

## ラットにおけるマキサカルシトールの体内動態に関する研究

徳田, 和雄

<https://doi.org/10.15017/2534402>

---

出版情報 : Kyushu University, 2019, 博士 (創薬科学), 課程博士  
バージョン :  
権利関係 :

ラットにおけるマキサカルシトールの  
体内動態に関する研究

2019年

徳田和雄

## 目次

	頁
1. 序論 .....	6
2. 実験材料および実験方法 .....	11
2.1 実験材料.....	11
2.1.1 被験物質.....	11
2.1.2 使用動物.....	11
2.1.3 試薬類.....	12
2.2 実験方法.....	13
2.2.1 投与液の調製および投与 .....	13
2.2.2 投与軟膏の調製および投与 .....	13
2.2.3 試料採取.....	13
2.2.4 放射能の測定 .....	14
2.2.5 未変化 OCT の測定 .....	14
2.2.6 全身オートラジオグラフィー .....	16
2.2.7 ミクロオートラジオグラフィー .....	17
2.2.8 血漿タンパク結合率の測定 .....	17
3. 結果 .....	18
3.1 ラットにおける静脈内投与時の体内動態.....	18
3.1.1 血漿中濃度推移 .....	18
3.1.1.1 雄性ラットにおける単回静脈内投与時の血漿中放射能濃度推移.....	18
3.1.1.2 雄性ラットにおける単回静脈内投与時の血漿中未変化 OCT 濃度推移 .....	20
3.1.1.3 ラットにおける血漿中未変化 OCT 濃度推移の雌雄比較.....	21
3.1.1.4 慢性腎不全に伴う二次性副甲状腺機能亢進症モデルラットにおける単回静脈内投与時の血漿中濃度推移 .....	22
3.1.1.5 ラットにおける反復静脈内投与時の血漿中濃度推移.....	24
3.1.2 分布 .....	26
3.1.2.1 雄性ラットにおける単回静脈投与時の組織内分布 .....	26
3.1.2.2 雌性ラットにおける単回静脈投与時の組織内分布 .....	30
3.1.2.3 ラットにおける反復静脈内投与時の組織内分布 .....	31
3.1.2.4 オートラジオグラフィー .....	34
3.1.2.4.1 ラットにおける単回静脈投与時の全身オートラジオグラフィー .....	34
3.1.2.4.2 ラットにおける単回静脈内投与時の副甲状腺のミクロオートラジオグラフィー .....	37
3.1.2.5 妊娠ラットにおける単回静脈内投与時の胎盤、胎児移行性.....	40
3.1.2.6 血漿タンパク結合率 .....	43

3.1.2.6.1	In vitro 血漿タンパク結合率.....	43
3.1.2.6.2	In vivo 血漿タンパク結合率.....	43
3.1.2.6.3	OCT のタンパク結合における薬物間相互作用 (in vitro) .....	44
3.1.3	排泄 .....	46
3.1.3.1	ラットにおける単回静脈内投与時の尿中, 糞中および呼気中排泄.....	46
3.1.3.2	ラットにおける反復静脈内投与時の尿中および糞中排泄.....	47
3.1.3.3	ラットにおける単回静脈内投与時の胆汁中排泄.....	48
3.1.3.4	ラットにおける単回静脈内投与時の腸肝循環.....	49
3.1.3.5	哺育中のラットにおける単回静脈内投与時の乳汁中移行.....	49
3.2	経皮投与時の体内動態.....	50
3.2.1	投与部位皮膚での分布 .....	50
3.2.1.1	雄性ラットにおける単回経皮投与時の軟膏中残存率および投与部位皮膚中濃度 .....	50
3.2.1.2	雌雄比較 .....	51
3.2.1.3	ラットにおける反復経皮投与時の投与部位皮膚中濃度.....	52
3.2.2	全身循環への移行 .....	53
3.2.2.1	ラットにおける単回経皮投与時の血漿中未変化OCT濃度推移.....	53
3.2.2.2	損傷皮膚ラットにおける単回経皮投与時の血漿中未変化OCT濃度推移 .....	55
3.2.2.3	ラットにおける反復経皮投与時の血漿中濃度推移.....	57
3.2.3	分布 .....	59
3.2.3.1	雄性ラット .....	59
3.2.3.2	雌性ラット .....	62
3.2.3.3	オートラジオグラフィー.....	65
3.2.3.3.1	全身オートラジオグラフィー.....	65
3.2.3.3.2	ラットにおける単回経皮投与時の皮膚のマイクロオートラジオグラフィー .....	68
3.2.3.4	妊娠ラットにおける単回経皮投与時の胎盤, 胎児移行性.....	71
3.2.4	排泄 .....	73
3.2.4.1	ラットにおける単回経皮投与時の尿, 糞および呼気中排泄.....	73
3.2.4.2	ラットにおける単回経皮投与時の胆汁中排泄.....	74
4.	考察および結論 .....	75
5.	謝辞 .....	82
6.	引用文献 .....	83

本研究の一部は以下の学術雑誌に掲載した。

Hayakawa N, Kubota N, Imai N and Stumpf WE. Receptor microscopic autoradiography for the study of percutaneous absorption, in vivo skin penetration, and cellular-intercellular deposition. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2004;**50**:131-137

## 略号

略号	意味
AUC	血漿中濃度対時間曲線下面積
CL	クリアランス
Cmax	最高血漿中濃度
DBP	ビタミン D 結合タンパク質
HPLC	高速液体クロマトグラフ
MRT	平均滞留時間
N-PTH	N-末端副甲状腺ホルモン
OCT	一般名 マキサカルシトール maxacalcitol
PTH	副甲状腺ホルモン
PUVA	ソラレン (psoralen) と長波長紫外線 (UVA) を併用する療法
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
Tmax	最高血漿中濃度到達時間
UVA	長波長紫外線
Vd	分布容積
VDR	ビタミン D レセプター



1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$ の薬理作用は多岐にわたり、消化管からのカルシウム吸収促進作用<sup>7)</sup>、骨吸収作用<sup>8)9)10)</sup>、腎臓からのカルシウム再吸収促進作用<sup>11)12)</sup>等血中カルシウム上昇作用の他に、未分化な白血病細胞の分化誘導作用<sup>13)</sup>、表皮角化細胞増殖抑制作用<sup>14)</sup>、軟骨分化作用<sup>15)</sup>、副甲状腺ホルモン(PTH)の直接抑制作用<sup>16)17)</sup>、免疫抑制作用<sup>18)19)20)</sup>などが知られている。

血中カルシウム濃度は、(1)消化管粘膜を介する体外からの吸収、(2)腎糸球体で濾過された後の尿細管からの再吸収、(3)骨の形成と吸収、の大きく分けて3つの作用により厳密に調整されている。血中カルシウム濃度の調整には1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$ および副甲状腺ホルモン (PTH) が重要な役割をはたしている。PTH は腎臓の遠位尿細管に作用してカルシウムの再吸収を高め<sup>21)</sup>、骨吸収を促進する<sup>22)</sup>ことにより血中のカルシウム濃度を維持する作用がある (図 3)。また、PTH は腎臓の近位尿細管細胞において25ヒドロキシビタミン D-1 $\alpha$  水酸化酵素を活性化する<sup>23)</sup>。

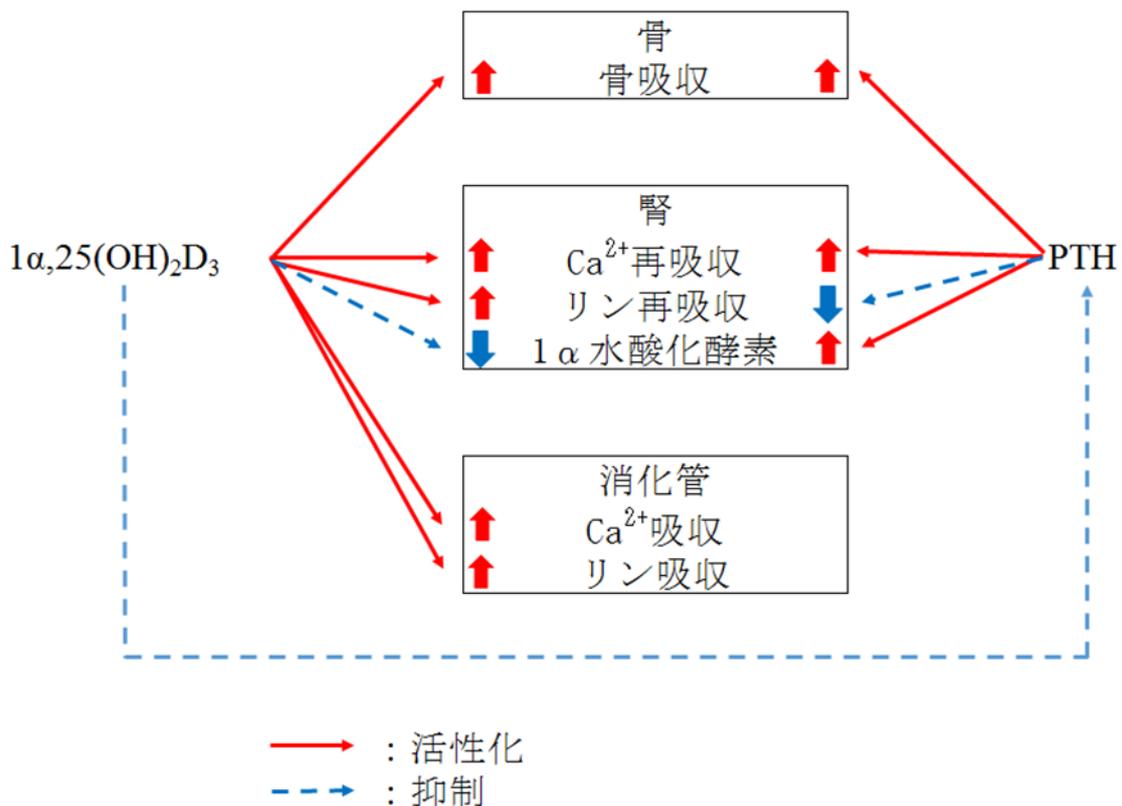


図 3 血中カルシウム濃度調整に関わる1 $\alpha$ , 25(OH) $_2$ D $_3$ と PTH の作用

慢性腎不全患者においては、 $25(\text{OH})\text{D}_3$   $1\alpha$ -水酸化酵素の産生が低下することにより  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  の産生が低下し、消化管からのカルシウムの吸収が低下する。また、腎からのリンの排泄が低下することにより血中リン濃度が上昇する。副甲状腺細胞表面には血中のカルシウム濃度を感受する受容体があり<sup>24)25)</sup>、細胞外カルシウム濃度の低下により PTH 産生は増加する<sup>26)27)</sup>。また、血中のリンが副甲状腺に直接作用し<sup>28)</sup>、PTH 遺伝子の転写を活性化<sup>29)</sup>することや、PTH の分泌を促進<sup>30)</sup>することが知られている。更に、副甲状腺には  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  受容体が存在し<sup>31)32)</sup>、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  が PTH 遺伝子の発現を抑制している<sup>33)</sup>。血中の  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  濃度およびカルシウム濃度の低下ならびにリン濃度の上昇により、副甲状腺においては PTH の産生が増加する。慢性腎不全による血中カルシウムの低下による刺激は副甲状腺の増殖も惹起する<sup>34)</sup>。このようにして慢性腎不全に伴う二次性副甲状腺機能亢進症が発症する（図 4）<sup>35)36)37)</sup>。二次性副甲状腺機能亢進症の治療には  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  が経口投与されてきたが、長期間の使用により高カルシウム血症を起こすことが問題となっていた<sup>38)39)40)</sup>。Slatopolsky らは、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  を経口投与した場合と静脈内投与した場合の血中カルシウム濃度と PTH 濃度を比較し、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  を静脈内投与した場合には血中カルシウム濃度が上昇することなく PTH 濃度が低下することを見出した<sup>41)</sup>。OCT は  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  の多様な生物活性のなかで血中カルシウム上昇作用を極力抑えることを意図して創られたビタミン D 誘導体であり<sup>42)43)</sup>、二次性副甲状腺機能亢進症の治療薬として開発された。

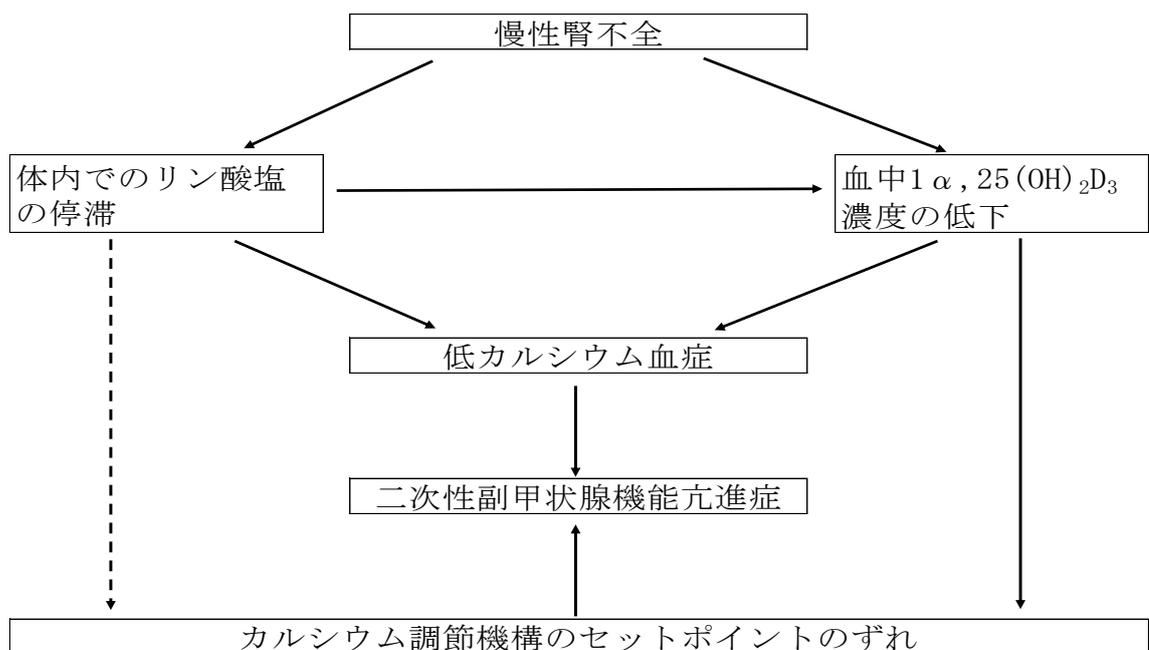


図 4 二次性副甲状腺機能亢進症の発症原因<sup>37)</sup>

1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$ のプロドラッグとも言うべき誘導体の1 $\alpha$ (OH)D $_3$ （一般名アルファカルシドール alfacalcidol）の経口投与によって骨粗鬆症患者に合併した乾癬が寛解したとの報告<sup>44)</sup>を契機として、ビタミン D 誘導体の乾癬等角化異常症に対する臨床応用が探られることとなった。角化異常症のなかで代表的疾患である尋常性乾癬の発症率は、白人が0.5 – 2.0%<sup>45)</sup>であるのに対し、日本人は0.05 – 0.1%であると報告<sup>46)</sup>されている。尋常性乾癬は、表皮細胞の増殖・角化異常と炎症細胞浸潤により特徴づけられる慢性、再発性の炎症性角化症で、致命的ではないが難治性で、外観に対する偏見や精神的にも苦痛を伴い発症後生涯治療に取り組む必要がある等生活の質を著しく損なうことが多く、患者にとっては深刻な全身性の慢性皮膚疾患である。

尋常性乾癬に対しては多くの治療法が行われているが根本的な治療法がなく、通常は完治することなく寛解と再燃を繰り返し、長期にわたる治療とケアが必要な疾患とされている。主な治療法としては、副腎ステロイド<sup>47)</sup>およびビタミン D<sup>48)</sup><sup>49)</sup>の外用、光線療法<sup>50)</sup>、シクロスポリン<sup>51)</sup>やビタミン A 誘導体の内服療法<sup>52)</sup>があり、近年生物学的製剤も登場した。副腎ステロイド剤の外用は優れた効果を示すが、一方その副作用も強く、とくに皮膚萎縮や強いリバウンドを引き起こすことなどが問題視されている。中等症以上の患者に対しては PUVA 療法（ソラレン外用または内服後に長波長紫外線（UVA）を照射する治療法）を代表とする光線療法が行われる。しかし、設備が必要であるとともに経験を積んだ専門医師でないと扱えない治療法で、光線量が増すと熱傷様皮膚炎、色素沈着、光発癌などが危惧されている。全身療法としてシクロスポリンやエトレチナート<sup>53)</sup>の経口投与も行われ成果をあげているが、シクロスポリンでは腎毒性<sup>54)</sup>および血圧上昇<sup>55)</sup>が、エトレチナートでは催奇形性<sup>56)</sup>（女性で2年間、男性で6カ月間の避妊が必要）および皮膚粘膜の副作用などが認められるなど、強い副作用が問題となり難治性の患者に限定して細心の注意の下に適用されている。生物学的製剤としては、抗ヒト TNF $\alpha$ モノクローナル抗体（infliximab<sup>57)</sup>, adalimumab<sup>58)</sup>）、抗ヒト IL-12/23 p40モノクローナル抗体（ustekinumab<sup>59)</sup>）、抗ヒト IL-17Aモノクローナル抗体（ixekizumab<sup>60)</sup>, bimekizumab<sup>61)</sup>, secukinumab<sup>62)</sup>）、抗ヒト IL-17受容体 Aモノクローナル抗体（brodalumab<sup>63)</sup>）、抗ヒト IL-23p19モノクローナル抗体（guselkumab<sup>64)</sup>）等が使用されている（図 5）。

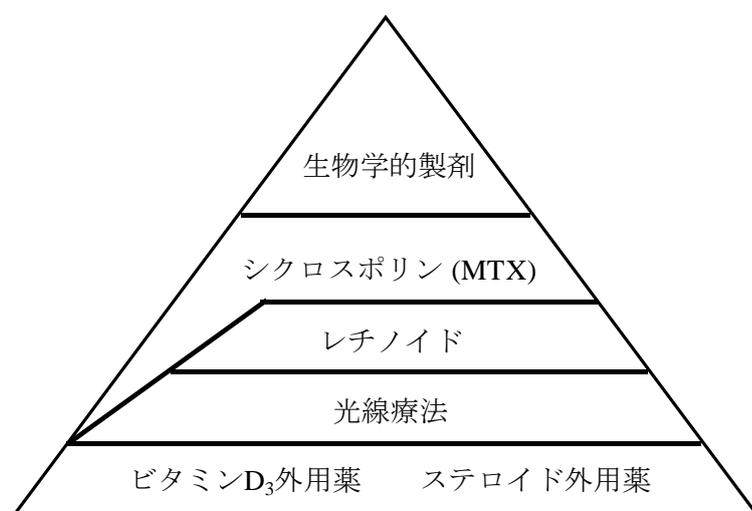


図 5 乾癬治療のピラミッド計画<sup>65)</sup>

尋常性乾癬患者に対する局所療法として $1\alpha,24R(OH)_2D_3$ （一般名タカルシトール<sup>66)</sup>の外用剤が、副作用が少なく、寛解した場合再発期間延長が認められていることから汎用されてきたが、中等症から重症患者に単独で使用した場合の効果は弱く、改善効果発現までの期間が長いという難点がある。OCT は表皮角化細胞の増殖を抑制する<sup>67)</sup>ことから、安全性が高く、効果も強いビタミン D 誘導体として尋常性乾癬をはじめとする角化異常症に対する治療薬として開発された。

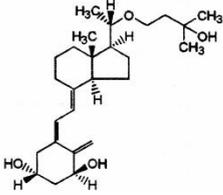
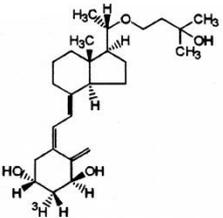
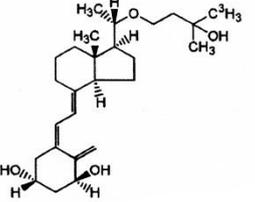
以上のように OCT は二次性副甲状腺機能亢進症の治療薬として注射剤が、尋常性乾癬をはじめとする角化異常症に対する治療薬として外用剤が開発された。臨床開発の前段階として、非臨床での有効性および安全性が評価されたが、評価の対象となった動物での体内動態を明らかにすることは、薬効および毒性の理解のために必須である。本研究では、OCT をラットに静脈内投与および経皮投与した時の体内動態を検討した。

## 2. 実験材料および実験方法

### 2.1 実験材料

#### 2.1.1 被験物質

OCT（一般名マキサカルシトール maxacalcitol）およびその放射性標識体（ $[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  および $[26\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$ ）は中外製薬株式会社にて製造された。

Abbreviation	Chemical name	Structural formula
OCT	(+)-(5 <i>Z</i> ,7 <i>E</i> )- (1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,20 <i>S</i> )-20-(3-Hydroxy-3-methylbutyloxy)-9,10-secopregna-5,7,10(19)-triene-1,3-diol	
$[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$	$[2\beta\text{-}^3\text{H}]$ -(5 <i>Z</i> ,7 <i>E</i> )-(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,20 <i>S</i> )- 20-(3-Hydroxy-3-methylbutyloxy)-9,10-secopregna-5,7,10(19)-triene-1,3-diol	
$[26\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$	(5 <i>Z</i> ,7 <i>E</i> )-(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,20 <i>S</i> )-20-(3-Hydroxy-3-methyl-[4- $^3\text{H}_3$ ]butyloxy)-9,10-secopregna-5,7,10(19)-triene-1,3-diol	

#### 2.1.2 使用動物

以下に記載する場合を除いて Sprague-Dawley 系雌雄ラットを7週齢で実験に供した。

二次性副甲状腺機能亢進症モデルラットの作製にあたっては、Sprague-Dawley 系雄性ラットの左腎の2/3を6週齢で摘出し、右腎を7週齢で全摘出した後、16-18週齢で薬物を投与した。

反復投与試験では、Sprague-Dawley 系雄性ラットに最終投与時に7週齢となるよう薬物の投与を開始した（反復経皮投与後の血漿中未変化体濃度推移を検討した試験では7週齢より投与を開始した）。

マイクロオートラジオグラフィーによる静脈内投与および経皮投与後の細胞内分布の検

討においては、Sprague-Dawley 系雄性ラットを8週齢で実験に供した。

胎児移行性の検討試験では、Sprague-Dawley 系雌性ラットの妊娠13日目および18日目に薬物を投与した。

乳汁中排泄の検討においては、出産10日目の Sprague-Dawley 系雌性ラットを実験に供した。

本研究におけるラットを用いた実験は、実験実施施設（中外製薬株式会社，第一化学薬品株式会社（現積水メディカル株式会社），ITR Laboratories Canada Inc.,）における動物倫理委員会の承認を得て実施されたものである。

### 2.1.3 試薬類

1,25-ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) ; 和光純薬工業株式会社

[<sup>14</sup>C]ワーファリン ; アマシャムインターナショナル, アマシャム, 英国

[<sup>14</sup>C]ジアゼパム ; アマシャムインターナショナル, アマシャム, 英国

[<sup>3</sup>H]ジギトキシン ; デュポン, ウィルミントン, デラウェア州, 米国

[<sup>3</sup>H]シクロスポリン ; アマシャムインターナショナル, アマシャム, 英国

[<sup>3</sup>H]プロプラノロール ; アマシャムインターナショナル, アマシャム, 英国

[<sup>3</sup>H]イミプラミン ; デュポン, ウィルミントン, デラウェア州, 米国

[<sup>3</sup>H]25-ヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> ([<sup>3</sup>H]25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) ; デュポン, ウィルミントン, デラウェア州, 米国

[<sup>3</sup>H]1,25-ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> ([<sup>3</sup>H]1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) ; デュポン, ウィルミントン, デラウェア州, 米国

中鎖脂肪酸トリグリセリド ; 日清製油株式会社あるいは Hüls Aktiengesellschaft, マール, ドイツ

白色ワセリン ; 小堺製薬株式会社

原子核乳剤 ; AUTORADIOGRAPHIC EMULSION NR-M2, コニカ株式会社, 東京

現像液 ; コニカドール, コニカ株式会社, 東京

定着液 ; コニカフィックス, コニカ株式会社, 東京

その他の試薬は市販の特級試薬を用いた。

## 2.2 実験方法

### 2.2.1 投与液の調製および投与

[2β-<sup>3</sup>H]OCT あるいは[26-<sup>3</sup>H]OCT のエタノール溶液と0.01% Tween 20を含む生理食塩液を混合して投与液を調製した。必要に応じて非標識 OCT を添加した。ラットの体重1 kg 当たりの投与量が0.1, 1, 10 μg/kg の場合の投与液濃度はそれぞれ0.1, 1, 10 μg/mL であった。尾静脈あるいは大腿静脈より投与した。

マイクロオートラジオグラフィーの試験においては, [26-<sup>3</sup>H]OCT のエタノール溶液と0.01% Tween 20を含む生理食塩液を混合して濃度0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16 μg/mL の投与液を調製した。また, [26-<sup>3</sup>H]OCT 2 μg/mL および非標識 OCT 2000 μg/mL を含む投与液ならびに[26-<sup>3</sup>H]OCT 2 μg/mL および非標識1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 2000 μg/mL を含む投与液を調製した。各投与液を1 mL/kg の容量で静脈内投与した。

### 2.2.2 投与軟膏の調製および投与

軟膏中の最終濃度が3%となるよう中鎖脂肪酸トリグリセリドを取り, [2β-<sup>3</sup>H]OCT あるいは[26-<sup>3</sup>H]OCT のエタノール溶液 (必要に応じて非標識 OCT を添加) を加え窒素気流下濃縮した。この溶液に約60°C に温めた白色ワセリンを加え攪拌し, 投与軟膏を調製した。ラットの体重1 kg 当たりの投与量が1, 3, 10, 40 μg/kg の場合の投与軟膏中 OCT 濃度は1, 3, 10, 40 μg/0.3 g ointment であった。投与前日にラット背部の被毛を電気バリカンおよび電気シェーバーを用いて剃毛し, 軟膏を0.3 g ointment/kg の割合で塗布した。

### 2.2.3 試料採取

血漿中濃度の推移を検討した試験では, ラットの大腿動脈あるいは頸静脈より採血し, 血液凝固阻害剤としてヘパリンを用いて, 血漿を調製した。

組織内分布試験では麻酔下腹大動脈採血により脱血致死させ, 主要臓器および組織を摘出し秤量した。胎児の血液は臍帯あるいは頸静脈より採取した。

マイクロオートラジオグラフィーによる静脈内投与後の細胞内分布の検討においては, 投与1時間後に甲状腺・副甲状腺, 小腸, 腎臓, 皮膚および肝臓を摘出し, 液体窒素で冷却した液化イソペンタンにより凍結した。マイクロオートラジオグラフィーによる経皮投与後の皮膚内分布の検討においては, 軟膏投与後0.5, 2, 8, 24, 48および168時間に試料 (投与部位および非投与部位の皮膚) を採取した。なお, 48および168時間群では軟膏投与後24時間に残存軟膏を拭き取り, 継続飼育した。採取した皮膚を液体窒素で冷却し

た液化イソペンタンにより凍結した。

胆汁中排泄を検討した試験では、総胆管にカニューレを施し、胆汁を採取した。腸肝循環を検討した試験では、 $[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を投与したラットから胆汁を採取し、別なラットの胆管に施したカニューレより投与し、胆汁を採取した。

乳汁中排泄を検討した試験では、 $[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  投与後0, 1, 3, 7および23時間にオキシトシン1 IU/kg を腹腔内投与し、乳汁を採取した。血液は眼窩静脈叢より採取し、血漿を調製した。

## 2.2.4 放射能の測定

総放射能は得られた試料に液体シンチレーターを加える、あるいは試料を乾燥させずに自動燃焼装置で燃焼した後に液体シンチレーターを加え、液体シンチレーションカウンターを用いて測定した。

不揮発性放射能は得られた試料を乾燥後、自動燃焼装置で燃焼した後に液体シンチレーターを加え、液体シンチレーションカウンターを用いて測定した。

血漿については、総放射能あるいは不揮発性放射能を測定した。

分布試験の臓器および組織については、湿重量を測定後、乾燥させ不揮発性放射能を測定した。消化管内容物については、蒸留水を加えて、攪拌均質化した後に総放射能あるいは不揮発性放射能を測定した。残骸中放射能については、残骸に0.5 M 水酸化ナトリウム水溶液あるいは30% 水酸化カリウム水溶液を加え溶解し、脱色操作後に液体シンチレーターを加え、液体シンチレーションカウンターを用いて測定した。

尿については、総放射能あるいは不揮発性放射能を測定した。

糞については、蒸留水あるいは10%メタノール水溶液を加えて、攪拌均質化した後に総放射能あるいは不揮発性放射能を測定した。

軟膏中放射能については、テトラヒドロフランに溶解し、総放射能を測定した。

胆汁中放射能については、総放射能あるいは不揮発性放射能を測定した。

## 2.2.5 未変化 OCT の測定

二次性副甲状腺機能亢進症モデルラットおよび雌性ラットに $[26\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を静脈内投与した試験では、得られた血漿にメタノールあるいはエタノールを加え、徐蛋白後に高速液体クロマトグラフ (HPLC) に注入し、未変化 OCT 画分を分取し、その画分の放射

能を測定した。HPLC 条件を以下に示す。

カラム：CAPCELL PAK C18, SG120, 資生堂, 東京

移動相：80%メタノール水溶液

流速：1 mL/min

上記以外の静脈内投与試験では、ラットに[26-<sup>3</sup>H]OCT を静脈内投与後得られた血漿に回収率補正用非標識 OCT 1 $\mu$ g を含むメタノールを添加し、徐蛋白後に HPLC に注入した。未変化 OCT 画分を分取し、その画分の放射能を測定した。回収率補正のために非標識 OCT を0.2, 0.4, 0.6, 0.8および1.0  $\mu$ g HPLC に注入し、検量線を作成した。HPLC 条件を以下に示す。

カラム：CAPCELL PAK C18, SG120

移動相：80%メタノール水溶液

流速：1 mL/min

UV 検出波長：265 nm

経皮投与試験では、血漿200  $\mu$ L に OCT メタノール溶液(5  $\mu$ g/50  $\mu$ L)を加えて攪拌した。さらに蒸留水0.7 mL および1 mol/L 酢酸ナトリウム緩衝液 (pH 5.0) 0.1 mL を加えて攪拌した後に、あらかじめメタノール、蒸留水および0.1 mol/L 酢酸ナトリウム緩衝液 (pH 5.0)で洗浄した固相カラム Bond Elute C18 (3 mL 用, Varian, Harbor City, CA, USA) に添加した。固相カラムを蒸留水3 mL および50%メタノール3 mL で洗浄した後、メタノール3 mL で溶出した。溶出液を窒素乾固後、5% 2-propanol in hexane 0.5 mL に溶解し、あらかじめ30% 2-propanol in hexane 1 mL および5% 2-propanol in hexane 3 mL で洗浄した固相カラム Bond Elute NH<sub>2</sub> (1 mL 用) に添加した。固相カラムを5% 2-propanol in hexane 2 mL で洗浄した後、30% 2-propanol in hexane 3 mL で溶出した。溶出液を窒素乾固後、移動相 A 250  $\mu$ L に再溶解し、その200  $\mu$ L を下記条件の HPLC 分析に供した。未変化 OCT 画分を分取し、その画分の放射能を測定した。非標識 OCT を5  $\mu$ g HPLC に注入し回収率を補正した。

カラム：CAPCELL PAK NH<sub>2</sub>, UG80, 4.6 x 250 mm, 資生堂, 東京

移動相 A：ヘキサン：2-プロパノール：メタノール (90:8:2, v/v/v)

移動相 B：ヘキサン：メタノール (20:80, v/v)

グラジエント条件：

min	B%
0	0
25	0
27	100
32	100
34	0

流速：1 mL/min

UV 検出波長：265 nm

分析時間：35 min

尿への OCT の排泄を検討した試験では、ラットに[26-<sup>3</sup>H]OCT を静脈内投与後得られた尿に回収率補正用非標識 OCT 1 $\mu$ g を含むメタノールを添加し、徐蛋白後に HPLC に注入した。未変化 OCT 画分を分取し、その画分の放射能を測定した。回収率補正のために非標識 OCT を0.2, 0.4, 0.6, 0.8および1.0  $\mu$ g HPLC に注入し、検量線を作成した。HPLC 条件を以下に示す。

カラム：CAPCELL PAK C18, SG120

移動相：80%メタノール水溶液

流速：1 mL/min

UV 検出波長：265 nm

## 2.2.6 全身オートラジオグラフィ

[2 $\beta$ -<sup>3</sup>H]OCT を静脈内投与後、所定の時間に炭酸ガス吸入により安楽死させ、セルロースペーストに包埋し、ドライアイスで冷却したアセトン中で凍結した。切片を作成するまで-80 $^{\circ}$ C 設定の冷凍庫に保存した。正中線およびその左右の位置で20  $\mu$ m の切片を作成し、[<sup>3</sup>H]Hyperfilms (Amersham)に26週間露出させた。フィルムを現像し、画像を得た。

[2 $\beta$ -<sup>3</sup>H]OCT を経皮投与後、所定の時間に炭酸ガス吸入により安楽死させ、残存軟膏を拭き取った。カルボキシメチルセルロースで、口腔、眼球、腹部および投与部位の皮

膚を覆いドライアイスで冷却したアセトン中で凍結した。切片を作成するまで-20°C 設定の冷凍庫に保存した。正中線およびその左右の位置で正中線と並行になるよう切断し、カルボキシメチルセルロースで包埋し、冷凍した。包埋後、40 μm の切片を作成し、マクロオートラジオグラフ用フィルム<sup>3</sup>H 用（コニカ，東京）に4か月間露出させた。フィルムを現像し，画像を得た。

### 2.2.7 ミクロオートラジオグラフィー

操作は Stumpf の方法<sup>68)</sup>に従い実施した。作業は暗室内で，セーフティライト下で行った。凍結した試料をクリオスタット（HM 500M, MICROM 社）にセットし，厚さ4 μm の切片を作成した。この切片を乳剤を塗布したスライドガラスにマウントし，4°C の冷蔵庫で露出した。一定期間の露出後，現像し，メチレンブルーおよび塩基性フクシンにより組織染色を行い画像を解析した。

### 2.2.8 血漿タンパク結合率の測定

In vitro タンパク結合率の検討では，ラットの血漿に [26-<sup>3</sup>H]OCT を濃度0.2, 2, 20 ng/mL になるよう添加し，限外濾過装置（MPS-3, グレースジャパン株式会社，東京）を用いて濾過した。血漿および濾液中の放射能を測定した。

In vivo タンパク結合率の検討では，ラットに[2β-<sup>3</sup>H]OCT を1 μg/kg の投与量で静脈内投与した後，15分，2および4時間に採血し，血漿を調製した。得られた血漿を限外濾過装置を用いて濾過した。

In vitro 薬物相互作用の検討では，OCT（あるいはその放射性標識体）と薬物（あるいはその放射性標識体）をラット血漿に添加し，限外濾過装置を用いて濾過した。

タンパク結合率は以下の式を用いて算出した。

$$\text{タンパク結合率(\%)} = (1 - \text{濾液中放射能濃度} / \text{血漿中放射能濃度}) \times 100$$

### 3. 結果

#### 3.1 ラットにおける静脈内投与時の体内動態

##### 3.1.1 血漿中濃度推移

##### 3.1.1.1 雄性ラットにおける単回静脈内投与時の血漿中放射能濃度推移

雄性ラットに $[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  あるいは $[26\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を $1\ \mu\text{g}/\text{kg}$  の投与量で単回静脈内投与した時の血漿中放射能濃度推移を測定した。図 6は、 $[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を投与した後の総放射能濃度および不揮発性放射能濃度、ならびに $[26\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を投与した後の未変化 OCT 濃度を示す。投与1時間までは、総放射能濃度、不揮発性放射能濃度および未変化 OCT 濃度はほぼ同じ推移を示したが、その後総放射能濃度は $0.01\ \text{ng eq.}/\text{mL}$  付近で推移し、不揮発性放射能濃度は穏やかに減少したのに対し、未変化 OCT 濃度は1相性に減少した。総放射能濃度と不揮発性放射能濃度との差は OCT が代謝される際に生じたトリチウム水に、不揮発性放射能濃度と未変化 OCT 濃度の差は OCT の代謝物に由来すると考えられ、血漿中における未変化 OCT に対する代謝物の比が投与2時間以降増加すると推察された。

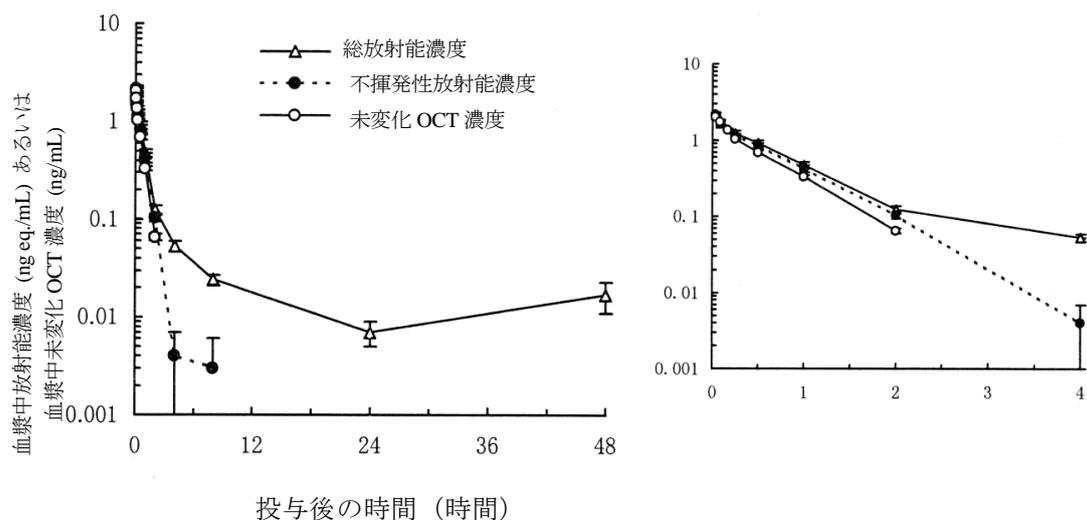


図 6 雄性ラットに $[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を $1 \mu\text{g}/\text{kg}$  単回静脈内投与した時の血漿中総放射能濃度および不揮発性放射能濃度推移ならびに $[26\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を $1 \mu\text{g}/\text{kg}$  単回静脈内投与した時の血漿中未変化 OCT 濃度推移

各点は平均値  $\pm$  標準誤差を示す。 $[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  投与時の血漿中総放射能濃度および不揮発性放射能濃度推移は  $n=5$ ， $[26\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  投与時の血漿中未変化 OCT 濃度は  $n=4$ 。右図は、投与4時間後までの拡大図。 $[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  投与時の不揮発性放射能濃度推移では投与24時間以降は定量限界未満， $[26\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  投与時の血漿中未変化 OCT 濃度では投与4時間以降は定量限界未満。

### 3.1.1.2 雄性ラットにおける単回静脈内投与時の血漿中未変化 OCT 濃度推移

雄性ラットに [26-<sup>3</sup>H]OCT を0.1, 1あるいは10 µg/kg の投与量で単回静脈内投与した時の血漿中未変化 OCT 濃度推移を図 7に, 薬物動態パラメータを表 1に示す。各時点における血漿中未変化 OCT 濃度は投与量に応じて増大した。T<sub>1/2</sub>は16.2分から20.7分, MRT は0.49時間から0.69時間と OCT の血漿中からの消失は速やかであった。投与量間で CL および T<sub>1/2</sub>に有意な差は認められず, この投与量の範囲において OCT の動態は線形性を示した。

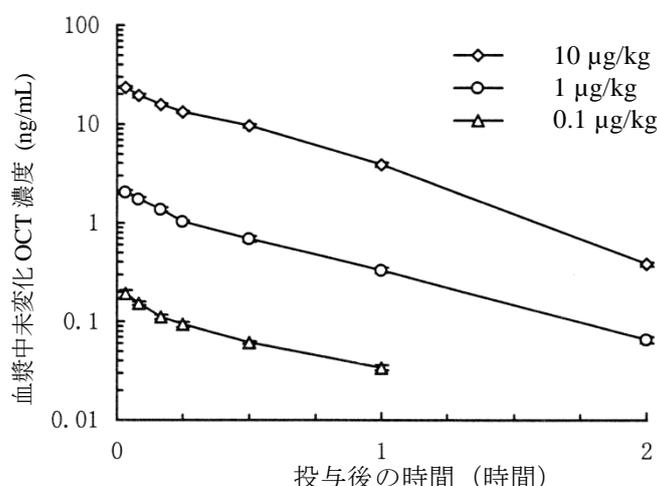


図 7 雄性ラットに[26-<sup>3</sup>H]OCT を0.1, 1, 10 µg/kg 単回静脈内投与した時の血漿中未変化 OCT 濃度推移

各点は平均値 ± 標準誤差 (n=4) を示す。0.1 µg/kg では投与2時間以降は定量限界未満, 1および10 µg/kg では投与4時間以降は定量限界未満。

表 1 雄性ラットに[26-<sup>3</sup>H]OCT を単回静脈内投与した時の OCT の薬物動態パラメータ

	0.1 µg/kg		1 µg/kg		10 µg/kg		Test
AUC (ng•h/mL)	0.104	± 0.004	1.10	± 0.03	13.1	± 0.4	-
T <sub>1/2</sub> (min)	16.2	± 1.0	17.5	± 1.5	20.7	± 1.0	NS
MRT (h)	0.69	± 0.04 a	0.57	± 0.01 b	0.49	± 0.01 b	P<0.05
CL (mL/h/kg)	989	± 41	936	± 28	855	± 28	NS
Vd (mL/kg)	685	± 45 a	528	± 9 b	418	± 13 c	P<0.05

各値は平均値 ± 標準誤差 (n=4) を示す。

各投与量間の比較では, それぞれのパラメータについて異なる記号 (a, b, c) 間で有意差あり (Tukey 検定, p<0.05)。NS: 有意差なし。 -: 検定せず。

### 3.1.1.3 ラットにおける血漿中未変化 OCT 濃度推移の雌雄比較

雌性ラットに  $[26\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を  $1\ \mu\text{g}/\text{kg}$  の投与量で単回静脈内投与した時の血漿中未変化 OCT 濃度推移を図 8 に、薬物動態パラメータを表 2 に示す。Vd に雌雄間で有意な差がみられたもののその差は小さく、雌性ラットにおける血漿中未変化 OCT 濃度は、雄性ラットにおける濃度と同様に推移した。このことから、ラットにおいて OCT の血漿中濃度推移には性差はないものと考えられた。

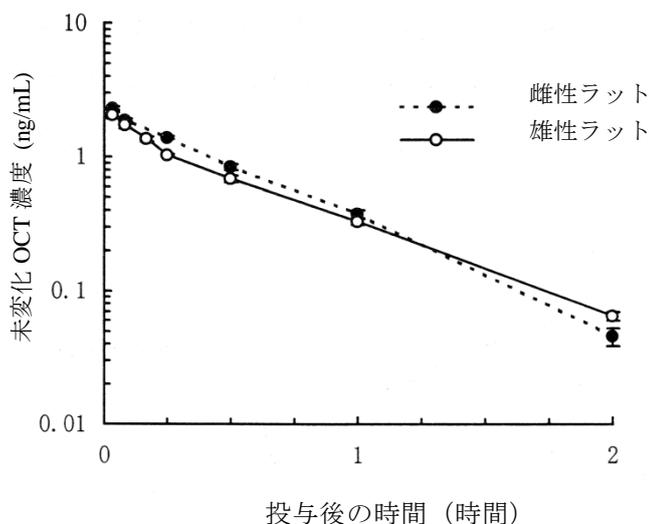


図 8 雌雄ラットに  $[26\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を  $1\ \mu\text{g}/\text{kg}$  単回静脈内投与した時の血漿中未変化 OCT 濃度推移

各点は平均値  $\pm$  標準誤差 (雄は  $n=4$ , 雌は  $n=5$ ) を示す。雌雄ラットとも投与4時間後は定量限界未満。

表 2 雌雄ラットに  $[26\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を  $1\ \mu\text{g}/\text{kg}$  単回静脈内投与した時の OCT の薬物動態パラメータ

	雌性		雄性		検定
AUC (ng•h/mL)	1.24	$\pm$ 0.06	1.10	$\pm$ 0.03	NS
$T_{1/2}$ (min)	20.5	$\pm$ 1.1	17.5	$\pm$ 1.5	NS
MRT (h)	0.52	$\pm$ 0.02	0.57	$\pm$ 0.01	NS
CL (mL/h/kg)	814	$\pm$ 35	936	$\pm$ 28	NS
Vd (mL/kg)	419	$\pm$ 8	528	$\pm$ 9	$P<0.05$

各値は平均値  $\pm$  標準誤差 (雄は  $n=4$ , 雌は  $n=5$ ) を示す。検定は t-検定 ( $p<0.05$ )。

NS : 有意差なし。

### 3.1.1.4 慢性腎不全に伴う二次性副甲状腺機能亢進症モデルラットにおける単回静脈内投与時の血漿中濃度推移

雄性ラットを5/6腎摘し、約2カ月間飼育することにより腎不全を発症し、かつ血漿 N-末端副甲状腺ホルモン (N-PTH) が上昇した5/6腎摘ラットを作製した (PTH (+)群)。この病態モデルラットに加え、同様に5/6腎摘を行ったが PTH が上昇しなかったラット (PTH (-)群)，および対照として偽手術を施したラット (対照群) のそれぞれに、 $[26-^3\text{H}]\text{OCT}$  を1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の投与量で単回静脈内投与した時の血漿中未変化 OCT 濃度推移を図 9 に、薬物動態パラメータを表 3に示す。PTH (+)群、PTH (-)群および対照群間で薬物動態パラメータに有意な差は認められず、血漿中 OCT 濃度はいずれの群もほぼ同様に推移した。

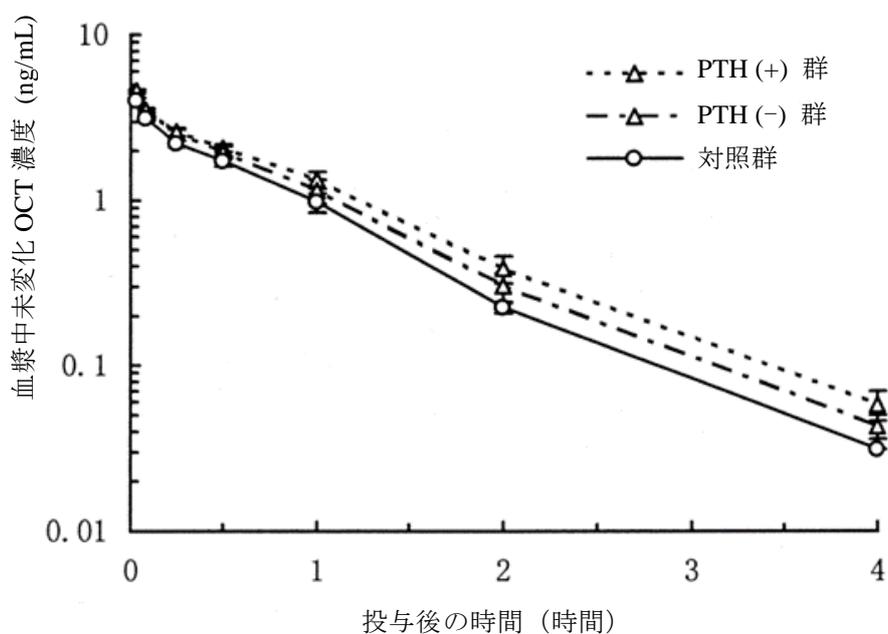


図 9 5/6腎摘ラットに $[26-^3\text{H}]\text{OCT}$  を1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  単回静脈内投与した時の血漿中未変化 OCT 濃度推移

各点は平均値  $\pm$  標準誤差 (n=4) を示す。

表 3 5/6腎摘ラットに[26-<sup>3</sup>H]OCT を1 μg/kg 単回静脈内投与した時の OCT の薬物動態パラメータおよび血液生化学分析値

	対照群		PTH(-) 群		PTH(+) 群		検定
N-PTH (pg/mL)	168.7	± 8.3	129.5	± 23.3	405.6	± 122.7	NS
BUN (mg/dL)	20.0	± 0.9 a	60.9	± 5.5 b	75.6	± 15.0 b	P<0.05
Creatinine (mg/dL)	0.4	± 0.0 a	1.0	± 0.1 a,b	1.5	± 0.5 b	P<0.05
AUC (ng•h/mL)	2.75	± 0.19	3.25	± 0.33	3.58	± 0.33	NS
t <sub>1/2β</sub> (min)	36.2	± 1.9	36.5	± 3.9	42.5	± 3.3	NS
MRT (h)	0.8	± 0.0	0.8	± 0.0	0.9	± 0.1	NS
CL (mL/h/kg)	368.5	± 23.7	317.9	± 32.2	287.2	± 28.1	NS
Vd (mL/kg)	285.9	± 19.0	253.7	± 14.6	251.2	± 13.0	NS

各点は平均値 ± 標準誤差 (n=4) を示す。

各群間の比較では、それぞれのパラメータについて異なる記号 (a, b) 間で有意差あり (Tukey 検定, p<0.05)。NS：有意差なし。

### 3.1.1.5 ラットにおける反復静脈内投与時の血漿中濃度推移

雄性ラットに [26-<sup>3</sup>H]OCT を0.1, 1あるいは10 µg/kg の投与量で単回（単回投与群）あるいは1日1回，7日間（7回投与群）または14日間（14回投与群）反復静脈内投与し，最終回投与後の血漿中未変化 OCT 濃度を測定した。結果を図 10に，薬物動態パラメータを表 4に示す。いずれの投与量，投与群においても投与4時間後の血漿中未変化 OCT 濃度は定量限界未満であり，OCT の蓄積は認められなかった。7回および14回投与群の血漿中 OCT 濃度は，0.1 µg/kg の反復投与においては単回投与群とほぼ同様に推移した。一方，10 µg/kg の反復投与では単回投与群に比べ消失は速かった。

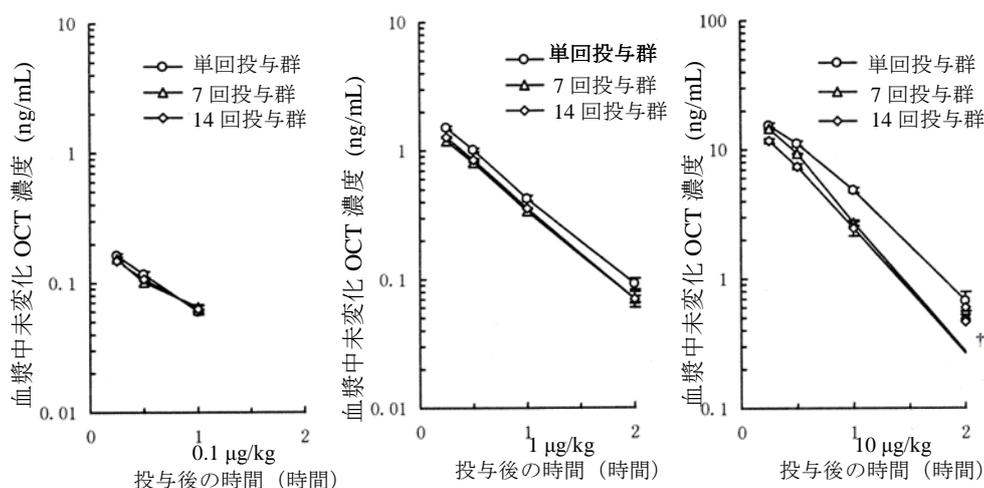


図 10 雄性ラットに[26-<sup>3</sup>H]OCT を0.1, 1, 10 µg/kg 単回または1日1回7日間あるいは14日間反復静脈内投与した時の血漿中未変化 OCT 濃度推移

各点は平均値 ± 標準誤差 (n=4) を示す。0.1 µg/kg では投与2時間以降は定量限界未満，1および10 µg/kg では投与4時間以降は定量限界未満。

†7回および14回投与群は，定量限界以上の各2例をプロットし，実線は定量限界未満を0とした場合の各4例の平均値を示す。

表 4 雄性ラットに[26-<sup>3</sup>H]OCT を単回または1日1回7日間あるいは14日間反復静脈内投与した時の OCT の薬物動態パラメータ

0.1 µg/kg	単回投与		7 回投与		14 回投与		検定
AUC (ng·h/mL)	0.232	± 0.012	0.310	± 0.054	0.249	± 0.021	NS
T <sub>1/2</sub> (min)	71.7	± 4.4	118.9	± 33.7	85.0	± 6.2	NS
MRT (h)	0.96	± 0.08	1.92	± 0.69	1.23	± 0.13	NS
CL (mL/h/kg)	435	± 21	348	± 49	410	± 31	NS
Vd (mL/kg)	413	± 24	573	± 97	493	± 16	NS
1 µg/kg	単回投与		7 回投与		14 回投与		検定
AUC (ng·h/mL)	1.54	± 0.06 a	1.21	± 0.08 b	1.28	± 0.01 b	P<0.05
T <sub>1/2</sub> (min)	60.1	± 1.9	58.8	± 2.5	57.9	± 0.6	NS
MRT (h)	0.54	± 0.02	0.53	± 0.02	0.52	± 0.01	NS
CL (mL/h/kg)	652	± 27 a	839	± 51 b	782	± 6 a,b	P<0.05
Vd (mL/kg)	350	± 11 a	445	± 18 b	408	± 7 b	P<0.05
10 µg/kg	単回投与		7 回投与		14 回投与		検定
AUC (ng·h/mL)	15.4	± 0.92 a	13.02	± 0.09 a,b	10.8	± 0.57 b	P<0.05
T <sub>1/2</sub> (min)	50.3	± 2.6	45.8	± 3.4	47.8	± 3.4	NS
MRT (h)	0.50	± 0.01 a	0.45	± 0.01 b	0.47	± 0.01 a,b	P<0.05
CL (mL/h/kg)	655	± 41 a	768	± 6 a	930	± 47 b	P<0.05
Vd (mL/kg)	327	± 13 a	345	± 9 a	436	± 16 b	P<0.05

各点は平均値 ± 標準誤差 (n=4) を示す。

各投与回数間の比較では、それぞれのパラメータについて異なる記号 (a, b) 間で有意差あり (Tukey 検定, p<0.05)。NS : 有意差なし。

### 3.1.2 分布

#### 3.1.2.1 雄性ラットにおける単回静脈投与時の組織内分布

雄性ラットに $[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$ を $1\ \mu\text{g}/\text{kg}$ の投与量で単回静脈内投与した時の体内分布を組織摘出法により検討した。投与後30分、2時間、8時間および24時間における組織中不揮発性放射能濃度、血漿中不揮発性放射能濃度に対する組織中不揮発性放射能濃度の比および組織内総放射能分布率をそれぞれ表 5, 表 6および表 7に示す。

各組織への放射能の移行は速やかであり、回腸上部および下部を除き投与30分後において最高組織内濃度が観察された。投与30分後では空腸、副腎、十二指腸および盲腸に最も高い放射能濃度がみられ、血漿中濃度の2.6倍から2.7倍であった。ついで、副甲状腺を含む甲状腺、肝臓、回腸上部、ハーダー腺、下垂体、回腸下部、結腸および腎臓に高い放射能濃度がみられ、血漿中濃度の1.8倍から2.3倍であった。その他の組織は、血漿中濃度と同様かあるいはそれ以下であった。最高濃度に至った後の放射能の消失は速やかであり、投与8時間後においては、結腸に最高濃度の時の71%、盲腸、回腸下部および膀胱に最高濃度の時の25%から43%がみられた他は、いずれも高濃度の時の19%以下に減少した。脳および生殖器官に高い放射能分布は認められなかった。

投与30分後において、皮膚、骨格筋および肝臓への総放射能分布率は投与量の13.22%から27.20%、血液、白色脂肪および空腸に投与量の2.71%から4.68%が認められ、他の組織はいずれも投与量の1.78%以下であった。投与2時間後においては、空腸、回腸上部および下部の内容物中に投与量の11.27%から20.54%、他の消化管内容物中には投与量の0.33%から2.30%の放射能が、投与24時間後の消化管各部の内容物中には投与量の0.16%から2.16%の放射能がそれぞれ認められた。

表 5 雄性ラットに[2β-<sup>3</sup>H]OCT を1 μg/kg 単回静脈内投与した時の組織中不揮発性放射能濃度

組織	組織中不揮発性放射能濃度 (pg eq./g または mL)							
	30分		2時間		8時間		24時間	
血漿	1103	± 53	202	± 10	44	± 10	10	± 1
血液	746	± 36	153	± 8	43	± 6	15	± 2
血球	214	± 15	79	± 9	41	± 3	22	± 4
大脳	267	± 16	49	± 5	11	± 1	11	± 2
小脳	294	± 8	50	± 5	9	± 1	4	± 1
延髄	352	± 6	65	± 8	13	± 2	8	± 1
脳下垂体	2247	± 274	1154	± 286	N.D.		N.D.	
脊髄	363	± 7	84	± 12	11	± 1	8	± 0
眼球	146	± 5	49	± 3	12	± 1	4	± 0
ハーダー腺	2332	± 62	905	± 61	235	± 32	128	± 16
舌	761	± 35	256	± 21	45	± 4	12	± 1
顎下腺	1096	± 44	322	± 32	44	± 4	12	± 0
甲状腺 <sup>a)</sup>	2496	± 562	987	± 443	102	± 38	43	± 6
気管	716	± 35	250	± 32	30	± 5	N.D.	
胸腺	651	± 19	280	± 20	28	± 3	6	± 0
大動脈	733	± 73	220	± 37	35	± 2	12	± 2
心臓	1074	± 48	241	± 22	46	± 5	16	± 1
肺	992	± 30	242	± 11	55	± 6	18	± 1
肝臓	2465	± 105	1481	± 61	391	± 24	84	± 5
腎臓	1959	± 83	654	± 40	131	± 21	48	± 2
副腎	2970	± 180	658	± 53	98	± 20	25	± 1
膵臓	1326	± 54	249	± 22	48	± 6	14	± 1
脾臓	736	± 24	198	± 9	39	± 7	14	± 0
腸間膜リンパ節	676	± 31	281	± 114	46	± 7	12	± 1
膀胱	531	± 28	297	± 67	134	± 52	11	± 1
精巣	494	± 10	191	± 11	23	± 4	5	± 0
精巣上部	768	± 25	306	± 32	39	± 4	11	± 1
精囊	431	± 43	125	± 14	27	± 4	9	± 0
前立腺	973	± 12	196	± 6	42	± 5	18	± 1
皮膚	1225	± 83	775	± 54	158	± 15	26	± 1
白色脂肪	644	± 22	103	± 7	11	± 1	6	± 0
褐色脂肪	1318	± 96	254	± 19	52	± 6	18	± 2
骨格筋	547	± 13	120	± 7	29	± 5	8	± 0
骨	580	± 92	220	± 33	33	± 3	10	± 1
骨髄	808	± 43	385	± 63	42	± 6	17	± 2
坐骨神経	782	± 92	367	± 107	36	± 11	N.D.	
胃	874	± 45	236	± 16	56	± 16	18	± 3
十二指腸	2924	± 377	1629	± 288	127	± 20	25	± 3
空腸	2994	± 268	1201	± 243	218	± 46	22	± 3
回腸上部	2350	± 93	2590	± 1037	313	± 92	36	± 5
回腸下部	2215	± 236	2491	± 1029	637	± 146	54	± 9
盲腸	2812	± 259	1853	± 361	1214	± 113	125	± 19
結腸	1994	± 52	1318	± 250	1419	± 208	153	± 18

各値は平均値 ± 標準誤差 (n=4) を示す。

a)副甲状腺を含む甲状腺。N.D.は検出限界未満。

表 6 雄性ラットに[2β-<sup>3</sup>H]OCT を1 μg/kg 単回静脈内投与した時の血漿中不揮発性放射能濃度に対する組織中不揮発性放射能濃度の比

Tissue	血漿中不揮発性放射能濃度に対する組織中不揮発性放射能濃度の比			
	30分	2時間	8時間	24時間
血液	0.68	0.76	0.98	1.50
血球	0.19	0.39	0.93	2.20
血漿	1.00	1.00	1.00	1.00
大脳	0.24	0.24	0.25	1.10
小脳	0.27	0.25	0.20	0.40
延髄	0.32	0.32	0.30	0.80
脳下垂体	2.04	5.71	—	—
脊髄	0.33	0.42	0.25	0.80
眼球	0.13	0.24	0.27	0.40
ハーダー腺	2.11	4.48	5.34	12.80
舌	0.69	1.27	1.02	1.20
顎下腺	0.99	1.59	1.00	1.20
甲状腺 <sup>a)</sup>	2.26	4.89	2.32	4.30
気管	0.65	1.24	0.68	—
胸腺	0.59	1.39	0.64	0.60
大動脈	0.66	1.09	0.80	1.20
心臓	0.97	1.19	1.05	1.60
肺	0.90	1.20	1.25	1.80
肝臓	2.23	7.33	8.89	8.40
腎臓	1.78	3.24	2.98	4.80
副腎	2.69	3.26	2.23	2.50
膵臓	1.20	1.23	1.09	1.40
脾臓	0.67	0.98	0.89	1.40
腸間膜リンパ節	0.61	1.39	1.05	1.20
膀胱	0.48	1.47	3.05	1.10
精巣	0.45	0.95	0.52	0.50
精巣上部	0.70	1.51	0.89	1.10
精囊	0.39	0.62	0.61	0.90
前立腺	0.88	0.97	0.95	1.80
皮膚	1.11	3.84	3.59	2.60
白色脂肪	0.58	0.51	0.25	0.60
褐色脂肪	1.19	1.26	1.18	1.80
骨格筋	0.50	0.59	0.66	0.80
骨	0.53	1.09	0.75	1.00
骨髄	0.73	1.91	0.95	1.70
坐骨神経	0.71	1.82	0.82	—
胃	0.79	1.17	1.27	1.80
十二指腸	2.65	8.06	2.89	2.50
空腸	2.71	5.95	4.95	2.20
回腸上部	2.13	12.82	7.11	3.60
回腸下部	2.01	12.33	14.48	5.40
盲腸	2.55	9.17	27.59	12.50
結腸	1.81	6.52	32.25	15.30

各値は平均値 (n=4) を示す。

a)副甲状腺を含む甲状腺。—：組織中濃度が検出限界未満であったため、算出できなかった。

表 7 雄性ラットに[2β-<sup>3</sup>H]OCT を1 μg/kg 単回静脈内投与した時の組織内総放射能分布率

組織	組織内総放射能分布率 (% of dose)							
	30 分		2 時間		8 時間		24 時間	
血液	4.68 ±	0.23	1.24 ±	0.04	0.89 ±	0.03	0.78 ±	0.03
大脳	0.16 ±	0.00	0.04 ±	0.01	0.02 ±	0.00	0.02 ±	0.01
ハーパー腺	0.20 ±	0.01	0.08 ±	0.00	0.02 ±	0.00	0.01 ±	0.00
顎下腺	0.17 ±	0.02	0.05 ±	0.00	0.01 ±	0.00	0.00 ±	0.00
胸腺	0.14 ±	0.02	0.04 ±	0.00	0.01 ±	0.00	0.00 ±	0.00
心臓	0.39 ±	0.01	0.08 ±	0.00	0.02 ±	0.00	0.01 ±	0.00
肺	0.41 ±	0.01	0.12 ±	0.00	0.05 ±	0.00	0.02 ±	0.01
肝臓	13.22 ±	0.55	7.36 ±	0.20	1.97 ±	0.06	0.56 ±	0.04
腎臓	1.78 ±	0.05	0.67 ±	0.02	0.15 ±	0.02	0.06 ±	0.01
脾臓	0.21 ±	0.02	0.06 ±	0.00	0.02 ±	0.00	0.01 ±	0.00
膵臓	0.41 ±	0.03	0.08 ±	0.01	0.02 ±	0.00	0.01 ±	0.00
白色脂肪	3.25 ±	0.15	0.51 ±	0.04	0.08 ±	0.01	0.05 ±	0.01
骨格筋	21.44 ±	0.43	4.83 ±	0.34	1.23 ±	0.20	0.71 ±	0.29
皮膚	27.20 ±	0.68	19.16 ±	1.53	3.97 ±	0.31	0.92 ±	0.18
精巣	0.72 ±	0.07	0.33 ±	0.02	0.09 ±	0.01	0.06 ±	0.00
精巣上体	0.10 ±	0.00	0.04 ±	0.00	0.01 ±	0.00	0.00 ±	0.00
精囊	0.09 ±	0.00	0.02 ±	0.00	0.01 ±	0.00	0.01 ±	0.00
胃	0.46 ±	0.01	0.12 ±	0.01	0.04 ±	0.01	0.02 ±	0.01
十二指腸	0.41 ±	0.20	0.22 ±	0.03	0.02 ±	0.00	0.00 ±	0.00
空腸	2.71 ±	0.32	0.98 ±	0.20	0.17 ±	0.03	0.02 ±	0.00
回腸上部	1.19 ±	0.15	1.22 ±	0.38	0.21 ±	0.07	0.03 ±	0.01
回腸下部	1.07 ±	0.12	1.13 ±	0.34	0.30 ±	0.07	0.04 ±	0.00
盲腸	0.73 ±	0.04	0.52 ±	0.11	0.36 ±	0.06	0.07 ±	0.02
結腸	1.09 ±	0.14	0.82 ±	0.13	0.90 ±	0.13	0.09 ±	0.01
胃内容物	0.17 ±	0.07	0.33 ±	0.15	0.20 ±	0.04	0.34 ±	0.11
十二指腸内容物	1.49 ±	0.13	0.54 ±	0.06	0.20 ±	0.02	0.16 ±	0.01
空腸内容物	16.79 ±	1.69	11.27 ±	2.23	2.31 ±	0.35	0.26 ±	0.06
回腸上部内容物	2.66 ±	0.51	20.54 ±	3.73	2.92 ±	0.88	0.39 ±	0.06
回腸下部内容物	0.88 ±	0.20	19.46 ±	3.93	6.94 ±	0.50	0.71 ±	0.12
盲腸内容物	0.44 ±	0.04	2.30 ±	1.10	28.31 ±	0.46	1.91 ±	0.24
結腸内容物	0.45 ±	0.04	0.54 ±	0.05	26.41 ±	1.93	2.16 ±	0.59
残骸	48.1 ±	1.7	21.0 ±	0.9	11.4 ±	0.6	7.0 ±	0.4

各値は平均値 ± 標準誤差 (n=4) を示す。

血液, 白色脂肪, 骨格筋および皮膚の全量はそれぞれ体重の6.4, 5, 40および22%として算出した。

### 3.1.2.2 雌性ラットにおける単回静脈投与時の組織内分布

雌性ラットに $[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を $1\ \mu\text{g}/\text{kg}$  の投与量で単回静脈内投与した時の体内分布を組織摘出法により検討した。組織中不揮発性放射能濃度を表 8に示す。

投与30分後において、血漿中濃度より明らかに高い濃度を示した組織は肝臓、副腎、十二指腸、小腸および大腸であった。組織中放射能濃度は、血漿中濃度と同様に、経時的に減少した。このような放射能分布挙動は雄の場合と同様であった。

表 8 雌性ラットに $[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を $1\ \mu\text{g}/\text{kg}$  単回静脈内投与した時の組織中不揮発性放射能濃度

組織	組織中不揮発性放射能濃度 (pg eq./g または mL)							
	30分		2時間		8時間		24時間	
血漿	1122 ±	12.1	180 ±	6.3	36 ±	3.1	10 ±	0.6
血液	690 ±	12.0	116 ±	5.9	27 ±	1.4	11 ±	0.6
赤血球	43 ±	19.4	21 ±	6.0	13 ±	3.7	13 ±	1.4
大脳	301 ±	2.9	49 ±	1.9	13 ±	0.6	7 ±	0.5
小脳	310 ±	5.1	53 ±	2.6	15 ±	1.1	9 ±	0.8
脳下垂体	1253 ±	91.6	299 ±	16.8	0 ±	0.0	0 ±	0.0
眼球	214 ±	1.7	64 ±	4.9	18 ±	1.5	2 ±	2.1
舌	832 ±	13.1	214 ±	7.6	40 ±	2.5	15 ±	1.2
顎下腺	1196 ±	107.3	250 ±	12.3	40 ±	2.0	12 ±	1.0
甲状腺 <sup>a)</sup>	1108 ±	288.8	431 ±	21.5	0 ±	0.0	0 ±	0.0
気管	774 ±	43.8	203 ±	2.8	0 ±	0.0	0 ±	0.0
胸腺	670 ±	6.1	233 ±	10.2	32 ±	1.7	7 ±	0.7
大動脈	801 ±	27.1	84 ±	48.4	0 ±	0.0	0 ±	0.0
心臓	994 ±	24.5	183 ±	9.3	46 ±	3.7	16 ±	0.9
肺	994 ±	14.5	229 ±	6.6	54 ±	2.2	16 ±	1.2
肝臓	3750 ±	170.3	2016 ±	189.3	581 ±	29.8	145 ±	8.2
腎臓	2151 ±	100.8	870 ±	56.7	129 ±	11.5	52 ±	2.5
副腎	4203 ±	281.1	662 ±	96.6	92 ±	9.2	0 ±	0.0
膵臓	1190 ±	21.9	193 ±	17.1	40 ±	3.4	11 ±	1.5
脾臓	669 ±	11.8	168 ±	6.9	34 ±	1.9	12 ±	0.8
リンパ節	721 ±	20.2	173 ±	18.6	59 ±	6.9	0 ±	0.0
膀胱	656 ±	33.6	645 ±	148.3	75 ±	12.2	8 ±	8.2
卵巣	1765 ±	56.9	317 ±	29.0	46 ±	0.9	0 ±	0.0
子宮	617 ±	44.3	147 ±	9.9	25 ±	1.7	11 ±	0.6
皮膚	826 ±	47.4	494 ±	29.7	103 ±	10.9	15 ±	1.1
褐色脂肪	1355 ±	46.5	227 ±	6.5	28 ±	16.3	0 ±	0.0
白色脂肪	724 ±	157.0	135 ±	7.7	27 ±	2.0	17 ±	2.7
骨格筋	525 ±	10.9	92 ±	4.3	19 ±	1.1	8 ±	0.7
骨	603 ±	9.2	232 ±	15.5	37 ±	0.5	10 ±	0.8
骨髄	829 ±	332.2	63 ±	62.8	0 ±	0.0	50 ±	50.5
胃	837 ±	71.6	314 ±	29.2	105 ±	15.4	58 ±	12.7
十二指腸	6623 ±	456.9	3630 ±	345.6	571 ±	38.6	121 ±	8.5
小腸	5761 ±	551.4	6405 ±	866.0	1765 ±	194.7	206 ±	19.6
大腸	2547 ±	72.5	1656 ±	74.4	2860 ±	300.0	889 ±	337.5

各値は平均値 ± 標準誤差 (n=4) を示す。a)副甲状腺を含む甲状腺。

### 3.1.2.3 ラットにおける反復静脈内投与時の組織内分布

雄性ラットに  $[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を  $1\ \mu\text{g}/\text{kg}$  の投与量で1日1回、7日間あるいは14日間反復静脈内投与した時の体内分布を組織摘出法により検討した。組織中不揮発性放射能濃度を表 9に示す。

単回投与時の結果と比較すると、投与30分後の組織中不揮発性放射能濃度は単回、7回、14回投与の場合で同程度であり、投与回数に伴う組織中不揮発性放射能濃度の増加は認められなかった。一方、投与24時間後での組織中不揮発性放射能濃度は、反復投与により上昇する傾向が観察されたが、ほとんどの組織でその濃度は投与30分後の濃度の10分の1以下に低下していた。以上より、反復投与による組織への放射能の蓄積はほとんどないものと考えられた。

表 9 雄性ラットに [2β-<sup>3</sup>H]OCT を1 μg/kg の投与量で1日1回, 7日間あるいは14日間反復静脈内投与した時の組織中不揮発性放射能濃度

組織	組織中不揮発性放射能濃度 (pg eq./g または mL)							
	7 回投与				14 回投与			
	30 分		24 時間		30 分		2 時間	
血液	670	± 16	51	± 4	768	± 21	244	± 9
血球	235	± 47	107	± 7	294	± 24	227	± 17
血漿	934	± 38	18	± 1	1077	± 28	245	± 3
大脳	298	± 13	25	± 2	330	± 16	65	± 2
小脳	291	± 16	21	± 2	324	± 18	76	± 3
延髄	366	± 10	34	± 3	400	± 21	106	± 4
脳下垂体	2064	± 485		N.D.	1669	± 131	660	± 18
脊髄	393	± 16	34	± 4	374	± 21	121	± 6
眼球	153	± 11	11	± 1	165	± 9	61	± 6
ハーダー腺	2679	± 141	242	± 43	2378	± 148	1063	± 49
舌	745	± 27	37	± 3	778	± 26	278	± 14
顎下腺	1010	± 44	32	± 2	1122	± 36	345	± 15
甲状腺 <sup>a)</sup>	1656	± 275	69	± 11	1708	± 245	623	± 76
気管	713	± 34	40	± 8	875	± 49	228	± 14
胸腺	628	± 23	20	± 1	583	± 15	246	± 12
大動脈	531	± 117	39	± 2	972	± 85	197	± 9
心臓	1013	± 49	53	± 1	1053	± 4	280	± 8
肺	923	± 24	40	± 1	939	± 26	275	± 7
肝臓	2638	± 112	221	± 14	2962	± 62	2038	± 135
腎臓	1999	± 74	165	± 7	2018	± 70	925	± 20
副腎	3773	± 388	77	± 6	3571	± 467	743	± 78
膵臓	1217	± 37	43	± 5	1199	± 21	290	± 17
脾臓	687	± 35	43	± 3	698	± 19	242	± 13
腸間膜リンパ節	770	± 112	29	± 3	625	± 33	211	± 13
膀胱	611	± 55	26	± 3	598	± 24	308	± 42
精巣	456	± 8	17	± 1	474	± 22	202	± 10
精巣上体	715	± 21	35	± 1	764	± 28	303	± 15
精囊	437	± 24	28	± 1	464	± 41	150	± 5
前立腺	764	± 32	41	± 2	855	± 114	212	± 10
皮膚	987	± 57	60	± 2	958	± 101	631	± 76
白色脂肪	667	± 69	29	± 1	623	± 37	153	± 13
褐色脂肪	1168	± 47	75	± 7	1165	± 105	274	± 11
骨格筋	529	± 27	29	± 1	535	± 35	146	± 2
骨	634	± 44	22	± 2	577	± 51	299	± 17
骨髄	770	± 22	108	± 37	762	± 48	319	± 39
坐骨神経	1019	± 113	67	± 11	779	± 63	310	± 70
胃	839	± 35	51	± 5	948	± 44	269	± 11
十二指腸	3529	± 494	34	± 3	3433	± 315	1583	± 230
空腸	3354	± 413	38	± 5	2752	± 491	1560	± 206
回腸上部	2477	± 191	46	± 6	2139	± 194	2243	± 251
回腸下部	2220	± 222	72	± 15	2039	± 163	2040	± 341
盲腸	2153	± 107	113	± 13	2230	± 366	1542	± 209
結腸	2310	± 142	170	± 14	1911	± 229	1172	± 129

各値は平均値 ± 標準誤差 (n=4) を示す。

a) 副甲状腺を含む甲状腺。N.D.は検出限界未満。

表 9 雄性ラットに [2β-<sup>3</sup>H]OCT を1 μg/kg の投与量で1日1回, 7日間あるいは14日間反復

静脈内投与した時の組織中不揮発性放射能濃度 (続)

組織	組織中不揮発性放射能濃度 (pg eq./g または mL)							
	14 回投与							
	8 時間		24 時間		48 時間		168 時間	
血液	122	± 5	78	± 7	81	± 5	58	± 5
血球	203	± 11	160	± 17	169	± 11	129	± 11
血漿	59	± 3	24	± 2	19	± 1	5	± 1
大脳	49	± 4	34	± 2	38	± 3	28	± 2
小脳	37	± 1	32	± 3	31	± 3	25	± 2
延髄	51	± 2	45	± 2	49	± 4	39	± 2
脳下垂体	126	± 13	74	± 8	72	± 11	N.D.	
脊髄	53	± 1	49	± 5	47	± 3	29	± 10
眼球	24	± 1	16	± 2	12	± 0	9	± 0
ハーダー腺	426	± 76	257	± 14	151	± 20	50	± 3
舌	78	± 3	43	± 2	34	± 3	23	± 1
顎下腺	76	± 5	40	± 3	34	± 2	20	± 1
甲状腺 <sup>a)</sup>	173	± 21	153	± 21	122	± 20	101	± 13
気管	56	± 5	52	± 5	34	± 4	28	± 3
胸腺	46	± 2	24	± 2	22	± 2	15	± 1
大動脈	66	± 12	64	± 9	62	± 13	51	± 4
心臓	100	± 8	69	± 4	65	± 6	42	± 2
肺	87	± 5	54	± 4	41	± 5	23	± 3
肝臓	592	± 22	259	± 15	188	± 11	80	± 5
腎臓	330	± 11	208	± 8	168	± 13	83	± 2
副腎	161	± 13	97	± 4	81	± 8	50	± 5
膵臓	84	± 5	55	± 4	46	± 6	28	± 2
脾臓	85	± 2	66	± 4	54	± 3	44	± 2
腸間膜リンパ節	60	± 2	36	± 3	31	± 2	17	± 1
膀胱	81	± 18	28	± 5	27	± 0	19	± 2
精巣	37	± 2	17	± 0	16	± 1	11	± 1
精巣上部	76	± 4	46	± 3	37	± 3	23	± 1
精嚢	52	± 2	35	± 3	28	± 1	17	± 1
前立腺	67	± 2	45	± 3	33	± 2	15	± 1
皮膚	158	± 5	70	± 6	54	± 3	34	± 3
白色脂肪	57	± 5	42	± 5	48	± 4	43	± 2
褐色脂肪	132	± 7	98	± 9	98	± 6	80	± 4
骨格筋	56	± 3	38	± 3	30	± 1	21	± 1
骨	50	± 1	26	± 2	22	± 1	15	± 1
骨髄	67	± 3	36	± 4	36	± 2	22	± 2
坐骨神経	79	± 10	59	± 5	67	± 3	55	± 6
胃	100	± 4	61	± 3	51	± 6	29	± 2
十二指腸	189	± 22	46	± 4	33	± 3	19	± 2
空腸	216	± 27	44	± 5	32	± 3	20	± 0
回腸上部	302	± 24	58	± 3	40	± 3	21	± 2
回腸下部	509	± 117	67	± 5	37	± 5	20	± 4
盲腸	673	± 111	98	± 8	35	± 2	19	± 2
結腸	1202	± 275	93	± 17	39	± 3	21	± 1

### 3.1.2.4 オートラジオグラフィー

#### 3.1.2.4.1 ラットにおける単回静脈投与時の全身オートラジオグラフィー

雄性および雌性ラットに[2β-<sup>3</sup>H]OCT を10 μg/kg の投与量で単回静脈内投与し、全身オートラジオグラフィーを行った。投与30分後および24時間後の雄性および雌性ラットにおける全身オートラジオグラムをそれぞれ図 11および図 12に示す。

雌雄とも、投与30分後には全身に放射能の分布が認められ、特に肝臓、副腎、ハーダー腺、小腸壁、大腸壁および小腸内容物に高濃度の放射能が観察された。投与24時間後には、大腸内容物に高濃度の放射能が認められたものの、各組織からは放射能はほとんど消失していた。この結果は、組織摘出法による分布の結果とよく一致していた。また、全身オートラジオグラム上も、雌雄で同様な放射能分布挙動を示した。



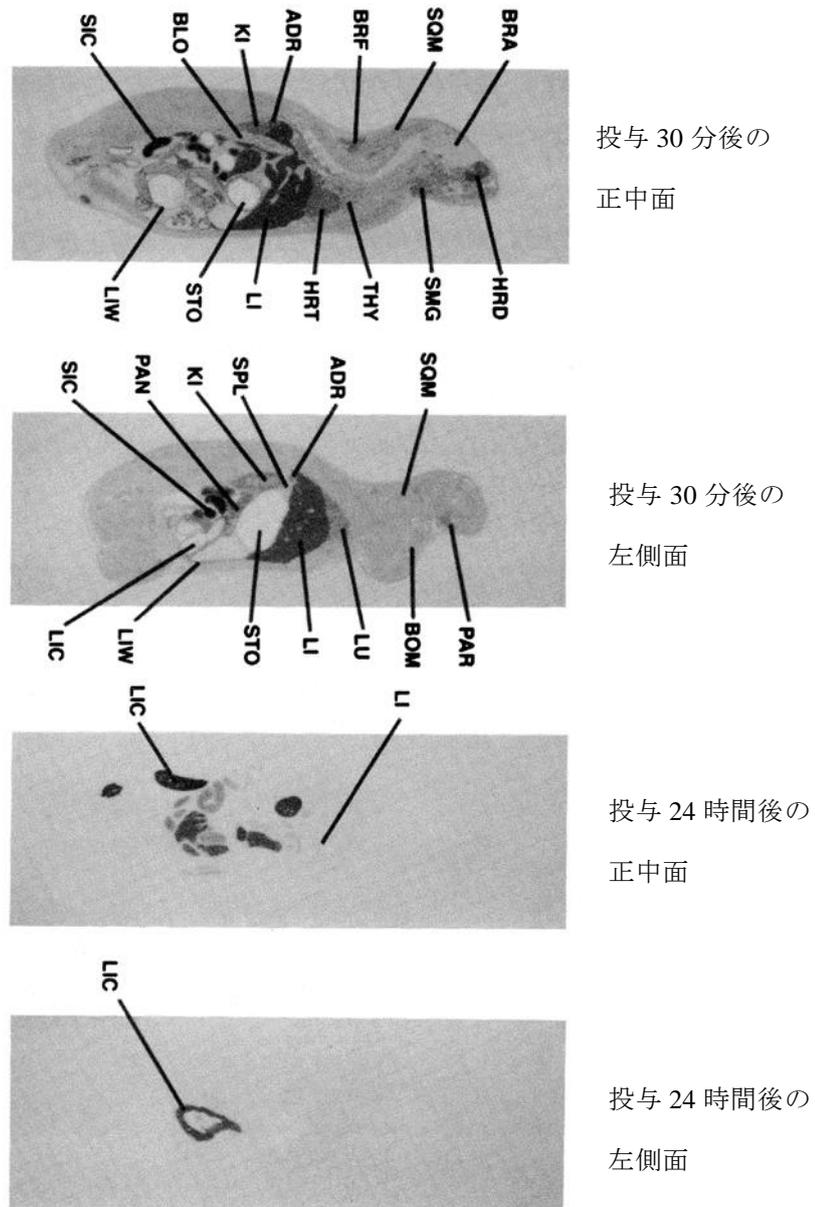


図 12 雌性ラットに $[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を $10 \mu\text{g}/\text{kg}$  単回静脈内投与した時の全身オートラジオグラム

ADR: 副腎, BLO:血液, BOM: 骨髄, BRA: 脳, BRF: 褐色脂肪, HRD: ハーダー腺, HRT: 心臓, KI: 腎臓, LI: 肝臓, LIC: 大腸内容物, LIW: 大腸壁, LU: 肺, PAN: 膵臓, PAR: 甲状腺, SIC: 小腸内容物, SMG: 顎下腺, SPL: 脾臓, SQM: 骨格筋, STO: 胃, THY: 胸腺

### 3.1.2.4.2 ラットにおける単回静脈内投与時の副甲状腺のマイクロオートラジオグラフィー

雄性ラットに  $[26\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8または16  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の投与量（投与放射能は投与量に比例）で単回静脈内投与し、投与1時間後において、副甲状腺、小腸絨毛上皮、腎臓遠位および近位尿細管、皮膚上皮、肝臓のマイクロオートラジオグラフィーを行った。8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を投与した時の副甲状腺のマイクロオートラジオグラムを図 13に示す。また、各投与量でのマイクロオートラジオグラムを用いて、肝臓を除く各組織細胞の核内銀粒子の数を測定した結果を図 14に示す。

いずれの投与量においても、副甲状腺への放射能分布は隣接する甲状腺に比べ高かった。したがって、組織摘出法で認められた副甲状腺を含む甲状腺への高い放射能分布は、副甲状腺への高い放射能分布に起因しているものと考えられた。また、肝臓では放射能は細胞質内に均一に分布していたが、副甲状腺、小腸絨毛上皮、腎臓遠位および近位尿細管、皮膚上皮では放射能はそれらの細胞核内に局在して分布した。細胞核内に局在した放射能は、副甲状腺では投与量が1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  まで、その他の組織では4ないし8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  まででは投与量の増加に伴い増大するものの、それ以上の投与量では放射能の局在に飽和現象が認められた。さらに、2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の $[26\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  と2000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の非標識 OCT または $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ を同時に投与すると細胞核内への放射能の局在化は著しく低下した。

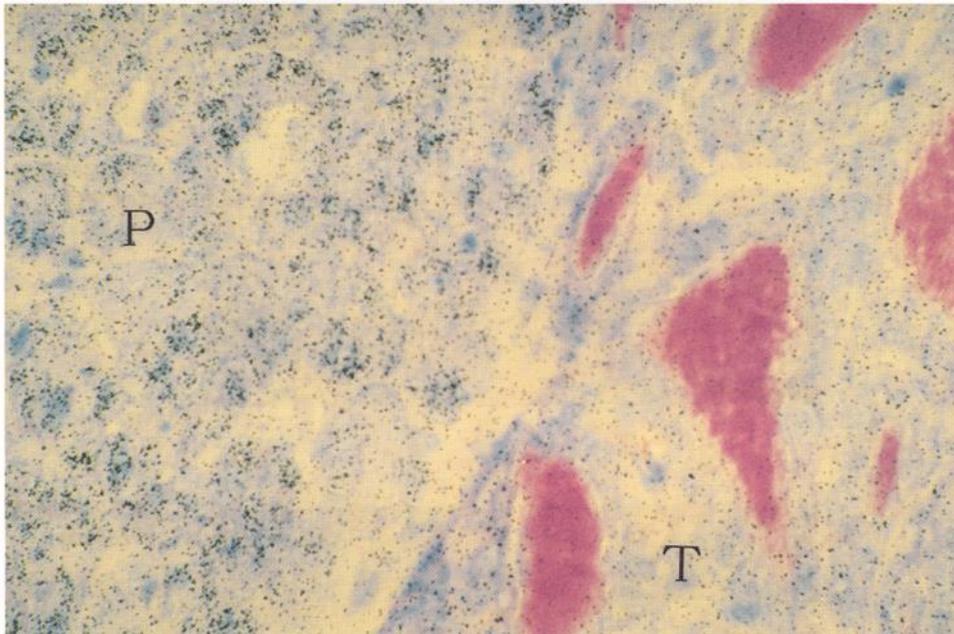


図 13 雄性ラットに  $[26\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を  $8 \mu\text{g}/\text{kg}$  単回静脈内投与した時の投与1時間後における副甲状腺のマイクロオートラジオグラム

P: 副甲状腺, T: 甲状腺

黒い点は銀粒子であり, 放射能の分布を示す。

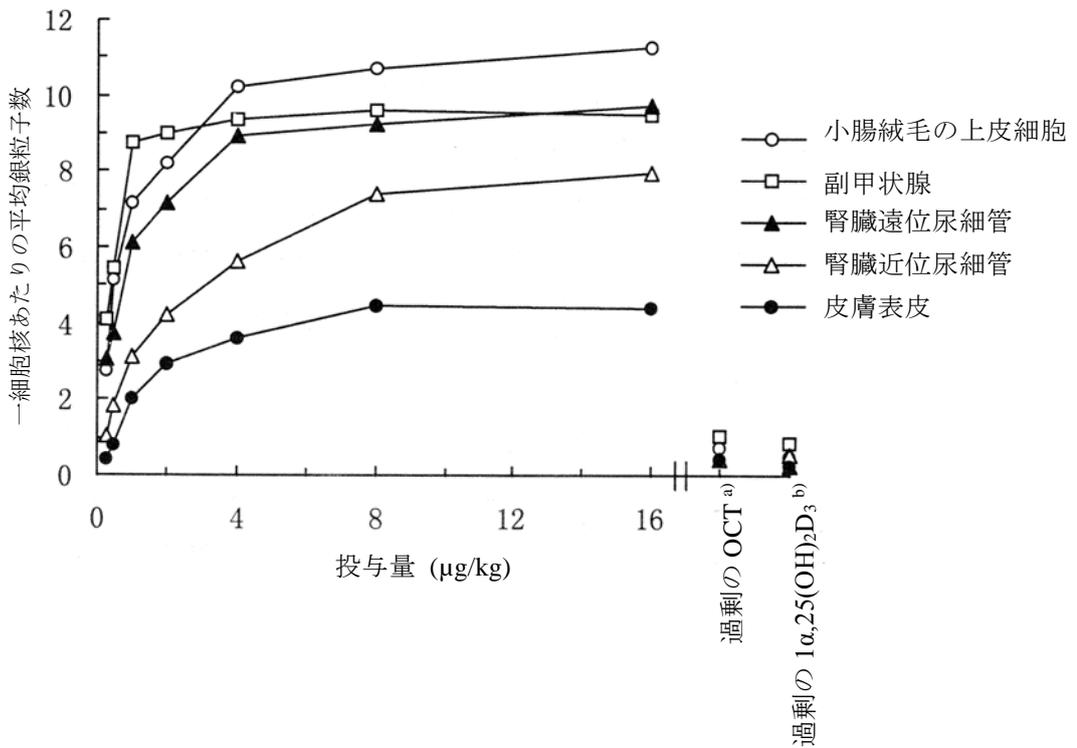


図 14 雄性ラットに  $[26\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8または16  $\mu\text{g}/\text{kg}$  単回静脈内投与した時の投与1時間後におけるマイクロオートラジオグラムより計測した一細胞核当たりの平均銀粒子数

- a)  $[26\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  と非標識 OCT 2000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を同時投与
- b)  $[26\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  と  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  2000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を同時投与

### 3.1.2.5 妊娠ラットにおける単回静脈内投与時の胎盤、胎児移行性

妊娠 13 日目および 18 日目のラットに $[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を  $1\ \mu\text{g}/\text{kg}$  の投与量で単回静脈内投与した時の体内分布を組織摘出法により検討した。妊娠 13 日目および 18 日目のラットにおける組織中不揮発性放射能濃度をそれぞれ表 10 および表 11 に示す。

妊娠13日目において、最高濃度を示した投与30分後の母獣血漿中不揮発性放射能濃度に対する胎児中不揮発性放射能濃度の比は0.19であり、胎児への不揮発性放射能濃度の移行性は低かった。妊娠18日目における胎児組織中不揮発性放射能濃度は妊娠13日目の胎児中不揮発性放射能濃度を上回ったものの、最高濃度を示した投与30分後の母獣血漿中不揮発性放射能濃度に対する胎児組織中不揮発性放射能濃度の比は0.46以下であった。妊娠13日目および18日目のラットとも、母獣および胎児からの放射能の消失は速やかであり、投与24時間後までに放射能はほとんど消失していた。

表 10 妊娠13日目のラットに [2β-<sup>3</sup>H]OCT を1 μg/kg 単回静脈内投与した時の組織中不揮発性放射能濃度

Tissue	組織中不揮発性放射能濃度 (pg eq./g)									
	30分		2時間		8時間		24時間		48時間	
血漿	1104 ± 26.0 (1.00)	282 ± 32.3 (1.00)	37 ± 0.6 (1.00)	0 ± 0.0	0 ± 0.0					
血液	701 ± 24.2 (0.63)	190 ± 12.8 (0.69)	31 ± 1.3 (0.85)	10 ± 0.3	7 ± 0.3					
羊膜	593 ± 34.3 (0.54)	323 ± 15.3 (1.20)	53 ± 12.8 (1.45)	23 ± 0.6	19 ± 1.6					
羊水	34 ± 1.5 (0.03)	19 ± 1.2 (0.07)	1 ± 1.3 (0.03)	0 ± 0.0	0 ± 0.0					
脳	271 ± 11.9 (0.25)	70 ± 6.3 (0.25)	19 ± 1.7 (0.51)	12 ± 0.6	14 ± 1.5					
心臓	971 ± 60.4 (0.88)	261 ± 25.4 (0.93)	42 ± 2.9 (1.14)	18 ± 0.6	13 ± 0.9					
肺	1029 ± 62.0 (0.94)	318 ± 26.3 (1.14)	50 ± 2.2 (1.35)	16 ± 0.7	10 ± 1.0					
腎臓	2061 ± 170.2 (1.85)	830 ± 62.9 (2.98)	141 ± 12.8 (3.85)	77 ± 3.5	49 ± 2.0					
肝臓	3752 ± 196.1 (3.37)	1962 ± 183.9 (7.13)	570 ± 51.4 (15.45)	131 ± 10.9	56 ± 1.4					
卵巣	2423 ± 221.5 (2.19)	530 ± 81.6 (1.86)	53 ± 3.7 (1.45)	0 ± 0.0	0 ± 0.0					
胎盤	662 ± 35.3 (0.60)	217 ± 14.9 (0.78)	36 ± 1.4 (0.99)	14 ± 0.6	8 ± 0.6					
甲状腺/副甲状腺	1224 ± 136.0 (1.11)	491 ± 52.8 (1.77)	0 ± 0.0 (0.00)	0 ± 0.0	0 ± 0.0					
子宮	813 ± 43.8 (0.74)	298 ± 16.9 (1.08)	32 ± 1.3 (0.89)	12 ± 0.4	8 ± 0.6					
胎児	206 ± 7.6 (0.19)	66 ± 5.6 (0.24)	9 ± 0.5 (0.25)	0 ± 0.0	2 ± 1.0					

各値は平均値 ± 標準誤差 (n=4) を示す。括弧内は母獣血漿中不揮発性放射能濃度に対する組織中不揮発性放射能濃度の比を示す。

表 11 妊娠18日目のラットに [2β-<sup>3</sup>H]OCT を1 μg/kg 単回静脈内投与した時の組織中不揮発性放射性濃度

Tissue	組織中不揮発性放射性濃度 (pg eq./g)				
	30分	2時間	8時間	24時間	48時間
母獣					
血漿	1284 ± 162.1 (1.00)	335 ± 9.6 (1.00)	41 ± 1.8 (1.00)	5 ± 1.8 (1.00)	0 ± 0.0
血液	862 ± 78.1 (0.68)	239 ± 9.7 (0.72)	35 ± 0.9 (0.87)	10 ± 0.5 (1.35)	6 ± 0.3
羊膜	754 ± 48.8 (0.62)	832 ± 41.5 (2.49)	149 ± 23.4 (3.65)	90 ± 5.9 (13.09)	76 ± 6.8
羊水	43 ± 2.1 (0.04)	34 ± 2.4 (0.10)	5 ± 2.8 (0.11)	0 ± 0.0 (0.00)	0 ± 0.0
脳	306 ± 22.9 (0.25)	90 ± 2.2 (0.27)	8 ± 4.8 (0.19)	5 ± 5.0 (0.93)	0 ± 0.0
心臓	1204 ± 43.0 (0.97)	346 ± 16.8 (1.04)	54 ± 1.8 (1.34)	14 ± 5.4 (2.70)	9 ± 5.3
肺	1346 ± 62.4 (1.08)	410 ± 18.9 (1.23)	69 ± 2.9 (1.70)	19 ± 1.0 (2.70)	8 ± 2.8
腎臓	2925 ± 213.0 (2.33)	1434 ± 73.9 (4.31)	185 ± 3.2 (4.56)	76 ± 4.3 (11.23)	56 ± 2.9
肝臓	4277 ± 163.4 (3.45)	2937 ± 128.3 (8.80)	696 ± 51.8 (17.18)	149 ± 6.6 (20.58)	71 ± 2.9
卵巣	3426 ± 234.0 (2.74)	739 ± 66.4 (2.21)	67 ± 3.9 (1.66)	0 ± 0.0 (0.00)	0 ± 0.0
胎盤	908 ± 88.4 (0.72)	304 ± 6.7 (0.91)	37 ± 0.9 (0.91)	4 ± 4.0 (0.74)	0 ± 0.0
甲状腺/副甲状腺	1507 ± 97.4 (1.22)	711 ± 82.7 (2.12)	0 ± 0.0 (0.00)	0 ± 0.0 (0.00)	0 ± 0.0
子宮	783 ± 40.3 (0.63)	308 ± 9.3 (0.93)	30 ± 2.3 (0.74)	0 ± 0.0 (0.00)	0 ± 0.0
胎児					
血液	213 ± 17.6 (0.17)	90 ± 2.6 (0.27)	5 ± 5.3 (0.13)	0 ± 0.0 (0.00)	0 ± 0.0
血漿	236 ± 11.7 (0.20)	98 ± 2.2 (0.29)	0 ± 0.0 (0.00)	0 ± 0.0 (0.00)	0 ± 0.0
脳	380 ± 21.2 (0.31)	128 ± 2.1 (0.39)	16 ± 0.6 (0.41)	0 ± 0.0 (0.00)	0 ± 0.0
心臓	443 ± 13.4 (0.36)	168 ± 3.7 (0.50)	0 ± 0.0 (0.00)	0 ± 0.0 (0.00)	0 ± 0.0
肺	454 ± 14.6 (0.37)	238 ± 9.3 (0.72)	29 ± 1.4 (0.73)	2 ± 2.3 (0.30)	6 ± 0.6
腎臓	496 ± 17.8 (0.41)	221 ± 13.1 (0.66)	0 ± 0.0 (0.00)	0 ± 0.0 (0.00)	0 ± 0.0
肝臓	570 ± 12.8 (0.46)	238 ± 3.2 (0.71)	56 ± 2.1 (1.37)	18 ± 2.3 (2.73)	13 ± 0.6
残骸	358 ± 9.8 (0.30)	174 ± 0.9 (0.52)	25 ± 1.1 (0.62)	7 ± 1.8 (0.59)	7 ± 2.1

各値は平均値 ± 標準誤差 (n=4) を示す。括弧内は母獣血漿中不揮発性放射性濃度に対する組織中不揮発性放射性濃度の比を示す。

### 3.1.2.6 血漿タンパク結合率

#### 3.1.2.6.1 In vitro 血漿タンパク結合率

ラットの血漿タンパク質に対する OCT の結合率を限外ろ過法により検討した。結果を表 12に示す。

OCT の濃度が0.2 ng/mL から20 ng/mL の範囲における血漿タンパク結合率は、97%以上であり、OCT は血漿中で高率に血漿タンパク質に結合することが明らかになった。

表 12 ラットの血漿タンパクに対する OCT の結合率

	血漿タンパク結合率 (%)					
	0.2 ng/mL		2 ng/mL		20 ng/mL	
ラット	98.2	± 0.0	98.0	± 0.1	97.8	± 0.0

各値は平均値 ± 標準誤差 (n=4) を示す。

#### 3.1.2.6.2 In vivo 血漿タンパク結合率

雄性ラットに $[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の投与量で単回静脈内投与し、投与15分、2時間および4時間後において得られた血漿中の放射能のタンパク結合率を表 13に示す。

放射能の血漿タンパク結合率は、投与15分後においては97.0%であり、in vitro 試験における OCT の血漿タンパク結合率と同程度であった。しかし、結合率は時間の経過とともに低下し、投与4時間後では47.5%まで低下した。投与15分後においては、血漿中の放射能の大部分は未変化 OCT によるものであり、4時間後ではほとんど代謝物によるものであることから、OCT 血漿中代謝物の血漿タンパク質への結合率は未変化 OCT に比べ低いことが示唆された。

表 13 ラット雄性ラットに $[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  単回静脈内投与した後に得られた血漿における放射能のタンパク結合率

	血漿タンパク結合率 (%)					
	15 分		2 時間		4 時間	
	97.0	± 0.3	74.6	± 1.4	47.5	± 1.4

各値は平均値 ± 標準誤差 (n=3) を示す。

### 3.1.2.6.3 OCTのタンパク結合における薬物間相互作用 (in vitro)

ラット血漿を用いて、OCTの血漿タンパク結合率に及ぼす各種薬物の影響および各種薬物の結合率に及ぼすOCTの影響を限外ろ過法により検討した。ラット血漿に、アルブミンのサイトI、IIおよびIIIにそれぞれ結合することが知られているワルファリン、ジアゼパム、ジギトキシン、 $\alpha_1$ -酸性糖タンパク質に結合することが知られているプロプラノロールおよびクロルプロマジン、リポプロテインに結合することが知られているイミプラミンおよびシクロスポリンAのそれぞれとOCTを同時に添加し、OCTの血漿タンパク結合率に対する結合部位の異なる薬物の影響を検討した。さらに、結合部位の異なる薬物、内因性の25(OH)D<sub>3</sub>および1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>の血漿タンパク結合率に対するOCTの影響を検討した。なお、これらの薬物およびOCTの添加濃度は臨床用量での血漿中濃度付近に設定した。結果を表14および表15に示す。

結合部位の異なるいずれの薬物も、OCTのラット血漿タンパク結合率に影響を与えなかった。また、OCTは結合部位の異なる薬物ならびに内因性の25(OH)D<sub>3</sub>および1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>のラット血漿タンパク結合率に影響を与えなかった。これらのことより、臨床用量において、種々のタンパク質、サイトに結合する薬物とOCT、内因性の25(OH)D<sub>3</sub>および1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>とOCTとの間で、血漿タンパク質への結合に起因する薬物間相互作用はほとんど起こらないものと考えられた。

表 14 OCTの血漿タンパク結合率に対する種々の薬物の影響

添加薬物	濃度	OCTの血漿タンパク結合率 (%)
None (OCT only)		97.1 ± 0.0
ワルファリン	(0.1 µg/mL)	97.7 ± 0.1
ワルファリン	(10 µg/mL)	98.2 ± 0.4
ジアゼパム	(0.03 µg/mL)	96.7 ± 0.0*
ジアゼパム	(3 µg/mL)	97.4 ± 0.5
ジギトキシン	(1 ng/mL)	97.1 ± 0.1
ジギトキシン	(25 ng/mL)	97.3 ± 0.3
クロルプロマジン	(0.1 µg/mL)	97.4 ± 0.1
クロルプロマジン	(2 µg/mL)	97.7 ± 0.3
プロプラノロール	(50 ng/mL)	96.8 ± 0.2
プロプラノロール	(400 ng/mL)	97.0 ± 0.1
イミプラミン	(50 ng/mL)	97.1 ± 0.1
イミプラミン	(300 ng/mL)	97.7 ± 0.1

各値は平均値 ± 標準誤差 (n=3) を示す。

OCT濃度は2 ng/mL。

\*薬物を添加しない場合に比べ有意差あり (t-検定, p<0.05)。

表 15 結合部位の異なる薬物, 25(OH)D<sub>3</sub>および1 $\alpha$ , 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>の血漿タンパク結合率に及ぼす OCT の影響

薬物	濃度	血漿タンパク結合率 (%)	
		OCT 0 ng/mL	OCT 2 ng/mL
ワルファリン	(0.1 $\mu$ g/mL)	98.3 $\pm$ 0.2	98.3 $\pm$ 0.1
ワルファリン	(10 $\mu$ g/mL)	97.8 $\pm$ 0.0	97.8 $\pm$ 0.2
ジアゼパム	(0.03 $\mu$ g/mL)	83.2 $\pm$ 0.0	83.1 $\pm$ 0.3
ジアゼパム	(3 $\mu$ g/mL)	83.1 $\pm$ 0.7	81.8 $\pm$ 0.8
ジギトキシン	(1 ng/mL)	90.7 $\pm$ 0.5	90.3 $\pm$ 0.7
ジギトキシン	(25 ng/mL)	91.2 $\pm$ 0.8	91.4 $\pm$ 0.3
シクロスポリン	(0.05 $\mu$ g/mL)	99.4 $\pm$ 0.0	99.4 $\pm$ 0.1
シクロスポリン	(3 $\mu$ g/mL)	99.2 $\pm$ 0.2	99.2 $\pm$ 0.1
プロプラノロール	(50 ng/mL)	77.2 $\pm$ 1.8	75.7 $\pm$ 0.5
プロプラノロール	(400 ng/mL)	75.5 $\pm$ 0.5	75.4 $\pm$ 0.4
イミプラミン	(50 ng/mL)	92.6 $\pm$ 1.4	92.9 $\pm$ 1.1
イミプラミン	(300 ng/mL)	91.0 $\pm$ 0.7	93.0 $\pm$ 0.6
25(OH)D <sub>3</sub>	(100 pg/mL)	98.8 $\pm$ 0.1	98.9 $\pm$ 0.2
1 $\alpha$ ,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	(35 pg/mL)	99.5 $\pm$ 0.2	99.6 $\pm$ 0.2

各値は平均値  $\pm$  標準誤差 (n=3) を示す。

OCT 0 ng/mL での値と2 ng/mL での値には有意差なし (対応のある t-検定 p>0.05)。

### 3.1.3 排泄

#### 3.1.3.1 ラットにおける単回静脈内投与時の尿中，糞中および呼気中排泄

雄性および雌性ラットに $[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の投与量で単回静脈内投与した時の，投与7日後までの放射能の尿中，糞中および呼気中累積排泄率を表 16に示す。

雄性ラットにおいて，投与7日後までに投与放射能の74.20%が糞中へ，14.64%が尿中へ，1.68%が呼気中に排泄された。また，投与7日後において残骸中に残存していた放射能は投与量の1.85%であり，ほとんどの放射能は7日後までに排泄されていた。以上の結果より，放射能は主として糞中へ速やかに排泄されることが明らかになった。

また， $[26\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の投与量で単回静脈内投与した時の，投与24時間後までの尿中未変化 OCT 濃度を測定したところ，いずれの試料においても定量限界未満（各採取時点試料において投与量の0.53%未満）であった。このことから OCT の消失に未変化 OCT の尿中排泄は寄与していないものと考えられた。

雌性ラットでは，投与7日後までに投与放射能の89.62%が糞中へ，14.09%が尿中へ，0.75%が呼気中に排泄された。また，投与7日後において残骸中に残存していた放射能は投与量の1.11%であり，ほとんどの放射能は7日後までに排泄されていた。雌性ラットにおける糞中放射能排泄率は，雄性ラットに比べて高いものの，糞中排泄が主であるという排泄挙動は雄の場合と同様であった。

表 16 雌雄ラットに  $[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  単回静脈内投与した時の投与7日後までの放射能の尿中，糞中および呼気中累積排泄率および残骸中残存率

	雄性ラット			雌性ラット		
	0-24 時間	0-48 時間	0-168 時間	0-24 時間	0-48 時間	0-168 時間
尿	9.54 ± 1.549	11.45 ± 1.719	14.64 ± 1.942	10.82 ± 2.527	11.88 ± 2.537	14.09 ± 2.601
糞	52.53 ± 3.555	71.82 ± 0.939	74.20 ± 1.302	73.87 ± 3.497	87.68 ± 3.524	89.62 ± 3.558
呼気	0.24 ± 0.019	0.59 ± 0.047	1.68 ± 0.185	0.13 ± 0.043	0.28 ± 0.047	0.75 ± 0.077
残骸			1.85 ± 0.054			1.11 ± 0.021
合計			92.37 ± 0.974			105.56 ± 1.541

各値は平均値 ± 標準誤差 (雄の場合 n=3, 雌の場合 n=4) を示す。

値は投与放射能に対する放射能の排泄率(% of dose)を表す。

### 3.1.3.2 ラットにおける反復静脈内投与時の尿中および糞中排泄

雄性ラットに  $[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を  $1\ \mu\text{g}/\text{kg}$  の投与量で1日1回、14日間反復静脈内投与した時の尿中および糞中累積排泄率を図 15に示す。

最終投与7日後までに総投与量の71.0%が糞中へ、15.7%が尿中へ排泄された。また、最終投与7日後において残骸中に残存していた放射能は総投与量の1.0%であり、ほとんどの放射能は最終投与の7日後までに排泄され、体内に残留しなかった。一方、排泄率は時間の経過に従い直線的に上昇したことから、放射能の排泄挙動には反復投与による影響はないものと考えられた。

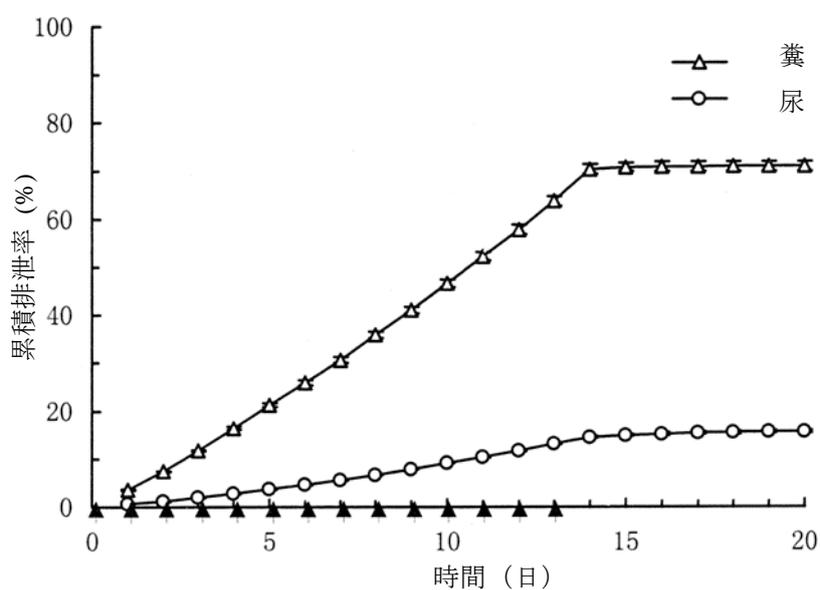


図 15 雄性ラットに  $[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を  $1\ \mu\text{g}/\text{kg}$  の投与量で1日1回、14日間反復静脈内投与した時の総投与量に対する放射能の尿中および糞中累積排泄率

各点は平均値  $\pm$  標準誤差 (n=4) を示す。

↑: 投与

### 3.1.3.3 ラットにおける単回静脈内投与時の胆汁中排泄

胆管カニューレを施した雌雄ラットに[2β-<sup>3</sup>H]OCT を1 μg/kg の投与量で単回静脈内投与した時の放射能の尿中および胆汁中累積排泄率を表 17に示す。投与24時間後までの胆汁中総放射能排泄率は、雄では投与量の77.59%、雌では投与量の97.50%と雌性ラットの方が高い排泄率を示したものの、雌雄ラットとも放射能は速やかにかつ高率に胆汁中に排泄された。

表 17 雌雄ラットに[2β-<sup>3</sup>H]OCT を1 μg/kg 単回静脈内投与した時の放射能の尿中および胆汁中排泄率

		雄性ラット			雌性ラット		
			±			±	
尿	0-8 h	4.82	±	1.19	2.43	±	1.45
	0-24 h	9.04	±	1.22	7.47	±	1.62
胆汁	0-2 h	51.96	±	3.87	62.00	±	2.23
	0-4 h	66.38	±	2.82	84.03	±	3.00
	0-8 h	73.95	±	2.47	93.30	±	2.25
	0-24 h	77.59	±	2.21	97.50	±	1.70

各値は平均値 ± 標準誤差 (雄の場合 n=6, 雌の場合 n=4) を示す。

値は投与放射能に対する放射能の排泄率(% of dose)を表す。

### 3.1.3.4 ラットにおける単回静脈内投与時の腸肝循環

胆管カニューレを施した雄性ラットに $[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を $1 \mu\text{g}/\text{kg}$  の投与量で単回静脈内投与し、投与4時間後までに得られた胆汁を、胆管カニューレを施した別の雄性ラットの十二指腸内に投与（放射能の投与量は $0.2 \mu\text{g eq.}/\text{kg}$ ）し、投与24時間後までの放射能の尿中および胆汁中累積排泄率を検討した。

胆汁投与24時間後までに胆汁中および尿中へはそれぞれ投与放射能の51.81%および6.65%、合計58.45%が排泄された。このことから、 $[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を投与後胆汁中に排泄された放射能は高率に再吸収され、ふたたび胆汁中に排泄されるものと考えられた。

### 3.1.3.5 哺育中のラットにおける単回静脈内投与時の乳汁中移行

分娩10日目の哺育中のラットに $[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を $1 \mu\text{g}/\text{kg}$  の投与量で単回静脈内投与し、血漿中および乳汁中不揮発性放射能濃度を測定した。結果を図 16に示す。

乳汁中不揮発性放射能濃度は、投与2時間後までは血漿中不揮発性放射能濃度よりも低く推移したが、投与4時間以降は高かった。血漿中不揮発性放射能濃度の AUC に対する乳汁中不揮発性放射能濃度の AUC の比は、87.1%であった。

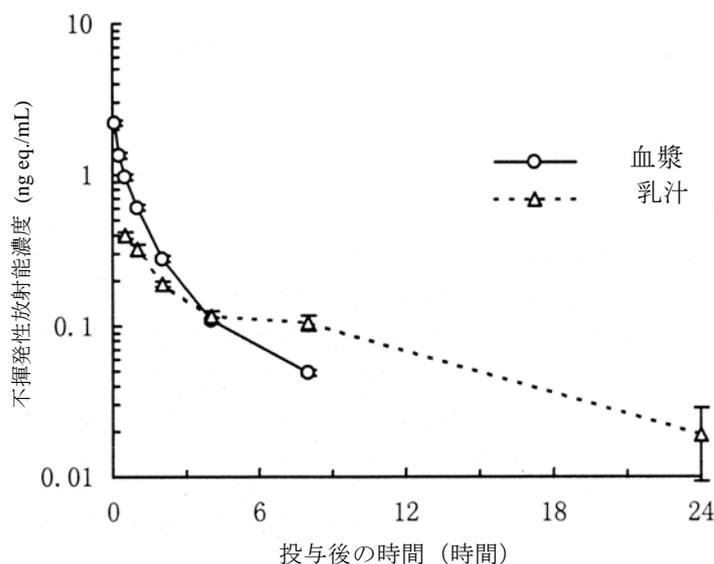


図 16 分娩10日目の哺育中のラットに $[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を $1 \mu\text{g}/\text{kg}$  単回静脈内投与した時の血漿中および乳汁中不揮発性放射能濃度推移

各点は平均値  $\pm$  標準誤差 (n=5-9) を示す。投与24時間後の血漿中濃度は定量限界未満。

### 3.2 経皮投与時の体内動態

OCT をラットに経皮投与した時の体内動態の検討においては、薬物が軟膏から投与部位皮膚へ移行する過程を「吸収」、投与部位皮膚から血液を介して全身へ分布する過程を「全身循環血への移行」と表現する。

#### 3.2.1 投与部位皮膚での分布

##### 3.2.1.1 雄性ラットにおける単回経皮投与時の軟膏中残存率および投与部位皮膚中濃度

雄性ラットに $[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を1および40  $\mu\text{g}/\text{kg}$ （軟膏中 $[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  濃度はそれぞれ3.3および133  $\mu\text{g}/\text{g}$ ）単回経皮投与した場合の軟膏中放射能残存率および投与部位皮膚中放射能分布率を図 17に示す。軟膏中の放射能はいずれの投与量においても経皮投与1時間後には52.8～56.6%となり、経皮投与24時間後では15.7～19.9%であった。皮膚中放射能分布率は、いずれの投与量でも軟膏拭き取り前の経皮投与24時間後までは33.8～43.5%とほぼ一定の値で推移した。軟膏拭き取り後の投与48時間後には投与部位皮膚中放射能分布率は低下したものの、投与168時間後においても投与量の3.1～4.9%は残存した。

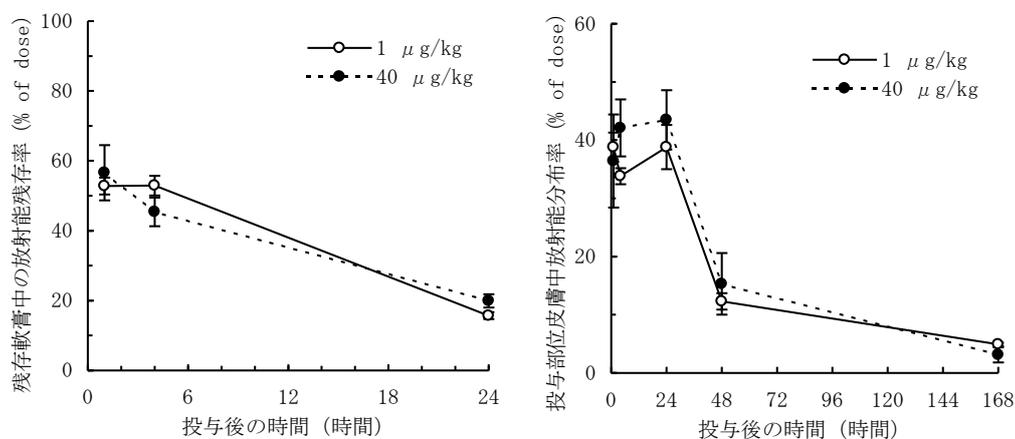


図 17 雄性ラットに $[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を1および40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  単回経皮投与した時の軟膏中放射能残存率および投与部位皮膚中放射能分布率

各点は平均値±標準誤差（n=4，ただし投与24時間後の残存軟膏中放射能残存率はn=12）を示す。

軟膏は、投与1，4時間後では試料採取直前に、それ以外では投与24時間後に拭き取った。

### 3.2.1.2 雌雄比較

雌雄ラットに $[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を $3 \mu\text{g}/\text{kg}$  を単回経皮投与した場合の軟膏中放射能残存率および投与部位皮膚中放射能分布率を図 18に示す。軟膏中の放射能は雌雄とも投与1時間後には34.8~50.1%に減少し、顕著な雌雄差は見られなかった。それに対し、軟膏拭き取り前の経皮投与24時間後の皮膚中放射能分布率は、雄性ラットでは50.64%（皮膚中放射能濃度は $139 \text{ ng eq./g}$ ），雌性ラットでは22.77%（皮膚中放射能濃度は $80 \text{ ng eq./g}$ ）と、雄性ラットの方が2倍以上高い値を示した。しかし、軟膏を拭き取った後には投与部位皮膚中放射能分布率は雌雄とも低下し、投与168時間後においては5.09~5.47%と雌雄同程度であった。

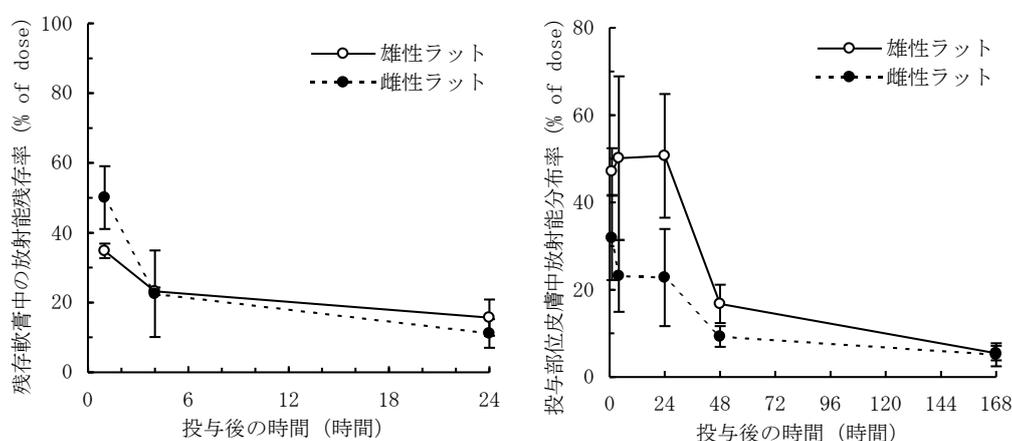


図 18 雌雄ラットに $[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を $3 \mu\text{g}/\text{kg}$  単回経皮投与した時の軟膏中放射能残存率および投与部位皮膚中放射能分布率

各点は平均値±標準偏差（ $n=4$ ，ただし投与24時間後の残存軟膏中放射能残存率は $n=12$ ）を示す。

軟膏は、投与1, 4時間後では試料採取直前に、それ以外では投与24時間後に拭き取った。

### 3.2.1.3 ラットにおける反復経皮投与時の投与部位皮膚中濃度

雄性ラットに[2β-<sup>3</sup>H]OCT 40 μg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復経皮投与した際の単回、7 および 14 回投与時の投与部位皮膚中放射能分布率を表 18 に示す。7 および 14 回投与時における投与 24 時間後の皮膚中放射能分布率は大きく増加せず、反復経皮投与において投与部位での放射能の蓄積は起こらないものと推察された。

表 18 雄性ラットにおける[2β-<sup>3</sup>H]OCT を40 μg/kg 単回もしくは1日1回14日間反復経皮投与した際の投与24時間後の投与部位皮膚中放射能分布率

	単回投与	7回投与	14回投与
投与部位皮膚中放射能分布率(% of final dose)	43.5 ± 5.1	28.6 ± 4.7	56.6 ± 12.1

各値は平均値±標準誤差 (n=4) を示す。

軟膏は、投与 24 時間後に拭き取った。反復投与の際は、24 時間ごとに投与部位に残存する軟膏を拭き取った後に、軟膏を塗布した。

### 3.2.2 全身循環への移行

#### 3.2.2.1 ラットにおける単回経皮投与時の血漿中未変化OCT濃度推移

雄性ラットに[26-<sup>3</sup>H]OCTを3, 10および40 μg/kgの投与量で, 雌性ラットに3 μg/kgの投与量で単回経皮投与した時の血漿中未変化OCT濃度推移を図19に, 薬物動態パラメータを表19に示す。

血漿中未変化体濃度は, 投与1もしくは2時間後に最大を示し, その後速やかに低下した後, 経皮投与4時間後以降は徐々に低下した。最終相の $T_{1/2}$ は雄性ラットで1.88~7.70 h, 雌性ラットで1.33 hであった。雄性ラットにおいて, AUCは40 μg/kgでは投与量以上に増加し, この投与量範囲では線形ではなかった。雌性ラットにおけるAUCは, 同投与量の雄性ラットにおけるAUCに比べ, 約2倍と高値を示した。

雄性ラットにおける未変化体の全身循環血への移行率は, 静脈内投与した時のAUCおよび経皮投与した時のAUCより算出すると, 3, 10および40 μg/kgそれぞれ, 投与量の5.5, 3.8, 9.9%であった。一方, 軟膏からの吸収率(未吸収軟膏中残存率より算出)を考慮すると, 未変化体の全身循環血への移行率は, それぞれ, 皮膚から吸収されたものの6.4, 4.6, 11.3%であった。同様に算出した3 μg/kg投与時の雌性ラットにおける未変化体の全身循環血への移行率は投与量の8.5%, 皮膚から吸収されたものの10.0%であった。

以上のことから, 全身循環血へ移行する未変化体は少なく, 皮膚での代謝を受け消失するものと推察された。

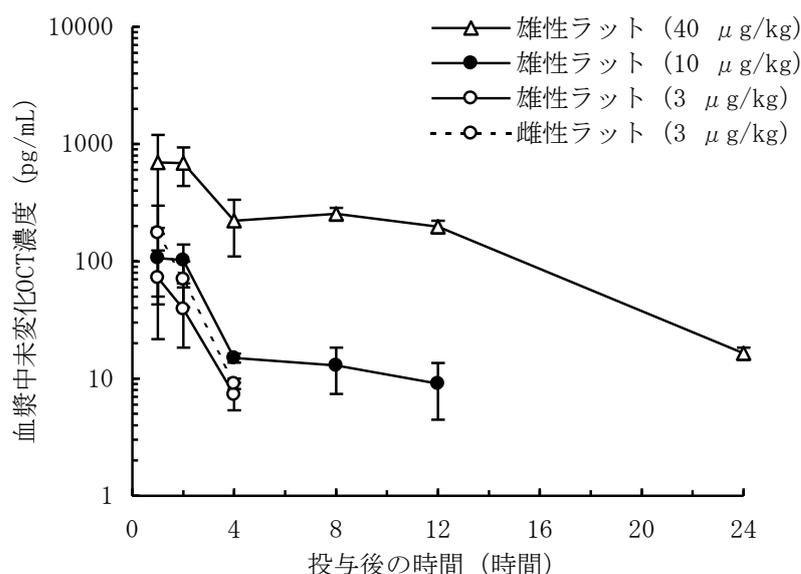


図 19 雄性および雌性ラットに[26-<sup>3</sup>H]OCT を3, 10あるいは40 μg/kg 単回経皮投与した場合の血漿中未変化 OCT 濃度推移

各点は平均値±標準偏差 (n=4) を示す。

軟膏は、投与24時間後に拭き取った。

3 μg/kg では投与8時間後以降、10 μg/kg では投与24時間後以降、40 μg/kg では投与48時間後以降は定量限界未満。

表 19 雌雄ラットに[26-<sup>3</sup>H]OCT を3, 10あるいは40 μg/kg 単回経皮投与した場合の OCT の薬物動態パラメータ

	雄性ラット			雌性ラット
	3 μg/kg	10 μg/kg	40 μg/kg	3 μg/kg
C <sub>max</sub> (pg/mL)	72.5 ± 50.8	108 ± 64	787 ± 438	175 ± 123
C <sub>max</sub> /Dose	23.2 ± 15.8	10.7 ± 6.4	19.1 ± 10.4	56.4 ± 39.3
T <sub>max</sub> (h)	1.0 ± 0.0	1.7 ± 0.6	1.8 ± 0.5	1.3 ± 0.5
AUC (ng h/mL)	0.173 ± 0.107	0.419 ± 0.151	5.18 ± 1.13	0.315 ± 0.179
CL <sub>p</sub> /F(L/h/kg)	25.4 ± 17.3	26.2 ± 8.2	8.18 ± 1.57	13.7 ± 9.7
T <sub>1/2</sub> (h)	1.88 ± 0.72	7.70 ± 2.57	3.88 ± 0.26	1.33 ± 0.38
MRT(h)	2.64 ± 0.39	7.41 ± 3.44	7.49 ± 1.29	2.00 ± 0.52

各値は平均値±標準偏差 (n=4, 雄10 μg/kg では n=3) を示す。C<sub>max</sub>/Dose の単位は、pg·mL<sup>-1</sup>·μg<sup>-1</sup>·kg。

軟膏は、投与24時間後に拭き取った。

### 3.2.2.2 損傷皮膚ラットにおける単回経皮投与時の血漿中未変化OCT濃度推移

正常および損傷皮膚（角質層除去）雄性ラットに $[26-^3\text{H}]\text{OCT}$ を $10\ \mu\text{g}/\text{kg}$ の投与量で単回経皮投与した時の血漿中未変化OCT濃度推移を図20に、軟膏中放射能残存率、投与部位皮膚中分布率および薬物動態パラメータを表20に示す。

損傷皮膚ラットの結果を正常ラットと比較すると、投与24時間後の軟膏中放射能残存率は、0.13倍、軟膏から皮膚への吸収率は約1.4倍、投与24時間後の皮膚中放射能分布率は0.28倍であった。血漿中未変化OCT濃度の $T_{\text{max}}$ および $T_{1/2}$ は、損傷皮膚ラットでは正常ラットに比べ短縮した。 $C_{\text{max}}$ およびAUCは、損傷皮膚ラットでは正常ラットのそれぞれ21倍および10倍であった。

損傷皮膚ラットにおける未変化体の全身循環血への移行率は、静脈内投与した時のAUCおよび経皮投与した時のAUCより算出すると、投与量の29%、皮膚に吸収されたものの31%であった。

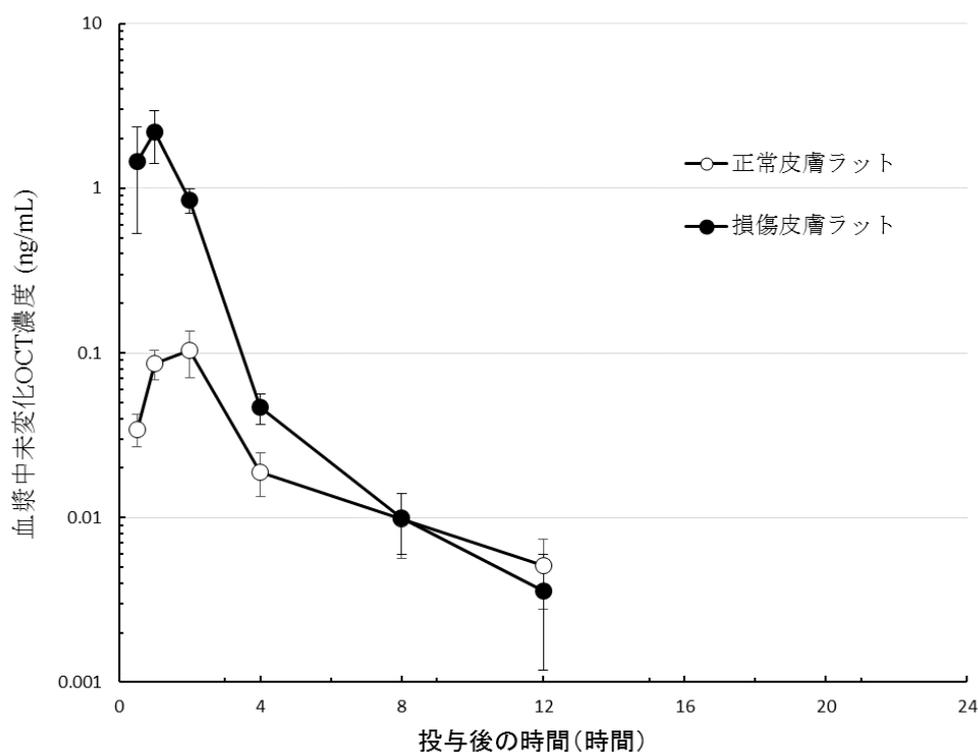


図20 正常および損傷皮膚雄性ラットに $[26-^3\text{H}]\text{OCT}$ を $10\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 単回経皮投与した時の血漿中未変化OCT濃度推移

各点は平均値±標準偏差 (n=4) を示す。

軟膏は投与24時間後に拭き取った。投与24時間後は定量限界未満。

表 20 正常および損傷皮膚雄性ラットに[26-<sup>3</sup>H]OCT を10 μg/kg 単回経皮投与した時の軟膏中放射能残存率, 投与部位皮膚中分布率および OCT の薬物動態パラメータ

		正常皮膚ラット	損傷皮膚ラット
残存軟膏中放射能残存率 (% of dose)		32.7 ± 4.9	4.4 ± 0.9
投与部位皮膚中放射能分布率 (% of dose)		31.8 ± 2.8	9.0 ± 2.0
薬物動態パラメーター	Cmax (ng/mL)	0.103 ± 0.032	2.19 ± 0.78
	Tmax (h)	2.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0
	AUC (ng·h/mL)	0.374 ± 0.112	3.84 ± 1.11
	CLp/F (L/h/kg)	28.9 ± 8.2	2.79 ± 0.68
	T <sub>1/2</sub> (h)	4.19 ± 0.61	2.17 ± 0.49
	MRT (h)	4.30 ± 0.71	1.53 ± 0.20

各値は平均値±標準偏差 (n=4) を示す。

軟膏は投与24時間後に拭き取った。

残存軟膏中放射能残存率および投与部位皮膚中放射能分布率は投与24時間後の値。

### 3.2.2.3 ラットにおける反復経皮投与時の血漿中濃度推移

雄性ラットに[26-<sup>3</sup>H]OCT を3および10 μg/kgの投与量で1日1回14日間反復経皮投与した際の初回、4回、7回、10回および14回目の投与直前（初回は除く）および投与1時間後の血漿中未変化OCT濃度推移を図21に示す。また、10 μg/kg投与の場合について、初回、7回および14回投与時の血漿中未変化OCT濃度推移を図22に、薬物動態パラメータを表21に示す。

反復投与時の投与直前値はいずれの場合も定量限界未満であった。3 μg/kg反復経皮投与時の経皮投与1時間後の血漿中未変化OCT濃度は、初回投与時には検出されたが、4回目投与以降は定量限界未満であった。10 μg/kg反復経皮投与時の経皮投与1時間後の血漿中未変化OCT濃度は、初回投与時に比べて4回目投与以降は低下する傾向にあった。10 μg/kg反復経皮投与時の血漿中未変化OCT濃度は、いずれの投与回数時にも経皮投与1時間後に最大を示した。初回投与時に比較すると、7回および14回投与時の血漿中未変化OCT濃度は低い濃度で推移し、C<sub>max</sub>およびAUCは低値を示した。

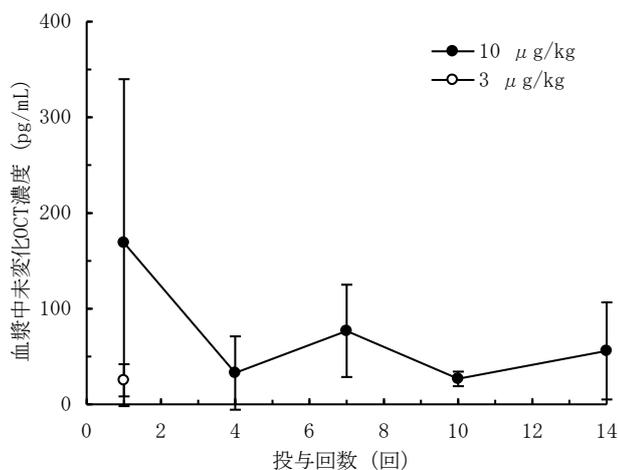


図21 雄性ラットに[26-<sup>3</sup>H]OCT を3あるいは10 μg/kg反復経皮投与した場合の初回、4回、7回、10回および14回投与時の投与直前および投与1時間後の血漿中未変化OCT濃度推移

各点は平均値±標準偏差 (n=4)を示す。

24時間後ごとに拭き取った後に、軟膏を塗布した。

投与直前は両投与量とも全ての投与回数（初回投与直前は試料を採取せず）で定量限界未満。3 μg/kgでの投与4回目以降の投与1時間後は定量限界未満。

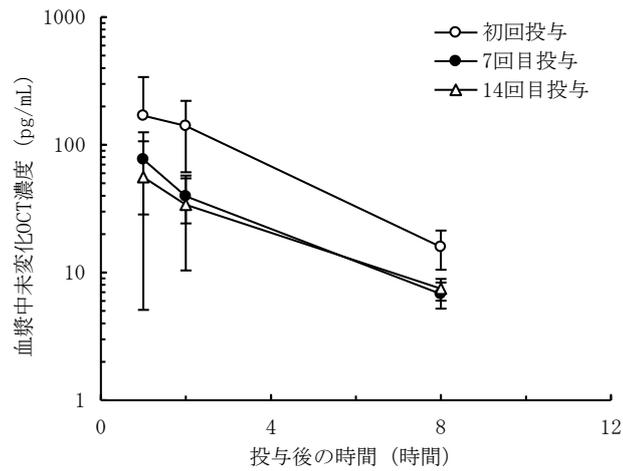


図 22 雄性ラットに[26-<sup>3</sup>H]OCT を10 μg/kg 反復経皮投与した場合の初回，7回および14回投与後の血漿中未変化 OCT 濃度推移

各点は平均値±標準偏差 (n=4) を示す。  
 24時間後ごとに拭き取った後に，軟膏を塗布した。  
 投与24時間後は定量限界 (2.95 pg/mL) 未満。

表 21 雄性ラットに[26-<sup>3</sup>H]OCT を10 μg/kg 反復経皮投与した場合の OCT の薬物動態パラメータ

	初回投与	7回目投与	14回目投与
C <sub>max</sub> (pg/mL)	221 ± 137	77.2 ± 47.6	56.5 ± 50.3
T <sub>max</sub> (h)	1.5 ± 0.6	1.3 ± 0.5	1.5 ± 0.6
AUC (ng h/mL)	0.773 ± 0.386	0.291 ± 0.092	0.263 ± 0.126
T <sub>1/2</sub> (h)	2.70 ± 1.20	2.66 ± 1.35	4.75 ± 3.49

各値は平均値±標準偏差 (n=4) を示す。AUC は初回投与時は AUC<sub>0-∞</sub>，7 および 14 回投与時は AUC<sub>0-24h</sub>。  
 24 時間後ごとに拭き取った後に，軟膏を塗布した。

### 3.2.3 分布

#### 3.2.3.1 雄性ラット

雄性ラットに $[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$ を $3\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 単回経皮投与した場合の組織中不揮発性放射能濃度を表 22 に、血漿中不揮発性放射能濃度に対する組織中不揮発性放射能濃度の比を表 23 に示す。投与部位皮膚では、軟膏拭き取り前の経皮投与 24 時間後まで 139 から 153 ng eq./g の不揮発性放射能濃度が認められ、軟膏拭き取り後はその濃度は低下した。投与部位皮膚以外の組織の不揮発性放射能濃度は投与部位皮膚に比べ著しく低かった。投与部位皮膚以外の組織の組織中不揮発性放射能濃度については、血球、気管、白色脂肪、盲腸および結腸が投与 24 時間後に最高濃度を示したが、他の組織は投与 4 時間後に最高値を示した。なお、血漿中不揮発性放射能濃度が最高値を示した投与 4 時間後では、投与部位皮膚以外では、回腸下部および肝臓に高い不揮発性放射能濃度が認められ、それぞれ血漿中濃度の 10.18 および 7.22 倍であった。ついで十二指腸、空腸、盲腸、回腸上部、副腎、結腸、腎臓、ハーダー腺および膀胱に高く、血漿中濃度の 1.55 から 4.91 倍を示した。その他の組織は血漿中濃度と同程度かあるいはそれ以下であった。中枢神経系は血漿中濃度の 25% 以下であり、不揮発性放射能は血液-脳関門を通過しにくいものと考えられた。大部分の組織においては投与 48 時間後までは組織中不揮発性放射能濃度は血漿中不揮発性放射能濃度とほぼ平行に消失し、投与 168 時間後には血球に最高濃度の 78%、白色脂肪に 41% 認められた以外は、いずれも最高濃度の 27% 以下に減少した。このことから、投与部位皮膚以外の各組織に分布した不揮発性放射能は血球および白色脂肪以外の組織には長期にわたって残留する可能性は低いと推察された。また、投与部位皮膚を除いた体内分布の特徴は、静脈内投与の場合と同様であった。

表 22 雄性ラットにおける[2β-<sup>3</sup>H]OCT 3 μg/kg 単回経皮投与時の組織中不揮発性放射能濃度

組織	組織中不揮発性放射能濃度 (pg eq./gまたはmL)									
	1 時間		4 時間		24 時間		48 時間		168 時間	
血漿	45 ± 20	87 ± 39	34 ± 7	13 ± 1	4 ± 3					
血液	28 ± 14	60 ± 28	31 ± 6	16 ± 3	11 ± 1					
血球	4 ± 6	22 ± 18	27 ± 6	22 ± 5	21 ± 3*					
大脳	10 ± 5	17 ± 9	8 ± 2	4 ± 1	12 ± 16					
小脳	10 ± 5	18 ± 9	10 ± 3	5 ± 2	4 ± 1					
延髄	12 ± 8	22 ± 11	11 ± 5	6 ± 1	6 ± 0					
脳下垂体	56 ± 28	83 ± 40	45 ± 6	N.D.	N.D.					
脊髄	11 ± 6	22 ± 8	11 ± 1	7 ± 2	6 ± 2					
眼球	6 ± 3	16 ± 7	8 ± 1	4 ± 1	2 ± 0					
ハーダー腺	53 ± 28	164 ± 78	81 ± 7	34 ± 7	24 ± 7					
舌	23 ± 12	61 ± 26	22 ± 6	12 ± 3	12 ± 2					
顎下腺	37 ± 20	83 ± 35	30 ± 7	11 ± 2	6 ± 1					
甲状腺 <sup>a)</sup>	62 ± 34	103 ± 55	53 ± 14	17 ± 14	32 ± 42					
気管	32 ± 16	53 ± 19	116 ± 130	7 ± 5	N.D.					
胸腺	18 ± 9	51 ± 22	16 ± 3	6 ± 1	5 ± 1					
大動脈	17 ± 6	67 ± 41	20 ± 4	12 ± 5	5 ± 6					
心臓	38 ± 21	75 ± 36	32 ± 2	13 ± 2	9 ± 1					
肺	35 ± 17	83 ± 43	30 ± 3	11 ± 2	6 ± 1					
肝臓	72 ± 41	628 ± 303	309 ± 48	115 ± 25	36 ± 5					
腎臓	60 ± 32	183 ± 99	75 ± 9	36 ± 5	19 ± 3					
副腎	160 ± 88	233 ± 83	64 ± 17	27 ± 3	12 ± 3					
膵臓	40 ± 19	77 ± 34	37 ± 6	11 ± 2	7 ± 2					
脾臓	22 ± 9	53 ± 24	22 ± 5	10 ± 3	7 ± 1					
腸間膜リンパ節	19 ± 9	57 ± 28	27 ± 6	23 ± 29	5 ± 1					
膀胱	17 ± 8	135 ± 107	55 ± 35	17 ± 16	7 ± 1					
精巣	12 ± 6	37 ± 17	12 ± 1	5 ± 0	4 ± 1					
精巣上体	14 ± 6	53 ± 27	19 ± 3	10 ± 2	6 ± 1					
精囊	15 ± 8	36 ± 17	21 ± 4	9 ± 2	6 ± 1					
前立腺	22 ± 11	52 ± 21	25 ± 4	13 ± 2	6 ± 1					
皮膚	23 ± 13	106 ± 54	34 ± 17	13 ± 1	16 ± 5					
白色脂肪	20 ± 9	32 ± 14	34 ± 7	12 ± 3	14 ± 3					
褐色脂肪	40 ± 22	82 ± 35	34 ± 7	26 ± 4	15 ± 2					
骨格筋	16 ± 9	39 ± 17	19 ± 4	9 ± 2	6 ± 1					
大腿骨	51 ± 62	58 ± 28	11 ± 2	4 ± 1	6 ± 2					
骨髓	27 ± 12	56 ± 33	25 ± 5	13 ± 5	7 ± 8					
坐骨神経	16 ± 6	37 ± 16	17 ± 5	5 ± 4	6 ± 5					
胃	29 ± 15	74 ± 34	31 ± 5	16 ± 2	8 ± 3					
十二指腸	76 ± 38	427 ± 288	63 ± 8	22 ± 3	16 ± 3					
空腸	67 ± 37	320 ± 202	90 ± 23	16 ± 4	15 ± 3					
回腸上部	66 ± 32	310 ± 167	131 ± 29	26 ± 9	19 ± 13					
回腸下部	101 ± 115	886 ± 581	278 ± 56	35 ± 23	20 ± 7					
盲腸	64 ± 42	320 ± 106	659 ± 174	84 ± 12	21 ± 6					
結腸	50 ± 27	199 ± 80	499 ± 78	67 ± 18	16 ± 3					
組織	組織中不揮発性放射能濃度 (ng eq./g)									
	1 時間		4 時間		24 時間		48 時間		168 時間	
投与部位皮膚	153 ± 9	151 ± 34	139 ± 33	50 ± 21	19 ± 5					

各値は平均値±標準偏差 (n=4, \*ではn=3) を示す。

a) 副甲状腺を含む甲状腺。N.D. は検出限界未満。

投与1, 4, 24時間群では解剖時に, 投与48, 168投与群では投与24時間後に軟膏を拭き取った。

表 23 雄性ラットにおける[2β-<sup>3</sup>H]OCT 3 μg/kg 単回経皮投与時の血漿中不揮発性放射能濃度に対する組織中不揮発性放射能濃度の比

組織	血漿中不揮発性放射能濃度に対する組織中不揮発性放射能濃度の比				
	1 時間	4 時間	24 時間	48 時間	168 時間
血漿	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
血液	0.62	0.69	0.91	1.23	2.75
血球	0.09	0.25	0.79	1.69	5.25 *
大脳	0.22	0.20	0.24	0.31	3.00
小脳	0.22	0.21	0.29	0.38	1.00
延髄	0.27	0.25	0.32	0.46	1.50
脳下垂体	1.24	0.95	1.32	—	—
脊髓	0.24	0.25	0.32	0.54	1.50
眼球	0.13	0.18	0.24	0.31	0.50
ハーパー腺	1.18	1.89	2.38	2.62	6.00
舌	0.51	0.70	0.65	0.92	3.00
顎下腺	0.82	0.95	0.88	0.85	1.50
甲状腺 <sup>a)</sup>	1.38	1.18	1.56	1.31	8.00
気管	0.71	0.61	3.41	0.54	—
胸腺	0.40	0.59	0.47	0.46	1.25
大動脈	0.38	0.77	0.59	0.92	1.25
心臓	0.84	0.86	0.94	1.00	2.25
肺	0.78	0.95	0.88	0.85	1.50
肝臓	1.60	7.22	9.09	8.85	9.00
腎臓	1.33	2.10	2.21	2.77	4.75
副腎	3.56	2.68	1.88	2.08	3.00
膵臓	0.89	0.89	1.09	0.85	1.75
脾臓	0.49	0.61	0.65	0.77	1.75
腸間膜リンパ節	0.42	0.66	0.79	1.77	1.25
膀胱	0.38	1.55	1.62	1.31	1.75
精巣	0.27	0.43	0.35	0.38	1.00
精巣上部	0.31	0.61	0.56	0.77	1.50
精囊	0.33	0.41	0.62	0.69	1.50
前立腺	0.49	0.60	0.74	1.00	1.50
皮膚	0.51	1.22	1.00	1.00	4.00
白色脂肪	0.44	0.37	1.00	0.92	3.50
褐色脂肪	0.89	0.94	1.00	2.00	3.75
骨格筋	0.36	0.45	0.56	0.69	1.50
大腿骨	1.13	0.67	0.32	0.31	1.50
骨髓	0.60	0.64	0.74	1.00	1.75
坐骨神経	0.36	0.43	0.50	0.38	1.50
胃	0.64	0.85	0.91	1.23	2.00
十二指腸	1.69	4.91	1.85	1.69	4.00
空腸	1.49	3.68	2.65	1.23	3.75
回腸上部	1.47	3.56	3.85	2.00	4.75
回腸下部	2.24	10.18	8.18	2.69	5.00
盲腸	1.42	3.68	19.38	6.46	5.25
結腸	1.11	2.29	14.68	5.15	4.00

各値は平均値 (n=4, \*では n=3) を示す。

a) 副甲状腺を含む甲状腺。— : 組織中濃度が検出限界未満なので求められなかった。  
投与 1, 4, 24 時間群では解剖時に, 投与 48, 168 投与群では投与 24 時間後に軟膏を拭き取った。

### 3.2.3.2 雌性ラット

雌性ラットに[2β-<sup>3</sup>H]OCT を3 μg/kg 単回経皮投与した場合の組織中不揮発性放射能濃度を表 24に、血漿中不揮発性放射能濃度に対する組織中不揮発性放射能濃度の比を表 25に示す。不揮発性放射能の分布を雌雄間で比較すると、投与1時間から24時間後の投与部位皮膚は雌性ラットでは雄性ラットの約0.6から0.7倍と低い値を示した。一方、投与1時間および4時間後の組織中放射濃度は雌性ラットでは雄性ラットの約2倍以上と高値を示したものの、血漿中濃度に対する組織中濃度の比では大きな差異は認められなかった。

表 24 雌性ラットに[2β-<sup>3</sup>H]OCT を3 μg/kg 単回経皮投与時の組織中不揮発性放射能濃度

組織	組織中不揮発性放射能濃度 (pg eq./gまたはmL)									
	1 時間		4 時間		24 時間		48 時間		168 時間	
血漿	157 ± 74	199 ± 73	26 ± 5	11 ± 2	6 ± 6					
血液	99 ± 48	130 ± 44	20 ± 5	15 ± 2	8 ± 3					
赤血球	5 ± 4	31 ± 21	12 ± 9	21 ± 3	8 ± 5					
大脳	41 ± 21	50 ± 12	8 ± 2	7 ± 2	3 ± 2					
小脳	41 ± 19	47 ± 10	8 ± 2	6 ± 1	4 ± 1					
延髄	44 ± 22	56 ± 13	11 ± 3	11 ± 2	6 ± 1					
脳下垂体	148 ± 81	182 ± 18	16 ± 18	12 ± 14	N.D.					
脊髄	43 ± 22	59 ± 15	10 ± 2	11 ± 2	6 ± 1					
眼球	20 ± 11	36 ± 12	5 ± 1	3 ± 1	N.D.					
ハーダー腺	259 ± 131	566 ± 199	59 ± 11	38 ± 8	31 ± 16					
舌	100 ± 54	169 ± 48	19 ± 1	11 ± 2	18 ± 13					
顎下腺	164 ± 96	165 ± 39	17 ± 4	11 ± 3	9 ± 7					
甲状腺 <sup>a)</sup>	195 ± 112	231 ± 98	N.D.	N.D.	N.D.					
気管	76 ± 46	113 ± 30	5 ± 6	N.D.	N.D.					
胸腺	97 ± 53	141 ± 43	10 ± 2	6 ± 2	6 ± 5					
大動脈	50 ± 18	117 ± 25	13 ± 6	7 ± 5	N.D.					
心臓	151 ± 80	172 ± 43	22 ± 3	15 ± 3	11 ± 5					
肺	157 ± 90	196 ± 82	21 ± 2	13 ± 3	9 ± 6					
肝臓	395 ± 193	2253 ± 725	269 ± 25	112 ± 14	45 ± 34					
腎臓	282 ± 141	539 ± 219	68 ± 13	61 ± 5	27 ± 13					
副腎	681 ± 357	499 ± 150	58 ± 21	24 ± 3	22 ± 19					
膵臓	190 ± 103	195 ± 53	23 ± 4	12 ± 3	8 ± 7					
脾臓	107 ± 61	150 ± 43	16 ± 4	11 ± 2	7 ± 5					
腸間膜リンパ節	86 ± 44	168 ± 68	17 ± 7	12 ± 3	7 ± 5					
膀胱	59 ± 33	171 ± 64	25 ± 17	10 ± 6	3 ± 4					
卵巣	217 ± 111	183 ± 55	21 ± 6	11 ± 3	6 ± 8					
子宮	84 ± 45	109 ± 39	15 ± 3	8 ± 1	4 ± 4					
皮膚	92 ± 39	353 ± 121	26 ± 8	16 ± 3	33 ± 22					
白色脂肪	102 ± 53	107 ± 28	21 ± 10	29 ± 4	16 ± 5					
褐色脂肪	209 ± 111	217 ± 56	41 ± 6	34 ± 7	16 ± 7					
骨格筋	68 ± 36	84 ± 22	11 ± 4	7 ± 2	2 ± 3					
大腿骨	95 ± 48	170 ± 58	8 ± 1	6 ± 2	5 ± 2					
骨髄	105 ± 59	167 ± 48	14 ± 2	8 ± 5	N.D.					
坐骨神経	80 ± 48	97 ± 25	12 ± 8	6 ± 7	N.D.					
胃	134 ± 66	243 ± 176	21 ± 3	16 ± 3	12 ± 9					
十二指腸	414 ± 219	1212 ± 227	74 ± 17	17 ± 4	52 ± 58					
空腸	413 ± 225	902 ± 508	96 ± 49	18 ± 6	44 ± 45					
回腸上部	444 ± 291	583 ± 228	137 ± 78	21 ± 2	62 ± 81					
回腸下部	276 ± 130	2999 ± 2642	223 ± 27	25 ± 8	72 ± 92					
盲腸	363 ± 197	1212 ± 610	555 ± 253	41 ± 6	76 ± 67					
結腸	240 ± 171	665 ± 326	368 ± 211	37 ± 7	57 ± 75					
組織	組織中不揮発性放射能濃度 (ng eq./g)									
	1 時間		4 時間		24 時間		48 時間		168 時間	
投与部位皮膚	113 ± 34	84 ± 34	80 ± 39	24 ± 6	16 ± 10					

各値は平均値±標準偏差 (n=4) を示す。a)副甲状腺を含む甲状腺。N. D. は検出限界未満。

投与 1, 4, 24 時間群では解剖時に、投与 48, 168 時間群では投与 24 時間後に軟膏を拭き取った。

表 25 雌性ラットに[2β-<sup>3</sup>H]OCT を3 μg/kg 単回経皮投与時の血漿中不揮発性放射能濃度  
に対する組織中不揮発性放射能濃度の比

組織	血漿中不揮発性放射能濃度に対する組織中不揮発性放射能濃度の比				
	1 時間	4 時間	24 時間	48 時間	168 時間
血漿	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
血液	0.63	0.65	0.77	1.36	1.33
血球	0.03	0.16	0.46	1.91	1.33
大脳	0.26	0.25	0.31	0.64	0.50
小脳	0.26	0.24	0.31	0.55	0.67
延髄	0.28	0.28	0.42	1.00	1.00
脳下垂体	0.94	0.91	0.62	1.09	—
脊髄	0.27	0.30	0.38	1.00	1.00
眼球	0.13	0.18	0.19	0.27	—
ハーダー腺	1.65	2.84	2.27	3.45	5.17
舌	0.64	0.85	0.73	1.00	3.00
顎下腺	1.04	0.83	0.65	1.00	1.50
甲状腺 <sup>a)</sup>	1.24	1.16	—	—	—
気管	0.48	0.57	0.19	—	—
胸腺	0.62	0.71	0.38	0.55	1.00
大動脈	0.32	0.59	0.50	0.64	—
心臓	0.96	0.86	0.85	1.36	1.83
肺	1.00	0.98	0.81	1.18	1.50
肝臓	2.52	11.32	10.35	10.18	7.50
腎臓	1.80	2.71	2.62	5.55	4.50
副腎	4.34	2.51	2.23	2.18	3.67
膵臓	1.21	0.98	0.88	1.09	1.33
脾臓	0.68	0.75	0.62	1.00	1.17
腸間膜リンパ節	0.55	0.84	0.65	1.09	1.17
膀胱	0.38	0.86	0.96	0.91	0.50
卵巣	1.38	0.92	0.81	1.00	1.00
子宮	0.54	0.55	0.58	0.73	0.67
皮膚	0.59	1.77	1.00	1.45	5.50
白色脂肪	0.65	0.54	0.81	2.64	2.67
褐色脂肪	1.33	1.09	1.58	3.09	2.67
骨格筋	0.43	0.42	0.42	0.64	0.33
大腿骨	0.61	0.85	0.31	0.55	0.83
骨髓	0.67	0.84	0.54	0.73	—
坐骨神経	0.51	0.49	0.46	0.55	—
胃	0.85	1.22	0.81	1.45	2.00
十二指腸	2.64	6.09	2.85	1.55	8.67
空腸	2.63	4.53	3.69	1.64	7.33
回腸上部	2.83	2.93	5.27	1.91	10.33
回腸下部	1.76	15.07	8.58	2.27	12.00
盲腸	2.31	6.09	21.35	3.73	12.67
結腸	1.53	3.34	14.15	3.36	9.50

各値は平均値 (n=4) を示す。a) 副甲状腺を含む甲状腺。—：組織中濃度が検出限界未満なので求められなかった。

投与 1, 4, 24 時間群では解剖時に、投与 48, 168 時間群では投与 24 時間後に軟膏を拭き取った。

### 3.2.3.3 オートラジオグラフィー

#### 3.2.3.3.1 全身オートラジオグラフィー

雄性および雌性ラットに[2β-<sup>3</sup>H]OCT を40 μg/kg の投与量で単回経皮投与し，全身オートラジオグラフィーを行った。投与1, 4, 24, 48, 168時間後の雄性および雌性ラットにおける全身オートラジオグラムをそれぞれ図 23および図 24に示す。

投与1時間後では，雌雄いずれにおいても放射能は投与部位の皮膚にのみ高濃度に検出された。投与4時間後では，放射能は投与部位の皮膚の他に肝臓，腎臓，および小腸に多く分布していた。投与24時間後では，放射能は投与部位の皮膚，肝臓，腎臓，小腸および大腸に分布していた。投与168時間後では，雌雄ラットいずれにおいても放射能は投与部位の皮膚にわずかに認められただけで，その他の部位には認められなかった。

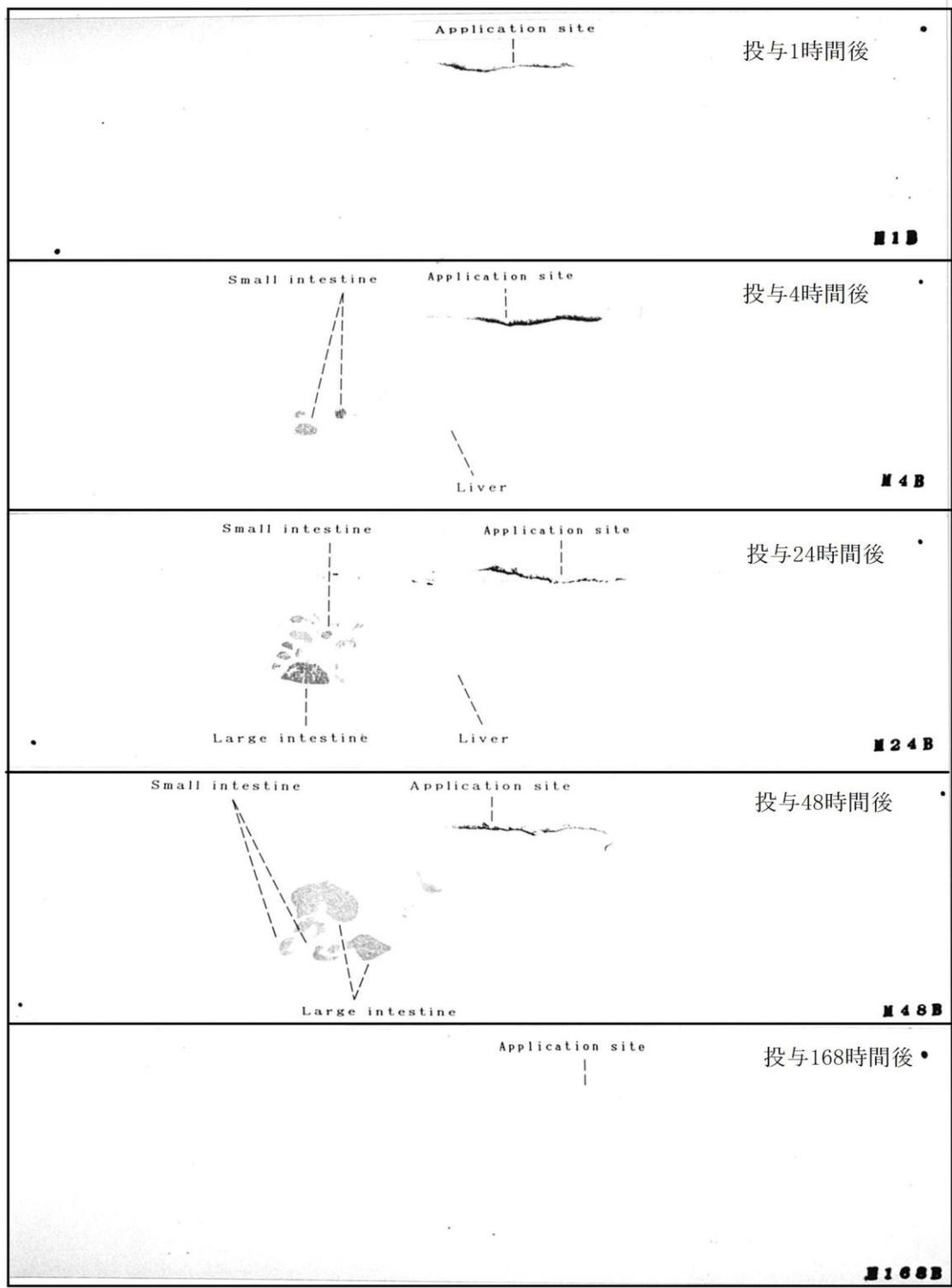


図 23 雄性ラットに $[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を $40 \mu\text{g}/\text{kg}$  の投与量で単回経皮投与した時の全身オートラジオグラム

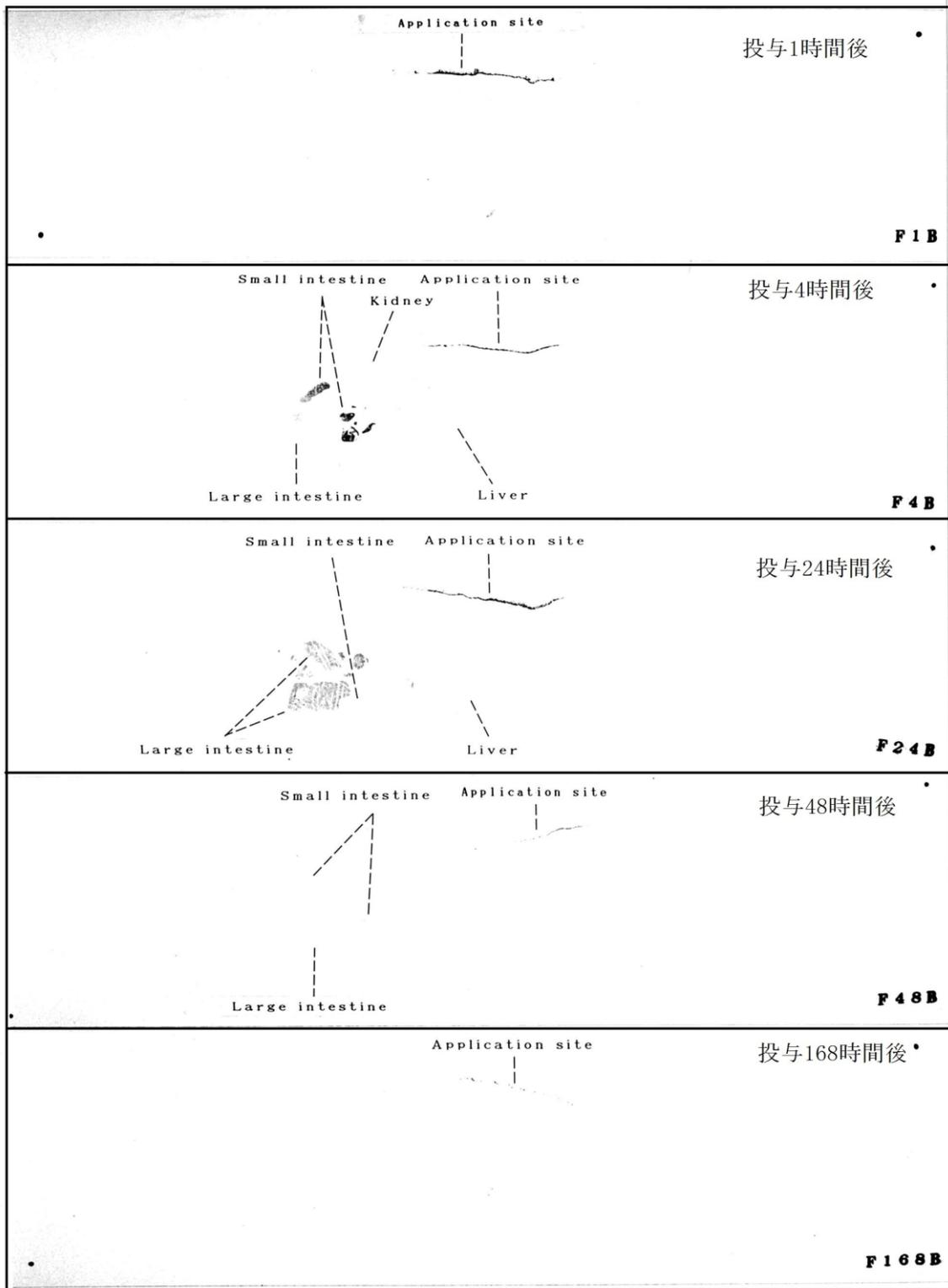


図 24 雌性ラットに $[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を $40 \mu\text{g}/\text{kg}$  の投与量で単回経皮投与した時の全身オートラジオグラム

### 3.2.2.3.2 ラットにおける単回経皮投与時の皮膚のマイクロオートラジオグラフィ

雄性ラットに $[26-^3\text{H}]\text{OCT}$ を $1\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 経皮投与した場合の投与部位皮膚のマイクロオートラジオグラムを図 25 および図 26 に示す。経皮投与後、放射能は角質層に最も高濃度に分布し、次に顆粒層、有棘層および基底層に高く分布した。経皮投与 2 時間後のマイクロオートラジオグラムでは、顆粒層、有棘層および基底層において、細胞核への放射能分布が認められた。経皮投与 8 時間後に顆粒層、有棘層および基底層において最も高い放射能分布が見られ、投与 168 時間後においては放射能はほとんど見られなかった。また、投与部位の毛包にも放射能が観察された。

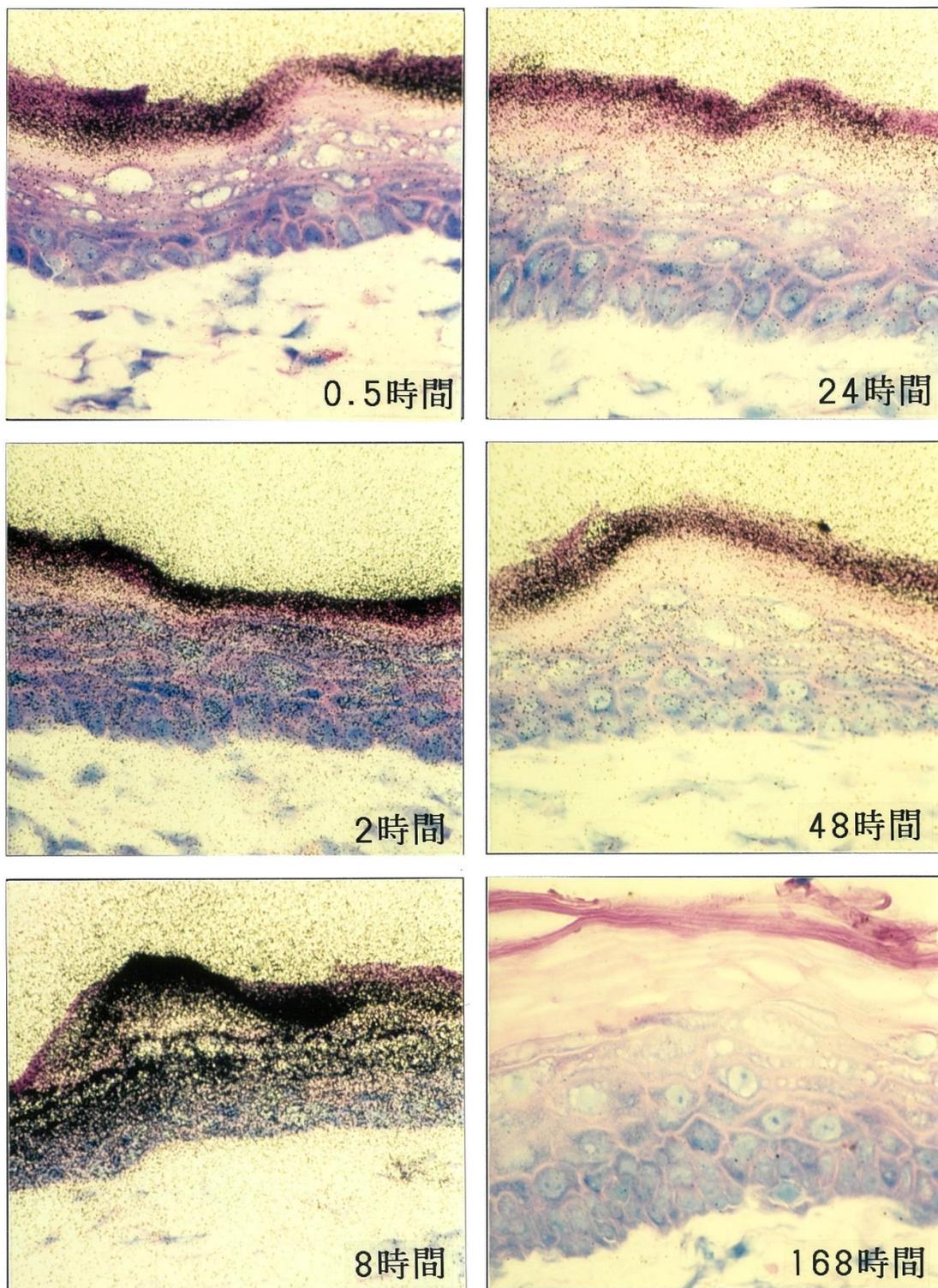


図 25 雄性ラットに $[26-^3\text{H}]\text{OCT}$   $1 \mu\text{g}/\text{kg}$  を単回経皮投与した時の投与部位皮膚のマイクロオートラジオグラフィー（表皮）

軟膏は、経皮投与24時間後までは試料採取直前に、それ以降は経皮投与24時間後に拭き取った。

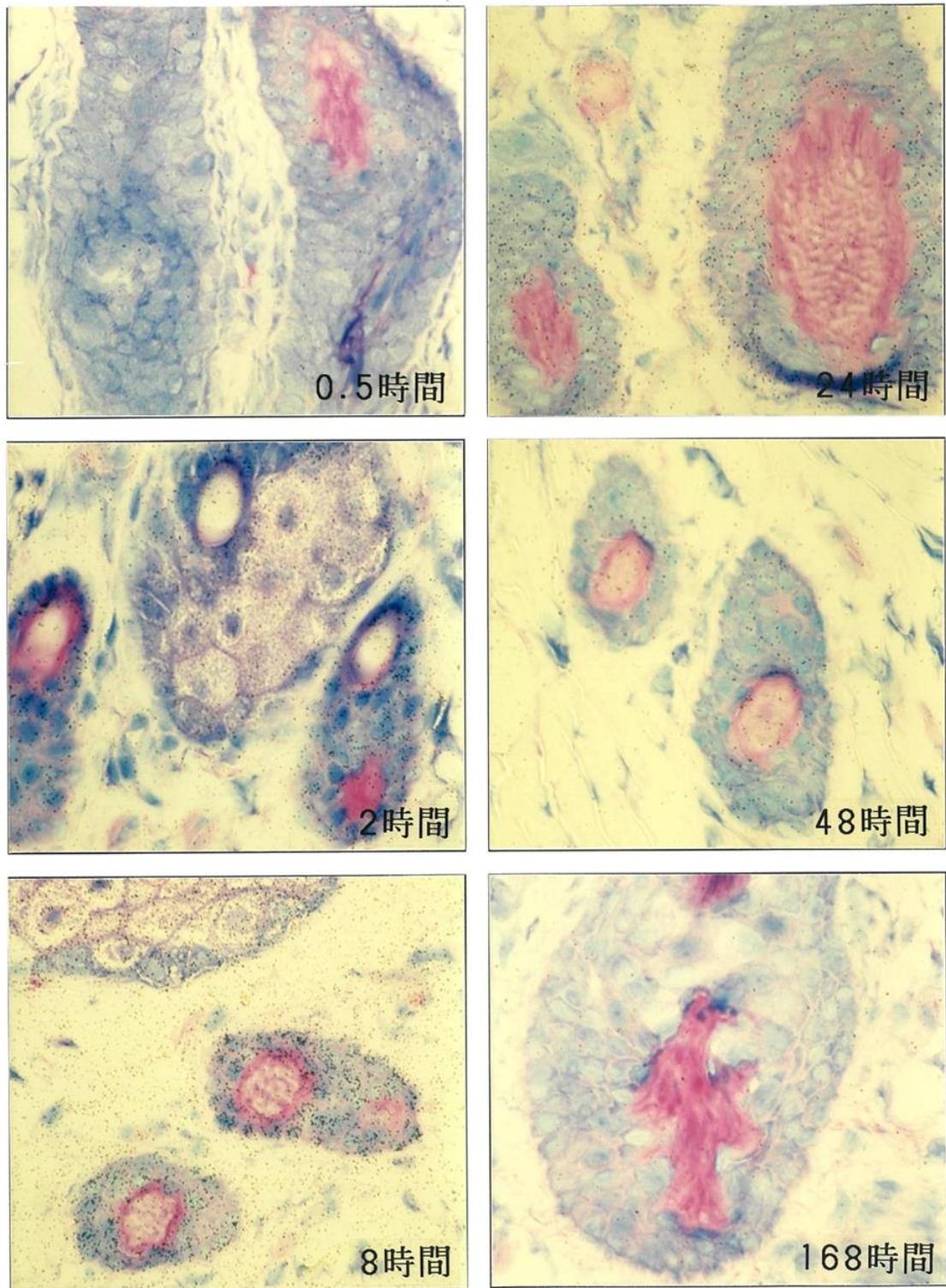


図 26 雄性ラットに[26-<sup>3</sup>H]OCT 1 μg/kg を単回経皮投与した時の投与部位皮膚のマイクロオートラジオグラフィー（毛包）

軟膏は、経皮投与24時間後までは試料採取直前に、それ以降は経皮投与24時間後に拭き取った。

### 3.2.3.4 妊娠ラットにおける単回経皮投与時の胎盤、胎児移行性

妊娠 13 日目（器官形成期）および 18 日目（周産期）のラットに $[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を  $3 \mu\text{g}/\text{kg}$  単回経皮投与した場合の不揮発性放射能濃度を、それぞれ表 26 および表 27 に示す。

妊娠 13 日目において、胎児中不揮発性放射能濃度が最高濃度を示した投与 1 時間後において、母ラット血漿中不揮発性放射能濃度に対する胎児中不揮発性放射能濃度の比は 0.12 であり、胎児への不揮発性放射能の移行性は低かった。妊娠 18 日目では胎児中不揮発性放射能濃度は投与 4 時間後に最高濃度を示し、その時の胎児組織中不揮発性放射能濃度は妊娠 13 日目の胎児中不揮発性放射能濃度を上回ったものの、母ラット血漿中不揮発性放射能濃度に対する胎児中不揮発性放射能濃度の比は 0.36 であった。胎児中未変化 OCT 濃度は、妊娠 13 日目および 18 日目の場合とも、投与 1 時間後に最高濃度を示し、それぞれ、不揮発性放射能濃度の 37% および 77% であった。未変化体濃度はその後速やかに低下し、いずれも投与 24 時間後には定量限界未満となった。

表 26 妊娠13日目のラットに $[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を  $3 \mu\text{g}/\text{kg}$  単回経皮投与した場合の組織中不揮発性放射能濃度

組織	組織中不揮発性放射能濃度 (pg eq./g)					
	1 時間		4 時間		24 時間	
血漿	642 ± 155	(1.00)	206 ± 24	(1.00)	28 ± 7	(1.00)
血液	427 ± 120	(0.67)	150 ± 21	(0.73)	29 ± 3	(1.04)
大脳	136 ± 45	(0.21)	62 ± 4	(0.30)	14 ± 1	(0.50)
肝臓	1748 ± 498	(2.72)	3310 ± 537	(16.07)	312 ± 22	(11.14)
腎臓	1259 ± 335	(1.96)	662 ± 116	(3.21)	110 ± 14	(3.93)
卵巣	1074 ± 446	(1.67)	227 ± 56	(1.10)	32 ± 6	(1.14)
子宮	335 ± 95	(0.52)	143 ± 30	(0.69)	25 ± 4	(0.89)
胎盤	308 ± 99	(0.48)	195 ± 44	(0.95)	35 ± 4	(1.25)
羊膜	155 ± 20	(0.24)	113 ± 39	(0.55)	15 ± 6	(0.54)
卵黄囊液	16 ± 4	(0.02)	25 ± 8	(0.12)	7 ± 2	(0.25)
胎児	76 ± 50	(0.12)	43 ± 7	(0.21)	7 ± 2	(0.25)
組織	組織中不揮発性放射能濃度 (ng eq./g)					
	1 時間		4 時間		24 時間	
投与部位皮膚	147 ± 23		63 ± 7		36 ± 22	
組織	組織中未変化体濃度 (pg/g)					
	1 時間		4 時間		24 時間	
胎児	28		24		BLQ	

各値は平均値±標準偏差 (n=4) を示す。括弧内は母ラット血漿中不揮発性放射能濃度に対する組織中不揮発性放射能濃度の比を示す。胎児中未変化体濃度は 4 匹の母ラットからの試料をプールしたものについて測定した。BLQ (below the lower limit of quantification) は定量限界 (約 4 pg/g) 未満。

表 27 妊娠18日目のラットに[2β-<sup>3</sup>H]OCT を3 μg/kg 単回経皮投与した時の組織中不揮発性放射能濃度

組織	組織中不揮発性放射能濃度 (pg eq. /g)					
	1 時間		4 時間		24 時間	
血漿	384 ± 215	(1.00)	345 ± 98	(1.00)	42 ± 8	(1.00)
血液	261 ± 162	(0.68)	200 ± 58	(0.58)	37 ± 5	(0.88)
大脳	64 ± 36	(0.17)	72 ± 17	(0.21)	17 ± 4	(0.40)
肝臓	856 ± 555	(2.23)	3103 ± 1036	(8.99)	478 ± 82	(11.38)
腎臓	702 ± 426	(1.83)	807 ± 228	(2.34)	147 ± 25	(3.50)
卵巣	658 ± 339	(1.71)	380 ± 146	(1.10)	53 ± 14	(1.26)
子宮	167 ± 116	(0.43)	161 ± 46	(0.47)	39 ± 23	(0.93)
胎盤	187 ± 121	(0.49)	198 ± 68	(0.57)	40 ± 10	(0.95)
羊膜	76 ± 55	(0.20)	109 ± 33	(0.32)	27 ± 7	(0.64)
羊水	14 ± 10	(0.04)	36 ± 12	(0.10)	16 ± 4	(0.38)
胎児	83 ± 60	(0.22)	125 ± 41	(0.36)	25 ± 7	(0.60)
胎児血漿	47 ± 21	(0.12)	N.D.		26 ± 9	(0.62)

組織	組織中不揮発性放射能濃度 (ng eq. /g)					
	1 時間		4 時間		24 時間	
投与部位皮膚	144 ± 24		97 ± 29		98 ± 31	

組織	組織中未変化体濃度 (pg/g)					
	1 時間		4 時間		24 時間	
胎児	64 ± 48		25 ± 10		BLQ	

各値は平均値±標準偏差 (n=4) を示す。括弧内は母ラット血漿中不揮発性放射能濃度に対する組織中不揮発性放射能濃度の比を示す。N.D.は検出限界未満。BLQ (below the lower limit of quantification)は定量限界 (約 4 pg/g) 未満。

### 3.2.4 排泄

#### 3.2.4.1 ラットにおける単回経皮投与時の尿、糞および呼気中排泄

雌雄ラットに[2β-<sup>3</sup>H]OCT を 3 μg/kg 単回経皮投与した場合の尿、糞および呼気中への放射能の累積排泄率を表 28 に示す。

雄性ラットでは、投与 24 時間後に拭き取った残存軟膏中に未吸収量として投与量の 26.9%の放射能がみられた。投与部位皮膚には投与 168 時間後においても投与放射能の 11.4%が残存した。投与 168 時間後までに投与放射能の 9.3%が尿中へ、45.5%が糞中へ、1.5%が呼気中へ排泄された。

雌性ラットでは、投与 24 時間後に拭き取った残存軟膏中に未吸収量として投与量の 10.7%の放射能がみられた。投与部位皮膚には投与 168 時間後においても投与放射能の 4.2%が残存した。投与 168 時間後までに投与放射能の 15.9%が尿中へ、64.5%が糞中へ、1.2%が呼気中へ排泄された。以上の結果より、雌雄ラットとも、投与後 24 時間までに軟膏より皮膚に投与量の 73.1~89.3%が吸収され、投与部位皮膚に放射能が長くとどまり、全身循環血に移行した放射能は主として糞中へ排泄されることが明らかになった。主排泄経路が糞中排泄であることは、静脈内投与の場合と同様であった。

表 28 雌雄ラットに[2β-<sup>3</sup>H]OCT を 3 μg/kg 単回経皮投与した場合の放射能の尿、糞および呼気中累積排泄率および残骸中残存率

	排泄率あるいは残存率 (% of dose)					
	雄性ラット			雌性ラット		
	0-24 時間	0-48 時間	0-168 時間	0-24 時間	0-48 時間	0-168 時間
尿	4.9 ± 0.9	6.8 ± 1.1	9.3 ± 1.6	13.1 ± 3.4	14.1 ± 3.2	15.9 ± 3.2
糞	24.5 ± 1.8	39.1 ± 3.9	45.5 ± 3.8	54.8 ± 17.6	62.4 ± 12.0	64.5 ± 10.9
呼気	0.3 ± 0.1	0.5 ± 0.2	1.5 ± 0.6	0.3 ± 0.1	0.5 ± 0.2	1.2 ± 0.5
合計	29.6 ± 2.6	46.4 ± 4.8	56.3 ± 5.3	68.1 ± 20.8	76.9 ± 14.9	81.6 ± 13.6
塗布部残存軟膏 (投与24時間後)	26.9 ± 7.2			10.7 ± 9.7		
投与部位皮膚 (投与168時間後)	11.4 ± 2.9			4.2 ± 2.8		
残骸 (投与168時間後)	4.3 ± 1.0			1.7 ± 0.4		

各値は平均値±標準偏差 (n=4) を示す。

軟膏は、投与 24 時間後に拭き取った。

### 3.2.4.2 ラットにおける単回経皮投与時の胆汁中排泄

胆管カニューレを施した雄性ラットに、 $[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  単回経皮投与した場合の放射能の胆汁中累積排泄率を表 29に示す。投与48時間後までの胆汁および尿中への放射能排泄率は、それぞれ57.2および8.4%であり、主に胆汁中に排泄された。

表 29 雄性ラットに $[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  単回経皮投与した場合の投与後48時間までの放射能の尿中および胆汁中累積排泄率

	排泄率あるいは残存率 (% of dose)			
	0-4 時間	0-8 時間	0-24 時間	0-48 時間
胆汁	6.2 $\pm$ 1.1	20.0 $\pm$ 2.2	50.0 $\pm$ 1.6	57.2 $\pm$ 1.7
尿	0.4 $\pm$ 0.3	1.0 $\pm$ 0.5	5.7 $\pm$ 0.9	8.4 $\pm$ 1.2
合計	6.6 $\pm$ 1.3	21.0 $\pm$ 2.3	55.7 $\pm$ 2.0	65.5 $\pm$ 1.2
塗布部残存軟膏 (投与24時間後)				14.8 $\pm$ 2.4
投与部位皮膚 (投与48時間後)				16.8 $\pm$ 2.4
残骸 (投与48時間後)				4.4 $\pm$ 0.0
合計				101.5 $\pm$ 0.5

各値は平均値 $\pm$ 標準誤差 (n=4) を示す。

軟膏は、投与 24 時間後に拭き取った。

#### 4. 考察および結論

OCT は、活性型ビタミン D<sub>3</sub>の側鎖の22位のメチレンが酸素原子に置換された構造を有しており、二次性副甲状腺機能亢進症の治療薬として注射剤が、尋常性乾癬をはじめとする角化異常症に対する治療薬として外用剤が開発されている。ラットに OCT を静脈内投与および経皮投与した時の体内動態を検討した。

雄性ラットに[26-<sup>3</sup>H]OCT を0.1, 1あるいは10 μg/kg の投与量で単回静脈内投与した時の血漿中未変化 OCT 濃度推移を検討した。消失半減期は16.2分から20.7分であり、投与量間でクリアランスに有意な差は認められず、この投与量の範囲において OCT の動態は線形性を示した。また、雌雄差は認められなかった。[1β-<sup>3</sup>H]1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>を0.1 μg/kg の投与量で雄性ラットに単回静脈内投与した時の未変化体の薬物動態パラメータ<sup>69)</sup>を表 30に示す。同じ投与量で1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>と OCT を比較すると、消失半減期は1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>が17.4時間であるのに対し OCT は0.27時間と短かった。また、クリアランスは1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>が20.0 mL/h/kg であるのに対し OCT は989 mL/h/kg と大きかった。OCT は1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>に比べ、急速に消失することが明らかとなった。

表 30 雄性ラットに[26-<sup>3</sup>H]OCT あるいは[1β-<sup>3</sup>H]1α, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>をそれぞれ0.1 μg/kg 単回静脈内投与した場合の未変化体の薬物動態パラメータ

	OCT 0.1 μg/kg		1α,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> 0.1 μg/kg	
AUC (ng•h/mL)	0.104	± 0.004	5.12	± 0.18
T <sub>1/2</sub> (h)	0.27	± 0.02	17.4	± 0.4
MRT (h)	0.69	± 0.04	15.2	± 0.3
CL (mL/h/kg)	989	± 41	20.0	± 0.7
Vd (mL/kg)	685	± 45	305	± 16

各値は平均値±標準誤差 (n=4) を示す。

OCT は血漿中濃度、1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>は血中濃度から算出

雄性ラットに [26-<sup>3</sup>H]OCT を0.1, 1あるいは10 μg/kg の投与量で単回（単回投与群）あるいは1日1回、7日間（7回投与群）または14日間（14回投与群）反復静脈内投与し、最終回投与後の血漿中未変化 OCT 濃度を測定した結果、いずれの投与量、投与群に

においても投与4時間後の血漿中未変化 OCT 濃度は定量限界未満であったことより、OCT は蓄積しないものと考えられた。

雄性ラットに $[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を $1\ \mu\text{g}/\text{kg}$  の投与量で単回静脈内投与した時の放射能の体内分布を組織摘出法により検討した結果、投与後30分において血中濃度よりも2倍以上高い濃度を示した組織は空腸、副腎、十二指腸、盲腸、副甲状腺を含む甲状腺、肝臓、回腸、ハーダー腺および下垂体であった。一方、 $[1\beta\text{-}^3\text{H}]1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ を $0.4\ \mu\text{g}/\text{kg}$  の投与量で雄性ラットに単回静脈内投与した時、投与後30分において血中濃度よりも高い濃度を示した組織は無かった<sup>69)</sup> ことより、OCT は $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ よりも速やかに組織に移行することが示された。 $[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  投与後の放射能の分布率は、肝臓では投与30後および24時間後にそれぞれ13.22%および0.56%であった。結腸では投与30後および24時間後にそれぞれ1.09%および0.09%であった。 $[1\beta\text{-}^3\text{H}]1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 投与後の放射能の分布率は、肝臓では投与30後および24時間後にそれぞれ9.85%および2.70%であり、大腸では投与30後および24時間後にそれぞれ1.29%および12.7%であったことより、OCT は $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ よりも速やかに組織から消失することが明らかになった。

雄性ラットに  $[26\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を単回静脈内投与後の細胞内分布をマイクロオートラジオグラフィーにより検討した結果、副甲状腺への放射能分布は隣接する甲状腺に比べ高く、細胞核内に局在して分布していた。また、1000倍量の非標識 OCT または $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ を同時に投与すると細胞核内への放射能の局在化は著しく低下したことより、OCT はビタミン D レセプター(VDR)に結合していると考えられた。この結果は、副甲状腺に VDR が存在することをマイクロオートラジオグラフィーの手法を用いて示した Stumpf らの報告<sup>70)</sup>とよく一致していた。マウスに $[26\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  および $[26,27\text{-}^3\text{H}] 1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ をそれぞれ $4\ \mu\text{g}/\text{kg}$  静脈内投与後の副甲状腺細胞内の放射能の分布をマイクロオートラジオグラフィーの手法を用いて検討した結果<sup>71)</sup>、細胞あたりの銀粒子の数は OCT の場合には投与15分後に最高となり、その数は15.37個であり、一方、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の場合には投与1時間後に最高となり、その数は9.44個であった。OCT は $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ よりも速やかに副甲状腺細胞に移行し、高濃度に分布することが示された。OCT の VDR 結合親和性は $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の1/14である<sup>72)</sup>との報告があり、OCT は VDR に結合することによりその作用を発揮していると考えられた。

OCT の濃度が $0.2\ \text{ng}/\text{mL}$  から $20\ \text{ng}/\text{mL}$  の範囲におけるラット血漿タンパク質との結

合率は約98%と高率に結合したが、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ および $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の血漿タンパク結合率には影響を与えなかった。岡野らは OCT のビタミン D 結合タンパク質(DBP)との結合親和性は $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の1/600であり、OCT はリポタンパク質にのみ結合している<sup>73)</sup>と報告していることから、OCT は血漿タンパクと高率に結合するが、内因性の $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ のタンパク結合率には影響を与えないと考えられた。

雄性ラットに $[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の投与量で単回静脈内投与した時、投与7日後までに投与放射能の74.20%が糞中に排泄された。胆汁中には投与24時間までに投与した放射能の77.59%が排泄され、腸肝循環することが明らかとなった。 $[1\beta\text{-}^3\text{H}]\text{1}\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ を0.4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の投与量で雄性ラットに単回静脈内投与した時、投与7日後までに投与放射能の72%が糞中に排泄され、胆汁中には投与48時間までに投与した放射能の69%が排泄された<sup>69)</sup>。OCT の主排泄経路が胆汁であり、腸肝循環することは $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ と同様であった。結果は示していないが、ラット胆汁中には未変化体は検出されなかった。

図 27に OCT をラットに静脈内投与した時の体内動態を示す。

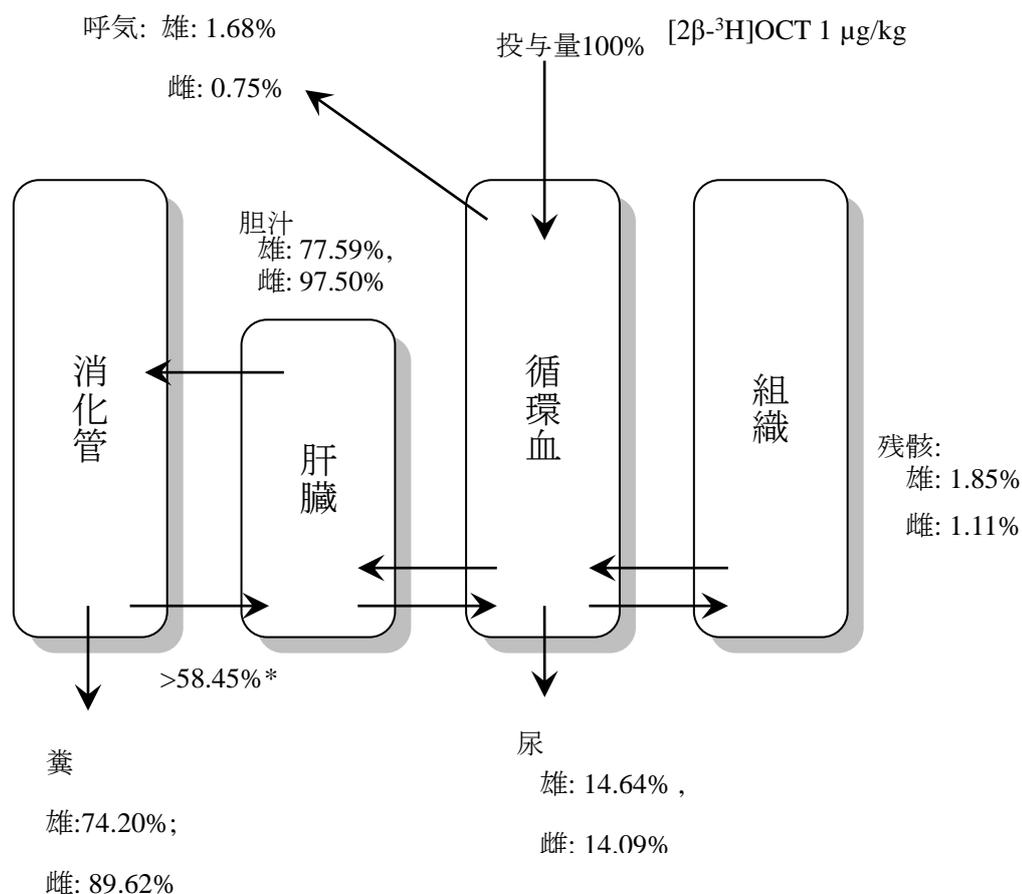


図 27 OCT の静脈内投与時のラットにおける体内動態

数値は、単回静脈内投与後168時間までに排泄された放射能の投与放射能に対する百分率を示す。残骸は、投与168時間後に残存した放射能の投与放射能に対する百分率を示す。

\*: 投与した胆汁中放射能に対する吸収された放射能の百分率

以上の結果より、OCT のカルシウム上昇作用が $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ よりも極めて弱い理由として、OCT は血漿タンパクには高率に結合するものの DBP との親和性は $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ よりもきわめて弱く、速やかに組織に移行し、代謝を受けて胆汁中に排泄されることが考えられた。

雄性ラットに $[2\beta\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$  を3 μg/kg 単回経皮投与した場合、投与後24時間までに投与放射能の72%が吸収された。投与24時間後の投与部位の皮膚には51%の放射能が分

布していた。血漿中の未変化体の消失半減期は1.88 時間であり、0.1 µg/kg を静脈内投与した時の消失半減期0.27 時間よりも長かった。これは、皮膚から循環血への移行の速度に依存していると考えられた。未変化体の全身循環血への移行率は、投与量の5.5%であり、主に皮膚で代謝を受けていると考えられた。角質層を除去した損傷皮膚では、正常な皮膚に比べ、軟膏から皮膚への吸収率は約1.4倍に増加し、投与24時間後の皮膚中放射能分布率は0.28倍に減少した。また、未変化体の AUC は10倍に増加した。一般的に角質層が経皮吸収に際してバリアーとなっていると言われて<sup>74)</sup>が、損傷皮膚を用いた検討より OCT の場合も角質層がバリアーおよびリザーバーとして機能していると考えられた。また、吸収率以上に未変化体が全身循環血に移行した原因として、OCT が皮膚に滞留しにくく速やかに全身に移行するため、皮膚において代謝される率が低下したことが考えられた。

皮膚内においては、放射能は角質層に最も高濃度に分布し、顆粒層、有棘層および基底層において、細胞核への放射能分布が認められた。皮膚から吸収された放射能は、静脈内投与時と同様に主に肝臓、腎臓、消化管等に分布し、主排泄経路は胆汁中排泄であった。

なお、雌性ラットでは、投与後24時間までに投与放射能の88%が吸収された。投与24時間後の投与部位の皮膚には23%の放射能が分布していた。雄性ラットに比べ投与部位の皮膚の分布が少なく、吸収率が多いのは雌性ラットの皮膚が雄性ラットに比べ薄い<sup>75)</sup>ためであると考えられた。

OCT は、乾癬の皮膚において IL-23および IL-17の産生を抑制することにより抗炎症作用を示すとの報告<sup>76)</sup>があり、OCT の経皮投与時には、皮膚がリザーバーとなり、皮膚において薬効を発揮すると考えられた。OCT は、多くが皮膚で代謝され全身に移行する未変化体はわずかであるが、全身循環血に移行した OCT は、静脈内投与時と同様な体内動態を示すと考えられた。図 28に OCT をラットに経皮投与した時の体内動態を示す。

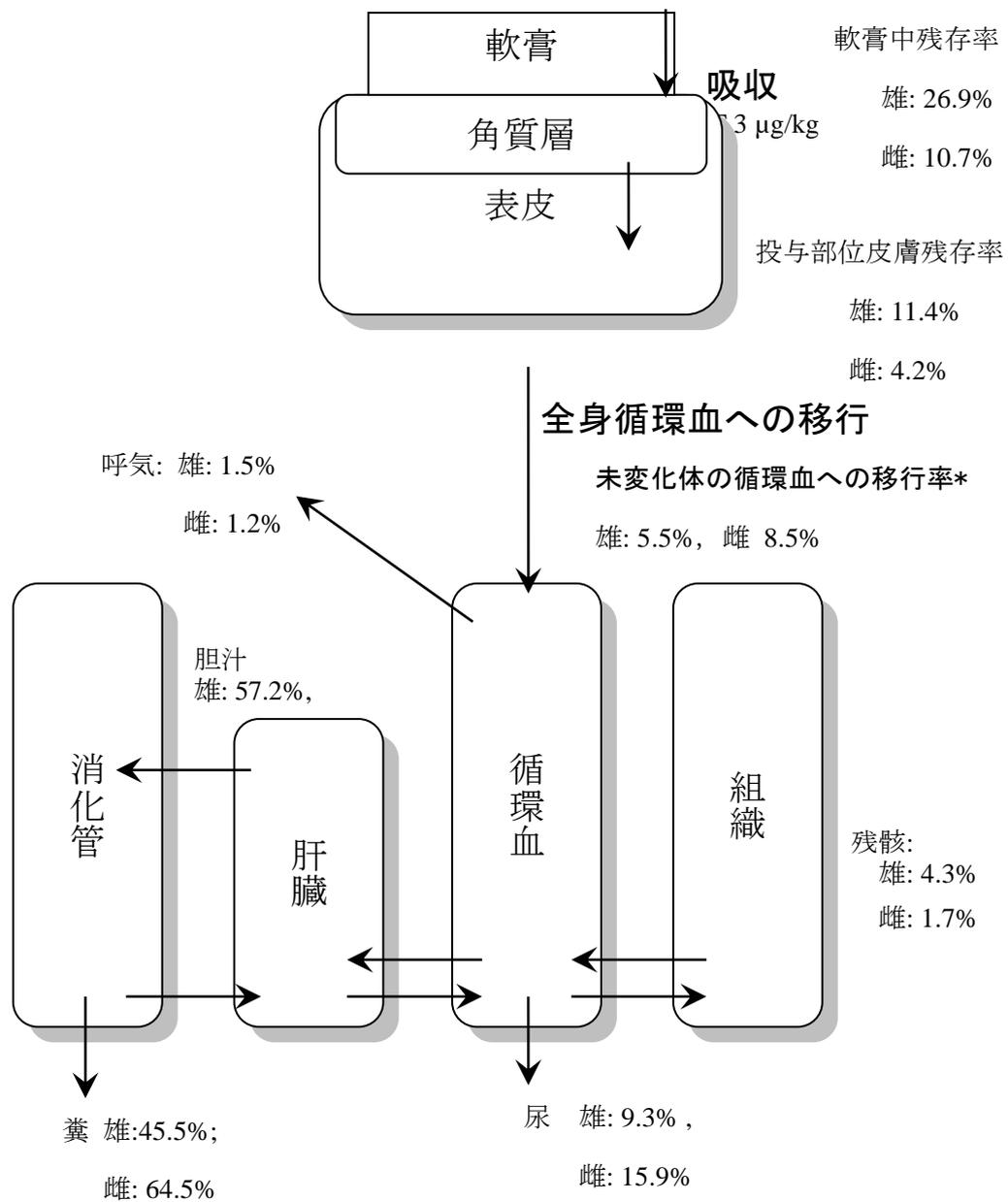


図 28 OCT の経皮投与時のラットにおける体内動態

数値は、単回経皮投与後168時間までに排泄された放射能の投与放射能に対する百分率を示す。胆汁は40 μg/kg 投与後48時間後までの値。軟膏残存率は経皮投与24時間後に軟膏を拭き取った際の値。残骸および投与部位皮膚残存率は、投与168時間後の値。  
\* : 未変化体の循環血への移行率は、単回静脈内および経皮投与 ([ $^{26-3}\text{H}$ ]OCT 3 μg/kg) 時の血漿中未変化 OCT 濃度の AUC の比より求めた、投与量に対する移行率を示す。

## まとめ

OCT は $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の誘導体であり、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ と同様な様々な薬理作用を持つが、血中のカルシウム濃度を上昇させる作用は極めて弱いという特徴を持つ。本研究では、その理由を薬物動態の面から検討した。OCT の DBP との親和性は $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ よりもきわめて弱く、速やかに組織に移行し体内より消失することが、消化管からのカルシウムの吸収を増加させることなく PTH の産生および角化細胞の増殖を抑制できる理由と考えられた。今後、消化管におけるカルシウムトランスポーターの発現に与える OCT および $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の影響を分子レベルで検討したい。

## 5. 謝辞

本研究は、九州大学大学院薬学研究院 細胞生物薬学分野 田中嘉孝教授のご指導のもとに行われたものであり、研究の終始にわたるご懇篤なご指導とご助言に謹んで感謝申し上げます。

また、ラットを用いた試験の遂行に多大なる協力をいただきました中外製薬株式会社 荒井真一氏、大石哲久博士、河西奈恵子氏、河西武彦氏、小池信雄博士、塩川理絵氏、西宮一尋氏、早川直彦博士に厚く御礼申し上げます。

本研究の実施に際し、過分なご配慮を賜りました積水メディカル株式会社、ITR Laboratories Canada Inc.および中外製薬株式会社の関係諸氏に深く感謝申し上げます。

## 6. 引用文献

- 1) Abe J, Morikawa M, Miyamoto K, Kaiho SI, Fukushima M, Miyaura C, *et al.* Synthetic analogues of vitamin D<sub>3</sub> with an oxygen atom in the side chain. *FEBS Lett.* 1987;**226**:58-62
- 2) Steenbock H, Black A. Fat-soluble vitamins. XVII. The induction of growth-promoting and calcifying properties in a ration by exposure to ultra-violet light. *J Biol Chem.* 1924;**61**:405-422
- 3) Lawson DEM, Fraser DR, Kodicek E, Morris HR, Williams DH. Identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol a new kidney hormone controlling calcium metabolism. *Nature.* 1971;**230**:228-230
- 4) Ponchon G, DeLuca FH. The role of the liver in the metabolism of vitamin D. *J Clin Invest.* 1969;**48**:1273-1279
- 5) Ponchon G, Kennan AL, DeLuca HF. Activation of vitamin D by the liver. *J Clin Invest.* 1969;**48**:2032-2017
- 6) Fraser DR, Kodicek E. Unique biosynthesis by kidney of a biologically active vitamin D metabolite. *Nature.* 1970;**228**:764-766
- 7) Boyle IT, Miravet L, Gray RW, Holick MF, DeLuca HF. The response of intestinal calcium transport to 25-hydroxyvitamin D in nephrectomized rats. *Endocrinology.* 1972;**90**:605-608
- 8) Holick MF, Garabedian M, DeLuca HF. 1,25-dihydroxycholecalciferol: metabolite of vitamin D<sub>3</sub> active on bone in anephric rats. *Science.* 1972;**176**:1146-1147
- 9) Suda T, Takahashi N, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation: update 1995. *Endocr Rev.* 1995;**4**:266-270
- 10) Tanaka Y, Frank H, DeLuca HF. Biological activity of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in the rat. *Endocrinology.* 1973;**92**:417-422
- 11) Costanzo LS, Sheehe PR, Weiner IM. Renal actions of vitamin D in D-deficient rats. *Am J Physiol.* 1974;**226**:1490-1495
- 12) Yamamoto M, Kawanoke Y, Takahashi H, Shimazawa E, Kimura S, Ogata E. Vitamin D deficiency and renal calcium transport in the rat. *J Clin Invest.* 1984;**74**:507-513
- 13) Abe E, Miyaura C, Sakagami H, Takeda M, Konno K, Yamazaki T, *et al.* Differentiation of mouse myeloid leukemia cells induced by 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1981;**78**:4990-4994

- 14) Matsumoto K, Hashimoto K, Nishida Y, Hashiro M, Yoshikawa K. Growth-inhibitory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on normal human keratinocytes cultured in serum-free medium. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990;**166**:916-923
- 15) Yoshizawa T, Handa Y, Uematsu Y, Takada S, Sekine K, Yoshihara Y, *et al.* Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning. *Nat Genet.* 1997;**16**:391-396
- 16) Silver J, Russell J, Sherwood LM. Regulation by vitamin D metabolites of messenger ribonucleic acid for preproparathyroid hormone in isolated bovine parathyroid cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1985;**82**:4270-4273
- 17) Demay MB, Kiernan MS, DeLuca HF, Kronenberg HM. Sequences in the human parathyroid hormone gene that bind to the 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor and mediate transcriptional repression in response to 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;**89**:8097-8101
- 18) Miyaura C, Abe E, Kuribayashi T, Tanaka H, Konno K, Nishii Y, *et al.* 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> induces differentiation of human myeloid leukemia cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1981;**102**:937-943
- 19) Tsoukas CD, Provvedini DM, Manolagas SC. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: a novel immunoregulatory hormone. *Science.* 1984;**224**:1438-1440
- 20) Bhalla AK, Ament EP, Serog B, Glimcher LH. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits antigen-induced T cell activation. *J Immunol.* 1984;**133**:1748-1854
- 21) Lau K, Bourdeau JE. Parathyroid hormone action in calcium transport in the distal nephron. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1995;**4**:55-63
- 22) Wendelaar BSE, Pang PK. Control of calcium regulating hormones in the vertebrates: parathyroid hormone, calcitonin, prolactin, and stanniocalcin. *Int Rev Cytol.* 1991;**128**:139-213
- 23) Brenza HL, DeLuca FH. Regulation of 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> 1 $\alpha$ -hydroxylase gene expression by parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Arch Biochem Biophys.* 2000;**381**:143-152
- 24) Nemeth EF, Scarpa A. Rapid mobilization of cellular Ca<sup>2+</sup> in bovine parathyroid cells evoked by extracellular divalent cations. Evidence for a cell surface calcium receptor. *J Biol Chem.*

1987;**262**:5188-5196

- 25) Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, *et al.* Cloning and characterization of an extracellular Ca<sup>2+</sup>-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature*. 1993;**366**:575-580
- 26) Morrissey JJ, Cohn DV. The effects of calcium and magnesium on the secretion of parathormone and parathyroid secretory protein by isolated porcine parathyroid cell. *Endocrinology*. 1978;**103**:2018-2090
- 27) Shoback D, Thatcher J, Leombruno R, Brown E. Effects of extracellular Ca<sup>++</sup> and Mg<sup>++</sup> on cytosolic Ca<sup>++</sup> and PTH release in dispersed bovine parathyroid cells. *Endocrinology*. 1983;**113**:424-426
- 28) Lopez-Hilker S, Dusso AS, Rapp NS, Martin KJ, Slatopolsky E. Phosphorus restriction reverts hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. *Am J Physiol*. 1990;**259**:F432-437
- 29) Kilar R, Silver J, Naveh-Many T. Parathyroid hormone gene expression in hypophosphatemic rats. *J Clin Invest*. 1995;**96**:327-333
- 30) Almaden Y, Canalejo A, Hernandez A, Ballesteros E, Garcia-Navarro S, Torres A, *et al.* Direct effect on phosphorus on PTH secretion from whole rat parathyroid glands in vitro. *J Bone Miner Res*. 1996;**11**:970-976
- 31) Stumpf WE, Sar M, DeLuca HF. Sites of action of 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> identified by thaw-mount autoradiography. In: *Hormonal Control of Calcium Metabolism*, edited by Cohn DV, Talmage RV and Matthews JL, Amsterdam: Excerpta Medica; 1981. 222-229.
- 32) Henry HL, Norman AW. Studies on the mechanism of action of calciferol. VII. Localization of 1,25-dihydroxy-vitamin D<sub>3</sub> in chick parathyroid glands. *Biochem Biophys Res Commun*. 1975;**62**:781-788
- 33) Okazaki T, Igarashi T, Kronenberg HM. 5'-Flanking Region of the parathyroid hormone gene Mediates negative regulation by 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub>. *J Biol Chem*. 1988;**263**:2203-2208
- 34) Raisz LG. Regulation by calcium of parathyroid growth and secretion in vitro. *Nature*. 1963;**197**:1115-1117
- 35) Reiss E, Canterbury J, Egdahl RH. Experience with a radioimmunoassay of parathyroid hormone in human sera. *Trans Assoc Am Physiol*. 1968;**81**:104-115

- 36) Arnaud CD. Hyperparathyroidism and renal failure. *Kidney Int.* 1973;**4**:89-95
- 37) 西井易穂, Slatopolsky E, 小林正. 二次性副甲状腺機能亢進症治療剤として期待される新規ビタミンD誘導体 22-oxacalcitriol. *腎と骨代謝*. 1991;**4**:7-16
- 38) Berl T, Berns AS, Huffer WE, Hammill K, Alfrey AC, Arnaud CD, *et al.* 1,25-dihydroxycholecalciferol effects in chronic dialysis: A double-blind controlled study. *Ann Intern Med.* 1978;**88**:774-780
- 39) Prior JC, Cameron EC, Ballon HS, Lirenman DS, Moriarity MV, Price JDE. Experience with 1,25-dihydroxycholecalciferol therapy in undergoing hemodialysis patients with progressive vitamin D<sub>2</sub>-treated osteodystrophy. *Am J Med.* 1979;**67**:583-589
- 40) Salusky IB, Fine RS, Kangarloo H, Gold R, Paunier L, Goodman WG, *et al.* "High-dose" calcitriol for control of renal osteodystrophy in children on CAPD. *Kidney Int.* 1987;**32**:89-95
- 41) Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, Horst R, Harter H, Martin KJ. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxycholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest.* 1984;**74**:2136-2143
- 42) Murayama E, Miyamoto K, Kubodera N, Matsunaga I. Synthetic studies of vitamin D<sub>3</sub> analogues. VIII. Synthesis of 22-oxavitamin D<sub>3</sub> analogues. *Chem Pharm Bull.* 1986;**34**:4410-4413
- 43) Abe J, Takita Y, Nakano T, Miyaura C, Suda T, Nishii Y. A synthetic analogue of vitamin D<sub>3</sub>, 22-oxa-1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, is a potent modulator of in vivo immunoregulating activity without inducing hypercalcemia in mice. *Endocrinology.* 1989;**124**:2645-2647
- 44) Morimoto S, Yoshikawa K, Kozuka T, Kitano Y, Imanaka S, Fukuo K, *et al.* An open study of vitamin D<sub>3</sub> treatment in psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* 1986;**115**:421-429
- 45) Christophers E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol.* 2006;**26**:314-320
- 46) 小澤 明. 乾癬の疫学. *日本皮膚科学会誌*. 1995;**105**:1584-1587
- 47) Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, *et al.* Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2009;**60**:643-659
- 48) Kragballe K, Giertsen BT, De Hoop D, Karlsmark T, van de Kerkhof PC, Larko O, *et al.*

- Double blind, right/left comparison of calcipotriol and betamethasone valerate in treatment of psoriasis vulgaris. *Lancet*. 1991;**337**:193-196
- 49) Ashcroft DM, Po AL, Williams HC, Griffiths CE. Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. *BMJ*. 2000;**320**:963-967
  - 50) Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, *et al*. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2010;**62**:114-135
  - 51) Mueller W, Herrmann B. Cyclosporin for psoriasis. *N Engl J Med*. 1979;**301**:555-555
  - 52) Brecher AR, Orlow SJ. Oral retinoid therapy for dermatologic conditions in children and adolescents. *J Am Acad Derm*. 2003;**49**:171-182
  - 53) Rosenthal M. Retinoid in the treatment of psoriatic arthropathy: a pilot study. *Schweiz Med Wochenschr*. 1979;**109**:1912-1914
  - 54) Gilbert SC, Emmett M, Menter A, Silverman A, Klintmalm G. Cyclosporine therapy for psoriasis: serum creatinine measurements are an unreliable predictor of decreased renal function. *J Am Acad Derm*. 1989;**21**:470-474
  - 55) Feutren G, Abeywickrama K, Friend D, Graffenried B. Renal function and blood pressure in psoriatic patients treated with cyclosporin A. *Br J Dermatol*. 1990;**122**:57-69
  - 56) 相川万律子, 野田有俊, 佐藤正伸, 宇高奎二. Etretinate の毒性に関する研究 第3報, ラットの器官形成期投与試験. *薬理と治療*. 1982;**10**:5095-5115
  - 57) Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, *et al*. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*. 2005;**366**:1367-1374
  - 58) Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, *et al*. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2008;**58**:106-115
  - 59) Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Li S, Guzzo C, *et al*. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*. 2009;**373**:633-640
  - 60) Blauvelt A. Ixekizumab: a new anti-IL-17A monoclonal antibody therapy for moderate-to

- severe plaque psoriasis. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2016;**16**:255-263
- 61) Glatt S, Helmer E, Haier B, Strimenopoulou F, Price G, Vajjah P, *et al.* First-in-human randomized study of bimekizumab, a humanized monoclonal antibody and selective dual inhibitor of IL-17A and IL-17F, in mild psoriasis. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;**83**:991-1001
  - 62) Hueber W, Patel DD, Dryja T, Wright AM, Koroleva I, Bruin G, *et al.* Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med.* 2010;**2**:52-72
  - 63) Puig L. Brodalumab: the first anti-IL-17 receptor agent for psoriasis. *Drugs Today (Barc).* 2017;**53**:283-297
  - 64) Sofen H, Smith S, Matheson RT, Leonardi CL, Calderon C, Brodmerkel C, *et al.* Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Allergy Clin Immunol.* 2014;**133**:1032-1040
  - 65) 飯塚 一. 乾癬治療のピラミッド計画. *日皮会誌.* 2006;**116**:1285-1293
  - 66) Kato T, Rokugo M, Terui T, Tagami H. Successful treatment of psoriasis with topical application of active vitamin D<sub>3</sub> analogue, 1 alpha,24-dihydroxycholecalciferol. *Br J Dermatol.* 1986;**115**:431-433
  - 67) Koizumi H, Kaplan A, Shimizu T, Ohkawara A. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and a new analogue, 22-oxacalcitriol, modulate proliferation and interleukin-8 secretion of normal human keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 1997;**15**:207-213
  - 68) Stumpf WE. Techniques for the autoradiography of diffusible compounds. *Methods in Cell Biology.* 1976;**13**:171-193
  - 69) 中山幸子, 宮村玲子, 佐々木努, 小野寺秀子, 深沢英雄, 車勇. Calcitriol 注射剤の体内動態に関する研究 (第1報). *薬理と治療.* 1995;**23**:S-1457-S-1484
  - 70) Stumpf WE, O'Brien LP. Autoradiographic studies with <sup>3</sup>H 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in thyroid and associated tissues of the neck region. *Histochemistry.* 1987;**87**:53-57
  - 71) Koike N, Hayakawa N, Tokuda K, Nishimiya K, Saito K, Stumpf WE. In vivo time-course of receptor binding in the parathyroid gland of the vitamin D analogue [<sup>3</sup>H]1,25-dihydroxy-22-oxavitamin D<sub>3</sub> compared with [<sup>3</sup>H]1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, determined by micro-autoradiography. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;**17**:53-57
  - 72) Murayama E, Miyamoto K, Kubodera N, Mori T, Matsunaga I. Synthetic studies of vitamin

D<sub>3</sub> analogues. VIII. Synthesis of 22-oxavitamin D<sub>3</sub> analogues. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1987;**34**:4410-4413

- 73) Okano T, Tsugawa N, Masuda S, Takeuchi A, Kobayashi T, Nishii Y. Protein-binding properties of 22-oxa-1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, a synthetic analogue of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *J Nutri Sci Vitaminol*. 1989;**35**:529-533
- 74) Idson B. Percutaneous absorption. *J Pharm Sci*. 1975;**64**:901-924
- 75) 菅野浩一, 溝尻顕爾, 江角凱夫, 高市松夫, 三宅隆行, 関 英昌. Mometasone furoate (MF)の体内動態に関する研究 (第1報) : ラットおよびウサギにおける経皮投与時の吸収, 分布, 排泄. *薬物動態*. 1990;**5**:785-794
- 76) Hau CS, Shimizu T, Tada Y, Kamata M, Takeoka S, Shibata S, *et al*. The vitamin D<sub>3</sub> analog, maxacalcitol, reduces psoriasiform skin inflammation by inducing regulatory T cells and downregulating IL-23 and IL-17 production. *J Dermatol Sci*. 2018;**92**:117-126