

平成30年6月27日現在

機関番号：32511

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K18916

研究課題名(和文) がん患者の栄養摂取状況の改善を目指した口腔粘膜炎疼痛治療アルゴリズムの構築

研究課題名(英文) Development and assessment for the treatment for oral mucositis caused by chemo- and radiotherapy in cancer patients

研究代表者

百賢二(MOMO, Kenji)

帝京平成大学・薬学部・准教授

研究者番号：3064552

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、がん患者における化学療法、放射線療法の副作用として発症する口腔粘膜炎に対する治療戦略を整理するとともに、口腔粘膜炎の疼痛に対する有用性が高いと考えられるインドメタシンスプレー(院内製剤)について評価した。このスプレー(院内製剤)を28名の口腔粘膜炎を発症したがん患者に対して使用したところ、このうち26名(93%)で鎮痛効果が認められた。また、7名の血液がん患者においてインドメタシンの吸収量を評価したところ、湿布薬などと同じ程度であることを明らかにした。以上より、インドメタシンスプレーは、がん患者に発症した口腔粘膜炎に対して有効であり、かつ安全な製剤である可能性が考えられた。

研究成果の概要(英文)：In this study, we clarified a treatment strategy for oral mucositis caused by chemo- and radio-therapy in cancer patients. Briefly, we used the 0.25% of indomethacin solution to the mucositis in the oral cavity of 28 cancer patients with oral mucositis. The pain relief was obtained 26 out of 28 (93%) in this study. The absorption of indomethacin after applying indomethacin oral spray in 7 cancer patients was found comparable to the topical indomethacin agents such as patch or lotion. In conclusion, we found the indometahcin oral spray was safe and effective in the patients with oral mucositis.

研究分野：製剤学

キーワード：口腔粘膜炎 がん化学療法 放射線療法 インドメタシンスプレー 院内製剤 臨床製剤 インドメタシンスプレー

1. 研究開始当初の背景

厚生労働省が実施している傷病調査によると、国内のがん患者は約153万人とされている。このうち、化学療法がおこなわれ、さらに重篤な口腔粘膜炎(Grade3または4)を呈する患者は約3.1万人と推計されている。これらの患者に対する治療としては、(1)口腔粘膜炎の発症予防、(2)発症した口腔粘膜炎の疼痛緩和の2つ戦略が臨床的には行われている。

これまで、口腔粘膜炎の発症予防に対しては薬剤師が調製する院内製剤が、また疼痛緩和に対しては医療用麻薬、非ステロイド性消炎鎮痛薬および院内製剤が用いられているものの、これらの薬剤を用いた治療戦略は医療機関によってさまざまである。

2. 研究の目的

本研究では、がん治療誘発性口腔粘膜炎に対して用いられている薬剤に関し、(1)レセプトデータを用い、麻薬性鎮痛薬の使用実態を明らかにする。さらに、(2)国内で使用されている院内製剤の全体像を把握し、特に口腔粘膜炎に対して使用されている製剤の位置づけを明確にし、(3)上述(2)において有用性が期待できる院内製剤に関し、有効性と安全性について明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1)レセプトデータを用いた麻薬性鎮痛薬の使用方法に関する実態調査

レセプトデータは、株式会社日本医療データセンターが保有するレセプトデータを用いた。がん患者82,273名のうち、麻薬性鎮痛薬(モルヒネ、オキシコドン、フェンタニル製剤)を初めて処方された患者であり、6カ月間のスクリーニング期間および12カ月間の観察期間の在籍を確認できる患者を対象とした。本研究では、口腔粘膜炎の疼痛に対して麻薬性鎮痛薬が処方された患者の定義として、観察期間内にアズノール製剤の開始後2カ月以内にオピオイド製剤が開始となった患者のうち、オピオイド製剤を手術目的以外で投与された患者とした。

(2)国内で使用されている院内製剤の全体像の把握と口腔粘膜炎に適応を有する院内製剤の明確化

院内製剤の全体像の把握を目的とし、院内製剤のエビデンスに関するデータベースを構築した。エビデンスとして科学的な妥当性が評価されているものとするために、学術論文(大学または病院の紀要を含む)または全国規模の商業誌に掲載されている文献とした。これらの情報の収集には、Pubmed、医中誌web、Google Scholar、病院薬局製剤事例集第6版を用いた。抽出された文献の中から、

院内製剤のそれぞれの品目に関し、少なくとも安定性、有効性および安全性のいずれかに関して検討されたものを収集した。

データベースの構築には、Microsoft Access2016を用いた。データベースは、「基本情報」、「安定性」、「有効性」、「安全性：血中濃度」に分類し、それぞれ情報を整理した。具体的な項目として、「基本情報」には、製剤名、適応、主薬、剤形、国内推計患者数、病院薬局製剤事例集への記載、市販化の有無とし、「安定性」には、含量試験の有無、力価評価の有無、pH評価の有無、光安定性の有無、外観変化の有無、物性評価の有無、官能性試験の有無として、評価期間や温度条件などについても記載できるようにした(図1)。また有効性については、対象が健常被験者か患者か、有効性評価の概要について記載し、安全性(血中濃度)については薬物動態学的なパラメータ(C_{max} 、 T_{max} 、 $t_{1/2}$ 、AUC、CL)およびパラメーター算出に用いた対象(患者または健常被験者)とした。

さらに、口腔粘膜炎に対する院内製剤の位置づけを明確化することを目的とし、院内製剤のエビデンスに関するデータベースを用い、適応疾患ごとの院内製剤数を示し、口腔粘膜炎に適応を有する院内製剤の品目数を調査した。

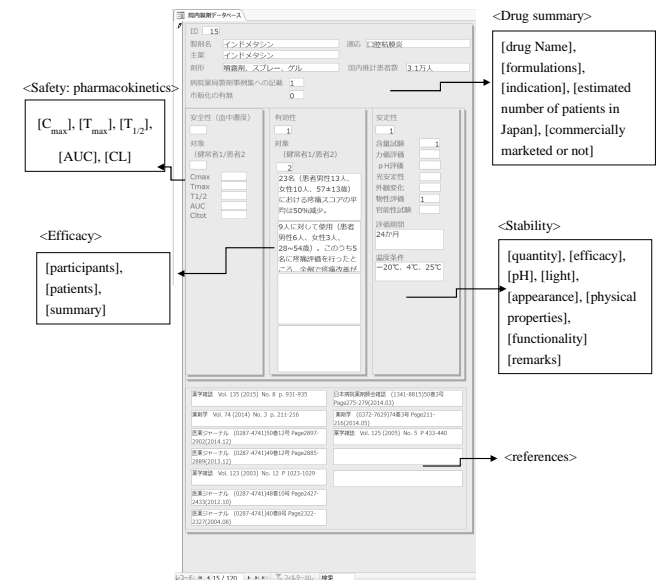


図 1. 院内製剤に関するエビデンスのデータベース概要

(3)口腔粘膜炎に対して有用性が高いと考えられる院内製剤における有効性と安全性の評価

口腔粘膜炎に対して有用性および臨床的なニーズが高いと考えられた製剤の有効性と安全性の評価を目的として、当該製剤の臨床研究を行った。具体的には、化学療法・放射線療法により発症した重篤な口腔粘膜炎に対し、当該製剤を使用し、疼痛緩和状況、および主成分の全身移行について検討した。

4. 研究成果

(1) レセプトデータを用いた麻薬性鎮痛薬の使用方法に関する実態調査

麻薬性鎮痛薬の投与目的として、がん性疼痛に対して使用されている患者は137名(男性/女性:79/58、53.9±10.4歳)、口腔粘膜炎の疼痛に対して使用されている患者は59名(42/17、52.8±11.9歳)であった。これらの患者において、WHOの疼痛ラダーに従い、持続性製剤と速放性製剤が併用処方されていた患者はそれぞれ110名(80.3%)および44名(74.6%)であった。速放性製剤のみが処方されていた患者は、18名(13.1%)と7名(11.9%)と、麻薬性鎮痛薬の使用実態に差はなかった。一方で、オピオイドローテーションまでの日数としては、中央値として78.5日と18.5日(p=0.056)であり、口腔粘膜炎疼痛に対して麻薬性製剤が導入された患者においてローテーションが早期に行われる傾向であった。初期導入された製剤としては、口腔粘膜炎疼痛患者に対してはモルヒネの速放性製剤である液剤が、がん性疼痛患者においてはオキシコドン製剤が多かった(表1)。

表1. 口腔粘膜炎疼痛とがん性疼痛に対する麻薬性鎮痛薬の処方実態

| | 口腔粘膜炎疼痛 | がん性疼痛 | p |
|-------------------|-------------------|-------------------|---------|
| 人数(男性/女性) | 59 (42/17) | 137 (79/58) | p=2.645 |
| 年齢(歳) | 52.8 ± 11.9 | 53.9 ± 10.4 | p=0.495 |
| 持続製剤+速放性製剤 | 44 (74.6%) | 110(80.3%) | p=0.481 |
| 速放性製剤のみ | 7 (11.9%) | 18 (13.1%) | p=0.991 |
| 持続性製剤のみ | 8 (13.6%) | 9 (6.6%) | p=0.187 |
| 投与期間(日) | 25 (1 - 365) | 62 (1 - 365) | p<0.001 |
| オピオイドローテーション(%) | 12 (20.3%) | 20 (14.6%) | p=0.431 |
| オピオイドローテーションまでの日数 | 18.5 (3 - 219) | 78.5 (4 - 344) | p=0.056 |
| 初期投与製剤 | | | |
| モルヒネ | | | |
| 錠剤 | 4 (6.8%) | 6 (4.4%) | p=0.729 |
| 液剤 | 17 (28.8%) | 11 (8.0%) | p<0.001 |
| 坐剤 | 0 (0%) | 4 (2.9%) | p=0.438 |
| 注射 | 4 (6.8%) | 2 (1.5%) | p=0.126 |
| オキシコドン | | | |
| 錠剤 | 17 (28.8%) | 71 (51.8%) | p=0.005 |
| 液剤 | 19 (32.2%) | 82 (59.9%) | p<0.001 |
| 注射剤 | 0 (0%) | 1 (0.7%) | p=1.000 |
| フェンタニル | | | |
| 貼付剤 | 9 (15.3%) | 16 (11.7%) | p=0.649 |
| 注射剤 | 6 (10.2%) | 7 (5.1%) | p=0.321 |

(2) 国内で使用されている院内製剤の全体像の把握

院内製剤のエビデンスに関するデータベースの構築

2017年5月時点における本データベースへの情報の組み入れ状況について概要を示す。データベースへの組み入れ対象となった文献は、109品目(187報)であり、内訳として、安定性に関する文献が報告されていた院内製剤は52品目、安全性(血中濃度)は13品目、有効性に関する文献が55品目であった。1品目あたりの報告文献数は1報~11報であり、最も多かった品目は、すでに市販化されているポピドンヨード製剤の11報であり、1980年代後半から2000年代前半まで研究報告が行われていた。次いで腫瘍の皮膚固定に用いられるモースペーストの10報、口腔粘膜炎の疼痛緩和に用いられるインドメタシンスプレーの順であった。109品目のうち、すでに安定性、安全性、有効性の3項目のデータが報告されているものは、6品目であり、残る103品目に関しては、いずれかのデータが不足していた。

口腔粘膜炎に対する院内製剤の位置づけ
院内製剤のエビデンスに関するデータベースを用い、適応疾患ごとに、分類したところ、口腔粘膜炎に適応を有する院内製剤は12品目であり、最も多かった(表2)。

表2. 口腔粘膜炎に適応を有する院内製剤一覧

| No | 製剤名 | 剤形 | 疼痛緩和 | 発症予防 | 薬物動態データ | 安定性データ |
|----|-------------------------|---------------|------|------|---------|--------|
| 1 | アズノール、アズノール・エレース・キシロカイン | 咳嗽液 | | ☑ | | ☑ |
| 2 | アロプリノール | スプレー、外用液剤、含嗽液 | | ☑ | | ☑ |
| 3 | インドメタシン | スプレー、ゲル | ☑ | | | ☑ |
| 4 | エカベトナトリウム | 咳嗽液 | | ☑ | | |
| 5 | G-CSF(グラン)含嗽液 | 咳嗽液 | | ☑ | | |
| 6 | ジフルニサル | 軟膏 | | ☑ | | ☑ |
| 7 | ポラブレジンク | 咳嗽液 | | ☑ | | ☑ |
| 8 | HPCフィルム | 口腔内被覆剤 | ☑ | | | |
| 9 | プロスタンディン・アルロイド混合経口製剤 | 咳嗽液 | | ☑ | | |
| 10 | ポリエチレンオキサイド-カラギーナン混合物 | ゲル | | ☑ | | |
| 11 | メフェナム酸 | スプレー | ☑ | | | ☑ |
| 12 | レバミピド | 咳嗽液 | | ☑ | | |

これらの 12 製剤において、口腔粘膜炎の疼痛緩和を目的としたものが 3 製剤、発症予防を目的としたものが 9 製剤であった。安定性評価が行われていた製剤は 6 品目であり、一方で薬物動態に関して検討された製剤はなかった。臨床的なニーズとして、疼痛緩和を目的とした製剤が少ないこと、また安定性の情報が存在するものの、薬物動態学的な情報のない製剤として、インドメタシンスプレーを(3)の対象として、検討を行うこととした。

(3) 口腔粘膜炎に対して有用性が高いと考えられる院内製剤における有効性と安全性の評価

インドメタシンスプレーの有効性評価

対象は、インドメタシンスプレーが処方されたがん患者 28 名(男性/女性:16/12 名、53±17 歳、53.9±12.3 kg、頭頸部がん/血液がん:8/20 名)とした。これらの患者に対して、インドメタシンスプレー使用前後の鎮痛効果の評価には、6 段階の Face Scale を、満足度の評価には 100 mm Visual Analogue Scale (VAS) を用いた。

対象患者において、インドメタシンスプレー導入前に投与されていた鎮痛薬は、非ステロイド性消炎鎮痛薬が 4 名、麻薬性鎮痛薬が 11 名であった。対象患者に発症した口腔粘膜炎は、化学療法または放射線療法開始から 13 日で発症していた(表 3)。

表 3. インドメタシンスプレーを適応した患者の背景

| | |
|------------------------------|-------------|
| n (男性/女性) | 28 (16/12) |
| 年齢 (歳) | 53 ± 17 |
| 体重 (kg) | 53.9 ± 12.3 |
| パフォーマンスステータス (0/1/2/3/4) | 4/10/8/5/1 |
| 疾患 | |
| 頭頸部がん | 8 |
| 血液がん | 20 |
| 併用薬剤 | |
| 麻薬性鎮痛薬 | 11 |
| 非ステロイド性消炎鎮痛薬 | 4 |
| 口腔粘膜炎のグレード(1/2/3/4) | 11/14/3/0 |
| 化学療法・放射線療法開始から粘膜炎発症までの期間 (日) | 12 ± 6 |
| インドメタシンスプレーの使用期間 (日) | 13 (4-88) |
| インドメタシン使用量 (mg/日) | 9.3 ± 5.4 |

対象患者におけるインドメタシンスプレー使用前後の痛みのスコアは、使用前と比べ、使用後において有意に低下していた(3.6±0.7 vs.2.4±0.9、p<0.01)。また、鎮痛効果の発現時間は 25 (5~60) 分であり、持続時間は 120 (10~360) 分であった。使用前を 0 mm とし、使用後の満足度の VAS は、63±25 mm

に改善していた(表 4)。

表 4. インドメタシンスプレーの有効性

| | |
|--------------|--------------|
| 使用前の疼痛スコア | 3.6 ± 0.7 |
| 使用後の疼痛スコア | 2.4 ± 0.9 |
| 鎮痛効果発現時間 (分) | 25 (5-60) |
| 鎮痛効果持続時間 (分) | 120 (10-360) |
| 満足度のスコア (mm) | 63 ± 25 |

インドメタシンスプレー使用後のインドメタシンの吸収量の評価

インドメタシンスプレー使用後のインドメタシンの吸収量の評価を目的とし、インドメタシンスプレー使用開始から 24 時間蓄尿を行い、LC-MS/MS によりインドメタシンの尿中排泄量を評価した。

対象は、血液がんに対する治療の副作用として口腔粘膜炎を発症し、インドメタシンスプレーが導入となった患者 7 名(男性/女性:4/3 名、52±17 歳、58.1±11.1 kg)とした。これらの患者における口腔粘膜炎発症までの日数は、がん治療開始から 10±5 日であり、インドメタシンスプレーの使用量は、インドメタシンとして 7.7±4.8mg/日であった。これらの患者におけるインドメタシンの尿中排泄量は 167.6±158.6 μg/日であり、インドメタシンの尿中排泄率は、1.8±0.8%であった(表 5)。

表 5. インドメタシンスプレーの吸収評価を行った患者の背景

| | |
|------------------------------|---------------|
| n(男性/女性) | 7(4/3) |
| 年齢 (歳) | 52 ± 17 |
| 体重 (kg) | 58.1 ± 11.1 |
| パフォーマンスステータス* (0/1/2/3/4) | 2/3/1/1/0 |
| 口腔粘膜炎のグレード (1/2/3/4) | 2/3/2/0 |
| 化学療法・放射線療法開始から粘膜炎発症までの期間 (日) | 10 ± 5 |
| インドメタシンスプレーの尿中排泄量 (μg/日) | 167.6 ± 158.6 |
| インドメタシン使用量 (mg/日) | 7.7 ± 4.8 |
| 尿中排泄率 (%) | 1.8 ± 0.8 |

本研究の限界として、(1) レセプトデータを用いた、口腔粘膜炎疼痛の抽出に関する妥当性が十分でない可能性、(2) 院内製剤のエビデンスに関するデータベースとして、必ずしもすべての製剤を網羅できていない可能性が考えられた。

本研究では、がん治療誘発性の重篤な口腔粘膜炎に対する治療戦略として、(1) 初期導入される麻薬性鎮痛薬の選択が、がん性疼痛に対して選択される製剤と異なる可能性、(2) 国内で使用されている院内製剤として、口腔粘膜炎に適応を有する製剤が最も多いこと、さらにこの中から有望と考えられたインドメタシンスプレーに関しては、(3) 口腔粘膜炎の疼痛が約 30% 低下すること、さらに

インドメタシンの吸収量は使用量の 1.8%と、インドメタシン外用製剤と同程度であることを明らかにした。

以上、本研究により、がん治療誘発性の口腔粘膜炎に対する国内の治療戦略の概要を明らかにしたとともに、院内製剤であるインドメタシンスプレーが重篤な口腔粘膜炎に対して有用な可能性を示した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計3件)

Momo K: Literature survey on the development of an evidence database for Hospital-prepared drugs in Japan. YAKUGAKU ZASSHI. 138, 753-756, 2018. (査読あり)

Momo K, Nagaoka H, Kizawa Y, Bukawa H, Chiba S, Kohda Y, Homma M: Assessment of indomethacin oral spray for the treatment of oropharyngeal mucositis-induced pain during anticancer therapy. Support Care Cancer. 25, 2997-3000, 2017. (査読あり)

Momo K: Indomethacin spray preparation for control of pain associated with stomatitis caused by chemotherapy and radiotherapy in cancer patients. YAKUGAKU ZASSHI, 135, 931-935 (2015). (査読あり)

〔学会発表〕(計9件)

百 賢二、金崎祐哉、河野弥生、花輪剛久：臨床製剤の市販化を目指した橋渡し研究－臨床製剤データベースの構築と有用性評価－、日本薬学会第 138 年会、2018

百 賢二 (シンポジスト): がん治療成績の向上を目指した院内製剤の臨床応用と新規開発シーズの探索タイトル未定：製剤機械技術学会 第 27 回大会、2017

百 賢二、中原香菜子、高木彰子、濃沼政美：化学・放射線療法後の口腔粘膜炎発症患者におけるオピオイド製剤の使用実態調査、第 27 回日本医療薬学会年会、2017

Momo K (Speaker): Assessment of indomethacin oral spray for the treatment of anticancer therapy induced severe oral and oropharyngeal mucositis. 7th International Conference and Expo on cosmetology, trichology & aesthetic practices, 2017

百 賢二 (シンポジスト、オーガナイザー): 院内製剤の臨床使用に関する情報の実態調査、日本薬学会第 137 年会、2017

百 賢二 (シンポジスト): 本邦における院内製剤のエビデンスに関する実態調査、薬剤学会第 32 年会、2017

百 賢二 (シンポジスト): 化学・放射線療法誘発性の口腔粘膜炎に対するインドメタシンスプレーの臨床効果、第 10 回日本緩和医療薬学会、2016

百 賢二: 化学・放射線療法誘発性の口腔粘膜炎に用いるインドメタシン噴霧製剤、地域がん診療連携拠点病院薬剤師セミナー、2015

長岡広香、百 賢二、小林千恵、馬場玲子、風間郁子、入江佳子、濱野淳：小児がん治療による口腔粘膜炎に関する検討、第 20 回日本緩和医療学会学術大会、2015 年

〔図書〕(計1件)

百 賢二: 院内製剤の安定性に関する実態調査、医薬ジャーナル 53, 1309-1312, 2017.

〔産業財産権〕

出願状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

百 賢二 (MOMO, Kenji)
帝京平成大学・薬学部・准教授
研究者番号：30645552