

審議結果報告書

令和 2 年 3 月 6 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 ロケルマ懸濁用散分包5 g、同懸濁用散分包10 g
〔一 般 名〕 ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物
〔申 請 者 名〕 アストラゼネカ株式会社
〔申請年月日〕 令和元年5月31日

〔審 議 結 果〕

令和2年2月28日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は8年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

〔承 認 条 件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和2年2月17日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ロケルマ懸濁用散分包 5 g、同懸濁用散分包 10 g

[一 般 名] ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

[申 請 者] アストラゼネカ株式会社

[申請年月日] 令和元年5月31日

[剤形・含量] 1包中にジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物 5 g 又は 10 g を含有する散剤

[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品

[化 学 構 造]

分子式: $\text{Na}_x\text{H}_y\text{ZrSi}_3\text{O}_9 \cdot z\text{H}_2\text{O}$ ($x+y=2, 2 \leq z \leq 3$)

化学名:

(日 本 名) ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

(英 名) Sodium Zirconium Cyclosilicate Hydrate

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の「高カリウム血症」に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、本薬の安全性及び有効性について、本薬が投与された高カリウム血症患者を対象とした製造販売後調査等においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

高カリウム血症

[用法及び用量]

通常、成人には、開始用量として1回10gを水で懸濁して1日3回、2日間経口投与する。なお、血清カリウム値や患者の状態に応じて、最長3日間まで経口投与できる。以後は、1回5gを水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、血清カリウム値や患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は1日1回15gまでとする。

血液透析施行中の場合には、通常、1回5gを水で懸濁して非透析日に1日1回経口投与する。なお、最大透析間隔後の透析前の血清カリウム値や患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は1日1回15gまでとする。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 2 年 1 月 14 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ロケルマ懸濁用散分包 5 g、同懸濁用散分包 10 g
- [一 般 名] ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物
- [申 請 者] アストラゼネカ株式会社
- [申請年月日] 令和元年 5 月 31 日
- [剤形・含量] 1 包中にジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物 5 g 又は 10 g を含有する散剤
- [申請時の効能・効果] 高カリウム血症
- [申請時の用法・用量] <非透析患者>
- 補正期：通常、成人には 1 回 10 g を水で懸濁して 1 日 3 回経口投与する。
- 維持期：通常、成人には 1 回 5 g を水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。血清カリウム値に応じて、1 日 1 回 10 g まで増量又は 1 日 1 回 5 g の隔日経口投与に減量できる。
- <血液透析患者>
- 通常、成人には 1 回 5 g を水で懸濁して非透析日に 1 日 1 回経口投与する。
- 最大透析間隔後の透析前血清カリウム値に応じて、1 週間ごとに 5 g ずつ増減できる。非透析日に 1 日 1 回 15 g までの投与とすること。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	13
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	15
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	55
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	55

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

高カリウム血症は、尿中カリウム排泄量の低下、カリウムの細胞外への移動、カリウムの過剰摂取等により、血清カリウム値が上昇した状態であり、慢性腎不全患者、心不全患者、糖尿病患者、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害薬（以下、「RAAS 阻害薬」）等の血清カリウム値を上昇させる薬剤投与中の患者等で認められる。高カリウム血症は、倦怠感、筋力低下、不整脈等の症状を伴う場合もある。

高カリウム血症に対する薬物治療として、利尿薬やカリウム吸着薬が使用されている。しかしながら、利尿薬は、低マグネシウム血症、高尿酸血症、体液量減少等が生じる場合がある。また、カリウム吸着薬である樹脂製剤は、他の電解質にも影響する可能性があり、低マグネシウム血症、低カルシウム血症等の発現が報告されている。

ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物（以下、「本薬」）は、微細孔構造を有する非ポリマー無機結晶の陽イオン交換化合物である。本薬は経口投与後、消化管において1価の陽イオン（カリウムイオン、アンモニウムイオン）を選択的に取り込むことから、血清カリウム値を選択的に低下させることが期待される。

なお、本薬は、欧州で2018年3月に承認され、2019年11月現在、欧米を含む30カ国以上で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は、白色～灰色の結晶性の粉末であり、性状、融点、沸点、溶解性、カリウム交換容量、カリウム選択性、粉末X線回折、赤外吸収スペクトル、結晶多形について検討されている。原薬は、酸素、ジルコニウム、ケイ素から成る立方格子構造を有しており、7員環の微孔開口部（微孔開口径約3Å）でナトリウムイオン及び水素イオンとカリウムイオン及びアンモニウムイオンが交換される。原薬の構成元素及び結晶構造は、波長分散型蛍光X線分析及び粉末X線回折により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXを出発物質として合成される。

重要工程として、XXの合成工程が設定されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、粉末X線回折）、pH、構成元素（波長分散型蛍光X線分析）、純度試験（ハフニウム〈波長分散型蛍光X線分析〉、元素不純物〈誘導結合プラズマ質量分析〉、不純物A*〈粉末X線回折〉）、乾燥減量、粒子径、定量法（カリウム交換容量〈HPLC〉）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は、表1のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	黒袋 (二重)	3 カ月
	実生産 3 ロット	30℃	75%RH	LDPE 袋 (二重)	36 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH	黒袋 (二重)	6 カ月
	パイロット 3 ロット			LDPE 袋 (二重)	6 カ月

、LDPE：低密度ポリエチレン

■■■の■■■袋と二重のLDPE袋における湿気や空気の浸入に対する保護は同程度であり、長期保存試験及び加速試験において、いずれの保存形態でも明確な変化は認められなかった。以上より、原薬のリテスト期間は、二重のLDPE袋又は■■■の■■■袋で室温保存するとき、36カ月と設定された。なお、■■■の■■■袋に保存した原薬の長期保存試験は■■■カ月まで継続予定である。

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1包中に原薬5又は10gを含有する散剤である。製剤に添加剤は含まれていない。

製剤は、充填・分包、[REDACTED]、二次包装・表示・保管・試験工程からなる工程により製造される。重要工程として、[REDACTED]が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、分包含量及び定量試験（カリウム交換容量〈HPLC〉）が設定されている。

各製剤で実施された主な安定性試験は表2のとおりである。

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール 3 ロット	30℃	75%RH	アルミニウム 分包袋 ^{a)}	36 カ月
加速試験	実生産スケール 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

a) アルミニウム分包袋は、1層又は2層からなり、構成材質は以下のとおり。

以上より、製剤の有効期間は、アルミニウム分包袋に充填し室温保存するとき、36 カ月と設定された。

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

効力を裏付ける試験として、カリウム交換容量、リチウム交換容量、陽イオン選択性、熱安定性、カリウム交換容量に対する pH の影響等が *in vitro* で検討された。副次的薬理試験として、本薬及びポリス

チレンスルホン酸ナトリウムを水に混合したときの体積の変化が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系への影響が検討された。なお、一部の試験においては被験薬として本薬の非プロトン化体を用いられたが、非プロトン化体は本薬と同程度のカリウム交換能を有しており、非臨床薬理試験の被験薬として用いることに問題はないと申請者は説明している。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 カリウム及びリチウム交換容量 (CTD 4.2.1.1.3 : 試験番号 TD17-130)

本薬 5.75 mg/mL を、 K^+ 、 Li^+ 及び Na^+ を含む水溶液に添加し 2 時間以上混合し、カリウム及びリチウム交換容量を検討した。競合イオンが存在しない場合、カリウム交換容量は 3.4 mEq/g、リチウム交換容量は 1.1 mEq/g であった。また、 $Li^+ : K^+$ がモル比 1 : 1 若しくは 2 : 1、又は $Li^+ : K^+ : Na^+$ がモル比 1 : 1 : 1 の割合で存在する場合、カリウム交換容量は 3.1~3.3 mEq/g、リチウム交換容量は 0.2~0.4 mEq/g であった。本薬による K^+ 又は Li^+ の交換に伴い、 H^+ の放出 (pH の低下) や Na^+ の放出が認められた。

以上より、本薬は Li^+ も交換するものの、 K^+ に対する選択性が高く、 K^+ が存在する場合には Li^+ よりも K^+ を優先的に交換することが示されたと申請者は説明している。

3.1.2 陽イオン選択性 (CTD 4.2.1.1.2 : 試験番号 TD15-018)

本薬 5~6 mg/mL を、 K^+ 、 Ca^{2+} 及び Mg^{2+} をそれぞれ 1 : 0.5 : 0.5、1 : 1 : 1、1 : 2 : 2 又は 1 : 3 : 3 の割合で含む水溶液に添加して 2 時間混合し、各イオン交換容量を検討した。その結果、 $K^+ : Ca^{2+} : Mg^{2+}$ が 1 : 3 : 3 の割合で存在する場合にのみ Ca^{2+} 及び Mg^{2+} の交換が認められた (いずれも 0.4 mEq/g)。カリウム交換容量は Ca^{2+} 及び Mg^{2+} の存在による影響を受けず、2.6~2.8 mEq/g であった。

また、 $K^+ : NH_4^+ : Ca^{2+} : Mg^{2+}$ が 1 : 1 : 1 : 1 の割合で存在する場合、本薬の陽イオン交換容量はそれぞれ 1.034 mEq/g、0.842 mEq/g、0.019 mEq/g、0.006 mEq/g であり、 K^+ に対する本薬の選択性は、 NH_4^+ よりわずかに高く、 Ca^{2+} 及び Mg^{2+} の交換はほとんど認められなかった。

3.1.3 熱安定性、カリウム交換容量に対する温度の影響 (CTD 4.2.1.1.6.1 及び 4.2.1.1.7 : 試験番号 TD14-032 及び TR-052016-ZS-P0142)

本薬を 50~350℃ (温度は 50℃間隔で検討) で 4 時間加熱し、 を 及び により検討した。その結果、本薬は ℃を超えると構造劣化が始まり、約 300℃で崩壊することが確認された。また、本薬のカリウム交換容量は 150℃までは明確な変化が認められなかったが、200℃以上では温度に応じて低下し、200℃及び 250℃ではそれぞれ約 12%及び約 30%低下した。

また、本薬を 175℃で、また本薬の水性懸濁液 (約 110 mg/mL) を 80℃で、それぞれ 30 分間加熱したところ、いずれの場合もカリウム交換容量に明確な変化は認められなかった。

3.1.4 カリウム交換容量に対する pH の影響 (CTD 4.2.1.1.8.1 及び 4.2.1.1.9 : 試験番号 TR-113010-P0020 及び TD14-031)

本薬 (非プロトン化体) (0.5、5 及び 50 mg/mL) のカリウム交換容量に対する pH の影響を 4 種類の溶媒 (pH 1.2、5.5、6.1 及び 6.8) を用いて検討した。本薬 (非プロトン化体) のカリウム交換容量は、0.5~50 mg/mL の範囲で濃度に比例して増加した。50 mg/mL では本薬 (非プロトン化体) のカリウム交換容量に対する pH の影響は認められなかったが、0.5 及び 5 mg/mL では pH の低下に伴いカリウム交換

容量の低下が認められた。pH 1.2 では、pH 6.1 の場合と比べてカリウム交換容量が 0.5 及び 5.0 mg/mL でそれぞれ 91%及び 67%低下した。

また、本薬 2 mg/mL によるカリウム交換の経時推移に対する pH の影響を 3 種類の溶媒（pH 1.2、4.5 及び 6.8）を用いて検討した。その結果、pH 1.2 では本薬による K^+ の取込みはほとんど認められなかったが、pH 4.5 及び 6.8 では本薬による K^+ の取込みが認められ、それぞれ約 20 分及び約 60 分で平衡状態に達した（表 3）。

表 3 各溶媒における K^+ の経時的変化

溶媒の pH	K^+ 濃度 (ppm)						
	0 分	5 分	10 分	20 分	30 分	60 分	120 分
pH 1.2	112	107	110	111	110	115	113
pH 4.5	101	80	88	93	90	89	94
pH 6.8	139	130	124	126	123	121	120

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 水分による体積の変化（CTD 4.2.1.2.1：試験番号 TD14-034）

本薬及びポリスチレンスルホン酸ナトリウムを水と混合したときの体積の変化を検討した。有機ポリマー樹脂であるポリスチレンスルホン酸ナトリウムの体積は混合 40 分後に水の吸収により約 92%増加した一方、本薬の体積は混合 20 分後に約 17%減少した。本薬の体積の減少は、固体が安定し、より隙間の少ない構造になったことによるものと申請者は考察している。

3.3 安全性薬理試験

提出された安全性薬理試験は表 4 のとおりであった。

表 4 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	本薬投与量	投与方法	所見	添付資料 CTD (試験番号)
心血管系及び呼吸系	イヌ (雌雄各群 3 例又 5 例)	呼吸数、心拍数、心電図	0、325、650、1,300 mg/kg ^{a)}	1 日 3 回 14 日間 経口	最高用量の 3,900 mg/kg/日まで心血管系及び呼吸系に対する影響は認められなかった。イヌの心血管系及び呼吸系に対する無毒性量は、3,900 mg/kg/日と判断された。	4.2.3.2.8 (14250-10)
心血管系	イヌ (雌雄各群 3 又は 6 例)	心拍数、心電図	0、100、300、1,000 mg/kg	1 日 1 又は 3 回 28 日間 経口	1,000 mg/kg 1 日 3 回投与の雌で対照群と比較し QTc 間隔延長が認められたが、KCl を併用した場合には心電図への影響は認められなかった。	4.2.3.2.10 (1959-007)
	イヌ (雌雄各群 7 又は 10 例)	心拍数、心電図	0、300、1,000、2,000 mg/kg	1 日 1 回 39 週間 経口	最高用量の 2,000 mg/kg/日まで心血管系に対する影響は認められなかった。イヌの心血管系に対する無毒性量は、2,000 mg/kg/日と判断された。	4.2.3.2.12 (1959-008)
	イヌ (雌雄各群 3 又は 6 例)	心拍数、心電図	0、100、300、1,000 mg/kg	1 日 3 回 28 日間 経口	最高用量の 3,000 mg/kg/日まで心血管系に対する影響は認められなかった。イヌの心血管系に対する本薬の無毒性量は 3,000 mg/kg/日と判断された。	4.2.3.2.11 (1959-009)
中枢神経系	ラット (雌雄各群 40 例)	一般症状	0、333、1,000、2,000 mg/kg	1 日 3 回 26 週間 経口	最高用量の 6,000 mg/kg/日まで中枢神経系の有害な臨床的兆候は認められなかった。ラットの中枢神経系に対する無毒性量は 6,000 mg/kg/日と判断された。	4.2.3.2.5 (524942)
	イヌ (雌雄各群 7 又は 10 例)	一般症状	0、300、1,000、2,000 mg/kg	1 日 1 回 39 週間 経口	最高用量の 2,000 mg/kg/日まで中枢神経系の有害な臨床的兆候は認められなかった。イヌの中枢神経系に対する無毒性量は、2,000 mg/kg/日と判断された。	4.2.3.2.12 (1959-008)
	ラット (雌雄各群 10 例)	一般症状	0、400、800、1,600 mg/kg ^{a)}	1 日 3 回 14 日間 経口	最高用量の 4,800 mg/kg/日まで中枢神経系の有害な臨床的兆候は認められなかった。ラットの中枢神経系に対する無毒性量は、4,800 mg/kg/日と判断された。	4.2.3.2.3 (UNTHSC-1000) <参考資料>
	イヌ (雌雄各群 3 例又 5 例)	一般症状	0、325、650、1,300 mg/kg ^{a)}	1 日 3 回 14 日間 経口	最高用量の 3,900 mg/kg/日まで中枢神経系の有害な臨床的兆候は認められなかった。イヌの中枢神経系に対する無毒性量は、3,900 mg/kg/日と判断された。	4.2.3.2.8 (14250-10) <参考資料>

a) 被験薬として本薬（非プロトン化体）が用いられた。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明している。

本薬は不溶性の無機結晶化合物であり、水分により膨潤せず、結晶格子内の Na⁺及び H⁺を外部溶媒中の NH₄⁺及び K⁺と交換する。本薬が K⁺に対し高い選択性を示すのは、規則正しい結晶構造及び微孔の大きさに起因している。本薬の微孔を形成している原子の原子間距離、本薬（非プロトン化体）の様々な陽イオン型、並びにアルカリ金属及びアルカリ土類金属の酸化物のモデルから予測したエネルギーを用いて、本薬の陽イオン交換エネルギーを推定したところ、カリウム交換が最もよく選択されると予測された。この予測のとおり、本薬の陽イオン交換は K⁺に対して高い選択性を有することが *in vitro* 試験において確認された（3.1.1 及び 3.1.2 参照）。また、本薬 2 mg/mL のカリウム交換に対する pH の影響を検討した *in vitro* 試験の結果、pH 1.2 では K⁺の交換はほとんど認められなかったものの、pH 4.5 及び 6.8 では K⁺の交換が認められた（3.1.4 参照）。以上より、胃のような低 pH の環境では、低濃度の場合には本薬は K⁺を交換しないものの、小腸及び大腸（pH 4.5～6.8）を含む消化管全体では、本薬は K⁺を交換することが示唆された。さらに、イヌを用いた反復投与毒性試験において、用量依存的な尿中カリウム排泄の減少及び血中カリウム濃度の低下が認められた（5.2 項参照）。以上より、本薬は経口投与により選択的に K⁺を体外に排出し、高カリウム血症に対し効果を発揮すると考えられる。なお、本薬の薬理作用であるイオン交換は内部の対イオンが周囲溶媒の交換可能イオンと平衡状態に達する物理化学的な反応であること、本薬は水性溶媒に不溶性であるため体内に吸収されないと考えられることから、受容体サ

ブタイプ、酵素、イオンチャネル／トランスポーター等との相互作用の可能性について検討する *in vitro* 副次的薬力学的試験は実施しなかった。

機構は、提出された効力を裏付ける試験成績及び申請者の考察から、本薬は消化管のうち主に腸管内で K^+ を捕捉して体外に排出することで、高カリウム血症に対して効果が期待できると考える。

3.R.2 安全性薬理試験について

申請者は、安全性薬理試験で認められた各所見について、以下のように説明している。

中枢神経系及び呼吸系については、特段問題となる所見は認められなかった。

本薬は水性溶媒に不溶性であることから、hERG 試験等の心血管系に対する影響を検討する *in vitro* 試験は実施していない。心血管系に対する影響を検討したイヌにおいて、本薬 3,000 mg/kg/日投与により QTc 間隔延長が認められ、対照群と統計学的に有意な差が認められた。しかしながら、KCl の併用によりカリウムを補充して本薬 3,000 mg/kg/日を投与した際には心電図への影響は認められなかったことから、QTc 間隔延長は、本薬誘発性の低カリウム血症に関連した二次的影響であり、心室再分極に対する被験薬の直接的な影響ではないと考えられる。また、イヌを用いた安全性薬理試験での最大投与量 (2,000 又は 3,000 mg/kg/日) は、体重 60 kg としてヒト等価用量に換算した場合、臨床最高用量 (30 g/日) の 2.2～3.3 倍であることから、臨床使用時に本薬が心血管系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

以上より、臨床使用時に本薬が中枢神経系、心血管系及び呼吸系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

イヌ及びラットに本薬を投与したときの薬物動態及び本薬と併用される頻度が高いと考えられる薬物との *in vitro* における薬物相互作用が検討された。本薬は、不溶性の無機結晶化合物であることから、本薬の全身曝露を評価する指標として血液中及び尿中のジルコニウム濃度が測定された。イヌの血液中及び尿中のジルコニウム濃度の測定には誘導結合プラズマ質量分析（以下、「ICP-MS」）法が用いられ、定量下限値は 10.0 ng/mL であった。また、ラットの尿中及び糞中ジルコニウム濃度の測定には、誘導結合プラズマ（原子）発光分光分析法が用いられ、定量下限値は 0.01 µg/g であった。

なお、ラットにおける尿及び糞中排泄の検討を行った試験では被験薬として本薬の非プロトン化体が用いられたが、本薬と非プロトン化体の結晶構造は同一で生理的温度では安定であることから、本薬の排泄を検討する目的で非プロトン化体を被験薬として用いることに問題はないと申請者は説明している。

4.1 吸収

4.1.1 反復投与試験（CTD 4.2.2.2.1：試験番号 BS-01520）

イヌに本薬 2,000 mg/kg を 39 週間反復経口投与したときの血液中及び尿中ジルコニウム濃度がトキシコネティクスのデータを用いて検討された。投与前及び投与後 6、13、26 及び 39 週の血液中及び尿中のジルコニウム濃度は、いずれも定量下限未満であった。

4.2 分布及び代謝

申請者は、4.1 及び 4.3 の結果を踏まえ、経口投与された本薬は吸収されずに糞中に排泄されると考えられると説明し、本薬の分布及び代謝に関する資料は提出されていない。

4.3 排泄

4.3.1 ラットにおける尿及び糞中排泄（CTD 4.2.2.5.1〈参考資料〉：試験番号 ZSP-1）

雄性ラットに本薬（非プロトン化体）2,000 mg/kg を単回経口投与したときの尿中及び糞中のジルコニウム排泄が検討された。投与後 48 時間までに投与量の大部分が糞中に排泄され、投与後 72 時間までの尿中及び糞中のジルコニウム排泄率は、投与量に対してそれぞれ 0.2% 及び 98.8% であった。ラットでは、本薬は経口投与後、主に糞中に排泄されることが示された。なお、尿中にジルコニウムが検出されたことについて、申請者はケージ内で尿に糞が混入したことによると考えられると説明している。

4.4 薬物動態学的薬物相互作用

4.4.1 *in vitro* 薬物相互作用（CTD 4.2.2.6.2～11：試験番号 TR-111413-DDI-P0072、TR-072114-DDI-P0082、TR-012815-DDI-P0101、TR-040115-DDI-P0104、TR-081115-DDI-P0118、TR-092215-DDI-P0121、TR-120415-DDI-PR256、TR-060116-DDI-PR256、TR-082916-DDI-PR256 及び TD17-129）

本薬はイオン交換体として機能し、水素イオンを吸着又は放出することで pH を変化させることから、高カリウム血症患者において本薬との併用が想定される 34 種類の薬剤¹⁾ の溶解性に及ぼす本薬の影響を、3 種類の試験液（酵素を含まない人工胃液〈pH 1.2〉、酢酸ナトリウム緩衝液〈pH 4.5〉及びリン酸ナトリウム緩衝液〈pH 6.8〉）を用いて検討した。

各試験液の pH は、本薬を 50 mg/mL²⁾ の濃度で各試験液に添加することにより、人工胃液（pH 1.2）で pH 2.0 の上昇、酢酸ナトリウム緩衝液（pH 4.5）で pH 0.7 の上昇及びリン酸ナトリウム緩衝液（pH 6.8）で pH 0.5 の低下が認められた。検討した併用薬のうち、少なくとも一つの試験液で本薬添加の有無により溶解率が大きく変化したのは、アムロジピンベシル酸塩、アトルバスタチンカルシウム、クロピドグレル、ダビガトランエテキシラート、フロセミド、グリピジド、レボチロキシナトリウム、ロサルタンカリウム、ワルファリンナトリウムであった。これらの薬剤は共通して pH 依存的な溶解性があり、かつ検討された試験液に対する溶解性が低い薬剤であった。

また、高カリウム血症患者において本薬との併用が想定される炭酸セベラマー及び炭酸ランタンのリン酸結合能に対する本薬の影響について検討した。本薬を 10 mg/mL³⁾ の濃度で各試験液に添加したとき、炭酸セベラマー及び炭酸ランタンのリン酸結合能の変動幅は 0.5～11% であり、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

次に、上記に記載した 36 種類の薬剤が本薬のカリウム交換容量に及ぼす影響が検討された。炭酸リチウム存在下では本薬のカリウム交換容量は 10～12% 低下したが、その他の併用薬の存在下ではカリウム

¹⁾ 水酸化アルミニウム/炭酸マグネシウム（配合剤）、炭酸カルシウム、ワルファリンナトリウム、アピキサパン、エドキサパン、リパーロキサパン、フェニトイン、炭酸リチウム、クロピドグレル、ダビガトランエテキシラート、ドクサートナトリウム、カプトプリル、キナプリル、リシノプリル、バルサルタン、ロサルタンカリウム、エリスロマイシンエチルコハク酸エステル、ケトコナゾール、プロプラノロール塩酸塩、メトホルミン塩酸塩、アムロジピンベシル酸塩、ジゴキシン、ノルゲスチメート/エチニルエストラジオール（配合剤）、プレドニゾン、フロセミド、スピロノラクトン、シクロスポリン、アスピリン、プラスグレル、チカグレロル、グリピジド、レボチロキシナトリウム、アトルバスタチンカルシウム及びアロプリロールの溶解性に対する本薬の影響が検討された。

²⁾ 本薬を臨床での用法・用量で投与したときの本薬が他剤の溶解度に及ぼす影響を十分に評価できるよう、申請用法・用量における最大用量 15 g を経口投与したときに想定される胃内濃度（胃内容量：約 1 L）15 mg/mL を超える濃度が設定された。

³⁾ 本薬 10 g を経口投与した場合の胃内濃度（胃内容量：約 1 L）は 10 mg/mL と想定されることから設定された。

交換容量の変化は 10%以内であった。申請者は、試験液中のカリウムイオンに対するリチウムイオンの存在割合が約 100 倍と高かったものの、ヒトにおいては経口投与されたリチウムイオンは速やかに吸収されて消化管内から消失すると考えられること及び本薬はカリウムに対する選択性が高いことを踏まえると、臨床においてリチウムイオンによる本薬のカリウム交換容量の低下は生じないと考えられると説明している。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 本薬の薬物動態について

申請者は、本薬の薬物動態について、以下のように説明している。

本薬の粒子径は $\geq 10 \mu\text{m}$ 以上であることから消化管粘膜の細胞間隙の大きさに比較し極めて大きい。また、本薬の分子構造は生理的温度で安定であることから、本薬は消化管内で分解されて体内に吸収されることはないと考えられた。また、本薬をイヌ及びラットに経口投与した検討（4.1.1 及び 4.3.1 参照）を踏まえると、本薬は消化管から吸収されず糞中に排泄され则认为られる。なお、ラットに本薬を経口投与した検討において、本薬の投与量の約 99%が排泄されたことから（4.3.1 参照）、消化管に残留する可能性はないと考える。

臨床試験では、高カリウム血症患者を対象とした海外第 III 相試験（ZS-004 試験及び ZS-005 試験）において、2 例で血液中にジルコニウムが検出された（6.2.1 及び 6.2.2 参照）。しかしながら、検出されたジルコニウムの血液中濃度は、ヒト血液中に通常存在するジルコニウム濃度の報告値（Atomic Spectroscopy 1998; 19: 164-7, Fresenius J Anal Chem 1999; 364: 338-46）の範囲内であり、1 時点のみでの検出で反復投与による増加も認められなかったこと等から、本薬経口投与後の消化管からの吸収を示唆するものではないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験（皮膚感作性試験）の成績が提出された。なお、一部の試験においては被験薬として本薬の非プロトン化体を用いられたが、本薬（非プロトン化体）は本薬と同程度のカリウム交換能を有しており、また、両者の結晶構造は同一で生理的温度では安定であることから、毒性試験の被験薬として非プロトン化体を用いることに問題はないと申請者は説明している。また、特に記載のない限り、*in vivo* 試験において、溶媒として 0.5%メチルセルロース溶液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた単回及び反復経口投与毒性試験において、本薬の急性毒性が評価された（表 5）。いずれの試験においても、毒性変化は認められず、概略の致死量はいずれも 2,000 mg/kg 超と判断された。

表 5 単回及び反復投与毒性試験

試験系	投与経路	本薬の用量 ^{a)} (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD)	経口	0、500、1,000、2,000	急性毒性について単回及び7日間反復投与毒性試験にて評価 毒性変化なし	>2,000	4.2.3.2.1
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	第1期 ^{b)} : 2,000 第2期 ^{b)} : 0、500、 1,000、2,000	急性毒性について単回及び7日間反復投与毒性試験にて評価 毒性変化なし	>2,000	4.2.3.2.6

a) 本薬（非プロトン化体）を脱イオン水に懸濁して投与された。

b) 第1期は単回投与、第2期は7日間反復投与された。

5.2 反復投与毒性試験

ラット（14日、28日及び26週）及びイヌ（14日、28日及び39週）を用いた反復経口投与毒性試験が実施された（表6）。

ラット及びイヌに経口投与したときに認められた主な所見は、尿中カリウム排泄の低下及びナトリウム排泄の増加、血清カリウム濃度の低下とそれに伴うQTc延長、アルドステロン濃度の低下と副腎皮質球状帯の病理学的変化等であったが、これらの所見は毒性学的意義が低いと判断された。また、主な毒性所見として、低カリウム血症に伴う一般症状の悪化（活動性低下、運動失調等）、腎臓の炎症性変化が認められた。

表 6 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	本薬の用量	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	14 日間 (3 回/日) + 回復 10 日間	0、1,200、2,400、4,800 mg/kg/日 ^{b)}	≥1,200：尿中カリウム濃度の低値、膀胱の単核細胞浸潤 (雄)、膀胱粘膜過形成 (雄) ≥2,400：尿中ナトリウム濃度の高値 4,800：膀胱の急性炎症 回復性：あり	特定できず (雄) 2,400 (雌)	4.2.3.2.3
	経口	28 日間 (3 回/日) + 回復 14 日間	0、900、3,000、6,000、2,000 ^{c)} mg/kg/日	≥900：尿中ナトリウム濃度の高値、尿中カリウム濃度の低値 回復性：あり	6,000	4.2.3.2.4
	経口	26 週間 (3 回/日) + 回復 4 週間	0、1,000、3,000、6,000 mg/kg/日	≥1,000：尿中ナトリウム濃度の高値、尿中カリウム濃度の低値 回復性：あり	6,000	4.2.3.2.5
雌雄イヌ (ビーグル)	経口 ^{a)}	14 日間 (3 回/日) + 回復 10 日間	0、975、1,950、3,900 mg/kg/日 ^{b)}	≥975：尿中ナトリウム濃度の高値、尿 pH の高値、腎臓の炎症 ≥1,950：尿中カリウム濃度の低値 回復性：あり	特定できず	4.2.3.2.8
	経口 ^{a)}	28 日間 (3 回/日) + 回復 21 日間	0、300、900、3,000、3,000+KCl ^{d)} 、1,000 ^{b)} mg/kg/日	≥300：尿中カリウム分画排泄率の低値 ≥900：尿中ナトリウム分画排泄率の高値、副腎皮質球状帯の細胞質脂質空胞形成 3,000：血清カリウム濃度の低値 (雌)、アルドステロンの低値、尿量の増加、尿比重及び尿浸透圧の低値、尿 pH の高値、QTc 延長、副腎皮質球状帯の嚢胞性変性、尿管の空胞形成及び変性、尿管間質の炎症 3,000+KCl：尿 pH の高値、尿中カリウム分画排泄率の高値 回復性：あり	900	4.2.3.2.10
	経口 ^{a)}	39 週間 (1 回/日) + 回復 28 日間	0、300、1,000、2,000、2,000+KCl ^{e)} mg/kg/日	≥300：尿中カリウム分画排泄率の低値、尿中ナトリウム分画排泄率の高値 ≥1,000：尿 pH の高値 2,000：活動性低下、摂餌量低下、四肢機能の障害、運動失調及び体幹の硬直、血清カリウム濃度の低値、アルドステロンの低値、副腎皮質球状帯の細胞質内脂質空胞形成、尿管間質の炎症 回復性：あり	1,000	4.2.3.2.12

a) 混餌投与

b) 被験薬として本薬（非プロトン化体）が用いられた。

c) 1 日 1 回投与

d) 239 mg/kg KCl

e) 253 mg/kg KCl

5.3 遺伝毒性試験

In vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラット骨髄細胞を用いた小核試験が実施された（表 7）。いずれの試験においても、遺伝毒性は示されなかった。なお、本薬（非プロトン化体）は試験に適合する媒体には溶けないため、懸濁液として直接試験する方法及び DMSO 抽出液を用いて試験する方法の 2 通りで実施された。

表 7 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	S9 (処理)	本薬の濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames)	ネズミチフス菌 : TA98、TA100、 TA1535、TA1537	－/＋	本薬 (非プロトン化体) 0、17、50、167、500、 1,667、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1.1
		大腸菌 : WP2uvrA	－/＋			
		ネズミチフス菌 : TA98、TA100、 TA1535、TA1537	－/＋	DMSO 抽出液 ^{a)} － : 0、2.34、4.69、9.38、 18.75、37.5、75% ＋ : 0、3.13、6.25、12.5、 25、50、100%		
		大腸菌 : WP2uvrA	－/＋			
	染色体異常試験	チャイニーズハム スター卵巣細胞	－ : 22 時間 ＋ : 6 時間	本薬 (非プロトン化体) － : 0、39、78、156 µg/mL ＋ : 0、78、1,250、2,500、 5,000 µg/mL 抽出液 ^{a)} － : 0、0.25、0.5、1% ＋ : 0、0.25、0.5、1%	陰性	4.2.3.3.1.2
in vivo	げっ歯類小核試験	雌雄ラット (SD) 骨髄		本薬 0、900、3,000、6,000、 2,000 mg/kg/日 (28 日間、経口)	陰性	4.2.3.2.4

a) DMSO 1 mL あたり 200 mg の本薬 (非プロトン化体) を添加し、37℃で振盪させながら 3 日間インキュベーションした後、遠心分離して本薬 (非プロトン化体) を沈殿させて得られた DMSO 上清 (抽出液) が試験に使用された。

5.4 がん原性試験

以下の理由から、申請者はがん原性試験を実施しなかった。

- イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験において、ジルコニウム又は本薬が体内に吸収されないことが示され、ラットを用いた尿糞中排泄試験においても、投与 48 時間後までに投与量の大部分 (99%) が糞中に排泄されることが示されていること。
- 本薬の高カリウム血症患者を対象とした海外臨床試験 (ZS-004 試験及び ZS-005 試験) の血液中及び尿中のジルコニウム濃度から、本薬経口投与後の消化管からの吸収を示唆する結果は得られておらず、本薬は経口投与後に吸収されないと考えられること (4.R.1 参照)。
- 本薬は経口投与後に消化管から吸収されないと考えられることから、第一相及び第二相代謝酵素や薬物トランスポーターに影響を及ぼさないと考えられること。
- 医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンス (平成 24 年 9 月 20 日付け 薬食審査発 0920 第 2 号) で推奨されている標準的組合せの遺伝毒性試験 (細菌を用いた *in vitro* 復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、*in vivo* ラット骨髄小核試験) において遺伝毒性は認められないことから、本薬がヒトに対して遺伝毒性を示さないと考えられること。
- 本薬の毒性試験では、ホルモンに対する影響として、薬理作用による血清カリウム濃度の低下に伴うアルドステロン産生量の減少が認められたが、本薬のラット及びイヌを用いた長期反復投与毒性試験において、アルドステロンの変化に関連した副腎における増殖性の変化は認められず、いずれの器官においてもがん原性を示唆する過形成や前がん病変は認められなかったこと。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された (表 8)。いずれの試験においても、生殖発生毒性は示されなかった。

表 8 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	本薬の用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能、 胚・胎児 発生	雄 ラット (SD)	経口	26 週間 (3 回/日) (投与開始 147 日後に交 配)	0、1,000、 3,000、 6,000	なし	一般毒性 生殖能：6,000	4.2.3.2.5
	雌 ラット (SD)	経口	交配前 14 日～ 妊娠 16 日 (3 回/日) 帝王切開：妊娠 20 日	0、1,000、 3,000、 6,000	母動物：なし 胚・胎児：なし	母動物（一般毒 性）：6,000 生殖能：6,000 胚・胎児発生：6,000	4.2.3.5.1.1
	雌 ウサギ (NZW)	経口	妊娠 6～18 日 (3 回/日)	0、1,500、 3,000、 6,000	母動物：なし 胚・胎児：なし	母動物（一般毒 性）：6,000 胚・胎児発生：6,000	4.2.3.5.2.2
出生前出 生後の発 生・母体 機能	雌 ラット (SD)	経口	母動物： 妊娠 6 日～分娩 21 日後 (3 回/日)	0、1,000、 3,000、 6,000	母動物：なし F1 出生児：なし	母動物（一般毒性、 生殖能）：6,000 F1 出生児の発生、生 殖能：6,000	4.2.3.5.3.1

5.6 その他の試験

5.6.1 皮膚感作性試験

モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施され（表 9）、本薬に皮膚感作性はないと判断された。

表 9 皮膚感作性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
皮膚感作性試験 (改良 Buehler 法)	雌雄 モルモット (Hartley)	本薬 0.3g の週 1 回（6 時間/回）、3 週間皮膚局所 適用による感作と 2 週間の無処置期間後、本薬 0.3g の皮膚局所適用による惹起	なし	4.2.3.7.7.1

5.R 機構における審査の概略

機構は、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験（皮膚感作性試験）において、毒性学的意義のある所見は認められなかったことを確認した。また、がん原性試験を実施しなかったことについて、申請者の説明を了承した。

以上を踏まえ、本薬の臨床使用時に問題となる毒性は認められないと考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

臨床試験で用いられた製剤は、申請製剤と同一である。本薬は不溶性の無機結晶化合物であることから、本薬の全身曝露を評価する指標として血液中及び尿中ジルコニウム濃度が測定された。ヒト血液中及び尿中ジルコニウム濃度は ICP-MS により測定され、定量下限値は 10.0 ng/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 海外第 III 相試験（CTD 5.3.5.1.3：試験番号 ZS-004 <2014 年 3 月～2014 年 8 月>）

外国人高カリウム血症患者を対象に、本薬を経口投与したときの血液中本薬濃度及び尿中本薬濃度が検討された。

用法・用量は、本薬 10 g を 1 日 3 回、48 時間、計 6 回経口投与することとされ、血中カリウム値が正常カリウム値（3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下）に達した場合に、維持期に移行し、プラセボ、本薬 5、10 又は 15 g を 1 日 1 回 28 日間経口投与することとされた（試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.5 参照）。

薬物動態について、試験に組み入れられた 258 例のうち 29 例で、投与前、維持期の投与 15 及び 29 日目に血液中及び尿中ジルコニウム濃度が測定された。1 例で投与 15 日目の 1 時点で血液中にジルコニウムが検出されたが (13.7 ng/mL)、尿中ジルコニウム濃度は全例の全測定時点で定量下限未満であった。

6.2.2 海外第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2.2 : 試験番号 ZS-005 <2014 年 6 月～2016 年 11 月>)

外国人高カリウム血症患者を対象に、本薬 10 g を 1 日 3 回、最長 72 時間 (計 3～9 回) 反復経口投与したときの血液中本薬濃度及び尿中本薬濃度が検討された。

試験に組み入れられた 751 例のうち 27 例で、投与前及び反復投与後の血液中ジルコニウム濃度が測定された。1 例で投与後に血液中にジルコニウムが検出されたが (17.3 ng/mL)、その他の被験者では投与前及び投与後の血液中ジルコニウム濃度は定量下限値未満であった。

6.2.3 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4.1 : 試験番号 ZS-009 <2014 年 6 月～2014 年 11 月>)

In vitro 試験において、本薬は胃内では水素イオンと結合し、胃内 pH を一時的に上昇させることにより、pH 依存的な溶解性を示す薬剤の消化管吸収に影響を及ぼす可能性が示唆された (4.4.1 参照)。

In vitro 試験において本薬を添加することにより溶解性の変化が認められた薬剤 (塩基性薬物 3 種 (アムロジピン、ダビガトラン及びクロピドグレル)、酸性薬物 6 種 (アトルバスタチン、フロセミド、グリピジド、レボチロキシシン、ロサルタン及びワルファリン)) について、外国人健康成人 (各コホートの目標症例数 : 18 又は 24 例) を対象に、本薬がこれらの薬剤の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、独立した 9 コホートからなる非盲検クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量について、投与期 1 に各併用薬を単回経口投与し、投与期 2 に本薬 10 g と各併用薬を単回経口投与することとされた。

併用薬の C_{max} 及び AUC_{0-t} について、本薬併用時の本薬非併用時に対する幾何平均比は表 10 のとおりであった。当該結果を踏まえた薬物相互作用に関する注意喚起の要否についての検討は、6.R.1 に記載する。

表 10 本薬投与による併用薬の血漿中薬物動態パラメータに及ぼす影響 (本薬併用/本薬非併用)

	併用薬 (経口投与)	併用薬の 投与量	例数	測定対象	C_{max}	AUC_{0-t}
塩基性 薬物	アムロジピン	5 mg	18	アムロジピン	1.11 [1.02, 1.20]	1.05 [1.00, 1.11]
	クロピドグレル	75 mg	24	クロピドグレルカルボン酸体 ^{a)}	0.68 [0.57, 0.82]	0.88 [0.82, 0.94]
	ダビガトラン	75 mg	24	ダビガトラン	0.57 [0.40, 0.82]	0.59 [0.40, 0.88]
酸性 薬物	アトルバスタチン	10 mg	24	アトルバスタチン	1.69 [1.44, 1.97]	1.04 [0.95, 1.14]
	グリピジド	5 mg	24	グリピジド	1.04 [0.92, 1.17]	1.02 [0.95, 1.10]
	フロセミド	20 mg	24	フロセミド	1.66 [1.28, 2.15]	1.06 [0.98, 1.15]
	レボチロキシシン	50 µg	18	レボチロキシシン	1.04 [1.00, 1.08]	1.06 [1.02, 1.09]
	ロサルタン	25 mg	18	ロサルタン	0.98 [0.73, 1.30]	1.03 [0.93, 1.15]
				ロサルタンカルボン酸体	1.06 [0.97, 1.17]	1.04 [0.97, 1.13]
	ワルファリン	5 mg	18	R-ワルファリン	1.34 [1.21, 1.49]	1.07 [1.03, 1.12]
				S-ワルファリン	1.38 [1.18, 1.62]	1.12 [1.07, 1.17]

幾何平均値比 [90%信頼区間]

a) クロピドグレルは血中で速やかに加水分解されることから、クロピドグレルの吸収を反映する指標として代謝物であるカルボン酸体が測定された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬が他剤の薬物動態に及ぼす影響について

申請者は、pH 依存的な溶解性を示す薬剤の薬物動態に本薬が及ぼす影響について、以下のように説明している。

海外第Ⅰ相試験（ZS-009 試験）において、本薬を併用することにより、非併用時と比較して、塩基性薬物ではクロピドグレル（測定対象は代謝物のクロピドグレルカルボン酸体）の $C_{\max}$ の低下、ダビガトランの $C_{\max}$ 及び AUC の低下が認められ、酸性薬物ではアトルバスタチン、フロセミド及びワルファリン（測定対象は *R*-ワルファリン及び *S*-ワルファリン）の $C_{\max}$ の増加が認められた。

クロピドグレルカルボン酸体、アトルバスタチン、フロセミド及びワルファリンの $C_{\max}$ の幾何平均値比（本薬併用／本薬非併用）の 90%信頼区間は 0.8～1.25 の範囲から逸脱したことについて、本薬が胃内 pH を上昇させることによる各薬剤の溶解度の変化（塩基性薬物は溶解度が減少、酸性薬物は溶解度が増加）が影響していると考えられた。しかしながら、いずれの薬剤においても AUC は本薬併用により変動はなかったこと、各薬剤の $C_{\max}$ の変動範囲は臨床上問題となる影響を及ぼすものではないと考えられたことから、臨床的に問題となる薬物相互作用を示唆するものではないと考える。

なお、ロサルタンの $C_{\max}$ の幾何平均値比（本薬併用／本薬非併用）の 90%信頼区間は 0.8～1.25 の範囲から逸脱したものの、 $C_{\max}$ の変動は 2.2%と小さく、AUC は本薬併用による変動は認められなかった。さらに、活性代謝物であるカルボン酸体の $C_{\max}$ 及び AUC は本薬併用による変動がなかったことから、臨床的に問題となる薬物相互作用を示唆するものではないと考える。

ダビガトランの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} の幾何平均値比（本薬併用／本薬非併用）の 90%信頼区間は 0.8～1.25 の範囲から逸脱し、約 40%の低下が認められた。ダビガトランについては、胃内 pH を上昇させるプロトンポンプ阻害剤と併用したときにも、ダビガトランの $C_{\max}$ 及び AUC が本薬併用時とほぼ同程度の減少が認められるものの、臨床的に問題となる影響は認められないことが報告されている⁴⁾。また、ダビガトランとの定常状態における相互作用を評価するため、ノンパラメトリックな重ね合わせ法によるシミュレーションを実施したところ、定常状態において本薬併用による $C_{\max}$ の低下は約 30%であり、AUC の低下は本薬単回投与時と同様に約 40%であった。

以上より、本薬と塩基性薬物 3 種（アムロジピン、ダビガトラン及びクロピドグレル）、酸性薬物 6 種（アトルバスタチン、フロセミド、グリピジド、レボチロキシシン、ロサルタン及びワルファリン）の併用の際に、これらの薬剤の用量や投与タイミングを調整する等の対応は必要なく、本薬との併用について添付文書で注意喚起する必要はないと考える。

一方、胃内 pH に依存してバイオアベイラビリティが変化することが明らかとなっている薬剤として、アゾール系抗真菌薬（イトラコナゾール、フルコナゾール、ボリコナゾール等）、抗ヒト免疫不全ウイルス薬（アタザナビル、ネルフィナビル、リルピビルン等）、チロシンキナーゼ阻害薬（エルロチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ等）等が挙げられる。これらの薬剤を本薬と併用した場合、本薬の一時的な胃内 pH 上昇作用が併用薬のバイオアベイラビリティに対し影響を及ぼす可能性がある。したがって、これらの薬剤を本薬と併用する場合は、本薬投与の少なくとも 2 時間前又は 2 時間後に投与する必要があると考えるため、添付文書で注意喚起することとした。

機構は、申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

主な評価資料として、表 11 に示す試験が提出された。なお、以下の試験において、有効性及び安全性

⁴⁾ 健康成人を対象に、胃内 pH を上昇させる薬剤であるパントプラゾールとダビガトランを併用したときのダビガトランの $C_{\max}$ 及び AUC は、パントプラゾール非併用時に比べてそれぞれ約 40%及び 30%低下するものの、ダビガトランの活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）延長作用に影響を及ぼさなかった（Clin Pharmacokinet. 2008; 47: 47-59）。

評価には、中央測定機関で測定された血清カリウム値が用いられ、選択基準・除外基準、用量調整基準等では、携帯型血液分析機器で測定された血中カリウム値が用いられた。

表 11 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

相	試験番号	試験デザイン	対象患者	投与期間	用量群 (投与例数)
国内第 II/III 相 (補正期用量設定・検証的試験)	D9482C00002	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	高カリウム血症患者	48 時間	本薬 5 g TID 群 : 34 例 本薬 10 g TID 群 : 36 例 プラセボ群 : 33 例
国際共同第 III 相 (維持期検証的試験)	D9480C00002	<補正期> 非盲検非対照 <維持期> 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	高カリウム血症患者	<補正期> 48 時間 <維持期> 28 日	<補正期> 本薬 10 g TID : 267 例 (日本人 68 例) <維持期> 本薬 5 g QD 群 : 99 例 (日本人 26 例) 本薬 10 g QD 群 : 99 例 (日本人 27 例) プラセボ群 : 50 例 (日本人 13 例)
国内第 III 相 (長期投与試験)	D9482C00001	非盲検非対照	高カリウム血症患者	<補正期> 最大 72 時間 <維持期> 最長 1 年	<補正期> 本薬 10 g TID : 150 例 <維持期> 本薬 : 150 例
国際共同第 III 相 (検証的試験)	D9480C00006	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	HD 患者	8 週間 (0~4 週:用量調整期、5~8:評価期)	本薬群 : 97 例 (日本人 28 例) プラセボ群 : 99 例 (日本人 28 例)

TID : 1 日 3 回投与、QD : 1 日 1 回投与、HD : 血液透析

7.1 国内第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1.4 : 試験番号 D9482C00002 <2017 年 6 月~2018 年 2 月>)

高カリウム血症患者 (表 12) (目標症例数 : 102 例、各群 34 例) を対象に、本薬の補正期 (高カリウム血症の状態から正常カリウム値に補正する初期治療) の有効性、安全性及び用量反応性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 24 施設で実施された。

表 12 主な選択基準・除外基準

<主な選択基準> ・ 18 歳以上 ・ 治験薬初回投与前 1 日以内に、連続 2 回測定 (60 分の間隔をあける) した血中カリウム値が、2 回とも 5.1 mmol/L 以上 6.5 mmol/L 以下 <主な除外基準> ・ 治験薬初回投与前 7 日以内に、高アンモニア血症の治療のため、ラクツロース、リファキシミン又は他の非吸収性抗生物質の投与を受けた患者 ・ 治験薬初回投与前 7 日以内に、陽イオン交換樹脂 (セベラマー塩酸塩、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ポリスチレンスルホン酸カルシウム等)、酢酸カルシウム、炭酸カルシウム又は炭酸ランタンの投与を受けた患者 ・ 糖尿病性ケトアシドーシスが現在ある患者又は既往がある患者 ・ 透析中の患者

用法・用量は、プラセボ、本薬 5 又は 10 g を 1 日 3 回、48 時間、計 6 回経口投与とされた (表 13)。

表 13 用法・用量

<用法・用量> プラセボ、本薬 5 又は 10 g を 1 日 3 回、48 時間、計 6 回経口投与する。 <中止基準> ・血中カリウム値が 6.5 mmol/L 超の場合 ・血中カリウム値が 3.0 mmol/L 未満の場合 ・血中カリウム値が 3.0 mmol/L 以上 3.4 mmol/L 以下の場合はその日の投与は中断。投与 1 日目の場合は、翌日に投与継続を評価する。 ・臨床的に問題となる心臓状態が認められた場合
--

ランダムに割り付けられた 103 例（プラセボ群 33 例、本薬 5 g TID 群 34 例及び本薬 10 g TID 群 36 例）全例に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は、中止基準に該当したプラセボ群 2 例（血中カリウム値 6.5 mmol/L 超 2 例）であった。

有効性について、主要評価項目である投与 48 時間後までの血清カリウム値の exponential rate of change⁵⁾ は表 14 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬 5 g TID 群及び本薬 10 g TID 群で統計学的な有意差が認められた（本薬 5 g TID 群 $p<0.0001$ 、本薬 10 g TID 群 $p<0.0001$ 、有意水準両側 5%、逐次的閉手順による多重性の調整）。

表 14 投与 48 時間後までの血清カリウム値の exponential rate of change (FAS)

	プラセボ群 (33 例)	本薬 5 g TID 群 (34 例)	本薬 10 g TID 群 (36 例)
exponential rate of change ($\times 10^{-3}$) ^{a)} [95%信頼区間]	-0.12 [-0.69, 0.45]	-2.73 [-3.28, -2.19]	-5.08 [-5.61, -4.55]
プラセボ群との群間差 ($\times 10^{-3}$) ^{a)} [95%信頼区間]	—	-2.61 [-3.37, -1.85]	-4.96 [-5.71, -4.20]
p 値 ^{a)}	—	<0.0001	<0.0001
ベースラインの血清カリウム値 (mmol/L) ^{b)}	5.65±0.42	5.57±0.39	5.46±0.37
投与 48 時間後の血清カリウム値 (mmol/L) ^{b)}	5.36±0.38	4.74±0.34	4.16±0.47
投与 48 時間後のベースラインからの 平均変化量 (mmol/L) ^{b)}	-0.24±0.34	-0.83±0.31	-1.30±0.48

a) 対数変換した血清カリウム値を応答変数、時間及び投与群と時間の交互作用を固定効果、切片及び時間を変量効果として、変量効果間の共分散行列に無構造を仮定した random slope model、高用量群からの閉手順により検定の多重性を調整

b) 平均値±標準偏差

安全性について、有害事象は、プラセボ群 3.0% (1/33 例)、本薬 5 g TID 群 11.8% (4/34 例) 及び本薬 10 g TID 群 13.9% (5/36 例) に認められた (表 15)。副作用は、本薬 5 g TID 群 2.9% (1/34 例) (便秘 1 例) 及び本薬 10 g TID 群 5.6% (2/36 例) (振戦及び心室性期外収縮各 1 例) に認められた。

⁵⁾ 単位時間 (時間) あたりの血清カリウム値の変化を示す指標。ベースラインから初回投与 48 時間後までの利用可能な全ての血清カリウム値を対数変換後に random slope model を当てはめた際の傾きであり、群間差は傾きの差として表される。

表 15 いずれかの群で認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (33 例)	本薬 5 g TID 群 (34 例)	本薬 10 g TID 群 (36 例)
全有害事象	3.0 (1)	11.8 (4)	13.9 (5)
低血糖	0 (0)	0 (0)	2.8 (1)
緊張性頭痛	0 (0)	0 (0)	2.8 (1)
振戦	0 (0)	0 (0)	2.8 (1)
心室性期外収縮	0 (0)	0 (0)	2.8 (1)
紅斑	0 (0)	0 (0)	2.8 (1)
ウイルス性上気道感染	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)
腎性貧血	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)
便秘	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)
口渇	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)
気道感染	3.0 (1)	0 (0)	0 (0)

MedDRA ver.20.0 発現割合%（発現例数）

死亡例、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1.5：試験番号 D9480C00002 <2017 年 3 月～2018 年 2 月>）

高カリウム血症患者（表 16）（目標症例数：269 例）を対象に、本薬の維持期（正常カリウム値を維持するための維持治療を行う期間）の有効性、安全性及び用量反応性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が日本を含む 4 カ国（日本、ロシア、台湾、韓国）42 施設（国内 14 施設）で実施された。

表 16 主な選択基準・除外基準

<主な選択基準> ・18 歳以上 90 歳以下 ・本薬初回投与前 1 日以内に、連続 2 回測定（60 分の間隔をあける）した血中カリウム値が、2 回とも 5.1 mmol/L 以上 <主な除外基準> ・治験薬初回投与前 7 日以内に、高アンモニア血症の治療のため、ラクツロース、リファキシミン又は他の非吸収性抗生物質の投与を受けた患者 ・治験薬初回投与前 7 日以内に、陽イオン交換樹脂（セベラマー塩酸塩、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ポリスチレンスルホン酸カルシウム等）、酢酸カルシウム、炭酸カルシウム又は炭酸ランタンの投与を受けた患者 ・糖尿病性ケトアシドーシスの患者 ・透析中の患者

用法・用量は、補正期（初回投与後 3 日間）に、本薬 10 g を 1 日 3 回まで、最長 48 時間（最大 6 回）経口投与することとされ、補正期終了当日の午前中までに正常カリウム値（3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下）に達した場合に、維持期に移行し、プラセボ、本薬 5 又は 10 g を 1 日 1 回朝、28 日間経口投与とされた（表 17）。

表 17 用法・用量

補正期 <用法・用量> 本薬 10 g を 1 日 3 回、最長 48 時間、最大 6 回経口投与する。 <中止基準> ・投与 1 日目 1 回又は 2 回服薬後の血中カリウム値 3.0 mmol/L 以上 3.4 mmol/L 以下の場合、同日のその後の投与は中止。 ・投与 2 日目朝の空腹時血中カリウム値 3.0 mmol/L 以上 3.4 mmol/L 以下の場合は投与 2 日目の投与は中止。 ・血中カリウム値が 3.0 mmol/L 未満の場合
維持期 <用法・用量> プラセボ、本薬 5 又は 10 g を 1 日 1 回朝、28 日間経口投与する。 <減量基準> 血中カリウム値が 3.0 mmol/L 以上 3.4 mmol/L 以下の場合、10 分後に再検し、2 回目の血清中カリウム値も同範囲内であった場合、隔日投与に減量する。 <中止基準> ・血中カリウム値が 6.2 mmol/L 超の場合 ・血中カリウム値が 3.0 mmol/L 未満の場合 ・臨床的に問題となる不整脈が認められた場合

組み入れられた 267 例（日本人 68 例）全例に治験薬が投与され、補正期 FAS 及び補正期安全性解析対象集団とされた。補正期中止例は 7 例（日本人 1 例）であり、中止理由の内訳は「同意撤回」3 例（日本人 0 例）、「中止基準に該当」2 例（血中カリウム値が 6.2 mmol/L 超 1 例〈日本人 0 例〉、透析導入 1 例〈日本人 0 例〉）、「その他」2 例（日本人 1 例）であった。

補正期を完了した 260 例のうち、維持期に移行しランダムに割り付けられた 248 例（プラセボ群 50 例〈日本人 13 例〉、本薬 5 g QD 群 99 例〈日本人 26 例〉及び本薬 10 g QD 群 99 例〈日本人 27 例〉）全例に治験薬が投与され、維持期 FAS 及び維持期安全性解析対象集団とされ、維持期 FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 33 例（プラセボ群 7 例〈日本人 2 例〉、本薬 5 g QD 群 14 例〈日本人 7 例〉、本薬 10 g QD 群 12 例〈日本人 4 例〉）であり、中止理由の内訳は、「有害事象」16 例（プラセボ群 3 例〈日本人 2 例〉、本薬 5 g QD 群 6 例〈日本人 5 例〉、本薬 10 g QD 群 7 例〈日本人 3 例〉）、「中止基準に該当⁶⁾」8 例（プラセボ群 2 例〈日本人 0 例〉、本薬 5 g QD 群 3 例〈日本人 2 例〉、本薬 10 g QD 群 3 例〈日本人 1 例〉）、「同意撤回」4 例（本薬 5 g QD 群 3 例〈日本人 0 例〉、本薬 10 g QD 群 1 例〈日本人 0 例〉）、「治験実施計画書からの逸脱」1 例（本薬 5 g QD 群 1 例〈日本人 0 例〉）、「その他」4 例（プラセボ群 2 例〈日本人 0 例〉、本薬 5 g QD 群 1 例〈日本人 0 例〉、本薬 10 g QD 群 1 例〈日本人 0 例〉）であった。

有効性について、主要評価項目である維持期投与 8～29 日目の血清カリウム値は表 18 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬 5 g QD 群及び本薬 10 g QD 群で統計学的な有意差が認められた（本薬 5 g QD 群 $p < 0.001$ 、本薬 10 g QD 群 $p < 0.001$ 、有意水準両側 5%、逐次的閉手順による検定の多重性の調整）。日本人集団においても、全集団と同様の傾向であった。

表 18 維持期投与 8～29 日目の血清カリウム値（維持期 FAS^{a)}）

	全集団 ^{a)}			日本人集団		
	プラセボ群 (49 例)	本薬 5 g QD 群 (95 例)	本薬 10 g QD 群 (96 例)	プラセボ群 (13 例)	本薬 5 g QD 群 (24 例)	本薬 10 g QD 群 (27 例)
最小二乗幾何平均 (mmol/L) ^{b)}	5.32	4.81	4.38	5.29	4.77	4.34
プラセボ群との幾何平均比 ^{b)} [95%信頼区間]	—	0.904 [0.876, 0.933]	0.823 [0.797, 0.850]	—	0.902 [0.845, 0.963]	0.820 [0.768, 0.876]
p 値 ^{b)}	—	<0.001	<0.001	—	—	—

a) 維持期 FAS は 248 例であるが、維持期投与 8 日目までに中止された 8 例を除く 240 例が解析対象とされた。

b) 治療群、来院、治療群と来院の交互作用、補正期ベースラインの eGFR、補正期及び維持期のベースライン血清カリウム値、年齢（55 歳未満、55～64 歳、65 歳以上）、実施国（全集団のみ）、ベースライン時の RAAS 阻害薬の有無、CKD の有無、心不全の有無、糖尿病の有無を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル、高用量群からの閉手順により検定の多重性を調整

安全性について、補正期における有害事象は 6.4%（17/267 例）に認められ、2 例以上に認められた有害事象は浮腫（3 例）であった。副作用は、0.4%（1/267 例：末梢腫脹 1 例）に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められず、投与中止に至った有害事象は 0.4%（1/276 例：末梢腫脹）に認められ、副作用とされたが、転帰は回復であった。

日本人集団の補正期における有害事象は、4.4%（3/68 例）に認められ、2 例以上に認められた有害事象はなく、副作用は認められなかった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

維持期における有害事象は、プラセボ群 20.0%（10/50 例）、本薬 5 g QD 群 28.3%（28/99 例）及び本薬 10 g QD 群 44.4%（44/99 例）に認められ、副作用は、プラセボ群 2.0%（1/50 例）、本薬 5 g QD 群 4.0%

⁶⁾ 血中カリウム値が 6.5 mmol/L 超 6 例（プラセボ 2 例〈日本人 0 例〉、本薬 5 g QD 群 3 例〈日本人 2 例〉、本薬 10 g QD 群 1 例〈日本人 0 例〉）、血中カリウム値が 3.0 mmol/L 未満 2 例（本薬 10 g QD 群 2 例〈日本人 1 例〉）

(4/99 例) 及び本薬 10 g QD 群 8.1% (8/99 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 19 のとおりであり、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は、便秘 (本薬 5 g QD 群 1.0% (1/99 例) 及び本薬 10 g QD 群 3.0% (3/99 例))、浮腫 (本薬 10 g QD 群 2.0% (2/99 例)) であった。

表 19 維持期にいずれかの群で 2 例以上認められた有害事象 (全集団)

	プラセボ群 (50 例)	本薬 5 g QD 群 (99 例)	本薬 10 g QD 群 (99 例)
全有害事象	20.0 (10)	28.3 (28)	44.4 (44)
便秘	0 (0)	1.0 (1)	9.1 (9)
浮腫	0 (0)	1.0 (1)	8.1 (8)
末梢性浮腫	0 (0)	4.0 (4)	7.1 (7)
上気道感染	0 (0)	0 (0)	3.0 (3)
高血圧	4.0 (2)	3.0 (3)	2.0 (2)
下痢	2.0 (1)	1.0 (1)	2.0 (2)
ウイルス性上気道感染	0 (0)	1.0 (1)	2.0 (2)
心室性期外収縮	0 (0)	1.0 (1)	2.0 (2)
血圧上昇	0 (0)	0 (0)	2.0 (2)
高カリウム血症	4.0 (2)	3.0 (3)	0 (0)
糖尿病	0 (0)	2.0 (2)	0 (0)

MedDRA ver.20.0 発現割合% (発現例数)

日本人集団における有害事象は、プラセボ群 23.1% (3/13 例)、本薬 5 g QD 群 38.5% (10/26 例) 及び本薬 10 g QD 群 40.7% (11/27 例) に認められ、副作用は、プラセボ群 0% (0/13 例)、本薬 5 g QD 群 15.4% (4/26 例) 及び本薬 10 g QD 群 18.5% (5/27 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 20 のとおりであり、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は、便秘 (プラセボ群 0% (0/13 例)、本薬 5 g QD 群 3.8% (1/26 例) 及び本薬 10 g QD 群 7.4% (2/27 例)) であった。

表 20 維持期にいずれかの群で 2 例以上認められた有害事象 (日本人集団)

	プラセボ群 (13 例)	本薬 5 g QD 群 (26 例)	本薬 10 g QD 群 (27 例)
全有害事象	23.1 (3)	38.5 (10)	40.7 (11)
便秘	0 (0)	3.8 (1)	7.4 (2)
浮腫	0 (0)	0 (0)	7.4 (2)
高カリウム血症	15.4 (2)	7.7 (2)	0 (0)

MedDRA ver.20.0 発現割合% (発現例数)

維持期において死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 2.0% (1/50 例：足関節部骨折 1 例)、本薬 5 g QD 群 4.0% (4/99 例：感染性大腸炎、肺炎、うっ血性心不全、高血圧及び胃炎各 1 例 (重複あり))、本薬 10 g QD 群 3.0% (3/99 例：上気道感染、膀胱炎、心不全及び腎機能障害各 1 例 (重複あり)) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 6.0% (3/50 例：高カリウム血症 2 例、気管支閉塞 1 例)、本薬 5 g QD 群 7.1% (7/99 例：高カリウム血症 3 例、肺炎、うっ血性心不全、心室性期外収縮及び末梢性浮腫各 1 例)、本薬 10 g QD 群 7.1% (7/99 例：浮腫 3 例、低カリウム血症、心房細動、心不全及び腎疾患による浮腫各 1 例) に認められた。投与中止に至った有害事象のうち、プラセボ群 1 例 (気管支閉塞)、本薬 5 g QD 群 3 例 (高カリウム血症、心室性期外収縮及び末梢性浮腫各 1 例)、本薬 10 g QD 群 3 例 (浮腫、低カリウム血症及び腎疾患による浮腫各 1 例) が副作用とされた。転帰は、末梢性浮腫、浮腫及び腎疾患による浮腫を除き回復であった。

維持期の日本人集団において、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬 5 g QD 群 7.7% (2/26 例：肺炎及びうっ血性心不全各 1 例)、本薬 10 g QD 群 3.7% (1/27 例：心不全及び腎機能障害各 1 例 (重複あり)) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象

は、プラセボ群 15.4% (2/13 例：高カリウム血症 2 例)、本薬 5 g QD 群 23.1% (6/26 例：高カリウム血症 2 例、肺炎、うっ血性心不全、心室性期外収縮及び末梢性浮腫各 1 例)、本薬 10 g QD 群 14.8% (4/27 例：浮腫、低カリウム血症、心不全及び腎疾患による浮腫各 1 例) に認められた。投与中止に至った有害事象のうち、本薬 5 g QD 群 3 例 (高カリウム血症、心室性期外収縮及び末梢性浮腫各 1 例)、本薬 10 g QD 群 3 例 (浮腫、低カリウム血症及び腎疾患による浮腫各 1 例) が副作用とされた。転帰は、末梢性浮腫、浮腫及び腎疾患による浮腫を除き回復であった。

7.3 国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2.3：試験番号 D9482C00001 <2017 年 12 月～2019 年 7 月>)

高カリウム血症患者 (表 21) (目標症例数：150 例) を対象に、本薬の長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 44 施設で実施された。

表 21 主な選択基準・除外基準

<主な選択基準> ・18 歳以上 ・治験薬初回投与前 1 日以内に、連続 2 回測定 (60 分の間隔をあける) した血中カリウム値が、2 回とも 5.1 mmol/L 以上 <主な除外基準> ・治験薬初回投与前 7 日以内に、高アンモニア血症の治療のため、ラクツロース、リファキシミン又は他の非吸収性抗生物質の投与を受けた患者 ・治験薬初回投与前 7 日以内に、陽イオン交換樹脂 (セベラマー塩酸塩、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ポリスチレンスルホン酸カルシウム等)、酢酸カルシウム、炭酸カルシウム、炭酸ランタンの投与を受けた患者 ・血液透析中の患者 (血液透析と腹膜透析の併用療法も含む) ・本治験組入れ前 90 日以内に糸球体濾過率 15 mL/min 未満
--

用法・用量について、補正期は、本薬 10 g を 1 日 3 回、最長 72 時間 (最大 9 回) 経口投与とされた (表 22)。血中カリウム値が 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下に達した場合に、維持期に移行し、本薬 5 g を 1 日 1 回から投与を開始し、用量調整基準に従って用量を調整し、最長 1 年間経口投与とされた。

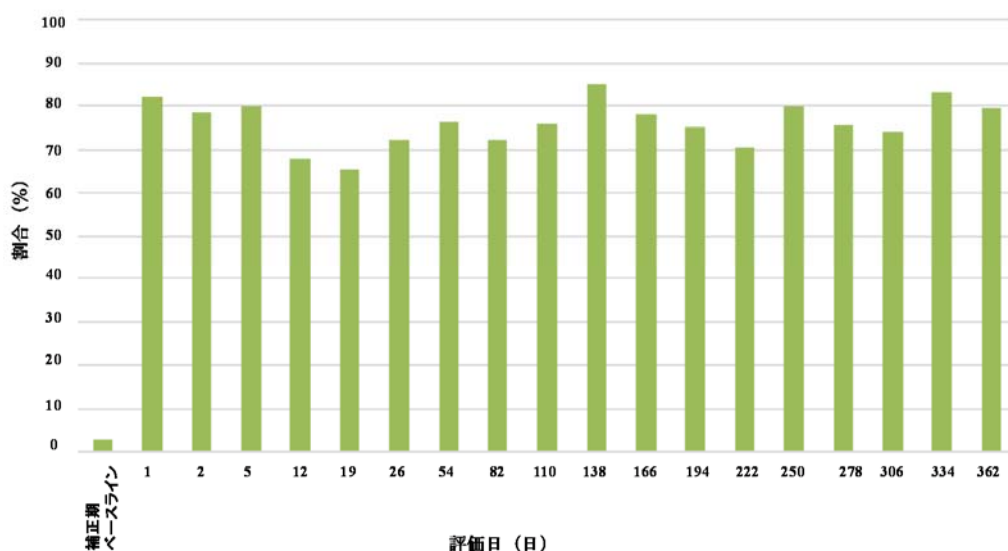
表 22 用法・用量

補正期					
<用法・用量> 本薬 10 g を 1 日 3 回、最長 72 時間経口投与する（最大 9 回）。 投与翌朝の血中カリウム値が 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下の場合、維持期に移行する。					
維持期					
<用法・用量> 本薬 5 g を 1 日 1 回より開始し、血中カリウム値に応じて以下の用量調整方法に従い投与する。 <用量調整方法>					
投与量	血中カリウム値				
	3.0 mmol/L 未満	3.0 mmol/L 以上 3.4 mmol/L 以下	3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下	5.1 mmol/L 以上 6.5 mmol/L 以下	6.5 mmol/L 超
15 g/日	投与中止	10 g/日に減量	変更なし	変更なし	投与中止
10 g/日		5 g/日に減量		15 g/日に増量	
5 g/日		5 g 隔日又は 2.5 g/日に減量		10 g/日に増量	
5 g 隔日又は 2.5 g/日		投与中止		5 g/日に増量	
中止基準（補正期及び維持期）					
・血中カリウム値が 3.0 mmol/L 未満及び 6.5 mmol/L 超の場合 ・臨床的に問題となる心病変（重篤な不整脈、急性心不全、著しい PR 間隔の延長、QTc 間隔の延長）が認められた場合 ・治験医師等が被験者にリスクが及ぶと判断した場合					

補正期に組み入れられた 150 例の全例に治験薬が投与され、全例が維持期に移行し、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。なお、携帯型血液分析機器で測定された血中カリウム値を基準に 48 時間又は 72 時間の本剤投与が決定され、本剤を 72 時間投与された症例は 1 例であった。維持期中止例は 28 例であり、中止理由の内訳は、「有害事象」12 例、「中止基

準に該当」10 例（血中カリウム値が 3.0 mmol/L 未満 6 例、急性心不全 3 例、心電図異常 1 例）、「同意撤回」4 例、「その他」2 例であった。

有効性について、投与 24、48 及び 72 時間後の正常血清カリウム値（3.5～5.0 mmol/L）の達成割合は、65.3%（98/150 例）、81.3%（122/150 例）及び 82.0%（123/150 例）であった。また、維持期の各評価時期における正常血清カリウム値の達成割合は、図 1 のとおりであった。



評価時期（日）	補正期	維持期																	
	ベース ライン	1	2	5	12	19	26	54	82	110	138	166	194	222	250	278	306	334	362
例数	150	150	150	149	149	148	148	144	140	137	134	132	130	129	129	127	124	124	122

図 1 維持期における正常血清カリウム値の達成割合 (FAS)

安全性について、補正期の有害事象は 3.3%（5/150 例：上咽頭炎、糖尿病、第一度房室ブロック、脂肪肝及び倦怠感各 1 例）に認められ、副作用は認められなかった。補正期において、死亡及び投与中止に至った有害事象は認められず、重篤な有害事象は 0.7%（1/150 例：糖尿病）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

維持期の有害事象は 87.3%（131/150 例）に、副作用は、20.0%（30/150 例）に認められた。3%以上に認められた有害事象は表 23 のとおりであり、2 例以上に認められた副作用は、表 24 のとおりであった。

表 23 維持期に 3%以上認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	本薬 (150 例)		本薬 (150 例)
全有害事象	87.3 (131)	低血糖	4.0 (6)
上咽頭炎	24.0 (36)	2 型糖尿病	4.0 (6)
末梢性浮腫	15.3 (23)	咳嗽	4.0 (6)
高血圧	15.3 (23)	関節痛	4.0 (6)
便秘	13.3 (20)	背部痛	4.0 (6)
白内障	4.7 (7)	挫傷	4.0 (6)
全身性浮腫	4.7 (7)	うっ血性心不全	3.3 (5)
肺炎	4.0 (6)	高尿酸血症	3.3 (5)

MedDRA ver.22.0 発現割合%（発現例数）

表 24 維持期に 2 例以上認められた副作用（安全性解析対象集団）

	本薬（150 例）
全副作用	20.0（30）
便秘	6.7（10）
末梢性浮腫	4.0（6）
高血圧	2.7（4）
体液貯留	1.3（2）
全身性浮腫	1.3（2）
うっ血性心不全	1.3（2）

MedDRA ver.22.0 発現割合%（発現例数）

維持期において、死亡は 2 例（リンパ腫⁷⁾ 及び急性心不全⁸⁾ 各 1 例）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、18.0%（27/150 例：うっ血性心不全 4 例、肺炎 3 例、白内障 2 例、腎盂腎炎、遠隔転移を伴う肺癌、肺の悪性新生物、リンパ腫、未分化型肉腫、低血糖、頸動脈狭窄、肘部管症候群、浮動性めまい、ラクナ梗塞、一過性脳虚血発作、糖尿病網膜症、眼瞼下垂、斜視、不安定狭心症、心不全、急性心不全、心室細動、末梢動脈狭窄、胆管結石、末梢性浮腫及び処置後瘻孔各 1 例〈重複あり〉）に認められた。重篤な有害事象のうち、うっ血性心不全 2 例及び心室細動 1 例は副作用とされ、心室細動 1 例の転帰は軽快であり、うっ血性心不全 2 例は未回復であった。投与中止に至った有害事象は、8.0%（12/150 例：低カリウム血症⁹⁾ 2 例、リンパ腫、ラクナ梗塞、心不全、急性心不全、うっ血性心不全、心室細動、高血圧、薬物性肝障害、顔面浮腫、全身性浮腫及び末梢性浮腫各 1 例〈重複あり〉）に認められた。投与中止となった有害事象のうち、低カリウム血症、うっ血性心不全、心室細動、高血圧、薬物性肝障害、顔面浮腫、全身性浮腫及び末梢性浮腫は副作用とされ、心室細動、全身性浮腫及び高血圧各 1 例の転帰は回復又は軽快であり、その他の事象は未回復であった。

7.4 血液透析患者を対象とした国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1.6：試験番号 D9480C00006 <2017 年 12 月～2018 年 11 月>）

血液透析（以下、「HD」）患者（表 25）（目標症例数：180 例、各群 90 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が日本を含む 4 カ国（日本、ロシア、英国、米国）54 施設（国内 16 施設）で実施された。

表 25 主な選択基準・除外基準

<主な選択基準> ・18 歳以上 ・無作為割付け前に 3 カ月以上、血液透析（又は血液透析濾過）を週 3 回受けている ・スクリーニング時に、血清カリウム値（透析前値）が最大透析間隔後に 5.4 mmol/L 超、かつ 1 回の最小透析間隔後に 5.0 mmol/L 超 ・スクリーニング時の透析液中カリウム濃度が 3.0 mmol/L 以下 ・スクリーニング時に、安定型血液透析／血液透析濾過の処方で血流量が 200 mL/min 以上、標準化透析量（spKt/V）が 1.2 以上（又は尿素除去率が 63 以上）に維持され、治験期間中に処方（時間、ダイアライザ、血流量、透析液流量及び重炭酸イオン濃度）の変更がないことが見込まれる患者 ・ヘパリン用量（使用する場合）がスクリーニング期間中一定であり、治験期間中も一定していると見込まれる ・各国のガイドラインに従い適切な食事指導（食事由来のカリウム摂取制限を含む）を受けている患者 <主な除外基準> ・スクリーニング前 7 日以内にポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ポリスチレンスルホン酸カルシウム又は patiromer が投与されていた、あるいは治験期間中にこれらの薬剤の投与が必要になると予想される患者 ・無作為割付け前の 4 週間の血清カリウム 3.5 mmol/L 未満、血清カルシウム 8.2 mg/dL 未満（日本ではアルブミン補正カルシウム 8.0 mg/dL 未満）、マグネシウム 1.7 mg/dL 未満、又は重度のアシドーシス（血清重炭酸イオン 16 mEq/L 以下）の患者 ・血液検体の溶血による偽高カリウム血症 ・治験薬初回投与前 7 日以内に、高アンモニア血症の治療のため、ラクツロース、リファキシミン又はその他の非吸収性抗生物質の投与を受けた者
--

⁷⁾ 81 歳日本人男性。本薬 5 g QD 投与。Day 11 にリンパ腫が発症し、投与終了 23 日後（Day 38）にリンパ腫により死亡した。

⁸⁾ 81 歳日本人男性。本薬 5 g QD 投与。狭心症、脳血管発作、高血圧、2 型糖尿病、慢性腎臓病等の合併があり、Day 74 に急性心不全が発症し、同日死亡した。

⁹⁾ 2 例のうち 1 例は、医師により低カリウム血症症候群と病名が記録された。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 5 g を非 HD 日に 1 日 1 回より開始し、投与期前半 4 週間（用量調整期）は用量調整基準（表 26）に従って用量調整し、投与期後半 4 週間（評価期）は用量変更が不可とされ、合計 8 週間経口投与とされた。

表 26 用法・用量

<用量・用量>	
プラセボ又は本薬 5 g を非 HD 日に 1 日 1 回より開始し、8 週間経口投与する。	
本薬は、4 週時まで用量調節方法に従って用量を調整し、5 週時以降は用量変更をしない。	
<用量調整方法> （用量調整期：投与期 4 週まで）	
・血中カリウム値（最大透析間隔後の透析前値）4.0 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下を維持するよう週 1 回調節。	
・本薬の用量調節時は、本薬 5、10 又は 15 g の範囲で、1 段階ずつ増減。	
・血中カリウム値が 5.0 mmol/L 超の場合、1 段階増量	
・血中カリウム値が 4.0 mmol/L 未満であり、透析液中カリウム濃度を変更する場合は、透析液中カリウム濃度を 0.5 又は 1.0 mmol/L ずつ増加する。ただし、透析液中カリウム濃度を増加することができない場合、本薬を 1 段階減量する、又は本薬 5 mg 投与中であれば投与を中断する。	
・本薬が減量又は投与が中断され、次の最大透析間隔後の血中カリウム値（透析前値）が 5.0 mmol/L を超える場合、できる限り本薬を 5 g 増量する、又は投与中断されている場合は本薬 5 g で再開する。	
・以下の場合には、投与を中止する。	
・非 HD 日又は HD 前の血中カリウム値が 2.7 mmol/L 未満の場合	
・QT 延長：補正 QT 間隔（QTc）の絶対値が 550 msec を超える場合、又はベースラインから 60 msec を超える QTc 延長によって QTc が 500 msec を超える場合	

ランダムに割り付けられた 196 例（プラセボ群 99 例〈日本人 28 例〉、本薬群 97 例〈日本人 28 例〉）のうち 1 例を除く 195 例に治験薬が投与された。無作為化された 196 例が FAS 及び主たる有効性解析対象集団とされ、治験薬を投与された 195 例が安全性解析対象集団とされた。中止例は 12 例（プラセボ群 4 例〈日本人 0 例〉、本薬群 8 例〈日本人 1 例〉）であり、中止理由の内訳は「患者の意思」3 例（本薬群 3 例〈日本人 0 例〉）、「有害事象」5 例（プラセボ群 2 例〈日本人 0 例〉、本薬群 3 例〈日本人 1 例〉）、「治験実施計画書の重大な不遵守」2 例（プラセボ群 1 例〈日本人 0 例〉、本薬群 1 例〈日本人 0 例〉）、「その他」2 例（プラセボ群 1 例〈日本人 0 例〉、本薬群 1 例〈日本人 0 例〉）であった。

有効性について、主要評価項目である最大透析間隔後の血清カリウム値の奏効割合¹⁰⁾ は表 27 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬群で統計学的な有意差が認められた（ $p < 0.001$ 、Fisher の正確検定、有意水準両側 5%）。日本人集団においても、全集団と同様の結果であった。

表 27 最大透析間隔後の血清カリウム値の奏効割合（FAS）

	全集団		日本人集団	
	プラセボ群 (99 例)	本薬群 (97 例)	プラセボ群 (28 例)	本薬群 (28 例)
奏効割合 (%)	1.0 (1)	41.2 (40)	0 (0)	71.4 (20)
プラセボ群に対するオッズ比 [95%信頼区間]	—	68.77 [10.85, 2810.85]	—	NC [16.38, NC]
p 値	—	<0.001	—	—

奏効割合%（奏効例数） NC: not calculable

安全性について、有害事象は、プラセボ群 46.5%（46/99 例）及び本薬群 41.7%（40/96 例）に認められ、副作用は、プラセボ群 7.1%（7/99 例）及び本薬群 7.3%（7/96 例）に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 28 のとおりであり、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は、便秘（プラセボ群 1.0%〈1/99 例〉、本薬群 2.1%〈2/96 例〉）及び下痢（プラセボ群 3.0%〈3/99 例〉、本薬群 1.0%〈1/96 例〉）であった。

¹⁰⁾ 評価期間中の最大透析間隔後（週 3 回の HD で前回透析より 3 日目）の血清カリウム値（透析前値）が 4 回中（治験薬投与 Day 36、Day43、Day50、Day57）少なくとも 3 回 4.0 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下で、その間レスキュー治療を受けなかった患者（奏効例）の割合

表 28 いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象（全集団）

	プラセボ群 (99 例)	本薬群 (96 例)		プラセボ群 (99 例)	本薬群 (96 例)
全有害事象	46.5 (46)	41.7 (40)	咳嗽	0 (0)	2.1 (2)
下痢	6.1 (6)	4.2 (4)	胸部不快感	0 (0)	2.1 (2)
便秘	3.0 (3)	4.2 (4)	倦怠感	0 (0)	2.1 (2)
上咽頭炎	5.1 (5)	3.1 (3)	非心臓性胸痛	0 (0)	2.1 (2)
頭痛	2.0 (2)	3.1 (3)	浮動性めまい	4.0 (4)	1.0 (1)
悪心	0 (0)	3.1 (3)	呼吸困難	3.0 (3)	1.0 (1)
高カリウム血症	6.1 (6)	2.1 (2)	そう痒症	3.0 (3)	1.0 (1)
筋痙攣	2.0 (2)	2.1 (2)	シャント狭窄	3.0 (3)	1.0 (1)
麦粒腫	0 (0)	2.1 (2)	転倒	3.0 (3)	0 (0)
狭心症	0 (0)	2.1 (2)			

MedDRA ver.21.0 発現割合%（発現例数）

日本人集団における有害事象は、プラセボ群 57.1%（16/28 例）及び本薬群 53.6%（15/28 例）に、副作用は、プラセボ群 0%（0/28 例）、本薬群 3.6%（1/28 例）に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 29 のとおりであり、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用はなかった。

表 29 いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象（日本人集団）

	プラセボ群 (28 例)	本薬群 (28 例)
全有害事象	57.1 (16)	53.6 (15)
上咽頭炎	10.7 (3)	10.7 (3)
下痢	3.6 (1)	7.1 (2)
咳嗽	0 (0)	7.1 (2)
シャント狭窄	10.7 (3)	3.6 (1)
高カリウム血症	10.7 (3)	0 (0)

MedDRA ver.21.0 発現割合%（発現例数）

本薬群 1 例が末梢動脈閉塞性疾患¹¹⁾により死亡したが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、プラセボ群 8.1%（8/99 例：高カリウム血症 3 例、水分過負荷 2 例、菌血症、血管デバイス感染、うっ血性心不全、胃腸出血、動静脈瘻部位合併症及び転倒各 1 例〈重複あり〉）、本薬群 7.3%（7/96 例：狭心症 2 例、壊疽、ウイルス性胃腸炎、高カリウム血症、末梢動脈閉塞性疾患、胃腸出血、小腸閉塞及び動静脈瘻閉塞各 1 例〈重複あり〉）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 2.0%（2/99 例：下痢及び末梢腫脹各 1 例）及び本薬群 4.2%（4/96 例：高カリウム血症、末梢動脈閉塞性疾患、胃腸出血及び小腸閉塞各 1 例）に認められ、プラセボ群の下痢及び末梢腫脹各 1 例が副作用とされ、転帰はそれぞれ軽快及び回復であった。

日本人集団において、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 3.6%（1/28 例：動静脈瘻部位合併症 1 例）、本薬群 3.6%（1/28 例：胃腸出血 1 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、本薬群 3.6%（1/28 例：胃腸出血 1 例）であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.5 海外第 III 相試験（CTD 5.3.5.1.3：試験番号 ZS-004 <2014 年 3 月～2014 年 8 月> 参考資料）

高カリウム血症患者（表 30）（目標症例数：232 例）を対象に、本薬の維持期（正常カリウム値を維持するための維持治療を行う期間）の有効性、安全性及び用量反応性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が 44 施設で実施された。

¹¹⁾ 41 歳米国人女性。本薬 5 g 投与。Day 69（治験薬最終投与の 22 日後）に末梢動脈閉塞性疾患が発症した。重篤な有害事象として壊疽も発症していたため、両下肢の切断を行い、術後 2 日目に死亡した。

表 30 主な選択・除外基準

<主な選択基準> ・18 歳以上 ・本薬初回投与前 1 日以内に、連続 2 回測定 (60 分の間隔をあける) した血中カリウム値が、2 回とも 5.1 mmol/L 以上 <主な除外基準> ・治験薬初回投与前 7 日以内に、高アンモニア血症の治療のため、ラクツロース、リファキシミン又は他の非吸収性抗生物質の投与を受けた患者 ・治験薬初回投与前 7 日以内に、陽イオン交換樹脂 (セベラマー塩酸塩、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ポリスチレンスルホン酸カルシウム等)、酢酸カルシウム、炭酸カルシウム又は炭酸ランタンの投与を受けた患者 ・糖尿病性ケトアシドーシスの患者 ・透析中の患者

用法・用量は、補正期 (初回投与後 3 日間) に、本薬 10 g を 1 日 3 回まで、48 時間 (6 回) 経口投与することとされ、血中カリウム値が正常カリウム値 (3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下) に達した場合に、維持期に移行し、プラセボ、本薬 5、10 又は 15 g を 1 日 1 回朝、28 日間経口投与とされた (表 31)。

表 31 用法・用量

補正期 <用法・用量> 本薬 10 g を 1 日 3 回、48 時間、6 回経口投与する。 <中止基準> ・初回投与 90 分後に血中カリウム値が 6.2 mmol/L 超の場合 ・投与 3 日目朝の血中カリウム値が 3.5 mmol/L 未満 5.0 mmol/L 超の場合 ・血中カリウム値が 3.0 mmol/L 未満の場合
維持期 <用法・用量> プラセボ、本薬 5、10 又は 15 g を 1 日 1 回朝、28 日間経口投与する。 <中止基準> ・血中カリウム値が 6.2 mmol/L 超の場合 ・血中カリウム値が 3.0 mmol/L 未満の場合 ・臨床的に問題となる不整脈が認められた場合

組み入れられた 258 例全例に治験薬が投与され、補正期 ITT 及び補正期安全性解析対象集団とされた。補正期中止例は 7 例であり、中止理由の内訳は、「同意撤回」5 例、「高カリウム血症」2 例であった。

補正期を完了した 251 例のうち、維持期に移行しランダムに割り付けられた 237 例 (プラセボ群 85 例、本薬 5 g QD 群 45 例、本薬 10 g QD 群 51 例及び本薬 15 g QD 群 56 例) 全例に治験薬が投与され、維持期安全性解析対象集団とされた。そのうち、維持期投与 8~29 日目の血清カリウム値が少なくとも 1 回得られている 231 例 (プラセボ群 82 例、本薬 5 g QD 群 45 例、本薬 10 g QD 群 50 例及び本薬 15 g QD 群 54 例) が維持期 ITT 集団とされ主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 29 例 (プラセボ群 10 例、本薬 5 g QD 群 5 例、本薬 10 g QD 群 7 例、本薬 15 g QD 群 7 例) であり、中止理由の内訳は、「有害事象」4 例 (本薬 5 g QD 群 3 例、本薬 15 g QD 群 1 例)、「同意撤回」2 例 (プラセボ群 2 例)、「服薬遵守不良」1 例 (プラセボ群 1 例)、「医師の判断」1 例 (本薬 15 g QD 群 1 例)、「企業の判断」5 例 (プラセボ群 2 例、本薬 10 g QD 群 2 例、本薬 15 g QD 群 1 例)、「血中カリウム値が 6.2 mmol/L 超」3 例 (プラセボ群 3 例)、「血中カリウム値が 3.0 mmol/L 未満」4 例 (本薬 10 g QD 群 3 例、本薬 15 g QD 群 1 例)、「中止基準に該当 (心電図異常)」3 例 (本薬 5 g QD 群 1 例、本薬 15 g QD 群 2 例)、「その他」6 例 (プラセボ群 2 例、本薬 5 g QD 群 1 例、本薬 10 g QD 群 2 例、本薬 15 g QD 群 1 例) であった。

有効性について、主要評価項目である維持期投与 8~29 日目の血清カリウム値は表 32 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬 5 g QD 群、本薬 10 g QD 群及び本薬 15 g QD 群で統計学的な有意差が認

められた（本薬 5 g QD 群 $p=0.0001$ 、本薬 10 g QD 群 $p<0.0001$ 、本薬 15 g QD 群 $p<0.0001$ 、有意水準両側 5%、逐次の閉手順による検定の多重性の調整）。

表 32 維持期投与 8～29 日目の血清カリウム値（維持期 ITT）

	プラセボ群 (82 例)	本薬 5 g QD 群 (45 例)	本薬 10 g QD 群 (50 例)	本薬 15 g QD 群 (54 例)
最小二乗幾何平均 (mmol/L) ^{a)}	5.06	4.75	4.51	4.37
プラセボ群との幾何平均比 ^{a)} [95%信頼区間]	—	0.940 [0.910, 0.970]	0.891 [0.864, 0.919]	0.864 [0.839, 0.891]
p 値 ^{a)}	—	0.0001	$p<0.0001$	$p<0.0001$

a) 治療群、補正期ベースラインの eGFR、補正期及び維持期のベースライン血清カリウム値、年齢（55 歳未満、55～64 歳、65 歳以上）、ベースライン時の RAAS 阻害薬の有無、CKD の有無、心不全の有無、糖尿病の有無を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル

安全性について、補正期における有害事象は 7.8% (20/258 例) に認められ、副作用は 2.3% (6/258 例) に認められた（表 33）。死亡及び重篤な有害事象は認められず、投与中止に至った有害事象は 0.4% (1/258 例：心電図 QT 延長) に認められ、副作用とされ、転帰は未回復であった。

表 33 補正期に認められた有害事象及び副作用

	本薬 (258 例)			本薬 (258 例)	
	有害事象	副作用		有害事象	副作用
全事象	7.8 (20)	2.3 (6)	上気道感染	0.4 (1)	0 (0)
下痢	1.2 (3)	1.2 (3)	挫傷	0.4 (1)	0 (0)
便秘	0.8 (2)	0.4 (1)	心電図変化	0.4 (1)	0 (0)
消化不良	0.4 (1)	0.4 (1)	食欲減退	0.4 (1)	0 (0)
心電図QT 延長	0.4 (1)	0.4 (1)	筋痙攣	0.4 (1)	0 (0)
悪心	0.8 (2)	0 (0)	頭痛	0.4 (1)	0 (0)
浮動性めまい	0.8 (2)	0 (0)	咳嗽	0.4 (1)	0 (0)
腹部不快感	0.4 (1)	0 (0)	斑状出血	0.4 (1)	0 (0)
嘔吐	0.4 (1)	0 (0)	蒼白	0.4 (1)	0 (0)
圧痛	0.4 (1)	0 (0)			

MedDRA ver.17.0 発現割合%（発現例数）

維持期における有害事象は、プラセボ群 31.8% (27/85 例)、本薬 5 g QD 群 53.3% (24/45 例)、本薬 10 g QD 群 29.4% (15/51 例) 及び本薬 15 g QD 群 44.6% (25/56 例) に認められ、副作用は、プラセボ群 8.2% (7/85 例)、本薬 5 g QD 群 6.7% (3/45 例)、本薬 10 g QD 群 5.9% (3/51 例) 及び本薬 15 g QD 群 10.7% (6/56 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 34 のとおりであった。いずれかの群で 2 例以上認められた副作用は、貧血（本薬 15 g QD 群 3.6% (2/56 例)）及び便秘（プラセボ群 4.7% (4/85 例)、本薬 15 g QD 群 1.8% (1/56 例)）であった。

表 34 維持期においていずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象

	プラセボ群 (85 例)	本薬 5 g QD 群 (45 例)	本薬 10 g QD 群 (51 例)	本薬 15 g QD 群 (56 例)
全有害事象	31.8 (27)	53.3 (24)	29.4 (15)	44.6 (25)
末梢性浮腫	2.4 (2)	0 (0)	5.9 (3)	10.7 (6)
鼻咽頭炎	1.2 (1)	0 (0)	0 (0)	5.4 (3)
貧血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.4 (3)
高血圧	1.2 (1)	4.4 (2)	2.0 (1)	3.6 (2)
疲労	0 (0)	0 (0)	2.0 (1)	3.6 (2)
インフルエンザ	0 (0)	0 (0)	2.0 (1)	3.6 (2)
心電図 QT 延長	0 (0)	2.2 (1)	0 (0)	3.6 (2)
下痢	1.2 (1)	0 (0)	0 (0)	3.6 (2)
全身性浮腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.6 (2)
便秘	7.1 (6)	0 (0)	2.0 (1)	1.8 (1)
上気道感染	1.2 (1)	6.7 (3)	2.0 (1)	1.8 (1)
消化不良	0 (0)	4.4 (2)	0 (0)	0 (0)
腎不全	0 (0)	4.4 (2)	0 (0)	0 (0)
低カルシウム血症	2.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

MedDRA ver.17.0 発現割合% (発現例数)

維持期において、死亡例は、本薬 10 g QD 群 2.0% (1/51 例：心筋梗塞¹²⁾ 1 例) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本薬 5 g QD 群 11.1% (5/45 例：小腸閉塞、うつ血性心不全、錯乱状態、肝毒性及び肺炎各 1 例)、本薬 10 g QD 群 3.9% (2/51 例：蜂巣炎及び心筋梗塞各 1 例)、本薬 15 g QD 群 5.4% (3/56 例：肺炎、呼吸困難及び全身性浮腫各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、本薬 5 g QD 群 8.9% (4/45 例：心電図 QT 延長、小腸閉塞、腎不全及び錯乱状態各 1 例)、本薬 15 g QD 群 5.4% (3/56 例：心電図 QT 延長 2 例、全身性浮腫 1 例) に認められ、本薬 15 g QD 群で認められた心電図 QT 延長 1 例を除き治験薬との因果関係は否定された。副作用とされた心電図 QT 延長 1 例の転帰は、回復であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、7.R.1.1～7.R.1.4 の検討結果から、本薬の高カリウム血症患者に対する有効性は示されたと考える。

7.R.1.1 補正期について

機構は、7.R.1.1.1～7.R.1.1.2 の検討結果から、本薬の高カリウム血症の状態から正常カリウム値に補正する初期治療（補正期）の有効性は示されたと考える。

7.R.1.1.1 主要評価項目及び主な副次評価項目について

申請者は、補正期における有効性について、以下のように説明している。

国内第 II/III 相試験において、本薬の海外臨床試験（ZS-003 試験¹³⁾ 等）に準じて設定した主要評価項目である「投与開始 48 時間後までの血清カリウム値の exponential rate of change」について、本薬 5 g TID 群及び本薬 10 g TID 群はプラセボ群と比較し統計学的な有意差が認められた（表 14）。

¹²⁾ 61 歳女性。本薬 10 g QD 投与。ステージ 5 の CKD、高血圧、2 型糖尿病及び既知の心臓血管疾患の合併があり、Day 22 に心筋梗塞により死亡した。

¹³⁾ 軽度から中等度の高カリウム血症（携帯型血液分析機器により測定された血中カリウム値が 5.0 mmol/L 以上 6.5 mmol/L 以下）患者 754 例を対象として本薬 1.25 g、2.5 g、5 g、10 g、又はプラセボを 2 日間 1 日 3 回投与したときの有効性及び安全性を検討し、引き続き本薬 1.25 g、2.5 g、5 g、10 g、又はプラセボを 12 日間 1 日 1 回投与したときの有効性及び安全性を検討した試験

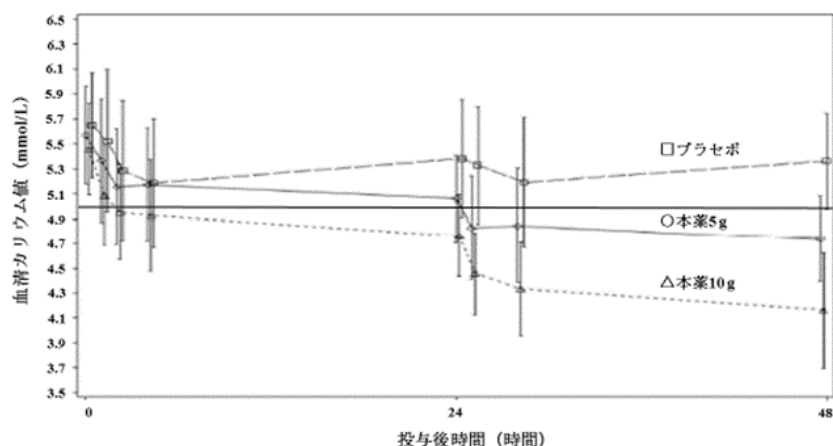
比較対照群はないものの、国際共同第 III 相試験の「補正期の投与 48 時間後までの血清カリウム値の exponential rate of change」及び血清カリウム値は表 35 のとおりであり、国内第 II/III 相試験の本薬 10 g TID 群の結果と同様であった。また、国際共同第 III 相試験の日本人集団の結果は、全集団の結果と同様であった。

表 35 補正期の有効性の結果（国際共同第 III 相試験、FAS）

	本薬 10 g TID	
	全集団	日本人集団
exponential rate of change ^{a)}	-0.004±0.0001 (265 例)	-0.004±0.0003 (68 例)
ベースラインの血清カリウム値 (mmol/L) ^{b)}	5.71±0.50 (267 例)	5.57±0.43 (68 例)
投与 48 時間後の血清カリウム値 (mmol/L) ^{b)}	4.42±0.45 (260 例)	4.24±0.37 (67 例)
投与 48 時間後のベースラインからの血清カリウム値の変化量 (mmol/L) ^{b)}	-1.28±0.50	-1.31±0.48

a) 推定値±標準誤差、b) 平均値±標準偏差

国内第 II/III 相試験において、投与 48 時間後までの平均血清カリウム値の推移は図 2 のとおりであった。また、血清カリウム値正常化割合¹⁴⁾ は表 36 のとおりであり、投与 24 時間後及び投与 48 時間後において、本薬 5 g TID 群及び本薬 10 g TID 群はプラセボ群と比較し高い傾向が認められた。



投与後時間（時間）		0	1	2	4	24	25	28	48
例数	プラセボ群	33	33	32	32	31	31	31	31
	本薬 5 g 群	34	34	34	34	34	34	34	34
	本薬 10 g 群	36	36	36	36	36	36	36	36

図 2 血清カリウム値（平均値±標準偏差）の推移（国内第 II/III 相試験、FAS）

表 36 血清カリウム値正常化割合（国内第 II/III 相試験、FAS）

	プラセボ群 (33 例)	本薬 5 g TID 群 (34 例)	本薬 10 g TID 群 (36 例)
投与 24 時間後の正常化割合	27.3 (9)	35.3 (12)	83.3 (30)
プラセボ群に対するオッズ比 [95%信頼区間]	—	1.347 [0.419, 4.329]	15.334 [4.006, 58.697]
投与 48 時間後の正常化割合	15.2 (5)	85.3 (29)	91.7 (33)
プラセボ群に対するオッズ比 [95%信頼区間]	—	46.495 [10.142, 213.152]	71.835 [13.497, 382.337]

正常化割合%（正常化例数）

機構は、以下のように考える。

国内第 II/III 相試験の主要評価項目について、本薬 5 g TID 群及び本薬 10 g TID 群はプラセボ群と比較し統計学的な有意差が認められたことから、本薬の補正期（高カリウム血症の状態から正常カリウム値

¹⁴⁾ 血清カリウム値が 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下の患者割合

に補正する初期治療)の有効性が検証された。国際共同第 III 相試験の「補正期の投与 48 時間後までの血清カリウム値の exponential rate of change」について、比較対照群がないことに留意が必要であるが、国内第 II/III 相試験の本薬 10 g TID 群の結果と同様であり、全集団と日本人集団で同様の結果であることを確認した。また、国内第 II/III 相試験において、本薬群ではプラセボ群と比較して血清カリウム値正常化割合が高いこと、比較対照群はないものの国際共同第 III 相試験及び国内長期投与試験の補正期において、国内第 II/III 相試験と同様の結果が得られていることをそれぞれ確認した。

以上を踏まえ、補正期における高カリウム血症に対する本薬の血清カリウム値正常化効果は示されたと考える。

7.R.1.1.2 患者背景別の有効性について

国内第 II/II 相試験の患者背景別の「投与開始 48 時間後までの血清カリウム値の exponential rate of change」及び「投与 48 時間後の血清カリウム値正常化割合」は表 37 及び表 38 のとおりであった。

表 37 患者背景別の投与開始 48 時間後までの血清カリウム値の exponential rate of change
(国内第 II/III 相試験、FAS)

背景因子	区分	プラセボ群 (33 例)	本薬 5 g TID 群 (34 例)	本薬 10 g TID 群 (36 例)
年齢	65 歳未満	-2.48±1.47 (1)	-2.14±0.62 (7)	-4.45±0.71 (5)
	65 歳以上	-0.08±0.29 (32)	-2.91±0.31 (27)	-5.13±0.29 (31)
性	男性	-0.41±0.35 (23)	-2.66±0.32 (26)	-4.91±0.31 (28)
	女性	0.42±0.49 (10)	-2.84±0.55 (8)	-5.80±0.55 (8)
BMI (kg/m ²)	25 未満	-0.15±0.42 (18)	-2.90±0.41 (18)	-5.18±0.37 (22)
	25 以上 30 以下	-0.07±0.39 (13)	-2.36±0.41 (12)	-5.52±0.42 (11)
	30 超	-2.11±1.06 (2)	-2.34±0.56 (4)	-2.24±0.63 (3)
eGFR (mL/min/1.73m ²)	60 以上	—	—	-2.71±1.78 (3)
	30 以上 60 未満	0.38±0.53 (11)	-1.77±0.66 (7)	-4.38±0.53 (11)
	30 未満	-0.46±0.32 (22)	-3.08±0.28 (27)	-5.52±0.31 (22)
ベースラインの 血清カリウム値 (mmol/L)	5.5 未満	0.25±0.43 (17)	-2.55±0.44 (16)	-4.76±0.37 (24)
	5.5 以上	-0.47±0.36 (16)	-3.09±0.32 (18)	-5.52±0.39 (12)
CKD	あり	-0.37±0.29 (26)	-2.74±0.29 (26)	-5.43±0.29 (26)
	なし	0.63±0.77 (7)	-2.89±0.68 (8)	-4.00±0.62 (10)
糖尿病	あり	0.04±0.44 (16)	-2.56±0.37 (22)	-5.11±0.35 (24)
	なし	-0.29±0.38 (17)	-2.99±0.43 (12)	-5.04±0.43 (12)
心不全	あり	-0.14±0.99 (4)	-2.65±0.75 (7)	-5.32±1.14 (3)
	なし	-0.11±0.31 (29)	-2.77±0.31 (27)	-5.06±0.28 (33)
RAAS 阻害薬 の使用	あり	-0.18±0.31 (27)	-2.97±0.30 (27)	-5.03±0.30 (26)
	なし	0.06±0.78 (6)	-1.86±0.72 (7)	-5.08±0.61 (10)
利尿薬の使用	あり	-0.48±0.47 (11)	-3.09±0.37 (17)	-5.38±0.50 (9)
	なし	0.06±0.37 (22)	-2.41±0.40 (17)	-4.95±0.33 (27)

推定値±標準誤差×10⁻³ (評価例数)

表 38 患者背景別の投与 48 時間後の血清カリウム値正常化割合（国内第 II/III 相試験、FAS）

背景因子	区分	プラセボ群 (33 例)	本薬 5 g TID 群 (34 例)	本薬 10 g TID 群 (36 例)
年齢	65 歳未満	100 (1/1)	100 (7/7)	80.0 (4/5)
	65 歳以上	12.5 (4/32)	81.5 (22/27)	93.5 (29/31)
性	男性	17.4 (4/23)	84.6 (22/26)	96.4 (27/28)
	女性	10.0 (1/10)	87.5 (7/8)	75.0 (6/8)
BMI (kg/m ²)	25 未満	11.1 (2/18)	88.9 (16/18)	90.9 (20/22)
	25 以上 30 以下	23.1 (3/13)	83.3 (10/12)	100 (11/11)
	30 超	0 (0/2)	75.0 (3/4)	66.7 (2/3)
eGFR (mL/min/1.73m ²)	60 以上	0 (0)	0 (0)	100 (3/3)
	30 以上 60 未満	9.1 (1/11)	100 (7/7)	81.8 (9/11)
	15 以上 30 未満	9.1 (1/11)	82.4 (14/17)	92.3 (12/13)
	15 未満	27.3 (3/11)	80.0 (8/10)	100 (9/9)
ベースラインの 血清カリウム値 (mmol/L)	5.3 未満	50.0 (3/6)	100 (10/10)	83.3 (10/12)
	5.3 以上 5.5 未満	16.7 (2/12)	100 (6/6)	100 (12/12)
	5.5 以上	0 (0/15)	72.2 (13/18)	91.7 (11/12)
CKD	あり	15.4 (4/26)	80.8 (21/26)	92.3 (24/26)
	なし	14.3 (1/7)	100 (8/8)	90.0 (9/10)
糖尿病	あり	12.5 (2/16)	90.9 (20/22)	91.7 (22/24)
	なし	17.6 (3/17)	75.0 (9/12)	91.7 (11/12)
心不全	あり	25.0 (1/4)	71.4 (5/7)	66.7 (2/3)
	なし	13.8 (4/29)	88.9 (24/27)	93.9 (31/33)
RAAS 阻害薬 の使用	あり	14.8 (4/27)	85.2 (23/27)	92.3 (24/26)
	なし	16.7 (1/6)	85.7 (6/7)	90.0 (9/10)
利尿薬の使用	あり	36.4 (4/11)	82.4 (14/17)	100 (9/9)
	なし	4.5 (1/22)	88.2 (15/17)	88.9 (24/27)

正常化割合%（正常化例数/評価例数）

機構は、症例数が限られている部分集団では評価に限界があることに留意する必要があるものの、いずれの集団においても、本薬群はプラセボ群と比較して血清カリウム値が低下し、正常化する傾向が認められたこと、また、特定の集団で有効性が明らかに低くなる傾向は認められていないことを確認した。

7.R.1.2 維持期について

機構は、7.R.1.2.1～7.R.1.2.2 の検討結果から、本薬の高カリウム血症患者に対する血清カリウム値正常化後の維持効果は示されたと考える。

7.R.1.2.1 主要評価項目及び主な副次評価項目について

申請者は、維持期の有効性について、以下のように説明している。

国際共同第 III 相試験において、本薬の海外臨床試験（ZS-004 試験等）に準じて設定した主要評価項目である「維持期投与 8～29 日目の血清カリウム値」について、本薬 5 g QD 群及び本薬 10 g QD 群はプラセボ群と比較し統計学的な有意差が認められた（表 18）。日本人集団の結果は、全集団の結果と大きな違いはなかった（表 18）。

国際共同第 III 相試験において、「投与 29 日目（投与終了時）の正常血清カリウム値の維持割合」は表 39 のとおりであった。本薬 5 g QD 群及び本薬 10 g QD 群でプラセボ群に対して高い傾向が認められた。日本人集団の結果は、全集団の結果と同様の傾向であった。

表 39 投与 29 日目（投与終了時）の正常血清カリウム値の維持割合（国際共同第 III 相試験、FAS）

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (50 例)	本薬 5 g QD 群 (99 例)	本薬 10 g QD 群 (99 例)	プラセボ群 (13 例)	本薬 5 g QD 群 (26 例)	本薬 10 g QD 群 (27 例)
正常血清カリウム 値の維持割合 (%)	24.0 (12)	58.6 (58)	77.3 (75)	30.8 (4)	76.9 (20)	88.9 (24)
プラセボに対する オッズ比 [95%信頼区間]	—	6.344 [2.687, 14.978]	18.188 [7.159, 46.205]	—	63.596 [4.505, 897.796]	75.707 [5.829, 983.350]

維持割合%（維持例数）

また、投与 29 日までの血清カリウム値の推移は図 3 及び図 4 のとおりであった。

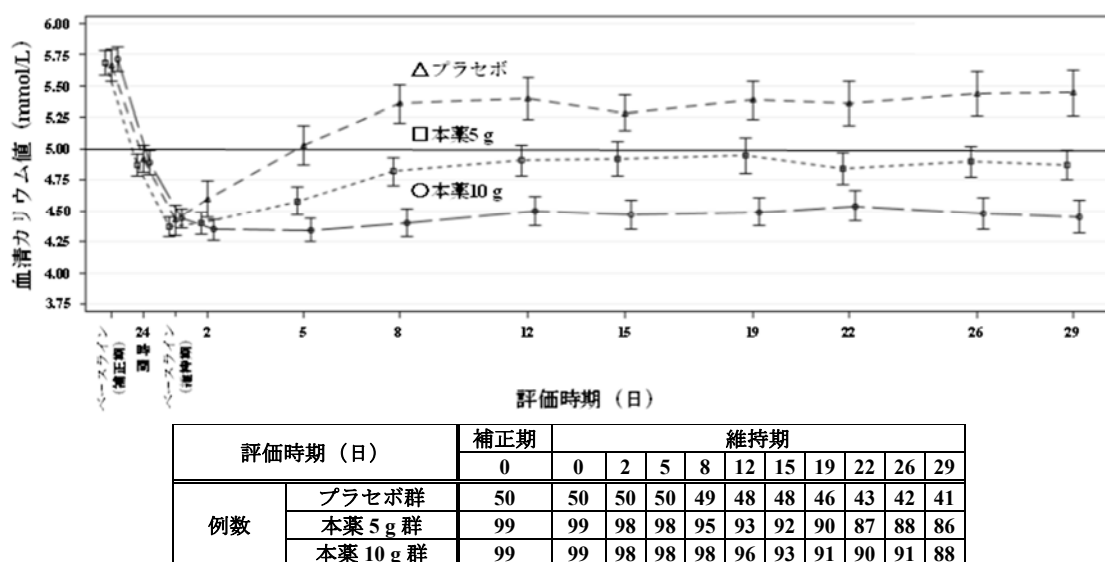


図 3 血清カリウム値（平均値及び 95%信頼区間）の推移（国際共同第 III 相試験、FAS、全集団）

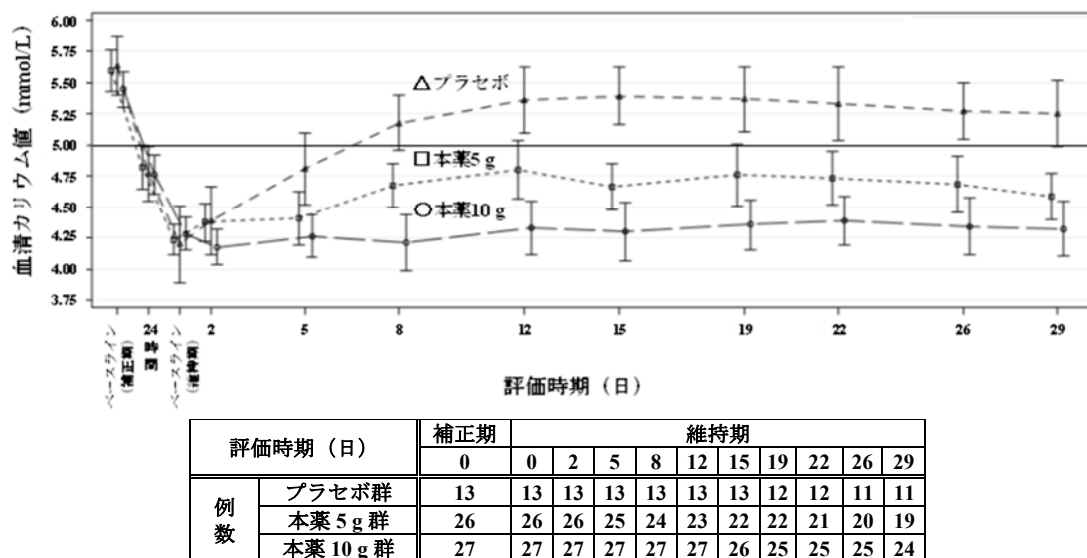


図 4 血清カリウム値（平均値及び 95%信頼区間）の推移（国際共同第 III 相試験、FAS、日本人集団）

機構は、以下のように考える。

国際共同第 III 相試験における主要評価項目について、本薬 5 g QD 群及び本薬 10 g QD 群はプラセボ群と比較し統計学的な有意差が認められたことから、本薬の高カリウム血症に対する維持治療（維持期）の有効性が検証された。本薬の全集団と日本人集団で同様の結果であることを確認した。

国際共同第 III 相試験において、投与 29 日目（投与終了時）の正常血清カリウム値の維持割合は、本薬 5 g QD 群及び本薬 10 g QD 群でプラセボ群に対して有意に高いことを確認した。日本人集団の結果は、全集団の結果と同様の傾向であったことを確認した。

以上を踏まえ、本薬の血清カリウム値正常化後の維持効果は示されたと考える。

7.R.1.2.2 患者背景別の有効性について

国際共同第 III 相試験の患者背景別の「維持期投与 8～29 日目の血清カリウム値」及び「投与 29 日目（投与終了時）の正常血清カリウム値維持割合」は表 40 及び表 41 のとおりであった。

表 40 維持期投与 8 日目から 29 日目の血清カリウム値 (mmol/L) (国際共同第 III 相試験、FAS^{a)})

背景因子	区分	全集団			日本人集団		
		プラセボ群 (49 例)	本薬 5 g QD 群 (95 例)	本薬 10 g QD 群 (96 例)	プラセボ群 (13 例)	本薬 5 g QD 群 (24 例)	本薬 10 g QD 群 (27 例)
年齢	65 歳未満	5.23 (18)	4.79 (42)	4.46 (29)	4.47 (1)	4.63 (4)	4.42 (7)
	65 歳以上	5.30 (31)	4.77 (53)	4.30 (67)	5.38 (12)	4.80 (20)	4.37 (20)
性	男性	5.29 (36)	4.80 (60)	4.38 (59)	5.21 (10)	4.72 (20)	4.28 (19)
	女性	5.40 (13)	4.83 (35)	4.37 (37)	5.49 (3)	4.92 (4)	4.42 (8)
BMI (kg/m ²)	25 未満	5.38 (32)	4.95 (42)	4.35 (38)	5.36 (9)	4.80 (13)	4.20 (11)
	25 以上 30 以下	5.17 (13)	4.69 (38)	4.38 (44)	5.09 (3)	4.75 (10)	4.44 (12)
	30 超	5.30 (4)	4.71 (15)	4.46 (14)	5.21 (1)	4.82 (1)	4.50 (4)
eGFR (mL/min/ 1.73m ²)	60 以上	5.21 (3)	4.95 (7)	4.54 (6)	4.78 (2)	4.80 (4)	4.55 (1)
	30 以上 60 未満	5.24 (20)	4.82 (30)	4.39 (31)	5.45 (5)	4.86 (8)	4.59 (14)
	30 未満	5.39 (26)	4.78 (58)	4.35 (59)	5.51 (6)	4.90 (12)	4.27 (12)
ベースラインの 血清カリウム値 (mmol/L)	5.5 未満	5.20 (16)	4.65 (35)	4.30 (36)	5.23 (5)	4.50 (9)	4.17 (15)
	5.5 以上	5.36 (33)	4.90 (60)	4.43 (60)	5.36 (8)	4.92 (15)	4.42 (12)
CKD	あり	5.36 (34)	4.84 (78)	4.39 (79)	5.39 (6)	4.79 (19)	4.29 (22)
	なし	5.25 (15)	4.76 (17)	4.42 (17)	5.26 (7)	4.66 (5)	4.59 (5)
糖尿病	あり	5.39 (28)	4.81 (65)	4.40 (63)	5.27 (9)	4.87 (14)	4.42 (17)
	なし	5.24 (21)	4.85 (30)	4.36 (33)	5.45 (4)	4.70 (10)	4.27 (10)
心不全	あり	5.25 (8)	4.76 (16)	4.38 (19)	5.63 (2)	4.98 (5)	3.98 (4)
	なし	5.37 (41)	4.85 (79)	4.41 (77)	5.33 (11)	4.76 (19)	4.42 (23)
RAAS 阻害薬 の使用	あり	5.28 (40)	4.77 (72)	4.36 (76)	5.16 (10)	4.68 (18)	4.18 (21)
	なし	5.39 (9)	4.86 (23)	4.37 (20)	5.33 (3)	4.76 (6)	4.65 (6)
利尿薬の使用	あり	5.35 (18)	4.73 (34)	4.35 (36)	5.33 (6)	4.79 (13)	4.18 (12)
	なし	5.32 (31)	4.87 (61)	4.41 (60)	5.27 (7)	4.74 (11)	4.48 (15)

最小二乗幾何平均（評価例数）

a) 維持期 FAS は 248 例であるが、維持期投与 8 日目までに中止された 8 例を除く 240 例が解析対象とされた。

表 41 投与 29 日目（投与終了時）の正常血清カリウム値維持割合（国際共同第 III 相試験、FAS）

背景因子	区分	全集団			日本人集団		
		プラセボ群 (50 例)	本薬 5 g QD 群 (99 例)	本薬 10 g QD 群 (99 例)	プラセボ群 (13 例)	本薬 5 g QD 群 (26 例)	本薬 10 g QD 群 (27 例)
年齢	65 歳未満	33.3 (6/18)	58.1 (25/43)	67.7 (21/31)	100 (1/1)	75.0 (3/4)	85.7 (6/7)
	65 歳以上	18.8 (6/32)	58.9 (33/56)	82.4 (56/68)	25.0 (3/12)	77.3 (17/22)	90.0 (18/20)
性	男性	27.8 (10/36)	66.7 (42/63)	78.7 (48/61)	30.0 (3/10)	76.2 (16/21)	84.2 (16/19)
	女性	14.3 (2/14)	44.4 (16/36)	76.3 (29/38)	33.3 (1/3)	80.0 (4/5)	100 (8/8)
BMI (kg/m ²)	25 未満	25.0 (8/32)	53.3 (24/45)	76.9 (30/39)	22.2 (2/9)	71.4 (10/14)	81.8 (9/11)
	25 以上 30 以下	21.4 (3/14)	64.1 (25/39)	80.0 (36/45)	33.3 (1/3)	81.8 (9/11)	100 (12/12)
	30 超	25.0 (1/4)	60.0 (9/15)	73.3 (11/15)	100 (1/1)	100 (1/1)	75.0 (3/4)
eGFR (mL/min/ 1.73m ²)	60 以上	33.3 (1/3)	57.1 (4/7)	100 (6/6)	50.0 (1/2)	50.0 (2/4)	100 (1/1)
	30 以上 60 未満	38.1 (8/21)	63.3 (19/30)	80.6 (25/31)	40.0 (2/5)	87.5 (7/8)	92.9 (13/14)
	30 未満	11.5 (3/26)	56.5 (35/62)	73.3 (44/60)	16.7 (1/6)	78.6 (11/14)	83.3 (10/12)
ベースラインの 血清カリウム値 (mmol/L)	5.5 未満	29.4 (5/17)	70.3 (26/37)	83.8 (31/37)	20.0 (1/5)	90.9 (10/11)	80.0 (12/15)
	5.5 以上	21.2 (7/33)	51.6 (32/62)	74.2 (46/62)	37.5 (3/8)	66.7 (10/15)	100 (12/12)
CKD	あり	20.0 (7/35)	56.1 (46/82)	74.4 (61/82)	16.7 (1/6)	81.0 (17/21)	86.4 (19/22)
	なし	33.3 (5/15)	70.6 (12/17)	94.1 (16/17)	42.9 (3/7)	60.0 (3/5)	100 (5/5)
糖尿病	あり	20.7 (6/29)	58.2 (39/67)	77.3 (51/66)	33.3 (3/9)	73.3 (11/15)	94.1 (16/17)
	なし	28.6 (6/21)	59.4 (19/32)	78.8 (26/33)	25.0 (1/4)	81.8 (9/11)	80.0 (8/10)
心不全	あり	37.5 (3/8)	66.7 (12/18)	73.7 (14/19)	50.0 (1/2)	71.4 (5/7)	25.0 (1/4)
	なし	21.4 (9/42)	56.8 (46/81)	78.8 (63/80)	27.3 (3/11)	78.9 (15/19)	100 (23/23)
RAAS 阻害薬 の使用	あり	24.4 (10/41)	56.6 (43/76)	76.9 (60/78)	30.0 (3/10)	85.0 (17/20)	90.5 (19/21)
	なし	22.2 (2/9)	65.2 (15/23)	81.0 (17/21)	33.3 (1/3)	50.0 (3/6)	83.3 (5/6)
利尿薬の使用	あり	33.3 (6/18)	61.1 (22/36)	78.4 (29/37)	50.0 (3/6)	80.0 (12/15)	83.3 (10/12)
	なし	18.8 (6/32)	57.1 (36/63)	77.4 (48/62)	14.3 (1/7)	72.7 (8/11)	93.3 (14/15)

維持割合%（維持例数/全評価例数）

機構は、症例数が限られている部分集団では評価に限界があることに留意する必要があるものの、いずれの部分集団においてもプラセボ群と比較して本薬群は有効性が認められており、また、特定の背景因子における有効性の違いは認められていないことを確認した。

7.R.1.3 HD 患者について

機構は、7.R.1.3.1～7.R.1.3.2 の検討結果から、HD 患者における高カリウム血症に対する本薬の有効性は示されたと考える。

7.R.1.3.1 主要評価項目及び主な副次評価項目について

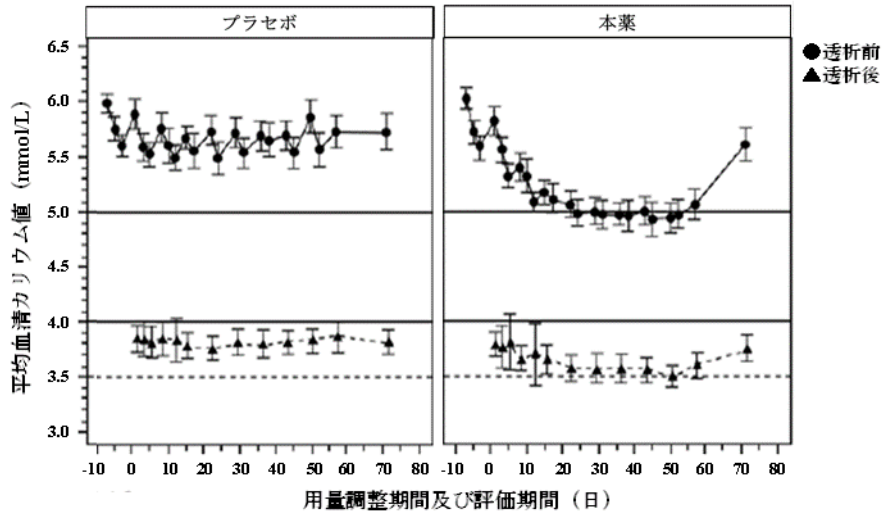
申請者は、HD 患者における有効性について、以下のように説明している。

HD 患者では、HD により血清カリウム値は低下するが、血管外からのカリウムの移行や、カリウム摂取制限の不遵守により、次回 HD までに高カリウム血症となる場合が多い。そのため、評価指標については、最大透析間隔後の血清カリウム値（透析前の値）が一定範囲に維持された被験者の割合（奏効割合）とすることが妥当と考えた。なお、血清カリウム濃度の正常範囲は 3.5～5.0 mmol/L であるが、HD 患者では、透析開始前の血清カリウム値が低め（3.5～3.9 mmol/L）の場合、過度にカリウムが除去されることに起因する低カリウム血症が懸念されるため、下限値を 4.0 mmol/L とし、奏効範囲を 4.0 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下と設定した。

評価期間については、投与期間（8 週間）の前半 4 週間は本薬の用量及び透析液のカリウム濃度を調整する期間であり、調整後の投与量により一定期間血清カリウム濃度が維持されていることを評価することが望ましいと考えたため、投与期間（8 週間）の後半 4 週間を評価期間と設定することとした。

国際共同 HD 試験の主要評価項目である最大透析間隔後の奏効割合¹⁵⁾ は、本薬群はプラセボ群と比較し統計学的に有意に高く、日本人集団の結果は全集団の結果と同様の傾向であった（表 27）。

国際共同 HD 試験における血清カリウム値の推移は、図 5 及び図 6 のとおりであった。用量調整期間及び評価期間の透析前の平均血清カリウム値について、本薬群はプラセボ群と比べ低値で推移した。日本人集団の結果は全集団の結果と同様の傾向であった。

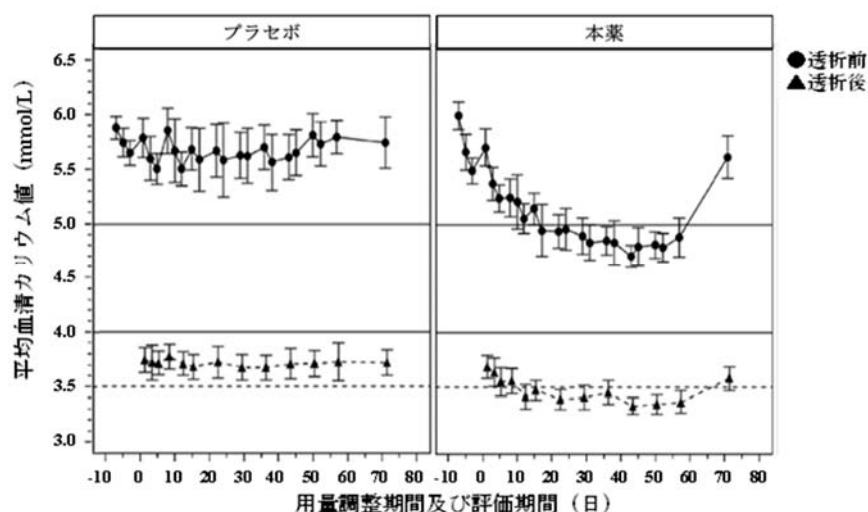


評価時期（日）			-7	-5	-3	1	3	5	8	10	12	15	17	22	24	29	31	36	38	43	45	50	52	57	71
例数	プラセボ群	透析前	99	92	88	86	94	89	86	74	94	87	78	89	73	88	80	86	84	88	84	90	83	90	91
		透析後	NA	NA	NA	95	45	41	93	NA	33	93	NA	93	NA	95	NA	93	NA	95	NA	92	NA	93	97
	本薬群	透析前	95	86	81	81	91	90	89	71	92	90	77	93	79	92	79	88	81	90	82	90	84	82	87
		透析後	NA	NA	NA	93	37	35	90	NA	28	91	NA	92	NA	95	NA	88	NA	91	NA	88	NA	84	92

NA : not applicable

図 5 HD 前後の血清カリウム値（平均値±標準偏差）の推移（国際共同 HD 試験、FAS、全集団）

¹⁵⁾ 評価期間中の最大透析間隔後（週 3 回の HD で前回透析より 3 日目）の血清カリウム値（透析前値）が 4 回中（試験薬投与 Day 36、Day43、Day50、Day57）少なくとも 3 回の値が 4.0 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下に維持され、その間レスキュー治療を受けなかった患者（奏効例）の割合



評価時期（日）		-7	-5	-3	1	3	5	8	10	12	15	17	22	24	29	31	36	38	43	45	50	52	57	71	
例数	プラセボ群	透析前	28	28	28	27	27	28	27	14	27	28	18	27	18	28	21	28	22	28	21	28	24	28	27
		透析後	NA	NA	NA	28	17	16	27	NA	13	28	NA	28	NA	28	NA	28	NA	28	NA	28	NA	28	28
	本薬群	透析前	28	28	26	26	28	28	28	13	28	28	16	28	18	28	19	28	21	27	21	27	23	26	28
		透析後	NA	NA	NA	28	16	16	28	NA	14	28	NA	28	NA	28	NA	28	NA	27	NA	27	NA	26	28

NA : not applicable

図 6 HD 前後の血清カリウム値 (平均値±標準偏差) の推移 (国際共同 HD 試験、FAS、日本人集団)

機構は、以下のように考える。

国際共同 HD 試験の主要評価項目である奏効割合について、本薬群はプラセボ群と比較し統計学的な有意差が認められたことを確認した。また、全集団と日本人集団の結果について、大きな違いはないことを確認した。

透析前の平均血清カリウム値について、本薬群はプラセボ群と比べ低値で推移しており、日本人集団においても全集団と同様の推移を示したことを確認した。

以上を踏まえ、HD 患者に対する本薬の有効性は示されたと考える。

7.R.1.3.2 患者背景別の有効性について

国際共同 HD 試験における患者背景別の「最大透析間隔後の血清カリウム値の奏効割合」は表 42 のとおりであった。

表 42 患者背景別の最大透析間隔後の血清カリウム値の奏効割合（国際共同 HD 試験、FAS）

背景因子	区分	全集団		日本人集団	
		プラセボ群 (99 例)	本薬群 (97 例)	プラセボ群 (28 例)	本薬群 (28 例)
年齢	65 歳未満	1.9 (1/53)	36.9 (24/65)	0 (0/10)	80.0 (12/15)
	65 歳以上	0 (0/46)	50.0 (16/32)	0 (0/18)	61.5 (8/13)
性	男性	1.7 (1/58)	49.1 (28/57)	0 (0/20)	75.0 (15/20)
	女性	0 (0/41)	30.0 (12/40)	0 (0/8)	62.5 (5/8)
ベースラインの 血清カリウム値 (mmol/L)	6.0 未満	1.8 (1/57)	46.9 (23/49 ^{a)})	0 (0/18)	83.3 (10/12)
	6.0 以上	0 (0/42)	34.8 (16/46 ^{a)})	0 (0/10)	62.5 (10/16)
糖尿病	あり	0 (0/40)	44.4 (12/27)	0 (0/12)	72.7 (8/11)
	なし	1.7 (1/59)	40.0 (28/70)	0 (0/16)	70.6 (12/17)
心不全	あり	0 (0/13)	45.5 (5/11)	0 (0/1)	100 (2/2)
	なし	1.2 (1/86)	40.7 (35/86)	0 (0/27)	69.2 (18/26)
RAAS 阻害薬 の使用	あり	0 (0/40)	45.2 (19/42)	0 (0/13)	73.3 (11/15)
	なし	1.7 (1/59)	38.2 (21/55)	0 (0/15)	69.2 (9/13)
利尿薬の使用	あり	5.6 (1/18)	36.4 (4/11)	0 (0/8)	50.0 (3/6)
	なし	0 (0/81)	41.9 (36/86)	0 (0/20)	77.3 (17/22)

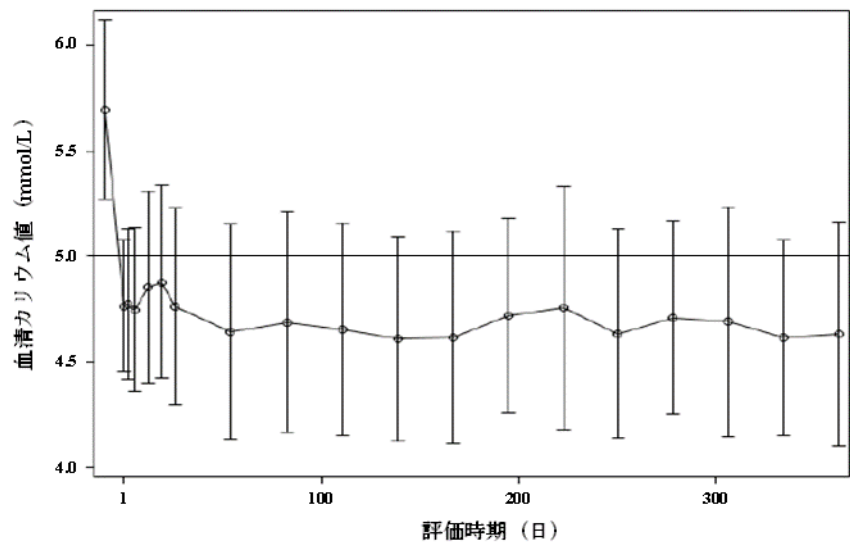
奏効割合%（奏効例数/全症例数）

a) 97 例中 2 例はベースラインの血清カリウム値が測定されていないことから除外。

機構は、症例数が限られている部分集団では評価に限界があることに留意する必要があるものの、いずれの部分集団においてもプラセボ群と比較して本薬群は有効性が認められており、また、特定の背景因子における有効性の違いは認められていないことを確認した。

7.R.1.4 長期投与時の有効性について

国内長期投与試験の維持期における各評価時期での血清カリウム値正常化割合¹⁶⁾及び血清カリウム値の推移は、表 18 及び図 7 のとおりであった。



評価時期（日）	維持期															
	1	2	5	12	19	26	54	82	110	138	166	194	222	250	278	306
例数	150	150	149	149	148	148	144	140	137	134	132	130	129	129	127	124

図 7 血清カリウム値（平均値±標準偏差）の推移（国内長期投与試験、FAS）

機構は、血清カリウム値に応じて本薬の用量を調整することにより、長期投与時も血清カリウム値は概ね正常範囲に維持されていたことを確認した。

¹⁶⁾ 正常血清カリウム値（3.5～5.0 mmol/L）を維持した患者割合

7.R.2 安全性について

機構は、以下の 7.R.2.1～7.R.2.6 の検討から、高カリウム血症患者における本薬の安全性は許容可能と考える。ただし、低カリウム血症及び心不全の発現状況については、製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2.1 補正期について

機構は、7.R.2.1.1～7.R.2.1.2 の検討結果から、補正期における本薬の安全性は許容可能と考える。

7.R.2.1.1 補正期における有害事象の発現状況について

申請者は、本薬の補正期の安全性について、以下のように説明している。

国内第 II/III 相試験における本薬及びプラセボの有害事象の発現状況は表 43 のとおりであった。本薬 5 g TID 群及び本薬 10 g TID 群においてプラセボ群と比べ有害事象の発現割合が高かったが、いずれの事象も軽度であった。また、副作用の発現割合は、本薬 5 g TID 群 2.9% (1/34 例) (便秘 1 例) 及び本薬 10 g TID 群 5.6% (2/36 例) (振戦及び心室性期外収縮各 1 例) と低かった。死亡例、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は、いずれの群でも認められなかった。

表 43 有害事象の発現状況 (国内第 II/III 相試験)

	プラセボ群 (33 例)	本薬 5 g TID 群 (34 例)	本薬 10 g TID 群 (36 例)
全有害事象	3.0 (1)	11.8 (4)	13.9 (5)
全副作用	0 (0)	2.9 (1)	5.6 (2)
死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)
いずれかの群で認められた有害事象			
低血糖	0 (0)	0 (0)	2.8 (1)
緊張性頭痛	0 (0)	0 (0)	2.8 (1)
振戦	0 (0)	0 (0)	2.8 (1)
心室性期外収縮	0 (0)	0 (0)	2.8 (1)
紅斑	0 (0)	0 (0)	2.8 (1)
ウイルス性上気道感染	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)
腎性貧血	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)
便秘	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)
口渇	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)
気道感染	3.0 (1)	0 (0)	0 (0)

MedDRA ver.20.0 発現割合% (発現例数)

国際共同第 III 相試験の補正期における本薬の有害事象の発現状況は、表 44 のとおりであった。有害事象の発現割合は 6.4% (17/267 例) であり、2 例以上に認められた有害事象は浮腫 (3 例) であった。いずれの事象も軽度又は中等度であった。副作用は、0.4% (1/267 例：末梢腫脹) に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められず、投与中止に至った有害事象は 0.4% (1/267 例：末梢腫脹) に認められ、副作用とされたが、転帰は回復であった。日本人集団の有害事象は、4.4% (3/68 例) に認められ、2 例以上に認められた有害事象はなく、いずれの事象も軽度であった。副作用、死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。日本人集団と全集団との間で、有害事象の発現状況に大きな違いはなかった。

表 44 補正期の有害事象の発現状況（国際共同第 III 相試験）

	本薬 10 g TID	
	全集団 (267 例)	日本人集団 (68 例)
全有害事象	6.4 (17)	4.4 (3)
全副作用	0.4 (1)	0 (0)
死亡	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0.4 (1)	0 (0)
投与中止に至った副作用	0.4 (1)	0 (0)

MedDRA ver.20.0 発現割合%（発現例数）

国内長期投与試験の補正期における本薬の有害事象の発現割合は 3.3%（5/150 例：上咽頭炎、糖尿病、第一度房室ブロック、脂肪肝及び倦怠感、各 1 例）であり、2 例以上に認められた有害事象はなく、いずれの事象も軽度又は中等度であった。副作用、死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 0.7%（1/150 例：糖尿病）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

機構は、国内第 II/III 相試験において、いずれの本薬群でもプラセボ群と比較して、有害事象及び副作用の発現割合がやや高い傾向が認められたが、重症度はいずれも軽度で臨床的に大きな問題は認められないことを確認した。また、国際共同第 III 相試験及び国内長期投与試験の補正期においても、臨床的に大きな問題となる傾向は認められないことを確認した。

7.R.2.1.2 補正期における患者背景別の安全性について

国内第 II/III 相試験、国際共同第 III 相試験及び国内長期投与試験における主な患者背景別の有害事象の発現割合は、表 45 のとおりであった。

表 45 患者背景別の補正期の有害事象の発現割合
（国内第 II/III 相試験、国際共同第 III 相試験、国内長期投与試験、FAS）

背景因子	区分	国内第 II/III 相試験			国際共同第 III 相試験	国内長期投与試験
		プラセボ群 (33 例)	本薬 5 g TID 群 (34 例)	本薬 10 g TID 群 (36 例)	本薬 10 g TID (267 例)	本薬 10 g TID (150 例)
年齢	65 歳未満	0 (0/1)	14.3 (1/7)	0 (0/5)	6.0 (6/100)	8.0 (2/25)
	65 歳以上	3.1 (1/32)	11.1 (3/27)	16.1 (5/31)	6.6 (11/167)	2.4 (3/125)
性	男性	0 (0/23)	11.5 (3/26)	14.3 (4/28)	5.8 (10/171)	0.9 (1/112)
	女性	10.0 (1/10)	12.5 (1/8)	12.5 (1/8)	7.3 (7/96)	10.5 (4/38)
BMI (kg/m ²)	25 未満	0 (0/18)	11.1 (2/18)	18.2 (4/22)	4.8 (6/124)	3.1 (3/98)
	25 以上 30 以下	7.7 (1/13)	16.7 (2/12)	9.1 (1/11)	7.6 (8/105)	2.4 (1/42)
	30 超	0 (0/2)	0 (0/4)	0 (0/3)	7.9 (3/38)	10.0 (1/10)
eGFR (mL/min/1.73m ²)	60 以上	0	0	0 (0/3)	5.6 (1/18)	10.0 (1/10)
	30 以上 60 未満	0 (0/11)	14.3 (1/7)	18.2 (2/11)	2.3 (2/88)	1.5 (1/65)
	30 未満	4.5 (1/22)	11.1 (3/27)	13.6 (3/22)	8.2 (13/159)	4.0 (3/75)
血清カリウム値 (mmol/L)	5.5 未満	0 (0/17)	25.0 (4/16)	12.5 (3/24)	4.2 (4/96)	2.0 (1/51)
	5.5 以上	6.3 (1/16)	0 (0/18)	16.7 (2/12)	7.6 (13/171)	4.0 (4/99)
CKD	あり	3.8 (1/26)	11.5 (3/26)	19.2 (5/26)	7.2 (15/209)	2.1 (2/94)
	なし	0 (0/7)	12.5 (1/8)	0 (0/10)	3.4 (2/58)	5.4 (3/56)
糖尿病	あり	0 (0/16)	9.1 (2/22)	16.7 (4/24)	7.0 (12/172)	3.4 (3/87)
	なし	5.9 (1/17)	16.7 (2/12)	8.3 (1/12)	5.3 (5/95)	3.2 (2/63)
心不全	あり	0 (0/4)	28.6 (2/7)	33.3 (1/3)	4.0 (2/50)	4.5 (1/22)
	なし	3.4 (1/29)	7.4 (2/27)	12.1 (4/33)	6.9 (15/217)	3.1 (4/128)
RAAS 阻害薬 の使用	あり	3.7 (1/27)	7.4 (2/27)	15.4 (4/26)	7.3 (15/205)	3.7 (4/107)
	なし	0 (0/6)	28.6 (2/7)	10.0 (1/10)	3.2 (1/62)	2.3 (1/43)
利尿薬の使用	あり	0 (0/11)	17.6 (3/17)	11.1 (1/9)	5.2 (5/96)	4.4 (2/45)
	なし	4.5 (1/22)	5.9 (1/17)	14.8 (4/27)	7.0 (12/171)	2.9 (3/105)

発現割合%（発現例数/評価例数）

機構は、特定の集団で有害事象の発現割合が明らかに増加する傾向は認められていないことを確認した。

7.R.2.2 維持期について

機構は、7.R.2.2.1～7.R.2.2.2 の検討結果から、維持期における本薬の安全性は許容可能と考える。

7.R.2.2.1 維持期における有害事象の発現状況について

申請者は、本薬の維持期の安全性について、以下のように説明している。

国際共同第 III 相試験の維持期における本薬の有害事象の発現状況は表 46 のとおりであった。有害事象及び副作用の発現割合は、プラセボ群と比べ本薬各群で高く、本薬 10 g QD 群が最も高かったが、ほとんどの有害事象は、軽度又は中等度であった。本薬 10 g QD 群は、プラセボ群及び本薬 5 g QD 群と比較して、便秘及び浮腫関連事象¹⁷⁾が多く認められたものの、いずれも軽度又は中等度であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は、便秘及び浮腫であった。死亡例はいずれの群でも認められなかった。重篤な有害事象の発現割合はいずれの投与群でも低く、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、いずれの投与群でも発現割合に大きな違いはなかった。投与中止に至った有害事象のうち、プラセボ群 1 例（気管支閉塞）、本薬 5 g QD 群 3 例（高カリウム血症、心室性期外収縮及び末梢性浮腫各 1 例）、本薬 10 g QD 群 3 例（浮腫、低カリウム血症、腎疾患による浮腫各 1 例）が副作用とされた。転帰は、末梢性浮腫、浮腫及び腎疾患による浮腫を除き回復であった。

日本人集団においても、有害事象及び副作用の発現割合は、プラセボ群と比べ本薬各群で高かったが、本薬 5 g QD 群と本薬 10 g QD 群は同程度であった。2 例以上に認められた副作用は、便秘であった。重篤な有害事象は本薬群でのみ認められたが発現割合は低く、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、いずれの投与群でも発現割合に大きな違いはなかった。投与中止に至った有害事象のうち、本薬 5 g QD 群 3 例（高カリウム血症、心室性期外収縮及び末梢性浮腫各 1 例）、本薬 10 g QD 群 3 例（浮腫、低カリウム血症、腎疾患による浮腫各 1 例）が副作用とされた。転帰は、末梢性浮腫、浮腫及び腎疾患による浮腫を除き回復であった。

日本人集団において、投与中止に至った有害事象の発現割合が高いものの、プラセボ群と同程度であり、特段問題ないと考える。

¹⁷⁾ MedDRA 基本語の水分過負荷、体液貯留、全身性浮腫、血液量増加症、限局性浮腫、浮腫、末梢性浮腫、末梢腫脹、腎疾患による浮腫、眼瞼浮腫、顔面浮腫を浮腫関連事象と定義した。

表 46 国際共同第 III 相試験の維持期における有害事象の発現状況

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (50 例)	本薬 5g QD 群 (99 例)	本薬 10g QD 群 (99 例)	プラセボ群 (13 例)	本薬 5g QD 群 (26 例)	本薬 10g QD 群 (27 例)
全有害事象	20.0 (10)	28.3 (28)	44.4 (44)	23.1 (3)	38.5 (10)	40.7 (11)
全副作用	2.0 (1)	4.0 (4)	8.1 (8)	0 (0)	15.4 (4)	18.5 (5)
死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	2.0 (1)	4.0 (4)	3.0 (3)	0 (0)	7.7 (2)	3.7 (1)
重篤な副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	6.0 (3)	7.1 (7)	7.1 (7)	15.4 (2)	23.1 (6)	14.8 (4)
投与中止に至った副作用	2.0 (1)	3.0 (3)	3.0 (3)	0 (0)	11.5 (3)	11.1 (3)
いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象						
便秘	0 (0)	1.0 (1)	9.1 (9)	0 (0)	3.8 (1)	7.4 (2)
浮腫	0 (0)	1.0 (1)	8.1 (8)	0 (0)	0 (0)	7.4 (2)
末梢性浮腫	0 (0)	4.0 (4)	7.1 (7)	0 (0)	3.8 (1)	3.7 (1)
上気道感染	0 (0)	0 (0)	3.0 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
高血圧	4.0 (2)	3.0 (3)	2.0 (2)	7.7 (1)	0 (0)	3.7 (1)
下痢	2.0 (1)	1.0 (1)	2.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ウイルス性上気道感染	0 (0)	1.0 (1)	2.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心室性期外収縮	0 (0)	1.0 (1)	2.0 (2)	0 (0)	3.8 (1)	0 (0)
血圧上昇	0 (0)	0 (0)	2.0 (2)	0 (0)	0 (0)	3.7 (1)
高カリウム血症	4.0 (2)	3.0 (3)	0 (0)	15.4 (2)	7.7 (2)	0 (0)
糖尿病	0 (0)	2.0 (2)	0 (0)	0 (0)	3.8 (1)	0 (0)

MedDRA ver.20.0 発現割合% (発現例数)

機構は、以下のように考える。

国際共同第 III 相試験の維持期において、本薬 5 g QD 群及び本薬 10 g QD 群はプラセボ群と比較して、有害事象及び副作用の発現割合が高い傾向が認められたが、臨床的に大きな問題となる傾向は認められないことを確認した。しかしながら、日本人集団では全集団に比べ、投与中止に至った副作用の発現割合が高い傾向が認められた。また、投与中止に至った副作用（本薬 5 g QD 群 3 例〈高カリウム血症、心室性期外収縮及び末梢性浮腫各 1 例〉、本薬 10 g QD 群 3 例〈浮腫、低カリウム血症、腎疾患による浮腫各 1 例〉）は、いずれも軽度又は中等度であるものの、末梢性浮腫、浮腫及び腎疾患による浮腫の転帰は未回復であった。浮腫関連事象については、7.R.2.5.2 で検討する。

7.R.2.2.2 維持期における患者背景別の安全性について

国際共同第 III 相試験及び国内長期投与試験における主な患者背景別の有害事象の発現割合は、表 47 のとおりであった。

表 47 患者背景別の維持期の有害事象の発現割合（国際共同第 III 相試験、国内長期投与試験、FAS）

背景因子	区分	国際共同第 III 相試験			国内長期投与試験
		プラセボ群 (50 例)	本薬 5 g QD 群 (99 例)	本薬 10 g QD 群 (99 例)	本薬群 (150 例)
年齢	65 歳未満	16.7 (3/18)	27.9 (12/43)	38.7 (12/31)	84.0 (21/25)
	65 歳以上	21.9 (7/32)	28.6 (16/56)	47.1 (32/68)	88.0 (110/125)
性	男性	16.7 (6/36)	25.4 (16/63)	44.3 (27/61)	88.4 (99/112)
	女性	28.6 (4/14)	33.3 (12/36)	44.7 (17/38)	84.2 (32/38)
BMI (kg/m ²)	25 未満	30.3 (10/33)	34.1 (15/44)	51.2 (21/41)	87.8 (86/98)
	25 以上 30 以下	8.3 (1/12)	36.6 (15/41)	54.8 (23/42)	85.7 (36/42)
	30 超	0 (0/5)	35.7 (5/14)	37.5 (6/16)	90.0 (9/10)
eGFR (mL/min/1.73m ²)	60 以上	0 (0/3)	42.9 (3/7)	50.0 (3/6)	80.0 (8/10)
	30 以上 60 未満	19.0 (4/21)	23.3 (7/30)	41.9 (13/31)	83.1 (54/65)
	30 未満	23.1 (6/26)	29.0 (18/26)	43.3 (26/60)	92.0 (69/75)
血清カリウム値 (mmol/L)	5.5 未満	23.5 (4/17)	32.4 (12/37)	45.9 (17/37)	86.3 (44/51)
	5.5 以上 6.0 未満	14.3 (3/21)	27.8 (10/36)	43.8 (14/32)	83.9 (52/62)
	6.0 以上	25.0 (3/12)	23.1 (6/26)	43.3 (13/30)	94.6 (35/37)
CKD	あり	22.9 (8/35)	31.7 (26/82)	45.1 (37/82)	89.4 (84/94)
	なし	13.3 (2/15)	11.8 (2/17)	41.2 (7/17)	83.9 (47/56)
糖尿病	あり	13.8 (4/29)	23.9 (16/67)	50.0 (33/66)	89.7 (78/87)
	なし	28.6 (6/21)	37.5 (12/32)	33.3 (11/33)	84.1 (53/63)
心不全	あり	25.0 (2/8)	50.0 (9/18)	52.6 (10/19)	90.9 (20/22)
	なし	19.0 (8/42)	23.5 (19/81)	42.5 (34/80)	86.7 (111/128)
RAAS 阻害薬 の使用	あり	22.0 (9/41)	35.5 (27/76)	47.4 (37/78)	86.0 (92/107)
	なし	11.1 (1/9)	4.3 (1/23)	33.3 (7/21)	90.7 (39/43)
利尿薬の使用	あり	22.2 (4/18)	47.2 (17/36)	43.2 (16/37)	86.7 (39/45)
	なし	18.8 (6/32)	17.5 (11/63)	45.2 (28/62)	87.6 (92/105)

発現割合%（発現例数/評価例数）

機構は、特定の集団で有害事象の発現割合が明らかに増加する傾向は認められていないことを確認した。

7.R.2.3 HD 患者の安全性について

機構は、7.R.2.3.1～7.R.2.3.2 の検討結果から、HD 患者における本薬の安全性は許容可能と考える。

7.R.2.3.1 HD 患者における有害事象の発現状況について

申請者は、HD 患者における本薬の安全性について、以下のように説明している。

国際共同 HD 試験における本薬群とプラセボ群の有害事象の発現割合は表 48 のとおりであった。有害事象及び副作用の発現割合は、本薬群とプラセボ群で同程度であった。本薬群で比較的多く認められた有害事象は、便秘及び下痢であったが、発現割合はプラセボ群と同程度であり、いずれも軽度又は中等度であった。本薬群で 2 例以上に認められた副作用は、便秘（2 例）であった。

死亡例は本薬群の 1 例（末梢動脈閉塞性疾患¹¹⁾）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群と本薬群で同程度であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 2.0%（2/99 例：下痢及び末梢腫脹各 1 例）及び本薬群 4.2%（4/96 例：高カリウム血症、末梢動脈閉塞性疾患、胃腸出血及び小腸閉塞各 1 例）に認められ、プラセボ群の下痢及び末梢腫脹各 1 例が副作用とされ、転帰はそれぞれ軽快及び回復であった。

日本人集団と全集団との間で、有害事象の発現状況に大きな違いはなかった。

表 48 国際共同 HD 試験における有害事象の発現割合

	全集団		日本人集団	
	プラセボ群 (99 例)	本薬群 (96 例)	プラセボ群 (28 例)	本薬群 (28 例)
全有害事象	46.5 (46)	41.7 (40)	57.1 (16)	53.6 (15)
全副作用	7.1 (7)	7.3 (7)	0 (0)	3.6 (1)
死亡	0 (0)	1.0 (1)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	8.1 (8)	7.3 (7)	3.6 (1)	3.6 (1)
重篤な副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	2.0 (2)	4.2 (4)	0 (0)	3.6 (1)
投与中止に至った副作用	2.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
いずれかの群で3%以上に認められた有害事象				
下痢	6.1 (6)	4.2 (4)	3.6 (1)	7.1 (2)
便秘	3.0 (3)	4.2 (4)	0 (0)	0 (0)
上咽頭炎	5.1 (5)	3.1 (3)	10.7 (3)	10.7 (3)
頭痛	2.0 (2)	3.1 (3)	0 (0)	3.6 (1)
悪心	0 (0)	3.1 (3)	0 (0)	0 (0)
高カリウム血症	6.1 (6)	2.1 (2)	10.7 (3)	0 (0)
浮動性めまい	4.0 (4)	1.0 (1)	3.6 (1)	0 (0)
呼吸困難	3.0 (3)	1.0 (1)	0 (0)	0 (0)
そう痒症	3.0 (3)	1.0 (1)	0 (0)	0 (0)
シャント狭窄	3.0 (3)	1.0 (1)	10.7 (3)	3.6 (1)
転倒	3.0 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

MedDRA ver.21.0 発現割合% (発現例数)

機構は、国際共同 HD 試験において、本薬群とプラセボ群の有害事象及び副作用の発現状況に問題となる違いはないことを確認した。また、日本人集団と全集団との間に臨床的に問題となるような違いはないことを確認した。

7.R.2.3.2 HD 患者における患者背景別の安全性について

国際共同 HD 試験における主な患者背景別の有害事象の発現割合は、表 49 のとおりであった。

表 49 HD 患者における患者背景別の有害事象の発現割合 (国際共同 HD 試験、FAS)

背景因子	区分	プラセボ群 (99 例)	本薬群 (96 例)
年齢	65 歳未満	39.6 (21/53)	46.9 (30/64)
	65 歳以上	54.3 (25/46)	31.3 (10/32)
性	男性	46.6 (27/58)	35.7 (20/56)
	女性	46.3 (19/41)	50.0 (20/40)
BMI (kg/m ²)	25 未満	64.4 (29/45)	52.3 (23/44)
	25 以上 30 以下	37.1 (13/35)	40.7 (11/27)
	30 超	36.8 (7/19)	36.0 (9/25)
血清カリウム値 (mmol/L)	5.5 以上 6.0 未満	45.6 (26/57)	37.5 (18/48)
	6.0 以上	47.6 (20/42)	45.7 (21/46)
糖尿病	あり	57.5 (23/40)	51.9 (14/27)
	なし	38.3 (23/59)	37.7 (26/69)
心不全	あり	53.8 (7/13)	54.5 (6/11)
	なし	45.3 (39/86)	40.0 (34/85)
RAAS 阻害薬 の使用	あり	42.5 (17/40)	42.9 (18/42)
	なし	49.2 (29/59)	40.7 (22/54)
利尿薬の使用	あり	72.2 (13/18)	54.5 (6/11)
	なし	40.7 (33/81)	40.0 (34/85)

発現割合% (発現例数/評価例数)

機構は、特定の集団で有害事象の発現割合が明らかに増加する傾向は認められていないことを確認した。

7.R.2.4 長期投与時の安全性について

申請者は、本薬の長期投与時の安全性について、以下のように説明している。

国内長期投与試験の維持期における3%以上に認められた有害事象及び副作用の発現状況は表23及び表24のとおりであり、ほとんどが軽度又は中等度であった。維持期における時期別の有害事象の発現状況は表50のとおりであり、本薬の長期投与により有害事象の発現が増加する傾向は認められなかった。

表50 国内長期投与試験の維持期における時期別の有害事象の発現割合

	Day1～7 (150 例)	Day8～30 (149 例)	Day31～90 (145 例)	Day91～180 (139 例)	Day181～270 (130 例)	Day271～360 (127 例)	Day > 360 (103 例)	全期間 (150 例)
全有害事象	6.7 (10)	21.5 (32)	37.9 (55)	46.8 (65)	43.8 (57)	43.3 (55)	3.9 (4)	87.3 (131)
全副作用	1.3 (2)	5.4 (8)	6.2 (9)	2.2 (3)	4.6 (6)	3.1 (4)	0 (0)	20.0 (30)
死亡	0 (0)	0 (0)	1.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.3 (2)
重篤な有害事象	0 (0)	4.0 (6)	4.8 (7)	3.6 (5)	3.8 (5)	5.5 (7)	0 (0)	18.0 (27)
重篤な副作用	0 (0)	0.7 (1)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)	2.0 (3)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	2.7 (4)	1.4 (2)	2.9 (4)	0.8 (1)	0.8 (1)	0 (0)	8.0 (12)
投与中止に至った副作用	0 (0)	2.0 (3)	0.7 (1)	0.7 (1)	0.8 (1)	0.8 (1)	0 (0)	4.7 (7)
全期間で3%以上に認められた有害事象								
上咽頭炎	0.7 (1)	2.7 (4)	4.1 (6)	7.2 (10)	9.2 (12)	6.3 (8)	1.0 (1)	24.0 (36)
末梢性浮腫	0 (0)	2.7 (4)	4.8 (7)	5.0 (7)	2.3 (3)	3.1 (4)	0 (0)	15.3 (23)
高血圧	0.7 (1)	0.7 (1)	1.4 (2)	6.5 (9)	3.8 (5)	3.9 (5)	0 (0)	15.3 (23)
便秘	0.7 (1)	0.7 (1)	3.4 (5)	2.2 (3)	4.6 (6)	3.1 (4)	0 (0)	13.3 (20)
白内障	0 (0)	0.7 (1)	0.7 (1)	0.7 (1)	0.8 (1)	2.4 (3)	0 (0)	4.7 (7)
全身性浮腫	0 (0)	1.3 (2)	0.7 (1)	1.4 (2)	1.5 (2)	0.8 (1)	0 (0)	4.7 (7)
肺炎	0 (0)	0.7 (1)	1.4 (2)	0 (0)	2.3 (3)	0 (0)	0 (0)	4.0 (6)
低血糖	0 (0)	0 (0)	1.4 (2)	0.7 (1)	3.1 (4)	0.8 (1)	0 (0)	4.0 (6)
2型糖尿病	0 (0)	0.7 (1)	1.4 (2)	1.4 (2)	0 (0)	1.6 (2)	0 (0)	4.0 (6)
咳嗽	0 (0)	0.7 (1)	1.4 (2)	0.7 (1)	0.8 (1)	0.8 (1)	0 (0)	4.0 (6)
関節痛	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	0.7 (1)	0 (0)	3.1 (4)	0 (0)	4.0 (6)
背部痛	0 (0)	0 (0)	1.4 (2)	0.7 (1)	1.5 (2)	0.8 (1)	0 (0)	4.0 (6)
挫傷	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0.7 (1)	2.3 (3)	0.8 (1)	0 (0)	4.0 (6)
うっ血性心不全	0 (0)	0.7 (1)	0.7 (1)	1.4 (2)	0.8 (1)	0 (0)	0 (0)	3.3 (5)
高尿酸血症	0 (0)	0 (0)	2.1 (3)	0 (0)	0.8 (1)	0.8 (1)	0 (0)	3.3 (5)

MedDRA ver.22.0 発現割合% (発現例数)

機構は、国内長期投与試験の有害事象について、本薬の投与期間の長期化に伴い、有害事象の発現が増加する傾向はないことを確認した。

7.R.2.5 本薬の注目を要する有害事象について

7.R.2.5.1 低カリウム血症について

申請者は、本薬の臨床試験における低カリウム血症の発現状況について、以下のように説明している。

補正期において血清カリウム値が 3.5 mmol/L を下回った被験者（以下、「低カリウム値例」）の割合について、国内第 II/III 相試験では、本薬 10 g TID 群 5.6% (2/36 例) であり、プラセボ群及び本薬 5 g TID 群には認められなかった。国際共同第 III 相試験では 1.1% (3/267 例) であったが、国内長期投与試験では認められなかった。

維持期における低カリウム値例の割合について、国際共同第 III 相試験では、本薬 5 g QD 群 6.1% (6/99 例)、本薬 10 g QD 群 10.1% (10/99 例)、プラセボ群 2.0% (1/50 例) であり、本薬群で高い傾向であった。国内長期投与試験では、19.3% (29/150 例) であった。また、国内長期投与試験における評価時期別の低カリウム値例の割合は表 51 のとおりであり、本薬の長期投与により低カリウム値例の割合が増加する傾向は認められなかった。

表 51 評価時期別の低カリウム値例の割合（国内長期投与試験）

評価時期 (日)	維持期																	
	1	2	5	12	19	26	54	82	110	138	166	194	222	250	278	306	334	362
患者割合 (%)	0 (0/150)	0 (0/150)	0 (0/149)	0 (0/149)	0 (0/148)	0.7 (1/148)	2.8 (4/144)	3.6 (5/140)	0.7 (1/137)	2.2 (3/134)	1.5 (2/132)	0.8 (1/130)	1.6 (2/129)	2.3 (3/129)	1.6 (2/127)	1.6 (2/124)	1.6 (2/124)	1.6 (2/122)

患者割合%（血清カリウム値 3.5 mmol/L 未満の例数／評価例数）

国際共同 HD 試験における透析前の低カリウム値例の割合は、本薬群 5.2%（5/96 例）、プラセボ群 5.1%（5/99 例）であり同程度であった。

低カリウム血症について、補正期ではいずれの試験（国内第 II/III 相試験、国際共同第 III 相試験及び国内長期投与試験）においても認められなかった。国際共同第 III 相試験の維持期では 10 g QD 群 1.0%（1/99 例）に認められ、国内長期投与試験の維持期では 1.3%（2/150 例¹⁸⁾）に認められた。国際共同 HD 試験では、低カリウム血症は認められなかった。

いずれの試験においても重篤な有害事象とされた低カリウム血症はなく、重症度は国内長期投与試験の 1 例¹⁹⁾ が中等度であったことを除き、いずれも軽度であった。投与中止に至った低カリウム血症は、国際共同第 III 相試験の本薬 10 g QD 群 1 例、国内長期投与試験 2 例¹⁸⁾ であり、国際共同第 III 相試験の本薬 10 g QD 群 1 例及び国内長期投与試験 1 例は、副作用とされたが、転帰は回復であった。

以上から、臨床試験において低カリウム値例及び低カリウム血症の発現は一定数認められたが、低カリウム血症の重症度はほとんどが軽度であり、臨床的に問題となるような重度の低カリウム血症は認められなかった。したがって、本薬投与による低カリウム血症に対しては、血清カリウム値の定期的なモニタリング及び適切な処置等により管理可能と考える。なお、低カリウム血症については、添付文書において注意喚起するとともに、発現状況について製造販売後も情報収集する。

機構は、以下のように考える。

臨床試験（国内第 II/III 相試験、国際共同第 III 相試験、国内長期投与試験及び国際共同 HD 試験）では、血中カリウム値を定期的にモニタリングし、血中カリウム値に応じて治験薬を減量又は休薬等を行う規定とされていた。その結果、低カリウム血症は一定数認められたものの、重症度はほとんどが軽度であり、臨床的に問題となるような重度の低カリウム血症はなかった。しかしながら、本薬の作用機序を踏まえると、製造販売後において、本薬の投与により重度の低カリウム血症が生じる可能性が懸念されることから、本薬投与中は定期的に血清カリウム値を確認し、血清カリウム値等の患者の状態に応じて本薬の減量、休薬等の適切な処置を行うよう添付文書で注意喚起する必要がある。また、低カリウム血症の発現状況について、製造販売後も引き続き情報収集する必要がある。

7.R.2.5.2 浮腫関連事象及び心不全について

国際共同第 III 相試験及び国内長期投与試験において浮腫関連事象¹⁷⁾ が本薬投与時に比較的高頻度に発現し、投与中止例も認められている。また、国際共同第 III 相試験及び国内長期投与試験においては、本薬投与時に心不全が認められている。本薬は全身吸収されないが、ナトリウムを含有する（本薬 1 g あたりナトリウム 80 mg 含有）ため、投与時に、本薬由来のナトリウムイオンが体内に吸収され、浮腫や

¹⁸⁾ 治験担当医師が低カリウム血症症候群と診断した 1 例を含む

¹⁹⁾ 低カリウム血症症候群

心不全が惹起される可能性がある。機構は、本薬による浮腫及び心不全のリスクについて説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

本薬は、腸管内でカリウムイオンと交換される対イオンとしてナトリウムイオン及び水素イオンを含むため、放出されたナトリウムイオンの一部が体内に吸収される可能性がある。毒性試験において尿中ナトリウム排泄量の増加が認められたが、本薬の臨床試験においては血清ナトリウム値及び尿中ナトリウム排泄量の増加が認められなかった。

浮腫関連事象について、補正期においては、国内第 II/III 相試験及び国内長期投与試験では認められず、国際共同第 III 相試験では 1.9% (5/267 例〈浮腫 3 例、末梢性浮腫 1 例、末梢腫脹 1 例〉) で認められたが、いずれも軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。重篤例は認められなかったものの、投与中止に至った事象が 1 例 (末梢腫脹 1 例) 認められ、副作用とされたが転帰は回復であった。なお、日本人集団では、浮腫関連事象は認められなかった。

維持期について、国際共同第 III 相試験及び国内長期投与試験における浮腫関連事象の発現割合は表 52 のとおりであった。国際共同第 III 相試験において、プラセボ群では認められず、本薬 5 g QD 群よりも本薬 10 g QD 群で発現割合が高かったが、いずれも軽度又は中等度であった。本薬 5 g QD 群の末梢性浮腫 1 例と本薬 10 g QD 群の浮腫 2 例及び腎疾患による浮腫 1 例は副作用とされ、本薬 10 g QD 群の浮腫 1 例を除きいずれも日本人症例であった。重篤例は認められず、投与中止に至った事象は、本薬 5 g QD 群の末梢性浮腫 1 例 (日本人 1 例) と本薬 10 g QD 群の浮腫 3 例 (日本人 1 例) 及び腎疾患による浮腫 1 例 (日本人 1 例) であり、本薬 5 g QD 群の末梢性浮腫 1 例 (日本人 1 例) と本薬 10 g QD 群の浮腫 1 例 (日本人 1 例) 及び腎疾患による浮腫 1 例 (日本人 1 例) は副作用とされた。治験中止に至った副作用は、いずれも未回復であった。

国内長期投与試験において、長期間投与することで浮腫関連事象の発現割合が上昇する傾向は認められず (表 50)、ほとんどが軽度から中等度であった。重篤例は末梢性浮腫 1 例で、重症度は重度であったが、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った事象は、全身性浮腫、末梢性浮腫、顔面浮腫各 1 例であり、いずれも副作用とされ、全身性浮腫の転帰は軽快であったが、その他の事象は未回復であった。

表 52 維持期にいずれかの群で認められた浮腫関連事象の発現割合

	国際共同第 III 相試験						国内長期投与試験
	全集団			日本人集団			
	プラセボ群 (50 例)	本薬 5g QD 群 (99 例)	本薬 10g QD 群 (99 例)	プラセボ群 (13 例)	本薬 5g QD 群 (26 例)	本薬 10g QD 群 (27 例)	
浮腫関連事象 ^{a)}	0 (0)	5.1 (5)	17.2 (17)	0 (0)	3.8 (1)	14.8 (4)	22.1 (33)
浮腫	0 (0)	1.0 (1)	8.1 (8)	0 (0)	0 (0)	7.4 (2)	0.7 (1)
末梢性浮腫	0 (0)	4.0 (4)	7.1 (7)	0 (0)	3.8 (1)	3.7 (1)	15.3 (23)
全身性浮腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.7 (7)
体液貯留	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.3 (2)
腎疾患による 浮腫	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)	0 (0)	0 (0)	3.7 (1)	0.7 (1)
眼瞼浮腫	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)
顔面浮腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.3 (2)

MedDRA ver.20.0 (国際共同第 III 相試験)、MedDRA ver.22.0 (国内長期投与試験)

発現割合% (発現例数)

a) 水分過負荷、体液貯留、全身性浮腫、血液量増加症、限局性浮腫、浮腫、末梢性浮腫、末梢腫脹、腎疾患による浮腫、眼瞼浮腫、顔面浮腫

国際共同第 III 相試験及び国内長期投与試験において、浮腫関連事象の発現に影響を及ぼす因子 (年齢、性、ベースラインの血清カリウム値、ベースラインの eGFR、CKD の有無、心不全の有無、糖尿病のベースライン時の状態、RAAS 阻害薬の使用及び利尿薬の使用) について部分集団解析を行った結果、

特定の患者背景を有する集団において浮腫関連事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。また、全集団と日本人集団においては、浮腫関連事象の発現割合は同程度であり（表 52）、日本人集団で投与中止に至った事象が全集団と比べて多いものの、発現割合は低く、日本人と外国人で浮腫のリスクに明確な差異はないと考える。

以上より、浮腫関連事象は比較的多く認められる有害事象であるが、ほとんどが軽度から中等度であり、重篤な事象や投与中止に至った事象の発現割合は低く、また、副作用とされた事象の発現割合も少ないこと、浮腫関連事象が発現した患者の多くは経過観察又は利尿薬の投与等により回復したことから、浮腫関連事象の発現が認められた場合には適切な処置を行うことで、臨床上大きな問題はないと考えた。ただし、浮腫関連事象について、本薬の添付文書のその他の副作用の項で注意喚起する必要があると考えた。

心不全について、補正期においては、国内第 II/III 相試験、国際共同第 III 相試験及び国内長期投与試験では、心不全関連事象²⁰⁾ は認められなかった。

維持期について、国際共同第 III 相試験及び国内長期投与試験における心不全関連事象の発現状況は表 53 のとおりであり、重症度はほぼ軽度又は中等度であった。死亡例は国内長期投与試験において急性心不全が 1 例認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤例は、国際共同第 III 相試験の本薬 5 g QD 群でうっ血性心不全 1 例及び本薬 10 g QD 群で心不全 1 例、国内長期投与試験でうっ血性心不全 5 例、心不全 1 例及び急性心不全 1 例が認められ、国内長期投与試験のうっ血性心不全 2 例は副作用とされ、転帰は未回復であった。投与中止例は、国際共同第 III 相試験の 5 g QD 群にうっ血性心不全 1 例、10 g QD 群に心不全 1 例、国内長期投与試験において、心不全、急性心不全及びうっ血性心不全各 1 例が認められ、国内長期投与試験のうっ血性心不全 1 例は副作用とされ、転帰は未回復であった。

表 53 維持期における心不全関連事象の発現割合

	国際共同第 III 相試験						国内長期投与試験
	全集団			日本人集団			
	プラセボ群 (50 例)	本薬 5g QD 群 (99 例)	本薬 10g QD 群 (99 例)	プラセボ群 (13 例)	本薬 5g QD 群 (26 例)	本薬 10g QD 群 (27 例)	
心不全関連事象 ^{a)}	0 (0)	2.0 (2)	2.0 (2)	0 (0)	7.6 (2)	3.7 (1)	6.7 (10)
心不全	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)	0 (0)	0 (0)	3.7 (1)	2.0 (3)
急性心不全	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)
慢性心不全	0 (0)	1.0 (1)	1.0 (1)	0 (0)	3.8 (1)	0 (0)	0.7 (1)
うっ血性心不全	0 (0)	1.0 (1)	0 (0)	0 (0)	3.8 (1)	0 (0)	3.3 (5)

MedDRA ver.20.0（国際共同第 III 相試験）、MedDRA ver.22.0（国内長期投与試験）

発現割合%（例数）

a) 心不全、急性心不全、慢性心不全、うっ血性心不全

以上より、国際共同第 III 相試験及び国内長期投与試験で心不全関連事象による重篤例や投与中止例が認められているものの、これらの被験者は心不全の原因疾患（狭心症、高血圧、CKD 等）を有していたこと等を踏まえると、本薬と心不全の関連性は明確に示されていないと考える。

機構は、以下のように考える。

浮腫関連事象について、国際共同第 III 相試験及び国内長期投与試験において、本薬投与時に比較的多く認められたが、ほとんどが軽度から中等度であり、重篤例及び投与中止例はわずかで、ほとんどが適切な処置を行うことで回復したことを確認した。しかしながら、浮腫関連事象は本薬投与時に多く認められたことから、本薬の添付文書において注意喚起する必要があると考える。

²⁰⁾ MedDRA 基本語の心不全、急性心不全、慢性心不全及びうっ血性心不全を心不全関連事象と定義した。

心不全について、本薬投与時における心不全関連事象の発現割合は低いものの、国際共同第 III 相試験において本薬群でのみ認められ、国内長期投与試験では重篤な副作用としてうっ血性心不全が 2 例認められ、そのうち 1 例は投与中止に至ったことを確認した。毒性試験においても尿中ナトリウム排泄量の増加が認められており、心不全の発現は本薬中のナトリウムイオンとの関連が否定できないこと、心不全はプラセボ群では認められず本薬群のみで認められていること、重篤な副作用としてうっ血性心不全が複数の症例で認められ、投与中止に至った症例も認められていること等を踏まえると、心不全について添付文書で注意喚起する必要がある。また、心不全の発現状況について、製造販売後も引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2.5.3 便秘について

国際共同第 III 相試験、国内長期投与試験及び国際共同 HD 試験において、本薬投与時に便秘が比較的高頻度で認められている。重篤な便秘の場合、消化管穿孔に至る可能性があり、類薬である樹脂製剤では重大な副作用として消化管穿孔が注意喚起されており、機構は、国内第 II/III 相試験、国際共同第 III 相試験、国内長期投与試験及び国際共同 HD 試験における便秘の発現状況と消化管穿孔のリスクについて説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

便秘について、補正期においては、国内第 II/III 相試験では、本薬 5 g TID 群で 2.9% (1/34 例) に認められ、副作用とされた。国際共同第 III 相試験では 0.4% (1/267 例) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。国内長期投与試験では認められなかった。いずれの事象も軽度であり、重篤な事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。

維持期について、国際共同第 III 相試験、国内長期投与試験及び国際共同 HD 試験における便秘の発現割合は、表 19、表 23 及び表 28 のとおりであった。いずれの事象も軽度又は中等度であり、重篤な事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。

国際共同第 III 相試験の維持期において、用量依存的に便秘の発現割合が上昇する傾向が認められたものの、海外第 III 相試験 (ZS-004 試験) では、用量依存的に発現割合が上昇する傾向は認められておらず (表 34)、便秘の発現割合と本薬の用量との関連性はないと考える。また、国内長期投与試験の維持期において、便秘が比較的高頻度で認められているが、高齢や CKD 等の便秘のリスク因子を有する患者背景を反映していたと考えられ、便秘と本薬との関連性はないと考える。

さらに、本薬は、類薬の樹脂製剤と異なり、不溶性の無機結晶化合物であり、水分により膨潤しないことから、本薬の物理的・化学的特性が便秘の原因となる可能性は低いと考える。

以上から、便秘と本薬との関連性は低く、外国人と比較して日本人において便秘の発現頻度が高い傾向があるとは言えないと考える。また、欧州の本薬の添付文書では類薬の報告を踏まえて消化管穿孔に留意するよう注意喚起されているが、臨床試験や海外の市販後において、消化管穿孔は認められておらず、消化管穿孔と本薬との関連性を示す要因は確認されていないことから、本薬投与により重篤な便秘が発現し、消化管穿孔に至る可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

便秘について、臨床試験において比較的高頻度で発現したものの、いずれも軽度又は中等度であり、ほとんどが回復又は軽快していることを確認した。ただし、国際共同第 III 相試験において便秘が比較的高頻度かつ用量依存的に発現割合が上昇していること、国内長期投与試験においても便秘が比較的高頻度で発現していることを踏まえると、本薬と便秘の関連性は否定できず、便秘について添付文書で注意

喚起する必要があると考える。なお、臨床試験や海外の市販後において消化管穿孔は認められていないこと、本薬は水分により膨潤しないこと等を踏まえると、現時点で消化管穿孔に対する懸念は低いと考える。ただし、消化管穿孔の発現状況について製造販売後も引き続き情報収集し、得られた情報を踏まえて注意喚起の要否等について検討する必要があると考える。

7.R.2.6 海外における市販後の安全性情報について

申請者は、海外における本薬の市販後の安全性情報について、以下のように説明している。

本薬は 2018 年 3 月に欧州で、2018 年 5 月に米国で承認されており、海外における本薬の市販開始から 20 年 月 日までの期間で、全世界における本薬の累積曝露量は 1362.87 人・年と推定された。また、当該期間において、低カリウム血症 5 件、浮腫関連事象 38 件（水分過負荷 2 件、浮腫 23 件、末梢性浮腫 9 件、末梢腫脹 3 件、陰嚢浮腫 1 件）、心不全関連事象 3 件（心不全 1 件、うっ血性心不全 2 件）等が報告されたが、消化管穿孔は報告されていない。なお、安全性に関連する新たな問題は認められていない。

機構は、現時点までに得られている海外における本薬の市販後情報は限られていることに留意する必要があるが、新たに対応が必要な安全性の問題は認められていないことを確認した。

7.R.3 効能・効果及び臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の効能・効果及び臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

高カリウム血症は、CKD 患者、心不全患者、糖尿病患者、RAAS 阻害薬等の血清カリウム値を上昇させる治療薬を投与されている患者等に認められる。このような背景をもつ患者を対象とした臨床試験において、本薬の有効性が示唆され（7.R.1 参照）、本薬の安全性は許容可能であった（7.R.2 参照）。したがって、本薬の申請効能・効果を「高カリウム血症」とした。

高カリウム血症に対する治療は、背景疾患、血清カリウム値、その随伴症状等に基づき、個々の患者の状態に応じて行われる。急速に血清カリウム値を低下させる必要がある緊急時の治療としては、インスリンとグルコース又は重炭酸ナトリウムの静脈内投与、血液透析等が実施される。非緊急時の治療としては、食事制限、RAAS 阻害薬等の原因薬剤の調整、代謝性アシドーシスの補正、利尿薬（ループ利尿薬、チアジド系利尿薬等）や樹脂製剤の投与が推奨されている（CKD 診療ガイドライン 2018〈日本腎臓学会〉）。本薬は、経口投与後に消化管内のカリウムイオンを取り込むことで血清カリウム値を低下させることから緊急時の治療には適さず、非緊急性の高カリウム血症に対する治療選択肢の一つになると考える。

機構は、以下のように考える。

高カリウム血症の患者を対象とした国内第 II/III 相試験、国際共同第 III 相試験、国内長期投与試験及び国際共同 HD 試験において、本薬の有効性が示され（7.R.1 参照）、安全性も許容可能である（7.R.2 参照）。したがって、本薬の効能・効果を「高カリウム血症」とすることは妥当である。本薬は、カリウム吸着薬として、高カリウム血症に対する治療選択肢の一つとなると考える。なお、臨床試験は非緊急性の高カリウム血症患者を対象に実施され、本薬のカリウム低下作用の発現は であることを踏まえると、緊急性のある高カリウム血症に対する治療としては適していない旨を添付文書において適切に注意喚起すべきと考える。

7.R.4 用法・用量について

機構は、以下の 7.R.4.1～7.R.4.4 の検討から、本薬の用法・用量は概ね臨床試験（国内第 II/III 相試験、国際共同第 III 相試験、国内長期投与試験及び国際共同 HD 試験）に準じて設定することに特段問題ないとするが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4.1 補正期について

申請者は、本薬の補正期の用法・用量について、以下のように説明している。

本薬の海外臨床試験（ZS-003 試験²¹⁾）において、高カリウム血症患者に本薬 1.25、2.5、5 若しくは 10 g 又はプラセボを 1 日 3 回 48 時間投与した結果、投与開始 48 時間後に正常血清カリウム値 (3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下) に達した患者割合は、それぞれ 51.3%、67.9%、77.6%、86.4% 及び 47.8% であり、本薬 2.5、5 及び 10 g 群でプラセボ群と比較し統計学的に有意に高く、用量依存的に増加した。安全性について、有害事象の発現割合は、本薬 1.25 g 群、2.5 g 群、5 g 群、10 g 群及びプラセボ群でそれぞれ 16.2%、9.2%、14.0%、11.9% 及び 10.8% であり、本薬のいずれの群においても、プラセボ群と大きな違いは認められなかった。当該試験結果を踏まえ、国内第 II/III 相試験における補正期の本薬の用法・用量は、本薬 5 及び 10 g を 1 日 3 回とした。

国内第 II/III 相試験の主要評価項目について、本薬 5 g TID 群及び本薬 10 g TID 群いずれもプラセボ群に対して統計的な有意差が認められた（表 14）。また、国内第 II/III 相試験において、本薬 10 g TID 群のほとんどの被験者は投与開始 24 時間後には正常カリウム値に達していた（表 36）。国際共同第 III 相試験及び国内長期投与試験において、本薬 10 g 1 日 3 回投与した場合に 48 時間後に正常血清カリウム値に達した患者割合は 89.1% 及び 81.3% であり、国内第 II/III 相試験の本薬 10 g TID 群と同様の結果であった。

安全性については、国内第 II/III 相試験において、いずれの本薬群も、プラセボ群と比較して、臨床的に問題となるような違いは認められなかった。

以上の結果を踏まえ、本薬投与初期の段階において安全かつ早期に血清カリウム値を下げるために、本薬の補正期の用法・用量は、1 回 10 g を 1 日 3 回とし、正常血清カリウム値に達するまで最長 48 時間の投与とすることが妥当と考えた。

機構は、以下のように考える。

国内第 II/III 相試験の補正期において本薬 10 g TID 群の有効性は本薬 5 g TID 群に比べ勝る傾向があり、安全性は両群で問題となる差がなかったこと、国内長期投与試験の補正期において本薬 10 g TID の有効性及び安全性に問題となる傾向はなかったことから、投与開始時における本薬の用法・用量を 1 回 10 g 1 日 3 回とすることは妥当と考える。投与期間については、国内第 II/III 相試験及び国際共同第 III 相試験では 48 時間（2 日間）、国内長期投与試験では 72 時間（3 日間）までとされた。その結果、約 8 割の患者が投与開始 48 時間後までに中央測定による血清カリウム値は正常範囲に達し、72 時間（3 日間）投与された症例は 1 例であったことから、1 回 10 g 1 日 3 回投与は本薬投与開始後 2 日間を目安とすることが妥当である。なお、72 時間（3 日間）投与しても血清カリウム値が目標範囲に達しない場合には、他の治療法を検討すべきと考える。

²¹⁾ 軽度から中等度の高カリウム血症患者（携帯型血液分析機器による血中カリウム値が 5.0 mmol/L 以上 6.5 mmol/L 以下の患者）754 例を対象として本薬 1.25、2.5、5 若しくは 10 g、又はプラセボを 2 日間 1 日 3 回投与したときの有効性及び安全性を検討し、引き続き本薬 1.25、2.5、5 若しくは 10 g、又はプラセボを 12 日間 1 日 1 回投与したときの有効性及び安全性を検討した試験

7.R.4.2 維持期について

7.R.4.2.1 維持期の開始時の用法・用量について

申請者は、本薬の維持期の開始時の用法・用量について、以下のように説明している。

本薬の海外臨床試験（ZS-003 試験²¹⁾）の維持期において、本薬 1.25、2.5、5 又は 10 g が 1 日 1 回 12 日間経口投与され、投与 15 日目の平均血清カリウム値は、それぞれ 4.98、4.88、4.76 及び 4.58 mmol/L であり、本薬の投与群間で安全性に大きな違いは認められなかった。ZS-003 試験の結果を踏まえ、本薬の海外臨床試験（ZS-004 試験）では、本薬 5、10 若しくは 15 g 又はプラセボが 1 日 1 回 28 日間経口投与された。維持期投与 8～29 日の平均血清カリウム値は、それぞれ 4.8、4.5、4.4 及び 5.1 mmol/L、維持期の有害事象の発現割合は、それぞれ 53.3%、29.4%、44.6%及び 31.8%であり、用量依存的な増加は認められなかった。しかしながら、浮腫関連事象は、本薬 5 g QD 群、10 g QD 群、15 g QD 群及びプラセボ群でそれぞれ 2.2%、5.9%、14.3%、2.4%に認められ、用量依存的な発現割合の増加が認められた。以上を踏まえ、国際共同第 III 相試験において検討する本薬の維持期の用量は、本薬 5 及び 10 g を 1 日 1 回とした。

国際共同第 III 相試験において、投与 8～29 日の血清カリウム値の最小二乗平均値は、プラセボ群と比べ本薬 5 g QD 群及び本薬 10 g QD 群で有意に低値であった（表 18）。また、投与 29 日目（投与終了時）の正常血清カリウム値が維持されていた患者割合は、本薬 5 g QD 群 58.6%、本薬 10 g QD 群 77.3%、プラセボ群 24.0%であり、本薬 5 g QD 群で一定の有効性が認められた。安全性について、臨床上大きな問題は認められなかった。また、日本人集団において、有効性及び安全性の結果は全集団と同様の傾向であった。

以上より、維持期において本薬は血清カリウム値に応じて用量調整されることも踏まえ、維持期の本薬の開始用法・用量は、最小有効用量である 5 g を 1 日 1 回と設定することは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。

有効性について、国際共同第 III 相試験において、投与 8～29 日の血清カリウム値の最小二乗平均値は、本薬 5 g QD 群及び本薬 10 g QD 群で、プラセボ群と比較して有意に低値であったことを確認した。また、投与 29 日目（投与終了時）の正常血清カリウム値が維持されていた患者割合は、本薬 5 g QD 群及び本薬 10 g QD 群で、プラセボ群と比較して高かったことを確認した。

安全性について、国際共同第 III 相試験の維持期における有害事象の発現割合は、プラセボ群 20.0%（10/50 例）、本薬 5 g QD 群 28.3%（28/99 例）及び本薬 10 g QD 群 44.4%（44/99 例）、副作用の発現割合は、プラセボ群 2.0%（1/50 例）、本薬 5 g QD 群 4.0%（4/99 例）及び本薬 10 g QD 群 8.1%（8/99 例）であり、本薬 5 g QD 群と比較して本薬 10 g QD 群では高い傾向が認められている。また、便秘や浮腫関連事象についても、本薬 5 g QD 群と比較して本薬 10 g QD 群では発現割合が高い傾向が認められている。なお、日本人集団でも全集団と同様の傾向が認められている（7.2 参照）。

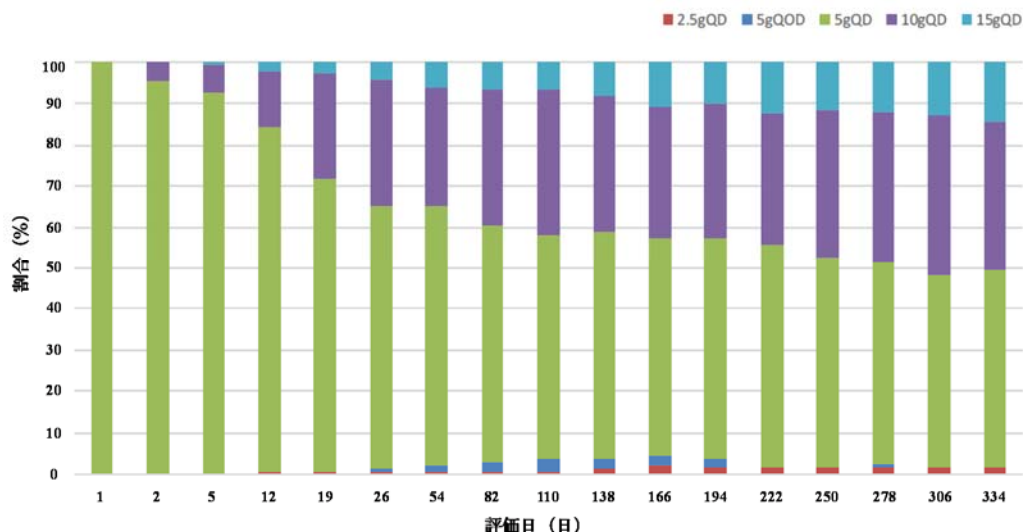
以上を踏まえると、正常血清カリウム値の維持を目的とする際の本薬の開始用法・用量は 1 回 5 g、1 日 1 回経口投与とすることは妥当と考える。

7.R.4.2.2 維持期の用量調節について

申請者は、本薬の維持期の用量調節について、以下のように説明している。

国内長期投与試験における維持期では、血中カリウム値に応じて 2.5 g を 1 日 1 回又は 5 g を隔日投与～15 g を 1 日 1 回の範囲で 1 日投与量を調整とすることを可能とした（7.3 参照）。

国内長期投与試験において、血清カリウム値の推移は図7のとおりであった。また、維持期の各評価時期における正常血清カリウム値の達成割合は図1のとおりであり、血中カリウム値に応じた用量調節方法に従って用量調整することで、8割程度の患者が血清カリウム値は正常範囲内にあった。なお、維持期における本薬の投与量分布は、図8のとおりであった。



評価日 (日)	1	2	5	12	19	26	54	82	110	138	166	194	222	250	278	306	334
例数	150	149	149	149	149	147	143	139	134	133	131	129	129	128	125	124	124

図8 維持期における本薬投与量の推移 (国内長期投与試験、FAS)

国内長期投与試験の維持期における有害事象発現時の投与量別の有害事象発現状況について、表54のとおりであった。

表54 有害事象発現時の投与量別の有害事象発現状況 (国内長期投与試験、安全性解析対象集団)

	5 g QOD (8 例)	2.5 g QD (7 例)	5 g QD (150 例)	10 g QD (90 例)	15 g QD (31 例)	全体 (150 例)
有害事象	37.5 (3)	42.9 (3)	55.3 (83)	62.2 (56)	71.0 (22)	87.3 (131)
副作用	12.5 (1)	0 (0)	7.3 (11)	10.0 (9)	35.5 (11)	20.0 (30)
死亡	0 (0)	0 (0)	1.3 (2)	0 (0)	0 (0)	1.3 (2)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	9.3 (14)	11.1 (10)	12.9 (4)	18.0 (27)
重篤な副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.1 (1)	6.5 (2)	2.0 (3)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	4.0 (6)	2.2 (2)	12.9 (4)	8.0 (12)
投与中止に至った副作用	0 (0)	0 (0)	2.0 (3)	1.1 (1)	9.7 (3)	4.7 (7)
全体で3%以上認められた有害事象						
上咽頭炎	0 (0)	0 (0)	14.7 (22)	14.4 (13)	6.5 (2)	24.0 (36)
末梢性浮腫	0 (0)	0 (0)	4.7 (7)	11.1 (10)	19.4 (6)	15.3 (23)
高血圧	12.5 (1)	0 (0)	4.0 (6)	14.4 (13)	9.7 (3)	15.3 (23)
便秘	0 (0)	0 (0)	6.7 (10)	4.4 (4)	19.4 (6)	13.3 (20)
白内障	0 (0)	0 (0)	2.7 (4)	2.2 (2)	3.2 (1)	4.7 (7)
全身性浮腫	0 (0)	0 (0)	3.3 (5)	2.2 (2)	3.2 (1)	4.7 (7)
肺炎	0 (0)	0 (0)	1.3 (2)	3.3 (3)	3.2 (1)	4.0 (6)
低血糖	0 (0)	0 (0)	2.7 (4)	2.2 (2)	3.2 (1)	4.0 (6)
2型糖尿病	0 (0)	0 (0)	3.3 (5)	2.2 (2)	0 (0)	4.0 (6)
咳嗽	0 (0)	0 (0)	1.3 (2)	4.4 (4)	0 (0)	4.0 (6)
関節痛	0 (0)	0 (0)	2.7 (4)	2.2 (2)	0 (0)	4.0 (6)
背部痛	0 (0)	0 (0)	2.7 (4)	2.2 (2)	0 (0)	4.0 (6)
挫傷	0 (0)	0 (0)	2.7 (4)	2.2 (2)	0 (0)	4.0 (6)
うっ血性心不全	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.2 (2)	9.7 (3)	3.3 (5)
高尿酸血症	0 (0)	0 (0)	2.0 (3)	0 (0)	6.5 (2)	3.3 (5)

MedDRA ver.22.0 発現割合% (発現例数)

本薬の最低用法・用量について、2.5 g 1 日 1 回又は 5 g 隔日投与された患者割合は限られており、2.5 g 1 日 1 回又は 5 g 隔日投与時の有効性及び安全性に明らかな差は認められなかったことを踏まえると、2.5 g 製剤の必要性は低いと考えることから、2.5 g 1 日 1 回投与ではなく、5 g 隔日投与と設定した。

本薬の最高用量について、10 g 1 日 1 回投与は、国際共同第 III 相試験の維持期においてプラセボと比較し有効性が検証された最高用量であること、国内長期投与試験で 15 g 1 日 1 回投与された患者割合は小さかったこと等から、本薬の維持期における最高用量は 10 g を 1 日 1 回とすることが妥当であると考えた。

また、本薬の用量調節方法について、国内長期投与試験においては、統一された投与条件下での有効性及び安全性を評価するために、表 22 の規定に基づき用量を調整した。しかしながら、CKD 診療ガイドライン 2018（日本腎臓学会）では血清カリウム値が高い場合は、高カリウムの原因となりうる RAAS 阻害薬の調整、高血圧や浮腫を伴う患者への利尿薬の使用、食事中的カリウム摂取制限、代謝性アシドーシスの補正や陽イオン交換樹脂の使用等により包括的に血清カリウム値を管理することを推奨している。したがって、本薬の市販後においては、国内長期投与試験に準じた用量調節方法ではなく、個々の患者の血清カリウム値に応じて用量調節することが妥当と考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の最低用法・用量について、国内長期投与試験において 2.5 g 1 日 1 回又は 5 g 隔日投与された患者は限られていたものの、2.5 g 1 日 1 回又は 5 g 隔日投与された患者もいたことを踏まえると、5 g 隔日投与は許容できると考える。

また、本薬の最高用法・用量について、国内長期投与試験において 15 g 1 日 1 回投与された患者が一定割合存在していた（図 8）。また、15 g 1 日 1 回投与時の有害事象の発現割合は、他の用量投与時と比較して高い傾向が認められたが、安全性上の大きな問題は認められていないこと等から、国内長期投与試験に準じた用量調整方法にしたがって、血清カリウム値等を含め患者の状態を慎重に確認しながら投与するのであれば、本薬の最高用法・用量は 15 g まで許容することは可能と考える。

以上を踏まえ、維持治療では、1 日 1 回 5 g より開始し、国内長期投与試験の用量調整方法を参考に血清カリウム値等を含め患者の状態に応じて、最高 1 日 1 回 15 g までの範囲で適宜増減することは可能と考える。また、増量幅は 5 g とし 1 週間以上間隔を空けて行うことが妥当と考える。なお、低カリウム血症に注意する必要があることから、定期的に血清カリウム値を測定するよう注意喚起する必要がある（7.R.2.5.1 参照）。

7.R.4.3 HD 患者について

申請者は、HD 患者に対する本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

HD 後は血清カリウム濃度が補正されているため、HD 実施日に本薬を投与した場合には、想定以上に血清カリウム濃度が低下するおそれがあると考え、安全性の観点から、本薬は非 HD 日に経口投与することとした。また、HD により血清カリウム濃度が補正されるため、HD 患者には投与開始初期における血清カリウム値を補正するための用量設定は必要ないと考えた。

投与量は国内長期投与試験の維持期を参考とし、国際共同 HD 試験においても、維持期の開始用量は 5 g を 1 日 1 回とし、血清カリウム値に応じて適宜増減し、1 日 1 回 15 g まで増量可能と設定することが妥当と考えた。以上より、国際共同 HD 試験の本薬の用法・用量は、非 HD 日にのみ経口投与し、開

始用量は 5 g 1 日 1 回とし、HD 前の血清カリウム値 4～5 mmol/L を目標として、血中カリウム値に応じて 5～15 g を 1 日 1 回の範囲で適宜増減とすると設定した（7.4 参照）。

国際共同 HD 試験において、血清カリウム値の推移は図 5 及び図 6 のとおりであった。また、主要評価項目である最大透析間隔後の奏効割合は、本薬群 41.2%、プラセボ群 1.0%であり、本薬群はプラセボ群より統計学的に有意に高かった。なお、用量調整期における本薬の投与量分布は、図 9 のとおりであった。

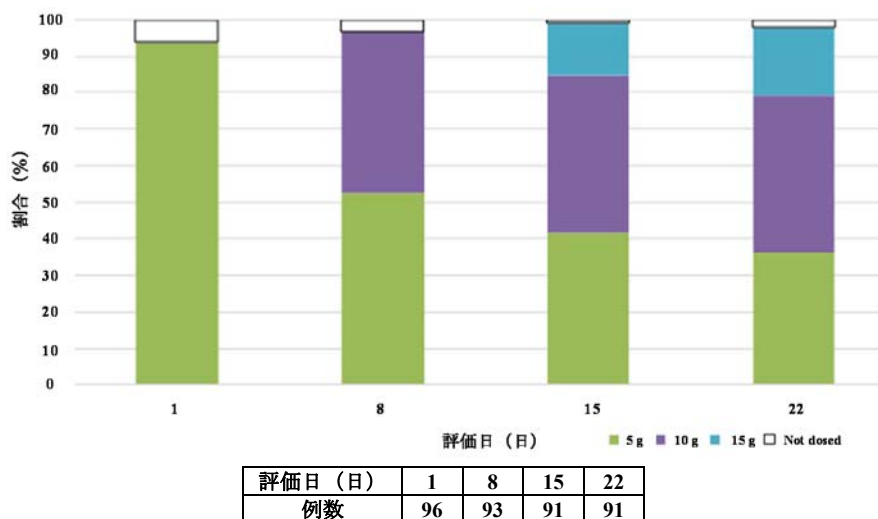


図 9 本薬投与量の推移（国際共同 HD 試験、FAS）

投与量別の有害事象の発現状況について、表 55 のとおりであった。

表 55 有害事象発現時の投与量別の有害事象発現状況（国際共同 HD 試験、全期間）

	5 g QD (95 例)	10 g QD (60 例)	15 g QD (19 例)
全有害事象	20.0 (19)	23.3 (14)	15.8 (3)
全副作用	5.3 (5)	3.3 (2)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

以上の結果を踏まえ、HD 患者において、本薬の用法・用量は非 HD 日に 5 g を 1 日 1 回経口投与し、以後は血清カリウム値に応じて適宜増減し、1 日最大用量は 15 g とした。

機構は、以下のように考える。

HD 患者に対する用法・用量は、国際共同 HD 試験の試験成績を踏まえ、国際共同 HD 試験の用法・用量に準じ、非 HD 日に本薬 5 g を 1 日 1 回経口投与とし、血清カリウム値に応じて 5～15 g の範囲で適宜増減すること、増量幅は 5 g とし 1 週間以上間隔を空けて行うことが妥当と考える。

7.R.4.4 本薬の服薬タイミングについて

申請者は、本薬の服用に際して食事に関する規定を設定しないことについて、以下のように説明している。

本薬を空腹時に服用する場合、本薬が消化管液中に存在するカリウムイオンと結合し、カリウムイオンの排泄量増加に寄与することになる。一方、本薬を食事とともに服用する場合、本薬は食事中に存在するカリウムイオンの一部とも結合するため、本薬はカリウムイオン摂取量の減少に寄与することになる。しかしながら、本薬と結合して体外に除去されるカリウムイオン量は、本薬のカリウム交換容量に依存し一定であることから、食事の有無にかかわらず、本薬は一定の血清カリウム値低下作用を示すと

考えられる。したがって、国内第 II/III 相試験、国際共同第 III 相試験、国内長期投与試験及び国際共同 HD 試験では食事に関する規定を設定せずに実施し、有効性が確認され安全性も許容可能であった。

なお、本薬の海外臨床試験（ZS-002、ZS-003 及び ZS-004 試験）において、空腹時又は食事とともに本薬を投与した際の血清カリウム値の変化量は、食事の有無にかかわらず同程度であった。

以上を踏まえ、本薬の服用に際して食事に関する規定を設定する必要はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査として低カリウム血症に関するデータベース調査を計画している。機構は、6.R、7.R.1 及び 7.R.2 における検討を踏まえ、製造販売後において、以下の点について情報収集する必要がある。なお、製造販売後調査計画等の詳細については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

- ・低カリウム血症の発現状況
- ・心不全の発現状況

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.5、CTD 5.3.5.1.6、CTD 5.3.5.2.3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・一部の被験者が除外基準（治験薬初回投与前 7 日以内に、陽イオン交換樹脂の投与を受けた者）に抵触していたにもかかわらず、治験に組み入れられ、治験薬が投与されていた。

9. 審査報告（I）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の高カリウム血症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は高カリウム血症に対する新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項について、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

令和2年2月17日

申請品目

〔販売名〕	ロケルマ懸濁用散分包 5 g、同懸濁用散分包 10 g
〔一般名〕	ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物
〔申請者〕	アストラゼネカ株式会社
〔申請年月日〕	令和元年5月31日

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.1 有効性について」に係る機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 安全性について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.2 安全性について」に係る機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から、以下の意見が出された。

- ・ 低カリウム血症が持続した場合には高カリウム血症と比較して生命予後が不良という報告もあること（BMC Nephrol. 2019; 20: 31、Ren Replace Ther. 2016; 2: 14 等）等を踏まえると、血清カリウム値が過度に低下しないよう十分注意すべきであり、血清カリウム値のモニタリングや投与中止の目安とする血清カリウム値を適切に注意喚起する必要がある。
- ・ うっ血性心不全については十分な注意喚起を行うとともに、製造販売後調査で発現状況を確認することが適切と考える。

機構は、専門協議における議論等を踏まえ、血清カリウム値が過度に低下しないよう、血清カリウム値のモニタリングや投与中止の目安とする血清カリウム値に関して添付文書で注意喚起を行うこと、並びにうっ血性心不全についても添付文書で注意喚起を行うとともに、製造販売後調査で発現状況を確認するよう申請者に求めたところ、申請者は了解した。

1.3 効能・効果、用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.4 効能・効果について」及び「7.R.5 用法・用量について」に係る機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、【効能・効果】を承認申請どおりとすることを了承した。また、機構は、審査報告（2）に記載した「1.2 安全性について」に係る専門協議における議論等を踏まえ、添付文書の＜効能・効果に関連

する注意>、【用法・用量】及び添付文書の<用法・用量に関連する注意>を以下のように整備するよう申請者に求め、適切に対応されたことを確認した。

【効能・効果】

高カリウム血症

<効能・効果に関連する注意>

本剤は効果発現が緩徐であるため、緊急の治療を要する高カリウム血症には使用しないこと。

【用法・用量】

通常、成人には、開始用量として1回10gを水で懸濁して1日3回、2日間経口投与する。なお、血清カリウム値や患者の状態に応じて、最長3日間まで経口投与できる。以後は、1回5gを水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、血清カリウム値や患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は1日1回15gまでとする。

血液透析施行中の場合には、通常、1回5gを水で懸濁して非透析日に1日1回経口投与する。なお、最大透析間隔後の透析前の血清カリウム値や患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は1日1回15gまでとする。

<用法・用量に関連する注意>

1. 本剤投与開始3日目に1回10gを1日3回投与する場合には、3日目の投与前に血清カリウム値が治療目標値に達していないことを確認すること。また、本剤投与開始3日後にも血清カリウム値が治療目標値に達していない場合は、他の治療方法を検討すること（血液透析施行中を除く）。
2. 本剤投与開始時及び投与量調整時は、1週間後を目安に血清カリウム値を測定すること。以後は、患者の状態等に応じて、定期的に血清カリウム値を測定すること。
3. 増量を行う場合は5gずつとし、1週間以上の間隔を空けること。
4. 血清カリウム値が3.5 mEq/L未満に低下した場合、本剤の減量又は中止を考慮すること。血清カリウム値が3.0 mEq/L未満に低下した場合、本剤を中止すること。血清カリウム値に応じて、カリウム補充の必要性を検討すること。

1.4 安全性及び医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に係る機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、審査報告（2）に記載した「1.2 安全性について」に係る専門協議における議論等を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表56に示す安全性検討事項を設定すること、表57に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 56 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ 低カリウム血症 ・ うっ血性心不全	・ 該当なし	・ 該当なし
有効性に関する検討事項		
・ 該当なし		

表 57 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査 ・ 製造販売後データベース調査 [低カリウム血症] ・ 製造販売後データベース調査 [うっ血性心不全]	・ 市販直後調査による情報提供

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

高カリウム血症

[用法・用量]

通常、成人には、開始用量として 1 回 10 g を水で懸濁して 1 日 3 回、2 日間経口投与する。なお、血清カリウム値や患者の状態に応じて、最長 3 日間まで経口投与できる。以後は、1 回 5 g を水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、血清カリウム値や患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 日 1 回 15 g までとする。

血液透析施行中の場合には、通常、1 回 5 g を水で懸濁して非透析日に 1 日 1 回経口投与する。なお、最大透析間隔後の透析前の血清カリウム値や患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 日 1 回 15 g までとする。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area under the concentration-versus-time curve	血中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
Ca ²⁺	Calcium ion	カルシウムイオン
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過率
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HD	Hemodialysis	血液透析
国際共同 HD 試験	—	血液透析患者を対象とした本薬の国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.6 : 試験番号 D9480C00006)
HDPE	High density polyethylene	高密度ポリエチレン
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICP-MS	Inductively coupled plasma mass spectrometry	誘導結合プラズマ質量分析
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
K ⁺	Potassium ion	カリウムイオン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mEq	Milli-equivalent	ミリ当量
Mg ²⁺	Magnesium ion	マグネシウムイオン
Na ⁺	Sodium ion	ナトリウムイオン
NH ₄ ⁺	Ammonium ion	アンモニウムイオン
NZW	New Zealand White	—
QD	Once daily	1 日 1 回投与
QOD	Every other day	隔日投与
QTc	Corrected QT	補正 QT
RAAS 阻害 薬	—	レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害薬
RH	Relative humidity	相対湿度
SD	Sprague Dawley	—
TID	Thee times daily	1 日 3 回投与
維持期	—	正常カリウム値を維持するための治療を行う期間
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国際共同第 III 相試験	—	高カリウム血症患者を対象とした本薬の国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.5 : 試験番号 D9480C00002)

国内第 II/III 相試験	—	日本人高カリウム血症患者を対象とした本薬の国内第 II/III 相試験（CTD 5.3.5.1.4：試験番号 D9482C00002）
国内長期投与試験	—	日本人高カリウム血症患者を対象とした本薬の国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2.3：試験番号 D9482C00001）
低カリウム値例		血清カリウム値が 3.5 mmol/L を下回った被験者
副作用	—	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
補正期	—	高カリウム血症の状態から正常カリウム値に補正する初期治療を行う期間
本剤	—	ロケルマ懸濁用散分包 5 g、同懸濁用散分包 10 g
本薬	—	ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物