

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：13701  
研究種目：基盤研究(C)（一般）  
研究期間：2020～2022  
課題番号：20K07152  
研究課題名（和文）小児がん患者に対する口内炎予防薬ポラプレジンク含有粘膜付着性フィルム製剤の開発  
  
研究課題名（英文）Development of an orally disintegrating films containing polaprezinc for prevention of oral mucositis in pediatric patients with cancer  
  
研究代表者  
鈴木 昭夫（Suzuki, Akio）  
  
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） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：口内炎はがん治療においてがん患者が最も苦痛と感じる有害事象の1つである。我々は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、ポラプレジンク（PZ）をアルギン酸ナトリウムに懸濁化した製剤が優れた口内炎予防効果を示すことを報告した。本研究は、小児への適応を目的としたPZ含有粘膜付着性フィルム製剤を開発することを目的とした。その結果、PZ含有粘膜付着性フィルム製剤を調整し、各種製剤特性を明らかにした。さらに、近赤外分光法によりフィルム製剤中の薬物濃度を高い精度で予測可能であり、院内製剤の品質管理において有用である可能性を示した。本製剤の有用性等を評価するための臨床研究を検討している。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、小児へ適応可能なPZ含有粘膜付着性フィルム製剤の製剤特性を明らかにし、臨床研究へと展開可能な製剤を開発した。PZの口内炎に対する有効性は、非盲検化ランダム化比較試験において成人患者に対し示されている。さらに、小児患者では後方視的な研究においてその有効性が示されていたが、服用感に問題があった。現在、Paliferminが唯一米国FDAにて造血幹細胞移植前の大量抗がん剤投与に伴う口内炎に適応を有しているが、小児患者への安全性は明らかになっていない。本研究結果は、がん治療に伴う小児の口内炎に対する有用な予防・治療薬の開発に繋がり、がん治療におけるQOLの向上に大きく貢献できると考える。

研究成果の概要（英文）：Oral mucositis is one of the most debilitating complications of cancer treatment. We previously reported that oral ingestion of polaprezinc suspended in sodium alginate solution prevents oral mucositis in patients receiving high-dose chemotherapy for hematopoietic stem cell transplantation. The aim of this study is to develop the oral mucoadhesive film containing polaprezinc for children. We prepared the oral mucoadhesive film containing polaprezinc and revealed the characterization of formulation by each pharmaceutical tests. Moreover, we indicated that near-infrared spectroscopy was able to predict the polaprezinc concentration in the present oral mucoadhesive film. We are preparing clinical research to evaluate the usefulness of the present oral mucoadhesive film.

研究分野：医療薬学

キーワード：口内炎 ポラプレジンク 粘膜付着性フィルム 抗がん剤

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、がん化学療法においてがん患者が苦痛と感ずる有害事象であり、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。しかし、国内で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。また、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が、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。したがって、小児患者に対する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、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、亜鉛化合物であるポラプレジンク (PZ) をアルギン酸に懸濁した懸濁液やアルギン酸と混合打錠したトローチ剤が優れた口内炎予防効果を示すことを成人のみならず、小児患者においても報告した<sup>1-4)</sup>。しかし、懸濁化製剤は約半数の小児患者が味や服用感の問題から服用できず、トローチ剤においても同様であった。そのため、小児患者に適応できる PZ 製剤の開発が必要と考えられた。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、小児患者へ適応可能な PZ 含有口腔粘膜付着性フィルム製剤 (図 1) を開発することである。

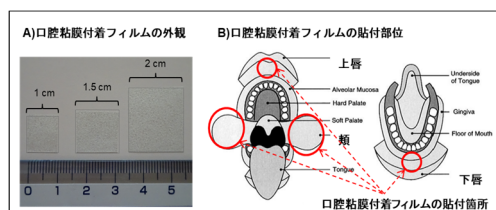


図 1. 試作中の PZ (1.25mg) 含有口腔粘膜付着性フィルム製剤の外観 (A) と貼付部位 (B)

小児の年齢や受入れ状況に合わせて、フィルムの大きさを調整可能 (1日4回口腔粘膜に付着)

### 3. 研究の方法

(1) PZ 含有口腔粘膜付着性フィルム製剤の処方最適化の検討

i) フィルムの調整方法

PZ 含有口腔粘膜付着性フィルム製剤の調整方法を図 2 に示す。PZ 含有口腔粘膜付着性フィルムには、フィルム基剤：ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、薬物：て PZ、可塑剤：グリセリン (Gly)、溶媒：蒸留水、エタノールを使用する。

ii) 口腔粘膜付着性フィルム製剤の評価方法

PZ 含有粘膜付着性フィルム製剤の評価のために以下の試験を実施した。

#### ① 機械的特性評価

口腔粘膜付着性フィルムの機械的特性評価は引張試験により評価した。引張試験は試験片の厚さを測定した後、クリップメーター (RE-3305S、山電) を用いて行った。測定条件、引張強度の算出式を図 3 に示す。

#### ② 含量均一性評価

含量均一性試験は日本薬局方第十八改正に従い、判定値が 15%を超えないとき適合とした。判定値は下記の式に基づき算出した。

$$\text{判定値} = |M - X| + ks$$

M: 基準値、X: 表示に対する%で表した個々の

含量の平均、k: 判定係数 (= 2.4)、s: 標準偏差値

#### ③ 保存安定性評価

エイジング処理後のフィルムをユニパック (D-4、生産日本社) に入れ、さらにチャック付きのアルミパック (ラミジップ®、AL-22、生産日本社) 内に保存した。常温条件下で 0、4、12、および 24 週間保存し、フィルムの崩壊特性評価、機械的特性評価、薬物含有率の測定、水分含有

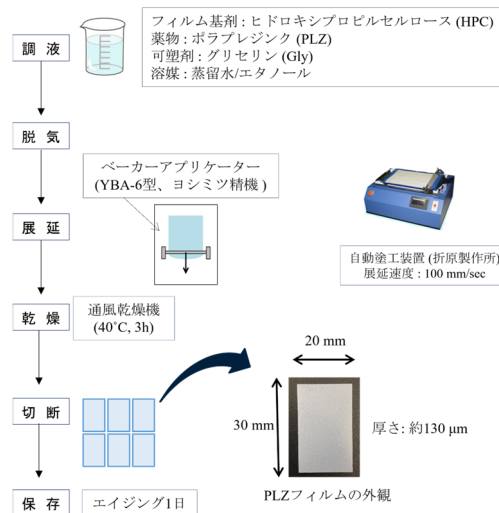


図 2. PZ 含有口腔粘膜付着性フィルム製剤の調整

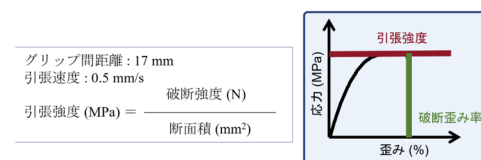


図 3. 引張試験の測定条件と引張強度の算出式

率の測定及び変更顕微鏡でのフィルムの形態観察を行った。PZ 含量は HPLC により測定した（検出領域：UV、波長：210nm、カラム：Shim-pack FC-ODS 150nm×4.6nm（島津製作所）、カラム温度：40℃、注入量：10mL、保存時間：1.5min、移動相：(A) pH3.5 10mM リン酸緩衝液 (B) アセトニトリル、流速：1.0 mL/min）。

#### ④粘膜炎着特性評価

口腔粘膜炎着性フィルムの粘膜炎着性は豚頬粘膜炎を用いた粘膜炎着力測定と接触角測定によって評価した（図 4）。

#### (2) 携帯型近赤外分光装置を用いたフィルム製剤の品質管理

携帯型近赤外分光装置として MicroNIR™ を用いた。評価手順を図 5 に示す。

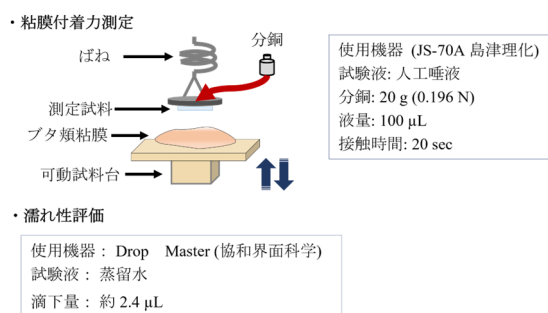


図 4. 粘膜炎着特性評価

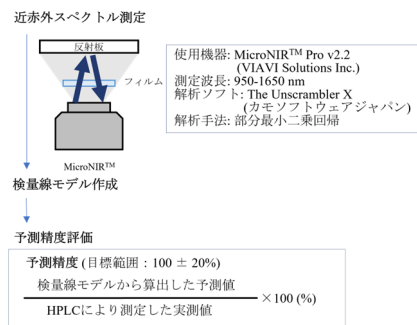


図 5. MicroNIR™ による品質管理

### 4. 研究成果

#### (1) PZ 含有口腔粘膜炎着性フィルム製剤の処方最適化の検討

はじめに、PZ 含有口腔粘膜炎着性フィルム製剤の処方最適化を検討した。表 1 に示す組成において各製剤試験を実施し評価した。

まず、Gly 添加割合を変化させた際のフィルムの機械的特性の変化を検討した結果、断片歪み率（柔軟性の指標）は、Gly の添加量に伴い増加し、12%で最大となった。なお、可塑性を加えない処方では乾燥時のフィルムのはね返りやフィルムの柔軟性の低下が認められた。また、引張強度は目標値である 2MPa をいずれの添加量でも超えていた。したがって、これ以降の検討では Gly 12%の処方を用いて検討を行った。

12% Gly 処方における PZ 含有口腔粘膜炎着性フィルムの含量均一性試験の結果は、4.72% (n=10) であり、15%以下を示し、PZ が均一な濃度でフィルム中に入っていた。また、保存安定性試験では、24週間にわたり、PZ の含有率に大きな変化は認められなかった。

次に粘膜炎着特性評価を検討した。その結果、粘膜炎着力は、市販品 A ≧ PZ フィルム < 市販品 B であり、接触角は、PZ フィルム ≧ 市販品 A < 市販品 B であり、PZ フィルムは市販品 A と同等の粘膜炎着力、濡れ性を示した。なお、本口腔粘膜炎着性フィルム製剤は特許出願中である（名称：口腔用フィルム製剤、番号：2022-133963）。

表 1. 検討した PZ 含有口腔粘膜炎着フィルムの処方

	Gly 添加量							
	0%		8%		12%		16%	
	(g)	(%)	(g)	(%)	(g)	(%)	(g)	(%)
HPC	20	80	18	72	17	68	16	64
Gly	-	-	2	8	3	12	4	16
PLZ	5	20	5	20	5	20	5	20
エタノール	20	-	20	-	20	-	20	-
蒸留水	60	-	60	-	60	-	60	-
合計	105	100	105	100	105	100	105	100

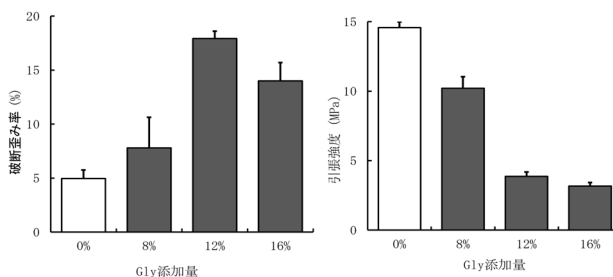


図 6. Gly 添加割合を変化させた際のフィルムの機械的特性の変化 (mean ± S. D., n=3)

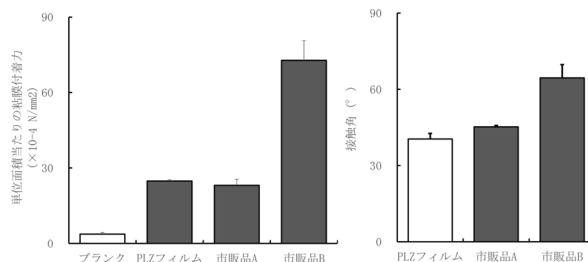


図 7. PZ フィルム、市販品の粘膜炎着力及び接触角 (mean ± S. D., n=3)

## (2) 携帯型近赤外分光装置を用いたフィルム製剤の品質管理

携帯型近赤外分光装置 (MicroNIR™) を用いて PZ 含有フィルム及び各種原末、プラセボフィルムの近赤外スペクトルを検討した結果、PZ は、1577 nm 付近の波長が薬物濃度の予測に大きく影響していることが明らかとなった (図 8)。また、検量線モデルの R<sup>2</sup> 値は 0.985 を示し、良好な検量線モデルが作成でき、フィルム中の PZ 濃度を高い精度で予測できることが明らかとなった (表 2)。

表 2 HPLC で測定した実測値、薬物濃度予測モデルにより算出された予測値とその予測精度 (mean ± S. D., n = 5)

PLZフィルム中の薬物含量 理論値	HPLCによる実測値 (%)	Micro NIRによる予測値 (%)	予測精度 (%)
10%	9.88 ± 0.06	10.90 ± 0.19	110.42 ± 2.36
15%	14.84 ± 0.14	14.54 ± 0.33	97.97 ± 2.81
20%	19.62 ± 0.28	19.95 ± 0.38	101.75 ± 2.54
25%	25.32 ± 0.09	25.33 ± 0.54	100.05 ± 2.20
30%	30.04 ± 0.36	30.61 ± 0.35	101.91 ± 0.71

以上、本研究では PZ 含有口腔内粘膜付着フィルム製剤を調製し、各種製剤特性を明らかにし、臨床研究への展開が可能と考えられた。また、近赤外分光法によりフィルム製剤中の薬物濃度を高い精度で予測可能であり、院内製剤の品質管理において有用である可能性を示し、PZ 含有口腔内粘膜付着フィルム製剤管理においても有用であると考えられた。現在、PZ 含有口腔内粘膜付着フィルム製剤の有用性、服用感等を評価するための臨床研究を検討している。

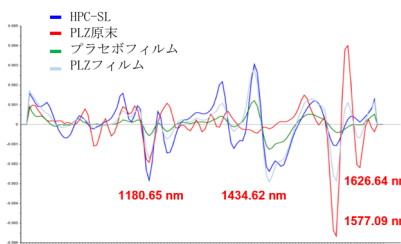
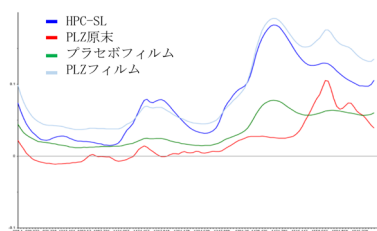


図 8 PZ 含有フィルム及び各種原末、プラセボフィルムの近赤外スペクトル  
(左)近赤外スペクトル、(右)Savitzky-Golay 法による二次微分処理後のスペクトル

## 【参考資料】

1. Hayashi H, Kobayashi R, Suzuki A, Ishihara M, Nakamura N, Kitagawa J, Kanemura N, Kasahara S, Kitaichi K, Hara T, Tsurumi H, Moriwaki H, Itoh Y. Polaprezinc prevents oral mucositis in patients treated with high dose chemotherapy followed by hematopoietic stem cell transplantation. *Anticancer Res*, 34, 7271-7277, 2014.
2. Hayashi H, Kobayashi R, Suzuki A, Yamada Y, Ishida M, Shakui T, Kitagawa J, Hayashi H, Sugiyama T, Takeuchi H, Tsurumi H, Itoh Y. 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. *Medical Oncology* 2016; 33: 91.
3. Funato M, Ozeki M, Suzuki A, Ishihara M, Kobayashi R, Fukao T, Itoh Y. Prophylactic effect of polaprezinc, a zinc-L-carnosine, against chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Anticancer Res*. 38: 4691-4697, 2018.
4. Kitagawa J, Kobayashi R, Nagata Y, Kasahara S, Ono T, Sawada M, Ohata K, Kato-Hayashi H, Hayashi H, Shimizu M, Itoh Y, Tsurumi H, Suzuki A. Polaprezinc for prevention of oral mucositis in patients receiving chemotherapy followed by hematopoietic stem cell transplantation: a multi-institutional randomized controlled trial. *Int J Cancer*. 2021; 148(6): 1462-1469.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 8件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Ohata K, Fujii H, Sadaka S, Kato-Hayashi H, Iihara H, Kobayashi R, Uemura S, Iwashita T, Shimizu M, Suzuki A.	4. 巻 41
2. 論文標題 Comparison of chemotherapy-induced nausea and vomiting between gemcitabine plus nab-paclitaxel combination chemotherapy and gemcitabine monotherapy in patients with advanced pancreatic cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 3643-3648
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticancer.15154	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 該当する
1. 著者名 Fujii H, Koda M, Sadaka S, Ohata K, Kato-Hayashi H, Iihara H, Kobayashi R, Ishihara T, Uemura S, Iwashita T, Hayashi H, Sugiyama T, Shimizu M, Suzuki A.	4. 巻 7
2. 論文標題 Anorexia, pain and peripheral neuropathy are associated with a decrease in quality of life in patients with advanced pancreatic cancer receiving outpatient chemotherapy: a retrospective observational study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences	6. 最初と最後の頁 27
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40780-021-00210-1	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 Fujii H, Ueda Y, Hirose C, Ohata K, Sekiya K, Kitahora M, Sadaka S, Yamamoto S, Watanabe D, Kato-Hayashi H, Iihara H, Kobayashi R, Kaburaki M, Matsuhashi N, Takahashi T, Makiyama A, Yoshida K, Suzuki A.	4. 巻 8
2. 論文標題 Pharmaceutical intervention for adverse events improves quality of life in patients with cancer undergoing outpatient chemotherapy.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences	6. 最初と最後の頁 8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40780-022-00239-w	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 Kitagawa J, Kobayashi R, Nagata Y, Kasahara S, Ono T, Sawada M, Ohata K, Kato-Hayashi H, Hayashi H, Shimizu M, Itoh Y, Tsurumi H, Suzuki A.	4. 巻 148
2. 論文標題 Polaprezinc for prevention of oral mucositis in patients receiving chemotherapy followed by hematopoietic stem cell transplantation: a multi-institutional randomized controlled trial.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1462-1469
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.33316	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 該当する

1. 著者名 Hirose C, Fujii H, Iihara H, Ishihara M, Nawa-Nishigaki M, Kato-Hayashi H, Ohata K, Kumiko Sekiya K, Kitahora M, Matsuhashi N, Takahashi T, Okuda K, Naruse M, Ishihara T, Sugiyama T, Yoshida K, Suzuki A.	4. 巻 28
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 Supportive Care in Cancer	6. 最初と最後の頁 5943-5952
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 該当する

1. 著者名 Kinomura M, Iihara H, Fujii H, Hirose C, Endo J, Yanase K, Inui T, Kaito D, Sasaki Y, Gomyo T, Sakai-Masuda C, Kawae D, Kitamura Y, Fukui M, Kobayashi R, Ohno Y and Suzuki A	4. 巻 43
2. 論文標題 Effect of Mirtazapine for the Prevention of Nausea and Vomiting in Patients with Thoracic Cancer Receiving Platinum-based Chemotherapy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Anticancer Resarch	6. 最初と最後の頁 1301-1307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.16277	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 該当する

1. 著者名 Fujii H, Sadaka S, Ajisawa K, Okumura N, Makiyama A, Iihara H, Yasufuku I, Ohata K, Kobayashi R, Tanaka Y, Hayashi H, Suzuki A	4. 巻 42
2. 論文標題 Association Between Peripheral Neuropathy Induced by Oxaliplatin at First-line Chemotherapy and Efficacy of Paclitaxel at Second-line Chemotherapy in Patients With Advanced Gastric Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Resarch	6. 最初と最後の頁 4581-4588
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.15961	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 該当する

1. 著者名 Sadaka S, Iwashita T, Fujii H, Kato-Hayashi H, Ohata K, Uemura S, Shimizu M, Suzuki A	4. 巻 11
2. 論文標題 Impact of First-Line FOLFIRINOX-Induced Peripheral Neuropathy on the Efficacy of Second-Line GnP in Patients with Unresectable Advanced Pancreatic Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 5895
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm11195895	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5件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 上田祐稀乃, 藤井宏典, 廣瀬智恵美, 大畑紘一, 飯原大稔, 鍋木美帆, 松橋延壽, 高橋孝夫, 吉田和弘, 鈴木昭夫, 林秀樹
2. 発表標題 外来がん化学療法における支持療法への薬学的介入による患者QOLの網羅的定量評価
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 關谷久美子, 原田紗希, 後藤咲香, 藤井宏典, 飯原大稔, 小林亮, 鈴木昭夫
2. 発表標題 テモゾロミド併用放射線療法における5-HT3受容体拮抗薬の連日内服の忍容性に関する検討
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 左高史織, 藤井宏典, 味澤香苗, 奥村直樹, 牧山明資, 飯原大稔, 安福至, 大畑紘一, 小林亮, 田中善宏, 林秀樹, 鈴木昭夫
2. 発表標題 胃癌患者における1次治療オキサリプラチンの末梢神経障害が2次治療タキサン系抗がん剤の有効性及び安全性に与える影響
3. 学会等名 第32回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 船渡三結、小関道夫、伊藤拓哉、石原正志、小林亮、大西秀典、田原耕平、鈴木昭夫
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 第50回日本小児神経外科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山添 絵理子, 伊藤 拓哉, 伊藤 貴章, 船渡 三結, 鈴木 昭夫, 田原 耕平
2. 発表標題 口内炎予防を目的としたポラプレジン含有口腔内粘膜付着フィルム製剤の開発
3. 学会等名 日本薬学会 第143年会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 口腔用フィルム製剤	発明者 田原耕平、伊藤拓哉、鈴木昭夫	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2022-133963	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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・教授 (23701)	
研究分担者	田原 耕平 (Tahara Kohei) (30454325)	岐阜薬科大学・薬学部・教授 (23701)	



6. 研究組織（つづき）

	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	小林 亮  (Ryo Kobayashi)  (50555662)	岐阜大学・大学院医学系研究科・非常勤講師    (13701)	

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