

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06713

研究課題名（和文）がん治療における口内炎予防・治療に対する含嗽用フォーム製剤の開発と臨床評価

研究課題名（英文）Preparation and clinical evaluation of foam formulations for the treatment of oral mucositis.

研究代表者

内田 信也（Uchida, Shinya）

静岡県立大学・薬学部・教授

研究者番号：80372522

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）：本研究では、院内製剤としての口腔粘膜炎治療用フォーム製剤の調製方法を確立でき、それらの製剤は製剤学的に許容できる特性を有していることが明らかとなった。さらに本研究では、市販の医薬品を用いて口内炎治療用フォーム製剤としてアロプリノールおよびポラプレジンクフォーム製剤を調製することができた。一方、それらの製剤は院内製剤として許容できる製剤学的特性を有しているものの、臨床使用を検討する上ではいくつかの解決するべき点があることが示唆された。今後、薬液の処方やポンプ式およびその他の機序による起泡容器の検討により、フォームの特性と利点を生かした新たな製剤が臨床的に応用されることが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでに医薬品としてのフォームの適用は皮膚や腸内に限られており、フォーム製剤について含嗽として適用することを想定された製剤は皆無である。本研究は、口腔粘膜炎治療用のフォーム製剤について研究したもので、本疾患への新たな製剤を開発し治療法を提示するものと考えられる。今後、口腔粘膜炎治療に対する薬物やフォーム製剤に適した起泡容器の開発が進むことで、患者のQOL向上やがん治療の有効性向上が期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we developed a method for preparing foam formulations for the treatment of oral mucositis as hospital formulations. The results showed that the foam formulations had acceptable pharmaceutical characteristics. Furthermore, we prepared allopurinol and polaprezinc foam formulations using commercially available pharmaceuticals for stomatitis treatment. However, although these formulations had acceptable pharmaceutical characteristics as hospital formulations, some issues were identified that needed to be resolved for their clinical use. It is expected that new formulations, which take advantage of the characteristics and benefits of foam, will be clinically applied in the future through the development of drug solutions and the investigation of foaming containers with pumps and other mechanisms.

研究分野：医療薬学

キーワード：フォーム製剤 口腔粘膜炎 院内製剤 製剤学的評価

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がん治療における口内炎は頻発する副作用であり、抗がん剤治療および放射線療法を受けている患者の約40%から80%に発症する。口内炎は痛みを伴い、経口摂取や会話に支障をきたし、Quality of Life (QOL) の低下を引き起こし、さらに重症化するとがん治療継続にも影響を及ぼすため、口内炎に対する予防及び治療は重要である。しかしながら、口内炎の予防や治療については、確実な方法は確立していないのが現状であり、口腔内清潔、保湿、鎮痛、栄養補充などの対症療法が中心となっている。国際がんサポーターシップケア学会 / 国際口腔腫瘍学会 (MASCC/ISOO) のガイドラインでは、口腔ケアや口腔内冷却 (cryotherapy) のほか、鎮痛薬の投与などが推奨されている。

含嗽液を用いた「含嗽(うがい)」は、MASCC/ISOO ガイドラインにより推奨されている方法の一つであり、モルヒネおよびベンジダミンの含嗽液が記載されている。しかしながら、これらの薬物は市販製品がないことや未承認薬であることから我が国では使用が難しい。さらにエビデンスには劣るものの、デキサメタゾン、アロプリノール、レバミピド、ポラプレジックなどの抗炎症ないし抗酸化作用を有する薬物の含嗽液の有効性が報告されている。実際に我が国においても、院内製剤としてアロプリノールやレバミピド、プロプレジックの含嗽液を調製し、臨床的に使用した例が報告されている。このように含嗽液を用いた口内炎の予防や治療はその有用性が期待され、今後更なるエビデンスの確立が望まれている。一方、含嗽にはいくつかの問題点が存在する。すなわち含嗽液中の薬物が患部に接触するのは、含嗽を行っている間のみである。咳嗽は口腔内で液体を動かすため、その刺激により痛みを生じる。特に高齢患者では、含嗽液によりむせや誤嚥などの危険性が想定される。これらの要因が含嗽液による口内炎の予防や治療に影響を及ぼす可能性は否定できない。

泡は液体や固体の中に気体が分散した状態であり、バブル (bubble、気泡：液体中に気体が分散した状態) が多数集合し、気泡間に泡膜が形成された状態をフォーム (foam) と呼ばれる。フォームは、気体と液体が混合し安定化した状態であるため、密度が小さく広がりやすい、薬液などの保持性が良好である、など特性を有する。さらに気体を含むためクッション性があり、感触として柔らかい印象を与える。このようなフォームの官能的な良好な触感を口腔内に適用した代表的な菓子がムースである。菓子を医薬品の製剤に応用 (菓子様製剤) する試みはこれまでもなされており、ラムネ菓子のような食感を有する口腔内崩壊錠に加え、グミ製剤、キャンディー製剤やゼリー製剤などが開発されている。

このフォームの物理学特性を含嗽用の製剤に応用することで、フォームが口腔内で持続しかつ広範囲に広がるという物性を用い、薬物の作用が広範囲にかつ持続して作用することによる効果の向上、フォーム独特の食感による刺激性の低下、フォームの形状によりむせや誤嚥の防止、というこれまでの含嗽液における問題点を軽減した、全く新しい口内炎治療薬の製剤を開発できるものと着想した。この製剤は患者のアドヒアランスを向上させ、しいては治療効果の向上につながると期待される。

2. 研究の目的

本研究では、がん治療における口内炎の予防・治療を目的とした、含嗽用フォーム製剤の開発し、その臨床的応用への端緒を開くことを目標とした。本研究では含嗽用フォーム製剤を速やかに臨床的に用いることを考慮し院内製剤に着目した。院内製剤は病院内などで临床上の必要に応じて一般的には薬剤師により調製される製剤である。

口内炎治療にエビデンスのあるベンジダミン、デキサメタゾン、アロプリノール、レバミピド及びポラプレジックを選択し、それらの薬物を含有する口内炎治療用フォーム製剤について、病院や地域薬局の調剤室で調製できるように院内製剤としての調製法を検討し、それらの製剤学的な評価を行った。さらに、有効性についての報告に加え臨床使用上での安全性上を考慮して、アロプリノール及びポラプレジックについては医薬品として既に市販されている錠剤を用いたフォーム製剤を調製し、臨床的に使用するために臨床現場での使用を想定した臨床製剤学的な特性を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 院内製剤としての口腔粘膜炎治療用フォーム製剤の調製

薬物原末としてベンジダミン、レバミピド、デキサメタゾン、アロプリノール (試薬特級グレード) を用いた。さらに、市販医薬品であるアロプリノール (ザイロリック錠 100) 及びポラプレジック (OD錠 75 mg 「サワイ」) を用いた。また基剤としてメチルセルロース (METOROSE、SM-4、信越化学工業) を用いた。

薬物原末を用いたフォーム製剤の調製は、薬物原末を SM-4 溶液に加え、高圧蒸気滅菌 (121、20分) 後に市販のポンプ式起泡容器に充填した。市販の医薬品を用いたフォーム製剤の調製は、アロプリノール及びポラプレジックで行った。アロプリノールフォームでは、ザイロリック錠を粉碎・篩過後、SM-4 溶液を加えた。さらに 121、20分の条件で高圧蒸気滅菌を行った後、ポンプ式起泡容器に充填した。ポラプレジックフォームでは、4% SM-4 溶液 (クエン酸 0.6% 含有)

にポラプレジンク OD 錠 (15 錠) を加え、錠剤が完全に崩壊するまで攪拌した後、121 °C、20 分の条件下で高圧蒸気滅菌を行った。その後、ポンプ式起泡容器に充填した。なおフォーム製剤の投与量は、1 回使用におけるフォーム 0.8 g 中の薬物量が既報 (ガイドライン、病院薬局製剤事例集) と同様になるように決定した。

Table 1 フォーム製剤の処方

対象薬物	薬物含量 (%)	SM-4 (%)	クエン酸 (%)	1 回使用における薬物量 (mg/回)
ベンジタミン	0.28	2		2.25
レバミピド	3.13	2		25.0
デキサメタゾン	0.13	4		1.00
アロプリノール	1.25	4		10.0
ザイロリック錠	1.25	4		10.0
ポラプレジンク OD 錠	1.57	4	0.6	12.5

(2) フォーム製剤の製剤学的評価

泡質量については、1 回吐出したフォームの質量を測定した。泡密度については、専用の容器にフォームを満注した際のフォーム質量を容積で除することで泡密度を計算した。さらに 1 回吐出したフォーム中の薬物含量を、紫外可視吸光度計を用いて測定した。また、日本薬局方に準拠して含量均一性を行い、判定値を算出した。

(3) 市販医薬品から調製したフォーム製剤の臨床製剤学的評価

市販の医薬品を用いたフォーム製剤であるアロプリノールフォーム製剤およびポラプレジンクフォーム製剤については、臨床使用を想定した条件での製剤学的な検討を行った。まずアロプリノールおよびポラプレジンクフォーム製剤から吐出されたフォームの均一性を評価するために、連続吐出されたフォームの質量と薬物含量を測定した。ポンプ式起泡容器をよく振り、容器中の沈殿物が無いことを目視で確認した後、フォームを 15 回連続吐出した。その内 6~15 回目に吐出されたフォームの質量及び薬物含量を測定した。またフォーム製剤の保存安定性を評価した。アロプリノールおよびポラプレジンクフォーム製剤を、恒温機 (23±1 °C) および冷蔵庫 (5±3 °C) で 4 週間保存した。保存安定性を確認するため、調製直後、2 および 4 週間後にフォームの質量と薬物含量を測定した。ポンプ式起泡容器をよく振り、容器の沈殿物が無いことを目視で確認した後、6 回ブライミングした。測定サンプルは、ブライミング直後に 9 回フォームを吐出し、その内最初の 6 回分のフォームとした。また冷蔵条件のフォーム製剤は、試験前に室温で 10 分以上放置し、フォーム溶液を室温に戻してから試験を行った。

臨床使用を想定し、7 日間連続吐出試験を行った。冷蔵庫よりアロプリノールおよびポラプレジンクフォーム製剤を取り出し、試験前に室温で 10 分間放置した後、ポンプ式起泡容器をよく振り、6 回ブライミングした。7 回目から 1 回 1 吐出、1.5 時間以上の間隔を空けて 1 日 6 回フォームを吐出し、フォーム質量と薬物含量を測定した。なお、フォーム質量は 7 日間行い、薬物含量は 1, 3, 7 日目の各フォーム製剤について測定した。

4. 研究成果

(1) 院内製剤としての口腔粘膜炎治療用フォーム製剤の調製

薬物原末としてベンジタミン、レバミピド、デキサメタゾンおよびアロプリノールを用いたフォーム製剤、並びに市販の医薬品を用いたアロプリノールフォーム製剤およびポラプレジンクフォーム製剤に Fig. 1 で示す方法で調製できた。なお本法ではいずれも医療現場で入手できる機器で調整調製可能であった。以上から、院内製剤としての口腔粘膜炎治療用フォーム製剤の調製方法を確立できた。

(2) フォーム製剤の製剤学的評価

いずれのフォーム製剤から吐出されたフォームの泡質量及び泡密度は、0.736–0.788 g 及び 0.078–0.091 g/cm³ を示し、製剤間で大きな差異は認められなかった。フォーム 0.8 g 中に含まれる薬物量は理論含量に対して、97.5–112.3% であり、相対標準偏差 (RSD) 3.36% であった。またレバミピドを除くフォーム製剤は、判定値が 15% 以下となり、日本薬局方の含量均一性試験に適合した。よって、薬物原

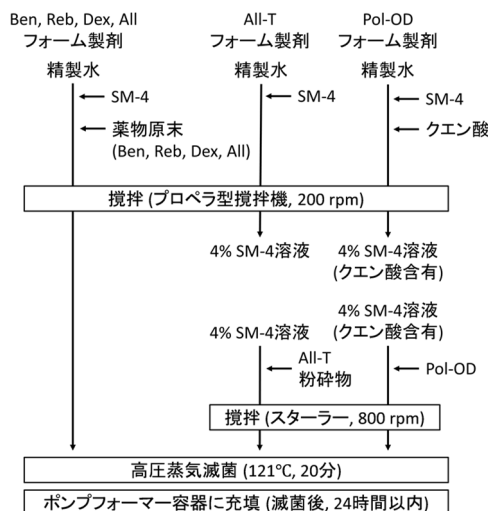


Fig. 1 フォーム製剤の調製方法

Ben: ベンジタミン、Reb: レバミピド、Dex: デキサメタゾン All: アロプリノール、All-T: ザイロリック錠、Pol-OD: ポラプレジンク OD 錠

末より調製したベンジタミン、デキサメタゾン及びアロプリノール、医薬品より調製したザイロリック錠、ポラプレジックOD錠を含有するフォーム製剤は、製剤学的に許容できる特性を有していることが示唆された。

(3)市販医薬品から調製したフォーム製剤の臨床製剤学的評価

アロプリノールおよびポラプレジックフォーム製剤より10回連続で吐出されたフォーム質量の平均は、それぞれ0.739 gおよび0.745 gであり、範囲は0.708–0.775 gおよび0.682–0.800 gであった。10回吐出のばらつき(RSD)の平均は、それぞれ1.75%および3.35%であり、範囲は1.21–2.32%および2.41–4.61%であった。またアロプリノールおよびポラプレジックフォーム1 gあたりの薬物含量の平均は、理論薬物含量に対しそれぞれ97.5%および106%であり、範囲は93.6–103%および100–109%であった。10回吐出のばらつきの平均は、それぞれ1.13%および2.01%であり、範囲は3.20–5.86%および1.45–2.57%であった。判定値の範囲は、アロプリノールフォーム製剤では3.20–5.86、ポラプレジックフォーム製剤では9.39–9.97であり、ポンプ式起泡容器より10回吐出されたフォームは、いずれの製剤においても日本薬局方の含量均一性試験に適合した。

アロプリノールおよびポラプレジックフォーム製剤の調製直後、2および4週間後のフォーム質量と薬物含量の結果をTable 2に示した。アロプリノールおよびポラプレジックフォームの質量は、23 保存では、0.730–0.744 gおよび0.740–0.745 gであり、5 保存では、0.739–0.744 gおよび0.739–0.746 gであった。アロプリノールおよびポラプレジックフォーム1 gあたりの薬物含量の理論薬物含量に対する割合は、23 保存では101–104 %および105–112%であり、5 保存では、94–101%および106–112%であった。

調製直後、2および4週間後において、6回連続で吐出されたアロプリノールフォームおよびポラプレジックフォームの質量のばらつきは、23 保存ではそれぞれ1.46–3.27%および1.53–1.95%であり、5 保存ではそれぞれ1.02–1.52%および1.20–2.19%であった。また、アロプリノールフォームおよびポラプレジックフォーム1 gあたりの薬物含量のばらつきは、23 保存ではそれぞれ2.43–3.63%および0.65–0.925%であり、5 保存ではそれぞれ1.53–3.59%および0.515–1.23%であった。

アロプリノールフォームおよびポラプレジックフォーム製剤を1日6回、7日間連続して使用することを想定した評価を行った。1日6回、7日間連続して吐出したフォーム質量について、平均はそれぞれ0.601 gおよび0.714 gであり、範囲はそれぞれ0.230–0.767 gおよび0.526–0.898 gであった。また1 gあたりの薬物含量の理論薬物含量に対する割合について、平均はそれぞれ51.5%および104%であり、範囲はそれぞれ9.80–223%および85.8–135%であった。

Table 2 アロプリノールおよびポラプレジックフォーム製剤の保存安定性

	フォーム質量		薬物含量		
	Mean (g)	6 回吐出のばらつき (%)	Mean (mg/g)	(%)	6 回吐出のばらつき (%)
アロプリノール					
<23 保存>					
調製直後	0.730	1.46	12.6	101	2.43
2 週間後	0.739	2.01	12.7	102	3.63
4 週間後	0.744	3.27	13.0	104	3.34
<5 保存>					
調製直後	0.739	1.52	11.7	94	1.53
2 週間後	0.739	1.02	12.1	97	2.87
4 週間後	0.744	1.51	12.6	101	3.59
ポラプレジック					
<23 保存>					
調製直後	0.742	1.53	16.4	105	0.925
2 週間後	0.745	1.95	17.3	111	0.655
4 週間後	0.740	1.73	17.6	112	0.818
<5 保存>					
調製直後	0.746	2.00	16.5	106	1.23
2 週間後	0.739	1.20	17.1	110	0.515
4 週間後	0.741	2.19	17.5	112	0.685

1本の容器より6回吐出したフォームの質量および薬物含量の平均値とRSDを算出した。結果は3本の容器の平均質量(Mean)と6回吐出のばらつき(RSD)の平均値を示した。なお薬物含量は、吐出されたフォーム中の薬物量をフォーム1 gあたりに換算した値(mg/g)と理論薬物含量に対する割合(%)を示した。

(4)結語

本研究の結果、院内製剤としての口腔粘膜炎治療用フォーム製剤の調製方法を確立でき、それらの製剤は製剤学的に許容できる特性を有していることが明らかとなった。さらに本研究では、市販の医薬品を用いて口内炎治療用フォーム製剤としてアロプリノールおよびポラプレジンクフォーム製剤を調製することができた。それらは製剤学的に許容できる特性を有しているものの、臨床使用を検討する上ではいくつかの解決すべき点があることが示唆された。今後、薬液の処方やポンプ式およびその他の機序による起泡容器の検討により、フォームの特性と利点を生かした新たな製剤が臨床的に応用されることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 渡辺日菜子、柏倉康治、永井日菜、芦原まいか、大城真理奈、田中紫茉莉、並木徳之、内田信也
2. 発表標題 院内製剤としての口腔粘膜炎治療用フォーム製剤の調製
3. 学会等名 第32回日本医療薬学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内田信也
2. 発表標題 診療・創薬につながる研究の着眼点と実践 みんなで作るエビデンス
3. 学会等名 第6回日本臨床薬理学会 関東・甲信越地方会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内田信也
2. 発表標題 調剤上の工夫から生まれる新たな製剤の可能性臨床応用への臨床薬理的アプローチ
3. 学会等名 第7回日本臨床薬理学会 東海・北陸地方会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

静岡県立大学薬学部実践薬学ホームページ
<https://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/jissen/index.html>

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	田中 紫茉子 (Tanaka Shimako) (10559925)	静岡県立大学・薬学部・助教 (23803)	
研究分担者	小田切 圭一 (Odagiri Keiichi) (70529213)	浜松医科大学・医学部附属病院・准教授 (13802)	
研究分担者	柏倉 康治 (Kashiwagura Yasuharu) (70746403)	静岡県立大学・薬学部・准教授 (23803)	
研究分担者	乾 直輝 (Inui Naoki) (80402254)	浜松医科大学・医学部・教授 (13802)	

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
---------	---------