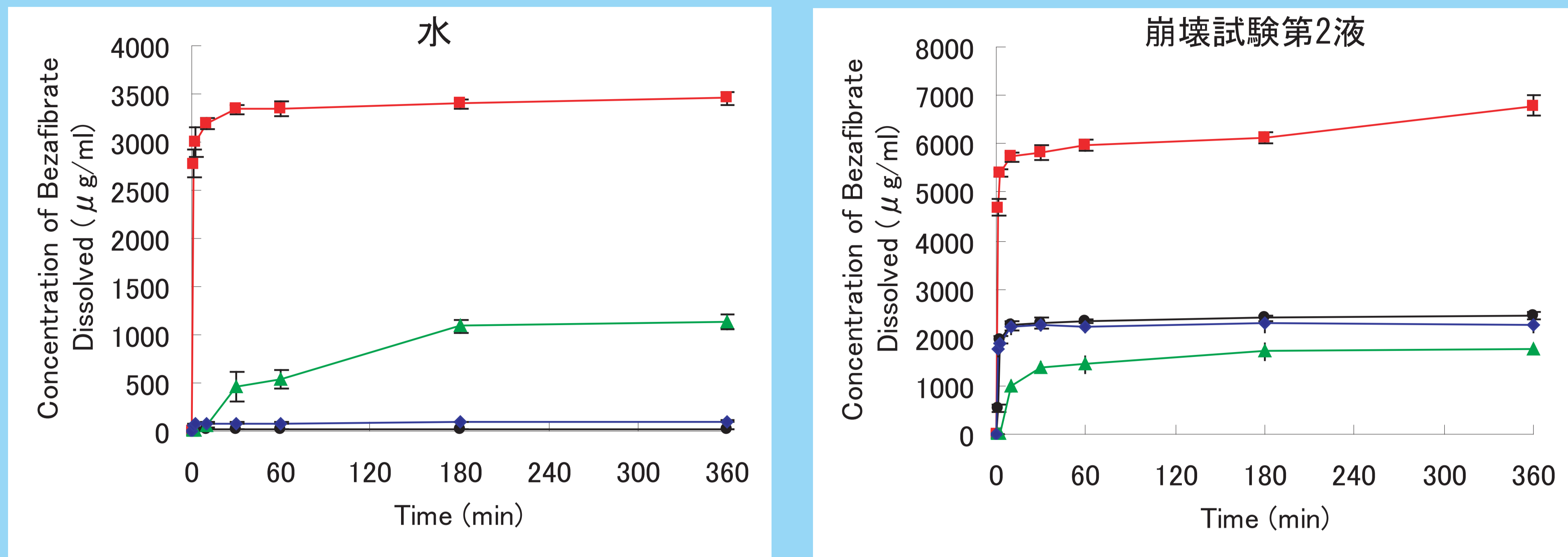


目的

高脂血症治療薬であるベザフィブラート(BF)は難水溶性薬物であり、肝機能障害や横紋筋融解症などの副作用が報告されている。本研究では、BFの溶解度と腸管吸収の改善及び毒性の軽減を目的として、BFの表面をナノハイドロキシアパタイト(HAP)で機械的に被覆したBF/HAP製剤を作製し、実験を行った。今回は溶解度試験、薬物動態試験、効果試験、毒性試験について、BF/HAP製剤を、原剤、BFとHAPの混合物もしくは市販薬(ベザトール:キッセイ薬品工業株式会社)との比較を行った。

溶解度試験 (n=12)

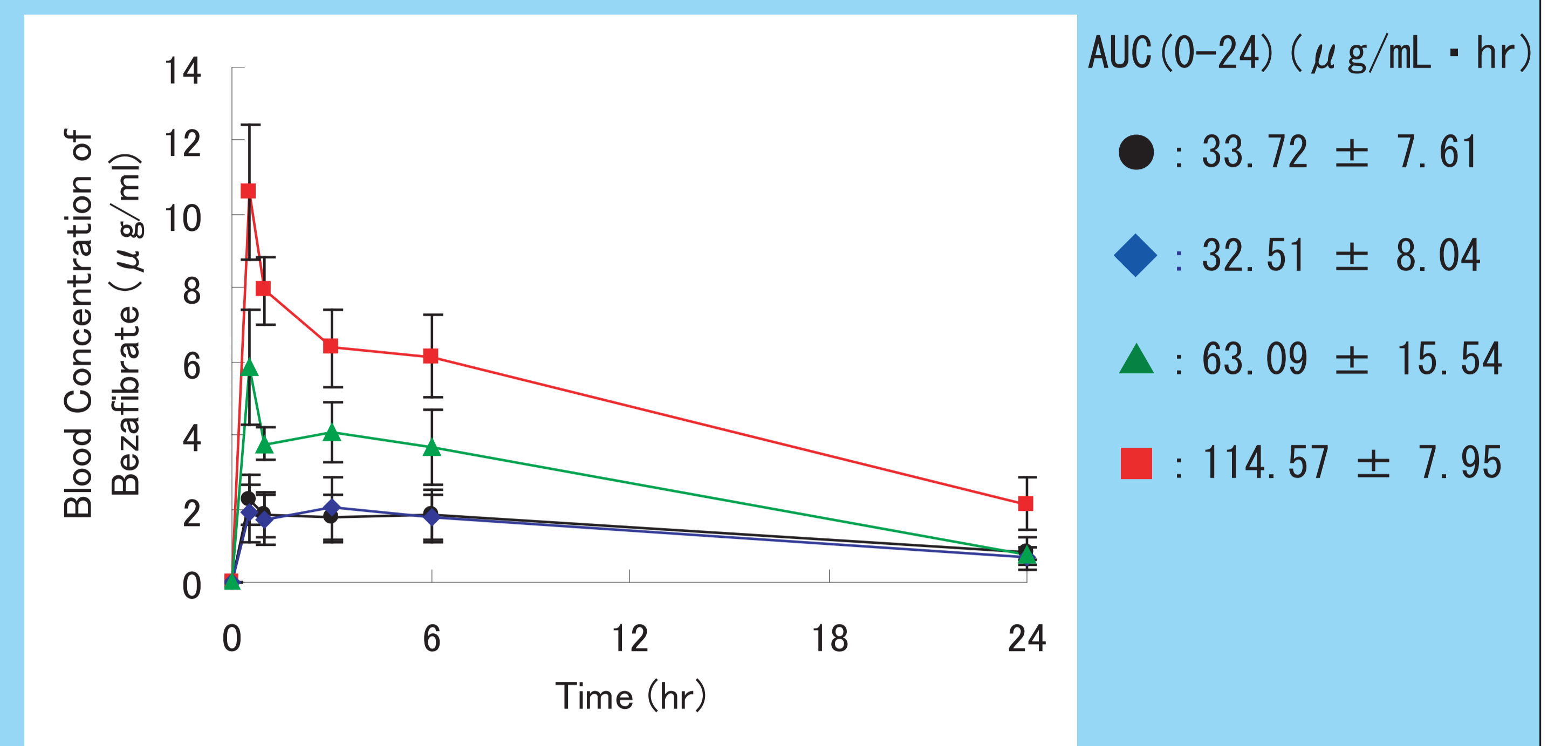


●: BF, ◆: BF+HAP(混合物), ▲: ベザトール, ■: BF/HAP製剤

50mlの蒸留水もしくは崩壊試験第2液(pH=6, 8)に各製剤をそれぞれBFとして1.0g投入し、一定速度のスターラーで攪拌。1, 3, 10, 30, 60, 180及び360分でサンプル1mlを回収後、12,000rpmで3分間遠心し、上清中のBF量を吸光度計により定量。

蒸留水、崩壊試験第2液どちらにおいても、BF/HAP製剤の溶解量は10分までに急激に増大し、その後ほとんど一定となった。BF/HAP製剤の溶解量は蒸留水でBFのおよそ200倍、崩壊試験第2液でおよそ3.0倍となった。BFとHAPの混合物では、BFとほぼ同レベルであり、溶解度改善効果はなかった。BF/HAP製剤のようにHAPとBFが機械的な力によって接着していないと、溶解度は改善しないと推定された。蒸留水に対する市販薬ベザトールの溶解量は、BFと比較して増大したが、BF/HAP製剤より低い値を示した。崩壊試験第2液に対しては、ベザトールの溶解量はBFよりも減少した。

薬物動態試験 (n=5)

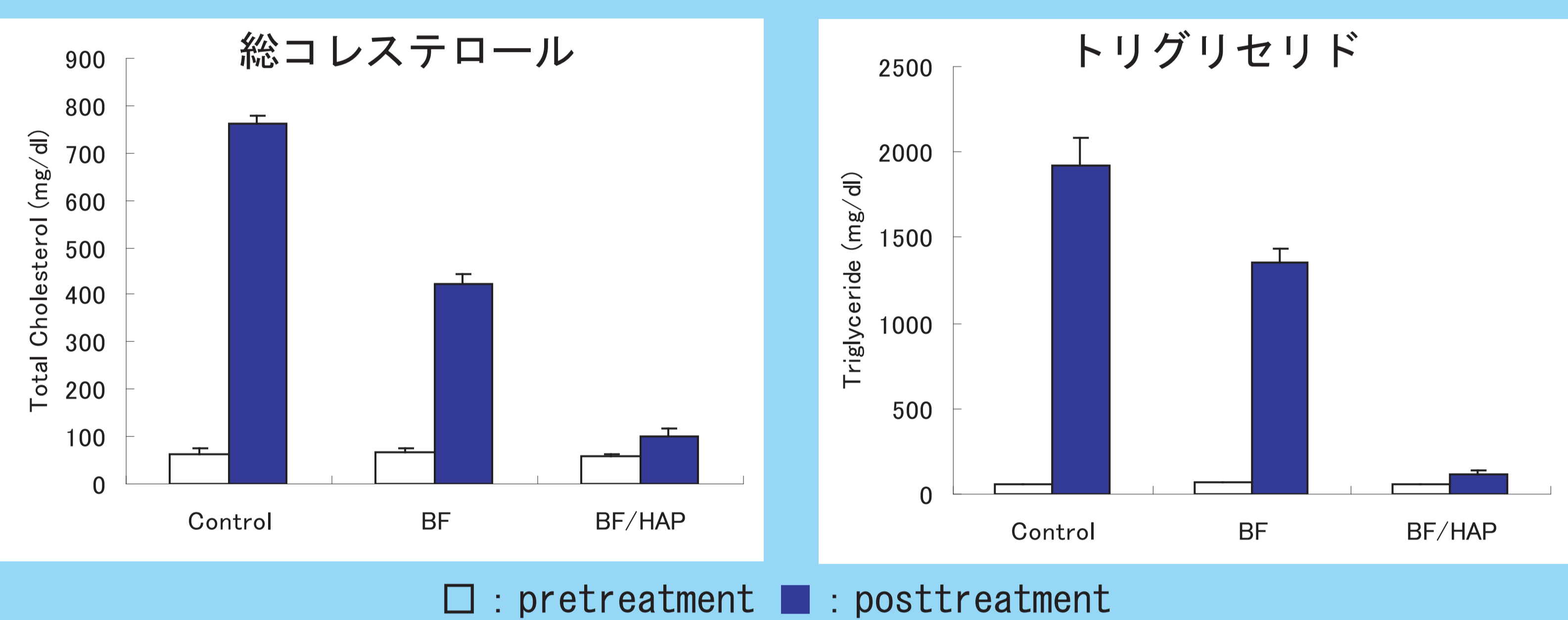


●: BF, ◆: BF+HAP(混合物), ▲: ベザトール, ■: BF/HAP製剤

ラット(7週齢, オス)に各製剤をBFとしてそれぞれ5mg/kg経口投与。投与後、0.5, 1, 3, 6及び24時間で血液を採取し、HPLCにより血液中のBF濃度を定量。

BF/HAP製剤の血中濃度は他製剤と比較して常に高く推移し、0.5時間で最高血中濃度を示した。BFとHAPの混合物の血中濃度は、BFとほぼ同様に推移し、低かった。市販薬ベザトールはBFよりも高い血中濃度を示したが、BF/HAP製剤よりは低い値となった。BF/HAP製剤のAUC(0-24)は、BFのおよそ3.4倍、市販薬のおよそ1.8倍であり、腸管からの吸収が改善された。

効果試験① (n=3)

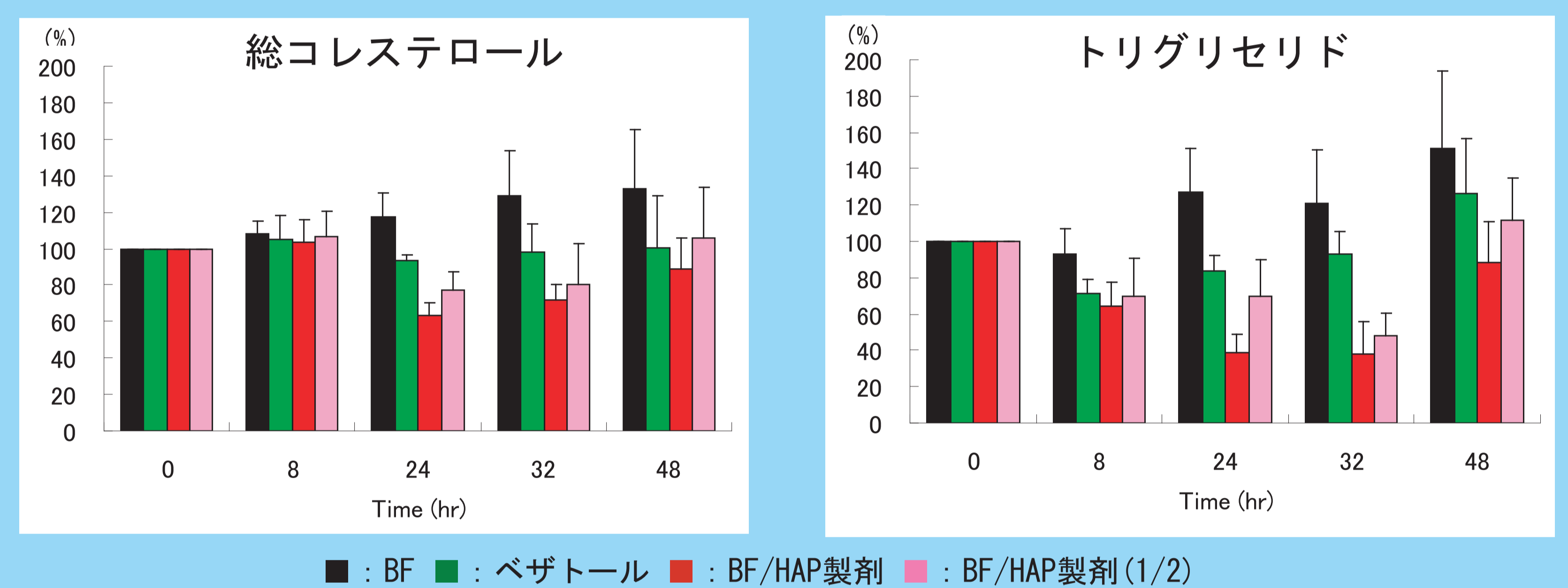


□: pretreatment ■: posttreatment

ラット(8週齢, オス)に各製剤をBFとして100mg/kg経口投与。投与してから30分後に200mg/kgのTriton WR-1399を静脈内投与し、高脂血症モデルラットとした。各製剤投与前の血液サンプル(pretreatment)及びTriton WR-1399を投与してから18時間後の血液サンプル(posttreatment)を採取し、血清総コレステロール及びトリグリセリドを吸光度計を用いて測定。

BF投与群の血清総コレステロール及びトリグリセリドは、無処置のコントロールと比較して有意に低い値を示したが、BF/HAP製剤投与群ではさらに低い値となった。BFの投与をBF/HAP製剤にして行うことにより、腸管からの吸収が改善されるため、薬物の効果が上がったと考えられた。

効果試験② (n=6)

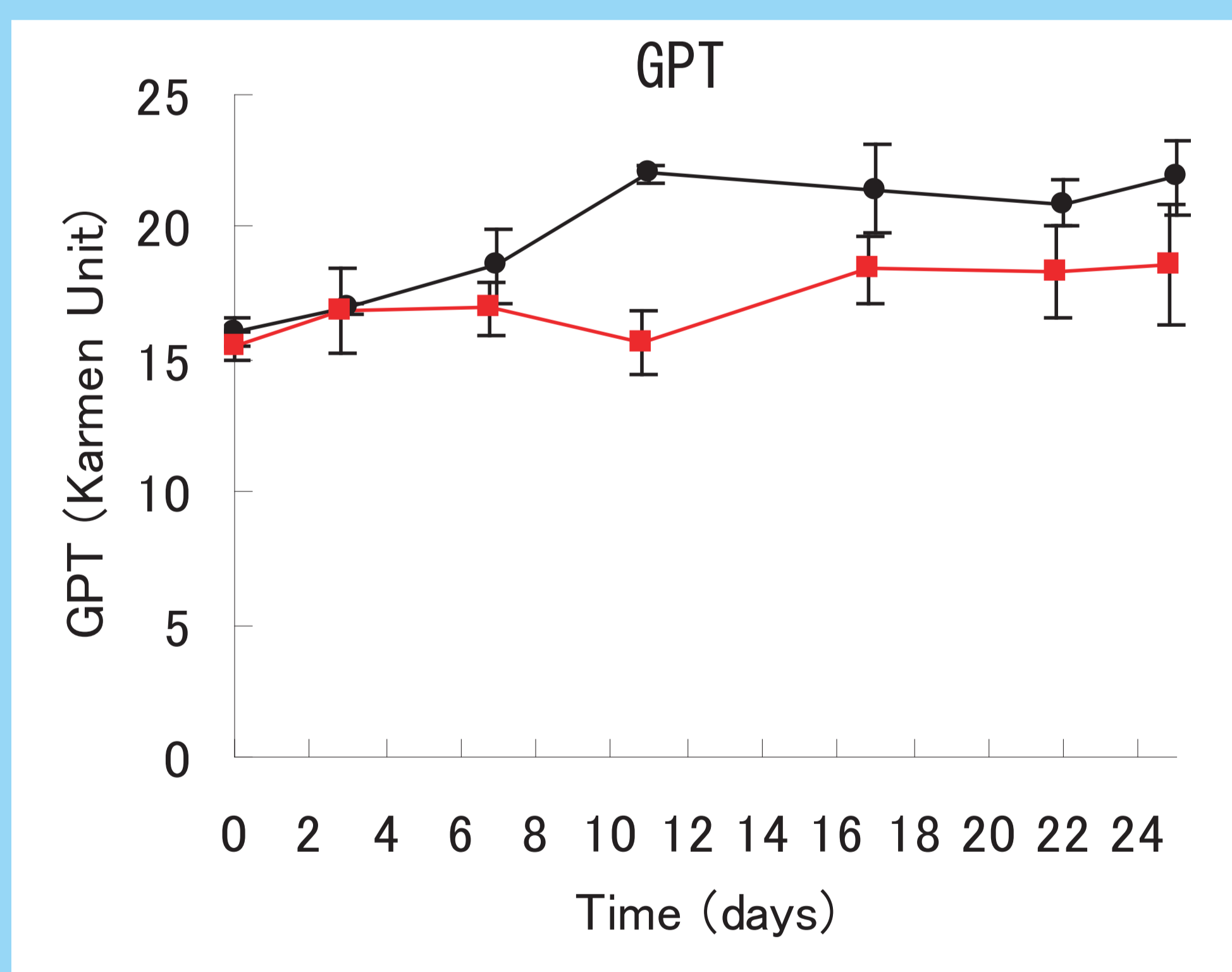


■: BF ▲: ベザトール ■: BF/HAP製剤 ◆: BF/HAP製剤(1/2)

ラット(8週齢, オス)に高コレステロール食を自由摂取させ高脂血症モデルラットを作製。同食を与えてから7日目に採血を行い(0時)、その後後に各製剤をBFとして4mg/kg(BF/HAP製剤では4mg/kg及び2mg/kg)を経口投与。経口投与後、8時間で再び同用量を経口投与及び採血。さらに24、32、48時間で採血し、血清総コレステロール及びトリグリセリドを測定。各個体の0時の値を100%とし、その後の増減をパーセンテージで示した。

BF投与群では時間経過と共にどちらの値も増加傾向にあった。ベザトール投与群の総コレステロール値は、24時間で減少したがその後増加し、トリグリセリド値は8時間で最も低い値を示し、その後上昇した。BF/HAP製剤の総コレステロール値は、ベザトール投与群と同様の傾向を示したが、その値は常に低く、トリグリセリド値は8時間から減少し始め32時間まで低い値を保ち、効果が持続していた。BF/HAP製剤は、ベザトールの投与量の半量でベザトールと同様の効果が得ることがわかった。

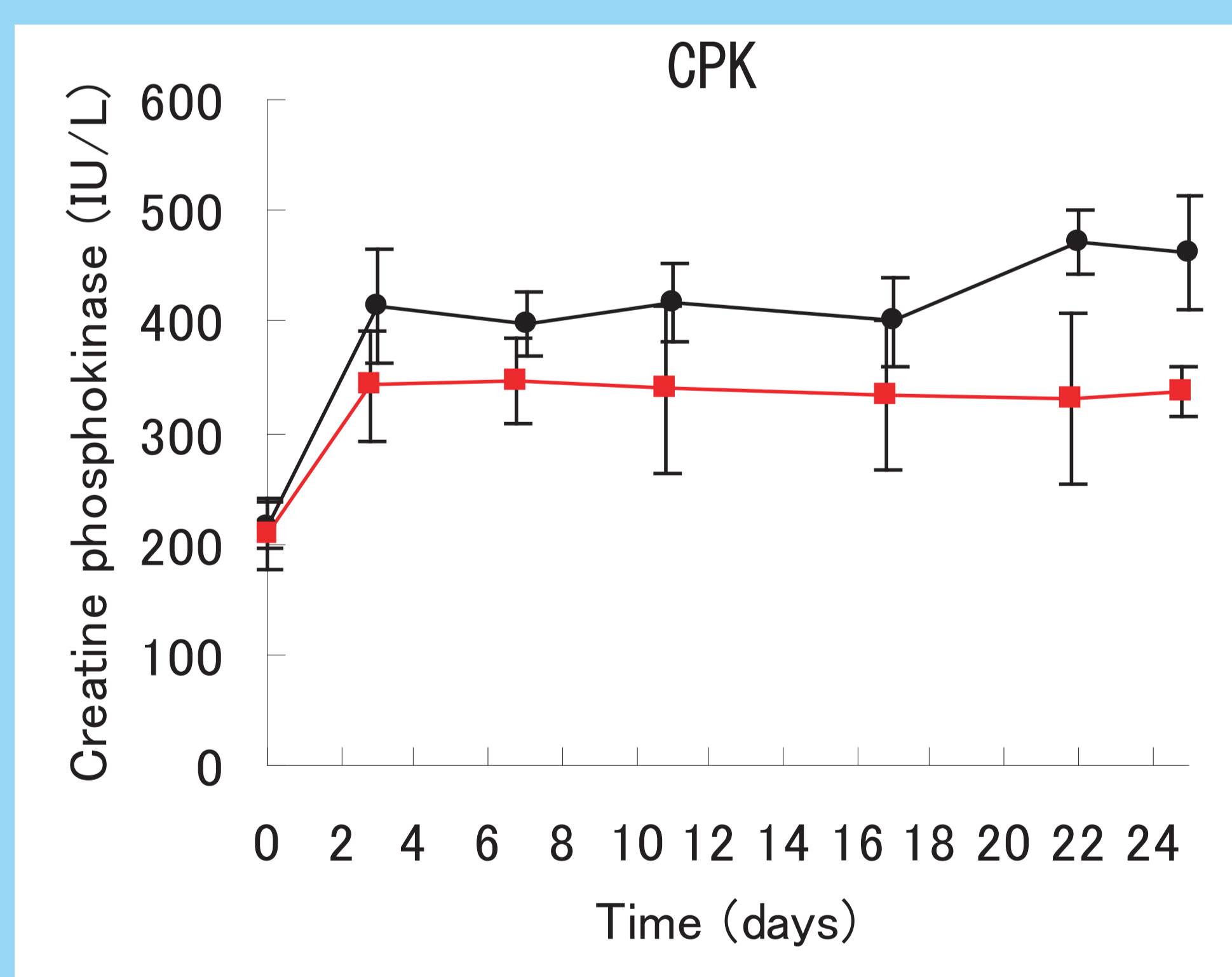
毒性試験 (n=5)



●: ベザトール ■: BF/HAP製剤

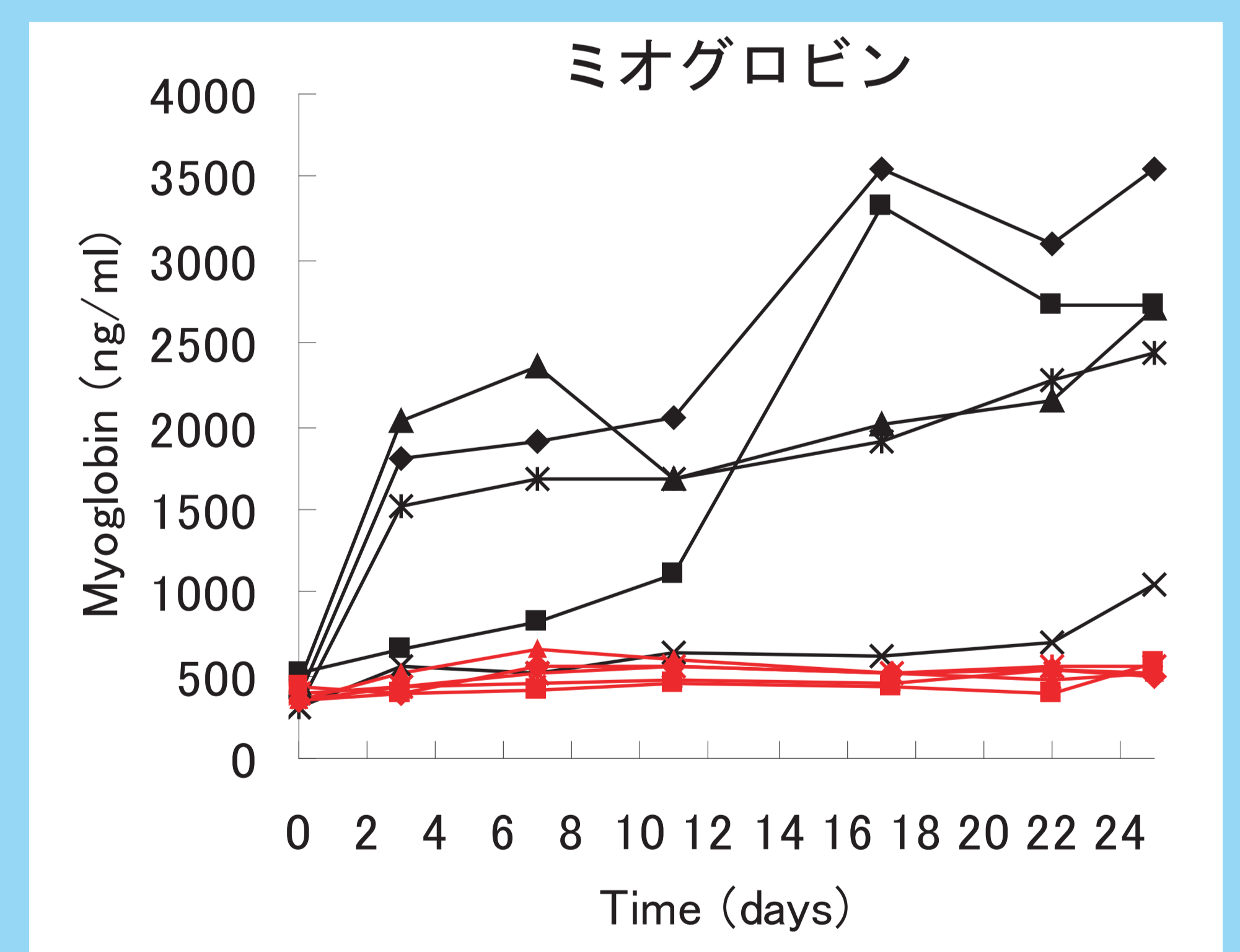
ラット(7週齢, オス)に0.05mmol/kgのp-アミノフェノールを7日ごとに4週間腹腔内投与し、腎障害モデルラットを作製。最初の投与を0日とし、翌日よりBFとして20mg/kgの各製剤を経口投与。0, 3, 7, 11, 17, 22, 25日目に尾静脈より採血し、GPT、クレアチンフォスフォキナーゼ(CPK)及びミオグロビンを測定。

ベザトール投与群とBF/HAP製剤投与群のGPTは、3日目までほぼ同様に推移した。ベザトール投与群では投与日数の増加と共にGPTの値は大きくなり、11日目に最大値を示し、その後同様の値を示した。BF/HAP製剤投与群ではGPTの上昇はほとんど観察されなかった。



●: ベザトール ■: BF/HAP製剤

CPKはどちらの群も3日目に値が上昇したが、BF/HAP製剤投与群のCPK値は、ベザトール投与群と比べて常に低い値を示し、3日目以後更なる上昇はなかった。



黒線: ベザトール 赤線: BF/HAP製剤
(ミオグロビン値は個体差が大きかったため全例を示す)

ベザトール投与群のミオグロビン値は、1例のみ低値を示したが、その他の4例は大きく値が上昇した。一方、BF/HAP製剤投与群のミオグロビン値は、すべての個体でほとんど上昇することなく、実験終了まで低い値を示した。

結論

BF/HAP製剤の溶解量は、水に対してBFの約200倍、崩壊試験第2液に対して約3.0倍となった。単回経口投与では、BF/HAP製剤のAUC(0-24)は、BFの約3.4倍、市販薬ベザトールの約1.8倍となった。BFとHAPの混合物では、溶解度も腸管吸収も改善効果がないので、BF/HAP製剤の場合、BFとHAPが機械的に強く接着していることが同効果に貢献していると考えられた。高脂血症ラットに対する単回投与による効果試験では、BF/HAP製剤投与群の血清総コレステロール及びトリグリセリドの値は、BF投与群よりも有意に低い値を示した。また、BF/HAP製剤投与群の抗脂血症効果は、BF、ベザトール投与群よりも長いことが判明した。BF/HAP製剤はベザトール投与量の半量で同様の効果が得ることがわかった。さらに毒性試験の結果、BF/HAP製剤投与群のGPT、CPK及びミオグロビン値は常にベザトール投与群よりも低かった。他の薬物においても、HAPを適用することにより同様の効果が観察されている。HAPによる毒性軽減の機序は不明であるため、今後、検討する必要がある。

連絡先

株式会社サンギ 新規事業開発本部
宮坂 亮介
E-mail: miyasaka@sangi-j.co.jp
菊川 馨一郎
E-mail: kikukawa@sangi-j.co.jp
〒344-0062
埼玉県春日部市不動院野2745-1
Tel: 048-752-0111
Fax: 048-752-0120
URL: http://www.sangi-co.com