

令和 5 年 4 月 26 日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17828

研究課題名（和文）局所麻酔薬の注射可能な徐放製剤の作成と評価

研究課題名（英文）Preparation and evaluation of injectable slow-release formulations of local anesthetics.

研究代表者

松井 祐介（Matsui, Yusuke）

群馬大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：20805056

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：レボブピバカインの温度応答性ゲルによる注射可能な徐放製剤の作成、動物、人での評価を実施した。関西大学との共同研究により徐放製剤作成に成功した。徐放効果に関しては、試験管での放出速度を評価した。生体内と類似した環境で、内包させたレボブピバカインがおよそ48時間ほどで放出された。ラットでの疼痛閾値評価、安全性評価も実施した。その結果、鎮痛効果時間の延長を確認できた。徐放化していないものと比較して、6時間後、12時間後で統計学的有意差を持って疼痛閾値は高かった。運動障害が長時間残存することは無く、神経への明らかな影響はなかった。上記内容を、学術誌へ現在投稿中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

注射可能な局所麻酔薬は、今までの局所麻酔薬よりも作用時間の延長ができる。注射かなおうなため、現在局所麻酔薬が投与されている、局所麻酔、伝達麻酔、硬膜外麻酔など、幅広い状況で使用することが想定できる。これにより、オピオイドをはじめとした他の鎮痛薬減量による副作用軽減が期待でき、術後の回復促進をはかれる。それにより入院期間の短縮や医療費削減が期待される。また、鎮痛のために持続投与用カテーテルを留置しなくても済むようになる可能性があり、患者や医療従事者の負担軽減、コスト削減の実現も期待される。

研究成果の概要（英文）：An injectable slow-release formulation of levobupivacaine in the form of a temperature-responsive gel was prepared and evaluated in animals and humans. A slow-release formulation was successfully prepared in collaboration with Kansai University. For the slow release effect, the release rate in test tubes was evaluated. In an environment similar to that in vivo, the encapsulated levobupivacaine was released in approximately 48 hours. Pain threshold evaluation and safety evaluation were also conducted in rats. The results showed a prolonged analgesic effect time. Compared to the non-sustained release, pain thresholds were higher at 6 and 12 hours with statistically significant differences. No motor impairment remained for an extended period of time, and there were no obvious effects on nerves. The above information is currently being submitted to a scientific journal.

研究分野：麻酔科学

キーワード：局所麻酔薬徐放化 レボブピバカイン 温度応答性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在様々な種類の局所麻酔薬が疼痛管理に使用されているが、通常の使用方法での作用時間は長くても数時間程度である。

申請者らは安全で有効な術後鎮痛を行うために、生体内分解材料を用いて長時間作用の局所麻酔薬を作成してきた。これまでに海外で局所麻酔薬の徐放薬は、プピバカインを用いたものが1990年代より研究され、2011年ようやく初めて臨床応用となった(EXPAREL®)。申請者らは2010年に、ポリ乳酸とポリグリコール酸の重合体とリドカインを用いて、1週間程度放出を続けるリドカイン徐放シートを開発し、ラット術後痛モデルを用いて、単回投与でその鎮痛効果が1週間持続することを確認し報告した(Tobe M et al. *Anesthesiology*. 2010 ;112:1473-81)。さらに臨床応用の前段階として、ヒト被験者を対象に作成したリドカイン徐放シートを正常鼻粘膜に貼付して、72時間の疼痛閾値の上昇と有害事象のないことを確認し(Suzuki T et al. *Int J Drug Deliv* 2014;6(1):75-81)、抜歯術後でも効果と安全性を確認した(Suzuki T et al. *PLoS ONE* 2018;13(7):e0200059)。

しかしこれまでの研究では注射可能な製剤は作製できていない。今回の申請では、新たに共同研究を行うこととなった関西大学化学生命工学部機能性高分子研究室と協力し、注射可能な徐放化局所麻酔薬を作製し、実験動物を用いて有効性や副作用を確認し、臨床応用の可能性を模索していた。

2. 研究の目的

EXPAREL®は高用量を使用する必要があり、血中濃度もそれに応じて高くなり、ピークまでの時間も通常のプピバカインとさほどかわらず、徐放薬としてのメリットを示しているか疑問である。(Bramlett K, et al. *Knee* 2012;19: 530-536)

本研究では安定した徐放性能をもつ薬剤を開発すること、プピバカインよりも心毒性の少ないレボプピバカインを徐放化することで、より安全性の高い製剤の作製を目指している。

高齢者の手術増加に伴い抗凝固薬や抗血小板薬内服患者の手術が増加し、さらには術後肺血栓塞栓症予防のために術後早期から抗凝固療法を開始することが増えて、硬膜外持続鎮痛法は減少傾向にある。それに代わり高解像度超音波装置の普及を背景に超音波ガイド下末梢神経ブロックも多く行われるようになったが、局所麻酔薬の単回投与では作用時間は限定的であり、長時間作用を狙うにはカテーテルを留置して持続投与しなくてはならない。そこで長時間作用性の局所麻酔薬が開発されれば、手術時の単回投与(例えば手術創部や硬膜外腔、神経周囲などへ投与)で術後数日の鎮痛すべてを担える可能性がある。加えて、剤形が注射可能であれば、創部への直視下投与のみならず、上述の神経ブロックにも使用できるため、適応の幅が飛躍的に拡大すると考えている。

3. 研究の方法

レボプピバカイン徐放製剤を作製し、有効性や副作用を明らかにするため以下の実験を行った。

<1.徐放製剤作製> ポリエチレングリコール(PEG)をベースとした、温度応答性を有する生分解性の高分子ポリマーを基材とし、レボプピバカインを含有させ徐放させた。同ポリマーは、室温ではゾル状態(つまりは注射可能)であり、体温(37℃)付近でゲル化する特徴を有し、投与後は同部位に留まる。生分解性であるため体内蓄積性はないため、DDS (Drug Delivery System) の観点から有望視され、*in vitro* での多くの研究が報告されている。

上記ポリマーを用いて徐放薬作成を行うことで、投与組織周囲にゆっくりと局所麻酔薬を放出させる。それにより作用時間の長い局所浸潤麻酔や末梢神経ブロックへ応用することを目的としている。PEGを利用したポリマーは複数種類あり、検討の余地があるが、現在、ポリカプロラクトン-グリコール酸(PCGA)と組み合わせ、PCGA-b-PEG-b-PCGA triblock copolymer (tri-PCG)を有望視し、これを用いた試作品作成を開始した。

<2.術後痛モデル作製及び大腿神経周囲への薬剤投与> 1996年にBrennanらが提唱したラット術後痛モデルを作成し、痛みを評価した。まず2%イソフルラン吸入麻酔下に、0.25%レボプピバカイン、基材となるtri-PCG、レボプピバカイン徐放製剤をそれぞれ経皮的に左座骨神経近傍に注射した。引き続き吸入麻酔下に術後痛モデルを作成した。ラットの足底を踵より10mm切開し、足底筋を鉗子で持ち上げた後に、3-0絹糸を用いて縫合し閉創した。

<3.von Frey test および運動障害性試験> 太さの異なるフィラメントを用いて術後痛のある足

底部を刺激することで、逃避反応を示す太さ (= 疼痛閾値) を調べた。麻酔覚醒 30 分後から測定を開始し、1、2、6、12、24、48 時間後にそれぞれ評価した。安全性に関しては、同じタイミングで、運動遮断の効果を評価した。

< 4. 病理組織学的評価 > 組織障害性の有無を病理レベルで評価するため、48 時間後、2 週間後にそれぞれ大腿神経周囲組織切片を作製し、ミクロレベルで評価した。

4 . 研究成果

in vitro で注射可能な徐放製剤の作成に成功した。

36 でゲル化することも確認できたので、注射後にも投与部位へとどまることが期待できる。レボブピバカイン徐放製剤は現在臨床使用されているブピバカイン徐放製剤と比較して、心毒性、中枢神経障害などの副作用を低減することが期待できる。また、注射可能なため、近年価値が見直され、施行件数が増加している超音波ガイド下末梢神経ブロックにも使用可能であり、適応場面が幅広い。物理的な圧迫などによる問題などが無いことが確認できれば、硬膜外腔への投与も可能かもしれない。持続時間延長のために現在広く行われているカテーテル留置による薬剤の持続投与と比較して、感染リスクの減少、患者の体動によるカテーテルの位置異常がないこと、邪魔なカテーテルが不要なことによる QOL の向上など、様々なメリットが期待できる。In vivo での行動試験でも、徐放化製剤では 6、12 時間後で単純レボブピバカインと比較して有意差を持って疼痛閾値を上昇させていた。これは作用時間延長に成功した結果によるものと考えられる。

また、運動障害に関しても通常臨床使用されている 0.25% レボブピバカインと比較して極端な差は認めなかった。徐放化していない 2.25% レボブピバカインと比較して、運動障害の程度は徐放製剤群では軽度であった。これは、in vitro での徐放特性と大きく矛盾しない結果である。病理組織学的な評価では、作成した徐放製剤投与部位周囲には多少の炎症細胞の浸潤を認めたが、神経や周囲の筋組織の影響は軽微であった。(図)

本研究では、tri-PCG を用いたレボブピバカインの徐放化と、大きな副作用を伴わずに作用時間を延長することに成功した。薬剤作成の簡便さと、ゲル化温度を下げるべく、さらなる検討を続ける。

現在、本研究の成果を学術誌へ投稿中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yusuke Matsui
2. 発表標題 The history of local anesthesia: multiple approaches to elongate the action.
3. 学会等名 10th International Symposium on the History of Anesthesia (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------