

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 4 月 26 日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2016

課題番号：25870114

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周術期鎮痛法としての徐放薬の作成

研究課題名(英文) Making of sustained-release medicines as the perioperative painkilling method using drug delivery system

研究代表者

鈴木 敏之 (SUZUKI, TOSHIYUKI)

群馬大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：70455989

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：リドカイン徐放シートを初めて患者に適応し臨床試験を実施した。下顎水平埋伏智歯の抜歯術を受ける外来患者男女100人に対して単盲検無作為割り付け試験を行い、リドカイン徐放シートを抜歯窩に充填し、その効果を非投与群および対照群と比較し抜歯術後痛に対する有効性と安全性および適切な投与量の検討をした。有意差はでなかったものの抜歯後痛に対するリドカイン徐放シートの適応は100mg投与群が臨床的に実用性が高い可能性があった。安全性の検討においてはリドカイン徐放シートが原因と考えられる明らかな副作用やリドカインの血中濃度の上昇は認められず、安全性が確認できた。

研究成果の概要(英文)：We performed first clinical trial for the sustained-release lidocaine sheet (SRLS) in patients. This randomized, single-blind controlled study for 100 outpatient men and women undergoing tooth extraction of the mandibular horizontal impacted wisdom tooth evaluated the efficacy, safety and appropriately administrated dose of the SRLS. We filled their extraction socket with the SRLS to compare their results with the non-administrated group and the control group. A hundred mg-administrated group of the SRLS clinically had therapeutic potential for pain after the tooth extraction although there were not the significant differences between the groups. We didn't recognize clear side effects and blood concentration rise of lidocaine attributable to the SRLS and was able to demonstrate the safety.

研究分野：周術期鎮痛

キーワード：Drug Delivery System 臨床試験 リドカイン 徐放薬 生体内分解材料 抜歯後痛

1. 研究開始当初の背景

(1) 1990年代よりブピバカインの徐放薬の研究はスタートしていたが2011年末にEXPAREL[®]として初めて市販化され、術後鎮痛へも臨床応用はある程度進んでいた(J Pain Res. 2012;5:107-16)。しかし、心毒性や運動神経遮断作用が強いことなど検討すべき課題もあった。一方、現在でも日本の臨床において周術期に使用される局所麻酔薬はレボブピバカインやロピバカインがほとんどであり、これらはブピバカインより心毒性や運動神経遮断も少なく、さらに作用時間も長い。これらの安全でより効果的な局所麻酔薬の徐放化も当初から待たれていた。

(2) 当研究室では2010年に徐放性リドカインシートを作成し、ラットの坐骨神経ブロックでその有効性と安全性を確認した(M. Tobe et al. Anesthesiology. 2010; 112:1473-81)。申請者はその後、研究活動スタート支援(H23~H24)により生体内分解材料である徐放性リドカインシートの臨床応用に向け、シートの適切な濃度を決定するための検討を行った結果、初期放出が少ない徐放曲線を示す40%徐放性リドカインシートが作成された。さらに、作成に使われた溶媒であるクロロホルムの残量を測定し、安全を考慮すると真空乾燥で7日以上が必要と判断された。その後当施設での倫理委員会の許可を得て40%徐放性リドカインシートは臨床試験にて正常鼻前庭粘膜に貼付し反応性に鼻汁の分泌を認めるのみで有害事象は認めず、パイロット的ではあるが72時間以上の疼痛閾値の上昇を確認した。

(3) レボブピバカインの徐放化に関しても、既に京都大学と共同で作成を開始していて、2 アドレナリン受容体作動薬の徐放薬の作成についてもすでに進んでいて、1週間程度かけてゆっくり放出を続ける徐放性クロニジンを作成したとこであった。

2. 研究の目的

医学・工学・薬学を融合し新しい周術期鎮痛法の開発を目指す。Drug Delivery Systemを応用し生体内分解材料を用いて、局所麻酔薬を末梢神経周囲または手術創部に投与し長時間にわたり少しずつ放出させ(徐放薬)手術患者に対して少ない投与回数(低侵襲)で、全身投与を避けた副作用の少ない(安全)強力な周術期鎮痛法を開発することを本研究の目的とする。

(1) 既に作成した徐放性リドカインシートの臨床試験を行い、患者を対象に有効性と安全性を確認する。特に歯科での抜歯後疼痛への応用をすすめ、さらに尿道カテーテルやドレーンカテーテルへのコーティング、手術後の創部被覆剤としての応用も検討する。また、

徐放性リドカインシートの安定性や薬物動態も確認し安全性の評価も併せて行う。

(2) ブピバカインより安全性の高いとされるレボブピバカインやロピバカインを用いた徐放薬を作成する。作成した徐放薬を用いてラット術後痛モデルで有効性と安全性を確認し臨床応用へ近づける。

(3) 徐放性 2 アドレナリン受容体作動薬を作成し、徐放性局所麻酔薬と同時に徐放させラット術後痛モデルでその有効性と安全性を確認し臨床応用へ近づける。

3. 研究の方法

(1) 研究計画

臨床試験の実施

徐放性リドカインシートの臨床試験の実施と、その安定性および薬物動態の検討。

徐放性局所麻酔薬の作成

徐放性レボブピバカイン、徐放性ロピバカインの作成とラット術後痛モデルでの有効性と安全性の確認。

徐放性 2 アドレナリン受容体作動薬の作成

徐放性クロニジンと徐放性局所麻酔薬との同時徐放によるラット術後痛モデルでの有効性と安全性の確認。徐放性デクスメトミジンの作成、さらにそれと徐放性局所麻酔薬との同時徐放によるラット術後痛モデルでの有効性と安全性の確認。

(2) 研究の具体的方法

徐放性リドカインシート作成方法

生体内分解材料であるポリ乳酸・ポリグリコール酸共重合体(50:50)IV 0.55-0.75と塩酸塩でないリドカインをクロロホルムで溶解後、シャーレにまき安全キャビネット内で2日間乾燥させる。さらにその後、真空乾燥器内で7日以上乾燥させ、線滅菌して冷凍保存とする。

徐放試験

37℃の保温庫内で、pH7.40に調整したリン酸緩衝生理食塩水(PBS)に徐放薬を入れて、1,2,4,8,12,24,48,96時間後1,2週後の薬物濃度を測定する。

薬物濃度測定は、当施設臨床薬理学教室(既に測定可能)、また一部SRL社に外注し測定精度を確認する。

動物実験

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

<術後痛モデル> 1996年Brennanらが提唱(右図)。イソフルレン麻酔下に左後肢足底のかかとの部分に1cmの皮膚切開を入れる。皮下の筋肉も切開し、骨部から剥離挙上し伸展する。止血後5-0ナイロン糸で2箇所縫合する。このラットは皮膚切開後1時間より皮膚切開部周囲に痛覚過敏を呈する。

< von Frey test > メッシュの上にラットを 30 分置いた後、von Frey filaments を用いた up-down method によって逃避閾値を測定することによって機械的痛覚過敏を判定する。

< plantar test > ガラス板の上にラットを置いて、下から熱刺激を与えて逃避反応までの時間を測定する。

< 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 MICROSYSTEMS 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。脊髄後角の 1 層、2 層、3 層に分けて c-fos の発現数を計測する。c-fos は、典型的な immediate early gene として多くの細胞で発現している神経興奮のマーカーで、痛み特異的なものではないが、末梢性鎮痛薬を投与すると痛み情報は脊髄後角に到達しないので c-fos 発現は抑制される。他に、pCREB、OX42、等についても検討中である。

< 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、当施設病理学教室による評価を求める。

< 血中濃度測定 > 徐放薬を投与して、1,2,4,8,12,24,48,96 時間後 1,2 週後の血中薬物濃度を測定し中毒濃度以下であることを確認する。

臨床試験

当施設の倫理委員会の許可を得て行う。

< ピンプリックテスト > 注射針のような尖ったもので皮膚の表面をちょっとだけチクッと刺し、痛みを感じるかどうか調べ効果判定を行う。

< von Frey test > Electric 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圧刺激をし、その力をデジタル表示する機器)を用いて痛みを感じたときの強さ(閾値)を計測し効果判定を行う

< 視覚的評価スケール (VAS) >

「0」を「痛みはない」状態、「100」を「これ以上の痛みはないくらい痛い(これまで経験した一番強い痛み)」状態として、現在の痛みが 10cm の直線上のどの位置にあるかを示す方法で痛みを評価する。診療の場で最も多く使われる。

< 患者満足度 >

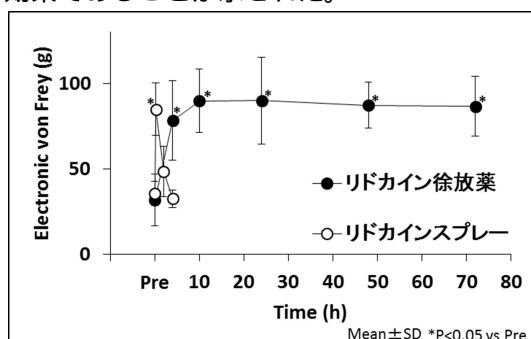
「1」を「不満」、「2」を「どちらかという不満」、「3」を「普通」、「4」を「どちらかという満足」、「5」を「満足」状態として、満足度を 5 段階で評価する。

< 鎮痛薬内服 >

痛みが我慢できなくなったらフローチャートに沿って内服し記録することによって鎮痛薬レスキューの程度を評価する。

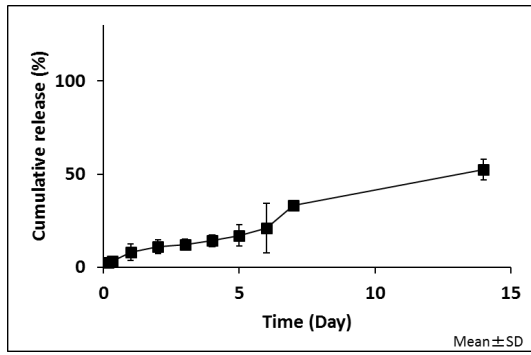
4. 研究成果

40%リドカイン徐放シートは正常鼻粘膜に貼付して痛み閾値を 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のを受けて、今回、同じ被験者に 1 か月以上の期間を空けて、鼻粘膜に 8%リドカインポンプスプレーを噴霧し同様に痛み閾値を調査した。噴霧 15 分で痛み閾値が分前と比べて優位に上昇したが 4 時間後には噴霧前と同等の閾値まで戻った。また、その痛み閾値上昇の程度は、リドカインスプレー投与群とリドカイン徐放シート群ではほぼ同じであった。以上より 40%リドカイン徐放シートを健康成人の正常鼻粘膜に用いて、その安全性と長時間作用を示すことができ、かつ、その効果の強さは、現在臨床で使用されている 8%リドカインスプレーと同等であり、臨床的には十分な効果であることが示された。



40%リドカイン徐放シートは患者体内への臨床応用に向け、滅菌方法につき検討された。PLGA は湿度に非常に弱くオートクレーブは水蒸気により熱を加え滅菌することからまず初めに除外された。次にガス滅菌を試みるも、やはり多少の水蒸気にさらされかなりの湿度を吸収しまい不適切と判断された。また、ガス滅菌は医療機器の滅菌には使用できるが、残存ガスによる毒性のため薬事法により薬剤の滅菌には使用できないことになっている。そこで、リドカイン徐放シートはガンマ線滅菌を検討し、かつ、酸化防止のため真空ガンマ線滅菌 50Gy が適切と考えられた。

滅菌後のリドカイン徐放シートの徐放速度確認のため徐放試験が行われた。その結果 1 週間でその 30%程度を放出し、2 週間で 50%程度を放出することが示された。滅菌前のものよりやや、放出速度が遅れたもののほぼ直線上に放出されるものであった。さらに後述する臨床試験の投与期間中の 7 日間に関しても、ほぼ直線的にリドカインが放出されているのがわかる。

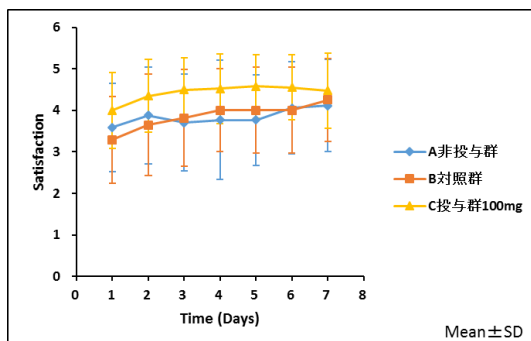
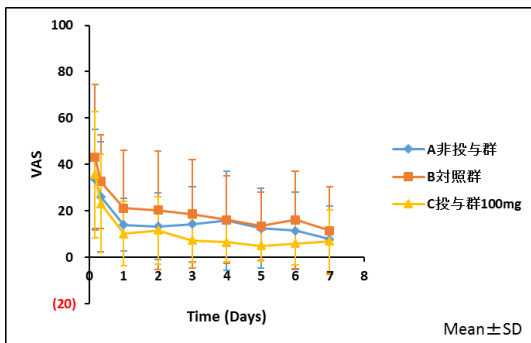


今回リドカイン徐放シートの初めての臨床応用として抜歯術後痛に対して臨床試験を実施した (UMIN000008248)。当施設の倫理委員会の許可を得て下顎水平埋伏智歯の抜歯術を受ける患者 100 名に対して単盲検無作為割り付け試験 (A~E 群) を行い、抜歯後痛に対する有効性と安全性および適切な投与量の検討をした。

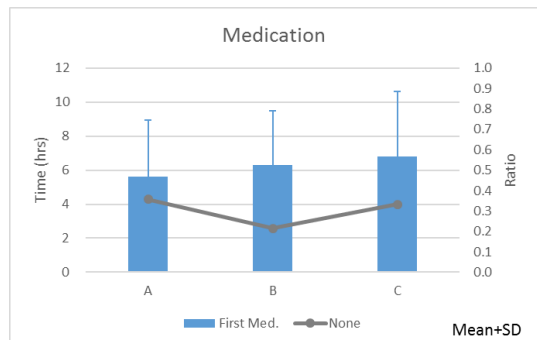
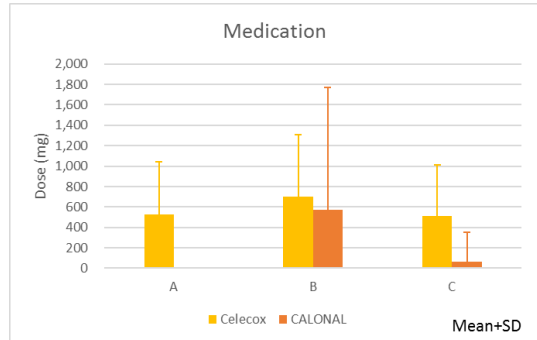
A は通例法抜歯による非投与群、B は薬効のない基材のみ 100mg 対象群、C は SRLS100mg 投与群、D (SRLS200mg 投与群) は (SRLS100mg) を 2 枚、E (SRLS400mg 投与群) は (SRLS100mg) を 4 枚とした。すべての手技は同じ術者にて行われた。

群	数
A 非投与群	20 症例
B 対照群 (PLGA100mg)	20 症例
投与群	60 症例
C (SRLS100mg)	20 症例
D (SRLS200mg)	20 症例
E (SRLS400mg)	20 症例

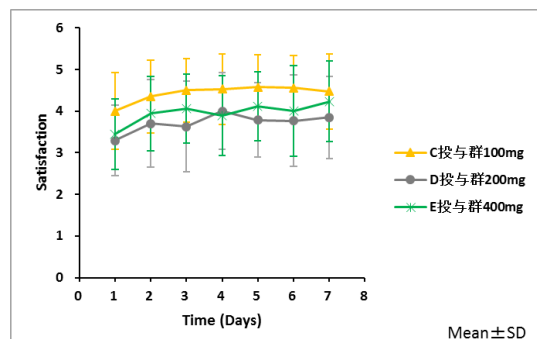
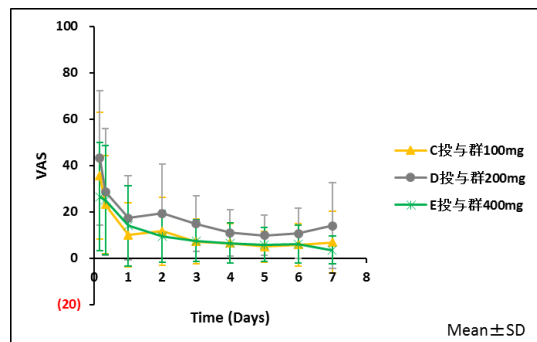
有効性の検討 (A~C 群) すべてにおいて有意差は認められなかったが、C 群は他群に比べ VAS 値は低く、満足度が高い傾向にあった。



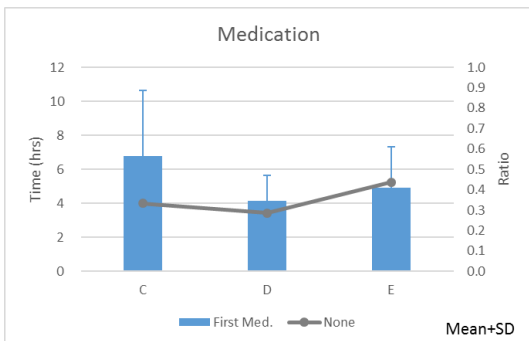
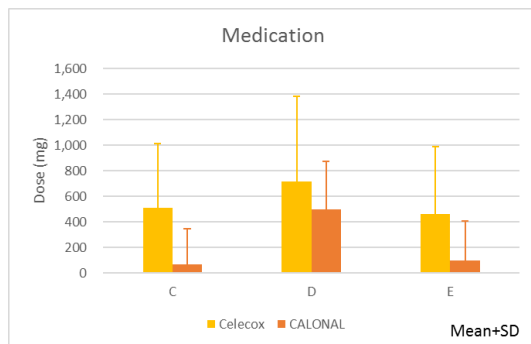
また、鎮痛薬の内服量は B 群が多い傾向にあり、最初の鎮痛薬内服までの時間は C 群が長い傾向にあった。さらに、鎮痛薬を内服しなかった人の割合は B 群で低い傾向にあった。



また、投与量の検討 (C~E 群) すべてにおいて有意差は認められなかったが、VAS 値は D 群が低く、満足度は C 群が他群に比べ高い傾向にあった。



また、鎮痛薬の内服量は D 群に多い傾向にあり、最初の鎮痛薬内服までの時間は D, E, C 群の順に長くなる傾向にあった。さらに、鎮痛薬を内服しなかった人の割合は群間で特に傾向は認められなかった。



有効性の検討において、B群は鎮痛薬の内服量が多く、それゆえに鎮痛薬を内服しない人の割合も低い。かつVAS値が高く非投与A群より痛がっているという結果になった。これは、異物が入って充填圧が上がったうえ、薬効がないためにこのような結果になったと考えられる。

投与量の検討において、本来であれば、VAS値はC>D>E群となり、満足度はC<D<E群となりそうであるが、D群が一番痛がって、満足度が低いという結果になった。これは、投与量を増やすと、リドカイン徐放シートの挿入枚数が増え、充填圧が上がり、より痛みを感じたのではないかと考えられ、その痛み上昇に薬効が勝てなかった結果である。それゆえ、鎮痛薬内服までの時間も短く、かつ内服量は多く、内服しない人の割合も低い。逆に、E群は充填圧による痛み上昇に薬効が勝った結果であり、VAS値はC群と同じくらいであったと考える。しかし、それにもかかわらず満足度がC群より低いのは、充填圧上昇による違和感が残り、これが満足度低下に影響したと考える。その点、C群は充填圧と薬効のバランスにおいて、優位に薬効が勝った群であったと考えられる。

安全性について、リドカイン血中濃度を投与前、投与後(抜歯後)24時間、投与後(抜歯後)7日目に測定したが全ての症例、全てのタイムポイントで測定検出以下であった。また、リドカイン徐放シートが原因と考えられる有害事象はなく、安全性に問題はなかった。しかし、以下のことを特記しておく。薬効なし基材のみの100mg対象群で抗凝固薬内服患者が抜歯当日、出血にて再来院し緊急止血術施行。抗凝固薬の内服が原因と考えられた。同じく薬効なし基材のみの100mg対象群で抜歯後ALT軽度上昇あったが、その後再検査し正常を確認した。抜歯後WBC上昇が2例あり、

1例はリドカイン徐放シート400mg投与群であり、その後再検査正常を確認した。他方は通例法抜歯による非投与群のため経過観察とした。いずれも、抜歯に伴う正常範囲内の炎症反応であると考えられる。リドカイン徐放シート100mg投与群で抜歯後Cr0.82と経度上昇したため、念のため再検査必要と考えたが被験者と連絡が付かず。これは異常値下限でもあり治験薬との因果関係は不明である。

以上のように、今回、有意差は認められなかったが、今後、症例数を増やせばC群に優位に有効性が認められる可能性がある。また、投与量の検討においては、投与量を増やすことによる充填圧の上昇が、VAS値や満足度に悪影響を及ぼしたと考えられた。よって、今回の臨床試験により有意差はでなかったものの抜歯後痛に対するリドカイン徐放シートの適応は100mg投与群は臨床的に実用性が高い可能性がある。また、同じボリュームでリドカインの量を増やすことができればさらに理想的な鎮痛を行うことができるかもしれない。

生体内分解材料を用いて作成したSRLSを世界で初めて臨床応用し、その効果と安全性を示唆することができた。今後、SRLSを手術創部や支配神経周囲に単回投与することで簡単に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 2件)

Masaru Tobe, Toshiyuki Suzuki, Takashi Suto, Shigeru Saito

「Postoperative pain management with controlled release lidocaine: from basic research to clinical study」(査読有) Pain Clin J, April 2016, Vol.12, No.2: 83-90

Toshiyuki Suzuki, Masaru Tobe, Hideaki Obata, Yasuhiko Tabata, Shigeru Saito

「Efficacy and duration of analgesia from a sustained-release lidocaine sheet in Humans」(査読有) International Journal of Drug Delivery 6, 2014: 75-81

[学会発表](計 件)

戸部賢、鈴木敏之、小杉謙介、田畑泰彦、齋藤 繁

「リドカイン徐放シートの臨床応用と安全性の確認」第16回日本再生医療学会総会(宮城 2017/03/07~09)

小杉謙介、鈴木啓介、鈴木敏之、戸部賢、齋藤繁、横尾聡、桜井学

「リドカイン含有生体分解徐放シートの抜歯後疼痛への効果」第44回歯科麻酔学

会総会・学術集会（北海道 2016/10/28
～30）

鈴木敏之、小杉謙介、戸部賢、田畑泰彦、
横尾聡、齋藤繁
「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」第 37 回日本
炎症・再生医学会（京都 2016/06/16～
17）

小杉謙介、鈴木敏之、戸部賢、齋藤繁、
横尾聡
「抜歯後痛に対するリドカイン徐放薬の
効果」第 201 回日本口腔外科学会関東支
部学術集会（群馬 2016/5/21）

小杉謙介、鈴木敏之、戸部賢、齋藤繁、
横尾聡
「リドカイン徐放薬を用いた抜歯後痛へ
の効果」第 60 回口腔外科学会総会・学術
大会（愛知 2015/10/16～18）

Masaru Tobe, Toshiyuki Suzuki, Shigeru
Saito
「Postoperative pain management with
controlled release lidocaine」The 3rd
Congress of East Asian Society of
Anesthesiologists (Xi ' an, China
2015/09/10～13)

小杉謙介、戸部賢、鈴木敏之、横尾聡、
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（東
京 2014/12/06）

T.Suzuki, M.Tobe, Y.Tabata, S.Saito
「Efficacy and duration of analgesia
from a sustained-release lidocaine
sheet in Humans」4th World Congress of
Regional Anesthesia & Pain Therapy
(Cape Town, South Africa 2014/11/24
～28)

鈴木敏之、戸部賢、田畑泰彦、齋藤繁
「リドカイン徐放シートのヒト正常粘膜
における安全性と有効性を確認した第
/ 相臨床試験」日本麻酔科学会第 60 回
学術集会（北海道 2013/05/23～25）

〔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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 敏之（SUZUKI, Toshiyuki）
群馬大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：70455989

(2) 研究分担者

（ ）

研究者番号：

(3) 連携研究者

（ ）

研究者番号：

(4) 研究協力者

小杉 謙介（KOSUGI, Kensuke）
戸部 賢（TOBE, Masaru）