

審議結果報告書

令和6年9月3日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] ビルタサ懸濁用散分包8.4g
[一般名] パチロマーソルビテクスカルシウム
[申請者名] ゼリア新薬工業株式会社
[申請年月日] 令和5年9月27日

[審議結果]

令和6年8月26日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

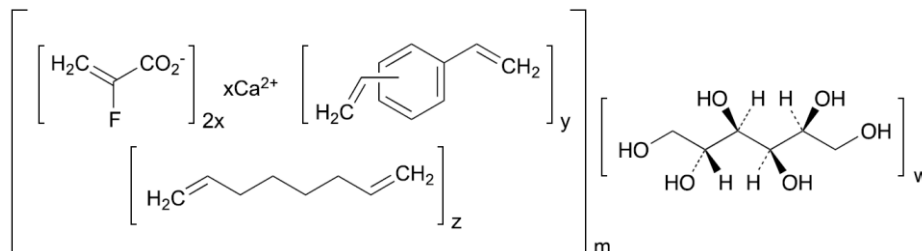
審査報告書

令和6年8月6日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] ビルタサ懸濁用散分包 8.4 g
[一般名] パチロマーソルビテクスカルシウム
[申請者] ゼリア新薬工業株式会社
[申請年月日] 令和5年9月27日
[剤形・含量] 1包中にパチロマーソルビテクスカルシウムをパチロマーとして8.4 g含有する散剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： $((C_3H_2FO_2)_2Ca)_x \cdot [C_{10}H_{10}]_y \cdot [C_8H_{14}]_z)_m \cdot (C_6H_{14}O_6)_w$

化学名：

- (日本名) 2-フルオロアクリル酸とジエチルベンゼンとオクタ-1,7-ジエンからなる共重合体のカルシウム塩とD-グルシトールとの複合体
(英名) Calcium salt of 2-fluoroacrylic acid cross-linked with diethenylbenzene and octa-1,7-diene, combination with D-glucitol

- [特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の高カリウム血症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

高カリウム血症

[用法及び用量]

通常、成人には、パチロマーとして8.4gを開始用量とし、水で懸濁して、1日1回経口投与する。以後、血清カリウム値や患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は1日1回25.2gとする。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和6年6月28日

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

申請品目

- [販売名] ビルタサ懸濁用散分包 8.4 g
[一般名] パチロマーソルビテクスカルシウム
[申請者] ゼリア新薬工業株式会社
[申請年月日] 令和5年9月27日
[剤形・含量] 1包中にパチロマーソルビテクスカルシウムをパチロマーとして 8.4 g 含有する散剤

[申請時の効能・効果]

高カリウム血症

[申請時の用法・用量]

通常、成人には、開始用量として 8.4 g を水で懸濁して、1日1回経口投与する。
以後、血清カリウム値や患者の状態に応じて適宜増減し、最高用量は1日1回 25.2 g とする。
ただし、血清カリウム値が 6.0 mmol/L 以上の非透析患者には、16.8 g を開始用量としてもよい。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略...	12
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	18
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	46
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	46

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

高カリウム血症は、主に慢性腎臓病患者、糖尿病患者、心不全患者、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害剤 (RAASi) 等の血清カリウム値を上昇させる薬剤を投与中の患者等で認められ、動悸、吐き気、筋肉痛、脱力感、麻痺、感覚異常等の症状を伴う場合があり、また、高度になると致死性の不整脈を引き起こす場合がある (Cardiol Ther 2023; 12: 35-63)。

高カリウム血症に対する薬物治療として、本邦では、陽イオン交換樹脂であるポリスチレンスルホン酸ナトリウム及びポリスチレンスルホン酸カルシウム、並びに非ポリマー無機結晶の陽イオン交換化合物であるジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物が使用されている。

パチロマーソルビテクスカルシウム (本薬) は、Relypsa, Inc. (現 Vifor Pharma) により開発された 2-フルオロアクリル酸、ジエテニルベンゼン及びオクタ-1,7-ジエンから成るパチロマー (活性本体) のカルシウム塩と D-ソルビトールで構成された非吸収性の陽イオン吸着ポリマーであり、上記の既承認薬と同様に消化管内腔でカリウムを吸着し、糞便中へのカリウム排泄を増加させることで、血清カリウム値を低下させることが期待される。

申請者は、高カリウム血症患者を対象とした国内臨床試験の成績等を基に、今般、本薬の医薬品製造販売承認申請を行った。

海外では、本薬は 2024 年 5 月現在、高カリウム血症に係る効能・効果で米国及び欧州を含む 41 の国又は地域で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のパチロマーソルビテクスカルシウムは、オーストリア Patheon Austria GmbH & Co KG 社により MF 登録番号 305MF10083 として MF に登録されている。

2.1.1 特性

原薬は 2-フルオロアクリル酸、ジエテニルベンゼン及びオクタ-1,7-ジエンから成る共重合体のカルシウム塩及び D-ソルビトールとの複合体である。原薬は微黄白色～淡褐色の粉末であり、性状、形状、 、溶解性、 、平均粒子径、粒子径分布及び粒子体積について検討されている。

原薬の化学構造は、フッ素含量、カルシウム含量、D-ソルビトール含量、パチロマーアニオン含量、 、 及び により確認されている。

2.1.2 製造方法

別添のとおりである。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 [パチロマーソルビテクスカルシウム (IR)、カルシウム (LC)、フッ素 ()]、純度試験 [(LC)、フッ化物 ()、 (誘導結合プラズマ質量分析法)、 (誘導結合プラズマ質量分析法)、 (SEC)、類縁物質 (GC)、 (GC)]、乾燥減量、微生物限度、 (LC)、 (LC)、粒子径分布 (レーザー回折法) 及び定量法 [パチロマーアニオン (重量測定法)、D-ソルビトール (LC)、カルシウム (LC)] が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりであり、長期保存試験の結果は安定であったが、加速試験では、原薬の分解により生成するフッ化物の規格値を上回る増加が認められた。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 1 原薬の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験①	実生産 3ロット	2~8°C	—	二重の [] ポリエチレン製袋+ [] ポリエチレン製ドラム	36 カ月
長期保存試験②	実生産 9ロット	2~8°C	—	二重の [] ポリエチレン製袋+ [] ポリエチレン製ドラム	[] カ月
加速試験	実生産 3ロット	25±2°C	60±5%RH	(乾燥剤入り)	6 カ月

—：設定なし

以上の安定性試験の結果より、原薬のリテスト期間は、二重の [] ポリエチレン製袋に入れ、[] [] ポリエチレン製ドラム中で 2~8°C で保存するとき、[] カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 包中に原薬をパチロマーとして 8.4 g 含有する散剤である。製剤には、キサンタンガムが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、混合、充填、包装、保管、試験からなる工程により製造される。[] 及び [] 工程に、工程管理項目が設定されている。重要工程として、[] 工程が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 2）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の特定

表 2 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	[]、規格及び試験方法
性状（外観）	規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
純度試験	[]、規格及び試験方法
乾燥減量	規格及び試験方法
製剤均一性	[]、規格及び試験方法
[]	規格及び試験方法
[]	規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 [パチロマーソルビテクスカルシウム (IR)、カルシウム (LC)]、純度試験 [フッ化物 ([])]、類縁物質 (LC)]、乾燥減量、製剤均一性 (質量偏差試験)、[]、[] (LC) 及び定量法 [パチロマーアニオン (重量測定法)] が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表3のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表3 製剤の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	2~8°C	—	5層のラミネート フィルム	36カ月
加速試験	実生産 3ロット	25±2°C	60±5%RH		6カ月

—：設定なし

以上より、製剤の有効期間は、5層のラミネートフィルムに充填し、2~8°Cで保管するとき、36カ月と設定された。

また、製剤交付後の患者による保管状況を想定し、5層のラミネートフィルムに充填した製剤において、2~8°C下で■カ月保存後、■°C■%RH下で3カ月保存等の条件下での安定性試験が実施され、結果は安定であった。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。また、本品目においては、MFに係る資料がMF登録者から別途提出されており、機構においてMFに関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、カルシウムイオンー水素イオン交換能、水素イオンーカリウムイオン交換能及びカリウムの体外排出作用が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、呼吸系、心血管系及び胃腸管系に及ぼす影響が検討された。非臨床薬理試験においては、本薬の活性本体であるパチロマー（プロトン化体）又はパチロマーカルシウム（パチロマーのカルシウム塩）が被験物質として用いられた。また、被験物質の濃度及び投与量はパチロマーカルシウムとしての量で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 カルシウムイオンー水素イオン交換能 (CTD 4.2.1.1-01)

パチロマーカルシウムをpH 1.2の酵素を含まない模擬胃液に添加した際のパチロマーカルシウム中のカルシウムイオンと模擬胃液中のナトリウムイオン又は水素イオンの交換量が検討された。パチロマーカルシウム添加後の上清中のカルシウムイオン遊離量、ナトリウムイオンのパチロマーとの結合量及び上清中のpHは表4のとおりであった。パチロマーカルシウムの添加により、パチロマーカルシウムからのカルシウムの遊離及び上清中のpHの上昇が認められた一方で、ナトリウムイオン結合量はわずかであり、パチロマーカルシウム中のカルシウムイオンは水素イオンと交換されていることが示唆された。また、パチロマーカルシウム濃度の上昇に伴ってパチロマーカルシウム1gあたりのカルシウムイオン遊離量が低下した機序については、パチロマーカルシウム濃度の上昇に伴い上清中の総カルシウム量が増加し、より多くの水素イオンがパチロマーに結合しpHが上昇したことで、カルシウムイオンと水素イオンの交換が抑制されたことによるものと考えた。

表4 カルシウム交換能

パチロマーカルシウム濃度 (mg/mL)	カルシウムイオン遊離量 (mEq/g) ^{a)}	ナトリウムイオン結合量 (mEq/g) ^{b)}	pH
1	7.31±0.33	0.01±0.04	1.25±0.01
2	7.08±0.08	0.04±0.02	1.28±0.02
5	7.20±0.05	0.06±0.00	1.40±0.01
10	6.84±0.02	0.08±0.01	1.83±0.05
20	4.14±0.02	0.1±0.01	2.70±0.01

平均値±標準偏差

- a) カルシウム遊離量は、上清中のカルシウムイオン濃度／パチロマーカルシウム濃度で算出された。パチロマーカルシウム1gあたりのカルシウム含有量は7.77 mEqに相当する。
 b) ナトリウムイオン結合量は、(パチロマーカルシウム添加前の試料中のナトリウムイオン濃度－パチロマーカルシウム添加後の上清中のナトリウムイオン濃度)／パチロマーカルシウム濃度で算出された。

3.1.1.2 水素イオン－カリウムイオン交換能 (CTD 4.2.1.1-02 及び 03)

パチロマー (プロトン化体) を pH 6.5 のカリウム緩衝液¹⁾ に添加した際のパチロマー中の水素イオンと緩衝液中のカリウムイオンの交換量が検討された。パチロマー1g あたりのカリウムイオン結合量及び上清中の pH (平均値±標準偏差) はそれぞれ 8.53±0.13 mEq/g 及び 6.21±0.02 であり、パチロマーの水素イオンとカリウムイオンの交換が示唆された。

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 カリウムの体外排出作用 (CTD 4.2.1.1-04～06)

ラット (各群 6 例) にパチロマーカルシウム 0、0.8 又は 1.8 g/kg/日を含む低カルシウム飼料を 7 日間給餌した際の糞便中、尿中及び血清中の陽イオン²⁾ 含有量が検討された。パチロマーカルシウムを混餌投与した群では、パチロマーカルシウムを含まない飼料を給餌した群と比較して、糞便中のカリウム、ナトリウム、マグネシウム及びカルシウム、並びに尿中のカルシウムは高く、尿中のマグネシウム、並びに血清中のカリウム及びマグネシウムは低かった。

ブタ (各群 7 例) にパチロマーカルシウム 0 又は 1 g/kg/日を含む飼料を 10 日間給餌した際の糞便中、尿中及び血清中の陽イオン²⁾ 含有量が検討された。パチロマーカルシウムを混餌投与した群では、パチロマーカルシウムを含まない飼料を給餌した群と比較して、糞便中のカリウム、ナトリウム及びカルシウム、並びに尿中のカルシウムは高く、尿中のカリウム及びナトリウムは低かった。

5/6 腎臓摘出及びアドリアマイシン (3.5 mg/kg) 投与により慢性腎不全を惹起したラット (各群 10 例) に、パチロマーカルシウム 0 又は 2.6 g/kg/日及びトリメトプリム 0.3%³⁾ を含む飼料並びにキナプリル 30 mg/L³⁾ を含む飲水で 14 日間処置した際の糞便中、尿中及び血清中のカリウム含有量が検討された。パチロマーカルシウムを混餌投与した群では、パチロマーカルシウムを含まない飼料を給餌した群と比較して、糞便中のカリウムは高く、血清中のカリウムは低かった。

3.2 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概略を表 5 に示す。

¹⁾ 2-モルホリノエタンスルホン酸 200 mmol/L 及びカリウムイオン 150 mmol/L を含有する水溶液

²⁾ カリウム、ナトリウム、マグネシウム及びカルシウム

³⁾ 高カリウム血症の惹起を目的とした投与

表5 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	パチロマーカルシウム投与量	投与方法	所見	添付資料CTD
中枢神経系	ラット (雄各群 6 例)	Irwin 法	1、3、6 g/kg	単回経口	影響なし	4.2.1.3-01
呼吸系	ラット (雄各群 6 例)	1 回換気量、分時換気量、呼吸数	1、3、6 g/kg	単回経口	影響なし	4.2.1.3-03
心血管系	イヌ (雄各群 4 例)	一般状態、体重、摂餌量、心電図、体温、心拍数、血圧	1、2、3.5 g/kg	単回経口	影響なし	4.2.1.3-05
胃腸管系	ラット (雄各群 6 例)	消化管運動	1、3、6 g/kg	単回経口	1 g/kg 以上：胃排出能の低下	4.2.1.3-02
	ラット (雄各群 6 例)	消化管運動	1、3、6 g/kg	単回経口	3 g/kg 以上：胃排出能の低下	4.2.1.3-04

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明している。

本薬は非吸収性の陽イオン吸着ポリマーであり、消化管内腔でカリウムを吸着し、糞便中に排出されるカリウム量を増加させることで、血清中のカリウムを減少させる。高カリウム血症を発症させた慢性腎不全モデルラットを用いた効力を裏付ける試験において、パチロマーカルシウムは血清中のカリウムを減少させたことから、本薬は高カリウム血症に対して効果を発揮することが期待される。

機構は、提出された効力を裏付ける試験成績から、本薬は臨床において、相談者が説明した機序により、高カリウム血症に対して効果を示すことが期待できると考える。

3.R.2 安全性薬理試験について

申請者は、安全性薬理試験において認められた所見について、以下のように説明している。

中枢神経系、呼吸系及び心血管系について、安全性薬理試験において問題となる所見は認められなかった。

胃腸管系について、パチロマーカルシウム投与により胃排出能の低下が認められた。当該所見は、非吸収性のポリマーであるパチロマーカルシウムを体重換算で最大臨床用量 (0.5 g/kg⁴) の 2 倍以上投与したことで、胃内にパチロマーカルシウムが残留し、胃重量が増加したことによると考えるため、臨床使用時に本薬が胃腸管系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、安全性薬理試験成績を踏まえると、臨床使用時に本薬が心血管系、中枢神経系及び呼吸系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。胃腸管系に及ぼす影響の意義については、本薬の臨床試験における消化器系の有害事象の発現状況 (7.1.1 及び 7.2.1 参照) を踏まえ、7.R.2.3.1 項で検討する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

イヌ及びラットに [¹⁴C] 標識したパチロマーカルシウムを投与したときの薬物動態及び臨床使用時に本薬と併用投与される可能性がある薬剤との *in vitro* における薬物相互作用が検討された。 [¹⁴C] 標識

⁴ 最大臨床用量はパチロマーカルシウムとして 30 g/日 (パチロマーとして 25.2 g/日) であり、体重 60 kg のヒトではパチロマーカルシウムとして 0.5 g/kg に相当する。

したパチロマーカルシウムを用いた検討での放射能の測定には、液体シンチレーションカウンター法及び定量的全身オートラジオグラフィ法が用いられた。

なお、申請者は、本薬及びパチロマーカルシウムは、いずれも粒子径（約 100 μm ）の大きいポリマービーズであり、D-ソルビトールとの複合体の形成の有無は、本薬及びパチロマーカルシウムの吸収、分布及び排泄に影響を及ぼさないと考え、イヌ及びラットの試験において、本薬の吸収、分布及び排泄を検討する目的で [^{14}C] 標識したパチロマーカルシウムを被験物質としたと説明している。

4.1 吸収

4.1.1 イヌにおける単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-02)

雌雄イヌに [^{14}C] 標識したパチロマーカルシウム 350 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中放射能濃度等が検討された。その結果、血漿中放射能濃度の最高値（3 例の平均値 \pm 標準偏差）は、雄で投与 8 時間後に $0.339\pm 0.163 \mu\text{g eq./g}$ 、雌で投与 4 時間後に $0.406\pm 0.167 \mu\text{g eq./g}$ であり、投与放射能に対する割合は、雌雄ともに約 0.002%であった。

申請者は、本薬の吸収について、以下のように説明している。

本薬は、粒子径（約 100 μm ）の大きいポリマービーズであり、小腸上皮細胞（約 50~100 μm ）及び細胞間隙を介して吸収される可能性は低いと考える。なお、ラットにポリスチレン粒子を反復経口投与したとき、粒子径が 1 μm 超のポリスチレン粒子は血液中では検出されず、肝臓等にほとんど蓄積しないことが報告されている（J Pharm Pharmacol 1990; 42: 821-6）。また、イヌの血漿中で検出された放射能は、イヌの尿中で検出された放射能と同様に [^{14}C] 標識したパチロマーカルシウムではなく未反応の██████████に由来すると考える（4.4.1 参照）。以上より、本薬は消化管から吸収されないと考える。

4.2 分布

4.2.1 ラットにおける組織分布 (CTD 4.2.2.2-01)

雄性アルビノラットに [^{14}C] 標識したパチロマーカルシウム 313 mg/kg を単回経口投与し、投与 72 時間後までの各組織⁵⁾、血液及び尿中、並びに消化管内容物の放射能濃度が検討された。その結果、放射能は各組織⁵⁾、血液及び尿中では検出されず、消化管内容物のみで検出された。放射能は、投与 15 分後に胃内容物及び小腸内容物で検出され、投与 1 時間後から 4 時間後には胃内容物、盲腸内容物及び大腸内容物で検出されたが、投与 24 時間後には消化管内容物から消失した。

4.3 代謝

申請者は、本薬の代謝について、以下のように説明している。

本薬は消化管から吸収されず（4.1.1 参照）、血中及び組織中では代謝されないと考えることから、本薬の代謝に関する非臨床薬物動態試験を実施しなかった。なお、パチロマーカルシウムを投与したヒトの糞中から回収されたポリマービーズ中の陽イオン含有量は、投与前のパチロマーカルシウムのカルシウム含有量と同程度であったことから（6.1.1.1 参照）、本薬は消化管内で代謝されないと考える。

⁵⁾ 副腎、骨、骨髄、脳（大脳及び小脳）、盲腸、横隔膜、精巣上体、食道、眼窩外涙腺、眼窩内涙腺、眼全体、眼（水晶体）、脂肪（腹部及び褐色）、ハーダー腺、腎臓全体、腎臓（皮質及び髄質）、延髄、大腸、肝臓、肺、筋肉、心筋、鼻甲介、嗅脳、脾臓、脳下垂体、包皮腺、前立腺、唾液腺、精囊、皮膚、小腸、胃、脾臓、脊髄、精巣、胸腺、甲状腺及び膀胱

4.4 排泄

4.4.1 イヌにおける尿及び糞中排泄 (CTD 4.2.2.2-02)

雌雄イヌに [¹⁴C] 標識したパチロマーカルシウム 350 mg/kg を単回経口投与したときの尿及び糞中放射能排泄率等が検討された。その結果、投与 168 時間後までの尿及び糞中放射能排泄率 (3 例の投与放射能に対する割合の平均値) は、雄でそれぞれ 0.08 及び 102%、雌でそれぞれ 0.06 及び 107%であった。

申請者は、本薬の排泄について、以下のように説明している。

[¹⁴C] 標識したパチロマーカルシウムを水で洗浄した結果、洗浄水中で検出された放射能 (総放射能の 0.2%) は、上記の尿中放射能排泄率と同程度であった。また、 [¹⁴C] 標識したパチロマーカルシウムの純度検定を行った結果、溶媒中で検出された放射能は [REDACTED] と共溶出した。以上より、イヌの尿中で検出された放射能は、 [¹⁴C] 標識したパチロマーカルシウムではなく、未反応の [REDACTED] に由来すると考える。したがって、本薬は糞中排泄されると考える。

4.5 *in vitro* における薬物相互作用

4.5.1 様々な薬効分類に属する典型的な薬剤との薬物相互作用 (CTD 4.2.2.6-01)

様々な薬効分類に属する典型的な 28 種類の薬剤⁶⁾ を本薬 (25.2 g/L⁷⁾) の存在下でインキュベートし、本薬との結合率が検討された。その結果、消化管の各部位を模して pH を調整した 3 種類の試験液⁸⁾のうち、少なくとも 1 つの試験液で本薬との結合率が 30%以上⁹⁾ となった薬剤は 14 種類¹⁰⁾ であった。そのうち、12 種類の薬剤 (アムロジピンベシル酸塩、クロピドグレル硫酸塩、シナカルセット塩酸塩、シプロフロキサシン塩酸塩、炭酸リチウム、トリメトプリム、フロセミド、ベラパミル塩酸塩、メトプロロール酒石酸塩、メトホルミン塩酸塩、レボチロキシナトリウム水和物及びワルファリン)¹¹⁾ について、臨床薬物相互作用試験が実施された (6.2.1 参照)。なお、2 種類の薬剤 (グルコン酸キニジン及びチアミン塩化物塩酸塩) との薬物相互作用が臨床上問題となる可能性については、6.R.1 で検討する。

⁶⁾ アスピリン、アトルバスタチンカルシウム、アピキサバン、アムロジピンベシル酸塩、アモキシシリン、アロプリノール、glipizide、グルコン酸キニジン、クロピドグレル硫酸塩、ジゴキシン、シナカルセット塩酸塩、シプロフロキサシン塩酸塩、スピロラク톤、セファレキシン、炭酸リチウム、チアミン塩化物塩酸塩、トリメトプリム、バルサルタン、フェニトインナトリウム、フロセミド、ベラパミル塩酸塩、メトプロロール酒石酸塩、メトホルミン塩酸塩、リシノプリル、リパーロキサバン、リボフラビン、レボチロキシナトリウム水和物及びワルファリンが検討された。なお、選択された薬剤には、治療域が狭い薬剤、各 Biopharmaceutics Classification System (BCS) クラスに属する薬剤、陽イオン化する塩基性 (酸解離定数が 9.0 以上) の親水性を示す薬剤、カルシウムとの薬物相互作用を示す薬剤、並びに溶解性及び親油性が低い薬剤から高い薬剤まで含まれ、各薬剤の濃度は、米国添付文書に記載されている最低用量を上部消化管で薬剤が分散すると考えられる容量 (1 L, J Pharm Sci 2011; 100: 5324-45) で除した濃度以下に設定された。

⁷⁾ 本薬の活性本体であるパチロマーとしての濃度。

⁸⁾ 酵素を含まない模擬胃液 (pH 1.2)、酢酸ナトリウム緩衝液 (pH 4.5) 及び酵素を含まない模擬腸液 (pH 6.8) が用いられ、いずれも Tween-20 が 0.05%含まれた。

⁹⁾ 胆汁酸と結合する非吸収性のポリマーを含有する colesevelam hydrochloride において、本薬の *in vitro* 薬物相互作用試験 (4.5.1 参照) と同様に実施した *in vitro* 薬物相互作用試験と臨床薬物相互作用試験の結果の比較から、臨床薬物相互作用試験で AUC が 20%以上変動する可能性がある結合率の閾値は 25%以上であったことを踏まえ (J Clin Pharmacol 2009; 49: 1185-95)、臨床的に問題となる薬物相互作用が生じる可能性がある結合率の閾値として 30%が設定された。

¹⁰⁾ アムロジピンベシル酸塩、グルコン酸キニジン、クロピドグレル硫酸塩、シナカルセット塩酸塩、シプロフロキサシン塩酸塩、炭酸リチウム、チアミン塩化物塩酸塩、トリメトプリム、フロセミド、ベラパミル塩酸塩、メトプロロール酒石酸塩、メトホルミン塩酸塩、レボチロキシナトリウム水和物及びワルファリン。なお、クロピドグレル硫酸塩は、酢酸ナトリウム緩衝液及び酵素を含まない模擬腸液 (pH はそれぞれ 4.5 及び 6.8、いずれも Tween-20 を 0.05%含む) 中で不安定となったことから、これらの 2 つの試験液での結合率は算出されなかった。アモキシシリン及びジゴキシンは pH 1.2 で分解することから (Yakugaku Zasshi 2010; 130: 889-93 及び J Pharm Sci 1978; 67: 327-30)、酵素を含まない模擬胃液 (pH 1.2) での結合率は算出されなかった。リボフラビンは酢酸緩衝液中で光分解を受けやすいことから (AAPS PharmSciTech 2014; 15: 550-9)、酢酸ナトリウム緩衝液 (pH 4.5) での結合率は算出されなかった。

¹¹⁾ ワルファリンについて、臨床薬物相互作用試験ではワルファリンナトリウムが用いられた。

4.5.2 免疫抑制剤、並びに腎疾患及び心血管疾患に対する薬剤との薬物相互作用 (CTD 4.2.2.6-02 及び 03)

腎移植患者等で併用投与される可能性がある 2 種類の免疫抑制剤¹²⁾、並びに腎疾患患者及び心血管疾患患者で併用投与される可能性がある 25 種類の薬剤¹³⁾ を本薬 (25.2 g/L⁷⁾) の存在下でインキュベートし、本薬との結合率が検討された。その結果、消化管の各部位を模して pH を調整した 3 種類の試験液¹⁴⁾ のうち、少なくとも 1 つの試験液で本薬との結合率が 30%以上⁹⁾ となった薬剤は 12 種類 (ミコフェノール酸モフェチル¹⁵⁾、キナプリル、テルミサルタン、ロサルタンカリウム、イルベサルタン、オルメサルタンメドキシミル、アジルサルタンメドキシミル、ビソプロロールフマル酸塩、カルベジロール、nebivolol、フィネレノン及びトラセミド) であった。なお、上記 12 種類の薬剤との薬物相互作用が臨床上問題となる可能性については、6.R.1 で検討する。

4.5.3 pH 依存的な溶解性を示す薬剤との薬物相互作用 (CTD 4.2.2.6-01)

本薬の活性本体であるパチロマーが消化管内で陽イオンを吸着し、消化管内の pH を変動させることにより、本薬が併用薬の溶解性に影響を及ぼす可能性がある。申請者は、pH 依存的な溶解性を示す薬剤との薬物相互作用について、以下のように説明している。

消化管の各部位を模して pH を調整した 3 種類の試験液⁸⁾ に本薬を添加し、各試験液の pH に及ぼす本薬の影響を検討した。その結果、本薬 (25.2 g/L⁷⁾) の存在下で、模擬胃液 (pH 1.2) 及び酢酸ナトリウム緩衝液 (pH 4.5) の pH はそれぞれ 1.8 及び 0.1 上昇し、模擬腸液 (pH 6.8) の pH は 0.9 低下した。本薬を添加したときの各試験液の pH の変動は、消化管内の生理的 pH の変動 (Front Microbiomes 2023; 2: 1192316 及び AAPS J 2010; 12: 397-406) の範囲内であったことから、pH 依存的な溶解性を示す薬剤の有効性及び安全性に顕著な影響を及ぼす可能性は低く、pH 依存的な溶解性を示す薬剤との薬物相互作用が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

4.5.4 セベラマー塩酸塩との薬物相互作用 (CTD 4.2.2.6-11)

本薬又はパチロマー (いずれも 8.4 g/L⁷⁾) をセベラマー塩酸塩 (1.6 g/L) の存在下及び非存在下でインキュベートし、本薬及びパチロマーのカリウム結合能に対するセベラマー塩酸塩の影響が検討された。その結果、セベラマー塩酸塩の存在下と非存在下で、本薬及びパチロマーとカリウム結合能に明確な差

¹²⁾ ミコフェノール酸モフェチル及びタクロリムス水和物が検討された。なお、各薬剤の濃度は、米国添付文書に記載されている最低用量を上部消化管で薬剤が分散すると考えられる容量 (1 L, J Pharm Sci 2011; 100: 5324-45) で除した濃度以下に設定された。

¹³⁾ カプトプリル、エナラプリルマレイン酸塩、fosinopril sodium、ramipril、トランドラプリル、ベナゼプリル塩酸塩、キナプリル、ペリンドプリルエルブミン、カンデサルタンシレキセチル、テルミサルタン、ロサルタンカリウム、イルベサルタン、オルメサルタンメドキシミル、アジルサルタンメドキシミル、サクビトリアル、ビソプロロールフマル酸塩、カルベジロール、nebivolol、エブレレノン、フィネレノン、ダバグリフロジン、エンパグリフロジン、カナグリフロジン、ブメタニド及びトラセミドが検討された。なお、アジルサルタンメドキシミルは、酢酸ナトリウム緩衝液 (pH 4.5) を用いた検討では、アジルサルタンが用いられた。各薬剤の濃度は、「Electronic Medicines Compendium」及び「MEDSCAPE」又は「the 2016 European Society of Cardiology Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure」に記載されている最低処方用量又は推奨開始用量のうち、最も低い用量を、上部消化管で薬剤が分散すると考えられる容量 (1 L, J Pharm Sci 2011; 100: 5324-45) で除した濃度以下に設定された。

¹⁴⁾ 腎移植患者等で本薬と併用投与される可能性がある 2 種類の免疫抑制剤では、酵素を含まない模擬胃液 (pH 1.2)、酢酸ナトリウム緩衝液 (pH 4.5) 及び酵素を含まない模擬腸液 (pH 6.8) が用いられ、いずれも Tween-20 が 0.05% 含まれた。また、腎疾患患者及び心血管疾患患者で本薬と併用投与される可能性がある 25 種類の薬剤では、酵素を含まない模擬胃液 (pH 1.2)、酢酸ナトリウム緩衝液 (pH 4.5) 及び酵素を含まない模擬腸液 (pH 6.8) が用いられ、溶解性が低い薬剤 (fosinopril sodium、トランドラプリル、カンデサルタンシレキセチル、テルミサルタン、イルベサルタン、オルメサルタンメドキシミル、アジルサルタンメドキシミル、サクビトリアル、ビソプロロールフマル酸塩及びブメタニド) の試験液には、Tween-80 が 0.05% 含まれた。

¹⁵⁾ ミコフェノール酸モフェチルは pH 6 以上でミコフェノール酸に変換されるため、酵素を含まない模擬腸液 (pH 6.8) での結合率は算出されなかった。

異は認められなかった。また、セベラマー塩酸塩 (0.8 g/L) をパチロマーナトリウム¹⁶⁾ (25.2 g/L) の存在下及び非存在下でインキュベートし、セベラマー塩酸塩のリン酸結合能に対するパチロマーナトリウムの影響が検討された。その結果、パチロマーナトリウムの存在下と非存在下で、セベラマー塩酸塩とリン酸結合能に明確な差異は認められなかった。以上より、申請者は、本薬とセベラマー塩酸塩との薬物相互作用が臨床上問題となる可能性は低いと考えると説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績及び申請者の説明より、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されていると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及び生殖発生毒性試験が実施された。以下に、主な試験成績を記述する。なお、被験物質として、本薬又はパチロマーのカルシウム塩であるパチロマーカルシウムが使用されたが、投与量はパチロマーカルシウムとしての量で示す。

5.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていない。

本薬を被験物質としたイヌを用いた 39 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-08) の初回投与後の評価において、死亡及び急性毒性の徴候は認められず、経口投与による本薬の概略の致死量は 3.75 g/kg 超と判断された (表 6)。

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いたそれぞれ最長 26 週間及び 39 週間の反復経口投与毒性試験が実施された (表 6)。毒性所見は認められなかった。

本薬を被験物質としたラットを用いた 26 週間反復混餌投与毒性試験で示された無毒性量 (5 g/kg/日) 及びイヌを用いた 39 週間反復経口投与毒性試験で示された無毒性量 (3.75 g/kg/日) は、ヒトでの最大臨床用量 (0.5 g/kg/日⁴⁾) と比較して、それぞれ 10 倍及び 7.5 倍であった。

¹⁶⁾ 本薬から放出されるカルシウムにより沈殿物 (リン酸カルシウム) が形成されることに加え、パチロマーを最高用量 (25.2 g) で緩衝液に添加したときに生理学的な pH の維持が困難であったことから、本薬及びパチロマーの代わりにパチロマーナトリウムが使用された。

表 6 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^{a)} (g/kg/日)	主な所見	無毒性量 (g/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口 ^{b) c)}	2週+休薬2週	0、4、8、10、15	毒性変化なし	15	4.2.3.2-01
雌雄ラット (SD)	経口 ^{b) c)}	4週+休薬2週	0、4、10、15	毒性変化なし	15	4.2.3.2-03
雌雄ラット (SD)	経口 ^{b) d)}	26週+休薬4週	0、1、2.5、5	毒性変化なし	5	4.2.3.2-04
雌雄イヌ (ビーグル)	経口 ^{c) e)}	4週(2回/日) +休薬2週	0、1、3、7	毒性変化なし	7	4.2.3.2-07
雌雄イヌ (ビーグル)	経口 ^{d) e)}	39週(2回/日) +休薬4週	0、1、2、3.75	毒性変化なし	3.75	4.2.3.2-08

a) ラット試験は目標用量を示す。

b) 混餌投与

c) 被験物質としてパチロマーカルシウムが使用された。

d) 被験物質として本薬が使用された。

e) カプセル投与

5.3 遺伝毒性試験

パチロマーカルシウムを被験物質とした細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びげっ歯類を用いた小核試験が実施された(表7)。いずれの試験も陰性の結果となり、申請者は、本薬が遺伝毒性を示す可能性は低いと説明した(5.R.1参照)。

表 7 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	S9 (処置)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いた復帰突然変異試験 ^{a)}	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	S9-/+	0 ^{b)} 、33.3、100、333、 1,000、3,330、 5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-01
	ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験 ^{a)}	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞	S9- (18時間) / + (3時間)	0 ^{b)} 、62.5、125、250、 500 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1-02
in vivo	げっ歯類を用いた小核試験 ^{a)}	雄ラット (SD) 骨髄		0 ^{c)} 、1、3、6 g/kg/日 (経口、単回)	陰性	4.2.3.3.2-01

a) 被験物質としてパチロマーカルシウムが使用された。

b) 0.9%生理食塩液

c) 1.0%カルボキシメチルセルロース溶液

5.4 がん原性試験

本薬は非吸収性であり、実施済みの毒性試験において、本薬又はパチロマーカルシウムによる毒性所見は認められないことから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬を被験物質としたラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生試験、並びにウサギを用いた胚・胎児発生試験、パチロマーカルシウムを被験物質としたラットを用いた胚・胎児発生試験が実施された(表8)。いずれの試験でも毒性所見は認められなかったことから、申請者は、本薬が受胎能及び胚・胎児発生に影響を及ぼす可能性は低いと説明した(5.R.1参照)。

また、本薬は非吸収性であり、実施済みの毒性試験において、本薬又はパチロマーカルシウムによる毒性所見は認められないことから、出生前及び出生後の発生に関する試験は実施されていない。

表 8 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 ^{a)} (g/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄 ラット (SD)	経口 ^{b) c)}	雄：交配前少なくとも35日 雌：交配前少なくとも21日から妊娠7日まで	0、1、2.5、5	毒性変化なし	一般毒性：5 生殖機能：5 初期胚発生：5	4.2.3.5.1-01
胚・胎児発生試験	雌 ラット (SD)	経口 ^{d)}	妊娠6～17日 (1回/日)	0 ^{e)} 、1、3、6	毒性変化なし	母動物の一般毒性：6 胚・胎児発生：6	4.2.3.5.2-01
	雌 ウサギ (NZW)	経口 ^{e)}	妊娠7～20日 (2回/日)	0 ^{e)} 、0.5、1、3	毒性変化なし	母動物の一般毒性：3 胚・胎児発生：3	4.2.3.5.2-03

a) 受胎能及び着床までの初期胚発生試験については目標用量を示す。

b) 混餌投与

c) 被験物質として本薬が使用された。

d) 被験物質としてパチロマーカルシウムが使用された。

e) 1.0%カルボキシメチルセルロース溶液

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 本薬の遺伝毒性及び生殖発生毒性に関する評価について

申請者は、本薬の遺伝毒性及びラットの胚・胎児発生毒性について、パチロマーカルシウムを被験物質とした毒性試験によって評価可能と判断した根拠を以下のように説明した。

- 本薬はパチロマーのカルシウム塩と D-ソルビトールとの複合体、パチロマーカルシウムはパチロマーのカルシウム塩であり、いずれも活性本体は陰イオンポリマーのパチロマーであること。
- 本薬のカリウム結合能は 1.8 mmol/g¹⁷⁾、パチロマーカルシウムのカリウム結合能は 1.5 mmol/g¹⁷⁾ であり、本薬及びパチロマーカルシウムは同程度の薬理活性が認められたこと。
- D-ソルビトールは、医薬品、化粧品及び食品に使用されており、本薬中の D-ソルビトールに関連する安全性の懸念は低いと考えたこと。
- 本薬及びパチロマーカルシウムは非吸収性であり、実施済みの毒性試験において本薬又はパチロマーカルシウムによる毒性所見は認められなかったこと。

機構は、申請者の説明は妥当であり、提出された資料より、毒性の観点から、本薬の臨床使用において特段の問題は生じないと判断した。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際して評価資料として提出された国内第 II 相試験 (ZG-801-01 試験) 及び国内第 III 相試験 (ZG-801-02 試験) 並びに参考資料として提出された食事の影響に関する試験 (RLY5016-401 試験) 及び薬物相互作用試験 (RLY5016-104～115 試験) では、申請製剤と処方が同一の製剤が使用された。

なお、本薬の投与量はパチロマーとしての量で示す。

6.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

6.1.1.1 消化管内における安定性

申請者は、本薬の活性本体であるパチロマーの消化管内における安定性について、以下のように説明している。

¹⁷⁾ パチロマーカルシウム 1 g あたりのカリウム結合能

パチロマーの陽イオンとの結合能は、パチロマーの大部分を形成する2-フルオロアクリル酸のカルボニル基に依存することから、パチロマーの分解によるカルボニル基の消失は、陽イオンとの結合能の消失につながる。これを踏まえ、海外第I相試験（RLY5016-101試験）¹⁸⁾において、健康成人の糞中から回収されたポリマービーズ中の陽イオン¹⁹⁾含有量を測定し、投与前のパチロマーカルシウムのカルシウム含有量と比較することにより、消化管内におけるパチロマーの安定性を検討した。その結果、回収されたポリマービーズ中の陽イオン¹⁹⁾含有量（平均値±標準偏差〈mEq/g〉、1g群：6.38±0.26、5g群：6.64±0.08、10g群：6.64±0.20、20g群：6.63±0.28）は、投与前のパチロマーカルシウムのカルシウム含有量²⁰⁾（平均値±標準偏差、6.62±0.07 mEq/g）と同程度であった。以上より、消化管内においてパチロマーが分解することはないと、安定に存在すると考える。

6.1.2 食事の影響に関する試験（CTD 5.3.1.1.1：試験番号 RLY5016-401 <2016年2月～7月>〈参考資料〉）

外国人高カリウム血症患者（目標症例数110例）を対象に、本薬を反復経口投与したときの有効性及び安全性に及ぼす食事の影響を検討する目的で、非盲検無作為化並行群間比較試験が海外29施設で実施された。

用法・用量は、開始用量として本薬8.4gを、以後は血清カリウム値に応じて8.4gずつ適宜増減した用量（最高用量は25.2g）²¹⁾を食後²²⁾又は空腹時²³⁾に1日1回4週間反復経口投与することとされた。

無作為化された114例（食後投与群57例及び空腹時投与群57例、以下同順）のうち、本薬が1回以上投与された113例（56例、57例）が安全性解析対象集団とされた。そのうち、血清カリウム値のデータが収集されなかった1例を除外した112例（55例、57例）がITTとされ、主な有効性解析対象集団とされた。中止例は11例（5例、6例）で、中止理由の内訳は、「有害事象」3例（1例、2例）、「同意撤回」3例（1例、2例）、「医師の判断」3例（2例、1例）、「除外基準への該当」1例（1例、0例）、「追跡不能」1例（0例、1例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与3週目又は4週目に血清カリウム値が目標範囲内（3.8mEq/L以上5.0mEq/L以下）であった患者の割合〔95%CI〕は、食後投与群及び空腹時投与群でそれぞれ87.3〔75.5, 94.7〕%（48/55例）及び82.5〔70.1, 91.3〕%（47/57例）であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、食後投与群48.2%（27/56例）、空腹時投与群42.1%（24/57例）、副作用の発現割合は、食後投与群12.5%（7/56例）、空腹時投与群10.5%（6/57例）であった。死亡に至った有害事象は、空腹時投与群1例（心肺停止²⁴⁾）に認められたが、死亡に至った副作用は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、食後投与群1.8%（1/56例：狭心症）、空腹時投与群7.0%

¹⁸⁾ 健康成人（目標症例数32例）を対象に、プラセボ又はパチロマーカルシウム1、5、10若しくは20gを、単回投与及び1日3回反復経口投与したときの安全性等を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。

¹⁹⁾ ナトリウム、アンモニウム、カリウム、マグネシウム及びカルシウムが測定対象とされ、パチロマー1gあたりの陽イオン含有量が算出された。

²⁰⁾ パチロマー1gあたりのカルシウム含有量が算出された。

²¹⁾ 血清カリウム値が目標範囲内（3.8mEq/L以上5.0mEq/L以下）に維持されるよう、8.4gずつ適宜増減された。投与3日目に3.8mEq/L未満の場合には本薬は投与されず、5.5mEq/L以上かつベースライン値を超えた場合には8.4gずつ増量された。投与1週目から3週目の来院時に、3.8mEq/L未満の場合には8.4gずつ減量され、3.8mEq/L以上5.0mEq/L以下の場合には用量は変更されなかった。投与1週目から3週目の来院時に、5.0mEq/L超5.5mEq/L未満の場合には8.4gずつ増量されたが、前回の来院時から0.5mEq/L以上低下した場合には用量は変更されなかった。投与1週目から3週目の来院時に、5.5mEq/L以上の場合には8.4gずつ増量されたが、本薬の用量が既に25.2gの場合には医師の判断で患者を72時間以内に来院させ、高カリウム血症に対する標準治療が適用された。

²²⁾ 食事の摂取開始から摂取後30分以内。

²³⁾ 食事の摂取前1時間以上又は摂取後2時間以上。

²⁴⁾ 71歳女性。投与8日目に来院がなかったため、電話でフォローアップを行った。軽度の低血糖が発現したものの、同日回復した。投与9日目に、心肺停止により自宅で死亡した。心肺停止と本薬との因果関係は否定された。

(4/57 例：心肺停止、貧血、急性腎障害、間欠性跛行各 1 例)、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、食後投与群 1.8% (1/56 例：狭心症)、空腹時投与群 3.5% (2/57 例：心肺停止、急性腎障害各 1 例)であったが、重篤な副作用及び治験薬の投与中止に至った副作用は認められなかった。

以上より、申請者は、食後投与と空腹時投与で本薬の有効性及び安全性に明確な差異は認められなかったことから、本薬の服用に際して食事に関する規定を設定する必要はないと考えると説明している。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4.1~12：試験番号 RLY5016-104~115 <20■年■月~20■年■月> (参考資料))

様々な薬効分類に属する典型的な薬剤との *in vitro* 薬物相互作用試験 (4.5.1 参照) において、少なくとも 1 つの試験液で本薬との結合率が 30% 以上となり、本薬との薬物相互作用が臨床問題となる可能性があると考えられた 12 種類の薬剤 (アムロジピンベシル酸塩、メトプロロール酒石酸塩、シプロフロキサシン塩酸塩、炭酸リチウム、メトホルミン塩酸塩、トリメトプリム、クロピドグレル硫酸塩、ワルファリン、シナカルセト塩酸塩、フロセミド、ベラパミル塩酸塩及びレボチロキシナトリウム水和物)¹⁾ について、外国人健康成人 (目標症例数：15~63 例²⁵⁾) を対象に、本薬がこれらの薬剤の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、3 群 3 期非盲検クロスオーバー試験 12 試験が、いずれも海外 1 施設で実施された。

用法・用量について、①第 1 日目の朝食の摂取開始後 30 分以内に各併用薬を単回経口投与、②第 1 日目の朝食の摂取開始後 30 分以内に各併用薬を単回経口投与した後、10 分以内に本薬 25.2 g を単回経口投与、又は③第 1 日目前日の昼食の摂取開始後 30 分以内 (各併用薬の投与 21 時間前) に本薬 25.2 g を単回経口投与し、第 1 日目の朝食の摂取開始後 30 分以内に各併用薬を単回経口投与した後、昼食の摂取開始後 30 分以内 (各併用薬の投与 3 時間後) に本薬 25.2 g を単回経口投与することとされた²⁶⁾。なお、上記①~③の各投与期間の休薬期間は、3~35 日間以上²⁷⁾ とされた。

併用薬の C_{max} 及び AUC について、本薬非併用時に対する本薬併用時の幾何平均値の比は表 9 のとおりであった。

²⁵⁾ アムロジピンベシル酸塩との薬物相互作用試験 (RLY5016-104 試験) 及びワルファリンナトリウムとの薬物相互作用試験 (RLY5016-111 試験) では 15 例、メトプロロール酒石酸塩との薬物相互作用試験 (RLY5016-105 試験) では 27 例、シプロフロキサシン塩酸塩との薬物相互作用試験 (RLY5016-106 試験) では 21 例、炭酸リチウムとの薬物相互作用試験 (RLY5016-107 試験)、メトホルミン塩酸塩との薬物相互作用試験 (RLY5016-108 試験) 及びトリメトプリムとの薬物相互作用試験 (RLY5016-109 試験) では 18 例、クロピドグレル硫酸塩との薬物相互作用試験 (RLY5016-110 試験) では 51 例、シナカルセト塩酸塩との薬物相互作用試験 (RLY5016-112 試験) では 45 例、フロセミドとの薬物相互作用試験 (RLY5016-113 試験) では 39 例、ベラパミル塩酸塩との薬物相互作用試験 (RLY5016-114 試験) では 63 例、レボチロキシナトリウム水和物との薬物相互作用試験 (RLY5016-115 試験) では 36 例。

²⁶⁾ レボチロキシナトリウム水和物との薬物相互作用試験 (RLY5016-115 試験) では、①第 1 日目の朝食の摂取開始前 40 分以内にレボチロキシナトリウム水和物を単回経口投与、②第 1 日目の朝食の摂取開始前 40 分以内にレボチロキシナトリウム水和物を単回経口投与した後、40 分以内に本薬 25.2 g を単回経口投与、又は③第 1 日目前日の昼食の摂取開始前 (レボチロキシナトリウム水和物の投与 21 時間前) に本薬 25.2 g を単回経口投与し、第 1 日目の朝食の摂取開始前 40 分以内にレボチロキシナトリウム水和物を単回経口投与した後、昼食の摂取開始時 (レボチロキシナトリウム水和物の投与 3 時間後) に本薬 25.2 g を単回経口投与することとされた。

²⁷⁾ アムロジピンベシル酸塩との薬物相互作用試験 (RLY5016-104 試験) では 14 日間、メトプロロール酒石酸塩との薬物相互作用試験 (RLY5016-105 試験) 及びベラパミル塩酸塩との薬物相互作用試験 (RLY5016-114 試験) では 5 日間以上、シプロフロキサシン塩酸塩との薬物相互作用試験 (RLY5016-106 試験) 及びクロピドグレル硫酸塩との薬物相互作用試験 (RLY5016-110 試験) では 3 日間以上、炭酸リチウムとの薬物相互作用試験 (RLY5016-107 試験) 及びシナカルセト塩酸塩との薬物相互作用試験 (RLY5016-112 試験) では 10 日間以上、メトホルミン塩酸塩との薬物相互作用試験 (RLY5016-108 試験)、トリメトプリムとの薬物相互作用試験 (RLY5016-109 試験) 及びフロセミドとの薬物相互作用試験 (RLY5016-113 試験) では 4 日間以上、ワルファリンナトリウムとの薬物相互作用試験 (RLY5016-111 試験) では 19 日間以上、レボチロキシナトリウム水和物との薬物相互作用試験 (RLY5016-115 試験) では 35 日間以上。

表9 本薬が併用薬の薬物動態パラメータ^{a)}に及ぼす影響(本薬併用時/非併用時)

併用薬	併用薬の投与量 ^{b)}	例数	測定対象	本薬と同時に併用投与(投与期②/投与期①)		本薬の投与の3時間前に投与(投与期③/投与期①)	
				C _{max}	AUC ^{c)}	C _{max}	AUC ^{c)}
アムロジピンベシル酸塩	10 mg	14 ^{d)}	アムロジピン	0.835 [0.784, 0.889]	0.863 [0.824, 0.904]	1.00 [0.942, 1.07]	0.982 [0.938, 1.03]
メトプロロール酒石酸塩	100 mg	25	メトプロロール	0.763 [0.687, 0.846]	0.854 [0.808, 0.903]	1.07 [0.963, 1.19]	0.963 [0.910, 1.02]
シプロフロキサシン塩酸塩	500 mg	20 ^{e)}	シプロフロキサシン	0.579 [0.454, 0.737]	0.715 [0.653, 0.784]	1.05 [0.829, 1.34]	0.956 [0.875, 1.04]
炭酸リチウム	600 mg	16	リチウム	0.893 [0.844, 0.945]	1.02 [1.00, 1.05]	0.941 [0.890, 0.996]	0.961 [0.941, 0.982]
メトホルミン塩酸塩	1,000 mg	17	メトホルミン	0.664 [0.607, 0.727]	0.806 [0.728, 0.892]	0.992 [0.906, 1.09]	0.981 [0.887, 1.09]
トリメトプリム	200 mg	18	トリメトプリム	0.833 [0.798, 0.869]	0.878 [0.847, 0.910]	0.999 [0.957, 1.04]	0.878 [0.847, 0.910]
クロピドグレル硫酸塩	75 mg	50 ^{f)}	クロピドグレル	0.691 [0.627, 0.761]	0.901 [0.829, 0.978]	1.02 [0.927, 1.12]	0.977 [0.902, 1.06]
ワルファリンナトリウム	25 mg	15 ^{g)}	R-ワルファリン	0.978 [0.937, 1.02]	0.990 [0.960, 1.02]	1.01 [0.966, 1.05]	1.02 [0.989, 1.05]
			S-ワルファリン	0.981 [0.933, 1.03]	0.984 [0.948, 1.02]	1.01 [0.963, 1.06]	1.01 [0.976, 1.05]
シナカルセト塩酸塩	90 mg	43 ^{h)}	シナカルセト	0.855 [0.758, 0.965]	0.864 [0.812, 0.920]	0.995 [0.880, 1.12]	0.971 [0.911, 1.03]
フロセミド	40 mg	39 ⁱ⁾	フロセミド	0.842 [0.737, 0.962]	0.848 [0.806, 0.892]	0.959 [0.840, 1.10]	0.938 [0.892, 0.987]
ベラパミル塩酸塩	120 mg	63 ^{j)}	ベラパミル	1.01 [0.935, 1.09]	0.959 [0.922, 0.997]	0.977 [0.905, 1.05]	1.00 [0.963, 1.04]
			ノルベラパミル	0.973 [0.928, 1.02]	0.971 [0.948, 0.995]	0.987 [0.941, 1.03]	0.983 [0.960, 1.01]
レボチロキシシンナトリウム水和物	600 µg	35 ^{k)}	レボチロキシシン	0.916 [0.846, 0.992]	0.814 [0.765, 0.867]	0.959 [0.885, 1.04]	0.981 [0.921, 1.04]

幾何平均値の比 [90%信頼区間]

- a) レボチロキシシンではベースラインで補正したレボチロキシシンの血清中薬物動態パラメータ、リチウムでは血清中薬物動態パラメータ、それ以外の薬剤では血漿中薬物動態パラメータが算出された。
- b) アムロジピンベシル酸塩はアムロジピンとして、シプロフロキサシン塩酸塩はシプロフロキサシンとして、クロピドグレル硫酸塩はクロピドグレルとして、シナカルセト塩酸塩はシナカルセトとして、レボチロキシシンナトリウム水和物はレボチロキシシンナトリウムとしての投与量を示す。
- c) レボチロキシシンでは AUC_{4sh}、それ以外の薬剤では AUC_{inf} が算出された。
- d) 投与期②の C_{max} 及び AUC_{inf} は、いずれも 13 例のデータから算出された。
- e) 投与期②の C_{max} 及び AUC_{inf} は、それぞれ 19 例及び 18 例のデータから算出された。
- f) 投与期②の AUC_{inf} は 47 例のデータから算出された。
- g) 投与期②の C_{max} 及び AUC_{inf} は、いずれも 14 例のデータから算出された。
- h) 投与期②の C_{max} 及び AUC_{inf} は、いずれも 42 例のデータから算出された。また、投与期③の C_{max} 及び AUC_{inf} は、いずれも 40 例のデータから算出された。
- i) 投与期②及び③の AUC_{inf} は 38 例のデータから算出された。
- j) 投与期②及び③の C_{max} 及び AUC_{inf} は、いずれも 62 例のデータから算出された。
- k) 投与期②及び③の C_{max} 及び AUC_{4sh} は、いずれも 34 例のデータから算出された。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料、申請者の説明及び 6.R.1 の検討結果を踏まえると、メトホルミン塩酸塩及び *in vitro* 薬物相互作用試験で本薬との結合が示された 5 種類の薬剤(グルコン酸キニジン、チアミン塩化物塩酸塩、テルミサルタン、ピソプロロールフマル酸塩及びカルベジロール)との併用投与を除き、本薬との併用による影響は適切に評価又は推定されていると考える。それらの結論を基にシプロフロキサシン塩酸塩等のニューキノロン系抗生物質及びレボチロキシシンナトリウム水和物等の甲状腺ホルモン製剤との併用投与に関する申請者の注意喚起案は妥当と考える。一方で、メトホルミン塩酸塩との併用投与については、有効性が低下する可能性があるため、添付文書で注意喚起する必要があると判断した。また、*in vitro* 薬物相互作用試験で本薬との結合が示された 5 種類の薬剤について、併用薬の吸収の低下には併用薬とパチロマーとの結合も寄与する可能性があることに加え投与目的によっては、薬物動態の

変動がそれらを用いた治療の成否に影響を及ぼす可能性もあることも踏まえ、*in vitro* 薬物相互作用試験の結果を添付文書で情報提供することが適切と判断した。

6.R.1 薬物相互作用について

申請者は、臨床薬物相互作用試験を実施した 12 種類の薬剤 (6.2.1 参照) との薬物相互作用が臨床上問題となる可能性について、それぞれ以下のように説明した。

本薬と同時に併用投与したとき、アムロジピン、メトプロロール、クロピドグレル、シナカルセト及びフロセミドの AUC_{inf} はいずれも明確に低下しなかったが、 C_{max} はそれぞれ 17%、24%、31%、15%及び 16%低下した (6.2.1 参照)。持続的な効果が期待されるアムロジピン、メトプロロール、クロピドグレル及びシナカルセト、並びに徐放性製剤と即放性製剤で同程度の利尿作用を示すフロセミド (Br J Clin Pharmacol 1999; 48: 361-6) の薬効の発現には AUC が重要と考えることから、 C_{max} の低下がアムロジピン、メトプロロール、クロピドグレル、シナカルセト及びフロセミドの有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。以上より、アムロジピンベシル酸塩、メトプロロール酒石酸塩、クロピドグレル硫酸塩、シナカルセト塩酸塩及びフロセミドとの薬物相互作用が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

本薬と同時に併用投与したとき、メトホルミンの C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 34%及び 19%低下した (6.2.1 参照)。持続的な効果が期待されるメトホルミンの薬効の発現には AUC が重要と考えることから、 C_{max} の低下がメトホルミンの有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。高カリウム血症の主な原因は、腎疾患に伴う腎機能の低下であることから、本薬の投与対象となる高カリウム血症の患者では、腎機能が低下している場合が多いと考える。臨床薬物相互作用試験で設定された本薬の用量 (25.2 g) を踏まえると、本薬の開始用量 (8.4 g) を投与した場合には、メトホルミンの AUC_{inf} の低下は 19%よりも小さくなると考える。また、本薬を増量する場合には 8.4 g ずつ 1 週間以上の間隔を空けて投与すること等を踏まえると、腎機能障害患者に本薬を併用投与したときに、急激に血糖値が変化する可能性は低いと考える。なお、腎機能が正常な高カリウム血症患者に対して本薬が投与される場合においても、高カリウム血症の程度が軽度と考えられる腎機能が正常な高カリウム血症患者に対して、臨床薬物相互作用試験で設定された本薬の用量 (25.2 g) が投与される可能性は低いことから、メトホルミンの AUC_{inf} の低下は 19%よりも小さくなると考える。以上より、メトホルミン塩酸塩との薬物相互作用が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

本薬と同時に併用投与したとき、リチウム、トリメトプリム、*R*-ワルファリン、*S*-ワルファリン、ベラパミル及びノルベラパミルの C_{max} 及び AUC_{inf} は明確に低下しなかったことから (6.2.1 参照)、炭酸リチウム、トリメトプリム、ワルファリンナトリウム及びベラパミル塩酸塩との薬物相互作用が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

本薬と同時に併用投与したとき、シプロフロキサシンの C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 42%及び 28%低下した。また、本薬と同時に併用投与したとき、レボチロキシンの C_{max} はほとんど低下しなかったが、 AUC_{48h} は 19%低下した (6.2.1 参照)。シプロフロキサシン塩酸塩及びレボチロキシンナトリウム水和物の添付文書では、いずれもカルシウム含有製剤との併用投与による吸収の低下が注意喚起されていることから、本薬から放出されたカルシウムが消化管内でこれらの薬剤とキート形成することにより、吸収が低下したと考える。シプロフロキサシン塩酸塩及びレボチロキシンナトリウム水和物を本薬の投与の 3 時間前に投与したときに、シプロフロキサシン及びレボチロキシンの C_{max} 及び AUC はほとんど低下しなかったことから (6.2.1 参照)、これらの薬剤を本薬の投与より 3 時間以上前に投与することで、吸収の低下を回避することが可能と考える。また、イオン交換ビーズ等の粒径が 2 mm の薬剤の胃排出

時間は2~4時間程度であることから (Gut 1986; 27: 886-92)、粒径が約 100 μm の本薬の胃排出時間はそれよりも遅くはないと考え、シプロフロキサシン塩酸塩及びレボチロキシナトリウム水和物を本薬の投与から3時間以上後に投与することで、吸収の低下を回避することが可能と考える。以上より、本薬の添付文書において、シプロフロキサシン塩酸塩等のニューキノロン系抗生物質及びレボチロキシナトリウム水和物等の甲状腺ホルモン製剤と併用投与する場合には、本薬の投与3時間以上前又は3時間以上後に投与する旨を注意喚起することが適切と考える。

次に、申請者は、本薬と併用薬との薬物相互作用の機序として、本薬から放出されたカルシウムが消化管内で併用薬とキレートを形成することにより併用薬の吸収が低下する可能性の他に、本薬の活性本体であるパチロマーが消化管内で併用薬と結合することにより併用薬の吸収及び本薬の有効性が低下する可能性について、以下のように説明した。

臨床薬物相互作用試験を実施した12種類の薬剤のうち(6.2.1参照)、*in vitro* 薬物相互作用試験において、3種類の試験液のいずれにおいても本薬との結合率が30%以上となり、本薬との結合が強いことが示唆された薬剤は、5種類(アムロジピンベシル酸塩、シプロフロキサシン塩酸塩、トリメトプリム、シナカルセト塩酸塩及びレボチロキシナトリウム水和物)であった(4.5.1参照)。そのうち、臨床薬物相互作用試験の結果、本薬との併用投与による吸収の低下が临床上問題となる可能性がある薬剤は、シプロフロキサシン塩酸塩及びレボチロキシナトリウム水和物であった。また、シプロフロキサシン塩酸塩及びレボチロキシナトリウム水和物の添付文書では、アムロジピンベシル酸塩、トリメトプリム及びシナカルセト塩酸塩とは異なり、いずれもカルシウム含有製剤との併用投与による吸収の低下が注意喚起されている。以上より、併用薬の吸収の低下において、パチロマーとの結合による影響は小さく、カルシウムとのキレート形成による影響が大きいと考える。また、併用薬とパチロマーとの結合による影響は小さいことから、併用薬との結合により本薬の有効性が低下し、临床上問題となる可能性は低いと考える。

さらに、申請者は、*in vitro* 薬物相互作用試験において、少なくとも1つの試験液で本薬との結合率が30%以上となった14種類の薬剤(グルコン酸キニジン、チアミン塩化物塩酸塩、ミコフェノール酸モフェチル、キナプリル、テルミサルタン、ロサルタンカリウム、イルベサルタン、オルメサルタンメドキシミル、アジルサルタンメドキシミル、ビソプロロールフマル酸塩、カルベジロール、neбивolol、フィネレノン及びトラセミド、4.5.1及び4.5.2参照)との薬物相互作用が临床上問題となる可能性について、それぞれ以下のように説明した。

上記14種類の薬剤のうち、低いpHの試験液でのみ本薬との結合率が30%以上となった8種類の薬剤(ミコフェノール酸モフェチル、キナプリル、ロサルタンカリウム、イルベサルタン、オルメサルタンメドキシミル、アジルサルタンメドキシミル、フィネレノン及びトラセミド)²⁸⁾については、これらの薬剤が消化管を通過する間に中性又は陰性に架電することにより、本薬との結合率が減少すると考えることから、主な吸収部位である小腸において、本薬との結合により、これらの薬剤の吸収が低下する可能性は低いと考える。また、これらの8種類の薬剤を含め、上記の14種類の薬剤の添付文書では、いずれもカルシウム含有製剤との併用投与による吸収の低下は注意喚起されていないことから、併用薬の吸

²⁸⁾ フィネレノンは、酵素を含まない模擬胃液 (pH1.2) 及び酢酸ナトリウム緩衝液 (pH4.5) の両方で本薬との結合率が30%以上となり、それ以外の薬剤では、酵素を含まない模擬胃液 (pH1.2) でのみ本薬との結合率が30%以上となった。

収の低下にはカルシウムとのキレート形成による影響が大きいことを踏まえると、上記 14 種類の薬剤との薬物相互作用が临床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

臨床薬物相互作用試験を実施した 12 種類の薬剤のうちメトホルミン塩酸塩を除く 11 種類の薬剤、及び *in vitro* 薬物相互作用試験で低い pH の試験液でのみ本薬との結合率が 30%以上となった 8 種類の薬剤について、薬物相互作用が临床上問題となる可能性、並びに本薬と併用薬との薬物相互作用の機序に係る申請者の説明は妥当である。

一方で、メトホルミン塩酸塩について、本薬と同時に併用投与したときに、メトホルミンの曝露量の低下が認められており、メトホルミンの有効性が低下する可能性があること、また、本薬の想定される胃排出時間に加えて、メトホルミン塩酸塩を本薬の投与の 3 時間前に投与したときにメトホルミンの C_{max} 及び AUC_{inf} が明確に低下しなかったことを踏まえ (6.2.1 参照)、本薬の添付文書において、メトホルミン塩酸塩と併用投与する場合には本薬の投与 3 時間以上前又は 3 時間以上後に投与する旨を注意喚起することが適切である。

また、*in vitro* 薬物相互作用試験において、高い pH の試験液でも本薬との結合率が 30%以上となった薬剤については、その結果のみからは、現時点で本薬との併用投与に係る注意喚起の必要性が明確とまではいえない。しかしながら、併用薬の吸収の低下には併用薬とパチロマーとの結合も寄与する可能性があることに加え、投与目的によっては、薬物動態の変動がそれらを用いた治療の成否に影響を及ぼす可能性もあることも踏まえると、これらの薬剤のうち、本邦で承認されている 5 種類の薬剤 (グルコン酸キニジン²⁹⁾、チアミン塩化物塩酸塩、テルミサルタン、ビソプロロール fumarate 及びカルベジロール) について、本薬の添付文書において、*in vitro* 薬物相互作用試験の結果を情報提供することが適切と考える。引き続き、これらの薬剤との薬物相互作用に関する情報を収集するとともに、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

主な評価資料として、表 10 に示す 2 試験の成績が提出された。両試験において、有効性評価には、中央測定機関で測定された血清カリウム値³⁰⁾ が用いられ、被験者の選択、用量調整等には、主に院内測定された血清カリウム値が用いられた。なお、本薬の投与量はパチロマーとしての量で示す。

²⁹⁾ 本邦では、塩違いの薬剤であるキニジン硫酸塩が承認されている。

³⁰⁾ 中央測定機関で測定された血清カリウム値が欠測の場合は、院内測定された血清カリウム値が用いられた。

表 10 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

相	試験番号	対象患者	試験デザイン	用量	投与例数
国内 第 II 相	ZG-801-01	高カリウム血症患者 (非透析患者又は 透析患者)	<治療導入期 (5 週)> ・主要評価期 (1 週) 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 ・治療導入継続期 (4 週) 非盲検非対照 <維持治療期 (48 週)> 非盲検非対照	<治療導入期> ・主要評価期 開始用量: プラセボ、本薬 8.4 又は 16.8 g ・治療導入継続期 用量調整: 本薬 8.4、16.8 又は 25.2 g <維持治療期> 用量調整: 本薬 0、8.4、16.8 又は 25.2 g	<非透析コホート 1 ^{a)} > プラセボ群: 50 例 本薬 8.4 g 群: 51 例 本薬 16.8 g 群: 51 例 <非透析コホート 2 ^{b)} > 本薬 8.4 g 群: 5 例 本薬 16.8 g 群: 5 例 <透析コホート> 本薬 8.4 g 群: 11 例 本薬 16.8 g 群: 11 例
国内 第 III 相	ZG-801-02	高カリウム血症患者 (非透析患者)	<治療導入期 (4~5 週 ^{c)} > 非盲検非対照 <維持治療期 (4 週)> 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	<治療導入期> 開始用量: 本薬 8.4 g 用量調整: 本薬 8.4、16.8 又は 25.2 g <維持治療期> 維持治療期移行時の用量を継続	<治療導入期> 85 例 <維持治療期> プラセボ群: 33 例 本薬群: 34 例

a) 血清カリウム値が 5.1 mEq/L 以上 6.0 mEq/L 未満

b) 血清カリウム値が 6.0 mEq/L 以上 6.5 mEq/L 未満

c) 治療導入期 4 週時に維持治療期移行基準 (7.2.1 参照) を満たさない場合は 5 週まで投与

7.1 第 II 相試験

7.1.1 国内第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1.1: 試験番号 ZG-801-01 <2019 年 2 月~2020 年 9 月>)

高カリウム血症患者 (表 11) (目標症例数: 180 例³¹⁾) を対象に、本薬の有効性、安全性及び用量反応性を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検 (一部非盲検) 並行群間比較試験が国内 40 施設で実施された。

本試験は、非透析コホート (NDC) 及び透析コホート (DC) で構成され、さらに NDC は治療導入期ベースラインの血清カリウム値により、NDC1 (5.1 mEq/L 以上 6.0 mEq/L 未満) と、NDC2 (6.0 mEq/L 以上 6.5 mEq/L 未満) に分けられた。

³¹⁾ 目標症例数は長期投与時の有効性及び安全性データの収集並びに実施可能性を考慮し設定され、探索的な試験であるため統計的な症例数設定は行われなかったとされた。高カリウム血症患者を対象とした本薬の海外第 II 相試験 (RLY5016-205 試験) の完了割合 69.0% (211/306 例) に基づくと、180 例を組み入れた場合 124 例程度が治験を完了すると予想され、1 年 100 例の長期投与時の有効性及び安全性データを収集することが可能とされた。また、各コホートの目標症例数は、実施可能性を考慮し、NDC は本薬 8.4 g 群、16.8 g 群及びプラセボ群の各群で 50 例以上の計 150 例以上 (うち、治療導入期のベースラインの血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上 6.0 mEq/L 未満の患者は 30 例以上)、DC は 20 例以上とされた。

表 11 各コホートの主な選択基準・除外基準

NDC (非透析)	<主な選択基準> ・20歳以上80歳以下 ・治療導入期ベースラインの血清カリウム値が5.1 mEq/L以上6.5 mEq/L未満 NDC1: 5.1 mEq/L以上6.0 mEq/L未満 NDC2: 6.0 mEq/L以上6.5 mEq/L未満 <主な除外基準> ・高カリウム血症に対する緊急治療が必要である ・3カ月以内に無尿状態又は急性腎不全の病歴がある ・7日以内にカリウム吸着剤(本薬を含む)又はカリウム製剤の投与歴がある ・重度の嚥下障害、中等度又は重度の胃不全麻痺、減量手術歴、胃腸手術歴がある ・透析療法中又は治験期間中に透析治療が必要となると予測される
DC (透析)	<主な選択基準> ・20歳以上80歳以下 ・血液透析又は腹膜透析療法中である ・治療導入期ベースラインの血清カリウム値が5.5 mEq/L以上6.5 mEq/L未満 ^{a)} <主な除外基準> ・高カリウム血症に対する緊急治療が必要である ・3カ月以内に急性腎不全の病歴がある ・7日以内にカリウム吸着剤(本薬を含む)又はカリウム製剤の投与歴がある ・重度の嚥下障害、中等度又は重度の胃不全麻痺、減量手術歴、胃腸手術歴がある ・透析開始日が3カ月以内である

a) 血液透析患者については、最大透析間隔の透析前値が用いられた。

本試験は、5週間の治療導入期(1週間の主要評価期、4週間の治療導入継続期)、48週間の維持治療期及び1週間の後観察期で構成された。用法・用量は、主要評価期では、NDC1はプラセボ³²⁾、本薬8.4又は16.8gを二重盲検下で、NDC2及びDCは本薬8.4又は16.8gを非盲検下で1日1回1週間経口投与することとされた。治療導入継続期では、いずれのコホートも用量調整手順(表12)に従い、1週間以上継続投与後に測定した血清カリウム値に基づき1回投与量を8.4g、16.8g、25.2gで1段階ずつ増減し、非盲検下で1日1回4週間経口投与することとされた。なお、NDC1の主要評価期における開始用量の情報については、事前に規定された中間解析³³⁾時点まで盲検性が維持された。維持治療期では、いずれのコホートも用量調整手順(表12)に従い、現在の用量で1週間以上継続投与後に測定した血清カリウム値に基づき1回投与量を0g(投与なし)、8.4g、16.8g、25.2gで1段階ずつ増減し、非盲検下で1日1回48週間経口投与することとされた。後観察期は、維持治療期終了後の1週間であり、本薬投与終了の影響を確認するための期間として設定され、治験薬の投与は行われなかった。以降に記載する結果は、最終解析時点の結果であり、主要評価項目において中間解析時点と最終解析時点の結果は一致していた。

³²⁾ NDC1のプラセボ群に割り付けられた被験者は、8.4gプラセボ群又は16.8gプラセボ群に1:1で割り付けられた。一部の被験者は治験薬投与開始1週間後(治療導入継続期開始時)に本薬へ切り替える際に、本薬25.2gで開始となる可能性があった。本薬の開始用量を検討するためには、開始用量の情報に対する盲検性を継続することが適切であり、海外第II相試験(RLY5016-205試験)では開始用量として25.2gが設定され、安全性上特段の懸念は認められなかったことから、プラセボ群に割り付けられた被験者が本薬25.2gで開始することについて、申請者は許容可能と判断した。

³³⁾ 治験実施計画書の規定に従い、NDC1に組み入れられた全例が治療導入期4週目を完了又は中止した時点で中間解析が実施された。中間解析の目的は、NDC1の被験者の治療導入期4週目の完了又は中止までのデータをもとに、日本人の高カリウム血症患者に対する本薬の開始用量及び用量調整の適切性並びに用量調整を含めた有効性及び安全性を評価するためであり、試験の早期中止を目的としたものではなかった。

表 12 用量調整手順の概略

投与期	血清カリウム値 (mEq/L)				
	3.8 未満	3.8 以上 5.1 未満	5.1 以上 6.0 未満	6.0 以上 6.5 未満	6.5 以上
治療導入期 (治療導入継続期) ^{a)}	1 段階減量し、 7 日以内に追加来院 (既に 8.4 g 服用中の 場合は治験薬投与中止)	用量変更なし	1 段階増量する (既に 25.2 g 服用中の 場合は治験薬投与中止) ^{c)}	1 段階増量し、 7 日以内に追加来院 (既に 25.2 g 服用中の 場合は治験薬投与中止)	治験薬 投与中止
維持治療期	1 段階減量し、 7 日以内に追加来院 (既に本薬を服用して いない (0 g) 場合は 治験薬投与中止)	用量変更なし ^{b)}	1 段階増量する (既に 25.2 g 服用中の 場合は治験薬投与中止) ^{c)}	1 段階増量し、 7 日以内に追加来院 (既に 25.2 g 服用中の 場合は治験薬投与中止)	治験薬 投与中止

a) NDC1 の主要評価期に盲検下でプラセボ (8.4 g プラセボ又は 16.8 g プラセボ) を投与された被験者は、同用量に相当する本薬が投与されていたとして用量調整が行われた。

b) 本薬 0 g (投与なし) が 2 回連続した場合、治験薬の投与を中止する。

c) 医師判断により継続可能

試験全体で 184 例³⁴⁾ が組み入れられ、NDC1 は 152 例 (プラセボ群 50 例 (8.4 g プラセボ群及び 16.8 g プラセボ群各 25 例)、本薬 8.4 g 群及び本薬 16.8 g 群各 51 例)、NDC2 は 10 例 (本薬 8.4 g 群及び本薬 16.8 g 群各 5 例)、DC は 22 例 (本薬 8.4 g 群及び 16.8 g 群各 11 例) であった。組み入れられた 184 例全例に治験薬が投与され、主たる有効性解析対象集団 (FAS) 及び安全性解析対象集団とされた。DC に組み入れられた被験者は全例が血液透析患者であった。主要評価期において、治験薬中止例は認められなかった。治療導入継続期及び維持治療期における治験薬投与中止例は、NDC1 で 45 例、NDC2 で 5 例、DC で 8 例であり、中止理由の内訳は表 13 のとおりであった。

³⁴⁾ NDC1 に組み入れられた 1 例は、組入れ後に選択基準の逸脱が判明したことから症例報告書は作成されず、データの集計及び解析に含まれなかった。

表 13 治療導入継続期及び維持治療期におけるコホート別の投与中止理由の内訳

	NDC1 (152 例)	NDC2 (10 例)	DC (22 例)
中止例全体	45	5	8
効果不十分	2	1	0
中止時の本薬の用量：0 g	0	0	—
8.4 g	0	0	—
16.8 g	0	0	—
25.2 g	2	1	—
血清カリウム値の低値	6	0	1
中止時の本薬の用量：0 g	0	—	0
8.4 g	6	—	1
16.8 g	0	—	0
25.2 g	0	—	0
用量調整手順による治験薬の 投与中止 ^{a)}	7	0	0
中止時の本薬の用量：0 g	7	—	—
8.4 g	0	—	—
16.8 g	0	—	—
25.2 g	0	—	—
有害事象による医師判断	14	2	2
中止時の本薬の用量：0 g	2	0	0
8.4 g	3	1	1
16.8 g	2	1	0
25.2 g	7	0	1
有害事象による被験者の申し出	13	1	2
中止時の本薬の用量：0 g	1	0	0
8.4 g	3	0	1
16.8 g	4	1	1
25.2 g	5	0	0
有害事象以外による被験者の 申し出	1	0	1
中止時の本薬の用量：0 g	0	—	0
8.4 g	0	—	0
16.8 g	0	—	1
25.2 g	1	—	0
その他の理由による医師判断	2	1	2
中止時の本薬の用量：0 g	0	0	2
8.4 g	1	0	0
16.8 g	1	0	0
25.2 g	0	1	0

—：該当なし

a) 効果不十分及び血清カリウム値の低値を除く

有効性について、主要評価項目である「NDC1 における治療導入期 1 週時の血清カリウム値のベースラインからの変化量」の結果は表 14 のとおりであり、本薬 8.4 g 群及び 16.8 g 群の血清カリウム値の低下効果は、いずれもプラセボ群と比較して高かった。

表 14 NDC1 の治療導入期 1 週時の血清カリウム値のベースラインからの変化量 (mEq/L) (FAS)

	例数	ベースライン時 (平均値±標準偏差)	1 週時 (平均値±標準偏差)	ベースラインからの 変化量 (平均値±標準偏差)	ベースラインからの 変化量の最小二乗平均 [95%CI] ^{a)}	最小二乗平均の プラセボ群との 群間差 [95%CI] ^{a)}
プラセボ群	50	5.35±0.40	5.25±0.49	-0.10±0.39	-0.10 [-0.22, 0.01]	—
本薬 8.4 g 群	51	5.39±0.40	4.81±0.42	-0.58±0.51	-0.55 [-0.67, -0.43]	-0.46 [-0.61, -0.29]
本薬 16.8 g 群	51	5.31±0.37	4.57±0.46	-0.75±0.56	-0.77 [-0.89, -0.64]	-0.66 [-0.83, -0.48]

—：該当なし

a) 開始用量群及び治療導入期ベースライン時の血清カリウム値を説明変数とする ANCOVA により算出

安全性について、主要評価期における有害事象の発現状況の概要は表 15 のとおりであった。いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は、NDC1 では、便秘（プラセボ群 3 例、本薬 8.4 g 群 3 例、本薬 16.8 g 群 8 例）、下痢（プラセボ群 1 例、本薬 8.4 g 群 0 例、本薬 16.8 g 群 2 例）及び鼓腸（プラセボ群

0例、本薬 8.4g 群 0例、本薬 16.8g 群 2例)、DC では鼓腸(本薬 8.4g 群 0例、本薬 16.8g 群 2例)であり、NDC2 ではいずれかの群で 2 例以上に認められた副作用はなかった。死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、NDC1 の本薬 8.4g 群の 1 例(冠動脈狭窄)で認められたが、重篤な副作用は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、NDC1 の本薬 8.4g 群の 1 例(便秘)に認められた。治験薬の投与中止に至った副作用は、NDC1 の本薬 8.4g 群の 1 例(便秘)に認められ、転帰は回復であった。

表 15 主要評価期におけるコホート別及び開始用量別の有害事象の発現状況(安全性解析集団)

	NDC1			NDC2		DC	
	プラセボ群 (50 例)	本薬 8.4g 群 (51 例)	本薬 16.8g 群 (51 例)	本薬 8.4g 群 (5 例)	本薬 16.8g 群 (5 例)	本薬 8.4g 群 (11 例)	本薬 16.8g 群 (11 例)
全有害事象	12.0 (6)	25.5 (13)	33.3 (17)	0	20.0 (1)	18.2 (2)	45.5 (5)
全副作用	12.0 (6)	9.8 (5)	27.5 (14)	0	0	18.2 (2)	27.3 (3)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	2.0 (1)	0	0	0	0	0
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	2.0 (1)	0	0	0	0	0
投与中止に至った副作用	0	2.0 (1)	0	0	0	0	0
いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象							
便秘	6.0 (3)	5.9 (3)	15.7 (8)	0	0	0	9.1 (1)
上咽頭炎	0	3.9 (2)	3.9 (2)	0	0	0	9.1 (1)
下痢	2.0 (1)	2.0 (1)	3.9 (2)	0	0	0	0
鼓腸	0	0	3.9 (2)	0	0	0	18.2 (2)

発現割合%(発現例数)、MedDRA/J ver 24.0

治療導入継続期及び維持治療期における有害事象の発現状況の概要は表 16 のとおりであった。2 例以上に認められた副作用は、NDC1 では、便秘(22 例)、悪心(4 例)、下痢(3 例)、鼓腸、腹部膨満及び代謝性アシドーシス(各 2 例)、DC では便秘(4 例)及び低カリウム血症(2 例)であり、NDC2 では 2 例以上に認められた副作用はなかった。死亡に至った有害事象は NDC1 で 1 例(肺癌³⁵⁾)、DC で 1 例(脳幹出血³⁶⁾)認められた。重篤な有害事象の発現割合は、NDC1 では 14.5%(22/152 例:慢性腎臓病 3 例、胃腸炎、心不全、冠動脈狭窄各 2 例、肺癌、菌血症、敗血症、高カリウム血症、メニエール病、心筋虚血、第二度房室ブロック、狭心症、急性心不全、うっ血性心不全、心筋梗塞、大腸ポリープ、肝機能異常、腎機能異常、高窒素血症、腎不全、尿道狭窄、圧迫骨折、下肢骨折各 1 例(重複あり))、NDC2 では 20.0%(2/10 例:慢性腎臓病 2 例)、DC では 27.3%(6/22 例:脳幹出血、胃腸炎、憩室炎、冠動脈狭窄、鎖骨下静脈狭窄、腸炎、シャント閉塞各 1 例(重複あり))であった。重篤な副作用は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、NDC1 では 8.6%(13/152 例:慢性腎臓病 3 例、便秘、敗血症、肺癌、下痢、鼓腸、悪心、肝機能異常、腎不全、腎機能異常、圧迫骨折各 1 例(重複あり))、NDC2 では 20.0%(2/10 例:慢性腎臓病 2 例)、DC では 9.1%(2/22 例:脳幹出血、腸炎各 1 例)であった。治験薬の投与中止に至った副作用は、NDC1 に 5 例(便秘、慢性腎臓病、悪心、鼓腸、下痢各 1 例)認められ、慢性腎臓病の転帰は軽快、その他の事象は回復であった。

³⁵⁾ 71 歳女性。治験薬投与開始 188 日目に感冒症状が出現し、240 日目に肺癌(右原発性肺癌)と診断された。264 日目に呼吸困難が増悪し、268 日目に意識障害により治験薬の内服の継続が困難となり、治験薬を中止し、269 日目に死亡した。肺癌と治験薬との因果関係は否定された。

³⁶⁾ 41 歳男性。治験薬投与開始 33 日目の透析後、自宅付近の路上で倒れているところを発見され、救急搬送された。頭部 CT にて脳幹出血(橋出血)が認められ、治験薬投与開始 34 日目に死亡した。脳幹出血と治験薬との因果関係は否定された。

表 16 治療導入継続期及び維持治療期におけるコホート別の有害事象の発現状況 (安全性解析集団)

コホート	NDC1 (152 例)	NDC2 (10 例)	DC (22 例)
全有害事象	81.6 (124)	80.0 (8)	95.5 (21)
全副作用	25.7 (39)	10.0 (1)	36.4 (8)
死亡に至った有害事象	0.7 (1)	0	4.5 (1)
重篤な有害事象	14.5 (22)	20.0 (2)	27.3 (6)
重篤な副作用	0	0	0
投与中止に至った有害事象	8.6 (13)	20.0 (2)	9.1 (2)
投与中止に至った副作用	3.3 (5)	0	0
NDC1 で 3%以上、又は NDC2 若しくは DC で 2 例以上に認められた有害事象			
上咽頭炎	19.7 (30)	30.0 (3)	36.4 (8)
便秘	19.1 (29)	20.0 (2)	18.2 (4)
糖尿病	6.6 (10)	0	0
背部痛	5.3 (8)	0	9.1 (2)
慢性腎臓病	4.6 (7)	30.0 (3)	0
悪心	4.6 (7)	10.0 (1)	0
下痢	4.6 (7)	0	9.1 (2)
関節痛	3.3 (5)	10.0 (1)	4.5 (1)
高血圧	3.3 (5)	0	4.5 (1)
上気道の炎症	3.3 (5)	0	4.5 (1)
腹部不快感	2.6 (4)	20.0 (2)	0
嘔吐	2.6 (4)	10.0 (1)	9.1 (2)
湿疹	2.0 (3)	20.0 (2)	4.5 (1)
低カリウム血症	1.3 (2)	0	9.1 (2)
意識消失	0	0	13.6 (3)
シャント閉塞	0	0	9.1 (2)
皮膚擦過傷	0	0	9.1 (2)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.24.0

7.2 第 III 相試験

7.2.1 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : 試験番号 ZG-801-02 <2021 年 7 月~2022 年 11 月>)

eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満の高カリウム血症患者 (表 17) (目標症例数 : 100 例³⁷⁾) を対象に、本薬の投与により血清カリウム値が正常化した後の維持治療における本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 25 施設で実施された。

表 17 主な選択基準・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・治療導入期ベースラインの血清カリウム値 (院内測定) が 5.5 mEq/L 以上 6.5 mEq/L 未満 ・20 歳以上 80 歳以下 <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・高カリウム血症に対する緊急治療の必要性がある ・90 日以内に無尿状態又は急性腎不全の病歴がある ・7 日以内にカリウム吸着剤 (本薬を含む) 又はカリウム製剤の投与歴がある ・90 日以内の eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上である ・透析療法中又は治験期間中に透析療法が必要となる可能性がある ・重度の嚥下障害、中等度又は重度の胃不全麻痺、重度の胃腸障害、減量手術歴、胃腸手術歴がある

本試験は、4 週間又は 5 週間の治療導入期³⁸⁾ 及び 4 週間の維持治療期で構成された。用法・用量は、治療導入期においては、本薬 8.4 g を 1 日 1 回経口投与から開始し、用量調整手順 (表 18) に従い、現

³⁷⁾ 高カリウム血症患者を対象とした本薬の海外第 III 相試験 (RLY5016-301 試験) のパート B (治療導入期のベースラインの血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上の被験者のうち、本薬の 4 週間投与により血清カリウム値が正常化 (3.8 mEq/L 以上 5.1 mEq/L 未満) した被験者を対象としたパート) での血清カリウム値の変化量を参考として、維持治療期の 4 週時における維持治療期ベースラインからの血清カリウム値の変化量における本薬群とプラセボ群との平均値の群間差を 0.5、標準偏差を 0.55 と仮定して、平均値の差の t 検定を適用する場合、有意水準両側 5% のもとで検出力 90% を確保するために必要な症例数は各群 27 例と算出されたため、治験薬投与中止例の発生を考慮して維持治療期の FAS 採用例数の目標は各群 30 例 (計 60 例) とされた。また、維持治療期への移行割合を 60~70% 程度と見込み、治療導入期の目標症例数は 100 例と設定された。ただし、治療導入期の目標症例数は目安であり、維持治療期の FAS 採用例数として合計 60 例となるように適宜調整することとされた。

³⁸⁾ 治療導入期 4 週時に維持治療期への移行基準を満たさない被験者は、治療導入期を 1 週間延長し 5 週間とされた。

在の用量で1週間以上継続投与後に測定した血清カリウム値に基づき1回投与量を8.4g、16.8g、25.2gで1段階ずつ増減した。

表 18 治療導入期における用量調整手順の概略

本薬の投与量	血清カリウム値 (mEq/L)					
	3.5 未満	3.5 以上 3.8 未満	3.8 以上 5.1 未満	5.1 以上 6.0 未満	6.0 以上 6.5 未満	6.5 以上
8.4 g	投与中止	用量変更なし		1段階増量 ^{a)}		投与中止
16.8 g	1段階減量		用量変更なし	1段階増量 ^{a)}		投与中止
25.2 g	1段階減量		用量変更なし		投与中止	

a) 前回来院時から血清カリウム値が0.5 mEq/L以上低下している場合は増量しない。

治療導入期終了時に維持治療期移行基準(表19)を満たした被験者は、プラセボ群又は本薬群に無作為に割り付けられ、治療導入期終了時に服用していた用量に相当するプラセボ又は本薬を、二重盲検下で1日1回4週間経口投与することとされた³⁹⁾。

表 19 維持治療期移行基準

<p>以下のすべての基準に合致した被験者を維持治療期に移行した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 治療導入期のベースラインの血清カリウム値(中央測定)が5.5 mEq/L以上 治療導入期4週時又は5週時の血清カリウム値(院内測定)が正常範囲(3.5 mEq/L以上5.1 mEq/L未満) 治療導入期のベースラインから治療導入期4週時又は5週時の服薬割合が80%以上

試験全体で85例が治療導入期へ組み入れられ、85例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。85例のうち、治療導入期ベースラインの血清カリウム値が中央測定⁴⁰⁾で5.5 mEq/L未満であった被験者12例を除いた73例が治療導入期における主たる有効性解析対象集団(FAS)とされた。また、85例のうち治療導入期における治験薬投与中止例5例(中止理由の内訳は「有害事象による医師判断」3例、「有害事象による被験者の申し出」2例)、治療導入期ベースラインの血清カリウム値が中央測定で5.5 mEq/L未満であった被験者12例、治療導入期5週時に血清カリウム値が正常範囲を逸脱した被験者1例を除いた67例(プラセボ群33例、本薬群34例)が維持治療期に移行した。維持治療期に移行した67例全例に治験薬が投与され、維持治療期における主たる有効性解析対象集団(FAS)及び安全性解析対象集団とされた。維持治療期における治験薬投与中止例は12例(プラセボ群8例、本薬群4例)であった。中止理由の内訳は、「血清カリウム値が6.0 mEq/L以上」5例(プラセボ群4例、本薬群1例)、「有害事象による医師判断」3例(プラセボ群1例、本薬群2例)、「血清カリウム値高値による医師判断」2例(プラセボ群2例)、「血清カリウム値が3.5 mEq/L未満」1例(本薬群1例)、「有害事象による被験者の申し出」1例(プラセボ群1例)であった。

有効性について、主要評価項目である「維持治療期4週時における血清カリウム値の維持治療期ベースラインからの変化量」は表20のとおりであり、本薬群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた($p < 0.001$ 、MMRM、有意水準両側5%)。

³⁹⁾ 維持治療期では、プラセボ又は本薬の用量調整は行われず、維持治療期移行時に服用していた用量に相当するプラセボ又は本薬が同用量で4週間投与された。

⁴⁰⁾ 治療導入期の選択基準には、院内測定された血清カリウム値が用いられたが、治療導入期1週時までに血清カリウム値の中央測定の結果が得られるため、治療導入期のベースラインの血清カリウム値が中央測定で5.5 mEq/L未満であった場合、治療導入期1週時に治験薬の投与を中止し、治療導入期のFASからは除外することとされた。

表 20 維持治療期 4 週時の血清カリウム値の維持治療期ベースラインからの変化量 (mEq/L) (FAS)

	ベースライン ^{a)} (平均値±標準偏差) (評価例数)	4 週時 ^{a)} (平均値±標準偏差) (評価例数)	ベースラインからの 変化量 ^{a)} (平均値±標準偏差)	ベースラインからの変 化量の最小二乗平均 ^{b)} [95%CI]	p 値 ^{b) c)}
プラセボ群 (33 例)	4.46±0.37 (25)	5.08±0.37 (25)	0.63±0.50	0.78 [0.60, 0.96]	—
本薬群 (34 例)	4.41±0.31 (30)	4.40±0.49 (30)	-0.02±0.51	-0.02 [-0.19, 0.15]	—
平均の群間差 (本薬群-プラセボ群)	—	—	-0.64	-0.80 [-1.05, -0.54]	<0.001

—: 該当なし

a) 4 週時までに治験薬の投与を中止した症例又は 4 週時で血清カリウム値が欠測の症例 (プラセボ群 8 例、本薬群 4 例) は除く

b) 投与群、時点、投与群と時点の交互作用及び維持治療期ベースライン時の血清カリウム値を説明変数とし、被験者内誤差には無構造分散共分散構造を用いた MMRM により算出

c) 有意水準両側 5%

安全性について、有害事象の発現状況の概要は表 21 のとおりであった。いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は、治療導入期は、便秘 (7 例)、食欲減退 (3 例)、腹部膨満 (2 例) であり、維持治療期は便秘 (プラセボ群 0 例、本薬群 2 例) であった。死亡に至った有害事象はいずれの期間にも認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、治療導入期 2.4% (2/85 例: 食欲減退、2 型糖尿病各 1 例)、維持治療期のプラセボ群 0% (0/33 例)、本薬群 5.9% (2/34 例: 細菌性腹膜炎、肺炎各 1 例) であった。重篤な副作用は、治療導入期に 1 例 (食欲減退) 認められ、転帰は回復であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、治療導入期に 3.5% (3/85 例: 慢性腎臓病 2 例、2 型糖尿病 1 例)、維持治療期のプラセボ群で 3.0% (1/33 例: コロナウイルス感染 1 例)、本薬群で 5.9% (2/34 例: 細菌性腹膜炎、肺炎各 1 例) であった。治験薬の投与中止に至った副作用は認められなかった。

表 21 治療導入期及び維持治療期における有害事象の発現状況 (安全性解析集団)

	治療導入期 (85 例)	維持治療期	
		プラセボ群 (33 例)	本薬群 (34 例)
全有害事象	32.9 (28)	24.2 (8)	32.4 (11)
副作用	12.9 (11)	0	8.8 (3)
重篤な有害事象	2.4 (2)	0	5.9 (2)
重篤な副作用	1.2 (1)	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0
投与中止に至った有害事象	3.5 (3)	3.0 (1)	5.9 (2)
投与中止に至った副作用	0	0	0
いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象			
便秘	9.4 (8)	0	8.8 (3)
下痢	1.2 (1)	3.0 (1)	5.9 (2)
食欲減退	3.5 (3)	0	0
慢性腎臓病	3.5 (3)	0	0
腹部膨満	2.4 (2)	0	0
浮腫	2.4 (2)	0	0

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.24.0

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下の 7.R.1.1~7.R.1.2 の検討結果から、本薬の高カリウム血症に対する有効性は示されたと考える。

7.R.1.1 治療導入期の有効性について

7.R.1.1.1 主要評価項目及び副次評価項目の結果について

申請者は、高カリウム血症の治療導入期 (投与開始時から 4~5 週時まで) における本薬の有効性について、以下のように説明している。

国内第 II 相試験では、倫理的配慮及び実施可能性を考慮し、透析を受けていない 5.1 mEq/L 以上 6.0 mEq/L 未満の高カリウム血症患者 (NDC1) のみを対象にプラセボ対照試験を実施した。また、本薬は非吸収性の陰イオンポリマーであることから、透析を受けている患者と透析を受けていない患者で本薬の有効性に差異はないと考え、透析を受けている患者で非盲検非対照のコホートを実施し、NDC1 の有効性の結果と比較することで、透析を受けている患者に対する本薬の有効性は評価可能と考えた。主要評価項目である「NDC1 における治療導入期 1 週時の血清カリウム値のベースラインからの変化量」は表 14 のとおりであり、本薬 8.4 g 群及び 16.8 g 群の血清カリウム値の低下効果は、いずれもプラセボ群と比較して高かった。国内第 II 相試験における NDC1、NDC2 及び DC の治療導入期 1 週時及び 4 週時の血清カリウム値のベースラインからの変化量は表 22 のとおりであり、NDC2 及び DC においても、NDC1 の本薬群と同様の血清カリウム値の低下が認められた。また、治療導入期 4 週時の血清カリウム値は、1 週時と比較してさらに低下する傾向が認められた。

表 22 治療導入期 1 週時及び 4 週時の血清カリウム値のベースラインからの変化量 (mEq/L)
(国内第 II 相試験、FAS)

コホート	群	例数	1 週時の血清カリウム値の ベースラインからの変化量			4 週時の血清カリウム値の ベースラインからの変化量		
			ベースライン	1 週時	変化量	ベースライン ^{a)}	4 週時 ^{a)}	変化量 ^{a)}
NDC1	プラセボ群 ^{b)}	50	5.35±0.40 (50)	5.25±0.49 (50)	-0.10±0.39	5.37±0.39 (47)	4.35±0.45 (47)	-1.02±0.57
	本薬 8.4 g 群	51	5.39±0.40 (51)	4.81±0.42 (51)	-0.58±0.51	5.39±0.41 (48)	4.52±0.37 (48)	-0.87±0.55
	本薬 16.8 g 群	51	5.31±0.37 (51)	4.57±0.46 (51)	-0.75±0.56	5.31±0.38 (48)	4.36±0.42 (48)	-0.96±0.53
NDC2	本薬 8.4 g 群	5	5.90±0.12 (5)	5.24±0.18 (5)	-0.66±0.21	5.90±0.12 (5)	4.78±0.33 (5)	-1.12±0.38
	本薬 16.8 g 群	5	6.00±0.20 (5)	5.14±0.34 (5)	-0.86±0.24	6.00±0.20 (5)	4.50±0.63 (5)	-1.50±0.67
DC	本薬 8.4 g 群	11	5.84±0.26 (11)	5.17±0.32 (11)	-0.66±0.48	5.86±0.26 (10)	4.72±0.51 (10)	-1.14±0.52
	本薬 16.8 g 群	11	5.95±0.31 (10) ^{c)}	4.70±0.39 (10) ^{c)}	-1.25±0.60 ^{c)}	5.99±0.33 (9)	4.33±0.29 (9)	-1.66±0.56

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 治療導入期 4 週時までに治験薬の投与を中止した症例は除く

b) 治療導入期 1 週時 (主要評価期) まではプラセボが投与され、治療導入期 2 週以降は本薬が投与された。

c) 1 例は欠測とされた。

国内第 II 相試験の治療導入期 1 週時及び 4 週時に血清カリウム値が正常化 (3.8 mEq/L 以上 5.1 mEq/L 未満) した被験者の割合は表 23 のとおりであり、治療導入期 1 週時の NDC1 のプラセボ群と比較して本薬各群で正常化割合が高い傾向が認められた。また、治療導入期 1 週時の NDC2 及び DC の本薬 8.4 g 群で正常化割合が本薬 16.8 g 群と比較して低い傾向が認められたものの、本薬を血清カリウム値に応じて用量調整しながら 4 週間投与することで 1 週時と比較して正常化割合が高くなる傾向が認められた。

表 23 血清カリウム値が正常化^{a)}した被験者の割合 (国内第 II 相試験、FAS)

コホート	群	治療導入期 1 週時	治療導入期 4 週時
NDC1	プラセボ群 ^{b)}	36.0% (18/50)	82.0% (41/50)
	本薬 8.4 g 群	70.6% (36/51)	88.2% (45/51)
	本薬 16.8 g 群	84.3% (43/51)	78.4% (40/51)
NDC2	本薬 8.4 g 群	20.0% (1/5)	60.0% (3/5)
	本薬 16.8 g 群	60.0% (3/5)	80.0% (4/5)
DC	本薬 8.4 g 群	27.3% (3/11)	63.6% (7/11)
	本薬 16.8 g 群	80.0% (8/10) ^{c)}	81.8% (9/11)

血清カリウム値が正常化した被験者の割合 (正常化した例数/評価例数)。

治験薬投与中止例は非正常化例として算出された。

a) 3.8 mEq/L 以上 5.1 mEq/L 未満

b) 治療導入期 1 週時 (主要評価期) まではプラセボが投与され、治療導入期 2 週以降は本薬が投与された。

c) 1 例は欠測とされた。

国内第 III 相試験では、副次的に、高カリウム血症患者 (非透析患者) での本薬の治療導入期における有効性を評価した。治療導入期の開始用量は 8.4 g とされ、表 18 に示した用量調整手順により調整され

た。治療導入期各評価時点の血清カリウム値のベースラインからの変化量は表 24 のとおりであり、各評価時点の血清カリウム値が経時的に低下する傾向が認められた。

表 24 治療導入期各評価時点の血清カリウム値のベースラインからの変化量
(国内第 III 相試験、FAS)

評価時点	例数 ^{a)}	血清カリウム値 (mEq/L)		各評価時点の血清カリウム値の ベースラインからの変化量 (mEq/L)
		ベースライン	各評価時	
1 週時	73	5.79±0.23	5.18±0.41	-0.61±0.42
2 週時	73	5.79±0.23	4.85±0.42	-0.94±0.44
3 週時	71	5.79±0.23	4.63±0.44	-1.16±0.47
4 週時	71	5.79±0.23	4.50±0.45	-1.29±0.49
5 週時 ^{b)}	12	5.85±0.23	4.50±0.42	-1.35±0.45
最終評価時 ^{c)}	73	5.79±0.23	4.42±0.35	-1.37±0.42

平均値±標準偏差

- a) 各評価時点までに治験薬の投与を中止した症例は除く
 b) 4 週時に維持治療期への移行基準を満たさない被験者のみ治療導入期が 1 週間延長となり、本薬が 5 週間投与された
 c) 治療導入期 4 週時 (治療導入期 5 週時のデータがある場合は 5 週時) 又は投与中止時

また、国内第 III 相試験の治療導入期の各評価時点における血清カリウム値が正常化 (3.5 mEq/L 以上 5.1 mEq/L 未満) した被験者の割合は表 25 のとおりであり、各評価時点の血清カリウム値の正常化割合が経時的に増加する傾向が認められた。

表 25 治療導入期の各評価時点における血清カリウム値が正常化^{a)} した被験者の割合 (国内第 III 相試験、FAS)

評価時点	正常化割合
1 週時	32.9% (24/73)
2 週時	74.0% (54/73)
3 週時	80.8% (59/73)
4 週時	83.6% (61/73)
5 週時 ^{b)}	64.7% (11/17)
最終評価時 ^{c)}	90.4% (66/73)

血清カリウム値が正常化した被験者の割合 (正常化した例数/評価例数)。
 治験薬投与中止例は非正常化例として算出された。

- a) 3.5 mEq/L 以上 5.1 mEq/L 未満
 b) 4 週時に維持治療期への移行基準を満たさない被験者のみ治療導入期が 1 週間延長となり、本薬が 5 週投与された
 c) 治療導入期 4 週時 (治療導入期 5 週時のデータがある場合は 5 週時) 又は投与中止時

以上より、国内第 II 相試験の主要評価項目の結果、並びに国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験の副次評価項目等の結果に基づき、治療導入期において、高カリウム血症患者に対して本薬を血清カリウム値に応じて 8.4 g から 25.2 g で用量調整しながら投与することで、血清カリウム値を正常範囲内まで低下させることが示された。

7.R.1.1.2 患者背景別の有効性について

申請者は、高カリウム血症患者の治療導入期における患者背景別の本薬の有効性について、以下のよう

に説明している。
 国内第 II 相試験の「NDC1 における治療導入期 1 週時の血清カリウム値のベースラインからの変化量」の患者背景別の結果は表 26 のとおりであった。一部の部分集団は症例数が限られるものの、治療導入期 1 週時の血清カリウム値のベースラインからの変化量は、患者背景によらず、本薬 8.4 g 群及び本薬 16.8 g 群においてプラセボ群と比較して概ね大きい傾向が認められた。

表 26 患者背景別の NDC1 の治療導入期 1 週時の血清カリウム値のベースラインからの変化量
(国内第 II 相試験、FAS)

背景因子	区分	開始用量	例数	血清カリウム値 (mEq/L)		1 週時の血清カリウム値の ベースラインからの変化量 (mEq/L)
				ベースライン	1 週時	
性	男性	本薬 8.4 g	28	5.41±0.44	4.87±0.39	-0.54±0.51
		本薬 16.8 g	30	5.24±0.27	4.63±0.53	-0.62±0.50
		プラセボ	32	5.39±0.39	5.27±0.46	-0.12±0.41
	女性	本薬 8.4 g	23	5.36±0.36	4.74±0.45	-0.62±0.52
		本薬 16.8 g	21	5.41±0.47	4.48±0.35	-0.93±0.60
		プラセボ	18	5.29±0.42	5.21±0.56	-0.08±0.37
年齢	65 歳未満	本薬 8.4 g	11	5.41±0.30	4.83±0.48	-0.58±0.46
		本薬 16.8 g	17	5.35±0.43	4.69±0.48	-0.65±0.64
		プラセボ	12	5.57±0.51	5.33±0.39	-0.23±0.40
	65 歳以上	本薬 8.4 g	40	5.38±0.43	4.81±0.41	-0.58±0.53
		本薬 16.8 g	34	5.30±0.34	4.50±0.45	-0.79±0.52
		プラセボ	38	5.29±0.34	5.22±0.52	-0.06±0.38
BMI	25 kg/m ² 未満	本薬 8.4 g	29	5.44±0.42	4.84±0.44	-0.60±0.59
		本薬 16.8 g	31	5.34±0.43	4.60±0.48	-0.74±0.64
		プラセボ	26	5.28±0.40	5.26±0.59	-0.03±0.38
	25 kg/m ² 以上	本薬 8.4 g	22	5.31±0.37	4.77±0.39	-0.54±0.39
		本薬 16.8 g	20	5.28±0.26	4.52±0.44	-0.76±0.42
		プラセボ	24	5.43±0.39	5.24±0.37	-0.19±0.39
糖尿病	なし	本薬 8.4 g	16	5.33±0.32	4.76±0.52	-0.58±0.61
		本薬 16.8 g	18	5.36±0.47	4.58±0.47	-0.77±0.61
		プラセボ	15	5.35±0.46	5.27±0.55	-0.07±0.48
	あり	本薬 8.4 g	35	5.41±0.44	4.84±0.37	-0.58±0.47
		本薬 16.8 g	33	5.29±0.31	4.56±0.47	-0.73±0.55
		プラセボ	35	5.36±0.38	5.24±0.48	-0.12±0.36
心不全	なし	本薬 8.4 g	45	5.44±0.39	4.82±0.43	-0.61±0.51
		本薬 16.8 g	45	5.31±0.36	4.60±0.46	-0.72±0.55
		プラセボ	44	5.35±0.37	5.30±0.47	-0.05±0.37
	あり	本薬 8.4 g	6	5.03±0.37	4.73±0.29	-0.30±0.39
		本薬 16.8 g	6	5.32±0.50	4.33±0.48	-0.98±0.62
		プラセボ	6	5.38±0.59	4.88±0.57	-0.50±0.37
RAASi の 使用	なし	本薬 8.4 g	12	5.48±0.46	4.77±0.52	-0.72±0.57
		本薬 16.8 g	10	5.16±0.37	4.54±0.41	-0.62±0.64
		プラセボ	11	5.23±0.38	4.92±0.45	-0.31±0.31
	あり	本薬 8.4 g	39	5.36±0.39	4.83±0.39	-0.53±0.49
		本薬 16.8 g	41	5.35±0.37	4.57±0.48	-0.78±0.55
		プラセボ	39	5.39±0.40	5.34±0.47	-0.05±0.40

平均値±標準偏差

機構は、7.R.1.1.1~7.R.1.1.2 の申請者の説明も踏まえ、治療導入期の本薬の有効性について、以下のよう
に考える。

国内第 II 相試験の主要評価項目について、NDC1 での本薬 8.4 g 群及び本薬 16.8 g 群において、血清
カリウム値の低下効果がプラセボ群と比較して高かった (表 14)。国内第 II 相試験の NDC2 及び DC 並
びに国内第 III 相試験においても、比較対照群がないことから効果の大きさは明確でないものの、国内
第 II 相試験の NDC1 の本薬群と同様の血清カリウム値の変化が認められた (表 22 及び表 24)。国内第 II
相試験における、臨床的に重要と考えられる副次評価項目である血清カリウム値の正常化割合におい
ても、本薬が臨床的意義のある有効性を示すことを支持する結果が得られ、被験者背景別の結果につい
ても、症例数が限られている部分集団では評価に限界があるものの、国内第 II 相試験の全体集団と同様の
傾向が認められた (表 23 及び表 26)。以上より、透析を受けていない高カリウム血症患者の治療導入
期における本薬の臨床的に意義のある有効性は示され、透析を受けている高カリウム血症患者の治療導
入期においても本薬の有効性は期待できる。

7.R.1.2 維持治療期の有効性について

7.R.1.2.1 主要評価項目及び副次評価項目の結果について

申請者は、高カリウム血症患者の維持治療期における本薬の有効性について、以下のように説明している。

国内第 III 相試験の主要評価項目である「維持治療期 4 週時における血清カリウム値の維持治療期ベースラインからの変化量」は、表 20 のとおりであり、本薬群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。

国内第 III 相試験の維持治療期 4 週時に血清カリウム値の正常化 (3.5 mEq/L 以上 5.1 mEq/L 未満) が維持された被験者の割合⁴¹⁾ はプラセボ群 37.5% (12/32 例)、本薬群 76.5% (26/34 例) であり、プラセボ群と比較して本薬群で正常化割合が高い傾向が認められた。

国内第 III 相試験における血清カリウム値の推移は図 1 のとおりであり、プラセボ群では維持治療期ベースラインから血清カリウム値が徐々に上昇したが、本薬群では維持治療期ベースラインから血清カリウム値が維持された。

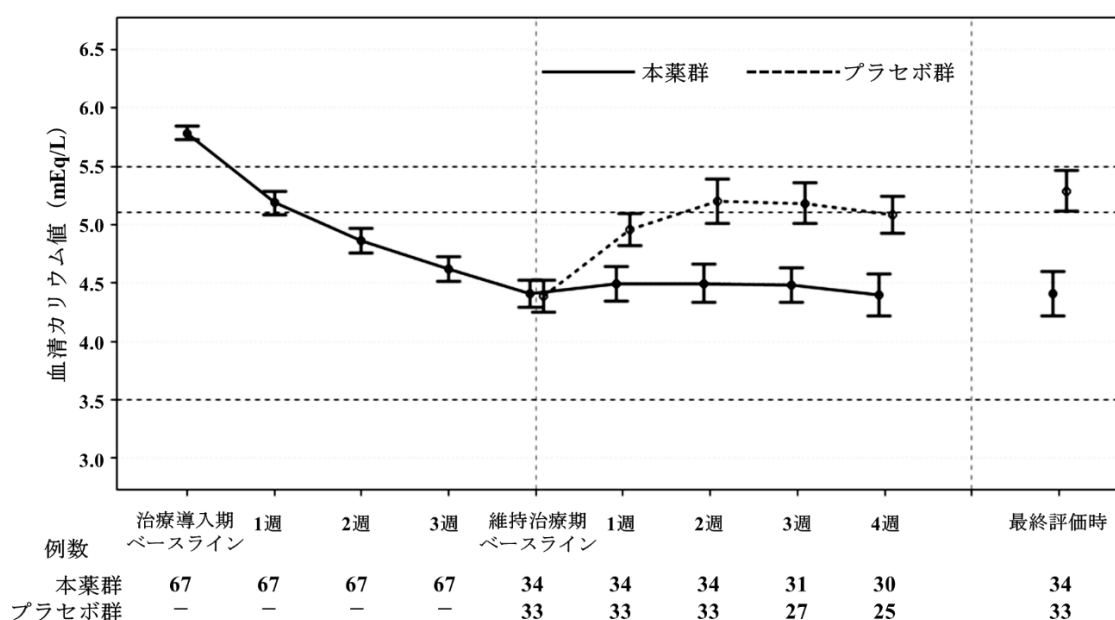
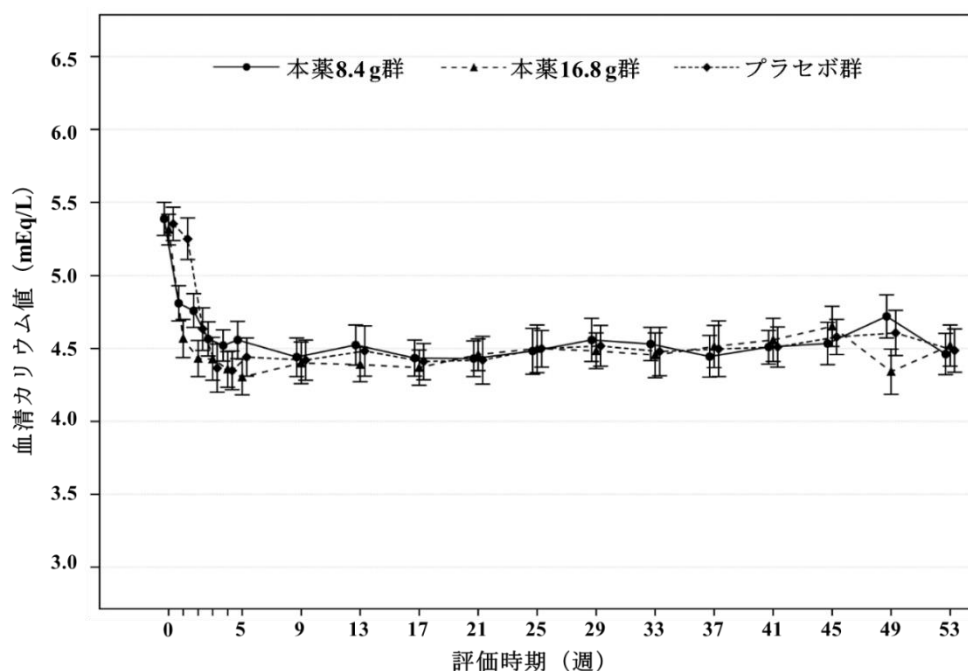


図 1 治療導入期及び維持治療期の血清カリウム値 (平均値及び 95%CI) の推移 (国内第 III 相試験、FAS)
最終評価時：維持治療期 4 週時又は投与中止時

国内第 II 相試験における中央測定機関で測定された血清カリウム値⁴²⁾ の推移は図 2 (NDC1)、図 3 (NDC2) 及び図 4 (DC) のとおりであり、いずれのコホートにおいても治療導入期で低下した血清カリウム値は維持治療期でも長期にわたり維持された。

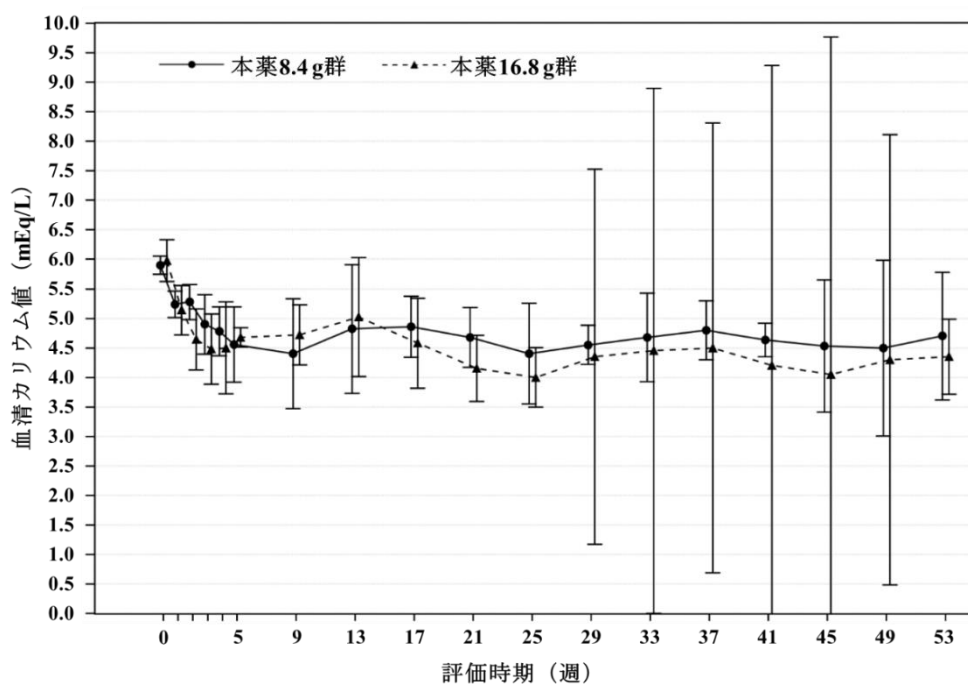
⁴¹⁾ 治験薬投与中止例は非正常化例として算出された。プラセボ群の 1 例は欠測とされた。

⁴²⁾ 各評価時点において中央測定機関で測定された血清カリウム値が欠測の場合は除外した。



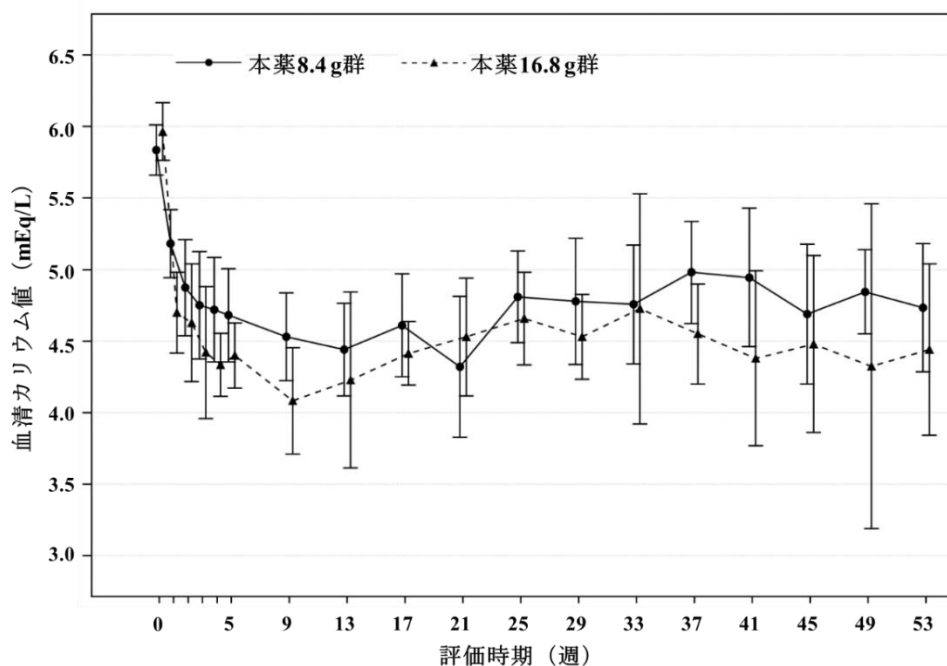
評価時期 (週)		治療導入期						維持治療期											
		0	1	2	3	4	5	9	13	17	21	25	29	33	37	41	45	49	53
例数	本薬 8.4 g 群	51	50	50	48	48	48	46	44	43	42	42	40	38	40	39	37	37	37
	本薬 16.8 g 群	51	51	50	50	48	46	46	46	45	44	42	42	40	39	38	39	38	37
	プラセボ群	50	49	50	50	47	45	41	40	39	38	37	36	35	34	33	33	32	33

図2 NDC1における血清カリウム値 (平均値及び95%CI) の推移 (国内第II相試験、FAS)



評価時期 (週)		治療導入期						維持治療期											
		0	1	2	3	4	5	9	13	17	21	25	29	33	37	41	45	49	53
例数	本薬 8.4 g 群	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	4	4	3	3	3	3	3
	本薬 16.8 g 群	4	5	5	5	5	5	5	5	5	4	4	2	2	2	2	2	2	2

図3 NDC2における血清カリウム値 (平均値及び95%CI) の推移 (国内第II相試験、FAS)



評価時期 (週)		治療導入期					維持治療期												
		0	1	2	3	4	5	9	13	17	21	25	29	33	37	41	45	49	53
例数	本薬 8.4 g 群	11	10	11	10	10	10	10	10	10	10	10	9	9	10	9	9	9	9
	本薬 16.8 g 群	11	10	11	11	9	7	6	7	7	7	7	7	4	6	5	5	4	5

図4 DCにおける血清カリウム値（平均値及び95%CI）の推移（国内第II相試験、FAS）

以上より、国内第III相試験の主要評価項目及び副次評価項目の結果、並びに国内第II相試験の副次評価項目の結果に基づき、高カリウム血症患者に対して、本薬を血清カリウム値に応じて用量調整しながら投与することで、血清カリウム値を正常範囲内に維持できることが示された。

7.R.1.2.2 患者背景別の有効性について

申請者は、高カリウム血症患者の維持治療における患者背景別の本薬の有効性について、以下のよう

に説明している。
国内第III相試験の「維持治療期4週時における血清カリウム値の維持治療期ベースラインからの変化量」の患者背景別の結果は表27のとおりであり、一部の部分集団は症例数が限られるものの、維持治療期4週時の血清カリウム値のベースラインからの変化量は、患者背景にかかわらず、プラセボ群と比較して本薬群で概ね大きい傾向が認められた。

表 27 患者背景別の維持治療期 4 週時の血清カリウム値の維持治療期ベースラインからの変化量^{a)}
(国内第 III 相試験、FAS)

背景因子	区分	投与群	例数	血清カリウム値 (mEq/L)		4 週時の血清カリウム値の ベースラインからの変化量 (mEq/L)
				ベースライン	4 週時	
性	男性	本薬	21	4.43±0.26	4.37±0.50	-0.07±0.54
		プラセボ	18	4.44±0.31	5.06±0.37	0.62±0.49
	女性	本薬	9	4.37±0.42	4.47±0.47	0.10±0.42
		プラセボ	7	4.50±0.53	5.14±0.39	0.64±0.57
年齢	65 歳未満	本薬	10	4.47±0.25	4.45±0.61	-0.02±0.56
		プラセボ	7	4.64±0.34	5.09±0.32	0.44±0.49
	65 歳以上	本薬	20	4.39±0.34	4.37±0.43	-0.02±0.50
		プラセボ	18	4.38±0.36	5.08±0.40	0.70±0.50
BMI	25.0 kg/m ² 未満	本薬	21	4.38±0.32	4.34±0.37	-0.04±0.52
		プラセボ	11	4.48±0.38	5.01±0.38	0.53±0.55
	25.0 kg/m ² 以上	本薬	9	4.49±0.30	4.53±0.70	0.04±0.51
		プラセボ	14	4.44±0.37	5.14±0.37	0.71±0.46
維持治療期 ベースラインの 血清カリウム値 (中央測定)	3.5 mEq/L 以上	本薬	11	4.10±0.13	4.29±0.39	0.19±0.38
	4.3 mEq/L 未満	プラセボ	7	4.00±0.16	5.07±0.32	1.07±0.25
	4.3 mEq/L 以上	本薬	19	4.59±0.23	4.46±0.54	-0.14±0.54
	5.1 mEq/L 未満	プラセボ	17	4.61±0.23	5.08±0.41	0.48±0.48
	5.1 mEq/L 以上	本薬	0	—	—	—
		プラセボ	1	5 10 ^{b)}	5 20 ^{b)}	0.10 ^{b)}
慢性 腎臓病の ステージ	G3a	本薬	2	4.65 ^{c)}	4.75 ^{c)}	0.10 ^{c)}
		プラセボ	1	4 90 ^{b)}	4 80 ^{b)}	-0.10 ^{b)}
	G3b	本薬	2	4.35 ^{c)}	4.15 ^{c)}	-0.20 ^{c)}
		プラセボ	5	4.40±0.37	5.22±0.54	0.82±0.64
	G4	本薬	9	4.49±0.30	4.18±0.35	-0.31±0.58
		プラセボ	12	4.41±0.34	4.98±0.25	0.57±0.42
	G5	本薬	17	4.35±0.34	4.50±0.55	0.15±0.46
		プラセボ	7	4.51±0.45	5.21±0.42	0.70±0.52
糖尿病	なし	本薬	11	4.40±0.33	4.52±0.37	0.12±0.49
		プラセボ	11	4.41±0.31	5.26±0.35	0.85±0.55
	あり	本薬	19	4.42±0.31	4.33±0.54	-0.09±0.51
		プラセボ	14	4.49±0.42	4.94±0.33	0.45±0.39
心不全	なし	本薬	24	4.45±0.33	4.40±0.53	-0.04±0.55
		プラセボ	20	4.46±0.35	5.09±0.40	0.63±0.49
	あり	本薬	6	4.28±0.23	4.37±0.32	0.08±0.26
		プラセボ	5	4.46±0.47	5.08±0.26	0.62±0.59
維持治療期 ベースラインの RAASi の 使用	なし	本薬	5	4.28±0.26	4.48±0.25	0.20±0.16
		プラセボ	3	4.63±0.25	4.90±0.10	0.27±0.32
	あり	本薬	25	4.44±0.32	4.38±0.53	-0.06±0.54
		プラセボ	22	4.43±0.38	5.11±0.39	0.68±0.51
治療導入期 終了時の 本薬の用量	8.4 g	本薬	8	4.25±0.35	4.31±0.41	0.06±0.43
		プラセボ	11	4.43±0.31	5.12±0.31	0.69±0.50
	16.8 g	本薬	15	4.42±0.28	4.55±0.46	0.13±0.48
		プラセボ	10	4.43±0.41	4.94±0.43	0.51±0.50
	25.2 g	本薬	7	4.59±0.29	4.16±0.57	-0.43±0.49
		プラセボ	4	4.60±0.48	5.35±0.24	0.75±0.60

平均値±標準偏差、—：該当なし

a) 4 週時までに治験薬の投与を中止した症例又は 4 週時で血清カリウム値が欠測の症例 (プラセボ群 8 例、本薬群 4 例) は除く

b) 1 例の個別値、c) 2 例の平均値

機構は、7.R.1.2.1~7.R.1.2.2 の申請者の説明も踏まえ、維持治療期の本薬の有効性について、以下のよう
に考える。

国内第 III 相試験の主要評価項目について、本薬群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認めら
れており (表 20)、国内第 II 相試験においても、比較対照群がないことから効果の大きさは明確でない
ものの、国内第 III 相試験と同様の血清カリウム値の変化が認められ、血清カリウム値に応じた用量調整
を行うことで、長期にわたり血清カリウム値の維持が可能であることが示唆された (図 2、図 3 及び図
4)。国内第 III 相試験における、臨床的に重要と考えられる副次評価項目である血清カリウム値の正常
化割合においても、本薬が臨床的意義のある有効性を示すことを支持する結果が得られ、被験者背景別

の結果についても、症例数が限られている部分集団では評価に限界があるものの、国内第 III 相試験の全体集団と同様の傾向が認められた (表 27)。以上より、透析を受けていない高カリウム血症患者の維持治療期における本薬の臨床的に意義のある有効性は示され、透析を受けている高カリウム血症患者の維持治療期においても本薬の有効性は期待できる。

7.R.2 安全性について

機構は、以下の 7.R.2.1～7.R.2.4 の検討結果から、日本人の高カリウム血症患者における本薬の安全性は、認められた有効性を踏まえると許容可能と考える。ただし、胃腸障害、低カリウム血症及び低マグネシウム血症の発現状況について、製造販売後も引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2.1 治療導入期の安全性について

申請者は、高カリウム血症に対する治療導入期 (投与開始時から 5 週時まで) における本薬の安全性について、以下のように説明している。

国内第 II 相試験の NDC1、NDC2 及び DC 並びに国内第 III 相試験の治療導入期における有害事象の発現状況は、それぞれ表 28、表 29、表 30 及び表 21 のとおりであり、国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験の本薬各群と国内第 II 相試験の NDC1 のプラセボ群で有害事象の発現状況に臨床的に問題となるような違いは認められず、本薬の忍容性に大きな問題はなかった。

表 28 NDC1 の治療導入期における有害事象の発現状況 (国内第 II 相試験、安全性解析集団)

	0～1 週時			2～5 週時
	プラセボ群 (50 例)	本薬 8.4g 群 (51 例)	本薬 16.8g 群 (51 例)	本薬投与例 ^{a)} (152 例)
全有害事象	12.0 (6)	25.5 (13)	33.3 (17)	37.5 (57)
全副作用	12.0 (6)	9.8 (5)	27.5 (14)	17.8 (27)
重篤な有害事象	0	2.0 (1)	0	2.6 (4)
重篤な副作用	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	2.0 (1)	0	3.9 (6)
投与中止に至った副作用	0	2.0 (1)	0	3.3 (5)
いずれかの群で 3%以上認められた有害事象				
便秘	6.0 (3)	5.9 (3)	15.7 (8)	10.5 (16)
上咽頭炎	0	3.9 (2)	3.9 (2)	3.9 (6)
下痢	2.0 (1)	2.0 (1)	3.9 (2)	2.6 (4)
鼓腸	0	0	3.9 (2)	1.3 (2)

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver.24.0

a) 本薬 8.4g 群、16.8g 群及びプラセボ群の有害事象を集計した。なお、プラセボ群は、治験薬投与開始 2 週時以降は本薬を投与された。

表 29 NDC2 の治療導入期における有害事象の発現状況 (国内第 II 相試験、安全性解析集団)^{a)}

	0～1 週時		2～5 週時
	本薬 8.4g 群 (5 例)	本薬 16.8g 群 (5 例)	本薬投与例 ^{b)} (10 例)
全有害事象	0	20.0 (1)	30.0 (3)
全副作用	0	0	10.0 (1)
重篤な有害事象	0	0	0
重篤な副作用	0	0	0
死亡	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0
投与中止に至った副作用	0	0	0

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver.24.0

a) いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象はなかった。

b) 本薬 8.4g 群及び 16.8g 群の有害事象を集計した。

表 30 DC の治療導入期における有害事象の発現状況 (国内第 II 相試験、安全性解析集団)

	0~1 週時		2~5 週時
	本薬 8.4g 群 (11 例)	本薬 16.8g 群 (11 例)	本薬投与例 ^{a)} (22 例)
全有害事象	18.2 (2)	45.5 (5)	59.1 (13)
全副作用	18.2 (2)	27.3 (3)	13.6 (3)
重篤な有害事象	0	0	13.6 (3)
重篤な副作用	0	0	0
死亡	0	0	4.5 (1)
投与中止に至った有害事象	0	0	9.1 (2)
投与中止に至った副作用	0	0	0
いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象			
上咽頭炎	0	9.1 (1)	18.2 (4)
鼓腸	0	18.2 (2)	0

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver.24.0

a) 本薬 8.4 g 群及び 16.8 g 群の有害事象を集計した。

機構は、国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験の治療導入期における有害事象の発現状況を検討した結果、国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験の本薬各群と国内第 II 相試験の NDC1 のプラセボ群における有害事象の発現状況に関する申請者の説明は妥当であり、本薬の治療導入期における安全性について、認められた有効性を踏まえると許容可能と考える。なお、注目すべき有害事象の発現状況等については、7.R.2.3 で引き続き検討する。

7.R.2.2 維持治療期の安全性について

申請者は、高カリウム血症患者に対する本薬の投与により血清カリウム値が正常化した後の、維持治療期における本薬の安全性について、以下のように説明している。

国内第 III 相試験の維持治療期における有害事象の発現状況は表 21 のとおりであり、便秘、下痢等の胃腸障害 (MedDRA/J SOC「胃腸障害」) の発現割合はプラセボ群 6.1% (2/33 例)、本薬群 17.6% (6/34 例) と、プラセボ群と比較して本薬群で高い傾向が認められたものの、いずれの事象も重症度は軽症又は中等症であった。以上より、プラセボ群と本薬群で有害事象の発現状況に臨床的に問題となるような違いは認められず、本薬の忍容性に大きな問題はなかった。

国内第 II 相試験における時期別の有害事象の発現状況は表 31、表 32 及び表 33 のとおりであり、いずれのコホートにおいても、本薬の投与期間の長期化に伴い一定期間あたりの有害事象の発現割合が増加する傾向は認められず、本薬の投与期間の長期化に伴いリスクが増加する懸念はないと考える。

表 31 NDC1 における時期別の有害事象 (国内第 II 相試験、安全性解析集団)

	治療導入期		維持治療期				後観察期 ^{b)} (17 例)	全期間 ^{b)} (152 例)
	主要評価期	治療導入 継続期						
	0~1 週時 ^{a)} (102 例)	2~5 週時 ^{b)} (152 例)	6~17 週時 ^{b)} (135 例)	18~29 週時 ^{b)} (124 例)	30~41 週時 ^{b)} (116 例)	42~53 週時 ^{b)} (110 例)		
全有害事象	29.4 (30)	37.5 (57)	37.0 (50)	46.8 (58)	32.8 (38)	30.0 (33)	5.9 (1)	84.2 (128)
全副作用	18.6 (19)	17.8 (27)	5.2 (7)	4.8 (6)	2.6 (3)	0	0	34.9 (53)
重篤な有害事象	1.0 (1)	2.6 (4)	3.7 (5)	4.8 (6)	6.0 (7)	2.7 (3)	0	15.1 (23)
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0.8 (1)	0	0	0	0.7 (1)
投与中止に至った有害事象	1.0 (1)	3.9 (6)	1.5 (2)	1.6 (2)	1.7 (2)	0.9 (1)	0	9.2 (14)
投与中止に至った副作用	1.0 (1)	3.3 (5)	0	0	0	0	0	3.9 (6)
全期間で 3%以上認められた有害事象								
便秘	10.8 (11)	10.5 (16)	4.4 (6)	3.2 (4)	5.2 (6)	0	0	26.3 (40)
上咽頭炎	3.9 (4)	3.9 (6)	5.2 (7)	8.9 (11)	8.6 (10)	2.7 (3)	0	21.1 (32)
糖尿病	0	0	3.0 (4)	2.4 (3)	2.6 (3)	0.9 (1)	0	6.6 (10)
下痢	2.9 (3)	2.6 (4)	0	1.6 (2)	0	0.9 (1)	0	6.6 (10)
背部痛	0	0	2.2 (3)	0.8 (1)	1.7 (2)	1.8 (2)	0	5.3 (8)
悪心	0	2.0 (3)	1.5 (2)	1.6 (2)	0	0.9 (1)	0	4.6 (7)
慢性腎臓病	0	0.7 (1)	0.7 (1)	0.8 (1)	3.4 (4)	0	0	4.6 (7)
腹部不快感	1.0 (1)	2.0 (3)	0	0.8 (1)	0	0	0	3.3 (5)
関節痛	0	0.7 (1)	3.0 (4)	0	0	0	0	3.3 (5)
高血圧	0	0	0.7 (1)	2.4 (3)	0.9 (1)	0	0	3.3 (5)
筋痙攣	1.0 (1)	0	1.5 (2)	0	0	1.8 (2)	0	3.3 (5)
そう痒症	1.0 (1)	0.7 (1)	0	1.6 (2)	0	0.9 (1)	0	3.3 (5)
上気道の炎症	0	0.7 (1)	0.7 (1)	0.8 (1)	0	1.8 (2)	0	3.3 (5)

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver.24.0

a) 本薬 8.4 g 群及び 16.8 g 群の有害事象のみ集計し、プラセボ群の有害事象は集計しなかった。

b) 本薬 8.4 g 群、16.8 g 群及びプラセボ群の有害事象を集計した。なお、プラセボ群は、治験薬投与開始 2 週時以降は本薬を投与された。

表 32 NDC2 における時期別の有害事象 (国内第 II 相試験、安全性解析集団)

	治療導入期		維持治療期				後観察期 (1 例)	全期間 (10 例)
	主要評価期	治療導入 継続期						
	0~1 週時 (10 例)	2~5 週時 (10 例)	6~17 週時 (10 例)	18~29 週時 (10 例)	30~41 週時 (6 例)	42~53 週時 (5 例)		
全有害事象	10.0 (1)	30.0 (3)	50.0 (5)	40.0 (4)	66.7 (4)	0	0	90.0 (9)
全副作用	0	10.0 (1)	0	0	0	0	0	10.0 (1)
重篤な有害事象	0	0	0	20.0 (2)	0	0	0	20.0 (2)
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	20.0 (2)	0	0	0	20.0 (2)
投与中止に至った副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
全期間で 2 例以上に認められた有害事象								
上咽頭炎	0	0	0	10.0 (1)	50.0 (3)	0	0	30.0 (3)
慢性腎臓病	0	0	0	30.0 (3)	0	0	0	30.0 (3)
腹部不快感	0	0	20.0 (2)	0	0	0	0	20.0 (2)
便秘	0	10.0 (1)	0	0	16.7 (1)	0	0	20.0 (2)
湿疹	0	0	20.0 (2)	0	0	0	0	20.0 (2)

発現割合% (例数)、MedDRA/J Ver.24.0

表 33 DC における時期別の有害事象 (国内第 II 相試験、安全性解析集団)

	治療導入期		維持治療期				後観察期 (0 例)	全期間
	主要評価期	治療導入 継続期						
	0~1 週時 (22 例)	2~5 週時 (22 例)	6~17 週時 (17 例)	18~29 週時 (17 例)	30~41 週時 (17 例)	42~53 週時 (14 例)		
全有害事象	31.8 (7)	59.1 (13)	70.6 (12)	82.4 (12)	35.3 (6)	50.0 (7)	—	100.0 (22)
全副作用	22.7 (5)	13.6 (3)	11.8 (2)	11.8 (2)	0	14.3 (2)	—	50.0 (11)
重篤な有害事象	0	13.6 (3)	11.8 (2)	0	11.8 (2)	0	—	27.3 (6)
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0	—	0
死亡	0	4.5 (1)	0	0	0	0	—	4.5 (1)
投与中止に至った有害事象	0	9.1 (2)	0	0	0	0	—	9.1 (2)
投与中止に至った副作用	0	0	0	0	0	0	—	0
全期間で 2 例以上に認められた有害事象								
上咽頭炎	4.5 (1)	18.2 (4)	23.5 (4)	5.9 (1)	0	0	—	40.9 (9)
便秘	4.5 (1)	4.5 (1)	11.8 (2)	5.9 (1)	0	7.1 (1)	—	18.2 (4)
消化不良	9.1 (2)	4.5 (1)	0	0	0	0	—	13.6 (3)
意識消失	0	0	0	11.8 (2)	5.9 (1)	0	—	13.6 (3)
背部痛	0	0	0	11.8 (2)	0	0	—	9.1 (2)
下痢	0	0	5.9 (1)	5.9 (1)	5.9 (1)	0	—	9.1 (2)
鼓腸	9.1 (2)	0	0	0	0	0	—	9.1 (2)
低カリウム血症	0	0	5.9 (1)	0	0	7.1 (1)	—	9.1 (2)
シャント閉塞	0	0	5.9 (1)	0	5.9 (1)	0	—	9.1 (2)
嘔吐	0	0	0	5.9 (1)	5.9 (1)	0	—	9.1 (2)
皮膚擦過傷	0	0	0	0	11.8 (2)	0	—	9.1 (2)

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver.24.0、—：該当なし

機構は、国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験の維持治療期における有害事象の発現状況を検討した結果、国内第 III 相試験の維持治療期のプラセボ群と本薬群で有害事象の発現状況及び国内第 II 相試験における時期別の有害事象の発現状況に関する申請者の説明は妥当であり、本薬の維持治療における安全性について、認められた有効性を踏まえると許容可能と考える。なお、注目すべき有害事象の発現状況等については、7.R.2.3 で引き続き検討する。

7.R.2.3 注目すべき有害事象について

7.R.2.3.1 胃腸障害について

申請者は、胃腸障害について、以下のように説明している。

国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験の結果、透析患者も含めた 269 例のうち、本薬を投与中の有害事象の発現割合は 72.9% (196/269 例)、副作用の発現割合は 29.7% (80/269 例) であり、胃腸障害 (MedDRA/J SOC「胃腸障害」) の有害事象の発現割合は 40.1% (108/269 例)、副作用の発現割合は 26.4% (71/269 例) であった。発現割合が 5% 以上の有害事象は、便秘 21.9% (59/269 例)、上咽頭炎 16.7% (45/269 例) 及び下痢 5.9% (16/269 例) であった。発現割合が 2% 以上の副作用は便秘 18.2% (49/269 例)、下痢 2.6% (7/269 例)、腹部膨満 2.6% (7/269 例) 及び鼓腸 2.2% (6/269 例) であった。

国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験の本薬投与例において、胃腸障害に関連した重篤な有害事象は、腸炎及び大腸ポリープ各 1 例に認められたものの、胃腸障害に関連した重篤な副作用は認められなかった。

最も高頻度で発現した有害事象である便秘は、いずれも非重篤であり、重症度は軽症又は中等症であった。便秘は投与開始後 1 カ月以内に多く発現する傾向があり、長期投与により便秘の発現頻度が高くなる傾向は認められなかった (表 31、表 32 及び表 33)。ほとんどの症例で治験薬の減量又は中止を必要とせず、便秘薬等の処置により治験期間中に回復又は軽快したことから、本薬投薬中に発現する便秘は

管理可能であると考え。したがって、本薬投与時の胃腸障害については、臨床的に問題となる傾向は認められていないと考える。なお、臨床試験において、本薬投与時に胃腸障害が認められたことについては、添付文書の「その他の副作用」において注意喚起する。

本邦において急性及び慢性腎不全による高カリウム血症に係る効能・効果で承認されている非吸収性ポリマー（ポリスチレンスルホン酸ナトリウム及びポリスチレンスルホン酸カルシウム）で注意喚起されている腸管穿孔は、国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験では認められなかった。国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験における、胃腸障害の併存の有無別の胃腸障害の有害事象の発現状況は表 34 のとおりであり、胃腸障害の併存の有無で有害事象の発現状況に臨床的に問題となる差は認められなかった。しかしながら、本薬の国内臨床試験では、重度の胃腸障害又は術後の腸管運動障害を併存する患者は除外されており（表 11 及び表 17）、これらの患者での消化管への影響は不明であることから、胃腸障害が悪化する可能性がある旨を添付文書において注意喚起する。

表 34 胃腸障害の併存の有無別の胃腸障害の有害事象の発現状況
(国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験、安全性解析集団)^{a)}

胃腸障害の併存	国内第 II 相試験		国内第 III 相試験	
	なし (72 例)	あり (112 例)	なし (47 例)	あり (38 例)
胃腸障害の全有害事象	41.7 (30)	50.9 (57)	25.5 (12)	26.3 (10)
胃腸障害の全副作用	31.9 (23)	33.9 (38)	14.9 (7)	13.2 (5)
重篤な胃腸障害の有害事象	0	1.8 (2)	0	0
重篤な胃腸障害の副作用	0	0	0	0
投与中止に至った胃腸障害の有害事象	5.6 (4)	1.8 (2)	0	0
投与中止に至った胃腸障害の副作用	5.6 (4)	0.9 (1)	0	0
いずれかの群で 3%以上に認められた胃腸障害の有害事象				
便秘	27.8 (20)	25.9 (29)	12.8 (6)	13.2 (5)
下痢	5.6 (4)	8.0 (9)	4.3 (2)	5.3 (2)
腹部膨満	1.4 (1)	3.6 (4)	2.1 (1)	2.6 (1)
嘔吐	0	6.3 (7)	0	2.6 (1)
胃炎	0	0	4.3 (2)	0
悪心	5.6 (4)	3.6 (4)	2.1 (1)	0
腹部不快感	2.8 (2)	4.5 (5)	0	0
消化不良	0	3.6 (4)	0	0
鼓腸	5.6 (4)	1.8 (2)	0	0

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver 24.0

a) プラセボ投与期間中に発現した事象を含めて集計した。

機構は、以下のように考える。

国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験における、便秘、下痢等の胃腸障害の発現状況について、プラセボ群と比較して本薬各群で有害事象及び副作用の発現割合が高かったものの（表 15 及び表 21）、認められた事象のほとんどが軽症又は中等症であり、重篤な副作用は認められていないことを踏まえ、臨床試験に組み入れた患者背景の範囲では、現時点で臨床的に問題となるほどの安全性上の懸念点は認められていないと考える。ただし、国内臨床試験において、胃腸障害の副作用に関する懸念がより高い重度の胃腸障害又は術後の腸管運動障害を併存する患者は除外されていたこと、本薬投与時に重篤な胃腸障害の有害事象が認められていること、本薬と同様の非吸収性ポリマーであるポリスチレンスルホン酸カルシウム等の添付文書において、腸閉塞の患者が「禁忌」とされ、腸管穿孔等が「重大な副作用」で注意喚起されていること等を踏まえた添付文書での十分な注意喚起が本薬でも必要があると考え。また、胃腸障害の発現状況について、製造販売後も臨床試験の対象より多様な背景を有する患者での情報も含めて引き続き情報収集して、得られた安全性に係る情報から、本薬のリスクベネフィットバランスへの影響を検討する必要がある。

7.R.2.3.2 低カリウム血症について

申請者は、低カリウム血症について、以下のように説明している。

国内第 II 相試験の NDC1 及び NDC2 並びに国内第 III 相試験の高カリウム血症患者 247 例のうち、本薬投与中に一度でも血清カリウム値 3.5 mEq/L 未満となった症例割合は 7.3% (18/247 例)、血清カリウム値 3.0 mEq/L 未満となった症例割合は 0.8% (2/247 例) であり、血清カリウム値 2.5 mEq/L 未満となった症例は認められなかった。国内第 II 相試験の NDC1 及び NDC2 の開始用量別の血清カリウム値が治験期間中に一度でも 3.5 mEq/L 未満となった症例数は、NDC1 のプラセボ群 6 例 (1 週時の本薬開始用量は 16.8 g 5 例、25.2 g 1 例)、本薬 8.4 g 群 1 例、本薬 16.8 g 群 7 例、NDC2 の本薬 8.4 g 群 2 例であった。本薬 8.4 g から開始することとした国内第 III 相試験では、治験期間中に一度でも血清カリウム値が 3.5 mEq/L 未満となった症例割合は 2.4% (2/85 例) であった。また、国内第 II 相試験の DC では、治験期間中に一度でも血清カリウム値が 3.5 mEq/L 未満となった症例割合は 9.1% (2/22 例) であり、いずれの症例も開始用量は 8.4 g であった。国内第 II 相試験の DC で血清カリウム値が 3.0 mEq/L 未満となった症例は認められなかった。両試験において、低カリウム血症に関連した心室細動や不整脈等の発現は認められず、入院を要する症例も認められなかった。

国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験の高カリウム血症患者 269 例のうち、「低カリウム血症」の有害事象は 4 例に認められたものの、血清カリウム値 3.5 mEq/L を下回った症例は 1 例のみであり、いずれの症例も重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の用量調整又は処置により回復した。

以上より、国内臨床試験で血清カリウム値が 3.5 mEq/L 未満となった症例ではいずれも検査値異常のみ認められ、低カリウム血症に関連した心室細動、不整脈等は認められなかった。したがって、本薬投与による低カリウム血症に対しては、血清カリウム値の定期的なモニタリングや適切な用量調整等により管理可能と考える。なお、低カリウム血症については、添付文書において注意喚起するとともに、製造販売後調査等で引き続き情報収集して、得られた安全性に係る情報から、本薬のリスクベネフィットバランスへの影響を検討する。

機構は、以下のように考える。

国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験では、血清カリウム値を定期的にモニタリングし、血清カリウム値に応じて治験薬を減量又は休薬等を行う規定とされていた。その結果、低カリウム血症は一定数の症例で認められたものの、国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験で血清カリウム値が 3.5 mEq/L 未満となった症例ではいずれにおいても低カリウム血症に関連した心室細動、不整脈等は認められず入院を要する症例も認められなかった。しかしながら、本薬の作用機序を踏まえると、製造販売後において、本薬の投与により重度の低カリウム血症が生じる可能性が懸念されることから、本薬投与中は定期的に血清カリウム値を確認し、血清カリウム値等の患者の状態に応じて本薬の減量、休薬等の適切な処置を行うよう添付文書で注意喚起する必要がある。また、低カリウム血症の発現状況について、製造販売後も臨床試験の対象より多様な背景を有する患者での情報も含めて引き続き情報収集し、実臨床における本薬のリスクベネフィットバランスを評価する必要がある。

7.R.2.3.3 低マグネシウム血症について

申請者は、低マグネシウム血症について、以下のように説明している。

国内第 II 相試験の NDC1 及び NDC2 並びに国内第 III 相試験の高カリウム血症患者 247 例のうち、本薬投与中に一度でも血清マグネシウム値 1.2 mg/dL 未満となった症例の割合は 3.2% (8/247 例)、血清マグネシウム値 1.0 mg/dL 未満となった症例の割合は 0.8% (2/247 例) であった。国内第 II 相試験の DC で血清マグネシウム値 1.2 mg/dL 未満となった症例は認められなかった。

国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験の高カリウム血症患者 269 例のうち、「低マグネシウム血症」及び「血中マグネシウム減少」の有害事象はそれぞれ 1 例に認められ、いずれも副作用とされたものの、重症度は軽度であった。

以上、本薬投与時には血清マグネシウム値の平均値が減少する傾向が認められたものの、変動幅は小さく、ほぼ正常範囲内であったこと、臨床試験で血清マグネシウム値の減少により処置が必要となった患者は認められなかったことから、本薬投与時に臨床的に意義のあるマグネシウムの変動は認められていないと考える。なお、本薬がマグネシウムを吸着する可能性があることについては、添付文書の「臨床検査結果に及ぼす影響」において情報提供する。

機構は、以下のように考える。

国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験において、血清マグネシウム値の低下が一定数認められているものの、有害事象として認められた低マグネシウム血症の重症度は軽度であり、処置なく回復したことを踏まえると、本薬投与時の低マグネシウム血症について、臨床試験に組み入れた患者背景の範囲では、現時点で臨床的に問題となる傾向は認められていないと考える。しかしながら、本薬の作用機序を踏まえると、製造販売後において、本薬の投与により低マグネシウム血症が生じる可能性が懸念されることから、添付文書の「その他の副作用」で注意喚起する必要がある。また、低マグネシウム血症の発現状況について、製造販売後も臨床試験の対象より多様な背景を有する患者での情報も含めて引き続き情報収集し、実臨床における本薬のリスクベネフィットバランスを評価する必要がある。

7.R.2.4 海外における市販後の安全性情報について

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

本薬は、高カリウム血症に対し、米国において 2015 年 10 月に承認されて以降、41 の国又は地域で承認されており、本薬の市販開始から 2023 年 9 月末までの海外における本薬の累積曝露量は 151,983 人年と推定された。注目すべき有害事象 (7.R.2.3 参照) に関連した市販後の安全性情報について、2023 年 10 月 20 日までの累積の副作用報告件数は、穿孔性胃潰瘍 1 件 (重篤)、腸管穿孔 2 件 (いずれも重篤)、大腸穿孔 4 件 (いずれも重篤)、低カリウム血症 19 件 (うち重篤 18 件)、低マグネシウム血症 32 件 (うち重篤 10 件) であった。その他に、本薬の新たな安全性の懸念は報告されなかった。

機構は、現時点までの海外における本薬の市販後の安全性情報から、注目すべき有害事象以外に新たに対応が必要となるような情報は集積されていないと判断した。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、高カリウム血症の治療における本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

高カリウム血症は急性、慢性の別により、その対処法は異なり、急速に血清カリウム値を低下させる必要がある場合は、グルコース・インスリン療法、血液透析等の緊急治療が行われる。一方、非緊急時

の慢性的な高カリウム血症患者では、食事制限、RAASi 等の高カリウム血症の原因となる薬物の調整、カリウム吸着薬の投与等によって管理される。ただし、既存のカリウム吸着薬には腸管穿孔等の重篤な胃腸障害やナトリウム負荷による浮腫やうっ血性心不全等の課題がある。

本薬はカリウム吸着薬に分類される。高カリウム血症患者を対象とした国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験において、有効性が示され (7.R.1 参照)、安全性にも大きな問題がなかったことから (7.R.2 参照)、本薬は非緊急時の高カリウム血症患者に対する治療の選択肢の一つとなると考える。

高カリウム血症患者を対象とした国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験は慢性腎臓病、心不全、糖尿病等の多様な疾患背景を有する患者、RAASi を使用している患者、血液透析療法中の患者を含む、幅広い高カリウム血症患者を対象とした。国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験には腹膜透析を受けている患者は組み入れられておらず、海外臨床試験においても腹膜投与を受けている患者に対して本薬を投与したデータはない。しかしながら、本薬は非吸収性の陰イオンポリマーであり、透析の有無や種類によって本薬の薬物動態及び作用機序に大きな差異はないと考えており、腹膜透析を受けている患者に対しても国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験に組み入れられた患者と同様の有効性及び安全性が認められると考える。また、海外において、105 例の高カリウム血症患者 (うち、8 例が腹膜透析患者) に対して本薬 8.4 g が数回投与され、腹膜透析を受けている患者に対する個別の有効性及び安全性については不明であるものの、全体的に目標 (緊急透析回避等) を達成した被験者の割合が高く、安全性に特段の問題は認められなかったと報告されている (Nephrol Dial Transplant 2019; 34: gfz103-SP097)。

したがって、疾患背景等により対象患者を限定する必要はなく、本薬の申請効能・効果を「高カリウム血症」とした。

機構は、以下のように考える。

高カリウム血症患者を対象とした国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験において、本薬の有効性が示され (7.R.1 参照)、安全性も許容可能である (7.R.2 参照) ことから、本薬は、カリウム吸着薬として、非緊急時の高カリウム血症に対する治療選択肢の一つとなると考える。国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験に組み入れられた患者の情報及び申請者の説明を踏まえると、本薬の効能・効果を「高カリウム血症」とすることは妥当である。また、国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験は、非緊急性の高カリウム血症患者を対象に実施され、本薬のカリウム低下作用の発現機序は緊急治療に不向きであることを踏まえて、緊急性のある高カリウム血症に対する治療としては適していない旨を添付文書において適切に注意喚起する必要があると考える。なお、腹膜透析を受けている患者に本薬を投与した経験は限られていることから、当該患者における本薬の有効性及び安全性については、製造販売後も引き続き情報収集して、当該患者における本薬のリスクベネフィットバランスを評価する必要がある。

7.R.4 用法・用量について

機構は、以下の 7.R.4.1～7.R.4.2 の検討から、本薬の用法・用量は、国内第 III 相試験に準じて設定することが妥当と考える。

7.R.4.1 開始用量について

申請者は、本薬の開始用量について、以下のように説明している。

高カリウム血症患者を対象とした本薬の海外第 III 相臨床試験 (RLY5016-301 試験) では、治療前の血清カリウム値が 5.1 mEq/L 以上 5.5 mEq/L 未満の患者に対しては本薬 8.4 g、5.5 mEq/L 以上 6.5 mEq/L 未

満の患者に対しては本薬 16.8 g を開始用量とした 4 週間の治療期を設定しており、本薬投与開始 4 週時の血清カリウム値のベースラインからの変化量（平均値）は、本薬 8.4 g 群で -0.65 mEq/L、本薬 16.8 g 群で -1.23 mEq/L であった。また、本薬投与開始 4 週間時に血清カリウム値が正常化（3.8 mEq/L 以上 5.1 mEq/L 未満）した被験者の割合は、本薬 8.4 g 群で 73.9%（68/92 例）、本薬 16.8 g 群で 76.8%（116/151 例）であり、両群で同程度であった。本薬は消化管での吸収及び分解を受けず、主に結腸でカリウムに結合するため、本薬の有効性及び安全性は人種や民族的要因の影響を受けにくい。したがって、日本人でも海外と同様の用量で本薬の有効性が期待できることから、海外臨床試験成績及び海外承認用法・用量を参考に、高カリウム血症を対象とした国内第 II 相試験では、本薬 8.4 g 及び 16.8 g を開始用量と設定した。

国内第 II 相試験の結果、主要評価項目である「NDC1 における治療導入期 1 週時の血清カリウム値のベースラインからの変化量」において、本薬 8.4 g 群及び 16.8 g 群の血清カリウム値の低下効果は、いずれもプラセボ群と比較して高かった（表 14）。治験薬投与開始 1 週時の血清カリウム値が正常化した被験者の割合は、本薬 8.4 g 群で 70.6%（36/51 例）、本薬 16.8 g 群で 84.3%（43/51 例）であり、いずれの用量でも 1 週間の治療で血清カリウム値の正常化が期待できることが示唆された（表 23）。また、NDC2 及び DC においても、NDC1 の本薬群と同様の血清カリウム値の低下が認められた（表 22）。なお、NDC1 において治験薬投与開始後 4 週間で減量した回数は本薬 8.4 g 群で 1 回、本薬 16.8 g 群で 11 回と、16.8 g 群で減量回数が多かったことを踏まえ、国内第 III 相試験の開始用量は 8.4 g と設定した。

国内第 III 相試験の結果、治療導入期において血清カリウム値の経時的な低下及び血清カリウム値が正常化した被験者の割合の経時的な増加が認められた（表 24 及び表 25）。

また、国内第 II 相試験の NDC2 において、本薬 8.4 g 群と比較して、本薬 16.8 g 群で、治験薬投与開始 1 週時の血清カリウム値が大きく低下し、血清カリウム値が正常化した被験者の割合は高かった（表 22 及び表 23）。そのため、血清カリウム値 6.0 mEq/L 以上の透析を受けていない患者で、医師が血清カリウム値を急速に低下させる必要があると判断した場合には、開始用量を 16.8 g とすることで高いベネフィットが得られる可能性があると考えられる。

安全性については、本薬各群のいずれにおいても、プラセボ群と比べて臨床的に問題となる傾向はなく、特段の安全性上の懸念は認められなかった（7.R.2 参照）。また、国内第 II 相試験の NDC2 において、症例数は限られるものの、本薬 16.8 g 群（5 例）で血清カリウム値が 3.5 mEq/L 未満となった症例は認められなかったことから、血清カリウム値 6.0 mEq/L 以上の透析を受けていない患者では、本薬 16.8 g を開始用量とした場合でも低カリウム血症のリスクは高くないと考えた。

以上より、本薬の申請用法・用量のうち、開始用量については、「通常、成人には、開始用量として 8.4 g を水で懸濁して、1 日 1 回経口投与する。」とし、幅広い治療選択肢を提示するために、「血清カリウム値が 6.0 mmol/L 以上の非透析患者には、16.8 g を開始用量としてもよい。」とした。

機構は、以下のように考える。

国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験の結果から、本薬の開始用量を 8.4 g とすることは妥当と考える。国内第 II 相試験の NDC2 における、治験薬投与開始 1 週時の正常化割合は、本薬 8.4 g 群では 20.0%（1/5 例）、本薬 16.8 g 群では 60.0%（3/5 例）と差が認められたが、血清カリウム値に応じて用量調整が行われた治験薬投与 4 週時の正常化割合は、本薬 8.4 g 群で 60.0%（3/5 例）まで上昇していた（表 23）。国内第 III 相試験の治療導入期（開始用量は本薬 8.4 g）における血清カリウム値 6.0 mEq/L 以上の患者において、本薬投与開始 4 週時又は 5 週時のベースラインからの血清カリウム値の変化量（平均値±標準

準偏差)及び血清カリウム値が正常化した被験者の割合は、それぞれ -1.71 ± 0.30 mEq/L及び84.2% (16/19例)であり、十分な有効性が認められた。基本的に、緊急治療の必要がない高カリウム血症患者が本薬の投与対象であることを踏まえると、血清カリウム値が6.0 mmol/L以上の透析を受けていない患者においても、まずは本薬の開始用量を8.4 gとすることが適切と考える。ベースラインの血清カリウム値にかかわらず、本薬8.4 gを開始用量とした場合の有効性及び安全性を踏まえ、血清カリウム値にかかわらず、開始用量は本薬8.4 gとすることが妥当である。

7.R.4.2 用量調整方法について

申請者は、本薬の用量調整方法について、以下のように説明している。

海外では、本薬8.4 gで投与開始後は、血清カリウム値に応じて、8.4～25.2 gの範囲で用量調整する用法・用量で承認されていることを踏まえ、国内第II相試験及び国内第III相試験では、血清カリウム値に応じて、8.4～25.2 gの範囲で用量調整することとされた。

いずれの試験においても、本薬を8.4～25.2 gの範囲で血清カリウム値に応じて調整することにより、血清カリウム値が概ね正常化範囲内に維持された(7.R.1.2参照)。

国内第II相試験におけるNDC1、NDC2及びDC並びに国内第III相試験の治療導入期における本薬の投与量の分布は、それぞれ図5、図6、図7及び図8のとおりであり、いずれの試験においても投与量は8.4～25.2 gの範囲で広く分布していた。

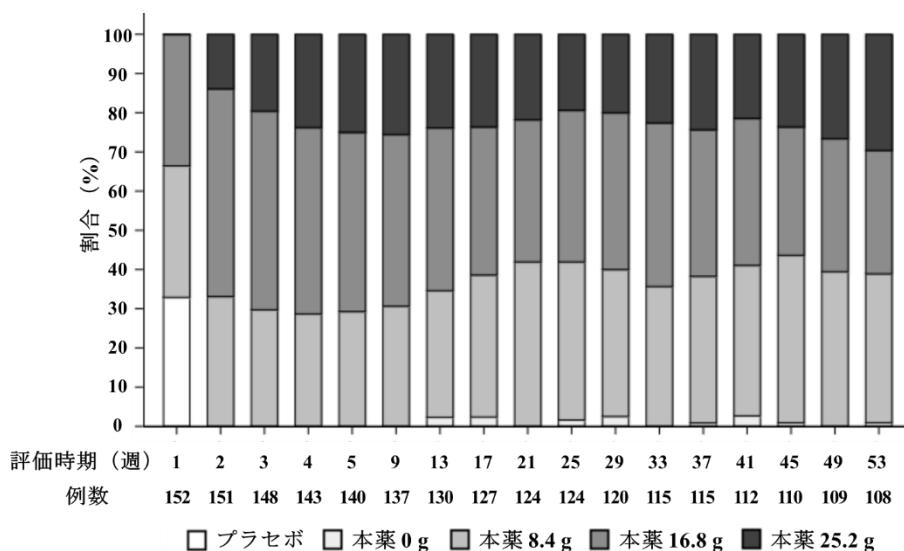


図5 NDC1における本薬投与量の推移 (国内第II相試験、FAS)

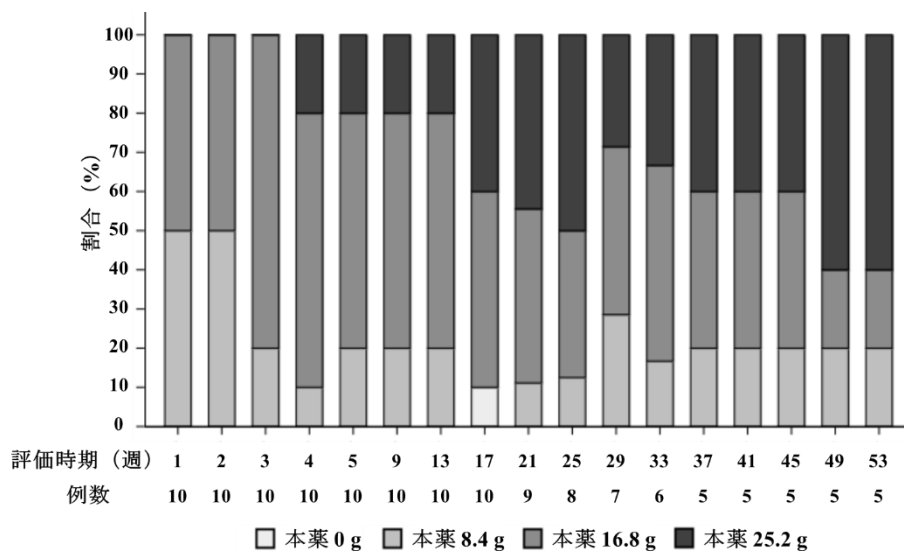


図6 NDC2における本薬投与量の推移 (国内第II相試験、FAS)

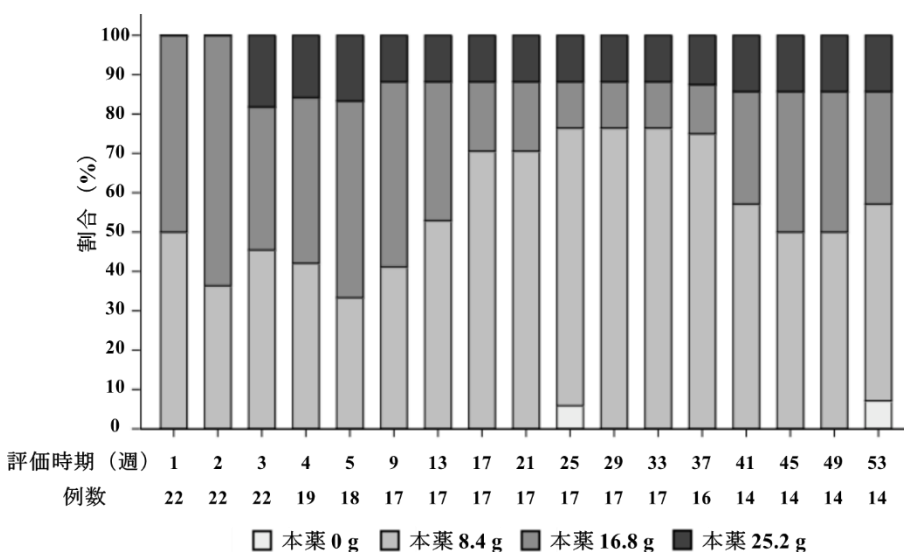


図7 DCにおける本薬投与量の推移 (国内第II相試験、FAS)

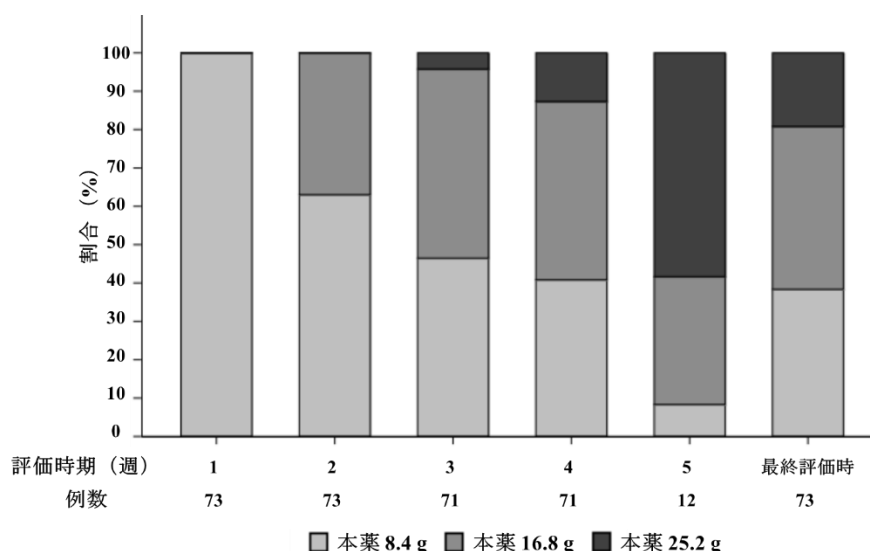


図8 治療導入期における本薬投与量の推移（国内第III相試験、FAS）

最終評価時：治療導入期4週時（治療導入期5週時のデータがある場合は5週時）又は投与中止時。
 治療導入期5週時：維持治療期への移行基準（血清カリウム値が正常範囲内等）を満たさず、治療導入期が1週間延長された被験者（12例）のみのデータ。

安全性について、いずれの試験においても、安全性上の特段の懸念は認められなかった（7.R.2 参照）。

国内第II相及び第III相試験では、薬効評価のために、血清カリウム値に応じた用量調整手順（表12及び表18）に従うこととしていたが、来院頻度や個々の患者の状態に応じた治療目標等、医療現場で考慮すべき観点を踏まえると、治験で定めた用量調整手順をそのまま適用することは適切ではない。したがって、本薬の申請用法・用量のうち、投与開始1週以降については、「血清カリウム値や患者の状態に応じて適宜増減し、最高用量は1日1回25.2gとする。」とし、添付文書において、定期的に血清カリウム値を測定し、増量する際は1週間以上の投与間隔を空けた上で8.4gずつとすること、血清カリウム値が低下した場合の減量及び中止基準等の用量調整方法を注意喚起することが適切と考える。

機構は、国内第II相及び第III相試験の結果及び申請者の説明を踏まえると、用法・用量において、投与開始1週以降の本薬の用法・用量を血清カリウム値や患者の状態に応じて適宜増減し、最高用量は1日1回25.2gとする旨を規定することは妥当と判断する。また、定期的に血清カリウム値を測定し、増量する際は1週間以上の投与間隔を空けたうえで8.4gずつとすること、血清カリウム値が低下した場合の減量及び中止基準等の用量調整方法を添付文書において注意喚起を行うとの申請者の説明は妥当と考える。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に表35のような一般使用成績調査を計画している。

表 35 一般使用成績調査計画 (案)

目的	本薬の安全性及び有効性に関する情報を収集する
調査方法	中央登録方式
対象患者	高カリウム血症患者
調査予定症例数	200 例
観察期間	1 年間又は投与中止時まで
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景：年齢、性別、既往歴、合併症、高カリウム血症に対する前治療、腎機能、肝機能等 ・本薬の投与状況：投与日、投与量、用量変更日、投与終了日、投与中止日等 ・併用薬又は透析療法の状況 ・臨床検査：血清カリウム値等 ・有害事象：事象名、発現日、重篤性、処置、転帰、本薬との因果関係等

機構は、特に胃腸障害 (7.R.2.3.1 参照) 及び低カリウム血症 (7.R.2.3.2 参照) の発現状況については、製造販売後においても引き続き検討し、実臨床において、それら要因が本薬のリスクベネフィットバランスに及ぼす影響を検討する必要があると考える。また、低マグネシウム血症の発現状況 (7.R.2.3.3 参照) や腹膜透析を受けている患者における有効性及び安全性 (7.R.3 参照) について、情報収集する必要があると考える。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1.2) に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の高カリウム血症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は高カリウム血症に対する新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和6年8月5日

申請品目

[販売名] ビルタサ懸濁用散分包 8.4 g
[一般名] パチロマーソルビテクスカルシウム
[申請者] ゼリア新薬工業株式会社
[申請年月日] 令和5年9月27日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性及び安全性について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」に記載した機構の判断はいずれも専門委員から支持された。

1.2 効能・効果について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、効能・効果を承認申請時の申請者案と同じく以下のとおりとし、効能・効果に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

[効能・効果]
高カリウム血症

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

1.3 用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.4 用法・用量について」に記載した機構の判断は専門委員から概ね支持されたが、開始用量については、以下のような意見も出された。

- 血清カリウム値が 6.0 mmol/L 以上の患者のうち、緊急治療は必要ないものの、血清カリウム値を大きく下げたい一部の患者では、本薬 16.8 g を開始用量として投与する選択肢を設けることで、高いベネフィットが得られる可能性がある。

機構は、専門協議における議論等を踏まえ、以下のように考える。

消化管内腔のカリウムを吸着し糞便中への排泄を増加させ、消化管から血中へのカリウム移行を抑制するという本薬の作用機序を踏まえると、本薬は急速に血清カリウムを低下させるための緊急治療には適していないと考えられる。また、血清カリウム値にかかわらず全例で 8.4 g から投与を開始した国内第 III 相試験で十分な有効性が認められており、血清カリウム値が 6.0 mmol/L 以上の患者のうち、どのような場合に高用量からの開始が必要となるのか、さらに、そのような患者で 16.8 g を開始用量としたときに 8.4 g を開始用量としたときより明らかに高いベネフィットが得られるのかについては、具体的な根拠データが得られていない。したがって、本薬の投与対象である緊急治療の必要がない高カリウム血症においては、血清カリウム値が 6.0 mmol/L 以上の透析を受けていない患者も含め、本薬の開始用量は 8.4 g とすることが適切と判断した。

以上の本薬の用法・用量に係る機構の判断は最終的に専門委員から支持された。

専門協議を踏まえ、機構は、本薬の用法・用量を以下のとおりとし、用法・用量に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

通常、成人には、パチロマーとして 8.4 g を開始用量とし、水で懸濁して、1 日 1 回経口投与する。以後、血清カリウム値や患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 日 1 回 25.2 g とする。

[用法・用量に関連する注意]

- 本剤投与開始時及び投与量調整時は、1 週間後を目安に血清カリウム値を測定すること。以後は、患者の状態等に応じて、定期的に血清カリウム値を測定すること。なお、血液透析患者では透析前の血清カリウム値を測定すること。
- 増量する場合は 8.4 g ずつとし、増量間隔は 1 週間以上空けること。
- 血清カリウム値が 3.5 mmol/L 未満に低下した場合、本剤の減量又は中止を考慮すること。血清カリウム値が 3.0 mmol/L 未満に低下した場合、本剤を中止すること。血清カリウム値に応じて、カリウム補充の必要性を検討すること。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

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

機構は、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 36 に示す安全性検討事項を設定することは適切と判断した。また、機構は、一般使用成績調査において、これらの安全性検討事項に関して情報収集可能な調査予定症例数を設定するよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。機構は、表 37 及び表 38 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することは適切と判断した。

表 36 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク ・なし	重要な潜在的リスク ・低カリウム血症 ・腸管穿孔、腸閉塞等の胃腸障害	重要な不足情報 ・なし
有効性に関する検討事項		
・なし		

表 37 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・一般使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材の作成と提供 ・患者向け資材の作成と提供

表 38 一般使用成績調査計画（案）

目的	本薬の安全性及び有効性に関する情報を収集する
調査方法	中央登録方式
対象患者	高カリウム血症患者
調査予定症例数	450 例
観察期間	1 年間又は投与中止時まで
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景：年齢、性別、既往歴、合併症、高カリウム血症に対する前治療、腎機能、肝機能等 ・本薬の投与状況：投与日、投与量、用量変更日、投与終了日、投与中止日等 ・併用薬又は透析療法の状況 ・臨床検査：血清カリウム値等 ・有害事象：事象名、発現日、重篤性、処置、転帰、本薬との因果関係等

2. 審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
40	29	穿孔性胃腸炎 1 件（重篤）	穿孔性胃潰瘍 1 件（重篤）

3. 総合評価

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

[効能・効果]

高カリウム血症

[用法・用量]

通常、成人には、パチロマーとして 8.4 g を開始用量とし、水で懸濁して、1 日 1 回経口投与する。以後、血清カリウム値や患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 日 1 回 25.2 g とする。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AUC	Area under the concentration-versus-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{48h}	AUC from the start of dose administration to 48 hours postdose	投与開始時から投与 48 時間後までの AUC
AUC _{inf}	AUC from the start of dose administration to infinity	投与開始時から投与後無限大時間までの AUC
BMI	Body mass index	体格指数
CI	Confidence interval	信頼区間
C _{max}	Maximum plasma/serum concentration	最高血漿中（血清中）濃度
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DC	Dialysis cohort	維持透析治療を行っている高カリウム血症患者のコホート
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITT	Intent-to-treat	－
LC	Liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MF	Master file	原薬等登録原簿
MMRM	Mixed-effects model for repeated measures	反復測定混合効果モデル
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
NDC	Non-dialysis cohort	維持透析治療を行っていない高カリウム血症患者のコホート
NDC1	－	NDC で治療導入期ベースラインの血清カリウム値が 5.1 mEq/L 以上 6.0 mEq/L 未満のコホート
NDC2	－	NDC で治療導入期ベースラインの血清カリウム値が 6.0 mEq/L 以上 6.5 mEq/L 未満のコホート
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
RAASi	Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor	レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害剤
SD	Sprague-Dawley	－
SEC	Size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー

SOC	System organ class	器官別大分類
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内第 II 相試験	—	高カリウム血症患者を対象とした国内第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1.1: 試験番号 ZG-801-01)
国内第 III 相試験	—	高カリウム血症患者を対象とした国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.2: 試験番号 ZG-801-02)
本剤	—	ビルタサ懸濁用散分包 8.4 g
本薬	—	パチロマーソルビテクスカルシウム