

Phytosome® の利点：臨床的に確認されていること

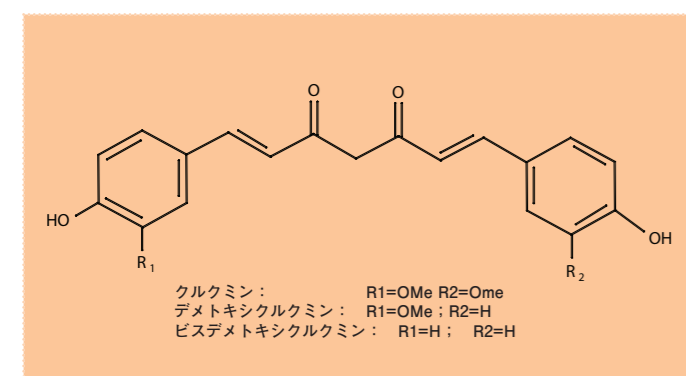
市販のクルクミンは、3種類のクルクミノイド、単細胞クルクミン、デメトキシクルクミンおよびビスデメトキシクルクミンがおよそ75:15:10比で構成される混合物です。ヒトでの比較薬物動態試験²⁰では、市販のクルクミンに含有される各クルクミノイド単体の吸収率を、メリーバ®の2用量(1.0と1.9g、それぞれクルクミノイド209と376mgに相当)ならびに製剤化されていないクルクミノイド混合物に相当する1用量(1.8g)の場合と比較しました。メリーバ®と比較したクルクミノイド全体の吸収上昇率は、約29倍(低用量で27倍、高用量で31倍)でした。単分子クルクミンのクルクミノイド吸収は20倍上昇しましたが、デメトキシクルクミンとビスデメトキシクルクミンでは50~60倍上昇しました。これにより、メリーバ®の両用量で、クルクミンではなく、デメトキシクルクミンが主要な血中クルクミノイドであることが示されました。多くの研究で、デメトキシクルクミンの方がクルクミンよりも潜在能力が大きいことが顕著に示されています。製剤化されていないクルクミノイド混合物よりもはるかに低用量のメリーバ®の、臨床有効性の根幹は、吸収力が高いこと、そしておそらく血中のクルクミノイドプロファイルが良好なこと可能性があります。

	メリーバ®		クルクミン(対照)		相対吸収度*
クルクミノイド	AUC (ng/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC (ng/mL)	Cmax (ng/mL)	
クルクミン	538.0 ± 130.7	50.3 ± 12.7	122.5 ± 29.3	9.0 ± 2.8	19.2
デメトキシクルクミン	655.0 ± 195.7	134.6 ± 40.6	55.8 ± 15.5	4.2 ± 1.1	68.3
ビスデメトキシクルクミン	142.2 ± 58.2	24.9 ± 8.1	24.6 ± 10.3	2.1 ± 0.8	56.8
クルクミノイド合計	1336.0 ± 357.1	206.9 ± 54.9	202.8 ± 53.8	14.4 ± 4.2	31.5

* 取り込まれたng/mL (血漿) x h/mgのかたちで表現した正規化AUCは、相対吸収値を計算するために対照のAUC値で除算した。

化学的性質

ウコン抽出物の天然成分は、クルクミン(純クルクミンを得るには単離法よりも合成法の方が簡便)だけでなく、その他の成分として2種類の微量成分、ビスデメトキシクルクミンとデメトキシクルクミンがそれぞれ約15%、約10%含まれています。³

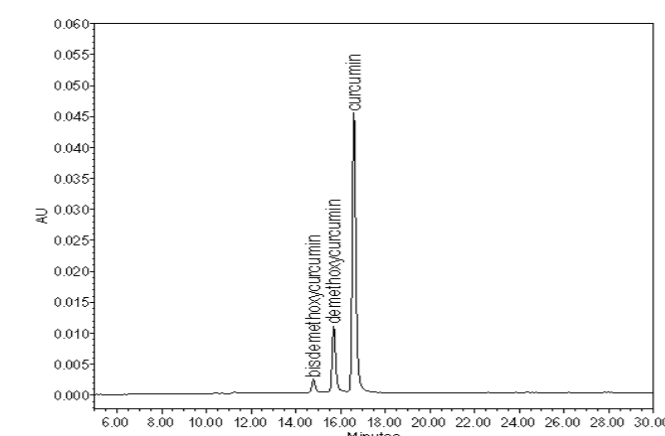


メリーバ®の組成は、これら3種類の成分の標準的比率を反映したものです。

クルクミンは天然では、デメトキシクルクミンとの混合物として存在しています。最近の研究で、同一条件では、この混合物はクルクミン単独よりも安定的であることが明らかになり、デ

メトキシクルクミンが、クルクミンの安定化剤として働くことが示されました²¹。別の試験結果²¹から、デオキシクルクミンとビスデメトキシクルクミンはいずれも、用量効果的にクルクミンを安定化させる効果があることが示されています。

これらの成分を用いて、Phytosome®テクノロジーによる大豆リン脂質と製剤化することにより、天然クルクミンの安定性とバイオアベイラビリティが向上します。



3種類の主要成分を示す天然クルクミンのHPLCクロマトグラム: 単分子クルクミン(クルクミン)、デメトキシクルクミンおよびビスデメトキシクルクミン

おわりに

クルクミンの特許取得製剤Phytosome®と大豆レシチン⁵からなるメリーバ®は、クルクミンの加水分解安定性を高め、クルクミノイドの経口吸収率を30倍以上高めることが示されています¹⁹。

クルクミンは、リン脂質環境内に取り込まれることにより水による分解から保護されると同時に、生体膜と細胞外液間の迅速なリン脂質交換によって生体膜中に渡されて、その細胞内取り込みを促進します。

メリーバ®のクルクミンは、経口バイオアベイラビリティが向上していることから、製剤化していないクルクミンで必要とされる投与量よりもずっと少量で炎症性疾患に対する臨床治療効果が得られます。現在行われている他の疾患に関する臨床試験でも、作用機序、前臨床の根拠、クルミンの有効性が確実に裏づけられています。

クルクミンの場合と同様に、メリーバ®はその顕著な安全性が特徴です。動物実験データ(LD50>2g/Kg、ラット)は別とし

参考文献

- Natural Standard Monograph Turmeric, 2010.
- EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food, EFSA Journal, 2010, 8(9): 1679
- Aggarwal B.B., Sung B., Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets. Trends Pharmacol. Sci, 2009, 30: 85-94.
- Jurenka J.S., Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of Curcuma longa: a review of preclinical and clinical research. Altern. Med. Rev, 2009, 14: p. 141-153.
- Giori A., Franceschi F., Phospholipid complexes of curcumin having improved bioavailability. Patent Application WO 2007/101551.
- Kidd P.M., Bioavailability and activity of phytosome complexes from botanical polyphenols: the silymarin, curcumin, green tea, and grape seed extracts. Alt. Med. Rev, 2009, 14: p. 226-246.
- Semalty A., Semalty M., Rawat M.S.M., Franceschi F., Supramolecular phospholipids-polyphenolics interactions: the PHYTOSOME strategy to improve the bioavailability of phytochemicals. Fitoterapia, 2010, 81: p. 306-314.
- Felson D.T., Naimark A., Anderson J., Kazis L., Castelli W., Meenan R.F., The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham osteoarthritis study. Arthr. Reum, 1987, 30: p. 914-918.
- Belcaro G., Cesarone M.R., Dugali M., Pellegrini L., Ledda A., Grossi M.G., Togni S., Appendino G., Product evaluation registry of Meriva®, a curcumin-phosphatidylcholine complex, for the complementary management of osteoarthritis. Panminerva Medica, 2010, 52(2 Suppl 1): p. 55-62.
- Belcaro G., Cesarone M.R., Dugali M. et al., Efficacy and Safety of Meriva®, a Curcumin-phosphatidylcholine Complex, during Extended Administration in Osteoarthritis Patients. Altern Med Rev, 2010, 15(4): p. 337-44.
- Allegri P., Mastromarino A., Management of chronic anterior uveitis relapses: efficacy of oral phospholipidic curcumin treatment. Long term follow-up. Clinical Ophthalmology, 2010, 4: p. 1201-1206.
- Steigerwalt R., Nebbioso M., Appendino G., Belcaro G., Ciammaichella G., Cornelli U., Luzzi R., Togni S., Dugali M., Cesarone M. R., Ippolito E., Errichi B. M., Ledda A., Hosoi M., Corsi M. Meriva®, a lecithinized curcumin delivery system, in a diabetic microangiopathy and retinopathy. Panminerva Med. 2012 54 (Suppl. 1 to No. 4): 11-6
- Appendino G. et al., Potential role of curcumin phytosome (Meriva) in controlling the evolution of diabetic microangiopathy. A pilot study. Panminerva Med. 2011 Sep;53(3 Suppl 1):43-9.
- Farinacci M., Gaspario B., Colitti M., Stefanon B., Dietary administration of curcumin modifies transcriptional profile genes involved in inflammatory cascade in horse leucocytes. Ital. J. Anim.Sci. 2009, 8(2): p. 84-86.
- Colitti M., Gaspario B., Della Pria A., Scaini C., Stefanon B. Transcriptome modification of white blood cells after dietary administration of curcumin and non-steroidal anti-inflammatory drug in osteoarthritic affected dogs Vet Imm and Immunopat 147 2012: p136-46
- Ledda A., Belcaro G., Dugali M., Luzzi R., Scoccianti M., Togni S., Appendino G., Ciammaichella G. Meriva®, a lecithinized curcumin delivery system, in the control of benign prostatic hyperplasia: a pilot, product evaluation registry study. Panminerva Med. 2012 54(Suppl. 1 to No. 4): 17-22
- Anand P., Kunnumakkara A.B., Newman R.A., Aggarwal B.B. Bioavailability of curcumin: Problems and promises. Mol. Pharm. 2007. 4: p. 807-818.
- Indena S.p.A. Internal report.
- Marczylo T.H., Verscholye R.D., Cooke D.N., Morazzoni P., Steward W., Gescher A.J., Comparison of systemic availability of curcumin with that of curcumin formulated with phosphatidylcholine. Cancer Chemother. Pharmacol. 2007. 60(2), 171-177.
- Cuomo J., Appendino G., Dern AS, Schneider E, McKinnon TP, Brown MJ, Togni S, Dixon BM. Comparative Absorption of a Standardized Curcuminoid Mixture and Its Lecithin Formulation. J. Nat. Prod., 2011, 74, 664-669.
- Han G., Bi R., Quan L., Zhao L.L., Dong Y. Lin Q.H., Effect of demethoxycurcumin in Curcuma longa on stability of curcumin. Zhongyaocai, 2008. 31(4): p. 592-594 (journal written in Chinese).
- Han G., Dong Y., Yuan H., Zhai G., Fan Y., Effect of demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin on stability of curcumin in Curcuma longa. Zhongyaocai, 2009. 40(9): p. 1411-1413 (journal written in Chinese).



インデナジャパン株式会社

東京都千代田区大手町1丁目8番1号
 KDDI大手町ビル21F 〒100-0004
 TEL:03(3243)9924 FAX:03(3243)9925

www.phytosomes.info

jp.indena.com

MERIVA®
 生体が利用できるクルクミン

特許取得済の
 クルクミン送達形態

臨床的に裏づけられた
 有効性と安全性

ヒトでの薬物動態試験で
 経口吸収の改善を確認

メリーバ®

ウコン Curcuma longa L.

メリーバ® 生体が利用できるクルクミン

ウコン (Curcuma longa L.) の黄色色素であるクルクミンは、インド料理で最もよく使われるスパイスでカレー粉の主成分です。アジアの国々でクルクミンを食事として摂取する量は、200mg/日にもなります¹。イギリスの成人集団でクルクミンの使用量が推定されています。食品に自然に含まれるクルクミン(スパイスとしてカレー粉に含まれるターメリック)と食品着色剤としての使用を合わせると、平均使用量と最大使用量はそれぞれ50mg/dayおよび210mg/dayを上回ります²。インドにはターメリックを伝統医学に使ってきた長い歴史がありますが、幅広い症状に対応できるゆえに万能薬とされています。クルクミンに関する現代の細胞研究から、伝統医学におけるクルクミンの効能のほとんどの妥当性が確認され、さらには、白人に典型的な病態にもクルクミンを使用できる可能性があることも推察されています³。実際、クルクミンは、4000件近い前臨床研究が報告されている、前臨床関連の生物医学文献の中では最も研究されている物質の一つです。研究の結果、クルクミンは炎症性酵素、炎症性転写因子および炎症性サイトカインへの直接作用だけでなくゲノムへの作用でも炎症を解消する天然反応作用のある、炎症のメインスイッチであることが明らかになりました⁴。これらの有望な知見にもかかわらず、クルクミンの有効性に関する臨床エビデンスは今のところまったくなく、その有益な作用のほとんどは動物モデルでの実験で裏づけられてヒトの体外での研究に外挿された疫学研究で示されたものであり、臨床的にはまだ検証されていません⁴。

本書は世界のさまざまな国で参照することができます。よって、お住まいの国では当てはまらない文言や製品分類が記載されていることがあります。本書の主張は成分に限定されたものであり、最終製品には普及していません。また1924/2006/CEの規制にも適合していません。最終製品の販売者は、その製品に含まれる成分を問わず、製品の目的地を保証し、製品に関して行う主張が法にかなっており、製品が販売される国のあらゆる該当法規に適合するようにする責任があります。

メリーバ® は、特許を取得したクルクミン送達剤です。クルクミンと大豆レシチンを1:2の重量比に調整し、流動性を高めるために2種類の微結晶性セルロースを加えて、最終製品全体のクルクミン含有量を約20%にしました。メリーバ®の基本原理は、ポリフェノール類やトリテルペノイド酸類のような水にも有機溶媒にも溶けにくい化合物のバイオアベイラビリティを向上させる、インデナのPhytosome®法に基づいています^{6,7}。ほとんどの食物性フェノール類と同様に、クルクミンは水および油性溶媒にやや溶けにくいものの、極性基(フェノール性水酸基2個およびエノール性水酸基1個)を有しており、水素結合および極性相互作用を介してリン脂質の極性頭基のような相補性反応基と相互作用することができます。ホスファチジルコリンは、リン酸基が負に、コリンアンモニウムが正に帯電する高極性の頭基を有することから、クルクミンなど各種の不溶性フェノール類と複合体を形成することができます^{6,7}。クルクミンなどフェノール類は生体膜に対し高親和性を有することから、リン脂質と製剤化して脂質マトリックス内に組み込むことにより、加水分解から保護するとともに、生体膜と細胞外液間の迅速なリン脂質交換を利用して、クルクミンを生体膜に受け渡し、細胞内取り込みを高めます^{6,7}。

www.phytosomes.info

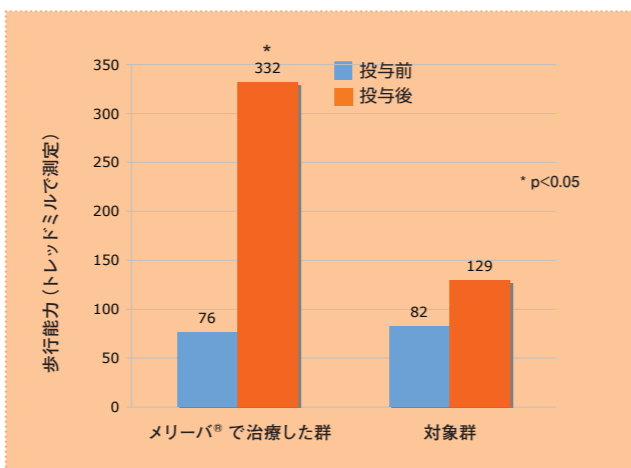
臨床的利用

天然の炎症反応プロセスを解明するための メリーバ®の臨床研究

フランシスココホート研究（米国）によれば、60代の25%。80代では50%の人で、レントゲン検査で変形性膝関節症の変化が認められており⁹、年齢、女性、肥満、膝を屈曲させる職業、力仕事、関節損傷がいずれも危険因子だと確認されています。骨の健康維持でのメリーバ®使用は、炎症反応のシグナルを遮断し、抗酸化力を高めるクルクミンの能力に基づいています。事実、非臨床および臨床エビデンスにより、骨の健康維持には、単標的療法よりも多標的療法の方が優れていることが示唆されており、クルクミンのような物質は、複数の細胞標的に働くことにより、このような疾患管理で全般的改善をもたらします。

■ メリーバ® と骨の健康の補助的管理：歩行成績とWOMACスコア

骨の健康に課題がある患者（X線で確定診断）50例を対象にメリーバ®の有効性が検討されました⁹。症状はWOMACスコア、可動性はトレッドミルでの歩行能力で評価し、全般炎症状態はC反応性タンパク質の血漿中濃度を測定することにより評価しました。試験は3か月にわたって実施し、患者を無作為に2群に割り付け、1群ではメリーバ® 1g/日（1日2回）および各患者の主治医である一般開業医または専門医が決めた「実施可能な最良の療法」を併用し、他の1群では、「実施可能な最良の療法」のみを使用しました。トレッドミル運動負荷試験（傾斜：10%、速度：3km/時間）において、試験開始2か月後では、初回歩行距離が201%改善され、3か月後では、さらに改善（+44%）が認められました。副次評価項目については、鎮痛薬使用量が対照群では12%減少したのに対し、メリーバ®群では63%減少し、消化器合併症は、対照群では15%低減したのに対し、メリーバ®群では38%低減し（p<0.05）、上記の肯定的な結果が補強されました。



変形性関節症に伴う症状の改善に対するメリーバ®の効果：歩行能力（トレッドミル）

総治療費は、対照群では3%減と有意な削減が認められなかったのに対し、メリーバ®群では49%の削減がありました。

別の研究でも¹⁰、用量（メリーバ® 1g/日、2回の別々のクルクミン投与 200mg/日に相当）等、前記と同等の方法による患者100人が登録されたさらに規模の大きい長期（8か月）の調査で、骨の健康を補完する治療でのメリーバ®の活性が確認されました。その結果によれば、メリーバ®による治療を受けた群はすべての主要評価項目、すなわちWestern Ontario and McMaster Universities (WOMAC) スコア(80.6から33.2に低下)、Karnofsky Performance Scale (73.3から

92.2に上昇)、トレッドミルでの歩行能力検査で、臨床的に有意な低減を示しました。最初の研究で検討された以上に広範な一連の炎症反応機能マーカー（インターロイキン[IL]-1 β 、IL-6、可溶性CD40リガンド[sCD40L]、可溶性細胞接着分子(sVCAM)-1、赤血球沈降速度[ESR])を評価したところ、メリーバ®治療群の有意な低減が示されて、上記の結果が補強されました。反対に、「実施可能な最良の療法」対照群では、有意な変化が認められませんでした

		メリーバ®で治療した群		対照群	
WOMAC項目	組み入れ	8か月後	組み入れ	8か月後	
疼痛	16.6	7.3	16	15.2	
こわばり	7.4	3.2	6.6	6.7	
身体機能	56.6	22.8	55.2	46.9	
合計	80.6	33.3	77.8	68.8	

メリーバ®が平均WOMACスコアの変化に及ぼした作用。8ヶ月の治療後

■ メリーバ® と目の中間層（ブドウ膜）の課題

目の中間層（ブドウ膜）に課題があり、その状態で最低2年が経過していた106人の患者に対して試験を行いました¹¹。使用中の療法に追加して、メリーバ®を1.2 g/日(1日朝夕2回)最低12か月間、補助的に投与しました。メリーバ®群では、投与開始わずか4~6週間後には、患者の86%で、自己評価による満足度に改善がみられ、再発回数が著しく低下しました。さらに、ブドウ膜炎を再発した患者総数が80%以上減少しました。最近のパイロット研究では、標準的な治療に関連したメリーバ®の1g/日の使用で視精度が向上し視野の質の改善につながったことが示されています¹²。これらの結果は、メリーバ®には、眼球のような血管に乏しい組織の場合でさえも、安全な成分として強力な潜在能力があることを裏づけています。

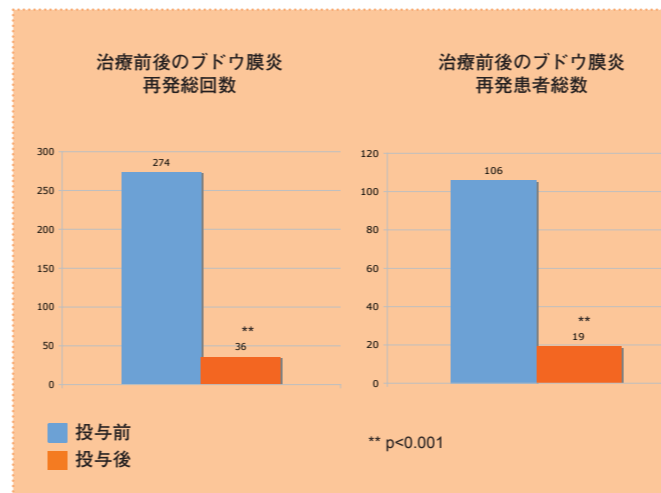
■ メリーバ® と健康な血管の機能

登録簿を使った別の試験では¹³、血管に課題のある50人の被験者にメリーバ®(1g/日)を投与して、酸化ストレスに関連した内皮の健康作用を評価しました。患者を2つの群に分けました。最初の群にはメリーバ®を4週間投与し、2つ目の群には対照薬を使用しました。内皮の課題の存在と内皮の進化を器具を使って(レーザードップラー流量計、pO₂)実測的に(足での評価)測定しました。4週間の治療後、メリーバ®群は調査したすべてのパラメータで改善を示し、またKarnofskyスケールで

■ メリーバ® とヒト生体内での天然の炎症反応

変性性関節疾患を発症した雌馬および子馬の動物試験¹⁴では、メリーバ®(動物用サプリメントとしてはCurcuvet®)は、炎症に関与する各種サイトカイン、酵素および転写因子の発現を抑制しました。メリーバ®を15日間投与して、治療開始から4、8、15日に、遺伝子の発現と最初の状態を比較しました。雌馬では、クルクミンは、COX-2、TNF- α 、IL-1 β 、IL-1RNおよびIL-6の発現を抑制しました。なかでもIL-1 β とIL-6に有意な抑制が観察されました。子馬では、COX-2、TNF- α 、IL-1 β 、IL-1RNおよびIL-6の発現が有意に抑制されました。

関節に課題のある犬(JC犬)に対して行った最近のゲノム研究¹⁵では、メリーバ®とCOX2阻害剤クラスのNSAIDであるフィロコキシブによる炎症反応マーカーの差分変調を調査しました。メリーバ®(40 mg/Kg/日、クルクミン8 mg/Kg/日に相当)またはフィロコキシブ(4 mg/Kg/日)をJC犬6頭の2群に20日間投与しました。犬6頭の群で遺伝子の発現を、試験開始時(T0)と試験終了時(T20)とで比較しました。試験開始時、JC犬の2群は、対照群と比較して、475(フィロコキシブ群)と498(メリーバ®群)の遺伝子を差分発現したことを示しました。これらの遺伝子を広義の炎症後反応マーカーとして定義することができるでしょう。対照としての健康な犬の集団と比較して、試験終了時に173(フィロコキシブ群)と141(メリーバ®群)の遺伝子が差分発現したため、クルクミンとフィロコキシブはともにこのゲノムの痕跡の発現を大きく減衰させることができます。



ブドウ膜炎の再発率に対するメリーバ®の効果

評価した生活の質全般で改善を示しました。また、前述のパイロット試験¹²では、血管に問題を生じやすい38被験者に1g/日のメリーバ®を(標準的な管理計画に追加して)最低4週間投与しました。標準的な管理計画だけに従った対照群(n=39)と比較して、メリーバ®群は、血管の反応で統計的に有意な改善を示し(p<0.05)、末梢血管抵抗のスコアが低下しました(p<0.05)。

ゲノムという点では、i κ B とIL18の産生に関係する重要な遺伝子はフィロコキシブによってではなくメリーバ®だけによって変調したので、メリーバ®はフィロコキシブよりも優れています。フィロコキシブよりもメリーバ®の方が、TNF α 、マクロファージの増殖および線維素溶解によって仲介される炎症反応経路をダウンレギュレートする可能性があります。これらを合わせて検討すると、関節に課題がある被験者の補助的サポートにメリーバ®を使用することにはゲノム的な根拠があり、ヒトの臨床試験で検証を行うことが妥当であることが示されます。

登録簿を使った最近の試験¹⁶では、前立腺機能が健康な61人の被験者で、利用可能な最良の標準管理(BSM)との比較でメリーバ®の有効性を評価しました。国際前立腺症状スコア(IPSS)を使って徴候や症状を評価しました。被験者33人の最初の群は、BSMに加えて500mg/日のメリーバ®を最低24週間投与されました。もう1つのボランティア28人の群(対照群)はBSMだけで治療されました。両群とも、全IPSSスコアと生活の質が改善されましたが、メリーバ®群はBSMだけの群に比べて有意に改善されました(IPSS p<0.05、生活の質p<0.01)。これらの結果はすべて、身体の炎症反応機能を解消する天然成分としてのクルクミンに備わる栄養素的な潜在能力を明確に示しています。

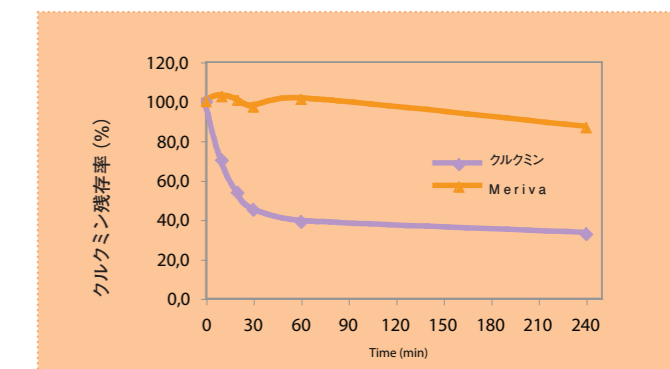
薬物動態

多くの分子標的に作用するにもかかわらず、現在のところ、クルクミンの有効性に関する臨床的なエビデンスはほとんど報告されていません。また、クルクミンが持つほとんどの有効作用は、疫学的研究から示されたり、動物モデル研究から裏づけられたり、in vitro研究から推定されるものの、臨床的には検証されていません。このパラドックスの状況は、クルクミンの特性が薬剤に適さないためです。実際、単分子のクルクミンは腸管内pHでは極めて不安定(pH7で半減期は10分未満)で、経口吸収率は極めて低く、12 g/日もの高い用量で投与した場合でも、血漿中濃度はかろうじて50 ng/mLに達する程度です¹⁷。

メリーバ® 溶液

加水分解安定性

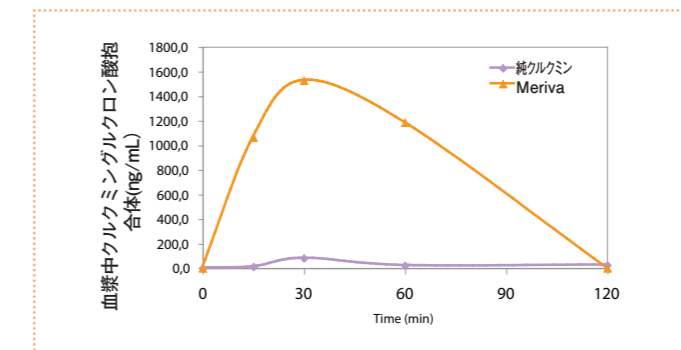
製剤化していないクルクミンとメリーバ®クルクミンの加水分解安定性を比較した試験¹⁸では、純クルクミンのpH 7.2(リン酸緩衝液)での半減期は10分未満であったのに対し、メリーバ®のクルクミンは、同一条件下で240分後(ほぼ4時間後)でも、82%が分解されずに残存していました。同様の結果はpH8、30分間で製剤化していないクルクミンとメリーバ®としてのクルクミンを比較した場合でも得られ、分解度はそれぞれ88%と20%でした。



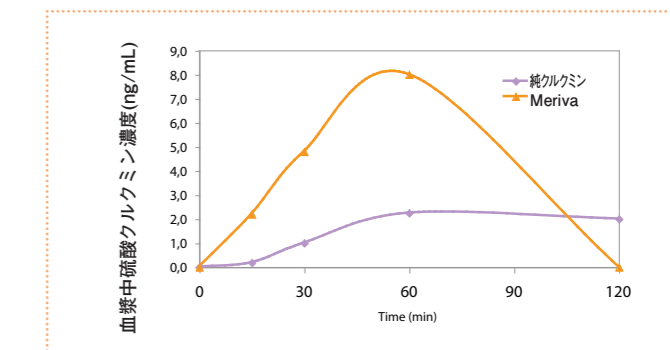
単分子クルクミンおよびメリーバ®をpH 7.2緩衝液中37°Cで処理した時のクルクミンの分解

薬物動態試験

製剤化していないクルクミン高用量(340mg/kg)とメリーバ® 1.8g/kg(クルクミン340mg/kgに相当)をWistar系雄性ラットに強制経口投与¹⁹、投与から15、30、60、120分後の血漿、肝臓、および腸粘膜でのクルクミンと代謝物の存在量を評価しました。先行する試験と同様に、血漿中では、クルクミンの99%がグルクロン酸抱合体として、残りの1%が硫酸クルクミンまたは遊離クルクミンとして存在していました。リン脂質を用いて製剤化することにより、(基本的にグルクロン酸抱合体としての)クルクミンの血中濃度がいずれも著しく上昇しました(20倍以上)。



クルクミンまたはメリーバ®を強制経口投与したラットにおける血漿中クルクミングルクロン酸抱合体濃度。クルクミンの抱合体代謝物濃度は、クルクミンの検量線を使用して算出した



クルクミンまたはメリーバ®を強制経口投与したラットにおける血漿中硫酸クルクミン濃度。クルクミンの抱合体代謝物濃度は、クルクミンの検量線を使用して算出した。