

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 25 日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791580

研究課題名(和文)徐放化鎮痛薬の開発ならびに疼痛治療への応用

研究課題名(英文)The development of controlled releasing analgesics and application to clinical use.

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) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：徐放化局所麻酔薬シートは、ラットを用いた動物実験でその効果と安全性を示すことができ、ヒトボランティアを対象とした試験で長時間の鎮痛効果と有害事象のないことを確認し、医師主導型臨床試験として、患者を対象とした試験を開始した。なお、リドカイン以外の局所麻酔剤を用いた徐放薬作成にも着手し、さらに長時間安定した効果を得られることを目標としている。

研究成果の概要(英文)：We already proved the efficacy and safety of the controlled releasing lidocaine sheet in the postoperative pain model rats. And then we demonstrated the long time efficacy and the safety in human volunteer. Now, we try to use this controlled releasing lidocaine sheet in clinical.

研究分野：麻酔学

キーワード：徐放薬 局所麻酔薬

1. 研究開始当初の背景

1990年代よりブピバカインの徐放薬研究はスタートしていたが、なかなか臨床応用とならなかった。2011年末に EXPAREL®として初めて FDA の承認を受けて、手術創部投与での適応を取得した。その後臨床使用している論文も散見するが、血液中濃度の上昇や、その最高血液中濃度までの時間などから徐放薬としてのメリットを発揮しているとは言えない。(Kenneth Bramlett et al. The knee. 2012;19:530-6)日本においては、ブピバカインは既にほとんど臨床使用されなくなっており、レボブピバカインやロピバカインなどが用いられることが多い。当研究室では、2006年よりリドカイン徐放薬作成を開始しているが、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、リドカイン徐放シートを破碎し注射可能な製剤にして、ラットの硬膜外腔に投与して同様の効果を証明している。(Suto T et al. Br J Anesth. 2012; 190(6):957-67) 現在リドカイン徐放シートに関しては、ヒトボランティアに対しての臨床試験中で、その効果と安全性を確認している(UMINID000008248)。現在本邦において、臨床で多く使われている局所麻酔薬であるレボブピバカインの徐放薬を作成して研究を進めたい。

2. 研究の目的

医学・薬学・生物学に材料工学の知識を加えることで新しい薬剤を作成し、手術後の新規鎮痛方法を開発する。Drug Delivery System(DDS)を応用し、生体内分解材料を用いて局所麻酔薬をゆっくり放出する製剤(徐放薬)を作成し、その薬剤を用いて手術後の鎮痛を行うことを目的とする。

局所麻酔徐放薬を用いた鎮痛方法では、持続投与の必要がないためカテーテルをなくすることができ、さらに局所でゆっくり放出されるため全身への副作用の少ない鎮痛方法になる。作成された局所麻酔徐放薬は、手術創部を支配する末梢神経周囲や硬膜外腔、手術創部へ直接投与し、副作用がなく安全かつ効果的な新規鎮痛方法の開発に繋がる可能性を秘めている。当研究室は既にリドカイン徐放薬を作成して動物実験を終え、ヒトでの臨床試験に入っているが、現在臨床で多く使われている長時間作用性のレボブピバカインを用いて、より投与しやすい粒子を作成する。

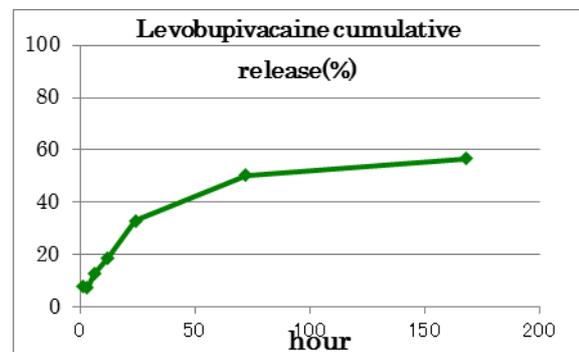
研究目的 1 数日間放出を続けるレボブピバカイン徐放粒子を作成する。

すでに精製レボブピバカインを入手し、徐放薬作成を開始している。数種類の徐放手法を検討した結果、今までの我々の徐放手法と異なる手法での注射可能な製剤化の可能性を見出した。ポリマーの種類(分子量やポリ

乳酸ポリグリコール酸割合)や薬剤濃度を変更しながら、十数種類の検討を既に終えていて、数日間放出するものが作成できている(右図)。今後は再現性を調べたり、さらなる可能性について若干の検討を加え、動物実験に入る予定である。

研究目的 2 ラット術後痛モデルにおける長時間効果と安全性について確認する。

ラット術後痛モデルを作成し、神経刺激装置を用いて坐骨神経を同定しその周囲にレボブピバカイン徐放薬を注射する。対照にレボブピバカインを含まないポリ乳酸と0.25%レボブピバカインを用いて比較検討する。Von Frey testによる行動実験とrotarod試験、ならびに投与部位周囲の組織学的評価を行い、長時間効果と安全性を示す。



研究目的 3 ヒトを対象にした臨床試験で効果と安全性の確認をする。

我々は既にリドカイン徐放シートでは、ヒトボランティアを用いた試験を行っており、インドネシアの提携大学である Padjadjaran 大学にも打合せに2度行き、臨床試験の話を進めている。レボブピバカイン徐放薬に関しても、動物実験での効果と安全性が確認され次第同様の流れで臨床研究に向けて話を進める予定である。現在、徐放化レボブピバカイン粒子をヒトボランティアの腓腹筋に注射してその効果と安全性を調べる予定である。

3. 研究の方法

1) 薬剤作成 Water-Oil-Water(WOW) エマルジョン法によりレボブピバカイン nanosphere を作成し、それをさらにポリ乳酸でコーティングする方式で作成する。作成後試験管内の放出試験により数日間放出し続けるようなレボブピバカイン徐放薬を作成する。

2) 動物実験 ラット術後痛モデルを作成し、神経刺激装置を用いて坐骨神経を同定しその周囲にレボブピバカイン徐放薬を注射する。長時間効果を行動実験、脊髄での免疫染色で証明し、血液中濃度測定や rotarod 試験、投与部位周囲の組織学検討で安全性を評価する。

3) 臨床試験 作成した徐放薬を滅菌し、ヒトボランティアに対して効果と安全性を確認する試験を臨床試験部に申請し、実際の患者に投与できる準備を進める。

『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。

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

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・申請を行っていくことを目標とする。

4. 研究成果

数日間リドカインを放出し続けるシートを作成し、動物実験で安全性と有効性を確認し、ヒトボランティアを用いた臨床試験を行った。そこでも安全性と3日間の有効性を確認することができた。現在、患者を対象として医師主導型臨床試験を歯科口腔外科と共同で行っている。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。

新たな局所麻酔薬を用いた徐放薬作成に関しては、適切な徐放曲線を得るのに苦労しており、未だ見つけられないでいる。それらは今後の課題となる。

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 3 件)

戸部賢 『術後痛の臨床 硬膜外麻酔による術後疼痛管理に関する最近の話題と将来』臨床麻酔 2012;36(6):887-94 査読あり

戸部賢 『局所麻酔のこれから-徐放化局所麻酔薬臨床応用へ向けて』日本臨床麻酔学会誌 2014;34(4):568-75 査読あり

Suzuki T, Tobe M, Obata H, Tabata Y, Saito S. Efficacy and duration of analgesia from a sustained-released lidocaine sheet in human. Int J Drug Deliv 2014 Vol.6(1) 75-81 査読あり

〔学会発表〕(計 5 件)

戸部賢 『術後鎮痛の未来を変える～徐放化

局所麻酔研究について～』特別講演 第3回術後疼痛懇話会 京都 2013.07.19 京都

戸部賢 『DDS を応用した長時間作用性鎮痛薬の臨床応用』第13回日本再生医療学会 2014.03.05 京都

戸部賢 『リドカイン徐放薬を用いた術後痛管理』シンポジウム～痛みに対する新たな治療戦略～ 第61回日本麻酔科学会 2014.05.15 横浜

小杉謙介、鈴木敏行、戸部賢、齋藤繁 『リドカイン徐放薬を用いた抜歯後痛への効果』第4回 DDS 再生医療研究会 2014.12.6 東京

戸部賢 『徐放化局所麻酔薬の臨床応用』第14回日本再生医療学会 2015.3.19 横浜

〔図書〕(計 2 件)

戸部賢、齋藤繁 『痛み治療の現状と DDS 開発へのメディカルニーズ p330-5 (株)技術情報協会 『DDS 製剤の開発・評価と実用化手法』2013

戸部賢、齋藤繁 『疼痛治療領域における徐放薬作成 p231-4 メディカルドゥ社 田畑泰彦編集 『ここまで広がるドラッグ徐放技術の最前線』2013

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

戸部賢 (Masaru Tobe)
群馬大学医学部附属病院 助教
研究者番号：90400770

(2)研究分担者

(3)連携研究者

須藤 貴史 (Takashi Suto)

群馬大学医学部附属病院 助教

研究者番号：60739621

小杉 謙介 (Kensuke Kosugi)

群馬大学医学部附属病院 助教

研究者番号：00650780