

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590178

研究課題名(和文) 抗がん剤投与による末梢神経障害の緩和を目的とした皮膚貼付型ハイドロゲルの開発

研究課題名(英文) Characterization of Radiation-modified Hydrogel based on Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose and Hydroxypropylmethylcellulose

研究代表者

花輪 剛久 (Hanawa, Takehisa)

東京理科大学・薬学部・教授

研究者番号：00302571

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)： 抗がん剤投与による末梢神経障害は患者のQOL低下の原因となっている。そこで本研究では、適用方法が簡便な経皮吸収型製剤に着目し、電子線架橋によるハイドロゲルの調製と評価を行ない、経皮吸収型製剤としての可能性について検討した。

種々の濃度のメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロースの各種水溶液に電子線を種々の線量で照射したところ、ハイドロゲルの形成が認められた。ハイドロゲルのゲル分率は、照射線量の増加に伴い、増加した。末梢神経障害治療薬であるトラマドール塩酸塩を含有するハイドロゲルを調製したところ、ゲルの物性に応じた放出挙動を示し、薬物担体としての可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)： Peripheral neuropathy is a harmful adverse drug reaction induced by high and multiple dosing of cytotoxic drugs. In this study, we focused on the hydrogel as an alternative for the oral administration.

The goal of this study was to investigate the physicochemical properties of hydrogel prepared by electron beam irradiation and the feasibility as a drug carrier. Aqueous solution of 10 or 20 wt% methylcellulose, hydroxypropylcellulose or hydroxypropyl methylcellulose were irradiated to a dose of 10 to 50 kGy to obtain gels.

Gel fraction of each sample increased with increase in the dose. In contrast, the degree of swelling decreased with increase in the dose. Gel strength of hydrogels was improved with increasing polymer content and the dose. From these results, the hydrogels could be obtained by the electron beam radiation, and it seemed to be feasible as a drug carrier.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：ハイドロゲル 電子線 末梢神経障害 疼痛緩和

1. 研究開始当初の背景

がん化学療法において末梢神経障害は手足のしびれ感、痛み、感覚が鈍くなるなどの症状を示し、程度によっては薬剤の変更、化学療法の中断を余儀なくさせることから、がん患者が早期に治療を中止する最も多い理由となっている。

がん疼痛とは、がん患者に生じる痛みのすべてを含み、がんの浸潤や増大、転移などの、「がん自体が直接の原因となる痛み」、手術による痛みや抗がん剤による神経障害性疼痛などの、「がん治療に伴う痛み」、長期にわたるベッド生活による痛み、リンパ浮腫、床ずれなどの、「がんに関連した痛み」、

片頭痛、痔疼痛などの、「がんに関連しない痛み」の4種類に分類されている¹⁾。特に、抗がん剤による神経障害は中枢神経系、自律神経系、末梢神経系、感覚器障害などに分類され、抗がん剤治療を受けている患者の1/3に生じるとされている。なかでも末梢神経障害は手足の指先にピリピリ・ジンジンするような痛み・しびれ、電気が走るような痛み(四肢末端のしびれ感)、触れている感覚、熱い・冷たいがわからなくなる(知覚性運動失調)、手足に力が入らない(筋力低下)、歩いていると転ぶ(深部腱反射低下)など多様な症状を呈するが、これらの症状は主観的な感覚の為、個人差が大きい。

これら末梢神経障害は特定の抗がん剤に限定される副作用であり、その発症メカニズムは主に神経細胞の軸索変性や神経細胞への直接障害と考えられている。例えば、ビンクリスチンなどのピンカアルカロイド系薬剤、バクリタキセルなどのタキサン系薬剤は微小管を標的として作用することによりがん細胞の増殖を抑えるため、神経細胞の微小管も傷害され、神経障害を引き起こすとされている。また、シスプラチンなどのプラチナ製剤は神経細胞を障害する結果、二次的に軸索障害をきたすとされている。

神経障害性疼痛は体性痛や内臓痛などと根本的に異なり、侵害受容器が刺激されていない状況で痛みが発生するため、侵害受容器に作用する非ステロイド性消炎鎮痛薬の効果は期待できない。また、オピオイド受容体の機能低下によりオピオイドの作用が減弱する可能性がある。

現在までに、抗がん剤による末梢神経障害を予防または治療する方法は確立されていない。

末梢神経障害に対する対症療法としてケタミン(KET)、ガバペンチン(GBP)、サルボグレラート(SPG)が汎用されている。KETはN-methyl-D-aspartate受容体拮抗薬であり、経口投与で強力な鎮痛作用を有するが、増量によるふらつき、めまい、せん妄などの精神

症状を引き起こす。また、GBPはGABA(アミノ酪酸)誘導体であり、Ca²⁺チャンネル抑制作用、脳内GABA量増加作用を有するが、経口投与では眠気、ふらつきが生じる。さらにSPGは血小板、血管平滑筋の5-HT₂レセプターに対して特異的に拮抗し、慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛および冷感等の虚血性諸症状を改善するが、経口投与では出血傾向を示すなど、いずれの薬品も経口投与による副作用が懸念されることから、鎮痛補助薬としてケタミン、ガバペンチン、サルボグレラートなどを経口投与(内服)することがある。しかし、これらの医薬品はきわめて苦味・不快味が強く、小児・高齢者の患者に対してはこれら医薬品は用量調節を目的として、粉末状で投与することができない。このように、経口投与では患者の医薬品服用への意欲を低下させる原因となり、結果としてがん治療の早期中止を余儀なくされるケースがある。このような背景から、経口に替わる投与形態として、患部に直接医薬品を適用する外用剤の開発が求められている。

2. 研究の目的

(1) ハイドロゲルの製剤処方最適化:

本研究では水溶性高分子溶液に電子線を照射することで、有機溶媒を使用せずハイドロゲルが合成でき、かつ、末梢性神経障害を緩和する医薬品をゲル内部に導入することにより、苦味・不快味を回避できる外用貼付剤を調製できると考えた。水溶性高分子としてヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒプロメロース(HPMC)、メチルセルロース(MC)に着目し、電子線を照射することにより架橋構造の形成の有無を検証する。高分子溶液の濃度、照射条件を変えることにより、架橋の程度が異なる様々な物性を示すハイドロゲルを調製し、得られたゲルの強度、付着力などの機械的特性を評価し、外用貼付剤として最適な製剤処方、照射条件を見出すことを目的とした。

(2) ハイドロゲルの医薬品放出特性の検討:

得られたハイドロゲルにトラマドールなど、末梢性神経障害の緩和を目的とする医薬品を担持させ、ハイドロゲルからの医薬品の放出挙動、ゲル中の医薬品の安定性評価を行い、ハイドロゲル製剤の機能を評価する。

3. 研究の方法

(1) 外用剤の付着性評価

本研究で調製するハイドロゲルは皮膚貼付剤であり、その粘着性は患者の使用感に影響し、使用に関するアドヒアランスを左右することが予想された。そこで、先行研究として、ポリエチレンオキシド(PEO)とイオタカラギーナン(CG)を種々の比率で混合し

て調製したモデル外用剤の粘着性をクリープメータおよびヒトを対象とした官能試験により評価し、機械による測定と、実際のヒトの感じ方との相関について検討した。

(2)電子線照射によるハイドロゲルの調製

種々の濃度（10または20%）のMC、HPMC、HPC 溶液を調製し、ポリエチレンナイロン製バッグ中に1mmの厚さになるよう封入し、10～50kGyの電子線を照射した(表1)。

表1. 実験に用いた高分子の濃度・照射条件

No.	material	conc. (wt%)	Dosage (kGy)	Gel fraction (%)	Degree of swelling
1	MC	20	10	62.0	28
2			20	72.2	19
3			30	73.3	17
4			50	76.9	14
5	HPMC	10	10	57.0	107
6			20	72.8	47
7			30	74.7	34
8	HPMC	20	10	42.7	396
9			20	70.9	35
10			30	74.8	23
11	HPC	20	10	79.3	16
12			20	84.9	13
13			30	86.8	11
14	HPC	20	10	79.9	22
15			20	84.9	13
16			50	88.4	9

(3)ゲル分率測定

得られたゲルをステンレスネット(200mesh)上に採り、高圧蒸気滅菌器(120℃, 120min)によりゾル部分を抽出する。残余のゲル部分をメタノール中に浸漬後、乾燥し、重量測定した。
 $\text{ゲル分率(\%)} = \frac{\text{洗浄後の乾燥ゲル重量}}{\text{洗浄前の乾燥ゲル重量}} \times 100$ とした。

(4)ハイドロゲルの物性評価

得られたハイドロゲルおよび、一旦ハイドロゲル中の水分を乾燥により除去し、再び吸水膨潤させたゲルのゲル強度をクリープメータにより評価した。測定は(株)山電製クリープメータ(RE2-33005C)を用い、ゲルをプランジャーにて一定速度で加圧した際のゲルによる応力を測定した。ゲルの破断が認められた際の荷重を破断荷重とした。

(5)医薬品含有ハイドロゲルからの医薬品放出挙動の検討

本研究では、末梢神経障害に内服薬として投与されるトラマドール塩酸塩をモデル薬物とした。ハイドロゲルを乾燥し、ゲル間に存在する水を除去した後、一定濃度の塩酸トラマドール溶液中に浸漬し、トラマドールをゲル内部に含浸させた。In vitro 皮膚透過実験はニトロセルローズ膜をフランツセルに装着し、ハイドロゲルから放出し、膜透過した医薬品を経時的に測定した。

4. 研究成果

(1)外用剤の物性と使用性の関係

PEOとCGの混合物からなる外用基剤を調製し、官能試験により使用性を評価したところ、柔らかく、付着エネルギーが高いゲル程「付着性が良い」と感じる被験者が多き事が明らかになった一方で、ゲル部分が多くなる程「固さ」を感じる被験者数が増加した。

(2)ゲル分率

MC、HPC、HPMCの各水溶液に電子線を照射することにより、ハイドロゲルが形成される事が明らかになった。また、ハイドロゲルのゲル分率は電子線照射量の増加に伴い、増加した(図1)。

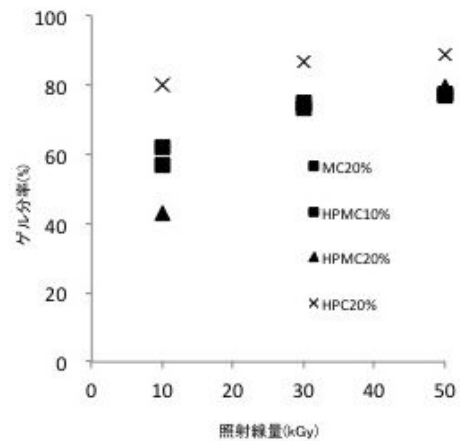


図1. 種々のハイドロゲルのゲル分率

(3)ゲル膨潤度及びゲル強度

ハイドロゲルの膨潤度は電子線照射量の増加に伴い、減少した(図2)。ゲル強度は潤前後の試料で低下傾向を示した。特に10kGyで調製した試料の膨潤後のゲル強度は著しく低下した。いずれの基剤も照射量10kGyで調製したゲルの吸水量は大きく、吸水後は一定の形状は示さず、取り扱いが困難であった。そこで、以後の物性評価は30kGyおよび50kGyで調製したハイドロゲルを対象とした。

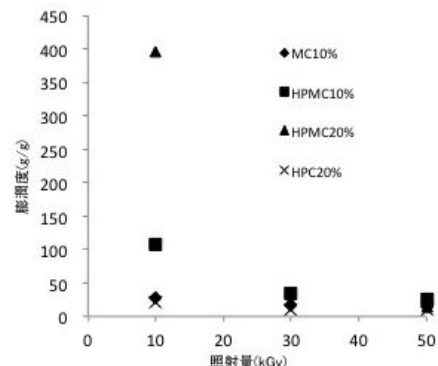


図2. 種々のハイドロゲルの膨潤度

(4) ハイドロゲルからの医薬品の放出挙動

トラマドールはいずれのゲルも約 120 分で最も高い放出率を示した(図 3)。また、HPMC20%および MC20%ハイドロゲルからのトラマドールの放出は 50kGy で調製したハイドロゲルの方が速く放出した。

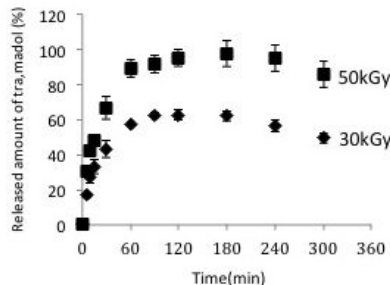


図3. 20%HPMCハイドロゲルからのトラマドールの溶出挙動

(5) 総括

本研究遂行により MC、HPC、HPMC の各水溶液に電子線を照射することにより、ハイドロゲルの調製が可能であることが明らかになった。また、フランチ拡散セルを用いた放出試験及び動物実験の結果から、薬物を含有するハイドロゲルからの薬物放出が認められ、経皮吸収製剤として応用可能であることが明らかになった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 5 件)

K. Kawata, T. Hanawa, N. Endo, M. Suzuki, T. Oguchi, Formulation Study on Retinoic Acid Gel

Composed of Iota-Carrageenan, Polyethylene Oxide and Emulgen® 408, Chem. Pharm. Bull., 査読有, 60(7), 825-830(2012).

花輪剛久、徳武昇、小口敏夫、空気押し出し型ゼリー剤の試飲調査(第 1 報) YAKUGAKU ZASSHI, 査読有, 132(12), 1431-1466(2012).

A. Hiroki, Preparation of Polymer Gel Dosimeters Based on Less Toxic Monomers and Gellan Gum, Phys. Med. Biol., 査読有, 58, 7131-7141 (2013).

A. Hiroki, New Polymer Gel Dosimeters Consisting of Less Toxic Monomers with Radiation-crosslinked Gel Matrix, J. Phys.: Conf. Ser., 査読有, 444, 012028 (2013).

A. Hiroki, Dose-response Measurement

in Gel Dosimeter Using Various Imaging Modalities., J. Phys.: Conf. Ser. 査読有, 444, 012089 (2013).

〔学会発表〕(計 7 件)

原島美樹、河野弥生、吉澤一巳、廣木章博、田口正光、花輪剛久、電子線架橋によるハイドロゲル製剤の調製と製剤素材としての可能性、日本薬剤学会 第 29 年会、埼玉、2014.

T. Hanawa, T. Iijima, T. Oguchi, A. Hiroki,

M. Taguchi, Preparation and

Characterization of Radiation-modified

Hydrogel based on Methylcellulose,

Hydroxypropylcellulose and

Hydroxypropylmethylcellulose, AAPS

annual meeting, San Antonio, 2013.

花輪剛久、癌化学療法・放射線療法による口内炎発症予防を目的とした口腔内用製剤の開発、日本薬剤学会 第 28 年会、名古屋、2013

花輪剛久、徳武昇、小口敏夫、空気押し出しゼリー剤の試飲調査()、日本薬学会 第 133 年会、横浜、2013

花輪剛久、薬物治療を支援する病院薬局製剤、日本薬剤学会 第 27 年会、神戸、2012

花輪和己、花輪剛久、鈴木正彦、小口敏夫、末梢性神経痛緩和を目的とした新規外用製剤の開発-第 2 報-、日本薬剤学会 第 26 年会、東京、2011.

河田圭司、花輪剛久、廣木章博、田口光正、鈴木正彦、小口敏夫、ガンマ線架橋による新規ハイドロゲルの調製と新規素材としての可能性、日本薬学会 第 131 年会、静岡、2011.

〔図書〕(計 3 件)

花輪剛久 編著、京都廣川書店、院内製剤学、2014.

花輪剛久 他、じほう、医療薬学用語集、2014.

花輪剛久 他、技術情報協会、DDS 製剤の開発・評価と実用化手法、2012、90-105

6. 研究組織

(1) 研究代表者

花輪 剛久 (HANAWA, Takehisa)

東京理科大学・薬学部・教授

研究者番号：00302571

(2)研究分担者

小口 敏夫 (OGUCHI, Toshio)
山梨大学・医学部附属病院・教授
研究者番号：30169255

(3)研究分担者

飯嶋 哲也 (IIJIMA, Tetsuya)
山梨大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：70324209

(4)研究分担者

田口 光正 (TAGUCHI, Mitsumasa)
独立行政法人日本原子力研究開発機構・そ
の他部局等・研究員
研究者番号：60343943

(5) 研究分担者

廣木 章博 (HIROKI, Akihiro)
独立行政法人日本原子力研究開発機構・そ
の他部局等・研究員
研究者番号：10370462