

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(10) 国際公開番号

WO 2010/050211 A1

(43) 国際公開日
2010年5月6日(06.05.2010)

(51) 国際特許分類:

A61K 45/00 (2006.01) A61P 23/00 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01) C07D 233/58 (2006.01)
A61K 31/A164 (2006.01)

7008558 岡山県岡山市北区鹿田町二丁目5番1号国立大学法人岡山大学大学院医歯薬学総合研究科内 Okayama (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2009/005718

(22) 国際出願日: 2009年10月29日(29.10.2009)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2008-279142 2008年10月30日(30.10.2008) JP

(74) 代理人: 庄司隆, 外 (SHOJI, Takashi et al.); 〒1030004 東京都中央区東日本橋3-4-1 秋場ビル6階 Tokyo (JP).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 国立大学法人 岡山大学 (NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION OKAYAMA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒7008530 岡山県岡山市北区津島中一丁目1番1号 Okayama (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

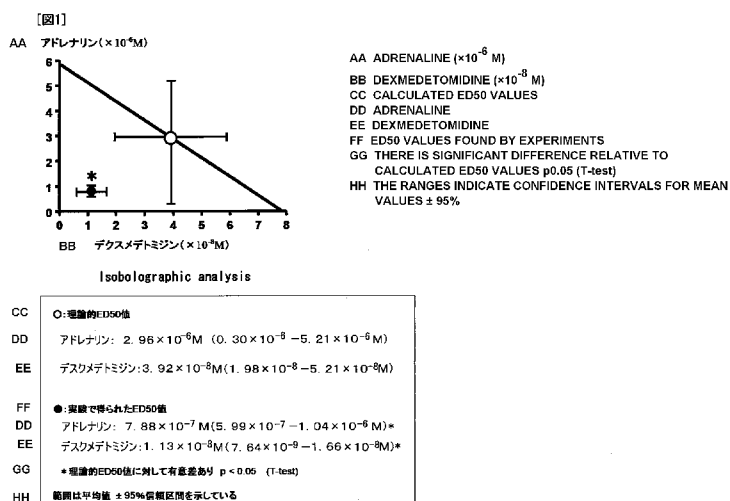
(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 宮脇卓也 (MIYAWAKI, Takuya) [JP/JP]; 〒7008558 岡山県岡山市北区鹿田町二丁目5番1号国立大学法人岡山大学大学院医歯薬学総合研究科内 Okayama (JP). 吉富達志 (YOSHITOMI, Tatsushi) [JP/JP]; 〒

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ,

[続葉有]

(54) Title: COMPOSITION FOR LOCAL ANESTHESIA

(54) 発明の名称: 局所麻酔用組成物



(57) Abstract: Disclosed is a composition for local anesthesia, which is intended to be added to a local anesthetic agent and has a sustained local anesthetic effect and high safety. The composition for local anesthesia contains a substance that is antagonistic to the systemic activity of adrenaline, i.e., an α_2 receptor agonist. When an α_2 receptor agonist is added to a local anesthetic agent together with adrenaline or a salt thereof, the amount of adrenaline can be reduced compared to the amount of adrenaline or a salt thereof to be used alone. As a result, the local anesthetic effect can be prolonged and highly safe local anesthesia can be achieved.

(57) 要約:

[続葉有]

WO 2010/050211 A1

CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, 添付公開書類:
TD, TG).

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

本発明は、局所麻酔薬に添加する局所麻酔用組成物であって、局所麻酔効果が持続し、かつ安全性の高い局所麻酔用組成物を提供することを課題とする。アドレナリンの全身的作用に拮抗する薬剤、即ち α 2 受容体作動薬を含む局所麻酔用組成物による。 α 2 受容体作動薬をアドレナリン若しくはその塩とともに局所麻酔剤に添加することで、アドレナリン若しくはその塩単剤に比べてアドレナリン添加量を低減化させることができ、その結果、局所麻酔効果が持続し、安全性の高い局所麻酔を行うことができる。

明 細 書

発明の名称：局所麻酔用組成物

技術分野

- [0001] 本発明は、局所麻酔剤に添加する局所麻酔用組成物に関し、より具体的には $\alpha 2$ アドレナリン受容体（以下、単に「 $\alpha 2$ 受容体」という。）作動薬を含むことを特徴とする局所麻酔用組成物に関する。
- [0002] 本出願は、参照によりここに援用されるところの日本出願特願2008-279142号優先権を請求する。

背景技術

- [0003] 麻酔の歴史は、公には1846年、歯科医師E. G. T. Mortonによるエーテル全身麻酔で始まったとされている。局所麻酔はそれより38年も遅れ、1884年に眼科で臨床応用されたのが始まりである。このように、局所麻酔の歴史は全身麻酔よりも浅い。翌年の1885年には、歯科処理にも応用されるようになり、多彩な外科手術に応用されるに伴い、主として長時間持続作用さらには強力な局所麻酔が求められてきたが、まだまだ発展途上の技術である。同じ局所麻酔剤であれば、効果は使用量に比例することから、大量に使用すれば効果も増強するが、大量使用による中毒は生命の危険を引き起こすため、おのずと使用量に限界がある。
- [0004] そこで、臨床の現場では、局所麻酔作用の持続時間延長や麻酔増強を目的として、局所麻酔用組成物（主として血管収縮）が添加された局所麻酔剤を使用する場合がある。例えば、歯科治療では、骨の中に埋まっている歯根先端の神経に麻酔を効かせるための強力な局所麻酔が必要であり、さらには、骨に埋まっている親知らず（智歯）を抜歯するためには長時間の局所麻酔作用が必要である。そこで、局所麻酔用組成物が添加された局所麻酔剤を使用することが一般的である。
- [0005] 局所麻酔用組成物の添加は、(1)局所麻酔の効果を増強する、(2)局所麻酔剤を局所に貯留させ、麻酔持続時間を延長する、(3)局所麻酔の吸収を遅らせ

、中毒の発現を防止する、(4)局所麻酔剤の使用量を減少させる、(5)手術野からの出血を抑制し、十分な視野を得る等の目的を有している（歯科麻酔学第6版、第4章局所麻酔法参照）。このように局所麻酔用組成物は、作用持続時間の延長や麻酔増強作用だけでなく、様々な利点を有している。現在では、局所麻酔用組成物として、アドレナリン類（アドレナリン、酒石酸エピネフリンや他のカテコラミンを含む）やフェリプレッシン等のポリペプチド等が使用されている。一般に使用できるものの中では、アドレナリン若しくはその塩が最も効果的であり、 $2.73\sim 7.6\times 10^{-5}$ Mの濃度で多用されている。

[0006] 局所麻酔用組成物として、血管収縮薬として $2.73\sim 7.6\times 10^{-5}$ M濃度のアドレナリン若しくはその塩が効果的であるため、従来から現在に至るまで最も多用されている。しかし、アドレナリン若しくはその塩を含む局所麻酔用組成物を添加した局所麻酔剤の投与により、局所麻酔用組成物中のアドレナリンが、注射した部位だけでなく全身にも作用して、血圧の上昇、あるいは心臓への悪影響を及ぼす等の特有の重大な副作用が報告されている。そのため、高齢者には慎重に投与する必要がある（局所麻酔剤：塩酸リドカイン・アドレナリン注射剤、添付文書参照）。さらに、アドレナリン若しくはその塩による血管収縮薬が添加された局所麻酔剤は、高血圧、動脈硬化、心不全、甲状腺機能亢進、糖尿病等の患者は、これらの病状が悪化する恐れがあるため、その使用は原則禁忌になっている（局所麻酔剤：塩酸リドカイン・アドレナリン注射剤、添付文書参照）。また、薬物相互作用において、患者が β 受容体遮断剤、三環系抗うつ剤、ブチロフェノン系薬物、 α 受容体遮断薬、ジギタリス製剤、ジキニン、 β 受容体作用薬、抗糖尿病薬等を常用している場合、併用に注意しなければならない（局所麻酔剤：塩酸リドカイン・アドレナリン注射剤、添付文書参照）。

[0007] アドレナリン若しくはその塩に代わる局所麻酔用組成物の開発が進められており、ポリペプチドであるフェリプレッシンは、アドレナリン以外で一般に使用されている局所麻酔用組成物であるが、効力はアドレナリン若しくはその塩と比較すると弱く、多用されていない。その他、酸性ムコ多糖類、セル

ロース誘導体、マルトシル β シクロデキストリン、サリチル酸、抗ヒスタミン剤等がその作用を有するとされているが、現在のところ、実用化一般化には至っていないのが現状である（特許文献1-5）。いずれも、単体ではアドレナリン若しくはその塩に代わるほどの優位性がないものと考えられる。一方、アドレナリン若しくはその塩の量を減らすことにより、副作用を抑える観点からの組成物の研究も進められてきたが、こちらも薬物の特殊性や煩雑さなどから実用的とはいえない（特許文献6、7）。

[0008] 新たな局所麻酔用組成物として、 $\alpha 2$ 受容体作動薬であるデクスメトミジンを、局所麻酔剤に添加することによって、局所麻酔作用が増強されるという報告がある（非特許文献1）。また、 $\alpha-2$ レセプターアゴニスト（ $\alpha 2$ 受容体作動薬）の治療可能な分野の一つとして、疼痛の制御および神経性炎症のための麻酔剤に対する補助剤が挙げられている（特許文献8）。多くの報告より $\alpha 2$ 受容体作動薬は麻酔前投薬として鎮静、抗不安作用があり、周術期の鎮痛薬必要量を減少させる事が示されている。しかしながら、局所麻酔剤について、アドレナリン及び $\alpha 2$ 受容体作動薬を含む局所麻酔用組成物については、今までは報告されていなかった。アドレナリンは $\alpha 1$ 受容体と $\alpha 2$ 受容体の両者に作用する作動薬であるが、デクスメトミジンは $\alpha 2$ 受容体に選択性の強い作動薬である。 $\alpha 1$ 受容体作動薬と $\alpha 2$ 受容体作動薬の作用について、交換神経反応では $\alpha 1$ 受容体作動薬の効果は相加的であり、 $\alpha 2$ 受容体作動薬はそれを減じる（Starke K: α -Adrenoceptor subclassification. : 非特許文献2）という考えが一般的であり、また、受容体への結合を調べた研究（Wright IK, et al. : 非特許文献3）でも、大血管において $\alpha 1$ 受容体と $\alpha 2$ 受容体への結合は、やはり相加的あるいは弱い相殺的であることが示されている。また、アドレナリンの局所麻酔増強作用に対して、 $\alpha 2$ 受容体拮抗薬であるヨヒンピンを前投与しても増強効果に影響がなかったことも報告されている（後藤吉平：局所麻酔作用増強物質としての血管収縮薬の作用機序に関する研究：非特許文献4）。

先行技術文献

特許文献

- [0009] 特許文献1：特開2002-275093号公報
特許文献2：特開2005-255663号公報
特許文献3：特開2002-69006号公報
特許文献4：特開平11-315029号公報
特許文献5：国際公開パンフレットW02004/052399号公報
特許文献6：特許第406884号公報
特許文献7：国際公開パンフレットW097/07794号公報
特許文献8：国際公開パンフレットW02004/010894号公報（特表2006-504661号公報）

非特許文献

- [0010] 非特許文献1：Anesth Analg 107:96-101 (2008)
非特許文献2：Physiol Biochem Pharmacol 88: 199-236 (1981)
非特許文献3：Br J Pharmacol 114: 678-688 (1995)
非特許文献4：東北大学歯学雑誌 7: 1-12 (1988)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0011] 本発明は、局所麻酔剤に添加する局所麻酔用組成物であって、局所麻酔効果が持続し、かつ安全性の高い局所麻酔用組成物を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

- [0012] 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、アドレナリンの全身的作用に拮抗する薬剤、即ち $\alpha 2$ 受容体作動薬を局所麻酔用組成物に含ませることで、上記課題を解決しうることを見出し、本発明を完成した。

- [0013] 即ち本発明は、以下よりなる。

1. 局所麻酔剤に添加する局所麻酔用組成物であって、 $\alpha 2$ 受容体作動薬を

含むことを特徴とする局所麻酔用組成物。

2. $\alpha 2$ 受容体作動薬が、デクスメトミジン若しくはその塩である前項 1 に記載の局所麻酔用組成物。

3. $\alpha 2$ 受容体作動薬の濃度が、 1×10^{-15} M以上 1×10^{-6} M以下である、前項 1 又は 2 に記載の局所麻酔用組成物。

4. さらにアドレナリン若しくはその塩を含む、前項 1～3 のいずれか 1 に記載の局所麻酔用組成物。

5. アドレナリン若しくはその塩の濃度が、 1×10^{-20} M以上 2.7×10^{-5} M以下である、前項 4 に記載の局所麻酔用組成物。

6. 局所麻酔剤が、リドカイン若しくはその塩を有効成分として含む前項 1～5 のいずれか 1 に記載の局所麻酔用組成物。

7. 局所麻酔剤及び前項 1～6 のいずれか 1 に記載の局所麻酔用組成物を含む配合局所麻酔剤。

8. 局所麻酔剤及び前項 1～6 のいずれか 1 に記載の局所麻酔用組成物を構成物として含む、局所麻酔用キット。

発明の効果

[0014] アドレナリン若しくはその塩を局所麻酔剤に添加して使用する場合に、本発明の $\alpha 2$ 受容体作動薬を含む局所麻酔用組成物を用いることで、アドレナリン若しくはその塩の使用量を軽減化することができる。その結果、アドレナリン若しくはその塩単剤を用いた場合に危惧される血圧の上昇、又は心臓への悪影響等が軽減化される。アドレナリンは、生体内で α 受容体と β 受容体に結合し、様々な作用を及ぼす。 α 受容体には $\alpha 1$ 受容体と $\alpha 2$ 受容体の 2 つがあり、 $\alpha 1$ 受容体は血管収縮作用を引き起こし、局所のみならず全身の血管も収縮させ、血圧を上昇させる作用がある。一方、 $\alpha 2$ 受容体は局所的には血管収縮作用があるが、全身的には血管拡張作用があり、フィードバックによる調節機能として、 $\alpha 1$ 受容体を介した作用に拮抗するとされている。そこで、本発明の局所麻酔用組成物に含まれる $\alpha 2$ 受容体作動薬は、アドレナリン若しくはその塩による全身的な血圧上昇作用を抑制させることが

でき、アドレナリン若しくはその塩による副作用を軽減化させることができる。

- [0015] また、 $\alpha 2$ 受容体作動薬とアドレナリン若しくはその塩の併用により、アドレナリン若しくはその塩、又は $\alpha 2$ 受容体作動薬を単剤として局所麻酔剤に添加する場合よりも、より効果的に局所麻酔効果が得られるので、アドレナリン若しくはその塩の使用量を低減化させることができ、その結果アドレナリン若しくはその塩による副作用を軽減化させることもできる。

図面の簡単な説明

- [0016] [図1]アイソボログラム(isobologram)による分析結果を示す図である。(実施例1)

[図2]本発明の局所麻酔用組成物の血管収縮に及ぼす作用を示す図である。(実施例4)

発明を実施するための形態

- [0017] 本発明において、局所麻酔用組成物とは、局所麻酔剤に添加する組成物であり、(1)局所麻酔の効果を増強する、(2)局所麻酔剤を局所に貯留させ、麻酔持続時間を延長する、(3)局所麻酔の吸収を遅らせ、中毒の発現を防止する、(4)局所麻酔剤の使用量を減少させる、(5)手術野からの出血を抑制し、十分な視野を得る等の目的で用いられる。

- [0018] 本発明の局所麻酔用組成物は、少なくとも $\alpha 2$ 受容体作動薬を含む。 $\alpha 2$ 受容体は、 α 受容体における $\alpha 1$ 受容体作用に対して拮抗作用を有する物質である。 $\alpha 1$ 受容体が血管収縮作用をはじめとして収縮反応全般に係るのに対して、 $\alpha 2$ 受容体は、中枢にて神経終末に存在し、アドレナリンの遊離を抑制して交感神経興奮伝達を抑制する。本発明において、 $\alpha 2$ 受容体作動薬は特に限定されないが、具体的にはデクスメトミジン若しくはその薬学的に許容できる塩を挙げることができる。本発明において、アドレナリン若しくはその塩と $\alpha 2$ 受容体作動薬とともに用いることで、アドレナリンによる副作用を軽減させることが期待される。従って、本発明の局所麻酔剤を使用する場合には、 $\alpha 2$ 受容体作動薬のほかに、アドレナリンを用いることが必

要である。このことから、本発明の局所麻酔用組成物には $\alpha 2$ 受容体作動薬の他、アドレナリン若しくはその塩を含むことができる。局所麻酔用組成物に $\alpha 2$ 受容体作動薬のみが含まれ、アドレナリン若しくはその塩を含まない場合にも、局所麻酔剤には別途アドレナリン若しくはその塩を添加して使用するのが好適である。

- [0019] 本発明の局所麻酔用組成物に含まれる $\alpha 2$ 受容体作動薬は、 1×10^{-15} M以上、好ましくは 1×10^{-10} M以上含まれていればよい。また $\alpha 2$ 受容体作動薬の使用濃度の上限については特に限定されないが、 1×10^{-6} M以下の濃度で十分に効果を発揮しうる。
- [0020] 本発明の局所麻酔用組成物に含まれるアドレナリン若しくはその塩は、微量含まれていればよく、特に限定されないが、例えば 1×10^{-20} M以上含まれていればよい。また、アドレナリン若しくはその塩は、従来用いていた量、即ち $2.7 \sim 7.6 \times 10^{-5}$ Mよりも低い濃度で使用することができ、 1×10^{-5} M以下であってもよい。
- [0021] $\alpha 2$ 受容体作動薬の添加により、アドレナリン若しくはその塩の使用量を軽減化できる。局所麻酔用組成物に含まれるアドレナリン若しくはその塩と $\alpha 2$ 受容体作動薬との濃度は、各々 1×10^{-5} M以下及び 1×10^{-6} M以下の組み合わせで効果が得られ、各々 1×10^{-6} M及び 1×10^{-7} Mの組み合わせ、各々 1×10^{-6} M及び 1×10^{-8} M以下の組み合わせ、さらには各々 1×10^{-7} M及び 1×10^{-7} M以下の組み合わせであっても十分に効果が得られる。
- [0022] 本発明において、局所麻酔剤に含まれる有効成分としての局所麻酔薬は、アドレナリン若しくはその塩とともに使用可能な局所麻酔薬であればよく、特に限定されないが、具体的にはリドカイン若しくはその薬学的に許容できる塩が挙げられる。
- [0023] 背景技術の欄でも説明したが、多くの報告より $\alpha 2$ 受容体作動薬は麻酔前投薬として鎮静、抗不安作用があり、周術期の鎮痛薬必要量を減少させる事が示されている。しかしながら、局所麻酔剤において、アドレナリン及び $\alpha 2$ 受容体作動薬を含む局所麻酔用組成物については今までは報告されていな

かった。その理由は、 $\alpha 1$ 受容体と $\alpha 2$ 受容体との関係から、それらの作動薬の合剤に相乗効果があることが予測できなかったからである。アドレナリンは $\alpha 1$ 受容体と $\alpha 2$ 受容体の両者に作用する作動薬であるが、デクスメデトミジンは $\alpha 2$ 受容体に選択性の強い作動薬である。 $\alpha 1$ 受容体作動薬と $\alpha 2$ 受容体作動薬の作用について、交換神経反応では $\alpha 1$ 受容体作動薬の効果は相加的であり、 $\alpha 2$ 受容体作動薬はそれを減じる (Starke K: α -Adrenoceptor subclassification. : 非特許文献 2) という考えが一般的であり、また、受容体への結合を調べた研究 (Wright IK, et al. : 非特許文献 3) でも、大血管において $\alpha 1$ 受容体と $\alpha 2$ 受容体への結合は、やはり相加的あるいは弱い相殺的であることが示されている。

[0024] これらの見解から、局所麻酔薬の作用を増強する大きな要因を血管収縮作用と考えると、 $\alpha 1$ 受容体と $\alpha 2$ 受容体の両者の作動薬であるアドレナリンと、 $\alpha 2$ 受容体作動薬であるデクスメデトミジンを含む合剤は、相加的あるいは相殺的 (拮抗的) に作用することが予測される。また、アドレナリンの局所麻酔増強作用に対して、 $\alpha 2$ 受容体拮抗薬であるヨヒンビンも前投与しても増強効果に影響がなかったことを報告している文献があり (後藤吉平: 局所麻酔作用増強物質としての血管収縮薬の作用機序に関する研究: 非特許文献 4)、 $\alpha 1$ 受容体を介する血管収縮作用が、 $\alpha 2$ 受容体を介する作用よりも大きいことが示されている。よって、これまでの見解、文献から考えれば、局所麻酔剤にアドレナリンとデクスメデトミジンを含む局所麻酔用組成物を追加して使用しても、相乗作用どころか相加作用も期待できないことが考えられる。しかしながら、本発明の実施態様であるアドレナリンとデクスメデトミジンを局所麻酔用組成物とした場合は、アドレナリン単独での血管収縮作用を抑制する傾向にあり (実施例 4 参照)、血管収縮作用による局所麻酔増強効果ではなく、新規なメカニズムによる麻酔増強効果であると考えられ、極めて予測されがたいものであった。

[0025] 本明細書において、薬学的に許容される塩とは、薬理的及び製剤学的に許容される一般的な塩が挙げられる。そのような塩として、具体的には以下

が例示される。

塩基性付加塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；例えばアンモニウム塩；例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩；ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩等の脂肪族アミン塩；たとえばN，N-ジベンジルエチレンジアミン等のアラルキルアミン塩；例えばピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩、イソキノリン塩等の複素環芳香族アミン塩；例えばテトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第4級アンモニウム塩；アルギニン塩；リジン塩等の塩基性アミノ酸塩等が挙げられる。

[0026] 酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えば酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩；例えばメタンサルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンサルホン酸塩、p-トルエンサルホン酸塩等のサルホン酸塩；例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸等を挙げることができる。

[0027] 本発明は、局所麻酔剤に、上述の局所麻酔用組成物が添加された配合局所麻酔剤も含まれる。配合局所麻酔剤の調製方法は特に限定されないが、例えば局所麻酔薬の有効濃度の2倍濃縮溶液と上記局所麻酔用組成物を等量混合することにより調製することができる。

[0028] さらに、本発明は、局所麻酔剤及び上述の局所麻酔用組成物を構成物として含む局所麻酔用キットにも及ぶ。キットの場合は、用時若しくは予め、局所麻酔剤に局所麻酔用組成物を適量混合させて使用することができる。この場合は、必要に応じて、局所麻酔剤と局所麻酔用組成物の配合比を適宜変

更させることができる。キットには、その他の溶液、カートリッジ、注射用シリンジや注射針等の器具等を適宜含めることができる。

実施例

[0029] 以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明は下記の実施例の範囲に限定されることはない。

[0030] [実施例 1] 局所麻酔用組成物

本実施例では、各種濃度の $\alpha 2$ 受容体作動薬（デクスメトミジン）とアドレナリンとを混合したものを局所麻酔用組成物とし、リドカインを有効成分とする局所麻酔剤に添加したときの局所麻酔増強効果を確認した。本実施例の実験を行うにあたり、以下の実験 1 及び 2 において、まずデクスメトミジン又はアドレナリン各々単体で局所麻酔剤に添加したときの、局所麻酔増強作用を評価した。その後、実験 3 において、各薬剤の 50 % 有効量 (Effective dose 50:ED50) に基づき、各薬剤を混合したものを局所麻酔用組成物とし、局所麻酔剤に添加したときの局所麻酔増強効果を確認した。

[0031] <実験 1> デクスメトミジンを単体で局所麻酔剤に添加したときの、局所麻酔増強作用

試薬：

- ・ 塩酸デクスメトミジン（プレセデックス[®]）：丸石製薬株式会社
1 バイアル 2 ml 中 236 μ g 含有
- ・ 塩酸リドカイン（Sigma Aldrich 社）
- ・ 生理食塩水（大塚製薬株式会社）

[0032] 試薬の調合：

塩酸デクスメトミジン（プレセデックス[®]）1.0 ml に生理食塩水 123.6 ml を加え、 4×10^{-6} M の溶液 (a) を調製した。この溶液を 10 倍、100 倍、1000 倍に生理食塩水にて希釈して 4×10^{-7} M の溶液 (b)、 4×10^{-8} M の溶液 (c)、 4×10^{-9} M の溶液 (d) を調製した。次に、塩酸リドカイン 200 mg を生理食塩水 10 ml に溶解して、2 % の溶液 (e) を調製した。以上の溶液を用いて、表 1 のとおり試薬を調合した。

[0033] [表1]

	溶液 1	溶液 2	溶液 3	溶液 4	溶液 5 (コントロール)
塩酸デクスメデトミジン	溶液 (a) 1.0ml	溶液 (b) 1.0ml	溶液 (c) 1.0ml	溶液 (d) 1.0ml	なし
塩酸リドカイン	溶液 (e) 1.0ml	溶液 (e) 1.0ml	溶液 (e) 1.0ml	溶液 (e) 1.0ml	溶液 (e) 1.0ml
生理食塩水	2.0ml	2.0ml	2.0ml	2.0ml	3.0ml

[0034] 実験方法：

モルモット丘疹法を用いた。体重500～600グラムのHartley系の雄性モルモットの背部を剃毛したのちに、上記配合して得た溶液1～5の各溶液0.1 mlずつを皮内注射し、皮内に生じた丘疹の周囲にマジックで印を施した。定量知覚針で丘疹内部を6箇所刺激し、収縮反応の生じなかった回数、即ち麻酔効果があると判断された回数を測定した。この刺激を5分ごとに60分まで行い、麻酔効果のあった回数を合計したものをスコアとし、局所麻酔作用の持続性を判定した。溶液1～5についての各スコアから、デクスメデトミジンの50%有効量(Effective dose 50:ED50)を算出した。その結果、表2に示すごとく、塩酸デクスメデトミジンのED50値は、 7.83×10^{-8} Mであった。

[0035] [表2]

	溶液 1	溶液 2	溶液 3	溶液 4	溶液 5
塩酸デクスメデトミジン濃度 (M)	10^{-6}	10^{-7}	10^{-8}	10^{-9}	0
スコア	44.3±4.0*	33.2±4.7*	26.0±3.0	20.6±3.3	20.1±2.9
ED50	7.83×10^{-8} M				

* コントロール値に対して有意差あり $P < 0.05$ (Dunnet 法)

[0036] <実験2> アドレナリンを単体で局所麻酔剤に添加したときの、局所麻酔増強作用

試薬：

- ・ 日本薬局方アドレナリン注射液（ポスミン注^(R)：第一製薬株式会社）
1 ml中1 mg含有
- ・ 塩酸リドカイン（sigma aldrich）
- ・ 生理食塩水（大塚製薬株式会社）

[0037] 試薬の調合：

日本薬局方アドレナリン注射液（ボスミン注^(R)）1.0 mlに、生理食塩水12.7 mlを加えて 4.0×10^{-4} Mの溶液（f）を調製した。溶液（f）を10倍、100倍、1000倍に希釈して 4×10^{-5} Mの溶液（g）、 4×10^{-6} Mの溶液（h）、 4×10^{-7} Mの溶液（i）を調製し、アドレナリンの効果を調べるために以下のとおり試薬を調合した。塩酸リドカインは、上記実験1と同様の溶液（e）を用いた。以上の溶液を用いて、以下のとおり試薬を調合した。

[0038] [表3]

	溶液6	溶液7	溶液8	溶液9	溶液10 (コントロール)
日本薬局方 アドレナリン 注射液	溶液（f） 1.0ml	溶液（g） 1.0ml	溶液（h） 1.0ml	溶液（i） 1.0ml	なし
塩酸リドカ イン	溶液（e） 1.0ml	溶液（e） 1.0ml	溶液（e） 1.0ml	溶液（e） 1.0ml	溶液（e）1.0ml
生理食塩水	2.0ml	2.0ml	2.0ml	2.0ml	3.0ml

[0039] 実験方法：

上記実験1と同様にモルモット丘疹法を用いた。溶液6～10についての各スコアからアドレナリンのED50値を算出した。その結果、表4に示すごとく、アドレナリンのED50値は、 5.91×10^{-6} Mであった。

[0040] [表4]

	溶液6	溶液7	溶液8	溶液9	溶液10
アドレナ リン濃度 (M)	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}	0
スコア	58.3±6.5*	42.1±5.9*	24.1±3.6	25.6±6.0	18.4±4.5
ED50	5.91×10^{-6} M				

* コントロール値に対して有意差あり P< 0.05 (Dunnet 法)

[0041] <実験3>各濃度のデクスメトミジン及びアドレナリンを混合したものを局所麻酔用組成物とし、局所麻酔剤に添加したときの、局所麻酔増強作用を評価した。

試薬として、上記実験1及び2と同様の塩酸デクスメトミジン、日本薬局方アドレナリン注射液、塩酸リドカイン及び生理食塩水を用いた。各試薬について、上記実験1及び2より得られた、塩酸デクスメトミジンとアド

レナリンのそれぞれのED50値をもとに、溶液の最終濃度がそれぞれの薬物のED50値の1/2、1/4、1/8、1/16の濃度になるように、以下のとおり試薬を調合した。塩酸リドカイン溶液は、上記実験1及び2と同様に、溶液(e)を用いた。

[0042] [表5]

	溶液 11	溶液 12	溶液 13	溶液 14	溶液 15 (コントロール)
日本薬局方 アドレナリン 注射液	1.0ml 1/2 x ED50 (最終濃度)	1.0ml 1/4 x ED50 (最終濃度)	1.0ml 1/8 x ED50 (最終濃度)	1.0ml 1/16 x ED50 (最終濃度)	なし
塩酸リドカ イン	溶液 (e) 1.0ml	溶液 (e) 1.0ml	溶液 (e) 1.0ml	溶液 (e) 1.0ml	溶液 (e) 1.0ml
生理食塩水	1.0ml	1.0ml	1.0ml	1.0ml	2.0ml
塩酸デクス メデトミジ ン	1.0 ml 1/2 x ED50 (最終濃度)	1.0ml 1/4 x ED50 (最終濃度)	1.0ml 1/8 x ED50 (最終濃度)	1.0ml 1/16 x ED50 (最終濃度)	なし

[0043] 実験方法：

上記実験1及び2と同様にモルモット丘疹法を用いた。溶液11～15についての各スコアを確認した(表6)。

[0044] [表6]

	溶液 11	溶液 12	溶液 13	溶液 14	溶液 15
スコア	44.6±6.9*	37.5±9.1 *	29.5±7.4	25.2±4.9	18.3±2.8

*コントロール値に対して有意差あり P< 0.05 (Dunnet 法)

[0045] 溶液11～15についての各スコア並びに実験1及び2から得られたED50値から、デクスメデトミジン(薬剤1)及びアドレナリン(薬剤2)の相互作用を、アイソボログラム(Tallarida RJ, et al, Statistical analysis of drug-drug and site-site interactions with isobolograms. Life Sci, 45: 947-961, 1989)により分析した。併用時ED50値の理論値に対する実測値の比を相乗効果評価値(Total dose fraction value)とし、以下の式を用いて算出した(Roerig SC and Fujimoto JM, Morphine antinociception in different strains of mice: relationship of supraspinal-spinal multiplicative interaction to tolerance. J. Pharmacol. Exp. Ther. 247: 603-608, 1988)。

[0046] 相乗効果評価値 (Total dose fraction value) = [併用時ED50値の理論値に対する実測値の比] = [薬剤1の併用量のED50/薬剤1の単独量のED50] + [薬剤2の併用量のED50/薬剤2の単独量のED50]

相乗効果評価値 (Total dose fraction value) が1の場合は両薬剤の相互作用は相加的、1未満の場合は相乗的、1を越える場合は相殺的 (拮抗的) であると評価した (Tallarida RJ, et al, Statistical analysis of drug-drug and site-site interactions with isobolograms. Life Sci, 45: 947-961, 1989; Roerig SC and Fujimoto JM, Morphine antinociception in different strains of mice: relationship of supraspinal-spinal multiplicative interaction to tolerance. J. Pharmacol. Exp. Ther. 247: 603-608, 1988; Tallarida RJ: Drug synergism and dose-effect data analysis. Chapman & Hall/CRC, Florida, USA, 2000)。

[0047] 図1は、2薬剤の相互作用を評価するためのアイソボログラム (Isobologram) とよばれるものである。図1において、グラフ直線と縦軸との切片はアドレナリン単独でのED50を示し、横軸との切片はデクスメトミジン単独でのED50を示している。アドレナリン及びデクスメトミジンを併用した際の理論的ED50値は、各々 2.96×10^{-6} M ($0.30 \times 10^{-6} \sim 5.21 \times 10^{-6}$ M) 及び 3.92×10^{-8} M ($1.98 \times 10^{-8} \sim 5.21 \times 10^{-8}$ M) は、グラフ直線上で示されている (白丸)。この理論値に対して、実験で得られたED50値は、各々 7.88×10^{-7} M ($5.99 \times 10^{-7} \sim 1.04 \times 10^{-6}$ M) 及び 1.13×10^{-8} M ($7.64 \times 10^{-9} \sim 1.66 \times 10^{-8}$ M) であった (黒丸)。この結果は理論的ED50値に対して有意差があった ($P < 0.05$ (T-test))。範囲は平均値 $\pm 95\%$ 信頼区間を示している。アイソボログラム分析によって、2薬剤を併用した際に実験で得られたED50がそれぞれの単独でのED50を結んだ直線上にあれば、相乗効果評価値 (Total dose fraction value) が1になり、その併用薬剤は相加作用 (両薬剤の作用が単に加算される作用) と判断でき、直線より大きい値 (直線より上方の領域) であれば、相乗効果評価値 (Total dose fraction value) が1を越え、その併用薬剤は相殺作用 (拮抗作用: 両薬剤の作用が減ってしまう作用) と判断でき、直線より

小さい値（直線より下方の領域）であれば、相乗効果評価値（Total dose fraction value）が1未満になり、併用薬物は相乗作用（両薬剤の作用の加算よりさらに大きい作用）であると判断できる（Tallarida RJ, et al, Statistical analysis of drug-drug and site-site interactions with isobolograms. Life Sci, 45: 947-961, 1989; Roerig SC and Fujimoto JM, Morphine antinociception in different strains of mice: relationship of supraspinal-spinal multiplicative interaction to tolerance. J. Pharmacol. Exp. Ther. 247: 603-608, 1988; Tallarida RJ: Drug synergism and dose-effect data analysis. Chapman & Hall/CRC, Florida, USA, 2000）。

[0048] 本実験結果では、アドレナリン及びデクスメデトミジンにおける理論的ED50値は、各々 2.96×10^{-6} M (0.30×10^{-6} ~ 5.21×10^{-6} M) 及び 3.92×10^{-8} M (1.98×10^{-8} ~ 5.21×10^{-8} M) であるのに対し、実験で得られたED50値は、各々 7.88×10^{-7} M (5.99×10^{-7} ~ 1.04×10^{-6} M) 及び 1.13×10^{-8} M (7.64×10^{-9} ~ 1.66×10^{-8} M) であった。これらの結果は理論的ED50値に対して有意差があった ($P < 0.05$ (T-test))。なお、上記各濃度範囲は平均値±95%信頼区間を示す。また、アドレナリン及びデクスメデトミジンにおける相乗効果評価値 (Total dose fraction value) は0.55であった。

以上の結果、相乗効果評価値 (Total dose fraction value) は1未満であり、図1に示すように、アドレナリンとデクスメデトミジンのそれぞれ単独で得られたED50（縦軸の切片：アドレナリンのED50；横軸の切片：デクスメデトミジンのED50）を結んだ直線より、統計学的に有意に下方の領域であったことから、アドレナリンとデクスメデトミジンの併用、つまり合剤は相乗作用を有していることが明らかになった。

[0049] 以上のとおり、アイソボログラム分析の結果、アドレナリンとデクスメデトミジンを混合した局所麻酔用組成物を、塩酸リドカインを有効成分とする局所麻酔剤に添加した場合、局所麻酔増強作用が相乗的に認められた。よって、アドレナリンとデクスメデトミジンの配合比を調整した局所麻酔用組成物（アドレナリンとデクスメデトミジンの合剤）は、局所麻酔剤に添加する

アドレナリンを従来よりも低減化させることができ、かつ、同等あるいはそれ以上の局所麻酔増強作用を有することが確認された。

[0050] [実施例 2] 局所麻酔用組成物 2

本実施例では、アドレナリンの単体を局所麻酔用組成物として局所麻酔剤に添加したときの局所麻酔増強効果と、アドレナリンに $\alpha 2$ 受容体作動薬（デクスメトミジン）を混合したものを局所麻酔用組成物として局所麻酔剤に添加したときの局所麻酔増強効果を比較した。本実施例では、実施例 1 と同様に、日本薬局方アドレナリン注射液（ボスミン注^(R)：第一製薬株式会社）、塩酸デクスメトミジン（プレセデックス^(R)：丸石製薬株式会社）1バイアル2 ml中236 μ g含有、塩酸リドカイン（Sigma Aldrich社）及び生理食塩水（大塚製薬株式会社）を用いて実験を行なった。アドレナリン及びデクスメトミジンを含まない溶液（溶液 2 1、2 7）をコントロールとし、アドレナリンのみを含み、デクスメトミジンを含まない溶液（溶液 1 6、2 2）を比較例とした。

[0051] 試薬として、塩酸リドカインは、実施例 1 の実験 1 と同様の溶液（e）を用い、アドレナリンは同実験 2 の溶液（h）および溶液（i）を用いた。デクスメトミジンは同実験 1 の溶液（b）、溶液（c）、溶液（d）および溶液（d）をさらに10倍希釈した 4×10^{-10} Mの溶液（j）を用いて、以下のとおり試薬を調製した。

[0052] [表7]

	溶液 16	溶液 17	溶液 18	溶液 19	溶液 20	溶液 21 (コントロール)
日本薬局方 アドレナリン 注射液	溶液(h) 1.0ml	溶液(h) 1.0ml	溶液(h) 1.0ml	溶液(h) 1.0ml	溶液(h) 1.0ml	なし
塩酸リドカイン	溶液(e) 1.0ml	溶液(e) 1.0ml	溶液(e) 1.0ml	溶液(e) 1.0ml	溶液(e) 1.0ml	溶液(e) 1.0ml
生理食塩水	2.0ml	1.0ml	1.0ml	1.0ml	1.0ml	3.0ml
塩酸デクス メトミジン	なし	溶液(b) 1.0ml	溶液(c) 1.0ml	溶液(d) 1.0ml	溶液(j) 1.0ml	なし

[0053]

[表8]

	溶液 22	溶液 23	溶液 24	溶液 25	溶液 26	溶液 27 (コントロール)
日本薬局方 アドレナリン 注射液	溶液(i) 1.0ml	溶液(i) 1.0ml	溶液(i) 1.0ml	溶液(i) 1.0ml	溶液(i) 1.0ml	なし
塩酸リドカイン	溶液(e) 1.0ml	溶液(e) 1.0ml	溶液(e) 1.0ml	溶液(e) 1.0ml	溶液(e) 1.0ml	溶液(e) 1.0ml
生理食塩水	2.0ml	1.0ml	1.0ml	1.0ml	1.0ml	3.0ml
塩酸デクスメ デトミジン	なし	溶液(b) 1.0ml	溶液(c) 1.0ml	溶液(d) 1.0ml	溶液(j) 1.0ml	なし

[0054] 実験方法：

上記実施例 1 の実験 1～3 と同様に、モルモット丘疹法を用いた。溶液 16～21、及び溶液 22～27 についての各スコアスコアを算出し、局所麻酔効果を判定した。その結果、表 9 及び表 10 に示すごとく、アドレナリンに低濃度のデクスメデトミジンを混合する本発明の局所麻酔用組成物のほうが、アドレナリン単体（比較例）と比べて、局所麻酔効果がさらに増強されることが確認された。

[0055] [表9]

	溶液 16	溶液 17	溶液 18	溶液 19	溶液 20	溶液 21
アドレナリン濃度 (M)	10^{-6}	10^{-6}	10^{-6}	10^{-6}	10^{-6}	0
デクスメデトミジン 濃度(M)	0	10^{-7}	10^{-8}	10^{-9}	10^{-10}	0
スコア	18	32	25	24	23	11

[0056] [表10]

	溶液 22	溶液 23	溶液 24	溶液 25	溶液 26	溶液 27
アドレナリン濃度 (M)	10^{-7}	10^{-7}	10^{-7}	10^{-7}	10^{-7}	0
デクスメデトミジン 濃度(M)	0	10^{-7}	10^{-8}	10^{-9}	10^{-10}	0
スコア	27	40	34	30	29	23

[0057] [実施例 3] 局所麻酔用組成物 3

本実施例では、局所麻酔組成物として通常使用されている濃度でのアドレ

ナリン単体を局所麻酔剤に添加したときの局所麻酔増強効果と、低濃度のアドレナリンに $\alpha 2$ 受容体作動薬（デクスメドミジン）を混合した本発明の局所麻酔組成物を局所麻酔剤として添加したときの局所麻酔増強効果を比較し、従来と同等の局所麻酔増強効果が得られるかを確認した。本実施例では、実施例 1 と同様に、日本薬局方アドレナリン注射液（ボスミン注[®]：第一製薬株式会社）、塩酸デクスメドミジン（プレセデックス[®]：丸石製薬株式会社）1バイアル2 ml中236 μ g含有、塩酸リドカイン（Sigma Aldrich社）及び生理食塩水（大塚製薬株式会社）を用いて実験を行なった。アドレナリン及びデクスメドミジンを含まない溶液（溶液 3 1）をコントロールとし、アドレナリンのみを含み、デクスメドミジンを含まない溶液（溶液 2 8）を比較例とした。

[0058] 試薬として、試薬として、塩酸リドカインは、実施例 1 の実験 1 と同様の溶液（e）を用い、アドレナリンは実験 2 の溶液（h）および溶液（i）を用いた。デクスメドミジンは同実験 2 の溶液（b）と溶液（c）を用いて、さらに、比較例のために、臨床で使用されているアドレナリン濃度が $4 \times 7.6 \times 10^{-5}$ Mの溶液（k）を準備し、以下表 1 1 のとおり試薬を調製した。

[0059] [表11]

	溶液 28	溶液 29	溶液 30	溶液 31 (コントロール)
日本薬局方 アドレナリン注射液	溶液(k) 1.0ml	溶液(h) 1.0ml	溶液(i) 1.0ml	なし
塩酸リドカイン	溶液(e) 1.0ml	溶液(e) 1.0ml	溶液(e) 1.0ml	溶液(e) 1.0ml
生理食塩水	2.0ml	1.0ml	1.0ml	3.0ml
塩酸デクスメドミジン	なし	溶液(c) 1.0ml	溶液(b) 1.0ml	なし

[0060] 実験方法：

上記実施例 1 の実験 1 ～ 3 と同様に、モルモット丘疹法を用いた。溶液 2 8 ～ 3 1 について、スコアを算出し、局所麻酔効果を判定した。その結果、表 1 2 に示すごとく、臨床で使用されているアドレナリン濃度（ 7.6×10^{-5} M

) よりも約70~700倍低い濃度のアドレナリン濃度であっても、低濃度のデクスメトミジンを混合することで、同程度の局所麻酔増強効果があることが確認された。

[0061] [表12]

	溶液 28	溶液 29	溶液 30	溶液 31
アドレナリン濃度 (M)	7.6×10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}	0
デクスメトミジン濃度 (M)	0	10^{-8}	10^{-7}	0
スコア	38	35	35	18

[0062] [実施例 4] 局所麻酔用組成物の血管収縮に及ぼす効果

局所麻酔剤にアドレナリンを添加したときの、アドレナリンの局所麻酔増強効果は、末梢血管収縮による局所麻酔剤の吸収阻害によるものであるとされている。このため、デクスメトミジンがアドレナリンの末梢血管増強作用をさらに増強することによって、相乗効果が現れているのか、それとも別の機序によって相乗効果が現れているのか評価するために、アドレナリンの末梢血管収縮作用に対するデクスメトミジンの影響を調べた。

[0063] 試薬として、上記実施例 1 の実験 1 及び 2 と同様の塩酸デクスメトミジン、日本薬局方アドレナリン注射液、塩酸リドカイン及び生理食塩水を用いた。塩酸リドカインは、上記実験 1 と同様の溶液 (e) を用い、アドレナリンは実験 2 の溶液 (h) を用いた。デクスメトミジンは実験 1 の溶液 (b) を用いて、表 13 のとおり試薬を調製した。

[0064] [表13]

	溶液 32 (コントロール)	溶液 33	溶液 34
日本薬局方アドレナリン注射液	なし	溶液(h) 1.0ml	溶液(h) 1.0ml
塩酸リドカイン	溶液(e) 1.0ml	溶液(e) 1.0ml	溶液(e) 1.0ml
生理食塩水	3.0ml	2.0ml	1.0ml
塩酸デクスメトミジン	なし	なし	溶液(b) 1.0ml

[0065] 実験方法：

体重500～600グラムのHartley系の雄性モルモットに、全身麻酔薬であるペンタバルビタールナトリウム注射液（ネンブタール注射液、大日本住友製薬、大阪）20mgを腹腔内注射し、不動状態にした。背部を剃毛したのちに、背部中央付近に十分に間隔を開けて3箇所、マジックで印を施し、ドップラー血流計（ALF21RD；アドバンス社、東京）のプローブを当てて血流値を測定し、ベースライン値（時間0）とした。この際、3箇所の血流値に差がないことを確認した。配合して得た溶液32、33、34の各溶液を、3箇所にそれぞれ0.1ml皮内注射し、同部位にドップラー血流計のプローブを固定し、注射後5分間隔で30分後まで経時的に血流値を測定した。ベースライン値に対する血流値の割合（0～1.0）を末梢血流度として表し、それぞれの注射部位での経時的变化を求めた。

[0066] その結果、図2に示すごとく、溶液32（0.5%リドカイン：コントロール）に対して、溶液33（最終濃度 1×10^{-6} Mのアドレナリン添加0.5%リドカイン）は、著明に血流が低下していることが確認された。しかし、溶液34（最終濃度 1×10^{-6} Mのアドレナリン添加0.5%リドカインに、最終濃度 1×10^{-7} Mのデクスメトミジンが混合されたもの）では、アドレナリンの末梢血管収縮は抑制され、デクスメトミジンはアドレナリンの末梢血管収縮作用を抑制することが示された。

[0067] 以上の結果から、デクスメトミジンはアドレナリンの末梢血管収縮作用を抑制する傾向があることが示された。そもそも、デクスメトミジンが特異的に結合する $\alpha 2$ アドレナリン受容体の作用として、 $\alpha 1$ アドレナリン受容体を介した作用に対して、ネガティブフィードバック機能として働くことが知られている。結果から、デクスメトミジンとアドレナリンによる局所麻酔増強作用の相乗効果は、血管収縮作用の増強効果によるものではなく、想定外の機序によるものであると考えられる。

産業上の利用可能性

[0068] 以上詳述したように、アドレナリン若しくはその塩を局所麻酔剤に添加し

て使用する場合に、本発明の $\alpha 2$ 受容体作動薬を含む局所麻酔用組成物を用いることで、アドレナリン若しくはその塩の使用濃度を5倍以上希釈することができ、使用量を軽減化することができる。本発明の局所麻酔用組成物は、 $\alpha 2$ 受容体作動薬（例えば、デクスメトミジン）とアドレナリン若しくはその塩とを混合する割合を工夫することによって、アドレナリン若しくはその塩を単体で用いるよりも、副作用を増すことなく、強力な局所麻酔増強作用を発揮する。これによって、局所麻酔で行うことのできる外科手術及び処置の適応拡大が期待できる。これまで、全身麻酔で行われていた手術及び処置が、局所麻酔で行われ、さらに日帰りで手術できるようになれば、医療費の削減も可能である。

[0069] 本発明の局所麻酔用組成物によって、局所麻酔による麻酔作用が増強されることから、長時間の局所麻酔作用が求められる外科手術、処置、歯科治療に応用することができる。また、上記以外にもペインクリニックへの応用も可能である。例えば癌性疼痛の制御、緩和医療への応用も期待できる。

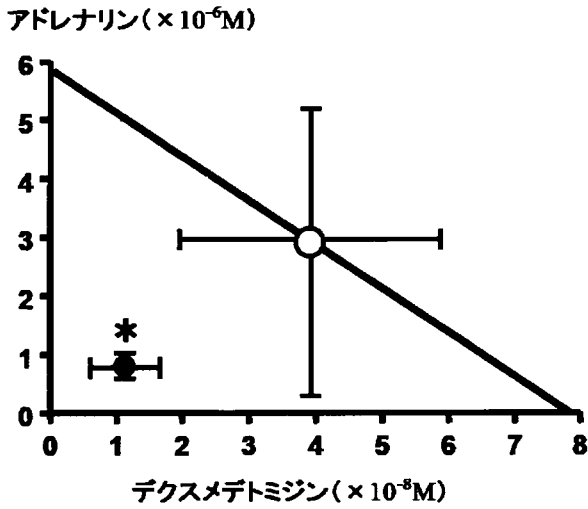
[0070] 本発明の局所麻酔用組成物は、アドレナリン若しくはその塩単体での従来の添加量に比べてアドレナリン若しくはその塩を低減化しても同等の局所麻酔増強作用が得られることから、十分な局所麻酔作用を保持しながら、安全な局所麻酔を提供することができる。本発明の局所麻酔用組成物は、高齢者や従来の使用濃度では望ましくない作用を及ぼす患者等に対して、安全な局所麻酔を提供することができる。本発明の局所麻酔用組成物はこれらの者に対して大きな利点があることから、高齢者・有病者が益々増加する長寿国日本社会のみならず、世界の医療に大きく貢献することができる。

[0071] また、局所麻酔剤及び局所麻酔用組成物を予め配合した配合局所麻酔剤は、医療の現場で局所麻酔剤と局所麻酔用組成物を調合する必要がない点で便利である。さらに、局所麻酔剤及び局所麻酔用組成物を構成物として含む局所麻酔用キットは、用時調合する必要があるものの、必要に応じて適宜配合比を調整可能な点で便利である。

請求の範囲

- [請求項1] 局所麻酔剤に添加する局所麻酔用組成物であって、 $\alpha 2$ アドレナリン受容体作動薬を含むことを特徴とする局所麻酔用組成物。
- [請求項2] $\alpha 2$ アドレナリン受容体作動薬が、デクスメトミジン若しくはその塩である請求項1に記載の局所麻酔用組成物。
- [請求項3] $\alpha 2$ アドレナリン受容体作動薬の濃度が、 1×10^{-15} M以上 1×10^{-6} M以下である、請求項1又は2に記載の局所麻酔用組成物。
- [請求項4] さらにアドレナリン若しくはその塩を含む、請求項1～3のいずれか1に記載の局所麻酔用組成物。
- [請求項5] アドレナリン若しくはその塩の濃度が、 1×10^{-20} M以上 2.7×10^{-5} M以下である、請求項4に記載の局所麻酔用組成物。
- [請求項6] 局所麻酔剤が、リドカイン若しくはその塩を有効成分として含む請求項1～5のいずれか1に記載の局所麻酔用組成物。
- [請求項7] 局所麻酔剤及び請求項1～6のいずれか1に記載の局所麻酔用組成物を含む配合局所麻酔剤。
- [請求項8] 局所麻酔剤及び請求項1～6のいずれか1に記載の局所麻酔用組成物を構成物として含む、局所麻酔用キット。

[図1]



Isobolographic analysis

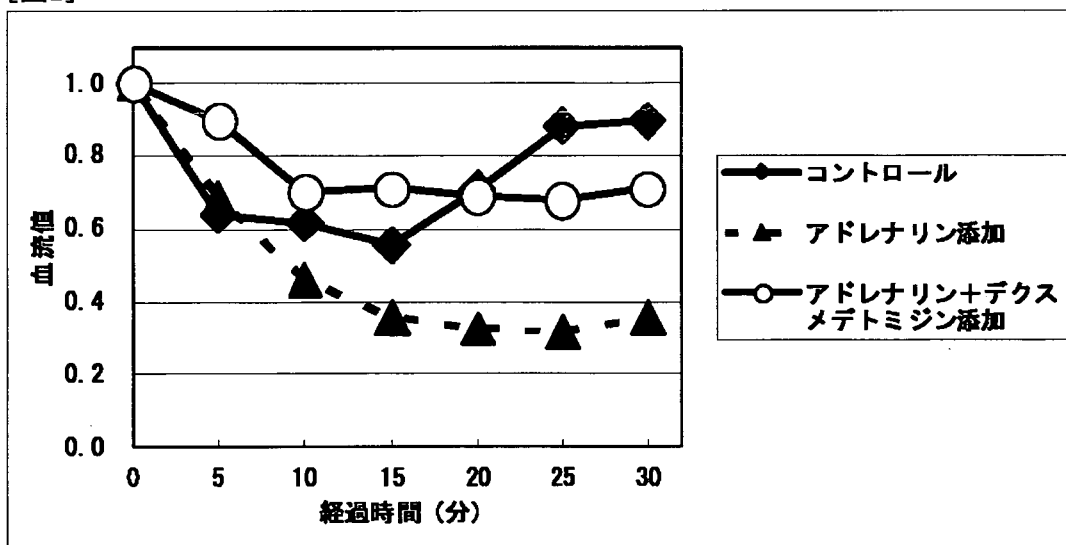
○:理論的ED50値
 アドレナリン: $2.96 \times 10^{-6}M$ ($0.30 \times 10^{-6} - 5.21 \times 10^{-6}M$)
 デスクメトミジン: $3.92 \times 10^{-8}M$ ($1.98 \times 10^{-8} - 5.21 \times 10^{-8}M$)

●:実験で得られたED50値
 アドレナリン: $7.88 \times 10^{-7}M$ ($5.99 \times 10^{-7} - 1.04 \times 10^{-6}M$)*
 デスクメトミジン: $1.13 \times 10^{-8}M$ ($7.64 \times 10^{-9} - 1.66 \times 10^{-8}M$)*

*理論的ED50値に対して有意差あり $p < 0.05$ (T-test)

範囲は平均値 \pm 95%信頼区間を示している

[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/005718

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K45/00(2006.01)i, A61K31/137(2006.01)i, A61K31/167(2006.01)i,
A61K31/4164(2006.01)i, A61P23/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D233/58(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K45/00, A61K31/137, A61K31/167, A61K31/4164, A61P23/00, A61P43/00,
C07D233/58

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2009	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2009

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTPlus (JDreamII),
JMEDPlus (JDreamII), JST7580 (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TAKAISHI, K. et al, A comparison of dexmedetomidine versus propofol for conscious sedation during oral surgery, Journal of Japanese Dental Society of Anesthesiology, 2007, Vol.35, No.2, p.218-223, entire text, particularly, abstract, fig. 3	1-8
X	Kayoko TAKAHASHI et al., "Yotsui Tsuikyu Setsujo Jutsu o Sekizui Kumomakuka Masui to Dexmedetomidine Chinsei de Kanri shita Ichi Shorei", Masui, 2007, vol.56, no.8, page 980, entire text	1-8

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
10 December, 2009 (10.12.09)

Date of mailing of the international search report
28 December, 2009 (28.12.09)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/005718

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JENSE, R.J. et al, Dexmedetomidine sedation for laryngeal framework surgery, <i>Annals of Otolaryngology and Rhinology and Laryngology</i> , 2008 Sep, Vol.117, No.9, p.659-664, entire text, particularly, Abstract, Methods	1-8
X	GOKSU, S. et al, Effects of dexmedetomidine infusion in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery under local anaesthesia, <i>European Journal of Anaesthesiology</i> , 2008 Jan, Vol.25, No.1, p.22-28, entire text, particularly, Abstract, Methods	1-8
X Y	YOSHITOMI, T. et al, Dexmedetomidine enhances the local anesthetic action of lidocaine via an alpha-2A adrenoceptor, <i>Anesth Analg</i> , 2008 Jul, Vol.107, No.1, p.96-101, entire text, particularly, Abstract	1-3,6-8 1-8
X Y	MEMIS, D. et al, Adding dexmedetomidine to lidocaine for intravenous regional anesthesia, <i>Anesth Analg</i> , 2004, Vol.98, No.3, p.835-40, entire text, particularly, Abstract	1-3,6-8 1-8
Y	NEW Yakurigaku (revised 4th edition), Nankodo Co., Ltd., 2002, pages 271 to 275, particularly, page 274	1-8
P,X	Database EMBASE on STN, Elsevier Science (New York, NY, USA), DN: 2009183400, abstract [retrieved on 03 Dec 2009] & ORIOL-LOPEZ, S. et al, Peridural dexmedetomidine in local anesthesia in order to decrease anxiety, <i>Revista Mexicana de Anestesiologia</i> , 2008, Vol.31, No.4, p.271-277	1-8

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K45/00(2006.01)i, A61K31/137(2006.01)i, A61K31/167(2006.01)i, A61K31/4164(2006.01)i, A61P23/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D233/58(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K45/00, A61K31/137, A61K31/167, A61K31/4164, A61P23/00, A61P43/00, C07D233/58

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2009年
日本国実用新案登録公報	1996-2009年
日本国登録実用新案公報	1994-2009年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN), JSTPlus(JDreamII), JMEDPlus(JDreamII), JST7580(JDreamII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	TAKAISHI, K. et al, A comparison of dexmedetomidine versus propofol for conscious sedation during oral surgery, Journal of Japanese Dental Society of Anesthesiology, 2007, Vol. 35, No. 2, p. 218-223, 全文, 特に Abstract, Fig. 3	1-8
X	高橋佳代子他, 腰椎椎弓切除術を脊髄くも膜下麻酔とデクスメデトミジン鎮静で管理した1症例, 麻酔, 2007, Vol. 56, No. 8, p. 980, 全文	1-8

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10. 12. 2009

国際調査報告の発送日

28. 12. 2009

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
 郵便番号 100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

小堀 麻子

4C

2938

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JENSE, R. J. et al, Dexmedetomidine sedation for laryngeal framework surgery, Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology, 2008 Sep, Vol. 117, No. 9, p. 659-664, 全文, 特に Abstract, Methods	1-8
X	GOKSU, S. et al, Effects of dexmedetomidine infusion in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery under local anaesthesia, European Journal of Anaesthesiology, 2008 Jan, Vol. 25, No. 1, p. 22-28, 全文, 特に Abstract, Methods	1-8
X Y	YOSHITOMI, T. et al, Dexmedetomidine enhances the local anesthetic action of lidocaine via an alpha-2A adrenoceptor, Anesth Analg, 2008 Jul, Vol. 107, No. 1, p. 96-101, 全文, 特に Abstract	1-3, 6-8 1-8
X Y	MEMIS, D. et al, Adding dexmedetomidine to lidocaine for intravenous regional anesthesia, Anesth Analg, 2004, Vol. 98, No. 3, p. 835-40, 全文, 特に Abstract	1-3, 6-8 1-8
Y	NEW 薬理学 (改訂第 4 版), 株式会社南江堂, 2002, p. 271-275, 特に 274 頁	1-8
P X	Database EMBASE on STN, Elsevier Science (New York, NY, USA), DN: 2009183400, abstract [retrieved on 03 Dec 2009] & ORIOL-LOPEZ, S. et al, Peridural dexmedetomidine in local anesthesia in order to decrease anxiety, Revista Mexicana de Anestesiologia, 2008, Vol. 31, No. 4, p. 271-277	1-8