

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08466

研究課題名(和文) 抗がん剤投与による口腔粘膜炎に対する多孔性ハイドロゲルの開発

研究課題名(英文) Preparation and characterization of porous hydrogel for oral stomatitis caused by cancer chemotherapy.

研究代表者

花輪 剛久 (Hanawa, Takehisa)

東京理科大学・薬学部薬学科・教授

研究者番号：00302571

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：口腔粘膜炎治療に用いるハイドロゲル(ゲル)製剤を調製した。水溶性高分子であるポリビニルアルコール(PVA)水溶液を「凍結融解」もしくは「電子線照射」してゲル形成の有無および物理化学的性質を検討した。その結果、凍結融解法で調製したゲルは、濃度および凍結融解回数の増加に伴い、高い強度を有するゲルを形成することが明らかとなった。

一方、電子線照射法によりゲルを調製したところ、凍結融解法と同様、濃度および電子線照射量の増加に伴い、膨潤度が低下する一方で、より高い強度を有するゲルを形成し、凍結融解法は電子線照射装置のような特殊な装置を使用することなく、簡便に調製可能な方法であることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本方法は有機溶剤に架橋剤を溶解させる化学的架橋法と異なり、製剤中に有機溶媒が存在しない安全な口腔内用製剤を調製することができる点で製剤学的な意義は大きい。また、ハイドロゲルは内部に水分を含有するため、柔軟性に富み、口腔内の複雑な形状の患部にも貼付でき、患部から浸出液を排出する潰瘍性の口腔粘膜炎にも適用できる。口腔粘膜に適應するためには、粘膜附着性を有する物質で製剤を調製するのが一般的であるが、ゲルを構成する高分子の種類、濃度、電子線照射量を種々変化することにより、医薬品の放出、粘膜への滞留性が制御可能な、個々の患者の症状に合わせた製剤を調製する、製剤学的なテーラーメイド医療が実現すると考える。

研究成果の概要(英文)：A hydrogel (gel) formulation for treating oral mucositis was prepared. The presence or absence of gel formation and physicochemical properties were examined by "freezing and thawing" or "electron beam irradiation" of an aqueous solution of polyvinyl alcohol (PVA), which is a water-soluble polymer. As a result, it was clarified that the gel prepared by the freeze-thaw method formed a gel having high strength as the concentration and the number of freeze-thaw cycles increased.

On the other hand, when the gel was prepared by the electron beam irradiation method, similar to the freeze-thaw method, the degree of swelling decreased with increasing concentration and the amount of electron beam irradiation, while a gel with higher strength was formed and freeze-thawed. It became clear that the method can be easily prepared without using a special device such as an electron beam irradiation device.

研究分野：臨床製剤学

キーワード：ハイドロゲル 口腔粘膜炎 電子線照射 凍結融解法 粘膜附着 ポリビニルアルコール

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1)がん化学療法により誘発される口腔粘膜炎は高頻度で発症し患者のQOLを低下させている

口腔粘膜炎は口内の粘膜に現れる炎症の総称であるが、がん化学療法により引き起こされる口腔粘膜炎は口腔粘膜の激しい痛み・出血発赤を伴い、睡眠障害、咀嚼・嚥下障害などを引き起こす。さらに、会話・薬剤の経口投与などが困難になり、患者の生活の質(QOL)低下の原因となっている。口腔粘膜炎はカタル性、アフタ性、潰瘍性に大別できる。カタル性口腔粘膜炎は組織の破壊を起こさない程度の粘膜の炎症で、粘膜上皮細胞の剥離などが特徴であり、発症原因として虫歯、歯槽膿漏などが挙げられる。アフタ性は中心部が白っぽい円形もしくは楕円形の潰瘍で、食物の接触などで痛みを感じる事がり、ウイルス感染やストレス、ビタミン不足発症の原因とされている。潰瘍性口腔粘膜炎は、境界明瞭な潰瘍を形成し出血、激痛、灼熱感を伴いブドウ球菌、レンサ球菌などの混合感染が発症原因とされる。がん化学療法により誘発される口腔粘膜炎は、抗がん剤の直接作用による一次性(primary)の口腔粘膜炎と、感染による二次性(secondary)の口腔粘膜炎に大別されている。primaryの口腔粘膜炎では、抗がん剤投与により発生したフリーラジカルが口腔粘膜に酸化ストレスを与え、組織破壊などを引き起こす。一方、secondaryの口腔粘膜炎は、抗がん剤投与により白血球数・唾液量が減少し、口腔常在菌などの局所感染により発症するが、実際はこれらの原因が複雑に絡み合っている。

(2)がん化学療法による口腔粘膜炎を予防もしくは治療する製剤は開発されていない

現在、これらの口腔粘膜炎に対しては、疼痛緩和作用のあるインドメタシン、フリーラジカル除去作用のあるアロプリノールやレバミピドなどを含有する、含嗽剤、スプレー剤などが使用されている。しかし、それらはすべて医療機関独自に調製される臨床製剤(院内製剤)として調製され、広く普及していない。また、物性面では、これら製剤は患部に確実に医薬品を滞留させることが困難なこと、口腔内に滞留した医薬品が唾液の分泌および嚥下により除去されてしまうことから、確実な効果が期待できない。さらに、歯と歯茎の間に貼付するパッチ剤も開発されているが、柔軟性に欠け、硬いフィルムのエッジが患部周囲を刺激し、炎症や痛みが増強するケースがある。

患部に確実に薬物を到達させるためには製剤の局所滞留性が必要条件として考えられる。また、口腔内の複雑な形状に適応するためには、容易に変形できる柔軟性に富んだ性状を有する剤形が求められる。しかし、これらの条件を満足する製剤はこれまで開発されていない。

このような背景から、(1)患部の複雑な形状にフィットし、(2)長時間口腔粘膜に滞留させることができ、(3)唾液の分泌、嚥下による医薬品の流失を防ぎ、さらに、(4)一定時間適用後は分解し、口腔内から徐々に消失するか、通常のご飯と同様に咀嚼・嚥下できる製剤の開発が求められている。

2. 研究の目的: 口腔粘膜炎治療を目的としたハイドロゲル製剤を開発する

がん化学療法により誘発される口腔粘膜炎に対しては「活性酸素除去作用を有する医薬品を口腔内に適用する、発症予防」または、「抗炎症作用を有する医薬品を患部に適用する、対症療法」を目的とした医薬品投与が行われる。本研究では口腔粘膜炎の「口腔粘膜炎の発症予防」および「発症した口腔粘膜炎の治療」に対応可能なハイドロゲル製剤の製剤設計を行う。

これまで著者は国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構との共同研究によりヒドロメロース(HPMC)、ポリビニルアルコール(PVA)、メチルセルロース(MC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)をはじめとする様々な水溶性高分子溶液に電子線を照射するとハイドロゲルを形成し、創傷被覆剤へ応用可能であることを明らかにしている。ハイドロゲルの吸水膨潤能力、ゲ

ル内部に存在する物質の拡散移動などの物性はそれらを構成する高分子、橋架けの度合いにより異なる。しかし、このようなハイドロゲルの物性を利用し、口腔粘膜炎治療に適用可能なハイドロゲル製剤を調製した事例はない。

3. 研究の方法

(1) ハイドロゲルの調製と物性評価

凍結融解法による調製：4種の濃度(2.5, 5.0, 7.5, 10.0%)のPVA溶液を調製し、-20で18時間凍結、35で6時間融解させる凍結融解過程を1~4回繰り返し、PVAハイドロゲルをそれぞれ調製した。

電子線照射法による調製：4種の濃度(2.5, 5.0, 7.5, 10.0%)のPVA水溶液を調製し、2 MeV, 2 mAの電子線を照射量10, 30, 50 kGyとなるように照射し、電子線照射ハイドロゲルを調製した。

ハイドロゲルの物性評価：PVAハイドロゲル形成の有無を評価した後、ゲル分率、膨潤度および膨潤挙動を重量変化により算出した。また、ハイドロゲルの引張破断強度および圧縮弾性率はレオメーターを用いて測定した。(Fig.1)

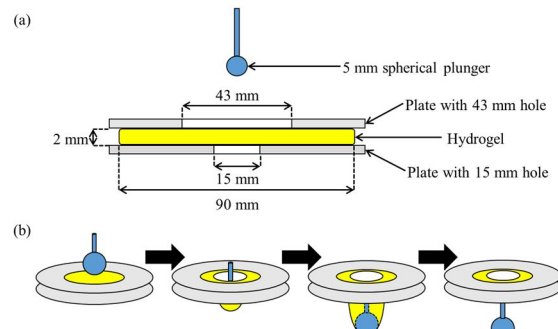


Fig.1 Schematic diagram of hydrogel, plate and plunger.

(2) 色素および医薬品含有ハイドロゲルの調製と物性評価

色素および医薬品含有ハイドロゲルの調製：PVA水溶液に色素(タートラジン、TAR)、膀胱治療薬(ナファモスタットメシル酸塩、NM)をそれぞれ含有させ、TARおよびNM含有Exceval®ハイドロゲルをそれぞれ調製した。

ハイドロゲルからのTARおよびNMの放出挙動：パドルオーバーディスク法を模擬し、ハイドロゲルからのTAR、NMの放出挙動を観察した。また、Koysmeyer-Peppas Equationに基づき、ハイドロゲルの放出様式を解析した。

4. 研究成果

(1) ハイドロゲルの物性評価

凍結融解法で調製したハイドロゲルの物性評価の結果から、濃度および凍結融解回数の増加に伴い、ハイドロゲル内の架橋部分の構造が密となり、膨潤度が低下する一方で、高い強度を有するハイドロゲルを形成することが明らかとなった。また、通常のPVAとPVAを一部疎水性の置換基で修飾した修飾PVAを比較すると、修飾PVAのほうが同一条件下でより高い強度を有するハイドロゲルを形成することが明らかとなった。一方、修飾PVAを用いて電子線照射法によりハイドロゲルを調製したところ、凍結融解法と同様、濃度および電子線照射量の増加に伴い、膨潤度が低下する一方で、より高い強度を有するハイドロゲルを形成した。

これらの結果から、凍結融解法は電子線照射装置のような特殊な装置を使用することなく、簡単に調製可能な方法であることが明らかになったため、以降の実験は10%修飾PVA凍結融解ハイドロゲルを用いて行った。

(2) 色素および医薬品含有ハイドロゲルの物性評価

TAR含有10%修飾PVA凍結融解ハイドロゲルからのTARの放出挙動は、凍結融解回数により異なる挙動を示し、放出に伴うハイドロゲル中の薬物の拡散様式が異なることが明らかとなった。また、ハイドロゲル中のTARは120 minまでに全量放出された。NM含有10%修飾PVA凍結融解ハイドロゲルからのNMの初期の放出挙動はTARと同様の放出挙動を示したが、一定時間経過後は減少傾向を示し、系中のNMが一部加水分解しているものと推察された。

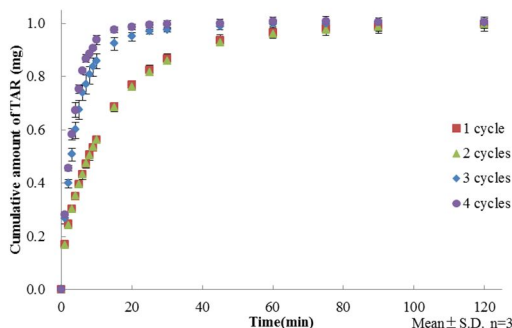


Fig.2 Release behavior of TAR from hydrogels

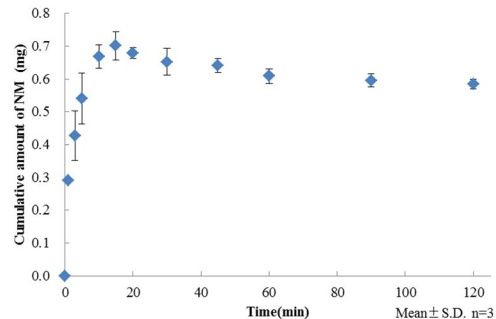


Fig.3 Release behavior of NM from hydrogels

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 花輪 剛久, 百 賢二, 河野 弥生, 米持 悦生, 山内 仁史	4. 巻 138
2. 論文標題 内製剤の流れ-上流（医療ニーズ）上流から下流（臨床応用）-に大学はどう係われるのか？（4）掲載誌名 または プロシーディングス名	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 AKUGAKU ZASSHI-JOURNAL OF THE PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN138	6. 最初と最後の頁 751-752
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Yayoi Kawano, Rihoko Kageyama, Takuya Iyoda, Fumio Fukai, Takehisa Hanawa	4. 巻 14
2. 論文標題 Acceleration of wound healing induced by hyaluronic acid	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 New Biotechnology	6. 最初と最後の頁 134-134
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.nbt.2018.05.990	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 Yayoi Kawano, Takehisa Hanawa, Rina Takahashi et al.	4. 巻 2018
2. 論文標題 Targeting miR-223 in neutrophils enhances the clearance of Staphylococcus aureus in infected wounds	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 EMBO Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 1-21
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15252/emmm.201809024	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 Shoma Tamori, Yuka Nozaki, Hitomi Motomura, Hiromi Nakane, Reika Katayama, Chotaro Onaga, Eriko Kikuchi, Nami Shimada, Yuhei Suzuki, Mei Noike, Yasushi Hara, Keiko Sato, Tsugumichi Sato, Kouji Yamamoto, Takehisa Hanawa, Misa Imai, Ryo Abe, Atsushi Yoshimori, Ryoko Takasawa, Sei-Ichi Tanuma and Kazunori Akimoto	4. 巻 9
2. 論文標題 Glyoxalase 1 gene is highly expressed in basal-like human breast cancers and contributes to survival of ALDH1-positive breast cancer stem cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 36515 - 36529
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18632/oncotarget.26369	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 Ophelie Torres, Ayuri Yamada, Neil M. Rigby, Takehisa Hanawa, Yayoi Kawano, Anwesha Sarkar	4. 巻 17
2. 論文標題 Gellan gum: A new member in the dysphagia thickener family	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biotribology	6. 最初と最後の頁 8-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biotri.2019.02.002	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 花輪剛久、河野弥生	4. 巻 138
2. 論文標題 がん化学療法における副作用に対する「患者に優しい製剤」の開発	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 169-176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 該当する

1. 著者名 河野弥生、大津早紀、花輪剛久	4. 巻 137
2. 論文標題 フッ素樹脂コーティングガラスと医薬品の相互作用の検討	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 1409-1417
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 該当する

1. 著者名 ayoi Kawano, Haruna Kiuchi, Tamami Haraguchi, Miyako Yoshida, Takahiro Uchida, Takehisa Hanawa	4. 巻 5
2. 論文標題 Preparation and Evaluation of Physicochemical Properties of Isosorbide Gel Composed of Xanthan Gum, Locust Bean Gum and Agar for Improving the Patient's Adherence	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Medicine and Pharmacy	6. 最初と最後の頁 18-32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 該当する

1. 著者名 石井直子、河野弥生、花輪剛久	4. 巻 137
2. 論文標題 Effects of a rebamipide mouthwash on stomatitis caused by cancer chemotherapy-Evaluation of the efficacy by patients themselves-	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 1027-1034
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 該当する

1. 著者名 Yayoi Kawano, Naoko Ishii, Yuichiro Shimizu and Takehisa Hanawa	4. 巻 77
2. 論文標題 Development and Characterization of a Suspension Containing Nanoparticulated Rebamipide for a Mouth Wash for Stomatitis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Japan	6. 最初と最後の頁 104-115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 該当する

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 茂野 奈穂子, 河野 弥生, 花輪 剛久
2. 発表標題 創傷管理製品のユーザビリティに関するニーズ探索
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2018, 第26回クリニカルファーマシーシンポジウム (東京)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河野 弥生, 影山 理芳子, 花輪 剛久
2. 発表標題 ヒアルロン酸を含有する創傷治療外用剤の開発
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2018, 第26回クリニカルファーマシーシンポジウム (東京)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yayoi Kawano, Rihoko Kageyama, Takuya Iyoda, Fumio Fukai, Takehisa Hanawa
2. 発表標題 Acceleration of wound healing induced by hyaluronic acid (3) 発表区分
3. 学会等名 European Congress on Biotechnology 2018(Geneva) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 青木 野恵, 河野 弥生, 沖田 浩一, 源田 亮二, 八幡 徹太郎, 花輪 剛久
2. 発表標題 錠剤嚥下時の挙動観察を目的とした硫酸バリウム錠剤の調製と評価
3. 学会等名 第62回日本薬学会関東支部大会 (東京)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 瀬谷 翼, 河野 弥生, 花輪 剛久
2. 発表標題 ポリ塩化ビニルの温度応答性薬物担体への応用
3. 学会等名 第62回日本薬学会関東支部大会 (東京)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 白石 拓也, 河野 弥生, 花輪 剛久, 佐藤 光利
2. 発表標題 酢酸誘発性口内炎モデルに対するレバミピドの治療効果に関する検討 発表区分
3. 学会等名 日本薬学会第138年会(金沢、石川県立音楽堂他)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村田 大貴, 河野 弥生, 岩野 友香, 嶋田 修治, 花輪 剛久
2. 発表標題 褥瘡治療を目的とした温度応答性ゲル製剤の開発
3. 学会等名 日本薬学会第138年会(金沢、石川県立音楽堂他)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 劔持 明, 田村 孝史, 清水 義夫, 大和田 洋平, 小澤 佑介, 儘田 大, 河野 弥生, 花輪 剛久, 大河内 信弘
2. 発表標題 臍液瘻ラットモデルにおける新規ハイドロゲル製剤の治療効果に関する研究
3. 学会等名 総合研究院トランスレーショナルリサーチセンター第7回シンポジウム/研究交流会(東京)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yayoi Kawano, Naoko Ishii, Yuichiro Shimizu, Takehisa Hanawa
2. 発表標題 Development and Characterization of the Patient-Friendly Formulations: Preparation and Characterization of a Suspension Containing Nanoparticulated Rebamipide for Stomatitis
3. 学会等名 "6th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress 2017" (Stockholm, Sweden, 21-24 May 2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 儘田 大, 河野 弥生, 大山 智子, 廣木 章博, 田口 光正, 花輪 剛久
2. 発表標題 患者に優しい製剤の開発ーポリビニルアルコール系樹脂(Exceval)のハイドロゲル製剤への応用ー
3. 学会等名 日本薬学会第137年会(宮城県仙台市・仙台国際センター)
4. 発表年 2017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	河野 弥生 (Kawano Yayoi) (50711660)	東京理科大学・薬学部薬学科・講師 (32660)	
研究分担者	廣木 章博 (Hiroki Akihiro) (10370462)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・高崎量子応用研究所 先端機能材料研究部・主幹研究員(定常) (82502)	
研究分担者	田口 光正 (Taguchi Mitsumasa) (60343943)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・高崎量子応用研究所 先端機能材料研究部・上席研究員(定常) (82502)	
研究分担者	佐藤 光利 (Sato Mitsutoshi) (60231346)	明治薬科大学・薬学部・教授 (32684)	
研究分担者	本間 真人 (Honma Masato) (90199589)	筑波大学・医学医療系・教授 (12102)	