.0269	**10.0873	**19.9281	**11.6909	0.9513

*：5%の危険率で有意差あり T 分布値 (5%) = 2.179
**：1%の危険率で有意差あり T 分布値 (1%) = 3.055

3. まとめ

2%塩酸メピバカイン注 PB と標準製剤 (注射剤、2%) は生物学的に同等であり、臨床の場においても同等の効果が期待できると判断した。