アルギン酸ナトリウム液中のポラプレジンクの 安定性についての検討

重松 誠*, 菅 純子, 西田嘉英, 澤井英子, 小川雅史, 中川文夫
大阪市立大学医学部附属病院薬剤部†

Studies on the Stability of Polaprezinc Suspension Dispersed in Sodium Alginate Solution

Makoto Shigematsu*, Junko Suga, Yoshihide Nishida, Eiko Sawai,
Masafumi Ogawa and Fumio Nakagawa
Department of Pharmacy, Osaka City University Hospital†

[Received April 9, 2002
Accepted October 4, 2002]

Cancer chemotherapy and radiation therapy-induced stomatitis often involves symptoms severe enough that the oral ingestion of food may become difficult. We therefore prepared a polaprezinc (zinc N-(3-amino-propionyl)-L-histidine) suspension dispersed in sodium alginate solution (P-AG) as a specific treatment and agent for the prophylaxis of severe stomatitis, and examined the chemical and physico-chemical stability of P-AG for clinical use.

The chemical and physico-chemical stability of P-AG was established from its appearance, the percentage polaprezinc content and viscosity immediately after steam sterilization and uniformity after being left to stand for 14 days at 25 and 5°C. Similarly, these parameters were examined in photostability testing (40°C, 2000lux) for 14 days at the same time. As a result, a change in appearance was observed after steam sterilization according to photostability testing. However, the percentage of polaprezinc contents did not decline after either steam sterilization, photostability testing or after being left to stand for 14 days regardless of the storage temperature. On the other hand, the viscosity of P-AG declined after steam sterilization according to the findings of photostability testing.

Keywords — polaprezinc, sodium alginate, stomatitis, stability, viscosity

緒 言

近年、大量の抗癌剤および放射線療法を前処置とした造血幹細胞移植によって、造血器悪性疾患の治療成績は著しい改善を認めており、当院においてもその施行症例数は年々増加傾向にある。これらに使用される抗癌剤は、そのものの粘膜障害が強いという特性に加え、使用量が通常の化学療法に比べ大量であることから重篤な口内炎を併発するケースが多い。癌化学療法あるいは放射線

療法後にみられる口内炎は、しばしば広範囲にびらん、出血をきたすとともに、激しい痛みを呈することが知られている¹⁻³⁾。さらに、重篤な口内炎の場合は化学療法あるいは放射線療法の中止や治療計画の変更を余儀なくされるほか、口内炎そのものからの細菌感染の危険性も増大する。そのため、口内炎を予防および治療することは患者の苦痛を軽減し、QOL (quality of life) を低下させないというだけでなく、患者の治療方針全体に関わる問題と考えられる。

† 大阪市阿倍野区旭町 1 丁目 5-7 ; 1-5-7, Asahimachi, Abeno-ku, Osaka-shi, 545-8586 Japan

口内炎は抗癌剤投与により発生したフリーラジカルによる口腔粘膜の組織破壊が原因と考えられている⁴⁻⁶⁾。現在まで当院ではフリーラジカル産生抑制作用をもつアロプリノール含嗽水⁷⁻¹⁰⁾が用いられてきたが、必ずしも十分な予防効果が得られているとはいえない状況である。そこで、新たにフリーラジカル除去作用^{11,12)}、粘膜保護作用¹³⁾、組織修復作用^{14,15)}を持つ胃潰瘍治療剤であるポラプレジンク (プロマック®) (Fig. 1) をアルギン酸ナトリウム液 (アルロイド G®¹⁶⁻¹⁸⁾) に混合した懸濁液 (P-AG 液) の調製を行った。P-AG 液は大量の抗癌剤による化学療法や放射線療法により末梢白血球数が著しく減少した易感染患者を対象にしていることから、調製時における細菌混入などの危険性も考慮し、安全性を確保するために P-AG 液の高圧蒸気滅菌を行うことにした。

そこで、今回われわれは、P-AG 液の滅菌後の化学的および物理化学的安定性を臨床適用に向けて検討した。また、本剤は1日の服用回数が5回 (Table 1) と多いことから患者によって蛍光灯下に放置される可能性も十分に考えられるため、光に対する安定性も同時に検討した。

方 法

1. P-AG 液の調製 (Table 1)

15%プロマック顆粒3.0gを乳鉢でよくすりつぶして粉末化し、それをアルロイド G200mLに加え、ミキサー (松下電器 MX-150S) を用いて、約1分間攪拌させることにより懸濁液として調製、500mLの透明ガラス瓶に入れ、金属キャップで固く蓋をして試料液 A とした (0.225% P-AG 液)。試料液 A に121℃、20分間の高圧

蒸気滅菌を行い試料液 B とした。

2. 保存条件

試料液 A および B をそれぞれ25℃および5℃の条件下で14日間保存した。また同時に試料液 A および B について、40℃、2,000lux の条件下で光安定性試験 (ナガノ科学機械製作所 LT-120) を14日間 (総光照射量: 672,000lux) 行い、それぞれ試料液 C および D とした。なお、試料液はすべて500mLの透明ガラス瓶に入れ、金属キャップで固く蓋をして保存した。

3. 外観

試料液 A および B の調製直後、保存7日後および14日後における各試料液をよく振とうさせた後、瓶の外側から外観変化を肉眼で観察した。また、試料液 C および D についても同様に、光安定性試験7日後および14日後における各試料液の外観変化を肉眼で観察した。

4. 含量測定

各試料液をよく振とうさせた後、その10mLを正確に量り、NaOH 試液 (1 mol/L) に溶解させ正確に100mLとした。それをさらに5mLホールピペットと20mLメスフラスコを用いて4倍に正確に希釈し、測定用試料溶液とした。紫外可視分光光度計 (島津製作所 UV-1600) を用いて各測定用試料溶液の吸光度の測定を行った (最大吸収223nm)。

調製直後の含量に対する保存7日後および14日後における各試料液のポラプレジンクの含量比を吸光度から算出した。

5. 粘度測定

別に1と同様の方法で試料液の調製を行い、第十四改正日本薬局方の粘度測定法¹⁹⁾に記載されている回転粘度計法に準拠して単一円筒形回転粘度計 (ブルックフィールド型粘度計: 東機産業 TVB-20LC) を用い、粘度の測定を行った (実験温度: 25℃)。試料液 A および B については各保存温度とも、調製直後、保存7日後および14日後に、試料液 C および D については光安定性試験7日後および14日後に粘度の測定を行った。

結 果

1. 外観 (Table 2)

滅菌を行っていない試料液 A の調製直後は均一な淡緑色に対し、滅菌を行った試料液 B は均一な深緑色に変化しており、ともに保存温度、保存期間に関係なく実験期間中、色調の変化はみられなかった。また、滅菌を

一般名: polaprezinc

化学式: zinc *N*-(3-aminopropionyl)-L-histidine

分子式: (C₉H₁₂N₄O₃Zn)_n

Fig. 1. Polaprezinc の構造式

Table 1. P-AG 液の処方内容

Rp.			
プロマック®顆粒	15%	3.0g	
アルロイド G®		200mL	
1 日 5 回 起床時、毎食後、就寝前			
1 回約 5mL ずつ服用。			
口腔内に薬液をまんべんなく含んだ後、そのまま飲み込む。			
服用後は薬液を粘膜に長時間接触させるために			
30 分～60 分ほど水分摂取、経口摂取は控える。			

調製法：乳鉢でよく粉碎したプロマック顆粒 3.0g をアルロイド G 200mL に加え、約 1 分間ミキサーで攪拌し、速やかにオートクレーブにより 121℃、20 分間滅菌する。

貯法：冷所遮光

使用期限：製造日から 2 週間

Table 2. P-AG 液の外観変化

試料液	調製直後	7日後		14日後	
		25℃	5℃	25℃	5℃
A(滅菌無)	均一な淡緑色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
B(滅菌有)	均一な深緑色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
試料液	調製直後	7日後		14日後	
		光安定性試験 (40℃、2000lux)		光安定性試験 (40℃、2000lux)	
C(滅菌無)	均一な淡緑色	直後に比べ帯黄色に変化		7日後に比べさらに帯黄色に変化	
D(滅菌有)	均一な深緑色	直後に比べ濃緑色に変化		7日後に比べさらに濃緑色に変化	

行っていない試料液 C は光安定性試験を行うことにより日時の経過とともに、帯黄色に変化した。滅菌を行った試料液 D は光安定性試験の期間中、日時の経過とともに、濃緑色へと変化した。

2. 含量

Fig. 2 に示したように、試料液 A, B, C および D において試験期間中のポラプレジンの含量比は $93.20 \pm 0.20 \sim 98.51 \pm 1.44\%$ (mean $\pm$ S.D., $n = 3$) と有意な低下は認められず、熱および光に対して安定であった。

3. 粘度 (Fig. 3)

滅菌を行っていない試料液 A の調製直後の粘度は $585.7 \pm 7.5 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ (mean $\pm$ S.D., $n = 3$) を示し、滅菌を行った試料液 B の調製直後の粘度は $317.0 \pm 2.0 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ (mean $\pm$ S.D., $n = 3$) を示した。試料液 B の調製直後の粘度は試料液 A の調製直後の粘度に比べ、明らかな低下が認められた。また、試料液 A, B とともに調製後は

保存温度、保存期間に関係なく、粘度の変化はほとんど認められなかった。

試料液 C の粘度は、調製直後に比べ、光安定性試験 7 日後に $496.7 \pm 3.1 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ と低下し、14 日後にはさらに低下し、 $441.0 \pm 4.6 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ を示した。

試料液 D の粘度は、試料液 C と同様に調製直後に比べ、光安定性試験 7 日後に $251.6 \pm 1.5 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ と低下し、14 日後にはさらに低下し、 $234.0 \pm 1.0 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ を示した。

考 察

造血幹細胞移植において口内炎を予防および治療することは、患者の QOL を低下させないためには非常に重要である。患者は口内炎による激しい痛みにより食物の経口摂取も困難になることから、栄養状態を悪化させ、ひいては高カロリー輸液での栄養管理が不可欠な状態となる。また、感染症管理の面からみても、口内炎そのもののからの細菌感染リスクが増大するだけでなく、輸液ルートからの細菌感染の危険性も上昇するものと考えら

Fig. 2. P-AG 液の調製からの経過日数に伴う含量比変化

Fig. 3. P-AG 液の調製からの経過日数に伴う粘度変化

れる。そのため、食事の困難を早期に改善することは、以降の患者の治療を大きく左右するものと考えられる。

口内炎は頭頸部の放射線療法や高用量の化学療法によりみられる一般的な有害反応である。悪性腫瘍に対する放射線治療においても口腔および食道はしばしば照射野に含まれ、粘膜が放射線に対する抵抗力が弱いため、急性放射線粘膜炎による強い嚥下痛が発症することは珍しくない^{3,20)}。一般に口内炎を誘発しやすい抗癌剤としては、エトポシド、メトトレキサート、5-フルオロウラシル、塩酸ドキソルビシン、硫酸プレオマイシン、シスプラチンなどがあげられる²¹⁾。抗癌剤における口内炎の

発生機序は、(1) 粘膜細胞障害作用²²⁾、(2) 白血球減少や免疫反応の低下に伴う口腔内感染²³⁾、(3) フリーラジカルによる組織破壊と炎症^{5,10)}などが考えられている。しかし、臨床において抗癌剤による口内炎の多くが、スーパーオキシドの産生により発症することが知られており、さらに炎症を進行させる重要な原因の一つに活性化好中球に由来する酸素ラジカルが考えられている^{6,10)}。このため、重篤な口内炎に対して多くの施設でアロプリノールが用いられてきたが、アロプリノールがフリーラジカル産生抑制作用のみの薬理作用のため、すでに発症した口内炎に対しては効果を期待しにくいとさ

れてきた。これに対し、P-AG 液はフリーラジカル除去作用、粘膜保護作用、組織修復作用を併せもつプロマック®をアルロイド G®の特性である高い粘稠性により長時間にわたって、口腔粘膜および上部消化管に接触させることができ、有効性を発揮できるものと考えられている²⁴⁾。

今回の実験により、P-AG 液は滅菌による熱や光によって色調の変化や粘度の低下が認められたが、化学的には熱や光に対して安定であることがわかった。ポラブレジンクと同じ223nm に紫外吸収をもつ主分解物として考えられるのはインドール環を有する L-ヒスチジンであり、その量も0.2%程度と微量なためポラブレジンク含量の本法による定量は適切であると考えている。また、粘度の低下は共重合体であるアルギン酸ナトリウムの分子が熱や光により切断されたためと考えられる²⁵⁾。

現在のところ当院では症例数が少ないこともあり、本剤に対する臨床的な評価は十分に得られていないが、片山ら²⁶⁾は癌化学療法により重篤な口内炎を発症した症例について P-AG 液の口内炎に対する治療効果は速やかであったと報告している。P-AG 液の粘度低下による効果への影響は不明であるが、大量の抗癌剤や放射線治療によって白血球減少や免疫反応低下の患者を対象にしているため、P-AG 液の滅菌を行い安全性を重視した。今後、本剤の重篤な口内炎に対する予防効果および治療効果を含めた臨床的な有用性を十分に検討したいと考えている。

引用文献

- 1) 平野泰健, 加藤真由美, 山口祐江, 見田秋与志, 高寺由起子, 竹中裕子, 南原史郎, 古林孝保, 園田隆, 金山良男, 癌化学療法時の口内炎に対するプロスタンディン®軟膏・アルロイド G 液混合製剤の有効性, 病院薬学, **26**, 562-566(2000)。
- 2) 長谷川武夫, 高橋徹, 稲田由紀, 山田千秋, 田中敬正, アルロイド G を用いた放射線照射後の口内炎防護について, 日本医放会誌, **49**, 1047-1051(1989)。
- 3) 玉村裕保, 大口学, 東光太郎, 利波久雄, 興村哲郎, 山本達, 放射線粘膜炎に対する新混合薬の臨床効果, 診療と新薬, **29**, 2323-2331(1992)。
- 4) 香川隆男, 広田薫, 平川恒久, 小林正文, 口内炎, 医薬ジャーナル, **31**, 363-366(1995)。
- 5) 古川政樹, 口内炎, 医薬ジャーナル, **32**, 569-573(1996)。
- 6) 花輪剛久, 中島新一郎, 口内炎, 医薬ジャーナル, **37**, 753-757(2001)。
- 7) 堂園晴彦, 中村和男, 本屋敏郎, 中村佐知子, 新村亮二, 三輪勝洋, 石橋丸應, 永田行博, 癌化学療法時にみられる口内炎の予防, 癌と化学療法, **16**, 3449-3451(1989)。
- 8) 武者利樹, 園部幸生, 長田泰宣, 村川順一, 辻本千恵子, 笹田ゆかり, 須田絵美子, 癌化学療法時にみられる口内炎に対する含嗽液の使用経験について, JJSHP, **29**, 1247-1251(1993)。
- 9) C. Porta, M. Moroni, G. Nastasi, Allopurinol mouthwashes in the treatment of 5-Fluorouracil-induced stomatitis, *Am. J. Clin. Oncol.*, **17**, 246-247(1994)。
- 10) 吉川佐栄子, 癌化学療法過程で発症の口内炎とアロプリノール含嗽液の有効性の検討, 医薬ジャーナル, **31**, 1809-1812(1995)。
- 11) T. Yoshikawa, Y. Naito, T. Tanigawa, T. Yoneta, M. Yasuda, S. Ueda, H. Oyamada, M. Kondo, Effect of zink-carnosine chelate compound(Z-103), a novel antioxidant, on acute gastric mucosal injury induced by ischemia-reperfusion in rats, *Free Rad. Res. Comms.*, **14**, 289-296(1991)。
- 12) 米田智幸, 吉川敏一, 内藤裕二, 堀裕子, 森田仁, 清木雅雄, 田頭栄治郎, 近藤元治, 亜鉛-カルノシン化合物(Z-103)の一重項酸素消去作用, 医学のあゆみ, **154**, 501-502(1990)。
- 13) T. Arakawa, H. Satoh, A. Nakamura, H. Nebiki, T. Fukuda, H. Sakuma, H. Nakamura, M. Ishikawa, M. Seiki, K. Kobayashi, Effects of zinc L-carnosine on gastric mucosal and cell damage caused by ethanol in rats, *Dig. Dis. Sci.*, **35**, 559-566(1990)。
- 14) 会田浩幸, 米田智幸, 瀬戸孝一, 森田仁, 堀裕子, 武政俊彦, 茶木亨二, 山田広子, 清木雅雄, 田頭栄治郎, ラット慢性潰瘍モデルにおける Z-103 の創傷治癒促進作用, 日薬理誌, **99**, 345-352(1992)。
- 15) 清木雅雄, 会田浩幸, 上木茂, 米田智幸, 武政俊彦, 堀裕子, 森田仁, 茶木亨二, 田頭栄治郎, モルモット皮膚切創モデルにおける N-(3-Aminopropionyl)-L-histidinatozinc(Z-103) の創傷治癒促進作用, 日薬理誌, **100**, 165-172(1992)。
- 16) 醍醐皓二, 山田千秋, 山地学, 松井清美, 松谷和夫, 中村幸広, 中島祐美子, 岡田昌之, 宮里昂, 小宮久尚, 堀内善高, アルギン酸ナトリウム(アルロイド)の局所止血および創傷治癒効果, 薬理と治療, **11**, 401-407(1983)。
- 17) 安達秀樹, 小野公二, 阿部光幸, 井上俊彦, 井村寿男, 小野山靖人, 田中敬正, 植林勇, 吉川勇一, 放射線食道炎及び直腸炎に対するアルギン酸ナトリウムの臨床効果, *J. Jpn. Soc. Cancer Ther.*, **20**, 618-624(1985)。
- 18) 押谷高志, 岡田佳世子, 久島健之, 末松徹, 大林加代子, 平田勇三, 高田佳木, 石田輝子, 吉田岑雄, 植林勇, 木村修治, 溝尻源太郎, 赤沢登, 井上健造, 法貴昭, 天津睦郎, 放射線療法に伴う口腔粘膜上皮炎に対するアルギン酸ナトリウムの臨床評価, *J. Jpn. Soc. Cancer Ther.*, **25**, 1129-1137(1990)。
- 19) 日本公定書協会編, “第十四改正日本薬局方解説書”, 廣川書店, 東京, 2001, B, pp. 464-484。

- 20) 鈴木道明, 小林淳, 北村論, 肺癌治療における放射線食道炎の臨床的検討, 肺癌, **38**, 807-813 (1998).
- 21) “抗癌剤の副作用一覧”, 臨床と薬物治療, **10**, 113-125 (1991).
- 22) D.E. Peterson, Research advances in oral mucositis, *Curr. Opin. Oncol.*, **11**, 261-266 (1999).
- 23) 三比和美, 口内炎の予防, 医学のあゆみ, **164**, 342-345 (1993).
- 24) 醍醐皓二, 和田豊, 山田千秋, 山地学, 奥田誠治, 岡田昌之, 宮里昂, アルギン酸ナトリウムの薬理学研究 (第1報) 消化管粘膜保護作用について, 薬学雑誌, **101**, 452-457 (1981).
- 25) 日本公定書協会編, “第7版食品添加物公定書解説”, 廣川書店, 東京, 1999, D, pp.93-100.
- 26) S. Katayama, J. Ohshita, K. Sugaya, M. Hirano, Y. Momose, S. Yamamura, New medicinal treatment for severe gingivostomatitis, *Int. J. Mol. Med.*, **2**, 675-679 (1998).