

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5177785号  
(P5177785)

(45) 発行日 平成25年4月10日 (2013. 4. 10)

(24) 登録日 平成25年1月18日 (2013. 1. 18)

(51) Int. Cl. F I  
**A 6 1 K 38/00 (2006. 01)**  
**A 6 1 P 41/00 (2006. 01)**  
**A 6 1 P 43/00 (2006. 01)**

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 41/00

A 6 1 P 43/00

請求項の数 1 (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願2005-319615 (P2005-319615)	(73) 特許権者	000000066
(22) 出願日	平成17年11月2日 (2005. 11. 2)		味の素株式会社
(65) 公開番号	特開2007-55992 (P2007-55992A)		東京都中央区京橋1丁目15番1号
(43) 公開日	平成19年3月8日 (2007. 3. 8)	(74) 代理人	100082005
審査請求日	平成20年10月30日 (2008. 10. 30)		弁理士 熊倉 禎男
(31) 優先権主張番号	特願2004-319375 (P2004-319375)	(74) 代理人	100084663
(32) 優先日	平成16年11月2日 (2004. 11. 2)		弁理士 箱田 篤
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(74) 代理人	100093300
(31) 優先権主張番号	特願2005-219281 (P2005-219281)		弁理士 浅井 賢治
(32) 優先日	平成17年7月28日 (2005. 7. 28)	(74) 代理人	100119013
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		弁理士 山崎 一夫
前置審査		(74) 代理人	100123777
			弁理士 市川 さつき

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 周術期患者用薬剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アラニル - グルタミンを有効成分とし、0.03 ~ 6 W/V % の濃度で含有することを特徴とする液状形態にある、麻酔時の体温低下抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、例えば、医薬品又は食品の形態にある周術期患者用薬剤、及び手術時の全身麻酔による体温低下を抑制する体温低下抑制剤に関する。

【背景技術】

【0002】

外科手術時等の患者においては、全身麻酔により体温調節機構が抑制されるため、周囲の環境温度の影響を受けやすい状態となり患者の体温（核心温）の低下が起こる。この体温低下により悪寒・不快感、シバリング、頻脈・虚血性心電図変化、覚醒遅延、創部感染、創傷治癒遅延、免疫力低下、血液凝固障害等の合併症が発症している。また、外科手術では術中一時的に局所の血流を遮断し、再び血流を開通させる操作を行うため、これによる虚血再灌流障害が生じ、筋タンパク崩壊が生じる。

このような体温低下、体温低下に伴う合併症及び手術操作に起因する組織障害を防止するため、外科手術時にアルミニウム保温材、循環式加温マット、加温輸液、温風式加温等による保温対策が知られている。

しかしながら、従来の循環式加温マットは患者の体位によっては保温部位が局部的になり保温効果が十分でなかった。また、温風式加温は有効な手段であったが患者を被うウォーミングカバー等の消耗品が必要であることからコストの面で問題となっている。体温低下が体温中枢の閾値を越えて低下した場合、従来の保温対策を行っても体温回復には長時間を必要とする。また、高用量の総合型のアミノ酸輸液製剤（総アミノ酸濃度 10 W/V % 以上）が体温低下抑制に有効であるとの報告（非特許文献 1～3）があるが、本発明の有効成分の開示はなく、また本発明と同じ総アミノ酸濃度のアミノ酸製剤は開示されていない。

#### 【0003】

【非特許文献 1】Eva Sellden, et al: Anesth Analg 89:1551-1556,1999

10

【非特許文献 2】藤原 広明、他：外科と代謝・栄養第36巻 4号：215-220、2002

【非特許文献 3】T.Kasai, et al: British Journal of Anaesthesia 90:58-61,2003

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0004】

本発明は、又、周術期合併症を予防および/あるいは改善する周術期患者用薬剤を提供することを目的とする。

本発明は、又、全身麻酔等による体温低下を抑制し、体温低下に伴う合併症や手術操作に起因する組織障害を予防および/または改善する体温低下抑制剤を提供することを目的とする。

20

本発明は、又、医薬品又は飲食品の形態にある体温低下抑制剤を提供することを目的とする。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0005】

本発明者らは、上記目的を達成するため様々な種類のアミノ酸及び/又はアミノスルホン酸について鋭意研究した結果、ある種のアミノ酸又はアミノスルホン酸が単独で、又複数種組合せて周術期合併症を予防および/あるいは改善できること、又体温低下抑制作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、バリン、アスパラギン酸、システイン、グリシン、アラニン、プロリン、セリン、ロイシン、フェニルアラニン、イソロイシン、スレオニン、ヒスチジン、チロシン、グルタミン酸、グルタミン、オルニチン、アスパラギン及びタウリンからなる群から選択される少なくとも 1 種又は少なくとも 2 種を組み合わせる混合物又はこれらのペプチド結合体を有効成分として含有することを特徴とする周術期患者用薬剤を提供する。

30

本発明は、又、アラニン、プロリン、セリン、ロイシン、フェニルアラニン、イソロイシン、スレオニン、ヒスチジン、チロシン、グルタミン酸、グルタミン、オルニチン、アスパラギン及びタウリンからなる群から選択される少なくとも 1 種又は少なくとも 2 種又はこれらのペプチド結合体を有効成分として含有することを特徴とする体温低下抑制剤を提供する。

#### 【発明の効果】

40

#### 【0006】

本発明により、タンパク合成促進、免疫賦活による創傷治癒促進、外科的糖尿病抑制、再還流障害抑制作用、特にタンパク合成を促進させて筋タンパクの崩壊を抑制する作用を有する周術期患者用薬剤を提供される。又、全身麻酔等による体温低下を抑制し、体温低下に伴う合併症を予防および/または改善する体温低下抑制剤が提供される。本発明の体温低下抑制剤を用いると、体温（核心温）の低下抑制をこれまでの周術期に投与されていた細胞外液組成の輸液に添加した製剤とすることで、従来の体温低下抑制方法に比較し、簡便に安価で行うことが出来る。また、従来の方法と組み合わせることによりさらに有効に体温低下の抑制を達成できる。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

50

## 【 0 0 0 7 】

本発明の周術期患者用薬剤は、バリン、アスパラギン酸、システイン、グリシン、アラニン、プロリン、セリン、ロイシン、フェニルアラニン、イソロイシン、スレオニン、ヒスチジン、チロシン、グルタミン酸、グルタミン、オルニチン、アスパラギン及びタウリンからなる群から選択される少なくとも1種又は少なくとも2種を有効成分として含有することを特徴とする。中でもアラニン、プロリン、セリンがより好ましい。これらは、それぞれ単独で含有しても良いし、それぞれを任意に組み合わせて含有しても良い。それぞれのアミノ酸は、市販品、合成品、その他製法に関係なく使用できる。D体、L体、DL体の何れでも使用可能であるが、L体であることが好ましい。各アミノ酸は必ずしも遊離アミノ酸として使用される必要はなく、医薬品又は飲食品で許容される塩の形態でもよく、例えば無機酸塩、有機酸塩、生体内で加水分解可能なエステル体、N-アシル誘導体などの形態で使用してもよい。また、同種あるいは異種のアミノ酸及び/又はアミノスルホン酸をペプチド結合させたペプチド類の形態で使用してもよい。ここで、ペプチド結合体としては、上記2つのアミノ酸（特にL体のアミノ酸）のペプチド結合体であるのが好ましい。具体的には、L-アラニンとL-グルタミンとのペプチド結合体であるL-アラニル-L-グルタミンが好ましいものとしてあげられる。これは、L-アラニンのカルボキシル基にL-グルタミンのアミノ基がペプチド結合したものである。さらに、L-グリシル-L-グルタミンも好ましいペプチド結合体としてあげることができる。これらのアミノ酸のペプチド結合体は、合成あるいは醗酵法等により得ることができる。

10

又、本発明の周術期患者用薬剤は、イソロイシン、ロイシン及びバリンを有効成分として含有するのが好ましい。

20

これらの周術期患者用薬剤は、輸液製剤の形態であるのが好ましく、更に電解質を含有するのが好ましい。又、飲食品の形態であるのも好ましい。

## 【 0 0 0 8 】

本発明の体温低下抑制剤において、有効成分として使用できるアミノ酸及び/又はアミノスルホン酸は、アラニン、プロリン、セリン、ロイシン、フェニルアラニン、イソロイシン、スレオニン、ヒスチジン、チロシン、グルタミン酸、グルタミン、オルニチン、アスパラギン、タウリンであり、中でもアラニン、プロリン、セリンがより好ましい。これらは、それぞれ単独で含有しても良いし、それぞれを任意に組み合わせて含有しても良い。これらは、市販品、合成品、その他製法に関係なく使用できる。

30

D体、L体、DL体の何れでも使用可能であるが、L体であることが好ましい。各アミノ酸は必ずしも遊離アミノ酸として使用される必要はなく、医薬品又は飲食品で許容される塩の形態でもよく、例えば無機酸塩、有機酸塩、生体内で加水分解可能なエステル体、N-アシル誘導体などの形態で使用してもよい。また、同種あるいは異種のアミノ酸をペプチド結合させたペプチド類の形態で使用してもよい。ペプチド結合させたペプチド結合体（ペプチド類）としては、周術期患者用薬剤の項において述べたのと同様のものが好ましいものとしてあげられる。尚、本発明の体温低下抑制剤に用いるアミノ酸としては、上記アミノ酸のみを用いることができるが、バリン、アスパラギン酸、システイン、グリシンの1種以上と併用してもよい。

本発明の覚醒遅延防止剤においても、上記周術期患者用薬剤および体温低下抑制剤と同様に作成することが可能である。

40

本発明の周術期患者用薬剤、体温低下抑制剤及び覚醒遅延防止剤の投与方法としては、経口投与、静脈内投与などが可能であるが、特にこれらに限定されるものではない。静脈内投与の場合は末梢静脈、中心静脈等から持続投与することが好ましい。

## 【 0 0 0 9 】

有効成分とするアラニン、プロリン、セリン、ロイシン、フェニルアラニン、イソロイシン、スレオニン、ヒスチジン、チロシン、グルタミン酸、グルタミン、オルニチン、アスパラギン、タウリンなどの投与量は投与方法、患者の症状や程度、剤形の種類により適宜選択すれば良いが、経口投与の場合、1投与あたりそれぞれ10mg～10000mgの範囲で投与すればよい。静脈内投与する場合は経口投与の1/20～1/2程度の量を

50

投与すればよい。これらの投与量は必要によっては数回に分割して投与しても良いし、また必要によっては1日数回投与しても良い。一方、静脈内に持続投与する場合には10 mg ~ 1000 mg / kg / hr の範囲の投与速度で少なくとも2時間程度投与することが好ましい。

本発明の周術期患者用薬剤、体温低下抑制剤及び覚醒遅延防止剤の医薬品の形態、例えば、医薬品製剤は、投与方法によって変更可能であり特に限定されるものではない。例えば、液剤、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、粉末剤、散剤等が考えられる。このような剤型を調製するためには医薬上許容しうる液体または固体状の適当な賦形剤、充填剤、増量剤、溶剤、乳化剤、滑沢剤、風味補正剤、香料、染料、緩衝物質等の補助剤を加えて行うのが好ましい。

10

#### 【0010】

本発明の周術期患者用薬剤、体温低下抑制剤及び覚醒遅延防止剤は、輸液製剤の態様にあるのが好ましいので、輸液製剤の態様について特に詳細に説明する。輸液製剤においてはアラニン、プロリン、セリン、ロイシン、フェニルアラニン、イソロイシン、スレオニン、ヒスチジン、チロシン、グルタミン酸、グルタミン、オルニチン、アスパラギン、タウリンなどのうち任意の組合せを含有すればよい。

アラニン、プロリン、セリン、ロイシン、フェニルアラニン、イソロイシン、スレオニン、ヒスチジン、チロシン、グルタミン酸、グルタミン、オルニチン、アスパラギン、タウリンなどの少なくともいずれか一つのアミノ酸を10%以下、好ましくは0.01~9 W/V%、より好ましくは0.03~6 W/V%、更に好ましくは0.05~4 W/V%、最も好ましくは0.1~3.3%の濃度範囲に設定すればよい。

20

また、3種のアミノ酸の組み合わせとしては、イソロイシン、ロイシン、バリンの組み合わせなどがある。イソロイシン、ロイシン、バリンの組み合わせの含有比率(重量比)はイソロイシン:ロイシン:バリン=2.5~3:3.5~5.5:2~4であることが好ましい。

#### 【0011】

上記輸液製剤には、輸液成分として通常用いられる電解質、糖、pH調整剤、微量元素、ビタミン等の成分を必要とされる量を任意に配合しても良い。特に電解質を配合していることが好ましい。ここでいう電解質とは水溶液中でイオンを生じる化合物であり、特にNa<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>などのイオンを水溶液中で生じさせる無機塩、有機塩などが好ましい。更に具体的には、以下の濃度範囲のイオンを生じさせる電解質を配合していることが好ましい。

30

Na <sup>+</sup>	20.0 ~ 160.0 mEq/L
K <sup>+</sup>	3.0 ~ 40.0 mEq/L
Cl <sup>-</sup>	15.0 ~ 160 mEq/L

このような輸液製剤はpHが3.0~8.5に調製されていることが好ましい。

#### 【0012】

より簡便な輸液製剤としては、使用時に上記アミノ酸を直接既存の輸液製剤に配合してもよく、その際本発明の体温低下抑制剤は、必要とされる量を含有する粉剤、顆粒剤、錠剤、濃厚液剤、あるいはこれらの組合せの形態であっても良い。配合される輸液製剤としては、電解質液が好ましく、中でも周術期に使用されるような等張電解質輸液、低張電解質輸液が好ましく、例えば、生理食塩水、リンゲル液、乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液、開始液、脱水補給液、維持液、術後回復液が好ましい。またそれらに糖を配合した輸液でもよい。手術時に投与する際には、上記輸液製剤を手術2時間前から術中にかけて10~40 ml / kg / hr の速度で投与するのが好ましい。

40

#### 【0013】

本発明の周術期患者用薬剤、体温低下抑制剤及び覚醒遅延防止剤の輸液製剤は、容器に充填されることが好ましく、必要に応じて各成分を複数の室に分割して充填しても良い。糖として還元糖を配合した場合アミノ酸と還元糖が経時的にメイラード反応を生じる場合があるため、アミノ酸と糖は隔離収容される方が好ましい。例えば2室を有する輸液容器において、第1室に糖・電解質液を充填し、第2室にアミノ酸液を充填すればよい。2室

50

に区画する方法としては、使用時に外部からの押圧で剥離可能なシール部で区画する方法が好ましい。輸液容器の本体を構成する材料としては、可撓性、透明性に優れ、且低温保存後に落下しても破袋し難い軟質の樹脂材料が好ましい。特に、通常医療用容器に用いられているポリオレフィン類からなるものを好適に挙げることができる。ポリオレフィン類は、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ1-ブテン、ポリ4-メチル-1-ペンテン等の重合応体を挙げることができる。容器本体は、前記樹脂をブロー成形、インフレーションあるいはデフレーション成形したものいずれでも使用できる。また、2枚の樹脂シートの周縁部を溶着して形成したものでも良い。既存の輸液製剤に配合する形態の場合には、必要成分のみを必要量、粉剤、顆粒剤、錠剤、濃縮溶液、あるいはこれらの組合せの形態で含有できる容器でよく、バイアル瓶でも良い。この場合既存の輸液製剤とのキット製品としてもよい。

10

#### 【0014】

また、本発明の周術期患者用薬剤、体温低下抑制剤及び覚醒遅延防止剤は、上記のように医薬品の形態で実施することができるだけでなく、医薬品の実施形態を参考にして飲食品へ含有させることにより飲食品への用途を容易に実施できる。

本発明の周術期患者用薬剤は、タンパク合成促進、免疫賦活による創傷治癒促進、外科的糖尿病抑制、再還流障害抑制作用、特にタンパク合成を促進させて筋タンパクの崩壊を抑制する作用により、外科手術等の周術期患者における合併症及び虚血再灌流障害による筋タンパク崩壊を予防・軽減する周術期患者用薬剤として有用である。また、本発明の体温低下抑制剤は、体温低下を抑制する目的であればどのような症状・病態にも使用することが可能であるが、特に外科手術時の全身麻酔による体温低下によって手術中から手術終了後に発症する合併症（悪寒・不快感、シバリング、頻脈・虚血性心電図変化、覚醒遅延、創部感染、創傷治癒遅延、免疫力低下、血液凝固障害等などの周術期合併症）を予防および／あるいは改善する体温低下抑制剤として有用である。

20

次に、実施例により本発明を説明する。

#### 【実施例】

#### 【0015】

##### 実施例1

#### (1) アミノ酸液の調製

各アミノ酸溶液は、表1に示すそれぞれのアミノ酸が1.0W/V%（溶解度が1g/dL未満のものについては0.05または0.5W/V%）となるように注射用蒸留水に溶解して作製した。各アミノ酸溶液は、投与前にろ過滅菌した。

30

#### 【0016】

##### 表1

アミノ酸溶液	アミノ酸	調製濃度 (w/v%)	pH
バリン	L-バリン	1.0	5.97
アスパラギン酸	L-アスパラギン酸*	0.5	2.97
システイン	L-システイン	1.0	5.09
グリシン	グリシン	1.0	5.63
アラニン	L-アラニン	1.0	6.12
プロリン	L-プロリン	1.0	6.07
セリン	L-セリン	1.0	5.75
ロイシン	L-ロイシン	1.0	6.12
フェニルアラニン	L-フェニルアラニン	1.0	5.80
イソロイシン	L-イソロイシン	1.0	6.02
スレオニン	L-スレオニン	1.0	5.69
ヒスチジン	L-ヒスチジン (塩酸塩)	1.0	7.69
チロシン	L-チロシン**	0.05	6.00
グルタミン酸	L-グルタミン酸	1.0	5.60
グルタミン	L-グルタミン	1.0	5.60
オルニチン	L-オルニチン	1.0	
アスパラギン	L-アスパラギン (一水和物)	1.0	5.42
タウリン	タウリン	1.0	5.24
BCAA (1)	イソロイシン：ロイシン：バリン=2.5：3.5：4	1.0	5.99
BCAA (2)	イソロイシン：ロイシン：バリン=2.5：5.5：2	1.0	5.93
Ala-Gln	L-アラニル-L-グルタミン	1.0	5.38

10

20

\*, \*\*：溶解度が1%未満のため

#### 【0017】

30

#### (2) ラットにおける体温低下抑制効果測定

評価に用いるラットは予め外頸静脈にカテーテルを挿入し背部にその先端を出しヘパリンでロックした状態で数日間回復させた。挿入カテーテルより生理的食塩液または表1の各アミノ酸液10.5mL/kgを麻酔剤（プロポフォール）の投与前60分より15分間隔で4回投与し、さらに麻酔剤投与開始と同時に42mL/kgで1時間持続投与した。各群の例数は4～9例とした。麻酔剤の投与は、最初に15mg/kgをbolusにてカテーテルから静脈内投与し、同時に45mg/kg/hrの持続投与を開始した。その1時間後からは投与速度を22.5mg/kg/hrにし、合計3時間の持続投与を行った。体温の測定は、直腸体温計にてアミノ酸液を投与する前に前値を測定し、麻酔剤投与開始から終了後の3時間までは30分間隔で測定した。

#### 【0018】

40

測定結果は、麻酔液投与3時間後の各々の投与前値に対する変化量（投与前値-投与後値）とし、平均±標準偏差で示した。統計学的な検定は、生理食塩液との2群間比較をstudent t-testにて行った。

結果を表2に示す。バリン、アスパラギン酸、システイン、グリシン、アラニン、プロリン、セリン、BCAA(1)及びBCAA(2)の各溶液を投与した場合、生理食塩液を投与した場合と比較して、有意に体温（核心温）低下抑制効果が認められた。また、ロイシン、フェニルアラニン、イソロイシン、スレオニン、ヒスチジン、チロシン、グルタミン酸、グルタミン、オルニチン、アスパラギン、タウリン、Ala-Glnの各溶液を投与した場合においても、生理食塩液を投与した場合と比較して、有意差はないものの体温（核心温）低下を抑制する傾向が認められた。

50

## 【 0 0 1 9 】

表 2

投与液 濃度	バリン**		アスパラギン酸 <sup>#</sup> ,**		システイン**	
	生食	AA	生食	AA	生食	AA
1%	-7.0 ± 0.6	<u>-4.0</u> <u>± 0.7</u>	-6.9 ± 0.7	<u>-4.5</u> <u>± 0.9</u>	-7.3 ± 1.4	<u>-4.8</u> <u>± 1.0</u>

投与液 濃度	グリシン**		アラニン*		プロリン*	
	生食	AA	生食	AA	生食	AA
1%	-7.9 ± 0.7	<u>-6.1</u> <u>± 0.9</u>	-7.0 ± 1.2	<u>-4.7</u> <u>± 1.1</u>	-7.6 ± 0.7	<u>-6.5</u> <u>± 0.7</u>

投与液 濃度	セリン*		ロイシン		フェニルアラニン	
	生食	AA	生食	AA	生食	AA
1%	-7.6 ± 0.7	<u>-5.9</u> <u>± 1.1</u>	-7.0 ± 1.2	-5.3 ± 1.8	-6.1 ± 0.7	-4.6 ± 1.6

投与液 濃度	イソロイシン		スレオニン		ヒスチジン	
	生食	AA	生食	AA	生食	AA
1%	-6.4 ± 1.5	-4.8 ± 1.6	-6.4 ± 1.5	-5.5 ± 1.9	-7.9 ± 0.7	-6.6 ± 1.3

投与液 濃度	チロシン <sup>##</sup>		グルタミン酸		グルタミン	
	生食	AA	生食	AA	生食	AA
1%	-7.1 ± 1.3	-5.8 ± 0.6	-7.1 ± 1.3	-6.0 ± 1.8	-6.6 ± 1.6	-5.8 ± 1.5

投与液 濃度	オルニチン		アスパラギン		タウリン	
	生食	AA	生食	生食	生食	AA
1%	-6.6 ± 1.6	-5.3 ± 1.1	-7.6 ± 1.2	-6.7 ± 1.6	7.6 ± 1.2	-6.4 ± 1.0

投与液 濃度	BCAA(1)**		BCAA(2)*		Ala-Gln	
	生食	AA	生食	生食	生食	AA
1%	-7.9 ± 0.6	<u>-4.5</u> <u>± 2.1</u>	-7.9 ± 0.6	<u>-6.1</u> <u>± 2.1</u>	-7.3 ± 1.4	-5.7 ± 1.3

生食：生理的食塩液，AA：アミノ酸液，<sup>#</sup>:0.5%溶液，<sup>##</sup>:0.05%溶液  
(平均±標準偏差，\*: P < 0.05，\*\*: P < 0.01, 単位： )

## 【 0 0 2 0 】

## (3) イヌにおけるAla-Glnの体温低下抑制効果測定

予め送信器を腹腔内に埋め込んだ雄性ビーグル犬5匹を用いて、実験1日前に飼育室から実験室となる防音室に移動し、ジャケットを装着し馴化を行った。投与経路は静脈内持続注入とし、プロポフォルの投与には、ケージ外に設置したインフュージョンポンプと

10

20

30

40

50

接続し、前肢橈側皮静脈に留置した留置針を介して静脈内に注入した。また、Ala-Glnの投与には、動物に装着したジャケット中の輸液ポンプを介し前肢橈側皮静脈に留置した留置針より静脈内に持続注入した。実験は2回行い、2回目の実験には1回目と異なる群を割り当てた。1回目と2回目の間は約1週間休養した。体温は、体温の信号をテレメトリー方式にて受信機(RMC-1, DATA SCIENCES)を介し受信し、テレメトリーシステムのデータ取得・解析システム(Dataquest A.R.T., U-ART1.1S/2.3S)を用いて測定した。測定モニターは、実験前日より開始し、5分間隔10秒間連続して行った。プロポフォル投与前60分から投与開始後240分までの取得データを解析した。プロポフォルの投与について麻酔導入に8~9 mg/kg、維持に30~35 mg/kg/hrで2時間行い、回復経過観察時間を2時間とした。Ala-Glnの投与は、用量を800(4%)mg/kg/hrとし、プロポフォル投与1時間前より投与を開始し、持続投与時間を3時間としてAla-Glnの効果を検討した。

10

#### 【0021】

測定結果は、麻酔液投与2時間後の各々の投与前値に対する変化量(投与前値-投与後値)とし、平均±標準偏差で示した。統計学的な検定は、生理食塩液との2群間比較をPaired t testにて行った。4%Ala-GlnはSalineに比し麻酔投与中1時間、1.5時間、2時間(表3)及び麻酔終了後0.5時間で体温低下を有意に抑制した。

表 3

投与液 濃度	Ala-Gln	
	生食	AA
4%	-2.8 ±0.4	-1.8 ±0.3

20

#### 【0022】

##### (4) Ala-Glnの覚醒時間に対する効果検討

評価に用いるラットは予め外頸静脈にカテーテルを挿入し背部にその先端を出しヘパリンでロックした状態で数日間回復させた。挿入カテーテルより生理的食塩液または2%Ala-Gln溶液5mL/kgを麻酔剤(プロポフォル)の投与前60分より15分間隔で4回投与し、さらに麻酔剤投与開始と同時に20mL/kgで1時間持続投与した。例数は生理食塩液が8例、Ala-Gln投与群が10例とした。麻酔剤の投与は、最初に15mg/kgをbolusにてカテーテルから静脈内投与し、同時に33.75mg/kg/hrの持続投与を開始し、合計3時間の持続投与を行った。覚醒の確認は、麻酔剤投与終了後の60分及び90分後に行い、四肢で立ち上がった状態を覚醒とした(1回目)。

30

観察結果を表4に示す。生理食塩液群では90分後で3例のみの覚醒であったのに対し、Ala-Gln投与群では60分後ですでに3例、90分後で7例が覚醒し、生理食塩液群よりAla-Gln群の方が早く覚醒した。

#### 【0023】

表 4

投与液	覚醒数	
	60分以内	90分以内
生理的食塩液	0	3/8
Ala-Gln	3/10	7/10

40

上記1回目の操作を繰り返した(2回目)。このようにして得られた2回目の観察結果を表5に示す。生理食塩液群では60分後で3例、120分後でも4例のみの覚醒であったのに対し、Ala-Gln投与群では60分後ですでに全例が覚醒し、生理食塩液群よりAla-Gln群の方が早く覚醒した。

表 5

50



投与液	覚醒数	
	60分以内	120分以内
生理的食塩液	3/8	4/8
Ala-Gln	9/9	9/9

## 【0024】

## (5) Ala-Glnの開腹侵襲時の生存率に対する効果検討

評価に用いるラットは予め外頸静脈にカテーテルを挿入し背部にその先端を出しヘパリンでロックした状態で数日間回復させた。挿入カテーテルより生理的食塩液または2%Ala-Gln溶液5mL/kgを麻酔剤(プロポフォール)の投与前60分より15分間隔で4回投与し、

10

さらに麻酔剤投与開始と同時に20mL/kgで5時間持続投与した。例数は生理食塩液、Ala-Gln投与群各々10例とした。麻酔剤の投与は、最初に15mg/kgをbolusにてカテーテルから静脈内投与し、同時に33.75mg/kg/hrの持続投与を開始し、合計5時間の持続投与を行った。

開腹侵襲は最初の麻酔剤bolus投与後、正中線に沿って腹部を約4cm切開し盲腸部を腹腔外に出し15分間空気暴露することにより行い、縫合し閉腹した。生存率の確認は、輸液投与終了後18時間に行った。

## 【0025】

表6

20

投与液	生存率(%) 18時間後
生理的食塩液	50
Ala-Gln	70

## 【0026】

## (6) 筋蛋白崩壊(蛋白異化)及び創傷治癒に対する効果検討

評価に用いるラットは予め外頸静脈にカテーテルを挿入し背部にその先端を出しヘパリンでロックした状態で数日間回復させた。創傷治癒の評価は、ラットを用いて約16時間絶食を行い、麻酔下(プロポフォール/45mg/kg/hr、1時間)にて背部を約1.5cm切開しPVA(ポリビニールアルコール)を左右皮下に埋め込み、5日目にPVAを取り出しPVA中に合成されたコラーゲン合成量(Hypとして)を指標として行い、また筋蛋白崩壊の評価は、同一ラットでPVAを埋め込んだ後、更に絶食下で24時間の蓄尿を行い、尿中に排泄された3-MH量(3-メチルヒスチジン)をクレアチニンで除して指標として行った。Ala-Gln及び生理食塩液の投与(1000mg/kg/hr)はPVAを埋め込み前1時間から3時間の投与を行った。

30

結果を表7に示す。Ala-Glnは3-MHを有意に低下させ、蛋白異化抑制作用を示した。また、Ala-Glnは、Hypを増加させ創傷治癒促進作用を示した。

## 【0027】

表7

40

投与液	筋蛋白崩壊 (3-MH/CRE)	創傷治癒 (Hyp ng/g PVA)
生理的食塩液	0.091 ±0.007	90 ±26
Ala-Gln	0.073*** ±0.008	126 ±39

(平均±標準偏差、\*\*\*:P<0.001)

50

次に、本発明の好ましい態様を示す。

1. バリン、アスパラギン酸、システイン、グリシン、アラニン、プロリン、セリン、ロイシン、フェニルアラニン、イソロイシン、スレオニン、ヒスチジン、チロシン、グルタミン酸、グルタミン、オルニチン、アスパラギン、タウリン及びこれらのペプチド結合体からなる群から選択される少なくとも1種を有効成分として含有することを特徴とする周術期患者用薬剤。
2. バリン、アスパラギン酸、システイン、グリシン、アラニン、プロリン、セリン、ロイシン、フェニルアラニン、イソロイシン、スレオニン、ヒスチジン、チロシン、グルタミン酸、グルタミン、オルニチン、アスパラギン及びタウリンからなる群から選択される少なくとも2種を有効成分として含有することを特徴とする周術期患者用薬剤。
3. 少なくともイソロイシンおよびロイシンの何れか1つを有効成分として含有することを特徴とする周術期患者用薬剤。
4. イソロイシン、ロイシン及びバリンを有効成分として含有することを特徴とする周術期患者用薬剤。
5. ペプチド結合体が、請求項1記載の2つの化合物のペプチド結合体である請求項1記載の周術期患者用薬剤。
6. ペプチド結合体が、アラニル - グルタミンである請求項5記載の周術期患者用薬剤。
7. 輸液製剤の形態である請求項1～6のいずれか1項記載の周術期患者用薬剤。
8. 更に電解質を含有する請求項7記載の周術期患者用薬剤。
9. 飲食品の形態である請求項1～6のいずれか1項記載の周術期患者用薬剤。
10. アラニン、プロリン、セリン、ロイシン、フェニルアラニン、イソロイシン、スレオニン、ヒスチジン、チロシン、グルタミン酸、グルタミン、オルニチン、アスパラギン、タウリン及びこれらのペプチド結合体からなる群から選択される少なくとも1種を有効成分として含有することを特徴とする体温低下抑制剤。
11. アラニン、プロリン、セリン、ロイシン、フェニルアラニン、イソロイシン、スレオニン、ヒスチジン、チロシン、グルタミン酸、グルタミン、オルニチン、アスパラギン及びタウリンからなる群から選択される少なくとも2種を有効成分として含有することを特徴とする体温低下抑制剤。
12. 少なくともイソロイシンおよびロイシンの何れか1つを有効成分として含有することを特徴とする体温低下抑制剤。
13. イソロイシン、ロイシン及びバリンを有効成分として含有することを特徴とする体温低下抑制剤。
14. ペプチド結合体が、請求項10記載の2つの化合物のペプチド結合体である請求項10記載の体温低下抑制剤。
15. ペプチド結合体が、アラニル - グルタミンである請求項14記載の体温低下抑制剤。
16. 医薬品の形態である請求項9～15のいずれか1項記載の体温低下抑制剤。
17. 医薬品が輸液製剤の形態である請求項16記載の体温低下抑制剤。
18. アラニン、プロリン、セリン、ロイシン、フェニルアラニン、イソロイシン、スレオニン、ヒスチジン、チロシン、グルタミン酸、グルタミン、オルニチン、アスパラギン及びタウリンのいずれかの濃度が0.01～10W/V%である請求項10又は11記載の体温低下抑制剤。
19. 更に電解質を含有することを特徴とする請求項10～18のいずれか1項記載の体温低下抑制剤。
20. 使用時に輸液製剤に配合することを特徴とする請求項16～19のいずれか1項記載の体温低下抑制剤。
21. 飲食品の形態である請求項10～15のいずれか記載の体温低下抑制剤。
22. 周術期合併症を予防および/あるいは改善する請求項10～21のいずれか1項記載の体温低下抑制剤。
23. バリン、アスパラギン酸、システイン、グリシン、アラニン、プロリン、セリン、

10

20

30

40

50

ロイシン、フェニルアラニン、イソロイシン、スレオニン、ヒスチジン、チロシン、グルタミン酸、グルタミン、オルニチン、アスパラギン、タウリン及びこれらのペプチド結合体からなる群から選択される少なくとも1種を有効成分として含有することを特徴とする覚醒遅延防止剤。

24. パリン、アスパラギン酸、システイン、グリシン、アラニン、プロリン、セリン、ロイシン、フェニルアラニン、イソロイシン、スレオニン、ヒスチジン、チロシン、グルタミン酸、グルタミン、オルニチン、アスパラギン及びタウリンからなる群から選択される少なくとも2種を有効成分として含有することを特徴とする覚醒遅延防止剤。

25. 少なくともイソロイシンおよびロイシンの何れか1つを有効成分として含有することを特徴とする覚醒遅延防止剤。

26. イソロイシン、ロイシン及びパリンを有効成分として含有することを特徴とする覚醒遅延防止剤。

27. ペプチド結合体が、請求項23記載の2つの化合物のペプチド結合体である請求項23記載の覚醒遅延防止剤。

28. ペプチド結合体が、アラニル - グルタミンである請求項27記載の覚醒遅延防止剤。

29. 医薬品の形態である請求項23～28のいずれか1項記載の覚醒遅延防止剤。

30. 医薬品が輸液製剤の形態である請求項29記載の覚醒遅延防止剤。

31. 更に電解質を含有する請求項30記載の覚醒遅延防止剤。

32. 飲食品の形態である請求項23～28のいずれか1項記載の覚醒遅延防止剤。

10

20

## フロントページの続き

- (72)発明者 小川 隆  
静岡県静岡市清水区宮加三 6 4 9 - 1 味の素株式会社内
- (72)発明者 國場 幸史  
静岡県静岡市清水区宮加三 6 4 9 - 1 味の素株式会社内

審査官 福井 悟

- (56)参考文献 特開平 0 6 - 2 2 7 9 7 4 ( J P , A )  
特開平 0 7 - 0 1 0 7 7 0 ( J P , A )  
特開平 0 3 - 2 6 4 5 2 5 ( J P , A )  
特表平 0 3 - 5 0 0 7 7 5 ( J P , A )  
国際公開第 2 0 0 4 / 0 6 9 2 3 6 ( W O , A 1 )  
特開平 0 2 - 1 2 8 6 7 0 ( J P , A )  
齋藤英昭 他, 臨床外科, 1 9 9 7 年, Vol.52(5), pp.623-627  
GARRETT-COX, R.G. et al., Journal of Pediatric Surgery, 2 0 0 3 年, Vol.38(1), pp.37-44  
赤田隆, 福岡医誌, 2 0 0 1 年, Vol.92(2), pp.21-26  
J.SINGH et al, EFFECT OF ASPARTATE AND GLUTAMATE ON NOCICEPTION, CATALEPSY AND CORE TEMPERATURE IN RATS, Indian J Physiol Pharmacol, 米国, 1 9 9 7 年, Vol.41,No.2, page123-128  
E.Sellden et al, Preoperative infusion of amino acids prevents postoperative hypothermia, British Journal of Anaesthesia, 英国, 1 9 9 6 年, Vol.96, page227-234  
Eva Sellden et al, Amino Acid-Induced Thermogenesis Reduces Hypothermia During Anesthesia and Shortens Hospital Stay, Anesthesia & Analgesia, 米国, the International Anesthesia Research Society, 1 9 9 9 年, Vol.89, page 1551-1556  
TOSHIMASA TSUJINAKA et al, Modulation of Thermogenic Response to Parenteral Amino Acid Infusion in Surgical Stress, Nutrition, 米国, 1 9 9 6 年, Vol.12,No.1, page36-39  
飯島正平 他, 大阪医学, 2 0 0 0 年, Vol.34(2), p.92  
齋藤研 他, 外科と栄養, 1 9 8 6 年, Vol.20(1), pp.62-67

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

A 6 1 K 3 8 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 0 0

C A / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I )