

ロケルマ懸濁用散分包 5g
ロケルマ懸濁用散分包 10g
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアストラゼネカ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アストラゼネカ株式会社

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

版番号：■

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

| | |
|---|----|
| 目次..... | 2 |
| 略語及び専門用語一覧表 | 3 |
| 本書で用いる用語 | 3 |
| 1.5.1 開発に至った背景 | 5 |
| 1.5.1.1 緒言 | 5 |
| 1.5.1.2 高カリウム血症について | 6 |
| 1.5.1.2.1 非透析患者における高カリウム血症 | 6 |
| 1.5.1.2.2 血液透析患者における高カリウム血症 | 8 |
| 1.5.1.2.3 非透析患者及び血液透析患者における高カリウム血症に対する医学的アンメットニーズ | 9 |
| 1.5.1.3 高カリウム血症の治療に ZS を用いる根拠 | 9 |
| 1.5.2 本邦における開発の経緯 | 10 |
| 1.5.2.1 品質に関する試験の概略 | 13 |
| 1.5.2.1.1 構造決定、物性、規格及び試験方法 | 13 |
| 1.5.2.1.2 安定性試験 | 13 |
| 1.5.2.2 非臨床試験の概略 | 13 |
| 1.5.2.3 臨床試験の概略 | 14 |
| 1.5.2.3.1 J-DFS 試験 | 15 |
| 1.5.2.3.2 HARMONIZE Global 試験 | 16 |
| 1.5.2.3.3 J-LTS 試験 | 16 |
| 1.5.2.3.4 DIALIZE 試験 | 16 |
| 1.5.3 ベネフィットとリスク | 17 |
| 1.5.4 申請効能及び申請製剤以外の開発状況 | 18 |
| 1.5.5 参考文献 | 19 |

表目次

| | | |
|-----|---------------------------------------|----|
| 表 1 | 医薬品製造販売承認申請における申請効能・効果及び申請用法・用量 | 6 |
| 表 2 | 完了している ZS の海外臨床試験（日本からは不参加）の概要 | 14 |
| 表 3 | 日本人患者が参加した ZS の臨床試験の概要 | 15 |

図目次

| | | |
|-----|----------------------|----|
| 図 1 | ZS 微孔開口部の球棒モデル | 5 |
| 図 2 | 開発の経緯図 | 11 |

略語及び専門用語一覧表

本項で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

| 略語及び専門用語 | 用語の説明 |
|----------|--|
| CKD | 慢性腎臓病 |
| CPS | ポリスチレンスルホン酸カルシウム |
| CSR | 治験総括報告書 |
| ESRD | 末期腎不全 |
| EU | 欧州連合 |
| GLP | 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 |
| J-DFS | D9482C00002 試験（国内用量設定試験） |
| J-LTS | D9482C00001 試験（国内長期投与試験） |
| KEC | カリウム交換容量 |
| PK | 薬物動態 |
| qd | 1日1回 |
| qod | 隔日 |
| RAAS | レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 |
| S-K | 血清カリウム |
| SPS | ポリスチレンスルホン酸ナトリウム |
| tid | 1日3回 |
| Zr | ジルコニウム |
| ZS | ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物（部分プロトン化、ジルコニウムケイ酸塩）。ZS はジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物の治験薬コードである。 |

本書で用いる用語

本書では、ジルコニウムナトリウム環状ケイ酸塩を、ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物（JAN）と記し、ZS 又は SZC と略す。いずれの略称も同一化合物を指す。ZS はジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物の治験薬コードである。また、以下の用語を用いる。

非透析患者における投与期間は以下の2期を指す。

- 補正期：**患者の血清カリウム値を、高カリウム血症の状態から正常範囲（正常カリウム値）に補正する初期の期間。D9482C00002 試験（国内用量設定試験 [J-DFS 試験]）、D9480C00002 試験 [HARMONIZE Global 試験] 及び D9482C00001 試験（国内長期投与試験 [J-LTS 試験]）の治験総括報告書（CSR）で用いられている correction phase、並びに ZS-002 試験、ZS-003 試験、ZS-004 試験、ZS-004E 試験及び ZS-005 試験の CSR で用いられている acute phase と同じ投与期間を意味し、本書ではいずれも「補正期」と記載する。
- 維持期：**正常カリウム値に達した後、正常カリウム値を維持するための継続治療の期間。HARMONIZE Global 試験及び J-LTS 試験の CSR で用いられている maintenance phase、並びに ZS-003 試験、ZS-004 試験、ZS-004E 試験及び ZS-005 試験の CSR で用いられている

sub-acute phase、extended dosing or maintenance phase と同じ投与期間を意味し、本書ではい
ずれも「維持期」と記載する。

1.5.1 開発に至った背景

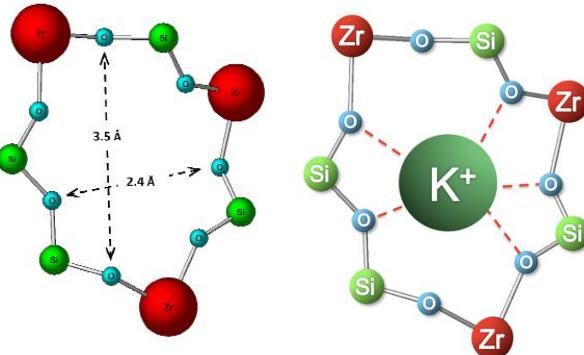
1.5.1.1 緒言

ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物（治験薬コード：ZS）は、体内に吸収されない均一な微細孔構造を有する非ポリマー無機陽イオン交換化合物で、高カリウム血症の新規治療薬である。ZSは経口投与後、消化管においてナトリウムイオン及び水素イオンとの交換を通してカリウムイオンを選択的に捕捉することにより血清カリウム（S-K）濃度を低下させ、カリウムの糞中排泄量を増加させて体内からカリウムを除去する。

治療に用いられるZSの剤形は、不溶性で自由流動性の無味無臭白色結晶粉末である。ポリスチレンスルホン酸ナトリウム（SPS）及びポリスチレンスルホン酸カルシウム（CPS）等のカリウム吸着薬とは異なり、ZSは陽イオン交換無機結晶化合物であり、消化管腔において一価の陽イオン（特にカリウム及びアンモニウム）を選択的に取り込む能力を有し、カルシウムやマグネシウム等の多価陽イオンに対する選択性は低い。

ZSの構造は、八面体酸素配位Zr原子及び四面体酸素配位Si原子から成る。酸素原子は両配位により共有され、Si-O-Zr及びSi-O-Siのように単位間のブリッジのような役割を果たし、規則正しい微孔質立方格子構造をもたらしている。この構造を詳しく解析すると、ZS骨格の微孔開口部は非対称の7員環であることがわかる（酸素原子は考慮していない）（図1）。ZSはその微孔開口径（約3Å）ゆえに、結晶格子内のナトリウムイオン及び水素イオンを周囲溶媒のカリウムイオン（K⁺）及びアンモニウムイオン（NH₄⁺）と高い選択性で交換する。

図1 ZS微孔開口部の球棒モデル



アストラゼネカ海外本社は2015年12月17日に、米国の生物製剤会社ZS Pharmの買収を完了し、これにより、ZSの開発が可能となった。

ZSの臨床開発プログラムは、高カリウム血症患者を対象として正常カリウム値への補正及び正常カリウム値の維持における有効性及び安全性を示すことを目的としてデザインされた。海外の臨床開発プログラムは20■■年に開始され、これまでに日本人患者を含まない7試験が完了し、うち5試験はZSの有効性及び安全性を評価する多施設共同第II/III相試験であった。本製剤は、2018年に欧州連合（EU）と米国で承認されている。

日本人患者におけるZSの有効性及び安全性は主に国内単独試験及び日本人を含む国際共同試験から得られたデータに基づいて評価した。

非透析患者における高カリウム血症を補正する初期治療及び正常カリウム値を維持する維持療法のいずれにおいても、本剤の好ましいベネフィット・リスクバランスが確認されている。さら

に、血液透析患者における高カリウム血症の治療においても、本剤の好ましいベネフィット・リスクバランスが示されている。全体として、成人高カリウム血症患者の治療を適応症とする ZS の添付文書案は承認申請データにより確認されている。

国内の医薬品製造販売承認申請における、申請効能・効果及び申請用法・用量を表 1 に示す。

表 1 医薬品製造販売承認申請における申請効能・効果及び申請用法・用量

| | |
|----------|--|
| 効能・効果（案） | 高カリウム血症 |
| 用法・用量（案） | <p>〈非透析患者〉 補正期：通常、成人には 1 回 10g を水で懸濁して 1 日 3 回経口投与する。 維持期：通常、成人には 1 回 5g を水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。 血清カリウム値に応じて、1 日 1 回 10g まで增量又は 1 日 1 回 5g の隔日経口投与に減量できる。</p> <p>〈血液透析患者〉 通常、成人には 1 回 5g を水で懸濁して非透析日に 1 日 1 回経口投与する。最大透析間隔後の透析前血清カリウム値に応じて、1 週間ごとに 5g ずつ増減できる。非透析日に 1 日 1 回 15g までの投与とすること。</p> |

1.5.1.2 高カリウム血症について

1.5.1.2.1 非透析患者における高カリウム血症

高カリウム血症の発現機序

高カリウム血症は、S-K 値が 5.0 mmol/L 超と定義される電解質障害である。成人の細胞外カリウム濃度は通常、S-K 値 3.5~5.0 mmol/L の範囲に厳密に調節されている (Giles and Holloway 1996)。カリウムの調整機構を通じて血清カリウム値は正常域に維持される。カリウム調節の乱れによっておこる血清カリウム濃度の変化は細胞膜電位の変化を起こすことから、高カリウム血症は神経筋、心臓及び消化管の機能を障害する。高カリウム血症の発現機序は、尿中カリウム排泄量の低下、カリウムの細胞外への移動、及び/又はカリウムの過剰摂取である (Nyirenda et al 2009、Palmer and Clegg 2015)。

高カリウム血症は、一般集団では稀であるが、慢性腎臓病 (CKD)、心不全及び/又は糖尿病患者、また特に RAAS 阻害剤などの S-K 値を上昇させる治療薬を投与されている患者でしばしば認められる。

有病率

米国の保険請求データベース (2010~2014 年) から推定された高カリウム血症の有病率は年間 2.6~2.7% と報告されている (Betts et al 2017)。国内では、公的な統計データは公表されていないが、日本最大規模の疫学レセプトデータベースである JMDC Claims Database (2017 年版) に基づくと、高カリウム血症と診断された患者は約 340,000 人と推定される (JMDC Inc., 2017)。

高カリウム血症の症状と転帰

高カリウム血症は、多くの場合無症状で、倦怠感、錯乱、筋力低下、心不整脈の徵候 (例：動悸、徐脈、頻脈) など非特異的な症状を伴う場合もある (Henneman et al 2016)。重度の高カリ

ウム血症から致死的な心不整脈に至る可能性はよく知られている。大規模後ろ向き疫学研究では、様々な患者集団においてカリウムの上昇がわずかであっても死亡リスクが増加することが報告されている（Collins et al 2014、Einhorn et al 2009、Goyal et al 2012）。さらに、複数の研究において、カリウム値と死亡リスクとの関連を示す曲線がU字型であることが示されている（Krogager et al 2017、Nakhoul et al 2015）。また、最近実施された別のメタ解析研究では、S-K値が4～4.5 mmol/Lの範囲でリスクが最も低く、3.5～5 mmol/Lの範囲を逸脱するとリスクが上昇することが報告されている（Kovesdy et al 2018）。

高カリウム血症の現在の治療法

<治療ガイドライン>

国内のCKD診療ガイドラインでは、高カリウム緊急症としての処置を除き、S-K値が高値の場合、RAAS阻害剤等原因薬剤の調整、高血圧と浮腫を伴う患者においては利尿薬の使用、食事制限、代謝性アシドーシスの補正及び陽イオン交換樹脂の使用により、S-K値を4.0 mEq/L以上、5.5 mEq/L未満に管理することが推奨されている（日本腎臓学会 2012、日本腎臓学会 2018）。

<高カリウム血症の緊急治療>

重度の高カリウム血症（通常、S-K値 \geq 6.5 mmol/L又はS-K値が急激に1 mmol/L上昇し4.5 mmol/Lを超える場合）がみられた場合、心不整脈を発現し、緊急処置を要する致死的な状態に陥る可能性がある。重度の高カリウム血症の治療は、数分以内にカリウムを細胞に取り込むことを目的として、インスリン/グルコース又は重炭酸ナトリウムの静脈内投与、又はβ-アドレナリン作動薬の吸入投与を行う。しかし、このような緊急処置は、S-K値の一時的な（最大2～4時間）低下をもたらすのみである。さらに、体内から過剰なカリウムを除去するわけではなく、継続的な治療とはならない。また、低血糖や頻脈などの副作用もある（Khanagavi et al 2014、Soar et al 2010）。

<高カリウム血症の非緊急治療>

実際には、臨床現場において慢性的な高カリウム血症は多くの場合、直ちに生命を脅かすものではないが、高リスク患者ではS-K値を速やかに正常値まで低下させる必要があり、治療目標はS-K値の正常範囲内への補正と、正常カリウム値の維持である。このような観点から、高カリウム血症患者の体内から過剰なカリウムを最大限除去することを目的とする治療戦略が提案されている（Montford and Linas 2017）。

カリウムを体内から除去するには複数の方法があり、尿中排泄の増加（ループ利尿薬、チアジド系利尿薬など）やカリウム吸着薬としての樹脂製剤（SPS及びCPS）の使用がある。

-利尿薬

利尿薬は一般的に用いられているが、特に高用量を必要とする腎機能が低下した患者では、カリウム排泄において予測不能な影響を及ぼす可能性がある。利尿薬はカリウム選択性が高くないことから（日本腎臓学会 2018）、積極的に使用すると、重度の低カリウム血症、低マグネシウム血症、高尿酸血症、体液量減少、難聴などの合併症が生じる場合もある。したがって、カリウム選択性のより高い薬剤の開発が望まれている。

-樹脂製剤

これらの薬剤はカリウムに非特異的で、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（SPS）、高カルシウム血症（CPS）の発現が報告されている。さらに、重度の便秘を予防するため下剤とともに服用する必要があり、消化管における忍容性が低い

ことから、継続的な維持療法には適していないことが海外で報告されている（Sterns et al 2010、Castillo-Cejas et al 2013、Harel et al 2013、Watson et al 2012）。SPS は一般的に処方されている多くの経口薬に結合して吸収を低下させ、それらの経口薬の有効性を低下させる（FDA 2017）。米国の民間保険請求データベースによる 4,559 例を対象とした研究では、SPS を中止するまでの期間の中央値は 7 日間であり、患者が SPS による治療を継続できないことが示唆される（Betts et al 2016）。なお、日本では同様の研究データはない。

SPS 及び CPS は日本では長期処方も承認されているが、最近の国内のデータベース研究では、樹脂製剤の平均服薬率（77.2%）は一般に用いられる目標遵守率である 80% を下回っていた（Kashihara et al 2019）。樹脂製剤の服薬継続性の低さにより、長期治療期間中に高カリウム血症が再発する可能性がある（Kashihara et al 2019）。

カリウム吸着薬の熱感、舌触り、臭いなど経口懸濁液服用時の感覚を改善するために、様々な種類の製剤が国内で販売されているが（ケイキサレートドライシロップ医薬品インタビューフォーム 2013、アーガメイトゼリー医薬品インタビューフォーム 2016）、CPS 及び SPS の既存製剤（経口懸濁液）の服用し難さと比較して CPS のゼリー製剤での服薬遵守率の改善は 64.5% にとどまっている（前原ら 2012）。また、味の改善及び臨床試験データは限定的である。

-食事によるカリウム摂取制限

日本では、CKD ステージ G3b ではカリウム摂取を 1 日 2000 mg 未満、ステージ G4～5（透析以外）では 1 日 1500 mg 未満に制限することが推奨されている（日本腎臓学会 2014）。

1.5.1.2.2 血液透析患者における高カリウム血症

高カリウム血症の発現機序

カリウムは主に腎臓から排出される。血液透析患者はカリウムの腎排泄能が失われており、高カリウム血症（カリウム値 > 5.1 mmol/L）が認められる場合が多い。

有病率

透析を行っていても、末期腎不全（ESRD）患者における高カリウム血症の発症率は依然として高い（最大透析間隔終了時において 100 患者・月あたり 58.7～62.9 回の高カリウム血症の発現）（Yusuf et al 2016）。

高カリウム血症の転帰

S-K の高値は、心室性不整脈及び心臓死に至る可能性がある。最近の研究から、血液透析を受けている ESRD 患者では S-K 値が 4.6～5.3 mmol/L である場合と比較して、5.6 mmol/L を超えると死亡率（全死因及び心血管死）が増加することが示された（Kovesdy et al 2007）。

本邦における透析患者数は、近年増加率の減少が認められるものの、依然として増加し続けており、2016 年末には 329,609 人に達している（厚生労働省 2018）。2016 年の 1 年間の透析患者における死者数は 31,790 人であり、過去最高であった。患者調査において死因が記録されていた 30,638 人中 742 人（2.4%）は、カリウム中毒及び/又は突然死と考えられた（日本透析医学会 2017）。

高カリウム血症の現在の治療法

樹脂製剤（CPS 及び SPS）は、透析患者の高カリウム血症の治療に用いられる場合がある。しかし、CPS 及び SPS の使用は国内では急性及び慢性腎不全に伴う高カリウム血症の治療に限られており、国内で販売されているこれらの添付文書には、アーガメイトゼリーを除き、透析患者に

関するデータが掲載されていない。前原らの調査では、維持透析患者における樹脂製剤の服薬遵守率は 51%で、一般的な服薬遵守率の平均値 89%より低いことが示された。調査に回答した患者は、服薬遵守に影響した要因として、服薬の簡便性、製剤、及び服用への誤認識を挙げている（前原ら 2012）。

CPS 及び SPS の経口懸濁液は、服薬時にそれぞれ 30～50 mL 及び 50～150 mL の水を必要とし、特に水分摂取を制限されている腎不全患者においては服薬遵守に影響する（アーガメイト顆粒添付文書 2014、ケイキサレート散 2013、Takashima et al 2004）。CPS のゼリー製剤は服薬に水を要しないが、最高用量の場合 90 mL/日の水分を含んでいる（アーガメイトゼリー医薬品インタビューフォーム 2016）。以上から、服薬時の水分摂取量の更なる減少が望まれている。

食事制限については、国内の臨床ガイドラインでは、ステージ G5D の CKD 患者はカリウム摂取量を 1 日 2000 mg で維持し、透析時に一定のたんぱく質摂取を加えることが推奨されている（日本腎臓学会 2014）。

1.5.1.2.3 非透析患者及び血液透析患者における高カリウム血症に対する医学的アンメットニーズ

1.5.1.2.1 項及び 1.5.1.2.2 項に示したように、医学的アンメットニーズは、要約すると以下の 6 つにまとめられる；1) カリウムに非特異的な薬剤によってもたらされる安全性の懸念を回避するため、カリウムイオンを選択的に捕捉する薬剤が必要である。2) 樹脂製剤のカリウム吸着薬は消化管の忍容性が良好でなく、高カリウム血症の長期的な薬物治療の継続が困難であるため、長期間に渡ってより安全に投与できる薬剤が必要である。3) 腎臓疾患が原因で服薬治療を受けている患者は多剤併用している場合が多いため、薬物相互作用の少ない薬剤が必要である。4) 長期に渡る臨床使用において高カリウム血症の再発を避けるため、服薬遵守率の改善が図られた、患者にとって好ましい剤形が必要である。また、患者の利便性の観点では 1 日 1 回投与で治療できることが望まれる。5) 水分制限のある患者のために、より少ない水分摂取量で服薬できる薬剤が必要である。6) CKD を伴わない高カリウム血症の治療に使用できる薬物がないため、より広範な患者に対して効能・効果を有する薬剤が必要である。

1.5.1.3 高カリウム血症の治療に ZS を用いる根拠

ZS は非ポリマー無機陽イオン交換化合物で、カルシウムやマグネシウムなど他の陽イオンの存在下においてもカリウムイオンに対する高い選択性を示す。このことは、現在市販されている、カリウム以外の電解質にも影響するイオン交換カリウム吸着薬である樹脂製剤と比較すると大きな利点である。ZS のカリウム結合能は *in vitro* で示されており、動物実験においては血清マグネシウム又はカルシウムに対し影響を及ぼさなかった。ZS は消化管でカリウムに結合することにより局所的に作用し、体内に吸収されないことから、全身毒性を最小限にできると期待される。

高カリウム血症は慢性疾患で経時的に悪化し、持続性又は再発性の高カリウム血症に至ることから、カリウム補正後に正常カリウム値を維持するための継続的な治療が必要である。治療用に開発された本剤は、経口懸濁液用の無味無臭の白色粉末である。ZS は、維持期には 45 mL/日の水分摂取量で服薬が可能である。申請者は、ZS は高カリウム血症患者における服薬遵守率を改善し、水分制限が必要な高カリウム血症患者の服薬時の水分摂取量を少なくできる可能性があると考えている。

ZS の臨床開発プログラムは、CKD、CKD 以外の患者を含む広範な高カリウム血症患者を対象とするようにデザインされ、これらの患者を含む広範な高カリウム血症患者で一貫性のある頑健な臨床試験結果によって支持されている。

血液透析は血液からカリウムを除去するのみであり、多くの患者は、細胞外液や細胞から血液へのカリウムの移行や食事によるカリウム摂取制限の不遵守により、次回透析日までに高カリウム血症の状態に戻ってしまう。D9480C00006 試験（DIALIZE 試験）の結果は、血液透析患者における適切な用法・用量を提案するものである。

以上、高カリウム血症の治療には、新規経口治療薬に対する医学的アンメットニーズがある。ZS は先述のニーズを満たす目的で開発されており、高カリウム血症の治療を大きく進展させる可能性がある。ZS は既存のカリウム吸着薬と比べて服薬時の水分摂取量が少なく、無味無臭で、1 日 1 回の服用で治療でき、継続投与で消化器症状による投与中止がほとんど起こらないため、既存の治療と比較して多くの利点を有する新たな治療薬になると期待される。

1.5.2 本邦における開発の経緯

高カリウム血症を予定効能・効果とする本申請にかかる ZS の開発図を図 2 に示す。

図 2 開発の経緯図

| | CTD 項番号 | 試験項目 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |
|--------|------------|-------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 原 薬 | 3.2.S.7 | 安定性試験 | | | | | | | | | | |
| 製 剤 | 3.2.P.8 | 安定性試験 | | | | | | | | | | |
| 薬理 | 4.2.1.1 | 効力を裏付ける試験 | | | | | | | | | | |
| | 4.2.1.2 | 副次的薬理試験 | | | | | | | | | | |
| 薬物動態 | 4.2.2.1 | 分析法及びバリデーション報告書 | | | | | | | | | | |
| | 4.2.2.2 | 吸収 | | | | | | | | | | |
| | 4.2.2.6 | 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床） | | | | | | | | | | |
| 毒性 | 4.2.3.2 | 反復投与毒性試験 | | | | | | | | | | |
| | 4.2.3.3 | 遺伝毒性試験 | | | | | | | | | | |

| | CTD 項番号 | 試験項目 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |
|----|------------|---|------|------|------|------|------|------|------|---------------|------|------|
| 臨床 | 4.2.3.5 | 生殖発生毒性試験 | | | | | | | | | | |
| | 4.2.3.7 | その他の毒性試験 | | | | | | | | | | |
| 臨床 | 5.3.5.1.4 | 第 II/III 相試験 D9482C00002 (J-DFS) | | | | | | | | ◆-----◆ | | |
| | 5.3.5.1.5 | 第 III 相試験 D9480C00002 (HARMONIZE Global) | | | | | | | | 3 ◆-----◆ 2 | | |
| | 5.3.5.1.6 | 第 III 相試験 D9480C00006 (DIALIZE) | | | | | | | | 12 ◆-----◆ 11 | | |
| | 5.3.5.2.3 | 第 III 相試験 D9482C00001 (J-LTS) | | | | | | | | 9 ◆-----◆ 7 | | |
| | | | | | | | | | | | | |

本申請パッケージ内で評価資料とした試験のみ

1.5.2.1 品質に関する試験の概略

1.5.2.1.1 構造決定、物性、規格及び試験方法

構造決定、物性、規格及び試験方法については、化学構造の確認、各種物性の解明を行い、原薬及び製剤（散剤）の規格及び試験方法を設定した。

1.5.2.1.2 安定性試験

本剤 5g 分包及び 10g 分包について、安定性試験（■℃/■%RH、30℃/75%RH 及び 40℃/75%RH 条件下）を実施した。安定性試験成績を基に、本剤（アルミニウム製分包）の有効期間を 36 箇月と設定した。

1.5.2.2 非臨床試験の概略

非臨床試験は、ZS-9 及びプロトン化 ZS-9 (ZS) の両者について実施した。ZS は ZS-9 を部分プロトン化したものであり、ZS-9 結晶格子内のナトリウムイオンの一部がプロトンに置換されている。In vitro カリウム交換容量 (KEC) 試験で、ZS と ZS-9 の結果は類似していた。臨床試験はすべて ZS を用いて実施した。

カリウムを体外に排出するための治療薬としての ZS 及び ZS-9 の *in vivo* 有用性については、ラット及びイヌを用いた GLP 適用経口投与毒性試験の一環として、またラットを用いた GLP 非適用の *in vivo* 薬理試験において検討した。後者の試験では、ZS-9 を用量漸増経口投与し、血清電解質、並びに糞及び尿中へのナトリウム、カリウム、尿素窒素、カルシウム及びマグネシウム排泄への影響を評価した。

ZS 及び ZS-9 の KEC を、高カリウム血症治療薬として市販されている有機高分子イオン交換樹脂であるポリスチレンスルホン酸ナトリウム (SPS) と比較する *in vitro* 試験も実施した。

ZS を経口投与されたイヌからは Zr が検出されず、ZS は体内に吸収されないと考えられた。また、ラットでは投与量の 99% が投与後 48 時間までに糞中に排泄された。更に、ZS は不溶性の無機化合物であり、全身循環血中に移行しないことから、ZS は第一相及び第二相代謝酵素や薬物トランスポーターに影響を及ぼさず、蛋白質と結合することもないと考えられた。これらのことから、ZS の分布及び代謝に関する試験を実施しなかった。

他剤との相互作用を検討するために一連の *in vitro* 試験を実施し、他剤の溶解性に及ぼす ZS の影響及び ZS の KEC に及ぼす他剤の影響を検討した。

イヌを用いた GLP 適用経口投与毒性試験の一環として、心血管系に関する *in vivo* 安全性薬理評価を実施した。ZS は不溶性であり、インキュベーション溶媒からの K⁺除去能があることから、human ether à go go related gene (hERG) をはじめ、他のイオンチャネル及び活動電位持続時間に対する影響を評価するのに通常用いる標準的な *in vitro* 試験は実施しなかった。ZS 及び ZS-9 の中枢神経系及び胃の運動性に対する影響は、ラット及びイヌを用いた GLP 適用経口投与毒性試験の一環として、一般状態に基づいて評価した。呼吸数に対する ZS 及び ZS-9 の影響については、イヌを用いた GLP 適用経口投与毒性試験の一環として評価した。

非臨床安全性の評価は主に ZS を用いて実施したが、初期の薬理試験の一部並びに 14 日間までの一般毒性試験及び *in vitro* 遺伝毒性試験は、非プロトン化型である ZS-9 を用いて実施した。毒性試験パッケージとして、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、遺伝毒性試験、並びにラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験を実施した。なお、開発初期の毒性試験は ZS-9 を用いて実施した。がん原性試験については、ZS 及び ZS-9 に遺伝毒性は認められず、

また ZS は体内に吸収されないこと、並びにラット及びイヌを用いた長期反復投与毒性試験のいずれにおいても前がん病変や腫瘍性病変が認められなかつたことから、実施しなかつた。ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において、生殖能、交尾行動、受胎能、妊娠、胚・胎児発生、及び出生後の発生に対する影響を評価した。イヌを用いた試験の一部では、追加動物に ZS 又は ZS-9 を塩化カリウムと併用投与し、観察された所見とカリウム低下との関連性について評価した。

ZS に関する非臨床薬理試験、非臨床薬物動態試験及び毒性試験の結果は、高カリウム血症治療薬としての ZS に関する本製造販売承認申請を支持するものである。

1.5.2.3 臨床試験の概略

国内の承認申請に用いる臨床データパッケージは、評価資料 4 試験（表 3 参照）と参考資料 7 試験（表 2）の計 11 試験で構成される。

完了している海外臨床試験

完了している ZS の海外臨床試験（日本からは不参加）の概要を表 2 に示す。試験デザインの詳細については CTD モジュール 2.7.6.2 項に示す。

表 2 完了している ZS の海外臨床試験（日本からは不参加）の概要

| 試験コード | 試験デザイン | 目的 | 被験者数 |
|-----------------------------|---|-----------------------------|----------------------------|
| 高カリウム血症患者を対象とする第 II/III 相試験 | | | |
| 参考資料 | | | |
| ZS-002 | 無作為化二重盲検プラセボ対照用量漸増試験 | 有効性及び安全性 | 90 例（投与症例） |
| ZS-003 | 補正期：無作為化二重盲検プラセボ対照試験 維持期：補正期に ZS を投与された被験者を対象とする無作為化二重盲検プラセボ対照試験 | 有効性及び安全性 | 753/543 例（投与症例） 補正期/維持期 |
| ZS-004 | 補正期：単群非盲検試験 維持期：無作為化二重盲検プラセボ対照試験 | 有効性及び安全性 | 258/237 例（投与症例） 補正期/維持期 |
| ZS-004E | ZS-004 試験の延長試験 非盲検非対照長期投与（最長 11 カ月）試験 | 長期安全性及び有効性 | 123 例（投与症例） |
| ZS-005 | 非盲検非対照長期投与（最長 12 カ月）試験 | 長期安全性及び有効性 | 751/746 例（投与症例） 補正期/維持期 |
| 健康被験者を対象とする第 I 相試験 | | | |
| 参考資料 | | | |
| ZS-006 | 非盲検 2 コホート単一順序クロスオーバー試験 | ナトリウム及びカリウム排出に対する ZS の影響を評価 | 30 例（投与症例） |

表 2 完了している ZS の海外臨床試験（日本からは不参加）の概要

| 試験コード | 試験デザイン | 目的 | 被験者数 |
|--------|-----------------------------|--------------------------------------|-------------|
| ZS-009 | 非盲検単回投与 9 コホート単一順序クロスオーバー試験 | 9 種類の薬剤の PK に及ぼす ZS の影響を評価する薬物相互作用試験 | 193 例（投与症例） |

日本人患者が参加した ZS の臨床試験

日本人患者が参加した ZS の臨床試験の概要を表 3 に示す。試験デザインの詳細については CTD モジュール 2.7.6.2 項に示す。

表 3 日本人患者が参加した ZS の臨床試験の概要

| 試験コード | 試験デザイン | 目的 | 被験者数 |
|---|-------------------------------------|------------|--|
| 日本人高カリウム血症患者を対象とする第 II/III 相試験 | | | |
| 評価資料、完了した試験 | | | |
| D9482C00002 (J-DFS) | 無作為化二重盲検プラセボ対照用量設定試験 | 有効性及び安全性 | 103 例（投与症例、いずれも日本人患者） 補正期 |
| 高カリウム血症患者（日本人患者を含む）を対象とする第 III 相試験 | | | |
| 評価資料、完了した試験 | | | |
| D9480C00002 (HARMONIZE Global) | 補正期：単群非盲検試験 維持期：無作為化二重盲検プラセボ対照試験 | 有効性及び安全性 | 267/248 例（投与症例、日本人投与症例 68/66 例） 補正期/維持期 |
| 日本人高カリウム血症患者を対象とする第 III 相試験 | | | |
| 評価資料、完了した試験 | | | |
| D9482C00001 (J-LTS) | 非盲検非対照長期投与（最長 12 カ月）試験 | 長期安全性及び有効性 | 150/150 例（投与症例、いずれも日本人患者） 補正期/維持期 |
| 血液透析を受けている高カリウム血症患者（日本人患者を含む）を対象とする第 III 相試験 | | | |
| 評価資料、完了した試験 | | | |
| D9480C00006 (DIALIZE) | 無作為化二重盲検プラセボ対照試験 | 有効性及び安全性 | 195 例（投与症例、日本人投与症例 56 例） 投与期 |

J-DFS: 国内用量設定試験、J-LTS: 国内長期投与試験

1.5.2.3.1 J-DFS 試験

本試験は、日本人高カリウム血症患者を対象として ZS 5 g 1 日 3 回 (tid) 及び ZS 10 g tid の有効性、安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価する、第 II/III 相、多施設共同、用量反応試験であった。ZS 5 g、ZS 10 g 又はプラセボに 1:1:1 の比で無作為に割り付け、48 時間 tid 投与した。

1.5.2.3.2 HARMONIZE Global 試験

本試験は、高カリウム血症患者を対象として ZS の安全性及び有効性を検討する、第 III 相、多施設共同、前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。スクリーニング期間（1 日）、48 時間の非盲検補正期（ZS 10 g tid）、28 日間の無作為化維持期（ZS 5 g 1 日 1 回 [qd]、ZS 10 g qd 又はプラセボに 2:2:1 の比で無作為割付け）及び追跡調査期間（治験薬最終投与の 7 日 [±1 日] 後に実施）で構成された。

1.5.2.3.3 J-LTS 試験

本試験は、日本人高カリウム血症患者を対象として ZS の長期投与の安全性及び忍容性を評価する、用量増減レジメンを用いる第 III 相、多施設共同、非盲検、単群試験であった。24 時間、48 時間又は 72 時間の非盲検補正期（ZS 10 g tid）及び 12 カ月の維持期（用量増減；5 g 隔日投与 [qod] /2.5 g qd、5 g qd、10g qd、15 g qd）で構成された。

1.5.2.3.4 DIALIZE 試験

本試験は、定期血液透析施行中の高カリウム血症患者を対象として、ZS の安全性及び有効性を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。1 週間のスクリーニング期間、8 週間の無作為化投与期（ZS 又はプラセボに 1:1 の比で無作為割付け、ZS 群は 5 g qd 開始、最初の 4 週間に 5 g qd、10 g qd 及び 15g qd の間で適宜増減、残りの 4 週間の用量は一定）及び透析スケジュールに合わせて 2 週間（±3 日）の追跡調査期間で構成された。

1.5.3 ベネフィットとリスク

ZS は、高カリウム血症の治療における現在の医学的アンメットニーズを満たすものである。ZS のカリウムに対する特異性、並びに臨床的に意義のある薬物相互作用がないことから、S-K 値の正常範囲への低下作用が速やかであること、消化器系の有害事象の発現率がプラセボ群を上回らないこと、低マグネシウム血症などの電解質障害を発現しないことなどが ZS の利点として挙げられる。さらに、ZS は長期投与試験において最長 12 カ月間、正常カリウム値を維持し、臨床的に意義のある低カリウム血症のリスクは低く、安全性プロファイルは許容可能なもので、高カリウム血症に対する ZS の長期投与を可能とするものである。さらに、DIALIZE 試験の結果から、ZS が血液透析を受けている高カリウム血症患者のカリウム値の正常カリウム値維持に有効であることが示された。

ZS の投与で特定された副作用は浮腫関連事象と低カリウム血症である。低カリウム血症は S-K 値の定期的なモニタリングによって発現を未然に防ぐことが可能であり、維持期においては用量調節ができることから、臨床的に意義のある低カリウム血症のリスクはさらに低減されると考えられる。浮腫は、標準治療に沿った従来の処置により管理可能である。

さらに、ZS は既存のカリウム吸着薬と比べて服薬時の水分摂取量が少なく、無味無臭で、1 日 1 回の服用で治療でき、継続投与で消化器症状による投与中止がほとんど起こらない。これらは、既存のカリウム吸着薬と比べて大きな利点であると考えられる。

結論として、透析を受けていない成人高カリウム血症患者における血清カリウム高値の補正、及び正常カリウム値を長期間に渡って維持する維持療法について、ZS の推奨用量での良好なベネフィット・リスクバランスが確認された。血液透析患者における高カリウム血症の治療でも ZS の良好なベネフィット・リスクプロファイルが確認された。以上から、ZS は現在の高カリウム血症の治療にパラダイムシフトをもたらす可能性のある新規治療法であり、高カリウム血症の速やかな補正と正常カリウム値の長期維持を可能とする、有効でかつ安全な経口薬剤になると期待される。

申請する添付文書案は、ZS の臨床開発プログラムで確認されたベネフィットとリスクを反映したものである。

1.5.4 申請効能及び申請製剤以外の開発状況

海外において小児を対象とした開発プログラムを実施している。

1.5.5 参考文献

日本腎臓学会 2012

日本腎臓学会. CKD 診療ガイド 2012. 東京医学社. 2012.

日本腎臓学会 2014

日本腎臓学会. 慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014 年版. 日腎会誌. 2014;56: 553-99.

日本腎臓学会 2018

日本腎臓学会. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018. 東京医学社. 2018.

日本透析医学会 2017

日本透析医学会. 図説 わが国の慢性透析療法の現況 2016 年 12 月 31 日現在. 2017.

前原ら 2012

前原 歩美、細井 伸子、岡部 洋子、松村 昌樹、植木 嘉衛. 透析患者の服薬コンプライアンスについての検討～内服状況調査結果より～. 第 57 回日本透析医学会学術集会・総会. 2012; 演題番: O-1157.

前田ら 2000

前田 憲志、山崎 親雄、天野 泉、渡邊 有三、小川 洋史、平松 武幸ら. 慢性腎不全に伴う高カリウム血症に対する SK-189 (アーガメイト[®]ゼリー) の臨床的検討. 腎と透析. 2000; 49: 137-52.

Betts et al 2016

Betts KA, Woolley JM, Chu L, Mu F, Tang W, Wu E. Real-World Treatment Discontinuation of Sodium Polystyrene Sulfonate. J Am Soc Nephrol 2016; 27: 547A, FR-PO786.

Betts et al 2017

Betts KA, Woolley JM, Mu F, Tang W, Wang Y, Wu E. Prevalence of Hyperkalemia in Medicare Patients. Am Soc Nephrol Kidney Week 2017 abstract: SA-PO430.

Castillo-Cejas et al 2013

Castillo-Cejas MD, de-Torres-Ramírez I, Alonso-Cotoner C. Colonic necrosis due to calcium polystyrene sulfonate (Kalimate) not suspended in sorbitol. Rev Esp Enferm Dig. 2013; 105: 232-4.

Collins et al 2014

Collins A, Reaven N, Funk S, et al. Potassium levels and mortality in patients with CKD. Poster presented at: American Society of Nephrology's 2014 Kidney Week; November 11-16, 2014; Philadelphia, PA. Poster TH-PO705.

Einhorn et al 2009

Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Moen MF, Seliger SL, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. Arch Intern Med. 2009; 169: 1156-62.

FDA 2017

FDA Drug Safety Communication. FDA recommends separating dosing of potassium-lowering drug sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) from all other oral drugs. Sep. 2017. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM574818.pdf>

Giles and Holloway 1996

Giles AM, Holloway P. Reference intervals for biochemical data. In: Weatherall DJK, Ledingham JGG, Warrell DA (eds). Oxford Textbook of Medicine (3rd edn). Oxford: Oxford University Press, 1996:4364.

Goyal et al 2012

Goyal A, Spertus JA, Gosch K, Venkitachalam L, Jones PG, Van den Berghe G, et al. Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction. *JAMA*. 2012; 307: 157-64.

Harel et al 2013

Harel Z, Harel S, Shah PS, Wald R, Perl J, Bell CM. Gastrointestinal adverse events with sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) use: a systematic review. *Am J Med*. 2013; 126: 264.e9-24.

Henneman et al 2016

Henneman A, Guirguis E, Grace Y, Patel D, Shah B. Emerging therapies for the management of chronic hyperkalemia in the ambulatory care setting. *Am J Health Syst Pharm*. 2016; 73: 33-44.

Kashihara et al 2019

Kashihara N, Kohsaka S, Kanda E, Okami S, Yajima T. Hyperkalaemia in real-world patients under continuous medical care in Japan. *Kidney Int Rep*. 2019; 4: 1248-60.

Khanagavi et al 2014

Khanagavi J, Gupta T, Aronow WS, Shah T, Garg J, Ahn C, et al. Hyperkalemia among hospitalized patients and association between duration of hyperkalemia and outcomes. *Arch Med Sci*. 2014; 10: 251-7.

Kovesdy et al 2007

Kovesdy CP, Regidor DL, Mehrotra R, Jing J, McAllister CJ, Greenland S, et al. Serum and dialysate potassium concentrations and survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007; 2: 999-1007.

Kovesdy et al 2018

Kovesdy CP, Matsushita K, Sang Y, Brunskill NJ, Carrero JJ, Chodick G, et al. Serum potassium and adverse outcomes across the range of kidney function: a CKD Prognosis Consortium meta-analysis. *Eur Heart J*. 2018; 39: 1535-42.

Krogager et al 2017

Krogager ML, Torp-Pedersen C, Mortensen RN, Køber L, Gislason G, Søgaard P, et al. Short-term mortality risk of serum potassium levels in hypertension: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Eur Heart J*. 2017; 38: 104-12.

Montford and Linas 2017

Montford JR, Linas S. How Dangerous Is Hyperkalemia? *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28: 3155-65.

Nakhoul et al 2015

Nakhoul GN, Huang H, Arrigain S, Jolly SE, Schold JD, Nally JV Jr, et al. Serum Potassium, End-Stage Renal Disease and Mortality in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol*. 2015; 41: 456-63.

Nyirenda et al 2009

Nyirenda MJ, Tang JI, Padfield PL, Seckl JR. Hyperkalaemia. *BMJ*. 2009; 339: b4114.

Palmer and Clegg 2015

Palmer BF, Clegg DJ. Hyperkalemia. JAMA. 2015; 314: 2405-6.

Soar et al 2010

Soar J, Perkins GD, Abbas G, Alfonzo A, Barelli A, Bierens JJ, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 8. Cardiac arrest in special circumstances: Electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution. Resuscitation. 2010; 81: 1400-33.

Sterns et al 2010

Sterns RH, Rojas M, Bernstein P, Chennupati S. Ion-exchange resins for the treatment of hyperkalemia: are they safe and effective? J Am Soc Nephrol. 2010; 21: 733-5.

Takashima et al 2004

Takashima K, Mizuno Y, Arita K, Igarashi S, Ushioki, Y. Comparative testing of Kalimate and Argamate Jelly in hemodialysis patients. Jpn J Pharm Health Care Sci. 2004; 30: 584-7.

Watson et al 2012

Watson MA, Baker TP, Nguyen A, Sebastianelli ME, Stewart HL, Oliver DK, et al. Association of prescription of oral sodium polystyrene sulfonate with sorbitol in an inpatient setting with colonic necrosis: a retrospective cohort study. Am J Kidney Dis. 2012; 60: 409-16.

Yusuf et al 2016

Yusuf AA, Hu Y, Singh B, Menoyo JA, Wetmore JB. Serum Potassium Levels and Mortality in Hemodialysis Patients: A Retrospective Cohort Study. Am J Nephrol. 2016; 44: 179-86.

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物
版番号：[REDACTED]

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

| | |
|------------------------------|---|
| 目次..... | 2 |
| 1.6.1 外国における使用状況..... | 3 |
| 1.6.2 主要国の添付文書の概要 | 4 |

表目次

| | |
|----------------------------------|---|
| 表 1 主要国の承認状況 | 3 |
| 表 2 主要国の添付文書の概要 | 4 |

1.6.1 外国における使用状況

2019年5月現在、欧州連合（EU）及び米国にて承認されている。欧州連合（EU）及び米国の承認状況の詳細を表1に示した。

表1 主要国の承認状況

| 国名 | 販売名 | 承認年月日 |
|----------|--|------------|
| 欧州連合（EU） | Lokelma 5 g powder for oral suspension | 2018年3月22日 |
| | Lokelma 10 g powder for oral suspension | |
| 米国 | LOKELMA TM (sodium zirconium cyclosilicate) for oral suspension | 2018年5月18日 |

1.6.2 主要国の添付文書の概要

主要国の添付文書の概要を表2に示す。なお、原文は添付資料とした。

表2 主要国の添付文書の概要

| 国名 | 欧州 | 米国 |
|-------|---|--|
| 販売名 | Lokelma 5 g powder for oral suspension Lokelma 10 g powder for oral suspension | LOKELMA™ (sodium zirconium cyclosilicate) for oral suspension |
| 効能・効果 | 4.1 適応症 Lokelma は成人患者における高カリウム血症の治療を適応とする。 | 1 適応症及び使用方法 LOKELMA は成人における高カリウム血症の治療を適応とする。 使用の制限 LOKELMA は、作用発現の遅延のため、生命を脅かす高カリウム血症の緊急治療として使用すべきではない [臨床薬理 (12.2)、臨床試験 (14) 参照]。 |
| 用法・用量 | 4.2 用法・用量 用量 <u>成人 (高齢者を含む)</u> 補正期 Lokelma の推奨開始用量は 10g であり、水に懸濁して 1 日 3 回経口投与する。カリウム値が正常域に達した後、維持期レジメンで投与すること (下記参照)。 通常、24~48 時間以内にカリウム値は正常域に達する。治療開始 48 時間後においても高カリウム状態である場合は、さらに 24 時間、同じレジメンで投与を継続することができる。投与 72 時間後に血清カリウム値が正常域に達しない場合は、他の治療方法を検討すること。 | 2 用法・用量 2.1 用量 高カリウム血症の初回治療において、LOKELMA の推奨用量は 1 日 3 回 10g の投与であり、最大 48 時間まで投与する。水に懸濁液して経口投与する [用法・用量 (2.2) 参照]。 継続治療において、推奨用量は 1 日 1 回 10g である。血清カリウム値を測定し、血清カリウム値及び目標とする範囲値に基づき、LOKELMA の用量を調整する。維持治療中は、血清カリウム値に基づき 1 週間以上間隔をあけて 5g ずつ增量することができる。血清カリウム値が目標範囲値未満である場合、LOKELMA を減量するか又は投与を中止すること。維持用量の推奨用量は 5g 隔日～15g 1 日 1 回の範囲である。 |

表2 主要国の添付文書の概要

| 国名 | 欧州 | 米国 |
|----|---|--|
| | <p>維持期</p> <p>血清カリウム値が正常域に達した後、高カリウム血症の再発を防ぐための、Lokelma の最小有効用量を設定すること。開始用量として 1 日 1 回 5g が推奨され、正常カリウム値を維持するために、必要に応じて 1 日 1 回 10g まで增量又は 1 回 5g の隔日投与まで減量することができる。維持療法において、1 日 1 回 10g を超える用量を投与しないこと。</p> <p>治療中は定期的に血清カリウム値を測定すること。測定頻度は、併用薬剤、慢性腎臓病の進展度合い及び食事によるカリウム摂取量等の様々な要因による。</p> <p>重度の低カリウム血症が発生した場合は、Lokelma の投与を中止し、患者を再度評価すること。</p> <p>飲み忘れ</p> <p>患者が飲み忘れた場合、次回の服用時間に通常の用量を服用するよう指導すること。</p> <p>特別な患者集団</p> <p>腎機能障害／肝機能障害のある患者</p> <p>腎機能障害又は肝機能障害のある患者において、通常用量からの変更は不要である。</p> <p>小児集団</p> <p>小児及び青年期（18 歳未満）における Lokelma の安全性及び有効性は確立していない。データがない。</p> <p>投与方法</p> <p>経口投与</p> <p>分包内の全ての薬剤を、約 45mL の水を入れたグラスに空けて、よく攪拌すること。粉末は水に溶解しない。無味の液体を白濁した状態で服用すること。粉末が沈殿した場合は、再度攪拌すること。全量を確実に服用すること。</p> <p>懸濁液は食事の有無に関わらず服用することができる。</p> | <p>2.2 再調製及び用法について</p> <p>通常、他の経口薬は LOKELMA 投与の 2 時間以上前又は 2 時間後以降に投与すること【薬物相互作用（7）参照】。</p> <p>以下のとおり患者に指導すること。分包内の全ての薬剤をテーブルスプーン約 3 杯（必要な場合はそれ以上）の水を入れたグラスに空けること。よく攪拌して直ちに服用すること。なお、グラスに粉末が残る場合は、水を加えて攪拌し、直ちに服用すること。全量を確実に服用するため、粉末がなくなるまで繰り返すこと。</p> |

表2 主要国の添付文書の概要

| 国名 | 欧州 | 米国 |
|--------|--|--|
| 使用上の注意 | <p>4.3 禁忌 有効成分に対する過敏症</p> <p>4.4 重要な警告及び使用上の注意</p> <p><u>血清カリウム値</u> 血清カリウム値に影響を及ぼす薬剤（レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（RAAS）阻害薬又は利尿薬等）及びLokelmaの用量変更後などを含む、臨床上、必要な場合に血清カリウム値を測定すること。</p> <p><u>低カリウム血症</u> 低カリウム血症が認められることがある（4.8 項参照）。中等度～重度の低カリウム血症を防ぐため、維持用量に記載した通り、用量の調整が必要となることがある。重度の低カリウム血症の患者では、Lokelmaの投与を中止し、患者の再度評価すること。</p> <p><u>QT 延長</u> 高カリウム血症の補正時において、血清カリウム値の低下による生理学的な結果としてQT間隔延長が認められることがある。</p> <p><u>X線との干渉リスク</u> ジルコニウムナトリウム環状ケイ酸塩はX線に対して不透過である可能性がある。腹部X線を実施する場合、放射線画像診断医はこれを念頭におくこと。</p> <p><u>消化管穿孔</u> Lokelmaの使用による腸穿孔のリスクは現時点では不明である。Lokelmaによる腸穿孔事象は報告されていない。消化管で作用する樹脂製剤で消化管穿孔が報告されていることから、消化管穿孔に関連する徵候や症状に注意すること。</p> | <p>4 禁忌 該当なし</p> <p>5 警告及び使用上の注意</p> <p>5.1 消化管運動障害患者における胃腸障害 重度の便秘や腸管閉塞、腸管宿便等（術後の腸運動障害を含む）を有する患者へのLOKELMAの投与を避けること。これらの症状を有する患者を対象とした試験はなく有効性が期待できない可能性及び消化管の状態を悪化させる可能性があるため。</p> <p>5.2 浮腫 LOKELMA 5g 毎に、約400mgのナトリウムを含有している。LOKELMAの臨床試験では、浮腫の重症度は概して軽度から中等度であり、1日1回15gを投与している患者でより高頻度にみられた。特にナトリウム摂取量を制限すべき患者や水分過負荷を起こしやすい患者（心不全や腎疾患等）では、浮腫の徵候をモニタリングすること。適切であれば、食事によるナトリウム摂取量を調整するよう患者に指導すること。必要に応じて利尿薬の增量を行うこと。【副作用（6）参照】</p> <p>6 副作用 以下の副作用については、添付文書の他の項に詳細に記載した。</p> <ul style="list-style-type: none">・浮腫 [警告及び使用上の注意（5.2）参照] |

表2 主要国の添付文書の概要

| 国名 | 欧州 | 米国 |
|----|---|--|
| | <p><u>臨床データの制限</u></p> <p><u>透析を受けている患者</u></p> <p>透析治療を受けている患者を対象とした Lokelma の臨床試験は実施されていない。</p> <p><u>重度の高カリウム血症</u></p> <p>血清カリウム値が 6.5mmol/L を超える患者に対する使用経験は限られている。</p> <p><u>長期の曝露</u></p> <p>Lokelma の臨床試験は、1 年を超える曝露を含んでいない。</p> <p>4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用</p> <p><u>他剤がジルコニウムナトリウム環状ケイ酸塩に及ぼす影響</u></p> <p>ジルコニウムナトリウム環状ケイ酸塩は体内に吸収されず、代謝されないため、ジルコニウムナトリウム環状ケイ酸塩の薬理作用に対して他の薬剤による影響はないと考えられる。</p> <p><u>ジルコニウムナトリウム環状ケイ酸塩が他の医薬品に及ぼす影響</u></p> <p>ジルコニウムナトリウム環状ケイ酸塩は体内で吸収されず、代謝されず、他の医薬品に対して重大な結合を起こさないため、他の医薬品への影響は限定されている。</p> <p>ジルコニウムナトリウム環状ケイ酸塩は、水素イオンを吸着することにより胃内 pH を一時的に増加させることがある。そのため、胃内 pH 依存的なバイオアベイラビリティを示す併用薬剤の溶解性及び吸収動態に影響を及ぼす可能性がある。</p> <p>健康被験者を対象とした臨床薬物相互作用試験では、ジルコニウムナトリウム環状ケイ酸塩とアムロジピン、クロピドグレル、アトルバスタチン、フロセミド、グリビジド、ワルファリン、ロサルタン又はレボチロキシンとの併用により、</p> | <p>6.1 臨床試験成績</p> <p>臨床試験は種々の条件下で実施されているため、臨床試験で認められた副作用の発現率は他の医薬品の臨床試験の副作用の頻度と直接比較できない。また実臨床における発現頻度を反映していない可能性がある。</p> <p>高カリウム血症患者を対象とした安全性及び有効性試験における LOKEMLA の総曝露は、1,760 例であった。うち、652 例は少なくとも 6 ヶ月間、507 例は少なくとも 1 年間曝露された。</p> <p>プラセボ対照試験 (n=1,009) には、22~96 歳の患者が含まれており、女性 (n=454)、白人 (n=859) 及び黒人 (n=130) が含まれていた。患者は高カリウム血症に加えて慢性腎臓病、心不全及び糖尿病などに罹患していた。</p> <p>LOKEMLA を 1 日 1 回 28 日間まで患者に投与したプラセボ対照臨床試験では、プラセボ群の 2.4%に対して 5g を投与された患者の 4.4%、10g を投与された患者の 5.9%、15g を投与された患者の 16.1%で浮腫が報告された。長期非対照臨床試験では、ほとんどの患者が 1 日 1 回 15g 未満の用量で投与を継続し、浮腫関連の副作用（浮腫、全身性浮腫及び末梢性浮腫）は 8~11% の患者で報告された。</p> <p><u>臨床検査値異常</u></p> <p>臨床試験では、LOKEMLA 投与患者群の 4.1% で血清カリウム値が 3.5mEq/L 未満の低カリウム血症が認められ、LOKEMLA の減量又は中止により消失した。</p> <p>7 薬物相互作用</p> <p>LOKEMLA は胃内 pH を一時的に上昇させる可能性があり、その結果、pH 依存的な溶解性を示す薬剤の吸収に影響を及ぼす可能性がある。LOKEMLA の服用直前直後にこれらの薬剤</p> |

表2 主要国の添付文書の概要

| 国名 | 欧州 | 米国 |
|----|---|---|
| | <p>臨床的に問題となる薬物相互作用は認められなかった。ダビガトランを胃酸分泌抑制剤と併用投与したときと同じく、ジルコニウムナトリウム環状ケイ酸塩とダビガトランの併用投与により、ダビガトランの C_{max} 及び AUC は約 40% 低下した。いずれの医薬品においても、用量の調整の必要性及び服用間隔をあける必要性はない。ただし、ジルコニウムナトリウム環状ケイ酸塩は、臨床的に意義のある胃内 pH 依存的なバイオアベイラビリティを示す経口薬投与の少なくとも 2 時間以上前又は 2 時間後以降に投与すること。</p> <p>胃内 pH 上昇による薬物相互作用の可能性を避けるため、ジルコニウムナトリウム環状ケイ酸塩の 2 時間以上前又は 2 時間後以降に投与すべき医薬品の例としては、アゾール系抗真菌薬（ケトコナゾール、イトラコナゾール及び posaconazole）、抗 HIV 薬（アタザナビル、ネルフィナビル、インジナビル、リトナビル、サキナビル、ネルフィナビル、ラルテグラビル、ledipasvir、リルピビリン）及び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）がある。</p> <p>ジルコニウムナトリウム環状ケイ酸塩は、胃内 pH 依存性のバイオアベイラビリティを示さない経口薬と投与時間をあけることなく併用することができる。</p> <p>4.6 生殖能、妊婦及び授乳婦</p> <p>妊婦</p> <p>妊婦を対象としたジルコニウムナトリウム環状ケイ酸塩の使用に関するデータは得られていない。動物実験において、生殖毒性に関して直接的又は間接的な有害作用は示唆されていない（5.3 項参照）。予防措置としては、妊娠中に Lokelma を使用しないことが望ましい。</p> | <p>併用した場合、その有効性又は安全性に影響を及ぼす可能性がある。通常、他の経口薬は LOKELMA 投与の 2 時間以上前又は 2 時間後以降に投与すること。【用法・用量（2.2）及び臨床薬理（12.3）参照】</p> <p>LOKELMA は pH 依存的な溶解性を示さない薬剤の全身曝露に影響を及ぼさないと考えられるため、併用薬が pH 依存的な溶解性を示さないと判断される場合は、服用間隔をあける必要はない。</p> <p>8 特定集団における使用</p> <p>8.1 妊婦</p> <p><u>リスクの要約</u></p> <p>LOKELMA は経口投与では吸収されないため、妊婦の服用により胎児が本剤の曝露を受けることはないと考えられる。</p> <p>8.2 授乳</p> <p><u>リスクの要約</u></p> <p>LOKELMA は経口投与では吸収されないため、授乳時の服用により小児は本剤の曝露を受けることはないと考えられる。</p> <p>8.4 小児への投与</p> <p>小児における安全性と有効性は確立されていない。</p> <p>8.5 高齢者への投与</p> <p>LOKELMA の臨床試験の総被験者数のうち、58%が 65 歳以上であり、25%が 75 歳以上であった。これらの患者と 65 歳未満の患者との間で、安全性及び有効性の全般的な差は認められなかった。</p> |

表 2 主要国の添付文書の概要

| 国名 | 欧州 | 米国 |
|----|---|----|
| | <p><u>授乳婦</u> ラットを用いた出生後の試験では、ジルコニウムナトリウム環状ケイ酸塩の母動物への曝露は、出生後の発生に影響を及ぼさなかった。物理化学的性質により、ジルコニウムナトリウム環状ケイ酸塩は体内に吸収されず、乳汁中に移行することはないと考えられる。ジルコニウムナトリウム環状ケイ酸塩の授乳中の女性に対する全身曝露はごくわずかであるため、授乳中の新生児／乳児への影響はないと考えられる。授乳中に Lokelma を使用することは可能である。</p> <p><u>生殖能</u> 本剤を投与されたラット及びウサギにおいて、胚・胎児発生に対する有害な影響は認められなかった。</p> <p>4.7 運転及び機械操作に及ぼす影響 Lokelma の運転及び機械操作能力に対する影響はないかまたはごくわずかである。</p> <p>4.8 好ましくない作用 <u>安全性プロファイルの要約</u> 最も頻度の高い副作用は、低カリウム血症（4.1%）及び浮腫関連事象（5.7%）であった。</p> <p><u>副作用の一覧表</u> Lokelma の安全性プロファイルは、1年間曝露された 507 例を含む 1760 例の患者を対象とした臨床試験により評価された。 比較対照試験において特定された副作用を表 1 に示す。 副作用の頻度分類は次のとおりである。非常に高頻度（≥ 1/10）、高頻度（1/100～<1/10）、低頻度（1/1,000～</p> | |

表 2 主要国の添付文書の概要

| 国名 | 欧州 | 米国 | | | | | | |
|-------------------|--|--------|-----|-----------|---------|-------------------|--------|--|
| | <p>1/100)、まれ (1/10,000~<1/1,000)、非常にまれ (<1/10,000)、不明 (入手データからは推定不可能)。</p> <p>表 1. 臨床試験における副作用の一覧</p> <table border="1"><tr><td>器官別大分類</td><td>高頻度</td></tr><tr><td>代謝および栄養障害</td><td>低カリウム血症</td></tr><tr><td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td>浮腫関連事象</td></tr></table> <p><u>特定された副作用の詳細</u></p> <p><u>低カリウム血症</u></p> <p>臨床試験では、Lokelma を投与された患者の 4.1%において血清カリウム値が 3.5mmol/L 未満の低カリウム血症を発症し、Lokelma の用量調整又は投与中止により消失した。</p> <p><u>浮腫関連事象</u></p> <p>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、及び末梢腫脹を含む浮腫関連事象は、Lokelma を投与された患者の 5.7%で報告された。これらの事象は維持期でのみ認められ、15g を投与した患者により高頻度にみられた。53%は利尿薬の投与開始又は利尿薬の調整により管理され、残りの患者は治療を要しなかった。</p> <p><u>長期投与時の曝露</u></p> <p>874 例の患者に Lokelma を 1 年まで投与した 2 つの非盲検臨床試験において、治験医師により本剤との因果関係ありと判断された下記の事象が報告された。消化管事象 [便秘 (2.9%)、下痢 (0.9%)、腹痛／膨満 (0.5%)、恶心 (1.6%) 及び嘔吐 (0.5%)]、過敏性反応 [(発疹、0.3%) 及びそう痒症 (0.1%)]。これらの事象は軽度から</p> | 器官別大分類 | 高頻度 | 代謝および栄養障害 | 低カリウム血症 | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 浮腫関連事象 | |
| 器官別大分類 | 高頻度 | | | | | | | |
| 代謝および栄養障害 | 低カリウム血症 | | | | | | | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 浮腫関連事象 | | | | | | | |

表 2 主要国の添付文書の概要

| 国名 | 欧州 | 米国 |
|----|--|----|
| | <p>中等度であり、重篤とは報告されず、本剤による治療を継続中におおむね回復した。非盲検試験デザインであるため、これらの事象と Lokelma の因果関係は明らかではない。</p> <p><u>副作用と疑われる事象の報告</u></p> <p>承認後に本剤の副作用と疑われる事象を報告することは重要である。それにより、本剤のベネフィット・リスクバランスの継続評価が可能となる。医療従事者は、添付資料 V に示す国の報告システムを通じて、副作用と疑われるすべての事象を報告すること。</p> <p>4.9 過量投与</p> <p>ジルコニウムナトリウム環状ケイ酸塩を用いた過量投与が低カリウム血症を引き起こす可能性がある。血清カリウム値を測定し、必要に応じてカリウム補充を行うこと。</p> | |

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use LOKELMA™ safely and effectively. See full prescribing information for LOKELMA™.

LOKELMA™ (sodium zirconium cyclosilicate) for oral suspension

Initial U.S. Approval: 2018

INDICATIONS AND USAGE

LOKELMA is a potassium binder indicated for the treatment of hyperkalemia in adults. (1)

Limitation of Use

LOKELMA should not be used as an emergency treatment for life-threatening hyperkalemia because of its delayed onset of action. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Recommended starting dose is 10 g administered three times a day for up to 48 hours. (2.1)
- For maintenance treatment, recommended dose is 10 g once daily. (2.1)
- Adjust dose at one-week intervals as needed (by 5 g daily) to obtain desired serum potassium target range. (2.1)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- For oral suspension: 5 g per packet (3)

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Dosage
- 2.2 Reconstitution and Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Gastrointestinal Adverse Events in Patients with Motility Disorders
- 5.2 Edema

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Studies Experience

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

- For oral suspension: 10 g per packet (3)

CONTRAINDICATIONS

None. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Gastrointestinal Adverse Events in Patients with Motility Disorders. (5.1)
- Edema. (5.2)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions with LOKELMA: mild to moderate edema. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact AstraZeneca at 1-800-236-9933 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

In general, other oral medications should be administered at least 2 hours before or 2 hours after LOKELMA. (2.2, 7, 12.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 7/2018

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Study 1
- 14.2 Study 2
- 14.3 Eleven-Month Extension Study
- 14.4 Study 3

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

LOKELMA is indicated for the treatment of hyperkalemia in adults.

Limitation of Use

LOKELMA should not be used as an emergency treatment for life-threatening hyperkalemia because of its delayed onset of action [*see Clinical Pharmacology (12.2) and Clinical Studies (14)*].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosage

For initial treatment of hyperkalemia, the recommended dose of LOKELMA is 10 g administered three times a day for up to 48 hours. Administer LOKELMA orally as a suspension in water [*see Dosage and Administration (2.2)*].

For continued treatment, the recommended dose is 10 g once daily. Monitor serum potassium and adjust the dose of LOKELMA based on the serum potassium level and desired target range. During maintenance treatment, the dose may be up-titrated based on the serum potassium level at intervals of 1-week or longer and in increments of 5 g. The dose of LOKELMA should be decreased or discontinued if the serum potassium is below the desired target range. The recommended maintenance dose range is from 5 g every other day to 15 g daily.

2.2 Reconstitution and Administration

In general, other oral medications should be administered at least 2 hours before or 2 hours after LOKELMA [*see Drug Interactions (7)*].

Instruct patients to empty the entire contents of the packet(s) into a drinking glass containing approximately 3 tablespoons of water or more if desired. Stir well and drink immediately. If powder remains in the drinking glass, add water, stir and drink immediately. Repeat until no powder remains to ensure the entire dose is taken.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For oral suspension: 5 g or 10 g of white powder in a foil-lined packet.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Gastrointestinal Adverse Events in Patients with Motility Disorders

Avoid use of LOKELMA in patients with severe constipation, bowel obstruction or impaction, including abnormal post-operative bowel motility disorders, because LOKELMA has not been studied in patients with these conditions and may be ineffective and may worsen gastrointestinal conditions.

5.2 Edema

Each 5 g dose of LOKELMA contains approximately 400 mg of sodium. In clinical trials of LOKELMA, edema was generally mild to moderate in severity and was more commonly seen in patients treated with 15 g once daily. Monitor for signs of edema, particularly in patients who should restrict their sodium intake or are prone to fluid overload (e.g., heart failure or renal disease). Advise patients to adjust dietary sodium, if appropriate. Increase the dose of diuretics as needed [*see Adverse Reactions (6)*].

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail elsewhere in the label:

- Edema [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

6.1 Clinical Studies Experience

Because clinical studies are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical studies of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical studies of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The total exposure to LOKEELMA in the safety and efficacy clinical trials of patients with hyperkalemia was 1,760 patients with 652 patients exposed to LOKEELMA for at least 6 months and 507 patients exposed for at least one year.

The population (n=1,009) in the placebo-controlled trials included patients aged 22 to 96 years, females (n=454), Caucasians (n=859) and Blacks (n=130). Patients had hyperkalemia in association with comorbid diseases such as chronic kidney disease, heart failure and diabetes mellitus.

In placebo-controlled trials in which patients were treated with once daily doses of LOKEELMA for up to 28 days, edema was reported in 4.4% of patients receiving 5 g, 5.9% of patients receiving 10 g and 16.1% of patients receiving 15 g LOKEELMA compared to 2.4% of patients receiving placebo. In longer-term uncontrolled trials in which most patients were maintained on doses <15 g once daily, adverse reactions of edema (edema, generalized edema and peripheral edema) were reported in 8% to 11% of patients.

Laboratory Abnormalities

In clinical trials, 4.1% of LOKEELMA-treated patients developed hypokalemia with a serum potassium value less than 3.5 mEq/L, which resolved with dosage reduction or discontinuation of LOKEELMA.

7 DRUG INTERACTIONS

LOKEELMA can transiently increase gastric pH. As a result, LOKEELMA can change the absorption of co-administered drugs that exhibit pH-dependent solubility, potentially leading to altered efficacy or safety of these drugs when taken close to the time LOKEELMA is administered. In general, other oral medications should be administered at least 2 hours before or 2 hours after LOKEELMA [*see Dosage and Administration (2.2) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

LOKEELMA is not expected to impact systemic exposure of drugs that do not exhibit pH-dependent solubility and so spacing is not needed if it has been determined that the concomitant medication does not exhibit pH-dependent solubility.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

LOKEELMA is not absorbed systemically following oral administration and maternal use is not expected to result in fetal exposure to the drug.

8.2 Lactation

Risk Summary

LOKELMA is not absorbed systemically following oral administration, and breastfeeding is not expected to result in exposure of the child to LOKELMA.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

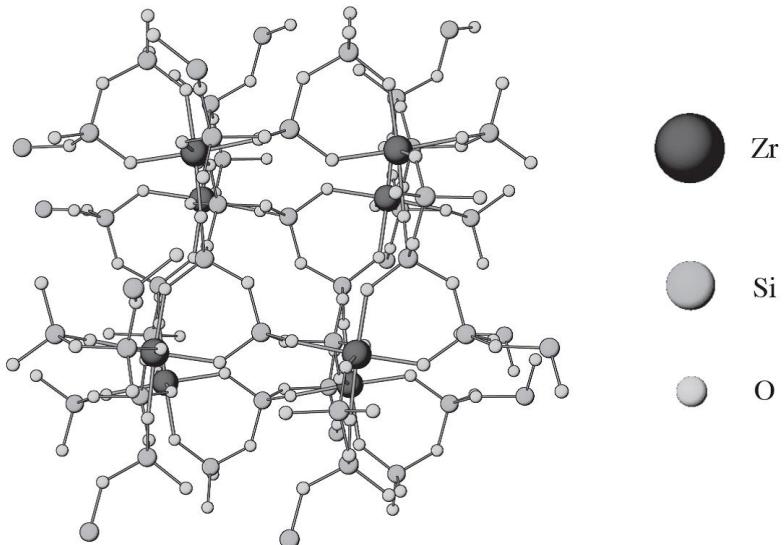
Of the total number of subjects in clinical studies of LOKELMA, 58% were age 65 and over, while 25% were 75 and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these patients and younger patients.

11 DESCRIPTION

LOKELMA is a powder for oral suspension. The active ingredient in LOKELMA is sodium zirconium cyclosilicate, a potassium binder. Sodium zirconium cyclosilicate is a non-absorbed zirconium silicate that preferentially exchanges potassium for hydrogen and sodium. LOKELMA is a free flowing, odorless, insoluble white powder for oral suspension. It has a mean particle size of 20 μm and includes no more than 3% of particles with a diameter below 3 μm . Each 5 g of sodium zirconium cyclosilicate contains 400 mg of sodium.

The chemical formula of sodium zirconium cyclosilicate is $\text{Na}_{-1.5}\text{H}_{-0.5}\text{ZrSi}_3\text{O}_9 \bullet 2\text{--}3\text{H}_2\text{O}$.

Figure 1: Crystal Structure of Sodium Zirconium Cyclosilicate



12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

LOKELMA (sodium zirconium cyclosilicate) is a non-absorbed zirconium silicate that preferentially captures potassium in exchange for hydrogen and sodium. *In vitro*, LOKELMA has a high affinity for potassium ions, even in the presence of other cations such as calcium and magnesium. LOKELMA increases fecal potassium excretion through binding of potassium in the lumen of the gastrointestinal tract. Binding of potassium reduces the concentration of free potassium in the gastrointestinal lumen, thereby lowering serum potassium levels.

12.2 Pharmacodynamics

In a study in healthy adult subjects, LOKEELMA administered as 5 g or 10 g once daily for four days caused a dose-dependent increase in fecal potassium excretion. Corresponding dose-dependent decreases in urinary potassium excretion and serum potassium were also observed.

In patients with hyperkalemia treated with LOKEELMA 10 g three times a day for up to 48 hours, reductions in serum potassium were observed one hour after initiation of therapy; serum potassium concentrations continued to decline over the 48-hour treatment period [*see Clinical Studies (14.2)*]. In patients not continuing LOKEELMA, potassium levels increased. Patients with higher starting serum potassium levels or receiving a higher dose have greater reductions in serum potassium.

LOKEELMA causes a small dose-dependent increase in serum bicarbonate concentrations (1.1 mmol/L at 5 g once daily, 2.3 mmol/L at 10 g once daily and 2.6 mmol/L at 15 g once daily as compared with a mean increase of 0.6 mmol/L in patients treated with placebo). The clinical significance of this finding is unclear.

12.3 Pharmacokinetics

LOKEELMA is an inorganic, insoluble compound that is not subject to enzymatic metabolism. In a clinical study in patients with hyperkalemia in which zirconium concentrations were measured in the urine and blood, zirconium concentrations were similar in treated and untreated patients (i.e., either undetectable or around the lower limit of quantification of the assay). An *in vivo* mass balance study in rats showed that LOKEELMA was recovered in the feces with no evidence of systemic absorption.

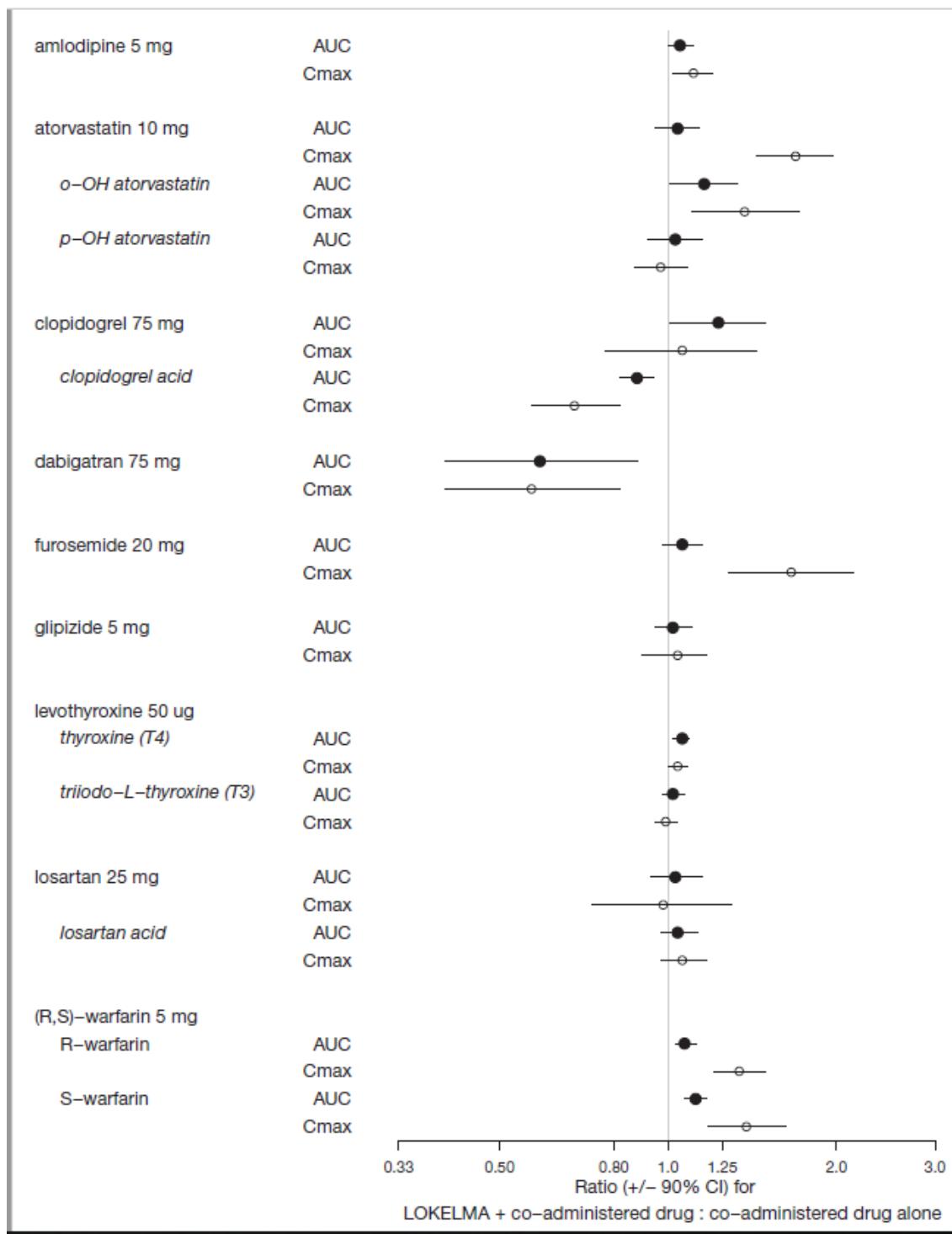
Drug Interactions

Thirty-nine (39) drugs were tested to determine potential interactions with LOKEELMA.

Sixteen (16) drugs tested did not show an *in vitro* interaction with LOKEELMA (allopurinol, apixaban, aspirin, captopril, cyclosporine, digoxin, ethinyl estradiol, lisinopril, magnesium, metformin, phenytoin, prednisone, propranolol, quinapril, spironolactone and ticagrelor).

Nine (9) of the 23 drugs that showed an *in vitro* interaction were subsequently tested *in vivo* in healthy volunteers. Losartan, glipizide and levothyroxine did not show any changes in exposure when co-administered with LOKEELMA. However, there was an increase in systemic exposure to weak acids such as furosemide and atorvastatin, and a decrease in systemic exposure to weak bases such as dabigatran when co-administered with LOKEELMA, as shown in Figure 2. These changes are consistent with the hypothesis that LOKEELMA, by elevating gastric pH, affects the systemic exposure of co-administered drugs whose solubility is pH-dependent [*see Drug Interactions (7)*].

Figure 2: Effects of LOKELMA on the Pharmacokinetic Exposures of Other Orally Administered Medications



13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

The following tests for mutagenic potential of sodium zirconium cyclosilicate were negative: (1) the Ames (*S. typhimurium* and *E. coli*) test; (2) chromosomal aberration assay in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells; and (3) *in vivo* rat micronucleus assay. Given that zirconium cyclosilicate is not genotoxic, not absorbed from the gastrointestinal tract,

and did not cause local gastrointestinal alterations in a chronic toxicity study in dogs, carcinogenicity studies in animals to evaluate tumorigenic potential of sodium zirconium cyclosilicate were not deemed to be necessary.

Fertility in male and female rats has been assessed at doses up to a Human Equivalent Dose (HED) of 58 g per day (the maximum feasible dose) with no adverse effects.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Study 1

The effectiveness of LOKELMA in lowering serum potassium was demonstrated in a two-part, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial (NCT01737697) in patients with hyperkalemia (5 to 6.5 mEq/L, mean potassium 5.3 mEq/L), Study 1.

In the first phase of the trial (the acute phase), 753 patients were randomized to receive one of four doses of LOKELMA (1.25, 2.5, 5, or 10 g) or placebo, administered three times daily for the initial 48 hours with meals.

The mean age of patients was 66 years, 59% of patients were men, and 86% were Caucasian. Approximately 60% of patients had chronic kidney disease, 10% had heart failure, 62% had diabetes mellitus, and 67% were on renin angiotensin aldosterone system (RAAS) inhibitor therapy at baseline.

The primary endpoint in the acute phase was the difference in the exponential rate of change in serum potassium levels during the initial 48 hours of study drug treatment, comparing placebo-treated patients and LOKELMA-treated patients. The study met its primary endpoint demonstrating a greater reduction in serum potassium levels for the 2.5, 5, and 10 g (three times a day) dose groups compared to the placebo group ($p < 0.001$). As displayed in Table 1 for the secondary endpoint of potassium change from baseline, LOKELMA showed dose-dependent reductions in serum potassium at 2.5, 5, and 10 g. In patients administered 10 g TID, the mean serum potassium reduction was -0.7 mEq/L at 48 hours. Patients with higher starting potassium levels had a greater response to LOKELMA. LOKELMA was effective in lowering potassium levels in patients with chronic kidney disease, heart failure, diabetes mellitus and those taking RAAS inhibitor therapy.

Table 1: Study 1 - Potassium Change from Baseline to 48 hours

| Mean Serum Potassium Change mEq/L (95% Confidence Intervals) Sample Size | Placebo | 1.25 g TID | 2.5 g TID | 5 g TID | 10 g TID |
|--|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| All Patients | -0.2 (-0.3, -0.2) n=158 | -0.3 (-0.4, -0.2) n=150 | -0.5 (-0.5, -0.4) n=137 | -0.5 (-0.6, -0.5) n=152 | -0.7 (-0.8, -0.7) n=140 |
| Baseline Serum Potassium >5.5 mEq/L | -0.4 (-0.6, -0.3) n=40 | -0.3 (-0.5, -0.2) n=40 | -0.6 (-0.7, -0.4) n=37 | -0.9 (-1.0, -0.7) n=29 | -1.1 (-1.3, -0.9) n=22 |

Patients who achieved a potassium level between 3.5 and 5 mEq/L after receiving LOKELMA during the acute phase were re-randomized to receive once daily placebo or 1.25, 2.5, 5, or 10 g of once daily LOKELMA for 12 days together with breakfast.

The primary endpoint in the maintenance phase was the difference in the exponential rate of change in serum potassium levels over the 12-day treatment interval, comparing patients receiving LOKELMA and patients receiving placebo. The study met the primary efficacy endpoint at the 5 and 10 g doses when compared with their respective placebo groups ($p < 0.01$ and $p < 0.001$).

14.2 Study 2

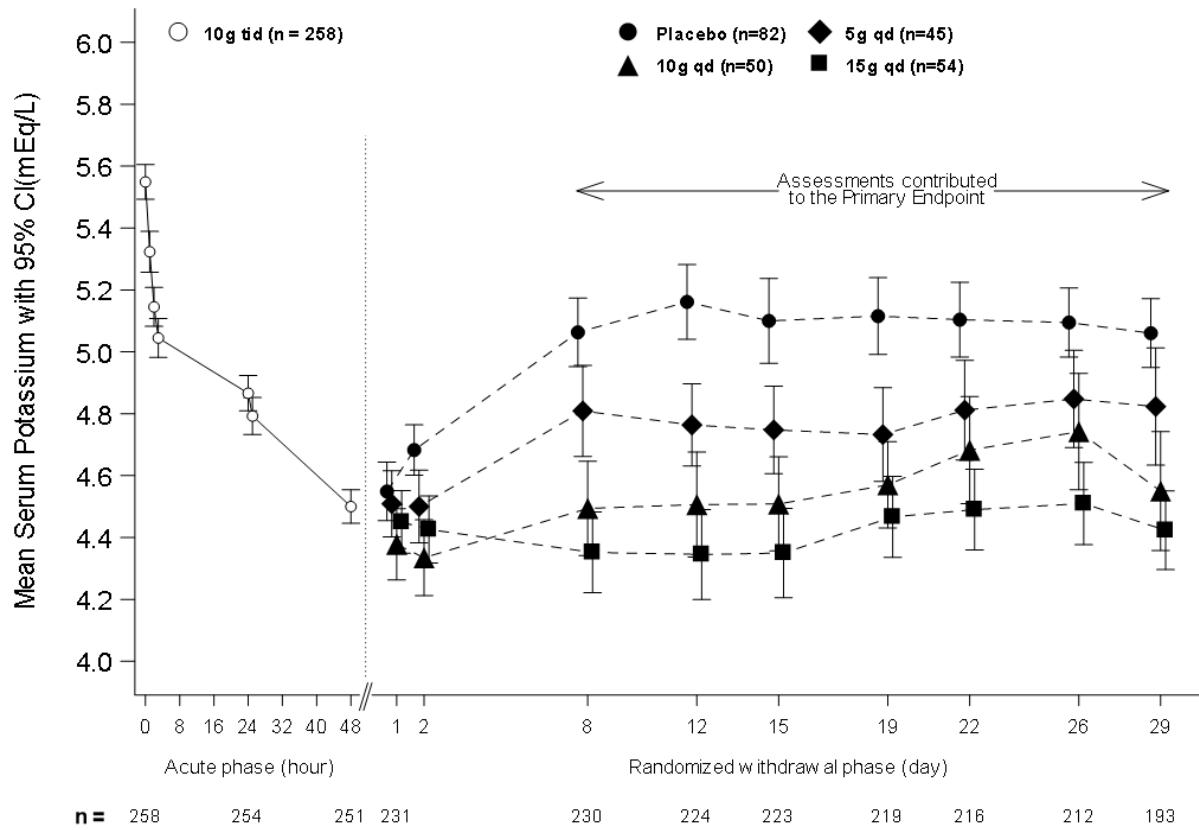
The efficacy of LOKELMA was also demonstrated in a two-part trial with an open-label acute phase and a month-long randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal phase (Study 2; NCT02088073).

In the open-label acute phase of Study 2, 258 patients with hyperkalemia (baseline mean 5.6 mEq/L, range 5.1 to 7.4 mEq/L) received 10 g of LOKEELMA administered three times daily with meals for 48 hours. As shown in Figure 3, left, average serum potassium levels decreased from 5.6 to 4.5 mEq/L during treatment with LOKEELMA in the acute phase.

Following the acute phase of the study, there was a double-blind randomized withdrawal phase where patients who achieved potassium levels between 3.5 and 5 mEq/L were randomized to one of three doses of LOKEELMA administered once-daily for 28 days, or placebo just before breakfast. Of the patients enrolled in the acute phase, 92% achieved a potassium level within this range and were enrolled into the second phase of the trial.

The primary endpoint in the randomized withdrawal phase was the mean serum potassium value over the period from Day 8 to Day 29, comparing LOKEELMA treated and placebo treated patients. All three doses (5, 10, and 15 g) of once daily LOKEELMA maintained mean potassium at lower levels than placebo (mean serum potassium was 4.8, 4.5, and 4.4 mEq/L for the 5, 10, and 15 g dose groups, respectively, vs. 5.1 mEq/L in the placebo group, $p \leq 0.001$ for all doses, Figure 3, right). A greater proportion of patients had mean serum potassium levels in the normal range (3.5 to 5 mEq/L) while on LOKEELMA than while on placebo (80%, 90%, and 94% at the 5, 10, and 15 g doses, respectively, vs. 46% on placebo).

Figure 3: Study 2 - Mean Serum Potassium Levels in the Acute and Randomized Withdrawal Phases

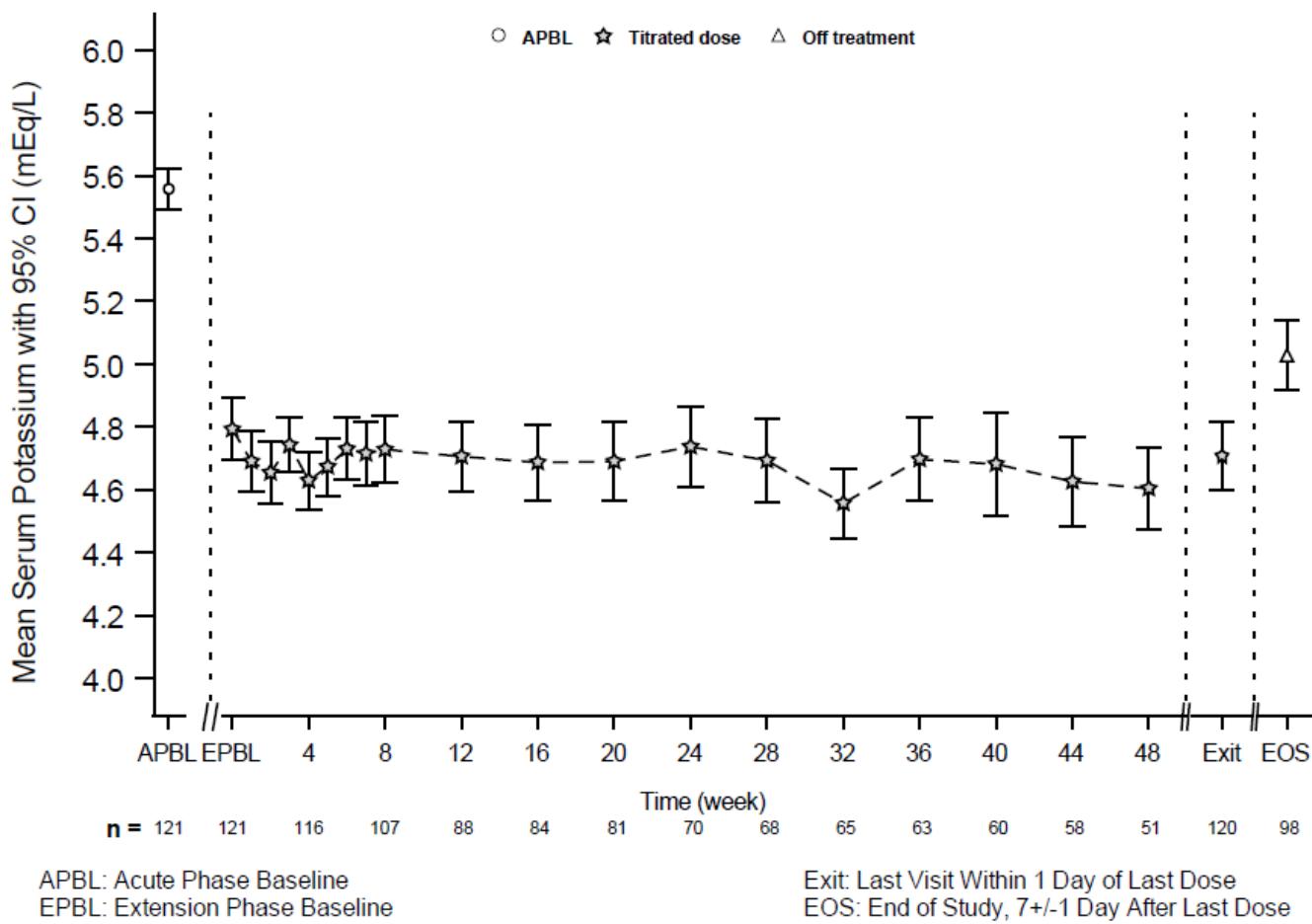


Intent-to-Treat population includes subjects with at least one valid serum potassium measurement on or after Day 8

14.3 Eleven-Month Extension Study

Patients who completed the 28-day randomized withdrawal phase had the option to continue treatment with LOKEELMA, taken just before breakfast, in an open-label extension phase for up to 11 months (n=123; NCT02107092). Figure 4 shows that the treatment effect on serum potassium was maintained during continued therapy.

Figure 4: 11-Month Open-Label Extension Phase of Study 2 – Mean Serum Potassium (mEq/L)



14.4 Study 3

LOKELMA was evaluated in an open-label 12-month study in 751 hyperkalemic patients (NCT02163499). The mean baseline potassium level in this study was 5.6 mEq/L. Following the acute phase treatment of LOKELMA 10 g three times a day, patients who achieved normokalemia (3.5-5.0 mEq/L) within 72 hours (n=746; 99%) entered the maintenance phase. For maintenance treatment, the initial dosage of LOKELMA was 5 g once daily and was adjusted to a minimum of 5 g every other day up to maximum of 15 g once daily, based on serum potassium level. The treatment effect on serum potassium was maintained during continued therapy.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

LOKELMA (sodium zirconium cyclosilicate) for oral suspension is supplied as a white powder in foil-lined packets as follows:

| LOKELMA (grams) | Single Packet | Box of 11 Packets | Box of 30 Packets |
|-----------------|------------------|-------------------|-------------------|
| 5 | NDC 0310-1105-01 | NDC 0310-1105-39 | NDC 0310-1105-30 |

| LOKELMA (grams) | Single Packet | Box of 11 Packets | Box of 30 Packets |
|-----------------|------------------|-------------------|-------------------|
| 10 | NDC 0310-1110-01 | NDC 0310-1110-39 | NDC 0310-1110-30 |

Storage and Handling

Store LOKELMA at 15°C-30°C (59°F-86°F).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Dosing

Instruct the patient how to reconstitute LOKELMA for administration. Inform the patient that it is necessary to drink the full dose [*see Dosage and Administration (2.2)*].

Drug Interactions

Advise patients who are taking other oral medications to separate dosing of LOKELMA by at least 2 hours (before or after) [*see Drug Interactions (7)*].

Diet

Advise patients to adjust dietary sodium, if appropriate [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

U.S. Patent No: 6332985, 8808750, 8877255, 8802152, 9592253

© AstraZeneca 2018

Manufactured by: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE 19850

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lokelma 5 g powder for oral suspension
Lokelma 10 g powder for oral suspension

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Lokelma 5 g powder for oral suspension
Each sachet contains 5 g sodium zirconium cyclosilicate

Lokelma 10 g powder for oral suspension
Each sachet contains 10 g sodium zirconium cyclosilicate

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for oral suspension.

White, free flowing powder essentially free of debris and particulates.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Lokelma is indicated for the treatment of hyperkalaemia in adult patients (see section 4.4 and 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Posology

Adults, including the elderly

Correction phase

The recommended starting dose of Lokelma is 10 g, administered three times a day orally as a suspension in water. When normokalaemia is achieved, the maintenance regimen should be followed (see below).

Typically, normokalaemia is achieved within 24 to 48 hours. If patients are still hyperkalaemic after 48 hours of treatment, the same regimen can be continued for an additional 24 hours. If normokalaemia is not achieved after 72 hours of treatment, other treatment approaches should be considered.

Maintenance phase

When normokalaemia has been achieved, the minimal effective dose of Lokelma to prevent recurrence of hyperkalaemia should be established. A starting dose of 5 g once daily is recommended, with possible titration up to 10 g once daily, or down to 5 g once every other day, as needed, to maintain a normal potassium level. No more than 10 g once daily should be used for maintenance therapy.

Serum potassium levels should be monitored regularly during treatment. Monitoring frequency will depend upon a variety of factors including other medications, progression of chronic kidney disease and dietary potassium intake.

If severe hypokalaemia should occur, Lokelma should be discontinued and the patient re-evaluated.

Missed dose

If a patient misses a dose they should be instructed to take the next usual dose at their normal time.

Special populations

Patients with renal/hepatic impairment

No changes from the normal doses are required for patients with renal or hepatic impairment.

Paediatric population

The safety and efficacy of Lokelma in children and adolescents (< 18 years) have not been established. No data are available.

Method of administration

For oral use.

The entire contents of the sachet should be emptied in a drinking glass containing approximately 45 ml of water and stirred well. The powder will not dissolve. The tasteless liquid should be drunk while still cloudy. If the powder settles, the water should be stirred again. It should be ensured that all of the content is taken.

The suspension can be taken with or without food.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance.

4.4 Special warnings and precautions for use

Serum potassium levels

Serum potassium should be monitored when clinically indicated, including after changes are made to medicinal products that affect the serum potassium concentration (e.g. renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors or diuretics) and after the Lokelma dose is titrated.

Hypokalaemia

Hypokalaemia may be observed (see section 4.8). Dose titration as described under maintenance posology may be required in such cases to prevent moderate to severe hypokalaemia. In patients with severe hypokalaemia, Lokelma should be discontinued and the patient re-evaluated.

QT Prolongation

During correction of hyperkalaemia, a lengthening of the QT interval can be observed as the physiologic result of a decline in serum potassium concentration.

The risk of interaction with X-rays

Sodium zirconium cyclosilicate may be opaque to X-rays. If the patient is having abdominal X-rays, radiographers should keep this in mind.

Intestinal perforation

The risk for intestinal perforation with the use of Lokelma is currently unknown. No events of intestinal perforation have been reported with Lokelma. Since intestinal perforation has been reported

with polymers that act in the gastrointestinal tract, specific attention should be paid to signs and symptoms related to intestinal perforation.

Limitations of the clinical data

Patients on dialysis

Lokelma has not been studied in patients receiving dialysis treatment.

Severe hyperkalaemia

There is limited experience in patients with serum potassium concentrations greater than 6.5 mmol/L.

Long-term exposure

Clinical trials with Lokelma have not included exposure longer than one year.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effect of other medicinal products on sodium zirconium cyclosilicate

As sodium zirconium cyclosilicate is not absorbed or metabolised by the body, there are no expected effects of other medicinal products on the pharmacologic action of sodium zirconium cyclosilicate.

Effect of sodium zirconium cyclosilicate on other medicinal products

As sodium zirconium cyclosilicate is not absorbed or metabolised by the body, and does not meaningfully bind other medicinal products, there are limited effects on other medicinal products. Sodium zirconium cyclosilicate can transiently increase gastric pH by absorbing hydrogen ions and can lead to changes in solubility and absorption kinetics for co-administered medicinal products with pH-dependent bioavailability. In a clinical drug-drug interaction study conducted in healthy subjects co-administration of sodium zirconium cyclosilicate with amlodipine, clopidogrel, atorvastatin, furosemide, glipizide, warfarin, losartan or levothyroxine did not result in clinically meaningful drug-drug interactions. Consistent with co-administration of dabigatran with other gastric acid modifiers, dabigatran C_{max} and AUC values were approximately 40% lower when co-administered with sodium zirconium cyclosilicate. No dose adjustments or separation of time of dosing are required for any of these medicinal products. However, sodium zirconium cyclosilicate should be administered at least 2 hours before or 2 hours after oral medications with clinically meaningful gastric pH dependent bioavailability.

Examples of medicinal products that should be administered 2 hours before or after sodium zirconium cyclosilicate to avoid possible raised gastric pH drug interaction are azole antifungals (ketoconazole, itraconazole and posaconazole), anti-HIV drugs (atazanavir, nelfinavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, raltegravir, ledipasvir and rilpivirine) and tyrosine kinase inhibitors (erlotinib, dasatinib and nilotinib).

Sodium zirconium cyclosilicate can be co-administered without spacing of dosing times with oral medications that do not exhibit pH-dependent bioavailability.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data from the use of sodium zirconium cyclosilicate in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Lokelma during pregnancy.

Breast-feeding

In a postnatal study in rats, maternal exposure to sodium zirconium cyclosilicate had no effect on postnatal development. Due to its physicochemical properties, sodium zirconium cyclosilicate is not systemically absorbed and is not expected to be excreted in breast milk. No effects on the breastfed newborn/infant are anticipated since the systemic exposure of the breast-feeding woman to sodium zirconium cyclosilicate is negligible. Lokelma can be used during breast-feeding.

Fertility

There were no adverse effects on embryo-foetal development in treated rats or in rabbits.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Lokelma has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most commonly reported adverse reactions were hypokalaemia (4.1%) and oedema related events (5.7%).

Tabulated list of adverse reactions

The safety profile of Lokelma was evaluated in clinical trials involving 1760 patients with 507 patients exposed for one year.

The adverse reactions identified from controlled trials are shown in Table 1. The following convention was used for frequency of adverse reactions: Very common ($\geq 1/10$); Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); Rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); Very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data).

Table 1. List of adverse reactions in clinical studies

| System Organ class | Common |
|--|-----------------------|
| Metabolism and nutrition disorders | Hypokalaemia |
| General disorders and administration site conditions | Oedema related events |

Description of selected adverse reactions

Hypokalaemia

In clinical trials, 4.1% of Lokelma patients developed hypokalaemia with a serum potassium value less than 3.5 mmol/L, which was resolved with dose adjustment or discontinuation of Lokelma.

Oedema related events

Oedema related events, including fluid overload, fluid retention, generalised oedema, hypervolaemia, localised oedema, oedema, oedema peripheral and peripheral swelling, were reported by 5.7% of Lokelma patients. The events were observed in the maintenance phase only and were more commonly seen in patients treated with 15 g. Up to 53% were managed by initiating a diuretic or adjusting a diuretic dose; the remainder did not require treatment.

Long term exposure

In 2 clinical studies with open label exposure of Lokelma up to 1 year in 874 subjects, the following events were reported as related by investigators: gastrointestinal events [constipation (2.9%), diarrhea (0.9%), abdominal pain/distension (0.5%), nausea (1.6%) and vomiting (0.5%)]; and hypersensitivity reactions [rash (0.3%) and pruritus (0.1%)]. These events were mild to moderate in nature, none were reported as serious and were generally resolved while the patient continued treatment. Due to the open label study design, a causal relationship between these events and Lokelma cannot be definitively established.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

Overdose with sodium zirconium cyclosilicate could lead to hypokalaemia. Serum potassium should be checked and potassium supplemented as needed.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs for treatment of hyperkalaemia and hyperphosphatemia,
ATC code: V03AE10

Mechanism of action

Sodium zirconium cyclosilicate is a non-absorbed, non-polymer inorganic powder with a uniform micropore structure that preferentially captures potassium in exchange for hydrogen and sodium cations. Sodium zirconium cyclosilicate is highly selective for potassium ions, even in the presence of other cations, such as calcium and magnesium, *in vitro*. Sodium zirconium cyclosilicate captures potassium throughout the entire gastrointestinal (GI) tract and reduces the concentration of free potassium in the GI lumen, thereby lowering serum potassium levels and increasing faecal potassium excretion to resolve hyperkalaemia.

Pharmacodynamic effects

Sodium zirconium cyclosilicate starts reducing serum potassium concentrations as soon as 1 hour after ingestion and normokalaemia can be achieved typically within 24 to 48 hours. Sodium zirconium cyclosilicate does not affect serum calcium or magnesium concentrations, or urinary sodium excretion. There is a close correlation between starting serum potassium levels and effect size; patients with higher starting serum potassium levels have greater reductions in serum potassium. There is a reduction in urinary potassium excretion which is a consequence of a reduction in serum potassium concentration. In a study of healthy subjects given Lokelma 5 g or 10 g once daily for four days, dose-dependent reduction in serum potassium concentration and total urinary potassium excretion were accompanied by mean increases in faecal potassium excretion. No statistically significant changes in urinary sodium excretion were observed.

There were no studies conducted to investigate the pharmacodynamics when sodium zirconium cyclosilicate is administered with or without food.

Sodium zirconium cyclosilicate has also been shown to bind ammonium *in vitro* and *in vivo*, thereby removing ammonium and increasing serum bicarbonate levels. Lokelma-treated patients experienced an increase of 1.1 mmol/L at 5 g once daily, 2.3 mmol/L at 10 g once daily and 2.6 mmol/L at 15 g once daily in bicarbonate compared with a mean increase of 0.6 mmol/L for those receiving placebo. In an environment where other factors affecting renin and aldosterone were not controlled, Lokelma demonstrated a dose-independent change in mean serum aldosterone levels (range: -30% to -31%) compared with the placebo group (+14%). No consistent effect on systolic and diastolic blood pressure has been observed.

In addition, mean reductions in blood urea nitrogen (BUN) were observed in the 5 g (1.1 mg/dL) and 10 g (2.0 mg/dL) three times daily groups compared with small mean increases in the placebo (0.8 mg/dL) and low dose sodium zirconium cyclosilicate (0.3 mg/dL) groups.

Clinical efficacy and safety

The potassium-lowering effects of Lokelma have been demonstrated in three randomised, double-blind, placebo-controlled trials in patients with hyperkalaemia. All three studies tested the initial effect of Lokelma to correct hyperkalaemia during a 48-hour period and two studies also tested maintenance of normokalaemia effect obtained. The maintenance studies included patients with chronic kidney disease (58%), heart failure (10%), diabetes mellitus (62%) and RAAS inhibitor

therapy (68%). In addition, two open-label maintenance studies tested long-term safety of Lokelma. These five studies included 1760 patients given doses of Lokelma; 507 exposed for at least 360 days. In the studies, Lokelma reduced serum potassium and maintained normal serum potassium levels regardless of the underlying cause of hyperkalaemia, age, sex, race, comorbid disease or concomitant use of RAAS inhibitors. No dietary restrictions were imposed; patients were instructed to continue their usual diet without any specified alterations.

Study 1

A two-phase, placebo-controlled correction and maintenance use study

A two-part, double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial of 753 patients (mean age of 66 years, range 22 to 93 years) with hyperkalaemia (5 to \leq 6.5 mmol/L, baseline potassium average 5.3 mmol/L), and included patients with chronic kidney disease, heart failure, diabetes mellitus and those on RAAS inhibitor therapy.

During the correction phase, patients were randomised to receive Lokelma (1.25 g, 2.5 g, 5 g or 10 g) or placebo, administered three times daily for the initial 48 hours (Table 2).

Table 2. Correction phase (Study 1): Percentage of normokalaemic subjects after 48 hours of Lokelma

| | Lokelma dose (three times daily) | | | |
|----------------------------------|----------------------------------|--------|---------|---------|
| | Placebo | 1.25 g | 2.5 g | 5 g |
| N | 158 | 154 | 141 | 157 |
| Baseline serum potassium, mmol/L | 5.3 | 5.4 | 5.4 | 5.3 |
| Normokalaemic at 48 hours, % | 48 | 51 | 68 | 78 |
| p-value vs. placebo | | NS | < 0.001 | < 0.001 |

NS: not significant

Lokelma 10 g administered three times daily lowered serum potassium by 0.7 mmol/L at 48 hours ($p < 0.001$ vs. placebo); statistically significant 14% potassium reduction was observed 1 hour after the first dose. Patients with higher starting potassium levels had a greater response to Lokelma.

Patients with pre-treatment potassium levels in excess of 5.5 mmol/L (average baseline 5.8 mmol/L) saw an average decrease of 1.1 mmol/L at 48 hours while those with starting potassium levels at or below 5.3 mmol/L had an average decrease of 0.6 mmol/L at the highest dose.

Patients who became normokalaemic after receiving Lokelma during the correction phase were re-randomised to receive once daily placebo or once daily Lokelma at the same dose level as they had received three times daily during the correction phase (Table 3).

Table 3. Maintenance phase (12 days, Study 1): Mean number of normokalaemic days

| Correction phase Lokelma dose | Maintenance phase treatment (once daily) | | | |
|-------------------------------|--|---------|---------------------|------|
| | Placebo | Lokelma | P-value vs. placebo | |
| 1.25 g three times daily | 41 | 7.6 | 49 | 7.2 |
| 2.5 g three times daily | 46 | 6.2 | 54 | 8.6 |
| 5 g three times daily | 68 | 6.0 | 64 | 9.0 |
| 10 g three times daily | 61 | 8.2 | 63 | 10.2 |

NS: not significant

At the end of the maintenance period, when Lokelma was no longer administered, average potassium levels increased to near baseline levels.

Study 2

A multi-phase, placebo-controlled maintenance study with an additional open-label phase

In the correction phase of the study, 258 patients with hyperkalaemia (baseline average 5.6, range 4.1 - 7.2 mmol/L) received 10 g of Lokelma administered three times daily for 48 hours. Reductions in potassium were observed 1 hour after the first 10 g dose of Lokelma. Median time to normokalaemia was 2.2 hours with 66% of patients achieving normokalaemia at 24 hours and 88% at 48 hours.

Responses were larger in patients with more severe hyperkalaemia; serum potassium fell 0.8, 1.2 and 1.5 mmol/L in patients with baseline serum potassium < 5.5, 5.5-5.9 and ≥ 6 mmol/L, respectively.

Patients who achieved normokalaemia (potassium levels between 3.5 and 5 mmol/L) were randomised in a double-blind fashion to one of three doses of Lokelma [5 g (n=45), 10 g (n=51), or 15 g (n=56)] or placebo (n=85) administered once daily for 28 days (the double-blind randomised withdrawal phase).

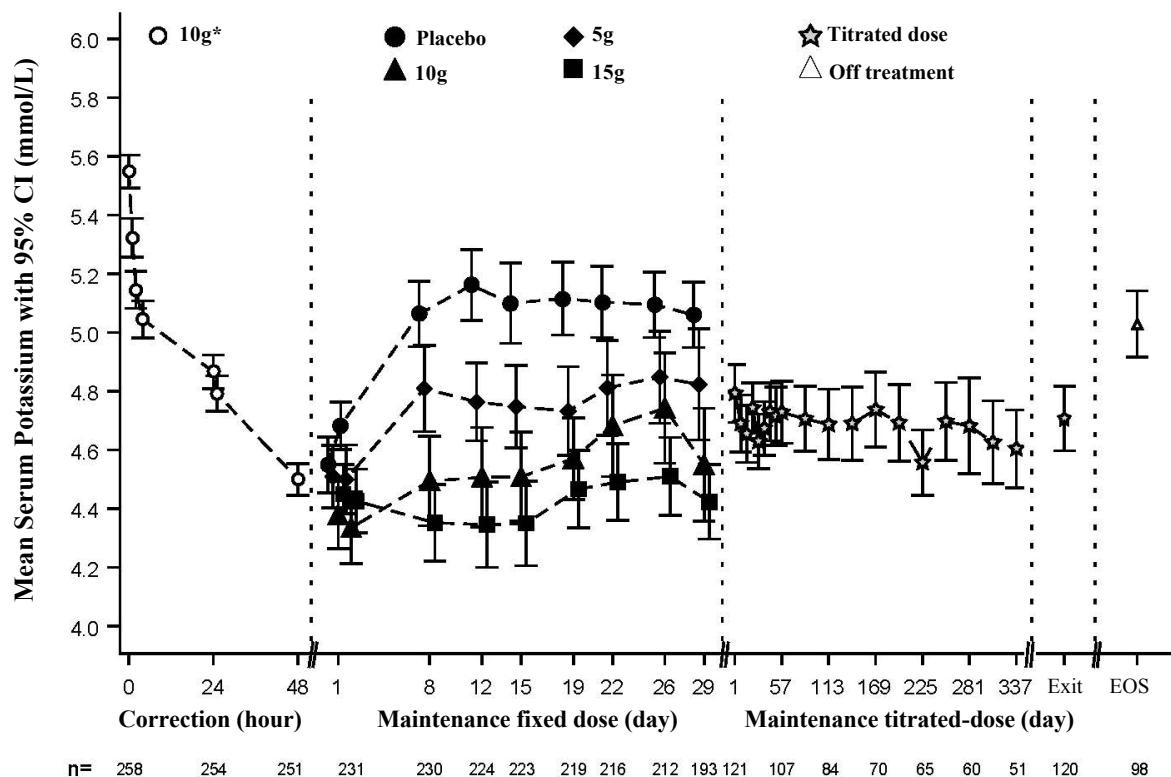
The proportion of subjects with average serum potassium < 5.1 mmol/L from Study Day 8 to 29 (three-week period) was greater at the 5 g, 10 g and 15 g once daily doses of Lokelma (80%, 90% and 94%, respectively), compared with placebo (46%). There was a mean decrease in serum potassium of 0.77 mmol/L, 1.10 mmol/L, 1.19 mmol/L and 0.44 mmol/L, respectively, and the proportion of subjects who remained normokalaemic was 71%, 76%, 85% and 48% in the 5 g, 10 g, 15 g once daily doses of Lokelma and placebo groups, respectively.

Maintenance phase with Lokelma titration (open-label) results: 123 patients entered the 11-month open-label phase. The proportion of subjects with average serum potassium < 5.1 mmol/L was 88%, the average serum potassium level was 4.66 mmol/L and the proportion of serum potassium measurements below 3.5 mmol/L was less than 1%; between 3.5 and 5.1 mmol/L was 77%; or between 3.5 and 5.5 mmol/L was 93%, irrespective of other factors that might influence the serum potassium. Treatment was discontinued on study exit (Day 365).

Kaplan-Meier estimates of time to relapse for maintenance phase showed dose dependence in time to relapse with median time for 5 g dose ranging from 4 to 21 days depending on the baseline serum potassium values. Serum potassium should be monitored periodically and the Lokelma dose titrated as described in section 4.2 Posology and Method of Administration.

Figure 1 illustrates the mean serum potassium over the correction and maintenance phases of the study.

Figure 1. Correction and maintenance phases (Study 2): mean serum potassium over time with 95% CI



Study 3

A study in chronic kidney disease patients with hyperkalaemia

This study was a double-blind placebo-controlled dose-escalating study in 90 patients (60 Lokelma patients; 30 controls) with baseline eGFR between 30-60 ml/min/1.73m² and hyperkalaemia (baseline serum potassium 5.2 mmol/L, range 4.6-6 mmol/L). Patients were randomised to receive escalating doses of Lokelma (0.3 g, 3 g and 10 g) or placebo, administered three times a day with meals for two to four days. The primary endpoint was the rate of change in serum potassium from baseline throughout the initial 2 days of treatment. The trial met the primary efficacy endpoint at the 3 g and 10 g doses of Lokelma compared to placebo. Lokelma at the 10 g dose and the 3 g dose resulted in mean maximal reductions of 0.92 mmol/L and 0.43 mmol/L, respectively. Twenty-four hour urine collections showed that Lokelma decreased urinary potassium excretion from baseline by 15.8 mmol/24 h compared to placebo increase by 8.9 mmol/24 h ($p < 0.001$). Sodium excretion was unchanged relative to placebo (10 g, increase by 25.4 mmol/24 h compared to placebo increase by 36.9 mmol/24 h (NS)).

Study 4

A two-phase, multicenter, multi-dose, open-label safety and efficacy study

The long term (up to 12 months) effects of Lokelma were assessed in this study in 751 subjects with hyperkalaemia (baseline average 5.59 mmol/L; range 4.3-7.6 mmol/L). Comorbid conditions included chronic kidney disease (65%), diabetes mellitus (64%), heart failure (15%) and hypertension (83%). Use of diuretics and RAAS inhibitors was reported by 51 and 70% of subjects, respectively. During the correction phase, 10 g of Lokelma was administered three times daily for at least 24 hours and up to 72 hours. Subjects who achieved normokalaemia (3.5-5.0 mmol/L, inclusive) within 72 hours entered the maintenance phase of the study. All subjects in the maintenance phase received Lokelma at a starting dose of 5 g once daily which could be increased in increments of 5 g once daily (to a maximum of 15 g once daily) or decreased (to a minimum of 5 g once every other day) based upon the titration regimen.

Normokalaemia was achieved in 494/748 (66%), 563/748 (75%) and 583/748 (78%) of subjects after 24, 48 and 72 hours of correction phase dosing with an average reduction in serum potassium of 0.81 mmol/L, 1.02 mmol/L and 1.10 mmol/L at 24 (n=748), 48 (n=104) and 72 (n=28) hours, respectively. Normokalaemia was dependent on baseline potassium concentration, with subjects with the highest baseline serum potassium concentrations having the most prominent decrease after starting the study drug but with the lowest proportion of subjects achieving normokalaemia. One hundred and twenty-six patients had a baseline serum potassium \geq 6.0 mmol/L (mean baseline potassium 6.28 mmol/L). These subjects had a mean reduction of 1.37 mmol/L at the end of the correction phase.

Table 4. Correction phase (Study 4): proportion of subjects with serum potassium concentrations between 3.5 and 5.0 mmol/L, inclusive, or between 3.5 and 5.5 mmol/L, inclusive, by correction phase study day - ITT population

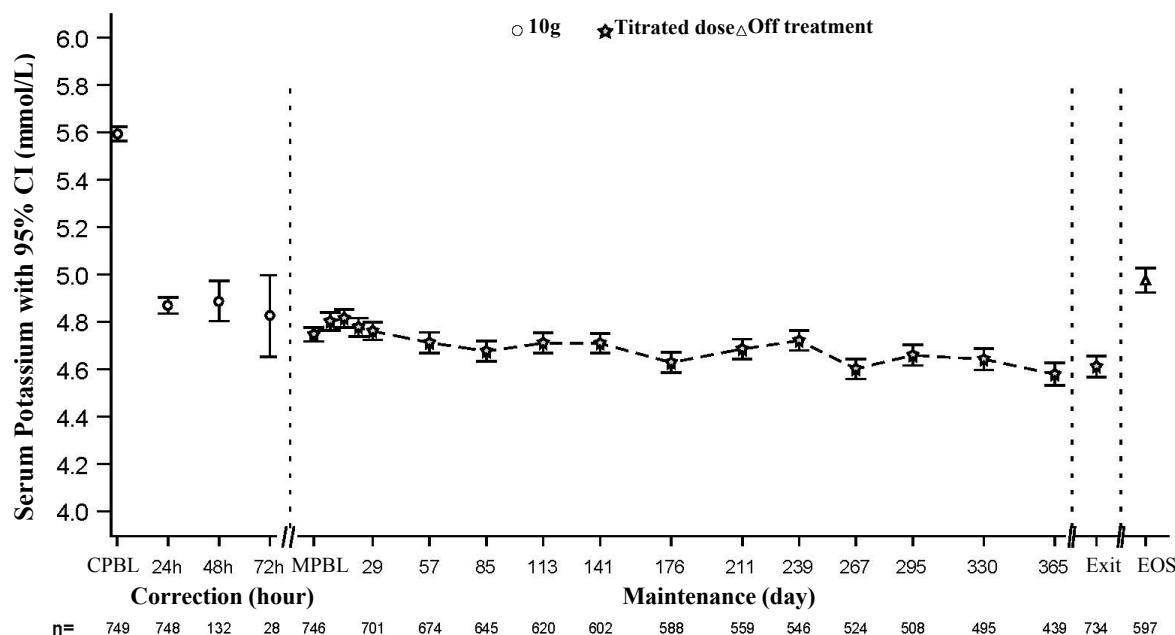
| Correction Phase (CP) | Lokelma 10 g three times daily (N=749) | | | | | |
|------------------------|---|------------|---|---------|------------|--------------|
| | Serum potassium 3.5 to 5.0 mmol/L, inclusive | | Serum potassium 3.5 to 5.5 mmol/L, inclusive | | | |
| | n/N | Proportion | 95% CI | n/N | Proportion | 95% CI |
| CP at 24 hours | 494/748 | 0.660 | 0.625, 0.694 | 692/748 | 0.925 | 0.904, 0.943 |
| CP at 48 hours | 563/748 | 0.753 | 0.720, 0.783 | 732/748 | 0.979 | 0.965, 0.988 |
| CP at 72 hours/CP Last | 583/748 | 0.779 | 0.748, 0.809 | 738/748 | 0.987 | 0.976, 0.994 |

Note: One subject had a post-dose value that was more than 1 day after last dose. Therefore, the subject was eligible for the Correction Phase ITT Population; however, the time point was excluded from the analysis.

Normokalaemia was maintained while patients remained on drug and the mean serum potassium increased following discontinuation. Among those patients using RAAS inhibitors at baseline, 89% did not discontinue RAAS inhibitor therapy, 74% were able to maintain the same dose during the maintenance phase and among those not on RAAS inhibitors at baseline, 14% were able to initiate this therapy. During maintenance phase, 75.6% of subjects maintained normokalaemia, despite use of RAAS inhibitors.

Figure 2 illustrates the mean serum potassium over the correction and maintenance phases of the study.

Figure 2: Correction and maintenance phases in 12-month open-label study (Study 4) - mean serum potassium over time with 95% CI



CPBL=Correction Phase Baseline, MPBL=Maintenance Phase Baseline
Exit=Last Visit within 1 day of Last Dose, EOS=End of Study (7 days +/- 1 day after Last Dose)

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Lokelma in one or more subsets of the paediatric population in male and female children from birth to less than 18 years of age, with hyperkalaemia (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Sodium zirconium cyclosilicate is an inorganic, insoluble compound that is not subject to enzymatic metabolism. In addition, clinical studies have shown it not to be systemically absorbed. An *in vivo* mass balance study in rats showed that sodium zirconium cyclosilicate was recovered in the faeces with no evidence of systemic absorption. Due to these factors and its insolubility, no *in vivo* or *in vitro* studies have been performed to examine its effect on cytochrome P450 (CYP450) enzymes or transporter activity.

Elimination

Sodium zirconium cyclosilicate is eliminated via the faeces.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, toxicity to reproduction and development.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

None

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

5 or 10 g of powder in sachets of a PET/LDPE/LLDPE/aluminium foil laminate

Pack sizes: 3, 28 or 30 sachets

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1173/001
EU/1/17/1173/002
EU/1/17/1173/003
EU/1/17/1173/004
EU/1/17/1173/005
EU/1/17/1173/006

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 22 March 2018

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Sweden

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to medical prescription.

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- Periodic safety update reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**OUTER CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Lokelma 5 g powder for oral suspension
sodium zirconium cyclosilicate

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each sachet contains 5 g of sodium zirconium cyclosilicate.

3. LIST OF EXCIPIENTS**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Powder for oral suspension.

3 sachets

28 sachets

30 sachets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1173/001 3 sachets
EU/1/17/1173/005 28 sachets
EU/1/17/1173/002 30 sachets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

lokelma 5 g

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:

SN:

NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lokelma 10 g powder for oral suspension
sodium zirconium cyclosilicate

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each sachet contains 10 g of sodium zirconium cyclosilicate.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder for oral suspension.

3 sachets

28 sachets

30 sachets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1173/003 3 sachets

EU/1/17/1173/006 28 sachets

EU/1/17/1173/004 30 sachets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

lokelma 10 g

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:

SN:

NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS**SACHET****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Lokelma 5 g powder for oral suspension
sodium zirconium cyclosilicate
Oral use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

To open, cut across top.
Read the package leaflet before use.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

Each sachet contains 5 g.

6. OTHER

AstraZeneca

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS**SACHET****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Lokelma 10 g powder for oral suspension
sodium zirconium cyclosilicate
Oral use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

To open, cut across top.
Read the package leaflet before use.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

Each sachet contains 10 g.

6. OTHER

AstraZeneca

B. PACKAGE LEAFLET

Package Leaflet: Information for the patient

Lokelma 5 g powder for oral suspension Lokelma 10 g powder for oral suspension sodium zirconium cyclosilicate

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Lokelma is and what it is used for
2. What you need to know before you take Lokelma
3. How to take Lokelma
4. Possible side effects
5. How to store Lokelma
6. Contents of the pack and other information

1. What Lokelma is and what it is used for

Lokelma contains the active substance sodium zirconium cyclosilicate.

Lokelma is used to treat hyperkalaemia in adults. Hyperkalaemia means that there is a high level of potassium in the blood.

Lokelma lowers the high levels of potassium in your body and helps to keep it at a normal level. As Lokelma passes through your stomach and gut it attaches to potassium and the two are carried together out of the body in your stools, lowering the amount of potassium in the body.

2. What you need to know before you take Lokelma

Do not take Lokelma

- If you are allergic to the active substance.

Warnings and precautions

Monitoring

Your doctor or nurse will check your blood potassium level when you start taking this medicine:

- This is to make sure you are getting the correct dose. The dose may be raised or lowered based on your blood potassium level.
- Treatment may be stopped if your blood potassium level becomes too low.

While you are taking Lokelma, tell your doctor or nurse if

- you need to have an X-ray, as Lokelma may affect the interpretation of the results.

- you have sudden or severe pain in your abdomen as this may be a sign of a problem that is observed with other medications that work in the gastrointestinal tract.

Children and adolescents

Do not give this medicine to children and adolescents under 18 years of age. This is because the effects of Lokelma in children and adolescents are not known.

Other medicines and Lokelma

Tell your doctor or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

In particular, tell them about any medicines which can change your blood potassium levels because your dose of Lokelma may need to be changed. These include:

- diuretics (medicines that increase urine production)
- angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors such as enalapril, and angiotensin receptor blockers which name ends with sartan (medicines for high blood pressure and for heart problems)
- renin inhibitors such as aliskiren (for high blood pressure)

Also, tell your doctor or nurse if you are taking any of the following:

- ketokonazole, itraconazole and posaconazole (used to treat fungal infections)
- atazanavir, nevirapine, indinavir, ritonavir, saquinavir, raltegravir, ledipasvir and rilpivirine (used to treat HIV infection)
- tyrosin kinase inhibitors such as erlotinib, dasatinib and nilotinib (used to treat cancer)

If any of the above apply to you (or you are not sure), tell your doctor, pharmacist or nurse before taking this medicine.

Pregnancy and breast feeding

Pregnancy

Do not use this medicine during pregnancy because there is no information on its use in pregnancy.

Breast-feeding

No effects on the breastfed newborn/infant are anticipated since the systemic exposure of the breast-feeding woman to Lokelma is negligible. Lokelma can be used during breast-feeding.

Driving and using machines

This medicine has no or negligible influence on your ability to drive or to use machines.

3. How to take Lokelma

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

How much to take

Starting dose - to lower your high potassium level to normal:

- The recommended dose is 10 g taken three times a day.
- The medicine takes one to two days to work.
- Do not take this starting dose for more than three days.

Maintenance dose - to keep your potassium level within the normal range after it has been lowered:

- The recommended dose is 5 g taken once a day.
- Your doctor may decide that you need more (10 g once a day) or less than this (5 g every other day).
- Do not take a maintenance dose of more than 10 g once a day.

Taking this medicine

- Try to take Lokelma at the same time each day.
- You can take this medicine with or without meal.

How to take

- Open the sachet and pour the powder into a drinking glass with approximately 45 ml of still (non-carbonated) water.
- Stir well and drink the tasteless liquid straight away.
- The powder does not dissolve and the liquid appears cloudy. The white powder will settle in the glass quickly. If this happens, stir the liquid again and drink it all up.
- Rinse the glass with more water and drink it all up to take all the medicine.

If you take more Lokelma than you should:

If you take more of this medicine than you should, talk to a doctor straight away. Do not take any more until you have spoken to a doctor.

If you forget to take Lokelma

- If you forget to take a dose of this medicine, skip the missed dose.
- Then take the next dose as usual at your normal time.
- Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If you stop taking Lokelma

Do not reduce the dose of this medicine or stop taking it without talking to the doctor who prescribed it. This is because you may get high potassium levels in your blood again.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Tell your doctor or nurse if you experience any of the following:

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people).

- you start to feel tired, or have muscle weakness or cramps, this may be a sign that your blood potassium has become too low. Talk to your doctor immediately if these symptoms become severe.
- you start to have a build up of fluid in the tissues, leading to swelling anywhere in your body (usually in the feet and ankles).

Not known (frequency cannot be estimated from the available data).

- you start to have abdominal pain or discomfort, nausea, vomiting, diarrhoea or constipation.
- you start to have itching of the skin or recognise redness or scaling of your skin.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in [Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Lokelma

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and the sachet after 'EXP'.
The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special storage conditions.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Lokelma contains

The active substance is sodium zirconium cyclosilicate.

Lokelma 5 g powder for oral suspension

Each sachet contains 5 g of sodium zirconium cyclosilicate.

Lokelma 10 g powder for oral suspension

Each sachet contains 10 g of sodium zirconium cyclosilicate.

There are no other ingredients in this medicine.

What Lokelma looks like and contents of the pack

The powder for oral suspension is a white, free flowing powder, essentially free of debris and particulates. It comes in a sachet.

Lokelma 5 g powder for oral suspension

Each sachet contains 5 g of powder.

Lokelma 10 g powder for oral suspension

Each sachet contains 10 g of powder.

The sachets are supplied in a carton containing 3, 28 or 30 sachets.

Marketing Authorisation Holder

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

Manufacturer

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Sweden

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg
AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark
AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España
AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska
AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal
AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is also available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>



CDS

Drug Substance Sodium zirconium
 cyclosilicate

Date [REDACTED]

Supersedes [REDACTED]

Core Data Sheet
LOKELMA powder for oral suspension, 5 g and 10 g

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

版番号：[REDACTED]

1.7 同種同効品一覧表
ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

| | |
|---------------------------|---|
| 目次..... | 2 |
| 1.7.1 同種同効品一覧表 | 3 |

表目次

| | |
|------------------------|---|
| 表 1 同種同効品一覧 | 4 |
|------------------------|---|

1.7.1 同種同効品一覧表

現在国内で使用されている同種同効品の一覧表を表1に示した。

最新の添付文書を参照すること

表 1 同種同効品一覧

| 販売名 | ロケルマ®懸濁用散分包 5g ロケルマ®懸濁用散分包 10g | カリメート®散 | アガメイト®89.29%顆粒 5.6g | ケイキサレート®散 |
|---------|-----------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 一般名 | ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物 | ポリスチレンスルホン酸カルシウム | ポリスチレンスルホン酸カルシウム | ポリスチレンスルホン酸ナトリウム |
| 会社名 | アストラゼネカ株式会社 | 興和株式会社 | 株式会社 三和化学研究所 | 鳥居薬品株式会社 |
| 効能又は効果 | 高カリウム血症 | 急性および慢性腎不全に伴う高カリウム血症 | 急性および慢性腎不全に伴う高カリウム血症 | 急性および慢性腎不全に伴う高カリウム血症 |
| 添付文書改訂日 | 2019年5月（承認申請時） | 2019年4月改訂（第14版） | 2014年10月改訂（第5版） | 2013年1月改訂（第6版） |

最新の添付文書を参考すること

**2019年4月改訂（第14版）
*2016年12月改訂



日本標準商品分類番号 87219

血清カリウム抑制剤

日本薬局方 ポリスチレンスルホン酸カルシウム

カリメート散[®] *Kalimate Powder*

貯 法：気密容器、室温保存
使用期限：外箱等に表示

| | |
|------|---------------|
| 承認番号 | 21700AMX00086 |
| 薬価収載 | 2005年12月 |
| 販売開始 | 1975年10月 |

禁忌（次の患者には投与しないこと）
腸閉塞の患者〔腸管穿孔を起こすおそれがある。〕

組成・性状

| | |
|-------|----------------------------|
| 成分・含量 | 1g 中 日局ポリスチレンスルホン酸カルシウム 1g |
| 剤 形 | 散剤 |
| 色 | 微黄白色～淡黄色 |
| * におい | ない |
| * 味 | ない |

効能・効果

急性および慢性腎不全に伴う高カリウム血症

用法・用量

1. 経口投与

通常成人 1 日 15～30 g を 2～3 回にわけ、その 1 回量を水 30～50mL に懸濁し、経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

2. 注腸投与

通常成人 1 回 30 g を水または 2 % メチルセルロース溶液 100mL に懸濁して注腸する。体温程度に加温した懸濁液を注腸し 30 分から 1 時間腸管内に放置する。液がもれてくるようであれば枕で臀部拳上するか、或いはしばらくの間膝胸位をとらせる。

水または 2 % メチルセルロース溶液にかけて 5 % ブドウ糖溶液を用いてもよい。

使用上の注意^{1)～8)}

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 便秘を起こしやすい患者〔腸閉塞、腸管穿孔を起こすおそれがある。〕
- (2) 腸管狭窄のある患者〔腸閉塞、腸管穿孔を起こすおそれがある。〕
- (3) 消化管潰瘍のある患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕
- (4) 副甲状腺機能亢進症の患者〔イオン交換で血中カルシウム濃度が上昇するおそれがある。〕
- (5) 多発性骨髄腫の患者〔イオン交換で血中カルシウム濃度が上昇するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 腸管穿孔、腸閉塞、大腸潰瘍があらわれることがあるので、高度の便秘、持続する腹痛、嘔吐、下血等の異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2) 本剤を経口投与するにあたっては、患者に排便状況を確認させ、便秘に引き続き腹痛、腹部膨満感、嘔吐等の症状があらわれた場合には、医師等に相談するように患者を指導すること。

(3) 過量投与を防ぐため、規則的に血清カリウム値及び血清カルシウム値を測定しながら投与すること。また異常を認めた場合には、減量又は休薬などの適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|--|--|
| ジギタリス剤 ジゴキシン等 | ジギタリス中毒作用が増強されることがある。 | 本剤の血清カリウム値低下作用による。 |
| アルミニウム、マグネシウム又はカルシウムを含有する制酸剤又は緩下剤 乾燥水酸化アルミニウムゲル 水酸化マグネシウム 沈降炭酸カルシウム等 | 本剤の効果が减弱するおそれがある。 全身性アルカローシスなどの症状があらわれたとの報告がある ^{1)～3)} 。 | 非選択的に左記薬剤の陽イオンと交換する可能性がある。 腸管内に分泌された重炭酸塩の中和を妨げる ⁴⁾ 。 |
| 甲状腺ホルモン製剤 レボチロキシン等 | 左記薬剤の効果が减弱することがあるので、服用時間をずらすなど注意すること。 | 本剤が消化管内で左記薬剤を吸着することにより、これらの薬剤の吸収を阻害すると考えられる。 |

4. 副作用

承認時の臨床試験及び市販後の副作用頻度調査において報告された症例 1,182 例（経口投与）中、151 例（12.8%）に 169 件の副作用が認められている。主な副作用は便秘 109 件（9.2 %）、食欲不振 18 件（1.5%）、恶心 16 件（1.4%）等であった。また、臨床検査値の変動は 13 件（1.1%）に認められている。その内容は低カリウム血症であったが、これは投与量の増減により調節できるものである（副作用頻度調査終了時）⁴⁾。

(1) 重大な副作用

腸管穿孔、腸閉塞、大腸潰瘍（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。これらの病態を疑わせる高度の便秘、持続する腹痛、嘔吐、下血等の異常が認められた場合には、投与を中止し、聴診、触診、画像診断等を実施し、適切な処置を行うこと⁵⁾。

(2) その他の副作用

| | | | |
|-----|----------------------|----------------------|-------------|
| | 5 % 以上 | 0.1～5 % 未満 | 頻度不明 |
| 過敏症 | | | 発疹 |
| 消化器 | 便秘（経口） ⁶⁾ | 恶心、嘔気、食欲不振、胃部不快感（経口） | 便秘（注腸） |
| 電解質 | | 低カリウム血症（経口） | 低カリウム血症（注腸） |

注) 「重要な基本的注意」の(1)項参照

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

7. 適用上の注意

(1) 経口投与時：

1) 類薬（ポリスチレンスルホン酸ナトリウム）で、そのソルビトール懸濁液を経口投与し、小腸の穿孔、腸粘膜壊死、大腸潰瘍、結腸壊死等を起こした症例が報告されている。

2) 本剤の経口投与では、消化管への蓄積を避けるため、便秘を起こさせないように注意すること。

(2) 注腸投与時：

1) 動物実験（ラット）で、ソルビトールの注腸投与により腸壁壊死を起こすことが報告されている⁶⁾⁷⁾。

また、外国においてポリスチレンスルホン酸型陽イオン交換樹脂のソルビトール懸濁液を注腸し、結腸壊死を起こした症例が報告されているので、本剤を注腸する際にはソルビトール溶液を使用しないこと^{6)~8)}。

2) 本剤投与後は、腸管への残留を避けるため、必ず本剤を排泄させること。特に自然排泄が困難な患者においては、適切な方法を用いて本剤を腸管から取り除くこと。

8. その他の注意

(1) 本剤のソルビトール懸濁液を経口投与し、結腸狭窄、結腸潰瘍等を起こした症例が報告されている。

(2) 本剤とアルギン酸ナトリウムとの併用により、消化管内に不溶性のゲルを生じたとの報告がある。

薬物動態⁹⁾¹⁰⁾

（参考）

本剤は吸収されないと考えられる（家兔）⁹⁾。ただし、5 μm以下の微粒子は粘膜を経由して吸収され、細網内皮系組織等に沈着することが仔牛による実験で報告¹⁰⁾されているので、本剤は5 μm以下の微粒子を0.1%以下に規制している。

臨床成績¹¹⁾

二重盲検試験（経口投与）による臨床例（59例）において、対照薬（ポリスチレンスルホン酸ナトリウム）と同等の血清カリウム値の抑制効果が認められた¹¹⁾。

また、119例を対象に実施された一般臨床試験において、急性及び慢性腎不全に伴う高カリウム血症に対する総有効率は、経口投与では97%（102/105）、注腸では100%（14/14）であった。

薬効薬理^{11)~16)}

1. 薬理作用

(1) 本剤を乾燥したものは7.0~9.0%のカルシウムを含み、またその1 gは試験管内（KCl溶液）において、53~71mg（1.36~1.82mEq）のカリウムと交換する¹²⁾。

(2) 腎不全患者（成人）に対し1日15~30gの投与により血清カリウム値を約1 mEq/L抑制した¹¹⁾¹³⁾¹⁴⁾。

(3) 腎不全における本剤使用時には、ナトリウム型レジン使用時と異なり血清ナトリウム及びリン値の上昇、血清カルシウム値の減少は認められない（ヒト）¹¹⁾¹³⁾¹⁴⁾。

(4) カルシウム型なので、ナトリウム制限の患者にも使用でき、またナトリウムによる浮腫、高血圧あるいは心不全の発現及び悪化のおそれはない（ヒト）¹⁵⁾¹⁶⁾。

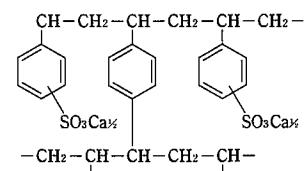
2. 作用機序

経口投与あるいは注腸後、消化・吸収されることなく、腸管内、特に結腸付近で、本剤のカルシウム・イオンと腸管内のカリウム・イオンが交換され、ポリスチレンスルホン酸樹脂としては何ら変化を受けることなしに、そのまま糞便中に排泄される。その結果腸管内のカリウムは体外へ除去される。

有効成分に関する理化学的知見

一般名：ポリスチレンスルホン酸カルシウム
(Calcium Polystyrene Sulfonate)

構造式：不規則に入り乱れた複雑な立体構造を有するが、その構造は部分的には下記の通りである。



性状：微黄白色～淡黄色の粉末で、におい及び味はない。
水、エタノール（95）又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

包装

5 g × 126包、500 g

主要文献

- 1) Fernandez, P. C. et al. : N. Engl. J. Med., 286, 23 (1972)
- 2) Ziessman, H. A. : South. Med. J., 69, 497 (1976)
- 3) Schroeder, E. T. : Gastroenterology, 56, 868 (1969)
- 4) 厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報, No. 40, 9 (1979)
- 5) Minford, E. J. et al. : Postgrad. Med. J., 68, 302 (1992)
- 6) Lillemoe, K. D. et al. : Surgery, 101, 267 (1987)
- 7) Scott, T. R. et al. : Dis. Colon Rectum, 36, 607 (1993)
- 8) Wootton, F. T. et al. : Ann. Intern. Med., 111, 947 (1989)
- 9) 和知正幸他：基礎と臨床, 7, 3528 (1973)
- 10) Payne, J. M. et al. : Nature, 188, 586 (1960)
- 11) 鈴木好夫他：診療と保険, 15, 1794 (1973)
- 12) 第十七改正日本薬局方解説書（廣川書店）, C-5192 (2016)
- 13) 片岡是充：診療と新薬, 10, 1013 (1973)
- 14) 平沢由平：診療と新薬, 10, 1021 (1973)
- 15) Berlyne, G. M. et al. : Lancet, No. 7430, 167 (1966)
- 16) Berlyne, G. M. et al. : Isr. J. Med. Sci., 3, 45 (1967)

**文献請求先及び問い合わせ先

興和株式会社 くすり相談センター

〒103-8433 東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

電話 0120-508-514

03-3279-7587

受付時間 9:00~17:00（土・日・祝日・弊社休日を除く）



最新の添付文書を参照すること



※※2014年10月改訂(第5版、使用上の注意等の改訂)
※2014年6月改訂

■貯 法■ : 室温保存
※■使用期限■ : 製造後3年(外装に表示の使用期限内に使用すること)

| | |
|------------|-------|
| 日本標準商品分類番号 | 87219 |
|------------|-------|

| | |
|---------|------------------|
| 承 認 番 号 | 22400AMX01126000 |
| 薬 価 収 載 | 2012年12月 |
| 販 売 開 始 | 2013年1月 |

高カリウム血症改善剤

アーガメイト® 89.29% 顆粒 5.6g

ARGAMATE®

(ポリスチレンスルホン酸カルシウム顆粒)

■禁忌(次の患者には投与しないこと)■
腸閉塞の患者【腸管穿孔を起こすおそれがある。】

■組成・性状■

1.組成

アーガメイト89.29%顆粒5.6gは、下記の成分・分量を含有する製剤である。

| 商品名 | | 「日局」ポリスチレン スルホン酸カルシウム |
|------------------------|-----------|--------------------------|
| アーガメイト89.29% 顆粒5.6g | 1包(5.6g)中 | 5.0g |

添加物として、ヒドロキシプロピルセルロース、サッカリンNa水和物、ヒプロメロース、D-マンニトールを含有する。

2.製剤の性状

本品は微黄白色～淡黄色の顆粒剤で、味は甘い。

■効能・効果■

急性および慢性腎不全に伴う高カリウム血症

■用法・用量■

通常成人1日16.80~33.60g(ポリスチレンスルホン酸カルシウムとして15~30g)を2~3回にわけ、その1回量を水30~50mLを用いて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

■使用上の注意■

1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)便秘を起こしやすい患者【腸閉塞、腸管穿孔を起こすおそれがある。】
- (2)腸管狭窄のある患者【腸閉塞、腸管穿孔を起こすおそれがある。】
- (3)消化管潰瘍のある患者【症状を増悪させるおそれがある。】
- (4)副甲状腺機能亢進症の患者【イオン交換で血中カルシウム濃度が上昇するおそれがある。】
- (5)多発性骨髄腫の患者【イオン交換で血中カルシウム濃度が上昇するおそれがある。】

2.重要な基本的注意

- ※※(1)腸管穿孔、腸閉塞、大腸潰瘍があらわれることがあるので、高度の便秘、持続する腹痛、嘔吐、下血等の異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2)本剤を経口投与するにあたっては、患者に排便状況を確認させ、便秘に引き続き腹痛、腹部膨満感、嘔吐等の症状があらわれた場合には、医師等に相談するよう患者を指導すること。

(3)過量投与を防ぐため、規則的に血清カリウム値及び血清カルシウム値を測定しながら投与すること。また、異常を認めた場合には、減量又は休薬などの適切な処置を行うこと。

3.相互作用

併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|--------------------------------------|
| ジギタリス剤 ジゴキシン等 | ジギタリス中毒作用が増強されることがある。 | 本剤の血清カリウム値低下作用による。 |
| アルミニウム、マグネシウム又はカルシウムを含有する制酸剤又は緩下剤 乾燥水酸化アルミニウムゲル 水酸化マグネシウム 沈降炭酸カルシウム等 | 本剤の効果が減弱するおそれがある。 全身性アルカローシスなどの症状があらわれたとの報告がある ^{1~3)} 。 | 非選択的に左記薬剤の陽イオンと交換する可能性がある。 |
| 甲状腺ホルモン製剤 レボチロキシン等 | 左記薬剤の効果が減弱するがあるので、服用時間をずらすことなど注意すること。 | 腸管内に分泌された重炭酸塩の中和を妨げる ¹⁾ 。 |

4.副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

※※(1)重大な副作用(頻度不明)

腸管穿孔、腸閉塞、大腸潰瘍：腸管穿孔、腸閉塞、大腸潰瘍があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。これらの病態を疑わせる高度の便秘、持続する腹痛、嘔吐、下血等の異常が認められた場合には、投与を中止し、聴診、触診、画像診断等を実施し、適切な処置を行うこと⁴⁾。

(2)その他の副作用

| | |
|-----|------------------------|
| | 頻度不明 |
| 過敏症 | 発疹 |
| 消化器 | 便秘(注)、恶心、嘔気、食欲不振、胃部不快感 |
| 電解質 | 低カリウム血症 |

注)「重要な基本的注意」の(1)項参照

5.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

6.妊娠、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

7.小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8.適用上の注意

(1)投与経路: 内服用にのみ使用すること。

(2)経口投与時:

1)類薬(ポリスチレンスルホン酸ナトリウム)で、そのソルビトール懸濁液を経口投与し、小腸の穿孔、腸粘膜壊死、大腸潰瘍、結腸壊死等を起こした症例が報告されている^{5,6)}。

2)本剤の経口投与では、消化管への蓄積を避けるため、便秘を起こさせないように注意すること。

9.その他の注意

(1)ポリスチレンスルホン酸カルシウムのソルビトール懸濁液を経口投与し、結腸狭窄、結腸潰瘍等を起こした症例が報告されている。

(2)ポリスチレンスルホン酸カルシウムとアルギン酸ナトリウムとの併用により、消化管内に不溶性のゲルを生じたとの報告がある。

■薬効薬理■

1.薬理作用

本剤より抽出したポリスチレンスルホン酸カルシウム1g当たりのカリウム交換容量は、「日局」の規格(53~71mg/g、1.36~1.82mEq/g)に適合する。

2.薬力学的試験による生物学的同等性試験

次の2試験の結果より、本剤は標準製剤(散剤)と生物学的に同等であることが確認された。

(1)カリウム交換容量比較試験⁷⁾

本剤と、その含有量に相当する標準製剤(散剤)のカリウム交換容量を、それぞれ試験管内(KCl溶液)で経時に測定するとき、両剤のカリウム交換容量に有意な差はなかった。

(2)両腎臓摘出ラットの高カリウム血症モデルを用いた薬力学的試験⁷⁾

本剤と、その含有量に相当する標準製剤(散剤)を、高カリウム血症の両腎臓摘出ラットに2日間、計5回経口投与した結果、両剤の血清カリウム値低下作用は同等であった。

3.作用機序

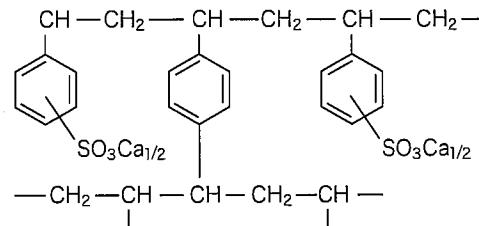
ポリスチレンスルホン酸カルシウムは、経口投与により消化・吸収されることなく、腸管内ごとに結腸付近で、ポリスチレンスルホン酸カルシウムのカルシウムイオンと腸管内のカリウムイオンが交換され、ポリスチレンスルホン酸樹脂としては何ら変化をうけることなしに、そのまま糞便中に排泄される。その結果腸管内のカリウムは体外へ除去される。

■有効成分に関する理化学的知見■

一般名: Calcium Polystyrene Sulfonate

ポリスチレンスルホン酸カルシウム

構造式: 本品は不規則に入り乱れた複雑な立体構造を有するが、その構造は部分的には下記で示される。



性状: 「日局」ポリスチレンスルホン酸カルシウムは、微黄白色~淡黄色の粉末で、におい及び味はない。水、エタノール(95)又はジエチルエーテルにはほとんど溶けない。

※※※■取扱い上の注意■

安定性試験⁸⁾

最終包装製品を用いた長期保存試験(25°C、相対湿度60%、3年間)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、アーガメイト89.29%顆粒5.6gは通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

■包裝■

5.6g×84包

■主要文献■

1)Fernandez PC, et al : New Engl J Med 286 : 23, 1972

2)Ziessman HA, et al : South Med J 69 : 497, 1976

3)Schroeder ET : Gastroenterology 56 : 868, 1969

4)Minford EJ, et al : Postgrad Med J 68 : 302, 1992

5)Gerstman BB, et al : Am J Kidney Dis 20(2) : 159, 1992

6)Rashid A, et al : Am J Surg Pathol 21(1) : 60, 1997

7)社内資料(生物学的同等性試験)

8)社内資料(安定性試験)

※※※■文献請求先■

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

アステラス製薬株式会社 DIセンター

〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

TEL 0120-189-371

株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター

〒461-8631 名古屋市東区東外堀町35番地

TEL 0120-19-8130 FAX (052)950-1305

※販売

アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号



製造販売元
株式会社三和化学研究所
SKK 名古屋市東区東外堀町35番地 〒461-8631

NJ-7
ARG31205Z01

* * 2013年1月改訂(第6版)

* 2012年12月改訂

貯 法 : 気密容器

使用期限 : 外箱に表示(5年)

高カリウム血症改善剤

日本薬局方 ポリスチレンスルホン酸ナトリウム

ケイキサレー^ト 散 KAYEXALATE[®] POWDER

最新の添付文書を参照すること

| |
|------------|
| 日本標準商品分類番号 |
| 87219 |

| | |
|------|------------------|
| 承認番号 | 21900AMX00073000 |
| 薬価収載 | 2007年6月 |
| 販売開始 | 2007年6月 |

注: ケイキサレーとして1971年5月販売開始

【組成・性状】

| | |
|-------|-------------------------------------|
| 販売名 | ケイキサレー ^ト 散 |
| 成分・含量 | 1g中 (日局) ポリスチレンスルホン酸ナトリウム 1g |
| 性状 | 黄褐色の粉末で、におい及び味はない。 本品の分包品は5gである。 |
| 識別コード | TO-093 |

【効能又は効果】

急性および慢性腎不全による高カリウム血症

【用法及び用量】

1. 内服

通常、成人1日量30gを2~3回に分け、その1回量を水50~150mLに懸濁し、経口投与する。症状に応じて適宜増減。

2. 注腸

通常、成人1回30gを水または2%メチルセルロース溶液100mLに懸濁して注腸する。症状に応じて適宜増減。

**【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

過量投与を防ぐため、血清カリウム値及び血清ナトリウム値を測定しながら投与すること。

** 2. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|--|--|
| ジギタリス製剤 ジギトキシン ジゴキシン ラナトシドC 等 | ジギタリス中毒の症状(食欲不振、恶心、嘔吐、下痢、不整脈、頻脈) 高度の徐脈、視覚異常、眩暈、頭痛、失見当識、錯乱など)の増強があらわれることがある。 併用する際には血清カリウム値低下に伴う上記症状の出現時には、減量又は投与を中止する。 | 本剤により血清カリウム値が低下するとジギタリス製剤が心筋Na ⁺ -K ⁺ ATPaseに結合しやすくなり、ジギタリス製剤の効果が強く発現する。 |
| アルミニウム、マグネシウム又はカルシウムを含有する制酸剤又は緩下剤 ^{1)~3)} ケイ酸アルミニウム 水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム スクラルファート 沈降炭酸カルシウム 等 | 本剤の作用が减弱するおそれがある。 併用により全身性アルカローシスなどの症状があらわれたとの報告がある。 | 含有陽イオンと結合し、本剤のカリウム交換能が低下する。 腸管内に分泌された重炭酸ナトリウムが再吸収される。 |
| * * 甲状腺ホルモン製剤 レボチロキシン 等 | 左記薬剤の効果が減弱することがあるので、服用時間をすらすなど注意すること。 | 本剤が消化管内で左記薬剤を吸着することにより、これらの薬剤の吸収を阻害すると考えられる。 |

3. 副作用

1,236例中108例(8.7%)に副作用が認められ、その主な症状は下痢39件(3.2%)、恶心35件(2.8%)、浮腫25件(2.0%)、便秘23件(1.9%)、低カルシウム血症21件(1.7%)、嘔吐20件(1.6%)などであった。(承認時及び1975年2月までの副作用調査)

(1)重大な副作用

1) 心不全誘発(頻度不明)

心不全を誘発することがあるので、ナトリウム摂取を制限するなど十分に注意すること。

2) 腸穿孔、腸潰瘍、腸壊死(頻度不明)

ポリスチレンスルホン酸ナトリウムのソルビトール懸濁液の経口投与により、小腸の穿孔・粘膜壊死⁴⁾、大腸潰瘍、結腸壊死^{4), 5)}等があらわれたとの報告がある。

本剤の経口投与により、激しい腹痛又は下痢、嘔吐等があらわれた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

| | 1%以上 5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|-----|-------------------------|--------------------|---------------------|
| 循環器 | 浮腫 ^{注1)} | | 血圧上昇 ^{注1)} |
| 電解質 | 低カルシウム血症 ^{注2)} | | 低カリウム血症 |
| 消化器 | 下痢、恶心、嘔吐、便秘 | 胃部不快感(経口)、食欲不振(経口) | 腹痛(経口) |
| その他 | | 眩暈、倦怠感 | |

注1)ナトリウム摂取を制限するなど十分に注意すること。
注2)カルシウム剤の補給などの適切な処置を行うこと。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

6. 適用上の注意

(1) 経口投与時の注意

本剤の経口投与では、消化管への蓄積を避けるため、便秘を起こさせないよう注意すること。また、便秘を起こした場合は、浣腸等の適切な方法を用いて排便させること。

(2) 注腸投与時の注意

1) 動物実験(ラット)で、ソルビトールの注腸投与により腸壁壊死を起こすことが報告されている。また、外国においてポリスチレンスルホン酸型陽イオン交換樹脂のソルビトール懸濁液を注腸し、結腸壊死を起こした症例が報告されているので、本剤を注腸する際にはソルビトール溶液を使用しないこと。

2) 本剤の停留後は、腸管への残留を避けるため、必ず本剤を排泄せること。特に自然排泄が困難な患者においては、腸洗浄等の適切な方法を用いて本剤を腸管から取り除くこと。

【薬物動態】

(参考)動物における体内動態

吸収・排泄

1) 腸管からの吸収

ラットの小腸を用いた反転腸管による吸収実験において、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム及びそのアルカリ分解物の吸収は認められなかった。

2) 粪便中の排泄

ラットにポリスチレンスルホン酸ナトリウムを1.1g/匹経口投与し、糞便中の排泄量を測定した結果、24時間後に75.4%、48時間後に95.1%の排泄を認めた。

【臨床成績】

疾患別・投与経路別有効率

| 疾患名 | 投与経路 | 経口 | 注腸 | 計 |
|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|---|
| 慢性腎不全による高カリウム血症 | 92.3 (239/258) | 93.3 (28/30) | 92.7 (267/288) | |
| 急性腎不全による高カリウム血症 | 81.5 (22/27) | 94.7 (18/19) | 87.0 (40/46) | |
| 計 | 91.6 (261/285) | 93.9 (46/49) | 91.9 (307/334) | |

有効率% (有効症例数/延症例数)

【薬効薬理】

カリウム交換容量^{6), 7)} 及び血清カリウム値低下作用^{8), 9)}

(1)ポリスチレンスルホン酸ナトリウムのカリウム交換容量を測定すると、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム1g当り2.81～3.45mEqのカリウムと交換する(日局)。また、生体内ではアンモニア、マグネシウム、有機酸、燐脂蛋白などの他の陽イオンとも結合するためポリスチレンスルホン酸ナトリウム1g当り約1mEqのカリウムと交換する。

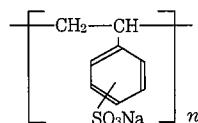
ポリスチレンスルホン酸ナトリウム1g当りのナトリウム含有量は、約100mg(4.4mEq)である(*in vitro*)。

(2)本剤を高カリウム血症の急性及び慢性腎不全患者に、経口又は注腸投与したところ、血清カリウム値低下作用が認められ、高カリウム血症により悪化していた心電図所見も好転した。

また慢性腎不全で人工透析を受けている患者に本剤を併用すると、透析前の血清カリウム値が低下し、透析前後における血清カリウム値の変動幅を小さくできた。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：不規則に入り乱れた複雑な立体構造を有するが、次のような一般構造式で示される。



一般名：ポリスチレンスルホン酸ナトリウム

(Sodium Polystyrene Sulfonate)

化学名：benzene, ethenyl-, homopolymer sulfonated,
sodium salt

性状：本品は黄褐色の粉末で、におい及び味はない。

本品は水、エタノール(95)、アセトン又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

誤用に注意し、小児の手のとどかない所に保管すること。

【包装】

5g×84包(3包×28)、250g(瓶入り)

【主要文献】

- 1) E.T.Schroeder : Gastroenterology, 56(5), 868, 1969
- 2) P.C.Fernandez et al : N. Engl. J. Med., 286(1), 23, 1972
- 3) H.A.Ziesman et al : South. Medical J., 69(4), 497, 1976
- 4) A.Rashid et al : Am. Surg. Pathol., 21(1), 60, 1997
- 5) B.B.Gerstman et al : Am. J. Kidney Dis., 20(2), 159, 1992
- 6) 第十六改正 日本薬局方解説書
- 7) R.B.Flinn et al : N. Engl. J. Med., 264(3), 111, 1961
- 8) 柴垣昌功ほか : medicina, 6(12), 1388, 1969
- 9) 高須照夫 : 日本臨牀, 28(7), 1941, 1970

【文献請求先】

鳥居薬品株式会社 お客様相談室

〒103-8439 東京都中央区日本橋本町3-4-1

TEL 0120-316-834

FAX 03-3231-6890

*提携

SANOFI



鳥居薬品株式会社

東京都中央区日本橋本町3-4-1

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

版番号：[REDACTED]

1.8 添付文書（案）
ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

| | |
|--------------------------------|----|
| 目次..... | 2 |
| 略語及び専門用語一覧表 | 3 |
| 1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠 | 4 |
| 1.8.1.1 効能又は効果（案） | 4 |
| 1.8.1.2 設定根拠..... | 4 |
| 1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠 | 5 |
| 1.8.2.1 用法及び用量（案） | 5 |
| 1.8.2.2 設定根拠..... | 5 |
| 1.8.2.2.1 非透析患者の用法及び用量設定 | 5 |
| 1.8.2.2.2 透析患者の用法及び用量設定 | 6 |
| 1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠..... | 6 |
| 1.8.4 添付文書（案） | 11 |

略語及び専門用語一覧表

本項で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

| 略語及び専門用語 | 用語の説明 |
|----------|--------------------------------------|
| CCDS | Company Core Data Sheet : 企業中核データシート |
| CKD | 慢性腎臓病 |
| qd | 1日1回 |
| RAAS | レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 |
| S-K | 血清カリウム |
| tid | 1日3回 |

1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能又は効果（案）

効能又は効果（案）は以下のとおり設定した。

高カリウム血症

1.8.1.2 設定根拠

ZS は、高カリウム血症の補正及び再発防止のための長期投与を含む高カリウム血症の治療を目的に開発した新規の薬剤である。高カリウム血症の効能・効果の取得を目指し、血液透析を受けていない高カリウム血症患者（以下、非透析患者）を対象とした D9482C00002 試験（国内用量設定試験 [J-DFS 試験]）、D9480C00002 試験（第 III 相国際共同試験 [HARMONIZE Global 試験]）及び D9482C00001 試験（国内長期投与試験 [J-LTS 試験]）並びに血液透析を受けている高カリウム血症患者（以下、透析患者）を対象とした D9480C00006 試験（第 III 相国際共同試験 [DIALIZE]）を実施した。対象集団には、血液透析患者を含む慢性腎臓病（CKD）、心不全及び／又は糖尿病など様々な疾患を併存し、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（RAAS）阻害剤などの併用薬を使用する患者を含む、幅広い成人患者が含まれている。

J-DFS 試験及び HARMONIZE Global 試験の結果から、非透析患者において、高カリウム血症の補正及びその後の維持治療における本剤の有効性及び許容可能な安全性プロファイルが示された。さらに、J-LTS 試験では、ZS の長期投与により 12 カ月を通じて安定した有効性を示し、長期投与時の良好な安全性及び忍容性を確認した。

DIALIZE 試験の結果から、慢性血液透析患者における本剤の有効性及び許容可能な安全性プロファイルが示された。また、非透析患者の安全性プロファイルと比較して新たなリスクはみられなかった。

J-DFS 試験、HARMONIZE Global 試験、J-LTS 試験及び DIALIZE 試験において、心不全の有無、糖尿病の有無、CKD の有無、RAAS 使用の有無にかかわらず、いずれの部分集団においても、本剤の有効性は全体集団の結果と一貫していた。また、サブグループ別の有害事象の評価で特定の部分集団における安全性上の懸念は特定されなかった。

なお、国際共同試験である HARMONIZE Global 試験及び DIALIZE 試験では、全体集団と日本人集団で試験結果が一貫していることが示唆されたため、日本人においても同様の有効性及び安全性が期待される。

以上のとおり、本開発プログラムを通じ、慢性血液透析患者を含む CKD、糖尿病、心不全などの合併症を有し、RAAS 阻害剤などの薬剤を併用している幅広い日本人高カリウム血症患者に対する有効性及び安全性が確認された。したがって、効能・効果を「高カリウム血症」と設定した。なお、各臨床試験成績の要約は CTD モジュール 2.7.3.2.2 を参照のこと。

1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法及び用量（案）

用法及び用量（案）は以下のとおり設定した。

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。

1.8.2.2 設定根拠

1.8.2.2.1 非透析患者の用法及び用量設定

開始用量である10gの1日3回(tid)投与は、J-DFS試験の主要評価項目の投与後48時間におけるS-K(血清カリウム)値のexponential rate of changeにおいて、プラセボ群と比較して臨床的に意義のある統計学的有意差が認められた結果に基づき選択した。投与後24時間において、ZS 10g tid群の患者のほとんど(83.3%)が既に正常カリウム値に達していたのに対し、5g tid群とプラセボ群ではそれぞれ35.3%及び27.3%であった。J-DFS試験において、ZS 10g tid群の投与48時間後に正常カリウム値に達した患者の割合は91.7%であり、HARMONIZE Global試験でも同様の結果であった(全体集団で89.1%、日本人集団で95.6%)。J-LTS試験では非盲検でZS 10g tidを最長72時間投与したが、72時間の投与を要した患者は0.7%(1例)のみであった(CTDモジュール2.7.3.3.2.3項参照)。さらに、ZS 10g tidの有効性は、併存疾患(CKD、糖尿病、及び心不全)の有無に関わらず一貫していた(詳細はCTDモジュール2.5.4.2.5項参照)。安全性については、プラセボ対照試験のJ-DFS試験における安全性評価から、ZS 10mg tidとプラセボで臨床的に意義のある差はなく、海外の臨床開発プログラムで確認されたプロファイルを超える新たな安全性シグナルが特定されることもなかった。

以上のことから、併存疾患に関わらず全ての患者において、高カリウム血症の補正を目的とする推奨用法用量はZS 10g tidで48時間以内の投与であると考えられた。また、J-LTS試験では、ZS 10g tidを48時間投与した時点において正常血清カリウム値を達成していなかった患者に対して、最大72時間までの投与を可能としていたことから、通常は2日間まで、最長3日間の投与とした。

正常カリウム値に達した後、その維持を目的として引き続きZSの投与を継続すべきである。HARMONIZE Global試験において、Day 8~29のS-K値の幾何平均はZS 10 gqd(1日1回)群、5g qd(1日1回)群、プラセボ群でそれぞれ4.4、4.8、5.3 mmol/Lであり、平均S-K値の用量依存的な低下がみられた。さらに、正常S-K値が維持されていた患者の割合の用量依存的な増加がみられ(10g qd群で77.3%、5g qd群で58.6%、プラセボ群で24.0%)、ZS 5g qd群でも一定の有効性が認められた。日本人集団における結果は全体集団と一貫していた(CTDモジュール2.5.4.2.3項参照)。以上、ZS 5g qd及び10g qdの有効性が検証された。安全性については、ZS 5g qd及び10g qdの良好な安全性及び忍容性が確認され、維持期でみられた有害事象の全般的種

類及び発現率は、海外の臨床開発プログラムで認められているプロファイルと同様であった。有害事象を分類別に評価した結果、全般的に有害事象の発現率は全体集団と日本人集団で概ね類似していた。結論として、正常カリウム値の維持を目的とする推奨開始用量は最小有効用量である5g qdであると考えられた。

J-LTS 試験では ZS 5g qd を開始用量とし、5g qd 毎に 15g qd まで、あるいは 5g qod 又は 2.5g qd まで増減可とする用量調節スキームを用いて、長期投与時の安全性及び有効性を検討した。その結果、J-LTS 試験において、用量調節スキームで長期投与したときの本剤の良好な安全性が認められ（CTD モジュール 2.5.5 項 参照）、Day362（最終来院 Visit）時点で 79.5% の患者（97 例）が正常カリウム値を維持し、長期間にわたり正常カリウム値を維持できることが確認された（CTD モジュール 2.5.4.2.3.1 項 参照）。この結果は HARMONIZE Global 試験の結果を支持するものであった。2.5g qd 又は 5g qod を必要とした患者はごく少数で、個々の患者に明らかな差は認められなかった（CTD モジュール 2.7.3.4.2 項 参照）。安全性については、非盲検長期投与試験の J-LTS 試験において、ZS は日本人高カリウム血症患者において 12 カ月にわたって容忍性が良好であった。J-LTS 試験でみられた安全性プロファイルは、これまでの試験で認められたものと同様であった。

以上のことから、血清カリウム値を維持する目的で推奨される用量調節スキームは、5g qd を開始用量として血清カリウム値や患者の状態に応じて適宜増減し、最高用量は 1 日 1 回 15g までとすることが適切と考えられた。

1.8.2.2.2 透析患者の用法及び用量設定

血液透析を受けている高カリウム血症患者に ZS 又はプラセボを非透析日に 8 週間投与した。DIALIZE 試験の前半の 4 週間は最大透析間隔後の透析前の i-STAT の S-K 値に基づき、用量の調節を行った。DIALIZE 試験における ZS の用量は、非血液透析患者を対象とした海外の臨床開発プログラムで正常カリウム値の維持に有効な用量を選択した。すなわち、非透析日の ZS 5g qd 投与を開始用量とし、透析前の S-K 値を 4~5 mmol/L に維持するために 15g qd まで增量可とした。その後、後半の 4 週間は ZS の用量変更を不可とした。ZS 群ではプラセボ群と比較して奏効例の割合が統計学的に有意に高く（41.2% vs 1.0%; p<0.001）、血液透析を受けている末期腎不全患者における血液透析前の高カリウム血症の治療にも有効であることが示された。日本人集団における結果は全体集団と一貫していた（CTD モジュール 2.5.4.2.3.2 項 参照）。最高用量の非透析日投与 15g を含む ZS による治療は、血液透析を受けている高カリウム血症患者で安全性の懸念は認められなかった（CTD モジュール 2.5.5 項 参照）。日本人集団における安全性プロファイルは、全体集団でみられたものと一貫していた。

以上のことから、血液透析を受けている高カリウム血症患者における推奨用量は、非透析日の ZS 5g qd 投与（15g qd まで增量可）が適切であると考えられた。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|--|--|
| 5. 効能又は効果に関する注意 5.1 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。 [17.1.2、18.4 参照] | 5. 効能又は効果に関する注意 本剤の血清カリウム低下作用は、投与 1 時間後から認められており 24 時間後には 63.3%、48 時間後には 89.1% が正常域に達する。しかしながら生命を脅かすような緊急の高カリウム血症 |

| | |
|---|---|
| | <p>患者における使用経験はなく有効性及び安全性は確立されていない。したがって、生命を脅かす高カリウム血症に対して、既存の緊急治療の代替の目的で本剤を使用することのないよう設定した。</p> |
| 7. 用法及び用量に関する注意 7.1 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）。 | 7. 用法及び用量に関する注意 (非透析患者) 7.1 J-LTS の補正期の試験デザイン及び成績に基づき設定した。J-DFS、HARMONIZE Global、J-LTS では、血清カリウム値が 5.0 mmol/L を超える患者を対象に、カリウム値を補正するために補正期の治療を実施し、ほとんどの患者が 48 時間以内に正常値に達した。また、48 時間時点で正常域に達していない患者に対して、最長 72 時間まで投与可能なデザインとした J-LTS 試験では、72 時間の投与を要した患者は 150 例中 1 例 (0.7%) であった。これらの結果から、48 時間時点で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した上で、最長 72 時間まで投与を可能とすることを設定した。 |
| 7.2 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。 [7.4、8.1、11.1.1 参照] | 7.2 血清カリウム値の測定は個々の患者の状態に応じて行われるべきであるが、J-LTS 試験のデザインを考慮して、本剤投与開始時及び投与量調整時の測定時期は1週間を目安として設定した。 |
| 7.3 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。 | 7.3 J-LTS 試験のデザインを考慮して設定した。 |
| 7.4 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。 [7.2、8.1、11.1.1 参照] | 7.4 本剤の薬理学的作用は血中カリウム濃度を低下させることであり、過度の低下により低カリウム血症に至る可能性がある。低カリウム血症が重症化した場合、心室細動等の致死性不整脈に至る恐れがあるため設定した。 |
| 8. 重要な基本的注意 8.1 低カリウム血症により不整脈等が生じるおそれがあるので、本剤投与中は、定期的に血清カリウム値を測定すること。また、血清カリウム値に影響を及ぼす薬剤（レニン-アンジオテンシン系阻害剤、抗アルドステロン剤、利尿薬等）の用量に変更が生じた場合、血清カリウム値の変動に注意すること。 [7.2、7.4、11.1.1 参照] | 8. 重要な基本的注意 8.1 本剤の薬理学的作用は血中カリウム濃度を低下させることであり、過度の低下により低カリウム血症に至る可能性がある。低カリウム血症が重症化した場合、心室細動等の致死性不整脈に至る恐れがあるため設定した。 |
| 8.2 過量投与を防ぐため、服用を忘れた場合は、次の服用予定時間に通常どおり1回分の用 | 8.2 服用を忘れた場合に、予定した服用時間よりも遅れて服用すると、次の服用までの時間間隔が |

| 量を服用するよう患者に指導すること。 [11.1.1、13.1 参照] | 予定よりも短くなり、過度の血清カリウム値の低下を引き起こすおそれがあるため、これを避けるために設定した。 | | | | | | |
|--|---|--|---------|--|--|--|--|
| 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.5 妊婦 妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 | 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.5 妊婦 本剤の生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ）において、投与可能な最大用量 6000 mg/kg/日（ヒトの用量に換算するとラット及びウサギでそれぞれ 58 g/日及び 116 g/日に相当）を投与したときに、妊娠、胚・胎児発生、分娩及び出生児の発達に対する影響は認められなかったが、妊婦を対象とした臨床試験は実施していないため設定した。 | | | | | | |
| 9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 | 9.7 小児等 国内においては、小児等を対象とした試験は実施していない。また、海外では小児等を対象とした試験を実施中であるが、現時点では試験結果について評価されていないことから設定した。 | | | | | | |
| 10. 相互作用 本剤は水素イオンを吸着して一時的に胃内 pH を上昇させる可能性がある。 [16.7 参照] 10.2 併用注意（併用に注意すること） | 10. 相互作用 本剤の <i>in vitro</i> 試験の結果に基づき、本剤は胃内 pH を一時的に上昇させる可能性があると考えられたため、胃内 pH に依存して臨床的に問題となるような吸収の変化が生じる可能性がある薬剤との併用について、CCDS（企業中核データシート）に基づき設定した。また、本剤と併用薬剤との胃内での共存を避けるため、これらの薬剤の投与が必要な場合は、本剤投与の少なくとも 2 時間前又は 2 時間後に投与することとした。 | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抗 HIV 薬 アタザナビル硫酸塩 ネルフィナビル メシル酸塩 リルピビリン塩酸塩 等 アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール 等 チロシンキナーゼ阻害剤 エルロチニブ塩酸塩 ダサチニブ水和物</td> <td>これらの薬剤の作用を減弱する可能性がある。 本剤との同時投与は避けること。 これらの薬剤の投与が必要な場合には、本剤投与の少なくとも 2 時間前又は 2 時間後に投与すること。</td> <td>本剤の胃内 pH に及ぼす影響により、これらの薬剤の溶解性が低下し、吸収が低下する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table> | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | 抗 HIV 薬 アタザナビル硫酸塩 ネルフィナビル メシル酸塩 リルピビリン塩酸塩 等 アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール 等 チロシンキナーゼ阻害剤 エルロチニブ塩酸塩 ダサチニブ水和物 | これらの薬剤の作用を減弱する可能性がある。 本剤との同時投与は避けること。 これらの薬剤の投与が必要な場合には、本剤投与の少なくとも 2 時間前又は 2 時間後に投与すること。 | 本剤の胃内 pH に及ぼす影響により、これらの薬剤の溶解性が低下し、吸収が低下する可能性がある。 | |
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | | | | | |
| 抗 HIV 薬 アタザナビル硫酸塩 ネルフィナビル メシル酸塩 リルピビリン塩酸塩 等 アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール 等 チロシンキナーゼ阻害剤 エルロチニブ塩酸塩 ダサチニブ水和物 | これらの薬剤の作用を減弱する可能性がある。 本剤との同時投与は避けること。 これらの薬剤の投与が必要な場合には、本剤投与の少なくとも 2 時間前又は 2 時間後に投与すること。 | 本剤の胃内 pH に及ぼす影響により、これらの薬剤の溶解性が低下し、吸収が低下する可能性がある。 | | | | | |

| | | | | | | | |
|---|--|-------|---------------------------|--------------------------------|-----|----|---|
| ニロチニブ塩酸 塩水和物 等 | | | | | | | |
| 11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 | 11. 副作用 副作用の特定： 本剤投与による関連性が示唆される事象（副作用）は CCDS および本剤の臨床試験成績を基に設定した。 | | | | | | |
| 11.1 重大な副作用 11.1.1 低カリウム血症 ^{注)} (11.5%) [7.2、7.4、8.1、8.2、13.1 参照] 注) 因果関係を問わず血清カリウム値が 3.5mmol/L 未満の症例を算出した 11.1.2 うつ血性心不全 (0.5%) | 副作用発現頻度の計算： 非透析患者を対象とした HARMONIZE Global 試験、J-LTS 試験及び慢性血液透析患者を対象とした DIALIZE 試験の結果の合算により算出した。なお、維持期の用量を増減可能なデザインで実施した J-LTS 試験については、試験で設定したすべての用量の結果を含めた。 | | | | | | |
| 11.2 その他の副作用 <table border="1"> <tr> <td></td> <td>10%未満</td> </tr> <tr> <td>一般・全身障害 および投与部位 の状態</td> <td>浮腫（浮腫、体液貯留、全身性浮腫、末梢性浮腫、及び末梢腫脹）</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>便秘</td> </tr> </table> | | 10%未満 | 一般・全身障害 および投与部位 の状態 | 浮腫（浮腫、体液貯留、全身性浮腫、末梢性浮腫、及び末梢腫脹） | 消化器 | 便秘 | うつ血性心不全、浮腫、便秘については、医師の因果関係評価に基づき、本剤との関連性有りと判断された副作用をもとに算出した。 低カリウム血症については、本事象が多くの場合、無症候性の臨床検査値の異常として発現することから、医師の因果関係を問わず血清カリウム値が <3.5mmol/L の症例をもとに算出した。 なお、17. 臨床成績の項においても、本項と同様に、本剤投与による関連性が示唆される事象を副作用として記載した。 |
| | 10%未満 | | | | | | |
| 一般・全身障害 および投与部位 の状態 | 浮腫（浮腫、体液貯留、全身性浮腫、末梢性浮腫、及び末梢腫脹） | | | | | | |
| 消化器 | 便秘 | | | | | | |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤服用患者の腹部 X 線撮影時には、本剤が存在する胃腸管に陰影を認める可能性がある。 | 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤を服用している患者に対する腹部 X 線検査の影響に関しては、臨床試験のデータからは裏付けられていないものの、理論的には X 線検査へ影響を及ぼす可能性が否定できないことから設定した。 | | | | | | |
| 13. 過量投与 13.1 症状 低カリウム血症により不整脈等が生じるおそれがある。 [8.2、11.1.1 参照] 13.2 処置 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。 | 13. 過量投与 本剤の過量投与により、薬理作用が過剰に発揮され、低カリウム血症による不整脈が生じるおそれがある。低カリウム血症が認められた場合は、必要に応じてカリウム補充（経口又は静脈内投与）を行うことで対処可能であることから設定した。 | | | | | | |
| 14. 適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 以下の点について患者に指導すること。 14.1.1 分包内の全ての薬剤を容器に空け、約 45mL の水に懸濁すること。 14.1.2 本剤は溶解しないため、十分に懸濁し、沈殿する前に服用すること。沈殿した場合は、再び懸濁して服用すること。服用後に | 14. 適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 CCDS に基づき設定した。 | | | | | | |

| | |
|--|--|
| 容器に本剤が残っていないことを確認すること。 14.1.3 懸濁後の薬剤は保管せず、廃棄すること。 | |
|--|--|

1.8.4 添付文書（案）

添付文書（案）を添付した。

最新の添付文書を参照すること

| |
|------------|
| 日本標準商品分類番号 |
| 87219 |

貯 法：室温保存
有効期間：3年

規制区分未定

高カリウム血症改善剤

ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

ロケルマ® 懸濁用散分包5g**ロケルマ® 懸濁用散分包10g**LOKELMA® 5g・10g powder for suspension
(single-dose package)

| | 5g | 10g |
|------|----|-----|
| 承認番号 | — | — |
| 販売開始 | — | — |

3. 組成・性状**3.1 組成**

| 販売名 | ロケルマ懸濁用散分包5g ^{注)} | ロケルマ懸濁用散分包10g ^{注)} |
|------|-------------------------------|--------------------------------|
| 有効成分 | 1包中 ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物5g | 1包中 ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物10g |

注)本品5gにおよそ0.4g、10gにおよそ0.8gのナトリウムを含む。

3.2 製剤の性状

| 販売名 | ロケルマ懸濁用散分包5g | ロケルマ懸濁用散分包10g |
|-----|--------------|---------------|
| 剤形 | 懸濁用散剤 | |
| 性状 | 白色～灰色の粉末 | |

4. 効能又は効果**高カリウム血症****5. 効能又は効果に関連する注意**

5.1 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。[17.1.2、18.4参照]

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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)。

7.2 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。[7.4、8.1、11.1.1参照]

7.3 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。

7.4 血清カリウム値が3.5mEq/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3.0mEq/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。[7.2、8.1、11.1.1参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 低カリウム血症により不整脈等が生じるおそれがあるので、本剤投与中は、定期的に血清カリウム値を測定すること。また、血清カリウム値に影響を及ぼす薬剤(レニン-アンジオテンシン系阻害剤、抗アルドステロン剤、利尿薬等)の用量に変更が生じた場合、血清カリウム値の変動に注意すること。[7.2、7.4、11.1.1項]

8.2 過量投与を防ぐため、服用を忘れた場合は、次の服用予定時間に

通常どおり1回分の用量を服用するよう患者に指導すること。

[11.1.1、13.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意**9.5 妊婦**

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は水素イオンを吸着して一時的に胃内pHを上昇させる可能性がある。[16.7参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|--|--|
| 抗HIV薬 アザナビル硫酸塩 ネルフィナビルメシリ 酸塩 リルピビリン塩酸塩 等 アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール 等 チロシンキナーゼ阻害剤 エルロチニブ塩酸塩 ダサチニブ水和物 ニロチニブ塩酸塩水和 物 等 | これらの薬剤の作用を減弱する可能性がある。本剤との同時投与は避けること。 これらの薬剤の投与が必要な場合には、本剤投与の少なくとも2時間前又は2時間後に投与すること。 | 本剤の胃内pHに及ぼす影響により、これらの薬剤の溶解性が低下し、吸収が低下する可能性がある。 |

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用**11.1.1 低カリウム血症^{注)} (11.5%) [7.2、7.4、8.1、8.2、13.1参照]**

注)因果関係を問わず血清カリウム値が3.5mmol/L未満の症例を算出した

11.1.2 うっ血性心不全(0.5%)**11.2 その他の副作用**

| | |
|-------------------|--------------------------------|
| | 10%未満 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 浮腫(浮腫、体液貯留、全身性浮腫、末梢性浮腫、及び末梢腫脹) |
| 消化器 | 便秘 |

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤服用患者の腹部X線撮影時には、本剤が存在する胃腸管に陰影を認める可能性がある。

13. 過量投与

13.1 症状

低カリウム血症により不整脈等が生じるおそれがある。[8.2、11.1.1参照]

13.2 処置

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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

以下の点について患者に指導すること。

14.1.1 分包内の全ての薬剤を容器に空け、約45mLの水に懸濁すること。

14.1.2 本剤は溶解しないため、十分に懸濁し、沈殿する前に服用すること。沈殿した場合は、再び懸濁して服用すること。服用後に容器に本剤が残っていないことを確認すること。

14.1.3 懸濁後の薬剤は保管せず、廃棄すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

高カリウム血症患者29例に本剤を5～15gの用量で1日1回反復経口投与したところ、血液中には本剤に由来すると考えられるジルコニウムは検出されなかった¹⁾(外国人データ)。

16.2 吸収

本剤の粒子径は消化管粘膜の細胞間隙の大きさに比較し極めて大きく、分子構造は生理的温度で安定であることから、消化管から体内に吸収されないと考えられる。

16.5 排泄

高カリウム血症患者29例に本剤を5～15gの用量で1日1回反復経口投与したところ、尿中には本剤に由来するジルコニウムは検出されなかった¹⁾(外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 抗HIV薬、アゾール系抗真菌剤、チロシンキナーゼ阻害剤等

本剤を50mg/Lの濃度で人工胃液(pH1.2)に添加したところ、人工胃液のpHは2.9に上昇した²⁾(*in vitro* 試験)。したがって、本剤は一時的に胃内pHを上昇させる可能性があり、それに伴って標記薬剤等の胃内pHに依存してバイオアベイラビリティが変化する薬剤の作用を減弱するおそれがある。

16.7.2 その他の薬剤

本剤とクロピドグレル、ダビガトラン、グリビジド(国内未承認)、ロサルタン、フロセミド、アトルバスタチン、アムロジピン、ワルファリン又はレボチロキシンを併用投与し、併用薬の吸収に及ぼす本剤の影響を検討した結果は下表のとおりであった。クロピドグレル及びダビガトランの曝露量が低下し、アトルバスタチン、フロセミド及びワルファリンのC_{max}が増加したが、これらの影響は臨床的に問題となるものではなく、用量調整を必要とするものではないと考えられた³⁾(外国人データ)。

表 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} |
|---------------|-----------------|--------|---------------------------------|----------------------|----------------------|
| アムロジピン | 5mg | 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 | 75mg | 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 | 75mg | 24 | ダビガトラン | 0.57 [0.40, 0.82] | 0.59 [0.40, 0.88] |
| アトルバスタチ ン | 10mg | 24 | アトルバスタ チン | 1.69 [1.44, 1.97] | 1.04 [0.95, 1.14] |
| グリビジド | 5mg | 24 | グリビジド | 1.04 [0.92, 1.17] | 1.02 [0.95, 1.10] |

| 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} |
|---------------|-----------------|--------|------------------------------------|--|--|
| フロセミド | 20mg | 24 | フロセミド | 1.66 [1.10, 1.71] | 1.06 [0.98, 1.15] |
| レボチロキシン | 50μg | 18 | レボチロキシ ン | 1.04 [1.00, 1.08] | 1.06 [1.02, 1.09] |
| ロサルタン | 25mg | 18 | ロサルタン | 0.98 [0.74, 1.30] | 1.03 [0.93, 1.15] |
| ワルファリン | 5mg | 18 | R- ワルファ リン S- ワルファ リン | 1.34 [1.21, 1.49] 1.38 [1.18, 1.62] | 1.07 [1.03, 1.12] 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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第II/III相用量設定試験⁴⁾

高カリウム血症患者103例を対象に、本剤10g、本剤5g又はプラセボのいずれかを1日3回(TID)48時間投与した。主要評価項目である、初回投与48時間後までの血清カリウム値のexponential rate of change(単位時間あたりの血清カリウム値の変化を示す指標)は、以下の表のとおりであり、本剤10gTID群と5gTID群はプラセボ群と比較していずれも有意差が認められた(いずれもp <0.0001)。

表 投与48時間後の血清カリウム値のexponential rate of change(最大の解析対象集団)

| | プラセボ群 (33例) | 本剤5gTID群 (34例) | 本剤10gTID 群 (36例) |
|--|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| exponential rate of change ($\times 10^{-3}$) [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 ^{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

b)平均値±標準偏差

また、血清カリウム値正常化割合(血清カリウム値が3.5mmol/L以上5.0mmol/L以下の患者割合)は以下の表のとおりであった。

表 血清カリウム値正常化割合(最大の解析対象集団)

| | プラセボ群 (33例) | 本剤5gTID群 (34例) | 本剤10gTID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)

浮腫関連の副作用の発現はなかった。副作用として報告された便秘は本剤5gTID群で1例(2.9%)に認められ、本剤10gTID群及びプラセボ群での報告はなかった。副作用として報告されたうっ血性心不全の発現はなかった。血清カリウム値が3.5mmol/Lを下回った患者は、本剤10gTID群で2例(5.6%)、本剤5gTID群及びプラセボ群で0例であった。

17.1.2 國際共同第III相試験(HARMONIZE Global試験)⁵⁾

高カリウム血症患者267例(うち日本人68例)を対象に本剤10gTIDを48時間投与し、正常カリウム値(3.5-5.0mmol/L)に達した患者に本剤10g(99例[うち日本人27例])、本剤5g(99例[うち日本人26例])又はプラセボ(50例[うち日本人13例])のいずれかを1日1回(QD)28日間投与した。

補正期において、投与24時間後及び48時間後に正常カリウム値に達した患者の割合は、それぞれ63.3%及び89.1%であった。投与開始48時間後の血清カリウム値の平均変化量は-1.28mmol/Lであった(図1)。

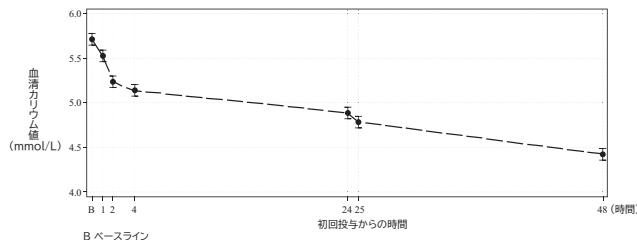


図1 平均血清カリウム値(95%信頼区間)の推移(最大の解析対象集団)：補正期

主要評価項目である、22日間(Day8~29)の血清カリウム値の最小二乗幾何平均は、本剤10gQD群、5gQD群及びプラセボ群それぞれ4.4、4.8、5.3mmol/Lであり、プラセボ群と比較していずれも有意に低値であった(いずれもp<0.001)(図2)。

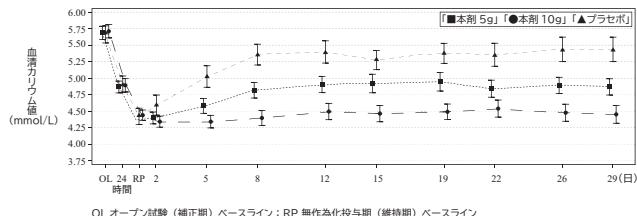


図2 平均血清カリウム値(95%信頼区間)の推移(最大の解析対象集団)：維持期(補正期からの推移を含む)

維持期の浮腫関連の副作用として、本剤10gQD群で浮腫2例(2.0%)、本剤5gQD群で末梢性浮腫1例(1.0%)が報告され、プラセボ群での報告はなかった。副作用として報告された便秘は、本剤10gQD群3例(3.0%)、本剤5gQD群1例(1.0%)に認められ、プラセボ群での報告はなかった。副作用として報告されたうっ血性心不全の発現はなかった。血清カリウム値が3.5mmol/Lを下回った患者は、本剤10gQD群で10例(10.1%)、5gQD群で6例(6.1%)、

プラセボ群で1例(2.0%)であった。

17.1.3 国内第III相長期投与試験⁶⁾

高カリウム血症患者150例を対象に本剤10gTIDを正常カリウム値(3.5-5.0mmol/L)に達するまで、最長72時間投与し、正常化した時点で52週間の維持期に移行した。維持期では本剤を5gQDを開始用量として、カリウム値に応じ、最小5g隔日投与又は2.5gQDから最大15gQDまで増減した。

投与24、48及び72時間後に正常カリウム値に達した患者の割合は、それぞれ65.3%、81.3%及び82.0%であった。

維持期において、平均血清カリウム値が5.1mmol/L以下であった患者の割合は93.3%(140/150例)で、全例(150/150例)で平均血清カリウム値が5.5mmol/L以下であった。

維持期の浮腫関連の副作用として、末梢性浮腫6例(4.0%)、全身性浮腫2例(1.3%)、体液貯留2例(1.3%)が報告された。副作用として報告された便秘は10例(6.7%)に認められた。副作用として報告されたうっ血性心不全は2例(1.3%)に認められた。血清カリウム値が3.5mmol/Lを下回った患者は、29例(19.3%)であった。

17.1.4 国際共同第III相試験(DIALIZE試験)⁷⁾

血液透析患者196例(本剤群97例[うち日本人28例]、プラセボ群99例[うち日本人28例])を対象に、最大透析間隔(血液透析日以外の2日間)後の血液透析前のカリウム値を4.0-5.0mmol/Lに維持するよう、本剤5gを開始用量として、非透析日に1日1回、最大15gまで増減し4週間投与し、その後本剤の用量を変更せず更に4週間投与した。

本剤群ではプラセボ群と比較して奏効例(後半の4週間における最大透析間隔後の4回中3回で透析前血清カリウム値が4.0-5.0mmol/Lで、レスキュート治療を受けなかった患者の割合)が有意に高かった(41.2% vs 1.0%; p<0.001)。

浮腫関連の副作用として、プラセボ群で末梢腫脹1例(1.0%)が報告され、本剤群での報告はなかった。水分貯留及びナトリウム貯留のサロゲートマーカーである透析間の体重増加に本剤群とプラセボ群で差は認められなかった。副作用として報告された便秘は、本剤群2例(2.1%)、プラセボ群1例(1.0%)に認められた。副作用として報告されたうっ血性心不全の発現はなかった。透析前の血清カリウム値が3.5mmol/Lを下回った患者は、本剤群で5例(5.2%)、プラセボ群で5例(5.1%)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、均一な微細孔構造を有する非ポリマーの無機結晶であり、カリウムイオンを選択的に捕捉して水素イオン及びナトリウムイオンと交換する。本剤は、カリウムを捕捉して糞中に排泄させ、消化管内腔における遊離カリウム濃度を低下させることにより、血清カリウム濃度を低下させ高カリウム血症の改善をもたらす。

18.2 陽イオン選択性

*In vitro*において本剤は、カルシウムやマグネシウムのような他のイオンの存在下でも、カリウムイオンに対する高い選択性を示す⁸⁾。

18.3 pHによるカリウム交換容量への影響

本剤が低濃度(5mg/mL以下)の場合に、pH1.2ではpH4.5及び6.8と比較してカリウム交換容量が低かったが、いずれのpHにおいてもカリウム交換能が示された⁸⁾。そのため、本剤は消化管全体にわたってカリウムを捕捉すると考えられる。

18.4 ヒトにおける薬力学的作用

高カリウム血症患者に本剤10gを1日3回2日間反復経口投与したことろ、血清カリウム値は投与開始後1時間から低下し⁹⁾、正常値に達するのに24~48時間程度を要した[17.1.2参照]。

健康被験者に本剤を5及び10gを1日1回4日間反復経口投与したことろ、糞中カリウム排泄量が用量依存的に増加し、それに伴って血清カリウム値及び尿中カリウム排泄量が低下した。尿中ナトリウム排泄量には、統計学的に有意な影響は認められなかった¹⁰⁾(外国人データ)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物(Sodium Zirconium Cyclosilicate Hydrate)(JAN)

化学名

Sodium hydrogen zirconium silicate hydrate

分子式

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

22. 包装

〈ロケルマ懸濁用散分包5g〉

28包

〈ロケルマ懸濁用散分包10g〉

28包

23. 主要文献

- 1) 社内資料：海外第III相試験(ZS-004試験)(2020年MM月DD日承認、CTD2.7.1.2.2)
- 2) 社内資料：*in vitro* 相互作用試験(2020年MM月DD日承認、CTD2.6.4.7.8)
- 3) 社内資料：海外第I相試験(ZS-009試験)(2020年MM月DD日承認、CTD2.7.2.2.2.2)
- 4) 社内資料：国内第II/III相用量設定試験(2020年MM月DD日承認、CTD 2.7.6.2)
- 5) Zannad F, et al. ESC Heart Fail. [published online ahead of print 2020 Jan 15] doi: 10.1002/ehf2.12561.
- 6) 社内資料：国内第III相長期投与試験(2020年MM月DD日、CTD 2.7.6.2)
- 7) Fishbane S, et al. J Am Soc Nephrol. 2019 Sep;30(9): 1723-33.
- 8) Stavros F, et al. PLoS One. 2014 Dec;9(12):e114686.
- 9) Koshiborod M, et al. JAMA. 2014 Dec;312(21):2223-33.
- 10) 社内資料：海外第I相試験ZS-006試験(2020年MM月DD日承認、CTD2.7.2.2.2.1)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
<https://www.astazeneca.co.jp>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

版番号：[REDACTED]

1.9 一般的の名称に係る文書

ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.9.1 JAN

平成 30 年 12 月 10 日付 薬生薬審発第 1210 第 1 号により以下の通り通知された。

JAN :

(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

化学名 :

(日本名) ジルコニウムケイ酸水素ナトリウム 水和物
(英名) Sodium hydrogen zirconium silicate hydrate

1.9.2 INN

収載なし

薬生薬審発 1210 第 1 号
平成 30 年 12 月 10 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところで
あるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、
新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配
慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>
(別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応す
ることとしています。)

別添

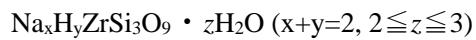
(別表1) INNとの整合性が図られる可能性のあるもの

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表1)

登録番号 29-5-A2

JAN(日本名) : ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

JAN(英名) : Sodium Zirconium Cyclosilicate Hydrate



ジルコニウムケイ酸水素ナトリウム 水和物

Sodium hydrogen zirconium silicate hydrate

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

版番号：[REDACTED]

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

| 化学名・別名 | ジルコニウムケイ酸水素ナトリウム水和物 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|--|----|-------------------------------------|--------------------------------------|--------|-----|------|---|-----------------------------|------------------|-----|----|----|------|--------|----|----|----|------|--------|-----|---------------|---|------------------|------|--------|-----|-----------------------|----|-------------------------------------|--------------------------------------|----|-----|-----------------------|----|--------------------|--------------------------------------|----|-----|-----------------------|----|-------------------------------------|--------------------------------------|----|
| 構造式（分子式） | $\text{Na}_x\text{H}_y\text{ZrSi}_3\text{O}_9 \cdot z\text{H}_2\text{O}$ ($x+y=2$, $2 \leq z \leq 3$) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 効能・効果 | 高カリウム血症 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 用法・用量 | <p>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。</p> <p>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。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 劇薬等の指定 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 市販名及び有効成分・分量 | <p>ロケルマ®懸濁用散分包5g：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物 5g</p> <p>ロケルマ®懸濁用散分包10g：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物 10g</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 毒性 | <p>単回投与毒性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与経路</th> <th>性</th> <th>投与量 (mg/kg)^a</th> <th>最小致死量 (mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>経口</td> <td>雌雄</td> <td>2000</td> <td>2000 <</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>経口</td> <td>雌雄</td> <td>2000</td> <td>2000 <</td> </tr> </tbody> </table> <p>a 被験物質として、非プロトン型ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物 (ZS-9) を使用</p> <p>反復投与毒性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与経路/ 投与期間</th> <th>性</th> <th>投与量^a</th> <th>無毒性量</th> <th>主な毒性所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>経口 (強制投与)/ 28日間</td> <td>雌雄</td> <td>0, 300, 1000, 2000 mg/kg 1日3回</td> <td>2000 mg/kg 1日3回 (6000 mg/kg/日)</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>経口 (強制投与)/ 26週間</td> <td>雌雄</td> <td>2000 mg/kg 1日1回</td> <td>2000 mg/kg 1日1回 (2000 mg/kg/日)</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>経口 (強制投与)/ 26週間</td> <td>雌雄</td> <td>0, 333, 1000, 2000 mg/kg 1日3回</td> <td>2000 mg/kg 1日3回 (6000 mg/kg/日)</td> <td>なし</td> </tr> </tbody> </table> | | | | | 動物種 | 投与経路 | 性 | 投与量 (mg/kg) ^a | 最小致死量 (mg/kg) | ラット | 経口 | 雌雄 | 2000 | 2000 < | イヌ | 経口 | 雌雄 | 2000 | 2000 < | 動物種 | 投与経路/ 投与期間 | 性 | 投与量 ^a | 無毒性量 | 主な毒性所見 | ラット | 経口 (強制投与)/ 28日間 | 雌雄 | 0, 300, 1000, 2000 mg/kg 1日3回 | 2000 mg/kg 1日3回 (6000 mg/kg/日) | なし | ラット | 経口 (強制投与)/ 26週間 | 雌雄 | 2000 mg/kg 1日1回 | 2000 mg/kg 1日1回 (2000 mg/kg/日) | なし | ラット | 経口 (強制投与)/ 26週間 | 雌雄 | 0, 333, 1000, 2000 mg/kg 1日3回 | 2000 mg/kg 1日3回 (6000 mg/kg/日) | なし |
| 動物種 | 投与経路 | 性 | 投与量 (mg/kg) ^a | 最小致死量 (mg/kg) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ラット | 経口 | 雌雄 | 2000 | 2000 < | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| イヌ | 経口 | 雌雄 | 2000 | 2000 < | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 動物種 | 投与経路/ 投与期間 | 性 | 投与量 ^a | 無毒性量 | 主な毒性所見 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ラット | 経口 (強制投与)/ 28日間 | 雌雄 | 0, 300, 1000, 2000 mg/kg 1日3回 | 2000 mg/kg 1日3回 (6000 mg/kg/日) | なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ラット | 経口 (強制投与)/ 26週間 | 雌雄 | 2000 mg/kg 1日1回 | 2000 mg/kg 1日1回 (2000 mg/kg/日) | なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ラット | 経口 (強制投与)/ 26週間 | 雌雄 | 0, 333, 1000, 2000 mg/kg 1日3回 | 2000 mg/kg 1日3回 (6000 mg/kg/日) | なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

表 1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

| 化学名・別名 | ジルコニウムケイ酸水素ナトリウム水和物 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|------------|---|---|---|--|--------|----|-----------------------|-----|------|-----|--------|-----------|------------|-----------------------|-----|------|----|-----|-----|-------|-----|-----|----|-----|-----|
| | イヌ 経口 (混餌投与)/ 28日間 | 雌雄 | 0, 100, 300, 1000 mg/kg, 1000 mg/kg + KCl ^b 1日3回 1000 mg/kg 1日1回 | 300 mg/kg 1日3回 (900 mg/kg/日) 1000 mg/kg 1日1回 (1000 mg/kg/日) 1000 mg/kg + KCl 1日3回 (3000 mg/kg/日 + KCl) | 1000 mg/kg 1日3回： 低カリウム血症、 腎臓所見（腎尿細 管及び間質における 変性及び炎症性 変化、尿細管拡 張、出血、腎孟移 行上皮過形成、間 質炎症細胞浸潤） | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | イヌ 経口 (混餌投与)/ 28日間 | 雌 | 0, 100, 300, 1000 mg/kg 1日3回 | 1000 mg/kg 1日3回 (3000 mg/kg/日) | なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | イヌ 経口 (混餌投与)/ 39週間 | 雌雄 | 0, 300, 1000, 2000 mg/kg, 2000 mg/kg + KCl ^b 1日1回 | 1000 mg/kg 1日1回 (1000 mg/kg/日) | 2000 mg/kg, 2000 mg/kg+KCl 1日1回： 低カリウム血症、 腎臓所見（腎尿細 管及び間質における 変性及び炎症性 変化、間質マト リックスの増加及 び間質の線維化） | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| a 被験物質として、ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物 (ZS) を使用 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| b 塩化カリウムを併用投与 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副作用 | 副作用発現率（臨床検査異常を含む） 國際共同第 III 相試験 (HARMONIZE Global 試験) 補正期：安全性解析対象症例 267 例中 1 例 (0.4%) <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>低カリウム血症^{注)}</td> <td>3 例</td> </tr> <tr> <td>末梢腫脹</td> <td>1 例</td> </tr> </tbody> </table> 維持期： 5g 1 日 1 回投与群：安全性解析対象症例 99 例中 4 例 (4.0%) 10g 1 日 1 回投与群：安全性解析対象症例 99 例中 8 例 (8.1%) <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>例数 (5g 群)</th> <th>例数 (10g 群)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>低カリウム血症^{注)}</td> <td>6 例</td> <td>10 例</td> </tr> <tr> <td>浮腫</td> <td>0 例</td> <td>2 例</td> </tr> <tr> <td>末梢性浮腫</td> <td>1 例</td> <td>0 例</td> </tr> <tr> <td>便秘</td> <td>1 例</td> <td>3 例</td> </tr> </tbody> </table> | | | | | | 副作用の種類 | 例数 | 低カリウム血症 ^{注)} | 3 例 | 末梢腫脹 | 1 例 | 副作用の種類 | 例数 (5g 群) | 例数 (10g 群) | 低カリウム血症 ^{注)} | 6 例 | 10 例 | 浮腫 | 0 例 | 2 例 | 末梢性浮腫 | 1 例 | 0 例 | 便秘 | 1 例 | 3 例 |
| 副作用の種類 | 例数 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 低カリウム血症 ^{注)} | 3 例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 末梢腫脹 | 1 例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副作用の種類 | 例数 (5g 群) | 例数 (10g 群) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 低カリウム血症 ^{注)} | 6 例 | 10 例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 浮腫 | 0 例 | 2 例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 末梢性浮腫 | 1 例 | 0 例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 便秘 | 1 例 | 3 例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

表 1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

| 化学名・別名 | ジルコニウムケイ酸水素ナトリウム水和物 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|---|--------|----|-----------------------|------|-------|-----|-------|-----|------|-----|----|------|---------|-----|--------|----|-----------------------|-----|----|-----|
| | 国内第 III 相長期投与試験 補正期：安全性解析対象症例 150 例中、低カリウム血症 ^{注)} を含む副作用発現はなかった。 維持期：安全性解析対象症例 150 例中 30 例 (20.0%) <table border="1"><thead><tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr></thead><tbody><tr><td>低カリウム血症^{注)}</td><td>29 例</td></tr><tr><td>全身性浮腫</td><td>2 例</td></tr><tr><td>末梢性浮腫</td><td>6 例</td></tr><tr><td>体液貯留</td><td>2 例</td></tr><tr><td>便秘</td><td>10 例</td></tr><tr><td>うつ血性心不全</td><td>2 例</td></tr></tbody></table> 国際共同第 III 相試験 (DIALIZE 試験) 安全性解析対象症例 96 例中 7 例 (7.3%) <table border="1"><thead><tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr></thead><tbody><tr><td>低カリウム血症^{注)}</td><td>5 例</td></tr><tr><td>便秘</td><td>2 例</td></tr></tbody></table> 注) 血清カリウム値が<3.5mmol/L の症例 | 副作用の種類 | 例数 | 低カリウム血症 ^{注)} | 29 例 | 全身性浮腫 | 2 例 | 末梢性浮腫 | 6 例 | 体液貯留 | 2 例 | 便秘 | 10 例 | うつ血性心不全 | 2 例 | 副作用の種類 | 例数 | 低カリウム血症 ^{注)} | 5 例 | 便秘 | 2 例 |
| 副作用の種類 | 例数 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 低カリウム血症 ^{注)} | 29 例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 全身性浮腫 | 2 例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 末梢性浮腫 | 6 例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 体液貯留 | 2 例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 便秘 | 10 例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| うつ血性心不全 | 2 例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副作用の種類 | 例数 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 低カリウム血症 ^{注)} | 5 例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 便秘 | 2 例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 会社 | アストラゼネカ株式会社 製剤：輸入 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

1.12 添付資料一覧

一般名:ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

| CTD No 資料番号 | 標題 | 著者 | 実施期間 | | 実施場所 報種類 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/参 考の別 | 電子 データ | | | | | | |
|------------------------------|---------------------|-------------|------|----|------------------------|---------|-------------|-----------|--|--|--|--|--|--|
| | | | 開始 | 終了 | | | | | | | | | | |
| 第3部 (モジュール3) 品質に関する文書 | | | | | | | | | | | | | | |
| 3.2 データ又は報告書 | | | | | | | | | | | | | | |
| 3.2.S 原薬 | | | | | | | | | | | | | | |
| 3.2.S.1 一般情報 | | | | | | | | | | | | | | |
| 3.2.S.1.1 | 名称 | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 | | | | | | |
| 3.2.S.1.2 | 構造 | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 | | | | | | |
| 3.2.S.1.3 | 一般特性 | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 | | | | | | |
| 3.2.S.2 製造 | | | | | | | | | | | | | | |
| 3.2.S.2.1 | 製造業者 | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 | | | | | | |
| 3.2.S.2.2 | 製造方法及びプロセス・コントロール | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 | | | | | | |
| 3.2.S.2.3 | 原材料の管理 | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 | | | | | | |
| 3.2.S.2.4 | 重要工程及び重要中間体の管理 | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 | | | | | | |
| 3.2.S.2.5 | プロセス・バリデーション／プロセス評価 | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 | | | | | | |
| 3.2.S.2.6 | 製造工程の開発の経緯 | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 | | | | | | |
| 3.2.S.3 特性 | | | | | | | | | | | | | | |
| 3.2.S.3.1 | 構造その他の特性の解明 | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 | | | | | | |
| 3.2.S.3.2 | 不純物 | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 | | | | | | |
| 3.2.S.4 原薬の管理 | | | | | | | | | | | | | | |
| 3.2.S.4.1 | 規格及び試験方法 | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 | | | | | | |
| 3.2.S.4.2 | 試験方法（分析方法） | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 | | | | | | |
| 3.2.S.4.3 | 試験方法（分析方法）のバリデーション | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 | | | | | | |
| 3.2.S.4.4 | ロット分析 | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 | | | | | | |
| 3.2.S.4.5 | 規格及び試験方法の妥当性 | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 | | | | | | |
| 3.2.S.5 標準品又は標準物質 | | | | | | | | | | | | | | |
| 3.2.S.5 | 標準品又は標準物質 | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 | | | | | | |
| 3.2.S.6 容器及び施栓系 | | | | | | | | | | | | | | |
| 3.2.S.6 | 容器及び施栓系 | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 | | | | | | |
| 3.2.S.7 安定性 | | | | | | | | | | | | | | |

1.12 添付資料一覧

一般名:ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

| CTD No 資料番号 | 標題 | 著者 | 実施期間 | | 実施場所 報種類 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/参 考の別 | 電子 データ |
|------------------------|---------------------|-------------|------|-----|------------------------|---------|-------------|-----------|
| | | | 開始 | 終了 | | | | |
| 3.2.S.7.1 | 安定性のまとめ及び結論 | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 3.2.S.7.2 | 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 3.2.S.7.3 | 安定性データ | AstraZeneca | 20■■ | ■■■ | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 3.2.P 製剤 | | | | | | | | |
| 3.2.P.1 製剤及び処方 | | | | | | | | |
| 3.2.P.1 | 製剤及び処方 | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 3.2.P.2 製剤開発の経緯 | | | | | | | | |
| 3.2.P.2.1 | 製剤成分 | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 3.2.P.2.2 | 製剤 | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 3.2.P.2.3 | 製造工程の開発の経緯 | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 3.2.P.2.4 | 容器及び施栓系 | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 3.2.P.2.5 | 微生物学的観点からみた特徴 | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 3.2.P.2.6 | 溶解液や使用時の容器／用具との適合性 | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 3.2.P.3 製造 | | | | | | | | |
| 3.2.P.3.1 | 製造者 | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 3.2.P.3.2 | 製造処方 | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 3.2.P.3.3 | 製造工程及びプロセス・コントロール | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 3.2.P.3.4 | 重要工程及び重要中間体の管理 | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 3.2.P.3.5 | プロセス・バリデーション／プロセス評価 | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 3.2.P.4 添加剤の管理 | | | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | | | |
| 3.2.P.5 製剤の管理 | | | | | | | | |
| 3.2.P.5.1 | 規格及び試験方法 | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.2 | 試験方法(分析方法) | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.3 | 試験方法(分析方法)のバリデーション | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.4 | ロット分析 | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.5 | 不純物の特性 | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |

1.12 添付資料一覧

一般名:ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

| CTD No 資料番号 | 標題 | 著者 | 実施期間 | | 実施場所 報種類 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/参 考の別 | 電子 データ |
|--|--------------------|-------------|-------|-------|------------------------|---------|-------------|-----------|
| | | | 開始 | 終了 | | | | |
| 3.2.P.5.6 | 規格及び試験方法の妥当性 | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 3.2.P.6 標準品又は標準物質 | | | | | | | | |
| 3.2.P.6 | 標準品又は標準物質 | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 3.2.P.7 容器及び施栓系 | | | | | | | | |
| 3.2.P.7 | 容器及び施栓系 | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 3.2.P.8 安定性 | | | | | | | | |
| 3.2.P.8.1 | 安定性のまとめ及び結論 | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 3.2.P.8.2 | 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 | AstraZeneca | — | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 3.2.P.8.3 | 安定性データ | AstraZeneca | 20■.■ | 20■.■ | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 3.2.A その他 | | | | | | | | |
| 3.2.A.1 製造施設及び設備 | | | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | | | |
| 3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価 | | | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | | | |
| 3.2.A.3 添加剤 | | | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | | | |
| 3.2.R 各種の要求資料 | | | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | | | |
| 3.3 参考文献 | | | | | | | | |
| Bao Z, Alnemrat S, Yu L, Vasiliev I, et al. Kinetic separation of carbon dioxide and methane on a copper metal-organic framework. J Colloid Interface Sci. 2011 May 15;357(2):504-9. | | | | | | | | |
| 第4部（モジュール4）非臨床試験報告書 | | | | | | | | |
| 4.2 試験報告書 | | | | | | | | |
| 4.2.1 薬理試験 | | | | | | | | |
| 4.2.1.1 効力を裏付ける試験 | | | | | | | | |
| 4.2.1.1.1 | PDQ0811144T-5試験報告書 | AstraZeneca | 20■.■ | 20■.■ | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |
| 4.2.1.1.2 | TD15-018試験報告書 | AstraZeneca | 20■.■ | 20■.■ | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 4.2.1.1.3 | TD17-130試験報告書 | AstraZeneca | 20■.■ | 20■.■ | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 4.2.1.1.4 | PDO 06242009試験報告書 | AstraZeneca | 20■.■ | 20■.■ | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |
| 4.2.1.1.5 | TD14-029試験報告書 | AstraZeneca | 20■.■ | 20■.■ | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |

1.12 添付資料一覧

一般名:ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

| CTD No 資料番号 | 標題 | 著者 | 実施期間 | | 実施場所 報種類 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/参 考の別 | 電子 データ |
|---------------------------------|---------------------------------|-------------|-------|-------|------------------------|---------|-------------|-----------|
| | | | 開始 | 終了 | | | | |
| 4.2.1.1.6.1 | TD14-032試験報告書 | AstraZeneca | 20■■■ | 20■■■ | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 4.2.1.1.6.2 | TD14-032試験：試験方法TM256-012 | AstraZeneca | — | — | — | 社内資料 | — | 無 |
| 4.2.1.1.7 | TR-052016-ZS-P0142試験報告書 | AstraZeneca | 20■■■ | 20■■■ | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 4.2.1.1.8.1 | TR-113010-P0020試験報告書 | AstraZeneca | 20■■■ | 20■■■ | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 4.2.1.1.8.2 | TR-113010-P0020試験：試験方法TM256-012 | AstraZeneca | — | — | — | 社内資料 | — | 無 |
| 4.2.1.1.9 | TD14-031試験報告書 | AstraZeneca | 20■■■ | 20■■■ | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 4.2.1.1.10 | 2009-003試験報告書 | AstraZeneca | 20■■■ | 20■■■ | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |
| 4.2.1.2 副次的薬理試験 | | | | | | | | |
| 4.2.1.2.1 | TD14-034試験報告書 | AstraZeneca | 20■■■ | 20■■■ | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 4.2.1.3 安全性薬理試験 | | | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | | | |
| 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験 | | | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | | | |
| 4.2.2 薬物動態試験 | | | | | | | | |
| 4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書 | | | | | | | | |
| 4.2.2.1.1 | VS-00978試験報告書 | AstraZeneca | 20■■■ | 20■■■ | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 4.2.2.1.2 | VS-01020試験報告書 | AstraZeneca | 20■■■ | 20■■■ | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 4.2.2.2 吸收 | | | | | | | | |
| 4.2.2.2.1 | BS-01520試験報告書 | AstraZeneca | 20■■■ | 20■■■ | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 4.2.2.3 分布 | | | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | | | |
| 4.2.2.4 代謝 | | | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | | | |
| 4.2.2.5 排泄 | | | | | | | | |
| 4.2.2.5.1 | ZSP-1試験報告書 | AstraZeneca | 20■■■ | 20■■■ | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |
| 4.2.2.6 薬物動態的薬物相互作用(非臨床) | | | | | | | | |
| 4.2.2.6.1 | TR-121610-DDI-P0022試験報告書 | AstraZeneca | 20■■■ | 20■■■ | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 4.2.2.6.2 | TR-111413-DDI-P0072試験報告書 | AstraZeneca | 20■■■ | 20■■■ | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |

1.12 添付資料一覧

一般名:ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

| CTD No 資料番号 | 標題 | 著者 | 実施期間 | | 実施場所 報種類 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/参 考の別 | 電子 データ |
|------------------|--------------------------|-------------|-------|-------|------------------------|---------|-------------|-----------|
| | | | 開始 | 終了 | | | | |
| 4.2.2.6.3 | TR-072114-DDI-P0082試験報告書 | AstraZeneca | 20■■■ | 20■■■ | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 4.2.2.6.4 | TR-012815-DDI-P0101試験報告書 | AstraZeneca | 20■■■ | 20■■■ | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 4.2.2.6.5 | TR-040115-DDI-P0104試験報告書 | AstraZeneca | 20■■■ | 20■■■ | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 4.2.2.6.6 | TR-081115-DDI-P0118試験報告書 | AstraZeneca | 20■■■ | 20■■■ | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 4.2.2.6.7 | TR-092215-DDI-P0121試験報告書 | AstraZeneca | 20■■■ | 20■■■ | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 4.2.2.6.8 | TR-120415-DDI-PR256試験報告書 | AstraZeneca | 20■■■ | 20■■■ | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 4.2.2.6.9 | TR-060116-DDI-PR256試験報告書 | AstraZeneca | 20■■■ | 20■■■ | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 4.2.2.6.10 | TR-082916-DDI-PR256試験報告書 | AstraZeneca | 20■■■ | 20■■■ | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 4.2.2.6.11 | TD17-129試験報告書 | AstraZeneca | 20■■■ | 20■■■ | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 4.2.2.7 他の薬物動態試験 | | | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | | | |
| 4.2.3 毒性試験 | | | | | | | | |
| 4.2.3.1 単回投与毒性試験 | | | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | | | |
| 4.2.3.2 反復投与毒性試験 | | | | | | | | |
| 4.2.3.2.1 | 2009-001試験報告書 | AstraZeneca | 20■■■ | 20■■■ | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |
| 4.2.3.2.2 | 2010-001試験報告書 | AstraZeneca | 20■■■ | 20■■■ | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |
| 4.2.3.2.3 | ■■■-1000試験報告書 | AstraZeneca | 20■■■ | 20■■■ | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |
| 4.2.3.2.4 | 524020試験報告書 | AstraZeneca | 20■■■ | 20■■■ | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 4.2.3.2.5 | 524942試験報告書 | AstraZeneca | 20■■■ | 20■■■ | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 4.2.3.2.6 | 2009-002試験報告書 | AstraZeneca | 20■■■ | 20■■■ | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |
| 4.2.3.2.7 | 14175-10試験報告書 | AstraZeneca | 20■■■ | 20■■■ | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |
| 4.2.3.2.8 | 14250-10試験報告書 | AstraZeneca | 20■■■ | 20■■■ | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |
| 4.2.3.2.9 | 1959-001試験報告書 | AstraZeneca | 20■■■ | 20■■■ | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |
| 4.2.3.2.10 | 1959-007試験報告書 | AstraZeneca | 20■■■ | 20■■■ | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 4.2.3.2.11 | 1959-009試験報告書 | AstraZeneca | 20■■■ | 20■■■ | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |

1.12 添付資料一覧

一般名:ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

| CTD No 資料番号 | 標題 | 著者 | 実施期間 | | 実施場所 報種類 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/参 考の別 | 電子 データ |
|--|---------------|-------------|-------|-------|------------------------|---------|-------------|-----------|
| | | | 開始 | 終了 | | | | |
| 4.2.3.2.12 | 1959-008試験報告書 | AstraZeneca | 20■.■ | 20■.■ | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 4.2.3.3 遺伝毒性試験 | | | | | | | | |
| 4.2.3.3.1 In Vitro 試験 | | | | | | | | |
| 4.2.3.3.1.1 | 789296試験報告書 | AstraZeneca | 20■.■ | 20■.■ | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 4.2.3.3.1.2 | 789301試験報告書 | AstraZeneca | 20■.■ | 20■.■ | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 4.2.3.3.2 In Vivo 試験 | | | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | | | |
| 4.2.3.4 がん原性試験 | | | | | | | | |
| 4.2.3.4.1 長期がん原性試験 | | | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | | | |
| 4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験 | | | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | | | |
| 4.2.3.4.3 その他の試験 | | | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | | | |
| 4.2.3.5 生殖発生毒性試験 | | | | | | | | |
| 4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 | | | | | | | | |
| 4.2.3.5.1.1 | 496748試験報告書 | AstraZeneca | 20■.■ | 20■.■ | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験 | | | | | | | | |
| 4.2.3.5.2.1 | 496858試験報告書 | AstraZeneca | 20■.■ | 20■.■ | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |
| 4.2.3.5.2.2 | 496863試験報告書 | AstraZeneca | 20■■ | 20■.■ | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 4.2.3.5.3 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 | | | | | | | | |
| 4.2.3.5.3.1 | 496753試験報告書 | AstraZeneca | 20■.■ | 20■.■ | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 4.2.3.5.4 新生児を用いた試験 | | | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | | | |
| 4.2.3.6 局所刺激性試験 | | | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | | | |
| 4.2.3.7 その他の試験 | | | | | | | | |
| 4.2.3.7.1 抗原性試験 | | | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | | | |
| 4.2.3.7.2 免疫毒性試験 | | | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | | | |

1.12 添付資料一覧

一般名:ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

| CTD No 資料番号 | 標題 | 著者 | 実施期間 | | 実施場所 報種類 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/参 考の別 | 電子 データ | | | | | | |
|---|---------------|-------------|------|------|------------------------|---------|-------------|-----------|--|--|--|--|--|--|
| | | | 開始 | 終了 | | | | | | | | | | |
| 4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験 | | | | | | | | | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | | | | | | | | | |
| 4.2.3.7.4 依存性試験 | | | | | | | | | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | | | | | | | | | |
| 4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験 | | | | | | | | | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | | | | | | | | | |
| 4.2.3.7.6 不純物の毒性試験 | | | | | | | | | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | | | | | | | | | |
| 4.2.3.7.7 その他の試験 | | | | | | | | | | | | | | |
| 4.2.3.7.7.1 | 20075345試験報告書 | AstraZeneca | 20■■ | 20■■ | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 | | | | | | |
| 4.3 参考文献 | | | | | | | | | | | | | | |
| Bern D, Bedard R, Broach R, Leon-Escamilla E, Gisselquist J, Pluth J. Synthesis and Characterization of a New Family of Microporous Zirconium Silicates. Mat. Res. Soc. Symp. Proc. 1999;549:73-78. | | | | | | | | | | | | | | |
| Bem DS, Sherman JD, Napolitano A, Leon EA Escamilla, Lewis GJ and Bedard RL. Zirconium silicate molecular sieves and process using the same. 1999: US Patent 5888472 (SP) | | | | | | | | | | | | | | |
| Bomback AS, Woosley JT, Kshirsagar AV. Colonic necrosis due to sodium polystyrene sulfate (Kayexalate). Am J Emerg Med. 2009 Jul;27(6):753.e1-2. | | | | | | | | | | | | | | |
| Buehler EV. Delayed Contact Hypersensitivity in the Guinea Pig. Arch Dermatol. 1965 Feb;91:171-7. | | | | | | | | | | | | | | |
| Chandhani VC, Gupta KR, Chopde CT, Kunjwani HK, Manikrao AM, Shihhare SC. Simultaneous uv-spectrophotometric determination of amlodipine besylate and nebivolol hydrochloride in tablet dosage form. International Journal of ChemTech Research, Jan 2010;2(1):69-73. | | | | | | | | | | | | | | |
| Conn JW, Johnson RD. Kaliopenic nephropathy. Am J Clin Nutr. 1956 Sep-Oct;4(5):523-8. | | | | | | | | | | | | | | |
| Cremer W, Bock KD. Symptoms and course of chronic hypokalemic nephropathy in man. Clin Nephrol. 1977 Mar;7(3):112-9. | | | | | | | | | | | | | | |
| Doyle DA, Moraes Cabral J, Pfuetzner RA, Kuo A, Gulbis JM, Cohen SL, et al. The structure of the potassium channel: molecular basis of K ⁺ conduction and selectivity. Science. 1998 Apr 3;280(5360):69-77. | | | | | | | | | | | | | | |
| Fulton TB. Diffusion and Transport Across Cell Membranes. (lecture) 1983 (SP) | | | | | | | | | | | | | | |
| Glaser R. Molecular Structure of Biological Systems. Biophysics 2012;2nd Edition:5-93. | | | | | | | | | | | | | | |
| Göransson V, Johnsson C, Jacobson A, Hedin P, Häggren R, Hansell P. Renal hyaluronan accumulation and hyaluronan synthase expression after ischaemia-reperfusion injury in the rat. Nephrol Dial Transplant. 2004 Apr;19(4):823-30. | | | | | | | | | | | | | | |
| Greaves P. Endocrine glands In: Greaves P, editor. Histopathology of preclinical toxicity studies, Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation. Fourth edition. Oxford, UK: Elsevier. 2012. 725-97. | | | | | | | | | | | | | | |
| Häggren R, Gerdin B, Tufveson G. Hyaluronic acid accumulation and redistribution in rejecting rat kidney graft. Relationship to the transplantation edema. J Exp Med. 1990 Jun 1;171(6):2063-76. | | | | | | | | | | | | | | |
| Harel Z, Harel S, Shah PS, Wald R, Perl J, Bell CM. Gastrointestinal adverse events with sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) use: a systematic review. Am J Med. 2013 Mar;126(3):e9-24. | | | | | | | | | | | | | | |
| Henrich WL, Katz FH, Molinoff PB, Schrier RW. Competitive effects of hypokalemia and volume depletion on plasma renin activity, aldosterone and catecholamine concentrations in hemodialysis patients. Kidney Int. 1977 Oct;12(4):279-84. | | | | | | | | | | | | | | |
| Johnsson C, Tufveson G, Wahlberg J, Häggren R. Experimentally-induced warm renal ischemia induces cortical accumulation of hyaluronan in the kidney. Kidney Int. 1996 Oct;50(4):1224-9. | | | | | | | | | | | | | | |

1.12 添付資料一覧

一般名:ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

| CTD No 資料番号 | 標題 | 著者 | 実施期間 | | 実施場所 報種類 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/参考の別 | 電子 データ | | | | | | |
|---|-------------------------|-------------|--------|--------|------------------------|---------|---------|-----------|--|--|--|--|--|--|
| | | | 開始 | 終了 | | | | | | | | | | |
| Kannankeril P, Roden DM, Darbar D. Drug-induced long QT syndrome. Pharmacol Rev. 2010 Dec;62(4):760-81. | | | | | | | | | | | | | | |
| Londhe SV, Deshmukh RS, Mulgund SV, Jain KS. Development and Validation of a Reversed-phase HPLC Method for Simultaneous Determination of Aspirin, Atorvastatin Calcium and Clopidogrel Bisulphate in Capsules. Indian J Pharm Sci. 2011 Jan;73(1):23-9. | | | | | | | | | | | | | | |
| Prajapati A, Kumar S, Kumar Sen A, Zanwar A, Seth AK. Spectrophotometric method for estimation of Dabigatran etexilate in bulk and its pharmaceutical dosage form. Pharma Science Monitor: 2014;5(2):31-9. | | | | | | | | | | | | | | |
| Riemenschneider T, Bohle A. Morphologic aspects of low-potassium and low-sodium nephropathy. Clin Nephrol. 1983 Jun;19(6):271-9. | | | | | | | | | | | | | | |
| Stavros F, Yang A, Leon A, Nuttall M, Rasmussen HS. Characterization of structure and function of ZS-9, a K ⁺ selective ion trap. PLoS One. 2014 Dec 22;9(12):e114686. | | | | | | | | | | | | | | |
| Vallapragada VV, Inti G, Geeganage SR, Vidiyala SR, Jadi S. Comparison of Binding Parameter Constants between Sevelamer Carbonate Tablets and Renvela Tablets by a Validated Ion Chromatography Method. American Journal of Analytical Chemistry 2013;4:213-20. | | | | | | | | | | | | | | |
| Volkov A, Paula S, Deamer D. Two mechanisms of permeation of small neutral molecules and hydrated ions across phospholipid bilayers. Bioelectrochemistry and Bioenergetics, 1997;42:153-160. | | | | | | | | | | | | | | |
| 第5部（モジュール5）臨床試験報告書 | | | | | | | | | | | | | | |
| 5.2 臨床試験一覧表 | | | | | | | | | | | | | | |
| 5.2 | 臨床試験一覧表 | | — | — | — | — | — | — | | | | | | |
| 5.3 試験報告書及び関連情報 | | | | | | | | | | | | | | |
| 5.3.1 生物薬剤学試験報告書 | | | | | | | | | | | | | | |
| 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書 | | | | | | | | | | | | | | |
| 5.3.1.1.1 | BR-01519 (ZS-004) 試験報告書 | AstraZeneca | 2014.8 | 2015.2 | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 | | | | | | |
| 5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書 | | | | | | | | | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | | | | | | | | | |
| 5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書 | | | | | | | | | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | | | | | | | | | |
| 5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書 | | | | | | | | | | | | | | |
| 5.3.1.4.1 | VS-00981 試験報告書 | AstraZeneca | 20■■ | 20■■ | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 | | | | | | |
| 5.3.1.4.2 | VS-01100 試験報告書 | AstraZeneca | 20■■ | 20■■ | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 | | | | | | |
| 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書 | | | | | | | | | | | | | | |
| 5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書 | | | | | | | | | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | | | | | | | | | |
| 5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書 | | | | | | | | | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | | | | | | | | | |
| 5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書 | | | | | | | | | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | | | | | | | | | |
| 5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書 | | | | | | | | | | | | | | |
| 5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書 | | | | | | | | | | | | | | |

1.12 添付資料一覧

一般名:ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

| CTD No 資料番号 | 標題 | 著者 | 実施期間 | | 実施場所 報種類 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/参 考の別 | 電子 データ | | | | | | |
|--|--------------------------------------|-------------|---------|---------|------------------------|---------|-------------|-----------|--|--|--|--|--|--|
| | | | 開始 | 終了 | | | | | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | | | | | | | | | |
| 5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書 | | | | | | | | | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | | | | | | | | | |
| 5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書 | | | | | | | | | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | | | | | | | | | |
| 5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書 | | | | | | | | | | | | | | |
| 5.3.3.4.1 | ZS-009 試験報告書 | AstraZeneca | 20■■ | 20■■ | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 | | | | | | |
| 5.3.3.5 ポビュレーションPK試験報告書 | | | | | | | | | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | | | | | | | | | |
| 5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書 | | | | | | | | | | | | | | |
| 5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書 | | | | | | | | | | | | | | |
| 5.3.4.1.1 | ZS-006 試験報告書 | AstraZeneca | 20■■ | 20■■ | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 | | | | | | |
| 5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書 | | | | | | | | | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | | | | | | | | | |
| 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書 | | | | | | | | | | | | | | |
| 5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書 | | | | | | | | | | | | | | |
| 5.3.5.1.1 | ZS-002 試験報告書 | AstraZeneca | 2011.11 | 2012.5 | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 | | | | | | |
| 5.3.5.1.2 | ZS-003 試験報告書 | AstraZeneca | 2012.11 | 2013.10 | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 | | | | | | |
| 5.3.5.1.3 | ZS-004 試験報告書 | AstraZeneca | 2014.3 | 2014.8 | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 | | | | | | |
| 5.3.5.1.4 | D9482C00002 (J-DFS) 試験報告書 | AstraZeneca | 2017.6 | 2018.2 | 国内 | 社内資料 | 評価 | 有 | | | | | | |
| 5.3.5.1.5 | D9480C00002 (HARMONIZE Global) 試験報告書 | AstraZeneca | 2017.3 | 2018.2 | 国内/海外 | 社内資料 | 評価 | 無 | | | | | | |
| 5.3.5.1.6 | D9480C00006 (DIALIZE) 試験報告書 | AstraZeneca | 2017.12 | 2018.11 | 国内/海外 | 社内資料 | 評価 | 無 | | | | | | |
| 5.3.5.2 非対照試験報告書 | | | | | | | | | | | | | | |
| 5.3.5.2.1 | ZS-004E 試験報告書 | AstraZeneca | 2014.5 | 2015.7 | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 | | | | | | |
| 5.3.5.2.2 | ZS-005 試験報告書 | AstraZeneca | 2014.6 | 2016.11 | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 | | | | | | |
| 5.3.5.2.3 | D9482C00001 (J-LTS) 試験報告書 | AstraZeneca | 2017.12 | 2019.7 | 国内 | 社内資料 | 評価 | 有 | | | | | | |
| 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書 | | | | | | | | | | | | | | |
| 5.3.5.3.1 | ZS003 and ZS004 Ad Hoc Analysis | — | — | — | — | 社内資料 | — | 無 | | | | | | |
| 5.3.5.3.2 | ZS003 and ZS004 supplemental data | — | — | — | — | 社内資料 | — | 無 | | | | | | |

1.12 添付資料一覧

一般名:ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

| CTD No 資料番号 | 標題 | 著者 | 実施期間 | | 実施場所 報種類 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/参 考の別 | 電子 データ |
|------------------------------|----------------------------|-------------|------|----|------------------------|---------|-------------|-----------|
| | | | 開始 | 終了 | | | | |
| 5.3.5.3.3 | ISS Figures | — | — | — | — | 社内資料 | — | 無 |
| 5.3.5.3.4 | ISS Listings | — | — | — | — | 社内資料 | — | 無 |
| 5.3.5.3.5 | ISS Tables | — | — | — | — | 社内資料 | — | 無 |
| 5.3.5.3.6 | Poisson and Irm | — | — | — | — | 社内資料 | — | 無 |
| 5.3.5.3.7 | Clinical CTD (Global 2017) | — | — | — | — | 社内資料 | — | 無 |
| 5.3.5.3.8 | Ad Hoc Analysis | — | — | — | — | 社内資料 | — | 無 |
| 5.3.5.4 その他の臨床試験報告書 | | | | | | | | |
| 5.3.5.4.1 | QTc Report body | — | — | — | — | 社内資料 | — | 無 |
| 5.3.5.4.2 | QTc Report body 1 | — | — | — | — | 社内資料 | — | 無 |
| 5.3.5.4.3 | QTc Tables | — | — | — | — | 社内資料 | — | 無 |
| 5.3.5.4.4 | QTc Figures | — | — | — | — | 社内資料 | — | 無 |
| 5.3.5.4.5 | QTc Listings | — | — | — | — | 社内資料 | — | 無 |
| 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書 | | | | | | | | |
| 5.3.6.1 | 定期的ペネフィット・リスク評価報告 | AstraZeneca | — | — | — | 社内資料 | — | 無 |
| 5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録 | | | | | | | | |
| 5.3.7.1 | 症例一覧表 | — | — | — | — | 社内資料 | — | 無 |
| 5.3.7.2 | 有害事象一覧表 | — | — | — | — | 社内資料 | — | 無 |

1.12 添付資料一覧

一般名:ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

| CTD No 資料番号 | 標題 | 著者 | 実施期間 | | 実施場所 報種類 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/参 考の別 | 電子 データ | | | | | | |
|---|------------|----|------|----|------------------------|---------|-------------|-----------|--|--|--|--|--|--|
| | | | 開始 | 終了 | | | | | | | | | | |
| 5.3.7.3 | 重篤な有害事象一覧表 | — | — | — | — | 社内資料 | — | 無 | | | | | | |
| 5.3.7.4 | 臨床検査異常値一覧表 | — | — | — | — | 社内資料 | — | 無 | | | | | | |
| 5.3.7.5 | 臨床検査値変動図 | | 該当なし | | | | | | | | | | | |
| 5.4 参考文献 | | | | | | | | | | | | | | |
| Aaron KJ, Sanders PW. Role of dietary salt and potassium intake in cardiovascular health and disease: a review of the evidence. Mayo Clin Proc. 2013 Sep;88(9):987-95. | | | | | | | | | | | | | | |
| Aldahl M, Jensen AC, Davidsen L, Eriksen MA, Møller Hansen S, Nielsen BJ, et al. Associations of serum potassium levels with mortality in chronic heart failure patients. Eur Heart J. 2017 Oct 7;38(38):2890-2896. | | | | | | | | | | | | | | |
| Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S, Ollier C, Nicolas O, Bergougnan L, et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. Clin Pharmacol Ther. 2011 Jan;89(1):65-74. | | | | | | | | | | | | | | |
| Betts KA, Woolley JM, Mu F, Tang W, Wang Y, Wu, E. Prevalence of Hyperkalemia in Medicare Patients. Am Soc Nephrol Kidney Week 2017 abstract: SA-PO430. | | | | | | | | | | | | | | |
| Betts K, Woolley JM, Chu L, Mu F, Tang W, Wu E. Real-World Treatment Discontinuation of Sodium Polystyrene Sulfonate. J Am Soc Nephrol 2016; 27: 547A, FR-PO786. | | | | | | | | | | | | | | |
| Betts KA, Woolley JM, Mu F, Xiang C, Tang W, Wu EQ. The Cost of Hyperkalemia in the United States. Kidney Int Rep. 2017 Nov 14;3(2):385-393. | | | | | | | | | | | | | | |
| Bloomfield RL, Wilson DJ, Buckalew VM Jr. The incidence of diuretic-induced hypokalemia in two distinct clinic settings. J Clin Hypertens. 1986 Dec;2(4):331-8. | | | | | | | | | | | | | | |
| Brunelli SM, Du Mond C, Oestreicher N, Rakov V, Spiegel DM. Serum Potassium and Short-term Clinical Outcomes Among Hemodialysis Patients: Impact of the Long Interdialytic Interval. Am J Kidney Dis. 2017 Jul;70(1):21-29. | | | | | | | | | | | | | | |
| Castillo-Cejas MD, de-Torres-Ramírez I, Alonso-Cotoner C. Colonic necrosis due to calcium polystyrene sulfonate (Kalimate) not suspended in sorbitol. Rev Esp Enferm Dig. 2013 Apr;105(4):232-4. | | | | | | | | | | | | | | |
| CDER, Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. 2005. | | | | | | | | | | | | | | |
| Collins A, Reaven N, Funk S, et al. Potassium levels and mortality in patients with CKD. Poster presented at: American Society of Nephrology's 2014 Kidney Week; November 11-16, 2014; Philadelphia, PA. Poster TH-PO705. | | | | | | | | | | | | | | |
| Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Moen MF, Seliger SL, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. Arch Intern Med. 2009 Jun 22;169(12):1156-62. | | | | | | | | | | | | | | |
| Elliott MJ, Ronksley PE, Clase CM, Ahmed SB, Hemmelgarn BR. Management of patients with acute hyperkalemia. CMAJ. 2010 Oct 19;182(15):1631-5. | | | | | | | | | | | | | | |
| FDA Drug Safety Communication. FDA recommends separating dosing of potassium-lowering drug sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) from all other oral drugs. Sep. 2017. | | | | | | | | | | | | | | |
| Frelinger AL, Lee RD, Mulford DJ, Wu J, Nudurupati S, Nigam A, et al. A randomized, 2-period, crossover design study to assess the effects of dexlansoprazole, lansoprazole, esomeprazole, and omeprazole on the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel in healthy volunteers. J Am Coll Cardiol. 2012 Apr 3;59(14):1304-11. | | | | | | | | | | | | | | |
| Giles AM, Holloway P. Reference intervals for biochemical data. In: Weatherall DJK, Ledingham JGG, Warrell DA (eds). Oxford Textbook of Medicine (3rd edn). Oxford: Oxford University Press, 1996:4364. | | | | | | | | | | | | | | |
| Goraya N, Simoni J, Jo CH, Wesson DE. Treatment of metabolic acidosis in patients with stage 3 chronic kidney disease with fruits and vegetables or oral bicarbonate reduces urine angiotensinogen and preserves glomerular filtration rate. Kidney Int. 2014 Nov;86(5):1031-8. | | | | | | | | | | | | | | |
| Goyal A, Spertus JA, Gosch K, Venkitachalam L, Jones PG, Van den Berghe G, et al. Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction. JAMA. 2012 Jan 11;307(2):157-64. | | | | | | | | | | | | | | |
| Harel Z, Harel S, Shah PS, Wald R, Perl J, Bell CM. Gastrointestinal adverse events with sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) use: a systematic review. Am J Med. 2013 Mar;126(3):e9-24. | | | | | | | | | | | | | | |
| Henneman A, Guirguis E, Grace Y, Patel D, Shah B. Emerging therapies for the management of chronic hyperkalemia in the ambulatory care setting. Am J Health Syst Pharm. 2016 Jan 15;73(2):33-44. | | | | | | | | | | | | | | |
| Holford NH. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. Understanding the dose-effect relationship. Clin Pharmacokinet. 1986 Nov-Dec;11(6):483-504. | | | | | | | | | | | | | | |

1.12 添付資料一覧

一般名:ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

| CTD No 資料番号 | 標題 | 著者 | 実施期間 | | 実施場所 報種類 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/参考の別 | 電子 データ |
|----------------|--|----|------|----|------------------------|---------|---------|-----------|
| | | | 開始 | 終了 | | | | |
| | Jain N, Kotla S, Little BB, Weideman RA, Brilakis ES, Reilly RF, et al. Predictors of hyperkalemia and death in patients with cardiac and renal disease. Am J Cardiol. 2012 May 15;109(10):1510-3. | | | | | | | |
| | Japan Health Sciences Foundation. Future trend survey report in 2012: Future trends in chronic kidney disease (CKD) 2012. | | | | | | | |
| | Japan Society of Nephrology. Clinical Practice Guidebook for Diagnosis and Treatment of Chronic Kidney Disease 2012. | | | | | | | |
| | Japan Society of Nephrology. Dietary recommendations for chronic kidney disease, 2014. | | | | | | | |
| | Japan Society of Nephrology. Evidence-based Clinical Practice Guideline for CKD, 2018. | | | | | | | |
| | Japanese Society for Dialysis Therapy. An overview of regular dialysis treatment in Japan as of Dec.31, 2016. | | | | | | | |
| | Kashihara N, Kohsaka S, Kanda E, Okami S, Yajima T. Hyperkalemia in Real-World Patients Under Continuous Medical Care in Japan. Kidney Int Rep. 2019 May 30;4(9):1248-60. | | | | | | | |
| | Khanagavi J, Gupta T, Aronow WS, Shah T, Garg J, Ahn C, et al. Hyperkalemia among hospitalized patients and association between duration of hyperkalemia and outcomes. Arch Med Sci. 2014 May 12;10(2):251-7. | | | | | | | |
| | Kotchen TA. Antihypertensive therapy-associated hypokalemia and hyperkalemia: clinical implications. Hypertension. 2012 May;59(5):906-7. | | | | | | | |
| | Kovesdy CP, Regidor DL, Mehrotra R, Jing J, McAllister CJ, Greenland S, et al. Serum and dialysate potassium concentrations and survival in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2007 Sep;2(5):999-1007. | | | | | | | |
| | Kovesdy CP, Matsushita K, Sang Y, Brunskill NJ, Carrero JJ, Chodick G, et al. Serum potassium and adverse outcomes across the range of kidney function: a CKD Prognosis Consortium meta-analysis. Eur Heart J. 2018 May 1;39(17):1535-1542. | | | | | | | |
| | Krogager ML, Torp-Pedersen C, Mortensen RN, Køber L, Gislason G, Søgaard P, et al. Short-term mortality risk of serum potassium levels in hypertension: a retrospective analysis of nationwide registry data. Eur Heart J. 2017 Jan 7;38(2):104-112. | | | | | | | |
| | Kunze J, Koelling S, Reich M, Wimmer MA. ICP-MS determination of titanium and zirconium in human serum using an ultrasonic nebulizer with desolvator membrane. Atomic Spectroscopy 1998;19(5):164-7. | | | | | | | |
| | Lepage L, Dufour AC, Doiron J, Handfield K, Desforges K, Bell R, et al. Randomized Clinical Trial of Sodium Polystyrene Sulfonate for the Treatment of Mild Hyperkalemia in CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2015 Dec 7;10(12):2136-42. | | | | | | | |
| | Lesko LJ, Offman E, Brew CT, Garza D, Benton W, Mayo MR, et al. Evaluation of the Potential for Drug Interactions With Patiromer in Healthy Volunteers. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2017 Sep;22(5):434-446. | | | | | | | |
| | Maeda K, Yamazaki C, Amano I, Watanabe, Y, Ogawa H, Hiramatsu T, et al. Clinical evaluation of SK-189 (ARGAMATE® jelly) in the treatment of hyperkalemia with chronic renal failure. Kidney and Dialysis 2000; 49: 137-52. | | | | | | | |
| | Maehara A, Hosoi N, Okabe Y, Matsumura M, Ueki K. Survey on compliance of with dialysis patients - from the results of status of internal administration survey -. The 57th Annual Meeting of the Japanese Society for Dialysis Therapy 2012: Title No O-1157. | | | | | | | |
| | McCullough PA, Costanzo MR, Silver M, Spinowitz B, Zhang J, Lepor NE. Novel Agents for the Prevention and Management of Hyperkalemia. Rev Cardiovasc Med. 2015;16(2):140-55. | | | | | | | |
| | Meaney CJ, Beccari MV, Yang Y, Zhao J. Systematic Review and Meta-Analysis of Patiromer and Sodium Zirconium Cyclosilicate: A New Armamentarium for the Treatment of Hyperkalemia. Pharmacotherapy. 2017 Apr;37(4):401-411. | | | | | | | |
| | Montford JR, Linas S. How Dangerous Is Hyperkalemia? J Am Soc Nephrol. 2017 Nov;28(11):3155-3165. | | | | | | | |
| | Nakhoul GN, Huang H, Arrigain S, Jolly SE, Schold JD, Nally JV Jr, et al. Serum Potassium, End-Stage Renal Disease and Mortality in Chronic Kidney Disease. Am J Nephrol. 2015;41(6):456-63. | | | | | | | |
| | Nyirenda MJ, Tang JI, Padfield PL, Seckl JR. Hyperkalaemia. BMJ. 2009 Oct 23;339:b4114. | | | | | | | |
| | Palmer BF, Clegg DJ. Hyperkalemia. JAMA. 2015 Dec 8;314(22):2405-6. | | | | | | | |
| | Panuccio V, Leonardis D, Tripepi R, Versace MC, Tripepi G, D'Arrigo G, et al. FP340 Epidemiology of hyperkaliemia in CKD: a longitudinal study. Nephrol Dial Transplant. 2018; 33: i146. | | | | | | | |
| | Rodushkin I, Ödman F, Branth S. Multielement analysis of whole blood by high resolution inductively coupled plasma mass spectrometry. Fresenius J Anal Chem. 1999; 364: 338-46. | | | | | | | |

1.12 添付資料一覧

一般名:ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

| CTD No 資料番号 | 標題 | 著者 | 実施期間 | | 実施場所 報種類 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/参 考の別 | 電子 データ |
|----------------|--|----|------|----|------------------------|---------|-------------|-----------|
| | | | 開始 | 終了 | | | | |
| | Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, Lainscak M, Agewall S, Anker SD, et al. Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin angiotensin aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2018 Jul 1;4(3):180-188. | | | | | | | |
| | Soar J, Perkins GD, Abbas G, Alfonzo A, Barelli A, Bierens JJ, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 8. Cardiac arrest in special circumstances: Electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution. Resuscitation. 2010 Oct;81(10):1400-33. | | | | | | | |
| | Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Fuhr R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. Clin Pharmacokinet. 2008;47(1):47-59. | | | | | | | |
| | Stecker EC, Reinier K, Marijon E, Narayanan K, Teodorescu C, Uy-Evanado A, et al. Public health burden of sudden cardiac death in the United States. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2014 Apr;7(2):212-7. | | | | | | | |
| | Sterns RH, Rojas M, Bernstein P, Chennupati S. Ion-exchange resins for the treatment of hyperkalemia: are they safe and effective? J Am Soc Nephrol. 2010 May;21(5):733-5. | | | | | | | |
| | Takashima K, Mizuno Y, Arita K, Igarashi S, Ushioki, Y. Comparative testing of Kalimate and Argamate Jelly in hemodialysis patients. Jpn J Pharm Health Care Sci. 2004; 30: 584-7. | | | | | | | |
| | Thomsen RW, Nicolaisen SK, Hasvold P, Sanchez RG, Pedersen L, Adelborg K, et al. Elevated potassium levels in patients with chronic kidney disease: occurrence, risk factors and clinical outcomes-a Danish population-based cohort study. Nephrol Dial Transplant. 2018 Sep 1;33(9):1610-1620. | | | | | | | |
| | USRDS. 2013 USRDS Annual Data Report (vol.2): Way of End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2013. | | | | | | | |
| | Vardeny O, Claggett B, Anand I, Rossignol P, Desai AS, Zannad F, et al. Incidence, predictors, and outcomes related to hypo- and hyperkalemia in patients with severe heart failure treated with a mineralocorticoid receptor antagonist. Circ Heart Fail. 2014 Jul;7(4):573-9. | | | | | | | |
| | Wakasugi M, Kazama JJ, Yamamoto S, Kawamura K, Narita I. Cause-specific excess mortality among dialysis patients: comparison with the general population in Japan. Ther Apher Dial. 2013 Jun;17(3):298-304. | | | | | | | |
| | Watson MA, Baker TP, Nguyen A, Sebastianelli ME, Stewart HL, Oliver DK, et al. Association of prescription of oral sodium polystyrene sulfonate with sorbitol in an inpatient setting with colonic necrosis: a retrospective cohort study. Am J Kidney Dis. 2012 Sep;60(3):409-16. | | | | | | | |
| | Younis A, Goldenberg I, Goldkorn R, Younis A, Peled Y, Tzur B, et al. Elevated Admission Potassium Levels and 1-Year and 10-Year Mortality Among Patients With Heart Failure. Am J Med Sci. 2017 Sep;354(3):268-277. | | | | | | | |
| | Yusuf AA, Hu Y, Singh B, Menoyo JA, Wetmore JB. Serum Potassium Levels and Mortality in Hemodialysis Patients: A Retrospective Cohort Study. Am J Nephrol. 2016;44(3):179-86. | | | | | | | |