

癌化学療法時にみられる口内炎発症予防を目的としたメシル酸 カモスタット口腔内崩壊錠の調製と評価

須田範行*†¹, 今野安大†², 森田 豊†³, 中田 宏†³,
菅原 満†¹, 宮崎正三†², 宮崎勝巳†¹
北海道大学医学部附属病院薬剤部†¹
北海道医療大学薬学部†²
エーザイ株式会社†³

Development and Evaluation of Rapidly Disintegrating Tablets Containing Camostat Mesilate for the Prevention of Occurrence of Stomatitis during Cancer Chemotherapy

Noriyuki Suda*†¹, Yasuhiro Konno†², Yutaka Morita†³, Hiroshi Nakata†³,
Mitsuru Sugawara†¹, Shozo Miyazaki†² and Katsumi Miyazaki†¹
Department of Pharmacy, Hokkaido University Hospital†¹
Faculty of Pharmaceutical Science, Health Sciences University of Hokkaido†²
EMP R&D Section, Eisai Co., Ltd. †³

{ Received May 19, 2003 }
{ Accepted August 23, 2003 }

We prepared rapidly disintegrating tablets containing camostat mesilate to prevent the occurrence of stomatitis during cancer chemotherapy. The tablets were made by the direct compression of a moistened powder mixture of camostat mesilate, D-mannitol, flavoring agent, polyvinylpyrrolidone K30 and 25% ethanol aqueous solution. The tablets retained sufficient mechanical strength and rapidly disintegrated after being placed in the mouth. Moreover, the bitterness of camostat was reduced by the flavoring agent. The amounts of camostat retained in the mouth after the administration of the tablets to healthy subjects were much larger than those in the case of a gargling. These rapidly disintegrating tablets are therefore expected to be a more effective preparation than gargling to prevent the occurrence of stomatitis during cancer chemotherapy.

Keywords — rapidly disintegrating tablets, camostat mesilate, stomatitis, cancer chemotherapy

緒 言

癌化学療法により生じる副作用の一つに口内炎があり、その予防・治療または疼痛緩和に種々の対症療法が

行われている¹⁾。口内炎は抗がん剤投与2日から10日後に発生し、疼痛、発熱、開口障害、睡眠障害などを引き起こす。また、咀嚼障害や嚥下障害などにより食事の摂取も困難になることから、患者の quality of life (QOL) の

†¹ 北海道札幌市北区北14条西5丁目; Kita-14-jo, Nishi-5-chome, Kita-ku, Sapporo-shi, Hokkaido, 060-8648 Japan

†² 北海道石狩郡当別町金沢1757; 1757, Kanazawa, Tobetsu-cho, Ishikari-gun, Hokkaido, 061-0293 Japan

†³ 埼玉県本庄市南2-3-14; Minami 2-3-14, Honjo-shi, Saitama, 367-0048 Japan

低下が問題とされている^{2,3)}。さらに薬物療法においては薬剤の経口投与を困難にし、コンプライアンスの低下を招く可能性もある。

抗がん剤により引き起こされる口内炎は、口腔内に発生するフリーラジカルによることが報告されている²⁾。これまでアロプリノールやメシル酸カモスタット(以下、CMと略す)などのラジカルスカベンジャー作用を有する薬物に口内炎の予防効果のあることが知られており、これらの薬物を分散させた含嗽剤が繁用されている⁴⁾。

CM含嗽剤は、CM自体の強い苦味、頻回にわたるうがいの煩雑さに加えて秤量の困難さや液体であることによる携帯の不便さ等によってコンプライアンスの低下が临床上問題となっている。さらに含嗽剤の安定性や微生物汚染などの問題も指摘されている。

口腔内崩壊型錠剤は服用するまでは固形で、口腔内で速やかに崩壊して粉末状となるため、取り扱いおよび服用が容易となる製剤である⁵⁾。本研究では、含嗽剤に代わる剤形として口腔内崩壊錠を調製し、その物理的性質および口腔内滞留性について検討した。

方 法

1. 試薬

CMとして市販の錠剤(フオイバン, 100mg/錠, 小野薬品工業(株))を粉砕した錠末(以下、CM錠末と略す)を用いた。含嗽剤の調製には、分散剤としてカルメロースナトリウム(丸石製薬(株))を用いた。口腔内崩壊錠の矯味剤としては、アミノレバンEN専用フレーバーミックス(大塚製薬(株))のりんご味およびミルクコーヒー味と塩化ナトリウム(大塚製薬(株))をそれぞれ用いた。また、賦形剤としてD-マンニトール(和光純薬工業(株))、結合剤としてポピドンK30(PVP-K30, 和光純薬工業(株))を用いた。

2. CM含嗽剤の調製

含嗽剤は北海道大学医学部附属病院で実際に用いられている処方⁴⁾に準拠して調製した(Fig. 1)。すなわち、ビーカーに塩化ナトリウム9gと精製水約400mLを入れ、その中にカルメロースナトリウム5.75gを徐々に加え、スターラーを用いて十分に加温攪拌した。これをオートクレーブで滅菌し、無菌室内のクリーンベンチにて、CMを1,000mg相当含有するCM錠末(錠剤を粉砕したもの)を溶解して全量を500mLとし、これを含嗽剤とした。

3. 口腔内崩壊錠の調製

口腔内崩壊錠は、EMP速崩錠(エーザイ(株))⁶⁾を参考に(Fig. 2), Table 1の処方により薬物を含む湿潤粉体を直接打錠した後、乾燥して調製した。結合剤PVPを25

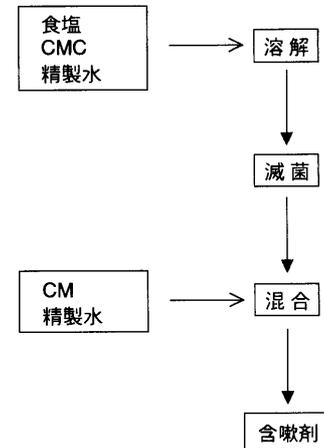


Fig. 1. 含嗽剤の調製法

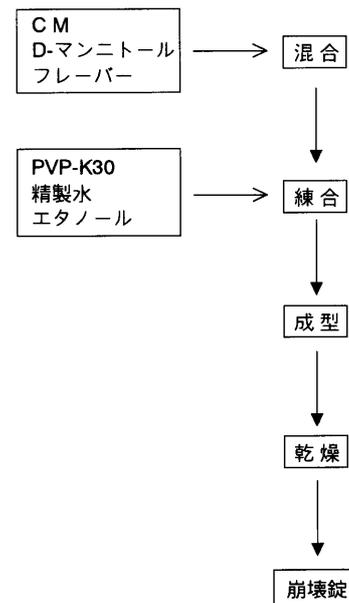


Fig. 2. 口腔内崩壊錠の調製法

Table 1. 口腔内崩壊錠の組成

組成	含有量	
PVP-K30	2.8 mg (1%)	8.4 mg (3%)
メシル酸カモスタット	10 mg	10 mg
矯味剤	40 mg	40 mg
D-マンニトール	227.2 mg	221.6 mg
エタノール	7 mg	7 mg
精製水	21 mg	21 mg
重量	280 mg	280 mg

w/w%エタノール水溶液に溶解し、これを口腔内崩壊錠の練合溶媒とした。なお、口腔内滞留性を考慮し、PVP濃度は1%および3%とした。乳鉢中でCM錠末に賦形剤D-マンニトールと矯味剤である各種フレーバーまたは食塩を加えて十分に混和後、湿潤粉体打錠機(EMT 18, 東洋パッキング(株))を用いて、直径9.5mm, 1錠重量280mg(CM含有量10mg)の錠剤を成型圧10kgで調製した後、約50℃にて乾燥した。

4. 矯味剤の選択

CMの苦味を軽減する目的で矯味剤として成分栄養剤専用フレーバーミックスのりんご味, ミルクコーヒー味および食塩を用いた。これらの矯味剤を用いて1%PVP口腔内崩壊錠を調製し、健常成人20人(男性12名, 女性8名, 平均年齢27.3歳)にアンケート調査を行い、最も苦味が少なく服用しやすい錠剤を選択した。

5. 溶出試験

溶出試験は、JP XIV 溶出試験の回転バスケット法⁷⁾に準拠して行った。溶出液には蒸留水900mLを用い、温度を37±0.5℃に保ち、バスケットの回転数は50rpmとし、試料には口腔内崩壊錠(CM10mg含有)1錠を用いた。経時的に溶出液5mLを採取し、その後ただちに薬物を含まない蒸留水5mLを加えて全量を900mLに保った。薬物濃度は吸光度(265nm)測定法により算出した。

6. 錠剤特性値の測定

Table 1の処方に基づき口腔内崩壊錠を調製し、硬度、摩損度、口腔内崩壊性などから錠剤特性の評価を行った。錠剤の直径、重量、錠厚、硬度および薬物含有量について各10錠ずつ測定し、平均値を算出した。摩損度はJP XIVに記載されている方法に従い⁸⁾、25錠について回転数25rpmで4分間行った。口腔内崩壊性は、健常成人4名を被験者とし、口腔内で崩壊または溶解するのに要した時間を崩壊時間とした。含量試験は、錠剤1錠を精製水に溶解した水溶液中の薬物濃度をHPLCで測定することにより行った。錠剤の空隙率e(%)は対馬⁹⁾らの方法に準じ、錠剤の大半を占めるマンニトールの真密度より錠剤の真密度を1.5g/cm³と仮定し、次式により算出した。

$$e=100 \cdot (1 - Wt / \rho \cdot \pi \cdot r^2 \cdot h) \quad (1)$$

ここで、Wtは錠剤の重量(g), rは錠剤の半径(cm), hは錠剤の厚さ(cm)である。

7. CMの口腔内滞留性試験

滞留性試験は郡³⁾らの方法に準拠し、健常成人3名を被験者として行った。なお、試験開始前には水で十分に含嗽させ、試験中は飲食、喫煙を禁じた。まず、含嗽剤の場合はCM含嗽剤12mLで1分間含嗽後吐出した。口腔内崩壊錠の場合は服用後、口腔内で錠剤が消失してから10, 20, 30, 60, 90, 120, 180分後に滞留しているCM量を測定した。すなわち、10分後の唾液中濃度の場合は8分から12分までの4分間の自然流出唾液の総量から濃度を測定した。また初濃度については、含嗽剤の場合は含嗽後2分間の自然流出唾液を、一方錠剤については口中で崩壊後2分間の自然流出唾液からHPLCにて測定した。

唾液中薬物濃度下面積(AUC)は0分から180分までの唾液中濃度から台形法により算出し、口腔内滞留性の指標とした。また、相対的局所滞留性は次式のように定義した。

$$\text{相対的局所滞留性} = (AUC_T / D_T) / (AUC_G / D_G) \quad (2)$$

ここでAUC_TおよびAUC_Gはそれぞれ口腔内崩壊錠および含嗽剤のAUC, D_TおよびD_Gは口腔内崩壊錠および含嗽剤のCM含有量である。

8. HPLCによる唾液中CM濃度の測定

CMの唾液中濃度の測定は、JP XIVに記載されているCMの定量法に準拠して行った⁹⁾。唾液100μLを蒸留水で10倍に希釈後、この試料100μLに内部標準物質溶液(ケトプロフェン, 濃度1.25mg/mL)100μLを加えてボルテックスミキサーで約10秒間攪拌し、その20μLをHPLC(L 7100型, 日立製作所(株))に注入した。カラムはERC-ODS-1161(6mm×100mm)を用い、カラム温度は室温とした。移動層は20mMリン酸二水素カリウム:アセトニトリル=60:40(2mM1-オクタンスルホン酸)を用い、流速は0.6mL/min, 測定波長は265nmとした。

結果および考察

I. 矯味剤の選択

口腔内崩壊型製剤は取り扱いや服用が簡単な製剤であるが、崩壊が速やかなことから薬物によっては不快な味が残り、CMも苦味を呈する。矯味剤として成分栄養剤専用フレーバーミックスのりんご味, ミルクコーヒー味および食塩を用いて、最も苦味が少なく服用しやすい錠剤をアンケート調査した結果、3種の矯味剤のうち15名(全体の75%)がミルクコーヒー味を選択したことから、ミルクコーヒー味の矯味剤はCMの苦味を軽減できる

708

ことが判明した。被験者の一部は、食塩味(3名)あるいは甘さと酸味のあるりんご味(3名)を最も苦味の少ない錠剤として選択した。口内炎を発症している癌患者は味覚が変化している可能性もあり、患者の嗜好により矯味剤を選択させることも可能である。本研究では、以後、被験者の3/4が選択したミルクコーヒー味を矯味剤として用いることとした。

2. 錠剤特性の評価

Table 1の処方に基づき口腔内崩壊錠を調製し、硬度、摩損度、口腔内崩壊性などから錠剤特性の評価を行った。(Table 2, Fig. 3)PVP添加量の増加に伴い、硬度は約3倍増加した。また、口腔内で錠剤が崩壊または溶解するのに要した時間は1%PVP含有錠剤で30~57秒(平均40秒)、3%PVP含有錠剤で52~65秒(平均58秒)であった。PVPは水に溶解すると粘稠性を示すことが

Table 2. 口腔内崩壊錠の特性値

		PVP	
		1%	3%
直径・	(mm)	9.50±0.02	9.50±0.02
錠厚・	(mm)	3.98±0.03	3.90±0.17
重量・	(mg)	288.40±11.53	283.50±9.37
硬度・	(kg)	3.34±0.47	10.82±0.84
CM含量・	(mg)	9.99±0.43	9.27±0.51
空隙率・	(%)	31.68±3.42	31.33±3.52
崩壊時間・	(sec)	40.75±7.66	58.46±5.82
摩損度・	(%)	0.41	0.62

mean±S.D. a (n=4) b (n=10) c (n=25)

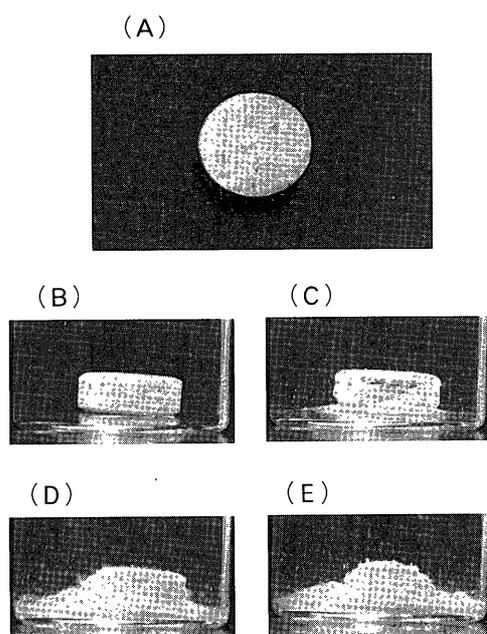


Fig. 3. 口腔内崩壊錠の崩壊挙動
A, 口腔内崩壊錠; B, 0秒; C, 30秒;
D, 60秒; E, 90秒

知られており、結合剤として利用されている¹⁰⁾。本検討において結合剤であるPVPの添加量の増加に伴い崩壊性は低下する傾向を示した¹¹⁾。口腔内崩壊時間が長い場合は、口腔内の異物残留感の増加をもたらす可能性がある。しかし、いずれの錠剤も1分以内に崩壊することから、口腔内で咀嚼もしくは唾液と混合することにより速やかな崩壊性が得られ、異物残留感も少ないことが期待される。本錠剤は親水性のマニトールを主成分として使用しており、低圧で打錠すること、さらに乾燥工程で練合溶媒のエタノールが除去されることにより多孔質の3次元構造を形成していると考えられる。口腔内では水分が錠剤内部に急速に浸透し、3次元ネットワークが速やかに溶解分断されるために速崩性を示したものと思われる¹²⁾。式(1)により算出したプラセボ錠剤(薬物および矯味剤非添加)あるいは対照錠剤(矯味剤非添加)の空隙率はそれぞれ41.04±1.12(n=10)、41.29±1.76(n=10)であったのに対して、口腔内崩壊錠の空隙率は約31.68±3.42(n=10)であった。これは添加した矯味剤により空隙率が低下し、錠剤内部への水分の侵入が妨げられたため崩壊時間が延長したと考えられる。

以上の結果から、D-マニトールを賦形剤とし、結合剤(PVP)および矯味剤(ミルクコーヒー味)を配合することにより、口腔内崩壊型錠剤の調製が可能であることが明らかとなった。また、今回調製した口腔内崩壊錠は十分な硬度と迅速な口腔内崩壊性を合わせ持つことが認められた。

3. 錠剤からのCMの溶出挙動

口腔内崩壊錠からのCMの溶出挙動をFig. 4に示

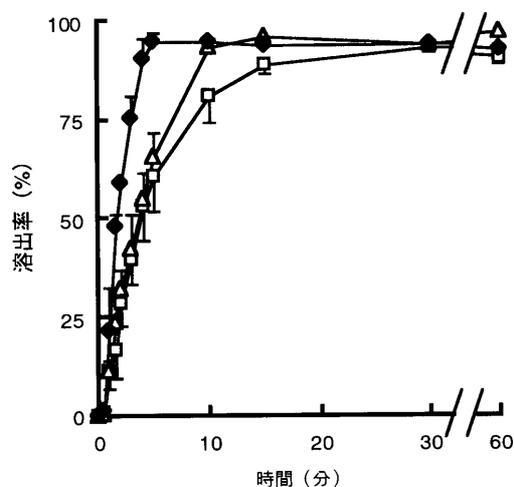


Fig. 4. 口腔内崩壊錠の溶出試験
●, PVP 1%崩壊錠(フレーバーなし);
△, PVP 1%崩壊錠, □, PVP 3%崩壊錠,
(mean±S.E., n=3)

Table 3. 口腔内崩壊錠, 含嗽剤の唾液中 CM 濃度推移

	0	10	20	30	60	90	120	180 (min)
含嗽剤	413.79±93.36	88.31±10.45	54.46±13.24	31.94±11.11	9.27±4.75	2.68±0.80	0.91±0.13	0.52±0.25
PVP1% 崩壊錠	642.42±219.5	128.35±49.43	50.94±23.74	30.59±16.06	5.05±2.32	1.86±0.82	0.92±0.48	0.46±0.16
PVP3% 崩壊錠	707.74±269.3	127.77±40.90	60.93±24.72	38.65±19.41	7.45±3.74	2.07±0.78	0.92±0.39	0.50±0.03

mean±S.E. (n=3)

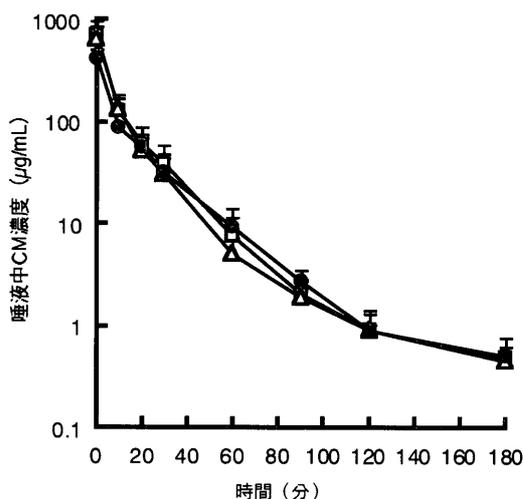


Fig. 5. 口腔内崩壊錠, 含嗽剤の唾液中 CM 濃度推移
 ●, 含嗽剤 (CM24mg); △, PVP 1% 崩壊錠 (CM 10mg), □, PVP 3% 崩壊錠 (CM10mg), (mean ±S.E., n=3)

Table 4. CM の AUC および相対的局所滞留性

	CM含有量 (mg)	AUC 0-3h* (µg·h/mL)	相対的局所滞留性
含嗽剤	24	76.35±12.70	1.00
1% PVP 崩壊錠	10	98.81±37.61	3.11
3% PVP 崩壊錠	10	109.68±42.30	3.45

mean±S.E. (n=3)

す。CM の溶出は速やかであったが、矯味剤の添加によりわずかに減少することが認められた。これは、矯味剤に含まれる成分と結合剤として用いた PVP との相互作用に起因することが推定される。また、矯味剤添加錠剤からの溶出性は、PVP 含量の増加に伴い低下した。これは、先の崩壊試験結果と同様に、PVP の粘着性によるためと考えられる¹¹⁾。

4. CM の口腔内滞留性実験

口腔内崩壊錠や含嗽剤を適用する場合、唾液分泌や舌の活発な運動などの生理機能に抵抗して、どの程度粘膜に定着し被覆保護性を保持できるかが大きな問題になる。したがって、薬物の口腔内滞留性を検討することは製剤評価の指標として重要となる。そこで、含嗽剤と PVP 1% および 3% 含有錠剤投与時の口腔内滞留性を唾液中 CM 濃度を測定することにより比較検討した。含嗽剤 12mL (薬物 24mg 含有) と口腔内崩壊錠 1 錠 (薬物 10mg 含有) の経時的な唾液中 CM 濃度推移を Table 3, Fig. 5 に示す。なお各被験者における唾液流出量は検出濃度に影響を与えるため、4 分間での総検出量で示した^{3,13)}。これらの結果から、含嗽剤と各口腔内崩壊錠における CM の AUC と相対的局所滞留性を式(2)より算出し、Table 4 に示す。その結果、錠剤服用後の CM の AUC は低含量にもかかわらず含嗽剤適用時に比べ増大した。また、口腔内崩壊錠は含嗽剤に比べて 3 倍以上の大きな相対的局所滞留性の得られることが認められた。これは含嗽剤に含まれる分散剤カルメロースナトリウムと口腔内崩壊錠に含まれる結合剤 PVP の口腔粘膜に対する付着性の違い、あるいはそれらの局所における濃度の違いによるものと考えられる。PVP は水に溶解すると粘稠な液になるため¹⁰⁾、口腔内で唾液により粘稠性を示し口腔粘膜に付着したと考えられる。したがって、CM の粘膜付着性および口腔内滞留性が含嗽剤より優れていることが示唆される。

以上の結果、本口腔内崩壊錠は CM の粘膜付着性および口腔内滞留性が含嗽剤より優れていることが明らかであった。本口腔内崩壊錠は口に含むだけで唾液で速やかに崩壊し、水を用いなくても容易に服用できる、場所を問わず服用できる、寝たままでも服用できるなどの利便性が高いことから、コンプライアンスの向上が期待できる。今後は実際に臨床にて使用していきたい。

引用文献

- 1) 三比和美, 口内炎の予防, 医学のあゆみ, **164**, 342-344(1993).
- 2) 花輪剛久, 河西郁江, 毛利公則, 伊東明彦, 土谷隆紀, 花輪和己, 河田圭司, 鈴木正彦, 中島新一郎, 患者に優しい製剤の開発: ポリエチレンオキサイド含有カラギーナンゼリーの製剤化に関する基礎的検討, 薬学雑誌, **120**, 1209-1216(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 of 口腔粘膜障害予防を目的としたメシル酸カモスタットトローチ剤の開発, 薬剤学, **61**, 34-45(2001).
- 4) 日本病院薬剤師会編, “病院薬局製剤 第4版 特殊処方とその調製法”, 薬事日報社, 東京, 1997, pp.141-142.
- 5) 伊東明彦, 薬物療法における経口製剤の工夫, 月刊薬事, **42**, 477-488(2000).
- 6) 対馬勇禧, 新規口腔内崩壊錠および湿潤粉体打錠機の開発, 製剤機械技術研究会誌, **10**, 305-317(2001).
- 7) 溶出試験法, “第14改正日本薬局方解説書 B”, 廣川書店, 東京, 2001, pp.679-694.
- 8) 摩損度試験法, “第14改正日本薬局方解説書 F”, 廣川書店, 東京, 2001, pp.60-62.
- 9) メシル酸カモスタット, “第14改正日本薬局方解説書 C”, 廣川書店, 東京, 2001, pp.2799-2803.
- 10) ポビドン, “第14改正日本薬局方解説書 D”, 廣川書店, 東京, 2001, pp.1062-1068.
- 11) J.D. Smart, I.W. Kellaway, H.E.C. Worthington, An in-vitro investigation mucosa-adhesive materials for in controlled drug delivery, *J. Pharm. Pharmacol.*, **36**, 295-299(1984).
- 12) 対馬勇禧, 飲みやすい錠剤: 高齢化社会に向けた新しい錠剤の開発, ファルマシア, **33**, 1119-1123(1997).
- 13) 田村隆, 笹原浩康, 藤原久弥, 佐藤博, 丹野慶紀, 高山幸三, 永井恒司, アロプリノール含嗽水調製における添加剤としてのポリアクリル酸ナトリウムの評価, 薬剤学, **55**, 28-35(1995).