様式4

論 文 の 要 約

報告番号	甲 (乙) 第 94 号	氏 名	松尾 明
学位論文題目	The utility of the phosphate binder, ferric citrate hydrate (JTT-751), about phosphorus absorption-reducing effect in normal rats		

論文の要約

慢性腎臓病（CKD）患者における高リン血症とそれに続く重篤な合併症の進行を予防するためには，腸管からのリン吸収を制限しなければならないため，リン吸着薬の服薬が必要となる。炭酸カルシウムは古くから使用されているが，高カルシウム血症の発症に加え，体内（特に血管）へのカルシウムの貯留を引き起こして異所性石灰化を誘発する可能性があるため，その投与量は制限される。炭酸ランタンも最近開発されたが，長期的使用に伴う蓄積による骨などの器官への影響が懸念されている。

クエン酸第二鉄は食品添加物として用いられる汎用性の高い物質で，臨床で血中リン低下作用を示すことが報告されていたが，JTT-751は，食添のクエン酸第二鉄と比べて比表面積が大きく溶解速度が速いという性質を有する新規の医薬品有効成分として開発された。実際，JTT-751は，CKD 患者において重篤な副作用を引き起こすことなく比較的低用量で優れた血中リン低下作用を示した。今後は，臨床研究で，JTT-751の有用性（長期の有効性及び安全性，カルシウム含有リン吸着薬との併用療法など）を評価していく必要がある。

リン吸着薬の有効性（腸管からのリン吸収抑制作用）は，保存期CKD患者，健常人，あるいは正常ラットにおける尿中リン排泄の減少量を指標に評価可能である。我々は以前，正常ラットを用いて，JTT-751が腸管内でリン酸と結合することにより，糞中リン排泄を増加させ，腸管からのリン吸収及び尿中リン排泄を抑制することを報告した。本研究では，JTT-751のカルシウム含有リン吸着薬との併用可能性を検討するため，正常ラットを用いて，炭酸カルシウムのリン吸収抑制作用に対するJTT-751の併用効果を検討した。また，長期間使用における服薬コンプライアンスを維持し副作用を回避するために，より低い有効用量のリン吸着薬が必要とされているとの背景から，本研究では，炭酸カルシウム，炭酸ランタン，JTT-751間で，リン吸収抑制作用を比較検討した。

正常ラットに，1%炭酸カルシウム，1%JTT-751，あるいは1%JTT-751＋1%炭酸カルシウムを7日間混餌投与した。各群間で，摂餌量，尿中クレアチニン排泄量，血清クレアチニン濃度に差はなかった。1%炭酸カルシウムと1%JTT-751は共に単独投与で尿中リン排泄を減少させたが，併用投与では，各単独投与に対して上乗せ効果を示した。また，併用投与群は各単独投与群に比較して，糞中リン排泄量が多く血清リン濃度が低かった。この時，カルシウム代謝，鉄代謝関連パラメータに明らかな影響を及ぼすことはなかった。次に，正常ラットに，0.3%，1%又は3%の炭酸ランタン，あるいは2.3%JTT-751を7日間混餌投与した。各群間で，摂餌量，尿中クレアチニン排泄量，血清クレアチニン濃度に差はなかった。3%炭酸ランタン及び2.3%JTT-751は尿中リン排泄を減少させた。最後に，これら試験結果を用いて，化合物投与量あたりの尿中リン排泄の減少量を算出した。JTT-751は化合物（無水物）1 gあたり83±22 mgリン/ g，炭酸カルシウムは94±18 mgリン/ g，炭酸ランタンは19±3 mgリン/ gと算出され，JTT-751による（化合物投与量あたりの）尿中リン排

泄の減少量は炭酸カルシウムとほぼ同等であり，炭酸ランタンを上回っていた。

結論として，JTT-751は，カルシウム代謝や鉄代謝に影響を及ぼすことなく炭酸カルシウムのリン吸収抑制作用への上乗せ効果を示し，他の既存のリン吸着薬と同等あるいはそれ以上のリン吸収抑制作用を有していた。