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：[redacted]

2.4　非臨床試験の概括評価
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。

目次

目次 2
略語及び専門用語一覧表 3
2.4.1　非臨床試験計画概略 4
2.4.2　薬理試験 7
2.4.3　薬物動態試験 8
2.4.4　毒性試験 9
2.4.5　総括及び結論 10

表目次

表 1　毒性試験の概要 6

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
不純物A＊	不純物A＊
FE-K	Fractional excretion of potassium：カリウム分画排泄
GLP	Good Laboratory Practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HED	Human equivalent dose：ヒト等価用量
HCO_3	Bicarbonate：重炭酸
hERG	Human ether a go related gene：ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
ICP-AES	Inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy：誘導結合プラズマ原子発光分光分析
KEC	Potassium exchange capacity：カリウム交換容量
QTc	Corrected QT：補正 QT
SGF	Simulated gastric fluid：人工胃液
SPS	Sodium polystyrene sulfonate：ポリスチレンスルホン酸ナトリウム
USP	United States Pharmacopeia：米国薬局方
Zr	Zirconium：ジルコニウム
ZS	Sodium zirconium cyclosilicate hydrate：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物
ZS-9	Nonprotonated sodium zirconium cyclosilicate hydrate：非プロトン化ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

＊新薬承認情報提供時に置換えた

2.4.1 非臨床試験計画概略

ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物（ZS）は、カリウムイオン（K^+）及びアンモニウムイオン（NH_4^+）に対し高いイオン交換容量及び選択性を示す微孔質ジルコニウムケイ酸塩である。非臨床試験は、ZS-9 及びプロトン化 ZS-9（ZS）の両者について実施した。ZS は ZS-9 を部分プロトン化したものであり、ZS-9 結晶格子内のナトリウムイオンの一部がプロトンに置換されている。ZS-9 の部分プロトン化により生成される ZS は、アルカリ度及びナトリウム負荷を軽減する目的で開発された。合成過程においては、ZS-9 が ZS の前駆物質であり、プロトン化により ZS-9 を ZS に変換する。*In vitro* カリウム交換容量（KEC）試験で、ZS と ZS-9 の結果は類似していた。臨床試験はすべて ZS を用いて実施した。

ZS の臨床開始用量としては、1 回 10 g を水で懸濁して 1 日 3 回経口投与することが推奨され、通常は、投与後 24～48 時間までに血清カリウムが正常値に到達する。その後は、ZS を 5 g の用量で 1 日 1 回反復投与し、必要に応じて、5 g 隔日投与又は 10 g 1 日 1 回投与に増減する。最高用量は 1 回 10 g である。ZS の剤形は、5 又は 10 g の経口懸濁用散剤分包であり、少量の水で懸濁して服用される。ZS は食事の有無にかかわらず経口投与可能である。

ZS は流動性が良好な無味無臭の不溶性白色粉末で、平均粒子径は [redacted] μm であり、粒径 [redacted] μm 未満の粒子の割合は [redacted]%以下である。微孔質ジルコニウムケイ酸塩は、[redacted]を利用した[redacted]法により生成される。その最終産物の結晶格子（[redacted]）は様々なパラメータに依存することから、一定の[redacted]を得るためには、これらのパラメータを注意深く制御しなければならない。微孔質ジルコニウムケイ酸塩はイオン交換能を有するが、そのイオン選択性は微孔開口径によって決まる。ZS の結晶格子骨格は負に荷電しており、結晶格子チャネル内にある陽イオンのナトリウムイオン（Na^+）及び水素イオン（H^+）によって中和される。これらの陽イオンは、規則正しい大きさの微孔開口径を通過可能な外部溶媒中の他の陽イオンと動的交換が可能であり、平衡状態に達する。また、ZS が胃の酸性環境から十二指腸に移行したときのように外部環境が変化すると、新たな平衡状態がもたらされる。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（NH_4^+）と高い選択性で交換する。他の[redacted]は、これらのイオンに対しそれほど選択性を示さず、交換容量も比較的低い。したがって、ZS 原薬に他の[redacted]が含まれると、KEC が低下することがある。構造から求めた化学式に基づくと、ZS の理論上の KEC は約 [redacted]mEq/g である。しかし、*in vitro* での KEC 測定値は、試験溶媒のイオン組成、pH 及び ZS 濃度によって異なる。

カリウムを体外に排出するための治療薬としての ZS 及び ZS-9 の *in vivo* 有用性については、ラット及びイヌを用いた GLP 適用経口投与毒性試験の一環として、またラットを用いた GLP 非適用の *in vivo* 薬理試験において検討した。後者の試験では、ZS-9 を用量漸増経口投与し、血清電解質、並びに糞及び尿中へのナトリウム、カリウム、尿素窒素、カルシウム及びマグネシウム排泄への影響を評価した。2.4.2 項に記載するように、ZS-9 を投与したラットでは、用量依存的にカリウム及び尿素窒素の尿中排泄量が減少し、カリウム及び尿素窒素の糞中排泄量が増加しており（2009-003 試験）、ZS-9 は期待する薬理作用を有することが確認された。また、ZS を懸濁液として強制経口投与したラット 28 日間及び 26 週間反復投与毒性試験（それぞれ 524020 試験及び 524942 試験）においても、同様のデータが得られた。イヌに ZS を混餌投与した試験（1959-009 試験）においても、尿中カリウム排泄の低下が用量依存的に認められた。このように体外へのカリウム排出の促進能は ZS と ZS-9 とで同程度であることから、ZS に関する非臨床安全性評価の一部として、ZS-9 を用いた非臨床試験成績を使用することは妥当と考えられる。

ZS 及び ZS-9 の KEC を、高カリウム血症治療薬として市販されている有機高分子イオン交換樹脂であるポリスチレンスルホン酸ナトリウム（SPS）と比較する *in vitro* 試験も実施した。

ZS を経口投与されたイヌからは Zr が検出されず、ZS は体内に吸収されないと考えられた（BS-01520 試験）。また、ラットでは投与量の 99%が投与後 48 時間までに糞中に排泄された（ZSP-1 試験）。更に、ZS は不溶性の無機化合物であり、全身循環血中に移行しないことから、ZS は第一相及び第二相代謝酵素や薬物トランスポーターに影響を及ぼさず、蛋白質と結合することもないと考えられた。これらのことから、ZS の分布及び代謝に関する試験を実施しなかった。一方、消化管における他剤との相互作用を検討するために、一連の *in vitro* 試験を実施し、他剤の溶解性に及ぼす ZS の影響及び ZS の KEC に及ぼす他剤の影響を検討した（TR-121610-DDI-P0022 試験、TR-111413-DDI-P0072 試験、TR-072114-DDI-0082 試験、TR-012815-DDI-P0101 試験、TR-040115-DDI-P0104 試験、TR-081115-DDI-P0118 試験、TR-092215-DDI-P0121 試験、TR-120415-DDI-PR256 試験、TR-060116-DDI-PR256 試験、TR-082916-DDI-PR256 試験及び TD17-129 試験）。

ZS の粒子径分布をみると、粒径 [redacted] μm 未満の粒子の割合は [redacted]%以下であり、水性溶媒には不溶性である。G タンパク質共役型受容体及びサイトカイン受容体等の様々な受容体サブタイプ、調節／取込み部位、酵素、セカンドメッセンジャー、又はイオンチャネル／トランスポーターとの相互作用の可能性について検討する *in vitro* 副次的薬理試験は実施しなかった。イオン交換は内部の対イオンが溶媒中の他のイオンと交換されて平衡状態に達する物理化学的な反応であること、また ZS はその粒子径及び不溶性という性質から体内に吸収されないと考えられることから、二次標的との相互作用はないと考えられる。

イヌを用いた GLP 適用経口投与毒性試験の一環として、心血管系に関する *in vivo* 安全性薬理評価を実施した（表 1）。ZS は不溶性であり、インキュベーション溶媒からの K^+除去能があることから、human ether à go go related gene（hERG）をはじめ、他のイオンチャネル及び活動電位持続時間に対する影響を評価するのに通常用いる標準的な *in vitro* 試験は実施しなかった。ZS 及び ZS-9 の中枢神経系及び胃の運動性に対する影響は、ラット及びイヌを用いた GLP 適用経口投与毒性試験の一環として、一般状態に基づいて評価した（表 1）。呼吸数に対する ZS 及び ZS-9 の影響については、イヌを用いた GLP 適用経口投与毒性試験の一環として評価した（14250-10 試験、1959-007 試験、1959-009 試験及び 1959-008 試験）。

非臨床安全性の評価は主に ZS を用いて実施したが、初期の薬理試験の一部並びに 14 日間までの一般毒性試験及び *in vitro* 遺伝毒性試験は、非プロトン化型である ZS-9 を用いて実施した。毒性試験パッケージとして、ラット及びイヌを用いた単回及び反復経口投与毒性試験、遺伝毒性試験、並びにラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験を実施した（表 1）。なお、開発初期の毒性試験は ZS-9 を用いて実施した（表 1）。がん原性試験については、ZS 及び ZS-9 に遺伝毒性は認められず、また ZS は体内に吸収されないこと、並びにラット及びイヌを用いた長期反復投与毒性試験のいずれにおいても前がん病変や腫瘍性病変が認められなかったことから、実施しなかった。ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において、生殖能、交尾行動、受胎能、妊娠、胚・胎児発生、及び出生後の発生に対する影響を評価した。イヌを用いた試験の一部では、追加動物に ZS 又は ZS-9 を塩化カリウムと併用投与し、観察された所見とカリウム低下との関連性について評価した。ZS 及び ZS-9 の毒性試験の概要を表 1 に示す。各バッチの[redacted]の組成、KEC 及び元素不純物のプロファイルについては、毒性試験概要表（2.6.7.4 項）に示す。ラットを用いた試験では、ZS 又は ZS-9 を 0.5% (w/v)メチルセルロース溶液で調製した懸濁液として経口投与し、バリデートされた分析法により投与液中の被験物質濃度を測定した。イヌを用いた試験では、ZS 又は ZS-9 を混餌投与し、摂餌量の 1 日 1 回の測定に基づき投与量の精度を確認した。

表 1　　毒性試験の概要

試験の種類 及び試験期間	試験番号	投与経路（投与方法）	動物種	投与薬剤
単回投与毒性試験	2009-001 2009-002	経口（強制投与）	ラット イヌ	ZS-9 ZS-9
反復投与毒性試験				
7 日間	2010-001	経口（強制投与、1 日 3 回）	ラット	ZS-9
	14175-10	経口（混餌投与、1 日 3 回）	イヌ	ZS-9
14 日間	UNTHSC-1000	経口（強制投与、1 日 3 回）	ラット	ZS-9
	14250-10 1959-001	経口（混餌投与、1 日 3 回）	イヌ	ZS-9
28 日間＋回復期間	524020	経口（強制投与、1 日 3 回）	ラット	ZS
	1959-007 1959-009	経口（混餌投与、1 日 3 回 ／1 日 1 回）	イヌ	ZS
26 週間＋回復期間	524942	経口（強制投与、1 日 3 回）	ラット	ZS
39 週間＋回復期間	1959-008	経口（混餌投与、1 日 1 回）	イヌ	ZS
遺伝毒性試験				
復帰突然変異	789296	*in vitro*	細菌	ZS-9
染色体異常	789301	*in vitro*	CHO 細胞	ZS-9
骨髄小核	524020	経口（強制投与、1 日 3 回）	ラット	ZS
生殖発生毒性試験				
雄の受胎能	524942	経口（強制投与、1 日 3 回）	ラット	ZS
雌の受胎能及び 胚・胎児発生	496748	経口（強制投与、1 日 3 回）	ラット	ZS
胚・胎児発生	496858 496863	経口（強制投与、1 日 3 回）	ウサギ	ZS
出生前及び出生後 の発生	496753	経口（強制投与、1 日 3 回）	ラット	ZS
その他の毒性試験				
皮膚感作性	20075345	経皮	モルモット	ZS

ZS：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物
ZS-9：非プロトン化ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

すべての重要な毒性試験は、GLP を遵守して実施した。薬理学・薬力学に関する非臨床試験の一覧表は 2.6.3.2 項及び 2.6.3.3 項に、安全性薬理試験の一覧表は 2.6.3.4 項に示している。薬物動態試験概要表 2.6.5.1 項に薬物動態試験の一覧を示し、2.6.5.2 項には薬物動態試験に用いた分析方法を要約する。イヌ全血中 Zr 濃度（VS-01020 試験）及び尿中 Zr 濃度（VS-00978 試験）の定量法を開発し、バリデーションを実施した。毒性試験の一覧を毒性試験概要表 2.6.7.1 項にも示している。毒性試験で使用した ZS の原薬ロットに関する情報を毒性試験概要表（2.6.7.4 項）に示す。同表には、各原薬ロットの KEC 及び[redacted]の組成についても記載した。毒性試験で使用した ZS の原薬ロットに含まれる[redacted]及び不純物の量は、市販用製剤中の含有量よりも多い。主要な毒性試験では、市販用製剤よりも　不純物A＊　等のその他の[redacted]及び不純物を多く含

＊新薬承認情報提供時に置換えた

む ZS が動物に投与されており、ZS の非臨床試験において、すべての[redacted]及び不純物の安全性が適切に評価されたと考えられる。

2.4.2 薬理試験

ZS 及び ZS-9 の陽イオン交換特性を、KEC、イオン選択性、交換動力学、熱安定性、並びに、KEC 及びイオン動態に対する pH の影響により、*in vitro* で明らかにした。ZS 及び ZS-9 の *in vitro* KEC を、混合イオン溶媒中で SPS の KEC と比較した（AZOPHARMA PDO 06242009 試験及び TD15-018 試験）。

ZS の陽イオン交換は、水素（H^+）、ナトリウム（Na^+）、カリウム（K^+）、アンモニウム（NH_4^+）等の小型の一価陽イオンに対して高い選択性を示したが、リチウム（Li^+）等の他の一価陽イオン及びカルシウム（Ca^{2+}）やマグネシウム（Mg^{2+}）等の二価陽イオンに対する選択性は低かった（TD15-018 試験）。Ca^{2+}及び Mg^{2+}を含む混合イオン溶媒存在下での *in vitro* 試験において、SPS と異なり、ZS の KEC はこれらのイオンが存在しても影響を受けず、これらのイオンの存在下において SPS の KEC の約 9 倍と高かった（TD15-018 試験）。一方で SPS は、K^+よりも Ca^{2+}を選択的に取り込むことが確認された（AZOPHARMA PDO 06242009 試験及び TD15-018 試験）。

熱加速安定性試験（TD14-032 試験及び TR-052016-ZS-P0142 試験）では、150°C を超えると ZS-9 及び ZS の KEC が温度に応じて低下したが、150°C 以下では温度の影響を受けなかった。

ヒト消化管の異なる部位の生理学的条件を模倣するよう調整した様々な溶媒を用いて pH が ZS-9 に及ぼす影響を検討したところ、低 pH で ZS-9 の濃度が低い場合を除き、影響はわずかであった（TR-113010-P0020 試験）。人工胃腸液を用いた試験（TD14-031 試験）の結果から、胃のように酸性度が高い環境で ZS-9 の濃度が低い場合にはカリウムイオン交換がほとんど起こらないが、消化管全体ではカリウムイオン交換が行われ、速やかに平衡状態に達すると考えられる。

ラットに ZS-9 を 6000 mg/kg/日までの様々な用量で混餌投与したところ、用量依存的にカリウム及び尿素窒素の尿中排泄量が減少し、カリウム及び尿素窒素の糞中排泄量が増加した（2009-003 試験）。こうした変化に対応するように、1 日あたりの尿中ナトリウム排泄量が増加し、糞中ナトリウム排泄量が減少した。イヌを用いた GLP 適用毒性試験では、ZS を経口投与したときに尿中カリウム分画排泄（FE-K）が用量依存的に 85%（1959-008 試験）から 95%（1959-007 試験）減少し、最高用量での投与時には血清カリウム濃度が有意に低下した。相当量の不純物* 存在下では（1959-008 試験）、FE-K は約−50%に低下し、他の[redacted]が相当量存在する場合に有効性が低下することが示された。

ZS は水性溶媒に不溶性であるため、G タンパク質共役型受容体及びサイトカイン受容体等の様々な受容体サブタイプ、調節／取込み部位、酵素、セカンドメッセンジャー、及びイオンチャネル／トランスポーターとの相互作用の可能性について検討する *in vitro* 副次的薬力学的試験は実施しなかった。イオン交換は内部の対イオンが周囲溶媒の交換可能イオンと平衡状態に達する物理化学的な反応であること、また ZS は不溶性であるため体内に吸収されないと考えられることから、二次標的との相互作用はないと考えられる。

イヌを用いた GLP 適用経口投与毒性試験の一環として、心血管系に関する安全性薬理評価を実施した（14250-10 試験、1959-007 試験、1959-009 試験及び 1959-008 試験）。体重を 60 kg としたときのヒト等価用量（HED）100 g の用量でイヌに ZS を 39 週間まで反復経口投与しても、心血管系パラメータに有害な変化は認められなかった。ZS は不溶性であり、インキュベーション

＊新薬承認情報提供時に置換えた

溶媒からのカリウムイオン除去能があることから、hERG をはじめ、他のイオンチャネル及び活動電位に対する影響を評価するのに通常用いる標準的な *in vitro* 試験は実施しなかった。

呼吸数に対する影響を、ZS 及び ZS-9 を用いたイヌでの経口投与毒性試験の一環として評価した（14250-10 試験, 1959-007 試験, 1959-009 試験及び 1959-008 試験）。呼吸数には投与に関連した影響はみられなかった。

ZS の中枢神経系及び胃の運動性に対する影響は、ラット及びイヌを用いた GLP 適用経口投与毒性試験の一環として、一般状態に基づいて評価した（524942 試験, 1959-007 試験及び 1959-008 試験）。ラットに HED 58 g、イヌに HED 100 g の用量で投与しても中枢神経系及び消化器系に対する有害な臨床的徴候は認められなかった。

HED 149 g/日に相当する 1 日量 4479 mg/kg（1493 mg/kg 1 日 3 回）までの ZS-9 をイヌに 14 日間投与しても、呼吸数及び心電図パラメータに影響は認められなかった（14250-10 試験）。ZS を 3000 mg/kg/日（1000 mg/kg 1 日 3 回）までの用量で 28 日間投与（1959-007 試験）又は 2000 mg/kg/日までの用量で 39 週間投与しても（1959-008 試験）、定性的心電図パラメータ、心拍数、RR 間隔、PR 間隔又は QRS 幅に影響はなかった。28 日間投与試験で 1000 mg/kg 1 日 3 回投与した複数の雌で QTc 間隔の軽微な延長が認められたが、臨床的に意義がある所見とは考えられず、これらの動物で認められた ZS 誘発性の低カリウム血症に関連した二次的影響と考えられた（試験 1959-007）。その根拠は、カリウム補充をして同用量の ZS を投与した動物では同様の QTc 間隔の延長は認められず、製造工程で生成される可能性があるジルコニウムケイ酸塩の結晶相（不純物）の安全性評価を目的として実施したイヌを用いた 2 回目の 28 日間投与試験（低カリウム血症を発現した動物なし）でも認められなかったことである（1959-009 試験）。イヌを用いた 28 日間及び 39 週間反復投与毒性試験で検討した最高投与量は、それぞれ体重を 60 kg としたときの HED100 g 及び 67 g に相当し、ヒトに対する 1 日 1 回投与の最大用量 10 g/日の約 7～10 倍、ヒトの補正期治療における 1 日 3 回投与の最大推奨用量（10 g 1 日 3 回）の 2～3 倍に相当する。

ラット又はイヌに ZS-9 を 14 日間投与（UNTHSC-1000 試験及び 14250-10 試験）、あるいは ZS をラットに 26 週間まで投与（524942 試験）、イヌに 39 週間投与（1959-008 試験）のいずれでも、一般状態における中枢神経系に対する有害作用又は胃運動性に対する影響は認められなかった。これらの試験で検討した ZS の最高用量は、ラットでは HED 58 g、イヌでは HED 100 g に相当し、ヒトに対する 1 日 1 回投与の最大用量 10 g/日の約 6～10 倍、ヒトの補正期治療における 1 日 3 回投与の最大推奨用量（10 g 1 日 3 回）の約 2～3 倍に相当する。

2.4.3　薬物動態試験

ZS は不溶性の無機結晶化合物であり、酸化、還元及び加水分解反応である第一相代謝や抱合反応である第二相代謝にかかわる酵素によって代謝されず、トランスポーターによる取り込みを受けることもない。また、ZS は不溶性であるとともに、粒径 [redacted]μm 未満の粒子の割合は [redacted]%以下であることから、ZS は体内に吸収されず、その結果、赤血球への取り込みや蛋白質との結合が生じることはないと考えられる。

ZS-9 が体内に取り込まれるか否か検討するために、雄ラットにおける尿糞中排泄試験（ZSP-1 試験、GLP 非適用）を実施した。ZS-9 を 2000 mg/kg の用量で雄ラット 5 例に単回混餌投与し、投与後 72 時間までの尿及び糞を採取した。バリデーション未実施の誘導結合プラズマ原子発光分光分析（ICP-AES）を用いて、尿糞中ジルコニウム（Zr）濃度を測定した。投与後 48 時間までの糞中 Zr 排泄率は、投与量の 99%（範囲：96%～100%）であった。

イヌの 39 週間反復投与毒性試験（1959-008 試験、GLP 適用）において、ZS が体内に取り込まれる可能性について検討するために、対照群（0 mg/kg）及び高用量群（2000 mg/kg）のイヌから全血及び尿の試料を採取し、Zr 濃度を測定した（BS-01520 試験）。対照群の 1 例において、投与 26 週目の全血試料中に Zr が検出されたが（10.9 ng/mL）、それ以外の全血及び尿試料中 Zr 濃度は定量下限（10 ng/mL）未満であり、ZS を 2000 mg/kg の用量で経口投与したときの全身循環血中には検出可能な Zr は存在しないと考えられた。なお、ヒトの体重を 60 kg として換算すると、イヌに投与した 2000 mg/kg/日の HED は 67 g/日である。

薬物相互作用に関する一連の *in vitro* 試験を実施し、高カリウム血症患者に ZS と併用投与される可能性が考えられる 36 種類の薬剤の溶解性に及ぼす ZS の影響及び ZS の KEC に及ぼす他剤の影響を検討した（TR-121610-DDI-P0022 試験、TR-111413-DDI-P0072 試験、TR-072114-DDI-0082 試験、TR-012815-DDI-P0101 試験、TR-040115-DDI-P0104 試験、TR-081115-DDI-P0118 試験、TR-092215-DDI-P0121 試験、TR-120415-DDI-PR256 試験、TR-060116-DDI-PR256 試験、TR-082916-DDI-PR256 試験及び TD17-129 試験）。

米国薬局方（USP）及び USP フォーラムに収載されている溶出試験法及び標準分析法、並びに生理的試験液（人工胃液（SGF）、pH 4.5 の酢酸ナトリウム緩衝液及び pH 6.8 のリン酸ナトリウム緩衝液）を用い、併用薬の溶解率に及ぼす ZS の影響を評価した。USP の溶出試験液を用いたところ、クロピドグレル錠 USP 300 mg を除き、明らかな相互作用は認められなかったが、50 mg/mL の ZS 共存下でクロピドグレル硫酸塩の溶解率は 33%の低下を示した。このような溶解率の低下は、クロピドグレル錠 USP 75 mg を用いたときにはみられず、クロピドグレル濃度や ZS 添加時の pH 変化に起因する影響であると考えられた。一方、生理的試験液を用いる試験では、SGF 及び pH 4.5 の酢酸緩衝液において、炭酸カルシウム錠（Tums® Regular Strength tablets 500 mg）及び炭酸リチウムカプセル（USP 300 mg）の溶解性に及ぼす ZS の影響がみられ、ZS によるカルシウムイオン及びリチウムイオンの取り込みが示唆された。しかしながら、これらのイオンの溶解濃度が低いリン酸緩衝液中では ZS の影響はみられず、ZS による取り込みはイオン濃度が高かったために生じた影響であると推察された。その他、有効成分の溶解率やリン酸結合能への影響は、高濃度の ZS（50 mg/mL）による試験液 pH の変化に起因するものであると考えられた。

ZS の KEC については、炭酸リチウムによってわずかに低下したが（10%～12%）、その他の薬剤による明らかな影響は認められなかった。炭酸リチウムによる影響は、カリウムに対するリチウムの比が高かったことによるものと考えられ、*in vivo* で生じることはないと推測された。

2.4.4　毒性試験

ラット及びイヌに極めて高用量の ZS を長期間反復経口投与したときに、いずれの動物種においても忍容性が認められた。淡色の糞便排泄が認められたが、これは ZS の糞中排泄によるものと考えられた。ラットには投与可能な最大用量である 2000 mg/kg を 1 日 3 回（6000 mg/kg/日）、最長 26 週間反復投与し（524942 試験）、イヌには 300 mg/kg を 1 日 3 回又は 1000 mg/kg を 1 日 1 回、28 日間反復投与（1959-007 試験）、あるいは 1000 mg/kg を 1 日 1 回、最長 39 週間反復投与（1959-008 試験）したときに、それぞれ忍容性が認められた。これらの投与量は HED に換算すると、ラットへの投与量（6000 mg/kg/日）については約 58 g/日、イヌへの投与量（1000 mg/kg/日）については約 33 g/日に相当する。

ZS の投与に起因する死亡は認められなかった。いずれの動物種においても、ZS 投与による影響は、ZS の薬理作用、すなわちカリウムの消化管からの吸収を抑制する作用に関連した所見に限られ、恒常性の維持、特に適切な血清カリウム濃度及び適切な体内の総カリウム量を維持するための適応反応を反映するものであった。主たる適応反応は尿中カリウム排泄量の顕著な減少で

あったが、この適応反応は、イヌ 39 週間反復投与毒性試験における最高用量群（2000 mg/kg）の少数例を除き、概して血清カリウム濃度を低値かつ正常範囲内に維持するための適切な反応であった。ZS 投与に関連した二次的影響として、血清アルドステロン濃度の低下、血清重炭酸（HCO_3）濃度の上昇、尿中ナトリウム排泄量の増加、尿中水素イオン濃度の低下（尿 pH の上昇）が認められた。ラットでは、これらの所見は比較的軽度であり、投与可能な最大用量である 6000 mg/kg/日を反復投与した場合においても、これらの影響は有害なものではないと判断された。一方、イヌでは、極めて高用量の ZS を長期投与したときに臨床的に問題となる低カリウム血症が発現し、ZS の薬理作用が用量を制限することとなった。ZS の長期投与により、イヌでは腎臓の変性及び炎症性変化、並びに副腎皮質の脂質空胞形成が認められ（ラットでは認められず）、これらの変化はいずれも低カリウム血症に関連した二次的影響と考えられた。カリウムの補充により、低カリウム血症の発現頻度及び／又は程度は低下し、それに伴い腎臓及び副腎への影響も軽減された。また、低カリウム血症は投与中止により回復した。

ZS-9 の細菌を用いた復帰突然変異試験及び染色体異常試験において、ZS-9 に遺伝毒性は認められなかった（789296 試験及び 789301 試験）。また、*in vivo* 小核試験において、ラットに ZS を 6000 mg/kg/日（2000 mg/kg 1 日 3 回）まで経口投与したが、これらのラットから採取した骨髄細胞において小核誘発は認められなかった（524020 試験）。ラット及びイヌを用いた長期反復投与毒性試験において過形成や前がん病変が認められなかったこと、ZS 及び ZS-9 は遺伝毒性を示さず、更に ZS は体内に吸収されないことから、ZS がヒトに対して発がん性を示す可能性は低いと考えられる。

雌雄ラットに、ZS を投与可能な最大用量である 6000 mg/kg/日（HED は約 58 g/日）まで投与しても、雌雄の生殖機能に対する影響は認められなかった（524942 試験及び 496748 試験）。また、妊娠ラット（496748 試験）及び妊娠ウサギ（496863 試験）に、ZS を 6000 mg/kg/日まで投与しても、妊娠の維持又は胚・胎児発生への影響は認められなかった。なお、ウサギにおける 6000 mg/kg/日の用量は、HED に換算すると 116 g/日に相当する。妊娠ラットに妊娠第 1 三半期から授乳終了まで最大 6000 mg/kg/日の ZS を投与しても、妊娠、分娩又は出生児の発生に対する影響は認められなかった（496753 試験）。

ZS 製造時に生成される[redacted]に関して、市販用製剤よりも高濃度に[redacted]を含有する ZS を用いた毒性試験においてその安全性を評価した。すべての[redacted]の安全性は十分に評価されており、設定された[redacted]における安全性に問題はないと判断された。

2.4.5　総括及び結論

ZS は陽イオン選択的なイオン交換能を有する不溶性の無機化合物であり、カリウムイオン及びアンモニウムイオンに対する選択性が高く、高カリウム血症の治療に用いられる。ZS の臨床開始用量としては、1 回 10 g を水で懸濁して 1 日 3 回経口投与することが推奨され、通常は、投与後 24～48 時間までに血清カリウムが正常値に到達する。その後は、ZS を 5 g の用量で 1 日 1 回反復投与し、必要に応じて、5 g 隔日投与又は 10 g 1 日 1 回投与に増減する。これらの用量は、本承認申請に用いる非臨床試験及び臨床試験で得られた試験成績に基づいて、良好な安全性及び有効性が期待できると考えられた。

非臨床試験としては、最新の規制ガイダンス及び科学的な基準に準拠した薬理試験及び毒性試験で ZS 及び ZS-9 について評価し、また重要な非臨床安全性試験は GLP を遵守して実施した。これらの試験の結果を以下に要約する。

ZS のイオン交換能は、ナトリウム、水素、カリウム、アンモニウム等の小型の一価イオンに対する選択性が、リチウム等の他の一価イオン又はカルシウム及びマグネシウム等の二価イオンに比較し高い（TD14-008 試験）。この活性プロファイルは、検討したイオン比を通じてカリウ

ムよりカルシウムに対し高い選択性を示したポリスチレンスルホン酸ナトリウムとは対照的である。人工胃液及び腸液を用いた *in vitro* 試験の結果によると、ZS によるカリウム交換は胃では限定的であり、ZS 濃度に依存すると考えられるが、消化管全体ではカリウム交換が生じ、速やかに平衡状態に達する。ZS のイオン交換活性からも予想されるように、ラット及びイヌに ZS-9 又は ZS を投与すると用量依存的にカリウムの尿中排泄量が減少し、糞中排泄量が増加した。これらの作用に伴い、尿中の尿素排泄減少及びナトリウム排泄増加、糞中の尿素排泄増加及びナトリウム排泄減少等といった変化も認められた。

薬物相互作用に関する *in vitro* 試験の結果に基づいて、ZS は胃内 pH を一時的に上昇させ、pH 依存的な溶解性を示す薬剤の消化管吸収に影響を及ぼす可能性があると考えられた。そこで、外国人健康成人を被験者とする薬物相互作用試験（ZS-009 試験）を実施し、ZS を 10 g の用量で塩基性薬物（アムロジピン、ダビガトラン及びクロピドグレル）あるいは酸性薬物（アトルバスタチン、フロセミド、グリピジド（国内未承認）、ワルファリン、ロサルタン及びレボチロキシン）と併用投与して相互作用の有無を検討することとした。これらの併用薬物の pKa は 2.2～8.7 であり、*in vitro* 試験における溶解性の変化が大きいものを選択した。その結果、アトルバスタチン、クロピドグレル、ダビガトラン、フロセミド及びワルファリンの体内動態には ZS 併用投与の影響がみられ、主に C_{max} が影響を受けたが、曝露量の変化は臨床的に問題となるものではないと考えられた（臨床薬理、2.7.2.3.4.1.2 項参照）。

ラット及びイヌに極めて高用量の ZS を長期間反復経口投与したときに、いずれの動物種においても忍容性が認められた。淡色の糞便排泄が認められたが、これは ZS の糞中排泄によるものと考えられた。ラットには投与可能な最大用量である 2000 mg/kg を 1 日 3 回（6000 mg/kg/日）、最長 26 週間反復投与し、イヌには 1000 mg/kg を 1 日 1 回、最長 39 週間反復投与したときに、それぞれ忍容性が認められた。これらの投与量は HED に換算すると、それぞれ約 58 g/日（ラット）及び約 33 g/日（イヌ）に相当する。

いずれの動物種においても、ZS 投与による影響は薬理作用（カリウムの消化管からの吸収を抑制する作用）に関連した所見に限られた。このことは、ZS の粒子サイズ分布（[redacted] μm 径未満の粒子比率が [redacted]%以下）、及び ZS は不溶性であり体内に吸収されないことから、予測された結果であった。動物で認められた影響は、健康で正常な体内カリウム量を示す動物における恒常性の維持、特に適切な血清カリウム濃度及び体内の総カリウム量を維持するための適応反応を反映するものであった。主たる適応反応は尿中カリウム排泄量の顕著な減少であったが、この適応反応は、イヌ 39 週間反復投与毒性試験における最高用量群（2000 mg/kg、ヒトでは 67 g/日に相当）の少数例を除き、概して血清カリウム濃度を低値かつ正常範囲内に維持するための適切な反応であった。ZS 投与に関連した二次的影響として、血清アルドステロン濃度の低下、血清 HCO_3 濃度の上昇、尿中ナトリウム排泄量の増加、尿中水素イオン濃度の低下（尿 pH の上昇）が認められた。ラットでは、これらの所見は比較的軽度であり、投与可能な最大用量である 6000 mg/kg/日を反復投与した場合においても、これらの影響は有害なものではないと判断された。一方、イヌでは、極めて高用量の ZS を長期投与したときに臨床的に問題となる低カリウム血症が発現し、ZS の薬理作用が用量を制限することとなった。ZS の長期投与により、イヌでは腎臓の変性及び炎症性変化、並びに副腎皮質の脂質空胞形成が認められ（ラットでは認められず）、これらの変化はいずれも低カリウム血症に関連した二次的影響と考えられた。カリウムの補充により、低カリウム血症の発現頻度及び／又は程度は低下し、それに伴い腎臓及び副腎への影響も軽減された。また、低カリウム血症は投与中止により回復した。

以上のように、ZS の長期投与による影響は、消化管腔における ZS のイオン交換作用によるものであり、この作用によりカリウムは捕捉されて消化管から吸収されなくなる。これらの影響はイヌでは有害なものとなった。その理由としては、極めて高用量の ZS を投与したこと、及びイヌは高カリウム血症には罹患しておらず、そのために低カリウム血症を発現したと考えられる。

高カリウム血症患者に推奨用法用量で ZS を投与した場合には、同様の有害な影響が生じる可能性は低いと考えられる。

ZS-9 の復帰突然変異試験及び染色体異常試験において、遺伝毒性は認められなかった。また、ZS を 6000 mg/kg/日（2000 mg/kg 1 日 3 回）まで経口投与したラットから採取した骨髄細胞において、小核誘発は認められなかった。ZS のラット及びイヌを用いた長期反復投与毒性試験において過形成や前がん病変が認められなかったこと、ZS 及び ZS-9 は遺伝毒性を示さず、更に ZS は体内に吸収されないことから、ZS がヒトに対して発がん性を示す可能性は低いと考えられる。

雌雄ラットに ZS を投与可能な最大用量である 6000 mg/kg/日（ヒトでは約 58 g/日に相当）まで投与しても、雌雄の生殖機能に対する影響は認められなかった。また、妊娠ラット及び妊娠ウサギに、ZS を 6000 mg/kg/日まで投与しても、妊娠の維持又は胚・胎児発生への影響は認められなかった。妊娠ラットに妊娠第 1 三半期から授乳終了まで最大で 6000 mg/kg/日の ZS を投与しても、妊娠、分娩又は出生児の発生に対する影響は認められなかった。

不純物A* を除き、市販用製剤には、ICH ガイドラインで推奨されている安全性の確認が必要な閾値である 0.15%を超える特定の不純物は含まれていない。毒性試験に用いた原薬ロットの[redacted]の組成に基づき、主要な毒性試験において市販用製剤よりも[redacted]を多く含む ZS が動物に投与され、その安全性が十分に評価されており、設定された[redacted]における安全性に問題はないと判断された。

以上のように、ZS に関する非臨床薬理試験、非臨床薬物動態試験及び毒性試験の結果は、高カリウム血症治療薬としての ZS に関する本製造販売承認申請を支持するものである。

＊新薬承認情報提供時に置換えた