

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K07186

研究課題名（和文）ナノ化技術を応用したがん患者の口腔粘膜炎疼痛緩和のための新規医薬品開発

研究課題名（英文）Nano-technology base drug development for oral mucositis pain caused by anticancer therapy

研究代表者

百 賢二（Momo, Kenji）

昭和大学・薬学部・准教授

研究者番号：30645552

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）：我が国では、口腔粘膜炎（口内炎）の疼痛緩和のための局所適応可能な医薬品は存在しない。そこで本研究では、研究代表者は口腔内局所適応製剤である0.25%インドメタシンスプレーの有効性と安全性に関する臨床試験を実施し、プラセボと比べて有意な効果が得られることを示した。加えて、病院薬局内で簡便に本製剤を調製できるよう、インドメタシンの市販の内服製剤を用いた新たな調製法を考案し、製剤の安定性を評価するとともに、実際に患者に適応することで有効性と安全性の評価も行った。加えて、医療ビッグデータをを用いた疫学的な解析により、望ましい剤形のニーズと、本製剤が適応となる患者の背景について明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

癌治療の副作用として発症する口腔粘膜炎は、激しい疼痛を伴い、その痛みのために癌治療自体を中止せざるを得ない状況となる。我が国にはこのような口腔粘膜炎の疼痛緩和のための医薬品は存在せず、課題であった。本研究では、湿布剤などで広く使用されている鎮痛薬であるインドメタシンを主成分として口腔内に局所適応する新規製剤を開発した。ヒトにおいて安全性試験においても安全性が確認され、重篤な口腔粘膜炎を有する患者に対しても適応が期待できる。

研究成果の概要（英文）：In Japan, there are no locally applicable medications for pain caused by oral mucositis (stomatitis). Therefore, this study conducted a clinical trial to evaluate the efficacy and safety of a 0.25% indomethacin spray, a topical formulation for oral application. We demonstrated that this formulation had a significant effect compared to a placebo. Additionally, a novel preparation method was devised using commercially available oral indomethacin products, enabling easy formulation of the mouth wash at hospital pharmacies. The stability of the formulation was assessed, and its efficacy and safety were evaluated through the application to patients. Furthermore, an epidemiological analysis using medical big data was conducted to identify the needs for the desired formulation and to clarify the background of patients who would benefit from this preparation.

研究分野：院内製剤

キーワード：がん 口腔粘膜炎 口内炎 副作用 院内製剤 製剤 医薬品開発 病院薬局製剤

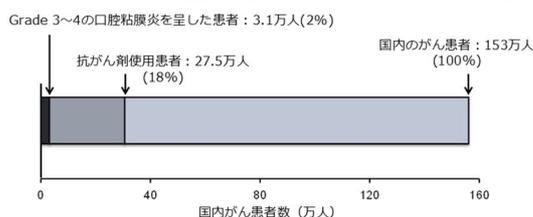
科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がん化学療法、放射線療法の副作用として発症する口腔粘膜炎は、激しい痛みを伴い、患者の Quality of Life (QOL) を低下させる。厚生労働省が実施している患者調査によると、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、申請者らの推計によると国内で約 3.1 万人となる (右図)。臨床的には、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 つ方法が存在する。

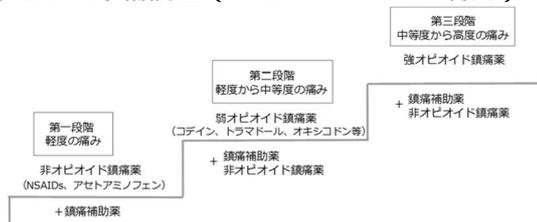
がん治療に伴う重篤な口腔粘膜炎の推定患者数



Grade 3~4の口腔粘膜炎
抗がん剤による治療をうけている患者の 11.3% (国内患者数: 3.1万人) → がん治療の中止を考慮されている患者群

国内ではこのような口腔粘膜炎に対する治療薬が存在しないため、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並びに院内製剤が用いられている。しかしながら、口腔粘膜炎に対する治療方針は、WHO の疼痛ラダー (下図) では十分な除痛が図れないことが知られており、その結果、口腔粘膜炎の激しい疼痛のため、がん治療自体が中止となることもある。

申請者らが実施した、がん患者 82,273 名を対象とした予備調査 (レセプトデータを利用) では、口腔粘膜炎疼痛に対しては、モルヒネの液剤が選択されている傾向が認められていたものの、口腔粘膜炎に対する治療薬の選択は一様でなく、臨床におけるがん治療のフィールドにおいては解決すべき最優先課題の一つである。



2. 研究の目的

これまで申請者らは、上述のような重篤な口腔粘膜炎発症患者を対象とし、難溶性である IM を 0.25% としたインドメタシンの水溶液の噴霧製剤 (インドメタシンスプレー) を考案し、病院内の薬剤部製剤室において調製し、実際にごん患者に対して使用してきた (右図)。

本研究では、インドメタシンをキーとした口腔内局所適応製剤に対して物理薬剤学的な工夫を施し、新たな製剤を開発することを目的とする。

インドメタシン噴霧製剤の調製方法

<1.25% インドメタシン原液製剤処方>
インドメタシン 1.25g
0.2M リン酸緩衝液 全量100mL

0.2M KH₂PO₄ 30mL + 0.2M NaOH
adjust pH to 8.1
↓
add indomethacin 1.25g
add 0.2M NaOH within
pH 8.0-8.1
↓ solubilize
add 0.2M KH₂PO₄ and
adjust pH to 7.4
↓
add purified water to 100mL

<0.25% インドメタシン噴霧製剤処方>
1.25% インドメタシン原液 20mL
ゼーレンゼン緩衝液 全量100mL
(時間: 約2-3時間)



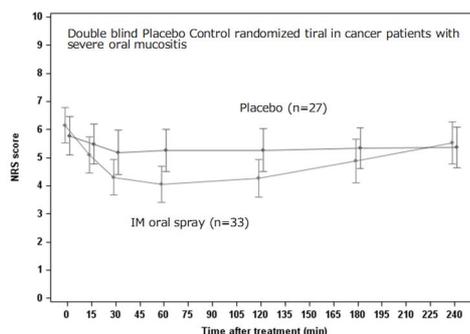
3. 研究の方法

- 1) 0.25% インドメタシンスプレーを用いたプラセボコントロール臨床試験 (Phase)
- 2) 院内製剤として 0.25% インドメタシンスプレーの展開を目指したインドメタシン含嗽液の調製と安定性の評価
- 3) 疫学的検討に基づくニーズの調査

4. 研究成果

1) 0.25% インドメタシンスプレーを用いたプラセボコントロール臨床試験 (Phase)

臨床試験は 2015-2016 年に実施し、本研究期間ではデータの解析・データ解釈・論文作成を行った。対象は、がん治療の有害事象として口腔粘膜炎を呈した患者 60 名とし、無作為に 2 群に分け、0.25% インドメタシンスプレーまたはプラセボの投与を行った。その結果、主要評価項目である 30 分後の痛みの状況はインドメタシンスプレー群で有意に低く、また試験薬の投与に基づく有害事象は認められなかった。

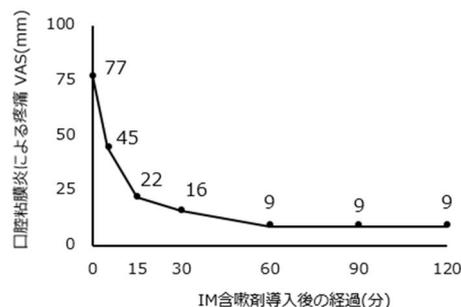


2) 院内製剤として 0.25%インドメタシンスプレーの展開を目指したインドメタシン含嗽液の調製と安定性の評価

0.25%インドメタシンスプレーは、調製に2時間以上要するため、院内製剤として展開する場合には薬剤師のマパワーが不足する。また、含嗽剤とした方が口腔内の隅々までいきわたると想定されるものの、大量調製が上述の理由から困難であるという課題がある。

そこでインドメタシンカプセル/インドメタシン徐放カプセルを用い、一括で大量にインドメタシンの水溶液を調製する方法を考案した。具体的には、90 度の熱湯を用い、医療用医薬品として市販されているインドメタシンカプセル製剤を溶解させ、水溶液を得るというものである。本研究では、90 度の熱湯を用いて調製したインドメタシンの水溶液中の保存安定性の評価を目的として、インドメタシン含量の推移を評価した。その結果、冷蔵庫保管ではカプセル製剤/徐放カプセル製剤いずれにおいても少なくとも8日後は安定であったものの、25 度保管では経時的にインドメタシン含量が低下し、8日後にはカプセル製剤で83.6%、徐放カプセル製剤で86.1%まで低下することを明らかにした。

加えて、実際に癌治療の有害事象として口腔粘膜炎を発症した患者を対象として投与したところ、含嗽後に疼痛が緩和し、食事摂取が容易となることを確認した。



3) 疫学的検討に基づくニーズの調査

本研究では、株式会社JMDCより入手した医療ビッグデータを用い、がん患者ならびに高齢者を対象として製剤のニーズを探索的に評価することを目的として検討を行った。その結果、がん患者(n=12,422)では制酸薬であるプロトンポンプ阻害薬またはカリウムイオン競合型アシッドブロッカーの投与直後に急性腎障害が発生しやすいこと、また75歳以上の高齢者(n=70,642)の2.2%(n=1,524)が水分制限が必要な病態であることを明らかにした。

これらの成果を勘案すると、水分摂取を必要としない本製剤は、高齢者、がん患者に対して望ましい剤形である可能性があると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ono K, Momo K, Yasu T, Kiyomi A, Sugiura M, Kuroda S.	4. 巻 47
2. 論文標題 Optimization of Preparation, and Stability of Indomethacin Mouth Wash for Oral Mucositis Caused by Cancer Therapy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gan To Kagaku Ryoho	6. 最初と最後の頁 1465-1470
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 -
1. 著者名 Yasu T, Momo K, Horii M, Yokoyama K, Ono K, Kiyomi A, Sugiura M, Kuroda S.	4. 巻 23
2. 論文標題 Effect of Indomethacin Mouthwash on Pain Due to Chemotherapy-Induced Oral Mucositis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Palliat Med	6. 最初と最後の頁 886-887
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1089/jpm.2020.0116	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 -
1. 著者名 Nagaoka H, Momo K, Hamano J, Miyaji T, Oyamada S, Kawaguchi T, Homma M, Yamaguchi T, Morita T, Kizawa Y.	4. 巻 62
2. 論文標題 Effects of an Indomethacin Oral Spray on Pain Due to Oral Mucositis in Cancer Patients Treated With Radiotherapy and Chemotherapy: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial (JORTC-PAL04).	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Pain Symptom Manage.	6. 最初と最後の頁 537-544
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jpainsymman.2021.01.123.	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 -
1. 著者名 Suzuki Kosuke, Watanabe Ayako, Kiryu Yoshihiro, Inoue Eisuke, Momo Kenji	4. 巻 47
2. 論文標題 Self-controlled Case Series Study for Acute Kidney Injury after Starting Proton Pump Inhibitors or Potassium-Competitive Acid Blocker in Patients with Cancer Using a Large Claims Database	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 518 ~ 526
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b23-00676	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 -

1. 著者名 Koshizuka Hiromi, Momo Kenji, Watanabe Ayako, Matsuzaki Airi, Kashiwabara Yuka, Tanaka Katsumi, Lindholm Bengt, Sasaki Tadanori	4. 巻 10
2. 論文標題 Dilemma Facing Patients Aged 75 Years and Older on Fluid Restriction When Drug Package Inserts Advise Use of a Lot of Water: A Cross-Sectional, Descriptive, and Hypothesis-Generating Study Using a Large Claims Database	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Drugs - Real World Outcomes	6. 最初と最後の頁 521 - 529
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40801-023-00382-2	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2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 松川 駿介、高木 理沙、伊部 瑞希、百 賢二、内倉 健、肥田 典子、藤田 吉明、中村 明弘、原田 努
2. 発表標題 インドメタシン口腔用貼付フィルム剤の製剤設計と溶出挙動の評価
3. 学会等名 第144回日本薬学会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 越塚 宏美、百 賢二、渡邊 亜矢子、松崎 あい理、柏原 由佳、田中 克巳、佐々木 忠徳
2. 発表標題 飲水制限が必要な病態を有する高齢者における処方実態調査 医療ビッグデータを用いた横断研究
3. 学会等名 第33回日本医療薬学会
4. 発表年 2023年

〔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
---------	---------