正常および腎不全ラットにおける sevelamer hydrochloride 投与後の血清リンおよび副甲状腺ホルモン値の時間変化 —時間制限給餌下での検討—

永野 伸郎 宮田 そのえ 阿部 めぐみ 脇田 幸子
小林 奈巳 青野 友紀子 和田 倫斉

キリンビール株式会社医薬カンパニー開発本部医薬開発研究所薬理

key words : リン吸着剤, sevelamer hydrochloride, 高リン血症, 副甲状腺ホルモン(PTH), 時間制限給餌
〈要旨〉

Sevelamer hydrochloride (sevelamer) は、カルシウム (Ca) を含まないポリマー性のリン (P) 吸着剤であり、透析患者における高 P 血症治療剤として用いられている。腎不全患者において、食直前に服用した sevelamer が、1 日の内でいかなる薬力学的作用をもたらすかを外挿する目的で試験を実施した。正常および 5/6 部分腎摘ラットを正常食あるいは高 P 食による時間制限給餌 (9 : 30~11 : 00) に馴化させた。その後、sevelamer を混餌した正常食あるいは高 P 食を時間制限給餌し、血清 P, Ca および副甲状腺ホルモン (PTH) 値の時間的推移を検討した。その結果、腎機能が正常な状態での食餌性の P 負荷は、その後の血清 P, Ca×P および PTH 値の上昇をもたらしたが、sevelamer の併用により、これらは完全に抑制された。二次性副甲状腺機能亢進症を呈する腎不全ラットにおいて、食餌性の P 負荷は、その後の血清 P 値の上昇程度を顕著に増幅させたが、血清 PTH 値のさらなる上昇には繋がらなかった。Sevelamer の併用により、高 P 食摂取後に生じる高 P 血症および血清 Ca×P 値の上昇は長時間にわたり抑制されたことより、臨床における異所性石灰化の進展抑制に有用と推察された。また、腎機能の程度にかかわらず、高 P 食群の摂餌前の血清 PTH 値は高値を示したことより、高 P 食摂取後に生じる高 P 血症は、たとえ一過性であっても連日の繰り返しにより副甲状腺機能を亢進させ得ることが示唆された。

Time-course changes in serum phosphorus and parathyroid hormone levels after treatment with sevelamer hydrochloride in normal and renal failure rats—An investigation under time-scheduled feeding—

Nobuo Nagano, Sonoe Miyata, Megumi Abe, Sachiko Wakita, Nami Kobayashi, Yukiko Aono, Michihito Wada

Pharmaceutical Development Laboratories, Kirin Brewery Co., Ltd.

Sevelamer hydrochloride (sevelamer) is a non-absorbed calcium (Ca)-free phosphate (P)-binding polymer for the treatment of hyperphosphatemia in patients undergoing hemodialysis. The time-course changes of serum P, Ca, and parathyroid hormone (PTH) levels after normal and high P diets-containing sevelamer were investigated in normal and partially nephrectomized rats under time-scheduled feeding (9 : 30~11 : 00). The high P diet feeding transiently increased serum P and PTH levels in normal rats, while the sevelamer treatment completely inhibited these increases. The high P diet feeding enhanced the amplitude of hyperphosphatemia but an additional increase in the serum PTH level was not observed in rats with renal insufficiency. Sevelamer treatment inhibited elevations of serum P and Ca×P levels during several hours demonstrating a beneficial effect of sevelamer on metastatic calcifications in hemodialysis patients. Serum PTH levels just before feeding were increased in both the normal and renal failure rats fed high P diet. Thus, it has been suggested that even though hyperphosphatemia caused by high P diet is transient, when exposure is repeated daily, it could promote

永野 伸郎 キリンビール株式会社医薬開発研究所 〒370-1295 群馬県高崎市宮原町 3
Nobuo Nagano Tel : 027-346-9712 Fax : 027-347-5280

〔受付 : 平成 15 年 12 月 3 日, 受理 : 平成 16 年 1 月 29 日〕

parathyroid hyperfunctioning.

緒 言

ラットやマウスなどの小型実験動物は、通常、24 時間給餌下で自由に飼料摂取が可能な環境下で飼育されている。一方、1934 年に McCay ら¹⁾がラットを制限給餌飼育することで寿命が延長することを報告して以来、実験動物や家畜において給餌量や給餌タイミングに関する検討が行われている。これまでにラットにおいて、給餌量制限により、腫瘍、腎障害、前立腺炎、老化に関連した病理学的変化の発症が抑制されることが知られている^{2~4)}。

Sevelamer hydrochloride (sevelamer) は、カルシウム (Ca) を含まないポリマー性のリン (P) 吸着剤であり、本邦では 2003 年より透析患者の高 P 血症治療剤として用いられている⁵⁾。正常および種々の慢性腎不全ラットを用いたわれわれの基礎試験において、sevelamer の血清 P、Ca×P 積および副甲状腺ホルモン (PTH) 値に対する低下作用が明らかとされている^{6~10)}。しかしながら、sevelamer 自身の高い吸水性と膨潤性のため、ゾンデを用いた強制経口投与が困難であることより、これらの知見はすべて 24 時間給餌下の sevelamer 混餌投与で得られた結果である。すなわち、ラットは夜間（動物飼育室の暗期である 20：00～8：00）のみ摂食行動をするため、われわれのすべての実験では、その後の明期（8：00～）を経た採血時間帯（通常、9：00～11：00）の血清値の経日的変化を示すのみである。このように、sevelamer 摂取直後からの血清値の時間的変化は、他施設での基礎試験^{11,12)}も含めて検討されていない。

Sevelamer は、透析患者においても血清 P および Ca×P 積値を低下させ、PTH 値を適正範囲内に移行させる^{13~16)}。本邦で実施された第 I 相反復投与試験以降の臨床試験においては、1 日 3 回の食直前の投薬および最大透析間隔後の透析直前の採血という規定はあるものの、午前、午後あるいは夜間透析の結果が混在し、かつ、食事（すなわち投薬）から採血までの時間は規定されていない^{16~19)}。また、sevelamer 投薬直後からの血清 Ca、P 値の時間的推移は、健常人を用いた第 I 相単回投与試験でのみ検討されているものの、日内変動の範囲内でプラセボ群との差異は認められない²⁰⁾。

本試験では、腎不全患者において、食直前に服用し

た sevelamer が 1 日の内でいかなる薬力学的作用をもたらすかを外挿する目的で、正常および腎不全ラットに sevelamer 混餌食を時間制限給餌（9：30～11：00）し、血清値の時間的推移を検討した。

I. 材料および方法

1. 飼育環境

本試験計画は、キリンビール動物実験倫理委員会の承認を受け実施した。ラットを金網底金属ケージにて 1 匹/ケージの密度で、温度：22±3℃、湿度：55±20%、照明時間：12 時間/日（8：00～20：00）の環境下で飼育した。入荷から試験終了まで、各飼料にて時間制限給餌を実施した。また、フィルターにより異物を除去した水道水を自動給水により自由摂取させた。時間制限給餌に順応したラットを安定的に用いる目的で、実験 I および II を通じて同一の動物を使用した。

2. 実験 I（正常ラット）

SD 系雄性ラット（7 週齢、日本チャルスリバー）を入荷直後より、コバルト 60 照射正常粉末食（Ca：1.10%；P：1.06%，CE-2、日本クレア）あるいは高 P 粉末食（Ca：0.99%；P：1.27%，オリエンタル酵母）を用いて、時間制限給餌（9：30～11：00 の 90 分間）下で 2 週間、馴化飼育した。各群 12 匹で飼育し、体重に離れ値を有する個体を試験群より除外し、1 群 7 匹で群を再構成した。除外した個体も引き続き同一の飼料にて時間制限給餌を継続した。翌日、90 分間の時間制限給餌の直前、直後、2、4、6、8、22.5 時間後に尾採血を実施した。さらに 6 日間、正常食あるいは高 P 食の時間制限給餌を継続後、7 日後に正常食群には 3%sevelamer 混餌正常食を、高 P 食群には 3%sevelamer 混餌高 P 食を時間制限給餌し、同様に尾採血を実施した。

3. 実験 II（腎摘ラット）

実験 I 終了翌日、24 匹のラットをエーテル麻酔下で右腎を全摘出後、左腎動脈分枝 2 本を永久結紮することで、5/6 部分腎摘ラットを作製した。腎摘後、正常食給餌群の 12 匹には正常食を、また、高 P 食給餌群の 12 匹には高 P 食を引き続き時間制限給餌した。術後 6 日後に、途中死亡例や体重が低値の個体を試験群から除外し、1 群 8 および 9 匹で 2 群を構成し、実験 I と同様に時間制限給餌の前後に尾採血を実施した。さらに 7 日間、正常食あるいは高 P 食の時間制限給餌を継続

表 ラット体重，時間制限摂餌量ならびに sevelamer 投与量

	例数	体重(g)	摂餌量(g/90 min)	sevelamer 投与量 (mg/rat)
実験Ⅰ（正常ラット）				
正常食	7	224.4±4.1	13.6±0.4	—
高リン食	7	229.3±4.6	11.2±0.3	—
正常食+sevelamer	7	259.9±4.5	15.2±0.9	456.2±26.9
高リン食+sevelamer	7	253.2±6.2	11.7±0.7	351.6±19.8
実験Ⅱ（腎摘ラット）				
正常食	8	210.0±5.4	9.9±0.5	—
高リン食	9	210.6±9.7	7.0±0.7	—
正常食+sevelamer	6	185.7±6.0	11.6±1.0	368.1±15.7
高リン食+sevelamer	6	215.2±7.2	12.7±0.5	380.5±15.5

後，血中尿素窒素値（BUN）が1週間安定している個体を選別し1群6例で2群を構成した．正常食群には3% sevelamer 混餌正常食を，高P食群には3% sevelamer 混餌高P食を時間制限給餌し，同様に尾採血を実施した．

4. 尾採血および血清生化学値

ラットをタオル内に保定し，尾部先端部をカミソリで小さく切開後，MICROTAINER（Becton, Dickinson and Company）で部分採血した．室温で約30分間放置後，血清を分離（8,000 rpm，10分間，4℃）し，市販のキット（和光純薬）を用いて，P，Ca，BUNを測定した．また，PTH濃度は，Rat PTH IRMA kit（Nichols Institute Diagnostics）にて測定した．

5. 混餌飼料の調製および摂餌量の測定

Sevelamer（The Dow Chemical Company）を正常あるいは高P粉末飼料とビニール袋内にて粗混合後，攪拌器（KENMIX，愛工舎）を用いて攪拌（3分間×2回）し，均一な混餌飼料とした．混餌飼料は使用まで室温でデシケーター内に保存した．時間制限給餌前後の給餌器重量を差分し，採血実施日の90分間の摂餌量を測定するとともに，混餌割合を乗じ sevelamer 摂取量を算出した．

6. データの処理および統計学的解析

得られた結果は，群の平均値±標準誤差で表示した．2群間の比較は，Student t 検定（StatLight，ユックムス）により実施し，有意水準は両側5%とした．

Ⅱ. 結 果

1. 実験Ⅰ（正常ラット）

入荷より時間制限給餌を2週間継続し，9：30～11：00の90分間の摂餌行動をラットに習慣付けた．正常食および高P食群は体重に差のないように個体を選別し群を構成したが，高P食群では，sevelamer の混餌にかかわらず，正常食群と比較して摂餌量の減少傾向が認められた（表）．

向が認められた（表）．

正常食および高P食群間で，給餌直前の血清P値に差は認められなかった（図1A）．正常食群では給餌により血清P値の明らかな変動は認められなかったが，sevelamer の混餌により，給餌終了2～8時間後に有意な低値が持続した．これに対し高P食群では，給餌直後から8時間後まで，正常食群と比較して有意な血清P値の高値が持続し，sevelamer の混餌により，血清P値の上昇は投与8時間後まで有意に抑制された．

給餌および sevelamer 混餌によっても血清Ca値に明らかな変動は認められなかったため，血清Ca×P値の経時的推移は血清P値のそれとほぼ同様であった（図1B）．

給餌前の血清PTH値は，正常食群に比較して，高P食群で高値であった（図1C）．正常食給餌により一過性の血清PTH値上昇が，また，高P食給餌により持続的な血清PTH値の上昇が観察された．これらの上昇は sevelamer の混餌により，いずれも完全に抑制された．

2. 実験Ⅱ（腎摘ラット）

定時摂餌行動が習慣付けられたラットに部分腎摘術を施し，さらに時間制限給餌を継続することで，9：30～11：00の90分間の摂餌行動を固定させた．正常ラットに比較して，腎摘6日後では腎摘ラットの摂餌量は低下したが，1週間後には正常ラットとほぼ同レベルまで回復した（表）．高P食群では，正常食群と比較して，摂餌量が減少する傾向が観察されたが，sevelamer 混餌の実験では摂餌量に差は認められなかった．

正常食および高P食群間で，給餌直前の血清P値に差は認められなかった（図2A）．正常食群では給餌により血清P値の明らかな変動は認められなかった．また，sevelamer の混餌により，給餌終了より6時間後まで，血清P値の低下傾向が認められたが，給餌4時間後を除いて有意な差ではなかった．これに対し高P食

図1 正常ラットの血清リン(P) (A), カルシウム(Ca) × P 値(B) および副甲状腺ホルモン(PTH) 値(C) に対する正常食(○), 正常食 + sevelamer (●), 高 P 食(△), 高 P 食 + sevelamer (▲) の時間制限給餌の作用. 平均値 ± 標準誤差

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (正常食群 v.s. 高 P 食群)

$p < 0.05$, ## $p < 0.01$, ### $p < 0.001$ (正常食群 v.s. 正常食 + sevelamer 群)

§ $p < 0.05$, §§ $p < 0.01$, §§§ $p < 0.001$ (高 P 食群 v.s. 高 P 食 + sevelamer 群)

群では、給餌直後から 8 時間後まで、正常食群と比較して有意かつ顕著な血清 P 値の高値が持続し、sevelamer の混餌により、血清 P 値の上昇は投与 8 時間後まで有意に抑制された。

給餌および sevelamer 混餌によっても血清 Ca 値に明らかな変動は認められなかったため、血清 Ca × P 値

の経時的推移は血清 P 値のそれとほぼ同様であった (図 2 B)。

給餌前の血清 PTH 値は、正常食群に比較して、高 P 食群で著明な高値を示した (図 2 C)。正常食および高 P 食給餌によっても明瞭な血清 PTH 値の上昇は認められず、sevelamer の混餌も血清 PTH 値に殆ど影響しなかった。BUN は給餌後、軽度上昇する傾向が認められたが、いずれの群間でも有意な差は認められなかった (図 2 D)。

III. 考 察

部分腎摘ラットへの高 P 食 24 時間給餌は、顕著な高 P 血症を呈することをわれわれは通常観察している²¹⁾。一方、本試験では、腎摘ラットの高 P 食給餌群においても、摂餌前の血清 P 値の上昇は認められなかった。この理由は、本試験では最終摂餌から 22.5 時間経過後のすでに高 P 血症が回復している時点の血清値を測定していることによる。本結果は、腎機能や飼料の P 含量が同一であっても、血清 P 値は摂餌時間帯と採血時刻により大きく影響を受けることを示す。

正常ラットでは、高 P 食摂餌後、血清 P および Ca × P 値が上昇し、さらに腎摘ラットでは、これらの指標の上昇程度が顕著に増幅された。高 P 食給餌下の正常および腎摘ラットにおいて、摂餌量は正常食群よりも低下しているため、摂取 P 量はむしろ正常食群よりも同等かそれ以下であるにもかかわらず、著明な血清 P 値の上昇を呈したこととなる。本結果は、摂取総 P 量よりも摂取 Ca 量に対する摂取 P 量の割合が高いことが腸管 P 吸収の上昇に繋がることを示す。また、本試験で用いた腎摘ラットは、BUN が 40 mg/dL 程度であり残腎機能が比較的高い状態である。腎機能が廃絶した透析患者では、P 摂取制限をされているものの、P を豊富に含む食事をした場合は、血清 P および Ca × P 値の上昇が数時間持続する可能性が推察された。一方、sevelamer の混餌は、これらの上昇を長時間に渡り抑制し得た。本結果は、sevelamer は透析患者の心・血管系を始めとした異所性石灰化の進展抑制に有用であることを示唆する。

正常および腎不全ラットを高 P 食で飼育すると、血清 Ca やカルシトリオールを介することなく、PTH 分泌、PTH 生合成および副甲状腺細胞増殖が亢進することが知られている²²⁻²⁶⁾。正常ラットにおいて、正常食摂餌後、一過性の血清 PTH 値の上昇が、また、高 P 食摂餌後には、血清 P 値の上昇と並行して、血清 PTH 値の持続的な上昇が認められた。正常食摂餌後に有意

図2 部分腎摘ラットの血清リン(P)(A)、カルシウム(Ca)×P値(B)、副甲状腺ホルモン(PTH)値(C)および血中尿素窒素(BUN)値に対する正常食(○)、正常食+sevelamer(●)、高P食(△)、高P食+sevelamer(▲)の時間制限給餌の作用。

平均値±標準誤差

*** $p < 0.001$ (正常食群 v. s. 高P食群)

$p < 0.05$, ## $p < 0.01$ (正常食群 v. s. 正常食+sevelamer群)

\$ $p < 0.05$, \$\$ $p < 0.01$, \$\$\$ $p < 0.001$ (高P食群 v. s. 高P食+sevelamer群)

な血清P値の上昇が認められなかった理由は、一過性のPTH上昇により尿中P排泄が亢進した結果と考えられる。また、正常ラットにおいて、2週間の高P食時間制限給餌により、摂餌直前の血清P値は正常食群と変わらないものの、血清PTH値の高値を認めた。摂餌後の一過性の血清PTH値上昇は、PTH分泌の亢進と考えられるが、摂餌前の血清PTH値の高値は、副甲状腺過形成によるものと考えられ、24時間給餌下ではよく認められる現象である²²⁻²⁵⁾。時間制限給餌による短時間のP摂取あるいはその後の一過性の高P血症によっても、2週間の繰り返しにより副甲状腺機能が亢進することを示唆しており興味深い。また、腎摘ラットにおいては、高P食群での摂餌前の血清PTH値の上昇はより顕著であった。本現象は、P摂取あるいはその後の高P血症がたとえ一過性であっても、腎機能低下時には副甲状腺は容易に過形成に至ることを示唆する。今後は副甲状腺重量や細胞数の計測などが検討課題である。

正常ラットにおいて、高P食摂餌後には血清PTH値の顕著な上昇が認められた。これに対し、すでに血

清PTH値が高値である腎摘ラットにおいては、高P食摂餌後に著明な血清P値の上昇が認められるにもかかわらず、血清PTH値のさらなる上昇は認められなかった。本機序は不明であるが、すでに副甲状腺の機能が亢進している状態においては、副甲状腺に対するPの直接作用がdown-regulateされていることを示す。血清PTH値の高い透析患者で、Pを豊富に含む食事後の血清P値の上昇は、血清PTH値のさらなる上昇に繋がるか否かや、血清PTH値の上昇を呈さない絶対的/相対的副甲状腺機能低下症の透析患者に対するPのPTH分泌作用に興味を持たれる。

結 語

摂餌後に生じる一過性の高P血症および血清Ca×P値の上昇は、sevelamerの併用により長時間にわたり抑制された。本結果は、sevelamerは透析患者の異所性石灰化の進展抑制に有用であることを示す。また、一過性の高P血症であっても、連日の繰り返しにより副甲状腺機能が亢進し得ることが示唆された。

文献

- 1) McCay CM, Crowell MF : Prolonging the life span. *Sci Monthly* 39 : 405-414, 1934
- 2) Saxton JA, Kimball GC : Relation of nephrosis and other diseases of albino rats to age and to modifications of diet. *Arch Pathol* 32 : 951-965, 1941
- 3) Maeda H, Gleiser CA, Masoro EJ, Murata I, McMahon CA, Yu BP : Nutritional influences on aging of Fischer 344 rats : II. Pathology. *J Gerontol* 40 : 671-688, 1985
- 4) Deerberg F, Rapp KG, Kaspareit-Rittinghausen J, Lörcher K : The effect of food restriction by time-scheduled feeding on the development of body-weight, lifespan and incidence of spontaneous tumours and diseases in male Han : SPRD rats. *Z Versuchstierkd* 33 : 9-17, 1990
- 5) 永野伸郎, 福島 直 : 慢性腎不全患者の高リン血症に対する新規リン結合性ポリマー (塩酸セベラマー) の薬理作用ならびに臨床試験成績. *日薬理誌* 122 : 443-453, 2003
- 6) Nagano N, Miyata S, Obana S, Eto N, Fukushima N, Burke SK, Wada M : Renal mineral handling in normal rats treated with sevelamer hydrochloride (RenaGel®), a noncalcemic phosphate binder. *Nephron* 89 : 321-328, 2001
- 7) Nagano N, Miyata S, Obana S, Ozai M, Kobayashi N, Fukushima N, Burke SK, Wada M : Sevelamer hydrochloride (RenaGel®), a non-calcaemic phosphate binder, arrests parathyroid gland hyperplasia in rats with progressive chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 16 : 1870-1878, 2001
- 8) Nagano N, Miyata S, Obana S, Kobayashi N, Abe M, Fukushima N, Wada M : Sevelamer hydrochloride, a calcium-free phosphate binder, inhibits parathyroid cell proliferation in partially nephrectomized rats. *Nephrol Dial Transplant* 18 (Suppl 3) : iii 81-iii85, 2003
- 9) Nagano N, Miyata S, Obana S, Ozai M, Kobayashi N, Fukushima N, Burke SK, Wada M : Sevelamer hydrochloride, a phosphate binder, protects against deterioration of renal function in rats with progressive chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 18 : 2014-2023, 2003
- 10) 永野伸郎, 小花幸子, 宮田そのえ, 小林奈巳, 阿部めぐみ, 福島 直, 和田倫斉 : 新規リン吸着剤 sevelamer hydrochloride の血中コレステロール低下作用機序. *透析会誌* 36 : 47-54, 2003
- 11) Cozzolino M, Dusso AS, Liapis H, Finch J, Lu Y, Burke SK, Slatopolsky E : The effects of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate on kidney calcification in uremic rats. *J Am Soc Nephrol* 13 : 2299-2308, 2002
- 12) Katsumata K, Kusano K, Hirata M, Tsunemi K, Nagano N, Burke SK, Fukushima N : Sevelamer hydrochloride prevents ectopic calcification and renal osteodystrophy in chronic renal failure rats. *Kidney Int* 64 : 441-450, 2003
- 13) Goldberg DI, Dillon MA, Slatopolsky EA, Garrett B, Gray JR, Marbury T, Weinberg M, Wombolt D, Burke SK : Effect of RenaGel®, a non-absorbed, calcium- and aluminium-free phosphate binder, on serum phosphorus, calcium, and intact parathyroid hormone in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 13 : 2303-2310, 1998
- 14) Slatopolsky EA, Burke SK, Dillon MA and The RenaGel® Study Group : RenaGel®, a nonabsorbed calcium- and aluminium-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. *Kidney Int* 55 : 299-307, 1999
- 15) Chertow GM, Burke SK, Dillon MA, Slatopolsky E, for the RenaGel Study Group : Long-term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium×phosphate product and lipid profile of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 14 : 2907-2914, 1999
- 16) 大森浩之, 鈴木正司, 栗原 怜, 大藁英一, 北岡建樹, 千田佳子, 衣笠えり子, 小岩文彦, 中山文義, 笹岡拓雄, 山崎親雄, 辻本吉広, 小野利彦, 打田和宏, 川西秀樹, 折笠秀樹, 越川昭三 : 血液透析患者の高リン血症に対するリン結合剤 PB-94 (Sevelamer Hydrochloride) の効果—長期投与試験—. *腎と透析* 55 : 513-531, 2003
- 17) 三輪谷博史, 秋澤忠男 : リン結合剤 PB-94 (Sevelamer Hydrochloride) の臨床第 I 相試験—反復投与試験—. *臨床医薬* 19 : 557-567, 2003
- 18) 栗原 怜, 鈴木正司, 二瓶 宏, 秋澤忠男, 衣笠えり子, 折笠秀樹, 越川昭三 : 血液透析患者の高リン血症に対するリン結合剤 PB-94 (Sevelamer Hydrochloride) の効果—第 II 相用量設定試験—. *腎と透析* 55 : 221-238, 2003
- 19) 鈴木正司, 栗原 怜, 大藁英一, 北岡建樹, 千田佳子, 衣笠えり子, 中山文義, 笹岡拓雄, 山崎親雄, 辻本吉広, 小野利彦, 打田和宏, 大森浩之, 川西秀樹, 折笠秀樹, 越川昭三 : 血液透析患者の高リン血症に対するリン結合剤 PB-94 (Sevelamer Hydrochloride) の効果—沈降炭酸カルシウム製剤 (カルタン錠® 500) を対照とした比較臨床試験—. *腎と透析* 55 : 383-400, 2003
- 20) 三輪谷博史, 内野盛恵, 秋澤忠男, 大西明弘 : リン結合剤 PB-94 (Sevelamer Hydrochloride) の臨床第 I 相試験—単回投与試験—. *臨床医薬* 19 : 547-555, 2003
- 21) Wada M, Nagano N, Furuya Y, Chin J, Nemeth EF, Fox J : Calcimimetic NPS R-568 prevents parathyroid hyperplasia in rats with severe secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 57 : 50-58, 2000
- 22) Naveh-Many T, Rahamimov R, Livini N, Silver J : Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate,

- and vitamin D. *J Clin Invest* 96 : 1786-1793, 1995
- 23) Wang Q, Paloyan E, Parfitt AM : Phosphate administration increases both size and number of parathyroid cells in adult rats. *Calcif Tissue Int* 58 : 40-44, 1996
- 24) Denda M, Finch J, Slatopolsky E : Phosphate accelerates the development of parathyroid hyperplasia and secondary hyperparathyroidism in rats with renal failure. *Am J Kidney Dis* 28 : 596-602, 1996
- 25) Hernández A, Concepción MT, Rodríguez M, Salido E, Torres A : High phosphorus diet increases pre-proPTH mRNA independent of calcium and calcitriol in normal rats. *Kidney Int* 50 : 1872-1878, 1996
- 26) Masuyama R, Uehara M, Suzuki K : High P diet induces acute secretion of parathyroidhormone without alteration of serum calcium levels in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 64 : 2316-2319, 2000