

## 骨粗鬆症治療薬ビスホスホネートの新規 DDS 開発と治療への応用

勝見英正,\* 草森浩輔, 坂根稔康, 山本 昌

## Development of Delivery System of Bisphosphonates for the Treatment of Osteoporosis

Hidemasa KATSUMI,\* Kosuke KUSAMORI, Toshiyasu SAKANE, and Akira YAMAMOTO  
Kyoto Pharmaceutical University, 5 Misasagi Nakauchi-cho, Yamashina-ku, Kyoto 607-8414, Japan

(Received May 21, 2010)

Bisphosphonates are carbon-substituted pyrophosphate (PCP) analogues that exhibit high affinity to hydroxylapatite and inhibit bone resorption after their administration. They are widely used as the first-choice drug for the treatment and prevention of bone diseases, including Paget's disease, hypercalcemia of malignancy, and osteoporosis. However, the oral bioavailability of bisphosphonates is quite low (1-2%). In addition, the oral administration of bisphosphonates has been associated with mucosal damage, including gastritis, gastric ulcer, and erosive esophagitis. Therefore, it is highly desirable to develop new delivery systems that improve their bioavailability and safety. In this review, recent challenges in the developments of novel delivery system of bisphosphonates are summarized. Then, future developments of delivery system of bisphosphonates are also discussed in order to improve their therapeutic efficacy and safety in the treatment of bone diseases.

**Key words**—bisphosphonate; bone; osteoporosis; bioavailability; delivery

## 1. はじめに

骨粗鬆症は、加齢とともに骨吸収と骨形成のバランスが崩れ、相対的に骨吸収が優位になったために骨量の減少が起こり、さらに骨の微細構造の変化により骨の強度が低下し、骨折が起こり易くなる病気である。高齢化社会を迎えた現在、わが国の骨粗鬆症患者は推定 1100 万人と言われており、骨粗鬆症は社会問題の 1 つになっている。現在、骨粗鬆症治療薬として、カルシウム剤、活性型ビタミン D<sub>3</sub>、ビタミン K<sub>2</sub>、カルシトニン、ラロキシフェン、ビスホスホネートが用いられているが、中でも、ビスホスホネートはその優れた骨折抑制効果から骨粗鬆症治療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、PCP の骨格を有する化合物の総称であり (Fig. 1)、ハイドロキシアパタイトに対して高い親和性を示すことから、投与後、骨に選択的に取り込まれて、骨吸収を行う破骨細胞の機能を強力に抑制する。<sup>1,2)</sup> ビスホスホネートは、C の側鎖構造により骨吸収抑制作用の活性が変化する特性を有

し、これまでに多くのビスホスホネートが開発されている (Table 1)。わが国では、エチドロネート、パミドロネート、アレンドロネート、インカドロネート、リセドロネート、ゾレドロネートが骨粗鬆症を始めとする骨疾患治療薬として認可されている。

しかしながら、ビスホスホネートは経口投与した場合、消化管からの吸収率が 1-2% と極めて低く、食事などの摂取によりさらに低下することが知られている。<sup>3)</sup> また、ビスホスホネートは粘膜刺激性を有していることから、腹部不快感や消化性潰瘍などの上部消化管粘膜障害が重大な問題となっている。<sup>4)</sup> ビスホスホネートによる上部消化管粘膜障害を予防するため、服用後 30 分間は座位を保つ必要があるが、座位の保持は骨粗鬆症患者の約 70% を占める高齢者には大きな負担となっている。さらに、寝たきりの高齢者には投与が困難であり、患者

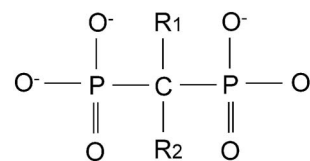


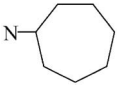
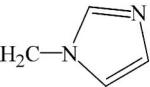
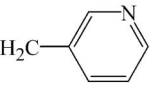
Fig. 1. Structure of Bisphosphonates

京都薬科大学 (〒607-8414 京都市山科区御陵中内町 5)

\*e-mail: hkatsumi@mb.kyoto-phu.ac.jp

本総説は、日本薬学会第 129 年会シンポジウム S15 で発表したものを中心に記述したものである。

Table 1. The Side Groups of Typical Bisphosphonates and Bone Resorption Inhibitory Activity

Generation	Compound	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Bone resorption inhibitory activity
First	Etidronate	OH	CH <sub>3</sub>	1
Second	Pamidronate	OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	30
	Alendronate	OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	1000
	Incadronate	H		1000
Third	Risedronate	OH		3000
	Zoledronate	OH		10000

のコンプライアンス・QOLを著しく低下させている。したがって、ビスホスホネートの bioavailability の改善と消化管粘膜障害を回避し、骨粗鬆症治療と患者のコンプライアンス・QOLを改善する新たな投与形態の開発が強く望まれている。

そこで本稿では、ビスホスホネートの消化管吸収性と粘膜障害性について解説するとともに、ビスホスホネートの bioavailability の改善と消化管粘膜障害の回避を目的とした新規 DDS 開発について概説する。

## 2. 消化管吸収

**2-1. 消化管吸収性とその改善法** ビスホスホネートは、経口投与製剤として、临床上、1日1回投与製剤と週1回投与製剤（7日分の投与量を1日で服用する製剤）が使用されているが、いずれの製剤においても、bioavailabilityは1-2%と極めて低いことが知られている。さらに、ビスホスホネートは食事により吸収率が低下することが報告されていることから、服用後、少なくとも30分間は飲食を避ける必要がある。<sup>3)</sup> ビスホスホネートは、上述のように、PCPの骨格を有し、物性として極性が高く、分配係数が $1 \times 10^{-4}$ 以下の水溶性の高い化合物であることから、低い膜透過が吸収性の悪い理由として考えられている。また、ビスホスホネートは、吸収された量の30-40%が親和性の高い骨に選択的に取り込まれ、その他は代謝されずにそのまま尿中に排

泄される体内動態特性を示すことが知られている。

Jannerらは、吸収促進剤との併用による各種ビスホスホネートの消化管吸収性の改善を試みており、キレート剤である ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA) を併用投与することにより、ビスホスホネートの bioavailability を約10倍に増大できることを示している。<sup>5)</sup> 一方、消化管吸収性を改善することを目的としたビスホスホネートの化学修飾も試みられている。<sup>6)</sup> Vapsalainenらは、第一世代のビスホスホネートであるクロドロネートのリン酸基にアルキル基を結合させ、脂溶性を高めることにより膜透過が改善できることを報告している。<sup>7)</sup> また、Ezraらは、消化管上皮細胞に発現し、ジペプチドを認識するトランスポーター PEPT1に着目し、ジペプチドをアレンドロネートに結合させたプロドラッグを合成することで、PEPT1による輸送を利用した消化管吸収改善に成功している。<sup>8)</sup>

**2-2. 消化管障害性とその抑制法** 上述のように、ビスホスホネートの代表的な副作用として、腹部不快感や消化性潰瘍などの消化管粘膜障害が知られている。胃粘膜の表面は、リン脂質（ホスファチジルコリンなど）が吸着して胃酸に対するバリアが形成されているが、ビスホスホネートは、ホスファチジルコリンと構造が類似しているため、粘膜表面のホスファチジルコリンと置換して粘膜防御機構を破壊すると考えられている。<sup>9)</sup> これまでに、各種粘膜刺激抑制剤を併用することで、ビスホスホネートによる消化管粘膜障害を抑制する試みが報告されており、Aiharaらは、ラットを用いた経口投与実験の検討において、胃粘膜保護作用を有するレバミピドの併用投与により、アレンドロネートにより惹起される胃潰瘍が軽減できることを明らかにしている。<sup>10)</sup> また、その障害抑制機構には、レバミピドによる生体内のレドックス制御（酸化還元状態の制御）が一部関与していることも示されている。<sup>11)</sup> また、Senerらは、含硫アミノ酸の一種であるタウリンを併用投与することにより、アレンドロネートによる胃潰瘍が軽減できることを明らかにしている。<sup>12)</sup> さらに、われわれは、各種抗酸化剤が各種ビスホスホネートによる粘膜障害を軽減できることを確認していることから（未発表データ）、ビスホスホネートによる粘膜障害機構には、活性酸素が関与しているものと考えられる。その他、ビスホスホネートによ

る消化管粘膜障害を軽減することを目的として、各種粘膜刺激抑制剤の併用投与が試みられているが、<sup>13)</sup> 障害を軽減するには、高用量の粘膜刺激抑制剤が必要とされることから、より効率的な消化管障害抑制法の開発が望まれる。

### 3. 新規投与経路の開発

**3-1. 経皮吸収** 経皮吸収製剤は、従来、薬物の局所的な治療効果を目的に用いられてきたが、最近では、ニトログリセリンやスコポラミンの場合のように、全身的治療効果を目的とした利便性の高い経皮吸収製剤も多く開発されていることから、患者のコンプライアンス・QOLを向上させる投与経路としての皮膚の重要性が再認識されている。<sup>14)</sup> 上述のように、ビスホスホネートの服用に際しては、消化管障害を予防するための座位の保持が高齢患者に大きな負担となっていることから、利便性が高い経皮吸収製剤は、ビスホスホネートの新しい投与形態として有用と考えられる。しかしながら、一般に、薬物の経皮吸収では皮膚表面の角質層への分配が、吸収の律速段階となっており、脂溶性の高い薬物は角質層への分配が高く、良好な吸収性を示すのに対し、極性が高く、分配係数が $1 \times 10^{-4}$ 以下の水溶性の高いビスホスホネートの経皮吸収は困難とされている。

Choiらは、アレンドロネートの経皮吸収性を改善することを目的として、アレンドロネートの経皮吸収性に及ぼす種々の吸収促進剤の影響について検討している。アレンドロネートの経皮吸収性は極めて低く、ヘアレスマウス皮膚に適用後24時間においても投与量の約1%しか吸収されないが、カプリル酸などの脂肪酸を薬液中に添加することにより、その吸収性を約2倍に増大できることを示している。<sup>15)</sup> また彼らは、アレンドロネートのパッチ製剤化による吸収改善についても検討を行っているが、粘着剤の多くは脂溶性が高いことから、一般的なパッチ調製方法では、パッチ製剤過程においてアレンドロネートが析出し、パッチ製剤化が困難であることを明らかにしている。

そこでわれわれは、アレンドロネートのパッチ製剤化による吸収改善を目的として、アレンドロネートを高濃度に封入可能なパッチ製剤の開発を試みるとともに、その経皮吸収性について検討を行った。水溶性化合物を高濃度に溶解させることが可能な新

規親水性粘着剤を利用することにより、アレンドロネートを高濃度に封入可能なパッチ製剤の開発に成功し、さらに貼付した皮膚表面に形成されるアレンドロネートの濃縮層による濃度勾配を駆動力として良好な皮膚透過性ひいては骨粗鬆症に対して優れた治療効果が得られることを明らかにした (Figs. 2 and 3)。パッチ製剤貼付後、アレンドロネートによる遅延性の軽度の皮膚紅斑が観察されたが、種々の添加物をパッチに封入することにより皮膚紅斑が完全に抑制され、安全性の問題を克服できることも確認している。<sup>16)</sup>

**3-2. 経肺吸収** 薬物の経肺吸収は、消化管からの吸収性が低い低分子薬物や高分子薬物に対して透過性が良好であることから、こうした難吸収性薬物の全身作用を期待した投与経路として注目されている。薬物の経肺吸収性が良好な原因は、肺の上皮細胞が非常に薄い構造を有しており、肺胞腔内と毛細血管との間の距離は極めて短いことと肺胞の数が非常に多く、その総表面積が極めて広いことによると考えられている。われわれは、これまでに、各種投与経路から分子量の異なる薬物を投与した際の吸収率について、系統的な評価を行ってきた。<sup>17)</sup> その結果、おのおの分子量が異なる薬物の肺からの吸収性は、ほかのいずれの投与部位からの吸収よりも優れており、薬物の経肺投与が極めて高い吸収率を示すことが明らかとなった (Fig. 4)。こうした知見は、消化管からほとんど吸収されないビスホスホネートに対する新しい投与方法の可能性を示すものと考えられることから、われわれは、ビスホスホネートの新たな投与経路として肺に着目し、アレンドロネートの経肺吸収性について検討を行っている。Schankerらの方法を用いて、<sup>18)</sup> アレンドロネートをラットに経肺投与した場合、経口投与と比較して約16倍もの高い吸収性を示すことを確認している。経肺投与後、吸収部位である肺にアレンドロネートによる障害が認められたが、各種添加物を同時経肺投与することにより高い吸収性を維持しつつ、肺障害が抑制されることも確認している (未発表データ)。

**3-3. 経鼻吸収** 鼻粘膜は、組織学的に、脈管系及びリンパ系が発達しているなど薬物の投与部位として有用な特性を有していることから、難吸収性薬物のbioavailabilityを改善するための投与経路として期待されている。Suttonらは、アレンドロ

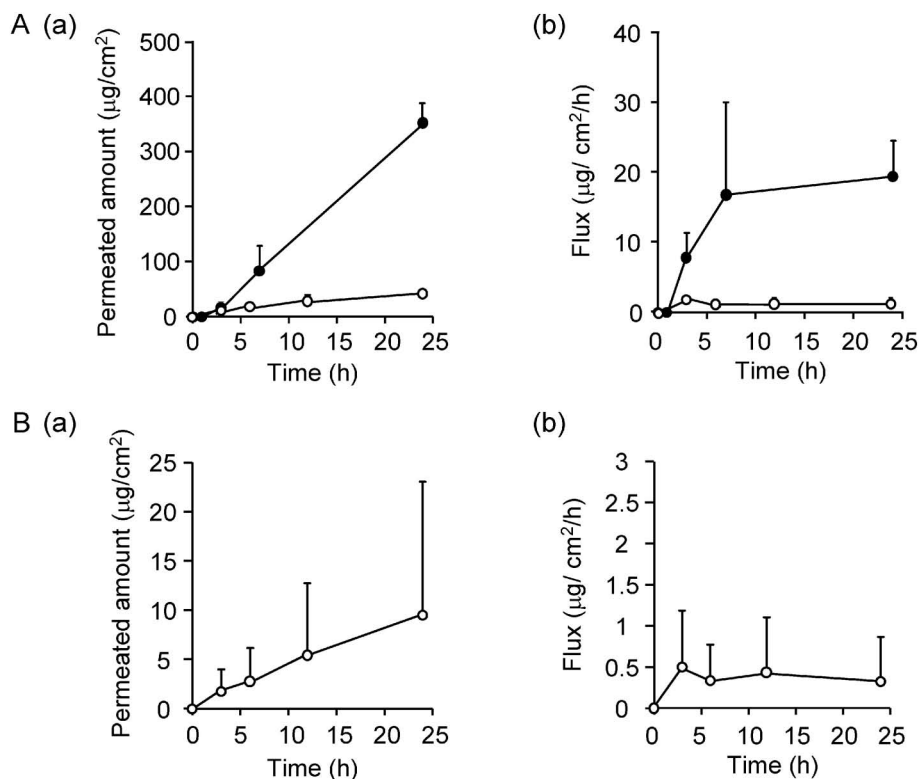


Fig. 2. Permeated Amount (A) and Flux (B) of Alendronate through the Skin after the Application of Alendronate Patch<sup>16)</sup>

(a) Rat skin, (b) Human skin. ○, alendronate patch (0.1 mg alendronate/patch); ●, alendronate patch (1 mg alendronate/patch). Results are expressed as mean ± S.D. of three to nine rat or human tissue samples.

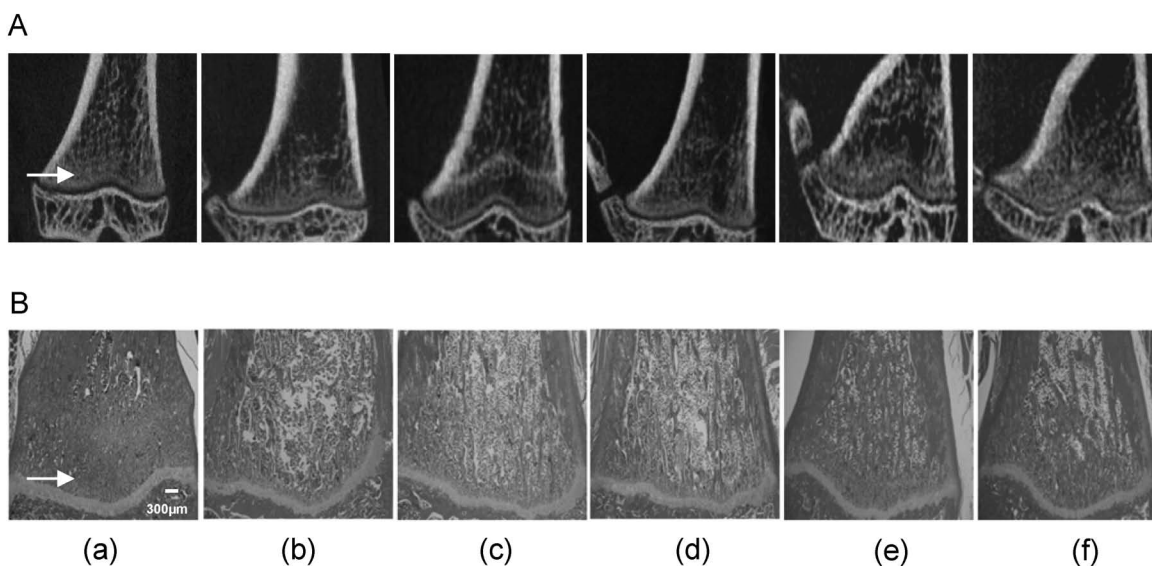


Fig. 3. Effect of Alendronate on the Width of the Growth Plate (arrow) and the Density of Bone Structure after Application of Alendronate Patch in Rats with Ovariectomy (OVX)-induced Osteoporosis<sup>16)</sup>

(A) Microcomputed tomography images at the bone of right tibia of rats. (B) Histological micrographs of the bone tissue from the right tibia of rats. Original magnification:  $\times 40$ . (a) Sham; (b) OVX; (c) weekly oral administration of alendronate just after OVX; (d) weekly oral administration of alendronate 4 weeks after OVX; (e) weekly application of alendronate patch just after OVX; (f) weekly application of alendronate patch 4 weeks after OVX. Alendronate was administered orally at a dose of 0.4 mg/kg. Alendronate patch with a dose of 0.4 mg alendronate/kg was applied weekly for a 24-h period to OVX rats. All groups were evaluated 8 weeks after sham or OVX operation.

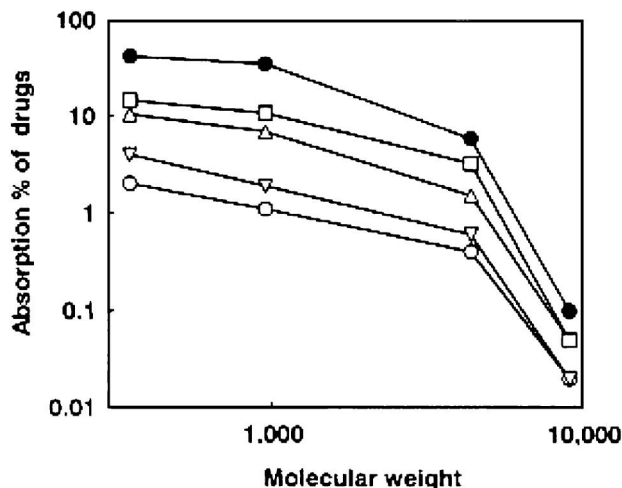


Fig. 4. Relationship between Logarithm Absorption Percentage of Drugs from Various Administration Routes and Logarithm Molecular Weights of These Compounds<sup>17)</sup>

Keys: lung (●); nasal cavity (△); buccal cavity (○); small intestine (□); large intestine (▽). Each point represents the mean  $\pm$  S.E. of four to five experiments.

ネットをラットに経鼻投与し、bioavailabilityが約23%を示すことを報告していることから、<sup>19)</sup>鼻粘膜は、ビスホスホネートの新たな投与経路として有望であると考えられるが、鼻腔内における薬液の滞留性の最適化や鼻粘膜に対するビスホスホネートの刺激性など解決すべき課題もある。

#### 4. おわりに

本稿では、骨粗鬆症治療薬ビスホスホネートの新規DDS開発の可能性について概説した。ビスホスホネートはその優れた骨折抑制効果から骨粗鬆症治療においてニーズが高く、今後も骨粗鬆症治療における重要性はますます高まることが予想される。しかしながら、服用後の低い吸収性と消化管粘膜障害による高齢患者のコンプライアンス・QOLの低下等の問題はいまだに解決されていないことから、有効かつ安全な新規投与形態の開発が強く望まれる。今後、より革新的な吸収促進技術や投与形態を開発することにより、ビスホスホネートの吸収効率と安全性を向上させることで、有効かつ安全なビスホスホネートのデリバリーシステムが開発されるものと考えられる。

#### REFERENCES

1) Sweet M. G., Sweet J. M., Jeremiah M. P., Galazka S. S., *Am. Fam. Physician*, **79**, 193–

200 (2009).  
 2) Bilezikian J. P., *Am. J. Med.*, **122** (Suppl. 2), S14–S21 (2009).  
 3) Porras A. G., Holland S. D., Gertz B. J., *Clin. Pharmacokinet.*, **36**, 315–328 (1999).  
 4) Marshall J. K., Rainsford K. D., James C., Hunt R. H., *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **14**, 1451–1457 (2000).  
 5) Janner M., Mühlbauer R. C., Fleisch H., *Calif. Tissue Int.*, **49**, 280–283 (1991).  
 6) Vepsäläinen J. J., *Curr. Med. Chem.*, **9**, 1201–1208 (2002).  
 7) Niemi R., Vepsäläinen J., Taipale H., Järvinen T., *J. Med. Chem.*, **42**, 5053–5058 (1999).  
 8) Ezra A., Hoffman A., Breuer E., Alferiev I. S., Mönkkönen J., El Hanany-Rozen N., Weiss G., Stepensky D., Gati I., Cohen H., Törmälehto S., Amidon G. L., Golomb G., *J. Med. Chem.*, **43**, 3641–3652 (2000).  
 9) Lichtenberger L. M., Romero J. J., Gibson G. W., Blank M. A., *Dig. Dis. Sci.*, **45**, 1792–1801 (2000).  
 10) Aihara E., Hayashi S., Amagase K., Kato S., Takeuchi K., *Inflammopharmacology*, **15**, 196–202 (2007).  
 11) Ohashi Y., Aihara E., Takasuka H., Takahashi K., Takeuchi K., *J. Physiol. Pharmacol.*, **60**, 85–93 (2009).  
 12) Sener G., Sehirli O., Cetinel S., Midillioğlu S., Gedik N., Ayanoglu-Dülger G., *Fundam. Clin. Pharmacol.*, **19**, 93–100 (2005).  
 13) Sener G., Goren F. O., Ulusoy N. B., Ersoy Y., Arbak S., Dülger G. A., *Dig. Dis. Sci.*, **50**, 1506–1512 (2005).  
 14) Prausnitz M. R., Langer R., *Nat. Biotechnol.*, **26**, 1261–1268 (2008).  
 15) Choi A., Gang H., Chun I., Gwak H., *Int. J. Pharm.*, **357**, 126–131 (2008).  
 16) Kusamori K., Katsumi H., Abe M., Ueda A., Sakai R., Hayashi R., Hirai Y., Quan Y. S., Kamiyama F., Sakane T., Yamamoto A., *J. Bone Miner. Res.* (in press)  
 17) Yamamoto A., Iseki T., Ochi-Sugiyama M., Okada N., Fujita T., Muranishi S., *J. Control. Release.*, **76**, 363–374 (2001).  
 18) Enna S. J., Schanker L. S., *Am. J. Physiol.*, **223**, 1227–1231 (1972).  
 19) Sutton S. C., Engle K., Fix J. A., *Pharm. Res.*, **10**, 924–926 (1993).