

米诺膦酸水合物

赵丽嘉¹, 王利华², 胡雅萍³, 徐 颂¹, 陈常青¹

1 天津药物研究院 医药信息中心, 天津 300193

2 天津医药集团太平医药有限公司, 天津 300040

3 天津药物研究院药业有限责任公司, 天津 300193

关键词 米诺膦酸水合物; 骨质疏松; 二碳磷酸盐类化合物

中图分类号: R982 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2010) 06-0479-06

Minodronic acid hydrate

ZHAO Li-jia¹, WANG Li-hua², HU Ya-ping³, XU Song¹, CHEN Chang-qin²

1 Center of Medicinal Information, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

2 Taiping Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin Pharmaceutical Group, Tianjin 300040, China

3 TIPR Pharmaceutical Responsible Co. Ltd., Tianjin 300193, China

Key words: minodronic acid hydrate; osteoporosis;

1 药物概况

商品名: (1) RECALBON[®] Tablets 1 mg; (2) Bonoteo[®] Tables 1 mg

通用名: 米诺膦酸水合物 (minodronic acid hydrate; minodronic acid)

开发代号: Ono-5920, YH-529, YM-529

原研公司: 日本 Astellas 制药株式会社、日本小野药品工业株式会社

类 别: 骨质疏松症治疗药

分子式: C₉H₁₂N₂O₇P₂·H₂O

相对分子质量: 340.16

化学名: [1-hydroxy-2-(imidazo [1,2-a]pyridin-3-yl) ethylidene]bisphosphonic acid monohydrate

CAS 号: 155648-60-5 (minodronic acid hydrate); 180064-38-4 (minodronic acid)

结构式: 见图 1

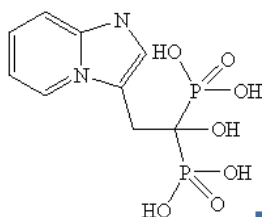


图 1 米诺膦酸水合物的结构

Fig. 1 Structure of minodronic acid hydrate

适应症: 骨质疏松症

用法·用量: 成人每日 1 次、1 次 1 mg 于起床时与足量 (约 180 mL) 的水 (或温水) 一起服下。服药后至少卧床 30 min, 并避免摄入食物 (水除外) 及其他口服药物。

不良反应: 截至批准时调查 1 108 例中有 206 例 (18.6%) 确认了不良反应 (含临床检查值异常) 发生, 主要不良反应为胃、腹部不适 35 例 (3.2%), 腹痛 27 例 (2.4%), 血中钙减少 22 例 (2%), 胃炎 15 例 (1.4%) 等。

获批单位: (1) 小野药品工业株式会社; (2) Astellas 制药株式会社

批准日期: 2009 年 1 月 21 日

上市日期: 2009 年 4 月 7 日

再审查期限: 8 年 (2009 年 1 月 21 日—2017 年 1 月 20 日)

剂型规格: (1) 薄膜包衣刻痕片剂, 1 mg; (2) 白色薄膜包衣片, 1 mg

价格: (1) 1 mg / 片: 135.50 日元; (2) 不详

包装: (1) 100 片 (PTP 散装)、140 片 (PTP)、700 片 (PTP); (2) 100 片 (PTP)、500 片 (散装)

原始专利: EP0354806

优先权: 1988 年 8 月 12 日

相关中国专利: CN1040590

收稿日期: 2010-04-15

作者简介: 赵丽嘉, E-mail: zhaolj@tjipr.com Tel:(022)23003923

2 相关背景

米诺膦酸水合物（以下简称“本品”）是日本山之内制药株式会社（现“Astellas 制药株式会社”）与小野药品工业株式会社联合研发的侧链有imidazopyridinyl 的二碳磷酸盐类化合物（bisphosphonates, BPs）药物。在非临床试验中，只需比现有 BPs 药物更低剂量的本品就表现出了良好的抗骨再吸收能力、抑制骨密度及骨强度降低的作用；在临床试验中，针对日本退化性骨质疏松症患者显示出出色的骨密度增加效果，且首次证实了其对骨折的预防效果。由此，确认了本品的疗效及安全性，并于 2009 年 1 月以“RECALBON® Tablets 1 mg”的商品名获得日本厚生省批准，用于治疗骨质疏松。

骨质疏松是一种最常见的骨代谢疾病，2000 年美国国立公共卫生研究所（NIH）召开的共识会议上将由于骨强度降低问题而易于引发骨折增加的骨骼疾病定义为骨质疏松症。骨质疏松症可分为 3 大类：第一类为原发性骨质疏松症，它是随着年龄的增长必然发生的一种生理性退行性病变（绝经后骨质疏松、老年性骨质疏松）；第二类为继发性骨质疏松症，它是由其他疾病（如肾衰竭、过量甲状腺荷尔蒙或白血病），或药物（如类固醇）等一些因素所诱发的骨质疏松症；第三类为特发性骨质疏松症，多见于 8~14 岁的青少年或成人，多伴有遗传家庭史，女性多于男性。

美国骨质疏松症患者人数有 2 500 万人，日本国内现有骨质疏松症患者约 1 200 万人，我国有骨质疏松症患者约 7 000 万人，亚洲骨质疏松症患者的数量或许很快就会超过欧洲和美国，成为患病人数最多的地区。骨质疏松症及骨质疏松骨折已经成为困扰各国老年人身体健康的慢性疾病之一，该病引发的骨折、卧床不起等生活质量下降、死亡风险提高等问题日益加剧。全球每年因骨质疏松导致髋部骨折的患者人数约 166 万人，随着全球人口老龄化，预计到 2050 年全球髋部骨折发生率将增长 4 倍，达到每年约 700 万人。据世界卫生组织（WHO）统计，骨折后患者的一年死亡率高达 20%。因而，如何改善骨密度与骨质强度、防止骨折发生成为全球性的重大课题。

骨质疏松症的治疗目的就是预防骨折，治疗药物有 BPs 药物、选择性雌激素受体调节剂（selective

estrogen receptor modulator, SERM）、活性维生素 D₃ 制剂、雌激素（Estrogen）药物。目前临床应用最广泛的是 BPs 药物，包括不含氮原子的第一代 BPs 药物及含氮原子的第二代、第三代。BPs 药物的化学结构使其能结合在矿化的骨骼表面，并在骨吸收时被破骨细胞所吸收。第三代含氮 BPs 药物具有极强的骨再吸收抑制作用，因而被选为骨质疏松治疗药进一步开发。本品是最先在日本研创的口服含氮 BPs 药物，属于第三代。

3 药物合成^[1]

2-氨基吡啶（I）和 4-溴代乙酰乙酸乙酯与碳酸氢钠在热二氧六环作用下得到咪唑并吡啶化合物（imidazopyridine）（II），在乙醇中用氢氧化钾水解得到酸（III）。最后，用磷酸和三氯化磷在氯苯中 115℃ 条件下反应后以 6 mol/L 盐酸水解得到双磷酸酯目标产物。合成路线见图 2。

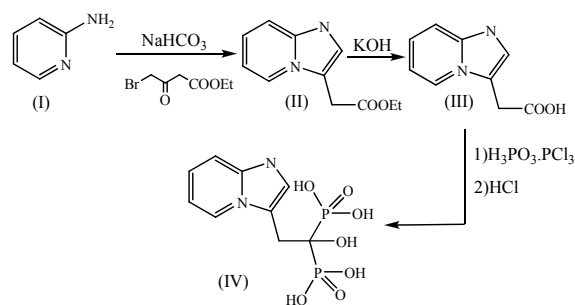


图 2 米诺膦酸的合成路线

Fig. 2 Synthetic route of minodronic acid

4 药效药理

4.1 作用机制

本品在破骨细胞内阻止焦磷酸法尼酯（farnesyl pyrophosphate）合成酶^[2]，抑制破骨细胞的骨吸收机能^[3]，从而降低骨代谢。

4.2 药理作用

本品通过其对破骨细胞的抑制作用来完成抗骨吸收作用，并以此抑制骨质疏松症模型动物的骨密度及骨强度的降低。

4.2.1 抗骨吸收作用^[4]

在兔子破骨细胞培养中抑制来自骨骼的 I 型胶原交联 C 末端肽游离（*in vitro*）。

4.2.2 在骨质疏松症动物模型中的作用

在卵巢摘除鼠模型中抑制尿脱氧吡啶诺啉（deoxypyridinoline）浓度升高，抑制骨密度及骨强度的降低^[5]。在卵巢摘除食蟹猴（*Macaca*

fascicularis) 模型中抑制尿中 I 型胶原交联 C 末端肽及脱氧吡啶诺啉浓度升高, 且抑制骨密度及骨强度的降低^[6]。在鼠笛族化合物诱导模型中抑制制尿脱氧吡啶诺啉浓度升高, 抑制骨密度及骨强度的降低^[7]。

4.2.3 对骨石灰化的影响

在正常小鼠中, 用量达到让骨量增加所需药量的 100 倍, 仍未影响骨石灰化^[8]。在卵巢摘除小鼠及食蟹猴模型中未见类骨质宽度增大^[5-6]。

5 药动学

健康高龄男女各 10 例 (65~79 岁) 及非高龄男女各 10 例 (20~31 岁), 接受空腹时单次口服米诺膦酸水合物 1 mg, 结果表明, 高龄组的 $C_{\max}$ 、AUC 及到给药后 24 h 的尿中未变化体排泄率分别比非高龄组高 2.1、2.4、2 倍, 证实本品的吸收率与年龄成正比^[9]。健康成年男子 6 例, 接受 1 日 1 次、1 次 2 mg 连续给予米诺膦酸水合物, 血药浓度最迟至给药第 7 天达到恒定状态。连续给药的第 7 天的 $C_{\max}$ 、AUC 分别是给药首日的 1.1、1.3 倍^[10]。健康成年男子 29 例, 接受空腹时单次 *po* 米诺膦酸水合物 1 mg, 血药浓度在给药后 1.2 h 达到顶峰, 为 0.39 ng/mL, 半衰期为 9.7 h。且饭前 30 min 给药 $C_{\max}$ 约比空腹给药低 0.5 倍、AUC 约比空腹给药低 0.3 倍^[11]。

6 毒理

为了评价本品的用药安全, 研发公司依据日本

厚生劳动省指导方针或 ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) 指导方针进行了大鼠及狗的单次给药毒性试验 (表 1), 狗及食蟹猴的连续给药毒性试验 (表 2), 鼠和兔子的生殖毒性试验 (表 3、4、5), 细菌、人淋巴细胞、小鼠的遗传毒性试验 (表 6), 小鼠和大鼠的致癌试验 (表 7); 还依据日本国内通用方法进行了小鼠和土拨鼠 (*marmot*) 抗原性试验 (表 8), 兔子的局部刺激试验 (表 9)。用于这些试验的动物, 因其背景数据丰富, 且并未发现本品中的人特异性代谢物, 因此可以认定适合评价本品的安全性。

表 1 米诺膦酸水合物的单次给药毒性^[12]

Table 1 Toxicity of minodronic acid hydrate by single administration^[12]

试验动物	性别	给药途径	近似致死量/ (mg·kg ⁻¹)
大鼠	雄性	<i>po</i>	200
		<i>iv</i>	2.4
	雌性	<i>po</i>	283
		<i>iv</i>	1.7
狗	雄性	<i>po</i>	>80
		<i>iv</i>	1.0
	雌性	<i>po</i>	>80
		<i>iv</i>	>1.0

表 2 米诺膦酸水合物连续给药毒性

Table 2 Toxicity of minodronic acid hydrate by successive administration

试验动物	给药期间	给药量(途径)	毒性变化	无毒性剂量
狗 ^[13] (雌雄各 3 只)	13 周	0.1、1、10、20 mg/kg(<i>po</i>)	10 mg/kg 以上时体质量及摄食量减少、胃粘膜变性坏死、小脑空泡形成 10 mg/kg 以上时致死, 肾小管变性坏死、平滑肌变性	1 mg/kg
狗 ^[13] (雌雄各 4~12 只)	13 周 复苏性探讨	10 mg/kg(<i>po</i>)	13 周小脑空泡形成 停药 1 年症状消失	—
狗 ^[13] (雌雄各 4 只)	52 周	0.1、0.3、1 mg/kg(<i>po</i>)	未见毒性	1 mg/kg
狗 ^[13] (雌雄各 7 只)	13 及 52 周	3 mg/kg(<i>po</i>)	52 周: 3 mg/kg 时小脑空泡形成	13 周: 3 mg/kg
狗 ^[13] (雌雄各 3 只)	5 周	0.01、0.03、0.1、0.3 mg/kg(<i>iv</i>)	0.1 mg/kg 以上时 GOT 升高、胃粘膜变性坏死、肾小管变性坏死 0.3 mg/kg 时死亡、体质量及摄食量减少	0.03 mg/kg
食蟹猴 ^[14] (雌雄各 4~8 只)	13 及 52 周	13 周: 3 mg/kg 52 周: 0.3、1 mg/kg (<i>po</i>)	未见毒性	13 周: 3 mg/kg 52 周: 1 mg/kg

表 3 米诺膦酸水合物生殖毒性^[15]——生殖能力以及到着床期的胚胎发育Table 3 Genotoxicity of minodronic acid hydrate^[15]—reproductive capacity and embryo development in implantation period

试验动物	给药量(途径)	毒性变化	无毒性剂量
鼠(雌雄各 24 只)	1、3.55、12.5 mg/kg (po)	3.55 mg/kg 以上时母动物死亡 12.5 mg/kg 时以死亡多发而未交配	雌性生殖能力: 3.55 mg/kg 胚胎的初期发育: 3.55 mg/kg
鼠(雌雄各 22 只)	0.02、0.08、0.16 mg/kg (iv)	0.08 mg/kg 以上时死亡 0.16 mg/kg 时受精率及受胎率下降	生殖能力: 0.02 mg/kg 胚胎的初期发育: 0.02 mg/kg
鼠(雌雄各 20 只)	0.02、0.08、0.32 mg/kg (iv)	0.32 mg/kg 以上时黄体数有减少倾向 0.16 mg/kg 时母体垂死/死亡	生殖能力: 0.08 mg/kg 胚胎的初期发育: 0.32 mg/kg

表 4 米诺膦酸水合物生殖毒性^[15]——胚胎和胎儿发育Table 4 Genotoxicity of minodronic acid hydrate^[15]—development of embryo and fetus

试验动物	给药量(途径)	毒性变化	无毒性剂量
鼠(雌雄各 20~21 只)	12.5、25、50 mg/kg (po)	无致畸性作用 50 mg/kg 时抑制雌性动物体质量增加 胎儿体质量及骨化数有减少倾向	生殖能力: 50 mg/kg 胚胎、胎儿发育: 25 mg/kg
鼠(雌雄各 36 只)	0.02、0.08、0.16、0.32 mg/kg (iv)	无致畸性作用 0.02 mg/kg 以上时妊娠末期母体死亡	胚胎、胎儿发育: 0.32 mg/kg 幼仔: 不到 0.02 mg/kg
鼠(雌雄各 12 只)	0.000 08、0.000 4、0.002 mg/kg (iv)	无异常	生殖能力: 0.002 mg/kg 幼仔: 0.002 mg/kg
兔子(雌雄各 20~21 只)	1、3、10 mg/kg (po)	无致畸性作用 10 mg/kg 时流产	生殖能力: 3 mg/kg 胚胎、胎儿: 10 mg/kg
兔子(雌雄各 18~19 只)	0.008、0.025、0.075 mg/kg (iv)	无致畸性作用 0.025 mg/kg 以上时流产 0.075 mg/kg 时抑制体重增加	生殖能力: 0.008 mg/kg 幼仔: 0.075 mg/kg

表 5 米诺膦酸水合物生殖毒性^[15]——出生前后发育及母体机能Table 5 Genotoxicity of minodronic acid hydrate^[15]—perinatal development and parent function

试验动物	给药量(途径)	毒性变化	无毒性剂量
鼠(雌雄各 20~21 只)	0.1、1、6.25 mg/kg (po)	1 mg/kg 以上时妊娠末期的母体死亡、出生率下降	生殖能力: 0.1 mg/kg 幼仔: 6.25 mg/kg
鼠(雌雄各 36 只)	0.000 02、0.000 15、0.001 mg/kg (iv)	0.001 mg/kg 时妊娠末期的母体死亡、死产儿数量增加	死产儿: 0.000 15 mg/kg 幼仔: 不到 0.000 15 mg/kg

表 6 米诺膦酸水合物遗传毒性^[16]Table 6 Genetic toxicity of minodronic acid hydrate^[16]

试验项目	细胞等	试验法	处置浓度、给药量	试验结果
回复突变体(细菌)	鼠伤寒沙门(氏)菌及大肠杆菌	代谢活化系统 无/有	20~5 000 µg/plate	阴性
染色体异常(细胞培养)	人淋巴细胞	代谢活化系统 无/有	5~80 µg/mL	阴性
微核试验	小鼠	腹腔内、单次	5、10、20 mg/kg	阴性

表 7 米诺膦酸水合物致癌试验^[17]
Table 7 Carcinogenic test of minodronic acid hydrate^[17]

试验动物	给药时间	给药量(途径)	试验结果
小鼠(雌雄各 60 只)	104 周	0.6、2、6、12 mg/kg (po)	无致癌性 6 mg/kg 以上时呼吸声异常, 腹部膨胀, 抑制体重增加, 肾小管坏死, 胰腺、胃局限性肥大 12 mg/kg 时生存率降低, 胰腺、胃粘膜糜烂、溃疡
大鼠(雌雄各 55 只)	104 周	0.2、0.6、2、6 mg/kg (po)	无致癌性 0.2 mg/kg 以上时抑制体质量增加 0.6 mg/kg 以上时摄食量减少 2 mg/kg 以上时呼吸声异常 6 mg/kg 以上生存率显著降低(试验 34 周时解剖发现)

表 8 米诺膦酸水合物抗原性^[18]
Table 8 Antigenicity of minodronic acid hydrate^[18]

试验动物	给药量(途径)	试验法	试验结果
土拨鼠	致敏: 0.003、0.03 mg/只 (sc) 引起: 1 mg/只 (iv)	自动全身性过敏反应(ASA)	阴性
小鼠(雄性 5 只) 大鼠(雄性 4 只)	致敏: 0.000 2、0.02 mg/只 (ip) 引起: 1 mg/只 (iv)	被动皮内过敏反应(PCA) (IgE 产生)	阴性

表 9 米诺膦酸水合物局部刺激^[19]
Table 9 Local stimulation of minodronic acid hydrate^[19]

试验项目	试验动物(性别、数量)	给药量(途径)	试验结果
眼粘膜刺激性	兔子(雌性 3 只)	0.1g/只(眼粘膜暴露)	强刺激性 清洗眼睛来减轻刺激

7 临床试验

7.1 骨密度试验^[20]

在退行性骨质疏松症患者为对象的为期 48 周的Ⅲ期临床双盲试验最终评价显示, 本品组(122 例)的腰椎平均骨密度的变化(将本品给药前设为 100%)为 106%(给药 48 周后或终止给药时的最终评价)、股骨近端总骨密度变化为 103.6%, 证实了本品具有增加骨密度的功效; 并且证实了本品具有令骨吸收指标(尿中 I 型胶原交联 N 末端肽: 尿中 NTX)降低、抑制骨吸收的功效(表 10)。

7.2 骨折试验

以退行性骨质疏松症患者为对象进行的为期 2 年的Ⅲ期临床双盲试验结果显示, 本品组及安慰剂组的椎骨骨折发生率(累计)分别为 10.4%、24%(相对风险降低率 59%), 证实了本品具有有效防止骨折发生的功效(Log-rank 检验, $P<0.001$)^[21]。2 年给药的本品组(83 例)的腰椎平均骨密度的变

化(将本品给药前设为 100%)为 108.3%(给药 104 周后或终止给药时的最终评价), 大大高于安慰剂组。再延长 1 年进行的继续试验中, 给药 3 年的本品组(194 例)的椎骨骨折发生率为 12.4%。给药 3 年的本品组(56 例)的腰椎平均骨密度的变化(将本品给药前设为 100%)为 110.3%(给药 156 周后或终止给药时的最终评价)^[22]。

表 10 米诺膦酸水合物骨密度试验
Table 10 Bone density test of minodronic acid hydrate

给药时间	腰椎平均骨密度的变化 (将本品给药前设为 100%)
给药 12 周后	103.3% (121 例)
给药 24 周后	104.6% (121 例)
给药 36 周后	105.5% (120 例)
给药 48 周后	106.0% (119 例)
最终评价时*	106.0% (122 例)

*给药 48 周后或给药终止时的时点

8 小结

米诺膦酸水合物是最先在日本开发的第三代口服含氮 BPs 药物, 研究证实本品通过其对破骨细胞的抑制作用来完成抗骨吸收作用, 并以此抑制骨密度及骨强度的降低, 有效防止骨折发生。本品上市后可提供又一治疗骨质疏松新品来改善骨质疏松症患者的生活质量。

参考文献

- [1] Takeuchi M, *et al.* Studies on novel bone resorption inhibitors. II. Synthesis and pharmacological activities of fused aza-heteroaryl bisphosphonate derivatives [J]. *Chem Pharm Bull*, 1998, 46 (11): 1703-1709.
- [2] 野崎一敏, 等. ミノドロン酸水和物の作用機序に関する検討[J]. *薬理と臨床*, 2008, 18: 5007-5018.
- [3] 森裕史ほか: 破骨細胞数減少作用(社内資料)
- [4] 森裕史, 等. ミノドロン酸水和物の骨吸収抑制作用ーリセドロネートおよびアレンドロネートとの比較ー. *薬理と臨床*, 2008, 18: 5019-5032.
- [5] Tanaka M, *et al.* Long-term minodronic acid (ONO-5920/YM529) treatment suppresses increased bone turnover, plus prevents reduction in bone mass and bone strength in ovariectomized rats with established osteopenia [J]. *Bone*, 2008, 43 (5): 894-900.
- [6] Mori H. *et al.* Minodronic acid (ONO-5920/YM529) prevents decrease in bone mineral density and bone strength, and improves bone microarchitecture in ovariectomized cynomolgus monkeys [J]. *Bone*, 2008, 43 (5): 840-848.
- [7] 森裕史, 等. ラット続発性骨粗鬆症モデルにおけるミノドロン酸水和物の効果. *薬理と臨床*, 2008, 18: 5075-5085.
- [8] 野崎一敏, 等. ミノドロン酸水和物の骨石灰化および骨折治癒に及ぼす影響. *薬理と臨床*, 2008, 18: 5065-5074.
- [9] 上里一雄, 等. ミノドロン酸水和物薬物動態試験ー高齢および非高齢男女における薬物動態の検討ー. *薬理と臨床*, 2008, 18: 5285-5295.
- [10] 前田彰, 等. ミノドロン酸水和物臨床第 I 相試験ー反復経口投与試験ー. *薬理と臨床*, 2008, 18: 5239-5252.
- [11] 上里一雄, 等. ミノドロン酸水和物薬物動態試験ー最終製剤の薬物動態に及ぼす食事の影響の検討ー. *薬理と臨床*, 2008, 18: 5278-5283.
- [12] 小野薬品工業: 単回投与毒性試験 (社内資料)
- [13] 小野薬品工業: イヌ 反復投与毒性試験 (社内資料)
- [14] 小野薬品工業: サル 反復投与毒性試験 (社内資料)
- [15] 小野薬品工業: 生殖発生毒性試験 (社内資料)
- [16] 小野薬品工業: 遺伝毒性試験 (社内資料)
- [17] 小野薬品工業: がん原性試験 (社内資料)
- [18] 小野薬品工業: 抗原性試験 (社内資料)
- [19] 小野薬品工業: 局所刺激性試験 (社内資料)
- [20] 小野薬品工業: 第III相二重盲検骨密度試験 (社内資料)
- [21] 小野薬品工業: 第III相二重盲検骨折試験 (社内資料)
- [22] 小野薬品工業: 第III相骨折継続投与試験 (社内資料)
- [23] 小野薬品工業: 第III相骨折継続投与試験 (社内資料)