

コンプライアンスの向上を目的とした アムホテリシン B (AMPH) 製剤の剤形の改善 — AMPH 含有アメ製剤の開発 —

梅村雅之*, 伊東亜紀雄, 鍋島俊隆
名古屋大学医学部医療薬学・附属病院薬剤部†

Studies on Dosage Form of Preparation of Amphotericin B (AMPH) for Improvement of Compliance — Development of Candy Preparation of AMPH —

Masayuki Umemura*, Akio Ito and Toshitaka Nabeshima
Department of Neuropsychopharmacology and Hospital Pharmacy,
Nagoya University School of Medicine†

[Received April 19, 2001
Accepted October 9, 2001]

In hematopoietic cell transplantation, amphotericin B (AMPH) syrup is widely used for the prevention of local fungal infections in the intraoral and gastrointestinal tracts. However, the dosage compliance tends to be poor due to its unpleasant taste. We therefore developed a candy preparation for AMPH in order to improve compliance. In this study, we examined the thermostability, stability under storage and the dissolution pattern of AMPH in this preparation. The oral contents of AMPH after administration in the candy preparation were also measured in healthy volunteers. A low calorie sweetener was heated to melt and cooled down to several temperatures (150-190°C). After cooling, AMPH syrup or powder grinding tablets were added (9 mg/3 g/piece: the final contents). The results of a thermostability examination show that AMPH was not affected at 150°C, however, it tended to be damaged at higher temperatures. When one piece of AMPH candy preparation was administered for 30 sec to healthy volunteers, the oral concentration of AMPH is higher than 100 µg/mL for 10 min, which is more than the minimal inhibitory concentration (MIC) for *Candida albicans*. Furthermore, the results of a texture test using healthy volunteers indicate that the taste, i.e., flavor, feel on the tongue, etc of the candy preparation made from syrup was superior to that made from powder. These results suggest that a sufficient oral concentration of AMPH to prevent fungal infection was obtained in this candy preparation. As a result, this candy preparation may improve not only the dosage compliance but also the QOL of the patients.

Keywords — candy preparation, amphotericin B, fungal infection, compliance, transplantation

緒 言

大量癌化学療法では、消化管および口腔内の真菌感染を予防する目的でファンギゾンシロップ® (アムホテリ

シン B: AMPH) が処方されている。しかし本剤は味、食感が悪く、加えて抗癌剤の影響による嘔気ならびに患者の味覚が変化している場合もあり、多くの患者はその服用が困難となる。従来からこれらを改善するために、

† 名古屋市昭和区鶴舞町65; 65, Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya-shi, Aichi, 466-8560 Japan

名古屋大学医学部附属病院¹⁾では単シロップや各種フレーバーを添加しているが、依然としてコンプライアンスは低下しているのが現状である。そこで、AMPHのコンプライアンスの向上を目的として「アメ製剤」を試製した。キャンディー状の製剤についてはすでに報告されているが²⁻⁵⁾、本報におけるアメ製剤とは「低カロリー甘味料の糖アルコールを主成分とする基剤に薬物を添加し、冷却固化した製剤」のことである。本論ではアメ製剤の熱に対する安定性、保存安定性、口腔内AMPH含有量、ならびに官能試験等を検討した。

方法・対象

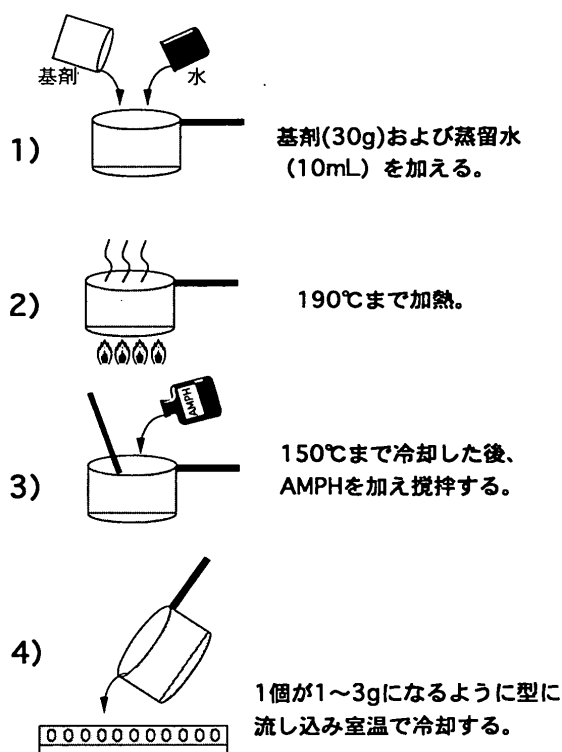
1. 試料と測定法

AMPH アメ製剤（以下、アメ製剤と略す）の調製には、ファンギゾンシロップ®（以下、シロップと略す）およびファンギゾン錠®（以下、錠剤と略す）ブリストルマイヤーズスクイブ社）を使用した。アメの基剤となる原料は、マルチツール（低カロリー甘味料マービー顆粒；林原 H+B ライフサイエンス社）を用いた。定量に用いた AMPH の標準品は、ブリストルマイヤーズスクイブ社から提供されたものを使用した。高速液体クロマトグラフィー（HPLC）は島津製 LC-10A システムを用い、カラムはナカライテスク製逆層分離カラム（5C 18Waters, 4.6×250mm）を、移動相は10mM 酢酸緩衝液（pH7.0）-acetonitrile（6：4，v/v）を使用し、検出波長405nm，流速1.0mL/min，感度0.5 a.u.f.s.で行った⁶⁾。

2. アメ製剤の調製および安定性試験

Scheme 1 にアメ製剤の作製方法について示した。

基剤30gを秤とり、水を10mL加え190～200℃に加熱する。150℃まで冷却した後シロップまたは錠剤の粉末（以下、粉末と略す）を加えて手早く攪拌して均一にし、約3gになるように型に流し込み冷却して AMPH 含有量が9 mg/3 g/piece のアメ製剤を調製した。薬物添加時の熱安定性試験については150℃，160℃，170℃，180℃，190℃でシロップまたは粉末を加えて手早く攪拌し、均一にした試料を用い、保存安定性試験についてはシロップを用いて150℃で添加したアメ製剤を気密容器に入れ遮光し、2日，7日，14日，28日間保存し測定した。コントロールは、基剤とシロップまたは粉末を室温で添加したものを用いた。含有量の測定はそれぞれに得られた試料を、20mLの水で溶解し100μLを取りdimethylsulfoxideで10mLとした。これを移動層でさらに1000倍希釈し、その試料20μLをHPLCに注入し絶対検量線法で定量した。



Scheme 1. アメ製剤の作製方法

3. シロップおよびアメ製剤投与後の口腔内 AMPH 含有量の測定

AMPH 投与後の口腔内 AMPH 含有量の測定は、試験内容を説明し口頭で同意を得た健常人（男2名，女3名，平均年齢30.6歳）5名を対象に行った。シロップによる含嗽後の口腔内 AMPH 含有量測定のため、シロップ8 mL（AMPH100mg/mL含有）を水で希釈し、20mLとしたものを30秒間口中に含んだ後吐き出し、30秒後に20mLの水で口内を1分間すすがせ洗浄液を試料とした。同様の方法で1分後，2分後，5分後，10分後，20分後，30分後に試料を採取した。またシロップから調製したアメ製剤（AMPH 含量9 mg/3 g/piece）を30秒口中に含んでから吐き出させ、20mLの水で口内を1分間すすがせた。同様の方法で1分後，2分後，5分後，10分後，20分後，30分後に試料を採取した。測定は、採取した洗浄液100μLに100μLのacetonitrileを加え攪拌後、移動相で50mLとし、10000rpmで遠心分離した。この上清20μLをHPLCに注入し、含まれる AMPH の量を測定した。

4. アメ製剤の官能試験

アメ製剤の使用感についてのアンケート調査は、健常人20名（男性10名，女性10名，平均年齢27.2歳）を対象に試験内容を説明し，同意を得たうえで行った。使用し

アメ製剤 (9 mg/3 g/piece) は、シロップおよび粉末を用い調製し、シロップ添加と粉末添加との相違がアメ製剤の食感に及ぼす影響について検討した。プラセボには何も添加しなかった。官能試験はシロップと粉末を添加したアメ製剤を評価するため被験者には試験を行う前にそれぞれの試料に含まれる AMPH の濃度は知らせず、あらかじめランダムに割り振ったアメに番号を振り、その番号順にアメをなめさせた後、使用感についてアンケートに記入させた。被験者には一回の試験ごとに口内をすすがせた。アンケートは、味、舌触り、臭いについて調査し、いずれのアメ製剤が適当かを記入させた。得られた結果は Wilcoxon 符号付順位検定法を用い、シロップと粉末を比較した。

結果・考察

1. アメ製剤調製における AMPH の熱安定性

本製剤の調製において、加熱した基剤の中にシロップまたは粉末を添加する工程がある。AMPH はこの工程で熱分解する可能性もあり、その点を明らかにするため実験を行った。150 から 190℃ に加熱した液状基剤にシロップおよび粉末を加えて含有量を測定した。

Fig. 1 にアメ製剤調製時における基剤温度と AMPH 含有量との関係について示した。シロップ、粉末のどちらも添加時の基剤温度が 150℃ から高くなるにしたがって AMPH の含有量が低下する傾向を示した。シロップは、170℃ で 95% 以上の含有量を保持したが、粉末では 160℃ で含有量が約 10% 低下した。シロップと粉末の AMPH 含有量が 95% 以上を保つ温度は、シロップの場合には 170℃ 以下であるのに対して粉末の場合には 150℃ 以下で、粉末の場合の方が低い温度で AMPH 含有量の

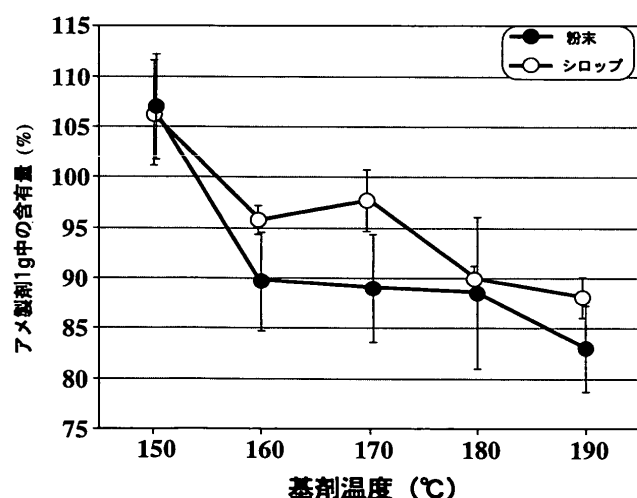


Fig. 1. アメ製剤調製時における AMPH の熱安定性
各点は平均値 ± SD (n = 5) を示す

低下が見られた。ところで、Fig. 1 に示した温度は添加直前の基剤の温度であり、シロップ、粉末の添加による温度低下は考慮されていない。しかしながらシロップは水分を含むため、添加した際にアメ製剤全体の温度が下がるためと推察され、粉末添加時に比べ AMPH はダメージを受けないと考えられる。このことから、アメ製剤はシロップを 150℃ で基剤に添加し調製することで含量が保証された製剤が得られることが明らかとなった。

2. 保存安定性

1. で熱安定性が保証された方法、すなわち 150℃ でシロップを用いて調製したアメ製剤を遮光保存下で 4℃、室温、または 40℃ で 28 日間保存し、経時的に AMPH 含有量を測定しその結果を Fig. 2 に示した。

14 日まではすべての温度条件においてアメ製剤は 95% 以上の AMPH 含有量を保持した。28 日後には 4℃ では、95% 以上の含有量を保持し、他の条件では約 93% の含有量であった。

このように、保存による安定性については 1 カ月間は冷所で 95% の含有量を担保できることがわかった。

3. シロップおよびアメ製剤投与後の口腔内 AMPH 含有量の検討

AMPH は 1200mg/day 以上が経口投与されると、血中より 50 から 100ng/mL 程度が検出されることがある⁸⁻¹²⁾。抗真菌薬を用いた真菌予防は、吸入法も含めて有効性が明らかにされていない部分も多いが¹³⁾、死亡率が改善されるなどの RCT^{14,15)} や meta-analysis¹⁶⁾ も報告されており有用であると考えられる。深在性真菌症の治療のため AMPH の全身作用を目的とする場合であれば、大量の

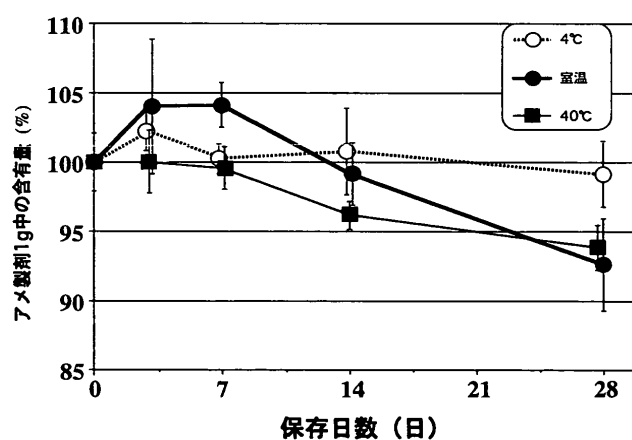


Fig. 2. アメ製剤における AMPH の保存安定性試験
各点は平均値 ± SD (n = 5) を示す

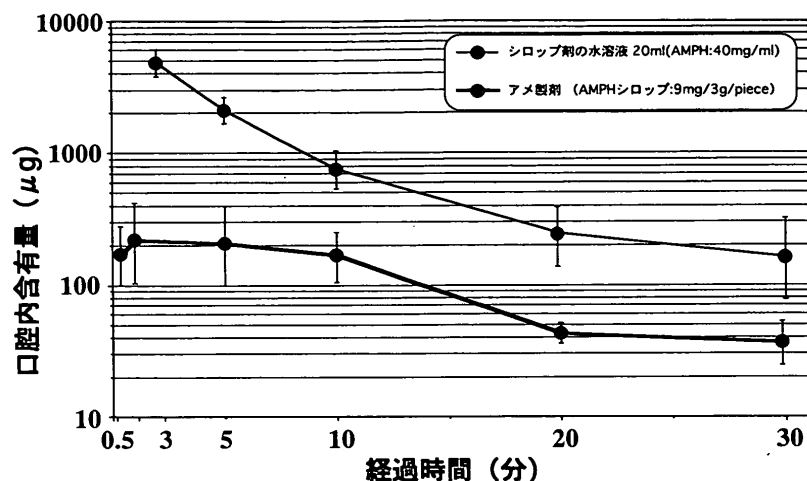


Fig. 3. AMPH シロップおよびアメ製剤服用時の口腔内含有量
各点は平均値±SD (n=4) を示す

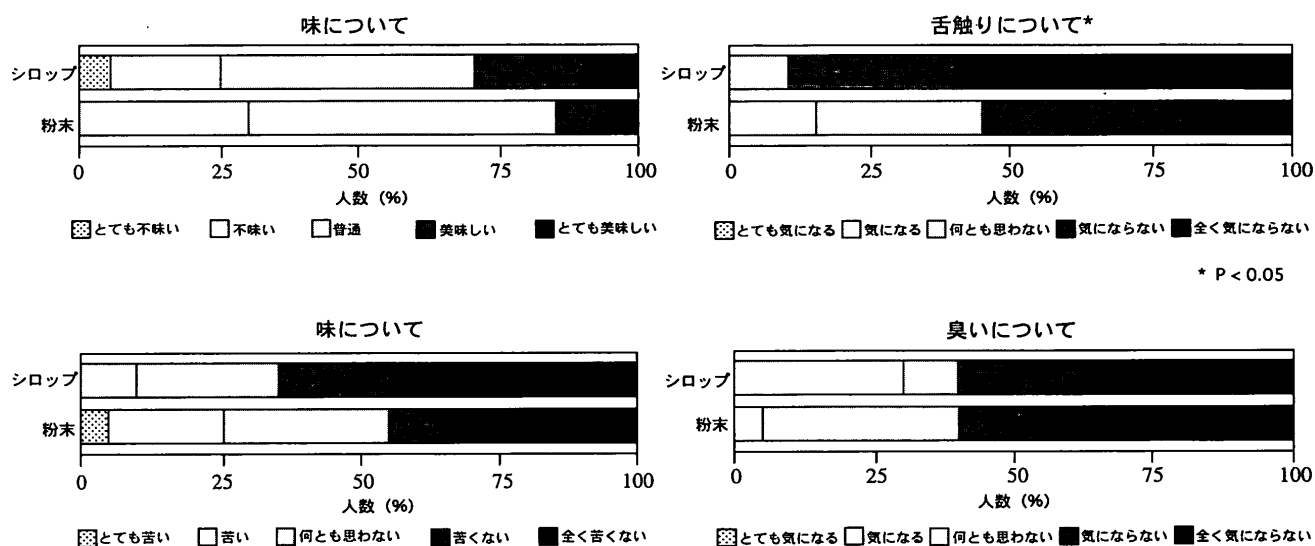


Fig. 4. アメ製剤における官能試験 (n=20)

経口投与もやむを得ないが、好中球減少症における真菌感染症に関わる多くの医師は、消化管と口腔内のみの感染予防を考えている。そこでアメ製剤を口内に含んだ場合の口腔内 AMPH 含有量を経時的に測定し、口腔内の真菌感染予防に十分な濃度であるかどうか評価した。また、シロップを服用させた場合における口腔内含有量を調べた。なお、MIC と比較するために口腔内 AMPH 濃度は以下のように推定した。すなわち唾液の口腔内量は平均 1 mL/分以下であると言われており⁷⁾、口腔内 AMPH 含有量を唾液量 (1 mL) で除した数値を口腔内濃度とした。

Fig. 3 に示すように、20mL の AMPH (40mg/mL) 溶液を30秒間口に含んだ後吐き出し、3分後の口腔内の AMPH 含有量を測定すると約5000 μ gであり、経時的に

減少して30分後には200 μ g 前後となった。アメ製剤 (9 mg/3 g/piece) を含んだ場合は、内服直後から2分までに含有量はピークに達し、2分後の平均含有量は200 μ gであったが、30分後には40 μ g まで減少した。

主なターゲットとなる *Candida albicans* の MIC は、約0.04から1.6 μ g/mL であるとインタビューフォームには記載されている¹⁷⁾。アメ製剤の場合30分後には40 μ g の AMPH 含有量があったことから唾液中の AMPH 濃度を推定すると口腔内の *Candida albicans* の MIC を超え、消化管内をターゲットにする場合には AMPH 錠を併用することで消化管の感染も予防できると考えられる。この結果は、アメ製剤の臨床効果を示唆するものと評価できる。

4. アメ製剤に対する官能試験

シロップまたは粉末を用いたアメ製剤を健常ボランティア20名に対して服用させ、その使用感を評価する目的でアンケート調査を行い、その結果をFig. 4に示した。

味については、シロップまたは粉末を添加した場合には約75%が「普通」か「美味しい」と答えた。また、粉末の場合には苦みを感じる被験者が増加する傾向にあった。粉末を添加しているため、舌触りについても調査した。シロップを用いた場合には全員が「気にならない」か「何とも思わない」と答えたのに対して、粉末では「気になる」と答えた被験者が有意に増加した。臭いに関しては、粉末添加の場合に「気になる」と答える傾向にあった。また、図には示していないがこの結果は粉末の添加量に比例するものではなかった。今回使用した粉末は、粒子を細かくするために錠剤をdiethyletherによる媒介粉碎によって粉末化した。しかしながら、舌触りが気になることを指摘する回答が有意に多いことから滑らかさを実現させるのは粉末の粒子径が大きいと推定された。

以上のことをまとめると、150℃でシロップを添加してアメ製剤を調製し、冷暗所に保存すればAMPH含有量は1カ月間は保たれることが明らかとなった。また、口腔内AMPH含有量の測定結果より唾液中AMPH濃度を推定した結果、*candida*感染症の予防に対して過剰量のAMPHシロップを投与する必要はなく、アメ製剤を用いれば、MICを上回る口腔内AMPH濃度を保持することができることも明らかになった。これを一日3～4回、食後に服用すれば口腔内の真菌感染予防に有用であると考えられる。さらに、官能試験の結果からコンプライアンスの向上も期待できるものと考えられる。

引用文献

- 1) 梅村雅之, 山本雅人, 鍋島俊隆, 無菌病棟における薬剤業務, 医薬ジャーナル, **36**, 1721-1730 (2000).
- 2) 安本七恵, 黒崎勇二, 川崎博己, 小金一恵, 荒木博陽, 五味田裕, ファンギゾンシロップ澱粉ゲル製剤: 服薬時のQOL向上を目指した製剤の調製と評価, 病院薬学, **26**, 353-358 (2000).
- 3) 郡修徳, 小澤武史, 高崎雅彦, 江口久恵, 三輪興三, 沼潤幸, 阿部信, 癌化学療法時の口腔粘膜障害予防を目的としたメシル酸カモスタットローチ剤の開発, 薬剤学, **61**, 34-45 (2001).
- 4) 馬場泰行, 坂本岳志, 幸田幸直, 麻酔前投薬に用いる塩酸クロニジンキャンディーの調製と臨床効果, 薬剤学, **58**, 46-51 (1998).
- 5) 重見研司, 神林祐子, 太田利夫, 中村祐子, 芦田ひろみ, 林田恭子, 西田克次, 田中義文, 小児全

身麻酔前投薬としてのミダゾラムとアトロピンを含有した棒付キャンディーの試作投与, 麻酔, **49**, 496-503 (2000).

- 6) 藤戸博, 田崎正信, 森昌斗, 嶋本義範, 徐放性アムホテリシンB口腔軟膏の調製と評価, 薬剤学, **52**, 239-248 (1992).
- 7) 高橋長雄, “からだの地図帳”, 講談社, 東京, 1993, p.138.
- 8) A. Urabe, F. Takaku, H. Mizoguchi, T. Nomura, T. Ogawa, Y. Miura, K. Hirashima, O. Takatani, N. Sato, Y. Wakabayashi, K. Shimada, S. Asano, S. Fujioaka, T. Saito, A. Togawa, M. Mori, K. Kinugasa, T. Shirai, T. Murase, N. Aoki, T. Ohshima, K. Toyama, N. Tsuruoka, H. Yamaguchi, Prophylactic and therapeutic effects of oral administration of amphotericin B in mycosis associated with hematologic diseases. Study Group of Mycosis in Hematologic Disease, *Jan. J. Antibiot.*, **43**, 116-130 (1990).
- 9) 谷村弘, 田伏克惇, 森一成, 下間仲裕, 笠野泰生, 落合実, 吉田圭介, 小林展章, 山岡義男, 薦原康行, 小澤和恵, 山口英世, 内田勝久, 久米光, 肝臓癌の化学療法 (II) 肝組織内濃度からみたAmphotericinBの術前投与の意義, *Arch. Jpn. Chir.*, **57**, 372-380 (1988).
- 10) 山崎徹, AMPH経口大量内服療法が奏効した血液疾患合併深在性真菌症の2例, 医学と薬学, **20**, 1169-1172 (1988).
- 11) 比留間潔, 王伯銘, 森尾聡子, 平沢晃, 青墳信之, 脇田久, 遠藤伸行, 浅井隆善, 吉田尚, 五十嵐忠彦, 伊藤国明, 石毛憲治, 柏村真, 板谷喬起, 血液疾患におけるAmphotericinB大量経口投与における真菌感染予防効果, *Prog. Med.*, **10**, 494-500 (1990).
- 12) 安藤朗, 程原佳子, 北村裕展, 藤山佳秀, 馬場忠雄, 細田四郎, 造血器悪性疾患における深在性真菌症の治療・予防に対するAmphotericinB経口大量投与の評価, 基礎と臨床, **20**, 632-638 (1986).
- 13) S. Schwartz, G. Behre, V. Heinemann, H. Wandt, E. Schilling, M. Arning, A. Trittin, W.V. Kern, O. Boenisch, D. Bosse, K. Lenz, W.D. Ludwig, W. Hidemann, W. Siegert and J. Beyer, Aerosolized Amphotericin B Inhalations as Prophylaxis of Invasive Aspergillus Infections During Prolonged Neutropenia: Results of a Prospective Randomized Multicenter Trial, *Blood*, **93**, 3654-3661 (1999).
- 14) S.N. Wolff, J. Fay, D. Stevens, R.H. Herzig, B. Bolwell, J. Lynch, S. Ericson, C.O. Freytes, F. LeMaitre, R. Collins, L. Pineiro, J. Greer, R. Stein, S.A. Goodman, S. Dummer, Fluconazole vs low-dose amphotericin B for the prevention of fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation: a study of the North American Marrow Transplant Group, *Bone Marrow Transplant.*, **25**, 853-859

- (2000).
- 15) D.K. Riley, A.T. Pavia, P.G. Beatty, F.B. Petersen, J. L. Spruance, R. Stokes, T.G. Evans, The prophylactic use of low-dose amphotericin B in bone marrow transplant patients, *Am. J. Med.*, **97**, 509-514 (1994).
- 16) P.C. Gotzsche, H.K. Johansen, Meta-analysis of prophylactic or empirical antifungal treatment versus placebo or no treatment in patients with cancer complicated by neutropenia, *BMJ*, **314**, 1238-1244 (1997).
- 17) ファンギゾンインタビューフォーム, ブリストル・マイヤーズスクイブ, 1996年改訂.