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]

2.6.1　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。

目次

目次 2
略語及び専門用語一覧表 3
2.6.1.1 緒言 4
2.6.1.2 参考文献 5

図目次

図 1 ZS の化学構造（A）と微孔開口径（B） 4

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。

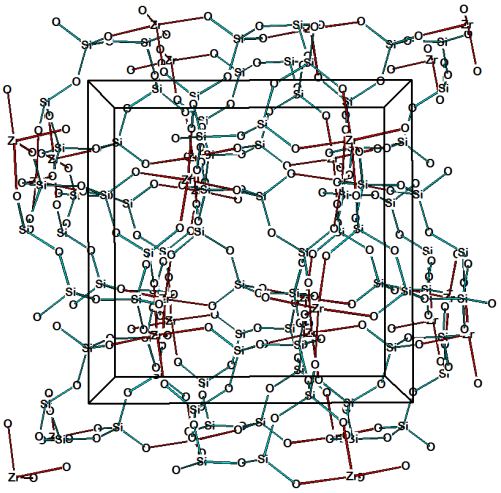
略語及び専門用語	用語の説明
KEC	Potassium exchange capacity：カリウム交換容量
mEq	Milli-equivalent：ミリ当量
ZS	Zirconium cyclosilicate：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

2.6.1.1　緒言

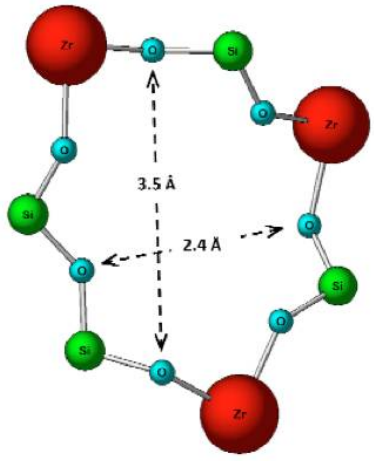
微孔質ジルコニウムケイ酸塩は、多彩な規則構造の生成を可能にする[redacted]を利用した[redacted]法により生成される無機結晶化合物であり、その多くが陽イオン交換能を持つ。この種の微孔質ジルコニウムケイ酸塩の幾つかについては、結晶構造（[redacted]）が同定され、一部については明確に定義されている（Bem et al 1999）。最終製品の[redacted]は様々なパラメータに依存するので、一定の[redacted]を得るためには、これらのパラメータを注意深く制御しなければならない。一般に、微孔質ジルコニウムケイ酸塩であれば必ずイオン交換特性を有し、それぞれのイオン選択性は微孔開口径によって決まる。

ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物（ZS）は ZS-9 結晶を部分プロトン化したものであり（Bem et al 1999）、微孔質 3 次元構造（主として各方向に伸びる共有結合相互作用）を有する（図 1）。その構造は、八面体酸素配位 Zr 単位及び四面体酸素配位 Si 単位から成る。酸素原子が両単位間で共有され、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、チャネルを特徴とする規則正しい微孔質立方格子構造をもたらしている。Zr-O 結合及び Si-O 結合は共有結合で、一部はイオンが関与しており、その骨格は八面体$[ZrO_6]^{-2}$単位により負に荷電している。負に荷電した共有結合骨格は、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_3O^+の形の H^+）によって中和される。骨格と陽イオンの相互作用は本来、静電気的であるため（すなわちイオン結合）、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の他の陽イオンと交換可能である。この交換は動的な過程であるため、所与の近イオン環境で、結晶外にある陽イオンが結晶格子の陽イオンと平衡状態になろうとする。交換の程度は、主として内外のイオン勾配、陽イオンの大きさ、その他の熱力学的因子によって決まる。

図 1　　ZS の化学構造（A）と微孔開口径（B）



A



B

ZS はその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及びアンモニウムイオンと高い選択性で高度に交換する。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]がある程度の量含まれると、カリウム交換容量（KEC）が低下することがある。理論上の KEC は約 [redacted] mEq/g である。

ZS は高カリウム血漿の治療薬として開発中である。臨床開発の過程を通じ、最終製品には[redacted]、不純物B＊及び 不純物C＊ も認められている。市販製品の[redacted]では、他の[redacted]の含有量を[redacted]%以下とすることになっている。

格子内のナトリウム及び水素対イオンの交換は、外部溶媒との濃度勾配によって生じる純粋なイオン相互作用であり、勾配が大きいほど大量の交換が生じる。微孔開口部の径（平均微孔開口径、約 3Å）及び化学的構造並びにイオン水和殻の熱力学的特性により選択性が決まり、交換容量は結晶の質（個々の結晶がどの程度規則正しいか）、内部チャネル数、外部イオン環境（イオン濃度）及び所与の環境との接触時間によって決まる。与えられたイオン環境内で、結晶は常に交換可能なイオン種との平衡状態を得ようとする。平衡状態に達したならば、そのイオン環境に変化がない限り、それ以上の交換は起こらない。外部環境が変化すると（例えば ZS が胃から十二指腸、空腸、小腸へと移動するなど）、新たな環境それぞれで新たな平衡状態がもたらされる。混合陽イオン溶媒存在下での *in vitro* 試験の結果から、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム（SPS）とは異なり、カルシウムイオン又はマグネシウムイオンの交換はカリウムイオン：カルシウムイオン又はカリウムイオン：マグネシウムイオンの比が 1:0.5～1:3 の状態で存在するときには認められず、また ZS の KEC は基本的にこれらのイオンが存在しても影響を受けないことが明らかになっている。

非臨床安全性の評価においては主に ZS を使用したが、初期の薬理試験及び毒性試験の一部では非プロトン化体を使用した。臨床試験はすべて ZS を用いて実施した。

本剤の効能・効果（案）及び用法・用量（案）を以下に示す。

【効能・効果】

高カリウム血症

【用法・用量】

〈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。

2.6.1.2　参考文献

Bem et al 1999

Bem DS, Sherman JD, Napolitano A, Leon-Escamilla EA, Lewis GJ, Bedard RL.　Zirconium silicate molecular sieves and process using the same.　1999: US Patent 5888472.

＊新薬承認情報提供時に置換えた

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]

2.6.2　薬理試験の概要文
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 4
2.6.2.1 まとめ 5
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 8
2.6.2.2.1 ZS-9 及び ZS のカリウム交換容量（KEC） 8
2.6.2.2.2 リチウム交換容量 8
2.6.2.2.3 ZS 及び SPS の陽イオン選択性 9
2.6.2.2.4 温度による熱安定性及び KEC への影響 11
2.6.2.2.5 pH による KEC への影響 12
2.6.2.2.6 *in vivo* 有効性 13
2.6.2.3 副次的薬理試験 15
2.6.2.4 安全性薬理試験 15
2.6.2.4.1 心血管系及び呼吸器系に対する影響 15
2.6.2.4.2 中枢神経系に対する影響 17
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 17
2.6.2.6 考察及び結論 17
2.6.2.7 図表 18
2.6.2.8 参考文献 18

表目次

表 1 GLP 適用又は非適用の薬理試験で使用した ZS 及び ZS-9 のロット番号 6
表 2 競合イオン存在・非存在下での ZS によるリチウムイオンの取り込み 9
表 3 様々な K^+:Ca^{2+}:Mg^{2+}濃度における ZS のイオン交換容量 10
表 4 1 価と 2 価の陽イオンの直径 [1] 11
表 5 人工胃液、人工小腸液、人工大腸液における K^+の経時的変化 13
表 6 用量のまとめ（2009-003 試験） 13
表 7 心血管毒性評価試験の概要 15
表 8 安全性薬理試験におけるヒト等価用量と安全域 17

図目次

図 1　ZS 微孔開口部の球棒モデル 11
図 2　Sprague-Dawley ラットにおける 1 日あたりの尿中及び糞中カリウム排泄量への ZS-9 投与の影響 14

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＊
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
FE-K	Fractional excretion of potassium：カリウム排泄
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 doses：ヒト等価用量
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
KEC	Potassium exchange capacity：カリウム交換容量
Li-EC	Lithium exchange capacity：リチウム交換容量
mEq	Milli-equivalent：ミリ当量
[redacted]	[redacted]
qd	Once daily：1 日 1 回
QTc	Corrected QT：補正 QT
SPS	Sodium polystyrene sulfonate：ポリスチレンスルホン酸ナトリウム
tid	Three times daily：1 日 3 回
ZS	Zirconium cyclosilicate：ジルコニウムナトリウム環状ケイ酸塩

＊新薬承認情報提供時に置換えた

2.6.2.1 まとめ

初期の薬理試験の一部を含む安全性評価では、ジルコニウムナトリウム環状ケイ酸塩（ZS）及び非プロトン化ジルコニウムナトリウム環状ケイ酸塩（ZS-9）の双方を使用した。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き換えられている。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（Bern et al 1999）。ZS-9 の部分プロトン化は、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。

ZS と ZS-9 の体外へのカリウム排出増加能は同程度であることから、ZS と ZS-9 の双方の試験を非臨床安全性評価に含めることに問題はないと考えた（非臨床試験の概括評価 2.4.1 項参照）。

表 1 に、完了した薬理試験及び安全性薬理試験を ZS 及び ZS-9 のロット番号及び GLP 適用の有無と共に示した。

表 1 GLP 適用又は非適用の薬理試験で使用した ZS 及び ZS-9 のロット番号

Report No.	Study	Lot Number	KEC[a] (mEq/g)	GLP[b]
PDQ08114T-5	Potassium Exchange capacity of ZS-9	[redacted][c]	[redacted]	No
TD15-018	Sodium Zirconium Cyclosilicate: Ion Exchange and Characterization of Selectivity	[redacted]	[redacted]	No
TD17-130	Lithium exchange capacity of ZS in absence and presence of additional cations	[redacted]	[redacted]	No
[redacted] PDO 06242009	Comparison of potassium exchange capacity of ZS-9 and Kayexalate	[redacted]	[redacted]	No
TD14-029	Computational prediction of cation exchange energies in ZS-9	-	-	No
TD14-032	Thermal Stability	[redacted][c]	[redacted]	No
TR-113010-P0020	Effect of pH on potassium exchange capacity of ZS-9	[redacted][c]	[redacted]	GMP[d]
TR-052016-ZS-P0142	Determination of the Effect of Heat on KEC of Sodium Zirconium Cyclosilicate (ZS)	[redacted]	[redacted]	GMP
TD14-031	Cation Exchange Studies with ZS as a Function of Time	[redacted]	[redacted]	No
2009-003	In vivo ion exchange capacity of ZS-9 in Sprague Dawley rats	[redacted][c]	[redacted]	No
TD14-034	Volume changes in sodium zirconium cyclosilicate and SPS in aqueous media	[redacted]		No
14250-10	14-Day repeat dose (tid) oral toxicity study of ZS-9 in beagle dogs with	[redacted][c]	[redacted]	Yes
1959-007	28-day repeat dose (tid) oral toxicity study in beagle dogs with sodium zirconium cyclosilicate	[redacted]	[redacted]	Yes
1959-009	28-day repeat dose (tid) oral toxicity study in beagle dogs with sodium zirconium cyclosilicate	[redacted]	[redacted]	Yes
1959-008	9-month repeat dose (qd) oral toxicity study in beagle dogs with sodium zirconium cyclosilicate	[redacted]	[redacted]	Yes
[redacted]-1000	A 14-Day repeat dose toxicity study with 10-day recovery of ZS-9 following three times a day oral (gavage) administration in Sprague-Dawley Rats	[redacted][c]	[redacted]	Yes
524942	6-month repeat dose (qd) oral toxicity study in Sprague Dawley sodium zirconium cyclosilicate	[redacted]	[redacted]	Yes

a KEC: Potassium Exchange Capacity（カリウム交換容量）

b 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）

c ZS-9

d GMP: Good Manufacturing Practice（医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準）

カリウムを体外に排出するための治療薬として ZS を利用できるかどうかについては、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。また、ZS 及び ZS-9 の *in vitro* カリウム交換容量（KEC）を、米国で高カルシウム血症治療用に米国食品医薬品局（FDA）から唯一承認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）の KEC と混合イオン溶媒存在下で比較した。ZS は水系溶媒にまったく溶けないため、G 蛋白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、二次メッセンジャー、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ていない。イオン交換は、内部チャネル対イオンと周囲溶媒の交換可能イオンの濃度勾配のみに依存する。したがって、ZS は不溶性であること、また粒子径から考えて吸収されないため、二次的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、心血管系及び呼吸器系に関する安全性薬理評価を実施した。これは、ZS が不溶性であり、インキュベーション溶媒からのカリウムイオン除去能があることから、ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子（hERG）をはじめとする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* 試験を実施できないためであった。

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。ZS の理論上の最大 KEC は、構造から求めた化学式に基づくと約 [redacted]mEq/g である。しかし、出荷試験用に規定された検査法（TD15-018 試験 Appendix 2）を用いたときの *in vitro* KEC 値は約 [redacted]mEq/g であった。ZS の陽イオン交換は、ナトリウムイオン（Na^+）、水素イオン（H^+）、カリウムイオン（K^+）、アンモニウムイオン（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ているが、カルシウムイオン（Ca^{2+}）やマグネシウムイオン（Mg^{2+}）等の二価陽イオン（TD15-018 試験）及びリチウムイオン（Li^+）等の他の一価陽イオンとは顕著なイオン交換は認められない。

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 及び ZS-9 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ける SPS の KEC の約 9 倍と高かった。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（[redacted] PDO 06242009 試験、TD15-018 試験）。

熱安定性試験（TD14-032 試験、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した pH の各種溶媒を用いて 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）。人工小腸液（pH 4.5 付近）では、K^+が直ちに取り込まれた後に少量が放出され、約 20 分で平衡状態に達した。人工大腸液（pH 6.8）では、最初の 10 分間に K^+が素早く取り込まれ、続く 1 時間では緩慢な取込みが認められた（TD14-031 試験）。これらの結果から、胃のように酸性度が高い環境で低濃度の場合にはカリウムイオン交換がほとんど起こりそうにないが、消化管全体ではカリウムイオン交換が行われ、非常に速やかに平衡状態に達すると考えられる。

ヒト等価用量（HED）は、米国食品医薬品局（FDA）から公表された健常成人を対象とした first-in-human 試験における安全な初回投与量の算定方法のガイダンス（FDA Guidance for Industry 2005）に基づき、ヒトの体重を 60 kg として算出した。

Sprague-Dawley 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（2009-003 試験）、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。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。尿中及び糞中のカルシウム及びマグネシウムの濃度、並びに血清中のナトリウム、カリウム及びカルシウムの濃度には変化がなかった。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排泄（FE-K）が用量依存的に 85～95%減少し、1000 mg/kg 1 日 3 回 28 日間投与（1959-007 試験）又は 2000 mg/kg/日の 9 カ月間投与（1959-008 試験）という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。両用量はそれぞれ HED 100 g/日及び 67 g/日であり、その投与時に一部の動物では低カリウム血症も認められ、経口投与した ZS が体内からカリウムを除去することが確認された。

HED 149 g/日である 1 日量 4479 mg/kg（1493 mg/kg 1 日 3 回）までの ZS-9 を 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 270 日間投与しても（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、臨床的に意味があるとは考えられず、これらの動物で認められた ZS 誘発性の低カリウム血症から派生したものと考えられた（1959-007 試験）。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延長が認められず、製造工程で生じた異なる可能性があるケイ酸相の一部の適格性を評価するのに利用したイヌを用いた 2 回目の 28 日間投与試験（低カリウム血症をきたした動物なし）でも認められなかったことである（1959-009 試験）。

ラット及びイヌを用いた GLP 適用毒性試験のいずれでも、中枢神経系又は胃の運動性に有害作用は認められなかった。これらの試験ではラット及びイヌに ZS-9 を 14 日間、あるいは ZS（ラットでは 2000 mg/kg 1 日 3 回、イヌでは 2000 mg/kg/日）を 6 カ月間まで（ラット、524942 試験）又は 9 カ月間まで（イヌ、1959-008 試験）投与した。

非臨床薬理試験及び動物を用いた安全性試験の結果から、ZS 経口投与は予定している対象患者集団において、治療上のベネフィットをもたらし、かつ安全性プロファイルは許容可能なものであると予想される。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 ZS-9 及び ZS のカリウム交換容量（KEC）

資料番号：4.2.1.1.1（PDQ08114T-5 試験）

資料番号：4.2.1.1.2（TD15-018 試験）

ZS-9 を蒸留水中で 10、100 又は 1000 ppm のカリウムと 22 時間インキュベーションした結果、ZS-9 の KEC は [redacted] mEq/g であった（PDQ08114T-5 試験）。市販用工程で製造し、規定の試験法（TD15-018 試験 Appendix 2）を用いて検査した ZS の KEC は、製造工程の改善により [redacted] が高まり、他のケイ酸の混入が最小限に抑えられたため、約 [redacted] mEq/g となった（第 3 部 [redacted] 項 Specification 参照）。

2.6.2.2.2 リチウム交換容量

資料番号：4.2.1.1.3（TD17-130 試験）

結晶半径が約 0.69 Å（Glaser 2012）であることから、リチウムイオン（Li^+）は微孔を通過できると考えられる。したがって、ZS におけるリチウム交換は、カリウム及びナトリウムの濃度が等モルの場合及び等モルでない場合のいずれでも生じた（TD17-130 試験）。イオンは塩酸塩に由来した。競合イオンが存在しない場合、ZS のリチウム交換容量（Li-EC）は 1.1 mEq/g であった。この取込み量では、溶液の pH が 0.32 pH 単位低下したことから、ナトリウム及びプロトンの放出を伴うことが明らかであった。カリウムイオンが等モル量で存在すると、Li-EC は 0.2 mEq/g に低下し、KEC は 3.2 mEq/g とほとんど変化せず、溶液の pH は 0.73 pH 単位低下した。リチウム濃度が 2 倍になって Li-K のモル比が 2：1 になると、Li-EC は 0.4 mEq/g に上昇し、KEC には大きな変化がなかった。リチウム、ナトリウム及びカリウムイオンが等モル濃度で存在すると、Li-EC は再び 0.2 mEq/g になり、KEC は 3.1 mEq/g でほとんど変化がなく、ナトリウム 3.0 mEq/g が ZS から失われ、溶液の pH は 0.98 pH 単位低下した。以上の結果を表 2 にまとめた。

表 2　　競合イオン存在・非存在下での ZS によるリチウムイオンの取り込み

Ions	Molar Ratio	Li-EC (mEq/g[a])	KEC[b] (mEq/g[a])	Na Release (mEq/g[a])
K	1	na	3.4	3.4
Li	1	1.1	na	na
Li:K	1:1	0.2	3.2	na
Li:K	2:1	0.4	3.3	3.4
Li:K:Na	1:1:1	0.2	3.1	3.0

[a] mEq/g：milli-equivalent per gram

[b] KEC: Potassium Exchange Capacity

以上のデータから、ZS はリチウムを交換できるものの、カリウムに対する選択性が高く、カリウムが存在する場合はリチウムよりもカリウムを優先的に交換することが示された。

2.6.2.2.3　　ZS 及び SPS の陽イオン選択性

資料番号：4.2.1.1.4（[redacted] PDO 06242009 試験）

資料番号：4.2.1.1.2（TD15-018 試験）

資料番号：4.2.1.1.5（TD14-029 試験）

ZS 及び SPS の陽イオン交換特性について、2000 ppm の K^+、並びにアンモニウムイオン（NH_4^+）、Ca^{2+}及び Mg^{2+}を単独又は組み合わせて規定の比率で含有する水 20 mL と、ZS（約 5～6 mg/mL）を室温で同時インキュベーションすることにより、*in vitro* で検討した（[redacted] PDO 06242009 試験）。ZS と同濃度の SPS を比較対照とした（TD15-018 試験）。2 時間及び／又は 22 時間後、イオンクロマトグラフィーにより、陽イオン濃度を測定した。

K^+と NH_4^+のイオン濃度が等しい場合、ZS の KEC は NH_4^+交換容量の 1.25 倍であった。表 3 に、様々な比で K^+、Ca^{2+}及び Mg^{2+}イオンが存在する場合の ZS の各イオン交換容量を示す。K^+：Ca^{2+}：Mg^{2+}イオンの存在比が 1:3:3 を下回ると、ZS では Ca^{2+}及び Mg^{2+}の交換は認められなかったが、SPS は全イオン比を通じて Ca^{2+}に対する選択性が約 2～5 倍と高かった。1:3:3 を下回るイオン比では、SPS の K^+に対する選択性と Mg^{2+}に対する選択性は同程度であったが、比が 1:3:3 の場合は、Mg^{2+}に対する選択性が K^+に対する選択性の 2 倍以上であった。SPS とは異なり、ZS の

KEC は Ca^{2+}及び Mg^{2+}の存在の影響を受けず、Ca^{2+}及び Mg^{2+}を含有する混合イオン溶媒での KEC は SPS の 9 倍程度であった。

表 3　　様々な K^+:Ca^{2+}:Mg^{2+}濃度における ZS のイオン交換容量

Ratio (K^+:Ca^{2+}:Mg^{2+})	Exchange capacity (mEq/g)			Selectivity K^+:Ca^{2+}:Mg^{2+}
	K^+	Ca^{2+}	Mg^{2+}	
ZS				
1:0.5:0.5	2.8	nd	nd	nc
1:1:1:1	2.7	nd	nd	nc
1:2:2	2.6	nd	nd	nc
1:3:3	2.7	0.4	0.4	~7:1:1
SPS				
1:0.5:0.5	0.5	1.0	0.5	1:2:1
1:1:1	0.3	1.0	0.4	~1:3:1
1:2:2	0.3	1.1	0.4	~1:4:1
1:3:3	0.3	1.4	0.8	~1:5:2

nc：Not calculated.

nd：No exchange detected.

ZS が K^+に対し高い選択性を示すのは、極めて規則正しい結晶構造及び微孔の大きさに起因する。ZS の微孔を形成している原子の原子間距離を、X 線回析パターンの Rietveld 法による全パターン構造精密化により算出した。ZS-9 の様々な陽イオン型（Na-ZS-9、K-ZS-9、Ca-ZS-9 及び Mg-ZS-9）並びに、アルカリ及びアルカリ土類酸素のモデルから予測したエネルギーを用いて、ZS の陽イオン交換エネルギーを推定した。エネルギーはすべて、合成したままの、すなわちプロトン化していないジルコニウムナトリウム環状ケイ酸塩（Na-ZS-9）を基準状態とし、これに対する相対値として算出した。無水モデルを用いた計算から、使用した計算パラメータ（TD14-029 試験）のもとではカリウム交換が最もよく選択される交換であると予測され、*in vitro* の試験（TD15-018 試験）でそれが確認された。

Bern らにより提唱されたジルコニウムケイ酸塩の構造に基づき（Bern et al 1999）、またより高次の対称群を用いて、収束するよう改善した新たな原子位置のセットを作成した。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。Zr-O 結合及び Si-O 結合は主として共有結合であり、その骨格は八面体$[ZrO_6]^{-2}$単位により負に荷電している。チャネル内に位置する対イオンにより、この構造は電気的に中性になっている。骨格と対イオンの相互作用は本来、静電気的である（イオン結合）。

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 の微孔開口径は平均して約 3 Å と推定されたが、これは水和されていないカリウムイオンの大きさに近い。ZS は生理学的なカリウムチャネルに類似した選択的フィルタ（Fulton 1983）を利用することで、選択性を獲得していると想定されている（Doyle et al 1998）。Mg^{2+}及び Ca^{2+}等の水和陽イオンは水和イオン径が比較的大きく、カリウムに比べ水和殻の脱離により多くのエネルギーを必要とする（表 4）。さらに、水和されていない Ca^{2+}及び Mg^{2+}は、微孔で酸素原子との相互作用を最大限にするには小さすぎるため、エネ

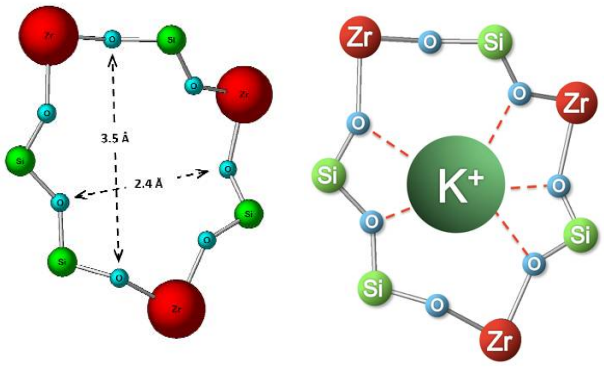
ルギーの面からみて入りにくい。ただし、K^+の脱水和に必要なエネルギーは、微孔の酸素原子と相互作用することで得られるエネルギーによって十分以上に釣り合う（TD14-029 試験）。

表 4　　1 価と 2 価の陽イオンの直径 [1]

Ions	Ionic Diameter (Å)	
	Unhydrated	Hydrated
H_3O^+	2.30	5.60
K^+	2.98	6.62
NH_4^+	2.96	6.62
Na^+	2.34	7.16
Ca^{2+}	2.00	8.24
Mg^{2+}	1.44	8.56

[1]Published radiuses of hydrated ions are statistical averages of a population on ions (Volkov et al 1997).

図 1　　ZS 微孔開口部の球棒モデル



2.6.2.2.4　　温度による熱安定性及び KEC への影響

資料番号：4.2.1.1.6.1（TD14-032 試験）

資料番号：4.2.1.1.7（TR-052016-ZS-P0142 試験）

温度が ZS の熱安定性及び KEC に及ぼす影響について、2 試験で検討した。TD14-032 試験では、ZS 又は ZS-9 の試料約 15 g をセラミック皿に載せ、Thermo Scientific のマッフル炉（モデル FB1415M）で 4 時間にわたり、50°C から 600°C までの温度で加熱した。オーバーシュートを回避するため、試験温度はゆっくりと上昇させた。加熱した試料は 150°C の炉内に置いて冷却した後、室温と等しくなるようにしてから保存した。ZS-9 の試料は 50°C から 600°C まで 50°C ずつ温度を上げ、ZS については 50°C から 350°C まで上昇させた。加熱後の[redacted]の様子を、[redacted]、[redacted]及び KEC（試験方法 TM256-012）により検討した。

[redacted] データによると、ZS-9 は約 350°C、ZS は約 300°C で崩壊する。ただし、[redacted]によれば、[redacted]°C を超えると軽度の構造劣化が始まった。[redacted]のデータで崩壊の確証が得られた。

ZS-9 及び ZS の KEC は、150°C を超えると温度に応じて低下した。200°C では KEC が約 12%低下し、250°C では約 30%の低下が認められた。

2 番目の試験（TR-052016-ZS-P0142 試験）では、ZS 粉末を 175°C で、ZS の水性懸濁液（約 110 mg/mL）を 80°C で 30 分間インキュベーションし、室温まで冷却してから KEC を測定した。いずれの場合も KEC にインキュベーションの影響は認められなかった。

2.6.2.2.5 pH による KEC への影響

資料番号：4.2.1.1.8.1（TR-113010-P0020 試験）

資料番号：4.2.1.1.9（TD14-031 試験）

水素イオンも交換可能なので、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 4 種類の溶媒を使用し、3 種類の濃度で KEC に対する pH の影響を検討した（TR-113010-P0020 試験、Stavros et al 2014）。ZS-9 の KEC 測定はバリデーション済みの試験法（試験方法 TM256-012）及び米国薬局方の溶媒調製法に従ったが、例外的にリン酸二カリウムの代わりに適切なナトリウム塩を用いた。

ZS-9 の試料 10 mg、100 mg 及び 1000 mg を各試験溶媒 20 mL と、濃度が既知のカリウムの存在下で常時攪拌しながら室温で 3 時間反応させた。その後、試料を 0.45 µm ポリテトラフルオロエチレンフィルタで濾過し、濾液中のカリウム濃度を高性能液体クロマトグラフィー（HPLC）イオン交換クロマトグフィーで測定した。試験溶媒は、水（pH 6.1）、人工胃液（pH 1.2 付近）、人工腸液（pH 6.8）及び緩衝液（pH 5.5）である。

検討した ZS-9 濃度 0.5～50 mg/mL の範囲で、KEC は濃度に比例して増加した。50 mg/mL では ZS-9 の KEC に pH の有意な影響は認められなかったが、これより低濃度では pH が低くなるに従い KEC に濃度依存的な低下が認められた。pH 1.2 付近では、水の場合に比較し ZS-9 の結合能が濃度 0.5 mg/mL では 91%、5.0 mg/mL では 67%低下した。

2 番目の試験では、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中で pH が ZS の陽イオン交換の経時推移に及ぼす影響を検討した（TD14-031 試験）。1000 mg の ZS を、2500～3500 ppm の K^+を含有する pH 1.2（人工胃液、酵素なし）、pH 4.5（人工小腸液）又は pH 6.8（人工大腸液）の溶液 500 mL に加え、攪拌しながら 37°C でインキュベーションした。0、5、10、20 及び 30 分後、並びに 1、2、4、8 及び 24 時間後に各溶液から 5 mL を採取した。人工胃液（pH 1.2 付近）では、最初に少量の K^+が取り込まれたが、間もなく元に戻った。1 時間後と 24 時間後で濃度測定値に変化はなかった。全体としてこの低 pH では測定可能な K^+の取込みは認められなかった。人工小腸液（pH 4.5 付近）では、K^+が直ちに取り込まれた後に少量が放出され、約 20 分で平衡状態に達した。人工大腸液（pH 6.8）では、最初の 10 分間に K^+が素早く取り込まれ、続く 1 時間も取込みが続いたものの緩慢になり、1 時間目以降は増加がみられなかった（表 5）。以上の結果から、胃のように酸性度が高い環境で低濃度の場合にはカリウムイオン交換はほとんど起こりそうにないが、消化管全体ではカリウムイオン交換が行われ、非常に速やかに平衡状態に達すると考えられる。

表 5 人工胃液、人工小腸液、人工大腸液における K^+の経時的変化

Incubation Media	K^+ concentration (ppm)						
	0 min	5 min	10 min	20 min	30 min	60 min	120 min[a]
Simulated gastric fluid (pH 1.2)	112	107	110	111	110	115	113
Simulated small intestinal fluid (pH 4.5)	101	80	88	93	90	89	94
Simulated large intestinal fluid (pH 6.8)	139	130	124	126	123	121	120

[a] No further change from 2-24 hours.

2.6.2.2.6 *in vivo* 有効性

資料番号：4.2.1.1.10（2009-003 試験）

資料番号：4.2.3.2.10（1959-007 試験）

資料番号：4.2.3.2.12（1959-008 試験）

GLP 非適用の薬理試験を実施し、K^+、尿素窒素（UN）、Na^+、Mg^{2+}、Ca^{2+}を除去する経口吸着剤としての ZS-9（試験報告書では UZSi-9 と称する）の *in vivo* 有効性を検討した（2009-003 試験）。代謝ケージに収容した Sprague Dawley ラット（雌雄各 10 匹）に、ラット固形飼料（4/5 日間）及び ZS-9 を 2、4 又は 6 g/kg/日含有するラット固形飼料（5 日間）を交互に与えた。ZS-9 の用量を漸増する際は、毎回 5 日間のウォッシュアウト期間（通常のラット固形飼料を給餌）を設けた。詳細は表 6 を参照。

表 6 用量のまとめ（2009-003 試験）

Day	1 – 4	5 – 9	10 – 14	15 – 19	20 – 24	25 –29	30 –34	35 – 39
Dose	Rat Chow	2 g/kg/day	Washout	Rat Chow	4 g/kg/day	Washout	Rat Chow	6 g/kg/day

ZS-9 含有ラット固形飼料は、LabDiet Chow ペレットを粉砕し、これに試験化合物を混ぜて調製した。滅菌二段蒸留水を加えてから混合物をペレット状にし、50°C のインキュベータで一晩乾燥させた。

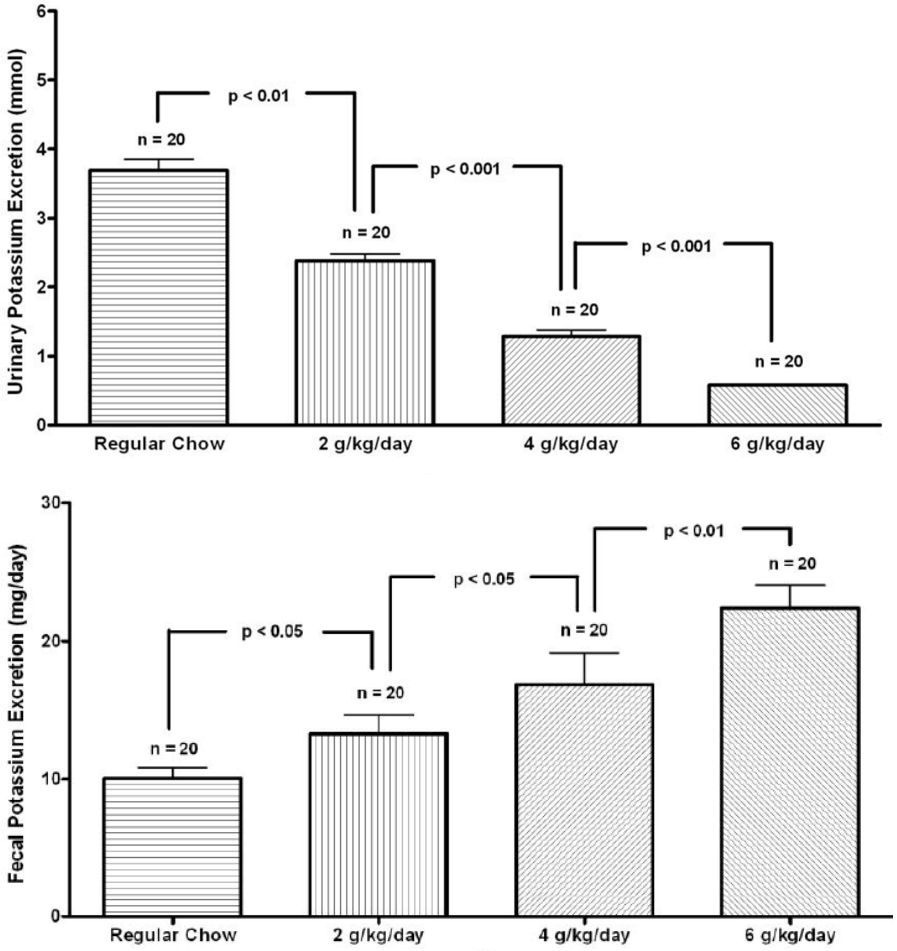
一般状態、摂餌量及び摂水量を毎日評価・測定した。0、10、16、25、31 及び 40 日目に各動物の尾静脈又は頚静脈から採血し、尿及び糞検体は毎日採取した。血液、尿及び糞中の K^+、Na^+及び Ca^{2+}を Gem Premier 3000 を使用して、Mg^{2+}はイオン選択電極を使用して測定した。尿中及び血漿中の Na^+は、BioAssays, Inc.のキットを用いて測定した。

ZS-9 投与は、死亡率、体重、体重増加量、摂餌量及び摂水量のいずれにも影響を及ぼさなかった。一般状態の所見は、4 g/日投与のすべての雌及び雄 10 匹中 2 匹に認められた軟便、6 g/日投与のすべての雄及び雌に認められた超軟便に限られた。

ZS-9 投与によりカリウム及び尿素窒素の 1 日あたり尿中排泄量が用量依存的に有意に減少し、カリウム及び尿素窒素の 1 日あたり糞中排泄量が増加するとともに、尿中ナトリウム排泄量の増加及び糞中ナトリウム濃度の低下が雌雄双方で認められた（図 2）。これらの所見は、腸で K^+

及び NH_4^+を Na^+及び H^+と交換するという ZS-9 の薬理作用に一致する。ZS-9 投与は尿中のカルシウム及びマグネシウム濃度、血清中のナトリウム、カリウム及びカルシウム、血中尿素窒素に影響を及ぼさなかった。腎機能が正常な動物であれば、腎臓による血清電解質調節能が十分あるため、血清中のカリウム及びアンモニウムは正常に維持されると予想される。

図 2　　Sprague-Dawley ラットにおける 1 日あたりの尿中及び糞中カリウム排泄量への ZS-9 投与の影響



Mean ± SEM, statistical analysis by ANOVA followed by Dunnett's correction.

イヌを用いた GLP 適用経口投与毒性試験でも尿中ナトリウム及びカリウムについて同様の結果が得られ、ZS を 3 g/kg/日までの用量で 28 日間投与したとき、尿中カリウム排泄（FE-K）に最大 95%の用量依存的な減少が認められた（1959-007 試験）。3 g/kg/日投与では、腎機能が正常であっても FE-K の減少に伴って血清カリウムの有意な減少が認められた。イヌを用いた 9 カ月間の GLP 適用経口投与毒性試験では、ZS を 300、1000 又は 2000 mg/kg/日の用量で投与したところ（1959-008 試験）、用量依存的な尿中 FE-K の減少が認められ、2000 mg/kg/日では雌雄双方で 85%の減少が認められた。最高用量の 2000 mg/kg/日投与では 17～31 週目に重度の低カリウム血症が散発的にみられたが、1 日又は 2 日間の休薬及び／又は塩化カリウム経口投与後には消失した。低カリウム血症が認められた動物では血中カリウムが正常化後に投与を再開し、またカリウ

ム補充なしに 2000 mg/kg/日を投与した動物の 270 日間の投与期間終了時時点における平均血清カリウム値は、対照動物での値に比較しやや低い程度であり、正常範囲内にあった。

以上の試験結果から、ZS の経口投与により体内からカリウムを効果的に除去できることが示された。

2.6.2.3 副次的薬理試験

資料番号：4.2.1.2.1（TD14-034 試験）

ZS は水系溶媒に全く溶けないため、G 蛋白質共役型受容体及びサイトカイン受容体等の各種受容体サブタイプ、調節／取込み部位、酵素、二次メッセンジャー、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ていない。イオン交換は、内部チャネル対イオンと周囲溶媒の交換可能イオンの濃度勾配のみに依存する。したがって、ZS は不溶性であること、また粒子径から考えて全身吸収されないため、二次的標的との相互作用はないと考えられる。

SPS の投与では高度の便秘や壊死等の重大な消化器系の副作用が認められていることから（Bomback et al 2009, Harel et al 2013）、水系溶媒中における SPS 及び ZS の体積の変化を比較する試験を実施した。等量の ZS 及び SPS をそれぞれ別々のメスシリンダーに入れて脱イオン水を加え、室温で固体の体積の経時変化を記録した（TD14-034 試験）。SPS の体積は 40 分以内に 92%増加したのに対し、ZS の体積は約 17%減少した。この減少は固体が安定するとより隙間の少ない構造になるためと推測された。ZS を用いた臨床試験で消化器系の副作用の発現頻度が低かったのは、ZS のこのように膨張しない特性によるものと考えられた。

2.6.2.4 安全性薬理試験

ZS は、hERG アッセイ（瞬時活性型遅延整流性心臓カリウム電流［IKr］に対する影響を検討する試験）、その他の心臓イオンチャネルアッセイ、プルキンエ線維活動電位持続時間試験等の心血管系に対する影響を検討するために用いる標準的な *in vitro* 試験で使用する溶媒には溶解しない。したがって、*in vitro* で心血管系に対する影響を検討する試験は実施していない。ZS 及び ZS-9 の *in vivo* における心血管系への影響については、イヌを用いた GLP 適用経口反復投与毒性試験で検討した。

以下の計 4 試験を実施した（表 7）。

表 7 心血管毒性評価試験の概要

Study	Duration	Test Article	Dosing Regimen
14250-10	14-days	ZS-9	Three times a day
1959-007	28-days	ZS	Three times a day
1959-009	28-days	ZS	Three times a day
1959-008	270-days	ZS	Once a day

2.6.2.4.1 心血管系及び呼吸器系に対する影響

資料番号：4.2.3.2.8（14250-10 試験）

資料番号：4.2.3.2.10（1959-007 試験）

資料番号：4.2.3.2.11（1959-009 試験）

資料番号：4.2.3.2.12（1959-008 試験）

ZS-9 の呼吸数、心拍数及び第 2 誘導心電図パラメータに対する影響については、ビーグル犬を用いた評価資料ではない GLP 適用 14 日間反復投与毒性試験の一環としても測定した（14250-10 試験）。ZS-9 をウェットタイプのドッグフードに混ぜ、各群雌雄各 5 匹に 0 又は 1300 mg/kg、各群雌雄各 3 匹に 325 又は 650 mg/kg（無水重量）を、1 日のうち 12 時間に 6 時間間隔で 3 回投与した。呼吸数は、事前検査時及び投与 1 週目及び 2 週目に週 1 回実施した詳細な臨床検査の一環として測定した。心電図は、初回投与前（−1 日目）及び投与 2～4 時間後、連続 11 日間投与後に、覚醒状態で記録した。その結果、ZS-9 を 1492.5 mg/kg 1 日 3 回（4.478 g/日）までの用量で 11 日間投与しても、心拍数、PR 間隔、QRS 幅又は QR 間隔に有害な影響は認められず、呼吸数にも投与に関連した影響はみられなかった。

1959-007 試験では、初めて実験に用いる 5 群のビーグル犬にそれぞれ ZS 0 mg/kg（雌雄各 6 匹）、100 mg/kg（雌雄各 3 匹）、300 mg/kg（雌雄各 3 匹）、1000 mg/kg（雌雄各 6 匹）、1000 mg/kg＋KCl（雌雄各 3 匹）を [redacted] ドッグフードに混餌し、1 日のうち 12 時間に 6 時間間隔で 3 回、連続 28 日間にわたり投与した。もう 1 群（雌雄各 3 匹）には、ZS 1000 mg/kg を溶媒に入れて 1 日 1 回、連続 28 日間投与した。心電図を、試験開始前、並びに投与 2 週目及び 4 週目に 1 回ずつ記録した。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 ZS の影響は認められなかった。
1000 mg/kg 1 日 3 回投与の雌で対照群と比較し軽微な QTc 間隔延長が認められ、2 週目には統計学的に有意な差となっていた。この軽微な QTc 間隔延長は臨床的に意味があるとはみなされず、この用量にみられる血清カリウム減少（Kannankeril et al 2010）から派生したものであり、心室再分極に対する被験物質の直接的な影響ではないと考えられた。カリウムを補充して 1 日に 3000 mg/kg を投与した動物では、心電図に変化は認められなかった。

2 番目の GLP 適用 28 日間反復経口投与毒性試験では、製造工程で導入された可能性がある様々なジルコニウムケイ酸相の適格性を評価した。使用したロットの組成は、ZS が [redacted]%、不純物A＊が [redacted]%、不純物C＊が [redacted]%であった。この試験には、雄よりも感受性が高いと思われた雌のビーグル犬のみを用い、試験デザインは 1959-009 試験と同一とした。ZS のこのロットを経口投与しても、定性的又は定量的な心電図パラメータに影響はみられず、28 日間の投与期間中に低カリウム血症になったイヌも皆無であった。したがって、体重 60 kg のヒトに 332 g/日を投与するのと同等な約 1000 mg/kg の用量で 不純物A＊ を投与したときの心血管系への作用も確認されている。

9 カ月間反復経口投与毒性試験（1959-008 試験）では、初めて実験に用いる 5 群のビーグル犬に、それぞれ ZS 0 mg/kg（雌雄各 10 匹）、300 mg/kg（雌雄各 7 匹）、1000 mg/kg（雌雄各 7 匹）、2000 mg/kg（雌雄各 10 匹）、2000 mg/kg＋KCl（雌雄各 7 匹）を [redacted] ドッグフードに混餌して 1 日 1 回投与した。13 週間投与後に雌雄各 3 匹を、270 日投与後にさらに雌雄各 4 匹を安楽死させ、0 mg/kg 群及び 2000 mg/kg の残る雌雄各 3 匹は 28 日間の回復期間終了後に安楽死させた。試験開始前、並びに投与 13 週目及び 39 週目に心電図を 2 回記録した。ZS を 2000 mg/kg/日までの用量で 1 日 1 回 270 日間投与しても、雌雄いずれにおいても心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔又は QTc 間隔に変化は認められなかった。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

2.6.2.4.2 中枢神経系に対する影響

資料番号：4.2.3.2.3（[redacted]-1000 試験）

資料番号：4.2.3.2.8（14250-10 試験）

資料番号：4.2.3.2.5（524942 試験）

資料番号：4.2.3.2.10（1959-007 試験）

資料番号：4.2.3.2.12（1959-008 試験）

ラット又はイヌに ZS-9 を 14 日間投与（[redacted]-1000 試験及び 14250-10 試験）、あるいは ZS をラットに 6000 mg/kg/日を 180 日間まで投与（524942 試験）、イヌに 3000 mg/kg/日を 28 日間（1959-007 試験）又は 2000 mg/kg/日を 270 日間投与（1959-008 試験）のいずれでも、一般状態における中枢神経系の有害な臨床的兆候又は胃運動性に対する影響は認められなかった。

イヌを用いた 28 日間及び 9 カ月間 GLP 適用反復投与毒性試験で検討した最高用量（それぞれ 3000 mg/kg/日及び 2000 mg/kg/日）並びにラットを用いた 6 カ月間の GLP 適用反復投与毒性試験で検討した最高用量（6000 mg/kg/日）について、FDA Guidance for Industry 2005 で提案されている用量スケーリング法を用い、ヒトの体重を 60 kg として体重換算した投与量（mg/kg）に基づき算出したヒト等価用量を表 8 に示す。

表 8 安全性薬理試験におけるヒト等価用量と安全域

Species	Highest dose in repeat-dose toxicity study (mg/kg/day)	Equivalent Human Dose (g/day)	Human daily dose		
			30g	10g	5g
			Safety Margin		
Dog	3000	100	3.3	10	20
	2000	67	2.2	6.7	13.4
Rat	6000	58	1.9	5.8	11.6

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。

2.6.2.6 考察及び結論

ZS は不溶性の無機結晶化合物であり、水を吸収（水で膨潤）せず、高いイオン交換容量及び選択性をもって、結晶格子内の Na^+及び H^+対イオンを、外部溶媒中の $NH4^+$及び K^+と交換する。SPS では Ca^{2+}及び Mg^{2+}のような二価陽イオンが存在するとカリウム結合能が顕著に低下するが、ZS では SPS とは異なり、これらの陽イオンが存在しても KEC に顕著な影響はない。

In vitro 試験の結果から、酸性度が高い環境で低濃度の場合、K^+はほとんど取り込まれないが、pH が上昇すると徐々に取込みが増加し、速やかに平衡状態に到達することが示されている。したがって、胃におけるカリウム交換は ZS の濃度に依存し限定的であるかもしれないが、消化管全体ではカリウム交換が生じ、速やかに作用が発現すると考えられる。*In vivo* 試験では、ラットに ZS を経口投与するとアンモニウム及びカリウムの糞中排泄量が用量依存的に効果的な増加を示す一方で、カルシウム又はマグネシウムの糞中排泄量あるいは血清電解質には変化がみられな

かった。このことから、ZS の経口投与により選択的にカリウムが体外に排出されることが確認された。

ZS は不溶性であること、またその粒子径（[redacted] μm 未満の粒子は [redacted]%以下）から判断すると、全身吸収されるとは考えられず、したがって二次的標的との相互作用もないと予想される。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 9 カ月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。同用量は、ヒトに対する 10 g 1 日 1 回投与の約 10 倍、ヒト最大推奨用量 10 g 1 日 3 回投与の約 3 倍に相当する。さらに、イヌに ZS-9 を投与しても呼吸数に有害な影響は認められず、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。

以上の非臨床薬理試験及び経口反復投与毒性試験の結果から、ZS は高カリウム血症患者において治療効果を示し、かつ適切な安全域を有することが期待される。

2.6.2.7 図表

図表は本文中の適切な箇所に記載した。

2.6.2.8 参考文献

Bern et al 1999

Bern D, Bedard R, Broach R, Leon-Escamilla EA, Gisselquist J, Pluth J. Synthesis and characterization of a new family of microporous zirconium silicates. Mat. Res. Soc. Symp. Proc. 1999;549:73-78.

Bomback et al 2009

Bomback AS, Woosley JT, Kshirsagar AV. Colonic necrosis due to sodium polystyrene sulfate (Kayexalate). American Journal of Emergency Medicine. 2009;27:753.e1-753.e2.

Doyle et al 1998

Doyle DA, Morais CJ, Pfuetzner RA, Kuo A, Gulbis JM, Cohen SL, et al. The structure of the potassium channel: molecular basis of K^+ conduction and selectivity. Science 1998;280:69-77.

Fulton 1983

Fulton T. Diffusion and transport across cell membranes (lecture). 1983

FDA Guidance for Industry 2005

Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 2005.

Glaser 2012

Glaser R. Biophysics, 2nd Ed, 2012, page 61.

Harel et al 2013

Harel ZM, Harel S, Shah PS, Wald R, Perl J, Bell CM. Gastrointestinal Adverse Events with Sodium Polystyrene Sulfonate (Kayexalate) Use: A Systematic Review. Am J Med. 2013;126:264.e9-264.e24.

Kannankeril et al 2010

Kannankeril P, Dan M, Roden DM, Darbar D. Drug-Induced Long QT Syndrome. Pharmacology Rev 2010;62:760-781.

Stavros et al 2014

Stavros F, Yang A, Leon A, Nuttall M, Rasmussen HS. Characterization of structure and function of ZS-9, a K^+ selective ion trap. PLoS One 2014; 9(12)

Volkov et al 1997

Volkov A, Paula S, Deamer D. Two mechanisms of permeation of small neutral molecules and hydrated ions across phospholipid bilayers. Bioelectrochem Bioenerg 1997;42:153-160.

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]

2.6.3　薬理試験概要表
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
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 3
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 4
2.6.3.3 副次的薬理試験 6
2.6.3.4 安全性薬理試験 6

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

Type of Study	Test system	Method of administration	Testing facility	Study number	Location in CTD
1.1 Primary pharmacodynamics					
Potassium Exchange Capacity[2,5]	Suspension	in vitro	[redacted]	PDQ08114T-5	4.2.1.1.1
Cation Exchange Selectivity[1,5]	Suspension	In vitro	ZS Pharma	TD15-018	4.2.1.1.2
Exchange capacity in mixed ionic media[5]	Suspension	In vitro	ZS Pharma	TD15-018	4.2.1.1.2
Li Exchange	Suspension	In vitro	ZS Pharma	TD17-130	4.2.1.1.3
Cation Exchange Selectivity[2,5]	Suspension	in vitro	[redacted]	[redacted] PDO 06242009	4.2.1.1.4
Exchange Energies	n/a	n/a	ZS Pharma	TD14-029	4.2.1.1.5
Thermal stability[5]	Powder	In vitro	ZS Pharma	TD14-032	4.2.1.1.6
Thermal stability[5]	Powder/Suspension	In vitro	[redacted]	TR-052016-ZS-P0142	4.2.1.1.7
Effect of pH on KEC[2,3]	Suspension	In vitro	[redacted]	TR-113010-DDI-P0020	4.2.1.1.8
Exchange Kinetics[1,5]	Suspension	In vitro	ZS Pharma	TD14-031	4.2.1.1.9
Exchange capacity in rats[2,5]	In vivo	PO in diet	[redacted]	2009-003	4.2.1.1.10
1.2 Secondary pharmacodynamics					
Aqueous volume expansion[1,5]	Suspension	In vitro	ZS Pharma	TD14-034	4.2.1.2.1
1.3 Safety pharmacology					

Type of Study	Test system	Method of administration	Testing facility	Study number	Location in CTD
ECG and respiratory assessment[2,4]	Dog	PO (mixed with diet)	[redacted]	14250-10	4.2.3.2.8
ECG assessment[1,4]	Dog	PO (mixed with diet)	[redacted]	1959-007	4.2.3.2.10
ECG assessment[4,6]	Dog	Oral (mixed with diet)	[redacted]	1959-009	4.2.3.2.11
BP and ECG assessment[1,4]	Dog	Oral (mixed with diet)	[redacted]	1959-008	4.2.3.2.12
14-Day repeat dose toxicity study[2,4]	Rat	Oral (gavage)	[redacted]	[redacted]-1000	4.2.3.2.3
6-month repeat dose (qd) oral toxicity study[1,4]	Rat	Oral (gavage)	[redacted]	524942	4.2.3.2.5
1.4 Pharmacodynamic drug interactions					
No pharmacodynamic drug interaction studies were conducted.					

1 Sodium zirconium cyclosilicate.
2 ZS-9, nonprotonated sodium zirconium cyclosilicate.
3 Study conducted in compliance with GMP regulations.
4 Study conducted in compliance with GLP regulations.
5 Study not conducted in compliance with GLP regulations.
6 Batch [redacted]: [redacted]% sodium zirconium cyclosilicate, [redacted]% of 不純物A＊ and [redacted]% 不純物C＊ .

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

Type of Study	Test system	Noteworthy finding	Testing Facility	Study number
1.1 Primary pharmacodynamics				
KEC[2]	In vitro	KEC 3.1 mEq/g	[redacted]	PDQ08114T-5

＊新薬承認情報提供時に置換えた

Type of Study	Test system	Noteworthy finding	Testing Facility	Study number
Cation Exchange Selectivity[2]	In vitro	K^+:Ca^{2+}:Mg^{2+} (4:1:1) ZS-9: KEC=3.2 mEq/g SPS: KEC=0.7 mEq/g K^+:Ca^{2+}:Mg^{2+} (2:1:1) ZS-9: KEC=2.8 mEq/g SPS: KEC=0.3 mEq/g	[redacted]	[redacted]-PDO 06242009
Cation Exchange Selectivity[1]	In vitro	K^+:Ca^{2+}:Mg^{2+} ≤ (1:2:2) no effect on ZS KEC SPS 2-4-fold selectivity for Ca^{2+} over K^+	ZS Pharma	TD15-018
Li Exchange	In vitro	Li-EC 1.1 mEq/g (no competing ions) Li-EC 0.2 mEq/g (in presence of equimolar K^+)	ZS Pharma	TD17-130
Exchange Kinetics[1]	In vitro	Little K^+ uptake in SGF, rapid uptake at pH 4.5 and pH 6.8 with equilibrium reached by 20 and 10 min, respectively pH 4.5/6.8 rapid uptake of NH_4^+ no uptake of Ca^{2+} or Mg^{2+}.	ZS Pharma	TD14-031
Effect of pH on KEC[2]	In vitro	Dose proportional increase in KEC over 0.5 to 50 mg/ml range. At 0.5 and 5 mg/ml, KEC decreased by 91 and 67% respectively in SGF.	[redacted]	TR-113010-DDI-P0020
Thermal stability	In vitro	Structure collapse: ZS by 300°C; ZS-9 by 350°C 12% increase in KEC at 200°C 30% decrease in KEC at 250°C	ZS Pharma	TD14-032
Thermal stability	In vitro	No effect on KEC following 30 min exposure water at 80°C or heat at 175°C	[redacted] and ZSPharma	TR052016-ZS-P0142

Type of Study	Test system	Noteworthy finding	Testing Facility	Study number
Electrolyte Excretion	Rat (Sprague Dawley)	Dose related: Increased U-Na, F-K and F-UN Decreased U-K, UUN and F-Na No effect on serum electrolytes No effect on Ca^{2+} or Mg^{2+} excretion	[redacted]	2009-003

All primary pharmacodynamics studies were non-GLP.
[1] Sodium zirconium cyclosilicate.
[2] ZS-9 (nonprotonated sodium zirconium cyclosilicate).

2.6.3.3 副次的薬理試験

Organ systems evaluated	Species/ strain	Method of administration	Doses (mg/kg)	Gender and number per group	Noteworthy findings	Testing Facility	Study number
Water Absorption	n/a	In vitro	n/a	n/a	92% increase in SPS volume 17% decrease in ZS volume	ZS Pharma	TD14-034

All secondary pharmacodynamics studies were non-GLP.

2.6.3.4 安全性薬理試験

Organ systems evaluated	Species/ strain	Method of administration	Doses (mg/kg)	Gender and number per group	Noteworthy findings	Testing Facility	GLP compliance	Study number
Cardiovascular and respiratory systems [2]	Dog (beagle)	Oral/diet	0, 325, 650, 1300[b]	3M + 3F	No effect on respiration, or on BP, HR, or Lead II ECG parameters.	[redacted], USA	Yes	14250-10

Organ systems evaluated	Species/ strain	Method of administration	Doses (mg/kg)	Gender and number per group	Noteworthy findings	Testing Facility	GLP compliance	Study number
Cardiovascular[1]	Dog (beagle)	Oral/diet	0, 100, 300, 1000, 1000+KCl[b] 1000[a]	3M + 3F	Slight increase in QTc at 3000 mg/kg/day (not clinically meaningful) associated with hypokalemia. Not observed at this dose when supplemented with potassium chloride.	[redacted], USA	Yes	1959-007
Cardiovascular[1]	Dog (beagle)	Oral/diet	0, 100, 300, 1000, 1000+KCl[b]	3M + 3F	No effects on ECG parameters.	[redacted], USA	Yes	1959-009
Cardiovascular[1]	Dog (beagle)	Oral/diet	0, 300, 1000 2000, 2000+KCl[a]	7M + 7F	No effects on ECG parameters or on blood pressure.	[redacted], USA	Yes	1959-008
Central Nervous System[2]	Rat (Sprague -Dawley)	Oral/gavage	0, 400, 800, 1600[b]	13M+13F	No adverse central nervous system clinical signs	[redacted]	Yes	[redacted]-1000
Central Nervous System[1]	Rat (Sprague -Dawley)	Oral/gavage	0, 1000, 3000, 6000[b]	15M+15F	No adverse central nervous system clinical signs	[redacted]	Yes	524942

M = male, F = female.
1 sodium zirconium cyclosilicate.
2 ZS-9 (nonprotonated sodium zirconium cyclosilicate).
a Administered once a day.
b Administered three times a day at ~6h intervals over 12 hours.