

令和元年6月3日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10554

研究課題名(和文) Drug Delivery Systemを用いた新規徐放化鎮痛薬の臨床応用

研究課題名(英文) clinical use of the new controlled releasing analgesics made by drug delivery system

研究代表者

戸部 賢 (Tobe, Masaru)

群馬大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：90400770

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)： 医用工学的手法であるDrug Delivery Systemを応用して、生体内分解材料を用いて長時間作用型鎮痛薬を作成し、安全かつ手技によらない強力な鎮痛方法を臨床応用できることを目的として研究を開始した。

10年来長時間作用型リドカイン徐放シートを作成しており、数日間放出し続ける徐放薬開発に成功し、動物実験からヒトボランティア試験を経て、実際の患者に投与する医師主導型臨床試験(術後痛に対するリドカイン徐放シートの / 相臨床試験：UMINID000011945)で100症例の試験を終えたが、2018年度にその研究を論文化することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

局所麻酔薬の徐放薬を作成し、基礎研究から段階的にステップアップしてきて、ヒトボランティア試験、患者に対しての臨床試験を行うことができたことは非常に意義がある。昨今の臨床研究の流れから次のテーマにおいては手法に関しては検討の余地があるが、患者の急性痛もしくは慢性痛の管理において意義深いことができた。実際の臨床に広く利用されるようになると安全で簡便な鎮痛方法の開発に繋がり、患者のQOL上昇に加えて医療費の削減効果も期待できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)： Postoperative pain management is important for preventing perioperative complications. Approximately 40% of all surgical patients experience moderate to severe acute postoperative pain. We examined the effectiveness of a controlled-release lidocaine solution for sciatic nerve block in a rat model of postoperative pain about ten years ago. We tried to examine the effect of controlled releasing lidocaine for human volunteer. And now, we could reach the controlled releasing lidocaine to patients. We finished the patients study and published this work in 2018. The controlled releasing local anesthetics using drug delivery system provided to postoperative patients in the end.

研究分野：麻酔

キーワード：徐放薬 局所麻酔薬

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

申請者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、ブ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。申請者は2006年よりブピバカインより心毒性が少なく安全域の広いリドカインを用いて徐放薬作成をしている。2010年には、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)。その後、シート状のものを破碎して粒子状にして注射可能な徐放薬を作成し、ラットにカテーテルを通して投与することに成功している(Suto T et al. *Br J Anesth* 2012 109(6) 957-67)。さらに臨床使用の前段階として、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た(Suzuki T et al. *Int J Drug Deliv* 2014;6(1):75-81)。現在、歯科口腔外科と共同で実際の患者に対して投与する医師主導臨床試験(『術後痛に対するリドカイン徐放シートの / 相臨床試験』: UMIN ID000011945)を開始し、20症例を終えたところである。

今回の申請では、さらにリドカイン徐放薬の臨床試験を進めるとともに、慢性疼痛にもターゲットを広げ、2 アドレナリン受容体作動薬(クロニジン)の徐放薬を作成する。クロニジンは脊髄の2 アドレナリン受容体を介して神経障害性疼痛へ強く抑制することが、多くの研究で明らかになっている。さらにクロニジンは局所麻酔薬の作用時間を延長させる効果もあるとされているので、局所麻酔徐放薬とクロニジン徐放薬での鎮痛効果の持続時間も確認し応用していく予定である。

2. 研究の目的

医用工学的手法である Drug Delivery System を応用して、生体内分解材料を用いて長時間作用型鎮痛薬を作成し臨床応用を目指す。

A) 既に作成したリドカイン徐放薬を用いて、実際の患者を対象とした臨床試験を行い、その効果と安全性を確認する。(臨床研究)

B) 2 アドレナリン受容体作動薬(クロニジン)の徐放薬を作成し、硬膜外腔やくも膜下投与で神経障害性疼痛や癌性疼痛の治療に利用できることを目的とする(動物実験)。

さらに、別の局所麻酔薬での徐放薬作成や 2 アドレナリン受容体作動薬の徐放薬とリドカイン徐放薬の相乗効果について調べる。(基礎研究、動物実験)

3. 研究の方法

【平成27年度】

現状施行中の臨床試験継続

『術後痛に対するリドカイン徐放シートの / 相臨床試験』UMINID000011945

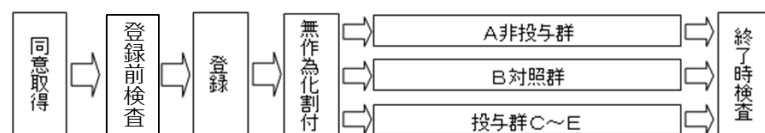
対象: 下顎埋伏歯抜歯術予定外来患者で同意取得できた患者

方法: 抜歯後のソケットにリドカイン徐放シートを留置し、その長時間有効性と安全性を確かめる。痛みの程度、鎮痛補助薬使用頻度、患者満足度、有害事象調査、血液中リドカイン濃度を調べる。

現在までに、20症例を終えている。28年度末までに100症例を終える予定である。

1-1. 現在進行中の臨床試験を同じプロトコルで提携大学(インドネシア; Padjadjaran 大学)で共同施行可能か打診する。

1-2. さらにリドカイン徐放シートを用いて、新たな臨床試験の立案・申請



【平成28年度以降】

1-1. 新たな臨床試験遂行

回収可能な領域での適応。尿道カテーテル、ドレーンなどの管類のリドカイン徐放シートコーティング、痔ろう根治術後痛を対象に行う。

生体内分解材料であることのメリットを生かし、生体内に留置する形での利用。手術創部への適応、超音波ガイド下に末梢神経周囲へ注射剤にて適応

1-2. 多施設試験に耐えられる徐放薬作成能力をあげる

B) 2 アドレナリン受容体作動薬(クロニジン)

【平成27年度】

ポリ乳酸やポリグリコール酸を用いて、クロニジン徐放薬作成を行う。

)ポリマーとクロニジン濃度を組み合わせて適当なクロニジン徐放薬を作成する。

)PBS 溶液中での放出曲線を調べる。(in vitro 徐放試験)

【平成28年以降】クロニジン徐放薬を用いてラットでの行動実験を行う。

-)ラット SNL(spinal nerve ligation)モデルを作成し、逃避閾値低下を確認後、硬膜外腔にクロニジン徐放薬を投与し、逃避閾値の変化を調べる。(行動実験)
-)脊髄切片を作成し、免疫染色学的解析を行う。(pCREB、Iba1) (免疫染色)
-)血圧の高度低下がないか、マンシェット血圧計で測定する(4週間程度)。(安全性試験)
-)ロータロッドを用いて過鎮静になっていないかを調べ、病理学的毒性についても調べる。

C)リドカイン徐放薬とクロニジン徐放薬の相互作用、新たな局所麻酔徐放薬

-)ラット術後痛モデルに投与して、その作用時間の延長効果があるかどうか確認する。
-)ロピバカインやレボピバカインを用いた新たな局所麻酔徐放薬の作成

・研究目的を達成するための研究計画・方法について

徐放薬作成に関しては当教室内で行い、臨床使用するものは外部委託でガンマ線滅菌を行い使用する。新たな薬剤作成に関しては、京都大学再生医科学研究所もしくは群馬大学理工学部と議論し検討する。クロニジン徐放薬は、当教室において徐放試験を行い、さらに動物モデルを作成し、そのモデルに徐放化薬剤を投与し、痛みの評価(行動実験と脊髄の免疫組織学的解析)を行う。さらに毒性や副作用の検討をし、さらにリドカイン徐放薬との相互作用についても調査する。

具体的な実験方法(徐放試験～動物実験)

<実験動物> 雄性 pathogen-free Sprague-Dawley(SD)ラット(250g)を使用

<徐放試験> 37 °Cのウォーターバス内で、pH7.40 に調整した PBS 溶液中に徐放薬を入れて、1,2,6,12,24,48,72 時間後 1,2,3,4 週後の濃度を測定する。測定は、群馬大学医学部附属病院薬剤部(既に測定可能)、もしくは一部 SRL 社に依頼して行う。

<神経障害性疼痛モデル> Kimと Chungによって開発された Spinal nerve ligation; SNL モデル(Pain, 1992)の変法である L5 脊髄神経切断モデルを作成する。すなわちイソフルレン麻酔下に腰部を正中切開し、右側 L6 腰椎横突起を切除する。それによって直下に見える左側 L5 脊髄神経を 5.0 絹糸で強く結紮し切断する。この手術後 1 ないし 2 日目から痛覚過敏を呈す。

<paw pressure test> 加圧式鎮痛効果測定装置(右図)で痛みの程度を評価する。



<灌流固定：脊髄切片作成> paraformaldehyde で灌流固定を行う。脊髄の L4～5 部分を取り出し 30% sucrose 液に 72 時間浸透させた後マイクロトーム(CM1900 *LEICA 社製)を用いて 40 μm の切片を作成。

<免疫染色> 浮遊法によって、DAB 発色による免疫染色を行う。得られた標本は顕微鏡から CCD カメラを通してデジタル化して保存し、拡大印刷して脊髄後角の - 層、 - 層、 - 層に分けて c-fos の発現数を計測する。蛍光染色でも検討中である。他に、pCREB、OX42、Iba1、D H 等についても調べる予定。

<病理組織学的検討> 神経毒性に関して、H-E 染色方で炎症細胞の遊走の有無や神経細胞の変性などについて、群馬大学病態病理学教室による評価を求める。

<ロータロッド試験> 協調運動をテストする。鎮静されていると、より短時間で落ちてしまう。

<体内動態確認> 体内の薬物動態確認のために、イヌもしくはミニブタを用いて、作成された徐放薬を皮下投与して、血液中濃度を継時的に測定する。

臨床医学的研究

すでに、ヒトボランティアを対象の試験を終え、現在患者を対象に『術後痛に対するリドカイン徐放シートの / 相臨床試験』UMINID000011945 を遂行中である。新たな臨床研究に関しても、院内の臨床倫理委員会を通して、UMIN 登録を行い、今後もさらなる臨床研究を進めていく予定である。さらに今後は、より広く臨床使用できるよう多施設共同研究を行う予定である。

4. 研究成果

医用工学的手法である Drug Delivery System を応用して、生体内分解材料を用いて長時間作用型鎮痛薬を作成し、安全かつ手技によらない強力な鎮痛方法を臨床応用できることを目的として研究を開始した。

10 年来長時間作用型リドカイン徐放シートを作成しており、数日間放出し続ける徐放薬開発に成功し、動物実験からヒトボランティア試験を経て、実際の患者に投与する医師主導型臨床試験(術後痛に対するリドカイン徐放シートの / 相臨床試験：UMINID000011945)で 100 症例の試験を終えたが、2018 年度にその研究を論文化することができた。

最新の徐放手法を用いて、リドカイン徐放薬を注射可能な製剤化を目指す。リドカイン以外にもレボピバカイン、ロピバカインについての作成も検討することを徐々にではあるが基礎研究として開始できている。徐放手法としては、新たな研究提携先に何度か訪問し、温度応答性の新たなポリマーを用いて放出を制御する試みに着手している。既にリドカインを用いての試験的な徐放薬は作成できており、それらをラットで作用時間を検討する実験を開始した。別にレボピバカインの原末を製薬会社から提供していただき、レボピバカインと新たな徐放手法での徐放薬作成にも着手している。

臨床研究法が変わり、作成した薬剤を人に用いるハードルは著しく上がったため、工学部や製薬会社などとも連携しつつ薬剤作成と研究成果を上げることを目標としている。ある程度の

動物実験データが揃ったところで臨床研究として立案するに必要な製剤作成ラインについて検討を始める予定である。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 6 件)

1. A randomized placebo-controlled study of preoperative pregabalin for postoperative analgesia in patients with spinal surgery. Fujita N, Tobe M, Tsukamoto N, Saito S, Obata H J Clin Anesth 2016;31;149-153
2. Postoperative pain management with controlled release lidocaine: from basic research to clinical study. Tobe M, Kosugi K, Suzuki T, Suto T, Saito S Pain Clin J 2016; 12(2);83-90
3. Local anesthetic toxicity: acute and chronic management. Acute Medicine and Surgery 2017; 4; 152-60 K. Sekimoto, M. Tobe, S. Saito
4. [Sustained-release lidocaine sheet for pain following tooth extraction: A randomized, single-blind, dose-response, controlled, clinical study of efficacy and safety.](#)
Suzuki T, Kosugi K, Suto T, Tobe M, Tabata Y, Yokoo S, Saito S.
PLoS One. 2018 Jul 2;13(7):e0200059. doi: 10.1371/journal.pone.0200059. eCollection 2018. PMID:29966016
5. [The history and progress of local anesthesia: multiple approaches to elongate the action.](#)
Tobe M, Suto T, Saito S.
J Anesth. 2018 Aug;32(4):632-636. doi: 10.1007/s00540-018-2514-8. PMID:29855722
6. [In reply: Use of low-molecular weight dextran as an LA adjuvant to extend LA action.](#)
Tobe M, Saito S.
J Anesth. 2019 Feb;33(1):164. doi: 10.1007/s00540-018-2574-9. Epub 2018 Dec 5. No abstract available. PMID:30519733

上記全て査読あり

〔学会発表〕(計 5 件)

1. シンポジウム～痛み先端医療開発に対する多角的アプローチ～ 徐放性局所麻酔剤の開発 戸部賢、鈴木敏行、須藤貴史、田畑泰彦、齋藤繁 2016.05.27 第 63 回日本麻酔科学会 福岡
2. PLGA を用いたリドカイン徐放シートのヒト炎症部位における鎮痛効果と創傷治癒(組織の再生)への影響 鈴木敏行、小杉謙介、戸部賢、田畑泰彦、横尾聡、齋藤繁 2016.06.17 第 37 回 日本炎症・再生医学会 京都
3. リドカイン徐放シートの臨床応用と安全性の確認 戸部賢、鈴木敏之、小杉謙介、田畑泰彦、齋藤繁 第 16 回日本再生医療学会 2017.03.09 仙台
4. リドカイン徐放シートの抜歯後疼痛への適応 鈴木敏之、鈴木啓佑、小杉謙介、戸部賢他 第 64 回日本麻酔科学会 神戸 2017.06.08
5. Sustained-release lidocaine sheet for pain following tooth extraction. Toshiyuki Suzuki, Kensuke Kosugi, Masaru Tobe, Shigeru Saito 19th SANCON 2018 Kathmandu

〔図書〕(計 1 件)

1. 『生体吸収性材料の開発と安全性評価』 疼痛治療領域におけるリドカイン徐放シート DDS とその安全性評価 戸部賢 齋藤繁 分担執筆 2017 年 12 月発刊

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：

発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：須藤 貴史

ローマ字氏名：Suto Takashi

所属研究機関名：群馬大学

部局名：医学部附属病院麻酔科蘇生科

職名：助教

研究者番号（8桁）：60739621

研究分担者氏名：小杉 謙介

ローマ字氏名：Kosugi Kensuke

所属研究機関名：朝日大学

部局名：歯学部

職名：講師

研究者番号（8桁）：00650780

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。