

糖尿病及び骨粗鬆症治療薬の新規 DDS の開発

山本 昌

Development of Novel Delivery Systems of Drugs for the Treatment of Diabetes and Osteoporosis

Akira YAMAMOTO

Department of Biopharmaceutics, Kyoto Pharmaceutical University, Misasagi Nakauchi-cho 5,
Yamashina-ku, Kyoto 607-8414, Japan

糖尿病は、インスリンの絶対的若しくは相対的不
足により引き起こされる持続的高血糖状態を示す病
気である。近年、糖尿病患者数は生活習慣の変化と
ともに世界で急激に増加しており、現在、全世界の
患者数は1億9400万人であり、1985年の患者数の
約6倍になっている。また2025年の患者数は、2
億5000万人以上になると予想されている。一方、
わが国における糖尿病患者も現在約820万人と言
われているが、その予備軍を含めると約1300万人に
達すると言われている。

糖尿病は、自己免疫的な機序により発症するI型
糖尿病と肥満、過食、ストレス、薬剤、ウイルス感
染などの環境因子により発症するII型糖尿病とに分
類できる。このうち、I型糖尿病患者やインスリン
分泌障害が進行したII型糖尿病患者ではインスリン
療法が必須となるため、インスリンが臨床上用いら
れている。

このように糖尿病の代表的な治療薬の1つとして
インスリンが注射として臨床で用いられているが、
注射は患者に痛みを伴い、またアレルギーやアナフ
ィラキシーなどの重篤な副作用を発現する可能性が
あるため、注射に代わるインスリンの新しい非侵襲
的な投与形態の開発が望まれている。

こうした背景から、本誌上シンポジウム前半では
インスリンの新しい非侵襲的な投与形態として、経
口並びに経肺投与に着目し、これら新規投与形態の
開発の可能性を探る。すなわち、インスリンの経肺

吸収性は、カチオン性高分子の併用により改善され
ることや新規吸収促進剤である polyamidoamine
(PAMAM) dendrimer の併用によるインスリンを
始めとする難吸収性薬物の消化管吸収改善の可能性
について紹介する。

一方、骨粗鬆症は、骨量の低下、骨組織の微細構
造の変化を特徴とし、骨の脆弱化とその結果、骨折
の危険性の増大を来たした病気である。糖尿病患者
と同様に、骨粗鬆症患者も高齢化社会を迎えて年々
増加しており、わが国における患者数は約500万人
程度であるが、その予備軍を含めると1000万人以
上の患者が存在することが知られており、その治
療、予防は極めて重要である。現在、骨粗鬆症治療
には、カルシウム製剤、エストロゲン製剤、イソフ
ラボン製剤、カルシトニン製剤、ビスホスホネート
製剤、活性型ビタミンD製剤、ビタミンK製剤など
が用いられているが、このうち、カルシトニンや
ビスホスホネートは、強力な破骨細胞機能抑制作用
を有するので汎用されている。

カルシトニンは、主に甲状腺の傍濾胞細胞(C細胞)
から分泌される32アミノ酸残基を有するペプ
チドホルモンであり、破骨細胞に存在するカルシト
ニン受容体に作用して骨からのカルシウムの取り込
みを抑制し、骨へのカルシウムとリン酸の沈着を促
進する作用を有する(破骨細胞機能抑制作用)。し
かしながら、カルシトニンは分子量約3400のポリ
ペプチドであることから、経口投与後、消化管に存
在する消化酵素やタンパク分解酵素などにより分解
することや消化管粘膜透過性が低いことから消化管
吸収性が極めて悪いことが知られている。

また、ビスホスホネートは、骨基質に特異的に取

り込まれ破骨細胞の働きを抑え、優れた骨量増加作用を有するため、近年、骨粗鬆症治療薬の第一選択薬として汎用されている。ビスホスホネートは、临床上、注射や経口投与で投与される場合が多いが、経口投与後の吸収率は極めて低く、約 1-2%であると言われている。また、ビスホスホネートは、経口投与後、消化管障害を惹起するため、服用後 30 分は横臥しないことなどの投与制限がある。

そこで本誌上シンポジウム後半では、現在、汎用

されている骨粗鬆症治療薬のうち、カルシトニン並びにビスホスホネートに着目し、これら骨粗鬆症治療薬の有効性並びに安全性を高めた新規投与形態の開発について研究した例を紹介する。すなわち、カルシトニンの場合には、注射に代わる経口並びに経肺投与の可能性について検討し、ビスホスホネートの場合には吸収性を改善し、消化管粘膜障害を回避できる経肺並びに経皮投与製剤の開発について紹介する。