
第2部 CTDの概要

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

版番号：■

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 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
2.7.1.1 背景及び概観.....	4
2.7.1.1.1 緒言.....	4
2.7.1.1.2 製剤の開発.....	4
2.7.1.1.3 分析法.....	8
2.7.1.1.3.1 溶出試験に用いる分析法.....	8
2.7.1.1.3.2 生体試料中濃度分析法.....	8
2.7.1.1.3.2.1 ヒト尿試料（VR-00981）.....	8
2.7.1.1.3.2.2 ヒト全血試料（VR-01100）.....	8
2.7.1.2 個々の試験結果の要約.....	9
2.7.1.2.1 臨床試験の一覧.....	9
2.7.1.2.2 ZS-004 試験における Zr 濃度分析（BR-01519）.....	9
2.7.1.2.3 ZS-005 試験における Zr 濃度分析（BR-01670）.....	12
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	12

表目次

表 1	臨床試験に用いた本薬の概要.....	5
表 2	生体試料中 Zr 濃度測定に関する試験（BR-01519）.....	10
表 3	ZS-004 試験における尿中 Zr 濃度測定結果（BR-01519）.....	10
表 4	ZS-004 試験における全血中 Zr 濃度測定結果（BR-01519）.....	11

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
DTPA	Diethylenetriamine pentaacetic acid：ジエチレントリアミン五酢酸
Eu	Europium：ユウロピウム
HF	Hydrofluoric acid：フッ化水素
HNO ₃	Nitric acid：硝酸
ICP-MS	Inductively coupled plasma mass spectrometry：誘導結合プラズマ質量分析
IS	Internal standard：内標準物質
ISR	Incurred sample reanalysis
KEC	Potassium exchange capacity：カリウム交換容量
LC-ICP-MS	liquid chromatography-inductively coupled plasma mass spectrometry：液体クロマトグラフィー誘導結合プラズマ質量分析
LLOQ	Lower limit of quantitation：定量下限
NIST	National Institute of Standards and Technology：米国標準技術研究所
O	Oxygen：酸素
qd	Once a day：1 日 1 回反復投与
Si	Silicon：ケイ素
tid	3 times a day：1 日 3 回反復投与
Zr	Zirconium：ジルコニウム
ZS	Sodium zirconium cyclosilicate hydrate：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 緒言

ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物（製品名 LOKELMA™、以下「ZS」と記載する）は、不溶性の無機結晶化合物であり、その3次元結晶構造にはケイ素－酸素－ケイ素（Si-O-Si）結合及びケイ素－酸素－ジルコニウム（Si-O-Zr）結合が存在する。規則的に配列した構造によって、固有の微孔構造が形成され、結晶全体の形や大きさは非常に規則的なものとなる。負の電荷を持つ骨格は電氣的に中性となるために陽イオンを要求し、微孔開口部を通過できる陽イオンのみがZSの結晶格子に存在するナトリウムイオン（Na⁺）や水素イオン（H⁺）と交換されることから、この結晶構造に基づいてZSに特有の陽イオン選択性が得られる。すなわち、微孔のサイズに基づいて、ZSはカリウムイオン（K⁺）及びアンモニウムイオン（NH₄⁺）に対する高選択性を示す。経口投与されたZSは消化管腔内でK⁺と結合し、血液と消化管腔との間のK⁺濃度勾配が増大するため、K⁺が血液から消化管腔へ移行すると考えられる。このようなZSの作用は、特に高カリウム血症の状態において顕著であると推察される。経口懸濁用粉末であるZSの市販予定製剤は、非滅菌の経口固形製剤であり、体内に吸収されることはない。

軽度の高カリウム血症である慢性腎臓病患者を対象とする初期臨床試験（ZS-002試験）では、0.3、3及び10gの用量でZSを投与するために、不透明の投薬容器にZS原末（有効成分）を計り取って使用した。ZSを1日3回最長4日間、又はカリウムが正常値（血清カリウム濃度：3.5～4.9 mmol/L）となるまで反復投与した。その後の臨床試験では、180 mLの高密度ポリエチレン容器に1.25、2.5、5及び10gの用量で充填されたZS、あるいは2.5、5及び10gの用量で分包されたZSを使用した。市販予定製剤は、5及び10gの用量でZSを高気密包装したものであり、添加剤は含まれていない。包装形態は、製品保護の観点から適切にデザインされたものであり、1回の用量を分包する上で好ましい形態である。

ZS-002試験、ZS-003試験、ZS-004試験及びZS-005試験前半では、ZSを180 mLの水とともに投与した。また、ZS-005試験後半、ZS-006試験、D9482C00002（J-DFS）試験、D9480C00002（HARMONIZE Global）試験、D9482C00001（J-LTS）試験及びD9480C00006（DIALIZE）試験では、ZSを40～45 mLの水とともに投与した。

ZSは不溶性であることから、溶出試験は実施していない。

2.7.1.1.2 製剤の開発

本剤は、ZS原薬のみを含む懸濁用の散剤であり、水に懸濁して服用される（品質に関する概括資料2.3.P.1項参照）。

ZSは微孔質ジルコニウム（Zr）ケイ酸塩の一種であり、その調製には[REDACTED]が必要である。最終生成物の結晶格子（[REDACTED]）は種々のパラメータに依存することから、目的物を得るためにはそれらのパラメータを注意深く制御しなければならない。ZSの作用機序は、結晶構造中に含まれる陽イオン（H⁺及びNa⁺）を他の一価の陽イオン（特にK⁺及びNH₄⁺）と選択的に自由に交換する能力に基づくものである。一般に、微孔質Zrケイ酸塩の全ての[REDACTED]はイオン交換能を有し、その選択性は微孔開口部のサイズに依存する。ZSは、その結晶格子に存在するNa⁺及びH⁺を近傍のK⁺及びNH₄⁺と高選択的に交換し、高いイオン交換能を示す。一方、他の[REDACTED]のZrケイ酸塩は、ZSに比べて選択性や交換能が低い。したがって、ZS合成反応の生成物に他の[REDACTED]が多く含まれる場合には、カリウム交換容量（KEC）が低下する可能性がある。KECは製剤特性評価のために標準化された条件で測定されるものであり、その値は必ずしも*in vivo*におけるZSの最大交換容量を示すものではない。

ZS-002 試験、ZS-003 試験、ZS-004 試験、ZS-005 試験、D9482C00002 試験、D9480C00002 試験、D9482C00001 試験及び D9480C00006 試験で使用した本薬（ZS）の製造スケールと KEC を表 1 に要約する。臨床試験に用いた各ロットにおいて、本薬の粒子径は ■%が ■ μm 超であった。

表 1 臨床試験に用いた本薬の概要

試験番号	ロット	製造スケール (L)	KEC (mEq/g)
ZS-002	■	■	■
ZS-003	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
ZS-004	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
ZS-004、ZS-005	■	■	■
ZS-004E	■	■	■
ZS-004E、ZS-005	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
ZS-005	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■

表 1 臨床試験に用いた本薬の概要

試験番号	ロット	製造スケール (L)	KEC (mEq/g)
ZS-005			
ZS-005、ZS-006			
ZS-005、ZS-009			
D9482C00002、 D9480C00002、D9482C00001			
D9482C00001			
D9482C00001、D9480C00006			

最初の臨床試験（ZS-002 試験）は、多施設共同、前向き、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、用量漸増第 II 相試験である。本試験では、軽度高カリウム血症及び中等度腎機能障害の患者における ZS の安全性、忍容性及び薬力学的作用を検討した。ZS の用量を 0.3、3 及び 10 g と漸増し、ZS 又はプラセボを 1 日 3 回 2～4 日間反復投与した。試験 1 日目は、ZS 又はプラセボを朝食前約 90 分に投与し、その後は食事とともに投与した。ZS 又はプラセボを水 180 mL とともに 30 秒以上振盪して懸濁液とした。その懸濁液を投与し、懸濁に用いた容器を約 30 mL の水で洗浄し、その洗浄液も被験者に投与した（2 回）。

ZS-003 試験は、多施設共同、前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定第Ⅲ相試験である。本試験では、軽度から中等度の高カリウム血症患者における ZS の安全性及び有効性を検討した。補正期では、ZS 又はプラセボを食事とともに 1 日 3 回 2 日間反復投与し、維持期には朝食時に 1 日 1 回反復投与した。ZS の用量は 1.25、2.5、5 及び 10 g とし、ZS-002 試験と同様に懸濁液として投与した。

ZS-004 試験は、多施設共同、前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定維持第Ⅲ相試験であり、高カリウム血症患者における ZS の安全性及び有効性を検討した。補正期では、食事とともに 1 日 3 回 2 日間反復投与（合計 6 回投与）し、維持期には朝食時に 1 日 1 回反復投与した。ZS 又はプラセボを水 180 mL と 30 秒以上振盪して懸濁液とした。その懸濁液を投与し、懸濁に用いた容器を約 30 mL の水で 2 回洗浄し、その洗浄液も被験者に投与した。本試験の 11 カ月間非盲検継続試験（ZS-004E）においても、同様にして ZS を投与した。

ZS-005 試験は、多施設共同、前向き、非盲検維持第Ⅲ相試験である。本試験では、高カリウム血症患者に ZS の用量を増減して維持投与したときの長期安全性、忍容性及び有効性を検討した。補正期では、ZS を食事とともに 1 日 3 回 1～3 日間反復投与（合計 3～9 回投与）し、維持期（12 カ月間）では ZS を朝食時に 1 日 1 回反復投与した。最初の約 7 カ月間は、ZS を 180 mL の水とともに 30 秒以上振盪し、懸濁液として投与した。懸濁に用いた容器を約 30 mL の水で 2 回洗浄し、その洗浄液も被験者に投与した。その後の試験期間中は、懸濁液の調製に使用する水の量を 40 mL に減量し、容器の洗浄は被験者の判断で必要に応じて行うこととした。

ZS-006 試験は第Ⅰ相試験施設で行われた単施設試験であり、標準的な低ナトリウム高カリウム食を摂取している健康成人被験者に ZS を 5 及び 10 g の用量で 1 日 1 回 4 日間反復投与し、ナトリウム及びカリウムの排泄に及ぼす ZS の影響を検討した。ZS を水 40 mL と混合し、15～30 秒間以上攪拌して懸濁液とし、被験者に投与した。

D9482C00002 試験は、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量反応、第Ⅱ/Ⅲ相試験であり、日本人高カリウム血症患者における ZS（5 及び 10 g 1 日 3 回 2 日間投与）の有効性をプラセボと比較検討した。ZS 又はプラセボを水 40 mL とともに 5～10 秒間よく混合し、懸濁液として投与した。懸濁に用いた容器を少量の水で洗浄し、その洗浄液も投与した。なお、本試験では、食事の有無にかかわらず、ZS 又はプラセボを投与できることとした。

D9480C00002 試験は、多施設共同、前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相試験であり、高カリウム血症患者における ZS（補正期：10 g 1 日 3 回 2 日間投与、維持期：5 及び 10 g 1 日 1 回 28 日間投与）の安全性及び有効性を検討した。D9482C00002 試験と同様の手順に従い、ZS 又はプラセボを懸濁液として投与した。また、本試験でも、食事の有無にかかわらず、ZS 又はプラセボを投与できることとした。

D9482C00001 試験は、多施設共同、非盲検、長期投与第Ⅲ相試験であり、日本人高カリウム血症患者に ZS を 12 カ月間投与したときの安全性及び忍容性を検討した。補正期では、ZS を 10 g の用量で 1 日 3 回反復投与（合計 3、6 又は 9 回投与）した。維持期では、5 g 1 日 1 回で ZS の投与を開始し、プロトコールに従って用法用量を調整した。ZS を水 45 mL とともに 5～10 秒間よく混合し、懸濁液として投与した。懸濁に用いた容器を少量の水で洗浄し、その洗浄液も投与した。食事の有無にかかわらず、ZS 又はプラセボを投与できることとした。

D9480C00006 試験は、多施設共同、前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、後期第Ⅲ相試験であり、血液透析施行中の高カリウム血症患者における ZS の有効性を検討した。ZS の開始用量を 5 g とし、非透析日に 1 日 1 回反復投与した。プロトコールに従って用法用量を調整し、D9482C00001 試験と同様の手順に従い、ZS 又はプラセボを懸濁液として投与した。食事の有無にかかわらず、ZS 又はプラセボを投与できることとした。

2.7.1.1.3 分析法

2.7.1.1.3.1 溶出試験に用いる分析法

不溶性である ZS の溶出試験は実施しておらず、本項に記載すべき分析法はない。

2.7.1.1.3.2 生体試料中濃度分析法

ZS と他の Zr ケイ酸塩の [REDACTED] を識別できる特性化技術は [REDACTED] のみである。 [REDACTED] は製剤分析に適しているが、生体試料中の ZS を分析することはできない。生体試料を分析するために、酸性溶媒中で分解した ZS から放出される Zr を誘導結合プラズマ質量分析 (ICP-MS) による元素分析にて測定した。ヒトの全血 (VR-01100) 及び尿 (VR-00981) に存在する Zr 濃度を測定するために、生体試料中濃度分析法を開発し、バリデーションを実施した。分析法のバリデーションは、GLP (Good Laboratory Practice : 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準) に従って実施した。尿及び全血中 Zr 濃度分析法の定量下限 (LLOQ) は 10 ng/mL であった。

2.7.1.1.3.2.1 ヒト尿試料 (VR-00981)

ヒト尿中 Zr 濃度分析法を開発し、バリデーションを実施した。

ZS は不溶性であることから分析対象物質を Zr とし、米国標準技術研究所 (NIST) の認証標準物質である Zr を用いて、ヒト尿試料の検量線を作成した。また、バリデーション用の試料は、ヒトのブランク尿に水で段階的に希釈した ZS の標準原液 (6%塩酸溶液) を添加して調製した。内標準物質 (IS) にはユウロピウム (Eu、NIST 認証標準物質) を用いた。試料に IS の 1%硝酸 (HNO_3) 溶液、1%フッ化水素 (HF) 及び 1%ジエチレントリアミン五酢酸 (DTPA) を順次添加し、それぞれの試薬の添加後には試料をボルテックスミキサーで強く攪拌した。Zr が完全に溶解したことを確認するために試料を 10 分間放置し、その後、試料を 96 ウェルプレートに分注し、酢酸アンモニウムで HF を中和した。Zr の分析には液体クロマトグラフィー誘導結合プラズマ質量分析 (LC-ICP-MS) を用い、 m/z 90 及び m/z 91 で Zr をモニタリングし、 m/z 153 で IS をモニタリングした。

LC-ICP-MS を用いるヒト尿中 Zr 濃度分析法は、10.0~200 ng/mL の濃度範囲 (ZS として約 45.5~909 ng/mL) で良好な真度及び精度を示した。すなわち、分析単位間の真度及び精度はそれぞれ-11.8%~4.5%及び 2.8%~9.2%であり、分析単位内の真度及び精度はそれぞれ-8.8%~6.1%及び 1.0%~8.8%であった。尿試料は、室温保存において 24 時間安定であり、-20°C 又は-70°C で保存した場合は 196 日間安定であった。また、-20°C 又は-70°C の保存による凍結融解 4 回においても安定であった。ヒトブランク尿で試料を 10 倍まで希釈することが可能であった。オートサンプラー内安定性 (室温) を検討したところ、少なくとも 26 時間の安定性が示された。

2.7.1.1.3.2.2 ヒト全血試料 (VR-01100)

ZS 粒子が吸収される可能性を検討するために、ヒト全血中 Zr 濃度分析法を開発し、バリデーションを実施した。分析法 AI-01100-v2 を最終的な手順とし、実試料分析に用いるバリデーションされた方法とした。最新の長期保存安定性データは改訂報告書 AM-VR-01100-01 に掲載している。

ヒト全血試料 (1~5 mL) を分取して超純水 (Milli-Q™) で 4 倍に希釈し、濃硝酸及び 47%HF をそれぞれ 0.2%及び 0.005%の濃度となるように添加した。この試料溶液に固体の DTPA を添加し、その最終濃度を約 1%とした。その後、試料を 30 分間加熱し、ZS 結晶から Zr を放出させ

た。更に、IS の 1% HNO_3 溶液、HF 希釈液及び DTPA 希釈液を順次試料に添加し、それぞれの試薬の添加後には試料をボルテックスミキサーで強く攪拌した。その後、酢酸アンモニウムで試料を中和し、96 ウェル又は 384 ウェルのプレートにピペットで分注し、ICP-MS を用いて Zr を測定した。

ヒト全血試料に Zr の NIST 認証標準物質を添加し、検量線試料を調製して、上述のとおり前処理した。QC 試料を調製するために、まず ZS の保存原液を調製した。必要量の ZS 結晶を計り取ってヒト全血に添加し、ZS 濃度を約 100 $\mu\text{g/mL}$ とした。ついで、上述の実試料の前処理方法と同様の手順に従い、この ZS 全血試料を希釈、酸性化した後に加熱し、処理前のヒトブランク全血で希釈し、所定の濃度に調製した。IS には Eu (NIST 認証標準物質) を用いた。Zr の分析には LC-ICP-MS を用い、 m/z 90 及び m/z 91 で Zr をモニタリングし、 m/z 153 で IS をモニタリングした。

分析法 AI-01100-v2 によるヒト全血中 Zr 濃度の測定法は、10.0~800 ng/mL の濃度範囲で良好な真度及び精度を示した。すなわち、分析単位間の真度及び精度はそれぞれ 9.3%~15.3%及び 3.1%~9.4%であり、分析単位内の真度及び精度はそれぞれ 10.2%~18.6%及び 4.2%~12.1%であった。QC 試料を用いて ZS の全血中での安定性を検討したところ、室温保存では 24 時間安定であり、-20°C 又は -70°C の保存による凍結融解 3 回においても安定であった。また、全血中での Zr の長期保存安定性を検討したところ、-20°C 及び -70°C の保存において、それぞれ 501 日間及び 392 日間の安定性が示され、試料の劣化はみられなかった。無処置のヒト全血中において、ZS (固体) は -20°C 及び -70°C で 383 日間安定であった。オートサンプラー内安定性を検討したところ、室温で 24 時間までの安定性が示された。また、全血試料を前処理して得られた Zr は -20°C で 33 日間まで安定であった。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 臨床試験の一覧

ZS の生物薬剤学試験は実施せず、第 II 相及び第 III 相試験で血液及び尿試料を採取し、酸による前処理後に Zr を分析した。

Zr 濃度を測定するために、ZS-002 試験では全ての被験者から、ZS-003 試験、ZS-004 試験及び ZS-005 試験では米国における選定施設の被験者から、血液及び尿の試料を採取した。ZS-002 試験では、分析法の開発及びバリデーションに時間を要し、試料が劣化したこと及び保存安定性に懸念が生じたことから、採取した試料を廃棄した。ZS-003 試験の試料は保存されたものの、投与された治験薬の ZS 含量が市販予定製剤に比べて低かったことから、試料の分析を実施しないこととなり、試料は廃棄された。ZS-004 試験及び ZS-005 試験で採取した試料は、バリデーションを実施した分析法 (2.7.1.1.3.2 項参照) を用いて Zr 濃度を測定した。その結果を 2.7.1.2.2 項及び 2.7.1.2.3 項に記載する。

2.7.1.2.2 ZS-004 試験における Zr 濃度分析 (BR-01519)

ZS-004 試験において、初回投与前 (ベースライン)、維持期の投与 15 及び 29 日目 (ZS を 1 日 1 回、それぞれ 14 及び 28 日間反復投与後) に尿及び血液を採取し、Zr 濃度を測定した。ZS-004 試験で採取した血液試料の保存期間は、最長で 345 日であった。Zr の長期保存安定性については、分析試験 BR-01519 の報告書が作成された時点で 261 日間の安定性が確認されていた。しかしながら、その後に実施された長期保存安定性試験において、無処置の血液中で Zr 及び固体の ZS は、-20°C 及び -70°C で少なくとも 383 日間安定であることが示された (第 5 部 5.3.5.2.2

項、ZS-005 試験報告書 Appendix 16.1.13 : BR-01670 試験報告書）。したがって、BR-01519 試験における血液試料の分析は、安定性が確認されている保存期間内に実施されたと考えられる。

表 2 生体試料中 Zr 濃度測定に関する試験 (BR-01519)

分析番号	試験目的	投与 (用法用量)	被験者数	CTD 番号
BR-01519	ZS-004 試験における米国の選定施設の被験者から得られたヒト全血及び尿試料を用いる Zr 濃度の分析	ZS 10 g を 1 日 3 回 48 時間投与後、4 群 (プラセボ、ZS 5 g、ZS 10 g 及び ZS 15 g) に無作為割り付けして 1 日 1 回 28 日間投与	プラセボ群 : 17 例 ZS 5 g 群 : 9 例 ZS 10 g 群 : 10 例 ZS 15 g 群 : 10 例	5.3.1.1.1

分析法 AI-00981 を用いてヒト尿中 Zr 濃度を測定したところ、ZS の用量にかかわらず、2 検体を除く全ての尿中 Zr 濃度は LLOQ (10 ng/mL) 未満であった (表 3)。被験者 [REDACTED] の維持期における ZS 用量は 5 g であったが、本被験者における投与前 (ベースライン) の Zr 濃度は LLOQ よりもわずかに高かった (10.8 ng/mL)。また、プラセボ投与群の被験者 [REDACTED] では、維持期の投与 29 日目以降に継続して実施した ZS-004E 試験で更に ZS 10 g を 1 日 1 回 28 日間反復投与した時点 (試験計画になかった時点) における尿中 Zr 濃度が 19.2 ng/mL であった。これらの試料を ISR (incurred sample reanalysis) にて再測定したところ、両者の尿中 Zr 濃度は LLOQ 未満であった。なお、ISR では 80% の試料で初回定量値の再現性が確認され、ISR の基準を満たすと判断された。

同じ被験者から得られたヒト全血中 Zr 濃度を測定したところ、1 検体を除く測定結果は LLOQ 未満であった (表 4)。維持期の ZS 用量が 10 g であった被験者 [REDACTED] において、維持期の投与 15 日目に LLOQ よりもわずかに高い濃度の Zr が検出された (13.7 ng/mL)。本被験者における投与前 (ベースライン) 及び投与 29 日目の Zr 濃度は LLOQ 未満であった。実試料の 99% 超が LLOQ 未満であったことから、全血試料の ISR を実施しなかった。

以上のことから、プラセボ投与群及び ZS 投与群 (5、10 及び 15 g の用量で 1 日 1 回反復投与) の被験者間には、尿及び全血中 Zr 濃度に差異はみられず、Zr 又は ZS が体内に吸収されることはないと考えられた。

表 3 ZS-004 試験における尿中 Zr 濃度測定結果 (BR-01519)

測定時点	維持期における ZS 用量 (補正期 : ZS 10 g tid ^a)			
	プラセボ (N=17)	ZS 5 g qd ^b (N=9)	ZS 10 g qd (N=10)	ZS 15 g qd (N=10)
補正期 Day 1 (ベースライン)				
全検体数	17	9	10	10
<10 ng/mL の検体数	17	8	10	10
≥10 ng/mL の検体数 (Zr 実測値)	0	1 (10.8)	0	0
維持期 Day 15 (0 時間)				
全検体数	16	7	10	9
<10 ng/mL の検体数	16	7	10	9
≥10 ng/mL の検体数	0	0	0	0

表 3 ZS-004 試験における尿中 Zr 濃度測定結果 (BR-01519)

測定時点	維持期における ZS 用量 (補正期 : ZS 10 g tid ^a)			
	プラセボ (N=17)	ZS 5 g qd ^b (N=9)	ZS 10 g qd (N=10)	ZS 15 g qd (N=10)
維持期 Day 29 (0 時間)				
全検体数	16	7	9	8
<10 ng/mL の検体数	16	7	9	8
≥10 ng/mL の検体数	0	0	0	0
計画になかった時点				
全検体数	1	1	0	1
<10 ng/mL の検体数	0	1	0	1
≥10 ng/mL の検体数 (Zr 実測値)	1 (19.2)	0	0	0

^a tid : 1 日 3 回投与

^b qd : 1 日 1 回投与

表 4 ZS-004 試験における全血中 Zr 濃度測定結果 (BR-01519)

測定時点	維持期における ZS 用量 (補正期 : ZS 10 g tid ^a)			
	プラセボ (N=17)	ZS 5 g qd ^b (N=9)	ZS 10 g qd (N=10)	ZS 15 g qd (N=10)
補正期 Day 1 (ベースライン)				
全検体数	17	9	10	10
<10 ng/mL の検体数	17	9	10	10
≥10 ng/mL の検体数	0	0	0	0
維持期 Day 15 (0 時間)				
全検体数	16	8	10	9
<10 ng/mL の検体数	16	8	9	9
≥10 ng/mL の検体数 (Zr 実測値)	0	0	1 (13.7)	0
維持期 Day 29 (0 時間)				
全検体数	16	7	9	8
<10 ng/mL の検体数	16	7	9	8
≥10 ng/mL の検体数	0	0	0	0
計画になかった時点				
全検体数	1	1	0	1
<10 ng/mL の検体数	1	1	0	1
≥10 ng/mL の検体数	0	0	0	0

^a tid : 1 日 3 回投与

^b qd : 1 日 1 回投与

2.7.1.2.3 ZS-005 試験における Zr 濃度分析 (BR-01670)

ZS-005 試験では血液試料のみを採取し、ベースライン（初回投与前）及び投与 2 日目における Zr 濃度を測定した。患者 27 例から得られた 53 検体を分析した。試料の保存期間は最長 340 日であり、安定性が確認された保存期間内に分析が実施された。

ヒト全血中 Zr 濃度は、1 検体を除き LLOQ (10 ng/mL) 未満であった。被験者 [REDACTED] における投与 2 日目の Zr 濃度は LLOQ よりも高く、再測定後に 17.3 ng/mL と報告された（臨床薬理、2.7.2.3.2 項参照）。全血中 Zr 濃度が LLOQ 以上であった実試料は 1 検体のみであったことから、ISR を実施しなかった。

これらの結果に基づき、ZS 投与前及び投与後の全血中 Zr 濃度に差異はみられず、Zr 又は ZS が体内に吸収されることはないと考えられた。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

ZS-004 試験及び ZS-005 試験において全血及び尿中 Zr 濃度を測定した結果は、ラット及びイヌにおける結果と一致するものであり、ZS はヒトの消化管からも体内に吸収されないことを示すものであると考えられた（臨床薬理、2.7.2.3.2 項参照）。このことは、ZS の粒子径は [REDACTED] %が [REDACTED] μm 超であり、吸収に適さない大きさであることから支持される。すなわち、ZS は不溶性の無機結晶粉末であり、その粒子径は消化管粘膜の細胞間隙に比べて極めて大きいものである。また、ZS の化学構造は生理的温度で非常に安定であり、分解は 300°C 以上でみられることから、ZS が消化管内で分解されて体内に吸収されることもないと考えられる。

第2部 CTDの概要

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

版番号：■

2.7.2 臨床薬理試験

ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

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

目次

目次	2
略語及び専門用語一覧表	4
2.7.2.1 背景及び概観	5
2.7.2.1.1 臨床薬理試験の目的と内容	5
2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概観	6
2.7.2.1.2.1 ヒト試料を用いる試験の概観	6
2.7.2.1.2.2 臨床薬理試験の概観	6
2.7.2.2 個々の試験の要約	6
2.7.2.2.1 臨床試験の一覧	6
2.7.2.2.2 個々の試験結果の要約	9
2.7.2.2.2.1 第Ⅰ相試験 ZS-006 試験	9
2.7.2.2.2.2 第Ⅰ相試験 ZS-009 試験	10
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析	10
2.7.2.3.1 健康被験者におけるカリウム及びナトリウム排泄に及ぼす ZS の薬力学的作用	10
2.7.2.3.2 ZS が吸収される可能性	13
2.7.2.3.3 ZS の薬力学的作用に及ぼす内因性要因の影響	14
2.7.2.3.4 ZS に及ぼす外因性要因の影響	14
2.7.2.3.4.1 薬物相互作用	14
2.7.2.3.4.1.1 薬物相互作用に関する <i>in vitro</i> 試験	14
2.7.2.3.4.1.2 健康被験者における薬物相互作用試験（ZS-009 試験）	15
2.7.2.3.5 ZS の薬力学的作用、薬物動態／薬力学の関係及び曝露／反応関係	22
2.7.2.4 特別な試験	22
2.7.2.5 付録	22

表目次

表 1	臨床薬理試験の一覧	7
表 2	尿糞中カリウム排泄量及び血清カリウム濃度（ZS-006 試験）－評価可能集団	12
表 3	尿糞中ナトリウム排泄量（ZS-006 試験）－評価可能集団	13

図目次

図 1	ZS-009 試験において健康被験者（n=24）にダビガトランを 75 mg の用量で単回投与したときの平均血漿中ダビガトラン濃度推移（a）及び同じ被験者に

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

	おけるダビガトラン 75 mg の 12 時間間隔反復投与をシミュレーションした ときの定常状態における血漿中ダビガトラン濃度推移 (b)	19
図 2	PPI であるパントプラゾール併用 (Δ) 及び非併用 (●) 下における活性化部分 トロンボプラスチン時間と血漿中ダビガトラン濃度の関係	20

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
aPTT	Activated partial thromboplastin time：活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC _{0-t}	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to the final time with a concentration greater than or equal to the lower limit of quantitation：定量下限以上の血漿中濃度を示す最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the plasma concentration-time curve to infinity：無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
C _{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
C _{trough}	Trough plasma concentration：トラフ血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450：シトクロム P450
H ⁺	Hydrogen ion：水素イオン
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A：3-ヒドロキシ3-メチルグルタリル補酵素 A
K ⁺	Potassium ion：カリウムイオン
KEC	Potassium exchange capacity：カリウム交換容量
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol：低比重リポ蛋白コレステロール
LLOQ	Lower limit of quantitation：定量下限
LSGMR	Least squares geometric mean ratio：幾何最小二乗平均の比
Na ⁺	Sodium ion：ナトリウムイオン
NH ₄ ⁺	Ammonium ion：アンモニウムイオン
O	Oxygen：酸素
PD	Pharmacodynamics：薬力学的作用
PPI	Proton pump inhibitor：プロトンポンプ阻害剤
qd	Once daily：1 日 1 回反復投与
Si	Silicon：ケイ素
S-K	Serum potassium：血清カリウム
Zr	Zirconium：ジルコニウム
ZS	Sodium zirconium cyclosilicate hydrate：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

2.7.2.1 背景及び概観

ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物（製品名 LOKELMA™、以下「ZS」と記載する）は、不溶性の無機結晶化合物であり、その3次元結晶構造にはケイ素-酸素-ケイ素（Si-O-Si）結合及びケイ素-酸素-ジルコニウム（Si-O-Zr）結合が存在する。規則的に配列した構造によって、固有の微孔構造が形成され、結晶全体の形や大きさは非常に規則的なものとなる。負の電荷を持つ骨格は電氣的に中性となるために陽イオンを要求し、微孔開口部を通過できる陽イオンのみがZSの結晶格子に存在するナトリウムイオン（Na⁺）や水素イオン（H⁺）と交換されることから、この結晶構造に基づいてZSに特有の陽イオン選択性が得られる。すなわち、微孔のサイズに基づいて、ZSはカリウムイオン（K⁺）及びアンモニウムイオン（NH₄⁺）に対する高選択性を示す。経口投与されたZSは消化管腔内でK⁺と結合し、血液と消化管腔との間のK⁺濃度勾配が増大するため、K⁺が血液から消化管腔へ移行すると考えられる。このようなZSの作用は、特に高カリウム血症の状態において顕著であると推察される。

イヌ及びヒト全血中Zr濃度の測定結果並びにラット尿糞中排泄試験の結果に基づき、ZSは体内に吸収されることはないと考えられた。このことは、ZSが不溶性の無機結晶化合物であり、その粒子径が $\geq 10 \mu\text{m}$ 超であることから支持される。更に、体内に吸収されないZSは、生体内の酵素によって代謝されることもない。一方、体内に吸収される低分子化合物では、代謝酵素やトランスポーターの遺伝子多型に基づく民族差が生じることがあるが、そのような民族差がZSの体内動態に生じることはないと考えられる。これらのことから、ZSの薬物動態試験として、尿及び全血中Zr濃度を測定してZSの吸収を検討したが、その他に*in vitro*試験や*in vivo*試験は実施していない。

部分プロトン化型であるZSには緩衝作用があり、水にZSを懸濁して平衡化したときのpHは約5.5である。したがって、酸性液にZSを懸濁するとpHは上昇し、ZS添加量の増加とともに懸濁液のpHは徐々に上昇して5.5に近づく。一方、中性又は塩基性の液体中では、ZS添加量の増加とともに液体のpHは徐々に低下して5.5に近づくことになる。すなわち、胃内のような酸性環境下では、プロトンポンプ阻害剤（PPI）と同様に、ZSはpHを約5.5まで上昇させる作用を示す。更に、ZSによるpHの変動は、弱酸性薬物の曝露量、特に最高血漿中濃度（C_{max}）を増大し、弱塩基性薬物の曝露量、特にC_{max}を低下させる。このことは、pH依存的な溶解性に基づく吸収速度の変動に起因するものである。PPIとは異なり、ZSの胃内pHに及ぼす影響は、ZSが胃を通過する間の一時的なものである。本概要には、*in vitro*試験及び臨床薬物相互作用試験の結果を記載する。

2.7.2.1.1 臨床薬理試験の目的と内容

ヒトにおけるZSの薬力学的作用（PD）を評価するために血清カリウム（S-K）を測定した。第II/III相試験（ZS-002試験、ZS-003試験、ZS-004/ZS-004E試験、ZS-005試験、D9482C00002試験、D9480C00002試験、D9482C00001試験及びD9480C00006試験）では、高カリウム血症に対するZSの有効性を検討するために、S-Kの正常範囲（3.5～5.0 mmol/L）への到達及びその維持を評価した。ZSの高カリウム血症に対する有効性に関する試験結果については、臨床的有効性2.7.3項に要約する。

ZSの臨床開発において実施した臨床薬理試験として、以下の第I相試験2試験（ZS-006試験及びZS-009試験）について本概要に記載する。ZS-006試験は非盲検、単一順序クロスオーバー試験であり、健康被験者におけるナトリウム及びカリウムの排泄に及ぼすZSの影響を検討した。ZS-009試験は非盲検、単一順序、単回投与クロスオーバー薬物相互作用試験であり、健康被験者における併用薬（クロピドグレル、ダビガトラン、グリピジド（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、ワルファリン及びレボチロキシンの9剤)の体内動態に及ぼすZSの影響を検討した。また、本概要には、薬物相互作用に関する *in vitro* 試験結果の概略を記載し、ZSが吸収されないことを確認するために測定したZr濃度に関する試験結果についても要約する。

2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概観

2.7.2.1.2.1 ヒト試料を用いる試験の概観

ZSが併用薬の酵素代謝に影響を及ぼすことはないと考えられるが、併用される薬剤の溶解にZSが影響を及ぼす可能性は否定できない。そこで、高カリウム血症患者においてZSと併用される可能性がある種々の薬剤を用いて薬物相互作用に関する *in vitro* 試験を実施し、有効成分の溶解に及ぼすZSの影響を検討するとともに、ZSのカリウム交換容量(KEC)に及ぼす他剤の影響も検討した。これらの試験は、試験施設の文書作成基準(Good Documentation Practices)及び米国食品医薬品局のGMP規制(21 CFR 211)に従って実施された。試験結果は、薬物動態試験の概要文2.6.4.7項に詳述するとおりであるが、本概要2.7.2.3.4.1.1項にも簡潔に要約する。

2.7.2.1.2.2 臨床薬理試験の概観

ZSの作用機序は、ZSに含まれるNa⁺及びH⁺をK⁺と交換することであり、ZS結晶から放出されるNa⁺が体内に吸収される可能性がある。単施設第I相試験であるZS-006試験では、所定の低ナトリウム高カリウム食を摂取している健康被験者にZSを5及び10gの用量で4日間投与したときのナトリウム及びカリウム排泄に及ぼす影響を検討した。試験結果は本概要2.7.2.3.1項に記載するとおりである。

ZS-004及びZS-005試験における一部の被験者において、バリデーションを実施した分析法を用いて、全血及び尿中Zr濃度を測定した。この結果は本概要2.7.2.3.2項に記載するとおりである。

薬物相互作用に関する *in vitro* 試験において、ZSは胃内のような酸性環境下ではpHを上昇させることが示された。このようなpHの上昇によって、pH依存的な溶解性を示す弱酸性又は塩基性薬物の溶解性が変化し、それらの薬物の吸収に影響が生じる可能性がある(2.7.2.3.4.1.1項)。ZS-009試験では、*in vivo*における薬物相互作用の有無を検討した。試験結果は本概要2.7.2.3.4.1.2項に記載するとおりである。

2.7.2.2 個々の試験の要約

2.7.2.2.1 臨床試験の一覧

ZSの臨床開発において実施した臨床薬理試験の概要を表1に要約する。

表 1 臨床薬理試験の一覧

試験 番号	目的	試験デザイン	用法用量	被験者数 平均年齢（範囲）	結果
ZS-006	ナトリウム及びカリウム排泄に及ぼす ZS の影響を検討する。	2 コホートでの非盲検、単一順序クロスオーバー、第 I 相試験	朝食とともに経口投与	健康被験者	尿中ナトリウム排泄量には投与量に関連した低下がみられたが、ベースラインとの間に統計的な有意差は認められなかった。また、糞中ナトリウム排泄量についても、両投与量群において、ベースラインとの間に統計的に有意な差は認められなかった。一方、カリウムの排泄には ZS の作用機序と一致する変化がみられ、両投与量群において、尿中カリウム排泄量は投与量に依存してベースラインから低下し、同時に糞中カリウム排泄量は投与量に依存してベースラインから増加した。 ZS を 5 及び 10 g の用量で投与したときの尿中カリウム排泄量には、それぞれ約 379 mg/24h (9.7 mEq/24h) 及び約 829 mg/24h (21.2 mEq/24h) の低下がみられた。
			ZS 5 g 1 日 1 回 4 日間	15 例 (男 14/女 1) 33.6 歳 (20～53 歳)	
			ZS 10 g 1 日 1 回 4 日間	15 例 (男 9/女 6) 32.2 歳 (18～60 歳)	

表 1 臨床薬理試験の一覧

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	被験者数 平均年齢（範囲）	結果
ZS-009	クロピドグレル、ダビガトラン、グリピジド（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、ワルファリン及びレボチロキシンを単回投与したときの体内動態に及ぼす ZS の影響を検討する。	併用薬毎に独立した 9 コホートでの非盲検、単一順序クロスオーバー、第 I 相試験	単回投与（レボチロキシンを除き食事とともに投与） 投与期 1：下記の併用薬のみ 投与期 2：ZS 10 g と下記の併用薬	健康被験者 18～24 例/コホート（18～60 歳） ^a	ZS を併用投与したところ、9 剤中 5 剤については生物学的同等性の基準（90%信頼区間が 80%～125%）を満たさなかった。しかしながら、試験した薬物の体内動態にみられた変化は臨床的に問題となる薬物相互作用を示唆するものではなく、ZS との併用時に用量を調節する必要はないと考えられた。 アムロジピン、グリピジド、レボチロキシン及びロサルタンの体内動態に ZS 10 g 併用投与の影響はみられなかった。塩基性薬物 3 剤中 2 剤において曝露量の低下がみられ（クロピドグレル及びダビガトラン）、酸性薬物 6 剤中 3 剤では C _{max} が増加した（アトルバスタチン、フロセミド及びワルファリン）。これらの結果は、ZS が胃内 pH を上昇させる可能性と一致する変化であった。 ZS 併用投与時にみられた併用薬の曝露量の変化は、臨床的に問題となるものではないと考えられた。
			アムロジピン 5 mg（休薬 14 日間）	18 例（男 8/女 10） 23～60 歳	
			アトルバスタチン 10 mg（休薬 14 日間）	24 例（男 13/女 11） 19～58 歳	
			クロピドグレル 75 mg（休薬 7 日間）	24 例（男 5/女 19） 21～58 歳	
			ダビガトラン 75 mg（休薬 7 日間）	24 例（男 13/女 11） 19～57 歳	
			フロセミド 20 mg（休薬 7 日間）	24 例（男 11/女 13） 18～60 歳	
			グリピジド 5 mg（休薬 7 日間）	24 例（男 4/女 20） 21～60 歳	
			レボチロキシン 50 µg（休薬 35 日間）	18 例（男 16/女 2） 22～54 歳	
			ロサルタン 25 mg（休薬 7 日間）	18 例（男 17/女 1） 18～60 歳	
			ワルファリン 5 mg（休薬 14 日間）	18 例（男 10/女 8） 21～60 歳	

^a ZS-009 試験では平均年齢を算出せず。C_{max}：最高血漿中濃度

2.7.2.2.2 個々の試験結果の要約

本概要に記載する試験については、個々の試験のまとめ 2.7.6 項を参照のこと。臨床薬理試験 (ZS-006 試験及び ZS-009 試験) の要約を以下の項に記載する。

2.7.2.2.2.1 第 I 相試験 ZS-006 試験

ZS-006 試験は健康被験者 30 例を対象とし、第 I 相試験施設で実施された単施設試験である。試験の目的は、ナトリウム及びカリウムを含む標準食を摂取している健康被験者において、ZS を 5 及び 10 g の用量で 1 日 1 回 4 日間反復投与したときのナトリウム及びカリウム排泄に及ぼす影響 (主要目的)、並びに他の電解質に及ぼす影響 (副次的目的) を検討することであった。まず、ZS を 5 g の用量で 1 日 1 回反復投与された被験者 15 例で試験を実施し、その後に被験者 15 例に ZS を 10 g の用量で 1 日 1 回反復投与した。試験 1～2 日目 (導入期) の 2 日間において、被験者はナトリウム及びカリウムを含む標準食の摂取を開始し、退院まで継続した。標準食のナトリウム及びカリウム含量は、それぞれ 40 ($\pm 10\%$) 及び 128 ($\pm 10\%$) mEq/day である。導入期に続く試験 3～4 日目 (ベースライン期) の 48 時間において、尿及び糞中への電解質 (ナトリウム及びカリウム) 排泄量のベースライン値を測定するために、各試験日に 24 時間の試料を採取した。その後、試験 5～8 日目 (ZS 投与期) において、被験者に ZS を 5 及び 10 g の用量で 1 日 1 回、朝食とともに投与した。試験 7～8 日目にそれぞれ 24 時間の試料を採取し、ZS を投与したときの電解質排泄量を測定した。また、それぞれの 24 時間尿の pH も測定した。

各々の電解質について、ベースライン期 (試験 3～4 日目) 及び ZS 投与期 (試験 7～8 日目) の排泄量を比較した。また、各試験日に血液を採取してカリウム濃度を測定した (i-STAT 及び中央検査による測定)。

PD の主要及び副次的評価項目について、試験期 (ベースライン期及び ZS 投与期) における各試験日の測定値の平均値を投与群毎に算出し、各被験者におけるベースライン値及び ZS 投与期の平均値を求めた。ベースライン期及び ZS 投与期の平均値を算出し、その差を変化量として、投与群毎に記述統計量を要約した。各々の評価項目に対する 1 標本、片側、対応のある t 検定を用いて、各投与群 (5 及び 10 g) に対して別々に、平均変化量は 0 であるという帰無仮説を検定した。片側 p 値が 0.05 以下であれば統計的に有意とした。変化量の上限の指標として、片側 95% 信頼区間を算出した。

尿中ナトリウム排泄量の平均値は ZS 投与によってベースラインから低下し、10 g 群の低下は 5 g 群よりも大きかったが、ベースラインとの差は統計的に有意ではなかった。また、ZS 投与後の糞中ナトリウム排泄量とベースラインとの差は、ZS の投与量にかかわらず、統計的に有意ではなかった。ZS を 10 g の用量で 1 日 1 回投与したところ、血清カリウム及び尿中カリウム排泄量には統計的に有意なベースラインからの低下がみられ、糞中カリウム排泄量には統計的に有意なベースラインからの増加がみられた。しかしながら、5 g 投与群における血清カリウム及び尿中カリウム排泄量の変化は統計的に有意ではなかった。これらの試験結果は、消化管腔内で結合したカリウムを糞中排泄にて体外に除去する ZS の作用機序と一致するものであった。ZS を 5 及び 10 g の用量で投与したときの尿中カリウム排泄量は、それぞれ約 379 mg/24h (9.7 mEq/24h) 及び約 829 mg/24h (21.2 mEq/24h) の低下を示した。

2.7.2.2.2 第 I 相試験 ZS-009 試験

ZS-009 試験は、非盲検、単一順序、単回投与クロスオーバー第 I 相試験であり、健康被験者における併用薬（クロピドグレル、ダビガトラン、グリピジド（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、ワルファリン及びレボチロキシンの 9 剤）の体内動態に及ぼす ZS の影響を検討した。本試験は独立した 9 コホートからなり、各コホートの被験者数は 18 例又は 24 例であった。

本試験は投与期 1 及び投与期 2 から構成され、投与期 1 の試験 1 日目に各コホートに指定された併用薬のみを被験者に単回投与し、併用薬の体内動態を評価するために経時的に血液試料を採取した。また、投与期 2 の試験 1 日目には、各コホートに指定された併用薬と ZS 10 g を単回投与し、併用薬の体内動態を評価するために経時的に血液試料を採取した。各投与期の間には、各併用薬に対して特定の休薬期間を設定した。レボチロキシンを除く併用薬は食事とともに投与し、レボチロキシンは ZS 投与前 30 分に投与した。

併用薬の薬物動態パラメータとして、 C_{max} 及び定量下限（LLOQ）以上の血漿中濃度を示す最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（ AUC_{0-t} ）を求め、可能な場合は無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（ AUC_{inf} ）も算出した。また、代謝物の評価が可能な場合は、併用薬の代謝物についても薬物動態パラメータも求めた。更に、単独投与時と ZS 併用投与時の薬物動態パラメータを比較するために、被験者及び投与条件をカテゴリカル変数とする分散分析の統計モデルを用いて、自然対数変換したデータを解析した。薬物動態パラメータを自然対数変換し、2 つの片側 t 検定の手順にて、併用薬単独投与に対する ZS 併用投与の幾何最小二乗平均の比（LSGMR）の 90%信頼区間を求めた。LSGMR とその 90%信頼区間を指数変換して元の尺度に戻した。

ZS と併用投与された 9 剤中の 5 剤については、生物学的同等性の基準（90%信頼区間が 80%～125%）を満たさなかった。しかしながら、併用薬の体内動態にみられた変化は臨床的に問題となる薬物相互作用を示唆するものではなく、ZS との併用時に用量を調節する必要はないと考えられた。アムロジピン、グリピジド、レボチロキシ及びロサルタンの体内動態に ZS 10 g 併用投与の影響はないと考えられた。また、塩基性薬物 3 剤中 2 剤では曝露量の低下がみられ（クロピドグレル及びダビガトラン）、酸性薬物 6 剤中 3 剤の C_{max} が増加した（アトルバスタチン、フロセミド及びワルファリン）。これらの結果は、ZS が胃内 pH を上昇させる可能性と一致する変化であった。ZS 併用時にみられた併用薬の曝露量の変化は、臨床的に問題となるものではないと考えられた。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 健康被験者におけるカリウム及びナトリウム排泄に及ぼす ZS の薬力学的作用

ZS-006 試験では、合計 30 例の被験者に ZS を投与し（ZS 5 及び 10 g 1 日 1 回投与群にそれぞれ 15 例）、30 例の全てが試験を完了した。両投与群の被験者背景は概して同様であったが、男性被験者の割合は 5 g 投与群（93.3%）の方が 10 g 投与群（60.0%）よりも高かった。

ZS の作用機序と一致して、血清カリウム及び尿中カリウムの平均値にはベースラインからの低下がみられ、糞中カリウムの平均値は増加し、これらの変化は高用量群で顕著であった（表 2）。ZS 10 g 投与群における血清カリウム及び尿中カリウムの低下並びに糞中カリウムの増加は

統計的に有意であったが、ZS 5 g 投与群における血清カリウム及び尿中カリウムの低下は統計的に有意ではなかった。

主要評価項目である尿中ナトリウム排泄量は、両投与群で数値上の低下を示し、ZS 10 g 投与群の方が大きく低下したが、これらのベースラインからの変化は統計的に有意ではなかった（表 3）。糞中ナトリウム排泄量には、両投与群で統計的に有意な変化はみられなかった。

両投与群において、尿 pH の上昇がみられた（ZS-006 試験報告書、Statistical Tables 14.2.1、第 5 部 5.3.4.1.1 項参照）。

全体として、本試験の被験者集団及び試験条件において、ZS は尿中ナトリウム排泄量を増加させないと考えられた。すなわち、ZS 投与後の尿中ナトリウム排泄量にはわずかな低下がみられ（5 g 投与群：-0.93 mmol/24h、10 g 投与群：-5.47 mmol/24h）、その変化は統計的に有意ではなかった。一方、糞中カリウム排泄量の増加を伴う尿中カリウム排泄量の低下は、ZS の作用機序（消化管腔内でのカリウムとの結合及び糞中排泄を介するカリウムの体外除去）と一致するものであった。尿中カリウム排泄量の低下（ZS 5 g 投与群：約 379 mg/24h、ZS 10 g 投与群：約 829 mg/24h）は、それぞれ 9.7 及び 21.2 mEq/24h のカリウムに相当するものであった。

表 2 尿糞中カリウム排泄量及び血清カリウム濃度（ZS-006 試験）－評価可能集団

	24 時間排泄量				血清カリウム濃度 (mmol/L)	
	尿中カリウム排泄量 (mmol/24h)		糞中カリウム排泄量 (mg/24h)			
	ZS 5 g qd (N=15)	ZS 10 g qd (N=15)	ZS 5 g qd (N=15)	ZS 10 g qd (N=15)	ZS 5 g qd (N=15)	ZS 10 g qd (N=15)
ベースライン期 ^a						
平均値 (標準偏差)	84.03 (19.203)	84.70 (21.656)	879.5713 (454.72504)	945.6700 (441.64787)	4.522 (0.2883)	4.573 (0.2604)
中央値	85.50	87.00	777.2000	1029.8000	4.500	4.567
最小値, 最大値	39.0, 107.5	51.5, 120.5	45.320, 2135.500	298.650, 1789.500	4.13, 5.07	4.17, 5.03
投与期 ^b						
平均値 (標準偏差)	74.37 (20.539)	63.53 (17.118)	1243.5693 (552.13364)	1641.2300 (797.04094)	4.463 (0.2973)	4.327 (0.3525)
中央値	72.50	56.50	1162.0400	1861.7500	4.500	4.400
最小値, 最大値	48.0, 109.5	39.0, 92.0	219.400, 2253.500	329.400, 2756.500	4.05, 4.85	3.70, 4.85
ベースラインからの変化						
平均値 (標準偏差)	-9.67 (18.326)	-21.17 (21.258)	363.9980 (585.24198)	695.5600 (715.86008)	-0.059 (0.2405)	-0.247 (0.2411)
中央値	-11.00	-22.00	322.4000	806.5000	-0.083	-0.167
最小値, 最大値	-47.0, 17.5	-47.5, 36.5	-973.460, 1301.700	-725.100, 1728.050	-0.58, 0.35	-0.63, 0.18
95%信頼区間	-19.82, 0.48	-32.94, -9.39	39.9018, 688.0942	299.1299, 1091.9901	-0.192, 0.074	-0.380, -0.113
p 値 (対応のある t 検定)	0.0604	0.0017	0.0304	0.0021	0.3591	0.0014

出典：ZS-006 試験報告書、Statistical Tables 14.2.1 及び Statistical Tables 14.2.2（第 5 部 5.3.4.1.1 項参照）

^a 試験 3 日目及び 4 日目の平均値（ベースラインの血清カリウム濃度は試験 5 日目の投与前値を含めた平均値）^b 試験 7 日目及び 8 日目の平均値

qd：1 日 1 回投与

表 3 尿糞中ナトリウム排泄量（ZS-006 試験）－評価可能集団

	尿中ナトリウム排泄量 (mmol/24h)		糞中ナトリウム排泄量 (mg/24h)	
	ZS 5 g qd (N=15)	ZS 10 g qd (N=15)	ZS 5 g qd (N=15)	ZS 10 g qd (N=15)
ベースライン期 ^a				
平均値 (標準偏差)	38.20 (18.608)	40.67 (12.131)	36.029533 (35.5886975)	50.718043 (72.8402615)
中央値	29.50	43.50	20.202000	22.870000
最小値, 最大値	19.5, 87.0	18.0, 55.0	4.21600, 111.35000	2.34250, 283.75000
投与期 ^b				
平均値 (標準偏差)	37.27 (19.244)	35.20 (8.860)	35.812080 (31.9603152)	84.778133 (95.456221)
中央値	33.50	34.00	16.275000	37.465000
最小値, 最大値	13.0, 85.0	17.5, 57.0	1.60820, 89.77500	3.13350, 289.90000
ベースラインからの変化				
平均値 (標準偏差)	-0.93 (25.846)	-5.47 (13.903)	-0.217453 (36.8057997)	34.060090 (85.7457848)
中央値	4.00	-7.00	-2.607800	6.150000
最小値, 最大値	-62.5, 34.0	-26.5, 22.5	-96.10500, 73.16050	-65.69500, 233.04950
95%信頼区間	-15.25, 13.38	-13.17, 2.23	-20.599826, 20.164919	-13.424343, 81.544523
p 値 (対応のある t 検定)	0.8908	0.1501	0.9821	0.1462

出典：ZS-006 試験報告書、Statistical Tables 14.2.1（第 5 部 5.3.4.1.1 項参照）

^a 試験 3 日目及び 4 日目の平均値^b 試験 7 日目及び 8 日目の平均値

qd：1 日 1 回投与

2.7.2.3.2 ZS が吸収される可能性

ZS-004 及び ZS-005 試験（臨床的安全性 2.7.4.1.1.5 項参照）では、生体試料中 Zr 濃度を測定するために選定した北米の施設において、高カリウム血症患者から血液及び尿試料を採取した（ZS-004 試験 29 例、ZS-005 試験 27 例）。

ZS-004 試験では、ZS を 5～15 g の用量で 1 日 1 回 14 又は 28 日間反復投与したときの血液及び尿を採取し、Zr 濃度を測定した。ZS 投与群の被験者から試験 15 及び 29 日目に採取した全ての尿試料において、Zr 濃度は LLOQ（10 ng/mL）未満であった。また、被験者 29 例から採取した 100 検体超の全血試料における Zr 濃度は、1 例の被験者（被験者番号 [REDACTED]）から得られた 1 検体を除き、全て LLOQ（10 ng/mL）未満であった。本被験者に ZS を 10 g の用量で 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの全血中 Zr 濃度（試験 15 日目）は 13.7 ng/mL であったが、同時に採取した尿試料中に Zr は検出されなかった。更に、試験 29 日目に本被験者から採取した尿及び全血中の Zr 濃度は LLOQ 未満であった。すなわち、本被験者における試験 15 日目（10 g の用量で 1 日 1 回 14 日間反復投与後）の全血中 Zr 濃度は 13.7 ng/mL であったが、試験 29 日目（10 g の用量で 1 日 1 回 28 日間反復投与後）の全血中 Zr 濃度は、投与を継続したにもかかわらず LLOQ 未満であった。試料中 Zr 濃度測定の詳細については、第 5 部 5.3.1.1.1 項、BR-01519 試験報告書を参照のこと。

ZS-005 試験において、試験 1 日目（投与前）及び ZS を 10 g の用量で 1 日 3 回反復投与した後の試験 2 日目に血液を採取し、全血中 Zr 濃度を測定した。被験者 1 例（被験者番号 [REDACTED]）から得られた 1 検体を除き、全血中 Zr 濃度は LLOQ 未満であった。なお、Zr が検出された検体に関する記録として、“visually different”と報告されている。被験者 [REDACTED] における投与前及び試験 2 日目の Zr 濃度はそれぞれ LLOQ 未満及び 496 ng/mL であったが、再測定を実施した結果、投与前及び試験 2 日目の Zr 濃度はそれぞれ LLOQ 未満及び 17.3 ng/mL であると結論された。全血中 Zr 濃度測定の詳細については、第 5 部 5.3.5.2.2 項、ZS-005 試験報告書 Appendix 16.1.13 を参照のこと。

上述のとおり、被験者 2 例において全血中に Zr が検出された。その由来は不明であるが、全血中 Zr 濃度の測定値は、通常のヒト血液中に存在する Zr 濃度として報告されている文献値（Kunze et al 1998、Rodushkin et al 1999）の範囲内であった。ZS-004 試験の被験者 [REDACTED] における全血中 Zr 濃度は、ZS の 1 日 1 回反復投与を継続しても増加することはない。したがって、これらの臨床試験結果は非臨床試験結果と一致して、ZS は体内に吸収されず、ZS が日常的な Zr への曝露に対して大きく寄与することはないことを示すものと考えられた。

2.7.2.3.3 ZS の薬力学的作用に及ぼす内因性要因の影響

S-K 評価に基づく ZS の PD 及び有効性に及ぼす内因性要因の影響について、ZS-003 試験及び ZS-004 試験における試験成績を用いて検討した。内因性要因には、患者背景（年齢、性別、人種及び地域）、推定糸球体ろ過速度のベースライン値、S-K のベースライン値、合併症等を含めた。これらの部分集団における有効性の比較については、臨床的有效性 2.7.3.3.4.2.3 項に要約するとおりである。また同様に、D9482C00002 試験、D9480C00002 試験、D9482C00001 試験及び D9480C00006 試験についても、部分集団解析を実施した（臨床的有效性 2.7.3.3.3 項参照）。

2.7.2.3.4 ZS に及ぼす外因性要因の影響

薬物相互作用に関する *in vitro* 及び *in vivo* 試験を以下の項に記載する。

また、S-K 評価に基づく ZS の PD 及び有効性に及ぼすレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（RAAS）阻害薬の影響について、ZS-003 試験及び ZS-004 試験における試験成績を用いて検討した。これらの結果については、臨床的有效性 2.7.3.3.4.2.3 項に要約するとおりである。また同様に、D9482C00002 試験、D9480C00002 試験及び D9482C00001 試験についても、RAAS 阻害薬の影響を検討した（臨床的有效性 2.7.3.3.3 項参照）。

2.7.2.3.4.1 薬物相互作用

2.7.2.3.4.1.1 薬物相互作用に関する *in vitro* 試験

ZS は体内に吸収されず、代謝を受けることもないことから、欧米の規制当局との合意に基づき、シトクロム P450（CYP）やトランスポーターに関する *in vitro* 試験は実施していない。他の薬剤との薬物相互作用の可能性は、消化管腔における物理化学的な相互作用に限られる。そこで、一連の *in vitro* 試験では、ZS が人工消化管液の pH に及ぼす影響、他の薬物への ZS の結合、pH 依存的な溶解性を示す薬物の溶解に及ぼす ZS の影響、及び他剤が ZS の KEC に及ぼす影響について検討した。これらの試験結果を以下に要約するが、詳細は薬物動態試験の概要文 2.6.4.7 項に記載するとおりである。

ZS のプロトン化は部分的なものであり、溶媒の pH に依存して、ZS は H⁺を吸着又は放出する。ZS を 50 mg/mL の濃度で添加したところ、人工胃液及び pH 4.5 緩衝液の pH は概してそれぞれ 1.6 及び 0.7 程度の上昇を示し、pH 6.8 緩衝液の pH は概して 0.5 の低下を示した。

他剤の溶解に及ぼす ZS の影響を検討するために、36 種類の薬剤を用いて、ZS 共存及び非共存下における有効成分の溶解率を測定した。また、ZS 添加による pH 変動を補正したときの溶解率も評価した。試験した条件においては、ZS による有効成分の取り込みや結合はみられなかった。実施した試験において認められた影響は、ZS 添加による pH 変動及び影響を受けた薬剤の pH 依存的な溶解性に起因するものであると考えられた。

これらの *in vitro* 試験の結果に基づいて、ZS は胃内 pH を一時的に上昇させ、pH 依存的な溶解性を示す併用薬の吸収に影響を及ぼす可能性があると考えられた。そこで、臨床薬物相互作用試験を実施することとした（ZS-009 試験、次項参照）。

ZS の KEC に及ぼす共存薬剤の影響を *in vitro* で検討したところ、炭酸リチウム共存下では ZS の KEC に 10%～12%の低下が認められたが、その他の薬剤では KEC に対する明らかな影響はみられなかった。炭酸リチウムによる KEC の低下は、カリウムに対するリチウムの存在比が 100 倍と高かったことに起因し、臨床的に問題となるものではないと考えられた。この影響は *in vivo* では生じることはないと推察された。

2.7.2.3.4.1.2 健康被験者における薬物相互作用試験（ZS-009 試験）

ZS-009 試験で得られた主な結論を以下に列記し、その後に考察を記載する（臨床に関する概括評価 2.5.3.2.2.2 項参照）。

- ZS によって胃内 pH は上昇すると考えられた（*in vitro* 試験）。また、ZS-009 試験の薬物動態試験成績に基づき、ZS の pH への影響は一時的であることが示唆された。すなわち、ZS が併用薬の体内動態に及ぼす影響は、ZS が胃を通過すると考えられる投与後 2 時間までに生じるものであった。一方、PPI や H₂ ブロッカー等の薬物による胃内 pH への影響は持続性であり、その影響は ZS と同程度か ZS よりも大きいものであるが、その pH 変化に基づいて臨床的に問題となる影響を受ける被相互作用薬は比較的わずかである。
- 胃内 pH の上昇に基づいて臨床的に問題となる薬物相互作用を受けることが知られている化合物を特定することによって、ZS との薬物相互作用が疑われる化合物を予測することは可能である。
- アトルバスタチン、クロピドグレル、ダビガトラン、フロセミド及びワルファリンの体内動態にみられた変化は、これらの薬物の用量調整を必要とするものではなかった。

薬物相互作用の機序

ZS は高カリウム血症治療薬として承認されている他剤とは異なり、胃内 pH の上昇による薬物吸収への影響の可能性があるのである。本概要の 2.7.2.1 項に記載したとおり、ZS は不溶性の無機結晶化合物であり、その 3 次元結晶構造には Si-O-Si 結合及び Si-O-Zr 結合が存在する。規則的に配列した構造によって、固有の微孔構造が形成され、結晶全体の形や大きさは非常に規則的なものとなる。負の電荷を持つ骨格は電氣的に中性となるために陽イオンを要求し、微孔開口部を通過できる陽イオンのみが ZS の結晶格子に存在する Na⁺や H⁺と交換されることから、この結晶構造に基づいて ZS に特有の陽イオン選択性が得られる。すなわち、微孔のサイズに基づいて、ZS は K⁺及び NH₄⁺に対する高い特異性を示し、他の併用薬と結合することはない。

部分プロトン化型である ZS には緩衝作用があり、水に懸濁して平衡化したときの pH は約 5.5 である。したがって、酸性液に ZS を懸濁すると pH は上昇し、ZS 添加量の増加とともに懸濁液の pH は徐々に上昇して 5.5 に近づく。一方、中性又は塩基性の液体中では、ZS 添加量の増加と

ともに液体の pH は徐々に低下して 5.5 に近づくことになる。すなわち、胃内のような酸性環境下では、PPI と同様に、ZS は pH を約 5.5 まで上昇させる作用を示す。更に、ZS による pH の変動は、弱酸性薬物の曝露量、特に C_{max} を増大し、弱塩基性薬物の曝露量、特に C_{max} を低下させる。このことは、pH 依存的な溶解性に基づく吸収速度の変動に起因するものである。PPI とは異なり、ZS の胃内 pH に及ぼす影響は、ZS が胃を通過する間の一時的なものである。

要約すると、ZS と他剤 9 剤との臨床薬物相互作用試験の結果、ZS との併用投与によって 5 剤の体内動態、特に C_{max} に影響がみられ、ZS の影響は一時的な胃内 pH の上昇による溶解性の変化に限られると考えられた。また、この臨床試験成績は *in vitro* 試験の結果とよく一致するものであった。弱酸性及び弱塩基性薬物の体内動態に及ぼすこのような影響は、PPI や H_2 ブロッカー等の市販の胃酸分泌抑制剤でもみられるものである。しかしながら、PPI や H_2 ブロッカーとは異なり、ZS が及ぼす胃内 pH への影響は一時的であり、速やかな胃酸分泌によって胃内 pH の上昇は中和され、pH の変化はより小さいものとなる。更に、ZS が H^+ を取り込むのは pH が低い場合に限られることから、胃酸分泌抑制剤を投与されている患者が ZS を併用しても、胃内 pH への相加的な影響はないと推測される。

アトルバスタチン、クロピドグレル、フロセミド、ダビガトラン及びワルファリンとの薬物相互作用に対する注意喚起の必要性

臨床試験に用いた他剤 9 剤の薬物動態パラメータに及ぼす ZS の影響の程度は、多くの場合、食事の影響や胃内 pH を上昇させる薬剤の影響と同程度であった。それらの食事や薬剤の影響については、添付文書や関連文献に記載されているとおり、用量調整や投与時間をずらす等の措置は推奨されていない。

アトルバスタチン、クロピドグレル、ダビガトラン、フロセミド及びワルファリンの体内動態にみられた ZS 併用投与時の変化に関する臨床的意味を以下に考察する。

アトルバスタチン

ZS 併用投与によって、アトルバスタチン及び *o*-水酸化体の C_{max} はそれぞれ 69% 及び 37% の増加を示したが、*p*-水酸化体の C_{max} には変化はみられなかった。また、アトルバスタチン、*o*-水酸化体及び *p*-水酸化体の AUC には、ZS 併用投与による明らかな影響は認められなかった。アトルバスタチン及び *o*-水酸化体に及ぼす ZS の影響は一時的なものであり、その影響は 1 時間と継続しなかった。アトルバスタチンの米国添付文書では、*o*-水酸化体及び *p*-水酸化体の 3-ヒドロキシ 3-メチルグルタリル補酵素 A (HMG-CoA) 還元酵素阻害活性は未変化体と同等であり (*in vitro*)、これらの代謝物は循環血中 HMG-CoA 還元酵素阻害活性の約 70% に寄与するとされている (LIPITOR USPI)。また、アトルバスタチンの C_{max} 及び AUC は、食事の影響によってそれぞれ 25% 及び 9% の変化がみられたが、低比重リポ蛋白コレステロール (LDL-C) 低下作用には食事の影響はなかったとされている。更に、朝投与と夕刻投与との比較では、 C_{max} 及び AUC に 30% の差がみられたが、LDL-C 低下作用に差はみられなかったとされている。強い CYP3A 阻害剤等の併用時には、アトルバスタチンの活性体の曝露量 (C_{max} 及び AUC) が増加し、用量調整が必要となるが、その曝露量の増加 (アトルバスタチンの C_{max} 及び AUC が 4 倍超：LIPITOR USPI) は ZS 併用時の C_{max} の増加に比べて明らかに大きい。一方、ZS 併用投与時にはアトルバスタチン活性体の AUC に影響はみられず、 C_{max} への影響も一時的であることを考慮すれば、ZS 併用投与によってアトルバスタチンの活性が影響を受ける可能性は低いと考えられた。

クロピドグレル

クロピドグレルの活性代謝物であるチオール誘導体は、CYP3A4、CYP2C19、CYP1A2 及び CYP2B6 等の多くの CYP 分子種の寄与により生成する (PLAVIX USPI)。ヒト血漿中に存在するチオール誘導体 (活性代謝物) の割合はクロピドグレルの投与量に比して非常に低く、速やかに血小板と非可逆的に結合することから、放射能標識体を使わずにチオール誘導体のヒト血漿中濃度を測定することは困難である。活性体は血小板に結合して作用を発現することから、薬物相互作用の有効性への影響を考察する上で臨床的に最も重要な薬物動態パラメータは AUC である。クロピドグレルの主代謝物は不活性なカルボン酸体であり、血中や組織中のエステラーゼでクロピドグレルが加水分解されて速やかに生成する。カルボン酸体の定量は比較的容易であり、カルボン酸体は活性チオール誘導体の体内動態やクロピドグレルの吸収を反映すると考えられる。

ZS は消化管から体内に吸収されないことから、ZS が CYP やトランスポーターの活性に影響を及ぼすとは考え難い。ZS-009 試験で使用した薬剤には、CYP1A2 の基質 (ワルファリン)、CYP2C9 の基質 (グリピジド、ロサルタン及びワルファリン) 及び CYP3A4 の基質 (アミロジピン、アトルバスタチン、ロサルタン及びワルファリン) が含まれているが、ZS との併用によって、これらの AUC が明らかな影響を受けることはなかった (ダビガトランの AUC への影響は pH の変化に起因する)。これらの試験結果は、CYP に基づく薬物代謝に ZS は影響を及ぼさないことを支持するものである。クロピドグレルから活性チオール誘導体への代謝には CYP が関与することから、この代謝に ZS の併用投与が影響を及ぼすことはないと考えられる。

ZS との併用投与によって、クロピドグレルの AUC は 23% 増加し、不活性代謝物であるカルボン酸体の AUC が 12% 低下した。クロピドグレルは広範に代謝されて血漿中に存在する未変化体の割合はわずかであり、クロピドグレルの血漿中濃度には大きな個体間変動がみられた。一方、クロピドグレルの主代謝物であるカルボン酸体の AUC は、未変化体の AUC の 1100 倍超であり、クロピドグレルの吸収量の指標としては、個体間変動が大きい未変化体よりもカルボン酸体の方が妥当であると考えられた。ZS との併用投与時には、カルボン酸体の AUC 及び C_{max} にはそれぞれ 12% 及び 32% の低下がみられ、クロピドグレル及びカルボン酸体の C_{max} 到達時間 (t_{max}) には遅延がみられた。これらの結果は、ZS による胃内 pH の上昇に起因してクロピドグレルの溶解性が低下すること、ひいてはクロピドグレルの吸収量がわずかに低下することと一致すると考えられた。CYP2C19 を介する薬物相互作用を惹起しない PPI (デクスランソプラゾール (国内未承認)、ランソプラゾール及びパントプラゾール (国内未承認) 等) は、胃内 pH を上昇させることによって、クロピドグレルの活性代謝物の AUC 及び C_{max} を ZS と同程度に低下させた (最大 14% ; Angiolillo et al 2011, Frelinger et al 2012, PLAVIX USPI)。更に、パントプラゾールとの併用によって、クロピドグレルの AUC_{0-24h} は 19% 増加したが (比の点推定値及び 90% 信頼区間は 1.19 及び 1.06~1.33)、活性代謝物の AUC_{0-24h} は 14% 低下した (比の点推定値及び 90% 信頼区間は 0.86 及び 0.79~0.93) (Angiolillo et al 2011)。この結果は、ZS-009 試験における結果とほぼ一致し、クロピドグレルの体内動態に及ぼす ZS の影響は pH 変化のみに起因することを支持していると考えられた。

クロピドグレルと CYP を阻害しない PPI との間には、併用投与に関する制限が設けられていないことから、相互作用の機序及びその程度が同様である ZS についても、クロピドグレルとの併用に制限を設けないことは妥当であると考えられた。なお、クロピドグレルの米国添付文書 (PLAVIX USPI) では、胃内 pH の上昇のみで CYP 活性に影響を及ぼさない薬物とクロピドグレルとの併用投与で生じる相互作用は、臨床的に問題となるものではないとされている。

(米国添付文書の抜粋)

“Drug interactions: Co-administration of Plavix with omeprazole, a proton pump inhibitor that is an inhibitor of CYP2C19, reduces the pharmacological activity of Plavix if given concomitantly or if given 12

hours apart. There is no evidence that other drugs that reduce stomach acid, such as most H2 blockers (except cimetidine, which is a CYP2C19 inhibitor) or antacids interfere with the antiplatelet activity of clopidogrel (see PRECAUTIONS: Drug Interactions)”

ダビガトラン

ZS-009 試験において、ダビガトラン 75 mg と ZS 10 g を併用投与したときの薬物相互作用を検討したところ、ダビガトランの C_{max} 及び AUC は約 40% の低下を示した。この相互作用の定常状態における臨床的意味を評価するために、ノンパラメトリックな重ね合わせ法（コンパートメントモデルを含まない方法）によるシミュレーションにて、ZS 併用及び非併用下でダビガトラン 75 mg を 12 時間間隔で反復投与したときの血漿中濃度推移をダビガトラン群の被験者毎に推定した（図 1）。

定常状態におけるダビガトランの C_{max} は ZS との相互作用によって約 30% の低下を示したが、ダビガトラン単回投与後の C_{max} の低下は約 40% であり、相互作用による C_{max} の低下幅は減少した。ダビガトランの C_{max} に及ぼす ZS の影響が定常状態で減少したことは、ダビガトランを 12 時間間隔で反復投与したときの累積によるものであり、ダビガトランの AUC に及ぼす ZS の影響に変化はなかった。

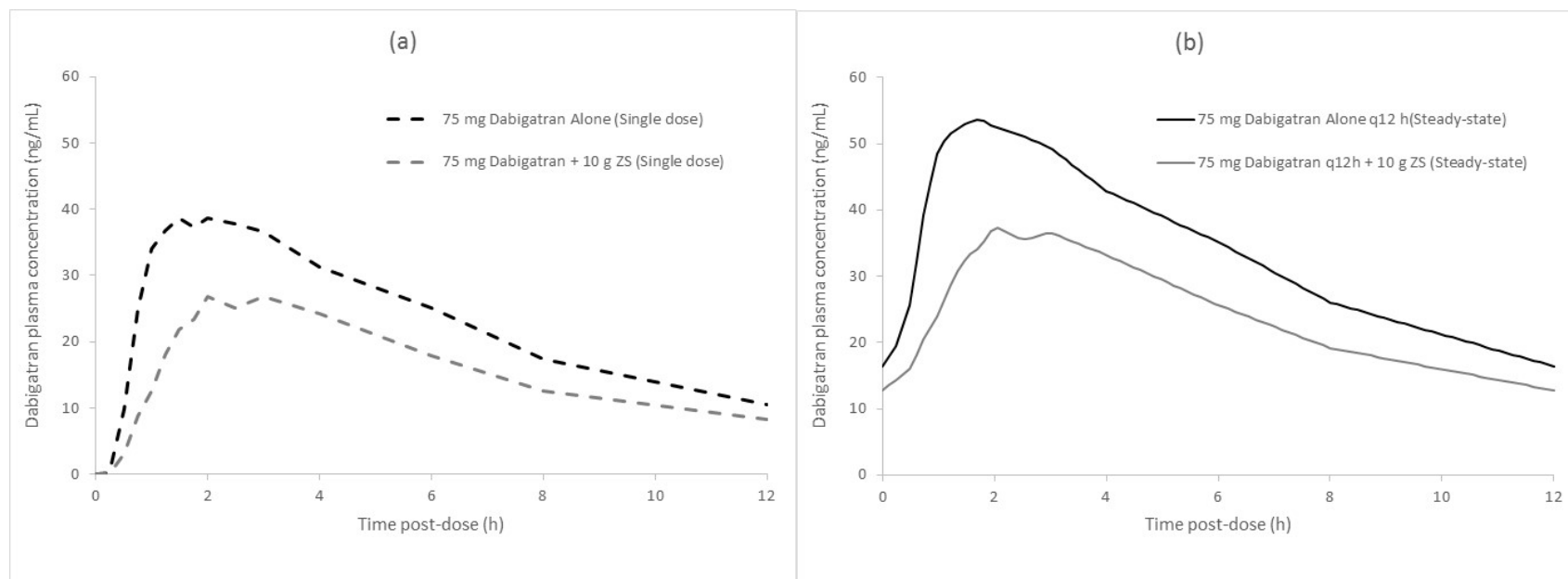
PPI であるパントプラゾールは胃酸抑制作用を有し、ZS と同様に胃内 pH を上昇させるが、その作用時間は ZS よりも長い。ダビガトランの体内動態に及ぼす ZS の影響は、パントプラゾールとの併用で認められた影響と同様であったが（Stangier et al 2008）、パントプラゾールの影響はダビガトランの用量調整を必要とするものではないと考えられている（PRADAXA USPI）。すなわち、PPI、H₂ ブロッカー及びジゴキシンとの併用においてダビガトランのトラフ濃度が大きく変化することはなかったとされている。図 1 に示したとおり、定常状態におけるダビガトランのトラフ血漿中濃度は、ZS 併用投与によって大きく変化することはないと考えられた。

更に、ダビガトランの血漿中濃度と活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）との間の曝露－反応曲線の傾きは非常に緩やかである。Stangier らは、パントプラゾール併用及び非併用下において、ダビガトランの血漿中濃度と血小板凝集能との関係を検討し、パントプラゾールは血漿中ダビガトラン濃度と aPTT との間の曝露－反応関係に影響を及ぼさないことを示した（Stangier et al 2008）。ZS とダビガトランとの相互作用も胃内 pH を介するものであり、ZS もダビガトランの曝露－反応関係に影響しないと結論することは妥当である。ZS 併用及び非併用下における定常状態での血漿中ダビガトラン濃度範囲（ C_{max} 及びトラフ濃度（ C_{trough} ））をダビガトランの曝露－反応曲線上に示す（図 2）。ZS による血漿中ダビガトラン濃度の低下は、aPTT に対して明らかな影響を及ぼさず、データ間のばらつきと一致している。また、健康被験者の安全性を考慮し、ZS-009 試験に用いたダビガトランの用量（75 mg）は通常用量である 150 mg 1 日 2 回投与（1 日 300 mg）よりも低かったが、ダビガトランの体内動態は線形であることから、通常用量におけるダビガトランの血漿中濃度と aPTT との関係曲線は更に緩やかである。したがって、 C_{max} 及び AUC に 30%～40% の変化がみられたとしても、aPTT の変化はわずかであると考えられる。なお、ZS 併用時のダビガトランの推定 C_{trough} は 25.5 ng/mL である。

ダビガトランの血漿中濃度と aPTT の関係から、更には ZS と同様の機序でダビガトランの体内動態に影響を及ぼすパントプラゾール等の PPI との併用はダビガトランの安全性及び有効性に臨床的に問題となる影響を及ぼさないことから、ZS とダビガトランとの併用において用量調整等の臨床的措置は必要ないと考えられた。

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

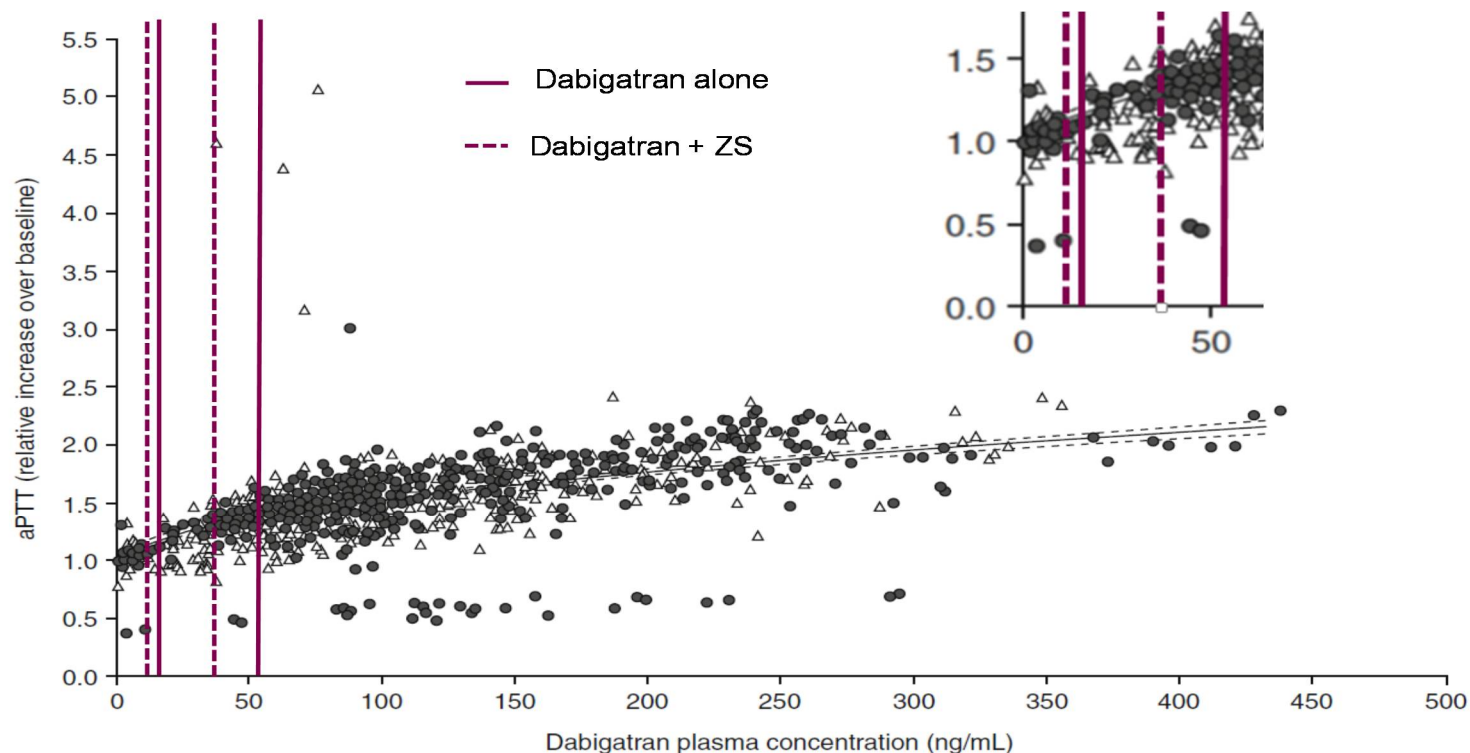
図 1 ZS-009 試験において健康被験者 (n=24) にダビガトランを 75 mg の用量で単回投与したときの平均血漿中ダビガトラン濃度推移 (a) 及び同じ被験者におけるダビガトラン 75 mg の 12 時間間隔反復投与をシミュレーションしたときの定常状態における血漿中ダビガトラン濃度推移 (b)



q12h : 12 時間間隔で投与

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

図 2 PPI であるパントプラゾール併用 (△) 及び非併用 (●) 下における活性化部分トロンボプラスチン時間と血漿中ダビガトラン濃度の関係



出典：文献から引用 (Stangier et al 2008)

実線及び破線は、aPTT と血漿中ダビガトラン濃度の平方根を用いる線形回帰分析で求めた回帰曲線及び信頼区間である。垂線は健康被験者にダビガトラン 75 mg を 12 時間間隔で反復投与したときの定常状態における推定 C_{max} (最大値) 及び C_{trough} (最小値) であり、実線及び破線の垂線はそれぞれ ZS 非併用及び ZS 併用時の値である。差し込み図は関心領域の拡大図である。

aPPT：活性化部分トロンボプラスチン時間、C_{max}：最高血漿中濃度、C_{trough}：トラフ血漿中濃度

フロセミド

ZS をフロセミドと併用投与したところ、フロセミドの $C_{\max}$ には 66% の増加がみられたが、フロセミドの AUC に ZS 併用投与の影響は認められなかった。薬力学モデル解析に基づき、この $C_{\max}$ の増加によってナトリウムの 24 時間排泄量が 15% 増加すると推定された（第 5 部 5.3.3.4.1 項、ZS-009 試験報告書 Appendix 16.1.13.1、Pharmacokinetic Report Appendix 81）。フロセミド投与後のナトリウム排泄と比較して、15% の変化は通常の変動範囲に収まるものであり、臨床的に問題となる変化ではないと考えられ、ZS の併用投与はフロセミドの利尿作用に影響を及ぼすものではないことが示唆された。フロセミドの吸収に関連する薬物動態学的相互作用に関する文献を見出すことはできず、米国添付文書にもそのような記載はない（LASIX USPI）。ZS-009 試験では、ZS との併用投与によって胃内 pH が変化し、体内動態に変化が生じたと考えられるが、フロセミドの AUC に影響はみられなかった。同様の相互作用は、市販の制酸剤でも生じ得ることであるが、添付文書には制酸剤との併用に関する警告や使用上の注意は記載されていない。これらのことから、フロセミドの $C_{\max}$ に対する ZS の影響は臨床的に問題となるものではないと判断された。

ワルファリン

ZS による胃内 pH の上昇によって、ワルファリンの $C_{\max}$ は 34%～38% の増加が生じたが、この影響は持続せず、ワルファリンと ZS が胃を通過することと関連する現象であると考えられた。ワルファリン濃度が一定であれば、ワルファリンの抗凝固作用は平均 3 日間で安定するとされている（Holford 1986）。これは、プロトロンビン複合体の生成と分解に基づく消失半減期は約 17 時間であるためであり、ワルファリンの抗凝固作用に対する重要な薬物動態パラメータは AUC であり、 $C_{\max}$ ではない。ZS 併用投与の影響は、ワルファリンの両鏡像異性体の AUC にはみられなかったことから、ZS 併用開始とともに直ちに抗凝固作用をモニタリングする必要はないと考えられた。ワルファリンの抗凝固作用に生じる変化は、通常のモニタリングによって検知されるものである。

ZS-009 試験の要約

要約すると、ZS の臨床薬物相互作用試験（ZS-009 試験）では臨床的に問題となる相互作用はみられなかった。いくつかの弱酸性薬物あるいは弱塩基性薬物の吸収に及ぼす ZS の影響については、相互作用の機序は明らかであり、他の薬物に及ぼす影響も予測可能である。また、ZS と同様に胃酸に影響を及ぼす他の薬物は、胃内 pH に対して ZS と同程度又はより大きい影響を及ぼし、その作用時間は ZS よりも長い、多くの国において添付文書上で注意喚起することなく使用されている。

ZS との併用において、バイオアベイラビリティが胃内 pH に依存する経口剤の幾つかは、臨床的に問題となるバイオアベイラビリティの増減を示す可能性がある。そのような薬剤については、ZS やその他の薬剤が胃から排出されると考えられる期間（ZS 投与の前後 2 時間）の併用を避けることにより、薬物相互作用のリスクを軽減できる。

胃内 pH の上昇による薬物相互作用の可能性を回避するために、以下の薬物を経口投与する場合は、ZS 投与の少なくとも 2 時間前又は 2 時間後に投与するべきである。

- アゾール系抗真菌薬：ケトコナゾール（経口剤は国内未承認）、イトラコナゾール及びポサコナゾール（国内未承認）

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

- 抗ヒト免疫不全ウイルス（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、ラルテグラビル、レジパスビル及びリルピビル
- チロシンキナーゼ阻害薬：エルロチニブ、ダサチニブ及びニロチニブ
- その他の経口薬：胃内 pH によるバイオアベイラビリティの変化が臨床的に問題となる薬物

2.7.2.3.5 ZS の薬力学的作用、薬物動態／薬力学の関係及び曝露／反応関係

ZS-002、ZS-003、ZS-004/ZS-004E、ZS-005 試験、D9482C00002 試験、D9480C00002 試験、D9482C00001 試験及び D9480C00006 試験において得られた S-K に関する試験成績については、臨床的有効性 2.7.3.3 項を参照のこと。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし

2.7.2.5 付録

該当なし

第2部 CTDの概要

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

版番号：■

2.7.3 臨床的有効性
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	5
本概要で用いる用語	5
2.7.3.1 背景及び概観	7
2.7.3.1.1 背景	7
2.7.3.1.2 ZS 臨床開発プログラムの概略	7
2.7.3.1.2.1 日本人患者を含む評価資料に含まれる試験のデザイン	9
2.7.3.1.2.1.1 J-DFS 試験	9
2.7.3.1.2.1.2 HARMONIZE Global 試験	9
2.7.3.1.2.1.3 J-LTS 試験	10
2.7.3.1.2.1.4 DIALIZE 試験	10
2.7.3.1.2.2 対象集団	10
2.7.3.1.2.2.1 J-DFS 試験	10
2.7.3.1.2.2.2 HARMONIZE Global 試験	10
2.7.3.1.2.2.3 J-LTS 試験	10
2.7.3.1.2.2.4 DIALIZE 試験	10
2.7.3.1.2.3 用法・用量	10
2.7.3.1.2.3.1 補正期	10
2.7.3.1.2.3.2 維持期	11
2.7.3.1.2.3.3 血液透析患者	11
2.7.3.1.2.4 有効性の評価項目及び統計解析の留意事項	11
2.7.3.1.2.4.1 J-DFS 試験	11
2.7.3.1.2.4.2 HARMONIZE Global 試験	11
2.7.3.1.2.4.3 J-LTS 試験	12
2.7.3.1.2.4.4 DIALIZE 試験	12
2.7.3.2 個々の試験の要約	12
2.7.3.2.1 臨床試験の一覧表	12
2.7.3.2.2 個々の評価試験の記述	22
2.7.3.2.2.1 J-DFS 試験	22
2.7.3.2.2.2 HARMONIZE Global 試験	23
2.7.3.2.2.3 J-LTS 試験	25
2.7.3.2.2.4 DIALIZE 試験	27
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析	28
2.7.3.3.1 試験対象集団	28
2.7.3.3.1.1 試験対象集団の概要	28
2.7.3.3.1.1.1 J-DFS 試験	31
2.7.3.3.1.1.2 HARMONIZE Global 試験	32
2.7.3.3.1.1.3 J-LTS 試験	35
2.7.3.3.1.1.4 DIALIZE 試験	36
2.7.3.3.1.2 試験対象集団の人口統計学的特性及び基準値特性	40
2.7.3.3.1.2.1 J-DFS 試験	40

2.7.3.3.1.2.2	HARMONIZE Global 試験	41
2.7.3.3.1.2.3	J-LTS 試験	44
2.7.3.3.1.2.4	DIALIZE 試験	44
2.7.3.3.2	全有効性試験の結果の比較検討	48
2.7.3.3.2.1	J-DFS 試験	48
2.7.3.3.2.2	HARMONIZE Global 試験	50
2.7.3.3.2.3	J-LTS 試験	56
2.7.3.3.2.4	DIALIZE 試験	58
2.7.3.3.3	部分集団における結果の比較	61
2.7.3.3.3.1	J-DFS 試験	61
2.7.3.3.3.2	HARMONIZE Global 試験	61
2.7.3.3.3.3	J-LTS 試験	62
2.7.3.3.3.4	DIALIZE 試験	62
2.7.3.3.4	日本人を含まない ZS の完了済の海外臨床試験（参考資料）における有効性	62
2.7.3.3.4.1	試験の概要	62
2.7.3.3.4.2	有効性の概要	63
2.7.3.3.4.2.1	補正期	63
2.7.3.3.4.2.2	維持期	63
2.7.3.3.4.2.3	部分集団における有効性の概要	63
2.7.3.3.4.3	結論	63
2.7.3.3.5	有効性に関する全般的な結論	64
2.7.3.3.5.1	J-DFS 試験	64
2.7.3.3.5.2	HARMONIZE Global 試験	64
2.7.3.3.5.3	J-LTS 試験	65
2.7.3.3.5.4	DIALIZE 試験	65
2.7.3.4	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	66
2.7.3.4.1	補正期	66
2.7.3.4.2	維持期	66
2.7.3.4.3	血液透析患者	68
2.7.3.5	効果の持続、耐薬性	68

表目次

表 1	効能・効果及び用法・用量（案）	7
表 2	日本人患者を含む ZS の臨床試験の概略	8
表 3	ZS の完了済の海外臨床試験の概略（日本人患者は含まれていない）（参考資料）	9
表 4	ZS の完了又は実施中の臨床試験一覧	13
表 5	解析対象集団 - J-DFS 試験（全体集団）	29
表 6	解析対象集団 - HARMONIZE Global 試験（全体集団及び日本人集団）	30
表 7	解析対象集団 - J-LTS 試験（全体集団）	31

表 8	解析対象集団 - DIALIZE 試験（全体集団及び日本人集団）	31
表 9	患者内訳 - J-DFS 試験（全体集団）	31
表 10	患者内訳（維持期） - HARMONIZE Global 試験（全体集団及び日本人集団） ..	33
表 11	患者内訳（補正期及び維持期） - J-LTS 試験（全体集団）	36
表 12	患者内訳 - DIALIZE 試験（全体集団及び日本人集団）	38
表 13	人口統計学的特性及びベースライン特性 - J-DFS 試験（FAS、無作為割付された全体集団）	40
表 14	人口統計学的特性及びベースライン特性（維持期） - HARMONIZE Global 試験（FAS、全体集団及び日本人集団）	43
表 15	人口統計学的特性 - J-LTS 試験（安全性解析対象集団）	44
表 16	人口統計学的特性及びその他の特性（ベースライン時） - DIALIZE 試験（FAS、全体集団及び日本人集団）	46
表 17	初回投与後 48 時間までの S-K 値の exponential rate of change におけるプラセボ群との比較（random coefficient model） - J-DFS 試験（FAS）	48
表 18	初回投与後 48 時間に正常 S-K 値を達成した患者の割合（logistic regression model） - J-DFS 試験（FAS）	49
表 19	Day 8～Day 29 の平均 S-K 値（Mixed-effects model、維持期） - HARMONIZE Global 試験（FAS、全体集団）	51
表 20	Day 8～Day 29 の平均 S-K 値（Mixed-effects model、維持期） - HARMONIZE Global 試験（FAS、日本人集団）	52
表 21	経時的な正常 S-K 値患者の割合（維持期） - J-LTS 試験（FAS）	57
表 22	奏効例の割合 - DIALIZE 試験（FAS、全体集団）	59
表 23	奏効例の割合 - DIALIZE 試験（FAS、日本人集団）	59
表 24	J-LTS 試験における用量調整の規定	67

図目次

図 1	維持期における来院毎の平均 S-K 値（95% CI） - HARMONIZE Global 試験（FAS、全体集団）	53
図 2	維持期における来院毎の平均 S-K 値（95% CI） - HARMONIZE Global 試験（FAS、日本人集団）	53

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
CI	信頼区間
CKD	慢性腎臓病
CSR	治験総括報告書
CTD	コモン・テクニカル・ドキュメント
DM	糖尿病
ECG	心電図
eGFR	推算糸球体濾過率
ESRD	末期腎不全
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension
FAS	最大の解析対象集団
HF	心不全
i-STAT	携帯型血液分析機器
J-DFS 試験	国内用量設定試験
J-LTS 試験	国内長期投与試験
qd	1 日 1 回投与
qod	隔日投与
QOL	生活の質
QTc	補正 QT 間隔
RAASi	レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害薬
SAP	統計解析計画書
SF-36 v2	36-Item Short Form Health Survey Version 2
S-K	血清カリウム
tid	1 日 3 回投与
ZS	ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物 SZC と略することもある。

本概要で用いる用語

本概要では、ジルコニウムナトリウム環状ケイ酸塩はジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物と記し、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）に補正する初期治療の期間。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

correctionphase、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、本概要ではいずれも「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 又は maintenance phase と同じ投与期間を意味し、本概要ではいずれも「維持期」と記載する。

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 背景

経口懸濁液用粉末のジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物（以下、ZS 又は SZC と略す）は、非吸収性の無機結晶イオン交換化合物であり、消化管内でカリウムイオンを選択的に捕捉してナトリウムイオン及び水素イオンと交換することにより、カリウムの糞便中排泄量を増加させ、血清カリウム（S-K）値を低下させる。

ZS は高カリウム血症（S-K 値 5.0 mmol/L 超）の治療用に開発されている。次項に示す概要のとおり、ZS の臨床開発プログラムを通じて集積されたデータは、全体として ZS は高 S-K 値の正常化、更には正常カリウム値の維持に有効であるとの十分なエビデンスを示している。

2.7.3.1.2 ZS 臨床開発プログラムの概略

本概要には、表 1 に示す日本国内で承認申請する効能・効果を裏付けるものとして、ZS の臨床試験から得られた有効性データを提示する。

表 1 効能・効果及び用法・用量（案）

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

日本人患者を含む臨床試験

日本人患者を組み入れた臨床試験の概略を表 2 に示し、試験デザインの詳細は各 CSR（コモン・テクニカル・ドキュメント [CTD] モジュール 5.3.5.1.4、5.3.5.1.5、5.3.5.1.6 及び 5.3.5.2.3 項）に記載する。

国内での承認申請用の臨床データパッケージは、表 2 に示す評価資料 4 試験及び表 3 に示す参考資料 7 試験の計 11 試験で構成される。申請に用いた評価資料は、日本単独の国内試験及び日本人患者を含む国際共同試験から成る。

表 2 日本人患者を含む ZS の臨床試験の概略

試験コード	試験デザイン	目的	症例数
第 II/III 相試験：日本人高カリウム血症患者 評価資料、完了			
D9482C00002 (J-DFS 試験)	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	有効性及び安全性	103 例（投与症例、いずれも日本人被験者） 補正期
第 III 相試験：（日本人を含む）高カリウム血症患者 評価資料、完了			
D9480C00002 (HARMONIZE Global 試験)	補正期：単群、非盲検 維持期：無作為化、二重盲検、プラセボ対照	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
第 III 相試験：日本人高カリウム血症患者 評価資料、完了			
D9482C00001 (J-LTS 試験)	非盲検、非対照、長期投与（12 カ月）	長期投与の安全性及び有効性	150/150 例（投与症例、いずれも日本人被験者） 補正期／維持期
第 III 相試験：血液透析施行中の（日本人を含む）高カリウム血症患者 評価資料、完了			
D9480C00006 (DIALIZE 試験)	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	有効性及び安全性	195 例（投与症例） （日本人投与症例：56 例）

J-DFS 試験：国内用量設定試験、J-LTS 試験：国内長期投与試験

日本人を含まない ZS の完了済の海外臨床試験

ZS の臨床開発プログラムは、高カリウム血症患者を正常カリウム値に回復させ、更には正常カリウム値を維持するのに、ZS が有効かつ安全であることを検証するためにデザインされた。本プログラムは 2011 年に開始し、日本人患者を含まない臨床試験を 7 試験完了している。そのうち 5 試験が ZS の有効性及び安全性を評価する第 II/III 相試験であった（表 3）。ZS は体内に吸収されないため、健康被験者で ZS の薬物動態を検討する通常の第 I 相試験は実施しなかった。ただし、健康被験者を対象とした第 I 相試験として、ナトリウム及びカリウムの排泄に対する ZS の影響を明らかにする試験（ZS-006 試験）並びに 9 種類の薬剤の薬物動態に ZS が及ぼす影響を評価する薬物相互作用試験（ZS-009 試験）の 2 試験を実施した。日本人患者を含まない ZS の完了済の海外臨床試験すべての概略を表 3 に示し、試験デザインの詳細は各 CSR（CTD モジュール 5.3.3.4.1、5.3.4.1.1、5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.1.3、5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2 項参照）に記載する。

表 3 ZS の完了済の海外臨床試験の概略（日本人患者は含まれていない）（参考資料）

試験コード	試験デザイン	目的	症例数
第 II/III 相試験：高カリウム血症被験者			
ZS-002	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増	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 維持期：無作為化、二重盲検、プラセボ対照（補正期に ZS を投与された被験者を対象）	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 維持期：無作為化、二重盲検、プラセボ対照	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 試験の継続投与試験：非盲検、非対照、長期投与（11 カ月）	長期投与の安全性及び有効性	123 例（投与症例）
ZS-005	非盲検、非対照、長期投与（12 カ月）	長期投与の安全性及び有効性	751/746 例（投与症例） 補正期／維持期
第 I 相試験：健康被験者			
ZS-006	非盲検、2 コホートの単一順序クロスオーバー	ナトリウム及びカリウムの排泄に対する ZS の影響	30 例（投与症例）
ZS-009	非盲検、9 剤コホートの単回投与、単一順序クロスオーバー	9 種の薬剤の薬物動態に対する ZS の影響を評価する薬物相互作用試験	193 例（投与症例）

2.7.3.1.2.1 日本人患者を含む評価資料に含まれる試験のデザイン

試験デザインの詳細は、各 CSR（CTD モジュール 5.3.5.1.4、5.3.5.1.5、5.3.5.1.6 及び 5.3.5.2.3 項参照）に記載する。

2.7.3.1.2.1.1 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 回投与（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 した。

2.7.3.1.2.1.2 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 回投与 [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。

2.7.3.1.2.1.3 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（5 g qd 開始、5 g 隔日投与 [qod] /2.5 g qd、5 g qd、10 g qd 及び 15g qd の間で適宜増減）で構成された。

2.7.3.1.2.1.4 DIALIZE 試験

本試験は、安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。

2.7.3.1.2.2 対象集団

各試験の対象集団の詳細は、各 CSR（CTD モジュール 5.3.5.1.4、5.3.5.1.5、5.3.5.1.6 及び 5.3.5.2.3 項参照）に記載する。

2.7.3.1.2.2.1 J-DFS 試験

本試験の対象集団は、初回投与前 1 日以内の 60 分あけた携帯型血液分析機器（i-STAT）による S-K 値が連続 2 回とも 5.1 mmol/L 以上 6.5 mmol/L 以下と定義した高カリウム血症を呈する 18 歳以上の男女であった。

2.7.3.1.2.2.2 HARMONIZE Global 試験

本試験の対象集団は、ZS 初回投与前 1 日以内の 60 分あけた i-STAT による S-K 値が連続 2 回 5.1 mmol/L 以上と定義した高カリウム血症を呈する 18 歳以上 90 歳以下の男女であった。

2.7.3.1.2.2.3 J-LTS 試験

本試験の対象集団は、ZS 初回投与前 1 日以内の 60 分あけた i-STAT による S-K 値が連続 2 回とも 5.1 mmol/L 以上と定義した高カリウム血症を呈する 18 歳以上の男女であった。

2.7.3.1.2.2.4 DIALIZE 試験

本試験の対象集団は、維持血液透析を週 3 回受け、高カリウム血症の治療が適応となる末期腎不全（ESRD）の 18 歳以上の男女で、全試験期間にわたって同じ部位に存続することが想定される動静脈瘻、AV グラフト、又は留置可能な皮下トンネル型（長期型）カテーテルによる血液透析アクセスを有する患者であった。また、スクリーニング期間中、最大透析間隔後における透析前の S-K 値が 5.4 mmol/L 超及び 1 回の最小透析間隔後に 5.0 mmol/L 超で、処方された透析液中カリウム濃度が 3.0 mmol/L 以下の患者であった。

2.7.3.1.2.3 用法・用量

各試験の用法・用量の詳細は、各 CSR（CTD モジュール 5.3.5.1.4、5.3.5.1.5、5.3.5.1.6 及び 5.3.5.2.3 項参照）に記載する。

2.7.3.1.2.3.1 補正期

各試験の補正期で検討した用法・用量は以下のとおりである。

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

- J-DFS 試験：ZS 5 g tid、ZS 10 g tid、プラセボ tid を 48 時間
- HARMONIZE Global 試験：ZS 10 g tid を 48 時間
- J-LTS 試験：ZS 10 g tid を 24、48 又は 72 時間（3、6 又は 9 回投与）

2.7.3.1.2.3.2 維持期

各試験の維持期で検討した用法・用量は以下のとおりである。

- HARMONIZE Global 試験：ZS 5 g qd、ZS 10 g qd、プラセボ qd を 28 日間
- J-LTS 試験：ZS を開始用量 5 g qd として 12 カ月間
i-STAT による S-K 値に基づいて ZS を 5 g 単位で 15 g qd まで増量若しくは 5 g qod（又は 2.5 g qd）まで減量可能

2.7.3.1.2.3.3 血液透析患者

DIALIZE 試験では以下の用法・用量により投与した。

開始用量を 5 g qd とし、ZS 又はプラセボ qd を非透析日に 8 週間投与した。

ZS は最初の 4 週間に 5 g qd から 10 g qd 及び 15 g qd に増量可能とし、次の 4 週間は用法・用量の変更を不可とする合計 8 週間の治療を実施した。

2.7.3.1.2.4 有効性の評価項目及び統計解析の留意事項

各試験の評価項目又は統計解析手法の詳細は、各 CSR 又は統計解析計画書（SAP）（CTD モジュール 5.3.5.1.4、5.3.5.1.5、5.3.5.1.6 及び 5.3.5.2.3 項参照）に記載する。

解析対象集団、有効性の評価項目及び統計学的手法は、データベース固定及び盲検化解除の前に最終化された各試験の統計解析計画書（SAP）で規定した。主要な有効性の解析は、各試験毎の最大の解析対象集団（FAS）に対して実施した。FAS の定義は 2.7.3.3.1.1 項に記載した。

2.7.3.1.2.4.1 J-DFS 試験

主要評価項目は、初回投与後 48 時間までの S-K 値の exponential rate of change であった。

主な副次的評価項目は、初回投与開始後 48 時間に正常 S-K 値を達成した患者の割合であった。その他の副次的評価項目は、初回投与開始後 24 時間までの S-K 値の exponential rate of change、初回投与開始後 24 時間に正常 S-K 値を達成した患者の割合、初回投与開始後の各規定の S-K 値測定時点で正常 S-K 値を達成した患者の割合、初回投与後の全測定時点における S-K 値のベースラインからの平均変化量及び平均変化率（%）、S-K 値が正常化するまでの時間及び S-K 値が 0.5 mmol/L 低下するまでの時間であった。

2.7.3.1.2.4.2 HARMONIZE Global 試験

主要評価項目は、28 日間の無作為化維持期の Day 8～Day 29 における平均 S-K 値について、プラセボ群と ZS の各用量群を比較することであった。

補正期における副次的評価項目は、初回投与後 24 時間及び 48 時間の正常 S-K 値を達成した患者の割合、初回投与後 48 時間までの S-K 値の exponential rate of change、初回投与後 48 時間にお

けるすべての測定時点での S-K 値のベースラインからの変化及び初回投与後 48 時間における正常 S-K 値までの時間であった。

維持期における副次的評価項目は、28 日間の無作為化維持期の終了時点及び維持期中に正常 S-K 値を維持された患者の割合、正常 S-K 値を維持されていた日数、補正期及び維持期のベースラインからの S-K 値の変化、高カリウム血症を発現するまでの期間、血清アルドステロン及び血漿レニンの平均変化量及び EuroQol 5 Dimension (EQ-5D) 質問票であった。

2.7.3.1.2.4.3 J-LTS 試験

主要評価項目は、有害事象、バイタルサイン、心電図、身体所見及び安全性臨床検査値に基づく安全性及び忍容性であった。

補正期の副次的評価項目は、S-K 値の測定値及び補正期のベースラインからの変化量、初回投与開始後 24、48、72 時間の正常 S-K 値を達成した患者の割合及び並びに有害事象、バイタルサイン、心電図、身体所見及び安全性に関する臨床検査値に基づく補正期の安全性及び忍容性であった。

維持期の副次的評価項目は、各来院日に正常 S-K 値が維持されていた患者の割合、平均 S-K 値が 5.1 mmol/L 以下を示した患者の割合、平均 S-K 値が 5.5 mmol/L 以下を示した患者の割合、各来院日に正常 S-K 値、低カリウム値又は高カリウム値を示した患者の割合、特定の期間における平均 S-K 値、S-K 値の来院時の測定値及びベースラインからの経時変化、正常 S-K 値が維持されていた日数、投与期間中最後の来院から試験終了時までの S-K 値の変化量、血清アルドステロンのベースラインからの経時変化、血清重炭酸塩が正常な患者の割合、及び 36-Item Short Form Health Survey Version 2 (SF-36 v2) 質問票であった。

2.7.3.1.2.4.4 DIALIZE 試験

主要評価項目は、最大透析間隔後の S-K 値（透析前値）において、評価期間中（最後の 4 週間）の 4 回中 3 回の値が 4.0 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下に維持され、評価期間中にレスキュー治療を受けなかった患者（奏効例）の割合であった。

副次的評価項目は、S-K 値を低下させるために、実施医療機関の標準診療に従ってレスキュー治療（インスリン／ブドウ糖、β アドレナリン作動薬、重炭酸ナトリウム、カリウム吸着剤又はあらゆる腎代替療法等）を行った頻度及び割合、並びに有害事象、臨床検査値の変化、身体所見、バイタルサイン、心電図 (ECG) であった。

2.7.3.2 個々の試験の要約

2.7.3.2.1 臨床試験の一覧表

高カリウム血症の治療における ZS の有効性を支持する完了又は実施中の臨床試験一覧を表 4 に示す。

表 4 ZS の完了又は実施中の臨床試験一覧

試験番号	試験実施施設数 実施国	試験開始日 試験終了日 組入れ例数/ 投与例数	試験デザイン 対照の種類	治験薬、 用法・用量、 投与期間	投与群別の 投与例数/ 完了例数	男性/女性例数 人種別例数 ^a 平均年齢（範囲）	診断 主な選択基準	試験の目的 主要評価項目
D9482C00002 (J-DFS 試験)	24 施設 日本	2017/6/14 2018/2/23 151/103 例	多施設共同 用量反応 二重盲検 プラセボ対照	ZS 5 g tid ZS 10 g tid プラセボ tid 48 時間	34/34 例 36/36 例 33/31 例	26/8 例 28/8 例 23/10 例 日本人のみ 72.4 (59～89) 歳 71.1 (50～87) 歳 76.1 (57～85) 歳	Day1 の初回投与前 1 日以内に 60 (±10)分あ けた連続 2 回の i-STAT による S-K 値 が 2 回とも 5.1 mmol/L 以上 6.5 mmol/L 以下	有効性 初回投与開始後 48 時間までの S-K 値の exponential rate of change
D9480C00002 (HARMONIZ E Global 試験)	42 施設 日本、 ロシア、 韓国、 台湾	2017/3/3 2018/2/14 補正期： 472/267 例 維持期： 260/248 例	多施設共同 前向き 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	ZS 10 g tid 48 時間	全体集団 267/260 例 日本人 68/67 例	171/96 例 アジア人 (A) 227 例 白人 (W) 40 例 67.8 (31～90) 歳	48 時間の非盲検補正期 Day 1 の ZS 初回投与前 1 日以内に 60 (±10)分 あけた連続 2 回の i-STAT による S-K 値 が 2 回とも 5.1 mmol/L 以上	

表 4 ZS の完了又は実施中の臨床試験一覧

試験番号	試験実施施設数 実施国	試験開始日 試験終了日 組入れ例数/ 投与例数	試験デザイン 対照の種類	治験薬、 用法・用量、 投与期間	投与群別の 投与例数/ 完了例数	男性/女性例数 人種別例数 ^a 平均年齢（範囲）	診断 主な選択基準	試験の目的 主要評価項目
				維持期				
				ZS 5 g qd ZS 10 g qd プラセボ qd 28 日間	全体集団 99/85 例 99/87 例 50/43 例 日本人 26/19 例 27/23 例 13/11 例	63/36 A/W: 87/12 例 A/W: 86/13 例 A/W: 43/7 例 66.7 (31～90) 歳 68.0 (36～86) 歳 69.4 (46～88) 歳	補正期を完了し、 i-STAT による S-K 値 が正常範囲内（ 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下）	有効性 Day 8～Day 29 に 得られた全 S-K 値のモデルに基 づく LS 平均
D9482C00001 (J-LTS 試験)	44 施設 日本	2017/12/4 2019/7/6 281/150 例	多施設共同 非盲検 用量増減 維持	補正期				
				ZS 10 g tid 48～72 時間	150/150 例	112/38 日本人のみ 71.5 (25～95) 歳	補正期 Day 1 の ZS 初 回投与前 1 日以内に 60 (±15)分あけた連続 2 回 の i-STAT による S-K 値が 2 回とも 5.1 mmol/L 以上	

表 4 ZS の完了又は実施中の臨床試験一覧

試験番号	試験実施施設数 実施国	試験開始日 試験終了日 組入れ例数/ 投与例数	試験デザイン 対照の種類	治験薬、 用法・用量、 投与期間	投与群別の 投与例数/ 完了例数	男性/女性例数 人種別例数 ^a 平均年齢（範囲）	診断 主な選択基準	試験の目的 主要評価項目
				維持期				
				ZS 5 g qd を 開始用量とし て 12 カ月間 ZS は、 i-STAT によ る S-K 値に 応じて 5 g 単 位で最大 15 g qd、最小 5 g qod（又は 2.5 g qd）ま で増減可能	150/122 例	112/38 例 日本人のみ 71.5 (25～95) 歳	i-STAT による S-K 値 が、補正期の Day 3 又 は Day 4 時点で 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下	安全性 有害事象、バイ タルサイン、心 電図、身体所 見、安全性臨床 検査値による安 全性及び忍容性

表 4 ZS の完了又は実施中の臨床試験一覧

試験番号	試験実施施設数 実施国	試験開始日 試験終了日 組入れ例数/ 投与例数	試験デザイン 対照の種類	治験薬、 用法・用量、 投与期間	投与群別の 投与例数/ 完了例数	男性/女性例数 人種別例数 ^a 平均年齢（範囲）	診断 主な選択基準	試験の目的 主要評価項目
D9480C00006 (DIALIZE 試験)	54 施設 日本、 ロシア、 英国、 米国	2017/12/14 2018/11/7 443/195 例 日本人 97/56	多施設共同 前向き 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	ZS 5 g qd、プ ラセボ qd で 開始し 8 週間 ZS は最初の 4 週間に 5 g qd から 10 g qd 及び 15 g qd に増量可 能。残る 4 週 間は用法・用 量を変更する ことなく全 8 週間の治療を 完了	ZS 群 96/88 例 プラセボ群 99/95 例 日本人 ZS 群 28/27 例 プラセボ群 28/28	ZS 群 57/40 例 プラセボ群 58/41 例 ZS 群/プラセボ群 A: 33/33 例 W: 50/52 例 O: 3/6 例 58.1 (20～86) 歳 日本人 ZS 群 20/8 例 プラセボ群 20/8 例 62.5 (25～77) 歳	透析前 S-K 値（中央検 査室による）が、スク リーニング中の最大透 析間隔後に 5.4 mmol/L 超、1 回の最小透析間 隔後に 5.0 mmol/L 超	有効性 評価期間中（最 後の 4 週間）の 透析間隔の長い 4 回中 3 回の透析 前 S-K 値が 4.0 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下 に維持され、評 価期間中にレス キュー治療を受 けなかった患者 の割合

表 4 ZS の完了又は実施中の臨床試験一覧

試験番号	試験実施施設数 実施国	試験開始日 試験終了日 組入れ例数/ 投与例数	試験デザイン 対照の種類	治験薬、 用法・用量、 投与期間	投与群別の 投与例数/ 完了例数	男性/女性例数 人種別例数 ^a 平均年齢（範囲）	診断 主な選択基準	試験の目的 主要評価項目
ZS-002	9 施設 米国	2011/11/28 2012/5/22 予定：90 例 無作為割付け：90 例 投与：90 例	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増	ZS 0.3 g 群 ZS 3 g 群 ZS 10 g 群 プラセボ 群 tid 食後経口 投与 48 時間以上、96 時間 まで	12/12 例 24/24 例 24/24 例 30/30 例	52/38 例 W: 88 例 B: 1 例 O: 1 例 71.1 (42～96) 歳	S-K 値 5.0 mmol/L 以上 6.0 mmol/L 以下 CKD (eGFR 30～ 60 mL/min/1.73 m ²)	有効性及び安全性 治験薬初回投与 開始後 48 時間までの S-K 値の exponential rate of change の ZS 各用量群とプラセボ 群の比較
ZS-003	65 施設 米国、オーストラリア、 南アフリカ	2012/11/25 2013/10/29 予定: 750 例 無作為割付け: 754 例 投与: 補正期 753 例 維持期 543 例	2 期 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 維持期：無作為化、二重盲検、プラセボ対照（補正期に ZS を投与された被験者を対象）	ZS 1.25 g 群 ZS 2.5 g 群 ZS 5 g 群 ZS 10 g 群 プラセボ群 tid、食後経口 投与 48 時間	154/150 例 141/137 例 157/152 例 143/140 例 158/157 例	448/305 例 W: 644 例 B: 87 例 O: 23 例 65.7 ^b (22～93) 歳	S-K 値 5.0 mmol/L 以上 6.5 mmol/L 以下	有効性及び安全性 治験薬初回投与 開始後 48 時間までの S-K 値の exponential rate of change 治験薬初回投与 後 48 時間に正常 S-K 値を達成した患者の割合

表 4 ZS の完了又は実施中の臨床試験一覧

試験番号	試験実施施設数 実施国	試験開始日 試験終了日 組入れ例数/ 投与例数	試験デザイン 対照の種類	治験薬、 用法・用量、 投与期間	投与群別の 投与例数/ 完了例数	男性/女性例数 人種別例数 ^a 平均年齢（範囲）	診断 主な選択基準	試験の目的 主要評価項目
				維持期				
				補正期 ZS 群 ： ZS 1.25 g ZS 2.5 g ZS 5 g ZS 10 g qd、12 日間 補正期 PBO 群： ZS 1.25 g ZS 2.5 g	投与 447 例 ZS:49/48 例 PBO:41/38 例 ZS:54/52 例 PBO:46/43 例 ZS:65/59 例 PBO:68/66 例 ZS:63/61 例 PBO:61/58 例 投与：96 例 46/44 例 50/49 例	261/186 例 W: 383 例 B: 49 例 O: 15 例 65.5 (22～93) 歳 56/40 例 W: 84 例 B: 11 例 O: 1 例 66.8 (27～88) 歳	補正期完了 i-STAT による S-K 値 3.5 mmol/L 以上 4.9 mmol/L 以下	12 日間までの S-K 値の exponential rate of change 正常カリウム値 (S-K 値 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下) の日数

表 4 ZS の完了又は実施中の臨床試験一覧

試験番号	試験実施施設数 実施国	試験開始日 試験終了日 組入れ例数/ 投与例数	試験デザイン 対照の種類	治験薬、 用法・用量、 投与期間	投与群別の 投与例数/ 完了例数	男性/女性例数 人種別例数 ^a 平均年齢（範囲）	診断 主な選択基準	試験の目的 主要評価項目
ZS-004	44 施設 米国、オーストラリア、南アフリカ	2014/3/18 2014/8/8 予定： 補正期 275 例 維持期 232 例 投与： 補正期 258 例 維持期 237 例	補正期： ZS 投与単群 非盲検 維持期： 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	補正期				
				ZS 10 g 群 tid、48 時間	258/251 例	149/109 例 W: 215 例 B: 37 例 O: 9 例 64.0 (22～89) 歳	投与開始前 1 日以内に 60 分あけて 2 回 i-STAT で測定したカリウム値が 2 回とも 5.1 mmol/L 以上	
				維持期				
				ZS 5 g 群 ZS 10 g 群 ZS 15 g 群 プラセボ 群 qd、28 日間 カリウム値が 3.0 mmol/L 以上 3.4 mmol/L 以下の患者は qod 投与へと減量	45/40 例 51/44 例 56/49 例 85/75 例	138/99 例 W: 199 例 B: 32 例 O: 9 例 63.6 (22～89) 歳	補正期を完了し、 i-STAT 測定カリウム 値が 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下	有効性及び安全性 維持期 Day 8～ Day 29 における S-K 値のモデル に基づく LS 平均

表 4 ZS の完了又は実施中の臨床試験一覧

試験番号	試験実施施設数 実施国	試験開始日 試験終了日 組入れ例数/ 投与例数	試験デザイン 対照の種類	治験薬、 用法・用量、 投与期間	投与群別の 投与例数/ 完了例数	男性/女性例数 人種別例数 ^a 平均年齢（範囲）	診断 主な選択基準	試験の目的 主要評価項目
ZS-004E	30 施設 米国、オーストラリア、 南アフリカ	2014/5/10 2015/7/14 予定: 160 例 投与: 補正期 2 例 維持期 123 例	長期投与（11 カ月まで） 非盲検 非対照	補正期： ZS 10 g tid、 24 又は 48 時 間 維持期： ZS 10 g qd、 11 カ月まで 維持期の用量 はカリウム値 に応じて 5 g 単位で最大 15 g qd、最小 5 g qod まで 増減	補正期： 2/2 例 維持期： 123/79 例	71/52 例 W: 109 例 B: 11 例 O: 3 例 64.0 (22～85) 歳	ZS-004 試験を完了/中 止し、試験終了時点の カリウム値が 3.5 mmol/L 以上 5.5 mmol/L 以下 カリウム値が 5.5 mmol/L 超の場合は ZS 10 g tid をカリウム 値に応じて 24/48 時間 投与 24/48 時間投与後にカ リウム値が 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下に なった場合は維持期に 移行	長期有効性、長 期安全性 維持期の Day 8～ 337 に平均 S-K 値が 5.1 mmol/L 以下の患者の割 合
ZS-005	56 施設 米国、オーストラリア、 南アフリカ、EU	2014/6/23 2016/11/4	多施設共同 非盲検 非対照	補正期				
				ZS 10 g tid、 24、48 又は 72 時間	751/746 例	448/303 例 W: 624 例 B: 89 例 O: 38 例 63.6 (21～93) 歳	高カリウム血症 (S-K 値 5.1 mmol/L 以上)	補正期: S-K 値 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下 の患者の割合

表 4 ZS の完了又は実施中の臨床試験一覧

試験番号	試験実施施設数 実施国	試験開始日 試験終了日 組入れ例数/ 投与例数	試験デザイン 対照の種類	治験薬、 用法・用量、 投与期間	投与群別の 投与例数/ 完了例数	男性/女性例数 人種別例数 ^a 平均年齢（範囲）	診断 主な選択基準	試験の目的 主要評価項目
				維持期				
				開始用量 ZS 5 g qd 用量は 5 g qd 単位で最大 15 g qd、最小 5 g qod まで 増減	746/466 例	446/300 例 W: 620 例 B: 88 例 O: 38 例 63.7 (21~93) 歳	正常 S-K 値 (S-K 値 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下)	長期投与の安全性及び有効性 3~12 カ月の平均 S-K 値が 5.1 mmol/L 未満 又は 5.5 mmol/L 未満の患者の割合

^a 人種別例数に重複はない。その他（O）には、アジア人、アメリカ原住民又はアラスカ原住民、ハワイ原住民又はその他の太平洋諸島民が含まれる。

^b 平均年齢は、各投与群の平均年齢の和を投与群の数で割って算出した。ZS-003 試験の維持期における ZS 5 g qd 群の平均年齢は、投与を受けた患者全例ではなく、71 歳の患者 1 例を除いた Intent-to-Treat 集団で算出した。

B：黒人又はアフリカ系アメリカ人、CKD：慢性腎臓病、eGFR：推算糸球体濾過率、EU：欧州連合、J-DFS：国内用量設定試験、J-LTS：国内長期投与試験、O：その他、PBO：プラセボ、qd：1日1回投与、qod：隔日投与、S-K：血清カリウム、tid：1日3回投与、W：白人

J-DFS 試験、HARMONIZE Global 試験、J-LTS 試験、DIALIZE 試験、ZS-002 試験、ZS-003 試験、ZS-004 試験、ZS-004E 試験及び ZS-005 試験の CSR から引用

2.7.3.2.2 個々の評価試験の記述

以下に主要試験について記述する。詳細は各 CSR 又は SAP (CTD モジュール 5.3.5.1.4、5.3.5.1.5、5.3.5.1.6 及び 5.3.5.2.3 項参照) に記載する。ZS-002 試験、ZS-003 試験、ZS-004 試験、ZS-004E 試験及び ZS-005 試験の記述は CTD モジュール 2.7.4.1.1.5 項並びに ZS-006 試験及び ZS-009 試験の記述は CTD モジュール 2.7.2.2.2 項参照とする。

2.7.3.2.2.1 J-DFS 試験

目的：

本試験の主要目的は、日本人高カリウム血症患者 (S-K 値 5.1 mmol/L 以上 6.5 mmol/L 以下) を対象に ZS 5 g tid 及び ZS 10 g tid の有効性をプラセボと比較して評価することであった。

副次的目的のうち、主な副次的目的は、ZS 5 g tid 群及び ZS 10 g tid 群の初回投与開始後 48 時間における正常 S-K 値を達成した患者の割合をプラセボ群と比較して評価することであった。その他の副次的目的は、ZS 5 g tid 群及び ZS 10 g tid 群の有効性を様々な指標に基づきプラセボ群と比較して評価することであった。

安全性に関する目的は、日本人高カリウム血症患者 (S-K 値 5.1 mmol/L 以上 6.5 mmol/L 以下) を対象に ZS 5 g tid 群及び ZS 10 g tid 群の安全性及び忍容性をプラセボ群と比較して評価することであった。

試験デザイン：

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 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 群、ZS 10 g 群又はプラセボ群に 1:1:1 の比で無作為に割り付け、48 時間 tid 投与した。

試験対象集団：

本試験には、国内で 151 例を組み入れ、103 例を無作為割付けした。

無作為割付けされた 103 例の全例 (100%) が試験期間中に治験薬の投与を 1 回以上受け、FAS 及び安全性解析対象集団に含まれた。このうち 101 例 (98.1%) が治験薬投与及び試験を完了した。プラセボ群の 2 例 (1.9%) が高カリウム血症のために治験薬の投与を中止し、中止基準に該当したため試験を中止した。

結果：

有効性

主要評価項目として、初回投与後 48 時間までの S-K 値の exponential rate of change におけるプラセボ群との差は、ZS 10 g tid 群で -0.00496 (95% CI : -0.00571, -0.00420, $p < 0.0001$)、ZS 5 g tid 群で -0.00261 (95% CI : -0.00337, -0.00185, $p < 0.0001$) であり、いずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められ、用量依存性が示唆された。

主な副次的評価項目として、初回投与後 48 時間に正常 S-K 値を達成した患者の割合は、ZS 10 g tid 群で 91.7%、ZS 5 g tid 群で 85.3%、プラセボ群で 15.2%であった。

他の副次的評価項目として、初回投与後 24 時間における正常 S-K 値を達成した患者の割合はプラセボ群と比較して ZS 群で高く (ZS 10 g tid 群 : 83.3%、ZS 5 g tid 群 : 35.5% 及び プラセボ群 : 27.3%)、各測定時点における正常 S-K 値を達成した患者の割合も、プラセボ群と比較して

ZS 群で高かった。初回投与後 24 時間までの S-K 値の exponential rate of change におけるプラセボ群との差は ZS 10 g tid 群 (-0.00401 [95% CI : -0.00527, -0.00275]) 及び ZS 5 g tid 群 (-0.00231 [95% CI : -0.00359, -0.00104]) でプラセボ群と比較して低下した。S-K 値のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群と比較して ZS 10 g tid 群及び ZS 5 g tid 群で大きかった。S-K 値正常化までの時間は、プラセボ群と比較して ZS 10 g tid 群で短く、Kaplan-Meier 曲線は早期に乖離し、S-K 値が 0.5 mmol/L 低下するまでの時間も同様の結果であった。

安全性

投与期間の中央値は、ZS 5 g tid 群、ZS 10 g tid 群及びプラセボ群のいずれも 2.0 日であった。

全有害事象の発現頻度に ZS の用量群間で数値上の差は認められたが、臨床的に意味のある差ではなかった (ZS 10 g tid 群 ; 13.9% [5 例]、ZS 5 g tid 群 ; 11.8% [4 例]、プラセボ群 ; 3.0% [1 例])。全ての有害事象 (10 例、9.7%) は軽度であった。

発現率の高い特定の器官別大分類の有害事象はなかった。死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、その他の重要な有害事象は認められなかった。血液学的検査値、生化学検査又は尿検査値のベースラインからの変動に臨床的に重要な傾向は認められなかった。血圧及び心拍数のベースラインからの平均変化量に、臨床的に重要な用量相関性は認められなかった。試験で規定した心電図に関する中止基準に該当して試験を中止した例はなかった。

結論：

高カリウム血症患者に対する補正期の投与で、ZS 5 g tid 群及び ZS 10 g tid 群はいずれもプラセボ群と比較して有効であり、安全性及び忍容性も良好であった。S-K 値の補正に用量依存的な傾向がみられ、ZS 10 g tid 群では ZS 5 g tid より早期から効果が認められた。

ZS 群ではプラセボ群と比較して有害事象の発現率が数値上多かったが、全体的に有害事象の発現は少数にすぎず、いずれも軽度であった。発現した有害事象の種類に特定の傾向は認められなかった。死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、その他の重要な有害事象はなかった。安全性の評価からは、ZS 群とプラセボ群の間で臨床的に意味のある差は認められず、新たな安全性の問題も特定されなかった。

2.7.3.2.2.2 HARMONIZE Global 試験

目的：

本試験の主要目的は、ベースライン時に高カリウム血症を呈する患者のうち、48 時間の非盲検補正期終了後に正常 S-K 値を達成した患者を対象に、正常 S-K 値を維持する目的で 2 用量 (5 g 及び 10 g) の ZS を経口で 28 日間 qd したときの有効性をプラセボと比較して評価することであった。

28 日間の無作為化維持期における副次的目的は、高カリウム血症患者における ZS の有効性を部分集団 (慢性腎臓病 [CKD]、糖尿病 [DM]、心不全 [HF] 及びレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害薬 [RAASi] の使用の有無) 毎に評価すること、血清アルドステロン及び血漿レニンに及ぼす ZS の影響を評価すること、並びに EQ-5D 質問票を用いて試験対象集団の健康状態を評価することであった。

48 時間の非盲検補正期における副次的目的は、48 時間の非盲検補正期終了後に正常 S-K 値を達成した患者の割合を評価することであった。

安全性に関する副次的目的は、48 時間の非盲検補正期及び 28 日間の無作為化維持期ともに、その他の血清電解質に及ぼす ZS の影響を評価すること、並びに ZS の安全性及び忍容性プロファイルを評価することとした。

試験デザイン：

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、28 日間の無作為化維持期（ZS 5 g 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。

試験対象集団：

本試験には、日本、ロシア、韓国及び台湾で 472 例を組み入れ、267 例が非盲検補正期で ZS の投与を受けた。

補正期において、治験薬の投与を受けた 267 例が FAS 及び安全性解析対象集団に含まれた。これらのうち、260 例（97.4%）が補正期を完了し、7 例（2.6%）は中止基準に該当又はその他の理由により、投与を中止した。これら 7 例（2.6%）は同意撤回又はその他の理由により、試験も中止した。

維持期において、補正期を完了した 260 例の内、249 例が選択・除外基準を満たし、そのうち 1 例は無作為割付けされなかった。合計 248 例が無作為割付け及び治験薬の投与を受け、FAS 及び安全性解析対象集団に含まれた。このうち 214 例（86.3%）が維持期（試験終了時を含む）を終了し、33 例（13.3%）は有害事象、中止基準に該当、その他の理由、患者の意思又は治験実施計画書からの逸脱により、治験薬の投与を中止した。34 例（13.7%）は、同意撤回、治験実施計画書からの逸脱又はその他の理由により、試験を中止した。

結果：

有効性

主要評価項目の Day 8～Day 29 の ZS 10 g qd 群及び 5 g qd 群の平均 S-K 値は、プラセボ群と比較していずれも統計学的に有意に低く、用量依存的な低下を示した（S-K 値の幾何平均は ZS 10 g qd 群、ZS 5 g qd 群、プラセボ群でそれぞれ 4.4、4.8、5.3 mmol/L）。

副次的評価項目として、補正期において、ZS 10 g tid の初回投与後早期にほとんどの患者が正常 S-K 値を達成した。初回投与後 48 時間までの S-K 値の exponential rate of change は時間とともに低下した。ベースラインから初回投与後 48 時間の S-K 値の平均変化量は、統計学的に有意な低下が認められた。

維持期において、Day 29 に正常 S-K 値が維持されていた患者の割合は ZS 5 g qd 群で 58.6%、ZS 10 g qd 群で 77.3%、プラセボ群で 24.0%であった。正常 S-K 値を維持できた平均日数は、用量依存的に増加し、ZS 5 g qd 群では 10.8 日、ZS 10 g qd 群では 15.6 日であった。Day 29 の S-K 値の補正期ベースラインからの平均変化量は、ZS 5 g qd 群で -0.82 mmol/L、ZS 10 g qd 群で -1.24 mmol/L、プラセボ群で -0.27 mmol/L であった。Day 29 の S-K 値の維持期ベースラインからの平均変化量は、ZS 5 g qd 群で 0.47 mmol/L、ZS 10 g qd 群で 0.02 mmol/L、プラセボ群で 1.02 mmol/L であり、ZS 5 g qd 群及びプラセボ群で増加が認められたが、ZS 10 g qd 群では変化が認められなかった。高カリウム血症発現までの時間のプラセボ群に対するハザード比は、ZS 5 g qd 群では 0.443、ZS 10 g qd 群では 0.158 で、いずれも統計学的に有意であり（いずれも $p < 0.001$ ）、ZS 5 g qd 群よりも ZS 10 g qd 群の方が低かった。

有効性の結果は、CKD、DM、HF、RAASi の使用の有無に拘らず、事前規定した部分集団において一貫性が認められた。

血清アルドステロンの補正期ベースラインからの平均変化量は、プラセボ群と比較して ZS 10 g qd 及び ZS 5 g qd とともに減少する傾向を示し、ZS の両用量群とも類似していた。維持期の血漿レニンに経時的に明らかな傾向は認められず、用量群間でも明らかな傾向は認められなかった。維持期終了時の EQ-5D 質問票のベースラインからの変化について、投与群間で明らかな差は認められなかった

安全性

補正期において、2 日以上 ZS が投与された患者は 97.8%であり、7 例が投与を中止した。

有害事象を発現した患者は少数（17 例、6.4%）であり、重篤な有害事象はなく、治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例（0.4%）であった。

維持期において、投与期間の中央値は、ZS 5 g qd 群、ZS 10 g qd 群及びプラセボ群それぞれで 26.0 日、26.4 日、26.2 日であった。

82 例（33.1%）で有害事象を発現し、ZS 5 g qd 群（28.3%）及びプラセボ群（20.0%）と比較して、ZS 10g qd 群（44.3%）で多く発現した。重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した患者の割合は、投与群間で同様であった。死亡に至った有害事象はなかった。

血液学的検査値又は尿検査値のベースラインからの変動に臨床的に重要な傾向は認められなかった。尿検査値の異常変動（基準範囲外へのシフト）に顕著な差は認められなかった。生化学検査のベースラインからの変動は概して小さく、S-K 値を除いて臨床的に意味ある変化は認められなかった。S-K 値の低下に伴う生理的反応として予想されていた補正 QT 間隔（QTc）の僅かな延長を除き、ECG に明らかな変化は認められなかった。

補正期及び維持期において、有効性の解析を除き、血液学的検査、生化学検査及び尿検査に要約統計量の観点から投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。バイタルサイン及び ECG に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

結論：

主要解析及び副次的解析のいずれでも、維持期における正常 S-K 値の維持に関する有効性は、プラセボと比較して ZS の両用量で統計学的に有意に高く、かつ用量依存的な傾向がみられた。有害事象の種類及び発現率は、臨床開発プログラム全般で認められているプロファイルと一貫していた。新たな安全性の懸念はなかった。

2.7.3.2.2.3 J-LTS 試験

目的：

本試験の主要目的は、日本人高カリウム血症患者を対象に非盲検下で ZS を長期（12 カ月）投与したときの安全性及び忍容性を検討することであった。

維持期における副次的目的は、患者毎に調整した用量（5 g qod [又は 2.5 g qd]、5 g qd、10 g qd、15 g qd）で ZS を投与したときの正常 S-K 値が長期間維持されていた患者の割合を評価すること、血清アルドステロン及び血清重炭酸塩の経時変化を探索すること、並びに SF-36 v2 を用いて試験対象集団の健康状態を検討することであった。

補正期における副次的目的は、日本人高カリウム血症患者における ZS 10 g tid 投与の有効性、安全性及び忍容性を評価することであった。

試験デザイン

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 時間の補正期（ZS 10 g tid）及び 12 カ月の維持期（用量増減；5 g qod /2.5 g qd、5 g qd、10g qd、15 g qd）で構成された。

試験対象集団：

本試験には、国内で 281 例を組み入れ、150 例が補正期で ZS の投与を受けた。

補正期において、150 例が ZS の投与を受け、FAS 及び安全性解析対象集団に含まれた。すべての患者は補正期を完了した。

維持期において、補正期を完了した全例が維持期へ移行し、FAS 及び安全性解析対象集団に含まれた。122 例（81.3%）が維持期を完了し、28 例（18.7%）が急性心不全、有害事象、低カリウム血症、ECG の中止基準に該当、患者の意思又はその他の理由により、治験薬の投与を中止した。28 例（18.7%）は、有害事象、死亡、治験の中止基準に該当、患者の意思又はその他の理由により、試験を中止した。

結果：

有効性

副次的評価項目として、補正期において、初回投与後 24 時間で 98 例（65.3%）、48 時間で 122 例（81.3%）が正常 S-K 値であった。初回投与後 72 時間まで投与したのは 1 例のみであった。

維持期において、維持期の Day 1 で大多数の患者（82.0%）が正常 S-K 値であり、正常 S-K 値が維持期をとおして維持された。Visit 23（Day 362）において、79.5%の患者が正常 S-K 値であった。維持期（Day 2～Day 362）をとおした S-K 値の期間平均は大多数の患者（93.3%）で 5.1 mmol/L 以下であり、すべての患者で 5.5mmol/L 以下であった。維持期における異なる期間区分での平均 S-K 値の要約統計量から、どの期間であっても概ね同程度の平均 S-K 値であった。正常 S-K 値であった平均日数は、207.7 日（標準偏差；109.5 日）、中央値は 223.5 日であった。

Day 362 では投与を継続している全ての患者（122 例）が、正常範囲内の血清アルドステロンであった。補正期のベースライン時の 90.0%から維持期の Day 1 では 98.0%に、正常範囲の血清重炭酸塩である患者の割合が増加した。維持期で投与を継続している患者のうち、血清重炭酸塩が正常範囲内である患者の割合は、95.9%から 99.2%の間で維持されていた。

SF-36 v2 質問票を用いて健康関連の生活の質（QOL）を測定した結果、ZS の投与前後で明らかな変化は認められなかった。

安全性

補正期において、投与期間の平均は、1.2 日（標準偏差；0.4 日）であった。

有害事象を発現した患者は少数（5 例、3.3%）であり、治験薬の投与中止に至った有害事象はなく、重篤な有害事象は 1 例（0.7%）であった。死亡に至った有害事象はなかった。注目すべき有害事象はなかった。

維持期において、投与期間の平均は、319.4 日（標準偏差；98.1 日）であり、中央値は 361.0 日であった。

有害事象を発現した患者は 131 例（87.3%）であり、治験薬の投与中止に至った有害事象は 12 例（8.0%）、死亡に至った有害事象 2 例（1.3%）を含む重篤な有害事象は 27 例（18.0%）で発現した。注目すべき有害事象は、浮腫関連事象が 31 例（20.7%）、心不全関連事象が 10 例（6.7%）及び高血圧関連事象が 24 例（16.0%）で発現した。

補正期又は維持期において、血液学的検査に顕著な変化は認められなかった。S-K 値、血清アルドステロン及び重炭酸塩を除き、生化学検査に臨床的に顕著な差は認められなかった。尿検査に臨床的に顕著な差は認められなかった。バイタルサイン及び ECG に顕著な変化は認められなかった。

結論：

日本人の高カリウム血症患者に対して ZS を 12 カ月間長期投与したところ、良好な忍容性が認められた。更に日本人の高カリウム血症患者の正常 S-K 値の達成及び維持が認められた。

2.7.3.2.2.4 DIALIZE 試験

目的：

本試験の主要目的は、血液透析患者を対象として、高カリウム血症の治療のために ZS を投与したときの有効性を評価することであった。

副次的目的は、レスキュー治療の必要性及び血液透析施行下における ZS の安全性を評価することであった。

試験デザイン：

本試験は、安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）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。

試験対象集団：

本試験には、日本、ロシア、イギリス及びアメリカで 443 例を組み入れ、196 例が無作為割付けされた。

195 例が治験薬の投与を受け、1 例は治験薬の投与を受けなかったため、196 例が FAS、195 例が安全性解析対象集団に含まれた。196 例のうち、188 例（95.9%）が試験を完了し、12 例（6.1%）が患者の意思、有害事象、治験実施計画書の重大な不遵守又はその他の理由により治験薬の投与を中止した。8 例（4.1%）が患者の意思、死亡又はその他の理由により、試験を中止した。

結果：

有効性

主要評価項目として、ZS 群で奏効例の割合がプラセボ群と比較して高かった（ZS 群：41.2%、プラセボ群：1.0%）。

副次的評価項目として、全治療期間において、レスキュー治療を要した患者はわずかであり（3.6%）、両群での割合は同程度であった（ZS 群：2.1%、プラセボ群：5.1%）。追跡期間において、レスキュー治療を要した患者はプラセボ群の 1 例のみであった（0.5%）。

安全性

全治療期間において、投与期間の平均は高く（52.8 日）、治療群間でバランスが取れていた。さらに、投与期間の平均は用量調整期間（26.2 日）及び評価期間（26.8 日）で差はなかった。

全体で 86 例（44.1%）、ZS 群の 40 例（41.7%）及びプラセボ群の 46 例（46.5%）で有害事象を発現した。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であり、重篤な有害事象（15 例、7.7%）及び治験薬の投与中止に至った有害事象（6 例、3.1%）を発現した患者の割合は低く、投与群間でバランスが取れていた。評価期間中に ZS 5 g qd を投与された 1 例（1.0%）で重篤な有害事象を発現した。また評価期間中に重篤な有害事象を発現した 1 例は追跡期間にて死亡したことが報告された。

重炭酸塩を除き、血液学的検査及び生化学検査値のベースラインからの変動に臨床的に重要な傾向は認められなかった。重炭酸塩はプラセボ群と比較して ZS 群で高かった。バイタルサイン及び ECG に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

結論：

血液透析施行中の ESRD 患者における高カリウム血症の透析前治療に対し、プラセボと比較して ZS は有効であった。非透析日に ZS 5 g qd、ZS 10 g qd 又は ZS 15 g qd（用量調整期間の 4 週間に毎週調整した）を投与することで、正常 S-K 値を達成した。新たな安全性の懸念はなかった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

試験デザインが異なるため、評価資料に含まれる試験の併合解析は行わなかった。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 試験対象集団の概要

試験別の解析対象集団を表 5～表 8 に示す。各試験の有効性の主要解析対象集団は FAS であった。J-DFS 試験、HARMONIZE Global 試験、J-LTS 試験及び DIALIZE 試験における FAS の定義は以下のとおりであった。

- J-DFS 試験：FAS は、無作為割付けされたすべての患者。患者は無作為割付けされた投与群に従って解析される。
- HARMONIZE Global 試験：
補正期：FAS は、補正期に登録されたすべての患者。
維持期：FAS は、維持期に無作為割付けされたすべての患者。
- J-LTS 試験：
補正期：FAS は、補正期に ZS の投与を受け、かつベースライン以降の補正期の S-K 値が測定されたすべての患者。
維持期：FAS は、維持期の ZS の投与を受け、かつベースライン以降の維持期の S-K 値が測定されたすべての患者。
- DIALIZE 試験：FAS は、無作為割付けされたすべての患者。患者は無作為割付けされた投与群に従って解析される。

J-DFS 試験

無作為割付けされた 103 例の全例が試験期間中に治験薬の投与を 1 回以上受け、FAS に含まれた（表 5）。

表 5 解析対象集団 - J-DFS 試験（全体集団）

	Number of patients			
	ZS 5 g tid	ZS 10 g tid	Placebo	Total
Patients randomised	34	36	33	103
Patients included in FAS	34	36	33	103

FAS Full analysis set; N Number of patients in treatment group; tid Three times daily; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: study J-DFS CSR Table 8

HARMONIZE Global 試験

補正期において、登録された全ての患者が FAS に含まれ、試験期間中に治験薬の投与を 1 回以上受けた。維持期において、無作為割付けされた患者全例が、FAS に含まれた（表 6）。

表 6 解析対象集団 - HARMONIZE Global 試験（全体集団及び日本人集団）

	Number of patients							
	Correction phase		Maintenance phase					
	All patients	Japanese patients	All patients			Japanese patients		
	ZS 10 g tid	ZS 10 g tid	ZS 5 g qd	ZS 10 g qd	Placebo	ZS 5 g qd	ZS 10 g qd	Placebo
Patients received IP in OLP	267	68						
Patients included in OLP – FAS ^a	267	68						
Patients excluded from OLP- FAS	0	0						
Patients randomised in RTP			99	99	50	26	27	13
Patients included in RTP – FAS ^b			99	99	50	26	27	13
Patients excluded from RTP - FAS ^b			0	0	0	0	0	0

^a OLP FAS includes all patients entered in the initial study phase.

^b RTP FAS includes all patients who are randomised to the 28-day randomised study phase.

FAS full analysis set; N Number of patients in treatment group; OLP Open-label phase (correction phase); qd Once daily; RTP Randomised treatment phase; tid Three times daily; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: study HARMONIZE Global CSR Table 11.1.1.1, Table 11.1.1.2 and Table 11.1.3 and study HARMONIZE Global Japanese subset Output Table J11.1, Table J11.1.1.1 and Table J11.1.1.2.

J-LTS 試験

補正期で ZS を投与された患者全例が維持期に移行し、すべての解析対象集団に含まれた（表 7）。

表 7 解析対象集団 - J-LTS 試験（全体集団）

	Number of patients
Patients included in FAS-CP	150
Patients included in FAS-MP	150

Dosage of CP was tid, and dosage of MP was qd or qod.

CP Correction Phase; FAS full analysis set; MP Maintenance Phase; qd Once daily; qod Once every other day; tid Three times daily.

Source: study J-LTS CSR Table 11.1.3

DIALIZE 試験

無作為割付けされた全例が FAS に含められた（表 8）。

表 8 解析対象集団 - DIALIZE 試験（全体集団及び日本人集団）

	Number of patients			
	All patients		Japanese patients	
	ZS qd	Placebo	ZS qd	Placebo
Patients randomised	97	99	28	28
Patients included in FAS	97	99	28	28

FAS full analysis set; qd Once daily; ZS Sodium zirconium cyclosilicate

Source: DIALIZE study CSR Table 11.1.3 and DIALIZE study Japanese subset Output Table J11.1.3

2.7.3.3.1.1.1 J-DFS 試験

本試験の患者内訳を表 9 に示す。

本試験には、国内で 151 例を組み入れ、103 例を無作為割付けした。無作為割付けされた 103 例の全例（100%）が試験期間中に治験薬の投与を 1 回以上受けた。

98%以上の患者（103 例中 101 例）が補正期の投与を完了した。プラセボ群の 2 例が高カリウム血症により治験薬の投与を中止し、中止基準（S-K 値 6.5 mmol/L 超）により試験も中止した。

表 9 患者内訳 - J-DFS 試験（全体集団）

	Number (%) of patients			
	ZS 5 g tid	ZS 10 g tid	Placebo	Total
Patients enrolled^a				151
Patients randomised^b	34	36	33	103
Patients who were not randomised				48
Patients who received treatment	34 (100.0)	36 (100.0)	33 (100.0)	103 (100.0)
Patients who completed treatment	34 (100.0)	36 (100.0)	31 (93.9)	101 (98.1)

表 9 患者内訳 - J-DFS 試験（全体集団）

	Number (%) of patients			
	ZS 5 g tid	ZS 10 g tid	Placebo	Total
Patients who discontinued treatment	0	0	2 (6.1)	2 (1.9)
Hyperkalaemia	0	0	2 (6.1)	2 (1.9)
Patients who completed the study	34 (100.0)	36 (100.0)	31 (93.9)	101 (98.1)
Patients withdrawn from study	0	0	2 (6.1)	2 (1.9)
Development of study-specific withdrawal criteria	0	0	2 (6.1)	2 (1.9)

^a Informed consent received.

^a Percentages are calculated from number of randomised patients.

tid Three times daily; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: study J-DFS CSR Table 6

2.7.3.3.1.1.2 HARMONIZE Global 試験

補正期の患者内訳は、study HARMONIZE Global CSR Table 11.1.1.1、Table 11.1.3 及び study HARMONIZE Global Japanese subset Output Table J11.1.1.1、Table J11.1.3 に示す。

本試験には、日本、ロシア、韓国及び台湾で 472 例を組み入れ、267 例が非盲検補正期で ZS の投与を受けた。

ほとんどの患者（97.4% [267 例中 260 例]）が補正期の投与を完了した。このうち選択・除外基準を満たしていた患者は 262 例で、残りの 5 例は投与を受けたが選択・除外基準を満たしておらず、治験実施計画書からの逸脱とみなされた。治験薬の投与を受けた 267 例中 7 例（2.6%）が治験薬の投与を中止した。主な中止理由は、患者の意思、中止基準に該当又はその他の理由であった。これら 7 例（2.6%）は同意撤回又はその他の理由により、試験も中止した。

日本人集団において、98.5%（68 例中 67 例）が補正期の投与を完了した。日本人集団では 67 例が選択・除外基準を満たしており、残る 1 例は治験実施計画書からの逸脱とみなされた。1 例は、その他の理由により治験薬の投与を中止した。

維持期の患者内訳を表 10 に示す。

補正期を完了し、補正期の Day 3（すなわち維持期の Day 1）の朝に i-STAT による S-K 値が正常範囲内（3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下）であった患者を維持期への適格例とした。補正期を完了した 260 例のうち、249 例が選択・除外基準を満たし、248 例が無作為割付けされて治験薬の投与を受け、1 例は無作為割付けされなかった。

ほとんどの患者（215 例、86.7%）が維持期を完了し、その割合は投与群間でバランスが取れていた。無作為割付けされた 248 例のうち、33 例（13.3%）が治験薬の投与を中止した。主な中止理由は有害事象又は中止基準に抵触した。試験を中止したのは 34 例（13.7%）であった。主な中止理由は同意撤回又は治験実施計画書からの逸脱により、試験を中止した。

日本人集団において、ほとんどの患者（54 例、81.8%）が維持期を完了した。67 例のうち、13 例（19.7%）が有害事象又は中止基準により治験薬の投与を中止した。12 例がその他の理由により、試験を中止した。

表 10 患者内訳（維持期） - HARMONIZE Global 試験（全体集団及び日本人集団）

	Number (%) of patients							
	All patients				Japanese patients			
	ZS 5 g qd	ZS 10 g qd	Placebo	Total	ZS 5 g qd	ZS 10 g qd	Placebo	Total
Patients who completed OLP^a				260				67
RTP-eligible patients^b				249				66
Patients who were not RTP-eligible				11				1
Failure to meet randomization criteria				11				1
Patients randomised	99 (100.0)	99 (100.0)	50 (100.0)	248 (100.0)	26 (100.0)	27 (100.0)	13 (100.0)	66 (100.0)
Patients who were not randomised				1				0
Protocol deviation				1 (0.4)				0
Patients who received treatment	99 (100.0)	99 (100.0)	50 (100.0)	248 (100.0)	26 (100.0)	27 (100.0)	13 (100.0)	66 (100.0)
Patients who did not receive treatment	0	0	0	0	0	0	0	0
Patients who completed treatment	85 (85.9)	87 (87.9)	43 (86.0)	215 (86.7)	19 (73.1)	23 (85.2)	11 (84.6)	53 (80.3)
Patients who discontinued treatment	14 (14.1)	12 (12.1)	7 (14.0)	33 (13.3)	7 (26.9)	4 (14.8)	2 (15.4)	13 (19.7)
Treatment stopped due to adverse event	6 (6.1)	7 (7.1)	3 (6.0)	16 (6.5)	5 (19.2)	3 (11.1)	2 (15.4)	10 (15.2)
Treatment stopped due to development of study specific discontinuation criteria	3 (3.0)	3 (3.0)	2 (4.0)	8 (3.2)	2 (7.7)	1 (3.7)	0	3 (4.5)
Hyperkalemia	3 (3.0)	1 (1.0)	2 (4.0)	6 (2.4)	2 (7.7)	0	0	2 (3.0)
Hypokalemia	0	2 (2.0)	0	2 (0.8)	0	1 (3.7)	0	1 (1.5)
Treatment stopped due to other	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (4.0)	4 (1.6)	0	0	0	0
Treatment stopped due to withdrawal by subject	3 (3.0)	1 (1.0)	0	4 (1.6)	0	0	0	0
Treatment stopped due to protocol deviation	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0

表 10 患者内訳（維持期） - HARMONIZE Global 試験（全体集団及び日本人集団）

	Number (%) of patients							
	All patients				Japanese patients			
	ZS 5 g qd	ZS 10 g qd	Placebo	Total	ZS 5 g qd	ZS 10 g qd	Placebo	Total
Patients who completed RTP^a	85 (85.9)	88 (88.9)	41 (82.0)	214 (86.3)	19 (73.1)	24 (88.9)	11 (84.6)	54 (81.8)
Patients withdrawn from study during RTP	14 (14.1)	11 (11.1)	9 (18.0)	34 (13.7)	7 (26.9)	3 (11.1)	2 (15.4)	12 (18.2)
Other	9 (9.1)	10 (10.1)	9 (18.0)	28 (11.3)	7 (26.9)	3 (11.1)	2 (15.4)	12 (18.2)
Main consent withdrawn	3 (3.0)	1 (1.0)	0	4 (1.6)	0	0	0	0
Protocol deviation	2 (2.0)	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0

^a Patients who were treated with study drug during the OLP and have both OLP baseline and 48-hour S-K assessments.

^b An OLP completer with S-K levels between 3.5 and 5.0 mmol/L, inclusive, at the OLP 48-hour time point.

^c Patient who was randomised and completed Day 29 and End of Study procedures.

Denominator for all percentages is based on the number of randomised patients.

N number of subjects; OLP the initial 48-hour open-label phase, tid three times daily; qd Once daily; RTP the 28-day randomised treatment phase, ZS sodium zirconium cyclosilicate

Source: study HARMONIZE Global CSR Table 11.1.1.2 and Study HARMONIZE Global Japanese subset Output Table J11.1.1.2

2.7.3.3.1.1.3 J-LTS 試験

本試験の患者内訳を表 11 に示す。

本試験には、国内で 281 例を組み入れ、150 例が非盲検補正期で ZS の投与を受けた。

補正期に ZS 投与中止となった患者はおらず、ZS 投与を受けた患者すべてが維持期へ移行した。28 例（18.7%）が維持期に治験薬の投与を中止した。治験薬投与の中止理由は、急性心不全、有害事象、低カリウム血症、ECG の中止基準に該当、患者の意思又はその他の理由であった。試験を中止したのは 28 例（18.7%）であった。試験の中止理由は、有害事象、死亡、治験の中止基準に該当、患者の意思又はその他の理由であった。なお、Visit 23 までに治験薬の投与を中止した患者と試験を中止した患者は同一患者であった。

表 11 患者内訳（補正期及び維持期） - J-LTS 試験（全体集団）

	Number (%) of patients
Patients enrolled ^a	281
Patients who did not receive treatment	131
SCREEN FAILURE	128
WITHDRAWAL BY SUBJECT	2
OTHER	1
Patients who received treatment in CP	150 (100.0)
Patients who completed treatment in CP	150 (100.0)
Patients who discontinued treatment during CP	0
Patients who received treatment in MP	150 (100.0)
Patients who completed treatment in MP	122 (81.3)
Patients who discontinued treatment during MP	28 (18.7)
ACUTE HEART FAILURE ^b	3 (2.0)
ADVERSE EVENT ^c	12 (8.0)
HYPOKALEMIA ^b	6 (4.0)
MET ECG WITHDRAWAL CRITERIA ^b	1 (0.7)
SUBJECT DECISION	4 (2.7)
OTHER	2 (1.3)
Patients who completed study	122 (81.3)
Patients withdrawn from study	28 (18.7)
ADVERSE EVENT	9 (6.0)
DEATH	2 (1.3)
DEVELOPMENT OF STUDY-SPECIFIC WITHDRAWAL CRITERIA	10 (6.7)
WITHDRAWAL BY SUBJECT	5 (3.3)
OTHER	2 (1.3)

^a Informed consent received. 9 patients were re-enrolled and are counted twice.

^b Patients who met only the protocol-specific discontinuation criteria (see Section 3.9 of the CSP; see Appendix 12.1.1).

^c Patients with an AE that warranted discontinuation of IP, regardless of whether they met any of the protocol-specific discontinuation criteria.

Dosage of CP was tid, and dosage of MP was qd or qod.

CP Correction Phase; MP Maintenance Phase; qd Once daily; qod once every other day; tid Three times daily.

Source: study J-LTS CSR Table 9

2.7.3.3.1.1.4 DIALIZE 試験

本試験の患者内訳を表 12 に示す。

本試験には、日本、ロシア、イギリス及びアメリカで 443 例を組み入れ、196 例が無作為割付けされた。

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

ZS 群の 1 例を除く無作為割付けされたすべての患者が治験薬の投与を受けた（195 例、99.5%）。188 例（95.9%）が試験を完了し、完了した患者の割合は投与群間でバランスが取れていた。12 例（6.1%）が患者の意思、有害事象、治験実施計画書の重大な不遵守又はその他の理由により治験薬の投与を中止した。8 例（4.1%）が患者の意思、死亡又はその他の理由により、試験を中止した。

日本人集団において、大多数の患者は試験及び治療を完了した（55 例、98.2%）。1 例が有害事象により治験薬の投与を中止し、その他の理由により試験を中止した。

表 12 患者内訳 – DIALIZE 試験（全体集団及び日本人集団）

	Number (%) of patients					
	All patients			Japanese patients		
	ZS qd	Placebo	Total	ZS qd	Placebo	Total
Patients enrolled ^a			443			97
Patients randomised	97 (100)	99 (100)	196 (100)	28 (100)	28 (100)	56 (100)
Patients Randomised after re-screen	22 (22.7)	21 (21.2)	43 (21.9)	7 (25.0)	8 (28.6)	15 (26.8)
Patients who were not randomised			247			41
Withdrawal by patient			5			0
Failure to meet randomisation criteria/ screen failure			238			40
Other			4			1
Patients who received treatment	96 (99.0)	99 (100)	195 (99.5)	28 (100)	28 (100)	56 (100)
Patients who did not receive treatment	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Patients who completed treatment	88 (90.7)	95 (96.0)	183 (93.4)	27 (96.4)	28 (100)	55 (98.2)
Patients who discontinued treatment	8 (8.2)	4 (4.0)	12 (6.1)	1 (3.6)	0	1 (1.8)
Patient's decision	3 (3.1)	0	3 (1.5)	0	0	0
Adverse event	3 (3.1)	2 (2.0)	5 (2.6)	1 (3.6)	0	1 (1.8)
Severe non-compliance to protocol	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0
Other	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0
Patients who completed the study	92 (94.8)	96 (97.0)	188 (95.9)	27 (96.4)	28 (100)	55 (98.2)

表 12 患者内訳 – DIALIZE 試験（全体集団及び日本人集団）

	Number (%) of patients					
	All patients			Japanese patients		
	ZS qd	Placebo	Total	ZS qd	Placebo	Total
Patients withdrawn from study	5 (5.2)	3 (3.0)	8 (4.1)	1 (3.6)	0	1 (1.8)
Withdrawal by patient	2 (2.1)	0	2 (1.0)	0	0	0
Death	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Other	2 (2.1)	3 (3.0)	5 (2.6)	1 (3.6)	0	1 (1.8)

^a Patients enrolled were those with informed consent received.

qd Once daily; ZS Sodium zirconium cyclosilicate

Source: DIALIZE study CSR Table 11.1.1 and DIALIZE study Japanese subset Output Table J11.1.1

2.7.3.3.1.2 試験対象集団の人口統計学的特性及び基準値特性

選択・除外基準は、ZS の全試験を通じて概ね同様であった。ただし、HARMONIZE Global 試験、J-LTS 試験及び DIALIZE 試験では組入れ基準の S-K 値に上限を設けていなかった。更に、DIALIZE 試験では血液透析／血液透析濾過の処方に関する制限を幾つか設けていた。

2.7.3.3.1.2.1 J-DFS 試験

全患者は日本人患者（男性 77 例 [74.8%]、女性 26 例 [25.2%]）であり、平均年齢は 73.2 歳（範囲：50～89 歳）で、大多数（87.4%）が 65 歳以上であった。平均体重は 63.0 kg（範囲：34～119 kg）であった（表 13）。

ベースラインの平均 S-K 値は、 5.55 ± 0.40 mmol/L（範囲：4.7～6.8 mmol/L）であった。合計 78 例（75.7%）が CKD、62 例（60.2%）が DM、14 例（13.6%）が HF を有し、80 例（77.7%）が RAASi を使用していた（study J-DFS CSR Table 10 参照）。

全体として、人口統計学的特性及びその他の基準値特性は投与群間でバランスが取れていた。

表 13 人口統計学的特性及びベースライン特性 - J-DFS 試験（FAS、無作為割付された全体集団）

Demographic characteristic	ZS 5 g tid (N=34)	ZS 10 g tid (N=36)	Placebo (N=33)	Total (N=103)
Age (years)				
n	34	36	33	103
Mean	72.4	71.1	76.1	73.2
SD	7.9	7.6	6.8	7.7
Median	72.0	72.0	78.0	73.0
Minimum	59	50	57	50
Maximum	89	87	85	89
Age group (years), n (%)				
<55	0	1 (2.8)	0	1 (1.0)
55 to 64	7 (20.6)	4 (11.1)	1 (3.0)	12 (11.7)
≥65	27 (79.4)	31 (86.1)	32 (97.0)	90 (87.4)
Total	34 (100.0)	36 (100.0)	33 (100.0)	103 (100.0)
Sex, n (%)				
Male	26 (76.5)	28 (77.8)	23 (69.7)	77 (74.8)
Female	8 (23.5)	8 (22.2)	10 (30.3)	26 (25.2)
Race, n (%)				
Asian	34 (100.0)	36 (100.0)	33 (100.0)	103 (100.0)
Ethnic group, n (%)				
Not Hispanic or Latino	34 (100.0)	36 (100.0)	33 (100.0)	103 (100.0)
Height (cm)				
n	34	36	33	103
Mean	159.8	162.3	157.9	160.1
SD	10.1	7.8	9.4	9.2
Median	161.0	164.0	161.0	162.0
Minimum	137	141	136	136

Maximum	183	182	175	183
Weight (kg)				
n	34	36	33	103
Mean	63.2	64.6	61.2	63.0
SD	11.6	14.7	10.7	12.5
Median	59.0	63.0	60.0	61.0
Minimum	43	34	40	34
Maximum	87	119	83	119

FAS full analysis set; N Number of patients in treatment group; SD Standard deviation; tid Three times daily; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: study J-DFS CSR Table 9

2.7.3.3.1.2.2 HARMONIZE Global 試験

補正期

補正期の 267 例中 96 例 (36.0%) が女性、171 例 (64.0%) が男性であった。平均年齢は 67.8 歳 (範囲：31～90 歳) で、患者の 62.5% が 65 歳以上であった。平均体重は 68.0 kg (範囲：36～131 kg) であった (study HARMONIZE Global CSR Table 11.1.4.1 及び Table 11.1.5.1 参照)。

ベースラインの平均 S-K 値は、 5.71 ± 0.504 mmol/L (範囲：4.5～7.4 mmol/L) であった (study HARMONIZE CSR Table 11.2.5.3 参照)。209 例 (78.3%) が CKD、172 例 (64.4%) が DM、50 例 (18.7%) が HF を有し、205 例 (76.8%) が RAASi を使用していた (study HARMONIZE Global CSR Table 11.1.6.1 参照)。

日本人集団では、補正期の 68 例中 17 例 (25.0%) が女性、51 例 (75.0%) が男性であった。平均年齢は 72.3 歳 (範囲：36～86 歳) で、患者の 82.4% が 65 歳以上であった。平均体重は 63.6 kg (範囲：39～107 kg) であった (HARMONIZE Global Japanese subset Output Table J11.1.4.1 及び Table J11.1.5.1 参照)。

ベースラインの平均 S-K 値は、 5.57 ± 0.425 mmol/L (範囲：4.8～7.0 mmol/L) であった (study HARMONIZE Global Japanese subset Output Table J11.2.5.3 参照)。50 例 (73.5%) が CKD、42 例 (61.8%) が DM、13 例 (19.1%) が HF を有し、52 例 (76.5%) が RAASi を使用していた (study HARMONIZE Global Japanese subset Output Table J11.1.6.1 参照)。

維持期

248 例中 88 例 (35.5%) が女性、160 例 (64.5%) が男性であった。平均年齢は 67.7 歳 (範囲：31～90 歳) で、患者の 62.9% が 65 歳以上であった。平均体重は 67.8 kg (範囲：36～131 kg) であった (表 14 及び study HARMONIZE Global CSR Table 11.1.5.2 参照)。

維持期のベースラインの平均 S-K 値は、ZS 5 g qd 群で 4.37 ± 0.398 mmol/L (範囲：3.5～5.3 mmol/L)、ZS 10 g qd 群で 4.44 ± 0.394 mmol/L (範囲：3.6～5.8 mmol/L) 及びプラセボ群で 4.43 ± 0.421 mmol/L (範囲：3.4～5.2 mmol/L) であった (study HARMONIZE Global CSR Table 11.2.2.11 参照)。ベースラインでの患者プロファイルは、貧血の患者数が ZS 群が多かったことを除き (各 ZS 群：31 例、31.3%、プラセボ群：8 例、16.0%)、投与群間で同様であった (study HARMONIZE Global CSR Table 11.1.7.2 参照)。

日本人集団において、66 中 16 例 (24.4%) が女性、50 例 (75.8%) が男性であり、男性患者の割合が全体集団 (64.5%) より僅かに高かった。平均年齢は 72.2 歳 (範囲：36～86 歳) であり、

全体集団と比較して僅かに年齢が高かった。患者の 81.8%が 65 歳以上であり、65 歳以上の患者の割合は ZS 5 g 群 (84.6%) 及びプラセボ群 (92.3%) と比較して ZS 10 g 群 (74.1%) で比較的低かった (表 14)。平均体重は 64.1 kg (範囲：39～107 kg) であった (study HARMONIZE Global Japanese subset Output Table J11.1.5.2 参照)。

維持期のベースラインの平均 S-K 値は、ZS 5 g qd 群で 4.23 ± 0.305 mmol/L (範囲：3.7～4.8 mmol/L)、ZS 10 g qd 群で 4.29 ± 0.328 mmol/L (範囲：3.6～5.0 mmol/L) 及びプラセボ群で 4.20 ± 0.515 mmol/L (範囲：3.4～5.0 mmol/L) であった (study HARMONIZE Global Japanese subset Output Table J11.2.2.11 参照)。ベースラインでの患者プロファイルは、腎性貧血の患者数が ZS 群で多かったことを除き (ZS 5 g qd 群；11 例、42.3%、ZS 10 g qd 群；13 例、48.1%、プラセボ群；2 例、15.4%)、投与群間で同様であった (DIALIZE study Japanese subset Output Table J11.1.7.2 参照)。

全体集団及び日本人集団ともに、ベースラインの合併症は投与群間で概してバランスが取れていた (study HARMONIZE Global CSR Table 11.1.6.2 及び study HARMONIZE Global Japanese subset Output Table J11.1.6.2 参照)。ベースラインでの人口統計学的特性及びその他の基準値特性は、全体集団と日本人集団で概ね類似しており、全体集団と日本人集団の間で、有効性の一貫性の解釈に影響を及ぼすような相違点は認められなかった。

表 14 人口統計学的特性及びベースライン特性（維持期） - HARMONIZE Global 試験（FAS、全体集団及び日本人集団）

Demographic characteristic	Number (%) of patients							
	All patients				Japanese patients			
	ZS 5 g (N=99)	ZS 10 g (N=99)	Placebo (N=50)	Total (N=248)	ZS 5 g (N=26)	ZS 10 g (N=27)	Placebo (N=13)	Total (N=66)
Age (years)								
n	99	99	50	248	26	27	13	66
Mean	66.7	68.0	69.4	67.7	73.2	69.6	75.9	72.2
SD	11.40	10.18	10.26	10.70	6.44	12.37	6.50	9.54
Median	68.0	69.0	70.5	69.0	74.0	73.0	78.0	74.0
Minimum	31	36	46	31	61	36	63	36
Maximum	90	86	88	90	84	86	85	86
Age group (years), n (%)								
<55	13 (13.1)	12 (12.1)	4 (8.0)	29 (11.7)	0	4 (14.8)	0	4 (6.1)
55 to 64	30 (30.3)	19 (19.2)	14 (28.0)	63 (25.4)	4 (15.4)	3 (11.1)	1 (7.7)	8 (12.1)
≥65	56 (56.6)	68 (68.7)	32 (64.0)	156 (62.9)	22 (84.6)	20 (74.1)	12 (92.3)	54 (81.8)
Total	99 (100.0)	99 (100.0)	50 (100.0)	248 (100.0)	26 (100.0)	27 (100.0)	13 (100.0)	66 (100.0)
Sex, n (%)								
Male	63 (63.6)	61 (61.6)	36 (72.0)	160 (64.5)	21 (80.8)	19 (70.4)	10 (76.9)	50 (75.8)
Female	36 (36.4)	38 (38.4)	14 (28.0)	88 (35.5)	5 (19.2)	8 (29.6)	3 (23.1)	16 (24.2)
Race, n (%)								
Asian	87 (87.9)	86 (86.9)	43 (86.0)	216 (87.1)	26 (100.0)	27 (100.0)	13 (100.0)	66 (100.0)
White	12 (12.1)	13 (13.1)	7 (14.0)	32 (12.9)	0	0	0	0
Ethnic group, n (%)								
Hispanic or Latino	0	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (0.8)	0	0	0	0
Not Hispanic or Latino	99 (100.0)	98 (99.9)	49 (98.0)	246 (99.2)	26 (100.0)	27 (100.0)	13 (100.0)	66 (100.0)

FAS full analysis set; N Number of patients in a treatment group. SD Standard deviation. Min Minimum. Max Maximum.

Source: study HARMONIZE Global CSR Table 11.1.4.2 and study HARMONIZE Global Japanese subset Output Table J11.1.4.2.

2.7.3.3.1.2.3 J-LTS 試験

補正期及び維持期の試験対象集団は、同じ患者集団であった。すべての患者はアジア人（日本人のみ）であり、大部分は男性（74.7%）、平均年齢は 71.5 歳（標準偏差：10.8 歳）であった（表 15）。平均体重は 62.8 kg（範囲：39～98 kg）であった（study J-LTS CSR Table 11.1.7.2 参照）。

ベースラインの平均 S-K 値は、補正期で 5.70 ± 0.42 mmol/L（範囲：4.6～7.1 mmol/L）、維持期で 4.76 ± 0.31 mmol/L（範囲：3.6～5.5 mmol/L）であった（study J-LTS CSR Table 11.2.1.5）。94 例（62.7%）が CKD、87 例（58.0%）が DM、22 例（14.7%）が HF を有し、107 例（71.3%）が RAASi を使用していた（study J-LTS CSR Table 14 参照）。

表 15 人口統計学的特性- J-LTS 試験（安全性解析対象集団）

Demographic characteristic		Number (%) of patients (N=150)
Age (years)	n	150
	Mean	71.5
	SD	10.8
	Median	73.5
	Min	25
	Max	95
Age group 1 (years) n (%)	< 65	25 (16.7)
	>= 65	125 (83.3)
	Total	150 (100.0)
Age group 2 (years) n (%)	< 75	82 (54.7)
	>= 75	68 (45.3)
	Total	150 (100.0)
Sex n (%)	Male	112 (74.7)
	Female	38 (25.3)
	Total	150 (100.0)
Race n (%)	Asian	150 (100.0)

Max maximum; Min minimum; SD standard deviation.

Source: study J-LTS CSR Table 12

2.7.3.3.1.2.4 DIALIZE 試験

115 例（58.7%）の患者が男性で、平均年齢は 58.1 歳（範囲：20～86 歳）であった。ほとんどの患者は白人（102 例、52.0%）又はアジア人（66 例、33.7%）であった（表 16）。平均体重は 71.0 kg（範囲：38～182 kg）であった（DIALIZE study CSR Table 11.1.5 参照）。

日本人集団において、ほとんどの患者（40 例、71.4%）が男性で平均年齢は 62.5 歳（範囲：25～77 歳）であった（表 16）。平均体重は 59.6 kg（範囲：39～87 kg）であった（DIALIZE study Japanese subset Output Table J11.1.5 参照）。

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

全体集団及び日本人集団ともに、ベースラインの合併症は投与群間で概してバランスが取れていた。ベースラインでの人口統計学的特性及びその他の基準値特性は、全体集団と日本人集団で概ね類似して、全体集団と日本人集団の間で、有効性の一貫性の解釈に影響を及ぼすような相違点は認められなかった。

表 16 人口統計学的特性及びその他の特性（ベースライン時） - DIALIZE 試験（FAS、全体集団及び日本人集団）

Characteristic		All patients			Japanese patients		
		ZS (N=97)	Placebo (N=99)	Total (N=196)	ZS (N=28)	Placebo (N=28)	Total (N=56)
Age (years)	n	97	99	196	28	28	56
	Mean	55.7	60.4	58.1	60.7	64.4	62.5
	SD	13.84	13.20	13.69	13.58	8.77	11.48
	Median	57.0	63.0	60.0	63.5	67.5	66.5
	Min	20	24	20	25	45	25
	Max	80	86	86	77	77	77
Age group (years), n (%)	18 to 50	31 (32.0)	21 (21.2)	52 (26.5)	4 (14.3)	3 (10.7)	7 (12.5)
	51 to 64	34 (35.1)	32 (32.3)	66 (33.7)	11 (39.3)	7 (25.0)	18 (32.1)
	65 to 84	32 (33.0)	45 (45.5)	77 (39.3)	13 (46.4)	18 (64.3)	31 (55.4)
	≥85	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
	Total	97 (100)	99 (100)	196 (100)	28 (100)	28 (100)	56 (100)
Sex, n (%)	Male	57 (58.8)	58 (58.6)	115 (58.7)	20 (71.4)	20 (71.4)	40 (71.4)
	Female	40 (41.2)	41 (41.4)	81 (41.3)	8 (28.6)	8 (28.6)	16 (28.6)
	Total	97 (100)	99 (100)	196 (100)	28 (100)	28 (100)	56 (100)
Race, n (%)	White	50 (51.5)	52 (52.5)	102 (52.0)			
	Black or African American	11 (11.3)	8 (8.1)	19 (9.7)			
	Asian	33 (34.0)	33 (33.3)	66 (33.7)	28 (100)	28 (100)	56 (100)
	American Indian or Alaska Native	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)			
	Other	2 (2.1)	4 (4.0)	6 (3.1)			
	Total	97 (100)	99 (100)	196 (100)	28 (100)	28 (100)	56 (100)
Ethnicity, n (%)	Hispanic or Latino	12 (12.4)	14 (14.1)	26 (13.3)			

表 16 人口統計学的特性及びその他の特性（ベースライン時） - DIALIZE 試験（FAS、全体集団及び日本人集団）

Characteristic		All patients			Japanese patients		
		ZS (N=97)	Placebo (N=99)	Total (N=196)	ZS (N=28)	Placebo (N=28)	Total (N=56)
	Not Hispanic or Latino	85 (87.6)	85 (85.9)	170 (86.7)	28 (100)	28 (100)	56 (100)
	Total	97 (100)	99 (100)	196 (100)	28 (100)	28 (100)	56 (100)

FAS full analysis set; ZS sodium zirconium cyclosilicate

Source: DIALIZE study CSR Table 11.1.4 and DIALIZE study Japanese subset Output Table J11.1.4

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 J-DFS 試験

主要評価項目：初回投与後 48 時間までの S-K 値の exponential rate of change

初回投与後 48 時間までの S-K 値の exponential rate of change におけるプラセボとの差は、ZS 10 g tid 群で-0.00496（95% CI：-0.00571, -0.00420, $p < 0.0001$ ）及び ZS 5 g tid 群で-0.00261（95% CI：-0.00337, -0.00185, $p < 0.0001$ ）であり、いずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意な減少が認められ、用量依存性が示唆された（表 17）。主要評価項目の感度分析として、中央測定機関での分析方法の変更を考慮した S-K 値を用いた解析、i-STAT による S-K 値を用いた解析及び主要解析とは異なる共変量を用いた解析を行った。いずれの感度分析でも主要解析と一貫性が認められた（study J-DFS CSR Table 11.2.1.2.1～Table 11.2.1.2.3 参照）。

表 17 初回投与後 48 時間までの S-K 値の exponential rate of change におけるプラセボ群との比較（random coefficient model）－J-DFS 試験（FAS）

Group	Exponential rate of change			Comparisons with placebo			
	Estimate	SE	95% CI	Estimate	SE	95% CI	p-value
ZS 5 g tid (n=34)	-0.00273	0.000276	-0.00328, -0.00219	-0.00261	0.000385	-0.00337, -0.00185	<0.0001
ZS 10 g tid (n=36)	-0.00508	0.000269	-0.00561, -0.00455	-0.00496	0.000380	-0.00571, -0.00420	<0.0001
Placebo (n=33)	-0.00012	0.000288	-0.00069, 0.00045				

Exponential rate of change refers to the slope estimate when $\ln(\text{S-K})$ is regressed on time (hour).

Serial $\ln(\text{S-K})$ from 0 to 48 hours are modelled by the random coefficient model including fixed effects of intercept, time, time $\times$ treatment and patient-level random effects for time and intercept.

Negative exponential rate of change relative to placebo indicates more rapid reduction (correction) of S-K.

CI Confidence interval; FAS full analysis set; N Number of patients in treatment group; SE Standard error; S-K Serum potassium; tid Three times daily; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: study J-DFS CSR Table 11

主な副次的評価項目：初回投与後 48 時間に正常 S-K 値を達成した患者の割合

初回投与後 48 時間に正常 S-K 値を達成した患者の割合は、ZS 10 g tid 群で 91.7%、ZS 5 g tid 群で 85.3%、プラセボ群で 15.2%であった。プラセボ群に対するオッズ比は、ZS 10 g tid 群で 71.835（95% CI：13.497, 382.337）、ZS 5 g tid 群で 46.495（95% CI：10.142, 213.152）であった（表 18）。

分析方法の変更を考慮した S-K 値を用いたロジスティック回帰分析の結果及び i-STAT による S-K 値は、主な副次的評価項目の主解析結果と一貫性が認められた（study J-DFS CSR Table 11.2.2.3 及び Table 11.2.2.4 参照）。

表 18 初回投与後 48 時間に正常 S-K 値を達成した患者の割合（logistic regression model）－J-DFS 試験（FAS）

Group	N	Number (%) of normokalaemic patients	Comparisons with placebo ^a		
			Odds ratio	95% CI	p-value ^b
ZS 5 g tid	34	29 (85.3)	46.495	10.142, 213.152	<0.0001
ZS 10 g tid	36	33 (91.7)	71.835	13.497, 382.337	<0.0001
Placebo	33	5 (15.2)			

^a Logistic regression model including treatment and baseline S-K as explanatory variables were used.

^b Nominal p-value.

Patients with missing S-K at 48 hours were regarded as not normokalaemic at 48 hours.

CI Confidence interval; FAS full analysis set; N Number of patients in treatment group; S-K Serum potassium; tid Three times daily; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: study J-DFS CSR Table 13

副次的評価項目：初回投与後 24 時間までの S-K 値の exponential rate of change

初回投与後 24 時間までの S-K 値の exponential rate of change におけるプラセボ群との差は、ZS 10 g tid 群で-0.00401（95% CI：-0.00527, -0.00275）及び ZS 5 g tid 群で-0.00231（95% CI：-0.00359, -0.00104）であり、プラセボ群と比較して大きな低下が認められた（study J-DFS CSR Table 15 参照）。

副次的評価項目：初回投与後 24 時間に正常 S-K 値を達成した患者の割合

初回投与後 24 時間に正常 S-K 値を達成した患者の割合は、ZS 10 g tid 群で 83.3%、ZS 5 g tid 群で 35.3%。プラセボ群で 27.3%であった。プラセボ群と比較して、ZS 10 g tid 群で初回投与後 24 時間における正常 S-K 値を達成した患者の割合が高かった（study J-DFS CSR Table 16 参照）。

副次的評価項目：初回投与後の各規定の S-K 値測定時点で正常 S-K 値を達成した患者の割合

ZS 10 g tid 群では、正常 S-K 値を達成した患者の割合は初回投与後 1 時間の時点で 47.2%であり、48 時間後まで全ての測定時点でプラセボ群と比較して高い割合で推移した。ZS 5 g tid 群では、正常 S-K 値を達成した患者の割合は初回投与後 4 時間から 48 時間までプラセボ群と比較して高い割合で推移した。正常 S-K 値を達成した患者の割合の経時的推移について、用量依存的な傾向がみられた（study J-DFS CSR Table 17 参照）。

副次的評価項目：初回投与後の各規定の S-K 値測定時点における S-K 値のベースラインからの平均変化量及び平均変化率

ZS 10 g tid 群の初回投与後 1 時間後の S-K 値のベースラインからの平均変化量は-0.37 mmol/L であり、プラセボ群（-0.13 mmol/L）との間に明らかな差が認められた。投与 2 日目（初回投与後 24 時間～48 時間）では、全ての測定時点でプラセボ群と比較して ZS 10 g tid 群及び ZS 5 g tid 群で S-K 値の平均変化量の低下が大きかった（study J-DFS CSR Table 18 及び Figure 1 参照）。

副次的評価項目：S-K 値正常化までの時間

S-K 値正常化（S-K 値 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下）までの時間において、ZS 10 g tid 群ではプラセボ群よりも短かった（ログランク検定による名目 p 値：p=0.0006）。ZS 10 g tid 群（中央値 1.758 時間）の S-K 値正常化までの時間は全体的にプラセボ群（中央値 3.867 時間）と比較

して短く、Kaplan-Meier 曲線は早期から乖離が認められた。ZS 5 g tid 群の Kaplan-Meier 曲線は、後半（中央値より後）にプラセボ群と乖離が認められ（ログランク検定による名目 p 値： $p > 0.05$ ）、S-K 値正常化までの時間はプラセボ群（中央値 3.867 時間）と同程度であった（中央値 3.883 時間）（study J-DFS CSR Table 19 及び Figure 2 参照）。

副次的評価項目：S-K 値が 0.5 mmol/L 低下するまでの時間

S-K 値が 0.5 mmol/L 低下するまでの時間は、プラセボ群（中央値 4.050 時間）と比較して ZS 10 g tid 群（中央値 2.892 時間、ログランク検定による名目 p 値： $p = 0.0064$ ）及び ZS 5 g tid 群（中央値 3.883 時間、ログランク検定による名目 p 値： $p = 0.0250$ ）で短かった。S-K 値が 0.5 mmol/L 低下するまでの時間は、全体的にプラセボ群と比較して ZS 10 g tid 群及び ZS 5 g tid 群で短く、Kaplan-Meier 曲線は ZS 10 g tid 群と ZS 5 g tid 群で類似していたが、ZS 5 g tid 群は ZS 10 g tid 群よりも後にプラセボ群から乖離が認められた。（study J-DFS CSR Table 20 及び Figure 3 参照）。

2.7.3.3.2.2 HARMONIZE Global 試験

主要評価項目（維持期）：維持期の平均 S-K 値（Day 8～Day 29）

有効性の主要解析では、Day 8～Day 29 の平均 S-K 値について、プラセボ群と比較していずれの ZS の用量においても臨床的に意味のある、かつ統計学的に有意な低下が認められた

（表 19）。平均 S-K 値は用量依存的に低下した（平均 S-K 値の幾何平均が ZS 5 g qd 群：4.8 mmol/L、ZS 10 g qd 群：4.4 mmol/L、プラセボ群：5.3 mmol/L）。図 1 に、平均 S-K 値の経時推移を示す。無作為割付けから数日後には、投与群間で用量依存的な乖離が認められた。主要評価項目の感度分析として、中央測定機関による S-K 値の代わりに i-STAT による S-K 値を用いた解析を行った。また、試験期間中に中央測定機関での S-K 値の較正方法が変更されたため、較正方法の変更による影響を評価するための解析を行った。いずれの感度分析でも主要解析と一貫性が認められた（study HAEMONIZE Global CSR Table 11.2.2.2 及び Table 11.2.2.3 参照）

日本人集団では、両用量の ZS 投与群で全体集団と一貫性が認められた（平均 S-K 値の幾何平均が ZS 5 g qd 群：4.8 mmol/L、ZS 10 g qd 群：4.3 mmol/L、プラセボ群 5.3 mmol/L）（表 20 及び図 2）。感度分析においても全体集団と一貫性が認められた（Study HARMONIZE Global Japanese subset Output Table J11.2.2.2.1 及び Table J11.2.2.3.1 参照）。

表 19 Day 8～Day 29 の平均 S-K 値 (Mixed-effects model、維持期) - HARMONIZE Global 試験 (FAS、全体集団)

		S-K level during 28-day randomised treatment study phase Days 8-29			Difference between groups ^a		
Group	n	LSMEANS [Back- transformation]	SE	95% CI [Back- transformation]	LSMEANS difference [Back- transformation]	95% CI [Back- transformation]	p-value
ZS 5 g (N=99)	95	1.571 [4.811]	0.013	(1.544, 1.597) [(4.685, 4.940)]	-0.101 [0.904]	(-0.133, -0.069) [(0.876, 0.933)]	<0.001
ZS 10 g (N=99)	96	1.477 [4.381]	0.014	(1.450, 1.504) [(4.265, 4.501)]	-0.194 [0.823]	(-0.226, -0.162) [(0.797, 0.850)]	<0.001
Placebo (N=50)	49	1.672 [5.321]	0.016	(1.640, 1.704) [(5.155, 5.493)]			

^a Results derived from a mixed effects model of log-transformed S-K levels. Fixed effects are: treatment group; visit; treatment-by-visit interaction; baseline S-K values (correction phase [open-label phase] and maintenance phase [randomised treatment phase]); baseline eGFR; age category; country; baseline RAAS inhibitor, chronic kidney disease, heart failure, and diabetes mellitus statuses. Patient is a random effect. p-values given are for differences of LSMEANS.

Placebo is the reference group.

The back-transformation is to the original scale of the S-K measurement and is calculated as $e^{[value]}$.

CI confidence interval; eGFR estimated glomerular filtration rate; FAS full analysis set; LSMEAN least squares mean; N number of patients in treatment group; n number of patients included in analysis; RAAS renin-angiotensin-aldosterone system; SE standard error; S-K serum potassium; ZS sodium zirconium cyclosilicate

Source: study HARMONIZE Global CSR Table 15

表 20 Day 8～Day 29 の平均 S-K 値 (Mixed-effects model、維持期) - HARMONIZE Global 試験 (FAS、日本人集団)

		S-K level during 28-day randomised treatment study phase Days 8-29			Difference between groups ^a		
Group	n	LSMEANS [Back- transformation]	SE	95% CI [Back- transformation]	LSMEANS difference [Back- transformation]	95% CI [Back- transformation]	p-value ^b
ZS 5 g (N=26)	24	1.562 [4.770]	0.031	(1.500, 1.625) [(4.482, 5.077)]	-0.103 [0.902]	(-0.169, -0.0037) [(0.845, 0.963)]	0.003
ZS 10 g (N=27)	27	1.467 [4.338]	0.029	(1.410, 1.525) [(4.094, 4.596)]	-0.198 [0.820]	(-0.264, 0.132) [(0.768, 0.876)]	<0.001
Placebo (N=13)	13	1.665 [5.288]	0.035	(1.595, 1.736) [(4.929, 5.673)]			

^a Results derived from a mixed effects model of log-transformed S-K levels. Fixed effects are: treatment group; visit; treatment-by-visit interaction; baseline S-K values (correction phase [open-label phase] and maintenance phase [randomised treatment phase]); baseline eGFR; age category; baseline RAAS inhibitor, chronic kidney disease, heart failure, and diabetes mellitus statuses. p-values given are for differences of LSMEANS.

^b Nominal p-value

Placebo is the reference group.

The back-transformation is to the original scale of the S-K measurement and is calculated as $e^{[value]}$.

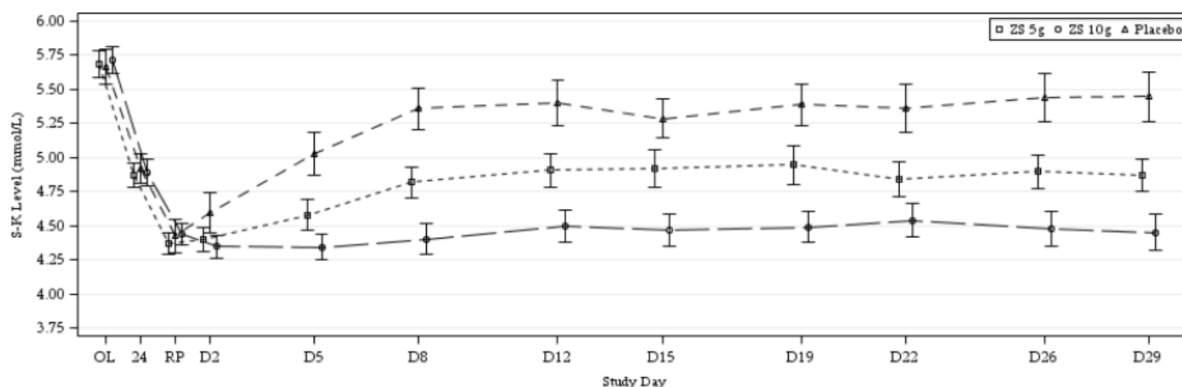
eGFR term in model derived as follows: $eGFR = 175 \times (0.011312 \times \text{Creatinine } \mu\text{mol/L})^{**}(-1.154) \times (\text{age in years})^{**}(-0.203) \times 1.212$ (if patient is black) $\times 0.742$ (if female)

CI confidence interval; eGFR estimated glomerular filtration rate; FAS full analysis set; LSMEAN least squares mean; N number of patients in treatment group; n number of patients included in analysis; RAAS renin-angiotensin-aldosterone system; SE standard error; S-K serum potassium; ZS sodium zirconium cyclosilicate

Source: study HARMONIZE Global Japanese subset Output Table J11.2.2.1.1

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

図 1 維持期における来院毎の平均 S-K 値 (95% CI) - HARMONIZE Global 試験 (FAS、全体集団)

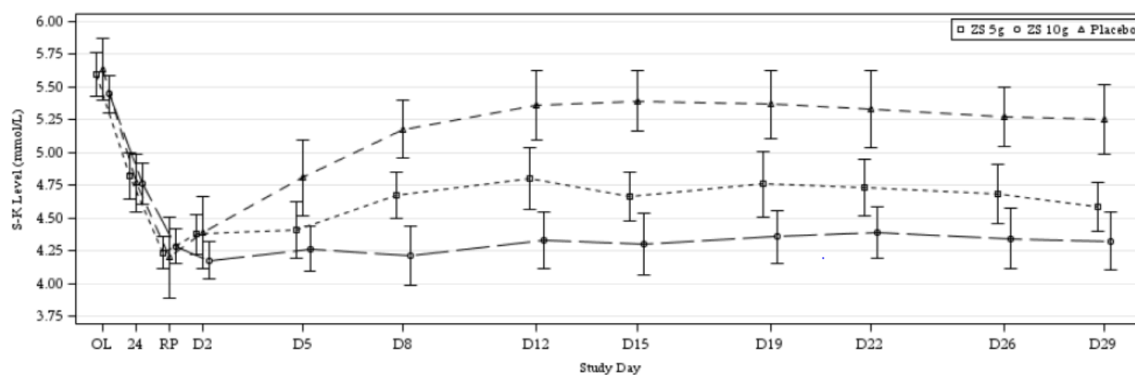


Plot of mean S-K values (95% CI) by visit according to randomised treatment group.

CI confidence interval; D5 Day 5; D8 Day 8; D12 Day 12; D15 Day 15; D19 Day 19; D22 Day 22; D26 Day 26; D29 Day 29; FAS full analysis set; OL correction phase (open-label phase) baseline; RP maintenance phase (randomised treatment phase) baseline; S-K serum potassium; ZS sodium zirconium cyclosilicate

Source: study HARMONIZE Global CSR Figure 4

図 2 維持期における来院毎の平均 S-K 値 (95% CI) - HARMONIZE Global 試験 (FAS、日本人集団)



Plot of mean S-K values (95% CI) by visit according to randomised treatment group.

CI confidence interval; D5 Day 5; D8 Day 8; D12 Day 12; D15 Day 15; D19 Day 19; D22 Day 22; D26 Day 26; D29 Day 29; FAS full analysis set; OL correction phase (open-label phase) baseline; RP maintenance phase (randomised treatment phase) baseline; S-K serum potassium; ZS sodium zirconium cyclosilicate

Source: study HARMONIZE Global Japanese subset Output Figure J11.2.4

副次的評価項目（補正期）：初回投与後 24 時間及び 48 時間に正常 S-K 値を達成した患者の割合

正常 S-K 値を達成した患者の割合は、ZS 10 g tid の初回投与後 24 時間で 63.3%（95% CI：57.20%, 69.09%）、初回投与後 48 時間で 89.1%（95% CI：84.77%, 92.60%）であった。（study HARMONIZE Global Table 11.2.3 参照）。

日本人集団で正常 S-K 値を達成した患者の割合は、ZS 10 g tid の初回投与後 24 時間で 73.5%（95% CI：61.43%, 83.50%）、初回投与後 48 時間で 95.6%（95% CI：87.64%, 99.08%）であった。（study HARMONIZE Global Japanese subset Output Table J11.2.3 参照）。

副次的評価項目（補正期）：S-K 値の exponential rate of change

ZS 10 g tid の初回投与後 48 時間までの S-K 値の exponential rate of change は-0.004（標準誤差：0.0001）、日本人集団で-0.004（標準誤差：0.0003）であり、補正期中の S-K 値は経時的に低下したことが示された。（study HAEMONIZE Global CSR Table 11.2.4 及び study HAEMONIZE Global Japanese subset Output Table J11.2.4.1 参照）。

副次的評価項目（補正期）：S-K 値のベースラインからの変化

S-K 値のベースラインからの平均変化量は、初回投与後 24 時間で-0.81 mmol/L（95% CI：-0.86, -0.76, $p<0.001$ ）、48 時間で-1.28 mmol/L（95% CI：-1.34, -1.22, $p<0.001$ ）であり、統計学的に有意な低下が認められた（study HAEMONIZE Global CSR Table 11.2.5.1 及び Figure 5 参照）。

日本人集団での S-K 値のベースラインからの平均変化量は、初回投与後 24 時間で-0.78 mmol/L（95% CI：-0.86, -0.70, $p<0.001$ ）、48 時間で-1.31 mmol/L（95% CI：-1.43, -1.20, $p<0.001$ ）であり、統計学的に有意な低下が認められた（study HARMONIZE Global Japanese subset Output Table J11.2.5.1 及び Figure J11.2.3 参照）。

副次的評価項目（補正期）：S-K 値正常化までの時間

ZS の初回投与から患者の半数が正常 S-K 値になるまでの時間（中央値）は、全体集団で 3.9 時間、日本人集団で 2.2 時間であった（study HARMONIZE Global CSR Figure 6 及び study HARMONIZE Global Japanese subset Output Figure J11.2.1 参照）。

副次的評価項目（維持期）：S-K 値の補正期及び維持期ベースラインからの変化

補正期のベースラインにおける平均 S-K 値は ZS 5 g qd 群、ZS 10 g qd 群及びプラセボ群でそれぞれ 5.68、5.71 及び 5.66 mmol/L であり、維持期のベースラインにおける平均 S-K 値はそれぞれ 4.37、4.44 及び 4.43 mmol/L であった。補正期のベースラインから Day 29 までの S-K 値の平均変化量は、ZS 5 g qd 群、ZS 10 g qd 群及びプラセボ群でそれぞれ-0.82、-1.24 及び-0.27 mmol/L であった（study HARMONIZE Global CSR Table 11.2.2.8 参照）。維持期のベースラインから Day 29 までの S-K 値の平均変化量は、ZS 5 g qd 群及びプラセボ群でそれぞれ 0.47 及び 1.02 mmol/L の増加が認められ、ZS 10 g 群では変化が認められなかった（0.02 mmol/L）（study HARMONIZE Global CSR Table 11.2.2.9 参照）。

日本人集団では、補正期のベースラインにおける平均 S-K 値は ZS 5 g qd 群、ZS 10 g qd 群及びプラセボ群でそれぞれ 5.60、5.45 及び 5.64 mmol/L であり、維持期のベースラインにおける平均 S-K 値はそれぞれ 4.23、4.29 及び 4.20 mmol/L であった。補正期のベースラインから Day 29 までの S-K 値の平均変化量は、ZS 5 g qd 群、ZS 10 g qd 群及びプラセボ群でそれぞれ-0.95、-1.09 及び-0.36 mmol/L であった（study HARMONIZE Global Japanese subset Output Table J11.2.2.8 参照）。維持期のベースラインから Day 29 までの S-K 値の平均変化量は、ZS 5 g qd 群及びプラセボ群でそれぞれ 0.38 及び 1.03 mmol/L の S-K 値増加が認められ、ZS 10 g qd 群では変化が認めら

れなかった (0.06 mmol/L) (study HARMONIZE Global Japanese subset Output Table J11.2.2.9 参照)。

副次的評価項目（維持期）：正常 S-K 値が維持されていた患者の割合

Day 29/終了時点に正常 S-K 値 (S-K 値 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下) が維持されていた患者の割合は、ZS 5 g qd 群で 58.6%、ZS 10 g qd 群で 77.3%、プラセボ群で 24.0%であった (study HARMONIZE Global CSR Table 11.2.6.1 参照)。投与終了時の正常 S-K 値におけるプラセボ群に対するオッズ比は、ZS 10 g qd 群と ZS 5 g qd 群ともに統計学的に有意に高く、さらに ZS 5 g qd 群よりも ZS 10 g qd 群の方が高かった。正常 S-K 値である患者の割合の経時推移は各測定時点で ZS 5 g qd よりも ZS 10 g qd の方が高く、Day 8 から維持期の終了時 (Day 29) までは一定で推移していた (study HARMONIZE Global CSR Figure 7 参照)。

日本人集団において、Day 29/終了時点に正常 S-K 値が維持されていた患者の割合は、ZS 5 g qd 群で 76.9%、ZS 10 g qd 群で 88.9%、プラセボ群で 30.8%であった (study HARMONIZE Global Japanese subset Output Table J11.2.6.1 参照)。投与終了時の正常 S-K 値におけるプラセボ群に対するオッズ比は、ZS 10 g qd 群と ZS 5 g qd 群ともにプラセボ群に対して統計学的に有意に高く、さらに ZS 5 g qd 群よりも ZS 10 g qd 群の方が高かった。正常 S-K 値である患者の割合の経時推移は各測定時点で ZS 5 g qd 及び ZS 10 g qd で同程度であり、Day 8 から維持期の終了時 (Day 29) までは一定で推移していた (Study HARMONIZE Global Japanese subset Output Figure J11.2.5 参照)。日本人集団で ZS 5 g qd 群と ZS 10 g qd 群の割合が同程度であったのは、症例数が少ないためと考えられる。

副次的評価項目（維持期）：Day 8～Day 29 に正常 S-K 値が維持されていた日数

Day 8～Day 29 に正常 S-K 値が維持されていた日数は、プラセボ群と比較して ZS 5 g qd 群及び ZS 10 g qd 群で統計学的に有意に長かった (いずれも $p < 0.001$)。Day 8～Day 29 に正常 S-K 値が維持されていた日数の最小二乗平均は、ZS 5 g qd 群で 10.8 日、ZS 10 g qd 群で 15.6 日、プラセボ群で 3.5 日であり、用量依存的な増加が認められた (study HARMONIZE Global CSR Table 17 参照)。

日本人集団において、Day 8～Day 29 に正常 S-K 値が維持されていた日数は、プラセボ群と比較して ZS 5 g qd 群及び ZS 10 g qd 群で統計学的に有意に長かった (いずれも $p < 0.001$)。Day 8～Day 29 に正常 S-K 値が維持されていた日数の最小二乗平均は、ZS 5 g qd 群で 13.5 日、ZS 10 g qd 群で 14.7 日、プラセボ群で 2.4 日であり、用量依存的な増加が認められた (study HARMONIZE Global Japanese subset Output Table J11.2.7.1.1 参照)

副次的評価項目（維持期）：高カリウム血症発現までの時間

高カリウム血症発現までの時間におけるプラセボ群に対するハザード比は、ZS 5 g qd 群では 0.443、ZS 10 g qd 群では 0.158 で、いずれも統計学的に有意であり (いずれも $p < 0.001$)、用量依存的な低下が認められた (study HARMONIZE Global CSR Table 18 参照)。高カリウム血症発現までの時間を表した Kaplan-Meier 曲線によると、無作為化割付けから数日後には、高カリウム血症でない患者の割合に投与群間で用量依存的な乖離が認められた (study HARMONIZE Global CSR Figure 11.2.2 参照)。

日本人集団において、高カリウム血症発現までの時間におけるプラセボ群に対するハザード比は、ZS 5 g qd 群で 0.249、ZS 10 g qd 群で 0.158 であり、用量依存的な低下が認められた (study HARMONIZE Global Japanese subset Output Table J11.2.8.1 参照)。高カリウム血症発現までの時間を表した Kaplan-Meier 曲線によると、無作為化割付けから数日後には、高カリウム血症でない患

者の割合に投与群間で用量依存的な乖離が認められた（study HARMONIZE Global Japanese subset Output Figure J11.2.2 参照）。

副次的評価項目（維持期）：血清アルドステロン及び血漿レニンの変化

補正期のベースラインにおける血清アルドステロンの平均は、ZS 5 g qd 群、ZS 10 g qd 群及びプラセボ群でそれぞれ 185.66、159.09 及び 178.64 pmol/L であった（study HARMONIZE Global CSR Table 11.2.9.2 参照）。Day 29 の血清アルドステロンの補正期ベースラインからの平均変化量は、ZS 5 g qd 群、ZS 10 g qd 群及びプラセボ群でそれぞれ -102.7、-90.22 及び 41.07 pmol/L であった（study HARMONIZE Global CSR Table 11.2.9.1 参照）。補正期のベースラインにおける血漿レニンの平均は、ZS 5 g qd 群、ZS 10 g qd 群及びプラセボ群でそれぞれ 1.27、1.80 及び 1.35 pmol/L であり、血漿レニンの平均変化量の推移に明らかな傾向はみられなかった（study HARMONIZE Global CSR Table 11.2.10.2 参照）。

日本人集団では、補正期のベースラインにおける血清アルドステロンの平均は、ZS 5 g qd 群、ZS 10 g qd 群及びプラセボ群でそれぞれ 115.56、105.07 及び 101.36 pmol/L であった（study HARMONIZE Global Japanese subset Output Table J11.2.9.2 参照）。Day 29 の血清アルドステロンの補正期ベースラインからの平均変化量は、ZS 5 g qd 群、ZS 10 g qd 群及びプラセボ群でそれぞれ -63.77、-77.51 及び 26.75 pmol/L であった。（study HARMONIZE Global Japanese subset Output Table J11.2.9.1 参照）。補正期のベースラインにおける血漿レニンの平均は、ZS 5 g qd 群、ZS 10 g qd 群及びプラセボ群でそれぞれ 0.97、1.10 及び 1.61 pmol/L であり、血漿レニンの平均変化量の推移に明らかな傾向はみられなかった（study HARMONIZE Global Japanese subset Output Table J11.2.10.2 参照）。

全体集団及び日本人集団で、血清アルドステロンの平均変化量は一貫性が認められ、血漿レニンの平均変化量の推移に明らかな傾向はみられず、投与群間でも特に傾向は認められなかった。

副次的評価項目（維持期）：患者報告アウトカム

EQ-5D 質問票の回答に、ベースラインから維持期終了時までの投与群間で明らかな差は認められなかった（study HARMONIZE Global CSR Table 11.2.11.1 及び Table 11.2.11.2 参照）。日本人集団においても、ベースラインから維持期終了時までの投与群間で明らかな差は認められなかった（study HARMONIZE Global Japanese subset Output Table J11.2.11.1 及び Table J 11.2.11.2 参照）。

2.7.3.3.2.3 J-LTS 試験

本試験の主要評価項目は、ZS の長期安全性及び忍容性であるため、CTD モジュール 2.7.4 を参照のこと。

副次的評価項目（補正期及び維持期）：経時的な S-K 値

補正期において、24 時間後の S-K 値測定では 98 例（65.3%）、48 時間後の S-K 値測定では、122 例（81.3%）が正常 S-K 値であった。72 時間まで ZS が投与されたのは 1 例であった（study J-LTS CSR Table 16 参照）。

維持期において、維持期の Day 1 で大多数の患者（123 例、82.0%）が正常 S-K 値であり、正常 S-K 値が維持期をとおして維持された（Day 362 [Visit 23] で 97 例、79.5%）。正常 S-K 値を達成した患者の割合の最大値は 85.1%（Day 138）であり、維持期をとおして 65.5%以上であった（表 21）。

表 21 経時的な正常 S-K 値患者の割合（維持期）－J-LTS 試験（FAS）

Time Point	N	Normokalemia (3.5 - 5.0 mmol/L)		Hypokalemia (< 3.5 mmol/L)	Hyperkalemia (> 5.0 mmol/L)
		n (%)	95% CI	n (%)	n (%)
CP Baseline	150	4 (2.7)	(0.7, 6.7)	0 (0.0)	146 (97.3)
MP Day 1 (MP Baseline)	150	123 (82.0)	(74.9, 87.8)	0 (0.0)	27 (18.0)
MP Day 2	150	118 (78.7)	(71.2, 84.9)	0 (0.0)	32 (21.3)
MP Day 5	149	119 (79.9)	(72.5, 86.0)	0 (0.0)	30 (20.1)
MP Day 12	149	101 (67.8)	(59.6, 75.2)	0 (0.0)	48 (32.2)
MP Day 19	148	97 (65.5)	(57.3, 73.2)	0 (0.0)	51 (34.5)
MP Day 26	148	107 (72.3)	(64.3, 79.3)	1 (0.7)	40 (27.0)
MP Day 54	144	110 (76.4)	(68.6, 83.1)	4 (2.8)	30 (20.8)
MP Day 82	140	101 (72.1)	(63.9, 79.4)	5 (3.6)	34 (24.3)
MP Day 110	137	104 (75.9)	(67.9, 82.8)	1 (0.7)	32 (23.4)
MP Day 138	134	114 (85.1)	(77.9, 90.6)	3 (2.2)	17 (12.7)
MP Day 166	132	103 (78.0)	(70.0, 84.8)	2 (1.5)	27 (20.5)
MP Day 194	130	98 (75.4)	(67.1, 82.5)	1 (0.8)	31 (23.8)
MP Day 222	129	91 (70.5)	(61.9, 78.2)	2 (1.6)	36 (27.9)
MP Day 250	129	103 (79.8)	(71.9, 86.4)	3 (2.3)	23 (17.8)
MP Day 278	127	96 (75.6)	(67.2, 82.8)	2 (1.6)	29 (22.8)
MP Day 306	124	92 (74.2)	(65.6, 81.6)	2 (1.6)	30 (24.2)
MP Day 334	124	103 (83.1)	(75.3, 89.2)	2 (1.6)	19 (15.3)
MP Day 362	122	97 (79.5)	(71.3, 86.3)	2 (1.6)	23 (18.9)
Last on-treatment	150	117 (78.0)	(70.5, 84.3)	8 (5.3)	25 (16.7)
End of Study	146	56 (38.4)	(30.4, 46.8)	1 (0.7)	89 (61.0)

End of Study: Last dose + 7days

CI confidence interval; CP Correction Phase; FAS full analysis set; MP Maintenance Phase.

Source: study J-LTS CSR Table 17

維持期（Day 2～Day 362）をとおして S-K 値の期間平均は大多数の患者（140 例、93.3%）で 5.1 mmol/L 以下、すべての患者で 5.5mmol/L 以下であった（study J-LTS CSR Table 18 参照）。

維持期における異なる期間区分での平均 S-K 値の要約統計量から、どの期間であっても概ね同程度の平均 S-K 値であったことを示している（study J-LTS CSR Table 19 及び Figure 3 参照）。正常 S-K 値であった平均日数は、207.7 日（標準偏差；109.5 日）、中央値は 223.5 日であった（study J-LTS CSR Table 21 参照）

また、ZS の最終投与から試験終了時（最終投与の 7 日後）における S-K 値の平均変化量について、0.66 mmol/L（標準偏差；0.53 mmol/L）の増加が認められた（study J-LTS CSR Table 20 参照）。

副次的評価項目（維持期）：感度分析

中央測定機関での S-K 値測定データと比較すると、i-STAT でのデータはすべての測定時点で高い正常 S-K 値の患者割合を示し、正常 S-K 値であった平均日数も長く、一貫して低い平均 S-K 値を示した（study J-LTS CSR Table 22、Table 11.2.1.3、Table 11.2.2.2 及び Table 11.2.2.3 参照）。

副次的評価項目（維持期）：経時的な血清アルドステロン及び血清重炭酸塩

補正期のベースラインから維持期の Day 362 までにおいて、血清アルドステロンの平均変化量に減少（48.561 pmol/L [標準偏差；129.261 pmol/L]）が認められた。補正期のベースライン時で患者の 99.3%、Day 362 で投与を継続している全ての患者（122 例）が正常範囲内の血清アルドステロンであった（study J-LTS CSR Table 23 及び Table 24 参照）。

補正期のベースライン時から維持期の Day 1 にかけて、血清重炭酸塩の平均変化量に増加（1.20 mmol/L [標準偏差；1.64 mmol/L]）が認められた。補正期のベースライン時から維持期の Day 362 までの平均変化量は、1.50 mmol/L（標準偏差；2.85 mmol/L）の増加であった。血清重炭酸塩が正常範囲内であった割合は、補正期のベースライン時（90.0%）から維持期の Day 1（98.0%）までに増加し、その後は 95.9%～99.2%の間で維持されていた（study J-LTS CSR Table 23 及び Table 24 参照）。

副次的評価項目（維持期）：患者報告アウトカム

SF-36 v2 質問票を用いて健康関連 QOL（8 つの健康概念スコア、2 つのコンポーネント・サマリースコア及びヘルス・トランジションスコア）を測定した。8 つの健康概念スコア、2 つのコンポーネント・サマリースコアは、補正期のベースライン時及び維持期の Day 362 で明らかな変化は認められなかった（study J-LTS CSR Table 11.2.7.1 及び Table 11.2.7.2 参照）。またヘルス・トランジションスコア（1 年前と比べた健康状態の変化を評価）について、1 年前とほぼ同じと回答した患者の割合は補正期のベースライン時（91 例 [60.7%]）と維持期の Day 362（80 例 [62.5%]）で類似していたが、1 年前より改善した患者の割合は補正期のベースライン時（27 例 [18.0%]）と比較して維持期の Day 362（34 例 [26.6%]）で高く、1 年前より悪化した患者の割合は補正期のベースライン時（32 例 [21.3%]）と比較して維持期の Day 362（14 例 [10.9%]）で低かった。ただし、維持期の Day 362 のヘルス・トランジションスコアは、22 例の欠測があった（study J-LTS CSR Table 11.2.7.3）。

2.7.3.3.2.4 DIALIZE 試験

主要評価項目：奏効例の割合

有効性の主要解析では、プラセボ群と比較して ZS 群で奏効例の割合が統計学的に有意に高かった（ZS 群：40 例、41.2%、プラセボ群：1 例、1.0%、 $p<0.001$ ）。プラセボ群に対するオッズ比は、68.77（95% CI：10.85, 2810.85）であった（表 22）。主要評価の感度分析の結果においても一貫性が認められた（ZS 群：41 例、42.3%、プラセボ群：2 例、2.0%、 $p<0.001$ ）。プラセボ群に対するオッズ比は、35.51（95% CI：8.53, 309.48）であった（DIALIZE study CSR Table 15 参照）。

日本人集団において、プラセボ群と比較して ZS 群で奏効例の割合が統計学的に有意に高かった（ZS 群：20 例、71.4%、プラセボ群：0 例、0.0%、 $p<0.001$ ）。プラセボ群に対するオッズ比は、計算不能（95% CI：16.38, 計算不能）であった（表 23）。主要評価の感度分析の結果においても一貫性が認められた（ZS 群：21 例、75.0%、プラセボ群：0 例、0.0%、 $p<0.001$ ）。プラセボ群に対するオッズ比は、計算不能（95% CI：19.17, 計算不能）であった（DIALIZE study Japanese subset Output Table J11.2.1.2 参照）。

表 22 奏効例の割合 - DIALIZE 試験（FAS、全体集団）

	n	Number (%) of patients		Comparison between groups	
		Responders ^a	Non-responders	Odds ratio (95% CI)	p-value
ZS (N=97)	97	40 (41.2)	57 (58.8)	68.77 (10.85, 2810.85)	<0.001
Placebo (N=99)	99	1 (1.0)	98 (99.0)		

^a Responders were defined as patients who maintained a pre-dialysis S-K between 4.0 and 5.0 mmol/L on 3 out of 4 dialysis treatments following the LIDI during the evaluation period (last 4 weeks of the treatment period) and who did not receive rescue therapy during the evaluation period.

p-value obtained using a 2-sided Fisher's exact test.

Placebo was the reference treatment.

The p-value, and not the CI for odds ratio, was for the decision of rejection or acceptance of the null hypothesis.

The evaluation period ran over the last 4 weeks of the treatment period, starting after Visit 11 and ending on Visit 15, thus it comprised post-LIDI Visits 12, 13, 14 and 15.

CI confidence interval; FAS full analysis set; LIDI long inter-dialytic interval; N number of patients in treatment group; n number of patients summarised; ZS sodium zirconium cyclosilicate

Source: DIALIZE study CSR Table 15

表 23 奏効例の割合 - DIALIZE 試験（FAS、日本人集団）

	n	Number (%) of patients		Comparison between groups	
		Responders ^a	Non-responders	Odds ratio (95% CI)	p-value ^b
ZS (N=28)	28	20 (71.4)	8 (28.6)	NC (16.38, NC)	<0.001
Placebo (N=28)	28	0	28 (100)		

^a Responders were defined as patients who, during the evaluation period, maintained normal pre-dialysis serum K on at least 3 out of 4 dialysis treatments following the LIDI during the evaluation period and who did not receive rescue therapy.

^b Nominal p-value

p-value obtained using a 2-sided Fisher's exact test.

The p-value, and not the CI for odds ratio, was used for the decision of rejection or acceptance of the null hypothesis.

The evaluation period ran over the last 4 weeks of the treatment period, starting after Visit 11 and ending on Visit 15, thus it comprised post-LIDI Visits 12, 13, 14 and 15.

CI Confidence interval; FAS full analysis set; LIDI Long Inter-Dialytic Interval; N number of patients in the treatment group; n number of patients summarised; NC not calculable; ZS sodium zirconium cyclosilicate.

Source: DIALIZE study Japanese subset Output Table J11.2.1.1

副次的評価項目：レスキュー治療を要した患者の割合

用量調整期間

用量調整期間において、プラセボ群と比較して ZS 群でレスキュー治療を要した患者の割合は低かった（ZS 群；1 例、1.0%、プラセボ群：5 例、5.1%）（DIALIZE study CSR Table 20 参照）。

日本人集団の ZS 群でレスキュー治療を要した患者はおらず、プラセボ群でレスキュー治療を要した患者は 3 例 (10.7%) であった (DIALIZE study Japanese subset Output Table J11.2.2 参照)。

評価期間：

評価期間において、プラセボ群と ZS 群でレスキュー治療を要した患者の割合は同程度であった (ZS 群：1 例、1.0%、プラセボ群：1 例、1.0%) (DIALIZE study CSR Table 20 参照)。

日本人集団の ZS 群でレスキュー治療を要した患者はおらず、プラセボ群でレスキュー治療を要した患者は 1 例 (3.6%) であった (DIALIZE study Japanese subset Output Table J11.2.2 参照)。

追跡期間

追跡期間にレスキュー治療を要したのはプラセボ群の 1 例のみ (1.0%) であった (DIALIZE study CSR Table 20 参照)。

日本人集団で、追跡期間にレスキュー治療を要した患者はいなかった (DIALIZE study Japanese subset Output Table J11.2.2 参照)。

その他の評価項目：各規定評価時期における S-K 値、S-K 値の変化量及び K gradient

各規定評価時期における S-K 値

評価期間における透析前の平均 S-K 値は、プラセボ群と比較して ZS 群で低かった (ZS 群：4.94～5.07 mmol/L、プラセボ群：5.54～5.87 mmol/L)。用量調節期間における透析後の平均 S-K 値は、プラセボ群と比較して ZS 群で低かった (ZS 群：3.59～3.71 mmol/L、プラセボ群：3.78～3.86 mmol/L)。評価期間も透析後の平均 S-K 値は、プラセボ群と比較して ZS 群で低かった (ZS 群：3.51～3.62 mmol/L、プラセボ群：3.81～3.88 mmol/L)。しかし、投与群間でみられた透析後の差は、透析前の差よりも小さかった (DIALIZE study CSR Table 11.2.1.4 及び Figure 2 参照)。

日本人集団において、評価期間における透析前の平均 S-K 値は、プラセボ群と比較して ZS 群で低かった (ZS 群：4.70～4.88 mmol/L、プラセボ群：5.56～5.81 mmol/L)。用量調節期間における透析後の平均 S-K 値は、プラセボ群と比較して ZS 群で低かった (ZS 群：3.39～3.56 mmol/L、プラセボ群：3.68～3.77 mmol/L)。評価期間も透析後の平均 S-K 値は、プラセボ群と比較して ZS 群で低かった (ZS 群：3.33～3.45 mmol/L、プラセボ群：3.67～3.73 mmol/L)。しかし、全体集団と同様に投与群間でみられた透析後の差は、透析前の差よりも小さかった (DIALIZE study Japanese subset Output Table J11.2.1.4 and Figure J11.2.1.4.1 参照)。

S-K 値の変化量 (透析前後)

Visit 4 (無作為割付) での平均 S-K 値の変化量は、投与群間で同程度だった (ZS 群：2.01 mmol/L、プラセボ群：2.06 mmol/L)。Visit 9 及び Visit 15 (治療の完了) の間での平均 S-K 値の変化量は、プラセボ群と比較して ZS 群で低かった (ZS 群：1.37～1.52 mmol/L、プラセボ群：1.88～2.01 mmol/L)。Visit 16 (試験の完了) での平均 S-K 値の変化量は、投与群間で同程度だった (ZS 群：1.89 mmol/L、プラセボ群：1.92 mmol/L) (DIALIZE study CSR Table 22 参照)。

日本人集団において、Visit 4 (無作為割付) での平均 S-K 値の変化量は、投与群間で同程度だった (ZS 群：2.00 mmol/L、プラセボ群：2.05 mmol/L)。Visit 9 及び Visit 15 (治療の完了) の間での平均 S-K 値の変化量は、プラセボ群と比較して ZS 群で低かった (ZS 群：1.37～1.67 mmol/L、プラセボ群：1.90～2.10 mmol/L)。Visit 16 (試験の完了) での平均 S-K 値の変化量は、投与群間で同程度だった (ZS 群：2.04 mmol/L、プラセボ群：2.03 mmol/L) (DIALIZE study Japanese subset Output Table J11.2.4 参照)。

K gradient (透析前カリウム値－透析液カリウム濃度)

Visit 4 (無作為割付) での平均 K gradient は、投与群間で同程度だった (ZS 群 : 3.61 mmol/L、プラセボ群 : 3.66 mmol/L)。Visit 8 及び Visit 15 (治療の完了) の間での平均 K gradient は、プラセボ群と比較して ZS 群で低かった (ZS 群 : 2.66～2.92 mmol/L、プラセボ群 : 3.26～3.62 mmol/L)。Visit 16 (試験の完了) での平均 K gradient は、投与群間で同程度だった (ZS 群 : 3.38 mmol/L、プラセボ群 : 3.54 mmol/L) (DIALIZE study CSR Table 11.2.5 参照)。

日本人集団において、Visit 4 (無作為割付) での平均 K gradient は、投与群間で同程度だった (ZS 群 : 3.70 mmol/L、プラセボ群 : 3.79 mmol/L)。Visit 8 及び Visit 15 (治療の完了) の間での平均 K gradient は、プラセボ群と比較して ZS 群で低かった (ZS 群 : 2.70～3.14 mmol/L、プラセボ群 : 3.50～3.81 mmol/L)。Visit 16 (試験の完了) での平均 K gradient は、投与群間で同程度だった (ZS 群 : 3.62 mmol/L、プラセボ群 : 3.74 mmol/L) (DIALIZE study Japanese subset Output Table J11.2.5 参照)。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

試験デザインが異なるため、評価試験の併合解析は実施しなかった。以下に、評価試験それぞれにおける部分集団解析の結果を示す。

2.7.3.3.3.1 J-DFS 試験

いずれの部分集団解析 (HF の有無、DM の有無、CKD の有無、RAASi 使用の有無、年齢、性別、ベースラインの体重、ベースラインの推算糸球体濾過率 (eGFR)、ベースラインの S-K 値及び利尿薬の使用の有無) においても、主要評価項目は全体集団の結果と一貫性が認められた。初回投与後 48 時間までの S-K 値の exponential rate of change 及び正常 S-K 値を達成した患者の割合は、ZS 10 g tid 群及び ZS 5 g tid 群でプラセボ群と比較して高かった (study J-DFS CSR Table 12、Table 14 及び study J-DFS and J-LTS Ad Hoc Analysis Table 1 参照)。概して、部分集団解析の結果は全体集団の結果と一貫性が認められた。

ベースラインの eGFR、ベースラインの S-K 値、HF の有無、DM の有無、CKD の有無及び RAASi 使用の有無による部分集団で正常 S-K 値を達成した患者の割合の経時的推移は、それぞれ study J-DFS CSR Table 11.2.4.2～Table 11.2.4.7 に示す。いずれの部分集団解析でも、正常 S-K 値を達成した患者の割合の経時的推移は、概して全体集団での結果と一貫性が認められた。

ベースラインの eGFR、ベースラインの S-K 値、HF の有無、DM の有無、CKD の有無、RAASi 使用の有無による部分集団の S-K 値の経時的推移は、study J-DFS CSR Table 11.2.5.2～Table 11.2.5.7 に示す。いずれの部分集団解析でも、初回投与後の各規定の測定時点における S-K 値のベースラインからの変化は、概して全体集団の結果と一貫性が認められた。

2.7.3.3.3.2 HARMONIZE Global 試験

いずれの部分集団解析 (HF の有無、DM の有無、CKD の有無、RAASi 使用の有無、年齢、性別、ベースラインの体重、ベースラインの eGFR、ベースラインの S-K 値及び利尿薬の使用の有無) においても、主要評価項目は概して全体集団の結果と一貫性が認められた (study HARMONIZE Global CSR Table 11.2.2.4～Table 11.2.2.7 及び study HARMONIZE Global additional analysis Table 3.3.1.1～Table 3.3.1.7 参照)。

HF の有無、DM の有無、CKD の有無、RAASi 使用の有無による部分集団解析においても、Day 29 に正常 S-K 値を維持した患者の割合は、概して全体集団と一貫性が認められた (study HARMONIZE Global CSR Table 11.2.6.3～Table 11.2.6.6 参照)。日本人集団において、HF の有

無、DMの有無、CKDの有無、RAASi使用の有無による部分集団解析においても、Day 29に正常 S-K 値を維持した患者の割合は、概して全体集団と一貫性が認められた（study HARMONIZE Global Japanese subset Output Table J11.2.6.3～Table J11.2.6.6 参照）

2.7.3.3.3 J-LTS 試験

いずれの部分集団解析（HFの有無、DMの有無、CKDの有無、RAASi使用の有無、年齢、性別、ベースラインの体重、ベースラインの eGFR、ベースラインの S-K 値及び利尿薬の使用の有無）においても、正常 S-K 値の患者の割合の経時的な推移及び S-K 値の経時的な要約統計量は、概して全体集団と一貫性が認められた（study J-LTS CSR Table 11.2.4.1.1～Table 11.2.4.2.11 参照）。

2.7.3.3.4 DIALIZE 試験

年齢、性別、ベースラインの体重及びベースラインの S-K による部分集団においても、概して奏効例の割合は全体集団と一貫性が認められた（DIALIZE study additional analysis Table 3.3.2.1～Table 3.3.2.5 参照）。

2.7.3.3.4 日本人を含まない ZS の完了済の海外臨床試験（参考資料）における有効性

参考資料（ZS-002 試験、ZS-003 試験、ZS-004 試験、ZS-004E 試験及び ZS-005 試験）の詳細は、各 CSR（CTD モジュール 5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.1.3、5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2 項）参照のこと。

2.7.3.3.4.1 試験の概要

ZS-002 試験及び ZS-003 試験では、無作為化二重盲検下の補正期（ZS-002 試験：48 時間以上 96 時間まで、ZS-003 試験：48 時間）に、プラセボ又は ZS（ZS-002 試験：0.3、3、10 g tid、ZS-003 試験：1.25、2.5、5、10 g qd）を投与し、補正期における適切な用量を検討した。これら 2 試験により ZS 10 g の有効性及び安全性が確認されたため、次の試験である ZS-004 試験及び ZS-005 試験の非盲検での補正期では、ZS 10 g tid を選択した。

ZS-003 試験及び ZS-004 試験では、無作為化二重盲検下の維持期（ZS-003 試験：12 日間、ZS-004 試験：28 日間）に、補正期で正常 S-K 値を達成した患者を対象として治験薬（ZS-003 試験：ZS のみ、ZS-004 試験：プラセボ又は ZS）を投与した。投与する ZS の用量を ZS-003 試験は 1.25、2.5、5、10 g qd、ZS-004 試験は 5、10、15 g qd とし、ZS の継続投与により S-K 値の管理が可能か、及び ZS の投与を中止すると高カリウム血症を再発するかどうかを評価した。

ZS-004E 試験及び ZS-005 試験において、非盲検下で正常 S-K 値の維持治療のための ZS 長期投与について（ZS-004E 試験：11 カ月まで、ZS-005 試験：12 カ月まで）検討した。長期の維持期の一部として、患者の治療反応性に基づいた用量調整を個別に行い、評価した。維持期開始時の ZS の用量は、ZS-004E 試験を 10 g qd、ZS-005 試験を 5 g qd とした。維持期中、i-STAT の S-K 値に基づき ZS の用量を 5 g qd 毎に増量又は減量し、最大 15 g qd 又は最小 5 g qd に、正常 S-K 値を維持するために用量を調整した。

詳細は、各 CSR（CTD モジュール 5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.1.3、5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2 項）参照のこと。

2.7.3.3.4.2 有効性の概要

2.7.3.3.4.2.1 補正期

ZS-002 試験及び ZS-003 試験では、ZS 10 g tid 後 48 時間において主要評価項目とした S-K 値の exponential rate of change におけるプラセボとの差は、プラセボと比較して有意な減少が認められた。これは、非盲検下で行った ZS-004 の結果と一貫していた。詳細は、各 CSR (CTD モジュール 5.3.5.1.1、5.3.5.1.2 及び 5.3.5.1.3 項) 参照のこと。

2.7.3.3.4.2.2 維持期

補正期に正常カリウム値 (S-K 値 ; 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下) を達成した患者を維持期の対象例とした。ZS-003 試験及び ZS-004 試験では、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。それぞれ 12 日間、28 日間の維持期において、ZS 5 g qd、ZS 10 g qd、ZS 15 g qd により正常 S-K 値の維持効果の持続が示された。さらに、ZS-004E 試験及び ZS-005 試験の 11 カ月及び 12 カ月までの長期投与試験において、正常 S-K 値の持続が示された。詳細は、各 CSR (CTD モジュール 5.3.5.1.2、5.3.5.1.3、5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2 項) 参照のこと。

2.7.3.3.4.2.3 部分集団における有効性の概要

人口統計学的特性 (年齢、性別、人種、地域)、ベースライン時の eGFR、ベースライン時の S-K 値、合併症 (CKD の有無、HF の有無、DM の有無)、及び RAASi 使用を臨床的に重要な部分集団と事前に統計解析計画書で定義し、ZS の有効性について解析した。

ZS-003 試験及び ZS-004 試験では、CKD の有無、HF の有無、DM の有無、ベースライン時の eGFR、RAASi 使用の有無別の部分集団と同様に、年齢、性別、人種、地域別の部分集団においても補正期での S-K 値は減少を示した。維持期のベースラインから投与終了時点の S-K 値の平均変化量は、すべての部分集団において、それぞれの ZS の用量で一貫していた。各 CSR (CTD モジュール 5.3.5.1.2 及び 5.3.5.1.3 項) 参照のこと。

合併症の定義について、アストラゼネカ社は CSR における合併症の定義よりも広範な定義を用いることが適切と判断したため、CSR 及び CTD 間で部分集団解析における合併症の定義が異なる。しかし、MedDRA SMQ (狭義) によって定義した合併症の部分集団に対する有効性の評価から、ベースライン時の定義及び MedDRA SMQ (狭義) の定義による部分集団において、有効性の一貫性が認められた。有効性の結果に、CKD、HF、DM の定義による影響がなかった。

2.7.3.3.4.3 結論

高カリウム血症患者に ZS 10 g tid を 48 時間まで投与したとき、プラセボと比較し大きな S-K 値の低下が認められた。投与開始後 48 時間における正常 S-K 値の患者の割合は、プラセボ群の 47.8% に対し ZS 10 g tid 群では 86.4% であった (ZS-003 試験)。S-K 値低下効果は速やかに発現し、投与後 1 時間で統計学的に有意な S-K 値の低下が認められた (ZS-004 試験)。更に、ベースラインの S-K 値に関係なく、ZS は S-K 値を正常範囲内まで低下させたが、ベースラインの S-K 値が高いほど低下の程度が大きかった。ベースラインの S-K 値が 6 mmol/L を超える患者でも、正常 S-K 値まで低下させることができた (ZS-005 試験)。

ZS の qd を継続することで、S-K 値を正常範囲内に維持し続けられることが明らかになった。正常 S-K 値が維持されていた患者の割合は用量依存的に増加し、28 日間の無作為化プラセボ対照維持期の終了時点で正常 S-K 値であった患者の割合は、プラセボ群で 47.6% に対し、ZS 5 g qd 群で 71.1%、ZS 10 g qd 群で 76.1% であった (ZS-004 試験)。

ZS の qd 及び用量増減レジメンにより長期（最長 12 カ月）にわたって正常 S-K 値を維持できることが、非盲検試験の ZS-004E 試験及び ZS-005 試験で明らかとなり、維持期を通じた平均 S-K 値は患者の 88.4%で 5.1 mmol/L 以下であり、ほぼ全例で 5.5 mmol/L 以下であった（ZS-005 試験）。

全般的に、合併症（CKD の有無、HF の有無、DM の有無及びベースラインの eGFR）及び RAASi 使用の有無とは無関係に、ZS は S-K 値を低下させ、かつ正常 S-K 値を維持していた。更に、年齢、性別、人種及び地域等の人口統計学的特性による部分集団のすべてで、ZS は一貫した有効性を示した。

2.7.3.3.5 有効性に関する全般的な結論

J-DFS 試験、HARMONIZE Global 試験及び J-LTS 試験において、ZS 10 g tid を 24 時間及び 48 時間投与した結果は臨床的に意味のある S-K 値の減少を示し、試験間で一貫性が認められた。さらに、ZS 5 g qd 又は ZS 10 g qd を継続することにより、効果的な正常 S-K 値の管理が可能であった。これらの結果は参考資料の結果と一貫性が認められた。また DIALIZE 試験において、ZS 5 g qd、ZS 10 g qd 又は ZS 15 g qd により、血液透析患者に対しても効果的な正常 S-K 値の管理が可能であった。

2.7.3.3.5.1 J-DFS 試験

- 初回投与後 48 時間までの S-K 値の exponential rate of change は、ZS 10 g tid 群及び ZS 5 g tid 群のいずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少した。
- S-K 値の補正において ZS 10 g tid 群は ZS 5 g tid 群と比較してより有効で、用量依存的な傾向が認められた。
- ZS 10 g tid 群では、有効性は早期（初回投与後 1 時間）から認められた。
- 48 時間の投与期間の各規定の測定時点における正常 S-K 値の患者の割合は、全ての測定時点で ZS 10 g tid 群はプラセボ群と比較して高かった。
- ZS の有効性は、CKD の有無、HF の有無、DM の有無、RAASi 使用の有無、年齢、性別、ベースラインの体重、ベースラインの eGFR、ベースラインの S-K 値及び利尿薬の使用の有無による様々な部分集団で一貫性が認められた。

2.7.3.3.5.2 HARMONIZE Global 試験

- 補正期：ZS 10 g tid により S-K 値の低下が認められた。
 - ベースラインから 48 時間後までの S-K 値の変化は、統計学的に有意に減少した（ベースラインの 5.71 mmol/L から平均して 1.28 mmol/L の低下）。
 - ZS 10 g tid の初回投与後 24 時間及び 48 時間に、それぞれ 63.3%及び 89.1%の患者が正常 S-K 値を達成した。
- 維持期：検証的な S-K 値解析のすべてにおいて、ZS 5 g qd 群及び ZS 10 g qd 群はプラセボ群に対して統計学的に有意であり、かつ用量依存性が認められた。
 - Day 8～Day 29 の S-K 値の最小二乗幾何平均は、ZS 5 g qd 群及び ZS 10 g qd 群ともにプラセボ群と比較して統計学的に有意に低く、さらに用量依存的な平均 S-K 値の低下が認められた。

- － 投与終了時点における正常 S-K 割合のオッズは、ZS 5 g qd 群及び ZS 10 g qd 群ともにプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く、さらに ZS 5 g qd 群よりも ZS 10 g qd 群の方が高かった。
- － Day 8～Day 29 に正常 S-K 値が維持されていた日数の最小二乗平均は、ZS 5 g qd 群及び ZS 10 g qd 群ともにプラセボ群よりも統計学的に有意に長く、さらに用量依存的な平均日数の増加が認められた。
- － 高カリウム血症の発現リスクは、ZS 5 g qd 群及び ZS 10 g qd 群ともにプラセボ群と比較して統計学的に有意に低く、さらに用量依存的なハザード比の低下が認められた。
- 有効性の結果は、HF の有無、DM の有無、CKD の有無、RAASi 使用の有無、年齢、性別、ベースラインの体重、ベースラインの eGFR、ベースラインの S-K 値及び利尿薬の使用の有無による様々な部分集団で一貫性が認められた。

日本人集団において、概して全体集団と結果の一貫性が認められた。

2.7.3.3.5.3 J-LTS 試験

補正期

- 大多数の患者（81.3%）が初回投与後 48 時間までに正常 S-K 値を達成し、1 例が 72 時間後までの投与を受けた。全ての患者が維持期へ移行した。

維持期

- 各測定時点において、大多数の患者が正常 S-K 値であった。
- 正常 S-K 値であった平均日数は、207.7 日（標準偏差：109.5 日）であった。
- 93.3 %（95% CI：88.1 %, 96.8 %）の患者の平均 S-K 値が 5.1 mmol/L 以下、及び 100.0 %（95% CI：97.6%, 100 %）の患者の平均 S-K 値が 5.5 mmol/L であった。
- ZS 投与期間中、血清アルドステロンの平均変化量は減少し、血清重炭酸塩の平均変化量は増加した。
- SF-36 v2 質問票を用いて健康関連 QOL を測定した結果、ZS の投与前後で明らかな変化は認められなかった。

2.7.3.3.5.4 DIALIZE 試験

- 主要評価項目とした奏効例の割合において、ZS 群の割合がプラセボ群と比較して高く、統計学的に有意であった（ $p < 0.001$ ）。
- 副次的評価項目とした治療を必要とした患者の割合において、ほとんどの患者がレスキュー治療を必要とせず、ZS 群及びプラセボ群とに顕著な差は認められなかった。
- 評価期間における S-K 値の変化量及び K gradient は、プラセボ群と比較して ZS 群で減少した。

日本人集団において、概して全体集団と結果の一貫性が認められた。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

高カリウム血症の補正を目的とする推奨開始用量は ZS 10 g tid で、正常 S-K 値を達成するまで最長 48 時間投与する。48 時間まで投与しても正常 S-K 値に達しなかった患者は ZS の投与を中止し、他の治療法を検討すべきである。正常 S-K 値の維持を目的とする推奨開始用量は ZS 5 g qd で、10 g qd 又は 5 g qod まで増減可能である。評価資料の結果は、参考資料の結果と一貫性が認められた。また血液透析を受けている高カリウム血症患者には、非透析日に 5 g qd を ZS の開始用量とし、最大用量は非透析日に 15 g qd とした。

2.7.3.4.1 補正期

補正期の用量は J-DFS 試験で評価した。正常 S-K 値を達成した患者の割合が ZS 10 g tid 群で高かったため、開始用量を ZS 10 g tid とした (2.7.3.3.2.1 項参照)。J-DFS 試験、HARMONIZE Global 試験及び J-LTS 試験の補正期において、ZS 10 g tid 開始後 48 時間における正常 S-K 値の患者の割合は増加した (2.7.3.3.2 項参照)。いずれの試験においても (全体集団及び日本人集団)、ZS 10 g tid 開始後 48 時間で大多数の患者が正常 S-K 値を達成した。初回投与後 72 時間まで投与したのは 1 例のみであった。さらに、様々な部分集団の有効性が概して全体集団と一貫していた (2.7.3.3.3 項参照)。

ZS-002 試験及び ZS-003 試験では、ZS 10 g tid により S-K 値を減少させることを支持し、非盲検下で ZS 10 g tid の補正期を設定した ZS-004 試験及び ZS-005 試験では、両試験とも患者の大多数が初回投与後 24 時間及び 48 時間で正常 S-K 値に達した。さらに、ZS-005 試験において、初回投与後 72 時間で正常 S-K 値に達した患者の割合は 77.9%であった (study ZS-002 CSR Table 11-6, study ZS-003 CSR Table 11-10, study ZS-004 CSR Table 11-8 及び study ZS-005 CSR table 11-6 参照)。この用量反応性は、ZS-002 試験、ZS-003 試験及び ZS-004 試験において、複数の評価項目及び複数の部分集団において認められている。

評価資料及び参考資料の試験結果は、48 時間までの ZS 10 g tid が非透析患者において基礎疾患に拘らず高カリウム血症補正における開始用量として推奨されることを支持している。

2.7.3.4.2 維持期

開始用量

正常 S-K 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、平均 S-K 値の用量依存的な低下が認められた。維持期の終了時点で正常 S-K 値を維持した患者の割合は用量依存的に増加した。日本人集団における結果は、全体集団と一貫性が認められた (2.7.3.3.2.2 項参照)。

ZS-003 試験及び ZS-004 試験では、維持期の投与終了時点で正常 S-K 値を維持した患者の割合は、ZS の高用量の方が高かった。しかし、5 g qd を超える ZS 用量における上昇した患者の割合は比較的小さかった。有効性に関する他の評価項目において、ZS の用量間での用量反応関係にばらつきがみられた (Global CTD Module 273 Figure 18 参照)。

評価資料及び参考資料の試験結果から、正常 S-K 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 5 g qd であると考えられた。

用量調整

ZS-004E 試験及び ZS-005 試験に基に、実臨床とより関連のある用量増減スキームが J-LTS 試験の長期維持期でデザインされた。維持期への移行基準を i-STAT による S-K 値で、3.5 mmol/L

以上 5.0 mmol/L 以下とし、投与開始用量を 5 g qd とした。J-LTS 試験では表 24 に示すように i-STAT の S-K 値に基づいて増減可能とする用量調節スキームについて設定した。

表 24 J-LTS 試験における用量調整の規定

現在の用量	i-STAT による S-K 値 (mmol/L)	用量調整
5 g qod 又は 2.5 g qd	2.9 以下 3.0 以上 3.4 以下 3.5 以上 5.0 以下 5.1 以上 6.5 以下 6.5 超	投与中止 投与中止 変更なし 5 g qd 投与中止
5 g qd	2.9 以下 3.0 以上 3.4 以下 3.5 以上 5.0 以下 5.1 以上 6.5 以下 6.5 超	投与中止 5 g qod 又は 2.5 g qd 変更なし 10 g qd 投与中止
10 g qd	2.9 以下 3.0 以上 3.4 以下 3.5 以上 5.0 以下 5.1 以上 6.5 以下 6.5 超	投与中止 5 g qd 変更なし 15 g qd 投与中止
15 g qd	2.9 以下 3.0 以上 3.4 以下 3.5 以上 6.5 以下 6.5 超	投与中止 10 g qd 変更なし 投与中止

i-STAT：携帯型血液分析機器、qd：1 日 1 回投与、qod：隔日投与、S-K：血清カリウム
J-LTS 試験の CSR 表 6 から引用

5 g qd から 5 g qod 又は 2.5 g qd へ減量する場合用量調整の規定：

- 先に組み入れられた 75 例
 - 5 g qod (Visit 17 まで)
 - 2.5 g qd (Visit 17 から 52 週目 [投与終了時] まで)
- 残りの 75 例
 - 2.5 g qd (Visit 17 まで)
 - 5 g qod (Visit 17 から 52 週目 [投与終了時] まで)

J-LTS 試験において、維持期で 1 回以上用量調整を行った患者は 64.0% (150 例中 96 例) であり、Day 362 時点で 79.5% の患者 (122 例中 97 例) が正常 S-K 値を維持し、長期間にわたり正常 S-K 値を維持できることが確認された (2.7.3.3.2.3 項及び study J-LTS CSR Table 11.3.1.6 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。6.7% (10 例) が 1 回以上

ZS 2.5 g qd 又は ZS 5 g qod へ減量した（study J-LTS CSR Table 11.3.1.4 参照）。ZS 2.5 g qd 又は ZS 5 g qod の減量を要した患者は少数で、患者毎について明らかな差は認められなかった（study J-LTS CSR Appendix 12.2.5.1 及び Appendix 12.2.6.1 参照）。したがって、ZS 5 g qod を投与することで十分であると考えられ、維持期で推奨される用量調節スキームは、開始用量を 5 g qd とし、10 g qd まで増量又は 5 g qod まで減量可能とする用量調節法である。

ZS-005 試験では、投与を受けた患者の 55.9%（746 例中 417 例）で長期維持期に 1 回以上の用量調節を行い、3.5%（746 例中 26 例）が 5 g qd から 5 g qod に 1 回以上減量した（study ZS-005 CSR, Post hoc Statistical Table 14.3.1.4 参照）。

以上より、評価資料及び参考資料の試験結果は、非透析患者において基礎疾患に拘らず高カリウム血症患者で維持期の推奨開始用量を ZS 5 g qd とし、10 g qd まで増量又は 5 g qod まで減量可能とすることを支持するものであった。

2.7.3.4.3 血液透析患者

DIALIZE 試験では、非透析日に 5 g qd を ZS の開始用量とし、最大用量は非透析日に 15 g qd とした。

評価期間において、プラセボ群と比較して ZS 群で奏効例の割合が統計学的に有意に高かった（ZS 群：40 例、41.2%、プラセボ群：1 例、1.0%、 $p<0.001$ ）。全治療期間において、レスキュー治療を要した患者はわずかであり（7 例、3.6%）、また両群での割合は同程度であった（ZS 群：2 例、2.1%、プラセボ群：5 例、5.1%）（DIALIZE study CSR Table 20 参照）。用量調節期間後（Visit 10）の ZS 投与群において、ZS 5 g qd 群が 33 例（36.7%）、ZS 10 g qd 群が 39 例（43.3%）及び ZS 25 g qd 群が 17 例（18.9%）であった。（DIALIZE study CSR Table 25 参照）。

日本人集団においても、奏効例の割合について全体集団と一貫性が認められた（ZS 群：20 例、71.4%、プラセボ群：0 例、0.0%）。日本人集団の ZS 群でレスキュー治療が必要な患者はいなかった（2.7.3.3.2.4 項参照）。用量調節期間後（Visit 10）において、ZS 群のほとんどの患者が ZS 5 g qd 又は ZS 10 g qd の投与を受け（それぞれ 12 例 [42.9%] 及び 14 例 [50.0%]）、1 例（3.6%）が ZS 15 g qd の投与を受けた（DIALIZE study Japanese subset Output Table J11.3.1.2 参照）。

これらの結果は、血液透析施行中の高カリウム血症患者では非透析日に 5 g qd を ZS の開始用量とし、15 g qd まで増量可能であることを支持するものであった。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

長期投与試験の J-LTS 試験では、12 カ月まで効果の持続が認められ、効果の減弱（耐薬性）は認められなかった。J-LTS 試験において、用量調整スキームを用いた ZS の投与によって最長 12 カ月間の正常 S-K 値が維持され、平均 S-K 値は正常範囲内に保たれ、臨床的に問題のある S-K 値の一時的な増加は少なく、臨床的に意味のある低カリウム血症のリスクも低かった。さらに、ZS の投与終了後に平均 S-K 値が増加したことから、ZS は 12 カ月投与後も効果が持続したことが支持された。詳細は 2.7.3.3.2.3 項及び CTD モジュール 2.7.4.3.2.1.1.2 を参照のこと。

ZS-005 試験で維持期（継続投与期）の Day 8～Day 365 に平均 S-K 値が 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下であった患者の割合は、78.1%（95% CI：74.9%～81.0%）であった（study ZS-005 CSR Table 14.2.2.3.1）。

ZS-004E 試験で維持期の Day 8～Day 337 に平均 S-K 値が 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下であった患者の割合は、79.2% (95% CI : 70.8%～86.0%) であった (study ZS-004E CSR Table 14.2.1.3.1)。

ZS-005 試験及び ZS-004E 試験では、維持期の各評価時点で平均 S-K 値が正常範囲内であった患者の割合はほぼ一定の範囲で推移し、それぞれ 69.1%～83.4%及び 71.0%～84.3%であった。さらに、ZS の投与を中止後、試験の最終日 (最終投与後 7 日) には S-K 値が増加していた。

参考資料である長期試験 (ZS-005 試験と ZS-004E 試験) で、12 カ月にわたって効果の減弱は示唆されていない (2.7.3.3.4 項参照)。

第2部 CTDの概要

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

版番号：■

2.7.4 臨床的安全性

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	10
本概要内での取り決め	12
2.7.4.1 医薬品への曝露	13
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述	13
2.7.4.1.1.1 安全性試験の概要及び併合解析	14
2.7.4.1.1.2 薬理学的クラスエフェクト	23
2.7.4.1.1.3 関連する非臨床所見	23
2.7.4.1.1.4 安全性評価項目の収集及び評価方法	24
2.7.4.1.1.4.1 安全性評価項目の収集	24
2.7.4.1.1.4.2 評価方法	25
2.7.4.1.1.5 安全性試験の叙述	27
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況	33
2.7.4.1.2.1 被験者内訳	33
2.7.4.1.2.1.1 評価資料	33
2.7.4.1.2.1.2 参考資料	40
2.7.4.1.2.2 曝露の程度	42
2.7.4.1.2.2.1 評価資料	42
2.7.4.1.2.2.2 参考資料	48
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	49
2.7.4.1.3.1 評価資料	49
2.7.4.1.3.1.1 補正期	49
2.7.4.1.3.1.2 維持期	56
2.7.4.1.3.1.3 DIALIZE 試験	60
2.7.4.1.3.2 参考資料	62
2.7.4.1.3.2.1 補正期	62
2.7.4.1.3.2.2 維持期	63
2.7.4.2 有害事象	65
2.7.4.2.1 有害事象の解析	65
2.7.4.2.1.1 有害事象の全般的状況	65
2.7.4.2.1.1.1 補正期	65
2.7.4.2.1.1.2 維持期	67
2.7.4.2.1.1.3 血液透析患者における有害事象	68
2.7.4.2.1.2 比較的良好にみられる有害事象	69
2.7.4.2.1.2.1 評価資料	69
2.7.4.2.1.2.2 参考資料	83
2.7.4.2.1.3 死亡	94
2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象	95
2.7.4.2.1.4.1 評価資料	95
2.7.4.2.1.4.2 参考資料	100
2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象	108

2.7.4.2.1.5.1	評価資料.....	108
2.7.4.2.1.5.2	参考資料.....	112
2.7.4.2.1.6	器官別又は症候群別有害事象の解析	119
2.7.4.2.1.6.1	AESI	119
2.7.4.2.1.6.2	浮腫関連事象.....	120
2.7.4.2.2	個別有害事象の文章による説明	121
2.7.4.3	臨床検査値の評価	122
2.7.4.3.1	血液学的検査.....	122
2.7.4.3.1.1	評価資料.....	122
2.7.4.3.1.1.1	補正期.....	122
2.7.4.3.1.1.2	維持期.....	124
2.7.4.3.1.1.3	DIALIZE 試験	127
2.7.4.3.1.2	参考資料.....	127
2.7.4.3.1.2.1	補正期.....	127
2.7.4.3.1.2.2	維持期.....	128
2.7.4.3.2	生化学検査	129
2.7.4.3.2.1	血清カリウム値	129
2.7.4.3.2.1.1	評価資料.....	129
2.7.4.3.2.1.2	参考資料.....	131
2.7.4.3.2.2	主な生化学検査	132
2.7.4.3.2.2.1	評価資料.....	132
2.7.4.3.2.2.2	参考資料.....	139
2.7.4.3.2.3	その他の生化学検査.....	141
2.7.4.3.2.3.1	評価資料.....	141
2.7.4.3.2.3.2	参考資料.....	142
2.7.4.3.3	尿検査.....	144
2.7.4.3.3.1	評価資料.....	144
2.7.4.3.3.1.1	補正期.....	144
2.7.4.3.3.1.2	維持期.....	144
2.7.4.3.3.1.3	DIALIZE 試験	144
2.7.4.3.3.2	参考資料.....	145
2.7.4.3.3.2.1	補正期.....	145
2.7.4.3.3.2.2	維持期.....	145
2.7.4.4	バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	146
2.7.4.4.1	バイタルサイン	146
2.7.4.4.1.1	評価資料.....	146
2.7.4.4.1.1.1	補正期.....	146
2.7.4.4.1.1.2	維持期.....	146
2.7.4.4.1.1.3	DIALIZE 試験	147
2.7.4.4.1.2	参考資料.....	147
2.7.4.4.1.2.1	補正期.....	147
2.7.4.4.1.2.2	維持期.....	147
2.7.4.4.2	心電図.....	148
2.7.4.4.2.1	評価資料.....	148
2.7.4.4.2.1.1	補正期.....	148

2.7.4.4.2.1.2	維持期.....	150
2.7.4.4.2.1.3	DIALIZE 試験	152
2.7.4.4.2.2	参考資料.....	152
2.7.4.4.2.2.1	補正期.....	152
2.7.4.4.2.2.2	維持期.....	153
2.7.4.4.3	身体所見.....	155
2.7.4.4.3.1	DIALIZE 試験	155
2.7.4.5	特別な患者集団及び状況下における安全性	156
2.7.4.5.1	内因性要因	156
2.7.4.5.1.1	性別の影響	156
2.7.4.5.1.1.1	HARMONIZE Global 試験.....	156
2.7.4.5.1.1.2	DIALIZE 試験	158
2.7.4.5.1.2	年齢の影響	159
2.7.4.5.1.2.1	HARMONIZE Global 試験.....	159
2.7.4.5.1.2.2	DIALIZE 試験	161
2.7.4.5.1.3	体重の影響	162
2.7.4.5.1.3.1	HARMONIZE Global 試験.....	162
2.7.4.5.1.3.2	DIALIZE 試験	164
2.7.4.5.1.4	ベースラインのカリウム値の影響.....	165
2.7.4.5.1.4.1	HARMONIZE Global 試験.....	165
2.7.4.5.1.4.2	DIALIZE 試験	167
2.7.4.5.1.5	ベースラインの eGFR の影響	168
2.7.4.5.1.6	CKD の影響.....	170
2.7.4.5.1.7	心不全の影響.....	172
2.7.4.5.1.7.1	HARMONIZE Global 試験.....	172
2.7.4.5.1.7.2	DIALIZE 試験	174
2.7.4.5.1.8	糖尿病の影響.....	175
2.7.4.5.1.8.1	HARMONIZE Global 試験.....	175
2.7.4.5.1.8.2	DIALIZE 試験	177
2.7.4.5.2	外因性要因	178
2.7.4.5.2.1	RAAS 阻害薬使用の影響	178
2.7.4.5.2.1.1	HARMONIZE Global 試験.....	178
2.7.4.5.2.1.2	DIALIZE 試験	180
2.7.4.5.2.2	利尿剤使用の影響	181
2.7.4.5.2.2.1	HARMONIZE Global 試験.....	181
2.7.4.5.2.2.2	DIALIZE 試験	183
2.7.4.5.3	薬物相互作用.....	184
2.7.4.5.4	妊娠及び授乳時の使用	184
2.7.4.5.5	過量投与	184
2.7.4.5.6	薬物乱用	184
2.7.4.5.7	離脱症状及び反跳現象	185
2.7.4.5.8	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害.....	186
2.7.4.6	市販後データ	186
2.7.4.7	安全性の結論.....	187

表目次

表 1	安全性を評価した臨床試験一覧	16
表 2	ZS-002、ZS-003 及び ZS-004 試験の投与群ごとの被験者数.....	22
表 3	安全性評価のための臨床検査項目	25
表 4	被験者の内訳（J-DFS 試験、全被験者）	33
表 5	維持期：被験者の内訳（HARMONIZE Global 試験、全被験者及び日本人集団）	36
表 6	補正期及び維持期：被験者の内訳（J-LTS 試験、全被験者）	38
表 7	被験者の内訳（DIALIZE 試験、全被験者及び日本人集団）	39
表 8	維持期：曝露の程度（HARMONIZE Global 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）	43
表 9	維持期：曝露の程度（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）	45
表 10	維持期の用量ごとの曝露量（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）	46
表 11	曝露の程度（DIALIZE 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）	47
表 12	Visit 毎の治験薬投与量（DIALIZE 試験、安全性解析対象集団）	48
表 13	人口統計学的特性及びベースライン特性（J-DFS 試験、FAS）	50
表 14	その他のベースライン特性（J-DFS 試験、FAS）	51
表 15	補正期及び維持期：人口統計学的特性（J-LTS 試験、安全性解析対象集団） ..	53
表 16	補正期及び維持期：疾患特性（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）	54
表 17	補正期及び維持期：その他のベースライン特性（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）	54
表 18	維持期：人口統計学的特性及びベースライン特性（HARMONIZE Global 試験、全体集団及び日本人集団の FAS）	57
表 19	維持期：患者特性（HARMONIZE Global 試験、全体集団及び日本人集団の FAS）	58
表 20	維持期：ベースラインの疾患特性（HARMONIZE Global 試験、全体集団及び日本人集団の FAS）	59
表 21	人口統計学的特性（DIALIZE 試験、全体集団及び日本人集団の FAS）	61
表 22	ベースライン特性（DIALIZE 試験、全体集団及び日本人集団の FAS）	61
表 23	有害事象の発現状況（J-DFS 試験、安全性解析対象集団）	65
表 24	補正期：有害事象の発現状況（HARMONIZE Global 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）	66
表 25	補正期：有害事象の発現状況（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）	66

表 26	維持期：有害事象の発現状況（HARMONIZE Global 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）	67
表 27	維持期：有害事象の発現状況（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）	68
表 28	有害事象の発現状況（DIALIZE 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）	69
表 29	SOC 及び PT 別の有害事象（J-DFS 試験、安全性解析対象集団）	69
表 30	SOC 及び PT 別の治験薬と関連ありと判断された有害事象（J-DFS 試験、安全性解析対象集団）	71
表 31	維持期：全体集団のいずれかの投与群で 2 例以上に認められた SOC 及び PT 別の有害事象（HARMONIZE Global 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）	73
表 32	維持期：PT 別の治験薬と関連ありと判断された有害事象（HARMONIZE Global 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）	74
表 33	維持期：2%以上に認められた PT 別の有害事象（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）	75
表 34	2%以上に認められた PT 及び発現時期別の有害事象（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）	77
表 35	維持期：SOC 及び PT 別の治験薬と関連ありと判断された有害事象（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）	79
表 36	全体集団のいずれかの投与群で 2%超に認められた SOC 及び PT 別の有害事象（DIALIZE 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）	81
表 37	PT 別の治験薬と関連ありと判断された有害事象（DIALIZE 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）	82
表 38	補正期：SOC 別の有害事象（ZS-002、ZS-003 及び ZS-004 試験、安全性解析対象集団）	83
表 39	補正期：SOC 別の有害事象（ZS-005 試験、安全性解析対象集団）	84
表 40	維持期：いずれかの投与群で 2.0%以上に認められた SOC 及び PT 別の有害事象（ZS-003 及び ZS-004 試験、安全性解析対象集団）	87
表 41	維持期：2%以上に認められた SOC 及び PT 別、並びに期間別の有害事象（ZS-004E 試験、安全性解析対象集団）	90
表 42	維持期：2%以上に認められた SOC 及び PT 別の有害事象（ZS-005 試験、安全性解析対象集団）	92
表 43	維持期：SOC 及び PT 別の重篤な有害事象（HARMONIZE Global 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）	96
表 44	維持期：SOC 及び PT 別の重篤な有害事象の概要（J-LTS 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）	97
表 45	SOC 及び PT 別の重篤な有害事象（DIALIZE 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）	99

表 46	維持期：SOC 及び PT 別の重篤な有害事象（ZS-003 及び ZS-004 試験、安全性解析対象集団）	101
表 47	維持期：SOC 及び PT 別の重篤な有害事象（ZS-004E 試験、安全性解析対象集団）	105
表 48	維持期：SOC 及び PT 別の 4 例以上に認められた重篤な有害事象（ZS-005 試験、安全性解析対象集団）	107
表 49	維持期：SOC 及び PT 別の投与中止に至った有害事象（HARMONIZE Global 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）	109
表 50	維持期：SOC 及び PT 別の投与中止に至った有害事象（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）	110
表 51	SOC 及び PT 別の投与中止に至った有害事象（DIALIZE 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）	111
表 52	維持期：SOC 及び PT 別の投与中止に至った有害事象（ZS-003 及び ZS-004 試験、安全性解析対象集団）	114
表 53	維持期：SOC 及び PT 別の投与中止に至った有害事象（ZS-004E 試験、安全性解析対象集団）	117
表 54	維持期：SOC 及び PT 別の 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象（ZS-005 試験、安全性解析対象集団）	118
表 55	維持期：グループ事象及び PT 別の AESI（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）	120
表 56	各試験の個別の有害事象の叙述	121
表 57	補正期：血液学的検査で変化が認められた被験者の割合（HARMONIZE Global 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）	123
表 58	維持期：血液学的検査値に変化が認められた被験者の割合（HARMONIZE Global 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）	125
表 59	維持期：血液学的検査に変化が認められた被験者の割合（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）	127
表 60	補正期：生化学検査に変化が認められた被験者の割合（HARMONIZE Global 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）	133
表 61	維持期：生化学検査値で変化が認められた被験者の割合（HARMONIZE Global 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）	136
表 62	生化学検査値に変化が認められた患者の割合（DIALIZE 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）	138
表 63	補正期における補正 QT 間隔（QTcF）（HARMONIZE Global 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）	149
表 64	補正期：臨床的に意味のある QTcF 値が認められた被験者の割合（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）	150
表 65	維持期における補正 QT 間隔（QTcF）（HARMONIZE Global 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）	151

表 66	維持期：臨床的に重要と考えられる基準に該当する QTcF 値が認められた被験者の割合（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）	152
表 67	維持期：いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象の基本語別、男女別の要約（HARMONIZE Global 試験、安全性解析対象集団）	157
表 68	いずれかの投与群で 2.0%超に認められた有害事象の基本語別、男女別の要約（DIALIZE 試験、安全性解析対象集団）	158
表 69	維持期：いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象の基本語別及び年齢別の要約（HARMONIZE Global 試験、安全性解析対象集団）	160
表 70	いずれかの投与群で 2.0%超に認められた有害事象の基本語別及び年齢別の要約（DIALIZE 試験、安全性解析対象集団）	161
表 71	維持期：いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象の基本語別及び体重別の要約（HARMONIZE Global 試験、安全性解析対象集団）	163
表 72	いずれかの投与群で 2.0%超に認められた有害事象の基本語別及び体重別の有害事象の要約（DIALIZE 試験、安全性解析対象集団）	164
表 73	維持期：いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象の基本語別及びベースラインのカリウム値別の有害事象の要約（HARMONIZE Global 試験、安全性解析対象集団）	166
表 74	いずれかの投与群で 2.0%超に認められた有害事象の基本語別及びベースラインのカリウム値別の有害事象の要約（DIALIZE 試験、安全性解析対象集団）	167
表 75	維持期：いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象の基本語別及び eGFR 別の有害事象の要約（HARMONIZE Global 試験、安全性解析対象集団）	169
表 76	維持期：いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象の基本語別及び CKD 合併の有無別の有害事象の要約（HARMONIZE Global 試験、安全性解析対象集団）	171
表 77	維持期：いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象の基本語別及び心不全合併の有無別の有害事象の要約（HARMONIZE Global 試験、安全性解析対象集団）	173
表 78	いずれかの投与群で 2.0%超に認められた有害事象の基本語別及び心不全合併の有無別の有害事象の要約（DIALIZE 試験、安全性解析対象集団）	174
表 79	維持期：いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象の基本語別及び糖尿病の有無別の有害事象の要約（HARMONIZE Global 試験、安全性解析対象集団）	176
表 80	いずれかの投与群で 2.0%超に認められた有害事象の基本語別及び糖尿病の有無別の有害事象の要約（DIALIZE 試験、安全性解析対象集団）	177
表 81	維持期：いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象の基本語別及び RAAS 阻害薬使用の有無別の有害事象の要約（HARMONIZE Global 試験、安全性解析対象集団）	179
表 82	いずれかの投与群で 2.0%超に認められた有害事象の基本語別及び RAAS 阻害薬使用の有無別の有害事象の要約（DIALIZE 試験、安全性解析対象集団）	180

表 83	維持期：いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象の基本語別及び利尿剤使用の有無別の有害事象の要約（HARMONIZE Global 試験、安全性解析対象集団）	182
表 84	いずれかの投与群で 2.0%超に認められた有害事象の基本語別及び利尿剤使用の有無別の有害事象の要約（DIALIZE 試験、安全性解析対象集団）	183
表 85	維持期：Day 337 から試験終了までの血清カリウムの平均変化（mmol/L）（ZS-004E 試験、ITT Population）	185
表 86	維持期の最終投与から試験終了までの血清カリウム値の変化（J-LTS 試験、最大解析対象集団）	186

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
AESI	注目すべき有害事象
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body mass index
BUN	尿素窒素
CKD	慢性腎不全
CPS	ポリスチレンスルホン酸カルシウム
CSR	総括報告書
DBP	拡張期血圧
ECG	心電図
eCRF	電子症例報告書
EOS	End of study
ESRD	末期腎不全
FAS	最大の解析対象集団
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
hCG	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HMG-CoA	3-hydroxy-3 methylglutaryl-coenzyme
IP	治験薬
i-STAT	携帯型血液分析器
KIM-1	Kidney injury molecule 1
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
NGAL	Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin
PBO	プラセボ
PCS	臨床的に意義のある
PT	基本語
Qb	(透析の) 血流量
qd	1 日 1 回投与
qod	隔日投与
QTc	補正 QT 間隔
RAASi	Renin angiotensin aldosterone system inhibitor
SAP	統計解析計画書
SBP	収縮期血圧
SD	標準偏差
S-Ca	血清カルシウム
S-HCO ₃	血清重炭酸塩
S-K	血清カリウム

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

略語及び専門用語	用語の説明
S-Mg	血清マグネシウム
S-Na	血清ナトリウム
S-PO ₄	血清リン酸塩
SOC	器官別大分類
SoCS	臨床的安全性
SPS	ポリスチレンスルホン酸ナトリウム
TEAE	有害事象
tid	1日3回投与
ULN	正常値上限
ZS	ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物（SZC と略すこともある）

本概要内での取り決め

本概要では、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）に補正する初期治療の期間。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、本概要ではいずれも「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 又は maintenance phase と同じ投与期間を意味し、本概要ではいずれも「維持期」と記載する。

2.7.4.1 医薬品への曝露

本概要に述べる経口懸濁液用粉末のジルコニウムナトリウム環状ケイ酸塩（ZS）（LOKELMA™）の開発プログラムを通じて ZS の安全性及び有効性データが得られている。以下の項に示す通り、高カリウム血症患者における補正期の 1 日 3 回投与（tid）による血清カリウム（S-K）値の補正、及びその後の維持期の 1 日 1 回投与（qd）による正常カリウム値の維持において、ZS が全般的に安全であり、かつ良好な忍容性を有するとのエビデンスが得られている。同様のエビデンスは高カリウム血症を有する血液透析患者における非透析日の 1 日 1 回投与による S-K 値の補正においても、得られている。

本申請に用いる ZS の安全性データは、主要な 4 試験（D9480C00002 試験 [HARMONIZE Global 試験]、D9480C00006 試験 [DIALIZE 試験]、D9482C00001 試験 [J-LTS 試験]、D9482C00002 試験 [J-DFS 試験]）及び日本人被験者が参加していない参考試験 7 試験（ZS-002 試験、ZS-003 試験、ZS-004 試験、ZS-004E 試験、ZS-005 試験、ZS-006 試験及び ZS-009 試験）から得られたデータである。主要な 4 試験のうち J-DFS 試験のみが第 II/III 相用量設定試験であり、他の試験は第 III 相試験である。

ZS の開発プログラムにおいて、2000 例を超える高カリウム血症患者が ZS の投与を 1 回以上受けた。このうち 96 例が血液透析施行中の高カリウム血症患者であった。

本概要に示す安全性データは、主要 4 試験の CSR に掲載されているデータを反映したものである。この他に、ZS-002 試験、ZS-003 試験、ZS-004 試験、ZS-004E 試験及び ZS-005 試験の安全性データも、主要な試験結果の参考データとして、本概要に示す。

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

J-DFS 試験、HARMONIZE Global 試験及び J-LTS 試験には、S-K 値を正常化するための補正期（J-DFS 試験及び HARMONIZE Global 試験では 48 時間、J-LTS 試験では 24～72 時間）を設定した。J-DFS 試験の補正期は二重盲検での投与、HARMONIZE Global 試験及び J-LTS 試験の補正期は非盲検での投与であった。HARMONIZE Global 試験及び J-LTS 試験で補正期を完了し、S-K 値が正常となった患者は継続投与の対象として適格とされ、HARMONIZE Global 試験では更に 28 日間（無作為化投与試験期 [維持期]）、J-LTS 試験では更に 12 カ月間（長期維持期）の治療を受けた。J-DFS 試験は補正期の用量設定試験として計画されたもので、維持期は設けていなかった。

これらの試験の補正期における ZS の用量は下記のとおりであった。

- J-DFS 試験：ZS 5 g、10 g 及びプラセボ tid を 48 時間投与
- HARMONIZE Global 試験：ZS 10 g tid を 48 時間投与
- J-LTS 試験：ZS 10 g tid を 24、48 又は 72 時間（3、6 又は 9 回）投与

HARMONIZE Global 試験の維持期では、補正期を完了し、正常カリウム値となった患者を ZS 5 g qd、10 g qd 及びプラセボ qd に 2:2:1 の比で無作為に割り付け、更に 28 日間二重盲検下で投与した。

J-LTS 試験は、日本人を対象に ZS の長期投与（12 カ月まで）の安全性を検討する第 III 相、多施設共同、非盲検試験であった。S-K 値を正常にするため ZS 10 g tid を 24～72 時間投与し（補正期）、その後、維持期に移行した。維持期は ZS 5 g qd の用法・用量から開始し、携帯型血液分析器（i-STAT）で測定したカリウム値に基づいて最大で 15 g qd、最小で 5 g 隔日投与（qod）（又は 2.5 g qd）まで、5 g qd 単位で増減可能とした。

DIALIZE 試験は、透析前高カリウム血症の発現を抑制するための第 IIIb 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。これは、血液透析施行中の末期腎不全（ESRD）患者において ZS の有効性及び安全性を検証し、用量を決定する最初の試験であった。患者は ZS 又はプラセボに 1:1 の比で無作為に割り付けられ、二重盲検下で 5 g qd を開始用量として非透析日に ZS を投与され、4 週間は用量調節が実施された。最高用量は 15 g qd とされた。4 週間経過後は投与量を変更せずに、さらに 4 週間の評価を継続し、合計 8 週間の投与を行った。

ZS は不溶性の無機化合物であり、体内に吸収されずに消化管内で局所的に活性を示し、特異的にカリウムに結合して S-K 濃度を低下させる。したがって、健康被験者で ZS の薬物動態を検討する通常の第 I 相試験は実施しなかった。ただし、ZS の作用機序の一部としてナトリウムイオン及び水素イオンがカリウムイオンと交換されることから、S-K 値低下という効果を発揮するにあたり、ZS の結晶から放出されたナトリウムの一部が体内に吸収される可能性もある。

完了した ZS-002 試験、ZS-003 試験及び ZS-004 試験で、尿中ナトリウム排泄の増加、若しくは臨床的に問題となる血清ナトリウム（S-Na）値の上昇、血圧上昇又は体重増加は認められなかったものの、一定の低ナトリウム・高カリウム食を摂取した健康被験者 30 例で、ZS を 5 g 及び 10 g の用量で 4 日間投与したときにナトリウム及びカリウムの排泄に及ぼしうする影響を明らかにする目的で、第 I 相単施設試験（ZS-006 試験）を計画した。ZS-006 試験に関する記述は臨床薬理 2.7.2.2.2.1 項にある。当該試験の安全性成績は、ZS-006 試験の CSR に記載している。

In vitro 試験では、胃のような酸性の pH 環境下で ZS が pH を上昇しうることが明らかになった。pH が上昇すると、溶解度が pH に依存する弱酸性又は塩基性の薬剤の溶解度が変化する可能性があり、その吸収にも影響が生じうる。そこで、健康被験者を対象として、薬物相互作用の可能性を検討する第 I 相、単回投与、単一順序クロスオーバー試験（ZS-009 試験）を計画した。当該試験の結果は、臨床薬理 2.7.2.2.2.2 項に示したが、臨床的に問題となる安全性の所見はなかった（ZS-009 試験の CSR 参照）。

安全性データは、血液透析施行中の ESRD 患者を含む高カリウム血症患者を試験ごとに解析し、ZS の全般的な忍容性を評価した。本申請における安全性の主要な評価は、主要な 4 試験である第 II/III 相試験（J-DFS）及び第 III 相試験（HARMONIZE Global 試験、J-LTS 試験及び DIALIZE 試験）の有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図のデータに基づいている。主要な試験のデータに加え、参考資料である ZS-002 試験、ZS-003 試験、ZS-004 試験、ZS-004E 試験及び ZS-005 試験のデータも裏付けデータとして提示する。また、有害事象は ICH 国際医薬品用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）でコード化し、ZS の用量別に有害事象プロファイルを提示する。さらに、人口統計学的特性、その他の内因性及び外因性要因別、並びに併用薬の使用の有無別でも示す。死亡、その他の重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象を含むその他の重要な事象についても要約する。

臨床検査値は、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査の項目について解析した。その他、全般的な患者の内訳、人口統計学的特性、併用薬、治験薬の曝露状況、バイタルサイン及び心電図、並びに非臨床安全性データについても提示する。

2.7.4.1.1.1 安全性試験の概要及び併合解析

高カリウム血症の治療を目的とした ZS の安全性プロファイルを支持する臨床試験一覧を表 1 に示す。

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

DIALIZE 試験は血液透析患者を対象としていた。また、J-LTS 試験は腹膜透析施行中の患者も組み入れ可能であったが、該当例はいなかった。J-LTS 試験は日本人を対象とした長期投与試験である。

表 1 安全性を評価した臨床試験一覧

試験番号 試験の目的 実施国	試験の相 試験デザイン	用法・用量	被験者数 ^a (日本人被験者)	主な選択基準	安全性評価項目
J-DFS D9482C00002 有効性及び安全性 日本	第 II/III 相 多施設共同、 用量反応	48 時間 tid ZS 5 g tid (48 時間) ZS 10 g tid (48 時間) プラセボ tid (48 時間)	34 例 (34 例) 36 例 (36 例) 33 例 (33 例)	Day1 の治験薬初回投与前 1 日以内に 60 (±10) 分あけた連続 2 回の i-STAT で測定したカリウム値が 2 回とも 5.1～6.5 mmol/L	有害事象 バイタルサイン 心電図 身体所見 臨床検査値 (血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査)
HARMONIZE Global D9480C00002 有効性及び安全性 日本、ロシア、 韓国、台湾	第 III 相 2 期 (補正期及び維持期)、 前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照	補正期 (48 時間) ZS 10 g tid	267 例 (68 例)	非盲検補正期 Day 1 の ZS 初回投与前 1 日以内に 60 (±10) 分あけた連続 2 回の i-STAT で測定したカリウム値が 2 回とも 5.1 mmol/L 以上	有害事象 身体所見 バイタルサイン 心電図 S-Ca、S-Mg、S-Na、S-PO ₄ 、S-HCO ₃ 、BUN 臨床検査値 (血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、低カリウム血症の評価)
		維持期 (28 日間) ZS 5 g qd ZS 10 g qd プラセボ qd	99 例 (26 例) 99 例 (27 例) 50 例 (13 例)	補正期を完了し、i-STAT で測定したカリウム値が正常範囲内 (3.5～5.0 mmol/L)	
J-LTS D9482C00001 長期投与の有効性及び安全性 日本	第 III 相 多施設共同、 非盲検、単群、用量調節可能	補正期 (24-72 時間) ZS 10 g tid	150 例 (150 例)	補正期 Day 1 の ZS 初回投与前 1 日以内に 60 (±15) 分あけた連続 2 回の i-STAT で測定したカリウム値が 2 回とも 5.1 mmol/L 以上 腹膜透析患者は、Day 1 前に 24 時間以上あけた連続 2 回の i-STAT で測定したカリウム値が 5.5～6.5 mmol/L であれば組入れ可能 (毎回、1 時間以上あけて 2 回にわたり i-STAT でカリウム値を測定する必要あり)。	有害事象 バイタルサイン 心電図 身体所見 臨床検査値 (血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査)
		維持期 (12 カ月まで) : ZS 5 g qd ZS は、i-STAT で測定したカリウム値に応じて 5 g 単位で最大 15 g qd、最小 5 g qod (又は 2.5 g qd) まで増減可能	150 例 (150 例)	補正期に ZS 10 g tid の投与を受けてから 24 時間後 (Visit 3)、48 時間後 (Visit 4) 又は 72 時間後 (Visit 5) に i-STAT カリウム値が 3.5～5.0 mmol/L	

表 1 安全性を評価した臨床試験一覧

試験番号 試験の目的 実施国	試験の相 試験デザイン	用法・用量	被験者数 ^a (日本人被験者)	主な選択基準	安全性評価項目
DIALIZE D9480C00006 有効性及び安全性 日本、ロシア、 英国、米国	第 III 相 多施設、前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照	ZS 5 g qd (計 8 週間) プラセボ qd (計 8 週間) 最初の 4 週間は、透析前 S-K 値を 4~5 mmol/L に維持するため、非透析日の ZS を最大 15 g まで調節可能。 5 週以降は、追加の調節は不可	96 例 (28 例) 99 例 (28 例)	無作為割付け前に 3 カ月以上、ESRD の治療として血液透析 (血液透析濾過) を週 3 回受けている。 透析前 S-K 値 (中央検査室による) が、スクリーニング中の最大透析間隔後に 5.4 mmol/L 超、1 回の最小透析間隔後に 5.0 mmol/L 超。 スクリーニング中の処方透析液中 K 濃度が 3 mmol/L 以下。 スクリーニング中の安定型血液透析/血液透析濾過の持続血流量 (Qb) が 200 mL/min 以上かつ spKt/V が 1.2 以上 (又は URR が 63 以上) であり、試験期間中に処方 (透析時間、ダイアライザ、Qb、透析液流量、重炭酸イオン濃度) に変更がないことが見込まれる。	有害事象 身体所見 バイタルサイン 心電図 臨床検査値 (血液学的検査、血液生化学的検査)
ZS-002 有効性及び安全性 米国	第 II 相 無作為化、二重盲検、用量漸増、プラセボ対照	ZS 0.3 g tid ZS 3 g tid ZS 10 g tid Placebo tid 食後経口投与 48 時間以上、S-K が正常にならない場合は 96 時間まで	90 例に投与 12 例 24 例 24 例 30 例	30 分間隔で 3 回測定した施設内検査室でのカリウム値の平均値が 5.0~6.0 mmol/L CKD (eGFR 30~60 mL/min/1.73 m ²)	有害事象 身体所見 心電図 バイタルサイン 臨床検査値 (血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、尿培養、24 時間尿の NGAL、KIM-1、ナトリウム、クレアチニン及び尿素窒素、妊娠の可能性のある女性での尿中 hCG)
ZS-003 有効性及び安全性 米国、オーストラリア、南アフリカ	第 III 相 2 期 (補正期及び維持期)、無作為化、二重盲検 維持期 (12 日間) : 補正期	48 時間 tid ZS 1.25 g ZS 2.5 g ZS 5 g ZS 10 g Placebo 食後に経口投与	753 例に投与 154 例 141 例 157 例 143 例 158 例	補正期 30 分間隔で 3 回 i-STAT で測定したカリウム値の平均値が 5.0~6.5 mmol/L	有害事象 身体所見 心電図 バイタルサイン 臨床検査値 (血液学的検査、血液生化学的検査、eGFR、尿沈渣を含む尿検査、尿培養、妊娠の可能性のある女性での尿中 hCG)

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

表 1 安全性を評価した臨床試験一覧

試験番号 試験の目的 実施国	試験の相 試験デザイン	用法・用量	被験者数 ^a (日本人被験者)	主な選択基準	安全性評価項目
	に ZS の投与を受けた患者での無作為化治療中止 プラセボ対照	12 日間 qd 補正期の ZS 群： ZS 1.25 g ZS 2.5 g ZS 5 g ZS 10 g 補正期のプラセボ群 ZS 1.25 g ZS 2.5 g 食後に経口投与	447 例に投与 ZS 49 例：PBO 41 例 ZS 54 例：PBO 46 例 ZS 65 例：PBO 68 例 ZS 63 例：PBO 61 例 96 例に投与 ZS 46 例 ZS 50 例	拡大投与期（維持期） 補正期を完了し、i-STAT で測定したカリウム値が 3.5～4.9 mmol/L	補正期と同様
ZS-004 有効性及び安全性 米国、オーストラリア、南アメリカ	第 III 相 2 期（補正期及び維持期） 補正期：ZS 投与単群、非盲検 維持期（28 日間）：無作為化、二重盲検、プラセボ対照	48 時間 tid ZS 10 g 食事の直前に経口投与	258 例	補正期 ZS 初回投与前 1 日以内に 60 分あけた 2 回の i-STAT で測定したカリウム値が 2 回とも 5.1 mmol/L 以上	有害事象 身体所見 心電図 バイタルサイン 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿沈渣を含む尿検査、尿生化学的検査、尿培養、妊娠の可能性がある女性での尿中 hCG)

表 1 安全性を評価した臨床試験一覧

試験番号 試験の目的 実施国	試験の相 試験デザイン	用法・用量	被験者数 ^a (日本人被験者)	主な選択基準	安全性評価項目
		拡大投与期（維持期）			
		28 日間 qd ZS 5 g ZS 10 g ZS 15 g Placebo 食事の直前に経口投与 i-STAT カリウム値が 3.0～3.4 mmol/L の場合は qod に減量	合計 237 例 45 例 51 例 56 例 85 例	補正期を完了し i-STAT で測定したカリウム値が 3.5～5.0 mmol/L	補正期と同様 探索的な臨床検査値（脳性ナトリウム利尿ペプチド、ガレクチン 3、上皮小体ホルモン、インスリン、糖化ヘモグロビン、尿中インドール、尿中クレゾール）
ZS-004E 長期投与の有効性及び安全性 米国、オーストラリア、南アフリカ	第 III 相 長期投与（11 カ月まで）、非盲検、非対照	補正期： 24 又は 48 時間 tid ZS 10 g 食後に経口投与	2 例	ZS-004 試験の維持期を完了若しくは低カリウム血症又は高カリウム血症のために中止し、i-STAT で測定したカリウム値の平均値が 3.5～6.2 mmol/L の場合に組入れ可能。ZS-004 試験終了時点での i-STAT カリウム値が 3.5～5.5 mmol/L の場合は維持期に組み入れ、ZS 10 g qd の非盲検投与を開始。ZS-004 試験終了時点での i-STAT カリウム値が 5.5 mmol/L 超の場合は補正期に組み入れ、1 日 1 回測定する i-STAT カリウム値に応じて ZS 10 g TID を 24 時間（3 回）又は 48 時間（6 回）投与。24 時間又は 48 時間投与後にカリウム値が正常（i-STAT カリウム値 3.5～5.0 mmol/L）になれば、維持期に移行。	有害事象 身体所見 心電図 バイタルサイン 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、eGFR、尿沈渣を含む尿検査、尿培養、妊娠の可能性のある女性での尿中 hCG） 探索的な臨床検査値（脳性ナトリウム利尿ペプチド、ガレクチン 3、上皮小体ホルモン、インスリン、糖化ヘモグロビン）
		維持期： 11 カ月まで qd ZS 10 g 用量は i-STAT で測定したカリウム値に応じて 5 g 単位で最大 15 g qd、最小 5 g qod まで増減可能 食後に経口投与	123 例		

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

表 1 安全性を評価した臨床試験一覧

試験番号 試験の目的 実施国	試験の相 試験デザイン	用法・用量	被験者数 ^a (日本人被験者)	主な選択基準	安全性評価項目
ZS-005 長期投与の有効性及び安全性 米国、オーストラリア、ドイツ、英国、ニュージーランド、南アフリカ	第 III 相 多施設共同、多用量、非盲検、非対照	ZS は泥状／懸濁液として経口投与 補正期： ZS 10 g tid、24、48 又は 72 時間（計 3～9 回投与） 維持期： 開始用量：ZS 5 g qd ZS は、S-K 値に応じて 5 g qd 単位で最大 15 g qd、最小 5 g qod まで増減可能	補正期： 751 例 維持期： 746 例	連続 2 回の i-STAT 測定によるカリウム値が 5.1 mmol/L 以上。ドイツでの組入れについては、i-STAT で測定したカリウム値の上限を設けた（6.5 mmol/L 以下）。	有害事象 身体所見 心電図 バイタルサイン 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、eGFR、尿沈渣を含む尿検査、尿培養、妊娠の可能性のある女性での尿中 hCG） 米国限定の探索的な臨床検査値：米国の施設で組み入れた最初の 250 例（アルドステロン、レニン、脳性ナトリウム利尿ペプチド、ガレクチン 3、上皮小体ホルモン、インスリン、糖化ヘモグロビン、ジルコニウム [米国の特定施設の全例のみ]、米国の施設のみ尿中アルブミン、ナトリウム、カリウム、クレアチニン及び蛋白)
ZS-006 ナトリウム及びカリウム排泄並びにその他の電解質に対する ZS の影響評価 米国	第 I 相 非盲検、非対照	組入れた最初の 15 例に ZS 5 g qd を 4 日間、次の 15 例に ZS 10 g qd を 4 日間 朝食後に経口投与	30 例	施設が提供するナトリウム 40 (±10%) mEq/日及びカリウム 128 (±10%) mEq/日を含む標準食を毎日摂取する意思がある、18 歳以上の健康被験者	有害事象 身体所見 心電図 バイタルサイン 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、妊娠の可能性のある女性での尿中 hCG）

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

表 1 安全性を評価した臨床試験一覧

試験番号 試験の目的 実施国	試験の相 試験デザイン	用法・用量	被験者数 ^a (日本人被験者)	主な選択基準	安全性評価項目
ZS-009 薬物相互作用 米国	第 I 相 単回投与、非 盲検、単一順 序クロスオー バー	レボチロキシシン以外は食後 に単回投与 投与期 1：コホート毎の薬剤 (アムロジピン 5 mg、アト ルバスタチン 10 mg、クロピ ドグレル 75 mg、ダビガトラ ン 75 mg、フロセミド 20 mg、glipizide 5 mg、レボ チロキシシン 50 µg、ロサルタ ン 25 mg、ワルファリン 5 mg) 投与期 2：ZS 10 mg + コホー ト毎の薬剤	192 例	健康被験者 18～60 歳	有害事象 身体所見 心電図 バイタルサイン 臨床検査値（血液学的検査、血液 生化学的検査、妊娠の可能性があ る女性での尿中 hCG）

a 投与例数のみを示す。

CKD chronic kidney disease; hCG: human chorionic gonadotropin; KIM-1 Kidney injury molecule-1; NGAL Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin; PBO placebo; Qb blood flow; qd once daily; qod every other day; S-K serum potassium; tid three times dairy; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

参考資料である ZS-002 試験、ZS-003 試験及び ZS-004 試験について、併合解析を行った。各試験及び併合解析での補正期及び維持期別の被験者数を表 2 に示す。ZS-002 試験、ZS-003 試験及び ZS-004 試験の詳細は 2.7.4.1.1.5 項に記載する。

主要な試験はそれぞれ試験デザインが異なるため、併合解析は実施していない。

表 2 ZS-002、ZS-003 及び ZS-004 試験の投与群ごとの被験者数

Study, n	Correction phase treatment (tid)						
	Placebo	ZS					
		0.3 g	1.25 g	2.5 g	3 g	5 g	10 g
ZS-002	30	12	0	0	24	0	24
ZS-003	158	0	154	141	0	157	143
ZS-004	0	0	0	0	0	0	258
Totals	188	12	154	141	24	157	425
Correction phase	Placebo	ZS					
		≤ 3 g				5 g	10 g
Pooled ZS-002, ZS-003, ZS-004 treatment groups	188	331				157	425
Study, n	Maintenance phase treatment (qd)						
	Placebo	ZS					
		1.25 g	2.5 g	5 g	10 g	15 g	
ZS-003	216	95	104	65	63	0	
ZS-004	85	0	0	45	51	56	
Totals	301	95	104	110	114	56	
Maintenance phase	Placebo	ZS					
		≤ 2.5 g		5 g	10 g	15 g	
Pooled ZS-003, ZS-004 treatment groups	301	199		110	114	56	

qd: once daily, tid: three times a day; ZS Sodium zirconium cyclosilicate

Source: Study ZS-002 CSR, Study ZS-003 CSR, Study ZS-004 CSR; ISS Statistical Tables 1.1 and 1.2.

本概要では主要 4 試験のデータを中心に論じ、ZS-002 試験、ZS-003 試験及び ZS-004 試験の併合解析データ並びに ZS-004E 試験及び ZS-005 試験のデータも参考として提示する。

なお、併存疾患の定義（慢性腎不全 [CKD]、糖尿病及び心不全）は、もともと電子症例報告書（eCRF）の過去の既往歴で報告された基本語の慣用リストに基づいたものであったが、ZS-003 試験、ZS-004 試験、ZS-004E 試験及び ZS-005 試験の CSR の完成後に、アストラゼネカ社は、新たに MedDRA の SMQ に基づく CKD、糖尿病及び心不全の定義を使用することとした。ZS-005 試験、並びに ZS-003 試験及び ZS-004 試験の併合解析データについては、新たな定義に基づく一部の追加解析が実施され、3 つのサブグループの新たな定義へ変更したが、併合解析の結論に影響はなかった（第 5 部 3.5.3.7 項 white paper）。これらの試験における定義は、主要な 4 試験における同疾患の定義と異なっており、関連記載箇所にはこれを明記するため、「（注：旧定義に基づく）」を付記した。

2.7.4.1.1.2 薬理学的クラスエフェクト

ZS は、経口投与後に消化管内でカリウムイオンを選択的に捕捉してナトリウムイオン及び水素イオンと交換する、非吸収性の無機結晶化合物である。現在、日本で使用可能なカリウム吸着剤は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) である。SPS 及び CPS は樹脂製剤であるが、ZS は樹脂製剤ではなく SPS や CPS とは全く異なる薬剤ではあるものの、カリウムと結合して作用を発揮すること、数十年にわたり使用され安全性プロファイルが確立されていることから、本項にこれら薬剤の情報を記載する。

SPS の国内添付文書には、重大な副作用として心不全及び腸穿孔が、その他の副作用として浮腫、低カルシウム血症、胃腸障害、低カリウム血症等が記載されている (ケイキサレート[®] 散)。SPS は消化器系に対する忍容性の問題から、長期的な使用には適していない (Harel et al. 2013, Sterns et al 2010)。CPS についても、浮腫、低カルシウム血症及び心不全を除く同様の事象が副作用として国内添付文書に記載されている (カリメート[®] 散)。また、イオン交換樹脂の種類に関係なく、これらの薬剤では薬理作用から、上述の通り、低カリウム血症も副作用として添付文書に記載されている (ケイキサレート[®] 散、カリメート[®] 散)。

なお、ZS の特定された副作用は、低カリウム血症及び浮腫関連事象である。

2.7.4.1.1.3 関連する非臨床所見

非臨床試験は、ZS 及びその非プロトン化型である ZS-9 の両方を用いて実施した。In vitro カリウムイオン交換容量試験で、ZS と ZS-9 の結果は同様であった。ZS と ZS-9 の体外へのカリウム排出増加能は同程度であることから、ZS の非臨床試験成績の一部として ZS-9 を用いた非臨床試験成績を含めることは妥当と考える。詳細なデータは非臨床試験の概括評価 2.4 を参照すること。

ラット及びイヌの毒性試験で認められた ZS 投与の影響は、ZS の薬理作用に関連したものに限られ、恒常性の維持、特に適切な S-K 濃度及び適切な体内の総カリウム貯蔵を維持するための適応反応を反映するものであった。主たる適応反応は尿中カリウム排泄量の顕著な減少であったが、イヌの最高用量群の少数例を除き、S-K 値は低値ではあるものの正常範囲内であった。

反復投与毒性試験では、ビーグル犬に ZS を最高用量である 1000 mg/kg tid (体重 60 kg としてヒト等価用量 [HED] に換算すると 100 g/日) で 28 日間投与したところ、一部の動物で低カリウム血症が認められ、軽微な QT 間隔の延長 (補正 QT 間隔 [QTc]) をきたし、雌では統計学的に有意な延長であったが、臨床的に有害なものではなかった。この QT 延長 (QTc) は、これらの動物において誘発された低カリウム血症に起因した変化と考えられ、塩化カリウムを補充した動物では同用量を投与しても QT 延長 (QTc) は認められなかった。ZS を 1 日 1 回 39 週間投与した場合、2000 mg/kg/日 (HED 67 g/日) までの用量で心電図パラメータに影響は認められなかった。

ラット及びイヌを用いた経口投与試験で、中枢神経系及び胃の運動性に ZS の影響は認められなかった。

イヌを用いた 39 週間反復投与毒性試験において、吸収の可能性についても検討した。イヌに ZS を 2000 mg/kg/日 (HED 67 g/日) の用量で 39 週間経口投与しても、ジルコニウム又は ZS の吸収は認められなかった。

In vitro 遺伝毒性試験において ZS-9 は遺伝毒性を示さず、また *in vivo* 小核試験において ZS は小核誘発性を示さなかった。遺伝毒性試験の結果が陰性であり、ラット及びイヌの長期反復投与毒性試験において過形成又は前がん病変が認められなかったこと、また ZS は体内に吸収されないことから、ZS がヒトに対して発がん性を示す可能性は低いと考えられる。したがって、がん原性試験は実施していない。

2.7.4.1.1.4 安全性評価項目の収集及び評価方法

主要な試験における安全性評価項目の収集及び評価方法を以下に記載する。参考資料の試験に関する情報は、第 5 部 3.5 項の各試験の CSR に記載している。

2.7.4.1.1.4.1 安全性評価項目の収集

有害事象は、ヒトに薬剤を投与したときに生じる好ましくない医療上のできごとで、当該薬剤との因果関係を問わないものと定義した。つまり、有害事象とは、当該薬との因果関係の有無に関わらず、薬剤が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、若しくは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状、又は疾患とした。

同意取得（DIALIZE 試験のみ無作為割付け）時点から投与期間を通じて、また試験終了時来院も含めて、認められた有害事象を試験で指定の eCRF に記録した。未回復の有害事象は、医学的に必要な場合、治験担当医師が追跡調査を続けることとしたが、eCRF には以降の記録はしなかった。

有害事象は、被験者自身からの報告又は治験担当医師による観察されるものとした。治験担当医師が臨床的に重要（すなわち試験対象の集団で通常は生じない又は通常に比べ重症度が高い）と判断した臨床検査値異常も、有害事象として記録することとした。有害事象は、MedDRA を用いてコード化した。使用した MedDRA version については、個々の CSR を参照すること。

治験担当医師は、有害事象の重症度を軽度、中等度又は重度で評価し、治験薬との因果関係の有無も判断した。

以下のいずれかに該当する有害事象を重篤な有害事象と定義した。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常又は出生異常を来すもの
- 被験者を危険にさらすか、又は上記のような結果に至らぬように医学的処置を必要とするような重大な医学的事象

バイタルサイン（血圧及び心拍数〔又は脈拍数〕）並びに体重を含む身体所見全項目に関する検査を、各試験で規定の時点に実施した。また、12 誘導心電図も記録した。さらに、表 3 に示す臨床検査項目を測定するために、血液及び尿検体を採取した。

表 3 安全性評価のための臨床検査項目

Haematology	Clinical Chemistry
B-Hemoglobin (Hb)	S-Total Protein
B-Hematocrit	S-Albumin
B-Erythrocyte count (RBC)	S-Bicarbonate
B-Total leukocyte count (WBC)	S-Blood Urea Nitrogen
B-Leukocyte differential count (absolute count)	S-Creatinine
B-Platelet count	S-Bilirubin, total
	S-Alkaline phosphatase (ALP)
Urinalysis	S-Glucose
U-PH	S-Sodium
U-Specific gravity	S-Potassium
U-Glucose	S-Inorganic phosphate
U-Ketones	S-Calcium, total
U-Bilirubin	S-Magnesium
U-Urobilinogen	S-Gamma-glutamyl transferase (GGT)
U-Blood	S-Aspartate transaminase (AST)
U-Human chorionic gonadotropin (HCG) (only for females of childbearing potential)	S-Alanine transaminase (ALT)

Includes measurements in Study HARMONIZE Global.

In Study DIALIZE, S-chloride, S-creatine kinase and S-lactate dehydrogenase and S-HCG were additionally measured, and B-hematocrit, B-RBC, S-creatinine and all urinalysis were not measured.

In Study J-DFS, U-creatinine and U-albumin were additionally measured and B-leukocyte differential count was not measured.

In Study J-LTS, U-creatinine and U-albumin were additionally measured and B-leukocyte differential count was not measured.

Source: Study HARMONIZE Global SAP Table 3

2.7.4.1.1.4.2 評価方法

安全性のすべての解析に個々の試験の安全性解析対象集団を用いた。本概要での安全性解析対象集団は、特定の投与期又は試験において治験薬の投与を1回以上受けた被験者全例と定義した。これは、各臨床試験での安全性評価で同様である。HARMONIZE Global 試験及び J-LTS 試験に関しては、補正期と維持期で投与レジメン及び治療目標が異なるため、以下の多くの項で補正期と維持期を分けて集計した。

表 1 に示したように、HARMONIZE Global 試験及び DIALIZE 試験は日本人集団を含む国際共同試験であり、全体集団のデータのみならず日本人集団のデータについても集計した。

有害事象の評価

DIALIZE 試験以外の試験では、治験薬投与下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event）について、補正期及び維持期別又は試験別に集計した。治験薬投与下とは、投与期間中、すなわち治験薬の初回投与日から最終投与日の翌日（又は qod 投与の場合は2日後）までに発現した場合とみなす。治験薬初回投与の日/時点又はそれ以降に開始した有害事象はすべて治験薬投与下での発現となる。補正期では、補正期の治験薬初回投与時から維持期の初回投与の前までに発現した有害事象すべてについて集計した。維持期に移行しなかった被験者の場合、記録され

た事象すべてを集計の対象とした。維持期では、維持期の治験薬初回投与以降に発現した有害事象すべてを集計の対象とした。（以下、治験薬投与下で発現した有害事象を単に「有害事象」と記すが、DIALIZE 試験以外は「治験薬投与下で発現した有害事象」を指すことに留意されたい。）

有害事象の発現頻度は、MedDRA の器官別大分類及び基本語別に要約した。同一の器官別大分類又は基本語の事象を複数回発現した場合、当該被験者は当該分類又は基本語に 1 回のみ計上した。更に、一部の試験において、意味があると考えられる場合は曝露期間について調整した 100 人・年当たりの有害事象発現率も求めた。

J-DFS 試験、HARMONIZE Global 試験及び J-LTS 試験では、下記の有害事象について集計（投与群別）を行った。

- 有害事象の概要
- 有害事象（MedDRA の器官別大分類及び基本語別）
- 治験薬と関連ありと判断された（治験担当医師が因果関係「あり」とした）有害事象（MedDRA の器官別大分類及び基本語別）
- 死亡例の一覧
- 重篤な有害事象（MedDRA の器官別大分類及び基本語別）
- 治験薬の投与中止に至った有害事象（MedDRA の器官別大分類及び基本語別）
- 重症度別の有害事象

DIALIZE 試験については、無作為割付けから、治療期間を通じ、追跡調査期間までの間に生じた有害事象を、同様の方法で集計した。

J-LTS 試験については、維持期の評価時期ごと（Day 1～7、Day 8～30、Day 31～90、Day 91～180、Day 181～270、Day 271～360、Day 360 以降）について、器官別大分類及び基本語別に各有害事象（治験薬投与下で発現した有害事象）の発現例数、発現率及び発現件数を表にした。

副作用と特定されている浮腫及び低カリウム血症については、それぞれ 2.7.4.2.1.6.2 項及び 2.7.4.3.2.1 項に要約した。

各試験で用いた MedDRA version は、第 5 部の個々の試験の CSR に示した。

臨床検査

臨床検査値については、ベースラインからの平均変化量及び平均変化率、正常範囲に対してベースラインからの変化（シフト）が認められた被験者の割合、事前に規定した臨床的に意義があると考えられる基準（PCS）に該当する被験者の割合（J-DFS 試験及び J-LTS 試験のみ）を示した。連続変数の検査項目については、ベースライン及びその後の評価時点における絶対値及びベースラインからの変化量及び変化率の要約統計量を求めた。維持期に関する表では、補正期のベースラインからの変化（増加又は減少）を示した。カテゴリー変数の検査項目については、評価時点別に各カテゴリーの例数及び割合を示した。ベースラインとその後の評価の最大値及び最小値を比較し、正常範囲に対するベースラインからの変化（増加又は減少）に分類した。臨床的に重要と考えられる基準を適用した特定の検査項目についても、同様の解析を実施した（J-DFS 試験及び J-LTS 試験のみ）。

追加の臨床検査データは個々の試験の CSR に示している。

バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び心電図の結果は 2.7.4.4 項に簡潔に示した。J-DFS 試験及び J-LTS 試験については、臨床的に重要と考えられる基準に該当するバイタルサイン値又は QT 間隔 (QTc) が認められた被験者の割合も示した。HARMONIZE Global 試験については、臨床的に重要と考えられる QT 変化 (QTc) を、DIALIZE 試験については、ベースライン及び試験終了時の心電図データを示した。

2.7.4.1.1.5 安全性試験の叙述

ZS-002 試験、ZS-003 試験、ZS-004 試験、ZS-004E 試験及び ZS-005 試験について以下に記述する。J-DFS 試験、HARMONIZE Global 試験、J-LTS 試験及び DIALIZE 試験は臨床的有效性 2.7.3.2.2 項に、ZS-006 試験及び ZS-009 試験の記述は臨床薬理試験 2.7.2.2.2 項に記載している。

ZS-002 試験

目的及び評価項目：ヒトに初めて本薬を投与した当該試験の主要目的は、軽度高カリウム血症 (S-K 値 5.0～6.0 mmol/L) かつ中等症 CKD (GFR 30～60 mL/min) の患者に ZS を 48 時間以上、最長 96 時間まで投与したときの安全性、忍容性及び有効性を評価することであった。副次的目的は、以降の試験で使用する ZS の至適用量を決定すること、ZS が他の電解質、血中尿素窒素 (BUN)、腎障害のバイオマーカーに及ぼす影響、また尿中のナトリウム、カリウム、尿素窒素の排泄及び 24 時間クレアチンクリアランスに及ぼす影響を評価することであった。有効性の主要評価項目は、ZS の投与開始後 48 時間における S-K 値の exponential rate of change であった。

試験デザイン：無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験。漸増用量 0.3 g、3 g、10 g の ZS 又はプラセボを 1 日 3 回、48 時間にわたり食後に投与した (48 時間投与後に S-K 値が正常 [3.5～4.9 mmol/L] にならなかった患者では 96 時間まで投与)。各コホートを完了後、次の用量レベルに増量する前に、独立データ安全性モニタリング委員会が安全性及び忍容性を評価した。

対象集団：90 例 (女性 38 例、男性 52 例) を組み入れ、無作為割付けした。平均年齢は 71.1 歳、98% が白人であった。ベースラインの平均 S-K 値は 5.2 mmol/L であった。患者のほとんどがアンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、レニン遮断薬及び／又は鉱質コルチコイド受容体遮断薬を使用していた。

結果：ZS の投与により、S-K 値に統計学的に有意な低下が用量依存的に認められ、ベースラインから 48 時間後までの S-K 値の exponential rate of change は ZS 3 g tid ($p < 0.05$) 及び 10 g tid ($p < 0.0001$) の双方の用量で、主要評価項目が達成された。Day 2 (初回投与後 24～48 時間) には、全評価時点で S-K 値の平均低下量が ZS 10 g tid 群でプラセボ群に比較し統計学的に有意に大きかった ($p \leq 0.001$)。ZS 10 g tid 群における S-K 値は最終投与後 2.5 日間にわたりプラセボ群より低い状態が持続していた。ZS 0.3 g tid 群又は ZS 3 g tid 群とプラセボ群の間では、いずれの時点でも S-K 値の平均変化量に統計学的に有意な差は認められなかった。S-K 値の低下に伴って尿中カリウム排泄量も同様に低下を示し、想定される作用機序を裏付けるものであった。ZS 10 g tid 群では 48 時間を超えて薬剤の投与を受けた例がなく、48 時間後までに 24 例すべてで S-K 値が正常化していた。これに対しプラセボ群では 30% (30 例中 9 例) の患者が最初の 2 日間を経過後も投与を受けた。

死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の報告はなかった。治験担当医師が治験薬と関連あり (関連する可能性あり、おそらく関連する又は明らかに関連する) と判断した有害事象の発現は 2 例のみであった (プラセボ群の 1 例に認められた悪心及び嘔吐、並びに ZS 3 g tid 群の 1 例に認められた便秘)。有害事象はすべて一過性であり、ほとんどが 7 日間の試験期間中に消失した。有害事象の発現は、ZS 10 g tid 群 (8 例に 12 件) で低用量の ZS 群 (4 例

に6件)又はプラセボ群(3例に4件)と比較し多かったものの、すべて軽度又は中等度かつ一過性であった。有害事象の多くは胃腸障害(悪心、嘔吐、下痢、腹痛、腹部圧痛、便秘、消化不良)であった。尿路感染が4件報告され、その内訳はZS 3 g tid群で1件、ZS 10 g tid群で3件であったが、4件ともスクリーニング時に認められていたものであり、治験薬と関連なしと判断された。

バイタルサインの用量依存的な重要な変化、その他の安全性臨床検査値(肝酵素値又は腎臓パラメータ等)の有意な増加は認められず、腎臓バイオマーカーであるKIM-1及びNGALにも用量依存的な変化は認められなかった。更に、いずれの評価時点でも心電図に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

結論：高カリウム血症及びCKDの患者にZSを48時間以上、最長96時間まで投与したところ、用量依存的なS-K値の低下が認められ、ZS 3 g tid及び10 g tidの投与ではプラセボに比べ優れた低下が認められた。ZSは、10 g tidまでの用量の2~4日間投与で、安全かつ忍容性が良好であった。

ZS-003 試験

目的及び評価項目：主要目的は、軽度から中等度の高カリウム血症(ベースラインのi-STATカリウム値5.0~6.5 mmol/L)の患者で4用量のZSによる高カリウム血症の補正の安全性及び有効性を評価することであった。副次的目的は、補正期を完了し正常カリウム値を達成した患者を対象として、その後の12週間の維持期における4用量のZSの安全性及び有効性を評価することであった。

有効性の主要評価項目は、補正期及び維持期の双方におけるS-K値のexponential rate of changeであった。

試験デザイン：無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、用量設定試験。48時間の補正期には患者をZS 1.25 g、2.5 g、5 g、10 g又はプラセボの1日3回投与に無作為割付けし、続く維持期には補正期で正常カリウム値(i-STATカリウム値3.5~4.9 mmol/L)になった患者をZS 1.25 g、2.5 g、5 g、10 g又はプラセボに無作為割付けして1日1回12日間投与した。

対象集団：754例を無作為割付けし、そのうち753例が補正期の投与を受け、543例が維持期の投与を受けた。投与群別の平均年齢は65.2~66.2歳であった。大多数が男性、白人であった。ベースラインの平均S-K値は5.3 mmol/Lであった。併存疾患としてはCKD(eGFRが60 mL/min未満と定義)(患者の約75%)、糖尿病(約60%)が認められ、約67%の患者がレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAAS)阻害薬を使用していた(注：旧定義に基づく)。維持期の各投与群で90%を超える患者が維持期を完了した。

結果：ZSは高カリウム血症患者でS-K値を低下させるのに有効であり、事前に規定した主要評価項目であるベースラインから48時間後までのS-K値のexponential rate of changeは、10 g tid及び5 g tid(それぞれ $p<0.0001$)並びに2.5 g tid($p<0.001$)の投与で達成された。初回投与後48時間の時点で正常カリウム値であった患者の割合は、ZS 10 g tid群、5 g tid群、2.5 g tid群、1.25 g tid群及びプラセボ群でそれぞれ86.4%、77.6%、67.9%、51.3%及び47.8%であり、最低用量群を除き、いずれもプラセボ群に対し統計学的に有意であった($p<0.0001$)。更に、ZS 10 gでは初回投与後1時間の時点で、S-K値平均変化量にプラセボと比較し統計学的に有意な差が認められた($p<0.01$)。Day 2(投与開始24~48時間)には、ZS 10 g tid群、5 g tid群及び2.5 g tid群の全評価時点においてS-K値の平均変化量がプラセボ群に比較し統計学的に有意に大きかった。

12日間の維持期には、S-K値のexponential rate of changeがZS 10 g qd群及び5 g qd群でプラセボ群に比較し統計学的に有意に優れていた(それぞれ $p<0.0001$ 及び $p<0.01$)。更に、正常カリ

ウム値であった日数を各投与群と対応するプラセボ群と比較したところ、ZS 10 g qd 群（10.2 日 vs 8.2 日）、5 g qd 群（9.0 日 vs 6.0 日）及び 2.5 g qd 群（8.6 日 vs 6.2 日）で統計学的に有意に多かった。維持期の終了時点で正常カリウム値であった患者の割合も、対応するプラセボ群と比較し ZS 10 g qd 群（82.0% vs 56.9%）及び 5 g qd 群（75.0% vs 48.5%）では統計学的に有意に高かった。

全有害事象（治験薬と関連ありと判断された有害事象を含む）の補正期又は維持期における発現頻度に、いずれの用量の ZS でもプラセボとの間で統計学的に有意な差は認められなかった。補正期に高頻度で報告された有害事象は胃腸障害（下痢、便秘、悪心、嘔吐）であり、ZS 1.25 g tid 群、2.5 g tid 群、5 g tid 群及びプラセボ群での発現頻度は、それぞれ 4.5%、2.1%、3.8%及び 5.1%であり、維持期における発現頻度も同程度であった。報告された有害事象のほとんどが軽度又は中等度であり、治験薬と関連なしと判断された。補正期には 3 例（いずれも ZS 群）、維持期には 9 例（ZS tid/プラセボ群 3 例、ZS tid/qd 群 6 例）が有害事象により治験薬の投与中止に至った。この他に 3 例（ZS tid/qd 群 2 例、ZS tid/プラセボ群 1 例）が、維持期の投与完了後に重篤な有害事象により試験を中止した。

重篤な有害事象の発現頻度は補正期（プラセボ群 1 例）及び維持期（プラセボ群 5 例、ZS 群 10 例）のいずれでも低かった。試験中に ZS 5 g qd 群の 1 例が死亡したが、治験薬と関連なしと判断された。治験薬に関連する可能性ありと判断された唯一の重篤な有害事象は、補正期に ZS 10 g tid、維持期にプラセボの投与を受けた患者 1 例で報告された重度の胃腸炎であった。

臨床検査値では、ZS 投与群で用量依存的な血清重炭酸塩（ S-HCO_3 ）の増加、ZS 5 g tid 群及び ZS 10 g tid 群で BUN の減少が認められ、これらはプラセボ群と比較し統計学的に有意な差であった。ZS 群とプラセボ群で統計学的に有意な差が認められた例はごく少数にすぎなかったが、これらの傾向は維持期にも継続した。電解質及び eGFR を含め、その他の臨床検査値では臨床的に重要な変化は認められなかった。ZS 投与例では補正期に臨床的に意味のない QT 間隔延長（QTc）が認められた。

結論：高カリウム血症患者で、ZS の投与により S-K 値に臨床的に重要かつ統計学的に有意な用量依存的な低下が認められた。ZS 10 g tid の 48 時間投与は高カリウム血症の補正に有効であり、プラセボ投与例の 47.8%に対し、ZS 投与例では 86.4%が正常カリウム値となった。更に、S-K 値が正常になった後でも ZS 5 g qd 又は 10 g qd の投与を継続すると 12 日間にわたり正常カリウム値が維持されること、維持期終了時点における S-K 値の exponential rate of change 及び正常カリウム値である患者の割合がプラセボより優れていることが示された。ZS の投与は安全かつ忍容性が良好であり、有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度はいずれの用量の ZS でもプラセボと同程度であった。

ZS-004 試験

目的及び評価項目：主要目的は、ZS 10 g tid を 2 日間投与後に高カリウム血症から S-K 値が正常になった患者において、正常カリウム値（S-K 値 3.5～5.0 mmol/L）を維持するため、3 用量の ZS を 1 日 1 回 28 日投与した際の安全性及び有効性を評価することであった。有効性の主要評価項目は、維持期の Day 8～29 に得られた全 S-K 値のモデルに基づく最小二乗平均（LS MEAN）であった。

試験デザイン：高カリウム血症（i-STAT カリウム値 5.1 mmol/L 以上）の患者を対象とした多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、用量設定試験。補正期には全例に ZS 10 g tid を 48 時間にわたり非盲検投与した。正常カリウム値になった患者を、維持期に ZS 5 g、10 g、15 g 又はプラセボに無作為割付けし、更に 28 日間にわたり 1 日 1 回投与した。

対象集団：258 例が試験に組み入れられ非盲検補正期に ZS が投与された。このうち 237 例 (92%) が正常カリウム値に達し、維持期に無作為割付けされた。組入れ時点の平均年齢は 64.0 歳、過半数 (57.8%) が男性、大多数 (83.3%) が白人であった。ベースラインの平均 S-K 値は 5.55 mmol/L であった。なお、5.5 mmol/L 未満の患者が 46.1%、5.5 mmol/L 以上 6.0 mmol/L 未満が 38.8%、6.0 mmol/L 以上が 15.1%であった。多くの患者が RAAS 阻害薬を併用 (69.8%)、CKD (eGFR が 60 mL/min 未満) を併発 (69.4%) 又は糖尿病を併発していた (65.9%) (注：旧定義に基づく)。

結果：ZS qd 投与は、高カリウム血症を最初に補正した後で、4 週間にわたり正常カリウム値 (すなわち S-K 値 3.5~5.0 mmol/L) を維持するのに有効であった。いずれの用量の ZS でも、維持期の Day 8~29 にプラセボ群と比較し統計学的に有意に低い平均 S-K 値を示し ($p \leq 0.0001$)、プラセボ群の 5.1 mmol/L に対し ZS 5 g qd 群では 4.8 mmol/L、ZS 10 g qd 群では 4.5 mmol/L、ZS 15 g qd 群では 4.4 mmol/L と、用量依存的な傾向が認められた。更に、いずれの用量の ZS でも、プラセボに比較し正常カリウム値であった日数及び正常カリウム値である患者の割合は高かった。正常カリウム値であった日数は、用量が高くなるほど増加した (ZS 15 g qd 群、ZS 10 g qd 群、ZS 5 g qd 群及びプラセボ群で、それぞれ 16.8 日、13.9 日、13.4 日及び 7.4 日)。維持期の Day 29/終了時点で正常カリウム値であった患者の割合は、ZS 15 g qd 群、ZS 10 g qd 群、ZS 5 g qd 群及びプラセボ群で、それぞれ 85.2%、76.0%、71.1%及び 47.6%であった。

維持期における全有害事象の発現頻度は、ZS 5 g qd 群、ZS 10 g qd 群、ZS 15 g qd 群及びプラセボ群で、それぞれ 53.3%、29.4%、44.6%及び 31.8%で、明らかな用量依存性は認められなかった。ただし、浮腫に関連する有害事象 (基本語の浮腫、全身性浮腫及び末梢性浮腫) は、プラセボ群に比較し ZS 投与群で高頻度に認められた。浮腫の発現頻度が最も高かったのは ZS 15 g qd 群 (14.3%、8 例) であり、その他の投与群、すなわちプラセボ群 (2.4%、2 例)、ZS 5 g qd 群 (2.2%、1 例) 及び ZS 10 g qd 群 (5.9%、3 例) ではいずれも同程度であった。浮腫関連の事象で治験薬と関連ありと判断された例はなく、ほとんどが軽度又は中等度であった。

重篤な有害事象の発現頻度は低く (維持期に ZS 投与で 10 例)、いずれも治験薬と関連なしと判断された。ZS 10 g qd 群の 1 例が死亡した (61 歳の女性患者で、ステージ 5 の CKD、2 型糖尿病、高血圧の既往歴を有し、心血管疾患があることもわかっていたが、治験薬の投与を中止して 4 日後に心筋梗塞で死亡)。有害事象のために治験薬の投与中止に至った ZS 群の 8 例のうち、4 例の事象は治験実施計画書に規定の QT 間隔延長 (QTc) による中止基準に該当し、そのうち 2 例が治験薬と関連する可能性ありと判断された。ZS 群で投与中止に至ったその他の有害事象は、治験薬と関連なしと判断された。

維持期には、S-K 値が 3.5 mmol/L 未満になった患者数に用量依存的な増加が認められた。ZS 10 g qd 群では 5 例 (9.8%)、ZS 15 g qd 群では 6 例 (10.7%) に低カリウム血症 (10 分あけて 2 回測定した S-K 値が 2 回とも 3.5 mmol/L 未満、又は 2 回目用の検体がなく 1 回のみ測定した S-K 値が 3.5 mmol/L 未満と定義) が確認されたのに対し、プラセボ群及び ZS 5 g qd 群ではそのような例はなかった。これらの患者で認められた低カリウム血症はいずれも軽度であり、3.0~3.4 mmol/L の範囲であった。更に、ZS 10 g qd 群及び ZS 15 g qd 群では S-HCO_3^- のベースラインからの平均変化量に用量依存的な増加が認められた。それ以外の臨床検査値に臨床的に重要な変化は認められなかった。尿中カリウムが減少したにもかかわらず、尿中ナトリウム排泄量に用量依存的な変化は認められなかった。

ZS 15 g qd 群では QT 間隔 (平均値、QTc) にわずかな延長 (3.4~5.6 msec) が認められ、プラセボとの比較で統計学的に有意な差であった。ZS 投与群の 3 例で QT 間隔 (QTc) に 30 msec を超える延長が認められ、最大 QT 間隔 (QTc) が 500 msec を超えていたが、心電図で臨床的に問題となった不整脈又は有害事象としての不整脈が報告された患者はなかった。全般的に、QT 間

隔 (QTc) の延長は ZS 投与による S-K 濃度の低下及び高カリウム血症の正常化に比例するものであった。

補正期における有害事象の発現頻度は 7.8%であり、中でも多かったのは胃腸障害で、具体的には下痢 (1.2%)、便秘 (0.8%)、悪心 (0.8%) であった。すべて軽度又は中等度であった。

結論：ZS 10 g tid の 48 時間投与による高カリウム血症を補正後の ZS 5 g qd、10 g qd 又は 15 g qd の投与は、4 週間にわたる正常カリウム値の維持に有効であった。有効性の主要評価項目が達成され、ZS の全用量で維持期にプラセボと比較して用量依存的な平均 S-K 値の低下が認められた。更に、維持期終了時点で正常カリウム値であった患者の割合は、プラセボ群に比較し ZS の各用量群で高かった。ZS は忍容性も良好であり、S-K 値が低下しても重度の低カリウム血症又はその他の電解質の臨床的に問題となる変化は生じなかった。ただし、比較的高用量の ZS 投与では軽度の低カリウム血症の発現頻度が上昇し、ZS の最高用量群 (15 g qd) では浮腫関連の事象の発現も高頻度で認められた。

ZS-004E 試験 (継続投与試験)

目的及び評価項目：主要目的は、ZS-004 試験に参加した患者における長期投与の安全性、忍容性及び有効性データを得ることであった。ZS の 5 g qod から 15 g qd までの用量について、試験期間中に得られた i-STAT カリウム値に基づく用量調節レジメンに従って投与し、評価した。有効性の主要評価項目は、維持期の Day 8~337 に平均 S-K 値が 5.1 mmol/L 以下になった患者の割合であった。

試験デザイン：非盲検、非対照の ZS-004 試験の長期継続投与試験 (最長 11 カ月)。ZS-004 試験を完了又は (低カリウム血症又は高カリウム血症により) 中止し、i-STAT カリウム値が 3.5~6.2 mmol/L の患者を適格とした。ZS-004 試験の Day 29 に i-STAT カリウム値が 3.5~5.5 mmol/L であった患者は、維持期 (最長 11 カ月) に移行し、ZS の開始量を 10 g qd とした。ZS-004 試験の Day 29 に i-STAT カリウム値が 5.5 mmol/L 超であった患者は、補正期として ZS 10 g tid を 24/48 時間投与し、正常カリウム値になった後で維持期に移行した。ZS の用量は i-STAT カリウム値に応じて 15 g qd まで増量、若しくは 5 g qd 又は 5 g qod まで減量した。

対象集団：ZS-004E 試験には 123 例が移行し、そのうち 122 例は ZS-004 試験の完了例であり、1 例は高カリウム血症で ZS-004 試験を中止していた。平均年齢は 63.7 歳、過半数 (57.9%) が男性、大多数 (88.4%) が白人であった。

結果：維持期の Day 8~337 における平均 S-K 値が 5.1 mmol/L 以下であった患者の割合は 88.3% (95%信頼区間 [CI] : 81.2%~93.5%) であり、帰無仮説の 50%より統計学的に有意に高かった。年齢、並びにベースラインにおける CKD、心不全、糖尿病及び RAAS 阻害薬使用の有無に基づく部分集団でも同様の結果が得られた (注：旧定義に基づく)。更に、維持期の各日に S-K 値が 5.1 mmol/L 以下であった患者の割合は 77.1%~87.5%であり、維持期を通じて比較的一定であった。Day 8~337/終了時点で正常カリウム値 (S-K 値 3.5~5.0 mmol/L) であった患者の割合は 70.3%~84.3%であった。維持期全体を通じて、平均 S-K 値は正常カリウム値の範囲内であった。

有害事象の発現頻度は 66.7%であり、高頻度に認められた事象は高血圧 (12.2%)、尿路感染 (8.9%)、末梢性浮腫 (8.1%) 及び便秘 (5.7%) であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現頻度は 11.4%であり、患者の 2.0%以上で発現した事象は筋痙縮 (2.4%) のみであった。浮腫に関連する有害事象は 13%で報告された。

試験期間中に死亡例はなく、重篤な有害事象 (24 例、19.5%) はいずれも治験薬と関連なしと判断された。患者の 8.9%が有害事象により治験薬の投与中止に至った。そのうち 3 例は心電図

QT 延長であり、うち 2 例は治験実施計画書に規定の中止基準に該当した。1 例の過敏症が治験薬と関連する可能性ありと判断された。ZS を長期投与中に、臨床検査値、バイタルサイン、心電図に臨床的に重要な傾向は認められなかった。

結論：高カリウム血症の患者の大多数で、ZS の 1 日 1 回投与により正常カリウム値を 11 カ月間まで維持できた。ZS は長期投与しても安全かつ忍容性が良好であった。

ZS-005 試験

目的及び評価項目：本試験の目的は、高カリウム血症の患者で ZS の長期投与の有効性、安全性及び忍容性を検討することであった。有効性の主要評価項目は、補正期に S-K 値が 3.5～5.0 mmol/L であった患者の割合、並びに維持期の 3～12 カ月の平均 S-K 値が 5.1 mmol/L 以下及び 5.5 mmol/L 以下であった患者の割合であった。

試験デザイン：非盲検、非対照、長期投与試験（最長 12 カ月）。正常カリウム値になるまで ZS 10 g tid を 24 時間以上、72 時間まで投与する補正期が含まれた。その後、維持期に移行して開始用量 5 g qd で ZS を投与し、ZS の用量は i-STAT カリウム値に応じて最大 15 g qd、最小 5 g qod まで増減できた。

対象集団：i-STAT カリウム値が 5.1 mmol/L 以上の患者 751 例を補正期に組み入れ、このうち 746 例が正常カリウム値となり、維持期の投与を継続した。ベースラインでの平均年齢は 63.6 歳、過半数（59.7%）が男性、大多数（83.1%）が白人であった。ベースラインの平均 S-K 値は 5.6 mmol/L であった。併存疾患は CKD（eGFR が 60 mL/min 未満と定義）（73.5%）、糖尿病（62.7%）、心不全（37.9%）であり、大多数の患者（82.8%）に高血圧歴があった（注：旧定義に基づく）。患者の 51.0%が利尿薬を使用しており、70.2%が RAAS 阻害薬を使用していた。466 例（62.5%）が維持期を完了した。

結果：維持期の Day 85～365 における平均 S-K 値が 5.1 mmol/L 以下であった患者の割合は 88.4%であり、5.5 mmol/L 以下であった患者の割合は 98.8%であった。維持期全体を通じてほぼ一貫した結果であり、12 カ月間の投与を完了した患者（439 例）では、87.2%が平均 S-K 値 5.1 mmol/L 以下、96.1%が平均 S-K 値 5.5 mmol/L 以下であった。年齢、ベースラインの eGFR、RAAS 阻害薬の使用の有無、並びに糖尿病、心不全及び CKD の有無に基づく部分集団でも同様の結果が得られた（注：旧定義に基づく）。平均 S-K 値は維持期を通じて正常範囲内に維持されていたが、ZS の最終投与後は上昇した。

維持期の平均投与期間は 286 日（範囲：1～371 日）であった。投与例の 55.9%（746 例中 417 例）が用量を 1 回以上変更し、そのうち 390 例（52.3%）が 10 g qd への増量、26 例（3.5%）が 5 g qod への減量であった。最初の用量変更までの期間の中央値は 141 日であり、最初の増量までの期間の中央値は 175 日であった。大多数（87.0%）の患者は、平均 1 日投与量が 5 g～10 g 未満であった。

低カリウム血症の事象はほとんど発現しなかった。S-K 値 3.5 mmol/L 未満の発現頻度は補正期で 0.1%、維持期で 6.6%であった（Ad Hoc Analysis Table 1.1.5.1 及び Table 1.1.5.2）。低カリウム血症の事象はすべて軽度又は中等度であり、S-K 値は 2.6～3.3 mmol/L であった。

補正期における有害事象の発現頻度は 4.1%であり、高頻度に認められた事象は悪心（0.5%）、下痢（0.3%）及び便秘（0.3%）の胃腸症状であった。死亡例はなく、重篤な有害事象（尿路感染）が 1 例に認められたが、治験薬と関連なしと判断された。2 例（0.3%）が有害事象（1 例は尿路感染、もう 1 例は鼓腸及び上腹部痛）により治験薬の投与中止に至った。

維持期における有害事象の発現頻度は 65.5%であり、高頻度に認められた（発現頻度 5%以上の）事象は高血圧（11.0%）、末梢性浮腫（9.7%）、尿路感染（7.9%）、悪心（7.5%）、便秘

(6.4%)、貧血 (5.9%)、上気道感染 (5.0%) であった。8 例 (1.1%) が死亡したが、治験薬と関連ありと判断された死亡例はなかった。重篤な有害事象は 21.6%に認められ、患者の 1.0%以上に認められた重篤な有害事象は肺炎 (1.9%)、うっ血性心不全 (1.5%)、胸痛 (1.5%)、骨髄炎 (1.1%) 及び急性腎不全 (1.1%) であった。患者の 13.7%が有害事象により治験薬の投与中止に至り、当該事象として多かったのはうっ血性心不全 (1.5%) 及び急性心不全 (1.2%) であった。報告された重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った重篤な事象に一定の傾向は認められなかった。

臨床検査値及びバイタルサインに臨床的に意味のある傾向は認められなかった。維持期の評価時点を通じて、補正期のベースラインと比較し QT 間隔 (QTc) の平均値にわずかな延長が認められたが、これらの QT 間隔延長 (QTc) はカリウム値が正常範囲に補正されたときには予想されるものであり、重要なことに、臨床的に意味のある不整脈は認められなかった。

結論：この非盲検長期投与試験では、ZS 10 g tid の投与開始後 24～72 時間以内に S-K 値が迅速に正常範囲まで低下し、また維持期には ZS 5 g qd で投与を開始し、15 g qd まで又は 5 g qod までの増減を可能にすることで、12 カ月にわたり正常カリウム値を維持できた。ZS の投与を中止後は S-K 値が上昇し、S-K 値のコントロールを継続する必要があることが確認された。更に、ZS の 12 カ月までの投与の安全性プロファイルは過去の ZS の試験でのプロファイルと一貫しており、新たな安全性所見はなかった。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 被験者内訳

2.7.4.1.2.1.1 評価資料

2.7.4.1.2.1.1.1 補正期

J-DFS 試験

被験者の内訳を表 4 に示す。

本試験には 151 例が組み入れられ、103 例が無作為割付けされた。無作為割付けされた患者全例が治験薬の投与を受けた。

無作為割付けされ、試験中に治験薬の投与を 1 回以上受けた 103 例全例 (100%) を、最大の解析対象集団 (FAS) 及び安全性解析対象集団とした。

治験薬の投与を受けた 103 例中 101 例 (98.1%) が試験を完了した。プラセボ群の 2 例が、本試験で規定したカリウム値 6.5 mmol/L 超の中止基準に該当したため、治験薬の投与を中止し、治験中止に至った。

表 4 被験者の内訳 (J-DFS 試験、全被験者)

	Number (%) of patients			
	ZS 5 g tid	ZS10 g tid	Placebo	Total
Patients enrolled ^a	-	-	-	151
Patients randomised ^b	34	36	33	103
Patients who were not randomised	-	-	-	48
Patients who received treatment	34 (100.0)	36 (100.0)	33 (100.0)	103 (100.0)
Patients who completed treatment	34 (100.0)	36 (100.0)	31 (93.9)	101 (98.1)

表 4 被験者の内訳（J-DFS 試験、全被験者）

	Number (%) of patients			
	ZS 5 g tid	ZS10 g tid	Placebo	Total
Patients who discontinued treatment	0	0	2 (6.1)	2 (1.9)
Hyperkalaemia	0	0	2 (6.1)	2 (1.9)
Patients who completed the study	34 (100.0)	36 (100.0)	31 (93.9)	101 (98.1)
Patients withdrawn from study	0	0	2 (6.1)	2 (1.9)
Development of study-specific withdrawal criteria	0	0	2 (6.1)	2 (1.9)

a Informed consent received.

b Percentages are calculated from number of randomised patients.

tid Three times daily; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: study J-DFS CSR Table 11.1.1

HARMONIZE Global 試験

日本人集団を含む被験者の内訳を HARMONIZE Global 試験の CSR Table 11.1.1.1 に示す。

本試験には 472 例が組み入れられ（同意取得例）、267 例が補正期に ZS の非盲検投与を受けた。このうち 262 例が組み入れ基準を満たしており、残る 5 例は投与を受けたが組み入れ基準を満たしておらず、治験実施計画書からの逸脱とみなされた。

補正期に治験薬の投与を 1 回以上受けた 267 例を、FAS 及び安全性解析対象集団とした。

投与を受けた 267 例のうち、97.4%が補正期を完了し、7 例が ZS の投与を中止した。投与中止の主な理由は、「同意撤回」、「試験で規定した中止基準に該当」、「その他」であった。この 7 例は、「同意撤回」又は「その他」の理由により試験も中止した。

日本人集団においては、127 例が組み入れられ、68 例が治験薬の投与を受けた。1 例が「その他」の理由により投与を中止し、67 例が補正期を完了した。

補正期に治験薬の投与を 1 回以上受けた 68 例が、日本人の FAS 及び安全性解析対象集団とされた。

J-LTS 試験

補正期の被験者の内訳を表 6 に示す。

本試験には、合計 281 例の被験者が組み入れられ、そのうち 150 例が補正期で治療を受けた。9 例は再度、組み入れられたため、重複してカウントされていた。

補正期に投与中止に至った被験者はいなかったため、全例が補正期で治療を受けた後、維持期に移行した。

解析対象集団について、補正期に治験薬投与を受けた 150 例を FAS 及び安全性解析対象集団とした。

2.7.4.1.2.1.1.2 維持期

HARMONIZE Global 試験

日本人集団を含む被験者の内訳を表 5 に示す。

補正期を完了し、補正期の Day 3（すなわち維持期の Day 1）の朝に i-STAT カリウム値が正常範囲内（3.5～5.0 mmol/L）であった患者全例が適格とされ、二重盲検下の無作為化維持期に移行した。

補正期を完了した 260 例中 249 例が適格性の基準を満たし、そのうち 248 例が無作為割付けされて投与を受けた。適格であった患者のうち 1 例は無作為割付けされなかった。

維持期中に 33 例（13.3%）が治験薬の投与を中止した。中止例は投与群間で同程度であった。投与中止理由として多かったのは、「有害事象」（16 例、6.5%）及び「試験で規定の中止基準に該当」（8 例、3.2%）であった。

また、34 例（13.7%）が試験を中止し、試験中止の主な理由は、「同意撤回」（4 例、1.6%）、「治験実施計画書からの逸脱」（2 例、0.8%）、「その他」（28 例、11.3%）であった。

214 例（86.3%）が維持期を完了し、完了例の割合は投与群間で同程度であった。

日本人集団においては、補正期を完了した 67 例中 66 例が維持期に無作為割付けされた。13 例が投与を中止し、最も多かった中止理由は「有害事象」であった。53 例が維持期を完了した。ZS 5 g 群で投与を中止した患者の割合は 26.9%であり、他の投与群に比較しやや高かった（ZS 10 g 群：14.8%、プラセボ群：15.4%）。試験完了例の割合は、ZS 5 g 群で他の投与群に比較しやや低かった（ZS 5 g 群：73.1%、ZS 10 g 群：85.2%、プラセボ群：84.6%）。

日本人集団と全体集団の間で顕著な差異は認められなかった。

解析対象集団については、維持期に治験薬の投与を 1 回以上受けた 248 例（ZS 5 g 群：99 例、ZS 10 g 群：99 例、プラセボ群：50 例）を、FAS 及び安全性解析対象集団とした。

日本人集団においては、維持期に治験薬の投与を 1 回以上受けた 66 例（ZS 5 g 群：26 例、ZS 10 g 群：27 例、プラセボ群：13 例）を、FAS 及び安全性解析対象集団とした。

表 5 維持期：被験者の内訳（HARMONIZE Global 試験、全被験者及び日本人集団）

	Number (%) of patients							
	Overall population				Japanese subset			
	ZS 5 g	ZS 10 g	placebo	Total	ZS 5 g	ZS 10 g	placebo	Total
Patients who completed OLP ^a	-	-	-	260	-	-	-	67
RTP-eligible patients ^b	-	-	-	249	-	-	-	66
Patients who were not RTP-eligible	-	-	-	11	-	-	-	1
Failure to meet randomisation criteria	-	-	-	11	-	-	-	1
Patients randomised	99 (100.0)	99 (100.0)	50 (100.0)	248 (100.0)	26 (100.0)	27 (100.0)	13 (100.0)	66 (100.0)
Patients who were not randomised	-	-	-	1	-	-	-	0
Protocol deviation	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	0
Patients who received treatment	99 (100.0)	99 (100.0)	50 (100.0)	248 (100.0)	26 (100.0)	27 (100.0)	13 (100.0)	66 (100.0)
Patients who did not receive treatment	0	0	0	0	0	0	0	0
Patients who completed treatment	85 (85.9)	87 (87.9)	43 (86.0)	215 (86.7)	19 (73.1)	23 (85.2)	11 (84.6)	53 (80.3)
Patients who discontinued treatment	14 (14.1)	12 (12.1)	7 (14.0)	33 (13.3)	7 (26.9)	4 (14.8)	2 (15.4)	13 (19.7)
Treatment stopped due to adverse event	6 (6.1)	7 (7.1)	3 (6.0)	16 (6.5)	5 (19.2)	3 (11.1)	2 (15.4)	10 (15.2)
Treatment stopped due to development of study-specific discontinuation criteria	3 (3.0)	3 (3.0)	2 (4.0)	8 (3.2)	2 (7.7)	1 (3.7)	0	3 (4.5)
Hyperkalaemia	3 (3.0)	1 (1.0)	2 (4.0)	6 (2.4)	2 (7.7)	0	0	2 (3.0)
Hypokalaemia	0	2 (2.0)	0	2 (0.8)	0	1 (3.7)	0	1 (1.5)
Treatment stopped due to other	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (4.0)	4 (1.6)	0	0	0	0
Treatment stopped due to withdrawal by subject	3 (3.0)	1 (1.0)	0	4 (1.6)	0	0	0	0
Treatment stopped due to protocol deviation	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Patients who completed RTP^c	85 (85.9)	88 (88.9)	41 (82.0)	214 (86.3)	19 (73.1)	24 (88.9)	11 (84.6)	54 (81.8)
Patients withdrawn from study during RTP	14 (14.1)	11 (11.1)	9 (18.0)	34 (13.7)	7 (26.9)	3 (11.1)	2 (15.4)	12 (18.2)
Other	9 (9.1)	10 (10.1)	9 (18.0)	28 (11.3)	7 (26.9)	3 (11.1)	2 (15.4)	12 (18.2)
Main consent withdrawn	3 (3.0)	1 (1.0)	0	4 (1.6)	0	0	0	0
Protocol deviation	2 (2.0)	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0

a Patients who were treated with study drug during the correction phase and have both correction phase baseline and 48-hour S-K assessments.

2.7.4 臨床的安全性

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

b Correction phase completer with S-K levels between 3.5 and 5.0 mmol/L, inclusive, at the correction phase 48-hour time point.

c Patients who were randomised and completed Day 29 and EOS procedures.

Denominator for all percentages is based on the number of randomised patients.

EOS end of study; OLP open label phase; RTP randomised treatment phase; S-K serum potassium; ZS sodium zirconium cyclosilicate

Source: Study HARMONIZE Global CSR Table 11.1.1.2 and Study HARMONIZE Global Japanese subset output Table J11.1.1.2

J-LTS 試験

本試験における被験者の内訳を表 6 に示す。

補正期に治療を中止した患者はいなかったため、補正期を完了した 150 例全例が維持期でも治療を受けた。維持期に 28 例 (18.7%) が治験薬投与を中止し、その理由は主として、有害事象 (12 例、8.0%) であった。その他は低カリウム血症 (6 例 [4.0%])、急性心不全 (3 例 [2.0%])、心電図の中止基準に該当 (1 例 [0.7%])、患者の意思 4 例 (2.7%) 及びその他 2 例 (1.3%) であった。維持期に 28 例 (18.7%) が治験中止に至り、主な理由は、治験中止基準に該当 (10 例 [6.7%])、有害事象による治験中止 (9 例 [6.0%]) 及び死亡による治験中止 (2 例 [1.3%]) であった。治験薬の投与中止例は、全て治験中止例であった。

122 例が維持期の治療を完了した。

解析対象集団について、維持期に ZS の投与を受けた 150 例を FAS 及び安全性解析対象集団とした (J-LTS 試験 CSR Table 11)。

表 6 補正期及び維持期：被験者の内訳 (J-LTS 試験、全被験者)

	Number (%) of patients
Patients enrolled ^a	281
Patients who did not receive treatment	131
SCREEN FAILURE	128
WITHDRAWAL BY SUBJECT	2
OTHER	1
Patients who received treatment in CP	150 (100.0)
Patients who completed treatment in CP	150 (100.0)
Patients who discontinued treatment during CP	0
Patients who received treatment in MP	150 (100.0)
Patients who completed treatment in MP	122 (81.3)
Patients who discontinued treatment during MP	28 (18.7)
ACUTE HEART FAILURE ^b	3 (2.0)
ADVERSE EVENT ^c	12 (8.0)
HYPOKALEMIA ^b	6 (4.0)
MET ECG WITHDRAWAL CRITERIA ^b	1 (0.7)
SUBJECT DECISION	4 (2.7)
OTHER	2 (1.3)
Patients who completed study	122 (81.3)
Patients withdrawn from study	28 (18.7)
ADVERSE EVENT	9 (6.0)
DEATH	2 (1.3)
DEVELOPMENT OF STUDY-SPECIFIC WITHDRAWAL CRITERIA	10 (6.7)
WITHDRAWAL BY SUBJECT	5 (3.3)

表 6 補正期及び維持期：被験者の内訳（J-LTS 試験、全被験者）

	Number (%) of patients
OTHER	2 (1.3)

a Informed consent received. 9 patients were re-enrolled and are counted twice.

b Patients who met only the protocol-specific discontinuation criteria (see Section 3.9 of the CSP; see CSR Appendix 12.1.1).

c Patients with an AE that warranted discontinuation of IP, regardless of whether they met any of the protocol specific discontinuation criteria.

CP: correction phase; MP: maintenance phase; ZS sodium zirconium cyclosilicate

Source: study J-LTS CSR Table 11.1.1

2.7.4.1.2.1.1.3 DIALIZE 試験

DIALIZE 試験の被験者の内訳を表 7 に示す。

443 例の被験者が組み入れられ、196 例が無作為割付けされた（ZS 群 97 例、プラセボ群 99 例）。ZS 群の 1 例を除く、割付けられた全被験者が治験薬投与を受けた（99.5%、195/196）。ほとんどの患者（95.9%、188/196）は試験を完了し、試験完了例の割合は治療群間で同程度であった（ZS 群 94.8% [92/97]、プラセボ群 97.0% [96/99]）。この群間差は ZS 群で被験者の意思による治療中止の発現率が高かったためと考えられる（ZS 群 3.1% [3/97]、プラセボ群 0% [0/99]）。

大半の患者が治療を完了し（93.4% [183/196]）、治療完了率は ZS 群でプラセボ群と比較してわずかに低かった（90.7% [88/97] 及び 96.0% [95/99]）。この差は、患者意思による投与中止例の割合が ZS 群で高かったことに起因する（3.1% [3/97] 及び 0% [0/99]）。

日本人集団において、97 例が組み入れられ、56 例が無作為割付けされた（各 28 例）。無作為割付けされた全例が治療を受け（100.0%）、大半の患者が治療及び試験を完了した（ZS 96.4% [27/28]、プラセボ群 100.0% [28/28]）。日本人集団の被験者内訳は全体集団と同様であった。

解析対象集団について、無作為割付けされた全被験者を FAS（ZS 群 97 例、プラセボ群 99 例）とした。一方、治験薬投与を受けなかった ZS 群の 1 例を除く、ZS 群の 96 例及びプラセボ群の 99 例を、安全性解析対象集団とした。

日本人集団については、無作為割付けされた全例を FAS 及び安全性解析対象集団とした（ZS 群 28 例、プラセボ群 28 例）。

表 7 被験者の内訳（DIALIZE 試験、全被験者及び日本人集団）

	Number (%) of patients					
	Overall population			Japanese subset		
	ZS	placebo	total	ZS	placebo	total
Subjects enrolled ^a	-	-	443	-	-	97
Subjects randomized	97 (100)	99 (100)	196 (100)	28 (100)	28 (100)	56 (100)
Subjects randomized after re-screening	22 (22.7)	21 (21.2)	43 (21.9)	7 (25.0)	8 (28.6)	15 (26.8)

表 7 被験者の内訳（DIALIZE 試験、全被験者及び日本人集団）

	Number (%) of patients					
	Overall population			Japanese subset		
	ZS	placebo	total	ZS	placebo	total
Subjects who were not randomized	-	-	247	-	-	41
Withdrawal by subject	-	-	5	-	-	0
Failure to meet randomization criteria/ screen failure	-	-	238	-	-	40
Other	-	-	4	-	-	1
Subjects who received treatment	96 (99.0)	99 (100)	195 (99.5)	28 (100)	28 (100)	56 (100)
Subjects who did not receive treatment	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Subjects who completed treatment	88 (90.7)	95 (96.0)	183 (93.4)	27 (96.4)	28 (100)	55 (98.2)
Subjects who discontinued treatment	8 (8.2)	4 (4.0)	12 (6.1)	1 (3.6)	0	1 (1.8)
Subject decision	3 (3.1)	0	3 (1.5)	0	0	0
Adverse Event	3 (3.1)	2 (2.0)	5 (2.6)	1 (3.6)	0	1 (1.8)
Severe non-compliance to protocol	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0
Other	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0
Subjects who completed the study	92 (94.8)	96 (97.0)	188 (95.9)	27 (96.4)	28 (100)	55 (98.2)
Subjects withdrawn from study	5 (5.2)	3 (3.0)	8 (4.1)	1 (3.6)	0	1 (1.8)
Withdrawal by subject	2 (2.1)	0	2 (1.0)	0	0	0
Death	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Other	2 (2.1)	3 (3.0)	5 (2.6)	1 (3.6)	0	1 (1.8)

a Informed consent received.

Percentages displayed out of total subjects randomized.

ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: DIALIZE study CSR Table 11.1.1 and DIALIZE study Japanese subset output Table 11.1.1

2.7.4.1.2.1.2 参考資料

2.7.4.1.2.1.2.1 補正期

ZS-002、ZS-003 及び ZS-004 試験の併合解析

合計 1101 例が補正期に投与を受けた。このうち 188 例がプラセボ、331 例が ZS 3 g 以下 tid (0.3 g、1.25 g、2.5 g 及び 3 g)、157 例が ZS 5 g tid、425 例が ZS 10 g tid の投与であった。ZS 10 g tid 群の例数が多かったのは、ZS-004 試験の補正期が非対照単一群の試験であったためである。いずれの投与群でも、ほとんどの患者が補正期の投与を完了した（範囲：96.8%～99.5%）。詳細なデータは第 5 部 3.5.3.7 項の臨床的安全性の概要（SoCS）を参照のこと。

ZS-005 試験

補正期には合計 750 例が投与を受け、全例が ZS 10 g tid の投与であった。ただし、1 例（被験者番号 [REDACTED]）は高カリウム血症のために補正期を中止し、その後に再度組み入れられた（被験者番号 [REDACTED]）。このため、当該患者は補正期について個々の 2 回の投与が計上されており、補正期には延べ 751 例が投与を受けたことになった。ほぼ全例（99.3%）が補正期を完了した。詳細なデータは第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS を参照のこと。

2.7.4.1.2.1.2.2 維持期

ZS-003 及び ZS-004 試験の併合解析

780 例が補正期を完了して正常カリウム値となり、維持期で投与を受けた。投与の内訳は、プラセボが 301 例、ZS 2.5 g 以下 qd（1.25 g 及び 2.5 g）が 199 例、ZS 5 g qd が 110 例、ZS 10 g qd が 114 例、ZS 15 g qd が 56 例であった。各投与群でほとんどの患者（範囲：87.5%～97.0%）が維持期を完了した（ZS-003 試験では 12 日間、ZS-004 試験では 28 日間）。詳細なデータは第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS を参照のこと。

ZS-004E 試験

ZS-004 試験では 208 例が試験を完了し、7 例が低カリウム血症又は高カリウム血症のために試験を中止した。このうち 123 例が i-STAT カリウム値による基準を満たし、ZS-004E 試験に移行した。残る 92 例が ZS-004E 試験に移行しなかった理由は、「治験薬入手不能」（77 例）、「同意せず」（7 例）、「実施医療機関が治験不参加」（3 例）、「離脱期間が長期」（2 例）、「治験実施計画書の組入れ基準を満たさない」（2 例）、「死亡」（1 例）であった。

ZS-004E 試験に移行した 123 例が ZS-004 試験で受けていた治療内容は、48 例がプラセボ、21 例が ZS 5 g qd、21 例が ZS 10 g qd、33 例が ZS 15 g qd であった。このうちプラセボの 1 例（被験者番号 [REDACTED]）は高カリウム血症のために ZS-004 試験を中止したが、残りの患者は ZS-004 試験を完了していた。

ZS-004E 試験に移行した 123 例中 121 例（98.4%）は ZS-004 試験終了時点での i-STAT カリウム値が 3.5～5.5 mmol/L であり、維持期に進んで ZS 10 g qd で投与を開始した。残る 2 例（ZS-004 試験でプラセボ投与を受けていた被験者 [REDACTED] 及び [REDACTED]）は ZS-004 試験終了時点での i-STAT カリウム値が 5.5 mmol/L 超（それぞれ 5.9 mmol/L 及び 5.8 mmol/L）であったため、補正期として ZS 10 g tid の投与を必要とした。被験者番号 [REDACTED] 及び被験者番号 [REDACTED] はいずれも、ZS 10 g tid の投与を 1 日受けた後で i-STAT カリウム値が正常範囲内（それぞれ 4.9 mmol/L 及び 5.0 mmol/L）になったため、維持期に移行した。

ZS-004E 試験に移行した患者の半数以上（64.2%）が維持期を完了した。試験中止の理由として多かったのは「CKD の進行が予想される」（9.8%）、「同意撤回」（7.3%）及び「有害事象」（5.7%）であった。詳細なデータは第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS を参照のこと。

ZS-005 試験

ZS-005 試験では、補正期を完了して i-STAT カリウム値が正常範囲内（ZS-005 試験では 3.5～5.0 mmol/L と定義）になった患者全例が維持期に移行可能であった。補正期を完了した 746 例の全例が維持期に移行した。ZS-005 試験に組み入れられた患者の半数以上（62.5%）が ZS-005 試験を完了した。詳細なデータは第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS を参照のこと。

2.7.4.1.2.2 曝露の程度

2.7.4.1.2.2.1 評価資料

2.7.4.1.2.2.1.1 補正期

J-DFS 試験

J-DFS 試験における全般的な曝露状況は、J-DFS 試験の CSR Table 21 に示している。

投与期間の中央値は全投与群で 2.0 日であった。投与回数の中央値は全投与群で 6.0 回であった。ほとんどの患者が治験薬の服薬を遵守しており、遵守率は ZS 5 g tid 群で 100.0% (34 例)、ZS 10 g tid 群で 100.0% (36 例)、プラセボ群で 90.9% (30 例) であった。

HARMONIZE Global 試験

HARMONIZE Global 試験の補正期における曝露状況は、HARMONIZE Global 試験の CSR Table 21 に示している。補正期には、全患者が治験薬の投与を 1 日以上受けた。ZS の投与を 2 日以上受けた患者は全体で 261 例 (97.8%) であった。投与中断例はなかった。

日本人集団においては、98.5%の患者 (68 例中 67 例) が ZS の投与を 2 日間受けており、全体集団と同様の結果であった。

J-LTS 試験

J-LTS 試験の補正期における曝露状況は J-LTS 試験の CSR Table 11.3.1.1 に示している。

補正期における曝露期間の平均値は 1.2 日 (標準偏差 [SD] : 0.4 日) であった。半数以上の患者は補正期から維持期に移行するまでに ZS の投与を 3 回以上受けていた。

2.7.4.1.2.2.1.2 維持期

HARMONIZE Global 試験

HARMONIZE Global 試験の維持期における曝露状況を表 8 に示す。維持期には、全患者 (100.0%) が治験薬の投与を 1 日以上受けた。総曝露期間は全投与群で同程度であり、投与群別の平均総曝露期間は 26.0~26.4 日であった。治験薬の投与期間が 28 日以上であった患者は、ZS 5 g 群で 82 例 (82.8%)、ZS 10 g 群で 84 例 (84.8%)、プラセボ群で 40 例 (80.0%) であった。

治験薬の投与中断例はごく少数で、中断期間は短く、全般的な曝露状況に影響はなかった。14 例 (ZS 5 g 群の 4 例及び ZS 10 g 群の 10 例) が治験薬を 1 日 1 回投与から隔日投与に減量した。

日本人集団においては、治験薬の投与期間が 25 日以上であった患者の割合が ZS 5 g 群で 73%、ZS 10 g 群で 93%、プラセボ群で 85%であり、ZS 5 g 群では他の投与群に比較し、やや低かった。これは、ZS 5 g 群の投与中止率が他の投与群に比較し高かったためと考えられる。

日本人集団では 5 例 (ZS 5 g 群の 1 例及び ZS 10 g 群の 4 例) が治験薬を 1 日 1 回投与から隔日投与に減量した。

表 8 維持期：曝露の程度（HARMONIZE Global 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）

Characteristic	Statistic	Overall population			Japanese subset		
		ZS 5 g (N=99)	ZS 10 g (N=99)	Placebo (N=50)	ZS 5 g (N=26)	ZS 10 g (N=27)	Placebo (N=13)
Total duration of exposure (days) ^a	n	99	99	50	26	27	13
	Mean	26.0	26.4	26.2	23.9	26.7	26.4
	SD	5.9	5.2	5.4	8.0	4.1	4.2
	Minimum	3	3	2	3	12	14
	Median	28	28	28	28	28	28
	Maximum	29	29	29	28	28	28
	Total treatment days	2571	2612	1308	621	720	343
Study treatment exposure (days) ^b	n	99	99	50	26	27	13
	Mean	26.0	26.3	26.1	23.9	26.6	26.4
	SD	5.9	5.2	5.4	8.0	4.1	4.2
	Minimum	3	3	2	3	12	14
	Median	28	28	28	28	28	28
	Maximum	29	29	29	28	28	28
	Total treatment days	2571	2608	1306	621	718	343
Cumulative exposure over time (days), n (%) ^c	≥1	99 (100.0)	99 (100.0)	50 (100.0)	26 (100.0)	27 (100.0)	13 (100.0)
	≥4	98 (99.0)	98 (99.0)	49 (98.0)	25 (96.2)	27 (100.0)	13 (100.0)
	≥7	95 (96.0)	96 (97.0)	49 (98.0)	24 (92.3)	27 (100.0)	13 (100.0)
	≥11	94 (94.9)	96 (97.0)	48 (96.0)	23 (88.5)	27 (100.0)	13 (100.0)
	≥14	92 (92.9)	93 (93.9)	48 (96.0)	22 (84.6)	25 (92.6)	13 (100.0)
	≥18	91 (91.9)	91 (91.9)	47 (94.0)	22 (84.6)	25 (92.6)	12 (92.3)
	≥21	87 (87.9)	89 (89.9)	45 (90.0)	21 (80.8)	25 (92.6)	12 (92.3)
	≥25	85 (85.9)	89 (89.9)	43 (86.0)	19 (73.1)	25 (92.6)	11 (84.6)
	≥28	82 (82.8)	84 (84.8)	40 (80.0)	19 (73.1)	22 (81.5)	11 (84.6)

a Total duration of treatment is defined as the difference (in days) between the date of the last dose of study drug and the date of the first dose of study drug, +1 day.

b Study treatment exposure is the total duration of exposure minus the sum of days where the drug was not taken due to interruption.

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

c Based on total duration of exposure as defined in [b]. Rows are cumulative and patients are included if they have taken treatment up to and including that day.

N number of patients in treatment group; n number of patients included in analysis; SD standard deviation; ZS sodium zirconium cyclosilicate

Source: study HARMONIZE Global CSR Table 11.3.1.2 and study HARMONIZE Global Japanese subset output Table J11.3.1.2

J-LTS 試験

J-LTS 試験の維持期における曝露状況を表 9 に示す。

維持期における曝露期間の平均値は 319.4 日 (SD : 98.1 日)、中央値は 361.0 日、第一四分位は 358.0 日であった。

表 9 維持期：曝露の程度 (J-LTS 試験、安全性解析対象集団)

Characteristic	Statistic / group	Number (%) of patients (N=150)
Duration of exposure (days)	n	150
	Mean	319.4
	SD	98.1
	Min	2
	1Q	358.0
	Median	361.0
	3Q	363.0
	Max	367
Duration of exposure (days) n (%)	1 - 7	1 (0.7)
	8 - 30	4 (2.7)
	31 - 90	6 (4.0)
	91 - 180	9 (6.0)
	181 - 270	3 (2.0)
	271 - 360	51 (34.0)
	> 360	76 (50.7)
Total person-years		131.16
Total person-days		47908
Mean daily dose (g) /day	Mean	7.38
	SD	2.85
	Min	2.7
	Median	6.49
	Max	15.0

Duration of exposure: the last MP dose date - first MP dose date + 1

Total person-years: sum duration of exposure / 365.25

Mean daily dose: sum of all administered dose (g) divided by duration of exposure (day)) during entire maintenance phase.

MP maintenance phase; N number of patients in treatment group; n number of patients included in analysis; SD standard deviation; ZS sodium zirconium cyclosilicate

Source: Study J-LTS CSR Table 11.3.1.2

維持期における用量ごとの治験薬曝露量の要約を表 10 に示した。維持期における Visit 毎の用量分布は J-LTS 試験の CSR Table 11.3.1.5 に示している。用量ごとの総曝露量及び全体の総曝露人日に占める各用量の割合は、ZS 5 g qd で 27160 person-days (56.7%)、10 g qd で 15205 person-days (31.7%)、15 g qd で 4194 person-days (8.8%)、ZS 2.5 g qd/5 g qod で 1178 person-days (2.5%) であった。最終投与時点で、46.7%の患者が ZS 5 g qd 投与を、34.7%の患者が ZS 10 g qd 投与を、15.3%の患者が ZS 15 g qd 投与を、3.3%の患者が ZS 2.5 g qd/5 g qod 投与を受けていた。

表 10 維持期の用量ごとの曝露量 (J-LTS 試験、安全性解析対象集団)

ZS dose level	Total (N=150)				Total person-days (47908)
	At least one dose	Mode dose level	Maximum dose level	Last dose level	
ZS 2.5 g QD/5g QOD	10 (6.7)	4 (2.7)	-	5 (3.3)	1178 (2.5)
ZS 5g QD	150 (100.0)	86 (57.3)	60 (40.0)	70 (46.7)	27160 (56.7)
ZS 10g QD	90 (60.0)	46 (30.7)	58 (38.7)	52 (34.7)	15205 (31.7)
ZS 15g QD	31 (20.7)	14 (9.3)	31 (20.7)	23 (15.3)	4194 (8.8)
ZS 20g QD	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	1 (0.0)

* Subject [REDACTED] who erroneously took 10g twice on a single day is counted in the maximum dose 20g group. Mode dose level is dose level used for longest duration per subject.

ZS sodium zirconium cyclosilicate

Source: Study J-LTS CSR Table 11.3.1.4

維持期において、ZS は i-STAT のカリウム測定値に基づいて、5 g qd から最大 15 g qd、最小 5 g qod/2.5 g qd までの増減を行った。150 例のうち、約 40%の患者は維持期に増量、減量とも用量調節を行わなかった。合計 96 例は少なくとも 1 回以上用量調節を行っていた (J-LTS 試験 CSR Table 11.3.1.6)。

2.5 g qd/5 g qod に減量した 10 例のうち 5 例は、再び 5 g 以上へ増量して、1 例は投与中止に至ったが、4 例は投与を完了した。残る 2.5 g qd/5 g qod を継続した 5 例のうち、3 例は投与中止に至り、2 例は投与を完了した (J-LTS 試験 CSR Table 11.3.1.6)。

2.5 g qd 又は 5 g qod に調整された患者は、これらの用量において、99%超で割り当てられた用量を服用していた (J-DFS and J-LTS Ad hoc analysis Table 2)。

2.7.4.1.2.2.1.3 DIALIZE 試験

DIALIZE 試験における曝露状況を表 11 に示す。

全治療期間の平均総曝露量は 52.8 日と高く、治療群間で同程度であった。さらに、用量調節期間 (26.2 日) と評価期間 (26.8 日) で曝露量に差異は認められなかった。用量調節期間と評価期間の総曝露量は治療群間で同程度であった。

日本人集団においても、曝露状況は全体集団と同様であった。

表 11 曝露の程度（DIALIZE 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）

	Statistic	Overall population			Japanese subset		
		ZS N=96	Placebo N=99	Total N=195	ZS N=28	Placebo N=28	Total N=56
Duration of exposure (days) - overall treatment period	n	96	99	195	28	28	56
	Mean	52.0	53.5	52.8	54.5	55.0	54.8
	SD	11.56	7.58	9.75	2.65	0	1.87
	Minimum	1	10	1	41	55	41
	Median	55.0	55.0	55.0	55.0	55.0	55.0
	Maximum	69	56	69	55.0	55.0	55.0
	Total exposure (days)	4989	5301	10290	1526	1540	3066
Duration of exposure (days) - dose adjustment period	n	96	99	195	28	28	56
	Mean	25.8	26.5	26.2	27.0	27.0	27.0
	SD	4.81	2.80	3.93	0	0	0
	Minimum	1	10	1	27	27	27
	Median	27.0	27.0	27.0	27.0	27.0	27.0
	Maximum	27	32	32	27	27	27
	Total exposure (days)	2478	2625	5103	756	756	1512
Duration of exposure (days) - evaluation period	n	90	96	186	28	28	56
	Mean	26.8	26.7	26.8	26.4	27.0	26.7
	SD	2.47	1.67	2.10	3.21	0	2.27
	Minimum	10	13	10	10	27	10
	Median	27.0	27.0	27.0	27.0	27.0	27.0
	Maximum	41	27	41	27	27	27
	Total exposure (days)	2414	2563	4977	739	756	1495

Exposure per subject is defined as the number of days between the first and the last dose of SZC or Placebo + 1 day.

N Number of subjects in treatment group; n Number of subjects included in analysis; SD Standard deviation; ZS sodium zirconium cyclosilicate.

Source: DIALIZE study CSR Table 11.3.1.1 and DIALIZE study Japanese subset output Table J11.3.1.1

用量調節期間における治験薬の Visit 毎の用量を表 12 に示した。用量調節期間終了後、37%、43%、19%の被験者が ZS 5 g、10 g、15 g を投与していた。

日本人集団において、ZS 群で 15 g まで増量した被験者数は全体集団よりも少なかった（Visit 10 で 17 例 vs 1 例）。

表 12 Visit 毎の治験薬投与量（DIALIZE 試験、安全性解析対象集団）

Visit	Dose	Overall population		Japanese subset	
		ZS (N=96)	Placebo (N=99)	ZS (N=28)	Placebo (N=28)
Visit 4 (Day 1)	n	90	99	28	28
	5 g	90 (100)	99 (100)	28 (100)	28 (100)
	10 g	0	0	0	0
	15 g	0	0	0	0
	Not dosed	6	0	0	0
Visit 7 (Day 8)	n	91	98	28	28
	5 g	49 (53.8)	25 (25.5)	17 (60.7)	4 (14.3)
	10 g	41 (45.1)	73 (74.5)	10 (35.7)	24 (85.7)
	15 g	0	0	0	0
	Not dosed	6	1	1	0
Visit 9 (Day 15)	n	91	92	28	28
	5 g	38 (41.8)	9 (9.8)	15 (53.6)	2 (7.1)
	10 g	39 (42.9)	24 (26.1)	9 (32.1)	4 (14.3)
	15 g	13 (14.3)	59 (64.1)	3 (10.7)	22 (78.6)
	Not dosed	6	7	1	0
Visit 10 (Day 22)	n	90	95	28	28
	5 g	33 (36.7)	8 (8.4)	12 (42.9)	1 (3.6)
	10 g	39 (43.3)	8 (8.4)	14 (50.0)	3 (10.7)
	15 g	17 (18.9)	79 (83.2)	1 (3.6)	24 (85.7)
	Not dosed	7	4	1	0

Only the initial dosing (visit 4) and subsequent dose adjustment visits (7, 9, 10) are presented.

Not dosed represents subjects who have discontinued, have a drug interruption or a zero dose.

Percentages calculated from subjects analyzed at each visit, within each treatment group.

N Number of subjects in treatment group; n Number of subjects included in analysis; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: DIALIZE study CSR Table 11.3.1.2 and DIALIZE study Japanese subset output Table J11.3.1.2

2.7.4.1.2.2.2 参考資料

2.7.4.1.2.2.2.1 補正期

ZS-002、ZS-003 及び ZS-004 試験の併合解析

補正期には、治験薬の 1 日 3 回投与を ZS-003 試験及び ZS-004 試験では 48 時間、ZS-002 試験では 48 時間以上、最長 96 時間まで実施した。各投与群の患者のほとんどが 4～6 回の投与を受けていた（プラセボ群：94.7%、全 ZS 群：97.4%）。プラセボ群の 9 例及び ZS 3 g 以下 tid 投与

群の 5 例が、ZS-002 試験で最初の 48 時間を過ぎても投与を継続していた。詳細なデータは第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS を参照のこと。

ZS-005 試験

補正期には 750 例の患者が ZS 10 g tid の投与を 24～72 時間にわたり受けた。2.7.4.1.2.1.2 項で ZS-005 試験の補正期における被験者内訳について記載したとおり、1 例が補正期を早期に中止し、その後に再度組み入れられた。その結果、この患者は 2 回の投与が計上され、補正期には延べ 751 例が投与を受けたことになった。補正期における投与回数の中央値は 3.0 回であった。投与期間の中央値は 1.0 日、範囲は 1～3 日であった。詳細なデータは第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS を参照のこと。

2.7.4.1.2.2.2.2 維持期

ZS-003 及び ZS-004 試験の併合解析

維持期に、ZS-003 試験では治験薬を更に 12 日間、ZS-004 試験では更に 28 日間投与した。したがって、投与期間 14 日以下は主として ZS-003 試験の患者であり（559 例中 543 例）、15 日以上は全例が ZS-004 試験の患者であった。15 日以上投与された患者の数は、プラセボ群で 79 例、5 g qd 群で 44 例、10 g qd 群で 47 例、15 g qd 群で 51 例であった。詳細なデータは第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS を参照のこと。

ZS-004E 試験

投与を受けた患者全体のうち、89 例（72.4%）が 90 日以上、68 例（55.3%）が 180 日以上、61 例（49.6%）が 270 日以上投与を受けていた。患者の大多数（123 例中 90 例、73.2%）は、維持期を通じて平均用量が ZS 10 g qd であった。詳細なデータは第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS を参照のこと。

ZS-005 試験

維持期には 746 例が移行し、投与を受けた。このうち 466 例（62.5%）が 12 カ月間の試験を完了した。維持期における平均投与回数は 278.2 回、平均投与日数は 286.2 日であった。患者の大多数（87.0%）は、維持期を通じた ZS の平均用量が 5 g～10 g 未満であった。詳細なデータは第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS を参照のこと。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 評価資料

2.7.4.1.3.1.1 補正期

J-DFS 試験

人口統計学的特性及び主なベースライン特性を表 13 に示す。

FAS の 103 例（男性 77 例、女性 26 例）は全例（100%）がアジア人であり、平均年齢は 73.2 歳（範囲：50～89 歳）で、大多数（87.4%）が 65 歳以上であった。体重は 34～119 kg であった。

表 13 人口統計学的特性及びベースライン特性（J-DFS 試験、FAS）

	ZS 5 g tid N=34	ZS 10 g tid N=36	Placebo N=33	Total N=103
Age (years)				
n	34	36	33	103
Mean	72.4	71.1	76.1	73.2
SD	7.9	7.6	6.8	7.7
Median	72.0	72.0	78.0	73.0
Minimum	59	50	57	50
Maximum	89	87	85	89
Age group (years), n (%)				
<55	0	1 (2.8)	0	1 (1.0)
55 to 64	7 (20.6)	4 (11.1)	1 (3.0)	12 (11.7)
≥65	27 (79.4)	31 (86.1)	32 (97.0)	90 (87.4)
Total	34 (100.0)	36 (100.0)	33 (100.0)	103 (100.0)
Sex, n (%)				
Male	26 (76.5)	28 (77.8)	23 (69.7)	77 (74.8)
Female	8 (23.5)	8 (22.2)	10 (30.3)	26 (25.2)
Race, n (%)				
Asian	34 (100.0)	36 (100.0)	33 (100.0)	103 (100.0)
Ethnic group, n (%)				
Not Hispanic or Latino	34 (100.0)	36 (100.0)	33 (100.0)	103 (100.0)
Height (cm)				
n	34	36	33	103
Mean	159.8	162.3	157.9	160.1
SD	10.1	7.8	9.4	9.2
Median	161.0	164.0	161.0	162.0
Minimum	137	141	136	136
Maximum	183	182	175	183
Weight (kg)				
n	34	36	33	103
Mean	63.2	64.6	61.2	63.0
SD	11.6	14.7	10.7	12.5
Median	59.0	63.0	60.0	61.0
Minimum	43	34	40	34
Maximum	87	119	83	119

N Number of patients in treatment group; n Number of subjects included in analysis; SD Standard deviation; tid Three times daily; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: Study J-DFS CSR Table 9

その他のベースライン特性を表 14 に示す。

全体でのベースラインにおける平均 S-K 値は 5.55 mmol/L（範囲：4.7～6.8 mmol/L）、平均 eGFR は 26.10 mL/min/1.73m²（範囲：6.7～73.5 mL/min/1.73m²）であった。ベースラインの併存疾患として 78 例（75.7%）に CKD、62 例（60.2%）に糖尿病、14 例（13.6%）に心不全があつ

た。ベースラインで 80 例（77.7%）が RAAS 阻害薬を、37 例（35.9%）が利尿薬を使用していた。

全体として、その他のベースライン特性は、投与群間で同様であった。人口統計学的特性及びその他の基準値特性は、本試験の対象患者集団で予想されるものであった。

表 14 その他のベースライン特性（J-DFS 試験、FAS）

	ZS 5 g tid N=34	ZS 10 g tid N=36	Placebo N=33	Total N=103
S-K (mmol/L)				
n	34	36	33	103
Mean	5.57	5.46	5.65	5.55
SD	0.39	0.37	0.42	0.40
Median	5.60	5.41	5.48	5.45
Minimum	4.7	5.0	5.2	4.7
Maximum	6.4	6.8	6.6	6.8
S-K group (mmol/L), n (%)				
n	34	36	33	103
<5.3	10 (29.4)	12 (33.3)	6 (18.2)	28 (27.2)
5.3 to 5.5	6 (17.6)	12 (33.3)	12 (36.4)	30 (29.1)
≥5.5	18 (52.9)	12 (33.3)	15 (45.5)	45 (43.7)
eGFR (mL/min/1.73m²), n (%)				
n	34	36	33	103
Mean	24.16	29.37	24.53	26.10
SD	14.28	16.61	13.45	14.94
Median	19.95	27.47	19.89	22.02
Minimum	7.6	9.6	6.7	6.7
Maximum	59.1	73.5	54.8	73.5
eGFR group 1 (mL/min/1.73m²), n (%)				
n	34	36	33	103
<15	10 (29.4)	9 (25.0)	11 (33.3)	30 (29.1)
15 to <30	17 (50.0)	13 (36.1)	11 (33.3)	41 (39.8)
30 to <60	7 (20.6)	11 (30.6)	11 (33.3)	29 (28.2)
≥60	0	3 (8.3)	0	3 (2.9)
Comorbidity – heart failure				
n	34	36	33	103
Yes	7 (20.6)	3 (8.3)	4 (12.1)	14 (13.6)
No	27 (79.4)	33 (91.7)	29 (87.9)	89 (86.4)
Comorbidity – diabetes				
n	34	36	33	103
Yes	22 (64.7)	24 (66.7)	16 (48.5)	62 (60.2)
No	12 (35.3)	12 (33.3)	17 (51.5)	41 (39.8)
Comorbidity – CKD				
n	34	36	33	103
Yes	26 (76.5)	26 (72.2)	26 (78.8)	78 (75.7)

表 14 その他のベースライン特性（J-DFS 試験、FAS）

	ZS 5 g tid N=34	ZS 10 g tid N=36	Placebo N=33	Total N=103
No	8 (23.5)	10 (27.8)	7 (21.2)	25 (24.3)
RAASi use				
n	34	36	33	103
Yes	27 (79.4)	26 (72.2)	27 (81.8)	80 (77.7)
No	7 (20.6)	10 (27.8)	6 (18.2)	23 (22.3)
Diuretic use				
n	34	36	33	103
Yes	17 (50.0)	9 (25.0)	11 (33.3)	37 (35.9)
No	17 (50.0)	27 (75.0)	22 (66.7)	66 (64.1)

CKD Chronic kidney disease; eGFR Estimated glomerular filtration rate; N Number of patients in treatment group; n Number of subjects included in analysis; RAASi Renin angiotensin aldosterone system inhibitor; SD Standard deviation; S-K Serum potassium; tid Three times daily; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: Study J-DFS CSR Table 10

HARMONIZE Global 試験

補正期における登録患者の国別及び施設別の要約は、HARMONIZE Global 試験の CSR Table 11.1.13.1 に示している。補正期に報告された患者の既往歴及び前治療薬については、それぞれ HARMONIZE Global 試験の CSR Table 11.1.7.1 及び Table 11.1.8.1 に示している。

補正期における人口統計学的特性及びベースライン特性を HARMONIZE Global 試験の CSR Table 11.1.4.1 に示す。

補正期の 267 例中 96 例（36.0%）が女性、171 例（64.0%）が男性であった。平均年齢は 67.7 歳で、患者の 62.5%が 65 歳以上であった。平均体重は 68.0 kg、平均 BMI は 25.8 kg/m² であった（HARMONIZE Global 試験 CSR Table 11.1.5.1）。

209 例（78.3%）が CKD、172 例（64.4%）が糖尿病、50 例（18.7%）が心不全を有していた。更に、205 例（76.8%）が RAAS 阻害薬を使用していた。既往歴として報告が多かったのは、高血圧（225 例、84.3%）、貧血（76 例、28.5%）、糖尿病網膜症（63 例、23.6%）、高脂血症（61 例、22.8%）であった（HARMONIZE Global 試験 CSR Table 11.1.7.1）。

日本人集団では、補正期の 68 例中 17 例（25.0%）が女性、51 例（75.0%）が男性であった。平均年齢は 72.3 歳で、患者の 82.4%が 65 歳以上であった。平均体重は 63.6 kg、平均 BMI は 24.6 kg/m² であった（HARMONIZE Global Japanese output Table J11.1.4.1 及び Table J11.1.5.1）。

50 例（73.5%）が CKD、42 例（61.8%）が糖尿病、13 例（19.1%）が心不全を有していた。更に、52 例（76.5%）が RAAS 阻害薬を使用していた。既往歴として報告が多かったのは、高血圧（59 例、86.8%）、高尿酸血症（33 例、48.5%）、腎性貧血（27 例、39.7%）であった（HARMONIZE Global Japanese output Table J11.1.6.1 及び Table J11.1.7.1）。

補正期における人口統計学的特性及び基準値特性は、全体集団と日本人集団で概ね同様であった。

補正期の併用薬の使用状況については、HARMONIZE Global 試験の CSR Table 11.1.10.1、全併用禁止薬の使用状況については、HARMONIZE Global 試験の CSR Table 11.1.11.1、前治療薬の使用状況については、HARMONIZE Global 試験の CSR Table 11.1.8.1 に示している。

ほとんどの患者（263 例、98.5%）が補正期に併用可能薬を使用しており、最もよく使用されていたのは RAAS 阻害薬（205 例、76.8%）及び 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A（HMG-CoA）還元酵素阻害薬（127 例、47.6%）であった。補正期に高頻度で使用されていたその他の併用薬は、フェブキシソスタット、アセチルサリチル酸、リナグリプチン、フロセミド、硫酸第一鉄であった。5 例（1.9%）が補正期に併用禁止薬を使用しており、使用されていた併用禁止薬は、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（2 例、0.7%）並びに高カリウム血症及び高リン酸塩血症の治療薬（3 例、1.1%）であった。

日本人集団でも、ほとんどの患者（98.5%）が補正期に併用可能薬を使用しており、最もよく使用されていたのは RAAS 阻害薬（52 例、76.5%）及びジヒドロピリジン誘導体（45 例、66.2%）であった。補正期に併用禁止薬を使用した患者は 1 例のみであった（使用薬はビキサロマー）。

J-LTS 試験

本試験における人口統計学的特性及び疾患特性を表 15 及び表 16 に示す。

補正期及び維持期は同一の患者集団から構成されていた。全患者はアジア人で、半数以上が男性（74.7%）、平均年齢は 71.5 歳（SD：10.8 歳）であった。平均 BMI は 24.06 kg/m²（SD：3.65 kg/m²）であった。

表 15 補正期及び維持期：人口統計学的特性（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）

Characteristic		Correction Phase (N=150)	Maintenance Phase (N=150)
Age (years)	n	150	150
	Mean	71.5	71.5
	SD	10.8	10.8
	Median	73.5	73.5
	Min	25	25
	Max	95	95
Age group 1 (years) n (%)	<65	25 (16.7)	25 (16.7)
	≥65	125 (83.3)	125 (83.3)
	Total	150 (100.0)	150 (100.0)
Age group 2 (years) n (%)	<75	82 (54.7)	82 (54.7)
	≥75	68 (45.3)	68 (45.3)
	Total	150 (100.0)	150 (100.0)
Sex n (%)	Male	112 (74.7)	112 (74.7)
	Female	38 (25.3)	38 (25.3)
	Total	150 (100.0)	150 (100.0)
Race n (%)	Asian	150 (100.0)	150 (100.0)

Max maximum; Min minimum; N Number of patients in treatment group; n Number of subjects included in analysis; SD standard deviation.

Source: Study J-LTS CSR Table 11.1.4.1 and Table 11.1.4.2

表 16 補正期及び維持期：疾患特性（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）

Patient characteristic		Correction Phase (N=150)	Maintenance Phase (N=150)
Height (cm)	n	150	150
	Mean	161.3	161.3
	SD	8.6	8.6
	Median	162.5	162.5
	Min	138	138
	Max	183	183
Weight (kg)	n	150	150
	Mean	62.8	62.8
	SD	11.5	11.5
	Median	61.5	61.5
	Min	39	39
	Max	98	98
Weight group (kg) n (%)	n	150	150
	<65	91 (60.7)	91 (60.7)
	≥65	59 (39.3)	59 (39.3)
Body Mass Index (kg/m ²)	n	150	150
	Mean	24.06	24.06
	SD	3.65	3.65
	Median	23.50	23.50
	Min	15.4	15.4
	Max	42.4	42.4

Max maximum; Min minimum; N Number of patients in treatment group; n Number of subjects included in analysis; SD standard deviation.

Source: Study J-LTS CSR Table 11.7.1 and Table 11.7.2

S-K 値、RAAS 阻害薬使用、利尿剤使用、併存疾患を含む、ベースラインの基準値特性は高カリウム血症患者において、予想されるプロファイルと一貫しており、その内容を表 17 に示す。腹膜透析患者はいなかった。

表 17 補正期及び維持期：その他のベースライン特性（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）

Baseline characteristic		Correction Phase (N=150)	Maintenance Phase (N=150)
S-K (mmol/L) ^a	n	150	150
	Mean	5.70	5.70
	SD	0.42	0.42
	Median	5.60	5.60
	Min	4.6	4.6
	Max	7.1	7.1
S-K group (mmol/L) n (%)	n	150	150
	<5.5	51 (34.0)	51 (34.0)

表 17 補正期及び維持期：その他のベースライン特性（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）

Baseline characteristic		Correction Phase (N=150)	Maintenance Phase (N=150)
	5.5 - <6.0	62 (41.3)	62 (41.3)
	≥6.0	37 (24.7)	37 (24.7)
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	n	150	150
	Mean	34.24	34.24
	SD	16.46	16.46
	Median	30.02	30.02
	Min	13.7	13.7
	Max	109.0	109.0
eGFR group (mL/min/1.73 m ²) n (%)	n	150	150
	<15	2 (1.3)	2 (1.3)
	15 - <30	73 (48.7)	73 (48.7)
	30 - <60	65 (43.3)	65 (43.3)
	≥60	10 (6.7)	10 (6.7)
Comorbidity - Heart Failure	n	150	150
	Yes	22 (14.7)	22 (14.7)
	No	128 (85.3)	128 (85.3)
Comorbidity - Diabetes	n	150	150
	Yes	87 (58.0)	87 (58.0)
	No	63 (42.0)	63 (42.0)
Comorbidity - CKD	n	150	150
	Yes	94 (62.7)	94 (62.7)
	No	56 (37.3)	56 (37.3)
RAASi Inhibitor Use	n	150	150
	Yes	107 (71.3)	107 (71.3)
	No	43 (28.7)	43 (28.7)
Diuretic Use	n	150	150
	Yes	45 (30.0)	45 (30.0)
	No	105 (70.0)	105 (70.0)
On peritoneal dialysis	n	150	150
	Yes	0	0
	No	150 (100.0)	150 (100.0)

a Baseline S-K value means the baseline of correction phase.

Comorbidities were based on medical history (ongoing), using the following SMQ search criteria: heart failure was searched by SMQ (narrow) “Cardiac Failure”, diabetes was searched by SMQ (narrow)

“Hyperglycaemia/new onset diabetes mellitus”, and CKD was searched by SMQ (narrow) “Chronic kidney disease”.

CKD chronic kidney disease; eGFR estimated glomerular filtration rate; Max maximum; Min minimum; N Number of patients in treatment group; n Number of subjects included in analysis; RAAS renin angiotensin aldosterone system; SD standard deviation; S-K serum potassium.

Source: Study J-LTS CSR Table 11.1.8.1 and Table 11.1.8.2

過去及び現在の既往歴は J-LTS 試験の CSR Table 11.1.5.1.1、Table 11.1.5.2.1 に示した。手術歴は J-LTS 試験の CSR Table 11.1.6.1 に示している。既往歴及び手術歴は対象患者集団で予想された内容であった。

補正期の患者における前治療薬は、J-LTS 試験の CSR Table 11.1.9.1 に示しており、ATC 分類で、頻度の高かった前治療は、ジヒドロピリジン誘導体（58.7%）、アンジオテンシン II アンタゴニスト（55.3%）、HMG-CoA レダクターゼ阻害剤（53.3%）であった。個々の前治療薬で頻度は高かったのは、フェブキシostat（38.7%）、アセチルサリチル酸（24.0%）、フロセミド（18.0%）であった。

補正期において使用頻度が高かった併用薬は ATC 分類では、ジヒドロピリジン誘導体（70.0%）、アンジオテンシン II アンタゴニスト（56.7%）、HMG-CoA レダクターゼ阻害剤（53.3%）であった。補正期において頻度が高かった個々の併用薬はフェブキシostat（43.3%）、フロセミド（30.7%）、インフルエンザワクチン（24.7%）であった。

併用薬の内容は対象患者集団で予想される内容であった。

2.7.4.1.3.1.2 維持期

HARMONIZE Global 試験

維持期における人口統計学的特性及び基準値特性を表 18、表 19 及び表 20 に示す。

ほとんどの患者が補正期及び維持期の両方に参加していたため、患者の人口統計学的特性及びその他の基準値特性、ベースラインでの併存疾患、内科・外科既往歴及び前治療薬は補正期と維持期で類似していた。全体として、ベースラインの患者背景は投与群間で同様であり、例外はベースラインで貧血があった患者が ZS 投与群でプラセボ群より多かった点のみであった（ZS 5 g 群及び 10 g 群でそれぞれ 31 例 [31.3%] に対しプラセボ群では 8 例 [16.0%]）（HARMONIZE Global 試験 CSR Table 11.1.7.2、Table 11.1.8.2 及び Table 11.1.9.2）。

日本人集団でも、患者のほとんどが補正期及び維持期の両方に参加していたため、患者の人口統計学的特性及びその他の基準値特性、ベースラインでの併存疾患、内科・外科既往歴及び前治療薬は補正期と維持期で類似していた。維持期における人口統計学的特性及びその他の基準値特性は、投与群間で概ね同様であった。

CKD を有する患者の割合は、プラセボ群（46.2%）で ZS 5 g 群（80.8%）及び ZS 10 g 群（81.5%）に比較し数値上低かった。RAAS 阻害薬を使用していた患者の割合は、投与群間で同程度であった。

表 18 維持期：人口統計学的特性及びベースライン特性（HARMONIZE Global 試験、全体集団及び日本人集団の FAS）

		Overall population				Japanese subset			
		ZS 5 g (N=99)	ZS 10 g (N=99)	Placebo (N=50)	Total (N=248)	ZS 5 g (N=26)	ZS 10 g (N=27)	Placebo (N=13)	Total (N=66)
Age (years)	n	99	99	50	248	26	27	13	66
	Mean	66.7	68.0	69.4	67.7	73.2	69.6	75.9	72.2
	SD	11.40	10.18	10.26	10.70	6.44	12.37	6.50	9.54
	Median	68.0	69.0	70.5	69.0	74.0	73.0	78.0	74.0
	Min	31	36	46	31	61	36	63	36
	Max	90	86	88	90	84	86	85	86
Age group (years) n (%)	<55	13 (13.1)	12 (12.1)	4 (8.0)	29 (11.7)	0	4 (14.8)	0	4 (6.1)
	≥55 to <65	30 (30.3)	19 (19.2)	14 (28.0)	63 (25.4)	4 (15.4)	3 (11.1)	1 (7.7)	8 (12.1)
	≥65	56 (56.6)	68 (68.7)	32 (64.0)	156 (62.9)	22 (84.6)	20 (74.1)	12 (92.3)	54 (81.8)
Sex, n (%)	Male	63 (63.6)	61 (61.6)	36 (72.0)	160 (64.5)	21 (80.8)	19 (70.4)	10 (76.9)	50 (75.8)
	Female	36 (36.4)	38 (38.4)	14 (28.0)	88 (35.5)	5 (19.2)	8 (29.6)	3 (23.1)	16 (24.2)
Race, n (%)	Asian	87 (87.9)	86 (86.9)	43 (86.0)	216 (87.1)	26 (100.0)	27 (100.0)	13 (100.0)	66 (100.0)
	White	12 (12.1)	13 (13.1)	7 (14.0)	32 (12.9)	0	0	0	0
Ethnic group, n (%)	Hispanic or Latino	0	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (0.8)	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	99 (100.0)	98 (99.0)	49 (98.0)	246 (99.2)	26 (100.0)	27 (100.0)	13 (100.0)	66 (100.0)
Country, n (%)	Japan	26 (26.3)	27 (27.3)	13 (26.0)	66 (26.6)	26 (100.0)	27 (100.0)	13 (100.0)	66 (100.0)
	Korea	46 (46.5)	45 (45.5)	23 (46.0)	114 (46.0)	0	0	0	0
	Russia	12 (12.1)	13 (13.1)	7 (14.0)	32 (12.9)	0	0	0	0
	Taiwan	15 (15.2)	14 (14.1)	7 (14.0)	36 (14.5)	0	0	0	0

Min Minimum; Max Maximum; N Number of patients in treatment group; n Number of subjects included in analysis; SD Standard deviation; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: Study HARMONIZE Global CSR Table 11.1.4.2 and Study HARMONIZE Global Japanese subset output Table J11.1.4.2

表 19 維持期：患者特性（HARMONIZE Global 試験、全体集団及び日本人集団の FAS）

		Overall population				Japanese subset			
		ZS 5 g (N=99)	ZS 10 g (N=99)	Placebo (N=50)	Total (N=248)	ZS 5 g (N=26)	ZS 10 g (N=27)	Placebo (N=13)	Total (N=66)
Height (cm)	n	99	99	50	248	26	27	13	66
	Mean	161.7	161.6	162.7	161.9	161.3	160.1	159.0	160.3
	SD	8.59	9.04	8.13	8.66	8.55	9.16	7.86	8.60
	Median	162.0	163.0	163.0	163.0	162.0	160.0	162.0	162.0
	Min	140	136	144	136	140	138	145	138
	Max	180	189	184	189	178	175	169	178
Weight (kg)	n	99	99	50	248	26	27	13	66
	Mean	67.7	69.4	64.7	67.8	63.2	67.1	59.7	64.1
	SD	12.56	14.77	12.75	13.58	12.32	13.78	14.33	13.43
	Median	69.0	66.0	62.0	66.0	63.5	63.0	59.0	63.0
	Min	36	40	43	36	39	42	43	39
	Max	100	131	110	131	84	107	88	107
Body Mass Index (kg/m ²)	n	99	99	50	248	26	27	13	66
	Mean	25.9	26.4	24.3	25.8	24.2	26.0	23.4	24.8
	SD	4.32	3.97	3.55	4.09	3.92	3.92	4.17	4.05
	Median	25.6	25.8	23.9	25.3	24.8	25.2	22.5	24.8
	Min	15	19	17	15	15	21	17	15
	Max	37	41	32	41	35	36	31	36

Min Minimum; Max Maximum; N Number of patients in a treatment group; n Number of subjects included in analysis; SD Standard deviation; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: Study HARMONIZE Global CSR Table 11.1.5.2 and Study HARMONIZE Global Japanese subset output Table J11.1.5.2

表 20 維持期：ベースラインの疾患特性（HARMONIZE Global 試験、全体集団及び日本人集団の FAS）

	Overall population				Japanese subset			
	ZS 5 g (N=99)	ZS 10 g (N=99)	Placebo (N=50)	Total (N=248)	ZS 5 g (N=26)	ZS 10 g (N=27)	Placebo (N=13)	Total (N=66)
CKD, n (%)								
Yes	82 (82.8)	82 (82.8)	35 (70.0)	199 (80.2)	21 (80.8)	22 (81.5)	6 (46.2)	49 (74.2)
No	17 (17.2)	17 (17.2)	15 (30.0)	49 (19.8)	5 (19.2)	5 (18.5)	7 (53.8)	17 (25.8)
Diabetes mellitus, n (%)								
Yes	67 (67.7)	66 (66.7)	29 (58.0)	162 (65.3)	15 (57.7)	17 (63.0)	9 (69.2)	41 (62.1)
No	32 (32.3)	33 (33.3)	21 (42.0)	86 (34.7)	11 (42.3)	10 (37.0)	4 (30.8)	25 (37.9)
Heart failure, n (%)								
Yes	18 (18.2)	19 (19.2)	8 (16.0)	45 (18.1)	7 (26.9)	4 (14.8)	2 (15.4)	13 (19.7)
No	81 (81.8)	80 (80.8)	42 (84.0)	203 (81.9)	19 (73.1)	23 (85.2)	11 (84.6)	53 (80.3)
Use of RAAS inhibitors, n (%)								
Yes	76 (76.8)	78 (78.8)	41 (82.0)	195 (78.6)	20 (76.9)	21 (77.8)	10 (76.9)	51 (77.3)
No	23 (23.2)	21 (21.2)	9 (18.0)	53 (21.4)	6 (23.1)	6 (22.2)	3 (23.1)	15 (22.7)

CKD Chronic kidney disease; N Number of patients in treatment group; n Number of subjects included in analysis; RAASi Renin angiotensin aldosterone system inhibitor; S-K Serum potassium; tid Three times daily; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: HARMONIZE Global CSR Table 11.1.6.2 and Study HARMONIZE Global Japanese subset output Table J11.1.6.2

ほとんどの患者が両投与期に参加していたことから、使用していた併用可能薬の内容は補正期と同様であり、また投与群間でも同様であった（HARMONIZE Global 試験 CSR Table 11.1.10.2）。維持期には 13 例（5.2%）が併用禁止薬を使用しており、投与群別では ZS 5 g 群の 8 例（8.1%）、ZS 10 g 群の 5 例（5.1%）であった。プラセボ群では併用禁止薬の使用例はなかった（HARMONIZE Global 試験 CSR Table 11.1.11.2）。

日本人集団において、維持期における併用薬の使用状況は投与群間で同様であった。維持期に併用禁止薬を使用した患者はごく少数にすぎなかった（ZS 5 g 群：1 例、ZS 10 g 群：2 例、プラセボ群：0 例）。

基準値特性は、日本において予定している対象患者集団で予想されるものであった。日本人集団に関し、投与群間のバランスから、試験結果の解釈に影響を及ぼすおそれのある問題点は認められなかった。日本人集団では ZS 5 g 群及びプラセボ群の年齢がやや高かったものの、日本人集団と全体集団の間で、安全性の一貫性の解釈に対して影響を及ぼしうる差異は認められなかった。

J-LTS 試験

維持期における人口統計学的特性及びその他の基準値特性は、補正期と同一であった（表 15、表 16、表 17）。

維持期の併用薬は J-LTS 試験の CSR Table 11.1.10.2 に示している。維持期において、頻度の高かった併用薬は、ATC 分類では、ジヒドロピリジン誘導体（70.0%）、アンジオテンシン II アンタゴニスト（56.7%）、HMG-CoA レダクターゼ阻害剤（53.3%）であった。個々の併用薬としては、フェブキソスタット（43.3%）、フロセミド（30.7%）、インフルエンザワクチン（24.7%）であった。また、3 例がカリウムサプリメントの投与を受けていた。

2.7.4.1.3.1.3 DIALIZE 試験

人口統計学的特性及びベースライン特性を表 21 及び表 22 に示す。2.7.4.1.2.1.1.3 項で述べた通り、安全性解析対象集団と FAS は同一でなかったが、その差は 1 例とわずかであった。人口統計学的特性及び他の基準値特性は FAS についてのみ算出することになっていたため、本項には FAS の結果を示した。

全体として、196 例中 115 例（58.7%）が男性、平均年齢は 58.1 歳（SD：13.69）であった。大多数の患者は白人（52.0% [102/196]）又はアジア人（33.7% [66/196]）であった。平均体重は 71.0 kg、平均 BMI は 26.8 kg/m²であった。

人口統計学的特性は年齢のわずかな差を除いて、治療群間で同様であった。ZS 群の患者はプラセボ群の患者より平均年齢は若かった（55.7 歳 [SD：13.84]、60.4 歳 [SD：13.20]）。その他の基準値特性は治療群間で同様であった。人口統計学的特性は対象患者集団から予想されるものであった。

日本人集団においては、71.4%（40/56）は男性、平均年齢（SD）は 62.5 歳（11.48）であった。平均体重は 59.6 kg で、平均 BMI は 23.4 kg/m²であった。人口統計学的特性及び基準値特性は日本人集団と全体集団で明らかな差は認められなかった。

表 21 人口統計学的特性（DIALIZE 試験、全体集団及び日本人集団の FAS）

		Overall population			Japanese subset		
		ZS (N=97)	Placebo (N=99)	Total (N=196)	ZS (N=28)	Placebo (N=28)	Total (N=56)
Age (years)	n	97	99	196	28	28	56
	Mean	55.7	60.4	58.1	60.7	64.4	62.5
	SD	13.84	13.20	13.69	13.58	8.77	11.48
	Median	57.0	63.0	60.0	63.5	67.5	66.5
	Min	20	24	20	25	45	25
	Max	80	86	86	77	77	77
Age group (years) n (%)	18-50 Years	31 (32.0)	21 (21.2)	52 (26.5)	4 (14.3)	3 (10.7)	7 (12.5)
	51-64 Year	34 (35.1)	32 (32.3)	66 (33.7)	11 (39.3)	7 (25.0)	18 (32.1)
	65-84 Years	32 (33.0)	45 (45.5)	77 (39.3)	13 (46.4)	18 (64.3) 3	1 (55.4)
	85 Years And Over	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Sex n (%)	Male	57 (58.8)	58 (58.6)	115 (58.7)	20 (71.4)	20 (71.4)	40 (71.4)
	Female	40 (41.2)	41 (41.4)	81 (41.3)	8 (28.6)	8 (28.6)	16 (28.6)
Race n (%)	White	50 (51.5)	52 (52.5)	102 (52.0)	0	0	0
	Black or African American	11 (11.3)	8 (8.1)	19 (9.7)	0	0	0
	Asian	33 (34.0)	33 (33.3)	66 (33.7)	28 (100)	28 (100)	56 (100)
	American Indian Or Alaska Native	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	0	0	0
	Other	2 (2.1)	4 (4.0)	6 (3.1)	0	0	0
Ethnicity n (%)	Hispanic Or Latino	12 (12.4)	14 (14.1)	26 (13.3)	0	0	0
	Not Hispanic Or Latino	85 (87.6)	85 (85.9)	170 (86.7)	28 (100)	28 (100)	56 (100)

Percentages are calculated using the total row.

Min Minimum; Max Maximum; N Number of subjects in treatment group; n Number of subjects summarized; SD Standard deviation; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: DIALIZE study CSR Table 11.1.4 and DIALIZE study Japanese subset output Table J11.1.1.4

表 22 ベースライン特性（DIALIZE 試験、全体集団及び日本人集団の FAS）

		Overall population			Japanese subset		
		ZS (N=97)	Placebo (N=99)	Total (N=196)	ZS (N=28)	Placebo (N=28)	Total (N=56)
Height (cm)	n	97	99	196	28	28	56
	Mean	166.4	165.1	165.7	164.0	162.7	163.4
	SD	9.88	9.20	9.54	8.63	9.03	8.78

表 22 ベースライン特性（DIALIZE 試験、全体集団及び日本人集団の FAS）

		Overall population			Japanese subset		
		ZS (N=97)	Placebo (N=99)	Total (N=196)	ZS (N=28)	Placebo (N=28)	Total (N=56)
	Median	167.0	165.0	166.0	165.5	162.0	165.0
	Min	142	144	142	147	144	144
	Max	187	183	187	181	177	181
Weight (kg)	n	97	99	196	28	28	56
	Mean	72.0	70.0	71.0	58.1	61.1	59.6
	SD	22.00	15.86	19.12	11.53	11.59	11.55
	Median	68.0	69.0	69.0	58.5	61.0	59.5
	Min	38	38	38	39	45	39
	Max	182	121	182	87	81	87
Body Mass Index (kg/m ²)	n	97	99	196	28	28	56
	Mean	26.9	26.7	26.8	22.6	24.2	23.4
	SD	7.11	5.37	6.28	3.29	2.86	3.15
	Median	25.8	25.7	25.7	22.2	23.9	23.4
	Min	17	17	17	17	19	17
	Max	65	44	65	30	29	30

Baseline weight refers to dry-weight recorded at screening on day -7.

N Number of subjects in treatment group; n Number of subjects summarized; Min Minimum; Max Maximum; SD Standard deviation; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: DIALIZE study CSR Table 11.1.5 and DIALIZE study Japanese subset output Table J11.1.5.

既往歴及び関連する手術歴の情報は DIALIZE 試験の CSR Table 11.1.6 及び Table 11.1.7 に要約しており、これらは試験対象集団で予想された内容であった。手術歴は治療群間で同様であり、大半の器官別大分類でも既往歴及び関連する手術歴は治療群間で同様であった。日本人患者集団でも同様に、手術歴及び既往歴は治療群間で同様であった。

2.7.4.1.3.2 参考資料

2.7.4.1.3.2.1 補正期

ZS-002、ZS-003 及び ZS-004 試験の併合解析

人口統計学的特性は、補正期の投与群間で概ね類似していた。投与群別の平均年齢は 65.2～66.3 歳であった（全体での範囲：22～96 歳）。各投与群の患者の半数以上（範囲：56.0%～64.4%）が男性であり、大多数（範囲：84.1%～88.2%）が白人であった。

補正期の各投与群で、患者の半数以上（範囲：59.1%～67.6%）はベースラインの S-K 値（中央検査機関による）が 5.5 mmol/L 以下であった。S-K 値 6.0 mmol/L 以上は ZS 10 g tid 群でより多く認められたが、これは ZS-004 試験の組み入れ基準で S-K 値の上限を設定していなかったためである。補正期の各投与群において、S-K 値上昇の原因（複数存在することもありうる）として最も多かったのは CKD（eGFR が 60 mL/min/1.73m² 未満と定義）であった（約 75%、範囲：71.5%～79.3%）。S-K 値上昇のその他の原因としては、RAAS 阻害薬の使用（約 68%、範囲：63.1%～70.7%）、糖尿病（約 61%、範囲：60.4%～61.8%）、心不全（約 40.2%、範囲：39.1%～41.5%）

であった（注：旧定義に基づく）。各投与群で3分の1超の患者が利尿薬を使用していた（範囲：34.0%～39.8%）。詳細なデータは第5部3.5.3.7項 SoCS を参照のこと。

ZS-005 試験

試験参加時点での年齢は21～93歳、平均年齢63.6歳であり、患者のほぼ半数（49.7%）が65歳以上であった。患者の半数以上（59.7%）が男性であり、大多数（83.7%）が白人であった。

補正期ベースラインにおけるS-K値（中央検査機関による）は、38.2%の患者で5.5 mmol/L未満、45.0%で5.5～6.0 mmol/L未満、16.8%で6.0 mmol/L以上であった。認められた併存疾患は、CKD（eGFRが60 mL/min/1.73m²未満と定義）（73.5%）、糖尿病（62.7%）及び心不全（37.9%）であった（注：旧定義に基づく）。大多数の患者（82.8%）に高血圧の既往歴があった。患者の51.0%が利尿薬を、70.2%がRAAS阻害薬を使用していた。ZS-005試験の患者の人口統計学的特性及び基準値特性は、ZS-002試験、ZS-003試験及びZS-004試験と類似していた。詳細なデータは第5部3.5.3.7項 SoCS を参照のこと。

2.7.4.1.3.2.2 維持期

ZS-003 及び ZS-004 試験の併合解析

維持期に移行した患者の人口統計学的特性及びその他の基準値特性は、補正期と概ね同様であった。

維持期の投与群間で、人口統計学的特性は概ね同様であった。投与群別の平均年齢は63.4～65.7歳（全体での範囲：22～93歳）であった。いずれの投与群でも大多数の患者が白人であった（範囲：82.1%～88.9%）。

プラセボ群と比較し、ZS 15 g qd 群では性別、人種、国又は併用薬の使用に相違が認められたが、ZS 15 g qd 群が設けられていたのはZS-004試験のみであった。更に、ZS 15 g qd 群ではベースラインのS-K値（中央検査機関による）が高い傾向が認められ、半数以上の患者（57.1%、56例中32例）で5.5 mmol/L以上であったが、プラセボ群の患者（68.4%）及び他のZS投与群の患者（59.6%～72.9%）の多くはS-K値が5.5 mmol/L未満であった。S-K値が6.0 mmol/L以上の患者もZS 15 g qd 群で多く、ZS 5 g qd 群及びZS 10 g qd 群では比較的少なかったが、これはZS-004試験の選択基準でS-K値の上限を設定していなかったためである。

S-K値上昇の原因を投与群別にみると、ZS 15 g qd 群では心不全（44.6%）、CKD（66.1%）及び糖尿病（69.6%）を有する患者の割合が高い傾向が認められ、特にプラセボ群（それぞれ35.2%、60.1%及び63.1%）との比較で高くなっていた（注：旧定義に基づく）。詳細なデータは第5部3.5.3.7項 SoCS を参照のこと。

ZS-004E 試験

ZS-004E試験の患者の年齢は22～85歳、平均年齢は64.0歳であった。患者の半数以上（57.7%）が男性であり、大多数（88.6%）が白人であった。

導入試験（ZS-004試験）の補正期ベースラインにおけるS-K値（中央検査機関による）は、患者の44.7%が5.5 mmol/L未満、43.9%が5.5～6.0 mmol/L未満、11.4%が6.0 mmol/L以上であった。S-K値上昇の原因（複数存在することもありうる）として最も多かったのはCKD（eGFRが60 mL/min/1.73m²未満と定義）（74.8%）、RAAS阻害薬の使用（68.3%）、糖尿病（66.7%）、心不全（42.3%）であった（注：旧定義に基づく）。詳細なデータは第5部3.5.3.7項 SoCS を参照のこと。

ZS-005 試験

試験参加時点での年齢は 21～93 歳、平均年齢は 63.7 歳であった。患者の半数以上（59.8%）が男性であり、大多数（83.1%）が白人であった。

補正期における S-K 値（中央検査機関による）は、38.1%の患者が 5.5 mmol/L 未満、45.0%が 5.5～6.0 mmol/L 未満、16.9%が 6.0 mmol/L 以上であった。認められた併存疾患は、CKD（eGFR が 60 mL/min/1.73m² 未満と定義）（73.6%）、糖尿病（62.7%）、心不全（37.9%）であった

（注：旧定義に基づく）。大多数の患者（82.8%）に高血圧の既往歴があった。患者の 51.2%が利尿薬を使用し、70.4%が RAAS 阻害薬を使用していた。詳細なデータは第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS を参照のこと。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

すべての評価資料の試験データについて各項で考察し、参考資料のデータについても2.7.4.2.1.1 項を除く各項に示した。

2.7.4.2.1.1 有害事象の全般的状況

2.7.4.2.1.1.1 補正期

J-DFS 試験

J-DFS 試験における有害事象を分類別に表 23 に示す。

J-DFS 試験では、全有害事象の発現頻度に ZS の用量群間で数値上の差が認められ、各群での発現例数は ZS 10 g tid 群で 5 例 (13.9%)、ZS 5 g tid 群で 4 例 (11.8%)、プラセボ群で 1 例 (3.0%) であった。このうち治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現例数は、ZS 5 g tid 群で 1 例 (2.9%)、ZS 10 g tid 群で 2 例 (5.6%) であった。死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、その他の重要な有害事象の報告はなかった。

表 23 有害事象の発現状況 (J-DFS 試験、安全性解析対象集団)

AE category	Number (%) of patients		
	ZS 5 g tid (N=34)	ZS 10 g tid (N=36)	Placebo (N=33)
Any AE	4 (11.8)	5 (13.9)	1 (3.0)
Any AE with outcome = death	0	0	0
Any SAE (including events with outcome = death)	0	0	0
Any severe AE	0	0	0
Any AE leading to discontinuation of IP	0	0	0
Any causally related AE	1 (2.9)	2 (5.6)	0
Any AESI: oedema-related AE	0	0	0
Any AESI: cardiac failure	0	0	0
Any AESI: hypertension	0	0	0

Patients with multiple events in the same category were counted only once in that category.

Patients with events in more than 1 category were counted once in each of those categories.

Includes AEs with an onset date on or after first dose of IP but on or before Day 3, as TEAEs.

AE adverse event; AESI Adverse event of special interest; IP investigational product; N Number of subjects in treatment group; SAE serious adverse event; tid Three times daily; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: Study J-DFS CSR Table 11.3.2.1

HARMONIZE Global 試験

補正期に発現した有害事象を分類別に表 24 に示す。補正期には 17 例 (6.4%) で有害事象が認められたが、重篤な有害事象又は死亡に至った有害事象はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例 (0.4%) に認められた。

日本人集団では、3 例（4.4%）に有害事象が認められたが、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

表 24 補正期：有害事象の発現状況（HARMONIZE Global 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of patients ^a	
	Overall population	Japanese subset
	ZS 10 g N=267	ZS 10 g N=68
Any AE	17 (6.4)	3 (4.4)
Any AE with outcome = death	0	0
Any SAE (including events with outcome = death)	0	0
Any AE leading to discontinuation of IP	1 (0.4)	0

a Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. Patients with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

Includes AEs with an onset date on or after the day of first dose of correction phase IP and no later than the day of last dose of correction phase IP +1 day

AE adverse event; IP investigational product; N number of patients in treatment group; SAE serious adverse event; tid three times daily; ZS sodium zirconium cyclosilicate

Source: Study HARMONIZE Global CSR Table 11.3.2.1.1 and Study HARMONIZE Global Japanese subset output Table J11.3.2.1.1

J-LTS 試験

補正期の有害事象の発現状況を表 25 に示す。

補正期において、有害事象は 5 例（3.3%）に認められ、重篤な有害事象は 1 例（0.7%）のみに認められた。注目すべき有害事象は認められなかった。

表 25 補正期：有害事象の発現状況（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of patients (N=150)
Any AE	5 (3.3)
Any AE with outcome = death	0
Any SAE (including events with outcome = death)	1 (0.7)
Any severe AE	0
Any AE leading to discontinuation of IP	0
Any causally related AE	0
Any AESI: Oedema related AE	0
Any AESI: Cardiac Failure	0
Any AESI: Hypertension	0

Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.

Patients with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first CP dose and up to the earliest date of last CP dose + 1 day or first MP dose - 1 day.

AE adverse event; AESI Adverse event of special interest; IP investigational product; N Number of subjects in treatment group; SAE serious adverse event; TEAE Treatment emergent adverse event.

Source: Study J-LTS CSR Table 11.3.2.1.1

2.7.4.2.1.1.2 維持期

HARMONIZE Global 試験

維持期における有害事象を分類別に表 26 に示す。維持期における有害事象の発現頻度は、ZS 投与群でプラセボ群に比較し高かった（ZS 5 g 群：28 例 [28.3%]、ZS 10 g 群：44 例 [44.4%]、プラセボ群：10 例 [20.0%]）。重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、全投与群で同程度であった。維持期に死亡に至った有害事象は認められなかった。

日本人集団において、有害事象の発現頻度は ZS 投与群でプラセボ群に比較し高かった（ZS 5 g 群：10 例 [38.5%]、ZS 10 g 群：11 例 [40.7%]、プラセボ群：3 例 [23.1%]）。重篤な有害事象の発現頻度は低かった（ZS 5 g 群：2 例 [7.7%]、ZS 10 g 群：1 例 [3.7%]、プラセボ群：0 例）。全投与群で少数の患者に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。

表 26 維持期：有害事象の発現状況（HARMONIZE Global 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of patients ^a					
	Overall population			Japanese subset		
	ZS 5 g N=99	ZS 10 g N=99	Placebo N=50	ZS 5 g N=26	ZS 10 g N=27	Placebo N=13
Any AE	28 (28.3)	44 (44.4)	10 (20.0)	10 (38.5)	11 (40.7)	3 (23.1)
Any AE with outcome = death	0	0	0	0	0	0
Any SAE (including events with outcome = death)	4 (4.0)	3 (3.0)	1 (2.0)	2 (7.7)	1 (3.7)	0
Any AE leading to discontinuation of IP	7 (7.1)	7 (7.1)	3 (6.0)	6 (23.1)	4 (14.8)	2 (15.4)

^a Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. Patients with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

Includes AEs with an onset date more than one day after the last dose of correction phase IP, and on or after the first dose of maintenance phase IP, and no later than the day of last dose of IP +1 day

AE adverse event; IP investigational product; N number of patients in treatment group; SAE serious adverse event; ZS sodium zirconium cyclosilicate

Source: Study HARMONIZE Global CSR Table 11.3.2.1.2 and Study HARMONIZE Global Japanese subset output Table J11.3.2.1.2.

J-LTS 試験

維持期における有害事象の発現状況を表 27 に示す。

131 例（87.3%）で有害事象が認められた。死亡に至った有害事象は 2 例（1.3%）、重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）は 27 例（18.0%）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は 12 例（8.0%）に認められた。

表 27 維持期：有害事象の発現状況（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of patients (N=150)
Any AE	131 (87.3)
Any AE with outcome = death	2 (1.3)
Any SAE (including events with outcome = death)	27 (18.0)
Any severe AE	9 (6.0)
Any AE leading to discontinuation of IP	12 (8.0)
Any causally related AE	30 (20.0)
Any AESI: Oedema related AE	31 (20.7)
Any AESI: Cardiac Failure	10 (6.7)
Any AESI: Hypertension	24 (16.0)

Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.

Patients with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first MP dose and up to 1 day (2-day during QOD regimen) after the date of last MP dose.

AE adverse event; AESI adverse event special interest; IP investigational product; SAE serious adverse event.

Source: Study J-LTS CSR Table 11.3.2.1.2

2.7.4.2.1.1.3 血液透析患者における有害事象

DIALIZE 試験

DIALIZE 試験における有害事象を分類別に表 28 に示す。

有害事象の発現率は、ZS 群で 40 例（41.7%）、プラセボ群で 46 例（46.5%）と、治療群間で同程度であった。多くの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。4 例の有害事象は重度と判断され、これらの事象は重篤な有害事象でもあった（DIALIZE 試験 CSR Table 11.3.2.4 and Appendix 12.2.7.1）。

重篤な有害事象の発現率は治療群間で同程度であった。さらに、投与中止に至った有害事象の発現率は低かった（ZS 群 4.2%、プラセボ群 2.0%）。末梢動脈閉塞性疾患の重篤な有害事象の 1 例は、治験薬の投与中止に至った有害事象としても報告され、試験期間中に死亡に至った。

日本人集団においては、ZS 群の 15 例（53.6%）、プラセボ群の 16 例（57.1%）に有害事象が認められ、有害事象の発現率は治療群間で同程度であり、全体集団とも同様の結果であった。

表 28 有害事象の発現状況（DIALIZE 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of patients ^a			
	Overall population		Japanese subset	
	ZS (N=96)	Placebo (N=99)	ZS (N=28)	Placebo (N=28)
Any AE	40 (41.7)	46 (46.5)	15 (53.6)	16 (57.1)
Any AE with outcome = death	1 (1.0)	0	0	0
Any SAE (including events with outcome = death)	7 (7.3)	8 (8.1)	1 (3.6)	1 (3.6)
Any AE leading to discontinuation of IP	4 (4.2)	2 (2.0)	1 (3.6)	0

a Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category.

Subjects with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

Includes adverse events that occurred during the treatment period or follow-up period.

AE adverse event; IP investigational product; N number of patients in treatment group; SAE serious adverse event; ZS sodium zirconium cyclosilicate

DIALIZE study CSR Table 11.3.2.1 and DIALIZE study Japanese subset output Table J11.3.2.1

2.7.4.2.1.2 比較的良好にみられる有害事象

2.7.4.2.1.2.1 評価資料

2.7.4.2.1.2.1.1 補正期

J-DFS 試験

比較的良好にみられる有害事象

J-DFS 試験で認められた有害事象を器官別大分類及び基本語別に表 29 に示す。

10 例に有害事象が認められた（ZS 5 g 群：4 例、ZS 10 g 群：5 例、プラセボ群 1 例）。すべての有害事象の重症度は軽度であった。振戦が 5 回発現した 1 例を除き、他の事象はいずれも各患者で 1 回のみの発現であり、また複数の患者に発現した有害事象はなかった。有害事象として報告された低カリウム血症はなかった。

表 29 SOC 及び PT 別の有害事象（J-DFS 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Number (%) of subjects ^a		
	ZS 5 g tid (N=34)	ZS 10 g tid (N=36)	Placebo (N=33)
有害事象	4 (11.8)	5 (13.9)	1 (3.0)
感染症および寄生虫症	1 (2.9)	0	1 (3.0)
気道感染	0	0	1 (3.0)
ウイルス性上気道感染	1 (2.9)	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (2.9)	0	0

表 29 SOC 及び PT 別の有害事象（J-DFS 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Number (%) of subjects ^a		
	ZS 5 g tid (N=34)	ZS 10 g tid (N=36)	Placebo (N=33)
腎性貧血	1 (2.9)	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (2.8)	0
低血糖	0	1 (2.8)	0
神経系障害	0	2 (5.6)	0
緊張性頭痛	0	1 (2.8)	0
振戦	0	1 (2.8)	0
心臓障害	0	1 (2.8)	0
心室性期外収縮	0	1 (2.8)	0
胃腸障害	1 (2.9)	0	0
便秘	1 (2.9)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (2.8)	0
紅斑	0	1 (2.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.9)	0	0
口渇	1 (2.9)	0	0

^a Number (%) of subjects with AEs, sorted in alphabetical order for PT in all subjects.

Subjects with multiple events in the same PT were counted only once in that PT.

Subjects with events in more than 1 PT were counted once in each of those PTs.

Includes AEs with an onset date on or after first dose of IP but on or before Day 3, as TEAEs.

Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

MedDRA version 20.0.

AE Adverse event; IP Investigational product; N Number of subjects in treatment group; PT Preferred term; SOC System organ class; TEAE Treatment-emergent adverse event; tid Three times daily; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: Study J-DFS CSR Table 11.3.2.2.1

治験薬と関連ありと判断された有害事象

J-DFS 試験において治験薬と関連ありと治験担当医師により判断された有害事象を器官別大分類及び基本語別に表 30 に示す。

治験薬と関連ありと判断された有害事象は、ZS 5 g 群の 1 例（便秘）及び ZS 10 g 群の 2 例に認められた（1 例は治験薬と関連ありと判断された 5 回の振戦、1 例は心室性期外収縮）。プラセボ群では、治験薬と関連ありと判断された有害事象はなかった。

表 30 SOC 及び PT 別の治験薬と関連ありと判断された有害事象（J-DFS 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Number (%) of subjects ^a		
	ZS 5 g tid (N=34)	ZS 10 g tid (N=36)	Placebo (N=33)
治験薬と関連ありと判断された有害事象 ^b	1 (2.9)	2 (5.6)	0
神経系障害	0	1 (2.8)	0
振戦	0	1 (2.8)	0
心臓障害	0	1 (2.8)	0
心室性期外収縮	0	1 (2.8)	0
胃腸障害	1 (2.9)	0	0
便秘	1 (2.9)	0	0

a Number (%) of subjects with causally related AE, sorted by international order for SOC and alphabetically for PT.

b Causally related, as assessed by the Investigator.

Subjects with multiple events in the same PT were counted only once in that PT.

Subjects with events in more than 1 PT were counted once in each of those PTs.

Includes AEs with an onset date on or after first dose of IP but on or before Day 3, as TEAEs.

Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

MedDRA version 20.0.

AE Adverse event; IP Investigational product; N Number of subjects in treatment group; PT Preferred term; SOC System organ class; tid Three times daily; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: Study J-DFS CSR Table 11.3.2.4.1

重度の有害事象

重度と判定された有害事象はなく、報告された有害事象はすべて軽度であった（J-DFS 試験 CSR Table 11.3.2.5）。

HARMONIZE global 試験

比較的良好にみられる有害事象

補正期の有害事象については、HARMONIZE Global 試験の CSR Table 11.3.2.3.1 に示している。

補正期に最もよくみられた有害事象の器官別大分類は「一般・全身障害および投与部位の状態」（5 例、1.9%）であり、同分類の中で最も多かったのは浮腫関連の有害事象であった。基本語別で補正期における発現頻度が 2%超の事象はなかった。有害事象として報告された低カリウム血症はなかった。

報告された有害事象はすべて軽度又は中等度であり、中等度と判断された有害事象は脳梗塞（1 例）及び末梢腫脹（1 例）であった。

末梢腫脹以外はすべて、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

日本人集団では、2 例以上に認められた有害事象はなかった。すべての有害事象は軽度であった。

治験薬と関連ありと判断された有害事象

治験薬と関連ありと判断された有害事象は、末梢腫脹の1例（非日本人）のみであった（HARMONIZE Global 試験 CSR Table 11.3.2.5.1）。

重度の有害事象

補正期に重度の有害事象は認められず、報告された事象はすべて軽度又は中等度であった（HARMONIZE Global 試験 CSR Table 11.3.2.4.1）。

J-LTS 試験

比較的良好にみられる有害事象

補正期に、2例以上で報告された有害事象はなかった。報告された有害事象は上咽頭炎、糖尿病、第一度房室ブロック、脂肪肝、倦怠感であった（J-LTS 試験 CSR Table 11.3.2.2.1）。

治験薬と関連ありと判断された有害事象

補正期に治験薬と関連ありと判断された有害事象は認められなかった（J-LTS 試験 CSR Table 11.3.2.4.1）。

重度の有害事象

補正期に重度の有害事象は認められず、報告された有害事象は全て軽度又は中等度であった（J-LTS 試験 CSR Table 11.3.2.5.1）。

2.7.4.2.1.2.1.2 維持期

HARMONIZE Global 試験

比較的良好にみられる有害事象

維持期に全体集団のいずれかの投与群で2例以上に認められた有害事象を表 31 に示す。

維持期に高頻度に認められた有害事象の器官別大分類は「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「胃腸障害」であった。

器官別大分類「一般・全身障害および投与部位の状態」に該当する有害事象は、ZS 10 g 群（16例、16.2%）で、ZS 5 g 群（5例、5.1%）及びプラセボ群（0例）と比較して多く認められ、これは主として浮腫関連の有害事象によるものであった。

器官別大分類「胃腸障害」に該当する有害事象は、ZS 10 g 群（13例、13.1%）で、ZS 5 g 群（6例、6.1%）及びプラセボ群（3例、6.0%）と比較して多く認められ、これは主として便秘の有害事象によるものであった。有害事象として報告された便秘はほとんどが軽度であり、中等度は1件（ZS 10 g 群）のみであった。便秘により治験薬の投与中止に至った例はなかった。

これ以外に、器官別大分類又は基本語別の有害事象の発現に、投与群間で顕著な不均衡は認められなかった。

全投与群を通じて高頻度に認められた有害事象の基本語は、末梢性浮腫、便秘、浮腫、高血圧及び高カリウム血症であった。

有害事象としての高カリウム血症は5例で報告されたが（ZS 5 g 群：3例 [3.0%]、プラセボ群：2例 [4.0%]）、すべて軽度又は中等度であった。

維持期に認められた大半の有害事象は軽度又は中等度であったが、重度の有害事象も 3 例に認められ、その内容は ZS 5 g 群における高血圧（1 例、1.0%）及び感染性大腸炎（1 例、1.0%）、並びにプラセボ群における足関節部骨折（1 例、2.0%）であった。

日本人集団では、器官別大分類「一般・全身障害および投与部位の状態」に該当する有害事象が ZS 5 g 群の 1 例（3.8%）、ZS 10 g 群の 4 例（14.8%）及びプラセボ群の 0 例（0%）に認められ、主な有害事象の基本語は浮腫及び末梢性浮腫であった。便秘は、ZS 5 g 群の 1 例（3.8%）、ZS 10 g 群の 2 例（7.4%）及びプラセボ群の 0 例（0%）に認められた。投与群間で顕著な不均衡は認められなかった。

高カリウム血症は 4 例に認められ、その内訳は ZS 5 g 群で 2 例（7.7%）、プラセボ群で 2 例（15.4%）であった。

日本人集団で認められた有害事象はすべて軽度又は中等度であった。日本人集団で比較的良好にみられた有害事象の種類及び発現頻度は、全体集団と概ね同様であった。

表 31 維持期：全体集団のいずれかの投与群で 2 例以上に認められた SOC 及び PT 別の有害事象（HARMONIZE Global 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Number (%) of subjects ^a					
	Overall population			Japanese subset		
	ZS 5 g N=99	ZS 10 g N=99	Placebo N=50	ZS 5 g N=26	ZS 10 g N=27	Placebo N=13
有害事象	28 (28.3)	44 (44.4)	10 (20.0)	10 (38.5)	11 (40.7)	3 (23.1)
感染症および寄生虫症	4 (4.0)	8 (8.1)	0	2 (7.7)	0	0
上気道感染	0	3 (3.0)	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (1.0)	2 (2.0)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	6 (6.1)	2 (2.0)	3 (6.0)	3 (11.5)	1 (3.7)	2 (15.4)
糖尿病	2 (2.0)	0	0	1 (3.8)	0	0
高カリウム血症	3 (3.0)	0	2 (4.0)	2 (7.7)	0	2 (15.4)
心臓障害	5 (5.1)	6 (6.1)	0	4 (15.4)	2 (7.4)	0
心室性期外収縮	1 (1.0)	2 (2.0)	0	1 (3.8)	0	0
血管障害	3 (3.0)	3 (3.0)	2 (4.0)	0	1 (3.7)	1 (7.7)
高血圧	3 (3.0)	2 (2.0)	2 (4.0)	0	1 (3.7)	1 (7.7)
胃腸障害	6 (6.1)	13 (13.1)	3 (6.0)	1 (3.8)	3 (11.1)	0
便秘	1 (1.0)	9 (9.1)	0	1 (3.8)	2 (7.4)	0
下痢	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (5.1)	16 (16.2)	0	1 (3.8)	4 (14.8)	0
浮腫	1 (1.0)	8 (8.1)	0	0	2 (7.4)	0
末梢性浮腫	4 (4.0)	7 (7.1)	0	1 (3.8)	1 (3.7)	0
臨床検査	0	2 (2.0)	0	0	1 (3.7)	0
血圧上昇	0	2 (2.0)	0	0	1 (3.7)	0

^a Number (%) of patients with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

Note: Includes adverse events with an onset date more than one day after the last dose of correction phase IP, and on or after the first dose of maintenance phase IP, and no later than the day of last dose of IP +1 day.

Note: A subject can have one or more preferred terms reported under a given system organ class.

System organ class and preferred terms defined according to MedDRA version 20.0

AE adverse event; N number of subjects in treatment group; PT Preferred term; SOC System organ class; ZS sodium zirconium cyclosilicate.

Source: Study HARMONIZE Global CSR Table 11.3.2.3.2 and Study HARMONIZE Global Japanese subset output Table J11.3.2.3.2

治験薬と関連ありと判断された有害事象

いずれかの投与群で2例以上に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象は、便秘（ZS 5 g 群：1例、ZS 10 g 群：3例）及び浮腫（ZS 10 g 群：2例）であった。

日本人集団では、治験薬と関連ありと判断された有害事象が ZS 5 g 群で4例に認められ（便秘、高カリウム血症、末梢性浮腫及び心室性期外収縮）、ZS 10 g 群では5例に認められた（便秘2例、低カリウム血症、浮腫及び腎疾患による浮腫が各1例）。

表 32 維持期：PT 別の治験薬と関連ありと判断された有害事象（HARMONIZE Global 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）

基本語 ^c	Number (%) of subjects ^a					
	Overall population			Japanese subset		
	ZS 5 g N=99	ZS 10 g N=99	Placebo N=50	ZS 5 g N=26	ZS 10 g N=27	Placebo N=13
有害事象 ^b	4 (4.0)	8 (8.1)	1 (2.0)	4 (15.4)	5 (18.5)	0
気管支閉塞	0	0	1 (2.0)	0	0	0
便秘	1 (1.0)	3 (3.0)	0	1 (3.8)	2 (7.4)	0
下痢	0	1 (1.0)	0	0	0	0
高カリウム血症	1 (1.0)	0	0	1 (3.8)	0	0
低カリウム血症	0	1 (1.0)	0	0	1 (3.7)	0
浮腫	0	2 (2.0)	0	0	1 (3.7)	0
腎疾患による浮腫	0	1 (1.0)	0	0	1 (3.7)	0
末梢性浮腫	1 (1.0)	0	0	1 (3.8)	0	0
心室性期外収縮	1 (1.0)	0	0	1 (3.8)	0	0

a Each patient is represented by the maximum reported causality for each preferred term.

b Each patient is counted only once within a treatment group in this overall summary.

c Sorted alphabetically by preferred term in English.

Note: Includes adverse events with an onset date more than one day after the last dose of open label study medication, and on or after the first dose of randomised study medication, and no later than the day of last dose of study medication +1 day.

AE Adverse event. N Number of patients in treatment group; PT preferred term; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

MedDRA version 20.0.

Source: Study HARMONIZE Global CSR Table 11.3.2.5.2, Study HARMONIZE Global Japanese subset output Table J11.3.2.5.2

重度の有害事象

ZS 5 g 群の 2 例及びプラセボ群の 1 例に重度の有害事象が認められた（ZS 5 g 群：高血圧 1 例及び感染性大腸炎 1 例、プラセボ群：足関節部骨折 1 例）。いずれの事象も治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（HARMONIZE Global 試験 CSR Table 11.3.2.4.2 及び Table 11.3.2.5.2）。

J-LTS 試験比較的良好とみられる有害事象

J-LTS 試験の維持期に比較的良好とみられた有害事象を表 33 に示す。

維持期に高頻度で認められた有害事象は上咽頭炎（24.0%）、高血圧（15.3%）、末梢性浮腫（15.3%）であった。維持期に高頻度で認められた器官別大分類は感染症および寄生虫症（39.3%）、胃腸障害（30.7%）、一般・全身性障害および投与部位の状態（22.0%）、血管障害（18.7%）であった。

また、用量調整によって 2.5 g qd 又は 5 g qod に減量した症例は 10 例であったが、いずれの症例においても、高カリウム血症に関連した有害事象は認められなかった。

表 33 **維持期：2%以上に認められた PT 別の有害事象（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）**

基本語	Number (%) of patients ^a (N=150)	Event rate (per 100 pt years) ^b
有害事象	131 (87.3)	245.0
上咽頭炎	36 (24.0)	31.6
高血圧	23 (15.3)	19.3
末梢性浮腫	23 (15.3)	19.0
便秘	20 (13.3)	16.5
白内障	7 (4.7)	5.4
全身性浮腫	7 (4.7)	5.4
関節痛	6 (4.0)	4.6
背部痛	6 (4.0)	4.7
挫傷	6 (4.0)	4.7
咳嗽	6 (4.0)	4.7
低血糖	6 (4.0)	4.7
肺炎	6 (4.0)	4.6
2 型糖尿病	6 (4.0)	4.7
うっ血性心不全	5 (3.3)	3.8
高尿酸血症	5 (3.3)	3.9
皮脂欠乏性湿疹	4 (2.7)	3.1
インフルエンザ	4 (2.7)	3.1

表 33 維持期：2%以上に認められた PT 別の有害事象（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）

基本語	Number (%) of patients ^a (N=150)	Event rate (per 100 pt years) ^b
悪心	4 (2.7)	3.1
四肢痛	4 (2.7)	3.1
上腹部痛	3 (2.0)	2.3
心不全	3 (2.0)	2.3
胸痛	3 (2.0)	2.3
慢性腎臓病	3 (2.0)	2.3
糖尿病網膜症	3 (2.0)	2.3
下痢	3 (2.0)	2.3
浮動性めまい	3 (2.0)	2.3
頭痛	3 (2.0)	2.3
高リン酸血症	3 (2.0)	2.3
腎性貧血	3 (2.0)	2.3
歯周病	3 (2.0)	2.3
咽頭炎	3 (2.0)	2.3
耳鳴	3 (2.0)	2.3
嘔吐	3 (2.0)	2.3

a Number (%) of patients with AEs, sorted in decreasing frequency for preferred term in all patients.

b Number of patients with AEs divided by the total number of days at risk for AEs across all patients in given group, multiplied by 365.25 multiplied by 100.

Patients with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.

Patients with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first MP dose and up to 1 day (2-day during QOD regimen) after the date of last MP dose.

N Number of subjects in treatment group; PT Preferred term.

MedDRA version 22.0

Source: Study J-LTS CSR Table 11.3.2.3.2

全被験者で 2%以上に認められた基本語及び期間別の有害事象を表 34 に示した。基本語別及び期間別の全有害事象は J-LTS 試験の CSR Table 11.3.2.6 に示している。すべての有害事象及び各基本語のいずれにおいても発現時期に特定の傾向が認められるものではなく、長期投与において新たな安全性上の懸念は認められなかった。

表 34 2%以上に認められた PT 及び発現時期別の有害事象（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）

基本語	初回投与から有害事象発現までの期間（日） ^a						
	1-7 (N=150)	8-30 (N=149)	31-90 (N=145)	91-180 (N=139)	181-270 (N=130)	271-360 (N=127)	>360 (N=103)
有害事象	10 (6.7)	32 (21.5)	55 (37.9)	65 (46.8)	57 (43.8)	55 (43.3)	4 (3.9)
上腹部痛	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.8)	0	0
関節痛	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	4 (3.1)	0
背部痛	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.5)	1 (0.8)	0
心不全	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0
うっ血性心不全	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.8)	0	0
白内障	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	3 (2.4)	0
胸痛	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
慢性腎臓病	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (1.0)
便秘	1 (0.7)	1 (0.7)	5 (3.4)	3 (2.2)	6 (4.6)	4 (3.1)	0
挫傷	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	3 (2.3)	1 (0.8)	0
咳嗽	0	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
糖尿病網膜症	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.5)	0	0
下痢	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0
浮動性めまい	0	0	0	1 (0.7)	0	3 (2.4)	0
皮脂欠乏性湿疹	0	2 (1.3)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
全身性浮腫	0	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.5)	1 (0.8)	0
頭痛	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
高リン酸塩血症	0	0	0	0	0	2 (1.6)	1 (1.0)
高血圧	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	9 (6.5)	5 (3.8)	5 (3.9)	0

表 34 2%以上に認められた PT 及び発現時期別の有害事象（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）

基本語	初回投与から有害事象発現までの期間（日） ^a						
	1-7 (N=150)	8-30 (N=149)	31-90 (N=145)	91-180 (N=139)	181-270 (N=130)	271-360 (N=127)	>360 (N=103)
高尿酸血症	0	0	3 (2.1)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
低血糖	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	4 (3.1)	1 (0.8)	0
インフルエンザ	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (1.6)	0
上咽頭炎	1 (0.7)	4 (2.7)	6 (4.1)	10 (7.2)	12 (9.2)	8 (6.3)	1 (1.0)
悪心	0	1 (0.7)	0	2 (1.4)	1 (0.8)	0	0
腎性貧血	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0
末梢性浮腫	0	4 (2.7)	7 (4.8)	7 (5.0)	3 (2.3)	4 (3.1)	0
四肢痛	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
歯周病	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
咽頭炎	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
肺炎	0	1 (0.7)	2 (1.4)	0	3 (2.3)	0	0
耳鳴	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
2 型糖尿病	0	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.4)	0	2 (1.6)	0
嘔吐	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0

^a Percentages are based on the number of patients in the SAF-MP who were still taking investigational product at the start of each time interval.

Patient with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term represented by the first onset date.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first MP dose and up to 1 day (2-day during QOD regimen) after the date of last MP dose.

Patients with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.

Sorted alphabetically for preferred term.

N Number of subjects in treatment group; PT Preferred term; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

MedDRA version 22.0

Source: Study J-LTS CSR Table 11.3.2.6

胃腸障害の有害事象の発現率は、ZS-005 試験と比較して、J-LTS 試験で高い傾向が認められたが、発現が認められた胃腸障害に含まれる有害事象の基本語は多様で、報告された有害事象の基本語レベルでは J-LTS 試験及び ZS-005 試験で明らかな差が認められていないこと、及びその発現率はプラセボ対照試験のプラセボと比較しても明らかな差は認められず、ZS による胃腸障害は示唆されていないことから、全体のプロファイルに真の差があるというエビデンスは得られていない。

治験薬と関連ありと判断された有害事象

維持期において治験薬と関連ありと判断された有害事象を表 35 に示す。

維持期において、30 例（20.0%）で治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象が認められた。高頻度で認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象は、便秘（10 例、6.7%）、末梢性浮腫（6 例、4.0%）、高血圧（4 例、2.7%）であった。治験薬と関連ありと治験担当医師により判断された有害事象は、1 例で報告された心室細動（重度）を除いてすべて軽度又は中等度と治験担当医師により判断された。

表 35 維持期：SOC 及び PT 別の治験薬と関連ありと判断された有害事象（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Number (%) of patients ^a (N=150)	Event rate (per 100 pt years) ^b
治験薬と関連ありと判断された有害事象 ^c	30 (20.0)	25.6
代謝および栄養障害	3 (2.0)	2.3
体液貯留	2 (1.3)	1.5
低カリウム血症	1 (0.7)	0.8
眼障害	1 (0.7)	0.8
眼瞼浮腫	1 (0.7)	0.8
心臓障害	3 (2.0)	2.3
うっ血性心不全	2 (1.3)	1.5
心室細動	1 (0.7)	0.8
血管障害	4 (2.7)	3.1
高血圧	4 (2.7)	3.1
胃腸障害	11 (7.3)	8.9
便秘	10 (6.7)	8.0
悪心	1 (0.7)	0.8
嘔吐	1 (0.7)	0.8
肝胆道系障害	2 (1.3)	1.5
薬物性肝障害	1 (0.7)	0.8
肝機能異常	1 (0.7)	0.8
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (5.3)	6.2

表 35 維持期：SOC 及び PT 別の治験薬と関連ありと判断された有害事象（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Number (%) of patients ^a (N=150)	Event rate (per 100 pt years) ^b
顔面浮腫	1 (0.7)	0.8
全身性浮腫	2 (1.3)	1.5
末梢性浮腫	6 (4.0)	4.7
臨床検査	2 (1.3)	1.5
血圧上昇	1 (0.7)	0.8
心電図 Q T 延長	1 (0.7)	0.8

a Number (%) of patients with causally related AEs, sorted by international order for system organ class and alphabetically for preferred term.

b Number of patients with AEs divided by the total number of days at risk for AEs across all patients in given group, multiplied by 365.25 multiplied by 100. Days at risk for patient i = min (Ti, Ci), where Ti = time to 1st event, Ci = censoring time, defined as 1 day (2-day during QOD regimen) after the date of last MP dose.

c Causally related, as assessed by the investigator.

Patients with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.

Patients with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first MP dose and up to 1 day (2-day during QOD regimen) after the date of last MP dose.

N Number of subjects in treatment group; PT Preferred term; SOC System organ class.

MedDRA version 22.0

Source: Study J-LTS CSR Table 11.3.2.4.2

重度の有害事象

維持期に認められた 9 例の重度の有害事象は、急性心不全、全身性浮腫及び末梢動脈狭窄（同一症例）、遠隔転移を伴う肺癌及び肺の悪性新生物（同一症例）、処置後瘻孔、白内障、浮動性めまい、低血糖、末梢性浮腫、並びに心室細動であった（J-LTS 試験 CSR Table 11.3.2.5.2）。心室細動以外の重度の有害事象は、治験薬との関連なしと判断された。

2.7.4.2.1.2.1.3 DIALIZE 試験

比較的良好にみられる有害事象

DIALIZE 試験において、全体集団のいずれかの投与群で 2%超に認められた比較的良好にみられる有害事象を表 36 に示す。全有害事象は DIALIZE 試験の CSR Table 27 に示している。

両群で高頻度に認められた有害事象の器官別大分類は胃腸障害（ZS 群 15 例 [15.6%]、プラセボ群 15 例 [15.2%]）であった。高頻度に認められた胃腸障害の有害事象は便秘及び下痢で、これらの発現は両群で同程度であった。

日本人集団において、基本語では、ZS 群における高頻度で認められた有害事象は上咽頭炎（3 例、10.7%）、プラセボ群では、上咽頭炎（3 例、10.7%）、高カリウム血症（3 例、10.7%）及び

シャント狭窄（3 例、10.7%）であった。その他の有害事象はいずれの治療群でも 2 例以下での発現であった。

日本人集団における有害事象の種類、発現率は概ね全体集団と同様であった。

表 36 全体集団のいずれかの投与群で 2%超に認められた SOC 及び PT 別の有害事象
(DIALIZE 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団)

器官別大分類 基本語	Number (%) of subjects			
	Overall population		Japanese subset	
	ZS (N=96)	Placebo (N=99)	ZS (N=28)	Placebo (N=28)
有害事象	40 (41.7)	46 (46.5)	15 (53.6)	16 (57.1)
感染症および寄生虫症	10 (10.4)	9 (9.1)	5 (17.9)	3 (10.7)
麦粒腫	2 (2.1)	0	1 (3.6)	0
上咽頭炎	3 (3.1)	5 (5.1)	3 (10.7)	3 (10.7)
代謝および栄養障害	2 (2.1)	8 (8.1)	0	4 (14.3)
高カリウム血症	2 (2.1)	6 (6.1)	0	3 (10.7)
神経系障害	5 (5.2)	7 (7.1)	1 (3.6)	1 (3.6)
浮動性めまい	1 (1.0)	4 (4.0)	0	1 (3.6)
頭痛	3 (3.1)	2 (2.0)	1 (3.6)	0
心臓障害	2 (2.1)	2 (2.0)	0	0
狭心症	2 (2.1)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (4.2)	4 (4.0)	2 (7.1)	1 (3.6)
咳嗽	2 (2.1)	0	2 (7.1)	0
呼吸困難	1 (1.0)	3 (3.0)	0	0
胃腸障害	15 (15.6)	15 (15.2)	4 (14.3)	4 (14.3)
便秘	4 (4.2)	3 (3.0)	0	0
下痢	4 (4.2)	6 (6.1)	2 (7.1)	1 (3.6)
悪心	3 (3.1)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (2.1)	6 (6.1)	0	2 (7.1)
そう痒症	1 (1.0)	3 (3.0)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (6.3)	6 (6.1)	4 (14.3)	3 (10.7)
筋痙縮	2 (2.1)	2 (2.0)	1 (3.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (8.3)	5 (5.1)	1 (3.6)	0
胸部不快感	2 (2.1)	0	0	0
倦怠感	2 (2.1)	0	0	0
非心臓性胸痛	2 (2.1)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (4.2)	13 (13.1)	2 (7.1)	6 (21.4)
シャント狭窄	1 (1.0)	3 (3.0)	1 (3.6)	3 (10.7)
転倒	0	3 (3.0)	0	0

MedDRA ver 21.0

N Number of subjects in treatment group; PT Preferred term; SOC System organ class; ZS sodium zirconium cyclosilicate.

Source: DIALIZE study CSR Table 11.3.2.3 and DIALIZE study Japanese subset output Table 11.3.2.3

治験薬と関連ありと判断された有害事象

DIALIZE 試験において、治験薬と関連ありと判断された有害事象を表 37 に示す。

治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象は ZS 群 7 例（7.3%）、プラセボ群 7 例（7.1%）に認められた。高頻度で認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象は便秘（ZS 群 2 例 [2.1%]、プラセボ群 1 例 [1.0%]）、下痢（ZS 群 1 例 [1.0%]、プラセボ群 3 例 [3.0%]）であった。

日本人集団において、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象は ZS 群の 1 例（高血圧）のみで報告された。

表 37 PT 別の治験薬と関連ありと判断された有害事象（DIALIZE 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）

基本語 ^c	Number (%) of subjects ^a			
	Overall population		Japanese subset	
	ZS (N=96)	Placebo (N=99)	ZS (N=28)	Placebo (N=28)
治験薬と関連ありと判断された有害事象 ^b	7 (7.3)	7 (7.1)	1 (3.6)	0
腹部不快感	0	1 (1.0)	0	0
便秘	2 (2.1)	1 (1.0)	0	0
下痢	1 (1.0)	3 (3.0)	0	0
頭痛	1 (1.0)	0	0	0
心拍数増加	1 (1.0)	0	0	0
高血圧	1 (1.0)	0	1 (3.6)	0
口の感覚鈍麻	1 (1.0)	0	0	0
筋痙縮	0	1 (1.0)	0	0
悪心	1 (1.0)	0	0	0
非心臓性胸痛	1 (1.0)	0	0	0
動悸	0	1 (1.0)	0	0
末梢腫脹	0	1 (1.0)	0	0
発疹	0	1 (1.0)	0	0

a Each subject is represented by the maximum reported causality for each preferred term

Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.

b Each subject is counted only once within each treatment group in this overall summary.

c Sorted alphabetically for preferred term in English.

Includes adverse events that occurred during the treatment period or follow-up period.

N Number of subjects in treatment group; PT preferred term; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: DIALIZE Study CSR Table 11.3.2.5 and DIALIZE study Japanese subset output Table 11.3.2.5

重度の有害事象

DIALIZE 試験において報告された重度の有害事象（治験担当医師の判断）は、DIALIZE 試験の CSR Table 11.3.2.4 に示している。

重度の有害事象は 4 例で認められた（ZS 群 3 例、プラセボ群 1 例）。ZS 群では、1 例に壊疽及び末梢動脈閉塞性疾患、1 例に狭心症、1 例に胃腸出血が認められた。プラセボ群の 1 例では 2 件の胃腸出血が認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

このうち ZS 群の胃腸出血の 1 例は日本人症例であった。

2.7.4.2.1.2.2 参考資料

2.7.4.2.1.2.2.1 補正期

ZS-002、ZS-003 及び ZS-004 試験の併合解析

比較的良好にみられる有害事象

ZS-002 試験、ZS-003 試験及び ZS-004 試験の補正期における有害事象の要約を表 38 に示す。

補正期における全有害事象の発現率は、ZS-002 試験、ZS-003 試験及び ZS-004 試験の投与群間で同程度であった（プラセボ群：10.6%、ZS 3 g 以下 tid 群：12.4%、ZS 5 g tid 群：14.0%、ZS 10 g tid 群：10.4%）。高頻度で報告された有害事象の器官別大分類は「胃腸障害」（プラセボ群：5.3%、ZS 3 g 以下 tid 群：3.6%、ZS 5 g tid 群：3.8%、ZS 10 g tid 群：4.5%）及び「神経系障害」（プラセボ群：2.1%、ZS 3 g 以下 tid 群：1.2%、ZS 5 g tid 群：3.8%、ZS 10 g tid 群：0.7%）であった。

いずれかの投与群で 2.0%以上の患者に認められた有害事象は下痢のみであり、その発現率はプラセボ群と ZS の全用量群で同程度であった（プラセボ群：2.1%、ZS 3 g 以下 tid 群：2.4%、ZS 5 g tid 群：1.9%、ZS 10 g tid 群：1.2%）（第 5 部 3.5.3.5 項 ISS Tables Table 4.2.1.1）。

表 38 補正期：SOC 別の有害事象（ZS-002、ZS-003 及び ZS-004 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類、n (%)	Placebo (N=188)	ZS ≤3 g tid (N=331)	ZS 5 g tid (N=157)	ZS 10 g tid (N=425)
有害事象、n (%)	20 (10.6)	41 (12.4)	22 (14.0)	44 (10.4)
血液およびリンパ系障害	1 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
心臓障害	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (1.9)	2 (0.5)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
胃腸障害	10 (5.3)	12 (3.6)	6 (3.8)	19 (4.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.1)	5 (1.5)	2 (1.3)	3 (0.7)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	5 (1.5)	2 (1.3)	3 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
臨床検査	2 (1.1)	8 (2.4)	0 (0.0)	4 (0.9)
代謝および栄養障害	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.6)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	3 (0.9)	1 (0.6)	5 (1.2)
神経系障害	4 (2.1)	4 (1.2)	6 (3.8)	3 (0.7)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)

表 38 補正期：SOC 別の有害事象（ZS-002、ZS-003 及び ZS-004 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類、n (%)	Placebo (N=188)	ZS ≤3 g tid (N=331)	ZS 5 g tid (N=157)	ZS 10 g tid (N=425)
腎および尿路障害	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.6)	2 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.5)	4 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.5)
外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
血管障害	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.6)	3 (0.7)

N Number of subjects in treatment group; tid three times a day; SOC System organ class; ZS sodium zirconium cyclosilicate.

Source: ISS Tables Table 4.2.1.1

治験薬とありと判断された有害事象

ZS-002 試験、ZS-003 試験及び ZS-004 試験の補正期における治験薬と関連ありと判断された有害事象（治験担当医師の判断）の発現頻度は低く、全投与群で同程度であった（プラセボ群：3.7%、ZS 3 g 以下 tid 群：3.3%、ZS 5 g tid 群：5.7%、ZS 10 g tid 群：2.4%）（第 5 部 3.5.3.5 項 ISS Tables Table 4.3.1）。ZS-002 試験、ZS-003 試験及び ZS-004 試験の補正期には、いずれの投与群でも 2%以上に発現した治験薬と関連ありと判断された有害事象（治験担当医師の判断）はなかった（第 5 部 3.5.3.5 項 ISS Tables Table 4.3.1）。

重度の有害事象

補正期に、治験担当医師により重度と判定された有害事象は、1 例（ZS-003 試験の ZS 10 g tid 群）に認められた嘔吐及び下痢に限られ、両事象とも治験薬と関連する可能性があると判断され、治験薬の投与中止に至った（第 5 部 3.5.3.5 項 ISS Tables Table 4.4.1）。

ZS-005 試験

比較的良好とみられる有害事象

補正期において、有害事象は 31 例（4.1%）に認められた。いずれの器官別大分類でも発現率は 2%未満であり、補正期における基本語別の発現率もすべて 1%未満であった。最も高頻度に認められた有害事象の器官別大分類は「胃腸障害」であり（10 例、1.3%）、その内容は悪心（4 例、0.5%）、便秘（2 例、0.3%）、下痢（2 例、0.3%）等であった（ZS-005 試験 CSR Table 14.3.2.1.1）。

表 39 補正期：SOC 別の有害事象（ZS-005 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類、n (%)	ZS 10 g tid (N = 751)
有害事象、n (%)	31 (4.1) ^a
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)
心臓障害	1 (0.1)
眼障害	2 (0.3)
胃腸障害	10 (1.3)

表 39 補正期：SOC 別の有害事象（ZS-005 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類、n (%)	ZS 10 g tid (N = 751)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (0.4)
感染症および寄生虫症	7 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.1)
臨床検査	0 (0.0)
代謝および栄養障害	2 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	4 (0.5)
神経系障害	3 (0.4)
精神障害	1 (0.1)
腎および尿路障害	2 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.3)
外科および内科処置	0 (0.0)
血管障害	1 (0.1)

a Subjects reporting more than 1 event during the correction phase are counted only once in the total number of subjects reporting any event.

N Number of subjects in treatment group; tid three times a day; SOC System organ class; ZS sodium zirconium cyclosilicate.

Source: Study ZS-005 CSR Statistical Table 14.3.2.1.1

治験薬と関連ありと判断された有害事象

ZS-005 試験の補正期に、治験薬と関連ありと判断された有害事象（治験担当医師の判断）は 7 例（0.9%）に認められた。その内容は、悪心（2 例）、下痢（2 例）、便秘（1 例）、腹部膨満（1 例）、末梢性浮腫（1 例）、知覚過敏（1 例）、そう痒症（1 例）であった（ZS-005 試験 CSR Table 14.3.2.1.3）。

重度の有害事象

ZS-005 試験の補正期に、重度と判定された有害事象は 2 例（0.3%）に認められたが（蜂巣炎、四肢痛、アルコール乱用）、いずれも治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された（ZS-005 試験 CSR Table 14.3.2.1.2）。

2.7.4.2.1.2.2.2 維持期

ZS-003 及び ZS-004 試験の併合解析

比較的良好とみられる有害事象

いずれかの投与群で 2.0%以上の患者に認められた基本語別の有害事象を表 40 に示す。

維持期における有害事象の曝露期間で調整した発現率は、プラセボ群と全 ZS 投与群で同程度であった。高頻度に報告された有害事象の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」（基本語：インフルエンザ、鼻咽頭炎、上気道感染、尿路感染）、「胃腸障害」（基本語：便秘、下痢、消化不良、悪心、嘔吐）及び「臨床検査」（基本語：心電図 QT 延長）であった。

「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象の発現頻度は、プラセボ群と全 ZS 投与群で同程度であった（100 人・年あたりの発現率はプラセボ群：169.0、ZS 2.5 g qd 以下群：248.7、ZS 5 g qd 群：241.4、ZS 10 g qd 群：159.9、ZS 15 g qd 群：224.7）。最も高頻度に報告された有害事象は尿路感染であったが、更に詳しく検討したところ、発現患者のほとんどで尿路感染の診断を裏付ける尿検査及び／又は尿培養の結果がないことが明らかになった。基本語でインフルエンザ、鼻咽頭炎及び上気道感染が認められた患者は、いずれの投与群でも少数であった（3 例以下）。

「胃腸障害」に該当する有害事象の発現率に、プラセボ群と全 ZS 投与群で差は認められなかった（100 人・年あたりの発現率はプラセボ群：153.7、ZS 2.5 g 以下 qd 群：155.4、ZS 5 g qd 群：148.6、ZS 10 g qd 群：71.1、ZS 15 g qd 群：124.8）。基本語別の有害事象発現例数は少なく、全 ZS 投与群でプラセボ群と同程度であった。

器官別大分類の「臨床検査」では、心電図 QT 延長が ZS 15 g qd 群で 2%を超える患者に認められた（3.6%、発現率 49.9）。高カリウム血症の補正時には当該事象が生じるため、これは予想外の結果ではなかった。

プラセボ群と全 ZS 投与群の間で顕著な差が認められたのは、器官別大分類「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。この分類の有害事象の発現率は、プラセボ群と ZS の比較的低用量の投与群とでは同程度であったが（100 人・年あたりの発現率はプラセボ群：53.8、ZS 2.5 g 以下 qd 群：77.7、ZS 5 g qd 群：37.1）、ZS 10 g qd 群及び ZS 15 g qd 群では高かった（それぞれ 177.7 及び 249.7）。この差は主として浮腫関連事象（基本語：全身性浮腫、末梢性浮腫）での差に起因していた。

表 40 維持期：いずれかの投与群で 2.0%以上に認められた SOC 及び PT 別の有害事象（ZS-003 及び ZS-004 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語、n (%)	Placebo ^a (N=301)		Starting dose of ZS in extension							
			≤2.5 g qd (N=199)		5 g qd (N=110)		10 g qd (N=114)		15 g qd (N=56)	
	N (%) of subjects	Event rate (per 100 PY) ^b	N (%) of subjects	Event rate (per 100 PY) ^b	N (%) of subjects	Event rate (per 100 PY) ^b	N (%) of subjects	Event rate (per 100 PY) ^b	N (%) of subjects	Event rate (per 100 PY) ^b
有害事象、n (%)	80 (26.6)	614.6	47 (23.6)	730.5	38 (34.5)	705.6	36 (31.6)	639.5	25 (44.6)	624.2
血液およびリンパ系障害	1 (0.3)	7.7	0 (0.0)	0.0	4 (3.6)	74.3	0 (0.0)	0.0	3 (5.4)	74.9
貧血	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	18.6	0 (0.0)	0.0	3 (5.4)	74.9
胃腸障害	20 (6.6)	153.7	10 (5.0)	155.4	8 (7.3)	148.6	4 (3.5)	71.1	5 (8.9)	124.8
便秘	7 (2.3)	53.8	2 (1.0)	31.1	0 (0.0)	0.0	3 (2.6)	53.3	1 (1.8)	25.0
下痢	6 (2.0)	46.1	4 (2.0)	62.2	2 (1.8)	37.1	0 (0.0)	0.0	2 (3.6)	49.9
消化不良	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	4 (3.6)	74.3	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
悪心	2 (0.7)	15.4	5 (2.5)	77.7	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	17.8	1 (1.8)	25.0
嘔吐	2 (0.7)	15.4	3 (1.5)	46.6	4 (3.6)	74.3	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (2.3)	53.8	5 (2.5)	77.7	2 (1.8)	37.1	10 (8.8)	177.7	10 (17.9)	249.7
疲労	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	17.8	2 (3.6)	49.9
全身性浮腫	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	2 (3.6)	49.9
末梢性浮腫	5 (1.7)	38.4	2 (1.0)	31.1	0 (0.0)	0.0	5 (4.4)	88.8	6 (10.7)	149.8
感染症および寄生虫症	22 (7.3)	169.0	16 (8.0)	248.7	13 (11.8)	241.4	9 (7.9)	159.9	9 (16.1)	224.7
インフルエンザ ^c	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	17.8	2 (3.6)	49.9
鼻咽頭炎	1 (0.3)	7.7	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	3 (5.4)	74.9
上気道感染	3 (1.0)	23.1	0 (0.0)	0.0	3 (2.7)	55.7	2 (1.8)	35.5	1 (1.8)	25.0
尿路感染 ^c										
全事象	4 (1.3)	30.7	10 (5.0)	155.4	6 (5.5)	111.4	4 (3.5)	71.1	0 (0.0)	0.0

表 40 維持期：いずれかの投与群で 2.0%以上に認められた SOC 及び PT 別の有害事象（ZS-003 及び ZS-004 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語、n (%)	Placebo ^a (N=301)		Starting dose of ZS in extension							
			≤2.5 g qd (N=199)		5 g qd (N=110)		10 g qd (N=114)		15 g qd (N=56)	
	N (%) of subjects	Event rate (per 100 PY) ^b	N (%) of subjects	Event rate (per 100 PY) ^b	N (%) of subjects	Event rate (per 100 PY) ^b	N (%) of subjects	Event rate (per 100 PY) ^b	N (%) of subjects	Event rate (per 100 PY) ^b
裏付けのある事象 (supported events)	1 (0.3)	7.7	4 (2.0)	62.2	3 (2.7)	55.7	1 (0.9)	17.8	0 (0.0)	0.0
臨床検査	10 (3.3)	76.8	7 (3.5)	108.8	4 (3.6)	74.3	3 (2.6)	53.3	2 (3.6)	49.9
心電図QT延長	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	18.6	0 (0.0)	0.0	2 (3.6)	49.9
腎および尿路障害	6 (2.0)	46.1	5 (2.5)	77.7	7 (6.4)	130.0	1 (0.9)	17.8	2 (3.6)	49.9
腎不全	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	3 (2.7)	55.7	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
血管障害	4 (1.3)	30.7	1 (0.5)	15.5	3 (2.7)	55.7	2 (1.8)	35.5	3 (5.4)	74.9
高血圧	4 (1.3)	30.7	1 (0.5)	15.5	2 (1.8)	37.1	2 (1.8)	35.5	2 (3.6)	49.9

a Following treatment with ZS tid during the correction phase.

b Number of subjects with AEs divided by the total number of days at risk for AEs across all subjects in a given group, multiplied by 365.25 multiplied by 100. The number of years at risk of AE across all subjects = 13.0 years in Placebo, 6.4 years in ZS ≤2.5 g, 5.4 years in ZS 5 g, 5.6 years in ZS 10 g, and 4.0 years in ZS 15 g.

c Preferred terms associated with urinary tract infections are presented for all reported events and reported events that were supported by urinalysis and/or urine culture results; see Section 2.1.5.1 for additional information.

PY patient years; N Number of subjects in treatment group; SOC System organ class; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: ZS-003/ZS-004 Supplemental Table 14.2.2.1.a

治験薬と関連ありと判断された有害事象

ZS-003 試験及び ZS-004 試験の維持期における治験薬と関連ありと判断された有害事象（治験担当医師による）の曝露期間で調整した発現率は、全投与群で低く、かつ同程度であった（100 人・年あたりの発現率はプラセボ群：122.9、ZS 2.5 g 以下 qd 群：77.7、ZS 5 g qd 群：148.6、ZS 10 g qd 群：124.4、ZS 15 g qd 群：149.8）（第 5 部 5.3.5.3.7 項 SoCS Table 36）。

いずれかの投与群で 2.0%以上の患者に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象には、貧血、呼吸困難及び嘔吐があり、ZS 投与群のいずれかで 4 例以上に認められた個別の事象はなかった。

重度の有害事象

全般的に重度の有害事象の発現例数は少なく、全投与群で同程度であった（いずれの投与群でも 5 例以下）（第 5 部 5.3.5.3.2 項 ZS-003/ZS-004 Supplemental data Table 4.4.2.a）。

ZS-004E 試験

比較的良好にみられる有害事象

ZS 投与例全体の 2%以上に認められた基本語別の有害事象を表 41 に示す。ZS-003 試験及び ZS-004 試験を併合した短期の維持期と比較し、長期投与である ZS-004E 試験の維持期において ZS の曝露量増加に伴い有害事象の発現率が高くなることはなく、新たな安全性所見もなかった。

有害事象は 82 例（66.7%）に認められた（100 人・年あたり 114.4）。高頻度に認められた有害事象の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」（31.7%、発現率 54.4）、「胃腸障害」（18.7%、発現率 32.1）、「血管障害」（15.4%、発現率 26.5）、「臨床検査」（13.8%、発現率 23.7）、「代謝および栄養障害」（13.8%、発現率 23.7）であり、プラセボ対照試験で認められた結果と一貫性が認められた。

表 41 維持期：2%以上に認められた SOC 及び PT 別、並びに期間別の有害事象（ZS-004E 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語、n (%)	ZS qd; Maintenance phase dosing days					
	1 to 30 (N=123)	31 to 90 (N=116)	91 to 180 (N=91)	181 to EOS (N=69)	Total (N=123)	Event rate (per 100 PY) ^a
有害事象、n (%)	47 (38.2)	38 (32.8)	37 (40.7)	30 (43.5)	82 (66.7)	114.4
血液およびリンパ系障害	1 (0.8)	1 (0.9)	3 (3.3)	2 (2.9)	7 (5.7)	9.8
貧血	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (2.2)	2 (2.9)	6 (4.9)	8.4
心臓障害	5 (4.1)	3 (2.6)	3 (3.3)	0	11 (8.9)	15.3
心不全	3 (2.4)	0	0	0	3 (2.4)	4.2
胃腸障害	3 (2.4)	8 (6.9)	7 (7.7)	9 (13.0)	23 (18.7)	32.1
腹痛	0	1 (0.9)	0	2 (2.9)	3 (2.4)	4.2
便秘	0	2 (1.7)	3 (3.3)	2 (2.9)	7 (5.7)	9.8
下痢	0	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (2.9)	4 (3.3)	5.6
悪心	3 (2.4)	1 (0.9)	0	1 (1.4)	4 (3.3)	5.6
嘔吐	1 (0.8)	0	0	3 (4.3)	4 (3.3)	5.6
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (7.3)	3 (2.6)	2 (2.2)	3 (4.3)	16 (13.0)	22.3
浮腫	3 (2.4)	1 (0.9)	0	0	4 (3.3)	5.6
末梢性浮腫	5 (4.1)	1 (0.9)	2 (2.2)	2 (2.9)	10 (8.1)	14.0
免疫系障害	1 (0.8)	2 (1.7)	1 (1.1)	2 (2.9)	6 (4.9)	8.4
季節性アレルギー	1 (0.8)	1 (0.9)	0	1 (1.4)	3 (2.4)	4.2
感染症および寄生虫症	9 (7.3)	11 (9.5)	14 (15.4)	10 (14.5)	39 (31.7)	54.4
胃腸炎	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (1.4)	3 (2.4)	4.2
インフルエンザ	1 (0.8)	1 (0.9)	0	1 (1.4)	3 (2.4)	4.2
肺炎	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (1.1)	0	3 (2.4)	4.2
上気道感染	3 (2.4)	2 (1.7)	0	0	5 (4.1)	7.0
尿路感染	1 (0.8)	0	6 (6.6)	4 (5.8)	11 (8.9)	15.3
臨床検査	7 (5.7)	4 (3.4)	2 (2.2)	4 (5.8)	17 (13.8)	23.7
血中尿素増加	2 (1.6)	0	1 (1.1)	0	3 (2.4)	4.2
代謝および栄養障害	4 (3.3)	3 (2.6)	9 (9.9)	4 (5.8)	17 (13.8)	23.7

表 41 維持期：2%以上に認められた SOC 及び PT 別、並びに期間別の有害事象（ZS-004E 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語、n (%)	ZS qd; Maintenance phase dosing days					
	1 to 30 (N=123)	31 to 90 (N=116)	91 to 180 (N=91)	181 to EOS (N=69)	Total (N=123)	Event rate (per 100 PY) ^a
痛風	1 (0.8)	1 (0.9)	4 (4.4)	1 (1.4)	4 (3.3)	5.6
高脂血症	0	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (1.4)	4 (3.3) ^b	5.6
低マグネシウム血症	2 (1.6)	0	2 (2.2)	0	3 (2.4)	4.2
筋骨格系および結合組織障害	5 (4.1)	5 (4.3)	1 (1.1)	4 (5.8)	16 (13.0) ^b	22.3
関節痛	0	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (1.4)	3 (2.4)	4.2
背部痛	1 (0.8)	2 (1.7)	0	0	3 (2.4)	4.2
筋痙縮	3 (2.4)	1 (0.9)	0	2 (2.9)	6 (4.9)	8.4
神経系障害	5 (4.1)	1 (0.9)	1 (1.1)	4 (5.8)	10 (8.1)	14.0
浮動性めまい	1 (0.8)	0	1 (1.1)	0	3 (2.4) ^b	4.2
頭痛	4 (3.3)	0	0	0	4 (3.3)	5.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (3.3)	4 (3.4)	2 (2.2)	1 (1.4)	12 (9.8) ^b	16.7
慢性閉塞性肺疾患	2 (1.6)	0	1 (1.1)	0	3 (2.4)	4.2
咳嗽	0	2 (1.7)	1 (1.1)	0	3 (2.4)	4.2
血管障害	8 (6.5)	4 (3.4)	2 (2.2)	5 (7.2)	19 (15.4)	26.5
高血圧	5 (4.1)	4 (3.4)	2 (2.2)	4 (5.8)	15 (12.2)	20.9

a Number of subjects with AEs divided by the total number of days at risk for AEs across all subjects in a given group, multiplied by 365.25 multiplied by 100. The number of years at risk of AE across all subjects = 71.68 years.

b Subjects with a missing start date are counted in the total but not in the time periods; therefore, the total number of subjects with an event may be greater than the sum of subjects with the event across the time periods.

AE adverse event; EOS End of Study; PY patient years; qd once daily; N Number of subjects in treatment group; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: ZS-004E Supplemental data Table 14.3.2.1.b

治験薬と関連ありと判断された有害事象

ZS-004E 試験の維持期に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象（治験担当医師の判断）は、ZS-004E 試験の Supplemental data Table 14.3.2.3.b に示している。

治験薬と関連ありと判断された有害事象は 14 例（11.4%）に認められた（100 人・年あたりの発現率 19.5）。患者の 2.0%以上に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象は、3 例に認められた筋痙縮のみであった（2.4%、100 人・年あたりの発現率 4.2）。

重度の有害事象

ZS-004E 試験の維持期に認められた重度と判定された有害事象（治験担当医師の判断）については、ZS-004E 試験の CSR Table 14.3.2.2.1 に示している。

ZS-004E 試験の維持期には、20 例（16.3%）に重度の有害事象が認められた。基本語別では、患者の 2%以上に認められた重度の有害事象はなかった。重度の有害事象はほとんどが 1 例のみでの発現であり、2 例（1.6%、100 人・年あたりの発現率 2.8）で認められたのは貧血、うっ血性心不全、慢性閉塞性肺疾患に限られた（ZS-004E 試験 Supplemental data Table 14.3.2.2.1.b）。1 例で重度の有害事象として薬物過敏症（医師報告用語：アレルギー反応、口唇腫脹）が認められ、これは治験薬と関連する可能性ありと判断され、治験薬の投与中止に至った。同事象は 30 日後に消失が確認された（ZS-004E 試験 CSR Appendix 16.2.7.2）。重症度及び時期別の有害事象の要約は、ZS-004E 試験の CSR Table 14.3.2.2.2 に示している。

ZS-005 試験

比較的良好とみられる有害事象

ZS 投与例の 2.0%以上に認められた有害事象を器官別大分類及び基本語別に表 42 に示す。

有害事象は 489 例（65.5%）で認められた（100 人・年あたり発現率 83.7）。高頻度に認められた有害事象の器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」（29.4%、発現率 37.5）、「胃腸障害」（22.4%、発現率 28.6）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（19.2%、発現率 24.5）、「代謝および栄養障害」（17.3%、100 人・年あたりの発現率 22.1）であった。

高頻度に認められた有害事象の基本語は、末梢性浮腫（9.7%、100 人・年あたりの発現率 12.3）、高血圧（11.0%、発現率 14.0）、尿路感染（7.9%、100 人・年あたりの発現率 10.1）であった。

表 42 維持期：2%以上に認められた SOC 及び PT 別の有害事象（ZS-005 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語、n (%)	ZS qd (N=746)	Event rate (per 100 PY) ^a
有害事象、n (%)	489 (65.5)	83.7
血液およびリンパ系障害	57 (7.6)	9.8
貧血	44 (5.9)	7.5
心臓障害	74 (9.9)	12.7
うっ血性心不全	24 (3.2)	4.1
胃腸障害	167 (22.4)	28.6
便秘	48 (6.4)	8.2

表 42 維持期：2%以上に認められた SOC 及び PT 別の有害事象（ZS-005 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語、n (%)	ZS qd (N=746)	Event rate (per 100 PY) ^a
下痢	33 (4.4)	5.7
悪心	56 (7.5)	9.6
嘔吐	36 (4.8)	6.2
一般・全身障害および投与部位の状態	143 (19.2)	24.5
胸痛	28 (3.8)	4.8
浮腫	15 (2.0)	2.6
末梢性浮腫	72 (9.7)	12.3
感染症および寄生虫症	219 (29.4)	37.5
気管支炎	18 (2.4)	3.1
蜂巣炎	21 (2.8)	3.6
鼻咽頭炎	19 (2.6)	3.6
肺炎	24 (3.2)	4.1
副鼻腔炎	15 (2.0)	2.6
上気道感染	37 (5.0)	6.3
尿路感染	59 (7.9)	10.1
傷害、中毒および処置合併症	80 (10.7)	13.7
転倒	22 (3.0)	3.8
臨床検査	83 (11.1)	14.2
心雑音	16 (2.1)	2.7
代謝および栄養障害	129 (17.3)	22.1
痛風	18 (2.4)	3.1
高カリウム血症	19 (2.6)	3.3
筋骨格系および結合組織障害	94 (12.6)	16.1
関節痛	19 (2.6)	3.3
筋痙縮	23 (3.1)	3.9
四肢痛	17 (2.3)	2.9
神経系障害	73 (9.8)	12.5
浮動性めまい	17 (2.3)	2.9
頭痛	23 (3.1)	3.9
腎および尿路障害	73 (9.8)	12.5
急性腎不全	33 (4.4)	5.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	98 (13.1)	16.8
咳嗽	22 (3.0)	3.8
呼吸困難	31 (4.2)	5.3
皮膚および皮下組織障害	60 (8.0)	10.3
皮膚潰瘍	19 (2.6)	3.3
血管障害	108 (14.5)	18.5

表 42 維持期：2%以上に認められた SOC 及び PT 別の有害事象（ZS-005 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語、n (%)	ZS qd (N=746)	Event rate (per 100 PY) ^a
高血圧	82 (11.0)	14.0

a Number of subjects with AEs divided by the total number of days at risk for AEs across all subjects in a given group, multiplied by 365.25 multiplied by 100. The number of years at risk of AE across all subjects = 584.5 years.

AE adverse event; N Number of subjects in treatment group; PT Preferred term; PY patient years; qd once daily; SOC System organ class; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: Study ZS-005 Supplemental data Table 14.3.2.2.1.d

治験薬と関連ありと判断された有害事象

治験薬と関連ありと判断された有害事象は 90 例に認められた（12.1%、100 人・年あたりの発現率 15.4）。維持期に 2%以上の患者に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象（治験担当医師の判断）は、便秘のみであった（3.1%、100 人・年あたりの発現率 3.9）（第 5 部 3.5.2.2 項、ZS-005 試験 Supplemental data Table 14.3.2.2.3.a）。

重度の有害事象

ZS-005 試験の維持期に、重度の有害事象は 125 例（16.8%）に認められた。基本語別で 2%以上の患者に認められた重度の有害事象はなかった。1.0%以上の患者に認められた有害事象は、肺炎（1.3%）、胸痛（1.2%）、うっ血性心不全及び急性心不全（各 1.1%）であった（ZS-005 試験 CSR Table 14.3.2.2.2 及び第 5 部 5.3.5.2.2 項 ZS-005 試験 Supplemental data Table 14.3.2.2.2.a）。治験薬と関連ありと判断された重度の有害事象は、維持期に 5 例で認められ、その内容は呼吸困難及びうっ血性心不全（1 例）、低カリウム血症（1 例）、白血球数減少、好中球数減少、単球数増加及び好酸球数増加（1 例）、肺水腫（1 例）、末梢性浮腫（1 例）であった。

2.7.4.2.1.3 死亡

J-DFS 試験及び HARMONIZE Global 試験では、死亡に至った有害事象はなかった。

J-LTS 試験

J-LTS 試験において、維持期に 2 例の死亡に至った有害事象が認められた（リンパ腫 [] 及び急性心不全 []、各 1 例）。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された。

[] の症例は（8 歳、男性、ZS 5 g qd 投与）、リンパ腫の重篤な有害事象（重症度：中等度）により、死亡に至った（報告用語：悪性リンパ腫 NOS）。ベースラインの併存疾患はドライアイ、末梢動脈閉塞性疾患、高血圧、糖尿病、便秘、慢性腎臓病、脳血栓症、高コレステロール血症、高尿酸血症、消化不良及び白内障であった。

リンパ腫の事象は Day 11 に発現し、投与終了の 23 日後の Day 38 にリンパ腫の事象により患者は死亡した。患者はリンパ腫に付随する症状を治療するため、クロストリジウム・プチリカム及びパラセタモールの投与を受けていた。

██████ の症例は（8 歳、男性、ZS 5 g qd 投与）、急性心不全の重篤な有害事象（報告用語：急性心不全）の結果、死亡した。急性心不全は Day 74 に発現し、患者は同日死亡した。本症例は狭心症、脳血管発作、高血圧、2 型糖尿病、慢性腎臓病等の併存疾患があった。

DIALIZE 試験

1 例において、死亡に至った有害事象（末梢動脈閉塞性疾患）が認められた。ZS 5 g 投与を受けていた 1 例（1.0%、██████ [非日本人]）は、評価期間中に重篤な有害事象の末梢動脈閉塞性疾患を発現した。当該事象は治験担当医師により投与中止に至った有害事象として報告されたが、事象は治験薬最終投与の 22 日後に発現していた。さらに、当該患者は壊疽の重篤な有害事象を発現していた。患者は両下肢の切断を行い、手術の 2 日後に死亡した（DIALIZE study CSR Section 11.4.1）。本患者の死亡は治験担当医師により、治験薬との因果関係は否定された。

参考資料の試験

ZS-002 試験、ZS-003 試験及び ZS-004 試験の併合解析では、ZS 投与患者で 2 例の死亡が報告された（0.2%、1009 例中 2 例）。ZS-003 試験の 1 例は呼吸停止による死亡、ZS-004 試験の 1 例は心筋梗塞による死亡であった。いずれの事象も維持期に発現していた。両事象とも治験薬と関連なしと判断された（第 5 部 3.5.3.5 ISS Tables Table 4.5）。

長期継続投与の ZS-004E 試験では、死亡例はなかった（ZS-004E 試験 CSR Appendix 16.2.7.4）。

長期投与試験である ZS-005 試験では、ZS 投与患者 8 例が（維持期に）死亡した（1.1%、746 例中 8 例）。死亡に至った有害事象は、心筋梗塞（1 例）、出血性膀胱炎（1 例）、呼吸困難及び ECG 異常（1 例）、心停止及び様々な薬剤の毒性（1 例）、間質性肺疾患（1 例）、心臓損傷（1 例）、慢性腎不全（1 例）、高炭酸ガス血症及び呼吸不全（1 例）であった。治験薬と関連ありと判断された死亡に至った有害事象はなかった。ZS-005 試験の補正期に死亡例はなかった（ZS-005 試験 CSR Appendix 16.2.7.4）。

死亡に至った個別患者の文章による記述は、ZS-002 試験、ZS-003 試験、ZS-004 試験については個々の CSR の 12.3.2 項、ZS-005 試験は CSR 12.3.2 項に記載している。

2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 評価資料

2.7.4.2.1.4.1.1 補正期

J-DFS 試験

J-DFS 試験では、重篤な有害事象は認められなかった。

HARMONIZE Global 試験

補正期に重篤な有害事象は認められなかった。

J-LTS 試験

補正期の 1 例において、糖尿病（重度：中等度）の重篤な有害事象が報告された。糖尿病の有害事象は Day 1 に発現し、維持期（Day 198）に重篤な有害事象となった。治験担当医師により因果関係は否定された。

2.7.4.2.1.4.1.2 維持期

HARMONIZE Global 試験

HARMONIZE Global 試験の維持期における重篤な有害事象を、器官別大分類及び基本語別に表 43 に示す。

維持期には 8 例に重篤な有害事象が認められた。その内訳は、ZS 5 g 群で 4 例（4%）、ZS 10 g 群で 3 例（3.0%）、プラセボ群で 1 例（2.0%）であった。いずれの重篤な有害事象も、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。重篤な有害事象の肺炎、心不全及びうっ血性心不全は中等度であり、入院を要し、治験薬の投与中止に至った。

日本人集団では、維持期に 3 例で重篤な有害事象が認められ、その内訳は ZS 5 g 群で 2 例（7.7%）、ZS 10 g 群で 1 例（3.7%）であった。基本語別で日本人集団の 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

日本人集団及び全体集団のいずれにおいても、重篤な有害事象は少数であった。

表 43 維持期：SOC 及び PT 別の重篤な有害事象（HARMONIZE Global 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Number (%) of subjects ^a					
	Overall population			Japanese subset		
	ZS 5 g N=99	ZS 10 g N=99	Placebo N=50	ZS 5 g N=26	ZS 10 g N=27	Placebo N=13
重篤な有害事象	4 (4.0)	3 (3.0)	1 (2.0)	2 (7.7)	1 (3.7)	0
感染症および寄生虫症	2 (2.0)	2 (2.0)	0	1 (3.8)	0	0
膀胱炎	0	1 (1.0)	0	0	0	0
感染性大腸炎	1 (1.0)	0	0	0	0	0
肺炎	1 (1.0)	0	0	1 (3.8)	0	0
上気道感染	0	1 (1.0)	0	0	0	0
心臓障害	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (3.8)	1 (3.7)	0
心不全	0	1 (1.0)	0	0	1 (3.7)	0
うっ血性心不全	1 (1.0)	0	0	1 (3.8)	0	0
血管障害	1 (1.0)	0	0	0	0	0
高血圧	1 (1.0)	0	0	0	0	0
胃腸障害	1 (1.0)	0	0	0	0	0
胃炎	1 (1.0)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	1 (1.0)	0	0	1 (3.7)	0
腎機能障害	0	1 (1.0)	0	0	1 (3.7)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (2.0)	0	0	0
足関節部骨折	0	0	1 (2.0)	0	0	0

^a Number (%) of subjects with an SAE, sorted by international order for system organ class and alphabetically for preferred term

Subjects with multiple SAEs are counted once for each system organ class / preferred term.

Includes serious adverse events with an onset date more than one day after the last dose of correction phase IP, and on or after the first dose of maintenance phase IP, and no later than the day of last dose of IP +1 day

System organ class and preferred terms were defined according to MedDRA version 20.0

N Number of subjects in treatment group; IP investigational product; PT Preferred term; SAE serious adverse event; SOC System organ class; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: Study HARMONIZE global CSR Table 11.3.4.1.2 and Study HARMONIZE Global Japanese subset output Table J11.3.4.1.2.

J-LTS 試験

維持期における器官別大分類及び基本語別の重篤な有害事象を表 44 に示す。

治療期間中に合計 27 例（18.0%）に重篤な有害事象が認められた。うっ血性心不全（4 例、2.7%）、肺炎（3 例、2.0%）及び白内障（2 例、1.3%）を除き、2 例以上で報告された重篤な有害事象はなかった。うっ血性心不全の 4 例のうち 2 例は、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。その他の重篤な有害事象については、心室細動を除き、治験担当医師により因果関係は否定された。

表 44 維持期：SOC 及び PT 別の重篤な有害事象の概要（J-LTS 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Number (%) of patients ^a (N=150)	Event rate (per 100 pt years) ^b
重篤な有害事象	27 (18.0)	21.8
感染症および寄生虫症	4 (2.7)	3.1
肺炎	3 (2.0)	2.3
腎盂腎炎	1 (0.7)	0.8
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (2.0)	2.3
遠隔転移を伴う肺癌	1 (0.7)	0.8
肺の悪性新生物	1 (0.7)	0.8
リンパ腫	1 (0.7)	0.8
未分化型肉腫	1 (0.7)	0.8
代謝および栄養障害	1 (0.7)	0.8
低血糖	1 (0.7)	0.8
神経系障害	5 (3.3)	3.8
頸動脈狭窄	1 (0.7)	0.8
肘部管症候群	1 (0.7)	0.8
浮動性めまい	1 (0.7)	0.8
ラクナ梗塞	1 (0.7)	0.8
一過性脳虚血発作	1 (0.7)	0.8
眼障害	5 (3.3)	3.9

表 44 維持期：SOC 及び PT 別の重篤な有害事象の概要（J-LTS 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Number (%) of patients ^a (N=150)	Event rate (per 100 pt years) ^b
白内障	2 (1.3)	1.5
糖尿病網膜症	1 (0.7)	0.8
眼瞼下垂	1 (0.7)	0.8
斜視	1 (0.7)	0.8
心臓障害	8 (5.3)	6.1
不安定狭心症	1 (0.7)	0.8
心不全	1 (0.7)	0.8
急性心不全	1 (0.7)	0.8
うっ血性心不全	4 (2.7)	3.0
心室細動	1 (0.7)	0.8
血管障害	1 (0.7)	0.8
末梢動脈狭窄	1 (0.7)	0.8
肝胆道系障害	1 (0.7)	0.8
胆管結石	1 (0.7)	0.8
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7)	0.8
末梢性浮腫	1 (0.7)	0.8
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7)	0.8
処置後瘻孔	1 (0.7)	0.8

a Number (%) of patients with an SAE, sorted by international order for system organ class and alphabetically for preferred term.

Patients with multiple SAEs are counted once for each system organ class / preferred term.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first MP dose and up to 1 day (2-day during QOD regimen) after the date of last MP dose.

b Number of patients with AEs divided by the total number of days at risk for AEs across all patients in given group, multiplied by 365.25 multiplied by 100.

Days at risk for patient i = min (Ti, Ci), where Ti = time to 1st event, Ci = censoring time, defined as 1 day (2-day during QOD regimen) after the date of last MP dose.

N Number of subjects in treatment group; PT Preferred term; SOC System organ class.

MedDRA version 22.0

Source: Study J-LTS CSR Table 11.3.4.1.2

2.7.4.2.1.4.1.3 DIALIZE 試験

器官別大分類及び基本語別の重篤な有害事象を表 45 に示す。

重篤な有害事象の発現は少数であり、様々な器官別大分類、基本語で発現が認められた。重篤な有害事象の発現率は治療群間で同程度であった。代謝および栄養障害の器官別大分類で重篤な有害事象の発現例数に、ZS 群 1 例（1.0%）に対し、プラセボ群 4 例（4.0%）と差異が認められた。この差はプラセボ群で水分過負荷が 2 例、高カリウム血症が 3 例であったのに対し、ZS 群では高カリウム血症が 1 例であったことに起因する。

重篤な有害事象は、治験担当医師によりすべて因果関係なしと判断された（DIALIZE 試験 CSR Table 31）。重篤な有害事象のうち ZS 群の 4 例（壊疽及び末梢動脈閉塞性疾患の 1 例、胃腸出血の 1 例及び狭心症の 1 例）及びプラセボ群の 1 例（胃腸出血）は重度の事象であった（DIALIZE 試験 CSR Appendix 12.2.7.1）。

ZS 群において、胃腸出血、小腸閉塞、高カリウム血症、末梢動脈閉塞性疾患の重篤な有害事象は、治験薬の投与中止に至った事象としても報告された。末梢動脈閉塞性疾患の重篤な有害事象は死亡に至った有害事象でもあった（2.7.4.2.1.3 項参照）。プラセボ群の重篤な有害事象で、投与中止に至ったものはなかった。

日本人集団において、重篤な有害事象は ZS 群（胃腸出血）及びプラセボ群（動静脈瘻部位合併症）の各 1 例のみに認められた。

表 45 SOC 及び PT 別の重篤な有害事象（DIALIZE 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Number (%) of subjects ^a			
	Overall population		Japanese subset	
	ZS (N=96)	Placebo (N=99)	ZS (N=28)	Placebo (N=28)
重篤な有害事象	7 (7.3)	8 (8.1)	1 (3.6)	1 (3.6)
感染症および寄生虫症	2 (2.1)	2 (2.0)	0	0
菌血症	0	1 (1.0)	0	0
壊疽	1 (1.0)	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (1.0)	0	0	0
血管デバイス感染	0	1 (1.0)	0	0
代謝および栄養障害	1 (1.0)	4 (4.0)	0	0
水分過負荷	0	2 (2.0)	0	0
高カリウム血症	1 (1.0)	3 (3.0)	0	0
心臓障害	2 (2.1)	1 (1.0)	0	0
狭心症	2 (2.1)	0	0	0
うっ血性心不全	0	1 (1.0)	0	0
血管障害	1 (1.0)	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	1 (1.0)	0	0	0
胃腸障害	2 (2.1)	1 (1.0)	1 (3.6)	0
胃腸出血	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (3.6)	0
小腸閉塞	1 (1.0)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.0)	2 (2.0)	0	1 (3.6)
動静脈瘻閉塞	1 (1.0)	0	0	0
動静脈瘻部位合併症	0	1 (1.0)	0	1 (3.6)

表 45 SOC 及び PT 別の重篤な有害事象（DIALIZE 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Number (%) of subjects ^a			
	Overall population		Japanese subset	
	ZS (N=96)	Placebo (N=99)	ZS (N=28)	Placebo (N=28)
転倒	0	1 (1.0)	0	0

a Number (%) of subjects with an SAE, sorted by international order for system organ class and alphabetically for preferred term.

Subjects with multiple SAEs are counted once for each system organ class/preferred term.

Includes adverse events that occurred during the treatment period or follow-up period.

System organ class and preferred terms defined per MedDRA version 21.0.

N Number of subjects in treatment group; PT Preferred term; SOC System organ class; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: Study DIALIZE CSR Table 11.3.2.9 and DIALIZE study Japanese subset output Table 11.3.2.9

2.7.4.2.1.4.2 参考資料

2.7.4.2.1.4.2.1 補正期

ZS-002 試験、ZS-003 試験及び ZS-004 試験の併合解析

ZS-002 試験、ZS-003 試験及び ZS-004 試験を併合した補正期に、プラセボ投与の患者 1 例に重篤な有害事象として急性腎不全が認められた。補正期に、ZS 投与患者で重篤な有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.3.5 項 ISS Tables Table 4.6.1）。

ZS-005 試験

ZS-005 試験の補正期において、1 例に尿路感染の重篤な有害事象が認められたが、同事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（ZS-005 試験 CSR Table 14.3.2.1.6）。

2.7.4.2.1.4.2.2 維持期

ZS-002、ZS-003 及び ZS-004 試験の併合解析

ZS-003 試験及び ZS-004 試験の維持期に認められた重篤な有害事象を、死亡例 2 例も含めて表 46 に示す。

維持期における重篤な有害事象の曝露期間で調整した発現率は全投与群で低かった（100 人・年あたりの発現率プラセボ群：38.4、ZS 2.5 g 以下 qd 群：93.3、ZS 5 g qd 群：148.6、ZS 10 g qd 群：53.3、ZS 15 g qd 群：74.9）。

表 46 維持期：SOC 及び PT 別の重篤な有害事象（ZS-003 及び ZS-004 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語、n (%)	Placebo ^a (N=301)		Starting dose of ZS in extension							
			≤2.5 g qd (N=199)		5 g qd (N=110)		10 g qd (N=114)		15 g qd (N=56)	
	N (%) of subjects	Event rate (per 100 PY) ^b	N (%) of subjects	Event rate (per 100 PY) ^b	N (%) of subjects	Event rate (per 100 PY) ^b	N (%) of subjects	Event rate (per 100 PY) ^b	N (%) of subjects	Event rate (per 100 PY) ^b
有害事象、n (%)	5 (1.7)	38.4	6 (3.0)	93.3	8 (7.3)	148.6	3 (2.6)	53.3	3 (5.4)	74.9
心臓障害	1 (0.3)	7.7	0 (0.0)	0.0	2 (1.8)	37.1	1 (0.9)	17.8	0 (0.0)	0.0
うっ血性心不全	1 (0.3)	7.7	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	18.6	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
拡張機能障害	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	18.6	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
心筋梗塞	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	17.8	0 (0.0)	0.0
胃腸障害	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	18.6	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
小腸閉塞	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	18.6	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.3)	7.7	1 (0.5)	15.5	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.8)	25.0
胸痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.5)	15.5	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
全身性浮腫	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.8)	25.0
倦怠感	1 (0.3)	7.7	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
肝胆道系障害	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	18.6	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
肝毒性	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	18.6	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
感染症および寄生虫症	2 (0.7)	15.4	2 (1.0)	31.1	2 (1.8)	37.1	1 (0.9)	17.8	1 (1.8)	25.0
蜂巣炎	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	17.8	0 (0.0)	0.0
胃腸炎	1 (0.3)	7.7	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
ノカルジア症	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	18.6	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
肺炎	1 (0.3)	7.7	1 (0.5)	15.5	1 (0.9)	18.6	0 (0.0)	0.0	1 (1.8)	25.0
尿路感染 ^c										
全事象	0 (0.0)	0.0	1 (0.5)	15.5	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0

表 46 維持期：SOC 及び PT 別の重篤な有害事象（ZS-003 及び ZS-004 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語、n (%)	Placebo ^a (N=301)		Starting dose of ZS in extension							
			≤2.5 g qd (N=199)		5 g qd (N=110)		10 g qd (N=114)		15 g qd (N=56)	
	N (%) of subjects	Event rate (per 100 PY) ^b	N (%) of subjects	Event rate (per 100 PY) ^b	N (%) of subjects	Event rate (per 100 PY) ^b	N (%) of subjects	Event rate (per 100 PY) ^b	N (%) of subjects	Event rate (per 100 PY) ^b
裏付けのある事象	0 (0.0)	0.0	1 (0.5)	15.5	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
臨床検査	1 (0.3)	7.7	1 (0.5)	15.5	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
高カリウム血症	1 (0.3)	7.7	1 (0.5)	15.5	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	17.8	0 (0.0)	0.0
痛風	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	17.8	0 (0.0)	0.0
神経系障害	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	18.6	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
意識消失	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	18.6	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
精神障害	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	18.6	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
錯乱状態	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	18.6	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
腎および尿路障害	0 (0.0)	0.0	1 (0.5)	15.5	1 (0.9)	18.6	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
腎不全	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	18.6	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
尿閉	0 (0.0)	0.0	1 (0.5)	15.5	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0.0	2 (1.0)	31.1	2 (1.8)	37.1	0 (0.0)	0.0	1 (1.8)	25.0
呼吸困難	0 (0.0)	0.0	2 (1.0)	31.1	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.8)	25.0
肺水腫	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	18.6	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
呼吸停止	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	18.6	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
外科および内科処置	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	18.6	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
入院	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	18.6	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0

a Following treatment with ZS tid during the correction phase.

b Number of subjects with AEs divided by the total number of days at risk for AEs across all subjects in a given group, multiplied by 365.25 multiplied by 100. The number of years at risk of AE across all subjects = 13.0 years in Placebo, 6.4 years in ZS ≤2.5 g, 5.4 years in ZS 5 g, 5.6 years in ZS 10 g, and 4.0 years in ZS 15 g.

2.7.4 臨床的安全性

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

c Preferred terms associated with urinary tract infections are presented for all reported events and reported events that were supported by urinalysis and/or urine culture results; see Section 2.1.5.1 for additional information.

N Number of subjects in treatment group; PT Preferred term; PY patient years; SOC System organ class; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: ZS-003/ZS-004 試験の Supplemental data Table 4.6.2.a

ZS-004E 試験

ZS-004E 試験の維持期に認められた重篤な有害事象を表 47 に示す。ZS-003 試験及び ZS-004 試験を併合した短期投与の維持期と比較し、長期投与である ZS-004E 試験の維持期において ZS の曝露量増加に伴い重篤な有害事象の発現頻度が高くなることはなかった。

維持期には、24 例（19.5%）に重篤な有害事象が認められた（100 人・年あたりの発現率 33.5）。重篤な有害事象のほとんどは 1 例のみでの発現であり、各 2 例で認められた重篤な有害事象（1.6%、100 人・年あたりの発現率 2.8）は、うつ血性心不全、肺炎、尿路感染、慢性閉塞性肺疾患であった。治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった（ZS-004E 試験 CSR Table 12-6）。

6 例が重篤な有害事象により維持期に治験薬の投与を中止した。その内容は、心不全、急性心筋梗塞、高カリウム血症、慢性閉塞性肺疾患、限局性感染、糖尿病性足感染であった（ZS-004E 試験 CSR Table 12-6）。

表 47 維持期：SOC 及び PT 別の重篤な有害事象（ZS-004E 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語、n (%)	ZS qd; Maintenance phase dosing days					
	1 to 30 (N=123)	31 to 90 (N=116)	91 to 180 (N=91)	181 to EOS (N=69)	Total (N=123)	Event rate (per 100 PY) ^a
有害事象、n (%)	8 (6.5)	7 (6.0)	6 (6.6)	5 (7.2)	24 (19.5)	33.5
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	1.4
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	1.4
心臓障害	2 (1.6)	2 (1.7)	1 (1.1)	0 (0.0)	5 (4.1)	7.0
急性心筋梗塞	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1.4
心不全	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1.4
うっ血性心不全	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.6)	2.8
心筋梗塞	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1.4
眼障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1.4
網膜動脈閉塞	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1.4
胃腸障害	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (1.6)	2.8
腹痛	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1.4
出血性胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.8)	1.4
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1.4
胸痛	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1.4
感染症および寄生虫症	2 (1.6)	3 (2.6)	4 (4.4)	1 (1.4)	10 (8.1)	14.0
糖尿病性足感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	1.4
壊疽	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1.4
大葉性肺炎	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1.4
限局性感染	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1.4
モルガネラ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	1.4
肺炎	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.6)	2.8
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.8)	1.4
歯膿瘍	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1.4
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.6)	2.8

表 47 維持期：SOC 及び PT 別の重篤な有害事象（ZS-004E 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語、n (%)	ZS qd; Maintenance phase dosing days					
	1 to 30 (N=123)	31 to 90 (N=116)	91 to 180 (N=91)	181 to EOS (N=69)	Total (N=123)	Event rate (per 100 PY) ^a
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1.4
膝蓋骨骨折	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1.4
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.8)	1.4
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.8)	1.4
良性、悪性および詳細不明の新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.8)	1.4
結腸腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.8)	1.4
神経系障害	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (1.6)	2.8
脳血管発作	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1.4
痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.8)	1.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (2.4)	4.2
慢性閉塞性肺疾患	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	2.8
肺水腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.8)	1.4
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.8)	1.4
乾性壊疽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.8)	1.4

a Number of subjects with AEs divided by the total number of days at risk for AEs across all subjects in a given group, multiplied by 365.25 multiplied by 100. The number of years at risk of AE across all subjects = 71.68 years.

EOS End of Study; N Number of subjects in treatment group; PT Preferred term; PY patient years; SOC System organ class; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: ZS-004E Supplemental data Table 14.3.2.6.b

ZS-005 試験

ZS-005 試験の維持期に 4 例（0.5%）以上に認められた重篤な有害事象を表 48 に示す。

維持期には、161 例（21.6%）に重篤な有害事象が認められた（100 人・年あたりの発現率 27.5）。2%超の患者に認められた重篤な有害事象はなかった。1.0%以上の患者に認められた有害事象は、肺炎（1.9%、100 人・年あたりの発現率 2.4）、うっ血性心不全（1.5%、100 人・年あたりの発現率 1.9）、胸痛（1.5%、100 人・年あたりの発現率 1.9）、骨髄炎（1.1%、100 人・年あたりの発現率 1.4）、急性腎不全（1.1%、100 人・年あたりの発現率 1.4）のみであった。

維持期に重篤な有害事象が認められた 161 例のうち、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断されたのは 2 例のみであった（各 1 例での肺水腫及びうっ血性心不全）（ZS-005 試験 CSR Appendix 16.2.7.3）。

表 48 維持期：SOC 及び PT 別の 4 例以上に認められた重篤な有害事象（ZS-005 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語、n (%)	ZS qd (N=746)	Event rate (per 100 PY) ^a
有害事象、n (%)	161 (21.6)	27.5
心臓障害	39 (5.2)	6.7
急性心筋梗塞	6 (0.8)	1.0
心不全	4 (0.5)	0.7
うっ血性心不全	11 (1.5)	1.9
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (2.3)	2.9
胸痛	11 (1.5)	1.9
感染症および寄生虫症	55 (7.4)	9.4
蜂巣炎	7 (0.9)	1.2
骨髄炎	8 (1.1)	1.4
肺炎	14 (1.9)	2.4
尿路感染	4 (0.5)	0.7
代謝および栄養障害	16 (2.1)	2.7
高カリウム血症	4 (0.5)	0.7
低血糖症	4 (0.5)	0.7
腎および尿路障害	15 (2.0)	2.6
急性腎不全	8 (1.1)	1.4
慢性腎不全	4 (0.5)	0.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (2.8)	3.6
急性呼吸不全	5 (0.7)	0.9
呼吸困難	5 (0.7)	0.9
皮膚および皮下組織障害	7 (0.9)	1.2
皮膚潰瘍	4 (0.5)	0.7
血管障害	9 (1.2)	1.5
高血圧	4 (0.5)	0.7

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

a Number of subjects with AEs divided by the total number of days at risk for AEs across all subjects in a given group, multiplied by 365.25 multiplied by 100. The number of years at risk of AE across all subjects = 584.5 years.

N Number of subjects in treatment group; PT Preferred term; PY patient years; qd once daily; SOC System organ class; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

MedDRA 17.0

Source: Study ZS-005 Supplemental data Table 14.3.2.2.6.d

2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象

本項では、その他の重要な有害事象として治験薬の投与中止に至った有害事象について示す。主要 4 試験で、その他の重要な有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.1 評価資料

2.7.4.2.1.5.1.1 補正期

J-DFS 試験

J-DFS 試験で治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

HARMONIZE global 試験

ZS 10 g 群の 1 例 (0.4%) で補正期に末梢腫脹が認められ、維持期間中に治験薬の投与中止に至った (非日本人)。この有害事象は治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。

J-LTS 試験

補正期に治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.1.2 維持期

HARMONIZE global 試験

維持期に治験薬の投与中止に至った有害事象を表 49 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現は投与群間で相違は認められず、ZS 5 g 群で 7 例 (7.1%)、ZS 10 g 群で 7 例 (7.1%)、プラセボ群で 3 例 (6.0%) であった。

高頻度に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、高カリウム血症 (5 例) 及び浮腫関連の有害事象 (5 例) であった。ZS 5 g 群の 1 例が、嘔吐により治験薬の投与を中断した。

器官別大分類の「心臓障害」の有害事象により治験薬の投与中止に至った患者は 4 例であった (ZS 5 g 群 : 2 例 [2.0%]、ZS 10 g 群 : 2 例 [2.0%])。心不全が ZS 10 g 群の 1 例に認められたが、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。ZS 5 g 群の 1 例で認められた心室性期外収縮は、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。期間別大分類の「心臓障害」が認められ、治験薬の投与中止に至った 4 例は、いずれも回復した。

日本人集団では、3 例が浮腫により治験薬の投与中止に至り、その内訳は ZS 5 g 群が 1 例、ZS 10 g 群が 2 例であった。高カリウム血症により投与中止に至ったのは 4 例で、ZS 5 g 群及びプラセボ群で各 2 例であった。また、ZS 10 g 群の 1 例が低カリウム血症により治験薬の投与中止に至った。

日本人集団において、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現は数値上高かった。しかし、その発現率はプラセボ群を含む全投与群で高かった。実際、日本人集団での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率はプラセボ群と ZS 10 g 群で同程度であった。

表 49 維持期：SOC 及び PT 別の投与中止に至った有害事象（HARMONIZE Global 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Number (%) of subjects ^a					
	Overall population			Japanese subset		
	ZS 5 g N=99	ZS 10 g N=99	Placebo N=50	ZS 5 g N=26	ZS 10 g N=27	Placebo N=13
投与中止に至った有害事象 ^b	7 (7.1)	7 (7.1)	3 (6.0)	6 (23.1)	4 (14.8)	2 (15.4)
感染症および寄生虫症	1 (1.0)	0	0	1 (3.8)	0	0
肺炎	1 (1.0)	0	0	1 (3.8)	0	0
代謝および栄養障害	3 (3.0)	1 (1.0)	2 (4.0)	2 (7.7)	1 (3.7)	2 (15.4)
高カリウム血症	3 (3.0)	0	2 (4.0)	2 (7.7)	0	2 (15.4)
低カリウム血症	0	1 (1.0)	0	0	1 (3.7)	0
心臓障害	2 (2.0)	2 (2.0)	0	2 (7.7)	1 (3.7)	0
心房細動	0	1 (1.0)	0	0	0	0
心不全	0	1 (1.0)	0	0	1 (3.7)	0
うっ血性心不全	1 (1.0)	0	0	1 (3.8)	0	0
心室性期外収縮	1 (1.0)	0	0	1 (3.8)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (2.0)	0	0	0
気管支閉塞	0	0	1 (2.0)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.0)	4 (4.0)	0	1 (3.8)	2 (7.4)	0
浮腫	0	3 (3.0)	0	0	1 (3.7)	0
腎疾患による浮腫	0	1 (1.0)	0	0	1 (3.7)	0
末梢性浮腫	1 (1.0)	0	0	1 (3.8)	0	0

a Number (%) of subjects with an AE leading to discontinuation of IP, sorted by international order for system organ class and alphabetically for preferred term. Subjects with multiple AEs leading to discontinuation are counted once for each system organ class / preferred term.

b Action taken, study medication permanently stopped.

Includes adverse events with an onset date more than one day after the last dose of correction phase IP, and on or after the first dose of maintenance IP, and no later than the day of last dose of IP +1 day.

System organ class and preferred term defined according to MedDRA version 20.0.

AE adverse event; IP investigational product; N Number of subjects in treatment group; PT Preferred term; SOC System organ class; TEAE Treatment emergent adverse event; ZS sodium zirconium cyclosilicate.

Source: Study HARMONIZE global CSR Table 11.3.5.1.2 and Study HARMONIZE Global Japanese subset output Table J11.3.5.1.2

J-LTS 試験

維持期において投与中止に至った有害事象を表 50 に示す。

12 例（8.0%）に投与中止に至った有害事象が認められた。2 例以上で報告された事象はなかった。投与中止に至った有害事象のうち 2 例（リンパ腫及び急性心不全）は死亡に至った有害事象でもあった。

また、7 例は治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された（顔面浮腫及び末梢性浮腫の 1 例、薬物性肝障害 1 例、全身性浮腫 1 例、心室細動 1 例、高血圧 1 例、うっ血性心不全 1 例、並びに低カリウム血症 1 例）。

低カリウム血症症候群及び低カリウム血症の各 1 例は、治験薬投与中止に至った有害事象の発現時に、ZS 15 g qd 投与を受けていた（J-LTS 試験 CSR Appendix 12.2.7.1.1）。

表 50 **維持期：SOC 及び PT 別の投与中止に至った有害事象（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）**

器官別大分類 基本語	Number (%) of patients ^a (N=150)	Event rate (per 100 pt years) ^b
投与中止に至った有害事象 ^c	12 (8.0)	9.1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.7)	0.8
リンパ腫	1 (0.7)	0.8
代謝および栄養障害	2 (1.3)	1.5
低カリウム血症	1 (0.7)	0.8
低カリウム血症症候群	1 (0.7)	0.8
神経系障害	1 (0.7)	0.8
ラクナ梗塞	1 (0.7)	0.8
心臓障害	4 (2.7)	3.0
心不全	1 (0.7)	0.8
急性心不全	1 (0.7)	0.8
うっ血性心不全	1 (0.7)	0.8
心室細動	1 (0.7)	0.8
血管障害	1 (0.7)	0.8
高血圧	1 (0.7)	0.8
肝胆道系障害	1 (0.7)	0.8
薬物性肝障害	1 (0.7)	0.8
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.3)	1.5
顔面浮腫	1 (0.7)	0.8
全身性浮腫	1 (0.7)	0.8
末梢性浮腫	1 (0.7)	0.8

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

a Number (%) of patients with an AE leading to discontinuation of IP, sorted by international order for system organ class and alphabetically for preferred term.

Patients with multiple AEs leading to IP discontinuation are counted once for each system organ class / preferred term.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first MP dose and up to 1 day (2-day during QOD regimen) after the date of last MP dose.

b Number of patients with AEs divided by the total number of days at risk for AEs across all patients in given group, multiplied by 365.25 multiplied by 100.

Days at risk for patient $i = \min(T_i, C_i)$, where T_i = time to 1st event, C_i = censoring time, defined as 1 day (2-day during QOD regimen) after the date of last MP dose.

c Action taken, drug permanentory discontinued.

AE adverse event; IP investigational product; N Number of subjects in treatment group; PT Preferred term; SOC System organ class.

MedDRA version 22.0

Source: Study J-LTS CSR Table 11.3.5.1.2

2.7.4.2.1.5.1.3 DIALIZE 試験

投与中止に至った有害事象を表 51 に示す。

全体として、投与中止に至った有害事象は、ZS 群 4 例 (4.2%)、プラセボ群 2 例 (2.0%) と少数であった。投与中止に至った有害事象の 6 例中 3 例は、胃腸障害に属する事象で、具体的には ZS 群の胃腸出血、小腸閉塞、プラセボ群の下痢であった。投与中止に至った有害事象のうち、末梢動脈閉塞性疾患は投与中止に至った有害事象として報告されたが、本事象は治験薬最終投与 22 日後に発現していた。

ZS 群の 1 例 (1.0%) が、高カリウム血症により治験薬の投与中止に至った。当該事象は重篤で、重症度は中等度であり、治験担当医師により治験薬との因果関係はおそらく関係なしと判断された。この事象は治験薬投与開始（用量調節期）から 5 日後に発現し、3 日間継続した。

プラセボ群の 1 例 (1.0%) は、浮腫関連事象により治験薬の投与中止に至った（基本語：末梢腫脹）。当該事象は、非重篤、重症度は中等度で、治験担当医師により治験薬とおそらく関連ありと判断された。事象は治療開始（用量調節期）から 12 日後に発現し、2 日間継続した。

全体として、ZS 群で治験薬と関連ありと判断された投与中止に至った有害事象はなかったが、プラセボ群では 2 例でおそらく関連ありと判断された。

日本人集団において、投与中止に至った有害事象は ZS 群の 1 例（胃腸出血）のみであった。

表 51 SOC 及び PT 別の投与中止に至った有害事象（DIALIZE 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Number (%) of subjects			
	Overall population		Japanese subset	
	ZS (N=96)	Placebo (N=99)	ZS (N=28)	Placebo (N=28)
投与中止に至った有害事象 ^b	4 (4.2)	2 (2.0)	1 (3.6)	0
代謝および栄養障害	1 (1.0)	0	0	0
高カリウム血症	1 (1.0)	0	0	0
血管障害	1 (1.0)	0	0	0

表 51 SOC 及び PT 別の投与中止に至った有害事象（DIALIZE 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Number (%) of subjects			
	Overall population		Japanese subset	
	ZS (N=96)	Placebo (N=99)	ZS (N=28)	Placebo (N=28)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (1.0)	0	0	0
胃腸障害	2 (2.1)	1 (1.0)	1 (3.6)	0
下痢	0	1 (1.0)	0	0
胃腸出血	1 (1.0)	0	1 (3.6)	0
小腸閉塞	1 (1.0)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.0)	0	0
末梢腫脹	0	1 (1.0)	0	0

a Number (%) of subjects with an AE leading to discontinuation of IP, sorted by international order for system organ class and alphabetically for preferred term. Subjects with multiple AEs leading to discontinuation are counted once for each system organ class / preferred term.

b Action taken, drug permanently discontinued.

Includes adverse events that occurred during the treatment period or follow-up period.

System organ class and preferred terms defined per MedDRA version 21.0.

AE adverse event; IP investigational product; N Number of subjects in treatment group; PT Preferred term; SOC System organ class; ZS sodium zirconium cyclosilicate.

Source: DIALIZE study CSR Table 11.3.2.12 and DIALIZE study Japanese subset output Table 11.3.2.12

2.7.4.2.1.5.2 参考資料

2.7.4.2.1.5.2.1 補正期

ZS-002、ZS-003 及び ZS-004 試験の併合解析

補正期に治験薬の投与中止に至った有害事象は、いずれの投与群でも 1%未満であった（第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS Table 44、第 5 部 3.5.3.5 項 ISS Tables Table 4.9.1）。

ZS-005 試験

ZS-005 試験の補正期には、2 例が有害事象により治験薬の投与中止に至った（1 例は上腹部痛及び鼓腸、別の 1 例は尿路感染）（第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS Table 45）。投与中止に至った有害事象はいずれも、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

2.7.4.2.1.5.2.2 維持期

ZS-003 及び ZS-004 試験の併合解析

ZS-003 試験及び ZS-004 試験の維持期に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を表 52 に示す。このうち治験薬と関連ありと判断された有害事象（治験担当医師の判断）は、第 5 部 3.5.3.2 項の ZS-003/ZS-004 Supplemental data Table 4.9.2.a に示す。

維持期における治験薬の投与中止に至った有害事象の曝露期間で調整した発現率は、全投与群で低かった（100 人・年あたりの発現率はプラセボ群：7.7、ZS 2.5 g 以下 qd 群：31.1、ZS 5 g qd 群：111.4、ZS 10 g qd 群：0、ZS 15 g qd 群：74.9）。

QT 間隔に関連する有害事象としては、2 つの基本語があった（心電図 QT 延長及び QT 延長症候群）。ZS-004 試験では ZS 投与群の 4 例が、心電図 QT 延長により治験薬の投与中止に至った（補正期 1 例 [ZS 10 g tid 群]、維持期 3 例 [ZS 5 g qd 群 1 例及び ZS 15 g qd 群 2 例]）。これらの投与中止は、治験実施計画書で事前に規定した心拍数で補正した QT 間隔に関する中止基準に基づくものであった（すなわち、25 msec 超の延長かつ絶対値が 500 msec、又はベースライン値が 500 msec を超える患者で 25 msec 超の延長の場合に中止）。これらの投与を中止した ZS 投与患者 4 例のうち、2 例は治験薬と関連ありと判断され、残る 2 例は関連なしと判断された。4 件のうち 3 件は軽度、1 件は中等度であり、いずれも非重篤であった。これらの患者で認められた補正期ベースラインからの QT 延長（QTc）は 29～67 msec の範囲であり、それにより QT 間隔（QTc）は 507～524 msec であった。ZS-003 試験の別の 1 例（ZS 5 g qd 群）では QT 延長症候群が認められ、同事象により治験薬の投与中止に至ったとされていた。この患者で認められた QT 間隔（QTc）の延長時間は 26～70 msec であったが、記録された QT 間隔（QTc）はすべて 500 msec 未満であった。当該事象は中等度とみなされ、治験薬と関連する可能性ありと判断された。以上の患者のいずれにおいても、臨床的に問題となる不整脈が心電図で確認されたり、有害事象として報告されることはなかった。先にも述べたように、QT 間隔に関連する有害事象は、高カリウム血症の補正により生じる予想された所見である。

表 52 維持期：SOC 及び PT 別の投与中止に至った有害事象（ZS-003 及び ZS-004 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語、n (%)	Placebo ^a (N=301)		Starting dose of ZS in extension							
			≤2.5 g qd (N=199)		5 g qd (N=110)		10 g qd (N=114)		15 g qd (N=56)	
	N (%) of subjects	Event rate (per 100 PY) ^b	N (%) of subjects	Event rate (per 100 PY) ^b	N (%) of subjects	Event rate (per 100 PY) ^b	N (%) of subjects	Event rate (per 100 PY) ^b	N (%) of subjects	Event rate (per 100 PY) ^b
有害事象、n (%)	1 (0.3)	7.7	2 (1.0)	31.1	6 (5.5)	111.4	0 (0.0)	0.0	3 (5.4)	74.9
心臓障害	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	2 (1.8)	37.1	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
拡張機能障害	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	18.6	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
QT延長症候群	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	18.6	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
胃腸障害	0 (0.0)	0.0	1 (0.5)	15.5	2 (1.8)	37.1	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
下痢	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	18.6	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
小腸閉塞	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	18.6	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
嘔吐	0 (0.0)	0.0	1 (0.5) ^c	15.5	1 (0.9)	18.6	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0.0	1 (0.5)	15.5	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.8)	25.0
胸痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.5)	15.5	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
全身性浮腫	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.8)	25.0
感染症および寄生虫症	1 (0.3)	7.7	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
肺炎	1 (0.3)	7.7	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
臨床検査	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	18.6	0 (0.0)	0.0	2 (3.6)	49.9
心電図QT延長	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	18.6	0 (0.0)	0.0	2 (3.6)	49.9
精神障害	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	18.6	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
錯乱状態	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	18.6	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
腎および尿路障害	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	2 (1.8)	37.1	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
腎不全	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	2 (1.8)	37.1	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0.0	1 (0.5)	15.5	1 (0.9)	18.6	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0

表 52 維持期：SOC 及び PT 別の投与中止に至った有害事象（ZS-003 及び ZS-004 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語、n (%)	Placebo ^a (N=301)		Starting dose of ZS in extension							
			≤2.5 g qd (N=199)		5 g qd (N=110)		10 g qd (N=114)		15 g qd (N=56)	
	N (%) of subjects	Event rate (per 100 PY) ^b	N (%) of subjects	Event rate (per 100 PY) ^b	N (%) of subjects	Event rate (per 100 PY) ^b	N (%) of subjects	Event rate (per 100 PY) ^b	N (%) of subjects	Event rate (per 100 PY) ^b
呼吸困難	0 (0.0)	0.0	1 (0.5)	15.5	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
肺水腫	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	18.6	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0

a Following treatment with ZS tid during the correction phase.

b Number of subjects with AEs divided by the total number of days at risk for AEs across all subjects in a given group, multiplied by 365.25 multiplied by 100. The number of years at risk of AE across all subjects = 13.0 years in Placebo, 6.4 years in ZS ≤2.5 g, 5.4 years in ZS 5 g, 5.6 years in ZS 10 g, and 4.0 years in ZS 15 g.

c Action taken for event was recorded by the investigator as “drug withdrawn.” However, the investigator indicated “investigator decision” as the reason for premature discontinuation at the end of study.

AE adverse event; N Number of subjects in treatment group; PT preferred term; PY patient years; qd once daily; SOC System organ class; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: ZS-003/ZS-004 Supplemental data Table 4.8.2.a

ZS-004E 試験

ZS-004E 試験の維持期に、治験薬の投与中止に至った有害事象を表 53 に示す。ZS-003 試験及び ZS-004 試験を併合した短期の維持期と比較し、長期投与である ZS-004E 試験の維持期において、ZS の曝露量増加に伴い治験薬の投与中止に至った有害事象の曝露期間で補正した発現率が高くなることはなかった。

11 例（8.9%）が有害事象により治験薬の投与中止に至った（100 人・年当たり発現率 15.3）。2 例（1.6%、発現率 2.8）が、治験実施計画書で事前に規定した心拍数で補正した QT 間隔に関する中止基準（すなわち、25 msec 超の延長かつ絶対値が 500 msec、又はベースライン値が 500 msec を超える患者で 25 msec 超の延長の場合に中止）に基づき、心電図 QT 延長という有害事象により投与を中止した。治験薬の投与中止に至ったその他の有害事象は、いずれも 1 例のみでの発現であった。

有害事象により治験薬の投与中止に至った 11 例のうち、6 例の事象が重度、3 例の事象が中等度、2 例の事象が軽度であった。6 例が重篤な有害事象により投与中止に至ったが、いずれも治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。また、3 例が、治験薬と関連する可能性ありと判断された非重篤な有害事象により投与中止に至った（心電図 QT 延長 2 例、薬物過敏症 1 例）。

表 53 維持期：SOC 及び PT 別の投与中止に至った有害事象（ZS-004E 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語、n (%)	ZS qd; Maintenance phase dosing days					
	1 to 30 (N=123)	31 to 90 (N=116)	91 to 180 (N=91)	181 to EOS (N=69)	Total (N=123)	Event rate (per 100 PY) ^a
有害事象、n (%)	5 (4.1)	2 (1.7)	1 (1.1)	3 (4.3)	11 (8.9)	15.3
心臓障害	2 (1.6)	1 (0.9)	0	0	3 (2.4)	4.2
急性心筋梗塞	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.8)	1.4
右脚ブロック	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)	1.4
心不全	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)	1.4
眼障害	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)	1.4
片側失明	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)	1.4
免疫系障害	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)	1.4
薬物過敏症	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)	1.4
感染症および寄生虫症	1 (0.8)	0	1 (1.1)	0	2 (1.6)	2.8
糖尿病性足感染	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.8)	1.4
限局性感染	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)	1.4
臨床検査	0	1 (0.9)	0	1 (1.4)	2 (1.6)	2.8
心電図QT延長	0	1 (0.9)	0	1 (1.4)	2 (1.6)	2.8
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)	1.4
高カリウム血症	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)	1.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)	1.4
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)	1.4

a Number of subjects with AEs divided by the total number of days at risk for AEs across all subjects in a given group, multiplied by 365.25 multiplied by 100. The number of years at risk of AE across all subjects = 71.68 years.

EOS End of Study; N Number of subjects in treatment group; PT Preferred term; PY patient years; SOC System organ class; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: ZS-004E Supplemental data Table 14.3.2.5.b

ZS-005 試験

ZS-005 試験の維持期に、2 例以上で治験薬の投与中止に至った有害事象を表 54 に示す。

維持期には、患者の 13.0%が有害事象により治験薬の投与中止に至った（100 人・年あたりの発現率 16.6）。1.0%以上の患者で治験薬の投与中止に至った有害事象は、うっ血性心不全（1.5%、発現率 1.9）及び急性腎不全（1.2%、発現率 1.5）のみであった。

維持期に治験薬の投与中止に至った有害事象の多くは、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（ZS-005 試験 CSR Appendix 16.2.7.5）。維持期に治験薬の投与中止に至った有害事象で、治験薬と関連ありと判断されたのは 12 例（1.6%）であり、その内容はうっ血性心不全（4 例）、嘔吐（2 例）、発疹（1 例）、下痢（1 例）、悪心（1 例）、便秘（1 例）、低カリウム血症（1 例）、白血球数減少、好酸球数増加、単球増加及び好中球数減少（1 例）であった。

表 54 維持期：SOC 及び PT 別の 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象（ZS-005 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語、n (%)	ZS qd (N = 746)	Event rate (per 100 PY) ^a
有害事象、n (%)	97 (13.0)	16.6
心臓障害	31 (4.2)	5.3
急性心筋梗塞	2 (0.3)	0.3
心房細動	4 (0.5)	0.7
心不全	4 (0.5)	0.7
うっ血性心不全	11 (1.5)	1.9
心筋梗塞	2 (0.3)	0.3
心室性頻脈	2 (0.3)	0.3
胃腸障害	11 (1.5)	1.9
嘔吐	2 (0.3)	0.3
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (0.5)	0.7
胸痛	3 (0.4)	0.5
感染症および寄生虫症	10 (1.3)	1.7
骨髄炎	4 (0.5)	0.7
肺炎	2 (0.3)	0.3
臨床検査	5 (0.7)	0.9
心電図異常	2 (0.3)	0.3
代謝および栄養障害	7 (0.9)	1.2
水分過負荷	2 (0.3)	0.3
高カリウム血症	2 (0.3)	0.3
腎および尿路障害	16 (2.1)	2.7
急性腎不全	9 (1.2)	1.5
慢性腎不全	5 (0.7)	0.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (1.1)	1.4
呼吸困難	4 (0.5)	0.7

a Number of subjects with AEs divided by the total number of days at risk for AEs across all subjects in a given group, multiplied by 365.25 multiplied by 100. The number of years at risk of AE across all subjects = 584.5 years.

AE adverse event; N Number of subjects in treatment group; PT Preferred term; PY patient years; qd once daily; SOC System organ class; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: ZS-005 Supplemental data Table 14.3.2.2.5.a

2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

J-DFS 試験及び J-LTS 試験では、浮腫関連事象、心不全及び高血圧を注目すべき有害事象 (AESI) としていた。HARMONIZE Global 試験及び DIALIZE 試験では AESI を指定しなかったため、両試験の結果は 2.7.4.2.1.6.1 項には含めていない。ただし、J-DFS 試験及び J-LTS 試験で AESI とした浮腫関連事象は ZS の副作用として特定されていることから、HARMONIZE Global 試験及び DIALIZE 試験で認められた浮腫関連事象について 2.7.4.2.1.6.2 項に要約した。

2.7.4.2.1.6.1 AESI

J-DFS 試験

J-DFS 試験では、浮腫関連事象、心不全及び高血圧を注目すべき有害事象 (AESI) と定義した。該当するすべての事象は本試験の CSR 5.7.1.2 項に記載している。

J-DFS 試験において、AESI は認められなかった。

J-LTS 試験

J-LTS 試験では、浮腫関連事象、心不全、高血圧を AESI と定義した。該当する事象は本試験の CSR 5.8.1.2 項に記載している。

補正期において、AESI は認められなかった。J-LTS 試験の維持期の AESI を表 55 に示した。

維持期において、浮腫関連事象は 20.7% (31 例) に、心不全関連事象は 6.7% (10 例) に、高血圧関連事象は 16.0% (24 例) に認められた。

浮腫関連事象の発現率は完了済みの非対照試験である ZS-005 試験よりも高い傾向であったが、この差は J-LTS 試験で eGFR 低値の患者が含まれたことによる可能性が考えられる。ZS-005 試験及び J-LTS 試験で認められた eGFR 低値と浮腫の関連性は、生理学的に妥当なものと考えられる (Study J-LTS CSR Table 11.3.2.2.8.1, Table 11.3.2.2.8.2, Table 11.3.2.2.8.3, study ZS-005 supplemental data Table 14.3.2.2.1.i)。

心不全関連の有害事象の発現率は、完了した対照試験と比較して、J-LTS 試験で発現率が高いというエビデンスは得られていない。完了している対照試験では、ZS 群とプラセボ群で心不全の発現率は同様であった。

高血圧関連事象の発現率は、完了した対照試験と比較して、J-LTS 試験で増加する傾向は認められず、発現率はプラセボ対照試験におけるプラセボ群及び ZS 群と同様であった。

表 55 維持期：グループ事象及び PT 別の AESI（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）

グループ事象 基本語	Number (%) of patients ^a (N=150)	Event rate (per 100 pt years) ^b (Total person-years of exposure= 131.2)
注目すべき有害事象	58 (38.7)	55.0
浮腫関連事象	31 (20.7)	26.5
体液貯留	2 (1.3)	1.5
全身性浮腫	7 (4.7)	5.4
浮腫	1 (0.7)	0.8
末梢性浮腫	23 (15.3)	19.0
心不全関連事象	10 (6.7)	7.7
心不全	3 (2.0)	2.3
急性心不全	1 (0.7)	0.8
慢性心不全	1 (0.7)	0.8
うっ血性心不全	5 (3.3)	3.8
高血圧関連事象	24 (16.0)	20.2
血圧上昇	1 (0.7)	0.8
高血圧	23 (15.3)	19.3

a Number (%) of patients with AEs, sorted on alphabetical for preferred term.

Patients with multiple events are counted once for each preferred term.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first MP dose and up to 1 day (2-day during QOD regimen) after the date of last MP dose.

b Number of patients with AEs divided by the total number of days at risk for AEs across all patients in given group, multiplied by 365.25 multiplied by 100.

Days at risk for patient $i = \min(T_i, C_i)$, where T_i = time to 1st event, C_i = censoring time, defined as 1 day (2-day during QOD regimen) after the date of last MP dose.

AE adverse event; AESI adverse event of special interest; MP maintenance phase; N Number of subjects in treatment group; PT Preferred term; qod every other day.

MedDRA version 22.0

Source: Study J-LTS CSR Table 11.3.2.7.2

2.7.4.2.1.6.2 浮腫関連事象

HARMONIZE global 試験

補正期

補正期には4例に浮腫関連事象が認められた。いずれの事象も軽度であり、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。また、補正期中に末梢腫脹を発現し、維持期に治験薬の投与中止に至った患者が1例認められた。

日本人集団では、補正期に浮腫関連事象は認められなかった。

維持期

維持期には、21 例に浮腫関連事象が認められ、その内訳は ZS 5 g 群で 5 例（浮腫 1 例 [1.0%]、末梢性浮腫 4 例 [4.0%]）、ZS 10 g 群で 16 例（浮腫 8 例 [8.1%]、末梢性浮腫 7 例 [7.1%]、腎疾患による浮腫 1 例 [1.0%]）であった。浮腫及び末梢性浮腫の事象はいずれも軽度又は中等度であった。ZS 10 g 群の浮腫 2 例及び腎疾患による浮腫 1 例並びに ZS 5 g 群の末梢性浮腫 1 例が、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。ZS 10 g 群の浮腫 3 例及び腎疾患による浮腫 1 例並びに ZS 5 g 群の末梢性浮腫 1 例は、治験薬の投与中止に至った。

日本人集団では、5 例に浮腫関連事象が認められ、その内訳は ZS 5 g 群で 1 例（末梢性浮腫 1 例 [3.8%]）、ZS 10 g 群で 4 例（浮腫 2 例 [7.4%]、腎疾患による浮腫 1 例 [3.7%]、末梢性浮腫 1 例 [3.7%]）であった。ZS 5 g 群の末梢性浮腫 1 例が中等度であったのを除き、浮腫関連の有害事象はすべて軽度であった。ZS 10 g 群の浮腫 1 例及び腎疾患による浮腫 1 例並びに ZS 5 g 群の末梢性浮腫 1 例が、治験薬の投与中止に至った。

DIALIZE 試験

プラセボ群の 3 例が浮腫関連事象を発現し、2 例が水分過負荷、1 例が末梢腫脹であった。ZS 群で浮腫関連事象は認められなかった（Ad Hoc Analysis Table 2.1.4.3.1）。

日本人集団で、浮腫関連事象の発現は認められなかった。

ZS-003 及び ZS-004 試験の併合解析

ZS-003 試験及び ZS-004 試験のプラセボ対照の維持期に、ZS 10 g qd 群及び ZS 15 g qd 群では浮腫関連有害事象の曝露期間で調整した発現率がプラセボ群に比較し高かった（100 人・年あたり発現率が ZS 10 g qd 群：107.1、ZS 15 g qd 群：200.0、プラセボ群：38.4）（第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS Table 51）。

ZS-004E 試験及び ZS-005 試験

長期非対照試験である ZS-004E 試験及び ZS-005 試験では、ZS を最長 12 カ月まで投与したが（正常カリウム値を維持するために用量調節可能）、これより維持期が短かった試験のプラセボ群に比べ曝露期間で調整した浮腫の発現率が高くなることはなかった（100 人・年あたり発現率は ZS-004E 試験で 20.9、ZS-005 試験で 17.5）（第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS Table 51 及び Table 52）。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の各症例の記述は、表 56 に示す項に掲載されている各試験の CSR に記載している。J-DFS 試験では、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及びその他の重要な有害事象は認められなかったため、個別有害事象の文章による説明はない。

表 56 各試験の個別の有害事象の叙述

Study	Module	CSR/Section
HARMONIZE global	第 5 部 3.5.1.1 項	CSR Section 11.4
J-LTS	第 5 部 3.5.2.3 項	CSR Section 11.4
DIALIZE	第 5 部 3.5.1.6 項	CSR Section 11.4

2.7.4.3 臨床検査値の評価

DIALIZE 試験を除き、臨床検査データは補正期と維持期に分けて集計した。ZS-005 試験については、維持期のデータのみを集計したが、これは同試験の補正期には S-K 値 (2.7.4.3.2.1.1 項) 以外の臨床検査データの安全性解析を計画しておらず、評価を行わなかったためである。詳細なデータは第 5 部にある個々の試験の CSR に示している。

低カリウム血症は S-K 値低下を伴うことから、ZS の副作用として特定されている低カリウム血症についても、通常の臨床検査値の評価に加えて本項で取り上げた。なお、本項においては、低カリウム血症は、特に記載をしない限り、有害事象の基本語ではなく、S-K 値が 3.5 mmol/L 未満の状態を指す。

J-DFS 試験、J-LTS 試験、併合した ZS-002 試験、ZS-003 試験及び ZS-004 試験、並びに ZS-005 試験では、臨床検査値に関して、臨床的に意義があると考えられる (Potentially Clinically Significant [PCS]) 基準を定めており、詳細は各試験の統計解析計画書 (SAP) に記載した (J-DFS 試験 SAP Table 6、J-LTS 試験 SAP Table 7、第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS Section 1.1.6.2)。

2.7.4.3.1 血液学的検査

2.7.4.3.1.1 評価資料

2.7.4.3.1.1.1 補正期

J-DFS 試験

血液学的検査値の経時変化について、ベースラインからの平均変化量に、臨床的に重要な傾向は認められなかった (J-DFS 試験 CSR Table 11.3.7.1.1)。

個々の患者における血液学的検査値の経時変化について、血液学的検査値異常を示した患者の割合に臨床的に重要な傾向は認められなかった。PCS に該当する血液学的検査値は、5 例に認められた (ZS 10 g tid 群 : 2 例、ZS 5 g tid 群 : 1 例、プラセボ群 : 2 例) (J-DFS 試験 CSR Table 11.3.7.1.4 及び Table 11.3.7.2.1)。

試験期間中に 1 例 (被験者番号 [REDACTED]) で血液学的検査値に関連する有害事象が 1 件報告されたが (基本語 : 腎性貧血、軽度、治験薬と関連あり)、この患者の既往歴には継続中の腎性貧血があった。

HARMONIZE Global 試験

補正期において、血液学的検査値 (ヘモグロビン、ヘマトクリット、好塩基球、好酸球、単球、リンパ球、好中球、血小板、赤血球) のいずれの経時変化についても、ベースラインからの平均変化量に臨床的に重要な傾向は認められなかった (HARMONIZE Global 試験 CSR Table 11.3.7.3.1)。

血液学的検査値に変化が認められた例もあったが、補正期のいずれの患者についても、臨床的に重要な変化ではなかった (表 57)。臨床検査値の変化及び重要な患者情報は、HARMONIZE Global 試験の CSR Table 11.3.7.2.1 に示している。

日本人集団では、血液学的検査値のベースラインからの平均変化量に臨床的に意味のある変化は認められなかった (Study HARMONIZE Global Japanese subset output Table J11.3.7.2.1)。全体集団と同様、血液学的検査値に変動が認められた患者もいたが、臨床的に意味のある変化ではなかった (表 57)。

表 57 補正期：血液学的検査で変化が認められた被験者の割合（HARMONIZE Global 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）

Laboratory safety variable	SI unit	Category	Overall population	Japanese subset
			ZS 10g (N=267)	ZS 10g (N=68)
Hemoglobin	g/L	n	252	67
		Patients with increase ^a	0	0
		Patients with decrease ^b	17 (6.7)	3 (4.5)
		Patients with any TELVC ^c	17 (6.7)	3 (4.5)
Hematocrit	ratio	n	246	67
		Patients with increase ^a	0	0
		Patients with decrease ^b	32 (13.0)	8 (11.9)
		Patients with any TELVC ^c	32 (13.0)	8 (11.9)
Basophils	10**9/L	n	251	67
		Patients with increase ^a	0	0
		Patients with decrease ^b	0	0
		Patients with any TELVC ^c	0	0
Eosinophils	10**9/L	n	251	67
		Patients with increase ^a	3 (1.2)	2 (3.0)
		Patients with decrease ^b	0	0
		Patients with any TELVC ^c	3 (1.2)	2 (3.0)
Monocytes	10**9/L	n	251	67
		Patients with increase ^a	1 (0.4)	0
		Patients with decrease ^b	1 (0.4)	0
		Patients with any TELVC ^c	2 (0.8)	0
Lymphocytes	10**9/L	n	251	67
		Patients with increase ^a	4 (1.6)	2 (3.0)
		Patients with decrease ^b	9 (3.6)	3 (4.5)
		Patients with any TELVC ^c	13 (5.2)	5 (7.5)
Neutrophils	10**9/L	n	251	67
		Patients with increase ^a	5 (2.0)	0
		Patients with decrease ^b	8 (3.2)	2 (3.0)
		Patients with any TELVC ^c	13 (5.2)	2 (3.0)
Platelets	10**9/L	n	247	66
		Patients with increase ^a	1 (0.4)	0
		Patients with decrease ^b	5 (2.0)	2 (3.0)
		Patients with any TELVC ^c	6 (2.4)	2 (3.0)

a Patient with baseline laboratory value within reference limit and any post-baseline value greater than upper limit of reference range.

b Patient with baseline laboratory value within reference limit and any post-baseline value less than lower limit of reference range.

c Patient who fulfils either or both the criteria above.

N Number of subjects in treatment group; n Number of subjects included in analysis; TELVC Treatment emergent laboratory/vital signs change; criteria - a change outside of reference range; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: Study HARMONIZE Global CSR Table 11.3.7.1.1 and Study HARMONIZE Global Japanese subset output Table J11.3.7.1.1

J-LTS 試験

補正期に、血液学的パラメータの平均値に、臨床的に顕著な変化は認められなかった（J-LTS 試験 CSR Table 11.3.7.1.1.1）。

また、補正期に PCS に該当する血液学的検査値は認められなかった（J-LTS 試験 CSR Table 11.3.7.1.3.1）。

2.7.4.3.1.1.2 維持期

HARMONIZE Global 試験

維持期において、血液学的検査値（ヘモグロビン、ヘマトクリット、好塩基球、好酸球、単球、リンパ球、好中球、血小板、赤血球）のいずれの経時変化についても、ベースラインからの平均変化量に臨床的に重要な傾向は認められなかった（HARMONIZE Global 試験 CSR Table 11.3.7.3.2）。

血液学的検査値に変化が認められた例もあったが、維持期におけるいずれの患者についても、臨床的に重要な変化ではなかった（表 58）。臨床検査値の変化及び重要な患者情報は、HARMONIZE Global 試験の CSR Table 11.3.7.2.2 に示している。

更に、臨床検査値の基準値範囲外への変化の発現頻度や要約統計量から、血液学的検査値に投与群間で臨床的に意味のある差はなかった（HARMONIZE Global 試験 CSR Table 11.3.7.2.2 及び表 58）。

全体集団と同様、日本人集団でも投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（Study HARMONIZE Global Japanese subset output Table J11.3.7.2.2 及び表 58）。

表 58 維持期：血液学的検査値に変化が認められた被験者の割合（HARMONIZE Global 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）

Laboratory safety variable	SI unit	Category	Overall population			Japanese subset		
			ZS 5g (N=99)	ZS 10g (N=99)	Placebo (N=50)	ZS 5g (N=26)	ZS 10g (N=27)	Placebo (N=13)
Hemoglobin	g/L	n	96	97	50	26	27	13
		Patients with increase ^a	0	0	1 (2.0)	0	0	0
		Patients with decrease ^b	8 (8.3)	7 (7.2)	8 (16.0)	2 (7.7)	2 (7.4)	1 (7.7)
		Patients with any TELVC ^c	8 (8.3)	7 (7.2)	9 (18.0)	2 (7.7)	2 (7.4)	1 (7.7)
Hematocrit	ratio	n	95	95	48	26	27	13
		Patients with increase ^a	0	0	1 (2.1)	0	0	0
		Patients with decrease ^b	16 (16.8)	18 (18.9)	10 (20.8)	5 (19.2)	4 (14.8)	2 (15.4)
		Patients with any TELVC ^c	16 (16.8)	18 (18.9)	11 (22.9)	5 (19.2)	4 (14.8)	2 (15.4)
Basophils	10**9/L	n	95	97	50	26	27	13
		Patients with increase ^a	1 (1.1)	0	0	0	0	0
		Patients with decrease ^b	0	0	0	0	0	0
		Patients with any TELVC ^c	1 (1.1)	0	0	0	0	0
Eosinophils	10**9/L	n	95	97	50	26	27	13
		Patients with increase ^a	2 (2.1)	2 (2.1)	5 (10.0)	0	2 (7.4)	2 (15.4)
		Patients with decrease ^b	0	0	0	0	0	0
		Patients with any TELVC ^c	2 (2.1)	2 (2.1)	5 (10.0)	0	2 (7.4)	2 (15.4)
Monocytes	10**9/L	n	95	97	50	26	27	13
		Patients with increase ^a	1 (1.1)	0	2 (4.0)	0	0	0
		Patients with decrease ^b	1 (1.1)	0	1 (2.0)	0	0	0
		Patients with any TELVC ^c	2 (2.1)	0	3 (6.0)	0	0	0
Lymphocytes	10**9/L	n	95	97	50	26	27	13
		Patients with increase ^a	7 (7.4)	2 (2.1)	1 (2.0)	3 (11.5)	1 (3.7)	0
		Patients with decrease ^b	6 (6.3)	3 (3.1)	4 (8.0)	2 (7.7)	3 (11.1)	0
		Patients with any TELVC ^c	13 (13.7)	5 (5.2)	5 (10.0)	5 (19.2)	4 (14.8)	0
Neutrophils	10**9/L	n	95	97	50	26	27	13
		Patients with increase ^a	7 (7.4)	4 (4.1)	5 (10.0)	0	0	0
		Patients with decrease ^b	3 (3.2)	4 (4.1)	4 (8.0)	0	2 (7.4)	1 (7.7)
		Patients with any TELVC ^c	10 (10.5)	8 (8.2)	9 (18.0)	0	2 (7.4)	1 (7.7)
Platelets	10**9/L	n	95	96	50	25	27	13

表 58 維持期：血液学的検査値に変化が認められた被験者の割合（HARMONIZE Global 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）

Laboratory safety variable	SI unit	Category	Overall population			Japanese subset		
			ZS 5g (N=99)	ZS 10g (N=99)	Placebo (N=50)	ZS 5g (N=26)	ZS 10g (N=27)	Placebo (N=13)
		Patients with increase ^a	1 (1.1)	1 (1.0)	0	0	0	0
		Patients with decrease ^b	6 (6.3)	2 (2.1)	3 (6.0)	1 (4.0)	0	1 (7.7)
		Patients with any TELVC ^c	7 (7.4)	3 (3.1)	3 (6.0)	1 (4.0)	0	1 (7.7)

a Patient with baseline laboratory value within reference limit and any post-baseline value greater than upper limit of reference range.

b Patient with baseline laboratory value within reference limit and any post-baseline value less than lower limit of reference range.

c Patient who fulfils either or both the criteria above.

N Number of subjects in treatment group; n Number of subjects included in analysis; TELVC Treatment emergent laboratory/vital signs change; criteria - a change outside of reference range; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: Study HARMONIZE Global CSR Table 11.3.7.1.2 and Study HARMONIZE Global Japanese subset output Table J11.3.7.1.2

J-LTS 試験

維持期において、血液学的パラメータの平均値に臨床的に顕著な変化は認められなかった（J-LTS 試験 CSR Table 11.3.7.1.1.2）。

PCS に該当する血液学的検査値は、ヘマトクリット低値が 6 例、高値が 3 例、ヘモグロビン低値が 3 例、白血球高値が 2 例、血小板低値が 1 例であった（表 59）。PCS に該当する異常値を呈した患者情報は J-LTS 試験の CSR Table 11.3.7.2.1 に示している。

表 59 維持期：血液学的検査に変化が認められた被験者の割合（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）

Variable (units)	by PCS criteria	Number (%) of patients (N=150)
B-Hematocrit (%)	Low	6 (4.0)
	High	3 (2.0)
B-Hemoglobin (g/dL)	Low	3 (2.0)
	High	0
B-Leukocytes (10**9/L)	Low	0
	High	2 (1.3)
B-Platelets (10**9/L)	Low	1 (0.7)
	High	0

Potentially clinical significant abnormalities referred from Section 4.2.7.2 in SAP.

On treatment is defined as assessment from first MP dose + 1 day up to 1-day (2-day during QOD regimen) after the date of last MP dose date.

Any on-treatment post-baseline (scheduled or unscheduled) measurements were included.

N Number of subjects in treatment group.

Source: Study J-LTS CSR Table 11.3.7.1.3.2

2.7.4.3.1.1.3 DIALIZE 試験

血中のヘモグロビン、好塩基球、好酸球、リンパ球、単球、好中球、白血球及び血小板のベースラインからの平均変化量に臨床的に重要な傾向は認められなかった。また、投与群間で顕著な差異も認められなかった（DIALIZE 試験 CSR Table 11.3.3.1, DIALIZE study Japanese subset output Table 11.3.3.1）。

個々の患者における血液学的検査値の変化は、DIALIZE 試験の CSR Table 11.3.3.3 に示している。血液学的検査異常を示した個々の患者の解析については、DIALIZE 試験では予定されていないため、実施していない。

2.7.4.3.1.2 参考資料

2.7.4.3.1.2.1 補正期

ZS-002、ZS-003 及び ZS-004 試験の併合解析

プラセボ群で血小板のわずかな増加が認められたのを除き、それ以外の血液学的検査値については、プラセボ群も含め全投与群でわずかな減少が認められた（第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS Table

53)。しかし、いずれの検査項目についてもデータのばらつきが大きく、ベースライン値及びベースラインからの変化量の平均値の標準偏差は全投与群で大きかった。平均変化量は小さく、臨床的に重要とはみなされなかった。

各検査項目について、大多数の患者でベースラインから変化がないか、若しくはベースラインで異常であったものが基準値範囲内に移行していた（第5部 3.5.3.5 項 ISS Tables Table 5.1.1.2.1 及び 5.1.1.2.2）。いずれの項目についても、検査値が基準値範囲外になった患者の割合に用量依存的な傾向は認められなかった。

PCS に該当する血液学的検査値の発現率は低く、投与群間で用量依存的な傾向は認められなかった（第5部 3.5.3.7 項 SoCS Table 54）。

2.7.4.3.1.2.2 維持期

ZS-003 及び ZS-004 試験の併合解析

プラセボ群を含む全投与群で、すべての血液学的検査項目にわずかな変化が認められたが、ZS 投与の影響は認められなかった（第5部 3.5.3.7 項 SoCS Table 55）。いずれの検査データもばらつきが大きく、ベースライン値及びベースラインからの変化量の平均値の標準偏差は全投与群で大きかった。平均変化量は小さく、臨床的に重要とはみなされなかった。

各検査項目について、大多数の患者でベースラインから変化がないか、若しくはベースラインで異常であったものが基準値範囲内に移行していた（第5部 3.5.3.5 項 ISS Tables Table 5.1.2.2.1 及び 5.1.2.2.2）。いずれの項目についても、検査値が基準値範囲外になった患者の割合に用量依存的な傾向は認められなかった。

維持期において、PCS に該当する血液学的検査項目値が認められた患者割合に、臨床的に重要と考えられる用量依存的な傾向は認められなかった（第5部 3.5.3.7 項 SoCS Table 56）。

ZS-004E 試験

ZS-004E 試験の維持期における血液学的検査値の、補正期及び維持期のベースラインからの平均変化量を、ZS-004E 試験の CSR Table 14.3.3.1.1 に示す。なお、この集団では、ベースラインからの平均変化量の解釈にあたって、併存する基礎疾患による交絡があった。

ZS-004E 試験の維持期にベースラインと比較し基準値に基づく変化があった患者の割合を、第5部 3.5.3.7 項 SoCS Table 57 に示す。一部の患者では、併存する基礎疾患（CKD をはじめとする原因による既存の又は新たに生じた貧血等）があったため、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数の基準値範囲外への変化には、これらの併存基礎疾患が交絡していた。

維持期に PCS に該当する血液学的検査値が発現した患者の割合を、第5部 3.5.3.7 項 SoCS Table 58 に示す。PCS に該当するヘマトクリット値の低下の発現頻度は、補正期及び維持期のベースラインと比較して、それぞれ 8.3%及び 8.7%であり、その他の PCS に該当する血液学的検査値の発現頻度は低かった。

PCS に該当するヘモグロビン値（低下）及び／又はヘマトクリット値（低下）が認められた患者（それぞれ 3 例及び 10 例）のうち、数例には貧血及び／又は CKD の既往歴の交絡因子が存在していた。貧血の有害事象は低値を示した時点で 3 例報告され、このうち 1 例は貧血の悪化であり、ベースラインからの eGFR 低下に基づく CKD 悪化によるものと考えられた。

ZS-005 試験

維持期における血液学的検査値の補正期のベースラインからの平均変化量は ZS-005 試験の CSR Table 14.3.3.1 に示している。ベースラインからの平均変化量の解釈にあたっては、この集団では併存基礎疾患が交絡していた。

維持期に、基準値に照らし、ベースラインから変化があった患者の割合を、第 5 部 3.5.3.7 項 Table 59 に示す。一部の患者では、併存基礎疾患（貧血等）が、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数の基準値範囲外への変化と交絡していた。

補正期のベースラインとの比較で PCS に該当するヘマトクリット低値の発現頻度は 6.6%であり、その他の臨床的に問題となりうる血液学的検査値の発現頻度は低かった（第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS Table 60）。

PCS に該当するヘモグロビン値（低下）及び／又はヘマトクリット値（低下）が認められた患者の大多数（51 例中 43 例、84.3%）に、貧血の既往歴があった（ZS-005 試験 CSR Appendix 16.2.4.2）。PCS に該当した血液学的検査値のうち、ヘモグロビン値は 7.1～7.9 g/dL、ヘマトクリット値は 23.3%～27.9%の範囲であった。有害事象の貧血は、検査値が低値となった時点で 8 例に報告されたが、いずれも治験薬と関連なしと判断され、重篤な有害事象とみなされたものはなく、治験薬の投与中止に至った例もなかった。

2.7.4.3.2 生化学検査

2.7.4.3.2.1 血清カリウム値

2.7.4.3.2.1.1 評価資料

2.7.4.3.2.1.1.1 補正期

J-DFS 試験

投与期間中に PCS に該当する高カリウム血症が認められた患者は、プラセボ群の 7 例（21.2%）に対し、ZS 5 g tid 群では 4 例（11.8%）、ZS 10 g tid 群で 0 例であった（J-DFS 試験 CSR Table 11.3.7.1.4）。

中央検査機関で測定した S-K 値に基づくと、投与期間中に正常範囲を下回るカリウム値（3.5 mmol/L 未満）を示した患者は、ZS 10 g tid 群で 2 例、ZS 5 g tid 群及びプラセボ群で 0 例であった。この 2 例のうち 1 例では、PCS の基準を下回るカリウム値（3.0 mmol/L 未満）が認められたが、2.5 mmol/L 以上であった（J-DFS 試験 CSR Table 25）。

J-DFS 試験では、有害事象としての低カリウム血症の報告はなかった。

HARMONIZE Global 試験

補正期において、3 例（1.1%）が治療期間中にカリウム値が正常範囲未満となった（<3.5 mmol/L）。このうち、2 例（2.9%）は日本人患者であった。カリウム値が 3.0 mmol/L 未満を呈した患者はいなかった（Ad hoc Analysis Table 3.2.1.1 及び Table 3.2.1.2）

補正期に有害事象としての低カリウム血症の報告はなかった。

J-LTS 試験

補正期に、低カリウム血症（<3.5 mmol/L）の患者はいなかった（J-LTS 試験 CSR Table 11.3.7.1.2.1）。

2.7.4.3.2.1.1.2 維持期

HARMONIZE Global 試験

維持期において、ZS 5 g 群 6 例 (6.1%)、ZS 10 g 群 10 例 (10.1%)、プラセボ群 1 例 (2.0%) で正常範囲を超えるカリウム値の低下 (<3.5 mmol/L) が認められた。このうち、ZS 10 g 群の 2 例 (2.0%) は <3.0 mmol/L を下回るカリウム値を呈した。2.5 mmol/L 未満を示した患者は認められなかった (Ad Hoc Analysis Table 3.2.1.3)。

日本人集団においては、ZS 5 g 群 1 例 (3.8%)、ZS 10 g 群 4 例 (14.8%)、プラセボ群 1 例 (7.7%) で正常範囲を超えるカリウム値の低下 (<3.5 mmol/L) が認められた。このうち、ZS 10 g 群の 1 例 (3.7%) は <3.0 mmol/L を下回るカリウム値を呈した。2.5 mmol/L を下回るカリウム値を呈した患者はいなかった (Ad Hoc Analysis Table 3.2.1.4)。

維持期には、ZS 10 g 群の 1 例 (日本人/被験者 [REDACTED]) で低カリウム血症 (軽度) が有害事象として報告されたのみであった。

J-LTS 試験

維持期において、合計 29 例 (19.3%) に S-K 値の 3.5 mmol/L 未満への低下が認められた。このうち、5 例 (3.3%) は中等度の低カリウム血症 (2.5 mmol/L 以上、3.0 mmol/L 未満) が認められた。重度の低カリウム血症の患者は認められなかった (<2.5 mmol/L と定義)。

J-LTS 試験の低カリウム血症 (S-K 値 <3.5 mmol/L) の発現率 (19.3%) は、ZS-005 試験 (6.6%) よりも高かった。これは、単一の要因によって説明できるものではないが、患者背景 (体重、eGFR、利尿薬使用の有無等) に関連している可能性がある。低カリウム血症のリスクと ZS の用量には関連があると考えられるが、J-LTS 試験と ZS-005 試験の用量分布は同様であった。J-LTS 試験で発現した低カリウム血症は概ね軽度であったが、中等度の低カリウム血症と QTc 間隔の変動には関連が認められた。また、心室細動が認められた 1 例でも、中等度の低カリウム血症が認められた。J-LTS 試験は非盲検試験であるため、併存疾患や併用薬の S-K 値に対する影響、ZS による低カリウム血症の発現率の正確な推定は困難であるが、ZS 投与患者において、臨床的に重要な低カリウム血症のリスクは低く、注意深いモニタリングと適切な医学的処置により、管理可能である。

有害事象として、低カリウム血症症候群 ([REDACTED]) 及び低カリウム血症 ([REDACTED]) が各 1 例で報告され、いずれも治験薬の投与中止に至った。上述の心室細動の 1 例 ([REDACTED]) は、重篤な有害事象 (因果関係あり) であり、治験薬の投与中止に至った。当該事象発現時の S-K 値は 3.2 mmol/L であった (規定外のデータ、Study J-LTS CSR Section 11.4.2)。

2.7.4.3.2.1.1.3 DIALIZE 試験

透析前の S-K 値が低カリウム (3.5 mmol/L 未満と定義) を呈した患者は、各群 5 例であった (DIALIZE 試験 CSR Appendix 12.2.11)。このうち、ZS 群の 2 例は透析前に重度の低カリウム血症 (2.2 mmol/L) が認められたが、治験薬の調節は行われなかった。プラセボ群の 1 例でも追跡調査期間中の透析前 (short interdialytic interval) に重度の低カリウム血症 (2.3 mmol/L) が認められた。

DIALIZE 試験において、低カリウム血症の有害事象は認められなかった (DIALIZE 試験 CSR Table 24)

日本人集団において、透析前に低カリウム血症 (<3.5 mmol/L) が認められた患者はいなかった (Ad Hoc Analysis Table 3.2.2.2)。

2.7.4.3.2.1.2 参考資料

2.7.4.3.2.1.2.1 補正期

ZS-002、ZS-003 及び ZS-004 試験の併合解析

ZS-002 試験、ZS-003 試験及び ZS-004 試験の補正期に ZS を投与された 913 例のうち、4 例 (0.4%) で 3.5 mmol/L 未満の S-K 値が認められた (第 5 部 5.3.5.3.7 項 SoCS Table 61)。このうち 3 例は ZS 10 g tid 投与、1 例は ZS 3 g tid 投与であった。補正期に、これ以外に S-K 値が正常範囲下限値 (3.5 mmol/L) を下回った例はなかった。

ZS-005 試験

1 例 (被験者番号 ████████) (0.1%) で、補正期の Day 2 に S-K 値が 3.3 mmol/L であったが (ZS-005 試験 CSR Table 14.3.4.1)、i-STAT で測定した値は 4.0 mmol/L であり、この患者は維持期に移行した (ZS-005 試験 CSR Appendix 16.2.6.1)。

2.7.4.3.2.1.2.2 維持期

ZS-003 及び ZS-004 試験の併合解析

ZS-003 試験及び ZS-004 試験の維持期において、S-K 値が 3.5 mmol/L 未満になった患者数に、用量依存的な増加が認められた。維持期に ZS を投与された 479 例のうち、19 例 (4.0%) で S-K 値が 3.5 mmol/L 未満となった (ZS-003 試験 CSR Appendix 16.2.6.1 及び ZS-004 試験 CSR Table 14.3.3.3.2)。その内訳は、ZS 15 g qd 群で 11 例 (19.6%)、ZS 10 g qd 群で 7 例 (6.1%)、ZS 2.5 g qd 群で 1 例 (0.5%) であった。この他に ZS-003 試験の 1 例が、補正期には ZS 10 g tid の投与を受けていたが、維持期にプラセボの初回投与 4 時間後に S-K 値が低値 (3.3 mmol/L) となった。中央検査機関の測定で S-K 値が 3.0 mmol/L 未満となった例はなかった。

ZS-004 試験では、i-STAT による測定でカリウム値が 3.5 mmol/L 未満になった場合は 10 分あけて 2 回にわたり採取した検体で中央機関による S-K 測定を実施し、S-K 値低下を確認することになっていた。その結果、11 例で低カリウム血症 (10 分あけて 2 回測定した S-K 値が 2 回とも 3.5 mmol/L 未満、又は 2 回目用の検体がなく 1 回のみ測定した S-K 値が 3.5 mmol/L 未満と定義) が認められ、投与群別では ZS 10 g qd 群の 5 例 (9.8%) 及び ZS 15 g qd 群の 6 例 (10.7%) であったが、ZS 5 g qd 群及びプラセボ群では認められなかった (ZS-004 試験 CSR Appendix 16.2.6.2)。低カリウム血症が確認された患者では、中央検査機関による S-K 値がすべて 3.0～3.4 mmol/L の範囲内にあった。ZS 10 g qd 群の 5 例中 2 例及び ZS 15 g qd 群の 6 例中 3 例で用量を qd (1 日 1 回) から qod (隔日 1 回) に減量した。減量した 5 例中 4 例 (ZS 10 g qd 群の 2 例及び ZS 15 g qd 群の 2 例) は投与を完了し、残る 1 例は QT 間隔の延長 (QTc) に関する治験実施計画書に規定の中止基準に該当したため投与を中止した。S-K 値低下が確認されたが減量しなかった 6 例では、4 例が低カリウム血症により投与を中止し (i-STAT カリウム値が 3.0 mmol/L 未満、ただし中央検査機関による S-K 値は全例が 3.0 mmol/L 以上であった)、1 例は QT 間隔延長 (QTc) に関する治験実施計画書に規定の中止基準に該当したため投与を中止した。

注目すべきことに、ZS-004 試験で低カリウム血症が確認された 11 例中 6 例 (54.5%) が黒人であり、全体集団に黒人が占める割合が 13.5%に過ぎなかったのに比べ、多かった。低カリウム血症が認められた患者の絶対数は少ないものの、黒人では白人に比べ低カリウム血症のリスクが高かったことは文献情報と一致しており、また他のカリウム低下薬でも既知の作用である (Kotchen 2012、Bloomfield 1986)。

また、ZS-004 試験において、ZS 10 g qd 群の 2 例、ZS 15 g qd 群の 5 例は、10 分あけて S-K 値を 2 回測定していたが、1 回のみ 3.5 mmol/L 未満であったため、少なくとも 1 回以上、S-K 値が 3.5 mmol/L 未満であったのは、ZS 10 g qd 群の 7 例 (13.7%)、ZS 15 g qd 群の 11 例 (19.6%) であった。

ZS-004E 試験

ZS-004E 試験の維持期には、7 例 (5.7%) に低カリウム血症 (10 分あけて 2 回測定した S-K 値が 2 回とも 3.5 mmol/L 未満、又は 2 回目用の検体がなく 1 回のみ測定した S-K 値が 3.5 mmol/L 未満と定義) が確認された。低カリウム血症が確認された患者では、1 例を除く全例で中央検査機関による S-K 値が 3.0~3.4 mmol/L の範囲内にあった。例外の 1 例 (被験者番号 [REDACTED]) は 2.8 mmol/L であり、この患者は ZS 10 g qd の投与を 8 日間受けた後で低カリウム血症により治験を中止した。

この 7 例中 4 例で減量を実施され、そのうち 3 例は CKD の進行が予想されたために試験を中止したが、残る 1 例は試験を完了した。S-K 低値が確認されたが減量しなかった 3 例では、1 例が試験を完了、1 例が低カリウム血症のために投与中止、1 例が治験担当医師の判断により投与中止に至った。

更に 5 例が S-K 値を 10 分あけて 2 回測定したが、3.5 mmol/L 未満となったのは 1 回のみであり、S-K 値が少なくとも 1 回は 3.5 mmol/L 未満となった患者は 12 例 (9.8%) であった (ZS-004E 試験 CSR Table 14.3.3.4.1)。

ZS-005 試験

維持期に、49 例 (6.6%) で低カリウム血症 (S-K 値 3.5 mmol/L 未満) が認められた (Ad Hoc Analysis Table 1.1.5.2)。維持期に低カリウム血症が報告された患者において、最低 S-K 値は、9 例 (1.2%) が 2.5~3.0 mmol/L 未満 (中等度低カリウム血症) であり、重度の低カリウム血症 (S-K 値 2.5 mmol/L 未満) はなかった。

2.7.4.3.2.2 主な生化学検査

HAMONIZE Global 試験では、有効性評価項目の S-K に加え、血清カルシウム (S-Ca)、血清マグネシウム (S-Mg)、S-Na、血清リン酸塩 (S-PO₄)、S-HCO₃ 及び BUN が安全性評価項目であった。本項には、これらの血液生化学検査について示す。

2.7.4.3.2.2.1 評価資料

2.7.4.3.2.2.1.1 補正期

J-DFS 試験

血液生化学検査値の経時変化では、Day 3 に S-HCO₃ (平均値) について、ZS 5 g tid 群 (0.64 mmol/L [ベースライン平均値: 19.94 mmol/L]) 及び ZS 10 g tid 群 (1.49 mmol/L [ベースライン平均値: 20.32 mmol/L]) で用量依存的な増加が、プラセボ群 (-0.46 mmol/L [ベースライン平均値: 19.36 mmol/L]) と比較して認められた (J-DFS 試験 CSR Table 11.3.7.1.1)。

個々の患者における血液生化学検査値の経時変化については、カリウム (2.7.4.3.2.1.1.1 項参照) を除く項目で、投与期間中における PCS に該当する値が 6 例に認められたが、各投与群では 2 例以下であった (ZS 10 g tid 群、ZS 5 g tid 群及びプラセボ群で各 2 例) (J-DFS 試験 CSR Table 11.3.7.1.4)。

血液生化学検査で異常値を示した患者の割合に、臨床的に重要な傾向は認められなかった。

HARMONIZE Global 試験

BUN、S-Ca、S-Na 及び S-HCO₃ にベースラインからの変化が認められた。平均変化量（標準偏差 [SD]）は、BUN が -1.00 (1.909) mmol/L、S-Ca が -0.064 (0.0918) mmol/L、S-Na が 1.9 (2.17) mmol/L、S-HCO₃ が 1.81 (2.219) mmol/L であった。S-Mg 及び S-PO₄ には経時変化が認められなかった。補正期の S-Ca にベースラインからわずかな減少が認められたものの (2.250 [0.140] mmol/L から 2.189 [0.1465] mmol/L へ、変化量 -0.064 mmol/L、変化率 2.7%)、補正期 Day 3 における S-Ca の平均値は基準値範囲内であった (HARMONIZE Global 試験 CSR Table 11.3.7.3.1)。

血液生化学検査値に変化が認められた患者の割合を表 60 に示す。

ベースラインで S-Ca が基準値範囲内であった 21 例 (8.1%) が、補正期 Day 3 で基準値未満に低下していた。この 21 例のうち 16 例は、ベースラインの S-Ca が 2.07~2.16 mmol/L であったが (表 60)、いずれの患者でも、臨床的に重要な低下ではなかった。その他の検査項目に関しては、検査値の変化が認められた患者は 2 例以下であった。

日本人集団では、変化が認められた項目は BUN、S-Ca、S-Na 及び S-HCO₃ であった。S-Ca にはわずかな減少が認められたが (-0.077 mmol/L)、Day 3 の S-Ca は 2.195 mmol/L で基準値範囲内であった。検査値の変化は概ね小さく、カリウムを除き臨床的な重要性は不明であった。

(Study HARMONIZE Global Japanese subset output Table J11.3.7.3.1)

個々の日本人被験者については、ベースラインで S-Ca が基準値範囲内であった 8 例 (11.9%) が、Day 3 に基準値未満に低下していた (表 60)。

表 60 補正期：生化学検査に変化が認められた被験者の割合 (HARMONIZE Global 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団)

Laboratory safety variable	SI unit	Category	Overall population	Japanese subset
			ZS 10g (N=267)	ZS 10g (N=68)
Bicarbonate	mmol/L	n	254	67
		Patients with increase ^a	0	0
		Patients with decrease ^b	4 (1.6)	0
		Patients with any TELVC ^c	4 (1.6)	0
Calcium	mmol/L	n	259	67
		Patients with increase ^a	0	0
		Patients with decrease ^b	21 (8.1)	8 (11.9)
		Patients with any TELVC ^c	21 (8.1)	8 (11.9)
Sodium	mmol/L	n	259	67
		Patients with increase ^a	6 (2.3)	0
		Patients with decrease ^b	1 (0.4)	0
		Patients with any TELVC ^c	7 (2.7)	0
Magnesium	mmol/L	n	259	67
		Patients with increase ^a	5 (1.9)	2 (3.0)
		Patients with decrease ^b	3 (1.2)	0
		Patients with any TELVC ^c	8 (3.1)	2 (3.0)
Urea Nitrogen	mmol/L	n	259	67
		Patients with increase ^a	6 (2.3)	1 (1.5)

表 60 補正期：生化学検査に変化が認められた被験者の割合（HARMONIZE Global 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）

Laboratory safety variable	SI unit	Category	Overall population	Japanese subset
			ZS 10g (N=267)	ZS 10g (N=68)
Phosphate	mmol/L	Patients with decrease ^b	0	0
		Patients with any TELVC ^c	6 (2.3)	1 (1.5)
		n	248	67
		Patients with increase ^a	23 (9.3)	1 (1.5)
		Patients with decrease ^b	0	0
		Patients with any TELVC ^c	23 (9.3)	1 (1.5)

a Patient with baseline laboratory value within reference limit and any post-baseline value greater than upper limit of reference range.

b Patient with baseline laboratory value within reference limit and any post-baseline value less than lower limit of reference range.

c Patient who fulfils either or both the criteria above.

Baseline is defined as the last result obtained prior to the start of study treatment in open-label phase.

N Number of subjects in treatment group; TELVC Treatment emergent laboratory/vital signs change; criteria - a change outside of reference range; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: Study HARMONIZE Global CSR Table 11.3.7.1.1 and Study HARMONIZE Global Japanese subset output Table J11.3.7.1.1

J-LTS 試験

補正期において、S-K と S-HCO₃ をのぞき、生化学検査値の S-Mg、S-Ca、S-Na、リン酸塩の平均パラメータに臨床的に顕著な変化は認められなかった（J-LTS 試験 CSR Table 11.3.7.1.1.1）。

S-Na、S-Ca、S-Mg、S-PO₄ 及び S-HCO₃ について、PCS に該当する検査値は認められなかった（J-LTS 試験 CSR Table 11.3.7.1.3.1）。

2.7.4.3.2.2.1.2 維持期

HARMONIZE global 試験

血液生化学検査項目である S-Ca、S-Na、S-HCO₃ 及び BUN の Day 29 における ZS 5 g 群、ZS 10 g 群及びプラセボ群のベースラインからの平均変化量は、それぞれ -0.014～-0.048 mmol/L、1.0～1.7 mmol/L、0.38～2.80 mmol/L 及び -2.67～0.26 mmol/L であり、概ね変化は小さく、臨床的に重要な変化ではなかった。S-Mg 及び S-PO₄ については、経時変化が認められなかった。有効性に関する解析項目を除き、血液生化学検査項目でベースラインからの平均変化量に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（HARMONIZE Global 試験 CSR Table 11.3.7.3.2）。

血液生化学検査値に変化が認められた患者の割合は概ね低かった（表 61）。ベースライン以後に基準値下限を下回る S-Ca 値の減少を示した患者の割合は、ZS 5 g 群の 6 例（6.1%）及びプラセボ群の 1 例（2.0%）に対し、ZS 10 g 群では 20 例（20.4%）であった。しかし、維持期に S-Ca の減少を示した 27 例中 20 例は補正期の Day 3（維持期の Day 1）にも S-Ca 値が 1.83～2.06 mmol/L と低く（基準値：2.07～2.64 mmol/L）、この 20 例の維持期における無作為割付けは

プラセボ群が 1 例、ZS 5 g 群が 5 例、ZS 10 g 群が 14 例であった。維持期中に、いずれの投与群でも維持期のベースラインに比較し S-Ca にわずかな増加が認められたが用量依存性はなく、Day 29 における S-Ca の平均値 (SD) は基準値内であった。S-Na の増加が ZS 投与群の 8 例に認められたが (ZS 5 g 群 : 3 例、ZS 10 g 群 : 5 例)、全投与群を通じて 7 例に S-Na の減少も認められた (ZS 5 g 群 : 1 例、ZS 10 g 群 : 3 例、プラセボ群 : 3 例)。

日本人集団では、有効性に関する検査項目を除き、投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。投与群別にみた S-Na のベースラインからの平均変化量は 1.2~2.3 mmol/L であり、臨床的に問題となるものではなかった (Study HARMONIZE Global Japan output Table J11.3.7.3.2)。

日本人集団において、S-Ca が Day 3 (補正期) に基準値を下回っていた 8 例は、1 例が ZS 5 g 群、7 例が ZS 10 g 群に無作為割付けされた。そのため、維持期に S-Ca 値がベースライン以降に基準値下限を下回って低下した患者の割合は、ZS 10 g 群で 37.0% と最も多く、ZS 5 g 群で 3.8%、プラセボ群で 0% であった。日本人集団で S-Na の増加を示した例はなかった。

表 61 維持期：生化学検査値で変化が認められた被験者の割合（HARMONIZE Global 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）

Laboratory safety variable	SI unit	Category	Overall population			Japanese subset		
			ZS 5 g (N=99)	ZS 10 g (N=99)	Placebo (N=50)	ZS 5 g (N=26)	ZS 10 g (N=27)	Placebo (N=13)
Bicarbonate	mmol/L	n	97	97	50	26	27	13
		Patients with increase ^a	0	0	0	0	0	0
		Patients with decrease ^b	3 (3.1)	3 (3.1)	5 (10.0)	0	0	0
		Patients with any TELVC ^c	3 (3.1)	3 (3.1)	5 (10.0)	0	0	0
Calcium	mmol/L	n	99	98	50	26	27	13
		Patients with increase ^a	0	0	0	0	0	0
		Patients with decrease ^b	6 (6.1)	20 (20.4)	1 (2.0)	1 (3.8)	10 (37.0)	0
		Patients with any TELVC ^c	6 (6.1)	20 (20.4)	1 (2.0)	1 (3.8)	10 (37.0)	0
Sodium	mmol/L	n	99	98	50	26	27	13
		Patients with increase ^a	3 (3.0)	5 (5.1)	0	0	0	0
		Patients with decrease ^b	1 (1.0)	3 (3.1)	3 (6.0)	0	1 (3.7)	1 (7.7)
		Patients with any TELVC ^c	4 (4.0)	8 (8.2)	3 (6.0)	0	1 (3.7)	1 (7.7)
Magnesium	mmol/L	n	99	98	50	26	27	13
		Patients with increase ^a	12 (12.1)	8 (8.2)	6 (12.0)	4 (15.4)	3 (11.1)	1 (7.7)
		Patients with decrease ^b	2 (2.0)	3 (3.1)	0	0	0	0
		Patients with any TELVC ^c	14 (14.1)	11 (11.2)	6 (12.0)	4 (15.4)	3 (11.1)	1 (7.7)
Urea Nitrogen	mmol/L	n	99	98	50	26	27	13
		Patients with increase ^a	6 (6.1)	2 (2.0)	3 (6.0)	2 (7.7)	1 (3.7)	2 (15.4)
		Patients with decrease ^b	0	1 (1.0)	0	0	0	0
		Patients with any TELVC ^c	6 (6.1)	3 (3.1)	3 (6.0)	2 (7.7)	1 (3.7)	2 (15.4)
Phosphate	mmol/L	n	97	93	50	26	27	13
		Patients with increase ^a	8 (8.2)	9 (9.7)	9 (18.0)	0	2 (7.4)	0
		Patients with decrease ^b	0	1 (1.1)	0	0	0	0
		Patients with any TELVC ^c	8 (8.2)	10 (10.8)	9 (18.0)	0	2 (7.4)	0

a Patient with baseline laboratory value within reference limit and any post-baseline value greater than upper limit of reference range.

b Patient with baseline laboratory value within reference limit and any post-baseline value less than lower limit of reference range.

2.7.4 臨床的安全性

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

c Patient who fulfils either or both the criteria above.

Baseline is defined as the last result obtained prior to the start of study treatment in open-label phase.

N Number of subjects in treatment group; n Number of patients with baseline and at least one subsequent measurement; TELVC Treatment emergent laboratory/vital signs change; criteria - a change outside of reference range; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: Study HARMONIZE Global CSR Table 11.3.7.1.2 and Study HARMONIZE Global Japanese subset output Table J11.3.7.1.2

J-LTS 試験

維持期において、S-K、S-HCO₃を除き、生化学検査値の平均パラメータに臨床的に顕著な変化は認められなかった（J-LTS 試験 CSR Table 11.3.7.1.1.2）。S-HCO₃の Day 362 におけるベースラインからの平均変化量は 1.50 mmol/L であった（J-LTS 試験 CSR Table 11.2.5.2）。

維持期において、PCS に該当する生化学検査値として、S-PO₄ 高値が 1 例に、重炭酸塩低値が 2 例に認められた。PCS に該当する S-Mg、S-Ca 及び S-Na は認められなかった（J-LTS 試験 CSR Table 11.3.7.1.3.2）。

2.7.4.3.2.2.1.3 DIALIZE 試験

ベースラインからの平均変化量について、S-Ca、S-Na、血清クロール、S-PO₄、S-Mg に臨床的に重要な傾向は認められなかった。S-HCO₃はプラセボ群と比較して、ZS 群で高かった（DIALIZE 試験 CSR Table 11.3.3.1）。

生化学検査値がベースラインから正常範囲外へ変化した被験者については、S-HCO₃以外に患者数に顕著な不均衡は認められなかった。重炭酸塩低値の患者が、ZS 群でプラセボ群と比較して多かった（表 62）。

日本人集団において、全体集団と同様に S-HCO₃の値はやや高かったが、S-HCO₃以外では、投与群間で顕著な差は認められなかった（表 62、DIALIZE study Japanese subset output Table 11.3.3.1）。

表 62 生化学検査値に変化が認められた患者の割合（DIALIZE 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）

Laboratory valuable	SI unit	Category	Number (%) of subjects			
			Overall population		Japanese subset	
			ZS 10 g N=96	Placebo N=99	ZS 10 g N=28	Placebo N=28
S-Calcium	mmol/L	n	86	94	23	27
		Subjects with high values ^a	4 (4.7)	5 (5.3)	0	1 (3.7)
		Subjects with low values ^b	25 (29.1)	32 (34.0)	6 (26.1)	10 (37.0)
		Subjects with any value outside normal range ^c	28 (32.6)	36 (38.3)	6 (26.1)	11 (40.7)
S-Sodium	mmol/L	n	87	96	25	27
		Subjects with high values ^a	2 (2.3)	1 (1.0)	0	0
		Subjects with low values ^b	6 (6.9)	18 (18.8)	1 (4.0)	4 (14.8)
		Subjects with any value outside normal range ^c	8 (9.2)	19 (19.8)	1 (4.0)	4 (14.8)
S-Chloride	mmol/L	n	70	82	19	28
		Subjects with high values ^a	0	0	0	0
		Subjects with low values ^b	23 (32.9)	19 (23.2)	6 (31.6)	3 (10.7)
		Subjects with any value outside normal range ^c	23 (32.9)	19 (23.2)	6 (31.6)	3 (10.7)
S-Bicarbonate	mmol/L	n	87	90	25	26
		Subjects with high values ^a	0	0	0	0
		Subjects with low values ^b	22 (25.3)	44 (48.9)	5 (20.0)	15 (57.7)

表 62 生化学検査値に変化が認められた患者の割合（DIALIZE 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）

Laboratory valuable	SI unit	Category	Number (%) of subjects			
			Overall population		Japanese subset	
			ZS 10 g N=96	Placebo N=99	ZS 10 g N=28	Placebo N=28
		Subjects with any value outside normal range ^c	22 (25.3)	44 (48.9)	5 (20.0)	15 (57.7)
S-Phosphate	mmol/L	n	33	38	11	13
		Subjects with high values ^a	24 (72.7)	26 (68.4)	8 (72.7)	9 (69.2)
		Subjects with low values ^b	2 (6.1)	1 (2.6)	0	0
		Subjects with any value outside normal range ^c	25 (75.8)	27 (71.1)	8 (72.7)	9 (69.2)
S-Magnesium	mmol/L	n	29	35	9	5
		Subjects with high values ^a	14 (48.3)	18 (51.4)	6 (66.7)	1 (20.0)
		Subjects with low values ^b	1 (3.4)	0	0	0
		Subjects with any value outside normal range ^c	15 (51.7)	18 (51.4)	6 (66.7)	1 (20.0)

Treatment emergent change is defined as a change that occurs during the treatment period or follow-up period.

a Subject with baseline laboratory value within normal range and any post-baseline value > higher standard reference limit.

b Subject with baseline laboratory value within normal range and any post-baseline value < lower standard reference limit.

c Subject who fulfils either or both the criteria above.

N Number of subjects in treatment group; n Number of subjects with baseline laboratory value within normal range and any post-baseline value; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: DIALIZE study CSR Table 11.3.3.2 and DIALIZE study Japanese subset output Table 11.3.3.2

2.7.4.3.2.2.2 参考資料

2.7.4.3.2.2.2.1 補正期

ZS-002、ZS-003 及び ZS-004 試験の併合解析

S-HCO₃ は、プラセボ群ではやや減少したのに対し、ZS 投与群では増加が認められた（範囲：0.4～1.6 mmol/L）。BUN については、プラセボ群及び ZS の低用量群ではわずかな増加（それぞれ 0.81 mg/dL 及び 0.25 mg/dL）が認められたのに対し、ZS 5 g tid 群及び ZS 10 g tid 群では減少が認められた（それぞれ -1.10 mg/dL 及び -1.95 mg/dL）。eGFR については、補正期に全 ZS 投与群でわずかな増加が認められた（範囲：0.09～0.84 mL/min/1.73m²）（第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS Table 62）。補正期において、S-Ca、S-Na、S-Mg、S-PO₄ はプラセボ群と比較し ZS 投与群で臨床的に意味のある変化は認められなかった。

各検査項目について、大多数の患者ではベースラインから変化がないか、ベースラインで異常であったのが基準値範囲内に変化していた（第 5 部 3.5.3.5 項 ISS Tables Table 5.2.1.2.1 及び 5.2.1.2.2）。S-HCO₃ については、各投与群で変動が認められたのと一貫して、ZS の高用量群では基準値未満から基準値範囲内に変化した患者の割合が高かった（プラセボ群：8.1%、ZS 3 g 以下 tid 群：13.1%、ZS 5 g tid 群：16.4%、ZS 10 g tid 群：15.6%）。

補正期において、S-Mg、S-Na 又は S-Ca が治験薬投与下で PCS に該当する低値又は高値を示した例はなく、ごく少数の患者で S-HCO₃ 又は S-PO₄ が PCS に該当したにすぎなかった（第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS Table 63）。

2.7.4.3.2.2.2.2 維持期

ZS-003 及び ZS-004 試験の併合解析

S-HCO₃ の増加が ZS 5 g qd 群、ZS 10 g qd 群及び ZS 15 g qd 群で認められ（範囲：1.1～2.6 mmol/L）、プラセボ群及び低用量の ZS 投与群ではこれより小さな増加が認められた（それぞれ 0.6 mmol/L）。更に、全 ZS 投与群で BUN の減少が認められたのに対し（範囲：0.84～2.67 mg/dL）、プラセボ群での減少はわずかであった（0.03 mg/dL）。維持期にも eGFR にわずかな変動が認められ、ZS 10 g qd 群では 1.35 mL/min/1.73m²、ZS 15 g qd 群では 1.39 mL/min/1.73m² の増加が認められた。S-Ca、S-Na、S-Mg 及び S-PO₄ の値は安定しており、維持期に臨床的に意味のある変化は認められなかった（第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS Table 64）。

各検査項目について、大多数の患者ではベースラインから変化がないか、ベースラインで異常であったのが基準値範囲内に変化していた（第 5 部 3.5.3.5 項 ISS Tables Table 5.2.2.2.1 及び 5.2.2.2.2）。S-HCO₃ について、各投与群で変化が認められたのと同様に、ZS の高用量群では基準値未満から基準値範囲内に变化した患者の割合が高かった（プラセボ群：14.6%、ZS 2.5 g 以下 qd 群：15.8%、ZS 5 g qd 群：21.2%、ZS 10 g qd 群：28.1%、ZS 15 g qd 群：35.7%）。

維持期に、S-Mg、S-Na 又は S-Ca について、PCS に該当する低値又は高値を示した例はなかった。ごく少数の患者が S-HCO₃ 又は S-PO₄ の PCS に該当したものの、試験参加時点で S-HCO₃ が低値であった患者の多くで、S-HCO₃ が基準値まで増加していた（第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS Table 65）。

ZS-004E 試験

補正期のベースライン及び維持期のベースラインから維持期の来院時までの血液生化学検査値の平均変化量は、ZS-004E 試験の CSR Table 14.2.3.1、14.2.3.2、14.2.3.3、14.2.3.4、14.2.3.5 及び 14.2.3.6 に示している。S-Mg、S-Ca、S-Na、S-HCO₃、S-PO₄、BUN 及び eGFR のベースラインからの平均変化量は、プラセボ対照試験で認められた結果と一貫性が認められた。維持期全体を通じて検査値は安定していた。

各項目（S-Mg、S-Ca、S-Na、クレアチニン、BUN、S-HCO₃ 及び S-PO₄）について、基準値範囲外への変化が認められたのと概ね一貫して、平均値についてもベースラインからの変化が認められた（第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS Table 67）。

PCS に該当する検査値を示した患者の割合は、プラセボ対照試験の ZS 投与例での結果と概ね一貫性が認められた。S-Ca、S-Mg 又は S-Na について PCS に該当する低値又は高値、若しくは S-PO₄ の臨床的に問題となりうる低下が認められた患者は少数であった（第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS Table 68）。

PCS に該当するリン酸塩高値を示した患者では、2 例（被験者番号 [REDACTED] 及び [REDACTED]）を除く全例で補正期のベースライン値が基準値を上回っており、関連する有害事象の報告はなかった。

PCS に該当する重炭酸塩低値を示した患者は、1 例（被験者番号 [REDACTED]）を除き全例で補正期のベースライン値が基準値を下回っていた。1 例（被験者番号 [REDACTED]）では、PCS に該当する重炭酸塩低値と同時に有害事象としての糖尿病性ケトアシドーシスが認められた。当該事象は重度、治験薬との関連なしと判断され、その日のうちに消失した。

ZS-005 試験

S-Mg、S-Ca、S-Na、S-HCO₃、S-PO₄、BUN 及び eGFR のベースラインからの平均変化量は、プラセボ対照試験で認められた結果と一貫性が認められた。維持期全体を通じて検査値は安定していた（ZS-005 試験 CSR Table 14.2.3.1、Table 14.2.11.2、Table 14.2.11.3、Table 14.2.11.4、Table 14.2.11.5、Table 14.2.11.6 及び Table 14.2.11.10）。

全項目について、検査値の基準値範囲外への変化と概ね一貫して、平均値もベースラインからの変化が認められた（第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS Table 69）。

PCS に該当する検査値の発現頻度は、S-Na、S-Mg 及び S-Ca について 1%未満であった（第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS Table 70）。補正期のベースライン値と比較し、PCS に該当するリン酸塩高値を示した 18 例（2.4%）のうち 9 例は、補正期のベースライン値が基準値を上回っていた。この 18 例中 1 例（被験者番号 [REDACTED]）に限り、S-PO₄の値が上昇した時点で有害事象として高リン酸血症が報告されたが、試験終了時までには基準値範囲内に回復していた。

補正期のベースライン値と比較し、PCS に該当する重炭酸塩低値を示した 10 例（1.3%）は、全例で補正期のベースライン値が基準値を下回っており、関連する有害事象の報告はなかった。

2.7.4.3.2.3 その他の生化学検査

2.7.4.3.2.3.1 評価資料

2.7.4.3.2.3.1.1 補正期

J-DFS 試験

J-DFS 試験において、投与期間中又は投与中止後にアルブミン、アルカリホスファターゼ、ALT、AST、タンパク、GGT 及び総ビリルビンについて、PCS に該当する値は認められなかった（J-DFS 試験 CSR Table 11.3.7.1.4 及び Table 11.3.7.1.5）。PCS に該当する高血糖／低血糖が少数例で認められた（高血糖〔投与期間中〕：ZS 10 g tid 群 1 例、低血糖〔投与中止後〕：ZS 5 g tid 群及び ZS 10 g tid 群各 1 例）（J-DFS 試験 CSR Table 11.3.7.1.4 及び Table 11.3.7.1.5）。

試験期間中に 1 例で血液生化学検査値に関連する有害事象（基本語：低血糖、軽度、治験薬と関連なし）が報告されたが、この患者は既往歴として継続中の 1 型糖尿病を有していた。

HARMONIZE global 試験

補正期には 6 例（2.2%）で肝機能検査値の上昇が認められた（HARMONIZE Global 試験 CSR Table 11.3.7.6.1）。検査値上昇の内容は、基準値上限の 3 倍超の AST 値が 1 例、基準値上限の 3 倍超の ALT 値が 1 例、基準値上限の 5 倍超の ALT 値が 1 例、基準値上限の 1.5 倍超の総ビリルビン値が 1 例、基準値上限の 1.5 倍超の ALP 値が 4 例であった。

Hy's Law の基準に該当した例はなかった。

日本人集団では、補正期に肝機能検査値の上昇は認められなかった（HARMONIZE Global 試験 Japanese subset output Table J11.3.7.6.1）。

J-LTS 試験

補正期に、PCS に該当するその他の生化学検査値として、高 GGT が 3 例（2.0%）、低血糖が 1 例（0.7%）、高血糖が 2 例（1.3%）に認められた（J-LTS 試験 CSR Table 11.3.7.1.3.1）。

補正期に、ALT $\geq$ 3x 正常値上限（ULN）又は AST $\geq$ 3xULN 及び総ビリルビン $\geq$ 2xULN を示した患者は認められなかった。

2.7.4.3.2.3.1.2 維持期

HARMONIZE global 試験

維持期に、6例で肝機能検査値の上昇が認められた。その内訳は、ZS 5 g 群で2例（2.0%）、ZS 10 g 群で3例（3.0%）、プラセボ群で1例（2.0%）であった（HARMONIZE Global 試験 CSR Table 11.3.7.6.2）。基準値上限の1.5倍超のALP値がZS 5 g 群の2例（2.0%）、ZS 10 g 群の1例（1.0%）及びプラセボ群の1例（2.0%）に認められた。基準値上限の3倍超のAST値、基準値上限の3倍超のALT値、基準値上限の5倍超のALT値、基準値上限の1.5倍超の総ビリルビン値の肝機能検査値異常が、すべてZS 10 g 群の1例（1.0%）で認められた。

Hy's Law の基準を満たした症例はなかった。

日本人集団では、維持期に肝機能検査値の上昇は認められなかった（HARMONIZE Global 試験 Japanese subset output Table J11.3.7.6.2）。

J-LTS 試験

維持期において、PCS に該当する生化学検査値は、ALT 高値が2例（1.3%）、AST 高値が2例（1.3%）、GGT 高値が7例（4.7%）、血糖値低値が1例（0.7%）、血糖値高値が4例（2.7%）に認められた。

維持期に、ALT $\geq$ 3xULN 又は AST $\geq$ 3xULN 及び総ビリルビン $\geq$ 2xULN を示した患者は認められなかった。

2.7.4.3.2.3.1.3 DIALIZE 試験

ベースラインからの平均変化量について、血清総ビリルビン、アルカリホスファターゼ、AST、ALT、GGT、アルブミンに臨床的に重要な傾向は認められなかった（DIALIZE 試験 CSR Table 11.3.3.1）。

生化学検査値がベースラインから正常範囲外へ変化した被験者については、AST 以外に患者数に顕著な不均衡は認められなかった。ZS 群で AST 低値の被験者がプラセボ群と比較して、多かった（DIALIZE 試験 CSR Table 11.3.3.2）。

Hy's law に該当する可能性のある患者はいずれの投与群でもいなかった（DIALIZE 試験 CSR Table 11.3.7.1）。ALT $\geq$ 3xULN 又は AST $\geq$ 3xULN かつ総ビリルビン $\geq$ 2xULN を示した患者はなかった（DIALIZE 試験 CSR Table 11.3.7.2）。また、最大透析間隔後の透析前の測定で、ALT $\geq$ 3xULN を示した患者は ZS 群 1 例、AST $\geq$ 3xULN を示した患者は ZS 群 1 例認められた（DIALIZE 試験 CSR Table 11.3.7.2）。さらに、プラセボ群で最大透析間隔後でない時点で AST $\geq$ 3xULN を示した患者が 1 例認められた（DIALIZE 試験 CSR Table 11.3.3.3）。

2.7.4.3.2.3.2 参考資料

2.7.4.3.2.3.2.1 補正期

ZS-002、ZS-003 及び ZS-004 試験の併合解析

補正期に、いずれの生化学検査値（その他）についてもベースラインから臨床的に意味のある変化は認められなかった（第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS Table 71）。

各検査項目について、大多数の患者ではベースラインから変化がないか、ベースラインで異常であったのが基準値内に移行していた（第 5 部 3.5.3.5 項 ISS Tables Table 5.2.2.2.1 及び Table 5.2.2.2.2）。

プラセボ群又は ZS 投与群で PCS に該当するその他の生化学検査値を示した患者はごく少数にすぎなかった（第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS Table 72）。

2.7.4.3.2.3.2.2 維持期

ZS-003 及び ZS-004 試験の併合解析

維持期に、いずれの生化学検査値（その他）でもベースラインからの臨床的に意味のある変化は認められなかった（第 5 部 5.3.5.3.7 項 SoCS Table 73）。

各検査項目について、大多数の患者ではベースラインから変化がないか、ベースラインで異常であったのが基準値内に移行していた（第 5 部 3.5.3.5 項 ISS Tables Table 5.2.2.2.1 及び Table 5.2.2.2.2）。

プラセボ群又は ZS 投与群で PCS に該当するその他の生化学的検査値を示した患者はごく少数にすぎなかった（第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS Table 74）。

ZS-004E 試験

補正期における肝機能の生化学検査値の補正期のベースライン及び維持期のベースラインからの平均変化量は、ZS-004E 試験の CSR Table 14.3.3.2.1 に示している。維持期に、ALT、AST、ビリルビン、GGT 又はアルカリホスファターゼの値に、ベースラインから臨床的に意味のある変化は認められなかった。血糖、アルブミン及びタンパクのベースラインからの平均変化量の解釈にあたっては、併存する基礎疾患による交絡があった。

血糖、アルブミン及びタンパクについて、基準値範囲外への変化は対象集団の併存基礎疾患（注：旧定義に基づく）と一貫性が認められた。肝機能検査の各項目について、大多数の患者ではベースラインから変化がないか、ベースラインで異常であったのが基準値範囲内に移行していた（第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS Table 75）。

PCS に該当する血糖の低下又は上昇の発現頻度は、補正期及び維持期のベースラインと比較して同程度であり（低血糖は各 5.9%、高血糖はそれぞれ 8.5%及び 7.6%）、その他の PCS に該当するその他の生化学検査値の発現頻度は低かった（第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS Table 76）。

ZS-005 試験

維持期の ALT、AST 又はビリルビンの値に、補正期のベースラインから臨床的に意味のある変動は認められなかった（ZS-005 試験 CSR Table 14.2.11.8、Table 14.2.11.9 及び Table 14.2.11.1）。維持期におけるその他の生化学検査値に関する補正期のベースラインからの変動については、ZS-005 試験 CSR Table 14.3.3.4 に示している。これらのデータの解釈は、対象集団の併存基礎疾患により交絡していた。

血糖、アルブミン及びタンパクの基準値範囲外への変化は、対象集団の併存基礎疾患と一貫性が認められた。各肝機能検査項目について、大多数の患者ではベースラインから変化がないか、ベースラインで異常であったのが基準値範囲内に移行していた（第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS Table 77）。

PCS に該当する肝機能検査値の発現頻度は低かった（第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS Table 78）。

2.7.4.3.3 尿検査

2.7.4.3.3.1 評価資料

2.7.4.3.3.1.1 補正期

J-DFS 試験

尿糖、尿中ウロビリノーゲン、尿中直接ビリルビン、尿中ケトン体及び尿中電解質に、臨床的に重要な傾向は認められなかった。

HARMONIZE global 試験

補正期の尿検査値について、ベースラインからの最大のシフト、ベースラインからの平均変化量、治験薬投与下での検査値の変動から、臨床的に重要な変動は認められなかった（HARMONIZE Global 試験 CSR Table 11.3.7.1.1、Table 11.3.7.3.1 及び Table 11.3.7.4.1）。

日本人集団でも、全体集団と同様、尿検査値に臨床的に重要な変動は認められなかった（HARMONIZE Global 試験 Japanese subset output Table J11.3.7.1.1、Table J11.3.7.3.1 及び Table J11.3.7.4.1）。

J-LTS 試験

補正期において、尿検査値の平均パラメータに、臨床的に顕著な変化は認められなかった（J-LTS 試験 CSR Table 11.3.7.1.1.1）。

2.7.4.3.3.1.2 維持期

HARMONIZE Global 試験

維持期の尿検査値に、ベースラインからの最大のシフト、ベースラインからの平均変化量、治験薬投与下での検査値の変化からみて、臨床的に重要な変動は認められなかった（HARMONIZE Global 試験 CSR Table 11.3.7.4.2）。

日本人集団で、維持期の尿検査値の解析結果において投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（HARMONIZE Global 試験 Japanese subset output Table J11.3.7.4.2）。

J-LTS 試験

Visit 毎及びベースラインから最終投与までの尿検査値の変化を J-LTS 試験の CSR Table 11.3.7.1.1.2 に示している。

維持期において、尿検査値パラメータの平均値に臨床的に顕著な変化は認められなかった。尿検査の結果は対象集団で予想される内容であった。

2.7.4.3.3.1.3 DIALIZE 試験

DIALIZE 試験では尿検査は実施していない。

2.7.4.3.3.2 参考資料

2.7.4.3.3.2.1 補正期

ZS-002、ZS-003 及び ZS-004 試験の併合解析

ZS 10 g qd 群で S-HCO_3 の増加が認められたのと同様に、尿 pH にもベースラインからの上昇が認められた (0.12)。その他の投与群では尿 pH が低下したが、低下の度合いはプラセボ群より ZS 投与群で小さかった。尿比重のベースラインからの平均変化量を解析した結果では、臨床的に問題となる傾向は認められなかった (第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS Table 79)。

2.7.4.3.3.2.2 維持期

ZS-003 及び ZS-004 試験の併合解析

ZS 10 g qd 群及び ZS 15 g qd 群では、 S-HCO_3 の増加が認められたのと同様に、尿中 pH にもベースラインからのわずかな上昇が認められた (それぞれ 0.06 及び 0.13)。その他の投与群では尿中 pH にほぼ同程度の低下が認められた。尿比重のベースラインからの平均変化量を解析した結果では、臨床的に問題となる傾向は認められなかった (第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS Table 80)。

ZS-004E 試験

ZS-004E 試験では、尿比重のベースラインからの変化量に一定の傾向は認められず (ZS-004E 試験 CSR Table 14.3.3.5.1)、尿中 pH 及び尿比重の基準値に照らしたベースライン以降の変化にも一定の傾向は認められなかった (ZS-004E 試験 CSR Table 14.3.3.5.2、Table 14.3.3.5.3、Table 14.3.3.5.4 及び Table 14.3.3.5.5)。

ZS-005 試験

ZS-005 試験では、尿中 pH 又は尿比重のベースラインからの変動に一定の傾向は認められず (ZS-005 試験 CSR Table 14.3.3.7)、尿中 pH 及び尿比重の基準値に照らしたベースライン以降の変化にも一定の傾向は認められなかった (ZS-005 試験 CSR Table 14.3.3.8 及び Table 14.3.3.9)。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

本項には、J-DFS 試験、HARMONIZE Global 試験、J-LTS 試験、並びに ZS-002 試験、ZS-003 試験及び ZS-004 試験の併合解析の補正期、HARMONIZE Global 試験、J-LTS 試験、ZS-003 試験及び ZS-004 試験の併合解析、ZS-004E 試験及び ZS-005 試験の維持期、及び DIALIZE 試験におけるバイタルサイン及び心電図のデータの概要を示す。DIALIZE 試験の身体所見についても記載する。詳細なデータは第 5 部の個々の試験の CSR に示している。

HARMONIZE Global 試験及び DIALIZE 試験を除く試験で規定していたバイタルサイン及び心電図の PCS 基準については、各試験の統計解析計画書に記載している（J-DFS 試験の統計解析計画書 Table 7 及び Table 8、J-LTS 試験の統計解析計画書 Table 7 及び Table 8）。

2.7.4.4.1 バイタルサイン

2.7.4.4.1.1 評価資料

2.7.4.4.1.1.1 補正期

J-DFS 試験

血圧及び心拍数に、臨床的に意味のある用量依存的なベースラインからの変化は認められなかった。

投与期間中に PCS に該当するバイタルサインの変化が 2 例に認められた（いずれもプラセボ群で、内容は収縮期血圧 [SBP] 低値及び拡張期血圧 [DBP] 高値）。

試験期間中にバイタルサインに関連する有害事象の報告はなかった。

HARMONIZE Global 試験

補正期に、SBP、DBP、脈拍数及び体重に臨床的に意味のある変化は認められなかった（HARMONIZE Global 試験 CSR Table 11.3.8.1.1）。

日本人集団で、補正期のバイタルサインに顕著な変化は認められなかった（HARMONIZE Global 試験 Japanese subset output Table J11.3.8.1.1）。

J-LTS 試験

補正期を通じて、バイタルサインの平均値に明らかな変化は認められなかった（J-LTS 試験 CSR Table 11.3.8.1.1.1.1）。

PCS に該当するバイタルサイン変化が認められた患者は、SBP が 180 mmHg 以上かつベースラインから 20 mmHg 以上の上昇を示した 2 例（1.3%）、DBP が 50 mmHg 以下かつベースラインから 15 mmHg 以上の低下を示した 2 例（1.3%）であった（J-LTS 試験 CSR Table 11.3.8.1.2.1.1）。

2.7.4.4.1.1.2 維持期

HARMONIZE Global 試験

維持期の SBP、DBP、脈拍数及び体重に、投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（HARMONIZE Global 試験 CSR Table 11.3.8.1.2）。

日本人集団で、維持期のバイタルサイン値に投与群間で顕著な差は認められなかった（Study HARMONIZE Global Japanese subset output Table J11.3.8.1.2）。

J-LTS 試験

維持期を通じて、バイタルサインの平均値に明らかな変化は認められなかった（J-LTS 試験 CSR Table 11.3.8.1.1.1.2）。

PCS に該当する血圧を示した患者が認められ、その内訳は SBP が 180 mmHg 以上かつベースラインから 20 mmHg 以上の上昇が 14 例（9.3%）、SBP が 90 mmHg 以下かつベースラインから 20 mmHg 以上の低下が 1 例（0.7%）、DBP が 50 mmHg 以下かつベースラインから 15 mmHg 以上の低下が 3 例、DBP が 105 mmHg 以上かつベースラインから 15 mmHg 以上の上昇が 8 例（5.3%）であった（J-LTS 試験 CSR Table 11.3.8.1.1.2.2）。

2.7.4.4.1.1.3 DIALIZE 試験

試験期間中に、臨床的に意味のある心拍数、DBP、SBP の変化は認められなかった（DIALIZE 試験 CSR Table 11.3.4.1）。

臨床的に意味のある異常な心拍数又は DBP を呈した患者は認められなかった。プラセボ群の 1 例（日本人患者）に臨床的に意味のある異常な SBP が認められた（DIALIZE 試験 CSR Table 11.3.4.2）。これは、血液透析患者における典型的な所見であった。

日本人集団において、上述の通りプラセボ群の 1 例が臨床的に意味のある異常なバイタルサインが認められた（DIALIZE 試験 Japanese subset output Table 11.3.4.2）。バイタルサインについて、投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.4.4.1.2 参考資料

2.7.4.4.1.2.1 補正期

ZS-002、ZS-003 及び ZS-004 試験の併合解析

プラセボ群及び ZS 投与群において、血圧、心拍数、呼吸数、体温又は体重に、ベースラインから補正期終了時点まで臨床的に意味のある変化は認められなかった（第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS Table 83、第 5 部 3.5.3.5 項 ISS Tables Table 6.1.1）。

全体的に、治験薬投与下における PCS に該当するバイタルサイン値の発現頻度は低かった。血圧及び心拍数については、事前に規定した PCS 基準を満たす値の発現例数が各群で少数（8 例以下）であったため、用量の影響について結論を導き出すことはできない（第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS Table 84）。

2.7.4.4.1.2.2 維持期

ZS-003 及び ZS-004 試験の併合解析

プラセボ群及び ZS 投与群において、血圧、心拍数、呼吸数、体温又は体重に、ベースラインから維持期終了時点まで臨床的に意味のある変化は認められなかった（第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS Table 85、第 5 部 3.5.3.5 項 ISS Tables Table 6.2.1）。

全体的に、治験薬投与下における PCS に該当するバイタルサイン値の発現頻度は低かった。血圧及び心拍数については、事前に規定の PCS 基準を満たした値の発現例数が各群で少数（9 例以下）であったため、用量の影響について結論を導き出すことはできない（第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS Table 86）。

ZS-004E 試験

維持期において、血圧、心拍数、呼吸数、体温及び体重に、補正期及び維持期のいずれのベースラインと比較しても、臨床的に意味のある変化は認められなかった（第5部 3.5.3.7 項 SoCS Table 87、ZS-004E 試験 CSR Table 14.3.4.1）。

SBP 及び DBP で PCS に該当する低値又は高値が認められた患者全例が、高血圧の既往歴があり、1 例を除いて降圧薬の使用歴があった（第5部 3.5.3.7 項 SoCS Table 88）。PCS の基準を満たした血圧高値のうち、7 例（ZS 10 g qd 群の 6 例及び ZS 15 g qd 群の 1 例）については有害事象として高血圧が報告された。このうち 1 例は中等度で治験薬と関連する可能性ありと判断されたが、残りの事象は軽度又は中等度で治験薬と関連なしと判断された。

ZS-005 試験

維持期の血圧、心拍数、体重及び体温に補正期のベースラインからの臨床的に意味のある変化は認められなかった（第5部 3.5.3.7 項 SoCS Table 89、ZS-005 試験 CSR Table 14.3.5.1）。

PCS に該当する SBP 及び DBP の低値又は高値を示した患者は、1 例を除き全例に高血圧の既往歴があった（第5部 3.5.3.7 項 SoCS Table 90、ZS-005 試験 CSR Appendix 16.2.4.2）。

更に、PCS の基準を満たした血圧高値を示した患者のうち 27 例について高血圧の有害事象が報告された。いずれの事象も軽度又は中等度であり、このうち 1 例が治験薬と関連する可能性ありと判断された。PCS の基準を満たす血圧低値を示した患者のうち 2 例は、有害事象として低血圧が報告された。1 例の低血圧は重度の有害事象であったが治験薬と関連なしと判断され、残りの 1 例の有害事象は軽度で治験薬と関連なしと判断された。

2.7.4.4.2 心電図

2.7.4.4.2.1 評価資料

2.7.4.4.2.1.1 補正期

J-DFS 試験

報告された心電図異常はすべて、治験担当医師により臨床的に重要でないと判断された。

ZS 投与群で用量依存的な QT 間隔延長（QTc）が認められ、臨床的に意味のある延長ではなかったが、S-K 値の低下と関連するものであった。Day 3 における QTcB 間隔の平均延長時間は ZS 5 g tid 群で 8.8 msec、ZS 10 g tid 群で 15.6 msec であり、プラセボ群では -0.6 msec であった。QT 間隔（QTc）にわずかな延長が認められたものの、これはカリウム低下に対する生理的反応として予想されたものである。

Day 3 に 30 msec を超える QT 間隔（QTcB）の延長が認められた患者の割合は、ZS の用量増加に伴い高くなった（プラセボ群：0%、ZS 5 g tid 群：5.9% [34 例中 2 例]、ZS 10 g tid 群：16.7% [36 例中 6 例]）。

ZS 10 g tid 群の 1 例で、試験期間中に心電図関連の有害事象が報告された（基本語：心室性期外収縮、軽度）。

HARMONIZE Global 試験

補正期には、S-K 値の低下に対する生理的反応として予想される QT 間隔（QTc）のわずかな延長が認められたのを除き、心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔、P 波、QRS 間隔、QT 間隔）

にベースラインからの顕著な変化は認められなかった（HARMONIZE Global 試験 CSR Table 11.3.8.2.1）。QT 間隔（QTcF）のデータを表 63 に示す。

日本人集団では、S-K 値の低下に対する生理的反応として予想される QT 間隔（QTc）のわずかな延長が認められたのを除き、補正期の心電図パラメータにベースラインからの顕著な変化は認められなかった（Study HARMONIZE Global Japanese subset output Table J11.3.8.2.1 及び Table J11.3.8.4.1）。

表 63 補正期における補正 QT 間隔（QTcF）（HARMONIZE Global 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団）

	Overall population	Japanese subset
	ZS 10 g N=267	ZS 10 g N=68
QTcF value above 450 ms at any time during treatment		
>450 ^b (ms)	83 (31.1)	21 (30.9)
>480 ^b (ms)	30 (11.2)	8 (11.8)
>500 ^b (ms)	14 (5.2)	3 (4.4)
QTcF increase [a] by more than 30 ms at any time during treatment		
>30 ^b (ms)	68 (25.5)	13 (19.1)
>60 ^b (ms)	9 (3.4)	2 (2.9)
>90 ^b (ms)	2 (0.7)	0
QTcF value above 450 ms and QTcF increase ^a by more than 30 ms at any time during treatment		
Value >450(ms) and Increase >30(ms) ^b	38 (14.2)	10 (14.7)
Value >500(ms) and Increase >60(ms) ^b	3 (1.1)	1 (1.5)
QTcF decrease ^a by more than 30 ms at any time during treatment		
>30 ^b (ms)	27 (10.1)	6 (8.8)
>60 ^b (ms)	7 (2.6)	2 (2.9)
>90 ^b (ms)	4 (1.5)	1 (1.5)

a Change from baseline to any observation on treatment.

b The number of patients is a cumulative count for each category.

Note: ECG is performed on Days 1, 3 and 9 (EOS) for patients not entering the double-blinded 28-day randomised treatment phase.

Baseline is the average of permissible baseline assessments.

Fridericia's correction has been used for QTc.

On treatment is defined as assessments between the start of treatment and + 1 day following the date of last dose of study medication.

Source: Study HARMONIZE Global CSR Table 11.3.8.3.1 and Study HARMONIZE Global Japanese subset output Table J11.3.8.3.1

J-LTS 試験

補正期を通じて、ほとんどの心電図の平均パラメータ値には顕著な変化は認められなかった（J-LTS 試験 CSR Table 11.3.8.1.2.1.1）。

規定の QTcF 値に達した患者又は既定の QTcF の延長を示した患者の割合を表 64 に示した。補正期において、合計 13 例（8.7%）が補正 QT 間隔（QTcF）450 ms 超に達し、これらのうち 3

例（2.0%）は 500 ms 超であった。3 例（2.0%）は補正 QT 間隔（QTcF）が 30 ms 超の延長を示し、このうち 1 例（0.7%）は 60 ms 超の延長であった。

表 64 補正期：臨床的に意味のある QTcF 値が認められた被験者の割合（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients (N=150)
Number (%) of patients Reaching a Value in QTcF at any time on treatment	
> 450 (ms) ^b	13 (8.7)
> 480 (ms) ^b	3 (2.0)
> 500 (ms) ^b	3 (2.0)
Number (%) of patients Experiencing an Increase ^a in QTcF at any time on treatment	
> 30 (ms) ^b	3 (2.0)
> 60 (ms) ^b	1 (0.7)

a Change from baseline to any observation on treatment.

b The number of patients is a cumulative count for each category.

On treatment is defined as assessment from first CP dose + 1day up to the earliest date of last CP dose + 1day or first MP dose date.

Any on-treatment post-baseline (scheduled or unscheduled) measurements were included.

Source: Study J-LTS CSR Table 11.3.8.1.2.2.1

2.7.4.4.2.1.2 維持期

HARMONIZE Global 試験

維持期には、ZS 投与群でプラセボ群に比較して、QT 間隔（補正なし、及び QTcF）について、補正期のベースラインからの延長が認められた。QT 間隔以外の心電図パラメータには、投与群間で顕著な差は認めらなかった（HARMONIZE Global 試験 CSR Table 11.3.8.2.2）。

治験薬投与下での QT 間隔（QTcF）及び QT 間隔延長（QTcF）のカテゴリー別発現頻度を表 65 に示す。ZS 10 g 群の 1 例及びプラセボ群の 2 例で、QT 間隔（QTcF）の絶対値が 500 msec 超、かつ 60 msec 超の延長が認められた。

日本人集団では、維持期の心電図パラメータに投与群間で顕著な差は認められず、全体集団での結果と同様であった（表 65、HARMONIZE Global Japanese subset output Table J11.3.8.2.2 及び Table J11.3.8.4.2）。

表 65 維持期における補正 QT 間隔 (QTcF) (HARMONIZE Global 試験、全体集団及び日本人集団の安全性解析対象集団)

	Overall population			Japanese subset		
	ZS 5 g N=99	ZS 10 g N=99	Placebo N=50	ZS 5 g N=26	ZS 10 g N=27	Placebo N=13
QTcF value above 450 ms at any time during treatment						
>450 ^b (ms)	27 (27.3)	35 (35.4)	16 (32.0)	9 (34.6)	8 (29.6)	3 (23.1)
>480 ^b (ms)	7 (7.1)	13 (13.1)	6 (12.0)	3 (11.5)	3 (11.1)	1 (7.7)
>500 ^b (ms)	3 (3.0)	6 (6.1)	4 (8.0)	1 (3.8)	1 (3.7)	1 (7.7)
QTcF increase ^a by more than 30 ms at any time during treatment						
>30 ^b (ms)	23 (23.2)	32 (32.3)	10 (20.0)	6 (23.1)	4 (14.8)	2 (15.4)
>60 ^b (ms)	1 (1.0)	3 (3.0)	4 (8.0)	0	1 (3.7)	1 (7.7)
>90 ^b (ms)	1 (1.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
QTcF value above 450 ms and QTcF increase ^a by more than 30 ms at any time during treatment						
Value >450(ms) and Increase >30(ms) ^b	13 (13.1)	18 (18.2)	5 (10.0)	5 (19.2)	3 (11.1)	1 (7.7)
Value >500(ms) and Increase >60(ms) ^b	0	1 (1.0)	2 (4.0)	0	0	1 (7.7)
QTcF decrease ^a by more than 30 ms at any time during treatment						
>30 ^b (ms)	8 (8.1)	13 (13.1)	4 (8.0)	2 (7.7)	2 (7.4)	1 (7.7)
>60 ^b (ms)	3 (3.0)	3 (3.0)	0	0	2 (7.4)	0
>90 ^b (ms)	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	1 (3.7)	0

a Change from baseline to any observation on treatment.

b The number of patients is a cumulative count for each category.

Baseline is the average of permissible baseline assessments.

Fridericia's correction has been used for QTc.

On treatment is defined as assessments between the start of treatment and + 1 day following the date of last dose of study medication.

Source: Study HARMONIZE Global CSR Table 11.3.8.3.2 and Study HARMONIZE Global Japanese subset output Table J11.3.8.3.2.

J-LTS 試験

維持期を通じて、心電図のパラメータの平均値に顕著な変化は認められなかった（J-LTS 試験 CSR Table 11.3.8.1.2.1.2）。

維持期において、臨床的に意味のある QTcF 値を示した患者割合を表 66 に示した。合計 43 例（28.7%）は補正 QT 間隔（QTcF）が 450 ms 超、これらのうち 5 例（3.3%）は 500 ms 超に達していた。49 例（32.7%）は補正 QT 間隔（QTcF）が 30 ms 超延長し、これらのうち 4 例（2.7%）は 60 ms 超の延長が認められた。

表 66 維持期：臨床的に重要と考えられる基準に該当する QTcF 値が認められた被験者の割合（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients (N=150)
Number (%) of patients Reaching a Value in QTcF at any time on treatment	
> 450 (ms) ^b	43 (28.7)
> 480 (ms) ^b	10 (6.7)
> 500 (ms) ^b	5 (3.3)
Number (%) of patients Experiencing an Increase ^a in QTcF at any time on treatment	
> 30 (ms) ^b	49 (32.7)
> 60 (ms) ^b	4 (2.7)

a Change from baseline to any observation on treatment.

b The number of patients is a cumulative count for each category.

On treatment is defined as assessment from first MP dose + 1 day up to 1-day (2-day during QOD regimen) after the date of last MP dose date.

Any on-treatment post-baseline (scheduled or unscheduled) measurements were included.

Source: Study J-LTS CSR Table 11.3.8.1.2.2.2

2.7.4.4.2.1.3 DIALIZE 試験

心電図パラメータのベースラインからの変化に臨床的に意味のある変化は認められなかった（DIALIZE 試験 CSR Table 11.3.5.1）。ベースライン又は試験終了時に臨床的に意味のある心電図異常値を示した患者も認められなかった（DIALIZE 試験 CSR Table 11.3.5.2）。

日本人集団において、心拍数、PR 間隔、P 波、QRS 間隔、QT 間隔の心電図パラメータについて、治療群間で顕著な差は認められなかった（DIALIZE study Japanese subset output Table 11.3.5.1 及び Table 11.3.5.2）。

2.7.4.4.2.2 参考資料

2.7.4.4.2.2.1 補正期

ZS-002、ZS-003 及び ZS-004 試験の併合解析

ベースラインから補正期終了時まで、全投与群で QT 間隔（QTc）の延長が認められ、延長の程度は ZS の用量が多いほど大きかった。QT 間隔の平均延長時間は、ZS 5 g tid 群で 4.2 msec、

ZS 10 g tid 群で 9.1 msec に対し、プラセボ群では 0.1 msec であった。ベースラインから補正期終了時までの PR 間隔、QRS 間隔及び心拍数については、プラセボ群と ZS 投与群の間で用量依存的な一定の傾向は認められなかった（第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS Table 91）。

治験薬投与下における PCS に該当する QT 間隔値（QTc）としては、ベースラインからの 60 msec 超の延長がごく少数の患者で認められたにすぎず、最大 QTc 間隔 500 msec 超の発現頻度又はベースラインからの延長が 60 msec 超で最大 QT 間隔（QTc）500 msec 超の発現頻度にプラセボ群と ZS 投与群で顕著な差はなかった（第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS Table 92）。

最大 QT 間隔（QTc）500 msec 超の発現頻度は低く、この基準に該当した患者はプラセボ群で 1 例（0.5%）、ZS 10 g tid 群で 5 例（1.2%）にすぎなかった。ベースラインから 30 msec 超の QT 間隔延長（QTc）の発現頻度は ZS 10 g tid 群で最も高かったが（ZS 10 g tid 群：10.6%、プラセボ群：4.9%、ZS 3 g 以下 tid 群：7.7%、ZS 5 g tid 群：6.7%）、60 msec 超の QT 間隔延長（QTc）を示した患者はわずかであった（各投与群で 2.2%以下で、プラセボ群と ZS 投与群の間で臨床的に意味のある差はなかった）。

4 例（プラセボ群の 1 例及び ZS 10 g tid 群の 3 例）でベースラインから 30 msec 超の QT 間隔延長（QTc）により QT 間隔（QTc）が 500 msec 超になった。ZS 投与群の 2 例は Day 3 にこの基準に該当し、残りの 2 例（プラセボ群の 1 例及び ZS 10 g tid 群の 1 例）は治験薬の最終投与から 7 日後に実施した試験終了時評価でこの基準に該当していたが、これらの患者で補正期に得られた残りの QT 間隔（QTc）はすべて 500 msec 未満であった。これらの患者のいずれでも、心電図で臨床的に問題となる不整脈は認められず、有害事象として報告された例もなかった。このうち ZS 投与群の 1 例（被験者番号 ████████）は、Day 1 に反復性尿路感染のためキノロン系抗菌薬シプロフロキサシンの投与を開始しており、キノロン系抗菌薬は QT 間隔を延長させることが知られている（ZS-003 試験 CSR Appendix 16.2.4.3）。

2.7.4.4.2.2.2 維持期

ZS-003 及び ZS-004 試験の併合解析

解析結果から、群平均での QTc 間隔の延長は実質的にすべて補正期に生じており、維持期に更に生じた変化は無視しうる程度であることが明らかである。各投与群で補正期のベースラインから維持期終了時までの QT 間隔延長（QTc）が認められ、ZS の用量が高くなるほど延長の程度が大きくなった。QT 間隔（QTc）の平均延長時間は、ZS 5 g qd 群（3.7 msec）とプラセボ群

（1.5 msec）では同程度であり、ZS 10 g qd 群では 5.7 msec、ZS 15 g qd 群では 11.9 msec であった。PR 間隔、QRS 間隔及び心拍数のベースラインから維持期終了時までの平均変化量には、プラセボ群と ZS 投与群の間で臨床的に問題となる用量依存的な傾向は認められなかった（第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS Table 94）。

補正期のベースラインに基づき PCS の基準を満たした QT 間隔延長（QTc）の多くは、維持期に発現していた（第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS Table 95 及び Table 92）。

最大 QT 間隔（QTc）500 msec 超の発現頻度は ZS 投与群で 1.0%～3.7%であり、プラセボ群では該当例はなかった（第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS Table 95）。

ZS 投与群の 6 例（2.5 g 以下 qd 群：2 例、5 g qd 群：2 例、10 g qd 群：1 例、15 g qd 群：1 例）で、ベースラインから 30 msec 超の QT 間隔延長（QTc）、かつ QT 間隔（QTc）500 msec 超が認められた。このうち 5 例は維持期間中にこの基準を満たしていたが、残る 1 例は治験薬最終投与の 7 日後に実施した試験終了時評価で該当することが確認された。この 6 例中 5 例はベースラインからの QT 延長（QTc）が 60 msec を超えていた。これらの患者のいずれにおいても、心電図で臨床的に問題となる不整脈は認められず、有害事象として報告された例もなかった。

ZS-004E 試験

維持期の複数の時点で、ベースラインと比較して統計学的に有意な QT 間隔 (QTc) の延長が認められたが、この程度のわずかな QT 間隔延長は高カリウム血症の解消に伴って生じる生理的反応として予想されるものである (ZS-004E 試験 CSR Table 14.3.5.1)。また、臨床的に問題となる新たに発現した不整脈は認められなかった。維持期には、PR 間隔、QRS 間隔及び心拍数にベースラインから臨床的に意味のある変化は認められなかった。

心電図評価が補正期のベースラインで「正常」又は「異常／臨床的に問題なし」であったのが、維持期の間に「異常／臨床的に問題あり」に変化した患者が 7 例いた (被験者番号 [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]) (ZS-004E 試験 CSR Table 14.3.5.2)。これらの患者では、1 例 (ZS 10 g qd 群の被験者番号 [REDACTED]) を除き、試験終了時点での心電図評価は「正常」又は「異常／臨床的に問題なし」であった。被験者番号 [REDACTED] では Day 29 の心電図評価が「異常／臨床的に問題あり」とされ、有害事象として右脚ブロックが報告された。同事象は中等度で治験薬と関連なしと判断されたが、同事象により試験中止に至った。当該患者の最終来院時に、事象は継続中であった。この他に 3 例 (被験者番号 [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]) で心電図評価が「異常／臨床的に問題あり」とされ、有害事象が報告された (PR 延長、QT 延長及び心室性期外収縮)。詳細は ZS-004E 試験の CSR 12.5.2 項を参照のこと。

維持期における最大 QT 間隔 500 msec 超 (QTc) の発現頻度は 4.9%であり、範囲は 503～537 msec であった (第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS Table 100)。

ZS-005 試験

維持期の各時点で、補正期のベースラインと比較し QT 間隔 (QTc) のわずかな延長が認められ、他の試験の結果と一貫性が認められた (ZS-005 試験 CSR Table 14.3.6.1)。PR 間隔、QRS 間隔及び心拍数に、臨床的に問題となる補正期ベースラインからの変化は認められなかった。

心電図評価が補正期のベースラインに「正常」又は「異常／臨床的に問題なし」であったのが、維持期の間に「異常／臨床的に問題あり」に変化した患者が 25 例いた (ZS-005 試験 CSR Table 14.3.6.2)。これらの患者では、4 例 (被験者番号 [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]) を除き、試験終了時点での心電図評価は「正常」又は「異常／臨床的に問題なし」であった。

心電図評価が補正期のベースラインに「正常」又は「異常／臨床的に問題なし」であったのが、維持期の間に「異常／臨床的に問題あり」に変化した 25 例中 18 例で、「異常／臨床的に問題あり」とされた心電図が認められた時点で有害事象が認められていた。2 例 (被験者番号 [REDACTED] 及び [REDACTED]) では維持期に治験薬投与下における臨床的に問題となる心電図評価での異常が認められ、心電図 QT 延長が有害事象として報告された。

維持期における最大 QT 間隔 500 msec 超 (QTc) の発現頻度は 1.7%であり、その範囲は 501～565 msec であった。5 例 (0.7%) で最大 QT 間隔 500 msec 超 (QTc) かつベースラインからの 30 msec を超える延長が認められた。3 例 (0.4%) で補正期のベースラインからの 60 msec 超の延長により最大 QT 間隔が 500 msec 超 (QTc) になった。30 msec を超える QT 間隔 (QTc) の延長により絶対値が 500 msec 超となった患者 (心電図に基づく中止基準に該当した 1 例 [被験者番号 [REDACTED]] を含む) はいずれも複数の併存疾患があり、多数の併用薬を使用していた (第 5 部 3.5.3.7 項 SoCS Table 103)。

2.7.4.4.3 身体所見

DIALIZE 試験では、血液透析患者が組み入れられていることから、通常的身體所見に加え、血液透析に関する追加の調査が行われ、その結果を本項に示した。

2.7.4.4.3.1 DIALIZE 試験

至適透析指数及び透析処方について、ZS 群及びプラセボ群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（DIALIZE 試験 CSR Table 37）。

ベースラインから Visit 11 及び Visit 15（試験終了）までの透析間体重増加に、ZS 群とプラセボ群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（DIALIZE 試験 CSR Table 38）。

日本人集団において、透析間体重増加に投与群間で顕著な差は認められなかった（DIALIZE study Japanese subset output Table 11.3.6.2）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

HARMONIZE Global 試験及び DIALIZE 試験の全有害事象について、年齢、性別、ベースラインの体重、ベースラインの S-K 値、ベースラインの eGFR、高カリウム血症の原因（CKD [HARMONIZE Global 試験のみ]、心不全、糖尿病、RAAS 阻害薬の使用）及び利尿薬の使用の内因性及び外因性要因別に要約する。なお、各サブグループの例数は少なく、サブグループ間の比較はこの点を考慮して慎重に解釈する必要がある。

すべての内因性及び外因性要因について、有害事象の発現頻度に関する投与群間差の傾向を検討した。HARMONIZE 試験の維持期及び DIALIZE 試験について、比較的良好とみられる有害事象（HARMONIZE Global 試験はいずれかの投与群で 2 例以上、DIALIZE 試験はいずれかの投与群で発現率 2% 超）について要約する。内因性及び外因性要因別の全投与群における全有害事象については、Ad Hoc Analysis Table 5.1.1.1-Table 5.1.1.18、Table 5.2.1.1-Table 5.2.1.4、Table 5.1.2.1-Table 5.1.2.7、Table 5.2.2.1 及び Table 5.2.2.2 に示している。また、J-LTS 試験についても、部分集団解析を行っており、その結果は J-LTS 試験の CSR Table 11.3.2.2.3.1 から Table 11.3.2.2.13.2 に示している。

2.7.4.5.1 内因性要因

ZS は吸収されないため、内因性因子による有害事象プロファイルの差は生じにくいと考えられる。プラセボ対照試験では、投与群間で意味のある比較をするには有害事象の発現数が少なかったものの、年齢、性別、ベースラインの体重、ベースラインの S-K 値、ベースラインの eGFR、及びベースラインにおける CKD、心不全又は糖尿病の有無によるサブグループ別の有害事象の評価で、高カリウム血症患者において新たな安全性上の問題は認められなかった。また、比較的良好とみられる有害事象の発現例数は、全投与群を通じ概ね低かった。この結果は非盲検試験の J-LTS 試験の結果からも支持されるものであった（Study J-LTS CSR Table 11.3.2.2.3.1-Table 11.3.2.2.11.2）。

高カリウム血症を有する血液透析患者を対象とした DIALIZE 試験でも、同様の結果が得られた。年齢、性別、ベースラインの体重、ベースラインの S-K 値、心不全又は糖尿病の有無によるサブグループ別の有害事象の評価で、高カリウム血症患者を有する血液透析患者においても、新たな安全性上の問題は認められなかった。

2.7.4.5.1.1 性別の影響

2.7.4.5.1.1.1 HARMONIZE Global 試験

HARMONIZE Global 試験の維持期にいずれかの投与群で 2 例以上の患者に認められた有害事象を、男女別に表 67 に示す。

有害事象の発現率に投与群間で性別による明らかな差は認められなかった。

表 67 維持期：いずれかの投与群で2例以上に認められた有害事象の基本語別、男女別の要約（HARMONIZE Global 試験、安全性解析対象集団）

基本語	Number (%) of subjects ^a					
	Female			Male		
	placebo n=14	ZS 5 g n=36	ZS 10 g n=38	placebo n=36	ZS 5 g n=63	ZS 10 g n=61
全有害事象	4 (28.6)	12 (33.3)	17 (44.7)	6 (16.7)	16 (25.4)	27 (44.3)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.9)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
糖尿病	0 (0.0)	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	1 (7.1)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.8)	2 (3.2)	0 (0.0)
心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
高血圧	1 (7.1)	3 (8.3)	1 (2.6)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (1.6)
便秘	0 (0.0)	1 (2.8)	5 (13.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.6)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (1.6)	2 (3.3)
浮腫	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (13.1)
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (2.8)	3 (7.9)	0 (0.0)	3 (4.8)	4 (6.6)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)

a Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.

Note: Each subject is counted only once for a given system organ class.

Includes treatment-emergent AEs, which are defined as AEs with an onset date on or after the day of first dose of study medication and no later than the day of last dose of study medication + 1 (or +2, if dosing reduced to qod).

Percentages are based on the total numbers of subjects in a particular treatment group and sub-group (n). MedDRA version 20.0

AE Adverse event; n Number of subjects in treatment group and sub-group; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: Ad Hoc Analysis Table 5.1.1.12

2.7.4.5.1.1.2 DIALIZE 試験

DIALIZE 試験のいずれかの投与群で 2.0%超の患者に認められた有害事象を男女別に表 68 に示す。

有害事象の発現率に投与群間で性別による明らかな差は認められなかった。

表 68 いずれかの投与群で 2.0%超に認められた有害事象の基本語別、男女別の要約
(DIALIZE 試験、安全性解析対象集団)

基本語	Number (%) of subjects ^a			
	Female		Male	
	Placebo n=41	ZS n=40	Placebo n=58	ZS n=56
全有害事象	19 (46.3)	20 (50.0)	27 (46.6)	20 (35.7)
麦粒腫	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.8)
上咽頭炎	2 (4.9)	1 (2.5)	3 (5.2)	2 (3.6)
高カリウム血症	2 (4.9)	1 (2.5)	4 (6.9)	1 (1.8)
浮動性めまい	3 (7.3)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.8)
頭痛	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (3.4)	2 (3.6)
狭心症	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.8)
咳嗽	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.8)
呼吸困難	2 (4.9)	1 (2.5)	1 (1.7)	0 (0.0)
便秘	1 (2.4)	4 (10.0)	2 (3.4)	0 (0.0)
下痢	3 (7.3)	1 (2.5)	3 (5.2)	3 (5.4)
悪心	0 (0.0)	3 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (3.4)	1 (1.8)
筋痙縮	1 (2.4)	2 (5.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
胸部不快感	0 (0.0)	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.8)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)
転倒	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)
シャント狭窄	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (3.4)	1 (1.8)

a Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.

Note: Each subject is counted only once for a given system organ class.

Includes adverse events that occurred during the treatment phase and follow-up phase.

Percentages are based on the total numbers of subjects in a particular treatment group and sub-group (n).

MedDRA version 21.1

AE Adverse event; n Number of subjects in treatment group and sub-group; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: Ad Hoc Analysis Table 5.1.2.3

2.7.4.5.1.2 年齢の影響

2.7.4.5.1.2.1 HARMONIZE Global 試験

HARMONIZE Global 試験の維持期にいずれかの投与群で 2 例以上の患者に認められた有害事象を、年齢別（65 歳未満及び 65 歳以上）に表 69 に示す。

有害事象の発現率に投与群間で年齢（65 歳未満及び 65 歳以上）による明らかな差は認められなかった。

表 69 維持期：いずれかの投与群で2例以上に認められた有害事象の基本語別及び年齢別の要約（HARMONIZE Global 試験、安全性解析対象集団）

基本語	Number (%) of subjects ^a					
	Age<65 years			Age≥65 years		
	Placebo n=18	ZS 5 g n=43	ZS 10 g n=31	Placebo n=32	ZS 5 g n=56	ZS 10 g n=68
全有害事象	3 (16.7)	12 (27.9)	12 (38.7)	7 (21.9)	16 (28.6)	32 (47.1)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.5)
糖尿病	0 (0.0)	2 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	2 (6.3)	2 (3.6)	0 (0.0)
心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.5)
高血圧	0 (0.0)	3 (7.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (2.9)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.8)	8 (11.8)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.5)	1 (3.1)	1 (1.8)	0 (0.0)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.5)	0 (0.0)	1 (1.8)	6 (8.8)
末梢性浮腫	0 (0.0)	3 (7.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	7 (10.3)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)

^a Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.

Note: Each subject is counted only once for a given system organ class.

Includes treatment-emergent AEs, which are defined as AEs with an onset date on or after the day of first dose of study medication and no later than the day of last dose of study medication + 1 (or +2, if dosing reduced to qod).

Percentages are based on the total numbers of subjects in a particular treatment group and sub-group (n). MedDRA version 20.0

AE Adverse event; n Number of subjects in treatment group and sub-group; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: Ad Hoc Analysis Table 5.1.1.10

2.7.4.5.1.2.2 DIALIZE 試験

DIALIZE 試験のいずれかの投与群で 2.0%超の患者に認められた有害事象を年齢別（65 歳未満及び 65 歳以上）に表 70 に示す。

有害事象の発現率に投与群間で年齢（65 歳未満及び 65 歳以上）による明らかな差は認められなかった。

表 70 いずれかの投与群で 2.0%超に認められた有害事象の基本語別及び年齢別の要約
(DIALIZE 試験、安全性解析対象集団)

基本語	Number (%) of subjects ^a			
	Age<65 years		Age≥65 years	
	Placebo n=53	ZS n=64	Placebo n=46	ZS n=32
全有害事象	21 (39.6)	30 (46.9)	25 (54.3)	10 (31.3)
麦粒腫	0 (0.0)	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	3 (5.7)	2 (3.1)	2 (4.3)	1 (3.1)
高カリウム血症	2 (3.8)	2 (3.1)	4 (8.7)	0 (0.0)
浮動性めまい	2 (3.8)	1 (1.6)	2 (4.3)	0 (0.0)
頭痛	2 (3.8)	2 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)
狭心症	0 (0.0)	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	0 (0.0)	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (4.3)	1 (3.1)
便秘	1 (1.9)	3 (4.7)	2 (4.3)	1 (3.1)
下痢	3 (5.7)	3 (4.7)	3 (6.5)	1 (3.1)
悪心	0 (0.0)	3 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (4.3)	1 (3.1)
筋痙縮	2 (3.8)	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸部不快感	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (3.1)
倦怠感	0 (0.0)	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
転倒	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)
シヤント狭窄	3 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)

a Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.

Note: Each subject is counted only once for a given system organ class.

Includes adverse events that occurred during the treatment phase and follow-up phase.

Percentages are based on the total numbers of subjects in a particular treatment group and sub-group (n).

MedDRA version 21.1

AE Adverse event; n Number of subjects in treatment group and sub-group; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: Ad Hoc Analysis Table 5.1.2.1

2.7.4.5.1.3 体重の影響

2.7.4.5.1.3.1 HARMONIZE Global 試験

HARMONIZE Global 試験の維持期にいずれかの投与群で 2 例以上の患者に認められた有害事象を、体重別（65 kg 未満、65 kg 以上）に表 71 に示す。

有害事象の発現率に投与群間で体重（65 kg 未満、65 kg 以上）による明らかな差は認められなかった。

表 71 維持期：いずれかの投与群で2例以上に認められた有害事象の基本語別及び体重別の要約（HARMONIZE Global 試験、安全性解析対象集団）

基本語	Number (%) of subjects ^a					
	Weight<65 kg			Weight≥65 kg		
	Placebo n=29	ZS 5 g n=39	ZS 10 g n=42	Placebo n=21	ZS 5 g n=60	ZS 10 g n=57
全有害事象	8 (27.6)	12 (30.8)	22 (52.4)	2 (9.5)	16 (26.7)	22 (38.6)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
糖尿病	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
高カリウム血症	2 (6.9)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)
心室性期外収縮	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)
高血圧	2 (6.9)	2 (5.1)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.8)
便秘	0 (0.0)	1 (2.6)	6 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.3)
下痢	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (3.5)
浮腫	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (12.3)
末梢性浮腫	0 (0.0)	2 (5.1)	5 (11.9)	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (3.5)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)

a Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.

Note: Each subject is counted only once for a given system organ class.

Includes treatment-emergent AEs, which are defined as AEs with an onset date on or after the day of first dose of study medication and no later than the day of last dose of study medication + 1 (or +2, if dosing reduced to QOD).

Percentages are based on the total numbers of subjects in a particular treatment group and sub-group (n). MedDRA version 20.0

AE Adverse event; N Number of subjects in treatment group; n Number of subjects in treatment group and sub-group; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: Ad Hoc Analysis Table 5.1.1.13

2.7.4.5.1.3.2 DIALIZE 試験

DIALIZE 試験のいずれかの投与群で 2.0%超の患者に認められた有害事象を体重別（65 kg 未満、65 kg 以上）に表 72 に示す。

害事象の発現率に投与群間で体重（65 kg 未満、65 kg 以上）による明らかな差は認められなかった。

表 72 いずれかの投与群で 2.0%超に認められた有害事象の基本語別及び体重別の有害事象の要約（DIALIZE 試験、安全性解析対象集団）

基本語	Number (%) of subjects ^a			
	Weight<65 kg		Weight≥65 kg	
	Placebo n=28	ZS n=35	Placebo n=71	ZS n=61
有害事象	18 (64.3)	21 (60.0)	28 (39.4)	19 (31.1)
麦粒腫	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.6)
上咽頭炎	2 (7.1)	1 (2.9)	3 (4.2)	2 (3.3)
高カリウム血症	4 (14.3)	1 (2.9)	2 (2.8)	1 (1.6)
浮動性めまい	2 (7.1)	0 (0.0)	2 (2.8)	1 (1.6)
頭痛	1 (3.6)	1 (2.9)	1 (1.4)	2 (3.3)
狭心症	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	1 (3.6)	0 (0.0)	2 (2.8)	1 (1.6)
便秘	1 (3.6)	1 (2.9)	2 (2.8)	3 (4.9)
下痢	3 (10.7)	1 (2.9)	3 (4.2)	3 (4.9)
悪心	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	1 (1.6)
そう痒症	1 (3.6)	1 (2.9)	2 (2.8)	0 (0.0)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (2.8)	1 (1.6)
胸部不快感	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.6)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)
転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.2)	0 (0.0)
シヤント狭窄	1 (3.6)	1 (2.9)	2 (2.8)	0 (0.0)

a Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.

Note: Each subject is counted only once for a given system organ class.

Includes adverse events that occurred during the treatment phase and follow-up phase.

Percentages are based on the total numbers of subjects in a particular treatment group and sub-group (n).

MedDRA version 21.1

AE Adverse event; n Number of subjects in treatment group and sub-group; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: Ad Hoc Analysis Table 5.1.2.4

2.7.4.5.1.4 ベースラインのカリウム値の影響

2.7.4.5.1.4.1 HARMONIZE Global 試験

HARMONIZE Global 試験の維持期にいずれかの投与群で 2 例以上の患者に認められた有害事象を、ベースラインのカリウム値別（5.5 mmol/L 未満、5.5 mmol/L 以上 6.0 mmol/L 未満及び 6.0 mmol/L 以上）に表 73 に示す。

有害事象の発現率に投与群間でベースライン S-K 値（5.5 mmol/L 未満、5.5 mmol/L 以上 6.0 mmol/L 未満及び 6.0 mmol/L 以上）による明らかな差は認められなかった。

表 73 維持期：いずれかの投与群で2例以上に認められた有害事象の基本語別及びベースラインのカリウム値別の有害事象の要約
(HARMONIZE Global 試験、安全性解析対象集団)

基本語	Number (%) of subjects ^a								
	Baseline potassium <5.5			Baseline potassium 5.5 to <6.0			Baseline potassium ≥6.0		
	Placebo n=17	ZS 5 g n=37	ZS 10 g n=37	Placebo n=21	ZS 5 g n=36	ZS 10 g n=32	Placebo n=12	ZS 5 g n=26	ZS 10 g n=30
全有害事象	4 (23.5)	12 (32.4)	17 (45.9)	3 (14.3)	10 (27.8)	14 (43.8)	3 (25.0)	6 (23.1)	13 (43.3)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	1 (5.9)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (3.8)	0 (0.0)
心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	1 (5.9)	1 (2.7)	1 (2.7)	1 (4.8)	1 (2.8)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	1 (2.7)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (13.3)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (8.3)	1 (3.8)	0 (0.0)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.8)	3 (9.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (13.3)
末梢性浮腫	0 (0.0)	2 (5.4)	3 (8.1)	0 (0.0)	1 (2.8)	2 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.8)	2 (6.7)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)

a Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.

Note: Each subject is counted only once for a given system organ class.

Includes treatment-emergent AEs, which are defined as AEs with an onset date on or after the day of first dose of study medication and no later than the day of last dose of study medication + 1 (or +2, if dosing reduced to qod).

Percentages are based on the total numbers of subjects in a particular treatment group and sub-group (n). MedDRA version 20.0

AE Adverse event; n Number of subjects in treatment group and sub-group; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: Ad Hoc Analysis Table 5.1.1.17

2.7.4.5.1.4.2 DIALIZE 試験

DIALIZE 試験のいずれかの投与群で 2.0%超の患者に認められた有害事象をベースラインのカリウム値別（5.5 mmol/L 以上 6.0 mmol/L 未満及び 6.0 mmol/L 以上）に表 74 に示す。

有害事象の発現率に投与群間でベースライン S-K 値（5.5 mmol/L 以上 6.0 mmol/L 未満及び 6.0 mmol/L 以上）による明らかな差は認められなかった。

表 74 いずれかの投与群で 2.0%超に認められた有害事象の基本語別及びベースラインのカリウム値別の有害事象の要約（DIALIZE 試験、安全性解析対象集団）

基本語	Number (%) of subjects ^a			
	Baseline potassium 5.5 to <6.0		Baseline potassium ≥6.0	
	Placebo n=57	ZS n=48	Placebo n=42	ZS n=46
全有害事象	26 (45.6)	18 (37.5)	20 (47.6)	21 (45.7)
麦粒腫	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.2)
上咽頭炎	4 (7.0)	1 (2.1)	1 (2.4)	2 (4.3)
高カリウム血症	3 (5.3)	1 (2.1)	3 (7.1)	1 (2.2)
浮動性めまい	1 (1.8)	1 (2.1)	3 (7.1)	0 (0.0)
頭痛	1 (1.8)	2 (4.2)	1 (2.4)	1 (2.2)
狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
呼吸困難	3 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
便秘	2 (3.5)	1 (2.1)	1 (2.4)	3 (6.5)
下痢	3 (5.3)	1 (2.1)	3 (7.1)	3 (6.5)
悪心	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	1 (2.2)
そう痒症	2 (3.5)	1 (2.1)	1 (2.4)	0 (0.0)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	2 (4.3)
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
倦怠感	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.2)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
転倒	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)
シャント狭窄	3 (5.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

a Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.

No patients had baseline potassium<5.5.

Note: Each subject is counted only once for a given system organ class.

Includes adverse events that occurred during the treatment phase and follow-up phase.

Percentages are based on the total numbers of subjects in a particular treatment group and sub-group (n).

MedDRA version 21.1

AE Adverse event; n Number of subjects in treatment group and sub-group; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: Ad Hoc Analysis Table 5.1.2.5

2.7.4.5.1.5 ベースラインの eGFR の影響

DIALIZE 試験の患者は全例が ESRD (15 mL/min/1.73 m² 未満と定義) であったため、この部分集団解析は HARMONIZE Global 試験についてのみ実施した。

HARMONIZE Global 試験の維持期にいずれかの投与群で 2 例以上の患者に認められた有害事象を、eGFR 値別 (30 mL/min/1.73 m² 未満、30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満及び 60 mL/min/1.73 m² 以上) に表 75 に示す。

有害事象の発現率に投与群間でベースラインの eGFR 値 (30 mL/min/1.73 m² 未満及び 30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満) による明らかな差は認められなかった。eGFR 値が 60 mL/min/1.73 m² 以上のサブグループは例数が少なく、評価困難であった。

表 75 維持期：いずれかの投与群で2例以上に認められた有害事象の基本語別及びeGFR別の有害事象の要約（HARMONIZE Global 試験、安全性解析対象集団）

基本語	Number (%) of subjects ^a								
	Baseline eGFR<30			Baseline eGFR 30 to <60			Baseline eGFR≥60		
	Placebo n=26	ZS 5 g n=62	ZS 10 g n=60	Placebo n=21	ZS 5 g n=30	ZS 10 g n=31	Placebo n=3	ZS 5 g n=7	ZS 10 g n=6
全有害事象	6 (23.1)	18 (29.0)	26 (43.3)	4 (19.0)	7 (23.3)	13 (41.9)	0 (0.0)	3 (42.9)	3 (50.0)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	2 (7.7)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
高血圧	0 (0.0)	3 (4.8)	2 (3.3)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	1 (1.6)	7 (11.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
下痢	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	0 (0.0)	1 (1.6)	6 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	3 (4.8)	5 (8.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

^a Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.

Note: Each subject is counted only once for a given system organ class.

Includes treatment-emergent AEs, which are defined as AEs with an onset date on or after the day of first dose of study medication and no later than the day of last dose of study medication + 1 (or +2, if dosing reduced to QOD).

Percentages are based on the total numbers of subjects in a particular treatment group and sub-group (n). MedDRA version 20.0

AE Adverse event; n Number of subjects in treatment group and sub-group; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: Ad Hoc Analysis Table 5.1.1.18

2.7.4.5.1.6 CKD の影響

DIALIZE 試験の患者は全例が CKD であったため、この部分集団解析は HARMONIZE Global 試験についてのみ実施した。

HARMONIZE Global 試験の維持期にいずれかの投与群で 2 例以上の患者に認められた有害事象を、CKD 合併の有無別に表 76 に示す。

有害事象の発現率に投与群間で CKD 合併の有無による明らかな差は認められなかった。

表 76 維持期：いずれかの投与群で2例以上に認められた有害事象の基本語別及びCKD合併の有無別の有害事象の要約
(HARMONIZE Global 試験、安全性解析対象集団)

基本語	Number (%) of subjects ^a					
	CKD			Non-CKD		
	Placebo n=35	ZS 5 g n=82	ZS 10 g n=82	Placebo n=15	ZS 5 g n=17	ZS 10 g n=17
全有害事象	8 (22.9)	26 (31.7)	37 (45.1)	2 (13.3)	2 (11.8)	7 (41.2)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	2 (5.7)	3 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室性期外収縮	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.8)
高血圧	0 (0.0)	3 (3.7)	1 (1.2)	2 (13.3)	0 (0.0)	1 (5.9)
便秘	0 (0.0)	1 (1.2)	8 (9.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
下痢	1 (2.9)	1 (1.2)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	0 (0.0)	1 (1.2)	8 (9.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	4 (4.9)	5 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.8)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

a Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.

CKD は、MedDRA term の「慢性腎臓病（SMQ）（狭義）」で定義した。

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.

Note: Each subject is counted only once for a given system organ class.

Includes treatment-emergent AEs, which are defined as AEs with an onset date on or after the day of first dose of study medication and no later than the day of last dose of study medication + 1 (or +2, if dosing reduced to qod).

Percentages are based on the total numbers of subjects in a particular treatment group and sub-group (n). MedDRA version 20.0

AE Adverse event; n Number of subjects in treatment group and sub-group; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: Ad Hoc Analysis Table 5.1.1.14

2.7.4.5.1.7 心不全の影響

2.7.4.5.1.7.1 HARMONIZE Global 試験

HARMONIZE Global 試験の維持期にいずれかの投与群で 2 例以上の患者に認められた有害事象を、心不全合併の有無別に表 77 に示す。

有害事象の発現率に投与群間で心不全合併の有無による明らかな差は認められなかった。

表 77 維持期：いずれかの投与群で2例以上に認められた有害事象の基本語別及び心不全合併の有無別の有害事象の要約
(HARMONIZE Global 試験、安全性解析対象集団)

基本語	Number (%) of subjects ^a					
	Heart failure			Non-heart failure		
	Placebo n=8	ZS 5 g n=18	ZS 10 g n=19	Placebo n=42	ZS 5 g n=81	ZS 10 g n=80
全有害事象	2 (25.0)	9 (50.0)	10 (52.6)	8 (19.0)	19 (23.5)	34 (42.5)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (2.5)
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
高カリウム血症	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (4.8)	1 (1.2)	0 (0.0)
心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
高血圧	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.4)	3 (3.7)	1 (1.3)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	0 (0.0)	1 (1.2)	7 (8.8)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.2)	2 (2.5)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	8 (10.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.3)	0 (0.0)	3 (3.7)	6 (7.5)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)

a Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.

心不全は MedDRA term の「心不全 (SMQ) (狭義)」と定義した。

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.

Note: Each subject is counted only once for a given system organ class.

Includes treatment-emergent AEs, which are defined as AEs with an onset date on or after the day of first dose of study medication and no later than the day of last dose of study medication + 1 (or +2, if dosing reduced to qod).

Percentages are based on the total numbers of subjects in a particular treatment group and sub-group (n). MedDRA version 20.0

AE Adverse event; n Number of subjects in treatment group and sub-group; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: Ad Hoc Analysis Table 5.1.1.15

2.7.4.5.1.7.2 DIALIZE 試験

DIALIZE 試験のいずれかの投与群で 2.0%超の患者に認められた有害事象を心不全の有無別に表 78 に示す。

有害事象の発現率に投与群間で心不全合併の有無による明らかな差は認められなかった。

表 78 いずれかの投与群で 2.0%超に認められた有害事象の基本語別及び心不全合併の有無別の有害事象の要約（DIALIZE 試験、安全性解析対象集団）

基本語	Number (%) of subjects ^a			
	Heart failure		Non-heart failure	
	Placebo n=13	ZS n=11	Placebo n=86	ZS n=85
全有害事象	7 (53.8)	6 (54.5)	39 (45.3)	34 (40.0)
麦粒腫	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.2)
上咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (5.8)	3 (3.5)
高カリウム血症	1 (7.7)	0 (0.0)	5 (5.8)	2 (2.4)
浮動性めまい	1 (7.7)	1 (9.1)	3 (3.5)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	2 (18.2)	2 (2.3)	1 (1.2)
狭心症	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.2)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.5)	1 (1.2)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.5)	4 (4.7)
下痢	1 (7.7)	1 (9.1)	5 (5.8)	3 (3.5)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.5)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.5)	1 (1.2)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	2 (2.4)
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)
転倒	2 (15.4)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
シャント狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.5)	1 (1.2)

a Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.

心不全は MedDRA term の「心不全（SMQ）（狭義）」と定義した。

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.

Note: Each subject is counted only once for a given system organ class.

Includes adverse events that occurred during the treatment phase and follow-up phase.

Percentages are based on the total numbers of subjects in a particular treatment group and sub-group (n).

MedDRA version 21.1

AE Adverse event; n Number of subjects in treatment group and sub-group; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: Ad Hoc Analysis Table 5.1.2.6

2.7.4.5.1.8 糖尿病の影響

2.7.4.5.1.8.1 HARMONIZE Global 試験

HARMONIZE Global 試験の維持期にいずれかの投与群で 2 例以上の患者に認められた有害事象を、糖尿病の有無別に表 79 に示す。

糖尿病合併あり、糖尿病合併なしのサブグループ間で、有害事象の発現率に臨床的に重要な差は認められなかった。

表 79 維持期：いずれかの投与群で2例以上に認められた有害事象の基本語別及び糖尿病の有無別の有害事象の要約
(HARMONIZE Global 試験、安全性解析対象集団)

基本語	Number (%) of subjects ^a					
	Diabetes mellitus			Non-diabetes mellitus		
	Placebo n=29	ZS 5 g n=67	ZS 10 g n=66	Placebo n=21	ZS 5 g n=32	ZS 10 g n=33
全有害事象	4 (13.8)	16 (23.9)	33 (50.0)	6 (28.6)	12 (37.5)	11 (33.3)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
糖尿病	0 (0.0)	2 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	1 (3.4)	2 (3.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.1)	0 (0.0)
心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (3.0)
高血圧	1 (3.4)	2 (3.0)	2 (3.0)	1 (4.8)	1 (3.1)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (7.6)	0 (0.0)	1 (3.1)	4 (12.1)
下痢	0 (0.0)	1 (1.5)	2 (3.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	0 (0.0)	1 (1.5)	7 (10.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	2 (3.0)	5 (7.6)	0 (0.0)	2 (6.3)	2 (6.1)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)

a Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.

糖尿病は、「高血糖／糖尿病の発症（SMQ）（狭義）」によって定義した。

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.

Note: Each subject is counted only once for a given system organ class.

Includes treatment-emergent AEs, which are defined as AEs with an onset date on or after the day of first dose of study medication and no later than the day of last dose of study medication + 1 (or +2, if dosing reduced to qod).

Percentages are based on the total numbers of subjects in a particular treatment group and sub-group (n). MedDRA version 20.0

AE Adverse event; n Number of subjects in treatment group and sub-group; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: Ad Hoc Analysis Table 5.1.1.16

2.7.4.5.1.8.2 DIALIZE 試験

DIALIZE 試験のいずれかの投与群で 2.0%超の患者に認められた有害事象を糖尿病の有無別に表 80 に示す。

有害事象の発現率に投与群間で糖尿病合併の有無による明らかな差は認められなかった。

表 80 いずれかの投与群で 2.0%超に認められた有害事象の基本語別及び糖尿病の有無別の有害事象の要約（DIALIZE 試験、安全性解析対象集団）

基本語	Number (%) of subjects ^a			
	Diabetes mellitus		Non-diabetes mellitus	
	Placebo n=40	ZS n=27	Placebo n=59	ZS n=69
全有害事象	23 (57.5)	14 (51.9)	23 (38.3)	26 (37.7)
麦粒腫	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (1.4)
上咽頭炎	2 (5.0)	0 (0.0)	3 (5.1)	3 (4.3)
高カリウム血症	4 (10.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (2.9)
浮動性めまい	3 (7.5)	1 (3.7)	1 (1.7)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (3.4)	1 (1.4)
狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)
咳嗽	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (1.4)
呼吸困難	2 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.4)
便秘	1 (2.5)	1 (3.7)	2 (3.4)	3 (4.3)
下痢	3 (7.5)	3 (11.1)	3 (5.1)	1 (1.4)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.3)
そう痒症	2 (5.0)	1 (3.7)	1 (1.7)	0 (0.0)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (2.9)
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)
転倒	3 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
シャント狭窄	3 (7.5)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

a Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.

糖尿病は、「高血糖／糖尿病の発症（SMQ）（狭義）」によって定義した。

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.

Note: Each subject is counted only once for a given system organ class.

Includes adverse events that occurred during the treatment phase and follow-up phase.

Percentages are based on the total numbers of subjects in a particular treatment group and sub-group (n).

MedDRA version 21.1

AE Adverse event; n Number of subjects in treatment group and sub-group; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: Ad Hoc Analysis Table 5.1.2.7

2.7.4.5.2 外因性要因

プラセボ対照試験の併合解析では、一般に有害事象の発現数が少なく投与群間で意味のある比較が困難であるが、RAAS 阻害薬又は利尿薬の使用の有無によるサブグループ別の有害事象の評価で、高カリウム血症患者において、新たな安全性の問題は明らかにならなかった。特定の有害事象の発現例数は、全サブグループを通じ概ね低かった。この結果は非盲検試験の J-LTS 試験の部分集団解析結果からも支持されるものであった (Study J-LTS CSR Table 11.3.2.2.12.1-Table 11.3.2.2.13.2)。

高カリウム血症を有する血液透析患者を対象とした DIALIZE 試験でも、同様の結果が得られた。RAAS 阻害薬又は利尿薬の使用の有無によるサブグループ別の有害事象の評価で、血液透析下の高カリウム血症患者においても、新たな安全性の問題は明らかにならなかった。

2.7.4.5.2.1 RAAS 阻害薬使用の影響

2.7.4.5.2.1.1 HARMONIZE Global 試験

HARMONIZE Global 試験の維持期にいずれかの投与群で 2 例以上の患者に認められた有害事象を、RAAS 阻害薬使用の有無別に表 81 に示す。

有害事象の発現率に投与群間で RAAS 阻害薬使用の有無による明らかな差は認められなかった。

表 81 維持期：いずれかの投与群で2例以上に認められた有害事象の基本語別及びRAAS阻害薬使用の有無別の有害事象の要約
(HARMONIZE Global 試験、安全性解析対象集団)

基本語	Number (%) of subjects ^a					
	RAASi use			Non-RAASi use		
	Placebo n=41	ZS 5 g n=76	ZS 10 g n=78	Placebo n=9	ZS 5 g n=23	ZS 10 g n=21
有害事象	9 (22.0)	27 (35.5)	37 (47.4)	1 (11.1)	1 (4.3)	7 (33.3)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
糖尿病	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	2 (4.9)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室性期外収縮	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	2 (4.9)	3 (3.9)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	1 (1.3)	7 (9.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)
下痢	1 (2.4)	1 (1.3)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	0 (0.0)	1 (1.3)	6 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)
末梢性浮腫	0 (0.0)	4 (5.3)	5 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

a Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.

RAASi was defined by “Ace inhibitors, plain”, “ace inhibitors, combinations”, “angiotensin II receptor blockers (ARBs), plain”, “angiotensin II receptor blockers (ARBs), combinations”, “other agents acting on the renin-angiotensin system”, “angiotensin II receptor blockers (ARBs), combinations” and “potassium-sparing agents” in ATC index.

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.

Note: Each subject is counted only once for a given system organ class.

Includes treatment-emergent AEs, which are defined as AEs with an onset date on or after the day of first dose of study medication and no later than the day of last dose of study medication + 1 (or +2, if dosing reduced to qod).

Percentages are based on the total numbers of subjects in a particular treatment group and sub-group (n). MedDRA version 20.0

AE Adverse event; n Number of subjects in treatment group and sub-group; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: Ad Hoc Analysis Table 5.2.1.3

2.7.4.5.2.1.2 DIALIZE 試験

DIALIZE 試験のいずれかの投与群で 2.0%超の患者に認められた有害事象を RAAS 阻害薬使用の有無別に表 82 に示す。

有害事象の発現率に投与群間で RAAS 阻害薬使用の有無による明らかな差は認められなかった。

表 82 いずれかの投与群で 2.0%超に認められた有害事象の基本語別及び RAAS 阻害薬使用の有無別の有害事象の要約（DIALIZE 試験、安全性解析対象集団）

基本語	Number (%) of subjects ^a			
	RAASi use		Non-RAASi use	
	Placebo n=40	ZS n=42	Placebo n=59	ZS n=54
有害事象	17 (42.5)	18 (42.9)	29 (49.2)	22 (40.7)
麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.7)
上咽頭炎	2 (5.0)	2 (4.8)	3 (5.1)	1 (1.9)
高カリウム血症	2 (5.0)	0 (0.0)	4 (6.8)	2 (3.7)
浮動性めまい	3 (7.5)	1 (2.4)	1 (1.7)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	2 (4.8)	2 (3.4)	1 (1.9)
狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.7)
咳嗽	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	2 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.9)
便秘	0 (0.0)	2 (4.8)	3 (5.1)	2 (3.7)
下痢	2 (5.0)	2 (4.8)	4 (6.8)	2 (3.7)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.6)
そう痒症	1 (2.5)	1 (2.4)	2 (3.4)	0 (0.0)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (2.4)	2 (3.4)	1 (1.9)
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.7)
倦怠感	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.9)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.7)
転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.1)	0 (0.0)
シャント狭窄	2 (5.0)	1 (2.4)	1 (1.7)	0 (0.0)

a Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.

RAASi was defined by “Ace inhibitors, plain”, “ace inhibitors, combinations”, “angiotensin II receptor blockers (ARBs), plain”, “angiotensin II receptor blockers (ARBs), combinations”, “other agents acting on the renin-angiotensin system”, “angiotensin II receptor blockers (ARBs), combinations” and “potassium-sparing agents” in ATC index.

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.

Note: Each subject is counted only once for a given system organ class.

Includes adverse events that occurred during the treatment phase and follow-up phase.

Percentages are based on the total numbers of subjects in a particular treatment group and sub-group (n).

MedDRA version 21.1

AE Adverse event; n Number of subjects in treatment group and sub-group; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: Ad Hoc Analysis Table 5.2.2.1

2.7.4.5.2.2 利尿剤使用の影響

2.7.4.5.2.2.1 HARMONIZE Global 試験

HARMONIZE Global 試験の維持期にいずれかの投与群で2例以上の患者に認められた有害事象を、利尿剤使用の有無別に表 83 に示す。

利尿剤使用ありと利尿剤使用なしのサブグループ間で、有害事象の発現に臨床的に重要な差は認められなかった。

表 83 維持期：いずれかの投与群で2例以上に認められた有害事象の基本語別及び利尿剤使用の有無別の有害事象の要約
(HARMONIZE Global 試験、安全性解析対象集団)

基本語	Number (%) of subjects ^a					
	Diuretics use			Non-diuretic use		
	Placebo n=18	ZS 5 g n=36	ZS 10 g n=37	Placebo n=32	ZS 5 g n=63	ZS 10 g n=62
有害事象	4 (22.2)	17 (47.2)	16 (43.2)	6 (18.8)	11 (17.5)	28 (45.2)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.8)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (3.2)
糖尿病	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)
高カリウム血症	1 (5.6)	3 (8.3)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室性期外収縮	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
高血圧	1 (5.6)	1 (2.8)	1 (2.7)	1 (3.1)	2 (3.2)	1 (1.6)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.1)	0 (0.0)	1 (1.6)	6 (9.7)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.6)	2 (3.2)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.1)	0 (0.0)	1 (1.6)	5 (8.1)
末梢性浮腫	0 (0.0)	3 (8.3)	3 (8.1)	0 (0.0)	1 (1.6)	4 (6.5)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)

a Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.

Diuretics was defined by “diuretics”, “hydrazinophthalazine derivatives and diuretics”, “beta blocking agents, selective, and other diuretics”, “ace inhibitors and diuretics”, and “angiotensin II receptor blockers (ARBs) and diuretics” in ATC index.

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.

Note: Each subject is counted only once for a given system organ class.

Includes treatment-emergent AEs, which are defined as AEs with an onset date on or after the day of first dose of study medication and no later than the day of last dose of study medication + 1 (or +2, if dosing reduced to qod).

Percentages are based on the total numbers of subjects in a particular treatment group and sub-group (n). MedDRA version 20.0

AE Adverse event; n Number of subjects in treatment group and sub-group; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: Ad Hoc Analysis Table 5.2.1.4

2.7.4.5.2.2.2 DIALIZE 試験

DIALIZE 試験のいずれかの投与群で 2.0%超の患者に認められた有害事象を利尿剤使用の有無別に表 84 に示す。

有害事象の発現率に投与群間で利尿剤使用の有無による明らかな差は認められなかった。

表 84 いずれかの投与群で 2.0%超に認められた有害事象の基本語別及び利尿剤使用の有無別の有害事象の要約（DIALIZE 試験、安全性解析対象集団）

基本語	Number (%) of subjects ^a			
	Diuretics use		Non-diuretics use	
	Placebo n=18	ZS n=11	Placebo n=81	ZS n=85
有害事象	13 (72.2)	6 (54.5)	33 (40.7)	34 (40.0)
麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)
上咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.2)	3 (3.5)
高カリウム血症	2 (11.1)	0 (0.0)	4 (4.9)	2 (2.4)
浮動性めまい	1 (5.6)	0 (0.0)	3 (3.7)	1 (1.2)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	3 (3.5)
狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)
咳嗽	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.2)
呼吸困難	2 (11.1)	1 (9.1)	1 (1.2)	0 (0.0)
便秘	1 (5.6)	0 (0.0)	2 (2.5)	4 (4.7)
下痢	2 (11.1)	1 (9.1)	4 (4.9)	3 (3.5)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.5)
そう痒症	0 (0.0)	1 (9.1)	3 (3.7)	0 (0.0)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.4)
胸部不快感	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.2)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)
転倒	2 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
シャント狭窄	2 (11.1)	1 (9.1)	1 (1.2)	0 (0.0)

a Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.

Diuretics was defined by “diuretics”, “hydrazinophthalazine derivatives and diuretics”, “beta blocking agents, selective, and other diuretics”, “ace inhibitors and diuretics”, and “angiotensin II receptor blockers (ARBs) and diuretics” in ATC index.

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.

Note: Each subject is counted only once for a given system organ class.

Includes adverse events that occurred during the treatment phase and follow-up phase.

Percentages are based on the total numbers of subjects in a particular treatment group and sub-group (n).

MedDRA version 21.1

AE Adverse event; n Number of subjects in treatment group and sub-group; ZS Sodium zirconium cyclosilicate.

Source: Ad Hoc Analysis Table 5.2.2.2

2.7.4.5.3 薬物相互作用

ZS は体内で吸収及び代謝を受けないことから、チトクロム P450 又はトランスポーターを用いた *in vitro* での阻害／誘導試験は実施していない。併用薬との薬物相互作用は、消化管腔内における物理化学的相互作用に限られる。そこで、一連の *in vitro* 試験では、ZS の人工胃液の pH に対する影響、併用薬との結合能、pH 依存的な溶解性を示す薬物の溶解率に対する影響を検討するとともに、併用薬が ZS のカリウムイオン交換容量に及ぼす影響を評価した。これらの試験の結果は薬物動態試験の概要 2.6.4 項に記載している。

ZS の *in vitro* 試験の結果に基づき、ZS が胃内 pH を一時的に上昇させる可能性があると考えられ、pH 依存的な溶解性を示す薬物と併用する場合、その薬物の溶解度が変化し、吸収動態に影響を及ぼすことが示唆されたことから、臨床薬物相互作用試験（ZS-009 試験）を実施した。同試験の結果は臨床薬理の概要 2.7.2.3.4.1.2 項に記載している。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

ZS は、投与可能な最大用量 6000 mg/kg/日（体重 60 kg のヒトで約 58 g/日に相当）まで投与しても、雌雄ラットで生殖能に影響は認められなかった。妊娠ラット及び妊娠ウサギに 6000 mg/kg/日まで投与したときも、妊娠の維持又は胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。ウサギに対する 6000 mg/kg/日は、体重 60 kg のヒトでの約 116 g/日に相当する。妊娠ラットに妊娠第 1 三半期から授乳終了まで最大 6000 mg/kg/日を投与したとき、ZS による妊娠、分娩、又は出生児の発育に対する影響は認められなかった。

ZS は経口投与後に体内に吸収されないことから、授乳により子供が ZS に曝露されることはないと考えられる。

ZS の臨床試験では、被験者に対しスクリーニング時に尿妊娠検査で陰性であること、また試験参加中は避妊を行うこととされていた。

試験完了時にも妊娠検査を実施したが、ZS の臨床試験プログラムで被験者の妊娠例はなかった。

2.7.4.5.5 過量投与

J-LTS 試験では、1 例（XXXXXXXXXX）において、Day 363 に CSP で規定した最高用量である 15 g を超える ZS が 20 g QD で誤って投与されたが、当該患者で有害事象は報告されていない。

その他、臨床試験で ZS の過量投与に関する情報は得られていない。不溶性であること及び作用機序から考えて、ZS に特異的な解毒剤はないと考えられる。過量投与が生じるとすれば、薬理作用が過剰に発揮された可能性が高く、ほとんどの場合は低カリウム血症と考えられる。低カリウム血症が認められた場合は、直ちにかつ安全にカリウム補充（経口又は静脈内投与）を行うことで対処可能である。静脈内カリウム補充は比較的重度の低カリウム血症（S-K 値 2.5 mmol/L 未満）の場合に限って実施し、それほど重度でない場合は ZS の用量を減量及び／又は経口カリウム補充によって管理可能である。

2.7.4.5.6 薬物乱用

ZS の乱用及び依存について、臨床試験では評価していない。ただし、ZS は不溶性で吸収されないことから、薬物乱用又は薬物依存が生じるとは考えにくい。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

HARMONIZE Global 試験、ZS-003 試験及び ZS-004 試験の維持期から、ZS 投与後における離脱の影響について評価可能である。これらの試験では、補正期に ZS の 1 日 3 回 (tid) 投与を 48 時間受けて正常カリウム値となった患者は、各試験の維持期に移行し試験を継続した。

HARMONIZE Global 試験では、補正期に全患者に ZS 10 g tid を投与し、維持期には ZS 5 g qd、ZS 10 g qd 又はプラセボに無作為割付けした。ZS-003 試験では、補正期と同用量の ZS 又はプラセボのいずれかに患者を無作為割付けした。ZS-004 試験では、補正期は全患者に ZS 10 g tid を投与し、維持期には ZS 5 g qd、ZS 10 g qd、ZS 15 g qd 又はプラセボに無作為に割り付けした。

補正期に ZS を投与され、維持期にプラセボを投与された患者で認められた有害事象を評価することで、ZS 投与の離脱による影響について評価可能である。本概要では、補正期に ZS 10 g tid (申請用法・用量) の投与を受けていた被験者に焦点を当てる。

HARMONIZE Global 試験、ZS-003 試験及び ZS-004 試験の維持期における有害事象からは、ZS 10 g tid の投与を中止してプラセボ投与を開始した患者で離脱による影響を示すエビデンスは認められなかった (表 31、ZS-003 試験 CSR Table 12-7 及び ZS-004 試験 CSR Table 12-7)。

また、ZS-004E 試験で維持期における Day 337 (投与終了日) 及び試験終了時の両時点でデータが得られていた患者を対象に、Day 337 から試験終了時までの S-K 値の平均変化量及び平均変化率について解析を行った (表 85)。ZS の投与完了後、試験終了時 (治験実施計画書の規定で最終投与の 7 日後) までの S-K 値の平均変化量及び平均変化率について、増加 (それぞれ 0.39 mmol/L 及び 8.85%) が認められ、治験薬の投与を終了すると高カリウム血症が再発しやすいことが示された。

表 85 維持期 : Day 337 から試験終了までの血清カリウムの平均変化 (mmol/L) (ZS-004E 試験、ITT Population)

Timepoint	ZS qd (N = 121)			
	n	Change from maintenance phase Study Day 337		
		Mean (SD)	Mean delta (SD)	Mean % delta (SD)
Maintenance phase Study Day 337	50	4.60 (0.476)	-	-
End of Study	50	4.99 (0.595)	0.39 (0.500) ***	8.85 (11.384) ***

Note: Maintenance phase Study Day 337 is the last visit within 1 day of the last dose.

*** p<0.001 (versus Study Day 337, paired t-test).

ITT intent-to-treat; SD standard deviation

Source: Study ZS-004E CSR Table 14.2.2.8.1

更に、J-LTS 試験においても、投与終了日から試験終了日 (最終投与 7 日後) までの S-K 値の平均変化量を算出した (表 86)。ZS の投与終了日から試験終了日までの S-K 値の平均変化量は、0.66 mmol/L (SD: 0.53 mmol/L) の増加であった。

表 86 維持期の最終投与から試験終了までの血清カリウム値の変化（J-LTS 試験、最大解析対象集団）

Time Point	n	Observed value	Change from Last on-treatment	
		Mean (SD)	Mean (SD)	95% CI
Last on-treatment	150	4.52 (0.62)	-	-
End of Study	146	5.19 (0.62)	0.66 (0.53)	(0.58, 0.75)

End of Study: Last dose + 7days

Source: Study J-LTS CSR Table 11.2.1.6

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

臨床開発の過程で、ZS の自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を評価するためのデータは特に収集しなかった。ただし、ZS の臨床試験において、集中力又は精神機能に影響を及ぼすような安全性の問題は認められなかった。

2.7.4.6 市販後データ

ZS は 2018 年 3 月に EU で、2018 年 5 月に米国で承認された。市販開始から 20 年 月 日までの期間で、本剤（5 g 及び 10 g 分包）の全世界における市販後の累積曝露量は約 1362.87 人・年と推定されている。

また、20 年 月 日までの市販後累積期間において、低カリウム血症は 5 件、浮腫関連事象のうち、水分過負荷 2 件、浮腫 23 件、末梢性浮腫 9 件、末梢腫脹 3 件、心不全関連事象のうち、心不全 1 件、うっ血性心不全 2 件の報告があったが、消化管穿孔は報告されていない。

さらに、当該期間において、これまでに既知のリスク及び副作用に関連する新たな情報はなかった。

2.7.4.7 安全性の結論

J-DFS 試験

- ZS 5 g tid 及び ZS 10 g tid は、高カリウム血症を有する患者の補正期において、安全で忍容性良好であった。
- 有害事象は、プラセボと比較して ZS 群で数値上多く認められたが、全体として有害事象は少なく、すべて重症度は軽度であった。有害事象の種類に一定の傾向はみられなかった。死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、その他の有害事象は報告されなかった。
- QT 間隔 (QTc) について、ZS 群において用量依存的な延長が認められたが、これは高カリウム血症の補正に対する QT 間隔の延長として予想されるものであった。
- 安全性評価から、ZS とプラセボ間で臨床的に意味のある差は示唆されず、新たな安全性シグナルは特定されなかった。

HARMONIZE Global 試験

- 維持期の有害事象プロファイルは、ZS 5 g 群及びプラセボ群と比較して、ZS 10 g 群で有害事象を発現した患者の割合が最も高かった。治療群間の主な有害事象の差は主に浮腫に関連した事象及び便秘の事象によるものであった。
 - 浮腫関連の重篤な有害事象は認められなかった。浮腫関連事象は全て軽度から中等度で、投与中止に至った浮腫関連事象は少数であった。
 - 便秘の重篤な有害事象は認められなかった。便秘の有害事象は全て軽度から中等度で、投与中止に至ったものはなかった。便秘を発現した患者数、便秘を発現した患者の評価から新たな安全性シグナルは特定されなかった。
- 投与中止に至った有害事象は少なかった。重篤な有害事象も少数であり、死亡例はなかった。
- 補正期においては、
 - S-BUN、クレアチニン、S-Ca、S-HCO₃ に小さな変化はあったものの臨床的に重要な変化ではなく、S-Mg 及び S-PO₄ に変化は認められなかった。その他の臨床検査値に顕著な変化は認められなかった。
 - QTc にわずかな延長が示唆されたが、カリウム値低下に伴う生理学的反応として予想されるものであった。バイタルサイン及び心電図パラメータにその他の差は認められなかった。
- 補正期において、血液学的検査、生化学検査、尿検査、バイタルサイン、心電図パラメータに治療群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。
- 全体として、有害事象の種類、頻度は、臨床開発プログラムにおいて、認められたプロファイルと同様であった。新たな安全性所見は特定されなかった。
- 日本人における安全性は全体集団と同様であった。

J-LTS 試験

- 補正期

- 補正期において、ZS は日本人の高カリウム血症患者において許容可能であった。重度の有害事象、治験薬と関連ありと判断された有害事象、注目すべき有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象はなかった。
- 補正期の臨床検査値に臨床的に意味のある顕著な変化は認められなかった。PCS に該当する異常値の発現は低かった。
- 維持期
 - 曝露期間の中央値は、361.0 日であり、75%の患者の曝露期間は 358.0 日以上であった。
 - 維持期における用量ごとの総曝露量及び全体の総曝露人日に占める各用量の割合は、ZS2.5 g qd/5 g qod で 1178 person-days (2.5%)、ZS 5 g qd で 27160 person-days (56.7%)、10 g qd で 15205 person-days (31.7%)、15 g qd で 4194 person-days (8.8%) であった。
 - 維持期において、ZS の長期投与は高カリウム血症を有する日本人患者において良好な忍容性を示した。有害事象の多くは軽度で、維持期の臨床検査値に臨床的に意味のある平均値の変化は認められなかった。PCS に該当する臨床検査値の発現は低かった。
 - 維持期において、高頻度に認められた有害事象は上咽頭炎 (24.0%)、末梢性浮腫 (15.3%) 及び高血圧 (15.3%) であった。
 - 治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象は維持期に 20.0%で報告された。高頻度に認められたものは、便秘 (6.7%)、末梢性浮腫 (4.0%) 及び高血圧 (2.7%) であった。
 - 重篤な有害事象は維持期の 18.0%に認められた。うっ血性心不全 (2.7%)、肺炎 (2.0%)、白内障 (1.3%) を除き、2 例以上で報告された重篤な有害事象はなかった。
 - 維持期において、注目すべき有害事象の浮腫関連事象、高血圧、心不全は、これまでの試験結果と一貫性が認められ、新たな安全性シグナルは特定されなかった。
 - 維持期において、投与中止に至った有害事象は 8.0%で報告された。
 - 19.3%の患者が低カリウム血症を呈した。また、心室細動の重篤な有害事象が報告された 1 例で、事象発現時の S-K 値は 3.2 mmol/L であった。
- 全体として、有害事象の種類及び発現頻度はこれまでの臨床開発プログラムで認められたプロファイルと概ね同様であった。新たな安全性上所見は特定されなかった。

DIALIZE 試験

- 治験薬の曝露期間は高く、治療群間で同程度であり、試験結果の解釈に影響はなかった。
- 全体的な有害事象プロファイルは治療群間で同様であった。
- 重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は少なく、治療群間で同程度であった。
- 試験中に 1 例が死亡した (ZS 群；治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された)

- バイタルサイン、心電図に経時的に臨床的に意味のある変化はなく、治療群間でも臨床的に意味のある差はなかった。
- 臨床検査値について、臨床的に意味のある経時的な変化はなく、治療群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。
- 各治療群で、透析前に低カリウム血症（S-K 値<3.5 mmol/L）が各 5 例に認められた。
- IDWG に治療群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。
- 全体として、ZS による治療に安全性上の懸念は認められず、ZS は血液透析を受けている高カリウム血症患者において、許容可能な安全性プロファイルを有していた。
- 日本人集団における安全性の結果は、全体集団と同様であった。

4 つの評価資料の試験のうち、HARMONIZE Global 試験及び DIALIZE 試験について、サブグループ解析を実施した結果、安全性所見はサブグループを通して、概ね一貫していた。

また、参考資料である ZS-002、ZS-003 及び ZS-004 試験の併合解析時の補正期における、プラセボと ZS 10 g tid 群での有害事象発現率は同様であった。また、有害事象の基本語レベルでは、ZS 10 g tid 投与で認められた有害事象は全て発現率 2.0%未満で、死亡例はなく、ZS 10 g tid 投与で認められた重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は少数であった。この結果は J-DFS 試験及び HARMONIZE Global 試験結果を支持するものであった。

ZS-003 試験及び ZS-004 試験の併合解析では、維持期における有害事象の全般的な発現率はプラセボと同様であり、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は少数であった。また、浮腫関連の事象がプラセボ群と比較して、ZS 10 g 群及び ZS 15 g 群で高かった。これらは、HARMONIZE Global 試験の結果と一貫性が認められた。参考資料の試験で認められた合計 10 例の死亡例はいずれも、心腎臓疾患の既往を有しており、J-LTS 試験で認められた死亡例も併存疾患を有していた。HARMONIZE Global 試験では死亡例は認められなかった。

長期投与について、J-LTS 試験の最終解析より、ZS は 12 カ月間にわたって良好な忍容性が認められ、この結果は ZS-004E 試験及び ZS-005 試験の長期投与の結果と全体として概ね一貫するものであった。

臨床検査値について、HARMONIZE Global 試験及び J-LTS 試験の維持期において、低カリウム値を呈する患者が認められ、参考資料の試験においても用量依存的な低カリウム血症（3.5 mmol/L 未満）の発現が認められていた。

ZS の副作用は、低カリウム血症及び浮腫関連事象であり、これらの副作用は、グローバル臨床プログラムから蓄積されたデータの解析により特定された。

以上より、J-DFS 試験、HARMONIZE Global 試験及び J-LTS 試験における ZS の安全性プロファイルは、ZS のこれまでの臨床試験で認められたものと概ね同様であり、参考資料である ZS-002、ZS-003、ZS-004、ZS-004E、ZS-005 試験結果によって支持される内容であった。

さらに、DIALIZE 試験から、血液透析治療を受けている高カリウム血症患者においても、ZS 治療による安全性上の懸念は認められなかった。

結論として、ZS は非透析治療下の高カリウム血症患者及び血液透析治療下の高カリウム血症患者の両方において、安全かつ忍容性良好であることが確認された。

第2部 CTDの概要

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

版番号：■

2.7.4.8 臨床的安全性 付録
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。

表目次

表 1	維持期：発現時期別及び基本語別の有害事象（J-LTS 試験、安全性解析対象 集団）	3

表 1 維持期：発現時期別及び基本語別の有害事象（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）

基本語	初回投与から有害事象発現までの期間（日）[a]						
	1-7 (N=150)	8-30 (N=149)	31-90 (N=145)	91-180 (N=139)	181-270 (N=130)	271-360 (N=127)	>360 (N=103)
有害事象	10 (6.7)	32 (21.5)	55 (37.9)	65 (46.8)	57 (43.8)	55 (43.3)	4 (3.9)
腹部不快感	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0
腹部膨満	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0
下腹部痛	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
上腹部痛	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.8)	0	0
後天性陰嚢水腫	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
急性腎障害	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
節足動物咬傷アレルギー	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
裂肛	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
不安定狭心症	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
大動脈瘤	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
大動脈弁狭窄	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
不整脈	2 (1.3)	0	0	0	0	0	0
関節痛	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	4 (3.1)	0
関節炎	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.8)	0
節足動物咬傷	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
喘息	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0
心房細動	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0
背部痛	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.5)	1 (0.8)	0
胆管結石	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0

表 1 維持期：発現時期別及び基本語別の有害事象（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）

基本語	初回投与から有害事象発現までの期間（日）[a]						
	1-7 (N=150)	8-30 (N=149)	31-90 (N=145)	91-180 (N=139)	181-270 (N=130)	271-360 (N=127)	>360 (N=103)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血圧上昇	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
気管支炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0
心不全	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0
急性心不全	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
慢性心不全	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
うっ血性心不全	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.8)	0	0
頸動脈狭窄	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
白内障	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	3 (2.4)	0
蜂巣炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
口唇炎	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
胸痛	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
肝斑	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
慢性腎臓病	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (1.0)
結膜炎	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0
便秘	1 (0.7)	1 (0.7)	5 (3.4)	3 (2.2)	6 (4.6)	4 (3.1)	0
挫傷	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	3 (2.3)	1 (0.8)	0
咳嗽	0	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
肘部管症候群	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

表 1 維持期：発現時期別及び基本語別の有害事象（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）

基本語	初回投与から有害事象発現までの期間（日）[a]						
	1-7 (N=150)	8-30 (N=149)	31-90 (N=145)	91-180 (N=139)	181-270 (N=130)	271-360 (N=127)	>360 (N=103)
膀胱炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
感音性難聴	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
脱水	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
齲歯	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0
接触皮膚炎	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.8)	0
糖尿病	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
糖尿病性腎症	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
糖尿病性ニューロパチー	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
糖尿病網膜症	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.5)	0	0
下痢	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0
複視	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
浮動性めまい	0	0	0	1 (0.7)	0	3 (2.4)	0
体位性めまい	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
薬物性肝障害	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
ドライアイ	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0
消化不良	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0	0
排尿困難	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0
湿疹	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	2 (1.3)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
心電図Q T 延長	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

表 1 維持期：発現時期別及び基本語別の有害事象（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）

基本語	初回投与から有害事象発現までの期間（日）[a]						
	1-7 (N=150)	8-30 (N=149)	31-90 (N=145)	91-180 (N=139)	181-270 (N=130)	271-360 (N=127)	>360 (N=103)
腸炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
腱付着部症	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
心窩部不快感	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
鼻出血	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
紅斑	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
硬結性紅斑	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
眼瞼浮腫	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
眼瞼下垂	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0
顔面浮腫	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.8)	0
フィブリンDダイマー増加	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
体液貯留	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
びらん性胃炎	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.8)	0
胃腸炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
好気菌性胃腸炎	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (1.0)
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
全身性浮腫	0	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.5)	1 (0.8)	0
歯肉腫脹	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0
痛風	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0

表 1 維持期：発現時期別及び基本語別の有害事象（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）

基本語	初回投与から有害事象発現までの期間（日）[a]						
	1-7 (N=150)	8-30 (N=149)	31-90 (N=145)	91-180 (N=139)	181-270 (N=130)	271-360 (N=127)	>360 (N=103)
血腫	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
血尿	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
手骨折	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
頭部損傷	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
頭痛	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
熱中症	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
肝酵素異常	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
肝機能異常	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
脂肪肝	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
帯状疱疹	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0
高血糖	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
高リン酸塩血症	0	0	0	0	0	2 (1.6)	1 (1.0)
高血圧	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	9 (6.5)	5 (3.8)	5 (3.9)	0
緊張性膀胱	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
高尿酸血症	0	0	3 (2.1)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
感覚鈍麻	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
低血糖	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	4 (3.1)	1 (0.8)	0
低カリウム血症	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
低カリウム血症候群	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
低血圧	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

表 1 維持期：発現時期別及び基本語別の有害事象（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）

基本語	初回投与から有害事象発現までの期間（日）[a]						
	1-7 (N=150)	8-30 (N=149)	31-90 (N=145)	91-180 (N=139)	181-270 (N=130)	271-360 (N=127)	>360 (N=103)
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
血液量減少症	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
腸脛靱帯症候群	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
感染性皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
インフルエンザ	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (1.6)	0
不眠症	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
間欠性跛行	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
ラクナ梗塞	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
大腸ポリープ	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0
靱帯捻挫	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
口唇びらん	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
意識消失	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
遠隔転移を伴う肺癌	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
肺の悪性新生物	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
リンパ腫	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
記憶障害	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
筋痙縮	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0

表 1 維持期：発現時期別及び基本語別の有害事象（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）

基本語	初回投与から有害事象発現までの期間（日）[a]						
	1-7 (N=150)	8-30 (N=149)	31-90 (N=145)	91-180 (N=139)	181-270 (N=130)	271-360 (N=127)	>360 (N=103)
筋力低下	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0
筋骨格痛	1 (0.7)	0	2 (1.4)	0	0	0	0
筋肉痛	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
上咽頭炎	1 (0.7)	4 (2.7)	6 (4.1)	10 (7.2)	12 (9.2)	8 (6.3)	1 (1.0)
悪心	0	1 (0.7)	0	2 (1.4)	1 (0.8)	0	0
頸部痛	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
腎性貧血	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0
ネフローゼ症候群	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0
夜間頻尿	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)
腎疾患による浮腫	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	4 (2.7)	7 (4.8)	7 (5.0)	3 (2.3)	4 (3.1)	0
口腔咽頭痛	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
外耳炎	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
四肢痛	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
脾嚢胞	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
脾管拡張	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
歯周病	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
歯周炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
末梢動脈狭窄	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0

表 1 維持期：発現時期別及び基本語別の有害事象（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）

基本語	初回投与から有害事象発現までの期間（日）[a]						
	1-7 (N=150)	8-30 (N=149)	31-90 (N=145)	91-180 (N=139)	181-270 (N=130)	271-360 (N=127)	>360 (N=103)
咽頭炎	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
色素沈着障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
肺炎	0	1 (0.7)	2 (1.4)	0	3 (2.3)	0	0
頻尿	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
処置後瘻孔	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
湿性咳嗽	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
そう痒症	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0
腎盂腎炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
発熱	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
そう痒性皮疹	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
腎機能障害	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
気道感染	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
鼻炎	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0
鼻漏	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
肋骨骨折	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
副鼻腔炎	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0
皮膚擦過傷	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0

表 1 維持期：発現時期別及び基本語別の有害事象（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）

基本語	初回投与から有害事象発現までの期間（日）[a]						
	1-7 (N=150)	8-30 (N=149)	31-90 (N=145)	91-180 (N=139)	181-270 (N=130)	271-360 (N=127)	>360 (N=103)
皮膚カンジダ	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
身体症状症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
うつ滞性皮膚炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
斜視	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
滑液嚢腫	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
頻脈	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
腱炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
甲状腺新生物	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
耳鳴	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
扁桃炎	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0
歯痛	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0
一過性脳虚血発作	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
外傷性血腫	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
2型糖尿病	0	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.4)	0	2 (1.6)	0
未分化型肉腫	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
上気道感染	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
上気道の炎症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
尿閉	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0

表 1 維持期：発現時期別及び基本語別の有害事象（J-LTS 試験、安全性解析対象集団）

基本語	初回投与から有害事象発現までの期間（日）[a]						
	1-7 (N=150)	8-30 (N=149)	31-90 (N=145)	91-180 (N=139)	181-270 (N=130)	271-360 (N=127)	>360 (N=103)
尿中アルブミン／クレアチニン 比増加	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
心室性期外収縮	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
心室細動	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
回転性めまい	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
硝子体出血	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
嘔吐	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0
創傷	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
手首関節骨折	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0

MedDRA version 22.0

[a] Percentages are based on the number of patients in the SMF-MP who were still taking investigational product at the start of each time interval.

Patient with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term represented by the first onset date.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first MP dose and up to 1 day (2-day during QOD regimen) after the date of last MP dose.

Patients with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.

Sorted alphabetically for preferred term.

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

第2部 CTDの概要

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

版番号：■

2.7.5 参考文献

ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

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

目次

目次.....	2
2.7.5.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 (2.7.1)	3
2.7.5.2 臨床薬理試験 (2.7.2)	3
2.7.5.3 臨床の有効性 (2.7.3)	3
2.7.5.4 臨床的安全性 (2.7.4)	4

2.7.5.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 (2.7.1)

該当なし

2.7.5.2 臨床薬理試験 (2.7.2)

Angiolillo et al 2011

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;89(1):65-74.

Frelinger et al 2012

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;59(14):1304-11.

Holford 1986

Holford NH. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. Understanding the dose-effect relationship. Clin Pharmacokinet. 1986;11(6):483-504.

Kunze et al 1998

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

Rodushkin et al 1999

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.

Stangier et al 2008

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.

LASIX USPI

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/016273s061lbl.pdf

LIPITOR USPI

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020702s056lbl.pdf

PRADAXA USPI

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022512s028lbl.pdf

PLAVIX USPI

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020839s044lbl.pdf

2.7.5.3 臨床の有効性 (2.7.3)

該当なし

2.7.5.4 臨床的安全性 (2.7.4)

Bloomfield et al 1986

Bloomfield RL, Wilson DJ, Buckalew VM Jr. The incidence of diuretic-induced hypokalemia in two distinct clinic settings. J Clin Hypertens. 1986; 4: 331-8.

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.

Kotchen 2012

Kotchen TA. Antihypertensive therapy-associated hypokalemia and hyperkalemia: clinical implications. Hypertension. 2012; 59: 906-7.

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.

第2部 CTDの概要

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

版番号：■

2.7.6 個々の試験のまとめ
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。

目次

目次	2
略語及び専門用語一覧表	10
2.7.6.1 臨床試験の一覧表	12
2.7.6.2 個々の試験の概要	17
2.7.6.2.1 国際共同第 III 相試験（D9480C00002 試験）	17
2.7.6.2.1.1 症例の内訳	26
2.7.6.2.1.1.1 補正期	26
2.7.6.2.1.1.2 維持期	26
2.7.6.2.1.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性	27
2.7.6.2.1.2.1 補正期	27
2.7.6.2.1.2.2 維持期	28
2.7.6.2.1.3 有効性の評価	29
2.7.6.2.1.3.1 主要評価項目：維持期の投与 8 日目～29 日目の平均血清カリウム値	29
2.7.6.2.1.3.2 副次評価項目	31
2.7.6.2.1.4 安全性の評価	36
2.7.6.2.1.4.1 曝露量	36
2.7.6.2.1.4.2 有害事象	38
2.7.6.2.1.4.3 死亡	45
2.7.6.2.1.4.4 その他の重篤な有害事象	45
2.7.6.2.1.4.5 投与中止に至った有害事象	46
2.7.6.2.1.4.6 その他の重要な有害事象	47
2.7.6.2.1.4.7 臨床検査値	48
2.7.6.2.1.4.8 バイタルサイン	48
2.7.6.2.1.4.9 心電図	49
2.7.6.2.1.5 結論	49
2.7.6.2.2 国内用量設定試験（D9482C00002 試験）	50
2.7.6.2.2.1 症例の内訳	54
2.7.6.2.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性	55
2.7.6.2.2.3 有効性の評価	58
2.7.6.2.2.3.1 主要評価項目：治験薬初回投与後 48 時間における血清カリウム値の exponential rate of change	58
2.7.6.2.2.3.2 副次評価項目	59
2.7.6.2.2.4 安全性の評価	67
2.7.6.2.2.4.1 曝露量	67
2.7.6.2.2.4.2 有害事象	68
2.7.6.2.2.4.3 死亡	71
2.7.6.2.2.4.4 その他の重篤な有害事象	71
2.7.6.2.2.4.5 投与中止に至った有害事象	71
2.7.6.2.2.4.6 その他の重要な有害事象	71
2.7.6.2.2.4.7 臨床検査値	71
2.7.6.2.2.4.8 バイタルサイン	72
2.7.6.2.2.4.9 心電図	72
2.7.6.2.2.5 結論	73

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

2.7.6.2.3	国内長期投与試験（D9482C00001 試験）	74
2.7.6.2.3.1	症例の内訳	81
2.7.6.2.3.2	人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性	82
2.7.6.2.3.3	有効性の評価	86
2.7.6.2.3.3.1	血清カリウム値の推移（補正期）	86
2.7.6.2.3.3.2	血清カリウム値の推移（維持期）	88
2.7.6.2.3.3.3	血清アルドステロン及び血清重炭酸塩の推移	94
2.7.6.2.3.3.4	患者報告アウトカム	96
2.7.6.2.3.3.5	探索的目的	96
2.7.6.2.3.4	安全性の評価	97
2.7.6.2.3.4.1	曝露量	97
2.7.6.2.3.4.2	有害事象	99
2.7.6.2.3.4.3	死亡	110
2.7.6.2.3.4.4	その他の重篤な有害事象	110
2.7.6.2.3.4.5	治験薬の投与中止に至った有害事象	113
2.7.6.2.3.4.6	その他の重要な有害事象	114
2.7.6.2.3.4.7	臨床検査値	115
2.7.6.2.3.4.8	バイタルサイン	117
2.7.6.2.3.4.9	心電図	117
2.7.6.2.3.5	結論	117
2.7.6.2.4	血液透析患者を対象とした国際共同第 III 相試験（D9480C00006 試験）	118
2.7.6.2.4.1	症例の内訳	125
2.7.6.2.4.2	人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性	125
2.7.6.2.4.3	有効性の評価	126
2.7.6.2.4.3.1	主要評価項目：最大透析間隔後の血清カリウム値の奏効例の割合	126
2.7.6.2.4.3.2	副次評価項目：レスキュー治療を受けた患者の割合	128
2.7.6.2.4.3.3	探索的評価項目：透析液中カリウム濃度を増加することができた患者の割合	129
2.7.6.2.4.3.4	その他の評価項目	130
2.7.6.2.4.4	安全性の評価	133
2.7.6.2.4.4.1	曝露量	133
2.7.6.2.4.4.2	有害事象	135
2.7.6.2.4.4.3	死亡	141
2.7.6.2.4.4.4	その他の重篤な有害事象	142
2.7.6.2.4.4.5	治験薬の投与中止に至った有害事象	143
2.7.6.2.4.4.6	臨床検査値	144
2.7.6.2.4.4.7	バイタルサイン	145
2.7.6.2.4.4.8	心電図	145
2.7.6.2.4.4.9	透析間体重増加	145
2.7.6.2.4.5	結論	145
2.7.6.2.5	海外第 II 相試験（ZS-002 試験）	146
2.7.6.2.5.1	症例の内訳	149
2.7.6.2.5.2	人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性	149
2.7.6.2.5.3	有効性の評価	149
2.7.6.2.5.4	薬力学の評価	150
2.7.6.2.5.5	安全性の評価	150
2.7.6.2.5.5.1	有害事象	150
2.7.6.2.5.5.2	臨床検査	150

2.7.6.2.5.5.3	バイタルサイン	151
2.7.6.2.5.5.4	心電図	151
2.7.6.2.5.6	結論	151
2.7.6.2.6	海外第 III 相比較試験（ZS-003 試験）	152
2.7.6.2.6.1	症例の内訳	156
2.7.6.2.6.2	人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性	157
2.7.6.2.6.3	有効性の評価	157
2.7.6.2.6.4	安全性の評価	158
2.7.6.2.6.4.1	有害事象	158
2.7.6.2.6.4.2	臨床検査値	159
2.7.6.2.6.4.3	バイタルサイン	159
2.7.6.2.6.4.4	心電図	159
2.7.6.2.6.5	結論	159
2.7.6.2.7	海外第 III 相比較試験（ZS-004 試験）	161
2.7.6.2.7.1	症例の内訳	165
2.7.6.2.7.2	人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性	166
2.7.6.2.7.3	有効性の評価	166
2.7.6.2.7.4	安全性の評価	167
2.7.6.2.7.4.1	有害事象	167
2.7.6.2.7.4.2	臨床検査値	168
2.7.6.2.7.4.3	バイタルサイン	168
2.7.6.2.7.4.4	心電図	169
2.7.6.2.7.4.5	規定外の来院及び入院、その他	169
2.7.6.2.7.5	結論	169
2.7.6.2.8	海外第 III 相長期投与試験（ZS-004E 試験）	170
2.7.6.2.8.1	症例の内訳	174
2.7.6.2.8.2	人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性	175
2.7.6.2.8.3	有効性の評価	175
2.7.6.2.8.4	安全性の評価	176
2.7.6.2.8.4.1	曝露量	176
2.7.6.2.8.4.2	有害事象	176
2.7.6.2.8.4.3	臨床検査値	177
2.7.6.2.8.4.4	バイタルサイン及び心電図	177
2.7.6.2.8.5	結論	177
2.7.6.2.9	海外第 III 相長期投与試験（ZS-005 試験）	178
2.7.6.2.9.1	症例の内訳	181
2.7.6.2.9.2	人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性	181
2.7.6.2.9.3	有効性の評価	181
2.7.6.2.9.4	安全性の評価	183
2.7.6.2.9.4.1	曝露量	183
2.7.6.2.9.4.2	有害事象	183
2.7.6.2.9.4.3	臨床検査値及びバイタルサイン	184
2.7.6.2.9.4.4	心電図	184
2.7.6.2.9.5	結論	184
2.7.6.2.10	海外第 I 相試験（ZS-006 試験）	185
2.7.6.2.10.1	症例の内訳	187

2.7.6.2.10.2	人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性	187
2.7.6.2.10.3	薬力学の評価.....	187
2.7.6.2.10.4	安全性の評価.....	188
2.7.6.2.10.5	結論	188
2.7.6.2.11	海外第Ⅰ相薬物相互作用試験（ZS-009 試験）	189
2.7.6.2.11.1	症例の内訳	191
2.7.6.2.11.2	人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性	192
2.7.6.2.11.3	薬物動態の評価.....	192
2.7.6.2.11.4	安全性の評価.....	192
2.7.6.2.11.5	結論	193

表目次

表 1	臨床試験一覧表	12
表 2	試験方法の概要（D9480C00002 試験）	17
表 3	試験スケジュール（検査・評価等の詳細）：補正期（D9480C00002 試験）	23
表 4	試験スケジュール（検査・評価等の詳細）：維持期（D9480C00002 試験）	25
表 5	症例の内訳：補正期（D9480C00002 試験）	26
表 6	症例の内訳：維持期（D9480C00002 試験）	27
表 7	ベースラインの疾患特性（最大の解析対象集団）：補正期（D9480C00002 試験）	28
表 8	ベースラインの疾患特性（最大の解析対象集団）：維持期（D9480C00002 試験）	29
表 9	維持期の投与 8 日目～29 日目の血清カリウム値の混合効果モデルによる解析（最大の解析対象集団）：維持期（D9480C00002 試験）	30
表 10	投与 29 日目（維持期終了時）に正常血清カリウム値が維持されていた患者の割合のロジスティック回帰分析（最大の解析対象集団）：維持期（D9480C00002 試験）	34
表 11	投与 8 日目～29 日目に正常血清カリウム値が維持されていた日数の線形回帰分析（最大の解析対象集団）：維持期（D9480C00002 試験）	35
表 12	高カリウム血症発現までの時間の Cox 回帰分析（最大の解析対象集団）：維持期（D9480C00002 試験）	36
表 13	治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）：補正期（D9480C00002 試験）	37
表 14	治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）：維持期（D9480C00002 試験）	38
表 15	有害事象の要約（安全性解析対象集団）：補正期（D9480C00002 試験）	39
表 16	有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）：補正期（D9480C00002 試験）	39
表 17	有害事象の要約（安全性解析対象集団）：維持期（D9480C00002 試験）	41
表 18	有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）：維持期（D9480C00002 試験）	42
表 19	治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）：維持期（D9480C00002 試験）	45
表 20	重篤な有害事象（安全性解析対象集団）：維持期（D9480C00002 試験）	46

表 21	投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）：維持期（D9480C00002 試験）	47
表 22	試験方法の概要（D9482C00002 試験）	50
表 23	試験スケジュール（検査・評価等の詳細）（D9482C00002 試験）	54
表 24	症例の内訳（D9482C00002 試験）	55
表 25	人口統計学的特性（最大の解析対象集団）（D9482C00002 試験）	55
表 26	ベースラインの他の基準値の特性（最大の解析対象集団）（D9482C00002 試験）	57
表 27	治験薬初回投与後 48 時間における血清カリウム値の exponential rate of change の random slope model による解析（最大の解析対象集団）（D9482C00002 試験）	59
表 28	初回投与後 48 時間に正常血清カリウム値を達成した患者の割合のロジスティック回帰分析（最大の解析対象集団）（D9482C00002 試験）	59
表 29	初回投与後 24 時間における血清カリウム値の exponential rate of change の random slope model による解析（最大の解析対象集団）（D9482C00002 試験）	60
表 30	初回投与後 24 時間に正常血清カリウム値を達成した患者の割合のロジスティック回帰分析（最大の解析対象集団）（D9482C00002 試験）	61
表 31	正常血清カリウム値を達成した患者の割合の経時的推移（最大の解析対象集団）（D9482C00002 試験）	62
表 32	血清カリウム値の経時的推移（最大の解析対象集団）（D9482C00002 試験）	63
表 33	血清カリウム値正常化までの時間（最大の解析対象集団）（D9482C00002 試験）	65
表 34	血清カリウム値が 0.5 mmol/L 低下するまでの時間（最大の解析対象集団）（D9482C00002 試験）	66
表 35	治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）（D9482C00002 試験）	68
表 36	有害事象の要約（安全性解析対象集団）（D9482C00002 試験）	69
表 37	有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（D9482C00002 試験）	70
表 38	治験薬と関連ありと判断された有害事象（安全性解析対象集団）（D9482C00002 試験）	71
表 39	投与期間中の血清カリウム値が 3.5 mmol/L 未満及び 3.0 mmol/L 未満となった患者の割合（安全性解析対象集団）（D9482C00002 試験）	72
表 40	試験方法の概要（D9482C00001 試験）	74
表 41	試験スケジュール（検査・評価等の詳細）：補正期（D9482C00001 試験）	79
表 42	試験スケジュール（検査・評価等の詳細）：維持期（D9482C00001 試験）	80
表 43	症例の内訳（D9482C00001 試験）	82
表 44	人口統計学的特性（安全性解析対象集団）（D9482C00001 試験）	82
表 45	患者の特性（安全性解析対象集団）（D9482C00001 試験）	84
表 46	ベースラインの他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（D9482C00001 試験）	85

表 47	補正期の血清カリウム値の推移（補正期の最大の解析対象集団） （D9482C00001 試験）	87
表 48	投与後 24、48、72 時間に正常カリウム値を達成した患者の割合（補正期の最大の解析対象集団）（D9482C00001 試験）	88
表 49	維持期の各来院日に正常カリウム値が維持されていた患者の割合（維持期の最大の解析対象集団）（D9482C00001 試験）	89
表 50	平均血清カリウム値が 5.1 mmol/L 以下及び 5.5 mmol/L 以下を示した患者の割合（維持期の最大の解析対象集団）（D9482C00001 試験）	90
表 51	患者の平均血清カリウム値と記述統計量（維持期の最大の解析対象集団） （D9482C00001 試験）	91
表 52	血清カリウム値の維持期の最終投与時から試験終了時来院までの変化量（維持期の最大の解析対象集団）（D9482C00001 試験）	93
表 53	維持期中に正常カリウム値が維持されていた日数（維持期の最大の解析対象集団）（D9482C00001 試験）	94
表 54	血清アルドステロン及び血清重炭酸塩の推移（維持期の最大の解析対象集団） （D9482C00001 試験）	95
表 55	血清アルドステロン及び血清重炭酸塩が正常な患者の割合（維持期の最大の解析対象集団）（D9482C00001 試験）	96
表 56	患者質問票に基づく低用量の ZS（隔日投与又は 1 日 1 回投与）に関する患者の好み（維持期の安全性解析対象集団）（D9482C00001 試験）	97
表 57	維持期の治験薬への曝露状況（維持期の安全性解析対象集団） （D9482C00001 試験）	98
表 58	維持期の用量別の治験薬への曝露状況（維持期の安全性解析対象集団） （D9482C00001 試験）	99
表 59	有害事象の要約（補正期及び維持期の安全性解析対象集団）（D9482C00001 試験）	100
表 60	補正期の有害事象（補正期の安全性解析対象集団）（D9482C00001 試験） ..	101
表 61	維持期の有害事象（維持期の安全性解析対象集団）（D9482C00001 試験） ..	102
表 62	治験薬と関連ありと判断された維持期の有害事象（維持期の安全性解析対象集団）（D9482C00001 試験）	109
表 63	維持期の重篤な有害事象（維持期の安全性解析対象集団）（D9482C00001 試験）	112
表 64	維持期の治験薬の投与中止に至った有害事象（維持期の安全性解析対象集団） （D9482C00001 試験）	114
表 65	維持期の注目すべき有害事象（維持期の安全性解析対象集団） （D9482C00001 試験）	115
表 66	維持期の血清カリウム値が 3.5 mmol/L 未満、3.0 mmol/L 未満、及び 2.5 mmol/L 未満となった患者の割合（維持期の安全性解析対象集団） （D9482C00001 試験）	116
表 67	試験方法の概要（D9480C00006 試験）	118
表 68	試験スケジュール（スクリーニング期間）（D9480C00006 試験）	122
表 69	試験スケジュール（治療期間及び追跡調査期間）（D9480C00006 試験）	123

表 70	症例の内訳 (D9480C00006 試験)	125
表 71	人口統計学的特性 (最大の解析対象集団) (D9480C00006 試験)	126
表 72	最大透析間隔後の血清カリウム値の奏効例の割合 (最大の解析対象集団) (D9480C00006 試験)	127
表 73	評価期間中に透析前血清カリウム値が正常であった患者の割合 (最大の解析 対象集団) (D9480C00006 試験)	127
表 74	評価期間中に透析前血清カリウム値が 3.5 mmol/L 以上 5.5 mmol/L 以下で あった患者の割合 (最大の解析対象集団) (D9480C00006 試験)	128
表 75	レスキュー治療の要約 (最大の解析対象集団) (D9480C00006 試験)	128
表 76	透析液中カリウム濃度を増加することができた患者の割合 (最大の解析対象 集団) (D9480C00006 試験)	129
表 77	血清カリウム値の透析前後の差の要約 (最大の解析対象集団) (D9480C00006 試験)	131
表 78	透析前の血清カリウム値と透析液中カリウム濃度の差の要約 (最大の解析対 象集団) (D9480C00006 試験)	132
表 79	治験薬の曝露期間 (安全性解析対象集団) (D9480C00006 試験)	134
表 80	用量調節期間中の治験薬の用量 (安全性解析対象集団) (D9480C00006 試験)	135
表 81	有害事象の要約 (安全性解析対象集団) (D9480C00006 試験)	136
表 82	有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団) (D9480C00006 試験)	137
表 83	治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団) (D9480C00006 試験)	141
表 84	死亡に至った有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団) (D9480C00006 試 験)	142
表 85	重篤な有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団) (D9480C00006 試験) ..	143
表 86	治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団) (D9480C00006 試験)	144
表 87	試験方法の概要 (ZS-002 試験)	146
表 88	試験方法の概要 (ZS-003 試験)	152
表 89	試験方法の概要 (ZS-004 試験)	161
表 90	試験方法の概要 (ZS-004E 試験)	170
表 91	試験方法の概要 (ZS-005 試験)	178
表 92	試験方法の概要 (ZS-006 試験)	185
表 93	試験方法の概要 (ZS-009 試験)	189

図目次

図 1	試験のフローチャート (D9480C00002 試験)	22
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 (D9480C00002 試験)	31

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

図 3	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（D9480C00002 試験）	32
図 4	血清カリウム値正常化までの時間の Kaplan-Meier 曲線（最大の解析対象集団）：補正期（D9480C00002 試験）	33
図 5	正常血清カリウム値が維持されていた患者の割合（95%信頼区間）の推移（最大の解析対象集団）：維持期（D9480C00002 試験）	34
図 6	試験のフローチャート（D9482C00002 試験）	53
図 7	血清カリウム値の経時的推移（平均値±標準偏差）（最大の解析対象集団）（D9482C00002 試験）	64
図 8	血清カリウム値正常化までの時間の Kaplan-Meier 曲線（最大の解析対象集団）（D9482C00002 試験）	65
図 9	血清カリウム値が 0.5 mmol/L 低下するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（最大の解析対象集団）（D9482C00002 試験）	67
図 10	試験のフローチャート（D9482C00001 試験）	78
図 11	血清カリウム値の平均値（標準偏差）の推移（維持期の最大の解析対象集団）（D9482C00001 試験）	92
図 12	試験のフローチャート（D9480C00006 試験）	121
図 13	測定時点ごとの血清カリウム値の平均値の推移（最大の解析対象集団）（D9480C00006 試験）	130

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
AUC	Area under plasma concentration-time curve: 血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	Area under plasma concentration-time curve from zero until the time of the last concentration above the limit of quantification: 投与後 0 時間から定量限界以上の最終濃度測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under plasma concentration-time curve from zero to infinity: 投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index: ボディ・マス・インデックス
BNP	Brain natriuretic peptide: 脳性ナトリウム利尿ペプチド
BUN	Blood urea nitrogen: 血中尿素窒素
Ca	Calcium: カルシウム
CI	Confidence interval: 信頼区間
CKD	Chronic kidney disease: 慢性腎臓病
C _{max}	Maximum plasma concentration: 最高血漿中濃度
DSMB	Independent Data Safety Monitoring Board: 独立安全性データモニタリング委員会
ECG	Electrocardiogram: 心電図
eGFR	Estimated glomerular filtration rate: 推算糸球体濾過率
EOS	End of study visit: 試験終了時来院
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension
GFR	Glomerular filtration rate: 糸球体濾過率
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: 医薬品規制調和国際会議
i-STAT	Portable blood analyser: 携帯型血液分析機器
ITT	Intent-to-Treat
K	Potassium: カリウム
KIM-1	Kidney injury molecule 1
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities: ICH 国際医薬用語集
Mg	Magnesium: マグネシウム
Na	Sodium: ナトリウム
NGAL	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: 好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン
PCS 基準	Potentially clinically significant criteria: 臨床的に重要と考えられる（臨床検査値異常又はバイタルサインの）基準
PT	Preferred term: 基本語
QD	Once daily: 1 日 1 回
QOD	Every other day: 隔日
QTc	Corrected QT interval: 補正 QT 間隔
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazett's correction factor: Bazett 法により心拍数で補正した QT 間隔

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

略語及び専門用語	用語の説明
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's correction factor: Fridericia 法により心拍数で補正した QT 間隔
RAAS	Renin-angiotensin-aldosterone system: レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系
SF-36 v2	36-Item Short Form Health Survey Version 2
S-K	Serum potassium [K ⁺]: 血清カリウム
SMQ	Standardised Medical Dictionary for Regulatory Activities Query: MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class: 器官別大分類
t _{1/2}	Elimination half-life: 消失半減期
TID	Three times a day: 1 日 3 回
T _{max}	Time to maximum plasma concentration: 最高血漿中濃度到達時間
ZS	Sodium zirconium cyclosilicate hydrate: ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

2.7.6.1 臨床試験の一覧表

表 1 臨床試験一覧表

試験の相 試験の種類 (資料の取扱い)	治験コード 実施国	試験報告書 を添付した場所	試験の目的	試験の デザイン 及び 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断 名	投与 期間	試験の 進行状況 報告書の種類
第 III 相 安全性 有効性 (評価資料)	D9480C00002 (HARMONIZ E Global) 日本、ロシア、 韓国、台湾	5.3.5.1.5	正常カリウム値を維持 する目的で ZS を投与 したときの 有効性及び 安全性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	補正期： ZS 10 g TID 経口 維持期： ZS 5 g、10 g 又は プラセボ QD 経口	補正期： 267 (68) 例 (全体 [日本人] ； 以下同順) 維持期： 248 (66) 例 (ZS 5 g 群 99 [26] 例、ZS 10 g 群 99 [27] 例、 プラセボ群 50 [13] 例)	高カリウム 血症患者	補正期： 48 時間 維持期： 28 日間	完了 完全な報告書
第 II 相／第 III 相 有効性 安全性 (評価資料)	D9482C00002 (J-DFS) 日本	5.3.5.1.4	ZS 5 g TID 及び ZS 10 g TID の 有効性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	ZS 5 g、10 g 又は プラセボ TID 経口	103 例 (ZS 5 g 群 34 例、ZS 10 g 群 36 例、 プラセボ群 33 例)	高カリウム 血症患者	48 時間	完了 完全な報告書
第 III 相 有効性 安全性 (評価資料)	D9482C00001 (J-LTS) 日本	5.3.5.2.3	長期安全性 及び有効性	多施設共同 非盲検 用量増減レジ メン	補正期： ZS 10 g TID 経口 維持期： ZS 2.5 g QD (又は 5 g QOD) ～ 15 g QD 経口	150 例	高カリウム 血症患者	補正期： 24、48、 又は 72 時間 維持期： 最長 1 年 間	完了 完全な報告書

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

表 1 臨床試験一覧表

試験の相 試験の種類 (資料の取扱い)	治験コード 実施国	試験報告書を 添付した場所	試験の目的	試験の デザイン 及び 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断 名	投与 期間	試験の 進行状況 報告書の種類
後期第 III 相 有効性 安全性 (評価資料)	D9480C00006 (DIALIZE) 日本、ロシア、英国、米国	5.3.5.1.6	血液透析患者に ZS を投与したときの有効性及び安全性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	非透析日に ZS 5 ～15 g 又はプラ セボ QD 経口	196 (56) 例 (ZS 群 97 [28] 例、プラセ ボ群 99 [28] 例) (全体 [日本人])	維持血液透 析を週 3 回 受け、高カリ ウム血症の治 療が適応とな る末期腎不全 患者	8 週間	完了 完全な報告書
第 II 相 有効性 薬力学 安全性 (参考資料)	ZS-002 米国	5.3.5.1.1	3 用量の ZS を投与したときの安全性、忍容性、有効性、及び薬力学	多施設共同 前向き 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増レジ メン	ZS 0.3 g、3 g、10 g 又はプラセボ TID 経口	90 例 (ZS 0.3 g 群 12 例、ZS 3 g 群 24 例、 ZS 10 g 群 24 例、プラ セボ群 30 例)	CKD 及び 高カリウム血 症を有する患 者	2～4 日間	完了 完全な報告書

表 1 臨床試験一覧表

試験の相 試験の種類 (資料の取扱い)	治験コード 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験のデザイン 及び 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の 進行状況 報告書の種類
第 III 相 有効性 安全性 (参考資料)	ZS-003 米国、オーストラリア、南 アフリカ	5.3.5.1.2	4 用量の ZS を投与した ときの安全性 及び有効性	多施設共同 前向き 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	補正期： ZS 1.25 g、 2.5 g、5 g、10 g 又はプラセボ TID 経口 維持期： 補正期 ZS 群 ZS 1.25 g、 2.5 g、5 g、10 g 又はプラセボ QD 経口 補正期プラセボ 群 ZS 1.25 g 又は 2.5 g QD 経口	補正期：753 例 (ZS 1.25 g 群 154 例、ZS 2.5 g 群 141 例、ZS 5 g 群 157 例、ZS 10 g 群 143 例、プラセボ群 158 例) 維持期：543 例 補正期 ZS 群 447 例 (ZS 1.25 g 群 49 例、 ZS 2.5 g 群 54 例、ZS 5 g 群 65 例、ZS 10 g 群 63 例、プラセボ群 216 例) 補正期プラセボ群 96 例 (ZS 1.25 g 群 46 例、ZS 2.5 g 群 50 例)	軽度から中 等度の高カリウム血症 患者	補正期： 48 時間 維持期： 12 日間	完了 完全な報告書
第 III 相 有効性 安全性 (参考資料)	ZS-004 米国、オーストラリア、南 アフリカ	5.3.5.1.3	正常カリウム値を維持 する目的で 3 用量の ZS を投与した ときの安全性 及び有効性	多施設共同 前向き 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	補正期： ZS 10 g TID 経口 維持期： ZS 5 g、10 g、 15 g 又はプラセ ボ QD 経口	補正期：258 例 維持期：237 例 (ZS 5 g 群 45 例、ZS 10 g 群 51 例、ZS 15 g 群 56 例、プラセボ群 85 例)	高カリウム 血症患者	補正期： 48 時間 維持期： 28 日間	完了 完全な報告書

表 1 臨床試験一覧表

試験の相 試験の種類 (資料の取扱い)	治験コード 実施国	試験報告書を 添付した場所	試験の目的	試験の デザイン 及び 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断 名	投与 期間	試験の 進行状況 報告書の種類
第 III 相 有効性 安全性 (参考資料)	ZS-004E 米国、オーストラリア、南 アフリカ	5.3.5.2.1	長期安全性 及び有効性	多施設共同 非盲検 非対照 用量増減レジ メン	補正期： ZS 10 g TID 経口 維持期： ZS 5 g QOD～15 g QD 経口	補正期：2 例 維持期のみ：121 例 合計：123 例	高カリウム 血症患者	補正期： 最長 48 時間 維持期： 最長 336 日間	完了 完全な報告書
第 III 相 有効性 安全性 (参考資料)	ZS-005 米国、オーストラリア、ド イツ、英国、 オランダ、南 アフリカ	5.3.5.2.2	長期安全性 及び有効性	多施設共同 前向き 非盲検 非対照 用量増減レジ メン	補正期： ZS 10 g TID 経口 維持期 ZS 5 g QOD～15 g QD 経口	補正期：751 例 維持期：746 例	高カリウム 血症患者	補正期： 最長 72 時間 維持期： 最長 12 カ月間	完了 完全な報告書
第 I 相 薬力学 安全性 (参考資料)	ZS-006 米国	5.3.4.1.1	ZS がナト リウム及び カリウムの 排泄に及ぼ す影響	非盲検 非対照	ZS 5 g 又は 10 g QD 経口	30 例 (ZS 5 g 群 15 例、ZS 10 g 群 15 例)	健康被験者	4 日間	完了 完全な報告書

表 1 臨床試験一覧表

試験の相 試験の種類 (資料の取扱い)	治験コード 実施国	試験報告書を 添付した場所	試験の目的	試験の デザイン 及び 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断 名	投与 期間	試験の 進行状況 報告書の種類
第 I 相 薬物相互作用 (参考資料)	ZS-009 米国	5.3.3.4.1	9 種類の薬剤の単回投与時の薬物動態に ZS が及ぼす影響	単回投与 非盲検 単一順序クロスオーバー	投与期 1： 以下の薬剤を 単回経口投与 クロピドグレル 75 mg、ダビガ トラン 75 mg、 glipizide 5 mg、ロ サルタン 25 mg、 フロセミド 20 mg、アトルバ スタチン 10 mg、 アムロジピン 5 mg、ワルファ リン 5 mg、レボ チロキシシン 50 µg 投与期 2： 上記薬剤と ZS 10 g を単回経口 投与	合計： 193 例、190 例 (投与期 1、2；以下 同順) クロピドグレル群： 24 例、24 例、ダビガ トラン群：24 例、24 例、glipizide 群：24 例、24 例、ロサルタ ン群：18 例、18 例、 フロセミド群：24 例、24 例、アトルバ スタチン群：24 例、 24 例、アムロジピン 群：19 例、18 例、ワ ルファリン群：18 例、18 例、レボチロ キシシン群：18 例、16 例	健康被験者	対象薬 剤： 投与期 1 及び 2 に それぞれ 単回投与 ZS： 投与期 2 に単回投 与	完了 完全な報告書

2.7.6.2 個々の試験の概要

2.7.6.2.1 国際共同第 III 相試験（D9480C00002 試験）

試験方法の概要を表 2 に示す。

表 2 試験方法の概要（D9480C00002 試験）

項目	内容
治験実施計画書 標題	高カリウム血症患者を対象としたジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物（ZS）の安全性及び有効性を検討する多施設共同、前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相試験－HARMONIZE Global
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相試験 試験のフローチャートを図 1 に、試験スケジュールを表 3 及び表 4 に示す。 本試験は、スクリーニング期間（1 日）、補正期（48 時間、非盲検で ZS を投与）、維持期（28 日間、ZS 又はプラセボのいずれかに無作為割付けして投与）、及び追跡調査期間（治験薬最終投与後 7 日間 [±1 日]）で構成された。 スクリーニング期間中に患者の適格性を確認するため、検査・評価等を実施した。補正期における治験薬初回投与前 1 日以内に全てのベースラインパラメータを測定／収集した。補正期には、患者に非盲検下で ZS 10 g を 1 日 3 回（TID）、48 時間にわたり経口投与した。投与 3 日目の午前中に携帯型血液分析機器（i-STAT®）で測定した血清カリウム（S-K）値が正常 S-K 値（3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下）であった患者は、二重盲検法による 28 日間の維持期に移行し、ZS 5 g、ZS 10 g 又はプラセボを 1 日 1 回（QD）経口投与する群に 2:2:1 の比で無作為に割り付けた。無作為割付けは実施国で層別して実施した。維持期において、治験薬は 28 日間投与した。治験薬最終投与後 7 日（±1 日）に試験終了時来院（EOS）を実施した。 維持期に移行しない患者については、補正期における治験薬最終投与後 7 日（±1 日）に EOS を実施した。
目的	【主要目的】 ベースライン時に高カリウム血症（60 分の間隔で測定した i-STAT による S-K 値が 2 回連続して 5.1 mmol/L 以上）を呈する患者のうち、補正期終了後に正常 S-K 値（3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下）に達した患者を対象に、正常 S-K 値を維持する目的で 2 用量（5 g 及び 10 g）の ZS を 28 日間 QD 経口投与したときの有効性（平均 S-K 値）を評価する。 【副次的目的】 <u>補正期：</u> - 非盲検で ZS を投与したときの、投与後 48 時間に正常 S-K 値に達した患者の割合を評価する。 <u>維持期：</u> - 高カリウム血症患者における ZS の有効性を以下の部分集団について評価する^a： - 慢性腎臓病（CKD）を有する患者 - 糖尿病を有する患者 - 心不全を有する患者 - レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（RAAS）阻害薬を併用している患者

表 2 試験方法の概要（D9480C00002 試験）

項目	内容
	^a 有効性の主要評価項目、及び有効性の副次評価項目のうち維持期終了時点に正常 S-K 値（3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下と定義）が維持されていた患者の割合について、高カリウム血症患者の部分集団別の評価を実施する。 - 血清中アルドステロン濃度及び血漿中レニン濃度に及ぼす ZS の影響を評価する。 - EuroQol-5 Dimension（EQ-5D）を用いて本試験の患者集団の健康状態を評価する。 <u>安全性：</u> - 補正期及び維持期それぞれにおいて、その他の血清電解質（血清カルシウム [Ca]、血清マグネシウム [Mg]、血清ナトリウム [Na]、血清リン酸、血清重炭酸塩、及び血中尿素窒素 [BUN]）に及ぼす ZS の影響を評価する。 - 補正期及び維持期それぞれにおいて、ZS の安全性及び忍容性プロファイルを評価する。
対象被験者	繰返し採血又は静脈カテーテル留置が可能で、高カリウム血症（ZS 初回投与前 1 日以内に 60 分の間隔で測定した i-STAT による S-K 値が 2 回連続して 5.1 mmol/L 以上と定義）を呈する 18 歳以上、90 歳以下の男女
被験者数	予定症例数：269 例 補正期解析対象例数：267 例 維持期解析対象例数：248 例 ZS 5 g 群：99 例 ZS 10 g 群：99 例 プラセボ群：50 例
予定被験者数の設定根拠	目標症例数は、主要評価項目である維持期の投与 8 日目～29 日目の平均 S-K 値において、各用量の実薬投与群とプラセボ群の対比較（高用量群から低用量群の順）における臨床的に重要な差を検出できるように設定した。主要評価項目の被験者間標準偏差を 0.50 と仮定すると、症例数が約 255 例（すなわち、各実薬投与群で 102 例、プラセボ群で 51 例）であれば、維持期における投与 8 日目～29 日目の平均 S-K 値の実薬投与群とプラセボ群の差 0.30 を検出するための検出力が、有意水準 5%として両側 t 検定を用いた場合 90%を超える。1 回以上の ZS 10 g 投与により、組み入れられた被験者の 95%が正常 S-K 値となり、無作為割付けへの適格性を満たすと仮定すると、約 269 例を補正期に組み入れる必要がある。 上記の症例数の推定に使用した条件は ZS-004 試験を参考にした。
治験薬	<u>被験薬</u> ZS 5 g：経口懸濁液用粉末 5 g 分包（ロット番号：██████████） ZS 10 g：経口懸濁液用粉末 10 g 分包（ロット番号：██████████） <u>対照薬</u> プラセボ経口懸濁液用粉末分包（ロット番号：██████████）

表 2 試験方法の概要（D9480C00002 試験）

項目	内容
用法・用量 投与期間	【補正期】 全ての患者に、ZS 10 g TID、48 時間で最大 6 回経口投与した。投与 1 日目及び 2 日目の 1 回目投与は、治験薬を朝食前に経口投与したが、補正期間中のその他の投与は、治験薬を食事の有無に関わらず経口投与した。 i-STAT による S-K 値が 3.0 mmol/L 以上 3.4 mmol/L 以下となった場合には、同日のその後の治験薬投与は行わず、翌日に来院して試験を継続することとした。投与 1 日目に i-STAT による S-K 値が 3.0 mmol/L 以上 3.4 mmol/L 以下となったために治験薬の投与を行わなかった場合、投与 2 日目の朝に空腹時に測定した i-STAT による S-K 値が 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下の場合、治験実施計画書の規定に従い治験薬を投与した。i-STAT による S-K 値が 3.0 mmol/L 以上 3.4 mmol/L 以下の場合には、投与 2 日目の治験薬投与は行わず、翌日に来院し、維持期へ移行して割付けを行うか評価することとした。 i-STAT による S-K 値が 3.0 mmol/L 未満であることが確認された場合は、治験薬投与を中止することとした。 【維持期】 ZS 5 g、ZS 10 g 又はプラセボを QD、28 日間経口投与した。治験薬は朝に食事の有無に関わらず経口投与した。 i-STAT による S-K 値が 3.0 mmol/L 以上 3.4 mmol/L 以下を示し、10 分（±2 分）後に行った 2 回目の S-K 値の測定でも同範囲内であった場合、治験薬の投与回数を QD から隔日（QOD）投与に減らすこととした。 i-STAT による S-K 値が 3.0 mmol/L 未満又は 6.2 mmol/L 超と確認された場合は、治験薬の投与を中止することとした。
評価項目	【有効性】 <u>主要評価項目：</u> - 維持期の投与 8 日目～29 日目の平均 S-K 値 <u>副次評価項目：</u> 補正期： - S-K 値の exponential rate of change - 投与後の各測定時点の S-K 値のベースラインからの変化（変化量及び変化率 [%]） - 補正期の投与後 24 時間及び 48 時間に正常 S-K 値に達した患者の割合 - 補正期における S-K 値正常化（S-K 値 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下と定義）までの時間 維持期： - 維持期の期間中及び終了時点で正常 S-K 値（S-K 値 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下と定義）が維持されていた患者の割合 - 維持期の期間中に正常 S-K 値が維持されていた日数 - S-K 値の補正期のベースライン及び維持期のベースラインそれぞれからの平均変化量及び平均変化率（%） - 高カリウム血症（S-K 値 5.1 mmol/L 以上と定義）発現までの時間 - 血清中アルドステロン濃度及び血漿中レニン濃度の平均変化量 患者報告アウトカム： - EQ-5D 質問票

表 2 試験方法の概要（D9480C00002 試験）

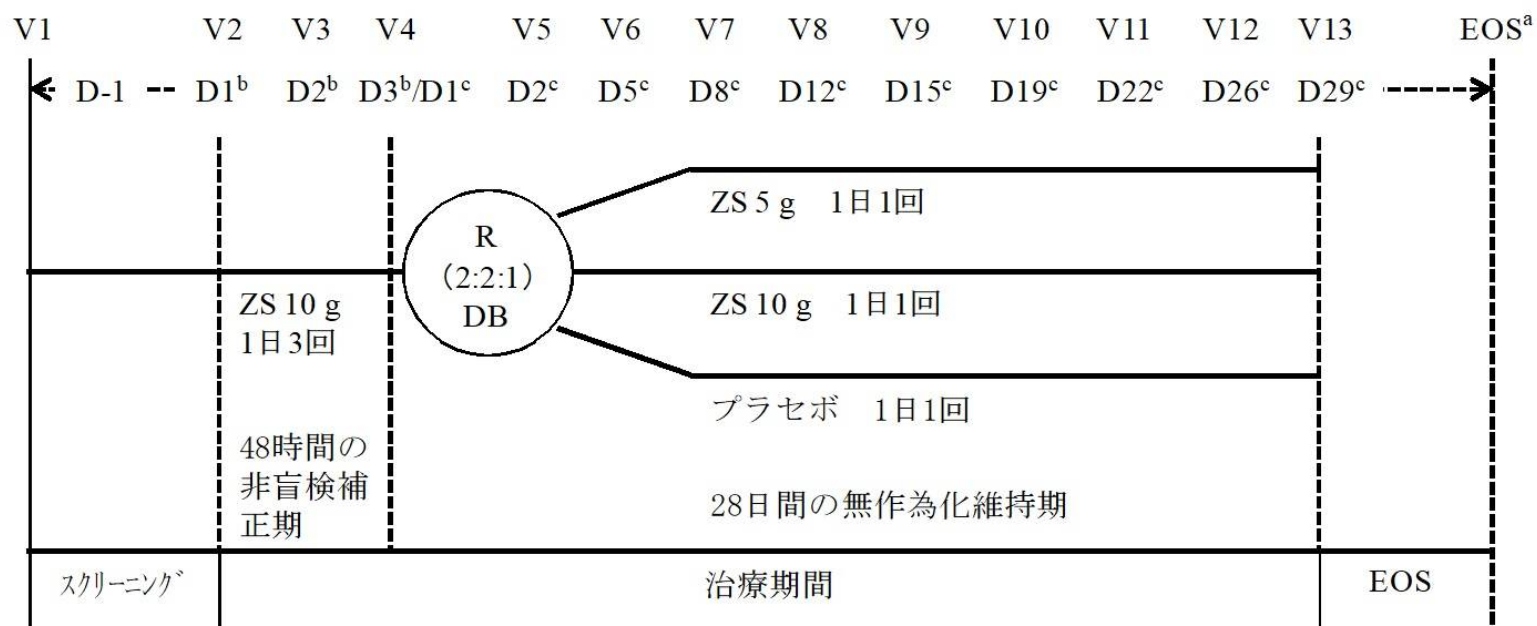
項目	内容
	【安全性】 - 血清 Ca、血清 Mg、血清 Na、血清リン酸、血清重炭酸塩、及び BUN - 有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン、診察所見 - 心電図（ECG） - 臨床検査値（低カリウム血症の評価を含む）
解析方法	特に記載のない限りは、全ての有効性の解析は Intent-to-Treat（ITT）の原則に基づいた最大の解析対象集団を用いて行った。すなわち、実際に投与を受けた治験薬に関わらず、無作為割付けされた治験薬に従った投与群として解析した。全ての安全性の解析は安全性解析対象集団を用いた。安全性の解析は、補正期、維持期ごとに行い、各期間において 1 回以上治験薬の投与を受けた患者を安全性解析対象集団に含めた。 逐次的閉検定手順を用いて、補正期及び維持期の各有効性解析について全体として第 1 種の過誤を 5%に維持した。事前に規定した階層的順序を適用し、両側 P 値が>0.05 でなければ次の順序の検定を実施し、P 値が>0.05 であった場合次の順序の検定は行わなかった。逐次的閉検定手順に含まない検定の P 値は多重性の調整を行わず、探索的なものとした。 本試験では ZS の各投与群（ZS 5 g 及び ZS 10 g）とプラセボ群間で差はないという帰無仮説を設けた。これに対し、高カリウム血症患者のうち、補正期に正常 S-K 値に達した患者について、維持期の投与 8 日目～29 日目の平均 S-K 値を 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下の範囲に維持するのに ZS はプラセボよりも有効であるという対立仮説を設けた。 S-K 値に関する全ての有効性の解析は、中央測定機関から得られた測定値に基づくものとした。中央測定機関による測定値に欠測値がある場合は、同じ来院時で較正方法が同じ中央測定機関による測定値との差の平均で補正した i-STAT による測定値で欠測値を補完した。中央測定機関による測定値及び i-STAT による測定値ともに欠測値の場合は、予定された日及び治験薬の最終投与から 1 日以内であれば試験終了時の測定値で欠測値を補完した。 本試験の主要評価項目は、モデルに基づいて算出した維持期の投与 8 日目～29 日目の S-K 値の最小二乗平均とした。過去のデータから S-K 値は対数正規分布に従うと考えられることから、また、分散の安定化のため、S-K 値を対数変換した。経時的測定モデルを用いて主要評価項目を解析した。対数変換した投与 8 日目～29 日目の S-K 値を応答変数とし、補正期ベースラインの推算糸球体濾過率（eGFR）、補正期及び維持期のベースライン S-K 値、年齢（55 歳未満、55～64 歳、65 歳以上）、実施国、並びにベースライン時の RAAS 阻害薬の有無、CKD の有無、心不全の有無及び糖尿病の有無に関する二値変数を共変量として含めた混合効果モデルで S-K 値の最小二乗平均を算出し、更に ZS 投与群とプラセボ群の最小二乗平均の差を算出した。結果はモデルに用いたまま（対数変換した S-K 値）及び逆変換した場合を示した。 逐次的閉検定手順の最高順位である S-K 値のベースラインからの平均変化量は、両側 1 標本 t 検定を用いて評価した。 補正期の S-K 値の exponential rate of change は混合効果モデルを用いて推定した。補正期の正常 S-K 値に達した患者の割合は Clopper-Pearson 法を用いて正確な両側 95%信頼区間（CI）を示した。補正期における S-K 値正常化までの時間は Kaplan-Meier 法を用いて要約し、95% CI とともに推移図を示した。

表 2 試験方法の概要（D9480C00002 試験）

項目	内容
	維持期の終了時点で正常 S-K 値が維持されていた患者の割合はロジスティック回帰モデルを用いて、主要評価項目と同様の共変量を含め解析した。維持期の期間中に正常 S-K 値が維持されていた日数は線形回帰モデルを用いて、主要評価項目と同様の共変量を含め解析した。維持期の高カリウム血症発現までの時間は Kaplan-Meier 曲線を図示し、更に比例ハザードモデルを用いて、主要評価項目と同様の共変量を含め解析し、プラセボ群に対する各実薬投与群のハザード比及びその 95% CI を算出した。血清中アルドステロン濃度及び血漿中レニン濃度は、測定値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率 (%) を記述統計量を用いて要約した。 更に、有効性の主要評価項目、及び有効性の副次評価項目のうち、維持期終了時点で正常 S-K 値（S-K 値 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下と定義）が維持された患者の割合については、部分集団（CKD の有無、糖尿病の有無、心不全の有無、及び RAAS 阻害薬を併用の有無）別の評価も行った。 安全性の結果は、維持期及び補正期別に記述統計量を用いて要約した。
実施施設	42 施設、日本、ロシア、韓国、台湾
治験期間	2017 年 3 月 3 日（最初の患者の組入れ日）～2018 年 2 月 14 日（最後の患者の最終来院日）

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

図 1 試験のフローチャート (D9480C00002 試験)

^a 治験薬最終投与後 7 日 (±1 日) に EOS を実施 (補正期中に試験を中止する患者にも同様の要件を適用した)^b 補正期 (48 時間、非盲検) の来院日^c 維持期 (28 日間、無作為化) の来院日 (補正期の投与 3 日目と維持期の投与 1 日目は同日であった)

D 投与 X 日目、DB 二重盲検、R 無作為割付け、V 来院

D9480C00002 試験の治験実施計画書 図 3 から一部改変

表 3 試験スケジュール（検査・評価等の詳細）：補正期（D9480C00002 試験）

来院	来院 1	来院 2	来院 3	来院 4 ^a	EOS ^b
補正期の試験日	スクリーニング	投与 1 日目 ^c	投与 2 日目 ^c	投与 3 日目 ^c	投与 9 日目 ^c
文書による同意	X				
選択基準／除外基準		X ^d			
人口統計学的特性	X				
病歴／手術歴		X ^d			
EQ-5D 質問票		X			
診察所見、体重		X ^{d, e}		X ^e	X ^e
治験薬の処方		X			
治験薬の投与		X	X		
ECG		X ^d		X	X
バイタルサイン		X ^d		X	X
併用薬／併用療法の確認		X ^d	X	X	X
有害事象の確認		X ^f	X	X	X
S-K 値の測定 ^{g, h}		X ⁱ	X ^j	X ^k	X ^k
生化学検査 ^g		X ^d		X	X
血液学的検査 ^g		X ^d		X	X
尿検査 ^g		X ^d		X	X
尿中ヒト絨毛性ゴナドトロピン		X ^d			X ^e
治験薬の収支照合					X

- ^a 来院 4（補正期の投与 3 日目）は、維持期の投与 1 日目の来院と同一であった。来院 4 では患者全例について i-STAT による S-K 値及び中央測定機関による S-K 値を空腹時に測定し、空腹時に測定した i-STAT による S-K 値が 5.0 mmol/L を超えていた患者に限り、残りの検査等も実施した。
- ^b 補正期の EOS は維持期に移行しない患者のみを対象とし、治験薬最終投与後 7（±1）日に実施した。
- ^c 試験日は、補正期における日を示した。
- ^d ベースラインのパラメータは補正期の投与 1 日目（来院 2）の治験薬初回投与前 1 日以内に測定／収集した。
- ^e 全診察項目からなる詳細な診察を補正期の投与 1 日目の治験薬初回投与前 1 日以内に実施し、維持期に移行しない患者に対しては、項目を絞った診察を補正期の投与 3 日目と投与 9 日目に実施した。
- ^f 患者の同意文書への署名以降、有害事象の収集を行うため、投与 1 日目（来院 2）に治験責任医師等は同意取得後有害事象が発現していないか確認した。
- ^g S-K 値を含む生化学検査、血液学的検査及び尿検査は各検査項目を空腹（少なくとも 8 時間は水以外のものを経口摂取していない）時に測定した。補正期の投与 1 日目（来院 2）には、中央測定機関で分析する生化学検査用及び血液学的検査用検体を、スクリーニングのための i-STAT による S-K 値測定用の 60 分時点と同一時刻に採取した。
- ^h 全ての S-K 測定用検体は i-STAT 及び中央測定機関の両方で分析した。溶血した検体は S-K 値測定用として中央測定機関に送付せず、再度採血を行って溶血していない検体入手することとした。糖尿病患者の場合は、全ての S-K 値測定用検体を可能な限り、インスリン投与前に採取することとした。
- ⁱ S-K 値は治験薬投与前 1 日以内に 60（±10）分の間隔で 2 回測定し、更に補正期の投与 1 日目の ZS 初回投与後 1、2 及び 4 時間（±15 分）に測定した。初回投与後 4 時間に i-STAT による S-K 値が 6.1 mmol/L 以上又は 4.0 mmol/L 未満である患者に対して、2 回目の投与後 90（±15）分に追加の S-K 値測定を実施した。

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

j S-K 値は、補正期の投与 2 日目（来院 3）の投与前（0 時間）及び 1 回目の投与後 1 時間（±15 分）に測定した。

k 中央測定機関による S-K 値測定用検体を生化学検査の一環として採取した。

D9480C00002 試験の治験実施計画書 表 1 から一部改変

表 4 試験スケジュール（検査・評価等の詳細）：維持期（D9480C00002 試験）

来院	来院 4	来院 5	来院 6	来院 7	来院 8	来院 9	来院 10	来院 11	来院 12	来院 13	(EOS) ^a
維持期の試験日 ^b	投与 1 日目 ^c	投与 2 日目 ^c	投与 5 日目 ^c	投与 8 日目 ^c	投与 12 日目 ^c	投与 15 日目 ^c	投与 19 日目 ^c	投与 22 日目 ^c	投与 26 日目 ^c	投与 29 日目 ^c	投与 35 日目 ^c
選択基準／除外基準	X										
EQ-5D 質問票										X	
診察所見、体重 ^{d,e}	X					X				X	X
治験薬の処方	X			X		X		X			
治験薬の投与 ^f	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
ECG ^d	X			X		X		X		X	X
バイタルサイン ^d	X					X				X	X
併用薬／併用療法の 確認	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象の確認	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
S-K 値の測定 ^g	X ^h	X	X	X	X	X ^h	X	X	X	X ^h	X ^h
生化学検査 ^d	X					X				X	X
血液学的検査 ^d	X					X				X	X
尿検査 ^d	X					X				X	X
尿中ヒト絨毛性ゴナ ドトロピン											X
治験薬の収支照合										X	

^a EOS は治験薬最終投与後 7（±1）日に実施した。

^b 維持期に予定されている実施医療機関への来院が週末又は祝日に当たる場合は、投与 5、8、12、15、19、22、26 及び 35 日目の来院については予定されている来院を 1 日早く又は 1 日遅く（すなわち、来院予定日の ±24 時間以内に）実施でき、投与 2 日目の来院については最大 2 日遅らせることが可能で、投与 29 日目の来院については 2 日早めることを可能とした。なお、投与 29 日目の来院を早める場合、当該患者は治験薬を治験実施計画書に従って投与 28 日目まで服用した。

^c 試験日は、維持期における日を示した。

^d 診察所見、ECG、バイタルサイン、体重、尿検査、生化学検査（血清中アルドステロン濃度及び血漿中レニン濃度の測定を含む）、及び血液学的検査は各検査項目を空腹（実施医療機関での S-K 値測定用検体採取前少なくとも 8 時間は水以外のものを経口摂取していない）時に測定した。維持期の投与 1、15、29 及び 35 日目（EOS）には、血液検体（血清中アルドステロン濃度及び血漿中レニン濃度測定用検体を含む）を午前 10 時より前に、患者が少なくとも起床 2 時間後であって ECG 検査を行う前に採取した。

^e 項目を絞った診察を維持期の投与 1、15、29 及び 35 日目（EOS）に実施した。

^f 投与回数を QOD 投与に減らした場合、当該患者については一部の予定来院時に治験薬投与を行わないことがあった。

^g 全ての S-K 測定用検体は i-STAT 及び中央測定機関の両方で分析した。溶血した検体は S-K 値測定用として中央測定機関に送付せず、再度採血を行って溶血していない検体を入手することとした。糖尿病患者の場合は、全ての S-K 値測定用検体を可能な限り、インスリン投与前に採取することとした。

^h S-K 値は維持期の投与 1、15、29、35 日目の QD 投与前に生化学検査の一環として空腹時に測定した。

D9480C00002 試験の治験実施計画書 表 2 から一部改変

2.7.6.2.1.1 症例の内訳

2.7.6.2.1.1.1 補正期

症例の内訳を表 5 に示す。

472 例の患者が組み入れられ、このうち 267 例が補正期に参加し、治験薬の投与を受けた。補正期の完了例は 260 例 (97.4%)、中止例は 7 例 (2.6%) であった。主な中止理由は同意撤回 3 例であった。

補正期に参加した 267 例全てを最大の解析対象集団及び安全性解析対象集団とした (D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.1.3 を参照)。

表 5 症例の内訳：補正期 (D9480C00002 試験)

	Number (%) of patients ZS 10 g
Patients enrolled ^a	472
Patients meeting inclusion/exclusion criteria	262 (98.1)
Patients who received treatment	267 (100.0)
Patients who did not receive treatment	0
Patients who completed treatment	260 (97.4)
Patients who discontinued treatment	7 (2.6)
Treatment stopped due to withdrawal by subject	3 (1.1)
Treatment stopped due to development of study specific discontinuation criteria	2 (0.7)
Dialysis therapy initiated	1 (0.4)
Hyperkalemia	1 (0.4)
Treatment stopped due to other	2 (0.7)
Patients who completed OLP ^b	260 (97.4)
Patients withdrawn from study during OLP	7 (2.6)
Other	4 (1.5)
Main consent withdrawn	3 (1.1)

Note: Denominator for all percentages is based on the number of patients who received treatment.

OLP Open-label phase.

^a Informed consent received.

^b Patients who are treated with study drug during the OLP and have both OLP baseline and 48-hour S-K assessments will be defined as OLP completers. Patients who do not enter the randomised phase and have completed the EOS visit will be defined as OLP completers.

D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.1.1.1 から引用

2.7.6.2.1.1.2 維持期

症例の内訳を表 6 に示す。

補正期の投与 3 日目（維持期の投与 1 日目）の午前中までに正常 S-K 値（i-STAT による S-K 値が 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下）に達した患者を維持期への移行に適格とした。補正期を完了した 260 例のうち、維持期への移行に適格であった患者は 249 例であり、このうち 248 例が維持期へ移行し、無作為化割付けされ、治験薬の投与を受けた。1 例は治験実施計画書からの逸脱のため、維持期へ移行しなかった。

維持期の完了例は 215 例（86.7%）、中止例は 33 例（13.3%）であった。主な中止理由は有害事象（16 例、6.5%）及び中止基準に該当（8 例、3.2%）であった。

維持期へ移行した 248 例全てを最大の解析対象集団及び安全性解析対象集団とした（D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.1.3 を参照）。

表 6 症例の内訳：維持期（D9480C00002 試験）

	Number (%) of patients			
	ZS 5 g	ZS 10 g	Placebo	Total
Patients who completed OLP ^a				260
RTP-eligible patients ^b				249
Patients who were not RTP-eligible				11
Failure to meet randomization criteria				11
Patients randomised	99 (100.0)	99 (100.0)	50 (100.0)	248 (100.0)
Patients who were not randomised				1
Protocol deviation				1 (0.4)
Patients who received treatment	99 (100.0)	99 (100.0)	50 (100.0)	248 (100.0)
Patients who did not receive treatment	0	0	0	0
Patients who completed treatment	85 (85.9)	87 (87.9)	43 (86.0)	215 (86.7)
Patients who discontinued treatment	14 (14.1)	12 (12.1)	7 (14.0)	33 (13.3)
Treatment stopped due to adverse event	6 (6.1)	7 (7.1)	3 (6.0)	16 (6.5)
Treatment stopped due to development of study specific discontinuation criteria	3 (3.0)	3 (3.0)	2 (4.0)	8 (3.2)
Hyperkalemia	3 (3.0)	1 (1.0)	2 (4.0)	6 (2.4)
Hypokalemia	0	2 (2.0)	0	2 (0.8)
Treatment stopped due to other	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (4.0)	4 (1.6)
Treatment stopped due to withdrawal by subject	3 (3.0)	1 (1.0)	0	4 (1.6)
Treatment stopped due to protocol deviation	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)
Patients who completed RTP ^c	85 (85.9)	88 (88.9)	41 (82.0)	214 (86.3)
Patients withdrawn from study during RTP	14 (14.1)	11 (11.1)	9 (18.0)	34 (13.7)
Other	9 (9.1)	10 (10.1)	9 (18.0)	28 (11.3)
Main consent withdrawn	3 (3.0)	1 (1.0)	0	4 (1.6)
Protocol deviation	2 (2.0)	0	0	2 (0.8)

Note: Denominator for all percentages is based on the number of randomised patients.

OLP Open-label phase. RTP Randomised treatment phase.

^a Patients who were treated with study drug during the OLP and have both OLP baseline and 48-hour S-K assessments.

^b An OLP completer with S-K levels between 3.5 and 5.0 mmol/L, inclusive, at the OLP 48-hour time point.

^c Patient who was randomised and completed Day 29 and End of Study (EOS) procedures.

D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.1.1.2 から引用

2.7.6.2.1.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

2.7.6.2.1.2.1 補正期

ベースラインの疾患特性を表 7 に示す。

267 例中 96 例（36.0%）が女性、171 例（64.0%）が男性であった。年齢の平均値は 67.8 歳で、65 歳以上の患者の割合は 62.5%であった（D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.1.4.1 を参

照)。体重の平均値は 68.0 kg、ボディ・マス・インデックス (BMI) の平均値は 25.8 kg/m² であった (D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.1.5.1 を参照)。

CKD 患者は 209 例 (78.3%)、糖尿病患者は 172 例 (64.4%)、心不全患者は 50 例 (18.7%)、RAAS 阻害薬を使用している患者は 205 例 (76.8%) であった。

表 7 ベースラインの疾患特性 (最大の解析対象集団) : 補正期 (D9480C00002 試験)

Patient characteristic	ZS 10 g N=267
Chronic kidney disease, n (%)	
Yes	209 (78.3)
No	58 (21.7)
Diabetes mellitus, n (%)	
Yes	172 (64.4)
No	95 (35.6)
Heart failure, n (%)	
Yes	50 (18.7)
No	217 (81.3)
Use of RAAS inhibitors, n (%)	
Yes	205 (76.8)
No	62 (23.2)

N number of patients in treatment group; n number of patients

D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 10 から引用

2.7.6.2.1.2.2 維持期

ベースラインの疾患特性を表 8 に示す。

補正期に参加した患者のほとんどが維持期に移行したため、維持期の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は補正期と同様であった。また、全体的に投与群間で類似していた。

248 例中 88 例 (35.5%) が女性、160 例 (64.5%) が男性であった。66 例 (26.6%) が日本、32 例 (12.9%) がロシア、114 例 (46.0%) が韓国、及び 36 例 (14.5%) が台湾で組み入れられた患者であった。各投与群の年齢の平均値は 66.7~69.4 歳であった (D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.1.4.2 を参照)。体重の平均値は 64.7~69.4 kg、BMI の平均値は 24.3~26.4 kg/m² であった (D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.1.5.2 を参照)。

CKD 患者は 199 例 (80.2%)、糖尿病患者は 162 例 (65.3%)、心不全患者は 45 例 (18.1%)、RAAS 阻害薬を使用している患者は 195 例 (78.6%) であった。

表 8 ベースラインの疾患特性（最大の解析対象集団）：維持期（D9480C00002 試験）

Patient characteristic	ZS 5 g (N=99)	ZS 10 g (N=99)	Placebo (N=50)	Total (N=248)
Chronic kidney disease, n (%)				
Yes	82 (82.8)	82 (82.8)	35 (70.0)	199 (80.2)
No	17 (17.2)	17 (17.2)	15 (30.0)	49 (19.8)
Diabetes mellitus, n (%)				
Yes	67 (67.7)	66 (66.7)	29 (58.0)	162 (65.3)
No	32 (32.3)	33 (33.3)	21 (42.0)	86 (34.7)
Heart failure, n (%)				
Yes	18 (18.2)	19 (19.2)	8 (16.0)	45 (18.1)
No	81 (81.8)	80 (80.8)	42 (84.0)	203 (81.9)
Use of RAAS inhibitors, n (%)				
Yes	76 (76.8)	78 (78.8)	41 (82.0)	195 (78.6)
No	23 (23.2)	21 (21.2)	9 (18.0)	53 (21.4)

N number of patients in a treatment group; n number of patients

D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11 から引用

2.7.6.2.1.3 有効性の評価

2.7.6.2.1.3.1 主要評価項目：維持期の投与 8 日目～29 日目の平均血清カリウム値

維持期の投与 8 日目～29 日目の S-K 値の混合効果モデルによる解析結果を表 9 に、平均 S-K 値の推移を図 2 に示す。

有効性の主要解析では、投与 8 日目～29 日目の平均 S-K 値について、プラセボと比較して ZS の両用量で臨床的に意義のある、かつ、統計学的に有意な低下が認められた。投与 8 日目～29 日目の平均 S-K 値の逆変換した最小二乗平均は ZS 5 g 群で 4.8 mmol/L、ZS 10 g 群で 4.4 mmol/L、プラセボ群で 5.3 mmol/L であり、用量依存的な低下が認められた。

主要評価項目の感度分析として、中央測定機関による S-K 値の代わりに i-STAT による S-K 値を用いた解析を行った。また、試験期間中に中央測定機関での S-K 値の較正方法が変更されたため、較正方法の変更の影響を評価するための解析を行った。いずれの感度分析でも主要解析と同様の結果が得られた（D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.2.2.2 及び表 11.2.2.3 を参照）。

主要評価項目の部分集団（ベースライン時の CKD、糖尿病、心不全、及び RAAS 阻害薬使用の有無）別の解析では、いずれの部分集団でも治験薬との交互作用は認められず、主要解析と同様の結果が得られた（D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.2.2.4～表 11.2.2.7 を参照）。

表 9 維持期の投与 8 日目～29 日目の血清カリウム値の混合効果モデルによる解析（最大の解析対象集団）：維持期（D9480C00002 試験）

		S-K level during 28-day randomised treatment study phase Days 8-29			Difference between groups ^a		
Group	n	LSMEANS [Back- transformation]	SE	95% CI [Back- transformation]	LSMEANS difference [Back- transformation]	95% CI [Back- transformation]	p-value
ZS 5 g (N=99)	95	1.571 [4.811]	0.013	(1.544, 1.597) [(4.685, 4.940)]	-0.101 [0.904]	(-0.133,-0.069) [(0.876,0.933)]	<0.001
ZS 10 g (N=99)	96	1.477 [4.381]	0.014	(1.450, 1.504) [(4.265, 4.501)]	-0.194 [0.823]	(-0.226,-0.162) [(0.797,0.850)]	<0.001
Placebo (N=50)	49	1.672 [5.321]	0.016	(1.640, 1.704) [(5.155, 5.493)]			

^a Results derived from a mixed effects model of log-transformed S-K levels. Fixed effects are: treatment group; visit; treatment-by-visit interaction; baseline S-K values (correction phase [open-label phase] and maintenance phase [randomised treatment phase]); baseline eGFR; age category; country; baseline RAAS inhibitor, chronic kidney disease, heart failure, and diabetes mellitus statuses. Patient is a random effect. P-values given are for differences of LSMEANS.

Placebo is the reference group.

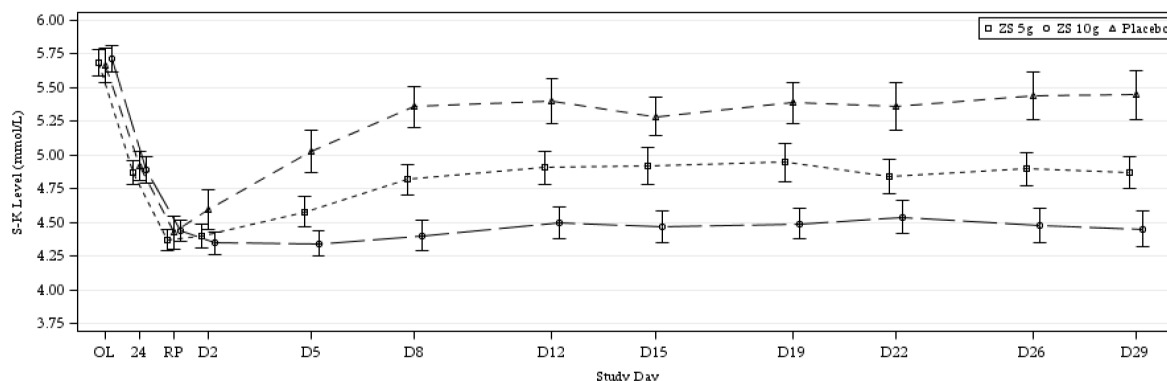
The back-transformation is to the original scale of the S-K measurement and is calculated as $e^{[value]}$.

LSMEAN least squares mean; N number of patients in treatment group; n number of patients included in analysis; SE standard error

D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 15 から引用

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

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（D9480C00002 試験）



Plot of mean S-K values (95% CI) by visit according to randomised treatment group.

D5 Day 5; D8 Day 8; D12 Day 12; D15 Day 15; D19 Day 19; D22 Day 22; D26 Day 26; D29 Day 29; OL open-label (correction phase) baseline; RP randomised treatment phase (maintenance phase) baseline

D9480C00002 試験の治験総括報告書 図 4 から引用

2.7.6.2.1.3.2 副次評価項目

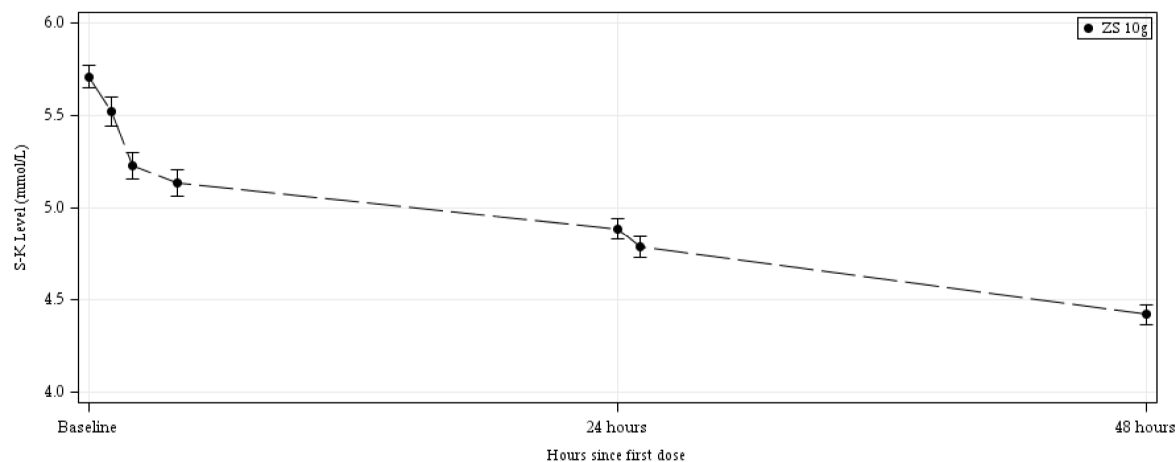
2.7.6.2.1.3.2.1 補正期

2.7.6.2.1.3.2.2 血清カリウム値のベースラインからの変化

平均 S-K 値の推移を図 3 に示す。

S-K 値のベースラインからの平均変化量は、ZS 10 g TID 投与の開始から 24 時間後で -0.81 mmol/L (95% CI : -0.86, -0.76)、48 時間後で -1.28 mmol/L (95% CI : -1.34, -1.22) であり、いずれも統計学的に有意な低下 ($p < 0.001$) が認められた (D9480C00002 試験の治験総括報告書表 11.2.5.1 を参照)。

図 3 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（D9480C00002 試験）



Plot of mean S-K values (95% CI) over time in correction phase (initial 48-hour open-label phase).

D9480C00002 試験の治験総括報告書 図 5 から引用

2.7.6.2.1.3.2.2.1 血清カリウム値の exponential rate of change

ZS 10 g TID 投与の開始から 48 時間の S-K 値の exponential rate of change は-0.004（標準誤差：0.0001）であり、補正期中の S-K 値は時間とともに低下したことが示された（D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.2.4 を参照）。

2.7.6.2.1.3.2.2.2 補正期の投与後 24 時間及び 48 時間に正常血清カリウム値に達した患者の割合

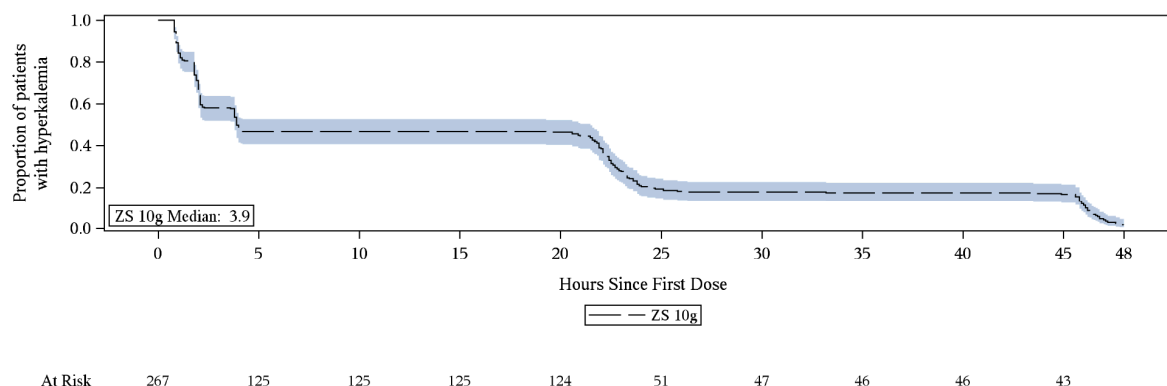
正常 S-K 値に達した患者の割合は、ZS 10 g TID 投与の開始から 24 時間後で 63.3%（95% CI：57.20%, 69.09%）、48 時間後で 89.1%（95% CI：84.77%, 92.60%）であった（D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.2.3 を参照）。

2.7.6.2.1.3.2.2.3 血清カリウム値正常化までの時間

S-K 値正常化までの時間の Kaplan-Meier 曲線を図 4 に示す。

ZS の投与開始から 3.9 時間後までに半数の患者が正常 S-K 値に達した。

図 4 血清カリウム値正常化までの時間の Kaplan-Meier 曲線（最大の解析対象集団）：補正期（D9480C00002 試験）



Normalisation is defined as S-K levels between 3.5-5.0 mmol/L, inclusive.

Patients who failed to achieve normalisation were censored at the last measurement before the first dose of the maintenance phase (randomised treatment phase).

Patients who discontinued study drug due to high S-K levels (i-STAT potassium levels >6.2 mmol/l) at the 90-minute postdose 2 blood draw were censored at 48 hours.

Other discontinued patients were censored at the last S-K evaluation.

The 95% confidence limits are given.

D9480C00002 試験の治験総括報告書 図 6 から引用

2.7.6.2.1.3.2.3 維持期

2.7.6.2.1.3.2.4 血清カリウム値の補正期及び維持期ベースラインからの変化

投与 29 日目の S-K 値の補正期ベースラインからの平均変化量は、ZS 5 g 群で -0.82 mmol/L、ZS 10 g 群で -1.24 mmol/L、プラセボ群で -0.27 mmol/L であった（D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.2.2.8 を参照）。投与 29 日目の S-K 値の維持期ベースラインからの平均変化量は、ZS 5 g 群で 0.47 mmol/L、ZS 10 g 群で 0.02 mmol/L、プラセボ群で 1.02 mmol/L であり、ZS 5 g 群及びプラセボ群で増加が認められたが、ZS 10 g 群では変化は認められなかった（D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.2.2.9 を参照）。

2.7.6.2.1.3.2.4.1 正常血清カリウム値が維持されていた患者の割合

投与 29 日目（維持期終了時）に正常 S-K 値が維持されていた患者の割合のロジスティック回帰分析結果を表 10 に示す。

投与 29 日目に正常 S-K 値が維持されていた患者の割合は ZS 5 g 群で 58.6%、ZS 10 g 群で 77.3%、プラセボ群で 24.0% であった。プラセボ群に対するオッズ比は、ZS 5 g 群及び ZS 10 g 群でともに統計学的に有意であり（いずれも $p < 0.001$ ）、ZS 5 g 群よりも ZS 10 g 群の方が高かった。

正常 S-K 値が維持されていた患者の割合の推移を図 5 に示す。

正常 S-K 値が維持されていた患者の割合は用量依存的に上昇し、投与 8 日目から投与 29 日目（維持期終了時）まで安定していた。

投与 29 日目に正常 S-K 値が維持されていた患者の割合の部分集団（ベースライン時の CKD、糖尿病、心不全、及び RAAS 阻害薬使用の有無）別の解析では、いずれの部分集団でも最大の解

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

析対象集団における解析と一貫した結果が得られた（D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.2.6.3～表 11.2.6.6 を参照）。

表 10 投与 29 日目（維持期終了時）に正常血清カリウム値が維持されていた患者の割合のロジスティック回帰分析（最大の解析対象集団）：維持期（D9480C00002 試験）

Group	n	n (%) of normokalaemic patients	Comparison with Placebo		
			Odds Ratio ^a	95% CI	p-value ^b
ZS 5 g (N=99)	99	58 (58.6)	6.3436	(2.6866, 14.9782)	<0.001
ZS 10 g (N=99)	97	75 (77.3)	18.1876	(7.1591, 46.2054)	<0.001
Placebo (N=50)	50	12 (24.0)			

^a Odds ratio was calculated as exponential of estimate.

^b Treatment group comparisons were made using a logistic regression model containing the following covariates: treatment group; both baseline S-K values (correction phase [open-label phase] and maintenance phase [randomised treatment phase]); baseline eGFR (during correction phase); age category (<55, 55-64, ≥65 years); country; baseline RAAS inhibitor, chronic kidney disease, heart failure, and diabetes mellitus statuses.

Percentages based on number of patients included in the analysis.

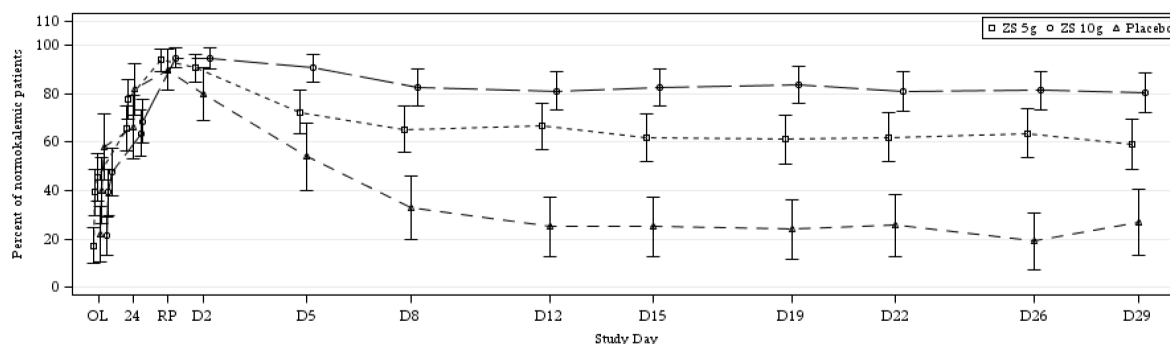
Normokalaemia is defined as an S-K value in the range of 3.5 mmol/L and 5.0 mmol/L, inclusive.

Study Day 29/Exit refers to day of last dose of study treatment.

N number of patients in treatment group; n number of patients included in analysis

D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 16 から引用

図 5 正常血清カリウム値が維持されていた患者の割合（95%信頼区間）の推移（最大の解析対象集団）：維持期（D9480C00002 試験）



Plot of percent of patients who were normokalaemic (as defined by C-lab potassium value between 3.5-5.0 mmol/L, inclusive) by visit according to maintenance phase treatment group.

C-lab central lab; D5 Day 5; D8 Day 8; D12 Day 12; D15 Day 15; D19 Day 19; D22 Day 22; D26 Day 26; D29 Day 29; OL open-label (correction phase) baseline; RP randomised treatment phase (maintenance phase) baseline

D9480C00002 試験の治験総括報告書 図 7 から引用

2.7.6.2.1.3.2.4.2 投与 8 日目～29 日目に正常血清カリウム値が維持されていた日数

投与 8 日目～29 日目に正常 S-K 値が維持されていた日数の線形回帰分析結果を表 11 に示す。

投与 8 日目～29 日目に正常 S-K 値が維持されていた日数は、プラセボ群と比較して ZS 5 g 群及び ZS 10 g 群で統計学的に有意に高かった（いずれも $p < 0.001$ ）。投与 8 日目～29 日目に正常 S-K 値が維持されていた日数の最小二乗平均は、ZS 5 g 群で 10.8 日、ZS 10 g 群で 15.6 日、プラセボ群で 3.5 日であり、用量依存的な増加が認められた。

表 11 投与 8 日目～29 日目に正常血清カリウム値が維持されていた日数の線形回帰分析
（最大の解析対象集団）：維持期（D9480C00002 試験）

		Normokalaemic days during 28-day randomised treatment study phase Days 8-29			Difference between groups ^a		
Group	n	LSMEANS	SE	95% CI	LSMEANS difference	95% CI	p-value
ZS 5 g (N=99)	99	10.810	1.113	(8.617, 13.002)	7.266	(4.318, 10.214)	<0.001
ZS 10 g (N=99)	97	15.623	1.143	(13.371, 17.875)	12.079	(9.118, 15.040)	<0.001
Placebo (N=50)	50	3.543	1.351	(0.882, 6.205)			

^a Results derived from a linear regression model with the following covariates: treatment group; baseline S-K value (correction phase [open-label phase] and maintenance phase [randomised treatment phase]); baseline eGFR; age category; country; baseline RAAS inhibitor, chronic kidney disease, heart failure, and diabetes mellitus statuses.

Placebo is the reference group.

The number of normokalaemic days was calculated assuming that the time interval between assessments was normokalaemic only if both the beginning and end assessment for that time interval display normal S-K values. If an intermediate assessment time point is missing, the time interval was extended until the next non-missing time point.

LSMEAN least square mean; N number of patients in treatment group; n number of patients included in analysis; SE standard error

D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 17 から引用

2.7.6.2.1.3.2.4.3 高カリウム血症発現までの時間

高カリウム血症発現までの時間の Cox 回帰分析結果を表 12 に示す。

高カリウム血症発現までの時間のプラセボ群に対するハザード比は、ZS 5 g 群では 0.443、ZS 10 g 群では 0.158 で、いずれも統計学的に有意であり（いずれも $p < 0.001$ ）、ZS 5 g 群よりも ZS 10 g 群の方が低かった。

表 12 高カリウム血症発現までの時間の Cox 回帰分析（最大の解析対象集団）：維持期（D9480C00002 試験）

Group	n	Number of hyperkalaemic patients in treatment group	Comparison between groups		
			Hazard Ratio	95% CI	p-value ^a
ZS 5 g (N=99)	99	66	0.443	(0.2954, 0.6631)	<0.001
ZS 10 g (N=99)	97	45	0.158	(0.0992, 0.2508)	<0.001
Placebo (N=50)	50	47			

^a Results derived from a Cox proportional hazards model with the following covariates: treatment group; both baseline S-K values (correction phase [open-label phase] and maintenance phase [randomised treatment phase]); baseline eGFR; age category (<55, 55-64, ≥65 years); country; baseline RAAS inhibitor, chronic kidney disease, heart failure, and diabetes mellitus statuses.

Placebo is the reference treatment.

N number of patients in treatment group; n number of patients included in analysis

D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 18 から引用

2.7.6.2.1.3.2.4.4 血清中アルドステロン濃度及び血漿中レニン濃度の変化

補正期ベースラインの血清中アルドステロン濃度の平均値は ZS 5 g 群で 185.66 pmol/L、ZS 10 g 群で 159.09 pmol/L、プラセボ群で 178.64 pmol/L であった。投与 29 日目の血清中アルドステロン濃度の補正期ベースラインからの平均変化量は ZS 5 g 群で -102.70 pmol/L、ZS 10 g 群で -90.22 pmol/L、プラセボ群で 41.07 pmol/L であり、ZS 5 g 群及び ZS 10 g 群では低下が認められた（D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.2.9.2 を参照）。

補正期ベースラインの血漿中レニン濃度の平均値は ZS 5 g 群で 1.27 pmol/L、ZS 10 g 群で 1.80 pmol/L、プラセボ群で 1.35 pmol/L であった。投与 29 日目の血漿中レニン濃度の補正期ベースラインからの平均変化量は ZS 5 g 群で -0.27 pmol/L、ZS 10 g 群で -1.56 pmol/L、プラセボ群で -0.25 pmol/L であった（D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.2.10.2 を参照）。血漿中レニン濃度の変化に一定の傾向は認められず、投与群間で明らかな差は認められなかった。

2.7.6.2.1.3.2.5 患者報告アウトカム

維持期終了時の EQ-5D 質問票のベースラインからの変化について、投与群間で明らかな差は認められなかった（D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.2.11.2 を参照）。

2.7.6.2.1.4 安全性の評価

2.7.6.2.1.4.1 曝露量

2.7.6.2.1.4.1.1 補正期

治験薬の曝露状況を表 13 に示す。

261 例（97.8%）が ZS を 2 日投与された。

表 13 治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）：補正期（D9480C00002 試験）

Characteristic	Statistic	ZS 10 g (N=267)
Total duration of exposure (days) ^a	n	267
	Mean	2.0
	SD	0.2
	Minimum	1
	1 st quartile	2
	Median	2
	3 rd quartile	2
	Maximum	3
	Total treatment days	529
Study treatment exposure (days) ^b	n	267
	Mean	2.0
	SD	0.2
	Minimum	1
	1 st quartile	2
	Median	2
	3 rd quartile	2
	Maximum	3
	Total treatment days	529
Cumulative exposure over time (days), n (%) ^c		
	≥1	267 (100.0)
	≥2	261 (97.8)

^a Total duration of treatment is defined as the difference (in days) between the date of the last dose of study drug and the date of the first dose of study drug, +1 day.

^b Study treatment exposure is the total duration of exposure minus the sum of days where the drug was not taken due to interruption.

^c Based on total duration of exposure as defined in [^a]. Rows are cumulative and patients are included if they have taken treatment up to and including that day.

N number of patients in treatment group; n number of patients included in analysis; SD standard deviation

D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 21 から引用

2.7.6.2.1.4.1.2 維持期

治験薬の曝露状況を表 14 に示す。

全例が治験薬を 1 日以上投与され、治験薬の曝露期間の平均値は投与群間で同程度（26.0～26.4 日）であった。治験薬を 28 日以上投与された患者は ZS 5 g 群で 82 例（82.8%）、ZS 10 g 群で 84 例（84.8%）、プラセボ群で 40 例（80.0%）であった。

治験薬の投与を QD から QOD に減量した患者は 14 例（ZS 5 g 群：4 例、ZS 10 g 群：10 例）であった（D9480C00002 試験の治験総括報告書 付録 12.2.5.2 を参照）。

表 14 治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）：維持期（D9480C00002 試験）

Characteristic	Statistic	ZS 5 g (N=99)	ZS 10 g (N=99)	Placebo (N=50)
Total duration of exposure (days) ^a	n	99	99	50
	Mean	26.0	26.4	26.2
	SD	5.9	5.2	5.4
	Minimum	3	3	2
	1 st quartile	28	28	28
	Median	28	28	28
	3 rd quartile	28	28	28
	Maximum	29	29	29
	Total treatment days	2571	2612	1308
Study treatment exposure (days) ^b	n	99	99	50
	Mean	26.0	26.3	26.1
	SD	5.9	5.2	5.4
	Minimum	3	3	2
	1 st quartile	28	28	28
	Median	28	28	28
	3 rd quartile	28	28	28
	Maximum	29	29	29
	Total treatment days	2571	2608	1306
Cumulative exposure over time (days), n (%) ^c	≥1	99 (100.0)	99 (100.0)	50 (100.0)
	≥4	98 (99.0)	98 (99.0)	49 (98.0)
	≥7	95 (96.0)	96 (97.0)	49 (98.0)
	≥11	94 (94.9)	96 (97.0)	48 (96.0)
	≥14	92 (92.9)	93 (93.9)	48 (96.0)
	≥18	91 (91.9)	91 (91.9)	47 (94.0)
	≥21	87 (87.9)	89 (89.9)	45 (90.0)
	≥25	85 (85.9)	89 (89.9)	43 (86.0)
	≥28	82 (82.8)	84 (84.8)	40 (80.0)

^a Total duration of treatment is defined as the difference (in days) between the date of the last dose of study drug and the date of the first dose of study drug, +1 day.

^b Study treatment exposure is the total duration of exposure minus the sum of days where the drug was not taken due to interruption.

^c Based on total duration of exposure as defined in [^b]. Rows are cumulative and patients are included if they have taken treatment up to and including that day.

N number of patients in treatment group; n number of patients included in analysis; SD standard deviation

D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 22 から引用

2.7.6.2.1.4.2 有害事象

2.7.6.2.1.4.2.1 補正期

有害事象の要約を表 15 に示す。

有害事象は 17 例（6.4%）に認められた。重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は 1 例（0.4%）に認められた。

表 15 有害事象の要約（安全性解析対象集団）：補正期（D9480C00002 試験）

AE category	Number (%) of patients ^a
	ZS 10 g N=267
Any AE	17 (6.4)
Any AE with outcome = death	0
Any SAE (including events with outcome = death)	0
Any AE leading to discontinuation of IP	1 (0.4)

^a Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. Patients with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

Includes AEs with an onset date on or after the day of first dose of correction phase (open-label phase) study medication and no later than the day of last dose of correction phase study medication +1 day

AE adverse event; N number of patients in treatment group; SAE serious adverse event

D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 23 から引用

有害事象の発現状況を表 16 に示す。

最も高頻度に発現した器官別大分類（SOC）別有害事象は一般・全身障害および投与部位の状態（5 例、1.9%）であり、主に浮腫関連の有害事象（2.7.6.2.1.4.6.1 項）であった。2 例以上に発現した基本語（PT）別有害事象は浮腫（3 例、1.1%）のみであった。有害事象として報告された高カリウム血症は認められなかった。

有害事象はいずれも軽度又は中等度であった（D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.4.1 を参照）。

末梢腫脹（1 例）を除き、有害事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された（D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.5.1 を参照）。

表 16 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）：補正期（D9480C00002 試験）

System organ class/Preferred term	Number (%) of patients ^a ZS 10 g N=267
Patients with any AE	17 (6.4)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	1 (0.4)
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	1 (0.4)
Nervous system disorders (神経系障害)	3 (1.1)
Cerebral infarction (脳梗塞)	1 (0.4)
Dizziness (浮動性めまい)	1 (0.4)
Somnolence (傾眠)	1 (0.4)

表 16 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）：補正期（D9480C00002 試験）

System organ class/Preferred term	Number (%) of patients ^a ZS 10 g N=267
Cardiac disorders (心臓障害)	4 (1.5)
Angina pectoris (狭心症)	1 (0.4)
Atrial fibrillation (心房細動)	1 (0.4)
Palpitations (動悸)	1 (0.4)
Supraventricular extrasystoles (上室性期外収縮)	1 (0.4)
Vascular disorders (血管障害)	2 (0.7)
Hypertension (高血圧)	1 (0.4)
Varicose vein (静脈瘤)	1 (0.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	2 (0.7)
Cough (咳嗽)	1 (0.4)
Wheezing (喘鳴)	1 (0.4)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	3 (1.1)
Abdominal distension (腹部膨満)	1 (0.4)
Abdominal pain (腹痛)	1 (0.4)
Constipation (便秘)	1 (0.4)
Vomiting (嘔吐)	1 (0.4)
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	1 (0.4)
Ocular icterus (黄疸眼)	1 (0.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	1 (0.4)
Temporomandibular joint syndrome (顎関節症候群)	1 (0.4)
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	5 (1.9)
Malaise (倦怠感)	1 (0.4)
Oedema (浮腫)	3 (1.1)
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	1 (0.4)
Peripheral swelling (末梢腫脹)	1 (0.4)

^a Number (%) of patients with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.

Includes AEs with an onset date on or after the day of first dose of correction phase (open-label phase) study medication and no later than the day of last dose of correction phase study medication +1 day.

A patient can have one or more preferred terms reported under a given system organ class.

System organ class and preferred terms defined according to MedDRA version 20.0.

AE adverse event; N number of patients in treatment group

D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 25 から引用

2.7.6.2.1.4.2.2 維持期

有害事象の要約を表 17 に示す。

有害事象の発現率はプラセボ群（10 例 [20.0%]）と比較して ZS 5 g 群（28 例 [28.3%]）及び ZS 10 g 群（44 例 [44.4%]）で高かった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率は投与群間で同程度であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 17 有害事象の要約（安全性解析対象集団）：維持期（D9480C00002 試験）

AE category	Number (%) of patients ^a		
	ZS 5 g N=99	ZS 10 g N=99	Placebo N=50
Any AE	28 (28.3)	44 (44.4)	10 (20.0)
Any AE with outcome = death	0	0	0
Any SAE (including events with outcome = death)	4 (4.0)	3 (3.0)	1 (2.0)
Any AE leading to discontinuation of IP	7 (7.1)	7 (7.1)	3 (6.0)

^a Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. Patients with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

Includes AEs with an onset date more than one day after the last dose of correction phase (open-label phase) study medication, and on or after the first dose of maintenance phase (randomised treatment phase) study medication, and no later than the day of last dose of study medication +1 day

AE adverse event; N number of patients in treatment group; SAE serious adverse event

D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 24 から引用

有害事象の発現状況を表 18 に示す。

最も高頻度に発現した SOC 別有害事象は一般・全身障害および投与部位の状態、並びに胃腸障害であった。最も高頻度に発現した PT 別有害事象は末梢性浮腫、便秘、浮腫、高血圧及び高カリウム血症であった。

SOC の一般・全身障害および投与部位の状態の発現率は ZS 5 g 群（5 例 [5.1%]）及びプラセボ群（0 例）と比較して ZS 10 g 群（16 例 [16.2%]）で高く、主に浮腫関連の有害事象（2.7.6.2.1.4.6.1 項）に起因するものであった。SOC の胃腸障害の発現率は ZS 5 g 群（6 例 [6.1%]）及びプラセボ群（3 例 [6.0%]）と比較して ZS 10 g 群（13 例 [13.1%]）で高く、主に便秘に起因するものであった。ZS 10 g 群の 1 例に認められた中等度の便秘を除き、便秘はいずれも軽度であった（D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.4.2 を参照）。治験薬と関連ありと判断された便秘は 4 例（ZS 5 g 群 1 例 [1.0%]、ZS 10 g 群 3 例 [3.0%]）に認められた（D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.5.2 を参照）。投与中止に至った便秘は認められなかった（表 21）。その他の SOC 別又は PT 別有害事象の発現率に投与群間で明らかな不均衡は認められなかった。

高カリウム血症は 5 例（ZS 5 g 群 3 例 [3.0%]、プラセボ群 2 例 [4.0%]）に認められ、いずれも軽度又は中等度であった（D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.4.2 を参照）。重篤な高カリウム血症は認められず、治験薬と関連ありと判断された高カリウム血症は ZS 5 g 群で 1 例に認められた。高カリウム血症はいずれも治験薬の投与中止に至った。また、低カリウム血症が ZS 10 g 群で 1 例（1.0%）に認められた。本事象は非重篤、軽度及び治験薬と関連ありと判断され、治験薬の投与中止に至った。

ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。重度の有害事象は 3 例に認められ、内訳は ZS 5 g 群で高血圧及び感染性大腸炎が各 1 例（1.0%）、プラセボ群で足関節部骨折が 1 例（2.0%）であった（D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.4.2 を参照）。

表 18 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）：維持期（D9480C00002 試験）

System organ class/Preferred term	Number (%) of patients ^a		
	ZS 5 g (N=99)	ZS 10 g (N=99)	Placebo (N=50)
Patients with any AE	28 (28.3)	44 (44.4)	10 (20.0)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	4 (4.0)	8 (8.1)	0
Bronchitis (気管支炎)	0	1 (1.0)	0
Cystitis (膀胱炎)	0	1 (1.0)	0
Infectious colitis (感染性大腸炎)	1 (1.0)	0	0
Influenza (インフルエンザ)	1 (1.0)	0	0
Pharyngitis (咽頭炎)	0	1 (1.0)	0
Pneumonia (肺炎)	1 (1.0)	0	0
Respiratory tract infection viral (ウイルス性気道感染)	0	1 (1.0)	0
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	0	3 (3.0)	0
Urinary tract infection (尿路感染)	1 (1.0)	0	0
Viral upper respiratory tract infection (ウイルス性上気道感染)	1 (1.0)	2 (2.0)	0
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	2 (2.0)	1 (1.0)	0
Anaemia (貧血)	1 (1.0)	0	0
Iron deficiency anaemia (鉄欠乏性貧血)	0	1 (1.0)	0
Nephrogenic anaemia (腎性貧血)	1 (1.0)	0	0
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	6 (6.1)	2 (2.0)	3 (6.0)
Decreased appetite (食欲減退)	0	0	1 (2.0)
Diabetes mellitus (糖尿病)	2 (2.0)	0	0
Hyperglycaemia (高血糖)	1 (1.0)	0	0
Hyperkalaemia (高カリウム血症)	3 (3.0)	0	2 (4.0)
Hypokalaemia (低カリウム血症)	0	1 (1.0)	0
Hyponatraemia (低ナトリウム血症)	1 (1.0)	0	0
Type 2 diabetes mellitus (2 型糖尿病)	1 (1.0)	1 (1.0)	0
Nervous system disorders (神経系障害)	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (2.0)
Dizziness (浮動性めまい)	0	1 (1.0)	0
Headache (頭痛)	1 (1.0)	0	0
Hypoaesthesia (感覚鈍麻)	0	1 (1.0)	0
Tremor (振戦)	0	0	1 (2.0)
Eye disorders (眼障害)	0	2 (2.0)	1 (2.0)
Conjunctival oedema (結膜浮腫)	0	0	1 (2.0)
Eye swelling (眼部腫脹)	0	1 (1.0)	0
Eyelid oedema (眼瞼浮腫)	0	1 (1.0)	0
Ocular hyperaemia (眼充血)	0	0	1 (2.0)
Vision blurred (霧視)	0	0	1 (2.0)

表 18 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）：維持期（D9480C00002 試験）

System organ class/Preferred term	Number (%) of patients ^a		
	ZS 5 g (N=99)	ZS 10 g (N=99)	Placebo (N=50)
Cardiac disorders (心臓障害)	5 (5.1)	6 (6.1)	0
Angina pectoris (狭心症)	1 (1.0)	1 (1.0)	0
Atrial fibrillation (心房細動)	0	1 (1.0)	0
Cardiac failure (心不全)	0	1 (1.0)	0
Cardiac failure chronic (慢性心不全)	1 (1.0)	1 (1.0)	0
Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	1 (1.0)	0	0
Supraventricular extrasystoles (上室性期外収縮)	1 (1.0)	0	0
Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	1 (1.0)	2 (2.0)	0
Vascular disorders (血管障害)	3 (3.0)	3 (3.0)	2 (4.0)
Haematoma (血腫)	0	1 (1.0)	0
Hypertension (高血圧)	3 (3.0)	2 (2.0)	2 (4.0)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (4.0)
Asphyxia (窒息)	1 (1.0)	0	0
Bronchial obstruction (気管支閉塞)	0	0	1 (2.0)
Dyspnoea (呼吸困難)	0	1 (1.0)	1 (2.0)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	6 (6.1)	13 (13.1)	3 (6.0)
Abdominal pain (腹痛)	0	0	1 (2.0)
Constipation (便秘)	1 (1.0)	9 (9.1)	0
Dental caries (齲歯)	0	1 (1.0)	0
Diarrhoea (下痢)	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (2.0)
Dyspepsia (消化不良)	1 (1.0)	0	0
Gastritis (胃炎)	1 (1.0)	0	0
Gastroesophageal reflux disease (胃食道逆流性疾患)	0	0	1 (2.0)
Mouth ulceration (口腔内潰瘍形成)	1 (1.0)	0	0
Nausea (悪心)	0	1 (1.0)	1 (2.0)
Toothache (歯痛)	0	1 (1.0)	0
Vomiting (嘔吐)	1 (1.0)	0	1 (2.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	1 (1.0)	3 (3.0)	0
Blister (水疱)	1 (1.0)	0	0
Dermatitis contact (接触皮膚炎)	0	1 (1.0)	0
Dry skin (皮膚乾燥)	0	1 (1.0)	0
Skin exfoliation (皮膚剥脱)	0	1 (1.0)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	1 (1.0)	0	0
Gouty arthritis (痛風性関節炎)	1 (1.0)	0	0
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	0	1 (1.0)	1 (2.0)
Nephroptosis (腎下垂症)	0	0	1 (2.0)
Renal cyst (腎嚢胞)	0	0	1 (2.0)
Renal impairment (腎機能障害)	0	1 (1.0)	0

表 18 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）：維持期（D9480C00002 試験）

System organ class/Preferred term	Number (%) of patients ^a		
	ZS 5 g (N=99)	ZS 10 g (N=99)	Placebo (N=50)
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	1 (1.0)	0	0
Benign prostatic hyperplasia (良性前立腺肥大症)	1 (1.0)	0	0
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	5 (5.1)	16 (16.2)	0
Oedema (浮腫)	1 (1.0)	8 (8.1)	0
Oedema due to renal disease (腎疾患による浮腫)	0	1 (1.0)	0
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	4 (4.0)	7 (7.1)	0
Pyrexia (発熱)	0	1 (1.0)	0
Investigations (臨床検査)	0	2 (2.0)	0
Blood pressure increased (血圧上昇)	0	2 (2.0)	0
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	0	1 (1.0)	1 (2.0)
Ankle fracture (足関節部骨折)	0	0	1 (2.0)
Fall (転倒)	0	1 (1.0)	0

^a Number (%) of patients with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.

Includes adverse events with an onset date more than one day after the last dose of correction phase (open-label) study medication, and on or after the first dose of maintenance phase (randomised treatment phase) study medication, and no later than the day of last dose of study medication +1 day.

A patient can have one or more preferred terms reported under a given system organ class.

System organ class and preferred terms defined according to MedDRA version 20.0.

AE adverse event; N number of patients in treatment group

D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 26 から引用

治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現状況を表 19 に示す。

治験薬と関連ありと判断された有害事象は ZS 5 g 群で 4 例（4.0%）、ZS 10 g 群で 8 例（8.1%）、プラセボ群で 1 例（2.0%）に認められた。最も高頻度に発現した治験薬と関連ありと判断された有害事象は便秘（ZS 5 g 群 1 例 [1.0%]、ZS 10 g 群 3 例 [3.0%]）及び浮腫（ZS 10 g 群 2 例 [2.0%]）であった。

表 19 治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）：維持期（D9480C00002 試験）

Preferred term ^b	Number (%) of patients ^a		
	ZS 5 g (N=99)	ZS 10 g (N=99)	Placebo (N=50)
Patients with any AE ^c	4 (4.0)	8 (8.1)	1 (2.0)
Bronchial obstruction (気管支閉塞)	0	0	1 (2.0)
Constipation (便秘)	1 (1.0)	3 (3.0)	0
Diarrhoea (下痢)	0	1 (1.0)	0
Hyperkalaemia (高カリウム血症)	1 (1.0)	0	0
Hypokalaemia (低カリウム血症)	0	1 (1.0)	0
Oedema (浮腫)	0	2 (2.0)	0
Oedema due to renal disease (腎疾患による浮腫)	0	1 (1.0)	0
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	1 (1.0)	0	0
Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	1 (1.0)	0	0

^a Each patient is represented by the maximum reported causality for each preferred term.

^b Sorted alphabetically by preferred term.

^c Each patient is counted only once within a treatment group in this overall summary.

Note: Includes adverse events with an onset date more than one day after the last dose of open label study medication, and on or after the first dose of randomised study medication, and no later than the day of last dose of study medication +1 day.

AE adverse event. N number of patients in treatment group

MedDRA version 20.0.

D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.5.2 から引用

2.7.6.2.1.4.3 死亡

死亡に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.1.4.4 その他の重篤な有害事象

2.7.6.2.1.4.4.1 補正期

重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.1.4.4.2 維持期

重篤な有害事象を表 20 に示す。

重篤な有害事象の発現率は低く、SOC 別又は PT 別有害事象に明らかな傾向は認められなかった。重篤な有害事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された（D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.3.4.2.2 を参照）。重篤な有害事象の肺炎、心不全及びうつ血性心不全は中等度で、入院を要し、治験薬の投与中止に至った（D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.4.2 を参照）。

表 20 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）：維持期（D9480C00002 試験）

System organ class/Preferred term	Number (%) of patients ^a		
	ZS 5 g (N=99)	ZS 10 g (N=99)	Placebo (N=50)
Patients with any SAE	4 (4.0)	3 (3.0)	1 (2.0)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	2 (2.0)	2 (2.0)	0
Cystitis (膀胱炎)	0	1 (1.0)	0
Infectious colitis (感染性大腸炎)	1 (1.0)	0	0
Pneumonia (肺炎)	1 (1.0)	0	0
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	0	1 (1.0)	0
Cardiac disorders (心臓障害)	1 (1.0)	1 (1.0)	0
Cardiac failure (心不全)	0	1 (1.0)	0
Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	1 (1.0)	0	0
Vascular disorders (血管障害)	1 (1.0)	0	0
Hypertension (高血圧)	1 (1.0)	0	0
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	1 (1.0)	0	0
Gastritis (胃炎)	1 (1.0)	0	0
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	0	1 (1.0)	0
Renal impairment (腎機能障害)	0	1 (1.0)	0
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	0	0	1 (2.0)
Ankle fracture (足関節部骨折)	0	0	1 (2.0)

^a Number (%) of patients with an SAE, sorted by international order for system organ class and alphabetically for preferred term.

Patients with multiple SAEs are counted once for each system organ class/preferred term.

Includes serious adverse events with an onset date more than one day after the last dose of correction phase (open-label phase) study medication, and on or after the first dose of maintenance phase (randomised treatment phase) study medication, and no later than the day of last dose of study medication +1 day.

System organ class and preferred terms were defined according to MedDRA version 20.0.

SAE serious adverse event; N number of patients in treatment group

D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 27 から引用

2.7.6.2.1.4.5 投与中止に至った有害事象

2.7.6.2.1.4.5.1 補正期

投与中止に至った有害事象として、末梢腫脹が 1 例（0.4%）に認められ、治験薬と関連ありと判断された（D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.3.5.1.1 及び表 11.3.5.2.1 を参照）。

2.7.6.2.1.4.5.2 維持期

投与中止に至った有害事象を表 21 に示す。

投与中止に至った有害事象は ZS 5 g 群で 7 例（7.1%）、ZS 10 g 群で 7 例（7.1%）、プラセボ群で 3 例（6.0%）に認められ、発現率は投与群間で同程度であった。

最も高頻度に発現した投与中止に至った有害事象は高カリウム血症（5 例）及び浮腫関連の有害事象（5 例）であった。ZS 5 g 群の 1 例が有害事象（嘔吐）のため治験薬の投与を中断した（D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.3.5.3.2 を参照）。

投与中止に至った浮腫関連の有害事象が ZS 5 g 群で 1 例（1.0%、末梢性浮腫）、ZS 10 g 群で 4 例（4.0%、浮腫 3 例、腎疾患による浮腫 1 例）に認められた。このうち 3 例（ZS 5 g 群の末梢性浮腫 1 例、ZS 10 g 群の浮腫 1 例及び腎疾患による浮腫 1 例）は治験薬と関連ありと判断された（D9480C00002 試験の治験総括報告書 付録 12.2.7.1.1 を参照）。

表 21 投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）：維持期（D9480C00002 試験）

System organ class/Preferred term	Number (%) of patients ^a		
	ZS 5 g (N=99)	ZS 10 g (N=99)	Placebo (N=50)
Patients with an AE leading to discontinuation ^b	7 (7.1)	7 (7.1)	3 (6.0)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	1 (1.0)	0	0
Pneumonia (肺炎)	1 (1.0)	0	0
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	3 (3.0)	1 (1.0)	2 (4.0)
Hyperkalaemia (高カリウム血症)	3 (3.0)	0	2 (4.0)
Hypokalaemia (低カリウム血症)	0	1 (1.0)	0
Cardiac disorders (心臓障害)	2 (2.0)	2 (2.0)	0
Atrial fibrillation (心房細動)	0	1 (1.0)	0
Cardiac failure (心不全)	0	1 (1.0)	0
Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	1 (1.0)	0	0
Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	1 (1.0)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	0	0	1 (2.0)
Bronchial obstruction (気管支閉塞)	0	0	1 (2.0)
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	1 (1.0)	4 (4.0)	0
Oedema (浮腫)	0	3 (3.0)	0
Oedema due to renal disease (腎疾患による浮腫)	0	1 (1.0)	0
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	1 (1.0)	0	0

^a Number (%) of patients with an AE leading to discontinuation of IP, sorted by international order for system organ class and alphabetically for preferred term. Patients with multiple AEs leading to discontinuation are counted once for each system organ class / preferred term.

^b Action taken: study medication permanently stopped.

Includes adverse events with an onset date more than one day after the last dose of correction phase (open-label phase) study medication, and on or after the first dose of maintenance phase (randomised treatment phase) study medication, and no later than the day of last dose of study medication +1 day.

System organ class and preferred term defined according to MedDRA version 20.0.

AE adverse event; N number of patients in treatment group

D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 30 から引用

2.7.6.2.1.4.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.2.1.4.6.1 浮腫関連の有害事象

2.7.6.2.1.4.6.1.1 補正期

浮腫関連の有害事象は 4 例に認められ、内訳は浮腫が 3 例（1.1%）、末梢性浮腫が 1 例（0.4%）であった（表 16）。浮腫関連の有害事象はいずれも軽度で、治験薬と関連なしと判断された（D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.4.1 及び表 11.3.2.5.1 を参照）。投与中止に至っ

た浮腫関連の有害事象は認められなかった（D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.3.5.1.1 を参照）。

2.7.6.2.1.4.6.1.2 維持期

浮腫関連の有害事象は 21 例に認められ、内訳は ZS 5 g 群で 5 例（浮腫 1 例 [1.0%]、末梢性浮腫 4 例 [4.0%]）、ZS 10 g 群で 16 例（浮腫 8 例 [8.1%]、末梢性浮腫 7 例 [7.1%]、腎疾患による浮腫 1 例 [1.0%]）であった（表 18）。浮腫関連の有害事象はいずれも軽度又は中等度であった（D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.4.2 を参照）。ZS 10 g 群の浮腫 2 例及び腎疾患による浮腫 1 例並びに ZS 5 g 群の末梢性浮腫 1 例は治験薬と関連ありと判断された

（表 19）。投与中止に至った浮腫関連の有害事象は、ZS 10 g 群の浮腫 3 例及び腎疾患による浮腫 1 例並びに ZS 5 g 群の末梢性浮腫 1 例であった（表 21）。

2.7.6.2.1.4.7 臨床検査値

2.7.6.2.1.4.7.1 補正期

血液学的検査値及び尿検査値について、臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった（D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.3.1 を参照）。生化学検査値のベースラインからの平均変化量は全体的に小さく、S-K を除いて臨床的に意義のある変化は認められなかった。BUN、クレアチニン、血清 Ca、及び血清重炭酸塩に変化が認められたが、血清 Mg 及び血清リン酸に変化は認められなかった。

臨床的に意義のある臨床検査値の異常変動（基準範囲外へのシフト）は認められなかった（D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.1 及び表 11.3.7.2.1 を参照）。

Hy's law の基準に該当した患者は認められなかった（D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.5.1 及び表 11.3.7.6.1 を参照）。

2.7.6.2.1.4.7.2 維持期

有効性の結果に示した S-K 及び血清中アルドステロンを除き、血液学的検査値、生化学検査値及び尿検査値の推移に投与群間で臨床的に意義のある差は認められなかった（D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.3.2 及び表 11.3.7.4.2 を参照）。

臨床的に意義のある臨床検査値の異常変動（基準範囲外へのシフト）は認められなかった（D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.2 及び表 11.3.7.2.2 を参照）。また、臨床検査値の異常変動（基準範囲外へのシフト）に投与群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。

Hy's law の基準に該当した患者は認められなかった（D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.5.2 及び表 11.3.7.6.2 を参照）。

2.7.6.2.1.4.8 バイタルサイン

2.7.6.2.1.4.8.1 補正期

収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体重について、臨床的に意義のある変化は認められなかった（D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.3.8.1.1 を参照）。

2.7.6.2.1.4.8.2 維持期

収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体重について、投与群間で臨床的に意義のある差は認められなかった（D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.3.8.1.2 を参照）。

2.7.6.2.1.4.9 心電図

2.7.6.2.1.4.9.1 補正期

S-K 値の低下に伴う生理的反応として予想されていた補正 QT 間隔 (QTc) の僅かな延長を除き、ECG に明らかな変化は認められなかった (D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.3.8.2.1 及び表 11.3.8.4.1 を参照)。

2.7.6.2.1.4.9.2 維持期

ECG について、投与群間で明らかな差は認められなかった (D9480C00002 試験の治験総括報告書 表 11.3.8.2.2 及び表 11.3.8.4.2 を参照)。

2.7.6.2.1.5 結論

維持期における正常 S-K 値の維持に関する有効性は、主要解析及び副次解析のいずれでも、プラセボと比較して ZS の両用量で統計学的に有意に高かった。維持期における ZS 10 g 1 日 1 回投与の有効性は、ZS 5 g 1 日 1 回投与よりも高かった。ZS 10 g を 1 日 3 回投与した補正期では、S-K 値の低下が認められ、投与後 48 時間に正常 S-K 値に達した患者の割合は 89.1%であった。

本試験で認められた有害事象の種類及び発現率は、臨床開発プログラム全体の結果から予想される範囲内であった。新たな安全性上の懸念は特定されなかった。

2.7.6.2.2 国内用量設定試験（D9482C00002 試験）

試験方法の概要を表 22 に示す。

表 22 試験方法の概要（D9482C00002 試験）

項目	内容
治験実施計画書 標題	日本人高カリウム血症患者を対象とした ZS（ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物）の有効性及び安全性を検討する多施設共同、用量反応、第 II/III 相試験
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量反応、第 II/III 相試験試験のフローチャートを図 6 に、試験スケジュールを表 23 に示す。 高カリウム血症に対する治療を受けておらず、i-STAT で測定した S-K 値が 2 回連続して 5.1 mmol/L 以上 6.5 mmol/L 以下であった患者を組み入れ、ZS 5 g、ZS 10 g 又はプラセボを TID 48 時間投与する群に 1:1:1 の比で無作為割付けした。 本試験を通して、S-K 値を治験薬投与前に空腹状態で測定することとした。少なくとも採血前の 8 時間は、水、コーヒー又は紅茶（ミルク／砂糖の有無は問わず）、及び必要な薬剤以外のものを経口摂取してはならないこととした。全ての S-K 測定用検体は i-STAT 及び中央測定機関の両方で分析した。なお、i-STAT では即時に S-K 値を実施施設に提供できることから、治験薬投与の決定（中止基準等）は i-STAT による S-K 値に基づいて行った。本試験データの統計解析は原則として中央測定機関による S-K 値に基づくこととした。 安全性及び忍容性の評価は継続的に実施した。標準的な評価項目として、S-K 値、生化学検査（Ca、Mg、Na、リン酸、クレアチニン、重炭酸塩、BUN を含む）、血液学的検査、尿検査、有害事象、バイタルサイン、診察所見及び ECG を、試験スケジュールに示す時点で評価した。妊娠可能な全ての女性患者を対象に、組入れ前及び EOS に尿妊娠検査を実施した。
目的	【主要目的】 日本人高カリウム血症患者（S-K 値 5.1 mmol/L 以上 6.5 mmol/L 以下）を対象に ZS 5 g TID 投与及び ZS 10 g TID 投与の有効性（S-K 値の exponential rate of change）をプラセボと比較検討する。 【副次的目的】 <u>主な副次的目的：</u> ZS 5 g TID 投与及び ZS 10 g TID 投与における初回投与後 48 時間に正常 S-K 値を達成した患者の割合をプラセボと比較検討する。 <u>その他の副次的目的</u> ZS 5 g TID 投与及び ZS 10 g TID 投与の有効性を各種指標に基づきプラセボと比較検討する。 【安全性に関する目的】 日本人高カリウム血症患者（S-K 値 5.1 mmol/L 以上 6.5 mmol/L 以下）を対象に ZS 5 g TID 投与及び ZS 10 g TID 投与の安全性及び忍容性をプラセボと比較検討する。
対象被験者	繰返し採血又は静脈カテーテル留置が可能で、高カリウム血症に対する治療を受けておらず、治験薬初回投与前 1 日以内に 60（±10）分間隔で 2 回測定した i-STAT による S-K 値が 2 回連続して 5.1 mmol/L 以上 6.5 mmol/L 以下の高カリウム血症を呈する 18 歳以上の男女

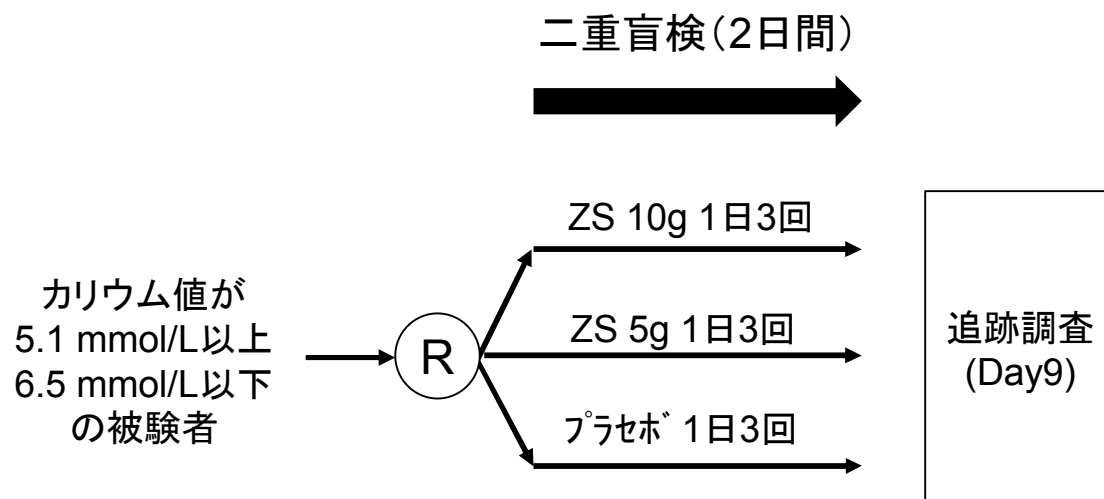
表 22 試験方法の概要（D9482C00002 試験）

項目	内容
被験者数	予定症例数：102 例（各群 34 例） 解析対象例数：103 例 ZS 5 g TID 群： 34 例 ZS 10 g TID 群： 36 例 プラセボ群： 33 例
予定被験者数の設定根拠	S-K 値の exponential rate of change を評価するため、ZS-003 試験のデータに基づき推定されたパラメータから random slope model を用いて本試験の被験者数を算出した。これらのパラメータに基づき、各 ZS 投与群及びプラセボ投与群が 34 例であるとき、95%以上の検出力で 0.055/日（ZS 10 g TID 対プラセボ）の傾きの差を検出し、約 83%の検出力で 0.030/日（ZS 5 g TID 対プラセボ）の傾きの差を検出すると考えられた。 投与終了時に正常 S-K 値を達成した患者の割合については、各 ZS 投与群及びプラセボ投与群が 34 例であるとき、Fisher の正確検定を用いると名目の有意水準 0.05 で ZS 10 g TID とプラセボでは約 90%の検出力、ZS 5 g TID とプラセボでは約 66%の検出力で差を検出すると考えられた。ここで、48 時間後に正常 S-K 値を達成した患者の割合はプラセボ、ZS 5 g TID、ZS 10 g TID でそれぞれ 47.8%、77.6%、及び 86.4%と仮定した。
治験薬	<u>被験薬</u> ZS 5 g：経口懸濁液用粉末 5 g 分包（ロット番号：██████） ZS 10 g：経口懸濁液用粉末 10 g 分包（ロット番号：██████） <u>対照薬</u> プラセボ経口懸濁液用粉末分包（ロット番号：██████）
用法・用量 投与期間	ZS は水で懸濁後、経口投与した。 患者は、ZS 5 g、ZS 10 g 又はプラセボを TID 投与する群に無作為割付けされ、48 時間で合計 6 回の投与を受けた。 i-STAT による S-K 値が 6.5 mmol/L を超えていた場合には、当該患者は試験を中止した。 投与 1 日目のいずれかの測定時点で i-STAT による S-K 値が 3.0 mmol/L 以上 3.4 mmol/L 以下であることが確認された場合には、同日のその後の治験薬投与は行わず、翌日に来院して投与 2 日目に治験薬投与を継続するか評価した。 投与 2 日目のいずれかの測定時点で i-STAT による S-K 値が 3.0 mmol/L 以上 3.4 mmol/L 以下であることが確認された場合には、同日のその後の治験薬投与は行わず、翌日に評価のため来院した。 i-STAT による S-K 値が 3.0 mmol/L 未満であることが確認された場合は、治験薬の投与を中止した。
評価項目	【有効性】 <u>主要評価項目：</u> - 初回投与後 48 時間における S-K 値の exponential rate of change <u>副次評価項目：</u> 主な副次評価項目： - 初回投与後 48 時間に正常 S-K 値を達成した患者の割合 その他の副次評価項目： - 初回投与後 24 時間における S-K 値の exponential rate of change

表 22 試験方法の概要（D9482C00002 試験）

項目	内容
	- 初回投与後 24 時間に正常 S-K 値を達成した患者の割合 - 初回投与後の各規定の S-K 値測定時点で正常 S-K 値を達成した患者の割合 - 投与後の全ての測定時点における S-K 値のベースラインからの平均変化量及び平均変化率 (%) - S-K 値正常化 (S-K 値 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下と定義) までの時間 - S-K 値が 0.5 mmol/L 低下するまでの時間 【安全性】 - 有害事象 (浮腫関連の有害事象、心不全及び高血圧を含む)、バイタルサイン、ECG、診察所見、及び安全性に関する臨床検査値の評価に基づく安全性並びに忍容性
解析方法	全ての有効性の解析は ITT の原則に基づき、最大の解析対象集団を用いて実施した。最大の解析対象集団には無作為割付けされた全ての患者を含み、患者は無作為割付けされた投与群に従って解析された。無作為割付け後のデータのない患者はいずれの推測的統計解析にも含めないこととし、要約統計量算出には含めた。有効性の主要評価項目である S-K 値の exponential rate of change に関する主要解析は random slope model に基づいて行った。ベースラインから初回投与後 48 時間 (投与 3 日目の 0 時間) までの利用可能な全ての S-K 値を対数変換後に応答変数として含めた。モデルには連続値の固定効果として時間及び時間 × 投与群の交互作用、患者レベルの変量効果として切片及び時間を含め、変量効果間の共分散行列には無構造 (unstructured) を仮定した。 S-K 値のベースラインは、無作為割付け時 (適格性判定のための 60 分間隔の 2 回の測定の平均値) と投与 1 日目の投与直前 (0 時間) の平均値と定義した。 試験全体の第一種の過誤率を 5% に保持するため、階層的な検定手順を適用した。検証的仮説検定を以下に示す順序で進めた。各統計学的比較は両側有意水準 0.05 にて実施した。 ステップ 1 : 投与後 48 時間までの S-K 値の exponential rate of change について、ZS 10 g TID とプラセボ間で比較した。 ステップ 2 : 投与後 48 時間までの S-K 値の exponential rate of change について、ZS 5 g TID とプラセボ間で比較した。 初回投与後 48 時間に正常 S-K 値を達成した患者の割合は、ロジスティック回帰モデルで解析した。モデルには投与群を因子として、ベースラインの S-K 値を共変量として含めた。 有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目 (初回投与後 48 時間に正常 S-K 値を達成した患者の割合) については、部分集団 (心不全の有無、糖尿病の有無、CKD の有無、及び RAAS 阻害薬使用の有無) 別に同様の解析を実施した。 全ての安全性の解析は、安全性解析対象集団を用いて実施した。安全性解析対象集団には、試験期間中に治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての患者を含めた。安全性評価項目は投与群毎に要約し、記述的に評価した。
実施施設	24 施設、日本
治験期間	2017 年 6 月 14 日 (最初の患者の組入れ日) ~ 2018 年 2 月 23 日 (最後の患者の最終来院日)

図 6 試験のフローチャート (D9482C00002 試験)



D9482C00002 試験の治験実施計画書 図3 から引用

表 23 試験スケジュール（検査・評価等の詳細）（D9482C00002 試験）

来院	来院 1	来院 2 ^a	来院 3	来院 4	EOS ^b
試験日	スクリーニング	投与 1 日目 ^a	投与 2 日目	投与 3 日目	投与 9 日目 ^b
文書による同意	X				
選択基準／除外基準		X			
人口統計学的特性	X				
病歴／手術歴		X			
診察所見、体重		X			X
無作為割付け		X			
治験薬の処方		X			
治験薬の投与		X	X		
ECG		X		X	X
バイタルサイン		X		X	X
併用薬／併用療法の確認		X	X	X	X
有害事象の確認		X	X	X	X
eGFR	X				
S-K 値の測定 ^c		X ^d	X ^e	X	X
生化学検査 ^c		X		X	X
血液学的検査 ^c		X		X	X
尿検査 ^c		X		X	X
尿中ヒト絨毛性ゴナドトロピン		X			X
治験薬の収支照合				X	

- ^a ベースラインのパラメータは投与 1 日目（来院 2）の治験薬初回投与前 1 日以内に測定／収集した。来院 1 及び来院 2 は同日になってもよいこととした。
- ^b EOS は、治験薬最終投与後 7（±2）日に実施した。
- ^c 全ての S-K 測定用検体は i-STAT 及び中央測定機関の両方で分析した。S-K 値を含む生化学検査、血液学的検査及び尿検査は各検査項目を空腹時かつ治験薬投与前に測定した。糖尿病患者の場合は、全ての S-K 測定用検体を可能な限り、インスリン投与前に採取することとした。
- ^d S-K 値は投与 1 日目（来院 2）の治験薬初回投与前 1 日以内に 60（±10）分間隔で 2 回測定し、さらに治験薬初回投与前、投与後 1、2、及び 4 時間（±15 分）に測定した。初回投与後 4 時間に i-STAT で測定した S-K 値が 6.1 mmol/L 以上又は 4.0 mmol/L 未満であった患者については、2 回目の投与から 90（±15 分）分後にも S-K 値を測定した。
- ^e S-K 値は投与 2 日目（来院 3）の 1 回目の治験薬投与前（0 時間）、投与後 1 及び 4 時間（±15 分）後に測定した。

D9482C00002 試験の治験実施計画書 表 1 を一部改変

2.7.6.2.2.1 症例の内訳

症例の内訳を表 24 に示す。

151 例の患者が組み入れられ、このうち 103 例が無作為割付けされ、治験薬の投与を受けた。103 例中 101 例（98.1%）が治験薬の投与及び試験を完了した。治験薬の投与を中止した 2 例（1.9%）はいずれもプラセボ群であった。中止理由はいずれも高カリウム血症で、S-K 値が 6.5 mmol/L を超えたため治験実施計画書に規定した中止基準に従い試験を中止した。

無作為割付けされ、治験薬投与を受けた 103 例全てを最大の解析対象集団及び安全性解析対象集団に含めた（D9482C00002 試験の治験総括報告書 表 11.1.3 を参照）。

表 24 症例の内訳（D9482C00002 試験）

	Number (%) of patients			
	ZS 5 g TID	ZS 10 g TID	Placebo	Total
Patients enrolled ^a				151
Patients randomised ^b	34	36	33	103
Patients who were not randomised				48
Patients who received treatment	34 (100.0)	36 (100.0)	33 (100.0)	103 (100.0)
Patients who completed treatment	34 (100.0)	36 (100.0)	31 (93.9)	101 (98.1)
Patients who discontinued treatment	0	0	2 (6.1)	2 (1.9)
Hyperkalaemia	0	0	2 (6.1)	2 (1.9)
Patients who completed the study	34 (100.0)	36 (100.0)	31 (93.9)	101 (98.1)
Patients withdrawn from study	0	0	2 (6.1)	2 (1.9)
Development of study-specific withdrawal criteria	0	0	2 (6.1)	2 (1.9)

^a Informed consent received.

^b Percentages are calculated from number of randomised patients.

D9482C00002 試験の治験総括報告書 表 6 から引用

2.7.6.2.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 25 に示す。

最大の解析対象集団 103 例のうち、男性は 77 例、女性は 26 例であり、全例が日本人であった。年齢の平均値は 73.2 歳（範囲：50～89 歳）であり、大部分の患者は 65 歳以上（87.4%）であった。体重の範囲は 34～119 kg であった。

表 25 人口統計学的特性（最大の解析対象集団）（D9482C00002 試験）

Demographic characteristic	ZS 5 g TID (N=34)	ZS 10 g TID (N=36)	Placebo (N=33)	Total (N=103)
Age (years)				
n	34	36	33	103
Mean	72.4	71.1	76.1	73.2
SD	7.9	7.6	6.8	7.7
Median	72.0	72.0	78.0	73.0
Minimum	59	50	57	50
Maximum	89	87	85	89
Age group (years), n (%)				
<55	0	1 (2.8)	0	1 (1.0)
55 to 64	7 (20.6)	4 (11.1)	1 (3.0)	12 (11.7)
≥65	27 (79.4)	31 (86.1)	32 (97.0)	90 (87.4)
Total	34 (100.0)	36 (100.0)	33 (100.0)	103 (100.0)

表 25 人口統計学的特性（最大の解析対象集団）（D9482C00002 試験）

Demographic characteristic	ZS 5 g TID (N=34)	ZS 10 g TID (N=36)	Placebo (N=33)	Total (N=103)
Sex, n (%)				
Male	26 (76.5)	28 (77.8)	23 (69.7)	77 (74.8)
Female	8 (23.5)	8 (22.2)	10 (30.3)	26 (25.2)
Race, n (%)				
Asian	34 (100.0)	36 (100.0)	33 (100.0)	103 (100.0)
Ethnic group, n (%)				
Not Hispanic or Latino	34 (100.0)	36 (100.0)	33 (100.0)	103 (100.0)
Height (cm)				
n	34	36	33	103
Mean	159.8	162.3	157.9	160.1
SD	10.1	7.8	9.4	9.2
Median	161.0	164.0	161.0	162.0
Minimum	137	141	136	136
Maximum	183	182	175	183
Weight (kg)				
n	34	36	33	103
Mean	63.2	64.6	61.2	63.0
SD	11.6	14.7	10.7	12.5
Median	59.0	63.0	60.0	61.0
Minimum	43	34	40	34
Maximum	87	119	83	119

N Number of patients in treatment group; SD Standard deviation.

D9482C00002 試験の治験総括報告書 表 9 から引用

ベースラインの他の基準値の特性を表 26 に示す。

最大の解析対象集団全体でのベースラインの S-K 値の平均値は 5.55 mmol/L（範囲：4.7～6.8 mmol/L）、eGFR の平均値は 26.10 mL/min/1.73m²（範囲：6.7～73.5 mL/min/1.73m²）であった。ベースラインの合併症は CKD が 78 例（75.7%）、糖尿病が 62 例（60.2%）、心不全が 14 例（13.6%）であった。RAAS 阻害薬を使用している患者は 80 例（77.7%）、利尿薬を使用している患者は 37 例（35.9%）であった。人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性は全体的に投与群間で類似していた。

表 26 ベースラインの他の基準値の特性（最大の解析対象集団）（D9482C00002 試験）

	Number (%) of patients			
Other baseline characteristic	ZS 5 g TID (N=34)	ZS 10 g TID (N=36)	Placebo (N=33)	Total (N=103)
S-K (mmol/L)				
n	34	36	33	103
Mean	5.57	5.46	5.65	5.55
SD	0.39	0.37	0.42	0.40
Median	5.60	5.41	5.48	5.45
Minimum	4.7	5.0	5.2	4.7
Maximum	6.4	6.8	6.6	6.8
S-K group (mmol/L), n (%)				
n	34	36	33	103
<5.3	10 (29.4)	12 (33.3)	6 (18.2)	28 (27.2)
5.3 to 5.5	6 (17.6)	12 (33.3)	12 (36.4)	30 (29.1)
>5.5	18 (52.9)	12 (33.3)	15 (45.5)	45 (43.7)
eGFR (mL/min/1.73m²)				
n	34	36	33	103
Mean	24.16	29.37	24.53	26.10
SD	14.28	16.61	13.45	14.94
Median	19.95	27.47	19.89	22.02
Minimum	7.6	9.6	6.7	6.7
Maximum	59.1	73.5	54.8	73.5
eGFR group 1 (mL/min/1.73m²), n (%)				
n	34	36	33	103
<15	10 (29.4)	9 (25.0)	11 (33.3)	30 (29.1)
15 to <30	17 (50.0)	13 (36.1)	11 (33.3)	41 (39.8)
30 to <60	7 (20.6)	11 (30.6)	11 (33.3)	29 (28.2)
≥60	0	3 (8.3)	0	3 (2.9)
Comorbidity – heart failure				
n	34	36	33	103
Yes	7 (20.6)	3 (8.3)	4 (12.1)	14 (13.6)
No	27 (79.4)	33 (91.7)	29 (87.9)	89 (86.4)
Comorbidity – diabetes				
n	34	36	33	103
Yes	22 (64.7)	24 (66.7)	16 (48.5)	62 (60.2)
No	12 (35.3)	12 (33.3)	17 (51.5)	41 (39.8)
Comorbidity – CKD				
n	34	36	33	103
Yes	26 (76.5)	26 (72.2)	26 (78.8)	78 (75.7)
No	8 (23.5)	10 (27.8)	7 (21.2)	25 (24.3)
RAASi use				
n	34	36	33	103
Yes	27 (79.4)	26 (72.2)	27 (81.8)	80 (77.7)
No	7 (20.6)	10 (27.8)	6 (18.2)	23 (22.3)

表 26 ベースラインの他の基準値の特性（最大の解析対象集団）（D9482C00002 試験）

	Number (%) of patients			
Other baseline characteristic	ZS 5 g TID (N=34)	ZS 10 g TID (N=36)	Placebo (N=33)	Total (N=103)
Diuretic use				
n	34	36	33	103
Yes	17 (50.0)	9 (25.0)	11 (33.3)	37 (35.9)
No	17 (50.0)	27 (75.0)	22 (66.7)	66 (64.1)

CKD Chronic kidney disease; N Number of patients in treatment group; RAASi Renin angiotensin aldosterone system inhibitor; SD Standard deviation.

D9482C00002 試験の治験総括報告書 表 10 から引用

2.7.6.2.2.3 有効性の評価

2.7.6.2.2.3.1 主要評価項目：治験薬初回投与後 48 時間における血清カリウム値の exponential rate of change

治験薬初回投与後 48 時間における S-K 値の exponential rate of change の random slope model による解析結果を表 27 に示す。

治験薬初回投与後 48 時間における S-K 値の exponential rate of change のプラセボ群との差は、ZS 10 g TID 群で-0.00496（95% CI：-0.00571, -0.00420、 $p < 0.0001$ ）、ZS 5 g TID 群で-0.00261（95% CI：-0.00337, -0.00185、 $p < 0.0001$ ）であり、いずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められ、用量依存性が示唆された。

主要評価項目の感度分析として、中央測定機関での分析方法の変更を考慮した S-K 値を用いた解析、i-STAT による S-K 値を用いた解析及び主要解析とは異なる共変量を用いた解析を行った。いずれの感度分析でも主要解析と同様の結果が得られた（D9482C00002 試験の治験総括報告書 表 11.2.1.2.1、表 11.2.1.2.2、表 11.2.1.2.3 を参照）。

主要評価項目の部分集団（心不全の有無、糖尿病の有無、CKD の有無、RAAS 阻害薬使用の有無）別の解析では、いずれの部分集団でも最大の解析対象集団における解析と同様の結果が得られ、用量依存性が示唆された（D9482C00002 試験の治験総括報告書 表 11.2.1.3 を参照）。

表 27 治験薬初回投与後 48 時間における血清カリウム値の exponential rate of change の random slope model による解析（最大の解析対象集団）（D9482C00002 試験）

Group	Exponential rate of change			Comparisons with placebo			
	Estimate	SE	95% CI	Estimate	SE	95% CI	p-value
ZS 5 g TID (N=34)	-0.00273	0.000276	-0.00328, -0.00219	-0.00261	0.000385	-0.00337, -0.00185	<0.0001
ZS 10 g TID (N=36)	-0.00508	0.000269	-0.00561, -0.00455	-0.00496	0.000380	-0.00571, -0.00420	<0.0001
Placebo (N=33)	-0.00012	0.000288	-0.00069, 0.00045				

Exponential rate of change refers to the slope estimate when $\ln(S-K)$ is regressed on time (hour).

Serial $\ln(S-K)$ from 0 to 48 hours are modelled by the random slope model including fixed effects of intercept, time, time $\times$ treatment and patient-level random effects for time and intercept.

Negative exponential rate of change relative to placebo indicates more rapid reduction (correction) of S-K.

N Number of patients in treatment group; SE Standard error.

D9482C00002 試験の治験総括報告書 表 11 から引用

2.7.6.2.2.3.2 副次評価項目

2.7.6.2.2.3.2.1 主な副次評価項目：初回投与後 48 時間に正常血清カリウム値を達成した患者の割合

初回投与後 48 時間に正常 S-K 値を達成した患者の割合のロジスティック回帰分析結果を表 28 に示す。

初回投与後 48 時間に正常 S-K 値を達成した患者の割合は ZS 10 g TID 群で 91.7%、ZS 5 g TID 群で 85.3%、プラセボ群で 15.2%であった。プラセボ群に対するオッズ比は ZS 10 g TID 群で 71.835（95% CI：13.497, 382.337）、ZS 5 g TID 群で 46.495（95% CI：10.142, 213.152）であった。

初回投与後 48 時間に正常 S-K 値を達成した患者の割合の部分集団（心不全の有無、糖尿病の有無、CKD の有無、RAAS 阻害薬使用の有無）別の解析では、いずれの部分集団でも最大の解析対象集団における解析と同様の結果が得られ、初回投与後 48 時間に正常 S-K 値を達成した患者の割合はプラセボ群と比較して ZS 10 g TID 群及び ZS 5 g TID 群で高かった（D9482C00002 試験の治験総括報告書 表 11.2.2.2 を参照）。

表 28 初回投与後 48 時間に正常血清カリウム値を達成した患者の割合のロジスティック回帰分析（最大の解析対象集団）（D9482C00002 試験）

Group	N	Number (%) of normokalaemic patients	Comparisons with placebo ^a		
			Odds ratio	95% CI	p-value ^b
ZS 5 g TID	34	29 (85.3)	46.495	10.142, 213.152	<0.0001
ZS 10 g TID	36	33 (91.7)	71.835	13.497, 382.337	<0.0001
Placebo	33	5 (15.2)			

^a Logistic regression model including treatment and baseline S-K as explanatory variables were used.

^b Nominal p-value.

Patients with missing S-K at 48 hours were regarded as not normokalaemic at 48 hours.

N Number of patients in treatment group.

D9482C00002 試験の治験総括報告書 表 13 から引用

2.7.6.2.2.3.2.2 初回投与後 24 時間における血清カリウム値の exponential rate of change

初回投与後 24 時間における S-K 値の exponential rate of change の random slope model による解析結果を表 29 に示す。

初回投与後 24 時間における S-K 値の exponential rate of change のプラセボ群との差は ZS 10 g TID 群で -0.00401 (95% CI : -0.00527, -0.00275) 、ZS 5 g TID 群で -0.00231 (95% CI : -0.00359, -0.00104) であり、いずれもプラセボ群と比較して低下が認められた。

表 29 初回投与後 24 時間における血清カリウム値の exponential rate of change の random slope model による解析（最大の解析対象集団）（D9482C00002 試験）

Group	Exponential rate of change			Comparisons with placebo			
	Estimate	SE	95% CI	Estimate	SE	95% CI	p-value ^a
ZS 5 g TID (N=34)	-0.00234	0.000468	-0.00326, -0.00141	-0.00231	0.000645	-0.00359, -0.00104	0.0004
ZS 10 g TID (N=36)	-0.00403	0.000457	-0.00493, -0.00313	-0.00401	0.000637	-0.00527, -0.00275	<0.0001
Placebo (N=33)	-0.00002	0.000489	-0.00098, 0.00094				

^a Nominal p-value.

Exponential rate of change refers to the slope estimate when Ln(S-K) is regressed on time (hour).

Serial Ln(S-K) from 0 to 24 hours are modelled by the random slope model including fixed effects of intercept, time × treatment and patient-level random effects for time and intercept.

Negative exponential rate of change relative to placebo indicates more rapid reduction (correction) of S-K.

N Number of patients in treatment group; SE Standard error.

D9482C00002 試験の治験総括報告書 表 15 から引用

2.7.6.2.2.3.2.3 初回投与後 24 時間に正常血清カリウム値を達成した患者の割合

初回投与後 24 時間に正常 S-K 値を達成した患者の割合のロジスティック回帰分析結果を表 30 に示す。

初回投与後 24 時間に正常 S-K 値を達成した患者の割合は ZS 10 g TID 群で 83.3%、ZS 5 g TID 群で 35.3%、プラセボ群で 27.3%であった。プラセボ群に対するオッズ比は ZS 10 g TID 群で 15.334 (95% CI : 4.006, 58.697) 、ZS 5 g TID 群で 1.347 (95% CI : 0.419, 4.329) であった。プラセボ群と比較して ZS 10 g TID 群では初回投与後 24 時間に正常 S-K 値を達成した患者の割合が高かった。

表 30 初回投与後 24 時間に正常血清カリウム値を達成した患者の割合のロジスティック回帰分析（最大の解析対象集団）（D9482C00002 試験）

Group	N	Number (%) of normokalaemic patients	Comparisons with placebo ^a		
			Odds ratio	95% CI	p-value ^b
ZS 5 g TID	34	12 (35.3)	1.347	0.419, 4.329	0.6167
ZS 10 g TID	36	30 (83.3)	15.334	4.006, 58.697	<0.0001
Placebo	33	9 (27.3)			

^a Logistic regression model including treatment and baseline S-K as explanatory variables were used.

^b Nominal p-value.

Patients with missing S-K at 24 hours were regarded as not normokalaemic at 24 hours.

N Number of patients in treatment group.

D9482C00002 試験の治験総括報告書 表 16 から引用

2.7.6.2.2.3.2.4 初回投与後の各規定の血清カリウム値測定時点で正常血清カリウム値を達成した患者の割合

正常 S-K 値を達成した患者の割合の経時的推移を表 31 に示す。

ZS 10 g TID 群では、正常 S-K 値を達成した患者の割合は初回投与後 1 時間の時点で 47.2%であり、48 時間後まで全ての測定時点でプラセボ群と比較して高い値で推移した。ZS 5 g TID 群では、正常 S-K 値を達成した患者の割合は初回投与後 4 時間から 48 時間までプラセボ群と比較して高い値で推移した。正常 S-K 値を達成した患者の割合の経時的推移について、用量依存性が示唆された。

正常 S-K 値を達成した患者の割合の経時的推移の部分集団（ベースラインの eGFR、ベースラインの S-K 値、心不全の有無、糖尿病の有無、CKD の有無、RAAS 阻害薬使用の有無）別の解析では、いずれの部分集団でも最大の解析対象集団における解析と一貫した結果が得られた（D9482C00002 試験の治験総括報告書 表 11.2.4.2～表 11.2.4.7 を参照）。

表 31 正常血清カリウム値を達成した患者の割合の経時的推移（最大の解析対象集団）
（D9482C00002 試験）

Time point (hours after first dose)	Number (%) of normokalaemic patient		
	ZS 5 g TID (N=34)	ZS 10 g TID (N=36)	Placebo (N=33)
Baseline	1 (2.9)	2 (5.6)	0
1 hour	10 (29.4)	17 (47.2)	7 (21.2)
2 hours	14 (41.2)	21 (58.3)	14 (42.4)
4 hours	15 (44.1)	23 (63.9)	14 (42.4)
24 hours	12 (35.3)	30 (83.3)	9 (27.3)
25 hours	25 (73.5)	35 (97.2)	6 (18.2)
28 hours	23 (67.6)	35 (97.2)	12 (36.4)
48 hours	29 (85.3)	33 (91.7)	5 (15.2)
End of study	19 (55.9)	22 (61.1)	9 (27.3)

End of study: last dose +7 days.

N Number of patients in treatment group.

D9482C00002 試験の治験総括報告書 表 17 から引用

2.7.6.2.2.3.2.5 初回投与後の各規定の測定時点における血清カリウム値のベースラインからの平均変化量及び平均変化率

S-K 値の経時的推移を表 32 及び図 7 に示す。

ZS 10 g TID 群では、初回投与後 1 時間の S-K 値のベースラインからの平均変化量は -0.37 mmol/L であり、プラセボ群 (-0.13 mmol/L) との間に明らかな差が認められた。投与 2 日目（初回投与後 24 時間～48 時間）では、全ての測定時点でプラセボ群と比較して ZS 10 g TID 群及び ZS 5 g TID 群で S-K 値の平均変化量（低下）が大きかった。

表 32 血清カリウム値の経時的推移（最大の解析対象集団）（D9482C00002 試験）

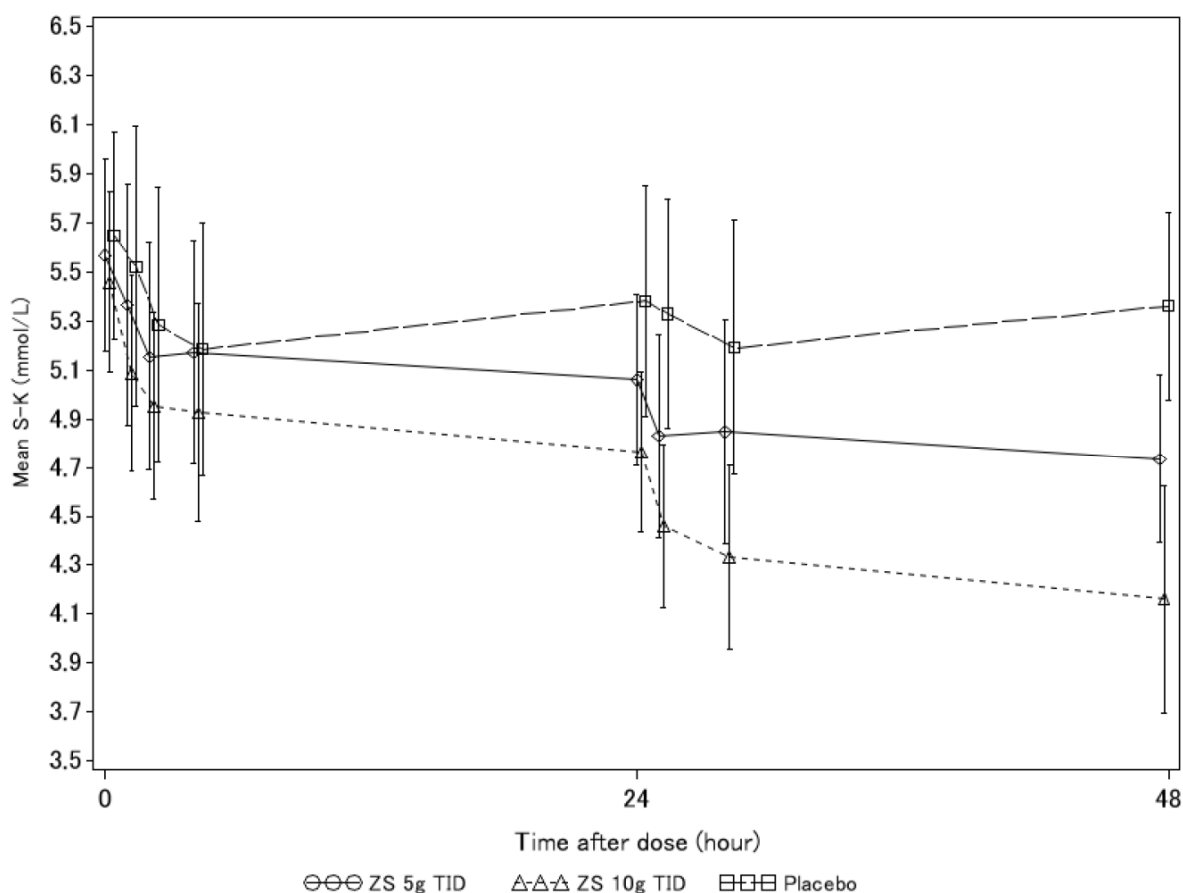
Group	Time point (hours after first dose)	Results (mmol/L)			Change from baseline (mmol/L)		
		n	Mean	SD	n	Mean	SD
ZS 5 g TID (N=34)	Baseline	34	5.57	0.39			
	1 hour	34	5.36	0.49	34	-0.20	0.34
	2 hours	34	5.15	0.46	34	-0.41	0.28
	4 hours	34	5.17	0.46	34	-0.40	0.32
	24 hours	34	5.06	0.35	34	-0.51	0.30
	25 hours	34	4.83	0.42	34	-0.74	0.31
	28 hours	34	4.85	0.46	34	-0.72	0.35
	48 hours	34	4.74	0.34	34	-0.83	0.31
	End of study	34	5.01	0.43	34	-0.56	0.38
ZS 10 g TID (N=36)	Baseline	36	5.46	0.37			
	1 hour	36	5.09	0.40	36	-0.37	0.35
	2 hours	36	4.95	0.38	36	-0.50	0.40
	4 hours	36	4.93	0.45	36	-0.53	0.36
	24 hours	36	4.76	0.33	36	-0.69	0.38
	25 hours	36	4.46	0.33	36	-1.00	0.45
	28 hours	36	4.33	0.37	36	-1.12	0.39
	48 hours	36	4.16	0.47	36	-1.30	0.48
	End of study	36	4.79	0.44	36	-0.66	0.52
Placebo (N=33)	Baseline	33	5.65	0.42			
	1 hour	33	5.52	0.57	33	-0.13	0.32
	2 hours	32	5.28	0.56	32	-0.33	0.30
	4 hours	32	5.18	0.52	32	-0.43	0.31
	24 hours	31	5.38	0.47	31	-0.22	0.35
	25 hours	31	5.33	0.47	31	-0.27	0.31
	28 hours	31	5.19	0.52	31	-0.41	0.43
	48 hours	31	5.36	0.38	31	-0.24	0.34
	End of study	33	5.45	0.44	33	-0.20	0.59

End of study: last dose +7 days.

N Number of patients in treatment group; SD Standard deviation.

D9482C00002 試験の治験総括報告書 表 18 から引用

図 7 血清カリウム値の経時的推移（平均値±標準偏差）（最大の解析対象集団）
（D9482C00002 試験）



D9482C00002 試験の治験総括報告書 図 1 から引用

2.7.6.2.2.3.2.6 血清カリウム値正常化までの時間

S-K 値正常化（S-K 値 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下と定義）までの時間を表 33 に、S-K 値正常化までの時間の Kaplan-Meier 曲線を図 8 に示す。

ZS 10 g TID 群では、S-K 値正常化までの時間の中央値は 1.758 時間であり、プラセボ群（3.867 時間）と比較して短かった（ログランク検定による名目 P 値：p = 0.0006）。S-K 値正常化までの時間は全体的にプラセボ群と比較して短く、Kaplan-Meier 曲線は早期から乖離が認められた。

ZS 5 g TID 群では、S-K 値正常化までの時間の中央値は 3.883 時間であり、プラセボ群（3.867 時間）と同程度であった（ログランク検定による名目 P 値：p = 0.0586）。S-K 値正常化までの時間の Kaplan-Meier 曲線は、中央値よりも後にプラセボ群から乖離が認められた。

表 33 血清カリウム値正常化までの時間（最大の解析対象集団）（D9482C00002 試験）

Parameter	ZS 5 g TID (N=34)	ZS 10 g TID (N=36)	Placebo (N=33)
Median time to normokalaemia (hours)	3.883	1.758	3.867
95% CI for median time to S-K normalisation	1.767, 23.083	1.000, 3.967	1.917, -
Log-rank test, nominal p-value (versus placebo)	0.0586	0.0006	

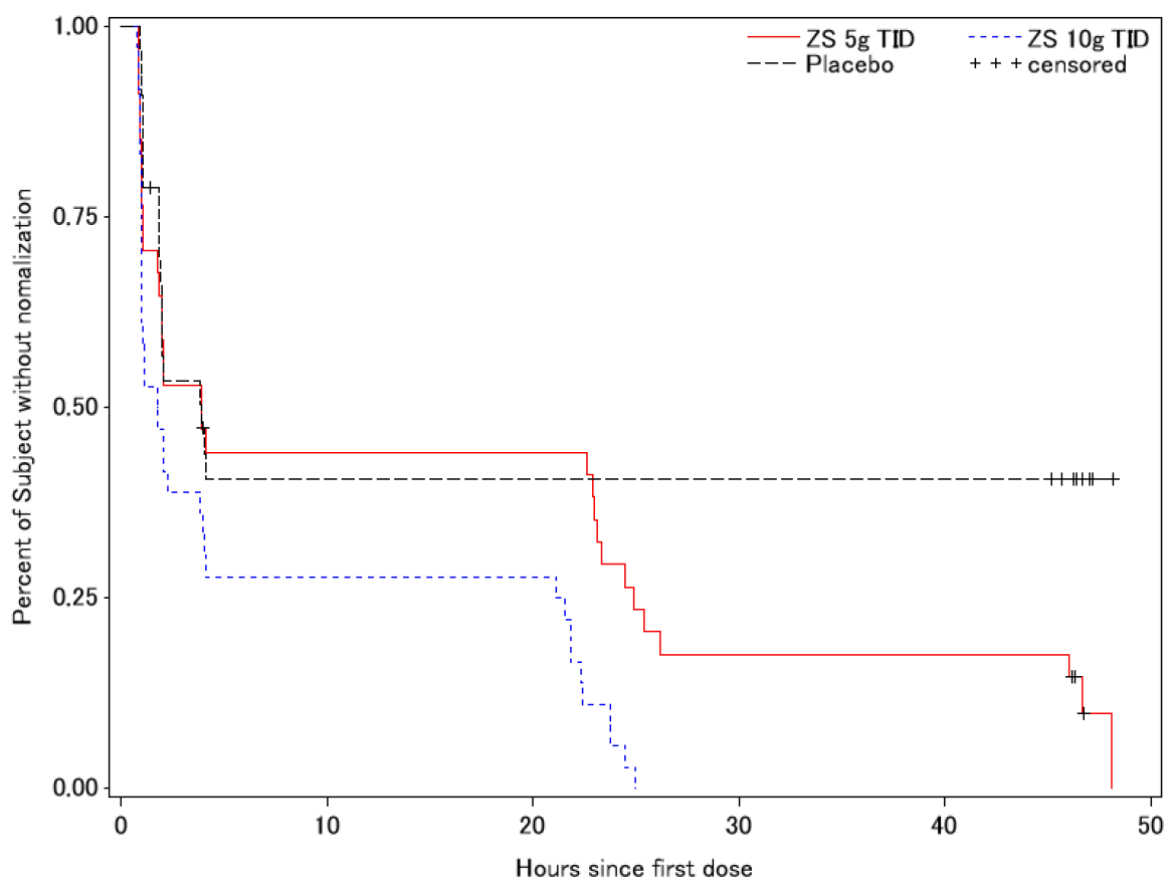
Time to normalisation means time to first S-K falling between 3.5 mmol/L to 5.0 mmol/L range. A patient who reached at least one S-K within normal range was counted as an event regardless of S-K value after that time point.

Log-rank test is the test for cumulative distribution and not for median times.

N Number of patients in treatment group.

D9482C00002 試験の治験総括報告書 表 19 から引用

図 8 血清カリウム値正常化までの時間の Kaplan-Meier 曲線（最大の解析対象集団）（D9482C00002 試験）



D9482C00002 試験の治験総括報告書 図 2 から引用

2.7.6.2.2.3.2.7 血清カリウム値が 0.5 mmol/L 低下するまでの時間

S-K 値が 0.5 mmol/L 低下するまでの時間を表 34 に、S-K 値が 0.5 mmol/L 低下するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線を図 9 に示す。

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

S-K 値が 0.5 mmol/L 低下するまでの時間の中央値は、プラセボ群（4.050 時間）と比較して ZS 10 g TID 群（2.892 時間、ログランク検定による名目 P 値：p = 0.0064）及び ZS 5 g TID 群（3.883 時間、ログランク検定による名目 P 値：p = 0.0250）で短かった。S-K 値が 0.5 mmol/L 低下するまでの時間は全体的にプラセボ群と比較して ZS 10 g TID 群及び ZS 5 g TID 群で短く、Kaplan-Meier 曲線は ZS 10 g TID 群と ZS 5 g TID 群で類似していたが、ZS 5 g TID 群は ZS 10 g TID 群よりも後にプラセボ群から乖離が認められた。

表 34 血清カリウム値が 0.5 mmol/L 低下するまでの時間（最大の解析対象集団）
（D9482C00002 試験）

Parameter	ZS 5 g TID (N=34)	ZS 10 g TID (N=36)	Placebo (N=33)
Median time to S-K reduction of 0.5 mmol/L or more (hours)	3.883	2.892	4.050
95% CI for median time to S-K reduction of 0.5 mmol/L or more	1.933, 19.767	1.083, 4.100	1.983, 23.667
Log-rank test, nominal p-value (versus placebo)	0.0250	0.0064	

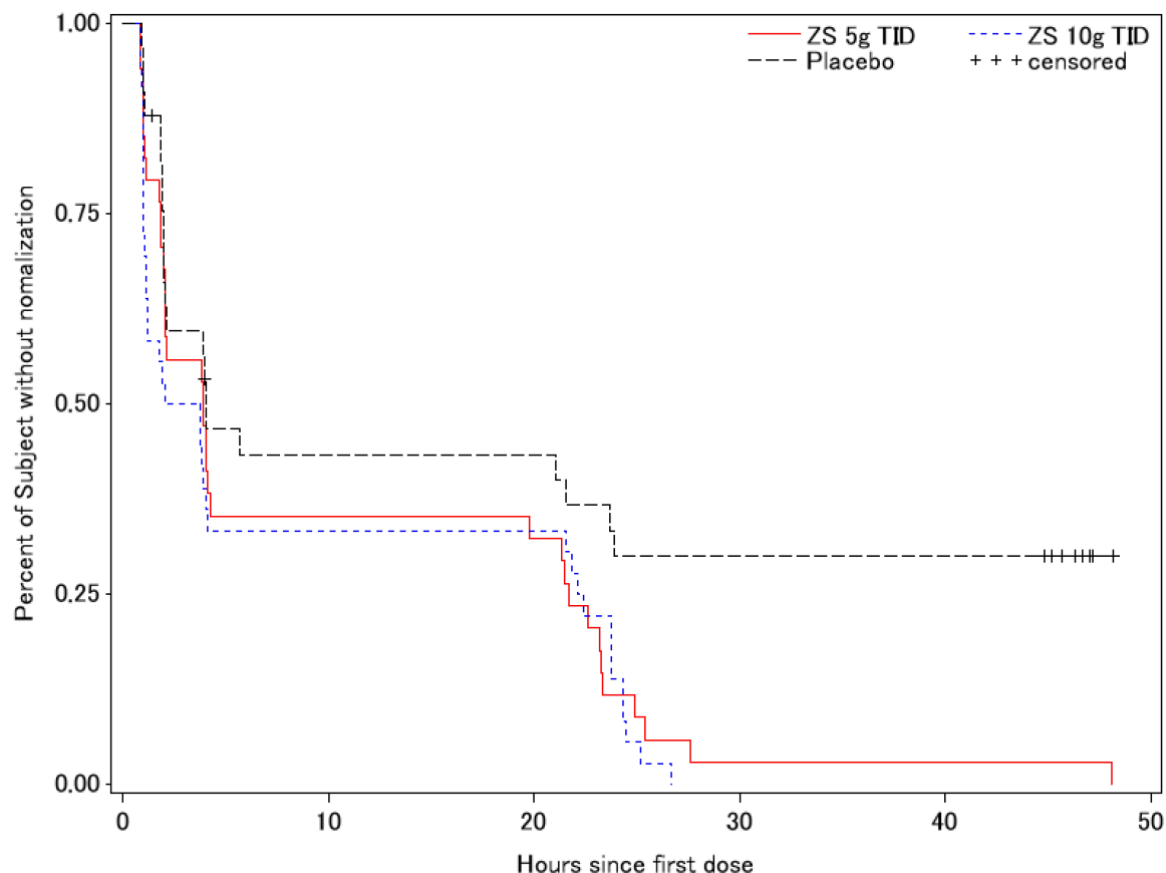
Log-rank test is the test for cumulative distribution and not for median times.

N Number of patients in treatment group.

D9482C00002 試験の治験総括報告書 表 20 から引用

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

図 9 血清カリウム値が 0.5 mmol/L 低下するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（最大の解析対象集団）（D9482C00002 試験）



D9482C00002 試験の治験総括報告書 図 3 から引用

2.7.6.2.2.4 安全性の評価

2.7.6.2.2.4.1 曝露量

治験薬の曝露状況を表 35 に示す。

いずれの投与群も、治験薬の曝露期間の中央値は 2.0 日、治験薬の投与回数の中央値は 6.0 回であった。ZS 10 g TID 群 36 例 (100.0%)、ZS 5 g TID 群 34 例 (100.0%)、プラセボ群 30 例 (90.9%) と大部分の患者が全て (6 回) の治験薬の投与を受けた。

表 35 治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）（D9482C00002 試験）

Characteristic	Statistic/group	Number (%) of patients			
		ZS 5 g TID (N=34)	ZS 10 g TID (N=36)	Placebo (N=33)	Total (N=103)
Duration of exposure (days)	n	34	36	33	103
	Mean	2.0	2.0	1.9	2.0
	SD	0.0	0.0	0.2	0.1
	Median	2.0	2.0	2.0	2.0
	Minimum	2	2	1	1
	Maximum	2	2	2	2
Duration of exposure (days), n (%)	n	34 (100.0)	36 (100.0)	33 (100.0)	103 (100.0)
	1	0	0	2 (6.1)	2 (1.9)
	2	34 (100.0)	36 (100.0)	31 (93.9)	101 (98.1)
Number of doses, overall	n	34	36	33	103
	Mean	6.0	6.0	5.6	5.9
	SD	0.0	0.0	1.2	0.7
	Median	6.0	6.0	6.0	6.0
	Minimum	6	6	1	1
	Maximum	6	6	6	6
Number of doses, overall, n (%)	n	34 (100.0)	36 (100.0)	33 (100.0)	103 (100.0)
	1	0	0	2 (6.1)	2 (1.9)
	4	0	0	1 (3.0)	1 (1.0)
	6	34 (100.0)	36 (100.0)	30 (90.9)	100 (97.1)
Number of doses on Day 1, n (%)	n	34 (100.0)	36 (100.0)	33 (100.0)	103 (100.0)
	1	0	0	2 (6.1)	2 (1.9)
	2	0	0	1 (3.0)	1 (1.0)
	3	34 (100.0)	36 (100.0)	30 (90.9)	100 (97.1)
Number of doses on Day 2, n (%)	n	34 (100.0)	36 (100.0)	33 (100.0)	103 (100.0)
	0	0	0	2 (6.1)	2 (1.9)
	2	0	0	1 (3.0)	1 (1.0)
	3	34 (100.0)	36 (100.0)	30 (90.9)	100 (97.1)

N Number of patients in treatment group; SD Standard deviation.

D9482C00002 試験の治験総括報告書 表 21 から引用

2.7.6.2.2.4.2 有害事象

有害事象の要約を表 36 に、有害事象の発現状況を表 37 に、治験薬と関連ありと判断された有害事象を表 38 に示す。

有害事象は ZS 10 g TID 群で 5 例（13.9%）、ZS 5 g TID 群で 4 例（11.8%）、プラセボ群で 1 例（3.0%）に認められた。2 例以上に発現した PT 別有害事象は認められなかった。

治験薬と関連ありと判断された有害事象は ZS 10 g TID 群で 2 例（5.6%、振戦及び心室性期外収縮が各 1 例 [2.8%]）、ZS 5 g TID 群で 1 例（2.9%、便秘）に認められ、プラセボ群では認められなかった。

有害事象はいずれも軽度であった（D9482C00002 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.5 を参照）。特定の SOC で高い有害事象発現率が認められることはなかった。

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び注目すべき有害事象は認められなかった。

表 36 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（D9482C00002 試験）

AE category	Number (%) of patients		
	ZS 5 g TID (N=34)	ZS 10 g TID (N=36)	Placebo (N=33)
Any AE	4 (11.8)	5 (13.9)	1 (3.0)
Any AE with outcome = death	0	0	0
Any SAE (including events with outcome = death)	0	0	0
Any severe AE	0	0	0
Any AE leading to discontinuation of IP	0	0	0
Any causally related AE	1 (2.9)	2 (5.6)	0
Any AESI: oedema-related AE（浮腫関連の有害事象）	0	0	0
Any AESI: cardiac failure（心不全）	0	0	0
Any AESI: hypertension（高血圧）	0	0	0

Patients with multiple events in the same category were counted only once in that category.

Patients with events in more than 1 category were counted once in each of those categories.

Includes AEs with an onset date on or after first dose of IP but on or before Day 3, as TEAEs.

AE Adverse event; AESI Adverse event of special interest; IP Investigational product; N Number of patients in treatment group; SAE Serious adverse event; TEAE Treatment-emergent adverse event.

D9482C00002 試験の治験総括報告書 表 22 から引用

表 37 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（D9482C00002 試験）

System organ class/preferred term	Number (%) of patients ^a		
	ZS 5 g TID (N=34)	ZS 10 g TID (N=36)	Placebo (N=33)
Patients with any AE	4 (11.8)	5 (13.9)	1 (3.0)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	1 (2.9)	0	1 (3.0)
Respiratory tract infection (気道感染)	0	0	1 (3.0)
Viral upper respiratory tract infection (ウイルス性上気道感染)	1 (2.9)	0	0
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	1 (2.9)	0	0
Nephrogenic anaemia (腎性貧血)	1 (2.9)	0	0
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	0	1 (2.8)	0
Hypoglycaemia (低血糖)	0	1 (2.8)	0
Nervous system disorders (神経系障害)	0	2 (5.6)	0
Tension headache (緊張性頭痛)	0	1 (2.8)	0
Tremor (振戦)	0	1 (2.8)	0
Cardiac disorders (心臓障害)	0	1 (2.8)	0
Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	0	1 (2.8)	0
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	1 (2.9)	0	0
Constipation (便秘)	1 (2.9)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	0	1 (2.8)	0
Erythema (紅斑)	0	1 (2.8)	0
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	1 (2.9)	0	0
Thirst (口渇)	1 (2.9)	0	0

^a Number (%) of patients with AEs, sorted by international order for SOC and alphabetically for PT.

Patients with multiple events in the same PT were counted only once in that PT.

Patients with events in more than 1 PT were counted once in each of those PTs.

Includes AEs with an onset date on or after first dose of IP but on or before Day 3, as TEAEs.

Percentages are based on the total numbers of patients in the treatment group (N).

MedDRA version 20.0.

AE Adverse event; IP Investigational product; N Number of patients in treatment group; PT Preferred term; SOC System organ class; TEAE Treatment-emergent adverse event.

D9482C00002 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.2.1 から引用

表 38 治験薬と関連ありと判断された有害事象（安全性解析対象集団）（D9482C00002 試験）

System organ class/preferred term	Number (%) of patients ^a		
	ZS 5 g TID (N=34)	ZS 10 g TID (N=36)	Placebo (N=33)
Patients with any causally related AE ^b	1 (2.9)	2 (5.6)	0
Nervous system disorders (神経系障害)	0	1 (2.8)	0
Tremor (振戦)	0	1 (2.8)	0
Cardiac disorders (心臓障害)	0	1 (2.8)	0
Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	0	1 (2.8)	0
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	1 (2.9)	0	0
Constipation (便秘)	1 (2.9)	0	0

^a Number (%) of patients with causally related AE, sorted by international order for SOC and alphabetically for PT.

^b Causally related, as assessed by the Investigator.

Patients with multiple events in the same PT were counted only once in that PT.

Patients with events in more than 1 PT were counted once in each of those PTs.

Includes AEs with an onset date on or after first dose of IP but on or before Day 3, as TEAEs.

Percentages are based on the total numbers of patients in the treatment group (N).

MedDRA version 20.0.

AE Adverse event; IP Investigational product; N Number of patients in treatment group; PT Preferred term; SOC System organ class; TEAE Treatment-emergent adverse event.

D9482C00002 試験の治験総括報告書 表 24 から引用

2.7.6.2.2.4.3 死亡

死亡に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.2.4.4 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.2.4.5 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.2.4.6 その他の重要な有害事象

注目すべき有害事象として、浮腫関連の有害事象、心不全及び高血圧を評価した。

注目すべき有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.2.4.7 臨床検査値

血液学的検査のベースラインからの平均変化量及び血液学的検査値異常の発現率について、臨床的に重要な傾向は認められなかった（D9482C00002 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.1、表 11.3.7.1.4、表 11.3.7.1.5 を参照）。臨床的に重要と考えられる基準（PCS 基準）に該当する血液学的検査値異常が、5 例（ZS 10 g TID 群 2 例、ZS 5 g TID 群 1 例、プラセボ群 2 例）で認められた。有害事象として報告された血液学的検査値異常は ZS 5 g TID 群で 1 例（腎性貧血）に認められた（表 37）。本事象は軽度で、治験薬と関連なしと判断された。

生化学検査では、投与 3 日目の重炭酸塩のベースラインからの平均変化量は ZS 10 g TID 群で 1.49 mmol/L（ベースラインの平均値：20.32 mmol/L）、ZS 5 g TID 群で 0.64 mmol/L（ベースライ

ンの平均値：19.94 mmol/L）、プラセボ群で-0.46 mmol/L（ベースラインの平均値：19.36 mmol/L）であり、用量依存的な増加が認められた（D9482C00002 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.1 を参照）。生化学検査値異常の発現率について、臨床的に重要な傾向は認められなかった

（D9482C00002 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.4、表 11.3.7.1.5 を参照）。PCS 基準に該当する高 S-K 値が ZS 5 g TID 群の 4 例（11.8%）、プラセボ群の 7 例（21.2%）に認められ、その他の PCS 基準に該当する生化学検査値異常が 5 例 6 件（ZS 10 g TID 群 2 例、ZS 5 g TID 群 1 例、プラセボ群 2 例）認められた。有害事象として報告された生化学検査値異常は ZS 10 g TID 群で 1 例（低血糖）に認められた（表 37）。本事象は軽度で、治験薬と関連なしと判断された。

投与期間中の S-K 値が 3.5 mmol/L 未満及び 3.0 mmol/L 未満となった患者の割合を表 39 に示す。

投与期間中の中央測定機関による S-K 値が基準値未満（3.5 mmol/L 未満）となった患者は ZS 10 g TID 群で 2 例認められ、ZS 5 g TID 群及びプラセボ群では認められなかった。2 例中 1 例では PCS 基準に該当する低 S-K 値（3.0 mmol/L 未満）が認められた。

有害事象として報告された低カリウム血症はなかった。

表 39 投与期間中の血清カリウム値が 3.5 mmol/L 未満及び 3.0 mmol/L 未満となった患者の割合（安全性解析対象集団）（D9482C00002 試験）

Lowest post S-K value	Number (%) of patients		
	ZS 5 g TID (N=34)	ZS 10 g TID (N=36)	Placebo (N=33)
<3.5 mmol/L	0	2 (5.6)	0
<3.0 mmol/L	0	1 (2.8)	0

On treatment was defined as assessments from Day 1 to Day 3.

S-K categories were not exclusive and counts were cumulative; a patient counted in the S-K <3.0 mmol/L category was also counted in the S-K <3.5 mmol/L category.

N Number of patients in treatment group.

D9482C00002 試験の治験総括報告書 表 25 から引用

尿検査では、臨床的に重要な傾向は認められなかった（D9482C00002 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.1、表 11.3.7.1.6、表 11.3.7.1.7 を参照）。

2.7.6.2.2.4.8 バイタルサイン

血圧及び心拍数のベースラインからの平均変化量について、臨床的に意義のある用量依存的な変化は認められなかった（D9482C00002 試験の治験総括報告書 表 11.3.8.1.1.1 を参照）。PCS 基準に該当するバイタルサインの異常値が 2 例（ともにプラセボ群）で認められた

（D9482C00002 試験の治験総括報告書 表 11.3.8.1.1.2 を参照）。有害事象として報告されたバイタルサイン異常は認められなかった。

2.7.6.2.2.4.9 心電図

治験実施計画書に規定した ECG による中止基準に該当した患者は認められなかった

（D9482C00002 試験の治験総括報告書 付録 12.2.1.1 を参照）。全ての ECG 異常は治験責任医師等により臨床的に重要でないと判断された（D9482C00002 試験の治験総括報告書 付録 12.2.10.2 を参照）。

投与 3 日目の Bazett 法により心拍数で補正した QT 間隔（QTcB）のベースラインからの平均変化量は ZS 10 g TID 群で 15.6 msec、ZS 5 g TID 群で 8.8 msec、プラセボ群で-0.6 msec であった（D9482C00002 試験の治験総括報告書 表 11.3.8.1.2.1 を参照）。既に知られている S-K 値低下

の QT 間隔への影響と一貫したものであり、臨床的意義はないものの、用量依存的な延長が認められた。投与 3 日目までのいずれかの時点で QTcB 間隔のベースラインからの変化量が 30 msec を上回った患者の割合は ZS 10 g TID 群で 16.7% (36 例中 6 例)、ZS 5 g TID 群で 5.9% (34 例中 2 例)、プラセボ群で 0% であり、用量依存的な増加が認められた (D9482C00002 試験の治験総括報告書 表 11.3.8.1.2.2 を参照)。ECG に関連した有害事象は ZS 10 g TID 群で 1 例 (心室性期外収縮) に認められた (表 37)。本事象は軽度で、治験薬と関連ありと判断された。

2.7.6.2.2.5 結論

高カリウム血症患者を対象とした補正期の ZS 5 g 1 日 3 回及び ZS 10 g 1 日 3 回投与はプラセボと比較して有効で、安全性及び忍容性は良好であった。

- S-K 値の補正において ZS 10 g 1 日 3 回投与は ZS 5 g 1 日 3 回投与と比較してより有効で、用量依存的な傾向が認められた。
- ZS 10 g 1 日 3 回投与では、有効性は早期 (初回投与後 1 時間) から認められた。
- 有害事象の発現率はプラセボと比較して ZS 投与時に高かったが、全体的に有害事象の発現率は低く、重症度はいずれも軽度であった。有害事象の種類に明らかな傾向は認められなかった。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び注目すべき有害事象は認められなかった。
- 安全性の結果について、ZS とプラセボの間に臨床的に意義のある差は認められず、新たな安全性上の懸念は特定されなかった。

2.7.6.2.3 国内長期投与試験（D9482C00001 試験）

試験方法の概要を表 40 に示す。

表 40 試験方法の概要（D9482C00001 試験）

項目	内容
治験実施計画書 標題	日本人高カリウム血症患者を対象とした ZS（ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物）の長期安全性を検討する多施設共同、非盲検長期投与第 III 相試験
試験デザイン	多施設共同、非盲検、単一群、用量増減レジメン、第 III 相試験 試験のフローチャートを図 10 に、試験スケジュールを表 41 及び表 42 に示す。 本試験は、補正期（最長 3 日間）及び維持期（最長 1 年間）で構成された。 補正期：ZS 10 g 3 回投与後の補正期の投与 2 日目の朝に S-K 値が正常（i-STAT による S-K 値が 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下）であった患者は、維持期に移行した。正常 S-K 値に達していない患者は、ZS 10 g TID を追加で 24 時間投与した（合計 6 回）。補正期の投与 3 日目の朝に i-STAT による S-K 値が 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下であった患者は、維持期に移行した。正常 S-K 値に達していない患者は、ZS 10 g TID を追加で 24 時間投与した（合計 9 回）。補正期の投与 4 日目の朝に i-STAT による S-K 値が 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下であった患者は、維持期に移行した。ZS 10 g TID 72 時間の治療後、補正期の投与 4 日目の朝に i-STAT による S-K 値が 3.5 mmol/L 未満又は 5.1 mmol/L 以上であった場合、当該患者は試験を中止し、通院している医療機関へ照会し、標準治療を受けた。補正期に試験を中止した患者は、ZS 最終投与 7（±1）日後に EOS のため治験実施施設を受診した。 維持期：患者に ZS を 5 g QD の開始用量で投与した。S-K 値（i-STAT 及び中央測定機関による値）を表 42 に示す時点で測定した。維持期中、i-STAT による S-K 値に基づいて ZS を 15 g QD まで増量又は 5 g QOD（又は 2.5 g QD）投与まで減量した。5 g QD よりも低い用量への減量が必要な場合、先に組み入れられた 75 例の患者は維持期の最初の 6 カ月間（来院 17 まで）は 5 g QOD に減量し、その後の 6 カ月間（来院 17 より後、投与終了時まで）は 2.5 g QD を投与することとした。残りの 75 例の患者は維持期の最初の 6 カ月間（来院 17 まで）は 2.5 g QD に減量し、その後の 6 カ月間（来院 17 より後、投与終了時まで）は 5 g QOD を投与することとした。 本試験の全期間を通して、主な S-K 値を ZS の投与前に絶食状態で測定した。採血前少なくとも 8 時間は、水、コーヒーや紅茶（ミルク／砂糖の有無は問わず）、及び必要な薬剤以外のものを経口摂取してはならないこととした。全ての S-K 値測定用検体を i-STAT 及び中央測定機関により分析した。なお、i-STAT では即時に S-K 値を治験実施施設に提供できることから、治験薬投与の決定（用量調整、中止基準等）は i-STAT による S-K 値に基づいて行った。一方、本試験データの統計解析は原則として中央測定機関による S-K 値に基づくこととした。安全性及び忍容性の評価は継続的に実施した。標準的な評価項目として、S-K 値、生化学検査（Ca、Mg、Na、リン酸、クレアチニン、重炭酸塩、BUN を含む）、アルドステロン、レニン、血液学的検査、尿検査、バイタルサイン、診察所見、及び ECG を、表 41 及び表 42 に示した時点で評価した。妊娠可能な全ての女性患者を対象に、組入れ前及び EOS に尿妊娠検査を実施した。 重大な高カリウム血症、低カリウム血症、不整脈、うっ血性心不全、末期腎不全を発現した場合、患者が試験治療を中止し、代替治療を受けることを確実にする目的で、中止基準を設定した。
目的	【主要目的】

表 40 試験方法の概要（D9482C00001 試験）

項目	内容
	<u>維持期</u> 日本人高カリウム血症患者（S-K 値 5.1 mmol/L 以上）を対象として、非盲検下で ZS を長期（12 カ月）投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 【副次目的】 <u>維持期</u> - 患者毎に調整した用量（5 g QOD 投与〔又は 2.5 g QD 投与〕、5 g QD 投与、10 g QD 投与、15 g QD 投与）で ZS を投与したときに正常 S-K 値が長期間維持されていた患者の割合を評価する。 - 血清アルドステロン、血清重炭酸塩の経時変化を探索する。 36-Item Short Form Health Survey Version 2（SF-36 v2）を用いて本試験の患者集団の健康状態を検討する。 <u>補正期</u> 日本人高カリウム血症患者（S-K 値 5.1 mmol/L 以上）における ZS 10g TID 投与の有効性、安全性、及び忍容性 【探索的目的】 <u>維持期</u> 患者質問票を用いて、ZS の QOD 投与又は QD 投与に関して患者の好みを評価する。 <u>治療期間</u> 試験期間中の RAAS 阻害薬の用法用量変更及びその理由を探索的に検討する。
対象被験者	高カリウム血症（補正期の投与 1 日目における ZS 初回投与前 1 日以内に 60 [± 15] 分の間隔をあけて i-STAT で連続 2 回測定した S-K 値が 2 回とも 5.1 mmol/L 以上と定義）を呈する 18 歳以上の男女
被験者数	予定症例数：約 150 例 解析対象例数：150 例
予定被験者数の設定根拠	症例数は医薬品規制調和国際会議（ICH）E1 ガイドラインに従い、少なくとも 100 例の日本人患者が 1 年間 ZS を投与され、十分な安全性データが得られるよう設定した。35%の脱落率を仮定し、約 150 例の日本人患者を本非盲検試験に組み入れることとした。
治験薬	ZS 2.5 g：経口懸濁液用粉末 2.5 g 分包 ZS 5 g：経口懸濁液用粉末 5 g 分包 ZS 10 g：経口懸濁液用粉末 10 g 分包 ロット番号： [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、
用法・用量 投与期間	水懸濁液として ZS を経口投与した。補正期では、ZS 10 g TID を、24、48、又は 72 時間にわたり投与し、各投与後の朝に測定した i-STAT による S-K 値が 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下であった場合、維持期に移行した。維持期では、開始用量として ZS 5 g QD を服用した。ZS の用量は i-STAT にて測定した S-K 値を用いて、5 g 毎に 15 g QD 投与まで増量又は 5 g QOD 投与（又は 2.5 g QD 投与）まで減量した。 投与期間は、補正期では 24、48、又は 72 時間、維持期では最長 1 年間とした。
評価項目	【有効性】 <u>維持期</u>

表 40 試験方法の概要（D9482C00001 試験）

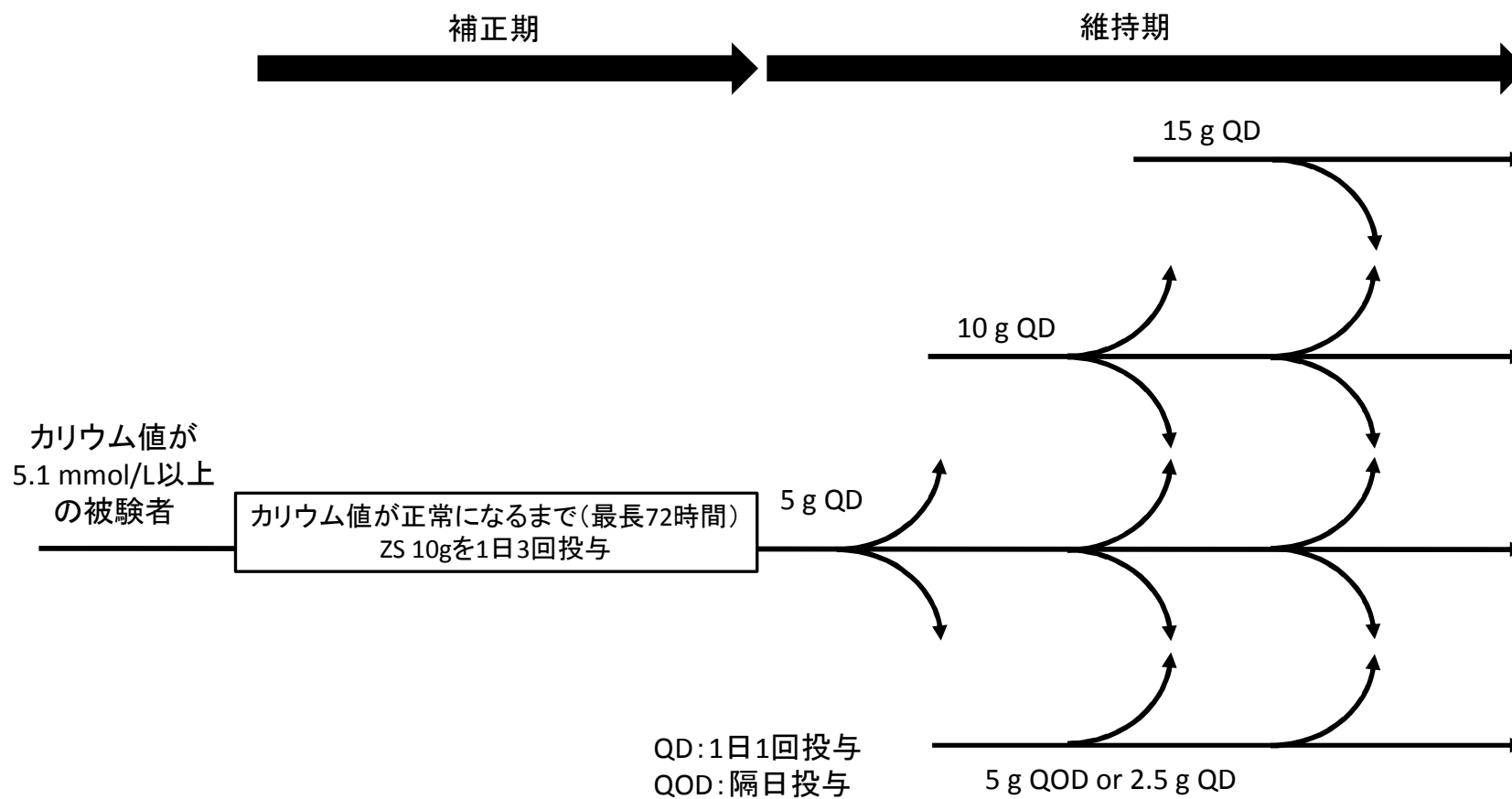
項目	内容
	- 維持期の各来院日に正常 S-K 値（S-K 値 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下と定義）が維持されていた患者の割合 - 平均 S-K 値が 5.1 mmol/L 以下を示した患者の割合 - 平均 S-K 値が 5.5 mmol/L 以下を示した患者の割合 - 維持期の各来院日に正常 S-K 値（S-K 値 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下）、低 S-K 値（3.5 mmol/L 未満）、又は高 S-K 値（5.0 mmol/L 超）を示した患者の割合 - 特定の期間にわたる患者レベル平均 S-K 値 - S-K 値の来院時の測定値及びベースラインからの経時変化 - 維持期中に正常 S-K 値が維持されていた日数 - 維持期の治療期間中最後の来院から EOS までの S-K 値の変化量 - 血清アルドステロンのベースラインからの経時変化 - 血清アルドステロンが正常な患者の割合 - 血清重炭酸塩のベースラインからの経時変化 - 血清重炭酸塩が正常な患者の割合 - SF-36 v2 質問票 <u>補正期</u> - S-K 値の測定値及び補正期のベースラインからの変化量 - 投与後 24、48、72 時間に正常 S-K 値を達成した患者の割合 【安全性】 - 有害事象、バイタルサイン、ECG、診察所見、及び臨床検査の評価に基づく安全性及び忍容性 【探索的評価項目】 <u>維持期</u> - 患者質問票 <u>治療期間</u> - RAAS 阻害薬を増量した患者の割合 - RAAS 阻害薬を減量又は中止した患者の割合 - 各理由により RAAS 阻害薬を 1 回以上増量した患者の割合 - 各理由により RAAS 阻害薬を 1 回以上減量又は中止した患者の割合 - RAAS 阻害薬を最初に減量又は中止するまでの時間
解析方法	有効性及び安全性の解析は補正期・維持期それぞれについて別に行った。補正期・維持期それぞれの解析対象集団を以下のとおり定義した。 補正期の最大の解析対象集団には補正期の ZS の投与を少なくとも 1 回受け、補正期のベースライン後の S-K 値が得られた全ての患者を含めた。補正期の安全性解析対象集団には補正期の ZS の投与を少なくとも 1 回受け、補正期の何らかの安全性データが得られた全ての患者を含めた。 維持期の最大の解析対象集団には維持期の ZS の投与を少なくとも 1 回受け、維持期のベースライン後の S-K 値が得られた全ての患者を含めた。維持期の安全性解析対象集団には維持期の ZS の投与を少なくとも 1 回受け、維持期の何らかの安全性データが得られた全ての患者を含めた。

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

表 40 試験方法の概要（D9482C00001 試験）

項目	内容
	全ての安全性・有効性解析は記述的に実施した。必要な場合 95% CI を提示した。
実施施設	44 施設、日本
治験期間	2017 年 9 月 4 日（最初の患者の組入れ日）～2019 年 7 月 6 日（最後の患者の最終来院日）

図 10 試験のフローチャート (D9482C00001 試験)



D9482C00001 試験の治験実施計画書 図3 から引用

表 41 試験スケジュール（検査・評価等の詳細）：補正期（D9482C00001 試験）

来院	来院 1	来院 2 ^a	来院 3 ^b	来院 4 ^b	来院 5 ^b	EOS ^c
補正期の試験日	スクリーニング ^g	投与 1 日目 ^a	投与 2 日目 ^b	投与 3 日目 ^b	投与 4 日目 ^b	投与 10 日目 ^c
文書による同意	X					
選択基準／除外基準		X				
人口統計学的特性	X					
病歴／手術歴		X				
SF-36 v2 質問票		X				
診察所見、体重		X ^d				X ^d
治験薬の処方		X	X ^e	X ^e		
治験薬の投与		X	X ^e	X ^e		
ECG		X	X ^e	X ^e	X ^e	X
バイタルサイン		X		X ^e	X ^e	X
併用薬／併用療法の確認		X	X	X	X	X
有害事象の確認		X ^f	X	X	X	X
S-K 値の測定 ^g		X ^h	X ^{i,j}	X ^j	X ^k	X ^k
生化学検査 ^g		X			X ^e	X
血液学的検査 ^g		X			X ^e	X
アルドステロン、レニン ^g		X				
尿検査 ^g		X			X ^e	X
尿中ヒト絨毛性ゴナドトロピン		X				X
治験薬の収支照合						X

^a ベースラインのパラメータ（検査値／評価値）は補正期の投与 1 日目（来院 2）の治験薬初回投与前 1 日以内に測定／収集した。来院 1 と来院 2 が同日になることもあり得た。

^b 患者は来院日の朝に正常 S-K 値に達した場合は維持期に移行した。よって、来院 3、4、又は 5（補正期の投与 2、3、又は 4 日目）は、維持期の投与 1 日目（来院 6）と同一となった。来院 4 に正常 S-K 値に達していない患者は ZS 10 g TID を追加 24 時間投与し、治験実施施設へ来院 5 の受診をした。

^c 補正期の EOS は維持期に移行しない患者のみを対象とし、治験薬最終投与 7（±1）日後に実施した。

^d 全診察項目からなる詳細な診察を補正期の投与 1 日目の治験薬初回投与前 1 日以内に実施し、項目を絞った診察を補正期の EOS で実施した。

^e 補正期の投与 4 日目当日又はそれ以前に維持期の組入れ対象として不適格であると判定された患者について実施した。

^f 患者の同意文書への署名以降、有害事象の収集を行うため、投与 1 日目（来院 2）に治験責任医師等は同意取得後有害事象が発現していないか確認した。

^g 全ての S-K 値測定用検体は i-STAT 及び中央測定機関の両方で分析した。S-K 値を含む生化学検査、血液学的検査、及び尿検査は各検査項目を空腹時かつ治験薬投与前に測定した。糖尿病患者の場合は、全ての S-K 値測定用検体を可能な限り、インスリン投与前に採取することとした。

^h S-K 値は補正期の投与 1 日目（来院 2）の治験薬初回投与前 1 日以内に 60（±15）分間隔で 2 回測定し、更に治験薬初回投与後 4 時間（±15 分）に測定した。初回投与後 4 時間に i-STAT で測定した S-K 値が 6.1 mmol/L 以上又は 4.0 mmol/L 未満であった患者については、2 回目の投与から 90（±15）分後にも S-K 値を測定した。中央測定機関で測定するための生化学検査、血液学的検査、アルドステロン、及びレニン用検体は、スクリーニングのための 60 分時点の i-STAT での S-K 値測定用検体と同時に採取したが、高カリウム血症が追認された患者分のみ測定した。

ⁱ S-K 値は補正期の投与 2 日目（来院 3）の治験薬初回投与前（0 時間）及び初回投与 1 時間（±15 分）後に測定した。

^j S-K 値を治験実施施設への受診時に測定し、この値を基に当該患者が維持期の対象として適格かどうか、又は更に 24 時間にわたる治験薬投与を受けるべきかどうかを判定した。

^k 中央測定機関による S-K 値測定用検体は、生化学検査の一環として採取した。

D9482C00001 試験の治験実施計画書 表 1 から一部改変

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

表 42 試験スケジュール（検査・評価等の詳細）：維持期（D9482C00001 試験）

来院	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	EOS
維持期の試験日 ^a	1	2	5	12	19	26	54	82	110	138	166	194	222	250	278	306	334	362	治験薬最終投与 1 週間後 ^b
項目を絞った診察 所見、体重	X			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SF-36 v2 質問票																		X ^f	
治験薬の処方	X			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
治験薬の投与	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
ECG	X	X	X	X	X	X	X	X			X			X			X	X	X
バイタルサイン	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬／併用療法の 確認	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象の確認	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
S-K 値の測定 ^c	X ^{d,e}	X	X ^e	X ^e	X ^e	X ^e	X	X ^e	X	X	X ^e	X	X	X ^e	X	X	X ^e	X ^e	X ^e
生化学検査 ^c	X		X	X	X	X		X			X			X			X	X	X
血液学的検査 ^c			X	X	X	X		X			X			X			X	X	X
アルドステロン、 レニン											X							X	
尿検査 ^c						X		X			X			X			X	X	X
尿中ヒト絨毛性ゴ ナドトロピン																			X
治験薬の収支照合	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
患者質問票																		X	

^a 12 カ月間の維持期の来院予定日を来院 10 までは最大 2 日早める又は 2 日遅らせることができ、来院 11 からは最大 3 日早める又は 3 日遅らせることができることとした。^b EOS は、治験薬最終投与後 7 (±1) 日に実施した。^c 全ての S-K 値測定用検体は i-STAT 及び中央測定機関の両方で分析した。S-K 値を含む生化学検査、血液学的検査、及び尿検査は各検査項目を空腹時かつ治験薬投与前に測定した。糖尿病患者の場合は、全ての S-K 値測定用検体を可能な限り、インスリン投与前に採取することとした。^d 維持期の投与 1 日目の検体は、補正期の最終日に採取する検体と同じ検体であった。^e 中央測定機関による S-K 値測定用検体は、生化学検査の一環として採取した。^f 当該来院日は、SF-36 v2 質問票の記入後に、その他の試験手順を行った。

D9482C00001 試験の治験実施計画書 表 2 から一部改変

2.7.6.2.3.1 症例の内訳

症例の内訳を表 43 に示す。

同意が得られた 281 例の患者を本試験に組み入れ、このうち 150 例が補正期に参加し、治験薬の投与を受けた。補正期中止例はなく、全例が維持期へ移行し、維持期の治験薬の投与を受けた。維持期の完了例は 122 例（81.3%）、投与中止例は 28 例（18.7%）であり、主な投与中止理由は有害事象（12 例、8.0%）であった。低カリウム血症、急性心不全及び心電図に関する中止基準により治験薬の投与を中止した患者は、それぞれ 6 例（4.0%）、3 例（2.0%）及び 1 例（0.7%）であった。

治験薬投与を受けた 150 例全てを補正期及び維持期の最大の解析対象集団及び安全性解析対象集団に含めた（D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 11.1.3 を参照）。

表 43 症例の内訳（D9482C00001 試験）

	Number (%) of patients
Patients enrolled ^a	281
Patients who did not receive treatment	131
Screen failure	128
Withdrawal by subject	2
Other	1
Patients who received treatment in CP	150 (100.0)
Patients who completed treatment in CP	150 (100.0)
Patients who discontinued treatment during CP	0
Patients who received treatment in MP	150 (100.0)
Patients who completed treatment in MP	122 (81.3)
Patients who discontinued treatment during MP	28 (18.7)
Acute heart failure ^b	3 (2.0)
Adverse event ^c	12 (8.0)
Hypokalemia ^b	6 (4.0)
Met ECG withdrawal criteria ^b	1 (0.7)
Subject decision	4 (2.7)
Other	2 (1.3)
Patients who completed study	122 (81.3)
Patients withdrawn from study	28 (18.7)
Adverse event	9 (6.0)
Death	2 (1.3)
Development of study-specific withdrawal criteria	10 (6.7)
Withdrawal by subject	5 (3.3)
Other	2 (1.3)

^a Informed consent received. Nine patients were re-enrolled and are counted twice.

^b Patients who met only the protocol-specific discontinuation criteria (see Section 3.9 of the CSP; see Appendix 12.1.1).

^c Patients with an AE that warranted discontinuation of IP, regardless of whether they met any of the protocol specific CP Correction Phase; MP Maintenance Phase.

D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 9 から引用

2.7.6.2.3.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 44 に、患者の特性を表 45 に示す。

安全性解析対象集団 150 例（補正期と維持期で同一）は全例がアジア人で、大部分が男性（74.7%）であり、年齢の平均値は 71.5 歳（標準偏差：10.8 歳）であった。BMI の平均値は 24.06 kg/m²（標準偏差：3.65 kg/m²）であった。

表 44 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）（D9482C00001 試験）

Characteristic		Correction Phase (N=150)	Maintenance Phase (N=150)

表 44 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）（D9482C00001 試験）

Characteristic		Correction Phase (N=150)	Maintenance Phase (N=150)
Age (years)	n	150	150
	Mean	71.5	71.5
	SD	10.8	10.8
	Median	73.5	73.5
	Min	25	25
	Max	95	95
Age group 1 (years), n (%)	<65	25 (16.7)	25 (16.7)
	≥65	125 (83.3)	125 (83.3)
	Total	150 (100.0)	150 (100.0)
Age group 2 (years), n (%)	<75	82 (54.7)	82 (54.7)
	≥75	68 (45.3)	68 (45.3)
	Total	150 (100.0)	150 (100.0)
Sex, n (%)	Male	112 (74.7)	112 (74.7)
	Female	38 (25.3)	38 (25.3)
	Total	150 (100.0)	150 (100.0)
Race, n (%)	Asian	150 (100.0)	150 (100.0)

Max maximum; Min minimum; SD standard deviation.

D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 12 から引用

表 45 患者の特性（安全性解析対象集団）（D9482C00001 試験）

Patient characteristic		Correction Phase (N=150)	Maintenance Phase (N=150)
Height (cm)	n	150	150
	Mean	161.3	161.3
	SD	8.6	8.6
	Median	162.5	162.5
	Min	138	138
	Max	183	183
Weight (kg)	n	150	150
	Mean	62.8	62.8
	SD	11.5	11.5
	Median	61.5	61.5
	Min	39	39
	Max	98	98
Weight group (kg), n (%)	n	150	150
	<65	91 (60.7)	91 (60.7)
	≥65	59 (39.3)	59 (39.3)
Body Mass Index (kg/m ²)	n	150	150
	Mean	24.06	24.06
	SD	3.65	3.65
	Median	23.50	23.50
	Min	15.4	15.4
	Max	42.4	42.4

Max maximum; Min minimum; SD standard deviation.

D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 13 から引用

ベースライン（治験薬初回投与前）の他の基準値の特性を表 46 に示す。

ベースラインの他の基準値の特性（S-K 値、RAAS 阻害薬の使用状況、利尿薬の使用状況、及び合併症を含む）は高カリウム血症患者に予想されるものであった。腹膜透析を受けている患者はいなかった。

表 46 ベースラインの他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（D9482C00001 試験）

Baseline characteristic		Correction Phase (N=150)	Maintenance Phase (N=150)
S-K (mmol/L)	n	150	150
	Mean	5.70	5.70
	SD	0.42	0.42
	Median	5.60	5.60
	Min	4.6	4.6
	Max	7.1	7.1
S-K group (mmol/L), n (%)	n	150	150
	<5.5	51 (34.0)	51 (34.0)
	5.5 - <6.0	62 (41.3)	62 (41.3)
	≥6.0	37 (24.7)	37 (24.7)
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	n	150	150
	Mean	34.24	34.24
	SD	16.46	16.46
	Median	30.02	30.02
	Min	13.7	13.7
	Max	109.0	109.0
eGFR group (mL/min/1.73 m ²), n (%)	n	150	150
	<15	2 (1.3)	2 (1.3)
	15 - <30	73 (48.7)	73 (48.7)
	30 - <60	65 (43.3)	65 (43.3)
	≥60	10 (6.7)	10 (6.7)
Comorbidity – Heart Failure	n	150	150
	Yes	22 (14.7)	22 (14.7)
	No	128 (85.3)	128 (85.3)
Comorbidity – Diabetes	n	150	150
	Yes	87 (58.0)	87 (58.0)
	No	63 (42.0)	63 (42.0)
Comorbidity – CKD	n	150	150
	Yes	94 (62.7)	94 (62.7)
	No	56 (37.3)	56 (37.3)
RAAS Inhibitor Use	n	150	150
	Yes	107 (71.3)	107 (71.3)
	No	43 (28.7)	43 (28.7)
Diuretic Use	n	150	150
	Yes	45 (30.0)	45 (30.0)
	No	105 (70.0)	105 (70.0)

表 46 ベースラインの他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（D9482C00001 試験）

Baseline characteristic		Correction Phase (N=150)	Maintenance Phase (N=150)
On peritoneal dialysis	n	150	150
	Yes	0	0
	No	150 (100.0)	150 (100.0)

Comorbidities were based on medical history (ongoing), using the following SMQ search criteria: heart failure was searched by SMQ (narrow) “Cardiac Failure”, diabetes was searched by SMQ (narrow) “Hyperglycaemia/new onset diabetes mellitus”, and CKD was searched by SMQ (narrow) “Chronic kidney disease”.

Max maximum; Min minimum; SD standard deviation.

D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 14 から引用

2.7.6.2.3.3 有効性の評価

2.7.6.2.3.3.1 血清カリウム値の推移（補正期）

補正期の S-K 値の推移を表 47 に、投与後 24、48、72 時間に正常 S-K 値を達成した患者の割合を表 48 に示す。

補正期のベースラインからの S-K 値の変化量の平均値は、投与後 24 時間及び 48 時間でそれぞれ -0.78 mmol/L（標準偏差：0.39 mmol/L）及び -1.30 mmol/L（標準偏差：0.39 mmol/L）であり、S-K 値の低下がみられた。

補正期において、投与後 24 時間に正常 S-K 値を達成した患者は i-STAT による測定で 118 例（78.7%）、中央測定機関による測定で 98 例（65.3%）、投与後 48 時間に正常 S-K 値を達成した患者は i-STAT による測定で 148 例（98.7%）、中央測定機関による測定で 122 例（81.3%）であった。投与後 48 時間に正常 S-K 値を達成しなかった患者のうち 1 例は i-STAT による 10 分後の再測定が 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下であったため、維持期に移行した。補正期では 72 時間の ZS の投与を受けた患者は 1 例のみであった。

表 47 補正期の血清カリウム値の推移（補正期の最大の解析対象集団）（D9482C00001 試験）

Time point		Observed value (mmol/L)						Change from Correction Phase Baseline (mmol/L)					
		n	Mean	SD	Median	Min	Max	n	Mean	SD	Median	Min	Max
24-hour	Baseline	150	5.70	0.42	5.60	4.6	7.1						
	Postbaseline	150	4.92	0.38	4.90	4.0	6.4	150	-0.78	0.39	-0.78	-1.8	0.2
48-hour	Baseline	32	6.00	0.45	6.05	4.8	7.1						
	Postbaseline	32	4.69	0.38	4.70	3.6	5.5	32	-1.30	0.39	-1.28	-2.3	-0.6
72-hour	Baseline	1	6.50		6.50	6.5	6.5						
	Postbaseline	1	4.70		4.70	4.7	4.7	1	-1.80		-1.80	-1.8	-1.8
Last on-treatment CP	Baseline	150	5.70	0.42	5.60	4.6	7.1						
	Postbaseline	150	4.76	0.31	4.80	3.6	5.5	150	-0.93	0.44	-0.90	-2.3	0.0

Only subjects with both baseline and postbaseline at each time point are included.

CP Correction Phase; Max maximum; Min minimum; SD standard deviation.

D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 15 から引用

表 48 投与後 24、48、72 時間に正常カリウム値を達成した患者の割合（補正期の最大の解析対象集団）（D9482C00001 試験）

Time point	Measure	Number (%) of normokalemic patients (N=150)	
		n (%)	95% CI
At 24-hour	S-K	98 (65.3)	(57.1, 72.9)
	i-STAT	118 (78.7)	(71.2, 84.9)
By or before 48-hour	S-K	122 (81.3)	(74.2, 87.2)
	i-STAT	148 (98.7)	(95.3, 99.8)
By or before 72-hour	S-K	123 (82.0)	(74.9, 87.8)
	i-STAT	149 (99.3) ^a	(96.3, 100.0)

^a One patient () was not normokalemic at the Day 3 (48 hours) scheduled assessment (i-STAT K=3.3 mmol/L) but was normokalemic at a subsequent confirmatory sample taken 10 minutes apart (i-STAT K=4.3 mmol/L), and therefore entered the Maintenance Phase on the same day. Therefore, this patient is not classified as normokalemic in this table, as efficacy analyses used scheduled assessments where available.

Normokalemic is defined as S-K/i-STAT level of ≥ 3.5 and ≤ 5.0 mmol/L.

Patients normokalemic at 24 hours without subsequent measurements are counted as normokalemic at later time point.

Patients normokalemic at 48 hours without subsequent measurements are counted as normokalemic at later time point.

S-K serum potassium (laboratory measurement).

D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 16 から引用

2.7.6.2.3.3.2 血清カリウム値の推移（維持期）

維持期の各来院日に正常 S-K 値が維持されていた患者の割合、低 S-K 値（3.5 mmol/L 未満）を示した患者の割合、及び高 S-K 値（5.0 mmol/L 超）を示した患者の割合を表 49 に示す。

維持期の投与 1 日目の時点で大部分の患者（82.0%）で S-K 値は正常であり、維持期を通して正常 S-K 値が維持された。正常 S-K 値が維持されていた患者の割合は投与 138 日目に最大値（85.1%）に達し、維持期を通して 65.5%以上であった。来院 23（投与 362 日目、最終来院時）に正常 S-K 値が維持されていた患者の割合は 79.5%であった。

表 49 維持期の各来院日に正常カリウム値が維持されていた患者の割合（維持期の最大の解析対象集団）（D9482C00001 試験）

Time Point	N	Normokalemic (3.5 - 5.0 mmol/L)		Hypokalemic (<3.5 mmol/L)	Hyperkalemic (>5.0 mmol/L)
		n (%)	95% CI	n (%)	n (%)
CP Baseline	150	4 (2.7)	(0.7, 6.7)	0 (0.0)	146 (97.3)
MP Day 1 (MP Baseline)	150	123 (82.0)	(74.9, 87.8)	0 (0.0)	27 (18.0)
MP Day 2	150	118 (78.7)	(71.2, 84.9)	0 (0.0)	32 (21.3)
MP Day 5	149	119 (79.9)	(72.5, 86.0)	0 (0.0)	30 (20.1)
MP Day 12	149	101 (67.8)	(59.6, 75.2)	0 (0.0)	48 (32.2)
MP Day 19	148	97 (65.5)	(57.3, 73.2)	0 (0.0)	51 (34.5)
MP Day 26	148	107 (72.3)	(64.3, 79.3)	1 (0.7)	40 (27.0)
MP Day 54	144	110 (76.4)	(68.6, 83.1)	4 (2.8)	30 (20.8)
MP Day 82	140	101 (72.1)	(63.9, 79.4)	5 (3.6)	34 (24.3)
MP Day 110	137	104 (75.9)	(67.9, 82.8)	1 (0.7)	32 (23.4)
MP Day 138	134	114 (85.1)	(77.9, 90.6)	3 (2.2)	17 (12.7)
MP Day 166	132	103 (78.0)	(70.0, 84.8)	2 (1.5)	27 (20.5)
MP Day 194	130	98 (75.4)	(67.1, 82.5)	1 (0.8)	31 (23.8)
MP Day 222	129	91 (70.5)	(61.9, 78.2)	2 (1.6)	36 (27.9)
MP Day 250	129	103 (79.8)	(71.9, 86.4)	3 (2.3)	23 (17.8)
MP Day 278	127	96 (75.6)	(67.2, 82.8)	2 (1.6)	29 (22.8)
MP Day 306	124	92 (74.2)	(65.6, 81.6)	2 (1.6)	30 (24.2)
MP Day 334	124	103 (83.1)	(75.3, 89.2)	2 (1.6)	19 (15.3)
MP Day 362	122	97 (79.5)	(71.3, 86.3)	2 (1.6)	23 (18.9)
Last on-treatment	150	117 (78.0)	(70.5, 84.3)	8 (5.3)	25 (16.7)
End of Study	146	56 (38.4)	(30.4, 46.8)	1 (0.7)	89 (61.0)

End of Study defined as last dose + 7 days.

CP Correction Phase; MP Maintenance Phase.

D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 17 から引用

来院 23 までの維持期全体（投与 2 日目～362 日目）で平均 S-K 値が 5.1 mmol/L 以下及び 5.5 mmol/L 以下を示した患者の割合を表 50 に示す。

来院 23 までの維持期全体（投与 2 日目～362 日目）の平均 S-K 値は、大部分の患者（93.3%）で 5.1 mmol/L 以下であり、全例が 5.5 mmol/L 以下であった。

表 50 平均血清カリウム値が 5.1 mmol/L 以下及び 5.5 mmol/L 以下を示した患者の割合（維持期の最大の解析対象集団）（D9482C00001 試験）

	Number (%) of normokalemic patients	
	n (%)	95% CI
Average S-K entire MP (Day 2 to Day 362) (N=150)		
≤5.1 mmol/L	140 (93.3)	(88.1, 96.8)
≤5.5 mmol/L	150 (100.0)	(97.6, 100.0)

MP Maintenance Phase.

D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 18 から引用

患者の平均 S-K 値と記述統計量を表 51 に示す。

各期間の平均 S-K 値は維持期を通して同程度であった。

表 51 患者の平均血清カリウム値と記述統計量（維持期の最大の解析対象集団）（D9482C00001 試験）

Specified interval	Average value						Change from CP baseline						Change from MP baseline					
	n	Mean	SD	Median	Min	Max	n	Mean	SD	Median	Min	Max	n	Mean	SD	Median	Min	Max
CP Baseline	150	5.70	0.42	5.60	4.6	7.1												
MP Day 1 (MP Baseline)	150	4.76	0.31	4.80	3.6	5.5	150	-0.93	0.44	-0.90	-2.3	0.0						
Average over entire MP (Day 2 to Day362)	150	4.70	0.25	4.72	3.6	5.2	150	-0.98	0.42	-0.95	-2.1	0.1	150	-0.07	0.33	-0.06	-1.0	0.8
Average over Day 82 to Day 362	140	4.64	0.32	4.66	3.1	5.2	140	-1.07	0.52	-1.02	-2.6	0.2	140	-0.14	0.42	-0.12	-1.6	0.9
Average over Day 2 to Day 82	150	4.76	0.29	4.79	3.6	5.6	150	-0.91	0.41	-0.86	-2.0	0.0	150	-0.01	0.36	0.00	-1.0	1.2
Average over Day 110 to Day 166	137	4.61	0.43	4.67	2.7	5.3	137	-1.11	0.61	-1.08	-3.8	0.3	137	-0.16	0.50	-0.10	-2.5	1.0
Average over Day 194 to Day 278	130	4.70	0.33	4.73	3.8	5.4	130	-1.01	0.51	-0.95	-2.2	0.1	130	-0.07	0.42	-0.06	-1.2	1.0
Average over Day 306 to Day 362	124	4.65	0.37	4.67	3.3	5.6	124	-1.06	0.55	-0.97	-2.8	0.3	124	-0.11	0.47	-0.08	-1.5	0.9

CP Correction Phase; Max maximum; Min minimum; MP Maintenance Phase; SD standard deviation.

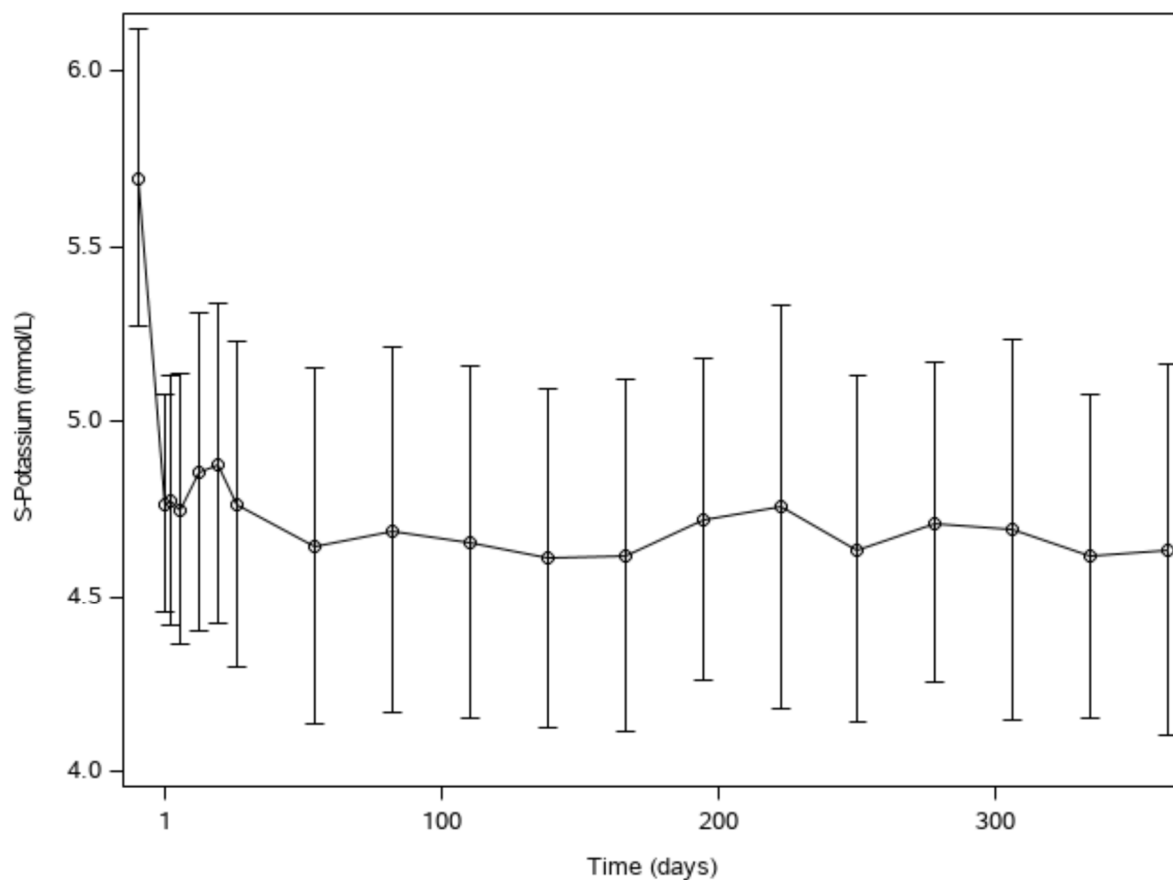
D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 19 から引用

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

各来院日の S-K 値の平均値の推移を図 11 に示す。

S-K 値は投与 55 日目以降は安定していた。

図 11 血清カリウム値の平均値（標準偏差）の推移（維持期の最大の解析対象集団）
(D9482C00001 試験)



D9482C00001 試験の治験総括報告書 図 3 から引用

S-K 値の維持期の最終投与時から EOS までの変化量を表 52 に示す。

ZS の投与終了後から EOS（原則として最終投与の 7 日後）までに平均 S-K 値は 0.66 mmol/L（標準偏差：0.53 mmol/L）増加した。

表 52 血清カリウム値の維持期の最終投与時から試験終了時来院までの変化量（維持期の最大の解析対象集団）
（D9482C00001 試験）

Time point	Observed value						Change from last on-treatment						
	n	Mean	SD	Median	Min	Max	n	Mean	SD	Median	Min	Max	95% CI
Last on-treatment	150	4.52	0.62	4.60	2.7	6.0							
End of Study	146	5.19	0.62	5.25	3.0	7.3	146	0.66	0.53	0.60	-0.8	1.9	(0.58, 0.75)

End of Study defined as last dose + 7 days.

Max maximum; Min minimum; SD standard deviation.

D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 20 から引用

維持期中に正常 S-K 値が維持されていた日数を表 53 に示す。

維持期中に正常 S-K 値が維持されていた日数の平均値は 207.7 日（標準偏差：109.5 日）、中央値は 223.5 日であった。

表 53 維持期中に正常カリウム値が維持されていた日数（維持期の最大の解析対象集団）
（D9482C00001 試験）

Statistic	Number of normokalemic days
n	150
Mean	207.7
SD	109.5
Median	223.5
Min	2
Max	372
95% CI	(190.1, 225.4)

Any on-treatment postbaseline (scheduled or unscheduled) measurements were included.

Max maximum; Min minimum; SD standard deviation.

D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 21 から引用

2.7.6.2.3.3.3 血清アルドステロン及び血清重炭酸塩の推移

血清アルドステロン及び血清重炭酸塩の推移を表 54 に、血清アルドステロン及び血清重炭酸塩が正常な患者の割合の推移を表 55 に示す。

維持期の投与 362 日目の血清アルドステロンの補正期ベースラインからの変化量の平均値は -48.561 pmol/L（標準偏差：129.261 pmol/L）であり、血清アルドステロンの減少が認められた。血清アルドステロンが正常な患者の割合は補正期ベースラインで 99.3%、維持期の投与 362 日目（N = 122）で 100.0%であった。

血清重炭酸塩の補正期ベースラインからの変化量の平均値は、維持期の投与 1 日目で 1.20 mmol/L（標準偏差：1.64 mmol/L）、維持期の投与 362 日目で 1.50 mmol/L（標準偏差：2.85 mmol/L）であり、いずれも血清重炭酸塩の増加が認められた。血清重炭酸塩が正常な患者の割合は補正期ベースラインで 90.0%、維持期の投与 1 日目で 98.0%であり、その後は維持期を通して 95.9～99.2%であった。

表 54 血清アルドステロン及び血清重炭酸塩の推移（維持期の最大の解析対象集団）
（D9482C00001 試験）

Parameter	Time point	n	Mean	SD	Median	Min	Max	95% CI
S-Aldosterone (pmol/L)	Observed value							
	CP Baseline	148	104.908	140.981	72.540	5.55	1532.91	
	Change from Baseline							
	MP Day 166	131	-56.355	124.050	-31.901	-1309.88	66.30	(-77.797, -34.912)
	MP Day 362	121	-48.561	129.261	-26.076	-1320.15	157.56	(-71.827, -25.295)
	Last on-treatment	131	-48.808	125.081	-26.076	-1320.15	157.56	(-70.428, -27.187)
S-Bicarbonate (mmol/L)	Observed value							
	CP Baseline	150	20.92	2.88	20.95	11.3	26.9	
	Change from Baseline							
	MP Day 1	148	1.20	1.64	1.20	-3.7	5.7	(0.93, 1.47)
	MP Day 5	148	1.20	1.71	1.15	-4.8	5.9	(0.93, 1.48)
	MP Day 12	147	1.46	1.91	1.50	-3.5	6.1	(1.14, 1.77)
	MP Day 19	147	1.29	2.27	1.10	-5.6	9.3	(0.91, 1.66)
	MP Day 26	148	1.64	2.22	1.50	-3.1	8.7	(1.28, 2.00)
	MP Day 82	139	1.45	2.90	1.30	-3.9	16.0	(0.96, 1.93)
	MP Day 166	132	1.55	2.53	1.20	-4.3	9.5	(1.11, 1.99)
	MP Day 250	129	1.84	2.64	1.80	-4.6	10.3	(1.38, 2.30)
	MP Day 334	124	1.73	2.75	1.30	-3.4	10.2	(1.24, 2.22)
	MP Day 362	122	1.50	2.85	1.15	-4.8	13.1	(0.99, 2.01)
	Last on-treatment	150	1.70	2.87	1.45	-4.8	13.1	(1.24, 2.16)
	End of Study	146	0.55	2.49	0.60	-7.2	7.7	(0.14, 0.96)

End of Study defined as last dose + 7 days.

CP Correction Phase; Max maximum; Min minimum; MP Maintenance Phase; SD standard deviation.

D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 23 から引用

表 55 血清アルドステロン及び血清重炭酸塩が正常な患者の割合（維持期の最大の解析対象集団）（D9482C00001 試験）

Parameter	Time point	N	Number (%) of patients in normal range	
			n (%)	95% CI
S-Aldosterone (pmol/L)	CP Baseline	148	147 (99.3)	(96.3, 100.0)
	MP Day 166	132	132 (100.0)	(97.2, 100.0)
	MP Day 362	122	122 (100.0)	(97.0, 100.0)
	Last on-treatment	132	132 (100.0)	(97.2, 100.0)
S-Bicarbonate (mmol/L)	CP Baseline	150	135 (90.0)	(84.0, 94.3)
	MP Day 1	148	145 (98.0)	(94.2, 99.6)
	MP Day 5	148	146 (98.6)	(95.2, 99.8)
	MP Day 12	147	144 (98.0)	(94.2, 99.6)
	MP Day 19	147	143 (97.3)	(93.2, 99.3)
	MP Day 26	148	146 (98.6)	(95.2, 99.8)
	MP Day 82	139	136 (97.8)	(93.8, 99.6)
	MP Day 166	132	131 (99.2)	(95.9, 100.0)
	MP Day 250	129	128 (99.2)	(95.8, 100.0)
	MP Day 334	124	121 (97.6)	(93.1, 99.5)
	MP Day 362	122	117 (95.9)	(90.7, 98.7)
	Last on-treatment	150	149 (99.3)	(96.3, 100.0)
	End of Study	146	137 (93.8)	(88.6, 97.1)

End of Study defined as last dose + 7 days.

CP Correction Phase; MP Maintenance Phase.

D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 24 から引用

2.7.6.2.3.3.4 患者報告アウトカム

SF-36 v2 の下位尺度並びに身体的側面及び精神的側面のサマリースコアの平均値は、いずれも補正期のベースライン時と維持期の投与 362 日目で同程度であった（D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 11.2.7.1 及び表 11.2.7.2 を参照）。

健康状態の変化スコア（1 年前と比べた健康状態の変化を評価）について、1 年前とほぼ同じと回答した患者の割合は補正期のベースライン時（91 例 [60.7%]）と維持期の投与 362 日目（80 例 [62.5%]）で類似していたが、1 年前より改善した患者の割合は補正期のベースライン時（27 例 [18.0%]）と比較して維持期の投与 362 日目（34 例 [26.6%]）で高く、1 年前より悪化した患者の割合は補正期のベースライン時（32 例 [21.3%]）と比較して維持期の投与 362 日目（14 例 [10.9%]）で低かった。ただし、維持期の投与 362 日目の健康状態の変化スコアは欠測が 22 例であった（D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 11.2.7.3 を参照）。

2.7.6.2.3.3.5 探索的目的

2.7.6.2.3.3.5.1 患者質問票

患者質問票を用いて、ZS 5 g QOD 投与又は QD 投与に関して患者の好みを評価した結果を表 56 に示す。

ZS 5 g QD より低用量（5 g QOD 又は 2.5 g QD）の投与を受けた患者は少なかった（n=10）（表 56）。治験実施計画書では、ZS 5 g QOD 投与で処方された患者が患者質問票に回答することとした。ZS 5 g QOD の投与を経験した患者 8 例中 6 例が患者質問票に回答し、解析対象とされたが、解析対象例数が少ないため、結果の解釈は困難であった。

表 56 患者質問票に基づく低用量の ZS（隔日投与又は 1 日 1 回投与）に関する患者の好み（維持期の安全性解析対象集団）（D9482C00001 試験）

	Number (%) of patients
	N=150
Once daily intake	1 (0.7)
Somewhat once daily intake	4 (2.7)
Either	1 (0.7)
Somewhat once in every other day intake	0
Once in every other day intake	0

D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 25 から引用

2.7.6.2.3.3.5.2 試験期間中の RAAS 阻害薬の用量変更

ベースライン時に RAAS 阻害薬を使用していた患者は 107 例（71.3%）であった。このうち、15 例（14.0%）は試験期間中に RAAS 阻害薬の増量のみを行い、4 例（3.7%）は RAAS 阻害薬の減量のみ又は中止を行い、7 例（6.5%）は RAAS 阻害薬の増量及び減量を行った。残りの 81 例（75.7%）は RAAS 阻害薬の用量を変更しなかった（D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 11.2.8.1 を参照）。

ベースライン時に RAAS 阻害薬を使用していなかった 43 例（28.7%）のうち、2 例（4.7%）が試験期間中に RAAS 阻害薬の使用を開始した。

2.7.6.2.3.4 安全性の評価

2.7.6.2.3.4.1 曝露量

補正期の治験薬への曝露日数の平均値は 1.2 日（標準偏差：0.4 日）であった（D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 11.3.1.1 を参照）。補正期の治験薬の投与回数は大部分の患者（78.7%）で 3 回であった。

維持期の治験薬の曝露状況を表 57 に示す。

維持期の治験薬への曝露日数の平均値は 319.4 日（標準偏差：98.1 日）、中央値は 361.0 日であった。

表 57 維持期の治験薬への曝露状況（維持期の安全性解析対象集団）（D9482C00001 試験）

Characteristic	Statistic / group	Number (%) of patients (N=150)
Duration of exposure (days)	n	150
	Mean	319.4
	SD	98.1
	Min	2
	1Q	358.0
	Median	361.0
	3Q	363.0
	Max	367
Duration of exposure (days), n (%)	1 to 7	1 (0.7)
	8 to 30	4 (2.7)
	31 to 90	6 (4.0)
	91 to 180	9 (6.0)
	181 to 270	3 (2.0)
	271 to 360	51 (34.0)
	>360	76 (50.7)
Total patient years		131.16
Total patient days		47908
Mean daily dose (g/day)	Mean	7.38
	SD	2.85
	Min	2.7
	Median	6.49
	Max	15.0

Duration of exposure = last MP dose date – first MP dose date + 1.

Total person-years = total duration of exposure (days) / 365.25.

Mean daily dose = sum of all administered doses (g) divided by duration of exposure (day) during entire Maintenance Phase.

1Q 1st quartile; 3Q 3rd quartile; Max maximum; Min minimum; SD standard deviation.

D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 26 から引用

維持期の用量別の治験薬への曝露状況を表 58 に示す。

維持期の総曝露人日に占める各用量の割合は、ZS 5 g QD で 56.7%、ZS 10 g QD で 31.7%、ZS 15 g QD で 8.8%、ZS 2.5 g QD 又は 5 g QOD で 2.5%であった。

表 58 維持期の用量別の治験薬への曝露状況（維持期の安全性解析対象集団）
（D9482C00001 試験）

ZS dose level	Total (N=150)				Total person-days (47908)
	At least 1 dose	Mode dose level ^a	Maximum dose level	Last dose level	
ZS 2.5 g QD/ 5 g QOD	10 (6.7)	4 (2.7)	-	5 (3.3)	1178 (2.5)
ZS 5 g QD	150 (100.0)	86 (57.3)	60 (40.0)	70 (46.7)	27160 (56.7)
ZS 10 g QD	90 (60.0)	46 (30.7)	58 (38.7)	52 (34.7)	15205 (31.7)
ZS 15 g QD	31 (20.7)	14 (9.3)	31 (20.7)	23 (15.3)	4194 (8.8)
ZS 20 g QD ^b	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	1 (0.0)

^a Mode dose level=dose level used for longest duration per subject (see Section 4.2.3.1 of the SAP; Appendix 12.1.9).

^b Subject [REDACTED] who erroneously took 10g twice on a single day is counted in the maximum dose 20 g group.

QD once daily; QOD every other day.

D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 27 から引用

2.7.6.2.3.4.2 有害事象

有害事象の要約を表 59 に、補正期の有害事象を表 60 に、維持期の有害事象を表 61 に、治験薬と関連ありと判断された維持期の有害事象を表 62 に示す。

補正期では、有害事象は 5 例（3.3%）に認められ、内訳は上咽頭炎、糖尿病、第一度房室ブロック、脂肪肝、及び倦怠感が各 1 例であった（D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.2.1 を参照）。全ての事象は治験薬と関連なしと判断された（D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.4.1 を参照）。有害事象はいずれも軽度又は中等度であった（D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.5.1 を参照）。

維持期では、有害事象は 131 例（87.3%）に認められた。最も高頻度に発現した SOC 別有害事象は感染症および寄生虫症（39.3%）、胃腸障害（30.7%）、一般・全身障害および投与部位の状態（22.0%）、及び血管障害（18.7%）であった。最も高頻度に発現した PT 別有害事象は上咽頭炎（24.0%）、高血圧（15.3%）、及び末梢性浮腫（15.3%）であった。

維持期では、治験薬と関連ありと判断された有害事象は 30 例（20.0%）に認められた。最も高頻度に発現した治験薬と関連ありと判断された有害事象は便秘（6.7%）、末梢性浮腫（4.0%）、及び高血圧（2.7%）であった。

維持期では、ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった（D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.5.2 を参照）。重度の有害事象は 9 例（6.0%）に認められ、内訳は急性心不全、全身性浮腫及び末梢動脈狭窄（同一症例）、遠隔転移を伴う肺癌及び肺の悪性新生物（同一症例）、処置後瘻孔、白内障、浮動性めまい、低血糖、末梢性浮腫、並びに心室細動が各 1 例であった（D9482C00001 試験の治験総括報告書 付録 12.2.7.1.1 を参照）。

表 59 有害事象の要約（補正期及び維持期の安全性解析対象集団）（D9482C00001 試験）

AE category	Number (%) of patients	
	Correction Phase (N=150)	Maintenance Phase (N=150)
Any AE	5 (3.3)	131 (87.3)
Any AE with outcome = death	0	2 (1.3)
Any SAE (including events with outcome = death)	1 (0.7)	27 (18.0)
Any severe AE	0	9 (6.0)
Any AE leading to discontinuation of IP	0	12 (8.0)
Any causally related AE	0	30 (20.0)
Any AESI: oedema-related AE（浮腫関連の有害事象）	0	31 (20.7)
Any AESI: cardiac failure（心不全）	0	10 (6.7)
Any AESI: hypertension（高血圧）	0	24 (16.0)

Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.

Patients with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

For CP: includes AEs with an onset date on or after the date of first CP dose and up to the earliest date of last CP dose + 1 day or first MP dose - 1 day.

For MP: includes AEs with an onset date on or after the date of first MP dose and up to 1 day (2 days during QOD regimen) after the date of last MP dose.

AE adverse event; AESI adverse event of special interest; CP Correction Phase; IP investigational product; MP Maintenance Phase; SAE serious adverse event.

D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 28 から引用

表 60 補正期の有害事象（補正期の安全性解析対象集団）（D9482C00001 試験）

System organ class Preferred term	Number (%) of patients ^a (N=150)
Patients with any AE	5 (3.3)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	1 (0.7)
Nasopharyngitis (上咽頭炎)	1 (0.7)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	1 (0.7)
Diabetes mellitus (糖尿病)	1 (0.7)
Cardiac disorders (心臓障害)	1 (0.7)
Atrioventricular block first degree (第一度房室ブロック)	1 (0.7)
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	1 (0.7)
Hepatic steatosis (脂肪肝)	1 (0.7)
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	1 (0.7)
Malaise (倦怠感)	1 (0.7)

^a Number (%) of patients with AEs, sorted by international order for system organ class and alphabetically for preferred term.

Patients with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.

Patients with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.

MedDRA version 22.0

Includes AEs with an onset date on or after the date of first CP dose and up to the earliest date of last CP dose + 1 day or first MP dose - 1 day.

AE adverse event; CP Correction Phase; MP Maintenance Phase.

D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.2.1 から引用

表 61 維持期の有害事象（維持期の安全性解析対象集団）（D9482C00001 試験）

System organ class Preferred term	Number (%) of patients ^a (N=150)	Event rate (per 100 patient years) ^b
Patients with any AE	131 (87.3)	245.0
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	59 (39.3)	58.1
Bronchitis (気管支炎)	2 (1.3)	1.5
Cellulitis (蜂巣炎)	1 (0.7)	0.8
Conjunctivitis (結膜炎)	2 (1.3)	1.5
Cystitis (膀胱炎)	1 (0.7)	0.8
Erythema induratum (硬結性紅斑)	1 (0.7)	0.8
Gastroenteritis (胃腸炎)	1 (0.7)	0.8
Gastroenteritis aerobacter (好気菌性胃腸炎)	1 (0.7)	0.8
Gastroenteritis viral (ウイルス性胃腸炎)	1 (0.7)	0.8
Herpes zoster (帯状疱疹)	2 (1.3)	1.5
Infected dermal cyst (感染性皮膚嚢腫)	1 (0.7)	0.8
Influenza (インフルエンザ)	4 (2.7)	3.1
Nasopharyngitis (上咽頭炎)	36 (24.0)	31.6
Otitis externa (外耳炎)	1 (0.7)	0.8
Periodontitis (歯周炎)	1 (0.7)	0.8
Pharyngitis (咽頭炎)	3 (2.0)	2.3
Pneumonia (肺炎)	6 (4.0)	4.6
Pyelonephritis (腎盂腎炎)	1 (0.7)	0.8
Respiratory tract infection (気道感染)	1 (0.7)	0.8
Rhinitis (鼻炎)	1 (0.7)	0.8
Sinusitis (副鼻腔炎)	2 (1.3)	1.5
Skin candida (皮膚カンジダ)	1 (0.7)	0.8
Tonsillitis (扁桃炎)	2 (1.3)	1.5
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	2 (1.3)	1.5
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物 [嚢胞およびポリープを含む])	4 (2.7)	3.1
Lung cancer metastatic (遠隔転移を伴う肺癌)	1 (0.7)	0.8
Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	1 (0.7)	0.8
Lymphoma (リンパ腫)	1 (0.7)	0.8
Thyroid neoplasm (甲状腺新生物)	1 (0.7)	0.8
Undifferentiated sarcoma (未分化型肉腫)	1 (0.7)	0.8
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	3 (2.0)	2.3
Iron deficiency anaemia (鉄欠乏性貧血)	1 (0.7)	0.8
Nephrogenic anaemia (腎性貧血)	3 (2.0)	2.3

表 61 維持期の有害事象（維持期の安全性解析対象集団）（D9482C00001 試験）

System organ class Preferred term	Number (%) of patients ^a (N=150)	Event rate (per 100 patient years) ^b
Immune system disorders (免疫系障害)	1 (0.7)	0.8
Allergy to arthropod bite (節足動物咬傷アレルギー)	1 (0.7)	0.8
Endocrine disorders (内分泌障害)	1 (0.7)	0.8
Hypothyroidism (甲状腺機能低下症)	1 (0.7)	0.8
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	25 (16.7)	20.9
Dehydration (脱水)	1 (0.7)	0.8
Diabetes mellitus (糖尿病)	1 (0.7)	0.8
Fluid retention (体液貯留)	2 (1.3)	1.5
Gout (痛風)	1 (0.7)	0.8
Hyperglycaemia (高血糖)	1 (0.7)	0.8
Hyperphosphataemia (高リン酸塩血症)	3 (2.0)	2.3
Hyperuricaemia (高尿酸血症)	5 (3.3)	3.9
Hypoglycaemia (低血糖)	6 (4.0)	4.7
Hypokalaemia (低カリウム血症)	1 (0.7)	0.8
Hypokalaemic syndrome (低カリウム血症候群)	1 (0.7)	0.8
Hypovolaemia (血液量減少症)	2 (1.3)	1.5
Type 2 diabetes mellitus (2 型糖尿病)	6 (4.0)	4.7
Psychiatric disorders (精神障害)	2 (1.3)	1.5
Insomnia (不眠症)	1 (0.7)	0.8
Somatic symptom disorder (身体症状症)	1 (0.7)	0.8
Nervous system disorders (神経系障害)	14 (9.3)	11.2
Carotid artery stenosis (頸動脈狭窄)	1 (0.7)	0.8
Cubital tunnel syndrome (肘部管症候群)	1 (0.7)	0.8
Diabetic neuropathy (糖尿病性ニューロパチー)	1 (0.7)	0.8
Dizziness (浮動性めまい)	3 (2.0)	2.3
Dizziness postural (体位性めまい)	1 (0.7)	0.8
Headache (頭痛)	3 (2.0)	2.3
Hypoaesthesia (感覚鈍麻)	1 (0.7)	0.8
Lacunar infarction (ラクナ梗塞)	1 (0.7)	0.8
Loss of consciousness (意識消失)	1 (0.7)	0.8
Memory impairment (記憶障害)	1 (0.7)	0.8
Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)	1 (0.7)	0.8
Eye disorders (眼障害)	16 (10.7)	12.8
Cataract (白内障)	7 (4.7)	5.4
Conjunctivitis allergic (アレルギー性結膜炎)	2 (1.3)	1.5
Diabetic retinopathy (糖尿病網膜症)	3 (2.0)	2.3

表 61 維持期の有害事象（維持期の安全性解析対象集団）（D9482C00001 試験）

System organ class Preferred term	Number (%) of patients ^a (N=150)	Event rate (per 100 patient years) ^b
Diplopia (複視)	1 (0.7)	0.8
Dry eye (ドライアイ)	2 (1.3)	1.5
Eyelid oedema (眼瞼浮腫)	1 (0.7)	0.8
Eyelid ptosis (眼瞼下垂)	2 (1.3)	1.5
Strabismus (斜視)	1 (0.7)	0.8
Vitreous haemorrhage (硝子体出血)	1 (0.7)	0.8
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	5 (3.3)	3.9
Deafness neurosensory (感音性難聴)	1 (0.7)	0.8
Tinnitus (耳鳴)	3 (2.0)	2.3
Vertigo (回転性めまい)	1 (0.7)	0.8
Cardiac disorders (心臓障害)	19 (12.7)	15.2
Angina unstable (不安定狭心症)	1 (0.7)	0.8
Aortic valve stenosis (大動脈弁狭窄)	1 (0.7)	0.8
Arrhythmia (不整脈)	2 (1.3)	1.5
Atrial fibrillation (心房細動)	2 (1.3)	1.5
Cardiac failure (心不全)	3 (2.0)	2.3
Cardiac failure acute (急性心不全)	1 (0.7)	0.8
Cardiac failure chronic (慢性心不全)	1 (0.7)	0.8
Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	5 (3.3)	3.8
Tachycardia (頻脈)	2 (1.3)	1.5
Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	1 (0.7)	0.8
Ventricular fibrillation (心室細動)	1 (0.7)	0.8
Vascular disorders (血管障害)	28 (18.7)	23.9
Aortic aneurysm (大動脈瘤)	1 (0.7)	0.8
Haematoma (血腫)	1 (0.7)	0.8
Hypertension (高血圧)	23 (15.3)	19.3
Hypotension (低血圧)	1 (0.7)	0.8
Intermittent claudication (間欠性跛行)	1 (0.7)	0.8
Peripheral artery stenosis (末梢動脈狭窄)	1 (0.7)	0.8
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	15 (10.0)	12.2
Asthma (喘息)	2 (1.3)	1.5
Cough (咳嗽)	6 (4.0)	4.7
Epistaxis (鼻出血)	1 (0.7)	0.8
Oropharyngeal pain (口腔咽頭痛)	1 (0.7)	0.8
Productive cough (湿性咳嗽)	1 (0.7)	0.8
Rhinitis allergic (アレルギー性鼻炎)	2 (1.3)	1.5

表 61 維持期の有害事象（維持期の安全性解析対象集団）（D9482C00001 試験）

System organ class Preferred term	Number (%) of patients ^a (N=150)	Event rate (per 100 patient years) ^b
Rhinorrhoea (鼻漏)	1 (0.7)	0.8
Upper respiratory tract inflammation (上気道の炎症)	1 (0.7)	0.8
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	46 (30.7)	42.9
Abdominal discomfort (腹部不快感)	2 (1.3)	1.5
Abdominal distension (腹部膨満)	2 (1.3)	1.5
Abdominal pain lower (下腹部痛)	1 (0.7)	0.8
Abdominal pain upper (上腹部痛)	3 (2.0)	2.3
Anal fissure (裂肛)	1 (0.7)	0.8
Cheilitis (口唇炎)	1 (0.7)	0.8
Constipation (便秘)	20 (13.3)	16.5
Dental caries (齲歯)	2 (1.3)	1.5
Diarrhoea (下痢)	3 (2.0)	2.3
Dyspepsia (消化不良)	2 (1.3)	1.5
Enterocolitis (腸炎)	1 (0.7)	0.8
Epigastric discomfort (心窩部不快感)	1 (0.7)	0.8
Gastritis (胃炎)	1 (0.7)	0.8
Gastritis erosive (びらん性胃炎)	2 (1.3)	1.5
Gastroesophageal reflux disease (胃食道逆流性疾患)	1 (0.7)	0.8
Gingival swelling (歯肉腫脹)	1 (0.7)	0.8
Large intestine polyp (大腸ポリープ)	2 (1.3)	1.5
Lip erosion (口唇びらん)	1 (0.7)	0.8
Nausea (悪心)	4 (2.7)	3.1
Pancreatic cyst (膵嚢胞)	1 (0.7)	0.8
Pancreatic duct dilatation (膵管拡張)	1 (0.7)	0.8
Periodontal disease (歯周病)	3 (2.0)	2.3
Stomatitis (口内炎)	1 (0.7)	0.8
Toothache (歯痛)	2 (1.3)	1.5
Vomiting (嘔吐)	3 (2.0)	2.3
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	4 (2.7)	3.1
Bile duct stone (胆管結石)	1 (0.7)	0.8
Drug-induced liver injury (薬物性肝障害)	1 (0.7)	0.8
Hepatic function abnormal (肝機能異常)	1 (0.7)	0.8
Hepatic steatosis (脂肪肝)	1 (0.7)	0.8
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	15 (10.0)	12.1
Chloasma (肝斑)	1 (0.7)	0.8

表 61 維持期の有害事象（維持期の安全性解析対象集団）（D9482C00001 試験）

System organ class Preferred term	Number (%) of patients ^a (N=150)	Event rate (per 100 patient years) ^b
Dermatitis contact (接触皮膚炎)	2 (1.3)	1.5
Eczema (湿疹)	2 (1.3)	1.5
Eczema asteatotic (皮脂欠乏性湿疹)	4 (2.7)	3.1
Erythema (紅斑)	1 (0.7)	0.8
Pigmentation disorder (色素沈着障害)	1 (0.7)	0.8
Pruritus (そう痒症)	2 (1.3)	1.5
Rash pruritic (そう痒性皮疹)	1 (0.7)	0.8
Seborrhoeic dermatitis (脂漏性皮膚炎)	1 (0.7)	0.8
Skin ulcer (皮膚潰瘍)	1 (0.7)	0.8
Stasis dermatitis (うっ滞性皮膚炎)	1 (0.7)	0.8
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	24 (16.0)	20.1
Arthralgia (関節痛)	6 (4.0)	4.6
Arthritis (関節炎)	2 (1.3)	1.5
Back pain (背部痛)	6 (4.0)	4.7
Enthesopathy (腱付着部症)	1 (0.7)	0.8
Lumbar spinal stenosis (腰部脊柱管狭窄症)	1 (0.7)	0.8
Muscle spasms (筋痙縮)	1 (0.7)	0.8
Muscular weakness (筋力低下)	2 (1.3)	1.5
Musculoskeletal pain (筋骨格痛)	2 (1.3)	1.5
Myalgia (筋肉痛)	2 (1.3)	1.5
Neck pain (頸部痛)	1 (0.7)	0.8
Pain in extremity (四肢痛)	4 (2.7)	3.1
Rotator cuff syndrome (肩回旋筋腱板症候群)	1 (0.7)	0.8
Synovial cyst (滑液嚢腫)	1 (0.7)	0.8
Tendonitis (腱炎)	1 (0.7)	0.8
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	14 (9.3)	11.2
Acute kidney injury (急性腎障害)	1 (0.7)	0.8
Chronic kidney disease (慢性腎臓病)	3 (2.0)	2.3
Diabetic nephropathy (糖尿病性腎症)	1 (0.7)	0.8
Dysuria (排尿困難)	2 (1.3)	1.5
Haematuria (血尿)	1 (0.7)	0.8
Hypertonic bladder (緊張性膀胱)	1 (0.7)	0.8
Nephrotic syndrome (ネフローゼ症候群)	2 (1.3)	1.5
Nocturia (夜間頻尿)	1 (0.7)	0.8
Pollakiuria (頻尿)	1 (0.7)	0.8
Renal impairment (腎機能障害)	1 (0.7)	0.8

表 61 維持期の有害事象（維持期の安全性解析対象集団）（D9482C00001 試験）

System organ class Preferred term	Number (%) of patients ^a (N=150)	Event rate (per 100 patient years) ^b
Urinary retention (尿閉)	1 (0.7)	0.8
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	1 (0.7)	0.8
Acquired hydrocele (後天性陰嚢水腫)	1 (0.7)	0.8
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	33 (22.0)	28.6
Chest pain (胸痛)	3 (2.0)	2.3
Face oedema (顔面浮腫)	2 (1.3)	1.5
Generalised oedema (全身性浮腫)	7 (4.7)	5.4
Oedema (浮腫)	1 (0.7)	0.8
Oedema due to renal disease (腎疾患による浮腫)	1 (0.7)	0.8
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	23 (15.3)	19.0
Pyrexia (発熱)	1 (0.7)	0.8
Investigations (臨床検査)	7 (4.7)	5.5
Blood creatinine increased (血中クレアチニン増加)	1 (0.7)	0.8
Blood pressure increased (血圧上昇)	1 (0.7)	0.8
Electrocardiogram QT prolonged (心電図 QT 延長)	1 (0.7)	0.8
Fibrin D dimer increased (フィブリン D ダイマー増加)	1 (0.7)	0.8
Hepatic enzyme abnormal (肝酵素異常)	1 (0.7)	0.8
Low density lipoprotein increased (低比重リポ蛋白増加)	1 (0.7)	0.8
Urine albumin/creatinine ratio increased (尿中アルブミン／クレアチニン比増加)	1 (0.7)	0.8
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	17 (11.3)	13.7
Arthropod bite (節足動物咬傷)	1 (0.7)	0.8
Contusion (挫傷)	6 (4.0)	4.7
Hand fracture (手骨折)	1 (0.7)	0.8
Head injury (頭部損傷)	1 (0.7)	0.8
Heat illness (熱中症)	1 (0.7)	0.8
Iliotibial band syndrome (腸脛靱帯症候群)	1 (0.7)	0.8
Ligament sprain (靱帯捻挫)	1 (0.7)	0.8
Post procedural fistula (処置後瘻孔)	1 (0.7)	0.8
Rib fracture (肋骨骨折)	2 (1.3)	1.5
Skin abrasion (皮膚擦過傷)	1 (0.7)	0.8
Traumatic haematoma (外傷性血腫)	1 (0.7)	0.8
Wound (創傷)	1 (0.7)	0.8
Wrist fracture (手首関節骨折)	1 (0.7)	0.8

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

- ^a Number (%) of patients with AEs, sorted by international order for system organ class and alphabetically for preferred term.
- ^b Number of patients with AEs divided by the total number of days at risk for AEs across all patients in given group, multiplied by 365.25, multiplied by 100.
Days at risk for patient $i = \min(T_i, C_i)$, where T_i = time to 1st event, C_i = censoring time, defined as 1 day (2-day during QOD regimen) after the date of last MP dose.

Patients with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.

Patients with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.

MedDRA version 22.0.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first MP dose and up to 1 day (2-day during QOD regimen) after the date of last MP dose.

AE adverse event; MP Maintenance Phase.

D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.2.2 から引用

表 62 治験薬と関連ありと判断された維持期の有害事象（維持期の安全性解析対象集団）
（D9482C00001 試験）

System organ class Preferred term	Number (%) of patients ^a (N=150)	Event rate (per 100 patient years) ^b
Patients with any causally related AE ^c	30 (20.0)	25.6
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	3 (2.0)	2.3
Fluid retention (体液貯留)	2 (1.3)	1.5
Hypokalaemia (低カリウム血症)	1 (0.7)	0.8
Eye disorders (眼障害)	1 (0.7)	0.8
Eyelid oedema (眼瞼浮腫)	1 (0.7)	0.8
Cardiac disorders (心臓障害)	3 (2.0)	2.3
Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	2 (1.3)	1.5
Ventricular fibrillation (心室細動)	1 (0.7)	0.8
Vascular disorders (血管障害)	4 (2.7)	3.1
Hypertension (高血圧)	4 (2.7)	3.1
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	11 (7.3)	8.9
Constipation (便秘)	10 (6.7)	8.0
Nausea (悪心)	1 (0.7)	0.8
Vomiting (嘔吐)	1 (0.7)	0.8
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	2 (1.3)	1.5
Drug-induced liver injury (薬物性肝障害)	1 (0.7)	0.8
Hepatic function abnormal (肝機能異常)	1 (0.7)	0.8
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	8 (5.3)	6.2
Face oedema (顔面浮腫)	1 (0.7)	0.8
Generalised oedema (全身性浮腫)	2 (1.3)	1.5
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	6 (4.0)	4.7
Investigations (臨床検査)	2 (1.3)	1.5
Blood pressure increased (血圧上昇)	1 (0.7)	0.8
Electrocardiogram QT prolonged (心電図 QT 延長)	1 (0.7)	0.8

^a Number (%) of patients with causally related AE, sorted by international order for system organ class and alphabetically for preferred term.

^b Number of patients with AEs divided by the total number of days at risk for AEs across all patients in given group, multiplied by 365.25, multiplied by 100.
Days at risk for patient i = min (Ti, Ci), where Ti = time to 1st event, Ci = censoring time, defined as 1 day (2-day during QOD regimen) after the date of last MP dose.

^c Causally related, as assessed by the Investigator.

Patients with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.

Patients with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.

MedDRA version 22.0.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first MP dose and up to 1 day (2 days during QOD regimen) after the date of last MP dose.

AE adverse event; MP Maintenance Phase.

D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 31 から引用

2.7.6.2.3.4.3 死亡

補正期では、死亡に至った有害事象は認められなかった（表 59）。

維持期では、死亡に至った有害事象は 2 例（リンパ腫及び急性心不全が各 1 例）に認められた（D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 11.3.3.1.2 を参照）。これらの事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された。

被験者番号 [REDACTED]（男性、8 歳、ZS 5 g QD）は重度の死亡に至った重篤な有害事象である急性心不全を発現した。当該事象は注目すべき有害事象でもあり、治験薬と関連なしと判断された。ベースライン時の合併症は糖尿病網膜症、脳血管発作、高血圧、狭心症、2 型糖尿病、CKD、良性前立腺肥大症、腰部脊柱管狭窄症、及び四肢痛であった。投与 74 日目に急性心不全が発現し、同日患者は死亡した。患者はアドレナリン、ノルアドレナリン、ミダゾラム、ヘパリンナトリウム、ヘスパンダー輸液、イオパミドール、及び炭酸水素ナトリウムによる治療を受けた。

2.7.6.2.3.4.4 その他の重篤な有害事象

補正期では、重篤な有害事象は 1 例（中等度の糖尿病）に認められ、治験薬と関連なしと判断された（D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 11.3.4.1.1 を参照）。

維持期の重篤な有害事象を表 63 に示す。

維持期では、重篤な有害事象は 27 例（18.0%）に認められた。2 例以上に発現した重篤な有害事象はうっ血性心不全 4 例（2.7%）、肺炎 3 例（2.0%）及び白内障 2 例（1.3%）であった。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は 3 例（うっ血性心不全 2 例、心室細動 1 例）であった（D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 11.3.4.2.1 を参照）。

重篤な有害事象であった心不全（急性心不全、心不全、及びうっ血性不全）及び心室細動の詳細を以下に示す。

被験者番号 [REDACTED]（男性、7 歳、ZS 10 g QD）は軽度の重篤な有害事象であるうっ血性心不全を発現した。当該事象は注目すべき有害事象であり、治験薬と関連なしと判断された。ベースライン時の合併症は 2 型糖尿病、高血圧、変形性脊椎症、糖尿病性ニューロパチー、脂質異常症、不眠症、大腸ポリープ、糖尿病性腎症、喘息、尿管結石症、股部白癬、爪の皮膚糸状菌症、皮脂欠乏性湿疹、膵嚢胞、動脈硬化症、便秘、腎性貧血、胃ポリープ、裂孔ヘルニア、胃食道逆流性疾患、末梢性浮腫、睫毛乱生、及び高尿酸血症であった。投与 101 日目にうっ血性心不全が発現した。患者はフロセミド、カルペリチド、トルバプタン、ソリタ-T1、及びアゾセミドによる治療を受けた。ZS の投与は変更されなかった。当該事象は最終報告時点で軽快していた。

被験者番号 [REDACTED]（男性、8 歳、ZS 15 g QD）は中等度の重篤な有害事象であるうっ血性心不全を発現した。当該事象は注目すべき有害事象であり、治験薬と関連なしと判断された。ベースライン時の合併症は高脂血症、2 型糖尿病、うっ血性心筋症、高血圧、慢性心不全、高尿酸血症、狭心症、白内障、変形性関節症、CKD、心房細動、末梢動脈閉塞性疾患、及び下痢であった。投与 140 日目にうっ血性心不全が発現した。患者はカルペリチド及びトルバプタンによる治療を受けた。当該事象のため ZS が休薬され、同日に発現した中等度の低カリウム血症候群のため ZS の投与が中止された。当該事象は最終報告時点で未回復であった。

被験者番号 [REDACTED]（男性、8 歳、ZS 5 g QD）は、2.7.6.2.3.4.3 を参照。

被験者番号 [REDACTED]（女性、7 歳、ZS 15 g QD）は中等度の重篤な有害事象であるうっ血性心不全を発現した。当該事象は注目すべき有害事象であり、治験薬と関連ありと判断された。ベースライン時の合併症は結膜炎、便秘、ネフローゼ症候群、神経因性膀胱、腹圧性尿失禁、高血圧、高コレステロール血症、白内障、緊張性膀胱、腎性貧血、高尿酸血症、及び大動脈弁狭窄

であった。投与 66 日目にうっ血性心不全が発現した。患者はフロセミド、赤血球濃厚液、アゾセミド、及びビソプロロールフマル酸塩による治療を受けた。ZS の投与は変更されなかった。当該事象は最終報告時点で未回復であった。

被験者番号 [REDACTED]（男性、8 歳、ZS 10 g QD）は中等度の重篤な有害事象であるうっ血性心不全を発現した。当該事象は注目すべき有害事象であり、治験薬と関連ありと判断された。ベースライン時の合併症は高血圧、胃食道逆流性疾患、CKD、腎後性腎不全、水腎症、高尿酸血症、腎性貧血、便秘、及び背部痛であった。投与 15 日目にうっ血性心不全が発現した。患者はトルバプタンによる治療を受けた。当該事象のため ZS の投与が中止された。当該事象は最終報告時点で未回復であった。

被験者番号 [REDACTED]（男性、7 歳、ZS 5 g QD）は中等度の重篤な有害事象である心不全を発現した。当該事象は注目すべき有害事象であり、治験薬と関連なしと判断された。ベースライン時の合併症は心房細動、うっ血性心筋症、高尿酸血症、2 型糖尿病、血小板減少症、貧血、肝機能異常、糖尿病性腎症、及び悪心であった。投与 25 日目に心不全が発現した。患者はカルペリチド、注射用水、ソルデム 3A、及びトルバプタンによる治療を受けた。ZS の投与は変更されなかった。当該事象は最終報告時点で軽快していた。

被験者番号 [REDACTED]（男性、8 歳、ZS 15 g QD）は重度の重篤な有害事象である心室細動を発現した。当該事象は治験薬と関連ありと判断された。ベースライン時の合併症は前立腺癌、一過性脳虚血発作、便秘、白癬感染、高血圧、糖尿病、高尿酸血症、変形性関節症、大腸ポリープ、椎間板突出、心房細動、腎疾患による浮腫、腱鞘炎、狭心症及び僧帽弁閉鎖不全症であった。投与 338 日目に心室細動が発現した。患者はアミオダロン塩酸塩、ミダゾラム及びデクスメデトミジン塩酸塩による治療を受けた。当該事象のため ZS の投与が中止された。当該事象は最終報告時点で軽快していた。

表 63 維持期の重篤な有害事象（維持期の安全性解析対象集団）（D9482C00001 試験）

System organ class Preferred term	Number (%) of patients ^a (N=150)	Event rate (per 100 patient years) ^b
Patients with any SAE	27 (18.0)	21.8
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	4 (2.7)	3.1
Pneumonia (肺炎)	3 (2.0)	2.3
Pyelonephritis (腎盂腎炎)	1 (0.7)	0.8
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物 [嚢胞およびポリープを含む])	3 (2.0)	2.3
Lung cancer metastatic (遠隔転移を伴う肺癌)	1 (0.7)	0.8
Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	1 (0.7)	0.8
Lymphoma (リンパ腫)	1 (0.7)	0.8
Undifferentiated sarcoma (未分化型肉腫)	1 (0.7)	0.8
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	1 (0.7)	0.8
Hypoglycaemia (低血糖)	1 (0.7)	0.8
Nervous system disorders (神経系障害)	5 (3.3)	3.8
Carotid artery stenosis (頸動脈狭窄)	1 (0.7)	0.8
Cubital tunnel syndrome (肘部管症候群)	1 (0.7)	0.8
Dizziness (浮動性めまい)	1 (0.7)	0.8
Lacunar infarction (ラクナ梗塞)	1 (0.7)	0.8
Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)	1 (0.7)	0.8
Eye disorders (眼障害)	5 (3.3)	3.9
Cataract (白内障)	2 (1.3)	1.5
Diabetic retinopathy (糖尿病網膜症)	1 (0.7)	0.8
Eyelid ptosis (眼瞼下垂)	1 (0.7)	0.8
Strabismus (斜視)	1 (0.7)	0.8
Cardiac disorders (心臓障害)	8 (5.3)	6.1
Angina unstable (不安定狭心症)	1 (0.7)	0.8
Cardiac failure (心不全)	1 (0.7)	0.8
Cardiac failure acute (急性心不全)	1 (0.7)	0.8
Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	4 (2.7)	3.0
Ventricular fibrillation (心室細動)	1 (0.7)	0.8
Vascular disorders (血管障害)	1 (0.7)	0.8
Peripheral artery stenosis (末梢動脈狭窄)	1 (0.7)	0.8
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	1 (0.7)	0.8
Bile duct stone (胆管結石)	1 (0.7)	0.8
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	1 (0.7)	0.8
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	1 (0.7)	0.8
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	1 (0.7)	0.8

表 63 維持期の重篤な有害事象（維持期の安全性解析対象集団）（D9482C00001 試験）

System organ class Preferred term	Number (%) of patients ^a (N=150)	Event rate (per 100 patient years) ^b
Post procedural fistula (処置後瘻孔)	1 (0.7)	0.8

^a Number (%) of patients with an SAE, sorted by international order for system organ class and alphabetically for preferred term.

^b Number of patients with AEs divided by the total number of days at risk for AEs across all patients in given group, multiplied by 365.25 multiplied by 100.
Days at risk for patient i = min (Ti, Ci), where Ti = time to 1st event, Ci = censoring time, defined as 1 day (2-day during QOD regimen) after the date of last MP dose.

Patients with multiple SAEs are counted once for each system organ class / preferred term.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first MP dose and up to 1 day (2-day during QOD regimen) after the date of last MP dose.

MedDRA version 22.0.

AE adverse event; MP Maintenance Phase; SAE serious adverse event.

D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 33 から引用

2.7.6.2.3.4.5 治験薬の投与中止に至った有害事象

補正期では、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（表 59）。

維持期の治験薬の投与中止に至った有害事象を表 64 に示す。

維持期では、治験薬の投与中止に至った有害事象は 12 例（8.0%）に認められた。2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象はなかった。

表 64 維持期の治験薬の投与中止に至った有害事象（維持期の安全性解析対象集団）
（D9482C00001 試験）

System organ class Preferred term	Number (%) of patients ^a (N=150)	Event rate (per 100 patient years) ^b
Patients with any AE leading to discontinuation of IP ^c	12 (8.0)	9.1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物 [嚢胞およびポリープを含む])	1 (0.7)	0.8
Lymphoma (リンパ腫)	1 (0.7)	0.8
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	2 (1.3)	1.5
Hypokalaemia (低カリウム血症)	1 (0.7)	0.8
Hypokalaemic syndrome (低カリウム血症候群)	1 (0.7)	0.8
Nervous system disorders (神経系障害)	1 (0.7)	0.8
Lacunar infarction (ラクナ梗塞)	1 (0.7)	0.8
Cardiac disorders (心臓障害)	4 (2.7)	3.0
Cardiac failure (心不全)	1 (0.7)	0.8
Cardiac failure acute (急性心不全)	1 (0.7)	0.8
Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	1 (0.7)	0.8
Ventricular fibrillation (心室細動)	1 (0.7)	0.8
Vascular disorders (血管障害)	1 (0.7)	0.8
Hypertension (高血圧)	1 (0.7)	0.8
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	1 (0.7)	0.8
Drug-induced liver injury (薬物性肝障害)	1 (0.7)	0.8
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	2 (1.3)	1.5
Face oedema (顔面浮腫)	1 (0.7)	0.8
Generalised oedema (全身性浮腫)	1 (0.7)	0.8
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	1 (0.7)	0.8

^a Number (%) of patients with an AE leading to discontinuation of IP, sorted by international order for system organ class and alphabetically for preferred term.

^b Number of patients with AEs divided by the total number of days at risk for AEs across all patients in given group, multiplied by 365.25 multiplied by 100.
Days at risk for patient $i = \min(T_i, C_i)$, where T_i = time to 1st event, C_i = censoring time, defined as 1 day (2-day during QOD regimen) after the date of last MP dose.

^c Action taken, drug permanently discontinued.

Patients with multiple AEs leading to IP discontinuation are counted once for each system organ class.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first MP dose and up to 1 day (2 days during QOD regimen) after the date of last MP dose.

MedDRA version 22.0.

AE adverse event; IP investigational product; MP Maintenance Phase.

D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 34 から引用

2.7.6.2.3.4.6 その他の重要な有害事象

注目すべき有害事象として、浮腫関連の有害事象、心不全、及び高血圧を評価した。

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

補正期では、注目すべき有害事象は認められなかった（表 59）。

維持期の注目すべき有害事象を表 65 に示す。

維持期では、浮腫関連の有害事象の発現率は 20.7%、心不全の発現率は 6.7%、及び高血圧の発現率は 16.0%であった。

表 65 維持期の注目すべき有害事象（維持期の安全性解析対象集団）（D9482C00001 試験）

AESI grouped term Preferred term	Number (%) of patients ^a (N=150)	Event rate (per 100 patient years) ^b
Patients with any AESI	58 (38.7)	55.0
Oedema-related events (浮腫関連の有害事象)	31 (20.7)	26.5
Fluid retention (体液貯留)	2 (1.3)	1.5
Generalised oedema (全身性浮腫)	7 (4.7)	5.4
Oedema (浮腫)	1 (0.7)	0.8
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	23 (15.3)	19.0
Cardiac Failure (心不全)	10 (6.7)	7.7
Cardiac failure (心不全)	3 (2.0)	2.3
Cardiac failure acute (急性心不全)	1 (0.7)	0.8
Cardiac failure chronic (慢性心不全)	1 (0.7)	0.8
Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	5 (3.3)	3.8
Hypertension (高血圧)	24 (16.0)	20.2
Blood pressure increased (血圧上昇)	1 (0.7)	0.8
Hypertension (高血圧)	23 (15.3)	19.3

^a Number (%) of patients with AEs, sorted alphabetically for preferred term in each grouped term.

^b Number of patients with AEs divided by the total number of days at risk for AEs across all patients in given group, multiplied by 365.25, multiplied by 100.

Days at risk for patient i = min (Ti, Ci), where Ti = time to 1st event, Ci = censoring time, defined as 1 day (2-day during QOD regimen) after the date of last MP dose.

Patients with multiple events are counted once for each preferred term.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first MP dose and up to 1 day (2-day during QOD regimen) after the date of last MP dose.

MedDRA version 22.0.

AE adverse event; AESI adverse event of special interest; MP Maintenance Phase.

D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 32 から引用

2.7.6.2.3.4.7 臨床検査値

補正期又は維持期の血液学的検査値について、臨床的に意味のある変化は認められなかった（D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.1.1 及び表 11.3.7.1.1.2 を参照）。補正期では、PCS 基準に該当する血液学的検査値異常は認められなかった（D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.3.1 を参照）。維持期では、PCS 基準に該当する血液学的検査値異常として、ヘマトクリットの低値が 6 例（4.0%）、高値が 3 例（2.0%）、ヘモグロビンの低値が 3 例（2.0%）、

白血球数の高値が2例（1.3%）、血小板数の低値が1例（0.7%）に認められた（D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.3.2 を参照）。

有効性の結果に示した S-K 値、血清アルドステロン、及び血清重炭酸塩を除き、補正期又は維持期の生化学検査値について、臨床的に意味のある変化は認められなかった（D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.1.1 及び表 11.3.7.1.1.2 を参照）。補正期では、PCS 基準に該当する生化学検査値異常として、 γ -グルタミルトランスフェラーゼの高値が3例（2.0%）、グルコースの低値が1例（0.7%）、高値が2例（1.3%）、カリウムの高値が3例（2.0%）に認められた（D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.3.1 を参照）。維持期では、PCS 基準に該当する生化学検査値異常として、アラニンアミノトランスフェラーゼの高値が2例（1.3%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの高値が2例（1.3%）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼの高値が7例（4.7%）、カリウムの低値が5例（3.3%）、高値が14例（9.3%）、リン酸の高値が1例（0.7%）、重炭酸塩の低値が2例（1.3%）、グルコースの低値が1例（0.7%）、高値が4例（2.7%）に認められた（D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.3.2 を参照）。

維持期の S-K 値が 3.5 mmol/L 未満、3.0 mmol/L 未満、及び 2.5 mmol/L 未満となった患者の割合を表 66 に示す。

補正期では、S-K 値が 3.5 mmol/L 未満となった患者は認められなかった（D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.2.1 を参照）。維持期では、S-K 値が 3.5 mmol/L 未満となった患者は 29 例（19.3%）であった。このうち、中等度の低カリウム血症（S-K 値が 2.5 mmol/L 以上 3.0 mmol/L 未満）が 5 例（3.3%）に認められ、重度の低カリウム血症（S-K 値が 2.5 mmol/L 未満）は認められなかった。

投与 338 日目に重篤な有害事象である心室細動を発現した 1 例（被験者番号 [男性、8 歳、ZS 15g QD]）では、投与 338 日目の S-K 値が 3.2 mmol/L であった（D9482C00001 試験の治験総括報告書 11.4.2 項を参照）。心室細動のため ZS の投与が中止され、投与中止 8 日後の S-K 値は 5.2 mmol/L であった。

維持期では、有害事象として報告された低カリウム血症及び低カリウム血症候群が各 1 例（0.7%）に認められた（表 61）。このうち低カリウム血症は治験薬と関連ありと判断された（表 62）。

表 66 維持期の血清カリウム値が 3.5 mmol/L 未満、3.0 mmol/L 未満、及び 2.5 mmol/L 未満となった患者の割合（維持期の安全性解析対象集団）（D9482C00001 試験）

Lowest postbaseline S-K value	Number (%) of patients (N=150)
<3.5 mmol/L	29 (19.3)
<3.0 mmol/L	5 (3.3)
<2.5 mmol/L	0

On treatment is defined as assessment from first MP dose + 1 day up to 1-day (2-day during QOD regimen) after the date of last MP dose date.

Any on-treatment postbaseline (scheduled or unscheduled) measurements were included.

MP Maintenance Phase.

D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 35 から引用

補正期又は維持期の尿検査値について、臨床的に意味のある変化は認められなかった（D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.1.1 及び表 11.3.7.1.1.2 を参照）。

2.7.6.2.3.4.8 バイタルサイン

補正期又は維持期のバイタルサインについて、臨床的に意味のある変化は認められなかった（D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 11.3.8.1.1.1.1 及び表 11.3.8.1.1.1.2 を参照）。補正期では、PCS 基準に該当するバイタルサイン異常として、収縮期血圧の上昇（180 mmHg 以上かつベースラインから 20 mmHg 以上上昇）が 2 例（1.3%）、拡張期血圧の低下（50 mmHg 以下かつベースラインから 15 mmHg 以上低下）が 2 例（1.3%）に認められた（D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 11.3.8.1.1.2.1 を参照）。維持期では、PCS 基準に該当するバイタルサイン異常として、収縮期血圧の上昇（180 mmHg 以上かつベースラインから 20 mmHg 以上上昇）が 14 例（9.3%）、収縮期血圧の低下（90 mmHg 以下かつベースラインから 20 mmHg 以上低下）が 1 例（0.7%）、拡張期血圧の低下（50 mmHg 以下かつベースラインから 15 mmHg 以上低下）が 3 例（2.0%）、拡張期血圧の上昇（105 mmHg 以上かつベースラインから 15 mmHg 以上上昇）が 8 例（5.3%）に認められた（D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 11.3.8.1.1.2.2 を参照）。

2.7.6.2.3.4.9 心電図

補正期又は維持期の ECG パラメータについて、臨床的に意味のある変化は認められなかった（D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 11.3.8.1.2.1.1 及び表 11.3.8.1.2.1.2 を参照）。

補正期では、Fridericia 法により心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）が 450 msec を上回った患者は 13 例（8.7%）、480 msec を上回った患者は 3 例（2.0%）、500 msec を上回った患者は 3 例（2.0%）であり、QTcF の変化量が 30 msec を上回った患者は 3 例（2.0%）、60 msec を上回った患者は 1 例（0.7%）であった（D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 11.3.8.1.2.2.1 を参照）。維持期では、QTcF が 450 msec を上回った患者は 43 例（28.7%）、480 msec を上回った患者は 10 例（6.7%）、500 msec を上回った患者は 5 例（3.3%）であり、QTcF の変化量が 30 msec を上回った患者は 49 例（32.7%）、60 msec を上回った患者は 4 例（2.7%）であった（D9482C00001 試験の治験総括報告書 表 11.3.8.1.2.2.2 を参照）。

2.7.6.2.3.5 結論

- 日本人の高カリウム血症患者（S-K 値 5.1 mmol/L 以上）に ZS を 12 カ月投与したときの忍容性は良好であった。
- ZS は日本人の高カリウム血症患者（S-K 値 5.1 mmol/L 以上）の正常カリウム値の達成及び維持において有効であった。

2.7.6.2.4 血液透析患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (D9480C00006 試験)

試験方法の概要を表 67 に示す。

表 67 試験方法の概要 (D9480C00006 試験)

項目	内容
試験実施計画書 標題	ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物を投与したときの高カリウム血症（透析前値で評価）の発現の減少を検討する、後期第 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
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、後期第 III 相試験 試験のフローチャートを図 12 に、試験スケジュールを表 68 及び表 69 に示す。本試験は、スクリーニング期間（1 週間）、治療期間（8 週間）及び追跡調査期間（2 週間 [透析スケジュールに合わせて 14±3 日]）で構成された。 治療期間は 4 週間の用量調節期間とそれに続く 4 週間の評価期間で構成された。治療期間の開始時に患者を ZS 群又はプラセボ群のいずれかに 1:1 の比で無作為に割り付けた。用量調節期間では、非透析日 5 g QD を開始用量とし、最大透析間隔後の S-K 値（透析前値）が 4.0 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下を達成・維持するよう 1 週間に 1 回増減した。ZS の最高用量は非透析日 15 g QD とした。評価期間の 4 週間では投与量を変更せず継続した。 治療期間中、ZS 用量又は透析液中カリウム濃度の調節の必要性を検討するために i-STAT による S-K 値を測定した。統計解析には中央測定機関による S-K 値を使用した。
目的	【主要目的】 血液透析患者を対象として、高カリウム血症の治療のために ZS を投与したときの有効性を評価する。 【副次目的】 - レスキュー治療の必要性を評価する。 - 血液透析施行下における、ZS の安全性を評価する。 【探索的目的】 血液透析患者を対象として、ZS による高カリウム血症の治療により、透析液中カリウム濃度を増加することが可能かどうかを検討する。
対象被験者	維持血液透析を週 3 回受け、高カリウム血症の治療が適応となる末期腎不全患者で、全試験期間にわたって同じ部位に存続することが想定される動静脈瘻、動静脈グラフト、又は留置可能な皮下トンネル型（長期型）カテーテルによる血液透析アクセスを有している患者
被験者数	予定症例数：180 例（各群 90 例） 解析対象例数：196 例 ZS 群：97 例 プラセボ群：99 例
予定被験者数の 設定根拠	主要有効性評価項目に関して、プラセボの奏効例の割合を最大 0.3、奏効例の割合の差（ZS - プラセボ）を 0.25 と仮定すると、各群 90 例の患者（計 180 例の患者）で有意水準 5%（両側）の Fisher の正確検定による検出力が少なくとも 90% になる。奏効例の割合の差は、高カリウム血症患者を対象とした ZS の過去の臨床試験の結果に基づき、0.25 との仮説を置いた。
治験薬	被験薬

表 67 試験方法の概要（D9480C00006 試験）

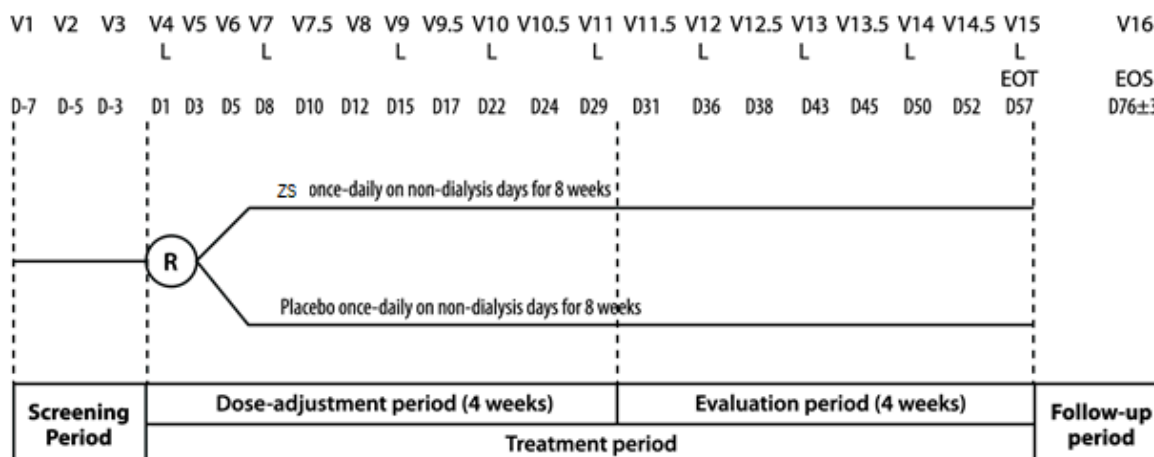
項目	内容
	ZS 5 g：経口懸濁液用粉末 5 g 分包 対照薬 プラセボ：経口懸濁液用粉末分包
用法・用量 投与期間	ZS 又はプラセボは 8 週間の治療期間の非透析日に 45 mL の水に懸濁し経口投与した。ZS の開始用量は 5 g QD であり、S-K 値（透析前値）が 4.0 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下を維持するように非透析日 1 日あたり最高 15 g まで調節可能とした。 用量調節はいずれも i-STAT により測定した S-K 値（透析前値）に基づいた。透析処方の管理は治験実施施設の標準診療に従った。 治療期間の最初の 4 週間は、最大透析間隔後の S-K 値（透析前値）が 5.0 mmol/L を超える場合、ZS の用量を調節した（1 週間に 1 回の調節）。非透析日に 5 g を服用している患者では、非透析日に 10 g に増量した。10 g を服用している患者では、非透析日に 15 g に増量した。 S-K 値（透析前値）が 4.0 mmol/L 未満の患者では、各地域・治験実施施設で受け入れられている標準診療と治験責任医師等の臨床判断に従ってその後の調節を行った。 S-K 値（透析前値）が低下した場合に、標準診療において透析液中カリウム濃度の変更を採用している治験実施施設では、S-K 値（透析前値）が 4.0 mmol/L 未満であれば、透析液中カリウム濃度を標準診療に従って 0.5 又は 1.0 mmol/L 増加した。例えば、透析液中カリウム濃度を 1K から 1.5K 又は 2K に、2K から 2.5K 又は 3K に、若しくは 3K から 3.5K 又は 4K に増加した。透析液中カリウム濃度をそれ以上増加させることができない場合（例えば、患者が既に 4K の透析液槽を使用している場合）、ZS の用量を 5 g 減量するか、患者が既に最低用量（5 g）を服用している場合は投与を中断した。 S-K 値（透析前値）が低下した場合に、標準診療において透析液中カリウム濃度の増加を採用していない治験実施施設では、ZS の用量を 5 g 減量するか、患者が既に最低用量（5 g）を服用している場合は投与を中断した。 治療期間中（最初の 4 週間）に ZS の用量が減量されたか若しくは投与が中断され、次の最大透析間隔後の S-K 値（透析前値）が 5.0 mmol/L を超える場合、できる限り用量を 5 g 増量するか、投与が中断されている場合は ZS 5 g で再開した。 治療期間の最初の 4 週間後、異常な S-K 値、すなわち臨床症状を伴う重度の高カリウム血症又は低カリウム血症を治療するような医学的な必要性に迫られると治験責任医師等が判断した場合を除き、ZS 用量又は透析液中カリウム濃度の追加調節は行わなかった。このような場合、当該事象の記録を行った上で、適切な ZS の用量調節（増量又は減量）を可能とした。臨床症状を伴う高カリウム血症を緊急に治療する必要がある場合、レスキュー治療（S-K 値を低下させるために治験実施施設の標準診療に従って必要と判断されるあらゆる治療介入と定義）が実施可能であり、その後、適切な ZS の用量調節及び事象の適正な記録を行うこととした。 食事療法は試験期間を通して、変更しないことが望ましいとした。

表 67 試験方法の概要（D9480C00006 試験）

項目	内容
評価項目	【有効性】 主要評価項目： - 最大透析間隔後の S-K 値（透析前値）において、評価期間中（治療期間の最後の 4 週間）の 4 回中少なくとも 3 回の値が 4.0 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下に維持され、評価期間中にレスキュー治療を受けなかった患者の割合 副次評価項目： - S-K 値を低下させるために、治験実施施設の標準診療に従って緊急治療介入（インスリン／ブドウ糖、β アドレナリン作動薬、重炭酸ナトリウム、カリウム吸着剤、又はあらゆる腎代替療法等）を行った患者数及び割合 探索的評価項目： - 透析液中カリウム濃度を増加することができた患者の割合 その他の評価項目： - S-K 値の推移 - S-K 値の透析前後の差 - 透析前の S-K 値と透析液中カリウム濃度の差 【安全性】 - 有害事象、臨床検査値の変化、診察所見、バイタルサイン、ECG
解析方法	有効性の解析は最大の解析対象集団（全ての無作為割付けされた患者）を用いて行った。安全性の解析は安全性解析対象集団（治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた全ての無作為割付けされた患者）を用いて行った。 有効性の主要評価項目は、評価期間中の最大透析間隔後の S-K 値（透析前値）が 4 回中少なくとも 3 回の値が 4.0 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下に維持され、その間レスキュー治療を受けなかった患者（奏効例）の割合であり、Fisher の正確検定を用いて有意水準 5%（両側）で検定した。全ての無作為割付けされた患者を奏効例又は非奏効例のいずれかに分類した。評価期間中に S-K 値の欠測が 2 回以上ある患者は非奏効例に分類した。 有効性の主要評価項目について、欠測データの影響を評価するために感度分析を実施した。感度分析は、利用可能な i-STAT による S-K 値及び最終観測値延長法を併用して欠測値を補填し、Fisher の正確検定を用いて主解析と同様に解析した。 副次評価項目は、頻度表を用いて提示した。 探索的評価項目は、透析液中カリウム濃度を増加することができた患者の割合であり、Fisher の正確検定を用いて有意水準を 5%（両側）で解析した。多重性の調整は行わなかったため、本解析から得た P 値は記述的なものであった。 安全性の評価項目は、記述統計量を用いて要約した。
実施施設	54 施設、日本、ロシア、英国、及び米国
治験期間	2017 年 12 月 14 日（最初の患者の組入れ日）～2018 年 11 月 7 日（最後の患者の最終来院日）

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

図 12 試験のフローチャート (D9480C00006 試験)



D Day; EOT end of treatment; L visit following the long interdialytic interval; R Randomisation; V visit
 D9480C00006 試験の治験総括報告書 図 1 から引用

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

表 68 試験スケジュール（スクリーニング期間）（D9480C00006 試験）

来院	1	2	3
日目	-7 日目	-5 日目	-3 日目
曜日	月／火	水／木	金／土
文書による同意	X		
選択基準／除外基準	X	X	X
人口統計学的特性	X		
病歴／手術歴	X		
診察所見	X		
バイタルサイン及び血圧 ^a	X		
体重 ^b	X	X	X
身長	X		
安全性に関する臨床検査	X		
血清ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）による妊娠検査 ^c	X		
ECG	X		
S-K 値の測定 ^d	X	X	X
併用薬	X	X	X
透析液中カリウム濃度処方	X	X	X
透析処方 ^e	X		
至適透析 ^f	X		
透析間体重増加 ^g	X	X	X
有害事象の確認	X	X	X

^a 血圧は血液透析前に測定した。心拍数及び血圧は、患者を仰臥位又は座位で少なくとも 5 分間楽な姿勢で安静にさせた後に 3 回ずつ測定した。

^b 来院 1 はドライウェイト及び透析前体重；その他の全ての来院時は、透析前体重。

^c 妊娠可能な女性患者のみから検体採取。

^d S-K 値測定用検体の採取：スクリーニング時は中央測定機関による透析前の値。

^e 血流量（mL/min）、透析時間（min）。

^f 標準化透析量及び／又は尿素除去率；最新の値を記録したが、この値は 5 週以内のものとした。

^g 今回の透析前体重から前回の透析後体重を引いたもの（kg）。

D9480C00006 試験の治験実施計画書 表 1 から一部改変

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

表 69 試験スケジュール（治療期間及び追跡調査期間）（D9480C00006 試験）

来院の詳細	割付																		投与終了	試験終了
来院	4	5	6	7	7.5	8	9	9.5	10	10.5	11	11.5	12	12.5	13	13.5	14	14.5	15	16
日目	1	3	5	8	10	12	15	17	22	24	29	31	36	38	43	45	50	52	57	71
曜日	月 ／ 火	水 ／ 木	金 ／ 土	月 ／ 火	水 ／ 木	金 ／ 土	月 ／ 火	水 ／ 木	月 ／ 火	水 ／ 木	月 ／ 火	水 ／ 木	月 ／ 火	水 ／ 木	月 ／ 火	水 ／ 木	月 ／ 火	水 ／ 木	月 ／ 火	±3
診察所見	X			X ^a			X ^a		X ^a								X ^a			X
バイタルサイン及び血圧 ^b	X			X			X		X		X		X		X		X			X
体重 ^c	X			X			X		X		X		X		X		X			X
安全性に関する臨床検査	X			X			X		X								X		X	X
血清 hCG による妊娠検査 ^d	X										X						X			
ECG				X							X									X
S-K 値の測定 ^e	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
選択基準／除外基準	X																			
無作為割付け	X																			
透析液中カリウム濃度処方	X	X	X	X		X	X		X		X		X		X		X		X	X
透析処方 ^f	X										X								X	
至適透析 ^g											X								X	
透析間体重増加 ^h	X										X								X	
治験薬の交付／回収	X ⁱ			X			X		X		X		X		X		X		X ^j	
用量調節の検討 ^k				X			X		X											
併用薬	X	X	X	X		X	X		X		X		X		X		X		X	X
有害事象の確認	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

^a 項目を絞った診察のみ。^b 血圧は血液透析前に測定した。心拍数及び血圧は、患者を仰臥位又は座位で少なくとも 5 分間楽な姿勢で安静にさせた後に 3 回ずつ測定した。^c 来院 1 はドライウェイト及び透析前体重；その他の全ての来院時は、透析前体重。^d 妊娠可能な女性患者のみから検体採取。

2.7.6 個々の試験のまとめ

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

- e S-K 値測定用検体の採取：中央測定機関による測定は、試験期間中の最大透析間隔後（月／火）の透析前後；i-STAT による測定は治療期間中の来院 4 及びそれ以降の用量検討来院時の最大透析間隔後（月／火）の透析前；試験期間中の表中の最小透析間隔後（水／木又は金／土）の透析前は中央測定機関による測定のみ。
- f 血流量（mL/min）、透析時間（min）。
- g 標準化透析量及び／又は尿素除去率；最新の値を記録したが、この値は 5 週以内のものとした。
- h 今回の透析前体重から前回の透析後体重を引いたもの（試験来院日の直前の透析時の測定値）（kg）。
- i 治験薬の回収は来院 4 では行わず、交付のみとした。
- j 治験薬の交付は投与終了時来院には行わず、治験薬の回収のみ実施した。
- k 用量調節は、最大透析間隔後に i-STAT により測定した S-K 値（透析前値）に基づき、治療期間の最初の 4 週間に週 1 回検討した。

D9480C00006 試験の治験実施計画書 表 2 から一部改変

2.7.6.2.4.1 症例の内訳

症例の内訳を表 70 に示す。

196 例が無作為割付けされ、このうち ZS 群の 1 例を除く 195 例（99.5%）が治験薬の投与を受けた。大部分の患者（95.9%）が試験を完了し、完了例の割合は投与群間で同程度であった（ZS 群 94.8%、プラセボ群 97.0%）。

大部分の患者（93.4%）が治験薬の投与を完了した。投与完了例の割合はプラセボ群（96.0%）と比較して ZS 群（90.7%）で低かったが、これは同意撤回による投与中止例の割合がプラセボ群（0%）と比較して ZS 群（3.1%）で高かったためと考えられた。

無作為割付けされた 196 例全てを最大の解析対象集団とし、治験薬投与を受けた 195 例全てを安全性解析対象集団とした（D9480C00006 試験の治験総括報告書 表 11.1.3 を参照）。

表 70 症例の内訳（D9480C00006 試験）

	Number (%) of subjects		
	ZS	Placebo	Total
Subjects enrolled ^a	NA	NA	443
Subjects randomised	97 (100)	99 (100)	196 (100)
Subjects randomised after re-screening	22 (22.7)	21 (21.2)	43 (21.9)
Subjects who were not randomised	NA	NA	247
Withdrawal by subject	NA	NA	5
Failure to meet randomisation criteria/screen failure	NA	NA	238
Other	NA	NA	4
Subjects who received treatment	96 (99.0)	99 (100)	195 (99.5)
Subjects who did not receive treatment	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Subjects who completed treatment	88 (90.7)	95 (96.0)	183 (93.4)
Subjects who discontinued treatment	8 (8.2)	4 (4.0)	12 (6.1)
Subject's decision	3 (3.1)	0	3 (1.5)
Adverse event	3 (3.1)	2 (2.0)	5 (2.6)
Severe non-compliance to protocol	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Other	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Subjects who completed the study	92 (94.8)	96 (97.0)	188 (95.9)
Subjects withdrawn from the study	5 (5.2)	3 (3.0)	8 (4.1)
Withdrawal by subject	2 (2.1)	0	2 (1.0)
Death	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Other	2 (2.1)	3 (3.0)	5 (2.6)

^a Informed consent received.

Percentages based on total number of subjects randomised.

NA not applicable

D9480C00006 試験の治験総括報告書 表 9 から引用

2.7.6.2.4.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 71 に示す。

最大の解析対象集団 196 例のうち、男性の割合は 58.7%、年齢の平均値（標準偏差）は 58.1（13.69）歳であった。大部分の患者が白人（52.0%）又はアジア人（33.7%）であった。体重の平均値は 71.0 kg、BMI の平均値は 26.8 kg/m²であった。

年齢の平均値がプラセボ群（60.4 歳）と比較して ZS 群（55.7 歳）でわずかに低かったことを除き、人口統計学的特性、血液透析歴、ベースラインの透析処方パラメータ、既往歴、並びに前治療薬及び併用薬（D9480C00006 試験の治験総括報告書 表 11.1.11、表 11.3.6.1、表 11.1.6、表 11.1.7、及び表 11.1.8 を参照）は投与群間で類似していた。

表 71 人口統計学的特性（最大の解析対象集団）（D9480C00006 試験）

Demographic/baseline characteristic		ZS (N=97)	Placebo (N=99)	Total (N=196)
Age (years)	n	97	99	196
	Mean	55.7	60.4	58.1
	SD	13.84	13.20	13.69
Age group (years), n (%)	18 to 50 years	31 (32.0)	21 (21.2)	52 (26.5)
	51 to 64 years	34 (35.1)	32 (32.3)	66 (33.7)
	65 to 84 years	32 (33.0)	45 (45.5)	77 (39.3)
	≥85 years	0	1 (1.0)	1 (0.5)
	Total	97 (100)	99 (100)	196 (100)
Sex, n (%)	Male	57 (58.8)	58 (58.6)	115 (58.7)
	Female	40 (41.2)	41 (41.4)	81 (41.3)
Race, n (%)	White	50 (51.5)	52 (52.5)	102 (52.0)
	Black or African American	11 (11.3)	8 (8.1)	19 (9.7)
	Asian	33 (34.0)	33 (33.3)	66 (33.7)
	American Indian or Alaska Native	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
	Other	2 (2.1)	4 (4.0)	6 (3.1)
Ethnic group, n (%)	Hispanic or Latino	12 (12.4)	14 (14.1)	26 (13.3)
	Not Hispanic or Latino	85 (87.6)	85 (85.9)	170 (86.7)
Ethnic population, n (%)	Asian (other than Chinese or Japanese)	6 (6.2)	7 (7.1)	13 (6.6)
	Chinese	1 (1.0)	0	1 (0.5)
	Japanese	28 (28.9)	28 (28.3)	56 (28.6)
	Other	60 (61.9)	64 (64.6)	124 (63.3)
	Not specified	2 (2.1)	0	2 (1.0)

Baseline weight refers to dry weight recorded at screening (Day -7).

N number of subjects in treatment group; n number of subjects summarised; SD standard deviation

D9480C00006 試験の治験総括報告書 表 12 から引用

2.7.6.2.4.3 有効性の評価

2.7.6.2.4.3.1 主要評価項目：最大透析間隔後の血清カリウム値の奏効例の割合

最大透析間隔後の S-K 値の奏効例の割合を表 72 に示す。

最大透析間隔後の S-K 値の奏効例の割合はプラセボ群（1.0%）と比較して ZS 群（41.2%）で統計学的に有意に高かった（ $P < 0.001$ ）。オッズ比（95% CI）は 68.77（10.85, 2810.85）であった。

S-K 値の欠測により非奏効例に分類された患者の影響を評価するための感度分析では、最大透析間隔後の S-K 値の奏効例の割合は ZS 群で 42.3%、プラセボ群で 2.0%であり、主要解析と同様

の結果 ($P < 0.001$) が得られた (D9480C00006 試験の治験総括報告書 表 11.2.1.2 を参照)。
オッズ比 (95% CI) は 35.51 (8.53, 309.48) であった。

表 72 最大透析間隔後の血清カリウム値の奏効例の割合 (最大の解析対象集団)
(D9480C00006 試験)

Group	n	Number (%) of subjects		Comparison between groups	
		Responders ^a	Non-responders	Odds ratio (95% CI)	p-value
ZS (N=97)	97	40 (41.2)	57 (58.8)	68.77 (10.85, 2810.85)	< 0.001
Placebo (N=99)	99	1 (1.0)	98 (99.0)		

^a Responders were defined as subjects who maintained a pre-dialysis S-K between 4.0 and 5.0 mmol/L on 3 out of 4 dialysis treatments following the LIDI during the evaluation period (last 4 weeks of the treatment period) and who did not receive rescue therapy during the evaluation period.

P-value obtained using a 2-sided Fisher's exact test. Placebo was the reference treatment. The p-value, and not CI for odds ratio, was used for the decision of rejection or acceptance of the null hypothesis.

LIDI long interdialytic interval; N number of subjects in treatment group; n number of subjects summarised; SD standard deviation

D9480C00006 試験の治験総括報告書 表 15 から引用

主要評価項目に認められた投与群間の差は、評価期間中の正常 S-K 値であった回数によることから、透析前の血清 S-K 値に対する ZS の効果を更に説明するため、2つの事後解析を実施した。

評価期間中の最大透析間隔来院時に正常カリウム範囲内であった回数の事後解析結果を表 73 に示す。

評価期間中の最大透析間隔来院時に 1、2、3、及び 4 回以上正常 S-K 値 (S-K 値が 4.0 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下と定義) であった患者の割合は、いずれもプラセボ群と比較して ZS 群で高く、ZS 群では 4 回以上正常 S-K 値であった患者は 23 例 (23.7%) であったが、プラセボ群には認められなかった。

表 73 評価期間中に透析前血清カリウム値が正常であった患者の割合 (最大の解析対象集団) (D9480C00006 試験)

Number of normokalaemic occasions	Number (%) of subjects ^a	
	ZS (N=97)	Placebo (N=99)
At least 1	76 (78.4)	26 (26.3)
At least 2	56 (57.7)	12 (12.1)
At least 3	40 (41.2)	1 (1.0)
At least 4	23 (23.7)	0

^a Percentages are calculated using the number of subjects in the respective treatment group (N).

Includes pre-dialysis S-K values obtained at LIDI visits in the evaluation period.

Pre-dialysis normokalaemia was defined as S-K between 4 and 5 mmol/L.

N number of subjects in treatment group

D9480C00006 試験の治験総括報告書 表 18 から引用

評価期間中の最大透析間隔来院時に 1、2、3、及び 4 回以上 S-K 値が 3.5 mmol/L 以上 5.5 mmol/L 以下であった患者割合を表 74 に示す。この S-K 値の範囲は、観察研究において血液

透析患者では 5.6 mmol/L を超える S-K 値が心臓血管死のリスクの増大を伴うと報告されたことから、よりリスクが低い S-K 値を評価できる範囲として選択した。

評価期間中に 1、2、3、及び 4 回以上 S-K 値が 3.5 mmol/L 以上 5.5 mmol/L 以下であった患者の割合は、一貫して ZS 群が高く、ZS 群では 4 回以上 S-K 値が 3.5 mmol/L 以上 5.5 mmol/L 以下であった患者は 50 例（51.5%）であったが、プラセボ群は 5 例（5.1%）であった。

表 74 評価期間中に透析前血清カリウム値が 3.5 mmol/L 以上 5.5 mmol/L 以下であった患者の割合（最大の解析対象集団）（D9480C00006 試験）

Number of occasions S-K was between 3.5 and 5.5 mmol/L	Number (%) of subjects ^a	
	ZS (N=97)	Placebo (N=99)
At least 1	92 (94.8)	67 (67.7)
At least 2	84 (86.6)	35 (35.4)
At least 3	68 (70.1)	21 (21.2)
At least 4	50 (51.5)	5 (5.1)

^a Percentages are calculated using the number of subjects in the respective treatment group (N).

Includes pre-dialysis S-K values obtained at LIDI visits in the evaluation period.

N = number of subjects in treatment group

D9480C00006 試験の治験総括報告書 表 19 から引用

2.7.6.2.4.3.2 副次評価項目：レスキュー治療を受けた患者の割合

レスキュー治療を受けた患者の割合を表 75 に示す。

治療期間中にレスキュー治療を受けた患者の割合は低く（3.6%）、ZS 群（2.1%）とプラセボ群（5.1%）で同程度であった。

表 75 レスキュー治療の要約（最大の解析対象集団）（D9480C00006 試験）

Study period ^a	Subjects requiring rescue therapy	Number (%) of subjects		
		ZS (N=97)	Placebo (N=99)	Total (N=196)
Treatment – overall	Subjects requiring rescue therapy	2 (2.1)	5 (5.1)	7 (3.6)
	Sodium polystyrene sulfonate	0	3 (3.0)	3 (1.5)
	Calcium polystyrene sulfonate	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
	Dialysis	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
	Calcium gluconate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
	Insulin	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
	Furosemide	0	1 (1.0)	1 (0.5)
	Salbutamol	0	1 (1.0)	1 (0.5)

表 75 レスキュー治療の要約（最大の解析対象集団）（D9480C00006 試験）

Study period ^a	Subjects requiring rescue therapy	Number (%) of subjects		
		ZS (N=97)	Placebo (N=99)	Total (N=196)
Treatment – dose adjustment	Subjects requiring rescue therapy	1 (1.0)	5 (5.1)	6 (3.1)
	Sodium polystyrene sulfonate	0	3 (3.0)	3 (1.5)
	Dialysis	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
	Calcium gluconate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
	Insulin	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
	Calcium polystyrene sulfonate	0	1 (1.0)	1 (0.5)
	Furosemide	0	1 (1.0)	1 (0.5)
	Salbutamol	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Treatment – evaluation	Subjects requiring rescue therapy	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
	Calcium polystyrene sulfonate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
	Sodium polystyrene sulfonate	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Follow-up	Subjects requiring rescue therapy	0	1 (1.0)	1 (0.5)
	Calcium gluconate	0	1 (1.0)	1 (0.5)
	Dialysis	0	1 (1.0)	1 (0.5)

^a Study period defined using the date of the adverse event requiring rescue therapy.

N number of subjects in treatment group

D9480C00006 試験の治験総括報告書 表 20 から引用

2.7.6.2.4.3.3 探索的評価項目：透析液中カリウム濃度を増加することができた患者の割合

透析液中カリウム濃度を増加することができた患者の割合を表 76 に示す。

いずれの投与群も透析液中カリウム濃度を増加することができた患者の割合は低かった（ZS 群 2.3%、プラセボ群 1.1%）。

表 76 透析液中カリウム濃度を増加することができた患者の割合（最大の解析対象集団）（D9480C00006 試験）

Group	n	Number (%) of subjects		Comparison between groups	
		Increased	Not increased	Odds ratio (95% CI)	p-value
ZS (N=97)	87	2 (2.3)	85 (97.7)	2.19 (0.11, 130.46)	0.609
Placebo (N=99)	94	1 (1.1)	93 (98.9)		

An increase in dialysate K concentration was defined as an increase at the end of treatment (Visit 15) compared to baseline (Visit 1 [Day -7]). Subjects with a missing baseline dialysate K concentration were not included in this analysis, therefore, percentage of subjects was calculated using the number of subjects analysed (n). Subjects with a missing end of treatment (Visit 15) dialysate K concentration were defined using their most recent non-missing value.

P-value obtained using a 2-sided Fisher's exact test. Placebo was the reference treatment. The p-value, and not CI for odds ratio, was used for the decision of rejection or acceptance of the null hypothesis.

N number of subjects in treatment group; n number of subjects summarised

D9480C00006 試験の治験総括報告書 表 21 から引用

2.7.6.2.4.3.4 その他の評価項目

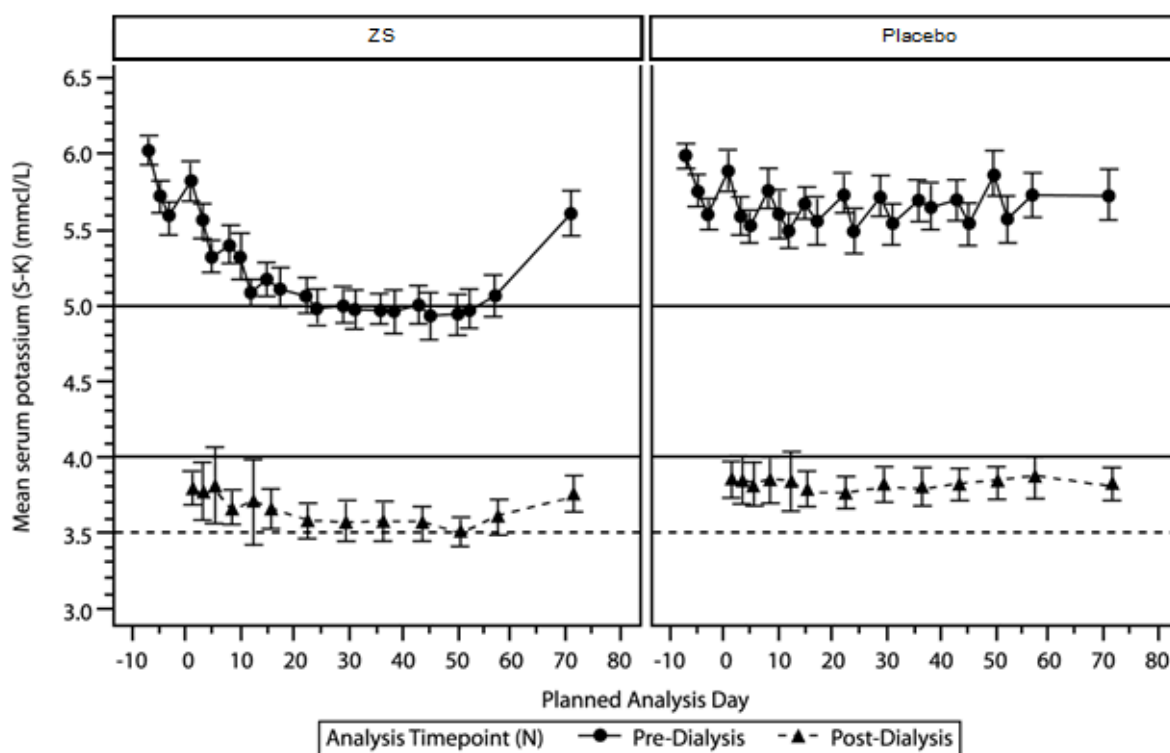
2.7.6.2.4.3.4.1 血清カリウム値の推移

透析前及び透析後それぞれの S-K 値の推移を図 13 に示す。

来院 4（割付け時）の透析前の S-K 値の平均値は ZS 群（5.83 mmol/L）とプラセボ群（5.89 mmol/L）で同程度であった（D9480C00006 試験の治験総括報告書 表 11.2.1.4 を参照）。評価期間中の透析前の S-K 値の平均値はプラセボ群（5.54～5.87 mmol/L）と比較して ZS 群（4.94～5.07 mmol/L）が低かった。

来院 4（割付け時）の透析後の S-K 値の平均値は ZS 群（3.80 mmol/L）とプラセボ群（3.85 mmol/L）で同程度であった。用量調節期間中の透析後の S-K 値の平均値は ZS 群で 3.59～3.71 mmol/L、プラセボ群で 3.78～3.86 mmol/L、評価期間中の透析後の S-K 値の平均値は ZS 群で 3.51～3.62 mmol/L、プラセボ群で 3.81～3.88 mmol/L であり、いずれも ZS 群がわずかに低かった。

図 13 測定時点ごとの血清カリウム値の平均値の推移（最大の解析対象集団）
（D9480C00006 試験）



Error bars displayed as $2 \times$ standard deviations of the mean.

Solid horizontal lines represent the upper and lower limits of normal pre-dialysis S-K levels. Dashed horizontal line represents threshold for hypokalaemia (ie, <3.5 mmol/L).

D9480C00006 試験の治験総括報告書 図 2 から引用

2.7.6.2.4.3.4.2 血清カリウム値の透析前後の差の推移

S-K 値の透析前後の差を来院ごとに表 77 に示す。

来院 4（割付け時）の S-K 値の透析前後の差の平均値は ZS 群（2.01 mmol/L）とプラセボ群（2.06 mmol/L）で同程度であった。来院 9～来院 15（投与終了時）の S-K 値の透析前後の差の平均値はプラセボ群（1.88～2.01 mmol/L）と比較して ZS 群（1.37～1.52 mmol/L）が低かった。来院 16（試験終了時）の S-K 値の透析前後の差の平均値は ZS 群（1.89 mmol/L）とプラセボ群（1.92 mmol/L）で同程度であった。

表 77 血清カリウム値の透析前後の差の要約（最大の解析対象集団）（D9480C00006 試験）

	Summary statistic	ZS (N=97)	Placebo (N=99)
Visit 4 (Day 1)	n	80	85
	Mean	2.01	2.06
	SD	0.697	0.660
Visit 7 (Day 8)	n	87	84
	Mean	1.73	1.89
	SD	0.706	0.906
Visit 9 (Day 15)	n	88	86
	Mean	1.52	1.89
	SD	0.744	0.641
Visit 10 (Day 22)	n	91	86
	Mean	1.49	1.98
	SD	0.740	0.732
Visit 11 (Day 29)	n	92	88
	Mean	1.41	1.88
	SD	0.799	0.731
Visit 12 (Day 36)	n	86	86
	Mean	1.37	1.90
	SD	0.738	0.765
Visit 13 (Day 43)	n	90	88
	Mean	1.46	1.88
	SD	0.614	0.784
Visit 14 (Day 50)	n	88	88
	Mean	1.42	2.01
	SD	0.684	0.742
Visit 15 (Day 57)	n	81	88
	Mean	1.46	1.89
	SD	0.624	0.901
Visit 16 (Day 71)	n	84	90
	Mean	1.89	1.92
	SD	0.706	0.820

K shift was defined as the difference between the pre-dialysis S-K level and the post-dialysis S-K level.

Visit 4 was randomisation. Visits 7 to 11 were the dose-adjustment treatment period. Visits 12 to 15 were the evaluation treatment period. Visit 15 was the end of treatment. Visit 16 was the end of study.

N number of subjects in treatment group; n number of subjects summarised; SD standard deviation

D9480C00006 試験の治験総括報告書 表 22 から引用

2.7.6.2.4.3.4.3 透析前の血清カリウム値と透析液中カリウム濃度の差の推移

透析前の S-K 値と透析液中カリウム濃度の差を来院ごとに表 78 に示す。

来院 4（割付け時）の透析前の S-K 値と透析液中カリウム濃度の差の平均値は ZS 群（3.61 mmol/L）とプラセボ群（3.66 mmol/L）で同程度であった。来院 8～来院 15（投与終了時）の透析前の S-K 値と透析液中カリウム濃度の差の平均値はプラセボ群（3.26～3.62 mmol/L）と比較して ZS 群（2.66～2.92 mmol/L）が低かった。来院 16（試験終了時）の透析前の S-K 値と透析液中カリウム濃度の差の平均値は ZS 群（3.38 mmol/L）とプラセボ群（3.54 mmol/L）で同程度であった。

表 78 透析前の血清カリウム値と透析液中カリウム濃度の差の要約（最大の解析対象集団）（D9480C00006 試験）

	Summary statistic	ZS (N=97)	Placebo (N=99)
Visit 4 (Day 1) ^a	n	81	86
	Mean	3.61	3.66
	SD	0.721	0.645
Visit 5 (Day 3)	n	91	94
	Mean	3.31	3.33
	SD	0.657	0.680
Visit 6 (Day 5)	n	90	89
	Mean	3.06	3.31
	SD	0.628	0.576
Visit 7 (Day 8) ^a	n	89	86
	Mean	3.12	3.49
	SD	0.752	0.711
Visit 8 (Day 12)	n	92	94
	Mean	2.81	3.26
	SD	0.654	0.665
Visit 9 (Day 15) ^a	n	90	87
	Mean	2.92	3.43
	SD	0.724	0.648
Visit 10 (Day 22) ^a	n	93	89
	Mean	2.80	3.50
	SD	0.712	0.836
Visit 11 (Day 29) ^a	n	92	88
	Mean	2.74	3.48
	SD	0.763	0.727
Visit 12 ^a (Day 36)	n	88	86
	Mean	2.66	3.45
	SD	0.740	0.706
Visit 13 (Day 43) ^a	n	90	88
	Mean	2.74	3.45
	SD	0.762	0.598

表 78 透析前の血清カリウム値と透析液中カリウム濃度の差の要約（最大の解析対象集団）（D9480C00006 試験）

	Summary statistic	ZS (N=97)	Placebo (N=99)
Visit 14 (Day 50) ^a	n	90	90
	Mean	2.66	3.62
	SD	0.767	0.740
Visit 15 (Day 57) ^a	n	82	89
	Mean	2.78	3.52
	SD	0.755	0.730
Visit 16 (Day 71)	n	86	91
	Mean	3.38	3.54
	SD	0.763	0.850

^a LIDI visit.

K gradient was defined as the difference between the pre-dialysis S-K level and the dialysate K concentration.

Visit 4 was randomisation. Visits 7 to 11 were the dose-adjustment treatment period. Visits 12 to 15 were the evaluation treatment period. Visit 15 was the end of treatment. Visit 16 was the end of study.

LIDI long interdialytic interval; N number of subjects in treatment group; n number of subjects summarised; SD standard deviation

D9480C00006 試験の治験総括報告書 表 23 から引用

2.7.6.2.4.4 安全性の評価

2.7.6.2.4.4.1 曝露量

治験薬の曝露期間を表 79 に、用量調節期間中の治験薬の用量を表 80 に示す。

治験薬の曝露期間の平均値は治療期間全体で 52.8 日、用量調節期間で 26.2 日、評価期間で 26.8 日であり、用量調節期間と評価期間で同程度であった。治療期間、用量調節期間、及び評価期間の治験薬の曝露期間の平均値は投与群間で同程度であった。

用量調節期間（来院 10 [投与 22 日目]）の ZS の用量は 5 g が 36.7%、10 g が 43.3%、15 g が 18.9%であった。

表 79 治験薬の曝露期間（安全性解析対象集団）（D9480C00006 試験）

Characteristic	Statistic	ZS	Placebo	Total
Duration of exposure (days) – overall treatment period	n	96	99	195
	Mean	52.0	53.5	52.8
	SD	11.56	7.58	9.75
	Minimum	1	10	1
	1st quartile	55.0	55.0	55.0
	Median	55.0	55.0	55.0
	3rd quartile	55.0	55.0	55.0
	Maximum	69	56	69
	Total exposure (days)	4989	5301	10290
Duration of exposure (days) – dose adjustment period	n	96	99	195
	Mean	25.8	26.5	26.2
	SD	4.81	2.80	3.93
	Minimum	1	10	1
	1st quartile	27.0	27.0	27.0
	Median	27.0	27.0	27.0
	3rd quartile	27.0	27.0	27.0
	Maximum	27	32	32
	Total exposure (days)	2478	2625	5103
Duration of exposure (days) – evaluation period	n	90	96	186
	Mean	26.8	26.7	26.8
	SD	2.47	1.67	2.10
	Minimum	10	13	10
	1st quartile	27.0	27.0	27.0
	Median	27.0	27.0	27.0
	3rd quartile	27.0	27.0	27.0
	Maximum	41	27	41
	Total exposure (days)	2414	2563	4977

Exposure per subject is defined as the number of days between the first and the last dose of ZS or placebo + 1 day.

N number of subjects in treatment group; n number of subjects included in analysis; SD standard deviation.

D9480C00006 試験の治験総括報告書 表 24 から引用

表 80 用量調節期間中の治験薬の用量（安全性解析対象集団）（D9480C00006 試験）

Visit	Dose	ZS (N=96)	Placebo (N=90)
Visit 4 (Day 1)	n	90	99
	5 g	90 (100)	99 (100)
	10 g	0	0
	15 g	0	0
	Not dosed	6	0
Visit 7 (Day 8)	n	91	98
	5 g	49 (53.8)	25 (25.5)
	10 g	41 (45.1)	73 (74.5)
	15 g	0	0
	Not dosed	6	1
Visit 9 (Day 15)	n	91	92
	5 g	38 (41.8)	9 (9.8)
	10 g	39 (42.9)	24 (26.1)
	15 g	13 (14.3)	59 (64.1)
	Not dosed	6	7
Visit 10 (Day 22)	n	90	95
	5 g	33 (36.7)	8 (8.4)
	10 g	39 (43.3)	8 (8.4)
	15 g	17 (18.9)	79 (83.2)
	Not dosed	7	4

Only the initial dosing (Visit 4) and subsequent dose adjustment visits (7, 9, 10) are presented.

Visits were defined as follows: Visit 4 = randomisation, Visits 7-11 = treatment period (dose adjustment).

Doses were provided as follows: 5 g = 1 sachet, 10 g = 2 sachets, 15 g = 3 sachets.

“Not dosed” represents subjects who have discontinued, have a drug interruption, or have a zero dose.

Percentages (shown in parenthesis) were calculated from subjects analysed at each visit (within each treatment group).

N = number of subjects in treatment group; n = number of subjects included in analysis

D9480C00006 試験の治験総括報告書 表 25 から引用

2.7.6.2.4.4.2 有害事象

有害事象の要約を表 81 に示す。

安全性解析対象集団（195 例）において、有害事象は ZS 群で 40 例（41.7%）、プラセボ群で 46 例（46.5%）に認められ、発現率は投与群間で同程度であった。このうち、治験薬と関連ありと判断された有害事象は ZS 群 7 例（7.3%）、プラセボ群 7 例（7.1%）であった。

ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった（D9480C00006 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.4 を参照）。重度の有害事象は ZS 群で 3 例（壊疽及び末梢動脈閉塞性疾患が 1 例、胃腸出血が 1 例、狭心症が 1 例）、プラセボ群で 1 例（胃腸出血 2 件）に認められ、いずれも重篤であった。また、ZS 群の重度の胃腸出血は、治験薬の投与中止に至った有害事象でもあった。

重篤な有害事象の発現率は低く、投与群間で同程度であった（ZS 群 7.3%、プラセボ群 8.1%）。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率も低かった（ZS 群 4.2%、プラセボ群 2.0%）。死亡に至った有害事象は ZS 群で 1 例（1.0%）に認められた。

表 81 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（D9480C00006 試験）

AE category	Number (%) of subjects ^a	
	ZS (N=96)	Placebo (N=99)
Any AE	40 (41.7)	46 (46.5)
Any AE with outcome = death	1 (1.0)	0
Any SAE (including events with outcome = death)	7 (7.3)	8 (8.1)
Any DAE	4 (4.2)	2 (2.0)

^a Subjects with multiple events in the same category were counted only once in that category.

Subjects with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

The table includes adverse events that occurred during the treatment period or follow-up period.

Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

AE adverse event; DAE AE leading to discontinuation of investigational product; N Number of subjects in treatment group; SAE serious adverse event

D9480C00006 試験の治験総括報告書 表 26 から引用

有害事象の発現状況を表 82 に示す。

最も高頻度に発現した SOC 別有害事象は、ZS 群、プラセボ群いずれも胃腸障害（ZS 群 15 例 [15.6%]、プラセボ群 15 例 [15.2%]）であった。最も高頻度に発現した胃腸障害は ZS 群、プラセボ群いずれも便秘及び下痢であり、これらの事象の発現率は投与群間で同程度であった。

表 82 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（D9480C00006 試験）

System organ class/preferred term	ZS (N=96) Number (%) of subjects ^a	Placebo (N=99) Number (%) of subjects ^a
Subjects with any AE	40 (41.7)	46 (46.5)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	10 (10.4)	9 (9.1)
Bacteraemia (菌血症)	0	1 (1.0)
Bronchitis (気管支炎)	0	1 (1.0)
Ear infection (耳感染)	1 (1.0)	0
Gangrene (壊疽)	1 (1.0)	0
Gastroenteritis viral (ウイルス性胃腸炎)	1 (1.0)	0
Hordeolum (麦粒腫)	2 (2.1)	0
Lower respiratory tract infection (下気道感染)	1 (1.0)	0
Nasopharyngitis (上咽頭炎)	3 (3.1)	5 (5.1)
Periodontitis (歯周炎)	1 (1.0)	0
Pneumonia (肺炎)	0	1 (1.0)
Respiratory tract infection viral (ウイルス性気道感染)	1 (1.0)	0
Tracheobronchitis (気管気管支炎)	1 (1.0)	0
Vascular device infection (血管デバイス感染)	0	1 (1.0)
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	1 (1.0)	1 (1.0)
Anaemia (貧血)	1 (1.0)	0
Nephrogenic anaemia (腎性貧血)	0	1 (1.0)
Immune system disorders (免疫系障害)	1 (1.0)	0
Seasonal allergy (季節性アレルギー)	1 (1.0)	0
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	2 (2.1)	8 (8.1)
Fluid overload (水分過負荷)	0	2 (2.0)
Hyperkalaemia (高カリウム血症)	2 (2.1)	6 (6.1)
Hypocalcaemia (低カルシウム血症)	0	1 (1.0)
Psychiatric disorders (精神障害)	0	1 (1.0)
Anxiety (不安)	0	1 (1.0)
Nervous system disorders (神経系障害)	5 (5.2)	7 (7.1)
Amputation stump pain (断端痛)	0	1 (1.0)
Dizziness (浮動性めまい)	1 (1.0)	4 (4.0)
Headache (頭痛)	3 (3.1)	2 (2.0)
Hypoaesthesia (感覚鈍麻)	0	1 (1.0)
Restless legs syndrome (下肢静止不能症候群)	1 (1.0)	0
Somnolence (傾眠)	0	1 (1.0)
Syncope (失神)	1 (1.0)	0
Tremor (振戦)	0	1 (1.0)

表 82 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（D9480C00006 試験）

System organ class/preferred term	ZS (N=96) Number (%) of subjects ^a	Placebo (N=99) Number (%) of subjects ^a
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	0	2 (2.0)
Ear haemorrhage (耳出血)	0	1 (1.0)
Vertigo (回転性めまい)	0	1 (1.0)
Cardiac disorders (心臓障害)	2 (2.1)	2 (2.0)
Angina pectoris (狭心症)	2 (2.1)	0
Atrial fibrillation (心房細動)	0	1 (1.0)
Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	0	1 (1.0)
Palpitations (動悸)	0	1 (1.0)
Supraventricular extrasystoles (上室性期外収縮)	0	1 (1.0)
Vascular disorders (血管障害)	2 (2.1)	3 (3.0)
Hypertension (高血圧)	1 (1.0)	1 (1.0)
Internal haemorrhage (内出血)	0	1 (1.0)
Peripheral arterial occlusive disease (末梢動脈閉塞性疾患)	1 (1.0)	0
Subclavian vein stenosis (鎖骨下静脈狭窄)	0	1 (1.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	4 (4.2)	4 (4.0)
Asthma (喘息)	1 (1.0)	0
Cough (咳嗽)	2 (2.1)	0
Dyspnoea (呼吸困難)	1 (1.0)	3 (3.0)
Haemoptysis (喀血)	0	1 (1.0)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	15 (15.6)	15 (15.2)
Abdominal discomfort (腹部不快感)	1 (1.0)	1 (1.0)
Abdominal distension (腹部膨満)	0	1 (1.0)
Abdominal tenderness (腹部圧痛)	0	1 (1.0)
Constipation (便秘)	4 (4.2)	3 (3.0)
Diarrhoea (下痢)	4 (4.2)	6 (6.1)
Dry mouth (口内乾燥)	1 (1.0)	0
Dyspepsia (消化不良)	1 (1.0)	0
Faeces soft (軟便)	0	1 (1.0)
Gastric ulcer (胃潰瘍)	1 (1.0)	0
Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	1 (1.0)	1 (1.0)
Hypoaesthesia oral (口の感覚鈍麻)	1 (1.0)	0
Nausea (悪心)	3 (3.1)	0
Pancreatitis chronic (慢性膵炎)	0	1 (1.0)
Small intestinal obstruction (小腸閉塞)	1 (1.0)	0
Vomiting (嘔吐)	1 (1.0)	2 (2.0)

表 82 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（D9480C00006 試験）

System organ class/preferred term	ZS (N=96) Number (%) of subjects ^a	Placebo (N=99) Number (%) of subjects ^a
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	2 (2.1)	6 (6.1)
Angioedema (血管浮腫)	1 (1.0)	0
Haemorrhage subcutaneous (皮下出血)	0	2 (2.0)
Pruritus (そう痒症)	1 (1.0)	3 (3.0)
Rash (発疹)	0	1 (1.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	6 (6.3)	6 (6.1)
Arthralgia (関節痛)	0	1 (1.0)
Back pain (背部痛)	0	1 (1.0)
Muscle haemorrhage (筋肉内出血)	1 (1.0)	0
Muscle spasms (筋痙縮)	2 (2.1)	2 (2.0)
Musculoskeletal pain (筋骨格痛)	0	1 (1.0)
Myalgia (筋肉痛)	0	1 (1.0)
Nodal osteoarthritis (結節性変形性関節症)	1 (1.0)	0
Osteoarthritis (変形性関節症)	1 (1.0)	0
Pain in jaw (顎痛)	1 (1.0)	0
Trigger finger (弾発指)	1 (1.0)	0
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	8 (8.3)	5 (5.1)
Asthenia (無力症)	1 (1.0)	1 (1.0)
Catheter site pruritus (カテーテル留置部位そう痒感)	0	1 (1.0)
Chest discomfort (胸部不快感)	2 (2.1)	0
Crepitations (捻髪音)	0	1 (1.0)
Face oedema (顔面浮腫)	1 (1.0)	0
Malaise (倦怠感)	2 (2.1)	0
Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛)	2 (2.1)	0
Pain (疼痛)	0	1 (1.0)
Peripheral swelling (末梢腫脹)	0	1 (1.0)
Puncture site reaction (穿刺部位反応)	1 (1.0)	0
Investigations (臨床検査)	4 (4.2)	0
Alanine aminotransferase increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)	1 (1.0)	0
Aspartate aminotransferase increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加)	1 (1.0)	0
Blood pressure decreased (血圧低下)	1 (1.0)	0
Heart rate increased (心拍数増加)	1 (1.0)	0

表 82 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（D9480C00006 試験）

System organ class/preferred term	ZS (N=96) Number (%) of subjects ^a	Placebo (N=99) Number (%) of subjects ^a
QRS axis abnormal (QRS 軸異常)	1 (1.0)	0
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	4 (4.2)	13 (13.1)
Arteriovenous fistula occlusion (動静脈瘻閉塞)	1 (1.0)	1 (1.0)
Arteriovenous fistula site complication (動静脈瘻部位合併症)	0	1 (1.0)
Contusion (挫傷)	0	2 (2.0)
Fall (転倒)	0	3 (3.0)
Procedural hypotension (処置による低血圧)	1 (1.0)	2 (2.0)
Rib fracture (肋骨骨折)	1 (1.0)	0
Shunt stenosis (シャント狭窄)	1 (1.0)	3 (3.0)
Vascular access site haemorrhage (血管確保部位出血)	0	1 (1.0)
Vascular access site occlusion (血管確保部位閉塞)	0	1 (1.0)

^a Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetically for preferred term.

Subjects with multiple events in the same preferred term were counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once for each system organ class/preferred term.

The table includes AEs that occurred during the treatment period or follow-up period.

Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

System organ class and preferred terms were defined per MedDRA version 21.0.

AE adverse event; N number of subjects in treatment group

D9480C00006 試験の治験総括報告書 表 27 から引用

治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現状況を表 83 に示す。

治験薬と関連ありと判断された有害事象は ZS 群で 7 例（7.3%）、プラセボ群で 7 例（7.1%）に認められた。最も高頻度に発現した治験薬と関連ありと判断された有害事象は便秘（ZS 群 2 例 [2.1%]、プラセボ群 1 例 [1.0%]）及び下痢（ZS 群 1 例 [1.0%]、プラセボ群 3 例 [3.0%]）であった。

表 83 治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）
（D9480C00006 試験）

Preferred term ^b	Number (%) of subjects ^a	
	ZS (N=96)	Placebo (N=99)
Subjects with any AE ^c	7 (7.3)	7 (7.1)
Abdominal discomfort (腹部不快感)	0	1 (1.0)
Constipation (便秘)	2 (2.1)	1 (1.0)
Diarrhoea (下痢)	1 (1.0)	3 (3.0)
Headache (頭痛)	1 (1.0)	0
Heart rate increased (心拍数増加)	1 (1.0)	0
Hypertension (高血圧)	1 (1.0)	0
Hypoaesthesia oral (口の感覚鈍麻)	1 (1.0)	0
Muscle spasms (筋痙縮)	0	1 (1.0)
Nausea (悪心)	1 (1.0)	0
Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛)	1 (1.0)	0
Palpitations (動悸)	0	1 (1.0)
Peripheral swelling (末梢腫脹)	0	1 (1.0)
Rash (発疹)	0	1 (1.0)

^a Each subject is represented by the maximum reported causality for each preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.

^b Each subject is counted only once within each treatment group in this overall summary.

^c Sorted alphabetically for preferred term.

The table includes AEs that occurred during the treatment period or follow-up period.

MedDRA version 21.0.

AE = adverse event; N=Number of subjects in treatment group.

D9480C00006 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.5 から引用

2.7.6.2.4.4.3 死亡

死亡に至った有害事象の発現状況を表 84 に示す。

死亡に至った有害事象として、末梢動脈閉塞性疾患が ZS 群で 1 例（1.0%）に認められた。当該患者（患者 ████████）は評価期間中 ZS 5 g の投与を受け、追跡調査期間中（治験薬投与開始 69 日後）に重篤な有害事象である末梢動脈閉塞性疾患を発現した（D9480C00006 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.8 を参照）。患者は治験薬投与開始 53 日後に重篤な有害事象である壊疽も併発していた（D9480C00006 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.11 を参照）。両下肢切断が実施されたが、患者は手術の 2 日後（ZS の最終投与 22 日後）に死亡した。末梢動脈閉塞性疾患は治験薬と関連なしと判断された。本事象は治験薬投与終了後の追跡調査期間中に発現していたが、治験責任医師等により治験薬の投与中止に至った有害事象として報告された（D9480C00006 試験の治験総括報告書 付録 12.2.5.1 及び付録 12.2.7.1 を参照）。

表 84 死亡に至った有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（D9480C00006 試験）

System organ class/Preferred term	Number (%) of subjects ^a	
	ZS (N=96)	Placebo (N=99)
Subjects with AE with outcome of death	1 (1.0)	0
Vascular disorders (血管障害)	1 (1.0)	0
Peripheral arterial occlusive disease (末梢動脈閉塞性疾患)	1 (1.0)	0

^a Number (%) of subjects with AE with outcome of death, sorted by international order for system organ class and alphabetically for preferred term.

Subjects with multiple events in the same preferred term were counted only once in that preferred term.

Subjects with events in more than 1 preferred term were counted once in each of those preferred terms.

The table includes AEs that occurred during the treatment period or follow-up period.

Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

MedDRA version 21.0.

AE adverse event

D9480C00006 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.7 から引用

2.7.6.2.4.4.4 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現状況を表 85 に示す。

重篤な有害事象の発現率は低く（ZS 群 7.3%、プラセボ群 8.1%）、投与群間で同程度であった。重篤な有害事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された（D9480C00006 試験の治験総括報告書表 11.3.2.11 を参照）。

表 85 重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（D9480C00006 試験）

System organ class/Preferred term	Number (%) of subjects ^a	
	ZS (N=96)	Placebo (N=99)
Subjects with any SAE	7 (7.3)	8 (8.1)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	2 (2.1)	2 (2.0)
Bacteraemia (菌血症)	0	1 (1.0)
Gangrene (壊疽)	1 (1.0)	0
Gastroenteritis viral (ウイルス性胃腸炎)	1 (1.0)	0
Vascular device infection (血管デバイス感染)	0	1 (1.0)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	1 (1.0)	4 (4.0)
Fluid overload (水分過負荷)	0	2 (2.0)
Hyperkalaemia (高カリウム血症)	1 (1.0)	3 (3.0)
Cardiac disorders (心臓障害)	2 (2.1)	1 (1.0)
Angina pectoris (狭心症)	2 (2.1)	0
Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	0	1 (1.0)
Vascular disorders (血管障害)	1 (1.0)	0
Peripheral arterial occlusive disease (末梢動脈閉塞性疾患)	1 (1.0)	0
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	2 (2.1)	1 (1.0)
Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	1 (1.0)	1 (1.0)
Small intestinal obstruction (小腸閉塞)	1 (1.0)	0
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	1 (1.0)	2 (2.0)
Arteriovenous fistula occlusion (動静脈瘻閉塞)	1 (1.0)	0
Arteriovenous fistula site complication (動静脈瘻部位合併症)	0	1 (1.0)
Fall (転倒)	0	1 (1.0)

^a Number (%) of subjects with an SAE, sorted on international order for system organ class and alphabetically for preferred term.

Subjects with multiple SAEs are counted once for each system organ class/preferred term.

The table includes AEs that occurred during the treatment period or follow-up period.

System organ class and preferred terms defined per MedDRA version 21.0.

SAE serious adverse event

D9480C00006 試験の治験総括報告書 表 30 から引用

2.7.6.2.4.4.5 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況を表 86 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は ZS 群 4.2%、プラセボ群 2.0%であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、プラセボ群の下痢及び末梢腫脹（各 1 例）は治験薬と関連ありと判断された（D9480C00006 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.13 を参照）。末梢動脈閉塞性疾患（1 例）は治験薬の投与中止に至った有害事象として報告されたが、実際は治験薬最終投与 22 日後に発現していた（D9480C00006 試験の治験総括報告書 表 31 を参照）。

治験薬の投与中止に至った高カリウム血症が ZS 群で 1 例（1.0%）に認められた。本事象は重篤で、重症度は中等度であり、治験薬と関連なしと判断された。本事象は投与 5 日目（用量調節期間）に発現し、3 日間持続した（D9480C00006 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.13 及び付録 12.2.7.1 を参照）。

治験薬の投与中止に至った浮腫関連の有害事象（末梢腫脹）がプラセボ群で 1 例（1.0%）に認められた。本事象は非重篤で、重症度は中等度であり、治験薬と関連ありと判断された。本事象は投与 12 日目（用量調節期間）に発現し、2 日間持続した（D9480C00006 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.13 及び付録 12.2.7.1 を参照）。

表 86 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）
（D9480C00006 試験）

System organ class/Preferred term	Number (%) of subjects ^a	
	ZS (N=96)	Placebo (N=99)
Subjects with any AE leading to discontinuation of IP ^b	4 (4.2)	2 (2.0)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	1 (1.0)	0
Hyperkalaemia (高カリウム血症)	1 (1.0)	0
Vascular disorders (血管障害)	1 (1.0)	0
Peripheral arterial occlusive disease (末梢動脈閉塞性疾患)	1 (1.0)	0
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	2 (2.1)	1 (1.0)
Diarrhoea (下痢)	0	1 (1.0)
Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	1 (1.0)	0
Small intestinal obstruction (小腸閉塞)	1 (1.0)	0
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	0	1 (1.0)
Peripheral swelling (末梢腫脹)	0	1 (1.0)

^a Number (%) of subjects with an AE leading to discontinuation of IP, sorted by international order for system organ class and alphabetically for preferred term.

^b Action taken is drug permanently discontinued.

Subjects with multiple AEs leading to discontinuation are counted once for each system organ class/preferred term.

The table includes AEs that occurred during the treatment period or follow-up period.

System organ class and preferred terms defined per MedDRA version 21.0.

AE adverse event; IP investigational product

D9480C00006 試験の治験総括報告書 表 32 から引用

2.7.6.2.4.4.6 臨床検査値

血液学的検査では、ヘモグロビン、好酸球数、好塩基球数、リンパ球数、単球数、好中球数、白血球数、及び血小板数のベースラインからの平均変化量について、臨床的に重要な傾向は認められなかった（D9480C00006 試験の治験総括報告書 表 11.3.3.1 を参照）。

生化学検査では、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ、アルブミン、Ca、Na、クロール、リン酸、及び Mg のベースラインからの平均変化量について、臨床的に重要な傾向は認められなかった（D9480C00006 試験の治験総括報告書 表 11.3.3.1 を参照）。重

炭酸塩の平均値はプラセボ群と比較して ZS 群が数値的に高かったが、ベースラインからの平均変化量は ZS 群では 0～0.8 mmol/L、プラセボ群では -0.2～-0.6 mmol/L といずれも小さく、ばらつきが大きかった（D9480C00006 試験の治験総括報告書 表 34 を参照）。

Hy's law の基準に該当した患者は認められなかった（D9480C00006 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1 を参照）。

透析前の低カリウム血症（S-K 値 3.5 mmol/L 未満と定義）が ZS 群、プラセボ群それぞれ 5 例に認められた（D9480C00006 試験の治験総括報告書 付録 12.2.11 を参照）。

このうち、透析前の重度の低カリウム血症（S-K 値 2.7 mmol/L 未満と定義）が ZS 群で 2 例（いずれも S-K 値 2.2 mmol/L）に認められた（D9480C00006 試験の治験総括報告書 付録 12.2.6.1 を参照）。これらの患者では低カリウム血症に伴う有害事象は認められなかった。重度の低カリウム血症前後の来院時の S-K 値はいずれも正常範囲内であった。プラセボ群で、追跡調査期間（来院 16）に透析前の重度の低カリウム血症が 1 例（S-K 値 2.3 mmol/L）に認められた。当該患者では透析後の S-K 値は 3.9 mmol/L であり、低カリウム血症に伴う有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.4.4.7 バイタルサイン

心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧のベースラインからの平均変化量について、臨床的に意義のある変化は認められなかった（D9480C00006 試験の治験総括報告書 表 11.3.4.1 を参照）。臨床的に意義のある収縮期血圧の異常がプラセボ群で 1 例に認められた（D9480C00006 試験の治験総括報告書 表 11.3.4.2 を参照）。

2.7.6.2.4.4.8 心電図

ECG について、臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった（D9480C00006 試験の治験総括報告書 表 11.3.5.1 を参照）。ベースライン及び試験終了時に臨床的に意義のある ECG の異常は認められなかった（D9480C00006 試験の治験総括報告書 表 11.3.5.2 を参照）。

2.7.6.2.4.4.9 透析間体重増加

透析間体重増加について、来院 11 及び来院 15（投与終了時）のいずれも、ベースラインからの変化に ZS 群とプラセボ群で臨床的に意義のある差は認められなかった（D9480C00006 試験の治験総括報告書 表 11.3.6.2 を参照）。

2.7.6.2.4.5 結論

- 維持血液透析を受けている末期腎不全患者に非透析日に ZS 5 g、10 g、又は 15 g 1 日 1 回投与（4 週間の用量調節期間で 1 週間に 1 回の調節）したとき、ZS は透析前の S-K 値を 4.0 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下に維持することに有効であり、奏効例の割合はプラセボと比較して統計学的に有意に高かった。
- ZS の投与による安全性上の懸念は示唆されなかった。

2.7.6.2.5 海外第Ⅱ相試験（ZS-002 試験）

試験方法の概要を表 87 に示す。

表 87 試験方法の概要（ZS-002 試験）

項目	内容
治験実施計画書 標題	軽度の高カリウム血症を呈する、慢性腎臓病患者及び中等度腎機能障害患者を対象として、経口吸着剤 ZS（微小孔性、粉末状、プロトン化ケイ酸ジルコニウム）の安全性、忍容性、及び薬力学を評価する多施設共同、前向き、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、用量漸増試験
試験デザイン	本試験（二重盲検、用量漸増、3 用量群）には、高カリウム血症（S-K 値：5.0 mmol/L 以上 6.0 mmol/L 以下）を呈する中等度の CKD 患者（糸球体濾過率〔GFR〕：30 mL/min 以上 60 mL/min 以下）90 例を組み入れた。ZS の漸増用量（0.3、3、及び 10 g）又はプラセボのいずれかの群に無作為割付けし、TID 食後投与した。最初の用量群（0.3 g/回）には 18 例（ZS 群 12 例、プラセボ群 6 例）、2 番目（3 g/回）及び 3 番目（10 g/回）の用量群には各 36 例（ZS 群 24 例、プラセボ群 12 例）を組み入れた。安全性及び忍容性は、各用量群の完了後、次の用量レベルへの増量を許可する前に独立安全性データモニタリング委員会（DSMB）が評価した。次の用量レベルへの増量は、前用量の投与終了から 1 週間後に実施した。安全性に関する中止基準を事前に規定し、DSMB により監視した。 S-K 値及び GFR のベースライン値は、それぞれ-1 日目及び 0 日目に測定し、患者は 1 日目の朝に治験実施施設に入院した。ZS 又はプラセボは最低 48 時間（投与後 48 時間に S-K 値が正常化〔3.5 mmol/L 以上 4.9 mmol/L 以下〕しなかった患者には最大 96 時間）投与し、S-K 値が 6.5 mmol/L を超えた場合は投与を中止することとした。投与後 48 時間以降も S-K 値が高値（5.0 mmol/L 以上）であった場合、治験薬を追加で 24 時間投与し、72 時間時点で患者を再評価した。S-K 値が正常化（3.5 mmol/L 以上 4.9 mmol/L 以下）していた場合、以降は治験薬を投与せず、患者は治験実施施設から退院した。一方、S-K 値が高値（5.0 mmol/L 以上）であった場合、治験薬をさらに追加で 24 時間投与した（合計 96 時間）。投与後 96 時間の S-K 値が高値（5.0 mmol/L 以上）であった場合、標準治療を実施することとした。治験実施施設に入院中は、標準の病院食を摂取することとした。 S-K 値の測定は、1 日目の初回投与後 0、30、60、及び 120 分後、1 日目及び 2 日目の各投与後 4 時間（S-K 値が正常化しなかった患者は 3 日目及び 4 日目にも測定）、3 日目の午前 4 時（S-K 値が正常化しなかった患者は 4 日目及び 5 日目にも測定）、その後は 7 日目（168 時間）まで 1 日 1 回実施した。血液生化学検査、血液学的検査、身体所見、ECG、尿検査（Na、カリウム〔K〕、及び尿素窒素を含む）、バイタルサイン、有害事象、及び併用薬は 1 日目～7 日目まで 1 日 1 回評価を実施した。尿培養は-1 日目（スクリーニング）及び 7 日目に実施した。妊娠可能な女性は、-1 日目及び 7 日目に尿妊娠検査を実施した。24 時間蓄尿は 0 日目～2 日目に実施し（S-K 値が正常化しなかった患者は 3 日目及び 4 日目にも実施）、Na、K、尿素窒素、クレアチニン、kidney injury molecule 1（KIM-1）、及び好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン（NGAL）の尿中総排泄量を測定した。KIM-1 及び NGAL は、7 日目の随時尿検体からも測定した。
目的	【主要目的】 軽度の高カリウム血症（S-K 値：5.0 mmol/L 以上 6.0 mmol/L 以下）を呈する中等度の CKD 患者（GFR：30 mL/min 以上 60 mL/min 以下）を対象として、異なる

表 87 試験方法の概要（ZS-002 試験）

項目	内容
	る 3 用量の ZS を 48 時間 TID 投与（投与後 48 時間に S-K が正常化 [3.5 mmol/L 以上 4.9 mmol/L 以下] しなかった患者には、追加で最大 48 時間 TID 投与）した際の安全性、忍容性、及び有効性を評価する。 生理的濃度の Mg 及び Ca の存在下における <i>in vitro</i> カリウムイオン交換容量試験で、ZS のカリウムイオン交換容量がポリスチレンスルホン酸ナトリウムと比較して約 10 倍高値であったことに基づき、投与量は 0.3、3、及び 10 g の 3 用量を設定し、用量反応性を評価することとした。 【副次的目的】 1 後続試験で用いるための至適用量を決定する。 2 BUN に対する ZS の影響を評価する。 3 他の電解質に対する ZS の影響を評価する。 4 腎障害の種々のバイオマーカー（尿沈渣、血清クレアチニン、尿中 KIM-1、及び NGAL）に対する ZS の潜在的影響を評価する。 5 Na、K、及び尿素窒素の尿排泄、並びに 24 時間クレアチニークリアランスに対する ZS の影響を評価する。
対象被験者	スクリーニング時の GFR が 30 mL/min 以上 60 mL/min 以下、S-K 値が 5.0 mmol/L 以上 6.0 mmol/L 以下であり、繰返し採血又は静脈カテーテル留置が可能な年齢 19 歳以上の男女
被験者数	予定症例数：90 例 解析対象例数：無作為割付け例数 90 例 ZS 0.3 g TID 群 12 例 ZS 3 g TID 群 24 例 ZS 10 g TID 群 24 例 プラセボ群 30 例
治験薬	<u>被験薬</u> ZS（微小孔性、粉末状、プロトン化ケイ酸ジルコニウム；粒子径 $\geq 1 \mu\text{m}$ 以上） ロット番号：[REDACTED]（用量群ごとに個別包装：[REDACTED]、[REDACTED]、及び [REDACTED]） <u>対照薬</u> ZS と外観、味、臭い、及び投与方法が全く同じ経口用プラセボ粉末（PROSOLV SMCC® 90；ケイ酸微結晶性セルロース） ロット番号：[REDACTED]（用量群ごとに個別包装：[REDACTED]、[REDACTED]、及び [REDACTED]）
用法・用量 投与期間	【用法・用量】 無作為割付けされた ZS のいずれかの用量（0.3、3、及び 10 g）又はプラセボを精製水で懸濁後、食後（1 日目の 1 回のみ朝食の約 90 分前）に TID 経口投与した。 【投与期間】 2 日間～4 日間

表 87 試験方法の概要（ZS-002 試験）

項目	内容
評価項目	【有効性】 主要評価項目は、プラセボ群に対する ZS 各用量群の初回投与開始後 48 時間における S-K 値の exponential rate of change の差とした。 副次評価項目には、他の測定時点における S-K 値、S-K 値が正常化（3.5 mmol/L 以上 4.9 mmol/L 以下）するまでの時間、S-K 値が 0.5 mmol/L 低下するまでの時間、2 日目終了（投与後 48 時間）までに S-K 値が正常化した患者の割合、尿中排泄（Na、K、及び尿素窒素）、血液生化学検査（BUN、血清 Mg、血清 Ca、血清 Na、及び重炭酸塩；1 日 1 回）、1 日目及び 2 日目の 24 時間尿中排泄（Na、K、尿素窒素、及びクレアチニン）、及び GFR（24 時間クレアチニンクリアランスから推定）を含めた。 【安全性】 安全性評価項目は、有害事象、バイタルサイン、血液学的検査、他の関連する血液生化学検査、尿検査、及び腎障害バイオマーカー（KIM-1 及び NGAL）とした。
解析方法	各患者の S-K 値のベースライン値は、-1 日目に 30 分間隔で測定（0、30、及び 60 分）した 3 回の S-K 値の平均値と、1 日目の初回投与直前の S-K 値との平均値とした。全ての有効性評価項目は、高用量から低用量の順に検定する閉検定手順を用いて解析した。全ての解析は、無作為割付けした全ての患者を解析に含める ITT の原則に従い実施した。 有効性主要評価項目： 有効性の主要評価項目は投与後 48 時間の S-K 値の低下率とし、exponential rate of change は、経時的測定モデルを用いて推定した。各時点の S-K 値の、ベースライン値（平均値）からの低下率を解析に用いた。混合効果モデル（PROC MIXED）を用いて各低下率を推定し、ZS の各用量群とプラセボ群全体を比較した両側 P 値を算出した。モデルの適合度についても分析した。 副次評価項目： 副次評価項目の、S-K 値が正常化（3.5 mmol/L 以上 4.9 mmol/L 以下）するまでの時間及び S-K 値が 0.5 mmol/L 低下するまでの時間について、Kaplan-Meier 曲線で示し、Wilcoxon-Gehan 検定を用いて ZS の各用量群とプラセボ群全体を比較した。投与後 24、48、72、及び 96 時間に S-K 値が正常化した患者の割合について、両側 Fisher 正確検定を用いて ZS の各用量群とプラセボ群全体を比較した。K と尿素窒素の尿中排泄について、ZS の各用量群とプラセボ群全体を比較した（1 日目及び 2 日目の 24 時間尿中排泄）。血清 Na、血清 Mg、血清 Ca、及び BUN のベースラインから 2 日目までの変化量については、対応のない t 検定を用いて ZS の各用量群とプラセボ群全体を比較した。 安全性： 無作為割付けされ、治験薬を投与された全ての患者を対象として安全性解析を実施した。治験薬投与中に発現した有害事象は、試験期間中に発現した事象及び、試験期間のベースラインでは発現していなかった又はベースラインから悪化した全ての事象と定義し、解析した。安全性データは、7 日間又は有害事象が回復するまで用量群ごとに収集及び解析した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いて SOC 及び PT 別に要約した。臨床検査値及びバイタルサインの値及びベースラインからの変化量は、試験期間中の測定時点ごとに記述的に要約した。また、投与後に臨床検査又は ECG の異常値を示した患者数及び割合を要約した。

表 87 試験方法の概要（ZS-002 試験）

項目	内容
実施施設	9 施設、米国
治験期間	2011 年 11 月 28 日（最初の患者の組入れ日）～2012 年 5 月 22 日（最後の患者の完了日）

2.7.6.2.5.1 症例の内訳

本試験に組み入れられた患者 90 例全てに治験実施計画書で規定した全用量が投与され、全ての患者がスクリーニング時（-1 日目）、ベースライン時（1 日目投与前）、及び主要評価項目である投与後 48 時間の S-K 測定値を有していたことから、ITT の原則に従い全ての患者を解析に含めた。全ての患者は全 7 日間の試験評価を完了し、早期中止例はなかった。治験薬の投与期間は、2 日間が 76 例、3 日間が 10 例（プラセボ群 6/30 例、ZS 群 4/60 例）、4 日間が 4 例（プラセボ群 3/30 例、ZS 群 1/60 例）であった。

2.7.6.2.5.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

本試験では、CKD（0 日目の GFR 平均値：45.4 mL/min、範囲：30～62 mL/min）及び高カリウム血症（スクリーニング時の S-K 平均値〔中央測定機関測定〕：5.16 mmol/L、範囲：4.6～6.0 mmol/L）を呈する患者合計 90 例（女性 38 例、男性 52 例）を無作為割付けした。全患者の平均年齢は 71.1 歳（範囲：42～96 歳）、98%が白人であった。

2.7.6.2.5.3 有効性の評価

ZS は高カリウム血症の患者において用量依存的で統計学的に有意な S-K 値の低下を示した。ベースラインから投与後 48 時間の S-K 値の exponential rate of change は、ZS 3 g TID 群及び ZS 10 g TID 群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下を示し（それぞれ $p = 0.048$ 及び $p < 0.0001$ ）、事前に規定した主要評価項目を満たした。平均低下量の最大値は、ZS 3 g TID 群及び ZS 10 g TID 群でそれぞれ 0.43 mmol/L 及び 0.92 mmol/L であった。平均低下量が最も大きかったのは投与後 38 時間（6 回目の投与後 4 時間）であった。

S-K 値の低下効果は治験薬投与開始直後から認められ、ZS 10 g TID 群では投与後 1 時間でプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた（ $p = 0.044$ ）。2 日目（初回投与後 28 時間～48 時間）における ZS 10 g TID 群の S-K 値の平均低下量は、全ての測定時点でプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（ $p \leq 0.001$ ）。ZS 10 g TID 群では、投与後 38 時間で S-K 値が 1 mmol/L 以上低下した患者の割合は、ZS 10 g TID 群が 41.7%、プラセボ群が 3.4%であった。

ZS 10 g TID 群では、S-K 値のベースラインからの平均低下量は、治験薬の最終投与後 2.5 日にわたってプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（4 日目〔最終投与後 1.5 日〕： $p = 0.005$ 、5 日目〔最終投与後 2.5 日〕： $p = 0.003$ ）。ZS 0.3 g TID 群及び ZS 3 g TID 群では、いずれの測定時点においても、S-K 値の平均変化量に関してプラセボ群と比較して統計学的な差は認められなかった。

その他の S-K 値に関する評価（S-K 値が 0.5 mmol/L 以上低下するまでの時間、又は S-K 値が正常化するまでの時間）についても用量依存的な効果が認められ、ZS 10 g TID 群で最も効果が高かった。S-K 値が 0.5 mmol/L 低下するまでの時間は、ZS 10 g TID 群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意に短かった（ $p = 0.042$ ）が、ZS 3 g TID 群ではわずかに短かっただけであり、ZS 0.3 g TID 群ではほとんど違いがなかった。同様に、S-K 値が正常化（3.5 mmol/L 以上 4.9 mmol/L

以下) するまでの時間は ZS 10 g TID 群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意に短かった ($p = 0.040$)。

ZS 10 g TID 群では投与後 44 時間時点で全 24 例の S-K 値が正常化したため、投与後 48 時間以降の投与を受けた患者はいなかった。一方、プラセボ群では 30% (9/30 例) の患者が 2 日目以降も治験薬の投与を継続した。

S-K 値の低下と共に K の尿中排泄量の減少も同時に認められ、ZS 10 g TID 群では 2 日目の K の尿中排泄量はベースラインと比較して 23%減少した (プラセボ群との比較: $p = 0.002$)。ZS 0.3 g TID 群及び ZS 3 g TID 群では、K の尿中排泄量に関してプラセボ群と比較して統計学的な差は認められなかった。

2.7.6.2.5.4 薬力学の評価

S-K 値の低下作用にも関わらず、臨床的に意義のある低カリウム血症 (S-K 値が 3.0 mmol/L 以下と定義) は認められなかった。

腎機能を観察するため、及びアンモニウムに結合する ZS の効果を測定する代替値として BUN を測定した。ZS 10 g TID 群の BUN の平均低下量は、2 日目～7 日目にかけてプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められ、S-K 値に対する効果と同様であった (p 値の範囲: 0.035 [2 日目] ~ < 0.001 [5 日目～7 日目])。また、同時に ZS 10 g TID 群では投与後 24 時間及び 48 時間の尿素窒素の平均尿中排泄量がプラセボ群と比較して低かった。ZS 10 g TID 群の血清 Ca は、2 日目～6 日目にかけてプラセボ群と比較して統計学的に有意に低かったが (p 値の範囲: 0.047 ~ < 0.001)、平均値はいずれの測定時点でも正常範囲内であった (範囲: 9.05 ~ 9.30 mg/dL)。臨床的に意義のある低カルシウム血症を発現した患者はいなかった。

ZS 10 g TID 群の患者では、血清重炭酸塩及び血清クレアチニンの改善傾向が認められた。ZS 10 g TID 群の血清重炭酸塩のベースラインからの平均増加量及び血清クレアチニンのベースラインからの平均減少量は、2 日目～7 日目にかけてプラセボ群と比較して大きかった。血清 Mg、血清 Na、又は他の電解質については、いずれの投与量においても、全測定時点で臨床的に意義のある変動は認められなかった。

2.7.6.2.5.5 安全性の評価

2.7.6.2.5.5.1 有害事象

ZS の忍容性が認められた。死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。治験担当医師により治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」又は「明らかに関連あり」と判断された有害事象を発現した患者は 2 例であり、内訳はプラセボ群 1 例 (悪心及び嘔吐) 並びに ZS 3 g TID 群 1 例 (便秘) であった。全ての有害事象は一過性であり、ほとんどが 7 日間の試験期間中に回復した。有害事象発現件数は、ZS 0.3 g TID 群及び ZS 3 g TID 群 (合計 4 例 6 件)、又はプラセボ群 (3 例 4 件) と比較して ZS 10 g TID 群 (8 例 12 件) でより多かったが、いずれの事象も軽度又は中等度であり一過性であった。有害事象の大部分は胃腸障害であった (悪心、嘔吐、下痢、腹痛、腹部圧痛、便秘、及び消化不良)。尿路感染が 4 例に認められたが (ZS 3 g TID 群 1 例、ZS 10 g TID 群 3 例 [うち 1 例は有害事象として報告されていない])、いずれも治験薬投与前のスクリーニング時にも認められており、治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.2.5.5.2 臨床検査

安全性に関する臨床検査値 (肝酵素、腎機能パラメータ等) について臨床的に意義のある上昇は認められなかった。腎障害バイオマーカーの KIM-1 及び NGAL について、用量依存的な変動は認められなかった。

2.7.6.2.5.5.3 バイタルサイン

バイタルサインについて、臨床的に意義のある用量依存的な変動は認められなかった。

2.7.6.2.5.5.4 心電図

ECG について、試験中のいずれの測定時点においても臨床的に意義のある変動は認められなかった。試験中に臨床的に意義のある不整脈を新たに発現した患者はいなかった。

2.7.6.2.5.6 結論

CKD 及び高カリウム血症を呈する患者を対象とした本用量漸増試験により、ZS は S-K 値を低下させる効果があることが確認された。ZS の安全性及び忍容性が認められた。本試験の結果、以下の結論が示された：

- ZS は高カリウム血症の治療において用量依存的な有効性を示した。
 - ベースラインから投与後 48 時間の S-K 値の exponential rate of change は、ZS 3 g TID 群及び ZS 10 g TID 群においてプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下を示し（それぞれ $p = 0.048$ 及び $p < 0.0001$ ）、事前に規定した主要評価項目を満たした。平均低下量の最大値は、ZS 3 g TID 群及び ZS 10 g TID 群でそれぞれ 0.43 mmol/L（投与後 44 時間）及び 0.92 mmol/L（投与後 38 時間）であった。
 - 投与後 38 時間において S-K 値が 1 mmol/L 以上低下した患者の割合は、ZS 10 g TID 群が 41.7%であったのに対し、プラセボ群では 3.4%であった。
 - ZS の効果は速やかに発現し、ZS 10 g TID 群では投与後 1 時間でプラセボ群と比較して統計学的に有意な S-K 値の低下が認められた。
 - ZS 10 g TID 群では、ZS の効果は治験薬の最終投与後 2.5 日間持続し、5 日目の朝においてもプラセボ群と比較して統計学的に有意な S-K 値の低下が認められた。
 - S-K 値の低下と共に K の尿中排泄量の減少も同時に認められ、ZS の作用機序と一致していた。
- ZS 10 g TID 群の BUN は、2 日目～7 日目にかけてプラセボ群と比較して統計学的に有意に低下し（ベースラインから約 10～20%の低下）、ZS のアンモニウム結合能と一致していた。また、ZS 10 g TID 群では投与後 24 時間及び 48 時間の尿素窒素の平均尿中排泄量がプラセボ群と比較して低かった。
- 重篤な有害事象は認められず、有害事象はいずれも軽度又は中等度で一過性であり、ZS の忍容性が認められた。臨床的に意義のある低カリウム血症又は低マグネシウム血症は認められなかった。血清 Ca が正常範囲内で用量依存的にわずかに低下したが、8.0 mg/dL を下回った患者はいなかった。

ZS は高カリウム血症の補正治療において用量依存的な有効性を示し、安全性プロファイルより忍容性が認められたことから、proof of concept が示された。

2.7.6.2.6 海外第 III 相比較試験（ZS-003 試験）

試験方法の概要を表 88 に示す。

表 88 試験方法の概要（ZS-003 試験）

項目	内容
治験実施計画書 標題	軽度から中等度の高カリウム血症患者を対象とした経口吸着剤 ZS（微小孔性、粉末状、プロトン化ケイ酸ジルコニウム）の安全性及び有効性を検討する 2 期、多用量、前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第 III 相試験
試験デザイン	高カリウム血症（i-STAT によって測定した S-K 値が 5.0 mmol/L 以上 6.5 mmol/L 以下）の患者を試験に組み入れ、外来で治療した。患者を ZS 1.25 g、2.5 g、5 g、10 g、又はプラセボに 1:1:1:1 の比で無作為に割り付け、二重盲検下で最初の 48 時間は食事とともに TID（補正期）、更に ZS 1.25 g、2.5 g、5 g、10 g、又はプラセボに割り付けし、12 日間、朝 QD 投与した（維持期）。補正期及び維持期（補正期完了時、S-K 値が正常範囲に達した場合）の無作為割り付けはまとめて実施した。維持期は正常 S-K 値の患者を ZS の 4 用量のうちの補正期と同じ用量の QD 投与又はプラセボの QD 投与に 1:1 の比で無作為割り付けし、補正期にプラセボを投与された患者は ZS 1.25 g QD 又は 2.5 g QD 投与のいずれかに 1:1 の比で無作為に割り付けた。 スクリーニング時（投与 0 日目）、S-K 値は 30 分間隔で 3 回（0、30、及び 60 [±10] 分）記録することとした。3 回測定した i-STAT による S-K 値の平均値が 5.0 mmol/L 以上 6.5 mmol/L 以下の患者を無作為割り付けした。i-STAT の測定値の平均値が 5.0 mmol/L 未満の場合は、無作為割り付けせず、選択除外基準に不適格として参加者から除外し、標準治療を行った。 <u>補正期</u> 補正期（投与 1 日目及び投与 2 日目）は、無作為割り付けされた全ての患者に治験薬を TID で投与することとした。各日、最初の 2 回は治験実施施設において投与し、3 回目は自宅で夕食時に服用することとした。S-K 値は全ての患者が投与 1 日目における 1 回目の投与前（0 時間）及び投与後 1、2、4 時間（±15 分）、投与 2 日目における 1 回目の投与前（0 時間）及び投与後 1、4 時間（±15 分）、並びに投与 3 日目の朝に投与後 48 時間の測定をすることとした。 投与 1 日目の 1 回目投与後 4 時間の測定において i-STAT による S-K 値が 6.5 mmol/L を超えた患者は試験を中止し、標準治療を受けることとした。投与 1 日目の 1 回目投与後 4 時間の測定において i-STAT による S-K 値が 6.1 mmol/L 以上 6.5 mmol/L 以下であった場合、患者は治験実施施設に留まり、2 回目の投与後 90 分に追加の採血及び ECG 検査を実施することとした。2 回目の投与後 90 分の i-STAT による S-K 値が 6.2 mmol/L 以上であった患者は試験を中止し、標準治療を受けることとした。i-STAT による S-K 値が 6.2 mmol/L 未満で、かつ ECG の結果が ECG に関する中止基準のいずれにも合致しなければ、患者の試験継続を可とした。投与 2 日目の投与前又は 1 回目投与後 4 時間の i-STAT による S-K 値が 6.2 mmol/L 以上であった患者は試験を中止し、標準治療を受けることとした。 <u>維持期</u> 補正期を完了し、投与 3 日目の朝の S-K 値が正常範囲（3.5 mmol/L 以上 4.9 mmol/L 以下）内であった患者は治験薬を朝食とともに QD 投与する維持期に移行することとした。治験薬は投与 3 日目から投与 6 日目及び投与 9 日目は治験実施施設で投与することとした。その他の日（投与 7、8、10、11、12、13、及び 14 日目）は患者は自宅で治験薬を服用することとした。全ての患者は治験薬

表 88 試験方法の概要（ZS-003 試験）

項目	内容
	の最終投与から合計 7 日間（維持期に移行しなかった患者は投与 9 日目、維持期に移行した患者は投与 21 日目まで）追跡調査することとした。 本試験の安全性に関する中止基準を事前に規定し、ZS Pharma 社の医学専門家及び独立データモニタリング委員会が管理した。 有効性の評価は定期的な間隔での S-K 測定とした。試験を通して、全ての S-K 測定用検体は i-STAT 及び中央測定機関の両方で分析した。適格性及び投与可否の判断は、i-STAT の S-K 値に基づくものとし、測定されたらすぐに施設へ提供された。試験データの統計解析は中央測定機関によって測定された S-K 値に基づき行った。薬力学評価項目は、他の電解質（Na、Mg、及び Ca）、BUN、並びに重炭酸塩とした。安全性の評価項目は身体所見、バイタルサイン、ECG、及び臨床検査値とした。有害事象及び併用薬の使用の情報は試験期間を通して収集した。
目的	【主要目的】 ベースライン時に軽度から中等度の高カリウム血症（i-STAT によって測定した S-K 値が 5.0 mmol/L 以上 6.5 mmol/L 以下）を呈する患者において、異なる 4 用量（1.25 g、2.5 g、5 g、及び 10 g）の ZS を TID 投与したときの補正期 48 時間の安全性及び有効性を評価する。 【副次的目的】 - 補正期を完了し、S-K 値が正常範囲内に達した患者において、異なる 4 用量の ZS を更に維持期で 12 日間 QD 投与したときの安全性及び有効性を評価する。 - 以下の予定される効能・効果における有効性の頑健性を評価する。 - S-K 値の正常化（補正期） - 正常化した S-K 値の維持（維持期） - 他の電解質に対する ZS の影響を評価する。
対象被験者	繰返し採血又は静脈カテーテル留置が可能で、スクリーニング時 i-STAT で測定した S-K 値が 5.0 mmol/L 以上 6.5 mmol/L 以下の年齢 19 歳以上の男女
被験者数	予定症例数：750 例 無作為割付け例数：754 例 補正期解析対象例数：753 例 プラセボ群：158 例 ZS 1.25 g TID 群：154 例 ZS 2.5 g TID 群：141 例 ZS 5 g TID 群：157 例 ZS 10 g TID 群：143 例 維持期解析対象例数：543 例 補正期に ZS を投与された患者（447 例） ZS 1.25 g QD 群：49 例 対応するプラセボ群：41 例 ZS 2.5 g QD 群：54 例 対応するプラセボ群：46 例 ZS 5 g QD 群：65 例 対応するプラセボ群：68 例 ZS 10 g QD 群：63 例 対応するプラセボ群：61 例 補正期にプラセボを投与された患者（96 例）

表 88 試験方法の概要（ZS-003 試験）

項目	内容
	ZS 1.25 g QD 群： 46 例 ZS 2.5 g QD 群： 50 例
治験薬	<u>被験薬</u> ZS（粒子径 $\geq 1 \mu\text{m}$ 以上） 精製水で懸濁後、経口投与 ロット番号： [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、 [REDACTED]、及び [REDACTED] <u>対照薬</u> 外観、味、臭い、及び投与方法が全く同じ経口用プラセボ粉末（ケイ酸微結晶性セルロース） ロット番号： [REDACTED]
用法・用量 投与期間	【用法・用量】 無作為割付けされた、ZS のいずれかの用量（1.25 g、2.5 g、5 g、及び 10 g）又はプラセボを、朝食の約 90 分前までに投与する投与 1 日目の 1 回目を除き、最初の 48 時間は食事とともに TID 投与し（補正期）、その後割り付けられた ZS の用量（1.25 g、2.5 g、5 g、又は 10 g）若しくはプラセボを 12 日間朝に QD 投与した（維持期）。 【投与期間】 2～14 日間
評価項目	【有効性】 補正期の主要評価項目は、プラセボ群に対する ZS 群の初回投与開始後 48 時間における S-K 値の exponential rate of change の差とした。副次評価項目には、全ての測定時点における S-K 値のベースラインからの変化（変化量及び変化率 [%]）、最初の S-K 値正常化（S-K 値が 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下と定義）までの時間、最初に S-K 値が 0.5 mmol/L 低下するまでの時間、及び投与後 24、48 時間に S-K 値が正常であった患者の割合を含めた。 維持期の主要評価項目は、補正期 ZS 用量（補正期プラセボ投与を除く）ごとのプラセボ群に対する ZS 群の 12 日間における S-K 値の exponential rate of change の差とした。副次評価項目には、S-K 値による再発（当初の S-K 値のベースライン値への上昇）までの時間、正常 S-K 値（3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下）であった合計日数、各投与群内の維持期終了時の正常 S-K 値（3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下）を維持した患者の割合、S-K 値のベースラインからの平均変化、及び S-K 値が 0.5 mmol/L 上昇するまでの時間を含めた。 【安全性】 補正期及び維持期ともに薬力学評価項目を、Na、Mg、Ca、BUN、及び重炭酸塩値のベースラインからの変化（変化量及び変化率 [%]）とした。 安全性評価項目は、有害事象、バイタルサイン、ECG、血液学的検査、他の関連する生化学検査及び尿検査パラメータとした。
解析方法	有効性の主要な解析集団は ITT 集団とした。補正期及び維持期を別々に解析することとし、解析対象集団は事前に統計解析計画書に定義した。補正期は、治験薬の TID 投与を受け、補正期の投与後 48 時間の S-K 値が測定された患者を主要評価項目の評価が可能とした。維持期は、治験薬の QD 投与を受け、維持期期間に治験薬投与後の S-K 値が測定された患者を主要評価項目の評価が可能とした。安全性の解析は、ITT 集団を用いて解析を実施した Na、Mg、Ca、重炭酸塩、BUN、及び eGFR を除き、安全性解析対象集団を用いて実施した。安全性解析対

表 88 試験方法の概要（ZS-003 試験）

項目	内容
	象集団は無作為割付けされ治験薬の投与を受けた全ての患者と定義した。 有効性： 補正期及び維持期で別々に解析を実施した。補正期及び維持期の主要評価項目は事前に統計解析計画書に規定した閉検定手順を適用し、検定の第1種の過誤を0.05にコントロールした。事前に規定した閉検定手順は、補正期の最高用量を最初に検定する順序とし、その後は維持期の最高用量、更にその後は次の高用量（補正期及び維持期）の最も上位を検定し、最低用量に達するまでとした。 補正期：投与0日目に30分間隔で（0、30、及び60分）記録された3回のS-K値の平均値と、更に投与1日目の1回目投与の直前値との平均値を算出し、S-K値のベースラインとした。S-K値の5%の相対低下を投与後48時間におけるプラセボ群とZS群との最小の意義のある差とした。 主要評価項目である投与後48時間のS-K値のexponential rate of changeの評価には混合効果モデル（PROC MIXED）を用いた。各病因（CKD、うっ血性心不全、糖尿病、及びRAAS阻害薬）により調整した。固定効果として時間及び時間×投与群の交互作用、変量効果として切片及び時間を含め、変量間には無構造の共分散構造を仮定した。投与後48時間にS-K値が正常であった患者の割合は、ベースラインのS-K値（5.5 mmol/L以下、5.6～6.0 mmol/L、及び6.0 mmol/L超）及び事前に規定した各病因（CKD、うっ血性心不全、糖尿病、及びRAAS阻害薬）を調整するためロジスティック回帰モデルを用いて解析した。他の連続量について、補正期のZS用量ごとにプラセボとの差を対応のないt検定を用いて評価した。副次解析は、最初のS-K値正常化（S-K値が3.5 mmol/L以上5.0 mmol/L以下と定義）までの時間とし、Kaplan-Meier曲線とログランク検定を適用した。S-K値が0.5 mmol/L低下するまでの時間、並びに投与群別24時間後及び48時間後にS-K値が正常となった患者の割合について同様に解析した。 ベースラインのS-K値のカテゴリー（5.5 mmol/L以下、5.6～6.0 mmol/L、及び6.0 mmol/L超）ごと、ベースラインのeGFRのカテゴリー（15 mL/min/1.73 m²未満、15 mL/min/1.73 m²以上30 mL/min/1.73 m²未満、30 mL/min/1.73 m²以上60 mL/min/1.73 m²未満、及び60 mL/min/1.73 m²以上）ごと、並びに病因（CKD、うっ血性心不全、糖尿病、及びRAAS阻害薬）ごとにS-K値の平均変化（変化量及び変化率 [%]）及びS-K値が正常であった患者の割合を算出した。 維持期：維持期のベースラインは投与3日目の朝（QD投与前）とし、補正期の最後の測定値を用いた。主要評価項目の解析は補正期と同様の指数モデルを用いた。正常S-K値（S-K値が3.5 mmol/L以上5.0 mmol/L以下と定義）の維持に関しては、副次評価項目である投与3日目～投与14日目間のS-K値、S-K値が0.5 mmol/L上昇するまでの時間、及び再発までの時間について、Kaplan-Meier生命表及びログランク検定、並びに比例ハザードモデルを用いて、各ZS用量群と対応するプラセボ群とを比較した。モデルにはベースラインのS-K値及び病因を共変量として含めた。正常S-K値（3.5 mmol/L以上5.0 mmol/L以下）であった合計日数は線形回帰モデルを用いて各ZS用量群と対応するプラセボ群とを比較した。モデルには同じベースラインのS-K値及び病因を共変量として含めた。更に、維持期の終了時における正常S-K値コントロールについてのロジスティック回帰モデルに加えて、維持期の終了時投与14日目に正常S-K値を維持した患者の割合をFisher正確検定を用いてZSの4用量群それぞれを対応するプラセボ群と比較した。同じベースラインS-K値及び病因を共変量として含めた。他の測定

表 88 試験方法の概要（ZS-003 試験）

項目	内容
	時点の S-K 値は、補正期の ZS の 4 用量群それぞれを対応のない t 検定を用いて対応するプラセボ群と比較した。 投与 14 日目に正常 S-K 値であった患者の百分率についても両側 Fisher 正確検定を用いて評価し、更にロジスティック回帰を、補正期の用量、補正期の S-K 値ベースライン、及び補正期終了時の S-K 値を調整した維持期の投与群の比較に用いた。正常 S-K 値（3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下）の維持時間、S-K 値が 0.5 mmol/L 上昇するまでの時間、及び再発（最初の正常 S-K 値コントロールからの逸脱）までの時間はログランク検定及び比例ハザードモデル（ベースライン S-K 値及び病因を共変量とした）を用いてそれぞれ比較した。Kaplan-Meier 生命表を事象発現までの時間を指標とした評価項目の記述に用いた。対応のない t 検定を用いて、連続量についての維持期の各 ZS 用量群と対応するプラセボ群とを比較した。S-K 値の平均変化（変化量及び変化率 [%]）及び S-K 値が正常となった患者の割合をベースラインの S-K 値のカテゴリー（5.5 mmol/L 以下、5.6 ~ 6.0 mmol/L、及び 6.0 mmol/L 超）ごと、ベースライン eGFR のカテゴリー（15 mL/min/1.73 m² 未満、15 mL/min/1.73 m² 以上 30 mL/min/1.73 m² 未満、30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満、及び 60 mL/min/1.73 m² 以上）ごと、並びに病因（CKD、うっ血性心不全、糖尿病、及び RAAS 阻害薬）ごとに算出した。 補正期にプラセボの投与を受けた患者は維持期では 1.25 g QD 及び 2.5 g QD に無作為に割り付けた。これらの 2 投与群は上記に述べた方法と同様に比較したが、プラセボ対照との比較に替えてこれら 2 投与群を直接比較した。 安全性： 安全性の解析は補正期及び維持期で別々に実施した。有害事象の発現数及び発現率を用量群ごとに要約した。ZS 用量群とプラセボ群の有害事象発現率の比較には二値データについて両側 Fisher 正確検定を用いた。 薬力学評価項目には、Na、Mg、Ca、重炭酸塩、及び BUN を含めた。補正期では、解析は投与 3 日目のベースラインからの変化について実施した。更に、維持期に移行しなかった患者について投与 9 日目のベースラインからの変化について実施した。維持期では、解析は投与 9 日目、投与 15 日目、及び投与 21 日目のベースラインからの変化について実施した。BUN については、維持期の投与 4 日目～投与 6 日目を通してベースラインからの変化についても評価した。eGFR のベースラインからの変化も補正期及び維持期について解析した。これらの臨床検査値の解析は対応のない t 検定を用いてプラセボ群と各 ZS 用量群を比較した。他の臨床検査パラメータ、バイタルサイン、及び ECG データは投与群別に記述的に要約した。
実施施設	65 施設、米国、オーストラリア、及び南アフリカ
治験期間	2012 年 11 月 25 日（最初の患者の組入れ日）～2013 年 10 月 29 日（最後の患者の完了日）

2.7.6.2.6.1 症例の内訳

合計 753 例の患者が割り付けられ、補正期の投与を受けた。ZS の投与を受け補正期を完了した 579 例のうち、447 例が維持期に移行した。維持期の各投与群の 90%以上の患者が維持期を完了した。

2.7.6.2.6.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

人口統計学的特性は全般的に補正期の投与群間で類似していた。年齢の平均値は 65.2～66.2 歳であった。各投与群の多くは男性（範囲：53.9～64.5%）で、ほとんどが白人（83.9～88.7%）であった。補正期の各投与群で最も多かった S-K 上昇の病因（患者が複数の病因を有している可能性がある）は CKD（eGFR が 60 mL/min 未満が約 75% [71～80%]）であった。他の S-K 上昇の病因は、RAAS 阻害薬の使用（約 67% [63.1～70.8%]）及び糖尿病（約 60% [56.6～61.1%]）であった。

2.7.6.2.6.3 有効性の評価

ZS は高カリウム血症患者において S-K 値を低下させる効果を示し、ベースラインから投与後 48 時間までの S-K 値の exponential rate of change の低下は、ZS 10 g TID 群（ $p = 10^{-31}$ 、t 値 11.40）、ZS 5 g TID 群（ $p = 10^{-23}$ 、t 値 6.55）、ZS 2.5 g TID 群（ $p = 0.0009$ 、t 値 3.33）で、事前に規定した主要評価項目を満たした。ZS 10 g TID 群、ZS 5 g TID 群、及び ZS 2.5 g TID 群の S-K 値の最大平均変化量は、投与後 48 時間で、それぞれ -0.73 mmol/L、-0.54 mmol/L、及び -0.46 mmol/L であった。

S-K の低下作用は速やかに発現し、ZS 10 g 1 回目投与後 1 時間のベースラインからの平均変化量のプラセボ群との差は統計学的に有意（ $p = 0.009$ ）であった。投与 2 日目（24～48 時間）中、ZS 10 g TID 群（ $p < 0.001$ ）、ZS 5 g TID 群（ $p < 0.001$ ）、及び ZS 2.5 g TID 群（ $p < 0.05$ ）では、全ての測定時点でプラセボ群と比較して統計学的に有意な S-K 値の平均変化量の低下が認められた。

更に、ZS は事前に規定した補正期の副次評価項目を満たした。S-K 値が 0.5 mmol/L 低下するまでの時間はプラセボ群と比較して ZS 10 g TID 群（ $p < 0.0001$ ）、ZS 5 g TID 群（ $p = 0.0137$ ）、及び ZS 2.5 g TID 群（ $p = 0.0067$ ）で統計学的に有意に短かった。ZS 10 g TID 群では、S-K 値の正常化までの時間もプラセボ群と比較して統計学的に有意に短かった（ $p = 0.0034$ ）。投与後 48 時間に S-K 値が正常（S-K 値が 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下と定義）であった患者の割合は、プラセボ群（47.8%）と比較して ZS 10 g TID 群（86.4%、 $p < 0.0001$ ）、ZS 5 g TID 群（77.6%、 $p < 0.0001$ ）、及び ZS 2.5 g TID 群（67.9%、 $p = 0.0006$ ）で統計学的に有意に多かった。

補正期に ZS の投与を受けて正常 S-K 値（3.5 mmol/L 以上 4.9 mmol/L 以下）に達した患者は、12 日間のプラセボ又は ZS QD 投与に無作為に割り付けられた。維持期の有効性の主要評価項目である 12 日間の投与期間中の S-K 値の exponential rate of change は、プラセボ群と比較して ZS 10 g QD 群及び ZS 5 g QD 群で統計学的に有意に優れていた（それぞれ $p < 0.0001$ 及び $p = 0.0083$ ）。投与 12 日目における維持期のベースラインからの変化量の平均値は、対応するプラセボ群と比較して ZS 10 g QD 群で統計学的に有意に増加が小さかった（0.06 mmol/L 対 0.58 mmol/L）。

維持期の期間中、正常 S-K 値であった合計日数は対応するプラセボ群と比較して ZS 10 g QD 群（10.2 日対 8.2 日）、ZS 5 g QD 群（9.0 日対 6.0 日）、及び ZS 2.5 g QD 群（8.6 日対 6.2 日）で統計学的に有意に長かった。維持期において S-K 値が 0.5 mmol/L 上昇するまでの時間は、対応するプラセボ群と比較して ZS 10 g QD 群で統計学的に有意に長かった（18 日対 3 日）。維持期において S-K 値による再発（当初の S-K 値のベースライン値への上昇）までの時間は、対応するプラセボ群と比較して ZS QD 投与した患者で長く、ZS 5 g QD 群（6 日対 2 日）及び ZS 2.5 g QD 群（12 日対 1 日）では統計学的に有意であったが、ZS 10 g QD 群（18 日対 12 日）では統計学的に有意な差は認められなかった。ZS 10 g QD 群で有意差が認められなかったのは、投与 3 日目から投与 15 日目にプラセボを投与された患者が投与 1 日目と投与 2 日目に ZS 10 g TID の投与を受けていたことから、主にプラセボ群内の補正期に投与された ZS の延長効果によると考えられた。

補正期中の S-K 値の低下におけるプラセボ群と ZS 10 g TID 群の比較及び維持期中の S-K 値の維持における ZS 5 g QD 群及び ZS 10 g QD 群と対応するプラセボ群の比較において、糖尿病、うっ血性心不全、CKD、及び RAAS 阻害薬の併用を含む種々のサブグループ解析間で同様の効果が明らかになった。補正期の ZS 10 g TID 群でより高いベースライン S-K 値の方が、S-K 値の投与後 48 時間の平均変化量が大きく（ベースライン S-K 値 5.3 mmol/L 以下：-0.57 mmol/L、ベースライン S-K 値 5.5 mmol/L 超：-1.10 mmol/L、プラセボ群との差はそれぞれ-0.42 mmol/L 及び-0.68 mmol/L）、より低いベースライン eGFR の方が、S-K 値の投与後 48 時間の平均変化量が大きかった（ベースライン eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満：-0.79 mmol/L、ベースライン eGFR 15 mL/min/1.73 m² 未満：-1.03 mmol/L、プラセボ群との差はそれぞれ-0.57 mmol/L 及び-0.86 mmol/L）。維持期では、eGFR 15 mL/min/1.73 m² 未満を除き全てのサブグループにおいて対応するプラセボ群と比較して ZS 10 g QD 群で S-K 値の平均増加が小さかった。

補正期においてプラセボの投与を受けた患者で正常 S-K 値に達した患者は、維持期で更に 12 日間 ZS 1.25 g QD 又は ZS 2.5 g QD に無作為に割り付けられた。試験終了時、ZS 1.25 g QD で 67.4%及び ZS 2.5 g QD で 66.0%が正常 S-K 値を維持していた。

2.7.6.2.6.4 安全性の評価

2.7.6.2.6.4.1 有害事象

ZS の投与は良好な忍容性を示した。ZS 投与群とプラセボ群の有害事象発現率に補正期（ZS 1.25 g TID 群 16.2%、ZS 2.5 g TID 群 9.2%、ZS 5 g TID 群 14.0%、ZS 10 g TID 群 11.9%、及びプラセボ群 10.8%）及び維持期（ZS TID/QD 及び対応するプラセボ：ZS 1.25 g 28.6%対 31.7%、ZS 2.5 g 20.4%対 19.6%、ZS 5 g 21.5%対 23.5%、ZS 10 g 33.3%対 24.6%）において統計学的に有意な差は認められなかった。更に、治験担当医師によって治験薬に関連すると判断された有害事象の発現率も補正期（ZS 1.25 g TID 群 3.9%、ZS 2.5 g TID 群 3.5%、ZS 5 g TID 群 5.7%、ZS 10 g TID 群 2.8%、及びプラセボ群 3.8%）及び維持期（ZS TID/QD 及び対応するプラセボ：ZS 1.25 g 2.0%対 2.4%、ZS 2.5 g 3.7%対 2.2%、ZS 5 g 7.7%対 7.4%、ZS 10 g 6.3%対 3.3%）ともに統計学的に有意な差は認められなかった。補正期にプラセボを投与され維持期に ZS 1.25 g QD 投与された患者、及び補正期にプラセボを投与され維持期に ZS 2.5 g QD 投与された患者における有害事象の発現率は、21.7%及び 24.0%、そのうち治験担当医師によって治験薬に関連すると判断された有害事象の発現率は 2.2%及び 2.0%と同程度であり、投与群間に統計学的に有意な差はなかった。

プラセボ群と各 ZS 投与群のいずれにおいても、特定の SOC 又は PT に関連した有害事象の発現率で、統計学的に有意な差は認められなかった。更に、補正期及び維持期において、その発現率に用量依存性が認められた特定の有害事象はなかった。報告された有害事象のほとんどは軽度又は中等度であり、大部分が治験薬と関連なしであった。

補正期において、最も多く報告された有害事象は下痢、便秘、悪心、及び嘔吐を含む胃腸障害であった（ZS 1.25 g TID 群 4.5%、ZS 2.5 g TID 群 2.1%、ZS 5 g TID 群 3.8%、ZS 10 g TID 群 3.5%、及びプラセボ群 5.1%）。維持期における有害事象の種類及び発現率は補正期に認められたものと類似しており（ZS TID/QD 群及び対応するプラセボ群：ZS 1.25 g 0%対 2.4%、ZS 2.5 g 7.4%対 4.3%、ZS 5 g 7.7%対 7.4%、ZS 10 g 4.8%対 0%、プラセボ/ZS 1.25 g QD 8.7%、及びプラセボ/ZS 2.5 g QD 4.0%）、用量依存性は認められなかった。

重篤な有害事象の発現率は補正期（プラセボ群 1 例）及び維持期（15 例：ZS TID/プラセボ群 5 例及び ZS TID/QD 群 10 例）ともに低く、特定の種類での用量依存性はいずれの重篤な有害事象にも認められなかった。過去に心停止のためペースメーカーが植え込まれており、広範な心肺疾患の既往歴及び CKD を有する 71 歳男性患者（ZS 5 g TID/5 g QD 群）が呼吸停止により死亡した。この事象は、治験担当医師により合併症に関連するものであり、治験薬に関連しないと判断

された。治験薬と関連ある可能性が判断された重篤な有害事象は重度の胃腸炎のみであり、ZS 10 g TID/プラセボ群の1例でプラセボ投与を6日間受けた後、投与8日目に発現した。維持期中に治験薬の投与を中止した重篤な有害事象は、ZS 1.25 g TID/1.25 g QD 群の1例に発現した胸痛及び呼吸困難、ZS 2.5 g TID/プラセボ群の1例に発現した肺炎、ZS 5 g TID/5 g QD 群の1例に発現した拡張機能障害、肺水腫及び腎不全、ZS 10 g TID/10 g QD 群の1例に発現した痛風、及びプラセボ群の前述した治験薬と関連する胃腸炎であった。

投与中止に至った有害事象が12例で報告され、補正期3例（ZS投与）、維持期9例（ZS TID/プラセボ：3例、ZS TID/QD：6例）であった。更に3例（ZS TID/QD：2例、ZS TID/プラセボ：1例）が維持期の治験薬投与後に重篤な有害事象のため試験を中止した。有害事象又は治験薬の投与中止に至った注目すべき有害事象の発現率に用量依存性は認められなかった。最も多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、胃腸障害（補正期 ZS 2例及び維持期 ZS TID/QD 2例）及び心臓障害（補正期 ZS 1例及び維持期 ZS TID/QD 3例）であった。下痢及び/又は嘔吐を含む全ての胃腸障害は治験薬と関連ありと判断された。各心臓障害は、治験薬と関連ある可能性が判断されたQT延長症候群を除き、治験薬と関連なしと判断された。しかし、QTcが500 msec超であった患者は認められなかったことから、QT延長症候群の基準には合致しなかった。

2.7.6.2.6.4.2 臨床検査値

ZSのカリウム低下作用にも関わらず、補正期及び維持期ともに有害事象としての低カリウム血症は報告されなかった。ZS投与期間中に、軽度で一過性の低カリウム血症（S-K値が3.5 mmol/L未満と定義）が2例（補正期1例：ZS 10 g TID、3.4 mmol/L及び維持期1例：プラセボ/ZS 2.5 g QD、3.1 mmol/L）にのみ発現した。臨床検査パラメータの評価では、補正期にZS投与群で用量に依存した重炭酸塩の上昇が示唆され、BUNはZS 5 g TID群及びZS 10 g TID群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた。この傾向は、維持期の投与においても引き続き認められた。いくつかの測定時点及びデータにおいてp値が0.05を下回ることがあったが、概ねZS投与群と対応するプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。電解質及びeGFRを含め、他の臨床検査値に臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.6.2.6.4.3 バイタルサイン

血圧、心拍数、呼吸数、体温、及び体重のベースラインからの変化の平均値は投与群間で臨床的に意義のある治験薬投与に関連した変化は認められなかった。

2.7.6.2.6.4.4 心電図

S-K値の低下と一致して、補正期に治験薬投与に関連したQTc間隔の延長がZSを投与された患者で認められた。QTc間隔の平均値は投与2日目で最も低い用量（ZS 1.25 g TID）の0.03 msecから最も高い用量（ZS 10 g TID）での7.61 msec、投与3日目で最も低い用量（ZS 1.25 g TID）の0.38 msecから最も高い用量（ZS 10 g TID）での10.30 msecの範囲で延長した。補正期中、投与3日目に1例（ZS 10 g TID/10 g QD）で30 msec超のQTc間隔の延長（71 msec）が認められ、QTc間隔は500 msec超（516 msec）であったが、この1例はシプロフロキサシンを併用していた。その後の維持期におけるQTc間隔は、ベースライン近くに回復した。維持期の投与15日目に、ZSの各投与群でQTc間隔の平均値に僅かな短縮が認められた。

2.7.6.2.6.5 結論

全体として、高カリウム血症を有する患者において、ZS 1日3回は用量依存的なS-K値の低下を示した。S-K低下は速やかに発現し、投与開始後48時間まで持続した。維持期でのプラセボ

又は ZS 1 日 1 回投与への無作為割付け後、ZS 5 g 又は ZS 10 g 1 日 1 回の継続投与は補正期の 1 日 3 回投与によって S-K 値の正常化後 12 日後まで正常 S-K 値が維持されたことが示された。

本試験の結果から、ZS は上昇していた S-K の低下及び正常 S-K の維持をもたらす薬であり、以下の特徴を有することが示唆された：

- 速やかに発現する用量依存性の S-K 値の低下がみられた。
- ベースライン S-K 値が高い場合、より大きな S-K 値の低下が発現したものの、低カリウム血症の有害事象を伴わなかったことから、本試験の用量範囲では ZS の有効性は自己平衡的 (self-equilibrating) であることが示唆された。
- 補正期の 1 日 3 回よりも簡便な 1 日 1 回投与により、S-K 値低下後の継続的な維持が可能であった。
- ZS の投与は、対象とした被験者集団において重炭酸塩の上昇及び BUN の低下を伴うことが示唆された。
- ZS の投与の忍容性は良好であった。
- 臨床的には意義がないと考えられる、用量依存的なごく軽度の QTc 間隔の延長が補正期に ZS を投与された患者で認められたが、S-K 値の低下を反映したのと考えられた。

2.7.6.2.7 海外第 III 相比較試験（ZS-004 試験）

試験方法の概要を表 89 に示す。

表 89 試験方法の概要（ZS-004 試験）

項目	内容
治験実施計画書 標題	高カリウム血症患者を対象とした経口吸着剤 ZS（ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物）の安全性及び有効性を検討する第 III 相多施設共同、2 期、多用量、前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照維持試験
試験デザイン	高カリウム血症（i-STAT によって測定した S-K 値が 5.1 mmol/L 以上）の患者を試験に組み入れ、外来で治療した。患者を非盲検の補正期（補正期）に組み入れ、最初の 48 時間は ZS 10 g を TID（計 6 回）投与した。補正期で正常 S-K 値に達した患者を対象に、二重盲検下で ZS の異なった 3 用量（5 g、10 g、及び 15 g）のうちの 1 用量又はプラセボに 4:4:4:7 の比で無作為に割り付け、更に 28 日間 QD 投与した（維持期）。 スクリーニング時、治験薬投与前 1 日以内に S-K 値を 0 及び 60 分（±10 分）の 2 回記録することとした。i-STAT による S-K 値が 2 回とも 5.1 mmol/L 以上であれば、患者を補正期に組み入れた。i-STAT による S-K 値のいずれか 1 回が 5.1 mmol/L 未満であれば、患者を組み入れず、選択除外基準不適格とし、試験の参加者からは除外し、標準治療を行った。ただし、試験に組み入れられなかった場合でも、スクリーニング期間中 2 回まで再スクリーニングすることを可とした。 補正期 補正期（投与 1 日目及び 2 日目）は、組み入れられた全ての患者に治験薬を TID で 2 日間、合計 6 回投与することとした。各日、1 回目は治験実施施設で投与し、2 回目及び 3 回目は昼食及び夕食の直前に自宅で服用することとした。S-K 値は空腹状態にて測定され、ベースラインとして 0 及び 60 分（±10 分）の 2 回、補正期投与 1 日目 1 回目の投与後 1、2、4 時間（±15 分）、補正期投与 2 日目 1 回目の投与前（0 時間）及び投与後 1 時間（±15 分）、並びに補正期投与 3 日目の朝に投与後 48 時間の測定をすることとした。 補正期投与 1 日目の 1 回目投与後 4 時間の測定で i-STAT による S-K 値が 6.1 mmol/L 以上であった患者は治験実施施設に留まり、1 回目投与後 4 時間に 2 回目の投与をすることとした。2 回目投与の 90 分後に追加の採血及び ECG 検査を実施することとした。2 回目投与の 90 分後の i-STAT による S-K 値が 6.2 mmol/L 超であった患者は試験を中止し、標準治療を受けることとした。i-STAT による S-K 値が 6.2 mmol/L 以下、かつ、ECG の結果が ECG に関する中止基準のいずれにも合致しなければ、患者は試験継続を可とした。 補正期投与 3 日目の朝までに i-STAT による S-K 値が正常範囲（i-STAT の S-K 値が 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下）内でなかった患者は試験を中止し、医師の判断で標準治療を受け、補正期投与 9 日目（±1 日）後に治験終了時来院のため治験実施施設に再度来院することとした。 維持期 補正期を完了し、補正期投与 3 日目の朝の i-STAT による S-K 値が正常範囲（3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下）内であった全ての患者は、治験薬を QD 投与する維持期に無作為に割り付けることとした。治験薬は維持期投与 1 日目（補正期投与 3 日目）、2、5、8、12、15、19、22、及び 26 日目の朝に治験実施施設で投与することとした。その他の日は自宅で朝食の直前に治験薬を服用することとした。維持期に i-STAT による S-K 値が 3.0 mmol/L 以上 3.4 mmol/L 以下になった

表 89 試験方法の概要（ZS-004 試験）

項目	内容
	患者は残りの試験中、治験薬の投与を QD から QOD 投与に減らすこととした。患者は維持期投与 2、5、8、12、15、19、22、26、及び 29 日目に S-K 値測定のため空腹状態で治験実施施設に来院することとした。維持期投与 29 日目を完了、又は低カリウム血症若しくは高カリウム血症により試験を中止した患者には、正常 S-K 値の維持における ZS の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験（ZS-004E）への参加を提案した。継続投与試験に組み入れられなかった全ての患者は治験薬の最終投与から合計 7 日間（±1 日）追跡調査することとした。 本試験の安全性に関する中止基準を事前に規定し、ZS Pharma 社の医学専門家及び独立データモニタリング委員会が管理した。試験完了前に中止となった全ての患者は、EOS のため治験薬の最終投与から 7 日（±1 日）に治験実施施設に再度来院することとした。しかし、継続投与試験に移行した患者は維持期に投与された治験薬の最終投与の 2 日以内に投与を開始することとし、本試験の治験薬最終投与後 7 日（±1 日）までの EOS は、継続投与試験中には実施しなかった。 有効性の評価は定期的な間隔での S-K 測定とした。追加の評価は Na、Ca、Mg、重炭酸塩、リン、BUN、及び eGFR とした。米国の治験実施施設でのみ、全血及び尿検体について、ジルコニウム濃度、血清アルドステロン、血漿レニン、血清ガレクチン 3、血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）、血漿副甲状腺ホルモン、血清インスリン、糖化ヘモグロビン、並びに尿中 P-クレゾール、尿中インドール、尿中アルブミン、尿中 Na、尿中 K、尿中クレアチニン、及び尿中蛋白を含めた評価を実施した。安全性の評価は身体所見、バイタルサイン、ECG、及び標準的な臨床検査値とした。医療機関の利用データ（治験実施計画書で規定されない来院）についても調査収集した。有害事象及び併用薬の使用の情報は試験期間を通して収集した。
目的	【主要目的】 ベースライン時に高カリウム血症を呈する患者のうち、2 日間の補正期完了後に正常 S-K 値（S-K 値 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下）に達した患者を対象とし、正常 S-K 値を維持する目的で 3 用量（5 g、10 g、及び 15 g）の ZS を 28 日間 QD 投与したときの安全性及び有効性を評価する。 【副次的目的】 治験実施計画書及び統計解析計画書に記載した副次的目的及び探索的目的を包括した目的は以下のとおりである。 1 高カリウム血症（60 分の間隔で測定した i-STAT による S-K 値が 2 回連続して 5.1 mmol/L 以上）患者を対象として、補正期に ZS 10 g TID を 48 時間投与したときの安全性及び有効性を評価する。 2 以下の ZS 投与の有効性の頑健性を評価する。 • S-K 値の正常化（補正期） • 正常化した S-K 値の維持（維持期） 3 その他の電解質に及ぼす ZS の影響を評価する。
対象被験者	繰り返し採血又は静脈カテーテル留置が可能で、スクリーニング時に i-STAT で測定した S-K 値が 5.1 mmol/L 以上の年齢 19 歳以上の男女
被験者数	予定症例数：232 例 補正期組入れ例数：ZS 10 g TID 投与された 258 例 維持期に無作為割付けされ投与された例数：237 例

表 89 試験方法の概要（ZS-004 試験）

項目	内容
	プラセボ群：85 例 ZS 5 g QD 群：45 例 ZS 10 g QD 群：51 例 ZS 15 g QD 群：56 例
治験薬	<u>被験薬</u> ZS（粒子径 $\geq 10 \mu\text{m}$ 以上） 精製水で懸濁後、経口投与 ロット番号：[REDACTED] <u>対照薬</u> 外観、味、臭い、及び投与方法が全く同じ経口用プラセボ粉末（ケイ酸微結晶性セルロース） ロット番号：[REDACTED]
用法・用量 投与期間	【用法・用量】 非盲検補正期：最初の 48 時間は ZS 10 g を TID 投与することとした。 二重盲検無作為化維持期：無作為に割り付けられた ZS 用量（5 g、10 g、又は 15 g）若しくはプラセボを 28 日間、朝に QD 投与することとした。 【投与期間】 補正期 2 日間、維持期 28 日間
評価項目	【有効性】 有効性の主要評価項目は維持期投与 8 日目から 29 日目に全ての利用可能な S-K 値のモデルに基づく最小二乗平均とした。 維持期の有効性の副次評価項目は維持期投与 8 日目から 29 日目に正常 S-K 値であった日数、S-K 値の補正期ベースラインからの平均変化量及び平均変化率（%）、S-K 値の維持期ベースラインからの平均変化量及び平均変化率（%）、高 S-K 値（S-K 値 5.1 mmol/L 以上と定義）までの時間、S-K 値の再発（S-K 値が補正期ベースライン値に最初に戻るまで）までの時間、維持期投与 8 日目以降 2 回以上測定した患者内で算出した S-K 値の患者内標準偏差の平均、並びに維持期投与 1、2、5、8、12、15、19、22、26、29、及び 35 日目に正常 S-K 値を維持した患者の割合を含めた。 補正期の有効性の副次評価項目は初回投与後 48 時間における S-K 値の exponential rate of change、投与後の全ての測定間隔での S-K 値のベースラインからの平均変化量及び平均変化率（%）、投与開始後 24 及び 48 時間で正常 S-K 値に達した患者の割合、並びに S-K 値正常化（S-K 値 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下と定義）までの時間を含めた。 補正期及び維持期の追加評価項目として、ベースラインからの平均変化量及び平均変化率（%）、正常範囲からの変化、並びに Mg、Ca、Na、BUN、重炭酸塩、及びリンの測定値が事前に規定した PCS 基準に合致した患者の割合を含めた。 【安全性】 安全性評価項目は、有害事象、バイタルサイン、ECG、標準的な血液学的検査、生化学検査、及び尿検査パラメータとした。
解析方法	有効性の主要な解析集団は維持期の ITT 集団とした。補正期及び維持期で別々の基準に基づき、解析対象集団は事前に統計解析計画書に定義した。補正期 ITT 集団は、少なくとも 1 回補正期の投与を受け、最初の 48 時間での治験薬投与後に S-K 値を得られた全ての患者とした。維持期 ITT 集団は、少なくとも 1 回維持期

表 89 試験方法の概要（ZS-004 試験）

項目	内容
	の投与を受け、投与 8 日目以降少なくとも 1 回 S-K 値評価の得られた全ての患者とした。各試験期の安全性の解析集団は補正期及び維持期それぞれで少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた全ての患者とした。 有効性： 補正期及び維持期で別々に解析を実施した。全て両側検定であった。事前に統計解析計画書に規定した閉手順を適用し検定の第 1 種の過誤を 0.05 にコントロールした。閉手順は以下の順序で 13 の比較解析を実施した。 1) ベースラインから 48 時間の補正期 S-K 値における S-K 値の exponential rate of change、2～4) 維持期投与 8 日目から 29 日目の平均 S-K 値（ZS 15 g QD 群対プラセボ群、ZS 10 g QD 群対プラセボ群、及び ZS 5 g QD 群対プラセボ群）、5～7) 維持期での正常 S-K 値が維持された日数の合計（ZS 15 g QD 群対プラセボ群、ZS 10 g QD 群対プラセボ群、及び ZS 5 g QD 群対プラセボ群）、8～10) 維持期投与 29 日目／維持期終了時に正常 S-K 値であった患者の割合（ZS 15 g QD 群対プラセボ群、ZS 10 g QD 群対プラセボ群、及び ZS 5 g QD 群対プラセボ群）、11～13) 維持期の S-K 値の標準偏差の平均（ZS 15 g QD 群対プラセボ群、ZS 10 g QD 群対プラセボ群、及び ZS 5 g QD 群対プラセボ群）。 補正期：S-K 値の exponential rate of change は、補正期の一連の対数変換した S-K 値を応答変数、時間、ベースライン時の eGFR、CKD の有無、心不全（HF）の有無、RAAS 阻害薬の使用、糖尿病の有無、及び年齢カテゴリーを説明変数とした、混合効果モデルから導いた。S-K 値のベースラインからの平均変化量及び平均変化率是对応のある t 検定を用いて評価した。24 時間及び 48 時間で正常 S-K 値に達した患者の割合に関する投与群間の差は Fisher の正確検定を用いて評価した。特定の有効性の評価項目は CKD、心不全、糖尿病、及び RAAS 阻害薬でのサブグループ別に要約した。S-K 値の平均、S-K 値の平均変化量、及び S-K 値の平均変化率も補正期ベースラインの eGFR 60 mL/min 未満、補正期ベースラインの S-K 値 5.5 mmol/L 超 6.0 mmol/L 未満、及び補正期ベースラインの S-K 値 6.0 mmol/L 以上の患者での追加のサブグループ別に要約した。 維持期：有効性の主要評価項目は、各投与群とプラセボの対照群で同時に比較する経時的測定モデルを用いて解析した。統計解析モデルには、被験者を変量効果、維持期投与群、補正期ベースラインの eGFR、補正期及び維持期ベースラインの S-K 値、年齢（55 歳未満、55～64 歳、65 歳以上）、並びに RAAS 阻害薬使用、CKD、心不全、及び糖尿病の有無の二値変数を固定効果として含め、分散共分散行列は無構造とした。治療効果の最小二乗平均（Observed margin）を用いて主要な有効性のパラメータを推定した。有効性の主要評価項目のうち 2 つの補助解析を実施した。まず、先述したモデルに維持期投与 8 日目の S-K 値の測定前に試験を中止した患者を加えて繰り返した。これらの患者のデータを補完するために EM アルゴリズムを用いた。次に、先述したモデルに対し、1) 各患者の維持期投与 8 日目から 29 日目の S-K 値から維持期ベースラインを引くことで rescale し、2) 維持期ベースラインの因子はモデルから除外、という 2 点を変更して繰り返した。 正常 S-K 値であった日数は、有効性の主要評価項目で上述した同じ共変量による線形回帰モデルを用いて解析した。正常 S-K 値を維持した患者の割合の投与群間の比較は Fisher の正確検定を用いて実施した。更に、維持期投与 29 日目／維持期終了時点に関して、維持期投与 29 日目／維持期終了時に正常 S-K 値であった患者の割合は有効性の主要評価項目と同じベースラインの共変量で調整したロジ

表 89 試験方法の概要（ZS-004 試験）

項目	内容
	スティック回帰モデルを用いて比較した。 患者内標準偏差は、投与群ごとに、患者を因子とした一元配置分散分析における維持期投与 8 日目～29 日目の対数変換した S-K 値の平均平方誤差を逆変換して算出した。 補正期及び維持期ベースラインから維持期追跡調査測定時点までの S-K 値の変化量及び平均変化率は測定時点ごとに要約し、有効性の主要評価項目での規定と同じ共変量を用いた混合効果回帰モデルで解析した。更に、投与群内の変化は対応のある t 検定を用いて評価し、投与群間の比較は 2 標本 t 検定を用いて評価した。 特定の有効性の評価項目は以下のサブグループで要約した：CKD、心不全、糖尿病、及び RAAS 阻害薬の使用。S-K 値の平均、S-K 値の平均変化量、及び S-K 値の平均変化率は追加の部分集団である補正期ベースラインの eGFR 60 mL/min 未満、補正期ベースラインの S-K 値 5.5 mmol/L 超 6.0 mmol/L 未満、及び補正期ベースラインの S-K 値 6.0 mmol/L 以上の患者でも要約した。 安全性： 安全性の解析は補正期及び維持期で別々に実施した。補正期又は維持期の有害事象は各試験期に発現した事象で、各試験期のベースライン時には認められなかった、又は試験期のベースライン時に認められた状態が悪化した事象と定義した。有害事象のコーディングには MedDRA version 17.0 を使用した。 有害事象の発現数、発現率、及び発現件数を SOC 別、PT 別に要約した。臨床検査値のベースラインからの変化及び平均変化率は各試験期で要約した。維持期の解析は補正期ベースライン及び維持期ベースラインに対する変化とした。投与群内の変化は対応のある t 検定を用いて評価した。維持期では更に、各 ZS 投与群及びプラセボ群との間の変化の差を 2 標本 t 検定を用いて評価した。臨床検査は補正期及び維持期で別々に、ベースライン値対その後の評価での最大値及び最小値の参照範囲に対してクロス集計した。本解析は特定の項目に関し臨床的に重要と考えられる基準を用いて繰り返した。 低カリウム血症の発現は各試験期で別々に、S-K 最低値 3.5 mmol/L 未満であった患者の割合を集計して評価した。3.0 mmol/L 未満であった患者にも同様に行った。低カリウム血症の程度は、軽度（3.0～3.4 mmol/L）、中等度（2.5～2.9 mmol/L）、及び重度（2.5 mmol/L 未満）と定義した。 バイタルサイン及び ECG の測定値のベースラインからの変化及び平均変化率は各試験期で要約した。維持期の解析は補正期ベースライン及び維持期ベースラインに対する変化とした。治験薬投与群内の変化は対応のある t 検定を用いて評価した。維持期では更に、各 ZS 投与群及びプラセボ群との間の変化の差を 2 標本 t 検定を用いて評価した。事前に規定した ECG 及びバイタルサインの基準に合致した患者の割合を集計した。
実施施設	44 施設、米国、オーストラリア、及び南アフリカ
治験期間	2014 年 3 月 18 日（最初の患者の組入れ日）～2014 年 8 月 8 日（最後の患者の完了日）

2.7.6.2.7.1 症例の内訳

本試験の補正期に、258 例の患者が組み入れられ、全ての患者が ZS 10 g TID の投与を受けた。補正期の ZS 10 g TID 投与を完了した 251 例の患者のうち、237 例が維持期において投与を継続し、

プラセボ群（85 例）、ZS 5 g QD 群（45 例）、ZS 10 g QD 群（51 例）、又は ZS 15 g QD 群（56 例）に割り付けられた。各投与群の患者の大多数が維持期を完了した（範囲：86.3～88.9%）。

2.7.6.2.7.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

補正期の組入れ時、年齢の範囲は 22～89 歳、平均値は 64.0 歳であった。患者の多くは男性（57.8%）で、ほとんどが白人（83.3%）であった。最も多かった S-K 値上昇の病因（患者が複数の病因を有している可能性がある）は RAAS 阻害薬の使用（69.8%）、CKD（eGFR が 60 mL/min 未満が 69.4%）、及び糖尿病（65.9%）であった。維持期に投与した患者の人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性は維持期投与群間では、プラセボ群と比較して ZS 15 g QD 群の患者で心不全、CKD（eGFR が 60 mL/min 未満）、及び糖尿病を有する患者の割合が大きかったことを除き概して同様であった。

2.7.6.2.7.3 有効性の評価

ZS は高カリウム血症患者において、補正期投与 1 日目の初回投与後 48 時間で ZS 10 g TID により S-K 値はベースラインからの統計学的に有意な改善を示した。Kaplan-Meier の推定に基づき、患者の 84.3%が ZS の最初の投与後 24 時間で S-K 値が正常化し、97.6%が ZS の初回投与後 48 時間で S-K 値が正常化した。S-K 値の低下作用は最初の ZS 10 g 投与後 1 時間でベースラインから統計学的に有意かつ臨床的に意義のある低下が示され、S-K 値は速やかに低下した。補正期の S-K 値正常化までの時間の中央値は ZS の初回投与後 2.17 時間であった。投与開始時に S-K 値が高かった患者では S-K 値の平均変化量においてより大きな低下を示した。例えば、ZS 初回投与後 48 時間における S-K 値の平均変化量は、開始時の S-K 値が 5.5 mmol/L 未満の患者では -0.8 mmol/L であったのに対し、開始時の S-K 値が 6.0 mmol/L 以上であった患者では -1.5 mmol/L であった。同様に、ZS の初回投与後 2 時間の平均変化量は、全体集団では -0.4 mmol/L であったのに対し、開始時の S-K 値が 6.0 mmol/L 以上の患者では -0.7 mmol/L であった。

補正期に ZS 10 g TID 投与を受け正常 S-K 値に達した患者を、維持期ではプラセボ、ZS 5 g QD、ZS 10 g QD、及び ZS 15 g QD の 28 日間投与に割り付けた。維持期投与 8 日目～29 日目の ZS の 3 用量での平均 S-K 値は事前に規定していた有効性の仮説検証を達成しており、ZS は正常 S-K 値（S-K 値 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下）を維持するのに有効であった。各 ZS 投与群はプラセボ群より平均 S-K 値が統計学的に有意に低かった（各 ZS 投与群に対し $p \leq 0.0001$ ）。平均 S-K 値は ZS の投与量の増加に伴い低下した（プラセボ群 5.1 mmol/L、ZS 5 g QD 群 4.8 mmol/L、ZS 10 g QD 群 4.5 mmol/L、及び ZS 15 g QD 群 4.4 mmol/L）。

逐次的な閉検定手順に基づき、事前に規定していた有効性の副次的評価項目である維持期投与 29 日目／維持期終了時の正常 S-K 値であった合計日数及び S-K 値正常患者の割合に関して、各 ZS 投与群はプラセボ群に対して優越性が示された。正常 S-K 値の日数は、各 ZS 投与群でプラセボ群に対して統計学的に有意に多かった。ZS 投与量の増加に伴い正常 S-K 値の平均日数は増加した（プラセボ群 7.4/22 日、ZS 5 g QD 群 13.4/22 日、ZS 10 g QD 群 13.9/22 日、及び ZS 15 g QD 群 16.8/22 日）。維持期投与 29 日目／維持期終了時に正常 S-K 値を維持した患者の割合は、プラセボ群（47.6%）より ZS 5 g QD 群、ZS 10 g QD 群、及び ZS 15 g QD 群（71.1%、76.0%、及び 85.2%）で統計学的に有意に大きかった。

高カリウム血症患者での正常 S-K 値の維持における ZS の有効性は、補正期及び維持期ベースラインからの平均変化量でも示された。補正期ベースラインから維持期投与 29 日目／維持期終了までの平均変化量はプラセボ群で -0.44 mmol/L、ZS 5 g QD 群で -0.77 mmol/L、ZS 10 g QD 群で -1.10 mmol/L、ZS 15 g QD 群で -1.19 mmol/L であった。維持期ベースラインから維持期投与 29

日目／維持期終了までの平均変化量はプラセボ群で 0.56 mmol/L、ZS 5 g QD 群で 0.25 mmol/L、ZS 10 g QD 群で 0.11 mmol/L、及び ZS 15 g QD 群で -0.09 mmol/L であった。

維持期中の高カリウム血症（S-K 値 5.1 mmol/L 以上と定義）に戻るまでの時間は、ZS 5 g QD 群（ $p=0.0012$ ）、ZS 10 g QD 群（ $p<0.0001$ ）、ZS 15 g QD 群（ $p<0.0001$ ）の患者では、ZS QD 投与の継続により、プラセボ群より長かった。維持期ベースラインからの高カリウム血症に戻るまでの時間の中央値はプラセボ群及び ZS 5 g QD 群でそれぞれ 7 及び 14 日であった。ZS 10 g QD 群及び ZS 15 g QD 群では、維持期終了時まで高カリウム血症を有していた患者が 50%未満であったことから、中央値に到達しなかった。

同様に、維持期の S-K 値の再発（最初の補正期 S-K ベースライン値に戻るまで）までの時間は ZS 5 g QD 群（ $p=0.0045$ ）、ZS 10 g QD 群（ $p=0.0001$ ）、及び ZS 15 g QD 群（ $p<0.0001$ ）の患者では、プラセボ群より ZS QD 投与の継続でより遅延した。維持期ベースラインから再発までの時間の中央値はプラセボ群及び ZS 5 g QD 群でそれぞれ 19 及び 29 日であった。維持期終了時まで S-K 値を再発した患者が 50%未満であったことから、ZS 10 g QD 群及び ZS 15 g QD 群では中央値に到達しなかった。

正常 S-K 値維持における ZS の有効性は、事前に規定のうえ解析された投与 8 日目～29 日目で S-K 値の平均が 5.1 mmol/L 未満であった患者の割合においても示された。投与 8 日目～29 日目で S-K 値の平均が 5.1 mmol/L 未満であった患者の割合は、プラセボ群（38/82 例 [46%]）に対し全ての ZS 投与群（ZS 5 g QD 群 36/45 例 [80%]、ZS 10 g QD 群 45/50 例 [90%]、及び ZS 15 g QD 群 51/54 例 [94%]）で高かった。維持期の投与終了時に、血清アルドステロンの補正期ベースラインからの変化の平均において、プラセボ群（-0.83 ng/dL）と比較して各 ZS 投与群（範囲：-3.68～-6.12 ng/dL）で統計学的に有意に大きい低下が認められた。

S-K 値の正常化及び維持におけるプラセボに対する ZS の有効性は全ての事前に定義したサブグループ（CKD、心不全、糖尿病、及び RAAS 阻害薬の併用使用）でも一貫していた。

結論として、ZS は高カリウム血症患者において、S-K 値を低下させるのに有効であり、初回投与後 48 時間における ZS 10 g TID 投与により S-K 値のベースラインからの有意な改善を示した。S-K 値低下の作用は速やかで初回投与後 48 時間を通して持続した。ZS の維持投与は補正期で正常 S-K 値に達した患者において、プラセボよりも S-K 値をより低い平均値で維持し、維持期投与 8 日目～29 日目の間では ZS のより高い投与量で S-K 値はより低い平均値を維持した。維持期投与 29 日目／維持期終了時では、プラセボ群より各 ZS 群で正常 S-K 値を維持した患者の割合が統計学的に有意に高かった。

2.7.6.2.7.4 安全性の評価

2.7.6.2.7.4.1 有害事象

ZS の投与は良好な忍容性を示した。補正期の ZS 10 g TID 投与期間中の有害事象の発現率は 7.8%であり、最もよくみられた有害事象は下痢（1.2%）、便秘（0.8%）、及び悪心（0.8%）等の胃腸障害であった。補正期に報告された事象は全て軽度又は中等度であった。

維持期期間中、全体の有害事象の発現率（プラセボ群 31.8%、ZS 5 g QD 群 53.3%、ZS 10 g QD 群 29.4%、及び ZS 15 g QD 群 44.6%）に関し、用量依存性は認められなかった。

維持期期間中、浮腫に関連する有害事象（浮腫、全身性浮腫、及び末梢性浮腫等の PT）がプラセボと比較して ZS の投与を受けた患者でより多くみられた。浮腫に関連する事象の発現率は ZS 15 g QD 群（14.3%、8 例）で最も高く、プラセボ群（2.4%、2 例）、ZS 5 g QD 群（2.2%、1 例）、及び ZS 10 g QD 群（5.9%、3 例）では概して同様であった。浮腫に関連する事象が報告された患者は高血圧の治療で様々な種類の薬物療法を受けていた。患者の大多数は CKD も有しており、ほとんどが浮腫の病歴があった。浮腫に関連する事象のいずれも治験薬と関連はないと判

断され、ほとんどが軽度又は中等度であった。ZS 15 g QD 群でみられた浮腫の高い発現率（14.3%）は、プラセボ群と比較して、ZS 15 g QD 群においてベースライン時の CKD（eGFR 60 mL/min 未満）及び心不全の有病率が高かった（CKD：ZS 15 g QD 群 66.1%、プラセボ群 58.8%、心不全：ZS 15 g QD 群 44.6%、プラセボ群 30.6%）ことに関連する可能性がある。これは、ベースラインの BNP 値が ZS 15 g QD 群（152 pg/mL）ではプラセボ群（101 pg/mL）と比べて、約 50%超高かったことから裏付けられる。

胃腸障害に関連する有害事象は ZS 投与群（ZS 5 g QD 群 6.7%、ZS 10 g QD 群 2.0%、及び ZS 15 g QD 群 8.9%）と比較してプラセボ群（14.1%）でより多くみられた。便秘がプラセボ群（7.1%）で最もよくみられた胃腸障害に関連する事象であり、ZS 投与群より発現率が高かった（ZS 5 g QD 群 0%、ZS 10 g QD 群 2.0%、ZS 15 g QD 群 1.8%）。

試験期間中に発現した重篤な有害事象の全体の発現率は低く（維持期の期間中に ZS が投与された 10 例）、用量依存性はいずれの種類の重篤な有害事象でも認められず、いずれの有害事象も治験薬と関連なしと判断された。ステージ 5 の CKD、2 型糖尿病、高血圧、及び既知の心臓血管疾患の既往歴を有する ZS 10 g QD 群の 6 歳女性患者が治験薬の投与中止から 4 日後に心筋梗塞で死亡した。有害事象により治験薬の投与を早期に中止した 8 例の ZS 投与群患者のうち、4 例は事前に治験実施計画書に規定した QTc 延長に関する中止基準に該当する事象を発現し、うち 2 例は治験薬と関連があるかもしれないと判断された。ZS 投与群患者で早期に投与中止に至ったその他の事象は治験薬と関連なしと判断された。プラセボ群の患者では重篤な有害事象又は早期に投与中止に至った事象の報告はなかった。

維持期の安全性解析集団で、S-K 値が 3.5 mmol/L 未満に低下した患者数は、用量依存的な増加がみられた。ZS 10 g QD 群の 5 例（9.8%）及び ZS 15 g QD 群の 6 例（10.7%）で低カリウム血症（10 分間あけて測定した 2 回の S-K 値がともに 3.5 mmol/L 未満又は 2 回目が測定されなかった場合は S-K 値の 1 回目の測定値が 3.5 mmol/L 未満と定義）が確認された。プラセボ群及び ZS 5 g QD 群では低カリウム血症は確認されなかった。これらの患者では中央検査機関により報告された S-K 低値は全て軽度であり、3.0～3.4 mmol/L の範囲であった。ZS 10 g QD 群の 5 例中 2 例及び ZS 15 g QD 群の 6 例中 3 例で QD から QOD へ減量した。減量した 5 例中 4 例は投与を完了（ZS 10 g QOD 2 例及び ZS 15 g QOD 2 例）し、1 例は事前に治験実施計画書で特定した QTc 間隔延長に関する中止基準に該当したため試験を中止した。S-K 低値が確認されたが減量しなかった 6 例では、1 例が投与完了、4 例が低カリウム血症（i-STAT で 3.0 mmol/L 未満、ただし後続の中央検査機関による S-K 値 3.0 mmol/L 以上）により早期に中止、1 例が事前に治験実施計画書で特定した QTc 間隔延長に関する中止基準に該当したため試験を中止した。対象集団の全体に占める黒人の割合は 13.5%であったのに対して、S-K 低値が確認された 11 例中 6 例（54.5%）が黒人であった。

2.7.6.2.7.4.2 臨床検査値

重炭酸塩のベースラインからの平均変化量には、ZS 10 g QD 群（維持期の範囲：0.1～1.1 mmol/L）及び ZS 15 g QD 群（範囲：1.1～1.3 mmol/L）に用量依存性の増加が認められ、プラセボ群でみられた重炭酸塩の平均変化量の減少（範囲：-1.2～-1.3 mmol/L）と比較して統計学的に有意な差が認められた。補正期及び維持期を通して、治験薬投与により臨床的に重要と考えられる Ca 又は Mg に関して低値、若しくは Na に関して高値を示した患者はいなかった。ZS 10 g QD 群の 1 例は臨床的に意義があると考えられるリンの低値を示した。その他の臨床検査値で臨床的に重要な変化はみられなかった。尿中 K が有意に減少したにもかかわらず、投与群間で Na の尿中排泄に用量に依存した変化はなかった。

2.7.6.2.7.4.3 バイタルサイン

バイタルサインの評価で臨床的に重要な用量に依存した傾向は認められなかった。

2.7.6.2.7.4.4 心電図

維持期の各測定時点において、ZS 15 g QD 群で QTc 間隔の僅かな延長（平均変化量は投与 15 日目：5.0 msec、投与 29 日目：3.4 msec、投与 29 日目又は試験終了時：5.6 msec）が認められ、いずれの測定時点もプラセボ群（平均変化量は投与 15 日目：-9.5 msec、投与 29 日目：-9.2 msec、投与 29 日目又は試験終了時：-8.5 msec）と比較して統計学的に有意な差であった。

QTc 間隔の最大値が 500 msec 超、及び維持期ベースラインから 30 msec 超の QTc 間隔延長は、プラセボ群（1.2%及び 4.7%）又は低い投与群（ZS 5 g QD で 2.2%及び 6.7%、ZS 10 g QD で 2.0%及び 5.9%）と比較して ZS 15 g QD 群（5.4%及び 23.2%）で多くみられた。しかし、30 msec 超の延長で QTc 間隔の最大値が 500 msec になったのは、ZS の投与を受けた患者の 3 例（ZS 5 g QD 群で 1 例及び ZS 15 g QD 群で 2 例）であった。これらの患者では ECG でみられた臨床的に重要な不整脈、又は有害事象として報告された不整脈はなかった。

2.7.6.2.7.4.5 規定外の来院及び入院、その他

規定外の来院及び入院、又は腎機能、肝機能、心血管系、消化器系、骨代謝、若しくはグルコース代謝の代替マーカーで実施された解析で臨床的に意義のある投与群間の差は認められなかった。

2.7.6.2.7.5 結論

本試験の結果、ZS は以下の特徴を有する、上昇した S-K 値を低下させ正常 S-K 値を維持するのに効果的な薬剤であることが示された。

- ZS 1 日 3 回投与により低下した S-K 値が、ZS 1 日 1 回投与により継続的にコントロールされた。S-K 値の継続的なコントロールは、1 日 3 回投与よりも利便性の高い 1 日 1 回投与で可能であった。
- 初回投与後 1 時間に S-K 値は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある低下を示し、速やかな S-K 値の低下が認められた。
- ベースラインでのより高い S-K 値において、より大きな低下作用がみられたことから、ZS の作用は自己平衡的（self-equilibrating）であることが示唆された。
- ZS 10 g 及び 15 g 1 日 1 回の投与では軽度な低カリウム血症の発現がプラセボよりも多かったが、S-K 値の低下は重度の低カリウム血症に関連する事象又は他の臨床的に重要な電解質の変化を伴わなかった。
- ZS による治療は良好な忍容性を示した。ZS の最も高い用量では浮腫の発現率がより高かったが、治験薬と関連するものか、又はベースライン時の疾患の重症度が投与群間で不均衡であったことによるものかどうかは不明である。

本試験で、ZS は高カリウム血症を有する患者に効果を示し、S-K 値を速やかに低下し、正常 S-K 値を最長 4 週まで維持した。また、ZS を用いた治療は良好な忍容性を示した。高カリウム血症は深刻な病態であること、及び慢性的な管理においては治療選択肢が限られていることを考慮すると、これらの所見は臨床的に非常に重要である。

2.7.6.2.8 海外第 III 相長期投与試験（ZS-004E 試験）

試験方法の概要を表 90 に示す。本試験は ZS-004 試験に参加した患者のうち、本試験への参加基準を満たした患者を対象とした、ZS-004 試験からの継続投与試験である。

表 90 試験方法の概要（ZS-004E 試験）

項目	内容
治験実施計画書 標題	ZS-004 試験（高カリウム血症患者を対象とした経口吸着剤 ZS [ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物] の安全性及び有効性を検討する第 III 相多施設共同、2 期、多用量、前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照長期投与試験）の非盲検継続投与試験
試験デザイン	本試験は複数国の治験実施施設 30 施設の外来で実施した。ZS-004 試験の維持期の投与 29 日目の来院を完了し、i-STAT による S-K 値が 3.5 mmol/L 以上 6.2 mmol/L 以下であった患者を適格とした。更に、ZS-004 試験を低カリウム血症又は高カリウム血症により中止した患者については、本試験における投与 1 日目（補正期又は維持期）の治験薬投与前 0 及び 60 分時に 2 回連続で測定した i-STAT による S-K 値の平均が 3.5 mmol/L 以上 6.2 mmol/L 以下であった患者を適格とした。本試験に移行した患者は ZS-004 試験の治験薬最終投与後 2 日以内に継続投与試験 ZS-004E 試験の投与を開始した。 ZS-004 試験の維持期における投与 29 日目の来院時に i-STAT による S-K 値が 3.5 mmol/L 以上 5.5 mmol/L 以下であった患者は、同意文書に署名のうえ本試験の維持期に移行し、非盲検下において ZS を 10 g QD で投与を開始した。また、ZS-004 試験において本試験へ移行した患者のうち、維持期の投与 29 日目の来院時に i-STAT による S-K 値が 5.5 mmol/L 超であった患者は全て、本試験の補正期を実施した。補正期では毎日の i-STAT による S-K 値測定の結果に応じて、ZS 10 g を TID 24 時間（3 回投与）又は 48 時間（6 回投与）投与した。 ZS-004 試験を低カリウム血症又は高カリウム血症により中止した患者は、同意文書に署名し、本試験の ZS 初回投与前 1 日以内の 0 及び 60 分時（±10 分）に 2 回の i-STAT による S-K 値の平均が 3.5 mmol/L 以上 5.5 mmol/L 以下の場合には、維持期に組み入れ、ZS 10 g QD を投与した。i-STAT による S-K 値の平均が 5.5 mmol/L 超であった患者は補正期に組み入れ、ZS 10 g TID を投与した。なお、本試験の ZS 初回投与前 1 日以内の 0 及び 60 分時（±10 分）に 2 回測定した S-K 値（i-STAT 及び中央測定機関）を、これらの患者におけるベースラインの S-K 値とした。 <u>補正期</u> 補正期に組み入れられた患者に、i-STAT による S-K 値に応じて、食事とともに 1 日（3 回投与）又は 2 日間（6 回投与）治験薬を TID 投与することとした。投与 24 時間又は 48 時間のいずれかで正常 S-K 値（i-STAT による S-K 値が 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下）に達した患者は維持期に移行することとした。補正期の投与 3 日目の朝に S-K 値が正常範囲（i-STAT による S-K 値が 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下）内でなかった患者は全て試験を中止し、維持期に移行しなかった。 <u>維持期</u>

表 90 試験方法の概要（ZS-004E 試験）

項目	内容
	維持期では治験薬の初回投与（維持期の投与 1 日目）を治験実施施設で投与した後、来院予定日に治験実施施設で治験薬投与を行うとき以外は、朝食の直前に自宅で治験薬を投与することとした。最長 11 カ月（336 日）まで非盲検下で ZS を継続投与し、維持期の投与 8、15、22、29、36、43、50、57、85、113、141、169、197、225、253、281、309、337 日及び治験薬の最終投与 7（±1）日後に治験実施施設に来院することとした。 維持期での 10 g QD の投与中に患者の i-STAT による S-K 値が 5.5 mmol/L よりも上昇した場合、用量を 15 g QD まで増量することを可とした。逆に i-STAT による S-K 値が 3.0 mmol/L 以上 3.4 mmol/L 以下まで低下した場合、ZS の用量を 5 g QD に減量することを可とした。5 g QD を投与しており、i-STAT による S-K 値が依然として 3.0 mmol/L 以上 3.4 mmol/L 以下である場合、用量を QOD まで減量することを可とした。ZS の用量を調整、RAAS 阻害薬又は利尿薬の用量を調整若しくは開始した場合は、患者は S-K 値の測定並びに有害事象及び併用薬の記録のため 7（±1）日後に治験実施施設に来院することとした。 本試験の安全性に関する中止基準を事前に規定し、ZS Pharma 社の医学専門家が管理した。試験完了前に試験中止となった全ての患者は、治験薬の最終投与 7（±1）日後に試験終了のため治験実施施設に来院することとした。 有効性の評価は、維持期の最初の 8 週間を通じて週に 1 回行った S-K 値測定、その後投与 337 日及び試験終了まで 4 週間ごとに行った S-K 値測定とした。追加評価項目には、Na、Ca、Mg、重炭酸塩、リン、BUN、及び eGFR の測定を含めた。米国の治験実施施設のみ、全血及び尿検体について、血清アルドステロン、血漿レニン、血清ガレクチン 3、血漿 BNP、血漿副甲状腺ホルモン、血清インスリン、糖化ヘモグロビン、並びに尿中アルブミン、Na、K、クレアチニン、及び蛋白を含む評価を実施した。安全性の評価は、身体所見、体重、バイタルサイン、ECG、及び標準的な臨床検査値（血液学的検査、血清生化学検査、及び尿検査）とした。
目的	【主要目的】 ZS-004 試験に参加した高カリウム血症患者を対象として、非盲検下で ZS を 5 g QOD から 15 g QD で投与したときの長期的安全性、忍容性、及び有効性を評価する。 【有効性目的】 - 維持期の投与 8 日目～11 カ月目（投与 337 日目）までの平均 S-K 値が 5.1 mmol/L 以下であった患者の割合を評価する。 - 維持期の投与 8 日目～11 カ月目（投与 337 日目）までの平均 S-K 値が 5.5 mmol/L 以下であった患者の割合を評価する。
対象被験者	ZS-004 試験の維持期の投与 29 日目の来院を完了若しくは低カリウム血症又は高カリウム血症により維持期に ZS-004 試験を中止し、i-STAT による S-K 値が 3.5 mmol/L 以上 6.2 mmol/L 以下であり、ZS-004 試験の治験薬最終投与後 2 日以内に本試験の投与を開始できた患者
被験者数	予定症例数：160 例 組入れ例数：

表 90 試験方法の概要（ZS-004E 試験）

項目	内容
	ZS-004E：123 例 補正期：ZS 10 g TID を投与された患者 2 例 維持期：123 例
治験薬	ZS（粒子径 $\geq 10 \mu\text{m}$ 以上） 精製水で懸濁後、経口投与 ロット番号： XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX
用法・用量 投与期間	【用法・用量】 非盲検補正期：i-STAT による S-K 値に応じて 24 時間又は 48 時間、ZS 10 g TID を投与した。 非盲検維持期：開始用量は ZS 10 g QD とした。その後用量は i-STAT による S-K 値に基づき調整した。 【投与期間】 補正期は最長 2 日まで、維持期は最長 336 日までとした。
評価項目	【有効性】 有効性の主要評価項目は、維持期の投与 8 日目～337 日目の平均 S-K 値が 5.1 mmol/L 以下であった患者の割合とした。副次有効性評価項目は、維持期の投与 8 日目～337 日目の平均 S-K 値が 5.5 mmol/L 以下であった患者の割合とした。 追加の有効性評価項目には、維持期の各来院時の正常 S-K 値（S-K 値 3.5～5.0 mmol/L）、低 S-K 値（3.5 mmol/L 未満）、又は高 S-K 値（5.0 mmol/L 超）を呈した患者の割合、維持期の投与 8 日目～337 日目の間の全ての評価可能な対数変換 S-K 値を用いてモデルに基づき算出した最小二乗平均、補正期ベースライン及び維持期ベースラインから維持期の各経過観察時点までの変化量及び変化率、維持期の各規定来院時の対数変換 S-K 値、維持期の投与 337 日から試験終了時までの S-K 値の平均変化量、及び維持期の来院時での血清アルドステロン値が正常範囲内（4.0～31.0 ng/dL）であった患者の割合（事前に計画された米国の治験実施施設のみのアルドステロン評価）を含めた。 追加の評価項目には、Mg、Ca、Na、クレアチニン、BUN、重炭酸塩、及びリン値のベースラインからの平均変化量及び平均変化率、正常範囲に対する変化、並びに事前に規定した PCS 基準を満たした患者の割合を含めた。 【安全性】 安全性評価項目は、有害事象、バイタルサイン、ECG、標準的な血液学的検査、生化学検査、及び尿検査パラメータとした。
解析方法	解析対象集団は事前に統計解析計画書に定義した。20 例超で補正期の投与が必要な場合にのみ、補正期の集団を評価することとした。本試験で補正期の投与が必要だったのは 2 例のみであったため、これらの患者のデータは要約せずに患者一覧に含めた。 維持期の安全性解析対象集団には、少なくとも 1 回維持期で治験薬を投与され、ベースライン後の維持期の安全性データがある全ての患者を含めた。維持期の ITT 集団は、維持期の安全性解析対象集団に含まれ、かつベースライン後の維持期の S-K 値を有している全ての患者とした。 有効性：

表 90 試験方法の概要（ZS-004E 試験）

項目	内容
	S-K 値に関する全ての解析は、中央測定機関で測定された S-K 値に基づくものとした。規定外及び安全性評価のため 10 分後に再測定した S-K 値は解析から除外した。全ての有効性のデータを維持期の ITT 集団で解析した。 S-K 値の解析には 2 つの別々のベースラインを設定した。補正期ベースラインは、ZS-004 試験における補正期前の 0 及び 60 分時の S-K 値の平均とし、維持期ベースラインは、ZS-004 試験の最終投与から 1 日以内の規定来院日での最終 S-K 値又は本試験で補正期に投与した患者については本試験の維持期前の S-K 値とした。 有効性の主要評価項目は、ZS-004 試験の補正期ベースラインの eGFR、ZS-004 試験の補正期及び本試験の維持期ベースラインの S-K 値、年齢（55 歳未満、55～64 歳、65 歳以上）、並びに RAAS 阻害薬使用の有無、CKD の有無、心不全の有無、及び糖尿病の有無の二値変数を固定効果として含むロジスティック回帰モデルで解析を行った。 主たる仮説検定は、正常 S-K 値を 5.1 mmol/L 以下と定義し、その達成率を 50% とする帰無仮説が棄却されるか否かとして行った。副次的な仮説検定は、より高い平均値（5.5 mmol/L 以下）の達成率を 60% とする帰無仮説が棄却されるか否かとして行った。有効性の主要評価項目の達成率 50% 及び副次有効性評価項目の達成率 60% とする帰無仮説を棄却するため、正確 2 項検定を用いた一方、主要及び副次有効性評価項目ともに共変量を調整するため、対応するロジスティック回帰モデルを使用した。ロジスティックモデルの予測と関連する凸バイアスを取り除くために Lavin's method を用いた。 維持期の各規定来院時に正常 S-K 値、低 S-K 値、又は高 S-K 値であった患者の割合を要約した。維持期の投与 337 日目／終了時点で正常 S-K 値を維持した患者の割合をロジスティック回帰モデルを用いて解析した。共変量については、有効性の主要評価項目に関する解析と同様にモデルに含めた。 ZS-004 試験と同様に、維持期の投与 8 日目～337 日目の平均 S-K 値にも注目した。変動を安定化させるため、対数変換した S-K 値を用いた。長期的なモデルを解析に使用し、モデルには有効性の主要評価項目に関する解析と同じベースラインの共変量を含めた。治療効果は観察数を考慮した最小二乗平均で示した。 維持期の投与 8 日目～337 日目までの平均 S-K 値に対する 95% CI を、モデルに基づいた平均及び算術平均について次の式を用い対数変換したデータを逆変換することにより算出した。式：$(\exp [\log \text{mean} + 1.96 \log \text{SD}])$、このとき $\log \text{mean}$ は対数変換した値から求めた平均値、$\log \text{SD}$ は対数変換した値から求めた平均値の標準偏差とした。 補正期ベースライン及び維持期ベースラインから維持期の各経過観察時点までの S-K 値における変化量及び変化率と同様の解析をアルドステロンに対し行った。更に、維持期の投与 337 日目から試験終了時までの S-K 値における変化量及び変化率を要約し、1 標本の対応のある両側 t 検定を用いて評価した。 仮説検定は階層的順序を用いて実施し、全体の第 1 種の過誤を 5% に維持した。主要評価項目を最初に検定し、その後副次評価項目の検定を行うが、主要評価項目が有意でなければ、副次評価項目の有意性の主張は排除することとした。 <u>安全性：</u> 安全性解析は維持期の安全性解析対象集団について行った。安全性解析において臨床検査及び有害事象データの欠測値は補完しなかった。本試験では安全性解析について 2 つの別々のベースラインを設定した。補正期ベースラインは ZS-004

表 90 試験方法の概要（ZS-004E 試験）

項目	内容
	試験の補正期前の値とし、維持期ベースラインは ZS-004 試験の規定された投与の最終日当日又はその前の値とした。 治験薬投与中に発現した有害事象は、試験期間中に発現した事象であり、試験のベースライン時には認められなかった、又はベースライン時に認められた状態が悪化した事象と定義した。維持期には治験薬の最終投与以降の追跡期間の安全性データを含めた。各有害事象の発現例数及び発現率、発現件数を SOC 及び PT により分類し、維持期の各期間（投与 1 日目～30 日目、投与 31 日目～90 日目、投与 91 日目～180 日目、及び投与 181 日目～試験終了）及び全期間にわたって集計した。治験薬に関連すると判断された有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象を同様に集計した。全ての有害事象及び治験薬に関連すると判断された有害事象は重症度（軽度、中等度、又は重度、未判定の場合は重度とした）によっても要約し、カテゴリー（例：SOC、PT）内の患者の最も重度の事象を集計した。MedDRA version 17.0 を有害事象のコーディングに使用した。 連続的尺度の臨床検査値は各ベースライン及び経過観察時点で要約統計量を算出し、補正期及び維持期ベースラインからの変化量及び変化率も同様に算出した。対応のある t 検定を用いて変化量及び変化率を評価した。 カテゴリー尺度の臨床検査値は各測定点でカテゴリーごとに例数及び発現率を要約した。臨床検査値はベースラインの基準値範囲に対するその後の評価での最大値及び最小値をクロス集計した。本解析は特定の項目について PCS 基準を用いて繰り返し実施した。 低カリウム血症の発現率は最小 S-K 値が 3.5 mmol/L 未満の患者の割合を集計することで評価した。最小 S-K 値が 3.0 mmol/L 未満の場合も繰り返し評価した。低カリウム血症の程度は以下のとおり定義した：軽度（3.0～3.4 mmol/L）、中等度（2.5～2.9 mmol/L）、及び重度（2.5 mmol/L 未満）。高カリウム血症の発現率は最大 S-K 値が 5.0 mmol/L 超の患者の割合を集計することで評価し、最大 S-K 値が 5.1 mmol/L 超、5.5 mmol/L 超、及び 6.0 mmol/L 超であった患者の場合も繰り返し評価した。 バイタルサイン及び ECG について、各ベースラインからの変化量及び変化率を要約した。対応のある t 検定を用いて変化量及び変化率を評価した。事前に規定した ECG 及びバイタルサインの判定基準に合致する患者の割合を集計した。
実施施設	30 施設、米国、オーストラリア、及び南アフリカ
治験期間	2014 年 5 月 10 日（最初の患者の組入れ日）～2015 年 7 月 14 日（最後の患者の完了日）

2.7.6.2.8.1 症例の内訳

123 例が i-STAT による S-K 値の組入れ基準を満たし本試験に移行した。本試験に移行した 123 例のうち、ZS-004 試験では、48 例にプラセボ、21 例に ZS 5 g QD、21 例に ZS 10 g QD、33 例に ZS 15 g QD を投与していた。高カリウム血症により中止したプラセボの 1 例を除き、各患者は ZS-004 試験を完了し本試験に組み入れられた。

2.7.6.2.8.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

本試験における維持期の ITT 集団において、年齢の平均値（範囲）は 63.7（22～85）歳であった。患者の多くは男性（57.9%）で、ほとんどが白人（88.4%）であった。ZS-004 試験の補正期ベースラインの S-K 値（中央測定機関による）は患者の 44.6%で 5.5 mmol/L 未満、43.8%で 5.5 mmol/L 以上 6.0 mmol/L 未満、11.6%で 6.0 mmol/L 以上であった。最も多かった S-K 値上昇の病因（患者が複数の病因を有している可能性がある）は、CKD（eGFR が 60 mL/min 未満、74.4%）、RAAS 阻害薬の使用（68.6%）、及び糖尿病（66.1%）であった。

2.7.6.2.8.3 有効性の評価

最長 11 カ月の ZS の継続投与は、正常 S-K 値の維持に有効であった。維持期の投与 8 日目～337 日目にわたり、患者の 88.3%（95% CI：81.2%, 93.5%）は平均 S-K 値が 5.1 mmol/L 以下であり、帰無仮説の 50%よりも統計学的に有意に高かった。ロジスティック回帰分析によるベースラインの共変量で調整した最小二乗平均は 92.8%（95% CI：84.7%, 96.8%）であった。年齢並びにベースライン時の CKD、心不全、糖尿病、及び RAAS 阻害薬使用の有無別のサブグループ間においても結果は同様であった。加えて、維持期の各時点で S-K 値が 5.1 mmol/L 以下であった患者の割合は 77.1～87.5%と比較的一定であった。

維持期の投与 8 日目～337 日目の間に平均 S-K 値が 5.5 mmol/L 以下であった患者の割合においても、正常 S-K 値の維持における ZS の有効性が示された。維持期の投与 8 日目～337 日目にわたり患者の 100%（95% CI：97.0%, 100.0%）が平均 S-K 値 5.5 mmol/L 以下であり、帰無仮説の 60%よりも統計学的に有意に高かった。S-K 値が 5.5 mmol/L 以下であった患者の割合は、維持期の各時点で 91.4～98.5%と比較的一定であった。

各来院時に正常 S-K 値を呈した患者の割合は、最も厳格な正常 S-K 値の定義（平均 S-K 値が 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下）を用いた場合の 79.2%から最も厳格でない定義（5.5 mmol/L 以下）を用いた場合の 100%の範囲であった。正常 S-K 値の定義を変えても、正常 S-K 値を呈した患者の割合の結果は頑健であった。

正常 S-K 値の維持に有効であり、低カリウム血症を発現した患者はほとんど認められなかった。S-K 値が 3.5 mmol/L 未満であった患者の割合は、維持期の各時点で 0.0～1.7%であった。

正常 S-K 値の維持における ZS の有効性は、維持期中の平均 S-K 値並びに補正期及び維持期ベースラインからの平均変化量によっても示された。維持期の投与 8 日目～337 日目の間における S-K 値の最小二乗平均（4.6625 mmol/L）は正常範囲内であった。対数変換した平均 S-K 値を逆変換した平均値も維持期の各時点で 4.54～4.72 mmol/L と正常範囲内であった。

維持期の各時点での S-K 値の平均低下量及び平均低下率において、統計学的に有意な補正期ベースラインからの低下が認められた。S-K 値における補正期ベースラインからの平均変化量は -0.82～-1.00 mmol/L であり、対応して平均変化率は -14.47～-17.51%であった。概ね、維持期ベースラインからの平均低下量及び平均低下率は小さく（それぞれ 0.18 mmol/L 以下及び 2.90% 以下）、ZS の継続投与の間の一貫した反応を示すものであった。

ZS の投与終了後、試験終了時（治験実施計画書で規定されている最終投与の 7 日後）の評価で、S-K 値において維持期の投与 337 日目からの統計学的に有意な上昇が平均変化量（0.39 mmol/L）及び平均変化率（8.85%）で認められた。この所見は、ZS の投与を中止すると高カリウム血症が再発することを示している。

投与 29 日後に血清アルドステロン値が正常（4.0～31.0 ng/dL）であった患者の割合は 43.2%であったが、維持期の投与 141 日目では 2 倍近く（84.7%）になり、試験の残りの期間は概ね一定のままであった（範囲：73.0～84.2%）。

結論として、ZS は、高カリウム血症患者において、最長 12 カ月までの間（ZS-004 試験の 1 カ月、ZS-004E 試験の 11 カ月）正常 S-K 値の維持に有効であった。S-K 値が 5.1 mmol/L 以下であった患者の割合は、維持期の各時点において 77.1～87.5%であった。結果は事前に定義したサブグループ及び正常 S-K 値の別の定義においても一貫していた。

2.7.6.2.8.4 安全性の評価

2.7.6.2.8.4.1 曝露量

ZS の投与は良好な忍容性を示し、患者の大多数（64.2%）が 11 カ月の維持期を完了した。維持期の開始から終了まで、患者の大部分（73.2%）は中間の ZS 10 g QD の投与を受けた。32 例（26.0%）で試験中に少なくとも 1 回の用量調整を行い、そのうち 18 例が投与を完了した。14 例は投与を中止し、そのうち 7 例は CKD の進行、2 例は服薬不遵守、各 1 例が有害事象、ECG に関する中止基準に合致、高カリウム血症、同意の撤回、及び治験担当医師の判断により投与を中止した。高カリウム血症、有害事象、及び ECG に関する中止基準への合致により投与を中止した全ての患者で ZS を 10 g QD から 5 g QD へと減量していた。

2.7.6.2.8.4.2 有害事象

有害事象の全体的な発現率は 66.7%であり、その中で最も多かった（5%以上）有害事象は高血圧（12.2%）、尿路感染症（8.9%）、末梢性浮腫（8.1%）、及び便秘（5.7%）であった。治験薬に関連すると判断された有害事象は患者の 11.4%で発現したが、2.0%以上で発現したのは 1 事象（筋痙攣 2.4%）のみであった。20 例（16.3%）が重度の有害事象を発現したが、1 例（薬物過敏症）を除いては全て治験薬投与に関連なしと判断された。有害事象の維持期における各期間（投与 1 日目～30 日目、投与 31 日目～90 日目、投与 91 日目～180 日目、及び投与 181 日目～試験終了まで）での発現率は 32.8～43.5%であり、全期間で概ね同程度であった。

浮腫に関連した有害事象は、16 例（13%）で報告された。ZS-004 試験におけるプラセボ群（2 例、2.4%）と ZS 10 g QD 群（3 例、5.9%）の間に差異が認められた。しかし、ZS-004 試験の維持期は 28 日間であり、最長 11 カ月の本継続投与試験の曝露期間よりも著しく短いものであった。浮腫に関連した有害事象の発現率を治験薬の曝露により調整した結果、曝露調整発現率は 0.00061（16 例/26,182 日）で、ZS-004 試験のプラセボ群の曝露調整発現率である 0.00089（2 例/2,247 日）と同程度であった。浮腫の事象を発現した全ての患者は高血圧の病歴があり、カルシウムチャネル遮断薬、β 遮断薬、及びその他の降圧薬等、複数の種類の薬剤の投与を受けていた。大多数は慢性腎不全を有しており、これらの患者のほとんどが浮腫の病歴を有していた。浮腫に関連した事象の中では、1 例を除き全てが重症度において軽度又は中等度であり、3 例が治験薬と関連ある可能性が判断された。16 例のうち、重篤な有害事象の肺水腫が発現した 1 例を含む 10 例が主に利尿薬での治療を必要とした。

試験中に死亡した患者はいなかった。報告された重篤な有害事象（24 例、19.5%）のうち、治験薬に関連すると判断されたものはなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 11 例（8.9%）で発現した。そのうち、3 例が治験薬と関連ある可能性が判断された事象を発現した（2 例は治験実施計画書に規定された中止基準に該当する ECG QT 延長、1 例は薬物過敏症）。報告された重篤な事象の種類又は治験薬の投与中止に至った事象間に明らかな傾向はなく、曝露の増大に伴う発現率の増加は認められず、患者集団の併存疾患に合致するものであった。新たに重大な不整脈を発現した患者は、試験を通して認められなかった。

本長期投与試験において確認された低カリウム血症の発現率は 7 例、5.7%であり、そのうち 1 例を除いて全ての患者の低 S-K 値は、中央測定機関の測定による 3.0～3.4 mmol/L の範囲であった。ZS 10 g QD を 8 日間投与した後に低カリウム血症により試験を中止した 1 例において、2.8 mmol/L の値が認められた。7 例のうち 4 例で減量を実施し、そのうち 3 例は予想されていた

CKD の進行により試験を中止し、1 例は試験を完了した。低 S-K 値が確認されても減量を実施しなかった 3 例のうち、1 例が試験を完了し、1 例が低カリウム血症のため試験を中止し、1 例が治験担当医師の判断により試験を中止した。

2.7.6.2.8.4.3 臨床検査値

ZS の長期投与時の臨床検査値の結果は、先行して実施した、より短期の試験の結果と一致するものであった。

重炭酸塩の平均値において、補正期ベースラインから僅かであるが統計学的に有意な増加 (1.6 mmol/L 以下) が認められた。しかし、維持期ベースラインから維持期の投与 337 日までの増加の平均値は 0.5 mmol/L 以下であり、統計学的に有意ではなかった。

2.7.6.2.8.4.4 バイタルサイン及び心電図

ZS の長期投与時のバイタルサイン、及び ECG パラメータの結果は、先行して実施した、より短期の試験の結果と一致するものであった。

2.7.6.2.8.5 結論

本試験では、ZS は最長 11 カ月の正常 S-K 値の維持において有効かつ良好な忍容性を示した。高カリウム血症の病態及びその慢性的な管理に対する治療の選択肢が限られていることを考慮すると、これらの所見は臨床的に重要である。本試験の結果では、以下の根拠から明らかなとおり、ZS での長期的な治療が正常 S-K 値の維持に有用であると示された。

- 平均 S-K 値が 5.1 mmol/L 以下であった患者の割合は 88.3% (95% CI : 81.2%, 93.5%) であった。全ての患者における平均 S-K 値は 5.5 mmol/L 以下であった。
- 年齢とベースライン時の CKD、心不全、糖尿病、及び RAAS 阻害薬使用の有無別のサブグループ間においても結果は同様であった。
- 維持期の投与 8 日目～337 日目の間の S-K 値の最小二乗平均は 4.6625 mmol/L で、正常範囲内であった。
- 維持期の各時点での S-K 値の平均低下量及び平均低下率において、統計学的に有意な補正期ベースラインからの低下が認められた。概して、維持期ベースラインからの S-K 値の平均低下量は僅かであった。
- ZS の投与完了後、S-K 値における統計学的に有意な平均値の上昇が試験終了時の評価で認められたことから、ZS の投与を中止すると高カリウム血症が再発することが示された。
- ZS の長期投与は良好な忍容性を示し、安全性プロファイルは先行して実施したより短期の試験の結果と一貫性が認められた。

2.7.6.2.9 海外第 III 相長期投与試験（ZS-005 試験）

試験方法の概要を表 91 に示す。

表 91 試験方法の概要（ZS-005 試験）

項目	内容
治験実施計画書 標題	高カリウム血症患者を対象とした経口吸着剤 ZS（ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物）の長期安全性及び有効性を検討する多施設共同、多用量、非盲検長期投与第 III 相試験
試験デザイン	本試験は、高カリウム血症患者を対象とした ZS の長期安全性及び有効性を検討する非盲検、多施設共同、多用量、前向き長期投与試験である。ベースラインの S-K 値は ZS の初回投与 0 及び 60（±15）分前に連続 2 回測定した S-K 値（i-STAT 及び中央測定機関）とした。連続 2 回測定した i-STAT による S-K 値が 5.1 mmol/L 以上であった患者を補正期に組み入れ、S-K 値に応じて ZS 10 g TID を 24 時間～72 時間投与した。補正期に 1 度（24、48、又は 72 時間後のいずれかに）正常 S-K 値（i-STAT による S-K 値 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下）に回復した患者を維持期に組み入れ、ZS 5 g QD を開始用量として投与した。S-K 値（i-STAT 及び中央測定機関）を最初の 1 カ月間は週に 1 回、その後は 12 カ月後まで 4 週ごとに 1 回測定した。 維持期中、以下に示すとおり、i-STAT の S-K 測定に基づき ZS の用量を 5 g QD から最大 15 g QD に増量又は最小 5 g QOD に減量することを可とした。患者の i-STAT による SK 値が試験中のどの時点においても 3.0 mmol/L 超、又は維持期中のどの時点においても 6.5 mmol/L 未満であった場合は、患者は直ちに適切な治療を受け、試験を中止することとした。 5 g QD 又は 5 g QOD 投与時に 5.0 mmol/L 超、若しくは 10 g QD 投与時に 5.5 mmol/L 超：ZS を 5 g QD 刻みで最大 15 g QD まで増量した。 3.0 mmol/L 以上 3.4 mmol/L 以下：ZS を 5 g QD 刻みで最小 5 g QOD まで減量した。患者の i-STAT による S-K 値が ZS 5 g QOD にて 3.0 mmol/L 以上 3.4 mmol/L 以下であった場合は、患者は試験を中止し、標準治療を受けることとした。 維持期中、ZS の用量を調整、RAAS 阻害薬又は利尿薬の用量を調整若しくはこれらの薬剤の投与を開始した場合は、当該患者は必ずその 7（±1）日後に治験実施施設を受診し、S-K 値の測定並びに有害事象及び併用薬の記録を行うこととした。用量調整は回数を制限せず可とした。 本試験の安全性に関する中止基準を事前に規定し、ZS Pharma 社の医学専門家が管理した。試験を完了する前に治験薬投与を中止した患者は、ZS 最終投与 7（±1）日後に試験終了のため治験実施施設を受診することとした。 有効性評価は、試験中に定期的な間隔で測定した S-K 及び i-STAT による S-K 値とした。また、Na、Ca、Mg、重炭酸塩、リン、BUN、及び eGFR についても評価した。米国の治験実施施設でのみ、全血及び尿検体について、血清アルドステロン、血漿レニン、血清ガレクチン 3、血漿 BNP、血漿副甲状腺ホルモン、血清インスリン、糖化ヘモグロビン、並びに尿中アルブミン、Na、K、クレアチニン、及び蛋白を含む評価を実施した。更に、米国の指定された治験実施施設の患者の血中ジルコニウム値を測定した。安全性評価は身体所見、体重、バイタルサイン、ECG、及び標準的な臨床検査パラメータ（血液学的検査、血清生化学検査、及び尿検査）とした。有害事象及び併用薬の使用の情報は試験期間を通して収集した。

表 91 試験方法の概要（ZS-005 試験）

項目	内容
	に懸濁させ治験薬を投与した後、約 30 mL の水で 2 回すすぎ、それらも投与した。 【投与期間】 投与期間は補正期では最長 72 時間、維持期では最長 12 カ月であった。
評価項目	【有効性】 補正期の主要評価項目は正常 S-K 値（3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下又は 3.5 mmol/L 以上 5.5 mmol/L 以下）への回復とした。維持期の主要評価項目は正常 S-K 値の維持（維持期 ITT 集団における投与 3 カ月～12 カ月〔維持期投与 85、113、141、176、211、239、267、295、330、365 日目、及び試験終了時〕の平均 S-K 値が 5.1 mmol/L 未満の患者の割合と定義）とした。また、投与 3 カ月～12 カ月の平均 S-K 値が 5.5 mmol/L 未満の患者の割合も示した。 副次的評価項目：維持期 ITT 集団における投与 3 カ月～12 カ月目（維持期投与 85、113、141、176、211、239、267、295、330、365 日目、及び試験終了時）の平均 S-K 値が 3.5 mmol/L 以上 5.5 mmol/L 以下の患者の割合、維持期 ITT 集団の投与 3 カ月～12 カ月目（維持期投与 85、113、141、176、211、239、267、295、330、365 日目、及び試験終了時）、投与 6 カ月～9 カ月目、及び投与 9 カ月～12 カ月目における平均 S-K 値、維持期 ITT 集団の各維持期投与 8 日～365 日目又は試験終了時における S-K 値のベースライン（補正期ベースライン）からの変化（絶対値及び変化率 [%] ）、維持期安全性解析対象集団における投与 8、15、22、29、57、85、176、267、365 日目、及び試験終了時の重炭酸塩の補正期ベースラインからの変化量及び変化率（% ）、維持期安全性解析対象集団における補正期投与 1 日目及び維持期投与 1、8、15、22、29、57、85、176、267、365 日目、及び試験終了時の重炭酸塩値が正常な患者の割合。 【安全性】 主要安全性評価項目は、有害事象、バイタルサイン、ECG、身体所見、及び臨床検査の評価に基づく安全性及び忍容性とした。
解析方法	補正期及び維持期それぞれ別に解析を行うこととし、解析対象集団は事前に定義した。安全性解析対象集団は少なくとも ZS を 1 回投与された患者とし、ITT 集団は少なくとも ZS を 1 回投与し、かつ ZS 投与後に少なくとも 1 回 S-K 値を評価した患者とした。 有効性：解析は補正期及び維持期で別々に実施した。S-K に関する全ての解析は中央測定機関により測定された S-K 値に基づくものとした。平均、割合、変化量、又は変化率（%）を算出し、該当する場合は 95% CI 及び両側 t 検定（ベースラインとの対応のある t 検定、2 群の対応のない t 検定）による P 値を算出した。選択された有効性評価項目は、臨床的に重要なベースラインでのサブグループ（CKD、心不全、糖尿病、RAAS 阻害薬使用、補正期ベースラインの eGFR 60 mL/min 未満、補正期ベースラインの S-K 値 [5.5 mmol/L 未満、5.5～6.0 mmol/L 未満、及び 6.0 mmol/L 以上]、並びに年齢 [55 歳未満、55～64 歳、及び 65 歳以上]）内で要約した。 安全性：解析は補正期及び維持期で別々に実施した。治験薬投与中に発現した有害事象は、試験期間中に発現した事象であり、試験のベースライン時には認められなかった、又はベースライン時に認められた状態が悪化した事象と定義した。MedDRA version 17.0 を有害事象のコーディングに使用した。各有害事象の発現例数、発現率、及び発現件数を SOC 及び PT により分類し集計した。治験担当医師により治験薬に関連すると判断された有害事象で、重篤な有害事象及び投与中

表 91 試験方法の概要（ZS-005 試験）

項目	内容
	止に至った有害事象を同様に集計した。全ての有害事象及び治験薬に関連する有害事象は、カテゴリー（例：SOC、PT）内で最も重症度の高い事象（軽度、中等度、又は重度；未判定の場合は重度とした）に基づきカウントし、重症度を要約した。 臨床検査値のベースラインからの変化量及び変化率（%）を各試験期で要約した。臨床検査値は補正期及び維持期それぞれについて、ベースライン及びその後の評価での最大及び最小値を基準値範囲からの変化としてクロス集計した。本解析は特定の項目について治験依頼者によって事前に規定された PCS 基準を用いた。 低カリウム血症の発現率を各試験期間で最小 S-K 値が 3.5 mmol/L 未満の患者の割合として集計し、最小 S-K 値が 3.0 mmol/L 未満についても同様に解析した。低カリウム血症の程度を以下のとおり定義した：軽度（3.0～3.4 mmol/L）、中等度（2.5～2.9 mmol/L）、及び重度（2.5 mmol/L 未満）。 バイタルサイン及び ECG のベースラインからの変化量及び変化率（%）を各試験期間で要約した。事前に規定した ECG 及びバイタルサインの判定基準に合致する患者の割合を集計した。
実施施設	56 施設、米国、オーストラリア、ドイツ、英国、オランダ、及び南アフリカ
治験期間	2014 年 6 月 23 日（最初の患者の組入れ日）～2016 年 11 月 4 日（最後の患者の終了日）

2.7.6.2.9.1 症例の内訳

本試験の補正期に組み入れられた 751 例の患者のうち、746 例（99.3%）が補正期を完了し、i-STAT による S-K 値が正常範囲（3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下）内のため維持期を継続した。466 例（62.5%）が維持期を完了した。治験薬の投与中止に至った最も多い理由は、同意撤回（10.9%）、有害事象（6.8%）、透析、移植、又はその他の治療を要する CKD の進行（5.4%）、追跡不能（4.2%）、及び患者の治療不遵守（2.3%）であった。

2.7.6.2.9.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

ベースライン時の年齢は 21～93 歳、平均年齢は 63.6 歳であった。患者の多くは、男性（59.7%）、白人（83.1%）、非ヒスパニック系（57.4%）であった。合併症として CKD（eGFR 60 mL/min 未満、73.5%）、糖尿病（62.7%）、心不全（37.9%）を有していた。患者の大多数（82.8%）は高血圧の病歴を有していた。利尿薬の使用は患者の 51.0%で報告され、RAAS 阻害薬の使用は患者の 70.2%で報告された。

2.7.6.2.9.3 有効性の評価

本試験の結果は ZS の投与により補正期において高カリウム血症の速やかな補正を示した。先行のプラセボ対照試験の結果である ZS の投与による高カリウム血症の速やかな補正と類似していた。また、長期投与の期間中、正常 S-K 値が維持されていた。

補正期に ZS 10 g TID の投与により 24 時間以内に 66.0%（494/748 例）が正常 S-K 値（S-K 値 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下）となり、補正期全体で 77.9%（583/748 例）が正常 S-K 値（S-K 値 3.5 mmol/L 以上 5.0 mmol/L 以下）となった。補正期に正常 S-K 値となった 583 例では、84.7%

(494/583 例) が 24 時間以内に効果を示した。S-K 値が 3.5 mmol/L 以上 5.5 mmol/L 以下となった患者は、補正期の投与終了時点で 98.7%であった。

本結果は、年齢、ベースラインの eGFR、RAAS 阻害薬使用、並びに合併症（糖尿病、心不全及び CKD）により定義されたサブグループにおいて一貫していた。ベースラインの S-K 値が低い患者は、ベースラインの S-K 値が高い患者（5.5 mmol/L 未満：87.4%、5.5 mmol/L 以上 6.0 mmol/L 未満：77.4%、6.0 mmol/L 以上：57.9%）に比べ、正常 S-K 値となった割合が高かった。

全体として、補正期の投与終了時点の S-K 値の平均変化量は -0.85 mmol/L であり、平均 14.81% の低下が示された。補正期の投与（i-STAT による S-K 値を基準とする）を完了した時点別（24、48、又は 72 時間）で要約すると、効果を示すのに 24 時間超を要した患者において、ベースラインの平均 S-K 値はより高値（それぞれ、5.55、5.77、5.93 mmol/L）であり、平均変化量はより大きかった（それぞれ、-0.81、-1.02、-1.10 mmol/L）。この傾向は、ベースラインの S-K 値 6.0 mmol/L 以上の患者でもみられ、補正期の投与を完了した 24、48、72 時間のそれぞれの時点で、ベースラインの S-K 値の平均値は 6.22、6.33、6.56 mmol/L、平均変化量は -1.30、-1.43、-1.73 mmol/L であった。ベースラインの S-K 値が 6.0 mmol/L 以上の患者では S-K 値が正常化した割合は低い（57.9%）が、補正期の投与を完了した日にかかわらず、98.4%の患者は S-K 値が 3.5 mmol/L 以上 5.5 mmol/L 以下となり、ベースラインの S-K 値が低値（S-K 値 5.5 mmol/L 以上 6.0 mmol/L 未満：-0.81 mmol/L、S-K 値 5.5 mmol/L 未満：-0.51 mmol/L）の患者と比べて、ベースラインからの変化が大きかった（-1.35 mmol/L）。

有効性データの評価において、i-STAT により測定された S-K 値と中央測定機関により測定された S-K 値で違いがみられた。補正期に i-STAT に基づいた S-K 値が正常化した患者の割合は 99.5%であったのに対し、中央測定機関により測定された S-K 値では 77.9%であった。しかし、補正期の投与後の S-K 値が 3.5～5.5 mmol/L であった患者の割合は、i-STAT（99.9%、747/748 例）及び中央測定機関により測定された S-K 値（98.7%、738/748 例）で同様の結果となった。

維持期の 85 日～365 日間で、平均 S-K 値が 5.1 mmol/L 以下であった患者は 88.4%（571/646 例）であり、平均 S-K 値が 5.5 mmol/L 以下であった患者は 98.8%（638/646 例）であった。有効性の所見は維持期の時点間で類似しており、12 カ月の治療を完了した患者において、平均 S-K 値が 5.1 mmol/L 以下、5.5 mmol/L 以下であった割合はそれぞれ、87.2%（383/439 例）、96.1%（422/439 例）であった。

これらの結果は、年齢、ベースラインの eGFR、RAAS 阻害薬使用、並びに合併症（糖尿病、心不全、及び CKD）の有無別のサブグループ解析で一貫していた。ベースラインの S-K 値 5.5 mmol/L 未満の患者は、ベースラインの S-K 値が 6.0 mmol/L 以上の患者（75.5%）と比べ、平均 S-K 値が 5.1 mmol/L 以下となった割合が高かった（94.8%）。

維持期の時点別では、S-K 値の補正期のベースラインからの平均変化量は -0.78～-1.00 mmol/L であり、S-K 値の低下がみられた。維持期のベースラインと比べると変化はごく僅かであり

（0.07 mmol/L 以下の上昇、及び 0.15 mmol/L 以下の低下）、これは維持期に組み入れられた時点で既に到達していた正常 S-K 値を患者が維持していたことと一貫性が認められた。維持期の期間中、平均 S-K 値は正常範囲内に維持されていたが、ZS の投与中止から約 1 週間後に平均 S-K 値は 0.35 mmol/L 上昇した。

治療の経過の初期に、全対象集団及び代謝性アシドーシスを有する患者（ベースラインの重炭酸塩値 22 mmol/L 未満）において、重炭酸塩値の平均値の補正期のベースラインからの上昇がみられた。維持期には全対象集団で重炭酸塩値が 0.76～1.22 mmol/L（平均値）の範囲で上昇が観察され、代謝性アシドーシスを有する患者では 1.70～2.82 mmol/L（平均値）の上昇がみられた。

2.7.6.2.9.4 安全性の評価

本試験で認められた安全性プロファイルは、同様の合併症（CKD、高血圧、心不全、及び糖尿病等）を有する類似の患者集団が組み入れられた先行の ZS の比較試験及び非比較試験の結果と一貫性が認められた。

患者の過半数（62.5%）が 12 カ月の試験を完了した一方で、維持期に治験薬投与を中止した割合は 37.5%であった。試験中止に至った最も多い理由は、同意撤回（81 例、10.9%）、有害事象（51 例、6.8%）、透析、移植、又はその他の治療を要する CKD の進行（40 例、5.4%）、追跡不能（31 例、4.2%）、患者の治療不遵守（17 例、2.3%）であった。中止理由のうち、忍容性の低下に関連する理由（有害事象、中止基準に該当する低カリウム血症／高カリウム血症、中止基準に該当する ECG、及び死亡）による中止は、10.7%（80/746 例）であった。

2.7.6.2.9.4.1 曝露量

維持期の投与期間は 1 日～371 日であり、平均は 286.2 日、中央値は 364.0 日であった。患者の大部分（87.0%）において、維持期の平均投与量は 5～10 g 以下であった。患者の半数以上（55.9%）で、最低 1 回の用量変更を要し、そのほとんどが、10 g QD への増量であった。16.5% の患者で 2 回以上の用量変更がみられ、4%未満の患者で 3 回以上の用量変更を要した。

2.7.6.2.9.4.2 有害事象

補正期の投与期間中に多く報告された有害事象は、悪心（0.5%）、下痢（0.3%）、便秘（0.3%）等の胃腸障害であった。12 カ月の維持期期間中、有害事象の全体的な発現率は 65.5%であり、最も多くみられた有害事象（5.0%以上）は、高血圧（11.0%）、末梢性浮腫（9.7%）、尿路感染（7.9%）、悪心（7.5%）、便秘（6.4%）、貧血（5.9%）、及び上気道感染（5.0%）であった。

維持期に 8 例（1.1%）が死亡したが、治験担当医師により治験薬に関連すると判断された患者はいなかった。重篤な有害事象は、補正期では 0.1%、維持期では 21.6%発現した。維持期に最も多くみられた重篤な有害事象は、肺炎（1.9%）、うっ血性心不全（1.5%）、胸痛（1.5%）、骨髄炎（1.1%）、及び急性腎不全（1.1%）であった。維持期に発現した重篤な有害事象で、治験担当医師により治験薬に関連すると判断された患者は 2 例（肺水腫 1 例、うっ血性心不全 1 例）であったが、両患者ともその病歴を有していた。投与中止に至った有害事象は、補正期では 0.3%、維持期では 13.7%発現した。維持期に最も多くみられた治験薬の投与中止に至った有害事象は、うっ血性心不全（1.5%）、急性腎不全（1.2%）であった。報告された重篤な事象、又は治験薬の投与中止に至った重篤な事象に明らかな傾向はなかった。

維持期に報告された MedDRA 標準検索式（SMQ）の血行動態的浮腫、蓄水、及び体液過負荷（SMQ）、心不全（SMQ）、並びに高血圧（SMQ）の有害事象発現率は、それぞれ、15.1%、15.8%、及び 11.4%であった。体液過負荷に関連した有害事象を発現した患者では、ほとんど（92.9%）が CKD の病歴を有し、半数以上（53.1%）は心不全の病歴があった。心不全型の有害事象（末梢性浮腫、浮腫、肺水腫に関連した有害事象を除く）を発現した 36 例中、ほとんどの患者は CKD（86.1%）及び／又は心不全（80.6%）を有していた。高血圧（SMQ）の有害事象を発現した患者のうち、91.8%は高血圧及び／又は CKD の病歴を有していたが、報告された高血圧事象により治験薬の投与中止に至った患者はいなかった。

低カリウム血症（S-K 値 3.5 mmol/L 未満）の発現率は、補正期 0.1%、維持期 5.8%であった。低カリウム血症は全て軽度又は中等度であり、S-K 値は 2.6～3.3 mmol/L であった。

高カリウム血症（S-K 値 5.0 mmol/L 以上）の発現率は、維持期で 72.8%であり、最高 S-K 値は、277 例（37.1%）で 5.0 mmol/L 超 5.5 mmol/L 以下、194 例（26.0%）で 5.5 mmol/L 超 6.0 mmol/L 以下、72 例（9.7%）で 6.0 mmol/L 超であった。維持期の期間中、カリウムに関する中止基準に

該当したことによる治験薬の投与中止の発現率は、低カリウム血症が 1.2% (i-STAT で 3.0 mmol/L 未満)、高カリウム血症が 0.7% (i-STAT で 6.5 mmol/L 超) であった。

2.7.6.2.9.4.3 臨床検査値及びバイタルサイン

試験期間中に臨床検査値又はバイタルサインで観察された変化は、患者集団の合併症に概ね一致していた。PCS 基準に基づき、Mg、リン、Ca の測定値が低値の発現率、Ca 又は Na の測定値が高値の発現率はいずれも 1%未満であった。

2.7.6.2.9.4.4 心電図

維持期に、PR 間隔、QRS 時間、心拍数における補正期ベースラインからの変化の平均値に臨床的に重要な変化は認められなかった。補正期ベースラインと比べると、QTc の軽微な延長（平均値）が維持期の期間中に観察されたが、これらの QTc 間隔の延長は、S-K 値の補正による S-K 値正常化に伴う予想されたものであった。

2.7.6.2.9.5 結論

本長期非盲検試験では以下が示された。

- ZS 10 g 1 日 3 回の投与開始後、S-K 値は 24 時間～72 時間以内に正常範囲に低下した。
- 12 カ月にわたり正常 S-K 値が維持され、ZS 投与の中止により S-K 値は上昇したことから、ZS 投与により必要な S-K 値のコントロールが継続的に維持されていたことが示唆された。
- 年齢、ベースラインの eGFR、RAAS 阻害薬使用の有無、並びに糖尿病、心不全、及び CKD の有無により定義されたサブグループで一貫した結果が得られた。
- ベースライン S-K 値が低い患者に対して、より高い患者では補正期及び維持期に正常 S-K 値に到達し維持した割合は低いが、S-K 値低下の度合いは大きかった。
- 安全性プロファイルは先行する ZS 試験に一致し、新たな安全性の所見は特定されなかった。

2.7.6.2.10 海外第Ⅰ相試験（ZS-006 試験）

試験方法の概要を表 92 に示す。

表 92 試験方法の概要（ZS-006 試験）

項目	内容
治験実施計画書 標題	健康被験者にジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物を投与したときのナトリウム及びカリウムの排泄に及ぼす影響を検討する単施設試験
試験デザイン	本試験は、健康被験者に ZS を投与したときの Na 及び K の排泄に及ぼす影響を検討する第Ⅰ相、非盲検、非対照試験である。 最初に組み入れた被験者 15 例に ZS 5 g を、次の 15 例に ZS 10 g QD を 4 日間経口投与した。被験者は試験 1 日目の朝に採血前 8 時間以上絶食（水以外の飲食禁止）した状態で治験実施施設に来院した。試験 1 日目及び 2 日目の 2 日間を導入期とし、Na 及び K の含量がそれぞれ 40（±10%）mEq/day 及び 128（±10%）mEq/day の標準食の摂取を導入期から開始した。なお、標準食の摂取は退院まで継続した。導入期終了後の 48 時間（試験 3 日目及び 4 日目）をベースライン期とし、電解質（K 及び Na）の尿中及び糞中排泄量（ベースライン値）を測定するために、24 時間の検体採取を午前 8 時から計 2 回行った（試験 3 日目及び 4 日目）。ベースライン期終了後の試験 5 日目～8 日目を ZS 投与期とし、被験者に ZS を 5 g 又は 10 g の用量で QD、朝食時に投与した。電解質の尿中及び糞中排泄量の測定のため、24 時間の検体採取を午前 8 時から計 2 回行った（試験 7 日目及び 8 日目）。それぞれの検体を用いて、Na 及び K の尿中及び糞中排泄量、並びに尿中 pH 及び尿中クレアチニン排泄量を測定した。これらの項目について、ベースライン期（試験 3 日目及び 4 日目）と ZS 投与期（試験 7 日目及び 8 日目）を比較した。S-K 値（i-STAT 及び中央検査による測定）は試験期間中、毎日測定した。 被験者は試験 9 日目に退院した。
目的	【主要目的】 健康被験者に標準食摂食下で ZS 5 g 及び 10 g を 4 日間投与したときの Na 及び K の排泄に対する影響を検討する。 【副次的目的】 健康被験者に標準食摂食下で ZS 5 g 及び 10 g を 4 日間投与したときの他の電解質に及ぼす影響を検討する。
対象被験者	毎日排便があり、年齢が 18 歳以上の健康な男女。 治験実施施設が提供する Na 及び K の含量がそれぞれ 40（±10%）mEq/day 及び 128（±10%）mEq/day の標準食を毎日摂取する意思があり、繰り返し採血又は静脈カテーテル留置が可能である者。
被験者数	予定被験者数 : 30 例（1 群当たり 15 例） スクリーニング実施例数 : 33 例 組入れ例数 : 32 例 治験薬投与例数 : 30 例（ZS 5 g 群 15 例、ZS 10 g 群 15 例）
治験薬	ZS 水で懸濁後、経口投与 ロット番号：[REDACTED]
用法・用量	【用法・用量】 ZS 5 g 又は ZS 10 g QD を朝に経口投与した。

表 92 試験方法の概要（ZS-006 試験）

項目	内容
	【投与期間】 4 日間
評価項目	【薬力学】 <u>主要評価項目</u> • ZS 投与期の尿中 Na 排泄量のベースラインからの平均変化量 ZS 投与期（試験 7 日目及び 8 日目）の 48 時間の尿中 Na 排泄量（24 時間 2 回の平均値）をベースライン期（試験 3 日目及び 4 日目）の 48 時間の尿中 Na 排泄量（24 時間 2 回の平均値）と比較した。 <u>副次評価項目</u> • ZS 投与期の尿中 K 排泄量のベースラインからの平均変化量 • ZS 投与期の S-K 値（中央検査）のベースラインからの平均変化量 <u>その他の評価項目</u> • ZS 投与期の糞中 Na 排泄量のベースラインからの平均変化量 • ZS 投与期の糞中 K 排泄量のベースラインからの平均変化量 • ZS 投与期の尿 pH のベースラインからの平均変化量 • ZS 投与期の尿中クレアチニン排泄量のベースラインからの平均変化量 【安全性】 • ZS 5 g 又は 10 g QD を 4 日間投与したときの安全性及び忍容性 安全性評価項目は、有害事象、バイタルサイン、並びに臨床検査値（血液学的検査の一般項目及び血液生化学検査）とした。
解析方法	治験実施計画書に従って 4 日間（試験 5 日目、6 日目、7 日目及び 8 日目）の治験薬の投与を受け、ベースライン期及び ZS 投与期に K 及び Na の排泄量の結果が得られ、試験データの質に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱が認められない被験者を薬力学解析対象集団に含めた。治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者を安全性解析対象集団に含めた。 薬力学： 薬力学の主要及び副次評価項目については、最初に用量群ごとに各期（ベースライン期及び ZS 投与期）2 日間で得られた 1 日ごとの測定結果の平均値を算出し、各被験者におけるベースライン期及び ZS 投与期の排泄量とした。用量群ごとに、前述の平均値及びその差（ベースラインからの平均変化量）を記述統計量を用いて要約した。 帰無仮説を「平均変化量は 0 である」とし、各評価項目について、1 標本の対応のある片側 t 検定を用いて検定した。検定は、用量群（ZS 5 g 群及び ZS 10 g 群）ごとに実施した。片側 P 値が 0.05 以下である場合、統計的に有意であると判断した。予測される変化の上限を示すため、ベースラインからの変化量の片側 95% CI を算出した。 安全性： ベースライン時に存在しなかったが治験薬投与開始後に発現した事象又はベースライン時から悪化した事象を治験薬投与中に発現した有害事象と定義した。有害事象名は、MedDRA version 17.0 を用いて読み替えた。有害事象を発現した被験者数及び発現率、並びに発現件数を、SOC 別、PT 別に要約した。 臨床検査値について、連続データはベースライン値（試験 1 日目）及び試験終了時（試験 9 日目）の測定値並びにベースラインからの変化量の要約統計量を算出

表 92 試験方法の概要（ZS-006 試験）

項目	内容
	した。変化量は片側 95% CI も示した。カテゴリカルデータは各カテゴリに該当する被験者数及び割合を測定時点ごとに要約した。また、ベースライン値と治験薬投与後の最小値及び最大値それぞれについて基準範囲に照らして分類し、各カテゴリに該当する被験者数及び割合をクロス表に要約した。一部のパラメータでは、臨床検査値異常について、PCS 基準を用いて同様に要約した。 バイタルサインについて、ベースライン値及び試験終了時の測定値並びにベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。変化量は片側 95% CI も示した。心拍数及び血圧については、ベースライン値と治験薬投与後の最小値及び最大値を PCS 基準に照らして分類し、被験者数及び割合をクロス表に要約した。
実施施設	1 施設、米国
治験期間	20 年 月 日（最初の被験者の組入れ日）～20 年 月 日（最後の被験者の完了日）

2.7.6.2.10.1 症例の内訳

合計 33 例がスクリーニングを受けた。このうち、30 例（ZS 5 g 群 15 例、ZS 10 g 群 15 例）が治験薬の投与を受け、治験薬の投与を受けた全ての被験者が試験を完了した。

2.7.6.2.10.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

全被験者の年齢の平均値は 32.9 歳であった。大部分の被験者が男性（76.7%）及び白人（83.3%）であった。BMI の平均値は 26.8 kg/m² であった。男性の割合は ZS 10 g 群（60.0%）より ZS 5 g 群（93.3%）で高かった。

2.7.6.2.10.3 薬力学の評価

尿中 Na 排泄量の平均値は ZS 投与によってベースラインから低下し、ZS 10 g 群の低下（平均変化量 [95% CI] : -5.47 mmol/24 hours [-13.17, 2.23]、以下同様）は ZS 5 g 群（-0.93 mmol/24 hours [-15.25, 13.38]）よりも大きかったが、ベースラインとの差は統計的に有意ではなかった。また、ZS 投与後の糞中 Na 排泄量とベースラインとの差（ZS 5 g 群 -0.217453 mg [-20.599826, 20.164919]、ZS 10 g 群 34.060090 mg [-13.424343, 81.544523]）は、ZS の用量にかかわらず、統計的に有意ではなかった。

ZS を 10 g の用量で QD 投与したところ、S-K 値及び尿中 K 排泄量には統計的に有意なベースラインからの低下（S-K 値 -0.247 mmol/L [-0.380, -0.113]、尿中 K 排泄量 -21.17 mmol/24 hours [-32.94, -9.39]）がみられ、糞中 K 排泄量には統計的に有意なベースラインからの増加（695.5600 mg [299.1299, 1091.9901]）がみられた。一方、ZS 5 g 群では、S-K 値及び尿中 K 排泄量の変化（S-K 値 -0.059 mmol/L [-0.192, 0.074]、尿中 K 排泄量 -9.67 mmol/24 hours [-19.82, 0.48]）は統計的に有意ではなかったものの、糞中 K 排泄量は統計的に有意なベースラインからの増加（363.9980 mg [39.9018, 688.0942]）がみられた。これらの試験結果は、消化管腔内で結合した K を糞中排泄にて体外に除去する ZS の作用機序と一致するものであった。

いずれの用量群でも尿 pH の上昇が認められ、その上昇は ZS 5 g 群で統計的に有意であった。尿中クレアチニン排泄量については、いずれの用量群でも統計的に有意な変化は認められなかった。

2.7.6.2.10.4 安全性の評価

ZS の投与は良好な忍容性が認められた。

有害事象として ZS 5 g 群の 1 例で頭痛が報告された。当該事象の重症度は軽度であり、治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。

死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

いずれの用量群でも、血液学的検査、血液生化学検査及びバイタルサインの各パラメータのベースラインからの平均変化量は小さく、臨床的に意義のある変化は認められなかった。いずれのパラメータも、大部分の被験者では基準範囲に照らしてベースラインからの変化（基準範囲外への変化）はみられなかった。また、血液学的検査、血液生化学検査及びバイタルサインにおいて、PCS 基準に該当した被験者はいなかった。

2.7.6.2.10.5 結論

- 尿中 Na 排泄量の平均値は ZS の投与によってベースラインから低下したが、いずれの用量群でもベースラインとの差は統計的に有意ではなかった。ZS 投与後の糞中 Na 排泄量とベースラインとの差は、ZS の用量にかかわらず、統計的に有意ではなかった。
- ZS 投与期の尿糞中 K 排泄量には、ZS の作用機序と一致する変化がみられ、用量依存的に尿中 K 排泄量が低下し、糞中 K 排泄量は増加した。
- ZS を 5 及び 10 g の用量で投与したときの尿中 K 排泄量は、それぞれ約 379 mg/24 hours (9.7 mEq/24 hours) 及び約 829 mg/24 hours (21.2 mEq/24 hours) の低下を示した。

2.7.6.2.11 海外第 I 相薬物相互作用試験 (ZS-009 試験)

試験方法の概要を表 93 に示す。

表 93 試験方法の概要 (ZS-009 試験)

項目	内容																																								
治験実施計画書 標題	健康被験者におけるクロピドグレル、ダビガトラン、glipizide、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、及びレボチロキシンの体内動態に及ぼすジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物の影響を検討する第Ⅰ相試験																																								
試験デザイン	本試験は、単回投与、非盲検、単一順序クロスオーバー試験であり、併用薬 9 剤の体内動態に及ぼす ZS の影響を評価する。 本試験は併用薬毎に独立した 9 つの投与群からなる。 <table><tr><th>併用薬</th><th>投与期 1 投与 1 日目</th><th>休薬期間</th><th>投与期 2 投与 1 日目</th></tr><tr><td>クロピドグレル</td><td>クロピドグレル 75 mg</td><td>7 日間</td><td>クロピドグレル 75 mg + ZS 10 g</td></tr><tr><td>ダビガトラン</td><td>ダビガトラン 75 mg</td><td>7 日間</td><td>ダビガトラン 75 mg + ZS 10 g</td></tr><tr><td>glipizide</td><td>glipizide 5 mg</td><td>7 日間</td><td>glipizide 5 mg + ZS 10 g</td></tr><tr><td>ロサルタン</td><td>ロサルタン 25 mg</td><td>7 日間</td><td>ロサルタン 25 mg + ZS 10 g</td></tr><tr><td>フロセミド</td><td>フロセミド 20 mg</td><td>7 日間</td><td>フロセミド 20 mg + ZS 10 g</td></tr><tr><td>アトルバスタチン</td><td>アトルバスタチン 10 mg</td><td>14 日間</td><td>アトルバスタチン 10 mg + ZS 10 g</td></tr><tr><td>アムロジピン</td><td>アムロジピン 5 mg</td><td>14 日間</td><td>アムロジピン 5 mg + ZS 10 g</td></tr><tr><td>ワルファリン</td><td>ワルファリン 5 mg</td><td>14 日間</td><td>ワルファリン 5 mg + ZS 10 g</td></tr><tr><td>レボチロキシシン</td><td>レボチロキシシン 50 μg</td><td>35 日間</td><td>レボチロキシシン 50 μg + ZS 10 g</td></tr></table> 本試験では、各投与群に 18 又は 24 例の健康被験者を組み入れ、最大で合計 200 例の被験者を組み入れることとした。早期に試験を中止した被験者又は得られたデータが不完全であった被験者は、ZS Pharma 社の医学専門家の承認に基づき代替可能とした。 本試験は投与期 1 及び投与期 2 の 2 期からなる。被験者は、投与期 1 の 1 日目に割り当てられた併用薬の単回投与を受け、その後、当該薬剤の薬物動態評価用の採血を行った。薬剤ごとに規定した休薬期間を経た後、被験者は投与期 2 の 1 日目に割り当てられた併用薬と ZS 10 g の単回投与を受け、その後、当該薬剤の薬物動態評価用の採血を行った。 いずれの投与期も、被験者は 1 日目の朝から 2 日目に投与後 24 時間の採血が終了するまでの 24 時間以上は治験実施施設に滞在することとした。併用薬により必要に応じて、被験者は投与後 24 時間より後に規定された薬物動態評価用採血のため各投与期の 2 日目から 9 日も治験実施施設に来院することとした。利便性を考慮し、2 日目以降も治験実施施設に被験者が滞在できることとした。 被験者の試験参加期間中、身体所見、バイタルサイン、ECG、臨床検査値、及び有害事象により、安全性を評価した。	併用薬	投与期 1 投与 1 日目	休薬期間	投与期 2 投与 1 日目	クロピドグレル	クロピドグレル 75 mg	7 日間	クロピドグレル 75 mg + ZS 10 g	ダビガトラン	ダビガトラン 75 mg	7 日間	ダビガトラン 75 mg + ZS 10 g	glipizide	glipizide 5 mg	7 日間	glipizide 5 mg + ZS 10 g	ロサルタン	ロサルタン 25 mg	7 日間	ロサルタン 25 mg + ZS 10 g	フロセミド	フロセミド 20 mg	7 日間	フロセミド 20 mg + ZS 10 g	アトルバスタチン	アトルバスタチン 10 mg	14 日間	アトルバスタチン 10 mg + ZS 10 g	アムロジピン	アムロジピン 5 mg	14 日間	アムロジピン 5 mg + ZS 10 g	ワルファリン	ワルファリン 5 mg	14 日間	ワルファリン 5 mg + ZS 10 g	レボチロキシシン	レボチロキシシン 50 μg	35 日間	レボチロキシシン 50 μg + ZS 10 g
併用薬	投与期 1 投与 1 日目	休薬期間	投与期 2 投与 1 日目																																						
クロピドグレル	クロピドグレル 75 mg	7 日間	クロピドグレル 75 mg + ZS 10 g																																						
ダビガトラン	ダビガトラン 75 mg	7 日間	ダビガトラン 75 mg + ZS 10 g																																						
glipizide	glipizide 5 mg	7 日間	glipizide 5 mg + ZS 10 g																																						
ロサルタン	ロサルタン 25 mg	7 日間	ロサルタン 25 mg + ZS 10 g																																						
フロセミド	フロセミド 20 mg	7 日間	フロセミド 20 mg + ZS 10 g																																						
アトルバスタチン	アトルバスタチン 10 mg	14 日間	アトルバスタチン 10 mg + ZS 10 g																																						
アムロジピン	アムロジピン 5 mg	14 日間	アムロジピン 5 mg + ZS 10 g																																						
ワルファリン	ワルファリン 5 mg	14 日間	ワルファリン 5 mg + ZS 10 g																																						
レボチロキシシン	レボチロキシシン 50 μg	35 日間	レボチロキシシン 50 μg + ZS 10 g																																						
目的	健康被験者における併用薬 9 剤（クロピドグレル、ダビガトラン、glipizide、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、及びレボチロキシシン）の単回投与後の体内動態に及ぼす ZS の影響を評価する。																																								
対象被験者	年齢が 18 歳以上 60 歳以下の、BMI が 18～35 kg/m ² である健康な男女。繰返し採血又は静脈カテーテル留置が可能である者。																																								

一般名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

表 93 試験方法の概要（ZS-009 試験）

項目	内容				
被験者数					
	併用薬	被験者数			
		予定被験者数	組入れ例数	投与期 1 治験薬投与例数	投与期 2 治験薬投与例数
	クロピドグレル	24	24	24	24
	ダビガトラン	24	24	24	24
	glipizide	24	24	24	24
	ロサルタン	18	19	18	18
	フロセミド	24	25	24	24
	アトルバスタチン	24	25	24	24
	アムロジピン	18	22	19	18
	ワルファリン	18	18	18	18
レボチロキシシン	18	18	18	16	
治験薬					
	治験薬	用量	剤型	投与方法	ロット番号
	ZS	10 g	粉末 (水で懸濁)	経口投与	
	クロピドグレル	75 mg	錠剤	経口投与	製造会社及びロット 番号は治験薬に関す る記録文書に示し た。
	ダビガトラン	75 mg	カプセル剤	経口投与	
	glipizide	5 mg	錠剤	経口投与	
	ロサルタン	25 mg	錠剤	経口投与	
	フロセミド	20 mg	錠剤	経口投与	
	アトルバスタチン	10 mg	錠剤	経口投与	
	アムロジピン	5 mg	錠剤	経口投与	
	ワルファリン	5 mg	錠剤	経口投与	
レボチロキシシン	50 µg	錠剤	経口投与		
用法・用量	【用法・用量】				
	併用薬は、投与期 1 及び 2 の 1 日目に上記治験薬の項に示した用量を水とともに経口投与した。レボチロキシシンを除き、併用薬は朝食時に投与した。レボチロキシシンは、朝食の 30 分前に投与した。 ZS は、投与期 2 の 1 日目に 10 g を水で懸濁して経口投与した。ZS は、レボチロキシシン投与群を除き、併用薬とともに投与した。レボチロキシシン投与群では、レボチロキシシンを朝食の 30 分前に投与し、ZS はレボチロキシシン投与の 30 分後の朝食時に投与した。 【投与期間】被験薬（ZS）：単回投与 併用薬：投与期 1 及び 2 でそれぞれ単回投与				

表 93 試験方法の概要（ZS-009 試験）

項目	内容
評価項目	【薬物動態】 - 最高血漿中濃度 ($C_{\max}$) - 最高血漿中濃度到達時間 ($T_{\max}$) - 投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 (AUC_{inf}) - 消失半減期 ($t_{1/2}$) - 投与後 0 時間から定量限界以上の最終濃度測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積 (AUC_{0-t}) 【安全性】 身体所見、バイタルサイン、ECG、臨床検査値、及び有害事象
解析方法	治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者を安全性解析対象集団に含めた。薬物動態の解析では、投与期 1 での併用薬の単回投与及び投与期 2 での併用薬と ZS の単回併用投与を受け、投与期 1 及び 2 に薬物動態パラメータの算出に十分なデータが得られた全ての被験者を解析対象集団に含めた。 薬物動態： 併用薬について、$C_{\max}$ 及び血漿中濃度－時間曲線下面積 (AUC) を対数変換し、投与及び被験者を分類変数とした分散分析モデルを用いて、単独投与したときと ZS と併用投与したときの $C_{\max}$ 及び AUC を比較した。$C_{\max}$ 及び AUC の幾何平均の比 (単独投与に対する ZS 併用投与の比) の 90% CI が 80.00～125.00% の範囲内にある場合に、ZS との相互作用はないと結論することとした。 安全性： 投与期 1 の 1 日目の治験薬投与後に発現した有害事象を治験薬投与中に発現した有害事象と定義した。有害事象名は、MedDRA version 17.0 を用いて読み替えた。有害事象を発現した被験者数及び発現率を、投与期ごとに、SOC 別、PT 別に要約した。休薬期間中は有害事象を収集しなかった。 臨床検査値及びバイタルサインについて、各評価時点の値及びベースラインからの変化量を記述統計量 (平均値、標準偏差、最小値、最大値、及び中央値) を用いて要約した。また、臨床検査値異常及びバイタルサインについて、治験依頼者が規定した PCS 基準を用いて分類し、被験者数及び割合を投与期ごとに要約した。また、臨床検査値は、基準範囲に照らして分類 (低値、基準範囲内又は高値) し、ベースラインと各投与期の終了時点のシフト表を作成した。ECG は、3 段階 (正常、臨床的に重要ではない異常、臨床的に重要と考えられる異常) に分類し、投与期ごとに要約した。
実施施設	1 施設、米国
治験期間	20 年 月 日 (最初の被験者の組入れ日) ～ 20 年 月 日 (最後の被験者の完了日)

2.7.6.2.11.1 症例の内訳

投与期 1 では合計 193 例が併用薬の投与を受け、投与期 2 では合計 190 例が併用薬及び ZS の投与を受けた。

2.7.6.2.11.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

各投与群の年齢の平均値は 33.4～40.8 歳であった。レボチロキシンの投与群を除き、いずれの投与群でも大部分の被験者が白人（55.6～79.2%）であった。レボチロキシンの投与群では、白人と黒人の割合が同じ（44.4%）であった。クロピドグレル投与群、glipizide 投与群、フロセミド投与群、及びアムロジピン投与群では女性の割合が高く、ダビガトラン投与群、ロサルタン投与群、アトルバスタチン投与群、ワルファリン投与群、及びレボチロキシンの投与群では男性の割合が高かった。

2.7.6.2.11.3 薬物動態の評価

アムロジピン、glipizide、レボチロキシンの、又はロサルタンの体内動態に対する ZS 10 g の併用投与の影響は認められなかった。ZS が胃内 pH を上昇させる可能性があることと一致して、塩基性薬物 3 剤中 2 剤（クロピドグレル及びダビガトラン）の曝露量が低下し、酸性薬物 6 剤中 3 剤（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。クロピドグレル、ダビガトラン、アトルバスタチン、フロセミド、及びワルファリンについては、曝露量変化が 80～125% の範囲内に収まらなかったものの、ZS との併用投与により生じた相互作用の程度は臨床的に問題となるものではなく、併用薬の用量調節を必要とするものではないと考えられた。

アトルバスタチンについては、ZS 併用投与によって、アトルバスタチン及び *o*-水酸化体の C_{max} がそれぞれ 1.68 倍及び 1.37 倍に増加したが、*p*-水酸化体の C_{max} には変化がみられなかった。また、アトルバスタチン、*o*-水酸化体及び *p*-水酸化体の AUC には、ZS 併用投与の影響は認められなかった。更に、*o*-水酸化体及び *p*-水酸化体が活性の 70% に寄与するとされていることも考慮すれば、ZS 併用投与によってアトルバスタチンの活性が影響を受ける可能性は低いと考えられた。

クロピドグレルについては、未変化体及び酸性代謝物の曝露量にみられた影響は、クロピドグレルの溶解性が低下したことと起因するものと推察された。クロピドグレルの活性に対して ZS が影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

ダビガトランについては、ZS との併用によってダビガトランの曝露量は 40% の低下を示した。ZS の併用投与もダビガトランの活性に影響を及ぼさないと考えられる。

フロセミドについては、フロセミドの C_{max} が ZS との併用投与によって 1.66 倍に増加したが、AUC については変化は認められなかった。また、薬物動態／薬力学モデル解析に基づいて、Na の 24 時間排泄量は ZS 併用投与によって 15% 増加すると予測された。この変化は、フロセミド投与後に生じる正常な Na 排泄の変動の範囲内であり、臨床的に重要ではないと考えられる。

ワルファリンについては、*R*-ワルファリン及び *S*-ワルファリンともに C_{max} が単独投与と比較して ZS との併用投与で約 1.3 倍に上昇したが、AUC には変化が認められなかったことから、 C_{max} の変化は臨床的に重要なものではないと考えられる。更に、ワルファリンの投与量は週 1 回～月 1 回測定されるプロトロンビン時間の国際標準比に基づき調節されるため、重要な変化は所定のモニタリング中に検出されるものと考えられる。

2.7.6.2.11.4 安全性の評価

併用薬を ZS 10 g とともに投与したときの忍容性が認められた。最も発現頻度が高かった有害事象は頭痛及び胃腸障害に関連する事象であったが、これらの種類の有害事象は併用薬のみを投与した投与期 1 及び ZS とともに投与した投与期 2 のいずれでも報告された。死亡、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、バイタルサイン、及び ECG の各パラメータに臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2.7.6.2.11.5 結論

- アムロジピン、glipizide、レボチロキシン、又はロサルタンの体内動態に対する ZS 10 g 併用投与の影響は認められなかった。
- ZS は胃内 pH を上昇させる可能性があり、ZS との併用によって、塩基性薬物 3 剤中 2 剤（クロピドグレル及びダビガトラン）の曝露量が低下し、酸性薬物 6 剤中 3 剤（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。
- クロピドグレル、ダビガトラン、アトルバスタチン、フロセミド、及びワルファリンについては、曝露量変化が 80～125%の範囲内に収まらなかったものの、ZS との併用投与により生じた相互作用の程度は臨床的に問題となるものではなく、これら併用薬の用量調節を必要とするものではないと考えられた。
- 本試験で検討した薬剤を ZS とともに投与したところ、良好な忍容性及び安全性が認められた。