

(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 6 月 23 日(23.06.2011)

(10) 国際公開番号
WO 2011/074695 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/485 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)
A61P 23/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/072937
- (22) 国際出願日: 2010 年 12 月 20 日(20.12.2010)
- (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 2009-288524 2009 年 12 月 18 日(18.12.2009) JP
- (72) 発明者; および
- (71) 出願人: 鈴木 万三(SUZUKI, Manzo) [JP/JP]; 〒1080071 東京都港区白金台 3-2-4 4-301 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 中島 淳, 外(NAKAJIMA, Jun et al.); 〒1600022 東京都新宿区新宿 4 丁目 3 番 1 7 号 H K 新宿ビル 7 階 太陽国際特許事務所 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, 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.

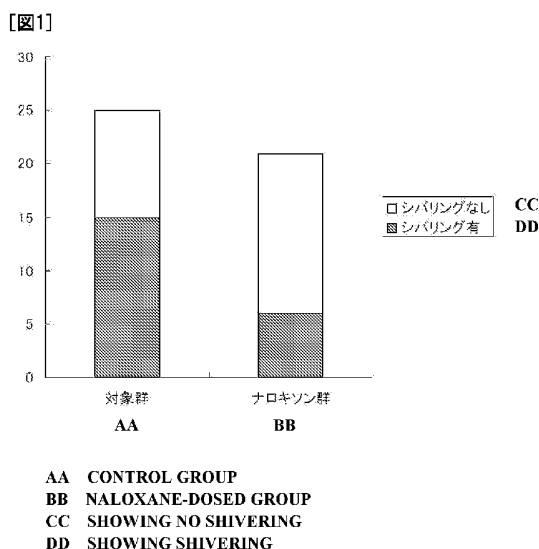
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,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

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: SHIVERING SUPPRESSOR

(54) 発明の名称: シバリング抑制剤



(57) Abstract: A shivering suppressor which is capable of suppressing shivering occurring after dosing with an anesthetic, said anesthetic being remifentanyl or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and said shivering suppressor comprising naloxone or a pharmaceutically acceptable salt thereof as the active ingredient; and an anesthetic comprising, as the active ingredients, remifentanyl or a pharmaceutically acceptable salt thereof and naloxone or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 要約: 麻酔剤投与後に生じるシバリングを抑制するシバリング抑制剤であって、前記麻酔剤が、レミフェンタニル又はその薬学上許容される塩であり、かつ、ナロキソン又はその薬学上許容される塩を有効成分とするシバリング抑制剤、レミフェンタニル又はその薬学上許容される塩と、ナロキソン又はその薬学上許容される塩と、を有効成分とする麻酔剤。

明 細 書

発明の名称：シバリング抑制剤

技術分野

[0001] 本発明は、シバリング抑制剤に関する。

背景技術

[0002] 麻薬は、手術中の鎮痛や、術後鎮痛、また、がん性疼痛の管理などに幅広く用いられている。モルヒネを代表とした、アヘンアルカロイドに加え、フェンタニルといったような合成麻薬も近年用いられるようになってきている。

[0003] しかしながら、大量に投与した場合、長時間にわたる呼吸抑制などが問題となっていた。レミフェンタニル（ultiva TM, ヤンセンファーマ）は作用時間を極端に短縮し、麻酔からの速やかな覚醒を可能とした合成麻薬である。麻酔科医が待望していたレミフェンタニルであったが、実際に使用してみた問題点として、麻酔からの覚醒後2時間ぐらいの間に、シバリングと呼ばれる震えがかなりの頻度でおこることがわかってきた。

[0004] シバリングとは、一般的には体温（正確には、中枢温）の低下により、体が体温を上昇させるために行われる、不随意の振るえである。一般的なシバリング抑制剤に関する技術としては、例えば、ヒトの体温を低下させる際に生じるシバリングを抑制するために、メペリジン又はアルフェンタニルなどのオピオイド性鎮痛剤などのシバリング抑制剤と、その効果を高めるために制吐剤とを併用することが知られている（例えば、WO 2004/041171）。

[0005] しかしながら、Med Sci Monit. 2006 Nov;12(11):CR452-6 (Rohm KD, Riechmann J, Boldt J, Suttner SW, Piper SN., "Total intravenous anesthesia with propofol and remifentanyl is associated with a nearly twofold higher incidence in postanesthetic shivering than desflurane-fentanyl anesthesia.") によれば、レミフェンタニルによる麻酔のあと、体温管理を

加温装置によりおこなっても、約50%の患者にシバリングが起こっているという。したがって、レミフェンタニルによる麻酔の後のシバリングは体温の低下によるものではないと考えられ、このレミフェンタニル後のシバリングの原因はいまだ解明されていない。

また現在では、シバリング発生時には、その抑制にメペリジンなどのオピオイド性鎮痛剤を用いているが、オピオイド系鎮痛剤には、気道反射を抑制する作用もある。このため、口腔内の手術の後などにオピオイド系鎮痛剤を使用すると、誤嚥が発生する可能性が高くなることが懸念されている。

[0006] そこで、このレミフェンタニルによる麻酔後のシバリングを軽減することができれば患者のQOL（クオリティオブライフ）を改善できるため、シバリング軽減の方法、及び薬剤が求められていた。

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0007] 解決しようとする課題は、レミフェンタニルによる麻酔から覚醒する際に、あるいは覚醒後2時間以内に強い震え（シバリング）が起きることを抑制するシバリング抑制剤、麻酔剤及びキット、並びにシバリング抑制方法を提供することである。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明の各態様は、以下のシバリング抑制剤、麻酔剤、キット及びシバリング抑制方法を、それぞれ提供する。

[1] 麻酔剤投与後に生じるシバリングを抑制するシバリング抑制剤であって、前記麻酔剤が、レミフェンタニル又はその薬学上許容される塩であり、かつ、ナロキソン又はその薬学上許容される塩を有効成分とする当該シバリング抑制剤。

[2] 前記麻酔剤の投与直後から覚醒までに、ナロキソン又はその薬学上許容される塩を $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr} \sim 4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ の速度で投与する[1]記載のシバリング抑制剤。

[3] 前記麻酔剤としてのレミフェンタニル又はその薬学上許容される

塩と、併用して投与する〔１〕又は〔２〕記載のシバリング抑制剤。

〔４〕 レミフェンタニル又はその薬学上許容される塩と、ナロキソン又はその薬学上許容される塩と、を有効成分とする麻酔剤。

〔５〕 麻酔及びその副作用抑制のためのキットであって、レミフェンタニル又はその薬学上許容される塩を含む区画と、ナロキソン又はその薬学上許容される塩を含む区画と、を含む、当該キット。

〔６〕 麻酔剤投与後に生じるシバリングを抑制するシバリング抑制方法であって、前記麻酔剤として、レミフェンタニル又はその薬学上許容される塩を投与すること、前記〔１〕記載のシバリング抑制剤を投与すること、を含む当該シバリング抑制方法。

〔７〕 前記麻酔剤の投与直後から覚醒までにナロキソン又はその薬学上許容される塩を $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr} \sim 4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ の速度で投与することを含む〔６〕記載のシバリング抑制方法。

図面の簡単な説明

[0009] [図1] 図１は、実施例にかかるナロキソン投与によるシバリングの抑制を示した図である。

[図2] 図２は、実施例にかかるナロキソン投与によるシバリングの程度の減少を示した図である。

発明を実施するための最良の形態

[0010] 本発明のシバリング抑制剤は、麻酔剤投与後に生じるシバリングを抑制するシバリング抑制剤であって、前記麻酔剤が、レミフェンタニル又はその薬学上許容される塩であり、かつ、ナロキソン又はその薬学上許容される塩を有効成分とする。

[0011] 本発明によれば、レミフェンタニルとナロキソンとを併用することによってレミフェンタニルによる麻酔後のシバリングが顕著に抑制される。ナロキソンによるシバリング抑制効果は、特定理論には拘束されないが、シバリングは、麻薬に対する受容体（オピオイド受容体）からオピオイドが乖離し始める際の退薬現象であり、低濃度のオピオイドがぎりぎり作用しているはず

の受容体を、あらかじめ、オピオイドの拮抗薬で遮断することによって術後のシバリングが抑制されるためと推測される。

従って、手術中の加温の必要性が減少し、術中の加温が推奨されない、例えば脳神経外科や心臓外科などの手術でレミフェンタニルを安全に用いることができる。また、口腔内手術などにおいても、シバリングの発生頻度を減少させるため、レミフェンタニルを安全に用いることができる。

[0012] 本明細書において「工程」との語は、独立した工程だけでなく、他の工程と明確に区別できない場合であっても本工程の所期の作用が達成されれば、本用語に含まれる。

また、本明細書において「～」を用いて示された数値範囲は、「～」の前後に記載される数値をそれぞれ最小値及び最大値として含む範囲を示す。

また、本明細書において薬物の投与速度に関し「／k g」の表記は、「投与対象の体重 1 k g あたり」の意味であり、例えば、「／k g／h r」の表記は、投与量として、「1 時間に、投与対象の体重 1 k g あたり」の意味である。

また、本発明において、組成物中の各成分の量について言及する場合、組成物中に各成分に該当する物質が複数存在する場合には、特に断らない限り、組成物中に存在する当該複数の物質の合計量を意味する。

以下、本発明について説明する。

[0013] < 1 > シバリング抑制剤

本発明のシバリング抑制剤は、麻酔剤投与後に生じるシバリングを抑制するシバリング抑制剤であって、前記麻酔剤が、レミフェンタニル又はその薬学上許容される塩であり、かつ、ナロキソン又はその薬学上許容される塩を有効成分とする。本シバリング抑制剤は、レミフェンタニルによる麻酔から覚醒する際の、あるいは覚醒後 2 時間以内のシバリングの発生を抑制することができる。

[0014] ナロキシンの「その薬学上許容される塩」とは、アミノ基のような塩基性の基を有する場合には酸と反応させることにより、また、カルボキシル基の

ような酸性基を有する場合には塩基と反応させることにより、塩にすることができるので、その塩を示す。

[0015] 塩基性基に基づく塩としては、好適には、弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。安定性等の観点から、好適には、ハロゲン化水素酸塩又は無機酸塩であり、更に好適には、塩酸塩である。

[0016] 一方、酸性基に基づく塩としては、好適には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、t-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジリエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

[0017] ナロキシソンの投与形態としては、注射（静脈、筋肉、局所等）、経口投与、経口粘膜投与、鼻内投与、経皮吸収等が挙げられるが、これらに限られない。これらのうち、静脈注射（点滴を含む）が特に好ましい。点滴の場合、

例えば、塩酸ナロキソンを麻酔後、覚醒までの間、 $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ ～ $4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ となる量で投与することが好ましく、 $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ ～ $2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ となる量で投与することがより好ましい。

なお、「麻酔後」とは、麻酔剤の投与開始後を意味し、「覚醒まで」とは、麻酔剤の投与が終了し、患者の呼吸又は意識が、麻酔科医の補助なしに安定するまでを意味する。

[0018] 本発明にかかるシバリング抑制剤は、麻酔剤としてのレミフェンタニル又はその薬学上許容される塩と併用して投与されることが好ましい。

ここで、「併用」とは、投与対象の体内に同時に存在し得る条件で投与されることを意味し、体内において同時に存在しうる条件であれば、同時に又は、時間を異にして別々に投与されてよい。混合した溶液のようにして同時に投与されることが好ましい。

[0019] レミフェンタニルは、単体で用いてもよく、薬学的に許容される塩の形態であってもよい。レミフェンタニルの「その薬学上許容される塩」とは、ナロキソンについて記述した塩と同一の塩を挙げることができる。レミフェンタニルの薬学上許容される塩としては、安定性の観点から、塩酸塩が好ましい。

レミフェンタニルの投与形態としては、注射（静脈、筋肉、局所等）、経口投与、経口粘膜投与、鼻内投与、経皮吸収等が挙げられるが、これらに限られない。これらのうち、静脈注射（点滴を含む）が特に好ましい。点滴の場合、レミフェンタニルは、一般に、 $0.05 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ～ $2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で投与することができ、 $0.05 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ～ $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与することがより好ましい。また、シバリング抑制剤とレミフェンタニルとは、同一経路で投与してもよく、異なる経路から投与してもよい。

[0020] レミフェンタニル又はその薬学上許容される塩とを併用する際の、レミフェンタニル又はその薬学上許容される塩とナロキソン又はその薬学上許容される塩との混合比（併用時の比率）は、薬力学の観点から、レミフェンタニル又

は薬学上許容される塩と、ナロキソン又はその薬学上許容される塩との質量比（レミフェンタニル：ナロキソン）が、500：1～1：1であることが好ましい。また、併用時には、レミフェンタニルの投与速度は一定でなくてもよく、急速に投与してもよい。

[0021] 本発明のシバリング抑制剤は、鎮静の観点から、レミフェンタニル以外に他の麻酔剤を更に併用してもよい。このように併用可能な麻酔剤としては、プロポフォール、吸入麻酔薬のセボフルレン（sevoflurane TM, アボット）等を挙げることができる。これらの併用可能な他の麻酔剤の投与量は、用いられる他の麻酔剤の種類に応じて適宜選択される。

[0022] 本発明のシバリング抑制剤、レミフェンタニルまたは薬学上許容される塩、及び併用される他の麻酔剤のそれぞれ（本明細書では、それぞれの薬剤について区別なく総称する場合には、「医薬製剤」と称することがある）は、投与形態として、経口投与することも可能である。

本発明の医薬製剤は、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤又は細粒等の経口投与が可能な製剤として使用することができるが、好適には、錠剤である。

[0023] 上記医薬製剤は、適宜、製薬学的に許容される添加物を含有してもよい。そのような添加物は、例えば、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、 α 化デンプン、デキストリン、カルボキシメチルデンプン、カルボキシメチルデンプンナトリウムのようなデンプン誘導体；予めゼラチン化したデンプン；結晶セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロース、クロスカルメロースナトリウムのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルラン；軽質無水ケイ酸、ケイ酸カルシウム、珪酸水和物、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムののようなケイ酸塩誘導体；リン酸二カルシウムののようなリン酸塩誘導体；塩化ナトリウムののような塩化塩誘導体；炭酸カルシウムののような炭酸塩誘導体；

硫酸カルシウムのような硫酸塩誘導体；又はこれらの混合物）、結合剤（例えば、上記の賦形剤で例示した化合物；ゼラチン；ポリビニルピロリドン；マクロゴール；又はこれらの混合物）、崩壊剤（例えば、上記の賦形剤で例示した化合物；架橋ポリビニルピロリドン；又はこれらの混合物）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸；ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；安息香酸ナトリウムのような安息香酸金属塩；ビーガム、ゲイロウのようなワックス類；硼酸；グリコール；フマル酸、アジピン酸のようなカルボン酸類；硫酸ナトリウムのような硫酸金属塩；ロイシン；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸金属塩；上記の賦形剤で例示したケイ酸塩誘導体；上記の賦形剤で例示したデンプン誘導体；水素化植物油；カルナバロウ；蔗糖脂肪酸エステル；又はこれらの混合物）、安定剤（例えば、安息香酸；安息香酸ナトリウムのような安息香酸金属塩；メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサール；無水酢酸；ソルビン酸；又はこれらの混合物）、流動化剤（例えば、上記の賦形剤で例示したケイ酸塩誘導体；タルク；又はこれらの混合物）、界面活性剤（例えば、ポリソルベート 80 のようなポリソルベート類；ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 のようなポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類；ソルビタン脂肪酸エステル類；蔗糖脂肪酸エステル類；ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール類；ポリオキシエチレン脂肪酸エーテル類；ステアリン酸ポリオキシル類；又はこれらの混合物、好適には、ポリソルベート 80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 又はこれらの混合物）、着色剤（例えば、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、黒酸化鉄）、抗酸化剤、矯味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等）又は希釈剤を挙げることができる。使用される添加剤の種類及び量は、錠剤、カプセル剤又は他の投与形態薬剤により異なるが、製剤の分野の周知の技術に選択される。

- [0024] 例えば、錠剤の場合には、全医薬製剤中、結合剤の含量は、通常、1質量部～10質量部（好適には、2～5質量部）であり、崩壊剤の含量は、通常、1～40質量部（好適には、5～30質量部）であり、滑沢剤の含量は、通常、0.1～10質量部（好適には、0.5～3質量部）であり、流動化剤の含量は、0.1～10質量部（好適には、0.5～5質量部））である。
- [0025] 本発明の医薬製剤は、薬学的に許容される添加物を用いて周知の方法（例えば、水を用いる混練方法、湿式粒状化方法等）により容易に製造される。そのような製造の例として、例えば、有効成分、安定化剤、賦形剤、結合剤、崩壊剤及び必要に応じて他の種類の助剤等を添加し、高速攪拌造粒機により混合し、得られた混合物に結合剤の水溶液を加えて練合し、造粒物を得る。その得られた造粒物を、流動層乾燥機を用いて乾燥し、乾燥した造粒物を、破碎造粒整粒機を用いて、スクリーンを強制的に通過させ、滑沢剤、崩壊剤及び必要に応じて他の種類の助剤等を加えてV型混合機で混合させ、得られた混合物を打錠し、又はカプセルに詰めることにより、それぞれ、錠剤又カプセル剤を製造することができる。
- [0026] 得られた錠剤は、必要に応じて、糖衣又はコーティング（好適には、コーティング）を施すことができる。例えば、得られた錠剤に、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、タルク、酸化チタン、乳糖、トリアセチン又はポリエチレングリコール、黄色三二酸化鉄若しくは三二酸化鉄、及び水からなるコーティング液を、パンコーティング機中で噴霧することにより、フィルムコーティングを施すことができる。
- [0027] また、上記の高速攪拌造粒機により混合し、結合剤の水溶液を加えて練合して得られた練合物を、押し出し造粒機を用いて、顆粒とした後、柵式乾燥機により乾燥し、乾燥した顆粒物を、破碎造粒整粒機を用いて、スクリーンを強制的に通過させることにより、顆粒剤を製造することができる。
- [0028] 本発明において使用されるそれぞれの医薬製剤の投与量と投与比率は、個々の物質の活性、患者の症状、年齢、体重等の種々の条件により大幅に変化

しうる。

[0029] 前記シバリング抑制剤中に含まれるナロキソン又はその薬学上許容される塩の量は、特に限定されず広範囲に適宜選択されるが、通常、シバリング抑制剤の全質量中、1～70質量%、好ましくは1～40質量%含まれる量とするのが適当である。

[0030] その投与量は、症状、年齢、体重、剤型等によって異なるが、通常は成人（体重50kg）に対して1日、下限として0.001mg（好ましくは0.01mg、更に好ましくは0.1mg）であり、上限として1.0mg（好ましくは0.5mg、更に好ましくは0.4mg）を投与することができる。

[0031] 本発明において、ナロキソン若しくはその薬学上許容される塩、又は、レミフェンタニル若しくはその薬学上許容される塩は、それぞれ上記の投与量を、必要に応じて1回、又は数回に分割して、それぞれ同時に、又は時間を異にして別々に投与される。

[0032] <2> 麻酔剤

本発明の麻酔剤は、レミフェンタニル又は薬学上許容される塩と、ナロキソン又はその薬学上許容される塩とを有効成分とするものである。本麻酔剤は、麻酔剤としての有効成分であるレミフェンタニル又は薬学上許容される塩と共にナロキソン又はその薬学的に許容される塩を含有するので、一の投与によってレミフェンタニルとナロキソンとを簡便に併用することができる。これにより、シバリングの発生を低減させ、シバリングを伴わずにレミフェンタニルによる麻酔効果が期待できる。

[0033] 本麻酔剤では、レミフェンタニル又はその薬学上許容される塩とナロキソン又はその薬学上許容される塩とを同時に投与可能な形態であればよく、一方の薬物が他方の薬物よりも体内において先に作用可能な形態、例えば徐放される形態として麻酔剤を構成していてもよい。このような形態としては、経皮吸収型の薬剤等を挙げることができる。

本麻酔剤において、レミフェンタニル又はその薬学上許容される塩及びナ

ロキソン又はその薬学上許容される塩の詳細、薬剤としての形態等については、上記のシバリング抑制剤について記述した事項と同一である。

本麻酔剤において、レミフェンタニル又は薬学上許容される塩とナロキソン又はその薬学上許容される塩との混合比は、上記の投与量の範囲であれば特に制限はない。薬力学の観点から、レミフェンタニル又は薬学上許容される塩と、ナロキソン又はその薬学上許容される塩との質量比が、100 : 1 ~ 10 : 1（レミフェンタニル : ナロキソン）であることが好ましい。

[0034] < 3 > キット

本発明のキットは、麻酔及びその副作用抑制のためのキットであって、レミフェンタニル又はその薬学上許容される塩を含む区画と、ナロキソン又はその薬学上許容される塩を含む区画と、を含む。

本キットによれば、レミフェンタニルに起因したシバリングを利便性よく抑制することができる。

本キットにおける「区画」とは、それぞれの薬剤が混合せずに独立して存在するために有効な形態であれば特に制限はなく、例えば、容器や個別包装形態などであってもよく、一のシート状で独立して区分けされた領域としての形態であってもよい。

また本キットは、レミフェンタニル又は薬学上許容される塩による麻酔方法と、その際に併用されるナロキソン又はその薬学上許容される塩の使用方を記載した説明書を含むものであってもよい。

[0035] 本発明のキットにおけるシバリング抑制剤と、レミフェンタニル又はその薬学上許容される塩の投与量、投与形態又は併用使用時の態様等については、上記シバリング抑制剤に関して記述した事項と同一である。

[0036] < 4 > シバリング抑制方法

本発明は、シバリング抑制方法も包含する。

本発明のシバリング抑制方法は、麻酔剤投与後に生じるシバリングを抑制するシバリング抑制方法であって、前記麻酔剤として、レミフェンタニル又はその薬学上許容される塩を投与すること（以下、「レミフェンタニル投与

工程」)、ナロキソン又はその薬学上許容される塩を投与すること(以下、「ナロキソン投与工程」)、を含む。

これにより、レミフェンタニル又は薬学上許容される塩に起因したシバリングを効果的に抑制することができる。

シバリング抑制方法では、上述したように、前記麻酔剤の投与直後から覚醒までにナロキソン又はその薬学上許容される塩を $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ ～ $4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ の速度で投与することを含むことが、確実にシバリングを抑制するために好ましい。

[0037] 本発明のシバリング抑制方法における各有効成分の投与量及び投与形態、併用時の態様等については、上記シバリング抑制剤及び麻酔剤に関して記述した事項と同一である。

なお、レミフェンタニル投与工程とナロキソン投与工程とは、いずれが先であってもよく、同時であってもよい。

実施例

[0038] 以下に本発明の実施例について説明するが、これに限定されるものではない。また実施例中の%は、特に断らない限り、重量(質量)基準である。

[0039] 倫理委員会の承認を得た。患者の承諾のえられた婦人科開腹手術患者46名を対象とした。患者は無作為に対象群($n=25$)、ナロキソン投与群($n=21$)に分けられた。対象群には生理食塩水が、ナロキソン投与群には、塩酸ナロキソン $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ が、麻酔導入直後から覚醒まで投与された。この投与量は、塩酸ナロキソンを麻薬による覚醒遅延からの拮抗を目的として投与する場合の量の約十分の一以下に相当する。

[0040] 麻酔法

麻酔法はレミフェンタニル($0.25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)、プロポフォール($3 \mu\text{g}/\text{ml}$: 予測血中濃度)(dipribanTM, AstraZeneca社)を用いた全静脈麻酔を主体とした。執刀2時間後に術後の鎮痛を鑑み、硬膜外麻酔を併用した。患者の血圧又は脈拍などをもとに、レミフェンタニル及びプロポフォールの投与速度を調節した。両群とも、温風式の加温装置で鼓膜温3

6℃以上を目標に体温管理がなされた。

[0041] 測定項目

麻酔導入後、気管挿管や、執刀刺激による血圧脈拍等の変化と、麻酔からの覚醒から3時間までのシバリングの発生の有無と、(A) シバリングなし、(B) シバリングはあるが軽いもので、部分的な筋肉におけるシバリングであり、加温等の特別な処置を必要としない、(C) ひどいシバリングで、例えば全身的な痙攣に近いシバリングで加温等の処置が必要、の3段階によるシバリングの程度とを、それぞれ評価した。統計学的にはカイ二乗検定などを用いて検討した。

[0042] 結果

患者の背景に有意差はなく、挿管や手術刺激によっても、血圧、脈拍等の変化に有意差はなかった。覚醒から30分以内では、シバリングの頻度に有意差は見られなかったが、対象群で、30分から1時間の間に25名中15名の患者でシバリングがみられ、ナロキソン投与群では21名中、6名にシバリングの発生がみられた(図1参照)。またシバリングの程度についても有意差がみられた。ナロキソン投与群でのシバリングが発生した患者6名については、(B) 4名、(C) 2名であり、対象群では同15名のうち、(B) 3名、(C) 12名であった(図2参照)。

従って、ナロキソンを投与することによって、レミフェンタニルによるシバリングの発生は有意に低減された。

産業上の利用可能性

[0043] レミフェンタニル又はその薬学上許容される塩と、ナロキソン又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有するシバリング抑制剤、ナロキソン又はその薬学上許容される塩とレミフェンタニル又はその薬学上許容される塩を含む麻酔剤、並びに、キットを用いることにより、レミフェンタニルによる麻酔後の覚醒時又は覚醒後2時間以内に起こるシバリングを抑制することができる。

[0044] 2009年12月18日に出願された日本国特許出願第2009-288

5 2 4 号の開示はその全体が参照により本明細書に取り込まれる。

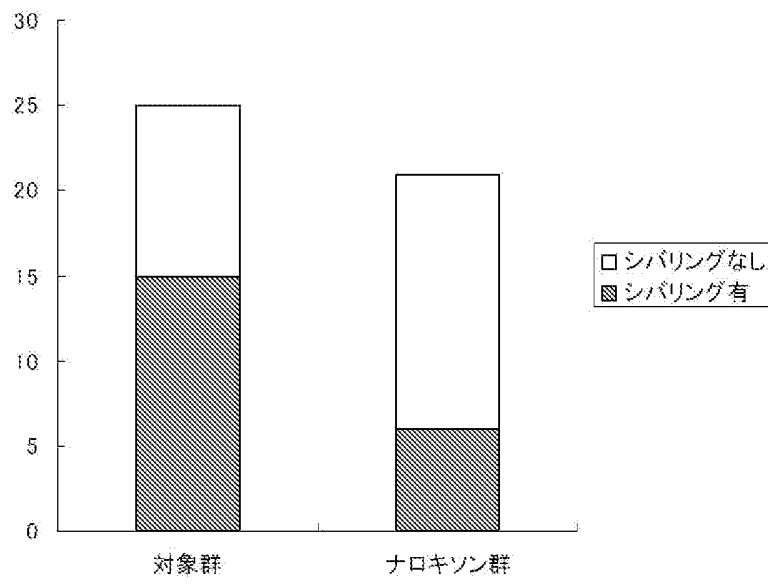
本明細書に記載された全ての文献、特許出願、及び技術規格は、個々の文献、特許出願、及び技術規格が参照により取り込まれることが具体的かつ個々に記された場合と同程度に、本明細書中に援用されて取り込まれる。

請求の範囲

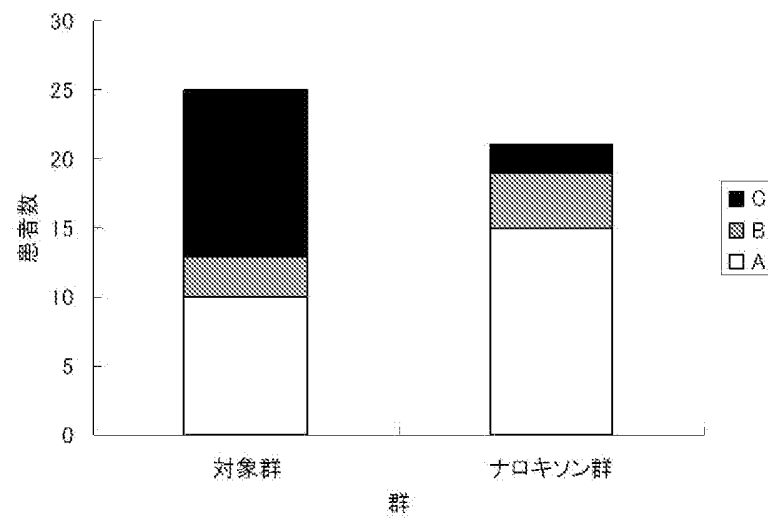
- [請求項1] 麻酔剤投与後に生じるシバリングを抑制するシバリング抑制剤であって、
前記麻酔剤が、レミフェンタニル又はその薬学上許容される塩であり、かつ、
ナロキソン又はその薬学上許容される塩を有効成分とする
当該シバリング抑制剤。
- [請求項2] 前記麻酔剤の投与直後から覚醒までに、ナロキソン又はその薬学上許容される塩を $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr} \sim 4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ の速度で投与する請求項1記載のシバリング抑制剤。
- [請求項3] 前記麻酔剤としてのレミフェンタニル又はその薬学上許容される塩と、併用して投与する請求項1又は請求項2記載のシバリング抑制剤。
- [請求項4] レミフェンタニル又はその薬学上許容される塩と
ナロキソン又はその薬学上許容される塩と
を有効成分とする麻酔剤。
- [請求項5] 麻酔及びその副作用抑制のためのキットであって、
レミフェンタニル又はその薬学上許容される塩を含む区画と、
ナロキソン又はその薬学上許容される塩を含む区画と、
を含む、当該キット。
- [請求項6] 麻酔剤投与後に生じるシバリングを抑制するシバリング抑制方法であって、
前記麻酔剤として、レミフェンタニル又はその薬学上許容される塩を投与すること、
請求項1記載のシバリング抑制剤を投与すること、
を含む当該シバリング抑制方法。
- [請求項7] 前記麻酔剤の投与直後から覚醒までにナロキソン又はその薬学上許容される塩を $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr} \sim 4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ の速度で

投与することを含む請求項 6 記載のシバリング抑制方法。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/072937

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/485(2006.01) i, A61P23/00(2006.01) i, A61P25/04(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)

A61K31/485, A61P23/00, A61P25/04

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	1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2011	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2011

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Satoshi OSADA, "Suguni Yakudatsu Remifentanil (Ultiva) no Shiyoho Shiyoho no Ryuiten", The Journal of Japan Society for Clinical Anesthesia, 14 September 2007 (14.09.2007), vol.27, no.5, pages 572 to 578	1-5
Y	Toshiya KOITABASHI, "Remifentanil Masui no Koyo to Fukusayo Taisaku", The Journal of Japan Society for Clinical Anesthesia, 15 July 2009 (15.07.2009), vol.29, no.4, pages 455 to 466	1-5
Y	HESHAM M.AMIN, Naloxone-Induced and Spontaneous Reversal of Depressed Ventilatory Responses to Hypoxia during and after Continuous Infusion of Remifentanil or Alfentanil, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1995, Vol.274, No.1, p34-39	1-5



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

25 February, 2011 (25.02.11)

Date of mailing of the international search report

08 March, 2011 (08.03.11)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/072937

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Tatsuhiko KANO, "Mitochondria Nokinsho Kanji ni Taisuru TIVA Keiken", Journal of Clinical Anesthesia, 20 July 2009 (20.07.2009), vol.33, no.7, pages 1199 to 1200	1-5
Y	Toshiharu NOMURA, "Ultiva (Remifentanil En San En) Jochuyo 2mg·5mg no Yakurigakuteki Tokucho Oyobi Rinsho Shiken Seiseki", Nippon Yakuri Gakkaishi, 01 October 2007 (01.10.2007), vol.130, no.4, pages 321 to 329	1-5
Y	JP 2007-526796 A (Alexza Pharmaceuticals, Inc.), 20 September 2007 (20.09.2007), claims 1, 49 to 53; paragraphs [0070], [0080] & US 2005/0126562 A1 & WO 2005/061033 A1	1-5
A	JP 2006-504805 A (Medivance Inc.), 09 February 2006 (09.02.2006), claim 8; paragraph [0007] & US 2004/0087606 A1 & WO 2004/041171 A2	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/072937

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 6, 7
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions set forth in claims 6 and 7 involve methods for treatment of the human body by surgery or therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K31/485(2006.01)i, A61P23/00(2006.01)i, A61P25/04(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（I P C））

Int.Cl. A61K31/485, A61P23/00, A61P25/04

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 1 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 1 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 1 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）

CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)
JSTPlus/JMEDPlus/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
Y	長田 理, すぐに役に立つレミフェンタニル（アルチバ）の使用法 使用上の留意点, 日本臨床麻酔学会誌, 2007.09.14, Vol.27, No.5, p572-578	1 - 5
Y	小坂橋俊哉, レミフェンタニル麻酔の効用と副作用対策, 日本臨床 麻酔学会誌, 2009.07.15, Vol.29, No.4, p455-466	1 - 5

☑ 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

2 5 . 0 2 . 2 0 1 1

国際調査報告の発送日

0 8 . 0 3 . 2 0 1 1

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / 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）

前田 佳与子

4 C

9 0 1 9

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
Y	HESHAM M. AMIN, Naloxone-Induced and Spontaneous Reversal of Depressed Ventilatory Responses to Hypoxia during and after Continuous Infusion of Remifentanyl or Alfentanil, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1995, Vol. 274, No. 1, p34-39	1 - 5
Y	加納龍彦, ミトコンドリア脳筋症患者児に対する TIVA 経験, 臨床麻酔, 2009. 07. 20, Vol. 33, No. 7, p1199-1200	1 - 5
Y	野村俊治, アルチバ (レミフェンタニル塩酸塩) 静注用 2 m g ・ 5 m g の薬理学的特徴および臨床試験成績, 日本薬理学会誌, 2007. 10. 01, 第 1 3 0 巻第 4 号, 第 3 2 1 - 3 2 9 頁	1 - 5
Y	JP 2007-526796 A (アレックザ ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド) 2007. 09. 20, [請求項 1]、[請求項 4 9] - [請求項 5 3]、[0 0 7 0]、[0 0 8 0] & US 2005/0126562 A1 & WO 2005/061033 A1	1 - 5
A	JP 2006-504805 A (メディヴァンス インコーポレイテッド) 2006. 02. 09, [請求項 8]、[0 0 0 7] & US 2004/0087606 A1 & WO 2004/041171 A2	1 - 5

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 6, 7 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項 6, 7 に係る発明は、手術又は治療による人体の処置方法を包含するものである。
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であって P C T 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。