目次

2.5 臨床に関する概括評価 3
2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 緒言 4
2.5.1.2 高カリウム血症について 4
2.5.1.3 高カリウム血症の既存治療と問題点 5
2.5.1.4 本剤の臨床開発を行った科学的妥当性 7
2.5.1.5 臨床開発計画 7
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 13
2.5.2.1 製剤開発の概観 13
2.5.2.2 食事の影響試験 14
2.5.2.3 生物薬剤学に関する結論 15
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 16
2.5.3.1 薬物動態 16
2.5.3.2 薬物相互作用 16
2.5.3.3 薬力学的作用 19
2.5.3.4 臨床薬理に関する結論 21
2.5.4 有効性の概括評価 23
2.5.4.1 有効性評価の概要 23
2.5.4.2 試験デザイン及び試験方法 23
2.5.4.3 有効性の結果 26
2.5.4.4 推奨用法・用量に関する有効性 34
2.5.4.5 部分集団に対する有効性 35
2.5.4.6 有効性の結論 35
2.5.5 安全性の概括評価 37
2.5.5.1 安全性評価の概要 37
2.5.5.2 ヒトの安全性に関する非臨床情報 37
2.5.5.3 安全性の評価方法 37
2.5.5.4 安全性の結果 37
2.5.5.5 市販後安全性報告 44
2.5.5.6 安全性の結論 44
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 46
2.5.6.1 高カリウム血症の治療の背景 46
2.5.6.2 ベネフィット 47
2.5.6.3 リスク 50
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 51

2.5.6.5 補遺 52
2.5.7 参考文献 53

表

表 2.5.1-1. 臨床データパッケージ....9
表 2.5.2-1. 国内臨床試験で使用した製剤の成分及び分量....13
表 2.5.2-2. 各臨床試験で使用した製剤の概要....14
表 2.5.2-3. RLY5016-401 試験: 3 週時又は 4 週時に血清カリウム値が目標範囲内（3.8 mEq/L 以上 5.0 mEq/L 以下）にある被験者（レスポンダー）の割合 15

図

図 2.5.3-1. ヒト薬物相互作用に関する臨床試験デザイン....17
図 2.5.3-2. 本剤と同時又は 3 時間間隔で投与した際の各被験薬の薬物動態パラメータ 18
図 2.5.3-3. 作用発現時間を検討した RLY5016-103 試験での平均血清カリウム値推移 21
図 2.5.4-1. ZG-801-01 試験デザインの概要....24
図 2.5.4-2. ZG-801-02 試験デザインの概要....25
図 2.5.4-3. ZG-801-01 試験での平均血清カリウム値の推移....29
図 2.5.4-4. ZG-801-02 試験での平均血清カリウム値の推移....30

2.5　臨床に関する概括評価

本概要で使用した略号及び用語を以下に示す。

略号及び用語	省略していない表現
AUC	area under the curve
BMI	body mass index
CI	confidence interval
CKD	chronic kidney disease
C_{max}	maximum concentration
CPS	calcium polystyrene sulfonate
CTCAE	common terminology criteria for adverse events
DC	dialysis cohort
eGFR	estimated glomerular filtration rate
EP	European Pharmacopoeia
ESC	European Society of Cardiology
EU	European Union
GCP	Good Clinical Practice
JAN	Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals
MMRM	Mixed effect Models for Repeated Measures
MRA	mineralocorticoid receptor antagonist
NDC	non dialysis cohort
NF	National Formulary
pH	power of hydrogen
RAASi	renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor
RLY5016	patiromer calcium
RLY5016S	patiromer sorbitex calcium
SD	standard deviation
SE	standard error
SPS	sodium polystyrene sulfonate
SZC	sodium zirconium cyclosilicate hydrate

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 緒言

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、2024 年 5 月時点で米国、EU など 41 か国で承認されている。

国内臨床試験の結果、日本人の高カリウム血症患者に対する有効性が検証され、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。

以上より、本剤は高カリウム血症に対する有用な治療薬であると考えられる。

2.5.1.2 高カリウム血症について

< 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。

2.5.1.3　高カリウム血症の既存治療と問題点

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。

2.5.1.4　本剤の臨床開発を行った科学的妥当性

高カリウム血症の疾患がもたらす課題、既存の治療薬の課題は、それぞれ第 2.5.1.2 項、第 2.5.1.3 項に示した。高カリウム血症は慢性的な疾患であり、突然死などの生命予後にも関わる疾患であるため長期的な血清カリウム値の管理が望ましいが、現在の治療法にはアンメットメディカルニーズがある。古くからある SPS や CPS では、重篤な消化管障害のリスクがあり、アドヒアランス不良により治療継続が難しく、高カリウム血症の再発や RAASi 治療の中止などの問題がある。近年承認された SZC では、SPS や CPS の課題を解決する可能性があるもののナトリウム負荷があり、うっ血性心不全の副作用リスクが添付文書に示されている。

本剤は、1 日 1 回投与が可能であり、アドヒアランス不良を改善することが期待できる。また本剤は、海外での投与実績から重篤な消化管障害の副作用リスクは本剤で特定されておらず、安全性の観点でもアンメットメディカルニーズを満たすことが期待できる。さらに、本剤はナトリウム負荷が無いため、心臓や腎臓へのナトリウム負荷が懸念される場合に安心して使用可能な治療選択肢となり得る。なお、本剤の国内臨床開発を行う前に、欧米では臨床試験が行われ、製造販売承認を取得しており、外国人での良好なリスクベネフィットバランスは確認されていた。

以上より、長期的な血清カリウム値の管理に有用な治療選択肢の一つになり得ると考え、本剤の国内臨床開発を行うこととした。

2.5.1.5　臨床開発計画

2.5.1.5.1　国内の開発経緯

本剤は高カリウム血症治療薬として、2015 年に米国で、2017 年に欧州で承認された。日本では 2018 年に独立行政法人医薬品医療機器総合機構と最初の対面助言を行い、2019 年に臨床試験を開始した。助言内容は第 2.5.1.5.3 項に示す。

日本では、第 II 相試験かつ長期投与試験である ZG-801-01 試験、第 III 相試験である ZG-801-02 試験の計 2 試験が実施された。すべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に留意し、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）を遵守して実施された。[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。

2.5.1.5.2　臨床データパッケージ

本剤の国内承認申請に用いる臨床データパッケージを表 2.5.1-1 に示す。

表 2.5.1-1.　臨床データパッケージ

資料区分	実施地域	試験の種類 試験番号	試験の目的	投与例数
評価	国内	有効性/安全性 (第 II 相) ZG-801-01	日本人高カリウム血症患者を対象とした、本剤の開始用量及び用量調整手順による有効性の検討 長期投与時の安全性の検討	184 例
		有効性/安全性 (第 III 相) ZG-801-02	日本人高カリウム血症患者に対する本剤の有効性の検証	85 例
参考	海外	臨床薬理 RLY5016-101	健康成人を対象とした、本剤又はプラセボを単回及び反復投与した際の安全性及び忍容性の検討	33 例
		臨床薬理 RLY5016-102	健康成人を対象とした、3 種類の本剤投与方法の薬理学的作用、安全性及び忍容性の検討	12 例
		臨床薬理 RLY5016-103	慢性腎臓病及び高カリウム血症患者を対象とした、本剤の作用発現時間の検討	25 例
		臨床薬理 RLY5016-201	血液透析患者を対象とした、本剤の薬力学的作用、安全性及び忍容性の検討	6 例
		臨床薬理 (第 IV 相) RLY5016-401	高カリウム血症患者を対象とした、食後又は空腹時投与した際の本剤の有効性及び安全性の検討	113 例
		薬物相互作用 RLY5016-104	Amlodipine と本剤を同時投与又は 3 時間空けた場合の相互作用の検討	15 例
		薬物相互作用 RLY5016-105	Metoprolol と本剤を同時投与又は 3 時間空けた場合の相互作用の検討	27 例
		薬物相互作用 RLY5016-106	Ciprofloxacin と本剤を同時投与又は 3 時間空けた場合の相互作用の検討	22 例
		薬物相互作用 RLY5016-107	Lithium と本剤を同時投与又は 3 時間空けた場合の相互作用の検討	16 例
		薬物相互作用 RLY5016-108	Metformin と本剤を同時投与又は 3 時間空けた場合の相互作用の検討	18 例
		薬物相互作用 RLY5016-109	Trimethoprim と本剤を同時投与又は 3 時間空けた場合の相互作用の検討	18 例

表 2.5.1-1.　臨床データパッケージ (続き)

資料区分	実施地域	試験の種類 試験番号	試験の目的	投与例数
参考	海外	薬物相互作用 RLY5016-110	Clopidogrel と本剤を同時投与又は 3 時間空けた場合の相互作用の検討	51 例
		薬物相互作用 RLY5016-111	Warfarin と本剤を同時投与又は 3 時間空けた場合の相互作用の検討	15 例
		薬物相互作用 RLY5016-112	Cinacalcet と本剤を同時投与又は 3 時間空けた場合の相互作用の検討	45 例
		薬物相互作用 RLY5016-113	Furosemide と本剤を同時投与又は 3 時間空けた場合の相互作用の検討	40 例
		薬物相互作用 RLY5016-114	Verapamil と本剤を同時投与又は 3 時間空けた場合の相互作用の検討	67 例
		薬物相互作用 RLY5016-115	Levothyroxine と本剤を同時投与又は 3 時間空けた場合の相互作用の検討	36 例
		有効性/安全性 (第 II 相) RLY5016-205	高カリウム血症患者を対象とした、本剤の開始用量の検討、有効性及び長期安全性の検討	304 例
		有効性/安全性 (第 III 相) RLY5016-301	高カリウム血症に対する本剤の有効性の検証	243 例

2.5.1.5.3　開発計画に対する当局のガイダンス及び助言

高カリウム血症治療薬の臨床開発に関する日本当局のガイダンスは無い。

本剤の医薬品製造販売承認取得を目的として実施した高カリウム血症の開発計画に関する対面助言は、[redacted]相談 ([redacted])、[redacted]相談 ([redacted]) 及び[redacted]相談 ([redacted]) であった。以下に臨床開発計画及び試験デザインに関する助言の要約を記載する。相談記録の写しを第 1.13 項に添付した。

2.5.1.5.3.1　[redacted]相談 ([redacted])

以下に臨床開発計画及び試験デザインに関する助言の要約を記載する。

- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

[redacted]

2.5.1.5.3.2 [redacted]相談（[redacted]）

以下に臨床開発計画及び試験デザインに関する助言の要約を記載する。

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

2.5.1.5.3.3 [redacted]相談（[redacted]）

以下に臨床開発計画及び試験デザインに関する助言の要約を記載する。

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤は[redacted]%のパチロマーソルビテクスカルシウム（以下、本薬）と[redacted]%のキサンタンガムからなる。本薬は、直径約 100 μm で低浸潤性の球状のビーズからなる流動性の粉末であり、活性部分であるパチロマーアニオンと対イオンとしてのカルシウム - ソルビトール複合体で構成されている。本薬は、非吸収性の陽イオン吸着ポリマーで、主に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、血清カリウム値を低下させる。

本剤の生物学的利用能について、ラット及びイヌを用いて評価した結果、本剤は、非吸収性の薬剤であることが示され（第 2.7.1.1.1 項参照）、ヒトを対象とした生物学的利用能及び生物学的同等性は検討していない。食事の影響は、海外にて患者を対象とした試験を実施した。

2.5.2.1 製剤開発の概観

本邦で実施したすべての臨床試験で、パチロマーとして 8.4 g を含有する製剤を使用した。日本人高カリウム血症患者を対象とした第 II 相試験である ZG-801-01 試験では、試験中、異なる製造スケールで製造された製剤を用いた。また、日本人高カリウム血症患者に対する本剤の有効性を検証した第 III 相試験である ZG-801-02 試験では、ZG-801-01 試験とは異なる製造方法で製造された原薬を用いた。各製剤の製剤特性は一貫していた（第 2.3.P.2.2 項参照）。なお、本邦で実施したすべての臨床試験で使用した製剤は、本邦で市販予定の製剤と処方が同一である（表 2.5.2-1）。

表 2.5.2-1. 国内臨床試験で使用した製剤の成分及び分量

成分	規格	配合目的	配合量
パチロマーソルビテクスカルシウム（パチロマーとして）	別紙	有効成分	[redacted] g（8.40 g）
キサンタンガム	[redacted]	懸濁剤	[redacted] g
合計			16.92 g

海外で実施した試験では、異なる形態の原薬（本薬及びパチロマーカルシウム）を使用した。海外の開発初期段階（RLY5016-101 試験及び RLY5016-201 試験）では、パチロマーのカルシウム塩形態であるパチロマーカルシウムを原薬として使用した。その後、不純物であるフッ化物がパチロマーカルシウムの分解生成物であることが判明し、より安定な形態である本薬が開発された。また、RLY5016-102 試験では、製剤化していない本薬を使用した。さらに、RLY5016-202 試験及び RLY5016-204 試験では、懸濁剤として複数の添加剤を配合した製剤を使用した。その他の海外試験では、本邦で市販予定の製剤と処方が同一の製剤を使用した。

表 2.5.2-2 に、本邦及び海外の各臨床試験で使用した製剤の概要を示す。

表 2.5.2-2. 各臨床試験で使用した製剤の概要

試験番号	使用した製剤の情報
RLY5016-101 RLY5016-201	パチロマーカルシウム原薬
RLY5016-102	パチロマーソルビテクスカルシウム原薬
RLY5016-202 RLY5016-204	パチロマーソルビテクスカルシウム懸濁用散剤 1)
ZG-801-01 ZG-801-02 RLY5016-103 RLY5016-205 RLY5016-301 RLY5016-104～RLY5016-115 RLY5016-401	パチロマーソルビテクスカルシウム懸濁用散剤 2)

1) 添加剤として、キサンタンガム、[redacted]を配合。なお、本製剤は本邦での開発には使用していない。

2) 添加剤として、キサンタンガムを配合。本邦で市販予定の製剤と同一処方

2.5.2.2 食事の影響試験

海外で実施した RLY5016-401 試験では、高カリウム血症患者を対象に本剤を無作為に割り付け、食後投与又は空腹時に 1 日 1 回投与した時の本剤の有効性及び安全性を検討した（第 2.7.6.2.2.1 参照）。

本試験では、食後又は空腹時のいずれかで 1 日 1 回投与したとき、高カリウム血症患者において、3 週時又は 4 週時に血清カリウム値が目標範囲内（3.8 mEq/L 以上 5.0 mEq/L 以下）であった被験者の割合は、本剤の食後投与（87.3%）と空腹時投与（82.5%）で同様であり、95% CI に重なりがみられた。このことより、本剤の有効性には食事の影響を受けないことが示唆された（表 2.5.2-3 参照）。また、食後投与と空腹時投与で安全性プロファイルに差はなかった。以上より、食事摂取に関して、本剤は柔軟に投与できる可能性があることが示された。

血清カリウム値の減少の大きさは食後投与と空腹時投与で類似しており、血清カリウム値は3日目以降にベースラインでの血清カリウム値から有意に減少した。4週時における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（SE）は、食後投与群で-0.65（0.088）mEq/L、空腹時投与群で-0.62（0.094）mEq/Lであり、両群間に統計学的有意差は認められなかった（p = 0.7893）。

表 2.5.2-3. RLY5016-401 試験: 3 週時又は 4 週時に血清カリウム値が目標範囲内 (3.8 mEq/L 以上 5.0 mEq/L 以下) にある被験者 (レスポンダー) の割合

	Treatment Group (as Randomised)		Total (N = 112)
	Group 1 Patiromer without Food (N = 57)	Group 2 Patiromer with Food (N = 55)	
Responder at either Week 3 or Week 4			
n (%)	47 (82.5)	48 (87.3)	95 (84.8)
95% CI	(70.1, 91.3)	(75.5, 94.7)	(76.8, 90.9)

本剤の1日1回、食後又は空腹時投与により、すべてのサブグループ [ベースライン血清カリウム値 (5.5 mEq/L 未満又は5.5 mEq/L 以上) 、人種 (白人又は白人以外) 、eGFR (30 mL/min/1.73m^2 以上又は30 mL/min/1.73m^{2}未満) 及び糖尿病 (有り又は無し、型は問わない)] で高カリウム血症の治療効果が認められ、両群間に統計学的有意差は認められなかった。

本剤最終投与後の血清カリウム値の推移は、最終投与日から最後の追跡調査日までに、平均値 (SD) で、食後投与群では 4.76 (0.450) から 5.16 (0.532) mEq/L、空腹時投与群で 4.84 (0.517) から 5.16 (0.541) mEq/L に増加しており、両群間で差はなかった。

したがって、本剤の治療効果は食事による影響を受けないことが明らかとなった。

2.5.2.3 生物薬剤学に関する結論

本剤は体内に吸収されないため、生物学的利用能及び生物学的同等性に関する試験は実施しなかった。本剤の食事の影響を検討した結果、食後もしくは空腹時のいずれかで本剤を 1 日 1 回投与したとき、両群間で治療効果に統計学的有意差は認められず、本剤は食事の影響を受けないことが明らかとなった。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

本剤は体内に吸収されない高分子であるため、ヒトを対象とした薬物動態試験は実施されていない。関連する非臨床試験結果も含め、本剤の薬物動態に関する所見を記載する。

2.5.3.1.1 吸収、分布、代謝及び排泄

本薬は、直径が約 100 μm の球状のビーズとして製造される。この粒径は、腸上皮細胞から経細胞経路又は細胞間隙経路を介して吸収されるのを妨げることができる大きさである。

2 つの単回投与試験（それぞれラット及びイヌを用いた試験）を実施し、RLY5016（以下、パチロマーカルシウム）ポリマーアニオンが経口投与後に全身に吸収されないことを確認した（第 2.6.4.3 項参照）。両試験では ^{14}C で標識したパチロマーカルシウムを使用し、本ポリマーの非吸収性、及び本ポリマーに全身バイオアベイラビリティを認めないことが示された。尿中で回収された少量の標識体は、^{14}C 標識されたポリマーに存在する、組み込まれていない標識された架橋剤の濃度と一致していた。ラットの定量的全身オートラジオグラフィーでは、消化管外に放射能標識は検出されなかった。

消化管通過時のパチロマーカルシウムビーズの構造的安定性及び機能的安定性は、ヒト被験者から採取した糞便試料から本剤が回収されたことによって示された（第 2.6.4.5 項参照）。糞便中から回収された本剤のビーズは、未変化で 100 μm の球状のままであり、回収されたポリマービーズに結合した主な生理的カチオン（ナトリウムイオン、アンモニウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン及びカルシウムイオン）を合計した量は、消化管を通過していないビーズに結合したカルシウムイオンの量と等しかった（第 2.7.2.1.1.2 項参照）。したがって、パチロマーカルシウムは消化管通過時に代謝されることもなく、変化することもない。

2.5.3.2 薬物相互作用

本剤は吸収されないため、薬物相互作用が起こる場合には消化管での本剤と他の経口剤との物理的な相互作用に限られる。

in vitro 試験の概略は第 2.4.3.4 項に示した。i*n vitro* 試験は消化管の異なる部位の環境を模した pH の範囲の 3 つのマトリックスを用いて実施された。

Study RLY-TR-0130 で試験された 28 種類の薬物のうち、*in vitro* 結合を示した 14 種類の薬物（少なくとも 1 つの試験マトリックスで 30%以上の結合を示した薬物）から薬物相互作用に関する臨床試験（RLY5016-104 ~ RLY5016-115）の被験薬として 12 種類の薬物を選択した。選択されなかった 2 種類の薬物はチアミン（一般に食事から摂取可能）及びキニジン（めったに使用されない抗不整脈薬）であった。12 の薬物相互作用に関する臨床試験はいずれも

同様のデザインの試験であった(図 2.5.3-1) 。これらの試験では、非盲検、無作為化、3 期、3-way クロスオーバー、3 シーケンスの試験デザインを用い、健康成人を対象として最大承認用量 (25.2 g) の本剤が被験薬を単回投与した際の薬物動態に及ぼす影響を検討した。被験者を 3 つの投与順序 (ABC、BCA 及び CAB) のいずれかに無作為に割り付けた。投与方法は、Treatment A : 被験薬を単独投与、Treatment B : 被験薬を本剤と同時に投与、Treatment C : 2 回の本剤投与の間、すなわち 1 回目の本剤投与の 21 時間後かつ 2 回目の本剤投与の 3 時間前に被験薬を投与とした。統計解析では、投与後 0 時間から無限大時間への外挿による血漿中濃度時間 AUC ($AUC_{0-\infty}$) 及び C_{max} の比の点推定値及び 90%CI を算出した。無影響の基準は、全身曝露量比の 90%CI が 80 ~ 125%の範囲であることとした。

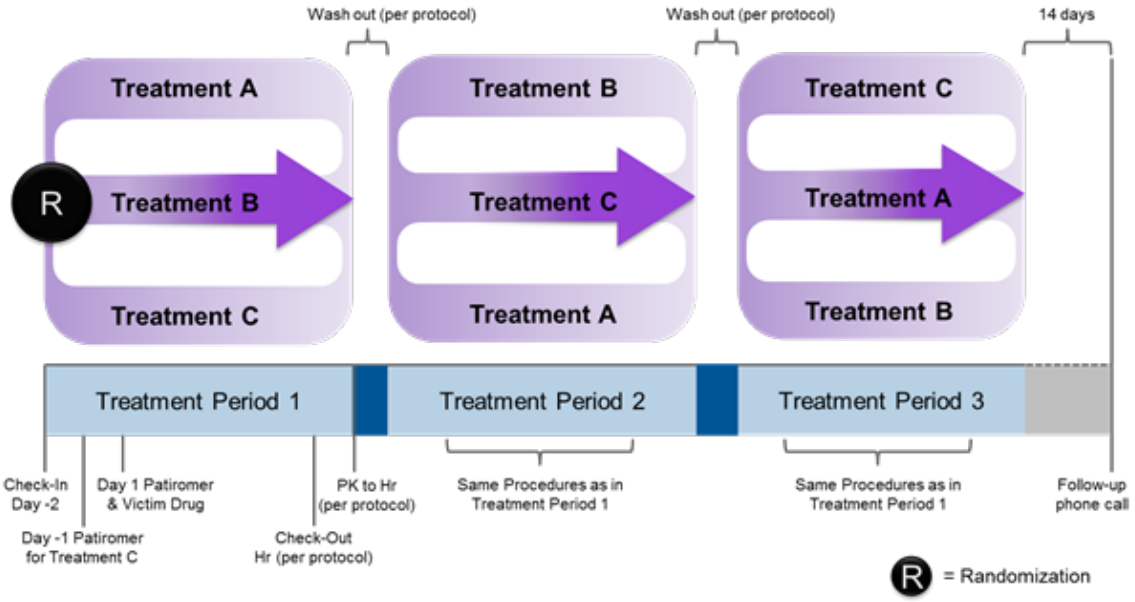


図 2.5.3-1. ヒト薬物相互作用に関する臨床試験デザイン

12 の薬物相互作用に関する臨床試験で、本剤と被験薬を同時投与した (投与間隔を空けない) 場合と、本剤投与の 3 時間前に被験薬を投与した場合の結果を図 2.5.3-2 に示す。

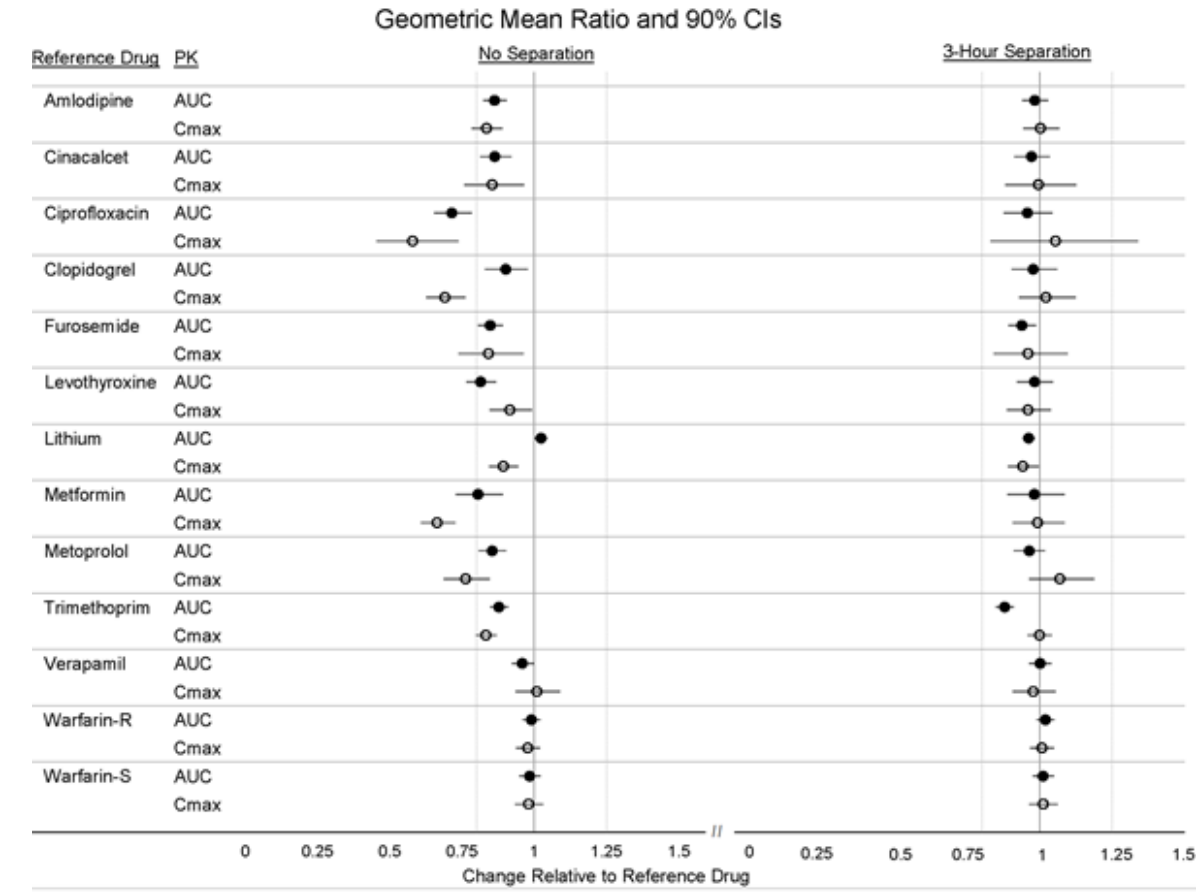


図 2.5.3-2. 本剤と同時又は 3 時間間隔で投与した際の各被験薬の薬物動態パラメータ

9 種類の薬物（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）では、被験薬と本剤を同時投与したとき無影響の基準を満たし（幾何平均 AUC の変化 ≤ 20%）、臨床的に考慮すべき相互作用の徴候は認められなかった。

シプロフロキサシンでは $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の点推定値はいずれも ＞20%の変化を示し、相互作用が認められた（RLY5016-106 試験）。レボチロキシンでは AUC_{0-48} の点推定値は 81.4%であったが、AUC_{0-48} の 90% CI の下限値（76.5%）に基づく相互作用の徴候が認められた(RLY5016-115 試験）。シプロフロキサシン及びレボチロキシンは、各被験薬の添付文書にも記載されているようにカルシウムと相互作用することが知られており、本薬との相互作用の機序は本薬の成分であるカルシウムに起因すると考えられる。

メトホルミンでは $AUC_{0-\infty}$の点推定値は 80.6%であったが、$AUC_{0-\infty}$の 90% CI の下限値は 72.8%であり、相互作用の徴候が認められた（RLY5016-108 試験）。ただし、メトホルミンは腎機能が低下した患者では血中濃度が上昇することが知られている。腎機能が正常な患者と比べて CKD Grade 2 相当の eGFR の患者で AUC が約 1.2 倍、CKD Grade 3 相当の eGFR の患者で AUC が約 5 倍になることから（メトグルコ錠添付文書）、高カリウム血症患者の腎機能を考慮すると本剤 25.2 g とメトホルミンを同時に投与した際に生じる吸収低下、すなわち

$AUC_{0-\infty}$ 80.6% (90%CI 72.8, 89.2) と比べると腎機能による薬物動態への影響が大きく、必ずしも同時投与を避ける必要はない程度であると考えられる。

本剤と同時投与した際に認められた AUC 低下は本剤投与の 3 時間前に投与することで認められなくなったことから、3 時間投与間隔を空けることで本剤との薬物間相互作用を回避できることが示唆された (図 2.5.3-2) 。

以上より、臨床試験の結果から臨床的に考慮すべき相互作用があることが示唆されたのはシプロフロキサシン、レボチロキシンの 2 つの薬物であった。また、本剤と 3 時間投与間隔を空けることで、相互作用が回避可能であることが示された。

2.5.3.3 薬力学的作用

本剤は消化管管腔でカリウムを吸着することにより、カリウムの糞中排泄を増加させる。カリウム吸着により消化管内のカリウム濃度が減少し、結果として血清カリウム濃度が減少する。大腸管腔内では、カリウムが最も多く存在する陽イオンであること、本剤が滞留する時間が最も長いことから、本剤が作用発現する主な部位は大腸管腔内と想定される。本剤の分布は消化管に限定されることから、平均的な消化管通過時間を考慮すると本剤は約 24～48 時間後に排泄されると想定される (岡崎 2010) 。

薬力学的パラメータは、健康被験者を対象とした 2 つの第 I 相試験 (RLY5016-101 及び RLY5016-102) 、高カリウム血症患者を対象とした 1 つの第 I 相試験 (RLY5016-103) 及び血液透析患者を対象とした 1 つの小規模な第 II 相試験 (RLY5016-201) で検討した。

本剤の薬力学的作用に対して食事の影響は認められなかった。概略は第 2.5.2.2 項に、詳細は第 2.7.1.2.2 項に記載した。

2.5.3.3.1 健康成人での薬力学的検討 (RLY5016-101 試験、RLY5016-102 試験)

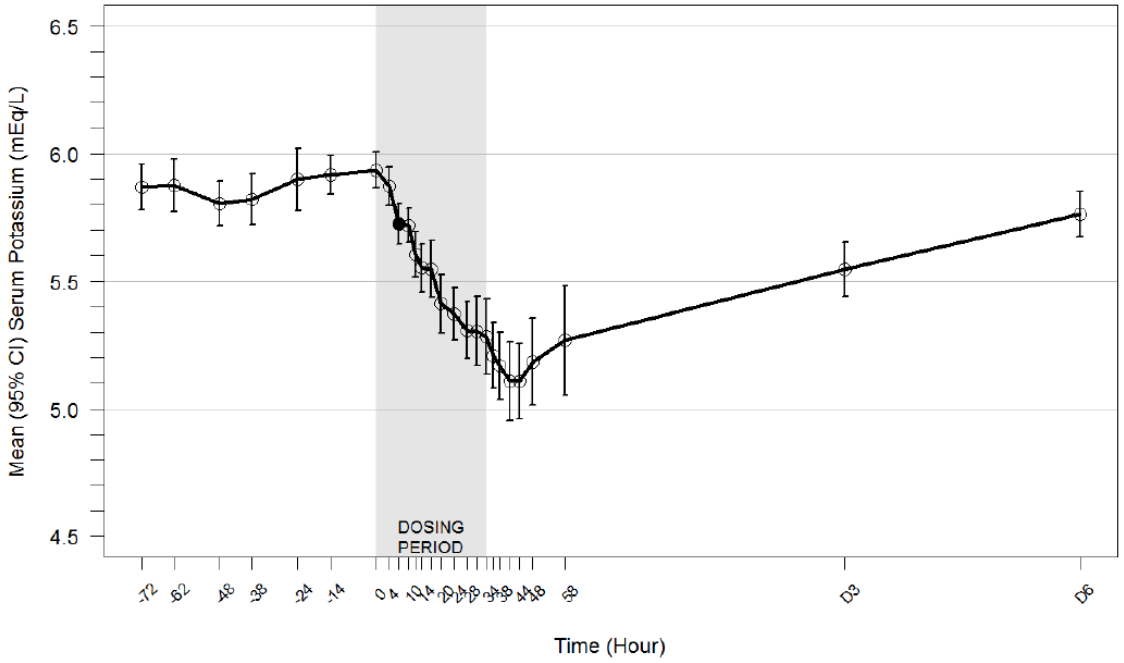
本剤は 45 人の健康成人を対象とした第 I 相試験で、糞中カリウム排泄の増加を示した (RLY5016-101 及び RLY5016-102) 。単回投与試験である RLY5016-101 試験では、ベースラインからの平均糞中カリウム排泄量でプラセボ群に対して統計学的に有意な増加を示し、糞中カリウム排泄量は用量反応的に増加した (第 2.7.2.2.2.1.1 項参照) 。用量依存的な尿中カリウム排泄量の減少が認められたが、血清カリウム濃度の用量依存的な変化は認められなかった。RLY5016-102 試験で、1 日投与量を 1 日 1 回、2 回又は 3 回に分けて投与した場合でも同様な変化が認められた (第 2.7.2.2.2.1.2 項参照) 。投与したパチロマーカルシウムの用量 10 g、15 g 及び 30 g はそれぞれ 8.4 g、12.6 g 及び 25.2 g のパチロマーに相当する。尿中カリウム

排泄量の低下は、消化管で増加したカリウム喪失に対して血中カリウム濃度を保つ、健康成人の正常な代償機構である。

2.5.3.3.2　高カリウム血症患者での作用発現時間の検討（RLY5016-103 試験）

CKD を伴う高カリウム血症患者を対象に、1 回 8.4 g の本剤を 1 日 2 回、計 4 回（Hour 0, 10, 24, 34）投与し、血清カリウム濃度低下作用発現までの時間を RLY5016-103 試験で評価した（第 2.7.2.2.2.3.1 項参照）。スクリーニング時点で血清カリウム値が 5.5～6.2 mEq/L であった非透析患者に対して、カリウム及びナトリウム管理食下での 3 日間の入院の後、治験薬投与を開始して 48 時間の間、繰り返し血清カリウム値を測定した。少なくとも 1 つ以上の RAASi をスクリーニングの 28 日前から用量変更なく投与している必要があり、降圧剤を使用している場合にはスクリーニングの 14 日前から用量変更していない必要があった。本剤のカリウム低下作用発現は、特定の測定時期及びそれ以降の全ての測定時期で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が 0 mEq/L と比べて統計学的に有意となった最も早い測定時期と定義した。

25 例の被験者に治験薬を投与し、1 回目の投与から 7 時間後に統計学的に有意な血清カリウム値の減少が認められた（$p \leq 0.001$）（図 2.5.3-3）。ベースラインの血清カリウム値は 5.93 mEq/L であり、7 時間後に 0.21 mEq/L の減少を示した。Hour 34 の最終投与後も、平均血清カリウム値は継続的に減少し、最終投与から 7 時間後である Hour 41 で最も血清カリウム減少量は大きくなり、平均値［標準偏差］は 0.83 [0.454] mEq/L であった。



* Filled circle indicates the hour when the first statistically significant reduction was identified. A mean reduction of 0.8 mEq/L was observed at 48 hours ($p < 0.001$).

CI = confidence interval
Notes: Hours -72 to 0 = Potassium controlled diet Run-in Period; Hours 0 to 58 = Inpatient Treatment Period with RLY5016 Powder for Oral Suspension 16.8 g daily as divided doses; Hour 58 to Day 6 = Outpatient Follow-Up Period
Source: RLY5016-103 CSR, Table 14.2.1

図 2.5.3-3. 作用発現時間を検討した RLY5016-103 試験での平均血清カリウム値推移

2.5.3.3.3 血液透析患者での薬力学的検討（RLY5016-201 試験）

週 3 回血液透析を施行中の高カリウム血症患者（血清カリウム値 5.5 mEq/L 以上）を対象に、パチロマーとして 12.6 g /day（4.2 g を 1 日 3 回）相当量を 7 日間投与した際の薬力学的作用を RLY5016-201 試験で評価した。被験者は 2 週間入院し、入院期間中の食事は陽イオン制限食で管理され、最初の 7 日間は被験薬を投与せず（前処置）、その後 7 日間治験薬を投与した。

6 例の患者が登録され、糞中カリウム排泄量はパチロマー投与後に統計学的に有意に増加した。また、血清カリウム値もパチロマー投与後に減少する傾向が認められた。なお、事後解析ではあるが、治験薬投与後と対応する前処置日からの血清カリウム値の最大変化は 0.6 ± 0.2 mEq/L、$p = 0.009$ であり、血清カリウム値の減少は統計学的に有意であった。

2.5.3.4 臨床薬理に関する結論

本剤は吸収されないため、薬物動態に関する臨床試験は実施していない。薬物動態に関する知見は非臨床試験の結果を含む。

- 2 種の実験動物を用いた非臨床試験の結果、本剤は吸収されず、バイオアベイラビリティを認めないことが示された。定量的全身オートラジオグラフィーでは、放射線標識は消化管外では認められなかった。
- ヒト糞便試料中から回収した本剤を分析した結果、ビーズは未変化で陽イオン結合能も消化管未通過 (すなわち投与前) のものと同様であり、消化管内で代謝を受けないことが示唆された。
- 薬力学的検討を目的とした臨床試験の結果、本剤により糞中カリウム排泄量が用量依存的に増加した。本剤による作用機序が、消化管内でのカリウム吸着であることが示唆された。
- 本剤は投与 7 時間後から有意な血清カリウム減少を示すことが示唆された。
- 本剤は併用した経口薬と物理的に吸着することにより吸収を低下させる可能性があるが、臨床試験で確認された相互作用のほとんどが含有するカルシウムイオンによる既知の薬物相互作用であった。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。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価の概要

日本人での本剤の有効性を評価するため、日本人高カリウム血症患者を対象とした臨床試験2試験（ZG-801-01試験及びZG-801-02試験）を実施し、評価資料とした。

ZG-801-01試験では用量反応性、短期及び長期投与時の有効性を確認した。透析患者の有効性も確認した。ZG-801-01試験結果に基づき開始用量を設定し、ZG-801-02試験では有効性を検証した。

2.5.4.2 試験デザイン及び試験方法

2.5.4.2.1 試験デザイン

本剤の国内臨床試験デザインの概要については第2.7.3.1.2項に示した。

ZG-801-01試験は多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検で実施された第II相臨床試験である。用量反応性を確認するため、非透析患者を対象に、本剤8.4 g、16.8 g又はプラセボを1日1回、1週間投与した際の有効性を比較した。高カリウム血症患者は無治療では突然死のリスクがあるため、倫理的配慮からプラセボを投与する対象患者は血清カリウム値 6.0 mEq/L未満の非透析患者（NDC1）とし、投与期間は1週間のみとした。1週時来院以降は全ての患者に対して非盲検下で実薬を投与した。規定来院時の血清カリウム値（院内測定）に応じて8.4 gずつ用量調整し、最大25.2 gまで投与可とする用量調整手順を用いた。血清カリウム値が6.0 mEq/L以上の非透析患者（NDC2）及び透析患者（DC）は非盲検とし、本剤8.4g又は16.8gを開始用量とした。用量調整手順を含む用法はNDC1と同様とした。全ての患者で5週時までは毎週来院を設定した。5週時以後は4週間ごとに来院を設定し、53週間投与した際の長期的な有効性を確認した。ZG-801-01試験デザインの概要を図 2.5.4-1に示す。

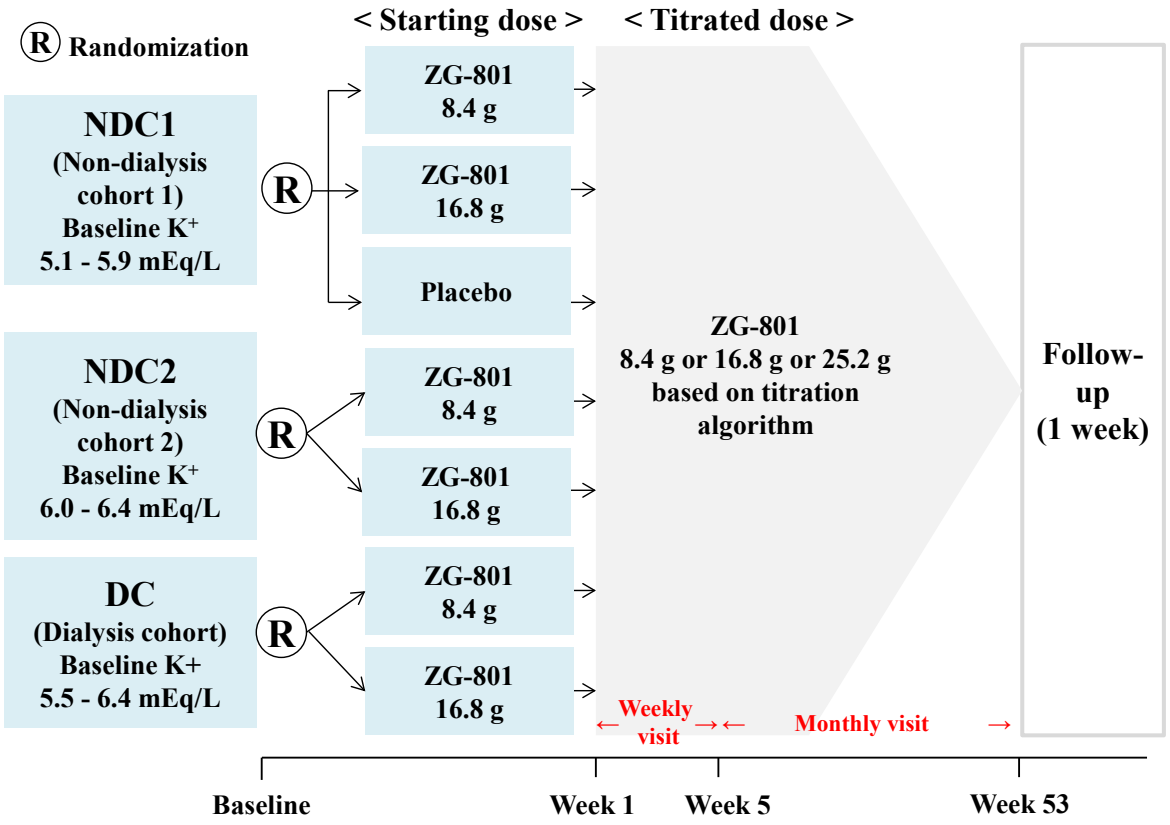


図 2.5.4-1. ZG-801-01 試験デザインの概要

ZG-801-02 試験は多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検で実施された、本剤のプラセボに対する優越性を検証する第 III 相臨床試験である。倫理的配慮、及び海外検証試験デザインを参考に、最初の 4～5 週間は非盲検下で実薬を投与する治療導入期とした。8.4 g を開始用量とし、1 週間ごとに来院を設定し、血清カリウム値に応じて用量調整し、4 週時に二重盲検期への移行基準を確認した。4 週時に移行基準を満たさなかった患者は、1 週間追加投与し、5 週時に移行基準を満たした場合にも二重盲検期に移行することを可能とした。移行基準を満たした被験者を対象に実薬又はプラセボを無作為に割付け、移行時に服用していた用量を固定用量とし 4 週間投与した際の有効性を二重盲検下で比較し、優越性を検証する試験デザインとした。ZG-801-02 試験デザインの概要を図 2.5.4-2 に示す。海外臨床試験で本剤と同時投与すると吸収低下が認められたシプロフロキサシン、レボフロキシン及びメトホルミンの 3 剤に限り本剤と投与間隔を 3 時間空けることとし、他の経口剤は投与間隔の制限を設けなかった。服薬アドヒアランス向上の観点から、患者の趣向性に合わせて水以外で服用できるようにアップルジュース又はクランベリージュースで服用することも可能とした。

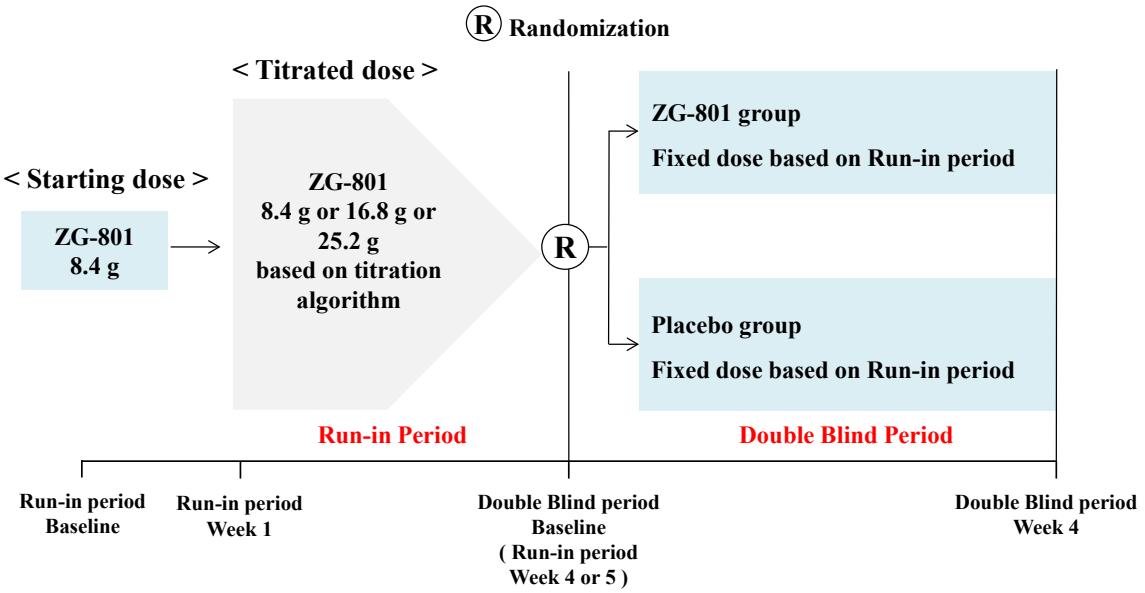


図 2.5.4-2.　　ZG-801-02 試験デザインの概要

2.5.4.2.2　対象患者

ZG-801-01 試験及び ZG-801-02 試験ではいずれも、原因を特定しない高カリウム血症患者を対象とした。RAASi の使用の有無は選択基準及び除外基準に設定しなかった。

ZG-801-01 試験では非透析患者を主な対象とし、本剤の製造販売後に治療対象となり得る透析患者も一部組み入れた。非透析患者では血清カリウム値 5.1 mEq/L 以上を対象患者とした。診療ガイドラインでは血清カリウム値 5.5 mEq/L 未満の範囲でのコントロールが推奨されている（CKD ガイドライン 2018）が、血清カリウム高値の有害な影響は 5.0 mEq/L 付近から認められる（Jain ら 2012、Collins ら 2017）こと、実臨床では 5.5 mEq/L 以下の患者に対する投与も想定されることなどを考慮し、血清カリウム値の正常範囲上限を超える 5.1 mEq/L 以上の患者を対象とした。透析患者では、非透析患者よりも治療介入すべき閾値が高いと考えられることなどから、血清カリウム値 5.5 mEq/L 以上を対象とした。安全性確保の観点から上限は 6.5 mEq/L 未満とした。

ZG-801-02 試験では非透析患者を対象に、有効性の検証に適した集団として血清カリウム値 5.5 mEq/L 以上を対象患者とし、安全性確保の観点から上限は 6.5 mEq/L 未満とした。

各臨床試験の選択基準及び除外基準の詳細は第 2.7.6.2.1 項に示した。

2.5.4.2.3　有効性評価項目

高カリウム血症の治療目標は、血清カリウム値を低下させ、突然死のリスクを低減させることである。血清カリウム値が高いことは死亡リスクを増加させることが報告されている（第

2.5.1.2 項参照 ）。したがって、血清カリウム値の低下は、実臨床での治療効果判定とも一貫しており、臨床的に重要な有効性評価項目である。

ZG-801-01 試験では、本剤の至適開始用量を検討することを目的に、主要評価項目を NDC1 コホートでの 1 週時の血清カリウム変化量とし、実薬群 2 用量とプラセボ群を比較した。突然死のリスクがある高カリウム血症患者に対してプラセボを投与するにあたり被験者の安全確保の観点から対象患者を比較的血清カリウム値が低い NDC1 コホートに限定し、最長 1 週間投与とすることが適切であると判断した。透析患者では、血清カリウム値の正常化について、非透析患者と同じ定義に加えて 3.8 ~ 5.4 mEq/L を正常範囲として評価した。

ZG-801-02 試験では、海外で実施された検証試験である RLY5016-301 試験を参考に、主要評価項目を二重盲検期 4 週時の血清カリウム値変化量とした。

ZG-801-01 試験及び ZG-801-02 試験で設定した重要な有効性評価項目は、血清カリウム値の変化量、血清カリウム値正常化、RAASi 継続などであった。RAASi は慢性心不全や CKD の基本薬であるが、高カリウム血症の副作用がしばしば発現し、血清カリウム値を管理するために RAASi の減量又は中止という処置が選択されることが臨床上の問題点である（ Kashihara ら 2019 ）。したがって、RAASi 継続は血清カリウム値の管理と関連し、臨床的有用性を反映した評価項目である。

いずれの試験でも中央測定機関で測定した血清カリウム値を有効性評価に用いた。

各臨床試験の有効性評価項目の詳細は第 2.7.6.2.1 項に示した。

2.5.4.3 有効性の結果

2.5.4.3.1 人口統計学的特性及びその他の疾患特性

ZG-801-01 試験では、非透析患者 162 例のうち、実薬群 112 例では平均年齢 68.6 歳、男性 58.0%、平均体重 63.07 kg、平均 BMI 24.52 kg/m^2、併存疾患（CKD 99.1%、心不全 14.3%、糖尿病 67.9%、高血圧 97.3% ）、RAASi 併用 78.6%、ベースラインの血清カリウム値 5.41±0.43 mEq/L（ 平均±標準偏差 ）であり、プラセボ群 50 例では平均年齢 67.9 歳、男性 64.0%、平均体重 65.29 kg、平均 BMI 24.98 kg/m^2、併存疾患（CKD 100%、心不全 12.0%、糖尿病 70.0%、高血圧 92.0%）、RAASi 併用 78.0%、ベースラインの血清カリウム値 5.35±0.40 mEq/L であった。血液透析患者 22 例では、平均年齢 64.5 歳、男性 68.2%、平均体重 61.02 kg、平均 BMI 23.35 kg/m^2、併存疾患（CKD 100%、心不全 4.5%、糖尿病 36.4%、高血圧 95.5%）、RAASi 併用 59.1%、ベースラインの血清カリウム値 5.90±0.28 mEq/L（ 平均±標準偏差 ）であった。

ZG-801-02 試験では、二重盲検期に移行した非透析患者 67 例のうち、実薬群 34 例で平均年齢 68.5 歳、男性 70.6%、平均体重 63.34 kg、平均 BMI 23.74 kg/m^2、併存疾患（CKD 100%、心不全 20.6%、糖尿病 64.7%、高血圧 100% ）、RAASi 併用 76.5%、治療導入期ベースライン時の血清カリウム値 5.79±0.24 mEq/L、二重盲検期移行時の血清カリウム値 4.41±0.32 mEq/L であり、プラセボ群 33 例で平均年齢 70.0 歳、男性 69.7%、平均体重 67.10 kg、平均 BMI 24.86 kg/m^2、

併存疾患（CKD 100%、心不全 18.2%、糖尿病 51.5%、高血圧 90.9%）、RAASi 併用 84.8%、治療導入期ベースライン時の血清カリウム値 5.78±0.22 mEq/L、二重盲検期移行時の血清カリウム値 4.39±0.38 mEq/L であった。

いずれの試験でも有効性評価に影響を与えるような被験者背景の偏りは認められなかった。ZG-801-01 試験及び ZG-801-02 試験で組み入れられた被験者は、CKD、心不全、糖尿病などの併存疾患を有する患者、RAASi 治療や血液透析治療を併用している患者も含まれ、原因疾患を特定しない幅広い高カリウム血症患者であった。したがって、これらの試験で得られた結果は、高カリウム血症患者全体に反映することが可能であると考える。

詳細は第 2.7.3.3.1.1 項に示した。

2.5.4.3.2　投与量推移

ZG-801-01 試験及び ZG-801-02 試験ではいずれも、用量調整手順を規定し、血清カリウム値に応じて本剤の投与量を 8.4 g、16.8 g 及び 25.2 g の範囲で増減した。長期投与試験である ZG-801-01 試験では、5 週時以降一定期間 0 g に減量することも可能とした。

ZG-801-01 試験では、非透析患者全体の治療開始後 5 週間の平均投与量は 8.4 g 群で 11.05 g/day、16.8 g 群で 16.90 g/day であり、透析患者では 8.4 g 群で 11.81 g/day、16.8 g 群で 14.93 g/day であった。試験期間全体の平均投与量は、非透析患者では 8.4 g 群で 13.38 g/day、16.8 g 群で 15.68 g/day であり、透析患者では 8.4 g 群で 11.97 g/day、16.8 g 群で 12.45 g/day であった。以上より、8.4 g 群では 16.8 g 群に比べて短期的のみならず中長期的にも低い用量で投与されており、透析患者では非透析患者に比べて低用量で投与されていた。ベースラインの血清カリウム値が高い NDC2（血清カリウム値 6.0 - 6.4 mEq/L）では、治療開始後 5 週間の平均投与量は 8.4 g 群で 12.76 g/day、16.8 g 群で 17.04 g/day であり、試験期間全体では 8.4 g 群で 16.94 g/day、16.8 g 群で 18.32 g/day であった。血清カリウム値 6.0 mEq/L 以上の非透析患者では、16.8 g 以上を必要とする患者が比較的多い可能性があることが示唆された。

8.4 g を開始用量とした ZG-801-02 試験の治療導入期（4 ~ 5 週間）での平均投与量は 12.03 g/day であり、ZG-801-01 試験の非透析患者全体と同程度であった。二重盲検期移行例のうち、一度も増量せず 8.4 g のまま治療導入期を完遂した症例は 32.8 %（22 例/67 例）であった。

以上より、8.4 g を開始用量とすることで、中長期的にも低用量で治療が可能となることが示唆された。血清カリウム値が 6.0 mEq/L 以上の非透析患者では、非透析患者全体に比べて投与量が多く、16.8 g 以上を投与していた患者が比較的多かった。透析患者では、非透析患者に比べて投与量が少ない傾向があったため、8.4 g で十分な治療効果が得られる患者が多い可能性が示唆された。

詳細は第 2.7.3.3.1.3 項及び第 5 部に示した。

2.5.4.3.3　血清カリウム値の推移、変化量

ZG-801-01 試験及び ZG-801-02 試験ではいずれも、主要評価項目を血清カリウム値の変化量とし、1 週間又は 4 週間の投与期間で実薬群とプラセボ群を比較し、いずれの試験でも統計学的な有意差を認めた。

< 平均血清カリウム値の推移 >

ZG-801-01 試験では透析施行の有無に関わらず、本剤投与開始 1 週後から平均血清カリウム値の減少が認められ平均値は正常範囲内となり、投与開始 3 週後からほぼプラトーとなって 1 年間正常範囲内で維持された。ZG-801-02 試験でも、本剤投与開始 1 週後から平均血清カリウム値の減少が認められ 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 未満となり（CKD ガイドライン 2018）、投与開始 2 週後から平均血清カリウム値が正常範囲内となった。ZG-801-01 試験及び ZG-801-02 試験の平均血清カリウム値の推移を図 2.5.4-3 及び図 2.5.4-4 に示す。

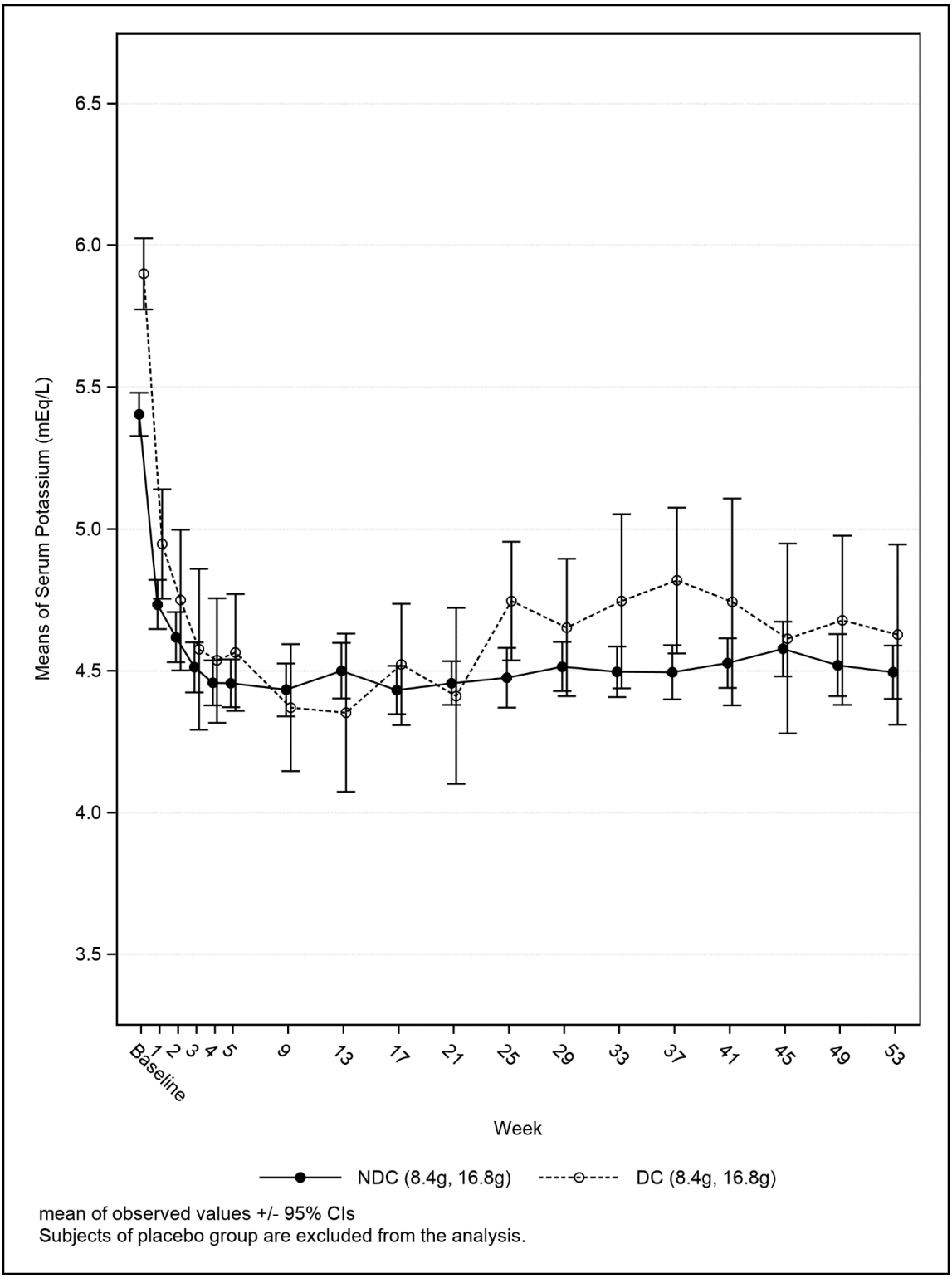


図 2.5.4-3.　　ZG-801-01 試験での平均血清カリウム値の推移

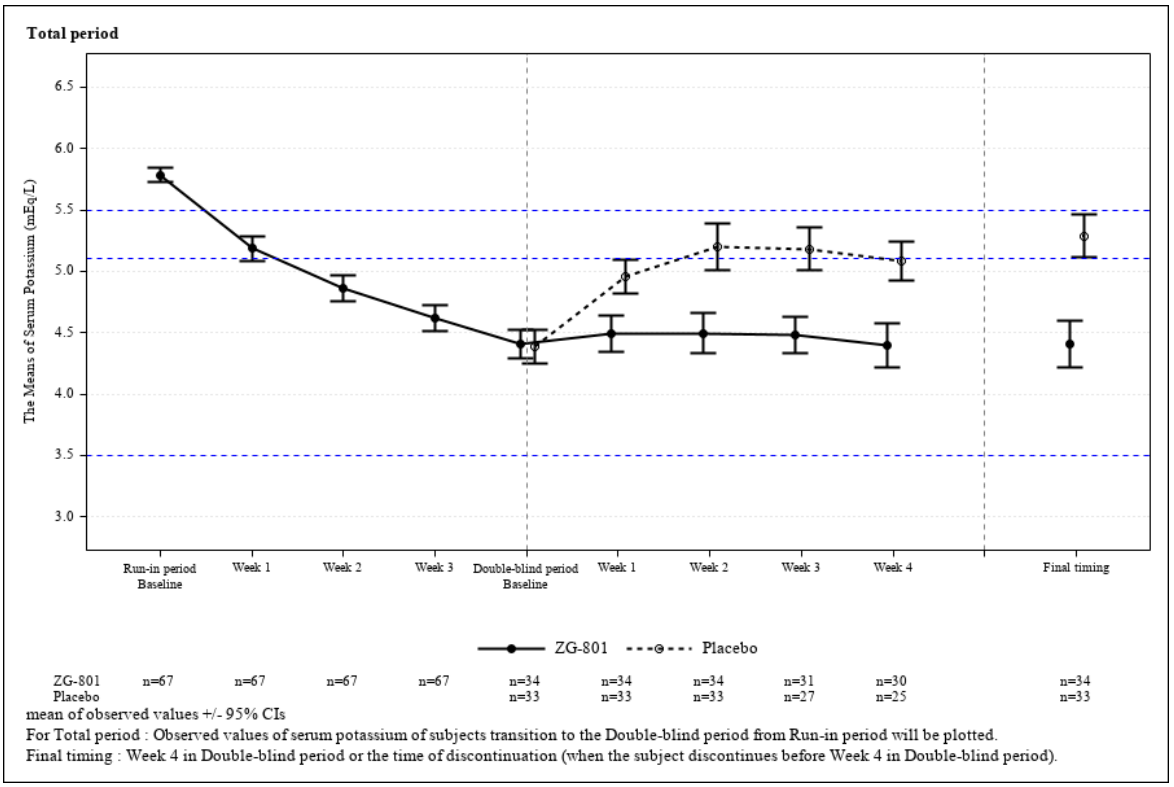


図 2.5.4-4.　　ZG-801-02 試験での平均血清カリウム値の推移

< 短期有効性及び用量反応性 >

各開始用量群を説明変数、ベースラインの血清カリウム値を共変量とする共分散解析で、ZG-801-01 試験の主要評価項目である NDC1 (血清カリウム値 5.1 ~ 5.9 mEq/L) での 1 週時の血清カリウム値変化量の調整済み平均値 (95%信頼区間) は、プラセボ群 -0.10 (-0.22, 0.01) mEq/L に対して、8.4 g 群 -0.55 (-0.67, -0.43) mEq/L、16.8 g 群 -0.77 (-0.89, -0.64) mEq/L であり、実薬群はプラセボ群に対して統計学的に有意な低下を示した ($p < 0.001$) 。また、いずれの投与群もプラセボ群に対して統計学的に有意な低下を示した ($p < 0.001$) 。さらに、16.8 g 群は 8.4 g 群と比較して統計学的に有意な血清カリウム値低下を示し ($p = 0.009$) 、本剤の用量反応性が認められた。投与開始 1 週後に用量反応性が認められたことから、増量した場合に少なくとも 1 週間程度で血清カリウム値に反映される可能性が示唆された。NDC2 (血清カリウム値 6.0 ~ 6.4 mEq/L)も含めた非透析患者全体での平均血清カリウム値の推移は、ベースライン、1 週時及び 5 週時にそれぞれ 8.4 g 群で 5.43、4.85 及び 4.56 mEq/L、16.8 g 群で 5.36、4.62 及び 4.34 mEq/L であり、いずれの開始用量でも投与 1 週後から平均血清カリウム値は正常範囲内となった。

比較的血清カリウム値が高い NDC2 では、1 週時の血清カリウム値の平均変化量は 8.4 g 群 -0.66 mEq/L、16.8 g 群 -0.86 mEq/L であり、いずれの開始用量でも血清カリウム値の低下量は NDC1 に比べて大きかった。緊急治療を要さない高カリウム血症患者であれば、比較的血清カ

リウム値が高くても、NDC1 と同様に 8.4 g 及び 16.8 g はいずれも有効であることが示唆された。ベースライン、1 週時、2 週時及び 5 週時の平均血清カリウム値推移はそれぞれ 8.4 g 群で 5.90、5.24、5.28 及び 4.56 mEq/L、16.8 g 群で 6.00、5.14、4.64 及び 4.68 mEq/L であり、いずれの用量でも 1 週後には CKD 診療ガイドラインで推奨されている 5.5 mEq/L 未満となった。16.8 g 群では投与 2 週後から平均血清カリウム値が正常範囲内となったことから、比較的血清カリウム値が高い患者では 16.8 g を開始用量とした場合には 8.4 g に比べて早い血清カリウム値の正常化が期待できることが示唆された。

ZG-801-02 試験では 8.4 g を開始用量と設定し、治療導入期ではベースライン、1 週時、2 週時、3 週時及び 4 週時の平均血清カリウム値はそれぞれ 5.79、5.18、4.85、4.63 及び 4.50 mEq/L であった。ZG-801-01 試験に比べて高い血清カリウム値を有する患者集団であったものの、投与開始 1 週後から血清カリウム値の低下を示し、2 週後には平均血清カリウム値が正常範囲内となり、約 1 ヵ月後には長期投与試験で維持管理されていた値と同程度の平均血清カリウム値となった。主要評価項目である MMRM により算出した二重盲検期 4 週時での平均血清カリウム値変化量の調整済み平均値は、プラセボ群 0.78 mEq/L に対して本剤群 -0.02 mEq/L であった。群間差及び 95%信頼区間は -0.80 (-1.05, -0.54) mEq/L で統計学的に有意な差を示し ($p < 0.001$) 、本剤群では治療導入期で正常化された血清カリウム値を維持した。二重盲検期での平均血清カリウム値変化量は二重盲検期開始 1 週後から統計学的な有意差が認められ、プラセボ群 0.55 mEq/L に対して本剤群 0.08 mEq/L であった ($p < 0.001$) 。

< 長期有効性 >

ZG-801-01 試験の非透析患者全体では、25 週時及び 53 週時の平均血清カリウム値は、8.4 g 群で 4.47 及び 4.48 mEq/L、16.8 g 群で 4.45 及び 4.51 mEq/L であり、いずれの開始用量でも 5 週時の血清カリウム値と同様に平均血清カリウム値は正常範囲内であり、長期投与時には血清カリウム値の継続的な管理が期待できることが示唆された。短期間投与した場合の血清カリウム値は、16.8 g を開始用量とすると 8.4 g に比べて血清カリウム値が低く管理できる傾向が示唆されたが、長期間投与した場合には開始用量の差は認められなかった。

< 透析患者での有効性 >

ZG-801-01 試験の透析患者ではベースライン、1 週時、5 週時、25 週時及び 53 週時の平均血清カリウム値は、それぞれ 8.4g 群で 5.84、5.17、4.68、4.81 及び 4.73 mEq/L、16.8g 群で 5.96、4.70、4.40、4.66 及び 4.44 mEq/L であり、非透析患者と同様の血清カリウム値低下を示した。

< 本剤投与中止後の血清カリウム値 >

ZG-801-02 試験の二重盲検期でのプラセボ群の平均血清カリウム値は無作為化、1 週後、2 週後、3 週後及び 4 週後でそれぞれ 4.39、4.95、5.20、5.18 及び 5.08 mEq/L であり、平均血清カリウム値変化量を本剤群と比較すると全ての時点で統計学的な有意差が認められた

(p < 0.001) 。本剤の投与を中止すると、1 週後には血清カリウム値の有意な増加が認められ、投与中止後の高カリウム血症の再発の可能性と継続治療の必要性が示唆された。

以上より、本剤 8.4 g 又は 16.8 g を投与した場合、投与 1 週後には有意な血清カリウム値の低下が期待でき、16.8 g で比較的強い血清カリウム値低下効果が期待できることが示唆された。比較的高い血清カリウム値の患者 (血清カリウム値 6.0 ~ 6.4 mEq/L) に対しても、8.4 g 及び 16.8 g はいずれも有効であった。また、本剤を長期投与することで継続的に血清カリウム値を正常範囲内で管理することが期待できること、投与中止 1 週後から血清カリウム値は増加傾向を認めることから継続投与の重要性が示唆された。詳細は第 2.7.3.3.2 項及び第 5 部に示した。

2.5.4.3.4 血清カリウム値正常化

< 短期有効性及び用量反応性 >

ZG-801-01 試験では 1 週時及び 5 週時に治験薬を投与していた非透析患者のうち血清カリウム値が正常範囲 (3.8 ~ 5.0 mEq/L) であった非透析患者は、8.4 g 群で 66.1%及び 88.7%、16.8 g 群で 82.1%及び 90.4%であった。いずれの開始用量でも投与開始 1 週後から過半数の患者で血清カリウム値が正常化し、用量調節を含めると 1 ヵ月程度で約 8 ~ 9 割の患者で正常化が期待できることが示された。16.8 g を開始用量とした場合には、8.4 g を開始用量とした場合に比べて投与開始 1 週後からより多くの患者で血清カリウム値の正常化が期待できることが示唆された。比較的血清カリウム値が高い NDC2 (血清カリウム値 6.0 ~ 6.4 mEq/L) では、1 週時及び 5 週時に血清カリウム値が正常範囲内であった非透析患者は、8.4 g 群で 20.0%及び 80.0%、16.8 g 群で 60.0%及び 100.0%であった。血清カリウム値が高い患者では、8.4 g を 1 週間投与しても正常化に至る患者は少なかった一方、16.8 g を 1 週間投与したところ過半数の患者で血清カリウム値の正常化が認められた。用量調整を含めると、1 ヵ月後にはいずれの開始用量でも約 8 割の患者で正常化が期待できることが示唆された。なお、血清カリウム値が 6.0 mEq/L を超える多くの患者では、用量調整により投与量 16.8 g 以上となった。

ZG-801-02 試験では、8.4 g を開始用量とした治療導入期 1 週時、2 週時、4 週時及び治療導入期最終時に治験薬を投与していた患者のうち血清カリウム値が正常範囲 (3.5 ~ 5.0 mEq/L) であった患者は、それぞれ 32.9%、74.0%、85.9%及び 97.3%であった。血清カリウム値が比較的高い集団 (5.5 ~ 6.4 mEq/L) であったため 1 週時の正常化割合は ZG-801-01 試験に比べて低かったが、投与開始 2 週時以降には過半数の患者で正常化が期待できることが示唆された。また、用量調整を含めて約 1 ヵ月間投与することで、ZG-801-01 試験と同様に約 8 ~ 9 割の患者で正常化が期待できることが示唆され、ベースラインの血清カリウム値が 5.9 mEq/L 以下と 6.0 mEq/L 以上に分けたサブグループ解析でも同様の傾向であった。二重盲検期 4 週時に血清カリウム値が正常範囲 (3.5 ~ 5.0 mEq/L) であった患者は、中止例を非正常化と取り扱うと実

薬群が 76.5%であったのに対してプラセボ群は 37.5%であり、正常範囲内にあった患者の割合は二重盲検期の全ての評価時点で統計学的に有意な群間差を認めた。

< 長期有効性 >

ZG-801-01 試験で 25 週時及び 53 週時に治験薬を投与していた患者のうち血清カリウム値が正常範囲（3.8 ~ 5.0 mEq/L）であった非透析患者は、8.4g 群で 84.8%及び 82.5%、16.8g 群で 81.3%及び 87.2%であった。いずれの開始用量でも血清カリウム値が正常範囲内であった患者の割合は 5 週時と同様であり、本剤を継続投与することで 1 年後も多くの患者で血清カリウム値を正常範囲内で管理できる可能性が示唆された。

< 透析患者での有効性 >

ZG-801-01 試験の透析患者では、1 週時、5 週時、25 週時及び 53 週時に本剤を投与していた患者のうち血清カリウム値が治療目標範囲内（3.8～5.4 mEq/L）であった患者は、それぞれ 8.4 g 群で 72.7%、100%、100%及び 88.9%、16.8 g 群で 100%、100%、100%及び 100%であった。非透析患者と同様にいずれの開始用量でも血清カリウム値を治療目標範囲内に管理することが可能であり、継続投与することで長期的な効果が期待できることが示唆された。血清カリウム値が 6.0 mEq/L 以上の透析患者でも、8.4 g 群で投与 1 週後から正常範囲内（3.8～5.4 mEq/L）になった患者は 72.7%であり、透析患者では比較的血清カリウム値が高い患者でも開始用量 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。

以上より、本剤を継続投与することにより速やかかつ長期的な血清カリウム値の正常化が期待できることが示唆された。血清カリウム値 6.0 mEq/L 以上の非透析患者では、いずれの開始用量でも血清カリウム値の正常化及び長期的な管理が期待できるが、非透析患者では早期の血清カリウム値の正常化を期待する場合には 16.8 g を開始用量とすることが望ましい。透析患者では比較的血清カリウム値が高い患者でも 8.4 g を開始用量とすることで十分な有効性が期待できることが示唆された。なお、詳細は第 2.7.3.3.2 項及び第 5 部に示した。

2.5.4.3.5　RAASi 継続

ZG-801-01 試験で、適格性確認時に RAASi を使用していた患者のうち、治験終了時に RAASi を継続していた患者は 92.1%（129/140 例）であった。

ZG-801-02 試験では、二重盲検期移行時に RAASi を使用していた患者で、二重盲検期を通じて RAASi を減量又は中止することなく、かつ血清カリウム値が 5.5 mEq/L 未満であった患者は、実薬群 84.6%（22/26 例）に対してプラセボ群 53.6%（15/28 例）であり、統計学的に有意な群間差を認めた（$p = 0.019$）。RAASi を使用している高カリウム血症患者では、本剤の投与を継続することで RAASi 治療継続に寄与できる可能性が示唆された。日本の CKD 診療ガイドラインでは血清カリウム値が 5.5 mEq/L 未満に管理することが推奨され RAASi の減量

が選択肢の一つであること（CKD ガイドライン 2018）、近年承認されたアルドステロン拮抗薬であるエプレレノン及びフィネレノンの添付文書には血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上になった場合に減量又は中止することが記載されている。したがって、5.5mEq/L を閾値とした当該解析は実臨床での推奨事項を反映したものである。

以上より、必要な場合に本剤の用量調節を行い継続投与することにより、多くの患者で RAASi が継続できる可能性が示唆された。高カリウム血症患者で RAASi 治療の中止や減量が多いという課題は日本のデータベース研究で報告されており（Kashihara ら 2019）、本剤が解決策の一つになり得る可能性が示唆された。

2.5.4.4　推奨用法・用量に関する有効性

推奨する用法・用量（案）は以下の通りである。

「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。」

8.4 g を開始用量とすることで、投薬量と副作用リスクを最小限に抑えながら、投与開始 1 週後から有意な血清カリウム値の低下と一定数の患者での正常化が期待できる。血清カリウム値に応じた用量調整を含めれば、投与開始 1 ヵ月でほとんどの患者で血清カリウム値の正常化が期待でき、中長期的な血清カリウム値の管理も可能であることが期待できる。本剤による中長期的な血清カリウム値の管理により RAASi 継続が可能となり、慢性心不全や CKD に対する基礎治療が高カリウム血症により妨げられる可能性を低減させることが期待できる。

血清カリウム値が 6.0 mEq/L 以上の非透析患者に 8.4 g を開始用量とした場合、投与 1 週後に血清カリウム値が正常化する患者は 20%程度である可能性がある。高カリウム血症は突然死のリスクがある疾患であるため、早期に血清カリウム値を大きく低下させることが望ましい場合も想定されるため、8.4 g に比べて有意に強い血清カリウム値の低下作用がある 16.8 g を開始用量とすることで、より早期に多くの患者で血清カリウム値を正常化させることが期待できる。ただし、8.4 g を開始用量とした場合でも、必要な場合に用量調整を行うことで中長期的な血清カリウム値の管理が可能であることが ZG-801-01 試験及び ZG-801-02 試験で認められているため、16.8 g の開始用量はあくまで医師が必要であると判断した場合の治療選択肢の一つとして提示することが適切であると考える。

透析施行中の患者に対しても、非透析患者と同じ用法・用量を推奨することで同様の有効性が期待できる。ただし、透析患者では、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%であった。したがって、

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く、16.8 g を開始用量とする有用性は明らかにならなかったため、開始用量を 8.4 g に限定した。

2.5.4.5　部分集団に対する有効性

本剤の有効性に対する被験者背景の影響を評価するため、血清カリウム値変化量に対する部分集団解析を実施した。性別、年齢、BMI、eGFR、併存疾患（CKD、糖尿病、心不全、高血圧、心筋梗塞）の有無、RAASi の使用有無、投与前の血清カリウム値による部分集団解析の結果、これらのサブグループで有効性が期待できない集団や特筆すべき有効性の違いがある集団は認められなかった。詳細は第 2.7.3.3.3 項に示した。

本剤の作用機序は物理的なカリウム吸着であるため、血清カリウム値低下作用に対する内因性要因、外因性要因の影響は比較的小さいと想定され、それに矛盾しない結果であった。

以上より、本剤は高カリウム血症の原因や特定の患者背景によらず、高カリウム血症患者に対して広く有効性が期待できることが示唆された。

2.5.4.6　有効性の結論

本剤は特定の患者背景によらず広く高カリウム血症患者に対して有効性が期待でき、速やかな血清カリウム値の低下と中長期的な血清カリウム値の正常化維持、それに伴う RAASi 治療継続が期待できる薬剤であることが示唆された。長期的な治療が困難であり、RAASi 治療の減量や中止が多く行われているという既存治療の問題点を解決する新たな治療選択肢になることが期待できる（Kashihara ら 2019）。最低用量である 8.4 g を開始用量とし、血清カリウム値に応じて適宜増量する投与方法は単純明快かつ緩やかな用量調整が可能であり、個々の医師、患者の治療目標に応じて必要最低限の治療を提供することができる。透析患者では、非透析患者と同様の用法及び用量で有効性が認められた。非透析患者に比べて実投与量は少なかったため、8.4 g で十分な有効性が得られる患者が比較的多い可能性がある。一方で、血清カリウム値が 6.0 mEq/L を超えるような非透析患者で早期の血清カリウム値の是正が望ましい場合には、用量反応性が認められた 16.8 g を開始用量とすることで、早期に血清カリウム値の正常化が期待できる。

- ZG-801-01 試験及び ZG-801-02 試験ではいずれも、本剤はプラセボに対して統計学的に有意な血清カリウム値補正の効果を示した。
- 部分集団解析の結果、高カリウム血症の原因や特定の患者背景によらず、高カリウム血症患者に対して広く有効性が期待できることが示唆された。また、血液透析患者でも非透析患者と同様の有効性を示した。
- 投与開始 1 週後に用量反応性が認められ、増量した場合には速やかな血清カリウム値低下作用の強化が期待できることが示唆された。

- 最低用量である 8.4 g を開始用量とした場合でも、投与開始 1 週後には統計学的に有意な血清カリウム値低下作用が示された。投与開始 1 週後から多くの患者で血清カリウム値が正常範囲内になるか CKD 診療ガイドラインの管理目標である 5.5 mEq/L 未満になることが期待できることが示唆された。
- 最低用量である 8.4 g を開始用量とした場合でも、血清カリウム値に応じた用量調整を含めれば、投与開始 1 ヵ月でほとんどの患者で血清カリウム値の正常化が期待でき、中長期的な血清カリウム値の管理も可能であることが示唆された。
- 血清カリウム値が 6.0 mEq/L 以上の非透析患者では、8.4 g に比べて有意に強い血清カリウム値の低下作用がある 16.8 g を開始用量とすることで、投与開始 1 週後から多くの患者で血清カリウム値の正常化が期待できることが示唆された。
- 本剤の長期投与により、多くの患者で継続して血清カリウム値を正常範囲内に維持することができ、それに伴い RAASi が継続可能となることが示唆された。
- 投与中止 1 週後には統計学的に有意な血清カリウム値の増加が認められたことから継続投与の重要性が示唆された。一方で、過度なカリウム低下が起こった場合には投与中止することで 1 週後には軽快することが期待できることが示唆された。
- 透析患者では非透析患者に比べて臨床試験での投与量が低かったことから、8.4 g で十分な有効性が得られる患者が多い可能性がある。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の概要

日本人での本剤の安全性を評価するため、日本人高カリウム血症患者を対象とした臨床試験2試験（ZG-801-01試験及びZG-801-02試験）を実施し、評価資料とした。ZG-801-01試験で本剤を1年間投与した際の長期安全性を評価した。安全性評価のため、国内臨床試験2試験の併合解析を行った。詳細は第2.7.4.2項に示した。

2.5.5.2 ヒトの安全性に関する非臨床情報

GLP準拠した5つの安全性薬理試験を実施し、ラットに対して最大6 g/kg、イヌに対して最大3.5 g/kgのパチロマーカルシウムポリマーを経口投与した（第2.6.2項）。心血管系、中枢神経系、呼吸器系及び消化器系への影響を評価した結果、パチロマーカルシウムは検討した安全性パラメーターに対して有害な作用を示さなかったが、ラットで消化管運動に対してわずかに非用量依存的な影響を示した。

妊婦や授乳中の女性に対して本剤の臨床試験は行われていない。ラットやウサギを用いた非臨床試験では、ヒトへの最大推奨用量の6倍程度の用量で、胚及び胎児発生への毒性、生殖機能や生殖能力への影響は認められなかった（第2.6.6.6項参照）。ラットとイヌに対して^{14}Cで標識化したパチロマーカルシウムを使用した非臨床試験では、本ポリマーは吸収されず、全身バイオアベイラビリティを認めないことが示されたため（第2.6.4.3項参照）、本薬がヒト母乳中に分泌されることは想定されない。これまでの国内外の臨床試験で本剤投与中に妊娠した被験者はいなかったため、ヒトでの分娩に対する具体的な影響は不明である。本剤の全身曝露はほぼ無視できるため、妊娠中に影響は無いと予測される。

2.5.5.3 安全性の評価方法

評価資料の2試験では、有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び12誘導心電図を収集し安全性を評価した。詳細は第2.7.4.1.1.2項参照。

2.5.5.4 安全性の結果

2.5.5.4.1 人口統計学的特性および本剤への曝露

ZG-801-01試験では、非透析患者162例のうち、実薬群112例では平均年齢68.6歳、男性58.0%、平均体重63.07 kg、平均BMI 24.52 kg/m^2、併存疾患（CKD 99.1%、心不全14.3%、糖尿病67.9%、高血圧97.3%）、RAASi併用78.6%、ベースラインの血清カリウム値 5.41±0.43 mEq/L（平均±標準偏差）であり、プラセボ群50例では平均年齢67.9歳、男性64.0%、平均

体重 65.29 kg、平均 BMI 24.98 kg/m^2、併存疾患（CKD 100%、心不全 12.0%、糖尿病 70.0%、高血圧 92.0%）、RAASi 併用 78.0%、ベースラインの血清カリウム値 5.35±0.40 mEq/L（平均±標準偏差）であった。血液透析患者 22 例では、平均年齢 64.5 歳、男性 68.2%、平均体重 61.02 kg、平均 BMI 23.35 kg/m^2、併存疾患（CKD 100%、心不全 4.5%、糖尿病 36.4%、高血圧 95.5%）、RAASi 併用 59.1%、ベースラインの血清カリウム値 5.90±0.28 mEq/L（平均±標準偏差）であった。

ZG-801-02 試験では、非透析患者 85 例で平均年齢 69.0 歳、男性 68.2%、平均体重 64.44 kg、平均 BMI 24.11 kg/m^2、併存疾患（CKD 100%、心不全 18.8%、糖尿病 56.5%、高血圧 96.5%）、RAASi 併用 80.0%、ベースラインの血清カリウム値 5.70±0.32 mEq/L（平均±標準偏差）であった。

いずれの試験でも安全性評価に影響を与えるような被験者背景の偏りは認められず、原因疾患を特定せず RAASi 使用の有無を問わない幅広い高カリウム血症患者が組み入れられた。治験薬の平均服薬遵守割合は、いずれの試験でも各投与群で 95%を超えていた。

以上より、市販後に使用対象と想定される高カリウム血症患者はこれらの試験で広く組み入れられ、服薬遵守割合は高く、継続して本剤を投与した際の安全性評価が可能であると考える。詳細は第 2.7.4.1.3 項に示した。

2.5.5.4.2　比較的よく見られる重篤でない有害事象

ZG-801-01 試験及び ZG-801-02 試験の併合解析の結果、透析患者も含めた 269 例のうち実薬投与中の有害事象発現割合は 196 例 72.9%、副作用の発現割合は 80 例 29.7%であった。発現割合が 5%を超えた有害事象は「便秘」59 例 21.9%、「上咽頭炎」45 例 16.7%及び「下痢」16 例 5.9%であった。発現割合が 2%を超えた副作用は、「便秘」49 例 18.2%、「下痢」7 例 2.6%、「腹部膨満」7 例 2.6%及び「鼓腸」6 例 2.2%であった。

両試験で発現割合が高かった「便秘」は全て非重篤であり、重症度も全て軽症又は中等症であった。便秘の発現時期は投与開始後 1 ヵ月以内に多く発現する傾向が示唆され、長期投与により便秘の発現頻度が高くなる傾向は認められなかった。SPS や CPS で注意喚起されている消化管穿孔等の重篤な消化器障害のリスク兆候は認められなかった。ほとんどの症例で治験薬の減量又は中止を必要とせず便秘薬等の処置により有害事象収集期間中に回復又は軽快しており、本剤服用中に発現する便秘は管理可能であると考えられた。両試験について、各症例で初めて便秘が発現した時点での服用量は、8.4 g 12 例、16.8 g 30 例、25.2 g 17 例、プラセボ 1 例であり、8.4 g 投与中に発現した便秘は全体の 20%と少なかった。また、ZG-801-02 試験の二重盲検期には実薬 8.4 g を投与した症例で便秘は発現しなかった。両試験で 8.4 g を開始用量とした 152 例では、有害事象 27 例 17.7%、副作用 22 例 14.4%であり、8.4 g を開始用量とすることで国内臨床試験全体の結果に比べて便秘発現のリスクを小さくすることが期待できる。な

お、国内両試験の被験者は高齢やCKD等の便秘のリスク因子を有する集団であるため、被験者背景に起因する便秘の発現も一定の割合で含まれると考えられる。透析患者で特筆すべき違いは認められなかった。

他の高カリウム血症治療薬で比較的よく認められる副作用について記述する。SZC の添付文書で副作用として提示されている浮腫 (浮腫、体液貯留、全身性浮腫、末梢性浮腫及び末梢腫脹) に関しては、両試験を通じて発現した有害事象は全身性浮腫 1 件 1 例 0.4%、浮腫 6 件 4 例 1.5%、末梢性浮腫 6 件 6 例 2.2%であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。高カリウム血症患者ではCKDや心不全など体液貯留しやすい患者が多く、一定数の有害事象発現は認められたものの、全て因果関係は否定されているため、本剤が浮腫を引き起こすリスクは検出されず、ナトリウムを含まない本剤の特性と矛盾しないと考えられる。

以上より、比較的よく見られる有害事象は便秘であったが、発現する便秘は軽度又は中等度で便秘薬等により管理可能であり、消化管穿孔等の重篤な消化器障害を引き起こすリスクは特定されなかった。発現時期は投与から約 1 ヵ月以内に起こることが多く、長期投与により発現割合が高くなる傾向は認められなかったことから、一定期間本剤を投与することにより個々の患者に対する便秘のリスクは評価可能である可能性がある。16.8 g を超える用量で発現頻度が高く、8.4 g 服用中は便秘の副作用リスクは高くない可能性があることが示唆され、8.4 g を開始用量とする用法及び用量 (案) により便秘のリスクを最小限にすることが期待できる。詳細は第 2.7.4.2.1.1 項に示した。

2.5.5.4.3　死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象

ZG-801-01 試験では 2 例の死亡 (「脳幹出血 (透析患者) 」「肺癌 (非透析患者) 」) が報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。ZG-801-02 試験では死亡は発現しなかった。

ZG-801-01 試験及び ZG-801-02 試験の併合解析の結果、透析患者も含めた 269 例のうち実薬投与中の重篤な有害事象の発現割合は 35 例 13.0% (うち透析患者 6 例) であり、重篤な副作用は 1 例 0.4%「食欲減退」であった。消化管障害に関する重篤な有害事象は大腸ポリープ 1 件 1 例、腸炎 1 件 1 例のみであり、SPS や CPS 等で注意喚起されている腸管穿孔等のリスクは検出されなかった。投与中止に至った有害事象の発現割合は 23 例 8.6% (うち透析患者 2 例) 、重要な副作用の発現割合は 6 例 2.2% (うち透析患者 0 例) であった。

以上より、本剤投与による死亡や重篤な副作用リスクは特定されなかった。詳細は第 2.7.4.2.1.2 項及び第 2.7.4.2.1.3 項に示した。

2.5.5.4.4　部分集団に対する安全性

本剤の安全性に対する被験者背景の影響を評価するため、有害事象の発現頻度に対する部分集団解析を実施した。性別、年齢、BMI、eGFR、併存疾患（CKD、糖尿病、心不全、高血圧、心筋梗塞）の有無、RAASi の使用有無、高カリウム血症の原因、投与前の血清カリウム値及び前治療薬の有無による部分集団解析の結果、特筆すべき新たな安全性の懸念は認められなかった。詳細は第 2.7.4.5.1 項及び第 2.7.4.5.2 項に示す。

以上より、本治験で安全性を検討した対象集団のうち、安全性確保の観点で特別な注意喚起を必要とする集団は認められなかった。

2.5.5.4.5　臨床検査

ZG-801-01 試験及び ZG-801-02 試験ではいずれも、血清カリウム値を除き、投与前後で臨床的に意義のある変化は認めなかった。本項では以下のリスクを個別に記述する。

- 本剤による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
- 本剤によるカリウム以外の陽イオン吸着による低マグネシウム血症のリスク
- 本剤に含まれるカルシウム摂取による高カルシウム血症のリスク
- 本剤に含まれるカルシウムと結合することによる低リン血症のリスク

2.5.5.4.5.1　カリウム

ZG-801-01 試験及び ZG-801-02 試験の併合解析の結果、非透析患者 247 例のうち実薬投与中に一度でも血清カリウム値が 3.5 mEq/L 未満となった症例は 18 例 7.3%であった。血清カリウム値が 3.0 mEq/L 未満となった症例は 2 例 0.8%であり、2.5 mEq/L 未満となった症例は認められなかった（第 2.7.4.3.1 項）。いずれも有害事象としては報告されなかった。両試験で 8.4 g を開始用量とした非透析患者 141 例では、一度でも血清カリウム値が 3.5 mEq/L 未満となった症例は 5 例 3.5%であり、8.4 g を開始用量とすることで国内臨床試験全体の結果に比べて低カリウム血症発現のリスクを 3 ~ 4%程度に小さくすることが期待できる。なお、異なる開始用量群であった 13 例では、ZG-801-01 試験の 16.8 g 群 7 例は全て NDC1（血清カリウム値 5.1 ~ 5.9 mEq/L）であり、プラセボ群 6 例の 1 週時の実薬投与量は 16.8 g が 5 例、25.2 g が 1 例であり、全てベースラインの血清カリウム値が 5.9 mEq/L 以下の非透析患者に対して 16.8 g 以上で治療が開始されていた症例であった。

透析患者 22 例のうち、試験期間を通じて一度でも血清カリウム値が 3.5 mEq/L 未満となった症例は 2 例 9.0%であり、いずれも 8.4 g 群であった。3.0 mEq/L 未満となった症例は認められなかった。

血清カリウムが 3.5 mEq/L 未満となった症例では、臨床上問題があると判断された心電図異常はなかった。有害事象として「低カリウム血症」と判断されたのは 4 例 1.5% (うち、透析患者2例) であったがいずれも血清カリウム値は基準値下限の3.5 mEq/Lを下回っておらず、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の用量調整又は処置により回復した。

ZG-801-01 試験で、NDC 2 (血清カリウム値 6.0 ~6.4 mEq/L) の 16.8 g 群 5 例では、血清カリウム値が 3.5 mEq/L 未満となった症例はいなかった。症例数が限られるものの、血清カリウム値が 6.0 mEq/L 以上と高い場合には、16.8 g を開始用量としても 8.4 g を開始用量とした場合に比べて低カリウム血症のリスクは大きくならないことが示唆された。

以上より、本剤投与中に一定数の患者で血清カリウム値 3.5 mEq/L 未満となったが、開始用量を 8.4 g とすることで当該リスクを小さくすることが可能であり、発現頻度は 3～4%程度であると考えられた。血清カリウム値が高い患者 (血清カリウム値 6.0 mEq/L 以上) では 16.8 g を開始用量としても血清カリウム値が 3.5 mEq/L 未満となるリスクは大きくならないことが示唆された。ただし、低カリウム血症は生命予後に関わる重要な副作用であるため、いずれの投与量でも本剤投与中は定期的に血清カリウム値を確認することが重要である。低カリウム血症が発現した場合でも、必要に応じて本剤の用量調整等の処置をすることで管理可能であることが示唆された。

詳細は第 2.7.4.3.1 項に示した。

2.5.5.4.5.2　マグネシウム

非臨床試験で本剤はマグネシウムを吸着することが示唆されているが、ブタを用いた検討では血中マグネシウム量に有意な変動は認められず、糞中排泄増加に対して尿中排泄減少による代償機構が働くことが示唆されている (第 2.4.2.1.2 項) 。また、健康成人でも血清マグネシウム値には用量依存的な変化は認められなかった (第 2.7.6.2.2.14 項参照)

国内臨床試験では、非透析患者、透析患者ともに、投与期間中に血清マグネシウム値は減少傾向にあるものの変動幅は小さくほぼ正常範囲での変動であり、長期投与による累積効果は認められなかった。

ZG-801-01 試験及び ZG-801-02 試験の併合解析の結果、非透析患者 247 例のうち実薬投与中に一度でも血清マグネシウム値が 1.2 mg/dL 未満となった症例は 8 例 3.2%、1.0 mg/dL 未満となった症例は 2 例 0.8%であった。

透析患者 22 例で血清マグネシウム値が 1.2 mg/dL 未満となった症例はいなかった。非透析患者に比べて血清マグネシウム値が高い傾向にあり、低マグネシウム血症のリスクは比較的低いことが示唆された。

有害事象として報告されたのは「低マグネシウム血症」が 1 例 0.4%、「血中マグネシウム減少」が 1 例 0.5%であり、いずれも治験薬との因果関係ありと判定された。いずれも CTCAE Grade 2 に該当しない症例であり重症度は軽度で、処置なく回復した。

以上より、本剤投与により血清マグネシウム値の減少傾向は認められるものの、変動幅は小さく平均値はほぼ正常範囲であり、治験実施中に血清マグネシウム値が低くなった患者や、有害事象として個別報告された患者を含めても処置をされた患者はいなかった。また、長期投与により減少傾向が強くなる傾向は認められなかった。したがって、臨床的に意義のある変動では無いと考えられるため、定期的なモニタリングや注意喚起などの管理は不要と考える。

詳細は第 2.7.4.3.3 項に示した。

2.5.5.4.5.3　カルシウム

本剤にはカルシウムが含まれており、健康成人では血清カルシウム値は変化しないものの尿中及び糞中カルシウム排泄量は用量依存的に増加した（ 第 2.7.6.2.2.14 項参照 ）。

ZG-801-01 試験及び ZG-801-02 試験の併合解析の結果、非透析患者 247 例ではカルシウム値の増加傾向は認められず、実薬投与中に一度でも血清カルシウム値が 11 mg/dL を超えた症例は 1 例 0.4%であった。

透析患者 22 例では、ベースラインから増加傾向が認められたものの変動幅は小さく正常範囲内の変動であり、長期投与による累積効果は認められなかった。血清カルシウム値が 11 mg/dL を超えた症例は 1 例 4.5%であった。

有害事象として報告されたのは透析患者 1 例「血中カルシウム増加」のみであり、血清カルシウム値が 11 mg/dL を超えた症例であった。治験薬との因果関係は否定され、重症度は中等度で、処置ありで回復した。

以上より、本剤投与により血清カルシウム値の増加傾向は、非透析患者では認められなかった。尿中排泄による代償機構が働きづらい透析患者では血清カルシウム値の増加傾向は認められたものの、変動幅は小さく平均値は正常範囲内であり、長期投与により増加傾向が強くなる傾向は認められなかった。両試験を通じて、血清カルシウム値が 11 mg/dL を超える症例は非透析患者、透析患者で各 1 例のみであり、有害事象として報告されたのは透析患者 1 例のみで治験薬との因果関係は否定された。したがって、本剤による高カルシウム血症のリスクは認められなかった。なお、CKD 患者では CKD-MBD (Chronic kidney disease-mineral and bone disorder) の管理が重要であることは広く知られており、血清カルシウム値は通常診療で定期的に確認されていると考えられることから、添付文書等で検査を推奨する注意喚起は不要と考えられる。

詳細は第 2.7.4.3.4 項に示した。

2.5.5.4.5.4　リン

本剤にはカルシウムが含まれており、食事中に含まれるリンと結合して吸収を抑制し、血清リン値が低下する可能性がある（ カルタンインタビューフォーム ）。本剤の海外臨床試験で、

その作用と矛盾しない以下の報告がある。健康成人では、血清リン値は変化しないものの用量依存的に尿中リン排泄量が減少し、本剤 25.2 g を投与した際の尿中リン排泄量の減少は既承認の高リン血症治療薬の *in vivo* での検討結果と同程度であったことが報告されている（Bushinsky ら 2016 CJASN）。透析患者を対象とした RLY5016-201 試験では高リン血症治療薬を中止する必要があり、最大透析間隔後の血清リン濃度は初めの 7 日間の Wash out 期間を通じて 5.8±0.4 mg/dL から 7.0±0.5 mg/dL に上昇し、その後 7 日間の治療期を通じて最大透析間隔後の血清リン濃度は 6.2±0.5 mg/dL となり、Wash out 期間の値と比べて有意差が認められた（$p = 0.04$）ことが報告されている（Bushinsky ら 2016 AJN）。さらに、非透析患者を対象とした海外臨床試験で血清リン値が基準値上限 4.6 mg/dL 以上の患者を対象とした併合解析では、平均血清リン値がベースライン 5.04 mg/dL から 2 週時 4.43 mg/dL、4 週時 4.44 mg/dL と正常範囲内まで減少したことが報告されている（Bushinsky ら 2023）。食事の影響を評価した RLY5016-401 試験では、食事と近いタイミングで本剤を服用した場合にリン低下作用が強く認められ、本剤が食事からのリン吸収を低下させる作用があることを裏付けている（第 5.3.1.1.1 項、RLY5016-401 試験 CSR Table 24 参照)。

ZG-801-01 試験及び ZG-801-02 試験の併合解析の結果、非透析患者 247 例では血清リン値の減少傾向は認められず、実薬投与中に一度でも血清リン値が 2 mg/dL 未満となった症例は 2 例 0.8%であった。

透析患者 22 例では、ベースラインが 5.06 mg/dL と非透析患者に比べて高く、一部の Visit で減少していたものの投与期間を通じては一定の傾向は認められなかった。血清リン値が 2 mg/dL 未満となった症例は 1 例 5.9%であった。

有害事象として血清リン低下に関連するものは認められなかった。

次に、ベースラインの血清リン値が高値（4.6 mg/dL 以上）であった症例について記述する。ZG-801-01 試験の非透析患者 19 例では、ベースライン、1 週時、5 週時、25 週時及び 53 週時の平均血清リン値は 5.07、4.61、4.50、4.29 及び 4.65 mg/dL であり、減少傾向が認められた。ZG-801-02 試験 23 例では、ベースライン、1 週時及び 4 週時はそれぞれ 5.19、4.90 及び 4.82 mg/dL と、同様に減少傾向が認められた。血中に過剰にリンがある患者では、本剤による糞中リン排泄促進効果が代償機構による尿中リン排泄減少効果を上回ることにより血清リン値が減少する可能性が示唆された。ZG-801-01 試験の透析患者 13 例では、ベースライン、1 週時、5 週時、25 週時及び 53 週時の平均血清リン値は 5.95、5.59、5.02、5.36 及び 5.13 mg/dL であり、減少傾向が認められた。非透析患者に比べると変化量は大きく、尿中排泄減少による代償機構が働きにくい集団であるという背景と矛盾しない結果であった。

以上より、本剤投与によりリン糞中排泄が増加する可能性は示唆されたが、尿中排泄による代償機構等により血清リン値が過度に低下する傾向は認められず、低リン血症のリスクは認められなかった。透析患者でも同様であった。透析の有無によらず血清リン値が高い患者では血清リン値の減少傾向が認められ、海外の報告と矛盾しない結果であった。高カリウム血症の主な原因となる CKD ではリン尿中排泄が減少し高リン血症になるリスクが高まることは広く知

られているため、血清リン値は通常診療で定期的に確認されていると考えられることから、特段の注意喚起は不要と考えられる。

詳細は第 2.7.4.3.2 項に示した。

2.5.5.4.6　バイタルサイン、12 誘導心電図

ZG-801-01 試験及び ZG-801-02 試験ではいずれも、臨床的に意義のあるバイタルサインの変化及び 12 誘導心電図の変化は認められなかった。詳細は第 2.7.4.4 項に示した。

2.5.5.4.7　過量投与、依存性、乱用

ZG-801-01 試験及び ZG-801-02 試験ではいずれも、25.2 g を超えて投与した過量投与や服薬過誤に関する報告はなかった。海外長期投与試験（RLY5016-205 試験）及び第 III 相試験（RLY5016-301 試験）では最大投与量は 50.4 g/day で用量調整する試験であったが、安全性に問題はなかった。

本剤は吸収されないため、依存性、乱用の可能性は極めて低いと考えられる。

2.5.5.5　市販後安全性報告

本項は、製造販売後の定期安全性最新報告（以下、PSUR）第[redacted]版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）に基づき、評価した。市販開始から 2023 年 9 月末までで、市販後の累積曝露量は約 151,983 人年と推定されている。Veltassa EU RMP Version1.4（17May2017）では、重要な特定されたリスクは「低マグネシウム血症」の 1 件であり、重要な潜在的なリスクは「重度の消化管障害を有する又は既往がある患者での腸管穿孔リスクの増加」「高カルシウム血症を有する又は既往がある患者での高カルシウム血症リスクの増加」の 2 件である。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの累積報告件数は、低マグネシウム血症 32 件（重篤 10、非重篤 22）、穿孔性胃潰瘍 1 件（重篤 1）、腸管穿孔 2 件（重篤 2）、大腸穿孔 4 件（重篤 4）、高カルシウム血症 38 件（重篤 7、非重篤 31）であった。なお、低カリウム血症は 19 件（重篤 18、非重篤 1）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの市販後の経験から新たな安全性の懸念は報告されなかった。

2.5.5.6　安全性の結論

以下に示すとおり、本剤は高カリウム血症患者に対して安全で忍容性のある薬剤であることが示唆された。海外で特定されたリスクと比べて新たに検出されたリスクはなく、低マグネシウム血症は日本では重要なリスクとして特定する必要は無いと考えられた。

- 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かった。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問題はなかった。

- 透析を含め、内因的要因、外因的要因で安全性管理のために特別な対策を要する集団は認められなかった。
- 特定の重篤な副作用リスクは検出されなかった。
- 比較的よく認められる非重篤な有害事象は便秘であった。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。
- 本剤によりうっ血性心不全や浮腫が誘引されるリスクは検出されず、体液管理に影響及ぼす可能性は低いことが示唆された。
- 血清カリウム値 3.5 mEq/L 未満は、国内臨床試験全体で 7.4% (20/269 例) の症例で認められたため、本剤投与中は患者の安全確保のために血清カリウム値を定期的に確認する必要がある。ただし、低カリウム血症が認められた患者は血清カリウム値が 5.9 mEq/L 以下で 16.8 g 以上を開始用量とした患者が多く、添付文書で推奨する用法及び用量 (案) とは異なる使用方法であった。8.4 g を開始用量とすることで低カリウム血症のリスクは 3～4%程度に低減できることが示唆された。血清カリウム値が 6.0 mEq/L 以上の患者では 16.8 g を開始用量としても低カリウム血症は発現しなかった。
- 血清マグネシウム値は減少傾向が認められたものの変動幅は小さく、平均値はほぼ正常範囲での変動であった。血清マグネシウム値が 1.2 mg/dL 未満であった患者は一定数いたものの、有害事象と判断されず処置を要する患者はいなかったため、臨床的に意義のない変動であると考えられた。
- 血清カルシウム値は、非透析患者では増加傾向は認められず、透析患者で増加傾向が認められたものの変動幅は小さく、平均値は正常範囲内の変動であった。血清カルシウム値が 11.0 mg/dL を超えた症例はごく僅かであり、本剤による高カルシウム血症のリスクは認められなかった。
- 血清リン値は、非透析患者では変化は認められず、透析患者では一部の Visit で減少が認められたものの一定の傾向は確認できず、いずれも平均値は正常範囲内であった。血清リン値が 2.0 mg/dL 未満となった症例はごく僅かであり、本剤による低リン血症のリスクは認められなかった。血清リン値が高値 (4.6 mg/dL 以上) の集団では、非透析患者、透析患者のいずれでも血清リン値の減少傾向が認められた。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　高カリウム血症の治療の背景

2.5.6.1.1　高カリウム血症の疾患又は症状

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）。高カリウム血症の最大の危険因子は CKD であり、その他の危険因子は、糖尿病、うっ血性心不全、高齢、RAASi などがある。

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罹患率が高かった（Kashihara ら 2019）。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。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 5.5 mEq/L 以上、6.0 mEq/L 以上と血清カリウム値の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）。CKD 患者を対象とした別の報告では、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）。

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）。

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。

詳細は第 2.5.1.2 項に示した。

2.5.6.1.2　高カリウム血症に対する現行の治療

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ることになる。日本のデータベース研究では頻回な高カリ

ウム血症再発の結果として 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）。

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。日本のデータベース研究では 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、診療ガイドラインで塩分摂取制限が推奨されている CKD や心不全を有する患者では、SZC によるナトリウム負荷が疾患管理を難しくする可能性がある。SZC の添付文書では、副作用リスクとして浮腫が、重大な副作用リスクとしてうっ血性心不全が言及されている（SZC 添付文書）。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、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）の副作用リスクが添付文書に記載されており、比較的低カリウム血症の発現頻度が高い薬剤である可能性がある（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。

詳細は第 2.5.1.3 項に示した。

2.5.6.2 ベネフィット

本剤を高カリウム血症患者の治療に用いることで以下のベネフィットが期待できる。

- **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。**

本剤は投与開始 1 週後からプラセボ群に対して統計学的に有意な血清カリウム値低下作用を示した。最も早い評価時期である 1 週後には、多くの患者で血清カリウム値が正常範囲内になるか CKD 診療ガイドラインの管理目標である 5.5 mEq/L 未満になることが期待できることが示唆された。本剤の有効性は透析患者も含め、高カリウム血症の原因や特定の患者背景によらず、高カリウム血症患者に対して広く有効性が期待できることが示唆された。本剤を長期投与した際の安全性、忍容性に問題はなく、長期投与により継続的な血清カリウム値管理を可能とする新たな治療選択肢になることが期待できる。

- **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**

用量反応性が認められたこと、長期投与試験で血清カリウム値に応じた用量選択によって平均血清カリウム値は正常範囲内に維持されたことから、本剤は血清カリウム値に応じて用量選択することで個々の患者に適した血清カリウム値の管理が可能となることが示唆された。本剤の用量反応性は投与 1 週後に認められたため、増量した場合には速やかな血清カリウム値低下作用の強化が期待できることが示唆された。8.4 g を開始用量とし血清カリウム値に応じて用量調整した場合には、約 1 ヵ月間でほとんどの患者の血清カリウム値が正常化できることが示唆された。開始用量でも、治療開始前の血清カリウム値が高い患者では用量選択できるようにすることで、本剤の能力を最大限引き出すことが可能になる。具体的には、投与開始前の血清カリウム値が 6.0 mEq/L 以上の非透析患者では、16.8 g を開始用量とすることで投与 1 週後から多くの患者で血清カリウム値の正常化が期待できる一方で、低カリウム血症のリスクが高くなる傾向は認められなかったことから、有効性、安全性のバランスに優れた治療選択肢の一つになることが期待できる。

- **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。**

ZG-801-01 試験及び ZG-801-02 試験ではいずれも、実薬を継続投与している期間中の平均血清カリウム値は正常範囲内に維持された。また、ZG-801-02 試験ではプラセボ投与により有意な血清カリウム値の増加が認められたことから、本剤を中止することにより高カリウム血症の状態に戻る可能性が示唆された。したがって、本剤による継続的な治療は高カリウム血症の再発リスクを低減す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**

1 日 1 回投与は利便性が高く、複数回投与が必要な既存薬に比べて服薬アドヒアランスを向上させることが期待できる。本剤の剤型は懸濁用散剤のみであるが、アップルジュース、お茶、ヨーグルト、ゼリーなど、様々な飲み物又は食べ物で服用可能であり（第 2.3.P.2.6 項参照）、個々の患者が嗜好性に応じた飲み方を選択できることから、受容性が高く服薬アドヒアランスが高い治療選択肢になることが期待できる。

- **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**

本剤は RAASi 投与をしている高カリウム血症患者に対しても血清カリウム値の低下作用を示し、長期投与により安全性及び忍容性に問題は無く、多くの患者で血清カリウム値を正常範囲に保つことが示唆された。RAASi 投与により血清カリウム値が高値になった患者に対して本剤を投与することにより、本来必要であった RAASi の減量や中止を選択させることなく、CKD や心不全の基本薬である RAASi の治療最適化を支援する治療選択肢になることが期待で

きる。海外で実施された DIAMOND 試験では、プラセボ群に比べて本剤群でアルドステロン拮抗薬を中止又は減量した患者は有意に少なかったことが報告されている（Butler ら 2022）。

- **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**

SPS や CPS では重篤な消化管障害の副作用リスクがあり、SZC ではうっ血性心不全が重要な特定されたリスクとして評価中であるが、本剤ではいずれも重要なリスクとして特定されなかった。その他、特定の重篤な副作用のリスクも認められなかったため、安全性プロファイルは良好であり、安全性の観点から選択しやすい治療であることが期待できる。また、投与開始時に高用量を投与する SZC と異なり、最低用量である 8.4 g を開始用量として血清カリウム値に応じて必要な場合にのみ増量する本剤の用法用量は、個々の患者に対して必要最低量を投薬する治療最適化が可能であり、本剤投与による副作用リスクを最小化することが期待できる。国内臨床試験全体で 8.4 g を開始用量とした非透析患者の低カリウム血症（血清カリウム値 3.5 mEq/L 未満）の発現割合は 3.5%であったため、低カリウム血症のリスクが低い治療選択肢になることが期待できる。さらに、有効性の観点でも 8.4 g は投与開始 1 週後から有意な血清カリウム値低下作用が期待できるため、有効性、安全性の両方の観点で優れた用法用量であると考えられる。

- **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**

SZC 及び SPS はナトリウムを含む薬剤であり、添付文書で浮腫の副作用が注意喚起されている。一方、ナトリウムを含まない本剤は、国内臨床試験で浮腫（浮腫、体液貯留、全身性浮腫、末梢性浮腫及び末梢腫脹）に該当する有害事象は認められたが、因果関係は全て否定されており、患者の体液管理に影響を及ぼす可能性は低いことが示唆された。ナトリウム負荷がなく浮腫等の体液負荷を高める副作用が理論上想定されない本剤は、食塩制限などにより体液管理を含め疾患管理が推奨されている CKD や心不全を併存する高カリウム血症患者にとって、有用な治療選択肢になることが期待できる。

- **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**

高リン血症治療薬として炭酸カルシウムが古くから市販されており、カルシウムイオンには食事中に含まれるリンと結合し糞中排泄を促進する作用があることが一般的に知られている。本剤を用いた健康成人での検討では、血清リン値は変化しないものの用量依存的に尿中リン排泄量が減少し、本剤 25.2 g を投与した際の尿中リン排泄量の減少は既承認の高リン血症治療

薬の *in vivo* での検討結果と同程度であったことが報告されている（Bushinsky ら 2016 CJASN）。透析患者では本剤投与により血清リン値が減少したとの報告や（Bushinsky ら 2016 AJN）、海外臨床試験の併合解析の結果、血清リン値が高い非透析患者では血清リン値が減少し、血清リン値が正常範囲の患者では不変であったとの報告がされている（Bushinsky ら 2023）。これらの報告は本剤に含まれるカルシウムイオンの一部が食事中のリンと消化管内で結合することを一貫して示唆しており、国内臨床試験でも血清リン値が高い患者では本剤投与後に血清リン値の低下傾向が認められた。高カリウム血症患者は CKD を併存する患者が多く、CKD は Stage が進むと高リン血症になるリスクが高まるため、潜在的なベネフィットとなる可能性がある。

2.5.6.3　リスク

本剤を高カリウム血症患者の治療に用いることで以下のリスクがある。

- **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。**

本剤と因果関係があると判断された死亡は国内臨床試験で発生せず、重篤な副作用は食欲不振の 1 例 1 件のみであった。比較的よく見られる非重篤な有害事象は便秘であったが、いずれも軽度から中等症で、治療薬や本剤の用量調整等の処置によりほとんどが回復又は軽快したため、管理可能であると考えられる。発現時期は投与から約 1 ヵ月以内に起こることが多く、長期投与により発現割合が高くなる傾向は認められなかったことから、一定期間本剤を投与することにより個々の患者に対する便秘のリスクは評価可能であることが示唆された。透析患者も含めた長期投与試験の結果、腸管穿孔等の重篤な消化管障害のリスクは特定されず、海外市販後安全性情報を含めても当該リスクは特定されていないことから、SPS や CPS に比べて重篤な消化管障害の副作用リスクの懸念が小さい治療選択肢であることが示唆された。開始用量別の解析結果から、8.4 g を開始用量とすることで国内臨床試験全体の結果に比べて便秘発現のリスクを小さくすることが期待できることが示唆された。なお、国内両試験の被験者は高齢や CKD 等の便秘のリスク因子を有する集団であるため、被験者背景に起因する便秘の発現も一定の割合で含まれていると考える。

- **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。**

本剤投与中に 7.4% (20/269 例) の低カリウム血症 (血清カリウム値 3.5 mEq/L 未満) が発現した。国内臨床試験で開始用量が 8.4 g だった非透析患者での発現頻度は 3.5 % (5/141 例) であったため、8.4 g を開始用量とすることで低カリウム血症のリスクを小さくすることが可能であると考えられる。なお、血清カリウム値が高い患者 (血清カリウム値 6.0 mEq/L 以上) では 16.8 g を開始用量としても低カリウム血症のリスクは大きくならないことが示唆された。低カリウム血症は生命予後に関わる重要な副作用であるため、いずれの投与量でも本剤投与中は定期的に血清カリウム値を確認することが重要であり、添付文書等で定期的な検査を注意喚起する。低カリウム血症が発現した場合でも、必要に応じて本剤の用量調整等の処置をすることで管理可能であることが示唆された。したがって、定期的な検査と本剤の用量調整により管理可能なリスク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。**

本剤は併用した経口薬と物理的に吸着することにより吸収を低下させる可能性があるため、薬物相互作用を検討した結果、シプロフロキサシン、レボチロキシン又はメトホルミンを併用した際に、被験薬の吸収を低下させることが示された。シプロフロキサシン及びレボチロキシンはカルシウムイオンと薬物相互作用を示すことが既に知られている。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。ただし、メトホルミンは腎機能が低下した患者では血中濃度が上昇することが知られている。腎機能が正常な患者と比べて CKD Grade 2 相当の eGFR の患者で AUC が約 1.2 倍、CKD Grade 3 相当の eGFR の患者で AUC が約 5 倍になることから (メトグルコ錠添付文書) 、主たる原因が CKD である高カリウム血症患者では本剤とメトホルミンを同時に投与した際に生じる吸収低下は臨床的に意義のあるものではないと考えられる。したがって、シプロフロキサシン及びレボチロキシンの 2 つの薬剤の分類に対して、添付文書等で適切な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る。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

本剤に認められたリスクは、重篤な安全性リスクを含まず、いずれも管理可能であった。ベネフィットは高カリウム血症に対するアンメットメディカルニーズを満たしうるものであった。したがって、本剤のリスクベネフィットバランスは良好であり、新たな高カリウム血症治療薬として有用であると考えられる。

本剤は慢性疾患である高カリウム血症に対する中長期的な治療選択肢として、特定された重篤な安全性リスクがなく、1 日 1 回投与であること及び様々な飲食物で服用可能であることから良好なアドヒアランスが期待できるため、SPS や CPS による治療の問題点を解決することが期待できる。また、ナトリウム負荷や浮腫のリスクを回避できるため、患者背景に応じて SZC

との使い分けが可能な有用な治療選択肢になることが期待できる。個々の患者の状態に応じて最低用量から治療を開始し、必要な場合にのみ増量する本剤の用法用量は、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可能であり、有効性、安全性のバランスに優れた治療を提供することが可能である。

2.5.6.5　補遺

該当資料なし

2.5.7 参考文献

Bushinsky ら 2016 AJN

Bushinsky DA, Rossignol P, Spiegel DM, Benton WW, Yuan J, et al. Patiromer Decreases Serum Potassium and Phosphate Levels in Patients on Hemodialysis. Am J Nephrol. 2016; 44(5): 404-410.

Bushinsky ら 2016 CJASN

Bushinsky DA, Spiegel DM, Gross C, Benton WW, Fogli J, et al. Effect of Patiromer on Urinary Ion Excretion in Healthy Adults. Clin J Am Soc Nephrol. 2016; 11(10): 1769-1776.

Bushinsky ら 2023

Bushinsky DA, Budden JJ, Kalra PA, Yuan J, Epstein M. 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.

Butler ら 2022

Butler J, Anker SD, Lund LH, Coats AJS, Filippatos G, 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.

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. 東京医学社. 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. 東京医学社. 2018.

Collins ら 2017

Collins AJ, Pitt B, Reaven N, Funk S, McGaughey K, 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.

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.

Jain ら 2012

Jain N, Kotla S, Little BB, Weideman RA, Brilakis ES, et al. Predictors of hyperkalemia and death in patients with cardiac and renal disease. Am J Cardiol. 2012; 109(10): 1510-1513.

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. Revised 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.

岡崎 2010

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.

カルタンインタビューフォーム

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).

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

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. 日本メディカルセンター. 2019.

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)

メトグルコ錠添付文書

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).