**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]

# 2.6.4　薬物動態試験の概要文
# 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
2.6.4.1 まとめ ..... 5
2.6.4.2 分析法 ..... 6
2.6.4.3 吸収 ..... 6
2.6.4.4 分布 ..... 7
2.6.4.5 代謝 ..... 7
2.6.4.6 排泄 ..... 7
2.6.4.6.1 乳汁移行 ..... 7
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 ..... 7
2.6.4.7.1 高カリウム血症患者において併用される可能性がある薬剤と ZS-9 との相互作用試験 TR-121610-DDI-P0022 ..... 10
2.6.4.7.2 高カリウム血症患者において併用される可能性がある薬剤と ZS との *in vitro* 相互作用試験 TR-111413-DDI-P0072 ..... 10
2.6.4.7.3 高カリウム血症患者において併用される可能性がある薬剤と ZS との *in vitro* 相互作用試験 TR-072114-DDI-P0082 ..... 11
2.6.4.7.4 高カリウム血症患者において併用される可能性がある薬剤と ZS との *in vitro* 相互作用試験 TR-012815-DDI-P0101 ..... 12
2.6.4.7.5 クロピドグレル錠 USP 75 mg と ZS との *in vitro* 相互作用試験 TR-040115-DDI-P0104 ..... 13
2.6.4.7.6 高カリウム血症患者において併用される可能性がある薬剤と ZS との *in vitro* 相互作用試験 TR-081115-DDI-P0118 ..... 13
2.6.4.7.7 第 Xa 因子阻害剤、$P2Y_{12}$ 血小板阻害剤及び経口避妊剤と ZS との *in vitro* 相互作用試験 TR-092215-DDI-P0121 ..... 15
2.6.4.7.8 人工胃液におけるダビガトラン及びワルファリンと ZS との *in vitro* 相互作用試験 TR-120415-DDI-PR256 ..... 16
2.6.4.7.9 炭酸リチウムと ZS との *in vitro* 相互作用試験 TR-060116-DDI-PR256 ..... 16
2.6.4.7.10 炭酸ランタン及び炭酸セベラマーのリン酸結合への ZS 及び pH の影響に関する *in vitro* 試験 TR-082916-DDI-PR256 ..... 17
2.6.4.7.11 炭酸リチウムと ZS との相互作用試験 TD17-129 ..... 18
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 ..... 19
2.6.4.9 考察及び結論 ..... 19
2.6.4.10 図表 ..... 22
2.6.4.11 参考文献 ..... 22

# 表目次

表 1　薬物相互作用に関する *in vitro* 試験に用いた薬剤一覧 ..... 8
表 2　ZS（50 mg/mL）添加後に溶解性の変化が生じた薬剤の概要 ..... 19

# 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 |
|---|---|
| ACS | American Chemical Society：米国化学会 |
| EPA | Environmental Protection Agency：米国環境保護庁 |
| Eu | Europium：ユウロピウム |
| ICP-AES | Inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy：誘導結合プラズマ（原子）発光分光分析 |
| ICP-MS | Inductively coupled plasma mass spectrometry：誘導結合プラズマ質量分析 |
| ICP-OES | Inductively coupled plasma optical emission spectrometry：誘導結合プラズマ発光分光分析 |
| IS | Internal standard：内標準物質 |
| ISR | Incurred sample reanalysis |
| KEC | Potassium exchange capacity：カリウム交換容量 |
| LLOQ | Lower limit of quantitation：定量下限 |
| NC | Not calculable：算出せず |
| ND | Not detectable：検出せず |
| NIST | National Institute of Standards and Technology：米国標準技術研究所 |
| QC | Quality control |
| SGF | Simulated gastric fluid：人工胃液 |
| SIF | Simulated intestinal fluid：人工腸液 |
| USP | United States Pharmacopeia：米国薬局方 |
| USPF | USP forum：米国薬局方フォーラム |
| 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 | Non-protonated 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 |

## 2.6.4.1 まとめ

ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物（ZS）及びその非プロトン化型である ZS-9 を用いて、薬物動態試験を実施した。ZS-9 を部分プロトン化したものが ZS であり、ZS-9 の結晶格子に存在するナトリウムイオンが部分的に水素イオンと置換されている。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の緩和を目的とするものであり、ZS の合成過程では ZS-9 が前駆物質となり、部分プロトン化を経て ZS-9 から ZS に変換される（Bem et al, 1999）。

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（GLP 非適用）を実施した。ZS-9 を 2000 mg/kg の用量で雄ラットに単回混餌投与し、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（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。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 として換算する場合、イヌに投与した 2000 mg/kg/day のヒト等価用量は 67 g/day である。

薬物相互作用に関する *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 の影響を検討した。また、これらの併用薬が ZS のカリウム交換容量（KEC）に及ぼす影響も検討した。

米国薬局方（USP）及び USP フォーラム（USPF）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。

## 2.6.4.2 分析法

**資料番号**：4.2.2.1.1（VS-00978 試験）

4.2.2.1.2（VS-01020 試験）

Zr 濃度を代替指標に用いて ZS の全身曝露を評価するために、全血及び尿を生体試料とする Zr 濃度分析法を開発し、バリデーションを実施した。GLP 非適用である尿糞中排泄試験（ZSP-1 試験）に用いた分析法を除き、GLP に従って、選択性、直線性、定量下限（LLOQ）、分析単位内の真度及び精度、分析単位間の真度及び精度、キャリーオーバー、希釈の妥当性、注入液中安定性、凍結融解安定性、長期凍結保存安定性並びに保存溶液中安定性等を評価した。全ての検量線の作成には、米国標準技術研究所（NIST）のトレーサブルな認証標準物質を用いた。Quality control（QC）試料の調製には、可能な限り、NIST のトレーサブルな認証標準物質及び ZS を用いた。平均真度の許容範囲は、LLOQ では理論値の 20%以内とし、その他の濃度では理論値の 15%以内とした。また、定量値の精度の許容範囲は、LLOQ では 20%以内とし、その他の濃度では 15%以内とした。分析法の要約は薬物動態試験概要表、2.6.5.2 項に示すとおりである。

誘導結合プラズマ質量分析（ICP-MS）を用いて、イヌ尿中 Zr 濃度測定法を開発し、バリデーションを実施した（VS-00978 試験）。イヌ尿試料に Zr（NIST 認証標準物質）を添加して検量線試料を調製し、内標準物質にはユウロピウム（Eu、NIST 認証標準物質）を用いた。また、ZS 保存溶液を希釈し、イヌの尿に添加して QC 試料を調製した。LLOQ は 10 ng/mL であった。

イヌの血液中に ZS の固形粒子が存在するか否か検討するために、ICP-MS 法によるイヌ全血中 Zr 濃度測定法を開発し、バリデーションを実施した（VS-01020 試験）。尿試料の分析法と同様に、イヌの全血に Zr（NIST 認証標準物質）を添加し、検量線試料を調製した。QC 試料の調製には、ZS 結晶粉末から調製した保存試料を用いた。また、内標準物質（IS）には Eu を用いた。検量線には 1/x で重み付けした回帰直線を用い、Zr の分析濃度範囲は 2.5～200 ng/mL であったが、前処理の希釈に基づいて全血中 Zr 濃度範囲としては 10～800 ng/mL であった。本法の真度及び精度は、全血中 Zr 濃度が 10～800 ng/mL の範囲において良好であり、QC 試料を用いて ZS の安定性を検討したところ、全血試料及び前処理後の血液試料において、室温で 24 時間の保存安定性が確認された。また、前処理後の血液試料中では、3 回の凍結融解（-20℃又は-70℃保存）に対して ZS は安定であった。オートサンプラー内安定性を検討したところ、室温で 24 時間の安定性が確認された。

本法は尿試料の incurred sample reanalysis（ISR）にも用いられ、イヌ尿試料に対する許容範囲を満たした。イヌの全血試料については、LLOQ を超える Zr 濃度を示した実試料が 1 例しかなく、その濃度（10.9 ng/mL）が LLOQ（10 ng/mL）に近く（BS-01520 試験）、分析法の再現性を正確に評価できないと判断されたことから、ISR を実施しなかった。

## 2.6.4.3 吸収

**資料番号**：4.2.2.2.1（BS-01520 試験）

無機結晶化合物である ZS の血液中濃度や尿中濃度を測定することは不可能であることから、ZS の全身曝露を評価する代替指標として、ZS 投与前後の全血及び尿試料を用いて Zr 濃度を測定

した。しかしながら、Zr は食物から摂取されることから、Zr の存在は必ずしも ZS の吸収を意味するものではない。

ZS が吸収される可能性については、イヌの 39 週間反復投与毒性試験（1959-008 試験、GLP 適用）において検討した。対照群及び 2000 mg/kg の高用量群において、投与前及び投与後（6、13、26 及び 39 週）の全血及び尿の試料を採取した。また、投与 39 週及び回復期後の剖検時には、膀胱から尿を採取した。尿試料については、糞の混入（コンタミネーション）を避けるために、膀胱から直接採取した試料のみを測定に用いることとした。対照群の 1 例（動物番号 809F）において、投与 26 週目の全血中に 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 LLOQ（10 ng/mL）未満であった（薬物動態試験概要表、2.6.5.4 項参照）。この結果から、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。

## 2.6.4.4 分布

ZS 経口投与後の全身循環血中に Zr は検出されなかったことから、ZS の分布に関する試験を実施しなかった。

## 2.6.4.5 代謝

ZS 経口投与後の全身循環血中に Zr は検出されなかったことから、*in vitro* 試験等の ZS の代謝に関する試験を実施しなかった。

## 2.6.4.6 排泄

**資料番号：4.2.2.5.1（ZSP-1 試験）**

ZS の非プロトン化型である ZS-9 を 2000 mg/kg の用量で Sprague Dawley 系雄ラット 5 例に混餌投与し、尿糞中排泄試験（GLP 非適用）を実施した（薬物動態試験概要表、2.6.5.13 項参照）。投与後 72 時間までの尿及び糞を 24 時間間隔で採取し、試料中 Zr 濃度をバリデーション未実施の ICP-AES 法を用いて測定した。投与後 48 時間までに投与量の大部分（平均値：99%、範囲：96%～100%）が糞中に排泄された。また、尿中 Zr 排泄率はわずかであり、投与量の 0.1%～0.3%に相当する Zr が尿中に回収されたが、代謝ケージにおけるコンタミネーション（ZS-9 を含有する飼料の小片や糞の尿洗浄液への混入）によるものであり、ZS-9 を消化管吸収によるものではないと考えられた。

### 2.6.4.6.1 乳汁移行

ZS 経口投与後の全身循環血中に Zr は検出されなかったことから、ZS 及び Zr の乳汁排泄試験を実施しなかった。

## 2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

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薬剤の溶解性に及ぼす ZS 又は ZS-9 の影響を検討した。また、これらの併用薬が ZS 又は ZS-9 の KEC に及ぼす影響も検討した。試験に用いた薬剤は表 1 に示すとおりである。

**表 1　　薬物相互作用に関する *in vitro* 試験に用いた薬剤一覧**

| 分類 | 薬剤 |
|---|---|
| 制酸剤 | Gaviscon® Extra Strength 錠（水酸化アルミニウム 160 mg 及び炭酸マグネシウム 105 mg）[a]<br>Tums® Regular Strength 錠（炭酸カルシウム 500 mg）[a] |
| 抗凝固剤 | ワルファリンナトリウム錠 USP 10 mg<br>アピキサバン錠 5 mg<br>エドキサバン錠 60 mg<br>リバーロキサバン錠 20 mg |
| 抗けいれん剤 | フェニトインチュアブル錠 USP 50 mg |
| 抗躁剤 | 炭酸リチウムカプセル又は炭酸リチウム錠 USP 300 mg[a] |
| 抗血栓剤 | クロピドグレル錠 USP 75 mg 及び 300 mg<br>Pradaxa®カプセル（ダビガトランエテキシラート 150 mg） |
| 刺激性下剤 | Colace®又は Dulcolax®（ドクサートナトリウム USP 100 mg）[a] |
| アンジオテンシン変換酵素阻害剤 | カプトプリル錠 USP 100 mg[a]<br>キナプリル塩酸塩錠 40 mg<br>リシノプリル錠 USP 40 mg |
| アンジオテンシン受容体拮抗剤 | Diovan®錠（バルサルタン 320 mg）<br>ロサルタンカリウム錠 USP 100 mg[a] |
| 抗生物質 | エリスロマイシンエチルコハク酸エステル錠 USP 400 mg<br>ケトコナゾール錠 USP 200 mg |
| β 遮断剤 | プロプラノロール塩酸塩錠 USP 80 mg[a] |
| ビグアナイド系血糖降下剤 | メトホルミン塩酸塩錠 USP 500 mg |
| カルシウムチャンネル遮断剤 | アムロジピンベシル酸塩錠 10 mg |
| 強心配糖体 | Digox®錠又は Lanoxin®錠（ジゴキシン USP 0.25 mg）[a] |
| 避妊剤 | Ortho-Cyclen®錠（ノルゲスチメート 0.25 mg／エチニルエストラジオール 0.035 mg） |
| 副腎皮質ホルモン剤 | プレドニゾン錠 USP 50 mg |
| 利尿剤 | フロセミド錠 USP 80 mg<br>スピロノラクトン錠 USP 100 mg |
| 免疫抑制剤 | シクロスポリンカプセル USP modified 100 mg |
| 非ステロイド抗炎症剤 | アスピリンコーティング錠 325 mg |
| 抗血小板剤 | プラスグレル錠 10 mg<br>チカグレロル錠 90 mg |
| 高リン血症治療剤 | Renvela®経口懸濁用（炭酸セベラマー800 mg）<br>Fosrenol®チュアブル錠（炭酸ランタン 1000 mg ）[a] |
| スルホニル尿素系製剤 | グリピジド錠 USP 10 mg |
| 甲状腺ホルモン製剤 | Synthroid®錠（レボチロキシンナトリウム 0.3 mg ）[a] |
| HMG-CoA 還元酵素阻害剤 | アトルバスタチンカルシウム錠 80 mg |
| キサンチンオキシダーゼ阻害剤 | アロプリロール錠 USP 300 mg |

[a]　試験には ZS 及びその非プロトン化型である ZS-9 を用いた。

これらの試験では、USP 及び USPF に収載されている溶出及び定量に関する標準的試験法を用いた。また、これらの試験は、試験実施計画書、試験施設の文書作成基準（Good Documentation Practices）及び米国食品医薬品局の GMP 規制（21 CFR 211）に従って実施された。

USP の溶出試験液を用いて併用薬剤の溶解性に及ぼす ZS 又は ZS-9 の影響を検討したところ、50 mg/mL の ZS 共存下でのクロピドグレル錠 USP 300 mg の溶解率は対照の 67%に低下したが、その他の薬剤の有効成分については USP 規格の範囲内であった。クロピドグレル錠 USP75 mg を用いる試験では溶解率の低下はみられなかったことから、300 mg 錠のクロピドグレル硫酸塩の溶解率が低下したことは、クロピドグレル濃度や ZS による試験液 pH の変化に起因すると考えられた。

消化管内の生理的条件を反映させるために、試験液として酵素を含まない SGF（pH 1.2）、pH 4.5 の酢酸ナトリウム緩衝液（pH 4.5 緩衝液）及び pH 6.8 のリン酸ナトリウム緩衝液（pH 6.8 緩衝液）を用いて、表 1 に記載した 36 種類の薬剤の溶解性に対する ZS の影響を更に検討した。また、pH 依存的な溶解性を示す薬剤については、ZS 添加時に生じる pH 変化の影響を検討するために、ZS を添加せずに pH のみを変化させたときの溶解率も測定した。

ZS を 50 mg/mL の濃度で試験液に添加したところ、ほとんどの薬剤の試験系では、SGF 及び pH 4.5 緩衝液の pH は上昇し（上昇幅はそれぞれ概して 2 及び 0.7）、pH 6.8 緩衝液の pH は低下した（低下幅は概して 0.5）。ZS を添加したときの SGF 及び pH 4.5 緩衝液における pH の上昇は、ZS による水素イオンの取り込みに起因し、pH 6.8 緩衝液における pH の低下は ZS の水素イオンがナトリウムイオンで置換されたことに起因するものと考えられた。なお、炭酸カルシウム（Tums® Regular Strength 錠 500 mg）や炭酸リチウム（カプセル USP 300 mg）等の炭酸塩を用いる試験系では、これらの薬剤の添加によって、試験液の pH は明らかな上昇を示した。

アロプリロール錠 USP 300 mg、アスピリンコーティング錠 325 mg、カプトプリル錠 USP 100 mg、シクロスポリンカプセル USP modified 100 mg、ジゴキシン錠（Digox®錠 USP 0.25 mg）、リシノプリル錠 USP 40 mg、メトホルミン塩酸塩錠 USP 500 mg、フェニトインチュアブル錠 USP 50 mg、プレドニゾン錠 USP 50 mg、プロプラノロール塩酸塩 USP 80 mg、キナプリル塩酸塩錠 40 mg、スピロノラクトン錠 USP 100 mg、アピキサバン錠 5 mg、リバーロキサバン錠 20 mg 及びチカグレロル錠 90 mg の有効成分又は Orth-Cyclen 錠に含有されるエチニルエストラジオール（0.035 mg）の溶解性に対する ZS の影響を検討したところ、ZS 存在下の溶解率は対照の±10%以内であり、ZS の影響は認められなかった。

その他の薬剤の有効成分の溶解性に及ぼす ZS の影響は表 2 に要約するとおりであり、少なくとも一つの試験液における溶解率に 30%を超える変化がみられた。全般的に、有効成分の溶解率の変化は、その薬物の溶解が pH 依存的であることに起因すると考えられ、試験液に対する溶解性が低い薬剤で概して大きな影響がみられた。

ZS の KEC に及ぼす併用薬剤の影響を検討したところ、炭酸リチウムカプセル USP 300 mg、Fosrenol®チュアブル錠（炭酸ランタン 1000 mg）及びクロピドグレル錠 USP 300 mg の存在下では ZS の KEC に 10%を超える変化がみられたが、その他の薬剤が存在する条件では KEC の変化は 10%以内であった。炭酸リチウム存在下では、試験液中のカリウムに対するリチウムの割合が高かったために KEC が低下したと考えられ、*in vivo* ではこのような影響は生じないと推測された。

各試験の要約を以下に記載する。

## 2.6.4.7.1 高カリウム血症患者において併用される可能性がある薬剤と ZS-9 との相互作用試験 TR-121610-DDI-P0022

**資料番号：4.2.2.6.1（TR-121610-DDI-P0022 試験）**

試験薬剤として、Gaviscon® Extra Strength（水酸化アルミニウム 160 mg 及び炭酸マグネシウム 105 mg）、Tums® Regular Strength（炭酸カルシウム 500 mg）、Dulcolax®（ドクサートナトリウム USP 100 mg）、プロプラノロール塩酸塩 USP 80 mg、カプトプリル USP 100 mg、ロサルタンカリウム USP 100 mg、Lanoxin®（ジゴキシ USP 0.25 mg）、Synthroid®（レボチロキシンナトリウム 0.3 mg）、炭酸リチウム徐放錠 USP 300 mg 及び Fosrenol®（炭酸ランタン 1000 mg）を用い、SGF における有効成分の溶解性に及ぼす ZS-9 の影響を検討するために一連の *in vitro* 試験を実施した（薬物動態試験概要表、2.6.5.15.1 項参照）。また、ZS-9 の KEC に及ぼす併用薬剤の影響も検討した。炭酸ランタンの分析には試験機関が開発した ICP-AES 法を用いたが、その他の薬剤の分析には USP 及び USPF に収載されている標準分析法を用いた。試験薬剤共存下における ZS-9 の KEC は、ZS-9 濃度 50 mg/mL でバリデーションされた試験法を用いて測定した。ZS-9 存在下で各薬剤を溶解した試験液の pH は 4.78～9.90 と広い範囲に変動したことから、各 pH における ZS-9 の KEC を個別に測定した。

ZS-9 存在下における薬剤の溶解率は全て USP 規格の範囲内であり、試験した薬剤の溶解性及ぼす ZS-9 の影響は認められなかった。また、Gaviscon® Extra Strength（水酸化アルミニウム 160 mg 及び炭酸マグネシウム 105 mg）、Tums® Regular Strength（炭酸カルシウム 500 mg）、Dulcolax®（ドクサートナトリウム USP 100 mg）、カプトプリル USP 100 mg、ロサルタンカリウム USP 100 mg、プロプラノール、 Lanoxin®（ジゴキシ USP 0.25 mg）及び Synthroid®（レボチロキシンナトリウム 0.3 mg）の存在下において、ZS-9 は 90%～110%の KEC を維持した。炭酸リチウム徐放錠 USP 300 mg 存在下では、ZS-9 の KEC は約 12%の低下を示したが、これは試験液中のリチウムの存在比がカリウムの約 100 倍と高かったことに起因すると考えられた。更に、炭酸ランタン標準品の存在下では ZS-9 の KEC は 11.2%低下したが、Fosrenol®（炭酸ランタン 1000 mg）存在下で ZS-9 の KEC は 14%増加した。この KEC の増加は、Fosrenol®製剤の添加剤であるデキストレイトがカリウムに結合したためであると推察された。

## 2.6.4.7.2 高カリウム血症患者において併用される可能性がある薬剤と ZS との *in vitro* 相互作用試験 TR-111413-DDI-P0072

**資料番号：4.2.2.6.2（TR-111413-DDI-P0072 試験）**

試験薬剤として、Gaviscon® Extra Strength 錠（水酸化アルミニウム 160 mg 及び炭酸マグネシウム 105 mg）、Tums® Regular Strength 錠（炭酸カルシウム 500 mg）、カプトプリル錠 USP 100 mg、Digox®錠（ジゴキシ USP 0.25 mg）、Colace®カプセル（ドクサートナトリウム USP 100 mg）、フロセミド錠 USP 80 mg、Fosrenol®チュアブル錠（炭酸ランタン 1000 mg）、グリピジド錠 USP 10 mg、レボチロキシンナトリウム錠 USP 0.3 mg、リシノプリル錠 USP 40 mg、炭酸リチウムカプセル USP 300 mg、ロサルタンカリウム錠 USP 100 mg、メトホルミン塩酸塩錠 USP 500 mg、プロプラノロール塩酸塩錠 USP 80 mg、キナプリル塩酸塩錠 40 mg、スピロノラクトン錠 USP 100 mg 及び Diovan®錠（バルサルタン 320 mg）を用い、有効成分の溶解性に及ぼす ZS の影響を検討するために一連の *in vitro* 試験を実施した（薬物動態試験概要表、2.6.5.15.2 項参照）。また、Renvela®経口懸濁用（炭酸セベラマー800 mg）のリン酸結合能に及ぼす ZS の影響も検討した。

炭酸ランタンの分析には試験機関が開発した ICP-AES 法を用い、炭酸セベラマーのリン酸結合能は文献の方法（Vallapragada et al, 2013）を用いて測定したが、その他の薬剤の分析には USP 及び USPF に収載されている標準分析法を用いた。試験薬剤共存下における ZS の KEC は、ZS 濃度 50 mg/mL でバリデーションされた試験法を用いて測定した。

ZS 存在下において有効成分を定量したところ、全ての薬剤について USP 規格の範囲内の結果が得られ、試験した薬剤の有効成分の溶解性に及ぼす ZS の影響は認められなかった。また、ZS は Renvela®のリン酸結合能に影響を及ぼさなかった。薬剤存在下での ZS の KEC（有効成分の KEC で補正）は、非存在下の±10%以内であった。

## 2.6.4.7.3 高カリウム血症患者において併用される可能性がある薬剤と ZS との *in vitro* 相互作用試験 TR-072114-DDI-P0082

**資料番号**：4.2.2.6.3（TR-072114-DDI-P0082 試験）

アトルバスタチンカルシウム錠、クロピドグレル硫酸塩錠、エリスロマイシンエチルコハク酸エステル錠、ケトコナゾール錠、プレドニゾン錠及びワルファリンナトリウム錠の有効成分の溶解性に及ぼす ZS の影響を検討するために、一連の *in vitro* 試験を実施した（薬物動態試験概要表、2.6.5.15.3 項参照）。

アトルバスタチンカルシウム錠の分析には文献の方法（Londhe et al, 2011）を用いたが、その他の薬剤の分析には USP 及び USPF に収載されている標準分析法を用いた。試験薬剤共存下における ZS の KEC は、ZS 濃度 50 mg/mL でバリデーションされた試験法を用いて測定した。

ZS 存在下において有効成分の溶解率を測定したところ、クロピドグレル錠 USP 300 mg を除く全ての薬剤については、USP 規格の範囲内の結果が得られ、これらの試験薬剤の溶解性に対して ZS は影響を及ぼさないと考えられた。クロピドグレル錠については、有効成分の溶解率が対照の 67%であった。また、試験薬剤の存在下で ZS の KEC（有効成分の KEC で補正）は、クロピドグレル錠 USP 300 mg を除き、非存在下の±10%以内であった（範囲：-5.6%～+9.9%）。クロピドグレル錠の存在下では、ZS の KEC が 28.7%低下した（補正値）。しかしながら、ZS 単独、クロピドグレル錠 USP 300 mg 単独及び ZS とクロピドグレル錠 USP 300 mg との共存条件で測定した KEC は、それぞれ 3.42、0.63 及び 3.07 mE/g であり、共存条件での KEC（非補正値）は ZS 単独での KEC よりも 10%低かった。

本試験では、薬剤中の有効成分と ZS との間で起こり得る薬物相互作用を検討するために、USP に規定されている試験液を用いて機械的に混合し、組成が既知の混合液を調製した。分析対象物を確実に溶解させるために USP の試験液を用い、試験試料を適切に混合するために機械的な混合器具を用いた。クロピドグレルの試験では、3 種類の試料調製法を用いた。まず、所定の方法で ZS 添加及び無添加のクロピドグレル硫酸塩混合液を調製し、USP に規定されている分析方法で溶解したクロピドグレルを測定した。その結果、ZS が共存する混合液中のクロピドグレルは対照試料の 67%であった。クロピドグレル硫酸塩は中性 pH の水にはほとんど溶けないが、pH 1 の水やメタノール中では非常に溶けやすい。ZS を添加したところ、試験液の pH は 1.92 から 3.92 に増加した。そこで、試験液の pH を低下させるために塩酸を用いる調製法と溶剤としてメタノールを用いる調製法の 2 種類の方法を設定した。しかしながら、ZS とクロピドグレル硫酸塩の混合試料を pH 2.12 に酸性化する調製法、あるいはメタノールで調製したクロピドグレル硫酸塩試料に ZS を添加する方法では、クロピドグレル硫酸塩の UV スペクトルにシフトや変形がみられ、対照との比較や正確な定量ができなかった。

一方、KEC を測定する試験液にクロピドグレル硫酸塩を添加したところ、試験液の pH は 1.98 に低下し、クロピドグレル錠 USP 300 mg 単独で測定した KEC（0.63 mEq/g）で補正した ZS の KEC には 28.7%の低下が認められた。しかしながら、クロピドグレル錠 USP 300 mg 単独、ZS 単独及び ZS とクロピドグレル錠 USP 300 mg との共存条件で測定した KEC は、それぞれ 0.63、3.42 及び 3.07 mEq/g であり、共存条件での KEC（非補正値）は ZS 単独での KEC よりも 10%低かった。試験液 pH の変化が KEC の測定結果に影響を及ぼす可能性があることから、試験液の pH を 4.3（ZS 単独条件の pH）に調整することを試み、KEC の測定を行った。しかしながら、希釈水酸化アンモニウムを混合物に添加したところ、pH は約 2 から 3 へ徐々に増加したが、その後は pH が 3 から 8 へ急増した。そこで、pH 3.14 の試験液中で測定したところ、KEC の補正値は対照に比べて 24%低い値を示し、試験管及び pH 電極にはポリマー様残渣がみられた。同様の残渣は、当初の KEC 測定時にも存在した可能性があるが、明らかな残渣は確認されなかった。

以上の結果に基づき、アトルバスタチンカルシウム錠、エリスロマイシンエチルコハク酸エステル錠、ケトコナゾール錠、プレドニゾン錠及びワルファリンナトリウム錠と ZS との併用投与において、顕著な薬物相互作用が生じることはないと考えられた。

## 2.6.4.7.4　高カリウム血症患者において併用される可能性がある薬剤と ZS との *in vitro* 相互作用試験 TR-012815-DDI-P0101

**資料番号**：4.2.2.6.4（TR-012815-DDI-P0101 試験）

アロプリロール錠 USP 300 mg、アムロジピンベシル酸塩錠 10 mg、アスピリンコーティング錠 325 mg、シクロスポリンカプセル USP modified 100 mg、Pradaxa®カプセル（ダビガトランエテキシラート 150 mg）及びフェニトインチュアブル錠 USP 50 mg の有効成分の溶解性に及ぼす ZS の影響を検討するために、一連の *in vitro* 試験を実施した（薬物動態試験概要表、2.6.5.15.4 項参照）。

アムロジピンベシル酸塩及びダビガトランエテキシラートの分析には文献に基づく UV 分光光度法（Chandnani et al, 2010 及び Prajapati et al, 2014）を用いたが、その他の薬剤の分析には USP 及び USPF に収載されている標準分析法を用いた。試験薬剤共存下における ZS の KEC は、ZS 濃度 50 mg/mL でバリデーションされた試験法を用いて測定した。

ZS 存在下において有効成分を定量したところ、全ての薬剤について USP 規格の範囲内の結果が得られ、試験薬剤の溶解性に対する ZS の影響は認められなかった。有効成分の KEC で補正した ZS の KEC は、ダビガトランエテキシラートカプセルを除き、試験薬剤存在下で非存在下の±10%以内であった（範囲：-9%～+3%）。ZS 単独、ダビガトランエテキシラートカプセル単独及び ZS とダビガトランエテキシラートカプセルとの共存条件で測定した KEC は、それぞれ 3.37、0.85 及び 3.61 mEq/g であった。また、ダビガトランエテキシラートカプセルの有効成分であるダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の KEC を測定したところ、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩単独の KEC は 0.27 mEq/g であったが、ZS とダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の共存下で測定した KEC は 3.34 mEq/g であった。ダビガトランエテキシラートカプセルとダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩との間にみられた KEC の相違は、ダビガトランエテキシラートカプセル製剤に含まれる添加剤の影響によるものと考えられた。

以上の結果に基づき、試験に用いた薬剤と ZS との併用投与において、顕著な薬物相互作用が生じることはないと考えられた。

## 2.6.4.7.5 クロピドグレル錠 USP 75 mg と ZS との *in vitro* 相互作用試験 TR-040115-DDI-P0104

**資料番号：4.2.2.6.5（TR-040115-DDI-P0104 試験）**

TR-072114-DDI-P0082 試験において、50 mg/mL の ZS 存在下ではクロピドグレル錠 USP 300 mg の溶解率が対照の 67%に低下した。予備的に検討したところ、試験液 pH の変化に起因することが示唆されたことから、クロピドグレル錠 USP 300 mg の溶解性及び ZS の KEC に及ぼす pH の影響を評価する追加試験を実施することとした。また、クロピドグレル錠 USP 75 mg の溶解性に対する ZS の影響も検討した（薬物動態試験概要表、2.6.5.15.5 項参照）。

クロピドグレル錠 USP 300 mg 及びクロピドグレル錠 USP 75 mg は、USP-NF Monograph（米国薬局方ー国民医薬品集、医薬品各条）の試験方法に従って調製して分析した。クロピドグレル錠 USP 300 mg を溶解したときの試験液の pH は 2 であり、水酸化ナトリウムを用いてその pH を 3 及び 4 に調整した。クロピドグレル硫酸塩は pH 2 の試験液には完全に溶解したが、pH の増加とともに溶解する割合は徐々に低下し、pH 3 及び pH 4 の試験液ではそれぞれ添加したクロピドグレル硫酸塩の 32.8%及び 0.0%が溶解した。同様に、ZS の KEC に及ぼす pH の影響を検討したところ、pH 2～4 の範囲において、KEC の測定値に影響は認められなかった。

クロピドグレル錠 USP 75 mg を用いて、ZS（50 mg/mL）存在下又は非存在下におけるクロピドグレルの溶解率を測定した。その結果、ZS 存在下においても USP 規格の範囲内の測定値が得られ、クロピドグレル錠の溶解性に対する ZS の影響は認められなかった。

ZS の KEC に及ぼすクロピドグレル錠 USP 75 mg の影響を検討するために、ZS 単独、クロピドグレル錠単独及び ZS とクロピドグレル錠との共存条件で KEC を測定した。その結果、クロピドグレル錠 USP 75 mg 存在下で測定した ZS の KEC（補正値）は、非存在下の KEC の±10%以内であった。

以上の結果から、TR-072114-DDI-P0082 試験において ZS 存在下でのクロピドグレル錠 USP 300 mg の溶解率が低下した要因として、試験液に ZS を添加したときの pH の変化や試験系におけるクロピドグレル濃度の影響が考えられた。

## 2.6.4.7.6 高カリウム血症患者において併用される可能性がある薬剤と ZS との *in vitro* 相互作用試験 TR-081115-DDI-P0118

**資料番号：4.2.2.6.6（TR-081115-DDI-P0118 試験）**

ZS が他剤に及ぼす影響を検討するために、30 種類の薬剤を用いて一連の *in vitro* 試験を実施した（薬物動態試験概要表、2.6.5.15.6 項参照）。試験液には、酵素を含まない SGF（pH 1.2）、酢酸緩衝液（pH 4.5 緩衝液）及びリン酸ナトリウム緩衝液（pH 6.8 緩衝液）を用いた。検討する薬剤を試験液に添加して 2 時間インキュベーションし（対照）、50 mg/mL の濃度で ZS を添加して、その混合物を更に 2 時間インキュベーションした。全てのインキュベーション（n=3）は、37℃で一定の撹拌を加えて行った。対照及び ZS 添加後の試験液の pH を、それぞれ 2 時間のインキュベーション終了時点に測定した。後述の薬剤を除き、USP 及び USPF に収載されている標準分析法を用いて、2 時間インキュベーション後の有効成分濃度を測定した。炭酸カルシウム及び炭酸リチウムの測定には測定機関が開発した方法を用い、水酸化アルミニウム及び炭酸マグネシウムの測定には米国環境保護庁（EPA）が定める誘導結合プラズマ発光分光分析（ICP-OES）法を用いた。また、文献の方法に従って、アトルバスタチン（Londhe et al, 2011）及びダビガト

ランエテキシラート（Prajapati et al, 2014）を測定し、炭酸ランタン及び炭酸セベラマーのリン酸結合能を評価した（Vallapragada et al, 2013）。

試験した薬剤 28 種類のうちの 16 種類は、pH に依存した溶解性を示した。また、炭酸を含む薬剤（Tums® Regular Strength 錠（炭酸カルシウム 500 mg）及び炭酸リチウムカプセル USP 300 mg）を試験液に添加したところ、試験液の pH には明らかな上昇が認められた。その他のほとんどの薬剤では、試験液に ZS を 50 mg/mL の濃度で添加したときに pH の変化がみられ、SGF 及び pH 4.5 緩衝液の pH は概して、それぞれ約 2 及び 0.7 の上昇を示し、pH 6.8 緩衝液の pH は概して 0.5 の低下を示した。SGF 及び pH 4.5 緩衝液に ZS を添加したときの pH 上昇は、ZS による水素イオンの取り込みに起因し、pH 6.8 緩衝液の pH 低下は ZS による水素イオン放出（試験液中のナトリウムイオンとの置換）が寄与するものと考えられた。

アロプリロール錠 USP 300 mg、アスピリンコーティング錠 325 mg、カプトプリル錠 USP 100 mg、シクロスポリンカプセル USP modified 100 mg、Digox®錠（ジゴキシン）USP 0.25 mg、リシノプリル錠 USP 40 mg、メトホルミン塩酸塩錠 USP 500 mg、フェニトインチュアブル錠 USP 50 mg、プレドニゾン錠 USP 50 mg、プロプラノロール塩酸塩錠 USP 80 mg、キナプリル塩酸塩錠 40 mg 及びスピロノラクトン錠 USP 100 mg について、ZS 添加時の有効成分濃度を測定したところ、全ての測定値が対照の±10%以内であり、有効成分の溶解性に対して ZS は影響を及ぼさないと考えられた。

アトルバスタチンカルシウム錠 80 mg、Pradaxa®カプセル（ダビガトランエテキシラート）150 mg、クロピドグレル錠 USP 75 mg、エリスロマイシンエチルコハク酸エステル錠 USP 400 mg、フロセミド錠 USP 80 mg、Gaviscon® Extra Strength 錠（水酸化アルミニウム 160 mg 及び炭酸マグネシウム 105 mg）、グリピジド錠 USP 10 mg、ケトコナゾール錠 USP 200 mg、レボチロキシンナトリウム錠 USP 0.3 mg、ロサルタンカリウム錠 USP 100 mg、Diovan®錠（バルサルタン）320 mg については、ZS が共存する種々の試験液において、有効成分の溶解率は減少あるいは増加の変化を示した。これらの薬剤の有効成分は pH 依存的な溶解性を示すことから、ZS が試験液の pH に及ぼした影響に起因して、有効成分の溶解率に変化が生じたと推察された。このことを確認するために、ZS 非存在下で試験液の pH を ZS 添加時と同様に変化させて有効成分の溶解率を測定したところ、ZS 添加時と同様に有効成分の溶解率が変化した。したがって、有効成分の溶解率の変化は、ZS による有効成分の取り込みや結合によるものではないと考えられた。

炭酸カルシウム錠（Tums® 500 mg）及び炭酸リチウムカプセル USP 300 mg を溶解した SGF 及び pH 4.5 緩衝液に ZS を添加したところ、カルシウム濃度及びリチウム濃度の減少がみられた。試験液に添加した炭酸カルシウム及び炭酸リチウムの濃度はそれぞれ 5000 ppm 及び 3000 ppm と高く、試験液中には競合するイオンが存在していなかったことから、ZS がカルシムイオンやリチウムイオンを取り込み、これらのイオン濃度が減少したと考えられた。しかしながら、カリウムイオンが存在する *in vivo* では、カルシウム濃度及びリチウム濃度の減少は起こらないと推察される。

アムロジピンベシル酸塩錠 10 mg の溶解に及ぼす ZS の影響を検討したところ、SGF 及び pH 4.5 緩衝液では ZS の影響はみられなかったが、pH 6.8 緩衝液におけるアムロジピンの溶解率は 47%の低下を示した。ここで、pH 6.8 緩衝液の pH は ZS を添加することによって 6.4 に低下したことから、pH 6.8 緩衝液の pH を調整し、ZS を添加せずにアムロジピンの溶解率を測定したが、pH の調整による溶解率への影響はみられなかった（試験液の最終 pH は 6.5）。また、ワルファリンナトリウム錠 USP 10 mg の溶解性に及ぼす ZS の影響を検討したところ、pH 4.5 及び pH 6.8 の緩衝液では ZS の影響はみられなかったが、SGF におけるワルファリンの溶解率は 74%の低下を示し、ZS 添加後の SGF の pH は 3.0 であった。そこで、pH を 3.0 に調整した SGF におけるワルファリンの溶解度を測定し、pH 調整前の SGF における溶解率と比較したところ、pH の調整に

よって溶解率には 14.5%の低下がみられた。以上のとおり、一部の試験液におけるアムロジピン及びワルファリンの溶解率には ZS 添加の影響がみられたが、これらの薬物の体内動態に及ぼす ZS の影響を検討した臨床薬物相互作用試験（ZS-009 試験）では、臨床的に問題となる相互作用は認められなかった（臨床薬理、2.7.2.3.4.1.2 項参照）。

陰イオン界面活性剤である Colace®（ドクサートナトリウム）の化学的性質は複雑であり、pH 及び温度に依存した溶解性を示す。ZS を添加したとき、SGF 及び pH 6.8 緩衝液におけるドクサートナトリウムの溶解率は増加したが、pH 4.5 緩衝液における溶解率は低下した。ZS 添加後にみられた溶解率の増加は、ZS とドクサートナトリウムとの結合を示すものではないと考えられた。ZS 存在下で pH 4.5 緩衝液における溶解率が低下した理由は明らかではないが、ドクサートナトリウムは pH や濃度に依存して複雑な溶解性を示すこと、分析に供する試料に生じ得る温度変化に起因して溶解率が変化する可能性があること等が要因であると推察された。

炭酸ランタン（Fosrenol®チュアブル錠 1000 mg）及び炭酸セベラマー（Renvela®経口懸濁用 800 mg）は、pH に依存したリン酸結合能を示す。ZS の共存によって、SGF 及び pH 4.5 緩衝液における炭酸ランタンのリン酸結合能（9.0 mEq/g）は影響を受けなかった。また、pH 6.8 緩衝液における炭酸ランタンのリン酸結合能は 1.1 mEq/g と低かったが、ZS を添加することによって 2.5 mEq/g まで増加した。一方、炭酸セベラマーのリン酸結合能は、SGF、pH 4.5 緩衝液及び pH 6.8 緩衝液において、それぞれ 9.23、11.3 及び 4.5 mEq/g であった。ZS を添加することによって、SGF 及び pH 6.8 緩衝液における炭酸セベラマーのリン酸結合能は 11.3 mEq/g まで増加したが、pH 4.5 緩衝液におけるリン酸結合能には変化がなかった。リン酸結合能にみられた変化は、ZS 添加によって試験液 pH が変化したことに起因すると考えられた。

以上の *in vitro* 試験において、カルシウムイオン及びリチウムイオンを除き、ZS による試験薬剤の取り込みや結合は示唆されなかった。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は、これらのイオン濃度が高かったこと及び競合する他のイオンが存在しないかその濃度が低かったことに起因するものであると推察された。

## 2.6.4.7.7 第 Xa 因子阻害剤、$P2Y_{12}$ 血小板阻害剤及び経口避妊剤と ZS との *in vitro* 相互作用試験 TR-092215-DDI-P0121

**資料番号**：4.2.2.6.7（TR-092215-DDI-P0121 試験）

消化管内の pH 条件の範囲において、第 Xa 因子阻害剤 3 剤（アピキサバン、エドキサバン及びリバーロキサバン）、$P2Y_{12}$ 血小板阻害剤 2 剤（プラスグレル及びチカグレロル）並びに経口避妊剤 1 剤（Ortho-Cyclen）の有効成分の溶解性に及ぼす ZS の影響を検討するために、酵素を含まない SGF（pH 1.2）、酢酸緩衝液（pH 4.5 緩衝液）及びリン酸ナトリウム緩衝液（pH 6.8 緩衝液）を用いて一連の *in vitro* 試験を実施した（薬物動態試験概要表、2.6.5.15.7 項参照）。各薬剤を試験液中で 2 時間インキュベーション（対照）した後、ZS を 50 mg/mL の濃度で添加し、薬剤と ZS の混合液を更に 2 時間インキュベーション（ZS 混合液）した。Ortho-Cyclen の有効成分の測定には USP 及び USPF に収載されている標準分析法を用い、他の薬剤の有効成分の測定には文献に報告されている分析法を用いて、対照及び ZS 混合液中の濃度を測定した。また、2 時間のインキュベーション終了時点において、対照及び ZS 混合液の pH を測定した。ここで、ZS の添加によって、0.5 以上の pH 変化及び 10%を超える有効成分濃度の変化がみられた場合には、ZS 非存在下で有効成分の溶解率に及ぼす pH 変化の影響を検討した。

ZS（50 mg/mL）の添加によって、SGF 及び pH 4.5 緩衝液の pH にはそれぞれ概して 1.8～1.9 及び 0.7 の上昇がみられ、pH 6.8 緩衝液の pH には概して 0.5 の低下がみられた。SGF 及び pH 4.5

緩衝液の pH 上昇には ZS による水素イオンの取り込みが寄与し、pH 6.8 緩衝液の pH 低下はナトリウムイオンとの置換によって ZS の水素イオンが放出されたためであると考えられた。

アピキサバン錠 5 mg、リバーロキサバン錠 20 mg、チカグレロル錠 90 mg 及び Ortho-Cyclen 錠のエチニルエストラジオール（0.035 mg）については、ZS 添加による溶解率への影響は認められなかった。一方、エドキサバン錠 60 mg、プラスグレル錠 10 mg 及び Ortho-Cyclen 錠のノルゲスチメート（0.25 mg）については、ZS 添加後の有効成分の溶解率に対照の 10%を超える低下あるいは増加がみられた。しかしながら、これらの有効成分の溶解性は pH に依存し、ZS 非存在下でも pH 変化に基づく溶解率の増減がみられたことから、ZS 添加後の溶解率の変化は ZS による有効成分の取り込みや結合を示唆するものではなく、ZS 添加時の pH 変化に起因するものであると考えられた。

## 2.6.4.7.8 人工胃液におけるダビガトラン及びワルファリンと ZS との *in vitro* 相互作用試験 TR-120415-DDI-PR256

**資料番号**：4.2.2.6.8（TR-120415-DDI-PR256 試験）

ZS を 50 mg/mL の濃度で SGF（pH 1.2）に添加したところ、SGF の pH は概して 2.9 程度まで上昇した。先に実施した *in vitro* 試験（TR-081115-DDI-P0118 試験）において、ワルファリンナトリウム錠 USP 10 mg 及び Pradaxa®カプセル（ダビガトランエテキシラート）150 mg を 50 mg/mL の ZS とともに SGF 中でインキュベーションしたところ、ワルファリン及びダビガトランの溶解率に明らかな低下が認められた。また、SFG に水酸化ナトリウムを添加して pH を 2.9 付近に調整したところ、ZS がワルファリン及びダビガトランの濃度に及ぼす見かけ上の影響は小さくなった。薬剤の溶解性は、粒子状物質の存在、pH が変化する割合及びイオン環境によって影響を受けると考えられる。そこで、ワルファリン及びダビガトランの溶解性に及ぼす ZS の影響を更に検討するために、SGF の pH が変化しない条件において試験を実施した（薬物動態試験概要表、2.6.5.15.8 項参照）。

本試験では、SGF の pH 変化がなくなるまで ZS を SGF で洗浄し、ZS を pH 1.2 に対して平衡化した。この ZS を 50 mg/mL の濃度でワルファリンあるいはダビガトランとともに SGF 中でインキュベーションしたところ、ZS はワルファリン及びダビガトランの溶解率に対して明らかな影響を及ぼさなかった。

次に、ZS 濃度を 10 mg/mL に下げ、ダビガトラン及びワルファリンの添加量も 1/5 として試験を実施したところ、ZS はダビガトラン及びワルファリンの溶解率に影響を及ぼさなかった。なお、ZS を 10 mg/mL の濃度で SGF に添加したときの pH 変化はわずかであり、この濃度は 10 g の ZS を胃内容量 1 L に投与することに相当するものである。

これらの結果から、SGF の pH が変化しない条件において、ZS はワルファリン及びダビガトランの溶解性に明らかな影響を及ぼさないと考えられた。また、TR-081115-DDI-P0118 試験でみられた影響は、pH の変化に起因するものであると推察された。

## 2.6.4.7.9 炭酸リチウムと ZS との *in vitro* 相互作用試験 TR-060116-DDI-PR256

**資料番号**：4.2.2.6.9（TR-060116-DDI-PR256 試験）

ZS（50 mg/mL）の添加によって、SGF（pH 1.2）の pH は概して 2.9 程度まで上昇し、酢酸緩衝液（pH 4.5）の pH は概して 5.4 程度に上昇した。一方、リン酸緩衝液（pH 6.8）の pH は、ZS の添加で概して 6.4 程度まで低下した。TR-081115-DDI-P0118 試験において、SGF 及び酢酸緩衝

液に炭酸リチウムカプセル USP 300 mg を添加し（炭酸リチウム 3 mg/mL）、50 mg/mL の ZS とともにインキュベーションしたところ、SGF 中のリチウム濃度には 18.1%の低下がみられ、酢酸緩衝液中では 39.4%の低下がみられた。SGF、pH 4.5 緩衝液及び pH 6.8 緩衝液の pH は、炭酸リチウムの添加によって上昇し、その上昇幅はそれぞれ 1.1、4.6 及び 2.4 であった。また、炭酸リチウムを添加した試験液に ZS（50 mg/mL）を添加したところ、SGF の pH は 5.6 まで上昇し（上昇幅は 3.3）、pH 4.5 緩衝液及び pH 6.8 緩衝液の pH は低下した（低下幅は約 2）。本試験の目的は、明らかな pH 変化がない条件でリチウムと ZS の相互作用を検討することであった（薬物動態試験概要表、2.6.5.15.9 項参照）。

本試験では、pH に対する ZS 及び炭酸リチウムの影響を小さくするために、それぞれの濃度を 5 mg/mL 及び 1 mg/mL とした。これらの濃度で炭酸リチウム及び ZS を 3 種の試験液に添加したところ、試験液の pH に明らかな影響はみられなかった。陽イオンの濃度勾配は陽イオン交換の駆動力として重要であることから、ZS に対するリチウムの比が高ければリチウムの取り込みが促進されると考えられるが、ZS 添加によってリチウム濃度が変化することはなかった。

次に、ZS 濃度を 10 mg/mL として試験を実施した。この濃度は 10 g の ZS を胃内容量 1 L に投与することに相当し、この濃度では pH に及ぼす影響はわずかであった。また、ZS に対するリチウム（0.6 mg/mL）の比は TR-081115-DDI-P0118 試験と同じである。この試験条件においても、ZS はリチウム濃度に対して明らかな影響を及ぼさなかった。

更に、溶解していない炭酸リチウムを除去するために、ZS を添加する前に試験液を遠心分離する手順を追加した試験を実施した。ZS 及び炭酸リチウムの濃度は、それぞれ 10 mg/mL 及び 0.6 mg/mL とした。この試験条件においても、ZS はリチウム濃度に対して明らかな影響を及ぼさなかった。

以上の結果に基づいて、試験液の pH に変化がない条件では、ZS を添加しても試験液中の炭酸リチウム濃度に明らかな影響は生じないと考えられた。また、TR-081115-DDI-P0118 試験でみられた影響は、pH 変化に起因するもと推察された。

## 2.6.4.7.10 炭酸ランタン及び炭酸セベラマーのリン酸結合への ZS 及び pH の影響に関する *in vitro* 試験 TR-082916-DDI-PR256

**資料番号：4.2.2.6.10（TR-082916-DDI-PR256 試験）**

TR-081115-DDI-P0118 試験において、炭酸ランタン（Fosrenol®チュアブル錠 1000 mg）及び炭酸セベラマー（Renvela®経口懸濁用 800 mg）のリン酸結合に及ぼす ZS（50 mg/mL）の影響を検討したところ、pH 6.8 緩衝液における炭酸ランタンとリン酸の結合率は 12%から 28%に増加し、炭酸セベラマーとリン酸の結合率は、SGF において 82%から 100%に増加し、pH 6.8 緩衝液では 40%から 100%に増加した。これらのリン酸結合率の変化は、ZS による各試験液の pH 変化に起因すると考えられた。なお、TR-081115-DDI-P0118 試験では、炭酸ランタン及び炭酸セベラマーが共存するリン酸の 100%と結合できる試験条件とするため、リン酸に対して過剰量の炭酸ランタン及び炭酸セベラマーを使用した。

TR-081115-DDI-P0118 試験でみられたリン酸結合率の変化が ZS による試験液 pH の変化に起因することを確認するとともに、リン酸に対して試験薬剤が飽和していない条件で炭酸ランタン及び炭酸セベラマーのリン酸結合に及ぼす ZS の影響を検討することとした（薬物動態試験概要表、2.6.5.15.10 項参照）。

本試験では、各試験液に炭酸ランタン及び炭酸セベラマーを添加したときのリン酸結合率（対照）を測定するとともに、試験液の pH を TR-081115-DDI-P0118 試験で測定した ZS 添加時の pH

に調整した後にリン酸結合率を測定した。SGF、pH 4.5 緩衝液及び pH 6.8 緩衝液における炭酸ランタンのリン酸結合率（対照）は、それぞれ 100%、95%及び 6.7%であった。また、pH を調整したときの炭酸ランタンのリン酸結合率（対照）は、SGF 及び pH 4.5 緩衝液では 100%であり、pH 6.8 緩衝液では 6.7%から 10.6%に増加した。TR-081115-DDI-P0118 試験に比べ、pH 6.8 緩衝液でのリン酸結合率の変化はわずかであったが、これは試験液の pH に 0.2 の試験間差が生じたことに起因していると考えられた。

次に、ZS の濃度を 10 mg/mL に下げて試験を実施した。この濃度は、各試験液の pH に及ぼす影響がわずかであった濃度であり、容積 1 L（食後の胃内容量と同程度）に対して ZS 10 g を投与することに相当する。また、リン酸結合が不飽和となる試験条件とするために、試験薬剤の使用量を 1/5 にしてリン酸に対する薬剤の存在比を低下させた。炭酸ランタンあるいは炭酸セベラマーを含有する試験液に ZS（10 mg/mL）を添加したところ、試験液の pH に対して ZS は明らかな影響を及ぼさなかった。一方、炭酸ランタン及び炭酸セベラマーのリン酸結合率は明らかな pH 依存性を示した。すなわち、炭酸ランタンのリン酸結合率は SGF で 65.7%、pH 4.5 緩衝液では 31.2%であったが、pH 6.8 緩衝液ではリン酸との結合はみられなかった。ZS を 10 mg/mL の濃度で添加することにより、pH 6.8 緩衝液における炭酸ランタンのリン酸結合率は 1.1%に増加したが、SGF 及び pH 4.5 緩衝液におけるリン酸結合率に明らかな変化はみられなかった。また、炭酸セベラマーのリン酸結合率は、SGF、pH 4.5 緩衝液及び pH 6.8 緩衝液において、それぞれ 14.8%、48.5%及び 31.6%であり、ZS 添加による変化は認められなかった。

以上のことから、*in vitro* における炭酸ランタン及び炭酸セベラマーによるリン酸結合に対して、試験液の pH に変化がない条件下では、ZS は明らかな影響を及ぼさないと考えられた。

## 2.6.4.7.11　炭酸リチウムと ZS との相互作用試験 TD17-129

**資料番号：4.2.2.6.11（TD17-129 試験）**

本試験では、炭酸リチウムと ZS の相互作用を検討するために、SGF、酢酸緩衝液及び人工腸液（SIF）（すべて酵素を含まない）を用いて、37℃ でインキュベーションした。また、炭酸リチウムには、Sigma Aldrich 製の試薬（ACS グレード）及び Roxane Laboratories 製のカプセル製剤を用いた（薬物動態試験概要表、2.6.5.15.11 項参照）。

炭酸リチウムを試験液に添加し、撹拌しながら 37°C で 2 時間インキュベーションした。ついで、試験液を採取して 4 検体に分注し、そのうちの 3 検体は 1 g の ZS とともに混合して、更に 2 時間インキュベーションした。また、残りの 1 検体には ZS を添加せず、ブランクとして用いた。各々の検体をろ過し、ICP-MS に供して分析した。

Sigma Aldrich 製の炭酸リチウムを酢酸緩衝液に添加して得られた検体を ICP-MS にて分析したところ、ZS の共存によってリチウム濃度が低下することが示され、その平均変化率は-35.6%であった。また、SGF におけるリチウム濃度の平均変化率は -25.7%であった。一方、SIF ではリチウム濃度は増加し、その平均変化率は+26.2%であった。Roxane Laboratories 製の炭酸リチウムカプセルについては、全ての試験液でリチウム濃度の低下がみられ、酢酸緩衝液、SGF 及び SIF における平均変化率は、それぞれ -32.7%、-17.6%及び -14.0%であった。

試験液中リチウム濃度の変化は環状ケイ酸塩による陽イオンの取り込みのみに基づくものであると仮定すると、炭酸リチウムと ZS との間の相互作用は酢酸緩衝液で最も顕著であり、それに次ぐ相互作用が SGF でみられた。SIF では、Roxane Laboratories 製のカプセル製剤を用いたときには ZS によるリチウムの取り込みが示唆されたが、Sigma Aldrich 製の試薬を用いる試験系では ZS によるリチウムの取り込みは示唆されなかった。

## 2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当する試験は実施していない。

## 2.6.4.9 考察及び結論

イヌに ZS を経口投与したところ、全血及び尿中に Zr は検出されず、ZS は体内に吸収されないと考えられた。また、ラットの尿糞中排泄試験では、ZS-9 投与後 48 時間までの糞中 Zr 排泄率は投与量の 99%であったことから、本薬は消化管等の体内には残留せず、糞を介して消化管から体外へ完全に排泄されると考えられた。ZS は不溶性の無機化合物であり、経口投与される ZS が全身循環血中に移行することはないことから、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、蛋白と結合することもないと考えられる。

他剤との相互作用を検討するために実施した *in vitro* 試験では、カルシウムイオン及びリチウムイオンを除き、ZS の KEC に及ぼす他剤の影響、あるいは ZS による他剤の取り込みや結合を示唆するものはみられなかった。カルシウムイオン及びリチウムイオンの影響は、これらのイオン濃度が高かったこと及び他の競合イオンの濃度が低いか共存しなかったために生じたものであると推察された。また、*in vitro* 試験でみられたその他の影響については、高濃度の ZS 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 はイオン交換体として機能し、水素イオンを吸着することが可能である。したがって、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。そこで、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）

**表 2　　ZS（50 mg/mL）添加後に溶解性の変化が生じた薬剤の概要**

| 薬剤 | 人工胃液 | 酢酸緩衝液 pH 4.5 | リン酸緩衝液 pH 6.8 |
|---|---|---|---|
| アムロジピンベシル酸塩錠 10 mg<br>0.10 mg/mL, 50 mg/mL ZS | | | |
| ZS 添加前の溶解率（%） | 93.6 | 100.1 | 95.1 |
| ZS の影響（%）[a] | -3.1 | -11.0 | -46.7 |
| アトルバスタチンカルシウム錠 80 mg<br>0.8 mg/mL アトルバスタチン、50 mg/mL ZS | | | |
| ZS 添加前の溶解率（%） | 2.0 | 7.8 | 41.5 |
| ZS の影響（%）[a] | 12.5 | 102.4 | 40.1 |
| Tums®（炭酸カルシウム 500 mg）<br>5.0 mg/mL 炭酸カルシウム、50 mg/mL ZS | | | |
| ZS 添加前の溶解率（%） | 80.6 | 26.1 | ND[b] |
| ZS の影響（%）[a] | -45.8 | -81.7 | NC[c] |

表 2　　ZS（50 mg/mL）添加後に溶解性の変化が生じた薬剤の概要

| 薬剤 | 人工胃液 | 酢酸緩衝液 pH 4.5 | リン酸緩衝液 pH 6.8 |
|---|---|---|---|
| クロピドグレル錠 USP 75 mg<br>0.75 mg/mL クロピドグレル、50 mg/mL ZS | | | |
| ZS 添加前の溶解率（%） | 100.0 | 8.0 | 2.5 |
| ZS の影響（%）[a] | -4.4 | -47.2 | 55.5 |
| Pradaxa®（ダビガトランエテキシラートカプセル 150 mg）<br>1.5 mg/mL ダビガトラン、50 mg/mL ZS | | | |
| ZS 添加前の溶解率（%） | 108.2 | 68.8 | 0.7 |
| ZS の影響（%）[a] | -39.9 | -98.6 | -48.8 |
| Colace®（ドクサートナトリウム）USP 100 mg<br>1.0 mg/mL ドクサートナトリウム、50 mg/mL ZS | | | |
| ZS 添加前の溶解率（%） | ND[b] | 51.2 | 22.1 |
| ZS の影響（%）[a] | NC[c] | -32.2 | 49.1 |
| エリスロマイシンエチルコハク酸エステル錠 USP 400 mg<br>4 mg/mL エリスロマイシン、50 mg/mL ZS | | | |
| ZS 添加前の溶解率（%） | 55.4 | 32.6 | 4.9 |
| ZS の影響（%）[a] | -9.1 | -28.8 | 62.7 |
| フロセミド錠 USP 80 mg<br>0.8 mg/mL フロセミド、50 mg/mL ZS | | | |
| ZS 添加前の溶解率（%） | 1.9 | 11.5 | 97.9 |
| ZS の影響（%）[a] | 69.0 | 563.9 | 0.6 |
| Gaviscon®錠 Extra Strength<br>1.60 mg/mL 水酸化アルミニウム、50 mg/mL ZS | | | |
| ZS 添加前の溶解率（%） | 61.7 | ND[b] | ND[b] |
| ZS の影響（%）[a] | -76.7 | NC[c] | NC[c] |
| グリピジド錠 USP 10 mg<br>0.10 mg/mL グリピジド、50 mg/mL ZS | | | |
| ZS 添加前の溶解率（%） | 1.9 | 1.6 | 56.1 |
| ZS の影響（%）[a] | -30.8 | 101.1 | -46.4 |
| ケトコナゾール錠 USP 200 mg<br>2.0 mg/mL ケトコナゾール、50 mg/mL ZS | | | |
| ZS 添加前の溶解率（%） | 97.1 | 15.6 | 1.1 |
| ZS の影響（%）[a] | -1.5 | -78.2 | 83.8 |

表 2　　ZS（50 mg/mL）添加後に溶解性の変化が生じた薬剤の概要

| 薬剤 | 人工胃液 | 酢酸緩衝液 pH 4.5 | リン酸緩衝液 pH 6.8 |
|---|---|---|---|
| レボチロキシンナトリウム錠 USP 0.3 mg<br>0.009 mg/mL レボチロキシン、50 mg/mL ZS | | | |
| ZS 添加前の溶解率（%） | 65.8 | 27.9 | 51.4 |
| ZS の影響（%）[a] | -69.5 | -30.4 | -36.5 |
| 炭酸リチウムカプセル USP 300 mg<br>3.0 mg/mL 炭酸リチウム、50 mg/mL ZS | | | |
| ZS 添加前の溶解率（%） | 97.1 | 95.4 | 77.8 |
| ZS の影響（%）[a] | -18.1 | -39.4 | -9.5 |
| ロサルタンカリウム錠 USP 100 mg<br>0.2 mg/mL ロサルタン、50 mg/mL ZS | | | |
| ZS 添加前の溶解率（%） | 86.4 | 59.9 | 104.6 |
| ZS の影響（%）[a] | -42.9 | 74.8 | 1.5 |
| Diovan®（バルサルタン錠）320 mg<br>3.2 mg/mL バルサルタン、50 mg/mL ZS | | | |
| ZS 添加前の溶解率（%） | 2.8 | 31.1 | 98.9 |
| ZS の影響（%）[a] | 23.3 | 263 | -0.3 |
| ワルファリンナトリウム錠 USP 10 mg<br>0.1 mg/mL ワルファリン、50 mg/mL ZS | | | |
| ZS 添加前の溶解率（%） | 80.5 | 92.1 | 93.2 |
| ZS の影響（%）[a] | -74.4 | 0.1 | -0.5 |
| エドキサバン錠 60 mg<br>0.6 mg/mL エドキサバン、50 mg/mL ZS | | | |
| ZS 添加前の溶解率（%） | 96.0 | 109.4 | 18.0 |
| ZS の影響（%）[a] | 7.6 | -3.2 | 66.3 |
| プラスグレル錠 10 mg<br>0.1 mg/mL プラスグレル、50 mg/mL ZS | | | |
| ZS 添加前の溶解率（%） | 61.9 | 31.9 | 1.5 |
| ZS の影響（%）[a] | 1.6 | -84.5 | 9.7 |
| Ortho-Cyclen®錠（50 mL に 10 錠）<br>E-ノルゲスチメート、50 mg/mL ZS | | | |
| ZS 添加前の溶解率（%） | 4.4 | 3.9 | 6.7 |
| ZS の影響（%）[a] | -52.9 | 0.3 | -13.8 |

表 2　　ZS（50 mg/mL）添加後に溶解性の変化が生じた薬剤の概要

| 薬剤 | 人工胃液 | 酢酸緩衝液 pH 4.5 | リン酸緩衝液 pH 6.8 |
|---|---|---|---|
| Ortho-Cyclen®錠（50 mL に 10 錠）<br>Z-ノルゲスチメート、50 mg/mL ZS | | | |
| ZS 添加前の溶解率（%） | 11.6 | 4.6 | 7.5 |
| ZS の影響（%）[a] | -73.7 | -2.3 | -13.6 |

a　ZS 添加前の溶解率（対照）に対する変化率

b　ND：検出せず

c　NC：算出せず

出典：TR-081115-DDI-P0118 試験及び TR-092215-DDI-P0121 試験

## 2.6.4.10　図表

表は本文中に記載した。

## 2.6.4.11　参考文献

Bem et al, 1999

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

Chandnani et al, 2010

Chandnani VC, Gupta KR, Chopde CT, Kunjwani HK, Manikrao AM, Shivhare SC. Simultaneous uv-spectrophotometric determination of amlodipine besylate and nebivolol hydrochloride in tablet dosage form. International Journal of ChemTech Research, Jan-Mar 2010;2(1):69-73.

Londhe et al, 2011

Londhe, SV, Deshmukh RS, Mulgund SV, Jain KS.　Development and validation of a reverse-phase HPLC method for the simultaneous determination of aspirin, atorvastatin calcium and clopidogrel bisulphate in capsules. Ind. J. Pharm. Sci. 2011;73:23-9.

Prajapati et al, 2014

Prajapati A, Kumar S, Ashim Kumar Sen. A, Zanwar A, Seth AK.　Spectrophotometric method for estimation of Dabigatran etexilate in bulk and its pharmaceutical dosage form.Pharma Science Monitor: 2014;5(2):31-9.

Vallapragada et al, 2013

Vallapragada1 VV, Inti1 G, Geevanagari SR, Vidiyala1 SR, Jadi S.　Comparison of Binding Parameter Constants between Sevelamer Carbonate Tablets and Renvela Tablets by a Validated Ion Chromatography Method. American Journal of Analytical Chemistry 2013;4:213-20.

**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]

# 2.6.5　薬物動態試験概要表
# 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
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 ..... 4
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 ..... 5
2.6.5.2.1 イヌ尿中 Zr 濃度の分析法 ..... 5
2.6.5.2.2 イヌ全血中 Zr 濃度の分析法 ..... 6
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 ..... 7
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 ..... 8
2.6.5.4.1 イヌの 39 週間反復投与毒性試験（1959-008 試験）における全血及び尿中 Zr 濃度測定 ..... 8
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 ..... 8
2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合 ..... 9
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 ..... 9
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 ..... 9
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo* ..... 9
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro* ..... 9
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 ..... 9
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 ..... 9
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 ..... 10
2.6.5.13.1 ラットにおける尿糞中 Zr 排泄 ..... 10
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 ..... 10
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 ..... 11
2.6.5.15.1 高カリウム血症患者において併用される可能性がある薬剤と ZS-9 との相互作用試験 TR-121610-DDI-P0022 ..... 11
2.6.5.15.2 高カリウム血症患者において併用される可能性がある薬剤と ZS との *in vitro* 相互作用試験 TR-111413-DDI-P0072 ..... 13
2.6.5.15.3 高カリウム血症患者において併用される可能性がある薬剤と ZS との *in vitro* 相互作用試験 TR-072114-DDI-P0082 ..... 15
2.6.5.15.4 高カリウム血症患者において併用される可能性がある薬剤と ZS との *in vitro* 相互作用試験 TR-012815-DDI-P0101 ..... 16
2.6.5.15.5 クロピドグレル錠 USP 75 mg と ZS との *in vitro* 相互作用試験 TR-040115-DDI-P0104 ..... 17
2.6.5.15.6 高カリウム血症患者において併用される可能性がある薬剤と ZS との *in vitro* 相互作用試験 TR-081115-DDI-P0118 ..... 18
2.6.5.15.7 第 Xa 因子阻害剤、$P2Y_{12}$ 血小板阻害剤及び経口避妊剤と ZS との *in vitro* 相互作用試験 TR-092215-DDI-P0121 ..... 26

2.6.5.15.8 人工胃液におけるダビガトラン及びワルファリンと ZS との *in vitro* 相互作用試験 TR-120415-DDI-PR256 ..... 29
2.6.5.15.9 炭酸リチウムと ZS との *in vitro* 相互作用試験 TR-060116-DDI-PR256 ..... 31
2.6.5.15.10 炭酸ランタン及び炭酸セベラマーのリン酸結合への ZS 及び pH の影響に関する *in vitro* 試験 TR-082916-DDI-PR256 ..... 33
2.6.5.15.11 炭酸リチウムと ZS との相互作用試験 TD17-129 ..... 35
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 ..... 35

## 2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

| Type of study | Test system | Method of administration | Testing facility | Study number | Location in CTD |
|---|---|---|---|---|---|
| **Absorption:** | | | | | |
| Repeat dose toxicity | Dog (beagle) | Oral (in diet) | [redacted], The Netherlands | BS-01520[a] | 4.2.2.2.1 |
| **Distribution:** | | | | | |
| Not applicable: sodium zirconium cyclosilicate is an insoluble, inorganic crystalline compound and is not subject to protein binding and tissue distribution | | | | | |
| **Metabolism:** | | | | | |
| Not applicable: sodium zirconium cyclosilicate is an insoluble, inorganic crystalline compound and is not subject to enzymatic metabolism. | | | | | |
| **Excretion:** | | | | | |
| Mass Balance | Rat (Sprague Dawley) | Oral (in diet) | [redacted], USA | ZSP-1 | 4.2.2.5.1 |
| **Pharmacokinetic drug interactions:** | | | | | |
| *in vitro* | n/a | *in vitro* | [redacted], USA | TR-121610-DDI-P0022 | 4.2.2.6.1 |
| *in vitro* | n/a | *in vitro* | [redacted], USA | TR-111413-DDI-P0072 | 4.2.2.6.2 |
| *in vitro* | n/a | *in vitro* | [redacted], USA | TR-072114-DDI-P0082 | 4.2.2.6.3 |
| *in vitro* | n/a | *in vitro* | [redacted], USA | TR-012815-DDI-P0101 | 4.2.2.6.4 |
| *in vitro* | n/a | *in vitro* | [redacted], USA | TR-040115-DDI-P0104 | 4.2.2.6.5 |
| *in vitro* | n/a | *in vitro* | [redacted], USA | TR-081115-DDI-P0118 | 4.2.2.6.6 |
| *in vitro* | n/a | *in vitro* | [redacted], USA | TR-092215-DDI-P0121 | 4.2.2.6.7 |
| *in vitro* | n/a | *in vitro* | [redacted], USA | TR-120415-DDI-PR256 | 4.2.2.6.8 |
| *in vitro* | n/a | *in vitro* | [redacted], USA | TR-060116-DDI-PR256 | 4.2.2.6.9 |
| *in vitro* | n/a | *in vitro* | [redacted], USA | TR-082916-DDI-PR256 | 4.2.2.6.10 |
| *in vitro* | n/a | *in vitro* | ZS Pharma Inc, USA | TD17-129 | 4.2.2.6.11 |
| **Other:** | | | | | |
| No other nonclinical pharmacokinetic studies were conducted | | | | | |

[a] Indicates study report contains a GLP statement.

## 2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

### 2.6.5.2.1 イヌ尿中 Zr 濃度の分析法

| Report Title: Validation of a method for the determination of ZS in dog urine using ICP-MS | | | | Study Number: VS-00978 | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Species:** | Dog | **Test Assay No:** | AI-00978 | **GLP Compliance:** Yes | |
| **Report Date:** | [redacted] 20[redacted][a] | **Matrix:** | Urine | **Validation Facility:** [redacted], The Netherlands | |
| **Special Features:** | None | **Matrix Storage:** | –20°C or –70°C | | |
| **Sample Preparation Technique** | Digestion in the presence of nitric acid, hydrofluoric acid and diethylenetriaminepentaacetic acid followed by dilution with ammonium acetate | | | **Sample Volume** | 200 µL |

| **ICP-MS Parameters** | **Mobile Phase/Flow** | **Gas** | **Detector** |
|---|---|---|---|
| | 0.02% DTPA, 0.04M Ammonium acetate/1 mL/min | Argon | Agilent 7700X ICP-MS |

| **Response Characteristics** | **Response Time** | **Detection** | **Quantification Method** |
|---|---|---|---|
| Zr | ~ 0.13 minutes | *m/z* 90/91 | Peak area ratio |
| Eu (IS) | ~ 0.13 minutes | *m/z* 153 | n/a |
| **Validation Results** | **Linear Range (Zr)[b]** | **Accuracy** | **Precision** |
| | 10.0 to 200 ng/mL | Inter-run: 4.5% to 14.1%<br>Intra-run: -11.2% to -2.4% | Inter-run: 4.5% to 14.1%<br>Intra-run: 1.6% to 7.9% |
| | **Dilution Integrity** | **Bench-top Stability** | **Frozen Matrix Stability** |
| | At least 1:10 | ≤ 25 h at ambient temperature | ≤ 4 freeze/thaw cycles<br>≤ 182 days at –20°C or –70°C[a] |

| **Nonclinical Studies Supported by Validated Method** |
|---|
| 1959-008 |

[a] Report amendment issued 14 April 2015.

[b] Corresponds to ~50 to 1000 ng ZS/mL.

## 2.6.5.2.2 イヌ全血中 Zr 濃度の分析法

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Report Title: Validation of a method for the determination of zirconium in dog whole blood using ICP-MS | | | | | Study Number: VS-01020 |
| **Species:** | Dog | **Test Assay No:** | AI-01021 | | **GLP Compliance:** Yes |
| **Report Date:** | [redacted] 20[redacted][a] | **Matrix:** | Whole blood | | **Validation Facility:** [redacted], The Netherlands |
| **Special Features:** | None | **Matrix Storage:** | –20°C or –70°C | | |
| **Sample Preparation Technique** | Dilute 1:3 with Milli-Q water and digest in the presence of nitric acid, hydrofluoric acid and diethylenetriaminepentaacetic acid in a fixed ratio followed by heating and dilution with mobile phase and ammonium hydroxide | | | **Sample Volume:** 1 to 5 mL Whole blood<br>**Analysis Volume:** 200 µL of digested whole blood<br>**Anticoagulant:** $K_2$EDTA | |

| **ICP-MS Parameters** | **Mobile Phase/Flow** | **Gas** | **Detector** |
|---|---|---|---|
| | 0.02% DTPA, 0.04M Ammonium acetate/1 ml/min | Argon | Agilent 7700X ICP-MS |

| **Response Characteristics** | **Response Time** | **Detection** | **Quantification Method** |
|---|---|---|---|
| Zr | ~ 0.13 minutes | *m/z* 90/91 | Peak area ratio |
| Eu (IS) | ~ 0.13 minutes | *m/z* 153 | n/a |
| **Validation Results** | **Linear Analytical Range (Zr)[b]** | **Accuracy** | **Precision** |
| | 2.50 – 200 ng/mL | Inter-run: 4.9% to 13.8%<br>Intra-run: 4.5% to 18.6% | Inter-run: 1.7% to 9.5%<br>Intra-run: 0.8% to 12.8% |
| | **Dilution Integrity** | **Extract Stability** | **Freeze/Thaw Stability[c]** |
| | Not evaluated | At least 24 hours at ambient temperature | ≤ 3 cycles at –20°C or –70°C |
| **Frozen Matrix Stability** | Ionic Zr: untreated whole blood | 434 at –20°C or –70°C | |
| **(days)** | digested whole blood | 440 at –20°C or –70°C | |
| | ZS untreated hole blood | 614 at –20°C or –70°C | |

| **Nonclinical Studies Supported by Validated Method** |
|---|
| 1959-008 |

[a] Report amendment issued [redacted] 20[redacted]

[b] Corresponds to ~10 to 800 ng Zr/mL whole blood.

[c] Analyte is an element and expected to be stable indefinitely.

## 2.6.5.3　　薬物動態試験：吸収：単回投与

該当なし

## 2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

### 2.6.5.4.1 イヌの 39 週間反復投与毒性試験（1959-008 試験）における全血及び尿中 Zr 濃度測定

| Report Title: Determination of zirconium concentrations in dog urine, whole blood and tissue samples from preclinical study 1959-008 | | | | | | | | | | Study Number: BS-01520 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Species / strain:** | Dog / Beagle | **Feeding condition:** | | Fed | | | | | | **GLP Compliance:** Yes |
| **Route and Duration of Administration:** Oral in diet for 39 weeks | | | | | | | | | | **Test Facility:** [redacted], The Netherlands |
| **Vehicle/Formulation:** [redacted] dog food | | | | | | | | | | |
| **Assay Methods:** ICP-MS (Urine: VS-00978; Whole blood: VS-01020) | | | | | **Assay Matrix/Analyte:** Urine and Whole blood/Zirconium | | | | | |
| **Dose Level (mg/kg/day)** | 0 | | 300 | | 1000 | | 2000 | | 2000 + KCl | |
| **Number of Animals/Sex/Group** | 10 M | 10 F | 7 M | 7 F | 7 M | 7 F | 10 M | 10 F | 7 M | 7 F |
| **Toxicokinetics** | | | | | | | | | | |
| Urine (Zr ng/mL) [a] | | | | | | | | | | |
| Week 39 | <LLOQ | <LLOQ | n/m | n/m | n/m | n/m | <LLOQ | <LLOQ | n/m | n/m |
| Recovery | <LLOQ | <LLOQ | n/m | n/m | n/m | n/m | <LLOQ | <LLOQ | n/m | n/m |
| Whole blood (Zr ng/mL) | | | | | | | | | | |
| Week 6 | <LLOQ | <LLOQ | n/m | n/m | n/m | n/m | <LLOQ | <LLOQ | n/m | n/m |
| Week 13 | <LLOQ | <LLOQ | n/m | n/m | n/m | n/m | <LLOQ | <LLOQ | n/m | n/m |
| Week 26 | <LLOQ | <LLOQ[b] | n/m | n/m | n/m | n/m | <LLOQ | <LLOQ | n/m | n/m |
| Week 39 | <LLOQ | <LLOQ | n/m | n/m | n/m | n/m | <LLOQ | <LLOQ | n/m | n/m |

LLOQ Lower limit of quantification (10 ng/mL).

n/m Not measured.

[a] Urine collected from the bladder at terminal sacrifice after 39-weeks of treatment (n=4) and a 1 month Recovery (n=3).

[b] A single whole blood sample, from Animal 809F analyzed at 10.9 ng/mL, all other samples were <LLOQ.

## 2.6.5.5 薬物動態試験：分布

該当なし

## 2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合

該当なし

## 2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

該当なし

## 2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

該当なし

## 2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

該当なし

## 2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

該当なし

## 2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

該当なし

## 2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当なし

## 2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

## 2.6.5.13.1 ラットにおける尿糞中 Zr 排泄

| Report Title: Zirconium Silicate Rat Feeding Study | | Study Number: ZSP-1 |
|---|---|---|
| **Species / strain:** Rat / Sprague Dawley | **Feeding condition:** Fed | **GLP Compliance:** No |
| **Number of Animals/Sex:** 5 males | | **Test Facility:** [redacted], USA |
| **Test compound:** Non-protonated sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) | **Dose:** 2000 mg/kg | |
| **Route and Duration of Administration:** Oral (mixed with diet) | | |
| **Vehicle/Formulation:** Pulverized dry rat chow | | |

**Assay Technique:** Inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy (ICP-AES)

**Sample Preparation Technique:** The total 24h feces or 24 h urine samples were digested by addition of 20 mL of $HNO_3$ (tract metal grade) and heated to boiling point. After 10 minutes an additional 10 mL $HNO_3$ was added to each flask. Once the contents reached boiling point 4 mL aliquots of 30% $H_2O_2$ were added to each flask at 10-minute intervals until the evolution of dark brown $NO_2$ was no longer detected (~ 30-40 mL for feces, ~ 8 mL total for urine). The flask contents were allowed to cool, diluted with water and treated with hydrofluoric acid. 0.5 mL aliquots of the digested sample were then treated with supersaturated diethylenetriaminepentaacetic acid prior to treatment with ammonium acetate to raise the pH to ~4 to 5 and the zirconium content measured by inductively coupled atomic emission spectroscopy. Samples were stored at ambient temperature until analysis. Since the analyte is an element it is expected to be stable indefinitely.

| **Analyte:** Zirconium (Zr) | **Detection Wavelength:** 257.139 nm | **Internal Standard:** Scandium (Sc) |
|---|---|---|
| **Limit of detection:** 0.003 µg/g | **Limit of quantitation:** 0.010 µg/g | |

| | **Mean Percentage (%) of Administered Dose** | | | |
|---|---|---|---|---|
| Collection Interval | Urine | Feces | Total | |
| 0 to 24 hours | 0.1 | 49 | 49.1 | |
| 24 to 48 hours | 0.0 | 50 | 50 | |
| 48 to 72 hours | 0.0 | 1 | 1 | |

**Additional information:** None

## 2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

該当なし

# 2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

## 2.6.5.15.1 高カリウム血症患者において併用される可能性がある薬剤と ZS-9 との相互作用試験 TR-121610-DDI-P0022

| Report Title: | Summary Report for the Determination of Drug-Drug Interactions of Zirconium Silicate (ZS-9) and Agents Commonly Used in the Hyperkalemic Patient Population | Report Number: TR-121610-DDI-P0022 |
|---|---|---|

**Type of Study:** In vitro dissolution

**GLP Compliance:** No

**Assay Technique:** Each drug product (DP) was prepared and analyzed in accordance with Standard United States Pharmacopeia compendial and Pharmacopeia Forum methods except for lanthanum carbonate where a proprietary inductively coupled plasma atomic emission method was employed and for sevelamer carbonate phosphate binding capacity which used an assay derived from the literature. In brief the concentration of the active pharmaceutical ingredient (API) in the drug product following dissolution in the absence or presence of ~50 mg/mL sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) was determined following a 2 h ± 10 min incubation. The effect of each drug product on the potassium exchange capacity (KEC) of sodium zirconium cyclosilicate was determined by measuring the KEC of sodium zirconium cyclosilicate or drug product alone or in combination in the presence of a given concentration of potassium ions. The KEC was determined using a previously validated test method (TM256-012) at a sodium zirconium cyclosilicate concentration of ~50 mg/mL. The batch of sodium zirconium cyclosilicate used had a KEC of [redacted] mEq/g and was manufactured using [redacted].

**Test Facility:** [redacted], USA

| Analyte | API % Change | KEC (mEq/g) | | |
|---|---|---|---|---|
| | | DP +ZS | ZS | % Change[a] |
| Gaviscon® Extra Strength (Aluminum Hydroxide 160 mg and Magnesium carbonate 105 mg) | +1.6 | 2.41 | 2.32 | +3.9 |
| Tums® (calcium carbonate 500 mg) | –2.9 | 2.48 | 2.32 | +6.9 |
| Dulcolax® (docusate sodium USP 100 mg) | –0.5 | 2.50 | 2.32 | +7.8 |
| Propranolol Hydrochloride USP 80 mg | +0.5 | 2.40 | 2.32 | +3.3 |
| Captopril USP 100 mg | +1.3 | 2.22 | 2.32 | –4.3 |
| Losaratan Potassium USP 100 mg | +0.1 | 2.29 | 2.32 | –1.3 |
| Lanoxin® (digoxin USP 0.25 mg) | –1.3 | 2.28 | 2.32 | –1.6 |
| Synthroid® 0.3 mg (levothyroxine sodium) | –1.3 | 2.25 | 2.32 | –3.2 |
| Lithium Carbonate Extended Release USP 300 mg | –3.9 | 2.05 | 2.32 | –11.5 |
| Fosrenal® (lanthanum carbonate 1000 mg) | +2.3 | 2.64 | 2.32 | +14.0 |

**Additional Information:** % Difference compared to control; calculated from actual data, not rounded numbers.
Lithium Carbonate Extended Release USP 300 mg decreased the KEC by ~ 12% which was most likely due to the high lithium/potassium ion ratio (~100/1) in the incubation medium.
Fosrenal® (lanthanum carbonate 1000 mg) increased the sodium zirconium cyclosilicate KEC by 14% however lanthanum carbonate reference standard decreased the KEC by 11.2%. The increase in KEC in the presence of the Fosrenal® was attributed to the presence of the drug product matrix which is mainly comprised of hydrated dextrates which can bind potassium.

[a] 100((KEC of ZS+DP-KEC of ZS alone)/KEC of ZS alone)

## 2.6.5.15.2 高カリウム血症患者において併用される可能性がある薬剤と ZS との *in vitro* 相互作用試験 TR-111413-DDI-P0072

| Report Title: | The In vitro Determination of Drug-Drug Interactions of Microporous, Fractionated, Protonated Zirconium silicate (ZS) and Agents Commonly Used in the Hyperkalemic Patient Population | Report Number: TR-111413-DDI-P0072 |
|---|---|---|

**Type of Study:** In vitro dissolution

**GLP Compliance:** No

**Assay Technique:** Each drug product (DP) was prepared and analyzed in accordance with Standard United States Pharmacopeia compendial and Pharmacopeia Forum methods except for lanthanum carbonate where a proprietary inductively coupled plasma atomic emission method was employed and for sevelamer carbonate phosphate binding capacity which used an assay derived from the literature. In brief the concentration of the active pharmaceutical ingredient (API) in the drug product following dissolution in the absence or presence of ~50 mg/mL sodium zirconium cyclosilicate (ZS) was determined following a 2 h ± 10 min incubation. The effect of each drug product on the potassium exchange capacity (KEC) of sodium zirconium cyclosilicate was determined by measuring the KEC of sodium zirconium cyclosilicate or drug product alone or in combination in the presence of a given concentration of potassium ions. The KEC was determined using a previously validated test method (TM256-012) at a sodium zirconium cyclosilicate concentration of ~50 mg/mL. The batch of sodium zirconium cyclosilicate used had a KEC of [redacted] mEq/g and was manufactured using [redacted].

**Test Facility:** [redacted], USA

| Analyte | API % Change | KEC (mEq/g) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | DP | ZS | DP +ZS | Corrected[a] | % Change[b] |
| Gaviscon® Tablet Extra Strength (Aluminum Hydroxide 160 mg and Magnesium carbonate 105 mg) | 0 | 0.33 | 3.30 | 3.88 | 3.55 | 7.6 |
| Tums® Tablet (calcium carbonate 500 mg) | +1 | 0.01 | 3.30 | 3.53 | 3.52 | 6.7 |
| Captopril Tablets USP 100 mg | 0 | -0.14 | 3.30 | 3.05 | 3.19 | -3.3 |
| DIGOX® (digoxin tablets, USP) 0.25 mg | +3 | -0.17 | 3.30 | 3.23 | 3.40 | 3.0 |
| Colace® (docusate sodium USP 100 mg) | +5 | 0.07 | 3.30 | 3.28 | 3.21 | -2.7 |
| Furosemide Tablets, USP 80 mg | +5 | -0.09 | 3.30 | 3.27 | 3.36 | 1.8 |
| Fosrenol® (lanthanum carbonate) Chewable Tablets, 1000 mg | -5 | 0.43 | 3.30 | 3.75 | 3.32 | 0.6 |
| Glipizide Tablets USP,10 mg | +3 | -0.01 | 3.30 | 3.28 | 3.29 | -0.3 |
| Levothyroxine Sodium Tablets, USP 0.3 mg | +4 | 0.05 | 3.30 | 3.44 | 3.39 | 2.7 |
| Lisinopril Tablets USP 40 mg | +1 | -0.07 | 3.30 | 3.46 | 3.53 | 7.0 |
| Lithium Carbonate Capsules USP 300 mg | -10 | -0.14 | 3.30 | 3.30 | 3.44 | 4.2 |
| Losaratan Potassium USP 100 mg | +3 | 0.07 | 3.30 | 3.31 | 3.24 | -1.8 |
| Metformin Hydrochloride Tablets, USP 500 mg | +3 | 0.25 | 3.30 | 3.44 | 3.19 | -3.3 |
| Propranolol Hydrochloride USP 80 mg | +1 | -0.15 | 3.30 | 3.39 | 3.54 | 7.3 |

| Analyte | API % Change | KEC (mEq/g) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | DP | ZS | DP +ZS | Corrected[a] | % Change[b] |
| Quinapril HCl Tablets 40 mg | +3 | 0.40 | 3.30 | 3.93 | 3.53 | 7.0 |
| Spironolactone Tablets, USP 100 mg | -7 | 0.04 | 3.30 | 3.51 | 3.47 | 5.2 |
| Diovan® (valsartan tablets) 320 mg | +2 | 0.13 | 3.30 | 3.48 | 3.35 | 1.5 |
| Renvela for Oral Suspension® - Sevelamer Carbonate 800 mg Packets | 0[c] | 0.08 | 3.30 | 3.68 | 3.60 | 9.1 |
| **Additional Information:** None | | | | | | |

[a] KEC of ZS+ DP – KEC of DP alone.

[b] 100*(Corrected KEC/KEC of ZS alone).

[c] Effect on phosphate binding capacity at pH 7.

## 2.6.5.15.3 高カリウム血症患者において併用される可能性がある薬剤と ZS との *in vitro* 相互作用試験 TR-072114-DDI-P0082

| Report Title: | The In vitro Determination of Drug-Drug Interactions of Sodium Zirconium Cyclosilicate (ZS) and Agents Commonly Used in the Hyperkalemic Patient Population | Report Number: TR-072114-DDI-P0082 |
|---|---|---|

**Type of Study:** In vitro dissolution

**GLP Compliance:** No

Assay Technique: Each drug product (DP) was prepared and analyzed in accordance with Standard United States Pharmacopeia compendial and Pharmacopeia Forum methods except for atorvastatin calcium, which used an assay derived from the literature. I n brief the concentration of the active pharmaceutical ingredient (API) in the drug product following dissolution in the absence or presence of ~50 mg/mL sodium zirconium cyclosilicate (ZS) was determined following a 2 h ± 10 min incubation. The effect of each drug product on the potassium exchange capacity (KEC) of sodium zirconium cyclosilicate was determined by measuring the KEC of sodium zirconium cyclosilicate or drug product alone or in combination in the presence of a given concentration of potassium ions. The KEC was determined using a previously validated test method (TM256-012) at a sodium zirconium cyclosilicate concentration of ~50 mg/mL. The batch of sodium zirconium cyclosilicate used had a KEC of [redacted] mEq/g and was manufactured using [redacted].

**Test Facility:** [redacted], USA

| **Analyte** | **API % Change** | **KEC (mEq/g)** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **DP** | **ZS** | **DP +ZS** | **Corrected[a]** | **% Change[b]** |
| Atorvastatin Calcium Tablets 80 mg | 4 | 0.36 | 3.42 | 3.80 | 3.44 | 0.6 |
| Clopidogrel Tablet, USP 300 mg | -33 | 0.63 | 3.42 | 3.07 | 2.44 | -28.7 |
| Erythromycin Ethylsuccinate Tablets, USP 400 mg | 8 | 0.33 | 3.42 | 3.67 | 3.34 | -2.3 |
| Ketoconazole Tablets, USP 200 mg | 8 | 0.24 | 3.42 | 3.47 | 3.23 | -5.6 |
| Prednisone Tablets, USP 50 mg | 4 | - 0.41 | 3.42 | 3.35 | 3.76 | 9.9 |
| Warfarin Sodium Tablets, USP 10 mg | 0 | 0.26 | 3.42 | 3.54 | 3.28 | -4.1 |

**Additional Information:** The effect of ZS on the drug product, Clopidogrel Tablet, USP 300 mg (CPG) was attributed to the change in pH of the test solutions and clopidogrel concentration. CPG is practically insoluble in water at neutral pH, but freely soluble at pH 1 and in methanol (the media used for the compendial Content Uniformity procedure). Addition of sodium zirconium cyclosilicate to the assay media increased the media pH from pH 1.92 to pH3.92. Two additional sample sets were therefore prepared. One set used HCl to lower the pH of the incubation media and the second set utilized methanol as the solvent. Both acidification of the samples containing sodium zirconium cyclosilicate and CPG to pH 2.12 and addition of sodium zirconium cyclosilicate to CPG samples prepared in methanol resulted in a shift/ skewing of the CPG UV profile which precluded comparison with “Control” and prevented accurate quantitation.

[a] KEC of ZS+ DP – KEC of DP alone.

[b] 100*(Corrected KEC/KEC of ZS alone).

## 2.6.5.15.4 高カリウム血症患者において併用される可能性がある薬剤と ZS との *in vitro* 相互作用試験 TR-012815-DDI-P0101

| Report Title: | The In vitro Determination of Drug-Drug Interactions of Sodium Zirconium Cyclosilicate (ZS) and Agents Commonly Used in the Hyperkalemic Patient Population | Report Number: TR-012815-DDI-P0101 |
|---|---|---|

**Type of Study:** In vitro dissolution

**GLP Compliance:** No

**Assay Technique:** Each drug product (DP) was prepared and analyzed in accordance with Standard United States Pharmacopeia compendial and Pharmacopeia Forum methods except for amlodipine besylate and dabigatran etexilate, which used a UV spectrophotometric assay derived from the literature. In brief the concentration of the active pharmaceutical ingredient (API) in the drug product following dissolution in the absence or presence of ~50 mg/mL sodium zirconium cyclosilicate (ZS) was determined following a 2 h ± 10 min incubation. The effect of each drug product on the potassium exchange capacity (KEC) of sodium zirconium cyclosilicate was determined by measuring the KEC of sodium zirconium cyclosilicate or drug product alone or in combination in the presence of a given concentration of potassium ions. The KEC was determined using a previously validated test method (TM256-012) at a sodium zirconium cyclosilicate concentration of ~50 mg/mL. The batch of sodium zirconium cyclosilicate used had a KEC of [redacted] mEq/g and was manufactured using [redacted].

**Test Facility:** [redacted], USA

| Analyte | API % Change | KEC (mEq/g) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | DP | ZS | DP +ZS | Corrected[a] | % Change[b] |
| Allopurinol Tablets, USP, 300 mg | 0 | 0.01 | 3.37 | 3.34 | 3.33 | -1 |
| Amlodipine Besylate Tablets, 10 mg | –6 | 0.13 | 3.37 | 3.52 | 3.39 | 1 |
| Aspirin Coated Tablets, 325 mg | –2 | -0.08 | 3.37 | 2.97 | 3.05 | -9 |
| Cyclosporine Capsules USP MODIFIED, 100 mg | 0 | 0.05 | 3.37 | 3.53 | 3.48 | 3 |
| Pradaxa® - (Dabigatran Etexilate Capsules, 150 mg) | 5 | 0.85 | 3.37 | 3.61 | 2.76 | -18 |
| Dabigatran Etexilate API | — | 0.27 | 3.37 | 3.34 | 3.07 | -9 |
| Phenytoin Chewable Tablets, USP, 50 mg | 0 | 0.20 | 3.37 | 3.46 | 3.26 | -3 |

Additional Information: Since Pradaxa® is an encapsulated product, the differences in the KEC between Pradaxa® and dabigatran etexilate mesylate, the active ingredient, was attributed to excipient effects in the testing procedure.

[a] KEC of ZS+ DP – KEC of DP alone.

[b] 100*(Corrected KEC/KEC of ZS alone).

# 2.6.5.15.5 クロピドグレル錠 USP 75 mg と ZS との *in vitro* 相互作用試験 TR-040115-DDI-P0104

| Report Title: | Summary Report for the In vitro Determination of Drug-Drug Interactions of Sodium Zirconium Cyclosilicate (ZS) and Clopidogrel Tablets USP, 75 mg | Report Number: TR-040115-DDI-P0104 |
|---|---|---|

**Type of Study:** In vitro dissolution

**GLP Compliance:** No

**Assay Technique:** The drug product (DP) was prepared and analyzed in accordance with USP-NF Monograph test method (USP37-NF32 Page 2424). In brief the concentration of the active pharmaceutical ingredient (API) in the drug product following dissolution in the absence or presence of ~50 mg/mL sodium zirconium cyclosilicate (ZS) was determined following a 2 h ± 10 min incubation. The effect of each drug product on the potassium exchange capacity (KEC) of sodium zirconium cyclosilicate was determined by measuring the KEC of sodium zirconium cyclosilicate or drug product alone or in combination in the presence of a given concentration of potassium ions. The KEC was determined using a previously validated test method (TM256-012) at a sodium zirconium cyclosilicate concentration of ~50 mg/mL. The batch of sodium zirconium cyclosilicate used had a KEC of [redacted] mEq/g and was manufactured using [redacted]. The effect of pH on the quantification of Clopidogrel Tablets USP, 300 mg and on the KEC of sodium zirconium cyclosilicate alone was also determined.

**Test Facility:** [redacted], USA

| **Analyte** | **API % Change** | **KEC (mEq/g)** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **DP** | **ZS** | **DP +ZS** | **Corrected[a]** | **% Change[b]** |
| Clopidogrel Tablet, USP 75 mg | –7 | 0.25 | 3.18 | 3.15 | 2.90 | -9 |
| | | | | | | |
| **Effect of pH on API quantification** | | **pH 2** | **pH 3** | **pH 4** | | |
| Clopidogrel Tablet, USP 300 mg (%)[c] | | 99.5 | 32.8 | 0.0 | | |
| | | | | | | |
| **Effect of pH on KEC** | | **pH 2** | **pH 3** | **pH 4** | | |
| Sodium zirconium cyclosilicate (% Change)[d] | | –3 | –1 | 3 | | |

**Additional Information:** None

[a] KEC of ZS+ DP – KEC of DP alone.

[b] 100*(Corrected KEC/KEC of ZS alone).

[c] % Control.

[d] % Change from Control.

# 2.6.5.15.6 高カリウム血症患者において併用される可能性がある薬剤と ZS との *in vitro* 相互作用試験 TR-081115-DDI-P0118

| Report Title: | In vitro Determination of Drug-Drug Interactions of Sodium Zirconium Cyclosilicate (ZS) with Agents Commonly Used in the Hyperkalemic Patient Population | Report Number: TR-081115-DDI-P0118 |
|---|---|---|

**Type of Study:** In vitro dissolution

**GLP Compliance:** No

**Assay Technique:** A series of in vitro tests were conducted in simulated gastric fluid without enzymes (SGF; 0.1M HCl pH 1.2), pH 4.5 acetate buffer (pH 4.5 buffer) and pH 6.8 sodium phosphate buffer (pH 6.8 buffer) to examine the effect of sodium zirconium cyclosilicate (ZS) on the quantification of the active pharmaceutical ingredient (APIs) of 30 drug products (DPs) commonly administered to the hyperkalemic patient population. The DP was incubated in each medium for 2 hours (Control) prior to the addition of ZS at a concentration of 50 mg/ml. The DP/ZS mixture was then incubated for a further 2 hours (Challenge). All incubations were performed in triplicate at 37°C with constant agitation and the pH of Control and Challenge solution was measured at the end of each 2-hour incubation period. The amount of active pharmaceutical ingredient (API) in the media at the end of each 2-hour period was determined using standard United States Pharmacopeia compendial and Pharmacopeia Forum methods except for the following measurements:

atorvastatin, dabigatran etexilate and the phosphate binding capacity of Fosrenol® and Renvela for Oral Suspension® used methods derived from the literature

calcium carbonate and lithium used a proprietary Test Facility method (TM-256-012)

aluminum hydroxide and magnesium carbonate used an EPA compendial ICP-OES method verified for use by Armstrong Forensic Labs (EPA-6010).

**Test Facility:** [redacted], USA

| Drug Product Medium | Mean % Solubility | mg/mL | | % Change (Mean ± SD) | Mean pH | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | DP Control | DP +ZS | | DP | DP + ZS |
| Allopurinol Tablets, USP 300 mg | | | | | | |
| SGF | 30.8 | 0.0555 | 0.0519 | -6.6 ± 1.1 | 0.9 | 2.9 |
| pH 4.5 | 28.7 | 0.0518 | 0.0526 | 1.5 ± 0.3 | 4.6 | 5.3 |
| pH 6.8 | 28.4 | 0.0511 | 0.0519 | 1.5 ± 0.8 | 6.8 | 6.4 |
| Amlodipine Besylate Tablets, 10 mg | | | | | | |
| SGF | 93.6 | 0.0192 | 0.0186 | -3.1 ± 0.5 | 1.3 | 3.2 |
| pH 4.5 | 100.1 | 0.0205 | 0.0183 | -11.0 ± 1.0 | 4.7 | 5.4 |
| pH 6.8 | 95.1 | 0.0195 | 0.0104 | -46.7 ± 0.4 | 6.9 | 6.4 |
| Aspirin Coated Tablets, 325 mg | | | | | | |
| SGF | 59.2 | 0.3028 | 0.3027 | 0.0 ± 1.1 | 1.0 | 2.8 |
| pH 4.5 | 57.5 | 0.2940 | 0.2659 | -9.5 ± 1.2 | 4.0 | 4.9 |
| pH 6.8 | 55.8 | 0.2855 | 0.2675 | -6.3 ± 0.5 | 5.9 | 5.8 |

| Drug Product Medium | Mean % Solubility | mg/mL | | % Change (Mean ± SD) | Mean pH | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | DP Control | DP +ZS | | DP | DP + ZS |
| Atorvastatin calcium Tablets, 80 mg | | | | | | |
| SGF | 2.0 | 0.0006 | 0.0007 | 12.5 ± 1.9 | 1.2 | 3.4 |
| pH 4.5 | 7.8 | 0.0024 | 0.0048 | 102.4 ± 8.5 | 4.8 | 5.3 |
| pH 6.8 | 41.5 | 0.0128 | 0.0179 | 40.1 ± 3.2 | 6.6 | 6.3 |
| Tums® ($CaCO_3$ 500 mg) | | | | | | |
| SGF | 80.6 | 0.0407 | 0.0221 | -45.8 ± 0.5 | 5.6 | 5.8 |
| pH 4.5 | 26.1 | 0.0132 | 0.0024 | -81.7 ± 0.8 | 6.0 | 6.4 |
| pH 6.8 | ND | 0.0000 | 0.000 | NC | 6.9 | 6.6 |
| Captopril Tablets, USP 100 mg | | | | | | |
| SGF | 95.7 | 0.0982 | 0. 0978 | -0.4 ± 0.0 | 1.2 | 2.9 |
| pH 4.5 | 99.7 | 0.1024 | 0.1025 | 0.1 ± 0.4 | 4.4 | 5.2 |
| pH 6.8 | 96.0 | 0.0979 | 0.0979 | -0.7 ± 0.1 | 6.7 | 6.3 |
| Clopidogrel Tablets, USP 75 mg | | | | | | |
| SGF | 100 | 0.0751 | 0.0718 | -4.4 ± 0.6 | 1.1 | 2.9 |
| pH 4.5 | 8.0 | 0.0060 | 0.0032 | -47.2 ± 1.7 | 4.4 | 5.3 |
| pH 6.8 | 2.5 | 0.0019 | 0.0029 | 55.5 ± 18.8 | 6.7 | 6.3 |
| Cyclosporine Capsules USP Modified, 100 mg | | | | | | |
| SGF (n=2) | 71.4 | 0.7043 | 0.6989 | - 0.82 | 1.1 | 2.9 |
| pH 4.5 | 60.5 | 0.5988 | 0.6401 | 5.0 ± 3.2 | 4.6 | 5.3 |
| pH 6.8 | 55.3 | 0.5408 | 0.5944 | 9.4 ± 1.4 | 6.8 | 6.4 |
| Pradaxa® (Dabigatran etexilate capsules, 150 mg) | | | | | | |
| SGF | 108.2 | 0.1832 | 0.1102 | -39.9±0.8 | 0.9 | 3.0 |
| pH 4.5 | 68.8 | 0.1165 | 0.0016 | -98.6 ± 0.0 | 3.9 | 4.8 |
| pH 6.8 | 0.7 | 0.0012 | 0.0006 | -48.8±4.0 | 5.2 | 5.7 |
| Digoxin Tablets, USP 0.25 mg | | | | | | |
| SGF | ND | 0.0000 | 0.0015 | NC | 1.2 | 3.0 |
| pH 4.5 | 51.4 | 0.0204 | 0.0207 | 1.5 ± 3.5 | 4.6 | 5.3 |
| pH 6.8 | 47.2 | 0.0193 | 0.0184 | -4.8± 2.1 | 6.9 | 6.4 |

| Drug Product Medium | Mean % Solubility | mg/mL | | % Change (Mean ± SD) | Mean pH | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | DP Control | DP +ZS | | DP | DP + ZS |
| Colace® Docusate sodium USP 100 mg | | | | | | |
| SGF | ND | 0.0000 | 0.0085 | NC | 1.1 | 2.9 |
| pH 4.5 | 51.2 | 0.0510 | 0.0344 | -32.2 ± 7.4 | 4.5 | 5.3 |
| pH 6.8 | 22.1 | 0.0220 | 0.0328 | 49.1± 6.6 | 6.9 | 6.4 |
| Erythromycin ethylsuccinate tablets (USP 400 mg) | | | | | | |
| SGF | 55.4 | 0.0624 | 0.0567 | -9.1 ± 0.7 | 1.3 | 3.6 |
| pH 4.5 | 32.6 | 0.0367 | 0.0261 | -28.8 ± 1.4 | 4.9 | 5.4 |
| pH 6.8 | 4.9 | 0.0056 | 0.0091 | 62.7± 5.8 | 6.9 | 6.4 |
| Furosemide Tablets, USP 80 mg | | | | | | |
| SGF | 1.9 | 0.0003 | 0.0005 | 69.0 ± 14.8 | 1.2 | 2.9 |
| pH 4.5 | 11.5 | 0.0018 | 0.0122 | 563.9 ± 67.4 | 4.5 | 5.2 |
| pH 6.8 | 97.9 | 0.0158 | 0.0159 | 0.6 ± 0.1 | 6.8 | 6.4 |
| Glipizide Tablets, USP 10 mg | | | | | | |
| SGF | 1.9 | 0.0020 | 0.0014 | - 30.8 ± 5.5 | 1.4 | 2.9 |
| pH 4.5 | 1.6 | 0.0016 | 0.0032 | 101.1 ± 5.5 | 4.5 | 5.3 |
| pH 6.8 | 56.1 | 0.0581 | 0.0311 | - 46.4 ± 0.5 | 6.9 | 6.4 |
| Gaviscon® Tablet - Extra Strength | | | | | | |
| Aluminum | | | | | | |
| SGF | 61.7 | 49.3 | 11.3 | -76.7 ± 3.5 | 3.0 | 4.3 |
| pH 4.5 | ND | <10 | <10 | NC | 5.4 | 5.9 |
| pH 6.8 | ND | <10 | <10 | NC | 7.1 | 6.6 |
| Magnesium | | | | | | |
| SGF | 68.8 | 36.1 | 32.9 | -7.7 ± 15.4 | 3.0 | 4.3 |
| pH 4.5 | 53.3 | 28.0 | 27.5 | -1.8 ±1.3 | 5.4 | 5.9 |
| pH 6.8 | 47.4 | 24.9 | 22.3 | -10.2 ± 4.9 | 7.1 | 6.6 |
| Ketoconazole tablets (USP 200 mg) | | | | | | |
| SGF | 97.1 | 0.1950 | 0.1921 | -1.5 ± 0.5 | 1.1 | 3.1 |
| pH 4.5 | 15.6 | 0.0312 | 0.0068 | -78.2 ± 1.0 | 4.5 | 5.3 |
| pH 6.8 | 1.1 | 0.0022 | 0.0038 | 83.8 ± 38.8 | 6.9 | 6.4 |

| Drug Product Medium | Mean % Solubility | mg/mL | | % Change (Mean ± SD) | Mean pH | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | DP Control | DP +ZS | | DP | DP + ZS |
| Levothyroxine sodium Tablets, USP 0.3 mg | | | | | | |
| SGF | 65.8 | 0.0068 | 0.0020 | -69.5 ± 0.5 | 1.3 | 2.8 |
| pH 4.5 | 27.9 | 0.0028 | 0.0019 | -30.4± 3.2 | 4.5 | 5.2 |
| pH 6.8 | 51.4 | 0.0051 | 0.0033 | -36.5 ± 2.1 | 6.9 | 6.4 |
| Lisinopril Tablets, USP 40 mg | | | | | | |
| SGF | 109.7 | 0.2237 | 0.2221 | -0.7 ± 0.1 | 1.1 | 3.1 |
| pH 4.5 | 109.3 | 0.2228 | 0.2227 | -0.1 ± 0.2 | 4.6 | 5.4 |
| pH 6.8 | 108.4 | 0.2212 | 0.2208 | -0.2 ± 0.2 | 6.8 | 6.4 |
| Lithium carbonate Capsules, USP 300 mg | | | | | | |
| SGF | 97.1 | 0.0296 | 0.0240 | -18.1 ± 1.0 | 2.3 | 5.6 |
| pH 4.5 | 95.4 | 0.0291 | 0.0176 | -39.4 ± 0.3 | 9.1 | 7.0 |
| pH 6.8 | 77.8 | 0.0237 | 0.0214 | -9.5 ± 5.0 | 9.2 | 7.2 |
| Losartan potassium Tablets, USP 100 mg | | | | | | |
| SGF | 86.4 | 0.0869 | 0.0496 | -42.9 ± 2.0 | 1.1 | 3.0 |
| pH 4.5 | 59.9 | 0.0603 | 0.1053 | 74.8 ± 6.4 | 4.6 | 5.4 |
| pH 6.8 | 104.6 | 0.1052 | 0.1067 | 1.5 ± 0.5 | 6.9 | 6.4 |
| Metformin HCl Tablets, USP 500 mg | | | | | | |
| SGF | 25.2 | 0.0318 | 0.0319 | 0.3 ± 0.2 | 1.2 | 3.1 |
| pH 4.5 | 98.4 | 0.1241 | 0.1242 | 0.1 ± 0.0 | 4.5 | 5.2 |
| pH 6.8 | 98.5 | 0.1242 | 0.1239 | -0.3 ± 0.1 | 6.8 | 6.3 |
| Phenytoin Chewable Tablets, USP, 50 mg | | | | | | |
| SGF | 5.1 | 0.0256 | 0.0262 | 2.5 ± 3.3 | 1.3 | 2.9 |
| pH 4.5 | 5.4 | 0.0268 | 0.0266 | -0.5 ± 2.6 | 4.5 | 5.3 |
| pH 6.8 | 5.5 | 0.0273 | 0.0266 | -2.4 ± 2.9 | 6.9 | 6.4 |
| Prednisone Tablets, USP 50 mg | | | | | | |
| SGF | 34.6 | 0.0176 | 0.0175 | -0.7 ± 1.3 | 1.3 | 2.9 |
| pH 4.5 | 34.9 | 0.0177 | 0.0175 | -1.3 ± 1.1 | 4.5 | 5.3 |
| pH 6.8 (n=2) | 33.7 | 0.0172 | 0.0172 | -0.5 | 6.9 | 6.4 |

| Drug Product Medium | Mean % Solubility | mg/mL | | % Change (Mean ± SD) | Mean pH | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | DP Control | DP +ZS | | DP | DP + ZS |
| Propranolol HCl USP 80 mg | | | | | | |
| SGF | 100.8 | 0.0808 | 0.0803 | -0.6 ± 0.1 | 1.2 | 2.9 |
| pH 4.5 | 100.6 | 0.0806 | 0.0799 | -0.9 ± 0.0 | 4.5 | 5.3 |
| pH 6.8 | 99.2 | 0.0795 | 0.0778 | -2.2 ± 0.1 | 6.9 | 6.3 |
| Quinapril HCL Tablets 40 mg | | | | | | |
| SGF | 87.2 | 0.0863 | 0.0858 | -0.6 ± 0.5 | 1.2 | 2.9 |
| pH 4.5 | 88.2 | 0.0874 | 0.0864 | -1.1 ± 0.2 | 4.5 | 5.3 |
| pH 6.8 | 88.0 | 0.0872 | 0.0858 | -1.6 ± 0.4 | 6.9 | 6.3 |
| Spironolactone Tablets, USP 100 mg | | | | | | |
| SGF | 4.2 | 0.0042 | 0.0042 | - 1.9 ± 1.2 | 1.1 | 2.9 |
| pH 4.5 | 4.3 | 0.0043 | 0.0045 | 4.8 ± 1.9 | 4.5 | 5.2 |
| pH 6.8 | 4.2 | 0.0042 | 0.0045 | 5.9 ± 8.6 | 6.3 | 6.0 |
| Diovan® (Valsartan Tablets) 320 mg | | | | | | |
| SGF | 2.8 | 0.0090 | 0.0110 | 23.3 ± 1.4 | 1.3 | 2.9 |
| pH 4.5 | 31.1 | 0.0999 | 0.3628 | 263 ± 2.1 | 4.5 | 5.0 |
| pH 6.8 | 98.9 | 0.3183 | 0.3174 | -0.3 ± 0.1 | 6.3 | 6.0 |
| Warfarin Sodium Tablets, USP 10 mg | | | | | | |
| SGF | 80.5 | 0.0808 | 0.0207 | - 74.4 ± 0.2 | 1.1 | 3.0 |
| pH 4.5 | 92.1 | 0.0925 | 0.0925 | 0.1 ± 0.1 | 4.5 | 5.3 |
| pH 6.8 | 93.2 | 0.0935 | 0.0931 | - 0.5 ± 0.0 | 6.8 | 6.4 |

| Drug Product Medium | Mean % Solubility | mEq/g | | % Change (Mean ± SD) | pH | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | DP Control | DP + ZS | | DP | DP + ZS |
| **Effect of ZS on Phosphate Binding Capacity** | | | | | | |
| Fosrenol® Chewable Tablets 1000 mg (Lanthanum carbonate) | | | | | | |
| SGF | NA | 9.0 | 9.0 | 0.0 | 4.3 | 4.5 |
| pH 4.5 | NA | 9.0 | 9.0 | 0.0 | 5.2 | 5.8 |
| pH 6.8 | NA | 1.1 | 2.5 | 120.7 ± 40.1 | 6.9 | 6.4 |
| Renvela for oral suspension® (Sevelamer carbonate 800 mg) | | | | | | |
| SGF | NA | 9.23 | 11.3 | 22.7 ± 7.6 | 3.1 | 4.9 |
| pH 4.5 | NA | 11.3 | 11.3 | 0.0 ± 0.0 | 6.6 | 6.3 |
| pH 6.8 | NA | 4.5 | 11.3 | 150.1 ± 17.1 | 9.0 | 7.5 |

| Drug Product Medium | Mean % Solubility | mg/mL | | % Change (Mean ± SD) | pH | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | DP Control | DP - pH | | DP | DP - pH |
| **Effect of pH on API Quantification in the absence of ZS** | | | | | | |
| Amlodipine Besylate Tablets, 10 mg | | | | | | |
| pH 6.8 | 96.3 | 0.0195 | 0.0198 | 1.6 ± 0.7 | 6.8 | 6.5 |
| Atorvastatin calcium Tablets, 80 mg | | | | | | |
| pH 4.5 | 5.5 | 0.0033 | 0.0051 | 53.3 ± 10.1 | 4.8 | 5.3 |
| pH 6.8 | 20.7 | 0.0128 | 0.0125 | -1.8 ± 2.4 | 6.5 | 6.3 |
| Tums® ($CaCO_3$ 500 mg) | | | | | | |
| SGF | 84.4 | 0.0426 | 0.0425 | -0.2±1.4 | 5.4 | 5.9 |
| pH 4.5 | 25.6 | 0.0129 | 0.0130 | 0.4±2.8 | 6.1 | 6.5 |
| Pradaxa® (Dabigatran etexilate capsules, 150 mg) | | | | | | |
| SGF | 109.4 | 0.1877 | 0.1723 | -8.2 ± 0.6 | 1.3 | 2.9 |
| pH 4.5 | 63.2 | 0.1083 | 0.0023 | -97.8 ± 0.1 | 3.9 | 4.6 |
| Colace® (Docusate sodium USP 100 mg) | | | | | | |
| pH 4.5 | 59.3 | 0.0602 | 0.0902 | 50.0 ± 5.2 | 4.6 | 5.3 |
| pH 6.8 | 28.8 | 0.0293 | 0.0325 | 11.1± 5.4 | 6.8 | 6.4 |
| Erythromycin ethylsuccinate tablets (USP 400 mg) | | | | | | |
| pH 4.5 | 36.9 | 0.0403 | 0.0334 | -16.9 ± 1.3 | 5.0 | 5.3 |
| pH 6.8 | 5.8 | 0.0065 | 0.0106 | 63.9 ± 2.3 | 6.8 | 6.4 |

| Drug Product Medium | Mean % Solubility | mg/mL | | % Change (Mean ± SD) | pH | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | DP Control | DP - pH | | DP | DP - pH |
| Furosemide Tablets, USP 80 mg | | | | | | |
| SGF | 1.6 | 0.0003 | 0.0004 | 62.9 ± 12.7 | 0.9 | 2.9 |
| pH 4.5 | 12.6 | 0.0020 | 0.0100 | 394.4± 4.9 | 4.6 | 5.2 |
| Glipizide Tablets, USP 10 mg | | | | | | |
| SGF | 2.5 | 0.0023 | 0.0042 | 81.8 ± 12.0 | 1.2 | 2.9 |
| pH 4.5 | 1.2 | 0.0016 | 0.0036 | 134.2 ± 60.2 | 4.5 | 5.3 |
| pH 6.8 | 56.9 | 0.0579 | 0.0351 | -39.3 ± 0.8 | 6.8 | 6.4 |
| Ketoconazole tablets (USP 200 mg) | | | | | | |
| pH 4.5 | 14.4 | 0.0291 | 0.0072 | -75.2 ± 0.6 | 4.6 | 5.3 |
| pH 6.8 (n=2) | 0.9 | 0.0018 | 0.0023 | 28.6 | 6.8 | 6.4 |
| Levothyroxine sodium Tablets, USP 0.3 mg | | | | | | |
| SGF | 63.3 | 0.0062 | 0.0044 | -30.1 ± 1.2 | 1.2 | 3.1 |
| pH 4.5 | 32.1 | 0.0032 | 0.0027 | -13.6 ± 2.0 | 4.6 | 5.3 |
| pH 6.8 | 56.8 | 0.0056 | 0.0036 | -35.3 ± 1.0 | 6.8 | 6.4 |
| Losartan potassium Tablets, USP 100 mg | | | | | | |
| SGF | 85.5 | 0.0853 | 0.0538 | -36.9 ± 4.4 | 1.2 | 3.0 |
| pH 4.5 | 58.8 | 0.0587 | 0.1006 | 71.3 ± 2.8 | 4.6 | 5.4 |
| Diovan® (Valsartan Tablets) 320 mg | | | | | | |
| SGF | 2.8 | 0.0091 | 0.0123 | 35.7 ± 4.9 | 1.3 | 2.6 |
| pH 4.5 | 34.5 | 0.1109 | 0.3134 | 182.7 ± 0.3 | 4.6 | 4.8 |
| Warfarin Sodium Tablets, USP 10 mg | | | | | | |
| SGF | 86.4 | 0.0870 | 0.0743 | -14.5 ± 2.5 | 1.3 | 3.0 |

| Drug Product Medium | Mean % Solubility | mg/mL | | % Change (Mean ± SD) | pH | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | DP Control | DP - pH | | DP | DP - pH |
| **Additional Information:** In general addition of ZS at 50 mg/mL to SGF and pH 4.5 buffer raised the pH by ~ 2 (0.9 to 3.3) and ~0.7 pH units, respectively and decreased the pH of the pH 6.8 buffer by ~ 0.5 pH units. Where solubility of the API was pH dependent, and the presence of ZS resulted in a >10% change in the concentration of API, the study was repeated with the pH adjusted to the pH seen in the presence of ZS for the last 2 hours of incubation. Both decreases and/or increases in API concentration noted in various media in the presence of ZS for Atorvastatin calcium Tablets, 80 mg, Pradaxa® (Dabigatran etexilate capsules, 150 mg), Clopidogrel Tablets, USP 75 mg, Erythromycin ethylsuccinate tablets (USP 400 mg), Furosemide Tablets, USP 80 mg, (Gaviscon® Tablet - Extra Strength; $AlOH_3$ 160 mg and $MgCO_3$ 105 mg), Glipizide Tablets, USP 10 mg, Ketoconazole tablets (USP 200 mg), Levothyroxine sodium Tablets, USP 0.3 mg, Losartan potassium Tablets, USP 100 mg and Diovan® (Valsartan Tablets) 320 mg. Based on the pH solubility profile and pH study data all changes were attributed to the ZS-induced change in the pH of the media and not to uptake/binding by ZS.<br>The decrease in calcium and lithium in the presence of ZS in SGF and pH 4.5 buffer were attributed to uptake of calcium and lithium by ZS as a result of the high concentration of these DPs in the incubation media (5000 pm and 3000 ppm, respectively) and are not expected to occur in vivo in the presence of potassium and where the ion concentrations will be much lower. | | | | | | |

# 2.6.5.15.7 第 Xa 因子阻害剤、$P2Y_{12}$ 血小板阻害剤及び経口避妊剤と ZS との *in vitro* 相互作用試験 TR-092215-DDI-P0121

| Report Title: | In vitro Determination of Drug-Drug Interactions of Sodium Zirconium Cyclosilicate (ZS) with Factor Xa Inhibitors, P2Y12 Platelet Inhibitors, and an Oral Contraceptive | Report Number: TR-092215-DDI-P0121 |
|---|---|---|

**Type of Study:** In vitro dissolution

**GLP Compliance:** No

**Assay Technique:** A series of in vitro tests were conducted in simulated gastric fluid without enzymes (SGF; pH 1.2), pH 4.5 acetate buffer (pH 4.5 buffer) and pH 6.8 sodium phosphate buffer (pH 6.8 buffer) to examine the effect of sodium zirconium cyclosilicate (ZS) on the quantification of the active pharmaceutical ingredients (APIs) for three (3) Factor Xa inhibitors (Apixaban, Edoxaban and Rivaroxaban), two (2) P2Y12 platelet inhibitors (Prasugrel and Ticagrelor) and an oral contraceptive (Ortho-Cyclen) over the range of pH conditions in the gastrointestinal tract. Each drug product (DP) was incubated with each medium for 2 hours (Control) prior to the addition of ZS at a concentration of 50 mg/mL and then the DP/ZS mixture was incubated for a further 2 hours (Challenge). All incubations were performed in triplicate at 37°C with constant agitation (200 rpm). The amount of active pharmaceutical ingredient (API) in the media at the end of each 2 hour period was determined using methods derived from the literature except for Ortho-Cyclen®, which used a standard United States Pharmacopeia compendial and Pharmacopeia Forum method.

**Test Facility:** [redacted], USA

| Drug Product Medium | Mean % Solubility | mg/mL | | % Change (Mean ± SD) | Mean pH | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | DP Control | DP +ZS | | DP | DP + ZS |
| **Effect of 50 mg/ml ZS on API quantification** | | | | | | |
| Apixaban Tablets, 5 mg | | | | | | |
| SGF | 95.1 | 0.0238 | 0.0244 | 2.8 ± 0.1 | 1.1 | 3.0 |
| pH 4.5 | 99.5 | 0.0249 | 0.0246 | -0.7 ± 7.0 | 4.6 | 5.3 |
| pH 6.8 | 93.5 | 0.0234 | 0.0246 | 5.1 ± 0.0 | 6.8 | 6.4 |
| Edoxaban Tablets, 60 mg | | | | | | |
| SGF (n=2) | 96.0 | 0.5759 | 0.61943 | 7.6 | 1.2 | 2.9 |
| pH 4.5 | 109.4 | 0.6562 | 0.6350 | -3.2 ± 0.4 | 4.6 | 5.3 |
| pH 6.8 | 18.0 | 0.1078 | 0.1793 | 66.3 ± 1.5 | 6.8 | 6.3 |
| Rivaroxaban Tablets, 20 mg | | | | | | |
| SGF | 6.3 | 0.0126 | 0.0135 | 6.8 ± 1.9 | 1.1 | 2.9 |
| pH 4.5 | 6.6 | 0.0132 | 0.0134 | 1.5 ± 0.2 | 4.6 | 5.4 |
| pH 6.8 | 5.9 | 0.0118 | 0.0129 | 9.1 ± 0.7 | 6.9 | 6.4 |

| Drug Product Medium | Mean % Solubility | mg/mL | | % Change (Mean ± SD) | Mean pH | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | DP Control | DP +ZS | | DP | DP + ZS |
| Prasugrel Tablets, 10 mg | | | | | | |
| SGF | 61.9 | 0.0619 | 0.0628 | 1.6 ± 0.6 | 1.1 | 2.9 |
| pH 4.5 | 31.9 | 0.0319 | 0.0050 | - 84.5 ± 0.2 | 4.6 | 5.3 |
| pH 6.8 | 1.5 | 0.0015 | 0.0016 | 9.7 ± 3.8 | 6.9 | 6.3 |
| Ticagrelor Tablets, 90 mg | | | | | | |
| SGF | 1.4 | 0.0123 | 0.0056 | -54.4 ± 1.1 | 1.2 | 3.1 |
| pH 4.5 | 0.8 | 0.0073 | 0.0062 | -14.6 ± 0.6 | 4.7 | 5.4 |
| pH 6.8 | 0.7 | 0.0066 | 0.0059 | -10.1 ± 5.2 | 6.9 | 6.4 |
| SGF+1.7mM SLS [a] | 77.7 | 0.6990 | 0.6971 | -0.3 ± 0.3 | 1.1 | 3.0 |
| pH 4.5+1.7mM SLS [a] | 50.0 | 0.4501 | 0.4164 | -7.5 ± 0.2 | 4.7 | 5.4 |
| pH 6.8+1.7mM SLS [a] | 33.6 | 0.3026 | 0.3010 | -0.6 ± 0.5 | 6.9 | 6.4 |
| Ortho-Cyclen® Tablets: Norgestimate/Ethinyl Estradiol Tablets (0.250 mg /0.035 mg) | | | | | | |
| E-Norgestimate | | | | | | |
| SGF | 4.4 | 0.0022 | 0.0010 | - 52.9 ± 3.8 | 1.1 | 3.0 |
| pH 4.5 | 3.9 | 0.0019 | 0.0019 | 0.3 ± 12.2 | 4.6 | 5.4 |
| pH 6.8 | 6.7 | 0.0033 | 0.0029 | -13.8 ± 4.0 | 6.9 | 6.3 |
| SGF + Tween [a] | 5.1 | 0.0025 | 0.0010 | -61.6 ± 6.8 | 1.1 | 3.0 |
| pH 4.5 + Tween [a] | 5.6 | 0.0028 | 0.0035 | 24.8 ± 9.3 | 4.6 | 5.4 |
| pH 6.8 + Tween [a] | 11.5 | 0.0058 | 0.0038 | -34.1 ± 12.3 | 6.9 | 6.4 |
| Z-Norgestimate | | | | | | |
| SGF | 11.6 | 0.0058 | 0.0015 | - 73.7 ± 1.0 | 1.1 | 3.0 |
| pH 4.5 | 4.6 | 0.0023 | 0.0023 | - 2.3 ± 10.3 | 4.6 | 5.4 |
| pH 6.8 | 7.5 | 0.0037 | 0.0032 | -13.6 ± 5.6 | 6.9 | 6.3 |
| SGF + Tween [a] | 11.6 | 0.0058 | 0.0014 | -76.7 ± 3.1 | 1.1 | 3.0 |
| pH 4.5 + Tween [a] | 6.4 | 0.0032 | 0.0040 | 22.4 ± 10.8 | 4.6 | 5.4 |
| pH 6.8 + Tween [a] | 13.3 | 0.0067 | 0.0043 | -36.2 ± 10.8 | 6.9 | 6.4 |
| Ethinyl Estradiol | | | | | | |
| SGF | 88.4 | 0.0062 | 0.0061 | -0.6 ± 1.2 | 1.1 | 3.0 |
| pH 4.5 | 88.8 | 0.0062 | 0.0062 | -0.8 ± 1.7 | 4.6 | 5.4 |
| pH 6.8 | 89.8 | 0.0063 | 0.0063 | 0.2 ± 1.3 | 6.9 | 6.3 |

[a] Due to low solubility of the API the effect of 50 mg/ml ZS on API quantification was also determined in the presence of a surfactant.

| Drug Product Medium | Mean % Solubility | mg/mL | | % Change (Mean ± SD) | pH | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | DP Control | DP - pH | | DP | DP - pH |
| **Effect of pH on API Quantification in the absence of ZS** | | | | | | |
| Edoxaban Tablets, 60 mg | | | | | | |
| pH 6.8 | 18.9 | 0.1136 | 0.1989 | 75.1 ± 1.9 | 6.8 | 6.3 |
| Prasugrel Tablets, 10 mg | | | | | | |
| pH 4.5 | 38.2 | 0.0382 | 0.0093 | -75.7 ± 0.3 | 4.5 | 5.3 |
| E-Norgestimate | | | | | | |
| SGF | 6.9 | 0.0034 | 0.0021 | -39.7 ± 4.8 | 1.2 | 3.0 |
| pH 6.8 | 7.4 | 0.0037 | 0.0026 | -28.8 ± 3.4 | 6.9 | 6.3 |
| Z-Norgestimate | | | | | | |
| SGF | 16.9 | 0.0084 | 0.0034 | -60.1 ± 7.8 | 1.2 | 3.0 |
| pH 6.8 | 8.5 | 0.0042 | 0.0031 | -26.6 ± 5.3 | 6.9 | 6.3 |

**Additional Information**: In general addition of ZS at 50 mg/mL to SGF and pH 4.5 buffer raised the pH by ~ 2 (0.9 to 3.3) and ~0.7 pH units, respectively and decreased the pH of the pH 6.8 buffer by ~ 0.5 pH units. Where solubility of the API was pH dependent, and the presence of ZS resulted in a >10% change in the concentration of API, the study was repeated with the pH adjusted to the pH seen in the presence of ZS for the last 2 hours of incubation. Due to low solubility of the API the effect of 50 mg/ml ZS on API quantification was also determined in the presence of surfactant for E- and Z-norgestimate and Ticagrelor. Addition of ZS had no effect on Apixaban Tablets 5 mg, Rivaroxaban Tablets, 20 mg, Ticagrelor Tablets, 90 mg or the ethinyl estradiol in Ortho-Cyclen® Tablets. Both decreases and/or increases in API concentration > 10% Control were noted in various media in the presence of ZS for Edoxaban Tablets, 60 mg, Prasugrel Tablets, 10 mg and E- norgestimate and Z-norgestimate in Ortho-Cyclen® Tablets. However, based on the pH solubility profile and pH study data all changes were attributed to the ZS-induced change in the pH of the media and not to uptake/binding by ZS.

## 2.6.5.15.8 人工胃液におけるダビガトラン及びワルファリンと ZS との *in vitro* 相互作用試験 TR-120415-DDI-PR256

| Report Title: | Report Summary for the In vitro Determination of Drug-Drug Interactions of Sodium Zirconium Cyclosilicate (ZS) with Dabigatran and Warfarin in Simulated Gastric Fluid | Report Number: TR-120415-DDI-PR256 |
|---|---|---|

**Type of Study:** In vitro dissolution

**GLP Compliance:** No

**Test Facility:** [redacted], USA

**Assay Technique:** A series of in vitro tests was conducted in simulated gastric fluid without enzymes (SGF; pH 1.2) to examine the effect of sodium zirconium cyclosilicate (ZS) concentration on the pH of SGF and on the quantification of the active pharmaceutical ingredients (APIs) of Pradaxa® (dabigatran etexilate capsules, dabigatran 150 mg: 172.95 mg dabigatran etexilate mesylate equivalent to 150 mg dabigatran etexilate) and warfarin sodium tablets, USP10 mg.

**Study 1**: Different concentrations of ZS were incubated with SGF for 2 hours and the pH of the final solution recorded.

**Study 2**: ZS was washed with SGF until no change in the pH of the media was apparent thereby equilibrating ZS to ~pH 1.2. The equilibrated ZS (ZS-E) was then incubated with dabigatran and warfarin in SGF at a concentration of 50 mg/mL.

**Study 3**: The following incubations were performed using 0.2 x highest prescribed dose of warfarin and dabigatran and 10 mg/ml ZS, a concentration that did not significantly alter the pH of the SGF.

**Test Method 1 (TM1):** The requisite quantity of drug product (DP) was added to the incubation flasks in triplicate. 100-mL SGF was added to each flask and the flasks incubated for 2 ± 0.167 h at 37°C with constant agitation (200 rpm). At the end of the incubation, 20 mL of medium was removed from each flask using a volumetric pipette and centrifuged at 4000 rpm for 10 minutes at ambient temperature (Control). The pH of the medium in each flask was measured and the requisite amount of equilibrated ZS was added to achieve 50 mg/mL. The capped flasks were returned to the shaker and incubated for a further 2 ± 0.167 h with constant shaking (Challenge). A 20 mL aliquot of incubate was then removed from each flask, centrifuged and analyzed. The pH of the “Challenge" medium remaining in the flask was measured.

**Test Method 2 (TM2):** The requisite quantity of DP was added to the incubation flask to give 0.2 times the dosage. 100 mL SGF was then added to the flask and the contents incubated for 2 ± 0.167 h at 37°C with constant agitation (200 rpm). At the end of the control incubation the complete sample was centrifuged at 4000 rpm for 10 minutes at ambient temperature to precipitate any particulate material. 20 mL aliquots of the supernatant were then added to tubes containing the requisite quantity of ZS to achieve a concentration of 10 mg/mL. An additional 20 mL aliquot was placed in an empty tube and maintained at 37°C for 2 ± 0.167 h at 37°C and acted as the control. The ZS-containing tubes were placed on a wrist-action shaker set at 8 rpm and incubated for 2 ± 0.167 h at 37°C. The samples were then centrifuged as described above to separate the ZS and the control and ZS-treated supernatants were analyzed. All ZS incubations were performed in triplicate.
The amount of dabigatran in the media at the end of each 2-hour period was determined using a method derived from the literature and warfarin was analyzed using a standard United States Pharmacopeia compendial and Pharmacopeia Forum method.

| **ZS (mg/mL)** | **pH** | |
|---|---|---|
| 0 (SGF Control) | 1.32 | |
| 1 | 1.28 | |
| 5 | 1.31 | |
| 10 | 1.36 | |
| 20 | 1.56 | |
| 50 | 2.89 | |
| **Effect of Equilibrated ZS (ZS-E; 50 mg/mL) on Dabigatran** | | |
| Pradaxa® (Dabigatran etexilate capsules, 150 mg) | **(% Change vs Control)** | **pH** |
| 1.5 mg/mL Dabigatran, 50 mg/mL ZS-E | -3.5 | 1.2 |
| **Effect of 10 mg/mL of ZS on Dabigatran** | | |
| Pradaxa® (Dabigatran etexilate capsules, 150 mg) | **Parameter** | |
| 0.30 mg/mL Dabigatran, 10 mg/mL ZS (TM2) | | |
| pH | 1.3 | |
| % Solubility (Control) | 112.6 | |
| % Change vs Control | -1.5 | |
| **Effect of Equilibrated ZS (ZS-E; 50 mg/mL) on Warfarin** | | |
| Warfarin Sodium Tablets, USP 10 mg | **(% Change vs Control)** | **pH** |
| 0.1 mg/mL Warfarin, 50 mg/mL ZS-E | -14.2 | 1.2 |
| **Effect of 10 mg/mL of ZS on Warfarin** | | |
| Warfarin Sodium Tablets, USP 10 mg | **Parameter** | |
| 0.02 mg/mL Warfarin, 10 mg/mL ZS (TM1) | | |
| pH (following ZS incubation) | 1.3 | |
| % Solubility (Control) | 94.0 | |
| % Change vs Control | 0.6 | |
| 0.02 mg/mL Warfarin, 10 mg/mL ZS (TM2) | | |
| pH (following ZS incubation) | 1.3 | |
| % Solubility (Control) | 97.4 | |
| % Change vs Control | 0.0 | |
| **Additional Information**: In the absence of a change in the pH of SGF, addition of ZS has no significant effect on the measured concentration of dabigatran or warfarin. | | |

# 2.6.5.15.9 炭酸リチウムと ZS との *in vitro* 相互作用試験 TR-060116-DDI-PR256

| Report Title: | Report Summary for the In vitro Determination of Drug-Drug Interactions of Sodium Zirconium Cyclosilicate (ZS) with Lithium Carbonate | Report Number: TR-060116-DDI-PR256 |
|---|---|---|

**Type of Study:** In vitro dissolution

**GLP Compliance:** No

**Test Facility:** [redacted], USA

**Assay Technique:** A series of in vitro tests was conducted in simulated gastric fluid without enzymes (SGF; pH 1.2), pH 4.5 sodium acetate buffer and pH 6.8 Sodium phosphate buffer to examine the effect of sodium zirconium cyclosilicate (ZS) concentration on the pH and quantification of the Lithium Carbonate Capsules USP 300 mg.

**Test Method 1 (TM1)**: **1 mg/ml Lithium Carbonate and 5 mg/ml ZS:** 100 mg Lithium Carbonate (derived from Lithium carbonate Capsules) was added to each of 9 incubation flasks. 100-mL of each medium (SGF, pH 4.5 or pH 6.8 buffer) was added to each flask in triplicate and the flasks incubated for 2 ± 0.167 h at 37°C with constant agitation (200 rpm). At the end of the incubation, 20 mL of medium was removed from each flask using a volumetric pipette and centrifuged at 4000 rpm for 10 minutes at ambient temperature (Control). The pH of the medium in each flask was measured and the requisite amount of equilibrated ZS was added to achieve a final concentration of 5 mg/ml. The capped flasks were returned to the shaker and incubated for a further 2 ± 0.167 h with constant shaking (Challenge). A 20 mL aliquot of incubate was then removed from each flask, centrifuged and analyzed. The pH of the “Challenge" medium remaining in the flask was measured.

**Test Method 2 (TM2): 0.6 mg/ml Lithium Carbonate and 10 mg/ml ZS:** 60 mg Lithium Carbonate (derived from Lithium carbonate Capsules) was added to each of 9 incubation flasks. One hundred milliliters (100-mL) of media and the appropriate amount of lithium carbonate were added to each flask and the flasks incubated for 2 ± 0.167 h on a New Brunswick Innova® 40 Incubated Shaker (Model No: M1299-0080) at 37°C with constant agitation (200 rpm). At the end of the Control incubation, 20-mL aliquots of medium were removed from each flask using a volumetric pipette and transferred into each of three 50-mL centrifuge tubes containing the requisite amount of ZS to achieve a final concentration of 10 mg/mL and one Control tube (no ZS). The pH of the medium in each flask was measured. The Control was maintained for 2 ± 0.167 h at 37°C in the incubator. The ZS-containing tubes were then placed on wrist-action shaker (Labquake shaker Model 4152110Q set at 8 rpm), inside the incubator for 2 ± 0.167 h with constant shaking (Challenge). The samples were centrifuged at 4000 rpm for 10 minutes at ambient temperature in an Eppendorf Model 5810 Centrifuge and analyzed as described below. The pH of the “Challenge" medium remaining in the tubes was measured. The amount of lithium in the media at the end of each 2-hour period was determined using Sovereign TM256-012.

**Test Method 3 (TM3): 0.6 mg/ml Lithium Carbonate and 10 mg/ml ZS:** One hundred milliliters (100-mL) of media and the appropriate amount of lithium carbonate were added to each flask and the flasks incubated for 2 ± 0.167 h on a New Brunswick Innova® 40 Incubated Shaker (Model No: M1299-0080) at 37°C with constant agitation (200 rpm). At the end of the incubation, the complete sample was centrifuged at 4000 rpm for 10 minutes at ambient temperature in an Eppendorf Model 5810 Centrifuge to precipitate any particulate material. 20-ml aliquots of the supernatant were then pipetted into tubes containing the requisite quantity of ZS to achieve a concentration of 10 mg/mL. An additional 20-ml aliquot was placed in an empty tube and maintained at 37°C for 2 ± 0.167 h at 37°C and acted as the control. The ZS-containing tubes were then placed on wrist-action shaker (Labquake shaker Model 4152110Q set at 8 rpm), inside the incubator for 2 ± 0.167 h at 37°C at the end of which time they were centrifuged as described above to separate the ZS. The pH of the control and ZS-treated

| | | | |
|---|---|---|---|
| supernatants were recorded and the amount of lithium in the media was determined using Sovereign TM256-012. All ZS incubations were performed in triplicate. | | | |
| **TM-1: 1 mg/mL Lithium Carbonate and 5 mg/mL ZS** | | | |
| **Parameter** | **SGF** | **pH 4.5** | **pH 6.8** |
| Li+ concentration (ppm)[a] | 179 | 181 | 178 |
| % Solubility (Control) | 95.2 | 96.4 | 94.6 |
| % Change vs Control | -0.6 | -4.9 | -4.0 |
| pH Control – Lithium | 1.2 | 5.9 | 7.5 |
| pH – Lithium + 50 mg/mL ZS | 1.4 | 6.1 | 7.4 |
| pH Unit Change | 0.2 | 0.2 | -0.1 |
| **TM-2: 0.6 mg/mL Lithium Carbonate and 10 mg/mL ZS** | | | |
| **Parameter** | **SGF** | **pH 4.5** | **pH 6.8** |
| Li+ concentration (ppm)[a] | 113 | 112 | 107 |
| % Solubility (Control) | 99.8 | 99.4 | 95.2 |
| % Change vs Control | -4.2 | -8.0 | -7.2 |
| pH Control – Lithium | 1.2 | 5.2 | 7.3 |
| pH – Lithium + 10 mg/mL ZS | 1.5 | 5.5 | 7.0 |
| pH Unit Change | 0.2 | -0.3 | -0.3 |
| **TM-3: 0.6 mg/mL Lithium Carbonate and 10 mg/mL ZS (Centrifugation prior to ZS addition)** | | | |
| **Parameter** | **SGF** | **pH 4.5** | **pH 6.8** |
| Li+ concentration (ppm)[a] | 102 | 102 | 103 |
| % Solubility (Control) | 90.2 | 90.3 | 91.4 |
| % Change vs Control | 9.2 | 8.6 | 4.5 |
| pH Control – Lithium | 1.4 | 5.2 | 7.4 |
| pH – Lithium + 10 mg/mL ZS | 1.5 | 5.4 | 7.1 |
| pH Unit Change | 0.1 | 0.2 | -0.3 |
| Additional Information: In the absence of a change in the pH of the media, addition of ZS has no significant effect on the measured concentration of lithium | | | |

[a] Corrected for solubility.

# 2.6.5.15.10 炭酸ランタン及び炭酸セベラマーのリン酸結合への ZS 及び pH の影響に関する *in vitro* 試験 TR-082916-DDI-PR256

| Report Title: | Report Summary In vitro Determination of the Effect of Sodium Zirconium Cyclosilicate (ZS) and pH on Phaphate Binding by Lanthanum and Sevelamer Carbonate | Report Number: TR-082916-DDI-PR256 |
|---|---|---|

| **Type of Study:** In vitro dissolution | **GLP Compliance:** No |
|---|---|
| **Assay Technique:** A series of in vitro tests was conducted in SGF (pH 1.2), pH 4.5 sodium acetate buffer and pH 6.8 sodium phosphate buffer to examine the effect of ZS concentration and pH on the phosphate binding capacity of lanthanum carbonate (Fosrenol® Chewable Tablets 1000 mg) and Sevelamer carbonate (Renvela for Oral Suspension, 800 mg). All incubations were performed in triplicate.<br>**Effect of pH on the Phosphate binding capacity:** A single dose equivalent of drug product (DP) and a 100-mL aliquot of the requisite medium were incubated for 2 ± 0.167 h on a New Brunswick Innova® 40 Incubated Shaker (Model No: M1299-0080) at 37°C with constant agitation (200 rpm). At the end of the Control incubation, 20 mL aliquots of medium were removed and the pH of the remaining medium was adjusted to the pH recorded following addition of 50 mg/mL ZS in Study TR-081115-DDI-P0118, using either 1N HCL or 1N NaOH. The incubates were returned to the shaker and incubated for a further 2 ± 0.167 h with constant shaking (Challenge). At the end of the Challenge incubation, 20 mL aliquots of medium were removed and the pH of the "Challenge" medium remaining in the flasks was measured. The 20ml Control and Challenge samples were centrifuged at 4000 rpm for 10 minutes at ambient temperature in an Eppendorf Model 5810 Centrifuge and the amount of phosphate in the media at the end of each 2-hour period was determined.<br>**Effect of 10 mg/mL ZS on the Phosphate Binding of 0.2X Dose of Lanthanum and Sevelamer carbonate:** A 0.2X dose equivalent of DP and a 100-mL aliquot of the requisite medium were incubated for 2 ± 0.167 h on a New Brunswick Innova® 40 Incubated Shaker (Model No: M1299-0080) at 37°C with constant agitation (200 rpm). At the end of the Control incubation a 20 mL aliquot of medium were removed and the pH of the medium in each flask was measured. The requisite amount of ZS to achieve a final concentration of 10 mg/ml was then added to each flask and the flasks returned to the shaker and incubated for a further 2 ± 0.167 h with constant shaking (Challenge). At the end of the Challenge incubation a 20 ml aliquot of medium was removed and the pH of the "Challenge" medium remaining in the flasks was measured. The 20 mL Control and Challenge samples were centrifuged at 4000 rpm for 10 minutes at ambient temperature in an Eppendorf Model 5810 Centrifuge and the amount of phosphate in the media at the end of each 2-hour period was determined. | **Test Facility:** [redacted], USA |

| **Effect of pH on Phosphate Binding** | | | |
|---|---|---|---|
| **Parameter** | **SGF** | **pH 4.5** | **pH 6.8** |
| **Lanthanum Carbonate Tablets, USP<br>10.0 mg/mL lanthanum carbonate** | | | |
| pH with DP | 4.3 | 5.2 | 6.7 |
| % Phosphate Bound | 100.0 | 95.0 | 6.7 |
| Adjusted pH with DP | 4.5 | 6.2 | 6.6 |
| % Phosphate Bound following pH Adjustment | 100.0 | 100.0 | 10.6 |
| Change in % Bound versus Control | 0.0 | 5.0 | 3.9 |
| **Sevelamer Carbonate, 800 mg<br>8.0 mg/mL sevelamer carbonate** | | | |
| pH with DP | 3.2 | 6.8 | 9.3 |
| % Phosphate Bound | 98.9 | 100.0 | 43.5 |
| Adjusted pH with DP | 5.0 | 6.6 | 7.7 |
| % Phosphate Bound following pH Adjustment | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| Change in % Bound versus Control | 1.1 | 0.0 | 56.5 |
| **Effect of 10 mg/mL ZS on Phosphate Binding of 0.2X Dose of Drug Product** | | | |
| **Parameter** | **SGF** | **pH 4.5** | **pH 6.8** |
| **Lanthanum Carbonate Tablets, USP<br>2.0 mg/mL lanthanum carbonate; 10 mg/mL ZS** | | | |
| pH with DP | 1.3 | 4.8 | 6.8 |
| % Phosphate Bound | 65.7 | 31.2 | ND |
| pH with DP and 10 mg/mL ZS | 1.4 | 5.1 | 6.7 |
| % Phosphate Bound with 10 mg/mL ZS | 63.1 | 42.2 | 1.1 |
| Change in % Bound versus Control | -2.6 | 11.0 | 1.1 |
| **Sevelamer Carbonate, 800 mg<br>1.6 mg/mL sevelamer carbonate; 10 mg/mL ZS** | | | |
| pH with DP | 1.3 | 5.0 | 7.6 |
| % Phosphate Bound | 14.8 | 48.5 | 31.6 |
| pH with DP and 10 mg/mL ZS | 1.5 | 5.2 | 7.2 |
| % Phosphate Bound with 10 mg/mL ZS | 14.3 | 47.3 | 35.4 |
| Change in % Bound versus Control | -0.5 | -1.2 | 3.8 |

ND No binding detected.

## 2.6.5.15.11 炭酸リチウムと ZS との相互作用試験 TD17-129

| Report Title: | Lithium Carbonate and ZS Interactions | Report Number: TD17-129 |
|---|---|---|
| **Type of Study:** In vitro dissolution | | **GLP Compliance:** No |
| This study investigated the interaction between Lithium Carbonate ($Li_2CO_3$) and Sodium Zirconium Cyclosilicate (ZS) incubated at 37°C in Simulated Gastric Fluid (SGF), Acetate Buffer (AB) and Simulated Intestinal Fluid (SIF), all without enzymes. Two types of Lithium Carbonate were studied, reagent ACS grade from Sigma Aldrich and from capsules of Roxane Laboratories. | | **Test Facility:** ZS Pharma Inc, USA |

| **Results of Lithium Carbonate and AZ interactions** | **Avg % change** | | |
|---|---|---|---|
| | **SGF** | **AB** | **SIF** |
| Lithium carbonate, Sigma Aldrich | -25.7 | -35.6 | +26.2 |
| Lithium carbonate capsules, Roxane Labs | -17.6 | -32.7 | -14.0 |

**Additional Information:** The known strong basic nature of $Li_2CO_3$ in aqueous media was observed by the pH increase observed. Increments of approximately 1.4, 3.7 and 2.4 units for the SGF, AB and SIF media respectively. Presence of the also slight basic ZS increased the pH approximately 0.04 and 0.38 units for SGF and AB, respectively, and a decrease of 0.21 in SIF. The pH decreases with the large uptake of K, and some Li, indicate that protons from ZS were exchanged in this last media. In general, the changes of pH in the experiments with Roxane capsules followed the same trends than the $Li_2CO_3$ from Aldrich. With the assumption that changes of concentration of Li in the solutions were solely caused by the uptake of the cation by the Cyclosilicate, the major $Li_2CO_3$–ZS interaction was in the AB media followed by SGF. Whilst the Li–ZS interaction was still favorable in the SIF when Li was from the capsules and not favorable when the carbonate was from Aldrich. In both of these last cases the interaction K–ZS was more prominent.

## 2.6.5.16 薬物動態試験：その他

該当なし