ピートル®チュアブル錠 250 mg
ピートル®チュアブル錠 500 mg

CTD　第 2 部

2.4　非臨床試験の概括評価

キッセイ薬品工業株式会社

目次

2.4 非臨床試験の概括評価 4
2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.1.1 薬理試験 4
2.4.1.2 薬物動態試験 4
2.4.1.3 毒性試験 5
2.4.2 薬理試験 6
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 6
2.4.2.2 安全性薬理試験 7
2.4.3 薬物動態試験 8
2.4.3.1 分析法 8
2.4.3.2 吸収 8
2.4.3.3 分布 8
2.4.3.4 代謝 9
2.4.3.5 排泄 9
2.4.3.6 薬物動態学的薬物相互作用 9
2.4.4 毒性試験 10
2.4.4.1 単回投与毒性試験 10
2.4.4.2 反復投与毒性試験 10
2.4.4.3 遺伝毒性試験 12
2.4.4.4 がん原性試験 12
2.4.4.5 生殖発生毒性試験 13
2.4.4.6 その他の毒性試験 14
2.4.4.7 不純物，添加物の評価 14
2.4.5 総括 15
2.4.5.1 薬理試験 15
2.4.5.2 薬物動態試験 15
2.4.5.3 毒性試験 17
2.4.5.4 結論 19
2.4.6 参考文献 20

概括評価の略号一覧表

略号	略していない表現	説明
^{59}Fe	Iron-59	Iron-59
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
AUC	Area under the serum concentration-time curve	血清中濃度時間曲線下面積
b.i.d	bis in die	1 日 2 回投与
CKD-MBD	Chronic kidney disease–mineral and bone disorder	慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
eq.	equivalent	相当量
hERG	human Ether-a-go-go Related Gene	活性化の早い遅延型整流カリウムチャネル電流（IKr）を形成するカリウムチャネルサブユニット分子
PTH	Parathyroid hormone	副甲状腺ホルモン
QOL	Quality of life	生活の質
SD 系	Sprague-Dawley 系	Sprague-Dawley 系
USP	United States Pharmacopeia	米国薬局方

使用した同効薬

薬物名	作用様式	効能効果・用法用量
セベラマー塩酸塩 [1)]（レナジェル®，フォスブロック®）	本剤はポリカチオンポリマーであり，消化管内でリンと結合して糞中リン排泄を促進することにより，消化管からのリン吸収を抑制し血中リン濃度を低下させる。	次の患者における高リン血症の改善：透析中の慢性腎不全患者 セベラマー塩酸塩として 1 日 1～2 g，1 日 3 回食直前に経口投与。年齢，症状，血清リン濃度の程度により適宜増減するが，最高用量 1 日 9 g
炭酸ランタン水和物 [2)]（ホスレノール®）	本剤は消化管内で食物由来のリン酸イオンと結合して不溶性のリン酸ランタンを形成し，腸管からのリン吸収を抑制することにより，血中リン濃度を低下させる。	慢性腎臓病患者における高リン血症の改善 ランタンとして 1 日 750 mg を開始用量とし，食直後 3 回に分服。以後，症状，血清リン濃度の程度により適宜増減するが，最高用量は 1 日 2,250 mg
沈降炭酸カルシウム [3)]（カルタレチン®，カルタン®）	本剤は消化管内で食物由来のリン酸イオンと結合して難溶性のリン酸カルシウムを形成し，腸管からのリンの吸収を抑制し，血中リン濃度を低減させる。	次の患者における高リン血症の改善：保存期及び透析中の慢性腎不全患者 1 日 3 g，食直後 3 回に分服（増減）

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

非臨床試験は酸化水酸化鉄（III）/スクロース/デンプン混合物である PA21，PA21 の放射性鉄標識体（^{59}Fe-PA21）又は PA21 の[redacted]の[redacted]を[redacted]に[redacted] PA21-2 を用いて実施した。PA21 と PA21-2 の同等性に関しては，1) 両化合物のラット 4 週間混餌投与毒性比較試験において，認められた所見の出現頻度又は程度は両化合物ともに同様であり，加えて投与後の体内動態に関連すると考えられる組織中鉄濃度及び鉄染色陽性所見にも顕著な差は認められなかったこと（CTD2.6.6.8.1 参照），2) 両化合物の *in vitro* 遺伝毒性試験（復帰突然変異及び染色体異常）において，遺伝毒性は認められなかったこと（CTD2.6.6.8.2 及び 2.6.6.8.3 参照），3) PA21 を用いた海外第 II 相臨床試験（PA-CL-03A/5.3.5.1.3）及び PA21-2 を用いた海外第 III 相臨床試験（PA-CL-05A/5.3.5.1.4）において，投与開始時から 2 週時までの 1000 mg/日投与時の血清リン濃度低下作用は同程度であったことより，PA21 と PA21-2 投与における生物学的特徴は同等であり，PA21 及び PA21-2 を用いた非臨床試験の評価結果に明らかな差異は生じないと判断した。なお，国内臨床試験で使用した治験薬及び申請製剤の原薬は PA21-2 を用いている。

2.4.1.1 薬理試験

非臨床薬理試験のうち，効力を裏付ける試験は PA21-2 を，安全性薬理試験は PA21 を用いて実施した。以下，非臨床薬理試験に使用した PA21 及び PA21-2 はともに PA21 と表記した。

効力を裏付ける試験としては，PA21 のリン吸着薬としての特性を調べるため，消化管内の pH を模した溶液を用いてセベラマー塩酸塩，炭酸ランタン水和物及び沈降炭酸カルシウムを比較薬とした PA21 のリン吸着作用を検討した。また，高リン血症を示すアデニン誘発進行性腎不全ラットを作製し，セベラマー塩酸塩及び炭酸ランタン水和物を比較薬とした PA21 の 4 週間混餌投与における血清リン濃度及び血清 PTH 濃度に対する作用並びに血管石灰化及び骨代謝異常に対する作用を検討した。

PA21 の安全性薬理コアバッテリー試験は「The UK Good Laboratory Practice Regulations (Statutory Instrument 1999 No. 3106, as amended by Statutory Instrument 2004 No. 994).」及び「OECD Principles of Good Laboratory Practice (as revised in 1997), ENV/MC/CHEM(98)17.」に則り実施した。ICH S7A ガイドラインに基づき，中枢神経系及び呼吸系に対する作用をラットで，心血管系に対する作用をイヌで評価した。PA21 は難溶性のため，*in vitro* 試験（hERG 電流測定）は実施しなかった。補足的安全性薬理試験として，消化器系に対する作用をラットで評価した。

2.4.1.2 薬物動態試験

薬物動態試験は PA21 の薬物動態学的性質を明らかにすることを目的として，PA21 の放射性鉄標識体（^{59}Fe-PA21）を用いたラット及びイヌにおける吸収，分布及び排泄試験を実施した。また，^{59}Fe-PA21 及び非標識体 PA21 を用いたマウス及びラットにおける薬物動態学的薬物相互作用試験並びに非標識体 PA21 及び PA21-2 を用いた *in vitro* 薬物動態学的薬物相互作用試験を実施した。なお，PA21 は難溶性であり，ラット及びイヌにおける ^{59}Fe-PA21 単回経口投与時の

吸収，分布及び排泄試験の結果より，経口投与された PA21 の吸収は非常に低く，ほぼ全てが糞中に排泄されると考えられたこと，また，僅かに吸収された鉄は生体内の鉄と同様な代謝を示すものと推察されたことから，代謝に関する試験は実施しなかった（表 2.4.1-1 参照）。以下，薬物動態試験に使用した PA21 及び PA21-2 はともに PA21 と表記した。

表 2.4.1-1　薬物動態試験一覧表

試験の種類	試験系	投与方法	被験物質及び 投与量又は濃度
吸収			
血液，血漿及び血球中放射能濃度	ラット	経口	^{59}Fe-PA21: 250 mg/kg (50 mg Fe/kg)
血液，血漿及び血球中放射能濃度	イヌ	経口	^{59}Fe-PA21: 250 mg/kg (50 mg Fe/kg)
分布			
組織中放射能濃度	ラット	経口	^{59}Fe-PA21: 250 mg/kg (50 mg Fe/kg)
組織中放射能濃度	イヌ	経口	^{59}Fe-PA21: 250 mg/kg (50 mg Fe/kg)
排泄			
尿，糞及び胆汁中放射能濃度	ラット	経口	^{59}Fe-PA21: 250 mg/kg (50 mg Fe/kg)
尿及び糞中放射能濃度	イヌ	経口	^{59}Fe-PA21: 250 mg/kg (50 mg Fe/kg)
薬物動態学的薬物相互作用			
薬物代謝酵素活性	ラット	経口 （混餌）	PA21: 1000, 4000 mg/kg/日×14 日間 (200, 800 mg Fe/kg/日×14 日間
PA21 への薬物の吸着	*In vitro*		PA21: 1.25 g/1 L (0.25 g Fe/1 L) PA21-2: 5 g/1 L (1 g Fe/1 L) PA21-2: 2.5 g/0.5 L (0.5 g Fe/0.5 L)
組織内分布に及ぼす薬物等の影響	マウス	経口	^{59}Fe-PA21: 1140 mg/kg/日×5 日間 (228 mg Fe/kg/日×5 日間)
PA21 への栄養成分等の吸着	*In vitro*		PA21: 50 mg/10 mL (10 mg Fe/10 mL) PA21-2: 50 mg/10 mL (10 mg Fe/10 mL)

^{59}Fe-PA21 をラット及びイヌに単回経口投与し，血液，血漿及び血球中放射能濃度推移，組織内分布並びに尿，糞及び胆汁中放射能排泄について検討した。また，PA21 をラットに混餌投与したときの薬物代謝酵素活性，^{59}Fe-PA21 を薬物等と併用してマウスに反復経口投与したときの組織中放射能並びに PA21 への薬物及び栄養成分等の *in vitro* 吸着能を検討した。

ラット及びイヌを用いた吸収，分布及び排泄試験は「The UK Good Laboratory Practice Regulations (Statutory Instrument 1999 No. 3106, as amended by Statutory Instrument 2004 No. 994).」，「OECD Principles of Good Laboratory Practice (as revised in 1997), ENV/MC/CHEM(98)17.」及び「EC Commission Directive 2004/10/EC of 11 February 2004 (Official Journal No. L 50/44).」に，PA21 への薬物の *in vitro* 吸着試験は「OECD Principles of Good Laboratory Practice (Commission directives 2004/09/EC & 2004/10/EC of 11 February 2004, Royal decree of 6 March 2002/Moniteur Belge of 12 March 2002).」又は「The Swiss Ordinance relating to Good Laboratory Practice, adopted May 18th, 2005.」に則り実施した。

2.4.1.3 毒性試験

PA21 の毒性試験は「The UK Good Laboratory Practice Regulations (Statutory Instrument 1999 No. 3106, as amended by Statutory Instrument 2004 No. 994).」及び「OECD Principles of Good Laboratory Practice (as revised in 1997), ENV/MC/CHEM(98)17.」に則り実施した。主要な毒性試験は PA21 を用いて実施し，さらに PA21-2 については，*in vitro* 遺伝毒性試験及びラット 4 週間混餌投与試験を実施し，その毒性を評価した。

急性毒性試験としては，ラットで単回経口投与試験を実施した。反復投与試験としてはラットの 4, 13 及び 26 週間混餌投与試験並びにイヌの 4, 13 及び 26 又は 39 週間反復経口投与試験を実施した。遺伝毒性試験としては，細菌を用いる復帰突然変異試験，チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験，ラット胃，十二指腸及び結腸を用いるコメット試験並びにラットの末梢血を用いる小核試験を実施した。がん原性試験はマウス及びラットを用いて実施した。生殖発生毒性試験としては，ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験，ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験，ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験を実施した。なお，PA21 は難溶性であり，消化管からの吸収は低いことから，全ての毒性試験でトキシコキネティクスを実施しなかった。また，PA21 は眼や皮膚への分布，蓄積の懸念はほとんどなく，実施された全ての非臨床試験及び臨床試験において，光毒性や免疫系への影響を示唆する所見も認められていないことから，光安全性試験及び免疫毒性試験は実施しなかった。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

2.4.2.1.1 リン吸着作用

PA21，セベラマー塩酸塩，炭酸ランタン水和物又は沈降炭酸カルシウムを標準リン酸溶液と室温で 1 時間インキュベートし，リン吸着能を比較検討した。臨床での効果を推測するため，消化管内の条件を模した pH 3.0, 5.5 及び 8.0 にてリン吸着能を評価し，1000 mg のリン酸の吸着に必要なリン吸着薬の量を求めた。PA21 の必要量は pH 3.0, 5.5 及び 8.0 でそれぞれ 8.6（1.72），12.3（2.46）及び 19.5 g（3.9 g Fe）であり，いずれの pH においてもリン吸着能を示した。セベラマー塩酸塩の必要量は pH 3.0, 5.5 及び 8.0 でそれぞれ 7.1, 2.9 及び 4.0 g であり，PA21 同様，いずれの pH においてもリン吸着能を示した。炭酸ランタン水和物のリン吸着能は pH に依存し，pH 3.0 で最も高い効果（必要量：6.9 g）を示したが，pH 5.5 ではほとんど効果を示さなかった（必要量：91.5 g）。沈降炭酸カルシウムは pH 5.5 で高いリン吸着能（必要量：3.0 g）を示したが，pH 3.0 及び 8.0 ではほとんど効果を示さなかった（必要量：pH 3.0 及び 8.0 でそれぞれ，150 及び 78.1 g）。

以上の結果より，PA21 は酸性領域から弱アルカリ性領域の範囲（pH 3.0～8.0）においてリン吸着能を示すと考えられた。

2.4.2.1.2 アデニン誘発進行性腎不全ラットにおける血清リン及び PTH 濃度低下作用

高リン血症モデルであるアデニン誘発進行性腎不全ラットを用いて，血清リン及び PTH 濃度に対する PA21，セベラマー塩酸塩及び炭酸ランタン水和物の作用を検討した。アデニンの 4 週間混餌投与により血清リン及び PTH 濃度が上昇した。本モデルに対し，PA21（0.5, 1.5 及び 5%（それぞれ，0.1, 0.3 及び 1% Fe））の 4 週間混餌投与は，用量依存的に血清リン濃度，カルシウム・リン積及び血清 PTH 濃度を低下させた。また，セベラマー塩酸塩（0.6 及び 2%）及び炭酸ランタン水和物（0.6 及び 2%）の 4 週間混餌投与においても同様に，用量依存的な血清リン濃度，カルシウム・リン積及び血清 PTH 濃度の低下作用が認められた。以上の結果より，PA21 は血清リン濃度を低下させるとともに，血清 PTH 濃度も低下させることが示された。

2.4.2.1.3 アデニン誘発進行性腎不全ラットにおける血管石灰化に対する作用

アデニン誘発進行性腎不全ラットを用いて血管石灰化に対する PA21，セベラマー塩酸塩及び炭酸ランタン水和物の作用を検討した。対照群において，大動脈のカルシウム含量及びリン含量並びに石灰化の病理組織学的所見の平均スコアは正常群に比較して高値を示した。5% PA21（1% Fe）の 4 週間混餌投与により血管石灰化の程度の軽減及び頻度の低下が認められた。また，2% セベラマー塩酸塩及び 2% 炭酸ランタン水和物の 4 週間混餌投与においても同様の作用が見られた。以上の結果より，PA21 は血管石灰化の進展抑制を有することが示された。

2.4.2.1.4 アデニン誘発進行性腎不全ラットにおける骨代謝異常に対する作用

アデニン誘発進行性腎不全ラットを用いて骨代謝異常に対する PA21，セベラマー塩酸塩及び炭酸ランタン水和物の作用を検討した。対照群において，大腿骨の類骨量，線維量及び空隙面積率は正常群に比較して増加したが，5% PA21（1% Fe）の 4 週間混餌投与群では対照群に比較して類骨量，線維量及び空隙面積率が低下し，骨組織の類骨形成，線維化及び多孔の抑制が認められた。また，2% セベラマー塩酸塩及び 2% 炭酸ランタン水和物の 4 週間混餌投与においても PA21 と同様の作用が見られた。以上の結果より，PA21 は骨代謝異常抑制作用を有することが示された。

2.4.2.1.5 作用機作

PA21 は酸化水酸化鉄（III）/スクロース/デンプン混合物である。消化管内で食事由来のリン酸と多核性の酸化水酸化鉄（III）が結合し，消化管からのリンの吸収を抑制することにより，血清リン濃度の低下作用を示す経口リン吸着薬である。

2.4.2.2 安全性薬理試験

安全性薬理コアバッテリー試験として，中枢神経系及び呼吸系に対する作用をラットで，心血管系に対する作用をイヌで評価した。補足的安全性薬理試験として，ラットを用いて消化器系に対する作用を評価した。安全性薬理試験の一覧を表 2.4.2-1 に示す。

表 2.4.2-1　安全性薬理試験における試験成績

試験項目	動物種	投与経路	投与量		試験成績
			(mg/kg)	(mg Fe/kg)	
中枢神経系 行動，自発運動量，生理学的状態及び体温	ラット	経口	0, 1250, 2500, 5000	0, 250, 500, 1000	影響なし
呼吸系 呼吸数，1 回換気量及び分時換気量	ラット	経口	0, 1250, 2500, 5000	0, 250, 500, 1000	影響なし
心血管系 血圧，心拍数及び心電図	イヌ	経口	0, 250, 500, 1000	0, 50, 100, 200	薬理学的に意義のある変化なし 全投与量：収縮期血圧及び平均血圧の軽微な低下（≤5 mmHg）
消化器系 腸管内炭末輸送能	ラット	経口	0, 1250, 2500, 5000	0, 250, 500, 1000	生物学的に意義のある変化なし 2500 以上：炭末の移動距離の軽度な増加

PA21 はラットの中枢神経系（行動，自発運動量，生理学的状態及び体温）及び呼吸系（呼吸数，1 回換気量及び分時換気量）に対して 5000 mg/kg（1000 mg Fe/kg）の単回経口投与まで

影響を及ぼさなかった。イヌの心血管系（心電図，血圧及び心拍数）に対して，250, 500 及び 1000 mg/kg（50, 100 及び 200 mg Fe/kg）の単回経口投与で，対照群に比べて収縮期血圧及び平均血圧の軽微な低値が認められた。しかしながら，統計学的に差が認められた血圧は，対照群との差が軽微であり，投与前期間の値と比較してもほぼ同程度であった。また，投与後の対照群の値が投与前期間の値に比して高かったことも統計学的有意差を生じさせた一因と考えられ，薬理学的な意義の乏しい変化と判断した。その他の心血管系パラメータに対しては影響を示さなかった。ラットの消化器系（腸管内炭末輸送能）に対して 2500 及び 5000 mg/kg（500 及び 1000 mg Fe/kg）で炭末移動距離を軽度に増加させたが，用量依存性は認められず，生物学的に意義のない変化と判断した。

以上より，PA21 は中枢神経系，呼吸系，心血管系及び消化器系に対して生物学的又は薬理学的に意義のある影響を及ぼさなかったことから，臨床使用においてこれらの機能に関連した副作用が発現する可能性は低いと考えられた。

2.4.3 薬物動態試験

PA21 の吸収，分布及び排泄試験には，PA21 の放射性鉄標識体（^{59}Fe-PA21）を用いた。また，PA21 の薬物動態学的薬物相互作用試験には，^{59}Fe-PA21 及び非標識体 PA21 を使用した。薬物動態試験には NMRI 系雄マウス，SD 系雌雄ラット，Lister Hooded 系雄ラット及び雄ビーグル犬を用いた。^{59}Fe-PA21 は臨床での用法を考慮し，水に懸濁してマウスへ反復経口投与，1%メチルセルロース溶液に懸濁してラットへ単回経口投与又はカプセルに充填してイヌへ単回経口投与した。また，PA21 は粉末飼料を用いてラットへ混餌投与した。

2.4.3.1 分析法

PA21 の薬物動態は ^{59}Fe-PA21 を用いた試料中放射能濃度の測定により評価したことから，PA21 の特異的分析法の検討は実施しなかった。マウス，ラット及びイヌにおける ^{59}Fe-PA21 投与後の試料中放射能濃度はガンマシンチレーションカウンターを用いて測定した。

2.4.3.2 吸収

雄及び雌ラットに ^{59}Fe-PA21 を PA21 として 250 mg/kg（50 mg Fe/kg）単回経口投与したとき，血液中放射能はそれぞれ投与後 120 及び 96 時間で最高値に達し，それぞれ投与量の 1.39 及び 0.73%であった。血漿中放射能は雄ラットで投与後 1，2，4，6 及び 8 時間に 3 例中 1 又は 2 例において，雌ラットで投与後 2，6 及び 8 時間に 3 例中 1 例において一時的に検出されたのみであった。血球中放射能は雄及び雌ラットともに投与後 96 時間で最高値に達し，それぞれ投与量の 1.30 及び 0.78%であった。

雄イヌに ^{59}Fe-PA21 を PA21 として 250 mg/kg（50 mg Fe/kg）単回経口投与したとき，全例において投与後 168 時間まで血液及び血漿中に放射能は検出されなかった。投与後 96，120，144 及び 168 時間に 1 例で血球中に放射能が検出されたが，放射能の最高値は投与量の 0.82%であった。一方，残り 2 例では血球中においても放射能は検出されなかった。

2.4.3.3 分布

雄ラットに ^{59}Fe-PA21 を PA21 として 250 mg/kg（50 mg Fe/kg）単回経口投与したとき，投与後 2 時間において血液，血漿，血球，胃壁/胃内容物，小腸壁/小腸内容物及び大腸壁/大腸内容

物中で，投与後 6 時間においてそれらに加えて肝臓，脾臓及び骨髄中で放射能が検出された。投与後 6 時間において合計で投与量の 81.2%の放射能が消化管（胃，小腸及び大腸）内容物中に存在し，消化管組織中の放射能は 0.44～1.01%であった。また，血液，血漿，血球，肝臓，脾臓及び骨髄中の放射能は投与量の 0.02～0.21%であった。投与後 24 時間における消化管内容物及び消化管組織中放射能は小腸においてそれぞれ投与量の 0.06 及び 0.03%，大腸においてそれぞれ投与量の 1.58 及び 0.08%であり，血液，血球，肝臓，脾臓及び骨髄中で検出された放射能は投与量の 0.02～0.41%であった。投与後 96 時間以降は血液，血球及び肝臓中においてのみ放射能が検出され，投与後 168 時間における放射能はそれぞれ投与量の 0.85，0.62 及び 0.18%であった。一方，投与後 168 時間まで上記以外の全ての組織中において放射能は検出されなかった。

雄有色ラットに ^{59}Fe-PA21 を PA21 として 250 mg/kg（50 mg Fe/kg）単回経口投与したとき，投与後 504 時間まで放射能は血液及び血球中で検出され，それぞれ投与量の 0.14～0.64 及び 0.04～0.54%であった。また，投与後 3 時間の血漿中及び投与後 24 時間の肝臓中においてともに投与量の 0.08%の放射能が検出された。一方，投与後 504 時間まで眼球，腎臓，脾臓及び皮膚中において放射能は検出されなかった。

雄イヌに ^{59}Fe-PA21 を PA21 として 250 mg/kg（50 mg Fe/kg）単回経口投与したとき，投与後 168 時間において 3 例中 2 例で全ての組織中に放射能は検出されなかった。また，残り 1 例の血球及び脾臓中で放射能が検出されたが，それぞれ投与量の 0.82 及び 0.14%であり，当該動物のその他の組織中において放射能は検出されなかった。

2.4.3.4 代謝

該当試験なし

2.4.3.5 排泄

雄及び雌ラットに ^{59}Fe-PA21 を PA21 として 250 mg/kg（50 mg Fe/kg）単回経口投与したとき，糞中に排泄された放射能は投与後 48 時間までにそれぞれ投与量の 101.0 及び 82.8%であった。一方，雌雄ラットともに投与後 168 時間まで放射能の尿中排泄は認められなかった。

胆管カニューレを施した雌雄ラットに ^{59}Fe-PA21 を PA21 として 250 mg/kg（50 mg Fe/kg）単回経口投与したとき，雄及び雌ラットにおいて糞中に排泄された放射能は投与後 48 時間までにそれぞれ投与量の 90.5 及び 87.4%であった。一方，雌雄ラットともに投与後 48 時間まで放射能の尿及び胆汁中排泄は認められなかった。

雄イヌに ^{59}Fe-PA21 を PA21 として 250 mg/kg（50 mg Fe/kg）単回経口投与したとき，糞中に排泄された放射能は投与後 48 時間までに投与量の 106.6%であった。一方，投与後 168 時間まで放射能の尿中排泄は認められなかった。

2.4.3.6 薬物動態学的薬物相互作用

雄ラットに PA21 を 1000 及び 4000 mg/kg/日（200 及び 800 mg Fe/kg/日）で 14 日間混餌投与したとき，4000 mg/kg/日投与群において肝及び小腸ミクロソーム CYP1A 活性の減少が認められたが，1000 mg/kg/日投与群において影響は認められなかった。また，1000 及び 4000 mg/kg/日投与群において肝ミクロソーム CYP2B 活性並びに肝及び小腸ミクロソーム CYP3A 活性に明らかな影響は認められなかった。

慢性腎臓病患者/高リン血症を有する血液透析患者に使用される可能性が高い薬剤を中心として，PA21 との併用が想定される薬剤 27 剤を対象に PA21 への *in vitro* 吸着試験を実施した。その結果，ロサルタンカリウム，フロセミド，アトルバスタチン，アレンドロネート，ドキシサイクリン，パリカルシトール，ピオグリタゾン，レボチロキシンナトリウム，ドキセルカルシフェロール，セファレキシン及びアセチルサリチル酸の 11 剤は 30%を明らかに上回る吸着が認められたが，セファレキシン及びアセチルサリチル酸については，摂食時における生理的条件をより反映したリン酸緩衝液中において 30%以上の吸着は認められなかった。

雄マウスに ^{59}Fe-PA21 を PA21 として 1140 mg/kg/日（228 mg Fe/kg/日）で 5 日間反復経口投与したとき，初回投与後 16 日目における組織中放射能は合計で投与量の 0.55%であった。^{59}Fe-PA21 と併用してカフェイン，アスコルビン酸，グルコン酸カルシウム，アスパラギン酸マグネシウム，フィチン酸，フロセミド，エナラプリル又はカプトプリルを 5 日間反復経口投与したとき，アスコルビン酸との併用投与群で組織中放射能の合計値が僅かに上昇したが，その他の薬物等との併用投与群では明らかな影響は認められなかった。

栄養成分等（葉酸，ナイアシン，パントテン酸，ビオチン，ピリドキシン，メチオニン，トリプトファン，フッ化物，硫酸塩及びシュウ酸）を対象に PA21 への *in vitro* 吸着試験を実施した。その結果，生理的な条件下においてこれらの栄養成分等の PA21 への吸着の可能性は低いと考えられた。

2.4.4 毒性試験

2.4.4.1 単回投与毒性試験

ラット単回経口投与試験では 5000 mg/kg（1000 mg Fe/kg）においても死亡及び毒性症状は認められず，忍容性は良好であった。なお，非げっ歯類の単回経口投与試験は実施していないが，イヌの 39 週間反復経口投与試験では，2000 mg/kg/日（400 mg Fe/kg/日）まで忍容性は良好であった。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験としてはラットの 4, 13 及び 26 週間混餌投与試験並びにイヌの 4, 13 及び 26 又は 39 週間反復経口投与試験を実施した。反復投与毒性試験一覧を表 2.4.4-1 に示す。

表 2.4.4-1　反復投与毒性試験における無毒性量

動物種	動物数 雄/雌 [a)]	投与期間	投与経路	投与量		無毒性量 (mg/kg/日) [b)]
				(mg/kg/日)	(mg Fe/kg/日)	
ラット	10/10	4 週間	混餌	500, 1000, 2500, 4000	100, 200, 500, 800	1000
ラット	10/10	4 週間 [c)]	混餌	PA21: 1000, 4000 PA21-2: 1000, 4000	PA21: 200, 800 PA21-2: 200, 800	PA21: 1000 PA21-2: 1000
ラット	10/10	13 週間	混餌	300, 1000, 3000	60, 200, 600	300
ラット	15～21 /15～21	26 週間及び 6 週間回復	混餌	200, 750, 2500	40, 150, 500	200
イヌ	3/3	4 週間	経口	500, 1000, 2000 (250, 500, 1000 b.i.d.)	100, 200, 400 (50, 100, 200 b.i.d.)	2000
イヌ	3/3	4 週間空腹時投与	経口	2000 (1000 b.i.d)	400 (200 b.i.d.)	2000
イヌ	4/4	13 週間	経口	500, 1000, 2000 (250, 500, 1000 b.i.d.)	100, 200, 400 (50, 100, 200 b.i.d.)	2000
イヌ	4～9 /4～9	26 又は 39 週間及び 6 週間回復	経口	200, 600, 2000 (100, 300, 1000 b.i.d.)	40, 120, 400 (20, 60, 200 b.i.d.)	2000

a) 群内動物数，b) 雌雄での値，c) PA21 と PA21-2 の毒性を比較した（2.4.4.6 参照）

いずれの動物種においても，最高投与用量まで概ね忍容性は良好であった。主に認められた所見は，PA21 のリン酸吸着効果による生体内へのリンの取り込み低下により生じたリン/カルシウム動態の変動に伴う血液生化学（電解質及び ALP），尿性状及び骨代謝回転マーカー（尿中デオキシピリジノリン又は血清オステオカルシン）の変化， PA21 に含有される鉄に起因した便及び腸内容物の暗色化，胃腸管粘膜，肝臓，腎臓，脾臓及びリンパ節における鉄染色（Perl's Stain）の陽性所見，赤血球系パラメータの軽微な変化，血漿鉄の高値並びに肝臓，脾臓及び腎臓組織中鉄濃度の高値であった。

ラットの 4 週間混餌投与試験（500, 1000, 2500 及び 4000 mg/kg/日（100, 200, 500 及び 800 mg Fe/kg/日））では，2500 mg/kg/日以上で飼料効率の低下を伴った体重増加抑制が，4000 mg/kg/日で直腸粘膜過形成がそれぞれ認められたことから，無毒性量は 1000 mg/kg/日と判断した。ラットの 13 週間混餌投与試験（300, 1000 及び 3000 mg/kg/日（60, 200 及び 600 mg Fe/kg/日））では，飼料効率の低下を伴った体重増加抑制が 1000 mg/kg/日以上で認められ，また，盲腸，結腸及び直腸粘膜過形成並びに膀胱移行上皮過形成が 3000 mg/kg/日で認められたことから，無毒性量は 300 mg/kg/日と判断した。ラットの 26 週間混餌投与及び 6 週間回復試験（200, 750 及び 2500 mg/kg/日（40, 150 及び 500 mg Fe/kg/日））では，750 mg/kg/日以上で結腸に，2500 mg/kg/日の盲腸及び直腸に粘膜過形成が認められ，また，2500 mg/kg/日で膀胱の結石及び移行上皮過形成が認められたことから，無毒性量は 200 mg/kg/日と判断した。大腸粘膜過形成は PA21 の大量経口投与による胃腸管粘膜への刺激に起因した変化であり，膀胱の病変は尿性状の変化（カルシウム過剰排泄）に伴うげっ歯類特有の変化であると考えられた。なお，過剰な鉄負荷に起因した血漿及び臓器中の鉄濃度及び胃腸管の組織変化を除き，これらの回復性は概ね良好であった。

イヌ反復投与毒性試験においても，ラット反復投与毒性試験と同様に PA21 のリン酸吸着効果に起因した血液生化学及び尿性状変化又は PA21 に含まれる鉄に起因した変化が認められたが，いずれも毒性学的に問題とならない変化であった。イヌに 4 週間（500, 1000 及び 2000 mg/kg/日（100, 200 及び 400 mg Fe/kg/日）；250, 500 及び 1000 mg/kg を約 2 時間間隔で 1 日に 2 回投与），13 週間（500, 1000 及び 2000 mg/kg/日（100, 200 及び 400 mg Fe/kg/日）；250,

500 及び 1000 mg/kg を約 2 時間間隔で 1 日に 2 回投与），26 又は 39 週間（200, 600 及び 2000 mg/kg/日（40, 120 及び 400 mg Fe/kg/日）；100, 300 及び 1000 mg/kg を約 2 時間間隔で 1 日に 2 回投与）反復経口投与した場合の無毒性量は，いずれも最高投与量の 2000 mg/kg/日と判断した。なお，胃腸管粘膜の過形成病変はいずれの試験においても認められなかった。

また，食餌の影響を比較することを目的に，イヌに 2000 mg/kg/日（400 mg Fe/kg/日；1000 mg/kg を約 2 時間間隔で 1 日 2 回投与）を空腹時（2 回目の投与 3 時間後に給餌）に 4 週間反復経口投与した結果，嘔吐及び一部の個体の胃腸管で認められた鉄染色陽性所見以外は，投与直後に給餌を行った試験と同様の変化が認められた。よって，食餌の有無による毒性学的な差異はないと判断した。

2.4.4.3 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験，チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験，ラット胃，十二指腸及び結腸を用いるコメット試験並びにラットの末梢血を用いる小核試験を実施した結果，いずれの試験においても PA21 に遺伝子突然変異誘発性，染色体異常誘発性及び DNA 損傷誘発性は認められなかった。遺伝毒性試験の一覧を表 2.4.4-2 に示す。

表 2.4.4-2　遺伝毒性試験の一覧

試験種（投与経路）	試験系	濃度又は投与量	
復帰突然変異	ネズミチフス菌/大腸菌	5 – 5000 μg/plate	1 – 1000 μg Fe/plate
復帰突然変異 a)	ネズミチフス菌/大腸菌	PA21-2: 5 – 5000 μg /plate	PA21-2: 1 – 1000 μg Fe/plate
染色体異常	チャイニーズ・ハムスター培養細胞	312.5 – 5000 μg/mL	62.5 – 1000 μg Fe/mL
染色体異常 a)	チャイニーズ・ハムスター培養細胞	PA21-2: 1250 – 5000 μg/mL	PA21-2: 250 – 1000 μg Fe/mL
小核（混餌） b)	ラット（末梢血）	200, 750, 2500 mg/kg/日	40, 150, 500 mg Fe/kg/日
コメット（経口）	ラット（胃及び十二指腸）	1000, 4000 mg/kg/日	200, 800 mg Fe/kg/日
コメット（経口）	ラット（結腸）	1000, 4000 mg/kg/日	200, 800 mg Fe/kg/日

a) PA21-2 を評価した（2.4.4.6.2 参照），b) ラットの 26 週間反復混餌投与試験内で実施した

2.4.4.4 がん原性試験

マウス及びラットを用いてがん原性を検討した。それぞれの用量は，マウスでは 13 週間混餌投与用量設定試験，ラットでは 26 週間混餌投与試験の結果（表 2.4.4-1 参照）をもとに設定した。がん原性試験及び用量設定試験の一覧を表 2.4.4-3 に示す。

表 2.4.4-3　がん原性試験の一覧

動物種	投与期間	投与経路	投与量	
			(mg/kg/日)	(mg Fe/kg/日)
マウス	13 週間	混餌	2500, 5000, 10000	500, 1000, 2000
マウス	雄 101 週間，雌 104 週間	混餌	1250, 2500, 5000	250, 500, 1000
ラット	雄 103 週間，雌 99 週間	混餌	200, 750, 2500	40, 150, 500

マウス 13 週間がん原性用量設定試験（2500, 5000 及び 10000 mg/kg/日（500, 1000 及び 2000 mg Fe/kg/日））では，10000 mg/kg/日まで概ね忍容性は良好であったが，10000 mg/kg/日の膀胱に膀胱炎及び移行上皮過形成が認められた。本変化は，PA21 のリン酸吸着に起因した尿中カルシウム排泄増加により生じた尿結石の刺激によって誘発されたと推察され，長期に渡るがん原性試験における生存率に影響が懸念される変化と考えられたことから，マウスがん原性

試験の最高投与量は 5000 mg/kg/日を設定した。なお，全ての投薬群で，結腸又は直腸粘膜の過形成並びに炎症性変化が認められ，5000 mg/kg/日以上では胃の境界縁又は前胃の過形成が認められた。

マウスがん原性試験（1250, 2500 及び 5000 mg/kg/日（250, 500 及び 1000 mg Fe/kg/日）；雄は 101 週間，雌は 104 週間混餌投与）では，腫瘍性病変として，結腸の腺癌及び腺腫がそれぞれ 2500 mg/kg/日及び 5000 mg/kg/日の雄の各 1 例に認められた。非腫瘍性病変として，全投薬群の雄及び 5000 mg/kg/日の雌で結腸及び盲腸の粘膜過形成並びに憩室が認められ，5000 mg/kg/日の雄では前胃の上皮過形成及び過角化が認められた。これらの消化管粘膜病変は，難吸収性の PA21 が大量に経口投与され，慢性的に消化管粘膜が刺激されたことにより誘発されたものと考えられた。

ラットがん原性試験（200, 750 及び 2500 mg/kg/日（40, 150 及び 500 mg Fe/kg/日）；雄は 103 週間，雌は 99 週間混餌投与）では，2500 mg/kg/日の雄で甲状腺の C 細胞腺腫の増加が認められた。本変化は，PA21 のリン酸吸着効果に起因した，リン取り込みの低下に伴うリン/カルシウム代謝関連ホルモンの変動の影響により，ラットでは通常でも自然発生性に認められる本腫瘍の発生頻度が増加したと推察された。その他，投与に関連した非腫瘍性病変として，2500 mg/kg/日の雌雄で十二指腸，盲腸，結腸及び直腸粘膜過形成並びに粘膜下組織炎が認められ，結腸の粘膜下組織炎は 750 mg/kg/日の雌の 1 例でも認められた。本変化は前述の通り，PA21 の大量経口投与に伴う慢性的な消化管粘膜への刺激により誘発されたと考えられた。

2.4.4.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験，ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験並びにラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験により検討した。生殖発生毒性試験における無毒性量の一覧を表 2.4.4-4 に示す。

表 2.4.4-4　生殖発生毒性試験における無毒性量

試験種	動物種	投与経路	投与量		無毒性量（mg/kg/日）		
			（mg/kg/日）	(mg Fe/kg/日)	F0 一般毒性	F0 生殖機能	F1
受胎能及び初期胚発生	ラット	経口	500, 1400, 4000	100, 280, 800	1400	4000	4000
胚・胎児発生	ラット	経口	500, 1400, 4000	100, 280, 800	1400	4000	4000
	ウサギ	経口	250, 500, 1000	50, 100, 200	500	1000	500
出生前後の発生並びに母体機能	ラット	経口	500, 1400, 4000	100, 280, 800	1400	4000	4000

ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（雌雄に 500, 1400 及び 4000 mg/kg/日（100, 280 及び 800 mg Fe/kg/日）を経口投与）では，4000 mg/kg/日の雄で体重増加抑制が認められたことから，一般毒性学的無毒性量は 1400 mg/kg/日と判断した。一方，生殖機能及び初期胚発生に対する影響は認められず，無毒性量は 4000 mg/kg/日と判断した。

ラットの胚・胎児発生に関する試験（母動物に 500, 1400 及び 4000 mg/kg/日（100, 280 及び 800 mg Fe/kg/日）を経口投与）では，母動物の 4000 mg/kg/日で体重増加抑制が認められたことから，母動物に対する一般毒性学的無毒性量は 1400 mg/kg/日と判断した。催奇形作用を含む胚・胎児発生に対する影響は 4000 mg/kg/日においても認められなかったことから，生殖機能

及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 4000 mg/kg/日と判断した。

ウサギの胚・胎児発生に関する試験（母動物に 250, 500 及び 1000 mg/kg/日（50, 100 及び 200 mg Fe/kg/日）を経口投与）では，母動物の 1000 mg/kg/日で摂餌不良と体重増加抑制及びこれに関連した状態悪化が 1 例に認められたことから，母動物に対する一般毒性学的無毒性量は 500 mg/kg/日と判断した。1000 mg/kg/日では胎児体重及び胎盤重量の低値傾向が認められ，胎児に骨化遅延も認められた。したがって，胚・胎児発生に対する無毒性量は 500 mg/kg/日と判断したが，PA21 に催奇形作用は認められなかった。生殖機能に影響は認められず，無毒性量は 1000 mg/kg/日と判断した。

ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（母動物に 500, 1400 及び 4000 mg/kg/日（100, 280 及び 800 mg Fe/kg/日）を経口投与）では，母動物の 4000 mg/kg/日で体重又は体重増加抑制が認められたことから，母動物に対する一般毒性学的無毒性量は 1400 mg/kg/日と判断した。母動物の生殖機能及び出生児に対する無毒性量は 4000 mg/kg/日と判断した。

2.4.4.6 その他の毒性試験

PA21-2 について，以下の毒性試験を実施した。

2.4.4.6.1 PA21 と PA21-2 の毒性比較検討試験

ラットに PA21 又は PA21-2 の 1000 及び 4000 mg/kg/日（200 及び 800 mg Fe/kg/日）を 4 週間混餌投与した結果，それぞれ 4000 mg/kg/日で，飼料効率の低下を伴った体重増加抑制及び盲腸又は直腸に粘膜過形成が認められたことから無毒性量は 1000 mg/kg/日と判断し，PA21 と PA21-2 に毒性学的な差異はないと判断した。

2.4.4.6.2 PA21-2 の遺伝毒性試験

PA21-2 について細菌を用いる復帰突然変異試験及びチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験を実施した結果，いずれの試験においても PA21-2 に遺伝子突然変異誘発性及び染色体異常誘発性は認められなかった。

2.4.4.7 不純物，添加物の評価

PA21 の主な不純物は，有機不純物として[redacted]が，無機不純物として[redacted]が確認されており，いずれも PA21 の成分である酸化水酸化鉄（III）の原料である[redacted]に由来した不純物である。原料の[redacted]に含有される[redacted]の原料供給元の分析では検出限界の[redacted]であり，これは ICH Q3A[4)]の安全性確認に必要な閾値以下であった。また，重金属及び金属については最大臨床用量である 3000 mg/日（PA21 として 15 g/日）においても，USP ガイドライン[5)]及び EMA ガイドライン[6)]が定めたいずれの一日許容摂取量以下であることが確認されている。

PA21 の製剤に用いられる添加物について，香料として用いる[redacted]は食品添加物としても使用されており，その配合割合は微量（0.1%以下）であること，Silica（無水ケイ酸），Talcum（タルク）及び Magnesium stearate（ステアリン酸マグネシウム）については医薬品添加物として使用前例があり，特別な副作用の報告はないことから，PA21 の安全性に影響を与えるものではないと考えられた。

2.4.5 総括

2.4.5.1 薬理試験

PA21 のリン吸着薬としての特性を調べるため，消化管の条件を模した pH のリン酸溶液を用いて，PA21 のリン吸着作用を評価した。その結果，PA21 は pH 3.0, 5.5 及び 8.0 のいずれの pH においてもリン吸着能を示した。この結果より，PA21 は酸性領域から弱アルカリ性領域までの pH においてリン吸着能を示し，胃から小腸へと変化する上部消化管の pH 環境において，安定した効力を発揮すると考えられた。

CKD においては，高リン血症に伴って二次性副甲状腺機能亢進症が発現し，CKD-MBD へと進展する[7), 8), 9), 10)]。高リン血症モデルであるアデニン誘発進行性腎不全ラットを用い，PA21 の 4 週間混餌投与における血清リン濃度及び血清 PTH 濃度に対する作用を評価した。PA21 は本モデルにおいて用量依存的に血清リン濃度，カルシウム・リン積及び血清 PTH 濃度を低下させた。また，本モデルにおける血管石灰化の程度の軽減及び頻度の低下並びに骨代謝異常抑制作用を示した。以上より，PA21 は高リン血症に伴う二次性副甲状腺機能亢進症の進展を抑制することにより，QOL や生命予後に関わる血管石灰化や骨代謝異常を予防しうると考えられた。

安全性薬理コアバッテリー試験において，PA21 はラットの中枢神経系，呼吸系及び消化器系並びにイヌの心血管系に対して影響を及ぼさなかったことから，ヒトにおいてもこれらに対する影響は少ないと推察され，臨床使用上の懸念はほとんどないと考えられた。

2.4.5.2 薬物動態試験

雌雄ラットに ^{59}Fe-PA21 を単回経口投与したとき，血液及び血球中放射能は投与後 96 又は 120 時間に最高濃度に達した後，投与後 168 時間まで緩やかに減少した。また，血漿中放射能は投与後 8 時間以内に一時的に検出されたのみであり，投与後 24 時間以降は検出されなかった。血液及び血球中で検出された放射能は最高でそれぞれ投与量の 1.39 及び 1.30%と僅かであり，ほぼ同様な放射能濃度推移を示したことから，血液中で検出された放射能は主に血球中に存在すると考えられた。また，雄イヌに ^{59}Fe-PA21 を単回経口投与したとき，全例において血液及び血漿中に放射能は検出されず，3 例中 1 例のみで投与後 96 時間以降に血球中で放射能が検出されたが，放射能は最高で投与量の 0.82%と僅かであった。以上より，経口投与された PA21 の吸収は非常に低いと考えられた。

雄ラットに ^{59}Fe-PA21 を単回経口投与したときの組織中放射能は大部分が消化管（胃，小腸及び大腸）内容物中に存在し，その他，血液，血漿，血球，肝臓，脾臓，骨髄及び消化管組織中で放射能が検出されたのみであり，多くの組織中において放射能は検出されなかった。消化管組織中の放射能は投与後 2～6 時間に最高濃度に達し，投与後 24 時間以降は殆ど検出されなかった。鉄の生体内における貯蔵及び利用に関与する代表的な組織である血球及び細網内皮系（肝臓，脾臓，骨髄）[11)]で検出された放射能は最高でも投与量の 0.62%と僅かであり，肝臓，脾臓及び骨髄中放射能は投与後 6～24 時間に増加し，肝臓を除き投与後 96 時間以降においては検出されなかった。一方，血球中放射能は投与後 96 時間以降にも増加を示し，投与後 168 時間に最高濃度に達した。以上の血球，肝臓，脾臓及び骨髄中放射能の濃度推移の時間経過は鉄補充に用いられる鉄剤の単回経口又は静脈内投与後に認められる通常の鉄の体内動態[12), 13)]

と同様であると考えられ，僅かに吸収された鉄は速やかに生体内の鉄代謝経路に入るものと推察された[11), 12)]。

雄イヌに ^{59}Fe-PA21 を単回経口投与したとき，投与後 168 時間において 3 例中 1 例の血球及び脾臓中のみで放射能が検出されたが，放射能はそれぞれ投与量の 0.82 及び 0.14%と僅かであり，鉄の明らかな吸収及び残留性は認められなかった。また，雄有色ラットに ^{59}Fe-PA21 を単回経口投与したとき，投与後 504 時間まで眼球及び皮膚中において放射能が検出されなかったことから，メラニン親和性は低いと考えられた。

雌雄ラットに ^{59}Fe-PA21 を単回経口投与したとき，糞中に排泄された放射能は投与後 48 時間までに投与量の 82%以上であった。雄イヌに ^{59}Fe-PA21 を単回経口投与したとき，糞中に排泄された放射能は投与後 48 時間までに投与量の 106.6%であった。一方，ラット及びイヌともに投与後 168 時間まで放射能の尿中排泄は認められなかった。また，胆管カニューレを施した雌雄ラットに ^{59}Fe-PA21 を単回経口投与したとき，投与後 48 時間まで放射能の胆汁中排泄は認められなかった。以上より，経口投与された PA21 は投与後 48 時間以内にほぼ全てが糞中に排泄されると考えられた。

雄ラットに PA21 を 14 日間混餌投与したとき，高用量である 4000 mg/kg/日投与群において肝及び小腸ミクロソーム CYP1A 活性が減少した以外は CYP1A，CYP2B 及び CYP3A 活性に明らかな影響は認められず，これら薬物代謝酵素が関与する薬物との相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

慢性腎臓病患者/高リン血症を有する血液透析患者に使用される可能性が高い薬剤を中心として，PA21 との併用が想定される薬剤を対象に PA21 への *in vitro* 吸着試験を実施した。ロサルタンカリウム，フロセミド，アトルバスタチン，アレンドロネート，ドキシサイクリン，パリカルシトール，ピオグリタゾン，レボチロキシンナトリウム，ドキセルカルシフェロールは 30%を明らかに上回る吸着率を示し，併用時における PA21 への吸着の可能性は否定できないものと考えられた。

雄マウスに ^{59}Fe-PA21 と薬物等（カフェイン，アスコルビン酸，グルコン酸カルシウム，アスパラギン酸マグネシウム，フィチン酸，フロセミド，エナラプリル又はカプトプリル）を併用して 5 日間反復経口投与したとき，消化管からの鉄の吸収を促進させることが報告されているアスコルビン酸[14)]を除き，初回投与 16 日目における組織中放射能の合計値に明らかな変化は認められなかったことから，これら薬物等との併用により PA21 の薬物動態が顕著に影響される可能性は低いと考えられた。

栄養成分等（葉酸，ナイアシン，パントテン酸，ビオチン，ピリドキシン，メチオニン，トリプトファン，フッ化物，硫酸塩及びシュウ酸）を対象とした PA21 への *in vitro* 吸着試験の結果より，生理的な条件下においてこれら栄養成分等の PA21 への吸着の可能性は低いと考えられた。

以上，PA21 の血液，血漿及び血球中濃度推移，組織内分布並びに尿糞胆汁中排泄に関する試験結果より，経口投与された PA21 は消化管より殆ど吸収されず，ほぼ全てが糞中に排泄され，僅かに吸収された鉄は生体内の鉄と同様な体内動態を示すものと推察された。また，*in vitro* 吸着試験の結果より，慢性腎臓病患者/高リン血症を有する血液透析患者に使用される可能性が高い薬剤のうち PA21 への吸着の可能性が推測されたものについては，各薬剤の用法・

用量及び安全性に関する情報，海外薬物相互作用試験の結果並びに第 III 相臨床試験における併用薬の詳細情報の収集結果及び PA21 併用による影響の解析等から，これら薬剤の作用減弱の可能性について総合的に評価する必要があると考えられた。

2.4.5.3 毒性試験

急性毒性はラット単回投与試験で検討され，5000 mg/kg で忍容性は良好であった。概略の致死量は 5000 mg/kg 超であり，最大臨床用量 3000 mg/日（PA21 として 15 g/日，体重 60 kg とすると 250 mg/kg/日）の 20 倍以上と推察された。

反復投与試験はラットの 4 週間，13 週間及び 26 週間混餌投与試験，マウスの 13 週間混餌投与試験（がん原性用量設定試験）並びにイヌの 4 週間，13 週間及び 26 又は 39 週間反復経口投与試験を実施した。いずれの動物種においても，最高投与量まで概ね忍容性は良好であったが，飼料効率の低下を伴った体重増加抑制がラットの 750 mg/kg/日（最大臨床用量の 3 倍）以上で認められた。なお，イヌでは 2000 mg/kg/日まで体重に対する影響は認められなかった。これ以外の主な所見は PA21 のリン酸吸着に起因するリンの取り込み低下による生体内リン/カルシウム動態の変動に伴う変化，PA21 に含有される鉄に起因した変化及び PA21 を大量に経口投与したことに伴ってげっ歯類で認められた胃腸管の組織学的変化であった。

ラット反復投与試験では尿中リン排泄の顕著な減少，尿中及び血中カルシウムの高値が認められた。また，これらに付随して，骨代謝回転への影響を示唆する二次的変化と考えられる ALP の高値や骨代謝関連マーカーである尿中デオキシピリジノリン又は血清オステオカルシンの高値が認められた。イヌの反復経口投与試験では骨代謝回転マーカーに顕著な変化は認められなかったが，血中リンの高値，尿中リンの低値及びカルシウムの高値が認められた。これらの変化は，PA21 の薬理学的作用に対する恒常性維持機能によって生じた代償性反応と考えられ，高リン血症状態にある患者においては，これらの変化が生じる懸念は著しく低いと考えられた。

反復投与試験及びがん原性試験で胃腸管が毒性の標的器官であることが示された。鉄を含有する PA21 の色調に起因すると考えられる暗色便がラット及びイヌで認められ，加えて 2000 mg/kg/日（最大臨床用量の 8 倍）を空腹時に 4 週間投与したイヌで嘔吐が認められた。マウスの反復投与試験及びがん原性試験では，大腸粘膜の過形成が 1250 mg/kg/日（最大臨床用量の 5 倍）以上で，前胃上皮の過形成が 5000 mg/kg/日（最大臨床用量の 20 倍）以上で認められた。ラットの反復投与試験及びがん原性試験では，大腸あるいは小腸粘膜過形成が 750 mg/kg/日（最大臨床用量の 3 倍）から認められ，同時に大腸粘膜に軽度の炎症性所見を示す個体も認められたが，6 週間の休薬により回復性が確認された。PA21 の同効薬であるクエン酸第二鉄水和物及び炭酸ランタンはいずれも難吸収性物質であるが，クエン酸第二鉄水和物のラット反復投与試験では大腸粘膜の肥厚が，炭酸ランタンのラットあるいはマウス反復投与試験及びがん原性試験では腺胃粘膜及び境界縁の過形成が報告されている [15),16)]。したがって，ラット及びマウスで認められた胃腸管病変は，難吸収性である PA21 の大量経口投与による胃腸管粘膜への慢性的な物理的刺激に起因するものと考えられた。また，マウスのがん原性試験では結腸及び盲腸における憩室の増加が 1250 mg/kg/日（最大臨床用量の 5 倍）以上で認められ，結腸の腺癌及び腺腫がそれぞれ 2500 mg/kg/日及び 5000 mg/kg/日の雄の各 1 例のみに認められた。これら増殖性病変の発現機序として，上述の如く，PA21 の大量投与に伴う持続的な

腸管粘膜への局所刺激に起因した，非遺伝毒性的な機序が考えられた。マウスは解剖学的に腸管筋層が他の動物種に比べて相対的に薄く，腸管粘膜への刺激作用に対して感受性が特に高いことが報告[17), 18)]されている。一方，大腸の解剖学的特徴がよりヒトに近いとされるイヌでは2000 mg/kg/日（最大臨床用量の 8 倍）の 39 週間の反復投与においても胃腸管に炎症及び粘膜過形成は認められていない。したがって，げっ歯類とヒトの消化管構造の解剖学的差異による感受性の違いを考慮すると，ラット及びマウスで認められた胃腸管病変は，胃腸管粘膜刺激に対する感受性が高いげっ歯類に特異的に認められた変化と考えられ，臨床での使用において問題となる可能性は低いと考えられた。

PA21 が含有する鉄に関連して，ラット及びイヌの反復投与試験では，暗色便又は腸管内容物の暗色化が認められた。また，肝臓，腎臓又は脾臓の組織中鉄濃度増加及び血漿鉄の高値が認められ，病理組織学的に胃腸管粘膜，肝臓，腎臓，脾臓及びリンパ節の実質細胞又は組織中マクロファージにおける鉄染色陽性所見が認められたことから，PA21 の鉄がわずかではあるが生体に取り込まれていることが示唆された。なお，鉄の体内貯蔵臓器とされる肝臓，脾臓及び腎臓における鉄濃度の変動は軽微であり，組織障害はいずれの臓器においても認められなかった。

ラット 13 週間及び 26 週間混餌投与試験並びにマウス 13 週間がん原性用量設定試験及びマウスがん原性試験で認められた膀胱の結石や移行上皮過形成は，尿性状の変化（カルシウム過剰排泄）に伴い，膀胱粘膜への刺激に特に感受性の高いげっ歯類特有の変化[19), 20)]であると考えられた。また，ラットがん原性試験において雄の甲状腺に C 細胞腺腫の増加が認められたが，PA21 のリン酸吸着に起因するリンの取り込みの低下に伴う，長期に渡るリン/カルシウム代謝関連ホルモンの変動に起因する変化[21)]と推察され，ラットでは通常でも自然発生性に認められる本腫瘍[22)]の発生頻度が増加したと考えられた。

遺伝毒性試験では，ラットの消化管を用いたコメット試験を含む，一連の *in vivo* 及び *in vitro* 試験により評価され，いずれの試験においても遺伝子突然変異誘発性，染色体異常誘発性及び DNA 損傷誘発性を認めなかった。

生殖発生毒性試験では，ウサギでの胚・胎児発生試験において，胎盤重量及び胎児体重の低値傾向並びに胎児の骨化遅延が PA21 の 1000 mg/kg/日（最大臨床用量の 4 倍）で認められたため，胚・胎児発生に対する無毒性量は 500 mg/kg/日（最大臨床用量の 2 倍）と判断した。ラットでは，より高用量の 4000 mg/kg/日でも生殖機能及び催奇形性を含む次世代発生への影響は認められなかった。

なお，PA21 と PA21-2 の毒性を比較する目的で実施された PA21-2 の *in vitro* 遺伝毒性試験では，遺伝毒性は認められず，また，PA21 と PA21-2 を使用したラット 4 週間混餌投与毒性比較試験においても，認められた所見の出現頻度あるいは程度は両薬ともに同様であり，加えて投与後の体内動態に関連すると考えられる組織中への鉄の蓄積にも顕著な差は認められなかった。よって，PA21-2 の毒性プロファイルは PA21 と同等であり，PA21-2 の毒性は PA21 の各種毒性試験によって評価ができていると判断した。

以上，毒性試験で認められたいずれの変化についても臨床上重篤な副作用として発現する可能性は低いことが示唆され，PA21 のヒトでの安全性に懸念はないと考えられた。

2.4.5.4 結論

PA21 は消化管内での食事由来のリン酸と結合し，消化管からのリンの吸収を抑制することにより血清リン濃度を低下させるとともに，血清 PTH 濃度を低下させた。さらに，血管石灰化の程度の軽減及び頻度の低下並びに骨代謝異常に対する抑制作用を示した。PA21 は消化管より殆ど吸収されず，ほぼ全てが糞中に排泄され，僅かに吸収された鉄は生体内の鉄と同様な体内動態を示すものと推察された。毒性試験で認められた主な所見は PA21 の薬理作用と含有される鉄に起因するもの，あるいは本薬の長期に渡る大量投与に起因するげっ歯類に特有な変化であり，臨床使用上，副作用として発現する可能性は低いことが示唆された。

2.4.6 参考文献

1) JAPIC「医療用医薬品集」2015，日本医薬情報センター編 2014: p.1512-4.

2) JAPIC「医療用医薬品集」2015，日本医薬情報センター編 2014: p.3214-6.

3) JAPIC「医療用医薬品集」2015，日本医薬情報センター編 2014: p.871-3.

4) ICH Harmonized Tripartite Guideline. Q3A(R2): Impurities in new drug substances. Finalized guideline 2006 October 25.

5) Second Supplement to USP 35–NF 30. Chapter 232. Elemental impurities limits. 2012 April 27.

6) EMEA European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents. Final guidance. 2008 February 21. Report No.: EMEA/CHMP/SWP/4446/2000.

7) 社団法人日本腎臓学会編集．日本腎臓学会編 CKD 診療ガイド 2012．東京：東京医学社．2012: p. 82-3.

8) 大矢昌樹，重松隆．富野康日己，柏原直樹，成田一衛編集．リン吸着剤の進歩．Annual Review 腎臓 2011．東京：中外医学社．2011: p.296-300.

9) 社団法人 日本透析医学会．透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン．日本透析医学会雑誌．2006; 39: 1435-55.

10) 社団法人 日本透析医学会．慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン．日本透析医学会雑誌．2012; 45: 301-56.

11) 髙折修二，福田英臣，赤池昭紀，石井邦雄．グッドマン・ギルマン薬理書［下］薬物治療の基礎と臨床 第 11 版，廣川書店 2007; p.1840.

12) 有吉敏彦，有薗幸司，入潮浩司，岡成栄治，堀江透．ラットにおける ^{59}Fe-クエン酸第一鉄ナトリウムおよび ^{59}Fe-硫酸第一鉄の吸収，分布および排泄．薬物動態．1987; 2: 3-10.

13) Beshara S, Sörensen J, Lubberink M, Tolmachev V, Långström B, Antoni G, Danielson BG, Lundqvist H. Pharmacokinetics and red cell utilization of ^{52}Fe/^{59}Fe-labelled iron polymaltose in anaemic patients using positron emission tomography. Br J Haematol. 2003; 120: 853-9.

14) Hungerford DM Jr, Linder MC. Interactions of pH and ascorbate in intestinal iron absorption. J Nutr. 1983; 113: 2615-22.

15) リオナ®錠申請資料概要．毒性試験の概要文，2013 年，日本たばこ産業株式会社.

16) ホスレノール®チュアブル錠申請資料概要．毒性試験の概要文，2008 年，バイエル薬品株式会社.

17) Treuting, P. and Dintzis, S. Lower Gastrointestinal Tract. In: Treuting P. and Dintzis S, eds. Comparative Anatomy and Histology. A Mouse and Human Atlas. San Francisco: Academic Press; 2012. p.177-192.

18) Boivin GP, Washington K, Yang K, Ward JM, Pretlow TP, Russell R, et al. Pathology of mouse models of intestinal cancer: consensus report and recommendations. Gastroenterology. 2003, 124 : 762-77.

19) Sakata T, Masui T, St John M, Cohen SM. Uracil-induced calculi and proliferative lesions of the mouse urinary bladder. Carcinogenesis 1988; 9: 1271-6.

20) Cohen SM. Role of urinary physiology and chemistry in bladder carcinogenesis. Food and Chemical Toxicology 1995; 33: 715-30.

21) Capen CC, DeLellis RA, Yarrington JT. Endocrine system. In: Haschek WM, Rousseaux CG, Wallig MA, editors. Handbook of toxicologic pathology (Volume 2). 2nd ed. San Diego: Academic Press; 2002. p.681-783.

22) Botts S, Jokinen MP, Isaacs KR, Meuten DJ, Tanaka N. Proliferative lesions of the thyroid and

parathyroid glands, E-3. In: Guides for toxicologic pathology. Washington, DC: STP/ARP/AFIP; 1991. p.1-12.