

## 2. 亜急性及び慢性毒性

亜急性・慢性毒性試験としては、ラットを用いた静脈内投与による4週間（間欠投与）、13週間（連日投与）及び26週間（間欠投与）試験、イヌを用いた静脈内投与による4週間（間欠投与）、13週間（連日投与）及び52週間（間欠投与）試験を実施した。

### 2-1. ラット4週間静脈内投与試験（間欠投与）

1群雌雄各5匹のラットを用いて4週間の静脈内投与（週3回の間欠投与；0, 0.05, 0.15, 0.45, 0.9  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$ ）を行った。

本試験は26週間間欠投与試験の用量設定試験として実施され、投与用量は本薬のラット13週間静脈内投与試験（0, 0.05, 0.15, 0.45  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）と比較するため、13週間連投の確実中毒量と考えられる0.45  $\mu\text{g}/\text{kg}$ を高用量に、以下公比3で0.15, 0.05  $\mu\text{g}/\text{kg}$ を設定した。しかし、0.45  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群において4週間の間欠投与では薬理作用に起因する一時的な血中カルシウム値の増加に誘発された軽度な変化のみであったことから、さらに高用量における毒作用を確認するために、雄の0.9  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群を設定した。

死亡例は認められず、一般症状の変化もみられなかったが、0.9  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で体重増加量の軽度抑制がみられた。0.45  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上群で尿pHの減少、0.9  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で眼球角膜に白色線状部がみられた。病理組織学的検査では、0.05  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上群で腎臓に軽度の石灰沈着、0.45  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で雌雄各1例に腎尿細管の好塩基性化（軽度）、雄1例に遠位尿細管拡張（軽度）、0.9  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で角膜の石灰沈着（軽度）がみられた。

0.15  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で本薬の薬理作用による血中カルシウム値の増加に基づく石灰沈着が散見されたが、極く軽度の変化であり、0.15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$ の用量は無毒性量としての臨界用量と考えられた。従って、無毒性量は0.15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$ と推定された（表ニ-4）。

### 2-2. イヌ4週間静脈内投与試験（間欠投与）

1群雄2頭のビーグル犬を用いて4週間の静脈内投与（週3回の間欠投与；0.02, 0.08  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$ ）を行った。

本試験は52週間間欠投与試験の用量設定試験として実施され、投与用量は本薬の推定臨床用量が2~4  $\mu\text{g}/\text{回}$ （0.04~0.08  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$ ：体重50 kgで換算）であったことから、最高用量を0.08  $\mu\text{g}/\text{kg}$ とし、その1/4量の0.02  $\mu\text{g}/\text{kg}$ の2用量を設定した。

死亡例は認められず、薬物の影響と考えられる一般症状の変化はみられなかったが、0.08  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群に体重減少（投与開始時体重の85%にまで減少）がみられた。また、投与3週目より摂餌量抑制が、投与3日目より血清カルシウム値増加が認められた。無毒性量は0.02  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$ と推定された（表ニ-5）。

### 2-3. ラット13週間静脈内投与試験

1群雌雄各16匹のラットに13週間静脈内投与（連日投与；0, 0.05, 0.15, 0.45  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）し、1群雌雄各6匹は4週間の回復試験を実施した。

投与用量は、本薬のラットの2週間静脈内投与試験（連日投与；0.01, 0.05, 0.3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）において、最高用量の0.3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で体重増加抑制、摂餌抑制、血清カルシウム値の増加、腎尿細管における石灰沈着の軽度増加の他に著変がなかったことから、本試験では確実中毒量を求めるべく最高用量を0.45

$\mu\text{g}/\text{kg}$  とし、以下公比 3 で上記用量を設定した。

薬物に起因した死亡例は認められなかったが、 $0.15\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上群で被毛薄化、脱毛、体重増加抑制及び摂餌量抑制がみられた。全投薬群で血清カルシウム値の増加、血清カルシウム値の増加に伴う諸臓器への異所性石灰沈着、さらに、それらの変化に続発した変化が認められた。以下に、血清カルシウム値の増加、諸臓器への異所性石灰沈着を除く、その他の主な所見を示す。

$0.05\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上群で尿 pH の減少、腎尿細管好塩基性変化・遠位尿細管拡張、大腿骨・胸骨増生、上皮小体主細胞萎縮が認められた。 $0.15\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上群で尿中の硝子円柱・上皮円柱の出現、 $\text{Mg}\cdot\text{K}\cdot\text{尿素}$ 窒素の減少、コリンエステラーゼ・総コレステロールの増加、腎臓褪色・白色斑散在、腎重量増加、大腿骨・胸骨の類骨増生・破骨細胞増加、雄生殖器の発育不全性変化、雌生殖器の低機能性変化などが認められた。さらに  $0.45\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群では、総蛋白の減少、トリグリセライド減少が認められた。

回復試験ではいずれの変化も回復又は回復傾向がみられた。

無毒性量は、連日投与による血清カルシウム値の増加に基づく石灰沈着及びそれに続発した変化が低用量である  $0.05\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群でも明確に認められたことから求められなかった（表ニ-6a, b）。

#### 2-4. イヌ 13 週間静脈内投与試験

1 群雌雄各 5 頭のビーグル犬に 13 週間静脈内投与（連日投与； $0, 0.025, 0.05, 0.1\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）し、1 群雌雄各 1 頭は 4 週間の回復試験を実施した。なお、 $0.1\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群は毒性が強く発現したため、8 週間で投与を中止し、5 週間の休薬後、全例を解剖に供した。

投与用量はイヌの 26 週間経口投与試験（連日投与； $0.02, 0.08, 0.3\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）において、 $0.08\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 群で 2 例の死亡動物がみられたことから、本試験では確実に毒作用が発現すると考えられる  $0.1\ \mu\text{g}/\text{kg}$ を高用量に、以下公比 2 で上記用量を設定した。

$0.05\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上群で消瘦、体重・摂餌量の減少が認められ、 $0.1\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の雄 2 例、雌 1 例が投与後 50 日目から 58 日目の間に死亡した。ラットと同様に全投薬群で血清カルシウム値の増加、血清カルシウム値の増加に伴う諸臓器への異所性石灰沈着、さらに、それらの変化に続発した変化が認められた。以下に、血清カルシウム値の増加、諸臓器への異所性石灰沈着を除く、その他の主な所見を示す。

$0.025\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上群で胸腺萎縮、腎尿細管好塩基性変化、遠位尿細管拡張、甲状腺旁濾胞細胞の増生が認められた。 $0.05\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上群では、血清尿素窒素・リンの増加、 $\text{Mg}\cdot\text{Cl}$  の減少、総コレステロールの増加、大腿骨骨髓の骨化、雄生殖器の発育不全性変化、雌生殖器の低機能性変化などが認められた。

回復試験ではいずれの変化も回復又は回復傾向がみられた。

無毒性量は連日投与による血清カルシウム値の増加に基づく石灰沈着及びそれに続発した変化が低用量である  $0.025\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群でも明確に認められたことから求められなかった（表ニ-7a, b）。

#### 2-5. ラット 26 週間静脈内投与試験（間欠投与）

1 群雌雄各 10 匹のラットに 26 週間の静脈内投与（週 3 回の間欠投与； $0, 0.05, 0.15, 0.45, 0.9\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$ ）を行った。

投与用量は、4 週間静脈内投与試験（週 3 回の間欠投与； $0, 0.05, 0.15, 0.45, 0.9\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$ ）に基づいて設定された。最高用量の  $0.9\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 群で体重増加量・摂餌量の軽度抑制、腎臓・角膜における

石灰沈着のわずかな増加の他に著変はなかったことから、本試験においては、26週間の間欠投与での確実中毒量として0.9 μg/kg、毒性発現の可能性のある量として0.45 μg/kg、以下公比3で上記用量を設定した。

死亡例は認められなかったが、0.45 μg/kg/回以上群で被毛薄化、脱毛、体重増加抑制がみられた。総摂餌量に変化は認められなかったが投与翌日の摂餌量に減少がみられた。全投薬群で血清カルシウムの増加、血清カルシウムの増加に伴う諸臓器への異所性石灰沈着、さらに、それらの変化に続発した変化が認められた(0.05 μg/kg/回群の変化は極く軽度)。以下に、血清カルシウム値の増加、諸臓器への異所性石灰沈着を除く、その他の主な所見を示す。

0.05 μg/kg/回以上群で尿中にカルシウム結晶及び尿酸ナトリウム結晶の出現、大腿骨・胸骨の骨増生がみられたが、0.05 μg/kg/回群では極く軽度の変化であった。0.15 μg/kg/回以上群で尿pHの減少、尿中に硝子円柱・上皮円柱の出現、上皮小体主細胞の萎縮、大腿骨破骨細胞増加が認められた。さらに0.45 μg/kg/回以上群では血清総コレステロール増加、総蛋白減少、腎臓の褪色・白色斑、雌生殖器の低機能性変化、0.9 μg/kg/回群では上皮小体囊腫化、副腎束状帯脂質滴増加などが認められた。

0.05 μg/kg/回群で本薬の薬理作用による血中カルシウム値の増加に基づく石灰沈着が散見されたが、極く軽度の変化であり、0.05 μg/kg/回の用量は無毒性量としての臨界用量と考えられた。従って、無毒性量は0.05 μg/kg/回と推定された(表ニ-8)。

## 2-6. イヌ 52 週間静脈内投与試験(間欠投与)

1群雌雄各5頭のビーグル犬に52週間静脈内投与(週3回の間欠投与;0, 0.01, 0.02, 0.04/0.06 μg/kg/日)し、1群雌雄各1頭は4週間の回復試験を実施した。

投与用量は、イヌの26週間経口投与試験において0.08 μg/kg/日群で2例の死亡がみられたこと、13週間静脈内投与試験において0.05 μg/kg/日群で心臓・腎臓に異所性の石灰沈着がみられたこと、4週間静脈内投与試験(間欠投与)において0.08 μg/kg/回群で血清カルシウムの増加や体重減少がみられたことを基に、上記用量を設定した。なお、高用量0.04 μg/kg/回は91日目の中間検査で期待していたよりも血中カルシウム値が低く、確実中毒量を求めるべく93日目より0.06 μg/kg/回に増量した。

死亡例は認められなかったが、高用量群0.04 μg/kg/回を0.06 μg/kg/回に変更後に消瘦、体重増加抑制、摂餌量減少がみられた。高用量群のみに血清カルシウム値の増加、血清カルシウム値の増加に伴う諸臓器への異所性石灰沈着、さらに、それらの変化に続発した変化として、尿素窒素・リンの増加、Mg・Clの減少、腎臓・心臓・胃粘膜・肺の白色化、上皮小体主細胞の萎縮・囊腫化、大腿骨と胸骨の骨・類骨増生、脾臓の脾小節の拡張、甲状腺の旁濾胞細胞の増生、胸腺萎縮、破骨細胞増加などが認められた。

回復試験では病理組織学的変化を除き回復もしくは回復傾向がみられた。

無毒性量は0.02 μg/kg/回と推定された(表ニ-9a, b)。

## 2-7. 亜急性・慢性毒性試験のまとめ及びヒトでの安全性評価

### 2-7-1. 亜急性・慢性毒性試験のまとめ

亜急性・慢性毒性試験において認められた主な変化は、体重増加抑制、摂餌量抑制、脱毛・被毛の薄化などの一般状態の変化、カルシウムの増加、K・Mgの減少、イヌでのBUNの増加などの血液生化学的検査値の

変化，尿 pH 低下，尿中カルシウム結晶・尿酸ナトリウム結晶出現，硝子円柱・上皮円柱出現などの尿検査項目の変化，病理組織学的所見では諸臓器の石灰沈着（腎臓，眼球角膜等），石灰沈着による二次的变化（腎尿管好塩基性変化・遠位尿管拡張，心内膜肥厚・動脈内膜の肥厚等），胸腺萎縮，雄生殖器の發育不全性変化，雌生殖器の低機能性変化，上皮小体の主細胞萎縮・主細胞の囊腫化，甲状腺傍濾細胞（C-CELL）の増生，骨髓骨化等の骨変化（大腿骨・胸骨の増生，類骨増生，骨髓の骨化，破骨細胞増加）などであった。

これらの所見の回復性については，体重増加抑制，摂餌量抑制，脱毛及び被毛の薄化などの一般状態は，投薬終了後速やかに回復した。血液生化学的検査値，尿検査値（沈渣結果を含む）は4週間の休薬により回復した。病理組織学的所見のうち，胸腺萎縮，雄生殖器の發育不全性変化，雌生殖器の低機能性変化については，4週間の回復期間終了時には殆ど回復した。上皮小体の主細胞の萎縮・囊腫化，甲状腺傍濾細胞の増生（イヌ），諸臓器の石灰沈着，腎臓における尿管好塩基性変化・遠位尿管拡張・間質の線維化・小円形細胞浸潤，心内膜及び冠状動脈管内膜の肥厚，骨髓骨化等の骨変化については，4週間の回復期間終了時にもみられたが，回復傾向が伺われた。回復試験が行われたラットとイヌの13週間連続投与試験及びイヌの52週間間欠投与試験における腎臓，心臓及び骨（大腿骨）の主な病理組織学的所見の発現頻度とその程度（グレード）を表二-6b，表二-7b 及び表二-9b に示した。

また，以下に亜急性・慢性毒性試験において認められた主な変化の発現機序について述べる。

### 一般状態

体重増加抑制，摂餌量抑制については，高カルシウム血症をきたした場合のフィードバック機構として，生体内カルシウムの恒常性を維持するために血中カルシウムを減少させる機序が働くが，その一機序としてカルシトニンの増加が考えられる。このカルシトニンは，脳室内投与により微量で強い摂餌抑制を引き起こし，摂餌抑制作用があることが報告されている<sup>1-4)</sup>ことから，本試験においても，高カルシウム血症に起因してカルシトニンが増加し，これが摂餌抑制，体重抑制に関与している可能性が考えられる。

脱毛，被毛の薄化については，摂餌抑制，体重増加抑制の結果として，栄養状態の悪化がもたらされた結果と考えられる。また，ビタミンDは皮膚の表皮基底細胞の増殖を抑制し，基底細胞から角化細胞への分化を促進することが示されており<sup>5, 6)</sup>，表皮細胞への直接的な作用の可能性も示唆される。

### 血液生化学的検査

血中のK, Mgの減少については，ヒトでの高カルシウム血症例<sup>7)</sup>，類薬アルファカルシドール（ $\alpha$ -HCC）を用いた試験における高カルシウム血症例<sup>8)</sup>で報告されており，高カルシウム血症に起因した変化と考えられる。

カルシトニンは腎臓に作用し，Na, K, IPの尿中排泄を促進し，カルシウム排泄については大量では排泄を増し，少量では排泄を減少させると報告されており<sup>9)</sup>，カルシトニンの関与の可能性も示唆される。

イヌでみられたBUNの増加は高カルシウム血症により尿管が障害を受けたためと考えられる。

### 尿検査

尿検査でのpHの低下については，摂餌抑制が続いたことによる代謝性のアシドーシスも一因と考えられるが，高カルシウム血症では尿管での $\text{HCO}_3^-$ の再吸収が促進されるとの報告もあり<sup>10)</sup>，尿中pH低下の原因になっている可能性も示唆される。尿中カルシウム結晶及び尿酸ナトリウム結晶出現についても，高カルシウム血症のフィードバック機構としてカルシトニンが上昇し，過剰なカルシウムが尿中に排泄され，カ

ルシウム濃度が上昇した結果、カルシウム結晶が生じたものと考えられる。また、多量のカルシウム負荷により尿細管内外の電荷勾配が乱れ、近位尿細管での Na の再吸収が抑制された結果、尿中 Na 濃度が上昇し、尿酸ナトリウム結晶が生じたものと考えられる。硝子円柱・上皮円柱出現については、腎臓における組織の障害を示唆しており、石灰沈着に関連した組織障害の結果による変化と考えられる。

#### 病理組織学的所見

腎臓への石灰沈着は、血中カルシウムの上昇が認められた用量から観察されており、高カルシウム血症に続発した変化と考えられる。また、尿細管好塩基性変化、遠位尿細管拡張、腎臓間質線維化、小円形細胞浸潤等の病理所見は石灰沈着の結果生じたものと推察される。なお、腎尿細管好塩基性変化・遠位尿細管拡張は、石灰沈着による二次的な変化の可能性もあるが、高カルシウム濃度の液で灌流した腎臓では組織の障害がみられる<sup>11)</sup>こと、組織障害はカルシウムイオノフォアで細胞内カルシウム濃度を上昇させると増強され、細胞内へのカルシウム流入をウーアバインで抑制した時には軽減されることより、細胞内外のカルシウム濃度の上昇が腎臓での細胞障害性に関連していることが示唆され、本薬投与後の高カルシウム血症に起因して腎尿細管の変化がもたらされた可能性もあると考えられる。

心内膜及び冠状動脈管内膜の肥厚は、石灰沈着または石灰沈着による組織障害に基づく二次的な変化によるものと考えられる。

骨髄骨化等の骨変化については、本薬投与により腸管からのカルシウム吸収や骨形成が骨吸収を上回りカルシウム沈着が促進されたため、骨髄が骨に置き変わったと推察される。また、本薬の骨への作用は通常、骨芽細胞の刺激による骨形成が主体であるが、高カルシウム血症時においては破骨細胞の刺激もきたし骨吸収も発現することが確認されている。従って、これら骨への変化は、本薬の薬理作用に起因したもので、骨芽細胞と破骨細胞のいずれもが活性化されたために生じた変化と考えられる。

胸腺萎縮、雄生殖器の発育不全性変化、雌生殖器の低機能性変化については、これらの変化が摂餌抑制・体重増加抑制または減少がみられている投与用量で発現していることから、本来増殖の盛んな胸腺、生殖器が特に成長期にかけて低栄養にさらされ、発育不全、低機能性変化を呈したものと考えられる。また、生殖器においては、大量のビタミンD<sub>3</sub>投与により直接的に、あるいは、内分泌系の変化により間接的に影響を受けた可能性も考えられる<sup>12)</sup>。

上皮小体でみられた主細胞萎縮・主細胞の囊腫化は、高カルシウム血症において認められる代表的な所見であり<sup>13)</sup>、本薬投与によるPTH分泌抑制に起因した変化と考えられる。

イヌでみられた甲状腺傍濾細胞増生は、本来カルシトニンを分泌する細胞である甲状腺傍濾細胞のカルシトニン分泌亢進に基づく変化と考えられる。

眼球角膜上皮への石灰沈着は、高カルシウム血症において局所的に pH の高い前眼部はカルシウムが沈着しやすいと報告されており<sup>7, 14)</sup>、高カルシウム血症に起因した変化と考えられる。

#### 2-7-2. ヒトでの安全性評価

亜急性・慢性毒性試験において認められた主な変化は、本薬の薬理作用に基づく高カルシウム血症及びその二次的な変化であった（高カルシウム血症に随伴した変化であった）。これらの変化は、臨床使用（透析期腎不全患者の二次性副甲状腺機能亢進症に対し、通常週3回行われる腎透析時に静脈内投与）を考慮して間欠投与（隔日、週3回投与）で実施したラット26週間試験及びイヌ52週間試験において、本剤の

推奨臨床用量  $1 \mu\text{g}/\text{回}$  (ヒト体重を  $50 \text{ kg}$  と仮定:  $0.02 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) の約 2~3 倍の投与用量 (ラット:  $0.05 \mu\text{g}/\text{kg}$ , イヌ:  $0.04/0.06 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) より発現していることから, 临床上, 過剰投与に注意する必要性が示唆された。ヒトにおいては, 高カルシウム血症の二次的変化として発現する異所性石灰沈着は血清カルシウム補正值が  $13.0 \text{ mg}/\text{dL}$  以上で, 持続した場合に懸念される<sup>15)</sup>。従って, 臨床使用に当たっては, 定期的に臨床検査を行い, 血中カルシウム濃度の上昇に留意すると共に, 患者の状態を十分に観察し, 異常が認められた場合には, 減量, 休薬等の適切な処置を行い, 高カルシウム血症が発現しないよう留意することにより, ヒトでの安全性を確保できると考える。

実際に, 長期投与試験である臨床第Ⅲ相試験では,  $0.5\sim 1.5 \mu\text{g}$  を用いた増減法により, 高カルシウム血症を回避しつつ PTH 分泌抑制効果が得られることが示された。

また, イヌ 52 週間投与試験 ( $0.01, 0.02, 0.04/0.06 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$ ) において, ヒトの投与用量  $1 \mu\text{g}/\text{回}$  に相当する  $0.02 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$  の投与用量で一般症状, 体重, 摂餌量, 血液学的検査, 血液生化学的検査等の臨床検査及び病理学的検査 (剖検, 臓器重量, 病理組織学的検査) で薬物関連の異常所見はみられなかったこと, イヌの 4 週間試験 (間欠投与;  $0.02, 0.08 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$ , 各 2 頭) において, 4 週間の投与期間中, 土・日曜日を除く毎日 (投与日は投与前に採血), 血中カルシウム濃度を測定した結果,  $0.02 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$  群のカルシウム値は投与開始前の  $10.3, 10.4 \text{ mg}/\text{dL}$  に対して, 投与期間中は  $9.8\sim 11.4 \text{ mg}/\text{dL}$  で, 殆どの測定値が  $10.0\sim 11.0 \text{ mg}/\text{dL}$  の範囲内であったことは, 临床上,  $1 \mu\text{g}/\text{回}$  は初期用量として安全に投与することができる用量であることを示唆する。

## 引用文献

- 1) Freed W J et al. : Calcitonin; Inhibitory effect on eating in rats. Science 206(16): 850-852, 1979
- 2) Shimizu N et al : Calcitonin-induced anorexia in rats ; Evidence for its inhibitory action on lateral hypothalamic chemosensitive neurons. Brain Research 367: 128-140, 1986
- 3) 稲垣忍ら : 神経活性物質と肥満. 代謝 25 (1): 21-36, 1988
- 4) 大村裕ら : 摂食メカニズムと肥満. 代謝 25 (1): 3-18, 1988
- 5) Reichel H et al: The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. New Engl J Med 320:980-991, 1989
- 6) 栗林武男ら : ビタミン D の細胞分化誘導作用. 医学のあゆみ 124 (13); 1147-1154, 1983
- 7) 山本勝ら : 高カルシウム血症クリナーゼ. 臨床体液 4(2); 120~130, 1977
- 8) 伊沢義弘 :  $\alpha$ -HCC の毒性研究 (第 5 報) ; マウス, ラットにおける急性およびラット 3 ヶ月 投与 亜急性毒性試験. 医薬品研究 15(4); 653~682, 1978
- 9) 尾形悦郎 : カルシウム, リン代謝の調節機構. 代謝 (増刊) 13; 103~121, 1976
- 10) McKinney TD et al. : Effect of calcium and phosphate on bicarbonate and fluid transport by proximal tubules in vitro. Kidney Int 21; 433-438, 1982
- 11) Brezis M et al. : Calcium and hypoxic injury in the renal medulla of the perfused rat kidney. Kidney Int 34; 186~194, 1988
- 12) Horii I et al. : Effect of 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on the female reproductive system in rats. J Toxicol Science 17; 91-105, 1992

- 13) Capen CC et al. : 21 Endocrine system. In Handbook of Toxicologic Pathology.  
Edited by Haschek WM et al. ;675~760, Academic Press, 1991
- 14) 森井浩世 : Lecture 19 ; カルシウム代謝調節ホルモンと副甲状腺機能亢進症. 井村裕夫編,  
内分泌・代謝病学, p237, 医学書院, 1985
- 15) J.T. Potts, Jr. ; 第11部 骨疾患と無機質代謝, 336 副甲状腺疾患およびその他の高および低カルシウム血性疾患, ハリソン内科書 第11版, 吉利和 監訳 (1989) , p 3682-3710

表ニ-4 ラットにおける4週間静脈内投与試験(間欠投与)

( )

報告者(実施施設)							
試験方法	動物	SD系ラット, 5週齢, 体重: 雄 110~150 g, 雌 100~130 g, 1群雄雌各5匹 (0.9 μg/kg 群は雄5匹のみ)					
	薬物	カルシトリオール					
	投与経路	静脈内投与					
	投与量	0(溶媒), 0.05, 0.15, 0.45, 0.90 μg/kg/回 投与容量; 0.2 mL/100 g					
	投与期間	4週間(間欠投与; 3回/週=月, 水, 金)					
観察項目	一般検査	一般症状(毎日), 体重, 摂餌量(週2回)					
	血液学的検査	赤血球数, 白血球数, 血色素量, 血球容積, 血小板数, MCV, MCH, MCHC, 白血球百分率(最終投与後4日目)					
	血液生化学的検査	GOT, GPT, AIP, コリンエステラーゼ, 総蛋白, アルブミン, グルコース, トリグリセライド, 総コレステロール, 尿素窒素, クレアチニン, 総ビリルビン, Ca, P, Na, K, Cl, A/G比(最終投与後4日目)					
	尿検査	pH, 蛋白, グルコース, ケトン体, ビリルビン, 潜血, ウロビリノーゲン, 色調(最終投与後2日目)					
	臓器重量 病理組織学的検査	肝臓, 腎臓 肝臓, 腎臓					
試験成績	投与量(μg/kg/回)	0	0.05	0.15	0.45	0.9(♂のみ)	
	死亡	0	0	0	0	0	
	一般症状 <sup>a, b</sup>	—	—	—	—	—	
	体重(g) <sup>c</sup>	—	—	—	—	増加量↓(軽度)	
	臓器重量	♂0日	123.6±7.0	122.8±6.8	121.6±6.7	121.0±5.1	/
		♂28日	299.8±20.9	303.4±24.8	301.4±25.8	309.4±29.7	/
		♀0日	108.6±2.1	109.2±4.1	109.6±4.2	108.6±5.8	/
		♀28日	184.2±13.7	201.8±6.1*	195.6±13.2	194.6±5.8	/
		♂0日	125.6±2.0	/	/	/	126.2±3.6
		♂28日	292.0±10.4	/	/	/	270.8±23.2
	摂餌量 <sup>c</sup>	—	—	—	—	—	
	血液学的検査 <sup>c, d</sup>	—	—	—	—	—	
	血液生化学的検査 <sup>c</sup>	—	—	—	—	—	
	尿検査 <sup>d</sup>	—	—	—	pH↓	pH↓	
	剖検 <sup>a, b</sup>	—	—	—	—	眼球(角膜)に白色線状部(5/5), 前立腺・精囊縮小(1/5)	
臓器重量 <sup>e</sup>	—	—	—	—	—		
病理組織学的検査 <sup>a, b</sup>	—	腎臓: 石灰沈着(軽度)					
		♂♀各1: 腎尿管好塩基性変化(軽度)		角膜石灰沈着(軽度)(3/5), 精囊の発育不全(1/5)			
		♂1: 遠位尿管拡張(軽度)					
無毒性量	0.15 μg/kg/回(極く軽度の血中カルシウム増加に基づく軽度の石灰沈着は除く)						

—: 著変なし ↓: 減少 /: 測定せず 実測値: Mean±S.D.

統計学的処理: a; Fisher-Irwin 検定 b; 2×k 分割表のための exact rank sum 検定, c; Pitman 検定,

d; 2×k 分割表のための Fisher-Irwin exact 検定を用いた Pitman 検定, e; 共分散分

\*: p ≤ 0.05

表ニ-5 イヌにおける4週間静脈内投与試験(間欠投与)

( )

報告者(実施施設)			
試験方法	動物	ビーグル犬, 約30ヶ月齢, 体重: 約15 kg, 1群雄2頭	
	薬物	カルシトリオール	
	投与経路	静脈内投与	
	投与量	0.02, 0.08 $\mu$ g/kg/回 投与容量: 0.1 mL/kg	
	投与期間	4週間(間欠投与; 3回/週=月, 水, 金)	
観察項目	一般検査	一般症状(毎日), 体重(週3回), 摂餌量(毎日)	
	血液学的検査	赤血球数, 白血球数, 血色素量, 血球容積, 血小板数, MCV, MCH, MCHC, 網赤血球数, 白血球百分率(週5回; 月~金, 月水金は投薬前に採血)	
	血液生化学的検査	GOT, GPT, ALP, コリンエステラーゼ, 総蛋白, アルブミン, グルコース, トリグリセライド, 総コレステロール, 尿素窒素, クレアチニン, 総ビリルビン, Ca, P, Na, K, Cl, Mg, A/G比, 血清蛋白電気泳動(週5回; 月~金, 月水金は投薬前に採血)	
試験成績	投与量( $\mu$ g/kg/回)	0.02	0.08
	死亡	0	0
	一般症状*	—	—
	体重	—	↓(投与開始時体重の約85%まで)
	摂餌量	—	↓(投与3週目より投与終了時まで)
	血液学的検査	—	—
	血液生化学的検査	—	Ca↑(投与3日目より)
	Ca値(mg/dL) (投与0日→最終日)	投与0日及び投与最終日の実測値(いずれも投与前値; 個別の値)	
	10.3→10.1, 10.4→9.7	10.9→12.4, 10.5→13.3	
無毒性量	0.02 $\mu$ g/kg/回		

—: 著変なし ↑: 増加 ↓: 減少

\*: 投薬群に溶媒中のポリソルベート20に起因すると思われる, イヌに対して特異なヒスタミン様作用発現(目, 鼻および口周囲, 耳, 四肢等に発赤, 腫脹)