

(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



(43) 国際公開日  
2011年1月6日(06.01.2011)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2011/001676 A1

- (51) 国際特許分類:  
A61K 31/245 (2006.01) A61K 31/167 (2006.01)  
A61K 31/137 (2006.01) A61P 23/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/004312
- (22) 国際出願日: 2010年6月30日(30.06.2010)
- (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 2009-157425 2009年7月2日(02.07.2009) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 国立大学法人山口大学 (YAMAGUCHI UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒7538511 山口県山口市吉田1677-1 Yamaguchi (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 原田耕志 (HARADA, Koji) [JP/JP]; 〒7558505 山口県宇部市南小串1丁目1番1号国立大学法人山口大学

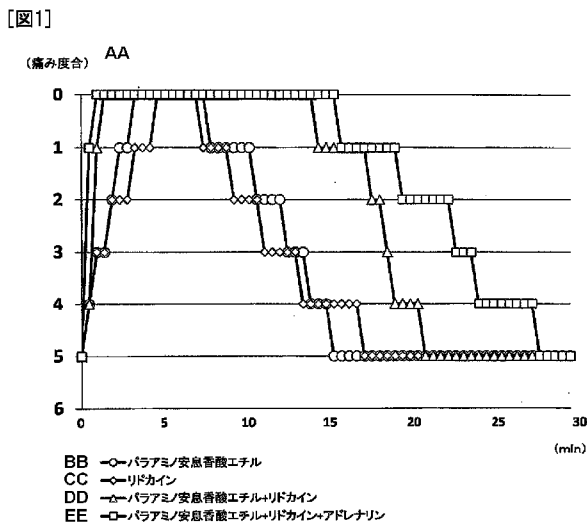
医学部内 Yamaguchi (JP). 板敷康隆 (ITASHIKI, Yasutaka) [JP/JP]; 〒7558505 山口県宇部市南小串1丁目1番1号国立大学法人山口大学医学部内 Yamaguchi (JP). 原田豊子 (HARADA, Toyoko) [JP/JP]; 〒7558505 山口県宇部市南小串1丁目1番1号国立大学法人山口大学医学部内 Yamaguchi (JP). 上山吉哉 (UEYAMA, Yoshiya) [JP/JP]; 〒7558505 山口県宇部市南小串1丁目1番1号国立大学法人山口大学医学部内 Yamaguchi (JP).

- (74) 代理人: 廣田雅紀 (HIROTA, Masanori); 〒1070052 東京都港区赤坂二丁目8番5号若林ビル3階 Tokyo (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,

[続葉有]

(54) Title: SURFACE ANESTHETIC AGENT

(54) 発明の名称: 表面麻酔剤



AA (DEGREE OF PAIN)  
BB ETHYL PARAAMINOBENZOATE  
CC LIDOCAINE  
DD ETHYL PARAAMINOBENZOATE + LIDOCAINE  
EE ETHYL PARAAMINOBENZOATE + LIDOCAINE + ADRENALINE

(57) Abstract: Disclosed is an anesthetic agent which can exhibit an anesthetic effect rapidly when adhered on mucosal membranes, the skin or the like by means of application or the like for regional anesthesia, particularly surface anesthesia. Specifically disclosed are: a fast-acting surface anesthetic agent comprising lidocaine and ethyl paraaminobenzoate at a specified ratio; and a super fast-acting surface anesthetic agent comprising lidocaine, ethyl paraaminobenzoate and adrenaline at a specified ratio.

(57) 要約: 本発明は、局所麻酔特に表面麻酔において、塗布等により、粘膜又は皮膚等に付着させた場合、速やかに麻酔の効果が得られる麻酔剤を提供する。リドカインとパラアミノ安息香酸エチルを特定割合で含む即効性の表面麻酔剤や、リドカインとパラアミノ安息香酸エチルとアドレナリンを特定割合で含む超即効性の表面麻酔剤を調製する。

WO 2011/001676 A1



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, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(AL, 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, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(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, LR, 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

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

## 明 細 書

### 発明の名称：表面麻酔剤

### 技術分野

[0001] 本発明は、リドカインとパラアミノ安息香酸エチル、好ましくはリドカインとパラアミノ安息香酸エチルとアドレナリンとを有効成分とする、塗布又は噴霧後、3分以内に麻酔効果を発揮する表面麻酔剤に関する。

### 背景技術

[0002] 従来、局所麻酔としては、表面麻酔、浸潤麻酔、伝達麻酔などが知られている。これらのうち表面麻酔は、粘膜や皮膚に麻酔剤を塗布又は噴霧して付着・浸透させ、その後、注射による浸潤麻酔や伝達麻酔を行うに当たり、注射針の痛みを緩和させるために行われる麻酔であり、主として子供などの歯科治療に適用されている。

[0003] 浸潤麻酔は、注射により、浸潤した部分が麻酔される方法で、部分的に麻酔し、歯科では抜歯や歯を削る場合に、また外科では簡単な切開手術を行う場合などに用いられる。

[0004] また、伝達麻酔は、麻酔剤を神経の近くに注射して、その神経が走っている先端部分まで麻酔する方法で、歯科では、主に下顎の骨に入る神経周辺に注入し、麻酔側の奥歯から前歯までを麻酔する方法である。

[0005] 局部麻酔薬は、一般にエステル型、アミド型或いはアニリド型に分類されている。エステル型としては、コカイン、トロパコカイン、プロカイン、テトラカイン、ピペロカイン、ストバインなどの安息香酸エステル類、シクロメチカイン、パレトキシカインなどのアルコキシ安息香酸エステル類、パラアミノ安息香酸メチル、パラアミノ安息香酸エチルなどのアミノ安息香酸エステル類があり、またアミド又は、アニリド型としては、リドカイン（キシロカイン）などが知られている。

[0006] これらの麻酔薬には、さらに効果を持続させる目的で血管収縮薬、例えばエピネフリン（アドレナリン）やノルエピネフリンなどのカテコールアミン

類を利用する場合や、保存安定剤として、ブチルヒドロキシトルエン、没食子酸エステル類などの酸化防止剤、ゼラチン、寒天、デンプン、チオ尿素、クエン酸、L-メチオニン、グルタミン酸、果糖、白糖、乳糖、チオグリセリンなどの安定剤、或いは特に口内表面麻酔剤などでは甘味料、増粘剤などを配合して、局部麻酔剤を構成している。

[0007] 表面麻酔剤の改良としては、従来その持続性を高める方法（例えば特許文献1、特許文献2、特許文献5など）、手術後に速やかに麻酔を解除する方法（例えば特許文献3など）、麻酔剤の保存安定性を改良する方法（例えば特許文献4、特許文献5など）などが提案されている他、表面麻酔剤の即効性の改良としては、リドカインとプリロカインとテトラカインとを混合した速効性経皮麻酔薬（例えば特許文献6など）が提案されているが、特許文献6の実施例では塗布後30分で約55.7%のヒトが痛み「0」となったに過ぎない。

[0008] その他、局所麻酔剤、尿素、清涼化剤、アルコール及び水を混合した、搔痒感の改善作用を有する皮膚外用剤（例えば特許文献7など）や、局所麻酔剤を創傷部の外表面に適用する、外科的に閉じた創傷部からの疼痛の抑制または改善方法（例えば特許文献8など）が提案されているが、使用する局所麻酔剤について即効性が改良される旨の開示はない。

## 先行技術文献

### 特許文献

- [0009] 特許文献1：特許第4060884号公報  
特許文献2：特開2002-275093号公報  
特許文献3：特表2003-532678号公報  
特許文献4：特開平9-77662号公報  
特許文献5：特開平10-306040号公報  
特許文献6：特表2006-527734号公報  
特許文献7：特開2007-262030号公報  
特許文献8：特表2003-512401号公報

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

- [0010] 表面麻酔は、主として次に行う注射等による本格的麻酔が施されるための注射針による苦痛を回避する予備的処理であって、一般に長期間持続する必要はないが、措置後速やかに効果が得られることが重要である。例えば、抜歯等歯科手術を行う場合、まず表面麻酔剤を施し、麻酔が効いた後に、浸潤麻酔を行う。一般に市販されている表面麻酔剤の場合、表面麻酔を施して効果が現れるには3～5分間を要する。その間、術者は何等なすことなく待たねばならない。この待ち時間は、患者にとっても心地よいものとはいえないし、時間のロスである。一般にヒトが次に行うべき処置を待つ場合、3分以内であれば、何ら痛痒を感じることなく、待つことができるが、それを越えるといらいらするものである。そこで術者によっては表面麻酔が十分に効果を発揮する前に注射等の次の処置に移ってしまい、しばしば患者に苦痛を与えてしまうことがあった。本発明の課題は、塗布又は噴霧後に、より速く効果が得られる即効性の表面麻酔剤を提供することにある。

### 課題を解決するための手段

- [0011] 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討し、まずリドカイン [2-(ジエチルアミノ)-N-(2,6-ジメチルフェニル)アセトアミド] に注目し、血管収縮薬であるアドレナリンとの併用について検討した。リドカインとアドレナリンを併用した場合、アドレナリンの添加量の増加とともに表面麻酔作用の即効性は漸次増加するが、アドレナリンを大量に用いることは、副作用を生じる恐れがあり、好ましいことではない。次に、リドカインに代えてパラアミノ安息香酸エチルについてアドレナリンとの併用について検討したところ、アドレナリンの添加量を増加させても表面麻酔作用の即効性は全く認められなかった。そこで、念のためリドカインとパラアミノ安息香酸エチルの混合物についてアドレナリンとの併用について検討したところ、意外にも表面麻酔作用の即効性が著しく改善された。この原因を解明するため、リドカインとパラアミノ安息香酸エチルとを併用したところ、特

定の配合割合において、表面麻酔作用の即効性が相乗的に向上することを見いだした。次いで、パラアミノ安息香酸エチルと同じ安息香酸エステル類に属するテトラカイン [4-(ブチルアミノ)安息香酸2-(ジメチルアミノ)エチル] を用いて、同様にリドカインとテトラカインとの併用や、リドカインとテトラカインとアドレナリンとの併用について検討したが、表面麻酔作用の即効性が相乗的に向上することはなかった。本発明はこれら知見に基づき完成するに至ったものである。

[0012] すなわち、本発明は、(1) リドカインとパラアミノ安息香酸エチルとを質量比1:99~47:53の割合で含む表面麻酔剤や、(2) リドカインとパラアミノ安息香酸エチルとを質量比6:94~18:82の割合で含む上記(1)記載の表面麻酔剤や、(3) リドカインとパラアミノ安息香酸エチルに、さらにアドレナリンを含む上記(1)又は(2)記載の表面麻酔剤や、(4) リドカインとパラアミノ安息香酸エチルとの合計100質量部に対して、アドレナリンを0.1~0.001質量部を含む上記(1)~(3)のいずれか記載の表面麻酔剤に関する。

[0013] また本発明は、(5) リドカインとパラアミノ安息香酸エチルとを質量比1:99~47:53の割合で含む組成物を表面麻酔剤製造のために使用する方法や、(6) 組成物が、リドカインとパラアミノ安息香酸エチルとを質量比6:94~18:82の割合で含む上記(5)記載の方法や、(7) 組成物が、リドカインとパラアミノ安息香酸エチルに、さらにアドレナリンを含む上記(5)又は(6)記載の方法や、(8) 組成物が、リドカインとパラアミノ安息香酸エチルとの合計100質量部に対して、アドレナリンを0.1~0.001質量部を含む上記(5)~(7)のいずれか記載の方法に関する。

[0014] さらに実施の形態として、(9) リドカインとパラアミノ安息香酸エチルとを質量比1:99~47:53の割合で含む組成物を表面麻酔剤として使用する方法や、(10) 組成物が、リドカインとパラアミノ安息香酸エチルとを質量比6:94~18:82の割合で含む上記(9)記載の方法や、(

11) 組成物が、リドカインとパラアミノ安息香酸エチルに、さらにアドレナリンを含む上記(9)又は(10)記載の方法や、(12)組成物が、リドカインとパラアミノ安息香酸エチルとの合計100質量部に対して、アドレナリンを0.1~0.001質量部を含む上記(9)~(11)のいずれか記載の方法を挙げることができる。

### 発明の効果

[0015] 本発明によると、特に口腔中の粘膜・歯茎に塗布又は噴霧後、3分以内、特に1~2分で麻酔の効果が顕著に現れ、その後注射を行っても痛みを感じない即効性の表面麻酔剤を提供することができる。なお、本発明の表面麻酔剤は皮膚に対しても有効であるが、その場合は、粘膜に対する場合よりも効果が現れるのが遅く5~6分を要する場合がある。

### 図面の簡単な説明

[0016] [図1]本発明のリドカインとパラアミノ安息香酸エチルとの併用、リドカインとパラアミノ安息香酸エチルとアドレナリンとの併用、従来用いられていたパラアミノ安息香酸エチル単独、リドカイン単独による麻酔効果の発現時間及び持続時間の比較を示すグラフである。図1においては、縦軸は注射針を刺した場合の痛み度合を表すもので、「5」が全く麻酔されていない場合であり、「0」が逆に痛みを全く感じないことを表すものである。また横軸は時間(分)である。

[図2]本発明において、リドカインとパラアミノ安息香酸エチルとの配合割合と麻酔効果の発現までの時間の関係を表すグラフである。図2において縦軸は麻酔前の塗布後、注射針による痛みを感じなくなるまでの時間(分)であり、横軸はリドカインとパラアミノ安息香酸エチルの配合割合(質量比)を表す。

[図3]塗布後、注射針による痛みを感じなくなるまでの時間について、本発明の麻酔剤と既存の麻酔剤におけるアドレナリンの効果を示すグラフである。

[図4]従来用いられていたリドカイン(キシロカイン)とテトラカイン(コーパロン)との配合割合(質量比)と麻酔効果の発現までの時間の関係を表す

グラフである。図4においては、縦軸は注射針を刺した場合の痛み度合を表すもので、「5」が全く麻酔されていない場合であり、「0」が逆に痛みを全く感じないことを表すものである。また横軸は時間（分）である。

### 発明を実施するための形態

- [0017] 本発明の表面麻酔剤としては、リドカインとパラミノ安息香酸エチルとを質量比1：99～47：53の割合で含む麻酔剤、例えば、濃度2質量%のリドカインと濃度20質量%のパラミノ安息香酸エチルを用いる場合はその配合比が8：92～90：10となるような割合で含む麻酔剤であれば特に制限されず、また、本発明の使用方法としては、リドカインとパラミノ安息香酸エチルとを質量比1：99～47：53の割合で含む組成物、例えば、濃度2質量%のリドカインと濃度20質量%のパラミノ安息香酸エチルを用いる場合はその配合比が8：92～90：10となるような割合で含む組成物を表面麻酔剤製造のために使用する方法であれば特に制限されず、上記リドカインやパラミノ安息香酸エチルは局所麻酔薬として知られており、これらリドカインやパラミノ安息香酸エチルは市販品を有利に用いることができる。
- [0018] 上記本発明の表面麻酔剤や本発明の使用方法におけるリドカインとパラミノ安息香酸エチルの質量比としては、3：97～31：69の割合、例えば、濃度2質量%のリドカインと濃度20質量%のパラミノ安息香酸エチルを用いる場合の配合比が25：75～82：18となるような割合が表面麻酔作用の即効性の点で好ましく、特に6：94～18：82の割合、例えば、濃度2質量%のリドカインと濃度20質量%のパラミノ安息香酸エチルを用いる場合の配合比が40：60～70：30となるような割合が、表面麻酔作用の即効性の点でより好ましい。
- [0019] 上記リドカインは白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末で、局所麻酔薬の他、抗不整脈剤としても知られ、神経痛や手足のしびれの症状などにも有効とされ、アストラゼネカ社の商品名である「キシロカイン」として販売されており、医療関係者間では「リドカ」または「キシロ」とも呼ばれている。



本明細書における「リドカイン」又は「キシロカイン」には、リドカインの塩酸塩等のリドカイン塩も包含される。また、パラアミノ安息香酸エチルは、白色の結晶又は結晶性の粉末で、医薬品としては局所麻酔薬として使用され、化粧品としては紫外線を吸収する作用が強いので、日焼け止めクリーム、ファンデーション、口紅、クリーム、乳液などに使用されている。

[0020] 本発明の表面麻酔剤の即効性の作用をさらに高める場合、アドレナリン〔(R)-4-(1-ヒドロキシ-2-(メチルアミノ)エチル)ベンゼン-1,2-ジオール〕を少量、例えばリドカインとパラアミノ安息香酸エチルとの合計100質量部に対して、0.0001~1質量部程度、好ましくは0.001~0.1質量部、より好ましくは0.003~0.03質量部加えることができる。

[0021] なお、アドレナリンは、血管収縮作用を有する物質として知られ、一般に局所麻酔の効果の持続性を保つために使用されているが、本発明においては、表面麻酔剤として、その効果を顕著に早める物質として用いるものである。しかしながら、当然効果の持続性も大きくなる。

[0022] アドレナリンは、心拍数や血圧を上げ、瞳孔を開き、血糖値を上げる等の作用があるため、特に年長者や、子供或いは心臓疾患や糖尿病を有する者に悪影響を及ぼす可能性があるため、前記のように可及的に少量使用することが望まれる。

[0023] 本発明の表面麻酔剤は、塗布後速やかに麻酔の効果が現れる麻酔剤、好ましくは3分以内、さらには2.5分以内、特に2分以内、中でも1分以内で無痛となる局所麻酔剤であることが好ましい。

[0024] 本発明の表面麻酔剤には、さらに従来知られている局所麻酔剤における添加物、例えば保存安定剤（ブチルヒドロキシトルエン、没食子酸エステル類などの酸化防止剤、ゼラチン、寒天、デンプン、チオ尿素、クエン酸、L-メチオニン、グルタミン酸、果糖、白糖、乳糖、チオグリセリンなどの安定剤）、増粘剤、香料、甘味料、稀釈剤、溶剤等を配合することができる。

[0025] 本発明の表面麻酔剤の剤形としては、液状、ゼリー状、軟膏状、シール（

ペンレス) 状等を挙げることができ、使用の形態としては、塗布、付着、スプレー(噴霧)、貼着等を挙げることができる。麻酔薬成分としては、一般に溶媒その他の添加剤により有効成分を0.1~50質量%、好ましくは1~25質量%程度に希釈して用いることが使用上便利である。また、適用量としては、従来の表面麻酔剤と同様の適用量とすることができる。

[0026] 本発明の表面麻酔剤は、従来知られている表面麻酔剤と同様に用いられる。すなわち、哺乳類全般に適用され、特に粘膜、皮膚上に付着・浸透させて麻酔を行う。一般に手術等を行う場合の注射による浸潤麻酔や伝達麻酔に先立って注射針を刺す痛みを軽減させる場合に用いられる。勿論、口内炎、歯痛や神経痛などの痛みを軽減する目的、点滴を行う場合の針挿入時の痛みを軽減する目的、内視鏡や大腸ファイバー若しくは経鼻チューブ利用時の痛みを軽減する目的で使用することも可能である。

[0027] 以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明の技術的範囲はこれら実施例により限定されるものではない。なお、実施例においては、パラアミノ安息香酸エチル(ダイト社製「ハリケインゲル(商標)」:濃度20質量%)、リドカイン(アストラゼネカ社製「キシロカインゼリー(商標)」:濃度2質量%)、テトラカイン(昭和薬品化工社製「コーパロン(商標)」:6質量%溶液)及びアドレナリン(第一三共社製「ボスミン液(商標)」:濃度0.1質量%)を用いた。

## 実施例 1

[0028] (1) パラアミノ安息香酸エチル単独区(比較例1-1)では、ハリケインゲル200mg(パラアミノ安息香酸エチル40mg)を綿棒につけて、口腔粘膜に塗布した。

(2) リドカイン単独区(比較例1-2)では、キシロカインゼリー200mg(リドカイン4mg)を綿棒につけて、口腔粘膜に塗布した。

(3) パラアミノ安息香酸エチルとリドカイン併用区(実施例1-1)では、ハリケインゲルとキシロカインゼリーの等量混合物200mg(パラアミノ安息香酸エチル20mgとリドカイン2mg)を綿棒につけて、口腔粘膜

に塗布した。

(4) パラアミノ安息香酸エチルとリドカインとアドレナリン三者併用区（実施例1-2）では、ハリケインゲルとキシロカインゼリーの等量混合物200mg（パラアミノ安息香酸エチル20mgとリドカイン2mg）とアドレナリン液10mg（アドレナリン0.01mg）を綿棒につけて、口腔粘膜に塗布した。

[0029] 上記の各種表面麻酔剤を口腔粘膜に塗布後に触針し、無痛になるまでの時間及び再度痛みを感じるまでの時間を測定した。その結果を図1に示す。パラアミノ安息香酸エチルとリドカインを併用した場合（実施例1-1）、塗布後1分30秒で無痛となる麻酔効果が得られた。また、パラアミノ安息香酸エチルとリドカインにアドレナリンを併用した場合（実施例1-2）、塗布後1分で無痛となる即効性に優れた麻酔効果が得られた。他方、パラアミノ安息香酸エチル単独（比較例1-1；-○-）では無痛となるまでに塗布後3分30秒、リドカイン単独（比較例1-2；-◇-）では無痛となるまでに塗布後5分をそれぞれ要した。これらのことから、パラアミノ安息香酸エチルとリドカインを併用した場合（実施例1-1；-△-）、特にパラアミノ安息香酸エチルとリドカインにアドレナリンを併用した場合（実施例1-2；-□-）、表面麻酔作用の即効性が相乗的に向上することがわかった。

## 実施例 2

[0030] 次に、リドカインとパラアミノ安息香酸エチルとの配合割合と表面麻酔作用の即効性との関係を調べた。キシロカインゼリーとハリケインゲルの配合比を変えることにより、リドカインとパラアミノ安息香酸エチルとの質量比0：100～100：0の各種表面麻酔剤を調製した。例えば、リドカインとパラアミノ安息香酸エチルとの質量比0：100、1：99、3：97、6：94、19：81、31：69、47：53、80：20、100：0の各種表面麻酔剤は、キシロカインゼリーとハリケインゲルとを、それぞれ0：200、16：184、50：150、80：120、140：60、

164 : 36、180 : 20、195 : 5、200 : 0の割合で配合することにより調製した。調製した各表面麻酔剤200mgを実施例1と同様に、口腔粘膜に塗布後に触針し、無痛になるまでの時間を測定した。無痛になるまでの時間と、リドカインとパラアミノ安息香酸エチルとの質量比との関係を図2に示す。

- [0031] 図2から、リドカイン単独では5分、パラアミノ安息香酸エチル単独では3分30秒であるのに対し、リドカイン：パラアミノ安息香酸エチルの質量比が1 : 99～47 : 53の範囲で塗布後3分以内に無痛となることがわかる。特に上記割合（質量比）が6 : 94～18 : 82の範囲では約2分間で無痛となることがわかる。

### 実施例 3

- [0032] リドカイン（実施例1で用いたキシロカインゼリー）4mgに、アドレナリンを0mg（0質量%）、0.002mg（0.05質量%）、0.01mg（0.25質量%）、0.04mg（1.0質量%）、0.08mg（2.0質量%）をそれぞれ加えた場合の表面麻酔が効き始めるまでの時間を測定した。塗布方法及び結果の測定方法は、実施例1と同様に行った。結果を図3に示す。なお、図3には、リドカイン+アドレナリン（—●—）の他に、実施例1における効き始めのデータであるパラアミノ安息香酸エチル20mg+リドカイン2mg（—○—）、パラアミノ安息香酸エチル20mg+リドカイン2mg+アドレナリン（0.005%）（—◎—）の値も併記した。図3より、リドカインにアドレナリンを加えた場合、その添加量の増加とともに麻酔の即効性は増加するが、アドレナリンを大量に用いることは、副作用を生じる恐れがあり、好ましいことではない。また、パラアミノ安息香酸エチル（実施例1で用いたハリケインゲル）40mgに、同様にアドレナリンを0.002mg（0.005質量%）、0.01mg（0.025質量%）、0.04mg（0.1質量%）、0.08mg（0.2質量%）それぞれ加えた実験を行ったが、アドレナリンによる即効性の改善効果は全く認められなかった（図示せず）。以上より本発明の効果が優れているこ

とが理解される。

[0033] [比較例 4]

(1) テトラカイン単独区では、コーパロン200mg (テトラカイン12mg) を綿棒につけて、口腔粘膜に塗布した。

(2) リドカイン単独区では、キシロカインゼリー200mg (リドカイン4mg) を綿棒につけて、口腔粘膜に塗布した。

(3) テトラカインとリドカイン併用区では、コーパロンとキシロカインゼリーの配合比を、80:20、60:40、40:60、20:80と変えることにより、テトラカインとリドカインの質量比92:8、82:18、67:33、43:57の各種混合物を調製した。調製した各混合物200mg を綿棒につけて、口腔粘膜に塗布した。

(4) テトラカインとリドカインとアドレナリン三者併用区では、コーパロンとキシロカインゼリーの等量混合物200mg (テトラカイン6mgとリドカイン2mg) とアドレナリン液10mg (アドレナリン0.01mg) を綿棒につけて、口腔粘膜に塗布した。

[0034] 上記のテトラカイン及び/又はリドカインを含む各種表面麻酔剤を口腔粘膜に塗布後に触針し、無痛になるまでの時間及び再度痛みを感じるまでの時間を測定した。その結果を図4に示す。テトラカイン単独(—▲—)、リドカイン単独(—●—)、コーパロン:キシロカインゼリーが80:20(—△—)、60:40(—◇—)、40:60(—○—)、20:80(—□—)のそれぞれ併用した場合、テトラカインとリドカインにアドレナリンを併用した場合(—\*—)のいずれの場合にも、無痛となるには塗布後3分以上を要した。これらのことから、テトラカインとリドカインを併用した場合や、テトラカインとリドカインにアドレナリンを併用した場合であっても、表面麻酔作用の即効性が相乗的に向上しないことがわかった。

### 産業上の利用可能性

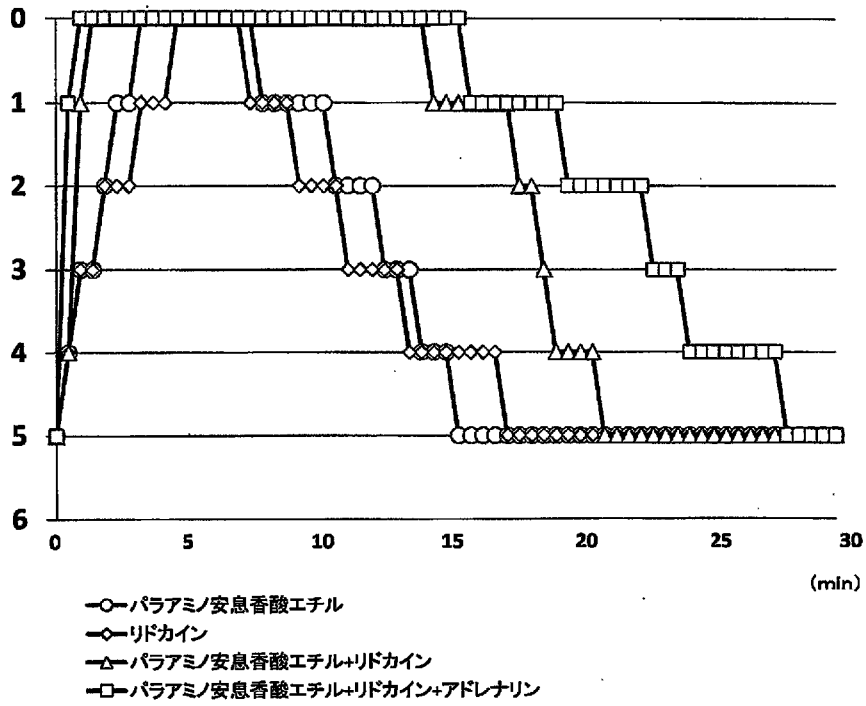
[0035] 本発明は、医療分野、特に口腔外科、泌尿器科、外科等に表面麻酔剤や除痛剤として用いられる。

### 請求の範囲

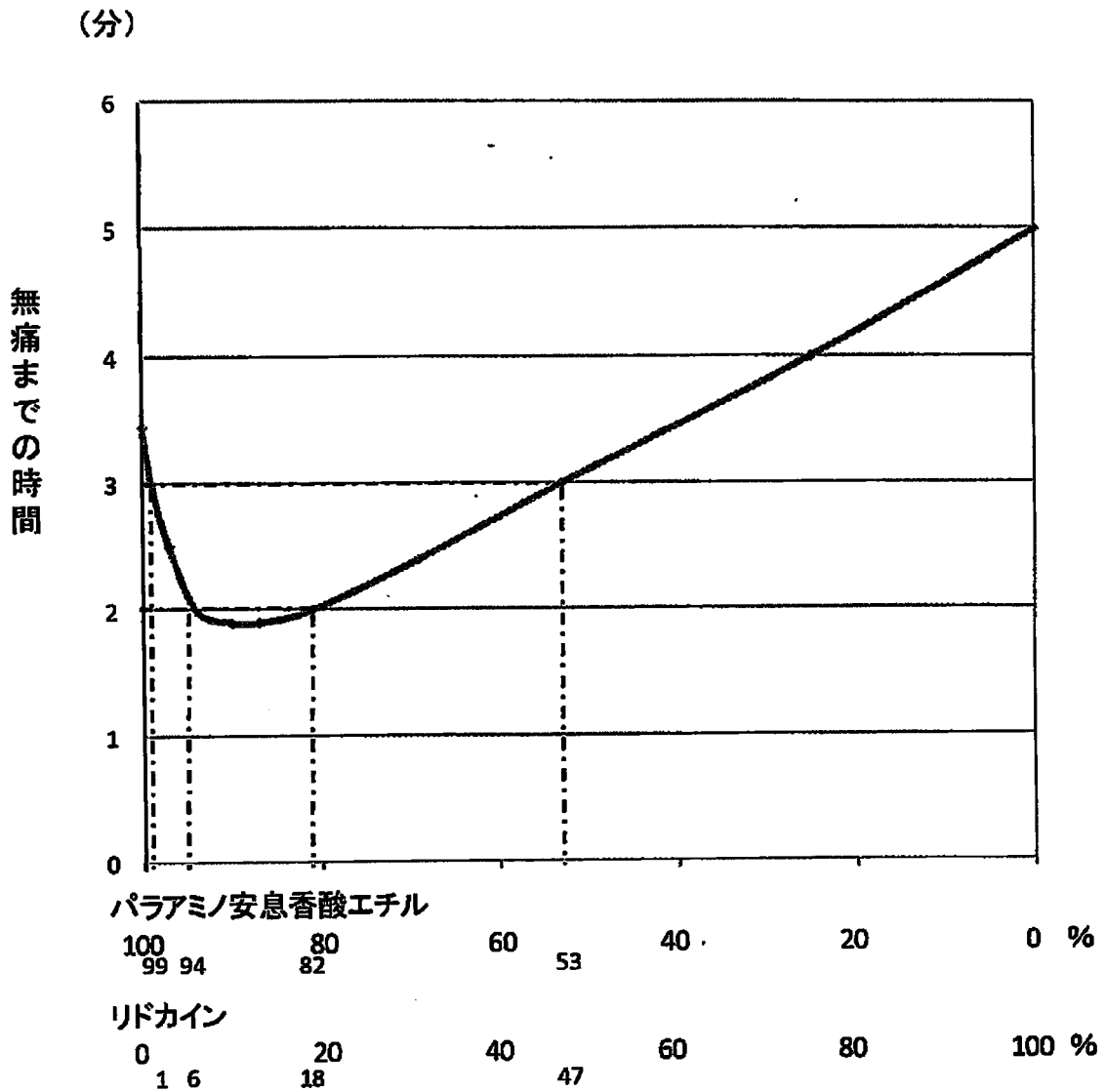
- [請求項1] リドカインとパラアミノ安息香酸エチルとを質量比 1 : 99 ~ 47 : 53 の割合で含むことを特徴とする表面麻酔剤。
- [請求項2] リドカインとパラアミノ安息香酸エチルとを質量比 6 : 94 ~ 18 : 82 の割合で含むことを特徴とする請求項 1 記載の表面麻酔剤。
- [請求項3] リドカインとパラアミノ安息香酸エチルに、さらにアドレナリンを含むことを特徴とする請求項 1 又は 2 記載の表面麻酔剤。
- [請求項4] リドカインとパラアミノ安息香酸エチルとの合計 100 質量部に対して、アドレナリンを 0.1 ~ 0.001 質量部を含むことを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれか記載の表面麻酔剤。
- [請求項5] リドカインとパラアミノ安息香酸エチルとを質量比 1 : 99 ~ 47 : 53 の割合で含む組成物を表面麻酔剤製造のために使用する方法。
- [請求項6] 組成物が、リドカインとパラアミノ安息香酸エチルとを質量比 6 : 94 ~ 18 : 82 の割合で含むことを特徴とする請求項 5 記載の方法。
- [請求項7] 組成物が、リドカインとパラアミノ安息香酸エチルに、さらにアドレナリンを含むことを特徴とする請求項 5 又は 6 記載の方法。
- [請求項8] 組成物が、リドカインとパラアミノ安息香酸エチルとの合計 100 質量部に対して、アドレナリンを 0.001 ~ 0.1 質量部を含むことを特徴とする請求項 5 ~ 7 のいずれか記載の方法。

[図1]

(痛み度合)



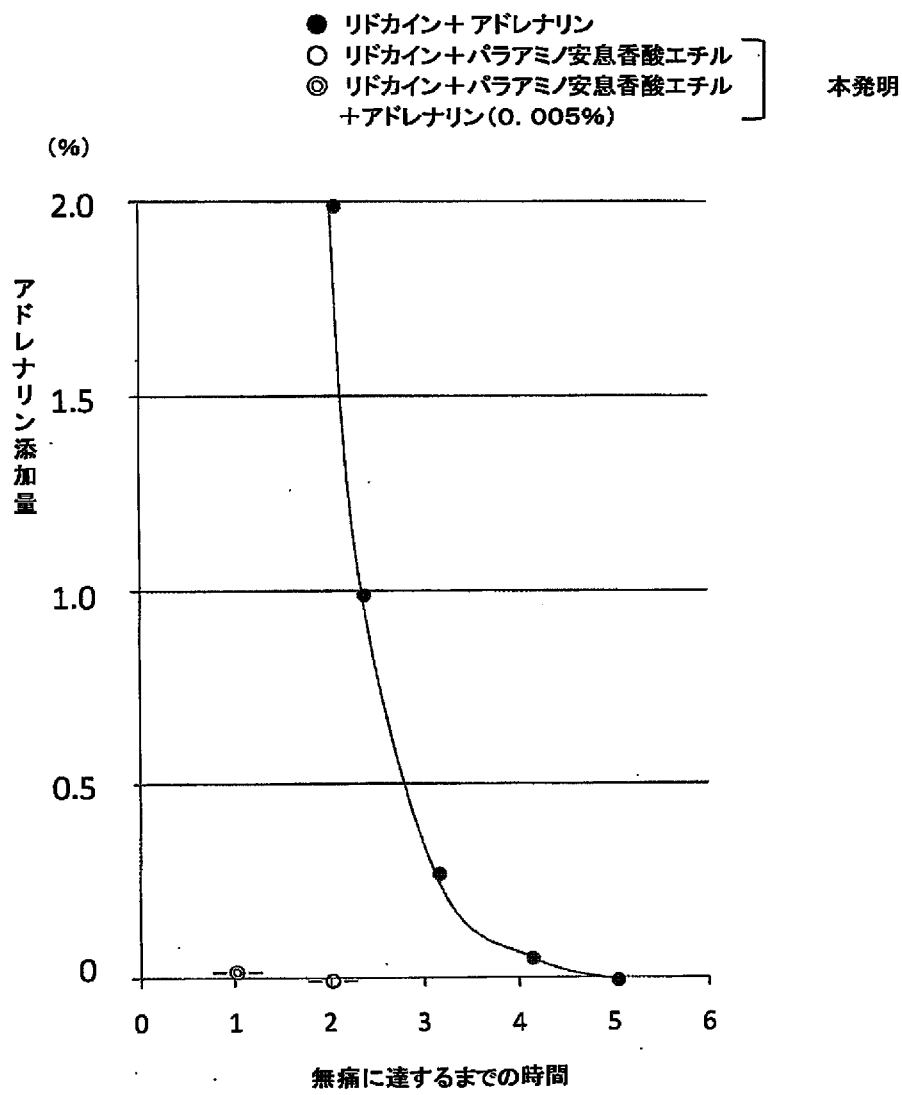
[図2]



リドカインとパラミノ安息香酸エチルの混合割合

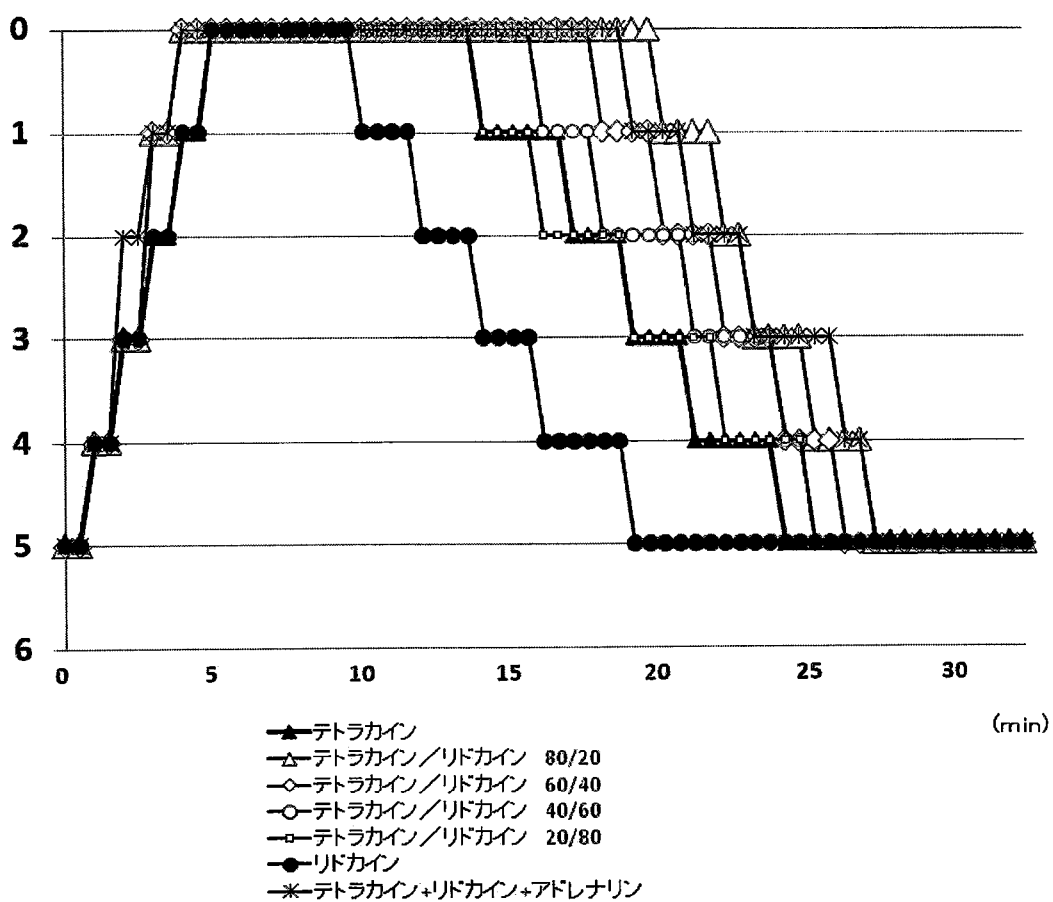


[図3]



[図4]

(痛み度合)



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/004312

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/245(2006.01)i, A61K31/137(2006.01)i, A61K31/167(2006.01)i,  
A61P23/00(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)

A61K31/245, A61K31/137, A61K31/167, A61P23/00

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	1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2010	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2010

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

CAplus/REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	J. Gen. Physiol., 1978, Vol.71 No.2, pp.223-225, TABLE.1	1, 3-5, 7, 8 2, 6
Y A	Pflugers Arch., 1980, Vol.387 No.1, pp.47-54, abstract, each drawing, each table	1, 3-5, 7, 8 2, 6
Y	JP 2008-29681 A (Nipro Corp.), 14 February 2008 (14.02.2008), paragraph [0002] (Family: none)	1, 3-5, 7, 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  
02 September, 2010 (02.09.10)

Date of mailing of the international search report  
14 September, 2010 (14.09.10)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/004312

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2009-506076 A (The Board of Trustees of the Leland Stanford, Junior University), 12 February 2009 (12.02.2009), paragraph [0011] & US 2007/0054843 A1 & EP 1928484 A & WO 2007/025286 A2 & DE 602006012513 D & CA 2620202 A & AT 458491 T	1, 3-5, 7, 8
Y	WO 2007/55279 A1 (Teikoku Seiyaku Co., Ltd.), 18 May 2007 (18.05.2007), claims & US 2009/0163597 A1 & EP 1949895 A1 & WO 2007/055279 A1 & CN 101365433 A	3, 4, 7, 8

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
 Int.Cl. A61K31/245(2006.01)i, A61K31/137(2006.01)i, A61K31/167(2006.01)i, A61P23/00(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. A61K31/245, A61K31/137, A61K31/167, A61P23/00

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 1971-2010年  
 日本国実用新案登録公報 1996-2010年  
 日本国登録実用新案公報 1994-2010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)  
 CPlus/REGISTRY (STN)

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
Y A	J. Gen. Physiol., 1978, Vol.71 No. 2, pp.223-225, TABLE. 1	1, 3-5, 7, 8 2, 6
Y A	Pflugers Arch., 1980, Vol.387 No. 1, pp.47-54, abstract、各 Fig、各 Table	1, 3-5, 7, 8 2, 6
Y	JP 2008-29681 A (ニプロ株式会社) 2008.02.14, 【0002】 (ファミリーなし)	1, 3-5, 7, 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。

<p>* 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</p>	<p>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                  「&amp;」同一パテントファミリー文献</p>
---	---

国際調査を完了した日 02.09.2010	国際調査報告の発送日 14.09.2010
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) 鈴木 理文 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C 4431

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
Y	JP 2009-506076 A (ザ・ボード・オブ・トラスティーズ・オブ・ザ・レランド・スタン フォード・ジュニア・ユニバーシテイ) 2009.02.12, 【0011】 & US 2007/0054843 A1 & EP 1928484 A & WO 2007/025286 A2 & DE 602006012513 D & CA 2620202 A & AT 458491 T	1, 3-5, 7, 8
Y	WO 2007/55279 A1 (帝國製薬株式会社) 2007.05.18, 特許請求の範囲等 & US 2009/0163597 A1 & EP 1949895 A1 & WO 2007/055279 A1 & CN 101365433 A	3, 4, 7, 8