

デキサメタゾンを含む口腔内速溶解フィルム製剤の開発：抗がん剤投与時の制吐対策への応用

高齢化がますます進むなか、脳卒中や痴呆などの神経疾患にかかる患者数が増加しています。これらの患者さんの多くは、薬をそのままではちゃんと飲めず（嚥下障害）、気管につまって肺炎を起こす（誤嚥性肺炎）ことがあります。このような嚥下困難といった問題は高齢者以外にも、神経疾患を患っている患者さんでも起こります。このため、薬物治療を行う場合にはとろみをつけて服用するといった工夫が必要となります。

薬剤部では、嚥下障害のある患者さんにも容易に服薬できるような新規剤型の開発を目指し、箔押印刷、食用純金箔、可食フィルムの開発で全国でも有数の高度の技術を有し、岐阜県各務原市に本拠を置く株式会社 ツキオカと共同研究を進めています。

これまでに図 1-1 に示したような乾燥ゼリー製剤やフィルム製剤などを試作し、製剤の品質試験を行ってきました。

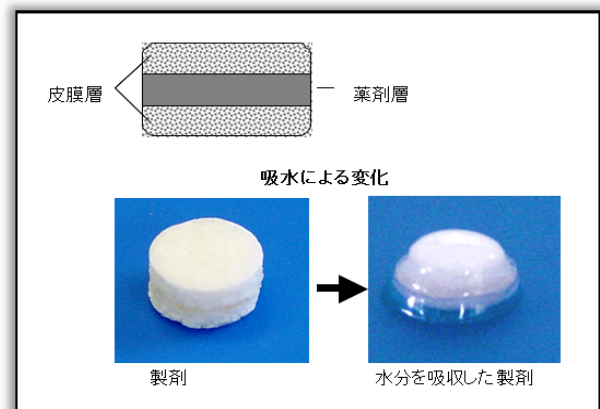


図 1-1. 乾燥ゼリー製剤の構造および吸水による外観変化

一方、口腔内速崩壊フィルム製剤は非常に薄いフィルムになっており、水がなくても口腔内で速やかに崩壊するため、内服ができない患者さんにも適用できるように設計した製剤です。

私たちは、制吐薬のマレイン酸プロクロルペラジンやデキサメタゾンを含んだフィルム製剤を作製し、実用化に向けて製剤間での薬物含量の均一性や安定性、製剤からの薬物溶出性といった製剤特性について検討しました。

抗がん剤治療を受ける場合、悪心や嘔吐は頻発する副作用です。特に、吐き気を引き起こしやすい抗がん剤が含まれる場合には、悪心や嘔吐を予防するための前投薬を行うことが国内外のガイドライン等で示されています。国内では 2010 年 5 月に日本癌治療学会から「制吐薬適正使用ガイドライン」として発刊されており、嘔吐のリスクに応じた制吐対策が詳しく書かれています。

その中で、嘔吐のリスクが高い抗がん剤が使用される場合には抗がん剤投与前にアプレピタント（イメンド）+ グラニセトロン（カイトリル）などのセロトニン 3 拮抗薬+ デキサメタゾンの 3 剤併用投与、2 日目から 3 日目までアプレピタント+ デキサメタゾンの 2 剤併用投与、4 日目にはデキサメタゾンが投与されます。ここで、2 日目から 4 日目まで服用するデキサメタゾンの服用量は 8mg が推奨されていますが、わが国でのデキサメタゾン錠は 0.5mg の規格しかありません。したがって、患者さんは 1 日に 16 錠もの錠剤数を 3 日間も飲み続けなければなりません。気分が悪いときにはこれは患者さんにとって大きな負担となります。

そこで、私たちは1枚に4mgのデキサメタゾンを含む超薄型口腔内速溶解フィルムを開発することを考え、(株)ツキオカとともに取り組みました。

口腔内速崩壊フィルム製剤の調製は図1-2に示しましたが、この工程は(株)ツキオカで行われます。

図1-3には、デキサメタゾン含有フィルムの安定性を示しますが、少なくとも24週間までは含量変化は見られませんでした。

そこで、このフィルムをラットに適用した時の血中動態をデキサメタゾン懸濁液の内服投与時と比較しました。

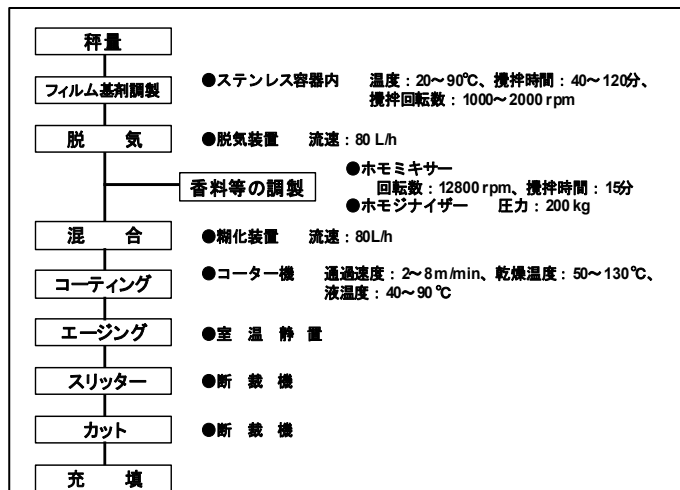


図1-2. 口腔内速崩壊フィルムの製造方法(溶液流延法)

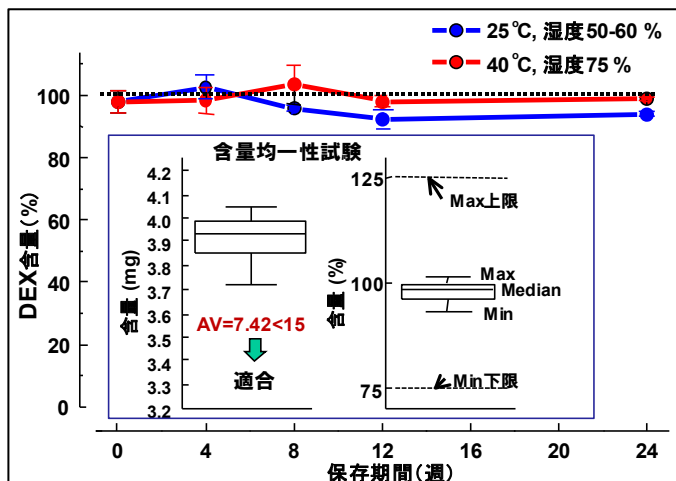


図1-3. 口腔内速崩壊フィルムの安定性

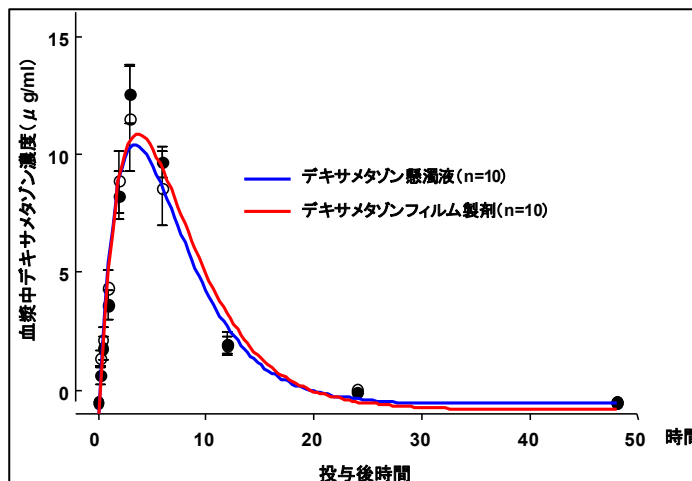


図1-4. ラットにおけるデキサメタゾン含有口腔内速溶解フィルム適用時およびデキサメタゾン懸濁液の経口投与時の血中動態の比較

図1-4に示したように、フィルムの口腔内適用時の血中濃度推移はデキサメタゾン懸濁液を経口投与した場合とほぼ同じであり、薬動学的パラメータ値に差はありませんでした(表1-1)。

表1-1. ラットにおけるデキサメタゾンフィルムおよび懸濁液投与時の血中動態パラメータの比較

PKパラメータ	フィルム製剤 (n=10)	懸濁液 (n=10)	P値
Tmax (hr)	3.20 ± 1.03	3.40 ± 1.43	0.724
Cmax (mg/mL)	13.33 ± 3.97	12.66 ± 6.61	0.785
AUC(∞) (mg/mL/hr)	98.01 ± 22.28	93.64 ± 37.75	0.756
ke(hr ⁻¹)	0.42 ± 0.01	0.42 ± 0.02	0.713
T1/2(hr)	1.65 ± 0.06	1.66 ± 0.07	0.696
CLtot(L/hr)	0.05 ± 0.01	0.06 ± 0.02	0.410
Vdss(L)	0.37 ± 0.12	0.44 ± 0.20	0.344

TmaxおよびCmaxは個々のデータから算出した。各値は平均値±SDを示す。

以上の基礎検討の結果を受けて、デキサメタゾンフィルムの臨床での有用性を評価するために、外来がん化学療法室に通院する乳癌患者さんにおいて、デキサメタゾンフィルムを使用していただき、錠剤との効果および服用感について比較しました。試験は20

人の患者さんでの無作為化クロスオーバー方式で行いました。嘔吐がなく、しかも追加の制吐薬も使わなかった場合を完全制吐率として錠剤とフィルムを比較した結果、制吐効果は両者の間でほとんど変わりませんでした（図 1-5）。さらに、服用感についてのアンケート結果ではフィルムが優れるといった回答でした（図 1-6）。

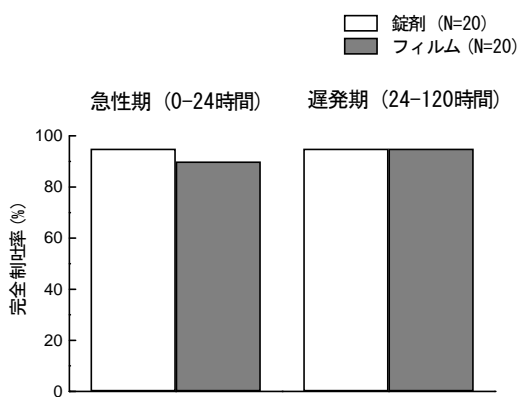


図 1-5. 乳癌患者さんでのデキサメタゾン含有口腔内速溶解フィルム使用時と錠剤使用時における制吐効果の比較

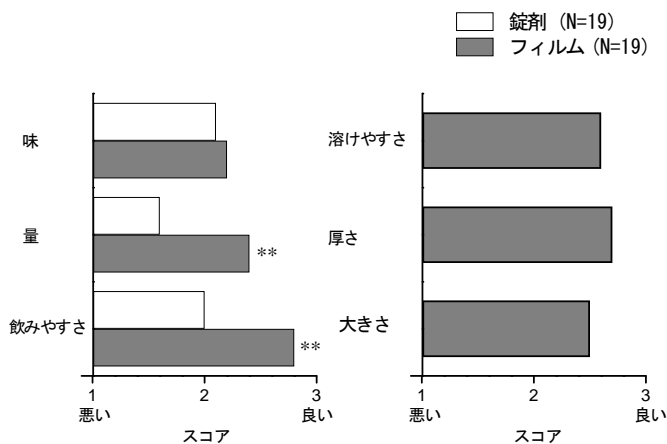


図 1-6. 乳癌患者さんでのデキサメタゾン含有口腔内速溶解フィルム使用時と錠剤使用時における服用感の比較

[発表論文]

- 1) Nishimura M, Matsuura K, Tsukioka T, Yamashita H, Inagaki N, Sugiyama T, Itoh Y. *In vitro* and *in vivo* characteristics of prochlorperazine oral disintegrating film. *Int J Pharmac* 368: 98-102, 2009.
- 2) Shimoda H, Taniguchi K, Nishimura M, Matsuura K, Tsukioka T, Yamashita H, Inagaki N, Hirano K, Yamamoto M, Kinoshita Y, Itoh Y. Preparation of a fast dissolving oral thin film containing dexamethasone: a possible application to antiemesis during cancer chemotherapy. *Eur J Pharm Biopharm* 73: 361-365, 2009.
- 3) Nishigaki M, Kawahara K, Nawa M, Futamura M, Nishimura M, Matsuura K, Kitaichi K, Kawaguchi Y, Tsukioka T, Yoshida K, Itoh Y. Development of fast dissolving oral film containing dexamethasone as an antiemetic medication: clinical usefulness. *Int J Pharmac* (in press).