ビルタサ懸濁用散分包8.4g
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はゼリア新薬工業株式会社にあります。
当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ゼリア新薬工業株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ビルタサ懸濁用散分包 8.4 g (以下、本剤) は、陰イオンポリマー (本剤の活性部分であるパチロマー) とカルシウム - ソルビトールの対イオンで構成される、高カリウム血症治療薬として Relypsa, Inc. (現 Vifor Pharma) が開発したカリウム吸着剤である。本剤は、非吸収性の陽イオン吸着ポリマーで、主にカリウムの能動分泌が活発に行われる結腸管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、体内のカリウムを除去し、高カリウム血症患者の血清カリウム値を低下させる。他の高カリウム血症治療薬と比較して、本剤は高いカリウム結合能を有する (Li ら 2016、ケイキサレートインタビューフォーム) 。本剤は高カリウム血症治療薬として、2015 年に FDA で、2017 年に EMA で承認された。2024 年 5 月時点で、米国、EU など 41 の国で承認されている。

ゼリア新薬工業株式会社は、2018 年に本剤の日本国内における独占的開発及び販売に関する権利を取得し、日本での新たな高カリウム血症治療薬として開発することとした。日本人の高カリウム血症患者に対する有効性及び安全性を評価するために国内臨床試験を 2 試験実施し、本剤の好ましいリスクベネフィットバランスが確認されたため、以下の効能・効果 (案) 及び用法・用量 (案) で医薬品製造販売承認申請した。

< 効能・効果 (案) >
高カリウム血症

< 用法・用量 (案) >
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。

1.5.2 対象疾患の概要・治療・治療上の問題点

1.5.2.1 高カリウム血症の概要

< 高カリウム血症の病態 >

血清カリウム値は、健康成人では 3.5～5.0 mEq/L の範囲内に制御されており、吸収されたカリウムは 90%が腎臓から、残りの 10%が大腸から排泄される (Schaefer ら 2005) 。高カリウム血症は血清カリウム値が 5.0 mEq/L を超えた場合と定義され、軽度では通常非症候性であるが高度になると致死性の不整脈が起こり得ることがよく知られており、その他の症状として動悸、吐き気、筋肉痛、脱力感、麻痺又は感覚異常などがある (Larivee ら 2023) 。高カリウム

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

血症の最大の危険因子は慢性腎臓病（以下、CKD）である。その他の危険因子は、糖尿病、うっ血性心不全、高齢、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害剤（以下、RAASi）、β遮断薬などがあり、利尿薬はそのリスクを軽減させる（CKD ガイドライン 2013）。腎症を呈する 2 型糖尿病に対してアンジオテンシン II 受容体拮抗薬であるロサルタンカリウムの腎保護効果をみた RENAAL 研究のサブ解析からは、プラセボ群と比較して、ロサルタンカリウムで高カリウム血症（5.0 mEq/L 以上）のリスクが高いことが示された（オッズ比 2.8、95%信頼区間 2.0～3.9）（Miao ら 2011）。

近年実施された日本の CKD 患者を対象とした高カリウム血症と予後に関するデータベース研究では、高カリウム血症を伴う患者では血清カリウム値が正常な患者と比較して、死亡、心血管イベントによる入院、心不全による入院、透析導入のリスクが高く、eGFR も大きく低下していたことが示された（Kohsaka ら 2021）。CKD 患者では、血清カリウム値が高い状態であると予後が悪い可能性が示唆され、予後管理のために継続的な血清カリウム値の管理が望ましいと述べられている（Kohsaka ら 2021）。

＜ 疫学 ＞

近年実施された高カリウム血症の実態に関する日本のデータベース研究では、高カリウム血症の罹患率は 1,000 人あたり 67.9 人であり、CKD や心不全を有する患者で罹患率が高く、CKD の Stage が高くなると罹患率が高くなる傾向が示された（Kashihara ら 2019）。また、RAASi を使用している患者でも罹患率が高かった（Kashihara ら 2019）。高カリウム血症の発現率は 100 人年あたり 2.9 人であり、CKD や心不全の併存や RAASi 使用により、発現率が高くなる傾向が示された（Kashihara ら 2019）。血清カリウム値が正常な患者に比べて、血清カリウム値が 5.1 mEq/L 以上で死亡リスクが高くなること、血清カリウム値が 5.5mEq/L 以上、6.0 mEq/L 以上と血清カリウム値が高くなるにつれ死亡リスクが高くなることが示された（Kashihara ら 2019）。

慢性透析治療を受けている患者では血清カリウム値が 5.6 mEq/L 以上で死亡リスクが増加したと報告されている（Kovesdy ら 2007）。日本透析医会により 2021 年度に行われた血液透析患者実態調査では、回答があった慢性透析患者 7,461 名のうち全体の約 80%で食事のカリウム制限を実施しており、全体の約 10%が 5.5 mEq/L 以上であった（日本透析医会 2022）。日本透析医学会による 2021 年の年次現況調査では高カリウム血症が原因で死亡した慢性透析患者は 597 名で死亡者数全体の 1.7%であったと報告されている（花房ら 2022）。

＜ 経済的負担 ＞

近年実施された高カリウム血症を有する非透析患者の医療経済学的な負担に関する日本のデータベース研究では、血清カリウム値が正常である比較対象に比べて高カリウム血症患者では 1 人当たりの総医療費は最初の 1 年間で年間平均約 88 万円高く、それ以降も年間平均 53 万円高かったことが示された（Kanda ら 2020）。高カリウム血症が繰り返し起こることによる

頻回な入院が長期的な医療費負担の増加と関連しており、高カリウム血症を治療して血清カリウム値を管理することが医療費負担軽減につながることが示唆された（Kanda ら 2020）。

以上より、高カリウム血症は死亡や心血管イベントなどが起こり得る疾患であり、予後管理のために継続した血清カリウム値の管理が望ましい疾患である。継続した血清カリウム値管理によって入院を減らすことで経済的な負担も低減することが期待できる。

1.5.2.2　高カリウム血症の治療法と治療上の問題点

高カリウム血症が急性か慢性かにより、その対処法は異なる。急性高カリウム血症患者ではグルコース・インスリン療法による細胞内へのカリウム移動などにより数十分以内に効果を期待するような緊急治療が必要である一方、慢性的な高カリウム血症患者では、食事制限や薬物治療によって管理される（Palmer ら 2021）。

日本の CKD 診療ガイドラインでは、総死亡、心血管イベントの発症を抑制するために血清カリウム値を 4.0 mEq/L 以上 5.5 mEq/L 未満に管理することが推奨されており、管理手法として RAASi の調整や代謝性アシドーシスの補正、食事指導やカリウム吸着薬の処方などが推奨されている（CKD ガイドライン 2018）。しかしながら、RAASi の減量や中止は、本来必要であった RAASi 治療効果が制限されてしまう。欧州の心不全ガイドラインでは慢性的な高カリウム血症の管理では高カリウム血症治療薬の使用が推奨され、RAASi の減量や中止は血清カリウム値が 6.5 mEq/L を超える場合にのみ推奨されている（ESC 心不全ガイドライン 2021）。日本のデータベース研究では RAASi の減量又は中止が多くの患者に対して行われている実態を問題点として報告している（Kashihara ら 2019）。

日本の高カリウム血症治療薬には、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（以下、SPS）及びポリスチレンスルホン酸カルシウム（以下、CPS）、新たな治療薬として非ポリマー無機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（以下、SZC）がある。しかし、これらの薬剤は以下に示すいくつかの課題がある。

SPS 及び CPS は 1960 年代から使用されているものの、薬剤の有効性及び安全性を検討した前向き無作為化試験のデータが乏しい。また、腸管穿孔などの重篤な消化管障害のリスクがある（Larivee ら 2023）。さらに、SPS 及び CPS は患者の受容性が低く、アドヒアランスが悪い。患者受容性の向上のための製剤工夫が行われてきたが、飲みやすさは多様な個人的嗜好に依存し、しばしば患者による自主的な休薬が行われ、両薬剤の継続投与を難しくしている。日本のデータベース研究では治療中止までの中央値は 140 日であり、半年以内に半数以上の患者が高カリウム血症治療を中止していることが示された（Kashihara ら 2019）。また、99%以上の患者で添付文書の用法用量よりも低用量で使用されており、治療開始後の高カリウム血症の再発、RAASi 治療の中止などの臨床上の問題点も示唆された（Kashihara ら 2019）。

SZC は、5 g 中に 400 mg のナトリウムを含んでいるため、ナトリウム負荷の懸念がある。高カリウム血症を好発する CKD や心不全では、疾患管理のために診療ガイドラインで塩分摂取制限が推奨されており、その上限は 6 g/day と設定されている（CKD ガイドライン 2018、心不全ガイドライン 2017）。食塩 6 g をナトリウム量に換算すると 2,362 mg であり、導入治療による SZC 30 g（ナトリウム 2,400 mg 含有）投与や維持治療による SZC の長期投与でナトリウム負荷が CKD や心不全の疾患管理を難しくする可能性がある。SZC の添付文書では、浮腫及びうっ血性心不全の副作用リスクについて言及されている（SZC 添付文書）。米国の添付文書では、体液貯留が惹起される可能性があるため浮腫の発現に注意が必要であり、特に塩分摂取制限や体液過剰が起こりやすい患者（例えば心不全や腎臓病など）では注意が必要と記載されている（SZC 米国 label）。さらに、米国のデータベース研究では、本剤で治療した患者に比べて SZC で治療した患者で心不全による入院リスクが高かったことが報告されている（Zhuo ら 2022）。また、SPS 及び CPS は前向き無作為化試験のデータが不十分であるため直接的な比較は難しいものの、SZC の添付文書には 10%を超える発現頻度で低カリウム血症（血清カリウム値 3.5 mEq/L 未満）の副作用リスクが記載されており、低カリウム血症の発現頻度が比較的高い可能性がある（SZC 添付文書）。

以上より、有効性、安全性及び忍容性が確認されたナトリウムを含まない新たな高カリウム血症治療薬は、上記のアンメットメディカルニーズを満たすことが期待される。

1.5.3 開発の経緯

1.5.3.1 品質に関する試験の経緯

本剤の原薬であるパチロマーソルビテクスカルシウム（以下、本薬）の物理的化学的性質を解明し、規格及び試験方法を設定した。また、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験を実施し、本薬のリテスト期間を冷蔵（2～8°C）で [redacted] 箇月と設定した。

本薬を有効成分とする製剤を懸濁用散剤として開発し、規格及び試験方法を設定した。また、製剤の安定性試験として、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験を実施した。これまでに得られている安定性試験結果に基づき、本剤の有効期間は冷蔵（2～8°C）で 36 箇月と設定した。

本剤は長期的な使用が想定される薬剤であることから、患者の利便性を向上するために、患者が室温で管理することが許容できる期間を設定することを目的に、一定期間 2～8°C で保存した後 [redacted]°C で保存した場合の安定性を評価する安定性試験を実施した。なお、欧米では、[redacted] 安定性を評価し、25°C 未満で 3 箇月又は 6 箇月以内に使用することが認められている。安定性試験の結果に基づき、室温にて 3 箇月使用可能であるとした。

1.5.3.2　非臨床試験の経緯

1.5.3.2.1　薬理試験

本薬の効力を裏付ける試験として、ヒト消化管の一部を模倣した条件下でパチロマーカルシウムのカルシウムイオン交換及びカリウム結合能の程度を評価する *in vitro* 試験及び 3 つの動物モデル (正常腎機能ラット及びブタ、並びに慢性腎不全ラット) を用いた *in vivo* 試験を実施した。

効力を裏付ける試験の成績から、本薬の活性部分 (すなわち、パチロマーカルシウムのポリマーアニオン) は単純な *in vitro* のイオン性マトリックス内及び複雑な *in vivo* (生体内) 環境でカリウムと結合することが示された。本ポリマーの結合能を測定した *in vitro* 試験により、生理的な pH の普通の緩衝液で評価した際の実質的なカリウム結合 (8.7 mEq K^+/g ポリマー) が示された。これらの条件下では、本ポリマーの総結合能の 85%以上が陽イオン交換に利用可能であった。本ポリマーの作用機序を評価した動物モデルでは、ラット及びブタの両モデルにおいて糞便中カリウム排泄が増加し、高カリウム血症ラットにパチロマーカルシウムを処置すると、血清中カリウム量が正常な血清中カリウム量の範囲まで実質的に減少したことが示された。

パチロマーカルシウムの中枢神経系、呼吸器系、心血管系、胃腸管系への影響を調べるために実施された安全性薬理試験では、ラットでは 6 g/kg まで、イヌでは 3.5 g/kg までの投与量で、試験されたどの安全性パラメーターにも臨床的に意義のある有害事象は認められなかった。パチロマーカルシウムは胃重量 (内容物を含む) の増加を示したが、これは大量のポリマーを投与したために胃の中にパチロマーカルシウムが残留した結果であると考えられる。したがって、パチロマーカルシウムの胃排出に及ぼす影響は薬理作用ではなく、物理作用に起因する可能性があると推察された。本試験で使用した 3 及び 6 g/kg の用量は、本剤のヒトにおける最大推奨臨床用量 (25.2 g/日、ポリマーアニオン) の約 6 倍及び 12 倍である。

本薬は全身的に吸収されないため、副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験を実施しなかった。

以上により、本薬は大腸管腔内のカリウムを吸着し、糞便中のカリウム排泄を増加させることで体内からのカリウム除去と血清中カリウム量の低下をもたらすことが推察された。

1.5.3.2.2　薬物動態試験

本薬の非臨床薬物動態試験は、ラット及びイヌに ^{14}C で標識したパチロマーカルシウムを投与して、吸収、分布及び排泄を検討した。

ラット及びイヌにおける薬物動態試験によりパチロマーカルシウムポリマーが非吸収性で生物学的利用能を示さないことが明らかとなった。尿から回収された微量な放射能量は、放射性標識ポリマー中に存在する架橋形成に用いられなかった架橋剤の放射能量と同等であった。ラット定量的全身オートラジオグラフィーにより放射性標識体は消化管の外側に検出されな

かった。消化管通過中のパチロマーカルシウムビーズの物理的及び代謝的安定性は被験者の糞中からパチロマーカルシウムビーズを回収することで明らかにした。糞中から回収したビーズは 100 μm の球状の完全体で、この回収したポリマービーズに結合していた主な生理的陽イオン（Na^+、NH_4^+、K^+、Mg^{2+}、Ca^{2+}）の合計は消化管を通過していないビーズに結合しているカルシウムイオン量と同等であった。そのためパチロマーカルシウムは消化管通過中代謝を受けず、変化もしないと推察された。

本剤を服用する患者群で共通して使用される経口剤と本薬の潜在的な相互作用を検討するため、*in vitro* での薬物間相互作用試験を実施した。*in vitro* 試験において試験した 28 薬剤中 14 薬剤で相互作用が観察された。そのうち 12 薬剤については、ヒトにおける薬物相互作用試験を実施した（ 第 2.5.3.2 項参照 ）。

パチロマーカルシウム中に生じるフッ化カルシウムの吸収量について評価するため、ラットを用いた *in vivo* 試験を実施した結果、フッ化物投与量が類似する投与量においてパチロマーカルシウムの最高血漿中フッ化物濃度及び血漿中フッ化物濃度曲線下面積はパチロマーナトリウムのそれよりもそれぞれ 6 倍及び 4 倍低かったことが分かり、フッ化カルシウムはフッ化ナトリウムより低溶解性で低い吸収率であることが推察された。

1.5.3.2.3　毒性試験

本薬の安全性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験を実施した。ラット及びイヌにおける反復投与毒性試験の結果、本薬の忍容性は良好であり、最高用量が無毒性量に相当した。無毒性量は、パチロマーカルシウムとしてラットでは 5.0 g/kg/日を超える量であり、イヌでは 3.75 g/kg/日であった。本薬は、細菌を用いる復帰突然変異試験、染色体異常試験及びラットにおける小核試験のいずれにおいても陰性を示したことから、遺伝毒性を有さないと考えられた。ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験の結果、催奇形性は認められず、ラットにおける試験では雌雄いずれのラットの受胎能にも影響を及ぼさず、初期胚発生に対する影響も認められなかった。

本薬は非吸収性であり、39 週間までの反復投与毒性試験においても過形成性変化は認められず、遺伝毒性も認められなかった。また、投与可能な最大量の投与を行った場合においても、ラットの受胎能に影響を及ぼさず、ラット及びウサギにおいて催奇形性も認められなかった。そのため、がん原性試験及び出生前及び出生後の発生に関する試験は実施しなかった。

本薬の原薬中の 14 種類の不純物の毒性について、文献情報の全般調査、*in silico* 計算解析、及び Ames 試験によって評価した。評価結果に基づいて、原薬中不純物の同定、分類及び管理のための系統的で徹底したアプローチをとった。包括的な評価及び管理戦略に基づき、本薬の不純物プロファイルは十分理解され、管理されている（ 第 2.3.P.5.5 項及び第 2.6.6.8 項参照 ）。

1.5.3.3 臨床試験の経緯

国内での臨床試験は、海外の臨床試験を参考に、PMDA との対面助言を踏まえた上で、日本人高カリウム血症患者を対象とした 2 つの臨床試験 [ZG-801-01 (第 II 相試験・長期投与試験)、ZG-801-02 (第 III 相試験)] を実施した。[redacted]

[redacted]日本人健康成人を対象とした第 I 相試験は実施しなかった。

国内での臨床試験の経緯図を図 1.5-1 に示した。

試験項目	2018	2019	2020	2021	2022
第 II 相試験・長期投与試験 ZG-801-01		02 ◆———	———◆ 09		
第 III 相試験 ZG-801-02				07 ◆———	———◆ 11

図 1.5-1. 国内での臨床試験の経緯図

1.5.3.3.1 ZG-801-01 試験

第 II 相試験・長期投与試験として実施した ZG-801-01 試験では、以下の項目の検討または確認を目的とした。

- 用量反応性の確認及び開始用量の検討
- 短期及び長期投与時の有効性及び安全性の確認
- 透析患者での有効性及び安全性の確認

短期の有効性に関しては、本剤投与開始 1 週間後にプラセボに対する統計学的に有意な血清カリウム値の低下が認められた。最低用量である 8.4 g を開始用量とした 1 週間の治療でプラセボに対する有意差が認められた。16.8 g を開始用量とした 1 週間の治療は 8.4 g を開始用量とした場合と比較して統計学的に有意な血清カリウム値の低下が認められ、用量反応性が確認された。長期投与時の有効性に関しては、血清カリウム値に応じて 8.4 g～25.2 g の範囲で用量調整することで、1 年間の長期投与でも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。また、透析患者でも非透析患者と同様の有効性を示した。

安全性に関しては、8.4 g 又は 16.8 g を開始用量とした際の安全性及び忍容性に問題はなく、最大 25.2 g までの用量で 1 年間投与した際の安全性及び忍容性にも問題はなかった。8.4 g を開始用量とした場合、副作用リスクを低減できることが示唆された。また、透析患者についても安全性上の問題は認められなかった。

有効性、安全性などを総合的に考慮し、本剤の開始用量は原則 8.4 g とすることが妥当と考えた。一方、血清カリウム値が高い非透析患者では必要に応じて 16.8 g を開始用量とすることが有用である可能性が示唆された。

1.5.3.3.2　ZG-801-02 試験

第 III 相試験として実施した ZG-801-02 試験では、プラセボを対照に本剤の有効性を検証した。開始用量は ZG-801-01 試験結果に基づき 8.4 g に設定した。

ZG-801-02 試験では、非盲検下で実薬を 4～5 週間 (治療導入期) 投与し、基準を満たした患者に対して二重盲検下で実薬またはプラセボを 4 週間投与した (二重盲検期)。

治療導入期では、治療導入期開始 1 週後から血清カリウム値の低下を示して平均血清カリウム値は CKD 診療ガイドラインで推奨されている管理目標の 5.5 mEq/L 未満 (CKD ガイドライン 2018) となり、2 週後には平均血清カリウム値が正常範囲内となった。

二重盲検期では、実薬群では血清カリウム値の変化はほとんど認められず、プラセボ群で実薬群と比較して有意な血清カリウム値の上昇が認められ、本剤による血清カリウム値の低下作用が検証された。また、実薬群では二重盲検期を通じて平均血清カリウム値は正常範囲内に維持された。

1.5.4　本剤の特徴及び有用性

これまでに実施された試験結果から、以下のとおり本剤の良好なリスクベネフィットバランスが確認された。これらの根拠は第 2.5.6.2 項及び第 2.5.6.3 項に示した。

< **ベネフィット** >

- 疾患背景を問わず幅広い高カリウム血症患者に対して速やかな血清カリウム値低下作用を示し、長期投与による管理が可能な新たな治療選択肢として臨床的有用性が期待できる。
- 用量反応性を示すため、血清カリウム値に応じた用量選択により、個々の患者に適した血清カリウム値の管理が期待できる。
- 本剤を継続投与している間は、血清カリウム値が維持され高カリウム血症の再発リスクが低減されることが期待できる。
- 1 日 1 回投与であること、アップルジュース等で服用することが可能なことから、良好な服薬アドヒアランスが期待できる。
- RAASi を投与中の高カリウム血症患者に本剤を投与することで、血清カリウム値を管理することが可能であり RAASi 治療の継続が期待できる。
- 重篤な消化管障害やうっ血性心不全などの重篤な副作用リスクが認められていない、安全性プロファイルが良好な治療である。さらに、最低用量である 8.4 g を開始用量とする用法用量は最も少ない曝露量での治療を可能とし、低カリウム血症等の

副作用リスクを最小限にすることが期待でき、有効性及び安全性の両方の観点で優れた治療法である。

- ナトリウム負荷がないため、体液貯留しやすい患者 (例えば心不全、腎疾患など) に対して、理論上、浮腫や心血管イベント等のリスクを上げずに治療することができる。
- 本剤に含まれるカルシウムが、消化管内で食事に含まれるリンと結合してリンの吸収を抑制する可能性があり、血清リン値が高い高カリウム血症患者では血清カリウム値の低下とともに血清リン値も低下する可能性がある。

< リスク >

- 本剤投与に起因する死亡や重篤な副作用リスクは特定されなかった。比較的よく見られる有害事象は便秘であったが、いずれも非重篤で中等症以下、治療薬等による処置で管理可能であり、長期投与によりリスクは増加せず、腸管穿孔等の重篤な消化管障害のリスクは特定されなかった。8.4 g を開始用量とすることで発現リスクを低減できることが示唆された。
- 本剤の血清カリウム値低下作用が過度に発現した場合、低カリウム血症 (血清カリウム値 3.5 mEq/L 未満) が発現するリスクがある。開始用量を 8.4 g とすることで低カリウム血症の発現リスクを小さくできることが示唆された。低カリウム血症が発現した場合には本剤の用量を調整することで管理可能であると考えられる。
- 本剤に含まれるカルシウムイオン等により薬物間相互作用を示す可能性があり、同時に投与した経口剤の吸収率を低下させる可能性がある。3 時間投与間隔を空けることで吸収低下は回避可能である。

以上の特徴から、本剤は既存治療の課題を解決することが期待できる新たな治療選択肢になり得ると考える。

1.5.5 参考文献

CKD ガイドライン 2013

日本腎臓学会. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013.

CKD ガイドライン 2018

日本腎臓学会. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018.

ESC 心不全ガイドライン 2021

European Society of Cardiology. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021; 42(36): 3599-3726.

Kanda ら 2020

Kanda E, Kashihara N, Kohsaka S, Okami S, Yajima T. Clinical and Economic Burden of Hyperkalemia: A Nationwide Hospital-Based Cohort Study in Japan. Kidney Med. 2020; 2(6): 742-752.

Kashihara ら 2019

Kashihara N, Kohsaka S, Kanda E, Okami S, Yajima T. Hyperkalemia in Real-World Patients Under Continuous Medical Care in Japan. Kidney Int Rep. 2019; 4(9): 1248-1260.

Kohsaka ら 2021

Kohsaka S, Okami S, Kanda E, Kashihara N, Yajima T. Cardiovascular and Renal Outcomes Associated With Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease: A Hospital-Based Cohort Study. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. 2021; 5(2): 274-285.

Kovesdy ら 2007

Kovesdy CP, Regidor DL, Mehrotra R, Jing J, McAllister CJ, et al. Serum and dialysate potassium concentrations and survival in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2007; 2(5): 999-1007.

Larivee ら 2023

Larivée NL, Michaud JB, More KM, Wilson J, Tennankore KK. Hyperkalemia: Prevalence, Predictors and Emerging Treatments. Cardiol Ther. 2023; 12(1): 35-63.

Li ら 2016

Li L, Harrison SD, Cope MJ, Park C, Lee L, et al. Mechanism of Action and Pharmacology of Patiromer, a Nonabsorbed Cross-Linked Polymer That Lowers Serum Potassium Concentration in Patients With Hyperkalemia. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2016; 21(5): 456-465.

Miao ら 2011

Miao Y, Dobre D, Lambers Heerspink HJ, Brenner BM, Cooper ME, et al. Increased serum potassium affects renal outcomes: a post hoc analysis of the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. Diabetologia. 2011; 54(1): 44-50.

Palmer ら 2021

Palmer BF, Carrero JJ, Clegg DJ, Colbert GB, Emmett M, et al. Clinical Management of Hyperkalemia. Mayo Clin Proc. 2021; 96(3): 744-762.

Schaefer ら 2005
Schaefer TJ, Wolford RW. Disorders of potassium. Emerg Med Clin North Am. 2005; 23(3): 723-747.

SZC 添付文書
アストラゼネカ株式会社. ロケルマ®懸濁用散分包 5g/10g 添付文書. 2022 年 11 月改訂 (第 2 版)

SZC 米国 label
AstraZeneca. PRESCRIBING INFORMATION LOKELMA® (sodium zirconium cyclosilicate) for oral suspension. Reviced 2022 Sep.

Zhuo ら 2022
Zhuo M, Kim SC, Patorno E, Paik JM. Risk of Hospitalization for Heart Failure in Patients With Hyperkalemia Treated With Sodium Zirconium Cyclosilicate Versus Patiromer. J Card Fail. 2022; 28(9): 1414-1423.

ケイキサレートインタビューフォーム
鳥居薬品株式会社. 医薬品インタビューフォーム ケイキサレート®散、ケイキサレート®ドライシロップ 76%. 2022 年 5 月改訂 (第 7 版).

心不全ガイドライン 2017
日本循環器学会/日本心不全学会. 急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017 年改訂版). 2022 年 4 月 1 日更新

花房ら 2022
花房 規男、阿部 雅紀、常喜 信彦、星野 純一、和田 篤志ら. わが国の慢性透析療法の現況 (2021 年 12 月 31 日現在). 透析会誌. 2022; 55(12): 665-723.

日本透析医会 2022
日本透析医会. 2021 年度 血液透析患者実態調査報告書. 日本透析医会雑誌. 2022; 37(2)

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における使用状況

2015 年 10 月に米国にて承認されて以降、2024 年 5 月現在、EU を含む 41 の国と地域にて承認されている。主要国の承認状況の詳細を表 1.6.1-1 に示した。

表 1.6.1-1.　主要国の承認状況

国名	承認日
米国	2015 年 10 月 21 日
EU (独、仏を含む 27 ヵ国)	2017 年 7 月 19 日
英国	2017 年 7 月 19 日
カナダ	2018 年 10 月 3 日
オーストラリア	2017 年 12 月 5 日

1.6.2　主要国の添付文書

米国及び EU の添付文書の原文及び和訳版を以下に添付した。

1.6.3　企業中核データシート（CCDS）

企業中核データシート (CCDS) の原文を以下に添付した。

米国添付文書（PI）
－原文－

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use VELTASSA® safely and effectively. See full prescribing information for VELTASSA.

VELTASSA (patiromer) for oral suspension
Initial U.S. Approval: 2015

----------INDICATIONS AND USAGE----------

Veltassa is a potassium binder indicated for the treatment of hyperkalemia. (1)

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

---------- DOSAGE AND ADMINISTRATION ----------

- The recommended starting dose of Veltassa is 8.4 grams administered orally once daily. (2.2)
- Adjust dose by 8.4 grams daily as needed at one-week intervals to obtain desired serum potassium target range. (2.2)

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS ----------

- Powder: 8.4 grams, 16.8 grams and 25.2 grams patiromer packets. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

- Known hypersensitivity to Veltassa or any of its components. (4)

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------

- Worsening of Gastrointestinal Motility. (5.1)
- Hypomagnesemia. (5.2)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------

- Most common adverse reactions (incidence ≥ 2%) are constipation, hypomagnesemia, diarrhea, nausea, abdominal discomfort and flatulence. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Vifor Pharma, Inc. at 1-844-VELTASSA (1-844-835-8277) or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch.*

----------DRUG INTERACTIONS----------

- Take other orally administered drugs at least 3 hours before or 3 hours after Veltassa except those shown to not have a clinically important interaction. (2.1, 7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 03/2023

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 General Information
2.2 Recommended Dosing and Titration
2.3 Preparation of Veltassa
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Worsening of Gastrointestinal Motility
5.2 Hypomagnesemia
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Two-Part, Randomized Withdrawal Study
14.2 One-Year Study
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Stability and Storage
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

---

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

Veltassa is indicated for the treatment of hyperkalemia.

Limitation of Use: Veltassa should not be used as an emergency treatment for life-threatening hyperkalemia because of its delayed onset of action *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 General Information

Administer Veltassa at least 3 hours before or 3 hours after other oral medications except those shown to not have a clinically important interaction *[see Drug Interactions (7) and Clinical Pharmacology (12.3)].*

Do not heat Veltassa (e.g., microwave) or add to heated foods or liquids. Do not take Veltassa in its dry form.

2.2 Recommended Dosing and Titration

The recommended starting dose of Veltassa is 8.4 grams patiromer once daily. Monitor serum potassium and adjust the dose of Veltassa based on the serum potassium level and the desired target range. The dose may be increased or decreased, as necessary, to reach the desired serum potassium concentration, up to a maximum dose of 25.2 grams once daily. The dose can be up-titrated based on serum potassium level at 1-week or longer intervals, in increments of 8.4 grams.

2.3 Preparation of Veltassa

Prepare each dose immediately prior to administration.

Measure 1/3 cup of water. Pour half of the water into a glass, then add Veltassa and stir. Add the remaining half of the water and stir thoroughly. The powder will not dissolve and the mixture will look cloudy. Add more water to the mixture as needed for desired consistency.

Drink the mixture immediately. If powder remains in the glass after drinking, add more water, stir and drink immediately. Repeat as needed to ensure the entire dose is administered.

Other beverages, or soft foods (e.g., apple sauce, yogurt, pudding) can be used instead of water to prepare the mixture by following the same steps as described above.

The potassium content of liquids or soft foods used to prepare the mixture should be considered as part of the dietary recommendations on potassium intake for each individual patient.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Veltassa is an off-white to light-brown powder for oral suspension packaged in single-use packets containing 8.4 grams, 16.8 grams or 25.2 grams patiromer.

4 CONTRAINDICATIONS

Veltassa is contraindicated in patients with a history of a hypersensitivity reaction to Veltassa or any of its components *[see Adverse Reactions (6.1)].*

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Worsening of Gastrointestinal Motility

Avoid use of Veltassa in patients with severe constipation, bowel obstruction or impaction, including abnormal post-operative bowel motility disorders, because Veltassa may be ineffective and may worsen gastrointestinal conditions.

Patients with a history of bowel obstruction or major gastrointestinal surgery, severe gastrointestinal disorders, or swallowing disorders were not included in the clinical studies.

5.2 Hypomagnesemia

Veltassa binds to magnesium in the colon, which can lead to hypomagnesemia. In clinical studies, hypomagnesemia was reported as an adverse reaction in 5.3% of patients treated with Veltassa *[see Adverse Reactions (6.1)].* Monitor serum magnesium. Consider magnesium supplementation in patients who develop low serum magnesium levels on Veltassa.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reaction is discussed in greater detail elsewhere in the label:

- Hypomagnesemia *[see Warnings and Precautions (5.2)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of Veltassa cannot be directly compared to rates in the clinical trials of other drugs and may not reflect the rates observed in practice.

In the safety and efficacy clinical trials, 666 adult patients received at least one dose of Veltassa, including 219 exposed for at least 6 months and 149 exposed for at least one year.

Table 1 provides a summary of the most common adverse reactions (occurring in ≥ 2% of patients) in patients treated with Veltassa in these clinical trials. Most adverse reactions were mild to moderate. Constipation generally resolved during the course of treatment.

Table 1: Adverse Reactions Reported in ≥ 2% of Patients

Adverse Reactions	Patients treated with Veltassa (N=666)
Constipation	7.2%
Hypomagnesemia	5.3%
Diarrhea	4.8%
Nausea	2.3%
Abdominal discomfort	2.0%
Flatulence	2.0%

During the clinical studies, the most commonly reported adverse reactions leading to discontinuation of Veltassa were gastrointestinal adverse reactions (2.7%), including vomiting (0.8%), diarrhea (0.6%), constipation (0.5%) and flatulence (0.5%).

Mild to moderate hypersensitivity reactions were reported in 0.3% of patients treated with Veltassa in clinical trials. Reactions have included edema of the lips.

Laboratory Abnormalities

Approximately 4.7% of patients in clinical trials developed hypokalemia with a serum potassium value < 3.5 mEq/L.

Approximately 9% of patients in clinical trials developed hypomagnesemia with a serum magnesium value < 1.4 mg/dL.

7 DRUG INTERACTIONS

Veltassa has the potential to bind some oral co-administered medications, which could decrease their gastrointestinal absorption. Binding of Veltassa to other oral medications not listed in Table 3 below could cause decreased gastrointestinal absorption and loss of efficacy when taken close to the time Veltassa is administered. Administer other oral medications at least 3 hours before or 3 hours after Veltassa *[see Dosage and Administration (2.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.1 Clinically Important Interaction of Veltassa With Other Drugs

The *in-vitro* binding of the following drugs to patiromer was evaluated and potentially clinically significant binding was observed. Some drugs were subsequently tested *in-vivo* and significant reduction in systemic exposure was observed *[see Dosage and Administration (2.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Table 2. Clinically important drug interactions of Veltassa

Angiotensin II receptor blockers (ARB) *Telmisartan*	
Clinical Impact	Binding by Veltassa may reduce the systemic exposure and decrease the clinical efficacy resulting in inadequate control of hypertension.
Intervention	Separate administration by at least 3 hours from Veltassa.
β-adrenoceptor blockers (β-blocker) *Bisoprolol, carvedilol, nebivolol*	
Clinical Impact	Binding by Veltassa may reduce the systemic exposure and decrease the clinical efficacy resulting in inadequate control of hypertension.
Intervention	Separate administration by at least 3 hours from Veltassa.
Antibiotics *Ciprofloxacin*	
Clinical Impact	When co-administered, binding by Veltassa reduced the systemic exposure which may result in reduction in antibiotic efficacy. Systemic exposure was not affected when separated by 3 hours.
Intervention	Separate administration by at least 3 hours from Veltassa.
Anti-Parathyroid Agents and Thyroid Preparations *Levothyroxine*	
Clinical Impact	When co-administered, binding by Veltassa reduced the systemic exposure which may result in reduction in efficacy. Systemic exposure was not affected when separated by 3 hours.

Intervention	Separate administration by at least 3 hours from Veltassa.
Blood Glucose Lowering Drugs *Metformin*	
Clinical Impact	When co-administered, binding by Veltassa reduced the systemic exposure which may result in reduction in glycemic control. Systemic exposure was not affected when separated by 3 hours.
Intervention	Separate administration by at least 3 hours from Veltassa.
Immunosuppressants *Mycophenolate mofetil*	
Clinical Impact	Binding by Veltassa may reduce the systemic exposure and decrease the clinical efficacy.
Intervention	Separate administration by at least 3 hours from Veltassa.
Others *Quinidine, thiamine*	
Clinical Impact	Binding by Veltassa may reduce the systemic exposure and decrease the clinical efficacy.
Intervention	Separate administration by at least 3 hours from Veltassa.

7.2 No Observed Clinically Important Interaction of Veltassa with Other Drugs

The binding of the following drugs to patiromer was evaluated *[see Section Pharmacokinetics (12.3)]* and no clinically significant binding was observed. No separation of dosing is required for these drugs.

Table 3 No observed clinically important drug interactions of Veltassa

Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors *Benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril*
Angiotensin II receptor blockers (ARB) *Azilsartan, candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan*
β-adrenoceptor blockers (β-blocker) *Metoprolol*
Loop diuretics *Furosemide, bumetanide, torasemide*
Mineralocorticoid receptor antagonists (MRA) *Eplerenone, finerenone, spironolactone*
Neprilysin inhibitors *Sacubitril*
Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors *Canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin*
Antibiotics *Trimethoprim, amoxicillin, cephalexin*

Anticoagulants *Warfarin, apixaban, rivaroxaban*
Anti-parathyroid agents and Thyroid preparations *Cinacalcet*
Antithrombotic agents *Clopidogrel, acetylsalicylic acid*
Blood glucose lowering drugs *Glipizide*
Calcium channel blockers *Amlodipine, verapamil*
Immunosuppressants *Tacrolimus*
Others *Lithium, allopurinol, atorvastatin, digoxin, phenytoin, riboflavin, sevelamer*

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Veltassa is not absorbed systemically following oral administration and maternal use is not expected to result in fetal risk.

8.2 Lactation

Risk Summary

Veltassa is not absorbed systemically by the mother, so breastfeeding is not expected to result in risk to the infant.

8.4 Pediatric Use

Safety and efficacy in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the 666 patients treated with Veltassa in clinical studies, 59.8% were age 65 and over, and 19.8% were age 75 and over. No overall differences in effectiveness were observed between these patients and younger patients. Patients age 65 and older reported more gastrointestinal adverse reactions than younger patients.

8.6 Renal Impairment

Of the 666 patients treated with Veltassa in clinical studies, 93% had chronic kidney disease (CKD). No special dosing adjustments are needed for patients with renal impairment.

10 OVERDOSAGE

Doses of Veltassa in excess of 50.4 grams per day have not been tested. Excessive doses of Veltassa may result in hypokalemia. Restore serum potassium if hypokalemia occurs.

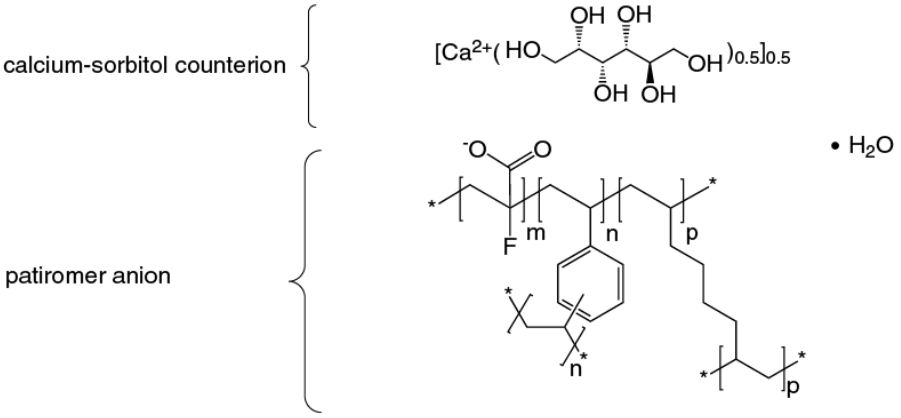
11 DESCRIPTION

Veltassa is a powder for suspension in water for oral administration. The active ingredient is patiromer sorbitex calcium which consists of the active moiety, patiromer, a non-absorbed potassium-binding polymer, and a calcium-sorbitol counterion. Each gram of patiromer is equivalent to a nominal amount of 2 grams of patiromer sorbitex calcium.

The chemical name for patiromer sorbitex calcium is cross-linked polymer of calcium 2-fluoroprop-2-enoate with diethenylbenzene and octa-1,7-diene, combination with D-glucitol.

Patiromer sorbitex calcium is an amorphous, free-flowing powder that is composed of individual spherical beads. Patiromer sorbitex calcium is insoluble in solvents such as water, 0.1 M HCl, n-heptane and methanol. The chemical structure of patiromer sorbitex calcium is presented in Figure 1.

Figure 1: Chemical Structure of Patiromer Sorbitex Calcium



m = number of 2-fluoro-2-propenoate groups m = 0.91

n, p = number of crosslinking groups n + p = 0.09

•H_2O = associated water

* = indicates an extended polymeric network

Each packet of Veltassa contains 8.4 grams, 16.8 grams or 25.2 grams of patiromer, the active moiety. The inactive ingredient is xanthan gum.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Veltassa is a non-absorbed, cation exchange polymer that contains a calcium-sorbitol counterion.

Veltassa increases fecal potassium excretion through binding of potassium in the lumen of the gastrointestinal tract. Binding of potassium reduces the concentration of free potassium in the gastrointestinal lumen, resulting in a reduction of serum potassium levels.

12.2 Pharmacodynamics

In a Phase 1 study in healthy adult subjects (6 to 8 subjects per group), Veltassa (0 grams to 50.4 grams per day) administered three times a day for 8 days caused a dose-dependent increase in fecal potassium excretion. A corresponding dose-dependent decrease in urinary potassium excretion with no change in serum potassium were also observed. Compared to placebo, Veltassa doses of 25.2 and 50.4 grams per day significantly decreased mean daily urinary potassium excretion.

In a Phase 1, open-label, multiple-dose crossover study in 12 healthy subjects, 25.2 grams of patiromer per day was administered orally as a once daily, twice daily or thrice daily regimen for 6 days in a randomly assigned order. A significant increase in mean daily fecal potassium excretion and concomitant decrease in mean daily urinary potassium excretion were observed during the treatment periods for all three dosing regimens. The mean increase in fecal potassium excretion ranged from 1283 to 1550 mg/day, and the mean decrease in urinary potassium excretion ranged from 1438 to 1534 mg/day across the three dosing regimens. No significant differences were observed among the dosing regimens with respect to mean daily fecal potassium and urinary potassium excretion. This was true for the overall comparison among the three dosing regimens, as well as for the pairwise comparisons.

In an open-label, uncontrolled study, 25 patients with hyperkalemia (mean baseline serum potassium of 5.9 mEq/L) and chronic kidney disease were given a controlled potassium diet for 3 days, followed by 16.8 grams patiromer daily (as divided doses) for 2 days while the controlled diet was continued. A statistically significant reduction in serum potassium (-0.2 mEq/L) was observed at 7 hours after the first dose. Serum potassium levels continued to decline during the 48-hour treatment period (-0.8 mEq/L at 48 hours after the first dose). Potassium levels remained stable for 24 hours after the last dose, then rose during the 4-day observation period following discontinuation of Veltassa.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

In radiolabeled ADME studies in rats and dogs, patiromer was not systemically absorbed and was excreted in the feces. Quantitative whole-body autoradiography analysis in rats demonstrated that radioactivity was limited to the gastrointestinal tract, with no detectable level of radioactivity in any other tissues or organs.

Effect of Food

Veltassa can be taken with or without food. In an open-label study, 114 patients with hyperkalemia were randomized to Veltassa once daily with food or without food. Serum potassium at the end of treatment, the change from baseline in serum potassium, and the mean dose of Veltassa were similar between groups.

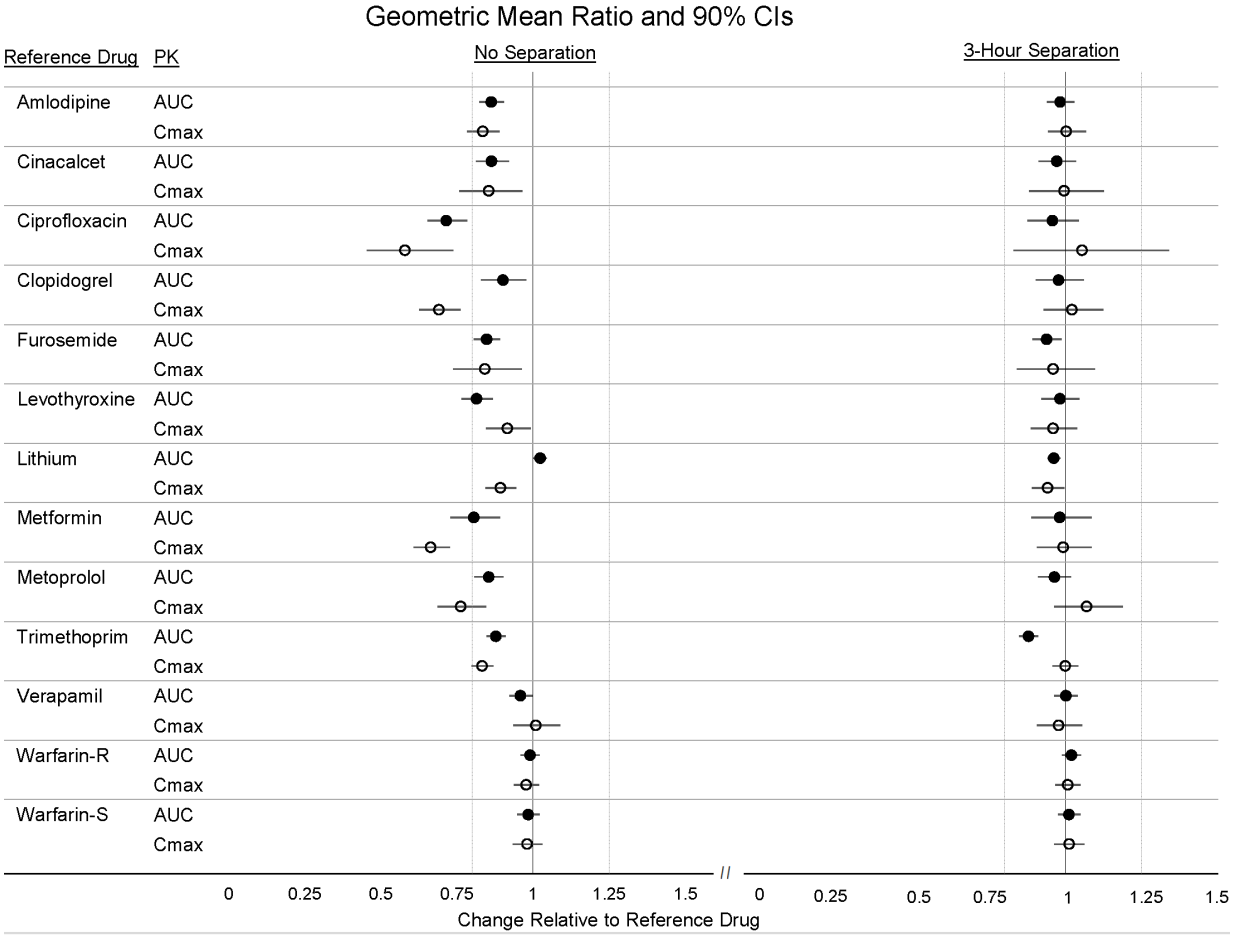
Drug Interactions

Veltassa has the potential to bind some oral co-administered medications, which could decrease their gastrointestinal absorption.

Fifty-six (56) drugs were tested *in-vitro* to determine the potential for interaction with Veltassa. [*see Drug Interactions (7)*]. For oral drug products not listed in Table 3, administration of patiromer should be separated by at least 3 hours as a precautionary measure.

Twelve (12) drugs that showed an *in-vitro* interaction were subsequently tested *in vivo*. These studies in healthy volunteers showed that Veltassa did not alter the systemic exposure of amlodipine, cinacalcet, clopidogrel, furosemide, lithium, metoprolol, trimethoprim, verapamil or warfarin when coadministered with Veltassa. Veltassa decreased the systemic exposure of coadministered ciprofloxacin, levothyroxine and metformin. However, there was no interaction when Veltassa and these drugs were taken 3 hours apart (Figure 2) *[see Drug Interactions (7)]*.

Figure 2: Effects of Veltassa on the Pharmacokinetic Exposures of Other Orally Administered Medications with No Dosing Separation and with a 3-Hour Separation



13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Patiromer was not genotoxic in the reverse mutation test (Ames assay), chromosome aberration or rat micronucleus assays.

Carcinogenicity studies have not been performed.

Patiromer did not impair the fertility in male or female rats at doses up to 10-fold the maximum recommended human dose (MRHD).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Two-Part, Randomized Withdrawal Study

The efficacy of Veltassa was demonstrated in a two-part, single-blind randomized withdrawal study that evaluated Veltassa in hyperkalemic patients with CKD on stable doses of at least one renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor (i.e., angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin II receptor blocker, or aldosterone antagonist).

In Part A, 243 patients were treated with Veltassa for 4 weeks. Patients with a baseline serum potassium of 5.1 mEq/L to < 5.5 mEq/L received a starting Veltassa dose of 8.4 grams patiromer per day (as a divided dose) and patients with a baseline serum potassium of 5.5 mEq/L to < 6.5 mEq/L received a starting Veltassa dose of 16.8 grams patiromer per day (as a divided dose). The dose of Veltassa was titrated, as needed, based on the serum potassium level, assessed starting on Day 3 and then at weekly visits (Weeks 1, 2 and 3) to the end of the 4-week treatment period, with the aim of maintaining serum potassium in the target range (3.8 mEq/L to < 5.1 mEq/L).

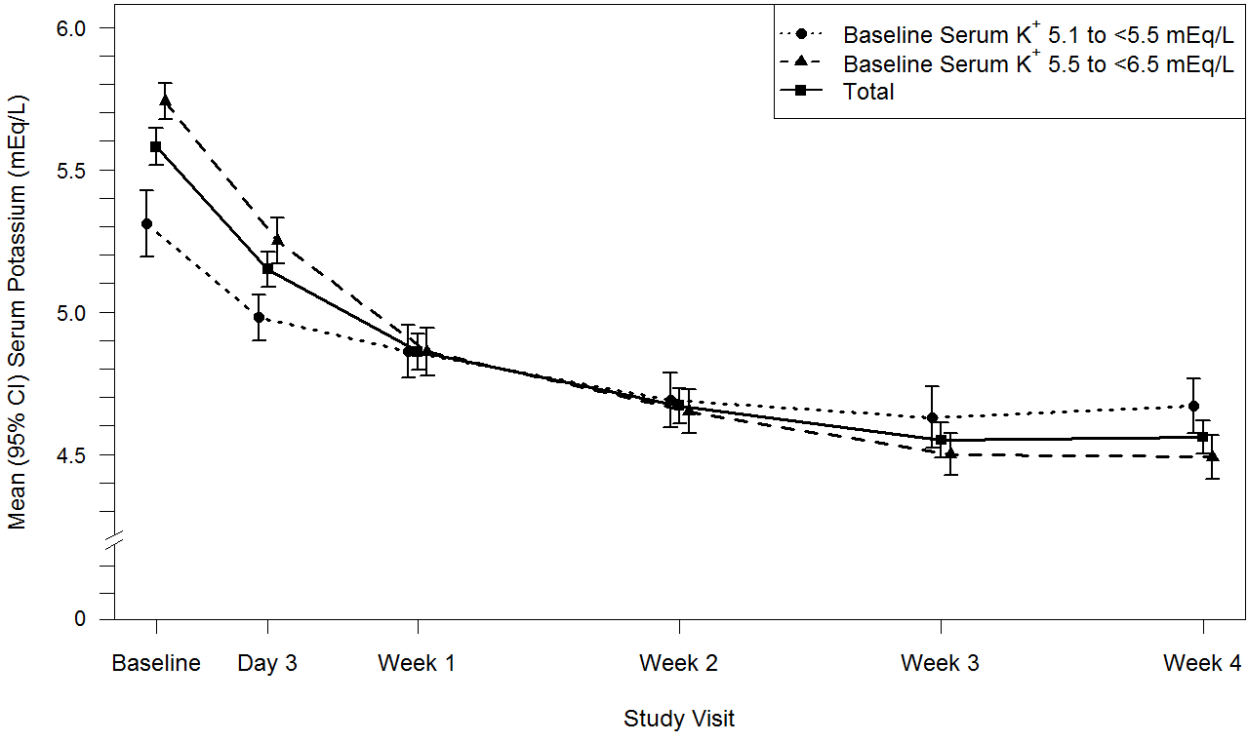
The mean age of patients was 64 years, 58% of patients were men, and 98% were Caucasian. Approximately 97% of patients had hypertension, 57% had type 2 diabetes, and 42% had heart failure.

Results for the Part A primary endpoint, the change in serum potassium from Baseline to Week 4, are summarized in Table 4. Mean serum potassium over time for the intent-to-treat population is displayed in Figure 3. For the Part A secondary endpoint, 76% (95% CI: 70%, 81%) of patients had a serum potassium in the target range of 3.8 mEq/L to < 5.1 mEq/L at Week 4. The mean daily doses of Veltassa were 13 grams and 21 grams in patients with serum potassium of 5.1 to < 5.5 mEq/L and 5.5 to < 6.5 mEq/L, respectively.

Table 4: Veltassa Treatment Phase (Part A): Primary Endpoint

	Baseline Potassium		**Overall Population (n=237)**
	5.1 to < 5.5 mEq/L (n=90)	**5.5 to < 6.5 mEq/L (n=147)**	
	Serum Potassium (mEq/L)		
Baseline, mean (SD)	5.31 (0.57)	5.74 (0.40)	5.58 (0.51)
Week 4 Change from Baseline, Mean ± SE (95% CI)	-0.65 ± 0.05 (-0.74, -0.55)	-1.23 ± 0.04 (-1.31, -1.16)	-1.01 ± 0.03 (-1.07, -0.95)
***p*-value**			< 0.001

Figure 3: Estimated Mean (95% CI) of Central Serum Potassium (mEq/L) Over Time



In Part B, 107 patients with a Part A baseline serum potassium of 5.5 mEq/L to < 6.5 mEq/L and whose serum potassium was in the target range (3.8 mEq/L to < 5.1 mEq/L) at Part A Week 4 and still receiving RAAS inhibitor medication were randomized to continue Veltassa or to receive placebo to evaluate the effect of withdrawing Veltassa on serum potassium. In patients randomized to Veltassa, the mean daily dose was 21 grams at the start of Part B and during Part B.

The Part B primary endpoint was the change in serum potassium from Part B baseline to the earliest visit at which the patient's serum potassium was first outside of the range of 3.8 to < 5.5 mEq/L, or to Part B Week 4 if the patient's serum potassium remained in the range. In Part B, serum potassium rose by 0.72 mEq/L in patients who were switched to placebo, versus no change in patients who remained on Veltassa. Results are summarized in Table 5.

Table 5: Randomized, Placebo-Controlled Withdrawal Phase (Part B): Primary Endpoint

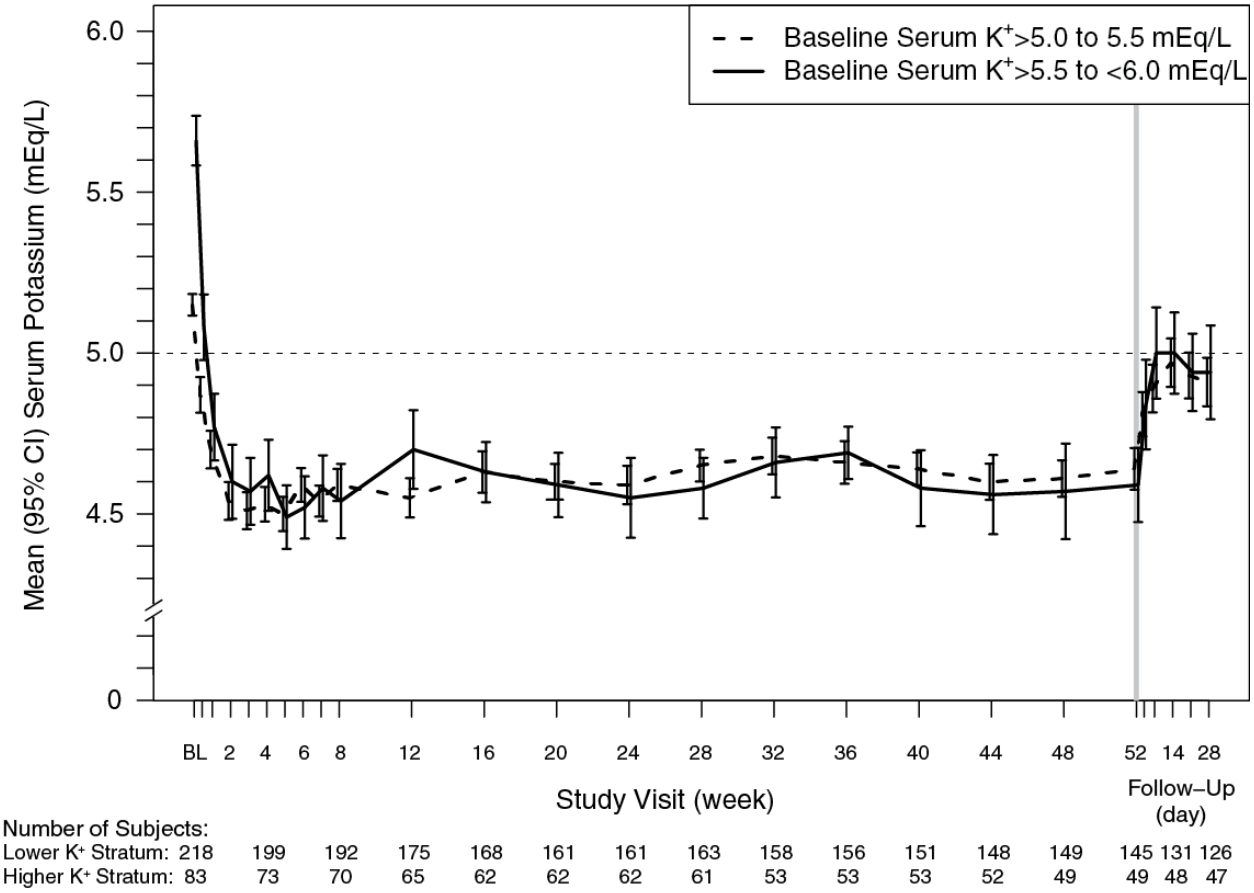
	Placebo (n=52)	**Veltassa (n=55)**	**Difference**	
			Estimate (95% CI)	***p*-value**
Estimated Median Change in Serum Potassium from Baseline (mEq/L)	0.72	0.00	0.72 (0.46, 0.99)	< 0.001

More placebo patients (91%; 95% CI: 83%, 99%) developed a serum potassium ≥ 5.1 mEq/L at any time during Part B than Veltassa patients (43%; 95% CI: 30%, 56%), $p < 0.001$. More placebo patients (60%; 95% CI: 47%, 74%) developed a serum potassium ≥ 5.5 mEq/L at any time during Part B than Veltassa patients (15%; 95% CI: 6%, 24%), $p < 0.001$.

14.2 One-Year Study

The effect of treatment with Veltassa for up to 52 weeks was evaluated in an open-label study of 304 hyperkalemic patients with CKD and type 2 diabetes mellitus on RAAS inhibitor therapy. Figure 4 shows that the treatment effect on serum potassium was maintained during continued therapy. In patients with a baseline serum potassium of > 5.0 to 5.5 mEq/L who received an initial dose of 8.4 grams patiromer per day (as a divided dose), the mean daily dose was 14 grams; in those with a baseline serum potassium of > 5.5 to < 6.0 mEq/L who received an initial dose of 16.8 grams patiromer per day (as a divided dose), the mean daily dose was 20 grams during the entire study.

Figure 4: Mean (95% CI) Serum Potassium over Time



16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

Veltassa is supplied as a powder for oral suspension formulated with xanthan gum. Veltassa is packaged in single-use packets containing 8.4 grams, 16.8 grams or 25.2 grams patiromer as follows:

Veltassa (grams)	Carton of 4 Packets	Carton of 30 Packets
8.4	NDC 53436-084-04	NDC 53436-084-30
16.8	-	NDC 53436-168-30
25.2	-	NDC 53436-252-30

16.2 Stability and Storage

Veltassa should be stored in the refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F).

If stored at room temperature (25°C ± 2°C [77°F ± 4°F]), Veltassa must be used within 3 months of being taken out of the refrigerator. For either storage condition, do not use Veltassa after the expiration date printed on the packet.

Avoid exposure to excessive heat above 40°C (104°F).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Drug Interactions

Advise patients who are taking other oral medication that separation of dosing of Veltassa by at least 3 hours (before or after) may be needed except those shown to not have a clinically important interaction in table 3 above. *[see Drug Interactions (7)].*

Dosing Recommendations

Inform patients to take Veltassa as directed and adhere to their prescribed diets.

Inform patients that Veltassa should not be heated (e.g., microwaved) or added to heated foods or liquids and should not be taken in its dry form.

Manufactured for:

Vifor Pharma, Inc.
Redwood City, CA 94063

Version 09; 23 March 2023

米国添付文書（PI）

―翻訳―

添付文書の重要事項

本重要事項は、VELTASSA®を安全かつ効果的に使用するために必要な情報をすべて記載しているわけではない。VELTASSA の添付文書全文を参照すること。

VELTASSA (パチロマー) 経口懸濁用

米国における初回承認 : 2015 年

効能・効果

VELTASSA は高カリウム血症の治療に適応のあるカリウム結合剤である。 (1)

使用の制限

VELTASSA は作用発現が遅いため、生命を脅かす高カリウム血症の救急処置として使用すべきではない。 (1)

用法及び用量

- VELTASSA の推奨開始用量は 8.4 g を 1 日 1 回経口投与である。 (2.2)
- 必要に応じて 1 週間間隔で 1 日 8.4 g ずつ増減し、血清カリウム値の目標範囲を維持する。 (2.2)

剤型・含量

- 粉末 : 1 袋にパチロマーとして 8.4 g、16.8 g、25.2 g を含有する。 (3)

禁忌

- VELTASSA 又は添加物のいずれかに過敏症のある患者に使用しないこと。 (4)

警告及び使用上の注意

- 消化管運動の悪化 (5.1)
- 低マグネシウム血症 (5.2)

副作用

主な副作用 (発現割合 2%以上) は、便秘、低マグネシウム血症、下痢、悪心、腹部不快感及び鼓腸である。 (6.1)

副作用が疑われる事象が発現した場合は、Vifor Pharma, Inc. [1-844-VELTASSA (1-844 835-8277)] 又は FDA (1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch) に連絡すること。

薬物相互作用

- 臨床的に重要な相互作用がないことが示されている薬剤を除く内服薬は VELTASSA の服用から前後 3 時間以上空けて服用すること。 (2.1、7)

患者カウンセリング情報については 17 項を参照すること。

改訂 : 2023 年 3 月

添付文書全文 : 目次

1　効能・効果
2　用法・用量
2.1 一般情報
2.2 推奨用量および用量調整
2.3 VELTASSA の調製
3　剤型・含量
4　禁忌
5　警告及び使用上の注意
5.1 消化管運動の悪化
5.2 低マグネシウム血症
6　副作用
6.1 臨床試験
7　薬物相互作用
7.1 VELTASSA と他の薬剤との臨床的に重要な相互作用
7.2 VELTASSA と臨床的に重要な相互作用が認められなかった薬剤
8　特定の集団への投与
8.1 妊娠
8.2 授乳
8.4 小児への投与
8.5 高齢者への投与
8.6 腎機能障害
10　過量投与
11　組成・性状
12　臨床薬理
12.1　作用機序
12.2　薬力学
12.3　薬物動態
13　非臨床毒性試験
13.1　がん原性、変異原性、受胎能障害
14　臨床試験
14.1　2 パート構成の無作為化中止試験
14.2　1 年間の長期投与試験
16　供給 / 保管及び取扱い方法
16.1　供給方法
16.2　安定性及び保存
17　患者カウンセリング情報

*添付文書から省略した項目は記載していない。

添付文書全文

1　効能・効果

VELTASSA は高カリウム血症の治療を適応とする。

使用の制限：VELTASSA は作用発現が遅いため、生命を脅かす高カリウム血症の緊急治療として使用すべきではない。［ 臨床薬理（12.2）の項参照 ］

2　用法・用量

2.1 一般情報

臨床的に重要な相互作用がないことが示されている薬剤を除く内服薬と前後 3 時間以上空けて VELTASSA を投与すること。［ 薬物相互作用（7）及び臨床薬理（12.3）の項参照 ］

VELTASSA を加熱したり（マイクロウェーブなど）、加熱した食品や液体に加えたりしない。VELTASSA を乾燥した状態で服用しない。

2.2 推奨用量及び用量調整

VELTASSA の推奨初回投与量は 1 日 1 回 8.4 g である。血清カリウム値をモニターし、血清カリウム値と目標範囲に基づいて VELTASSA の用量を調節する。必要に応じて増減し、望ましい血清カリウム値に到達するようにする。最高用量は 1 日 1 回 25.2 g までとする。用量は、血清カリウム値に基づいて 1 週間以上の間隔をあけて 8.4 g ずつ増量することができる。

2.3 VELTASSA の調製

服用直前に各服用量を準備する。

コップ 1/3 杯の水分を測る。水の半分をコップに入れ、VELTASSA を加えて攪拌する。残りの半分の水を加えてよく攪拌する。粉末が溶けず、混濁して見える。必要に応じて水を追加する。

直ちに懸濁液を飲む。飲んだ後もコップの中に粉末が残っている場合は、さらに水を加えて、直ちに攪拌して飲む。必要に応じて反復し、全量を確実に服用する。

水の代わりに他の飲料、又は軟らかい食物（例：リンゴソース、ヨーグルト、プディング）を用いて、上記と同じ手順に従うことで調製することが可能である。

調製に用いる液体又は軟らかい食品のカリウム含有量は、個々の患者が食事で摂取するカリウム量に関する注意事項の一部として考慮すべきである。

3　剤型・含量

VELTASSA はオフホワイト ~ 淡褐色の経口懸濁剤で、パチロマー8.4 g、16.8 g 又は 25.2 g を含有する使い捨ての包装物である。

4　禁忌

VELTASSA 又は添加物のいずれかに対する過敏症の既往がある患者への使用を禁じる。[副作用 (6.1) を参照]

5 警告及び使用上の注意

5.1 消化管運動の悪化

VELTASSA の効果がなくなり、胃腸の状態を悪化させるおそれがあるため、術後の腸管運動障害の異常を含む重度の便秘、腸閉塞又は嵌頓のある患者への VELTASSA の使用は避けること。

なお、腸閉塞の既往又は消化管の大手術の既往、重度の消化管障害、嚥下障害のある患者は臨床試験の対象としなかった。

5.2 低マグネシウム血症

VELTASSA は結腸内のマグネシウムに結合し、低マグネシウム血症を引き起こすおそれがある。臨床試験において、VELTASSA を投与した患者の 5.3%に副作用として低マグネシウム血症が報告されている。 [副作用 (6.1) の項参照]

血清マグネシウム値をモニタリングし、VELTASSA により血清マグネシウム値が低い患者には、マグネシウム補給を考慮する。

6 副作用

以下の副作用については、本添付文書の別項でより詳細に考察している。

- 低マグネシウム血症 [警告及び使用上の注意 (5.2) の項参照]

6.1 臨床試験

臨床試験は様々な条件下で実施されているため、VELTASSA の臨床試験で認められた副作用発現率を他の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、実臨床での発現率を反映していない可能性がある。

安全性及び有効性の臨床試験では、666 例の成人患者に VELTASSA を少なくとも 1 回投与し、そのうち 219 例には少なくとも 6 ヵ月間、149 例には少なくとも 1 年間曝露した。

表 1 に、これらの臨床試験で VELTASSA による治療を受けた患者に最もよくみられた副作用 (患者の 2%以上で発現) の要約を示す。副作用の大部分は軽度から中等度であった。便秘は一般に治療経過中に回復した。

表 1 : 2%以上の患者で報告された副作用

副作用	VELTASSA 群 (N = 666)
便秘	7.2%
低マグネシウム血症	5.3%
下痢	4.8%
悪心	2.3%
腹部不快感	2.0%
鼓腸	2.0%

臨床試験中、VELTASSA の投与中止に至った主な副作用は、嘔吐 (0.8%)、下痢 (0.6%)、便秘 (0.5%)、鼓腸 (0.5%) 等の消化器系副作用 (2.7%) であった。

臨床試験において、VELTASSA による治療を受けた患者の 0.3%で軽度から中等度の過敏症が報告された。過敏症には口唇の浮腫が含まれていた。

臨床検査値異常

臨床試験の患者の約 4.7%が、血清カリウム値が 3.5 mEq/L 未満の低カリウム血症を発症した。

臨床試験の患者の約 9%が、血清マグネシウム値が 1.4 mg/dL 未満の低マグネシウム血症を発症した。

7 薬物相互作用

VELTASSA は一部の内服薬と結合し、消化管吸収を低下させる可能性がある。

表 3 に記載されていない内服薬については、VELTASSA の服用時間の付近で服用する場合、VELTASSA がこれらの内服薬に結合し、消化管での吸収低下及び有効性の喪失を引き起こすおそれがある。したがって、表 3 に記載されていない内服薬は、VELTASSA と前後 3 時間以上空けて投与すること。 [用法・用量 (2.1) 及び臨床薬理 (12.3) の項参照]

7.1 VELTASSA と他の薬剤との臨床的に重要な相互作用

以下の表 2 に列記した薬剤とパチロマーの結合を *in vitro* で評価したところ、潜在的に、臨床上重要な結合が認められた。その後、一部の薬剤を *in vivo* で評価したところ、全身曝露量の大幅な減少が認められた。 [用法・用量 (2.1) 及び臨床薬理 (12.3) の項参照]

表 2 : VELTASSA との臨床的に重要な相互作用

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) テルミサルタン	
臨床的影響	VELTASSA との結合により全身曝露量の低下及び有効性の低下を引き起こす恐れがあり、高血圧のコントロールが不十分となる可能性がある。
治療介入	VELTASSA と前後 3 時間以上空けて投与すること。
β-アドレナリン受容体遮断薬 (β 遮断薬) ビソプロロール、カルベジロール、ネビボロール	
臨床的影響	VELTASSA との結合により全身曝露量の低下及び有効性の低下を引き起こす恐れがあり、高血圧のコントロールが不十分となる可能性がある。
治療介入	VELTASSA と前後 3 時間以上空けて投与すること。
抗生物質 シプロフロキサシン	
臨床的影響	併用投与時、VELTASSA との結合により全身曝露量が低下したため、有効性が低下するおそれがある。VELTASSA の服用から 3 時間空けた際には、全身曝露量は影響を受けなかった。
治療介入	VELTASSA と前後 3 時間以上空けて投与すること。
抗副甲状腺剤及び甲状腺製剤 レボチロキシン	
臨床的影響	併用投与時、VELTASSA との結合により全身曝露量が低下したため、有効性が低下するおそれがある。VELTASSA の服用から 3 時間空けた際には、全身曝露量は影響を受けなかった。
治療介入	VELTASSA と前後 3 時間以上空けて投与すること。
血糖降下薬 メトホルミン	
臨床的影響	併用投与時、VELTASSA との結合により全身曝露量が低下したため、有効性が低下するおそれがある。VELTASSA の服用から 3 時間空けた際には、全身曝露量は影響を受けなかった。
治療介入	VELTASSA と前後 3 時間以上空けて投与すること。
免疫抑制剤 ミコフェノール酸モフェチル	
臨床的影響	VELTASSA との結合により全身曝露量の低下及び有効性の低下を引き起こす恐れがある。
治療介入	VELTASSA と前後 3 時間以上空けて投与すること。
その他 キニジン、チアミン	

臨床的影響	VELTASSA との結合により全身曝露量の低下及び有効性の低下を引き起こす恐れがある。
治療介入	VELTASSA と前後 3 時間以上空けて投与すること。

7.2 VELTASSA と臨床的に重要な相互作用が認められなかった薬剤

表 3 に列記した薬剤とパチロマーの結合を評価したところ、臨床的に重要な結合は認められなかった。これらの薬剤は VELTASSA と投与間隔を空ける必要はない。

表 3 : VELTASSA と臨床的に重要な相互作用が認められなかった薬剤

アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬 ベナゼプリル、カプトプリル、イルベサルタン、フォシノプリル、リシノプリル、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、トランドラプリル
アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) アジルサルタン、カンデサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタン、バルサルタン
β-アドレナリン受容体遮断薬 (β 遮断薬) メトプロロール
ループ利尿薬 フロセミド、ブメタニド、トラセミド
ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (MRA) エプレレノン、フィネレノン、スピロノラクトン
ネプリライシン阻害薬 サクビトリル
ナトリウムグルコース共輸送体-2 (SGLT-2) 阻害薬 カナグリフロジン、ダパグリフロジン、エンパグリフロジン
抗生物質 トリメトプリム、アモキシシリン、セファレキシン
抗凝固薬 ワルファリン、アピキサバン、リバロキサバン
抗副甲状腺剤及び甲状腺製剤 シナカルセト
抗血栓薬 クロピドグレル、アセチルサリチル酸
血糖降下薬 グリピジド
カルシウムチャネル遮断薬

アムロジピン、ベラパミル
免疫抑制剤 タクロリムス
その他 リチウム、アロプリノール、アトルバスタチン、ジゴキシン、フェニトイン、リボフラビン、セベラマー

8　特定の集団への投与

8.1 妊娠

リスクの要約

VELTASSA は全身に吸収されないため、母体への使用は胎児へのリスクをもたらさないと予想される。

8.2 授乳

リスクの要約

VELTASSA は母親から全身に吸収されないため、授乳によって乳児にリスクが生じることは予測されない。

8.4 小児への投与

小児に対する安全性及び有効性は確立していない。

8.5 高齢者への投与

臨床試験で VELTASSA を投与した 666 例のうち、59.8%が 65 歳以上、19.8%が 75 歳以上であった。これらの患者と若年患者との間に有効性の全体的な差は観察されなかった。65 歳以上の患者は、より若い患者よりも胃腸の副作用報告が多かった。

8.6 腎機能障害

臨床試験で VELTASSA による治療を受けた患者 666 人のうち、93%が慢性腎臓病（CKD）であった。腎機能障害患者に対する特別な投与量調節は必要ない。

10　過量投与

1 日当たり 50.4 g を超える VELTASSA の用量は試験されていない。VELTASSA の過量投与は低カリウム血症を引き起こすおそれがある。低カリウム血症が生じた場合は、血清カリウム値を回復させること。

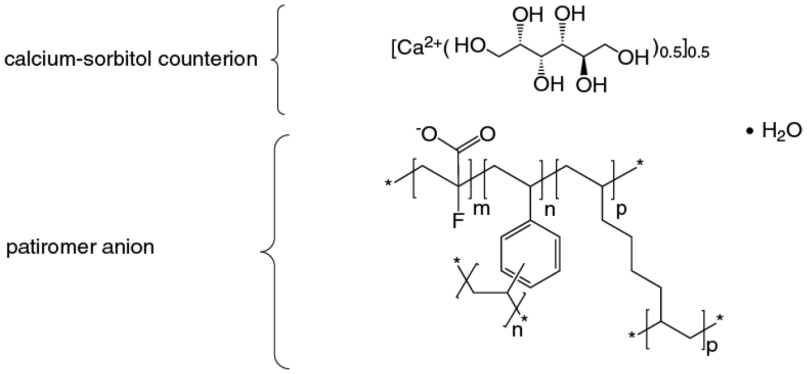
11　組成・性状

VELTASSA は経口投与用に水に懸濁する粉末である。有効成分は、活性部分、パチロマー、非吸収性カリウム結合重合体、及びカルシウムソルビトール対イオンからなるパチロマーソルビテクスカルシウムである。1 g のパチロマーは 2 g のパチロマーソルビテクスカルシウムに相当する。

パチロマーソルビテクスカルシウムの化学名は cross-linked polymer of calcium 2-fluoroprop-2-enoate with diethenylbenzene and octa-1,7-diene, combination with D-glucitol である。

パチロマーソルビテクスカルシウムは、個々の球形ビーズから構成される非晶質の自由流動性粉末である。パチロマーソルビテクスカルシウムは、水分、0.1 M 塩酸、n-ヘプタン、メタノールなどの溶媒に不溶である。パチロマーソルビテクスカルシウムの化学構造を図 1 に示す。

図 1 : パチロマーソルビテクスカルシウムの化学構造



m = number of 2-fluoro-2-propenoate groups　　m = 0.91
n, p = number of crosslinking groups　　n + p = 0.09
•H_2O = associated water
* = indicates an extended polymeric network

VELTASSA の各パケットは、活性部分である 8.4 g、16.8 g 又は 25.2 g のパチロマーを含有する。不活性成分はキサンタンガムである。

12　臨床薬理

12.1　作用機序

VELTASSA は、カルシウム-ソルビトール対イオンを含む非吸収性の陽イオン交換ポリマーである。

VELTASSA は、消化管内腔のカリウムの結合を介して、糞便中のカリウム排泄量を増加させる。カリウムが結合すると、消化管内腔の遊離カリウム濃度が低下し、その結果、血清カリウム値が低下する。

12.2　薬力学

健康成人 (各群 6 ~ 8 例) を対象とした第 I 相試験において、VELTASSA (0 g ~ 50.4 g/day) を 1 日 3 回 8 日間投与したところ、用量依存的な糞中カリウム排泄量の増加が認められた。尿中カリウム排泄量の用量依存的な低下が認められ、血清カリウム値に変化は認められなかった。1 日当たり 25.2 g 及び 50.4 g の VELTASSA の投与は、プラセボと比較して、1 日平均尿中カリウム排泄量を有意に減少させた。

健康被験者 12 例を対象とした第 I 相非盲検反復投与クロスオーバー試験において、パチロマーとして 1 日 25.2 g を 1 日 1 回、1 日 2 回又は 1 日 3 回、無作為に割り付けられた順序で 6 日間経口投与した。3 種類の投与法すべてにおいて、投与期間中に 1 日平均糞中カリウム排泄量の有意な増加とそれに伴う 1 日平均尿中カリウム排泄量の低下が認められた。糞中カリウム排泄量の増加量 (平均値) は 1283 ~ 1550 mg/day であり、尿中カリウム排泄量の減少量 (平均値) は 3 種類の投与法で 1438 ~ 1534 mg/day であった。1 日平均糞中カリウム及び尿中カリウム排泄量に関して、投与法間で有意差は認められなかった。このことは、3 種類の投与法間の全体的な比較、ならびに対比較についても当てはまった。

非盲検非対照試験において、高カリウム血症 (ベースラインの血清カリウム平均値が 5.9 mEq/L) 及び慢性腎臓病患者 25 例を対象に、カリウムを管理した食事を 3 日間摂取した後、管理食を継続しながら、パチロマー16.8 g を 1 日 1 回 (分割投与として) 2 日間投与した。血清カリウムの統計学的に有意な低下 (-0.2 mEq/L) が初回投与後 7 時間で認められた。48 時間の投与期間中、血清カリウム値は低下し続けた (初回投与後 48 時間で-0.8 mEq/L) 。血清カリウム値は VELTASSA の最終投与後 24 時間は安定していたが、投与中止後 4 日間の観察期間中に上昇した。

12.3 薬物動態

吸収

ラット及びイヌを用いた放射性標識 ADME 試験において、パチロマーは全身吸収されず、糞中に排泄された。ラットを用いた定量的全身オートラジオグラフィー分析では、放射能は消化管に限られており、他の組織や臓器には検出可能なレベルの放射能は認められなかった。

食事の影響

VELTASSA は食事の有無に関わらず服用可能である。非盲検試験では、高カリウム血症の患者 114 例を、食事の有無にかかわらず 1 日 1 回、VELTASSA に無作為に割り付けた。投与終了時の血清カリウム値、血清カリウム値のベースラインからの変化量、及び VELTASSA の平均投与量は群間で同様であった。

薬物相互作用

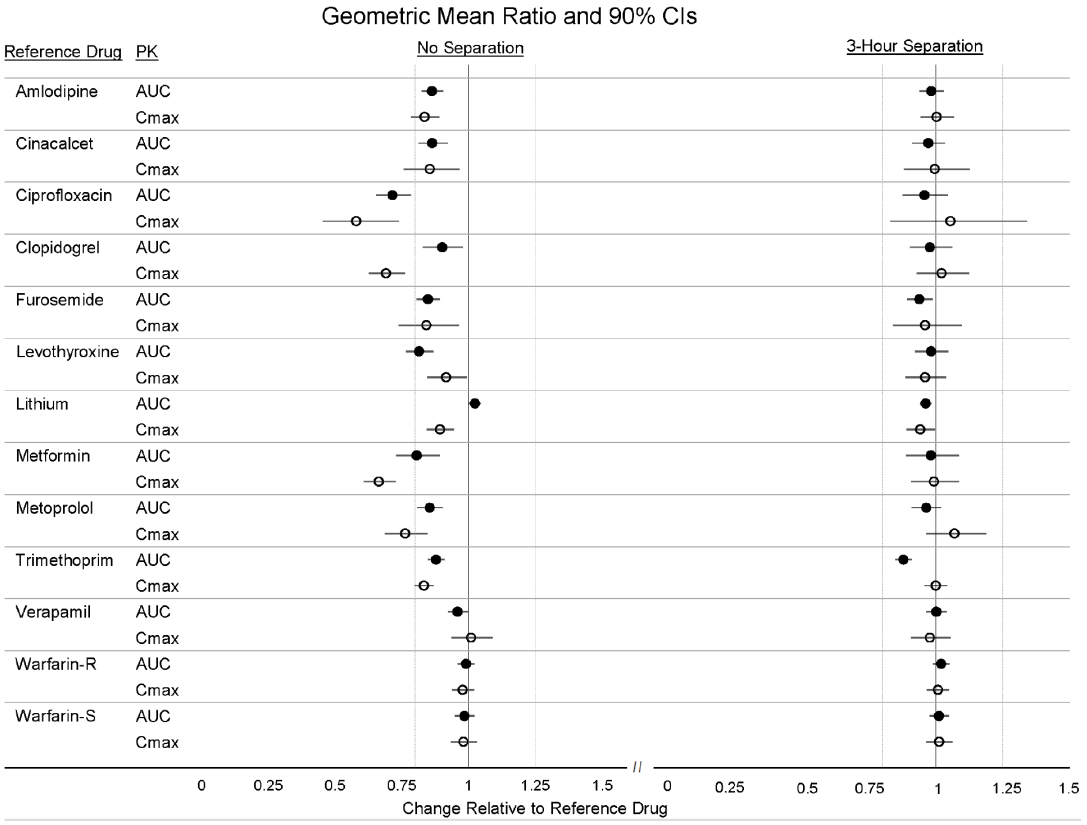
VELTASSA は一部の内服薬と結合し、消化管吸収を低下させる可能性がある。

56 種類の薬剤を *in vitro* で試験し、VELTASSA との相互作用の可能性を調べた。 [薬物相互作用 (7) を参照]

7.薬物相互作用の表 3 で示した内服薬以外の薬剤については、予防措置としてパチロマーと前後 3 時間以上空ける必要がある。

in vitro 下で相互作用を示した 12 種の薬剤については、その後 *in vivo* で試験を行った。健康被験者を対象としたこれらの試験では、VELTASSA と併用投与した場合、VELTASSA はアムロジピン、シナカルセト、クロピドグレル、フロセミド、リチウム、メトプロロール、トリメトプリム、ベラパミル及びワルファリンの全身曝露量に変化を及ぼさなかった。一方で、シプロフロキサシン、レボチロキシン及びメトホルミンの全身曝露を減少させた。しかし、VELTASSA とこれら 3 種の薬剤を 3 時間間隔で服用した場合、相互作用は認められなかった (図 2) 。 [薬物相互作用 (7) の項参照]

図 2 ： 他の経口投与薬剤の薬物動態学的曝露に及ぼす VELTASSA の影響 (投与間隔なし / 3 時間間隔)



13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

パチロマーは復帰突然変異試験 (Ames 試験) 、染色体異常試験又はラット小核試験において遺伝毒性を示さなかった。

がん原性試験は実施されていない。

パチロマーは、ヒト推奨最高投与量（MRHD）の10倍までの用量で、雌雄ラットの生殖能力を損なわなかった。

14 臨床試験

14.1 2パート構成の無作為化中止試験

VELTASSAの有効性は、少なくとも1種類のレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害薬（すなわち、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、又はアルドステロン拮抗薬；RAASi）を安定用量で服用しているCKDの高カリウム血症患者を対象に評価した2パート構成の単盲検無作為化中止試験において示された。

パートAでは、243例にVELTASSAを4週間投与した。ベースラインの血清カリウム値が5.1 mEq/L以上5.5 mEq/L未満の患者には、VELTASSAの開始用量として1日8.4 gのパチロマーを分割投与し、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未満の患者には、VELTASSAの開始用量として1日16.8 gのパチロマーを分割投与した。

3日目以降、週毎の訪問（週1回、2回及び3回）から4週間の治療期間終了までの間、必要に応じて血清カリウム値に基づき用量調整を行い、目標範囲（3.8 mEq/L以上5.1 mEq/L未満）に血清カリウム値を維持することを目的とした。

患者の平均年齢は64歳で、患者の58%が男性、98%が白人であった。患者の約97%が高血圧、57%が2型糖尿病、42%が心不全であった。

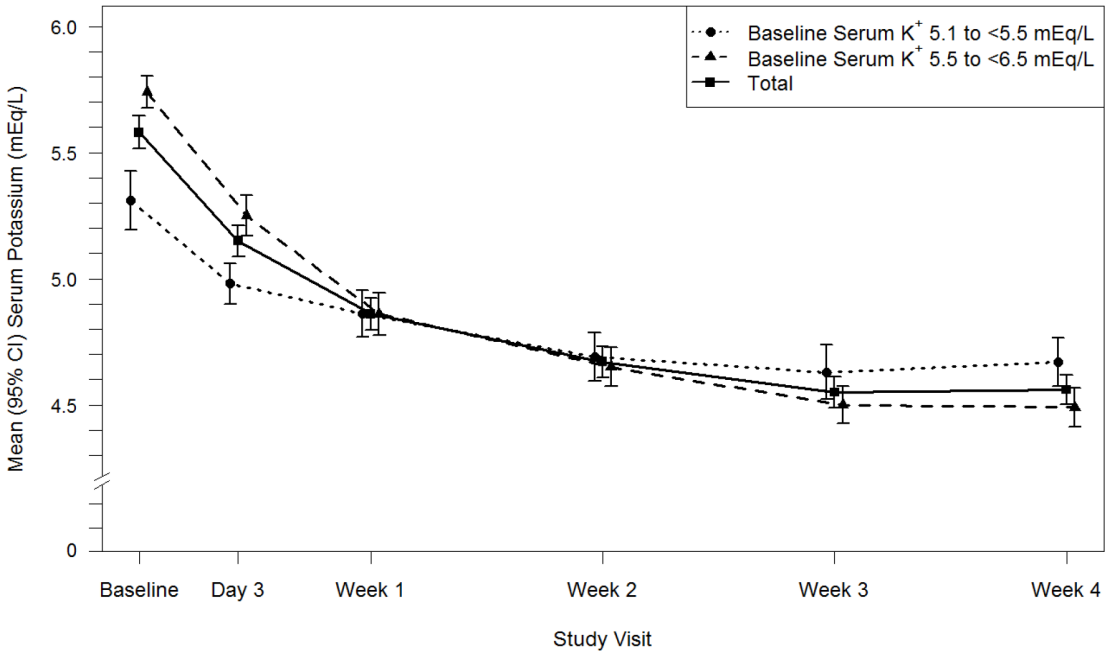
パートAの主要評価項目であるベースラインから4週間時までの血清カリウム値の変化量の結果を表4に示す。また、intent-to-treat解析集団の平均血清カリウム値の推移を図3に示す。パートAの副次評価項目である「投与4週時に目標範囲である3.8 mEq/L以上5.1 mEq/L未満の血清カリウム値を示した患者の割合」は、76%（95%信頼区間：70%、81%）であった。

VELTASSAの1日平均投与量は、血清カリウムが5.1 mEq/L以上5.5 mEq/L未満、5.5 mEq/L以上6.5 mEq/L未満の患者でそれぞれ13 gと21 gであった。

表4：VELTASSA 治療期（パートA）：主要評価項目

	ベースラインの血清カリウム値		
	5.1 mEq/L以上 5.5 mEq/L未満 (n = 90)	5.5 mEq/L以上 6.5 mEq/L未満 (n = 147)	すべての患者 (n = 237)
	血清カリウム値（mEq/L）		
ベースライン 平均値（標準偏差）	5.31 (0.57)	5.74 (0.40)	5.58 (0.51)
投与4週時のベースラインからの変化 平均値±標準誤差（95%信頼区間）	-0.65±0.05 (-0.74, -0.55)	-1.23±0.04 (-1.31, -1.16)	-1.01±0.03 (-1.07, -0.95)
p値			< 0.001

図 3：中央検査機関にて測定した血清カリウム値（ mEq/L ）の推定平均値（ 95%信頼区間 ）の推移



パート B では、パート A のベースライン時の血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上 6.5 mEq/L 未満で、パート A の 4 週時に血清カリウム値が目標範囲（ 3.8 mEq/L 以上 5.1 mEq/L 未満 ）にあり、RAASi の投薬を継続している患者 107 例を、VELTASSA の継続投与群又はプラセボ投与群に無作為に割り付け、VELTASSA の中止が血清カリウム値に及ぼす影響を評価した。VELTASSA に無作為に割り付けられた患者では、パート B の開始時及びパート B 中の 1 日平均投与量は 21 g であった。

パート B の主要評価項目は、パート B のベースラインから、患者の血清カリウム値が最初に 3.8 mEq/L 以上 5.5 mEq/L 未満の範囲外であった来院時までの血清カリウム値の変化量、又は患者の血清カリウム値が範囲内のままであった場合はパート B の 4 週時までの変化量とした。

パート B では、プラセボに切り替えた患者では血清カリウム値が 0.72 mEq/L 上昇したのに対し、VELTASSA 投与を継続した患者では変化が認められなかった。結果を表 5 に要約する。

表 5：無作為化プラセボ対照中止期（ パート B ）：主要評価項目

	プラセボ（ n = 52 ）	Veltassa（ n = 55 ）	差異	
			推定値（ 95%信頼区間 ）	p 値
血清カリウム値のベースラインからの変化量の推定中央値（ mEq/L ）	0.72	0.00	0.72（ 0.46, 0.99 ）	< 0.001

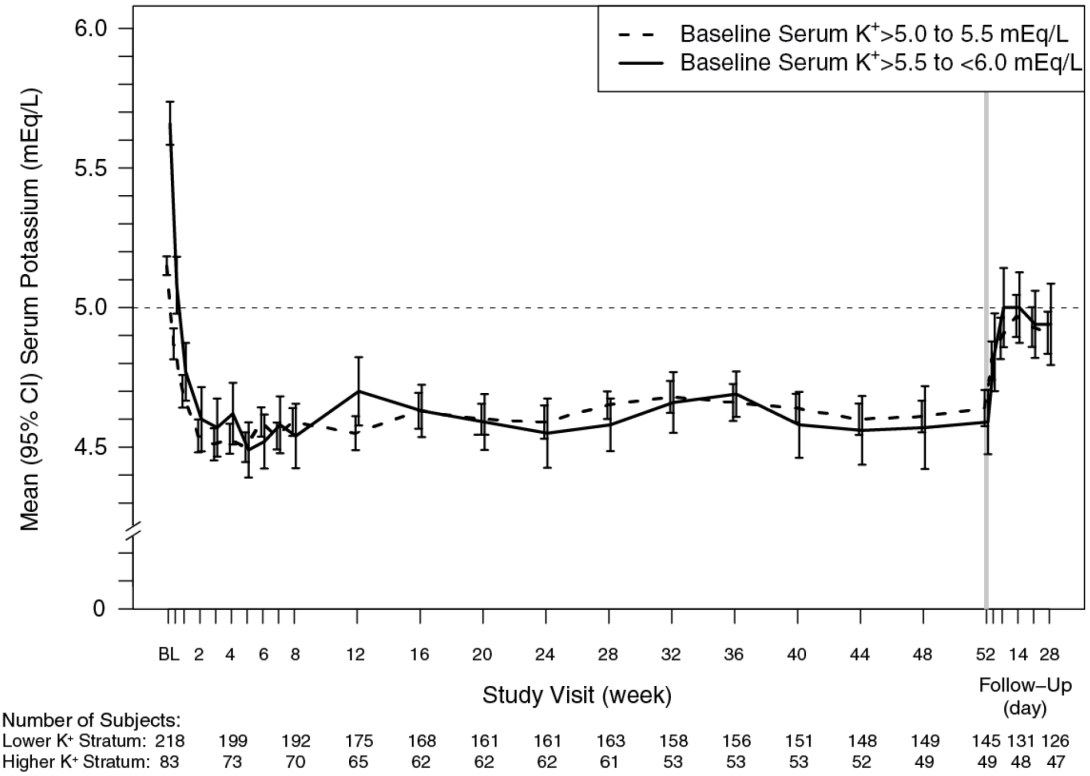
パート B のいずれかの時期に血清カリウム値が 5.1 mEq/L 以上となった患者は、プラセボ群（91% ; 95%信頼区間 : 83%、99%）が VELTASSA 群（43% ; 95%信頼区間 : 30%、56%）より多かった（$p < 0.001$）。パート B のいずれかの時期に血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上となった患者は、プラセボ群（60% ; 95%信頼区間 : 47%、74%）の方が VELTASSA 群（15% ; 95%信頼区間 : 6%、24%）よりも多かった（$p < 0.001$）。

14.2 1 年間の長期投与試験

CKD 及び 2 型糖尿病を有する高カリウム血症患者 304 例を対象とした非盲検試験において、VELTASSA を最大 52 週間投与したときの RAASi 療法に対する効果が検討された。

図 4 では治療継続中の血清カリウム値に対する治療効果が維持されたことを示している。ベースラインの血清カリウム値が 5.0 mEq/L 超 5.5 mEq/L 以下で 1 日当たり 8.4 g のパチロマーの初回投与を受けた患者（分割投与として）では、1 日平均投与量は 14 g であった。ベースラインの血清カリウム値が 5.5 mEq/L 超 6.0 mEq/L 以下で 1 日当たり 16.8 g のパチロマーの初回投与を受けた患者（分割投与として）では、全試験期間中の 1 日平均投与量は 20 g であった。

図 4 : 平均血清カリウム値の推移（95%信頼区間）



16.1 供給方法

VELTASSA は、キサンタンガムを配合した経口懸濁剤の粉末として供給される。VELTASSA は、8.4 g、16.8 g、又は 25.2 g のパチロマーが入った単回投与用の袋で以下のように包装されている。

VELTASSA (g)	4 包のカートン	30 包のカートン
8.4	NDC 53436-084-04	NDC 53436-084-30
16.8	-	NDC 53436-168-30
25.2	-	NDC 53436-252-30

16.2　安定性及び保存

VELTASSA は、2℃ ～8℃ (36°F～46°F) で冷蔵庫に保管する。

室温 (25℃±2℃ [77°F±4°F]) で保存する場合は、VELTASSA を冷蔵庫から取り出してから 3 ヵ月以内に使用しなければならない。どちらの保管条件の場合も、袋に印字された有効期限の後は、VELTASSA を使用しないこと。

40℃ (104°F) を超える過度の熱にさらさないようにする。

17　患者カウンセリング情報

薬物相互作用

他の内服薬を服用している患者には、上記表 3 にて臨床的に重要な相互作用なないことが示されている薬剤を除き、VELTASSA の服用と前後 3 時間以上空けるよう指導すること。[薬物相互作用 (7) の項参照]

推奨用量

VELTASSA を指示通りに服用し、管理された食事を遵守するよう患者に指示する。

VELTASSA は加熱したり (マイクロウェーブなど) 、加熱した食品や液体に加えたりせず、また乾燥した状態で服用しないよう患者に伝えること。

製造販売元 :

Vifor Pharma, Inc. Redwood City, CA 94063

Version 09 ; 2023 年 3 月 23 日

欧州連合における製品情報概要（SmPC）
－原文－

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Veltassa 8.4 g powder for oral suspension
Veltassa 16.8 g powder for oral suspension
Veltassa 25.2 g powder for oral suspension

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Veltassa 8.4 g powder for oral suspension
Each sachet contains 8.4 g patiromer (as patiromer sorbitex calcium).

Veltassa 16.8 g powder for oral suspension
Each sachet contains 16.8 g patiromer (as patiromer sorbitex calcium).

Veltassa 25.2 g powder for oral suspension
Each sachet contains 25.2 g patiromer (as patiromer sorbitex calcium).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for oral suspension.
Off white to light brown powder, with occasional white particles.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Veltassa is indicated for the treatment of hyperkalaemia in adults.

4.2 Posology and method of administration

Posology

The recommended starting dose is 8.4 g patiromer once daily.

The daily dose may be adjusted in intervals of one week or longer, based on the serum potassium level and the desired target range. The daily dose may be increased or decreased by 8.4 g as necessary to reach the desired target range, up to a maximum dose of 25.2 g daily. If serum potassium falls below the desired range, the dose should be reduced or discontinued.

If a dose is missed, the missed dose should be taken as soon as possible on the same day. The missed dose should not be taken with the next dose.

Administration of Veltassa should be separated by 3 hours from other oral medicinal products (see section 4.5).

The onset of action of Veltassa occurs 4 – 7 hours after administration. It should not replace emergency treatment for life threatening hyperkalaemia.

Special populations
Elderly population (≥65 years of age)
No special dose and administration guidelines are recommended for this population.

Patients on dialysis
There is limited data on the use of Veltassa in patients on dialysis. No special dose and administration guidelines were applied to these patients in clinical studies.

Paediatric population
The safety and efficacy of Veltassa in children aged under 18 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Oral use.

Veltassa should be mixed with water and stirred to a suspension of uniform consistency, according to the following steps:

The complete dose should be poured into a glass containing approximately 40 mL of water, then stirred. Another approximately 40 mL of water should be added, and the suspension stirred again thoroughly. The powder will not dissolve. More water may be added to the mixture as needed for desired consistency.

The mixture should be taken within 1 hour of initial suspension. If powder remains in the glass after drinking, more water should be added and the suspension stirred and taken immediately. This may be repeated as needed to ensure the entire dose is administered.

The following liquids or soft foods can be used instead of water to prepare the mixture by following the same steps as described above: apple juice, cranberry juice, pineapple juice, orange juice, grape juice, pear juice, apricot nectar, peach nectar, yoghurt, milk, thickener (for example: cornstarch), apple sauce, vanilla and chocolate pudding.

The potassium content of liquids or soft foods used to prepare the mixture should be considered as part of the dietary recommendations on potassium intake for each individual patient.

In general, cranberry juice intake should be limited to moderate amounts (for example less than 400 mL per day) due to its potential interaction with other medicinal products.

Veltassa can be taken with or without food. It should not be heated (e.g. microwaved) or added to heated foods or liquids. It should not be taken in its dry form.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Low Magnesium

In clinical studies, serum magnesium values <1.4 mg/dL (0.58 mmol/L) occurred in 9% of patients treated with patiromer. Mean decreases in serum magnesium were 0.17 mg/dL (0.070 mmol/L) or less. Serum magnesium should be monitored for at least 1 month after initiating treatment, and magnesium supplementation considered in patients who develop low serum magnesium levels.

Gastrointestinal Disorders

Patients with a history of bowel obstruction or major gastrointestinal surgery, severe gastrointestinal disorders, or swallowing disorders were not included in the clinical studies. Gastrointestinal ischaemia, necrosis and/or intestinal perforation have been reported with other potassium binders. The benefits and risks of administering patiromer should be carefully evaluated in patients with current or history of severe gastrointestinal disorders, before and during treatment.

Discontinuing patiromer

When discontinuing patiromer, serum potassium levels may rise, especially if renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitor treatment is continued. Patients should be instructed not to discontinue therapy without consulting their physicians. Increases in serum potassium may occur as early as 2 days after the last patiromer dose.

Serum potassium levels

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

Limitations of the clinical data

Patients with end-stage renal disease (ESRD)
Patiromer has been studied only in a limited number of patients with estimated glomerular filtration rate (eGFR) <15 mL/min/1.73 m² and patients receiving dialysis treatment.

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

Long term exposure
Clinical trials with patiromer have not included exposure longer than one year.

Information about sorbitol

Veltassa contains sorbitol as part of the counterion complex. The sorbitol content is approximately 4 g (10.4 kcal) per 8.4 g of patiromer. Patients with hereditary fructose intolerance (HFI) should not take this medicinal product.

Information about calcium

Veltassa contains calcium as part of the counterion complex. Calcium is partially released some of which may be absorbed (see section 5.1). The benefits and risks of administering this medicinal product should be carefully evaluated in patients at risk of hypercalcaemia.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effect of patiromer on other medicinal products

Patiromer has the potential to bind some oral co administered medicinal products, which could decrease their gastrointestinal absorption. Increased bioavailability of co administrated drugs was not observed in the conducted drug drug interaction studies. As patiromer is not absorbed or metabolised by the body, there are limited effects on the function of other medicinal products.

As precautionary measure, and based on the data summarised below, administration of patiromer should therefore be separated by at least 3 hours from other oral medicinal products.

In vivo studies:

Concomitant administration of patiromer did not affect the bioavailability as measured by the area under the curve (AUC) of amlodipine, cinacalcet, clopidogrel, furosemide, lithium, metoprolol, trimethoprim, verapamil and warfarin. For these medicinal products no separation is needed. Concomitant administration of patiromer showed reduced bioavailability of ciprofloxacin, levothyroxine and metformin. However, there was no interaction when patiromer and these medicinal products were taken 3 hours apart.

In vitro studies:

In vitro studies have shown no potential interaction of patiromer with the following active substances: allopurinol, amoxicillin, apixaban, acetylsalicylic acid, atorvastatin, azilsartan, benazepril, bumetanide, canagliflozin, candesartan, captopril, cephalexin, dapagliflozin, digoxin, empagliflozin, enalapril, eplerenone, finerenone, fosinopril, glipizide, irbesartan, lisinopril, losartan, olmesartan, perindopril, phenytoin, quinapril, ramipril, riboflavin, rivaroxaban, sacubitril, sevelamer, spironolactone, tacrolimus, torasemide, trandolapril, and valsartan.

In vitro studies have shown potential interaction of patiromer with bisoprolol, carvedilol, mycophenolate mofetil, nebivolol, quinidine, and telmisartan.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data from the use of patiromer in pregnant women.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3).

As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of patiromer during pregnancy.

Breast feeding

No effects on the breast fed newborn/infant are anticipated since the systemic exposure of the breast-feeding woman to patiromer is negligible. A decision must be made whether to discontinue breast feeding or to discontinue/abstain from patiromer therapy taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

There are no data on the effect of patiromer on fertility in humans. Animal studies showed no effects on reproductive function or fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

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

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The majority of the adverse reactions (ARs) reported from trials were gastrointestinal disorders, with the most frequently reported ARs being constipation (6.2%), diarrhoea (3%), abdominal pain (2.9%), flatulence (1.8%) and hypomagnesaemia (5.3%). Gastrointestinal disorder reactions were generally

mild to moderate in nature, did not appear to be dose related, generally resolved spontaneously or with treatment, and none were reported as serious. Hypomagnesaemia was mild to moderate, with no patient developing a serum magnesium level <1 mg/dL (0.4 mmol/L).

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are listed below by system organ class and by frequency. Frequencies are defined as: very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10) and uncommon (≥1/1,000 to <1/100), rare (≥1/10,000 to <1/1,000), very rare (<1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

MedDRA system organ class	Common	Uncommon
Metabolism and nutrition disorders	Hypomagnesaemia	
Gastrointestinal disorders	Constipation Diarrhoea Abdominal pain Flatulence	Nausea Vomiting

Reporting of suspected adverse reactions

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

4.9 Overdose

Since excessive doses of Veltassa may result in hypokalaemia, serum potassium levels should be monitored. Patiromer is excreted after approximately 24 to 48 hours, based on average gastrointestinal transit time. If it is determined that medical intervention is required, appropriate measures to restore serum potassium may be considered.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs for treatment of hyperkalaemia and hyperphosphataemia. ATC code: V03AE09

Mechanism of action

Patiromer is a non-absorbed, cation exchange polymer that contains a calcium-sorbitol complex as a counterion.

Patiromer increases faecal potassium excretion through binding of potassium in the lumen of the gastrointestinal tract. Binding of potassium reduces the concentration of free potassium in the gastrointestinal lumen, resulting in a reduction of serum potassium levels.

Pharmacodynamic effects

In healthy adult subjects, patiromer caused a dose dependent increase in faecal potassium excretion, and a corresponding decrease in urinary potassium excretion with no change in serum potassium.

25.2 g of patiromer, administered once daily for 6 days, resulted in a mean increase in faecal potassium excretion of 1,283 mg/day, and a mean decrease in urinary potassium excretion of 1,438 mg/day. Daily urinary calcium excretion increased from baseline by 53 mg/day.

In an open label study to assess the time to onset of action, a statistically significant reduction in serum potassium in hyperkalaemic patients was observed at 7 hours after the first dose. Following discontinuation of patiromer, potassium levels remained stable for 24 hours after the last dose, then rose again during a 4-day observation period.

Clinical efficacy and safety

The safety and efficacy of patiromer were demonstrated in a two-part, single blind randomised withdrawal study that evaluated this treatment in hyperkalaemic patients with chronic kidney disease (CKD) on stable doses of at least one RAAS inhibitor (i.e. angiotensin converting enzyme inhibitor [ACEI], angiotensin II receptor blocker [ARB] or aldosterone antagonist [AA]).

In Part A, 243 patients were treated with patiromer for 4 weeks. Patients with a baseline serum potassium of 5.1 mEq/L to <5.5 mEq/L (mmol/L) received a starting dose of 8.4 g patiromer per day (as a divided dose) and patients with a baseline serum potassium of 5.5 mEq/L to <6.5 mEq/L received a starting dose of 16.8 g patiromer per day (as a divided dose). The dose was titrated, as needed, based on the serum potassium level, assessed starting on Day 3 and then at weekly visits to the end of the 4 week treatment period, with the aim of maintaining serum potassium in the target range (3.8 mEq/L to <5.1 mEq/L). The mean daily doses of patiromer were 13 g and 21 g in patients with serum potassium of 5.1 to <5.5 mEq/L and 5.5 to <6.5 mEq/L, respectively.

The mean age of patients was 64 years (54% aged 65 and over, 17% aged 75 and over), 58% of patients were men, and 98% were Caucasian. Approximately 97% of patients had hypertension, 57% had type 2 diabetes, and 42% had heart failure.

Mean serum potassium levels and change in serum potassium from Part A Baseline to Part A Week 4 is shown in Table 1. For the Part A secondary outcome, 76% (95% CI: 70%, 81%) of patients had a serum potassium in the target range of 3.8 mEq/L to <5.1 mEq/L at Part A Week 4.

Table 1: Patiromer treatment phase (Part A): primary endpoint

	Baseline potassium		Overall population (n=237)
	5.1 to <5.5 mEq/L (n=90)	5.5 to <6.5 mEq/L (n=147)	
	Serum potassium (mEq/L)		
Baseline, mean (SD)	5.31 (0.57)	5.74 (0.40)	5.58 (0.51)
Week 4 change from baseline, mean ± SE (95% CI)	−0.65 ± 0.05 (−0.74, −0.55)	−1.23 ± 0.04 (−1.31, −1.16)	−1.01 ± 0.03 (−1.07, −0.95)
p value			<0.001

In Part B, 107 patients with a Part A baseline serum potassium of 5.5 mEq/L to <6.5 mEq/L and whose serum potassium was in the target range (3.8 mEq/L to <5.1 mEq/L) at Part A Week 4 and still receiving RAAS inhibitor treatment were randomised to continue patiromer or to receive placebo for 8 weeks to evaluate the effect of withdrawing patiromer on serum potassium. In patients randomised to patiromer, the mean daily dose was 21 g at the start of Part B and during Part B.

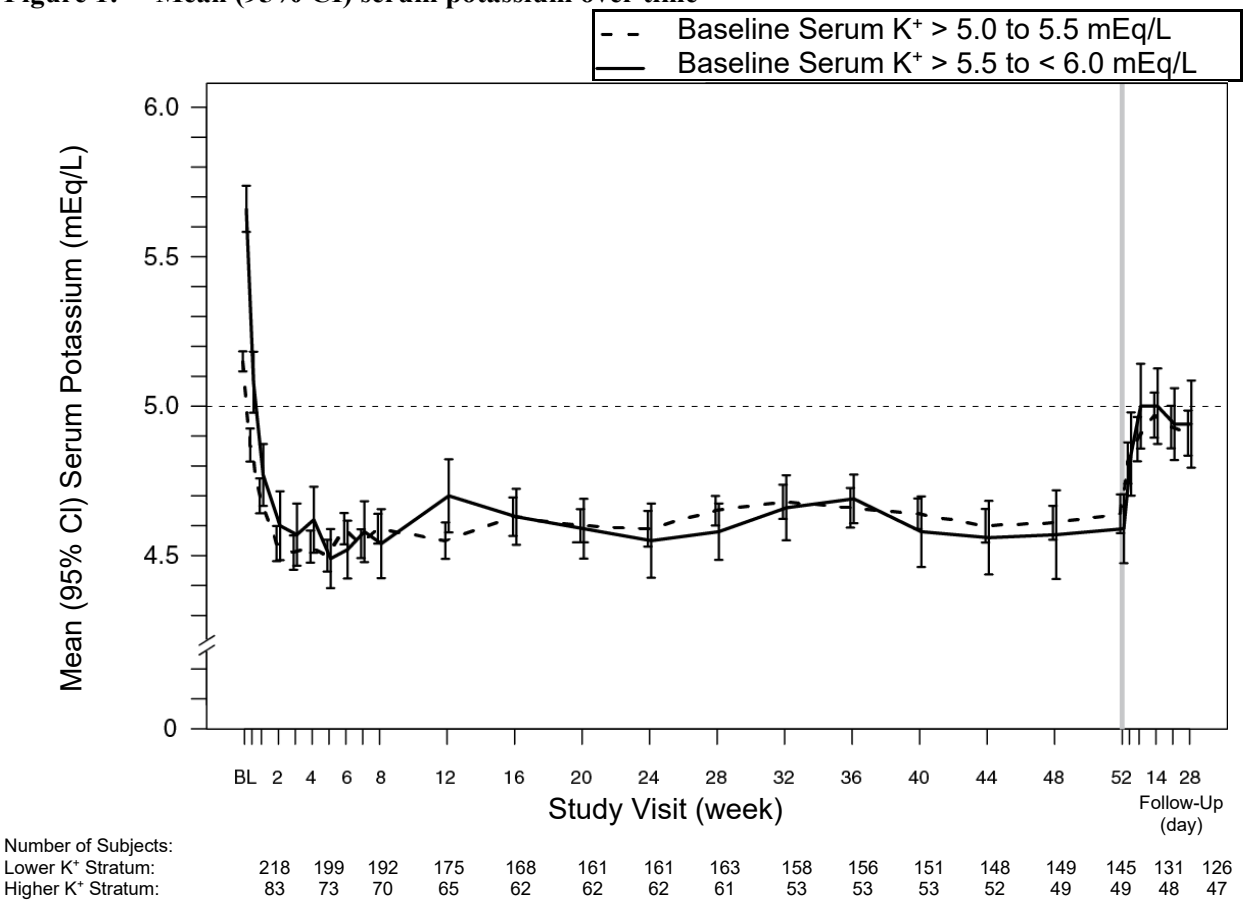
The Part B primary endpoint was the change in serum potassium from Part B baseline to the earliest visit at which the patient's serum potassium was first outside of the range of 3.8 to <5.5 mEq/L or to Part B Week 4 if the patient's serum potassium remained in the range. In Part B, serum potassium in patients on placebo increased significantly relative to patients who remained on patiromer (p<0.001).

More placebo patients (91% [95% CI: 83%, 99%]) developed a serum potassium ≥5.1 mEq/L at any time during Part B than patiromer patients (43% [95% CI: 30%, 56%]), $p<0.001$. More placebo patients (60% [95% CI: 47%, 74%]) developed a serum potassium ≥5.5 mEq/L at any time during Part B than patiromer patients (15% [95% CI: 6%, 24%]), $p<0.001$.

The potential of patiromer to enable concomitant RAAS inhibitor treatment was also assessed in part B. Fifty two percent (52%) of subjects receiving placebo discontinued RAAS inhibitor treatment because of recurrent hyperkalaemia compared with 5% of subjects treated with patiromer.

The effect of treatment with patiromer for up to 52 weeks was evaluated in an open label study of 304 hyperkalaemic patients with CKD and type 2 diabetes mellitus on stable doses of a RAAS inhibitor. The mean age of patients was 66 years (59.9% aged 65 and over, 19.7% aged 75 and over), 63% of patients were men, and all were Caucasian. Decreases in serum potassium with patiromer treatment were maintained over 1 year of chronic treatment as shown in Figure 1, with a low incidence of hypokalaemia (2.3%) and the majority of subjects reaching (97.7%) and maintaining target serum potassium levels (overall during maintenance period, serum potassium was within the target range for approximately 80% of the time). In patients with a baseline serum potassium of >5.0 to 5.5 mEq/L who received an initial dose of 8.4 g patiromer per day, the mean daily dose was 14 g; in those with a baseline serum potassium of >5.5 to <6.0 mEq/L who received an initial dose of 16.8 g patiromer per day, the mean daily dose was 20 g during the entire study.

Figure 1: Mean (95% CI) serum potassium over time



The ability of patiromer to enable concomitant spironolactone treatment was investigated in a randomised, double-blind, placebo-controlled study in heart failure patients who were clinically indicated to receive AA. Patients initiated spironolactone at 25 mg/day at the same time as their randomised treatment (patiromer 12.6 g BID or placebo), and were up-titrated to 50 mg/day after Day 14 if serum potassium was >3.5 and ≤5.1 mEq/L. Of the 105 patients who were randomised and received study treatment (patiromer 56; placebo 49), mean age was 68.3 years, 60.6% were men,

97.1% were Caucasian, and mean eGFR was 81.3 mL/min. Mean baseline serum potassium values were 4.71 mEq/L for patiromer and 4.68 mEq/L for placebo.

The primary efficacy endpoint, change from baseline in serum potassium to the end of the 28-day treatment period, was significantly lower (p<0.001) in the patiromer group (LS mean [SEM]: −0.21 [0.07] mEq/L) as compared to the placebo group (LS mean [SEM]: +0.23 [0.07] mEq/L). There were also fewer patients in the patiromer group with serum potassium values >5.5 mEq/L (7.3% vs. 24.5%; p=0.027) and more patients on spironolactone 50 mg/day (90.9% versus 73.5%, p=0.022).

The ability of patiromer to enable concomitant spironolactone treatment in patients with resistant hypertension and CKD was further investigated in a randomised, double-blind, placebo-controlled study over 12 weeks. Normokalaemic patients initiated spironolactone at 25 mg QD together with their randomised treatment (patiromer 8.4 g QD or placebo). Patiromer/placebo was titrated weekly (up to 25.2 g QD) to maintain serum potassium ≥4.0 mEq/L and ≤5.1 mEq/L. At week 3 or after, spironolactone dose was increased to 50 mg QD for subjects with systolic blood pressure ≥120 mmHg and serum potassium ≤5.1 mEq/L.

Of the 295 randomized patients receiving study treatment (patiromer 147; placebo 148), mean age was 68.1 years, 51.9% were men, 98.3% were Caucasian, and mean eGFR was 35.73 mL/min/1.73 m^2. At randomization, mean baseline serum potassium values were 4.74 mEq/L for patiromer and 4.69 mEq/L for placebo. The primary efficacy endpoint, the proportion of subjects remaining on spironolactone at Week 12, was significantly higher (p<0.0001) in the patiromer group (85.7%) compared to the placebo group (66.2%). Significantly more patients received spironolactone 50 mg/day (69.4% versus 51.4%).

Overall, patients in the patiromer group remained on spironolactone 7.1 days longer (95% CI 2.212.0; p=0.0045) compared to the placebo group and received significantly higher cumulative doses of spironolactone (2942.3 (SE 80.1) mg vs 2580.7 (SE 95.8) mg, p=0.0021).

There were also significantly fewer patients in the patiromer group with serum potassium values ≥5.5 mEq/L (35.4% vs. 64.2%, p<0.001).

At Week 12, the mean systolic blood pressure had decreased by 11.0 mmHg (SD 15.34) in the spironolactone + placebo group and by 11.3 mmHg (SD 14.11) in the spironolactone + patiromer group. These decreases from baseline were statistically significant within each treatment group (p<0.0001), but not statistically significant between the groups.

Overall, in the phase 2 and 3 clinical studies, 99.5% of patients were receiving RAAS inhibitor therapy at baseline, 87.0% had CKD with eGFR <60 mL/min/1.73 m^2, 65.6% had diabetes mellitus and 47.5% had heart failure.

Effect of food

In an open-label study, 114 patients with hyperkalaemia were randomized to patiromer once daily with food or without food. Serum potassium at the end of treatment, the change from baseline in serum potassium, and the mean dose of patiromer were similar between groups.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with patiromer in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of hyperkalaemia (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Patiromer works by binding potassium in the gastrointestinal tract and thus the serum concentration is not relevant for its efficacy. Due to the insolubility and nonabsorptive characteristics of this medicinal product, many classical pharmacokinetic studies cannot be carried out.

Patiromer is excreted approximately 24 to 48 hours after intake, based on average gastrointestinal transit time.

5.3 Preclinical safety data

In radiolabeled studies in rats and dogs, patiromer was not systemically absorbed and was excreted in the faeces. Quantitative whole-body autoradiography analysis in rats demonstrated that radioactivity was limited to the gastrointestinal tract, with no detectable level of radioactivity in any other tissues or organs.

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

Patiromer was not genotoxic in the reverse mutation test (Ames assay), chromosome aberration or rat micronucleus assays.

Carcinogenicity studies have not been performed.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Xanthan gum

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

Store and transport refrigerated (2°C – 8°C).

If stored at room temperature (below 25°C), Veltassa should be used within 6 months of being taken out of the refrigerator.

For either storage condition, Veltassa should not be used after the expiry date printed on the sachet.

The mixture should be taken within 1 hour of initial suspension.

6.5 Nature and contents of container

Veltassa 8.4 g powder for oral suspension
8.4 g of patiromer, as powder in sachets made of five layers: polyethylene, aluminium, polyethylene, polyester and paper.

Pack sizes: boxes of 30, 60 or 90 sachets and multipacks comprising 3 cartons, each containing 30 sachets.

Veltassa 16.8 g powder for oral suspension
16.8 g of patiromer, as powder in sachets made of five layers: polyethylene, aluminium, polyethylene, polyester and paper.

Pack sizes: boxes of 30, 60 or 90 sachets.

Veltassa 25.2 g powder for oral suspension
25.2 g of patiromer, as powder in sachets made of five layers: polyethylene, aluminium, polyethylene, polyester and paper.

Pack sizes: boxes of 30, 60 or 90 sachets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
France

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1179/001
EU/1/17/1179/002
EU/1/17/1179/003
EU/1/17/1179/004
EU/1/17/1179/005
EU/1/17/1179/006
EU/1/17/1179/007
EU/1/17/1179/008
EU/1/17/1179/009
EU/1/17/1179/010

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 19 July 2017
Date of latest renewal: 24 March 2022

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

欧州連合における製品情報概要（SmPC）

―翻訳―

1. 販売名

Veltassa 8.4 g 経口懸濁用散剤

Veltassa 16.8 g 経口懸濁用散剤

Veltassa 25.2 g 経口懸濁用散剤

2. 成分及び含量

Veltassa 8.4 g 経口懸濁用散剤

1 包中にパチロマー (パチロマーソルビテクスカルシウムとして) 8.4 g を含有する。

Veltassa 16.8 g 経口懸濁用散剤

1 包中にパチロマー (パチロマーソルビテクスカルシウムとして) 16.8 g を含有する。

Veltassa 25.2 g 経口懸濁用散剤

1 包中にパチロマー (パチロマーソルビテクスカルシウムとして) 25.2 g を含有する。

添加剤の一覧は 6.1 項を参照すること。

3. 剤型

経口懸濁用散剤

オフホワイト ~ 淡褐色の粉末で、白色の粒子が散見される。

4 臨床に関する項目効能・効果

Veltassa は成人における高カリウム血症の治療を適応とする。

4.2 用法・用量

用量

推奨開始用量は 1 日 1 回 8.4 g である。

なお、1 日投与量は血清カリウム値及び目標範囲に基づき、1 週間以上の間隔をあけて調節することが可能である。なお、目標範囲に到達するまで必要に応じて 1 日量として 8.4 g ずつ増減し、最高用量は 1 日 25.2 g までとする。血清カリウム値が目標範囲を下回った場合には、減量又は投与を中止すること。

飲み忘れた場合は、同日中にできるだけ早く 1 回分を服用すること。飲み忘れた分は、次の服用時には服用しないこと。

Veltassa の投与は、他の経口薬とは 3 時間間隔を置くこと (4.5 参照) 。

Veltassa の作用発現は投与後 4 ~ 7 時間で起こる。生命を脅かす高カリウム血症の緊急治療の代替として使用しないこと。

特殊集団への投与

高齢者（65 歳以上）

高齢者に対して特別な用量および投与指針は推奨されない。

透析中の患者

透析患者における Veltassa の使用に関するデータは限られている。臨床試験において、透析患者に特別な用量及び投与指針は適用されなかった。

小児集団

18 歳未満の小児に対する Veltassa の安全性および有効性はまだ確立されていない。利用可能なデータはない。

用法

経口投与

Veltassa を水と混合し、以下の手順に従って均一な懸濁液にかき混ぜる：

投与量すべてを約 40 mL の水を入れたグラスに注ぎ、かき混ぜる。さらに約 40 mL の水を加え、懸濁液を再度よくかき混ぜる。粉末は溶けない。必要に応じて、懸濁液にさらに水を加えてもよい。

懸濁液は懸濁開始後 1 時間以内に服用すべきである。飲んだ後に粉末がグラスの中に残った場合は、さらに水を加え、懸濁液をかき混ぜて直ちに服用する。これを必要に応じて繰り返すことで、必要量すべてを確実に服用することができる。

水の代わりに以下の液体または軟らかい食品を用いて、上記と同じ段階を追って懸濁液を調製することができる。リンゴジュース、クランベリージュース、パイナップルジュース、オレンジジュース、ブドウジュース、ナシジュース、アンズジュース、アンズ蜜、桃蜜、ヨーグルト、牛乳、増粘剤（例：コーンスターチ）、リンゴソース、バニラ及びチョコレートプディング

懸濁液の調製に用いる液体または軟らかい食品のカリウム含有量は、個々の患者が食事で摂取するカリウム量に関する注意事項の一部として考慮すべきである。

一般に、クランベリージュースの摂取は、他の医薬品との相互作用の可能性があるため、適度な量（例：1 日あたり 400 mL 未満）に制限すべきである。

Veltassa は食事の有無に関わらず服用できる。加熱したり（マイクロウェーブなど）、加熱した食品や液体に加えたりしてはならない。乾燥した状態で服用してはならない。

4.3 禁忌

有効成分又は 6.1 項に示した添加剤のいずれかに対する過敏症を示す患者

4.4 特別な警告及び使用上の注意

低マグネシウム

臨床試験において、血清マグネシウム値 < 1.4 mg/dL (0.58 mmol/L) は、パチロマーで治療された患者の 9%で発生した。血清マグネシウム値の平均低下量は 0.17 mg/dL (0.070 mmol/L) 以下であった。治療開始後少なくとも 1 ヵ月間は血清マグネシウム値をモニタリングし、血清マグネシウム値が低い患者ではマグネシウム補給を考慮すること。

胃腸障害

腸閉塞の既往又は消化管の大手術の既往、重度の消化管障害、嚥下障害のある患者は臨床試験の対象としなかった。他のカリウム結合剤で消化管虚血、壊死及び / 又は腸穿孔が報告されている。重度の胃腸障害の患者又はその既往歴のある患者では、パチロマーによる治療開始前及び治療期間中、パチロマーを投与することのベネフィットとリスクを慎重に評価すること。

パチロマーの中止

パチロマーを中止した際､特にレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (RAAS) 阻害薬治療を継続すると、血清カリウム値が上昇することがある。患者には、主治医に相談せずに服用を中止しないよう指導すること。血清カリウム値の増加は、パチロマーの最終投与から 2 日後という早い時期に起こる可能性がある。

血清カリウム値

血清カリウム値に影響を及ぼす医薬品 (RAAS 阻害薬や利尿薬など) を変更した後や､パチロマーの用量を漸増した後も含め、臨床的に必要な場合には血清カリウム値をモニタリングすること。

臨床データの限界

末期腎疾患 (ESRD) 患者

パチロマーは、推算糸球体濾過量 (eGFR) < 15 mL/min/1.73 m^2 の患者及び透析治療を受けている患者のうち、限られた数でのみ試験されている。

重度の高カリウム血症

血清カリウム値が 6.5 mmol/L を超える患者での使用経験は限られている。

長期曝露投与試験

パチロマーを用いた臨床試験では、1 年を超える曝露は含まれていない。

ソルビトールに関する情報

Veltassa は対イオン複合体の一部としてソルビトールを含む。ソルビトール含量はパチロマー8.4 g 当たり約 4 g (10.4 kcal) である。遺伝性フルクトース不耐症 (HFI) の患者は、本製品を服用しないこと。

カルシウムに関する情報

Veltassa は、対イオン錯体の一部としてカルシウムを含む。カルシウムは部分的に放出され、その一部は吸収されることがある (5.1 参照) 。高カルシウム血症のおそれのある患者に投与する場合には、本製品のベネフィットとリスクを慎重に評価すること。

4.5 他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用

パチロマーが他の医薬品に与える影響

パチロマーは、一部の経口薬と結合し、消化管からの吸収を低下させる可能性がある。また、実施された薬物相互作用試験において、併用薬のバイオアベイラビリティの上昇は認められなかった。パチロマーは体内で吸収または代謝されないため、他の医薬品の機能に対する影響は限られている。

したがって、予防措置として、以下に要約するデータに基づき、パチロマーの投与は他の経口薬と少なくとも 3 時間間隔を置くこと。

in vivo 試験 ：

アムロジピン、シナカルセト、クロピドグレル、フロセミド、リチウム、メトプロロール、トリメトプリム、ベラパミル及びワルファリンの曲線下面積 (AUC) で測定したバイオアベイラビリティは、パチロマーとの併用投与による影響を受けなかった。これらの医薬品については、投与間隔を空ける必要はない。

シプロフロキサシン、レボチロキシン及びメトホルミンのバイオアベイラビリティはパチロマーとの併用投与によって低下を示した。しかし、パチロマーとこれらの医薬品を 3 時間間隔で服用した場合、相互作用は認められなかった。

in vitro 試験 ：

アロプリノール、アモキシシリン、アピキサバン、アセチルサリチル酸、アトルバスタチン、アジルサルタン、ベナゼプリル、ブメタニド、カナグリフロジン、カンデサルタン、カプトプリル、セファレキシン、ダパグリフロジン、ジゴキシン、エンパグリフロジン、エナラプリル、エプレレノン、フィネレノン、フォシノプリル、グリピジド、イルベサルタン、リシノプリル、ロサルタン、オルメサルタン、ペリンドプリル、フェニトイン、キナプリル、ラミプリル、リボフラビン、リバロキサバン、サクビトリル、セベラマー、スピロノラクトン、タクロリムス、トラセミド、トランドラプリル及びバルサルタンの活性成分とパチロマーとの相互作用の可能性は示されていない。

in vitro 試験では、パチロマーとビソプロロール、カルベジロール、ミコフェノール酸モフェチル、ネビボロール、キニジン、テルミサルタンとの相互作用の可能性が示された。

4.6 受胎能，妊娠及び授乳

妊娠

妊婦におけるパチロマーの使用に関するデータはない。動物試験では、生殖毒性に関して直接的または間接的な悪影響は示されていない（5.3 参照）。予防措置としては、妊娠中のパチロマーの使用を避けることが望ましい。

授乳

授乳中、パチロマーに全身曝露されることは無視できるため、授乳中の新生児 / 乳児に対する影響はないと予想される。授乳を中止するか、又は患者のための授乳の利益及び患者の治療の利益を考慮に入れて、パチロマーを中止するか否かを決定しなければならない。

受胎能

パチロマーがヒトの出生率に及ぼす影響に関するデータはない。動物実験では、生殖機能及び生殖能への影響は認められなかった（5.3 参照）。

4.7 自動車の運転及び機械操作に対する影響

パチロマーは、運転や機械操作能力に全く又はほとんど影響を及ぼさない。

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

臨床試験から報告された副作用（AR）の大半は胃腸障害であり、最も多く報告された AR は便秘（6.2%）、下痢（3%）、腹痛（2.9%）、鼓腸（1.8%）及び低マグネシウム血症（5.3%）であった。胃腸障害の副作用は概して軽度 ~ 中等度であり、用量依存性はないと考えられ、自然回復又は治療により回復し、重篤と報告されたものはなかった。低マグネシウム血症は軽度から中等度であり、血清マグネシウム値が 1 mg/dL（0.4 mmol/L）未満になった患者はいなかった。

副作用の一覧表

器官別大分類及び頻度別の副作用の一覧を以下に示す。頻度は以下のように定義される：極めて高頻度（≧ 1/10）；高頻度（≧ 1/100 ~ < 1/10）；低頻度（≧ 1/1000 ~ < 1/100）、まれ（≧ 1/10,000 ~ < 1/1000）、極めてまれ（< 1/10,000）、不明（入手可能なデータからは推定できない）。各頻度グループ分けの中で、重篤性が高い順に副作用を示す。

MedDRA 器官別大分類	高頻度 (基本語)	低頻度 (基本語)
代謝および栄養障害	低マグネシウム血症	
胃腸障害	便秘、下痢、腹痛、鼓腸	悪心、嘔吐

副作用が疑われる事象の報告

本剤承認後の副作用が疑われる事象の報告は重要である。これにより、本剤のベネフィット / リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者には、付録 V に記載されている全国報告制度を介して、あらゆる副作用が疑われる事象を報告すること。

4.9 過量投与

Veltassa の過量投与は低カリウム血症を引き起こす可能性があるため、血清カリウム値をモニタリングすべきである。パチロマーは、平均消化管通過時間に基づき、約 24 ~ 48 時間後に排泄される。医学的介入が必要と判断された場合には、血清カリウムを回復させるための適切な処置を考慮してもよい。

5 薬理学的特性薬力学的特性

薬効分類 : 高カリウム血症・高リン血症治療薬、ATC コード : V03AE09

作用機序

パチロマーは、対イオンとしてカルシウム-ソルビトール錯体を含有する非吸収陽イオン交換ポリマーである。

パチロマーは、消化管内腔におけるカリウムの結合を介して、糞便中のカリウム排泄量を増大させる。カリウムが結合すると、消化管内腔の遊離カリウム濃度が低下し、その結果、血清カリウム値が低下する。

薬力学的作用

健康成人において、パチロマーは糞中カリウム排泄量を用量依存的に増加させ、尿中カリウム排泄量を低下させたが、血清カリウム値に変化はみられなかった。

パチロマー25.2 g を 1 日 1 回 6 日間投与した結果、糞中カリウム排泄量の平均増加量は 1283 mg/day、尿中カリウム排泄量の平均減少量は 1438 mg/day であった。1 日尿中カルシウム排泄量はベースラインから 53 mg/day 増加した。

作用発現までの時間を評価するための非盲検試験において、高カリウム血症患者における血清カリウム値の統計学的に有意な低下が初回投与 7 時間後に認められた。パチロマー投与中止後、血清カリウム値は最終投与後 24 時間安定し、その後 4 日間の観察期間中に再び上昇した。

臨床的有効性及び安全性

慢性腎臓病（CKD）の高カリウム血症患者を対象に、少なくとも1種類のRAAS阻害薬（アンジオテンシン変換酵素阻害薬［ACEI］、アンジオテンシンII受容体拮抗薬［ARB］又はアルドステロン拮抗薬［AA］）の安定用量でパチロマー治療を評価した2パートの単盲検無作為化中止試験において、パチロマーの安全性および有効性が示された。

パートAでは、患者243例にパチロマーを4週間投与した。ベースラインの血清カリウム値が5.1 mEq/L以上5.5 mEq/L（mmol/L）未満の患者には、1日当たり8.4 gのパチロマーを開始用量（分割投与）として投与し、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未満の患者には、1日当たり16.8 gのパチロマーを開始用量（分割投与）として投与した。血清カリウム値を目標範囲（3.8 mEq/L以上5.1 mEq/L未満）に維持することを目的として、投与3日目から血清カリウム値に基づき必要に応じて漸増し、その後は4週間の投与期間終了時まで週1回の来院時に評価した。

パチロマーの1日平均投与量は、血清カリウムが5.1 mEq/L以上5.5 mEq/L未満及び5.5 mEq/L以上6.5 mEq/L未満の患者でそれぞれ13 gおよび21 gであった。

患者の平均年齢は64歳（65歳以上：54%、75歳以上：17%）で、患者の58%が男性、98%が白人であった。患者の約97%が高血圧、57%が2型糖尿病、42%が心不全であった。

パートAのベースラインからパートAの4週目までの平均血清カリウム値及び血清カリウム値の変化量を表1に示す。パートAの副次的評価項目である、パートAの4週時に目標範囲である3.8 mEq/L以上5.1 mEq/L未満の血清カリウム値を示した患者の割合は76%（95%CI：70%、81%）であった。

表1：パチロマー治療期（パートA）：主要評価項目

	ベースラインの血清カリウム値		すべての患者（n = 237）
	5.1 mEq/L以上5.5 mEq/L未満（n = 90）	5.5 mEq/L以上6.5 mEq/L未満（n = 147）	
	血清カリウム値（mEq/L）		
ベースライン 平均値（標準偏差）	5.31（0.57）	5.74（0.40）	5.58（0.51）
投与4週時のベースラインからの変化 平均値±標準誤差（95%信頼区間）	-0.65±0.05 （-0.74, -0.55）	-1.23±0.04 （-1.31, -1.16）	-1.01±0.03 （-1.07, -0.95）
p値			< 0.001

パートBでは、血清カリウム値に対するパチロマーの治療中止が与える影響を評価するため、パートAのベースライン時の血清カリウム値が5.5 mEq/L以上6.5 mEq/L未満で、パートAの4週時に血清カリウム値が目標範囲（3.8 mEq/L以上5.1 mEq/L未満）にあり、RAAS阻害薬の治療を継続している患者107例を、パチロマーの投与を継続する群またはプラセボ

の投与を 8 週間行う群に無作為に割り付けた。パチロマー群に無作為に割り付けられた患者では、パート B 開始時およびパート B 中の 1 日平均投与量は 21 g であった。

パート B の主要評価項目は、患者の血清カリウム値が 3.8 mEq/L 以上 5.5 mEq/L 未満の範囲から最初に外れたパート B のベースラインから最も早い来院時までの血清カリウム値の変化量、又は患者の血清カリウム値が上記範囲に留まっていればパート B の 4 週時までの変化量とした。パート B では、プラセボ投与患者の血清カリウム値は、パチロマー投与を継続していた患者と比較して有意に増加した（$p < 0.001$）。

パート B のいずれかの時期に血清カリウムが 5.1 mEq/L 以上となった患者は、プラセボ群（91% [95%CI : 83%、99%]）の方がパチロマー群（43% [95%CI : 30%、56%]）よりも多かった（$p < 0.001$）。パート B のいずれかの時期に血清カリウムが 5.5 mEq/L 以上となった患者は、プラセボ群（60% [95%CI : 47%、74%]）の方がパチロマー群（15% [95%CI : 6%、24%]）より多かった（$p < 0.001$）。

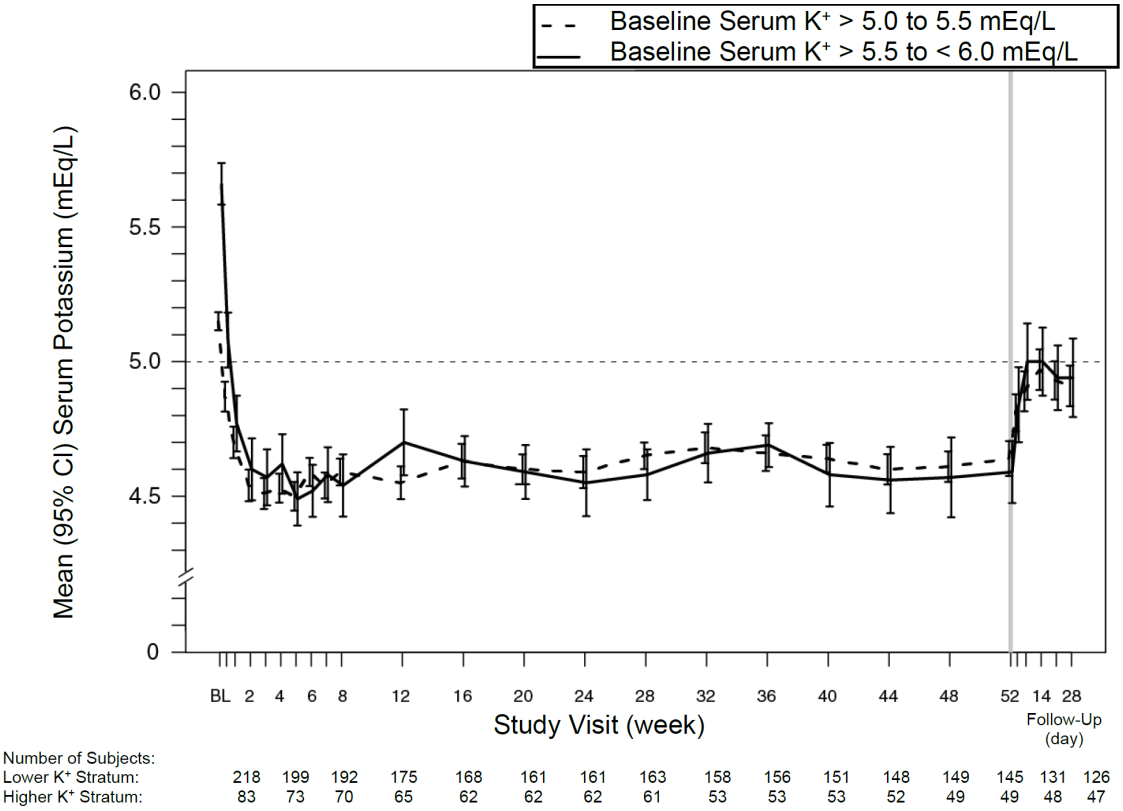
パチロマーが RAAS 阻害薬を併用可能とする可能性についても、パート B で評価した。

高カリウム血症が再発したために RAAS 阻害薬治療を中止した被験者の割合は、プラセボ投与群で 52%であったのに対し、パチロマー投与群では 5%であった。

高カリウム血症の CKD 患者及び 2 型糖尿病患者 304 例を対象とした非盲検試験において、パチロマーを最大 52 週間投与したときの RAAS 阻害薬の安定用量に対する効果が検討された。患者の平均年齢は 66 歳（65 歳以上 : 59.9%、75 歳以上 : 19.7%）で、患者の 63%が男性で、全員が白人であった。パチロマー投与による血清カリウム値の低下は、図 1 に示すように 1 年間の長期投与で維持され、低カリウム血症の発現率は低く（2.3%）、被験者の大半が目標血清カリウム値に達し（97.7%）、維持期間中は全体として血清カリウム値が約 80%の期間目標範囲内に維持された。

ベースラインの血清カリウム値が 5.0 mEq/L 超 5.5 mEq/L 以下で 1 日当たり 8.4 g のパチロマーの初回投与を受けた患者では、1 日平均投与量は 14 g であり、ベースラインの血清カリウム値が 5.5 mEq/L 超 6.0 mEq/L 以下で 1 日当たり 16.8 g のパチロマーの初回投与を受けた患者では、全試験期間中の 1 日平均投与量は 20 g であった。

図 1：血清カリウム値の平均値（95%信頼区間）の推移



パチロマーがスピロノラクトン併用治療を可能にするかどうかを、臨床的に AA 投与の適応となった心不全患者を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験にて検討した。患者は、ランダム化治療（パチロマー12.6 g BID またはプラセボ）と同時にスピロノラクトンを 25 mg/day で開始し、血清カリウム値が 3.5 mEq/L 超 5.1 mEq/L 以下の場合、14 日目以降に 50 mg/day まで漸増した。無作為化され、治験薬が投与された 105 例（パチロマー群：56 例、プラセボ群：49 例）のうち、平均年齢は 68.3 歳、60.6%が男性、97.1%が白人、平均 eGFR は 81.3 mL/min/1.73 m^2 であった。

ベースラインの平均血清カリウム値は、パチロマー群が 4.71 mEq/L、プラセボ群が 4.68 mEq/L であった。

有効性の主要評価項目である 28 日間の治療期間終了時までの血清カリウム値のベースラインからの変化量は、プラセボ群（LS 平均値 [SEM] : +0.23 [0.07] mEq/L）と比較してパチロマー群（LS 平均値 [SEM] : −0.21 [0.07] mEq/L）で有意に低かった（$p < 0.001$）。

また、血清カリウム値が 5.5 mEq/L を超える患者はパチロマー群の方が少なく（7.3% vs 24.5%；$p = 0.027$）、スピロノラクトン 50 mg/day 群の患者が多かった（90.9% vs 73.5%、$p = 0.022$）。

5.2 薬物動態特性

パチロマーは消化管内のカリウムと結合することにより作用するため、血中濃度はその有効性には関連しない。本剤の不溶性及び非吸収性の特性により、多くの古典的薬物動態試験

は実施できなかった。パチロマーは、平均消化管通過時間に基づき、摂取後約 24 ～ 48 時間で排泄される。

5.3 非臨床安全性データ

ラット及びイヌを用いた放射能標識試験において、パチロマーは全身で吸収されず、糞中に排泄された。ラットを用いた定量的全身オートラジオグラフィー分析では、放射能は消化管に限られており、他の組織や臓器には検出可能なレベルの放射能は認められなかった。

非臨床データから、安全性薬理、反復投与毒性、遺伝毒性、生殖・発生毒性の従来の試験に基づいて、ヒトに特別な有害性はないことが明らかにされている。

パチロマーは復帰突然変異試験（Ames 試験）、染色体異常試験又はラット小核試験において遺伝毒性を示さなかった。

がん原性試験は実施されなかった。

6　製剤に関する項目添加物一覧

キサンタンガム

6.2 配合禁忌

該当なし。

6.3 有効期間

3 年間

6.4 貯法上の注意

冷蔵（2～8℃）で保管し、輸送する。

室温（25℃以下）で保存する場合は、Veltassa を冷蔵庫から取り出してから 6 ヶ月以内に使用すること。いずれの保存条件においても、包装に印字された使用期限を過ぎた後に Veltassa を使用しないこと。懸濁液は懸濁開始後 1 時間以内に服用すべきである。

6.5 容器の性質及び内容

Veltassa 8.4 g 経口懸濁用散剤

パチロマーとして 8.4 g が粉末状でポリエチレン、アルミニウム、ポリエチレン、ポリエステル、紙の 5 層からなる袋に詰められている。

パックサイズ：30、60、90 袋の箱と 3 箱からなるマルチパックで、それぞれ 30 袋入り

Veltassa 16.8 g 経口懸濁用散剤

パチロマーとして 16.8 g が粉末状でポリエチレン、アルミニウム、ポリエチレン、ポリエステル、紙の 5 層からなる袋に詰められている。

パックサイズ：30、60 又は 90 袋入り。

Veltassa 25.2 g 経口懸濁用散剤

パチロマーとして 25.2 g が粉末状でポリエチレン、アルミニウム、ポリエチレン、ポリエステル、紙の 5 層からなる袋に詰められている。

パックサイズ：30、60 又は 90 袋入り。すべてのパックサイズが市販されているわけではない。

6.6 廃棄等の取扱い上の特別な注意

未使用の製品又は廃棄物は各国の要件に従って廃棄すること。

7　製造販売業者 Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France

100–101 Terrasse Boieldieu

Tour Franklin La Défense 8

92042 Paris La Défense Cedex

France

8　製造販売承認番号

EU/1/17/1179/001

EU/1/17/1179/002

EU/1/17/1179/003

EU/1/17/1179/004

EU/1/17/1179/005

EU/1/17/1179/006

EU/1/17/1179/007

EU/1/17/1179/008

EU/1/17/1179/009

EU/1/17/1179/010

9　初回承認日 / 承認更新日

初回承認日：2017 年 7 月 19 日

最新更新日：2022 年 3 月 24 日

10　本文書の改訂日

本剤の詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト（http://www.ema.europa.eu）で入手可能である。

企業中核データシート（CCDS）
－原文－

COMPANY CORE DATA SHEET

PATIROMER
POWDER FOR ORAL SUSPENSION, 1G, 8.4G, 16.8G, 25.2G

[redacted] [redacted]

Trade Name(s): Veltassa®

Chemical Name: Calcium, hydrolyzed divinylbenzene-Me 2-fluoro-2-propenoate-1,7-octadiene polymer sorbitol complexes (patiromer sorbitex calcium)

[redacted] [redacted]

[redacted] [redacted]

The information contained in this document is proprietary to Vifor Pharma and is not to be copied, disclosed or otherwise distributed by an outside authority to any person or persons without the prior written permission of Vifor Pharma.

2～37頁を削除

1.7　同種同効品一覧表

販売名	ビルタサ懸濁用散分包 8.4g	ロケルマ®懸濁用散分包 5g ロケルマ®懸濁用散分包 10g	カリメート®経口液 20%	ポリスチレンスルホン酸 Ca 経口ゼリー20%分包 25g「三和」	ケイキサレート®ドライシロップ 76%
一般名	パチロマーソルビテクスカルシウム	ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物	ポリスチレンスルホン酸カルシウム	ポリスチレンスルホン酸カルシウム	ポリスチレンスルホン酸ナトリウム
会社名	ゼリア新薬工業株式会社	アストラゼネカ株式会社	興和株式会社	株式会社 三和化学研究所	鳥居薬品株式会社
効能又は効果	高カリウム血症	高カリウム血症	急性および慢性腎不全に伴う高カリウム血症	急性および慢性腎不全に伴う高カリウム血症	急性および慢性腎不全による高カリウム血症
添付文書改定日	―	2022 年 11 月改訂 (第 2 版)	2020 年 4 月改訂 (第 1 版)	2022 年 4 月改訂 (第 2 版)	2022 年 5 月改訂 (第 1 版)

LOK-3.0

*2022年11月改訂（第2版）
2020年3月作成

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

処方箋医薬品注）

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
87219

高カリウム血症改善剤
ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

ロケルマ®懸濁用散分包5g
ロケルマ®懸濁用散分包10g

LOKELMA® 5g・10g powder for suspension
(single-dose package)

	5g	10g
承認番号	30200AMX00430	30200AMX00431
販売開始	2020年5月	

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

3. 組成・性状

3.1 組成

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

注）本品5gにおよそ0.4g、10gにおよそ0.8gのナトリウムを含む。

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

高カリウム血症

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は効果発現が緩徐であるため、緊急の治療を要する高カリウム血症には使用しないこと。[17.1.2、18.4参照]

6. 用法及び用量

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

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤投与開始3日目に1回10gを1日3回投与する場合には、3日目の投与前に血清カリウム値が治療目標値に達していないことを確認すること。また、本剤投与開始3日後にも血清カリウム値が治療目標値に達していない場合は、他の治療方法を検討すること（血液透析施行中を除く）。

7.2 本剤投与開始時及び投与量調整時は、1週間後を目安に血清カリウム値を測定すること。以後は、患者の状態等に応じて、定期的に血清カリウム値を測定すること。[7.4、8.1、11.1.1参照]

7.3 増量を行う場合は5gずつとし、1週間以上の間隔を空けること。

7.4 血清カリウム値が3.5mEq/L未満に低下した場合、本剤の減量又は中止を考慮すること。血清カリウム値が3.0mEq/L未満に低下した場合、本剤を中止すること。血清カリウム値に応じて、カリウム補充の必要性を検討すること。[7.2、8.1、11.1.1参照]

8. 重要な基本的注意

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

8.2 過量投与を防ぐため、服用を忘れた場合は、次の服用予定時間に通常どおり1回分の用量を服用するよう患者に指導すること。[11.1.1、13.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

*10. 相互作用

本剤は水素イオンを吸着して一時的に胃内pHを上昇させる可能性がある。[16.7.1参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗HIV薬 アタザナビル硫酸塩 ネルフィナビルメシル酸塩 リルピビリン塩酸塩 等 アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール　等 チロシンキナーゼ阻害剤 エルロチニブ塩酸塩 ダサチニブ水和物 ニロチニブ塩酸塩水和物　等	これらの薬剤の作用を減弱する可能性がある。本剤との同時投与は避けること。 これらの薬剤の投与が必要な場合には、本剤投与の少なくとも2時間前又は2時間後に投与すること。	本剤の胃内pHに及ぼす影響により、これらの薬剤の溶解性が低下し、吸収が低下する可能性がある。
* タクロリムス（経口剤）[16.7.2参照]	タクロリムス（経口剤）の作用が減弱する可能性がある。 タクロリムスの投与が必要な場合には、本剤投与の少なくとも2時間前又は2時間後に投与すること。	本剤との併用によりタクロリムスの血漿中濃度が低下したとの報告がある。その機序は明らかではないが、本剤による胃内pHの上昇に起因すると考えられる。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 低カリウム血症注）（11.5%）[7.2、7.4、8.1、8.2、13.1参照]

注）因果関係を問わず血清カリウム値が3.5mmol/L未満の症例を算出した。

11.1.2 うっ血性心不全（0.5%）

11.2 その他の副作用

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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

血清カリウム値に応じて、カリウム補充の必要性を検討すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

以下の点について患者に指導すること。

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

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

14.1.3 懸濁後の薬剤は保管せず、廃棄すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

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

16.2 吸収

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

16.5 排泄

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

16.7 薬物相互作用

16.7.1 抗HIV薬、アゾール系抗真菌剤、チロシンキナーゼ阻害剤等

本剤を50mg/Lの濃度で人工胃液（pH1.2）に添加したところ、人工胃液のpHは2.9に上昇した[2]（*in vitro* 試験）。したがって、本剤は一時的に胃内pHを上昇させる可能性があり、それに伴って標記薬剤等の胃内pHに依存してバイオアベイラビリティが変化する薬剤の作用を減弱するおそれがある。[10.参照]

*16.7.2 その他の薬剤

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

本剤とタクロリムスの非徐放性製剤の併用投与により、タクロリムスのAUC及びC_{max}はそれぞれ63%（90%信頼区間：56%～71%）及び71%（90%信頼区間：65%～77%）に低下した[4]（外国人データ）。[10.2参照]

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

併用薬（経口投与）	併用薬の投与量	例数	測定対象	C_{max}	AUC_{0-t}
アムロジピン	5mg	18	アムロジピン	1.11 [1.02, 1.20]	1.05 [1.00, 1.11]
クロピドグレル	75mg	24	クロピドグレルカルボン酸体[a)]	0.68 [0.57, 0.82]	0.88 [0.82, 0.94]
ダビガトラン	75mg	24	ダビガトラン	0.57 [0.40, 0.82]	0.59 [0.40, 0.88]
アトルバスタチン	10mg	24	アトルバスタチン	1.69 [1.44, 1.97]	1.04 [0.95, 1.14]
グリピジド	5mg	24	グリピジド	1.04 [0.92, 1.17]	1.02 [0.95, 1.10]
フロセミド	20mg	24	フロセミド	1.66 [1.10, 1.71]	1.06 [0.98, 1.15]
レボチロキシン	50μg	18	レボチロキシン	1.04 [1.00, 1.08]	1.06 [1.02, 1.09]
ロサルタン	25mg	18	ロサルタン	0.98 [0.74, 1.30]	1.03 [0.93, 1.15]
ワルファリン	5mg	18	*R*-ワルファリン	1.34 [1.21, 1.49]	1.07 [1.03, 1.12]
			S-ワルファリン	1.38 [1.18, 1.62]	1.12 [1.07, 1.17]

幾何平均値比[90%信頼区間]

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第II/III相用量設定試験[5)]

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

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

	プラセボ群（33例）	本剤5gTID群（34例）	本剤10gTID 群（36例）
exponential rate of change（$\times10^{-3}$）[95%信頼区間]	-0.12 [-0.69, 0.45]	-2.73 [-3.28, -2.19]	-5.08 [-5.61, -4.55]
プラセボ群との群間差[a)] [95%信頼区間]	－	-2.61 [-3.37, -1.85]	-4.96 [-5.71, -4.20]
p値[a)]	－	<0.0001	<0.0001
ベースラインの血清カリウム値（mmol/L）[b)]	5.65±0.42	5.57±0.39	5.46±0.37
投与48時間後の血清カリウム値（mmol/L）[b)]	5.36±0.38	4.74±0.34	4.16±0.47
投与48時間後のベースラインからの平均変化量（mmol/L）[b)]	-0.24±0.34	-0.83±0.31	-1.30±0.48

a）対数変換した血清カリウム値を応答変数、時間及び投与群と時間の交互作用を固定効果、切片及び時間を変量効果として、変量効果間の共分散行列に無構造を仮定したrandom slope model
b）平均値±標準偏差

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

表 血清カリウム値正常化割合（最大の解析対象集団）

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

正常化割合%（正常化例数）

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

17.1.2 国際共同第III相試験（HARMONIZE Global試験）[6)]

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

補正期において、投与24時間後及び48時間後に正常カリウム値に達した患者の割合は、それぞれ63.3%及び89.1%であった。投与開始48時間後の血清カリウム値の平均変化量は-1.28mmol/Lであった（図1）。［5.1、18.4参照］

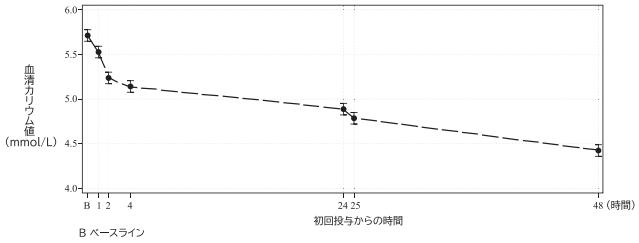


図1 平均血清カリウム値（95%信頼区間）の推移（最大の解析対象集団）：補正期

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

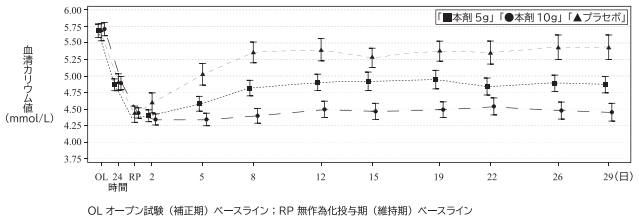


図2 平均血清カリウム値（95%信頼区間）の推移（最大の解析対象集団）：維持期（補正期からの推移を含む）

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

17.1.3 国内第III相長期投与試験[7)]

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

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

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

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

17.1.4 国際共同第III相試験（DIALIZE試験）[8)]

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

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

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 陽イオン選択性

In vitro において本剤は、カルシウムやマグネシウムのような他のイオンの存在下でも、カリウムイオンに対する高い選択性を示す[9)]。

18.3 pHによるカリウム交換容量への影響

本剤が低濃度（5mg/mL以下）の場合に、pH1.2ではpH4.5及び6.8と比較してカリウム交換容量が低かったが、いずれのpHにおいてもカリウム交換能が示された[9)]。そのため、本剤は消化管全体にわたってカリウムを捕捉すると考えられる。

18.4 ヒトにおける薬力学的作用

高カリウム血症患者に本剤10gを1日3回2日間反復経口投与したところ、血清カリウム値は投与開始後1時間から低下し[10]、正常値に達するのに24～48時間程度を要した[5.1、17.1.2参照]。

健康被験者に本剤を5及び10gを1日1回4日間反復経口投与したところ、糞中カリウム排泄量が用量依存的に増加し、それに伴って血清カリウム値及び尿中カリウム排泄量が低下した。尿中ナトリウム排泄量には、統計学的に有意な影響は認められなかった[11]（外国人データ）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

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

化学名

Sodium hydrogen zirconium silicate hydrate

分子式

$Na_xH_yZrSi_3O_9 \cdot z\,H_2O$ $(x+y=2,\ 2 \leqq z \leqq 3)$

21. 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。

22. 包装

〈ロケルマ懸濁用散分包5g〉

28包

〈ロケルマ懸濁用散分包10g〉

28包

*23. 主要文献

1）社内資料：海外第III相試験（ZS-004試験）（2020年3月25日承認、CTD2.7.1.2.2）
2）社内資料：*in vitro* 相互作用試験（2020年3月25日承認、CTD2.6.4.7.8）
3）社内資料：海外第I相試験（ZS-009試験）（2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2.2.2）
4）社内資料：タクロリムス及びシクロスポリンの薬物動態に対する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した第I相試験（D9480C00012試験）
5）Kashihara N, et al. Clin Exp Nephrol. 2020 Dec;24(12):1144-53.
6）Zannad F, et al. ESC Heart Fail. 2020 Feb;7(1):55-65
7）Kashihara N, et al. Clin Exp Nephrol. 2021 Feb;25(2):140-9.
8）Fishbane S, et al. J Am Soc Nephrol. 2019 Sep;30(9):1723-33.
9）Stavros F, et al. PLoS One. 2014 Dec;9(12):e114686.
10）Koshiborod M, et al. JAMA. 2014 Dec;312(21):2223-33.
11）社内資料：海外第I相試験ZS-006試験（2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2.2.1）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

Ⓡ：アストラゼネカグループの登録商標です。
Ⓒ AstraZeneca 2020

AstraZeneca

PI180_05

最新の添付文書を参照すること

2020年4月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号	87219

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

承認番号	販売開始
22400AMX00333	2012年6月

血清カリウム抑制剤
ポリスチレンスルホン酸カルシウム経口液

カリメート®経口液20%
Kalimate Oral Solution 20%

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

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名（製剤名）	カリメート経口液20%（ノンフレーバー製剤）	カリメート経口液20%（オレンジフレーバー（風味）製剤）	カリメート経口液20%（アップルフレーバー（風味）製剤）
有効成分	25.0g中 日局ポリスチレンスルホン酸カルシウム5.0g		
添加剤	キサンタンガム、ローカストビーンガム、カラギーナン、メチルセルロース、粉末還元麦芽糖水アメ、スクラロース、ソルビン酸、クエン酸Na水和物、クエン酸水和物		
	－	香料	

（参考）
本剤25gの熱量：約4kcal（エネルギー換算係数による計算値）

3.2 製剤の性状

販売名（製剤名）	カリメート経口液20%（ノンフレーバー製剤）	カリメート経口液20%（オレンジフレーバー（風味）製剤）	カリメート経口液20%（アップルフレーバー（風味）製剤）
性状	微黄白色～淡黄色の粘稠な懸濁剤である。	微黄白色～淡黄色の粘稠な懸濁剤である。オレンジ様の芳香がある。	微黄白色～淡黄色の粘稠な懸濁剤である。アップル様の芳香がある。

4. 効能又は効果
急性及び慢性腎不全に伴う高カリウム血症

6. 用法及び用量
通常成人1日75～150g（ポリスチレンスルホン酸カルシウムとして1日15～30g）を2～3回に分け、経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

8. 重要な基本的注意
8.1 腸管穿孔、腸閉塞、大腸潰瘍があらわれることがあるので、高度の便秘、持続する腹痛、嘔吐、下血等の異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。［9.1.1-9.1.3、11.1.1、11.2参照］

8.2 本剤を経口投与するにあたっては、患者に排便状況を確認させ、便秘に引き続き腹痛、腹部膨満感、嘔吐等の症状があらわれた場合には、医師等に相談するように指導すること。［14.1.1参照］

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 便秘を起こしやすい患者
腸閉塞、腸管穿孔を起こすおそれがある。［8.1、11.1.1参照］

9.1.2 腸管狭窄のある患者
腸閉塞、腸管穿孔を起こすおそれがある。［8.1、11.1.1参照］

9.1.3 消化管潰瘍のある患者
症状を増悪させるおそれがある。［8.1、11.1.1参照］

9.1.4 副甲状腺機能亢進症の患者
イオン交換で血中カルシウム濃度が上昇するおそれがある。

9.1.5 多発性骨髄腫の患者
イオン交換で血中カルシウム濃度が上昇するおそれがある。

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

9.8 高齢者
減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用
10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

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

11.1 重大な副作用
11.1.1 腸管穿孔、腸閉塞、大腸潰瘍（いずれも頻度不明）
これらの病態を疑わせる高度の便秘、持続する腹痛、嘔吐、下血等の異常が認められた場合には、投与を中止し、聴診、触診、画像診断等を実施し、適切な処置を行うこと[4)]。［8.1、9.1.1-9.1.3参照］

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症			発疹
消化器	便秘[注2)]	悪心、嘔気、食欲不振、胃部不快感	
電解質		低カリウム血症	

注1）発現頻度はカリメート散の臨床試験及び副作用頻度調査に基づく。
注2）［8.1参照］

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 消化管への蓄積を避けるため、便秘を起こさせないように注意すること。[8.2参照]

14.1.2 服用直前に開封し、服用後の残液は廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

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

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

16. 薬物動態

16.2 吸収

ポリスチレンスルホン酸カルシウムは吸収されないと考えられる[5]（家兎 *in vitro*）。ただし、5μm以下の微粒子は粘膜を経由して吸収され、細網内皮系組織等に沈着することが仔牛による実験で報告[6]されているので、ポリスチレンスルホン酸カルシウムは5μm以下の微粒子を0.1%以下に規制している。

16.5 排泄

ポリスチレンスルホン酸カルシウム1g/kg及び3g/kg投与群における経過時間ごとの糞便排泄率を測定した結果、両投与群とも投与後24時間で75%以上、72時間で90%以上が糞便中に排泄された[5]（ラット）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 ポリスチレンスルホン酸ナトリウムを対照としたカリメート散の国内二重盲検比較試験

高カリウム血症を有する慢性腎不全患者75例（透析例63例、非透析例12例）を対象にポリスチレンスルホン酸カルシウム（カリメート散）及び対照薬15～25g/日を2週間経口投与した（透析例はクロスオーバー法）。カリメート散投与群において透析例（47例）では透析間（透析と透析の間）の血清カリウム値上昇が有意に抑制され（抑制幅0.32～0.87mEq/L、$p<0.01$）、非透析例（12例）では血清カリウム値が低下した。透析例及び非透析例のいずれにおいても、対照薬投与群との有意な差は認められなかった。

カリメート散投与時に認められた副作用は、便秘2/75例（2.7%）、低カリウム血症1/75例（1.3%）であった[7]。

17.1.2 急性及び慢性腎不全に伴う高カリウム血症に対するカリメート散の国内一般臨床試験

119例を対象に実施されたポリスチレンスルホン酸カルシウム（カリメート散）の一般臨床試験において、急性及び慢性腎不全に伴う高カリウム血症に対する総有効率は、経口投与で97%（102/105例）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 カリウム交換容量

本剤は試験管内においてポリスチレンスルホン酸カルシウム1gあたり平均すると57.5mg（1.47mEq）のカリウムと交換した[8]（*in vitro*）。

18.3 血清カリウム値低下作用

全腎摘出高カリウム血症ラットを用いて、本剤投与群、非投与群の比較を行った結果、本剤投与群に有意（$p<0.01$）な血清カリウム値低下作用が認められた[8]。

18.4 生物学的同等性試験

18.4.1 カリウム交換容量比較試験

本剤とカリメート散のカリウム交換容量の平均値に有意差を認めず、両製剤は同等と判断された[8]（*in vitro*）。

18.4.2 全腎摘出高カリウム血症ラットを用いた薬力学的試験

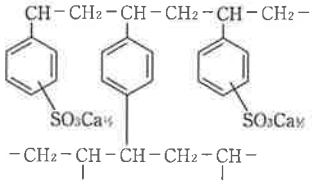
本剤とカリメート散は全腎摘出高カリウム血症ラットに対する血清カリウム値の低下作用において、生物学的に同等であると判断された[8]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

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

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

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



20. 取扱い上の注意

高温になる所には保管しないこと。

22. 包装

〈カリメート経口液20%（ノンフレーバー製剤）〉

分包：25g×100包（10包×10）、25g×105包（7包×15）

〈カリメート経口液20%（オレンジフレーバー（風味）製剤）〉

分包：25g×100包（10包×10）、25g×105包（7包×15）

〈カリメート経口液20%（アップルフレーバー（風味）製剤）〉

分包：25g×100包（10包×10）、25g×105包（7包×15）

23. 主要文献

1) Fernandez PC, et al.: N Engl J Med. 1972; 286: 23-4.
2) Ziessman HA.: South Med J. 1976; 69: 497-9.
3) Schroeder ET.: Gastroenterology. 1969; 56: 868-74.
4) Minford EJ, et al.: Postgrad Med J. 1992; 68: 302.
5) 和知正幸他.: 基礎と臨床. 1973; 7: 3528-30.
6) Payne JM, et al.: Nature. 1960; 188: 586-7.
7) 鈴木好夫他.: 診療と保険. 1973; 15: 1794-808.
8) 興和（株）社内資料: 薬効薬理

24. 文献請求先及び問い合わせ先

興和株式会社　くすり相談センター
〒103-8433　東京都中央区日本橋本町三丁目4-14
電話　0120-508-514
　　03-3279-7587
受付時間　9:00～17:00（土・日・祝日・弊社休日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

興和株式会社　東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

Y1795 T9K 0000S　00.00.00.00D　1D

最新の添付文書を参照すること

**2022年 4 月改訂(第 2 版)
*2020年 8 月改訂

日本標準商品分類番号
87219

貯法：室温保存
有効期間：3年

高カリウム血症改善剤
ポリスチレンスルホン酸カルシウムゼリー

承認番号	販売開始
*30200AMX00533000	2000年 7 月

*ポリスチレンスルホン酸Ca経口ゼリー20%分包25g「三和」

*CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE Oral Jelly "SANWA"

SKK

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

3. 組成・性状

3.1 組成

	販売名	ポリスチレンスルホン酸Ca経口ゼリー20%分包25g「三和」
*	有効成分	1個(25g)中 「日局」ポリスチレンスルホン酸カルシウム5g
	添加剤	還元麦芽糖水アメ、クエン酸Na水和物、ゼラチン、カンテン、ペクチン、カラギーナン

3.2 製剤の性状

	販売名	ポリスチレンスルホン酸Ca経口ゼリー20%分包25g「三和」
*	性状	淡黄白色～淡黄色のゼリー様で、においはないか又はわずかに特異なにおいがあり、味は甘い。

4. 効能又は効果

急性および慢性腎不全に伴う高カリウム血症

6. 用法及び用量

通常成人1日75～150g(ポリスチレンスルホン酸カルシウムとして15～30g)を2～3回にわけ、経口投与する。
なお、症状により適宜増減する。

8. 重要な基本的注意

8.1 腸管穿孔、腸閉塞、大腸潰瘍があらわれることがあるので、高度の便秘、持続する腹痛、嘔吐、下血等の異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.1-9.1.3、11.1.1、11.2 参照]

8.2 本剤を経口投与するにあたっては、患者に排便状況を確認させ、便秘に引き続き腹痛、腹部膨満感、嘔吐等の症状があらわれた場合には、医師等に相談するよう指導すること。[14.1.1 参照]

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 便秘を起こしやすい患者
腸閉塞、腸管穿孔を起こすおそれがある。[8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 腸管狭窄のある患者
腸閉塞、腸管穿孔を起こすおそれがある。[8.1、11.1.1 参照]

9.1.3 消化管潰瘍のある患者
症状を増悪させるおそれがある。[8.1、11.1.1 参照]

9.1.4 副甲状腺機能亢進症の患者
イオン交換で血中カルシウム濃度が上昇するおそれがある。

9.1.5 多発性骨髄腫の患者
イオン交換で血中カルシウム濃度が上昇するおそれがある。

9.5 妊婦

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

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 腸管穿孔、腸閉塞、大腸潰瘍(いずれも頻度不明)
これらの病態を疑わせる高度の便秘、持続する腹痛、嘔吐、下血等の異常が認められた場合には、投与を中止し、聴診、触診、画像診断等を実施し、適切な処置を行うこと[4)]。[8.1、9.1.1-9.1.3 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症			発疹
消化器	便秘注2)	悪心、嘔気、食欲不振、胃部不快感	
電解質		低カリウム血症	

注1)発現頻度は副作用頻度調査を含む。
注2)[8.1 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 消化管への蓄積を避けるため、便秘を起こさせないように注意すること。[8.2 参照]

14.1.2 開封後は速やかに服用し、残した場合には廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

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

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

16. 薬物動態

16.2 吸収

ポリスチレンスルホン酸カルシウム散は吸収されないと考えられる[5)](家兎 *in vitro*)。ただし、5μm以下の微粒子は粘膜を経由して吸収され、細網内皮系組織等に沈着することが仔牛による実験で報告[6)]されている。

16.5 排泄

ポリスチレンスルホン酸カルシウム散1g/kg及び3g/kg投与群における経過時間ごとの糞便排泄率を測定した結果、両投与群とも経口投与後24時間で75%以上、72時間で90%以上が糞便中に排泄された[5)](ラット)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 ポリスチレンスルホン酸ナトリウムを対照とした国内二重盲検比較試験

高カリウム血症を有する慢性腎不全患者75例(透析例63例、非透析例12例)を対象にポリスチレンスルホン酸カルシウム散及び対照薬15～25g/日を2週間経口投与した(透析例はクロスオーバー法)。ポリスチレンスルホン酸カルシウム散投与群において透析例(47例)では透析間(透析と透析の間)の血清カリウム値上昇が有意に抑制され(抑制幅0.32～0.87mEq/L、$p<0.01$)、非透析例(12例)では血清カリウム値が低下した。透析例及び非透析例のいずれにおいても、対照薬投与群との有意な差は認められなかった。

ポリスチレンスルホン酸カルシウム散投与時に認められた副作用は、便秘2.7%(2/75例)、低カリウム血症1.3%(1/75例)であった[7]。

17.1.2 急性及び慢性腎不全に伴う高カリウム血症に対する国内一般臨床試験

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

17.1.3 透析期及び保存期の慢性腎不全患者に対する国内一般臨床試験

透析期慢性腎不全患者28症例及び保存期慢性腎不全患者23症例に対し、ポリスチレンスルホン酸Ca経口ゼリー20%分包25g「三和」を1日75～150g(ポリスチレンスルホン酸カルシウムとして15～30g)を原則2週間経口投与した結果、血清カリウム値は投与前に比較して、透析期の患者で平均1.03±0.11mEq/L(解析例数22例)、保存期の患者で平均1.47±0.14mEq/L(解析例数20例)低下した[8]。

副作用発現頻度は16.7%(8/48例)であった。主な副作用は、便秘8.3%(4/48例)、嘔気6.3%(3/48例)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 カリウム交換容量

ポリスチレンスルホン酸カルシウム散を乾燥したものは7.0～9.0%のカルシウムを含み、またその1gは試験管内(KCl溶液)において、53～71mg(1.36～1.82mEq)のカリウムと交換する(*in vitro*)。

18.3 全腎摘出ラットにおける血清カリウム値上昇抑制作用

腎摘出Wistar系雄性ラット(n=8)に対して、ポリスチレンスルホン酸カルシウム散1.5g/kg/day、3.0g/kg/day、6.0g/kg/dayを2日間、5回経口投与した。血清カリウム値は3.0g/kg/day群($p<0.05$)及び6.0g/kg/day群($p<0.01$)で有意な減少を示し、その下降は用量反応関係を示した[9]。

18.4 腎不全患者における血清カリウム値上昇抑制作用

腎不全患者(成人)に対し、ポリスチレンスルホン酸カルシウム散を1日15～30g経口投与した結果、血清カリウム値を約1mEq/L抑制した[7),10),11)]。

18.5 薬力学的試験による生物学的同等性試験

次の2試験の結果より、ポリスチレンスルホン酸Ca経口ゼリー20%分包25g「三和」はカリメート散と生物学的に同等であることが確認された。

18.5.1 カリウム交換容量比較試験

ポリスチレンスルホン酸Ca経口ゼリー20%分包25g「三和」と、その含有量に相当するカリメート散のカリウム交換容量を、それぞれ試験管内(KCl溶液)で経時的に測定するとき、両剤のカリウム交換容量に有意な差はなかった[12]。

18.5.2 両腎臓摘出ラットの高カリウム血症モデルを用いた薬力学的試験

ポリスチレンスルホン酸Ca経口ゼリー20%分包25g「三和」と、その含有量に相当するカリメート散を、高カリウム血症の両腎臓摘出ラットに2日間、計5回経口投与した結果、両剤の血清カリウム値低下作用は同等であった。また、カリウム以外の電解質に対し、両剤とも有意な影響を与えなかった[12]。

18.6 エネルギー量

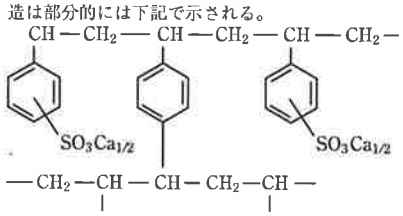
ポリスチレンスルホン酸Ca経口ゼリー20%分包25g「三和」1個(25g)は約9.6kcalに相当する。

19. 有効成分に関する理化学的知見

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

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

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



20. 取扱い上の注意

誤用に注意し、小児の手のとどかないところに保管すること。

22. 包装

25g×60個(12個×5)、25g×105個(21個×5)

23. 主要文献

1) Fernandez PC, et al.：New Engl J Med. 1972；286：23-24
2) Ziessman HA, et al.：South Med J. 1976；69：497-499
3) Schroeder ET：Gastroenterology. 1969；56：868-874
4) Minford EJ, et al.：Postgrad Med J. 1992；68：302
5) 和知正幸, 他.：基礎と臨床. 1973；7：3528-3530
6) Payne JM, et al.：Nature. 1960；188：586-587
7) 鈴木好夫, 他.：診療と保険. 1973；15：1794-1808
8) 前田憲志, 他.：腎と透析. 2000；49(1)：137-152
9) 和知正幸, 他.：日本薬理学雑誌. 1973；69：863-868
10) 片岡是充.：診療と新薬. 1973；10：1013-1019
11) 平沢由平.：診療と新薬. 1973；10：1021-1029
12) 安藤正樹, 他.：薬剤学. 2000；60(4)：261-270

**24. 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社三和化学研究所　コンタクトセンター
〒461-8631　名古屋市東区東外堀町35番地
TEL　0120-19-8130　FAX(052)950-1305

**26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

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

最新の添付文書を参照すること

＊2022年５月改訂（第１版）

日本標準商品分類番号
87219

貯　　法：室温保存
有効期間：３年

承認番号	22200AMX00494000
販売開始	2011年２月

高カリウム血症改善剤
ポリスチレンスルホン酸ナトリウム（Sodium Polystyrene Sulfonate）製剤

ケイキサレート®ドライシロップ76%
KAYEXALATE® DRYSYRUP 76%

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ケイキサレートドライシロップ76%
成分・含量	１g中 （日局）ポリスチレンスルホン酸ナトリウム 764.5mgを含有
添加剤	エリスリトール、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸プロピレングリコールエステル、キシリトール、無水クエン酸、香料

3.2 製剤の性状

販売名	ケイキサレートドライシロップ76%
性状	淡黄褐色～黄褐色の顆粒で芳香がある。
識別コード	TO-093DS

4. 効能又は効果

急性および慢性腎不全による高カリウム血症

6. 用法及び用量

通常、成人１日量39.24g（ポリスチレンスルホン酸ナトリウムとして１日量30g）を２～３回に分け、その１回量を水50～150mLに懸濁し、経口投与する。症状に応じて適宜増減。

8. 重要な基本的注意

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジギタリス製剤 ジギトキシン ジゴキシン ラナトシドC 等	ジギタリス中毒の症状（食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、不整脈、頻脈、高度の徐脈、視覚異常、眩暈、頭痛、失見当識、錯乱など）の増強があらわれることがある。 併用する際には血清カリウム値の観察を十分に行い、慎重に投与する。また、血清カリウム値低下に伴う上記症状の出現時には、減量又は投与を中止する。	本剤により血清カリウム値が低下するとジギタリス製剤が心筋Na^+-K^+ ATPaseに結合しやすくなり、ジギタリス製剤の効果が強く発現する。
アルミニウム、マグネシウム又はカルシウムを含有する制酸剤又は緩下剤[1)~3)] ケイ酸アルミニウム 水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム スクラルファート水和物 沈降炭酸カルシウム 等	本剤の作用が減弱するおそれがある。 併用により全身性アルカローシスなどの症状があらわれたとの報告がある。	含有陽イオンと結合し、本剤のカリウム交換能が低下する。腸管内に分泌された重炭酸ナトリウムが再吸収される。
甲状腺ホルモン製剤 レボチロキシン 等	左記薬剤の効果が減弱することがあるので、服用時間をずらすなど注意すること。	本剤が消化管内で左記薬剤を吸着することにより、これらの薬剤の吸収を阻害すると考えられる。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 心不全誘発（頻度不明）

ナトリウム摂取を制限するなど十分に注意すること。

＊11.1.2 腸穿孔、腸潰瘍、腸壊死（いずれも頻度不明）

ポリスチレンスルホン酸ナトリウムを水またはソルビトール溶液に懸濁し、経口投与した場合に、小腸の穿孔・粘膜壊死[4)]、大腸潰瘍、結腸壊死[4),5)]等があらわれたとの報告がある。
本剤の経口投与により、激しい腹痛又は下痢、嘔吐等があらわれた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[14.1参照]

11.2 その他の副作用

	頻度不明
循環器	浮腫[注1)]、血圧上昇[注1)]
電解質	低カルシウム血症[注2)]、低カリウム血症
消化器	下痢、悪心、嘔吐、便秘、胃部不快感、食欲不振、腹痛
その他	眩暈、倦怠感

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

本剤の投与では、消化管への蓄積を避けるため、便秘を起こさせないよう注意すること。また、便秘を起こした場合は、浣腸等の適切な方法を用いて排便させること。[11.1.2 参照]

16. 薬物動態

16.2 吸収

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

16.5 排泄

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床成績

疾患名＼投与経路	経口投与
慢性腎不全による高カリウム血症	92.3 (239/258)
急性腎不全による高カリウム血症	81.5 (22/27)
計	91.6 (261/285)

有効率%（有効症例数/延症例数）
注）ケイキサレート散の臨床成績

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は陽イオン交換樹脂のナトリウム型で、腸管内、特に結腸において樹脂のナトリウムの一部はカリウムに置換され、樹脂が糞便あるいは浣腸剤と共に排泄される際、カリウムは体内から除去される。

18.2 カリウム交換容量

ポリスチレンスルホン酸ナトリウムのカリウム交換容量を測定すると、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム1g当り2.81～3.45mEqのカリウムと交換する（日局）[6]。また、生体内ではアンモニア、マグネシウム、有機酸、燐脂蛋白などの他の陽イオンとも結合するためポリスチレンスルホン酸ナトリウム1g当り約1mEqのカリウムと交換する[7]。

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

18.3 血清カリウム値低下作用

ケイキサレート散を高カリウム血症の急性及び慢性腎不全患者に、経口投与したところ、血清カリウム値低下作用が認められ、高カリウム血症により悪化していた心電図所見も好転した[8]。

また慢性腎不全で人工透析を受けている患者にケイキサレート散を併用すると、透析前の血清カリウム値が低下し、透析前後における血清カリウム値の変動幅を小さくできた[9]。

18.4 生物学的同等性試験

18.4.1 両腎摘出ラットにおける薬力学的同等性試験

本剤と、その含有量に相当するケイキサレート散を、高カリウム血症モデルである両腎摘出ラットに2日間、計5回経口投与した結果、両剤の血清カリウム値低下作用は同等であった[10]。

18.4.2 カリウム交換容量比較試験

本剤と、その含有量に相当するケイキサレート散のカリウム交換容量を、*in vitro*（KCl溶液）で比較した結果、同等であった[10]。

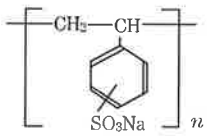
19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ポリスチレンスルホン酸ナトリウム
(Sodium Polystyrene Sulfonate)

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

性状：本品は黄褐色の粉末で、におい及び味はない。
本品は水、エタノール（95）、アセトン又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

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



20. 取扱い上の注意

20.1 本剤は、2包でポリスチレンスルホン酸ナトリウム5g（ケイキサレート散1包）に相当する。また、本剤1.308gがポリスチレンスルホン酸ナトリウム1gに相当する。

20.2 本剤は内服専用剤であるため、注腸投与しないこと。

20.3 誤用に注意し、小児の手のとどかない所に保管すること。

20.4 開封後は、湿気を避けて保存すること。

22. 包装

3.27g×84包（2包×42）

23. 主要文献

1) E. T. Schroeder：Gastroenterology. 1969；56(5)：868-874
2) P. C. Fernandez et al.：N. Engl. J. Med. 1972；286(1)：23-24
3) H. A. Ziessman：South. Med. J. 1976；69(4)：497-499
4) A. Rashid et al.：Am. J. Surg. Pathol. 1997；21(1)：60-69
5) B. B. Gerstman et al.：Am. J. Kidney Dis. 1992；20(2)：159-161
6) 第十八改正　日本薬局方
7) R. B. Flinn et al.：N. Engl. J. Med. 1961；264(3)：111-115
8) 柴垣昌功ほか：medicina. 1969；6(12)：1388-1392
9) 高須照夫：日本臨牀. 1970；28(7)：1941-1946
10) 社内資料：ケイキサレートドライシロップ76%とケイキサレート散の同等性試験

24. 文献請求先及び問い合わせ先

鳥居薬品株式会社　お客様相談室
〒103-8439　東京都中央区日本橋本町3-4-1
TEL 0120-316-834
FAX 03-3231-6890

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

鳥居薬品株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

26.2 提携先

SANOFI

1.8　添付文書（ 案 ）

1.8.1　添付文書（ 案 ）

本剤の添付文書（案）を次頁以降に示す。

1.8 添付文書（ 案 ）

yyyy 年 mm 月作成

日本標準商標分類番号
87219

貯　　法　2～8°C で保存
有効期間　3 年

承認番号	
販売開始	

高カリウム血症改善剤
パチロマーソルビテクスカルシウム

ビルタサ® 懸濁用散分包 8.4 g

Veltassa® 8.4 g powder for suspension（ Single-dose package ）

処方箋医薬品[注)]
注）注意 – 医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（ 次の患者には投与しないこと ）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 腸閉塞の患者［8.3、9.1.1、9.1.2、11.1.2 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販　売　名	ビルタサ懸濁用散分包 8.4 g
有効成分	1 包中、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 8.4g 含有する
添　加　剤	キサンタンガム

3.2 製剤の性状

剤　　形	懸濁用散剤
性　　状	微黄白色～淡褐色の粉末であり、ときに白色の粒がある

4. 効能又は効果

高カリウム血症

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は効果発現が緩徐であるため、緊急の治療を要する高カリウム血症には使用しないこと。［17.1.2、18.2 参照］

6. 用法及び用量

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。［7.3、8.1、11.1.1 参照］

7.2 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。

7.3 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。［7.1、8.1、11.1.1 参照］

8. 重要な基本的注意

8.1 低カリウム血症により不整脈等が生じるおそれがあるので、本剤投与中は、定期的に血清カリウム値を測定すること。また、血清カリウム値に影響を及ぼす薬剤（レニン-アンジオテンシン系阻害剤、抗アルドステロン剤、利尿薬等）の用量に変更が生じた場合、血清カリウム値の変動に注意すること。［7.1、7.3、11.1.1 参照］

8.2 過量投与を防ぐため、服用を忘れ、同日中に服用できない場合は、翌日以降に 2 日分をまとめて服用しないよう患者に指導すること。［11.1.1、13.1 参照］

8.3 腸管穿孔、腸閉塞を起こす可能性が否定できないため、患者に排便状況を確認させ、便秘に引き続き持続する腹痛、嘔吐等の症状があらわれた場合には、医師等に相談するよう指導すること。［2.2、9.1.1、9.1.2、11.1.2 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重度の便秘のある患者

腸管穿孔、腸閉塞を起こす可能性が否定できない。［2.2、8.3、11.1.2 参照］

9.1.2 重度の腸管狭窄のある患者

腸管穿孔、腸閉塞を起こす可能性が否定できない。［2.2、8.3、11.1.2 参照］

9.1.3 重度の消化管運動障害のある患者

症状を悪化させる可能性が否定できない。

9.5　妊婦

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

9.7　小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2　併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ニューキノロン系抗生物質 シプロフロキサシン塩酸塩 トスフロキサシントシル酸塩錠 メシル酸ガレノキサシン水和物錠　等 甲状腺ホルモン製剤 レボチロキシンナトリウム水和物　等 ［16.7.1 参照］	本剤との併用により、これらの薬剤の吸収が低下し、作用が減弱する可能性がある。併用する場合は、3 時間以上空けて服用すること。	消化管内で本剤に含まれるカルシウムと難溶性のキレートを形成し、これらの薬剤の吸収を低下させるおそれがある。
メトホルミン塩酸塩 ［16.7.2 参照］	本剤との併用により、メトホルミンの吸収が低下し、作用が減弱する可能性がある。併用する場合は、3 時間以上空けて服用すること。	本剤とメトホルミンが消化管内で相互作用を起こしメトホルミンの吸収を低下させるおそれがある。

11. 副作用

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

11.1　重大な副作用

11.1.1　低カリウム血症 注)（4.6%）[7.1、7.3、8.1、8.2、13.1 参照]

注）因果関係を問わず血清カリウム値が 3.5 mmol/L 未満の症例数に基づき発現頻度を算出した。

11.1.2　腸管穿孔、腸閉塞（いずれも頻度不明）

これらの病態を疑わせる重度の便秘、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[2.2、8.3、9.1.1、9.1.2 参照]

11.2　その他の副作用

	2%以上	1～2%未満	1%未満
消化器	便秘（14.5%）	下痢、腹部膨満	鼓腸
臨床検査			低マグネシウム血症

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1　本剤がマグネシウムイオンを吸着する可能性があり、血清マグネシウム値低下を認める可能性がある。

12.2　本剤に含まれるカルシウムイオンが食事中に含まれるリンと結合することで消化管からのリン吸収を抑制し、血清リン値低下を認める可能性がある。

13. 過量投与

13.1　症状

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

13.2　処置

血清カリウム値に応じて、カリウム補充の必要性を検討すること。

14. 適用上の注意

14.1　薬剤交付時の注意

以下の点について患者に指導すること。

14.1.1　8.4 g 1 包を飲む場合には約 40～80 mL の水に懸濁すること。初めに半量程度の水をコップ等の容器に入れ、包装内の薬剤をコップ等の容器に移して一度懸濁し、残りの水を追加して再度懸濁する。必要に応じて飲みやすいように水を追加してもよい。一度に 2 包以上をまとめて飲む場合には水の量は約 80 mL とし、懸濁手順及び必要に応じた水の追加は 1 包を飲む場合と同様である。

14.1.2　本剤は溶解しないため、十分に懸濁し、沈殿する前に服用すること。沈殿した場合は、再び懸濁して服用すること。服用後にコップ等の容器に薬剤が残っていないことを確認し、残っている場合にはさらに水を追加し、残った薬剤を飲み切ること。

14.1.3　懸濁後の薬剤は保管せず、廃棄すること。

14.1.4　本剤の保管は「20. 取扱い上の注意」に従うこと。本剤を室温（1～30℃）で保管（冷蔵庫外で保管）した場合には、冷蔵庫外で保管し始めた日から 3 ヵ月を超えたときは、服用せず廃棄すること。［20. 参照］

16. 薬物動態

16.2　吸収

本剤の粒子径（約 100 μm）は小腸上皮細胞（約 50～100 μm）及び細胞間隙より大きいことから、本剤は消化管から体内に吸収されないと考えられる。ラット及びイヌを用いた非臨床試験で ^{14}C 標識化したパチロマーカルシウム（本剤の活性本体であるパチロマーのカルシウム塩）は吸収されなかった[1)]。

16.4 代謝

健康成人を対象にした臨床試験でパチロマーカルシウムを投与したとき、糞便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、本剤は消化管通過時に代謝を受けないと考えられる[1]（外国人データ）。

16.5 排泄

雌雄イヌに ^{14}C 標識化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、投与 168 時間後までの糞中放射能排泄率（投与放射能に対する割合の平均値）は、雄及び雌でそれぞれ 102%及び 107%であった[2]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ニューキノロン系抗生物質、甲状腺ホルモン製剤

健康成人を対象にした臨床試験でシプロフロキサシン塩酸塩（シプロフロキサシンとして 500 mg）と本剤（パチロマーとして 25.2 g）を同時に投与したとき、シプロフロキサシン塩酸塩を単独投与したときに対する C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 0.579（0.454, 0.737）及び 0.715（0.653, 0.784）であった。シプロフロキサシン塩酸塩（シプロフロキサシンとして 500 mg）の投与 3 時間後に本剤（パチロマーとして 25.2 g）を投与したとき、シプロフロキサシン塩酸塩を単独投与したときに対する C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 1.05（0.829, 1.34）及び 0.956（0.875, 1.04）であった[3]（外国人データ）。
健康成人を対象にした臨床試験でレボチロキシンナトリウム水和物（レボチロキシンナトリウムとして 600 μg）の投与 40 分以内に本剤（パチロマーとして 25.2 g）を投与したとき、レボチロキシンナトリウム水和物を単独投与したときに対する C_{max} 及び AUC_{0-48h} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 0.916（0.846, 0.992）及び 0.814（0.765, 0.867）であった。レボチロキシンナトリウム水和物（レボチロキシンナトリウムとして 600 μg）の投与 3 時間後に本剤（パチロマーとして 25.2 g）を投与したとき、レボチロキシンナトリウム水和物を単独投与したときに対する C_{max} 及び AUC_{0-48h} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 0.959（0.885, 1.04）及び 0.981（0.921, 1.04）であった[3]（外国人データ）。 [10.2 参照]

16.7.2 メトホルミン塩酸塩

健康成人を対象にした臨床試験でメトホルミン塩酸塩（1,000 mg）と本剤（パチロマーとして 25.2 g）を同時に投与したとき、メトホルミン塩酸塩を単独投与したときに対する C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 0.664（0.607, 0.727）及び 0.806（0.728, 0.892）であった。メトホルミン塩酸塩（1,000 mg）の投与 3 時間後に本剤（パチロマーとして 25.2 g）を投与したとき、メトホルミン塩酸塩を単独投与したときに対する C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 0.992（0.906, 1.09）及び 0.981（0.887, 1.09）であった[3]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.3 その他の薬剤

健康成人を対象にした臨床試験でアムロジピンベシル酸塩（アムロジピンとして 10 mg）、シナカルセト塩酸塩（シナカルセトとして 90 mg）、クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 75 mg）、フロセミド（40 mg）、炭酸リチウム（600 mg）、メトプロロール酒石酸塩（100 mg）、トリメトプリム（200 mg）、ベラパミル塩酸塩（120 mg）、ワルファリンナトリウム（25 mg）と本剤（パチロマーとして 25.2 g）を同時に投与したとき、これらの薬剤を単独投与したときに対する $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、0.80～1.25 の範囲内であった[3]（外国人データ）。
In vitro 試験において、グルコン酸キニジン、チアミン塩化物塩酸塩及びカルベジロールは pH 1.2、4.5 及び 6.8 の試験液で、テルミサルタンは pH 1.2 及び 6.8 の試験液で、ビソプロロールフマル酸塩は pH 6.8 の試験液で、それぞれ本剤と 30%以上結合することが示された[4]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第 II 相長期投与試験（ZG-801-01 試験）

高カリウム血症患者 184 例（非透析患者 162 例、血液透析患者 22 例）を対象に、本剤をパチロマーとして 8.4 g 若しくは 16.8 g、又はプラセボのいずれかを開始用量とし[注]、血清カリウム値が 3.8～5.0 mmol/L となるよう、最大 25.2 g まで投与量を増減し、1 日 1 回、53 週間投与した。血清カリウム値が 5.1～5.9 mmol/L の非透析患者（NDC1）、6.0～6.4 mmol/L の非透析患者（NDC2）、透析患者（DC）の 3 つのコホートに分けて評価した。プラセボは NDC1 のみを対象に最初の 1 週間投与し、その後は本剤を投与した。なお、腹膜透析患者は組み入れられなかった。
主要評価項目である NDC1（152 例）における投与 1 週後の血清カリウム値の変化量は以下の表のとおりであった。投与 1 週後の血清カリウム値が正常化（3.8～5.0 mmol/L）した患者の割合は、8.4 g 群で 70.6%（36/51 例）、16.8 g 群で 84.3%（43/51 例）、プラセボ群で 36.0%（18/50 例）であった。

表 ZG-801-01 試験：投与 1 週後の血清カリウム値の変化量（NDC1, FAS）

	8.4 g 群（51 例）	16.8 g 群（51 例）	プラセボ群（50 例）
ベースラインの血清カリウム値（mmol/L）[a]	5.39±0.40	5.31±0.37	5.35±0.40
投与 1 週後の血清カリウム値（mmol/L）[a]	4.81±0.42	4.57±0.46	5.25±0.49

投与 1 週後の血清カリウム値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（mmol/L）[95%信頼区間] b)	-0.55 [-0.67, -0.43]	-0.77 [-0.89, -0.64]	-0.10 [-0.22, 0.01]

a）平均値±標準偏差

b）開始用量及びベースラインの血清カリウム値を説明変数とした共分散分析

NDC2（10 例）では、投与 1 週後の血清カリウム値の変化量（平均値±標準偏差）は 8.4 g 群で -0.66±0.21 mmol/L、16.8 g 群で -0.86±0.24 mmol/L であった。投与 1 週後の血清カリウム値が正常化（3.8 ～ 5.0 mmol/L）した患者の割合は、8.4 g 群で 20.0%（1/5 例）、16.8 g 群で 60.0%（3/5 例）であった。

DC（22 例）では、投与 1 週後の血清カリウム値の変化量（平均値±標準偏差）は、8.4 g 群で -0.66±0.48 mmol/L、16.8 g 群で -1.25±0.60 mmol/L であり、投与 1 週後の血清カリウム値が正常化（3.8 ～ 5.0 mmol/L）した患者の割合は、8.4 g 群で 27.3%（3/11 例）、16.8 g 群で 80.0%（8/10 例〈1 例欠測〉）であった。

本剤投与中の患者における副作用発現頻度は 35.9%（66/184 例）であった。

主な副作用は、便秘 21.7%（40/184 例）、下痢及び鼓腸各 3.3%（6/184 例）、腹部膨満 2.7%（5/184 例）、悪心 2.2%（4/184 例）であった。なお、低カリウム血症の副作用発現頻度は 1.6%（3/184 例）であり、血清カリウム値が 3.5 mmol/L 未満となった症例は 9.8%（18/184 例）であった [5]。

17.1.2 国内第 III 相試験（ZG-801-02 試験）

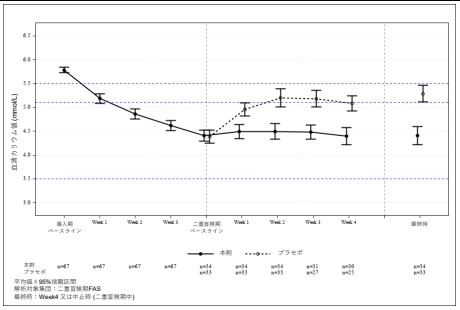
高カリウム血症患者（非透析患者）を対象に、本剤をパチロマーとして 8.4 g を開始用量とし、血清カリウム値が 3.5～5.0 mmol/L となるよう、最大 25.2 g まで投与量を増減しながら、1 日 1 回、4 ～ 5 週間投与した（治療導入期）。

治療導入期に正常カリウム値（3.5 ～ 5.0 mmol/L）に達した患者を対象に、本剤又はプラセボに割付け、治療導入期最終時の用量を 4 週間投与した（二重盲検期）。

治療導入期 73 例（FAS）の血清カリウム値（平均値±標準偏差）は、ベースライン時及び治療導入期最終時で、それぞれ 5.79±0.23 mmol/L 及び 4.42±0.35 mmol/L であり、その変化量は -1.37±0.42 mmol /L であった。治療導入期最終時の血清カリウム値が正常化（3.5 ～ 5.0 mmol/L）した患者の割合は 90.4%（66/73 例）であった。［5.参照］

二重盲検期への移行基準を満たした 67 例（本剤群 34 例、プラセボ群 33 例、 FAS）の平均血清カリウム値の推移は以下の図に示すとおりであった。

図 ZG-801-02 試験：平均血清カリウム値の推移
（二重盲検期移行例 FAS）



主要評価項目である二重盲検期 4 週後の血清カリウム値の変化量は以下の表のとおりであり、本剤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。

表 ZG-801-02 試験：二重盲検期 4 週後の血清カリウム値の変化量（二重盲検期移行例 FAS）

投与群	二重盲検期ベースラインの血清カリウム値		二重盲検期 4 週時の血清カリウム値		血清カリウム値の変化量		
	例数	平均（標準偏差）	例数	平均（標準偏差）	例数	最小二乗平均値（95%信頼区間）a)	p 値 a) b)
本剤	34	4.41 (0.32)	30	4.40 (0.49)	34	-0.02 (-0.19, 0.15)	
プラセボ	33	4.39 (0.38)	25	5.08 (0.37)	33	0.78 (0.60, 0.96)	
本剤-プラセボ	—				—	-0.80 (-1.05, -0.54)	p<0.001

a) 投与群、時点、投与群と時点の交互作用及び二重盲検期ベースラインでの血清カリウム値を説明変数とし、患者内誤差には無構造分散共分散構造を用いた反復測定混合効果モデル（MMRM）により算出

b) 有意水準両側 5%

副作用発現頻度は、治療導入期では 12.9%（11/85 例）、二重盲検期の本剤群では 8.8%（3/34 例）であった。

副作用は、治療導入期では、便秘 8.2%（7/85 例）、食欲減退 3.5%（3/85 例）、腹部膨満 2.4%（2/85 例）であり、二重盲検期の本剤群では便秘 5.9%（2/34 例）、下痢 2.9%（1/34 例）であった。低カリウム血症の副作用は認められず、血清カリウム値が 3.5 mmol/L 未満となった症例は治療導入期で 1.2%（1/85 例）、二重盲検期の本剤群で 2.9%（1/34 例）であった [6]。

注）本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤はカルシウム塩と D-ソルビトールを含む非吸収性の陽イオン吸着ポリマーである。本剤は消化管内腔のカリウムと結合することにより糞中カリウム排泄量を増加させ、消化管内腔の遊離カリウムの濃度を低下させることで血清カリウム値を低下させ、高カリウム血症を改善する。

18.2 ヒトでの薬力学的作用

高カリウム血症患者に本剤をパチロマーとして 1 回 8.4 g を 1 日 2 回 2 日間反復経口投与したところ、血清カリウム値は投与開始後 7 時間から有意な低下を示した [7]（外国人データ）。［5.参照］

健康成人にパチロマーカルシウムをパチロマーとして 1 日量 2.52 g、12.6 g、25.2 g 及び 50.4 g を 1 日 3

回に分け 8 日間反復経口投与したところ、用量依存的に糞中カリウム排泄量が増加し、尿中カリウム排泄量が低下した。健康成人では血清カリウム値は変化しなかった[8]（外国人データ）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

パチロマーソルビテクスカルシウム (Patiromer Sorbitex Calcium) (JAN)

化学名

Calcium salt of 2-fluoroacrylic acid cross-linked with diethenylbenzene and octa-1,7-diene, combination with D-glucitol

分子式

$([(C_3H_2FO_2)2Ca]_x \cdot [C_{10}H_{10}]_y \cdot [C_8H_{14}]_z)_m \cdot (C_6H_{14}O_6)_w$

20. 取扱い上の注意

本剤は原則冷蔵庫（2～8°C）で保管すること。患者が保管する場合は室温 (1 ～ 30°C) で保管することも可能であるが、その場合 3 ヵ月以内に使用するよう患者に指導すること。[14.1.4 参照]

21. 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。

22. 包装

30 包

23. 主要文献

1) Li L, Harrison SD, Cope MJ, Park C, Lee L, et al. Mechanism of Action and Pharmacology of Patiromer, a Nonabsorbed Cross-Linked Polymer That Lowers Serum Potassium Concentration in Patients With Hyperkalemia. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2016 Sep; 21(5): 456-465.

2) 社内資料：薬物動態試験：排泄 (202X 年 X 月 X 日承認、CTD2.6.5.5)

3) Lesko LJ, Offman E, Brew CT, Garza D, Benton W, et al. Evaluation of the Potential for Drug Interactions With Patiromer in Healthy Volunteers. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2017 Sep; 22(5): 434-446.

4) 社内資料 : 薬物動態学的薬物相互作用 (202X 年 X 月 X 日承認、CTD2.6.4.7)

5) 社内資料：ZG-801-01 試験 (202X 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.6.2.1.1, CTD2.7.3.3.2.1, CTD2.7.4.2.1.1.2.1)

6) 社内資料：ZG-801-02 試験 (202X 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.6.2.1.2, CTD2.7.3.3.2.2, CTD2.7.4.2.1.1.2.2)

7) 社内資料：RLY5016-103 試験 (202X 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.2.2.2.3.1)

8) 社内資料：RLY5016-101 試験 (202X 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.2.2.2.1.1)

24. 文献請求先及び製品情報お問い合わせ先

ゼリア新薬工業株式会社　お客様相談室

〒103-8351　東京都中央区日本橋小舟町 10-11

TEL (03) 3661 – 0277

FAX (03) 3663 – 2352

受付時間　9:00 ~ 17:50 (土日祝日・弊社休業日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ゼリア新薬工業株式会社

〒103-8351　東京都中央区日本橋小舟町 10-11

製造販売元

ゼリア新薬工業株式会社

東京都中央区日本橋小舟町10-11

1.8.2　効能又は効果（ 案 ）と設定根拠

本剤の効能又は効果（ 案 ）は「高カリウム血症」である。

本剤は、CKD、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、透析治療を実施している患者を含む、幅広い高カリウム血症患者を対象に日本で臨床試験を実施し、有効性及び安全性が確認された。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、高カリウム血症を適応症とすることが妥当であると考える。国内臨床試験結果の要約は第 2.7.3.2 項に示した。

1.8.3　用法及び用量（ 案 ）と設定根拠

本剤の用法及び用量（ 案 ）は以下のとおりである。

「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。」

1.8.3.1　開始用量の設定根拠

本剤の開始用量は国内臨床試験結果から 8.4 g とした。用量反応試験である ZG-801-01 試験の結果から 8.4 g を開始用量とすることが有効性及び安全性の観点から最も適切であると判断し、8.4 g を開始用量として検証試験である ZG-801-02 試験を実施し、有効性が検証された。最低用量である 8.4 g を開始用量とすることで、患者ごとに薬の使用量を必要最小限に抑えることができ、副作用リスクを最小限にすることが可能である。特に低カリウム血症（ 血清カリウム値 3.5 mmol/L 未満 ）の発現割合は国内臨床試験で 8.4 g を開始用量とした非透析患者では 3.5%であり、国内臨床試験全体の 7.4%に比べて発現リスクを半分以下に低減することが期待できる。

1.8.3.2　最大用量の設定根拠

長期投与試験である ZG-801-01 試験及び検証的試験である ZG-801-02 試験は、ZG-801-02 試験の二重盲検期を除いて血清カリウム値に応じて 8.4 g から 25.2 g までの用量調整が可能な投与方法で実施し、有効性及び安全性が確認された。有効性の概略は第 2.5.4.3 項に、根拠となるデータは第 2.7.3.3.2 項に示した。

1.8.3.3　透析患者に対する用法用量の設定根拠

用量反応試験及び長期投与試験である ZG-801-01 試験では、透析患者を対象患者の一部とし、非透析患者と同じ投与方法で透析患者での有効性及び安全性が確認されたため、非透析患者と同じ用法用量とした。開始用量については、透析患者の血清カリウム値の正常範囲上限を 5.5 mmol/L 未満（ 透析患者の検査値の読み方 ）と考えると、血清カリウム値が 6.0 mmol/L 以上でも 8.4 g 群で投与 1 週後から正常範囲内（3.8～5.4 mmol /L）になった患者は 72.7%であり開始用量 8.4 g で投与開始 1 週後に十分な有効性が得られる患者が多かった。8.4 g を開始用量とすることで副作用リスクを低減できる可能性を踏まえると、透析患者では治療前の血清カリウム値によらず全ての患者で 8.4 g を開始用量とすることが有効性及び安全性のバランスが優れた治療になると考えられる。有効性の概略は第 2.5.4.3 項に、根拠となるデータは第 2.7.3.3.2 項に示した。

1.8.4　使用上の注意と設定根拠

2. 禁忌
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 腸閉塞の患者

本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある場合、本剤投与により過敏症状を発現する可能性があるため設定した。

腸閉塞や腸管穿孔は本剤の国内及び海外臨床試験で発現が認められなかったものの、類薬であるポリスチレンスルホン酸カルシウム（CPS）で腸閉塞の患者が禁忌と設定されていることを踏まえ、腸閉塞の患者を禁忌に設定した。

5. 効能又は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。

生命を脅かすような緊急の高カリウム血症に対する臨床試験は実施されておらず、有効性及び安全性は未確認であるため、既存の緊急治療の代替として本剤が使用されることがないよう記載した。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1　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。
7.2　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。
7.3　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。

7.1 本剤投与中は、過度の血清カリウム値低下による低カリウム血症の発現や、効果不十分による高カリウム血症の持続等に適切に対処可能とするため記載した。なお、血液透析によって血清カリウム値は変動するため、血液透析患者では透析前の血清カリウム値を測定するよう記載した。

7.2 最も小さい用量幅で用量調整することが、低カリウム血症等の副作用発現リスクを最小限にすると考え 8.4 g ずつの増量とした。また、治療効果の発現が不十分な状態で増量してしまうと過度な血清カリウム値低下による低カリウム血症のリスクがあるため、国内臨床試験での用量調整手順と同様に 1 週間は間隔を空けるよう記載した。

7.3 本剤にはカリウム排泄を促進して血清カリウム値を低下させる薬理学的作用があるため、血清カリウム値が基準値下限を下回った場合には、低カリウム血症やその増悪リスクに対して用量調整等による適切な対処を注意喚起するため記載した。

8. 重要な基本的注意

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

8.2 過量投与を防ぐため、服用を忘れ、同日中に服用できない場合は、翌日以降に 2 日分をまとめて服用しないよう患者に指導すること。

8.3 腸管穿孔、腸閉塞を起こす可能性が否定できないため、患者に排便状況を確認させ、便秘に引き続き持続する腹痛、嘔吐等の症状があらわれた場合には、医師等に相談するよう指導すること。

8.1 本剤にはカリウム排泄を促進して血清カリウム値を低下させる薬理学的作用があるため、本剤投与中は、過度の血清カリウム値低下による低カリウム血症の発現に注意するよう注意喚起するため記載した。

8.2 服用を忘れた場合に、2 日分をまとめて服用することにより、過度な血清カリウム値低下が起こらないよう注意喚起するため記載した。

8.3 腸閉塞や腸管穿孔は本剤の国内及び海外臨床試験で発現が認められなかったものの、類薬であるポリスチレンスルホン酸ナトリウム（ SPS ）及び CPS で腸閉塞や腸管穿孔の報告があり重大な副作用として注意喚起されていることを考慮し、本剤の添付文書でも重大な副作用として注意喚起することとした。腸閉塞や腸管穿孔は発現すると重篤な状態になるおそれがあるため、それらの事象を疑わせるような症状が発現した場合に医師等に相談するよう注意喚起するため記載した。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重度の便秘のある患者

腸管穿孔、腸閉塞を起こす可能性が否定できない。

9.1.2 重度の腸管狭窄のある患者

腸管穿孔、腸閉塞を起こす可能性が否定できない。

9.1.3 重度の消化管運動障害のある患者

症状を悪化させる可能性が否定できない。

9.5 妊婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.1 本剤の臨床試験では重篤な消化管障害に関する副作用は認められていないが、SPS 及び CPS で腸管穿孔等の重篤な副作用リスクが注意喚起されていること、重度な消化管障害を有する患者は本剤の国内臨床試験で除外した対象であることを考慮し、慎重に投与するよう注意喚起するために記載した。

9.5 非臨床試験で催奇形性に対する影響は認められなかったが、妊婦を対象とした臨床試験は実施していないため記載した。

9.7 日本で小児等を対象とした臨床試験は実施していないため記載した。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ニューキノロン系抗生物質 シプロフロキサシン塩酸塩 トスフロキサシントシル酸塩錠 メシル酸ガレノキサシン水和物錠　等 甲状腺ホルモン製剤 レボチロキシンナトリウム水和物　等	本剤との併用により、これらの薬剤の吸収が低下し、作用が減弱する可能性がある。併用する場合は、3 時間以上空けて服用すること。	消化管内で本剤に含まれるカルシウムと難溶性のキレートを形成し、これらの薬剤の吸収を低下させるおそれがある。
メトホルミン塩酸塩	本剤との併用により、メトホルミンの吸収が低下し、作用が減弱する可能性がある。併用する場合は、3 時間	本剤とメトホルミンが消化管内で相互作用を起こしメトホルミンの吸収を低下させるおそれがある。

	以上空けて服用すること。	

10.2 薬物相互作用に関する臨床試験の結果と被験薬に関する既存情報に基づき記載した。シプロフロキサシン、レボチロキシン、メトホルミンの 3 薬剤は本剤と同時併用した際に AUC が低下し同等域に収まらなかったが、これらの薬剤と投与間隔を 3 時間空けることで薬物相互作用は回避可能であることが示唆された（ Lesko ら 2017 ）。したがって、3 時間投与間隔を空けて服用するよう注意喚起をすることで、本剤による薬物相互作用のリスクは管理可能であると考えた。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 低カリウム血症 注) (4.6%)

注）因果関係を問わず血清カリウム値が 3.5 mmol/L 未満の症例数に基づき発現頻度を算出した。

11.1.2 腸管穿孔、腸閉塞（いずれも頻度不明）

これらの病態を疑わせる重度の便秘、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	2%以上	1～2%未満	1%未満
消化器	便秘（14.5%）	下痢、腹部膨満	鼓腸
臨床検査			低マグネシウム血症

本剤の国内及び海外臨床試験では、低カリウム血症、腸管穿孔、腸閉塞の重篤な副作用はいずれも発現が認められなかった。しかしながら、類薬であるジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物（SZC）で低カリウム血症が重大な副作用に設定されていること、類薬である SPS 及び CPS で腸管穿孔、腸閉塞が重大な副作用に設定されていることを考慮し、本剤でも重大な副作用に設定した。

「11.2 その他の副作用」には、併合解析の結果発現割合が 2%以上であった副作用を記載することとした（ 第 2.5.5.4.2 項参照 ）。また、国内臨床試験では臨床的に意義のある血清マグネシウム値の変動は認められなかったものの、本剤の作用機序を考慮すると低マグネシウム血症の副作用が発現する可能性が否定できないことから低マグネシウム血症を記載した。

本剤との因果関係ありと判断された有害事象を副作用として集計した。ただし、本剤の海外添付文書及び近年承認された高カリウム血症治療薬である SZC の国内外の添付文書では低カリウム血症のリスクについて因果関係の有無を問わずに血清カリウム値が 3.5 mmol/L 未満の

症例の発現頻度を提示していることを踏まえ、低カリウム血症の発現割合は同様の情報を提示することとした。なお、本剤の国内臨床試験では、低カリウム血症及び血清カリウム値 3.5 mmol/L 未満の症例で重篤な有害事象に該当する事例は認められなかった。

発現割合は「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について（平成 31 年 1 月 17 日）」の No.46「承認を受けた用法・用量以外の結果を含む場合は、除外して算出すること。」に従い、開始用量が用法及び用量（案）と異なる集団（ZG-801-01 試験の 16.8 g 群及びプラセボ群）を除いて集計した。すなわち、ZG-801-01 試験の全コホートの 8.4 g 群、ZG-801-02 試験の全患者を合わせた 152 例で集計した結果、便秘は 22 例 14.5%、下痢は 2 例 1.3%、腹部膨満は 2 例 1.3%であり、鼓腸の副作用は認められなかった。鼓腸については全体集団で比較的よく認められた事象であったため、削除せず 1%未満として記載することとした。低マグネシウム血症の副作用は認められなかったものの、関連する副作用として血清マグネシウム値低下は 1 例 0.7%で認められた。血清カリウム値 3.5 mmol/L 未満の症例は 7 例 4.6%であった。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1　本剤がマグネシウムイオンを吸着する可能性があり、血清マグネシウム低下を認める可能性がある。

12.2　本剤に含まれるカルシウムイオンが食事中に含まれるリンと結合することで消化管からのリン吸収を抑制し、血清リン濃度低下を認める可能性がある。

12.1 臨床試験では処置を要するような臨床的に意義のある変動は認められなかったものの、非臨床試験で本剤はマグネシウムを吸着する作用があることが示唆されていることから、注意喚起のために記載した。

12.2 臨床試験では低リン血症のリスクは検出されなかったが、本剤に含まれるカルシウムは食事中のリンと結合することでリン吸収を抑制することが一般的に知られており、国内外の臨床試験結果から本剤投与によりリンの吸収や排泄に影響を及ぼす可能性があることが示唆されたため、注意喚起のために記載した。

臨床検査への影響は第 2.5.5.4.5 項に詳細を示した。

13. 過量投与

13.1 症状

低カリウム血症により不整脈等が生じるおそれがある。

13.2 処置

血清カリウム値に応じて、カリウム補充の必要性を検討すること。

本剤を過量投与した場合には、過度な血清カリウム値低下作用による低カリウム血症の発現が懸念されるため、注意喚起のため記載した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

以下の点について患者に指導すること。

14.1.1　8.4 g 1 包を飲む場合には約 40 ~ 80 mL の水に懸濁すること。初めに半量程度の水をコップ等の容器に入れ、包装内の薬剤をコップ等の容器に移して一度懸濁し、残りの水を追加して再度懸濁する。必要に応じて飲みやすいように水を追加してもよい。一度に 2 包以上をまとめて飲む場合には水の量は約 80 mL とし、懸濁手順及び必要時の水の追加は 1 包を飲む場合と同様である。

14.1.2　本剤は溶解しないため、十分に懸濁し、沈殿する前に服用すること。沈殿した場合は、再び懸濁して服用すること。服用後に容器に薬剤が残っていないことを確認し、残っている場合にはさらに水を追加し、残った薬剤を飲み切ること。

14.1.3　懸濁後の薬剤は保管せず、廃棄すること。

14.1.4　本剤の保管は「20. 取扱い上の注意」に従うこと。本剤を室温（ 1 ~ 30℃ ）で保管（ 冷蔵庫外で保管 ）した場合には、冷蔵庫外で保管し始めた日から 3 ヵ月を超えたときは、服用せず廃棄すること。

本剤の服用方法は、国内臨床試験での規定を基に記載した。

具体的な保管条件については「20. 取扱い上の注意」に記載した。

20. 取扱い上の注意

本剤は原則冷蔵庫（2～8℃ ）で保管すること。患者が保管する場合は室温（1～30℃）で保管することも可能であるが、その場合 3 ヵ月以内に使用するよう患者に指導すること。

本剤は安定性の観点から冷蔵保管が必要な薬剤であるため、原則冷蔵庫で保管する旨、40℃を超える過度の熱にさらさない旨を注意喚起した。

患者の利便性向上のため、一定期間は室温保管が許容される旨を記載した。本設定は、[redacted] ヵ月間冷蔵保管した後、[redacted] ヵ月間 [redacted]℃ で保管した安定性試験結果に基づき、本剤由来のフッ化物の安全性の閾値を考慮して室温保管可能な期間として 3 カ月を設定した。概略は第 2.3.P.8.1 項に記載した。高カリウム血症治療薬には服薬アドヒアランス不良等の問題点があり、長期投与可能な治療選択肢が増えることが期待されている（Kashihara ら 2019）。薬の取り扱いが容易であることは、治療継続率の向上や治療へのアクセスを容易にする可能性を高め、より良い疾患管理を可能にすることが期待できる。自覚症状に乏しい高カリウム血症では患者の独断による治療中止が起こりやすい一方で、突然死のリスクがある疾患であるため、患者の利便性の向上は、治療の成否や疾患予後に直結する可能性がある重要な要因である。なお、欧米では 25℃ 以下で 3 ヵ月以内又は 6 ヵ月以内の取り扱いが許容されているが、市販後に本件に関連する可能性がある新たな副作用リスクは検出されていない。

1.8.5　参考文献

Kashihara ら 2019

Kashihara N, Kohsaka S, Kanda E, Okami S, Yajima T. Hyperkalemia in Real-World Patients Under Continuous Medical Care in Japan. Kidney Int Rep. 2019 May 30; 4(9): 1248-1260.

Lesko ら 2017

Lesko LJ, Offman E, Brew CT, Garza D, Benton W, et al. Evaluation of the Potential for Drug Interactions With Patiromer in Healthy Volunteers. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2017 Sep; 22(5): 434-446.

透析患者の検査値の読み方

深川 雅史、花房 規男、鶴屋 和彦、駒場 大峰. 透析患者の検査値の読み方 第 4 版.

1.9　一般的名称に係わる文書

JAN (日本名) : パチロマーソルビテクスカルシウム

JAN (英　名) : Patiromer Sorbitex Calcium

薬生薬審発 0302 第１号
令 和 ２ 年 ３ 月 ２ 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

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

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。なお、本通知より当該 URL を変更しており、令和２年４月初頭以降は従前 URL でのアクセスは不可となります。）

別添

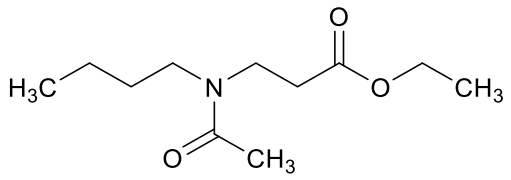
（別表１）INN との整合性が図られる可能性のあるもの

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

登録番号　301-2-A2

JAN（日本名）：ブチルアセチルアミノプロピオン酸エチル

JAN（英　名）：Ethyl Butylacetylaminopropionate



$C_{11}H_{21}NO_3$

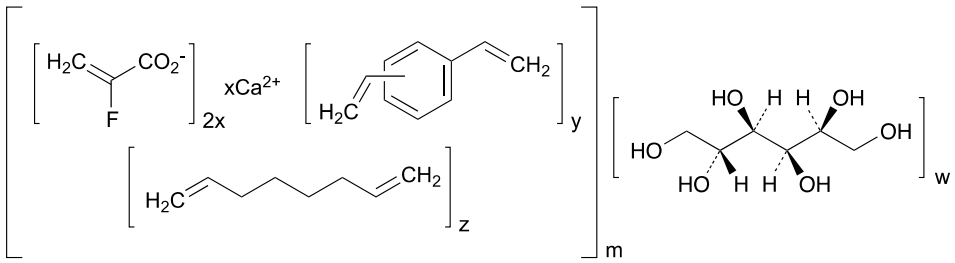
3-(*N*-ブチルアセトアミド)プロパン酸エチル

Ethyl 3-(*N*-butylacetamido)propanoate

登録番号　301-3-A2

JAN（日本名）：パチロマーソルビテクスカルシウム

JAN（英　名）：Patiromer Sorbitex Calcium



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

2-フルオロアクリル酸とジエテニ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

Calcium salt of 2-fluoroacrylic acid cross-linked with diethenylbenzene and octa-1,7-diene, combination with D-glucitol

（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称
（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　301-2-B11
JAN（日本名）：ソムアトロゴン（遺伝子組換え）
JAN（英　名）：Somatrogon (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

SSSSKAPPPS LPSPSRLPGP SDTPILPQFP TIPLSRLFDN AMLRAHRLHQ

LAFDTYQEFE EAYIPKEQKY SFLQNPQTSL CFSESIPTPS NREETQQKSN

LELLRISLLL IQSWLEPVQF LRSVFANSLV YGASDSNVYD LLKDLEEGIQ

TLMGRLEDGS PRTGQIFKQT YSKFDTNSHN DDALLKNYGL LYCFRKDMDK

VETFLRIVQC RSVEGSCGFS SSSKAPPPSL PSPSRLPGPS DTPILPQSSS

SKAPPPSLPS PSRLPGPSDT PILPQ

S1，S2，S3，S4，S10，S13，S15，S21，S220，S221，S222，S223，S229，S232，S234，S240，S248，S249，S250，S251，S257，S260，S262，S268：部分的糖鎖結合

主な糖鎖の推定構造

NeuAc (α2-3) Gal (β1-3) GalNAc

$C_{1359}H_{2125}N_{361}O_{420}S_7$（タンパク質部分）

ソムアトロゴンは，遺伝子組換え融合糖タンパク質であり，1～28，220～247 及び 248～275 番目は，それぞれヒト絨毛性性腺刺激ホルモンβサブユニットの C 末端ペプチド，29～219 番目はヒト成長ホルモンからなる．ソムアトロゴンは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ソムアトロゴンは，275 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：約 40,000）である．

Somatrogon is a recombinant fusion glycoprotein composed of C-terminal peptides of β subunit of human chorionic gonadotropin at positions 1-28, 220-247 and 248-275, and human growth hormone at positions 29-219. Somatrogon is produced in Chinese hamster ovary cells. Somatrogon is a glycoprotein (molecular weight: ca. 40,000) consisting of 275 amino acid residues.

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	Calcium salt of 2-fluoroacrylic acid cross-linked with diethenylbenzene and octa-1,7-diene, combination with D-glucitol (パチロマーソルビテクスカルシウム)
構造式	$([(C_3H_2FO_2)_2Ca]_x \cdot [C_{10}H_{10}]_y \cdot [C_8H_{14}]_z)_m \cdot (C_6H_{14}O_6)_w$
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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：パチロマーソルビテクスカルシウム 製剤：ビルタサ懸濁用散分包 8.4 g (1 包中、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 を含有する)

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒性

急性毒性

動物種	投与経路 投与期間 投与頻度	性	投与量 (g/kg/日)	概略の致死量
ラット	経口 26 週間 混餌	雌雄	1, 2.5, 5	5 g/kg/日を 超える量
イヌ	経口 カプセル 39 週間 1 日 2 回	雌雄	1, 2, 3.75	3.75 g/kg/日を超 える量

本薬の単回投与毒性試験は実施されておらず、本薬の急性毒性及び概略の致死量は、ラット及びイヌを用いた慢性毒性試験結果から判断した。

慢性毒性

動物種	投与経路 投与期間 投与頻度	性	投与量 (g/kg/日)	無毒性量	主な所見
ラット	経口 26 週間 混餌	雌雄	1, 2.5, 5	5 g/kg/日を 超える量	毒性学的に意義のある 所見なし
イヌ	経口 カプセル 39 週間 1 日 2 回	雌雄	1, 2, 3.75	3.75 g/kg/日	毒性学的に意義のある 所見なし

副作用

副作用発現率：80/269 例 (29.7%)　　臨床検査異常発現率：1/269 例 (0.4%)

副作用の種類	例数	臨床検査異常の種類	例数
便秘	49	血中マグネシウム減少	1
下痢	7		
鼓張	6		
食欲減退	4		
悪心	4		

会社

ゼリア新薬工業株式会社　製剤：輸入

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
第3部 (モジュール3) 品質に関する文書						
3.2 データ又は報告書						
3.2.S 原薬 (パチロマーソルビテクスカルシウム、[Patheon Austria GmbH & Co KG])						
3.2.S.1 一般情報						
3.2.S.1.1	Patheon Austria GmbH & Co KG	Nomenclature (RLY5016S)	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.1.2	Patheon Austria GmbH & Co KG	STRUCTURE [RLY5016S]	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.1.3	Patheon Austria GmbH & Co KG	GENERAL PROPERTIES [RLY5016S]	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.2 製造						
3.2.S.2.1	Patheon Austria GmbH & Co KG	MANUFACTURER(S) [RLY5016S]	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.2.2	ゼリア新薬工業株式会社	製造方法及びプロセス・コントロール (パチロマーソルビテクスカルシウム、Patheon Austria GmbH & Co KG)	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3	ゼリア新薬工業株式会社	原材料の管理 (パチロマーソルビテクスカルシウム、Patheon Austria GmbH & Co KG)	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4	ゼリア新薬工業株式会社	重要工程及び重要中間体の管理 (パチロマーソルビテクスカルシウム、Patheon Austria GmbH & Co KG)	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5	ゼリア新薬工業株式会社	プロセス・バリデーション/プロセス評価 (パチロマーソルビテクスカルシウム、Patheon Austria GmbH & Co KG)	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6	ゼリア新薬工業株式会社	製造工程の開発の経緯 (パチロマーソルビテクスカルシウム、Patheon Austria GmbH & Co KG)	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.3 特性						
3.2.S.3.1	Patheon Austria GmbH & Co KG	ELUCIDATION OF STRUCTURE AND OTHER CHARACTERISTICS [RLY5016S]	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.3.2	Patheon Austria GmbH & Co KG	IMPURITIES [RLY5016S]	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.3.2	Patheon Austria GmbH & Co KG	IMPURITIES [RLY5016S, PTHA]	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.S.4 原薬の管理						
3.2.S.4.1	Patheon Austria GmbH & Co KG	SPECIFICATION [RLY5016S]	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.4.2	Patheon Austria GmbH & Co KG	ANALYTICAL PROCEDURES [RLY5016S]	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.4.2.1	Patheon Austria GmbH & Co KG	METHOD DESCRIPTION: APPEARANCE OF RLY5016S BY VISUAL INSPECTION WITH COLOR CARDS	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.4.2.2	Patheon Austria GmbH & Co KG	Method Description: Identity of RLY5016S by ATR-FTIR	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.4.2.3	Patheon Austria GmbH & Co KG	METHOD DESCRIPTION: CALCIUM IDENTITY AND CALCIUM CONTENT OF RLY5016S BY IC	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.4.2.4	Patheon Austria GmbH & Co KG	METHOD DESCRIPTION: IDENTITY OF RLY5016S BY FLUORINE CONTENT USING OXYGEN COMBUSTION WITH [redacted]	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.4.2.5	Patheon Austria GmbH & Co KG	METHOD DESCRIPTION: DETERMINATION OF [redacted] IN RLY5016S BY IC	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.4.2.6	Patheon Austria GmbH & Co KG	METHOD DESCRIPTION: DETERMINATION OF FLUORIDE IN RLY5016S BY [redacted]	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.4.2.7	Patheon Austria GmbH & Co KG	METHOD DESCRIPTION: DETERMINATION OF [redacted] IN RLY5016S BY ICP-MS	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.4.2.8	Patheon Austria GmbH & Co KG	METHOD DESCRIPTION: DETERMINATION OF EXTRACTABLE POLYMERIC IMPURITIES IN RLY5016S BY SEC-RI	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.4.2.9	Patheon Austria GmbH & Co KG	METHOD DESCRIPTION: DETERMINATION OF [redacted] IN RLY5016S BY GC-FID	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.4.2.10	Patheon Austria GmbH & Co KG	METHOD DESCRIPTION: LOSS ON DRYING OF RLY5016S BY GRAVIMETRY	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.4.2.11	Patheon Austria GmbH & Co KG	METHOD DESCRIPTION: [redacted] OF RLY5016S BY IC	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.4.2.12	Patheon Austria GmbH & Co KG	METHOD DESCRIPTION: PARTICLE SIZE DISTRIBUTION OF RLY5016S BY LASER DIFFRACTION	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.4.2.13	Patheon Austria GmbH & Co KG	METHOD DESCRIPTION: PATIROMER ANION CONTENT DETERMINATION BY GRAVIMETRY AFTER ACID WASH	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.S.4 原薬の管理						
3.2.S.4.2.14	Patheon Austria GmbH & Co KG	METHOD DESCRIPTION: SORBITOL CONTENT IN RLY5016S BY LC-RI	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.4.3	Patheon Austria GmbH & Co KG	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES [RLY5016S, PTHA]	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.4.3.1	Patheon Austria GmbH & Co KG	VALIDATION OF METHOD FOR IDENTITY OF RLY5016S BY ATR-FTIR	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.4.3.2	Patheon Austria GmbH & Co KG	VALIDATION OF METHOD FOR CALCIUM IDENTITY AND CALCIUM CONTENT IN RLY5016S BY IC	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.4.3.3	Patheon Austria GmbH & Co KG	VALIDATION OF IDENTITY OF RLY5016S BY FLUORINE CONTENT USING OXYGEN COMBUSTION WITH [redacted]	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.4.3.4	Patheon Austria GmbH & Co KG	VALIDATION OF DETERMINATION OF [redacted] IN RLY5016S BY IC	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.4.3.5	Patheon Austria GmbH & Co KG	VALIDATION OF METHOD FOR DETERMINATION OF FLUORIDE IN RLY5016S BY [redacted]	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.4.3.6	Patheon Austria GmbH & Co KG	VALIDATION OF DETERMINATION OF [redacted] IN RLY5016S BY ICP-MS	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.4.3.7	Patheon Austria GmbH & Co KG	VALIDATION OF DETERMINATION OF EXTRACTABLE POLYMERIC IMPURITIES IN RLY5016S BY SEC-RI	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.4.3.8	Patheon Austria GmbH & Co KG	DETERMINATION OF [redacted] IN FLAP (GC)	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.4.3.9	Patheon Austria GmbH & Co KG	VALIDATION OF METHOD FOR LOSS ON DRYING OF RLY5016S BY GRAVIMETRY	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.4.3.10	Patheon Austria GmbH & Co KG	VALIDATION OF METHOD FOR MICROBIAL ENUMERATION TESTS AND THE TESTS FOR THE SPECIFIED MICROORGANISMS	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.4.3.11	Patheon Austria GmbH & Co KG	VALIDATION OF METHOD FOR [redacted] OF RLY5016S BY IC	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.4.3.12	Patheon Austria GmbH & Co KG	VALIDATION OF PARTICLE SIZE DISTRIBUTION OF RLY5016S BY LASER DIFFRACTION	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.4.3.13	Patheon Austria GmbH & Co KG	PATIROMER ANION CONTENT DETERMINATION BY GRAVIMETRY AFTER ACID WASH	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.S.4 原薬の管理						
3.2.S.4.3.14	Patheon Austria GmbH & Co KG	VALIDATION OF METHOD FOR SORBITOL CONTENT IN RLY5016S BY LC-RI	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.4.4	Patheon Austria GmbH & Co KG	BATCH ANALYSES – [redacted] [RLY5016S]	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.4.4	Patheon Austria GmbH & Co KG	BATCH ANALYSES [RLY5016S, [redacted]]	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.4.4	Patheon Austria GmbH & Co KG	BATCH ANALYSES [RLY5016S, [redacted]]	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.4.5	Patheon Austria GmbH & Co KG	JUSTIFICATION OF SPECIFICATION [RLY5016S, PTHA]	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質						
3.2.S.5	Patheon Austria GmbH & Co KG	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS [RLY5016S]	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系						
3.2.S.6	Patheon Austria GmbH & Co KG	CONTAINER CLOSURE SYSTEM [RLY5016S, PTHA]	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.7 安定性						
3.2.S.7.1	Patheon Austria GmbH & Co KG	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSIONS – [redacted] [RLY5016S, PTHA]	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.7.1	Patheon Austria GmbH & Co KG	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSIONS [RLY5016S]	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.7.1	Patheon Austria GmbH & Co KG	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSIONS – DESSICANT [RLY5016S]	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.7.1	Patheon Austria GmbH & Co KG	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSIONS [RLY5016S]	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.7.1	Patheon Austria GmbH & Co KG	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSIONS [RLY5016ME]	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.7.1	Patheon Austria GmbH & Co KG	VALIDATION OF DETERMINATION OF METHANOL AND UNSPECIFIED IMPURITIES BY HS-GC-FID	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.7.2	Patheon Austria GmbH & Co KG	POST-APPROVAL STABILITY PROTOCOL AND STABILITY COMMITMENT (RLY5016S)	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.S.7 安定性						
3.2.S.7.3	Patheon Austria GmbH & Co KG	Stability Data, ptha, [redacted]	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.7.3	Patheon Austria GmbH & Co KG	STABILITY DATA [RLY5016S]	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.7.3	Patheon Austria GmbH & Co KG	Stability Data, [redacted]	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.7.3	Patheon Austria GmbH & Co KG	Stability Data, PTHA ([redacted])	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.7.3	Patheon Austria GmbH & Co KG	Stability Data, ptha, desiccant	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.7.3	Relypsa, Inc.	Forced Degradation Study for RLY5016S Drug Substance Using Appearance Test	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.7.3	Relypsa, Inc.	RLY-VR-0004 Forced Degradation Study Report for RLY5016S Drug Substance Using Sorbitol Test	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.2.S.7.3	Relypsa, Inc.	Forced Degradation Study Report for RLY5016S Drug Substance Using [redacted] Test	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.7.3	Relypsa, Inc.	Forced Degradation Study Report for RLY5016S Drug Substance Using Fluoride Test	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.S.7.3	Patheon Austria GmbH & Co KG	Stability Data, RLY5016ME	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	評価
3.2.P 製剤 (ビルタサ懸濁用散分包8.4g)						
3.2.P.1 製剤及び処方						
3.2.P.1	ゼリア新薬工業株式会社	DESCRIPTION AND COMPOSITION OF THE DRUG PRODUCT [Veltassa 8.4 g powder for suspension, POWDER]	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯						
3.2.P.2.1	ゼリア新薬工業株式会社	PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT [Veltassa 8.4 g powder for suspension, POWDER]	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2	ゼリア新薬工業株式会社	DRUG PRODUCT [Veltassa 8.4 g powder for suspension, POWDER]	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3	ゼリア新薬工業株式会社	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT [Veltassa 8.4 g powder for suspension, POWDER]	-	海外	社内資料	評価

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.P.2 製剤開発の経緯						
3.2.P.2.4	ゼリア新薬工業株式会社	CONTAINER CLOSURE SYSTEM [Veltassa 8.4 g powder for suspension, POWDER]	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5	ゼリア新薬工業株式会社	MICROBIOLOGICAL ATTRIBUTES [Veltassa 8.4 g powder for suspension, POWDER]	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.6	ゼリア新薬工業株式会社	COMPATIBILITY [Veltassa 8.4 g powder for suspension, POWDER]	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.6.2.1	[redacted]	COMPATIBILITY STUDY REPORT FOR RLY5016A POWDER FOR SUSPENSION DRUG PRODUCT WITH WATER	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.2.6.2.2	[redacted]	COMPATIBILITY STUDY REPORT FOR RLY5016 FOR SUSPENSION DRUG PRODUCT WITH APPLE AND CRANBERRY JUICES	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.2.6.2.3	Vifor (International) Inc.	Compatibility Study of Veltassa® with juices/liquids and soft foods	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.2.6.2.4	Vifor (International) Inc.	Compatibility Study of Veltassa® with different vehicles (tea, coffee, jelly drink, milk powder)	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.2.6.2.4.1	Vifor (International) Inc.	Letter to certify integrity of data in study report “REP107569TC-EN03v.1 - Compatibility Study of Veltassa® with different vehicles (tea, coffee, jelly drink, milk powder)”	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.3 製造						
3.2.P.3.1	ゼリア新薬工業株式会社	MANUFACTURER(S) [Veltassa 8.4 g powder for suspension, POWDER]	-	海外 国内	社内資料	評価
3.2.P.3.2	ゼリア新薬工業株式会社	BATCH FORMULA [Veltassa 8.4 g powder for suspension, POWDER]	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3	ゼリア新薬工業株式会社	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS [Veltassa 8.4 g powder for suspension, POWDER]	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4	ゼリア新薬工業株式会社	CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES [Veltassa 8.4 g powder for suspension, POWDER]	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5	ゼリア新薬工業株式会社	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION [Veltassa 8.4 g powder for suspension, POWDER]	-	海外	社内資料	評価

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.P.4 添加剤の管理						
3.2.P.4.1	ゼリア新薬工業株式会社	SPECIFICATIONS [Veltassa 8.4 g powder for suspension, POWDER]	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2	ゼリア新薬工業株式会社	ANALYTICAL PROCEDURES [Veltassa 8.4 g powder for suspension, POWDER]	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3	ゼリア新薬工業株式会社	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES [Veltassa 8.4 g powder for suspension, POWDER]	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4	ゼリア新薬工業株式会社	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS [Veltassa 8.4 g powder for suspension, POWDER]	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5	ゼリア新薬工業株式会社	EXCIPIENTS OF HUMAN OR ANIMAL ORIGIN [Veltassa 8.4 g powder for suspension, POWDER]	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6	ゼリア新薬工業株式会社	NOVEL EXCIPIENTS [Veltassa 8.4 g powder for suspension, POWDER]	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5 製剤の管理						
3.2.P.5.1	ゼリア新薬工業株式会社	SPECIFICATION(S) (Veltassa 8.4 g powder for suspension, POWDER)	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	ゼリア新薬工業株式会社	ANALYTICAL PROCEDURES (Veltassa 8.4 g powder for suspension, POWDER)	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.1	ゼリア新薬工業株式会社	METHOD DESCRIPTION: APPEARANCE OF VELTASSA 8.4 g POWDER FOR SUSPENSION BY VISUAL INSPECTION WITH COLOR CARDS	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.2	ゼリア新薬工業株式会社	METHOD DESCRIPTION: SUSPENDABILITY OF VELTASSA 8.4 g POWDER FOR SUSPENSION BY VISUAL INSPECTION	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.3	ゼリア新薬工業株式会社	METHOD DESCRIPTION: IDENTITY OF VELTASSA 8.4 g POWDER FOR SUSPENSION BY ATR-FTIR	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.4	ゼリア新薬工業株式会社	METHOD DESCRIPTION: CALCIUM IDENTITY OF VELTASSA 8.4 g POWDER FOR SUSPENSION BY IC	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.5	ゼリア新薬工業株式会社	METHOD DESCRIPTION: PATIROMER ANION CONTENT DETERMINATION BY GRAVIMETRY [redacted]	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.6	ゼリア新薬工業株式会社	METHOD DESCRIPTION: [redacted] OF VELTASSA 8.4 g POWDER FOR SUSPENSION BY IC	-	海外	社内資料	評価

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.P.5 製剤の管理						
3.2.P.5.2.7	ゼリア新薬工業株式会社	METHOD DESCRIPTION: LOSS ON DRYING OF VELTASSA 8.4 g POWDER FOR SUSPENSION BY GRAVIMETRY	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.8	ゼリア新薬工業株式会社	METHOD DESCRIPTION: DETERMINATION OF FLUORIDE IN VELTASSA 8.4 g POWDER FOR SUSPENSION BY [redacted]	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.9	ゼリア新薬工業株式会社	METHOD DESCRIPTION: DETERMINATION OF UNSPECIFIED IMPURITIES IN VELTASSA 8.4 g POWDER FOR SUSPENSION BY LC-UV	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3	ゼリア新薬工業株式会社	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES (Veltassa 8.4 g powder for suspension , POWDER)	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1	[redacted]	METHOD VALIDATION/VERIFICATION REPORT FOR IDENTIFICATION OF RLY5016S BY IR, SEDIMENTATION AND LOSS ON DRYING FOR RLY5016 POWDER FOR SUSPENSION	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.5.3.2	[redacted]	METHOD VALIDATION (PHASE 3) REPORT FOR DETERMINATION OF CALCIUM CONTENT IN RLY5016A POWDER FOR SUSPENSION BY IC [redacted]	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.5.3.3	[redacted]	METHOD VALIDATION REPORT FOR DETERMINATION OF PATIROMER ANION CONTENT OF RLY5016S DRUG SUBSTANCE AND RLY5016 FOR ORAL SUSPENSION BY GRAVIMETRIC METHOD [redacted]	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.5.3.4	[redacted]	METHOD VALIDATION REPORT FOR THE DETERMINATION OF PATIROMER CONTENT OF RLY5016 (PATIROMER) FOR ORAL SUSPENSION BY GRAVIMETRY METHOD [redacted]	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.5.3.5	[redacted]	METHOD VALIDATION (PHASE 3) REPORT FOR DETERMINATION OF [redacted] OF RLY5016S DRUG SUBSTANCE AND RLY5016A POWDER FOR SUSPENSION DRUG PRODUCT BY IC	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.5.3.6	[redacted]	SUPPLEMENTAL METHOD VALIDATION (PHASE 3) REPORT FOR DETERMINATION OF [redacted] OF RLY5016S DRUG SUBSTANCE AND RLY5016A POWDER FOR SUSPENSION DRUG PRODUCT	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.5.3.7	[redacted]	METHOD VALIDATION REPORT FOR DETERMINATION OF FLUORIDE IN RLY5016 FOR ORAL SUSPENSION BY [redacted]	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.5.3.8	[redacted]	SUPPLEMENTAL METHOD VALIDATION (PHASE 3) REPORT FOR DETERMINATION OF EXTRACTABLE IMPRITIES IN RLY5016 POWDER FOR SUSPENSION BY HPLC	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.5.4	ゼリア新薬工業株式会社	BATCH ANALYSES [Veltassa 8.4 g powder for suspension, POWDER]	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5	ゼリア新薬工業株式会社	CHARACTERIZATION OF IMPURITIES [Veltassa 8.4 g powder for suspension, POWDER]	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6	ゼリア新薬工業株式会社	JUSTIFICATION OF SPECIFICATION(S) [Veltassa 8.4 g powder for suspension, POWDER]	-	海外	社内資料	評価

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.P.6 標準品又は標準物質						
3.2.P.6	ゼリア新薬工業株式会社	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS [Veltassa 8.4 g powder for suspension, POWDER]	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系						
3.2.P.7	ゼリア新薬工業株式会社	CONTAINER CLOSURE SYSTEM [Veltassa 8.4 g powder for suspension, POWDER]	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性						
3.2.P.8.1	ゼリア新薬工業株式会社	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSIONS [Veltassa 8.4 g powder for suspension, POWDER]	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2	ゼリア新薬工業株式会社	POST-APPROVAL STABILITY PROTOCOL AND STABILITY COMMITMENT [Veltassa 8.4 g powder for suspension, POWDER]	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3	ゼリア新薬工業株式会社	STABILITY DATA [Veltassa 8.4 g powder for suspension, POWDER]	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3.1.1	[redacted]	Stablity Report	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.8.3.1.2	[redacted]	STUBILITY STUDY - FOLLOW UP	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.8.3.1.3	[redacted]	STUBILITY STUDY - FOLLOW UP	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.8.3.1.4	[redacted]	STUBILITY STUDY - FOLLOW UP	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.8.3.2.1	[redacted]	Stablity Report	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.8.3.2.2	[redacted]	STUBILITY STUDY - FOLLOW UP	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.8.3.2.3	[redacted]	STUBILITY STUDY - FOLLOW UP	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.8.3.3.1	[redacted]	Stablity Report	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.8.3.3.2	[redacted]	STUBILITY STUDY - FOLLOW UP	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.8.3.3.3	[redacted]	Stablity Report	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.P.8 安定性						
3.2.P.8.3.4	Vifor (International) Inc.	Report for Forced Degradation Photostability Study for Veltassa Powder for Oral Suspension	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.8.3.5	Relypsa, Inc.	FINAL STABILITY REPORT AT T=24 MONTHS FOR RLY5016 FOR ORAL SUSPENSION LOT MDYV	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.P.8.3.6	[redacted]	FORCED DEGRADATION STUDY REPORT FOR RLY5016 FOR ORAL SUSPENSION	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
3.2.A その他						
3.2.A.1 製造施設及び設備						
3.2.A.1	ゼリア新薬工業株式会社	製造施設及び設備 (ビルタサ懸濁用散分包8.4 g、[redacted])	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価						
3.2.A.2	ゼリア新薬工業株式会社	外来性感染性物質の安全性評価 (ビルタサ懸濁用散分包8.4 g、[redacted])	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.3 添加剤						
3.2.A.3	ゼリア新薬工業株式会社	添加剤 (ビルタサ懸濁用散分包8.4 g、散剤)	-	海外	社内資料	評価
3.3 参考文献						
3.3-1	Angyal SJ.	Complexes of Sugars With Cations	-	-	Advances in Chemistry, 117, 106-120. 1973.	参考
3.3-2	Angyal SJ, Bethell GS, Beveridge RJ.	The Separation of Sugars and of Polyols on Cation-Exchange Resins in the Calcium Form	-	-	Carbohydarte Research, 73[1], 9-18. 1979.	参考
3.3-3	Beattie JK, Kelso MT.	Equilibrium and Dynamics of the Binding of Calcium Ion to Sorbitol (D-Glucitol)	-	-	Australian Journal of Chemistry, 34[12], 2563-2568. 1981.	参考
3.3-4	Caruel H, Phemius P, Rigal L, Gaset A.	Chromatographic Separation of Polyols by Ligand Exchange: Effects of the Ion-Exchange Resin Cross-Linking and Size	-	-	Journal of Chromatography, 594[1-2], 125-130. 1992.	参考
3.3-5	Mäkinen KK, Söderling E.	Solubility of Calcium Salts, Enamel, and Hydroxyapatite in Aqueous Solutions of Simple Carbohydrates	-	-	Calcified Tissue International, 36[1], 64-71. 1984.	参考
3.3-6	Pallagi A, Dudas C, Csendes Z, et al.	Structure and Equilibria of Ca2+ Complexes of Glucose and Sorbitol From Multinuclear (1H, 13C and 43Ca) NMR Measurements Supplemented With Molecular Modelling Calculations	-	-	Journal of Molecular Structure, 993, 336-340. 2011.	参考
3.3-7	Rendleman Jr JA.	Complexes of Alkali Metals and Alkaline-Earth Metals With Carbohydrates	-	-	Advances in Carbohydrate Chemistry, 21, 209-271. 1967.	参考

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.3 参考文献						
3.3-8	Vifor (International) Inc.	To whom it may concern	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考
3.3-9	Kharas GB, Ponrathnam S, Jiarui S, Ozcayir Y, Blumstein A.	Copolymerization of Sodium Styrene Sulfonate With Sodium Chloroacrylate	-	-	Polymer Bulletin, 13, 357-364, 1985.	参考
3.3-10	Relypsa, Inc.	RLY-TR-0182 [redacted] RLY5016S Impurity Assessment	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-11	Relypsa, Inc.	RLY-TR-0075 [redacted]: RLY5016S Impurity Assessment	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-12	Relypsa, Inc.	RLY-TR-0160 Assessment of the Safety of the Calcium Fluoride Degradant in RLY5016 for Oral Suspension	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-13	Relypsa, Inc.	RLY-TR-0170 [redacted]: RLY5016S Impurity Assessment	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-14	Relypsa, Inc.	RLY-TR-0079 [redacted]: RLY5016S Impurity Assessment	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-15	Relypsa, Inc.	RLY-TR-0094 Divinylbenzene: RLY5016S Impurity Assessment	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-16	Relypsa, Inc.	RLY-TR-0082 [redacted]: RLY5016S Impurity Assessment	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-17	Relypsa, Inc.	RLY-TR-0084 Methyl 2-Fluoroacrylate: RLY5016S Impurity Assessment	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-18	Relypsa, Inc.	RLY-TR-0086 1,7-Octadiene: RLY5016S Impurity Assessment	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-19	Relypsa, Inc.	RLY-TR-0177 [redacted]: RLY5016S Impurity Assessment	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-20	Relypsa, Inc.	RLY-TR-0178 [redacted]: RLY5016S Impurity Assessment	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-21	Relypsa, Inc.	RLY-TR-0181 [redacted]: RLY5016S Impurity Assessment	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-22	Relypsa, Inc.	RLY-TR-0179 [redacted]: RLY5016S Impurity Assessment	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.3 参考文献						
3.3-23	Relypsa, Inc.	RLY-TR-0180 [redacted]: RLY5016S Impurity Assessment	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-24	DSM Fine Chemicals Austria Nfg GmbH & Co KG	Validation Report 3296(1) IR Measurements by the Means of ATR Diamond Cell	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-25	DSM Fine Chemicals Austria Nfg GmbH & Co KG	Attachment B	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-26	DSM Fine Chemicals Austria Nfg GmbH & Co KG	Attachment C	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-27	DSM Fine Chemicals Austria Nfg GmbH & Co KG	Validation Report VR 4950(1) for Method of Analysis 4950/01 'Calcium Content of FLAP (IC)'	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-28	[redacted]	Validation Results RLY5016S, T.03.03-09 draft, Identity of Fluorine Content, System # 10.65.158	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-29	[redacted]	Transfer of an Oxygen Combustion Method for the Determination of % Total Fluorine in RLY5016S Drug Substance, # Report – 8912	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-30	Relypsa, Inc.	Transfer of Metrics Analytical Method to DPX: Identity of RLY5016S by Fluorine Content using [redacted], # RLY-TTR-0040	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-31	[redacted]	Validation of an Ion Chromatography Method for the Determination of [redacted] in RLY5016S Drug Substance	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-32	Relypsa, Inc.	RLY-TTR-0042 Transfer of Analytical Method: "Determination of [redacted] in RLY5016S by Ion Chromatography"	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-33	Relypsa, Inc.	RLY-VR-0009 Validation of Analytical Method: Determination of Fluoride in RLY5016S Drug Substance Using [redacted]	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-34	[redacted]	Validation Report for the Method "Determination of Elemental Impurities ([redacted]) in RLY5016S" AM 7116 1st Edition	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-35	Relypsa, Inc.	TRANSFER OF ANALYTICAL METHOD "DETERMINATION OF EXTRACTABLE POLYMERIC IMPURITIES IN RLY5016S BY SEC-RI"	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-36	[redacted]	Validation of a Size Exclusion Chromatography Method for the Determination of Polymeric Extractable Impurities in RLY5016S Drug Substance	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-37	[redacted]	Report-12641, "Validation Report for the Supplemental Validation to Determine the Relative Response Factor of Poly (Vinyl) Alcohol vs. Poly (Acrylic Acid) for the Determination of Polymeric Extractable Impurities in RLY5016S Drug Substance"	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.3 参考文献						
3.3-38	Patheon Austria GmbH & Co KG	VR5808, Validation Report for the Validation of Analytical Method 5808, Determination of [redacted] in FLAP (GC)	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-39	DSM Fine Chemicals Austria Nfg GmbH & Co KG	Validation Report VR 5003/02 for Method of Analysis 5003 (1) 'Loss on Drying of FLAP'	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-40	[redacted]	DSM-VR-0019.00: Validation report: Microbiological examination of non-sterile products in FLAP (Hy 9053-9054/09 and 9172/09) according to Ph. Eur. 2.6.12 & 2.6.13 / USP <61> & <62> Harmonized Method ([redacted], 26-Jan-2011)	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-41	[redacted]	RLP-AR-031-0112-R0 Method Validation (Phase 3) Report for Determination of [redacted] of RLY5016S Drug Substance and RLY5016A Powder for Suspension Drug Product by IC	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-42	[redacted]	RLP-AR-080-1013-R0 Supplemental Method Validation (Phase 3) Report for the Determination of [redacted] of RLY5016S Drug Substance and RLY5016A Powder for Suspension Drug Product	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-43	Relypsa, Inc.	RLY-TTR-0016 Transfer of the Patheon Method of analysis: CTMLP-2891, “Determination of [redacted] of RLY5016S Drug Substance and RLY5016A Powder for Suspension Drug Product” to [redacted]	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-44	DSM Fine Chemicals Austria Nfg GmbH & Co KG	Validation report 4904(02) Particle Size Distribution of Methyl-FLAP and FLAP by Laser Diffraction (Horiba LA-950)	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-45	[redacted]	REP062487ATRF-EN09 Analytical Transfer Report Determination Patiromer Anion Content (PAC) by Gravimetry [redacted]	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-46	[redacted]	RLP-AR-176-0819 METHOD VALIDATION REPORT FOR DETERMINATION OF PATIROMER ANION CONTENT OF RLY5016S DRUG SUBSTANCE AND RLY5016 FOR ORAL SUSPENSION BY GRAVIMETRIC METHOD [redacted]	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-47	[redacted]	Results of the Validation RLY5016S, T03.03-08 draft: Sorbitol Content, System # 10.65.256	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-48	[redacted]	Raw data	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-49	Relypsa, Inc.	RLY-TTR-0043 Transfer of analytical method: “Refractive Index HPLC Method for the determination of sorbitol content in RLY5016S Drug substance”	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-50	Patheon Austria GmbH & Co KG	Certificate of Analysis for Batch-Analyses ([redacted]	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-51	Patheon Austria GmbH & Co KG	Certificate of Analysis for Batch-Analyses (DPX)	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-52	[redacted]	Certificate of Analysis for Batch-Analyses ([redacted])	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.3 参考文献						
3.3-53	Relypsa, Inc.	RLY-TR-0081 Extractable Polymeric Impurities: RLY5016S Impurity Assessment	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-54	Patheon Austria GmbH & Co KG	Certificate of Analysis [redacted]	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-55	Patheon Austria GmbH & Co KG	FTIR-Spektrum [redacted]_ref standard	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-56	Vifor (International) Inc.	Certificate of Analysis [redacted]	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-57	[redacted]	Certificate of Analysis, FLUORIDE 100PPM STANDARD, 475ML	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-58	[redacted]	Certificate of Analysis, Fluoride 1000 mg per L reference substance	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-59	[redacted]	Certificate of Analysis, Calcium standard for IC	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-60	[redacted]	Certificate of Analysis, D-Sorbitol	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-61	[redacted]	Certificate of Analysis, Potassium standard for IC	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-62	[redacted]	Certificate of Analysis, Isophorone	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-63	[redacted]	Certified Reference Material Reference material certificate [redacted]Standard for IC	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-64	[redacted]	Certificate of Analysis – Certified Reference Material Certipur® [redacted] ICP Standard 1000 mg/l Cd	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-65	[redacted]	Certificate of Analysis – Certified Reference Material Certipur® [redacted]ICP Standard 1000 mg/l Pb	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-66	[redacted]	Certificate of Analysis – Certified Reference Material Certipur® [redacted]ICP Standard 1000 mg/l Re	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-67	[redacted]	Certificate of Analysis, polyacrylic acid sodium salt	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.3 参考文献						
3.3-68	[redacted]	NMR spectra for Poly (acrylic acid) sodium salt reference standard	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-69	[redacted]	REPORT-8010 Transfer of a Headspace Gas Chromatography Method for the Determination of Extractable Impurities in RLY5016S Drug Substance	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-70	Relypsa, Inc.	RLY-TTR-0012 TRMSFER OF THE SALTIGO METHOD OF ANALYSIS: T.03.03-06 SECTION 6 "METHANOL, METHYL-2-FLUOROCARYLATE AND VOLATILE IMPURITIES BY HEADSPACE GAS CHROMATOGRAPHY WITH FLAME IONIZATION DETECTOR"A.K.A. RLY-AM-006REV02	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-71	[redacted]	Validation Findings RLY5016S T.03.03-06, Headspace Gas Chromatography, Volatile By-Products, [redacted], 2-Fluoroacrylic acid methyl ester, System # 10.65.145	-	海外	Patheon Austria GmbH & Co KG 資料	参考
3.3-72	Vifor (International) Inc.	Certificate of Analysis of Patiromer sorbitex calcium	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考
3.3-73	Vifor (International) Inc.	Certificate of Analysis, Xanthangum	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考
3.3-74	Vifor (International) Inc.	Certificate of Analysis of Veltassa 8.4 g powder for suspension	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考
3.3-75	Jani P, Halbert GW, Langridge J, Florence AT.	The Uptake and Translocation of Latex Nanospheres and Microspheres After Oral Administration to Rats.	-	-	J Pharm Pharmacol. 1989; 41[12], 809-812	参考
3.3-76	Jani P, Halbert GW, Langridge J, Florence AT.	Nanoparticle Uptake by the Rat Gastrointestinal Mucosa: Quantitation and Particle Size Dependency.	-	-	J Pharm Pharmacol. 1990; 42[12], 821-826.	参考
3.3-77	Jung T, Kamm W, Breitenbach A, et al.	Biodegradable Nanoparticles for Oral Delivery of Peptides: Is There a Role for Polymers to Affect Mucosal Uptake?	-	-	Eur J Pharm Biopharm. 2000; 50[1], 147-160.	参考
3.3-78	[redacted]	Product Regulatory Overview	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考
3.3-79	[redacted]	STATEMENT	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考
3.3-80	[redacted]	LETTRE DE CONFORMITE A LA LEGISLATION EUROPEENNE CONCERNANT LES MATERIAUX DESTINES A ENTRER EN CONTACT AVEC DES DENREES ALIMENTAIRES	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考
3.3-81	Council of Europe	3.1.3. POLYOLEFINS	-	海外	European Pharmacopoeia 11.0	参考
3.3-82	[redacted]	EU Regulatory Compliance Information	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.3 参考文献						
3.3-83	[redacted]	DECLARATION OF COMPLIANCE	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考
3.3-84	[redacted]	Declaration of Compliance for food contact materials	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考
3.3-85	Council of Europe	5.1.4. MICROBIOLOGICAL QUALITY OF NON-STERILE PHARMACEUTICAL PREPARATIONS AND SUBSTANCES FOR PHARMACEUTICAL USE	-	海外	European Pharmacopoeia 11.0	参考
3.3-86	Council of Europe	2.6.12. MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NON-STERILE PRODUCTS: MICROBIAL ENUMERATION TESTS	-	海外	European Pharmacopoeia 11.0	参考
3.3-87	Council of Europe	2.6.13. MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NON-STERILE PRODUCTS: TEST FOR SPECIFIED MICRO-ORGANISMS	-	海外	European Pharmacopoeia 11.0	参考
3.3-88	Vifor (International) Inc.	RLY-AR-0071 Evaluation of Alternate Vehicles for the Preparation of RLY5016 for Oral Suspension for Patient Use	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考
3.3-89	[redacted]	VELTASSA [redacted] BLEND Blend Batch Record	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考
3.3-90	[redacted]	VELTASSA O/S 8.4G 30s Batch Record	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考
3.3-91	Vifor (International) Inc.	Manufacturing Master Batch Record Veltassa Bulk	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考
3.3-92	Vifor (International) Inc.	Packaging Master Batch Record - Veltassa 8,4g	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考
3.3-93	Vifor (International) Inc.	Certificate of Analysis of Drug Product using for Justification of specifications	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考
3.3-94	[redacted]	Veltassa sachets – Risk Assessment on the presence of Nitrosamines	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考
3.3-95	Soejima T.	A Study of Fluoride Contents in Foods.	-	海外	Journal of dental health. 1994; 44:342-353	参考
3.3-96	[redacted]	Certificate of Analysis, Fluoride standard 100 microgram/L	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考
3.3-97	[redacted]	Certificate of Analysis, Fluoride standard 1,000 microgram/L	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.3 参考文献						
3.3-98	[redacted]	Certificate of Analysis, Calcium standard for IC, 1,000 microgram/mL	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考
3.3-99	[redacted]	Certificate of Analysis, Potassium standard for IC, 1,000 microgram/mL	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考
3.3-100	[redacted]	Certificate of Analysis, Methacrylic acid	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考
3.3-101	[redacted]	Product specification, Methacrylic acid	-	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考

DSM Fine Chemicals Austria Nfg GmbH & Co KGとは現Patheon Austria GmbH & Co KGである。
Relypsa, Inc.は現Vifor Pharmaである。
[redacted]は現[redacted]である。

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
第4部 (モジュール4) 非臨床試験報告書						
4.2 試験報告書						
4.2.1 薬理試験						
4.2.1.1 効力を裏付ける試験						
4.2.1.1-01-TR300-07-026	Relypsa, Inc.	Decalcification of RLY5016 in USP Simulated Gastric Fluid without pepsin	200[redacted]~ 20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.1.1-02-TR300-07-025	Relypsa, Inc.	Measurement of RLY5016 potassium binding capacity at physiological pH	20[redacted]~ 20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.1.1-03-TR300-07-025	Vifor Pharma Management Ltd.	Measurement of RLY5016 potassium binding capacity at physiological pH (Correction of Final Report)	20[redacted]~ 20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.1.1-04-TR300-07-009	Relypsa, Inc.	Pharmacologic Effects of RLY5016 in Normal Renal Function (NRF) Rats	20[redacted]~ 20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.1.1-05-TR300-07-010	Relypsa, Inc.	Pharmacologic Effects of RLY5016 in Pigs with Normal Renal Function (NRF)	20[redacted]~ 20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.1.1-06-TR300-07-027	Relypsa, Inc.	Pharmacologic Effects of RLY5016 in A Rat Model of Hyperkalemia	20[redacted]~ 20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.1.3 安全性薬理試験						
4.2.1.3-01-TR350-07-003	[redacted]	RLY5016: Effects on General Activity and Behaviour in the Rat Following Oral Administration	20[redacted]~ 20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.1.3-02-TR350-07-004	[redacted]	RLY5016: Effects on Gastrointestinal Transit in the Rat Following Oral Administration	20[redacted]~ 20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.1.3-03-TR350-07-005	[redacted]	RLY5016: Measurement Of Respiratory Parameters In The Freely Moving Conscious Rat Using Whole Body Plethysmography	20[redacted]~ 20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.1.3-04-TR350-07-006	[redacted]	RLY5016: Effects on Gastrointestinal Transit in the Rat Following Oral Administration	20[redacted]~ 20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.1.3-05-TR350-07-016	[redacted]	Cardiovascular/Telemetry Safety Pharmacology Study of RLY5016 in Conscious Dogs	20[redacted]~ 20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.2 薬物動態試験						
4.2.2.1 分析法						
4.2.2.1-01-7578-131	[redacted]	Analytical method validation and stability determination for [redacted] in dosing formulations	20[redacted]~ 20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.2.1-02-8057-106	[redacted]	Analytical method validation and stability determination for RLY5016S in dosing formulations	20[redacted]~ 20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.2.1 分析法						
4.2.2.1-03-RLY-TR-0134	Relypsa, Inc.	Stability of RLY5016 and RLY5016S in dosing formulations	20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.2.1-04-675500	[redacted]	Synthesis of [14C][redacted] cross - linked beads	20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.2.2 吸収						
4.2.2.2-01-TR350-07-007	[redacted]	Pharmacokinetics, distribution, metabolism, and excretion of 14C-RLY5016 following oral administration to rats	20[redacted] ~ 20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.2.2-02-TR350-07-008	[redacted]	Pharmacokinetics, Distribution, and Excretion of 14C-RLY5016 Following Oral Administration to Dogs	20[redacted] ~ 20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.2.2-03-RIC-AR-0001	[redacted]	Particle size analysis of [redacted]	20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.2.3 分布						
4.2.2.3-01-TR350-07-007	[redacted]	Pharmacokinetics, distribution, metabolism, and excretion of 14C-RLY5016 following oral administration to rats	20[redacted] ~ 20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.2.5 排泄						
4.2.2.5-01-TR350-07-007	[redacted]	Pharmacokinetics, distribution, metabolism, and excretion of 14C-RLY5016 following oral administration to rats	20[redacted] ~ 20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.2.5-02-TR350-07-008	[redacted]	Pharmacokinetics, Distribution, and Excretion of 14C-RLY5016 Following Oral Administration to Dogs	20[redacted] ~ 20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.2.5-03-670402	[redacted]	Determination of [redacted] and its related impuriries in [redacted] beads	20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用						
4.2.2.6-01-RLY-TR-0130	Relypsa, Inc.	In vitro evaluation of potential RLY5016S drug-drug interactions	20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.2.6-02-RLY-TR-0174	Relypsa, Inc.	In vitro evaluation of potential RLY5016S and Immunosuppressant drug-drug interactions	20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.2.6-03-REP079631TC-EN03	Vifor (International) Inc.	In vitro evaluation of drug-drug interactions of commonly prescribed renal and cardiovascular drugs with patiromer DS	20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.2.6-04-REP089939TC-EN03	Vifor (International) Inc.	Drug-drug interactions of commonly prescribed renal and cardiovascular drugs with patiromer DS in a simulated GI tract passage study	20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用						
4.2.2.6-05-RLY-TR-0155	Relypsa, Inc.	Effect of tween-20 on in vitro RLY5016S drug interactions	20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.2.6-06-RLY-TR-0156	Relypsa, Inc.	Effect of filtration method and sampling time on concentration of test drug not bound to RLY5016S	20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.2.6-07-RLY-TR-0033	Relypsa, Inc.	In vitro investigation of potential RLY5016 drug-drug interactions with lisinopril, quinapril, losartan, valsartan, spironolactone and furosemide	20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.2.6-08-RLY-TR-0069	Relypsa, Inc.	In vitro investigation of potential RLY5016 drug-drug interactions with metoprolol, trimethoprim, verapamil and lithium	20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.2.6-09-QSPR-RLY-001	[redacted]	Quantitative structure-property relationships to predict binding of drugs to RLY5016S	20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.2.6-10-[redacted]01	[redacted]	pKa and logP study for Relypsa	20[redacted]~ 20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.2.6-11-RLY-TR-0184	Vifor (International) Inc.	In vitro evaluation of potential drug-drug interactions between patiromer and sevelamer hydrochloride	20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.2.7 その他の薬物動態試験						
4.2.2.7-01-TR300-07-028	[redacted]	Plasma fluoride levels in rats after oral administration of [redacted]	20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3 毒性試験						
4.2.3.2 反復投与毒性試験						
4.2.3.2-01-TR350-07-009	[redacted]	2-Week Dietary Dose Range-Finding Toxicity Study with RLY5016 in Rats with a 2-Week Recovery	200[redacted]~ 20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考
4.2.3.2-02-TR350-07-010	[redacted]	RLY5016: 4-Week Dietary Toxicity Study in Rats with a 2-Week Recovery	20[redacted]~ 20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考
4.2.3.2-03-TR350-07-018	[redacted]	RLY5016: 4-Week Dietary Toxicity Study in Rats with a 2-Week Recovery	20[redacted]~ 20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.2-04-TR350-09-001	[redacted]	26-Week Dietary Toxicity Study with RLY5016S in Rats with a 4-Week Recovery Period	20[redacted]- 20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.2-05-TR350-07-011	[redacted]	Escalating Oral Capsule Dose Range-Finding Toxicity Study with RLY5016 in Dogs	20[redacted]~ 20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.2 反復投与毒性試験						
4.2.3.2-06-TR350-07-015	[redacted]	4-Week Oral Capsule Toxicity Study with RLY5016 in Dogs with a 2-Week Recovery	20[redacted]~ 20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考
4.2.3.2-07-TR350-07-019	[redacted]	4-Week Oral Capsule Toxicity Study with RLY5016 in Dogs with a 2-Week Recovery	20[redacted]~ 20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.2-08-TR350-10-001	[redacted]	39-Week Oral (Capsule) Toxicity Study with RLY5016S in Dogs with a 4-Week Recovery Period	20[redacted]~ 20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1 In Vitro試験						
4.2.3.3.1-01-TR350-07-012	[redacted]	Salmonella-Escherichia coli/Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay with a Confirmatory Assay with RLY5016	20[redacted]~ 20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.3.1-02-TR350-07-013	[redacted]	Chromosomal Aberrations in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells with RLY5016	20[redacted]~ 20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.3.2 In Vivo試験						
4.2.3.3.2-01-TR 350-07-014	[redacted]	In Vivo Rat Bone Marrow Micronucleus Assay with RLY5016	20[redacted]~ 20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.5 生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
4.2.3.5.1-01-RLY-TR-0006	[redacted]	Dietary Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation with RLY5016S in Rats	20[redacted]~ 20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験						
4.2.3.5.2-01-TR 350-08-001	[redacted]	Oral Gavage Study for Effects on Embryo-Fetal Development with RLY5016 in Rats	20[redacted]~ 20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.5.2-02-TR 350-11-001	[redacted]	Oral Gavage DoseRange-finding Developmental Toxicity Study with RLY5016S in Rabbits	20[redacted]~ 20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	参考
4.2.3.5.2-03-RLY-TR-0005	[redacted]	Oral Gavage Study Effects on Embryo-Fetal Development with RLY5016S in Rabbits	20[redacted]~ 20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.7 その他の毒性試験						
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験						
4.2.3.7.6-01-RLY-TR-0081	Relypsa	[redacted]: RLY5016S impurity assessment	20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験						
4.2.3.7.6-02-GW-14-001	[redacted]	An assessment of the metabolism,tolerability and safety of [redacted]	20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.7.6-03-RLY-TR-0075	Relypsa	[redacted]: RLY5016S impurity assessment	20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.7.6-04-RLY-TR-0170	Relypsa	[redacted]: RLY5016S impurity assessment	20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.7.6-05-RLY-TR-0079	Relypsa	[redacted]: RLY5016S impurity assessment	20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.7.6-06-RLY-TR-0179	Relypsa	[redacted]: RLY5016S impurity assessment	20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.7.6-07-RLY-TR-0181	Relypsa	[redacted] RLY5016S impurity assessment	20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.7.6-08-RLY-TR-0180	Relypsa	[redacted]: RLY5016S impurity assessment	20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.7.6-09-RLY-TR-0178	Relypsa	[redacted] RLY5016S impurity assessment	20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.7.6-10-RLY-TR-0086	Relypsa	[redacted] RLY5016S impurity assessment	20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.7.6-11-RLY-TR-0094	Relypsa	[redacted]: RLY5016S impurity assessment	20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.7.6-12-RLY-TR-0082	Relypsa	[redacted]: RLY5016S impurity assessment	20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.7.6-13-RLY-TR-0084	Relypsa	[redacted]: RLY5016S impurity assessment	20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.7.6-14-TSI-14-007	[redacted]	In Silico Mutagenicity Evaluation of Impurities of RLY5016S	20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.2.3.7.6-15-RLY-TR-0148	Relypsa	Bacterial Reverse Mutation Assay for [redacted]	20[redacted] ~ 20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験						
4.2.3.7.6-16-RLY-TR-0177	Relypsa	[redacted]: RLY5016S impurity assessment	20[redacted]	海外	Vifor (International) Inc.資料	評価
4.3 参考文献						
4.3.1	Gennari, FJ, Segal, AS.	Hyperkalemia: An adaptive response in chronic renal insufficiency	-	-	Kidney Int. 62[1]: 1-9, 2002.	-
4.3.2	Perazella, MA.	Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders.	-	-	Am J Med. 109: 307-314, 2000.	-
4.3.3	Musso, CG.	Potassium metabolism in patients with chronic kidney disease (CKD), Part I: Patients not on dialysis (stages 3-4).	-	-	Int Urol Nephrol 36[3]: 465-468, 2004.	-
4.3.4	Jensen SL, Gregersen H, Shokouh-Amiri MH, Moody FG.	Essentials of Experimental Surgery : Gastroenterology.	-	-	Harwood Academic Publishers, 1996.	-
4.3.5	Rao SS, Kuo B, McCallum RW, et al.	Investigation of Colonic and Whole-Gut Transit With Wireless Motility Capsule and Radiopaque Markers in Constipation.	-	-	Clin Gastroenterol Hepatol. 7[5]: 537-544, 2009.	-
4.3.6	Stevens CE.	Comparative Physiology of the Digestive System.	-	-	Dukes' Physiology of Domestic Animals 9th ed.: 216-32, 1977.	-
4.3.7	Fordtran JS, Locklear TW.	Ionic Constituents and Osmolality of Gastric and Small-Intestinal Fluids After Eating.	-	-	American Journal of Digestive Diseases 11[7], 503-521. 1966.	-
4.3.8	Wrong O, Metcalfe-Gibson A.	The Electrolyte Content of Faeces.	-	-	Proc Royal Soc Med. 58[12]:1007 –9, 1965.	-
4.3.9	Fallingborg J, Christensen LA, Ingeman-Nielsen M, Jacobsen BA, et al.	PH-Profile and Regional Transit Times of the Normal Gut Measured by a Radiotelemetry Device.	-	-	Aliment Pharmacol Ther 3:605-613, 1989.	-
4.3.10	Ahmad I, Anwar Z, Iqbal K, et al.	Effect of Acetate and Carbonate Buffers on the Photolysis of Riboflavin in Aqueous Solution: a Kinetic Study.	-	-	AAPS PharmSciTech, 15[3], 550-559, 2014.	-
4.3.11	Burke SE, Barrett CJ	Acid-Base Equilibria of Weak Polyelectrolytes in Multilayer Thin Films.	-	-	Langmuir, 19[8], 3297-3303, 2003.	-
4.3.12	Clarysse S, Tack J, Lammert F, et al.	Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Drug Metabolism.	-	-	Journal of Pharmaceutical Sciences, 98[3], 1177-1192, 2008.	-
4.3.13	Dressman JB, Berardi RR, Dermentzoglou LC, et al.	Upper Gastrointestinal (GI) PH in Young, Healthy Men and Women.	-	-	Pharm Res, 7[7], 756-761, 1990.	-

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.3　参考文献						
4.3.14	Hidaka S, Tokumura T, Tomono K, et al.	Effect of Beta-Cyclodextrin on the Degradation Rate of Amoxicillin in Acidic Solution.	-	-	Yakugaku Zasshi, 130[6], 889-893, 2010.	-
4.3.15	Jani P, Halbert GW, Langridge J, Florence AT.	The Uptake and Translocation of Latex Nanospheres and Microspheres After Oral Administration to Rats.	-	-	J Pharm Pharmacol, 41[12], 809-812, 1989.	-
4.3.16	Jani P, Halbert GW, Langridge J, Florence AT.	Nanoparticle Uptake by the Rat Gastrointestinal Mucosa: Quantitation and Particle Size Dependency.	-	-	J Pharm Pharmacol, 42[12], 821-826, 1990.	-
4.3.17	Jantratid E, Janssen N, Reppas C, Dressman JB.	Dissolution Media Simulating Conditions in the Proximal Human Gastrointestinal Tract: an Update.	-	-	Pharm Res, 25[7], 1663-1676, 2008.	-
4.3.18	Jowsey J, Riggs BL.	Effect of Concurrent Calcium Ingestion on Intestinal Absorption of Fluoride.	-	-	Metabolism, 27[8], 971-974, 1978.	-
4.3.19	Jung T, Kamm W, Breitenbach A, et al.	Biodegradable Nanoparticles for Oral Delivery of Peptides: Is There a Role for Polymers to Affect Mucosal Uptake?	-	-	Eur J Pharm Biopharm, 50[1], 147-160, 2000.	-
4.3.20	Kalantzi L, Goumas K, Kalioras V, et al.	Characterization of the Human Upper Gastrointestinal Contents Under Conditions Simulating Bioavailability/Bioequivalence Studies.	-	-	Pharm Res, 23[1], 165-176, 2006.	-
4.3.21	Lee HB, Blaufox MD.	Blood Volume in the Rat.	-	-	J Nucl Med, 26[1], 72-76, 1985.	-
4.3.22	Metcalf AM, Phillips SF, Zinsmeister AR, et al.	Simplified Assessment of Segmental Colonic Transit.	-	-	Gastroenterology, 92[1], 40-47, 1987.	-
4.3.23	Read NW, Miles CA, Fisher D, et al.	Transit of a Meal Through the Stomach, Small Intestine, and Colon in Normal Subjects and Its Role in the Pathogenesis of Diarrhea.	-	-	Gastroenterology, 79[6], 1276-1282, 1980.	-
4.3.24	Sternson LA, Shaffer RD.	Kinetics of Digoxin Stability in Aqueous Solution.	-	-	Journal of the American Pharmaceutical Association, 67[3], 327-330, 1978.	-
4.3.25	Stojkovic A, Tajber L, Paluch KJ, et al.	Biopharmaceutical Characterisation of Ciprofloxacin-Metallic Ion Interactions: Comparative Study into the Effect of Aluminium, Calcium, Zinc and Iron on Drug Solubility and Dissolution.	-	-	Acta Pharm, 64[1], 77-88, 2014.	-
4.3.26	AbbVie Inc.	Synthroid (Levothroxine Sodium) Package Insert	-	-	-	-
4.3.27	Taves DR.	Determination of Submicromolar Concentrations of Fluoride in Biological Samples.	-	-	Talanta, 15[10], 1015-1023, 1968.	-
4.3.28	Thelen K, Coboeken K, Willmann S, et al.	Evolution of a Detailed Physiological Model to Simulate the Gastrointestinal Transit and Absorption Process in Humans, Part 1: Oral Solutions.	-	-	Journal of Pharmaceutical Sciences, 100[12], 5324-5345, 2011.	-

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.3　参考文献						
4.3.29	Trautner K, Einwag J.	Factors Influencing the Bioavailability of Fluoride From Calcium-Rich, Health-Food Products and CaF2 in Man.	-	-	Arch Oral Biol, 32[6], 401-406, 1987.	-
4.3.30	Veerasamy R, Rajak H, Jain A, et al.	Validation of QSAR Models-Strategies and Importance.	-	-	International Journal of Drug Design & Discovery, 3, 511-519, 2011.	-
4.3.31	Vink H.	Acid-Base Equilibria in Polyelectrolyte Systems.	-	-	Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 1: Physical Chemistry in Condensed Phases, 82[8], 2353-2365, 1986.	-
4.3.32	Walker JR, Brown K, Rohatagi S, et al.	Quantitative Structure-Property Relationships Modeling to Predict in Vitro and in Vivo Binding of Drugs to the Bile Sequestrant, Colesevelam (Welchol).	-	-	J Clin Pharmacol, 49[10], 1185-1195, 2009.	-
4.3.33	Whitford GM.	Effects of Plasma Fluoride and Dietary Calcium Concentrations on GI Absorption and Secretion of Fluoride in the Rat.	-	-	Calcified Tissue International, 54[5], 421-425, 1994.	-
4.3.34	Whitford GM.	Some Characteristics of Fluoride Analysis With the Electrode. In: Whitford GM, editor.	-	-	The Metabolism and Toxicity of Fluoride. 2nd, rev. ed. Karger, p. 24-9. 1996.	-
4.3.35	Whitford GM, Birdsong-Whitford NL, Augeri JM.	Fluoride Balance and Tissue Concentrations: Effect of Dose Frequency.	-	-	Proc Finn Dent Soc, 87[4], 561-569, 1991.	-
4.3.36	[redacted] Relypsa, Inc.	Decalcification of RLY5016 in USP simulated gastric fluid without pepsin	-	-	Vifor (International) Inc.資料	-
4.3.37	FDA, Center for Drug Evaluation and Research.	Approval package for application number: 21-286, clinical pharmacology and biopharmaceutics review (Benicar)	-	-	-	-
4.3.38	Vifor (International) Inc.	Evaluation of Methods used to Study the in vitro Drug-Drug Interactions of commonly prescribed cardiovascular Drugs with Patiromer DS	-	-	Vifor (International) Inc.資料	-
4.3.39	Roche laboratories Inc	CellCept (mycophenolate mofetil) Package Insert	-	-	-	-
4.3.40	Astellas Pharma US, Inc.	Prograf (tacrolimus) Package Insert	-	-	-	-
4.3.41	Hooijmaaijer E, Brandl M, Nelson J, Lustig D.	Degradation product of mycophenolate mofetil in aqueous solution.	-	-	Drug Development and Industrial Pharmacy 25:361-365, 1999.	-
4.3.42	Irwin S.	Comprehensive observational assessment: Ia. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse	-	-	Psychopharmacologia. 13[3]:222-57, 1968	-

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.3　参考文献						
4.3.43	European Food Safety Authority (EFSA)	Scientific opinion on dietary reference values for fluoride.	-	-	EFSA Journal 2013;11[8]:3332.	-
4.3.44	Mordenti J.	Man versus Beast: Pharmacokinetic Scaling in Mammals.	-	-	J Pharm Sci. 75[11]:1028-1040, 1986.	-
4.3.45	Bryan NS.	Nitrite in Nitric Oxide Biology: Cause or Consequence? A Systems- Based Review.	-	-	Free Radical Biology & Medicine, 41, 691-701, 2006	-
4.3.46	DePass L, Garman R, Woodside M, et al.	Chronic toxicity and oncogenicity studies of ethylene glycol in rats and mice.	-	-	Fundam Appl Toxicol, 7: 547-565, 1986	-
4.3.47	Devogelaer JP, Nagant de DC.	Fluoride Therapy of Type I Osteoporosis.	-	-	Clin Rheumatol, 14 Suppl 3, 26-31, 1995	-
4.3.48	DRIC	Dietary references intakes.	-	-	Food and nutrition board, Institute of medicine, National academy press, Washington D.C., 308-311, 1997	-
4.3.49	Gaunt I, Lloyd A, Carpanini F, et al	Studies of the toxicity of diethylene glycol in rats.	-	-	BIBRA Research Report No. 5., BIBRA Inf. Bull 15: 217-218, 1976	-
4.3.50	Gerber B, Guggenberger R, Fasler D, et al.	Reversible Skeletal Disease and High Fluoride Serum Levels in Hematologic Patients Receiving Voriconazole.	-	-	Blood, 120[12], 2390-2394, 2012.	-
4.3.51	Hallanger Johnson JE, Kearns AE, Doran PM, Khoo TK, Wermers RA.	Fluoride- Related Bone Disease Associated With Habitual Tea Consumption.	-	-	Mayo Clin Proc, 82[6], 719-724, 2007	-
4.3.52	Hasling C, Nielsen HE, Melsen F, Mosekilde L.	Safety of Osteoporosis Treatment With Sodium Fluoride, Calcium Phosphate and Vitamin D.	-	-	Miner Electrolyte Metab, 13[2], 96-103, 1987.	-
4.3.53	IARC Monograph	Allyl Compounds, Aldehydes, Epoxides and Peroxides, Lyon.	-	-	Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 36, pp. 315-321, 1985.	-
4.3.54	Itai K, Onoda T, Nohara M, Ohsawa M, et al.	Serum ionic fluoride concentrations are related to renal function and menopause status but not to age in a Japanese general population.	-	-	Clin Chim Acta. 411:263-6, 2010.	-
4.3.55	Izuora K, Twombly JG, Whitford GM, et al.	Skeletal Fluorosis From Brewed Tea.	-	-	J Clin Endocrinol Metab, 96[8], 2318-2324, 2011 .	-
4.3.56	Jackson R, Kelly S, Noblitt T, et al.	The Effect of Fluoride Therapy on Blood Chemistry Parameters in Osteoporotic Females.	-	-	Bone Miner, 27[1], 13-23, 1994.	-

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.3　参考文献						
4.3.57	Joshi S, Hlaing T, Whitford GM, Compston JE.	Skeletal Fluorosis Due to Excessive Tea and Toothpaste Consumption.	-	-	Osteoporos Int, 22[9], 2557-2560, 2011 .	-
4.3.58	Kakumanu N, Rao SD.	Skeletal Fluorosis Due to Excessive Tea Drinking.	-	-	Images in Clinical Medicine. N Engl J Med, 368[12], 1140, 2013	-
4.3.59	National Toxicology Program (NTP). 2001.	Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of sodium nitrite (CAS NO. 7632-00-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies).	-	-	Report No.: NTP TR 495, NIH Publication No. 01-3954, 2001.05.	-
4.3.60	Patel S, Chan JK, Hosking DJ.	Fluoride Pharmacokinetics and Changes in Lumbar Spine and Hip Bone Mineral Density. .	-	-	Bone, 19[6], 651-655, 1996	-
4.3.61	Riggs BL, Seeman E, Hodgson SF, Taves DR, O'Fallon WM.	Effect of the Fluoride/Calcium Regimen on Vertebral Fracture Occurrence in Postmenopausal Osteoporosis.	-	-	Comparison With Conventional Therapy. N Engl J Med, 306[8], 446- 450, 1982.	-
4.3.62	Sato J, Doi T, Wako Y, et al.	Histopathology of Incidental Findings in Beagles Used in Toxicity Studies.	-	-	J Toxicol Pathol, 25[1], 103-134, 2012.	-
4.3.63	Schiffl HH, Binswanger U.	Human Urinary Fluoride Excretion As Influenced by Renal Functional Impairment.	-	-	Nephron, 26[2], 69-72, 1980	-
4.3.64	Scientific Committee on Consumer Products (SCCP)	Opinion on Diethylene glycol.	-	-	Scientific Committee on Consumer Products (SCCP), 2008.06.24.	-
4.3.65	Smyth HF, Jr., Carpenter CP, WEIL CS, et al.	Range-Finding Toxicity Data: List VII.	-	-	Am Ind Hyg Assoc J, 30[5], 470-476, 1969.	-
4.3.66	Soejima T.	A study of fluoride contents in foods.	-	-	Journal of Dental Health 44:342-353, 1994.	-
4.3.67	Sowers M, Whitford GM, Clark MK, Jannausch ML.	Elevated Serum Fluoride Concentrations in Women Are Not Related to Fractures and Bone Mineral Density.	-	-	J Nutr, 135[9], 2247-2252, 2005.	-
4.3.68	Stevenson CA, Watson R.	Fluoride Osteosclerosis.	-	-	Am J Roentgenology, Radium Ther Nucl Med. 78[1], 13-18, 1957.	-
4.3.69	van Kesteren RG, Duursma SA, Visser WJ, van dS , V, Backer DO.	Fluoride in Serum and Bone During Treatment of Osteoporosis With Sodium Fluoride, Calcium and Vitamin D.	-	-	Metab Bone Dis Relat Res, 4[1], 31-37, 1982	-
4.3.70	Waterhouse C, Taves D, Munzer A.	Serum Inorganic Fluoride: Changes Related to Previous Fluoride Intake, Renal Function and Bone Resorption.	-	-	Clin Sci (Lond), 58[2], 145-152, 1980 .	-
4.3.71	WHO	IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks in Humans. Ingested Nitrate and Nitrite, and Cyanobacterial Peptide Toxins, Lyon France	-	-	WHO International Agency for Research on Cancer. Volume 94, 2010.	-

Relypsa, Inc.は現Vifor Pharmaである。

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出有無
第5部 (モジュール5) 臨床試験報告書							
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2.1	-	全臨床試験一覧表	-	-	-	評価	-
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書							
5.3.1.1.1 RLY5016-401 治験総括報告書	Relypsa, Inc.	The Effect of Food: An Open-Label, Randomized, Parallel Group Phase 4 Study of the Efficacy and Safety of Patiromer for Oral Suspension With or Without Food for the Treatment of Hyperkalemia (TOURMALINE)	2016.02 ~ 2016.07	海外	社内資料	参考	無
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書							
5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書							
5.3.3.4.1 RLY5016-104 治験総括報告書	Relypsa, Inc.	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Three Way Crossover Study to Evaluate the Effect of Patiromer on the Single-Dose Pharmacokinetics of Amlodipine	20[redacted] ~ 20[redacted]	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.4.2 RLY5016-105 治験総括報告書	Relypsa, Inc.	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Three-Way Crossover Study to Evaluate the Effect of Patiromer on the Single-Dose Pharmacokinetics of Metoprolol	20[redacted] ~ 20[redacted]	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.4.3 RLY5016-106 治験総括報告書	Relypsa, Inc.	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Three-Way Crossover Study to Evaluate the Effect of Patiromer on the Single-Dose Pharmacokinetics of Ciprofloxacin	20[redacted] ~ 20[redacted]	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.4.4 RLY5016-107 治験総括報告書	Relypsa, Inc.	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Three-Way Crossover Study to Evaluate the Effect of Patiromer on the Single-Dose Pharmacokinetics of Lithium	20[redacted] ~ 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.4.5 RLY5016-108 治験総括報告書	Relypsa, Inc.	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Three-Way Crossover Study to Evaluate the Effect of Patiromer on the Single-Dose Pharmacokinetics of Metformin	20[redacted] ~ 20[redacted]	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.4.6 RLY5016-109 治験総括報告書	Relypsa, Inc.	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Three-Way Crossover Study to Evaluate the Effect of Patiromer on the Single-Dose Pharmacokinetics of Trimethoprim	20[redacted] ~ 20[redacted]	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.4.7 RLY5016-110 治験総括報告書	Relypsa, Inc.	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Three-Way Crossover Study to Evaluate the Effect of Patiromer on the Single-Dose Pharmacokinetics of Clopidogrel	20[redacted] ~ 20[redacted]	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.4.8 RLY5016-111 治験総括報告書	Relypsa, Inc.	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Three-Way Crossover Study to Evaluate the Effect of Patiromer on the Single-Dose Pharmacokinetics of Warfarin	20[redacted] ~ 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.4.9 RLY5016-112 治験総括報告書	Relypsa, Inc.	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Three-Way Crossover Study to Evaluate the Effect of Patiromer on the Single-Dose Pharmacokinetics of Cinacalcet	20[redacted] ~ 20[redacted]	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.4.10 RLY5016-113 治験総括報告書	Relypsa, Inc.	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Three-Way Crossover Study to Evaluate the Effect of Patiromer on the Single-Dose Pharmacokinetics of Furosemide	20[redacted] ~ 20[redacted]	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.4.11 RLY5016-114 治験総括報告書	Relypsa, Inc.	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Three-Way Crossover Study to Evaluate the Effect of Patiromer on the Single-Dose Pharmacokinetics of Verapamil	20[redacted] ~ 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出有無
5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書							
5.3.3.4.12 RLY5016-115 治験総括報告書	Relypsa, Inc.	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Three-Way Crossover Study to Evaluate the Effect of Patiromer on the Single-Dose Pharmacokinetics of Levothyroxine	20[redacted]~ 20[redacted]	海外	社内資料	参考	有
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者におけるPD 試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.1.1 RLY5016-101 治験総括報告書	Relypsa, Inc.	A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Single and Multiple Dose Escalation Study to Evaluate the Safety and Tolerability of RLY5016 in Healthy Volunteers	20[redacted]~ 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.4.1.2 RLY5016-102 治験総括報告書	Relypsa, Inc.	An Open-Label, Multiple-Dose Crossover Study to Evaluate the Pharmacology, Safety, and Tolerability of Three RLY5016 Dosing Regimens in Healthy Subjects	20[redacted]~ 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.2.1 RLY5016-103 治験総括報告書	Relypsa, Inc.	A Phase 1, Open-label, Single-arm Study of the Time to Onset of Action of RLY5016 (Patiromer) in Subjects with Chronic Kidney Disease and Hyperkalemia	20[redacted]~ 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.4.2.2 RLY5016-201 治験総括報告書	Relypsa, Inc.	An Open-Label, Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacology, Safety, and Tolerability of RLY5016 in Hemodialysis Patients.	2008.08 ~ 2008.12	海外	社内資料	参考	無
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1.1 ZG-801-01 治験総括報告書	ゼリア新薬工業株式会社	ZG-801 Phase II Trial - Exploratory Study of Efficacy and Safety on Patients with Hyperkalemia,and Long Term Safety Study - ZG-801 の第II 相臨床試験- 高カリウム血症患者を対象とした有効性及び安全性の探索的な検討及び長期安全性試験 -	2019.02 ~ 2020.09	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.1.2 ZG-801-02 治験総括報告書	ゼリア新薬工業株式会社	ZG-801 Phase III Trial - Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of ZG-801 in patients with Hyperkalemia - 801 第III 相臨床試験 - 高カリウム血症患者を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検試験 -	2021.07 ~ 2022.11	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.1.3 RLY5016-205 治験総括報告書	Relypsa, Inc.	A Multicenter, Randomized, Open-Label, Dose Ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RLY5016 in the Treatment of Hyperkalemia in Patients with Hypertension and Diabetic Nephropathy Receiving ACEI and/or ARB Drugs, with or without Spironolactone (AMETHYST-DN)	2011.06 ~ 2013.06	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.1.4 RLY5016-301 治験総括報告書	Relypsa, Inc.	A Two-Part, Single-Blind, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Patiromer for the Treatment of Hyperkalemia	2013.02 ~ 2013.08	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3.1	ゼリア新薬工業株式会社	ZG-801 CTD Analysis Results Report	-	国内	社内資料	評価	無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6.1	Vifor (International) Inc.	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT VELTASSA®	20[redacted]~ 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出有無
5.3.7 患者データー覧表及び症例記録							
5.3.7.1	ゼリア新薬工業株式会社	症例一覧表	－	国内	社内資料	評価	無
5.3.7.2	ゼリア新薬工業株式会社	有害事象一覧表	－	国内	社内資料	評価	無
5.3.7.3	ゼリア新薬工業株式会社	重篤な有害事象及び重要な有害事象一覧表	－	国内	社内資料	評価	無
5.3.7 患者データー覧表及び症例記録							
5.3.7.4	ゼリア新薬工業株式会社	臨床検査値異常変動症例一覧表	－	国内	社内資料	評価	無
5.4 参考文献							
5.4.1	AstraZeneca	RESCRIBING INFORMATION LOKELMA® (sodium zirconium cyclosilicate) for oral suspension Reviced 2022 Sep	－	－	－	－	－
5.4.2	Bushinsky et al	Patiromer Decreases Serum Potassium and Phosphate Levels in Patients on Hemodialysis.	－	－	Am J Nephrol. 2016; 44(5): 404-410.	－	－
5.4.3	Bushinsky et al	Effect of Patiromer on Urinary Ion Excretion in Healthy Adults.	－	－	Clin J Am Soc Nephrol. 2016; 11(10): 1769-1776.	－	－
5.4.4	Bushinsky et al	Patiromer Treatment in Patients With CKD, Hyperkalemia, and Hyperphosphatemia: A Post Hoc Analysis of 3 Clinical Trials.	－	－	Am J Kidney Dis. 2023; 82(1): 97-104.	－	－
5.4.5	Butler et al	Patiromer for the management of hyperkalemia in heart failure with reduced ejection fraction: the DIAMOND trial.	－	－	Eur Heart J. 2022; 43(41): 4362-4373.	－	－
5.4.6	Collins et al	Association of Serum Potassium with All-Cause Mortality in Patients with and without Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and/or Diabetes.	－	－	Am J Nephrol. 2017; 46(3): 213-221.	－	－
5.4.7	European Society of Cardiology	2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.	－	－	Eur Heart J. 2021; 42(36): 3599-3726.	－	－
5.4.8	Jain et al	Predictors of hyperkalemia and death in patients with cardiac and renal disease.	－	－	Am J Cardiol. 2012; 109(10): 1510-1513.	－	－
5.4.9	Kanda et al	Clinical and Economic Burden of Hyperkalemia: A Nationwide Hospital-Based Cohort Study in Japan.	－	－	Kidney Med. 2020; 2(6): 742-752.	－	－
5.4.10	Kashihara et al	Hyperkalemia in Real-World Patients Under Continuous Medical Care in Japan.	－	－	Kidney Int Rep. 2019; 4(9): 1248-1260.	－	－

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出有無
5.4 参考文献							
5.4.11	Kohsaka et al	Cardiovascular and Renal Outcomes Associated With Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease: A Hospital-Based Cohort Study.	－	－	Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. 2021; 5(2): 274-285.	－	－
5.4.12	Kovesdy et al	Serum and dialysate potassium concentrations and survival in hemodialysis patients.	－	－	Clin J Am Soc Nephrol. 2007; 2(5): 999-1007.	－	－
5.4.13	Larivée et al	Hyperkalemia: Prevalence, Predictors and Emerging Treatments.	－	－	Cardiol Ther. 2023; 12(1): 35-63.	－	－
5.4.14	Lesko et al	Evaluation of the Potential for Drug Interactions With Patiromer in Healthy Volunteers	－	－	J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2017; 22(5): 434-446.	－	－
5.4.15	Li et al	Mechanism of Action and Pharmacology of Patiromer, a Nonabsorbed Cross-Linked Polymer That Lowers Serum Potassium Concentration in Patients With Hyperkalemia.	－	－	J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2016; 21(5): 456-465.	－	－
5.4.16	Miao et al	Increased serum potassium affects renal outcomes: a post hoc analysis of the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial.	－	－	Diabetologia. 2011; 54(1): 44-50.	－	－
5.4.17	Palmer et al	Clinical Management of Hyperkalemia	－	－	Mayo Clin Proc. 2021; 96(3): 744-762.	－	－
5.4.18	Schaefer et al	Disorders of potassium	－	－	Emerg Med Clin North Am. 2005; 23(3): 723-747	－	－
5.4.19	Vifor (International) Inc.	SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS Veltassa 8.4 g/16.8 g/25.2 g powder for oral suspension. 2022 Mar 24.	－	－	－	－	－
5.4.20	Relypsa, Inc.	RLY-TR-0054 Study Report	－	－	社内資料	－	－
5.4.21	Vifor (International) Inc.	Study TR 300-07-008: Potassium Binding of RLY5016 in Human Fecal and Colonic Extracts	－	－	社内資料	－	－
5.4.22	Zhuo et al	Risk of Hospitalization for Heart Failure in Patients With Hyperkalemia Treated With Sodium Zirconium Cyclosilicate Versus Patiromer.	－	－	J Card Fail. 2022; 28(9): 1414-1423.	－	－
5.4.23	アストラゼネカ株式会社	ロケルマ®懸濁用散分包5g/10g 添付文書 2022年11月改訂 (第2版)	－	－	－	－	－
5.4.24	ヴィアトリス製薬株式会社	医薬品インタビューフォーム カルタン®錠250/500、カルタン®OD錠250mg/500mg、カルタン®細粒83% 2022年9月改訂 (第10版)	－	－	－	－	－
5.4.25	岡﨑　啓介	放射線不透過マーカーを用いた大腸通過時間の測定―便秘の質的診断のために―	－	－	日本大腸肛門病会誌. 2010; 63: 339-345.	－	－

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出有無
5.4 参考文献							
5.4.26	住友ファーマ株式会社	メトグルコ®錠250mg/500mg 添付文書 2022年9月改訂（第4版）	－	－	－	－	－
5.4.27	鳥居薬品株式会社	医薬品インタビューフォーム ケイキサレート®散、ケイキサレート®ドライシロップ76% 2022年5月改訂（第7版）	－	－	－	－	－
5.4.28	日本循環器学会/日本心不全学会	急性･慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）2022年4月1日更新	－	－	一般社団法人　日本循環器学会 ホームページ [https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/06/JCS2017_tsutsui_h.pdf（accessed 2023-09-04）]	－	－
5.4.29	日本腎臓学会	エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013	－	－	東京医学社.2013	－	－
5.4.30	日本腎臓学会	エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018	－	－	東京医学社.2018	－	－
5.4.31	日本透析医会	2021年度 血液透析患者実態調査報告書	－	－	日本透析医会雑誌. 2022; 37(2)	－	－
5.4.32	花房　規男　他	わが国の慢性透析療法の現況（2021年12月31日現在）	－	－	透析会誌. 2022; 55(12): 665-723.	－	－
5.4.33	深川　雅史　他	透析患者の検査値の読み方 第4版	－	－	日本メディカルセンター.2019	－	－

Relypsa, Inc.は現Vifor Pharmaである。