

令和 5 年 6 月 2 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K16413

研究課題名（和文）イブプロフェン含嗽剤の作用時間の持続と使用時の刺激感の減少を目指した製剤化研究

研究課題名（英文）Formulating Ibuprofen Gargle for Longer Lasting Effect and Lower User Discomfort

研究代表者

五百藏 武士（Ioroi, Takeshi）

神戸大学・医学部附属病院・薬剤師

研究者番号：40789343

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：イブプロフェン含嗽剤の実用化にあたって、作用時間の持続と使用時の刺激感を減少させる製剤を作成する必要があるため、製造方法を一部見直して検討した。作用時間の持続化として、高分子ゲル化剤を添加する方法や局所麻酔薬を添加することも検討したが、製剤の滅菌工程等に支障があることが判明し、これらのアプローチは断念した。使用時の刺激感の減少を図るために、防腐剤を使用せずに無菌製剤した含嗽剤を製造する方針とした。下顎第三大臼歯の抜歯患者を対象としたイブプロフェン含嗽剤の有効性と安全性を評価するプラセボ対照試験を実施したが、主要評価項目である疼痛緩和効果は認められない結果となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、イブプロフェン含嗽剤の作用時間延長と使用感の改善を目指した製剤化に取り組んだことにより、新たな製剤開発の視点を提供しています。しかし、一部の滅菌工程における問題が明らかになったことは、製剤化における課題について再考させられる結果となりました。一方、臨床試験において、主要評価項目である疼痛緩和効果が認められなかったことは、対象者の選定方針や評価方法を考慮する上での制約などを踏まえて、新規製剤開発の難しさを示す結果となりました。しかしながら、この結果は今後の研究の参考になると考えております。

研究成果の概要（英文）：In the practical application of ibuprofen gargle, it's necessary to develop a formulation that extends its duration of action and reduces discomfort during use. Therefore, a reevaluation and reconsideration of the manufacturing process was undertaken. We considered strategies such as adding high molecular weight gelling agents or local anesthetics to extend the effect duration, but these were discarded due to challenges, including the sterilization process of the formulation. To reduce the sensation of use, we decided to make a gargle without preservatives, opting for a sterile preparation.

A placebo-controlled trial was conducted to evaluate the efficacy and safety of the ibuprofen gargle in patients undergoing lower third molar extraction. However, the primary endpoint of analgesia was not met.

研究分野：臨床薬理学

キーワード：イブプロフェン 含嗽剤

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

がんの化学療法や放射線療法時に多発する口腔粘膜炎(口内炎)は、広範囲にわたる潰瘍と激しい疼痛を伴い、食事や薬の服用などに支障をきたすことが多く、患者のQOL改善が求められています。この強い疼痛に対しては、従来から非ステロイド性消炎鎮痛剤(経口)、麻薬性鎮痛剤(経口)、局所麻酔剤(外用)などが用いられてきましたが、難治性症例に対しては必ずしも十分な鎮痛効果が得られていないと考えられます。

現在、一部の病院では、院内製剤としてインドメタシンの局所噴霧剤やジクロフェナク含嗽剤などが処方されており、鎮痛効果が確認されていますが、製造方法が簡便でない、安定性に懸念がある、1日の使用上限量が制限されているなどの問題があり、必ずしも広範に使用できる状況ではありません。

我々はイブプロフェンを口腔内含嗽剤に応用し、薬物を高濃度溶解状態(0.6% or 1.0%)で患部に直接送達・作用できる口腔粘膜炎の疼痛緩和剤にすることを考案しました。イブプロフェンは口に含むと強い刺激があるため刺激のマスキングが必須であり、製造方法を検討した結果、最適と思われる製造方法を見つけ、それに対する特許を取得しています(特開2015-178462)。

イブプロフェン嗽剤として局所投与することは、体内での薬物相互作用による副作用や投与された抗癌剤の効果減弱といった懸念が解消されるため、抗癌剤やその他の薬剤を複数投与される患者でも安心して使用できます。この目標を達成するためには、イブプロフェン含嗽剤の改良とその効果を確認する必要があります。

### 2. 研究の目的

イブプロフェンは、錠剤やカプセル剤などとして経口投与された後、消化管から吸収され全身を循環する血液中に溶け込んで疾患部位まで運ばれますが、含嗽剤として開発・承認・販売された前例は世界中に一つも存在しません。

イブプロフェン含嗽剤の実用化に向けて、作用時間の持続と使用時の刺激感を減少させることが課題となります。これを解決するための新しい含嗽剤の製剤作成が主な目標です。その後、製剤の安全性と有効性を評価するための予備的なプラセボ対照比較試験を計画することとしました。

### 3. 研究の方法

#### 作用時間を持続する含嗽剤の開発

これまでイブプロフェン含嗽剤には、甘みのある粘稠性の液体であるグリセリンを薬剤の保持を助ける添加剤として加えていました。すでに実施した臨床試験では、効果の持続時間は約20分(10-210分)であり、臨床的な効果を高めるためには作用時間のさらなる延長が求められます。このため、グリセリンの配合比率を調整するなどして、薬剤が患部により長く留まる製剤の開発が必要となります。また、体温で増粘する高分子ゲル化剤の添加や、局所麻酔薬の成分を添加物として処方する方法も候補として検討しました。

#### 防腐剤を使用しない含嗽剤の開発

放射線化学療法の治療中の口腔粘膜炎患者にイブプロフェン含嗽剤の臨床試験に参加していた際、含嗽剤に含まれる防腐剤パラベンによる刺激感を訴え、使用継続を拒否された事例が確認されました。含嗽剤は滅菌処理を施さない溶液製剤であるため、防腐剤を使用しない場合、保存期間中に微生物の増殖の危険性があります。そこで、防腐剤パラベンを使用せず、保存期間中(予定では室温で3年間)に微生物増殖や汚染の懸念がない製剤の開発を目指すことにしました。

具体的に講じた方策は、以下の通りです。

無菌製剤の製造環境で含嗽剤を製造し、微生物限度試験を頻繁に委託することで製品の品質を確保する。

イブプロフェン自体が口腔内で刺激を与える特性があるため、フレーバーを加える等の工夫を施して緩和を図る。同時に、同様の味覚を持つプラセボ含嗽剤も製造する。

#### 臨床試験の計画

下顎の第三大臼歯を抜歯する患者を対象に、日常診療における抜歯後の疼痛管理の質を損なわないように配慮しつつ、プラセボ含嗽剤を対照としたイブプロフェン含嗽剤の疼痛緩和効果を評価するプラセボ対照、二重盲検、ランダム化クロスオーバー試験を計画しました。40名の被

験者を、イブプロフェンからプラセボ含嗽剤へ、またはプラセボからイブプロフェン含嗽剤へと無作為に割り当て（割り当て比率 1:1）、試験薬投与期間 5 日間とその後の観察期間 1-5 日間で構成されています。試験薬投与期間では、抜歯後 1-2 日目にイブプロフェンまたはプラセボ含嗽剤を、抜歯後 3-5 日目にはイブプロフェン含嗽剤を 1 日に 1 回以上（最大で約 10 回）使用し、有効性や安全性に関する情報を患者日誌に記録するデザインとなっています。この臨床試験は、2021 年 3 月 1 日に神戸大学の臨床研究審査委員会で審査され、2021 年 4 月 16 日に承認されました。

#### 4. 研究成果

イブプロフェン含嗽剤の作用時間を持続させるために高分子ゲル化剤の添加や局所麻酔薬の添加も考慮したが、製剤の滅菌工程などに問題が発生することが明らかとなり、これらのアプローチは断念しました。使用時の刺激感を軽減するために、防腐剤を使用せず無菌製剤として含嗽剤を製造することを決定し、製造方法を固定し、臨床試験を実施することとしました。

下顎第三大臼歯の抜歯患者を対象としたイブプロフェン含嗽剤の有効性と安全性を評価する第 II 相のプラセボ対照、二重盲検、ランダム化クロスオーバー試験は 2021 年 5 月 10 日に jRCT (Japan Registry of Clinical Trials) にて公表されました(実施計画番号: jRCTs051210022)。2021 年 6 月 7 日から 2022 年 5 月 26 日までの期間に、40 名の被験者が登録されました。その中の 20 名がイブプロフェンからプラセボ含嗽剤への群 (IP 群)、20 名がプラセボからイブプロフェン含嗽剤への群 (PI 群) に無作為に割り当てられました。PI 群から 1 名が同意を撤回したため、有効性解析の対象症例は IP 群 20 名、PI 群 19 名となりました。また、安全性解析の対象症例も IP 群 20 名、PI 群 19 名となりました。

主要評価項目は術後 1 日目と 2 日目の初回のイブプロフェンまたはプラセボ含嗽剤の使用前と使用 5 分後の Visual Analog Scale の値の変化量の研究対象者間差でした。その結果、IP 群は  $1.25 \pm 12.0$  mm、PI 群は  $-5.26 \pm 8.93$  mm となり、治療効果は  $-2.01$  mm (95% CI:  $-5.45, 1.44$ ,  $p=0.246$ ) であり、イブプロフェン含嗽剤の有効性は確認できませんでした。重篤な疾病等は IP 群、PI 群ともに確認されませんでした。IP 群の疾病等は 5 名にて 7 報告 (口腔内の刺激感: 3 例、口腔内の不快感: 2 例、咽頭の刺激感: 1 例、歯の刺激感: 1 例) があり、PI 群の疾病等は 5 名にて 5 報告 (口腔内の不快感: 2 例、咽頭の刺激感: 2 例、口腔内の刺激感: 1 例) がありました。重症度はいずれも Grade 1 であり、試験薬の使用終了後には回復しました。

上記の結果をまとめた本臨床試験の終了通知書は、2022 年 8 月 1 日の神戸大学臨床研究審査委員会で審査され、承認されました。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------