

ビスホスホネート経皮吸収型製剤による骨粗鬆症治療効果とその安全性の評価  
○草森 浩輔<sup>1</sup>, 勝見 英正<sup>1</sup>, 上田 あすか<sup>1</sup>, 阿部 眞里<sup>1</sup>, 坂根 稔康<sup>1</sup>, 権 英淑<sup>1,2</sup>,  
神山 文男<sup>2</sup>, 山本 昌<sup>1</sup>(<sup>1</sup>京都薬大,<sup>2</sup>コスメディ製薬)

【目的】ビスホスホネート (BP) は、破骨細胞の機能を強力に抑制することから、骨粗鬆症に対する第一選択薬として汎用されている。しかし、経口投与後の bioavailability (BA) は 1~2% と極めて低いことに加えて、消化管障害を惹起することが問題となっている。従って、BP の消化管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ることから、簡便かつ安全な投与形態の開発が望まれる。第 128 年会において、我々は、代表的な BP であるアレンドロネート (ALN) の新規経皮吸収製剤を創製し、ラット、ヒト皮膚において高い皮膚透過性を示すことを報告した。そこで本研究では、骨粗鬆症モデルに対する ALN パッチの治療効果を X 線  $\mu$ CT により画像解析するとともに、皮膚障害性に関する安全性評価を行った。

【方法】骨粗鬆症治療効果：骨粗鬆症モデルは、SD 系雌性ラットの卵巣を摘出することにより作成した。卵巣摘出後 1 カ月のラットに対し、ALN 0.1mg パッチを週 1 回 24 時間の貼付を 4 週間に亘り行った後、X 線  $\mu$ CT により脛骨の構造を評価した。皮膚障害性の評価：除毛したラットの腹部に ALN 0.1mg パッチを 24 時間貼付し、経日的に皮膚障害性を評価した。

【結果・考察】ラット腹部に ALN パッチ貼付後の BA は約 8.7% を示し、経口投与と比較して高い吸収性を示した。さらに、ALN パッチは、卵巣摘出後の骨密度・骨量の減少を顕著に抑制したことから、骨粗鬆症治療における ALN パッチの有用性が示された。ALN パッチは貼付後、遅延性の皮膚障害を示したが、各種医薬品添加物をパッチに添加することにより皮膚障害が完全に抑制されたことから、今回開発した ALN 経皮吸収製剤は有効かつ安全な投与形態であることが示された。