

## 口内炎治療薬としてのインドメタシンゲル製剤の設計と臨床応用

百 賢二,<sup>a</sup> 白土辰子,<sup>b</sup> 田口博之,<sup>a</sup> 橋崎 要,<sup>a</sup>  
齋藤好廣,<sup>a</sup> 牧村瑞恵,<sup>b</sup> 小川尚武\*,<sup>a</sup>

## Preparation and Clinical Application of Indomethacin Gel for Medical Treatment of Stomatitis

Kenji MOMO,<sup>a</sup> Tatsuko SHIRATSUCHI,<sup>b</sup> Hiroyuki TAGUCHI,<sup>a</sup> Kaname HASHIZAKI,<sup>a</sup>  
Yoshihiro SAITO,<sup>a</sup> Mizue MAKIMURA,<sup>b</sup> and Naotake OGAWA\*,<sup>a</sup>  
College of Pharmacy, Nihon University,<sup>a</sup> 7-7-1 Narashinodai, Funabashi-shi 274-8555,  
Japan and Palliative Care Committee of Nihon University Itabashi Hospital,<sup>b</sup>  
30-1 Ohyaguchi, Kamimachi, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan

(Received September 9, 2004; Accepted February 2, 2005; Published online February 8, 2005)

The preparation and clinical applications of indomethacin (IM) gel were investigated in the treatment of stomatitis resulting from chemotherapy and radiotherapy for cancer. IM gel was prepared by adding various water-soluble polymers [hydroxypropyl cellulose (HPC), etc.] to IM aqueous solution. The release rate of IM from IM gels was found to decrease with increasing polymer concentration and viscosity and to follow a first-order reaction rate equation. The release rate of IM from the IM gel with HPC was decreased gradually with increasing polymer concentration and to be easily controllable compared with gels with other polymers. The time before pain relief occurred after application of the IM gel was slightly shorter and the duration of pain relief was longer compared with the IM aqueous solution. It was confirmed that IM gel is useful in the treatment of stomatitis.

**Key words**—indomethacin; stomatitis; gel; hydroxypropyl cellulose; adhesive; release profile

## 緒 言

一般的に口内炎とは、原因不明で口の中の粘膜や舌に起こる炎症の総称である。細菌や薬剤によるものなどの特殊なケースを除いて、ほとんどの口内炎は原因も機構も不明とされており、また、治療も対症療法が主体となっている。口内炎の治療薬<sup>1)</sup>として、ビタミン B<sub>2</sub>・B<sub>6</sub> 製剤、抗生物質、ステロイド含有軟膏などが主に用いられる。その他、硝酸銀、含嗽用剤、付着性錠剤などが用いられているが、健康人に発生する通常の口内炎は、治療を行わなくても数日のうちに治り、実生活には支障を与えないものがほとんどである。

しかし、临床上で実際に問題となる口内炎とは、化学療法又は放射線療法、若しくはその両方を受けている癌患者において発生する口腔内の潰瘍状の口腔内アフタである。この口内炎は、患者に対し多大

な苦痛をもたらす、摂食障害や睡眠障害を引き起こし、さらに、口内炎が悪化すると会話もできなくなり、また、痛みのあまり常に唾液を口外に流れ出したままとなるなど、人間としての尊厳にも関わってくる。口内炎により一層ストレスが溜まり、看護する者へ怒りをぶつけるなどのケアの面でも問題となり、患者の QOL (quality of life) を著しく低下させる原因の 1 つとなっている。口内炎の予防及び治療又は疼痛の緩和には、種々の方法<sup>1)–6)</sup>が検討されているが、十分な治療の効果や満足感を得られない場合も少なくない。筆者らは実際に、粘膜面への接着性が強い口腔内塗布軟膏を使用した患者から塗布後に口全体がバサバサして不快であるという訴えを経験した。最終的に疼痛の緩和が得られない患者に対してはオピオイドが用いられているが、疼痛コントロールができないことも少なくない。

このような重篤な口内炎に対して、筆者らは、非ステロイド性消炎鎮痛薬であるインドメタシン (IM) の強力な抗炎症作用に着目し、少量の IM 水溶液を口内炎の患部に塗布することにより優れた治

<sup>a</sup>日本大学薬学部, <sup>b</sup>日本大学医学部附属板橋病院緩和ケア委員会

e-mail: ogawanao@pha.nihon-u.ac.jp

療効果を示唆する結果を報告した。<sup>4)</sup>しかし、その鎮痛作用の持続時間は4時間程度であったため、食事と食事の間に複数回適用しなければならず、体調の優れない患者にとっては大きな負担となっている。そこで、本研究では、日本大学医学部附属板橋病院にて院内製剤であるIM水溶液による鎮痛効果の持続時間を延長させることを目的として、IM水溶液に種々の水溶性高分子化合物を添加したゲル製剤の設計について検討を行った。また、物性値の結果から最も優れた製剤を日本大学医学部附属板橋病院の新規院内製剤とし、IMゲル使用患者の服薬指導中に得た情報から治療効果について調査した。

## 実験の部

**1. 試料** ゲルの調製に用いた水溶性高分子化合物は、毒性が非常に低く、口腔内への適用が可能であると考えられる。<sup>7,8)</sup>メチルセルロース(MC, 2%水溶液 4000 mPa·s, 和光純薬<sup>株</sup>製)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC, Type M 局方 N.W. 製造専用, 日本曹達<sup>株</sup>製)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC, 2%水溶液 3500—5600 mPa·s, シグマ<sup>株</sup>製)、及びカルボキシビニルポリマー(CP, カーボポール 940, 関東化学<sup>株</sup>製)であり、高分子化合物間で加湿によるデータのばらつきを防ぐためにそれぞれ100°Cにて一晩減圧乾燥して用いた。その他の試薬は、市販のものをそのまま使用した。

**2. IM水溶液及びIMゲルの調製** IM原液は、千葉ら<sup>9)</sup>の方法に従って以下のように調製した。0.2 mol/l リン酸二水素カリウム水溶液 17 ml にスターラーで攪拌しながら0.2 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液約 17 ml を加え、溶液のpHを8.1に調整後、IM 0.626 gを加え、溶液のpHが8.1を超えないように0.2 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液を少量ずつ加え(約9 ml 使用)、溶解させた。次に、0.2 mol/l リン酸二水素カリウム水溶液約 3 ml を用いてpH 7.4に調整後、精製水を加えて全量を50 mlとした。この溶液を注射筒内に充填して無菌のディスクタイプのメンブランフィルター(0.22 μm)を用いてろ過し、IM原液(1.25%)とした。このIM原液 20 ml にSørensenの等張リン酸緩衝液(pH 7.4) 80 mlを加え、IM水溶液を調製した。

IMゲルは、各々測定に用いる量の水溶性高分子

化合物をIM水溶液に添加し、マグネティックスターラーで約6時間攪拌、溶解して調製した。CPの場合は、構造中に含まれるカルボキシル基により溶液のpHが低下するため、水酸化ナトリウム水溶液を用いてpHを7.4に調整した。なお、調製した製剤中のIM濃度は、既報<sup>4)</sup>で鎮痛効果が十分認められたIM水溶液と同じ濃度(0.25%)とした。調製した薬液は、冷暗所に保存し、使用期間は1ヵ月とした。<sup>9)</sup>

**3. 放出試験** IM製剤(IM水溶液及びIMゲル)からのIMの放出試験は、IM製剤を入れた透析チューブ(Spectra/Por<sup>®</sup> 7 Membrane, MWCO(分画分子量) 3500, 平面幅 18 mm, Spectrum Medical Industries, Inc.)を用いて37°Cの恒温水槽中で行った。あらかじめ100 mlの褐色バイアル瓶に放出液として用いるSørensenの等張リン酸緩衝液(pH 7.4) 100 mlを入れ、恒温とした。調製したIM製剤 1 gを透析チューブ中に入れクローサーで口を止め、放出液中に浸漬し、スターラーを用いて放出液を攪拌した。一定時間毎に放出液を200 μlずつ採取して透析チューブからのIMの放出量を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により定量した。なお、カラムはMightysil RP-18 GP(関東化学<sup>株</sup>製) 250 mm×4.6 mm I.D. (5 μm)、移動相(流速は1 ml/min)はアセトニトリル:0.1 mol/l 酢酸緩衝液(pH 3.3)の6:4、IMの検出にはUV検出器(検出波長 325 nm)を用いた。<sup>10)</sup>

**4. 粘度測定** 粘度測定は、共軸二重円筒形回転粘度計(レオマット 115 型, レオスキャン 100 型: Contrabas 社製)を用いて行った。試料を円筒に入れ、内部シリンダーの回転速度を10分間で0から100 min<sup>-1</sup>まで上昇させ、その後10分間で0 min<sup>-1</sup>に戻るよう設定した。なお、試料の見かけ粘度( $\eta_{ap}$ )は、回転速度10 min<sup>-1</sup>における値とした。

**5. 付着試験** IM製剤の口腔粘膜への付着性は、ジョリーのばねばかり(中村理科工業<sup>株</sup>製)を用いて検討した。この際、口腔粘膜のモデルとしてアクリル板<sup>11)</sup>を用いた。付着試験は、IM製剤を入れたシャーレ(直径 8 cm, 約 25 ml)をスタンドに乗せ、そのスタンドを十分にゆっくりと上昇させてばねの先に取り付けたアクリル板(直径 2.5 cm, 面積 4.91 cm<sup>2</sup>)にIM製剤を接触させ、その後、スタ

ンドを十分にゆっくりと引き下ろし、アクリル板がIM製剤から離れたときのばねの長さ  $h$  (cm) を測定し、これにばね定数  $k_s$  (mN/cm) を乗じた値をアクリル板の面積で除して得られた値を付着力  $F$  (mN/cm<sup>2</sup>) とした。

## 6. 臨床応用

**6-1. 適用患者** 適用患者は、日本大学医学部附属板橋病院に入院した患者 23 名 (男性 13 人, 女性 10 人) で、年齢は 19—70 歳 (平均年齢 56.7 歳) である。患者の原疾患は、癌 (20 人) 及びその他疾患 (3 人) であり、化学療法又は放射線療法あるいはその両方を受けている患者では、その療法中若しくはそれらの終了後に口内炎の炎症症状が強くなり、従来の口内炎治療法では症状の緩和が困難であったため、これらの患者を日本大学医学部附属板橋病院院内製剤である IM 水溶液の適用患者とした。また、IM 水溶液の適用のみでは良好なペインコントロールが行えず、ペインクリニックに治療を依頼された患者を IM ゲルの適用患者とした。

院内製剤である IM 製剤の使用状況と適用患者の詳細を Table 1 にまとめた。なお、本製剤使用に関しては、患者から IM 製剤使用の同意を得た。

**6-2. 評価方法** IM 製剤の使用成績は、担当薬剤師が服薬指導中に得た情報を元に判定した。鎮痛効果、満足度は、10 点法による visual analogue scale (VAS)<sup>12)</sup>を用いる患者の自己判定で行った。IM 製剤の適用による満足度は、治療効果や使用感等を含む患者の IM 製剤に対するスコアを表し、最も不満足な状態を VAS 1、最も満足した状態を VAS 10 とした。また、痛みの評価の場合、IM 製剤を適用する前の最大の痛みを VAS 10 とし、無痛 (安静時痛、動作時痛がない状態) となったときを VAS 1 とした。鎮痛効果が発現するまでの時間は、患者が自己評価して、効果発現時間として表した。痛みが治まっている状態の VAS 値から VAS 値が +1 程度まで増加するのに要する時間を鎮痛効果の持続時間として表した。

痛みの消失は、口内炎の症状によっても左右され

Table 1. Patient's Characteristics

Patient	Age, Sex <sup>a)</sup>	Diagnosis <sup>b)</sup>	Treatment/Condition causing oral pain <sup>c)</sup>	Site	Grade	Application <sup>d)</sup>
A	66, F	Multiple myeloma	Chemo	Floor of mouth	3	Sol, Gel
B	68, M	Palate carcinoma	RT, Chemo	Cheek	3	Sol, Gel
C	43, M	Carcinoma linguae	RT, Chemo	Tongue	4	Sol, Gel
D	46, M	Carcinoma linguae	RT	Tongue	3	Sol, Gel
E	57, M	Esophageal carcinoma	RT, Chemo	Cheek	3	Sol, Gel
F	68, M	Pharyngeal carcinoma	RT, Chemo	Cheek	3	Sol, Gel
G	50, F	Carcinoma linguae suspect	Unknown	Tongue, cheek	3	Sol, Gel
H	63, F	Scleroderma	Unknown	Tongue	2	Sol, Gel
I	63, F	ATL	RT, Chemo	Tongue	2	Sol
J	63, M	Esophageal carcinoma	RT	Palate	3	Sol
K	19, F	AML	RT, Chemo	Palate	2	Sol
L	61, F	Esophageal carcinoma suspect	Unknown	Cheek	3	Sol
M	66, F	Pharyngeal carcinoma suspect	Unknown	Cheek	1	Sol
N	63, M	Pharyngeal carcinoma	RT, Chemo	Cheek	2	Sol
O	61, M	Gastric carcinoma	RT, Chemo	Tongue	2	Sol
P	57, F	Masto carcinoma	RT, Chemo	Tongue, cheek	3	Sol
Q	70, M	Carcinoma linguae	RT	Tongue	3	Sol
R	63, M	Esophageal carcinoma	Chemo	Palate	3	Sol
S	32, F	Carcinoma linguae	RT	Tongue, cheek	3	Sol
T	61, M	Pharyngeal carcinoma	Chemo	Palate	2	Sol
U	34, M	CML	Chemo	Palate	2	Sol
V	66, M	Neck carcinoma	RT, Chemo	Palate	2	Sol
W	66, F	Carcinoma linguae	Chemo	Tongue	2	Sol

a) M: male, F: female. b) AML: Acute Myelogenous Leukemia, ATL: Adult T-cell Leukemia, CML: Chronic Myelogenous Leukemia. c) RT: Radiation Therapy, Chemo: Chemotherapy. d) Sol: Indomethacin Solution, Gel: Indomethacin Gel.

るので、その症状を、5段階 (grade 0—grade 4) に分類して、効果判定の評価を行う際の参考とした。<sup>4)</sup> IM 製剤の口内炎患部への投与は、IM ゲルの場合には、綿棒を用いた塗布により、一方、IM 水溶液の場合には、スプレーを用いた噴霧により行われた。また、IM ゲルの塗布量は患部を覆う程度とし、一方、IM 水溶液の患部への噴霧回数は1又は2回 (インドメタシンとして約 0.2—0.4 mg) とした。なお、投与間隔は、患者の痛みの評価で VAS 5以上に痛みが戻る前に IM 製剤を塗布するように指導した。

### 結果及び考察

**1. 薬物の放出特性** IM 製剤から口腔内粘膜への IM の放出特性を、*in vitro* による放出モデルとして透析膜を用いて検討した。

IM 製剤中の IM は、IM 製剤相 (A) から透析膜相 (B) を経て放出液相 (C) へ放出される。それぞれの相への IM の放出速度は1次速度で進行するものとし、A から B 及び B から C への放出速度定数をそれぞれ  $k_1$  及び  $k_2$  と表す場合、Eq. (1) が成立する。ただし、放出時間  $t=0$  (min) のとき、各相の IM 濃度は  $[A]=[A]_0$ 、 $[B]=0$  及び  $[C]=0$  とする。また、放出時間  $t=t$  (min) のとき、各相の IM 濃度は  $[A]=[A]$ 、 $[B]=[B]$  及び  $[C]=[C]$  とする。

$$[C]=[A]_0 \left( 1 - \frac{k_2}{k_2-k_1} e^{-k_1 t} + \frac{k_1}{k_2-k_1} e^{-k_2 t} \right) \quad (1)$$

一例として、HPC を7%添加した IM ゲル及び水溶性高分子化合物無添加である IM 水溶液における IM 製剤中の IM 残存率 (IM 残存濃度/IM 初濃度;  $[A]/[A]_0$ ) の対数値と放出時間 ( $t$ ) との関係を図 1 に示す。いずれも直線関係が成立したことから、IM 製剤からの IM の放出は、1次反応速度式に従い、 $k_1 \gg k_2$  又は  $k_2 \gg k_1$  が成立しなくてはならない。 $k_1 \gg k_2$  及び  $k_2 \gg k_1$  の場合、それぞれ Eqs. (2) 及び (3) となる。

$$\ln \left( \frac{[A]}{[A]_0} \right) = -k_2 t \quad (2)$$

$$\ln \left( \frac{[A]}{[A]_0} \right) = -k_1 t \quad (3)$$

透析膜は同一のものを使用しているため、Eq. (2) における  $k_2$  の値は一定値を示し、高分子濃度には

依存しないものと考えられる。しかし、IM の放出速度は高分子濃度に依存して変化し、 $k_1 \gg k_2$  の関係 (Eq. (2)) は成立しないことが分かった。したがって  $k_2 \gg k_1$  である Eq. (3) が成立し、Fig. 1 の傾きより求められる放出速度定数は、IM 製剤から透析膜相への IM の放出によるものであることが示唆された。

IM 製剤中の水溶性高分子化合物の濃度と  $k_1$  との関係を図 2 に示す。いずれの水溶性高分子化合物を添加した場合も添加濃度の増加に伴って  $k_1$  の値 ( $\text{min}^{-1}$ ) は、IM 原液の 0.023 から最大 0.009 程度まで減少することが明らかになった。高分子溶液中では、溶解している高分子化合物により網目構造が形成され、さらに、高分子濃度の増加に伴いその網目構造が密となり、その溶液の運動性 (流動性) は低下する。したがって、溶液中の IM は、溶液の流動に伴う移動が困難になるため、 $k_1$  の値が減少したものと考えられた。CP、HPMC 及び MC の場合は、高分子濃度の増加に伴い急激に  $k_1$  の値が減少した。一方、HPC の場合では、濃度の増加につれて  $k_1$  の値は徐々に減少することが分かった。したがって、HPC の場合は、その濃度を変化させることにより、IM の放出を制御することが、他の高分子化合物の場合に比べて容易であることが明らかになった。また、IM ゲル製剤における高分子化合

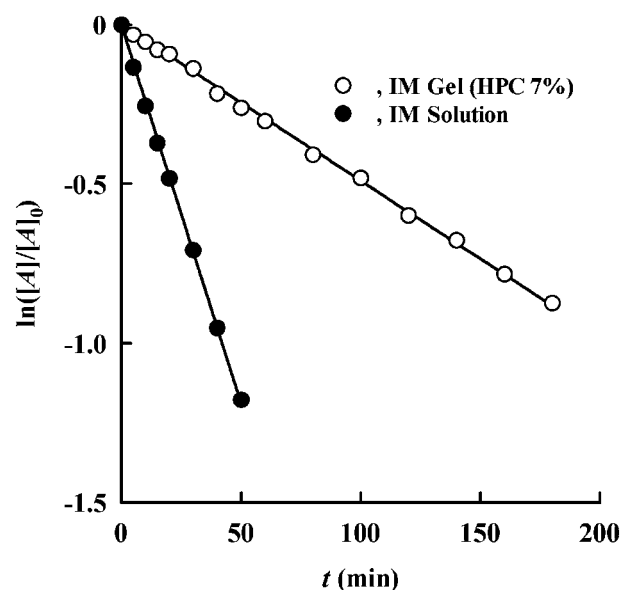


Fig. 1. Logarithmic Concentration Ratio of Indomethacin ( $[A]/[A]_0$ ) and Release Time ( $t$ ) of Indomethacin Gel and Solution at 37°C

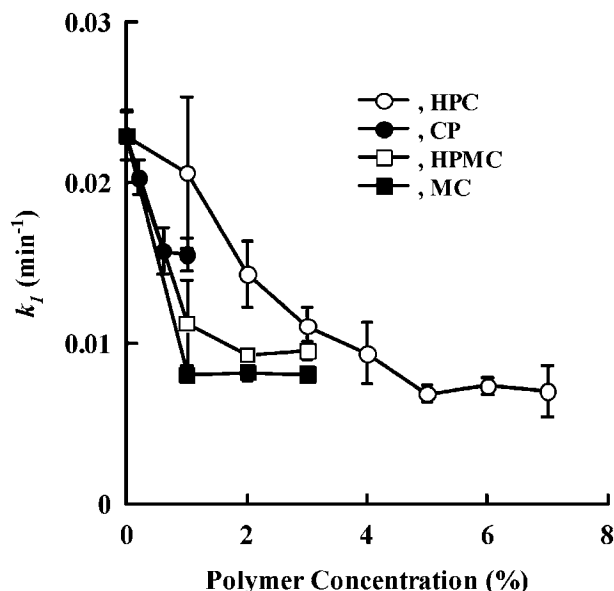


Fig. 2. Relationship between Release Rate Constant ( $k_1$ ) of Indomethacin from Indomethacin Gels and Polymer Concentration at 37°C

Each value represents mean  $\pm$  S.E. ( $n=3$ ).

物の添加量が HPC では約 5%, CP では約 0.6%, HPMC では約 1%, MC では約 1%以上になると,  $k_1$  の値は, ほぼ一定値を示した. IM の放出は, これらの濃度以上になると高分子溶液の流動性には関係なくなり, 溶液中の自由水の動きに伴い移動するようになるためであると考えられる. したがって, 水溶性高分子化合物を一定量以上加えれば,  $k_1$  の値を最大限に低下させることが可能であることが分かった. CP を用いた場合では, 他の水溶性高分子化合物の場合と同様に, 高分子濃度の上昇に伴い  $k_1$  の値は減少するものの, 他の場合に比べて,  $k_1$  の値の低下の度合いが小さいことが分かった. これは, IM と CP はそれぞれ分子内にカルボキシル基を有しており, お互いのカルボキシル基同士が静電的な反発を生じることにより IM の保持を低下させたものと考えられた.

したがって, IM の放出は, 高分子濃度の増加に伴う流動性の低下による IM の保持効果及び高分子化合物と IM との相互作用に影響されるものと考えられた.

**2. 粘度と放出性との関係** IM 製剤の  $k_1$  と見かけ粘度  $\eta_{ap}$  との関係を Fig. 3 に示した. いずれの水溶性高分子化合物の場合も,  $k_1$  の値は  $\eta_{ap}$  の増加に伴い低下した. また, HPC では約 500 mPa $\cdot$ s,

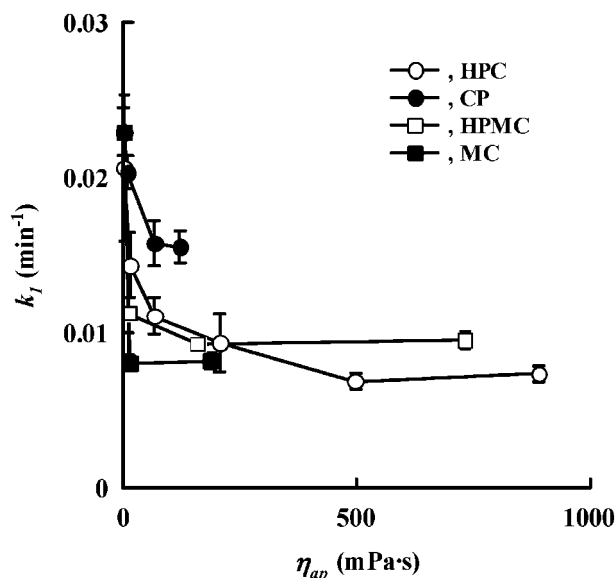


Fig. 3. Relationship between Release Rate Constant ( $k_1$ ) and Apparent Viscosity ( $\eta_{ap}$ ) of Indomethacin Gels at 37°C

Each value represents mean  $\pm$  S.E. ( $n=3$ ).

CP では約 50 mPa $\cdot$ s, HPMC では約 150 mPa $\cdot$ s, MC では約 10 mPa $\cdot$ s 以上から  $k_1$  の値は, ほぼ一定値を示した. したがって, IM の放出は, 高分子溶液の流動性の低下とともに減少するものの, ある粘度以上になると流動性には無関係になることが明らかになった. これは, ある濃度以上になると溶液中の高分子の網目構造がさらに密になり流動性がなくなり, 溶液中の薬物は溶液中の自由水の移動のみにより移動するようになるためであると考えられた.

**3. 付着性** 製剤の口腔内での残存時間の長さは, 製剤の口腔粘膜への付着力と密接な関係を持っていると考えられる. そこで, 口腔粘膜への製剤の付着モデルとして, 口腔粘膜モデルにアクリル板<sup>11)</sup>を使用して IM 製剤との付着力  $F$  について検討を行った.

Figure 4 に IM 製剤における高分子濃度と  $F$  の値との関係を, また, Fig. 5 に  $F$  と  $\eta_{ap}$  との関係を示した. いずれの水溶性高分子化合物を用いた IM 製剤の場合も, 水溶性高分子化合物の濃度及び  $\eta_{ap}$  の増加に伴い  $F$  が増加することが明らかとなった. また, セルロース系水溶性高分子化合物を用いた IM ゲルでは,  $F$  と  $\eta_{ap}$  との関係に違いは認められないことから,  $F$  は, 高分子化合物の化学構造と溶液の流動性に依存するものと考えられた.

**4. 臨床応用** IM ゲルは, 前項の結果より,

放出速度及び粘度を容易に制御が可能な HPC を添加した IM ゲルを日本大学医学部附属板橋病院の新規院内製剤として対象患者に適用、評価した。また、IM ゲル中の HPC 濃度は、IM 水溶液の放出速度定数  $k_1$  の約半分の値を示した、3%とした。

#### 4-1. IM 製剤による満足度、鎮痛効果の評価

日本大学医学部附属板橋病院で IM 製剤が適用された入院患者 23 名（男性 13 人、女性 10 人）の服薬指導中に得られた満足度及び痛みの VAS 値を用いて使用成績を検討した。1 日使用後の満足度、初回使用及び 1 日使用後の疼痛減少度、効果発現時間、効果持続時間の集計結果を Table 2 に示す。

IM 水溶液を使用した患者の 1 日後の満足度では、IM 水溶液が 4 時間程度という持続時間のため、投与回数が増えるにつれ、その煩雑さや短時間で戻る

痛みのために IM ゲルとの間に有意な差を示した。また、IM ゲルでは IM 水溶液に比べて鎮痛効果の持続時間が約 2 倍に延長した。これは、患部へ付着した IM 製剤からの IM の放出持続時間に関係するものと考えられる。In vivo による IM の口腔粘膜への放出速度については調べていないが、in vitro における IM 製剤からの IM の放出試験において、臨床に適用した IM ゲルの放出速度定数  $k_1$  は、IM 水溶液と比べて約半分の値を示したことから、現象的に  $k_1$  の値は、鎮痛効果の持続時間と相関があることが示唆された。一方、初回使用及び 1 日使用後の痛みの評価において IM 製剤の間に有意な差が認められなかった。これは、いずれの IM 製剤からも口内炎の鎮痛効果を示すのに十分な用量の IM が放出されているためであると推察される。また、鎮痛効果発現時間は、IM ゲルの方が IM 水溶液より約

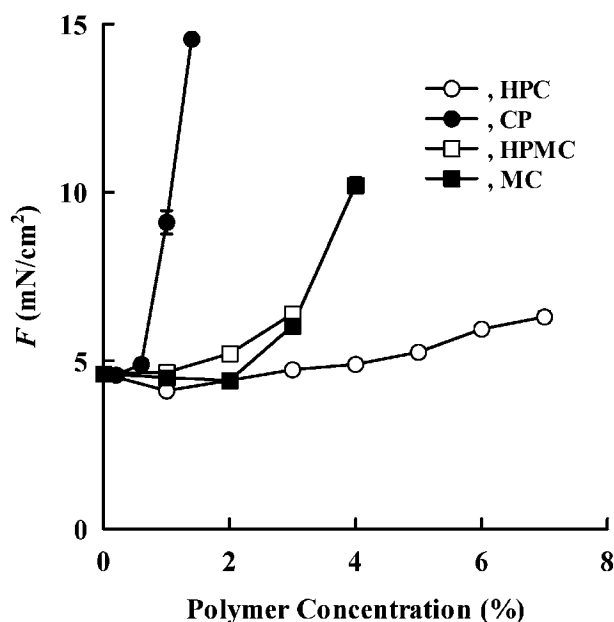


Fig. 4. Relationship between Adhesive Power ( $F$ ) and Polymer Concentration in Indomethacin Gels at 25°C  
Each value represents mean  $\pm$  S.E. ( $n=3$ ).

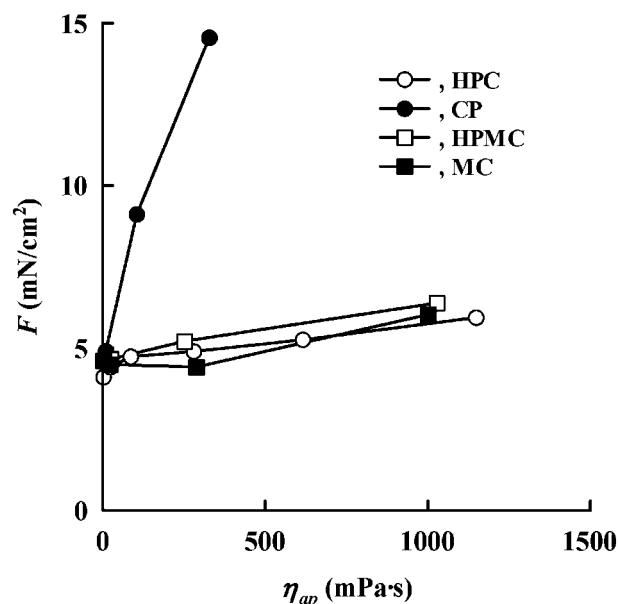


Fig. 5. Relationship between Adhesive Power ( $F$ ) and Apparent Viscosity ( $\eta_{ap}$ ) of Indomethacin Gels at 25°C

Table 2. Response to Treatment

Sample	Satisfaction		Pain		Analgesic effect time	
	A day after application (VAS)	First time after application (VAS)	A day after application (VAS)	Appearance (min)	Duration of action (min)	
Indomethacin gel	6.8 $\pm$ 0.7	5.1 $\pm$ 0.9	5.2 $\pm$ 0.7	19 $\pm$ 1*	491 $\pm$ 44**	
Indomethacin solution	6.0 $\pm$ 0.6	4.7 $\pm$ 0.5	5.4 $\pm$ 0.6	23 $\pm$ 1	225 $\pm$ 10	

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  ( $t$ -test).

4分程度早くなった。これはゲルが付着して患部を覆うことにより、接触性の痛みから保護されたためであると考えられた。また、IMゲルを使用することで1日使用回数がIM水溶液の約半分程度で十分な鎮痛効果が得ることができるため、患者のQOLも大きく上昇すると考えられた。

**4.2. IM水溶液からIMゲルへの処方変更に伴う痛み及び満足度の評価** IM水溶液からIMゲルへの処方変更に伴う痛み及び満足度の評価の変化を調べた (Fig. 6)。IM水溶液投与後にIMゲルを投与するという投与方法が行われた患者8名 (A-H) を対象とし調査した。ただし、投与時期は異なるが、IMゲル投与時における患者の口内炎のgradeはIM水溶液投与前と同じであり、各々のIM製剤の投与1日後の痛み及び満足度の評価を示した。IM水溶液の使用では高い鎮痛効果が得られ

なかった患者 (患者 B, D, E : grade 3) が、IMゲルの使用によって短期間で痛みが減少し、満足度も大幅な上昇が認められた。特に、患者 D (grade 3) では、IM水溶液ではほとんど減少しなかった痛みが、IMゲルに変更することにより痛みのVAS値が減少し、服薬指導時に患者から現状に非常に満足しているとの感想を得ることができた。また、IM水溶液により十分に痛みが減少した患者 (患者 A : grade 3, 患者 G : grade 3, 患者 H : grade 2) では、IMゲルに変更しても痛みの評価に相違は認められず、満足度にも大きな変化は認められなかった。また、IMゲルを使用したがる、IM水溶液に比べて痛みの評価が増加したただ1人の患者 (患者 F : grade 3) では、痛みのVAS値は、2.8から3.5へと上昇し、満足度のVAS値は、6を維持した。服薬指導時には、患者Fから不満等の訴えはなかった。このようにIMゲルは、IM水溶液の有効な患者のみならず無効な患者に対しても大きな効果を有することが示唆された。

## 結 語

実際の臨床の現場において問題になっている化学療法、放射線療法の各々若しくはその両方により発生する口内炎に対して、IM水溶液を局所へ噴霧することにより鎮痛効果が認められている。しかし、口腔内への付着力が小さく、また消失が速いため、その効果の持続時間が短いという欠点がある。筆者らは、患者から1日に頻回使用するIM水溶液の手技の煩雑さが負担であるとの訴えを多く経験した。院内製剤であるIMゲルは、毒性が非常に低く、口腔内への適用が可能である。臨床適用の結果から分かるようにIMゲルは、鎮痛効果の持続性を持たせるといった目的に対して、IM水溶液に比べて有効であった。また、IMゲルは、現在広く使用されている局所麻酔剤のように口腔内の麻酔効果による誤嚥の危険性がない。さらに筆者らの経験ではエレース・アズノール含嗽水、アロプリノール含嗽水、漢方薬等に比べて鎮痛、抗炎症効果が明確であり、HPCによる患部の保護効果も期待できる。

HPCを用いて調製したIMゲルは、IM水溶液と比較して、鎮痛作用の発現、持続時間、使用感などの面で十分な効果が認められ、さらに、オピオイドを率先して使用するべきである<sup>4)</sup>というgrade 3及

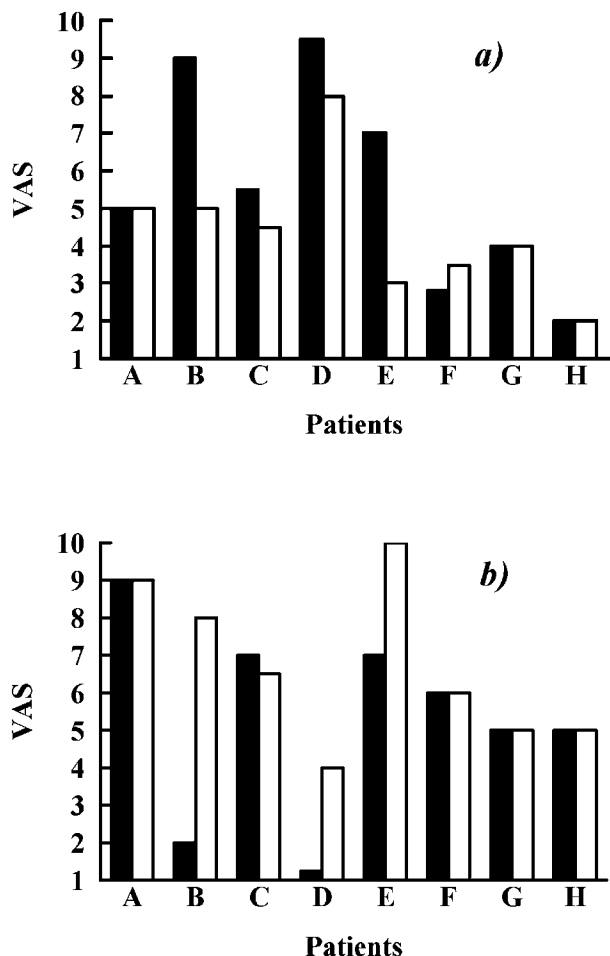


Fig. 6. Evaluation of VAS Score of Pain (a) and Satisfaction (b) a Day after Indomethacin Gel or Indomethacin Solution Application

■: Indomethacin Solution, □: Indomethacin Gel.

び4などの重篤な口内炎を有しているような患者に対して、内服用のインドメタシン（インドメタシンとして最大75 mg/日）に比べて非常に少量のインドメタシンの投与で有効な治療効果を持つことが明らかになった（最大使用量約12 mg/日、患者C）。本研究において、IMゲルによりペインコントロールを行うということは、中村ら<sup>13)</sup>の報告と同様にオピオイドの使用の減少にもつながる可能性が示唆された。

また、味や使用感においては特に患者からの訴えはなく、最終的に消化管から吸収されるか又は口腔粘膜から吸収されると考えられるインドメタシンによる副作用は認められず、本製剤使用に関して中村ら<sup>13)</sup>の報告同様に問題はないことが追認される結果となった。

以上のことから、IMゲルは、化学療法又は放射線療法、若しくはその両方を受けている癌患者において発生する口腔内アフタの疼痛を軽減する上で有用であり、また副作用の危険性も少ないため非常に便利な製剤であることが示された。

最後になるが、IMは、プロスタグランジンE<sub>2</sub>合成阻害作用を有しているため、連用により口腔内アフタの治癒を妨げる可能性も否定できない。本調査対象症例は、最長で77日間連続使用したが、口腔内アフタの悪化は認められなかった。しかし、この点を十分に留意して使用する必要があると考えられる。また、IM製剤の口内炎への治療効果をより科学的に明らかにするために、IMの血中濃度と薬力学的作用の程度及び発現時間との関係を調べる必要があると考えられる。

## REFERENCES

- 1) “Chiryoyaku Manual CD-ROM,” eds. by Takaku F., Yazaki Y., Igaku-Syoin, Tokyo, 2002.
- 2) Hanawa T., Nakajima S., *Med. Drug J.*, **37**, 753–757 (2001).
- 3) Mahood D. J., Dose A. M., Loprinzi C. L., Veeder M. H., Athmann L. M., Therneau T. M., Sorensen J. M., Gainey D. K., Mailliard J. A., Gusa N. L., *J. Clin. Oncol.*, **9**, 449–452 (1991).
- 4) Shiratsuchi T., Makimura M., Furukawa T., Miwa H., Takezawa M., Kan Y., *Jpn. J. Clin. Res. Death Dying*, **23**, 98–103 (2000).
- 5) Fujiwara M., Kamikonya N., Tsuboi K., Irie M., Izumi M., Irie T., Fujisawa H., Muro C., Nakao N., *Nippon Acta Radiologica*, **62**, 144–150 (2002).
- 6) Hukutake K., Dokiya T., Ebihara S., *Med. Consul. New Remedies*, **37**, 2112–2115 (1988).
- 7) “Jpn Std. Cosmetic Ingredients, 2nd Chukai,” ed. by Nippon Kouteisyo Kyoukai, Yakujinippousya, Tokyo, 1984, pp. 272–280, 848–851, 1144–1149.
- 8) “Jpn. Pharmacopoeia 14th, Kaisetsusho,” Hirokawa, Tokyo, 2001, pp. 945–966.
- 9) Chiba T., Takahashi M., Hayase N., Akutsu S., Inagaki S., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **18**, 43–51 (1992).
- 10) Nozawa Y., Morioka Y., Sadzuka Y., Miyagishima A., Hirota S., Guillory J. K., *Pharm. Acta Helv.*, **72**, 113–117 (1997).
- 11) Kimura S., Harasawa H., *Pharm. Tech. Jpn.*, **11**, 95–100 (1995).
- 12) Epstein J. B., Truelove E. L., Oien H., Allison C., Le N. D., Epstein M. S., *Oral Oncol.*, **37**, 632–637 (2001).
- 13) Nakamura T., Aoyama T., Yanagihara Y., Yamada Y., Miyoshi A., Kanda Y., Hirai H., Furukawa T., Iga T., *Yakugaku Zasshi*, **123**, 1023–1029 (2003).