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

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1　緒言

キッセイ薬品工業株式会社

目次

2.6.1 緒言 3
2.6.1.1 薬理学的特性 3
2.6.1.2 臨床適応及び用法・用量 3

2.6.1 緒言

2.6.1.1 薬理学的特性

PA21 は酸化水酸化鉄（III）/スクロース/デンプン混合物である。消化管内の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，血清リン濃度を低下させると考えられる。*In vitro* リン吸着試験において，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，アデニン誘発進行性腎不全ラットにおいて，血清リン濃度，血清カルシウム・リン積及び血清 PTH 濃度を低下させ，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。

以上より，PA21 は透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の改善効果を示すことが期待され，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，血管石灰化や骨代謝異常を予防しうると考えられる。

2.6.1.2 臨床適応及び用法・用量

本薬は以下の【効能・効果】及び【用法・用量】が考えられている。

【効能・効果】

透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の改善

【用法・用量】

通常，成人には，鉄として 1 回 250 mg を開始用量とし，1 日 3 回食直前に経口投与する。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 3000 mg とする。

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

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.2　薬理試験の概要文

キッセイ薬品工業株式会社

目次

2.6.2 薬理試験の概要文 4
2.6.2.1 まとめ 4
2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験 4
2.6.2.1.2 安全性薬理試験 5
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 6
2.6.2.2.1 リン吸着作用 6
2.6.2.2.2 病態モデル動物における作用 7
2.6.2.2.3 作用機作 18
2.6.2.3 副次的薬理試験 18
2.6.2.4 安全性薬理試験 18
2.6.2.4.1 中枢神経系に及ぼす影響 18
2.6.2.4.2 呼吸系に及ぼす影響 18
2.6.2.4.3 心血管系に及ぼす影響 18
2.6.2.4.4 消化器系に及ぼす影響 19
2.6.2.4.5 安全性薬理試験に対する考察 19
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 20
2.6.2.6 考察及び結論 21
2.6.2.6.1 PA21 の薬理作用 21
2.6.2.6.2 同効薬との比較 21
2.6.2.6.3 臨床との関連性（有効投与量） 22
2.6.2.6.4 結論 22
2.6.2.7 図表 22
2.6.2.8 参考文献 23

薬理試験の略号一覧表

略号	略していない表現	説明
AUC	Area under the serum concentration-time curve	血清中濃度時間曲線下面積
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
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
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
MMA	Methyl methacrylate	メタクリル酸メチル
PTH	Parathiroid hormone	副甲状腺ホルモン
SD 系	Sprague-Dawley 系	Sprague-Dawley 系

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）

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

非臨床薬理試験には酸化水酸化鉄（III）/スクロース/デンプン混合物である 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の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。

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。*In vitro* リン吸着試験においては各薬物をリン酸溶液で調製して使用した。ラット又はイヌの *in vivo* 試験においては各薬物を混餌投与，又は経口投与した。以下，薬理試験に使用した PA21 及び PA21-2 はともに PA21 と表記した。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。

2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験

2.6.2.1.1.1 リン吸着作用

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。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。

2.6.2.1.1.2 病態モデル動物における作用

2.6.2.1.1.2.1 アデニン誘発進行性腎不全ラットにおける血清リン濃度，カルシウム・リン積及び血清 PTH 濃度に対する作用

アデニン誘発進行性腎不全ラットを用いて血清リン及び PTH 濃度に対する PA21 の作用を検討した。PA21（0.5, 1.5 及び 5%（それぞれ，0.1, 0.3 及び 1% Fe））の 4 週間混餌投与により，血清リン濃度，カルシウム・リン積及び血清 PTH 濃度が低下した。

2.6.2.1.1.2.2 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 PA21 の血管石灰化に対する作用を検討した。PA21（0.5 及び 5%（それぞれ，0.1 及び 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。

2.6.2.1.1.2.3 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 PA21 の骨代謝異常に対する作用を検討した。PA21（0.5 及び 5%（それぞれ，0.1 及び 1% Fe））の 4 週間混餌投与により，大腿骨の類骨量，線維量及び空隙面積率が低下した。

2.6.2.1.1.3 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。消化管内での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。

2.6.2.1.2 安全性薬理試験

2.6.2.1.2.1 中枢神経系に及ぼす影響

ラットに，1250, 2500 及び 5000 mg/kg（250, 500 及び 1000 mg Fe/kg）を単回経口投与し，行動，自発運動量，生理学的状態及び体温に及ぼす影響を評価した。PA21 はいずれの用量においても評価項目に影響を及ぼさなかった。

2.6.2.1.2.2 呼吸系に及ぼす影響

ラットに，1250, 2500 及び 5000 mg/kg（250, 500 及び 1000 mg Fe/kg）を単回経口投与し，呼吸数，1 回換気量及び分時換気量に及ぼす影響を評価した。PA21 はいずれの用量においても評価項目に影響を及ぼさなかった。

2.6.2.1.2.3 心血管系に及ぼす影響

イヌに，250, 500 及び 1000 mg/kg（50, 100 及び 200 mg Fe/kg）を単回経口投与し，心電図，血圧及び心拍数に及ぼす影響を評価した。PA21 の全投与量で，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が，薬理学的な意義の乏しい変化と判断した。なお，*in vitro* 試験（hERG 電流測定）は PA21 が難溶性のため実施しなかった。

2.6.2.1.2.4 消化器系に及ぼす影響

ラットに，1250, 2500 及び 5000 mg/kg（250, 500 及び 1000 mg Fe/kg）を単回経口投与し，腸管内炭末輸送能に対する影響を評価した。PA21 の 2500 mg/kg 以上で，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。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 リン吸着作用

添付資料 4.2.1.1.1

目的：PA21 のリン吸着薬としての特性を調べるため，*in vitro* 試験として消化管内の pH を模した溶液を用いて PA21 のリン吸着作用を検討した。

方法：約 100 mg の PA21，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リン酸標準溶液と室温で 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。

結果：1000 mg のリン酸の吸着に必要な PA21 の量は，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，検討したいずれの pH においてもリン吸着能を示した（図 2.6.2-1参照）。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 と同様に，検討したいずれの pH においてもリン吸着能を示した。炭酸ランタン水和物においては，pH 3.0 で最も高い効果（必要量：6.9 g）を示したが，pH 5.5 ではリン酸の吸着に高用量を必要とした（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 ではリン酸の吸着に高用量を必要とした（必要量：pH 3.0 及び 8.0 でそれぞれ，150 及び 78.1 g）（図 2.6.2-1参照）。

結論：PA21 は pH 3.0～8.0 においてリン吸着能を示した。

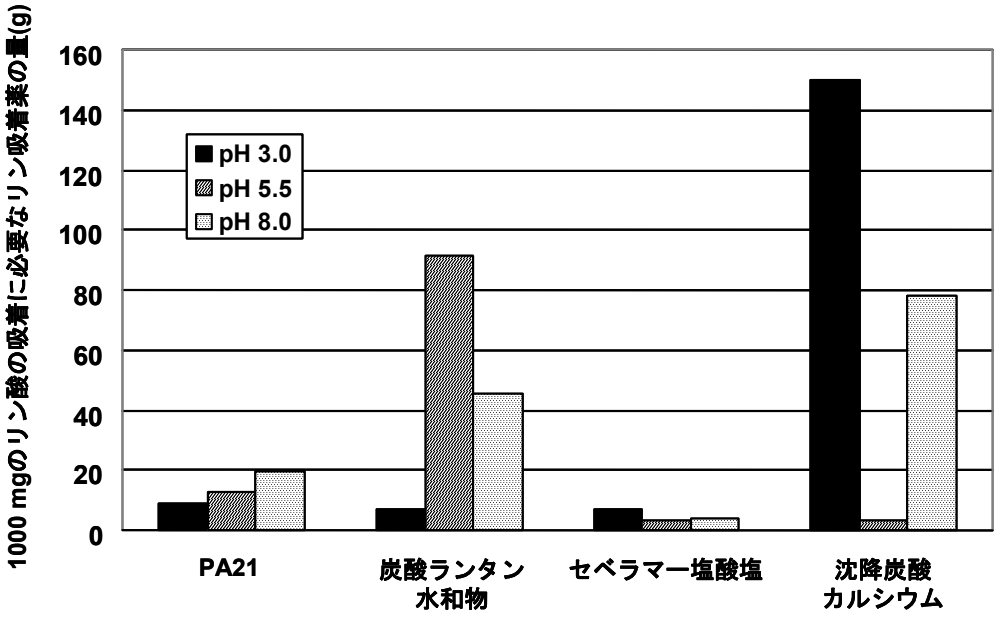


図 2.6.2-1　PA21，炭酸ランタン水和物，セベラマー塩酸塩及び沈降炭酸カルシウムのリン吸着作用

図中の各カラムは各 pH における 1000 mg のリン酸の吸着に必要なリン吸着薬の量（g）を示す。

2.6.2.2.2 病態モデル動物における作用

2.6.2.2.2.1 アデニン誘発進行性腎不全ラットにおける血清リン濃度，カルシウム・リン積及び血清 PTH 濃度に対する作用

添付資料 4.2.1.1.2

目的：アデニン誘発進行性腎不全ラットを用いて，PA21 の血清リン濃度，カルシウム・リン積及び血清 PTH 濃度に対する作用を検討した。

方法：雄性 SD 系ラットに，0.75%アデニン含有飼料を 2 週間，引き続き 0.5%アデニン含有飼料を 2 週間摂取させ，アデニン誘発進行性腎不全ラットを作製した。アデニン摂食開始 4 週後より，PA21 含有飼料（0.5, 1.5 及び 5%（それぞれ，0.1, 0.3 及び 1% Fe））を，対照薬としてセベラマー塩酸塩含有飼料（0.6 及び 2%）及び炭酸ランタン水和物含有飼料（0.6 及び 2%）をそれぞれ 4 週間自由摂食させた。アデニン摂取開始前及びアデニン摂取後 1, 2 及び 4 週（被験物質投与前），さらに被験物質投与後 3 日及び 1, 2, 3 及び 4 週に無麻酔下にて頸静脈より採血し，血清を分取した。全てのサンプルの血清リン濃度及びカルシウム濃度，並びに被験物質投与前及び投与後 3 日及び 1, 2, 3 及び 4 週のサンプルの血清 PTH 濃度を測定した（表 2.6.2-1参照）。

結果：混餌投与期間の各群の PA21 摂取量は，0.5, 1.5 及び 5%投与群でそれぞれ，240（48），814（162.8）及び 2821 mg/kg/day（564.2 mg Fe/kg/day）であった。また，セベラマー塩酸塩の摂取量は 0.6 及び 2%投与群でそれぞれ，318 及び 1059 mg/kg/day，炭酸ランタン水和物の摂取量は 0.6 及び 2%投与群でそれぞれ，308 及び 1088 mg/kg/day であった（表 2.6.2-2参照）。

各群の血清リン濃度の経時変化を図 2.6.2-2に示す。アデニンの 4 週間混餌投与により，対照群の血清リン濃度は正常群のそれに比較して有意に上昇した。PA21 は用量依存的に血清リン濃度を低下させ，1.5 及び 5%投与群において投与後 3 日～4 週まで有意な低下作用を示した。また，セベラマー塩酸塩及び炭酸ランタン水和物も用量依存的に血清リン濃度を低下させ，セベラマー塩酸塩の 0.6 及び 2%投与群はいずれも投与後 3 日～4 週まで，炭酸ランタン水和物は 0.6%投与群において投与後 2 及び 3 週，2%投与群において投与 3 日～4 週まで有意な低下作用を示した。各群の血清リン濃度及びカルシウム・リン積の $AUC_{0\text{-}28day}$ をそれぞれ，図 2.6.2-3及び図 2.6.2-4に示す。対照群の血清リン濃度及びカルシウム・リン積の $AUC_{0\text{-}28day}$ はいずれも正常群のそれに比較して有意に高値を示した。PA21 は用量依存的に血清リン濃度及びカルシウム・リン積の $AUC_{0\text{-}28day}$ を低下させ，1.5 及び 5%投与群において有意な低下作用を示した。セベラマー塩酸塩及び炭酸ランタン水和物も用量依存的に血清リン濃度及びカルシウム・リン積の $AUC_{0\text{-}28day}$ を低下させ，炭酸ランタン水和物の 0.6%投与群におけるカルシウム・リン積の $AUC_{0\text{-}28day}$ を除き，有意な低下作用を示した。

各群の血清 PTH 濃度の経時変化を図 2.6.2-5に示す。アデニンの 4 週間混餌投与により，対照群の血清 PTH 濃度は正常群のそれに比較して有意に高値を示した。PA21 は用量依存的に血清 PTH 濃度を低下させ，5%投与群において投与後 2～4 週まで有意な低下作用を示した。また，セベラマー塩酸塩及び炭酸ランタン水和物も用量依存的に血清 PTH 濃度を低下させ，セベラマー塩酸塩は 0.6%投与群において投与後 1 及び 2 週，2%投与群において投与後 3 日～4 週まで，炭酸ランタン水和物は 2%投与群において投与後 3 日～4 週まで有意な低下作用を示した。

各群の血清 PTH 濃度の $AUC_{0\text{-}28day}$ を図 2.6.2-6に示す。対照群の血清 PTH 濃度の $AUC_{0\text{-}28day}$ は正常群のそれに比較して有意に高値を示した。PA21 は用量依存的に血清 PTH 濃度を低下させ，5%投与群において有意な低下作用を示した。セベラマー塩酸塩及び炭酸ランタン水和物も同様の作用を示し，いずれも 2%投与群において有意な低下作用を示した。

結論：アデニン誘発進行性腎不全ラットにおける血清リン濃度上昇に対し，PA21 は用量依存的な低下作用を示した。また，PA21 は血清リン濃度を低下させる用量において血清 PTH 濃度も低下させた。

表 2.6.2-1　試験プロトコール

<table>
<tr><td>週</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td colspan="2">5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td></tr>
<tr><td rowspan="2">期間</td><td rowspan="2">-4 w</td><td colspan="4">病態モデル作製期間</td><td colspan="4">混餌投与期間</td></tr>
<tr><td>-3w</td><td>-2w</td><td>-1w</td><td>0w</td><td>3d</td><td>1w</td><td>2w</td><td>3w</td><td>4w</td></tr>
<tr><td>正常群</td><td rowspan="9">正常飼料（固形）</td><td colspan="4">正常飼料（固形）</td><td colspan="5">正常飼料（粉末）</td></tr>
<tr><td>対照群</td><td rowspan="8" colspan="3">0.75%アデニン含有飼料（固形）</td><td rowspan="8">0.5%アデニン含有飼料（固形）</td><td colspan="5">正常飼料（粉末）</td></tr>
<tr><td>0.5%PA21[a)]</td><td colspan="5">0.5%PA21 含有飼料（粉末）</td></tr>
<tr><td>1.5%PA21[a)]</td><td colspan="5">1.5%PA21 含有飼料（粉末）</td></tr>
<tr><td>5%PA21[a)]</td><td colspan="5">5%PA21 含有飼料（粉末）</td></tr>
<tr><td>0.6%Se</td><td colspan="5">0.6%Se 含有飼料（粉末）</td></tr>
<tr><td>2%Se</td><td colspan="5">2%Se 含有飼料（粉末）</td></tr>
<tr><td>0.6%La</td><td colspan="5">0.6%La 含有飼料（粉末）</td></tr>
<tr><td>2%La</td><td colspan="5">2%La 含有飼料（粉末）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">測定</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
</table>

●：血清リン濃度及びカルシウム濃度，○：血清 PTH 濃度
Se: セベラマー塩酸塩，La: 炭酸ランタン水和物
d: 日，w: 週
a) 0.5, 1.5 及び 5%PA21 は，それぞれ 0.1, 0.3 及び 1% Fe を示す。

表 2.6.2-2　PA21，セベラマー塩酸塩及び炭酸ランタン水和物の 1 日当たりの平均摂取量

薬物	1 日当たりの平均摂取量（mg/kg/day）
0.5%PA21[a)]	240 ± 10 (48 ± 2)[b)]
1.5%PA21[a)]	814 ± 29 (162.8 ± 6)[b)]
5%PA21[a)]	2821 ± 142 (564.2 ± 28)[b)]
0.6%Se	318 ± 15
2%Se	1059 ± 47
0.6%La	308 ± 9
2%La	1088 ± 34

データは平均値±標準誤差で示す。Se: セベラマー塩酸塩，La: 炭酸ランタン水和物
a) 0.5, 1.5 及び 5%PA21 は，それぞれ 0.1, 0.3 及び 1% Fe を示す。
b) 括弧内は鉄としての摂取量（mg Fe/kg/day）を示す。

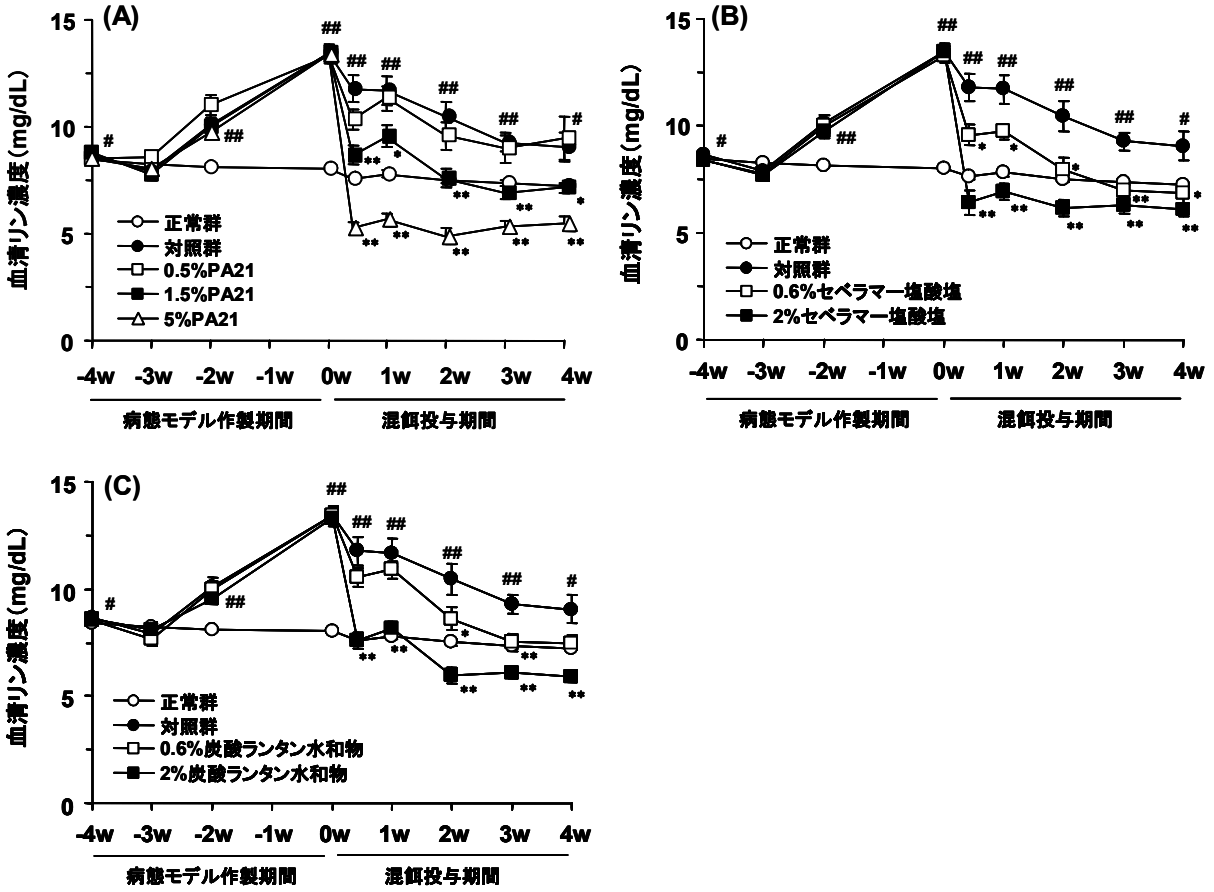


図 2.6.2-2　アデニン誘発進行性腎不全ラットにおける血清リン濃度に対する PA21（A），セベラマー塩酸塩（B）及び炭酸ランタン水和物（C）の作用：経時変化

図中の各点は 8～10 例の平均値±標準誤差を示す。
w: 週
0.5, 1.5 及び 5%PA21 は，それぞれ 0.1, 0.3 及び 1% Fe を示す。
#: $p<0.05$ 及び##:$p<0.01$: 正常群と対照群間の Student 又は Aspin-Welch の t 検定
*:$p<0.05$ 及び**:$p<0.01$: 対照群と薬物投与群間の Dunnett 又は Steel の多重比較検定

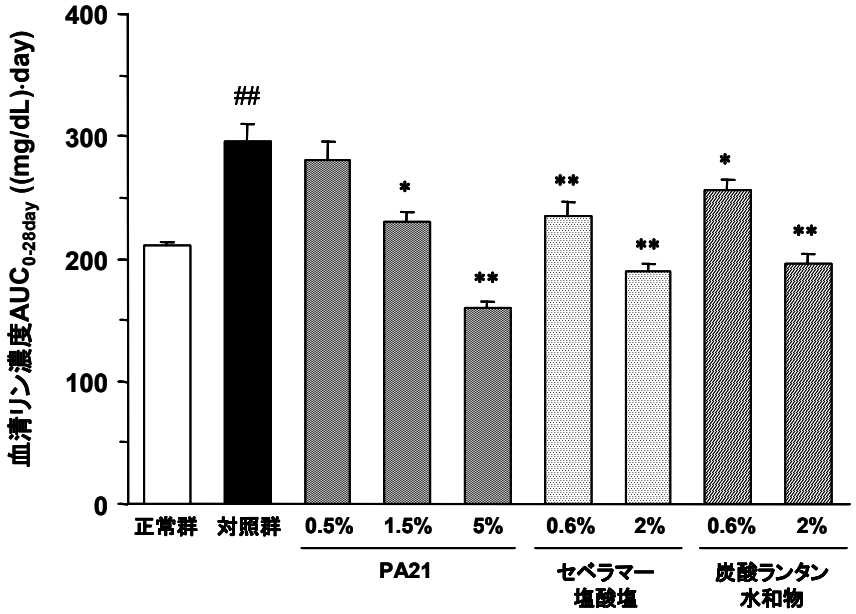


図 2.6.2-3　アデニン誘発進行性腎不全ラットにおける血清リン濃度の $AUC_{0\text{-}28day}$ に対する PA21，セベラマー塩酸塩及び炭酸ランタン水和物の作用

図中の各カラムは 8～10 例の平均値+標準誤差を示す。
0.5, 1.5 及び 5%PA21 は，それぞれ 0.1, 0.3 及び 1% Fe を示す。
##:p<0.01: 正常群と対照群間の Aspin-Welch の t 検定
*:p<0.05 及び**:p<0.01: 対照群と薬物投与群間の Dunnett 又は Steel の多重比較検定

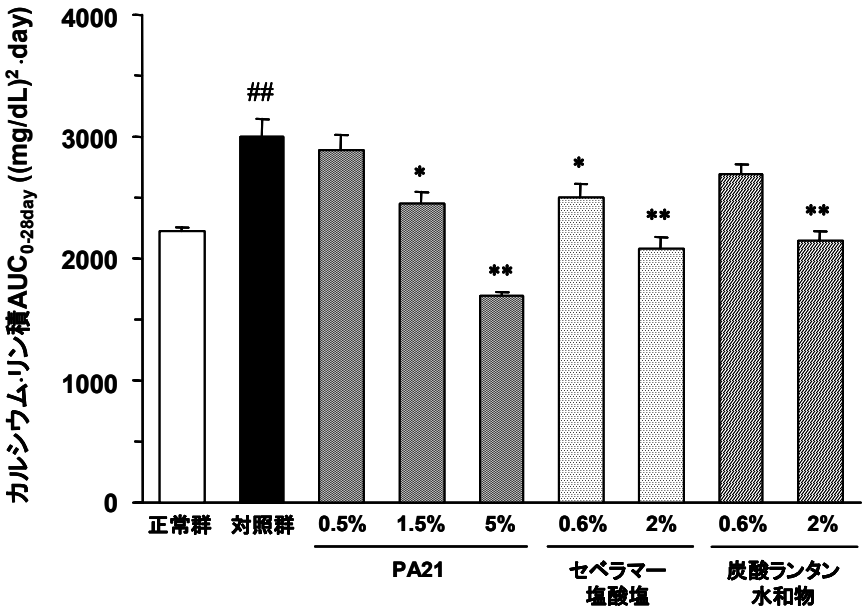


図 2.6.2-4　アデニン誘発進行性腎不全ラットにおけるカルシウム・リン積の $AUC_{0\text{-}28day}$ に対する PA21，セベラマー塩酸塩及び炭酸ランタン水和物の作用

図中の各カラムは 8～10 例の平均値+標準誤差を示す。
0.5, 1.5 及び 5%PA21 は，それぞれ 0.1, 0.3 及び 1% Fe を示す。
##:p<0.01: 正常群と対照群間の Aspin-Welch の t 検定
*:p<0.05 及び**:p<0.01: 対照群と薬物投与群間の Dunnett の多重比較検定

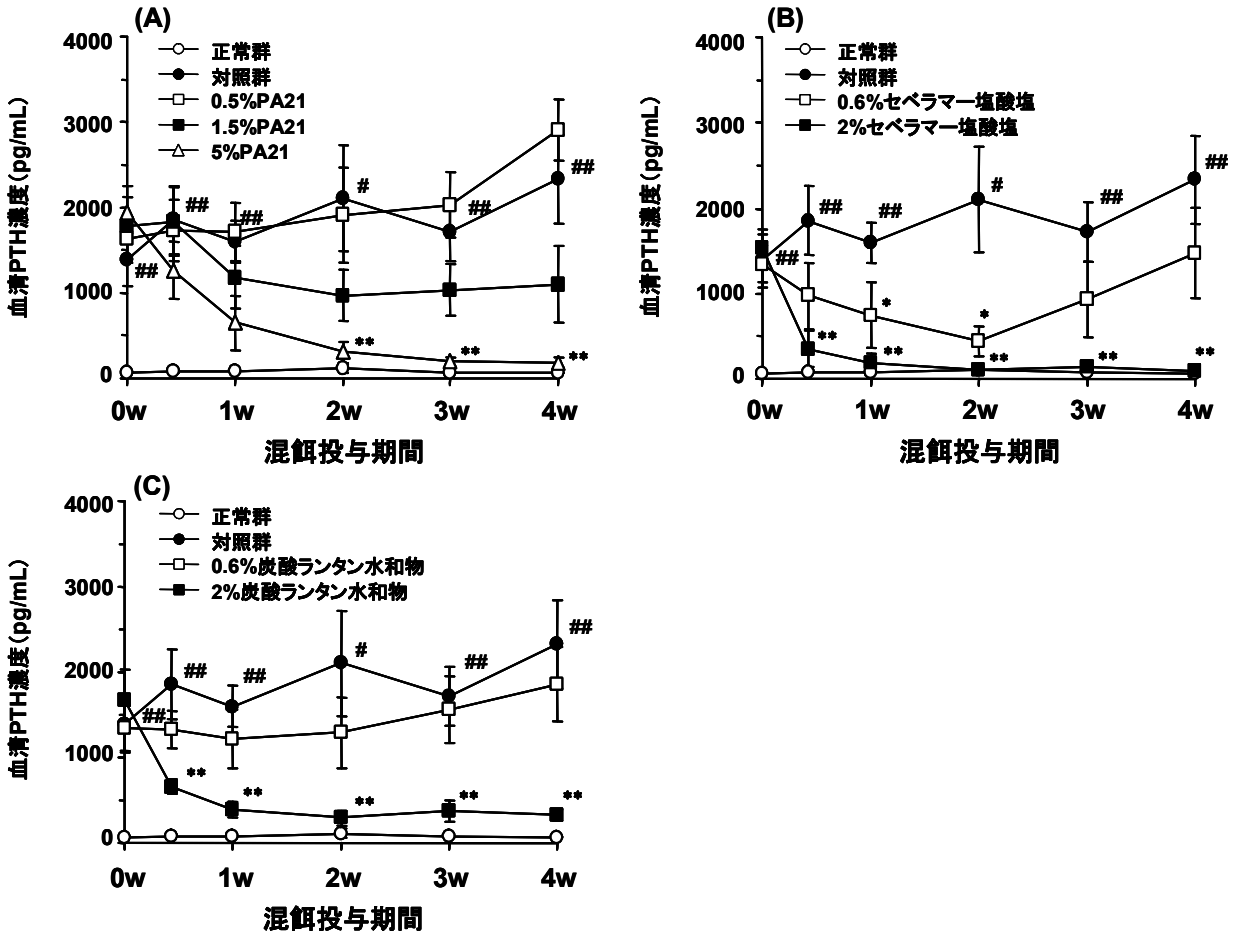


図 2.6.2-5　アデニン誘発進行性腎不全ラットにおける血清 PTH 濃度に対する PA21（A），セベラマー塩酸塩（B）及び炭酸ランタン水和物（C）の作用：経時変化

図中の各点は 8～10 例の平均値±標準誤差を示す。
w: 週
0.5, 1.5 及び 5%PA21 は，それぞれ 0.1, 0.3 及び 1% Fe を示す。
#: p<0.05 及び##:p<0.01: 正常群と対照群間の Aspin-Welch の t 検定
*:p<0.05 及び**:p<0.01: 対照群と薬物投与群間の Dunnett 又は Steel の多重比較検定

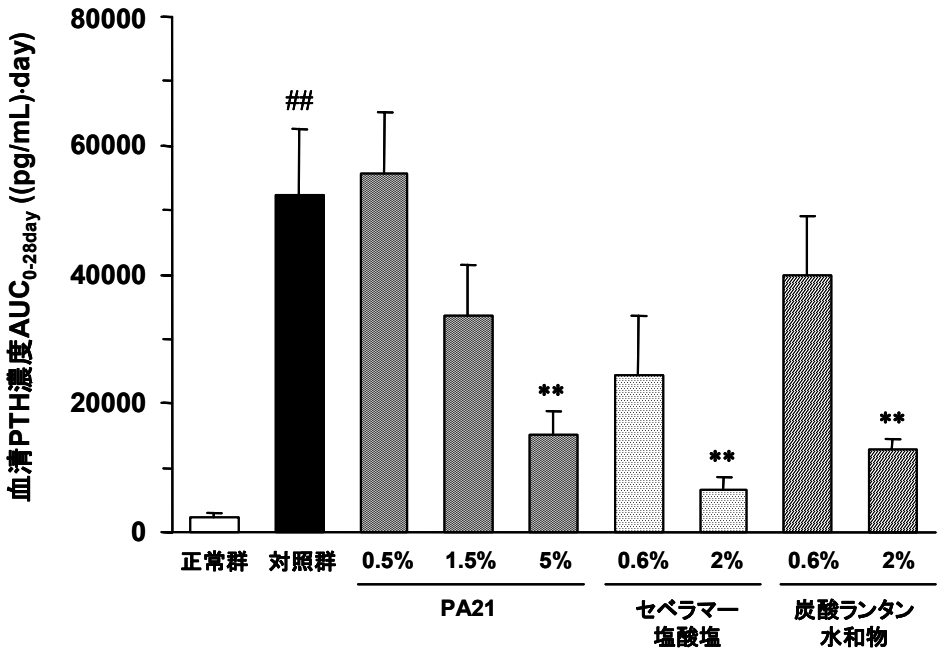


図 2.6.2-6　アデニン誘発進行性腎不全ラットにおける血清 PTH 濃度の $AUC_{0\text{-}28day}$ に対する PA21，セベラマー塩酸塩及び炭酸ランタン水和物の作用

図中の各カラムは 8～10 例の平均値+標準誤差を示す。
0.5, 1.5 及び 5%PA21 は，それぞれ 0.1, 0.3 及び 1% Fe を示す。
##:p<0.01: 正常群と対照群間の Aspin-Welch の t 検定
**:p<0.01: 対照群と薬物投与群間の Dunnett 又は Steel の多重比較検定

2.6.2.2.2.2 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

添付資料 4.2.1.1.3

目的：アデニン誘発進行性腎不全ラットを用いて，PA21 の大動脈の血管石灰化に対する作用を検討した。

方法：2.6.2.2.2.1項の試験において被験物質投与終了日の翌日に，イソフルラン麻酔下でラットより大動脈を採取した。正常群，対照群，0.5 及び 5%（それぞれ，0.1 及び 1% Fe）PA21 投与群，2%セベラマー塩酸塩投与群及び 2%炭酸ランタン水和物投与群の血管中カルシウム含量及びリン含量を測定するとともに，病理組織標本（Kossa 染色）を作製し，石灰化を評価した。

結果：対照群の大動脈のカルシウム含量及びリン含量は正常群のそれに比較して有意に高値を示した。PA21 の 0.5%投与群では，カルシウム含量及びリン含量は対照群のそれと差は認められなかった。5%投与群においては，個体別では 2/10 例でカルシウム含量及びリン含量が対照群の平均値に比較して高値を示し，有意な抑制作用は認められなかったものの，8/10 例ではカルシウム含量及びリン含量は対照群の平均値に比較して低値を示した（図 2.6.2-7参照）。2%セベラマー塩酸塩投与群及び 2%炭酸ランタン水和物投与群は，カルシウム含量の抑制及び有意なリン含量の抑制作用を示した（図 2.6.2-7参照）。

大動脈の石灰化の病理組織学的所見について Kossa 染色で評価した結果，対照群ではスコア 0, 1, 2 及び 3 の個体はそれぞれ 5/10, 1/10, 1/10 及び 3/10 例で平均スコアが 1.2 であったのに対し，0.5%PA21 投与群においてスコア 0, 1, 2 及び 3 の個体はそれぞれ，3/9, 1/9, 4/9 及び 1/9 例で平均スコアが 1.3，5%PA21 投与群においてそれぞれ，7/10, 1/10, 0/10 及び 2/10 例で平均スコアが 0.7 であり，5%PA21 投与群において石灰化の程度の軽減及び頻度の低下が認められた（図 2.6.2-8及び表 2.6.2-3参照）。2%セベラマー塩酸塩投与群及び 2%炭酸ランタン水和物投与群においても平均スコアはそれぞれ，0.6 及び 0.7 であり，PA21 と同様に石灰化の程度の軽減及び頻度の低下が認められた（図 2.6.2-8及び表 2.6.2-3参照）。

結論：アデニン誘発進行性腎不全ラットにおいて，PA21 は血管石灰化の進展抑制を示した。

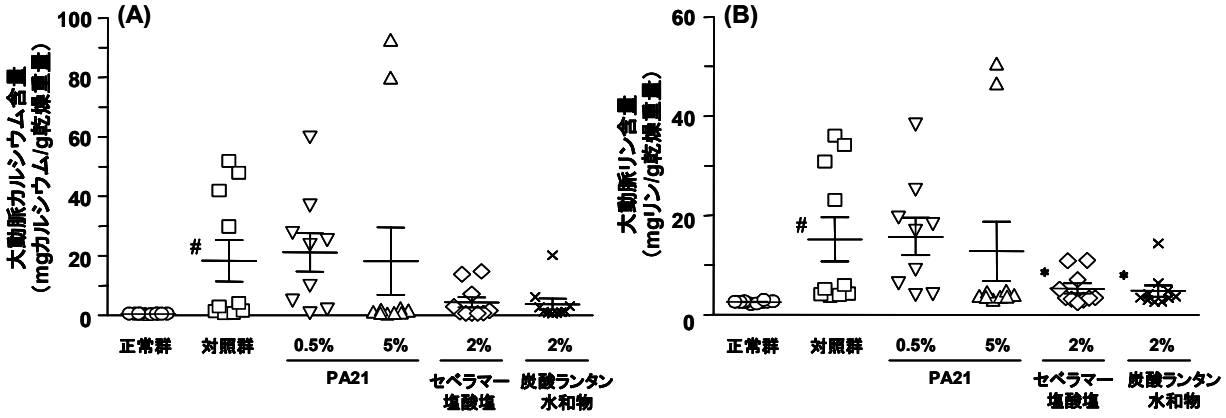


図 2.6.2-7　アデニン誘発腎不全ラットにおける大動脈カルシウム含量（A）及びリン含量（B）に対する PA21，塩酸セベラマー及び炭酸ランタン水和物の作用

図中の各点は個体毎の大動脈のカルシウム含量又はリン含量を示す。各投与群における横棒及び縦棒は 9～10 例の平均値±標準誤差を示す。
0.5 及び 5%PA21 は，それぞれ 0.1 及び 1% Fe を示す。
#: $p<0.05$: 正常群と対照群間の Aspin-Welch の t 検定。
*: $p<0.05$: 対照群とセベラマー塩酸塩及び炭酸ランタン水和物投与群間の Steel の多重比較検定。
（添付資料 4.2.1.1.3, 図 1 及び 2 を改変）

表 2.6.2-3　アデニン誘発進行性腎不全ラットにおける大動脈石灰化に対する PA21，セベラマー塩酸塩及び炭酸ランタン水和物の作用：病理組織学的所見

群	例数	スコア [a]				平均スコア
		0	1	2	3	
正常群	10	10	0	0	0	0
対照群	10	5	1	1	3	1.2
0.5%PA21[b]	9	3	1	4	1	1.3
5%PA21[b]	10	7	1	0	2	0.7
2%セベラマー塩酸塩	10	6	2	2	0	0.6
2%炭酸ランタン水和物	10	5	3	2	0	0.7

a) 各スコアは変化の重篤度を示す。0: 無し（no calcification），1: 軽度（focal calcification spots），2: 中等度（partial calcification covering 20% to 80% of the arterial circumference），3: 高度（circumferential calcification）
b) 0.5 及び 5%PA21 は，それぞれ 0.1 及び 1% Fe を示す。

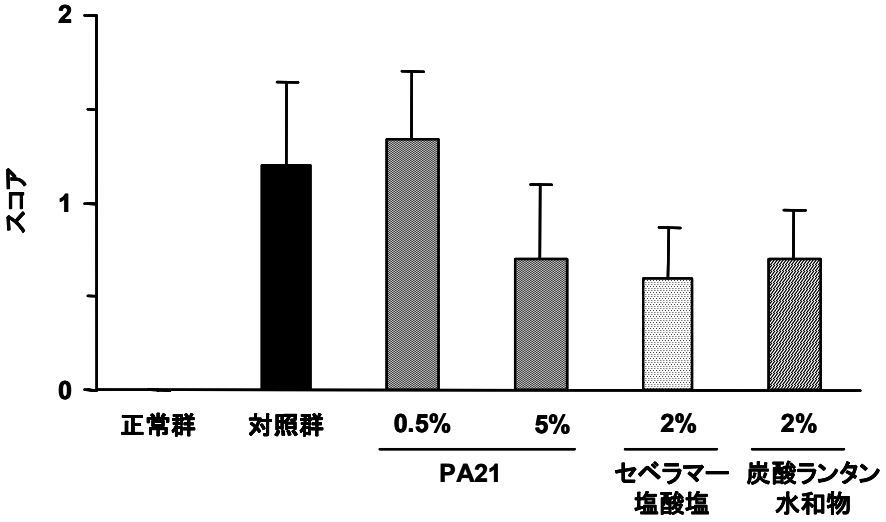


図 2.6.2-8　アデニン誘発進行性腎不全ラットにおける大動脈石灰化に対する PA21，セベラマー塩酸塩及び炭酸ランタン水和物の作用：病理組織学的所見

図中の各カラムは 9～10 例のスコアの平均値+標準誤差を示す。
0.5 及び 5%PA21 は，それぞれ 0.1 及び 1% Fe を示す。

2.6.2.2.2.3 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

添付資料 4.2.1.1.4

目的：アデニン誘発進行性腎不全ラットを用いて，PA21 の骨代謝異常に対する作用を検討した。

方法：2.6.2.2.2.1項において被験物質投与終了日の翌日に，イソフルラン麻酔下でラットより大腿骨を採取した。正常群，対照群，0.5 及び 5%（それぞれ，0.1 及び 1% Fe）PA21 投与群，2%セベラマー塩酸塩投与群及び 2%炭酸ランタン水和物投与群の大腿骨遠位部を MMA 樹脂包埋処理後，前額断方向で薄切し，Villanueva Goldner 染色標本を作製した。骨形態計測により，海綿骨及び皮質骨の骨形態計測パラメータを算出し，骨組織の類骨形成，線維化及び多孔を評価した。

結果：対照群では，海綿骨の類骨量及び線維量，並びに皮質骨の空隙面積率が正常群に比較して有意に増加した。PA21 は，5%投与群において対照群に比較して類骨量，線維量及び空隙面積率が有意に低下しており，骨組織の類骨形成，線維化及び多孔の抑制が認められた（図 2.6.2-9，図 2.6.2-10及び図 2.6.2-11参照）。2%セベラマー塩酸塩投与群及び 2%炭酸ランタン水和物投与群においても骨組織の類骨量の低下，線維量及び空隙面積率の有意な低下を示し，PA21 と同様に骨組織の類骨形成，線維化及び多孔の抑制が認められた（図 2.6.2-9，図 2.6.2-10及び図 2.6.2-11参照）。

結論：アデニン誘発進行性腎不全ラットにおいて，PA21 は骨代謝異常抑制作用を示した。

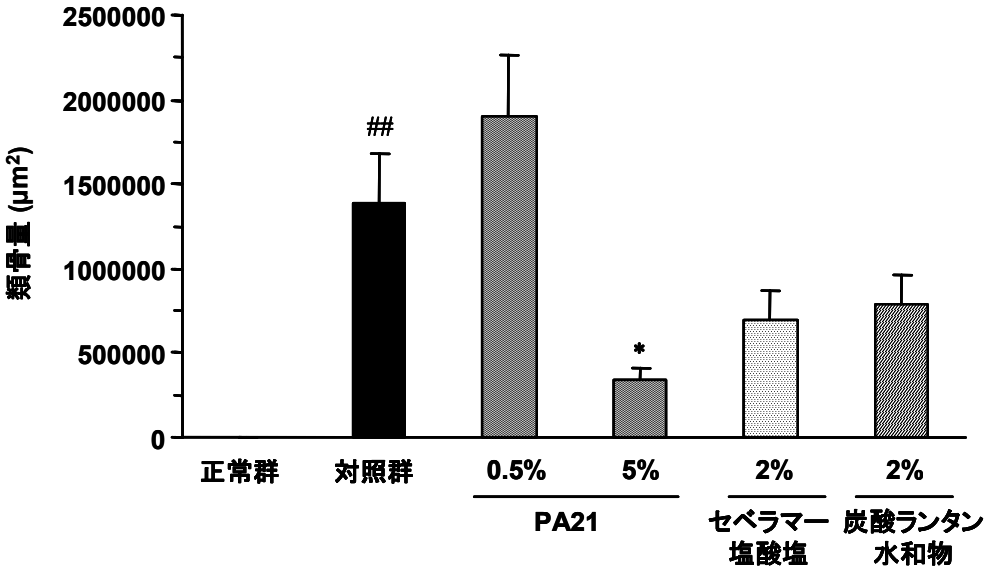


図 2.6.2-9　アデニン誘発進行性腎不全ラットにおける大腿骨の類骨量に対する PA21，セベラマー塩酸塩及び炭酸ランタン水和物の作用

図中の各カラムは 9～10 例の平均値+標準誤差を示す。
0.5 及び 5%PA21 は，それぞれ 0.1 及び 1% Fe を示す。
##: p<0.01: 正常群と対照群間の Aspin-Welch の t 検定。
*:p<0.05: 対照群と 5% PA21 投与群間の Steel の多重比較検定

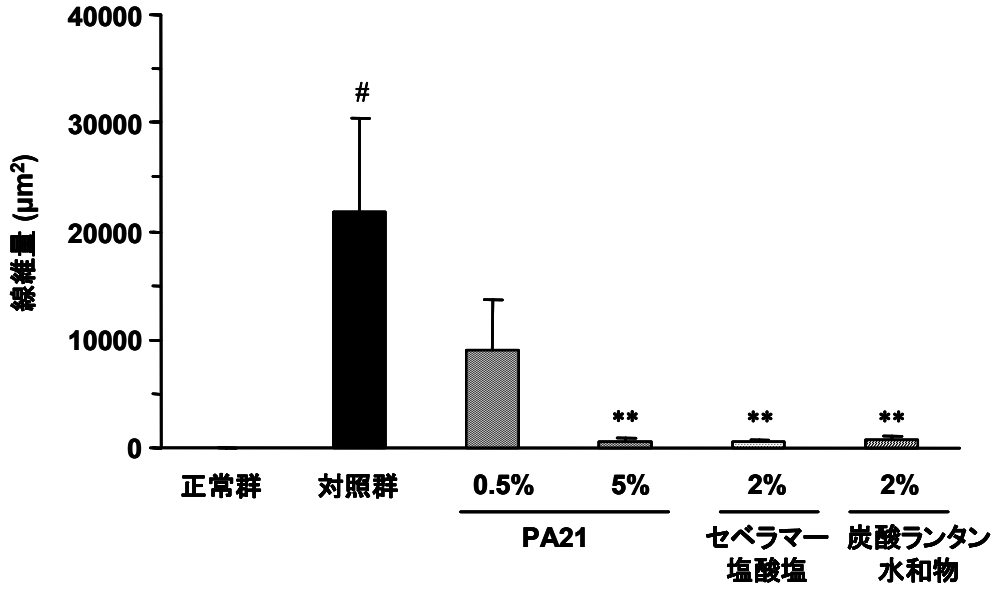


図 2.6.2-10　アデニン誘発進行性腎不全ラットにおける大腿骨の線維量に対する PA21，セベラマー塩酸塩及び炭酸ランタン水和物の作用

図中の各カラムは 9～10 例の平均値+標準誤差を示す。
0.5 及び 5%PA21 は，それぞれ 0.1 及び 1% Fe を示す。
#: p<0.05: 正常群と対照群間の Aspin-Welch の t 検定。
**:p<0.01: 対照群と薬物投与群間の Steel の多重比較検定

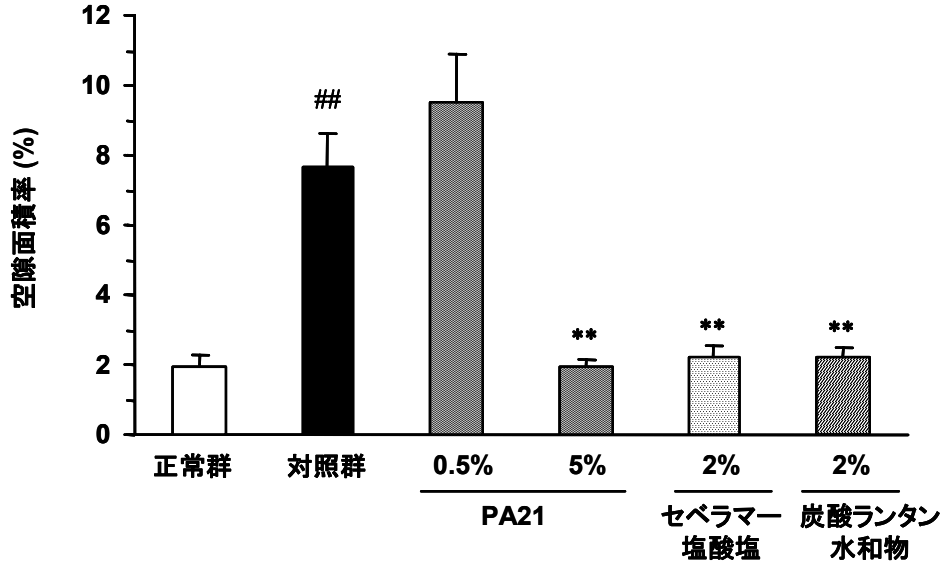


図 2.6.2-11　アデニン誘発進行性腎不全ラットにおける大腿骨の空隙面積率に対する PA21，セベラマー塩酸塩及び炭酸ランタン水和物の作用

図中の各カラムは 9～10 例の平均値+標準誤差を示す。
空隙面積率は，多孔化面積/皮質骨量×100 より算出した。
0.5 及び 5%PA21 は，それぞれ 0.1 及び 1% Fe を示す。
##: p<0.01: 正常群と対照群間の Aspin-Welch の t 検定。
**:p<0.01: 対照群と薬物投与群間の Steel の多重比較検定

2.6.2.2.3 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。

2.6.2.3 副次的薬理試験

該当試験なし

2.6.2.4 安全性薬理試験

2.6.2.4.1 中枢神経系に及ぼす影響

添付資料 4.2.1.3.1

雄性 SD 系ラットに，1250, 2500 及び 5000 mg/kg（250, 500 及び 1000 mg Fe/kg）を単回経口投与し，投与前，投与後 30, 90, 150 及び 300 分並びに投与翌日に Irwin 変法に基づき，行動，自発運動量，生理学的状態及び体温に及ぼす影響を評価した。対照群には媒体を投与した。

PA21 はいずれの用量においても評価項目に影響を及ぼさなかった（表 2.6.2-4参照）。

2.6.2.4.2 呼吸系に及ぼす影響

添付資料 4.2.1.3.2

雄性 SD 系ラットに，1250, 2500 及び 5000 mg/kg（250, 500 及び 1000 mg Fe/kg）を単回経口投与し，投与前，投与後約 30, 90, 150 及び 300 分に whole body plethysmograph 法にて呼吸数，1 回換気量及び分時換気量に及ぼす影響を評価した。対照群には媒体を投与した。

PA21 はいずれの用量においても評価項目に影響を及ぼさなかった（表 2.6.2-4参照）。

2.6.2.4.3 心血管系に及ぼす影響

添付資料 4.2.1.3.3

雌雄のビーグル犬に，250, 500 及び 1000 mg/kg（50, 100 及び 200 mg Fe/kg）を 7 日間隔でラテン方格法にて単回経口投与し，投与前 30 分から投与後 12 時間までテレメトリー法にて心電図波形及び各パラメータ（RR 間隔，PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔及び QTcR），血圧（収縮期血圧，拡張期血圧及び平均血圧）及び心拍数に及ぼす影響を評価した。

いずれの用量においても投与後 6 時間まで収縮期血圧及び平均血圧の有意な低下が認められた。しかしながら，統計学的な有意差が認められた血圧は，対照群の値との差がいずれも 5 mmHg 以下の軽微な変化であり，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 6 時間まで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。その他の項目において，PA21 投与による影響は認められなかった（表 2.6.2-4参照）。

2.6.2.4.4 消化器系に及ぼす影響

添付資料 4.2.1.3.4

雄性 SD 系ラットに，1250, 2500 及び 5000 mg/kg（250, 500 及び 1000 mg Fe/kg）を単回経口投与し，腸管内炭末輸送能に対する影響を評価した。

PA21 の 1250 mg/kg は炭末移動距離に影響を及ぼさなかったが，2500 及び 5000 mg/kg は炭末移動距離を軽度に増加させた（媒体対照群；51.1±5.80%（平均値±標準偏差），1250 mg/kg 群; 48.5±4.78%，2500 mg/kg 群; 58.9±6.38%，5000 mg/kg 群; 56.2±6.02%）（表 2.6.2-4参照）。しかしながら，この変化は用量依存性がなく，生物学的に意義のある変化ではないと判断した。

表 2.6.2-4　PA21 の安全性薬理試験

試験項目	動物種/系統/性別	例数	投与方法	投与量		試験成績
				(mg/kg)	(mg Fe/kg)	
中枢神経系						
Irwin 変法 行動 自発運動量 生理学的状態 体温	ラット/SD/雄	4 匹/群	単回経口	0, 1250, 2500, 5000	0, 250, 500, 1000	影響なし
呼吸系						
呼吸数 1 回換気量 分時換気量	ラット/SD/雄	8 匹/群	単回経口	0, 1250, 2500, 5000	0, 250, 500, 1000	影響なし
心血管系						
心電図 （波形，RR 間隔，PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔，QTcR） 血圧 （収縮期血圧，平均血圧，拡張期血圧） 心拍数	イヌ/ビーグル/雌雄	4 匹/群（雌雄各 2 匹）	単回経口	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/SD/雄	10 匹/群	単回経口	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

2.6.2.4.5 安全性薬理試験に対する考察

ラットの中枢神経系及び呼吸系において，PA21 投与による影響は認められなかった。一方，消化器系に対して PA21 の 2500 及び 5000 mg/kg は消化管運動を軽度に増加させた。しかしながら，この変化は用量依存性がなく，生物学的に意義のある変化ではないと判断した。心血管系に対して PA21 は，イヌにおいて全投与量（250, 500 及び 1000 mg/kg）で収縮期血圧及び平均血圧の有意な低下を示したが，対照群との差は軽微（5 mmHg 以下）であり，また，投与前期間の値と比較しても同程度であったことから，薬理学的に意義のある変化ではないと判断した。その他の心血管系パラメータに対して PA21 は影響を示さなかった。

以上より，安全性薬理試験で認められた所見はいずれも PA21 の投与と関連のない変化と考えられた。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。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当試験なし

2.6.2.6 考察及び結論

2.6.2.6.1 PA21 の薬理作用

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 PA21 のリン吸着作用を検討した。その結果，PA21 は酸性領域から弱アルカリ性領域の範囲（pH 3.0～8.0）でリン吸着能を示した。このことから，PA21 は胃から小腸へと変化する上部消化管の pH 環境において，安定してその効力を発揮できるものと考えられた。

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や血管石灰化が発現し，CKD-MBD へと進展する[4), 5), 6) ,7)]。これらに対する PA21 の作用を評価するために，高リン血症を示す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検討した。アデニンの 4 週間混餌投与により，対照群において正常群に比較して血清リン濃度が有意に上昇し，CKD に伴う高リン血症が確認された。PA21 の 4 週間混餌投与により，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 濃度が低下した。本モデルの大動脈の血管石灰化に対し，血管の平均カルシウム含量及びリン含量は対照群と PA21 投与群間で差は認められなかったが，病理組織学的所見において 5%PA21 投与群の平均スコアは対照群に比較して低値を示しており，PA21 による大動脈における石灰化の程度の軽減及び頻度の低下が示唆された。さらに，PA21 は同モデルにおいて血管石灰化に対し抑制作用を示すことが報告されている[8)]。これらの結果より，PA21 は血管石灰化抑制作用を有することが示唆された。骨代謝異常に対する PA21 の評価として，本モデルの大腿骨の骨形態計測を行った。5%PA21 投与群において，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，大腿骨の類骨形成，線維化及び多孔の抑制が認められた。

以上のことから，PA21 は血清リン濃度を低下させることにより，高リン血症に伴う二次性副甲状腺機能亢進症，異所性石灰化並びに骨代謝異常の進展を抑制することが示唆された。

安全性薬理試験において，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，臨床使用において本薬がこれらの機能に関連した重篤な副作用を誘発する可能性は低いと考えられた。

2.6.2.6.2 同効薬との比較

現在，CKD 患者における高リン血症の治療として，食事指導によるリン摂取制限，透析によるリンの除去に加え，消化管からのリン吸収を抑制する経口リン吸着薬の投与が行われている。経口リン吸着薬として，沈降炭酸カルシウム，セベラマー塩酸塩及び炭酸ランタン水和物などが用いられているが，それぞれの薬剤の特性により，高カルシウム血症，便秘などの副作用並びに長期蓄積性の懸念などの問題点がある[5), 9)]。

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，リンの吸収を抑制する経口リン吸着薬である。PA21 は非カルシウム性であるため，沈降炭酸カルシウムにおいて懸念される高カルシウム血症の発現リスクは低いと考えられる。また，沈降炭酸カルシウムは，リン吸着効果が胃内 pH の影響を受け，胃酸分泌抑制薬服用者では効果が不安定であることが報告されているが[9)]，リン吸着作用の検討においても，沈降炭酸カルシウムは pH の違いによりリン吸着能が異なることが同様に示されている（図 2.6.2-1参照）。一方，PA21 は検討したいずれの pH においてもリ

ン吸着能を示したことから，PA21 は安定してリン吸着効果を発揮できるものと考えられた。また，PA21 は非ポリマー性であるため，ポリマー性の経口リン吸着薬であるセベラマー塩酸塩で高頻度に認められる便秘及び腹部膨満などの副作用や，便秘のある患者で懸念される腸閉塞・腸管穿孔などの発現リスク[5), 9)]は低いと考えられる。さらに，本薬は生体内必須金属元素である鉄を主成分としており，炭酸ランタン水和物において危惧されている，生体内にほとんど存在しない非必須金属元素であるランタンの長期投与に伴う骨への蓄積[10)]のような安全性上の懸念は少ないものと考えられる。

以上より，PA21 は血清リン濃度の低下作用を有するとともに，既存の経口リン吸着薬が有する問題点を回避又は軽減できる新規経口リン吸着薬になり得ることが期待される。

2.6.2.6.3 臨床との関連性（有効投与量）

PA21 の臨床推奨用量は，750～3000 mg Fe/日である。ヒトのリン摂取量は約 1000 mg/日であることから[11)]，食事中のリン含量と PA21 の服用量の比は，約 0.75～3 と算出される。一方，アデニン誘発進行性腎不全ラットにおける餌中のリン濃度は約 1%であり[12)]，PA21 が本モデルにおいて有効性を示した用量は 1.5 及び 5%（それぞれ，0.3 及び 1% Fe）混餌投与であったことから，PA21 を混餌した場合の餌中のリン含量と PA21 の投与量の比は，約 0.3～1 と算出される。これら値より，薬理試験で有効性を示した用量と臨床用量との間に大きな乖離はないと考えられた。

2.6.2.6.4 結論

PA21 は消化管内でリン酸と結合し，消化管からのリンの吸収を抑制することにより，腎機能の低下に伴う血清リン濃度上昇を抑制することが示された。また，本薬は，血清リン濃度を低下させることにより，高リン血症に伴う二次性副甲状腺機能亢進症，異所性石灰化及び骨代謝異常の進展を抑制することが示唆された。また，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または薬理学的に意義のある影響を及ぼさない薬物であり，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。

2.6.2.7 図表

図表は本文中に記載した。

2.6.2.8 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) 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.
5) 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.
6) 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.
7) 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.
8) Phan O, Maillard M, Peregaux C, Mordasini D, Stehle JC, Funk F, Burnier M. PA21, a new iron-based noncalcium phosphate binder, prevents vascular calcification in chronic renal failure rats. J Pharmacol Exp Ther 2013; 346(2): 281-9.
9) 平田純生．秋葉　隆，秋澤忠男編集．リン吸着薬の適正使用～炭酸ランタンは安全か？～．透析療法ネクスト XIII 新時代の高リン血症治療薬．東京：医学図書出版株式会社．2012: p.68-77.
10) 風間順一郎．炭酸ランタンは安全か？CLINICAL CALCIUM. 2009; 19: 224-8.
11) 厚生労働省健康局がん対策・健康増進課．平成 24 年国民健康・栄養調査報告．2014: p.54-67.
12) 実験動物用資料．日本クレア株式会社．Available from: URL: http://www.clea-japan.com/Feed/ce2.html

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

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3　薬理試験概要表

キッセイ薬品工業株式会社

目次

2.6.3 薬理試験概要表 4
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 4
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 5
2.6.3.2.1 リン吸着作用 5
2.6.3.2.2 病態モデル動物における作用 6
2.6.3.3 副次的薬理試験 9
2.6.3.4 安全性薬理試験 9
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 9

薬理試験の略号一覧表

略号	略していない表現	説明
AUC	Area under the serum concentration-time curve	血清中濃度時間曲線下面積
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
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
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
MMA	Methyl methacrylate	メタクリル酸メチル
PTH	Parathiroid hormone	副甲状腺ホルモン
SD 系	Sprague-Dawley 系	Sprague-Dawley 系

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）

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

被験物質：PA21

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所 Section
効力を裏付ける試験					
Comparison of PA21 to commercially available phosphate binders	無機溶媒系	*in vitro*	Vifor [b)]	TC-1118/E01	4.2.1.1.1
PA21 のアデニン誘発進行性腎不全ラットを用いた薬効試験における血清リン及び PTH 濃度低下作用	ラット	混餌	[redacted] [c)]	[redacted]5382[redacted]	4.2.1.1.2
PA21 のアデニン誘発進行性腎不全ラットを用いた薬効試験における血管石灰化抑制作用	ラット	混餌	[redacted] [c)]	[redacted]5392[redacted]	4.2.1.1.3
PA21 のアデニン誘発進行性腎不全ラットを用いた薬効試験における骨代謝異常抑制作用	ラット	混餌	[redacted] [d)]	[redacted]79103	4.2.1.1.4
安全性薬理試験					
PA21 のラットにおける中枢神経系に及ぼす影響 [a)]	ラット	経口	[redacted] [e)]	[redacted]082[redacted]	4.2.1.3.1
PA21 のラットにおける呼吸系に及ぼす影響 [a)]	ラット	経口	[redacted] [e)]	[redacted]081[redacted]	4.2.1.3.2
PA21 のイヌにおける心血管系に及ぼす影響 [a)]	イヌ	経口	[redacted] [e)]	[redacted]083[redacted]	4.2.1.3.3
PA21 のラットにおける消化器系に及ぼす影響 [a)]	ラット	経口	[redacted] [e)]	[redacted]085[redacted]	4.2.1.3.4

効力を裏付ける試験では PA21-2（組成変更により PA21 に[redacted]の[redacted]が[redacted]に[redacted]もの）を，安全性薬理試験では PA21 を用いた。

a) GLP に適合した報告書

b) Vifor：Vifor Fresenius Medial Care Renal Pharma

c) [redacted]：[redacted]

d) [redacted]：[redacted]

e) [redacted]：[redacted]

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

2.6.3.2.1 リン吸着作用

被験物質：PA21

報告書の題名： Comparison of PA21 to commercially available phosphate binders
試験番号： TC-1118/E01
試験材料： 無機溶媒
CTD における記載箇所： 4.2.1.1.1
投与経路： *in vitro*

薬物	1000 mg のリン酸の吸着に必要なリン吸着薬の量（g）		
	pH 3.0	pH 5.5	pH 8.0
PA21	8.6 (1.72)[a)]	12.3 (2.46)[a)]	19.5 (3.9)[a)]
セベラマー塩酸塩	7.1	2.9	4.0
炭酸ランタン水和物	6.9	91.5	45.1
沈降炭酸カルシウム	150	3.0	78.1

a) 括弧内は鉄としての用量（g Fe）を示す。

2.6.3.2.2 病態モデル動物における作用

2.6.3.2.2.1 アデニン誘発進行性腎不全ラットにおける血清リン濃度，カルシウム・リン積及び血清 PTH 濃度に対する作用

被験物質：PA21

報告書の題名：PA21 のアデニン誘発進行性腎不全ラットを用いた薬効試験における血清リン及び PTH 濃度低下作用
試験番号：[redacted]5382[redacted]
試験材料：ラット/SD 系/雄
CTD における記載箇所：4.2.1.1.2
投与経路：混餌

薬物	投与量（%）	投与期間	試験成績
PA21	0.5, 1.5, 5[a)]	4 週間	1.5%以上の用量で血清リン濃度及び血清リン濃度の $AUC_{0\text{-}28day}$ を有意に低下させた。 1.5%以上の用量でカルシウム・リン積の $AUC_{0\text{-}28day}$ を有意に低下させた。 5%の用量で血清 PTH 濃度及び血清 PTH 濃度の $AUC_{0\text{-}28day}$ を有意に低下させた。
セベラマー塩酸塩	0.6, 2		0.6%以上の用量で血清リン濃度及び血清リン濃度の $AUC_{0\text{-}28day}$ を有意に低下させた。 0.6%以上の用量でカルシウム・リン積の $AUC_{0\text{-}28day}$ を有意に低下させた。 0.6%以上の用量で血清 PTH 濃度を有意に低下させた。 2%の用量で血清 PTH 濃度の $AUC_{0\text{-}28day}$ を有意に低下させた。
炭酸ランタン水和物	0.6, 2		0.6%以上の用量で血清リン濃度及び血清リン濃度の $AUC_{0\text{-}28day}$ を有意に低下させた。 2%の用量でカルシウム・リン積の $AUC_{0\text{-}28day}$ を有意に低下させた。 2%の用量で血清 PTH 濃度及び血清 PTH 濃度の $AUC_{0\text{-}28day}$ を有意に低下させた。

a) 0.5, 1.5 及び 5%PA21 は，それぞれ 0.1, 0.3 及び 1% Fe を示す。

2.6.3.2.2.2 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

被験物質：PA21

報告書の題名：PA21 のアデニン誘発進行性腎不全ラットを用いた薬効試験における血管石灰化抑制作用　試験番号：[redacted]5392[redacted]

試験材料：ラット/SD 系/雄　CTD における記載箇所：4.2.1.1.3

投与経路：混餌

薬物	投与量（%）	投与期間	試験成績	
			大動脈カルシウム含量及びリン含量	大動脈石灰化の病理組織学的所見
PA21	0.5, 5[a)]	4 週間	カルシウム含量及びリン含量のいずれも対照群と差は見られなかった。	石灰化が認められた個体数（スコア 1, 2 及び 3）は対照群の 5/10 例に対し，5%の用量で 3/10 例であった。平均スコアは対照群の 1.2 に比較して 5%の用量で 0.7 と低値であった。
セベラマー塩酸塩	2		カルシウム含量の抑制及びリン含量の有意な抑制作用を示した。	石灰化が認められた個体数は対照群の 5/10 例に対し，セベラマー塩酸塩投与群で 4/10 例であった。平均スコアは対照群の 1.2 に比較してセベラマー塩酸塩投与群で 0.6 と低値であった。
炭酸ランタン水和物	2		カルシウム含量の抑制及びリン含量の有意な抑制作用を示した。	石灰化が認められた個体数は対照群の 5/10 例に対し，炭酸ランタン水和物投与群で 5/10 例であった。平均スコアは対照群の 1.2 に比較して炭酸ランタン水和物投与群で 0.7 と低値であった。

a) 0.5 及び 5%PA21 は，それぞれ 0.1 及び 1% Fe を示す。

2.6.3.2.2.3 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

被験物質：PA21

報告書の題名：　PA21 のアデニン誘発進行性腎不全ラットを用いた薬効試験における骨代謝異常抑制作用
試験番号：　[redacted]79103
試験材料：　ラット/SD 系/雄
CTD における記載箇所：　4.2.1.1.4
投与経路：　混餌

薬物	投与量（%）	投与期間	試験成績		
			類骨量	線維量	空隙面積率
PA21	0.5, 5[a)]	4 週間	5%の用量で大腿骨（海綿骨）の類骨量が有意に低下した。	5%の用量で大腿骨（海綿骨）の線維量が有意に低下した。	5%の用量で大腿骨（皮質骨）の空隙面積率が有意に低下した。
セベラマー塩酸塩	2		大腿骨（海綿骨）の類骨量が低下した。	大腿骨（海綿骨）の線維量が有意に低下した。	大腿骨（皮質骨）の空隙面積率が有意に低下した。
炭酸ランタン水和物	2		大腿骨（海綿骨）の類骨量が低下した。	大腿骨（海綿骨）の線維量が有意に低下した。	大腿骨（皮質骨）の空隙面積率が有意に低下した。

a) 0.5 及び 5%PA21 は，それぞれ 0.1 及び 1% Fe を示す。

2.6.3.3 副次的薬理試験

該当試験なし

2.6.3.4 安全性薬理試験

被験物質：PA21

試験項目	動物種/系統	投与方法	投与量		動物数/群（性別）	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号	CTD における記載箇所
			(mg/kg)	(mg Fe/kg)					
中枢神経系	ラット/SD	経口投与	1250, 2500, 5000	250, 500, 1000	4（雄）	影響なし	適	[redacted]082[redacted]	4.2.1.3.1
呼吸系	ラット/SD	経口投与	1250, 2500, 5000	250, 500, 1000	8（雄）	影響なし	適	[redacted]081[redacted]	4.2.1.3.2
心血管系	イヌ/ビーグル	経口投与	250, 500, 1000	50, 100, 200	2（雄） 2（雌）	薬理学的な意義のある変化なし	適	[redacted]083[redacted]	4.2.1.3.3
消化器系	ラット/SD	経口投与	1250, 2500, 5000	250, 500, 1000	10（雄）	生物学的な意義のある変化なし	適	[redacted]085[redacted]	4.2.1.3.4

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当試験なし