リドカイン塩酸塩注 2%「日新」の生物学的同等性に関する資料

日新製薬株式会社

リドカイン塩酸塩注 2%「日新」は 1mL 中にリドカイン塩酸塩 20mg を含有する局所麻酔剤である。硬膜外麻酔、伝達麻酔、浸潤麻酔、および表面麻酔への使用を目的としている。作用機序としては、神経膜のナトリウムチャネルをブロックし、神経における活動電位の伝導を可逆的に抑制し、知覚神経及び運動神経を遮断するものである。

そこで、リドカイン塩酸塩注 2%「日新」（日新製薬）と標準製剤（注射剤、リドカイン塩酸塩として 2%）とで、モルモットへの局所（角膜）投与による表面麻酔作用、モルモットへの皮内投与による浸潤麻酔作用、ラット坐骨神経に対する伝達遮断作用、ラットへの背髄硬膜外投与による局所麻酔作用について薬理比較試験を行い、両剤の生物学的同等性を検討した。

１．モルモットへの局所（角膜）投与による表面麻酔作用

Std:Hartley 系雄性モルモット 18 匹を１群６匹とし、生理食塩液群、リドカイン塩酸塩注 2%「日新」群（以下、試験製剤群）、標準製剤群の３群に分け、試験に供した。

左眼角膜に各製剤 5μL を点眼投与し、数回瞬目させた。その後、各測定時間にマンドリン線を用いて左眼角膜を６回ずつ刺激し、刺激に対するまばたきの反射の有無を測定した。まばたき反射がみられなかった回数を麻酔の程度の指標とし、まばたき反射がみられなかった回数が２回以上の場合を局所麻酔作用陽性、その連続した最長の観察時間を局所麻酔効果持続時間とした。

その結果は以下のとおりであり、試験製剤群と標準製剤群は生理食塩液群に対して、有意なまばたき反射がみられなかった回数の増加と麻酔効果持続時間の延長を示した。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。

モルモットにおける表面麻酔作用（麻酔の程度）

試験群	投与後の経過時間 ／ まばたき反射がみられなかった回数（平均±標準偏差）													統計学的処理
	1分	2分	3分	4分	5分	6分	8分	10分	15分	20分	25分	30分	合計	
生理食塩液群	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	** **
試験製剤群	4.8 ±1.9	5.7 ±0.5	5.7 ±0.8	4.8 ±1.0	6.0 ±0.0	5.7 ±0.8	5.2 ±1.2	5.3 ±0.8	2.8 ±1.5	1.2 ±1.6	0.5 ±1.2	0.0 ±0.0	76.2 ±16.1	
標準製剤群	6.0 ±0.0	6.0 ±0.0	6.0 ±0.0	6.0 ±0.0	5.8 ±0.4	6.0 ±0.0	5.8 ±0.4	4.5 ±2.3	2.0 ±1.7	0.7 ±1.0	0.2 ±0.4	0.0 ±0.0	70.7 ±14.8	

**:p<0.01　合計値についてのノンパラメトリックの Williams-Wilcoxon 型検定による生理食塩液群との有意差

モルモットにおける表面麻酔作用（局所麻酔作用陽性率）

試験群	投与後の経過時間 ／ 局所麻酔作用陽性率（%）												麻酔効果持続時間(分)	統計学的処理
	1分	2分	3分	4分	5分	6分	8分	10分	15分	20分	25分	30分		
生理食塩液群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0 ±0.0	** **
試験製剤群	83	100	100	100	100	100	100	100	83	33	17	0	16.5 ± 4.8	
標準製剤群	100	100	100	100	100	100	100	83	67	33	0	0	14.7 ± 5.0	

**:p<0.01　麻酔効果持続時間についてのノンパラメトリックの Williams-Wilcoxon 型検定による生理食塩液群との有意差

２．モルモットへの皮内投与による浸潤麻酔作用

Std:Hartley 系雄性モルモット 18 匹を１群６匹とし、生理食塩液群、リドカイン塩酸塩注 2%「日新」群（以下、試験製剤群）、標準製剤群の３群に分け、試験に供した。

モルモットの背中を刈り取り、その中央部に各製剤 0.1mL を皮内注射した。投与後皮膚に生じた丘疹に印をつけ、各測定時間に丘疹の内側を６回刺激し、刺激に対する皮膚収縮反応の有無を測定した。刺激に対して反応しなかった回数を麻酔の程度の指標とし、刺激に反応しなかった回数が２回以上の場合を浸潤麻酔作用陽性、その連続した最長の観察時間を浸潤麻酔効果持続時間とした。

その結果は以下のとおりであり、試験製剤群と標準製剤群は生理食塩液群に対して、有意な皮膚収縮反応がみられなかった回数の増加と麻酔効果持続時間の延長を示した。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。

モルモットにおける浸潤麻酔作用（麻酔の程度）

試験群	投与後の経過時間 ／ 皮膚収縮反応がみられなかった回数（平均±標準偏差）												統計学的処理
	1 分	5 分	10 分	15 分	20 分	25 分	30 分	35 分	40 分	45 分	50 分	合計	
生理食塩液群	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	** **
試験製剤群	6.0 ±0.0	6.0 ±0.0	6.0 ±0.0	6.0 ±0.0	5.7 ±0.8	2.5 ±2.3	1.3 ±2.4	0.7 ±1.6	0.3 ±0.8	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	142.5 ± 35.7	
標準製剤群	6.0 ±0.0	6.0 ±0.0	6.0 ±0.0	6.0 ±0.0	5.5 ±1.2	3.5 ±2.9	2.3 ±2.9	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	146.7 ± 31.6	

**：p<0.01　合計値についてのノンパラメトリックの Williams-Wilcoxon 型検定による生理食塩液群との有意差

モルモットにおける浸潤麻酔作用（局所麻酔作用陽性率）

試験群	投与後の経過時間 ／ 局所麻酔作用陽性率（%）											麻酔効果持続時間(分)	統計学的処理
	1 分	5 分	10 分	15 分	20 分	25 分	30 分	35 分	40 分	45 分	50 分		
生理食塩液群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0±0.0	** **
試験製剤群	100	100	100	100	100	67	33	17	17	0	0	26.7±7.5	
標準製剤群	100	100	100	100	100	67	50	0	0	0	0	25.8±4.9	

**：p<0.01　麻酔効果持続時間についてのノンパラメトリックの Williams-Wilcoxon 型検定による生理食塩液群との有意差

３．ラット坐骨神経に対する伝達遮断作用

Crj:CD(SD)IGS 系 SPF 雄性ラット 24 匹を１群８匹とし、生理食塩液群、リドカイン塩酸塩注 2%「日新」群（以下、試験製剤群）、標準製剤群の３群に分け、試験に供した。

右後脚が伸びきる状態でラットを保定し、大転子に対し後内側から前内側に向かって注射針を穿刺した。針先を一度大転子に当ててから 1mm ほど引き離し、その部位に各製剤 0.1mL を投与した。各測定時間に右後脚中指をピンセットで 1 回挟み、それに対する忌避反応の有無を測定した。忌避反応の消失を知覚ブロックと定義し、知覚ブロックの発現時間と消失時間からその持続時間を算出した。

また、同様に各製剤を投与後、ラットを持ち上げ後脚の甲が床面に接するように足を反転させながら床面を移動させた時の足の戻り具合を観察し、4 段階のスコア（１：指を開いた状態で足を元の位置に戻す、２：指が閉じた状態のまま、足を元に位置に戻す、３：スコア２および４の中間の状態、４： 足が反転したままで元の位置に戻らない）を設定して評価した。スコア 2 以上を運動ブロックと定義し、運動ブロックの発現時間と消失時間からその持続時間を算出した。

その結果は以下のとおりであり、試験製剤群と標準製剤群は生理食塩液群に対して、有意な知覚ブロック・運動ブロック持続時間の延長と運動ブロック累積スコアの増加を示した。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。

ラット坐骨神経に対する伝達遮断作用（知覚ブロック）

試験群	投与後の経過時間　／　知覚ブロックのみられたラットの割合（%）													
	1分	2分	3分	4分	5分	6分	7分	8分	9分	10分	11分	12分	13分	14分
生理食塩液群	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
試験製剤群	50.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
標準製剤群	50.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

投与後の経過時間　／　知覚ブロックのみられたラットの割合（%）											知覚ブロック持続時間(分)	統計学的処理
15分	20分	25分	30分	35分	40分	45分	50分	55分	60分	65分		
0.0	0.0	0.0	0.0	－	－	－	－	－	－	－	0.0±0.0	**
100.0	100.0	100.0	75.0	50.0	37.5	25.0	0.0	0.0	－	－	33.9±8.5	**
100.0	87.5	87.5	75.0	62.5	62.5	37.5	12.5	0.0	－	－	35.8±11.9	

**：p<0.01　知覚ブロック持続時間についてのノンパラメトリックの Williams-Wilcoxon 型検定による生理食塩液群との有意差

ラット坐骨神経に対する伝達遮断作用（運動ブロック）

試験群	投与後の経過時間　／　運動ブロックのスコア（平均±標準偏差）													
	1分	2分	3分	4分	5分	6分	7分	8分	9分	10分	11分	12分	13分	14分
生理食塩液群	1.0 ±0.0	1.0 ±0.0	1.0 ±0.0	1.0 ±0.0	1.0 ±0.0	1.0 ±0.0	1.0 ±0.0	1.0 ±0.0	1.0 ±0.0	1.0 ±0.0	1.0 ±0.0	1.0 ±0.0	1.0 ±0.0	1.0 ±0.0
試験製剤群	2.4 ±1.1	3.8 ±0.5	4.0 ±0.0	4.0 ±0.0	4.0 ±0.0	4.0 ±0.0	4.0 ±0.0	4.0 ±0.0	4.0 ±0.0	4.0 ±0.0	4.0 ±0.0	4.0 ±0.0	4.0 ±0.0	4.0 ±0.0
標準製剤群	2.3 ±1.0	3.9 ±0.4	4.0 ±0.0	4.0 ±0.0	4.0 ±0.0	4.0 ±0.0	4.0 ±0.0	4.0 ±0.0	4.0 ±0.0	4.0 ±0.0	4.0 ±0.0	4.0 ±0.0	4.0 ±0.0	4.0 ±0.0

投与後の経過時間　／　運動ブロックのスコア（平均±標準偏差）											累積スコア	統計学的処理	運動ﾌﾞﾛｯｸ持続時間(分)	統計学的処理
15分	20分	25分	30分	35分	40分	45分	50分	55分	60分	65分				
1.0 ±0.0	1.0 ±0.0	1.0 ±0.0	1.0 ±0.0	－	－	－	－	－	－	－	0.0 ±0.0	**	0.0 ±0.0	**
4.0 ±0.0	4.0 ±0.0	3.8 ±0.7	3.3 ±1.2	2.8 ±1.4	2.3 ±1.5	1.8 ±1.4	1.6 ±1.2	1.0 ±0.0	－	－	105.0 ±30.9	**	38.0 ± 8.7	**
4.0 ±0.0	3.9 ±0.4	3.8 ±0.7	2.9 ±1.4	2.4 ±1.4	2.3 ±1.3	1.9 ±1.4	1.4 ±0.7	1.0 ±0.5	－	－	100.0 ±30.5		37.9 ±10.5	

**：p<0.01　累積スコアおよび運動ブロック持続時間についてのノンパラメトリックの Williams-Wilcoxon 型検定による生理食塩液群との有意差

４．ラットへの硬膜外投与による局所麻酔作用

Crj:CD(SD)IGS 系 SPF 雄性ラット 24 匹を１群８匹とし、生理食塩液群、リドカイン塩酸塩注 2%「日新」群（以下、試験製剤群）、標準製剤群の３群に分け、試験に供した。

ラットに各製剤を 100μL 硬膜外投与した。各測定時間に Tail-flick 試験装置を用いて熱刺激を尾の先端より約 5cm の部位に照射し、刺激開始から尾を打ち振るまでの時間を反応潜時として測定した。なお、組織の損傷を防ぐため、12 秒で反応を示さない場合には熱刺激を終了させた。Tail-flick 反応潜時より%MPE（可能な最大効果に対する割合：percent of maximum possible effect)、AUC（%MPE の時間一効果曲線下面積)、%MPE50T（%MPE が 50%に低下するまでの時間）を算出し、痛覚への作用を評価した。また、ラットが滑らかな床面を後脚を使用して移動できないこと（一側の後脚のみ筋力がなくなった場合も含め）を運動ブロックと定義し、両側後脚の移動能力を回復するまでの時間を調べた。

その結果は以下のとおりであり、試験製剤群と標準製剤群は生理食塩液群に対して、有意な AUC、%MPE50T および運動ブロック持続時間の延長を示した。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。

ラットへの硬膜外投与における局所麻酔作用（Tail-flick 反応潜時）

試験群	投与後の経過時間　／　Tail-flick 反応潜時（秒）（平均値±標準偏差）									
	投与前	1 分	3 分	5 分	7 分	10 分	15 分	20 分	25 分	30 分
生理食塩液群	4.76 ±0.62	3.80 ±0.64	4.15 ±1.04	3.42 ±0.42	3.97 ±0.67	3.27 ±1.01	4.77 ±0.71	4.79 ±0.55	4.82 ±0.67	4.42 ±1.26
試験製剤群	4.77 ±0.72	9.67 ±3.51	10.71 ±2.85	11.03 ±2.74	10.01 ±3.30	10.61 ±2.36	8.10 ±2.82	5.34 ±1.32	4.67 ±1.22	3.89 ±0.88
標準製剤群	5.05 ±0.72	11.65 ±0.65	11.58 ±1.18	11.94 ±0.17	11.10 ±2.53	10.29 ±3.38	6.64 ±3.48	5.38 ±2.93	3.97 ±1.32	3.37 ±1.04

ラットへの硬膜外投与における局所麻酔作用（Tail-flick 反応最大効果に対する割合）

試験群	投与後の経過時間　／　Tail-flick 反応最大効果に対する割合（%MPE）（平均値±標準偏差）								
	1 分	3 分	5 分	7 分	10 分	15 分	20 分	25 分	30 分
生理食塩液群	-13.90 ±13.07	-8.20 ±9.05	-19.10 ±10.75	-11.40 ±11.61	-20.60 ±11.73	0.10 ±7.28	-0.10 ±11.53	0.40 ±11.68	-4.90 ±17.36
試験製剤群	67.00 ±49.70	79.40 ±47.16	86.90 ±37.19	71.10 ±46.05	80.40 ±32.48	44.80 ±40.32	8.20 ±14.08	-1.70 ±15.65	-13.00 ±14.26
標準製剤群	95.30 ± 8.78	94.90 ±14.46	99.10 ± 2.55	86.60 ±37.79	74.90 ±50.00	22.60 ±52.25	4.60 ±45.44	-16.40 ±21.05	-24.70 ±16.52

ラットへの硬膜外投与における局所麻酔作用（AUC および%MPE 50T）

試験群	AUC 平均±標準偏差(%分)	統計学 的処理	%MPE50T 平均±標準偏差(分)	統計学 的処理
生理食塩液群	0.0±0.0	**	0.0±0.0	**
試験製剤群	1103.0±451.7	**	13.6±4.9	**
標準製剤群	1156.9±466.7		13.3±5.0	

**:p<0.01　AUC および%MPE50T についてのノンパラメトリックの Williams-Wilcoxon 型検定による生理食塩液群との有意差

ラットへの硬膜外投与における局所麻酔作用（運動ブロック）

試験群	投与後の経過時間　／　運動ブロックがみられたラットの割合										運動ブロック 持続時間(分)	統計学 的処理
	投与前	1 分	3 分	5 分	7 分	10 分	15 分	20 分	25 分	30 分		
生理食塩液群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0±0.0	**
試験製剤群	0	100	100	100	100	63	38	13	0	0	15.1±5.5	**
標準製剤群	0	100	100	100	88	75	0	0	0	0	12.1±2.5	

**:p<0.01　運動ブロック持続時間についてのノンパラメトリックの Williams-Wilcoxon 型検定による生理食塩液群との有意差

５．まとめ

リドカイン塩酸塩注 2%「日新」と標準製剤（注射剤、2%）の薬理比較試験を行った結果は以上のとおりであり、いずれの試験においても、両剤間に統計学的有意差は認められなかった。

従って、リドカイン塩酸塩注 2%「日新」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。

2014.5 改訂