目次

2.6.1 緒言 ..... 3
2.6.1.1 パチロマーソルビテクスカルシウム ..... 3

**略語表**

| | |
|---|---|
| RLY5016 | パチロマーカルシウム |
| RLY5016H | パチロマー |
| RLY5016S | パチロマーソルビテクスカルシウム |
| RLY5016 for Oral Suspension | ビルタサ懸濁用散分包8.4g |

## 2.6.1　緒言

本販売承認申請は、ビルタサ懸濁用散分包 8.4g ( 以下、本剤 ) の販売承認を得るために提出されるものである。本剤は、粉末を水に懸濁し、1 日 1 回経口投与する高カリウム血症治療薬である。第 3 相および第 2 相臨床試験では、本剤の血清カリウム値を生理的範囲に低下させ、最長 1 年間維持する効果が示された。

本剤は、カリウム結合剤という薬理学的分類に属する新しい化学物質である。本剤は、非吸収性の陽イオン吸着ポリマーであり、結腸内腔でカリウムと結合し、糞便中へのカリウム排泄を増加させ、体内からのカリウムの排出と血清カリウム値の低下をもたらす。開始時の推奨用量は、1 日 1 回 8.4g ( パチロマーとして ) である。

本剤は、原薬であるパチロマーソルビテクスカルシウム ( 以下、本薬 ) に懸濁化剤としてキサンタンガムを [redacted]wt% 配合したものである。本剤の原薬は新規化学物質であるため、本申請には処方情報における有効性および安全性の主張を裏付ける十分なデータが含まれている。

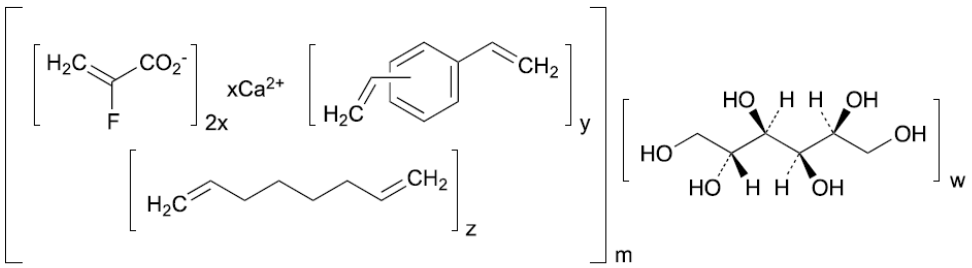
### 2.6.1.1　パチロマーソルビテクスカルシウム

パチロマーソルビテクスカルシウム ( 以下、本薬 ) ( CAS 登録番号：1415477-49-4 ) は、直径約 100 μm の球状のビーズからなる流動性の粉末である。化学名は、Calcium, hydrolyzed divinylbenzene-Me 2-fluoro-2-propenoate-1,7-octadiene polymer sorbitol complexes である。

本薬は、架橋ポリマーである。各ポリマービーズは、ポリマー鎖の間が複数の共有結合で架橋された単一の巨大分子である。ビーズの質量はその大きさに依存し、本薬の粒子径は狭い分布を示す。本薬の分子量は、体積と密度の実験値を用いて、100 μm のビーズについて計算されたものである。本薬の分子量は $5.6 \times 10^{17}$ g/mol と推定される。

本薬の化学構造はジビニルベンゼン ( CAS 登録番号 1321-74-0 ) 及び 1,7-オクタジエン ( CAS 登録番号 3710-30-3 ) を共重合した 2-フルオロアクリル酸メチル ( CAS 登録番号 2343-89-7 )で構成される。[redacted]本薬は 3 つの繰り返し単位、すなわち負に帯電した 2-フルオロ-2-プロペノエートとポリマーを架橋する 2 つの二官能性分子を含むポリマーである。 カルシウム-ソルビトール複合体は、負に帯電した架橋ポリマーアニオンの対イオンである。ポリマーアニオンは「パチロマーアニオン」とも呼ばれ、活性本体である。本薬の化学構造を図 1 に示す。その構造においてモノマー配列は規則的ではなく、ポリマー鎖に沿ってランダムに架橋結合していると考えられる。

図 1　本薬の化学構造




本申請のために実施された非臨床薬理試験では 3 つの異なる被験物質 ( 本薬、パチロマーカルシウム、パチロマー ) が使用された。

パチロマーカルシウムとパチロマーは各々対イオンとしてカルシウムとプロトンを持つポリマーアニオンである。これらの被験物質は本薬の活性部分である同じパチロマーアニオンを含有する。

目次

略語及び専門用語一覧表 .....2
2.6.2 薬理試験の概要文 .....3
2.6.2.1 まとめ .....3
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 .....5
2.6.2.3 副次的薬理試験 .....21
2.6.2.4 安全性薬理試験 .....21
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 .....25
2.6.2.6 考察及び結論 .....26
2.6.2.7 引用文献 .....26

## 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 |
|---|---|
| ECG | electrocardiogram：心電図 |
| GI | gastrointestinal：消化管 |
| KOH | potassium hydroxide：水酸化カリウム |
| MRHD | maximum recommended human dose：1 日最大推奨臨床用量 |
| RLY5016 | RLY5016 polymer anion with calcium counterion：パチロマーカルシウム |
| SGF | simulated gastric fluid：疑似胃液 |

## 2.6.2 薬理試験の概要文

### 2.6.2.1 まとめ

ビルタサ懸濁用散分包 8.4 g ( 以下本剤 ) は、高カリウム血症治療のために開発された粉末剤である。パチロマーソルビテクスカルシウム ( 以下本薬 ) は本剤の製造に使用される原薬であり、本剤は [redacted]%の本薬と [redacted]%のキサンタンガムから構成される。本薬は小さく低膨張性の球状ビーズ ( 平均で約 100 µm ) で流動性のある粉末であり、ポリマーアニオン ( 活性部分 ) 及び対イオンとしてのカルシウム-ソルビトール複合体で構成されている。この活性部分は、大腸管腔内のカリウムに結合し、糞便中のカリウム排泄を増加させる非吸収性の陽イオン交換ポリマーであり、これにより体内からのカリウム除去と血清中カリウム量の低下をもたらす。

健常人では日常のカリウム負荷の 90~95%が腎臓から排泄されるため、慢性腎不全の患者は高カリウム血症を発症する傾向がある ( Gennari 2002 ) 。アンジオテンシン変換酵素阻害薬とアルドステロン拮抗薬は腎機能の悪化を遅延させるためによく使用され、慢性腎不全患者の高カリウム血症のリスクを悪化又は増加させる可能性がある ( Perazella 2000 ) 。大腸における適応性のカリウム分泌は、慢性腎不全の状態下でカリウムの恒常性を維持する上で重要な役割を果たしている。大腸を介したカリウム排泄は、正常な腎機能で総カリウム排泄量の 5~10%を占めるのに対し、慢性腎不全の状態では 30~70%を占める ( Musso 2004 ) 。パチロマーカルシウムのポリマーアニオンが消化管 ( GI ) 内のカリウムに結合する能力は、慢性腎不全状態での大腸を介する適応性のカリウム分泌と共に、慢性腎不全に伴う高カリウム血症を制御する治療メカニズムを提供する。

この作用機序の裏付けとして実施された非臨床薬理試験では、パチロマーカルシウム及びパチロマーの 2 つの異なる被験物質を使用した。パチロマーカルシウム及びパチロマーは、それぞれポリマーアニオンのカルシウム塩及びプロトン化体である。これら各被験物質には、本薬の活性部分であるポリマーアニオンが含まれている。

本項におけるいくつかの非臨床薬理試験では、パチロマーカルシウム ( カルシウム対イオンを含むポリマーアニオン ) で用量を表した。一方、市販品のラベル表示は、本ポリマーのプロトン化体 ( パチロマー ) で含有量を表す予定である。

#### 2.6.2.1.1 非臨床薬理試験

本項では、非臨床薬理試験として効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験を示す。本薬は全身的に吸収されないため、副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験を実施しなかった。以下に実施した非臨床薬理試験 ( 2.6.3.1 項参照 ) を示す。

- 胃内環境を模倣した条件下における水素イオンに対するカルシウム対イオン交換量の *in vitro* 測定 ( TR 300-07-026「ペプシン不含 USP 疑似胃液中のパチロマーカルシウムの脱灰」 )

- 大腸の典型的な pH で実施したカリウム結合の *in vitro* 測定（TR 300-07-025「生理的 pH でのパチロマーカルシウムのカリウム結合能の測定」）
- カリウムの結合及び除去におけるパチロマーカルシウムの薬理学効果を評価した正常な腎機能を有するラットでの *in vivo* 試験（TR 300-07-009「正常腎機能［NRF］ラットにおけるパチロマーカルシウムの薬理学的効果」）
- カリウムの結合及び除去におけるパチロマーカルシウムの薬理学効果を評価した正常な腎機能を有するブタでの *in vivo* 試験（TR 300-07-010「正常腎機能［NRF］ブタにおけるパチロマーカルシウムの薬理学的効果」）
- 血清中カリウム量の低下及び糞便中カリウム排泄の増加におけるパチロマーカルシウムの薬理学効果を評価したラットの慢性腎不全モデル（NADR-TQ）での *in vivo* 試験（TR 300-07-027「高カリウム血症ラットモデルにおけるパチロマーカルシウムの薬理学的効果」）
- ラットのパチロマーカルシウム単回投与（0、1、3、6 g/kg）による中枢神経系を評価した安全性薬理試験（TR 350-07-003「パチロマーカルシウムの経口投与によるラット一般症状及び行動に及ぼす影響」）
- ラットのパチロマーカルシウム単回投与（0、1、3、6 g/kg）による呼吸器系を評価した安全性薬理試験（TR 350-07-005「パチロマーカルシウムの無拘束· 覚醒ラットを用いた全身プレチスモグラフ法による呼吸器パラメーターの評価」）
- ビーグル犬のパチロマーカルシウム単回投与（0、1、2、3.5 g/kg）による心血管系を評価した安全性薬理試験（TR 350-07-016「パチロマーカルシウムの覚醒イヌを用いたテレメトリー法による心血管系に及ぼす影響」）
- ラットのパチロマーカルシウム単回投与（0、1、3、6 g/kg）による消化器系を評価した 2 つの安全性薬理試験（TR 350-07-004「パチロマーカルシウムのラットを用いた経口投与による消化管通過に及ぼす影響」及び TR 350-07-006「パチロマーカルシウムのラットを用いた経口投与による消化管通過に及ぼす影響」）

本項で示した試験のいくつかは、[redacted]（[redacted]）によって実施、又は委託試験として実施された。パチロマーカルシウムの開発権は、20[redacted]年[redacted]月に Relypsa, Inc.（カリフォルニア州レッドウッドシティ）に譲渡され、報告書では開発記号 [redacted] をパチロマーカルシウムとして参照している。但し、この化合物はパチロマーカルシウムと同一である。

### 2.6.2.1.2 効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験から、パチロマーカルシウムが単純な *in vitro* のイオン性マトリックス及び複雑な *in vivo* 環境でカリウムに結合することが示された。ヒト消化管の一部を模倣した条件下でパチロマーカルシウムのカルシウムイオン交換及びカリウム結合能の程度を評価するために、*in vitro* 試験を実施した。最初の *in vitro* 試験において、パチロマーカルシウムを絶食時の胃内を模倣した酸性環境に曝露すると、カルシウムがプロトンに交換されることが認め

られ、本ポリマーの基本的なイオン交換の機序が示された。次の *in vitro* 試験では、生理的に適切な pH ( pH 6.5 ) でポリマー1 g 当たり 8.5~8.8 mEq のカリウムが結合したことが示された。高塩基性条件下 ( 100 mmol/L 水酸化カリウム[KOH]、pH>12 ) での本ポリマーのカリウム結合能は 8.4~10 mEq/g ( 本ポリマーの最大結合能に相当 ) であることから、これらの結果は本ポリマーの総結合能の 85%以上が生理的条件下 ( pH 6.5 ) で陽イオン交換に利用可能であることを示している。

動物モデルを使用して、*in vivo* ( 生体内 ) での本ポリマーの作用機序を確認した。これらの試験から、正常な腎機能を有するラット及びブタの両モデルにおいて糞便中カリウム排泄の増加が示された。また、パチロマーカルシウムを処置した高カリウム血症ラットでは、無処置の高カリウム血症対照動物と比較して血清中カリウム量の有意な減少が認められた。

### 2.6.2.1.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験としてパチロマーカルシウムの中枢神経系、呼吸器系、心血管系及び胃腸管系に対する作用を検討した。ラットでは 6 g/kg、イヌでは 3.5 g/kg の投与量までの検討を行った結果、有害作用は認められなかった。しかしながら、ラットにおいて、パチロマーカルシウムの 3 g/kg 用量で、わずかではあるが統計学的に有意な消化管通過時間の低下を示し、3 及び 6 g/kg 用量では、統計的に有意な胃排出の阻害作用が認められた。これら用量は、本剤における 1 日最大推奨臨床用量の約 6 倍及び 12 倍 ( 重量比 ) に相当する。

これら試験で投与されたパチロマーカルシウムの用量が非常に多いことから、胃内に残留したポリマーが胃及び内容物の重量の有意な増加に寄与している可能性がある。

## 2.6.2.2 効力を裏付ける試験

パチロマーカルシウムポリマーは、消化管を通過する際に、水素イオン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム濃度の変化を特徴とする一連の異なる陽イオン環境 ( Fordtran 1966、Wrong 1965 ) に曝露される。パチロマーカルシウムポリマーは、イオン交換樹脂として機能し、消化管の陽イオン環境の変化は本ポリマーに結合する陽イオンの変化として現れる。胃及び小腸を模倣する条件下での本ポリマーのカルシウム対イオン交換量及びカリウム結合能を評価するために、*in vitro* 試験として 2 試験を実施した。

### 2.6.2.2.1 *in vitro* 試験

#### 2.6.2.2.1.1 カルシウム陽イオン交換 ( TR 300-07-026 )

カルシウムが他の陽イオン ( すなわち、水素イオン ) と交換する可能性を評価する目的で本試験を計画した。パチロマーカルシウムを 1、2、5、10 及び 20 mg/mL の濃度で pH 1.2 のペプシン不含 USP 疑似胃液 ( SGF ) に曝露させ、37° C で 2 時間インキュベート後に遊離陽イオン濃度を測定した。次に、5、10 及び 20 mg/mL の濃度のパチロマーカルシウムにおいて再度、実験を実施した。ナトリウムはパチロマーカルシウムポリマーに結合できる SGF の成分

であるため、カルシウムに加えナトリウムも本試験で測定した。水素イオンは交換緩衝液の主な陽イオンであるため、ナトリウム結合の程度は水素イオン結合よりも著しく低かった。試験結果を表 1 にまとめた。

表 1.　酸性環境下におけるパチロマーカルシウムポリマーのイオン性交換

| パチロマーカルシウム濃度 ( mg/mL ) | カルシウム遊離量[a] ( mEq/g ) ( 平均±標準偏差 ) | ナトリウム結合量[b] ( mEq/g ) ( 平均±標準偏差 ) | 最終pH ( 平均±標準偏差 ) |
|---|---|---|---|
| 実験 1 ( n=3 ) | | | |
| 1 | 7.31 ± 0.33 | 0.01 ± 0.04 | 1.25 ± 0.01 |
| 2 | 7.08 ± 0.08 | 0.04 ± 0.02 | 1.28 ± 0.02 |
| 5 | 7.20 ± 0.05 | 0.06 ± 0.00 | 1.40 ± 0.01 |
| 10 | 6.84 ± 0.02 | 0.08 ± 0.01 | 1.83 ± 0.05 |
| 20 | 4.14 ± 0.02 | 0.1 ± 0.01 | 2.70 ± 0.01 |
| 実験2 (n=3) | | | |
| 5 | 7.31 ± 0.11 | 0.03 ± 0.01 | 1.42 ± 0.02 |
| 10 | 6.97 ± 0.02 | 0.07 ± 0.01 | 1.86 ± 0.00 |
| 20 | 4.19 ± 0.01 | 0.1 ± 0.00 | 2.68 ± 0.01 |

[a] カルシウム遊離量 ( mEq/g ) は以下の式から算出した。

$Ca_{eq}$: 上清試料中の測定されたカルシウム濃度 ( mmol/L )

カルシウム遊離量 ( mEq/g ) = 2 × $Ca_{eq}$ × 希釈倍率/パチロマーカルシウムの濃度

[b] ナトリウム結合量 ( mEq/g ) は以下の式から算出した。

$Na_{start}$: 希釈した対照試料中の測定されたナトリウムイオン濃度 ( mmol/L )

$Na_{eq}$: パチロマーカルシウム処置後の希釈した上清試料中のナトリウムイオン濃度 ( mmol/L )

ナトリウム結合量 ( mEq/g ) = ( $Na_{start}$ - $Na_{eq}$ ) × 希釈倍率/パチロマーカルシウムの濃度

試験報告書 TR 300-07-026 の Table 1 及び Table 2 から引用

本試験で使用したパチロマーカルシウムのロット ( ロット番号 [redacted] ) で測定されたカルシウム含有量は [redacted]wt% ( weight percent ) であり、これはポリマー1 g 当たりカルシウム 7.77 mEq に相当する。本試験で得られた結果から、SGF においてパチロマーカルシウムからのカルシウムは 1、2 及び 5 mg/mL の濃度で 90%以上交換されたことが示された ( それぞれ遊離したカルシウムの 7.31、7.08 及び 7.20 mEq/g に相当 ) 。より高濃度のポリマーを試験した場合、より少ない割合で本ポリマーからカルシウムが交換された ( 例として、10 mg/mL では約 88%の、20 mg/mL では約 55%のカルシウムが交換された ) 。以上のように、ナトリウム結合はほとんど認められず、カルシウム遊離はナトリウムではなく水素イオンとの交換によって引き起こされることを示している。本ポリマー濃度の増加に伴い、試験溶液に遊離したカ

ルシウムの総量が増加し、また、より多くの水素イオンが本ポリマーに結合した結果として、試験溶液中の pH が上昇した。試験溶液中の pH の上昇とカルシウム濃度の増加は、いずれも本ポリマーの最高濃度でのカルシウム交換能を制限している。

結論として、本 *in vitro* 試験から、パチロマーカルシウムポリマーに結合したカルシウムを水素イオンに交換できることが示され、これは本ポリマーの基本的なイオン交換の機序を示している。

### 2.6.2.2.1.2　カリウム結合（TR 300-07-025）

前項のように、パチロマーカルシウムはカルシウム含有ポリマーであり、それぞれ胃及び大腸環境の主な陽イオン種を代表する水素イオン又はカリウムなどの陽イオンとカルシウム対イオンの一部を交換する。大腸特有の pH（Fallingborg 1989）及び滞留時間（Rao 2009、Read 1980）の条件下で本ポリマーのカリウム結合能を *in vitro* で測定するために、プロトン化した本ポリマー（パチロマー; 4 mg/mL）を用いて pH 6.5 の普通のカリウム緩衝液（200 mmol/L 2- morpholinoethanesulfonic acid、150 mmol/L $K^+$）中に室温で 24 時間インキュベートし、結合実験を実施した。

プロトン化した本ポリマーを調製するために、4 N 塩酸で十分に洗浄することにより、パチロマーカルシウムのカルシウム対イオンを水素イオンに交換した。そのイオン交換した試料を水で洗浄して過剰の塩酸を除去し、完全に乾燥させた後、本ポリマーを 1 N 塩酸と一晩混合し、イオン交換クロマトグラフィーによってカルシウムの上清を分析することにより残留カルシウム含有量を分析した。2 回の反復実験の結果から上清に残留カルシウムがないことが認められ、カルシウムから水素イオンへのイオン交換が完了したことが示された。水素イオン型のポリ（メタクリル酸）(Amberlite IRP-64H）及びポリスチレンスルホネート（Dowex 50WX4 及び Kayexalate H）樹脂を含む他の陽イオン交換樹脂を用いて比較試験を実施した。試験結果を表 2 にまとめた。

表 2.　大腸の pH 及び滞留時間を模倣した条件下でのプロトン化ポリマーによるカリウム結合

| ポリマー<br>（4 mg/mL） | カリウム結合量[a]<br>(mEq/g)<br>（平均±標準偏差） | 最終pH[b]<br>（平均±標準偏差） |
|---|---|---|
| 実験1（n=3） | | |
| パチロマー | 8.53 ± 0.13 | 6.21 ± 0.02 |
| Amberlite IRP-64H | 3.62 ± 0.28 | 6.42 ± 0.02 |
| Kayexalate H | 5.09 ± 0.05 | 6.35 ± 0.02 |
| Dowex 50WX4 | 5.25 ± 0.11 | 6.34 ± 0.02 |
| 実験2（n=3） | | |
| パチロマー | 8.77 ± 0.35 | 6.23 ± 0.01 |
| Amberlite IRP-64H | 3.75 ± 0.05 | 6.43 ± 0.02 |

| | | |
|---|---|---|
| Kayexalate H | 4.8 ± 0.3 | 6.36 ± 0.01 |
| Dowex 50WX4 | 4.97 ± 0.03 | 6.35 ± 0.02 |

[a] 試験したポリマーに結合したカリウム（K）量（mEq/g）は以下の式から算出した。

$K_{start}$: 希釈した対照試料中の測定されたカリウムイオン濃度（mmol/L）

$K_{eq}$: ポリマー処置後の希釈した試験試料中のカリウムイオン濃度（mmol/L）

K（mEq/g）= ($K_{start}$ - $K_{eq}$) × 希釈倍率/ポリマーの濃度

[b] 開始時の pH は 6.5。

試験報告書 TR 300-07-025 の Table 1 及び Table 2 から引用

本 *in vitro* 試験結果から、パチロマーが生理的に適切な pH（pH 6.5）下でポリマー1 g 当たり 8.5~8.8 mEq のカリウムと結合することが示された。最大結合能を生じる高塩基性条件下（100 mmol/L KOH、pH>12）での本ポリマーのカリウム結合能は 8.4~10 mEq/g である（3.2.S.4.5 項）ことから、生理的 pH においては、本ポリマーの総結合能の 85%以上が陽イオン交換に利用可能である。

ポリ（メタクリル酸）樹脂 Amberlite IRP-64H は、塩基性条件下（100 mmol/L KOH、pH>12）で 10.4 mEq/g の総結合能を有するが、生理的 pH 下ではこのポリマーの総結合能の 36%に相当する樹脂 1 g 当たりカリウム 3.6~3.8 mEq しか結合しなかった。Kayexalate H 及び Dowex 50WX4 樹脂は、生理的 pH 内で十分にイオン化され、これらの条件下でカリウム結合能を最大限に利用可能にする強酸性スルホン酸基を有している。しかし、プロトン化体のこれら 2 つの樹脂の総結合能はわずか 4.8~5.3 mEq/g である。試験したすべてのポリマーは実験開始時ではプロトン化体であったが、最終的な状態としてはこれらのポリマーは生理的 pH 下で特定のカリウム濃度を含む水媒体と平衡状態になる。生理的 pH 下でのパチロマーのカリウム結合能は、本ポリマー固有の特性であり、プロトン化体から開始することに依存しない。

### 2.6.2.2.2 *in vivo* 試験

パチロマーカルシウムのカリウム結合における *in vivo* での薬力学的効果を 3 つの動物モデル[正常腎機能ラット及びブタ（それぞれ TR 300-07-009 及び TR 300-07-010）、並びに慢性腎不全ラット（TR 300-07-027）]で評価した。

これらのすべてのモデルでパチロマーカルシウムが他の陽イオンの排泄の増加とともに糞便中カリウム排泄の増加を促進する効果が示された。さらに、ラット慢性腎不全モデルでは、パチロマーカルシウムを処置した動物において血清中カリウム量の上昇に対する低下が示された。

#### 2.6.2.2.2.1 正常腎機能ラットにおける薬理学的効果（TR 300-07-009）

パチロマーカルシウムの陽イオン結合能は、正常な腎機能を有する Sprague-Dawley ラットを用いて *in vivo* で評価された。代謝ケージに収容したラット（6 匹/群）に 7 日間、約 0、0.8 又は 1.8 g/kg/日の用量でパチロマーカルシウムを添加した低カルシウム食を給餌させた。低カ

ルシウム食給餌の前日及び3~6日目（24時間回収）の尿中及び糞便中の陽イオン含有量を分析した。体重を低カルシウム食給餌の前日、4及び7日目に測定し、7日目に動物を安楽死させ、心臓穿刺によって採血した。

パチロマーカルシウム処置7日間後、無処置の対照群と比較して糞便（図 1）、尿（図 2）及び血清（図 3）の試料中に有意な陽イオン電解質の変化が認められた。すべての試料において、0.8 g/kg/日の処置群で測定された糞便中カルシウム量を除いて、1.8 g/kg/日の処置群でのみ有意な変化が認められた。各群の平均値を表 3（糞便中及び尿中電解質）及び表 4（血清中電解質）に示す。

正常腎機能ラットのパチロマーカルシウム（1.8 g/kg/日）処置群における糞便中陽イオンの分析によって、無処置の対照動物と比較して糞便抽出物のカリウム含有量が有意に2.5倍増加したことが明らかとなった。同様に、ナトリウム（6.9倍）、マグネシウム（1.3倍）、カルシウム（9.6倍）の有意な増加も1.8 g/kg/日の処置群から得られた糞便抽出物で認められた。カルシウム（無処置の対照群と比較して3.9倍の増加）を除いて、これらの陽イオンの実質的な増加は低用量（0.8 g/kg/日）群では認められなかった。イオン交換ポリマーとしてのパチロマーカルシウムの活性を考慮すると、糞便中陽イオン含有量の増加は通常の糞便中陽イオン排泄に本ポリマーに結合した陽イオンが補充されたことと整合性を有している。パチロマーカルシウムのカルシウムの多くは交換されなかったか、交換されたとしても吸収されなかったため、糞便中カルシウム量が増加したと考えられる。

正常腎機能ラットのパチロマーカルシウム（1.8 g/kg/日）処置群における尿中陽イオンの分析によって、尿中カルシウム量の有意な増加（2倍）と尿中マグネシウム量の有意な減少（35%）が明らかとなった。しかし、これらの変化は低用量（0.8 g/kg/日）群では認められなかった。高用量又は低用量のパチロマーカルシウム処置群では、尿中カリウム量又はナトリウム量に変化はなかった。本樹脂が試験動物の消化管を通過する際に、他の陽イオンと交換された本ポリマー中のカルシウムの一部が吸収されることによって、尿中カルシウム量の増加が生じることが予想される。パチロマーカルシウムはマグネシウムなどの二価陽イオンに対して親和性があるため、本試験においてラットで観察されたような尿中マグネシウム量の一時的な減少が生じる可能性がある。

パチロマーカルシウム処置後の血清中陽イオン含有量の分析によって、無処置の対照群と比較して低用量群ではなく高用量群で血清中カリウム量及びマグネシウム量の有意な減少が認められた。血清中ナトリウム量及びカルシウム量の変化は認められなかった。正常腎機能ラットでは糞便中カリウム量が増加し、尿中カリウム量の代償的な低下は認められなかったが、これはおそらく高用量群で認められた血清中カリウム量の実質的な減少を示している。ラットを用いた本試験では、尿中マグネシウム量の減少を伴う糞便中マグネシウム量の僅かで有意な増加が認められたが、これら2つの一連の変動バランスは血清中マグネシウム量の全体的な減少を防ぐのに十分ではなかったようである。

摂餌量の評価によって、高用量群のラットで 4 日目のみに有意な摂餌量の増加が示された。本試験を通してパチロマーカルシウム処置群間で平均体重に差は認められなかった。全ての動物で体重が増加し、疾病又は栄養不良の兆候は認められなかった。

結論として、本試験によりパチロマーカルシウムが正常腎機能ラットの消化管において効果的なカリウム結合剤であることが示された。

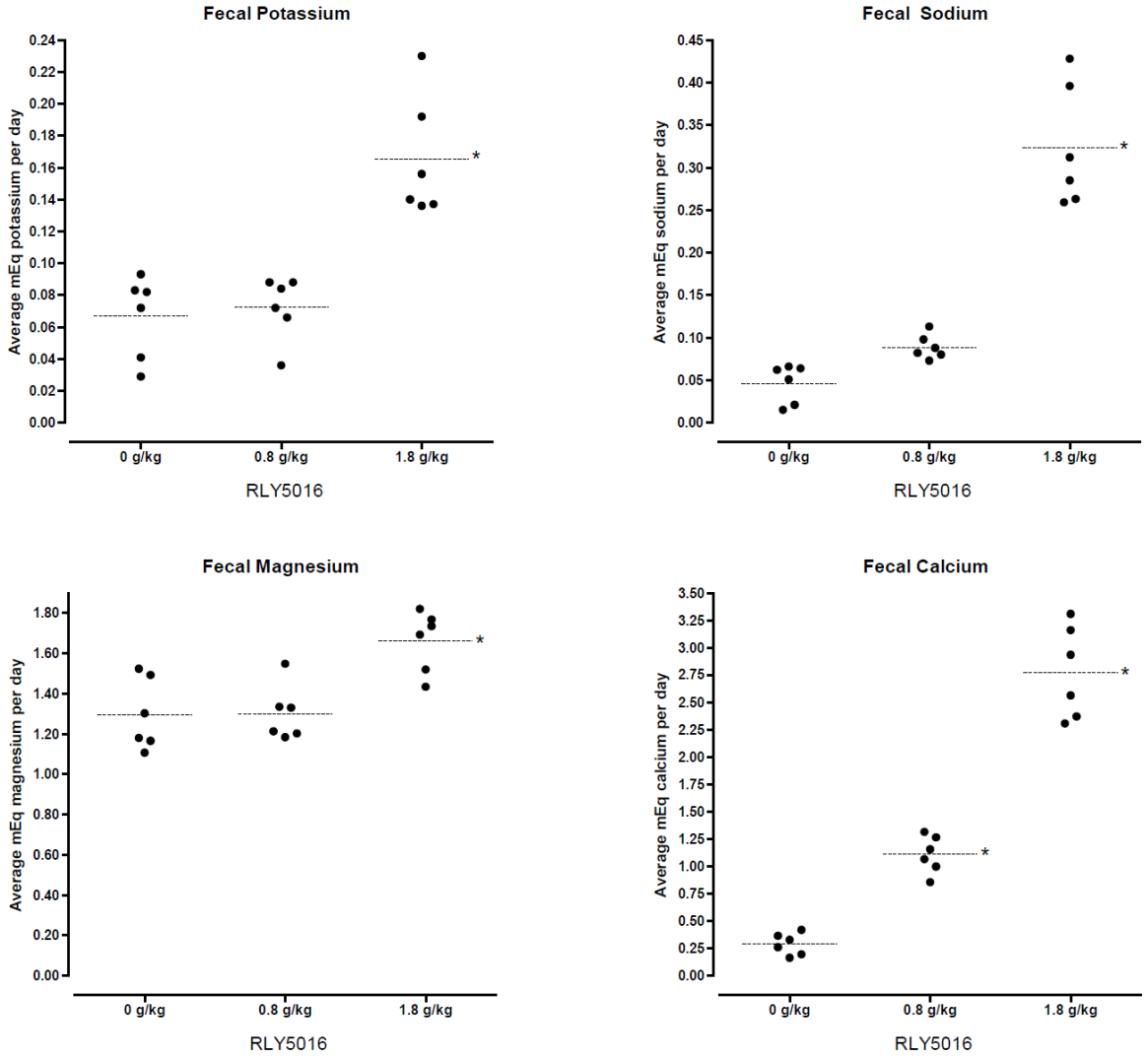



図 1.　パチロマーカルシウムを処置した正常腎機能ラットにおける糞便中電解質

各点は 3~6 日目のラット 1 匹当たりの 1 日の平均値を示し、水平バーは群の平均値を示す。平均値が無処置群と有意な差を有する群はアスタリスクで示されている（p <0.01）。

試験報告書 TR 300-07-009 の Figure 2 から引用（ 図中の用量は Table 1 から引用 ）。

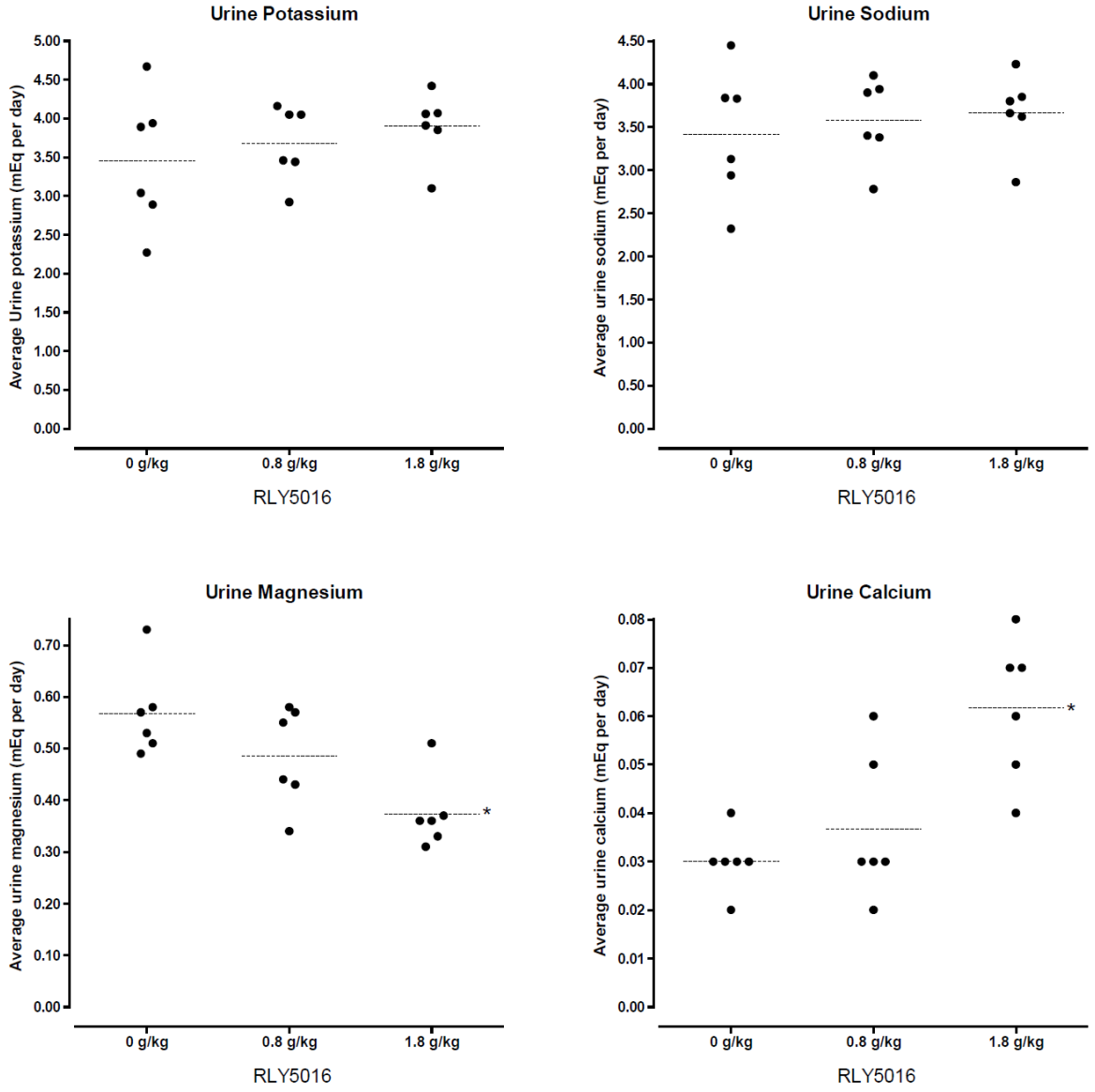



図 2.　パチロマーカルシウムを処置した正常腎機能ラットにおける尿中電解質

各点は 3~6 日目のラット 1 匹当たりの 1 日の平均値を示し、水平バーは群の平均値を示す。平均値が無処置群と有意な差を有する群はアスタリスクで示されている（p <0.01）。

試験報告書 TR 300-07-009 の Figure 3 から引用（ 図中の用量は Table 1 から引用 ）。

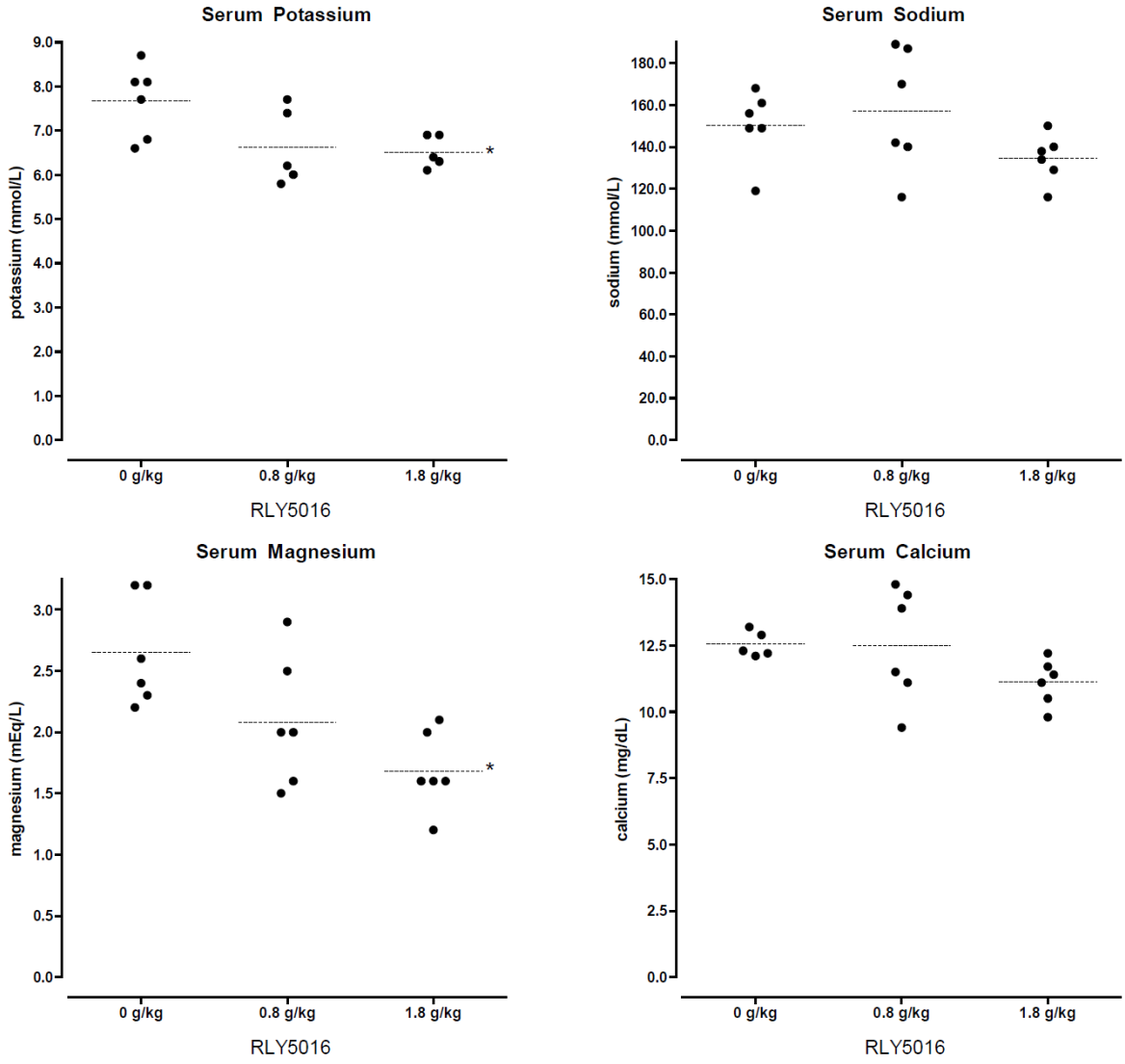



図 3.　パチロマーカルシウムを処置した正常腎機能ラットにおける血清中電解質

各点は 7 日目のラット 1 匹当たりの値を示し、水平バーは群の平均値を示す。 平均値が無処置群と有意な差を有する群はアスタリスクで示されている（$p < 0.05$）。

試験報告書 TR 300-07-009 の Figure 4 から引用（ 図中の用量は Table 1 から引用 ）。

表 3.　パチロマーカルシウム処置後 3~6 日目における糞便中及び尿中電解質

| パチロマーカルシウム ( g/kg/日 ) ( n=6/群) | カリウム ( mEq/日 ) ( 平均± 標準偏差 ) | ナトリウム ( mEq/日 ) ( 平均± 標準偏差 ) | マグネシウム ( mEq/日 ) ( 平均± 標準偏差 ) | カルシウム ( mEq/日 ) ( 平均± 標準偏差 ) |
|---|---|---|---|---|
| 糞便中電解質 | | | | |
| 0 | 0.067 ± 0.026 | 0.047 ± 0.023 | 1.296 ± 0.177 | 0.288 ± 0.099 |
| 0.8 | 0.072 ± 0.020 | 0.089 ± 0.015 | 1.302 ± 0.137 | 1.109 ± 0.172 |
| 1.8 | 0.165 ± 0.038 | 0.324 ± 0.072 | 1.662 ± 0.151 | 2.774 ± 0.421 |
| 尿中電解質 | | | | |
| 0 | 3.452 ± 0.869 | 3.418 ± 0.767 | 0.567 ± 0.085 | 0.030 ± 0.006 |
| 0.8 | 3.680 ± 0.486 | 3.582 ± 0.493 | 0.484 ± 0.097 | 0.037 ± 0.015 |
| 1.8 | 3.901 ± 0.441 | 3.673 ± 0.452 | 0.373 ± 0.069 | 0.060 ± 0.016 |

試験報告書 TR300-07-009 の Table 3 及び Table 4 から引用 ( 図中の用量は Table 1 から引用 ) 。

表 4.　パチロマーカルシウム処置後 7 日目における血清中電解質

| パチロマーカルシウム ( g/kg/日 ) ( n=6/群) | カリウム ( mmol/L ) ( 平均± 標準偏差 ) | ナトリウム ( mmol/L ) ( 平均± 標準偏差 ) | マグネシウム ( mEq/L) ( 平均± 標準偏差 ) | カルシウム ( mg/dL ) ( 平均± 標準偏差 ) |
|---|---|---|---|---|
| 0 | 7.67 ± 0.82 | 150.33 ± 16.99 | 2.65 ± 0.45 | 12.54 ± 0.48[a] |
| 0.8 | 6.62 ± 0.87[a] | 157.33 ± 29.28 | 2.08 ± 0.53 | 12.52 ± 2.16 |
| 1.8 | 6.52 ± 0.36[a] | 134.50 ± 11.45 | 1.68 ± 0.33 | 11.12 ± 0.86 |

[a] n=5

試験報告書 TR 300-07-009 の Table 5 から引用 ( 図中の用量は Table 1 から引用 ) 。

### 2.6.2.2.2.2　正常腎機能ブタにおける薬理学的効果 ( TR 300-07-010 )

ブタはヒト消化器系の優れたモデルを提供できるので ( Jensen 1996、Stevens 1977 ) 、カリウムの結合及び除去におけるパチロマーカルシウムの薬理学的効果を評価するために、正常な腎機能を有するブタを用いてパチロマーカルシウムを評価した。ブタ 7 匹の群に飼料の混合物としてパチロマーカルシウムを 1 g/kg/日の用量で 10 日間給餌した。ブタ 7 匹の対照群には固形飼料のみを給餌した。1~8 日目で 24 時間の採尿を行い、尿中電解質 ( カリウム、カルシウム、ナトリウム及びマグネシウム ) を評価した。本実験で使用されたブタにおいて酸化鉄マーカーで測定した消化管通過時間は 60 時間未満であった。従って、3~8 日目で採取した 24 時間の糞便試料における糞便中陽イオン量を評価した。10 日目にブタ毎に頸静脈穿刺で採血した血液試料の分析によって血清中電解質を測定した。

パチロマーカルシウム処置群の糞便抽出物を無処置群の糞便抽出物と比較すると、パチロマーカルシウム 1 g/kg/日を添加した飼料を給餌したブタではカリウム、ナトリウム及びカルシウム量の有意な増加が認められた（ 図 4 及び表 5 ）。

対照的に、パチロマーカルシウムを処置したブタでは無処置群よりも尿中カリウム及びナトリウム排泄が有意に少なかった（ 図 5 及び表 5 ）。この結果は、正常な腎機能を有する動物で予想されることであり、この動物において糞便中カリウム及びナトリウム排泄の増加は陽イオンの尿中排泄の代償的な減少によって平衡を保っている。正常な腎機能を有するラットで観察されたように（ TR 300-07-009；2.6.2.2.2.1 で要約 ）、パチロマーカルシウムを処置したブタでも、無処置群より有意に多くの尿中カルシウム排泄が認められた（ $p < 0.0001$ ）。

血清中カリウム、ナトリウム、マグネシウム及びカルシウム量においてパチロマーカルシウム処置群と無処置群の間に有意差は認められず（ 図 6 及び表 6 ）、これは正常な腎機能を有する動物においてこれらの陽イオンの糞便及び尿を介した排泄の代償的な変化を反映している。

結論として、本試験によって正常腎機能ブタにおいてパチロマーカルシウムが糞便中カリウム排泄を効果的に増加させ、尿中カリウム排泄を減少させることが示された。

これらの結果は、哺乳類動物の消化管におけるカリウム結合剤としてのパチロマーカルシウムの作用機序と一致している。

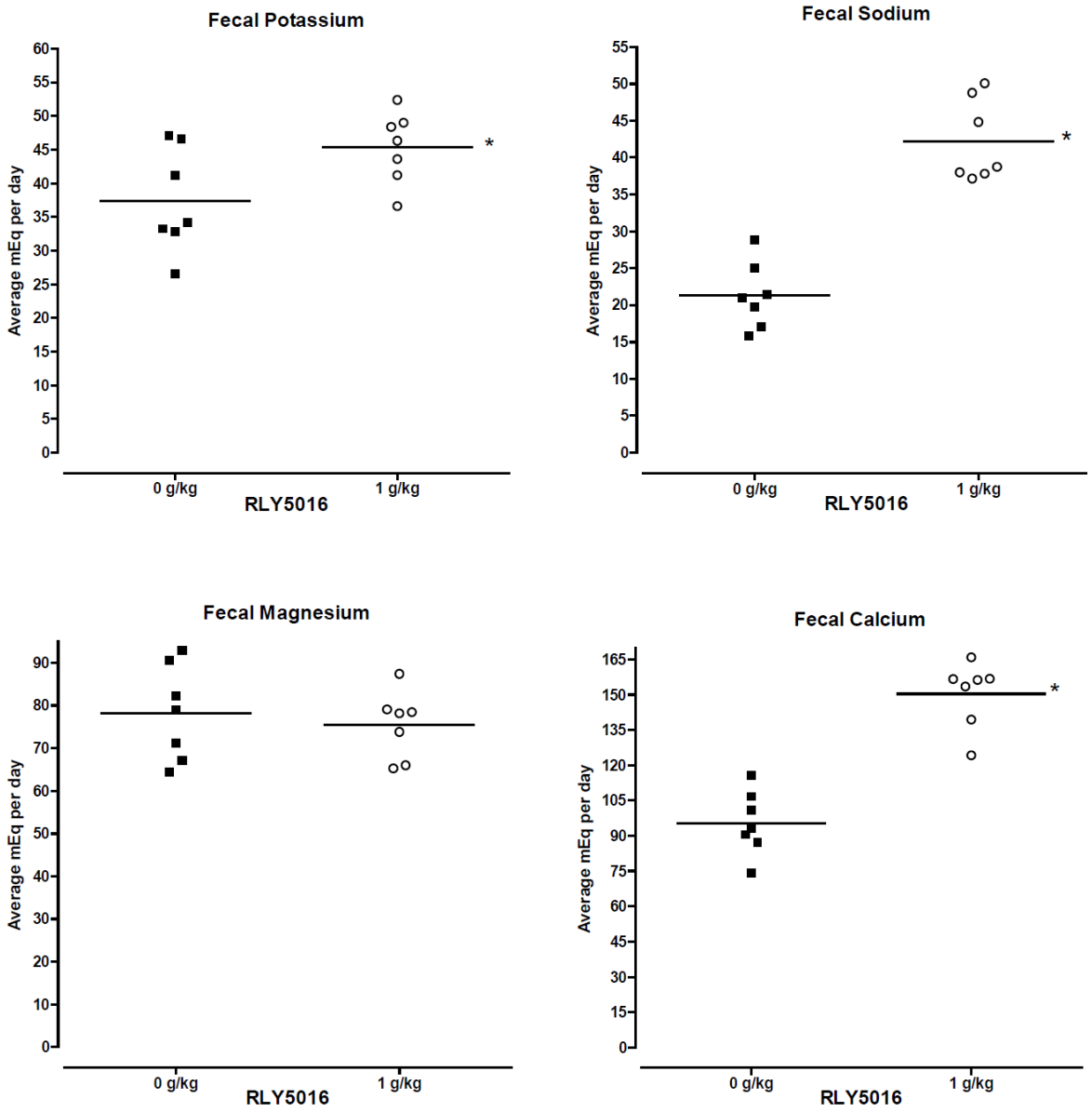



図 4.　パチロマーカルシウムを処置した正常腎機能ブタにおける糞便中電解質

各点は動物個体毎の 3~8 日目の 1 日の平均値を示し、水平バーは群の平均値を示す。統計学的な有意差はアスタリスクで示す（$p < 0.05$）。

試験報告書 TR 300-07-010 の Figure 2 から引用

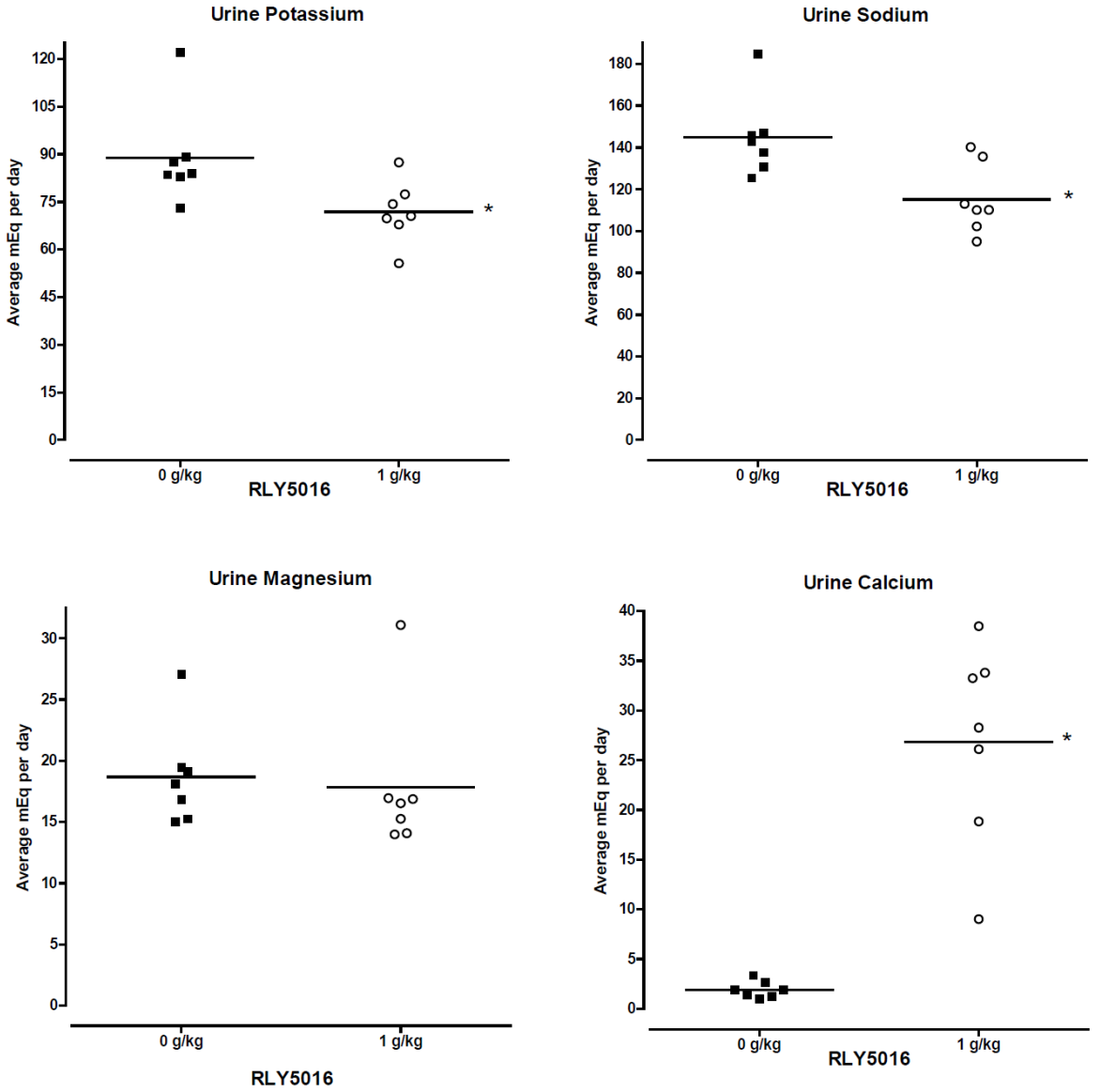



図 5.　パチロマーカルシウムを処置した正常腎機能ブタにおける尿中電解質

各点は動物個体毎の 1~8 日目の 1 日の平均値を示し、水平バーは群の平均値を示す。統計学的な有意差はアスタリスクで示す（$p < 0.05$）。

試験報告書 TR 300-07-010 の Figure 3 から引用

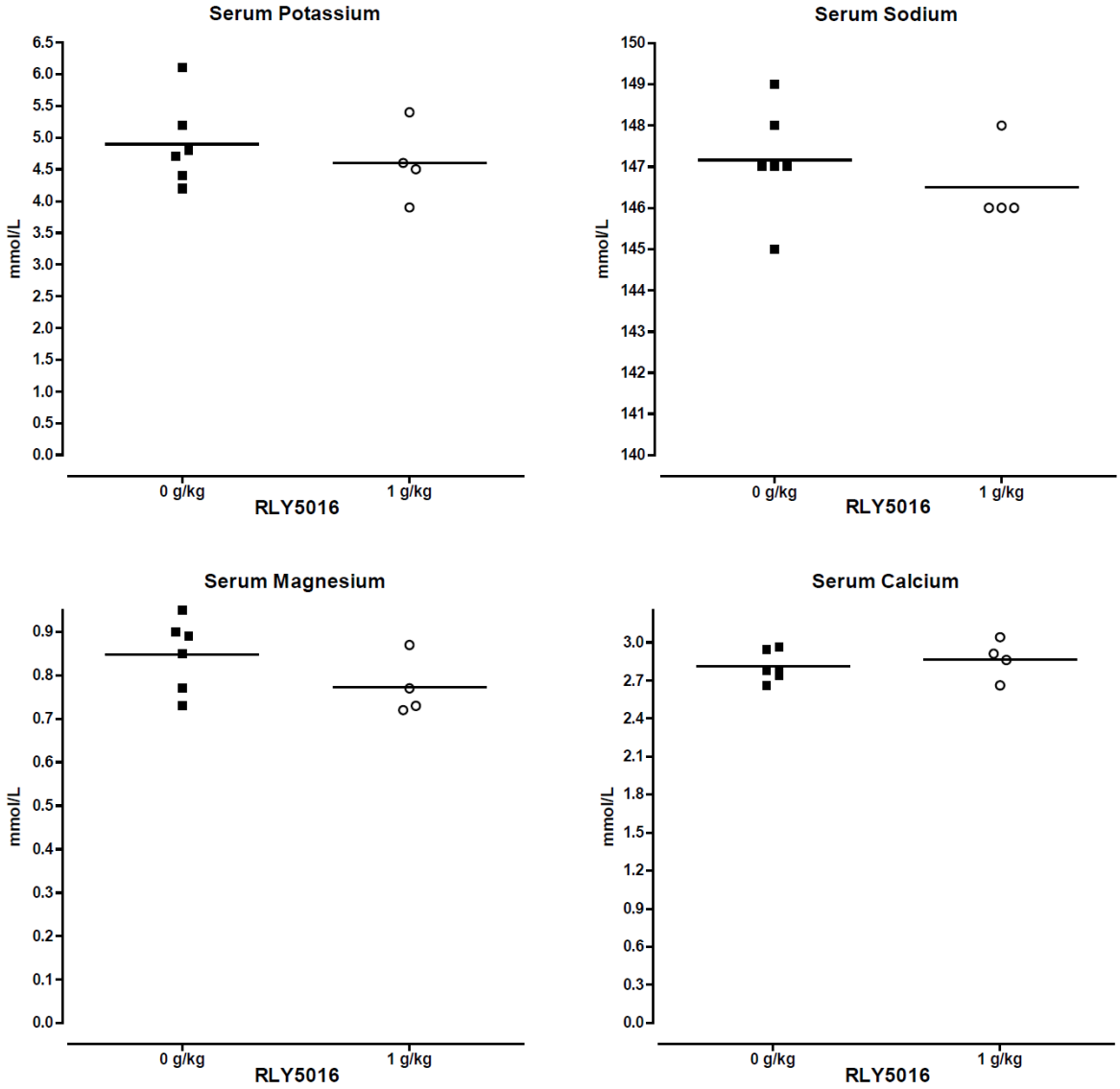



図 6.　パチロマーカルシウムを処置した正常腎機能ブタにおける血清中電解質

各点は動物個体毎の 10 日目の 1 日の平均値を示し、水平バーは群の平均値を示す。

試験報告書 TR 300-07-010 の Figure 4 から引用

表 5.　パチロマーカルシウム処置後の糞便中及び尿中電解質

| 処置群 | カリウム ( mEq/日 ) ( 平均± 標準偏差 ) | | ナトリウム ( mEq/日 ) (平均± 標準偏差) | | マグネシウム ( mEq/日 ) ( 平均± 標準偏差 ) | | カルシウム ( mEq/日 ) ( 平均± 標準偏差 ) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 糞便中電解質 | | | | | | | | |
| 日 | 1 | 3~8 | 1 | 3~8 | 1 | 3~8 | 1 | 3~8 |
| 無処置 ( n=7 ) | 31.2 ± 5.5 | 37.4 ± 7.8 | 17.1 ± 4.8 | 21.3 ± 4.5 | 60.1 ± 9.3 | 78.2 ± 11.2 | 79.9 ± 13.8 | 95.5 ± 13.6 |
| パチロマーカルシウム ( n=7 ) | 27.0 ± 7.2 | 45.3 ± 5.3 | 16.6 ± 9.4 | 42.2 ± 5.6 | 48.5 ± 14.8 | 75.4 ± 7.8 | 58.6 ± 11.8 | 150.3 ± 14.0 |
| p値 | ns | < 0.05 | ns | < 0.0001 | ns | ns | < 0.05 | < 0.0001 |
| 尿中電解質 | | | | | | | | |
| 日 | 1~8 | | 1~8 | | 1~8 | | 1~8 | |
| 無処置 ( n=7 ) | 88.9 ± 15.5 | | 144.8 ± 19.2 | | 18.7 ± 4.1 | | 1.9 ± 0.8 | |
| パチロマーカルシウム ( n=7) | 71.8 ± 9.7 | | 115.2 ± 16.7 | | 17.8 ± 6.0 | | 26.8 ± 10.1 | |
| p値 | < 0.05 | | < 0.05 | | ns | | < 0.0001 | |

ns=統計学的に有意差無し

p 値は、無処置群に対する両側 t 検定により算出した。

試験報告書 TR 300-07-010 の Table 3、Table 4 及び Table 5 から引用

表 6.　パチロマーカルシウム処置後 ( 10 日目 ) の血清中電解質

| 処置群 | カリウム ( mmol/L ) ( 平均± 標準偏差 ) | ナトリウム ( mmol/L ) ( 平均± 標準偏差 ) | マグネシウム ( mmol/L ) ( 平均± 標準偏差 ) | カルシウム ( mmol/L ) ( 平均± 標準偏差 ) |
|---|---|---|---|---|
| 無処置 ( n=6 ) | 4.9 ± 0.7 | 147.2 ± 1.3 | 0.8 ± 0.1 | 2.8 ± 0.1 |
| パチロマーカルシウム ( n=4 ) | 4.6 ± 0.6 | 146.5 ± 1.0 | 0.8 ± 0.1 | 2.9 ± 0.2 |
| p値 | ns | ns | ns | ns |

ns=統計学的に有意差無し

p 値は、無処置群に対する両側 t 検定により算出した。

試験報告書 TR 300-07-010 の Table 6 から引用

## 2.6.2.2.2.3　慢性腎不全ラットモデルにおける薬理学的効果 ( TR 300-07-027 )

慢性腎不全の病因を模倣するために様々な動物モデルが使用されているが、慢性腎不全に伴う高カリウム血症のモデルはほとんどない。そのため、NADR-TQ と呼ぶ新しいラット高カリウム血症モデルを作製し、このモデルでは 5/6 腎摘除及びその腎摘除 2 週間後のアドリアマイシン ( 3.5 mg/kg ) の単回静脈投与によって慢性腎不全が惹起された。アドリアマイシン投与直後からのトリメトプリム ( 飼料中 0.3%w/w ) 及びキナプリル ( 飲水中 30 mg/L ) の処置によって高カリウム血症状態を惹起した。正常な腎機能を有するラットの血清中カリウム量は 6.00±0.65 mmol/L であったが、キナプリル及びトリメトプリムを曝露せずアドリアマイシンを投与した腎摘除ラットでは、アドリアマイシン投与 2 週間後に僅かで有意な血清中カリウム量の上昇が認められた ( 6.58±0.65 mmol/L、正常対照群に対して $p < 0.01$ ) 。アドリアマイシンを投与した腎摘除ラットの飼料への添加物としてのトリメトプリム及びキナプリルの併用は高カリウム血症をさらに悪化させ、持続的かつ進行性の高カリウム血症を生じた。7 及び 14 日目の NADR-TQ ラットの血清中カリウム量は、それぞれ 7.08±0.89 及び 7.26±0.68 mmol/L であった ( 正常対照群に対して $p < 0.001$ ) 。

5/6 腎摘除によって慢性腎不全を惹起した雄性 Sprague-Dawley ラット ( 10 匹/群 ) にパチロマーカルシウム混餌飼料 ( 飼料中 4%w/w [2.6 g/kg/日] ) 又は飼料単独を給餌するように無作為に割り当てた。アドリアマイシン投与日にパチロマーカルシウムの処置並びにトリメトプリム及びキナプリルの補給を開始し、14 日間継続した。アドリアマイシン投与 5 日前及び投与後 7 及び 14 日目に全てのラットから血清を採取した。アドリアマイシン投与の前日、投与後 7 及び 14 日目に、24 時間の尿及び糞便試料を採取し、体重、摂食量及び飲水量を評価した。

7日目においてパチロマーカルシウムを処置したNADR-TQラットでは、無処置のNADR-TQラットよりも有意に低い血清中カリウム量が認められた（6.4±0.8 vs. 7.6±0.7 mmol/L、p<0.001）。パチロマーカルシウムを処置した動物での血清中カリウム量は正常範囲内（6.00±0.65 mmol/L）であったが、無処置のNADR-TQラットは高カリウム血症を発症した（図 7）。14日目でのパチロマーカルシウム処置群の血清中カリウム量も無処置のNADR-TQラットよりも低かったが、その差は統計的に有意ではなかった。

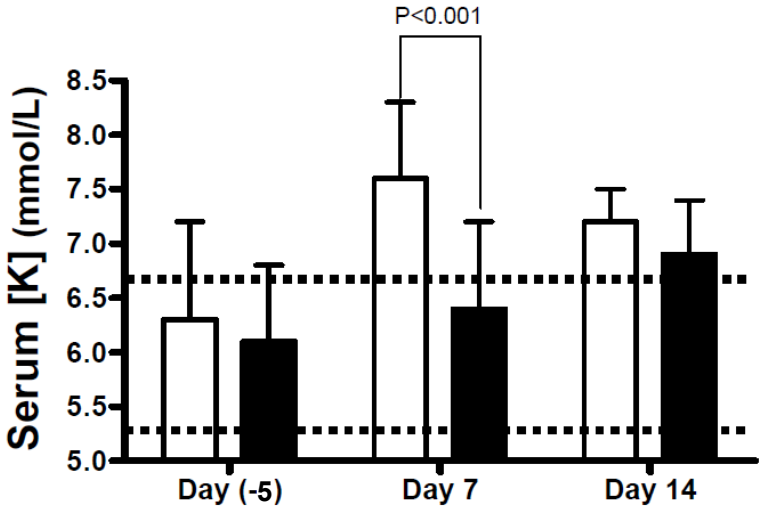



図 7.　パチロマーカルシウムはNADR-TQラットにおける高カリウム血症を減弱させる
□= NADR-TQラット; ■= パチロマーカルシウム混餌飼料（4%w/w）給餌したNADR-TQラット
平均±標準偏差; n=10/群
水平の点線は、同週齢の雄性Sprague-Dawleyラットの正常な血清中カリウム量の範囲を示す。
試験報告書 TR 300-07-027 の Figure 2 から引用

処置14日間後に、パチロマーカルシウムを処置したNADR-TQラットでは無処置のNADR-TQラットよりも有意に多い糞便中カリウム排泄（p <0.001）が認められた（0.33±0.06 mEq カリウム/日 vs. 0.15±0.08 mEq カリウム/日、図 8A）。比較の目的として、正常な腎機能を有するラットでは約0.04 mEq カリウム/日を排泄したが、トリメトプリム及びキナプリルの添加がなくアドリアマイシンを投与した腎摘除動物は約0.12 mEq カリウム/日を排泄した（データは示さず）。対照的に、NADR-TQラットの尿中カリウム排泄に対するパチロマーカルシウム処置の効果は認められなかった（図 8B）。従って、パチロマーカルシウムを処置した動物で認められた糞便中カリウム排泄の増加は尿中排泄の減少の代償ではなく、全身のカリウム減少及び血清中カリウム量の正常化が正味の効果であった。これらの結果から、パチロマーカルシウムがカリウムの「吸着源」として作用し、慢性腎不全で認められる大腸への適応性カリウム分泌を促進することが示された。

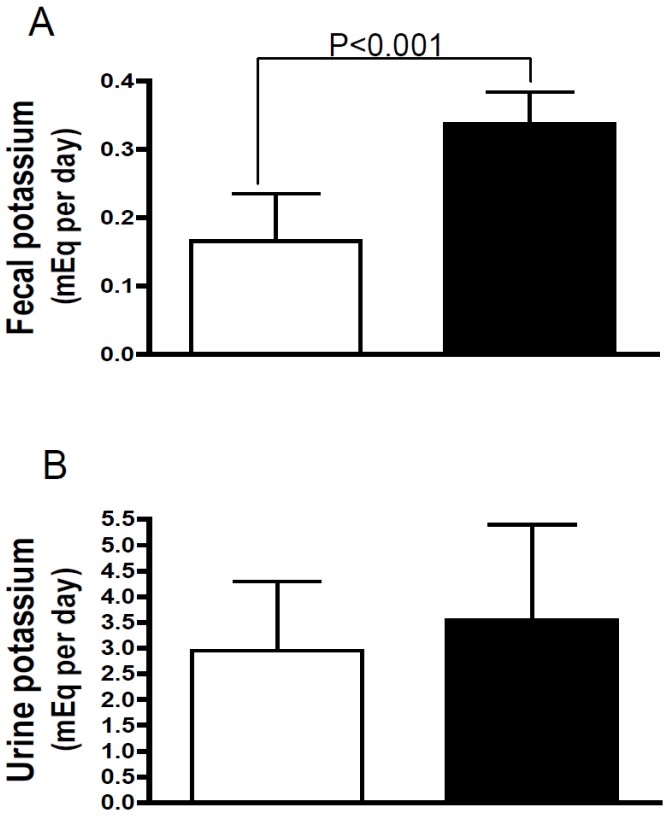



図 8.　NADR-TQ ラットにおける糞便中及び尿中カリウム排泄に対するパチロマーカルシウムの効果

□= NADR-TQ ラット; ■= パチロマーカルシウム混餌飼料（4%w/w）給餌した NADR-TQ ラット

平均±標準偏差; n=10/群

14 日目からの結果

試験報告書 TR 300-07-027 の Figure 3 から引用

本試験では、摂餌量、飲水量、体重、排尿量及び糞便排泄量に対してパチロマーカルシウムの有意な影響は認められなかった。

### 2.6.2.3　副次的薬理試験

パチロマーカルシウムは非吸収性であるため、副次的薬理試験は実施していない。

### 2.6.2.4　安全性薬理試験

$^{14}C$ 標識パチロマーカルシウムを用いたラット及びイヌを対象とした試験では、ポリマーは吸収されず、全身性のバイオアベイラビリティがないことが示された（2.6.4.3 項参照）。

GLP に準拠した 5 つの安全性薬理試験について、パチロマーカルシウムをラットで 6 g/kg、イヌで 3.5 g/kg の投与量まで経口投与して実施した（表 7）。Irwin 法（Irwin, 1968）で評価した一般行動、自律神経系、自発運動量への影響を含め、パチロマーカルシウムの中枢神経系

への影響の試験は、Wistar 系雄ラットで実施した。また、パチロマーカルシウムの呼吸機能及び消化管運動に対する潜在的な影響について、Wistar 系雄ラットを用いて検討し、心血管パラメーターに対する本剤の影響について、テレメトリーを埋め込んだビーグル犬で検討した。これら試験の結果、いずれの安全性パラメーターにおいても、臨床的に重要な有害作用は認められなかった。しかしながら、ラットでは、パチロマーカルシウムの 3 g/kg 用量で、わずかではあるが統計学的に有意な消化管通過時間の低下が、3 及び 6 g/kg 用量では、統計学的に有意な胃排出抑制作用を示した。これら用量は、パチロマーカルシウムの 1 日最大推奨臨床用量 ( MRHD ) である 30 g ( パチロマーカルシウムのアニオン性ポリマー25.2g に相当 ) の約 6 倍及び 12 倍に相当する。これら試験ではパチロマーカルシウムの投与量が非常に多いことから、胃内に残留したポリマーが、胃重量 ( 内容物を含む ) の有意な増加に寄与している可能性がある。

表 7　安全性薬理試験

| 試験番号<br>GLP 適用 | 試験種 | 動物種 | 用量 [a] | 主な結果 |
|---|---|---|---|---|
| TR 350-07-003<br>適 | 中枢神経系 | ラット | 0, 1, 3, 6 g/kg | 神経行動学的変化なし<br>( Irwin 法 ) |
| TR 350-07-005<br>適 | 呼吸器系 | ラット | 0, 1, 3, 6 g/kg | 一回換気量、分時換気量、呼吸数に変化なし |
| TR 350-07-016<br>適 | 心血管系 | イヌ [b] | 0, 1, 2, 3.5 g/kg | 一般状態、体重、摂餌量、心電図、体温、心拍数、及び血圧に変化なし |
| TR 350-07-004<br>適<br><br>TR 350-07-006<br>適 | 胃腸管系 | ラット | 0, 1, 3, 6 g/kg | 試験 1: 消化管運動への影響なし。全ての用量で胃排出抑制作用あり。<br><br>再試験 2[c]: 3 g/kg で消化管通過時間のわずかな低下。3 及び 6 g/kg で胃排出に対する抑制作用あり |

GLP=Good Laboratory Practices

a 全ての試験は単回投与で、被験物質は強制経口 ( ラット ) 及びカプセル ( イヌ ) 投与した。

b テレメトリー法

c TR 350-07-004 試験で使用したパチロマーカルシウムのロットから残留トルエンが検出されたため、再試験を実施した。

## 2.6.2.4.1 In vivo 安全性薬理試験

### 2.6.2.4.1.1 中枢神経系（TR 350-07-003）

当試験は、ラットの一般症状及び行動に及ぼすパチロマーカルシウムの影響を明らかにするために実施した。1 群 6 匹の Wistar 系雄ラットに、媒体（1%(w/v) カルボキシメチルセルロース）又はパチロマーカルシウム（1、3、6 g/kg）を 20 mL/kg 容量で単回強制経口投与した。被験物質投与後 30、60、120、240 及び 360 分にラットの一般的な行動、自律神経系及び運動への影響を観察した（Irwin, 1968）。ラットは投与後 7 日間飼育し、毒性及び死亡の徴候を毎日観察した。

試験期間中に死亡又は切迫と殺が必要な動物はいなかった。パチロマーカルシウムを投与したラットでは、媒体を投与したラットと比較して、行動あるいは生理学的変化は認められなかった。パチロマーカルシウムの高用量投与群の 1 例のラットに軽微な変化が観察された。この動物は、投与後 30 分に喘鳴が、投与後 60 分にハンドリングすると肺にわずかなガラガラ音が聞こえるいわゆる「rattle」が認められた。これら観察結果は、パチロマーカルシウムとの関連性は低く、投与過程に発生した被験物質のわずかな逆流によるものである可能性が高いと考えられた。

### 2.6.2.4.1.2 呼吸器系（TR 350-07-005）

当試験は、呼吸パラメーターに対するパチロマーカルシウムの作用を明らかにするために、非拘束下のラットを用いた全身プレチスモグラフィー法により実施し、媒体投与群との比較を行った。

Wistar 系雄ラット 4 群（各群 N=6）を、投与前約 1 時間及び投与後 4 時間、全身プレチスモグラフボックスに入れた。呼吸パラメーター（一回換気量、呼吸数、及び分時換気量）を測定し、電子データシステムを用いて記録した。ラットに媒体（1%(w/v) カルボキシメチルセルロース）又はパチロマーカルシウム（1、3、6 g/kg）を 20 mL/kg 容量で単回強制経口投与した。投与後、それぞれのラットを所定のプレチスモグラフボックスに戻し、呼吸パラメーターを 4 時間継続して測定した。

呼吸パラメーターのベースライン値は、4 群共に想定の範囲内であった。被験物質投与によりラットをプレチスモグラフボックスに戻して最初の 15 分間は、呼吸数や呼吸深度がわずかに増加し、その結果、分時換気量が増加した。この作用はすべての投与群で認められ、投与手順に関連していた。

投与直後に起こりうる呼吸深度の増加を除いて、パチロマーカルシウムを 1 g/kg 投与後の観察期間中、一回換気量は比較的安定していた。パチロマーカルシウムの 3 及び 6 g/kg を投与したところ、観察期間終了時には 9%の一回換気量の低下が認められた。パチロマーカルシウムの 1、3 及び 6 g/kg を投与後、観察期間終了時までにそれぞれ 12、18 及び 18%の呼吸数の低下が認められた。これらの変化は、投与前値と比較して、観察期間終了時には全体として

17~27%の分時換気量の低下となった。パチロマーカルシウム投与群で観察された変化の割合は、媒体投与後に観察された変化と有意な差はなかった。

### 2.6.2.4.1.3　心血管系（TR 350-07-016）

当試験は、テレメトリーを埋め込んだビーグル犬にパチロマーカルシウムをカプセルで経口投与した際の心血管系への影響について評価した。

クロスオーバーデザインのため、4 匹のまだ実験に供されていない雄ビーグル犬を 4×4 のラテン方格により割り付けた。各々の動物は、4 用量（0、1、2 又は 3.5 g/kg パチロマーカルシウム）の内、いずれかの用量を、所定の順序で週 1 回投与した。心血管機能は、心拍数、血圧、心電図（ECG）パラメーターについて評価し、テレメトリーデータは、少なくとも各投与後 24 時間まで収集した。体重、一般症状（摂餌量を含む）、体温の評価を行い、イヌの全身的な健康状態をモニターした。

動物は、試験が終了する投与 23 日目まで全例生存していた。体重や摂餌量に対する明らかな被験物質の影響は認められなかった。3.5 g/kg を投与した 4 頭の内 3 頭に、被験物質に関連した嘔吐が認められた。血圧（収縮期、拡張期、平均動脈圧及び脈圧）、心拍数及び体温のデータには、統計学的に有意な変化は認められなかった。

心電図は定性的にも定量的にも正常範囲内であり、QT 又は QTc データには有意差（処置、又は処置×時間）は認められなかった。不整脈も認められず、パチロマーカルシウムの投与に起因する心電図上の異常所見は認められなかった。

### 2.6.2.4.1.4　胃腸管系（TR 350-07-004 及び TR 350-07-006）

経口投与された炭末マーカーを用いて、パチロマーカルシウムがラットの消化管通過時間に影響するかを確認するために 2 つの試験を実施した。両試験共に、Wistar 系雄ラット 5 群（各群 N=6）に、媒体（1%（w/v）カルボキシメチルセルロース）、パチロマーカルシウム（1、3、6 g/kg）又はモルヒネ（陽性対照; 75 mg/kg）を 20 mL/kg で単回経口投与した。投与 1 時間後に、5%（w/v）の炭末を懸濁した生理食塩液を 10 mL/kg で経口投与した。炭末の投与 25 分後にラットを剖検し、小腸内での炭末の移動距離を測定した。また、胃排出の指標のために胃と内容物の重量を測定した。

初回の消化管運動試験（TR 350-07-004）では、パチロマーカルシウムはいずれの用量においても胃排出後の消化管通過に影響を及ぼさなかった。しかし、パチロマーカルシウムの全ての用量（1、3 及び 6 g/kg）で、胃重量（内容物を含む）増加を指標とする胃排出低下が、媒体投与群に比して有意に認められた。パチロマーカルシウムの 1、3 及び 6 g/kg 投与により、胃重量（内容物を含む）がそれぞれ 68%（$p<0.05$）、86%（$p<0.01$）及び 86%（$p<0.05$）増加した。陽性対照薬であるモルヒネ投与群では、媒体投与群に比して消化管通過時間が 33%低下（$p<0.001$）し、胃重量（内容物を含む）が 73%増加した（$p<0.05$）。

消化管運動試験（TR 350-07-004）で使用されたパチロマーカルシウムのロットに高レベルの残留トルエンが含まれていたため、胃排出に対する阻害作用がトルエンの間接的な影響であるかどうかを評価するために再試験を実施した。

2 回目の試験（TR 350-07-006）では、1 回目の試験と同一のデザインであったが、若干異なる結果が得られた。

1 及び 6 g/kg では、パチロマーカルシウムに関連した消化管通過に影響を及ぼさなかった。しかし、パチロマーカルシウムの 3 g/kg の投与は、軽度ではあるものの、媒体投与群と比して統計学的に有意に消化管通過を低下（23%）させた（$p<0.05$）。パチロマーカルシウムの 1 g/kg の投与は胃排出に影響を及ぼさなかった。しかし、パチロマーカルシウムの 3 及び 6 g/kg を投与すると、胃重量（内容物を含む）の増加を指標とする胃排出減少が、媒体投与群に比して有意（$p<0.01$）に認められ、胃重量（内容物を含む）を 44%増加させた。陽性対照薬（モルヒネ）は、媒体投与群に比して、消化管通過時間に有意な影響を及ぼさなかったが、胃重量（内容物を含む）が 150%（$p<0.001$）増加した。

当試験ではパチロマーカルシウムの投与量が多いことから（3 g/kg 投与群で約 0.5 g、6 g/kg 投与群で約 1 g）、胃内に残留したパチロマーカルシウムが、これら投与群における胃重量（内容物を含む）の有意な増加（平均0.8 gの増加）に寄与している可能性がある。従って、約 13 mg のモルヒネが平均 2.7 g の胃重量（内容物を含む）増加をもたらしたモルヒネで観察された薬理学的作用とは対照的に、胃排出に認められたパチロマーカルシウムの作用は物理的なものである可能性がある。当試験で用いた 3 及び 6 g/kg の用量は、本剤における 1 日最大推奨臨床用量（MRHD）の約 6 倍及び 12 倍に相当する。

### 2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験

本薬を用いた薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。本薬は全身的に吸収されないため、薬物-薬物相互作用が発現する場合、消化管において経口投与された別の薬物と本ポリマーとの結合を介して生じる可能性がある。本剤の対象患者集団（すなわち、慢性腎疾患、高血圧症及び/又は糖尿病を有する患者）で一般的に使用される経口投与化合物と本薬との相互作用を評価するために *in vitro* 試験が実施された。これらの試験は、RLY-TR-0130「本薬の薬物間相互作用の *in vitro* 評価」、RLY-TR-0174「本薬と免疫抑制剤の薬物間相互作用の in vitro 評価」、REP079631TC-EN03「パチロマーと共に処方される腎疾患及び心血管疾患治療薬との薬物間相互作用の in vitro 評価」、REP089939TC-EN03「パチロマーと共に処方される腎疾患及び心血管疾患治療薬との薬物間相互作用の模擬消化管通過モデルを用いた評価」及び RLY-TR-0184「パチロマーとセベラマー塩酸塩の薬物間相互作用の in vitro 評価」として実施され、2.6.4.7 項に要約されている。

## 2.6.2.6　考察及び結論

効力を裏付ける試験の成績から、本薬の活性部分（すなわち、パチロマーカルシウムのポリマーアニオン）は単純な *in vitro* のイオン性マトリックス内及び複雑な *in vivo*（生体内）環境でカリウムと結合することが示された。本ポリマーの結合能を測定した *in vitro* 試験により、生理的な pH の普通の緩衝液で評価した際の実質的なカリウム結合（8.7 mEq $K^+$/g ポリマー）が示された。これらの条件下では、本ポリマーの総結合能の 85%以上が陽イオン交換に利用可能であった。本ポリマーの作用機序を評価した動物モデルでは、ラット及びブタの両モデルにおいて糞便中カリウム排泄が増加し、高カリウム血症ラットにパチロマーカルシウムを処置すると、血清中カリウム量が正常な血清中カリウム量の範囲まで実質的に減少したことが示された。

パチロマーカルシウムの中枢神経系、呼吸器系、心血管系、胃腸管系への影響を調べるために実施された安全性薬理試験では、ラットでは 6 g/kg まで、イヌでは 3.5 g/kg までの投与量で、試験されたどの安全性パラメーターにも臨床的に意義のある有害事象は認められなかった。パチロマーカルシウムは胃重量（内容物を含む）の増加を示したが、これは大量のポリマーを投与したために胃の中にパチロマーカルシウムが残留した結果であると考えられる。

結論として、得られた非臨床薬理試験の成績は、高カリウム血症患者における本剤の臨床使用を裏付けている。

## 2.6.2.7　引用文献


1) Fallingborg J, Christensen LA, Ingeman-Nielsen M, et al. PH-Profile and Regional Transit Times of the Normal Gut Measured by a Radiotelemetry Device. Aliment Pharmacol Ther, 3[6], 605-613. 1989.
2) Fordtran JS, Locklear TW. Ionic Constituents and Osmolality of Gastric and Small-Intestinal Fluids After Eating. American Jouranl of Digestive Diseases, 11[7], 503-521. 1966.
3) Gennari FJ, Segal AS. Hyperkalemia: An Adaptive Response in Chronic Renal Insufficiency. Kidney Int, 62[1], 1-9. 2002.
4) Irwin S. Comprehensive Observational Assessment: Ia. A Systematic, Quantitative Procedure for Assessing the Behavioral and Physiologic State of the Mouse. Psychopharmacologia, 13[3], 222-257. 1968.
5) Jensen SL, Gregersen H, Shokouh-Amiri MH, Moody FG. Essentials of Experimental Surgery : Gastroenterology. Harwood Academic Publishers; 1996.
6) Musso CG. Potassium Metabolism in Patients With Chronic Kidney Disease (CKD), Part I: Patients Not on Dialysis (Stages 3-4). Int Urol Nephrol, 36[3], 465-468. 2004.
7) Perazella MA. Drug-Induced Hyperkalemia: Old Culprits and New Offenders. Am J Med, 109[4], 307-314. 2000.

8) Rao SS, Kuo B, McCallum RW, et al. Investigation of Colonic and Whole-Gut Transit With Wireless Motility Capsule and Radiopaque Markers in Constipation. Clin Gastroenterol Hepatol, 7[5], 537-544. 2009.
9) Read NW, Miles CA, Fisher D, et al. Transit of a Meal Through the Stomach, Small Intestine, and Colon in Normal Subjects and Its Role in the Pathogenesis of Diarrhea. Gastroenterology, 79[6], 1276-1282. 1980.
10) Stevens CE. Comparative Physiology of the Digestive System. In: Dukes HH, Swenson MJ, editors. Dukes' Physiology of Domestic Animals. 9th ed. Ithaca, N.Y: Comstock Pub. Associates, 216-32. 1977.
11) Wrong O, Metcalfe-Gibson A. The Electrolyte Content Faeces. Proc R Soc Med, 58[12], 1007-1009. 1965.

## 目次

2.6.3 薬理試験概要表 ..... 2
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 ..... 2

## 表

表 2.6.3.1-1. 薬理試験：一覧表 ( 1/2 ) ..... 2
表 2.6.3.1-2. 薬理試験：一覧表 ( 2/2 ) ..... 3

## 2.6.3　薬理試験概要表

### 2.6.3.1　薬理試験：一覧表

表 2.6.3.1-1.　薬理試験：一覧表 ( 1/2 )　　被験物質：パチロマーカルシウム、パチロマー [a]

| 試験/表題 | GLP [b] 適用 | 試験系 | 投与方法 | 実施施設 ( 試験番号 ) | 試験番号 | 記載場所 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 効力を裏付ける試験 | | | | | | |
| ペプシン不含USP疑似胃液中のパチロマーカルシウムの脱灰 | 非 | SGF | *in vitro* | Relypsa, Inc. | TR 300-07-026 | 4.2.1.1 |
| 生理的pHでのパチロマーカルシウムのカリウム結合能の測定 | 非 | 緩衝カリウム溶液 | *in vitro* | Relypsa, Inc. | TR 300-07-025 | 4.2.1.1 |
| 正常腎機能ラットにおけるパチロマーカルシウムの薬理学的効果 | 非 | ラット | 経口、混餌 | Relypsa, Inc. | TR 300-07-009 | 4.2.1.1 |
| 正常腎機能ブタにおけるパチロマーカルシウムの薬理学的効果 | 非 | ブタ | 経口、混餌 | [redacted] ( 05-040F ) 及びRelypsa, Inc. | TR 300-07-010 | 4.2.1.1 |
| 高カリウム血症ラットモデルにおけるパチロマーカルシウムの薬理学的効果 | 非 | ラット | 経口、混餌 | Relypsa, Inc. | TR 300-07-027 | 4.2.1.1 |
| 副次的薬理試験<br>試験は実施していない | | | | | | |

表 2.6.3.1-2. 薬理試験：一覧表 ( 2/2 ) 被験物質：パチロマーカルシウム、パチロマー [a]

| 試験/表題 | GLP [b] 適用 | 試験系 | 投与方法 | 実施施設 ( 試験番号 ) | 試験番号 | 記載場所 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 安全性薬理試験 | | | | | | |
| パチロマーカルシウムの経口投与によるラット一般症状及び行動に及ぼす影響[c] | 適 | ラット | 強制経口 | [redacted] (2590/005) | TR 350-07-003 | 4.2.1.3 |
| パチロマーカルシウムの無拘束· 覚醒ラットを用いた全身プレチスモグラフ法による呼吸器パラメーターの評価[c] | 適 | ラット | 強制経口 | [redacted] (2590/007) | TR 350-07-005 | 4.2.1.3 |
| パチロマーカルシウムの覚醒イヌを用いたテレメトリー法による心血管系に及ぼす影響[c] | 適 | イヌ | 経口 カプセル | [redacted] (7578-127) | TR 350-07-016 | 4.2.1.3 |
| パチロマーカルシウムのラットを用いた経口投与による消化管通過に及ぼす影響[c] | 適 | ラット | 強制経口 | [redacted] (2590/006) | TR 350-07-004 | 4.2.1.3 |
| パチロマーカルシウムのラットを用いた経口投与による消化管通過に及ぼす影響[d] | 適 | ラット | 強制経口 | [redacted] (2590/008) | TR 350-07-006 | 4.2.1.3 |
| 薬力学的薬物相互作用試験<br>試験は実施していない | | | | | | |

GLP = Good Laboratory Practice; SGF =ペプシン不含 USP 疑似胃液; USP =米国薬局方

a TR 300-07-025 試験では、パチロマーカルシウムのプロトン化体 ( パチロマー ) を使用した。その他の試験では、パチロマーカルシウムを使用した。

b この欄に「適」と記載されている場合は、試験報告書に GLP 適合陳述書が含まれていることを示す。

c これらの試験で使用されたパチロマーカルシウムのロット ( [redacted] ) には、[redacted] 高濃度のトルエンが含まれていた。[redacted]

d 今回使用したパチロマーカルシウムのロットは、[redacted]