

21P-am02S

安全性向上を指向した cyclosporine A 封入 UniORV[®] 製剤

○猪山 陽輔¹, 峯田 三寿々², 清 俊介², 平澤 互², 又平 芳春², 佐藤 秀行¹,
世戸 孝樹¹, 尾上 誠良¹ (1静岡県大薬院, 2三生医薬株式会社)

【目的】免疫抑制剤 cyclosporine A (CsA) は安全域が狭く, CsA の安全かつ効果的な治療の提供には体内動態コントロールが重要である. 本研究では, CsA の体内動態制御が期待できる新規製剤技術 UniORV[®] を用いて CsA 封入 UniORV[®] (UO/CsA) を調製し, その各種物性および生物薬剤学的特性を精査した.

【方法】Triethyl citrate, gelatin および CsA 含有水溶液を冷却固化後, 大気中で乾燥することで調製した UO/CsA の各種物性を評価した. ラットへ CsA サンプル (10 mg-CsA/kg) を経口投与後, CsA 体内動態を評価した. 軽度腎障害を誘発したラットへ CsA サンプルを経口投与後, CsA が腎機能に与える影響を評価した.

【結果・考察】UO/CsA は水中において CsA の溶出挙動を大幅に改善し, 約 45 nm の微細な液滴を形成した. ラットに CsA 原末, UO/CsA および現行製剤である Neoral[®] (10 mg-CsA/kg) を経口投与後の CsA 経口吸収性は UO/CsA 投与群が最も高く, Neoral[®] 投与群と比較し約 30% 高値を示した. CsA-UO 投与群の血漿中 C_{max} および平均滞留時間は Neoral[®] 投与群と比較しそれぞれ 32% 低下および 5.1 h 延長を認め, CsA の一過性の血漿中濃度上昇を抑えつつ経口吸収性を改善することに成功した. ラットに UO/CsA (10 mg-CsA/kg) 経口投与後, 腎臓中 CsA 濃度は Neoral[®] 投与時と比べ 44% 低下し, 腎機能を示すバイオマーカーである血漿中クレアチニン値は低値を示した. したがって, UO/CsA は CsA の血漿中 C_{max} 依存的に発現する腎障害の発現リスクを抑えることを示唆した. 以上の知見より, UO/CsA は難水溶性薬物 CsA の体内動態制御を可能とし, CsA のより安全な新規投与形態として有用であると考える.