親水性パッチ及びマイクロニードルを用いた骨粗鬆症治療薬 アレンドロネートの新規経皮吸収製剤の開発

勝見 英正

Development of a Novel Transdermal Delivery System of Alendronate, a Nitrogen Containing Bisphosphonate, Using a New Type of Hydrophilic Patch and Dissolving Microneedle Arrays

Hidemasa Katsumi

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

(Received September 27, 2013)

Alendronate is a nitrogen-containing bisphosphonate that is widely used for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. However, the oral bioavailability (BA) of alendronate is approximately 0.9 to 1.8%. In addition, the oral administration of alendronate has been associated with mucosal damage including gastritis, gastric ulcer, and erosive esophagitis. To prevent these adverse effects of alendronate, patients with osteoporosis should sit up or walk for more than 30 min after oral administration, leading to poor compliance and QOL in these patients. To improve the compliance and QOL of these patients, we developed a new transdermal delivery system for alendronate using a new type of hydrophilic patch and dissolving microneedle arrays. The skin permeation of alendronate observed using our transdermal delivery system was sufficient for the treatment of osteoporosis in rat models. These findings indicate that our transdermal delivery system of alendronate is a promising approach that may result in improved therapeutic effects and better compliance and QOL in patients undergoing treatment for osteoporosis.

Key words—bisphosphonate; hydrophilic patch; microneedle array; transdermal delivery; alendronate; hyaluronic acid

1. はじめに

薬物の皮膚への投与は古くから行われ、多くは局所的な治療効果を目的に用いられてきたが、1970年代初めに Alza 社（2001 年、Johnson & Johnson 社に吸収合併）の Zaffaroni による経皮吸収製剤に関する特許が公開され、1981 年に乗り物酔いの防止に用いるスコポラミンの経皮吸収製剤 Transderm-Scop® が上市されて以来、全身的な作用発現を目的とした投与方法として注目されてきた。経皮吸収製剤には、1) 投与が比較的簡便であること、2) 必要に応じて投薬を中断できること、3) 副作用軽減による患者のコンプライアンス改善が期待できること、4) 肝臓や消化管での初回通過効果が回避できるこ

となどの種々の利点がある。しかしながら、皮膚は生体と環境との間にある境界バリアであり、皮膚表面に投与された薬物の吸収は、皮膚最外層の角質層により大きく制限される。中でも、分配係数が小さい水溶性薬物や分子量が 500 以上の薬物及びペプチド・タンパク性医薬品の皮膚透過は極めて困難であり、こうした薬物を皮膚から効率よく吸収させる新たな経皮吸収製剤の開発が強く望まれている。

本稿では、難吸収性薬物である骨粗鬆症治療薬ビスホスホネートを対象に、筆者らが開発した新規親水性パッチ及びマイクロニードル製剤による経皮吸収促進について紹介する。

2. 骨粗鬆症治療薬ビスホスホネートの経皮吸収製剤化の意義と問題点

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、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

The author declares no conflict of interest.

京都薬科大学薬剤学分野（〒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、平成 24 年度日本薬学会近畿支部奨励賞（医療系薬学）の受賞を記念して記述したものである。

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ことが知られている。¹⁻³⁾ 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。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、ミノドロネート、ゾレドロネートなど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。⁴⁻⁶⁾

しかしながら、ビスホスホネートは、高極性で分配係数 ($\text{Log } K_{o/w}$) が-4以下の水溶性薬物であるため、経口投与した場合、消化管上皮細胞膜に分配し難く、吸収率が1-2%と極めて低いことが知られている。⁷⁾ 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、経口投与後、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。こうした点から、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、座位の保持は高齢者には大きな負担となっている。⁸⁻¹¹⁾ さらに、寝たきりの高齢者には経口投与が困難であり、患者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、利便性と安全性の観点からビスホスホネートのパッチ製剤が開発できれば、患者のコンプライアンスやQOLが著しく改善できると考えられる。しかしながら、ビスホスホネートは、上述のように高極性で水溶性の高い薬物であることから、消化管と同様、一般的な投与方法では皮膚からの吸収も困難である。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報告しているが、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38時間においても投与量の約1%しか吸収されないことが明らかにされている。また、カプリル酸などの吸収促進剤を併用してもその吸収促進比率は約3倍程度であり従来の方法では吸収改善が困難であることが示されている。¹²⁾ さらに、水溶性の高いビスホスホネートは脂溶性の高い既存の粘着剤に溶解し難いため、一般的なパッチの調製方法では、ビスホスホネートのパッチ製剤化が困難であることが知られている。

3. ビスホスホネートのパッチ製剤化による経皮吸収改善

上述のように、骨粗鬆症治療薬ビスホスホネートの吸収促進や経皮吸収製剤化は困難であるとされてきたが、最近、筆者らはコスメディ製薬株式会社(京都市)と共同で、新規親水性粘着剤を利用することで水溶性薬物の溶解性を高めた親水性パッチ製剤を新たに開発し、ビスホスホネートの経皮吸収改善に成功している。¹³⁾ すなわち、筆者らは水溶性薬物を高濃度に溶解可能な新規親水性粘着剤を用いて代表的なビスホスホネートであるアレンドロネート(Fig. 1)をパッチ製剤化し、粘着剤中に高濃度に溶解させたビスホスホネートの濃度勾配を駆動力とした経皮吸収改善を試みている。パッチ製剤は、アクリル系の親水性粘着剤であるHGA64[®](コスメディ製薬社製)及びグリセリン、アレンドロネートの混合液を支持体であるポリエステルフィルム上に流延した後、よく乾燥させることにより作製し、アレンドロネート0.1 mgあるいは1 mgを含有する直径10 mm(面積0.785 cm²)のパッチ製剤を得た(Fig. 2)。

Figure 3(A)に示すフランツ型の拡散セルを用い

Fig. 1. Structure of Alendronate Sodium

Fig. 2. Alendronate Patch

Fig. 3. (A) Rat and (B) Human Skin Permeation of Alendronate after the Application of Alendronate Patch, and (C) Plasma Concentration-time Profiles of Alendronate Using Transdermal Administration in Rats

Alendronate patches were removed 24 h after application. ○, alendronate patch (0.1 mg alendronate/patch); ●, alendronate patch (1 mg alendronate/patch); ■, transdermal administration (14.4 mg alendronate/kg). Results are expressed as mean ± S.D. of three to nine rat or human tissue samples.

たラット皮膚透過試験の結果、0.1 mg 及び 1 mg アレンドロネートパッチの透過量は、貼付 24 時間でそれぞれ、40, 350 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ を示し投与量の約 30% のアレンドロネートが皮膚を透過することが明らかとなった。また、アレンドロネートの皮膚透過量とパッチ製剤のアレンドロネート含量に線形性が認められたこと、本パッチ製剤に使用した親水性粘着剤は水溶性薬物に対する拡散性が優れていること、パッチ貼付後、角質層の水和が認められたことなどから、本パッチ製剤によるアレンドロネートの皮膚透過機構には、粘着剤中に溶解した高濃度のアレンドロネート層が皮膚表面上に存在することにより形成される濃度勾配及び水和による角質層バリアのゆるみが寄与しているものと考えられた。さらに、ラット貼付後の持続的な血中濃度推移 [Fig. 3 (C)] に基づき算出したアレンドロネートの bioavailability は 8.3% を示し、骨粗鬆症モデルラットに対しても高い治療効果を示した。

一般にヒト皮膚はラット皮膚よりも角質層が厚く、薬物透過に対するバリア機能が高いことが知られていることから、臨床使用に向けては、ヒト皮膚での透過量が重要である。Figure 3 (B) に示すフラ

ンツ型の拡散セルを用いたヒト皮膚での透過試験の結果、ラット皮膚を用いた場合と比較して透過量は低くなるものの、貼付 24 時間で投与量の約 10% のアレンドロネートが皮膚を透過することが示された。このヒト皮膚における透過量 (10.4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) と既に市販されているアレンドロネート経口投与製剤の bioavailability (1–2%) に基づき、臨床で治療効果を得るためのパッチ製剤の面積を算出したところ、臨床使用が見込める 30–60 cm^2 であることが明らかとなった。

以上のことから、アレンドロネートパッチ製剤の有用性が確認できたが、実用化に際してはパッチ製剤の安全性も評価する必要がある。そこで、ラットを用いて皮膚刺激性試験を検討したところ、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班が観察されたが、抗酸化剤ブチルヒドロキシトルエン (BHT) をパッチ製剤に添加することにより皮膚紅班は完全に抑制された。さらに、BHT をパッチに加えた際のアレンドロネートの皮膚透過性及び薬理効果は、無添加のアレンドロネートパッチの場合とほぼ同等であり、BHT はパッチの機能に影響を与えることなく、アレンドロネートによる皮膚紅班を抑制することが明らかとなった。以上の研究結果に基づき、現在、実用化を目指して、より有効性及び安全性に優れたビスホスホネートパッチ製剤の開発を進めている。

4. 溶解型マイクロニードルを利用したビスホスホネートの経皮吸収促進と刺激性回避

以上のように、筆者らは新規親水性パッチ製剤を利用することによりアレンドロネートを皮膚から効率よく吸収させる経皮吸収製剤を開発した。一方で、アレンドロネートを注射のように皮膚から速やかかつ効率的に吸収させる製剤が開発できれば、パッチ製剤とは別に有効な経皮吸収システムが構築できるものと考えられる。そこで筆者らは最近注目を集めているアレイ状微細針、マイクロニードルに着目し、マイクロニードルを利用したアレンドロネートの経皮吸収システムの開発を試みている。¹⁴⁾ マイクロニードルは痛みを感じさせない長さ数百ミクロンのアレイ状微細針を皮膚に適用することにより、微細針に表面塗布又は内部に含有された薬物を皮膚内で放出させる経皮投与方法であるが、^{15–18)} 本手法を利用することにより、適用時にアレンドロネートを

真皮に直接注入することが可能となり、アレンドロネートが真皮から血中に速やかに移行することで、1) 注射と同等の高い吸収性、2) アレンドロネートによる皮膚刺激の回避などが期待できる。

本研究では、筆者らは生体由来成分であるヒアルロン酸で構成された長さ $800\ \mu\text{m}$ の微細針にアレンドロネートを搭載させたマイクロニードルを作製した (Fig. 4)。本マイクロニードルは、皮膚に適用後、主にヒアルロン酸で構成される微細針が体液により速やかに膨潤、溶解される「自己溶解型」であ

Fig. 4. Micrograph of Microneedle Array, $800\ \mu\text{m}$ in Length

るのが特徴である。また、マウスを用いた体内動態試験では、皮下注射とほぼ同等のアレンドロネートの血中濃度推移が得られ (Fig. 5), bioavailability も約 90% を示したことから、本マイクロニードルを利用することで、アレンドロネートを皮膚から速やかかつ効率的に送達可能であることが実証された。さらに、骨粗鬆症モデルラットを用いた薬理試験においても著効を示し、開発したマイクロニードルの骨粗鬆症治療における有用性が明らかとなった。また、皮膚刺激性の評価において、アレンドロネートによる皮膚紅班が観察されたが、上述のパッチ製剤 (BHT などの刺激防止剤を添加していないパッチ製剤) の場合と比較してその程度は軽微であった。以上の結果は、マイクロニードルを利用することにより、アレンドロネートの有効かつ安全な経皮吸収システムが構築できる可能性を示すものと考えられる。

5. おわりに

本稿では、ビスホスホネートの一種であるアレンドロネートのパッチ及びマイクロニードル製剤化研究の一端を紹介した。こうした技術は、ビスホスホネートのみならず、他の水溶性低分子薬物やペプチド・タンパク性医薬品などの高分子薬物の経皮吸収促進に対しても応用できると考えられる。実際、筆者らは、インスリンなどのペプチド・タンパク性医薬品を対象としたマイクロニードル製剤化研究においても高い吸収性と安全性を明らかにし、マイクロ

Fig. 5. Plasma Concentration-time Profiles of Alendronate Using (A) Subcutaneous Administration or Alendronate-loaded Microneedle Array, (B) Intravenous or Oral Administration in Rats

Alendronate-loaded microneedle arrays were removed 24 h after application. ●, alendronate-loaded microneedle array (0.8 mg alendronate/kg); ○, subcutaneous administration (0.8 mg/kg); △, intravenous administration (1 mg/kg); ▲, oral administration (30 mg/kg). Results are expressed as mean $\pm$ S.E. of three rats.

ニードルが様々な医薬品に適用可能であることを実証している。¹⁸⁾ これらの経皮吸収システムを臨床に適用するには、有効性と安全性のバランスを考慮した投与量及び製剤処方最適化や連続投与による皮膚刺激性の長期的な安全性評価などが必要であるが、本稿で紹介した新規経皮吸収製剤は、ビスホスホネートを始めとする難吸収性薬物の経皮吸収製剤化に大きく貢献できるものと考える。

謝辞 本稿で紹介した研究は、京都薬科大学薬剤学分野とコスメディ製薬株式会社の共同研究により行われたものであり、ご懇篤なるご指導、ご鞭撻を賜りました京都薬科大学、山本 昌教授並びにコスメディ製薬株式会社、神山文男博士及び権 英淑博士に衷心より深甚なる謝意を表します。また、種々の有益なご助言とご指導を頂いた京都薬科大学、坂根稔康教授に謹んで深く感謝の意を表します。また研究にご協力頂きました草森浩輔博士を始めとする大学院生、学部学生の皆様に感謝申し上げます。

REFERENCES

- 1) Russell R. G., *Bone*, **49**, 2–19 (2011).
- 2) Viera-Negrón Y. E., Ruan W., Winger J. N., Hou X., Sharawy M. M., Borke J. L., *J. Oral. Implantol.*, **34**, 76–82 (2008).
- 3) Lambrinoudaki I., Christodoulakos G., Botsis D., *Ann. NY Acad. Sci.*, **1092**, 397–402 (2006).
- 4) Moser K., Kriwet K., Naik A., Kalia Y. N., Guy R. H., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **52**, 103–112 (2001).
- 5) Ezra A., Golomb G., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **42**, 175–195 (2000).
- 6) Drake M. T., Clarke B. L., Khosla S., *Mayo Clin. Proc.*, **83**, 1032–1045 (2008).
- 7) Porras A. G., Holland S. D., Gertz B. J., *Clin. Pharmacokinet.*, **36**, 315–328 (1999).
- 8) Lichtenberger L. M., Romero J. J., Gibson G. W., Blank M. A., *Dig. Dis. Sci.*, **45**, 1792–1801 (2000).
- 9) Katsumi H., Kusamori K., Sakane T., Yamamoto A., *Yakugaku Zasshi*, **130**, 1129–1133 (2010).
- 10) Katsumi H., Nakatani M., Sano J., Abe M., Kusamori K., Kurihara M., Shiota R., Takashima M., Fujita T., Sakane T., Hibi T., Yamamoto A., *Int. J. Pharm.*, **400**, 124–130 (2010).
- 11) Katsumi H., Takashima M., Sano J., Nishiyama K., Kitamura N., Sakane T., Hibi T., Yamamoto A., *J. Pharm. Sci.*, **100**, 3783–3792 (2011).
- 12) Choi A., Gang H., Chun I., Gwak H., *Int. J. Pharm.*, **357**, 126–131 (2008).
- 13) 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.*, **25**, 2582–2591 (2010).
- 14) Katsumi H., Liu S., Tanaka Y., Hitomi K., Hayashi R., Hirai Y., Kusamori K., Quan Y. S., Kamiyama F., Sakane T., Yamamoto A., *J. Pharm. Sci.*, **101**, 3230–3238 (2012).
- 15) Park J. H., Allen M. G., Prausnitz M. R., *J. Control. Release*, **104**, 51–66 (2005).
- 16) Miyano T., Tobinaga Y., Kanno T., Matsuzaki Y., Takeda H., Wakui M., Hanada K., *Biomed. Microdevices*, **7**, 185–188 (2005).
- 17) Lee J. W., Choi S. O., Felner E. I., Prausnitz M. R., *Small*, **7**, 531–539 (2011).
- 18) Liu S., Jin M. N., Quan Y. S., Kamiyama F., Katsumi H., Sakane T., Yamamoto A., *J. Control. Release*, **161**, 933–941 (2012).