目次

略語及び専門用語一覧表.....3
2.6.4 薬物動態試験の概要文.....4
2.6.4.1 まとめ.....4
2.6.4.2 分析法.....8
2.6.4.3 吸収.....11
2.6.4.4 分布.....15
2.6.4.5 代謝.....15
2.6.4.6 排泄.....19
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用.....22
2.6.4.8 その他の薬物動態試験.....39
2.6.4.9 考察及び結論.....43
2.6.4.10 引用文献.....45

表目次

表 1. ラットに[^{14}C]パチロマーカルシウムを単回経口投与した時の血漿中放射活性.....13
表 2. イヌに[^{14}C]パチロマーカルシウムを単回経口投与した時の血漿中放射活性.....14
表 3. イヌの薬物動態パラメータ.....15
表 4. 臨床試験被験者の糞便から回収したパチロマーカルシウムビーズに結合した陽イオン.....18
表 5. 本薬との相互作用を *in vitro* で検討した薬物.....23
表 6. *In vitro* 薬物間相互作用：試験薬物の回収率の 90%信頼区間.....26
表 7. 本薬と免疫抑制剤の *in vitro* 相互作用.....28
表 8. *In vitro* 薬物間相互作用：試験薬物の回収率の 90%信頼区間.....28
表 9. 本薬との相互作用を *in vitro* で検討した試験薬物.....29
表 10. *In vitro* 薬物間相互作用：試験薬物の回収率の 95%信頼区間.....31
表 11. *In vitro* 薬物間相互作用：試験薬物の回収率の 95%信頼区間.....34
表 12. 試験薬物の試験液からの回収率を予測する直線回帰モデルに関する係数の比較.....36
表 13. ポリマーのイオン結合に関する in vitro 試験の実験条件.....38
表 14. 本薬とパチロマーのカリウム結合（イオン結合実験 1A 及び 1B）及びセベラマーのリン酸結合（イオン結合実験 2）に関してラングミューアーの等温吸着式により決定した結合定数.....39
表 15. ラットにパチロマーカルシウム及びパチロマーナトリウムを投与した時の薬物動態パラメータ.....43

図目次

図 1.　パチロマーカルシウムビーズの粒度分布 11
図 2.　糞便中カリウム排泄 16
図 3.　尿中カリウム排泄 17
図 4.　臨床試験被験者の糞便から回収したパチロマーカルシウムビーズに結合した陽イオン 18
図 5.　臨床試験被験者の代表例から回収したパチロマーカルシウムビーズ 19
図 6.　ラットに[^{14}C]パチロマーカルシウムを投与した時の尿中及び糞便中放射活性 20
図 7.　イヌに[^{14}C]パチロマーカルシウムを投与した時の尿中及び糞便中放射活性 21
図 8.　[^{14}C]パチロマーカルシウムのアセトニトリル抽出物のラジオ液体クロマトグラム 22
図 9.　ラットにフッ化物を様々な濃度で含むパチロマーカルシウムを投与した時の平均血漿中フッ化物濃度 41
図 10.　ラットにフッ化物を様々な濃度で含むパチロマーナトリウムを投与した時の平均血漿中フッ化物濃度 41

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
A	酸性
(A)	陰イオン性
AUC	area under the plasma concentration time curve：血漿中濃度曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the plasma concentration time curve from zero to time t：時間 0 から t (濃度測定可能な最終時点) の血漿中濃度曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	area under the plasma concentration time curve from zero to infinity：時間 0 から無限大の血漿中濃度曲線下面積
B	塩基性
BCS	Biopharmaceutics Classification System：生物薬剤学分類
BLQ	below the limit of quantitation：定量限界未満
(C)	陽イオン性
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
Ci	キューリー
cpm	counts per minute：1 分間のカウント数
DHFR	dihydrofolate reductase：ジヒドロ葉酸還元酵素
dpm	disintegrations per minute：1 分間の壊変数
F	フッ化物
FDA	Food and Drug Administration：アメリカ食品医薬品局
[redacted]	パチロマーカルシウム
Ksp	溶解度積
mEq	miliequivalent：ミリ当量
N	数
(N)	中性
NA	not applicable：適用無し
ND	not determined：決定せず
NDA	new drug application：新薬承認申請
T_{max}	time to maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
$T_{1/2}$	half-life：半減期

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

ビルタサ懸濁用散分包 8.4g (以下、本剤) は高カリウム血症の治療のために開発された懸濁して経口投与可能なパウダーである。本剤は [redacted]%のパチロマーソルビテクスカルシウム (以下、本薬) と [redacted]% のキサンタンガムからなる。本薬は、直径約 100 μm で低膨張性の球状のビーズからなる流動性の粉末であり、活性部分であるポリマーアニオンとカウンターイオンとしてのカルシウム塩-ソルビトール複合体で構成されている。この活性物質は大腸内腔でカリウムと結合し、糞便中カリウム排泄を増加させる非吸収性カチオン交換ポリマーであり、体内からカリウムを除去し、血清中カリウム濃度を低下させる。

本薬の薬物動態試験に加えて、カルシウム及びナトリウムの複合体であるパチロマーカルシウムとパチロマーナトリウムの薬物動態試験が補足として実施された。パチロマーカルシウムとパチロマーナトリウムは本薬の活性物質であるポリマーアニオンを含んでいる。

この章で述べられるいくつかの薬物動態試験における物質名はパチロマーカルシウム (ソルビトールを含まないカルシウム複合ポリマーアニオン) で、製品名はポリマーがプロトン化された物質名で表現された (RLY5016H、これをパチロマーと表す)。

2.6.4.1.1 非臨床薬物動態試験

この章で述べられる主な試験を以下に示し、第 2.6.5.1 項にもまとめた。

- ラットに ^{14}C 標識体を単回経口投与した試験 (試験番号：TR350-07-007、表題：[^{14}C]パチロマーカルシウムをラットに経口投与後の吸収、分布及び排泄)
- イヌに ^{14}C 標識体を単回経口カプセル投与した試験 (試験番号：TR350-07-008、表題：[^{14}C]パチロマーカルシウムをイヌに経口投与後の吸収、分布及び排泄)
- 本薬と他剤 28 剤との *in vitro* 薬物間相互作用試験 (試験番号：RLY-TR-0130、表題：パチロマーソルビテクスカルシウムの薬物間相互作用の *in vitro* 評価)
- 0.05% Tween-20 が試験薬と本薬の結合評価に与える影響に関する *in vitro* 試験 (試験番号：RLY-TR-0155、表題：パチロマーソルビテクスカルシウムの薬物間相互作用の *in vitro* 評価における Tween-20 の影響)
- ろ過方法が試験薬と本薬の結合評価に与える影響に関する *in vitro* 試験 (試験番号：RLY-TR-0156、表題：パチロマーソルビテクスカルシウムに非結合な化合物の濃度に対するろ過及び採取時間の影響)
- 本薬と他剤の薬物間相互作用に関する 2 つのパイロット *in vitro* 試験 (試験番号：RLY-TR-0033、表題：リシノプリル、キナプリル、ロサルタン、バルサルタン、スピロノラクトン、フロセミドとの薬物間相互作用の *in vitro* 予備試験及び試験番号：

RLY-TR-0069、表題：メトプロロール、トリメトプリム、ベラパミル、リチウムとの薬物間相互作用の *in vitro* 予備試験)

- 本薬と免疫抑制剤との *in vitro* 薬物間相互作用試験 (試験番号：RLY-TR-0174、パチロマーソルビテクスカルシウムと免疫抑制剤との薬物間相互作用に関する *in vitro* 評価)
- 本薬と腎疾患及び心血管疾患の処方薬との *in vitro* 薬物間相互作用試験 (試験番号：REP079631TC-EN03、パチロマーソルビテクスカルシウムと腎疾患及び心血管疾患の処方薬との薬物間相互作用に関する *in vitro* 評価)
- 本薬と腎疾患及び心血管疾患の処方薬との消化管模倣 *in vitro* 薬物間相互作用試験 (試験番号：REP089939TC-EN03、パチロマーソルビテクスカルシウムと腎疾患及び心血管疾患の処方薬との薬物間相互作用に関する消化管模倣 *in vitro* 評価)
- 本薬と薬物の結合を予測する定量的構造特性相関モデルの開発 (試験番号：QSPR-RLY-001、表題：パチロマーソルビテクスカルシウムへの薬物結合予測に関する定量的構造特性相関)
- パチロマーとセベラマー塩酸塩との *in vitro* 相互作用試験 (試験番号：RLY-TR-0184、パチロマーとセベラマー塩酸塩との薬物間相互作用に関する *in vitro* 評価)
- パチロマーカルシウム及びパチロマーナトリウムからのフッ化物イオンの吸収を評価するラット投与試験 (試験番号：TR 300-07-028、表題：パチロマーカルシウムをラットに経口投与したときの血漿中フッ化物濃度)

この章で述べられる試験のいくつかは[redacted]([redacted]) で実施された、又は [redacted] がスポンサーとなって委託された。20[redacted]年 [redacted]月にパチロマーカルシウムの開発権が Relypsa 社 (カルフォルニア州レッドウッド) に移譲された。[redacted] で実施された試験におけるパチロマーカルシウムは [redacted] と表記されている。

2.6.4.1.2 吸収、分布、代謝、排泄

パチロマーカルシウムの生物学的利用率を評価する試験がラット (試験番号：TR350-07-007) 及びイヌ (試験番号：TR350-07-008) で実施された。パチロマーカルシウムはポリマービーズの構成成分の 1 つでもある[redacted]を用いて ^{14}C 標識された。標識ポリマーは実験動物に投与され、吸収及び分布を評価するため血漿、尿及び糞便が測定された。分析により投与された標識体のそれぞれ 0.004%及び 0.002%がラット及びイヌの血漿中に存在することが示された。ラットの定量的全身オートラジオグラフィーにより消化管の外側に標識体は検出されなかった。標識体の糞便中及び尿中の回収率はラットでそれぞれ 84.1%及び 0.15%、イヌで 99.9%及び 0.1%未満であった。ラットで観察された低い糞便中回収率はラット糞便の回収と均一化が難しかったためであった。ラット及びイヌの尿から回収された放射能量は、標識ポリマーの洗浄水に抽出された架橋形成に寄与しなかった架橋剤の放射

能量と同等であった (全放射活性の約 0.2%、試験番号 : TR350-07-007 の[^{14}C]パチロマーカルシウム分析証明書を参照)。その上、その架橋に用いられなかった放射能量の多く (97.87%) は[redacted] と共溶出する単一ピークであったことから、ラット及びイヌの尿中の放射活性は吸収されたパチロマーカルシウムビーズというよりも架橋形成に寄与しなかった架橋剤によるものと考えられた (試験番号 : 670402、表題 : パチロマーカルシウムビーズ中の [redacted] とその関連不純物の決定)。以上より、ラット及びイヌを用いた試験により、本薬は非吸収性で生物学的利用能を示さないことが明らかとなった。

パチロマーカルシウムは安定で消化管通過中に分解されない。「試験番号 : RLY-TR-0054、表題 : ヒト糞便から単離したパチロマーカルシウム中の陽イオン含量分析」で述べたように消化管通過中のパチロマーカルシウムビーズの物理的安定性は「試験番号 : RLY5016-101、表題 : 健常人における安全性及び忍容性を評価するための単回及び反復用量漸増投与ランダム二重盲検試験」にてヒト被験者から回収された糞便中製剤の回収率により証明された。糞便から回収されたビーズは完全体で 100 μm の粒子であった。ビーズの安定性は回収されたパチロマーカルシウムビーズ中の陽イオン含量により証明された。すなわち、全ての投与量で、回収したポリマービーズに結合した主要な生理学的陽イオン (Na^+、NH_4^+、K^+、Mg^{2+}、Ca^{2+}) の合計は、消化管を通過する前のビーズに結合したカルシウムイオンと等しかった。よって、代謝によって陽イオン結合能が消失すれば陽イオン含有量に反映されるので、パチロマーカルシウムは代謝も消化管通過による変化も受けない。

2.6.4.1.3 薬物間相互作用

本薬は吸収されないため、薬物間相互作用が起こるとしたら、消化管内で併用薬が本薬のポリマーに結合することにより併用薬の吸収変化を引き起こすことと考えられた。本薬と対象患者群で一般的に使用される 28 種の経口剤との薬物間相互作用を評価するために、生体に近い *in vitro* 試験系を用いた (試験番号 : RLY-TR-0130) 。この試験は第 2.6.5.6 項にまとめた。試験化合物には様々な薬物クラスの代表薬、ビタミン及びホルモンが含まれた。本薬との薬物間相互作用試験で用いた被験薬は20[redacted] 年[redacted]月に開催された [redacted] 面談で FDA に合意された。加えて、本薬と薬物の結合を精度よく予測する定量的構造特性相関モデルを開発した (試験番号 : QSPR-RLY-001)。

以上の 2 試験により、本薬と併用薬との結合は薬物の構造のみから計算される少数のパラメータから予測可能であることが結論づけられた。それらのパラメータは以下のとおり。

- アクセプター原子の表面積 (水素結合アクセプターとして同定された原子の表面積の総和)
- イオン化ポテンシャル (最も占有された分子軌道のエネルギー)、電子親和性 (最も占有されなかった分子軌道のエネルギー)
- 疎水性

本薬が陽イオン結合体であることを考えれば、有意であった分子パラメータは分子の極性や疎水性を記述するパラメータであったため、物理学的に合理性があると考えられた。また、それらのパラメータは様々なタンパク質やポリマーと低分子との相互作用において長い間、関係するとされてきたパラメータであった。

続いて、上記と同様の生物学的に妥当な *in vitro* 試験系を使用して、本剤と同時に処方される可能性のある腎移植患者で服用される免疫抑制剤（ミコフェノール酸モフェチル及びタクロリムス、試験番号：RLY-TR-0174）、腎疾患及び心疾患分野の 25 薬物（アンギオテンシン変換酵素阻害薬、アンギオテンシン II 受容体拮抗薬、アンギオテンシン受容体ネプリリシン阻害剤、アドレナリンβ受容体拮抗薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬、ナトリウムーグルコース共輸送体 2 阻害薬、ループ利尿薬、試験番号：REP079631TC-EN03）と本薬の相互作用を検討した。

更に、異なる pH の試験液を用いて別々に観察した相互作用試験は pH1.2 から pH6.8 までの pH の勾配変化において部分的正電荷分子が中性分子に脱プロトン化する動的プロセスを再現していない可能性があるため、より現実的な評価のため消化管通過中の pH 変動を模倣する *in vitro* 試験系を確立した（試験番号：REP089939TC-EN03）。この試験系では、REP079631TC-EN03 試験において低 pH で本薬との相互作用を示した薬物を検討した。

また、本薬とパチロマーのカリウム結合能がセベラマー塩酸塩によって影響されないか及びセベラマー塩酸塩のリン酸結合能がパチロマーナトリウムによって影響されないかを *in vitro* で検討した（試験番号：RLY-TR-0184）。

2.6.4.1.4　　フッ化物イオンの吸収

本薬のアニオンは 2-フルオロアクリレートの架橋されたポリマーである。そのため、本剤の冷蔵中にフッ化物が生じた。フッ化物分解の駆動力はカルシウムの陽電子性と陰電子性フッ化物への近接によるカルシウムイオンとフッ化物イオンの反応であった（すなわち、カルシウムが強力なルイス酸となることでポリマー中のフッ素を不安定化させる）。ポリマーから分離したフッ素は水に溶けないフッ化カルシウムを形成すると考えられた。フッ化カルシウムはフッ化ナトリウムよりも水に溶けないため（フッ化カルシウム：0.0017 g / 100 mL、フッ化ナトリウム：4.3 g / 100 mL）、フッ化ナトリウムと比較して極めて低い生物学的利用率を示す。ヒトや実験動物を用いた試験において、フッ化カルシウムからのフッ化物の生物学的利用率はフッ化ナトリウムのものよりも低いことが報告されている（Trautner, 1987; Jowsey, 1978; Whitford, 1994）。

パチロマーカルシウム経口投与後のフッ化物吸収は最小限であることを検証するためラット投与実験が実施された（試験番号：TR300-07-028）。パチロマーナトリウム及びパチロマーカルシウム（それぞれポリマーアニオンのナトリウム及びカルシウムのカウンターイオン）を不純物としてのフッ化物の含有率が同じになるようにラットに経口投与し、血漿中フッ化物の体内動態を評価した。その結果、パチロマーカルシウム投与後の最高フッ化物濃度はパチロ

マーナトリウム投与後より 6 倍低く、フッ化物濃度曲線下面積は 4 倍低かった。カルシウムと複合体を形成するポリマーアニオンの経口投与後のフッ化物の吸収はナトリウム塩投与後のフッ化物の吸収より大幅に低かった。この結果はカルシウムとフッ化物を同時投与した過去の報告と一致した (Whitford, 1994)。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 高周波誘導結合プラズマ発光分光法

安全性試験における混餌投与時の餌及び経口投与時の投与媒体であるカルボキシメチルセルロース中のパチロマーカルシウム及び本薬の安定性を評価するために、パチロマーカルシウム及び本薬に含まれるカルシウムを高周波誘導結合プラズマ発光分光法により分析した。分析法は特異性及び直線性について確認した (試験番号：7578-131 及び 8057-106)。

2.6.4.2.2 クロマトグラフィー

安全性試験における混餌投与時の餌、経口投与時の投与媒体であるカルボキシメチルセルロース及びゼラチンカプセル中のパチロマーカルシウム及び本薬の安定性を評価するために、パチロマーカルシウム及び本薬に含まれるカルシウム、フッ化物、ソルビトールをクロマトグラフィーにより分析した (試験番号：RLY-TR-0134)。また、ポリマーのカリウム結合能をクロマトグラフィーにより分析した (試験番号：RLY-TR-0134)。

2.6.4.2.3 放射性化学法

[^{14}C]パチロマーカルシウムは[redacted]を用いて合成した (試験番号：675500)。

[^{14}C]パチロマーカルシウムを用いたラット及びイヌ投与試験で得た生体試料は標識体の吸収、分布及び排泄の決定に使用した (試験番号：TR350-07-007 及び TR350-07-008)。生体試料中の ^{14}C は[redacted]を用いて燃焼させ、発生する $^{14}CO_2$ は[redacted]と[redacted]の混合物でトラップした。直接法においては[redacted]シンチレーションカクテルを使用した。全ての試料に関する放射活性は最低 5 分間又は最低 100,000 カウントになるまで[redacted]で測定した。生体試料は測定前にホモジナイズした (試料全部を測定に使用しない場合)。試料の量に制限がなければ全ての試料はデュプリケイトで測定した。デュプリケイト測定におけるそれぞれの測定値 (^{14}C dpm/g) が平均値から 10%以上異なった場合には、試料を再ホモジナイズして再測定した (試料の量に制限がなければ)。測定値 (cpm) は外部標準法による計数効率と機器に内蔵されたクエンチング標準品から作成したクエンチング曲線により自動補正した。

ラットの薬物動態試験における全身オートラジオグラフィーは以下のように行った。薄切の前に ^{14}C 放射活性でスパイクした品質管理用標準品をラットが包埋された凍結ブロックに添加し、その標準品は切片の厚みの均一性を確認するために用いた。切片は標準操作手順書に従って [redacted] を用いて接着テープに 40 µm の厚みで回収した。切片は正中面で 5 ヵ所から回収し、全ての主要組織、臓器及び体液が含まれた。薄切した切片は約-20°C で乾燥させた。切片セットは代表的な切片を選んで作製した。切片はマイラーフィルムで堅く覆い、検量線作成のためにプラスチックに包埋されたオートラジオグラム用標準品 [redacted] と共にイメージングプレートに圧着させた。イメージングフィルムは 4 日間圧着させて、[redacted] を用いてスキャンした。オートラジオグラム用標準品の画像データは検量線を作成するために [redacted] を用いた。この検量線を用いて、読み取れ得る最低濃度に基づいて検出限界（定量下限濃度として報告した）を算出した。組織濃度は [redacted] を用いて検量線から nanocuries/g として算出し、比活性に基づいて µg equivalents/g に換算した。組織濃度データは表にまとめた。オートラジオグラフは [redacted] で印刷した。

2.6.4.2.4 イオン選択性電極法

血漿中フッ化物はヘキサメチルジシロキサン促進拡散後のフッ化物イオン選択性電極を用いて分析した (Traves, 1968; Whitford, 1996)。簡単に述べるとヘキサメチルジシロキサン促進拡散はフッ化物イオン選択性電極を用いる分析の前に生体試料及び検量線試料からフッ化物を塩基性捕捉液に移行させる。その塩基性捕捉液として 0.05 N 水酸化ナトリウム及び 3.0 N ヘキサメチルジシロキサンで飽和した硫酸を用いた。移行したフッ化物を含む液は 0.2 N 酢酸を加えることにより pH5.2 に調整した。その調整した試料中のフッ化物量をフッ化物イオン選択性電極を用いて測定した。

2.6.4.2.5 *In vitro* 薬物間相互作用試験で評価した薬物のクロマトグラフィー

試験番号：RLY-TR-0130 で評価した 24 種の試験薬に関して、3 種の試験液の分析のために逆相高速液体クロマトグラフィーを用いた。測定法の検証は特異性、直線性、真度及び精度、分析対象物質の安定性について実施した。3 種の試験液中のアトルバスタチン及びジゴキシンはポジティブモードの電子スプレーイオン化による液体クロマトグラフィー質量分析法で測定した。測定法の検証は特異性、直線性、真度及び精度、安定性について実施した。3 種の試験液中のリチウムはアイソクラティック条件のイオンクロマトグラフィーにより測定した。測定法の検証は特異性、直線性、真度及び精度、安定性について実施した。以上の全ての結果は試験番号：RLY-TR-0130 に記載した。

3 種の試験液中のミコフェノール酸モフェチル及びタクロリムスは逆相高速液体クロマトグラフィーにより測定した。測定法の検証は特異性、直線性、真度及び精度、安定性について実施した。以上の結果は試験番号：RLY-TR-0174 に記載した。

試験番号 : REP079631TC-EN03 及び REP089939TC-EN03 で評価した試験薬に関して、3 種の試験液の分析のために逆相高速液体クロマトグラフィーを用いた。測定法の検証は特異性、直線性、真度及び精度、安定性について実施した。以上の結果は各試験の参考資料中に記載した (REP079632TC-EN03, 2021)。

2.6.4.3　　吸収

本薬は大腸内腔でカリウムを結合する非吸収性ポリマーとしてデザインされた。そのポリマーは懸濁ポリマー化プロセス、球状で流動的なビーズを生産する技術、この経口投与ポリマーの吸収を阻止する主要因となる粒度分布をコントロールする技術を用いて合成される。本薬は直径約 100 µm の球状ビーズとして製造された。この粒子径は小腸上皮細胞を通過する経細胞ルート及び細胞間ルートを介しての吸収を妨げるのに十分な大きさであり（ 細胞自体は約 50 ~ 100 µm である ）、バルクゲル処理によって製造されたポリマー材料（ 例えば、コレセベラム、ポリスチレンスルホン酸、セベラマー ）にしばしば関連付けられるざらつきを防止するのに十分な小ささである。様々なサイズのポリマービーズの吸収速度を調査した文献が多数あり、サイズが約 1 µm を超える粒子は血液中に検出されず肝臓、脾臓、脊髄、腎臓に蓄積しないことが示されている（ Jani, 1989; Jani, 1990; Jung, 2000 ）。図 1 に示したように、吸収試験用に調製したパチロマーカルシウムの粒子径は約 [redacted] ~ 約 [redacted] µm であった。詳細を述べるとビーズサイズは [redacted] µm から [redacted] µm の範囲で、5%、50%及び 95%の分布を示す粒子径はそれぞれ [redacted] µm、[redacted] µm 及び [redacted] µm で、この分布は本薬の規格値の範囲内である（ 第 3.2.S.4.1 項を参照 ）。よって、パチロマーカルシウムビーズの粒度分布はポリマービーズが腸管吸収されうる最大のサイズを大きく上回っている。



図 1.　　パチロマーカルシウムビーズの粒度分布

[^{14}C]パチロマーカルシウムのロット番号は [redacted]

（ 当図の由来は、試験番号 : RIC-AR-0001、表題 : パチロマーカルシウムの粒子サイズの分析 ）

パチロマーカルシウムポリマーのサイズを考えれば全身吸収されないものと見込まれた。しかしながら、この予測を検証するためにラット (試験番号 : TR350-07-007) 及びイヌ (試験番号 : TR350-07-008) で 2 つの薬物動態試験を実施した。パチロマーカルシウムはポリマービーズの構成要素の 1 つである[redacted]を用いて ^{14}C ラベルした。放射性同位体で標識したビーズの比活性は燃焼法で測定し [redacted] µCi/g であった (ロット番号 : [redacted]、分析証明書は報告番号 675500 を参照)。本薬の吸収及び分布を検証するために、血漿、糞便及び尿の測定を行った。

2.6.4.3.1 単回投与ラット薬物動態試験 (試験番号 : TR350-07-007)

9 匹の雄性 SD ラットに[^{14}C]パチロマーカルシウムを 313 mg/kg (107 µCi/kg) の用量で経口ゾンデを用いて単回投与した。3 匹のラットから投与後 0.25、0.5、1、2、4、8、24、48 及び 72 時間に採血した。全血及び血漿中の放射活性を液体シンチレーションカウンターで分析した。

全血中の放射活性は全ての測定時点で定量限界未満であった (当試験における定量下限はバックグランド値の 2 倍とした)。個体別の全血中放射活性に関しては、定量限界以上の血液中放射活性値を 2 試料以上で示すラットは 1 例もいなかった。また、定量限界以上の血液中放射活性値を示した測定時点は個々のラットで異なっていた。

微量の放射活性が投与後 1 時間から投与後 24 時間まで血漿中に検出された (表 1)。最高血漿中放射活性は投与後 8 時間に認められた。平均血漿重量を 4.16 mL / 100 g (Lee, 1985)、ラット平均体重を 205 g (試験番号 : TR350-07-007 の Table 1) と仮定すると、平均最高血漿中放射活性濃度は投与量の 0.004%であった (投与量が 64.2 mg に対して 2.78 µg)。第 2.6.4.6 項で述べたクロマトグラフデータより血漿中の微量な放射活性は標識されたポリマーに由来するものではなく未反応の[redacted] に由来すると考えられた。よって生理学的に妥当な薬物動態パラメータは当試験データからは得られなかった。

表 1.　ラットに[^{14}C]パチロマーカルシウムを単回経口投与した時の血漿中放射活性

投与後時間 (hr)	血漿中放射能濃度 (μg eq./g)			
	個体別			平均値 (SD)
	1	2	3	
0.25[a]	BLQ	BLQ	BLQ	–
0.5[b]	BLQ	BLQ	BLQ	–
1[c]	0.209	0.170	0.204	0.194 (0.021)
2[a]	0.282	0.139	0.376	0.266 (0.119)
4[b]	0.309	0.139	0.171	0.207 (0.090)
8[c]	0.384	0.346	0.248	0.326 (0.070)
24[a]	0.0969	BLQ	0.161	0.0861 (0.0812)
48[b]	BLQ	BLQ	BLQ	–
72[c]	BLQ	BLQ	BLQ	–

BLQ = below the limit of quantitation：定量限界未満 (平均値算出では 0 とした)、SD = standard deviation：標準偏差、"–" = not calculated：算出せず

a：動物番号 B00621、B00622、B00623 から採血した。b：動物番号 B00624、B00625、B00626 から採血した。c：動物番号 B00627、B00628、B00629 から採血した。

(当表は第 2.6.5.2 項より転載した)

2.6.4.3.2　単回投与イヌ薬物動態試験 (試験番号：TR350-07-008)

3 頭の雄性イヌと 3 頭の雌性イヌに[^{14}C]パチロマーカルシウムを 350 mg/kg (105 μCi/kg) の用量で単回経口投与した。投与前と投与後 0.25、0.5、1、2、4、8、24、48、72、96、120 及び 168 時間に採血した。全血及び血漿中の放射活性を液体シンチレーションカウンターで分析した。

単回経口投与後の[^{14}C]パチロマーカルシウムの吸収は最小限であった。全血中の放射活性は散発的に検出された。全 6 例で定量限界以上の濃度が認められたのは投与後 4 時間のみであった (試験番号：TR350-07-008 の Table 2)。血漿中放射活性は極めて低かった (表 2)。平均血漿中最高濃度は雄及び雌でそれぞれ 0.339 及び 0.406 μg eq./g で、最高濃度時間はそれぞれ 8 及び 4 時間であった。血漿中最高放射活性量は投与量の約 0.002%であった。ラット薬物動態試験で述べたように、血漿中の微量な放射活性は標識されたポリマーに由来するものではなく未反応の[redacted] に由来すると考えられた。当試験で観察された血漿中濃度データはパチロマーカルシウムビーズの吸収を測定したものではないが、薬物動態パラメータを算出し、表 3 に示した。

表 2.　イヌに[^{14}C]パチロマーカルシウムを単回経口投与した時の血漿中放射活性

投与後時間 (hr)	血漿中放射能濃度 (μg eq./g)							
	雄				雌			
	1	2	3	Mean (SD)	1	2	3	Mean (SD)
0.25	BLQ	BLQ	BLQ	–	BLQ	BLQ	BLQ	–
0.5	BLQ	BLQ	BLQ	–	BLQ	BLQ	BLQ	–
1	BLQ	BLQ	BLQ	–	0.0594	BLQ	BLQ	0.0198 (0.0343)
2	0.176	0.103	BLQ	0.0928 (0.0882)	0.263	0.124	0.0667	0.151 (0.101)
4	0.256	0.394	0.240	0.297 (0.0850)	0.598	0.324	0.296	0.406 (0.167)
8	0.185	0.509	0.323	0.339 (0.163)	0.378	0.203	0.233	0.271 (0.0930)
24	0.227	0.312	0.304	0.281 (0.0470)	0.207	0.172	0.163	0.180 (0.0230)
48	0.191	0.227	0.312	0.244 (0.0620)	0.151	0.104	0.121	0.125 (0.0240)
72	0.125	0.188	0.249	0.187 (0.0620)	0.123	0.0885	0.0840	0.0986 (0.0216)
96	0.122	0.159	0.201	0.160 (0.0390)	0.109	0.0762	0.0688	0.0848 (0.0217)
120	0.102	0.130	0.156	0.129 (0.0270)	0.0734	BLQ	0.0702	0.0479 (0.0415)
168	0.0823	0.105	0.132	0.106 (0.0250)	0.0638	BLQ	BLQ	0.0213 (0.0368)

BLQ = below the limit of quantitation：定量限界未満 (平均値算出では 0 とした)、SD = standard deviation：標準偏差、“–” = not calculated：算出せず

(当表は第 2.6.5.2 項より転載した)

表 3.　イヌの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	雄の平均値 (SD)	雌の平均値 (SD)
T_{max} (hr)	7 (2)	4 (0)
C_{max} (µg eq./g)	0.363 (0.131)	0.406 (0.167)
AUC_{0-t} (µg eq.·hr/g)	31.6 (7.1)	16.6 (6.1)
$AUC_{0-\infty}$ (µg eq.·hr/g)	51.0 (11.2)	26.5 (5.1)
$t_{1/2}$ (hr)	127 (3)	97.9 (8.27)

AUC_{0-t} = area under the plasma concentration time curve from zero to time t：時間 0 から t (濃度測定可能な最終時点) の血漿中濃度曲線下面積、$AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration time curve from zero to infinity：時間 0 から無限大の血漿中濃度曲線下面積、C_{max} = maximum plasma concentration : 最高血漿中濃度、SD = standard deviation : 標準偏差、$t_{1/2}$ = half-life : 半減期、T_{max} = time to maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間

(当表は第 2.6.5.2 項より転載した)

2.6.4.4　分布

5 匹のラットに[^{14}C]パチロマーカルシウムを 313 mg/kg (107 µCi/kg) の用量で単回投与した後の組織分布は全身オートラジオグラフィー、全血及び血漿中放射活性分析により測定した (試験番号：TR350-07-007)。放射活性は盲腸、大腸、小腸、胃のような種々の消化管内腔に該当する箇所に検出された (第 2.6.5.3 項を参照)。他の組織に放射活性は検出されなかったので、パチロマーカルシウムは組織バリアを通過せず、消化管を通過する糜汁及び液に留まっていることが示された。投与後 0.25 時間に最も早く放射活性が見られたのは胃内容物及び小腸内容物であり、投与後 4 時間には消失した。投与後 1 及び 4 時間に盲腸内容物及び大腸内容物に放射活性が見られ、上部消化管と重なる時間帯であった。全例で放射活性は投与後 4 時間以降に消化管内から消失し、投与後 72 時間には検出されなかった。

2.6.4.5　代謝

パチロマーカルシウムは吸収されないため、血液中及び組織中で代謝は起きない。そのため、ラット及びイヌの薬物動態試験において代謝物の検討は行わなかった。代わりに、パチロマーカルシウムポリマーの代謝安定性を、臨床試験 (試験番号：RLY5016-101) の糞便から回収したポリマービーズの陽イオン量を測定し、投与製剤中のカルシウム含量と比較することにより評価した。

RLY5016-101 試験において、カリウム、ナトリウム、カルシウム及びマグネシウムをコントロールした食事が与えられた健常者 33 人にパチロマーカルシウムを 1、5、10 及び 20 g の 1 日 3 回の用法用量で投与し、尿及び糞便を回収した。この臨床試験では、パチロマーカルシウム投与量の増加に応じて糞便中カリウム排泄が増加する (図 2) 代わりに尿中カリウム排泄が減少する (図 3) ことが示唆された。

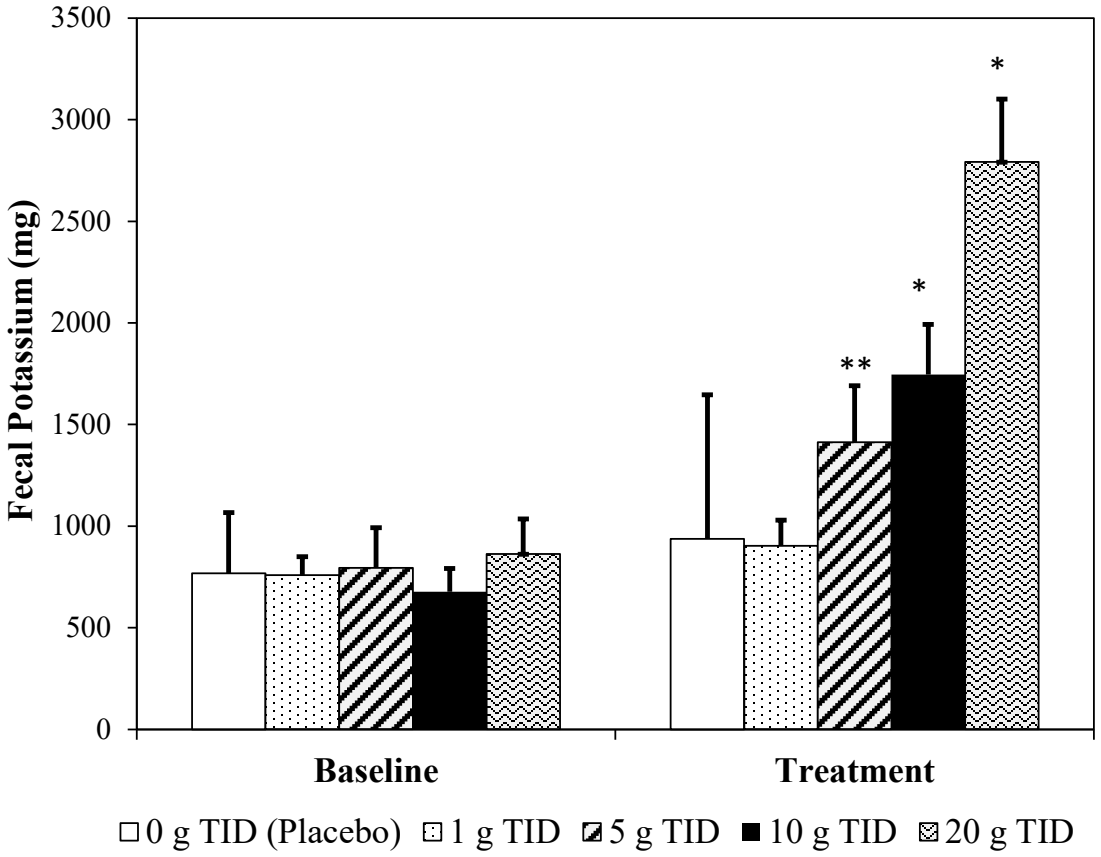


図 2.　糞便中カリウム排泄

* p < 0.0001 (プラセボと比較して)、** p = 0.0195 (プラセボと比較して)

値は各群 6 ~ 7 例の平均値±標準偏差で表した。TID：1 日 3 回投与

(当図の由来は、臨床試験 RLY5016-101)

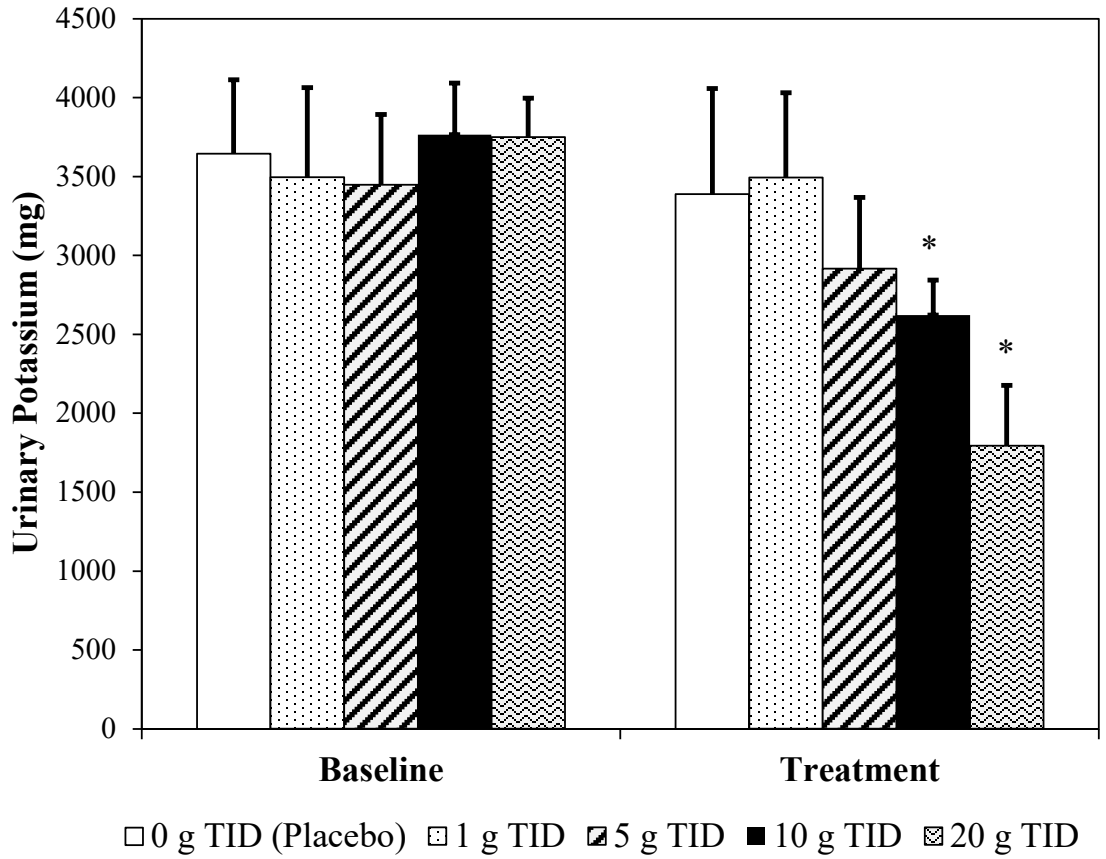


図 3.　尿中カリウム排泄

* p < 0.0001 (プラセボと比較して)、値は各群 6～7 例の平均値±標準偏差で表した。

TID：1 日 3 回投与 (当図の由来は、臨床試験 RLY5016-101)

パチロマーカルシウムビーズの代謝安定性は消化管を通過する前後の結合能を評価することにより推定できる。このポリマーの結合能は、ポリマー骨格の大部分を形成する methyl 2-fluoroacrylate monomer に由来するカルボニル基に依存する。ポリマーの分解に続くカルボニル基の消失は結合能の消失につながる。RLY5016-101 試験でパチロマーカルシウムを投与された被験者から回収したビーズは消化管通過後も結合能を保持していた (図 4、表 4)。回収したビーズに結合していたナトリウム、アンモニウム、カリウム、マグネシウム及びカルシウムの合計は通過前、すなわち投与前のビーズの陽イオン結合量と等しかった。

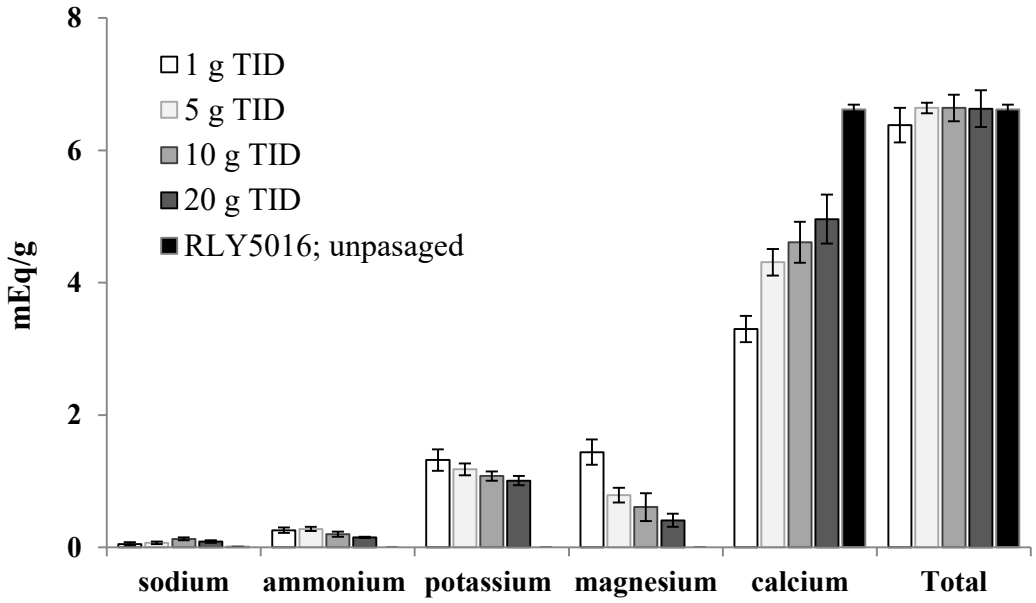


図 4.　臨床試験被験者の糞便から回収したパチロマーカルシウムビーズに結合した陽イオン

値は各投与群 7 日間 (1 日の値は 6 例の平均) の平均値±標準偏差で表した。TID：1 日 3 回投与

(当図の由来は、試験番号：RLY-TR-0054)

表 4.　臨床試験被験者の糞便から回収したパチロマーカルシウムビーズに結合した陽イオン

投与群	ナトリウム (mEq/g)	アンモニウム (mEq/g)	カリウム (mEq/g)	マグネシウム (mEq/g)	カルシウム (mEq/g)	合計 (mEq/g)
1 g TID	0.05±0.03	0.26±0.04	1.32±0.16	1.44±0.19	3.30±0.20	6.38±0.26
5 g TID	0.07±0.02	0.28±0.03	1.18±0.09	0.79±0.11	4.31±0.20	6.64±0.08
10 g TID	0.13±0.02	0.20±0.04	1.08±0.07	0.61±0.21	4.61±0.31	6.64±0.20
20 g TID	0.09±0.02	0.15±0.01	1.01±0.07	0.41±0.10	4.96±0.37	6.63±0.28
投与前のパチロマーカルシウム	0.01±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	6.62±0.07	6.62±0.07

値は各投与群 7 日間 (1 日の値は 6 例の平均) の平均値±標準偏差で表した。TID：1 日 3 回投与

(当表は試験番号：RLY-TR-0054 より引用した)

以上の結果により、パチロマーカルシウムは、陽イオン蓄積や消化管通過中代謝による結合能消失も無く、本薬 1 g 当たり 1 ~ 1.3 mEq のカリウムを結合する陽イオン交換ポリマーであることが示唆された (表 4)。その上、未通過の陽イオン含量 (6.62 mEq/g) と種々の投与量において回収されたビーズの陽イオン含量 (6.38 ~ 6.64 mEq/g) が一致したことから、パチロマーカルシウムは消化管通過中に構造変化しないと考えられた。ポリマー構造中の fluoroacrylate monomer の消失及び切断が生じていないため、陽イオン結合能の消失が検出されなかったと考えられた。

消化管通過中のパチロマーカルシウムビーズの物理的安定性は RLY5016-101 試験で回収された糞便中にパチロマーカルシウムビーズが回収されたことにより証明された (図 5)。糞便中から回収されたビーズは約 100 µm の完全な粒子として残っていた。

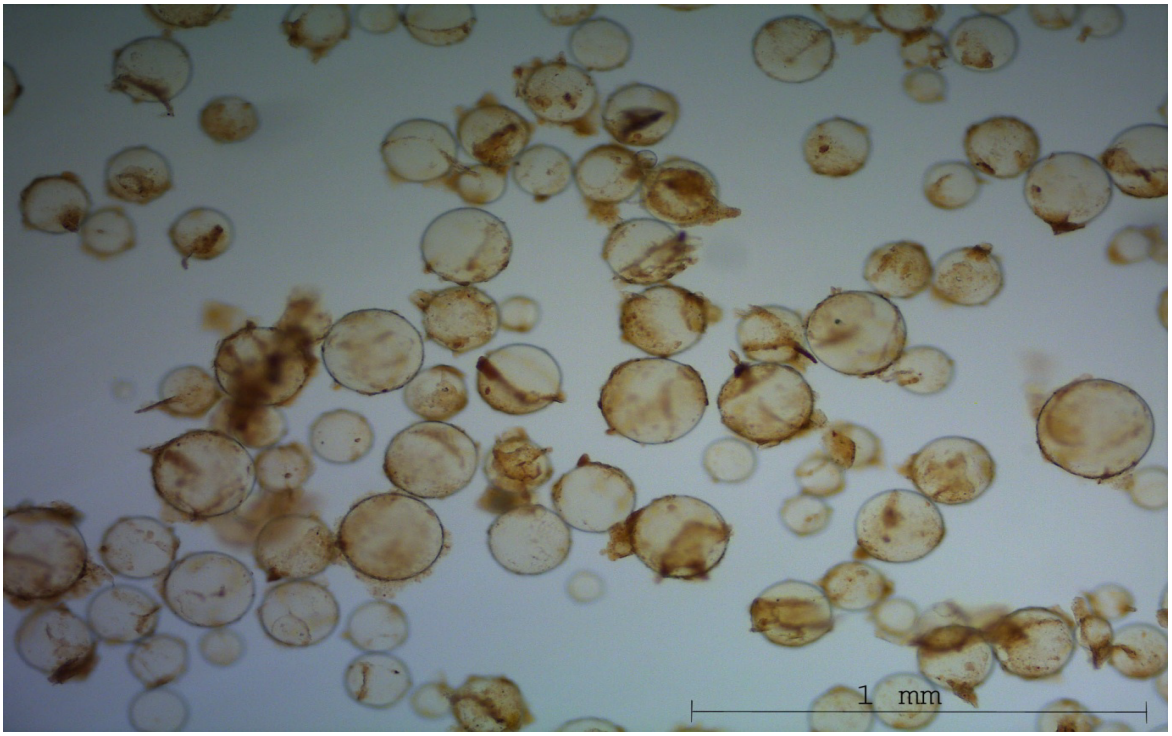


図 5.　臨床試験被験者の代表例から回収したパチロマーカルシウムビーズ
(当図の由来は、試験番号：RLY-TR-0054)

2.6.4.6　排泄

ラット薬物動態試験 (試験番号：TR350-07-007) において、3 匹のラットの尿、糞便、ケージ洗浄液、ケージを拭った紙、死体について放射活性を測定した。尿及び糞便中排泄を図 6 に示し、データは第 2.6.5.5 項に示した。

[^{14}C]パチロマーカルシウム投与（313 mg/kg（107 µCi/kg））後の放射活性の平均回収率は糞便中及び尿中でそれぞれ 84.1%及び 0.15%で、合計 84.3%であった。ほとんどの放射活性が投与後 48 時間以内に排泄された。投与後 168 時間までの死体に放射活性は検出されなかった。当試験における低い放射活性回収率はラット糞便の回収と均一化が難しかったためと考えられた。この結論は第 2.6.4.4 項で述べた全身オートラジオグラフィーで消化管の外側に放射活性が検出されなかった結果と一致した。糞便中放射活性の回収率がばらついたことから、糞便試料は均一化されていなかったことが推定された。

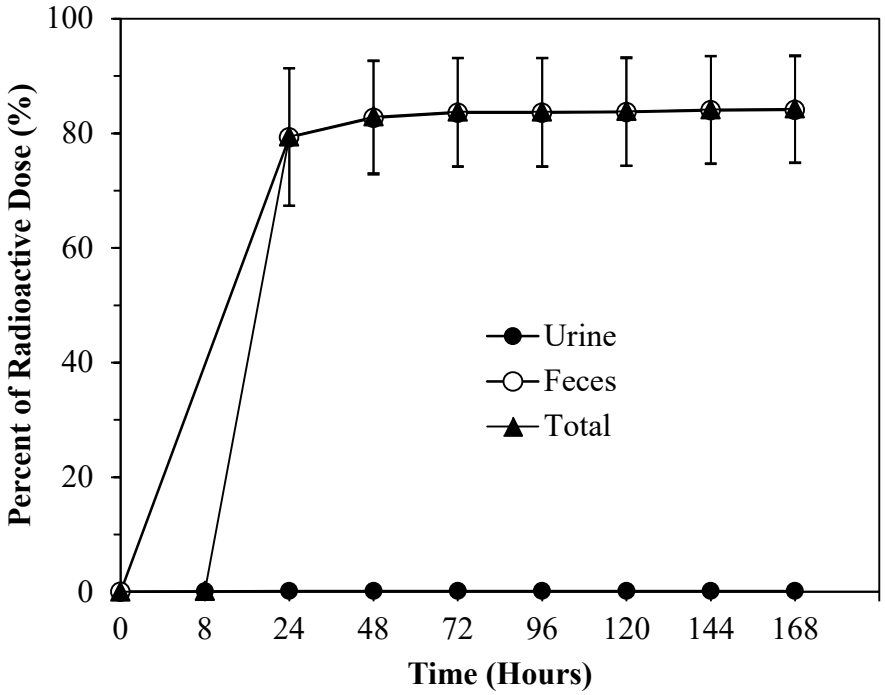


図 6.　ラットに[^{14}C]パチロマーカルシウムを投与した時の尿中及び糞便中放射活性
値は 3 例の平均値±標準偏差で表した。（当図の由来は、試験番号：TR 350-07-007）

イヌ薬物動態試験（試験番号：TR350-07-008）において、それぞれ 3 頭の雌雄イヌの尿、糞便、嘔吐物、ケージ残渣、ケージ洗浄液、ケージを拭った紙の放射活性を測定した。[^{14}C]パチロマーカルシウム（350 mg/kg（105 µCi/kg））後の 48 時間までにほとんどの放射活性が尿及び糞便中に速やかに排泄された。尿及び糞便中排泄を図 7 に示し、データは第 2.6.5.5 項に示した。

パチロマーカルシウムの放射性同位体標識体を経口投与後、放射活性の平均回収率は糞便中及び尿中でそれぞれ 99.9%及び 0.1%未満で、雌雄イヌの総排泄率はそれぞれ 102%及び 107%であった。

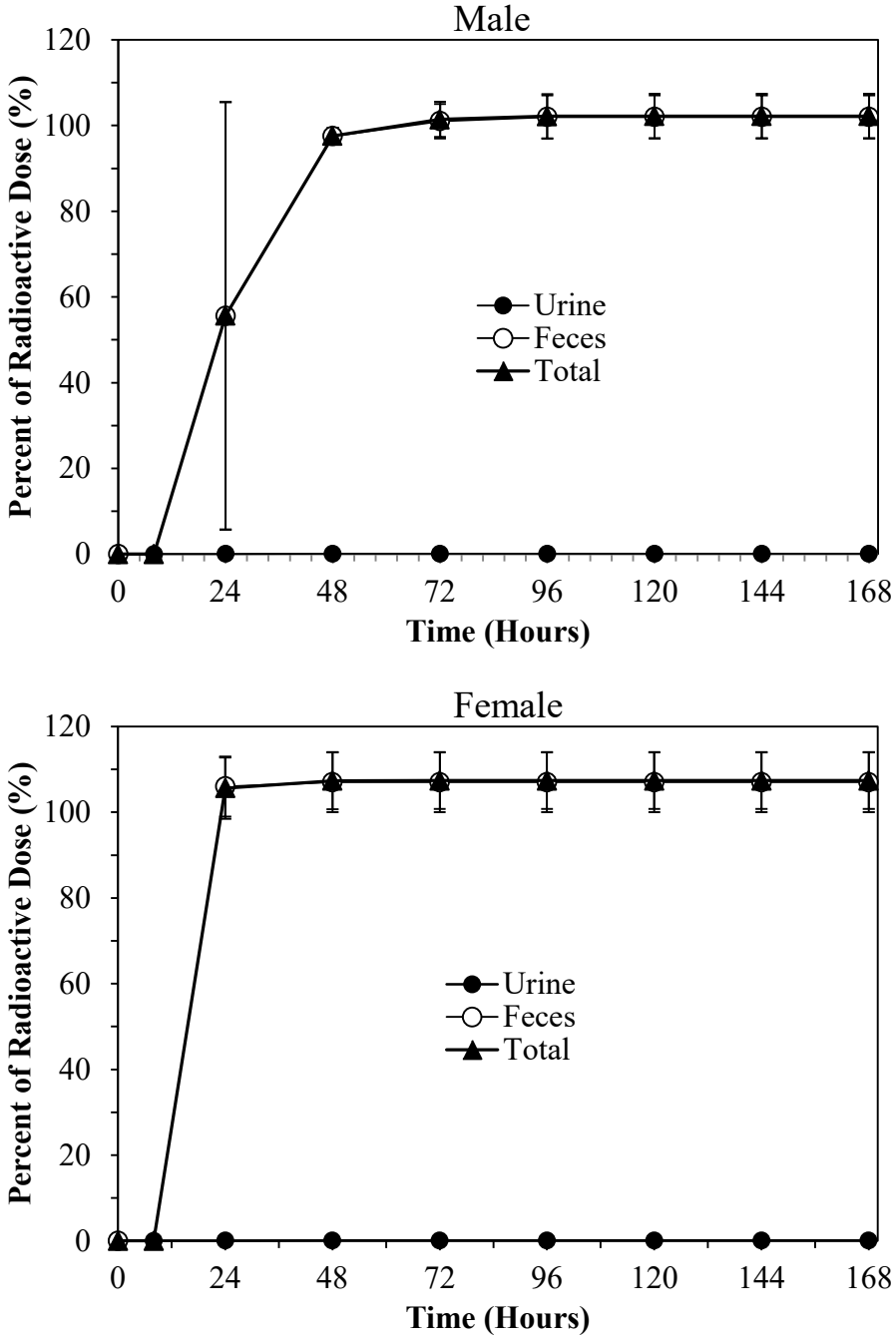


図 7.　イヌに[^{14}C]パチロマーカルシウムを投与した時の尿中及び糞便中放射活性
値は雄 3 例及び雌 3 例のそれぞれの平均値±標準偏差で表した。
(当図の由来は、試験番号：TR 350-07-008)

ラット及びイヌの薬物動態試験により、尿中排泄はわずかであることが示された。以上のデータは、尿中に回収された放射能が未反応の[redacted]の吸収に由来するとの考察を支持する。薬物動態試験におけるパチロマーカルシウムは、パチロマーカルシウムビーズに組み込まれる[redacted]を用いて標識した。標識したビーズの洗浄液中放

射活性は 0.702 µCi/g (総放射活性 [redacted] µCi/g の約 0.2%) であり、ラット及びイヌの薬物動態試験における尿中放射活性の回収率と一致した。^{14}C 標識したパチロマーカルシウムビーズの純度検定 (報告書番号：670402) により、未反応の放射能は単一ピークであることが示された (図 8)。このピークはビーズ合成に用いられた[redacted]と共に溶出されたため、ラット及びイヌの尿中に検出された放射活性は吸収されたパチロマーカルシウムというよりも未反応の[redacted]によると考えられた。

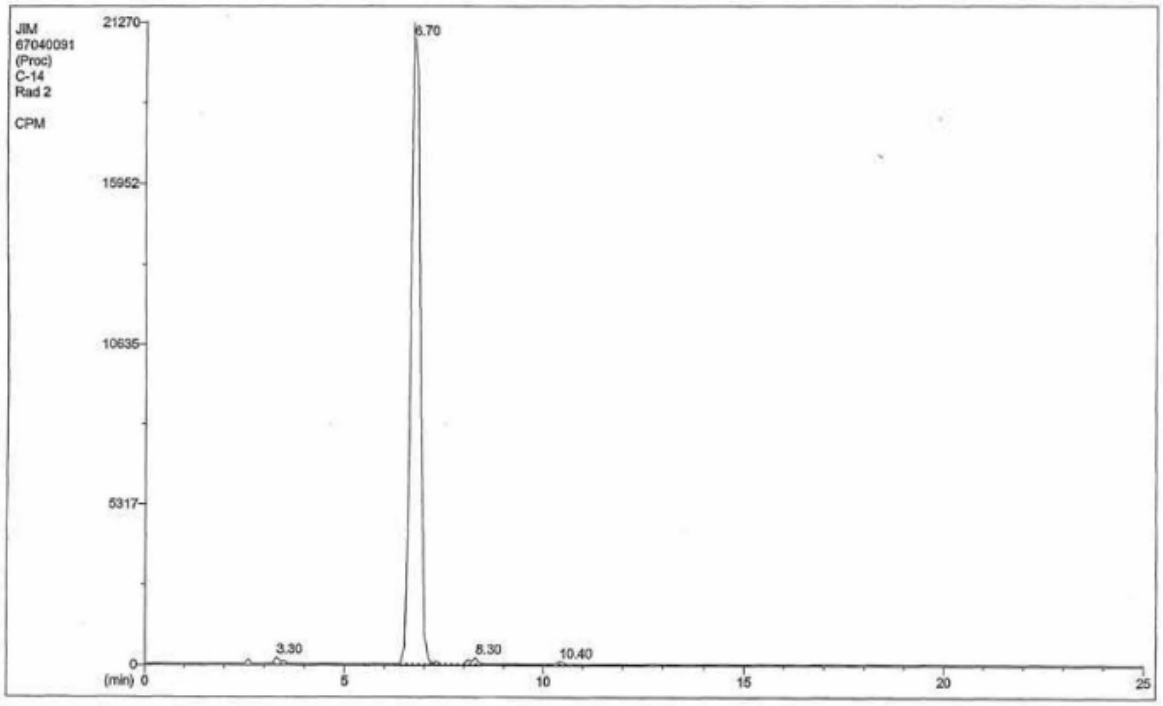


図 8.　[^{14}C]パチロマーカルシウムのアセトニトリル抽出物のラジオ液体クロマトグラム

(当図の由来は、試験番号：670402)

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

本薬は吸収されないため、もし薬物間相互作用が起きるとすれば、消化管中でポリマーが併用薬と結合することにより起きると考えられた。本薬が併用薬と結合することによる最もあり得る作用は消化管からの併用薬の吸収に影響することである。本薬と経口投与で併用される 28 薬物の相互作用を評価するために、生理的条件に近い *in vitro* 試験系を用いた。加えて、本薬と薬物の結合を予測する定量的構造特性相関モデルを開発した。

2.6.4.7.1　*In vitro* 薬物間相互作用試験

RLY-TR-0130 試験の目的は本剤と経口投与で併用される 28 薬物との相互作用を評価することである。評価化合物セットにはビタミンやホルモンを含む様々な薬物クラスに属する典型的な薬物を含めた (表 5)。いくつかの薬物は狭い治療域を持つために選択した (例えば、ジゴキシン、レボチロキシン、リチウム、フェニトイン、キニジン、ワルファリン)、又は定量

的構造特性相関モデルによる事前検討に基づいて選択した (すなわち、pKa が 9.0 以上の塩基性を示し、陽電子に帯電する親水性化合物)。以上の特長を持たない薬物も選択した。各 BCS クラスに属する薬物、幅広い溶解性及び親油性を示す薬物も相互作用を評価する薬物に含めた。

表 5.　本薬との相互作用を *in vitro* で検討した薬物

試験薬物	薬物クラス	BCS クラス	pKa	LogP
アロプリノール	キサンチンオキシダーゼ阻害剤	III	9.18A、12.12A	-0.3 (N)
アムロジピンベシル酸塩	カルシウムチャンネル阻害剤	I	9.21B	3.39 (N)、1.44 (C)
アモキシシリン	ペニシリン系抗生物質	III	2.60A、7.35B、9.59A	-0.02 (N)、2.19 (C)
アピキサバン	凝集第 Xa 因子阻害剤	III	NA	< 1.40 (N)
アスピリン	サリチル酸	III	3.50A	0.90 (N)
アトルバスタチンカルシウム	スタチン	II	4.47A	4.01 (N) 1.04 (A)
セファレキシン	セファロスポリン抗生物質	III	2.56A、7.10B	-1.05 (N)
シナカルセト塩酸塩	カルシウム受容体作動薬	IV	8.85B	5.58 (N)、2.41 (C)
シプロフロキサシン塩酸塩	キノロン系抗生物質	IV	6.35A、8.33B	-0.27 (N)
クロピドグレル硫酸塩	抗血小板薬	II	4.66B	4.06 (N)、0.95 (C)
ジゴキシン	強心配糖体	II	NA	1.64 (N)
フロセミド	利尿剤	IV	3.62A、10.16A	2.20 (N)、-0.82 (A)
グリピジド	スルホニル尿素	II	5.06A	2.91 (N)、-0.45 (A)
レボチロキシン	経口合成ホルモン	II	2.00A、6.65A、8.73B	3.44 (N)
リシノプリル	アンギオテンシン変換酵素阻害剤	III	1.63A、3.13A、7.13B、10.75B	-0.51 (N)

試験薬物	薬物クラス	BCS クラス	pKa	LogP
炭酸リチウム	双極性障害治療薬	I	NA	NA
メトホルミン塩酸塩	ビアグナイド	III	2.94B、13.7B	< -1.50 (N)
メトプロロール酒石酸塩	β ブロッカー	I	9.61B	1.91 (N)
フェニトインナトリウム	抗てんかん薬、抗不整脈薬	II	8.18A	2.43 (N)、-0.09 (A)
グルコン酸キニジン	抗不整脈薬、抗マラリア薬	I	4.39B、9.06B	3.75 (N)、0.85 (C)
リボフラビン	ビタミン B	I	9.87A	< -1.50 (C)
リボキサバン	凝集第 Xa 因子阻害剤	II	NA	1.43 (N)
スピロノラクトン	アルドステロン受容体阻害剤	II	NA	2.53 (N)
塩酸チアミン	ビタミン B	III	4.88B	< -1.50 (C)
トリメトプリム	DHFR 阻害剤抗生物質	II	7.14B	0.78 (N)
バルサルタン	アンギオテンシン II 受容体阻害剤	II	3.73A、4.40A	3.98 (N)、1.48 (A)
ベラパミル塩酸塩	カルシウムチャンネル阻害剤	I	8.95B	4.20 (N)、0.52 (C)
ワルファリン	抗凝固薬 (ビタミン K 拮抗薬)	II	4.94A	3.25 (N)、-0.77 (A)

A：酸、B：塩基、BCS = Biopharmaceutics Classification System、DHFR = dihydrofolate reductase：ジヒドロ葉酸還元酵素、NA = not applicable：適用外、(A)：陰イオン性、(C)：陽イオン性、(N)：中性

(pKa 及び LogP は試験番号：[redacted]01、表題：Relypsa の pKa 及び LogP 実験より引用)

薬物間相互作用は本薬の最大投与量と併用薬の最小投与量のときに最も検出しやすいと考えられた。よって、実現可能であれば、ヒト臨床試験での本薬の最大投与量 (ポリマーアニオン 25.2 g に相当) と米国添付文書に記載された併用薬の最も低いヒト投与量を用いた。試験液に試験薬物が不溶であった場合には、溶けるまで濃度を減らした。文献報告 (Metcalf,

1987、Read, 1980、Thelen, 2011) によると経口投与薬物の濃度は時期、個体内、個体間で変動する一方で、上部消化管で経口投与薬物が分散される適切な容量は 1 L と考えられた。よって、当試験ではポリマーアニオン濃度は 25.2 g/L、試験薬物は米国添付文書に記載された最も低いヒト投与量を 1 L で除した濃度で実施した。試験液を増減させても本薬と試験薬物の相対的濃度は変わらない。

表 5 に示した試験薬物と本薬の相互作用を、本薬の存在又は非存在下でインキュベーションした後の試験薬物の非結合型濃度を測定することで検討した。

0.05% Tween-20 を加えた模擬胃液 (pH 1.2)、0.05% Tween-20 を加えた酢酸緩衝液 (pH 4.5)、0.05% Tween-20 を加えた模擬腸液 (pH 6.8) の 3 種の試験液を用いた。以上の試験液は、以前に他のポリマー医薬品である塩酸コレセベラムとの *in vitro* 薬物間相互作用試験で用いられた (Walker, 2009)。以上の試験液は消化管の pH 条件を表している。25.2 g/L の本薬を試験液に加えたとき試験液の pH は変動した。この pH 変動は本薬濃度と試験液中の酸性成分、塩基性成分、中性成分に依存して変動する (Burke, 2003、Vink, 1986)。25.2 g/L の本薬存在下、0.05% Tween-20 を加えた模擬胃液 (pH 1.2)、0.05% Tween-20 を加えた酢酸緩衝液 (pH 4.5)、0.05% Tween-20 を加えた模擬腸液 (pH 6.8) を加えた模擬腸液の pH はそれぞれ pH3.0、4.6、5.9 であった。本剤は非絶食下で投与されるため、当試験で用いられた試験液は、薬物間相互作用の評価に最も重要である食後の消化管内 pH をうまく表現していると考えられた (Clarysse, 2008、Dressman, 1990、Kalantzi, 2006、Jantratid, 2008)。

予備試験の結果に基づいて、Tween-20 を試験薬物の試験液中の溶解性を上げる界面活性剤として選択した。Tween-20 濃度は臨界ミセル濃度の 0.01%に近い 0.05%とした。この濃度は試験薬物濃度の分析に干渉しない濃度として選択された。試験液中の 0.05% Tween-20 の使用は FDA と合意し、BCS クラス 2 及びクラス 4 の薬物と本薬の結合に影響を与えないだろうとされた。この点は試験番号：RLY-TR-0155、表題：本薬の薬物間相互作用の *in vitro* 評価における Tween-20 の影響で検証された。

各試験薬物は本薬の有無について 12 例で評価された。結合反応は 37°C で 3 時間行った。反応後、本薬上清を得るために 5 分間静置した。試験番号：RLY-TR-0156、表題：本薬に非結合な化合物の濃度に対するろ過及び採取時間の影響において、静置 5 分の間に本薬と試験薬物の結合に変動はなかった。上清は遠心ろ過し、ろ液中の非結合型の試験薬物濃度を分析した。

薬物間相互作用の検討に関する EMA ガイドライン (2012 年 6 月) に従って、本薬の有無における試験薬物の回収率に関する幾何平均の 90%信頼区間を報告した。当試験において 30%未満の変動は臨床的に影響なしと判断した。しかしながら、信頼区間が 70 ~ 143%の区間から外れた場合は相互作用ありと判断した。

RLY-TR-0130 の結果は表 6 にまとめた。

表 6.　*In vitro* 薬物間相互作用：試験薬物の回収率の 90%信頼区間

試験薬物	模擬胃液 ＋0.05% Tween	酢酸緩衝液 ＋0.05% Tween	模擬腸液 ＋0.05% Tween
グループ 1：全ての試験液において 45～95%の結合率			
アムロジピン	10.3、11.4	35.3、38.0	12.5、13.6
シナカルセト	13.0、13.8	19.0、19.7	17.7、19.0
シプロフロキサシン	17.4、18.6	23.8、25.8	6.3、7.5
レボチロキシン [a]	ND	ND	ND
キニジン	11.9、13.3	42.2、44.0	22.9、25.7
チアミン	28.6、28.9	50.0、51.3	42.2、43.5
トリメトプリム	35.4、37.1	54.8、55.8	27.9、28.9
グループ 2：1 つの試験液において 30～50%の結合率、2 つの試験液において 30%未満の結合率			
クロピドグレル [b]	65.5、66.5	ND	ND
フロセミド	66.7、67.8	94.0、95.1	74.5、84.1
リチウム	92.9、93.7	88.4、89.1	56.8、57.1
メトホルミン	47.9、49.9	80.1、83.5	78.4、82.0
メトプロロール	71.3、72.2	84.4、87.5	67.7、69.6
ベラパミル	50.7、52.7	88.1、89.1	77.0、78.8
ワルファリン	65.5、67.2	91.7、93.3	95.8、98.8
グループ 3：全ての試験液において 30%未満の結合率			
アロプリノール	85.2、86.2	86.2、94.3	90.0、98.6
アモキシシリン [c]	ND	97.3、101.2	94.9、104.2
アピキサバン	75.3、76.0	97.0、97.5	97.6、98.0
アスピリン	100.5、100.8	98.9、100.7	99.5、100.4
アトルバスタチン	89.0、93.4	92.2、94.4	96.4、106.0
セファレキシン	88.3、89.1	92.5、97.4	102.5、106.3
ジゴキシン [c]	ND	107.5、111.1	100.7、106.3
グリピジド	72.2、73.6	96.2、96.9	97.0、100.0
リシノプリル	77.5、78.3	98.3、103.1	97.0、100.0
フェニトイン	81.7、85.2	89.6、90.7	84.6、101.7
リボフラビン [d]	93.5、97.8	ND	94.6、98.4
リバーロキサバン	71.5、72.3	92.7、93.1	94.9、95.4
スピロノラクトン	78.0、79.4	97.2、99.9	97.1、98.5
バルサルタン	85.5、87.3	100.9、101.9	97.1、98.9

ND = not determined：決定せず、a：レボチロキシンは本薬のカルシウムによりキレートされる（Synthroid® [levothyroxine sodium 錠、米国薬局方] 添付文書、2013）、b：クロピドグレルは酢酸緩衝液 ＋0.05% Tween 及び模擬腸液 ＋0.05% Tween 中で当結合試験条件下（37ºC、3 時間）、不安定であった（レポート番号：RLY-TR-0130 付録 RA-024-RPT（第 3.8.4 項）、レポート番号 RLY-TR-0130 付録：RA-028-RPT（第 3.10.2 項））、c：アモキシシリン（Hidaka, 2010）及びジゴキシン（Sternson, 1978）は pH1.2 で分解する、d：リボフラビンは酢酸緩衝液中で光分解を受けやすい（Ahmad et al., 2014）

当 *in vitro* 試験の条件において、表 6 でグループ 1 とした 7 つの試験薬物において 45～95%の結合が見られた。それらの薬物全てがポジティブにチャージしており、定量的構造特性相関モデルによると本薬に結合すると予想された。レボチロキシンはカルシウムによりキレートされることが知られているが、本薬のカルシウムカウンターイオンがあると不溶である。レボチロキシンはカルシウムと相互作用し、カルシウムは本薬の構成要素であるため、本薬とレボチロキシンは薬物間相互作用すると考えられた。

表 6 の 7 つの試験薬物（グループ 2）は 1 種の試験液において 30～50%の弱い結合を示し（すなわち、回収率の幾何平均の 90%信頼区間が 50～70%）、他の 2 種の試験液で結合を示さなかった。

- クロピドグレルは弱い結合を示した条件下ではポジティブにチャージしており、不安定なため試験できなかった他の 2 種の条件下ではニュートラルである。
- リチウムはパチロマーカルシウムポリマーアニオンに結合する他の陽イオンと競合する陽イオンである。pH の上昇に伴い、ポリマーがより負に帯電するので、ポリマーへ結合するリチウムは増加した。
- メトプロロール、メトホルミン、ベラパミルは正に帯電するが、より塩基性の強い化合物と比較して、本薬との相互作用は限られていた。これは定量的構造特性相関モデルによる予測と一致している（試験番号：QSPR-RLY-001）。
- 0.05% Tween-20 を加えた模擬胃液における本薬とフロセミド、本薬とワルファリンの間に非常に弱い結合が観察された。これら 2 つの試験薬物は 0.05% Tween-20 を加えた模擬胃液において比較的疎水性が高い。定量的構造特性相関モデルでは疎水性はチャージより弱い記述子ではあるが、寄与する因子の 1 つであるため、弱い結合が定量的構造特性モデルで予測された（試験番号：QSPR-RLY-001）。

最後に、表 6 の 14 化合物（グループ 3）は本薬との結合が観察されなかった（すなわち 30%未満の結合、回収率の幾何平均の 90%信頼区間は 70%以上）。これら試験薬物は試験条件下でポジティブにチャージする薬物は無く、本薬は陽イオン結合体のため、当グループの試験薬物に相互作用があるとは予想されなかった。

2.6.4.7.2 免疫抑制剤との *in vitro* 薬物間相互作用試験

試験番号：RLY-TR-0174 では、本薬と経口投与される免疫抑制剤（ミコフェノール酸モフェチル及びタクロリムス、表 7）の相互作用の可能性を評価した。これらの薬物は腎移植患者で服用され、本剤と同時に処方される可能性がある。

表 7. 本薬と免疫抑制剤の *in vitro* 相互作用

試験薬物	薬物クラス	BCS クラス	pKa	LogP
ミコフェノール酸モフェチル	イノシン MPDH 阻害剤	II	7.81A、5.89B	2.56 (N)、0.40 (C)、0.33 (A)
タクロリムス	カルシニューリン阻害剤	II	N/A	4.01 (N)

(A)：アニオン性、(C)：カチオン性、(N)：中性、A：酸性、B：塩基性、BCS = biopharmaceutics classification system（II：低溶解性、高膜透過性）、MPDH = monophosphate dehydrogenase、N/A：適用外

当試験は RLY-TR-0130 試験（第 2.6.4.7.1 項）と同様の条件及び方法で実施した。結果を表 8.にまとめた。

表 8. *In vitro* 薬物間相互作用：試験薬物の回収率の 90%信頼区間

試験薬物	SGF + 0.05% Tween	酢酸緩衝液 + 0.05% Tween	SIF + 0.05% Tween
ミコフェノール酸モフェチル	42.0、42.7	81.4、83.5	N/D、N/D
タクロリムス	100.8、103.1	93.1、94.8	93.4、95.8

N/D：非決定、SGF：ペプシン非含有模擬胃液、SIF：パンクレアチン非含有模擬腸液

ミコフェノール酸モフェチルは pH6 以上の水溶液中でミコフェノール酸に変換され、用いた分析法で分析出来なかったため SIF + 0.05% Tween-20 液中で試験しなかった。

本薬は SGF + 0.05% Tween-20 液中でミコフェノール酸モフェチルと 58%の相互作用を示した。この条件（pH1.2）においてミコフェノール酸モフェチルは正電荷を持つ。pH4.5 でも正に帯電するにも関わらず、酢酸緩衝液 + 0.05% Tween-20 液中で本薬とミコフェノール酸モフェチルの相互作用は観察されなかった。本薬とタクロリムスの相互作用は 3 つの試験液中で観察されなかった（30%未満の結合）。タクロリムスは当結合実験条件下では中性で、本薬はカチオン結合剤なのでタクロリムスとの相互作用がないことは予想どおりであった。

2.6.4.7.3 腎疾患及び心血管疾患の処方薬との *in vitro* 薬物間相互作用試験

RLY-TR-0130 試験の 28 薬物（広範な溶解性及び脂溶性を示す様々な薬物クラス）及び RLY-TR-0174 試験の 2 種の免疫抑制剤（ミコフェノール酸モフェチル及びタクロリムス）に加えて、本薬と腎疾患及び心血管疾患でよく使用される試験薬物との潜在的な相互作用を評価するために REP079631TC-EN03 試験を実施した。アンギオテンシン変換酵素阻害薬、アンギオテンシン II 受容体拮抗薬、アンギオテンシン受容体ネプリリシン阻害剤、アドレナリン β 受容体拮抗薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬、ナトリウムーグルコース共輸送体 2 阻害薬、ループ利尿薬から 25 種の処方薬を選択し、検討した（表 9）。

表 9. 本薬との相互作用を *in vitro* で検討した試験薬物

試験薬物	薬物クラス	BCS クラス	pKa	LogP
カプトプリル	アンジオテンシン変換酵素阻害薬	I 又は III	3.7A、9.8A	0.34
エナラプリルマレイン酸塩		III	2.9A、5.4B	0.16
フォシノプリルナトリウム		II	4.38A	4.95
ラミプリル		II	3.74A、5.15B	0.83
トランドラプリル		II	3.7A、5.1B	1.28
ベナゼプリル塩酸塩		I	3.0A、4.7B	1.11
キナプリル		I	3.7A、5.1B	1.38
ペリンドプリル tert-ブチルアミン塩		II	3.0A、5.7B	0.62
カンデサルタンシレキセチル	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬	II	6.0A	6.1
テルミサルタン		II	4.45A	3.2
ロサルタンカリウム		III	3.15A	1.19
イルベサルタン		II	4.70A	1.48
オルメサルタンメドキソミル		II	4.14A	0.73
アジルサルタンメドキソミル		II	3.51	3.6
サクビトリル	アンギオテンシン受容体ネプリリシン阻害剤	IV	4.6A	4.5

表 9.　本薬との相互作用を *in vitro* で検討した試験薬物（続き）

試験薬物	薬物クラス	BCS クラス	pKa	LogP
ビソプロロールフマル酸塩	アドレナリンβ受容体拮抗薬	I	9.57B	0.93
カルベジロール		II	8.25B	2.7
ネビボロール		II	8.4B	4.2
エプレレノン	ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬	II	13.16A	1.31
フィネレノン		II	6.06B	1.85
ダパグリフロジン	ナトリウムーグルコース共輸送体2阻害薬	III	12.6A	2.3
エンパグリフロジン		III	12.57A	1.7
カナグリフロジン		IV	12.57A	3.5
ブメタニド	ループ利尿薬	II	3.6A、2.7B	2.7
トラセミド		I	4.2B	0.45

pKa 及び logP は測定又は計算で決定した。

A：酸性、B：塩基性、BCS = biopharmaceutics classification system

本薬と表 9 の薬物との相互作用は本薬の存在及び非存在下でインキュベーション後の非結合型試験薬物濃度を分析することにより評価した。当試験は RLY-TR-0130 試験（第 2.6.4.7.1 項）に準拠して実施したが、以下の方法は異なる。

- 試験薬物の濃度は「Electronic Medicines Compendium, MEDSCAPE」又は「the 2016 European Society of Cardiology Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure」に記載されているヒトへの処方又は推奨単回投与量のうち最も低い投与量をリットルで除した値とした。
- Tween-20 の代わりに Tween-80 を低溶解性薬物（トランドラプリル、テルミサルタン、イベサルタン、オルメサルタンメドキソミル、アジルサルタン、サクビトリル、ビソプロロールフマル酸塩、フォシノプリルナトリウム、ブメタニド、カンデサルタンシレキセチル）の試験液のみに添加した。
- それぞれの試験薬物は本薬の存在及び非存在下でそれぞれ 6 回評価した（RLY-TR-0130 試験では 12 回）。
- 試験薬物の 95%信頼区間を報告値とした（RLY-TR-0130 試験では 90%信頼区間）。

結果を表 10 にまとめた。

表 10.　*In vitro* 薬物間相互作用：試験薬物の回収率の 95%信頼区間

試験薬物	SGF[1)]	酢酸緩衝液 [1), 2)]	SIF[1)]
アンギオテンシン変換酵素阻害薬			
カプトプリル	94.5、96.9	97.6、101.4	103.5、106.0
エナラプリルマレイン酸塩	90.4、91.6	100.3、101.7	100.5、101.7
フォシノプリルナトリウム	86.2、89.1	94.1、96.0	99.8、102.3
ラミプリル	77.8、79.7	99.8、101.2	101.0、101.7
トランドラプリル	69.5、70.6	100.3、103.8	99.5、104.0
ベナゼプリル塩酸塩	78.4、79.2	97.9、98.8	100.4、100.8
キナプリル	67.7、68.2	96.9、99.2	101.3、102.2
ペリンドプリル tert-ブチルアミン塩	88.0、89.5	97.9、98.8	100.6、102.6
アンギオテンシン II 受容体拮抗薬			
カンデサルタンシレキセチル	93.9、97.6	98.0、102.1	98.2、100.9
テルミサルタン	9.7、10.1	104.2、107.9	10.5、11.1
ロサルタンカリウム	45.9、46.7	92.1、92.9	98.6、99.2
イルベサルタン	57.0、59.2	81.8、83.4	100.9、103.4
オルメサルタンメドキソミル	58.2、59.6	94.5、95.4	111.0、112.1
アジルサルタンメドキソミル	12.8、15.5	92.2、99.1	100.1、105.2
アンギオテンシン受容体ネプリリシン阻害剤			
サクビトリル	75.6、76.3	95.1、95.8	99.2、99.8
アドレナリン β 受容体拮抗薬			
ビソプロロールフマル酸塩	71.7、74.0	86.4、88.4	66.5、68.6
カルベジロール	1.1、1.5	5.1、5.7	1.5、1.7
ネビボロール	5.2、5.8	14.8、16.7	6.1、7.6
ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬			
エプレレノン	94.8、95.5	99.6、100.4	100.3、100.9
フィネレノン	54.0、55.6	69.1、70.1	73.2、74.1
ナトリウムーグルコース共輸送体 2 阻害薬			
ダパグリフロジン	80.0、81.6	93.5、94.7	94.5、95.1
エンパグリフロジン	91.6、92.4	97.4、99.2	98.2、98.8
カナグリフロジン	77.3、78.6	93.9、97.3	92.9、96.5
ループ利尿薬			
ブメタニド	77.9、79.9	94.6、95.7	99.1、100.3
トラセミド	44.4、45.1	88.6、88.9	94.1、95.8

1) 低溶解性の試験薬物 (トランドラプリル、テルミサルタン、イルベサルタン、オルメサルタンメドキソミル、アジルサルタン、サクビトリル、ビソプロロールフマル酸塩、フォシノプリルナト

リウム、ブメタニド、カンデサルタンシレキセチル) については tween-80 を 0.05%になるように試験液に添加した。添加剤の影響は tween-20 を用いて RLY-TR-0155 試験で評価した。この試験により BCS クラス II 及び IV の薬物のパチロマーへの結合に tween-20 は影響しないことが示された。
2) アジルサルタンメドキソミルの代わりにアジルサルタンを使用した。20 mg のアジルサルタンメドキソミルは 16 mg のアジルサルタンに相当する。実験は高濃度で相互作用が見られたため低濃度で実施しなかった。
BCS = biopharmaceutics classification system

殆どの試験薬物で正に帯電するほど本薬への結合が上昇した。そのうえ、脂溶性も相互作用に寄与する結果であった。

本薬はカルベジロール及びネビボロールに強い相互作用 (85%から 90%の結合) を示した。いずれの薬物も pH1.2 から pH6.8 で正に帯電することから、本薬への結合は予想された結果であった。

テルミサルタン及びフィネレノンは本薬と 2 つの試験液 (それぞれ pH1.2 と pH6.8 及び pH1.2 と pH4.5) で相互作用 (30%を超える結合) を示した。テルミサルタンが pH4.5 で 30%未満の結合を示し、pH1.2 と pH6.8 で 90%以上の結合を示した理由は pH3 から pH9 での低溶解性によりシグナルが低下したためであった。フィネレノンが模擬腸液で本薬と相互作用を示さなかった理由は pH6.8 では部分的にしか正に帯電しないためと推定された (pKa = 6.06)。

ビソプロロールフマル酸塩はカルベジロール及びネビボロールのように pH1.2 から pH6.8 の範囲で正に帯電するが、本薬との強い相互作用は模擬腸液でしか観察されなかった。この挙動の違いはビソプロロールフマル酸塩の脂溶性が比較的低いことから説明されうる。

キナプリル、ロサルタンカリウム、イルベサルタン、オルメサルタンメドキソミル、アジルサルタン及びトラセミドは模擬胃液中で強い相互作用を示した。キナプリル及びトラセミドはそれぞれ pH3.7 及び pH4.2 まで正に帯電する。残りのアンギオテンシン II 受容体拮抗薬は低い pH で中性と考えられるので、イオン化状態と脂溶性に基づいた定量的構造特性相関は予測できなかった。

14 種の薬物 (カプトプリル、エナラプリルマレイン酸、フォシノプリルナトリウム、ラミプリル、トランドラプリル、ベナゼプリル塩酸塩、ペリンドプリル tert-ブチルアミン塩、カンデサルタンシレキセチル、サクビトリル、エプレレノン、ダパグリフロジン、エンパグリフロジン、カナグリフロジン、ブメタニド) で本薬との相互作用が検出されなかった (30%以下の結合)。これらの薬物の多くは結合試験条件下で正に帯電しないか模擬腸液中で両性イオンと正電荷イオンの境界線上にあると推定され、カチオン結合体である本薬との相互作用は無いと予測される。

2.6.4.7.4 腎疾患及び心血管疾患の処方薬との消化管模倣 *in vitro* 薬物間相互作用試験

REP089939TC-EN03 試験では、消化管通過中の pH 変動をシミュレートするために消化管モデルを確立した。異なる pH で別々に本薬との相互作用を観察する方法は消化管内で pH が 1.2 から 6.8 に徐々に変化する過程で部分的正電荷分子が脱プロトン化して中性分子になる動的推移を再現できない可能性があるため、試験薬物のより現実的な評価を当モデルで実施した。当試験では REP079631TC-EN03 試験（第 2.6.4.7.3 項）において低 pH で本薬との相互作用を示した 7 薬物（キナプリル、ロサルタンカリウム、イルベサルタン、オルメサルタンメドキソミル、アジルサルタン、フィネレノン及びトラセミド）を評価した。フィネレノンは pH4.5 でも有意な相互作用を示したが、数値（回収率の 95%信頼区間は 69.1 から 70.1）は判断基準の境界線上であったため、当試験で検討した。これらのいくつかの薬物の吸収は胃から始まっているかもしれないが、一般的に小腸から主に吸収された。従って、これらの試験薬物について吸収の遅延は考慮しなかった。

前回試験の流れで、ヒト臨床試験における本薬の最大単回投与量（25.2 g のポリマーアニオンに該当）と試験薬物のヒトへの最低単回投与量を用いた。経口投与した薬物は上部消化管で 1 L の容量に分散すると仮定した。

本薬と試験薬物の相互作用は本薬の存在下又は非存在下でインキュベーションした後の非結合型試験薬物濃度を分析することにより評価した。試験は生理学的 pH 勾配条件として胃の pH1.2（模擬胃液）から pH4.5（酢酸緩衝液）、pH6.8（水酸化ナトリウム水溶液）までの消化管中変化を模倣して実施した。前回試験と同様に本薬との 30%以上の結合（70%未満の回収率に該当）は相互作用ありと定義した。

試験薬物は本薬の存在下又は非存在下でそれぞれ 6 回評価した。模擬胃液における結合反応は約 25 rpm で回転させながら 37ºC で 2 時間インキュベートした。次に、pH4.5 の酢酸緩衝液を加え、約 25 rpm で回転させながら 37ºC で 0.5 時間インキュベートした。その後、pH を測定し、pH4.5±0.1 のときだけ試験試料を分析した。次に、水酸化ナトリウム水溶液を加え、約 25 rpm で回転させながら 37ºC で 1 時間インキュベートした。再度、pH を測定し、pH6.8±0.1 のときだけ試験試料を分析した。試験試料はろ過し、ろ液中の非結合型試験薬物濃度を定量した。

表 11 に結果をまとめた。

表 11.　*In vitro* 薬物間相互作用：試験薬物の回収率の 95%信頼区間

試験薬物	模擬消化管通過後の本薬と試験薬物の *in vitro* 相互作用	
	下限	上限
キナプリル	89.3	90.2
ロサルタンカリウム	84.1	86.4
イルベサルタン	92.6	95.3
オルメサルタンメドキソミル	62.7 (85.5)[1)]	67.2 (86.1)[1)]
アジルサルタン	95.2	96.8
フィネレノン	74.6	75.4
トラセミド	86.3	87.5

1) 模擬消化管通過の過程で第二のピークとして出現したシグナルをオルメサルタンとして補正した場合のオルメサルタンメドキソミルの回収率の 95%信頼区間

キナプリル、ロサルタンカリウム、イルベサルタン、アジルサルタン、フィネレノン及びトラセミドについては本薬との相互作用は検出されなかった (30%以下の結合)。当消化管モデルにおける回収率は REP079631TC-EN03 試験 (表 10) の酢酸緩衝液及び模擬腸液で得られた結果に近かったことから、本薬との結合は可逆的で、試験薬物が消化管通過中に中性か負に帯電することによる減少であることが確認された。

オルメサルタンメドキソミルは REP079631TC-EN03 試験の模擬腸液で観察された結合に匹敵する 35%の結合を示した。クロマトグラム中に活性代謝物のオルメサルタンと同定された第 2 のピークが出現した。REP079631TC-EN03 試験でもオルメサルタンメドキソミルの加水分解はわずかに観察されていたが、当試験ではより多く加水分解された。オルメサルタンがより多く生成したのは、試験液の最終 pH が 5.9 になる前に水酸化ナトリウムで実際には pH6.8 に調整されたという事実によって説明できると考えられた。加えて、試験液の pH を許容できる pH 範囲に入るように水酸化ナトリウムを少し余計に添加したことにもよると考えられた。その上、当試験の間、低い pH における加水分解と高い pH における加水分解が加わった (REP079631TC-EN03 試験での 1 試験液で 3 時間に対して全部で 3.5 時間)。オルメサルタンメドキソミルとオルメサルタンの吸光度の違いを考慮して、オルメサルタンのピーク面積は合算前に 1.19 を乗じた。この方法を用いてオルメサルタンメドキソミルの平均回収率は 85.8%と決定された。この結果は REP079631TC-EN03 試験における酢酸緩衝液での回収率に予想どおり近似していた (表 10)。オルメサルタンの生物学的利用率を考慮しても (オルメサルタンメドキソミルの生物学的利用率が 25.6%に対して 4.6%) (Benicar™ [オルメサルタンメドキソミル] 審査報告書、2001)、70%以上が回収されると考えられた。

2.6.4.7.5 本薬への薬物の結合に関する定量的構造特性相関モデル

20[redacted]年[redacted]月に開催された[redacted]ミーティングにて、FDA は *in vitro* 結合試験で得られたデータを用いて本薬と薬物の結合を予測する定量的構造特性相関モデルの構築をリクエストした。この目的のために、本薬と試験薬物の結合を見積もるために使用した 3 つの試験液に関する直線回帰モデルを構築するために[redacted]と契約した。当試験は試験番号：QSPR-RLY-001 で報告されている。

[redacted]は初めに RLY-TR-0130 試験で利用可能な本薬との結合が評価された化合物セットについて 121 個の物理的記述子を算出した。次に、それら記述子の一部を用いて（モデルを逐次作製することにより記述子を選択した）3 つの試験液（すなわち、0.05% Tween-20 を加えた模擬胃液、0.05% Tween-20 を加えた酢酸緩衝液、0.05% Tween-20 を加えた模擬腸液）それぞれについて回帰モデルを作製した。当モデルはモデル作製に使用しなかった試験薬物と本薬の結合の予測に用いた。当試験で使用した試験薬物は少数であったため、モデルは一個抜き交差検証法により検証した（交差検証相関係数を計算し、Q^2 として報告した）。このアプローチは胆汁捕捉体であるコレセベラムと薬物の結合をモデル化した定量的構造特性相関モデル試験と同様である（Walker, 2009）。その試験で、部分的最小二乗法と 11 個の記述子を用いて多変量モデルを構築した。性能評価のために一個抜き交差検証法が採用された。

コンピューター計算法の制限のために、チアミン及びリチウムはモデル構築から除外した（試験番号：QSPR-RLY-001 を参照）。レボチロキシンは本薬のカウンターイオンであるカルシウムと共沈するため結合が測定できなかったため当モデル作製から除外した（試験番号：RLY-TR-0130 を参照）。

[redacted]が作製した 3 つの直線回帰モデルにより多数の化合物と本薬の薬物間相互作用を予測できるようになった。当モデルは分子構造から計算されるいくつかの物理的に意味のある記述子を含んでいる。3 つのモデル全てが比較的少ない計算パラメータを用いて構築された（3 つのいずれのモデルでも 6 つの記述子）。3 つのモデル全てにおいて約 0.7 の R^2 及び約 0.6 の交差検証された Q^2 を生じた。R^2 は相関係数の二乗であり、回帰の指標となり、0（相関又は予測可能性が無い）～1（全ての変動を説明）の値をとる。R^2 が 0.7 ということは目的変数（すなわち、本薬への結合）の変動の 70%を説明しうると解釈される。残りの 30%は不明な変動要因又は試験系に固有の変動要因である（当該試験ではおそらく前者）。R^2 と Q^2 の小さな差はモデルが過学習しておらず、当該試験に含まれなかった化合物に関しても予測可能であること示唆している（すなわち、$R^2 - Q^2 < 0.3$、Veerasamy, 2011）。

モデルは薬物と本薬との結合に最も影響を与える因子（アクセプター原子の表面積、疎水性、官能基の数、原子軌道エネルギー）を明らかにする。妥当で正確なモデルを構築しうる因子により、ある化合物は本薬と結合して他の化合物は結合しない理由が理解できる。モデルにより薬物間相互作用を理解し予測するシステム的なアプローチが可能となる。

当モデルに影響を与える因子を以下に示した。

- 計算したアクセプター原子の表面積 (SAAA1 : 水素結合アクセプターとして同定された原子の表面積の総和)
- イオン化ポテンシャル (最大占有電子軌道エネルギー) 及び電子親和度 (最低占有電子軌道エネルギー)
- X.noncon (非共役系環構造中の原子、例えば sp3 炭素原子の数) で仮定される化合物の疎水性及び QPlogPw (気体液体分配係数の予測値)

当試験では、総原子の表面積を算出し、それぞれの原子をドナー原子、アクセプター原子、中立原子などに分類した。それぞれの原子タイプの表面積は薬物の特性を区別するため異なる方法で区分した。分子軌道に関する記述子では、イオン化ポテンシャル及び電子親和度 (又は結合性 (HOMO) 及び反結合性 (LUMO) 分子軌道のエネルギーレベル) が分子の他分子との相互作用のしやすさと関係すると考えられた。これら定量値は定量的構造特性相関モデルを構築するのに有用だが、解釈を簡単にするわけではない。X.noncon (非共役系環構造中の原子、例えば sp^3 炭素原子の数) 及び QPlogPw (気体液体分配係数の予測値) のような疎水性に関する記述子もモデルに加えた。最後の記述子である X.amide (非共役型アミド結合の数) は、ポリマーへの結合に関係する官能基を記述する値である。

当モデルで影響があると考えられたパラメータは物理的に妥当である。なぜなら、それら記述子は、低分子と様々なタンパク質及びポリマーとの相互作用で長い間重要とされてきた極性や疎水性の両方を記述するからである。本薬の薬物間相互作用予測のために構築した 3 つの直線回帰モデルに関する係数を表 12 にまとめた。

表 12.　試験薬物の試験液からの回収率を予測する直線回帰モデルに関する係数の比較

試験液	切片	SAAA1	IP	EA	QPlogPw	X.noncon	X.amide
SGF	-396.391	NA	46.4826	NA	4.0192	-2.1771	-22.2272
AB	-189.997	0.38176	26.5812	-16.801	NA	-1.60166	NA
SIF	-294.420	0.43712	36.8472	-13.346	NA	-2.21710	NA

SAAA1：水素結合アクセプター原子の表面積 (単位は $Å^2$)、IP：イオン化ポテンシャル (単位は eV)、EA：電子親和度 (単位は eV)、QPlogPw：気体液体分配係数の予測値、X.noncon：非共役系環構造中の原子数、X.amide：非共役型アミド結合の数、SGF：0.05% Tween-20 を加えた模擬胃液、AB：0.05% Tween-20 を加えた酢酸緩衝液、SIF：0.05% Tween-20 を加えた模擬腸液、NA：適用無し

表 12 はアクセプター原子の表面積が増加すると薬物のポリマーへの結合が減少することを示している。試験液の pH が増加すると (模擬胃液 < 酢酸緩衝液 < 模擬腸液)、本薬はよりネガティブに帯電し、アクセプター原子が多い (より大きな表面積を持つ) 化合物ほど結合が弱くなると考えられた。同様に、化合物がより疎水性であれば (QPlogPw が小さくなり、X.noncon が大きくなる)、ポリマーへの結合は増加することも示している (もちろん SAAA1 のような他のパラメータにも依存するが)。

試験番号 : QSPR-RLY-001 試験で評価された化合物は、当アッセイ条件下で強結合体、非結合体又は弱結合体に分類できた。強結合体は、近くにカルボン酸エステル、シアノ基、複数のアミド基のような極性官能基を持たない塩基性アミンを持つ薬物である傾向があった。強結合体に属する事例としてはアムロジピン、シナカルセト、トリメトプリム、キニジンのような薬物がある。

逆に、非結合体の特徴は複数のアミド基、カルボン酸エステル、スルホンアミド基、水酸基のような極性基を持つことである。非結合体の事例としてはアモキシシリン、セファレキシン、リボフラビン、アトルバスタチン、ジゴキシン、アピキサバン、フロセミド、グリピジド、リシノプリル、バルサルタン、リバーロキサバン、スピロノラクトンであり、メトホルミン、アスピリン、アロプリノール、ワルファリン、フェニトインのような比較的小さく高い極性を示す薬物もそうである。特にカルボン酸エステルと複数の水酸基は本薬との相互作用を減少させる。当モデルが予測したように、上記薬物の全てが、非結合体に不可欠である複数の高極性官能基を持っていた。

極性官能基の数が減少するか、又は疎水性が増加すると、本薬への結合が減弱すると考えられた。この例としてクロピドグレル、メトプロロール、ベラパミルがあった。これらの薬物は限られた極性基を持つ中性から弱塩基性である傾向があった。

カルシウムの存在がシプロキサシンの生物学的利用率を減少させることが示されている (Stojkovic, 2014)。本薬はポリマーアニオンのカルシウムとソルビトールの複合体である。*In vitro* で見られたシプロキサシンと本薬の相互作用はシプロキサシンとポリマーアニオンの相互作用とシプロキサシンとカルシウムの相互作用が組み合わさったものである。定量的構造特性相関モデルはシプロキサシンとカルシウムの相互作用を予測しない。これが、予測値と実測値の差が予想より大きかった原因かもしれない (試験番号 : QSPR-RLY-001 参照)。

まとめると、薬物の分子構造のみから算出した少数のパラメータに基づいて薬物と本薬の結合を予測するいくつかの線形回帰モデルを構築した。当モデルは正確で説明可能性が高いため、これまで結合を測定されていない化合物と本薬との薬物間相互作用を予測するのに有用と考えられた。

2.6.4.7.6 セベラマー塩酸塩との *in vitro* 相互作用試験

RLY-TR-0184 試験の目的はパチロマー及び本薬のカリウム結合能がセベラマー塩酸塩により影響されるか及びセベラマー塩酸塩のリン酸結合能がパチロマーナトリウムにより影響さ

れるかを *in vitro* で検討することであった。ポリマーのイオン結合に関する当試験は生理学的に妥当な pH 範囲及び臨床投与量を用いるようデザインされた。

干渉する薬物を最大投与量、干渉される薬物を最小投与量とした際に薬物間相互作用が検出される可能性が最も高いと想定した。カリウム結合試験では本薬及びパチロマーは最小単回臨床投与量 8.4 g (パチロマー含量) で、セベラマー塩酸塩は最大単回投与量 1.6 g (パウダー重量) で試験した。リン酸結合試験における濃度はセベラマー塩酸塩の最小投与量 (0.8 g) 及びパチロマーナトリウムの最大単回投与量 (25.2 g) に基づいた (試験条件は表 13 参照)。イオン濃度の範囲はポリマー干渉作用が検出できるようにポリマー結合が飽和しない濃度で試験した。試験はポリマーのイオン結合能が働く部位に依存するため、患者の消化管 pH に似せてデザインした。

表 13.　ポリマーのイオン結合に関する in vitro 試験の実験条件

イオン結合試験	試験薬物量 (濃度)	干渉薬物量 (濃度)	緩衝液及び pH	イオン濃度 (mmol/L)
1A：カリウム結合	本薬 8.4 g (8.4 mg/mL)	セベラマー 1.6 g (1.6 mg/mL)	HEPES 100 mmol/L、pH 5.4 – 6.7	カリウム 25 – 300
1B：カリウム結合	パチロマー 8.4 g (8.4 mg/mL)	セベラマー 1.6 g (1.6 mg/mL)	HEPES 200 mmol/L、pH 5.4 – 6.8	カリウム 1.25 – 16、ナトリウム 60
2：リン酸結合	セベラマー 0.8 g (0.8 mg/mL)	パチロマーナトリウム 25.2 g (25.2 mg/mL)	BES 100 mmol/L、pH 6.9 – 7.1	リン酸 0.25 – 12.5

BES = (N,N-bis(2-hydroxyethyl)-2-aminoethanesulfonic acid) 緩衝液、
HEPES = (4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid) 緩衝液

以下の理由によりパチロマーカルシウムについて異なる塩が選択された。

パチロマーカルシウムに充填されたカルシウムを服用したとき、ポリマーは胃の低い pH 環境において部分的にプロトン化される (Biyani, 2007)。そのためセベラマーの存在下非存在下における本薬とパチロマーの両方の *in vitro* 結合について理解することが重要である。本薬はポリマーから放出されたカルシウムがリン酸カルシウムを形成及び沈殿し、緩衝液中のリン酸濃度の正確な分析を妨げるためリン酸結合試験には不適であった。パチロマーは最高投与量 (25.2 g) で添加したとき緩衝液が生理学的に妥当な pH 範囲を維持できなくなるため使用しなかった。そのため、リン酸結合試験において沈殿を防いで目的の pH 範囲を維持するためにパチロマーナトリウムを本薬及びパチロマーの代わりに使用した。

試験は 10 mL の緩衝液中で行った。1 試験で緩衝液のみ (ポリマー非含有)、試験薬物を含む緩衝液、試験薬物及び干渉薬物を含む緩衝液、干渉薬物のみを含む緩衝液 (陰性対象) について実施した。全ての試験条件は n=2 (duplicate) で実施した 2 つのデータセットを除いて n=3 (triplicate) で 7 から 12 イオン濃度で実施した。試験は日間再現性を評価する目的で別々の日に 3 回繰り返し行った。試験管はフタをして回転させながら 3 時間 37ºC でインキュベートし、遠心分離及びろ過を行った。サンプルはリン酸イオン濃度及びカリウムイオン濃度の分析のためにイオンクロマトグラフィーを実施した。ポリマーの存在が他方のポリマーのイオン結合能に影響するかを評価するためにラングミューアーの等温吸着定数を決定した。結果は表 14 に示した。

表 14.　本薬とパチロマーのカリウム結合 (イオン結合実験 1A 及び 1B) 及びセベラマーのリン酸結合 (イオン結合実験 2) に関してラングミューアーの等温吸着式により決定した結合定数

イオン結合試験	K_1 (mmol/L^{-1})	K_2 (mmol/g)	K_1 (mmol/L^{-1})	K_2 (mmol/g)
1A：カリウム結合	本薬		本薬 ＋ セベラマー	
平均	0.0086	4.89	0.0093	4.60
SD	0.0016	0.58	0.0028	0.45
1B：カリウム結合	パチロマー		パチロマー ＋ セベラマー	
平均	0.148	5.59	0.153	5.77
SD	0.014	0.60	0.005	0.61
2：リン酸結合	セベラマー		セベラマー ＋ パチロマーナトリウム	
平均	0.917	5.15	0.789	4.70
SD	0.373	0.19	0.269	0.33

K_1：結合プロセスに関与する結合強度に関係する親和性定数、K_2：ポリマー単位重量当たりのキャパシティー定数、SD = standard deviation：標準偏差

いずれの試験でも、干渉薬物存在下非存在下における試験薬物のラングミューアーの等温吸着定数に統計学的に有意な差 (Student t-test) は観察されなかった。それゆえ、干渉する可能性のあるポリマーの存在によって、パチロマーと本薬のイオン結合能及びセベラマー塩酸塩の同族イオンへの結合能は変わらなかった。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

本薬の陰イオンは 2-fluoroacrylate の架橋ポリマーである。そのため、本剤の冷蔵中にフッ化物が生じた。フッ化物分解の駆動力はカルシウムの正電荷性と負電荷のフッ素への相対的な近

接によるカルシウムイオンとフッ化物との反応である（すなわち、カルシウムがポリマー中で強ルイス酸としてフッ化物を不安定化させる）。

2.6.4.8.1 ラットにパチロマーカルシウム及びパチロマーナトリウムを経口投与した後の血漿中フッ化物濃度（試験番号：TR-300-07-028）

ヒト臨床試験を実施する前に、フッ化物分解物の薬物動態特性を検討するために、フッ化物を一定量含むポリマーから放出されるフッ化物の吸収を測定した（第 2.6.5.7 項）。当試験を適正に実施するために、9 匹の雄性ラットにフッ化ナトリウム及びフッ化カルシウムをそれぞれ 0.20、1.0 及び 5.0 mg/kg の用量で経口投与し、血漿中フッ化物濃度を投与後 480 分まで測定する予備試験を実施した。この予備試験において、血漿中フッ化物は投与後 15～30 分に最高血漿中濃度を示し、フッ化カルシウム投与時の生物学的利用率はフッ化ナトリウム投与時のそれよりも約 10 倍低かった（生物学的利用率は血漿中濃度曲線下面積より算出）。これらの結果は、フッ化カルシウム投与がフッ化ナトリウム投与より低い暴露を示すという文献報告と一致した（Trautner, 1987、Whitford, 1991）。フッ化カルシウム（溶解度積（Ksp）= 3.4×10^{-11}）は水にほとんど不溶であり、これがフッ化ナトリウム（溶解度積（Ksp）= 0.87）に比べて生物学的利用率が低いことを説明する。

この次の実験では、ラットにフッ化物を色々な濃度で含むパチロマーカルシウム（カウンターイオンとしてカルシウムを持つポリマー）及びパチロマーナトリウム（カウンターイオンとしてナトリウムを持つポリマー）を経口投与し、フッ化物暴露量を投与後 480 分にわたって評価した。これらの実験における投与群は体重当たりのフッ化物投与量（mg/kg）で表した。ラットに様々なフッ化物投与量でパチロマーカルシウム及びパチロマーナトリウムを投与した時の平均血漿中フッ化物濃度プロファイルを図 9 及び図 10 に示した。

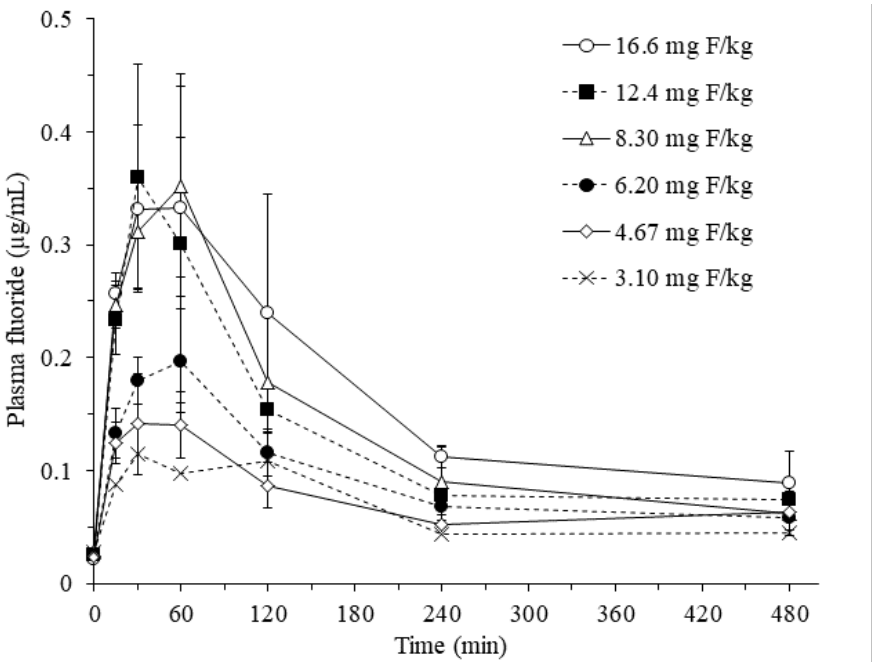


図 9.　ラットにフッ化物を様々な濃度で含むパチロマーカルシウムを投与した時の平均血漿中フッ化物濃度

値は 2 例の平均値及び 3 例の平均値±標準偏差で表した。

(当図の由来は、試験番号：TR 300-07-028)

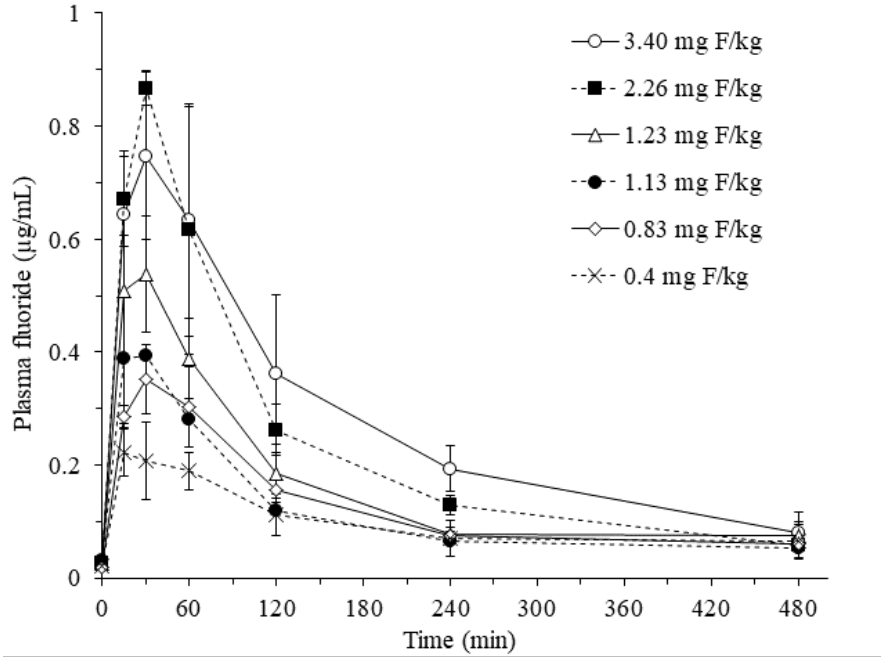


図 10.　ラットにフッ化物を様々な濃度で含むパチロマーナトリウムを投与した時の平均血漿中フッ化物濃度

値は 2 例の平均値及び 3 例の平均値±標準偏差で表した。

(当図の由来は、試験番号：TR 300-07-028)

以上の実験結果より、パチロマーカルシウムからのフッ化物の生物学的利用率はパチロマーナトリウムからのフッ化物の生物学的利用率より低いことが示された。パチロマーナトリウム及びパチロマーカルシウム投与後の血漿中フッ化物濃度のピークはそれぞれ投与後 30 分及び投与後 30～60 分であった。フッ化物投与量が類似する投与量で比較したとき（すなわちパチロマーナトリウムは 3.40 mg/kg、パチロマーカルシウムは 3.10 mg/kg）、パチロマーカルシウム投与時の血漿中フッ化物濃度曲線下面積はパチロマーナトリウムと比較して約 4 倍低かった（表 15）。同様に、パチロマーカルシウム投与時の最高血漿中フッ化物濃度はパチロマーナトリウムと比較して約 6 倍低かった（表 15）。これらのデータよりカルシウムをカンウターイオンとして持つパチロマーカルシウムポリマーアニオンの投与は、ナトリウムをカンウターイオンとして持つポリマーアニオンの投与時より低いフッ化物吸収を示すことが明らかとなった。

表 15.　ラットにパチロマーカルシウム及びパチロマーナトリウムを投与した時の薬物動態パラメータ

フッ化物投与量 (mg/kg)	$AUC_{0\text{-}480min}$ (μg·min/mL)	C_{max} (μg/mL)
パチロマーカルシウム		
3.10	31.48	0.13
4.67	36.26±2.97	0.16±0.02
6.20	45.63±5.66	0.20±0.04
8.30	66.62±15.33	0.36±0.08
12.4	61.98±10.15	0.36±0.10
16.6	78.81±12.02	0.38±0.05
パチロマーナトリウム		
0.40	47.27±13.35	0.23±0.04
0.83	60.78±7.95	0.35±0.06
1.13	56.36	0.45
1.23	77.12±12.15	0.62±0.17
2.26	111.25±16.97	0.87±0.03
3.40	132±7.71	0.77±0.12

$AUC_{0\text{-}480min}$：投与後 0 から 480 分までの血漿中フッ化物濃度曲線下面積、C_{max}：最高血漿中フッ化物濃度

値は 2 例の平均値又は 3 例の平均値±標準偏差で表した。

(当表は試験番号：TR300-07-028 の Table 3 及び Table 4 から作製した)

本文で比較した投与量を太字で示した。

2.6.4.9　　考察及び結論

ラット及びイヌにおけるパチロマーカルシウムの生物学的利用率を ^{14}C 標識したパチロマーカルシウムビーズを用いて検討した。本薬の吸収及び分布を評価するため血漿、糞便及び尿の測定を行った。分析により、投与した放射能量のそれぞれ 0.004%及び 0.002%がラット及びイヌの血漿に存在することが示された。ラットにおける定量的全身オートグラフィーにより消化管外に放射能は検出されなかった。糞便中及び尿中の放射能回収率はラットでそれぞれ 84.1%及び 0.15%、イヌでそれぞれ 99.9%及び 0.1%未満であった。ラット糞便の低い放射能回収率はラット糞便の回収及び均一化が難しかったことが原因であった。ラット及びイヌの尿中放射能は放射性同位体標識したポリマー中に存在する未反応の放射性同位体標識された架橋剤の量と一致し、その未反応の放射能のほとんどがビーズ合成に用いた[redacted]と共に溶出する単一ピーク中に検出された。それゆえ、ラット及びイヌの薬物動態試験によりポリマーは吸収されず、また生物学的に利用されないことが明らかとなった。

パチロマーカルシウムは吸収されず、本薬の代謝は血中及び組織中で起こらないため、ラット及びイヌの薬物動態試験において代謝は検討しなかった。代わりに、パチロマーカルシウムポリマーの代謝安定性を臨床試験（試験番号：RLY5016-101）被験者の糞便から回収したポリマービーズの陽イオン含量を測定し、投与したパチロマーカルシウム中のカルシウム含量と比較することにより評価した。この試験によりパチロマーカルシウムは安定で、消化管通過中に分解しないことが示された（試験番号：RLY-TR-0054）。糞便から回収したビーズは完全で100 μm の球体のままであった。ビーズの機能的な安定性は回収したパチロマーカルシウムビーズ中の陽イオン含量を分析することで証明した。全ての投与量において、回収したポリマービーズに結合した生理的に主な陽イオン（ナトリウムイオン、アンモニウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン及びカルシウムイオン）の総量が投与前のビーズに結合しているカルシム量と等しかった。以上より、代謝による陽イオン結合能の消失は陽イオン含量の変化につながるはずなので、パチロマーカルシウムは代謝されず、消化管中でも変化を受けない。

本薬と本剤の投与対象患者集団で一般的に使用される経口剤との相互作用を検討する目的で生物学的に妥当な *in vitro* 試験系を使用した。加えて、本薬に結合する薬物を予測する定量的構造特性相関モデルを開発した。本薬への結合は相互作用しうる薬物の分子構造から容易に算出した少数のパラメータに基づいて予測し得る。それら少数のパラメータとは、(1) 水素結合アクセプター原子の表面積、(2) イオン化ポテンシャル及び電子親和性、(3) 相互作用しうる薬物の疎水性である。本薬の特性を考えると（つまり、陽イオン結合体）、モデルに影響を与えるパラメータは、長い間低分子と多くのタンパク質及びポリマーとの結合において重要とされてきた極性と疎水性を記述するものであったため、物理的に妥当と考えられた。

最後に、パチロマーカルシウム中にフッ化物が存在するためにフッ化カルシウムが生じるが、フッ化カルシウムは低い溶解性及び生物学的利用率を示すので、パチロマーカルシウムの経口投与後のフッ化物吸収は最小限であろうとの仮説を検証するためにラットを用いた。ラットにパチロマーナトリウム及びパチロマーカルシウムをフッ化物投与量に応じて経口投与し、血漿中フッ化物濃度を測定した。その結果、フッ化物投与量が類似する投与量においてパチロマーカルシウムの最高血漿中フッ化物濃度及び血漿中フッ化物濃度曲線下面積はパチロマーナトリウムのそれよりもそれぞれ 6 倍及び 4 倍低かった。これらのデータから、カルシウムをカウンターイオンとするパチロマーカルシウムポリマーアニオンの投与によって、ナトリウムをカウンターイオンとするポリマーアニオンの投与よりも低いフッ化物吸収が生じることが明らかとなった。

2.6.4.10 引用文献

1. Ahmad I, Anwar Z, Iqbal K, et al. Effect of Acetate and Carbonate Buffers on the Photolysis of Riboflavin in Aqueous Solution: a Kinetic Study. AAPS PharmSciTech, 15[3], 550-559, 2014.
2. [redacted] Technical Report Decalcification of [redacted] in USP Simulated Gastric Fluid Without Pepsin. TR 300-07-026. 2007
3. Burke SE, Barrett CJ. Acid-Base Equilibria of Weak Polyelectrolytes in Multilayer Thin Films. Langmuir, 19[8], 3297-3303, 2003.
4. Center for Drug Evaluation and Research. Approval package for application number: 21-286. BenicarTM (olmesartan medoxomil). Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review. 2001 May 7.
5. Clarysse S, Tack J, Lammert F, et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Drug Metabolism. Journal of Pharmaceutical Sciences, 98[3], 1177-1192, 2008.
6. Dressman JB, Berardi RR, Dermentzoglou LC, et al. Upper Gastrointestinal (GI) PH in Young, Healthy Men and Women. Pharm Res, 7[7], 756-761, 1990.
7. Hidaka S, Tokumura T, Tomono K, et al. Effect of Beta-Cyclodextrin on the Degradation Rate of Amoxicillin in Acidic Solution. Yakugaku Zasshi, 130[6], 889-893, 2010.
8. Jani P, Halbert GW, Langridge J, Florence AT. The Uptake and Translocation of Latex Nanospheres and Microspheres After Oral Administration to Rats. J Pharm Pharmacol, 41[12], 809-812, 1989.
9. Jani P, Halbert GW, Langridge J, Florence AT. Nanoparticle Uptake by the Rat Gastrointestinal Mucosa: Quantitation and Particle Size Dependency. J Pharm Pharmacol, 42[12], 821-826, 1990.
10. Jantratid E, Janssen N, Reppas C, Dressman JB. Dissolution Media Simulating Conditions in the Proximal Human Gastrointestinal Tract: an Update. Pharm Res, 25[7], 1663-1676, 2008.
11. Jowsey J, Riggs BL. Effect of Concurrent Calcium Ingestion on Intestinal Absorption of Fluoride. Metabolism, 27[8], 971-974, 1978.
12. Jung T, Kamm W, Breitenbach A, et al. Biodegradable Nanoparticles for Oral Delivery of Peptides: Is There a Role for Polymers to Affect Mucosal Uptake? Eur J Pharm Biopharm, 50[1], 147-160, 2000.
13. Kalantzi L, Goumas K, Kalioras V, et al. Characterization of the Human Upper Gastrointestinal Contents Under Conditions Simulating Bioavailability/Bioequivalence Studies. Pharm Res, 23[1], 165-176, 2006.
14. Lee HB, Blaufox MD. Blood Volume in the Rat. J Nucl Med, 26[1], 72-76, 1985.

15. Metcalf AM, Phillips SF, Zinsmeister AR, et al. Simplified Assessment of Segmental Colonic Transit. Gastroenterology, 92[1], 40-47, 1987.

16. 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.

17. REP079632TC-EN03. Evaluation of Methods used to Study the in vitro Drug-Drug Interactions of commonly prescribed cardiovascular Drugs with Patiromer DS. Vifor Pharma, St. Gallen, Switzerland, 2021.

18. Sternson LA, Shaffer RD. Kinetics of Digoxin Stability in Aqueous Solution. Journal of the American Pharmaceutical Association, 67[3], 327-330, 1978.

19. Stojkovic A, Tajber L, Paluch KJ, et al. Biopharmaceutical Characterisation of Ciprofloxacin-Metallic Ion Interactions: Comparative Study into the Effect of Aluminium, Calcium, Zinc and Iron on Drug Solubility and Dissolution. Acta Pharm, 64[1], 77-88, 2014.

20. Synthroid PI. Synthroid (Levothroxine Sodium) [Package Insert]. AbbVie Inc., 2013.

21. Taves DR. Determination of Submicromolar Concentrations of Fluoride in Biological Samples. Talanta, 15[10], 1015-1023, 1968.

22. Thelen K, Coboeken K, Willmann S, et al. Evolution of a Detailed Physiological Model to Simulate the Gastrointestinal Transit and Absorption Process in Humans, Part 1: Oral Solutions. Journal of Pharmaceutical Sciences, 100[12], 5324-5345, 2011.

23. Trautner K, Einwag J. Factors Influencing the Bioavailability of Fluoride From Calcium-Rich, Health-Food Products and CaF2 in Man. Arch Oral Biol, 32[6], 401-406, 1987.

24. Veerasamy R, Rajak H, Jain A, et al. Validation of QSAR Models-Strategies and Importance. International Journal of Drug Design & Discovery, 3, 511-519, 2011.

25. Vink H. Acid-Base Equilibria in Polyelectrolyte Systems. Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 1: Physical Chemistry in Condensed Phases, 82[8], 2353-2365, 1986.

26. Walker JR, Brown K, Rohatagi S, et al. Quantitative Structure-Property Relationships Modeling to Predict in Vitro and in Vivo Binding of Drugs to the Bile Sequestrant, Colesevelam (Welchol). J Clin Pharmacol, 49[10], 1185-1195, 2009.

27. Whitford GM. Effects of Plasma Fluoride and Dietary Calcium Concentrations on GI Absorption and Secretion of Fluoride in the Rat. Calcified Tissue International, 54[5], 421-425, 1994.

28. Whitford GM. Some Characteristics of Fluoride Analysis With the Electrode. In: Whitford GM, editor. The Metabolism and Toxicity of Fluoride. 2nd, rev. ed. Karger, p. 24-9. 1996.

29. Whitford GM, Birdsong-Whitford NL, Augeri JM. Fluoride Balance and Tissue Concentrations: Effect of Dose Frequency. Proc Finn Dent Soc, 87[4], 561-569, 1991.

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 2
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 2
2.6.5.2 薬物動態試験：吸収 8
2.6.5.3 薬物動態試験：分布 11
2.6.5.4 薬物動態試験：代謝 15
2.6.5.5 薬物動態試験：排泄 16
2.6.5.6 薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用 18
2.6.5.7 薬物動態試験：その他 30
2.6.5.8 引用文献 33

2.6.5　薬物動態試験概要表

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表

1) 薬物動態試験一覧表 (1/6)

試験の分類／表題	GLP 適用	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載場所 (Section)
分析法						
投与媒体 (餌及びカルボキシメチルセルロース) 中パチロマーカルシウムの分析法バリデーション及び安定性	一部適	*In vitro*	非適	[redacted]	7578-131	4.2.2.1
投与媒体 (餌及びカルボキシメチルセルロース) 中パチロマーソルビテクスカルシウムの分析法バリデーション及び安定性	適	*In vitro*	非適	[redacted]	8057-106	4.2.2.1
投与媒体 (餌、カルボキシメチルセルロース、ゼラチンカプセル) 中パチロマーカルシウム及びパチロマーソルビテクスカルシウムの安定性	非適	*In vitro*	非適	Relypsa, Inc.	RLY-TR-0134	4.2.2.1

1) 薬物動態試験一覧表 (2/6) (続き)

試験の分類／表題	GLP 適用	試験系	投与方法	実施施設 (実施施設の試験番号)	試験番号	記載場所 (Section)
分析法 (続き)						
[^{14}C]パチロマーカルシウムの合成	非適	*In vitro*	非適	[redacted]	675500	4.2.2.1
吸収						
[^{14}C]パチロマーカルシウムをラットに経口投与後の吸収、分布及び排泄	適	ラット	経口投与 (ゾンデ)	[redacted] (7578-114)	TR350-07-007	4.2.2.2
[^{14}C]パチロマーカルシウムをイヌに経口投与後の吸収、分布及び排泄	適	イヌ	経口投与 (カプセル)	[redacted] (7578-115)	TR350-07-008	4.2.2.2
パチロマーカルシウムの粒子径分析	非適	*In vitro*	非適	[redacted]	RIC-AR-0001	4.2.2.2
分布						
[^{14}C]パチロマーカルシウムをラットに経口投与後の吸収、分布及び排泄	適	ラット	経口投与 (ゾンデ)	[redacted] (7578-114)	TR350-07-007	4.2.2.3
代謝	パチロマーソルビテクスカルシウムは吸収されないため、非臨床代謝試験は実施しなかった。					

1) 薬物動態試験一覧表 (3/6) (続き)

試験の分類／表題	GLP 適用	試験系	投与方法	実施施設 (実施施設の試験番号)	試験番号	記載場所 (Section)
排泄						
[^{14}C]パチロマーカルシウムをラットに経口投与後の吸収、分布及び排泄	適	ラット	経口投与 (ゾンデ)	[redacted] (7578-114)	TR350-07-007	4.2.2.5
[^{14}C]パチロマーカルシウムをイヌに経口投与後の吸収、分布及び排泄	適	イヌ	経口投与 (カプセル)	[redacted] (7578-115)	TR350-07-008	4.2.2.5
パチロマーカルシウムにおける[redacted]及び関連不純物の分析	非適	*In vitro*	非適	[redacted]	670402	4.2.2.5

1) 薬物動態試験一覧表 (4/6) (続き)

試験の分類／表題	GLP 適用	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載場所 (Section)
薬物動態学的薬物相互作用						
パチロマーソルビテクスカルシウムの薬物間相互作用の *in vitro* 評価	非適	*In vitro* 結合試験	*In vitro*	Relypsa, Inc.	RLY-TR-0130	4.2.2.6
パチロマーソルビテクスカルシウムと免疫抑制剤との薬物間相互作用に関する *in vitro* 評価	非適	*In vitro* 結合試験	*In vitro*	Relypsa, Inc.	RLY-TR-0174	4.2.2.6
パチロマーソルビテクスカルシウムと腎疾患及び心血管疾患の処方薬との薬物間相互作用に関する *in vitro* 評価	非適	*In vitro* 結合試験	*In vitro*	Vifor (International) Inc.	REP079631TC-EN03	4.2.2.6
パチロマーソルビテクスカルシウムと腎疾患及び心血管疾患の処方薬との薬物間相互作用に関する消化管模倣 *in vitro* 評価	非適	*In vitro* 結合試験	*In vitro*	Vifor (International) Inc.	REP089939TC-EN03	4.2.2.6

1) 薬物動態試験一覧表 (5/6) (続き)

試験の分類／表題	GLP 適用	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載場所 (Section)
薬物動態学的薬物相互作用						
パチロマーソルビテクスカルシウムの薬物間相互作用の *in vitro* 評価における Tween-20 の影響	非適	*In vitro* 結合試験	*In vitro*	Relypsa, Inc.	RLY-TR-0155	4.2.2.6
パチロマーソルビテクスカルシウムに非結合な化合物の濃度に対するろ過及び採取時間の影響	非適	*In vitro* 結合試験	*In vitro*	Relypsa, Inc.	RLY-TR-0156	4.2.2.6
リシノプリル、キナプリル、ロサルタン、バルサルタン、スピロノラクトン、フロセミドとの薬物間相互作用の *in vitro* 予備試験	非適	*In vitro* 結合試験	*In vitro*	Relypsa, Inc.	RLY-TR-0033	4.2.2.6
メトプロロール、トリメトプリム、ベラパミル、リチウムとの薬物間相互作用の *in vitro* 予備試験	非適	*In vitro* 結合試験	*In vitro*	Relypsa, Inc.	RLY-TR-0069	4.2.2.6

1) 薬物動態試験一覧表 (6/6) (続き)

試験の分類／表題	GLP 適用	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載場所 (Section)
薬物動態学的薬物相互作用						
パチロマーソルビテクスカルシウムへの薬物結合予測に関する定量的構造特性相関	非適	コンピュータ計算	非適	[redacted]	QSPR-RLY-001	4.2.2.6
パチロマーソルビテクスカルシウムとの薬物間相互作用を評価した化合物の pKa, logP, logD の決定	非適	*In vitro* 試験	非適	[redacted]	[redacted]01	4.2.2.6
パチロマーとセベラマー塩酸塩との薬物間相互作用に関する *in vitro* 評価	非適	*In vitro* 結合試験	*In vitro*	Vifor (International) Inc.	RLY-TR-0184	4.2.2.6
その他の薬物動態試験						
パチロマーカルシウムをラットに経口投与したときの血漿中フッ化物濃度	非適	ラット	経口投与 (ゾンデ)	[redacted]	TR300-07-028	4.2.2.7

2.6.5.2 薬物動態試験：吸収

1) ラット

試験番号：TR350-07-007	由来：Table 2 及び 3	記載場所：4.2.2.2	被験物質：パチロマーカルシウム
動物種	ラット (Sprague-Dawley)	目標投与量	350 mg/kg (平均値：313 mg/kg)
動物数／性別 (雄／雌)	9 匹／雄	目標投与量 (ポリマーとして)	294 mg/kg (平均値：263 mg/kg)
給餌	絶食	測定対象	全放射活性
投与媒体	1%カルボキシメチルセルロース	測定法	液体シンチレーションカウンター
投与方法	経口投与 (ゾンデ)	測定試料	血漿

投与後時間 (hr)	血漿中放射能濃度 (μg eq./g)			
	個体別			平均値 (SD)
	1	2	3	
0.25[a]	BLQ	BLQ	BLQ	–
0.5[b]	BLQ	BLQ	BLQ	–
1[c]	0.209	0.170	0.204	0.194 (0.021)
2[a]	0.282	0.139	0.376	0.266 (0.119)
4[b]	0.309	0.139	0.171	0.207 (0.090)
8[c]	0.384	0.346	0.248	0.326 (0.070)
24[a]	0.0969	BLQ	0.161	0.0861 (0.0812)
48[b]	BLQ	BLQ	BLQ	–
72[c]	BLQ	BLQ	BLQ	–

BLQ = below the limit of quantitation (バックグランド測定値の 2 倍未満、平均値算出では 0 とした)；SD = standard deviation；“–” = not calculated

a : 動物番号 B00621、B00622、B00623 から採血した。b : 動物番号 B00624、B00625、B00626 から採血した。c : 動物番号 B00627、B00628、B00629 から採血した。

2) イヌ血漿中濃度

試験番号：TR350-07-008　由来：Table 2　記載場所：4.2.2.2　被験物質：パチロマーカルシウム

動物種	イヌ (ビーグル)	投与量	350 mg/kg
動物数／性別 (雄／雌)	3 匹／雄、3 匹／雌	投与量 (ポリマーとして)	294 mg/kg
給餌	絶食	測定対象	全放射活性
投与媒体	カプセル	測定法	液体シンチレーションカウンター
投与方法	経口投与	測定試料	血漿

投与後時間 (hr)	血漿中放射能濃度 (μg eq./g)							
	雄				雌			
	1	2	3	Mean (SD)	1	2	3	Mean (SD)
0.25	BLQ	BLQ	BLQ	-	BLQ	BLQ	BLQ	-
0.5	BLQ	BLQ	BLQ	-	BLQ	BLQ	BLQ	-
1	BLQ	BLQ	BLQ	-	0.0594	BLQ	BLQ	0.0198 (0.0343)
2	0.176	0.103	BLQ	0.0928 (0.0882)	0.263	0.124	0.0667	0.151 (0.101)
4	0.256	0.394	0.240	0.297 (0.0850)	0.598	0.324	0.296	0.406 (0.167)
8	0.185	0.509	0.323	0.339 (0.163)	0.378	0.203	0.233	0.271 (0.0930)
24	0.227	0.312	0.304	0.281 (0.0470)	0.207	0.172	0.163	0.180 (0.0230)
48	0.191	0.227	0.312	0.244 (0.0620)	0.151	0.104	0.121	0.125 (0.0240)
72	0.125	0.188	0.249	0.187 (0.0620)	0.123	0.0885	0.0840	0.0986 (0.0216)
96	0.122	0.159	0.201	0.160 (0.0390)	0.109	0.0762	0.0688	0.0848 (0.0217)
120	0.102	0.130	0.156	0.129 (0.0270)	0.0734	BLQ	0.0702	0.0479 (0.0415)
168	0.0823	0.105	0.132	0.106 (0.0250)	0.0638	BLQ	BLQ	0.0213 (0.0368)

BLQ = below the limit of quantitation (0.0617 μg eq./g、平均値算出では 0 とした)；SD = standard deviation；“–” = not calculated

3) イヌ薬物動態パラメータ

試験番号：TR350-07-008	由来：Table 3	記載場所：4.2.2.2	被験物質：パチロマーカルシウム

動物種	イヌ (ビーグル)	投与量	350 mg/kg
動物数／性別 (雄／雌)	3 匹／雄、3 匹／雌	投与量 (ポリマーとして)	294 mg/kg
給餌	絶食	測定対象	全放射活性
投与媒体	カプセル	測定法	液体シンチレーションカウンター
投与方法	経口投与	測定試料	血漿

薬物動態パラメータ	雄	雌
T_{max} (hr)	7	4
C_{max} (µg eq./g)	0.363	0.406
AUC_{0-t} (µg eq.·hr/g)	31.6	16.6
$AUC_{0-\infty}$ (µg eq.·hr/g)	51.0	26.5
$t_{1/2}$ (hr)	127	97.9

2.6.5.3 薬物動態試験：分布

1) ラット (1/4)

試験番号：TR350-07-007　由来：Table 6　記載場所：4.2.2.3　被験物質：パチロマーカルシウム

動物種	ラット (Sprague-Dawley)	目標投与量	350 mg/kg (平均値：313 mg/kg)
動物数／性別 (雄／雌)	5 匹／雄	目標投与量 (ポリマーとして)	294 mg/kg (平均値：263 mg/kg)
給餌	絶食	測定対象	全放射活性
投与媒体	1%カルボキシメチルセルロース	測定法	全身オートラジオグラフィー
投与方法	経口投与 (ゾンデ)	核種／比活性	^{14}C / [redacted] μCi/mg

組織／臓器	放射能濃度 (μg eq./g) [a]				
	投与後 0.25 時間	投与後 1 時間	投与後 4 時間	投与後 24 時間	投与後 72 時間
副腎	ND	ND	ND	ND	ND
血液	ND	ND	ND	ND	ND
骨	ND	ND	ND	ND	ND
骨髄	ND	ND	ND	ND	ND
盲腸	ND	ND	ND	ND	ND
盲腸内容物	ND	60,100[b]	10,500	ND	ND
小脳	ND	ND	ND	ND	ND
大脳	ND	ND	ND	ND	ND
横隔膜	ND	ND	ND	ND	ND
精巣上体	ND	ND	ND	ND	ND

a：小数点以下 3 桁を最大桁とする有効数字 3 桁で報告した。

b：定量上限濃度 (27,200 μg eq./g) 以上。

1) ラット (2/4) (続き)

試験番号：TR350-07-007　　由来：Table 6　　記載場所：4.2.2.3　　被験物質：パチロマーカルシウム

組織／臓器	放射能濃度 (μg eq./g) [a]				
	投与後 0.25 時間	投与後 1 時間	投与後 4 時間	投与後 24 時間	投与後 72 時間
食道内容物	ND	ND	ND	ND	ND
食道	ND	ND	ND	ND	ND
眼窩外涙腺	ND	ND	ND	ND	ND
眼球	ND	ND	ND	ND	ND
眼球 (レンズ)	ND	ND	ND	ND	ND
白色脂肪	ND	ND	ND	ND	ND
褐色脂肪	ND	ND	ND	ND	ND
ハーダー腺	ND	ND	ND	ND	ND
眼窩内涙腺	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	ND	ND	ND	ND	ND
大腸内容物	ND	ND	19,400	ND	ND
大腸	ND	ND	ND	ND	ND
肝臓	ND	ND	ND	ND	ND
肺	ND	ND	ND	ND	ND
延髄	ND	ND	ND	ND	ND
筋肉	ND	ND	ND	ND	ND
心筋	ND	ND	ND	ND	ND

a：小数点以下 3 桁を最大桁とする有効数字 3 桁で報告した。

1) ラット (3/4) (続き)

試験番号：TR350-07-007　　由来：Table 6　　記載場所：4.2.2.3　　被験物質：パチロマーカルシウム

組織／臓器	放射能濃度 (μg eq./g) [a]				
	投与後 0.25 時間	投与後 1 時間	投与後 4 時間	投与後 24 時間	投与後 72 時間
鼻甲介	ND	ND	ND	ND	ND
嗅脳	ND	ND	ND	ND	ND
膵臓	ND	ND	ND	ND	ND
下垂体	ND	ND	ND	ND	ND
包皮腺	ND	ND	ND	ND	ND
前立腺	ND	ND	ND	ND	ND
腎皮質	ND	ND	ND	ND	ND
腎髄質	ND	ND	ND	ND	ND
唾液腺	ND	ND	ND	ND	ND
精嚢	ND	ND	ND	ND	ND
皮膚	ND	ND	ND	ND	ND
小腸内容物	84,900[b]	ND	ND	ND	ND
小腸	ND	ND	ND	ND	ND
脊髄	ND	ND	ND	ND	ND
脾臓	ND	ND	ND	ND	ND
胃	ND	ND	ND	ND	ND
胃内容物	76,800[b]	47,900[b]	15,000	ND	ND

a：小数点以下 3 桁を最大桁とする有効数字 3 桁で報告した。

b：定量上限濃度 (27,200 μg eq./g) 以上。

1) ラット (4/4) (続き)

試験番号：TR350-07-007　　由来：Table 6　　記載場所：4.2.2.3　　被験物質：パチロマーカルシウム

組織／臓器	放射能濃度 (μg eq./g) [a]				
	投与後 0.25 時間	投与後 1 時間	投与後 4 時間	投与後 24 時間	投与後 72 時間
精巣	ND	ND	ND	ND	ND
胸腺	ND	ND	ND	ND	ND
甲状腺	ND	ND	ND	ND	ND
膀胱	ND	ND	ND	ND	ND
尿	ND	ND	ND	ND	ND

ND = 検出不可 (測定対象領域がバックグランドや周辺組織と区別できなかった)

a：小数点以下 3 桁を最大桁とする有効数字 3 桁で報告した。

2.6.5.4　薬物動態試験：代謝

該当資料なし。

2.6.5.5 薬物動態試験：排泄

1) ラット

試験番号：TR350-07-007	由来：Table 7	記載場所：4.2.2.5	被験物質：パチロマーカルシウム
動物種	ラット (Sprague-Dawley)	目標投与量	350 mg/kg (平均値：311 mg/kg)
動物数／性別 (雄／雌)	3 匹／雄	目標投与量 (ポリマーとして)	294 mg/kg (平均値：263 mg/kg)
給餌	絶食	測定対象	全放射活性
投与媒体	1%カルボキシメチルセルロース	測定法	液体シンチレーションカウンター
投与方法	経口投与 (ゾンデ)		

サンプリング時間 (hr)	排泄率 (% of dose)			
	尿	糞	ケージ [a]	合計
0 - 8	0.08	-	-	0.08
8 – 24	0.06	79.3[b]	-	79.4
24 - 48	0.01	3.47	-	3.48
48 - 72	0.00	0.87	-	0.87
72 – 96	0.00	0.00	-	0.00
96 – 120	0.00	0.10	-	0.10
120 – 144	0.00	0.30	-	0.30
144 – 168	0.00	0.14	-	0.14
168	-	-	0.01	0.01
合計	0.15	84.1	0.01	84.3

" – " = not tested

a：死体及びケージ洗浄液も最終サンプリング後に測定したが、いずれも定量限界未満であった。

b：糞中排泄の最初のサンプリング時間は、0 – 24 時間。

2) イヌ

試験番号：TR350-07-008　由来：Table 4　記載場所：4.2.2.5　被験物質：パチロマーカルシウム

動物種	イヌ (ビーグル)	目標投与量	350 mg/kg
動物数／性別 (雄／雌)	3 匹／雄、3 匹／雌	目標投与量 (ポリマーとして)	294 mg/kg
給餌	絶食	測定対象	全放射活性
投与媒体	カプセル	測定法	液体シンチレーションカウンター
投与方法	経口投与		

サンプリング時間 (hr)	排泄率 (% of dose)							
	雄				雌			
	尿	糞	ケージ [a]	合計	尿	糞	ケージ [a]	合計
0 - 8	0.00	-	-	0.00	0.01	-	-	0.01
8 – 24	0.05	55.6[b]	-	55.7	0.04	106[b]	-	106
24 - 48	0.02	41.9	-	41.9	0.01	1.68	-	1.69
48 - 72	0.01	3.91	-	3.92	0.00	0.19	-	0.19
72 – 96	0.00	0.57	-	0.57	0.00	0.00	-	0.00
96 – 120	0.01	0.03	-	0.04	0.00	0.04	-	0.04
120 – 144	0.00	0.00	-	0.00	0.00	0.00	-	0.00
144 – 168	0.00	0.00	-	0.00	0.00	0.00	-	0.00
168	-	-	0.01	0.01	-	-	0.00	0.00
合計	0.08	102	0.01	102	0.06	107	0.00	107

" – " = not tested

a：死体及びケージ洗浄液も最終サンプリング後に測定したが、いずれも定量限界未満であった。

b：糞中排泄の最初のサンプリング時間は、0 – 24 時間。

2.6.5.6 薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用

1) *In vitro* 薬物間相互作用試験 (1/3)

試験番号：RLY-TR-0130　　由来：Table 2 及び 9　　記載場所：4.2.2.6　　被験物質：パチロマーソルビテクスカルシウム

試験の種類		*In vitro* 結合試験					
被験物質の試験濃度		ポリマーアニオン濃度として 25.2 mg/mL					
試験薬物	試験薬物の濃度 (μg/mL)[a]	3 試験液における試験薬物との *in vitro* 相互作用 (試験薬物の回収率の 90%信頼区間)					
		SGF + 0.05% Tween-20		酢酸緩衝液 + 0.05% Tween-20		SIF + 0.05% Tween-20	
		下限	上限	下限	上限	下限	上限
アロプリノール	100	85.2	86.2	86.2	94.3	90.0	98.6
アムロジピン	2.5	10.3	11.4	35.3	38.0	12.5	13.6
アモキシシリン	500	ND[b]	ND[b]	97.3	101.2	94.9	104.2
アピキサバン	5	75.3	76.0	97.0	97.5	97.6	98.0
アスピリン	81	100.5	100.8	98.9	100.7	99.5	100.4
アトルバスタチン	10	89.0	93.4	92.2	94.4	96.4	106.0
セファレキシン	250	88.3	89.1	92.5	97.4	102.5	106.3
シナカルセット	30	13.0	13.8	19.0	19.7	17.7	19.0
シプロフロキサシン	250/100[c]	17.4	18.6	23.8	25.8	6.3	7.5

ND = 試験しなかった；SGF = ペプシン非含有模擬胃液；酢酸緩衝液：200 mmol/L、pH 4.5；SIF = パンクレアチン非含有模擬腸液

a：試験薬物濃度は米国処方情報に記載のある最低単回投与量を 1 リットルで除した値とした。

b：アモキシシリン (Hidaka, 2010) は pH1.2 で不安定だったため、SGF + 0.05% Tween-20 で評価しなかった。

c：シプロフロキサシンの試験薬物濃度は SIF + 0.05% Tween-20 で難溶性であったため 100 μg/mL とした。

1) *In vitro* 薬物間相互作用試験 (2/3) (続き)

試験番号：RLY-TR-0130　　由来：Table 2 及び 9　　記載場所：4.2.2.6　　被験物質：パチロマーソルビテクスカルシウム

試験の種類		*In vitro* 結合試験					
被験物質の試験濃度		ポリマーアニオン濃度として 25.2 mg/mL					
試験薬物	試験薬物の濃度 (μg/mL)[a]	3 試験液における試験薬物との *in vitro* 相互作用 (試験薬物の回収率の 90%信頼区間)					
		SGF + 0.05% Tween-20		酢酸緩衝液 + 0.05% Tween-20		SIF + 0.05% Tween-20	
		下限	上限	下限	上限	下限	上限
クロピドグレル	75	65.5	66.5	ND[b]	ND[b]	ND[b]	ND[b]
ジゴキシン	0.125	ND[c]	ND[c]	107.5	111.1	100.7	106.3
フロセミド	20/10[d]	66.7	67.8	94.0	95.1	74.5	84.1
グリピジド	5	72.2	73.6	96.2	96.9	97.0	100.0
レボチロキシン	0.0125	ND[e]	ND[e]	ND[e]	ND[e]	ND[e]	ND[e]
リシノプリル	5	77.5	78.3	98.3	103.1	97.0	100.0
リチウム	600	92.9	93.7	88.4	89.1	56.8	57.1
メトホルミン	500	47.9	49.9	80.1	83.5	78.4	82.0

ND = 試験しなかった；SGF = ペプシン非含有模擬胃液；酢酸緩衝液：200 mmol/L、pH 4.5；SIF = パンクレアチン非含有模擬腸液

a：試験薬物濃度は米国処方情報に記載のある最低単回投与量を 1 リットルで除した値とした。

b：クロピドグレルは試験条件下 (37ºC、3 時間) の酢酸緩衝液 + 0.05% Tween-20 又は SIF + 0.05% Tween-20 で不安定だったため、評価しなかった (RLY-TR-0130 付録の Report No. RA-024-RPT、Section 3.8.4 及び RLY-TR-0130 付録の Report No. RA-028-RPT、Section 3.10.2) 。

c：ジゴキシン (Sternson, 1978) は pH1.2 で不安定だったため、SGF + 0.05% Tween-20 で評価しなかった。

d：フロセミドの試験薬物濃度は SGF + 0.05% Tween-20 で難溶性であったため 10 μg/mL とした。

e：レボチロキシンはパチロマーソルビテクスカルシウム中のカルシウムとキレートを形成する (Synthroid® (米国薬局方、levothyroxine ナトリウム錠) 添付文書) ため、準備した測定法の適用外であった。

1) *In vitro* 薬物間相互作用試験 (3/ 3) (続き)

試験番号：RLY-TR-0130　　由来：Table 2 及び 9　　記載場所：4.2.2.6　　被験物質：パチロマーソルビテクスカルシウム

試験の種類		*In vitro* 結合試験					
被験物質の試験濃度		ポリマーアニオン濃度として 25.2 mg/mL					
試験薬物	試験薬物の濃度 (μg/mL)[a]	3 試験液における試験薬物との *in vitro* 相互作用 (試験薬物の回収率の 90%信頼区間)					
		SGF + 0.05% Tween-20		酢酸緩衝液 + 0.05% Tween-20		SIF + 0.05% Tween-20	
		下限	上限	下限	上限	下限	上限
メトプロロール	25	71.3	72.2	84.4	87.5	67.7	69.6
フェニトイン	25[b]	81.7	85.2	89.6	90.7	84.6	101.7
キニジン	300	11.9	13.3	42.2	44.0	22.9	25.7
リボフラビン	1.2	93.5	97.8	ND[c]	ND[c]	94.6	98.4
リバーロキサバン	10	71.5	72.3	92.7	93.1	94.9	95.4
スピロノラクトン	25	78.0	79.4	97.2	99.9	95.2	98.5
チアミン	1	28.6	28.9	50.0	51.3	42.2	43.5
トリメトプリム	100	35.4	37.1	54.8	55.8	27.9	28.9
バルサルタン	40	85.5	87.3	100.9	101.9	97.1	98.9
ベラパミル	120	50.7	52.7	88.1	89.1	77.0	78.8
ワルファリン	2	65.5	67.2	91.7	93.3	95.8	98.8

ND = 試験しなかった；SGF = ペプシン非含有模擬胃液；酢酸緩衝液：200 mmoll/L、pH 4.5；SIF = パンクレアチン非含有模擬腸液

a 試験薬物濃度は米国処方情報に記載のある最低単回投与量を 1 リットルで除した値とした。

b フェニトインの試験薬物濃度は 3 試験液で難溶性であったため 100 μg/mL から 25 μg/mL に下げた。

c リボフラビンは酢酸緩衝液中で光分解された (Ahmad, 2014) ため、酢酸緩衝液 + 0.05% Tween-20 で評価しなかった。

2) 免疫抑制剤との *In vitro* 薬物間相互作用試験

試験番号：RLY-TR-0174　　記載場所：4.2.2.6　　被験物質：パチロマーソルビテクスカルシウム

試験の種類		*In vitro* 結合試験					
被験物質の試験濃度		ポリマーアニオン濃度として 25.2 mg/mL					
試験薬物	試験薬物の濃度 (μg/mL)[a]	3 試験液における試験薬物との *in vitro* 相互作用 (試験薬物の回収率の 90%信頼区間)					
		SGF + 0.05% Tween-20		酢酸緩衝液 + 0.05% Tween-20		SIF + 0.05% Tween-20	
		下限	上限	下限	上限	下限	上限
ミコフェノール酸モフェチル	1,000/500[b]	42.0	42.7	81.4	83.5	ND[c]	ND[c]
タクロリムス	3	100.8	103.1	93.1	94.8	93.4	95.8

ND = 試験しなかった；SGF = ペプシン非含有模擬胃液；酢酸緩衝液：200 mmol/L、pH 4.5；SIF = パンクレアチン非含有模擬腸液

a：試験薬物濃度は米国処方情報に記載のある最低単回投与量を 1 リットルで除した値とした。投与量は CellCept® (ミコフェノール酸モフェチル) の添付文書及び Prograf® (タクロリムス) の添付文書に基づいている。

b：ミコフェノール酸モフェチルは最低単回投与量を 1 リットルで除した値 (1,000 μg/mL) の濃度において SGF + 0.05% Tween-20 で溶けなかった。そのため、溶ける濃度までミコフェノール酸モフェチル濃度を低下させた (500 μg/mL)。

c：ミコフェノール酸モフェチルは pH6 以上でミコフェノール酸に変換された (Hooijmaaijer E, 1999)。そのため SIF + 0.05% Tween-20 で試験できなかった。

3) 腎疾患及び心血管疾患治療薬との *in vitro* 薬物間相互作用試験 (1/4)

試験番号：REP079631TC-EN03　　記載場所：4.2.2.6　　被験物質：パチロマーソルビテクスカルシウム

試験の種類		*in vitro* 結合試験					
被験物質の試験濃度		ポリマーアニオン濃度として 25.2 mg/mL					
試験薬物	試験薬物の濃度 (μg/mL)[a]	3 試験液における試験薬物との *in vitro* 相互作用 (試験薬物の回収率の 95%信頼区間)					
		模擬胃液 (pH1.2)		酢酸緩衝液 (pH4.5)		模擬腸液 (pH6.8)	
		下限	上限	下限	上限	下限	上限
カプトプリル	6.25	94.5	96.9	97.6	101.4	103.5	106.0
エナラプリルマレイン酸塩	2.5	90.4	91.6	100.3	101.7	100.5	101.7
フォシノプリルナトリウム[b]	10	86.2	89.1	94.1	96.0	99.8	102.3
ラミプリル	1.25	77.8	79.7	99.8	101.2	101.0	101.7
トランドラプリル[b]	0.5	69.5	70.6	100.3	103.8	99.5	104.0
ベナゼプリル塩酸塩	5	78.4	79.2	97.9	98.8	100.4	100.8
キナプリル	5	67.7	68.2	96.9	99.2	101.3	102.2

a：·試験薬物の濃度は Electronic Medicines Compendium、MEDSCAPE 又は the 2016 European Society of Cardiology Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure に記載されているヒトへの処方又は推奨単回投与量のうち最も低い投与量をリットルで除した値とした。

b：低溶解性の試験薬物については tween-80 を 0.05%になるように試験液に添加した。添加剤の影響は tween-20 を代表例として RLY-TR-0155 試験で評価した。この試験により生物薬剤学分類システム (BCS) クラス II 及び IV の薬物のパチロマーへの結合に tween-20 は影響しないことが示された。

3) 腎疾患及び心血管疾患治療薬との *in vitro* 薬物間相互作用試験 (2/4) (続き)

試験番号：REP079631TC-EN03　　記載場所：4.2.2.6　　被験物質：パチロマーソルビテクスカルシウム

試験の種類		*in vitro* 結合試験					
被験物質の試験濃度		ポリマーアニオン濃度として 25.2 mg/mL					
試験薬物	試験薬物の濃度 (μg/mL)[a]	3 試験液における試験薬物との *in vitro* 相互作用 (試験薬物の回収率の 95%信頼区間)					
		模擬胃液 (pH1.2)		酢酸緩衝液 (pH4.5)		模擬腸液 (pH6.8)	
		下限	上限	下限	上限	下限	上限
ペリンドプリル tert-ブチルアミン塩	2	88.0	89.5	97.9	98.8	100.6	102.6
カンデサルタンシレキセチル[b]	4	93.9	97.6	98.0	102.1	98.2	100.9
テルミサルタン[b]	20	9.7	10.1	104.2	107.9	10.5	11.1
ロサルタンカリウム	12.5	45.9	46.7	92.1	92.9	98.6	99.2
イルベサルタン[b]	75	57.0	59.2	81.8	83.4	100.9	103.4
オルメサルタンメドキソミル[b]	5	58.2	59.6	94.5	95.4	111.0	112.1

a：·試験薬物の濃度は Electronic Medicines Compendium、MEDSCAPE 又は the 2016 European Society of Cardiology Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure に記載されているヒトへの処方又は推奨単回投与量のうち最も低い投与量をリットルで除した値とした。

b：低溶解性の試験薬物については tween-80 を 0.05%になるように試験液に添加した。添加剤の影響は tween-20 を代表例として RLY-TR-0155 試験で評価した。この試験により生物薬剤学分類システム (BCS) クラス II 及び IV の薬物のパチロマーへの結合に tween-20 は影響しないことが示された。

3) 腎疾患及び心血管疾患治療薬との *in vitro* 薬物間相互作用試験 (3/4) (続き)

試験番号：REP079631TC-EN03　　記載場所：4.2.2.6　　被験物質：パチロマーソルビテクスカルシウム

試験の種類		*in vitro* 結合試験					
被験物質の試験濃度		ポリマーアニオン濃度として 25.2 mg/mL					
試験薬物	試験薬物の濃度 (μg/mL)[a]	3 試験液における試験薬物との *in vitro* 相互作用 (試験薬物の回収率の 95%信頼区間)					
		模擬胃液 (pH1.2)		酢酸緩衝液 (pH4.5)		模擬腸液 (pH6.8)	
		下限	上限	下限	上限	下限	上限
アジルサルタンメドキソミル[b, c]	20	12.8	15.5	92.2	99.1	100.1	105.2
サクビトリル[b]	24	75.7	76.3	95.1	95.8	99.2	99.8
ビソプロロールフマル酸塩[b]	1.25	71.7	74.0	86.4	88.4	66.5	68.6
カルベジロール	3.097	1.1	1.5	5.1	5.7	1.5	1.7
ネビボロール	1.20	5.2	5.8	14.8	16.7	6.1	7.6
エプレレノン	12.5	94.8	95.5	99.6	100.4	100.3	100.9
フィネレノン	10	54.0	55.6	69.1	70.1	73.2	74.1

a : ·試験薬物の濃度は Electronic Medicines Compendium、MEDSCAPE 又は the 2016 European Society of Cardiology Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure に記載されているヒトへの処方又は推奨単回投与量のうち最も低い投与量をリットルで除した値とした。

b : 低溶解性の試験薬物については tween-80 を 0.05%になるように試験液に添加した。添加剤の影響は tween-20 を代表例として RLY-TR-0155 試験で評価した。この試験により生物薬剤学分類システム (BCS) クラス II 及び IV の薬物のパチロマーへの結合に tween-20 は影響しないことが示された。

c : アジルサルタンメドキソミルの代わりにアジルサルタンを使用した。20 mg のアジルサルタンメドキソミルは 16 mg のアジルサルタンに相当する。実験は高濃度で相互作用が見られたため低濃度で実施しなかった。

3) 腎疾患及び心血管疾患治療薬との *in vitro* 薬物間相互作用試験 (4/4) (続き)

試験番号：REP079631TC-EN03　　記載場所：4.2.2.6　　被験物質：パチロマーソルビテクスカルシウム

試験の種類		*in vitro* 結合試験					
被験物質の試験濃度		ポリマーアニオン濃度として 25.2 mg/mL					
試験薬物	試験薬物の濃度 (μg/mL)[a]	3 試験液における試験薬物との *in vitro* 相互作用 (試験薬物の回収率の 95%信頼区間)					
		模擬胃液 (pH1.2)		酢酸緩衝液 (pH4.5)		模擬腸液 (pH6.8)	
		下限	上限	下限	上限	下限	上限
ダパグリフロジン	5	80.0	81.6	93.5	94.7	94.5	95.1
エンパグリフロジン	10	91.6	92.4	97.4	99.2	98.2	98.8
カナグリフロジン	100	77.3	78.6	93.9	97.3	92.9	96.5
ブメタニド[b]	0.5	77.9	79.9	94.6	95.7	99.1	100.3
トラセミド	5	44.4	45.1	88.6	88.9	94.1	95.8

a：·試験薬物の濃度は Electronic Medicines Compendium、MEDSCAPE 又は the 2016 European Society of Cardiology Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure に記載されているヒトへの処方又は推奨単回投与量のうち最も低い投与量をリットルで除した値とした。

b：低溶解性の試験薬物については tween-80 を 0.05%になるように試験液に添加した。添加剤の影響は tween-20 を代表例として RLY-TR-0155 試験で評価した。この試験により生物薬剤学分類システム (BCS) クラス II 及び IV の薬物のパチロマーへの結合に tween-20 は影響しないことが示された。

4) 模擬消化管通過モデルを用いた腎疾患及び心血管疾患治療薬との *in vitro* 薬物間相互作用試験

試験番号：REP089939TC-EN03　　記載場所：4.2.2.6　　被験物質：パチロマーソルビテクスカルシウム

試験の種類		*in vitro* 結合試験	
被験物質の試験濃度		ポリマーアニオン濃度として 25.2 mg/mL	
試験薬物	試験薬物の濃度 (μg/mL)[a]	模擬消化管通過モデルにおける試験薬物との *in vitro* 相互作用 (試験薬物の回収率の 95%信頼区間)	
		下限	上限
キナプリル	5	89.3	90.2
ロサルタンカリウム	12.5	84.1	86.4
イルベサルタン	75	92.6	95.3
オルメサルタンメドキソミル	5	62.7/85.5[b]	67.2/86.1[b]
アジルサルタン	20	95.2	96.8
フィネレノン	10	74.6	75.4
トラセミド	5	86.3	87.5

a：·試験薬物の濃度は Electronic Medicines Compendium、MEDSCAPE 又は the 2016 European Society of Cardiology Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure に記載されているヒトへの処方又は推奨単回投与量のうち最も低い投与量をリットルで除した値とした。

b：オルメサルタンメドキソミルの回収率は、模擬消化管通過試験中に第 2 のピークとしてオルメサルタンが出現したため、そのオルメサルタンをオルメサルタンメドキソミルに補正して合算した。

5) その他の *in vitro* 薬物間相互作用試験 (1/3)

記載場所：4.2.2.6　　被験物質：パチロマーソルビテクスカルシウム

試験の分類／表題	被験物質濃度 (mg/mL ポリマーアニオン)	試験薬物の濃度 (μg/mL)[a]	試験液	主な結果	試験番号
パチロマーソルビテクスカルシウムの薬物間相互作用の *in vitro* 評価における Tween-20 の影響	25.2	100/100 (TMP) 40/40 (VAL) 250/100 (CIP) 10/20 (FUR)	SGF +/- 0.05% Tween-20 及び SIF +/- 0.05% Tween-20	Tween-20 を 0.05%の濃度で SGF 及び SIF に加えたとき、BCS クラス II 薬物 (TMP 及び VAL) 及び BCS クラス IV 薬物 (CIP 及び FUR) と被験物質の結合に影響は無かった。	RLY-TR-0155
パチロマーソルビテクスカルシウムに非結合な化合物の濃度に対するろ過及び採取時間の影響	25.2	100/100 (TMP)	SGF + 0.05% Tween-20 及び SIF + 0.05% Tween-20	被験物質と代表的な試験薬物である TMP の結合能はろ過までの 5 分間で変動しなかった。ディスク型とプレート型のろ過方法の違いは被験物質と TMP の結合能に影響しなかった。	RLY-TR-0156

CIP = シプロフロキサシン ; FUR = フロセミド ; TMP = トリメトプリム ; VAL = バルサルタン

SGF = ペプシン非含有模擬胃液 ; SIF = パンクレアチン非含有模擬腸液

BCS = 生物薬剤学分類システム

a : SGF 中の試験薬物濃度 / SIF 中の試験薬物濃度

5) その他の *in vitro* 薬物間相互作用試験 (2/3) (続き)

記載場所：4.2.2.6　　被験物質：パチロマーソルビテクスカルシウム

試験の分類／表題	被験物質濃度 (mg/mL ポリマーアニオン)	試験薬物の濃度 (μg/mL)	試験液	主な結果	試験番号
リシノプリル、キナプリル、ロサルタン、バルサルタン、スピロノラクトン、フロセミドとの薬物間相互作用の *in vitro* 予備試験	4.8[a]	10 及び 100 (両試験液における全ての試験薬物について)	SGF +/- 1% Tween-20 及び SIF +/- 1% Tween-20	特になし。当試験は RLY-TR-0130 実施前に予備試験として実施した。RLY-TR-0130 と実験条件が異なり、試験薬物の定量は検証されていない測定法で実施した。	RLY-TR-0033
メトプロロール、トリメトプリム、ベラパミル、リチウムとの薬物間相互作用の *in vitro* 予備試験					RLY-TR-0069
パチロマーソルビテクスカルシウムへの薬物結合予測に関する定量的構造特性相関	非適用	非適用	非適用	試験薬物のアクセプター原子表面積、イオン化能、疎水性に基づいて被験物質と結合する薬物を予測する構造特性相関モデルを構築した。	QSPR-RLY-001
パチロマーソルビテクスカルシウムとの薬物間相互作用を評価した化合物の pKa, logP, logD の決定	非適用	非適用	非適用	RLY-TR-0130 で用いられた試験薬物の pKa 及び logP を算出した。また、試験薬物の log D を pH1.2、3.0、4.5、5.9 及び 6.8 で算出した。	[redacted]01

SGF = ペプシン非含有模擬胃液；SIF = パンクレアチン非含有模擬腸液

a：被験物質の濃度は 10 mg/mL で実施した。この濃度はポリマーアニオン濃度の 4.8 mg/mL と同等。

5) その他の *in vitro* 薬物間相互作用試験 (3/3) (続き)

記載場所：4.2.2.6　　被験物質：パチロマーソルビテクスカルシウム、パチロマー及びパチロマーナトリウム

試験の分類／表題	パチロマー濃度 (mg/mL ポリマーアニオン)	セベラマー塩酸塩の濃度 (mg/mL)	試験液	主な結果	試験番号
パチロマーとセベラマー塩酸塩との薬物間相互作用に関する *in vitro* 評価	試験薬物として 8.4 干渉薬物として 25.2	試験薬物として 0.8 干渉薬物として 1.6	100 mmol/L HEPES、 200 mmol/L HEPES、 100 mmol/L BES	潜在的に干渉するポリマーの存在によって、パチロマーのイオン結合能及びセベラマー塩酸塩の結合能は変わらなかった。	RLY-TR-0184

BES = (N,N-bis(2-hydroxyethyl)-2-aminoethanesulfonic acid) 緩衝液、HEPES = (4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid) 緩衝液

2.6.5.7　薬物動態試験：その他

1) ラットにフッ化ナトリウム及びフッ化カルシウムを経口投与した後の血漿中フッ化物濃度

被験物質:フッ化ナトリウム及びフッ化カルシウム

試験番号：TR300-07-028	由来：結果の Table 1 及び 2	記載場所：4.2.2.7	
動物種	ラット (Sprague-Dawley)	採取時間	15、30、60、120、240、480 分
動物数／性別 (雄／雌)	18 匹／雄 (1 群 3 匹)	測定試料	血漿
給餌	絶食	測定対象	フッ化物
投与媒体	ミリ Q 水	測定法	ヘキサメチルジシロキサンの促進拡散によるフッ化物イオン特異的電極による方法
投与方法	経口投与 (ゾンデ)		

被験物質	フッ化ナトリウム (NaF)			フッ化カルシウム (CaF_2)		
フッ化物投与量 (mg/kg)	0.20	1.00	5.00	0.20	1.00	5.00
N 数	2[a]	3	3	3	3	3
C_{max} (μg fluoride/mL)	0.16	1.07	2.23	0.06	0.06	0.20
AUC (μg fluoride·min/mL)	16.82	87.99	303.3	11.52	16.15	29.64
AUC の算出に用いた時間 (min)	(0 – 480)	(0 – 480)	(0 – 480)	(0 – 480)	(0 – 480)	(0 – 480)

a：採血のためのカテーテル不具合により N=2 となった。

2) ラットにパチロマーナトリウムを経口投与した後の血漿中フッ化物濃度

試験番号：TR300-07-028　由来：Table 3　記載場所：4.2.2.7　被験物質：パチロマーナトリウム

動物種	ラット (Sprague-Dawley)	採取時間	15、30、60、120、240、480 分
動物数／性別 (雄／雌)	18 匹／雄 (1 群 3 匹)	測定試料	血漿
給餌	絶食	測定対象	フッ化物
投与媒体	1%カルボキシメチルセルロース	測定法	ヘキサメチルジシロキサンの促進拡散によるフッ化物イオン特異的電極による方法
投与方法	経口投与 (ゾンデ)		

被験物質	RLY5016Na					
フッ化物投与量 (mg/kg)	0.40	0.83	1.13	1.23	2.26	3.40
N 数	3	3	2[a]	3	3	3
C_{max} (μg fluoride/mL)	0.23	0.35	0.45	0.62	0.87	0.77
AUC (μg fluoride·min/mL)	47.27	60.78	56.36	77.12	111.25	132
AUC の算出に用いた時間 (min)	(0 – 480)	(0 – 480)	(0 – 480)	(0 – 480)	(0 – 480)	(0 – 480)

a：採血のためのカテーテル不具合により N=2 となった。

3) ラットにパチロマーカルシウムを経口投与した後の血漿中フッ化物濃度

試験番号：TR300-07-028　由来：Table 4　記載場所：4.2.2.7　被験物質：パチロマーカルシウム

動物種	ラット (Sprague-Dawley)	採取時間	15、30、60、120、240、480 分
動物数／性別 (雄／雌)	18 匹／雄 (1 群 3 匹)	測定試料	血漿
給餌	絶食	測定対象	フッ化物
投与媒体	1%カルボキシメチルセルロース	測定法	ヘキサメチルジシロキサンの促進拡散によるフッ化物イオン特異的電極による方法
投与方法	経口投与 (ゾンデ)		

被験物質	RLY5016					
フッ化物投与量 (mg/kg)	3.10	4.67	6.20	8.30	12.4	16.6
N 数	2[a]	3	3	3	3	3
C_{max} (μg fluoride/mL)	0.13	0.16	0.20	0.36	0.36	0.38
AUC (μg fluoride·min/mL)	31.48	36.26	45.63	66.62	61.98	78.81
AUC の算出に用いた時間 (min)	(0 – 480)	(0 – 480)	(0 – 480)	(0 – 480)	(0 – 480)	(0 – 480)

a：採血のためのカテーテル不具合により N=2 となった。

2.6.5.8 引用文献

1. Hidaka S, Tokumura T, Tomono K, Suzuki T, et al. Effect of β-cyclodextrin on the degradation rate of amoxicillin in acidic solution. Yakugaku Zasshi. 130: 889-93, 2010.
2. Sternson LA, Shaffer RD. Kinetics of digoxin stability in aqueous solution. J Pharm Sci. 67: 327-30, 1978.
3. Synthroid - levothyroxine sodium tablet Package Insert. AbbVie Inc., North Chicago, USA.
4. Ahmad I, Anwar Z, Iqbal K, Ali SA, Mirza T, Khurshid A, et al. Effect of acetate and carbonate buffers on the photolysis of riboflavin in aqueous solution: a kinetic study. AAPS PharmSciTech. 15: 550-9, 2014.
5. CellCept - mycophenolate mofetil Package Insert. Roche laboratories Inc., New Jersey, USA
6. Prograf - tacrolimus Package Insert. Astellas Pharma US, Inc., Illinois, USA
7. Hooijmaaijer E, Brandl M, Nelson J, Lustig D. Degradation products of mycophenolate mofetil in aqueous solution. Drug Dev Ind Pharm. 25: 361-5, 1999.