

新規速効性表面麻酔剤の開発

山口大学 医学部 歯科口腔外科

助教・原田耕志

臨床

口の中(歯を含めて)とその周囲に発生するあらゆる病気の診断・治療を行う。

歯科治療(虫歯、歯周病、銀歯、義歯)

インプラント(人工歯根)

唇顎口蓋裂

顎変形症(受け口、上顎前突、開口症)

口腔腫瘍(悪性, 良性)

顎顔面骨折・歯および軟組織の外傷

顎関節症

睡眠障害(睡眠時無呼吸症候群)



局所麻酔の使用

研究テーマ

- ・義歯洗浄剤のバイオフィルム構成口腔内細菌への影響
- ・インプラント表面処理の骨誘導能への影響
- ・下顎骨後方移動量と気道径の変化との関連性
- ・舌筋由来幹細胞を用いた骨再生医療
- ・口腔癌幹細胞の同定と機能解析
- ・口腔癌化学放射線療法における効果予測因子の同定
- ・分子標的薬を併用した新規癌治療法の開発に関する基礎的検討
- ・新規局所表面麻酔剤の開発

山口大学医学部歯科口腔外科



歯科口腔外科外来での診察



局所麻酔(注射)の刺入時



歯科用局所麻酔剤
注射針・注射筒



歯科用表面麻酔剤



局所麻酔(注射)の刺入時拡大

局所麻酔剤注入時は痛むもの



新規速効性表面麻酔剤が目指すもの



できればこの笑顔を目指したい



研究の背景

日常の歯科臨床において、痛みに対して感受性の高い患者（例えば歯科恐怖症や幼児など）への注射による局所麻酔は困難を来すことが多く、現在用いられている局所表面麻酔剤では**速効性**、**除痛効果**の点で十分な効果が得られないため、優れた局所表面麻酔剤の開発が待たれる。

従来技術とその問題点

抜歯等歯科小手術を行う場合、まず**表面麻酔剤**を施し、麻酔が効いた後に、注射による浸潤麻酔を行う。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、何も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、心地よいものとは言えないし、時間のロスである。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まで待てずに**、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る。

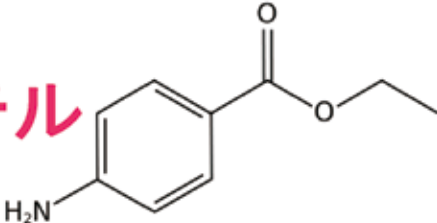
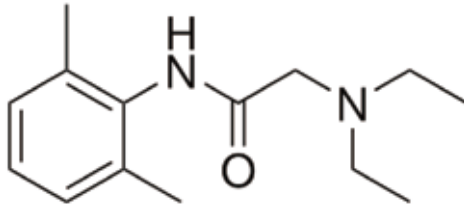
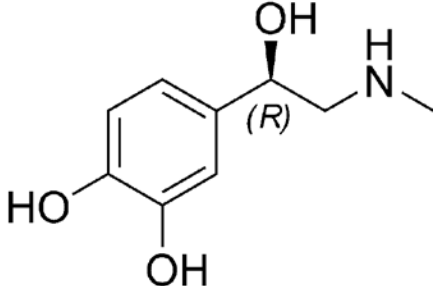
新技術の概要

我々は既存の局所表面麻酔剤である**リドカイン**(アストラゼネカ社の商品名である「キシロカイン」としても知られている)と**アミノ安息香酸エチル**を**組合せて混合薬**にすることによって、**表面麻酔の速効性が飛躍的に向上し、除痛効果も高まる**ことを見出した。これらの混合薬剤に血管収縮剤として知られている**アドレナリン**を**添加**することによって一層効果を高めることができ、**1分程度で、注射による痛みをほとんど感じさせなくすることが可能**となる。

すなわち、口腔内の粘膜に塗布又は噴霧後、わずか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ほとんど感じさせない表面麻酔剤である。

本表面麻酔剤は、皮膚に対しても有効であるが、粘膜の場合よりも、効果が現れるのが遅く、5～6分を要する。

既存薬の **アミノ安息香酸エチル**、**リドカイン**、**アドレナリン**

| 商品名・効能 | 主成分名・構造 |
|--|--|
| <p>【商品名】ハリケイン 【効能】局所表面麻酔</p> | <p>アミノ安息香酸エチル</p>  <p>The chemical structure shows a benzene ring with an amino group (H₂N) at the para position and an ethyl ester group (-COOCH₂CH₃) at the other para position.</p> |
| <p>【商品名】キシロカイン 【効能】局所麻酔剤 表面麻酔剤</p> | <p>リドカイン</p>  <p>The chemical structure shows a benzene ring with methyl groups at the 2 and 6 positions and a diethylaminoethyl amide group (-NHCOCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂) at the 1 position.</p> |
| <p>【商品名】ボスミン 【効能】皮膚、粘膜の血管収縮</p> | <p>アドレナリン</p>  <p>The chemical structure shows a benzene ring with hydroxyl groups at the 3 and 4 positions and a 1-(1-hydroxyethyl)amino group (-NHCH(OH)CH₃) at the 1 position. The hydroxyl group is shown with a wedge bond and labeled with (R).</p> |

既存表面麻酔剤の作用効果

ハリケインゲル(濃度20%) 200mg
⇒アミノ安息香酸エチル40mg

ほぼ無痛に達する時間 3分30秒

キシロカインゼリー(濃度2%) 200mg
⇒リドカイン4mg

ほぼ無痛に達する時間 5分

新規表面麻酔剤の作用効果(1)

アミノ安息香酸エチル+リドカイン 混合薬剤の例

◆ハリケインゲル(濃度20%) 100mg
⇒アミノ安息香酸エチル20mg

+

◆キシロカインゼリー(濃度2%) 100mg
⇒リドカイン2mg

塗布後 1分30秒でほぼ無痛

相乗効果の発現

新規表面麻酔剤の作用効果(2)

アミノ安息香酸エチル+リドカイン+アドレナリン 混合薬剤の例

◆ハリケインゲル(濃度20%) 100mg
⇒パラアミノ安息香酸エチル 20mg

+

◆キシロカインゼリー(濃度2%) 100mg
⇒リドカイン 2mg

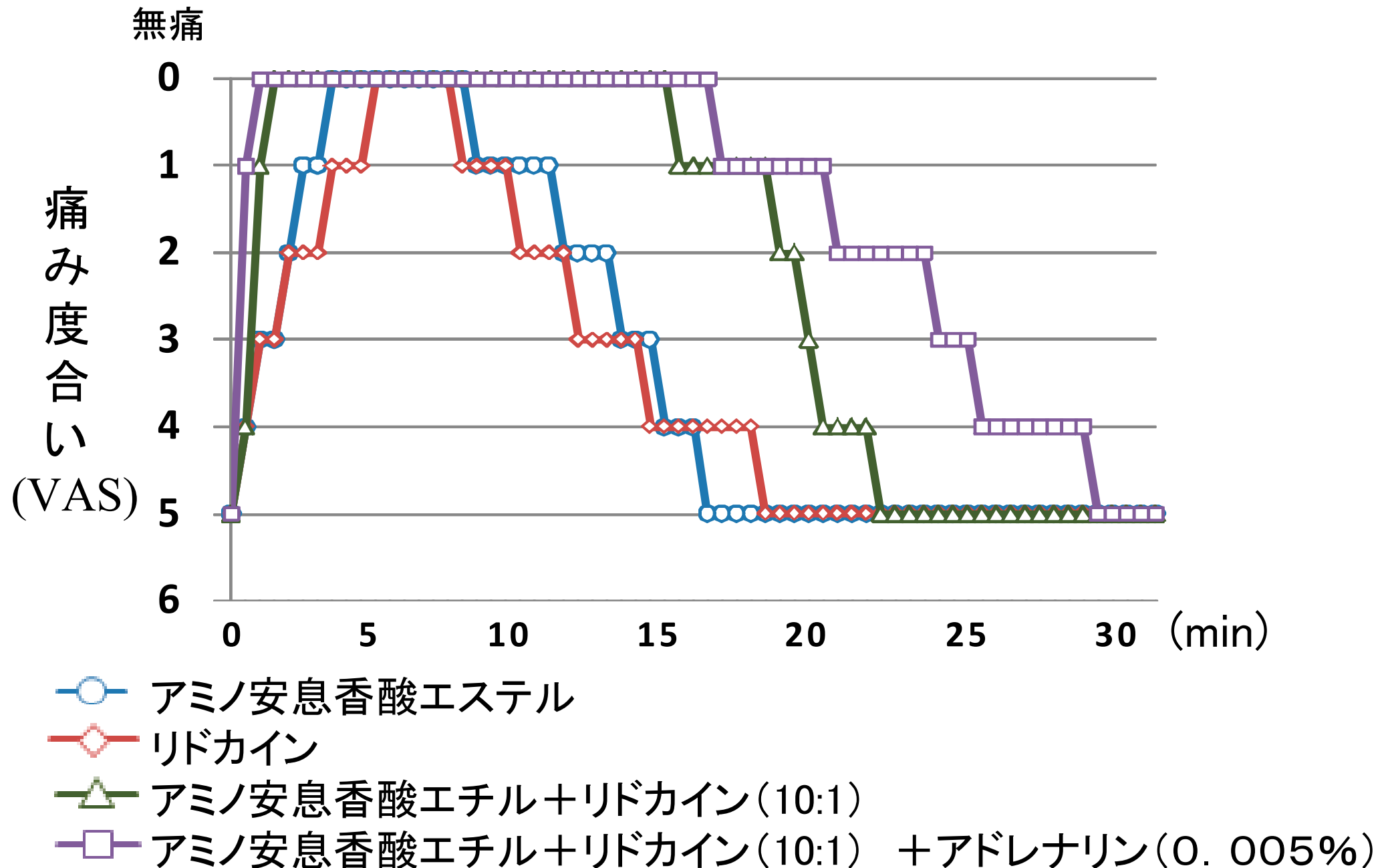
+

◆ボスミン液(濃度0.1%) 1mg
⇒アドレナリン 0.001mg

1分後にほぼ無痛

相乗効果の発現

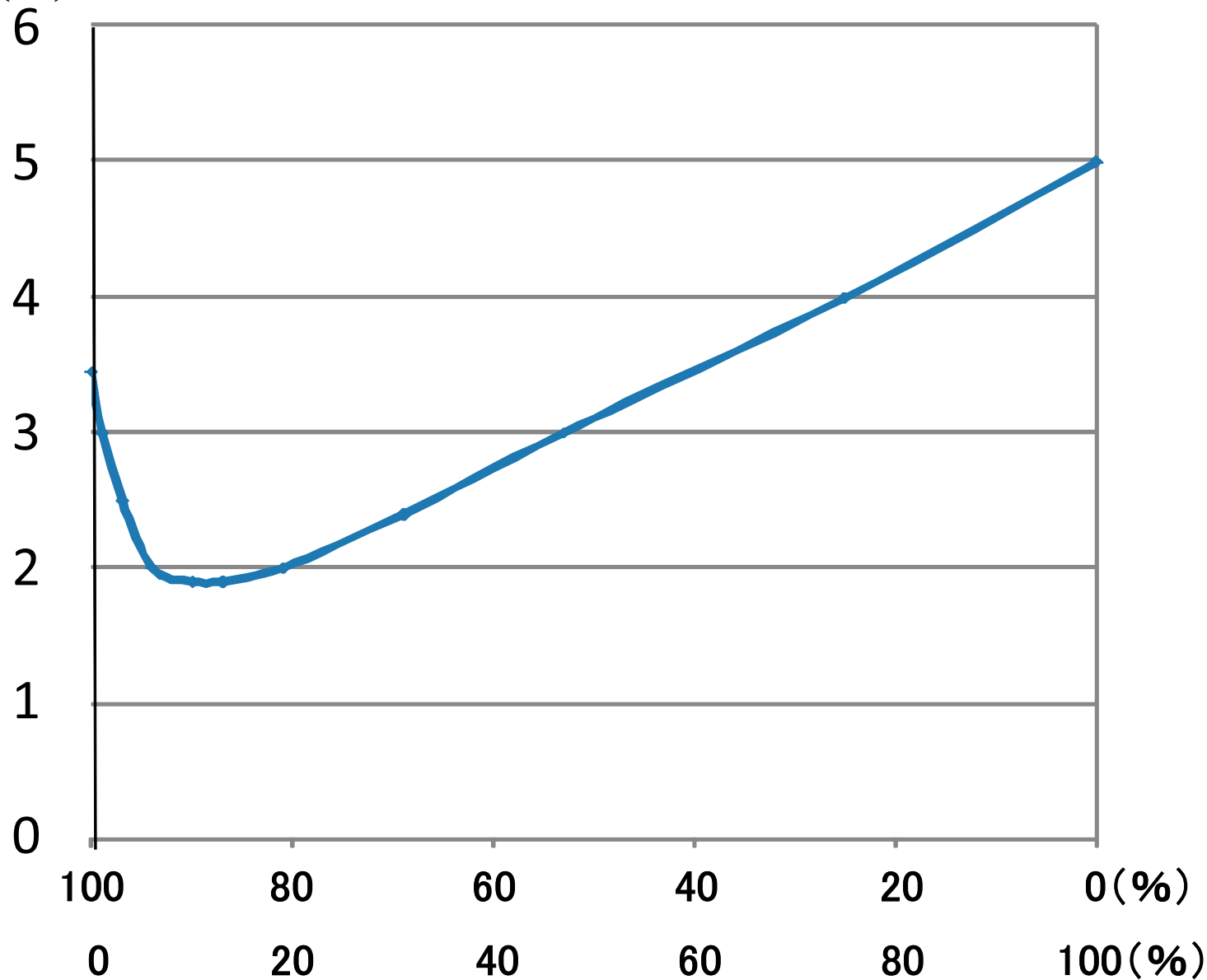
既存および新規表面麻酔剤の速効性・持続性



アミノ安息香酸エチルとリドカインの混合比率

(分)

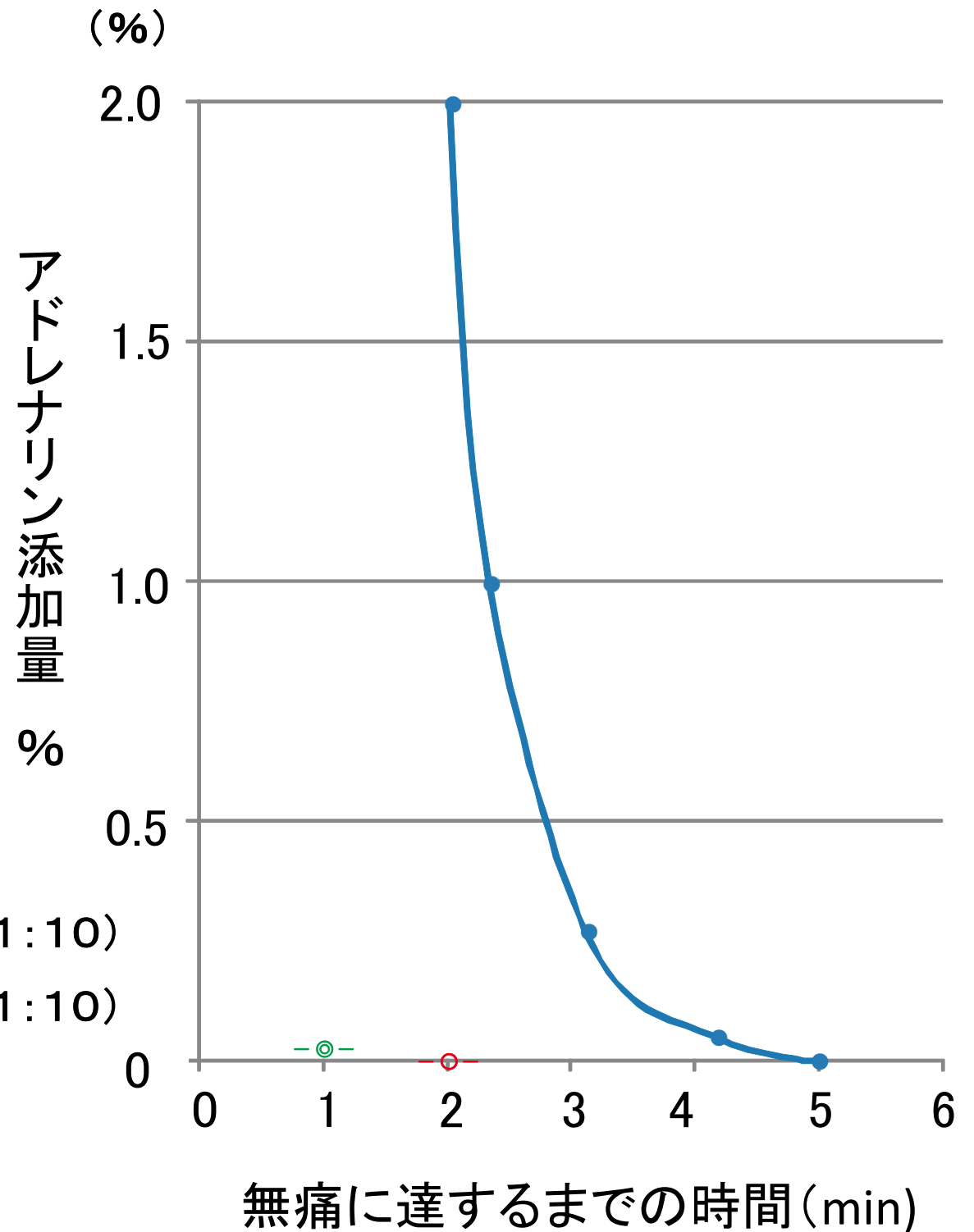
無痛までの時間



アミノ安息香酸エチル
リドカイン

アドレナリンの 添加効果

- リドカイン+ アドレナリン(0~2%)
- リドカイン+アミノ安息香酸エチル(1:10)
- ◎ リドカイン+アミノ安息香酸エチル(1:10)
+アドレナリン(0.005%)



従来技術との比較

従来、注射による局所麻酔剤の効果発現時間の延長や、毛細血管の収縮による局所止血を目的に、アドレナリンはキシロカインに含有される形で局所麻酔剤（注射剤）に応用されている。しかし、注射針による痛みを短時間で和らげる目的で、歯科を中心に臨床で用いられている局所表面麻酔剤としてアミノ安息香酸エチルとリドカインを組合せて混合薬剤にしたもの、及びこれにアドレナリン含有したものは見られない。

新 技 術

(1) 2成分組合せ薬剤

- ・アミノ安息香酸エチル
- ・リドカイン

(2) 3成分組合せ薬剤

- ・アミノ安息香酸エチル
- ・リドカイン
- ・アドレナリン

新技術の特徴

- ◆表面麻酔の速効性が著しく増大、除痛効果も高まる。
- ◆既存の表面麻酔薬および血管収縮薬の混合成分のため、長期の治験を必要としない(新薬開発と異なる)。
- ◆痛みに対して感受性の高い患者(幼児など)への注射部位(皮膚を含む)への塗布による注射針刺入時の痛みの軽減。

想定される用途

【歯科口腔外科】

- ・ 歯科治療で局所麻酔を行う前の麻酔針刺入部への塗布
- ・ 歯肉膿瘍切開など低侵襲な歯科処置時の麻酔
- ・ 口内炎などの痛みに対する対症療法

【泌尿器科】

- ・ 尿道にカテーテル等を導入するときの痛みの軽減

【その他】

- ・ 皮膚炎などの痛みに対する対症療法
- ・ 胃カメラ等の内視鏡の挿入するときの痛みの軽減

実用化に向けた課題

(1) 添加物の検討

保存安定剤、増粘剤、香料、甘味料、稀釈剤、溶剤等
(既存の局所麻酔剤の添加物が使用できると考えられる)

(2) 使用形態の検討

液状、スプレーによる噴霧状、ゼリー、軟膏

企業への期待

- 本発明の商品化に向けて、麻酔剤の開発に関連した技術を有する企業との共同研究
- 表面麻酔剤を歯科だけでなく、皮膚科・泌尿器科への販路拡大を考えている企業との共同研究

本技術に関する知的財産権

- ・ 発明の名称 : 表面麻酔剤
- ・ 出願番号 : 特願2009-157425
- ・ 出願人 : 山口大学
- ・ 発明者 : 原田耕志 板敷康隆
原田豊子 上山吉哉

お問い合わせ先

山口大学 産学公連携・イノベーション推進機構

TEL (0836)85-9961

FAX (0836)85-9962

E-mail: yuic@yamaguchi-u.ac.jp

担当: 産学連携コーディネータ 浜本俊一