

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08440

研究課題名(和文) がん治療における口内炎に対する新規開発ポラプレジンク含有トローチ製剤の予防効果

研究課題名(英文) Prophylactic effect of a novel lozenge containing polaprezinc, a zinc-L-carnosine, against chemotherapy-induced oral mucositis in cancer therapy

研究代表者

鈴木 昭夫 (Akio, Suzuki)

岐阜大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：80775148

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：口内炎はがん治療において患者が最も苦痛と訴える有害事象の1つである。我々はこれまでポラプレジンク(PZ)が、がん治療に伴う口内炎を予防することを報告した。本研究ではPZのトローチ製剤を開発し、がん治療を受けている患者における本トローチ製剤の口内炎の予防効果を検討した。トローチ製剤は錠剤中に18.75 mgのPZを含んだ。PZトローチの有効性を検討するために多施設共同の前向き無作為化比較試験を実施した。PZトローチは、造血幹細胞移植を受けた患者の化学療法に伴うグレード2以上の口内炎の予防効果があることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、PZトローチの口内炎に対する予防効果を多施設共同の前向き無作為化比較試験により明らかにした。国内においては、口内炎に対して有効性が認められた薬剤は承認されていない。海外では、paliferminが唯一、造血幹細胞移植前の大量化学療法による口内炎への適応が米国FDAにて承認されている。しかし、小児患者に対しては、長期安全性の観点から推奨度は低い。PZは小児患者においても有効性が示されている。重篤な口内炎の発現はがん治療の治療効果を低下させる要因となることが明らかとなっており、本研究結果は、がん治療に伴う口内炎によるQOLの維持及び治療効果の向上に大きく貢献できるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Oral mucositis is one of the most common and debilitating complication of cancer treatment, particularly chemotherapy and radiotherapy. We previously reported that oral ingestion of polaprezinc suspended in sodium alginate solution prevents oral mucositis in cancer treatment. In the present study, we developed a novel preparation of polaprezinc and evaluated clinical effect of the lozenge preparation in patients receiving cancer therapy. The preparation contained 18.75 mg polaprezinc in a tablet. We carried out a multi-institutional prospective randomized controlled study, polaprezinc lozenges were effective for prophylaxis against Grade 2 oral mucositis associated with chemotherapy in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation.

研究分野：臨床薬剤学

キーワード：口内炎 ポラプレジンク がん化学療法 造血幹細胞移植 有害事象 QOL

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

口内炎は、放射線治療や抗がん剤治療においてしばしば見られ、患者が苦痛を訴える有害事象の1つである。特に、頭頸部癌放射線治療や造血幹細胞移植のための大量抗がん剤治療ではほぼ全例で発症し、しばしば症状が重篤化(グレード3以上)する。口内炎は重篤化すると患者の quality of life(QOL)を低下させ、治療継続が困難となり治療効果の低下に繋がる(図1)。



図1. 放射線化学療法に伴う重篤(Grade3以上)な口内炎¹⁾

現在、口内炎に対する治療薬は、国内では有効性が認められている薬剤は承認されておらず、海外ではケラチノサイト増殖因子の palifermin が唯一、造血幹細胞移植前の大量化学療法による口内炎への適応が米国 FDA にて承認されているのみである。しかし、小児患者に対する palifermin の使用は、長期使用時の安全性が示されていないことから推奨度は低い。したがって、口内炎の予防方法は、未だ確立されておらず、国内外において極めて重大な問題となっている。

我々は、頭頸部がんの放射線治療や造血幹細胞移植前の大量抗がん剤治療による口内炎に対して、胃潰瘍治療薬のポラプレジンクをアルギン酸ナトリウムに懸濁化した製剤(PZ懸濁液)が優れた口内炎予防効果を示すことを明らかにした²⁻⁴⁾。一方、小児患者への有用性は明らかになっていない。また、PZ懸濁液は、アルギン酸ナトリウムにポラプレジンクを懸濁する調製側の作業の煩雑さや外来患者への適応が困難である等の問題があり、我々はPZ懸濁液の味・服用感を改善させた口腔内適用製剤(PZトローチ剤)の開発した⁵⁾(図2)。

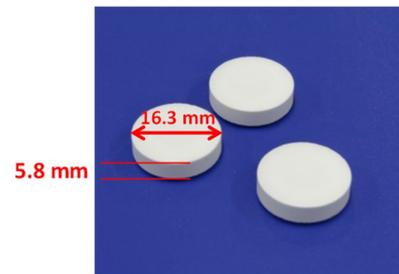


図2. PZ トローチ剤の外観(厚さ 5.8mm、直径 16.3mm)

2. 研究の目的

本研究の目的は口内炎予防薬としてのPZ懸濁液およびPZトローチ剤の有用性を臨床研究にて検証することである。

3. 研究の方法

(1) 小児における口内炎に対するPZ懸濁液の有用性の検討

対象：2010年1月から2016年12月までに、岐阜大学医学部附属病院 小児科に入院し、造血幹細胞移植療法を行った16名とした。

試験薬：PZ懸濁液は1回5mL 日4回口腔内に含んだの内服した。

評価方法：口内炎の予防対策としてPZ懸濁液予防服用した群(PZ懸濁液群)と予防服用をしなかった(対照群)における口内炎の発現状況、重症度、鎮痛薬の使用率や中心静脈栄養の実施期間、生着までの期間、生存率を電子カルテより後方視的に調査し比較した。口内炎重症度はWHO分類で評価した。また、統計解析にはSPSS version 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and GraphPad Prism version 6.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA)を使用した。

倫理的配慮：本研究は岐阜大学大学院医学系研究科倫理審査委員会の承認を得て行われた(承認番号：23-145)。

(2) 造血幹細胞移植処置による口内炎に対するPZトローチの予防効果：多施設前向き無作為化比較試験による検討

試験デザイン：造血幹細胞移植前の大量化学療法が施行される造血器悪性腫瘍患者を対象に乱数表を用いて抗がん剤投与後Grade2の口内炎が発現したらPZトローチを開始するコントロール群と抗がん剤投与開始前よりPZトローチを服用する予防群に無作為に割りふった。観察

期間は抗がん剤投与開始し移植後3週間までとした(図3)。

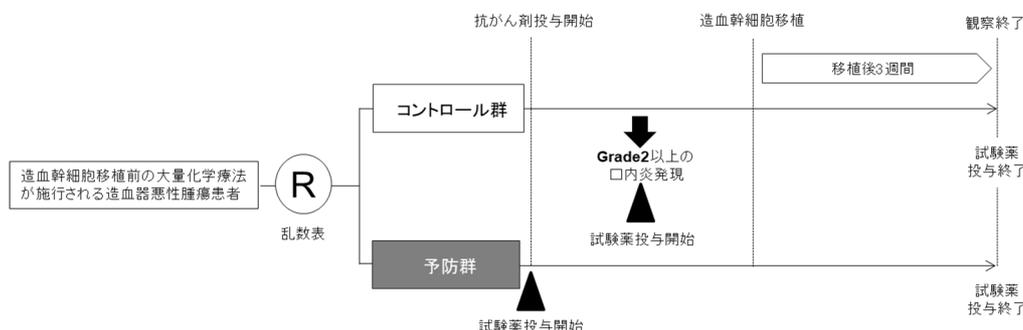


図3. 患者割り付け、投与期間、観察期間についてのフローチャート

試験薬：PZ トローチ剤は1回1錠、1日4回服用した。

試験薬の調製：トローチ剤1錠中のPZ含有量の理論値は、PZ懸濁液の1回使用分に相当する18.75mgとした⁴⁾。秤量したこれらの原料を混合後、単発打錠機(タブオール®N-30E:岡田精工)を用いて打錠圧15kNで直接打錠法により打錠し、トローチ剤を作製した。作製したトローチ剤は第16改正日本薬局方に準じた含量均一性試験を実施した。

参加施設：浜松医科大学病院、岐阜大学医学部附属病院、岐阜市民病院、岐阜赤十字病院

適格基準：ECOGのPerformance Statusが2以下、登録日の年齢が18歳以上90歳未満、本臨床試験の参加について患者本人から同意書による同意が得られた患者とした。

評価方法：主要評価項目はGrade3以上の口内炎、副次評価項目は口内炎、口腔乾燥、食欲不振、味覚異常の発現率と重症度、生着率と生着までの期間とした。口内炎およびその他の有害事象は、有害事象は有害事象共通用語規準(CTCAE) ver4.0に基づいて評価を行った。

倫理的配慮：本試験は各参加施設の倫理審査委員会の承認を得て行った(承認番号：浜松医科大学病院；R16-283，岐阜大学医学部附属病院；30-076，岐阜市民病院；396，岐阜赤十字病院；I17030102)。

4. 研究成果

(1) 小児における口内炎に対するPZ懸濁液の有用性の検討

治療開始前に16名の小児患者にPZ懸濁液を服用させたところ、10名の小児患者はPZ懸濁液の服用が可能であった、しかし、残りの6名(37.5%)の小児患者は味、におい等の問題からPZ懸濁液の服用を拒否したため、口内炎の予防対策としてアズレン含嗽液を服用した。したがって、PZ懸濁液を予防服用しなかった6名を対照群、予防服用した10名をPZ懸濁液群として解析を行った。

対照群とPZ懸濁液群の患者背景を比較したところ、性別、年齢、身長、各種生化学検査値、診断名、化学療法レジメンに有意な差は認められなかった。次に、口内炎の発現率および重症度を比較した。対照群の口内炎発現率は83.3%に対して、PZ懸濁液群は20%と有意に低かった($P=0.035$)。また、口内炎の平均Gradeは対照群が3.7に対して、PZ懸濁液群は2.1と有意に低かった($P=0.035$)。さらに、オピオイド鎮痛薬の使用率は対照群では全例に使用したのに対

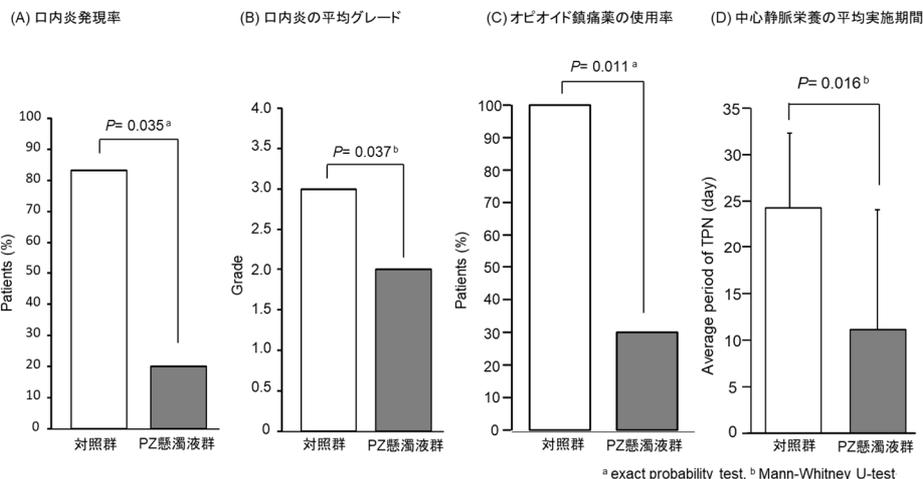


図4. 口内炎の発現率、重症度、鎮痛薬の使用状況および中心静脈栄養の実施期間

して、PZ 懸濁液群は 30%と有意に低く ($P=0.0113$) 中心静脈栄養の平均実施期間は対照群が 24.3 日に対して PZ 懸濁液群は 11.1 日と有意に短かった ($P=0.016$) (図 4)。一方、口内炎に関連しない非血液毒性の発現率、生着までの日数、生存率は両群間で有意な差は認められなかった。

PZ の主成分は Zn であり本投与量の小児に対する短期間の投与は安全性に問題ないと考える⁶⁻⁸)。したがって、PZ は成人だけでなく、小児においても口内炎予防対策として有用であると考えられた。一方、本研究では小児患者の 37.5%が PZ 懸濁液の味、におい等の問題から服用を拒否した。そのため、小児患者にも適応できる PZ 製剤の開発が必要であると考えられた。

(2) 造血幹細胞移植処置による口内炎に対する PZ トローチの予防効果:多施設前向き無作為化比較試験による検討

91 名の患者が登録され、対照群 48 名および予防群 43 名に割り振られた。このうち、対照群の 1 名は同意を撤回し、予防群の 2 名は抗酸菌の検出および化学療法施行中に ARDS が発症し治療が継続できなかったため除外した。したがって、対照群 47 名および予防群 41 名で解析を行った。

本研究は intention-to-treat 分析に基づき解析した。したがって、観察期間中に 7 名 (コントロール群: 2 名、予防群: 5 名) の患者が PZ トローチの服用感を理由に試験から離脱したが、離脱までのデータを解析した。またコントロール群の 2 名は化学療法開始前より PZ トローチを服用したが、コントロール群として解析した。

主要評価項目である Grade3 以上の口内炎の発現率は、両群間で有意な差は認められなかった (対照群: 10.6% vs 予防群: 14.6%, $P=0.572$)。一方、Grade2 以上の口内炎の発現率は対照群が 44.7%に対して、予防群は 22.0%と有意に低かった ($P=0.025$) (図 5)。また、口内炎に関連す

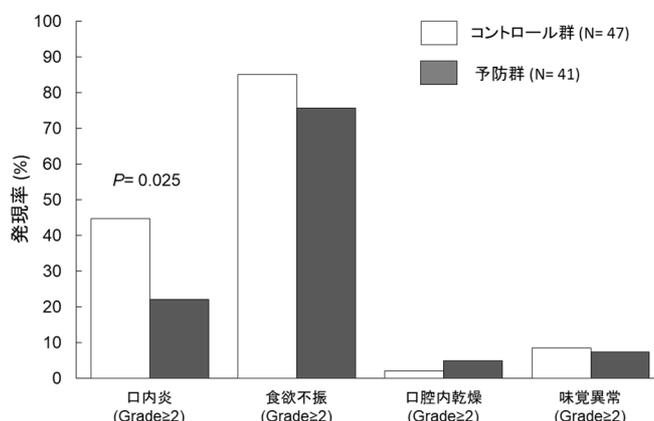


図 5. 口内炎および口内炎に関連する症状の発現状況

る症状である食欲不振、口腔内乾燥および味覚異常の発現率は両群間で有意な差は認められなかった。さらに、口内炎に関連しない非血液毒性および血液毒性の発現率および生着率、生着までの期間についても両群間で有意な差は認められなかった。

これらの結果から、造血幹細胞移植前の大量化学療法が施行される患者において、PZ トローチを予防服用することにより、Grade2 への口内炎の進展を抑制することが明らかとなった。一方、本研究では主要評価項目である Grade3 以上の口内炎の発現率に両群間で有意な差は認められなかった。しかし、本研究における Grade3 以上の口内炎の発現率はコントロール群、予防群共に 10%台であり、既報の発現率と比較し低かった⁹⁾。このことから、コントロール群では Grade2 の口内炎が発現してか PZ トローチを開始することにより、Grade3 へ重症化が抑制された可能性がある。今後、更なる検討が必要であると考えられた。

以上、本研究では、化学療法に伴う口内炎に対して PZ が小児患者において成人患者と同様に予防効果を示すことや、PZ トローチを開発し、多施設前向き無作為化比較試験によりその有用性を明らかにすることができた。本研究成果は、がん治療に伴う口内炎に対する薬剤の開発に大きく貢献できたと考える。一方、PZ を治療期間服用するためには、味、におい等の服用感の改善が PZ 懸濁液、PZ トローチいずれにおいても必要であると考えられた。特に、小児患者では重要となる。今後、有効性を担保しながら服用感を改善した PZ 製剤の開発が必要であると考えられた。

【参考資料】

1. Nicolatou-Galitis O, Kouloulis V, Sotiropoulou-Lountou A, Dardoufas K, Polychronopoulou A, Athanassiadou P, Kolitsi G and Kouvaris J. Oral Mucositis, Pain and Xerostomia in 135 Head and Neck Cancer Patients Receiving Radiotherapy with or without Chemotherapy. The Open Cancer

Journal, 2011, 4, 7-17.

2. Watanabe T, Ishihara M, Matsuura K, et al. Polaprezinc prevents oral mucositis associated with radiochemotherapy in patients with head and neck cancer. *Int J Cancer*. 2010;127:1984-1990.
3. Hayashi H, Kobayashi R, Suzuki A, et al. Polaprezinc prevents oral mucositis in patients treated with high dose chemotherapy followed by hematopoietic stem cell transplantation. *Anticancer Res*. 2014;34:7271-7277.
4. Suzuki A, Kobayashi R, Shakui T, et al. Effect of polaprezinc on oral mucositis, irradiation period, and time to discharge in patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 2016;38:1387-1392
5. Hayashi H, Kobayashi R, Suzuki A, et al. Preparation and clinical evaluation of a novel lozenge containing polaprezinc, a zinc-L-carnosine, for prevention of oral mucositis in patients with hematological cancer who received high-dose chemotherapy. *Med Oncol*. 2016;33:91
6. Krebs NF: Update on zinc deficiency and excess in clinical pediatric practice. *Ann Nutr Metab*. 62 Suppl 1: 19-29, 2013
7. Barceloux DG: Zinc. *J Toxicol Clin Toxicol* 37: 279-292, 1999
8. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Wu K, Colditz GA, Willett WC and Giovannucci EL: Zinc supplement use and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 95: 1004–1007, 2003
9. Blijlevens N, Schwenkglenks M, Bacon P, et al. European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group. Prospective oral mucositis audit: oral mucositis in patients receiving high-dose melphalan or BEAM conditioning chemotherapy—European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group. *J Clin Oncol*. 2008;26:1519-1525

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Funato M, Ozeki M, Suzuki A, Ishihara M, Kobayashi R, Nozawa A, Yasue S, Endo-Ohnishi S, Fukao T, Itoh Y	4. 巻 38
2. 論文標題 Prophylactic Effect of Polaprezinc, a Zinc-L-carnosine, Against Chemotherapy-induced Oral Mucositis in Pediatric Patients Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Res.	6. 最初と最後の頁 4691-4697
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticancerres.12775.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Fujii H, Hirose C, Ishihara M, Iihara H, Imai H, Tanaka Y, Matsuhashi N, Takahashi T, Yamaguchi K, Yoshida K, Suzuki A	4. 巻 38
2. 論文標題 Improvement of Dysgeusia by Polaprezinc, a Zinc-L-carnosine, in Outpatients Receiving Cancer Chemotherapy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Res.	6. 最初と最後の頁 6367-6373
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticancerres.12995.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Iihara H, Fujii H, Yoshimi C, Kobayashi R, Matsuhashi N, Takahashi T, Yoshida K, Suzuki A.	4. 巻 83
2. 論文標題 Prophylactic effect of scopolamine butylbromide, a competitive antagonist of muscarinic acetylcholine receptor, on irinotecan-related cholinergic syndrome.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Chemother Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 393-398
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00280-018-3736-z.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Fujii H, Iihara H, Kajikawa N, Kobayashi R, Suzuki A, Tanaka Y, Yamaguchi K, Yoshida K, Itoh Y.	4. 巻 37
2. 論文標題 Control of nausea based on risk analysis in patients with gastrointestinal cancer who received cisplatin-based chemotherapy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Anticancer Res.	6. 最初と最後の頁 6831-6837
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticancerres.12144.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nawa-Nishigaki M, Kobayashi R, Suzuki A, Hirose C, Matsuoka R, Mori R, Futamura M, Sugiyama T, Yoshida K, Itoh Y.	4. 巻 38
2. 論文標題 Control of nausea and vomiting in patients receiving anthracycline/cyclophosphamide chemotherapy for breast cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Res.	6. 最初と最後の頁 877-884
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.12297.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirose C, Fujii H, Iihara H, Ishihara M, Nawa-Nishigaki M, Kato-Hayashi H, Ohata K, Sekiya K, Kitahara M, Matsushashi N, Takahashi T, Okuda K, Naruse M, Ishihara T, Sugiyama T, Yoshida K, Suzuki A.	4. 巻 -
2. 論文標題 Real-world data of the association between quality of life using the EuroQol 5 Dimension 5 Level utility value and adverse events for outpatient cancer chemotherapy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Support Care Cancer.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00520-020-05443-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 廣瀬智恵美、藤井宏典、石原正志、飯原大稔、今井寿、松橋延壽、高橋孝夫、山口和也、吉田和弘、鈴木昭夫
2. 発表標題 がん化学療法誘発性味覚障害に対するボラプレジンの有効性に関する検討
3. 学会等名 第28回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡辺大地、藤井宏典、山田友奈美、松橋延壽、高橋孝夫、吉田和弘、鈴木昭夫
2. 発表標題 オキサリプラチンが投与された大腸癌患者における腎機能低下と副作用発現との関連
3. 学会等名 第28回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田友奈美、藤井宏典、渡辺大地、松橋延壽、高橋孝夫、吉田和弘、鈴木昭夫
2. 発表標題 大腸癌患者におけるUGT1A1遺伝子多型に基づくイリノテカンの用量設定に関する検討
3. 学会等名 第28回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大畑紘一、加藤寛子、山内智世、小林亮、松本拓郎、中村信彦、北川順一、兼村信宏、清水雅仁、鈴木昭夫
2. 発表標題 末梢血幹細胞移植において目標数のCD34陽性細胞が採取できない要因に関する検討
3. 学会等名 第28回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 船渡 三結、石原 正志、小林 亮、鈴木 昭夫、小関 道夫、深尾敏幸、伊藤 善規.
2. 発表標題 小児患者における造血幹細胞移植前化学療法に伴う口内炎に対するポラプレジンの予防効果
3. 学会等名 日本緩和医療薬学会2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤井宏典、飯原大稔、石原正志、小林亮、鈴木昭夫、田中善弘、山口和也、吉田和弘、伊藤善規.
2. 発表標題 悪心のコントロール不良を及ぼすシスプラチンの用量決定に関する検討
3. 学会等名 第27回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小林 亮, 名和 美奈子, 廣瀬 智恵美, 松岡 梨恵, 鈴木 昭夫, 森 龍太郎, 二村 学, 杉山 正, 吉田 和弘, 伊藤 善規.
2. 発表標題 乳癌アントラサイクリン/シクロホスファミド併用療法に対する制吐対策としてのオランザピンの有効性の評価.
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 廣瀬智恵美、藤井宏典、石原正志、飯原大稔、加藤寛子、大畑紘一、関谷久美子、北洞美佳、鈴木昭夫
2. 発表標題 Association between the quality of life assessed by EQ-5D-5L and adverse events in outpatients receiving cancer chemotherapy
3. 学会等名 第57回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤井宏典、廣瀬智恵美、石原正志、飯原大稔、加藤寛子、大畑紘一、関谷久美子、北洞美佳、鈴木昭夫
2. 発表標題 外来がん化学療法において患者のQOLに影響を及ぼす有害事象の解析と薬学的介入によるQOL改善効果について
3. 学会等名 第29回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	林 秀樹 (Hayashi Hideki) (00419665)	岐阜薬科大学・薬学部・准教授 (23701)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	小林 亮 (Kobayashi Ryo) (50555662)	岐阜大学・大学院医学系研究科・非常勤講師 (13701)	