

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3877807号
(P3877807)

(45) 発行日 平成19年2月7日(2007.2.7)

(24) 登録日 平成18年11月10日(2006.11.10)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02
A 6 1 K 9/06 (2006.01)	A 6 1 K 9/06
A 6 1 K 31/734 (2006.01)	A 6 1 K 31/734
A 6 1 P 1/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/02

請求項の数 4 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願平8-191640	(73) 特許権者	000108339
(22) 出願日	平成8年7月3日(1996.7.3)		ゼリア新薬工業株式会社
(65) 公開番号	特開平10-17490		東京都中央区日本橋小舟町10番11号
(43) 公開日	平成10年1月20日(1998.1.20)	(73) 特許権者	000236573
審査請求日	平成15年6月9日(2003.6.9)		浜理薬品工業株式会社
			大阪府大阪市東淀川区柴島1丁目4番29号
		(72) 発明者	平野 公晟
			東京都文京区千駄木1-1-5 日本医科大学附属病院内
		(72) 発明者	片山 志郎
			東京都文京区千駄木1-1-5 日本医科大学附属病院内
		審査官	長部 喜幸
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 口内炎治療・予防剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

L - カルノシン亜鉛塩を有効成分とする口内炎治療・予防剤。

【請求項2】

L - カルノシン亜鉛塩とアルギン酸ナトリウムとを有効成分とする口内炎治療・予防剤。

【請求項3】

口内炎が癌化学療法又は放射線治療の一方又は両方に起因することを特徴とする請求項1又は2に記載の口内炎治療・予防剤。

【請求項4】

含嗽用製剤又は口腔内軟膏剤である請求項1又は2に記載の口内炎治療・予防剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、L - カルノシン亜鉛塩、又はL - カルノシン亜鉛塩とアルギン酸ナトリウムを有効成分とする口内炎治療・予防剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

口内炎は口腔内粘膜の炎症に基づくものであり、口腔内粘膜、口角、口唇に発症するびらん、紅斑、潰瘍等の症状を言う。口内炎が重篤になると疼痛、出血を伴い、食物の摂取が困難になるなど患者にとって深刻な問題となっている。

【0003】

口内炎の発症原因としては、重症疾患、栄養失調、単純疱疹ウイルス感染などがよく知られているが発症のメカニズムは未だ知られていない。

近年、癌化学療法、放射線治療の副作用として重篤な口内炎を誘発することが知られており、抗癌剤投与時における *dose limiting factor* の一つとなっており、放射線治療においては治療の休止や治療計画の変更が余儀なくされる場合が多い。

【0004】

従来、口内炎の治療には、口内清浄、各種ビタミン剤の投与などが用いられてきたが、特に癌化学療法、放射線治療に伴う口内炎の治療にアロプリノールやアルギン酸ナトリウムの含嗽水投与が行われている〔薬剤学、第55巻、第1号、第28頁、1995年、病院薬学、第18巻、第5号、第510頁、1992年、看護技術、第37巻、第15号、第44頁、1991年、ジャーナル オブ ジャパン ソサイエティ フォ カンサー セラピー (The Journal of Japan Society for Cancer Therapy) 、第25巻、第6号、第1129頁、1990年、癌と化学療法、第16巻、第10号、第3449頁、1989年、日本医放会誌、第49巻、第8号、第1047頁、1989年〕。

10

【0005】

L - カルノシン亜鉛塩は、L - アラニンと L - ヒスチジンから成る L - カルノシンと、亜鉛とからなる塩であり、L - カルノシン亜鉛錯体と称されることもあり、不定形及び結晶性の2つのタイプが存在することが知られており (特公平3 - 5367号、特公平7 - 116160号)、結晶性L - カルノシン亜鉛錯体 (国際的一般的名称「ポラプレジック」) は胃潰瘍治療剤として市販されており臨床の場で汎用されている。

20

【0006】

L - カルノシン亜鉛塩の薬理作用としては、抗消化性潰瘍作用 (特公平3 - 5367号、特公平7 - 116160号) のほか、肝障害予防・治療作用 (特公平4 - 62299号)、膵炎治療作用 (特開平3 - 17022号)、骨形成促進作用 (特開平3 - 120257号)、炎症性腸疾患予防・治療作用 (特開平4 - 69338号) などが知られているが、口内炎治療・予防効果については知られていない。

【0007】

アルギン酸ナトリウムは褐藻類の細胞膜を構成するポリサッカライドであり、粘膜保護・止血剤として種々の製剤形態で市販され、汎用されている。

30

【0008】

【発明が解決しようとする課題】

従来、口内炎の治療方法では症状の改善効果が弱く、重篤な口内炎に対しては効果が不十分であったり、症状が改善するまで長時間を要するなどの問題も多く十分な治療方法はないと言える。

従って、治療効果に優れ、かつ短期間で治療が達成できる薬剤が望まれている。

【0009】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、L - カルノシン亜鉛塩、及びL - カルノシン亜鉛塩とアルギン酸ナトリウムとの混合体が口内炎の治療・予防に有効であり、特に癌化学療法及び/又は放射線治療の副作用に起因する口内炎を顕著に治療・予防することができることを見出し本発明を完成した。

40

即ち、本発明は、L - カルノシン亜鉛塩、及びL - カルノシン亜鉛塩とアルギン酸ナトリウムとを有効成分とする口内炎の治療・予防剤を提供する。

【0010】

結晶性のL - カルノシン亜鉛塩は特公平7 - 116160号公報に、不定形のL - カルノシン亜鉛塩は特公平3 - 5367号公報に記載されている方法により製造することができる。

【0011】

本発明に使用されるアルギン酸ナトリウムは市販されているものでもよい。

50

【 0 0 1 2 】

本発明に使用される L - カルノシン亜鉛塩、及び L - カルノシン亜鉛塩とアルギン酸ナトリウムの混合物は含嗽用製剤とすることが好ましく、例えば懸濁剤、シロップ剤、乳剤を使用し、また錠剤、散剤、顆粒剤を粉碎してから懸濁して使用してもよい。さらに、口腔内軟膏剤としても好ましく使用することができる。

【 0 0 1 3 】

これらの製剤は、適当な添加剤、例えば注射用蒸留水、精製水、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、乳糖、ソルビット、マンニト、白糖、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ラクチール、セルロース誘導体、アラビアゴム、トラガントゴム、ゼラチン、ポリソルベート 8 0、タルク、ステアリン酸マグネシウム、水、エタノール、白色ワセリン、グリセリン、脂肪、脂肪油、グリコール類、ステアリルアルコールなどの高級アルコール類、プラスチックベース、パラフィン、ミツロウ、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、サッカリン、パインシロップ等を適宜選択、組合わせて使用することができる。

10

【 0 0 1 4 】

本発明の口内炎治療・予防剤は含嗽用製剤、口腔内軟膏剤として使用することがより効果的であり、それらを口内炎発症部位に従って適宜選択して使用することが好ましい。含嗽用製剤としては、例えば懸濁剤、シロップ剤、乳剤が好ましく使用されるが、L - カルノシン亜鉛塩が水に難溶性のため懸濁剤として使用するのがより好ましい。また、散剤、顆粒剤を粉碎して注射用蒸留水又は精製水、必要に応じてカルボキシメチルセルロースカルシウムもしくはカルボキシメチルナトリウムを用いて懸濁して含嗽用製剤としてもよい。

20

【 0 0 1 5 】

L - カルノシン亜鉛塩とアルギン酸ナトリウムを併用する場合は、両者を混合して製剤化するか、または両者を単独で製剤化して同時に併用投与するかいづれの投与方法でもよく、それらの効果に差はない。

【 0 0 1 6 】

また、L - カルノシン亜鉛塩は不定形又は結晶性の 2 つのタイプが存在するが、口内炎の治療・予防効果に差はない。

【 0 0 1 7 】

L - カルノシン亜鉛塩の投与量は年齢、体重、病態症状、治療効果、投与方法、投与時期、投与回数、投与期間により異なるが、L - カルノシン亜鉛塩のみを投与する場合には 1 回 1 ~ 1 5 0 m g を 1 日 1 ~ 1 0 回、好ましくは 5 ~ 3 0 m g を 1 日 2 ~ 6 回投与する。

30

【 0 0 1 8 】

L - カルノシン亜鉛塩及びアルギン酸ナトリウムを併用する場合は、上記の L - カルノシン亜鉛塩の投与量にさらにアルギン酸ナトリウムを 1 回投与当たり 2 5 ~ 5 0 0 m g、好ましくは 5 0 ~ 3 0 0 m g を投与する。

【 0 0 1 9 】

口腔内軟膏剤は口角、口唇に発症した口内炎に使用することが好ましく、より効果的である。

【 0 0 2 0 】

本発明の口内炎治療・予防剤は、いづれの発症原因の口内炎にも有効であり、癌化学療法及び放射線治療が原因の口内炎に良く用いられる。癌化学療法剤に使用される抗癌剤としては、5 - F U、シスプラチン、メトトレキサート、シクロホスファミド、シタラピン、ビンクリスチン、アドリアマイシン、マイトマイシン C 等の一般的なものが挙げられる。

40

【 0 0 2 1 】

【 発明の実施の形態 】

本発明の口内炎治療・予防剤のうち含嗽用製剤は、L - カルノシン亜鉛塩、又は L - カルノシン亜鉛塩とアルギン酸ナトリウムを懸濁剤、シロップ剤、乳剤に調製して使用できるが、予め錠剤、散剤、顆粒剤に調製し、乳鉢、粉碎機などで粉碎してから注射用蒸留水又は精製水に加え、必要に応じてカルボキシメチルセルロースカルシウム又はカルボキシメ

50

チルナトリウムなどの賦形剤を添加し用時懸濁調製して使用してもよい。また、アルギン酸ナトリウムを水溶液にしておき、これにL-カルノシン亜鉛塩を添加し、混和することにより懸濁液として使用してもよい。

【0022】

臨床の場合においては、市販のボラブレジン製剤（商品名「プロマック顆粒15%」）を上記の散剤、顆粒剤と同様に用時懸濁調製してもよく、さらに注射用蒸留水または精製水の代わりに市販のアルギン酸ナトリウム液製剤を用いて用時懸濁調製すればL-カルノシン亜鉛塩とアルギン酸ナトリウムの併用投与に使用することができる。

【0023】

本発明の口内炎治療・予防剤のうち口腔内軟膏剤は、プラスチックベース、白色ワセリン、パラフィン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ミツロウ、ステアリルアルコール等を適宜選択、組み合わせ、加温融解、混和することにより調製することができる。

【0024】

含嗽用製剤は、口に含ませ、含嗽し、そのあと飲み込んでも、吐き出してもいづれでもよい。口角、口唇に発生した口内炎を治療する場合には口腔内軟膏剤を使用するほか、含嗽用製剤を綿棒、脱脂綿、フィルム膜に含ませて塗布することが好ましい。

【0025】

次に、臨床例、製剤例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。臨床例、製剤例に使用した結晶性L-カルノシン亜鉛塩の製造法及び5%アルギン酸ナトリウム液の調製法を参考例に示した。

【0026】

<参考例>

結晶性L-カルノシン亜鉛塩の製造法

メタノール100mlに3.51gの水酸化ナトリウムを溶解し、L-カルノシン9.96gを加えて均一な溶液とした。これに、酢酸亜鉛二水和物9.67gをメタノール145mlに溶解した溶液を、攪拌下30分を要して滴下したところ次第に白色沈澱が生じた。滴下終了後、2時間攪拌し一夜放置後、ろ過し140mlの水で洗浄し80にて5時間風乾して、結晶性L-カルノシン亜鉛塩を白色粉末状結晶として12.4g得た。

【0027】

5%アルギン酸ナトリウム液の調製法

アルギン酸ナトリウム（和光純薬工業（株）製）5gを精製水100mlに加え、アルギン酸ナトリウムが溶解するまで攪拌して5%アルギン酸ナトリウム液を調製した。

【0028】

<臨床例>

臨床例中に記した度数は症状経過を示すものであり、日本癌学会副作用基準に基づき判定した。度数、症状は下記の通りであり、度数が高いほど症状が重篤であることを示す。

0度：無

1度：疼痛・紅斑

2度：びらん・潰瘍

3度：潰瘍・流動食のみ摂取

4度：潰瘍・出血を伴う

【0029】

臨床例1

化学療法を受けている乳癌患者：女性、55才

口腔内にびらん及び潰瘍（度数2）が発生した当該患者に、結晶性L-カルノシン亜鉛塩150mg、注射用蒸留水100ml、カルシウムメチルセルロースナトリウム1gを加えミキサーで懸濁した液5mlを含嗽させたあと飲み込ませた。これを1日5～6回繰り返した。8日間連日投与したところ口腔内粘膜に発生していたびらん・潰瘍が完全に治癒した（度数0）。

【0030】

10

20

30

40

50

臨床例 2

化学療法を受けている食道癌患者：女性、57才

口腔内及び口角に潰瘍が発生し流動食のみ摂取している（度数3）当該患者に、結晶性L-カルノシン亜鉛塩450mg、注射用蒸留水100ml、カルシウムメチルセルロースナトリウム1g及びパインシロップ少量を加えミキサーで懸濁した液5mlを含嗽させたあと吐き出した。これを1日2～4回6日間連日投与し、その後2日間抗癌剤を増量したところ上記症状がさらに悪化したので3日間上記と同様の投与を行い、さらに2日間綿棒で口角に塗布したところ口腔内粘膜及び口角に発生していた潰瘍が完全に治癒し固形食が摂取できるようになった（度数0）。

【0031】

10

臨床例 3

化学療法を受けている急性骨髄性白血病患者：女性、54才

口腔内に潰瘍が発生し流動食のみ摂取している（度数3）当該患者に、結晶性L-カルノシン亜鉛塩300mg、精製水100ml、カルシウムメチルセルロースナトリウム1gを加えミキサーで懸濁した液5mlを含嗽させたあと飲み込ませた。これを1日2回繰り返した。10日間連日投与したところ口腔内粘膜に発生していた潰瘍が完全に治癒し固形食が摂取できるようになった（度数0）。

【0032】

臨床例 4

化学療法を受けている急性骨髄性白血病患者：男性、24才

口内炎が両奥歯茎サイド側と舌の側面に発生したため話をすることも困難であった（度数1）当該患者に、結晶性L-カルノシン亜鉛塩150mgを5%アルギン酸ナトリウム液100mlに加え、ミキサーで懸濁した液5mlを含嗽させたあと飲み込ませた。これを1日5～6回繰り返した。治療を開始した翌日には痛みもなく楽に話ができるようになり、11日間連日投与後には口内炎が完全に治癒した（度数0）。

【0033】

20

臨床例 5

化学療法を受けている胃癌術後患者：男性、65才

口角及び口唇にびらん及び潰瘍が発生している（度数2）当該患者に、アロプリノール100mgを乳鉢で粉碎し5%アルギン酸ナトリウム液100mlを加えた後ミキサーで攪拌して調製した懸濁液5mlを含嗽させたあと飲み込ませた。これを1日3回、9日間繰り返したが痛みがとれなかった（度数1）。そこで、結晶性L-カルノシン亜鉛塩150mgを5%アルギン酸ナトリウム液100mlに加え、ミキサーで懸濁した液5mlを含嗽させたあと飲み込ませた。これを1日3回、7日間繰り返したところ口角及び口唇に発生しているびらん及び潰瘍が完全に治癒するとともに痛みが消失した（度数0）。

【0034】

30

臨床例 6

化学療法を受けている乳癌患者：女性、46才

口腔内に水泡が発生している（度数2）当該患者に、アロプリノール100mg及び5%アルギン酸ナトリウム液100mlを混和した液5mlを1日5回含嗽させたあと飲み込ませた。これを8日間行ったが症状が改善しなかった。そこで、結晶性L-カルノシン亜鉛塩150mgを5%アルギン酸ナトリウム液100mlに加え、ミキサーで懸濁した液5mlを含嗽させたあと飲み込ませた。これを1日5回、5日間繰り返したところ口腔内の水泡が完全に消失した（度数0）。

【0035】

40

臨床例 7

化学療法を受けている食道癌患者：男性、65才

口腔内に出血を伴う潰瘍が発生している（度数4）当該患者に、結晶性L-カルノシン亜鉛塩150mg及びアルギン酸ナトリウム5gを精製水100mlに加え、ミキサーで懸濁して懸濁液とし、その液5mlを含嗽させたあと飲み込ませた。これを1日5回、11

50

日間繰り返したところ出血が止まり潰瘍が完全に治癒した(度数0)。

【0036】

臨床例8

放射線治療及び化学療法を受けている直腸癌患者：男性、81才

口角出血を起こしている(度数2)当該患者に、結晶性L-カルノシン亜鉛塩150mgを5%アルギン酸ナトリウム液100mlに加え、ミキサーで懸濁した液を適量綿棒に含ませて患部に塗布した。これを1日5~6回、3日間繰り返したところ口角出血が完全に止まった(度数0)。

【0037】

臨床例9

化学療法を受けている急性白血病患者：女性、25才

口角及び口唇にびらん及び潰瘍が発生している(度数2)当該患者に、プロマック顆粒15%(ゼリア新薬工業(株)製)1g(ポラプレジンを150mg含有)を乳鉢で粉碎し、これをアルロイドG液(5%アルギン酸ナトリウム液、共成製薬(株)-(株)カイゲン製)100mlに加え、ミキサーで懸濁した液5mlを含嗽させたあと吐き出した。これを1日3回、37日間繰り返したところ口角及び口唇に発生しているびらん及び潰瘍が完全に治癒した(度数0)

【0038】

臨床例10

化学療法を受けている乳癌患者：女性、61才

口角及び口唇にびらん及び潰瘍が発生している(度数2)当該患者に、結晶性L-カルノシン亜鉛塩150mgを5%アルギン酸ナトリウム液100mlに加え、ミキサーで懸濁した液5mlを含嗽させたあと吐き出した。これを1日3回、10日間繰り返したところ口角及び口唇に発生しているびらん及び潰瘍がほとんど消失した(度数1)。

【0039】

臨床例11

放射線治療を受けている直腸癌患者：男性

口角及び口腔内に潰瘍及び出血を伴っている(度数4)当該患者に、結晶性L-カルノシン亜鉛塩150mgを5%アルギン酸ナトリウム液100mlに加え、ミキサーで懸濁した液5mlを含嗽させたあと吐き出した。これを1日3回、17日間繰り返したところ口角及び口腔内の潰瘍及び出血が完全に治癒した(度数0)。

【0040】

臨床例12

化学療法を受けている食道癌患者：男性、64才

口角及び口唇に潰瘍が発生し流動食のみ摂取している(度数3)当該患者に、結晶性L-カルノシン亜鉛塩150mgをプラスチベース100gを加え混和した軟膏を綿棒に適量含ませて患部に塗布した。これを1日3~5回、9日間繰り返したところ口腔内の潰瘍が完全に治癒し固形食を摂取できるようになった(度数0)。

【0041】

対照例(アルギン酸ナトリウム単独投与)

化学療法を受けている食道癌患者：女性、61才

口腔内にびらん及び潰瘍が発生している(度数2)当該患者に、5%アルギン酸ナトリウム10mlを含嗽させたあと飲み込ませた。これを1日3~6回、7日間繰り返したがびらん、潰瘍は完全に改善されなかった(度数2)。

【0042】

予防効果

臨床例

食道癌の患者(男性、45才)に結晶性L-カルノシン亜鉛塩150mgを5%アルギン酸ナトリウム液100mlに加え、ミキサーで懸濁した液5mlを含嗽させたあと飲み込ませた。これを1日5回行った後、癌化学療法を開始した。癌化学療法中(5日間)及び

10

20

30

40

50

療法終了翌日まで1日3～4回前記と同様の結晶性L-カルノシン亜鉛塩-アルギン酸ナトリウム混液による含嗽を継続した。その結果、当該患者に口内炎は全く発生しなかった。

【0043】

急性毒性

(1) 結晶性L-カルノシン亜鉛塩のラットの経口投与によるLD50値は8441mg/kgであった。

(2) アルギン酸ナトリウムのラットの経口投与によるLD50値は5000mg/kg以上であった。

【0044】

製剤例1

結晶性L-カルノシン亜鉛塩150mgを注射用蒸留水100mlに加え、さらにカルボキシメチルセルロースナトリウム1gを加えミキサーで懸濁して懸濁剤とした。

【0045】

製剤例2

結晶性L-カルノシン亜鉛塩150mg及びアルギン酸ナトリウム5gを精製水100mlに加え、さらにカルボキシメチルセルロースナトリウム1gを加えてミキサーで懸濁して懸濁剤とした。

【0046】

製剤例3

結晶性L-カルノシン亜鉛塩150mg及びアルギン酸ナトリウム5gを注射用蒸留水100mlに加え、さらにカルシウムメチルセルロースナトリウム1gを加えてミキサーで懸濁して懸濁液を得た。これを白色ワセリン100gと混和して口腔内軟膏剤とした。

【0047】

製剤例4

結晶性L-カルノシン亜鉛塩300mgをプラスチックベース3gに加え常温にて混和して口腔内軟膏剤とした。

【0048】

【発明の効果】

以上の結果より、結晶性L-カルノシン亜鉛塩、及び結晶性L-カルノシン亜鉛塩とアルギン酸ナトリウムとの併用が口内炎の治療・予防効果を示し、特に化学療法及び放射線治療に起因する重篤な口内炎に対して顕著な治療・予防効果を示した。また、毒性が低いことから極めて安全性の高い口内炎の治療・予防剤として有用である。

10

20

30

フロントページの続き

- (56)参考文献 特開昭60-28921(JP,A)
特開昭58-140019(JP,A)
特公平3-5367(JP,B2)
特開平4-69338(JP,A)
特開平3-17022(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

A61K 38/00
A61K 31/734
A61P 1/02
REGISTRY(STN)
CAplus(STN)