
第2部 CTDの概要

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

版番号：■

2.2 緒言

ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

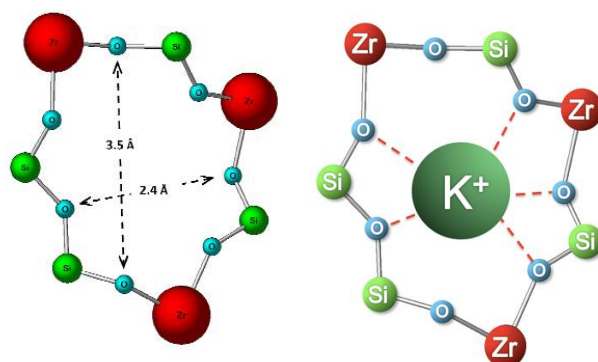
本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物（治験薬コード：ZS）は、体内に吸収されない均一な微細孔構造を有する非ポリマー無機陽イオン交換化合物で、高カリウム血症の新規治療薬である。ZS は経口投与後、消化管においてナトリウムイオン及び水素イオンとの交換を通してカリウムイオンを選択的に捕捉することにより血清カリウム濃度を低下させ、カリウムの糞中排泄量を増加させて体内からカリウムを除去する。

治療に用いられる ZS の剤形は、不溶性で自由流動性の無味無臭白色結晶粉末である。ポリスチレンスルホン酸ナトリウム及びポリスチレンスルホン酸カルシウム等のカリウム吸着薬とは異なり、ZS は陽イオン交換無機結晶化合物であり、消化管腔において一価の陽イオン（特にカリウム及びアンモニウム）を選択的に取り込む能力を有し、カルシウムやマグネシウム等の多価陽イオンに対する選択性は低い。

ZS の構造は、八面体酸素配位 Zr 原子及び四面体酸素配位 Si 原子から成る。酸素原子は両配位により共有され、Si-O-Zr 及び Si-O-Si のように単位間のブリッジのような役割を果たし、規則正しい微孔質立方格子構造をもたらしている。この構造を詳しく解析すると、ZS 骨格の微孔開口部は非対称の 7 員環であることがわかる（酸素原子は考慮していない）（図 1）。ZS はその微孔開口径（約 3 Å）ゆえに、結晶格子内のナトリウムイオン及び水素イオンを周囲溶媒のカリウムイオン（K⁺）及びアンモニウムイオン（NH₄⁺）と高い選択性で交換する。

図 1 ZS 微孔開口部の球棒モデル



アストラゼネカ海外本社は 2015 年 12 月 17 日に、米国の生物製剤会社 ZS Pharm の買収を完了し、これにより、ZS の開発が可能となった。

ZS の臨床開発プログラムは、高カリウム血症患者を対象として正常カリウム値への補正及び正常カリウム値の維持における有効性及び安全性を示すことを目的としてデザインされた。海外の臨床開発プログラムは 2017 年に開始され、これまでに日本人患者を含まない 7 試験が完了し、うち 5 試験は ZS の有効性及び安全性を評価する多施設共同第 II/III 相試験であった。本製剤は、2018 年に欧州連合（EU）と米国で承認されている。

日本人患者における ZS の有効性及び安全性は主に国内単独試験及び日本人を含む国際共同試験から得られたデータに基づいて評価した。

非透析患者における高カリウム血症を補正する初期治療及び正常カリウム値を維持する維持療法のいずれにおいても、本剤の好ましいベネフィット・リスクバランスが確認されている。さらに、血液透析患者における高カリウム血症の治療においても、本剤の好ましいベネフィット・リスクバランスが示されている。全体として、成人高カリウム血症患者の治療を適応症とする ZS の添付文書案は承認申請データにより確認されている。

国内の医薬品製造販売承認申請における、申請効能・効果及び申請用法・用量を表 1 に示す。

表 1 医薬品製造販売承認申請における申請効能・効果及び申請用法・用量

効能・効果（案）	高カリウム血症
用法・用量（案）	〈非透析患者〉 補正期：通常、成人には 1 回 10g を水で懸濁して 1 日 3 回経口投与する。 維持期：通常、成人には 1 回 5g を水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。血清カリウム値に応じて、1 日 1 回 10g まで増量又は 1 日 1 回 5g の隔日経口投与に減量できる。 〈血液透析患者〉 通常、成人には 1 回 5g を水で懸濁して非透析日に 1 日 1 回経口投与する。最大透析間隔後の透析前血清カリウム値に応じて、1 週間ごとに 5g ずつ増減できる。非透析日に 1 日 1 回 15g までの投与とすること。