

【目的】 Alendronate (ALN) は、破骨細胞に特異的に作用し、骨吸収を強力に抑制することから骨粗鬆症治療の第一選択薬として汎用されている。しかしながら、ALN の消化管吸収率は 1-2 % と極めて低く、また消化管粘膜障害を惹起することが知られている。したがって、患者の QOL 向上を目的とした ALN の有効かつ安全性の高い新規投与形態の構築が望まれる。そこで本研究では、ALN の消化管吸収特性について検討した。また、各種添加物と併用投与した際の消化管吸収率改善ならびに粘膜障害性について系統的な評価を行った。

【方法】透過実験： Wistar 系雄性ラットの空腸、結腸の筋層を剥離後、Diffusion chamber 法により ALN の透過性を評価した。吸収実験： Wistar 系雄性ラットの小腸または大腸にカニューレを施し、腸管ループを作成後、消化管からの ALN 吸収性を評価した。消化管粘膜障害性： 吸収実験終了後、消化管灌流液を回収し、灌流液中の乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性値を測定した。

【結果・考察】 ALN の粘膜透過性について評価したところ、吸収方向、排泄方向いずれの透過性もほぼ同等であることから、消化管から受動輸送により吸収されることが確認された。また、ALN の消化管吸収性は従来からの報告通りきわめて低いことが確認されたが、各種添加物の併用により吸収率の改善が可能であることが示唆された。特に小腸では n-dodecyl- $\beta$ -D-maltopyranoside (LM)、spermine、polyethyleneimine (PEI) 及び SNAP の併用により、また大腸では citric acid の併用により ALN の吸収が顕著に改善し、粘膜障害性も比較的軽微であることが示された。これらの知見は ALN の経口投与製剤を開発する上で有用な基礎的情報を提供するものと思われる。