

22PO-am289

5-Fluorouracil と代謝阻害剤を含有した肝臓表面適用二層型シート製剤の作製と肝臓内動態評価

○西田 孝洋¹, 濱崎 久司¹, 前田 理恵¹, 宮元 敬天¹, 麓 伸太郎¹ (¹長崎大院医歯薬)

【目的】肝癌の化学療法では、抗癌薬の全身や正常肝組織への分布による副作用が課題となる。そこで病巣部位選択的な薬物送達を可能とする 5-Fluorouracil (5-FU) 含有肝臓表面適用二層型シート製剤を開発した。本研究では抗腫瘍効果の増強を目的として、5-FU とその代謝酵素の阻害薬 gimeracil を含有するシート製剤を作製し、放出性および薬物動態を評価した。【方法】シート製剤の基剤には、生体適合性を有する poly(D, L-lactide-co-glycolide) を選択し、放出制御のために hydroxypropyl cellulose (HPC) を用いた。シート製剤中に 5-FU を 6 mg 封入させ、Gimeracil とのモル比は 1:0.1 に設定し、腹腔側への薬物放出を抑制するため、薬物含有シートと非含有シートの二層構造とした。【結果・考察】5-FU と gimeracil を含有し、高分子添加剤として HPC を用いた肝臓表面適用二層型シート製剤を作製できた。In vitro において 5-FU、Gimeracil いずれも徐放性が確認された。さらに、HPC 含有量を変化させることで薬物放出速度の異なるシート製剤の設計が可能であることが示された。二層型シート製剤をラット肝臓表面へ貼付後、5-FU を貼付部位選択的に高率に送達でき、シート製剤中へ HPC を添加することで貼付部位への 5-FU 移行性が大きく向上した。この理由として、HPC を含有したシート製剤では 5-FU 放出量が大きく、HPC 自体が肝臓表面から取り込まれて 5-FU の局所滞留性に寄与した可能性が考えられる。血漿中 5-FU 濃度は二層型シート製剤貼付部位と比較して極めて低く、血清トランスアミナーゼ活性は無処理の群と二層型シート製剤貼付群で有意な差は認められなかった。したがって、二層型シート製剤による全身性の副作用や肝障害は低いと推察された。以上より、肝臓表面投与法の臨床応用を目指したシート製剤の開発について有益な知見が得られた。