

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 14 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010 年度～2012 年度

課題番号：22590134

研究課題名（和文） 新規デキサメタゾン含有口腔内溶解フィルム製剤の制吐薬としての臨床評価に関する研究

研究課題名（英文） Preclinical and clinical studies on the usefulness of a newly developed fast dissolving oral film containing dexamethasone

研究代表者

伊藤 善規（ITO YOSHINORI）

岐阜大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：50159927

研究成果の概要（和文）：デキサメタゾン（DEX）4mg を含有する超薄型口腔内速溶解フィルムをツキオカフィルム製薬（株）と共同開発した。ラットでの血中動態を DEX 懸濁液経口投与群と比較した結果、血中動態パラメータはフィルム群と経口投与群間で有意差はなかった。次いで、抗がん剤が投与された乳癌患者 30 名を対象として、制吐薬としてのフィルム製剤の有用性を検討した。その結果、錠剤と同等の制吐効果が示されたとともに、服用感は錠剤よりも優れていた。

研究成果の概要（英文）：We developed for the first time a fast dissolving oral film containing 4 mg dexamethasone (DEX) in cooperation with Tsukioka Film Co.Ltd. In rats, pharmacokinetic properties of DEX were very similar to those obtained after oral administration of DEX suspension. Subsequently, the efficacy and usefulness of DEX film were examined in breast cancer patients who underwent chemotherapy. Antiemetic effect was similar between film and tablet. Moreover, patient's impressions on the oral acceptability in respect of the taste and ease in taking were significantly better for film than for tablet.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2011 年度	700,000	210,000	910,000
2012 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

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：デキサメタゾン、抗がん剤、制吐薬、口腔内速溶解フィルム、クロスオーバー試験、乳癌患者

1. 研究開始当初の背景

がん治療における技術の進歩とともに、種々のがんにおいて治療成績が向上している。しかし、抗がん剤治療においては副作用がほぼ必発することは依然として変わらず、患者の QOL 低下を招く

ことがしばしばある。de Boer-Dennert ら [1] によると、患者が最も辛いと訴える副作用は、かつては悪心および嘔吐であったが、その後、5-HT₃ 受容体拮抗薬やニューロキニン NK₁ 受容体拮抗薬が開発されるとともに、米国臨床腫瘍学会 (ASCO :

American Society of Clinical Oncology)、国際がんサポートケア学会 (MASCC: Multinational Association of Supportive Care in Cancer)、米国国立総合がんネットワーク (NCCN: National Comprehensive Cancer Network)、日本癌治療学会などの学会から制吐対策ガイドラインが発表され、悪心や嘔吐はある程度制御されるようになった。

抗がん剤による悪心や嘔吐には、投与後速やかに発現し、24時間以内に一旦消失する急性症状と、24時間以降に発現し、その後3-5日間持続する遅延性悪心・嘔吐がある。国内外の制吐対策ガイドラインでは抗がん剤は催吐性リスクの観点から4つのカテゴリーに分類されており、各催吐性リスクに応じた制吐対策が推奨されている。その中で、高度ならびに中等度催吐性リスク抗がん剤が投与される場合の遅延性悪心・嘔吐予防における重要な制吐薬の1つとしてデキサメタゾン (DEX) が挙げられる。DEXの内服推奨用量は8mg/日であるが、本邦でのDEX経口製剤は0.5mg錠の1規格のみである。したがって、化学療法が行われた翌日からDEX錠を16錠/日、2-3日間服用しなければならない。このことは患者にとって大きな負担となり、特に悪心や嘔吐がすでに発現している患者ではこれだけ多量の薬剤を服用することは極めて困難である。さらに、患者の自己判断で服薬せず、制吐不良になることもしばしばある。

したがって、服薬アドヒアランスを向上させるために高用量のDEXを含有する服用しやすいDEX製剤の開発が必要となる。

2. 研究の目的

抗がん剤投与後におけるDEXの服薬アドヒアランスを向上させるため、服用しやすい口腔内製剤が必要となる。口腔内崩壊錠は口腔内で素早く崩壊するが崩壊した基材は不溶性のため飲み込むまで口腔内に残存する。一方、口腔内速溶解フィルム製剤は、嘔気や嚥下障害がある患者を対象とした新しい薬物送達技術である。口腔内速溶解フィルム製剤は唾液で簡単に溶解するため、服用に際して基本的には水を必要としない。

最近、我々は全国でも有数の印刷における箔押技術を有し、この技術を応用して医薬品、化粧品、もしくは食品を含む可食フィルムの開発を展開している岐阜県各務原市に本社を有するツキオカフィルム製薬株式会社と共同で口腔内製剤の開発に取り組んでいる。本研究では、高用量DEXを含有する口腔内速溶解フィルム製剤を開発し、高度催吐性リスク抗がん剤が投与される乳癌患者を対象として、DEX含有口腔内速溶解フィルムの有用性を評価した。

3. 研究の方法

(1) フィルム製剤の特性に関わる研究

① 研究材料

DEXおよびDEX定量において内標準として用いたパラヒドロキシ安息香酸はナカライテスクより購入した。ヒドロキシプロピルセルロース、沈

降炭酸カルシウムおよびショ糖脂肪酸エステルは信越化学工業株式会社より入手した。

② DEX含有口腔内速溶解フィルムの組成ならびに製造

②-1. 材料および口腔内速溶解フィルム製剤の組成

フィルム製剤の組成を表1に示した。口腔内速溶解フィルム製剤1枚に含有される成分ならびに含量は、ヒドロキシプロピルセルロース (8.2mg)、沈降炭酸カルシウム (7.1mg)、ショ糖脂肪酸エステル (0.4mg) およびDEX (4mg) であり、甘味料としてスクラロース (0.26mg) およびソーマチン (0.08mg) が含まれる。なお、臨床試験に供する場合には適量の香料を添加した。

表1. デキサメタゾン含有口腔内速溶解フィルム1枚の組成

ヒドロキシプロピルセルロース	8.2mg
沈降炭酸カルシウム	7.1mg
ショ糖脂肪酸エステル	0.4mg
スクラロース(甘味料)	0.26mg
ソーマチン(甘味料)	0.08mg
香料	0.02mg
デキサメタゾン	4mg
	20mg

②-2. DEX含有口腔内速溶解フィルム製剤 (DEXフィルム) の製法

DEXフィルムの製造は溶液流延法により行った (図1)。Table 1に示した組成のDEXフィルム基材溶液を薄く均一な厚みで塗布することができるコーティング機械を用いてベースフィルムの平滑な面に引き伸ばし塗布した。その後、フィルム溶液を乾燥させてフィルムを成型し、出来上がったフィルムを2cm x 2cmのサイズに切断した。フィルムの重量は19.5mg、厚さは0.1mmであり、1枚当たりDEXを4mg含有する。

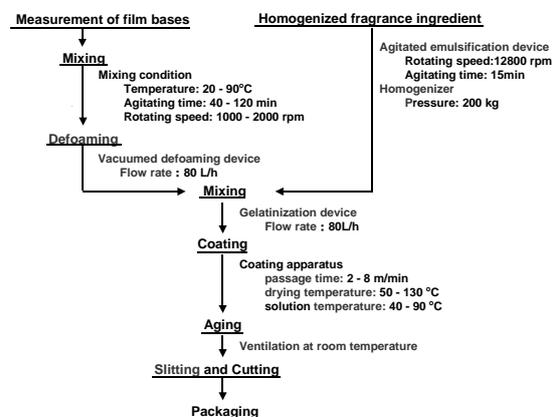


図1. 溶液流延法によるDEX含有口腔内速溶解フィルムの製造方法

③ 含量均一性試験

含量均一性試験は 20 サンプルを用いて行った。DEX 含量は HPLC-UV 検出法を用いて測定した。試験結果の判定は JP15 製剤均一性試験法に従って、(1) 式によって判定値を算出し、15% を超えない時を適合とした。

$$\text{判定値} = |M - X| + k \cdot s \cdot \dots (1)$$

X : 表示量に対する%で表した個々の含量の平均

M : $98.5\% \leq X \leq 101.5\%$ のとき $M = X$

X < 98.5% のとき $M = 98.5$

X > 101.5% のとき $M = 101.5$

k : 判定係数(n=10 の時、k=2.4)

s : 試料の標準偏差

一方、米国薬局方 (USP) 第 27 版では、含量が表示量に対して 85~115% の範囲内にあり、標準偏差が 6% 以下であることが規定されているため、この基準にも適合することとした。

④ DEX フィルム製剤中の DEX 含量の定量法

DEX 定量は HPLC-UV 検出法により行った。DEX 4mg を含有する製剤 1 サンプルに 50% メタノールを加えて溶解し、正確に 100mL とした。この液を 0.45 μ m フィルターでろ過し、ろ液 1mL に内標準溶液(p-ヒドロキシ安息香酸エチル 40 μ g/mL)1mL を加え、移動相を加えて全量を正確に 10mL としたものを試料溶液とした。

HPLC システムは LP-VP システム((株)島津製作所)を用いた。カラムは逆相シリカ系カラム (Symmetry C18 Column [WAT054275] : ϕ 4.6 mm x 25cm, 5 μ m : (株)日本ウォーターズ)を使用し、カラム温度は 30 $^{\circ}$ C とした。移動相には 0.01M リン酸ニカリウム溶液(pH 7.0)/アセトニトリル混液(容量比 55:45)を用いた。流速は 1ml/min、試料注入量は 50 μ l とした。DEX の検出は測定波長 240 nm の紫外吸光度法にて行った。検量線は、DEX の標準血清サンプルを用い、0.1, 0.25, 0.5, 1, 5, 10, 25 および 50ng/mL の 8 点 (n=3) で作成した。

⑤ 安定性試験

DEX フィルムをアルミフィルムで包装し、25 $^{\circ}$ C、50-60%RH (室温) および 40 $^{\circ}$ C、75%RH (加速) の条件で 4~24 週間保存した後、含量を測定した。

⑥ 崩壊試験

DEX フィルムの崩壊は、蒸留水にフィルムを浸漬することにより確認した。すなわち、フィルム製剤の一辺を固定して吊り下げて、その対辺をビーカーに入れた蒸留水 (30mL) の水面に 0.5 cm 浸し、フィルムが吸水して崩壊するまでの時間を測定した。

⑦ 溶出試験

JP15 溶出試験法第 2 法(パドル法)に準じ、溶出試験器(NTR-6000:富山産業株式会社)を用いて行った。試験液は JP15 崩壊試験法第一液(pH 1.2)を用い、試験液量 900mL、液温 37 \pm 0.5 $^{\circ}$ C、パドル回転数 50rpm とした。試験液はオートサンプラー

(PAS-615:富山産業(株))を用い、試験開始 2 分後から 60 分後まで経時的に 10 mL ずつ採取した。採取後はただちに同量の試験液を補充した。DEX の測定は含量均一性試験と同様の HPLC-UV 検出法にて行い、試験開始後からの DEX の溶出率を算出した。

(2) DEX フィルム口腔内適用および内用液経口投与時の薬物血中動態の比較

① 実験動物

実験には 7 週齢の SD 系雄性ラットを用いた。ラットは飼料、水を自由摂取とし室温 23 \pm 2 $^{\circ}$ C、明暗時間各 12 時間で飼育した。なお、実験開始前夜から絶食とした。

② 血中動態の測定

ラットを軽度のエーテル麻酔下にて、頰内側に DEX フィルムを貼付した。その後、スポイドにて 0.1-0.2mL の蒸留水を口腔内に注入し、フィルムが完全に溶解するのを確認した。なお、対照群には、デキサメサゾンの 0.5%カルボキシメチルセルロース (CMC) 懸濁液 (4mg/mL) をゾンデを用いて胃内に投与した。投与後 0.25、0.5、1、2、3、6、12、24、および 48 時間に尾静脈からヘパリン処理したガラスキャピラリーチューブを用いて 0.25mL ずつ採血した。血液は遠心分離(10,000rpm、5 分)して血漿を採取し、測定時まで-70 $^{\circ}$ C で凍結保存した。DEX は、既述した HPLC/紫外吸光度法により測定した。体内動態パラメーターのうち血中濃度曲線下面積 (AUC $_{0 \rightarrow \infty}$)、消失速度定数 (ke)、消失半減期 (t $_{1/2}$)、トータルクリアランス (CL $_{tot}$)、定常状態の分布容積 (V $_{dss}$) はモーメント解析法により算出した。また、最高血中濃度到達時間 (T $_{max}$)、最高血漿中濃度 (C $_{max}$) は実測値から求めた。

(3) 臨床試験

① 対象

本研究の実施に際しては、岐阜大学医学部倫理審査委員会の承認を得た。2010 年 6 月から 2011 年 8 月の期間において、岐阜大学医学部附属病院外来がん化学療法室にて高度催吐性リスク抗がん剤レジメン (エピルビシン/シクロホスファミド療法) が行われた乳癌患者のうち、本試験についての説明を行い、文書にて同意が得られた 20 人を対象とした。抗がん剤レジメン初回コース時において、患者を DEX フィルム適用群 (フィルム群) と DEX 錠剤 (0.5mg 錠) 適用群に無作為に割り付けし、2 回目施行コース時には DEX フィルム群には錠剤を錠剤群には DEX フィルムを適用するクロスオーバー試験とした。

② 制吐対策

全ての患者は抗がん剤投与 1 時間前にアプレピタント 125mg を内服し、30 分前にはグラニセトロン 3mg および DEX 13.2mg を静脈内投与した。2 日目および 3 日目にはアプレピタント 80mg の内

服を行った。また、DEX フィルム（1日2枚：8mg）もしくは錠剤（1日16錠：8mg）を抗がん剤投与2日目から4日目までの3日間適用した。なお、ドパミン D2 受容体拮抗薬のプロクリルペラジンを頓用として処方し、試験期間中に嘔吐や中等度以上の悪心が発現した場合には救済的にプロクリルペラジンを内服することを患者に対して説明した。

③ エンドポイント

一次エンドポイントは遅発期（2日目～5日目）における complete response（嘔吐なし、救済的制吐薬服用なし）であり、その他のエンドポイントとして、急性期における complete response、悪心ならびに嘔吐制御率の経日的変化、服用感についても調査した。

④ 服用感の調査

服用感については味、服用量、飲みやすさの3項目については錠剤群とフィルム群間で比較し、DEX フィルム群では、さらに溶解しやすさ、厚さ、大きさについても調査した。各項目については、良かった3点、どちらとも言えない2点、悪かった1点の3段階評価とし、スコア表を患者に配布して自宅にて患者自身が記録することとし、次回来院時に持参するよう依頼した。

⑤ その他の副作用

その他の副作用として、血液毒性（白血球減少、貧血および血小板減少）および便秘の発現頻度を重症度ごとに調べた。データは電子カルテを閲覧し、重症度は有害事象共通用語規準（CTCAE）v3.0により判定した。

⑥ 統計解析

データの解析は Statistics Program for Social Science for Windows (SPSS II, ver. 11, SPSS Inc) を用いて行った。ラットにおける血中動態パラメータについては、DEX フィルム群と錠剤群間で比較し、有意差検定は t-test により行った。

一方、臨床試験における患者背景については paired test により検定を行った。両群間での制吐率の比較は McNemar test により、服用感に関するスコア比較は Wilcoxon signed-rank test により統計解析を行った。その他の副作用発現率については McNemar test により解析した。

4. 研究成果

(1) DEX フィルムの安定性

図2には、作製した DEX フィルムを、室温常湿もしくは過酷条件（40℃、湿度 75%、照度 1,000 Lux）にて12週間まで保存した時の安定性を示した。いずれの条件においても、DEX 含量は少なくとも12週間までは変化ないことが確認された。

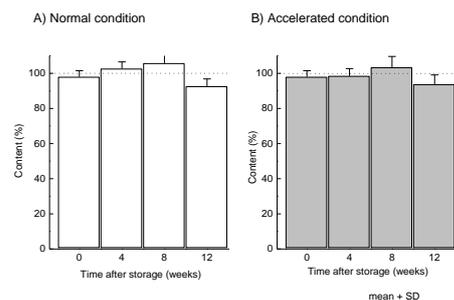


図2. DEXフィルムを室温常湿(A)もしくは40℃、湿度75%、照度1,000 Luxの過酷条件(B)にて12週間保存した時のDEX含量安定性。各値は平均値±SD (N=6)を示す。統計解析はDunnnett's testにより行った。

(2) DEX フィルムの安定性

さらに、DEX フィルムを室温常湿(A)もしくは40℃、湿度75%、照度1,000 Luxの過酷条件(B)にて4-12週間保存後、pH 7.4の緩衝液中で溶出試験を行ったときの結果を図3に示した。いずれの保存条件でも、DEXは速やかに溶出し、5分以内に90%以上の溶出を示した。

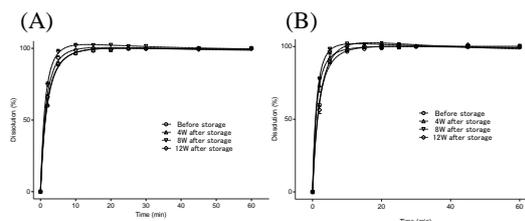


図3. DEXフィルムを室温常湿(A)もしくは過酷条件(B)にて4-12週間保存した後の溶出試験結果。各値は平均値±SD (N=6)を示す。

(3) ラットにおける血中動態

軽度エーテル麻酔下にてラットの口腔粘膜にDEXフィルムを適用し、その後、少量の水にて溶解させた群と経口ゾンデを用いて同用量のDEX懸濁液を胃内適用した群でのDEX血中動態を比較した。図4に示したように、血中濃度および推移は2群間でほとんど同じであった。

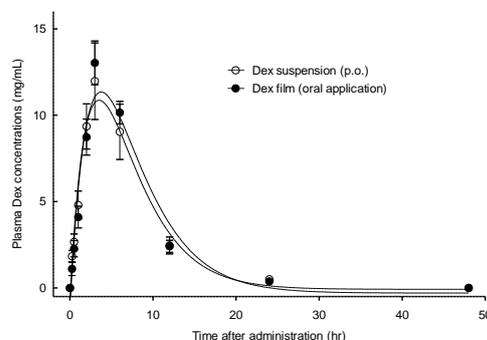


図4. DEXフィルム適用もしくはDEX懸濁液の胃内投与後のラット血漿中DEX濃度の比較。軽度のエーテル麻酔下にてDEXフィルムの口腔粘膜へ

の適用もしくは DEX 懸濁液の胃内投与にて 5mg/body を投与し、DEX 濃度の経時変化を調べた。各値は平均値±SD (N=10)。

(4) ラットにおける血中動態パラメータの比較
前節にて示したラット血中動態からパラメータを算出し、両群間で比較した。表 2 に示したように、各パラメータは DEX フィルム群と胃内投与群間でほとんど変わらなかった。

表 2. ラットにおける DEX フィルムの口腔粘膜適用もしくは DEX 懸濁液の胃内投与時の血中動態パラメータの比較。

	Oral film (N=10)	Solution (N=10)
Tmax (hr)	3.20± 1.03	3.40± 1.43
Cmax (µg/mL)	13.33± 3.97	12.66± 6.61
AUC (µg/mL/hr)	98.01± 22.28	93.6± 37.8
ke(hr-1)	0.42± 0.01	0.42± 0.02
T _{1/2} (hr)	1.65± 0.06	1.66± 0.07
CLtot(L/hr)	0.05± 0.01	0.06± 0.02
Vdss(L)	0.37± 0.12	0.44± 0.20

各値は平均値±SD を示す。Tmax および Cmax は実測値から算出した。

(5) HEC 投与乳癌患者における制吐薬としての DEX フィルムの有用性評価

本研究の対象となった患者の基本情報を表 3 に示した。抗がん剤レジメンは全てエピルビシン (60mg/m²) /シクロホスファミド (600mg/m²) 併用療法であった。投与直前における肝機能、腎機能、造血器機能には差がなかった。さらに、抗がん剤投与量も両群間で差がなかった。

表 3. 患者情報

	DEX tablet	DEX film
Age	55.5 (41-70)	
Height (cm)	155.8 ± 5.7	
Body weight (kg)	56.3 ± 15.4	
Scr (mg/dL)	0.53 ± 0.07	0.54 ± 0.10
AST (IU/L)	18.6 ± 5.3	19.9 ± 6.0
ALT (IU/L)	18.4 ± 11.0	19.2 ± 11.8
WBC (/mm ³)	3,934 ± 1,425	4,015 ± 1,895
Hemoglobin (g/L)	11.8 ± 1.5	12.0 ± 1.5
Platelet (10 ⁴ /mm ³)	23.0 ± 8.8	24.4 ± 8.2
Dose of anticancer drugs (mg/m ²)		
Epirubicin	88 ± 9	88 ± 7
Cyclophosphamide	581 ± 58	585 ± 47

各値は平均値±SD (N=30) を示す。Scr、AST、ALT、WBC、ヘモグロビン、血小板、および抗がん剤投与量についてはいずれも 2 群間で有意差はなかった。

① DEX フィルムと DEX 錠の制吐率の比較

抗がん剤投与終了後 2 日目から 4 日目にかけて DEX フィルム (1 日 2 枚) もしくは DEX 錠 (1 日 16 錠) を投与した時の急性期 (0-24 時間)、遅発期 (2-5 日目) および全期間 (0-5 日目) における complete response (嘔吐なし、かつ、制吐薬の救済投与なし) および complete control (悪心なし、かつ、嘔吐なし、かつ、制吐薬の救済投与なし) を比較した結果、いずれの指標も、いずれの期間においても差がなく、むしろ、DEX フィルム群でやや制吐率が高い値であった (図 5)。

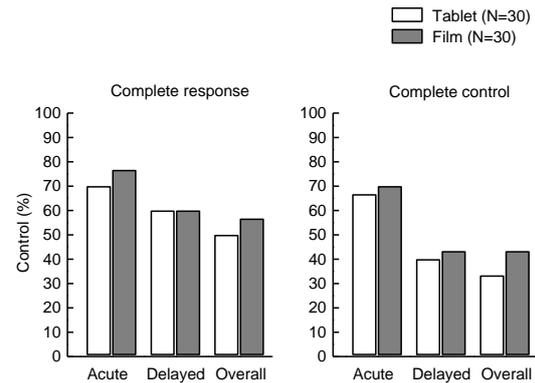


図 5. HEC 抗がん剤レジメンであるエピルビシン/シクロホスファミド併用療法を受けた乳癌患者における DEX フィルムと DEX 錠の制吐率 (complete response および complete control) 比較に関するクロスオーバー試験結果。

さらに、悪心および嘔吐の完全抑制率の経日的変化においても、両群間で有意差は見られなかったが、投与 4-5 日目における悪心コントロール率は DEX フィルム群でむしろ高い傾向を示した (図 6)。

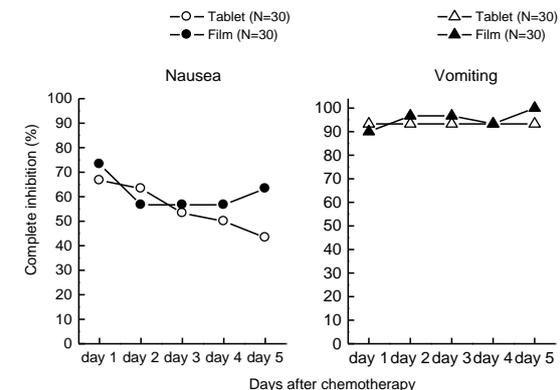


図 6. エピルビシン/シクロホスファミド併用療法を受けた乳癌患者における悪心および嘔吐完全抑制率の経日的変化の比較。

② DEX フィルムと DEX 錠の服用感の比較

DEX フィルムの服用感を DEX 錠と比較した。評価については、1：飲みにくい、2：どちらとも言えない、および 3：飲みやすいの 3 段階評価とし、患者へのアンケートにより調査した。30 名の患者のうち回答があった 27 名について集計した結果を図 7 に示した。

服用量、服用しやすさについては DEX フィルム群で有意に優れた成績を示し、味については両群間で差がなかった。さらに、溶解性、厚さ、大きさについても平均 2.5 以上のスコアであり、服用感については良好であった。

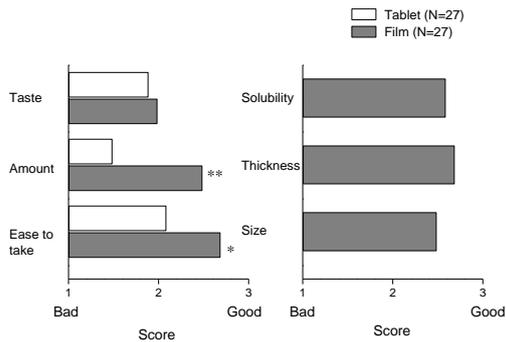


図 7. 乳癌患者における DEX フィルムと DEX 錠の服用感の比較。味、服用量および服用しやすさの 3 項目についてフィルムと錠剤間で比較し、溶けやすさ、厚さおよび大きさについてはフィルムのみで評価した。評価は 1 飲みにくい、2 どちらとも言えない、および 3 飲みやすいの 3 段階評価とし、患者へのアンケートにより調査した。**P<0.01、Wilcoxon signed-rank test による比較。

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 1 件)

- 1) Nishigaki M, Kawahara K, Nawa M, Futamura M, Nishimura M, Matsuura K, Kitaichi K, Kawaguchi Y, Tsukioka T, Yoshida K, Itoh Y. Development of fast dissolving oral film containing dexamethasone as an antiemetic medication: clinical usefulness. Int J Pharm 2012;424:12-17 (査読有)

[学会発表] (計 6 件)

[シンポジウム]

- 1) 伊藤善規. 口腔内速溶解フィルムに潜在する製剤開発のシーズ. シンポジウム「次世代型経口製剤に求められる臨床的機能性」. 日本薬学会第 132 年会 (2012 年 3 月 31 日, 札幌)
- 2) 伊藤善規. 高用量 DEX 含有口腔内速溶解フィルムの開発と臨床応用. シンポジウム「病院薬

剤師によるドラッグ・リプロファイリング」. 医療薬学フォーラム 2011 クリニカルファーマシーシンポジウム (2011 年 7 月 9 日, 旭川)

[一般講演]

- 1) 西垣美奈子, 森光華澄, 名和正人, 二村学, 川口順敬, 吉田和弘, (伊藤善規). 遅発性悪心・嘔吐に対する新規開発デキサメタゾン含有口腔内速溶解フィルム製剤の有用性に関する研究. 第 20 回日本乳癌学会 (2012 年 7 月 15 日, 熊本)
- 2) 河原加奈, 西垣美奈子, 西村美佐夫, 飯原大稔, 松浦克彦, 川口順敬, 吉田和弘, 伊藤善規. 乳癌患者を対象とした遅発性悪心・嘔吐に対するデキサメタゾン含有口腔内速溶解フィルム製剤の有用性に関する研究. 医療薬学フォーラム 2011 クリニカルファーマシーシンポジウム (2011 年 7 月 15 日, 旭川)
- 3) 西垣美奈子, 河原加奈, 西村美佐夫, 渡辺千尋, 飯原大稔, 松浦克彦, 川口順敬, 吉田和弘, 伊藤善規. 乳癌患者を対象としたデキサメタゾン含有口腔内速溶解フィルムの制吐薬としての有用性に関する研究. 日本薬学会第 131 年会 (2011 年 3 月 30 日, 静岡-中止)
- 4) 下田浩欣, 松浦克彦, 西村美佐夫, 月岡忠夫, 伊藤善規. がん化学療法における制吐対策を目的とした高用量デキサメタゾン含有フィルム製剤の開発. PLCM(耕薬)研究会 (2010 年 1 月 28 日, 名古屋)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ: <http://www.gifu-upharm.jp/research/research01.pdf>

6. 研究組織

(1)研究代表者

伊藤 善規 (ITO YOSHINORI)
岐阜大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 50159927

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし