

消化管粘膜付着性貼付システムを用いたパクリタキセルの経口製剤化に関する研究
○草下 明信¹, 小川 大輔¹, 奥田 恵理¹, 蝶野 加奈¹, 東野 寛史¹, 吉岡 伸子¹,
伊藤 由佳子¹, 高田 寛治¹(¹京都薬大)

[目的]パクリタキセル(PTX)は種々の悪性腫瘍に抗腫瘍活性を示し、臨床では注射剤として用いられているが、適用の拡大を考慮すれば経口剤の使用が望まれる。しかし、PTX は P-glycoprotein(P-gp)の基質であるため経口投与時の高い吸収効率は期待できないという問題点がある。そこで、当研究室で考案した三層構造から成る消化管粘膜付着性貼付システムを PTX に適用することで経口製剤としての有用性を検討したので報告する。

[方法]三層として、最外層には腸溶性ポリマーである Eudragit®L-100 を用いた。薬物層には PTX 以外に吸収促進剤として Labrasol®又は Cremophor®EL を、P-gp 阻害剤としては digoxin 又は morin を配合した。基底層はポリプロピレンを用いて作成した。体重 287-339 g の WistarHannover 系雄性ラットにペントバルビタール麻酔下、開腹手術を施し、空腸に施した切開を通じて試験製剤を投与した。その後、12時間にわたり頸静脈から採血を行った。得られた血漿サンプル中の PTX をエーテルにて抽出した後、LC/MS/MSにて測定した。

[結果・考察]Labrasol と Cremophor EL を比べた場合、Labrasol の方が高い吸収促進効果を示し、digoxin と morin とを比べた場合は digoxin の方が P-gp 阻害作用は強かった。そこで、Labrasol と digoxin を配合した製剤を投与したところ、血中濃度-時間曲線下面積(AUC)は約 140 ng・h/mLを示し、コントロール時の AUC が約 10 ng・h/mLを示したのと比べて有意な上昇を認めた。また、PTX 溶液の静脈内投与時の AUC を用いて絶対的バイオアベイラビリティを算出したところ、約 30%という値を示した。以上の結果、本製剤により PTX の吸収性を改善できる可能性が示唆された。