

抗リウマチ薬の関節内投与における微粒子製剤の有用性についての検討

○釘山 直子<sup>1</sup>, 岩永 一範<sup>1</sup>, 宮崎 誠<sup>1</sup>, 掛見 正郎<sup>1</sup>(<sup>1</sup>大阪薬大)

【目的】 現在リウマチ(RA)の治療薬として NSAIDs や免疫調整剤(DMARDs)が用いられている。このうち DMARDs は発症初期に有効であるが、全身性の副作用が強く、診断確定まで投与が見送られることが多い。また、経口投与では薬物の遅効性が問題となる。そこで本研究では DMARDs の全身性の副作用および遅効性の問題を解決することを目的として薬物の関節内直接投与及びその投与製剤としての微粒子製剤の応用の可能性について検討を行った。

【方法】 DMARDs として Bucillamine(BUC)を、NSAIDs として Celecoxib(CEL)をそれぞれ用いた。製剤として Liposome 製剤及び Microemulsion(ME)製剤を調製した。各製剤は BUC 10mg/mL、CEL 0.5mg/mL の含有量となるよう調製した。また BUC はリン酸緩衝液(PBS)に、CEL は PEG400 50%溶液に溶解したものをそれぞれ control とした。Pentobarbital 麻酔下 Wistar 系雄性ラットの足首関節内に各製剤を 20 $\mu$ L 投与した。投与後 60 分まで関節液を経時的に採取し、関節液中の BUC および CEL の濃度を UPLC-MS 法により測定した。

【結果・考察】 BUC を PBS に溶解して投与した際、関節内からの消失は極めて速く、半減期は 16 分であった。これに対して BUC を Liposome 製剤として投与すると半減期は 77 分に延長した。また ME 製剤の場合、投与後 60 分まで BUC の関節内からの消失は認められなかった。一方、CEL についても同様、製剤作用により消失半減期の延長傾向が示された。関節腔内に投与された薬物は関節腔を覆う滑膜を透過し関節内から消失するが、微粒子製剤を用いることにより滑膜透過性が低下したため半減期が延長したと考えられる。よって微粒子製剤を利用した RA 治療薬の関節内投与により局所における薬物の消失半減期の延長が期待できる。