

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 4月10日現在

機関番号：12301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2011～2012

課題番号：23890027

研究課題名（和文） ドラッグデリバリーシステムを利用した疼痛治療用徐放薬の作成

研究課題名（英文） Development of the controlled release- medicine for pain treatment using drug delivery system.

## 研究代表者

鈴木 敏之（SUZUKI TOSHIYUKI）

群馬大学・医学部・助教

研究者番号：70455989

研究成果の概要（和文）： リドカイン徐放シートは鼻粘膜の疼痛閾値を72時間以上にわたって貼付前と比べて優位に上昇させた。含有のリドカインは皮下組織や骨までは到達できず表層粘膜のみに作用するため、ある程度の圧刺激で痛みを感じるのではないかと示唆された。副作用に関しては、反応性漿液性鼻汁をほぼ全例に認めたが、肝障害、腎障害、汎血球減少など、明らかな重篤な有害事象は認めなかった。今後、リドカイン徐放シートを手術創部や支配神経周囲に単回投与することで簡単で効果的な副作用の少ない術後鎮痛に結びつけられる可能性がある。

研究成果の概要（英文）： The controlled release- lidocaine sheet significantly raised mean pain thresholds in a nasal mucous membrane compared with that of preadministration more than 72 hours. Feeling a pain by some pressure stimulation suggested that lidocaine of the component could not reach subcutaneous tissue, but only an outer layer of a mucous membrane. As for side effects, almost all had reactive serous rhinorrhea, but obvious serious adverse events such as a liver injury, a renal injury, pancytopenia and the other were not observed. It may be possible to lead a single administration of the controlled release- lidocaine sheet to the simple and effective postoperative analgesia with few side effects in future.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2011年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,300,000	690,000	2,990,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：ドラッグデリバリーシステム 徐放薬 鼻粘膜 臨床試験 リドカイン

## 1. 研究開始当初の背景

現在、医療の様々な場面において、局所麻酔薬が鎮痛薬として用いられている。多くの

現存する局所麻酔薬の作用時間は長いもので3～4時間程度である。しかし手術後の痛みはほとんどの場合2～3日間持続する。そ

のため現在の術後疼痛管理は、硬膜外腔にカテーテルを留置して局所麻酔薬とオピオイドを持続投与する方法（硬膜外持続鎮痛法）や、末梢神経周囲にカテーテルを留置して局所麻酔薬を持続投与する方法（神経ブロック）、及び静脈内にオピオイドを持続投与する方法が主に行われている。最近では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たり、さらに術後の肺血栓症予防のために術後早期から抗凝固療法を開始したりすることが増え、硬膜外持続鎮痛法は出血に対するリスクから減少傾向にある。代わって増えているのがオピオイドを静脈内持続投与する方法だが、オピオイドは体動時痛に対する効果が弱く、さらに嘔気や眠気のような副作用の発現が、十分な鎮痛の妨げになることがある。長時間作用型の局所麻酔薬が開発されれば、手術前に単回の硬膜外投与もしくは神経ブロックで術中・術後の鎮痛がすべて賄えると言っても過言ではない。またペインクリニック領域においても、硬膜外鎮痛法は依然として頻用される治療法であるが、慢性痛に対しては、効果が数時間の局所麻酔薬によるものでは限界がある。ほぼ均等に1週間程度徐放される長時間作用性局所麻酔薬は慢性痛治療にも非常に有用である。

そこで私たちは生分解性ポリマーを使用した長時間作用型のリドカインの徐放性局所麻酔薬を開発した。生分解性ポリマーとは体内で分解・吸収されるポリエステルであり、分解生成物は腎によってそのまま排泄されるか、または最終的に水と二酸化炭素に分解されて排出される。そのため実際、吸収性縫合糸等としても既に臨床応用されているものである。そして私たちが今回開発した徐放性局所麻酔薬は今までに、ラットの術後痛モデルの坐骨神経周囲投与で疼痛閾値の低下を数日～1週間に渡って抑制したことを確認し、脊髄レベルにおいても、c-fos（神経興奮のマーカーで痛み刺激に対し発現される）陽性細胞数をカウントし、その鎮痛効果の持続を証明した。さらに、麻痺の程度や血液中のリドカイン濃度の測定、投与周囲組織の組織学的変化を検討して、その毒性や副作用がないことを確認している。このような徐放性局所麻酔薬は現在世界中で多種開発されているが、そのほとんどが動物実験をまだ終えたばかりのところである。よって次の段階としての、臨床試験のもたらす意義はかなり大きいと思われる。また、使用されている生分解性ポリマーおよびリドカインはどちらもをとっても現在、生体内で実際に使われているものであり、安全で臨床応用しやすいものとなっている。

## 2. 研究の目的

作成された徐放性局所麻酔薬がヒトにおける正常粘膜に対して安全でかつ効果があることを確認する。「徐放性局所麻酔薬の正常粘膜に対する安全性と有効性を確かめる臨床試験」(UMIN000008248)。

## 3. 研究の方法

当施設の倫理委員会の許可を得て、健康成人男性ボランティア12例に対し臨床試験を行った。

臨床試験には40%リドカイン徐放シートが使用され以下に作成方法を示す。

材料 PLGA(50:50)IV 0.55-0.751 1204 (mg)、クロロホルム 6.31 (ml)、リドカイン(塩酸塩で無いもの) 804.1 (mg)

- ① 上記すべての材料と攪拌子を小ビンに入れスターラーで攪拌、溶解する。必要に応じて超音波洗浄器に水を張りその中で溶かすとよく溶ける。およそ1時間で完全に溶ける。
- ② 溶解確認後、水平台にのせた PETRI DISH 105 (ID98.5mm シャーレ)に撒く。
- ③ 使用前最低2時間殺菌灯照射後の安全キャビネット内で蓋をせずに2日間常温(26℃程度)で溶媒を蒸発させる。
- ④ 蓋をして真空乾燥器内でさらに7日間、37～40℃程度で溶媒を蒸発させる。
- ⑤ およそ50mgに切り片面にテガダームフィルムをを張り付ける。
- ⑥ 冷凍保存(-20℃以下)

試験前の診察では内服の確認や、さらに12誘導心電図検査、血液検査(白血球数、ヘモグロビン、血小板数、総タンパク、AST、ALT、Na、K、Cl、尿素窒素、クレアチニン)も実施して全身疾患の検索を行い試験参加者を決定した。その際、左右の鼻腔内も観察し、解剖学的異常や疾患等の局所の観察も行った。

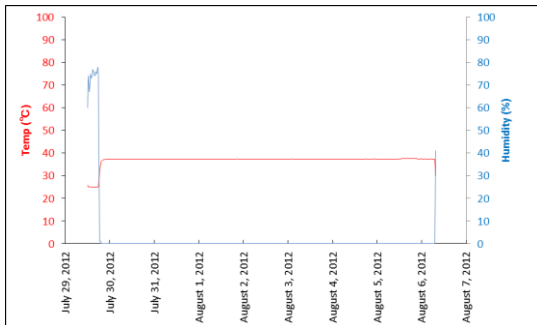
40%リドカイン徐放シート50mgを鼻前庭粘膜に3日間貼布して貼付局所の有害事象の有無を確認し、さらに試験後の診察では腎・肝障害・汎血球減少等の重篤な副作用のない事を血液検査で確認し、安全性の評価をした。また、Electronic von Frey Anesthesiometerを用いて貼付前、4h後、8h後、24h後、48h後、72h後の6つのタイムポイントで貼付部位の圧刺激による疼痛閾値を測定した。それぞれのタイムポイントでの疼痛閾値を貼付前と比較し、有効性を検討した。統計処理はt-検定でp<0.05を有意差有とした。

<Electronic Von Frey Anesthesiometer>  
マイクロピペットのチップを先端に装着

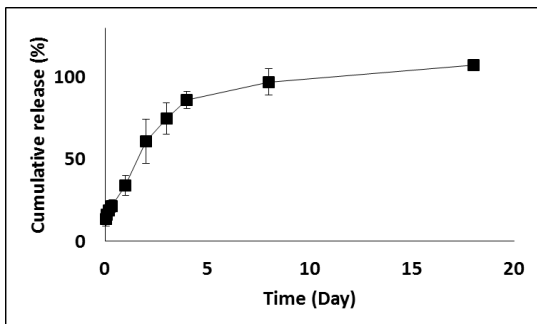
し測定部位に対して垂直に押しつけ、そのときの圧刺激の強さを計測しデジタル表示する機器。これを用いて疼痛閾値を測定することによって効果判定を行う (Electronic von Frey test)

#### 4. 研究成果

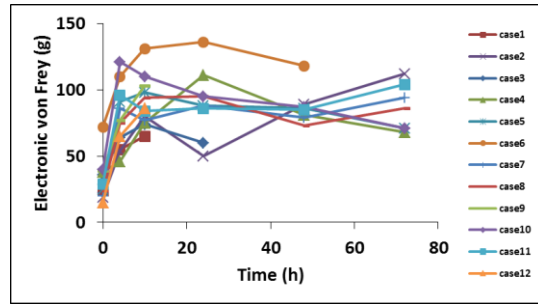
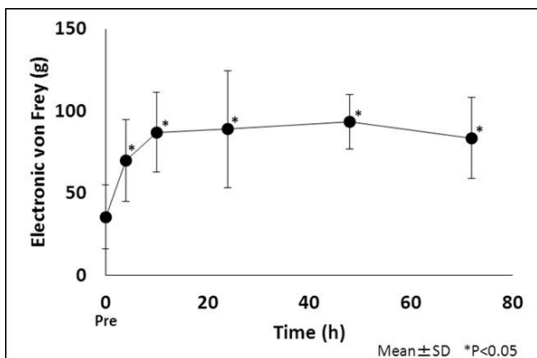
被験者の年齢は  $27.6 \pm 3.63$  (歳)、体重は  $61.8 \pm 9.31$  (kg) であった。また、投与されたリドカインシート量は  $55.6 \pm 4.69$  (mg) であった (平均含有リドカイン量 20.0 mg、平均含有クロロホルム量 5.70 mg)。40%リドカインシート作成時の乾燥条件は以下の通りであった。ほぼ作成方法通りに管理されていた。



また、今回作成された 40%リドカインシートの徐放曲線は以下の通りであった。4 日目まではほぼ直線的に徐放されており、今回行われた臨床試験期間の 3 日間は理想的な徐放性能を示していた。



Electronic von Frey Test の結果と個々の結果を下に示す。



#### <安全性の評価>

12 症例のうち 5 症例が途中で試験継続不可となった。理由は以下の通り。

Case1 は入浴に際し誤って試験薬を取り出してしまったため。

Case3 は夜寝ている間に試験薬がとれてしまったため。

Case6 は鼻出血を認めたため。

Case9 は膿性鼻汁を認めたため。

Case12 は鼻翼とその周囲の痛みを認めたため。

※Case9 の鼻出血の場所は投与場所ではなくさらに奥ではあったが、シートの角で慢性的に粘膜を刺激した可能性が否定できず有害事象として中止とした。

全体としては貼付前と貼付後の血液検査に有意差は認められなかった。Case10 では貼付後、肝酵素の上昇を認めたが、K の上昇を同時に認めており採血時の溶血の可能性も否定できないと思われた。その後、さらに 1 週間後に血液検査を行ったが基準値に戻っていた。そのほかは反応性に鼻汁を認めたのみで、明らかな腎障害、肝障害、汎血球減少等重篤な有害事象は認めなかった。

クロロホルムの残留量は推定値どおりで、この量であれば特に人体に影響はないと思われる。

#### <有効性の評価>

貼布前値と比較し有意に 72 時間にわたって疼痛閾値の上昇を認めた。

含有のリドカインは皮下組織や骨までは到達できず表層粘膜のみに作用するため、ある程度の圧刺激で痛みを感じるのではないかと示唆された。

今後、局所麻酔徐放薬を手術創部や支配神経周囲に単回投与することで簡単で安全かつ副作用の少ない術後鎮痛に結びつけられる可能性がある。

5. 主な発表論文等  
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者に  
は下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

[その他]

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 敏之 (SUZUKI TOSHIYUKI)

群馬大学・医学部・助教

研究者番号 : 70455989

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし