

目的

第27回日本DDS学会にて、シスプラチン(CDDP)の表面にナノ粒子水酸化亜鉛(HAP)を1:2の配合比(CDDP:HAP)で被覆したCDDP/HAP製剤を作製し、CDDPの溶解度と腸管吸収が改善することを報告した。今回は急性毒性試験、急性肝・腎障害試験、腸管粘膜障害性試験、体内分布試験について、CDDP/HAP製剤の経口投与群をCDDPの経口投与群もしくは静脈内投与群と比較を行った。

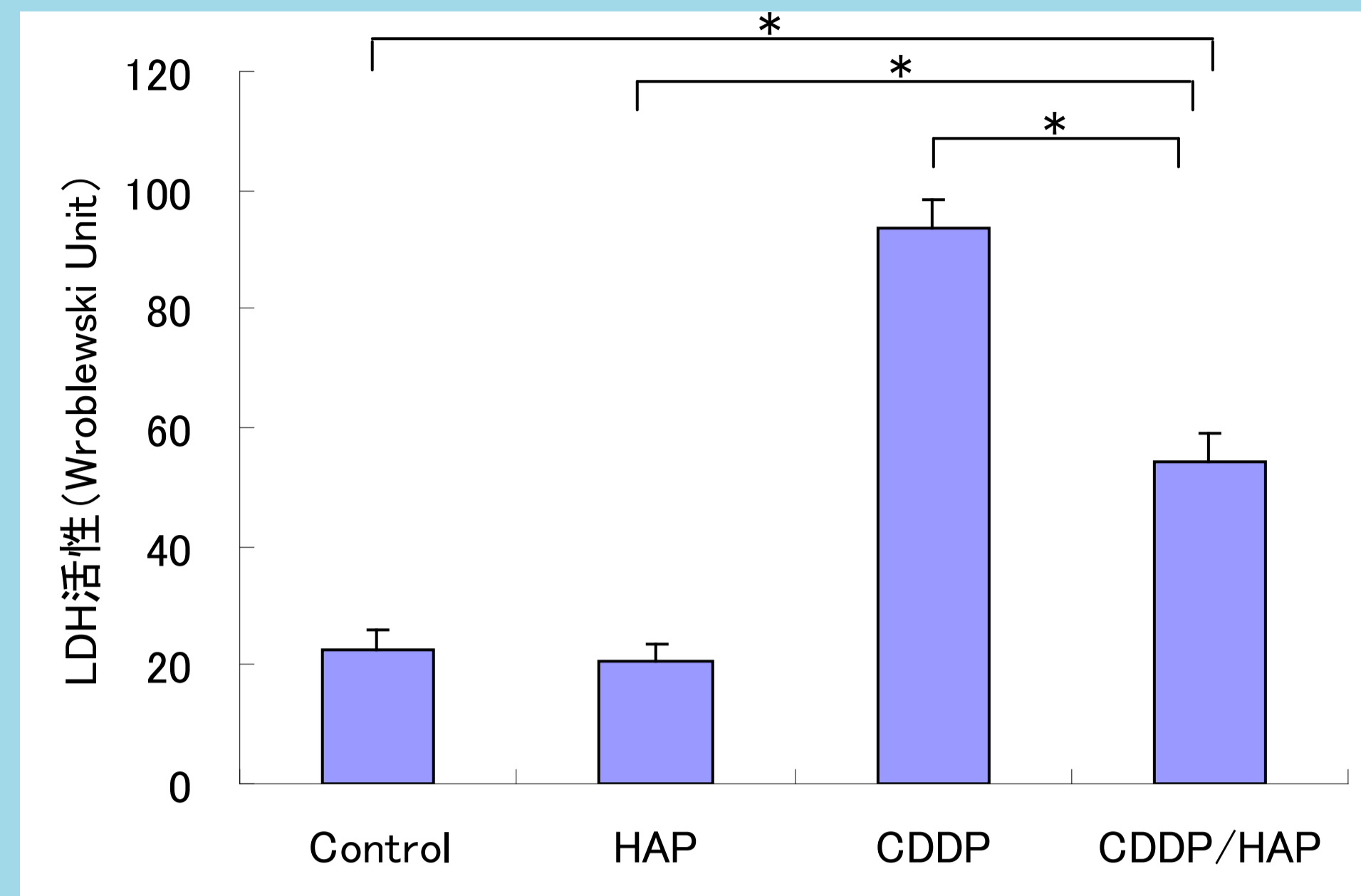
急性毒性試験(14日間)

	CDDP 投与量 mg/kg	致死率	最小 致死量 mg/kg	主な所見
CDDP/HAP (p.o.)	60	2/6	30	立毛、下痢、消瘦
	30	2/6		立毛、下痢、消瘦
	15	0/5		-
CDDP (p.o.)	30	3/5	15	立毛、下痢、抑鬱、振戦、消瘦
	15	1/5		立毛、下痢、消瘦
	10	0/5		立毛、下痢
CDDP (i.v.)	10	2/5	5	立毛、下痢、抑鬱、振戦、消瘦
	5	1/5		立毛、下痢、抑鬱、消瘦
	2.5	0/5		立毛、下痢

マウス(8週令、オス)にCDDP/HAP製剤を経口、CDDPを経口及び静脈内投与。CDDP/HAP製剤及びCDDPの経口投与は、必要量を0.5mlの水に懸濁及び完全溶解させ投与。CDDPの静脈内投与は、生理食塩水に1mg/mlの濃度で完全溶解し、必要量を尾静脈より投与。投与後、14日間マウスを毎日観察。

CDDPの静脈内投与群では、7日目に5mg/kg投与群で1匹、10mg/kg投与群で2匹の死亡が確認され、最低致死量は5mg/kgであった。CDDPの経口投与群では、15mg/kg投与群で9日目に1匹、30mg/kg投与群で2日目と9日目にそれぞれ1匹の死亡が確認され、最低致死量は15mg/kgであった。CDDP/HAP製剤の経口投与群では、30mg/kg投与群で4日目と7日目にそれぞれ1匹、60mg/kg投与群では、4日目と5日目にそれぞれ1匹の死亡が確認され、最低致死量は30mg/kgであった。CDDP/HAP製剤投与群の主な所見は、CDDP投与群よりも軽い症状であった。

腸管粘膜障害性試験(In situ closed loop法)(n=5)



(*: p<0.05)

ラット(8週令、オス)を麻酔下で開腹し、十二指腸下部及び回腸下部で結紮し、それぞれにカニューレを装着。5mg/kgのHAP、CDDPとして2.5mg/kgのCDDPもしくはCDDP/HAP製剤を10mlのPBSに溶解もしくは懸濁させ、カニューレより注入。無処置対照群ではPBS10mlのみ注入。4時間放置後、PBS10mlを注入し、回収した液を直ちに3,500rpm、30min遠心分離し、上清中のLDH活性を吸光度計により測定。

HAP投与群のLDH活性は、コントロールと有意差はなく、腸管粘膜に障害はないことがわかった。CDDP投与群のLDH活性は、コントロール群と比較しておよそ4倍となり、腸管粘膜に対して障害を生じていた。CDDP/HAP製剤投与群では、コントロールよりも有意に高い値を示したが、CDDP投与群よりも有意に低い値を示し、腸管粘膜に対する毒性が減少していた。

急性肝・腎障害試験 (n=5)

血清GOT、GPT、BUN及びクレアチニン

	GOT Karmen Unit	GPT Karmen Unit	BUN mg/dL	クレアチニン mg/dL
Control	85.12 ± 5.91*	21.29 ± 4.02	17.52 ± 1.80	0.68 ± 0.05
CDDP/HAP (p.o. 10mg/kg)	69.15 ± 4.91	16.61 ± 5.91	18.81 ± 1.38	0.68 ± 0.03
CDDP (p.o. 10mg/kg)	96.17 ± 6.21*	20.09 ± 4.20	30.57 ± 1.27*	0.90 ± 0.03*
CDDP (i.v., 4mg/kg)	104.69 ± 11.26*	85.89 ± 9.42*	61.61 ± 8.82*	1.45 ± 0.15*
CDDP (i.v. 8mg/kg)	261.07 ± 43.92*	229.52 ± 38.52*	167.38 ± 36.86*	4.08 ± 1.03*

CDDP/HAP製剤はCDDPとしての投与量を示す * : CDDP/HAP製剤の経口投与群と有意差あり (p<0.05)

血清、肝臓及び腎臓におけるCDDP含有量

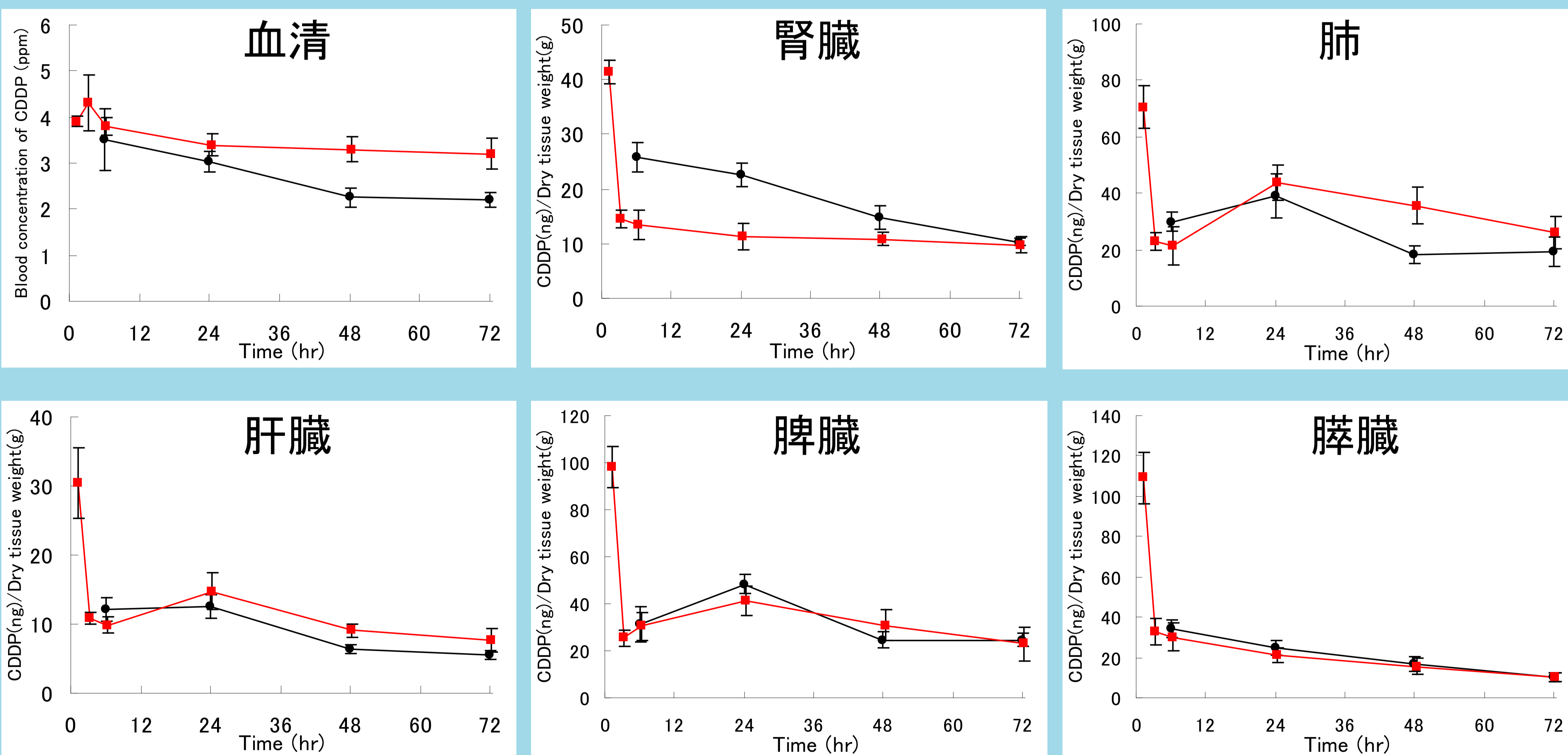
	血清 μg/ml	肝臓 μg/乾燥臓器重量(g)	腎臓 μg/乾燥臓器重量(g)
CDDP/HAP (p.o. 10mg/kg)	3.52 ± 0.19	12.60 ± 0.90	39.09 ± 2.09
CDDP (p.o. 10mg/kg)	2.01 ± 0.12*	19.72 ± 1.40*	62.90 ± 0.90*
CDDP (i.v. 4mg/kg)	4.65 ± 0.99	41.55 ± 6.12*	122.88 ± 20.00*
CDDP (i.v. 8mg/kg)	5.58 ± 1.15*	93.48 ± 18.22*	195.69 ± 41.36*

CDDP/HAP製剤はCDDPとしての投与量を示す * : CDDP/HAP製剤の経口投与群と有意差あり (p<0.05)

ラット(8週令、オス)にCDDP(10mg/kg、経口)、CDDP/HAP製剤(CDDPとして10mg/kg、経口)、CDDP(4mg/kgもしくは8mg/kg、静注)を3日間連続投与。4日目に採血し、血清中のGOT、GPT、BUN、クレアチニンを測定。また、肝臓及び腎臓を採取し、血清、肝臓及び腎臓中に含有するCDDP量をICP発光分析法により測定。

CDDP/HAP製剤投与群のGOT値は、対照群、CDDPの経口投与群、静脈内投与群よりも有意に低い値を示し、GPT値は、CDDPの静脈内投与群よりも有意に低かった。CDDP/HAP製剤投与群のBUN及びクレアチニン値は、CDDPの経口投与群、静脈内投与群よりも有意に低い値を示した。CDDP/HAP製剤投与群の血清におけるCDDP量は、CDDPの経口投与群よりも有意に高く、4mg/kgの静脈内投与群と有意差はなかった。CDDP/HAP製剤投与群の肝臓及び腎臓におけるCDDP量は、CDDPの経口投与群及び静脈内投与群よりも有意に低く、これが肝臓及び腎臓におけるCDDP/HAP製剤の毒性減少に寄与していると示唆された。

体内分布試験 (n=5)



ラット(8週令、オス)にCDDP(1.25mg/kg、点滴)もしくはCDDP/HAP製剤(2.5mg/kg、経口)を単回投与後、1、3、6、24、48、72時間で血液、腎臓、肺、肝臓、脾臓及び膵臓を採取。各サンプル中のCDDP量をICP発光分析法にて定量。

血清中のCDDP濃度は、前回のデータとほとんど同様に推移した。腎臓では、他の臓器と動態が異なり、6時間における点滴投与群のCDDP量は、経口投与群よりもおよそ2倍となった。その後、点滴投与群のCDDP量は48時間まで有意に経口投与群よりも高い値を示した。肺では、48時間における経口投与群のCDDP量は、有意に点滴投与群よりも高くなった。肝臓、脾臓及び膵臓では、6時間以降、点滴投与群と経口投与群はほとんど同様に推移した。経口投与群の各臓器におけるCDDP量は、どれも1時間で高い値を示したが、その後急激にその量は減少した。腎臓における経口投与群のCDDP量の低さが、CDDP/HAP製剤の毒性減少に寄与している可能性がある。

結論

急性毒性試験の結果、各製剤の最低致死量は、CDDP/HAP製剤経口投与群で30mg/kg、CDDP経口投与群で15mg/kg、CDDPの静脈内投与群で5mg/kgであり、CDDPをHAP製剤にすることにより毒性が減少した。腸管粘膜障害性試験では、CDDP/HAP製剤の投与群は、CDDPの投与群よりも有意にLDH活性が減少していた。急性肝・腎臓障害試験では、CDDP/HAP製剤経口投与群におけるGOT、GPT、BUN及びクレアチニンは、CDDPの静脈内投与群よりも有意に低い値を示した。3日間連続投与における腎臓及び肝臓、単回投与における腎臓において、CDDP/HAP製剤の経口投与群のCDDP量は、CDDPの静脈内投与群よりも低い値を示し、これがCDDP/HAP製剤の毒性軽減に寄与している可能性がある。今後さらに毒性軽減の機序を検討していく予定である。

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
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