九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

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

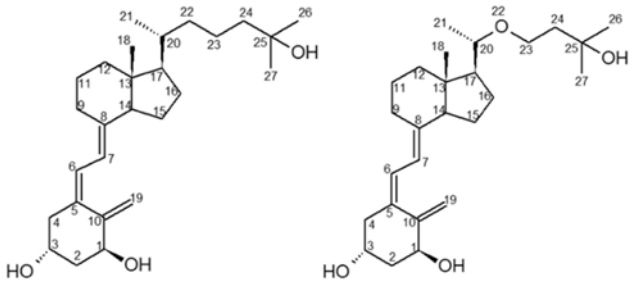
出版情報：Kyushu University, 2019, 博士（創薬科学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：

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

細胞生物薬学分野　　3PS16018G　　徳田　和雄

【序論】

マキサカルシトール（以下，OCT と呼ぶ）は活性型ビタミン D_3(1α,25$(OH)_2D_3$)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（図 1），1α,25$(OH)_2D_3$ が持つ様々な作用から血中のカルシウム濃度を上昇させる作用を分離することを目的に合成された。



1α,25$(OH)_2D_3$　　OCT

（図 1）1α,25$(OH)_2D_3$ と OCT の構造

慢性腎不全患者においては，1α,25$(OH)_2D_3$ の産生低下，血中カルシウム濃度の低下および血中リン濃度の上昇により副甲状腺ホルモン(PTH)の産生が増加し，副甲状腺の増殖が惹起され，二次性副甲状腺機能亢進症が発症する。二次性副甲状腺機能亢進症の治療には 1α,25$(OH)_2D_3$ 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。血中のカルシウム濃度を上昇させる作用が極めて弱い 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開発された。

1α,25$(OH)_2D_3$ が表皮角化細胞の増殖を抑制することから，尋常性乾癬の治療薬としてビタミン D 誘導体が使用されている。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ある。ビタミン D 誘導体である 1α,24R$(OH)_2D_3$ の外用剤は，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外用剤が開発された。

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場合の体内動態を検討し，1α,25$(OH)_2D_3$ の体内動態と比較することによりその特徴を明らかにすることを目的とした。1α,25$(OH)_2D_3$ と比較し，OCT は血中のカルシウム濃度を上昇させる作用が極めて弱い理由を薬物動態の面から考察した。

【実験】

静脈内投与の場合，[2β-^{3}H]OCT あるいは[26-^{3}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，ラットの尾静脈あるいは大腿静

脈より投与した。

経皮投与の場合,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-^{3}H]OCT あるいは[26-^{3}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撹拌し，投与軟膏を調製した。

Sprague-Dawley 系ラットに[2β-^{3}H]OCT あるいは[26-^{3}H]OCT を静脈内投与あるいは経皮投与後の血漿中の未変化体濃度を測定した。また，臓器摘出あるいはオートラジオグラフィにより分布を検討した。更に，尿，糞，呼気中への排泄及び胆汁中排泄を検討した。

【結果】

1. 静脈内投与時の体内動態

1.1 血漿中濃度

雄性ラットに [26-^{3}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 2 に示す。投与量 0.1μg/kg から 10μg/kg の範囲でクリアランスに有意な差は認められず線形性を示した。消失半減期は 16.2 分から 20.7 分であった。

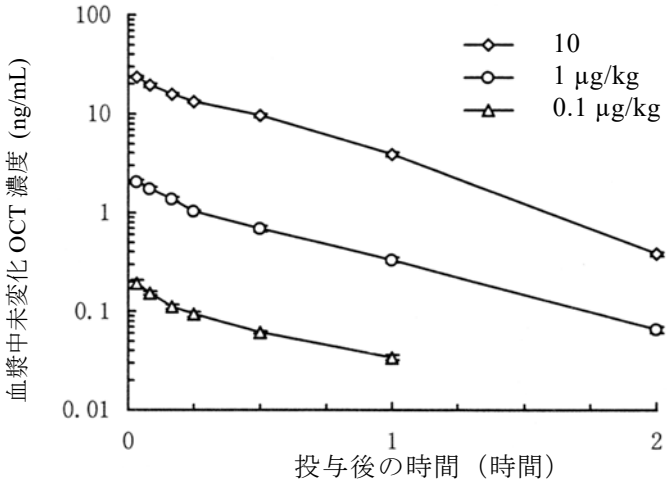


図2　雄性ラットに[26-^{3}H]OCT を0.1, 1, 10 μg/kg 単回静脈内投与した時の血漿中未変化 OCT 濃度推移

1.2 分布

雄性ラットに[2β-^{3}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。

雄性ラットに [26-^{3}H]OCT を単回静脈内投与後の細胞内分布をミ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 1α,25$(OH)_2D_3$ 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。

OCT の濃度が 0.2 ng/mL から 20 ng/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(OH)D_3 および 1α,25$(OH)_2D_3$ の血漿タンパク結合率には影響を与えなかった。

1.3 排泄

雄性ラットに[2β-^{3}H]OCT を 1 μg/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。

2. 経皮投与時の体内動態

2.1 血漿中濃度

雄性ラットに[2β-^{3}H]OCT を 3 μg/kg 単回経皮投与した場合，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。未変化体の全身循環血への移行率は，投与量の 5.5%であった。

2.2 分布

雄性ラットに[2β-^{3}H]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。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，消化管等に分布した。

2.3 排泄

主排泄経路は，静脈内投与時と同様，胆汁中排泄であった。

【考察】

OCT は，活性型ビタミン D_3 の側鎖の 22 位のメチレンが酸素原子に置換されたビタミン D 誘導体である。OCT 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を同じ投与量の 1α,25$(OH)_2D_3$ [1)]と比較すると，消失半減期は 1α,25$(OH)_2D_3$ 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$(OH)_2D_3$ 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$(OH)_2D_3$ に比べ，急速に消失することが明らかとなった。

表　雄性ラットに[26-^{3}H]OCT あるいは[1β-^{3}H]1α,25$(OH)_2D_3$ 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$(OH)_2D_3$ 0.1 μg/kg		
AUC (ng・h/mL)	0.104	±	0.004	5.12	±	0.18
$T_{1/2}$ (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$(OH)_2D_3$は血中濃度から算出

雄性ラットに[2β-^{3}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，[1β-^{3}H]1α,25(OH)$_2$D$_3$ を 0.4 μg/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[1)]ことより，OCT は 1α,25(OH)$_2$D$_3$ よりも速やかに組織に移行することが示された。[26-^{3}H]OCT を単回静脈内投与後の細胞内分布をミクロオートラジオグラフィーにより検討した結果，標的臓器である副甲状腺のビタミン D 受容体に局在していると考えられた。

OCT の濃度が 0.2 ng/mL から 20 ng/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(OH)D$_3$ および 1α,25(OH)$_2$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 1α,25(OH)$_2$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と報告[2)]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 1α,25(OH)$_2$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[2β-^{3}H]OCT を経皮投与した場合，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おり，未変化体の全身循環血への移行率は，投与量の 5.5%であった。吸収された未変化体は静脈内投与時と同様な挙動を示すと考えられた。

OCT のカルシウム上昇作用が 1α,25(OH)$_2$D$_3$ よりも極めて弱い理由として，OCT の DBP との親和性が 1α,25(OH)$_2$D$_3$ よりもきわめて弱く，速やかに組織に移行し，体内から消失することが考えられた。

【引用文献】

1) 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

2) Okano T, Tsugawa N, Masuda S, Takeuchi A, Kobayashi T, Nishii Y. Protein-binding properties of 22-oxa-1α,25-dihydroxyvitamin D$_3$, a synthetic analogue of 1α,25-dihydroxyvitamin D$_3$. *J Nutri Sci Vitaminol*. 1989;**35**:529-533