目次

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要 2
2.7.1.1 背景及び概観 2
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 8
2.7.1.4 付録 8

表

表 2.7.1-1. 国内臨床試験で使用した製剤の成分及び分量....4
表 2.7.1-2. 各臨床試験で使用した製剤の概要....5
表 2.7.1-3. 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 6

図

図 2.7.1-1. サブグループ解析：3 週時又は 4 週時のレスポンダー（血清カリウム値 3.8～5.0 mEq/L）の割合のフォレストプロット 7

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

略語及び専門用語一覧

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語	省略していない表現
CI	confidence interval (信頼区間)
DM	diabetes mellitus (糖尿病)
EP	European Pharmacopoeia (欧州薬局方)
eGFR	estimated glomerular filtration rate (推算糸球体濾過量)
ITT	intent-to-treat (治療企図)
NF	National Formulary (国民医薬品集)
PwF	patiromer with food
PwoF	patiromer without food
RLY5016	パチロマーカルシウム
SD	standard deviation (標準偏差)
SE	standard error (標準誤差)

2.7.1.1　背景及び概観

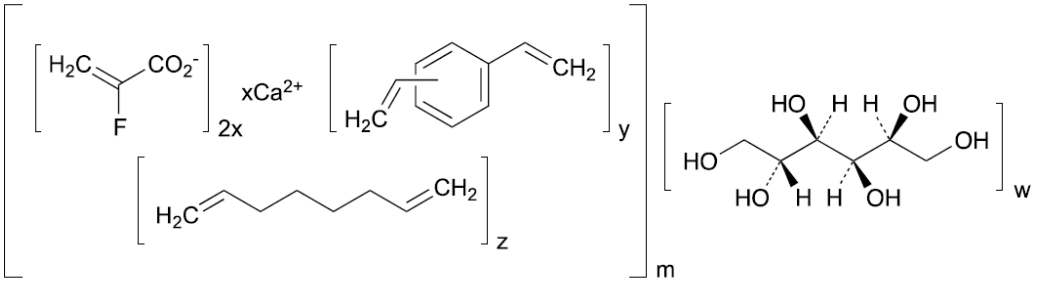
ビルタサ懸濁用散分包 8.4 g (以下、本剤) は、高カリウム血症治療薬として Relypsa, Inc. (現 Vifor Pharma) により開発されたカリウム吸着剤である。パチロマーソルビテクスカルシウム (以下、本薬) は本剤の製造に使用されている原薬である。本剤は [redacted]%の本薬と [redacted]%のキサンタンガムからなる。本薬は、直径約 100 μm で低浸潤性の球状のビーズからなる流動性の粉末であり、活性部分であるパチロマーアニオンと対イオンとしてのカルシウム - ソルビトール複合体で構成されている。本薬は、非吸収性の陽イオン吸着ポリマーで、主に結腸管腔でカリウムを吸着し、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。

本薬の化学名及び構造を以下に示す。

化学名 :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

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

化学構造：



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

2.7.1.1.1 吸収及び代謝

RLY5016（以下、パチロマーカルシウム）の生物学的利用率を評価する試験が、ラット（試験番号：TR350-07-007）及びイヌ（試験番号：TR350-07-008）で実施された。ポリマービーズの構成成分である[redacted]を用いてパチロマーカルシウムを ^{14}C 標識した。標識ポリマーは実験動物に投与され、吸収及び分布を評価するため血漿、尿及び糞便を測定した。分析により投与された標識体のそれぞれ 0.004%及び 0.002%がラット及びイヌの血漿中に存在することが示された。ラットの定量的全身オートラジオグラフィーにより消化管の外側に標識体は検出されなかった。標識体の糞便中及び尿中の回収率はラットでそれぞれ 84%及び 0.15%、イヌでそれぞれ 99.9%及び 0.1%未満であった。ラットで観察された低い糞便中回収率はラット糞便の回収及び均一化が難しかったためであった。ラット及びイヌの尿から回収された放射能量は、標識ポリマーの洗浄水に抽出された架橋形成に寄与しなかった架橋剤の放射能量と同等であった。その上、その架橋に用いられなかった放射能量の多く（97.87%）は[redacted]と共溶出する単一ピークであったことから、ラットとイヌの尿中に観察された放射能は、吸収されたポリマービーズではなく、取り込まれなかった[redacted]によるものであるということが示唆された。以上より、ラット及びイヌを用いた試験により、ポリマーは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。

パチロマーカルシウムは安定で消化管通過中に分解されない。「試験番号：RLY-TR-0054 Rev02、表題：ヒト糞便から単離したパチロマーカルシウム中の陽イオン含量分析」で述べたように消化管通過中のパチロマーカルシウムビーズの物理的安定性は海外で実施した RLY5016-101 試験にてヒト被験者から回収された糞便中製剤の回収率により証明された。糞便から回収されたビーズは完全体で 100 µm の粒子であった。ビーズの安定性は回収されたパチロマーカルシウムビーズ中の陽イオン含量により証明された。すなわち、すべての投与量で、回収したポリマービーズに結合した主要な生理学的陽イオン（Na^+、NH_4^+、K^+、Mg^{2+}、Ca^{2+}）の合計は、消化管を通過する前のビーズに結合したカルシウムイオンと等しかった。よって、

代謝によって陽イオン結合能が消失すれば陽イオン含有量に反映されるので、パチロマーカルシウムは代謝も消化管通過による変化も受けない。

本剤の生物学的利用能を評価した結果、本剤は、非吸収性の薬剤であることが示され、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。

2.7.1.1.2 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 2.7.1-1）。

表 2.7.1-1. 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。本薬は、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。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 2.7.1-2 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 2.7.1-2.　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

2.7.1.1.3　分析方法

2.7.1.1.3.1　溶出試験に用いる分析法

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

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　生物学的利用能及び生物学的同等性に関する試験

本剤は吸収されないため、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ていない。

2.7.1.2.2　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 項参照) 。

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 2.7.1-3 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。

表 2.7.1-3.　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）

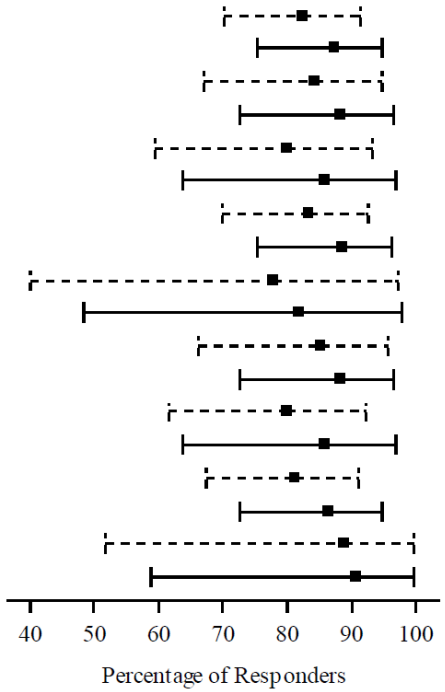
血清カリウム値の減少の大きさは食後投与と空腹時投与で類似しており、血清カリウム値は3日目以降にベースラインでの血清カリウム値から有意に減少した。4週時における血清カリウム値のベースラインからの変化量の最小二乗平均（SE）は、食後投与群で-0.65（0.088）mEq/L、空腹時投与群で-0.62（0.094）mEq/Lであり、両群間に統計学的有意差は認められなかった（p = 0.7893）。

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、ほとんどの被験者が目標範囲内の血清カリウム値を達成し、その達成割合の 95% CI は両群間で重複していた（ 図 2.7.1-1 ）。

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（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。

Subgroup	Treatment Group	N	n (%) of Responders	95% CI for Percentage of Responders
Overall	PwoF	57	47 (82.5%)	[70.1, 91.3]
	PwF	55	48 (87.3%)	[75.5, 94.7]
Serum potassium < 5.5 mEq/L	PwoF	32	27 (84.4%)	[67.2, 94.7]
	PwF	34	30 (88.2%)	[72.5, 96.7]
Serum potassium >= 5.5 mEq/L	PwoF	25	20 (80.0%)	[59.3, 93.2]
	PwF	21	18 (85.7%)	[63.7, 97.0]
Race: White	PwoF	48	40 (83.3%)	[69.8, 92.5]
	PwF	44	39 (88.6%)	[75.4, 96.2]
Race: All Others	PwoF	9	7 (77.8%)	[40.0, 97.2]
	PwF	11	9 (81.8%)	[48.2, 97.7]
eGFR>=30 mL/min/1.73m^2	PwoF	27	23 (85.2%)	[66.3, 95.8]
	PwF	34	30 (88.2%)	[72.5, 96.7]
eGFR< 30 mL/min/1.73m^2	PwoF	30	24 (80.0%)	[61.4, 92.3]
	PwF	21	18 (85.7%)	[63.7, 97.0]
DM: Yes	PwoF	48	39 (81.3%)	[67.4, 91.1]
	PwF	44	38 (86.4%)	[72.6, 94.8]
DM: No	PwoF	9	8 (88.9%)	[51.8, 99.7]
	PwF	11	10 (90.9%)	[58.7, 99.8]



CI = confidence interval; DM = diabetes mellitus; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ITT = intent-to-treat; PwF = patiromer With Food, PwoF = patiromer Without Food

図 2.7.1-1. サブグループ解析：3 週時又は 4 週時のレスポンダー (血清カリウム値 3.8 ~ 5.0 mEq/L) の割合のフォレストプロット

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

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、空腹時もしくは食後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。

2.7.1.4　付録

該当なし

目次

2.7.2 臨床薬理の概要 2
2.7.2.1 背景及び概観 3
2.7.2.2 個々の臨床試験結果の要約 7
2.7.2.3 全試験を通じた結果の比較と解析 15
2.7.2.4 特別な試験 27
2.7.2.5 付録 27

表

表 2.7.2-1. ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 3
表 2.7.2-2. 臨床薬理試験の概要 7
表 2.7.2-3. RLY5016-101 試験の糞中及び尿中カリウム排泄量 9
表 2.7.2-4. RLY5016-102 試験での 1 日糞中及び尿中カリウム排泄量 11
表 2.7.2-5. RLY5016-201 試験での 1 日平均血清カリウム値及び糞中カリウム排泄量 13
表 2.7.2-6. RLY5016-101 試験での平均 1 日糞中カリウム排泄量と黒人被験者データ 17
表 2.7.2-7. RLY5016-201 試験での個々の被験者の平均 1 日糞中カリウム排泄量及び平均血清カリウム値 19
表 2.7.2-8. 本剤との *in vitro* 薬物間相互作用 21
表 2.7.2-9. ヒト薬物相互作用試験 22

図

図 2.7.2-1. RLY5016-101 試験のヒト糞便試料中から回収したパチロマーカルシウムの陽イオン結合能 5
図 2.7.2-2. RLY5016-101 試験のヒト糞便試料中から回収したパチロマーカルシウムビーズ 5
図 2.7.2-3. 作用発現: RLY5016-103 試験での平均血清カリウム値推移 ...15
図 2.7.2-4. RLY5016-102 試験での投与方法及び人種別の平均 1 日糞中カリウム排泄量 18
図 2.7.2-5. ヒト薬物相互作用試験の試験デザイン 23
図 2.7.2-6. 本剤と被験薬を同時投与した際の薬物動態パラメータ (幾何平均比) 24
図 2.7.2-7. 本剤と被験薬を 3 時間間隔で投与した際の薬物動態パラメータ (幾何平均比) 25

2.7.2 臨床薬理の概要

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 plasma concentration time curve
BID	twice daily
BMI	body mass index
CI	confidence interval
CKD	chronic kidney disease
C_{max}	maximum concentration
eGFR	estimated glomerular filtration rate
QD	once daily
pH	power of hydrogen
RAASi	renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor
SD	standard deviation
SE	standard error
TID	three times daily

2.7.2.1 背景及び概観

ビルタサ懸濁用散分包 8.4 g (以下、本剤) は、高カリウム血症治療薬として Relypsa, Inc. (現 Vifor Pharma) が開発した粉末製剤である。パチロマーカルシウムソルビテクス (以下、本薬) は製剤の製造に使用される原薬であり、製剤は [redacted]%の本薬と [redacted]%のキサンタンガムで構成される。本薬は小さく (平均約 100 µm) 、低膨張、球形のビーズで流動性の良い粉末である。原薬は、ポリマーアニオン (活性部分、パチロマー) とカルシウム-ソルビトール対イオン複合体で構成される。活性部分は吸収されない陽イオン吸着ポリマーで、結腸の内腔でカリウムと結合し、糞便中へのカリウム排泄を増加させ、体内からカリウムを除去し、血清カリウム値を低下させる。

本項では、ヒト結腸及び糞便検体を用いてパチロマーカルシウムの結合性能及び結合能を評価した 2 つの *in vitro* 試験の成績を記述する。また、臨床薬理に関する臨床試験として、3 つの第 I 相試験、透析患者を対象とした第 II 相試験、健康成人を対象に薬物相互作用を検討した 12 の臨床試験結果を記述する。

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概要

本剤の開発計画の一環として、ヒト結腸及び糞便試料を用いたパチロマーカルシウムポリマーのカリウム結合性能の *ex vivo* 評価を実施した (表 2.7.2-1) 。

表 2.7.2-1. ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

試験番号	試験名
TR 300-07-008	Potassium Binding of RLY5016 in Human Fecal and Colonic Extracts
RLY-TR-0054	Analysis of Cation Content in RLY5016 Isolated from Human Feces

2.7.2.1.1.1 カリウム結合能

本剤が薬理作用を発現すると予想されるヒト結腸と似た環境でパチロマーカルシウムポリマーの *ex vivo* カリウム結合能を評価した (TR 300-07-008) 。3 人のボランティアからヒト結腸及び糞便試料を採取し、可溶性の部分を分離してパチロマーカルシウム又はパチロマーナトリウム (ナトリウムカウンターイオンを有するポリマーアニオン) によるイオン結合を評価する試験媒体として使用した。1 日当たり 10 g (パチロマー8.4 g に相当)、1 日当たりの平均体液負荷量を 500 mL と仮定し、遠位結腸におけるポリマー濃度の近似値として、アッセイ濃度はパチロマーカルシウム 20 mg/mL を選択した。2 つのヒト糞便抽出試料と 1 つの結腸抽出試料で 24 時間インキュベーションを行った後、パチロマーカルシウムとパチロマーナトリウムの両方にポリマー1 g 当たりのカリウム結合能 (mEq) が測定された。3 つの抽出試料でのインキュベーション前のカリウム濃度は 92.7 mM から 128.8 mM の範囲であった。結腸及び

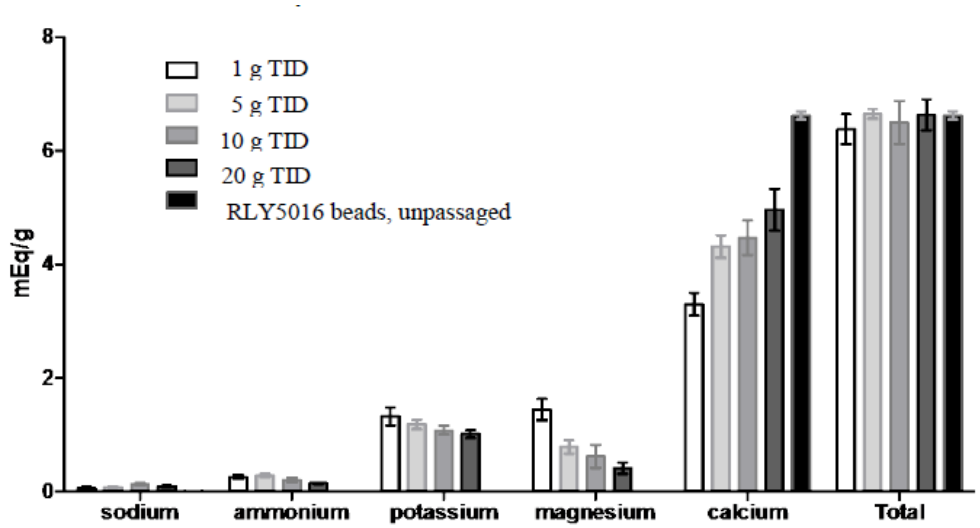
糞便抽出物で、パチロマーカルシウムはポリマー1 g 当たり平均 0.85 mEq のカリウムと結合した。上部消化管でイオン交換が全く起こらないことは考えにくいため、この値は結腸での潜在的カリウム結合の下限推定値と考えられる。パチロマーナトリウムは、ポリマー1 g 当たり平均 1.54 mEq のカリウムを結合した。これらの結果から、本剤がヒト結腸と似た環境でカリウムを除去するのに有効であることが示唆された。

2.7.2.1.1.2　代謝安定性

パチロマーカルシウムポリマーの代謝安定性は、第 I 相試験である RLY5016-101 試験（第 2.7.2.2.2.1.1 項）で被験者から採取した糞便試料から回収したポリマービーズの陽イオン含有量を測定し、投与した RLY5016 用量のカルシウム含有量と比較することにより、*ex vivo* で評価した（RLY-TR-0054）。この試験については、本項及び第 2.6.4.5 項にも記載する。RLY5016-101 試験では、Day 1 に各被験者にパチロマーカルシウム又はプラセボが単回投与され、その後食事が管理された観察期間が 10 日間設定された。さらにその後、被験者にはパチロマーカルシウム又はプラセボを 1 日 3 回、8 日間（Day 12 ~ 19）投与した。Day 13 ~ 19 に 24 時間の糞便採取を行い、ビーズ分離及び陽イオン抽出アッセイを含む分析前に -20ºC で糞便を凍結した。

パチロマーカルシウムビーズの代謝安定性は、消化管通過前後のポリマーの結合能の評価から推測できる。ポリマーの結合能は、ポリマー骨格の大部分を形成する 2-フルオロアクリル酸メチルモノマーから誘導されるカルボキシレート基に依存する。ポリマーの分解、及びその結果としてのカルボキシレート結合部分の喪失により結合能が失われると考えられる。対照的に、RLY5016-101 試験でパチロマーカルシウムを投与した被験者から分離したビーズは、消化管通過後も結合能を保持していた。

パチロマーカルシウムポリマービーズは、パチロマーカルシウムが投与された 24 人の被験者の糞便から最小量の糞便汚染でそのまま回収された。回収されたビーズに結合したナトリウム、アンモニウム、カリウム、マグネシウム及びカルシウムの総和は、未通過ビーズ（すなわち、投与前）の陽イオン交換容量と等しかった。以上より、パチロマーカルシウムは陽イオン吸着ポリマーとして働き、ヒト消化管通過時には全陽イオンの蓄積や消失は起こらないが、投与されたパチロマーカルシウム 1 g 当たりカリウム約 1 ~ 1.3 mEq を結合することが示された（図 2.7.2-1）。さらに、未通過ビーズの陽イオン含有量（6.62 mEq/g ポリマー）が様々な用量群から回収したビーズの陽イオン含有量（6.38 ~ 6.64 mEq/g ポリマー）と一致したという事実は、パチロマーカルシウムが消化管を通過する際に、その構造に変化がないことを示唆している。ポリマー構造内のフルオロアクリレートモノマー結合単位が欠損した場合や規則正しく連続しない場合には、陽イオン結合能が測定可能なレベルで減少すると想定されたが、そのような減少は認められなかった。したがって、パチロマーカルシウムは代謝的に安定であり、消化管を通過する間に化学的に変化することはないことが示唆された。



TID = three times daily.
Source: RLY-TR-0054

図 2.7.2-1. RLY5016-101 試験のヒト糞便試料中から回収したパチロマーカルシウムの陽イオン結合能

消化管通過中のパチロマーカルシウムビーズの物理的安定性は、RLY5016-101 試験で採取した糞便検体から被験物質を回収することにより実証された（ 図 2.7.2-2 ）。糞便から回収したビーズは、約 100 µm の無傷の球のままであった。



Source: RLY-TR-0054

図 2.7.2-2. RLY5016-101 試験のヒト糞便試料中から回収したパチロマーカルシウムビーズ

2.7.2.1.2　臨床薬理試験の概要

本剤の開発で実施した臨床薬理試験では、2 つの異なる原薬が用いられた。本薬は、ポリマーアニオン (活性部位、パチロマー) とカルシウム-ソルビトールカウンターイオン複合体から構成されている。パチロマーカルシウム原薬は、対イオンとしてカルシウムを有する同じポリマーアニオン (パチロマー) から構成されていた。パチロマーカルシウム原薬は、初期臨床試験 (RLY5016-101 試験及び RLY5016-201 試験) で使用された原薬であった。フッ化物がパチロマーカルシウムの分解産物であることが確認されたことから、パチロマーカルシウムポリマーの新しい形態でより安定なものを同定するための検討が行われた。その結果、より安定したカルシウムソルビトールカウンターイオン複合体であるパチロマーソルビテクスカルシウムが開発され、後期の臨床試験で原薬として用いられ、市販製剤の原薬としても用いられている。カルシウム - ソルビトールカウンターイオン複合体は、ポリマーからのフッ化物 (フッ化カルシウムとして) の排出速度を遅らせることにより、ポリマーの安定性を改善する (第 3.2.S.2.6 項参照) 。RLY5016-102 試験では製剤化していないパチロマーソルビテクスカルシウムを使用したが、本項ではレビューを容易にする観点から、RLY5016-102 試験で使用した治験薬をパチロマーカルシウムと表記することとする。その表記は総括報告書でも一貫している。RLY5016-103 試験では、本剤 (パチロマーソルビテクスカルシウム原薬を含有する製剤) を使用した。

本剤の臨床開発プログラムには、以下の 4 つの臨床薬理試験が含まれる。

- 健康被験者を対象にパチロマーカルシウムの単回及び反復投与した際の安全性及び忍容性を評価した first-in-human 試験 (RLY5016-101) 、及びパチロマーカルシウムの投与方法 (1 日 3 回、1 日 2 回又は 1 日 1 回 (以下、それぞれ TID、BID、QD)) を評価した反復投与クロスオーバー試験 (RLY5016-102) の 2 つの第 I 相薬力学的試験
- 血液透析施行中の高カリウム血症患者を対象に固定用量のパチロマーカルシウムを 7 日間投与した際の有効性及び安全性を評価した第 II 相試験 (RLY5016-201)
- 安定用量のレニン-アンジオテンシン-アルドステロン阻害薬 (以下、RAASi) を使用している高カリウム血症を伴う慢性腎不全 (以下、CKD) 患者を対象に、本剤の作用発現までの時間を評価した第 I 相薬力学的試験 (RLY5016-103)

本剤の複数の治療レジメンや用量が臨床開発プログラムの一部として評価されてきた。4 つの臨床薬物動態試験の投与期間は 2 日から 18 日であった。本剤は最大 60 g/day のパチロマーカルシウム (50.4 g のパチロマー相当) の単回投与及び反復投与 (1 日 1 回、1 日 2 回及び 1 日 3 回) で評価された。

2.7.2.2 個々の臨床試験結果の要約

2.7.2.2.1 概要表

臨床薬理試験 4 試験の概要は表 2.7.2-2 のとおりである。なお、RLY5016-101 試験、RLY5016-102 試験及び RLY5016-201 試験では、パチロマーカルシウムの量として投与量を記載した。RLY5016-103 試験では、パチロマーの量として投与量を記載した。

表 2.7.2-2. 臨床薬理試験の概要

試験番号	対象患者	試験デザイン	1 日用量 (投与方法)	投与期間	症例数 (実薬/プラセボ)
RLY5016-101	健康成人	プラセボ対照無作為化二重盲検、並行群間比較、単回及び反復投与	3, 15, 30, 60 g/day [a] (反復投与は 1 日 3 回投与)	8 日間 (反復投与)	33 (25/8)
RLY5016-102	健康成人	無作為化非盲検、反復投与、クロスオーバー	30 g/day [a] (1 日 1 回、2 回又は 3 回投与)	18 日間	12 (12/0)
RLY5016-201	血液透析患者	単群非盲検、反復投与	15 g/day [a] (1 日 3 回投与)	7 日間	6 (6/0)
RLY5016-103	CKD を伴う高カリウム血症患者	単群非盲検、反復投与	16.8 g/day [b] (1 日 2 回投与)	2 日間	25 (25/0)

a: パチロマーカルシウムとしての投与量

b: パチロマーとしての投与量

2.7.2.2.2 概要

2.7.2.2.2.1 健康成人を対象とした臨床試験

2.7.2.2.2.1.1 RLY5016-101 試験

RLY5016-101 試験は、健康成人を対象としたパチロマーカルシウムの安全性及び忍容性に関する first-in-human の第 I 相試験であった。試験デザインはプラセボ対照無作為化二重盲検、並行群間比較、単回及び反復投与であった。対象は、18 ~ 55 歳で、Body Mass Index (以下、BMI) 19 ~ 29 kg/m^2、血清カリウム値 4.1 ~ 5.0 mEq/L、血清マグネシウム値、カルシウム値、ナトリウム値が基準値内の、重大な既往歴のない男女とした。適格な被験者を 4 つの投与群のうち 1 群に無作為に割り付け、各群 8 例中 6 例にパチロマーカルシウム (1、5、10 又は 20 g/回) を懸濁して経口投与し、各群 8 例中 2 例にプラセボを投与した。各群とも、Day 1 にパチロマーカルシウム又はプラセボを単回投与し、その後食事管理を伴う観察期間を 10 日間設け

た。特定の用量群に対して単回投与時の安全性及び忍容性が許容可能であると治験責任医師及び治験依頼者によって判定された後、Day 12 から Day 19 (計 8 日間) にパチロマーカルシウム又はプラセボを 1 日 3 回投与 (TID) した。特定の用量レベルで単回投与した後、次のより高い用量レベルに進行する前に少なくとも 7 日間は間隔を空けた。

各被験者は Day -1 に実施医療機関に入院し、Day 20 に退院するまで滞在した。被験者には、試験期間中、カリウム、マグネシウム、カルシウム及びナトリウムを管理した食事を摂取させた。安全性の解析には、有害事象、臨床検査 (24 時間尿中カルシウム、マグネシウム、クロール、リン、クレアチニン及びナトリウムを含む) 、バイタルサイン、12 誘導心電図及び理学的検査が含まれた。血清フッ化物を測定し、パチロマーカルシウムに存在するフッ化物分解産物の全身吸収の程度を評価した。薬力学的評価では、被験者ごとに 24 時間間隔の尿中カリウム排泄量、24 時間間隔の糞中カリウム排泄量、糞中 / 尿中カリウム比を算出した。

人口統計学的特性は治療群間で類似していた。全体として、試験集団は大部分が白人男性で構成された (79%、被験者 33 例中 26 例) 。年齢の中央値は 25.5 ~ 36.0 歳であった。単回投与期間中、25 例にパチロマーカルシウムが投与され、8 例にプラセボが投与された。反復投与期間中、24 例にパチロマーカルシウムが、7 例にプラセボが 8 日間、1 日 3 回投与された。31 例が試験を完了した。実薬 10 g 群の 1 例が規定された試験食に耐えられなかったため試験を中止し、プラセボ群の 1 例が肝酵素 (アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ) の上昇のため試験を中止した。

パチロマーカルシウムはカリウム排泄量を増加させ、実薬 5 g 群 (617.2 mg、$p = 0.0195$) 、実薬 10 g 群 (1,069.7 mg、$p < 0.0001$) 及び実薬 20 g 群 (1,929.4 mg、$p < 0.0001$) では、プラセボ群と比較して、用量依存的に平均糞中カリウム排泄量のベースラインから統計学的に有意な増加が認められた。これに対して、尿中カリウム排泄量の低下が認められた (表 2.7.2-3) 。カリウムの消化管からの喪失量が増加した後、健康成人では血清カリウム濃度を維持するためにこの正常な恒常性維持機構が働いていると考えられる。したがって、糞中 / 尿中カリウム比も実薬の用量増加に伴い増加し、実薬 10 g 群 ($p < 0.01$) 及び実薬 20 g 群 ($p < 0.0001$) ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた。

表 2.7.2-3.　RLY5016-101 試験の糞中及び尿中カリウム排泄量

Variable/ Time Point	RLY5016 1 g TID (N = 6)	RLY5016 5 g TID (N = 6)	RLY5016 10 g TID (N = 6)	RLY5016 20 g TID (N = 6)	Placebo TID (N = 8)[a]	Overall P-value[b]
Fecal Potassium (mg)						
Baseline (Days 5 to 11)	758.1 ± 91.5	794.0 ± 198.9	676.5 ± 114.5	862.0 ± 172.6	768.1 ± 297.9	0.5936
Endpoint (Days 13 to 19)	901.7 ± 127.6	1411.1 ± 279.9	1746.1 ± 246.6	2791.4 ± 309.2	937.4 ± 708.2	<0.001
Change from Baseline to Endpoint	143.6 ± 96.6	617.2 ± 132.8	1069.7 ± 218.1	1929.4 ± 416.5	169.3 ± 477.2	<0.001
Urinary Potassium (mg)						
Baseline (Days 5 to 11)	3493.7 ± 570.4	3447.2 ± 446.6	3765.5 ± 325.8	3748.8 ± 248.5	3644.9 ± 468.3	0.6069
Endpoint (Days 13 to 19)	3491.8 ± 539.3	2914.7 ± 452.8	2622.4 ± 221.1	1792.9 ± 384.3	3389.3 ± 669.2	<0.001
Change from Baseline to Endpoint	-1.9 ± 136.6	-532.5 ± 234.3	-1143.2 ± 316.9	-1955.8 ± 277.3	-255.6 ± 518.6	<0.001

ANCOVA = analysis of covariance; ANOVA = analysis of variance; SD = standard deviation; TID = three times daily

[a] Seven subjects were included in the analysis

[b] The overall p-value was based on Type III analysis from an ANOVA (Baseline) or ANCOVA (Endpoint and Change) model.

Source: RLY5016-101 CSR Table 15.2.6 and Table 15.2.7

尿中クレアチニン、クロール、ナトリウム及びマグネシウム排泄、並びに糞中マグネシウム及びナトリウム排泄について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

血清カリウム値、マグネシウム値、ナトリウム値及びカルシウム値に用量依存的な傾向は認められなかった。本試験における血清カリウムの維持は、低カリウム血症を防ぐための恒常性維持機構である腎臓からのカリウム排泄の減少によって説明される。すべての実薬投与群で、尿中及び糞中カルシウム排泄の用量依存的な増加が認められた。血清カルシウム値が基準範囲外（8.6 ~ 10.3 mg/dL）であった被験者は 13 例であり、その内訳は実薬 1 g 群 2 例、実薬 10 g 群 5 例、実薬 20 g 群 5 例、プラセボ群 1 例であった。血清カルシウム値が 10.9 mg/dL を超えることはなかった。尿中リン濃度は用量依存的な減少が認められた。

パチロマーカルシウムを単回及び反復経口投与したときの血清フッ化物濃度について、実薬を 5 g 以上投与した被験者では、プラセボ投与例と比較して高い血清フッ化物濃度が認められた。反復投与後に観察された最大血清フッ化物濃度の中央値は、5 g から 20 g への用量の増加に比例して増加するようであり、中央値は実薬 5 g 群の 52 ng/mL から実薬 20 g 群の 201 ng/mL の範囲内であった。しかしながら、これらのフッ化物の最高血清中濃度（C_{max}）は、臨床的に懸念される濃度（すなわち、慢性的な負荷の前提で ≥200 ng/mL）以下であった。本試験で投与された治験薬は、カルシウム対イオン（フッ化カルシウム分解産物の生成を遅らせるソルビトールを含まない）を有するパチロマーカルシウムポリマーアニオンであった。その結果、カルシウム-ソルビトール対イオン複合体を用いた他の臨床試験と比較して、投与時の分解生

成物の量が多かったと推測される。このことはフッ化物の結果を解釈する際に考慮すべきである。

2.7.2.2.2.1.2　RLY5016-102 試験

RLY5016-102 試験は、健康成人 12 例を対象に、3 種類の投与法の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する第 I 相非盲検反復投与クロスオーバー試験であった。対象は、重大な既往疾患のない男女、18～55 歳、BMI 19～29 kg/m^2、血清カリウム値 4.1～5.0 mEq/L、血清マグネシウム、カルシウム、ナトリウム値が基準値内の者とした。被験者は Day -1 に実施医療機関に入院し、Day 23 に退院するまで滞在した。被験者は 4 日間のベースライン期間に参加し、その間に管理された食事を摂取した。その後、各被験者を ABC、ACB、BAC、BCA、CAB 又は CBA の 6 つのクロスオーバー投与順序のいずれかに無作為に割り付けた（A = TID、B = BID、C = QD）。パチロマーカルシウムを 30 g QD で 6 日間、15 g BID で 6 日間、10 g TID で 6 日間、計 18 日間水で懸濁して経口投与した。被験者は、試験期間中、カリウム、カルシウム、ナトリウム及びマグネシウムを管理した食事を摂取するよう求められた。

安全性の解析には、有害事象の評価、血清フッ化物を含む臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び理学的検査が含まれた。薬力学的評価のため、Day 1～4、Day 7～10、Day 13～16 及び Day 19～22 に 24 時間間隔で糞及び尿を採取し、カリウム排泄を評価した。また、カルシウム、ナトリウム、マグネシウム及びリンの糞中及び尿中排泄量も測定した。

計 12 例の被験者が 6 つの投与順序のいずれかに無作為に割り付けられ、全 12 例が試験を完了した。被験者は男性（75%、9/12 例）と白人（58%、7/12 例）が多く、年齢中央値は 33.5 歳であった。

30 g/day のパチロマーカルシウム投与により、糞中カリウム排泄量の平均値±標準偏差（SD）は、TID、BID 及び QD 投与法でそれぞれ 1550±519、1419±550 及び 1283±530 mg/day 増加した（表 2.7.2-4）。TID / BID / QD レジメン間で、1 日平均糞中カリウム排泄量に統計学的有意差は認められなかった（p = 0.37）。それに対応する、尿中カリウム排泄量の平均値±SD の減少は、TID、BID 及び QD 投与法でそれぞれ 1440±384、1534±295 及び 1438±384 mg/day であり、3 種類の投与法間で尿中カリウム排泄量の平均値に統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.39）。

表 2.7.2-4.　RLY5016-102 試験での 1 日糞中及び尿中カリウム排泄量

Variable/ Time Point	RLY5016[a] 10 g TID (N = 12)	15 g BID (N = 12)	30 g QD (N = 12)	Overall P-Value
Fecal Potassium (mg)				
Baseline[b]	584 ± 244	584 ± 244	584 ± 244	
Endpoint[c]	2134 ± 629	2003 ± 661	1867 ± 540	0.3678
Change from Baseline to Endpoint	1550 ± 519	1419 ± 550	1283 ± 530	0.3678
Urinary Potassium (mg)				
Baseline[b]	4450 ± 362	4450 ± 362	4450 ± 362	
Endpoint[c]	3010 ± 474	2916 ± 327	3012 ± 446	0.3937
Change from Baseline to Endpoint	-1440 ± 384	-1534 ± 295	-1438 ± 384	0.3937

BID = twice daily; QD = once daily; SD = standard deviation; TID = three times daily.
[a] Values shown are mean ± standard deviation (SD) in mg/day
[b] Baseline is the mean daily excretion for Days 1 to 4
[c] Endpoint is mean daily excretion for Treatment Period Days 3 to 6
Source: RLY5016-102 CSR Table 14.3.2 and Table 14.3.3

糞中及び尿中カルシウム排泄量の増加が認められた。その他の陽イオン（ナトリウム、マグネシウム及びリン）の糞中あるいは尿中排泄には、臨床的に意味のないと考えられるごくわずかな変化が認められた。同様に、血清中のカリウム値、カルシウム値、リン値、マグネシウム値、ナトリウム値にもごくわずかな変化がみられたが、特定の傾向は確認されなかった。

3 種類の投与法にわたって、平均血清フッ化物のわずかな増加が観察された。ベースライン（Day 4）の血清フッ化物の平均値±SD は、3 種類の投与法とも 15.1±5.75 ng/mL であった。投与 6 日目の血清フッ化物の平均値±SD は、TID、BID 及び QD 投与法でそれぞれ 23.5±7.53、21.9±8.41 及び 24.1±6.84 ng/mL に上昇した。これらの増加は臨床的に重要ではないと考えられた。

2.7.2.2.2.2　Proof-of-Concept 試験

2.7.2.2.2.2.1　RLY5016-201 試験

RLY5016-201 試験は、血液透析患者を対象に、パチロマーカルシウムの血清カリウムに対する薬力学的効果を評価し、安全性及び忍容性を検討することを目的とした第 II 相非盲検反復投与アダプティブデザイン試験であった。試験対象集団は 18 ~ 70 歳の男性又は女性の血液透析患者で、Day -7（スクリーニング中）及び Day 1 の透析前血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上の患者で構成された。

最大 30 日間のスクリーニング期間（Day -30 ~ Day -1）が設定された。Day -8 に適格被験者を入院させ、最初にパチロマーカルシウムを投与せずに 7 日間調査した（Day -8 ~ Day -1）。

試験期間中、被験者には、カリウム、マグネシウム、カルシウム及びナトリウムを管理した食事を摂取するよう求めた。食事は、一日当たりのカリウム、マグネシウム、カルシウム及びナトリウムの摂取量を一定量とするように設計した。パチロマーカルシウム 5 g を TID で 7 日間 (Day 1 ~ 7) 経口投与された。被験者は 8 日目に退院した。

本試験では、血清カリウム値及び 24 時間糞中カリウム排泄量で薬力学的評価を実施した。血清カリウム値は、Day -7 から Day 8 まで 1 日 1 回 (透析日は透析前に) 測定された。Day - 7 の朝から Day 7 の朝まで、24 時間間隔で糞便を採取し、糞中陽イオン排泄量を評価した。安全性の解析には、有害事象の報告書、理学的検査所見、バイタルサイン、心電図及び臨床検査が含まれた。

本試験は当初、12 ~ 24 例を登録する計画であったが、被験者の登録が困難であったため、6 例が試験を完了した後に試験を終了した。これら 6 名のデータを解析した。完了した被験者 6 例のうち、ほとんどが男性 (83%、5/6) 及び黒人 (67%、4/6) であり、平均年齢は 50 歳であった。被験者 6 例全例に広範な既往歴があった。試験開始時に被験者 6 例全例に認められた併存疾患は、末期腎疾患、副甲状腺機能亢進症 (5 例は二次性と考えられる) 、高カリウム血症、貧血、及び高リン血症であった。また、6 例中 4 例が高血圧を合併していた。被験者 6 例全例に前治療薬の使用歴があり、被験者 6 例中 4 例は試験期間中に薬剤を服用しており、高血圧、高リン酸血症、副甲状腺機能亢進症、貧血、抗凝固療法などのためによく使用されていた。プロトコルに従って、ポリマーベースの薬剤、カルシウムサプリメント、リン吸着薬又はカリウム吸着薬 (パチロマーカルシウムを除く) の投与を受けていた被験者は、入院期間前にこれらの薬剤の服用を中止した。

パチロマーカルシウム 15 g/day を 7 日間投与した結果、Day 8 の透析前の血清カリウム値 (平均値±SD) は Day 1 に比べて 0.23±0.33 mEq/L 低下した (p = 0.14) 。また、ベースライン (Day -6 ~ Day -1) から投与中 (Day 2 ~ Day 8) の 1 日血清カリウム値の変化量 (平均値±SD) は、-0.40±0.44 mEq/L (p = 0.08) であった (表 2.7.2-5) 。1 日平均血清カリウム値に対するパチロマーカルシウムの効果は、透析日か非透析日かで統計的な有意差はなかった。しかし、非透析日の 1 日血清カリウム値の変化量 (平均値±SD) は-0.45±0.60 mEq/L であり、透析日の -0.33±0.43 mEq/L と比較して、数値的に大きな減少が認められた。被験者の血清カリウム値が正常範囲 (5.5 mEq/L 以下) であった日数は、ベースライン期 (期間中 36%) よりも治療期 (期間中 67%) の方が多かった。

パチロマーカルシウム 15 g/day を 7 日間投与した結果、糞中カリウム排泄量が 359±277 mg/day 増加し、統計学的に有意な差が認められた (p = 0.02) (表 2.7.2-5) 。また、治験薬に伴うカルシウム摂取量を反映し、糞中カルシウム排泄量は 1252±290 mg/day 増加し、統計学的に有意な差が認められた (p = 0.0001) 。ナトリウム、マグネシウム及びリンの糞中排泄量に統計学的な有意差は認められなかった。

スクリーニング時と Day 1、3、5、8 に血清フッ化物濃度を測定した。さらに、Day -1、Day 7 のパチロマーカルシウム投与前、及び朝の投与後 0.5、1、2、4、7、8、9、11、12、13 時間に血清フッ化物濃度測定のサンプルを採取した。投与期間中、臨床的に重要でない血清フッ化物濃度の増加がわずかに認められたが、これは投与後 13 時間及び 7 日間にわたってほぼ一貫していた。

表 2.7.2-5.　RLY5016-201 試験での 1 日平均血清カリウム値及び糞中カリウム排泄量

Variable/ Time Point	15 g RLY5016 (N = 6)	P-Value[a]
Serum Potassium (mmol/L)		
Baseline (Days -6 to -1)	5.79 ± 0.309	
Endpoint (Days 2 to 8)	5.39 ± 0.329	
Change from Baseline to Endpoint	-0.40 ± 0.435	0.0754
Fecal Potassium (mg)		
Baseline (Days -7 to -1)	616 ± 203	
Endpoint (Days 1 to 7)	975 ± 399	
Change from Baseline to Endpoint	359 ± 277	0.0247

SD = standard deviation

[a] P-value based on paired t-test

Note: Subjects who had data at both baseline and at least 1 post-baseline time point were included in the analysis.

Source: RLY5016-201 CSR Table 14.3.3 and Table 14.3.8

2.7.2.2.2.3　作用発現までの時間を評価した試験

2.7.2.2.2.3.1　RLY5016-103 試験

RLY5016-103 試験は、本剤のカリウム低下作用の発現までの時間を評価し、CKD を併存した高カリウム血症の被験者を対象に安全性及び忍容性を評価する第 I 相非盲検単群試験であった。対象患者は、18～80 歳の男女で、推算糸球体濾過量（eGFR）15 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満、血清カリウム 5.5 ～ 6.2 mEq/L で、RAASi を 1 剤以上服用している者とした。スクリーニングと同日（Day R1）に、適格な被験者は入院し 3 日間の食事管理を伴う導入期間（Day R1、R2、R3）に移行した。この間、被験者は、高カリウム血症を伴う CKD 患者を管理するための標準治療の一部である、60 mEq/day のカリウムと 100 mEq/day のナトリウムを含む管理食を摂取した。糖尿病を伴う被験者は、糖尿病患者の標準治療に準じて、特定の糖質、脂肪、蛋白含量の食事を摂取した。Day R1 から Day R3 まで、血清カリウム値評価のため、Hour -62、-48、-38、-24、-14 に採血した。血清カリウム値の測定は、中央検査機関のみが測定したベースラインサンプル（Day T1 Time 0）を除き、実施医療機関（Local）及び中央検査機関（Central）の双方が実施することとした。導入期間終了後、本剤を投与する前の最終の血清カリウム値（Local）が 5.5 以上 6.5 mEq/L 未満であった適格な被験者のみが治療期を開始する

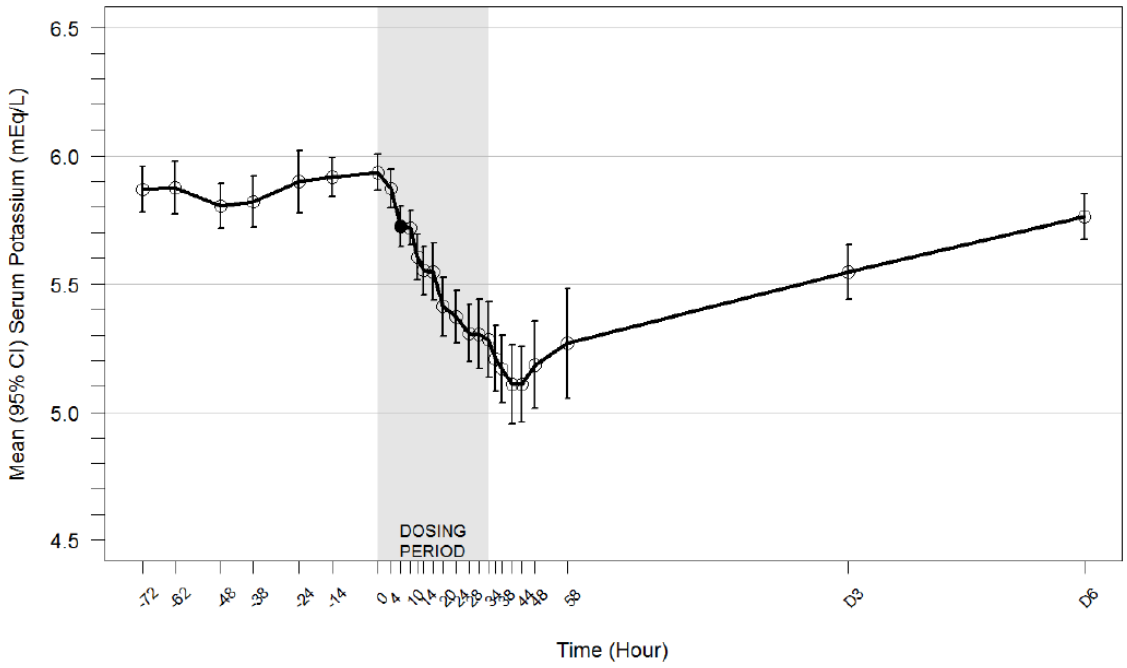
こととし、適格な被験者は入院を続けた。本剤の初回投与は、ベースラインの採血及び Day T1 (Time 0) の朝食後、直ちに投与した。初回投与から 10、24、34 時間後に本剤 8.4 g を食事とともに 3 回、計 4 回投与した。被験者は、Day T3 (最終投与の約 24 時間後) に退院し、外来での 6 日間の追跡調査期間を開始した。追跡調査期間中、退院後 3 日目と 6 日目に 2 回の来院を行った。

血清カリウム値が薬力学的評価の主要な評価指標とされ、Hour -1、Time 0、Hour 4、7、10、12、14、17、20、24、28、31、34、36、38、41、44、48 に評価のため採血した。安全性の解析には、有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図が含まれた。

27 例の被験者が導入期間に組み入れられ、このうち 25 例が治験薬を投与され、試験を完了した。2 例は投与前に血清カリウム値の結果によって除外された。これらの完了した 25 例の被験者のデータを解析した。完了した被験者のうち、多くは男性 (15/25 例、60%) であり、全て白人で、平均年齢は 58.7 歳であった。ベースラインの平均 eGFR は 34.8 mL/min/1.73 m^2、平均血清カリウム値は 5.93 mEq/L であった。68%の被験者でベースラインの血清カリウム値が 6.0 mEq/L 以下であり、残りの被験者 (8 例、32%) では 6.0 mEq/L を超えていた。

全被験者に CKD の既往があり、平均罹病期間は 4.5 年であり、被験者の大半はステージ 3 (36%) 又は 4 (44%) の CKD に分類された。21 例 (21/25 例、84%) が何らかの「その他」の既往歴を報告し、そのうちほとんどが心臓障害 (9/25 例、36%) 及び代謝・栄養障害 (8/25 例、32%) の既往歴を有していた。25 例全例が試験期間中に薬剤を服用しており、試験の選択基準に従い、全被験者が 1 剤以上の RAASi を服用していた。他の一般的な薬剤には、糖尿病治療薬、利尿薬、脂質改善薬、抗血栓薬、β 遮断薬などがあった。

本剤の作用発現は、投与前の血清カリウム値からの最小二乗平均変化量が、所定の時点及びその後の全ての時点で統計学的に有意に 0 mEq/L 未満となった最も早い時点と定義され、7 時間と決定された (図 2.7.2-3) 。本剤 8.4 g を 4 回投与した結果、Hour 48 の最小二乗平均血清カリウム値はベースラインの平均値 5.93 mEq/L から -0.75 mEq/L 低下し、統計学的に有意な低下を示した ($p < 0.001$) 。



CI = confidence interval; SE = standard error
* 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 ($p < 0.001$).
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 2.7.2-3. 作用発現: RLY5016-103 試験での平均血清カリウム値推移

Hour 34 に本剤を最終投与した後、平均血清カリウム値は低下し続け、Hour 41 に最大の低下量（平均値±SD）-0.83±0.454 mEq/L を示した。Hour 58（すなわち、最終投与から 24 時間後）までに、平均血清カリウム値は、本剤の最終投与時（すなわち、Hour 34）と同程度の値に戻った（Hour 34 : 5.28±0.373 mEq/L、Hour 41 : 5.11±0.391 mEq/L、Hour 58 : 5.27±0.548 mEq/L）。

2.7.2.3 全試験を通じた結果の比較と解析

2.7.2.3.1 緒言

第 2.7.2.1.2 項で述べたように、4 つの臨床薬理試験では、本剤のカリウムに対する薬力学的作用が評価されており、その中には糞中カリウム排泄量の評価、血清カリウム値の低下が発現するまでの期間、及び安全性と忍容性の評価が含まれている。ラット及びイヌを用いて実施された ^{14}C 標識したパチロマーカルシウムの非臨床試験において、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示さず、糞中排泄で体外に排出されることが示された。本剤は吸収されない薬剤であるため、薬物動態を評価する臨床試験は実施されていない。関連性があれ

ば、非臨床モデルから得られた薬物動態に関する所見の記述を含めるが、本剤の基礎的な薬理学的性質は非臨床で確認されているため本項では記述しない（ 第 2.4.3 項参照 ）。

2.7.2.3.2　臨床薬理に関する人口統計学的特性の影響

2.7.2.3.2.1　年齢の影響

年齢の影響は、本剤の臨床薬理試験の一部として特に検討しなかった。RLY5016-101 試験と RLY5016-102 試験に参加した健康成人の平均年齢は 33.2 ~ 34.5 歳であった。RLY5016-103 試験に参加した CKD を伴う高カリウム血症患者、RLY5016-201 試験に参加した血液透析患者の平均年齢は、それぞれ 58.7 歳及び 49.7 歳であった。

2.7.2.3.2.2　性別の影響

性別の影響は、本剤の臨床薬理試験の一部として特に検討しなかった。4 つの臨床薬理試験を通じて、76 例の被験者にパチロマーカルシウム又は本剤が投与され、そのうち 72% (55/76 例) の被験者が男性であった。

2.7.2.3.2.3　人種の影響

人種の影響は、本剤の臨床薬理試験の一部としては特に検討しなかった。4 つの臨床薬理試験の被験者のほとんどは白人であり（ 79%、60/76 例 ）、RLY5016-103 試験に参加した CKD を伴う高カリウム血症患者の 25 例全例が白人であった。本剤の基礎的な作用機序が人種間で類似しているかどうかを評価するため、RLY5016-101 試験、RLY5016-102 試験、RLY5016-201 試験の糞中カリウム値データを要約し、以下で説明する。

RLY5016-101 試験及び RLY5016-102 試験に参加した健康成人はほとんどが白人（ 73%、33/45 例 ）であった。RLY5016-101 試験では、5/33 例（15%）が黒人であった。黒人被験者の個々の 1 日平均糞中カリウム量は、表 2.7.2-6 のとおり、各測定時点及び各投与量における平均値と同様であった。

表 2.7.2-6.　RLY5016-101 試験での平均 1 日糞中カリウム排泄量と黒人被験者データ

	Baseline (Days 5 to 11)	Endpoint: Treatment (Days 13 to 19)	Change from Baseline to Endpoint
1 g RLY5016 TID (n=6)			
Mean (± SD)	758.1 (± 91.5)	901.7 (± 127.6)	+143.6 (± 96.6)
Subject 1025	834.8	907.9	+73.1
5 g RLY5016 TID (n=6)			
Mean (± SD)	794.0 (± 198.9)	1411.1 (± 279.9)	+617.2 (± 132.8)
Subject 1040	704.4	1448.7	+744.4
20 g RLY5016 TID (n=6)			
Mean (± SD)	862.0 (± 172.6)	2791.4 (± 309.2)	+1929.4 (± 416.5)
Subject 1086	815.4	3049.2	+2233.8
Placebo TID (n=8[b])			
Mean (± SD)	768.1 (± 297.9)	937.4 (± 708.2)	+169.3 (± 477.2)
Subject 1019	1234.8	1591.6	+356.8
Subject 1046	690.7	746.3	+55.6

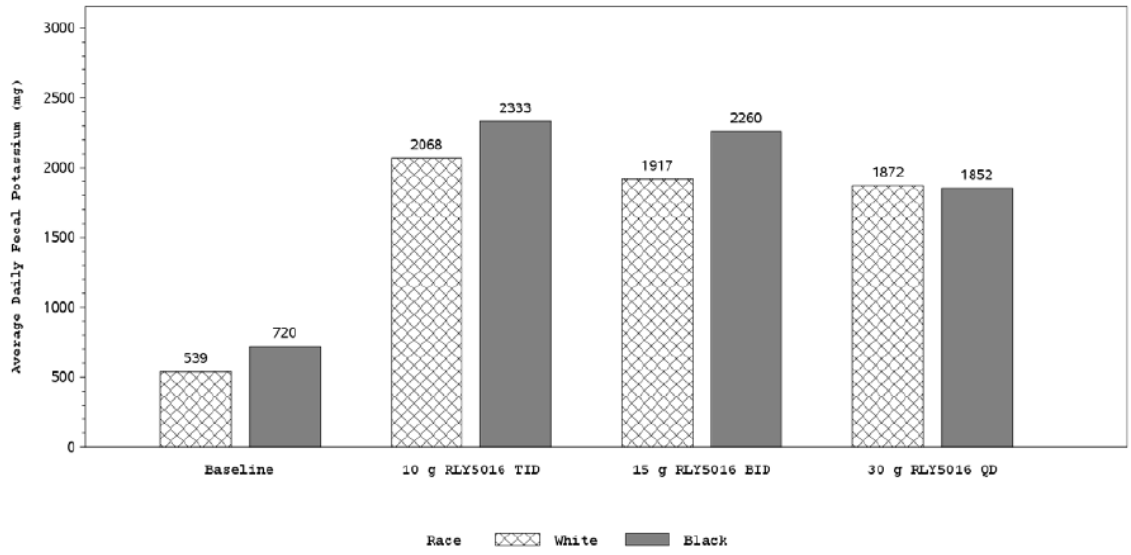
SD = standard deviation; TID = three times daily

[b] Five black subjects (15%, 5/33) were enrolled and treated in Study RLY5016-101: Subjects 1025 (33-year-old male), 1040 (32-year-old female), 1086 (50-year-old male), 1019 (27-year-old male), and 1046 (42-year-old male). All five of these subjects completed the study.

[c] Seven placebo subjects were included in the mean analysis.

Source: RLY5016-101 CSR Table 15.2.7 and Listing 15.4.6.6

RLY5016-102 試験では、25%（3/12 例）が黒人であった。図 2.7.2-4 に示すように、糞中カリウム排泄量の平均値は、黒人（n＝3）と白人（n＝9）で 3 種類のいずれの投与方法においても同程度であった。



BID = twice daily; QD = once daily; TID = three times daily
Source: RLY5016-102 CSR, Listing 16.2.2.1, Listing 16.2.4.4 and Listing 16.2.4.5

図 2.7.2-4. RLY5016-102 試験での投与方法及び人種別の平均 1 日糞中カリウム排泄量

RLY5016-201 試験では、血液透析患者 6 例を対象に、パチロマーカルシウム 5 g TID (1 日総投与量 15 g) を 7 日間投与した。本試験では、被験者のほとんどが黒人 (67%、4/6) であった。また、表 2.7.2-7 に示すように、糞中カリウム排泄量の上昇及び血清カリウム値の低下は、人種によらず、6 例全例で概ね同程度であった。

表 2.7.2-7.　RLY5016-201 試験での個々の被験者の平均 1 日糞中カリウム排泄量及び平均血清カリウム値

Subject Number	Study Period	Average Daily Fecal Potassium (mg)	Average Daily Serum Potassium (mEq/L)	Average Daily Serum Potassium (mEq/L) on Dialysis Days	Average Daily Serum Potassium (mEq/L) on Non-Dialysis Days
02-001[a]	Baseline (Days -5 to -31)	875.58	5.53	5.90	5.25
	Endpoint: Treatment (Days 3, 5, 8)	1049.49	5.31	5.73	5.00
	Change from Baseline to Endpoint	+173.91	-0.21	-0.17	-0.25
02-003[a]	Baseline (Days -5 to -31)	755.13	5.99	6.13	5.88
	Endpoint: Treatment (Days 3, 5, 8)	1439.22	5.04	5.43	4.75
	Change from Baseline to Endpoint	+684.10	-0.94	-0.70	-1.13
02-005[a]	Baseline (Days -5 to -31)	503.33	5.83	6.13	5.60
	Endpoint: Treatment (Days 3, 5, 8)	613.27	5.21	5.53	4.98
	Change from Baseline to Endpoint	+109.93	-0.61	-0.60	-0.62
02-010[a]	Baseline (Days -5 to -31)	676.07	5.83	6.07	5.65
	Endpoint: Treatment (Days 3, 5, 8)	1415.27	6.00	6.50	5.63
	Change from Baseline to Endpoint	+739.20	0.17	0.43	-0.03
02-016[b]	Baseline (Days -5 to -31)	590.61	6.20	6.20	6.20
	Endpoint: Treatment (Days 3, 5, 8)	843.88	5.46	5.87	5.15
	Change from Baseline to Endpoint	+253.28	-0.74	-0.33	-1.05
03-008[b]	Baseline (Days -5 to -31)	295.06	5.34	5.83	4.98
	Endpoint: Treatment (Days 3, 5, 8)	491.18	5.30	5.20	5.38
	Change from Baseline to Endpoint	+196.12	-0.04	-0.63	0.40

TID = three times daily

Note: All subjects received RLY5016 Powder for Oral Suspension 5 g TID for 7 days.

[a] Subject was black

[b] Subject was white

Source: RLY5016-201 CSR Listing 16.2.4.2, Listing 16.2.4.3, Listing 16.2.4.4, and Listing 16.2.4.7

これらの臨床薬理試験の結果から、本剤投与による糞中カリウム排泄量増加には、黒人と白人との間に明らかな差が認められなかったことから、本剤投与に対する反応の人種差は予測されなかった。

2.7.2.3.3　薬物間相互作用

2.7.2.3.3.1　*In vitro* 結合試験

本剤は全身に吸収されないため、薬物間相互作用が生じる場合には、ポリマーが消化管内で経口投与された別の薬物と結合することによって相互作用薬物の吸収に変化が生じると考えられる（第 2.6.4.7 項参照）。[redacted]で米国食品医薬品局と合意した内容に従い、28 種類の経口剤と本剤との相互作用の可能性を評価するために、生物学的な環境を考慮した *in vitro* 試験システムを用いた。試験した化合物には、多くの薬剤クラスの代表

的な薬剤、並びにビタミン剤、ホルモン剤が含まれていた。これらの薬剤は本剤の対象患者集団で一般的に使用されているため選択された。この *in vitro* 試験では、異なる消化管の部位の状況を模して pH の範囲を調整した 3 種類の異なるマトリックスを用いて実施した。

被験薬の *in vitro* 結合データを表 2.7.2-8 に示す。試験は、本剤の申請臨床用量の最高用量と、被験薬の臨床用量の最低用量で実施した。これは、薬物間相互作用の最も極端な条件を表している。結合率が 30%未満 (被験薬回収率が 70%以上に相当) であれば、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。いずれかのマトリックスで結合率が 30%以上の薬物は、臨床的に意義のある相互作用の可能性がある。これらの薬剤のうち 12 種は、健康成人でさらに評価された。

表 2.7.2-8.　本剤との *in vitro* 薬物間相互作用

Test Drugs	Binding Results
Amlodipine	~45 – 95% in all three test matrices
Cinacalcet	
Ciprofloxacin	
Levothyroxine	
Quinidine	
Thiamine	
Trimethoprim	
Clopidogrel	~30 – 50% in one test matrix; < 30% in two test matrices
Furosemide	
Lithium	
Metformin	
Metoprolol	
Verapamil	
Warfarin	
Allopurinol	< 30% in all three test matrices
Amoxicillin	
Apixaban	
Aspirin	
Atorvastatin	
Cephalexin	
Digoxin	
Glipizide	
Lisinopril	
Phenytoin	
Riboflavin	
Rivaroxaban	
Spironolactone	
Valsartan	

CI = confidence interval
Source: Report No. RLY-TR-0130; binding results refer to 90% CIs of test drug recovery.

2.7.2.3.3.2　ヒト薬物間相互作用試験

RLY-TR-0130 試験で *in vitro* で結合（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 14 種類の薬物のうち 12 種類を選択し、ヒト薬物間相互作用試験を実施した（RLY5016-104 試験 ～RLY5016-115 試験、表 2.7.2-9 参照）。

表 2.7.2-9. ヒト薬物相互作用試験

Study Number	Test Drug	Enrolled, N[a]	Test Drug Dose (Dose Format)	Pharmacokinetic Sampling Time[b] (Sampling Times [Hours])	Washout Period Between Treatment Sequence (Days)[b]
RLY5016-104	**Amlodipine**	15	10 mg (1 × 10 mg tablet)	**144 hours** (0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 24, 48, 72, 96, 120, 144)	14
RLY5016-105	**Metoprolol**	27	100 mg (1 × 100 mg tablet)	**36 hours** (0, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36)	5
RLY5016-106	**Ciprofloxacin**	22	500 mg (1 × 500 mg tablet)	**24 hours** (0, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24)	3
RLY5016-107	**Lithium**	16	600 mg (1 × 600 mg capsule)	**96 hours** (0, 0.33, 0.67, 1, 1.33, 1.67, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96)	10
RLY5016-108	**Metformin**	18	1000 mg (1 × 1000 mg tablet)	**24 hours** (0, 0.5, 1, 1.75, 2.5, 3.25, 4, 4.75, 5.5, 6.25, 7, 8, 10, 12, 16, 20, 24)	4
RLY5016-109	**Trimethoprim**	18	200 mg (2 × 100 mg tablets)	**60 hours** (0. 0.17, 0.33, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 60)	4
RLY5016-110	**Clopidogrel**	51	75 mg (1 × 75 mg tablet)	**32 hours** (0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 32)	3
RLY5016-111	**Warfarin**	15	25 mg (2 × 10 mg + 1 × 5 mg tablets)	**168 hours** (0, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 168)	19
RLY5016-112	**Cinacalcet**	45	90 mg (1 × 90 mg tablet)	**144 hours** (0, 0.5, 1, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 16, 24, 48, 72, 96, 120, 144)	10
RLY5016-113	**Furosemide**	40	40 mg (1 × 40 mg tablet)	**12 hours** (0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12)	4
RLY5016-114	**Verapamil**	67	120 mg (1 × 120 tablet)	**36 hours** (0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 36)	5
RLY5016-115	**Levothyroxine**	36	600 mcg (2 × 300 mcg tablets)	**48 hours** (-0.5, -0.25, 0 [predose], 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48)	35

PK = pharmacokinetic

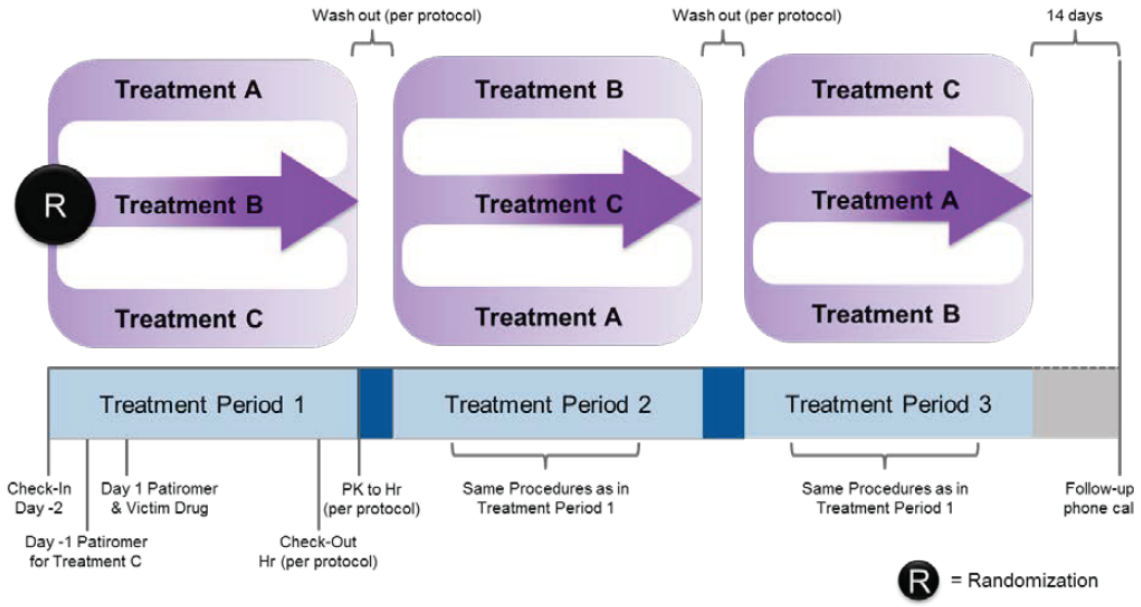
[a] The sample size of each study was determined based on power calculations that took into consideration the variability in the PK characteristics of the test drug.

[b] Based on test drug PK characteristics.

Source: Pharmacokinetic reports Studies RLY5016-104 through RLY5016-115 (Section 5.3.3.4)

試験されなかった 2 つの薬物は、チアミン (一般的に食事で摂取可能) とキニジン (めったに使用されない抗不整脈薬) であった。12 のヒト薬物相互作用試験はいずれも同様のデザインであった (図 2.7.2-5) 。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欧米での最大承認用量（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 又は 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した。



Hr = hour; PK = pharmacokinetic
Note: Subjects were screened within 28 days prior to Day -1 of the study. The enrolled subjects were healthy adults, non-smoking or smoking if no impact on PK measurements was expected (smoke <10 cigarettes per day).

図 2.7.2-5. ヒト薬物相互作用試験の試験デザイン

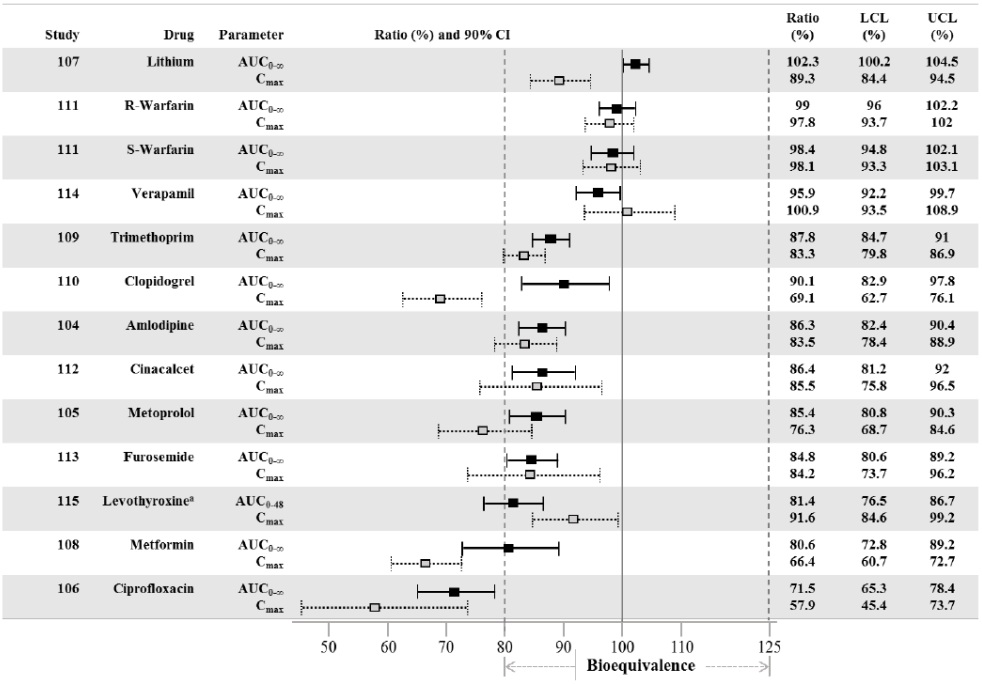
各試験の症例数は、既存データからの被験薬の薬物動態特性のばらつきを考慮した推定検出力に基づいて決定した。被験薬と本剤との相互作用があった場合に、相互作用を避けるために 3 時間間隔が十分であるかを確認するために、治療順序の 1 つ（Treatment C）に 3 時間間隔での投与順序を設けた。本剤及び被験薬は、レボチロキシン（RLY5016-115 試験）を除き、食事（朝食）とともに投与された。RLY5016-115 試験の 3 つの投与期間のいずれにおいても、レボチロキシンは米国の添付文書に従い朝食開始 40 分前の空腹時に投与された。したがって、Treatment B では朝食開始時に本剤が投与されたことから、当該試験における「併用投与」は 40 分間隔を表すこととされた。本剤と被験薬の用量は相互作用の可能性を最大限検出できるように設定した。被験薬の用量を最低用量とすることで、本剤との相互作用が生じた場合に、食物とともに投与したときの被験薬の薬物動態特性が測定可能な濃度で明らかになることが期待された。

各投与期間中、各被験薬の薬物動態に対する本剤の影響を確認するため、採血時期は各被験薬によって特異的なタイミングで複数回設定された（表 2.7.2-9）。また、各投与期の間に数日間の休薬期間（各被験薬に特有の期間）を設けた。各試験を通じて、臨床評価及び臨床検査を繰り返すことで安全性を確認した。

これらの試験には計 370 例の被験者が登録され、そのうち 365 例に本剤が 1 回以上投与された。

統計解析では、時間 0 から無限大まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）及び C_{max} の幾何平均の比の点推定値及び 90%信頼区間（CI）を算出した。RLY5016-115 試験（レボチロキシン）では、内因性産生のために甲状腺ホルモン値がゼロにならないため、レボチロキシンについては無限大への外挿が妥当でないため、投与後 48 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-48}）を用いた。無影響と判断する基準は、全身曝露比の 90%信頼区間が 80 ~ 125%の範囲内であった場合とした。

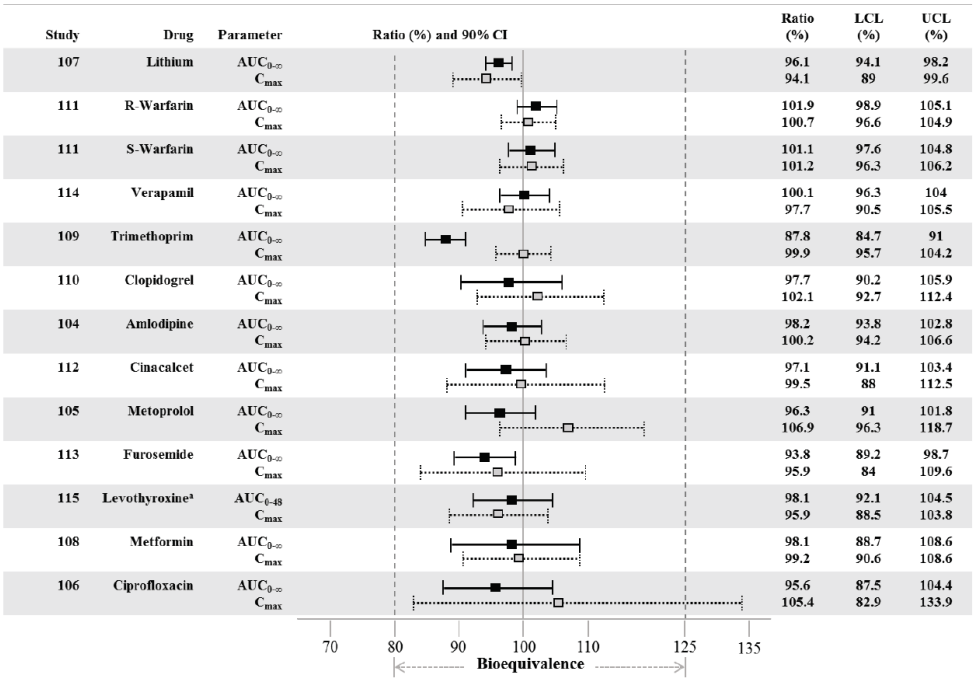
12 のヒト薬物相互作用試験の結果を以下に示す。図 2.7.2-6 は被験薬を本剤と併用した場合の結果を示しており、図 2.7.2-7 は被験薬を本剤の 3 時間前に投与した場合の結果を示している。



$AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-48} = area under the plasma concentration time curve from time 0 to 48-hour sampling; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; LCL = lower confidence interval limit; UCL = upper confidence interval limit

[a] Levothyroxine administered 40 minutes before the start of breakfast and RLY5016 Powder for Oral Suspension administration. Values adjusted for baseline thyroxine concentration; AUC_{0-48} shown because extrapolation to infinity is not valid for levothyroxine.

図 2.7.2-6. 本剤と被験薬を同時投与した際の薬物動態パラメータ（幾何平均比）



$AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-48} = area under the plasma concentration time curve from time 0 to 48-hour sampling; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; LCL = lower confidence interval limit; UCL = upper confidence interval limit.
[a] Values adjusted for baseline thyroxine concentration; AUC_{0-48} shown because extrapolation to infinity is not valid for levothyroxine.

図 2.7.2-7. 本剤と被験薬を 3 時間間隔で投与した際の薬物動態パラメータ（幾何平均比）

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、AUC の幾何平均値の変化は 20%未満であり、被験薬と本剤を同時に投与した場合に相互作用を示すエビデンスは認められなかった。9 剤のうち 5 剤（アムロジピン、シナカルセト、フロセミド、メトプロロール及びクロピドグレル）では、同時投与した場合の C_{max} 値は、被験薬を単独投与した場合と比較して低かった（90%信頼区間の下限が 80%未満）。しかしながら、これらの薬剤では、$AUC_{0-\infty}$の 90%信頼区間の下限が 80%以上であったことからも明らかなように、全身曝露には有意な影響を受けなかった。治療域が狭い薬剤であるリチウム及びワルファリンについては、$AUC_{0-\infty}$の 90%信頼区間が 90%を超えており、より厳密なレベルを満たした。

シプロフロキサシン（RLY5016-106 試験）は $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} ともに点推定値の変化は 20%を超えており、本剤との同時投与で相互作用の徴候が認められた。本剤の 3 時間前にシプロフロキサシンを投与すると、相互作用が回避された（図 2.7.2-7）。メトホルミン（RLY5016-108 試験）は、$AUC_{0-\infty}$の点推定値は 80.6%であったが、$AUC_{0-\infty}$の 90%信頼区間の下限値が 72.8%であったため、相互作用の徴候が認められた。同様に、レボチロキシン（RLY5016-115 試験）についても、AUC_{0-48} の 90%信頼区間の下限値は 80%未満（76.5%）であったが、AUC_{0-48} の点推定値は 81.4%であった。RLY5016-115 試験（Treatment B）では、本剤投与の 40 分前にレボチロキシンを投与したためレボチロキシンの投与量の大半が本剤投与前に胃から排出し、AUC 及び C_{max} への影響を最小限に抑えられた可能性がある。本剤投与の

3 時間前にメトホルミン又はレボチロキシンを投与すると、相互作用が回避された（ 図 2.7.2-7 参照 ）。

以上をまとめると、ヒト薬物相互作用試験の結果から、被験薬と本剤同時投与と被験薬単独投与の AUC の幾何平均比は、シプロフロキサシンを除くすべての被験薬で 80%以上であった。20%以下の AUC の減少は臨床的に重要ではなく、被験薬と本剤と間隔を空けて投与することは必要ではない。レボチロキシン、メトホルミンでは本剤と同時投与した際に AUC の幾何平均比の 90%信頼区間の下限が 80%を下回った。相互作用が認められた場合でも、臨床的に意味があるか否かにかかわらず、3 時間投与間隔を空けることは相互作用を妨げるのに十分な時間であった。本剤は、ヒト薬物相互作用試験で検討された即放性製剤のいずれよりも胃から出る速度が遅くないと予測されるため、本剤と他の薬剤との間隔は双方向的に支持される（ すなわち、本剤投与は他の薬剤の投与前又は投与後いずれでもよい ）。

なお、シプロフロキサシン及びレボチロキシンはカルシウムと相互作用を示すことが添付文書に記載されている。また、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されることが添付文書に記載されている。

結論

ヒトでの薬物間相互作用データから、臨床的に重要な結合相互作用の可能性は、*in vitro* での結合試験から予測されるよりもはるかに少ないことが実証されている。*in vitro* での結合評価では、*in vivo* の消化管環境と比較してアッセイ系の条件が異なるため、偽陽性な結果が導かれた可能性がある。試験された薬剤が多様であること、本剤の対象集団で服用されている薬剤を広く代表していること、本剤との相互作用が認められたのは低率であることを考慮すると、臨床現場で重要な相互作用が生じる可能性は低いと評価できる。相互作用が認められた場合でも本剤と 3 時間投与間隔を空けることで回避可能であることが示された。

2.7.2.3.4　薬力学的作用

健康成人を対象とした第 I 相試験（ RLY5016-101 試験及び RLY5016-102 試験 ）では、15 g/day、30 g/day 及び 60 g/day でパチロマーカルシウムを投与した群で糞便中カリウム排泄量の増加、30 g/day 及び 60 g/day を投与した群で尿中カリウム排泄量の減少が認められた。薬理、安全性、忍容性の結果は、1 日 3 回投与、1 日 2 回投与、1 日 1 回投与の投与群間で一貫しており、これらが本剤の適切な投与間隔であることを裏付けている。4 つの臨床薬理試験（RLY5016-101 試験、RLY5016-102 試験、RLY5016-201 試験及び RLY5016-103 試験 ）の間で、パチロマーカルシウム 60 g/day（ 50.4 g/day のパチロマーに相当 ）までの用量を検討し、パチロマーカルシウム 15 g/day（ 12.6 g/day のパチロマーに相当 ）以上の 1 日用量は、糞中カリウム排泄量の増加に有効であった。

2.7.2.3.5　その他の薬理学的特性

本剤は非吸収性の陽イオン吸着ポリマーである。目的の薬理学的特性である血清カリウムの低下とは別に、本剤は消化管に存在するマグネシウムなどの他の陽イオンと結合する可能性もある。血清カリウム、及び潜在的にマグネシウムの過度の低下は、主に筋肉又は心機能に影響を及ぼす一連の徴候及び症状を含む生理学的結果をもたらす可能性がある。心電図所見は、第 2.7.4.4.2 項に、カリウム、マグネシウム及びその他の電解質の変化は、第 2.7.4.3 項に記載した。

血清カリウムに対する本剤の主要薬理作用に関連した徴候及び症状を超えて、中枢神経系、肝臓、内分泌系、腎臓及び血行動態系などの他の臓器系に対して既知又は予想される薬理学的特性はない。

2.7.2.4　特別な試験

該当なし

2.7.2.5　付録

該当なし

目次

2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 5
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 23
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 26
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 101
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 102
2.7.3.6 付録 102

表

表 2.7.3.1-1. ZG-801 臨床試験の概略 6
表 2.7.3.1.4.1-1. ZG-801-01 試験用量調整手順 15
表 2.7.3.1.4.2-1. ZG-801-02 試験用量調整手順 19
表 2.7.3.3.1.1.1-1. 人口統計学的及び他の基準値の特性 (NDC) (FAS) ..28
表 2.7.3.3.1.1.1-2. 人口統計学的及び他の基準値の特性 (DC) (FAS) 32
表 2.7.3.3.1.1.2-1. 人口統計学的及び他の基準値の特性 (治療導入期) (FAS) 37
表 2.7.3.3.1.1.2-2. 人口統計学的及び他の基準値の特性 (二重盲検期) (FAS) 42
表 2.7.3.3.1.2.1-1. ZG-801-01 試験での治験中止 (NDC1) (全治験期間) 46
表 2.7.3.3.1.2.1-2. ZG-801-01 試験での治験中止 (NDC2) (全治験期間) 47
表 2.7.3.3.1.2.1-3. ZG-801-01 試験での治験中止 (DC) (全治験期間) ...48
表 2.7.3.3.1.2.2-1. ZG-801-02 試験での治験中止 (治療導入期) 49
表 2.7.3.3.1.2.2-2. ZG-801-02 試験での治験中止 (二重盲検期) 50
表 2.7.3.3.1.3.1-1. ZG-801-01 試験での累積投与量 (NDC1) (FAS) 51
表 2.7.3.3.1.3.1-2. ZG-801-01 試験での累積投与量 (NDC2) (FAS) 52
表 2.7.3.3.1.3.1-3. ZG-801-01 試験での累積投与量 (DC) (FAS) 52
表 2.7.3.3.1.3.2-1. ZG-801-02 試験での累積投与量 (FAS) 53
表 2.7.3.3.2.1-1. WW1 での WBL からの血清カリウム値変化量 (NDC1) (FAS) 55
表 2.7.3.3.2.1-2. 血清カリウム値の WBL からの変化 (WW5 までの各来院時及び最終来院時) (NDC1) (FAS) 57
表 2.7.3.3.2.1-3. 血清カリウム値の WBL からの変化 (WW5 までの各来院時及び最終来院時) (NDC2) (FAS) 58

表 2.7.3.3.2.1-4. 血清カリウム値の WBL からの変化（WW5 までの各来院時及び最終来院時）（DC）（FAS）.....59
表 2.7.3.3.2.1-5. 血清カリウム値の MBL からの変化量（月次来院期）（NDC1）（FAS）.....61
表 2.7.3.3.2.1-6. 血清カリウム値の MBL からの変化量（月次来院期）（NDC2）（FAS）.....62
表 2.7.3.3.2.1-7. 血清カリウム値の MBL からの変化量（月次来院期）（DC）（FAS）.....63
表 2.7.3.3.2.1-8. 各来院時点での血清カリウム値の正常化（血清カリウム値 3.8 mEq/L 以上 5.1 mEq/L 未満）例数及び正常化割合（NDC1）（FAS）.....65
表 2.7.3.3.2.1-9. 各来院時点での血清カリウム値の正常化（血清カリウム値 3.8 mEq/L 以上 5.1 mEq/L 未満）例数及び正常化割合（NDC2）（FAS）.....68
表 2.7.3.3.2.1-10. 各来院時点での血清カリウム値の正常化（血清カリウム値 3.8 mEq/L 以上 5.5 mEq/L 未満）例数及び正常化割合（DC）（FAS）.....70
表 2.7.3.3.2.1-11. 血清カリウム値の要約統計量（NDC1）（総治験期間）.....76
表 2.7.3.3.2.1-12. 血清カリウム値の要約統計量（NDC2）（総治験期間）.....78
表 2.7.3.3.2.1-13. 血清カリウム値の要約統計量（DC）（総治験期間）...80
表 2.7.3.3.2.1-14. RAASi の継続（FAS）.....82
表 2.7.3.3.2.2-1. MMRM により算出した二重盲検期 4 週時での二重盲検期ベースラインからの血清カリウム値変化量（FAS）.....84
表 2.7.3.3.2.2-2. MMRM により算出した二重盲検期各来院時での二重盲検期ベースラインからの血清カリウム値変化量（FAS）.....86
表 2.7.3.3.2.2-3. 二重盲検期の血清カリウム値の正常範囲内での維持（3.5 mEq/L 以上 5.1 mEq/L 未満）（FAS）.....88
表 2.7.3.3.2.2-4. 二重盲検期の血清カリウム値の正常範囲内での維持（3.5 mEq/L 以上 5.5 mEq/L 未満）（FAS）.....90
表 2.7.3.3.2.2-5. 二重盲検期中の RAASi 用量維持（FAS）.....91
表 2.7.3.3.2.2-6. 治療導入期の治療導入期ベースラインからの血清カリウム値変化量（FAS）.....93
表 2.7.3.3.2.2-7. 治療導入期の血清カリウム値の正常化（3.5 mEq/L 以上 5.1 mEq/L 未満）（FAS）.....94

表 2.7.3.3.2.2-8. 治療導入期の血清カリウム値の正常化 (3.5 mEq/L 以上 5.5 mEq/L 未満) (FAS)....95

図

図 2.7.3.1.2.1-1. ZG-801-01 試験スケジュール概略....12
図 2.7.3.1.2.2-1. ZG-801-02 試験スケジュール概略....13
図 2.7.3.3.2.1-1. 血清カリウム値の平均値のプロット (NDC) (週時来院期)....73
図 2.7.3.3.2.1-2. 血清カリウム値の平均値のプロット (DC) (週時来院期)....74
図 2.7.3.3.2.1-3. 血清カリウム値の平均値のプロット (総治験期間)....75
図 2.7.3.3.2.2-1. MMRM により算出した二重盲検期での血清カリウム値群間差推移 (FAS)....87
図 2.7.3.3.3.1-1. WBL から WW1 までの血清カリウム値変化量の forest plot....97
図 2.7.3.3.3.2-1. 二重盲検期 4 週時での二重盲検期ベースラインからの血清カリウム値変化量の forest plot (FAS)....99
図 2.7.3.3.3.2-2. 二重盲検期 4 週時での二重盲検期ベースラインからの血清カリウム値変化量の forest plot (FAS) (続き)....100

2.7.3 臨床的有効性

略語及び専門用語一覧

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語	省略していない表現
CSR	Clinical study report
DC	Dialysis cohort
EDC	electronic data capture system
FU	後観察期 1 週時
GCP	Good Clinical Practice
MBL	月次来院期ベースライン
MWx	月次来院期 x 週時
NDC	Non-Dialysis cohort
RAASi	renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor
WBL	週次来院期ベースライン
WWx	週次来院期 x 週時

2.7.3.1 背景及び概観

ビルタサ懸濁用散分包 8.4g (以下、本剤) の臨床的有効性は、以下のとおり、臨床開発プログラムを通じて、血清カリウム高値の正常化、さらには正常カリウム値の維持に有効であるとの十分なエビデンスが示された。

2.7.3.1.1 臨床開発プログラムの概略

国内での承認申請用の臨床データパッケージは、評価資料 2 試験及び参考資料 19 試験の計 21 試験で構成される。本剤の有効性評価に用いた試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示した。国内で実施した試験は第 II 相試験 (ZG-801-01 試験) と第 III 相試験 (ZG-801-02 試験) の計 2 試験であり、ZG-801-01 試験で本剤の日本人高カリウム血症患者での用量反応性、短期及び長期投与時の有効性の確認を、ZG-801-02 試験で有効性の検証を行った。

表 2.7.3.1-1.　ZG-801 臨床試験の概略

試験の種類 試験番号 (資料の取り扱い)	試験の目的	試験デザイン	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数 (投与例数)	被験者 (健康者·患者)	投与 期間
有効性/安全性 ZG-801-01 (評価資料)	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 透析患者に対する有効性、安全性の検討	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 及び 非盲検	被験薬 ZG-801 又はプラセボ (治験薬投与開始後 1 週時まで) 投与方法 開始用量：8.4 g/day 又は 16.8 g/day 用量調整： 週次来院期 8.4 g/day ~ 25.2 g/day、 月次来院期 0 g/day ~ 25.2 g/day 投与経路 1 日 1 回、水に懸濁して経口投与	プラセボ対照 二重盲検：152 例 (ZG-801：102 例、 プラセボ：50 例) 単群非盲検：32 例 (ZG-801 ： 32 例 [透析患者 : 22 例、 血清カリウム 6.0 mEq/L 以上 6.5 mEq/L 未満患者：10 例])	高カリウム血症患者、透析患者	最大 54 週間

表 2.7.3.1-1.　ZG-801 臨床試験の概略（続き）

試験の種類 試験番号 (資料の取り扱い)	試験の目的	試験デザイン	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数 （投与例数）	被験者 (健康者·患者)	投与 期間
有効性/安全性 ZG-801-02 (評価資料)	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	治療導入期： 実薬単群 非盲検	被験薬 ZG-801 投与方法 開始用量：8.4 g/day 用量調整：8.4 g/day ~ 25.2 g/day 投与経路 1 日 1 回、水に懸濁して経口投与	85 例 (ZG-801：85 例)	高カリウム血症患者	最大 5 週間
		二重盲検期： 無作為化治療中止 二重盲検 プラセボ対照	被験薬 ZG-801 又はプラセボ 投与方法 開始用量：二重盲検期移行時の用量 用量調整：なし 投与経路 1 日 1 回、水に懸濁して経口投与	67 例 (ZG-801：34 例、 プラセボ：33 例)		4 週間

表 2.7.3.1-1.　ZG-801 臨床試験の概略（続き）

試験の種類 試験番号 (資料の取り扱い)	試験の目的	試験デザイン	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数 （投与例数）	被験者 (健康者･患者)	投与 期間
臨床薬理 RLY5016-401 (参考資料)	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	無作為化 非盲検	被験薬 ZG-801 投与方法 開始用量：8.4 g/day 用量調整：8.4 g/day～25.2 g/day 投与経路 1 日 1 回、水に懸濁して経口投与 食後又は空腹時	113 例 (ZG-801：113 例)	高カリウム血症患者	4 週間

表 2.7.3.1-1.　ZG-801 臨床試験の概略（続き）

試験の種類 試験番号 (資料の取り扱い)	試験の目的	試験デザイン	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数 （投与例数）	被験者 (健康者·患者)	投与 期間
有効性/安全性 RLY5016-205 (参考資料)	開始用量の検討 有効性及び長期安全性の検討	無作為化 非盲検	被験薬 ZG-801 投与方法 開始用量：8.4 g/day、16.8 g/day、25.2 g/day 又は 33.6 g/day 用量調整：0 g/day ~ 50.4 g/day 投与経路 1 日 2 回、水に懸濁して経口投与	304 例 (ZG-801：304 例)	高カリウム血症患者、慢性腎臓病患者、2 型糖尿病患者、高血圧患者	52 週間

表 2.7.3.1-1.　ZG-801 臨床試験の概略（続き）

試験の種類 試験番号 (資料の取り扱い)	試験の目的	試験デザイン	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数 （投与例数）	被験者 (健康者･患者)	投与 期間
有効性/安全性 RLY5016-301 (参考資料)	有効性の検証	Part A： 単盲検	被験薬 ZG-801 投与方法 開始用量：8.4 g/day 又は 16.8 g/day 用量調整：0 g/day ~ 50.4 g/day 投与経路 1 日 2 回、水に懸濁して経口投与	243 例 (ZG-801：243 例)	高カリウム血症患者、慢性腎臓病患者	4 週間
		Part B： 無作為化治療中止 単盲検 プラセボ対照	被験薬 ZG-801 又はプラセボ 投与方法 開始用量： Part A の 4 週時に処方されていた用量 用量調整：0 g/day ~ 50.4 g/day 投与経路 1 日 2 回、水に懸濁して経口投与	107 例 (ZG-801：55 例、 プラセボ：52 例)		8 週間

2.7.3.1.2　試験デザイン

以下に、有効性評価に用いた 2 試験の試験デザインを記述した。

2.7.3.1.2.1　ZG-801-01 試験

ZG-801-01 試験は、日本人高カリウム血症患者 184 例を対象とした多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験であり、非透析コホート（NDC）及び透析コホート（DC）の 2 コホートから構成されていた。NDC は、週次来院期ベースライン（WBL）の血清カリウム値が 5.1 mEq/L 以上 6.0 mEq/L 未満の被験者を NDC1、6.0 mEq/L 以上 6.5 mEq/L 未満の被験者を NDC2 と分けて定義した。試験デザインを図 2.7.3.1.2.1-1 に示した。

本試験の目的は、日本人高カリウム血症患者での ZG-801 開始用量別の有効性を検討すること、ZG-801 を長期投与（53 週間）した際の安全性を評価することであった。

治験期間は、週次来院期 5 週間、月次来院期 48 週間及び後観察期 1 週間から構成された。週次来院期では、NDC1 の被験者は実薬群又はプラセボ群のいずれかに割り付けた。NDC2 の被験者、及び DC の被験者は実薬群に割り付けた。週次来院期 1 週時（WW1）以降は、NDC1 のプラセボ群に割り付けられた被験者も実薬投与に切り替えた。被験者は各来院時の血清カリウム値に応じて、用量調整手順に従い、週次来院期は 8.4 g/日 ～25.2 g/日の範囲、月次来院期は 0 g/日 ～25.2 g/日の範囲で ZG-801 を用量調整した。投与開始後、週次来院期は 5 週間毎週、月次来院期（MW）は 48 週間 4 週ごと、後観察期は 1 週間で被験者を来院させ、安全性及び有効性を確認した。

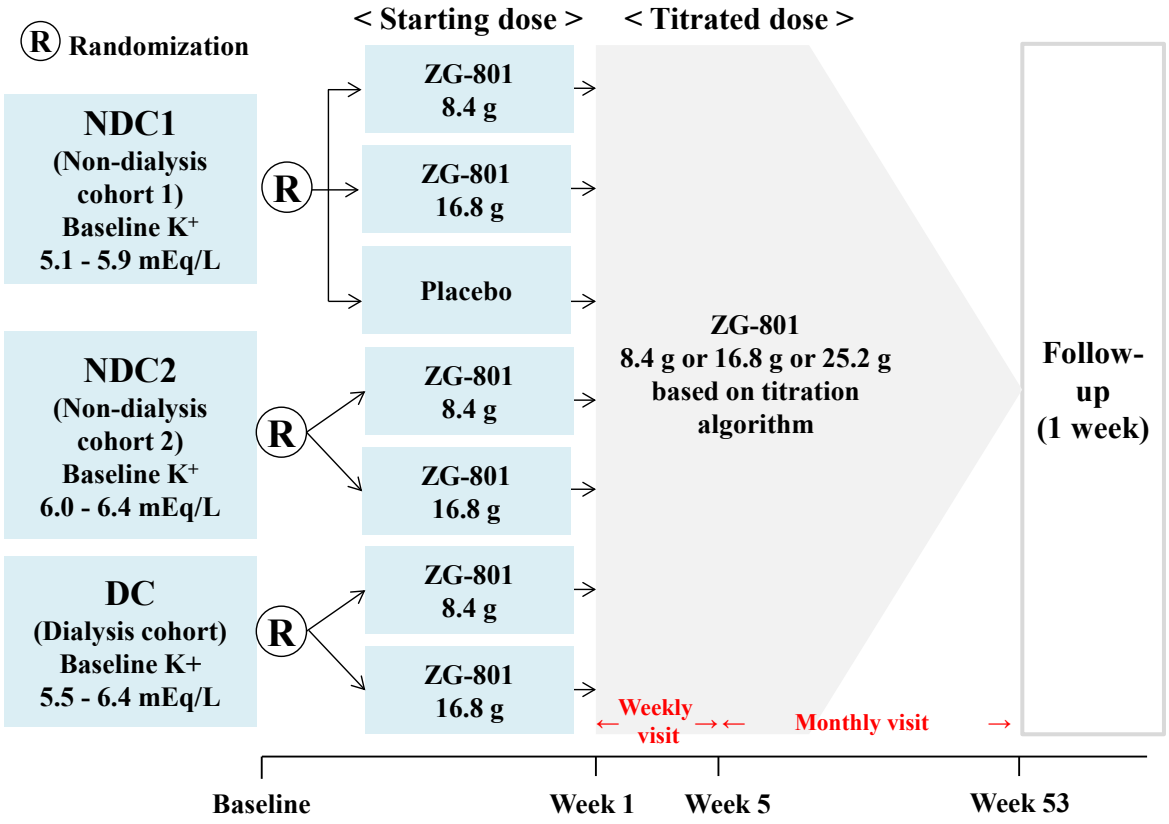


図 2.7.3.1.2.1-1. ZG-801-01 試験スケジュール概略

2.7.3.1.2.2 ZG-801-02 試験

ZG-801-02 試験は、日本人高カリウム血症患者 85 例を対象とした多施設共同無作為化治療中止試験であり、実薬単群非盲検期間である治療導入期と、無作為化プラセボ対照並行群間二重盲検期間である二重盲検期から構成された。試験デザインを図 2.7.3.1.2.2-1 に示した。

本試験の目的は、ZG-801 単群投与期間で血清カリウム値が正常化した日本人高カリウム血症患者を対象に ZG-801 又はプラセボを無作為に割り付け、4 週後の血清カリウム値の変化量を比較し ZG-801 のプラセボに対する優越性を検証することであった。

治験期間は、治療導入期 4 週間、二重盲検期 4 週間から構成された。治療導入期 4 週時に二重盲検期への移行基準を満たさなかった場合、治療導入期は 5 週間となり、治験期間は最大 9 週間となった。治療導入期では全被験者に 8.4 g/日で投与を開始し、1 週時以降は各来院時の血清カリウム値に応じて、用量調整手順に従い、8.4 g/日 ～25.2 g/日で ZG-801 の用量を調整した。治療導入期 4 週又は 5 週時に二重盲検期移行基準を満たした被験者を、実薬群又はプラセボ群のいずれかに割り付けた。投与開始後、最大 9 週間の治験期間で毎週被験者を来院させ、安全性及び有効性を確認した。

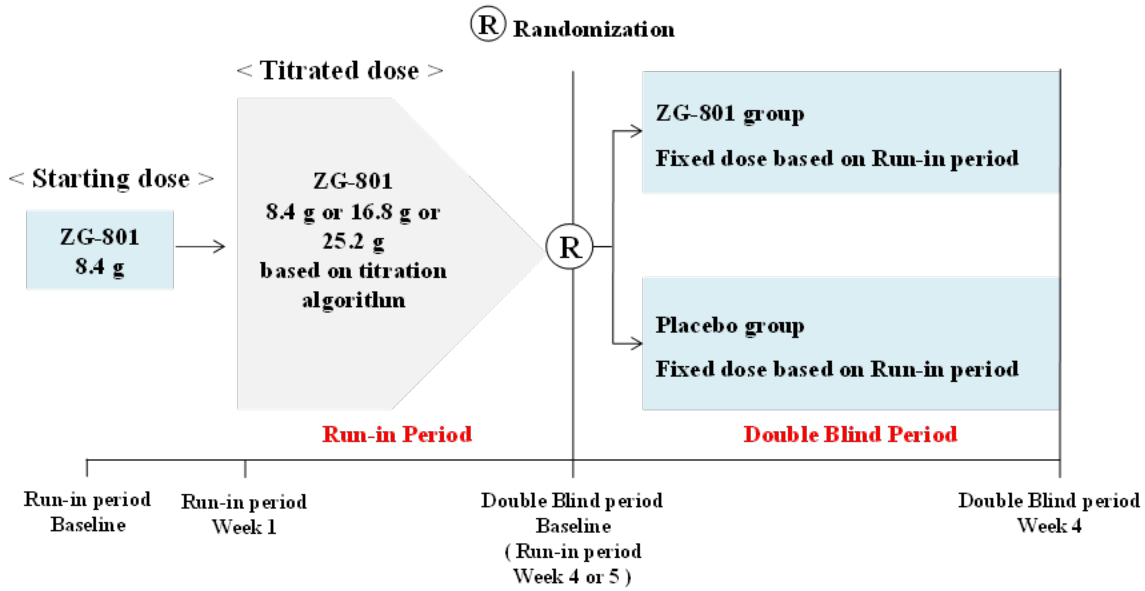


図 2.7.3.1.2.2-1. ZG-801-02 試験スケジュール概略

2.7.3.1.3 対象患者

各試験の対象集団の詳細は、各 CSR（第 5.3.5.1.1 項、第 5.3.5.1.2 項参照）に記載する。

2.7.3.1.3.1 ZG-801-01 試験

本試験の対象患者は、NDC では週次来院期ベースラインの血清カリウム値（院内測定）が 5.1 mEq/L 以上 6.5 mEq/L 未満である 20 歳以上 80 歳以下の患者、DC では週次来院期ベースラインの血清カリウム値（院内測定）が 5.5 mEq/L 以上 6.5 mEq/L 未満である 20 歳以上 80 歳以下の患者であった。

2.7.3.1.3.2 ZG-801-02 試験

本試験の対象患者は、治療導入期ベースラインの血清カリウム値（院内測定）が 5.5 mEq/L 以上 6.5 mEq/L 未満である 20 歳以上 80 歳以下の患者であった。

2.7.3.1.4 用法・用量

2.7.3.1.4.1 ZG-801-01 試験

2.7.3.1.4.1.1 開始用量

下記を開始用量とし、週次来院期 1 週時までは用量調整は行わないこととした。

2.7.3.1.4.1.1.1　非透析コホート　週次来院期ベースラインの血清カリウム値が 5.1 mEq/L 以上 6.0 mEq/L 未満

- ZG-801 8.4 g/日 : ZG-801 8.4 g パック 1 包
- ZG-801 16.8 g/日 : ZG-801 8.4 g パック 2 包
- ZG-801 8.4 g/日プラセボ : ZG-801 プラセボパック 1 包
- ZG-801 16.8 g/日プラセボ : ZG-801 プラセボパック 2 包

2.7.3.1.4.1.1.2　非透析コホート　週次来院期ベースラインの血清カリウム値が 6.0 mEq/L 以上 6.5 mEq/L 未満

- ZG-801 8.4 g/日 : ZG-801 8.4 g パック 1 包
- ZG-801 16.8 g/日 : ZG-801 8.4 g パック 2 包

2.7.3.1.4.1.1.3　透析コホート

- ZG-801 8.4 g/日 : ZG-801 8.4 g パック 1 包
- ZG-801 16.8 g/日 : ZG-801 8.4 g パック 2 包

2.7.3.1.4.1.2　用量の調整

週次来院期 1 週時以降の用量は、各来院時の血清カリウム値に応じて調整した。詳細は、以下のとおりであった。

原則として、治験責任医師又は治験分担医師は、来院時の血清カリウム値（院内測定）に基づき用量調整手順に従った治験薬の用量調整を行った。ただし、有害事象の発生に伴う安全性上の観点から、用量調整手順に従った用量を変更することが医学的により適切と治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合に限り、医師判断での用量の変更を可能とした。なお、医師判断にて用量変更する場合は、投与中の用量からの増減量は 8.4 g/日とした。また、医師判断で用量調整する場合であっても、週次来院期中は 0 g に調整することは不可とした。

ZG-801の用量調整幅は8.4 g/日～25.2 g/日とした。ただし、月次来院時は0 g/日までの減量を可能とした。具体的な用量調整方法は、以下の用量調整手順に従った（表 2.7.3.1.4.1-1）。

表 2.7.3.1.4.1-1.　ZG-801-01 試験用量調整手順

用量調整手順：週次来院期（WW1, WW2, WW3, WW4, WW5時）

血清カリウム値 (mEq/L)：	3.8未満	3.8 以上5.1未満	5.1以上6.0未満	6.0以上6.5未満	6.5以上
治験薬	8.4 g/日　減量し、安全性追加来院[a]を設定する。 既に8.4 g/日を服用しており減量不可の場合は、同日に血清カリウム検査を再度実施する。 再測定結果が3.8未満であった場合は、「治験薬投与中止時」に該当する。3.8以上であり、再測定結果の方が妥当と医学的に判断される場合は、再測定値に対応する用量調整指示に従い、治験継続する。 治験薬投与中止時に該当する場合、同日に治験薬の投与を中止し、治験薬投与中止時に必要な検査・調査を実施する。併せて、後観察期来院を設定する。	用量変更なし。 次週来院を設定する。 （WW5の場合は、 次月来院を設定する。）	8.4 g/日　増量し、 次週来院を設定する。 （WW5の場合は、 次月来院を設定する。） ただし、前回来院時から血清カリウム値が0.5mEq/L以上減少している場合は増量しない。 既に25.2 g/日を服用しており増量不可の場合は、同日に血清カリウム検査を再度実施する。 再測定結果が5.1以上であった場合は、「治験薬投与中止時」に該当する[b]。5.1未満であり、再測定結果の方が妥当と医学的に判断される場合は、再測定値に対応する用量調整指示に従い、治験継続する。 治験薬投与中止時に該当する場合、同日に治験薬の投与を中止し、治験薬投与中止時に必要な検査・調査を実施する。併せて、後観察期来院を設定する。	8.4 g/日　増量し、安全性追加来院[a]を設定する。 既に25.2 g/日を服用しており増量不可の場合は、同日に血清カリウム検査を再度実施する。 再測定結果が6.0以上であった場合は、「治験薬投与中止時」に該当する[c]。6.0未満であり、再測定結果の方が妥当と医学的に判断される場合は、再測定値に対応する用量調整指示に従い、治験継続する[d]。 治験薬投与中止時に該当する場合、同日に治験薬の投与を中止し、治験薬投与中止時に必要な検査・調査を実施する。併せて、後観察期来院を設定する。	同日に血清カリウム検査を再度実施する。 再測定結果が6.5以上であった場合は、「治験薬投与中止時」に該当する。6.5未満であり、再測定結果の方が妥当と医学的に判断される場合は、再測定値に対応する用量調整指示に従い、治験継続する[d]。 治験薬投与中止時に該当する場合、同日に治験薬の投与を中止し、治験薬投与中止時に必要な検査・調査を実施する。併せて、後観察期来院を設定する。

[a]　7日以内に安全性追加来院を必ず設定する。安全性上の観点で速やかに来院させる必要がなければ、次週の規定来院が安全性追加来院を兼ねることとしてもよい。
[b]　治験薬投与を継続することが、その被験者にとって臨床的に意味のあることだと医師が判断する場合は、治験薬の投与を継続してもよい。
[c]　一過性の原因（高カリウム食の摂取等）による高カリウム血症が疑われる場合は、適切な検査・調査（心電図等）により治験責任医師等が高カリウム血症に対して緊急の治療介入を要さないと判断できる状況に限り、治験責任医師等はその被験者の試験を継続できる。
ただし試験を継続しても、次の来院時の血清カリウム値が6.0 mEq/L以上を示した場合はその時点で試験中止とする。
[d]　ただし、血清カリウム検査の再々測定は許容しない。再測定以外の指示に従うこと。

表 2.7.3.1.4.1-1.　ZG-801-01 試験用量調整手順（続き）

用量調整手順：月次来院期（MW4からMW48まで）

血清カリウム値 (mEq/L)：	3.8未満	3.8 以上5.1未満	5.1以上6.0未満	6.0以上6.5未満	6.5以上
ZG-801	8.4 g/日　減量し、安全性追加来院[a]を設定する。 既に0 g/日であり減量不可の場合は、同日に血清カリウム検査を再度実施する。 再測定結果が3.8未満であった場合は、「治験薬投与中止時」に該当する。3.8以上であり、再測定結果の方が妥当と医学的に判断される場合は、再測定値に対応する用量調整指示に従い、治験継続する。 治験薬投与中止時に該当する場合、同日に治験薬の投与を中止し、治験薬投与中止時に必要な検査・調査を実施する。併せて、後観察期来院を設定する。	用量変更なし[b]。 次月来院を設定する。 血清カリウム値が3.8 mEq/L以上4.5未満の被験者では、医師判断で8.4 g/日　減量してもよい[c]	8.4 g/日　増量し、次月来院を設定する。 既に25.2 g/日を服用しており増量不可の場合は、同日に血清カリウム検査を再度実施する。 再測定結果が5.1以上であった場合は、「治験薬投与中止時」に該当する[d]。5.1未満であり、再測定結果の方が妥当と医学的に判断される場合は、再測定値に対応する用量調整指示に従い、治験継続する。 治験薬投与中止時に該当する場合、同日に治験薬の投与を中止し、治験薬投与中止時に必要な検査・調査を実施する。併せて、後観察期来院を設定する。	8.4 g/日　増量し、安全性追加来院[a]を設定する。 既に25.2 g/日を服用しており増量不可の場合は、同日に血清カリウム検査を再度実施する。 再測定結果が6.0以上であった場合は、「治験薬投与中止時」に該当する[e]。6.0未満であり、再測定結果の方が妥当と医学的に判断される場合は、再測定値に対応する用量調整指示に従い、治験継続する[f]。 治験薬投与中止時に該当する場合、同日に治験薬の投与を中止し、治験薬投与中止時に必要な検査・調査を実施する。併せて、後観察期来院を設定する。	同日に血清カリウム検査を再度実施する。 再測定結果が6.5以上であった場合は、「治験薬投与中止時」に該当する。6.5未満であり、再測定結果の方が妥当と医学的に判断される場合は、再測定値に対応する用量調整指示に従い、治験継続する[f]。 治験薬投与中止時に該当する場合、同日に治験薬の投与を中止し、治験薬投与中止時に必要な検査・調査を実施する。併せて、後観察期来院を設定する。

[a]　7日以内に安全性追加来院を必ず設定する。
[b]　月次の規定来院日で、1日用量を0g/日とする指示が2回連続した場合、「治験薬投与中止時」に該当する。
[c]　医師判断により、1日投与量を0g/日まで下げることは不可とする。
[d]　治験薬投与を継続することが、その被験者にとって臨床的に意味のあることだと医師が判断する場合は、治験薬の投与を継続してもよい。
[e]　一過性の原因（高カリウム食の摂取等）による高カリウム血症が疑われる場合は、適切な検査・調査（心電図等）により治験責任医師等が高カリウム血症に対して緊急の治療介入を要さないと判断できる状況に限り、治験責任医師等はその被験者の試験を継続できる。
ただし試験を継続しても、次の来院時の血清カリウム値が6.0 mEq/L以上を示した場合はその時点で試験中止とする。
[f]　ただし、血清カリウム検査の再々測定は許容しない。再測定以外の指示に従うこと。

2.7.3.1.4.1.3　投与方法

各来院日に処方された治験薬は、処方日当日から1日1回、約80 mLの水に懸濁し、経口投与した。ただし、来院日当日の治験薬投与が他の併用経口薬剤の服薬から前後3時間以上あけることが難しい場合、又は、既に来院日当日に本治験薬を服薬済みの場合は、その旨をカルテ等に記録した上で、被験者には翌日から治験薬を服薬させた。

本治験薬の服薬時刻は問わないが、各被験者の経口併用薬剤の服薬時刻から前後3時間以上の間隔をあけて服薬するよう、本治験薬の服薬時間帯を予め設定し、治験期間中は可能な限り同時間帯で被験者に服薬させた。その際、可能であれば、朝の時間帯以外の時間帯を設定した。ただし、併用薬剤の変更等により、服薬時間帯を変更する必要が生じた場合は、新たに設定した服薬時間帯を被験者に再指導した。また、治験薬の服薬時間帯が規定来院日の来院予定時刻よりも早い被験者の場合、治験薬を服薬してから来院させた。

水分摂取制限を受けている被験者に限って、本剤の服薬が可能な範囲で、治験責任医師又は治験分担医師の判断により服薬時の水量の減量を指示することを可能とした。

2.7.3.1.4.2 ZG-801-02 試験

2.7.3.1.4.2.1　治療導入期

ZG-801 8.4 g/日を開始用量とし、治療導入期1週時までは用量調整は行わないこととした。治療導入期1週時から治療導入期3週時まで、各規定来院時の血清カリウム値 (院内測定) に応じて用量調整した。治療導入期4週時に二重盲検期移行基準に合致しなかった場合のみ、治療導入期4週時にも用量調整した。

治験責任医師等は、規定来院時の血清カリウム値 (院内測定) に基づき用量調整手順に従った治験薬の用量調整を行った。ただし、有害事象の発生に伴う安全性上の観点から、用量調整手順に従った用量を変更することが医学的に適切と、治験責任医師等が判断した場合に限り、規定来院時の医師判断での用量の変更は可能とした。なお、医師判断にて用量変更する場合は、投与中の用量からの増減量は8.4 g/日とした。また、医師判断で用量調整する場合であっても、0 g/日に調整することは不可とした。

2.7.3.1.4.2.2　二重盲検期

二重盲検期の用量は、二重盲検期移行時に当該被験者が服薬していた用量とし、二重盲検期中に変更しないこととした。二重盲検期1週時、二重盲検期2週時及び二重盲検期3週時に、血清カリウム値 (院内測定) が6.0 mEq/L以上又は3.5 mEq/L未満となった場合、その時点で治験薬投与中止とした。なお、上述の基準に該当しない場合でも、被験者の状態を鑑み、血清カリウム高値等により治験薬投与中止が必要と治験責任医師等が判断した場合には、治験

薬投与中止とした。

2.7.3.1.4.2.3　用量の調整

ZG-801の用量調整幅は8.4 g/日 ～25.2 g/日とした。具体的な用量調整方法は、以下の用量調整手順に従った（ 表 2.7.3.1.4.2-1 ）。

2.7.3.1.4.2.4　投与方法

各来院日に処方された治験薬は、原則、来院日当日から1日1回服薬させた。
治験薬の服薬時刻に制限はないが、服薬時間帯をあらかじめ設定し、可能な限り同一時間帯で服薬させた。治験薬の服薬時間帯は、規定来院時に用量変更がなされた場合においても当日中に変更された用量の治験薬を服薬できるように、治験の来院時刻以降で設定することが望ましい。なお、治験薬の服薬時間帯が規定来院日の来院予定時刻よりも早い被験者の場合、治験薬を服薬してから来院させ、各来院日に処方された治験薬は来院日翌日から服薬させた。

被験者がニューキノロン系抗菌薬、甲状腺ホルモン製剤又はビグアナイド系糖尿病薬を服薬している場合には、それら3剤と服薬間隔を3時間以上空けることが可能な時間を、治験薬の服薬時間帯として設定した。また、ZG-801との薬物相互作用が確認されているのは上述の3剤のみであるが、ZG-801が吸着剤であることから、腸管内で他の経口剤を吸着して、他剤の効果を減弱させる可能性は否定できない。そのため、上述の3剤以外の経口剤についても、必要に応じて治験薬と服薬時間をずらすよう指導した。血中濃度管理に特に留意を要するなど、慎重に投与する必要がある薬剤を服薬中の被験者に対しては、可能な限り治験薬との服薬時間をずらすこととした。併用薬剤の変更等により、服薬時間帯を変更する必要が生じた場合は、新たに設定した服薬時間帯を被験者に再指導した。

治験薬を服薬する際は、1日1回、以下の量の水に懸濁した。なお、懸濁には原則、水を用いるが、リンゴジュース又はクランベリージュースを用いることも可とした。水分摂取制限を受けている被験者に限っては、治験薬の服薬が可能な範囲で、治験責任医師等の判断により服薬時の水量の減量を指示することを可能とした。

1) 1日用量8.4 gの場合 ： 約40 mL
2) 1日用量16.8 g及び25.2 gの場合 ： 約80 mL

表 2.7.3.1.4.2-1.　ZG-801-02 試験用量調整手順

用量調整手順

現投与量	血清カリウム値 (mEq/L) (院内測定)	用量指示
8.4 g/日	< 3.5	治験薬投与中止
	3.5 - 5.0	用量変更なし
	5.1 - 6.4	8.4 g/日　増量 *前回来院時から血清カリウム値が0.5 mEq/L以上低下している場合は増量しない。
	≥ 6.5	治験薬投与中止
16.8 g/日	< 3.8	8.4 g/日　減量
	3.8 - 5.0	用量変更なし
	5.1 - 6.4	8.4 g/日　増量 *前回来院時から血清カリウム値が0.5 mEq/L以上低下している場合は増量しない。
	≥ 6.5	治験薬投与中止
25.2 g/日	< 3.8	8.4 g/日　減量
	3.8 - 5.9	用量変更なし
	≥ 6.0	治験薬投与中止

2.7.3.1.5　有効性評価項目

2.7.3.1.5.1　ZG-801-01 試験

本試験では、週次来院期1週時の血清カリウム変化量を主要評価項目として設定した。その他の主な有効性評価項目は以下のとおりであった。

- 血清カリウム値変化量
- 非透析患者の血清カリウム値正常化 (血清カリウム値 3.8 mEq/L 以上 5.1 mEq/L 未満を正常化と定義した)
- 透析患者の血清カリウム値正常化 (血清カリウム値 3.8 mEq/L 以上 5.5 mEq/L 未満を正常化と定義した)
- 血清カリウム値正常化までの期間
- RAASi 投与継続

[正常範囲の設定理由]

非透析患者については、健康成人の血清カリウム濃度は一般的に 3.8 ~ 5.0 mEq/L の範囲内に制御されていることから 3.8 mEq/L 以上 5.1 mEq/L 未満を正常範囲と設定した。透析患者については、高カリウム血症治療薬での治療介入すべき閾値は非透析患者に比べて高いと考えられていること、高カリウム血症 (血清カリウム値≧5.5 mEq/L) が総死亡と心血管疾患発症の複合エンドポイントにおいて有意な危険因子であったと報告されていること、CKD ステージ 3~4 患者の患者レジストリを用いた検討では血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上では、4.0 mEq/L 以上 4.9 mEq/L 以下と比較して死亡ハザード比は 1.65 倍であったことから、正常範囲の上限を、非透析コホートよりも高い 5.5 mEq/L 以上に設定した。

2.7.3.1.5.2　ZG-801-02 試験

本試験では、二重盲検期ベースラインから二重盲検期4週時の血清カリウム値変化量を主要評価項目として設定した。その他の有効性評価項目は以下のとおりであった。

- 治療導入期の血清カリウム値変化量
- 治療導入期の血清カリウム値の正常化 (血清カリウム値 3.5 mEq/L 以上 5.1 mEq/L 未満を正常化と定義した)
- 治療導入期の血清カリウム値が最初に正常に達するまでの期間
- 二重盲検期の血清カリウム値変化量
- 二重盲検期の血清カリウム値 3.5 mEq/L 以上 5.1 mEq/L 未満、3.5 mEq/L 以上 5.5 mEq/L 未満の維持

- 二重盲検期の血清カリウム値 5.1 mEq/L 未満あるいは 5.5 mEq/L 未満の維持期間
- 二重盲検期の RAASi 用量維持

2.7.3.1.6　解析対象集団及び統計解析方法

2.7.3.1.6.1　ZG-801-01 試験

1) 解析対象集団

本試験では、解析対象集団を以下のとおり定義した。

full analysis set (FAS)

割付完了例から、以下に示す症例を除外した集団とした。

- GCP 不遵守例
- 未投与例
- 治験薬投与後の有効性評価項目が全く無い症例

なお、適切な同意取得がなされていない症例、又は治験契約が締結されず治験が実施された症例を GCP 不遵守例とした。

per protocol set (PPS)

NDC でベースライン血清カリウム値が 6.0 mEq/L 未満の症例に関してのみ定義される、FAS から以下に示す症例を除外した集団とした。

- 選択基準のいずれかに合致していないことが割付後に判明した症例
- 除外基準のいずれかに抵触していることが割付後に判明した症例
- 週次来院期 1 週時までに併用禁止薬剤を使用した症例
- 週次来院期 1 週時までの治験薬の服薬割合が 75%未満の症例

2) 統計解析方法

週次来院期1週時の血清カリウム変化について、要約統計量を示した。また、各開始用量群を説明変数、週次来院期ベースラインの血清カリウム値を共変量とする共分散分析により、調整済み平均値、調整済み平均値の95%信頼区間、調整済み平均値の群間差（ZG-801各群の血清カリウム変化- プラセボ群の血清カリウム変化 ）及び調整済み平均値の群間差の95%信頼区間を示した。また、ZG-801 8.4 g : ZG-801 16.8 g : プラセボ= 1:1: -2の対比に基づいて検定した。各実薬開始用量とプラセボ群の対比較も実施した。

2.7.3.1.6.2 ZG-801-02 試験

1) 解析対象集団

本試験では、解析対象集団を以下のとおり定義した。

治療導入期のfull analysis set (FAS)

治療導入期移行例から、以下に示す症例を除外した集団とした。

- GCP 不遵守例
- 治療導入期未投与例
- 治療導入期移行後の有効性評価項目が全く無い症例
- 治療導入期移行後に治療導入期の選択基準 1) 「治療導入期ベースラインの血清カリウム値 (院内測定) が 5.5 mEq/L 以上 6.5 mEq/L 未満の患者」に合致していないことが判明した症例
- 治療導入期移行後に治療導入期ベースラインの血清カリウム値 (中央測定) が 5.5 mEq/L 未満であることが判明した症例

二重盲検期のfull analysis set (FAS)

二重盲検期移行例から、以下に示す症例を除外した集団とした。

- GCP 不遵守例
- 二重盲検期未投与例
- 二重盲検期移行後の有効性評価項目が全く無い症例
- 二重盲検期移行後に二重盲検期移行基準 2) 「治療導入期 4 週時 (又は 5 週時) の血清カリウム値 (院内測定) が正常範囲 (3.5 mEq/L 以上、5.1 mEq/L 未満) 」に合致していないことが判明した症例
- 二重盲検期移行後に二重盲検期ベースラインの血清カリウム値 (中央測定) が 5.5 mEq/L 以上であることが判明した症例

per protocol set (PPS)

二重盲検期移行例に関してのみ定義される、二重盲検期のFASから以下に示す症例を除外した集団とした。

- 選択基準のいずれかに合致していないことが二重盲検期移行後に判明した症例
- 除外基準のいずれかに抵触していることが二重盲検期移行後に判明した症例
- 二重盲検期に併用禁止薬剤、併用禁止療法又は併用制限薬剤を使用した症例
- 二重盲検期の治験薬の服薬割合が 80%未満の症例

2) 統計解析方法

Mixed effect Models for Repeated Measures (MMRM) を用いた二重盲検期4週時点のベースラ

インからの血清カリウム変化量の群間差とその95%信頼区間を算出し、群間差の検定を実施した。MMRMのモデルは、カテゴリカル変数の固定効果として治療、時点及び治療と時点の交互作用、連続変数の固定効果としてベースライン値を含み、被験者内誤差には無構造分散共分散構造を用いた。制限付き最尤法により推定した。自由度の推定には、Kenward-Rogerの方法を用いた。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

有効性評価に用いた ZG-801-01 試験及び ZG-801-02 試験の 2 試験の成績を評価した。

2.7.3.2.1 ZG-801-01 試験

1) 人口統計学的及び他の基準値の特性

いずれのコホートでも、開始用量別で大きな特性の偏りはなかった。

全コホートで、女性より男性が、また非高齢者（65 歳未満）よりも高齢者（65 歳以上）が多く組み入れられた（男性 60.9%（112/184 例）、女性 39.1%（72/184 例）、65 歳以上 72.3%（133/184 例）、65 歳未満 27.7%（51/184 例））。この傾向は、本試験の主な対象患者である慢性腎臓病患者の疫学情報と類似しており、本試験特有に見られた偏りではなく、本試験の一般化可能性を損なうものではないと考えられた。

高カリウム血症の危険因子は慢性腎臓病、糖尿病、うっ血性心不全、高齢、RAASi の使用などが知られている。本試験で最も多かった併存疾患は慢性腎臓病 99.5%（183/184 例）であり、その他高カリウム血症の危険因子として知られる疾患の併存割合は、糖尿病 64.7%（119/184 例）、心不全 12.5%（23/184 例）、高血圧症 95.7%（176/184 例）であった。また、本試験参加時点で RAASi を併用していた被験者は、76.1%（140/184 例）であった。このことから、本試験には一般的に高カリウム血症の危険因子として知られる因子を持つ被験者が組み入れられており、一般化可能性を有する被験者集団であると考えられた。

2) 有効性の結果

本試験により、以下の結論が得られた。

(1) 本剤は、プラセボと比較して投与 1 週間で統計学的に有意な血清カリウム値低下作用を示した
(2) 16.8 g/日投与は 8.4 g/日投与と比較して投与 1 週間で統計学的に有意な血清カリウム値低下作用を示した
(3) 本剤は高カリウム血症の程度（緊急治療を要する場合は除く）及び原因疾患、透析の有無、年齢及び性別によらず、血清カリウム値低下作用を示した
(4) 本剤を用量調整手順に従って 4 週間投与した結果、ほとんどの被験者が正常化した

(5) 本剤は血清カリウム値に応じて 8.4 g/日 ～25.2 g/日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た

主要評価項目である NDC1 での 1 週時の血清カリウム値変化量の調整済み平均値は 、プラセボ群 -0.10 mEq/L に対して、8.4 g 群 -0.55 mEq/L、16.8 g 群 -0.77 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) 。また、ZG-801 16.8 g/日群は ZG-801 8.4 g/日群と比較して有意な血清カリウム値低下を示し (p = 0.009) 、用量反応性が確認された。また、背景因子による有効性への影響は認められなかったことから、性別、年齢、高カリウム血症の誘因 (腎障害、糖尿病、心不全、高血圧症、RAASi 及びその他の有無) 等背景因子によらず、本剤は有効であることが示唆された。

WW4 での WBL からの血清カリウム値変化量の平均値 (±標準偏差) は、NDC1 で ZG-801 8.4 g/日群が-0.87±0.55 mEq/L、ZG-801 16.8 g/日群が-0.96±0.53 mEq/L、NDC2 で ZG-801 8.4 g/日群が-1.12±0.38 mEq/L、ZG-801 16.8 g/日群が-1.50±0.67 mEq/L、DC で ZG-801 8.4 g/日群が- 1.14±0.52 mEq/L、ZG-801 16.8 g/日群が-1.66±0.56 mEq/L であった。

いずれのコホートでも、WW4 以降 MW48 まで一貫して、WBL からの血清カリウム値変化量はほぼ同程度で安定して推移していた。

ZG-801 投与開始から 1 週後の血清カリウム値の正常化割合 (95%信頼区間) は、NDC1 (3.8 mEq/L 以上 5.1mEq/L 未満) で ZG-801 8.4 g/日群が 70.6% (56.2, 82.5) 、ZG-801 16.8 g/日群が 84.3% (71.4, 93.0) 、NDC2 (3.8 mEq/L 以上 5.1mEq/L 未満) で ZG-801 8.4 g/日群が 20.0% (0.5, 71.6) 、ZG-801 16.8 g/日群が 60.0% (14.7, 94.7) であった。DC (3.8 mEq/L 以上 5.5mEq/L 未満) では、ZG-801 8.4 g/日群が 72.7% (39.0, 94.0) 、ZG-801 16.8 g/日群が 100.0% (69.2, 100.0) であった。

ZG-801 投与開始から 4 週後の血清カリウム値の正常化割合は、NDC1 (3.8 mEq/L 以上 5.1mEq/L 未満) で ZG-801 8.4 g/日群が 93.8% (82.8, 98.7) 、ZG-801 16.8 g/日群が 83.3% (69.8, 92.5) 、NDC2 (3.8 mEq/L 以上 5.1mEq/L 未満) で ZG-801 8.4 g/日群が 60.0% (14.7, 94.7) 、ZG-801 16.8 g/日群が 80.0% (28.4, 99.5) であった。DC (3.8 mEq/L 以上 5.5mEq/L 未満) では、ZG-801 8.4 g/日群が 90.0% (55.5, 99.8) 、ZG-801 16.8 g/日群が 100.0% (66.4, 100.0) であった。

MW48 での正常化割合は、NDC1 (3.8 mEq/L 以上 5.1mEq/L 未満) で ZG-801 8.4 g/日群が 83.8% (68.0, 93.8) 、ZG-801 16.8 g/日群が 86.5% (71.2, 95.5) 、NDC2 (3.8 mEq/L 以上 5.1mEq/L 未満) で ZG-801 8.4 g/日群が 66.7% (9.4, 99.2) 、ZG-801 16.8 g/日群が 100.0% (15.8, 100.0) であった。DC (3.8 mEq/L 以上 5.5mEq/L 未満) では、ZG-801 8.4 g/日群が 88.9% (51.8, 99.7) 、ZG-801 16.8 g/日群が 100.0% (47.8, 100.0) であった。

2.7.3.2.2　ZG-801-02 試験

1)　人口統計学的及び他の基準値の特性

治療導入期の FAS に採用された被験者集団では、男性が 69.9%を占め、平均年齢 (平均値±標準偏差) は 69.6±8.7 歳であった。また、治療導入期ベースライン時の血清カリウム値 (中央測定) (平均値±標準偏差) は、5.79±0.23 mEq/L であった。高カリウム血症の主なリスク因子として知られている CKD、高血圧症、糖尿病及び心不全を併存している被験者、及び RAASi を併用している被験者が一定数以上組み入れられた。

二重盲検期の FAS に採用された被験者集団で、人口統計学的及び他の基準値の特性に関する評価項目について、ZG-801 群及びプラセボ群で大きな差は認められなかった。

本治験では、女性より男性が、また若年よりも高齢 (65 歳以上) の被験者が多く組み入れられた。この結果は、本治験の主な対象である CKD 患者の疫学情報と類似していることから、本治験特有に認められた偏りではなく、本治験の一般化可能性を損ねるものではないと判断した。また、一般的に高カリウム血症のリスクと知られる因子を持つ被験者がそれぞれ一定以上組み入れられたこと、選択基準で高カリウム血症の原因疾患を限定していないことから、本治験に組み入れられた被験者集団は一般化可能性を有する集団であると考えられた。

2)　有効性の結果

主要評価項目である MMRM により算出した二重盲検期 4 週時での二重盲検期ベースラインから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、ZG-801 群で-0.02 (- 0.19, 0.15) mEq/L、及びプラセボ群で 0.78 (0.60, 0.96) mEq/L であった。群間差は-0.80 (- 1.05, -0.54) mEq/L であり、両群間で統計学的有意差が認められた ($p < 0.001$) 。この結果から、本剤投与を継続することで、本剤投与を中止しプラセボ投与に切り替えた場合と比較して、血清カリウム値の上昇を有意に抑制できることが検証された。

MMRM により算出した二重盲検期の各規定来院時での二重盲検期ベースラインからの血清カリウム値変化量の群間差は、二重盲検期 1 週時で-0.47 mEq/L、二重盲検期 2 週時で - 0.71 mEq/L、二重盲検期 3 週時で-0.81 mEq/L であり、いずれも両群間で統計学的有意差が認められた ($p < 0.001$) 。

血清カリウム値が 3.5 mEq/L 以上 5.1 mEq/L 未満を正常と定義した場合の血清カリウム値の正常割合は、二重盲検期の全ての規定来院時でプラセボ群と比較して、ZG-801 群で統計学的に有意に高かった。なお、二重盲検期を通じて血清カリウム値の正常が維持されていた割合も、ZG-801 群 (61.8%) がプラセボ群 (18.2%) と比較して、統計学的に有意に高かった ($p < 0.001$) 。

以上のとおり、本剤投与を継続することで、本剤投与を中止した場合と比較して、血清カリウム値を正常範囲内に維持できることが示唆された。また、二重盲検期 1 週時での血清カリウム値の変化量、及び血清カリウム値の正常割合にて、ZG-801 群及びプラセボ群間で有意差が認められたことから、本剤は可能な限り投与を中断せず、継続投与することが重要であることが示唆された。

二重盲検期中の RAASi 用量維持症例（二重盲検期を通じて、RAASi を減量又は中止しておらず、かつ血清カリウム値が 5.5 mEq/L 未満であった二重盲検期完遂例）の割合は、ZG-801 群及びプラセボ群でそれぞれ 84.6%及び 53.6%であった。群間差は 31.0%であり、両群間で統計学的有意差が認められた（$p = 0.019$）。

従って、本剤で血清カリウム値をコントロールすることにより、RAASi の継続投与が可能になることが示唆された。RAASi は副作用として高カリウム血症が知られており、高カリウム血症によりガイドライン推奨用量での投与、及び投与継続が困難になることが臨床上の課題であることから、CKD 及び慢性心不全を併存する高カリウム血症患者に対して本剤は臨床的に有益な薬剤となり得る。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

試験デザインが異なるため、評価資料に含まれる試験の併合解析は行わなかった。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 人口統計学的及び及び他の基準値の特性

2.7.3.3.1.1.1 ZG-801-01 試験

ZG-801-01 試験の対象患者の人口統計学的及び他の基準値の特性について、NDC の情報を表 2.7.3.3.1.1.1-1 に、DC の情報を表 2.7.3.3.1.1.1-2 に示した。なお、解析対象集団は FAS とした。

性別は、男性が NDC で 59.9%（97/162 例）、DC で 68.2%（15/22 例）であった。女性は NDC で 40.1%（65/162 例）、DC で 31.8%（7/22 例）であった。

平均年齢（平均値±標準偏差）は、NDC が 68.4±8.5 歳、DC が 64.5±9.4 歳であった。高齢者（65 歳以上）の割合は NDC が 74.1%（120/162 例）、DC が 59.1%（13/22 例）であり、全コホートで高齢者が多く組み入れられた。

ベースラインの血清カリウム値（中央測定）（平均値±標準偏差）は、NDC が 5.39±0.42 mEq/L、DC が 5.90±0.28 mEq/L であった。

なお、DC で、血液透析を受けていた被験者の割合は 54.5%（12/22 例）、血液透析濾過を受けていた被験者の割合は 45.5%（10/22 例）であり、腹膜透析を受けていた被験者は組み入れられなかった。

全体として、人口統計学的及び他の基準値の特性は投与群間でバランスが取れていた。なお、NDC1 と NDC2 の人口統計学的及び他の基準値の特性を比較した際にもコホート間で特筆すべき違いはなかった。NDC1 及び NDC2 の人口統計学的及び他の基準値の特性は第 5.3.5.1.1 項 Table 11.2-1 参照。

表 2.7.3.3.1.1.1-1.　人口統計学的及び他の基準値の特性 (NDC) (FAS)

Item		ZG-801 8.4 g	ZG-801 16.8 g	ZG-801	Placebo	Test
Number of subjects valid for analysis set		56 (%)	56 (%)	112 (%)	50 (%)	
Sex	Male	32 (57.1)	33 (58.9)	65 (58.0)	32 (64.0)	χ^2 = 0.550
	Female	24 (42.9)	23 (41.1)	47 (42.0)	18 (36.0)	p = 0.759
						(Chi-square test)
Age1	n	56	56	112	50	F = 0.831
	Mean	69.5	67.6	68.6	67.9	p = 0.437
	SD	7.5	8.8	8.2	9.1	(ANOVA)
	Min	51	39	39	43	
	Median	71.0	70.0	70.0	69.0	
	Max	80	79	80	80	
	Missing	0	0	0	0	
	20 to 29 years	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	H = 1.030
	30 to 39 years	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	p = 0.597
	40 to 49 years	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	3 (6.0)	(Kruskal-Wallis test)
	50 to 59 years	8 (14.3)	6 (10.7)	14 (12.5)	4 (8.0)	
	60 to 69 years	15 (26.8)	19 (33.9)	34 (30.4)	19 (38.0)	
	70 to 80 years	33 (58.9)	29 (51.8)	62 (55.4)	24 (48.0)	
Age2	< 65 years	13 (23.2)	17 (30.4)	30 (26.8)	12 (24.0)	H = 0.879
	>= 65 years	43 (76.8)	39 (69.6)	82 (73.2)	38 (76.0)	p = 0.644
						(Kruskal-Wallis test)
Height	n	56	56	112	50	F = 0.745
	Mean	159.57	161.07	160.32	161.47	p = 0.476
	SD	9.26	7.69	8.50	8.64	(ANOVA)
	Min	140.0	141.6	140.0	142.5	
	Median	160.80	161.90	161.15	163.15	
	Max	182.2	175.4	182.2	176.0	
	Missing	0	0	0	0	
	< 140 cm	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	H = 0.723
	140 cm to < 150 cm	9 (16.1)	6 (10.7)	15 (13.4)	6 (12.0)	p = 0.696
	150 cm to < 160 cm	17 (30.4)	18 (32.1)	35 (31.3)	15 (30.0)	(Kruskal-Wallis test)
	160 cm to < 170 cm	24 (42.9)	25 (44.6)	49 (43.8)	20 (40.0)	
	170 cm to < 180 cm	5 (8.9)	7 (12.5)	12 (10.7)	9 (18.0)	
	>= 180 cm	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	
Weight	n	56	56	112	50	F = 0.888
	Mean	62.59	63.55	63.07	65.29	p = 0.413
	SD	11.19	9.65	10.41	10.59	(ANOVA)
	Min	38.3	44.2	38.3	41.9	
	Median	64.25	64.15	64.25	64.75	
	Max	83.5	83.8	83.8	96.8	
	Missing	0	0	0	0	
	< 50 kg	13 (23.2)	2 (3.6)	15 (13.4)	3 (6.0)	H = 0.817
	50kg to < 60 kg	7 (12.5)	22 (39.3)	29 (25.9)	11 (22.0)	p = 0.664
	60kg to < 70 kg	20 (35.7)	16 (28.6)	36 (32.1)	23 (46.0)	(Kruskal-Wallis test)
	70kg to < 80 kg	13 (23.2)	13 (23.2)	26 (23.2)	10 (20.0)	
	>= 80 kg	3 (5.4)	3 (5.4)	6 (5.4)	3 (6.0)	

表 2.7.3.3.1.1.1-1.　人口統計学的及び他の基準値の特性 (NDC) (FAS)（続き）

Item		ZG-801 8.4 g	ZG-801 16.8 g	ZG-801	Placebo	Test
Number of subjects valid for analysis set		56 (%)	56 (%)	112 (%)	50 (%)	
BMI	n	56	56	112	50	F = 0.310
	Mean	24.49	24.54	24.52	24.98	p = 0.733
	SD	3.48	3.70	3.58	3.25	(ANOVA)
	Min	18.6	18.8	18.6	17.6	
	Median	24.30	24.05	24.20	24.85	
	Max	34.5	33.0	34.5	36.3	
	Missing	0	0	0	0	
	< 18.5 kg/m^2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	H = 0.422
	18.5 kg/m^2 to < 25.0 kg/m^2	31 (55.4)	35 (62.5)	66 (58.9)	25 (50.0)	p = 0.810
	25.0 kg/m^2 to < 30.0 kg/m^2	22 (39.3)	14 (25.0)	36 (32.1)	20 (40.0)	(Kruskal-Wallis test)
	>= 30.0 kg/m^2	3 (5.4)	7 (12.5)	10 (8.9)	4 (8.0)	
Baseline serum potassium (Central)	n	56	56	112	50	F = 0.490
	Mean	5.43	5.39	5.41	5.35	p = 0.613
	SD	0.41	0.44	0.43	0.40	(ANOVA)
	Min	4.6	4.6	4.6	4.5	
	Median	5.40	5.30	5.30	5.40	
	Max	6.4	6.8	6.8	6.3	
	Missing	0	0	0	0	
	< 5.1 mEq/L	10 (17.9)	11 (19.6)	21 (18.8)	11 (22.0)	H = 0.351
	5.1 mEq/L to < 5.5 mEq/L	21 (37.5)	24 (42.9)	45 (40.2)	17 (34.0)	p = 0.839
	5.5 mEq/L to < 6.0 mEq/L	19 (33.9)	15 (26.8)	34 (30.4)	19 (38.0)	(Kruskal-Wallis test)
	6.0 mEq/L to < 6.5 mEq/L	6 (10.7)	4 (7.1)	10 (8.9)	3 (6.0)	
	>= 6.5 mEq/L	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.8)	0 (0.0)	
Baseline serum potassium (Local)	n	56	56	112	50	F = 1.401
	Mean	5.46	5.40	5.43	5.36	p = 0.249
	SD	0.33	0.32	0.32	0.24	(ANOVA)
	Min	5.1	5.1	5.1	5.1	
	Median	5.35	5.20	5.30	5.30	
	Max	6.4	6.2	6.4	5.9	
	Missing	0	0	0	0	
	5.1 mEq/L to < 5.5 mEq/L	34 (60.7)	35 (62.5)	69 (61.6)	34 (68.0)	H = 1.266
	5.5 mEq/L to < 6.0 mEq/L	17 (30.4)	16 (28.6)	33 (29.5)	16 (32.0)	p = 0.530
	6.0 mEq/L to < 6.5 mEq/L	5 (8.9)	5 (8.9)	10 (8.9)	0 (0.0)	(Kruskal-Wallis test)
Presence of CKD	No	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	χ^2 = 1.905
	Yes	55 (98.2)	56 (100.0)	111 (99.1)	50 (100.0)	p = 0.385
						(Chi-square test)
CKD stage [*1]	stage 1	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (2.0)	H = 0.787
	stage 2	2 (3.6)	3 (5.4)	5 (4.5)	5 (10.0)	p = 0.674
	stage 3a	7 (12.7)	7 (12.5)	14 (12.6)	6 (12.0)	(Kruskal-Wallis test)
	stage 3b	16 (29.1)	14 (25.0)	30 (27.0)	6 (12.0)	
	stage 4	20 (36.4)	24 (42.9)	44 (39.6)	20 (40.0)	
	stage 5	10 (18.2)	7 (12.5)	17 (15.3)	12 (24.0)	

表 2.7.3.3.1.1.1-1.　人口統計学的及び他の基準値の特性 (NDC) (FAS) （続き）

Item		ZG-801 8.4 g	ZG-801 16.8 g	ZG-801	Placebo	Test
Number of subjects valid for analysis set		56 (%)	56 (%)	112 (%)	50 (%)	
Presence of Diabetes Mellitus	No	16 (28.6)	20 (35.7)	36 (32.1)	15 (30.0)	χ^2 = 0.736
	Yes	40 (71.4)	36 (64.3)	76 (67.9)	35 (70.0)	p = 0.692
						(Chi-square test)
Type of diabetes mellitus [*2]	Type I	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	χ^2 = 4.423
	Type II	40 (100.0)	36 (100.0)	76 (100.0)	33 (94.3)	p = 0.351
	Others	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	(Chi-square test)
Presence of Heart failure	No	47 (83.9)	49 (87.5)	96 (85.7)	44 (88.0)	χ^2 = 0.459
	Yes	9 (16.1)	7 (12.5)	16 (14.3)	6 (12.0)	p = 0.795
						(Chi-square test)
NYHA Class [*3]	class I	7 (77.8)	6 (85.7)	13 (81.3)	3 (50.0)	H = 2.171
	class II	2 (22.2)	1 (14.3)	3 (18.8)	3 (50.0)	p = 0.337
	class III	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	(Kruskal-Wallis test)
Presence of Hypertension	No	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)	4 (8.0)	χ^2 = 2.584
	Yes	55 (98.2)	54 (96.4)	109 (97.3)	46 (92.0)	p = 0.274
						(Chi-square test)
Presence of prior myocardial infarction	No	51 (91.1)	47 (83.9)	98 (87.5)	47 (94.0)	χ^2 = 3.076
	Yes	5 (8.9)	9 (16.1)	14 (12.5)	3 (6.0)	p = 0.214
						(Chi-square test)
Presence of RAASi	No	14 (25.0)	10 (17.9)	24 (21.4)	11 (22.0)	χ^2 = 0.851
	Yes	42 (75.0)	46 (82.1)	88 (78.6)	39 (78.0)	p = 0.653
						(Chi-square test)
Cause of hyperkalemia (Renal Disorder)	No	7 (12.5)	5 (8.9)	12 (10.7)	7 (14.0)	χ^2 = 0.706
	Yes	49 (87.5)	51 (91.1)	100 (89.3)	43 (86.0)	p = 0.702
						(Chi-square test)
Cause of hyperkalemia (Diabetes Mellitus)	No	42 (75.0)	43 (76.8)	85 (75.9)	36 (72.0)	χ^2 = 0.325
	Yes	14 (25.0)	13 (23.2)	27 (24.1)	14 (28.0)	p = 0.850
						(Chi-square test)
Cause of hyperkalemia (Heart failure)	No	56 (100.0)	55 (98.2)	111 (99.1)	50 (100.0)	χ^2 = 1.905
	Yes	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	p = 0.385
						(Chi-square test)

表 2.7.3.3.1.1.1-1.　人口統計学的及び他の基準値の特性 (NDC) (FAS) （続き）

Item		ZG-801 8.4 g	ZG-801 16.8 g	ZG-801	Placebo	Test
Number of subjects valid for analysis set		56 (%)	56 (%)	112 (%)	50 (%)	
Cause of hyperkalemia (Hypertension)	No	47 (83.9)	50 (89.3)	97 (86.6)	43 (86.0)	$\chi^2 = 0.696$
	Yes	9 (16.1)	6 (10.7)	15 (13.4)	7 (14.0)	p = 0.706 (Chi-square test)
Cause of hyperkalemia (RAASi)	No	42 (75.0)	44 (78.6)	86 (76.8)	43 (86.0)	$\chi^2 = 2.030$
	Yes	14 (25.0)	12 (21.4)	26 (23.2)	7 (14.0)	p = 0.362 (Chi-square test)
Cause of hyperkalemia (Others)	No	56 (100.0)	56 (100.0)	112 (100.0)	49 (98.0)	$\chi^2 = 2.254$
	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	p = 0.324 (Chi-square test)
Presence of pretreatment therapy	No	32 (57.1)	40 (71.4)	72 (64.3)	32 (64.0)	$\chi^2 = 2.488$
	Yes	24 (42.9)	16 (28.6)	40 (35.7)	18 (36.0)	p = 0.288 (Chi-square test)
Presence of medical history	No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
	Yes	56 (100.0)	56 (100.0)	112 (100.0)	50 (100.0)	- (Chi-square test)
Use of therapeutic agents for medical history	No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
	Yes	56 (100.0)	56 (100.0)	112 (100.0)	50 (100.0)	- (Chi-square test)
Implementation of therapeutic methods for medical history	No	48 (85.7)	52 (92.9)	100 (89.3)	39 (78.0)	$\chi^2 = 4.787$
	Yes	8 (14.3)	4 (7.1)	12 (10.7)	11 (22.0)	p = 0.091 (Chi-square test)

Statistical tests were performed with 3 groups of ZG-801 8.4 g, ZG-801 16.8 g and Placebo.

Chi-square test was performed continuous correction.

NDC1 : Non-dialysis cohort (serum potassium from the Weekly visit period is 5.1 mEq/L or more and less than 6.0 mEq/L)

NDC2 : Non-dialysis cohort (serum potassium from the Weekly visit period is 6.0 mEq/L or more and less than 6.5 mEq/L)

*1: The denominator is the number of subjects who answered Yes to Presence of CKD.

*2: The denominator is the number of subjects who answered Yes to Presence of Diabetes Mellitus.

*3: The denominator is the number of subjects who answered Yes to Presence of Heart failure.

表 2.7.3.3.1.1.1-2.　人口統計学的及び他の基準値の特性 (DC) (FAS)

Item		ZG-801 8.4 g/day	ZG-801 16.8 g/day	ZG-801	Test
Number of subjects valid for analysis set		11 (%)	11 (%)	22 (%)	
Sex	Male	7 (63.6)	8 (72.7)	15 (68.2)	χ^2 = 0.210 p = 0.647 (Chi-square test)
	Female	4 (36.4)	3 (27.3)	7 (31.8)	
Age1	n	11	11	22	t = 1.247 p = 0.227 (unpaired t-test)
	Mean	67.0	62.1	64.5	
	SD	9.1	9.4	9.4	
	Min	48	46	46	
	Median	70.0	64.0	66.0	
	Max	77	79	79	
	Missing	0	0	0	
	20 to 29 years	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	Z = -1.721 p = 0.085 (Wilcoxson rank sum test)
	30 to 39 years	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	40 to 49 years	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (9.1)	
	50 to 59 years	2 (18.2)	3 (27.3)	5 (22.7)	
	60 to 69 years	1 (9.1)	6 (54.5)	7 (31.8)	
	70 to 80 years	7 (63.6)	1 (9.1)	8 (36.4)	
Age2	< 65 years	3 (27.3)	6 (54.5)	9 (40.9)	Z = -1.232 p = 0.217 (Wilcoxson rank sum test)
	>= 65 years	8 (72.7)	5 (45.5)	13 (59.1)	
Height	n	11	11	22	t = -0.433 p = 0.669 (unpaired t-test)
	Mean	160.16	161.94	161.05	
	SD	10.12	9.03	9.41	
	Min	148.8	145.5	145.5	
	Median	157.60	164.40	161.50	
	Max	174.7	171.0	174.7	
	Missing	0	0	0	
	< 140 cm	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	Z = 0.885 p = 0.376 (Wilcoxson rank sum test)
	140 cm to < 150 cm	3 (27.3)	1 (9.1)	4 (18.2)	
	150 cm to < 160 cm	3 (27.3)	2 (18.2)	5 (22.7)	
	160 cm to < 170 cm	2 (18.2)	5 (45.5)	7 (31.8)	
	170 cm to < 180 cm	3 (27.3)	3 (27.3)	6 (27.3)	
	>= 180 cm	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Weight	n	11	11	22	t = -0.567 p = 0.576 (unpaired t-test)
	Mean	59.26	62.78	61.02	
	SD	17.00	11.56	14.30	
	Min	37.0	52.5	37.0	
	Median	55.20	59.80	57.40	
	Max	93.3	92.0	93.3	
	Missing	0	0	0	
	< 50 kg	5 (45.5)	0 (0.0)	5 (22.7)	Z = 1.020 p = 0.307 (Wilcoxson rank sum test)
	50kg to < 60 kg	2 (18.2)	6 (54.5)	8 (36.4)	
	60kg to < 70 kg	0 (0.0)	3 (27.3)	3 (13.6)	
	70kg to < 80 kg	3 (27.3)	1 (9.1)	4 (18.2)	
	>= 80 kg	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (9.1)	

表 2.7.3.3.1.1.1-2.　人口統計学的及び他の基準値の特性 (DC) (FAS)（続き）

Item		ZG-801 8.4 g/day	ZG-801 16.8 g/day	ZG-801	Test
Number of subjects valid for analysis set		11 (%)	11 (%)	22 (%)	
BMI	n	11	11	22	t = -0.687
	Mean	22.75	23.95	23.35	p = 0.499
	SD	4.37	3.73	4.01	(unpaired t-test)
	Min	16.7	19.9	16.7	
	Median	23.50	23.20	23.20	
	Max	31.1	31.5	31.5	
	Missing	0	0	0	
	< 18.5 kg/m^2	2 (18.2)	0 (0.0)	2 (9.1)	Z = 1.263
	18.5 kg/m^2 to < 25.0 kg/m^2	7 (63.6)	7 (63.6)	14 (63.6)	p = 0.206
	25.0 kg/m^2 to < 30.0 kg/m^2	1 (9.1)	3 (27.3)	4 (18.2)	(Wilcoxson rank sum test)
	>= 30.0 kg/m^2	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (9.1)	
Baseline serum potassium (Central)	n	11	11	22	t = -1.058
	Mean	5.84	5.96	5.90	p = 0.302
	SD	0.26	0.30	0.28	(unpaired t-test)
	Min	5.4	5.5	5.4	
	Median	5.80	5.90	5.90	
	Max	6.2	6.5	6.5	
	Missing	0	0	0	
	< 5.5 mEq/L	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (4.5)	Z = 0.000
	5.5 mEq/L to < 6.0 mEq/L	5 (45.5)	7 (63.6)	12 (54.5)	p = 1.000
	6.0 mEq/L to < 6.5 mEq/L	5 (45.5)	3 (27.3)	8 (36.4)	(Wilcoxson rank sum test)
	>= 6.5 mEq/L	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (4.5)	
Baseline serum potassium (Local)	n	11	11	22	t = -0.853
	Mean	5.86	5.96	5.91	p = 0.403
	SD	0.30	0.25	0.27	(unpaired t-test)
	Min	5.5	5.6	5.5	
	Median	5.90	6.00	5.95	
	Max	6.3	6.4	6.4	
	Missing	0	0	0	
	5.5 mEq/L to < 6.0 mEq/L	6 (54.5)	5 (45.5)	11 (50.0)	Z = 0.379
	6.0 mEq/L to < 6.5 mEq/L	5 (45.5)	6 (54.5)	11 (50.0)	p = 0.704
					(Wilcoxson rank sum test)
Presence or absence of CKD	No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
	Yes	11 (100.0)	11 (100.0)	22 (100.0)	-
					(Chi-square test)
CKD stage	stage 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	Z = 0.000
	stage 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	p = 1.000
	stage 3a	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	(Wilcoxson rank sum test)
	stage 3b	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	stage 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	stage 5	11 (100.0)	11 (100.0)	22 (100.0)	

表 2.7.3.3.1.1.1-2.　人口統計学的及び他の基準値の特性 (DC) (FAS)（続き）

Item		ZG-801 8.4 g/day	ZG-801 16.8 g/day	ZG-801	Test
Number of subjects valid for analysis set		11 (%)	11 (%)	22 (%)	
Presence or absence of Diabetes Mellitus	No	8 (72.7)	6 (54.5)	14 (63.6)	χ^2 = 0.786 p = 0.375 (Chi-square test)
	Yes	3 (27.3)	5 (45.5)	8 (36.4)	
Type of diabetes mellitus	Type I	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	- - (Chi-square test)
	Type II	3 (100.0)	5 (100.0)	8 (100.0)	
	Others	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Presence or absence of Heart failure	No	10 (90.9)	11 (100.0)	21 (95.5)	χ^2 = 1.048 p = 0.306 (Chi-square test)
	Yes	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (4.5)	
NYHA class	class I	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	- - (Wilcoxson rank sum test)
	class II	1 (100.0)	0 (-)	1 (100.0)	
	class III	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	
Presence or absence of Hypertension	No	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (4.5)	χ^2 = 1.048 p = 0.306 (Chi-square test)
	Yes	11 (100.0)	10 (90.9)	21 (95.5)	
Presence or absence of prior myocardial infarction	No	11 (100.0)	9 (81.8)	20 (90.9)	χ^2 = 2.200 p = 0.138 (Chi-square test)
	Yes	0 (0.0)	2 (18.2)	2 (9.1)	
Presence or absence of RAASi	No	5 (45.5)	4 (36.4)	9 (40.9)	χ^2 = 0.189 p = 0.664 (Chi-square test)
	Yes	6 (54.5)	7 (63.6)	13 (59.1)	
Presence or absence of Dialysis (Hemodialysis)	No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	- - (Chi-square test)
	Yes	11 (100.0)	11 (100.0)	22 (100.0)	
Presence or absence of Dialysis (Peritoneal dialysis)	No	11 (100.0)	11 (100.0)	22 (100.0)	- - (Chi-square test)
	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Cause of hyperkalemia (Renal Disorder)	No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	- - (Chi-square test)
	Yes	11 (100.0)	11 (100.0)	22 (100.0)	
Cause of hyperkalemia (Diabetes Mellitus)	No	11 (100.0)	11 (100.0)	22 (100.0)	- - (Chi-square test)
	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Cause of hyperkalemia (Heart failure)	No	11 (100.0)	11 (100.0)	22 (100.0)	- - (Chi-square test)
	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	

表 2.7.3.3.1.1.1-2.　人口統計学的及び他の基準値の特性 (DC) (FAS)（続き）

Item		ZG-801 8.4 g/day	ZG-801 16.8 g/day	ZG-801	Test
Number of subjects valid for analysis set		11 (%)	11 (%)	22 (%)	
Cause of hyperkalemia (Hypertension)	No	11 (100.0)	11 (100.0)	22 (100.0)	-
	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	- (Chi-square test)
Cause of hyperkalemia (RAASi)	No	10 (90.9)	10 (90.9)	20 (90.9)	χ^2 = 0.000
	Yes	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (9.1)	p = 1.000 (Chi-square test)
Cause of hyperkalemia (Others)	No	11 (100.0)	11 (100.0)	22 (100.0)	-
	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	- (Chi-square test)
Presence or absence of pretreatment therapy	No	9 (81.8)	7 (63.6)	16 (72.7)	χ^2 = 0.917
	Yes	2 (18.2)	4 (36.4)	6 (27.3)	p = 0.338 (Chi-square test)
Presence or absence of medical history	No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
	Yes	11 (100.0)	11 (100.0)	22 (100.0)	- (Chi-square test)
Use of therapeutic agents for medical history	No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
	Yes	11 (100.0)	11 (100.0)	22 (100.0)	- (Chi-square test)
Implementation of therapeutic methods for medical history	No	5 (45.5)	8 (72.7)	13 (59.1)	χ^2 = 1.693
	Yes	6 (54.5)	3 (27.3)	9 (40.9)	p = 0.193 (Chi-square test)
Examination of Hemodialysis (Types of dialysis)	Hemodialysis	6 (54.5)	6 (54.5)	12 (54.5)	-
	Hemodiafiltration	5 (45.5)	5 (45.5)	10 (45.5)	-
	Others	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	(Chi-square test)
Examination of Hemodialysis (Blood flow rate)	< 200 mL/min	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (4.5)	Z = -0.909
	>= 200 mL/min	11 (100.0)	10 (90.9)	21 (95.5)	p = 0.363 (Wilcoxson rank sum test)
Examination of Hemodialysis (Dialysis volume)	< 1.2 sp-Kt/V	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	Z = 0.452
	1.2 sp-Kt/V to < 1.4 sp-Kt/V	3 (27.3)	2 (18.2)	5 (22.7)	p = 0.651
	>= 1.4 sp-Kt/V	8 (72.7)	9 (81.8)	17 (77.3)	(Wilcoxson rank sum test)
Examination of Hemodialysis (The concentration of potassium in the dialysate solution)	2.0 mEq/L	11 (100.0)	11 (100.0)	22 (100.0)	-
	Others	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	- (Chi-square test)
Examination of Hemodialysis (Average number of dialysis per week)	<= 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	Z = 0.000
	>= 3	11 (100.0)	11 (100.0)	22 (100.0)	p = 1.000 (Wilcoxson rank sum test)
Examination of Hemodialysis (Average dialysis time)	< 4 hours	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (9.1)	Z = 0.000
	>= 4 hours	10 (90.9)	10 (90.9)	20 (90.9)	p = 1.000 (Wilcoxson rank sum test)

2.7.3.3.1.1.2ZG-801-02 試験

治療導入期

ZG-801-02 試験の治療導入期の対象患者（FAS）の、人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3.1.1.2-1 に示した。治療導入期投与例は 85 例であったものの、治療導入期移行後に治療導入期ベースラインの血清カリウム値（中央測定）が 5.5 mEq/L 未満であることが判明したため、12 例が FAS から除外され、治療導入期の FAS 採用例は 73 例となった。

性別は、男性が 69.9%（51/73 例）、女性が 30.1%（22/73 例）であった。平均年齢（平均値±標準偏差）は、69.6±8.7 歳であった。高齢者（65 歳以上）の割合は 75.3%（55/73 例）であり、高齢者が多く組み入れられた。治療導入期ベースラインの血清カリウム値（中央測定）（平均値±標準偏差）は、5.79±0.23 mEq/L であった。

表 2.7.3.3.1.1.2-1.　人口統計学的及び他の基準値の特性 (治療導入期) (FAS)

Item		ZG-801 n (%)
Number of subjects valid for analysis set		73
Sex	Male	51 (69.9)
	Female	22 (30.1)
Age1	n	73
	Mean	69.6
	SD	8.7
	Min	28
	Median	71.0
	Max	80
	Missing	0
	20 to 29 years	1 (1.4)
	30 to 39 years	0 (0.0)
	40 to 49 years	0 (0.0)
	50 to 59 years	7 (9.6)
	60 to 69 years	20 (27.4)
	70 to 80 years	45 (61.6)
Age2	< 65 years	18 (24.7)
	>= 65 years	55 (75.3)

表 2.7.3.3.1.1.2-1.　人口統計学的及び他の基準値の特性 (治療導入期) (FAS) （続き）

Item		ZG-801 n (%)
Number of subjects valid for analysis set		73
Weight	n	73
	Mean	65.09
	SD	12.98
	Min	40.1
	Median	63.40
	Max	105.8
	Missing	0
	< 50 kg	6 (8.2)
	50 kg to < 60 kg	22 (30.1)
	60 kg to < 70 kg	23 (31.5)
	70 kg to < 80 kg	13 (17.8)
	>= 80 kg	9 (12.3)
BMI	n	73
	Mean	24.21
	SD	3.90
	Min	16.7
	Median	23.50
	Max	38.2
	Missing	0
	< 18.5 kg/m²	2 (2.7)
	18.5 kg/m² to < 25.0 kg/m²	45 (61.6)
	25.0 kg/m² to < 30.0 kg/m²	20 (27.4)
	>= 30.0 kg/m²	6 (8.2)

表 2.7.3.3.1.1.2-1.　人口統計学的及び他の基準値の特性 (治療導入期) (FAS) （続き）

Item		ZG-801 n (%)
Number of subjects valid for analysis set		73
Run-in period baseline serum potassium value (Central)	n	73
	Mean	5.79
	SD	0.23
	Min	5.5
	Median	5.70
	Max	6.3
	Missing	0
	< 5.5 mEq/L	0 (0.0)
	5.5 mEq/L to < 6.0 mEq/L	54 (74.0)
	6.0 mEq/L to < 6.5 mEq/L	19 (26.0)
	>= 6.5 mEq/L	0 (0.0)
Run-in period baseline serum potassium value (Local)	n	73
	Mean	5.81
	SD	0.25
	Min	5.5
	Median	5.70
	Max	6.4
	Missing	0
	5.5 mEq/L to < 6.0 mEq/L	53 (72.6)
	6.0 mEq/L to < 6.5 mEq/L	20 (27.4)
CKD Stage	Stage G3a	3 (4.1)
	Stage G3b	8 (11.0)
	Stage G4	28 (38.4)
	Stage G5	34 (46.6)

表 2.7.3.3.1.1.2-1.　人口統計学的及び他の基準値の特性 (治療導入期) (FAS) （続き）

Item		ZG-801 n (%)
Number of subjects valid for analysis set		73
Presence of Diabetes Mellitus	No	32 (43.8)
	Yes	41 (56.2)
Presence of Heart failure	No	59 (80.8)
	Yes	14 (19.2)
NYHA Class [*1]	Class I	13 (92.9)
	Class II	1 (7.1)
	Class III	0 (0.0)
Presence of Hypertension	No	3 (4.1)
	Yes	70 (95.9)
Presence of prior myocardial infarction	No	69 (94.5)
	Yes	4 (5.5)
Use of RAASi at Run-in period baseline	No	16 (21.9)
	Yes	57 (78.1)
Presence of pretreatment therapy	No	25 (34.2)
	Yes	48 (65.8)
Presence of medical history	No	0 (0.0)
	Yes	73 (100.0)

[*1]: The denominator is the number of subjects who answered Yes to Presence of Heart failure.

二重盲検期

ZG-801-02 試験の二重盲検期の対象患者（FAS）の、人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3.1.1.2-2 に示した。

性別は、男性が ZG-801 群で 70.6%（24/34 例）、プラセボ群で 69.7%（23/33 例）であった。女性は ZG-801 群で 29.4%（10/34 例）、プラセボ群で 30.3%（10/33 例）であった。

平均年齢（平均値±標準偏差）は、ZG-801 群が 68.5±10.5 歳、プラセボ群が 70.0±6.8 歳であった。高齢者（65 歳以上）の割合は ZG-801 群が 70.6%（24/34 例）、プラセボ群が 78.8%（26/33 例）であった。

治療導入期ベースライン時の血清カリウム値（中央測定）（平均値±標準偏差）は、ZG-801 群が 5.79±0.24 mEq/L、プラセボ群が 5.78±0.22 mEq/L であった。

二重盲検期ベースラインの血清カリウム値（中央測定）（平均値±標準偏差）は、ZG-801 群が 4.41±0.32 mEq/L、プラセボ群が 4.39±0.38 mEq/L であった。

全体として、人口統計学的及び他の基準値の特性は投与群間でバランスが取れていた。

表 2.7.3.3.1.1.2-2.　人口統計学的及び他の基準値の特性 (二重盲検期) (FAS)

Item		ZG-801 n (%)	Placebo n (%)	Test
Number of subjects valid for analysis set		34	33	
Sex	Male	24 (70.6)	23 (69.7)	χ^2 = 0.007 p = 0.936 (Chi-square test)
	Female	10 (29.4)	10 (30.3)	
Age1	n	34	33	t = -0.665 p = 0.507 (unpaired t-test)
	Mean	68.5	70.0	
	SD	10.5	6.8	
	Min	28	51	
	Median	72.5	71.0	
	Max	80	80	
	Missing	0	0	
	20 to 29 years	1 (2.9)	0 (0.0)	Z = 0.323 p = 0.746 (Wilcoxson rank sum test)
	30 to 39 years	0 (0.0)	0 (0.0)	
	40 to 49 years	0 (0.0)	0 (0.0)	
	50 to 59 years	4 (11.8)	3 (9.1)	
	60 to 69 years	9 (26.5)	10 (30.3)	
	70 to 80 years	20 (58.8)	20 (60.6)	
Age2	< 65 years	10 (29.4)	7 (21.2)	Z = 0.758 p = 0.449 (Wilcoxson rank sum test)
	>= 65 years	24 (70.6)	26 (78.8)	
Weight	n	34	33	t = -1.188 p = 0.238 (unpaired t-test)
	Mean	63.34	67.10	
	SD	11.69	14.13	
	Min	42.8	40.1	
	Median	62.05	66.40	
	Max	93.1	105.8	
	Missing	0	0	
	< 50 kg	4 (11.8)	2 (6.1)	Z = 1.254 p = 0.210 (Wilcoxson rank sum test)
	50 kg to < 60 kg	10 (29.4)	8 (24.2)	
	60 kg to < 70 kg	12 (35.3)	11 (33.3)	
	70 kg to < 80 kg	5 (14.7)	7 (21.2)	
	>= 80 kg	3 (8.8)	5 (15.2)	

表 2.7.3.3.1.1.2-2.　人口統計学的及び他の基準値の特性 (二重盲検期) (FAS) （続き）

Ite+A43:F79m		ZG-801 n (%)	Placebo n (%)	Test
Number of subjects valid for analysis set		34	33	
BMI	n	34	33	t = -1.148 p = 0.254 (unpaired t-test)
	Mean	23.74	24.86	
	SD	3.59	4.34	
	Min	18.3	16.7	
	Median	23.60	23.70	
	Max	33.5	38.2	
	Missing	0	0	
	< 18.5 kg/m²	1 (2.9)	1 (3.0)	Z = 1.557 p = 0.119 (Wilcoxson rank sum test)
	18.5 kg/m² to < 25.0 kg/m²	24 (70.6)	16 (48.5)	
	25.0 kg/m² to < 30.0 kg/m²	6 (17.6)	13 (39.4)	
	>= 30.0 kg/m²	3 (8.8)	3 (9.1)	
Run-in period baseline serum potassium value (Central)	n	34	33	t = 0.275 p = 0.784 (unpaired t-test)
	Mean	5.79	5.78	
	SD	0.24	0.22	
	Min	5.5	5.5	
	Median	5.70	5.70	
	Max	6.3	6.3	
	Missing	0	0	
	< 5.5 mEq/L	0 (0.0)	0 (0.0)	Z = 0.060 p = 0.952 (Wilcoxson rank sum test)
	5.5 mEq/L to < 6.0 mEq/L	26 (76.5)	25 (75.8)	
	6.0 mEq/L to < 6.5 mEq/L	8 (23.5)	8 (24.2)	
	>= 6.5 mEq/L	0 (0.0)	0 (0.0)	
Run-in period baseline serum potassium value (Local)	n	34	33	t = 0.754 p = 0.453 (unpaired t-test)
	Mean	5.82	5.78	
	SD	0.26	0.23	
	Min	5.5	5.5	
	Median	5.75	5.70	
	Max	6.4	6.3	
	Missing	0	0	
	5.5 mEq/L to < 6.0 mEq/L	23 (67.6)	26 (78.8)	Z = -1.012 p = 0.311 (Wilcoxson rank sum test)
	6.0 mEq/L to < 6.5 mEq/L	11 (32.4)	7 (21.2)	
Double-blind period baseline serum potassium value (Central)	n	34	33	t = 0.243 p = 0.809 (unpaired t-test)
	Mean	4.41	4.39	
	SD	0.32	0.38	
	Min	3.8	3.7	
	Median	4.35	4.40	
	Max	5.0	5.1	
	Missing	0	0	
	< 3.5 mEq/L	0 (0.0)	0 (0.0)	Z = 0.052 p = 0.958 (Wilcoxson rank sum test)
	3.5 mEq/L to < 4.3 mEq/L	13 (38.2)	13 (39.4)	
	4.3 mEq/L to < 5.1 mEq/L	21 (61.8)	19 (57.6)	
	>= 5.1 mEq/L	0 (0.0)	1 (3.0)	

表 2.7.3.3.1.1.2-2.　人口統計学的及び他の基準値の特性 (二重盲検期) (FAS) （続き）

Item		ZG-801 n (%)	Placebo n (%)	Test
Number of subjects valid for analysis set		34	33	
Double-blind period baseline serum potassium value (Local)	n	34	33	t = 0.202 p = 0.841 (unpaired t-test)
	Mean	4.44	4.42	
	SD	0.33	0.35	
	Min	3.8	3.7	
	Median	4.45	4.50	
	Max	5.0	5.0	
	Missing	0	0	
	3.5 mEq/L to < 4.3 mEq/L	11 (32.4)	10 (30.3)	Z = 0.172 p = 0.863 (Wilcoxson rank sum test)
	4.3 mEq/L to < 5.1 mEq/L	23 (67.6)	23 (69.7)	
CKD Stage	Stage G3a	2 (5.9)	1 (3.0)	Z = -1.086 p = 0.277 (Wilcoxson rank sum test)
	Stage G3b	2 (5.9)	5 (15.2)	
	Stage G4	12 (35.3)	14 (42.4)	
	Stage G5	18 (52.9)	13 (39.4)	
Presence of Diabetes Mellitus	No	12 (35.3)	16 (48.5)	χ^2 = 1.198 p = 0.273 (Chi-square test)
	Yes	22 (64.7)	17 (51.5)	
Presence of Heart failure	No	27 (79.4)	27 (81.8)	χ^2 = 0.063 p = 0.803 (Chi-square test)
	Yes	7 (20.6)	6 (18.2)	
NYHA Class [*1]	Class I	7 (100.0)	5 (83.3)	Z = 0.926 p = 0.354 (Wilcoxson rank sum test)
	Class II	0 (0.0)	1 (16.7)	
	Class III	0 (0.0)	0 (0.0)	
Presence of Hypertension	No	0 (0.0)	3 (9.1)	χ^2 = 3.236 p = 0.072 (Chi-square test)
	Yes	34 (100.0)	30 (90.9)	
Presence of prior myocardial infarction	No	33 (97.1)	30 (90.9)	χ^2 = 1.129 p = 0.288 (Chi-square test)
	Yes	1 (2.9)	3 (9.1)	
Use of RAASi at Run-in period baseline	No	8 (23.5)	5 (15.2)	χ^2 = 0.752 p = 0.385 (Chi-square test)
	Yes	26 (76.5)	28 (84.8)	
Use of RAASi at Double-blind period baseline	No	8 (23.5)	5 (15.2)	χ^2 = 0.752 p = 0.385 (Chi-square test)
	Yes	26 (76.5)	28 (84.8)	
Presence of pretreatment therapy	No	10 (29.4)	13 (39.4)	χ^2 = 0.741 p = 0.389 (Chi-square test)
	Yes	24 (70.6)	20 (60.6)	
Presence of medical history	No	0 (0.0)	0 (0.0)	- - (Chi-square test)
	Yes	34 (100.0)	33 (100.0)	

2.7.3.3.1.2　投与中止例、治験中止例及び中止理由

2.7.3.3.1.2.1　ZG-801-01 試験

ZG801-01 試験の投与中止例数、治験中止例数及び中止理由について、NDC1 を表 2.7.3.3.1.2.1-1 に、NDC2 を表 2.7.3.3.1.2.1-2 に、DC を表 2.7.3.3.1.2.1-3 に示した。

NDC1 では治験薬投与例 152 例中 45 例（ZG-801 8.4 g/日群 14 例、ZG-801 16.8 g/日群 14 例、プラセボ群 17 例）が、NDC2 では治験薬投与例 10 例中 5 例（ZG-801 8.4 g/日群 2 例、ZG-801 16.8 g/日群 3 例）が、DC では治験薬投与例 22 例中 8 例（ZG-801 8.4 g/日群 2 例、ZG-801 16.8 g/日群 6 例）が治験を中止した。

なお、NDC1 プラセボ群の中止例はいずれも、ZG-801 投与に切り替えた後であり、実薬投与中の中止であった（第 5.3.5.1.1 項　Table 10.1-3 参照）。

表 2.7.3.3.1.2.1-1.　ZG-801-01 試験での治験中止 (NDC1) (全治験期間)

Item		ZG-801 8.4 g/day	ZG-801 16.8 g/day	ZG-801	Placebo
Number of randomized subjects		51	51	102	50
Number of administered subjects		51	51	102	50
Number of discontinued subjects		14	14	28	17
Reasons for discontinuation	1) Study drug was not effective:	0	0	0	2
	2) Low serum potassium value:	0	3	3	3
	3) Judgment by titration algorithm other than 1) or 2):	4	1	5	2
	4) Judgment by AEs other than 1), 2) or 3):	5	5	10	4
	5) Subject's offer (AEs):	4	3	7	6
	6) Subject's offer (Other than AEs):	0	1	1	0
	7) Finding out to be ineligible after starting study drug administration:	0	0	0	0
	8) Other:	1	1	2	0

Reasons for discontinuation:

1) Study drug was not effective:	1)The case where the effect of this study drug is not exercised, as follows; a. By judgment of investigators It was judged that treatment other than this study drug was necessary due to deterioration of hyperkalemia. A clinically problematic electrocardiogram abnormality related to hyperkalemia was found and it was judged that treatment other than this study drug for hyperkalemia was necessary. b. By titration algorithm The serum potassium level was 5.1 mEq/L or more, this study drug administration was discontinued following the titration algorithm.
2) Low serum potassium value:	2)Due to the low serum potassium value, the case where it was judged by investigators that discontinuation of this study drug administration is necessary, or the administration of this study drug was discontinued following the titration algorithm with serum potassium level less than 3.8 mEq/L.
3) Judgment by titration algorithm other than 1) or 2):	3) This study drug administration was discontinued following the titration algorithm by the reason other than 1) or 2).
4) Judgment by AEs other than 1), 2) or 3):	4) Other than 1), 2) or 3), the case where the investigators judged it difficult to continue administration of this study drug due to an adverse event.
5) Subject's offer (AEs):	5) The case where subjects offered to discontinue the study due to adverse events. (Although investigators deemed it possible to continue this study, respect for subjects' free will)
6) Subject's offer (Other than AEs):	6) The case where subjects offered to discontinue the study due to causes other than adverse events.
7) Finding out to be ineligible after starting study drug administration:	7) The case where the investigators judged it difficult to continue administration of this study drug by finding out to be ineligible after starting study drug administration based on the examination and survey results of the Weekly visit period baseline.
8) Other:	8) The case where the investigators judged it difficult to continue administration of this study drug for other reasons.

表 2.7.3.3.1.2.1-2.　ZG-801-01 試験での治験中止 (NDC2) (全治験期間)

Item		ZG-801 8.4 g/day	ZG-801 16.8 g/day	ZG-801
Number of randomized subjects		5	5	10
Number of administered subjects		5	5	10
Number of discontinued subjects		2	3	5
Reasons for discontinuation	1) Study drug was not effective:	0	1	1
	2) Low serum potassium value:	0	0	0
	3) Judgment by titration algorithm other than 1) or 2):	0	0	0
	4) Judgment by AEs other than 1), 2) or 3):	1	1	2
	5) Subject's offer (AEs):	0	1	1
	6) Subject's offer (Other than AEs):	0	0	0
	7) Finding out to be ineligible after starting study drug administration:	0	0	0
	8) Other:	1	0	1

Reasons for discontinuation:

1) Study drug was not effective:	1)The case where the effect of this study drug is not exercised, as follows; a. By judgment of investigators It was judged that treatment other than this study drug was necessary due to deterioration of hyperkalemia. A clinically problematic electrocardiogram abnormality related to hyperkalemia was found and it was judged that treatment other than this study drug for hyperkalemia was necessary. b. By titration algorithm The serum potassium level was 5.1 mEq/L or more, this study drug administration was discontinued following the titration algorithm.
2) Low serum potassium value:	2)Due to the low serum potassium value, the case where it was judged by investigators that discontinuation of this study drug administration is necessary, or the administration of this study drug was discontinued following the titration algorithm with serum potassium level less than 3.8 mEq/L.
3) Judgment by titration algorithm other than 1) or 2):	3) This study drug administration was discontinued following the titration algorithm by the reason other than 1) or 2).
4) Judgment by AEs other than 1), 2) or 3):	4) Other than 1), 2) or 3), the case where the investigators judged it difficult to continue administration of this study drug due to an adverse event.
5) Subject's offer (AEs):	5) The case where subjects offered to discontinue the study due to adverse events. (Although investigators deemed it possible to continue this study, respect for subjects' free will)
6) Subject's offer (Other than AEs):	6) The case where subjects offered to discontinue the study due to causes other than adverse events.
7) Finding out to be ineligible after starting study drug administration:	7) The case where the investigators judged it difficult to continue administration of this study drug by finding out to be ineligible after starting study drug administration based on the examination and survey results of the Weekly visit period baseline.
8) Other:	8) The case where the investigators judged it difficult to continue administration of this study drug for other reasons.

表 2.7.3.3.1.2.1-3.　ZG-801-01 試験での治験中止 (DC) (全治験期間)

Item		ZG-801 8.4 g/day	ZG-801 16.8 g/day	ZG-801
Number of randomized subjects		11	11	22
Number of administered subjects		11	11	22
Number of discontinued subjects		2	6	8
Reasons for discontinuation	1) Study drug was not effective:	0	0	0
	2) Low serum potassium value:	0	1	1
	3) Judgment by titration algorithm other than 1) or 2):	0	0	0
	4) Judgment by AEs other than 1), 2) or 3):	1	1	2
	5) Subject's offer (AEs):	0	2	2
	6) Subject's offer (Other than AEs):	0	1	1
	7) Finding out to be ineligible after starting study drug administration:	0	0	0
	8) Other:	1	1	2

Reasons for discontinuation:

1) Study drug was not effective:	1)The case where the effect of this study drug is not exercised, as follows; a. By judgment of investigators It was judged that treatment other than this study drug was necessary due to deterioration of hyperkalemia. A clinically problematic electrocardiogram abnormality related to hyperkalemia was found and it was judged that treatment other than this study drug for hyperkalemia was necessary. b. By titration algorithm The serum potassium level was 5.1 mEq/L or more, this study drug administration was discontinued following the titration algorithm.
2) Low serum potassium value:	2)Due to the low serum potassium value, the case where it was judged by investigators that discontinuation of this study drug administration is necessary, or the administration of this study drug was discontinued following the titration algorithm with serum potassium level less than 3.8 mEq/L.
3) Judgment by titration algorithm other than 1) or 2):	3) This study drug administration was discontinued following the titration algorithm by the reason other than 1) or 2).
4) Judgment by AEs other than 1), 2) or 3):	4) Other than 1), 2) or 3), the case where the investigators judged it difficult to continue administration of this study drug due to an adverse event.
5) Subject's offer (AEs):	5) The case where subjects offered to discontinue the study due to adverse events. (Although investigators deemed it possible to continue this study, respect for subjects' free will)
6) Subject's offer (Other than AEs):	6) The case where subjects offered to discontinue the study due to causes other than adverse events.
7) Finding out to be ineligible after starting study drug administration:	7) The case where the investigators judged it difficult to continue administration of this study drug by finding out to be ineligible after starting study drug administration based on the examination and survey results of the Weekly visit period baseline.
8) Other:	8) The case where the investigators judged it difficult to continue administration of this study drug for other reasons.

2.7.3.3.1.2.2 ZG-801-02 試験

ZG-801-02 試験の投与中止例数、治験中止例数及び中止理由について、治療導入期を表 2.7.3.3.1.2.2-1 に、二重盲検期を表 2.7.3.3.1.2.2-2 に示した。

治療導入期は、治験薬投与例 85 例中 5 例が、二重盲検期では治験薬投与例 67 例中 12 例 (ZG-801 群 4 例、プラセボ群 8 例) が治験を中止した。

表 2.7.3.3.1.2.2-1. ZG-801-02 試験での治験中止 (治療導入期)

Item		ZG-801
Number of subjects enrolled in Run-in period		85
Number of administered subjects in Run-in period		85
Number of discontinued subjects in Run-in period		5
Reasons for discontinuation	1) By titration algorithm: serum potassium value (local) is 6.0 mEq/L or more	0
	2) By titration algorithm: serum potassium value (local) is less than 3.5 mEq/L	0
	3) By judgment from the investigator or sub investigator: high serum potassium value (other than 1))	0
	4) By judgment from the investigator or sub investigator: low serum potassium value (other than 2))	0
	5) By judgment from the investigator or sub investigator: due to adverse events (other than 3) and 4))	3
	6) By subject's offer: due to adverse events (respect the will of the subject although the investigator or sub investigator judges that the subject can continue the study)	2
	7) By subject's offer: due to other than adverse events	0
	8) By judgment from the investigator or sub investigator: other	0

表 2.7.3.3.1.2.2-2.　ZG-801-02 試験での治験中止（二重盲検期）

Item		ZG-801	Placebo
Number of subjects enrolled in Double-blind period		34	33
Number of administered subjects in Double-blind period		34	33
Number of discontinued subjects in Double-blind period		4	8
Reasons for discontinuation	1) Serum potassium value (central) at the Double-blind period baseline is 5.5 mEq/L or more	0	0
	2) Serum potassium value (local) is 6.0 mEq/L or more	1	4
	3) Serum potassium value (local) is less than 3.5 mEq/L	1	0
	4) By judgment from the investigator or sub investigator: high serum potassium value (other than 2))	0	2
	5) By judgment from the investigator or sub investigator: low serum potassium value (other than 3))	0	0
	6) By judgment from the investigator or sub investigator: due to adverse events (other than 4) and 5))	2	1
	7) By subject's offer: due to adverse events (respect the will of the subject although the investigator or sub investigator judges that the subject can continue the study)	0	1
	8) By subject's offer: due to other than adverse events	0	0
	9) By judgment from the investigator or sub investigator: other	0	0

2.7.3.3.1.3　累積投与量

2.7.3.3.1.3.1　ZG-801-01 試験

ZG-801-01 試験での累積投与量について、NDC1 を表 2.7.3.3.1.3.1-1 に、NDC2 を表 2.7.3.3.1.3.1-2 に、DC を表 2.7.3.3.1.3.1-3 に示した。

ZG-801 の総治験期間での 1 日平均曝露量は、NDC1 で 14.23±5.43 g/日、NDC2 で 17.63±4.47 g/日、DC で 12.21±5.30 g/日であった。総治験期間での 1 日平均曝露量は、DC に比べ NDC1 でやや多く、NDC1 に比べ NDC2 でやや多かった。

表 2.7.3.3.1.3.1-1.　ZG-801-01 試験での累積投与量（NDC1）（FAS）

Period	Item	Treatment group	Number of subjects valid for analysis set	n	Mean	SD	Min	Median	Max	Missing
Randomization (date inclusive) to WW5	Duration of exposure (days)	ZG-801	102	102	33.9	5.2	7	35.0	39	0
		Placebo	50	50	34.2	3.9	17	35.0	38	0
	Total exposure (g)	ZG-801	102	102	476.08	170.17	16.8	516.60	823.2	0
		Placebo	50	50	496.61	166.37	159.6	470.40	781.2	0
	The average exposure (g/day)	ZG-801	102	102	13.88	4.53	2.4	15.10	23.5	0
		Placebo	50	50	14.41	4.31	6.4	13.40	20.6	0
Randomization (date inclusive) to MW4	Duration of exposure (days)	ZG-801	102	102	58.8	12.9	7	63.0	77	0
		Placebo	50	50	57.4	13.8	17	63.0	77	0
	Total exposure (g)	ZG-801	102	102	857.38	359.13	16.8	924.00	1705.2	0
		Placebo	50	50	895.94	354.88	159.6	936.60	1562.4	0
	The average exposure (g/day)	ZG-801	102	102	14.38	4.96	2.4	15.85	24.4	0
		Placebo	50	50	15.42	4.69	7.2	14.90	22.6	0
Randomization (date inclusive) to MW24	Duration of exposure (days)	ZG-801	102	102	180.1	59.1	7	203.0	218	0
		Placebo	50	50	166.8	70.5	17	203.0	217	0
	Total exposure (g)	ZG-801	102	102	2587.45	1320.02	16.8	2469.60	5056.8	0
		Placebo	50	50	2666.83	1533.61	159.6	2948.40	5115.6	0
	The average exposure (g/day)	ZG-801	102	102	14.17	5.34	2.4	14.20	24.9	0
		Placebo	50	50	15.64	5.41	6.4	15.90	24.3	0
Total period	Duration of exposure (days)	ZG-801	102	102	307.2	122.3	7	371.0	385	0
		Placebo	50	50	278.6	141.2	17	364.0	385	0
	Total exposure (g)	ZG-801	102	102	4457.60	2540.58	16.8	4040.40	9290.4	0
		Placebo	50	50	4504.92	2911.23	159.6	4750.20	9172.8	0
	The average exposure (g/day)	ZG-801	102	102	14.23	5.43	2.4	14.10	25.0	0
		Placebo	50	50	15.75	5.58	6.4	16.25	24.7	0

表 2.7.3.3.1.3.1-2.　ZG-801-01 試験での累積投与量（NDC2）（FAS）

Period	Item	Treatment group	Number of subjects valid for analysis set	n	Mean	SD	Min	Median	Max	Missing
Randomization (date inclusive) to WW5	Duration of exposure (days)	ZG-801	10	10	35.1	0.3	35	35.0	36	0
	Total exposure (g)	ZG-801	10	10	523.32	117.00	294.0	550.20	705.6	0
	The average exposure (g/day)	ZG-801	10	10	14.90	3.32	8.4	15.70	20.2	0
Randomization (date inclusive) to MW4	Duration of exposure (days)	ZG-801	10	10	63.3	4.7	56	63.0	70	0
	Total exposure (g)	ZG-801	10	10	980.28	252.19	470.4	999.60	1411.2	0
	The average exposure (g/day)	ZG-801	10	10	15.42	3.73	8.4	15.85	22.4	0
Randomization (date inclusive) to MW24	Duration of exposure (days)	ZG-801	10	10	188.3	30.7	133	203.0	217	0
	Total exposure (g)	ZG-801	10	10	3245.76	959.65	2049.6	3120.60	5292.0	0
	The average exposure (g/day)	ZG-801	10	10	17.33	4.06	10.1	16.95	24.4	0
Total period	Duration of exposure (days)	ZG-801	10	10	272.6	107.9	133	289.5	378	0
	Total exposure (g)	ZG-801	10	10	4848.48	2612.31	2503.2	3469.20	9349.2	0
	The average exposure (g/day)	ZG-801	10	10	17.63	4.47	9.3	17.55	24.7	0

表 2.7.3.3.1.3.1-3.　ZG-801-01 試験での累積投与量（DC）（FAS）

Period	Item	Treatment group	Number of subjects valid for analysis set	n	Mean	SD	Min	Median	Max	Missing
Randomization (date inclusive) to WW5	Duration of exposure (days)	ZG-801	22	22	32.6	5.6	20	35.0	37	0
	Total exposure (g)	ZG-801	22	22	445.20	187.76	159.6	424.20	714.0	0
	The average exposure (g/day)	ZG-801	22	22	13.37	4.64	8.0	13.70	21.0	0
Randomization (date inclusive) to MW4	Duration of exposure (days)	ZG-801	22	22	56.0	18.4	20	63.0	70	0
	Total exposure (g)	ZG-801	22	22	768.60	400.90	159.6	701.40	1587.6	0
	The average exposure (g/day)	ZG-801	22	22	13.34	5.01	8.0	11.90	22.7	0
Randomization (date inclusive) to MW24	Duration of exposure (days)	ZG-801	22	22	163.3	77.7	20	203.0	218	0
	Total exposure (g)	ZG-801	22	22	2000.73	1362.03	159.6	1806.00	5115.6	0
	The average exposure (g/day)	ZG-801	22	22	12.12	5.31	6.9	9.55	24.4	0
Total period	Duration of exposure (days)	ZG-801	22	22	273.9	145.5	20	364.0	378	0
	Total exposure (g)	ZG-801	22	22	3366.87	2456.57	159.6	3166.80	9172.8	0
	The average exposure (g/day)	ZG-801	22	22	12.21	5.30	7.9	10.15	24.7	0

2.7.3.3.1.3.2　ZG-801-02 試験

ZG-801-02 試験での累積投与量を表 2.7.3.3.1.3.2-1 に示した。

治療導入期での 1 日平均曝露量（平均値±標準偏差）は 12.03±3.37 g/日であった。

二重盲検期での 1 日平均曝露量（平均値±標準偏差）は、ZG-801 群で 16.22±6.13 g/日、及びプラセボ群で 14.30±6.09 g/日であった。

総治験期間での 1 日平均曝露量（平均値±標準偏差）は 12.84±4.10 g/日であった。

表 2.7.3.3.1.3.2-1.　ZG-801-02 試験での累積投与量 (FAS)

Period	Item	Treatment group	Number of subjects valid for analysis set	n	Mean	SD	Min	Median	Max	Missing
Run-in period	Duration of exposure (days)	ZG-801	73	73	29.0	3.8	13	28.0	39	0
	Total exposure (g)		73	73	352.11	117.94	109.2	352.80	672.0	0
	The average exposure (g/day)		73	73	12.03	3.37	7.8	12.60	18.9	0
Double-blind period	Duration of exposure (days)	ZG-801	34	34	26.4	3.7	14	28.0	29	0
		Placebo	33	33	25.2	5.2	14	28.0	30	0
	Total exposure (g)	ZG-801	34	34	433.09	177.92	117.6	470.40	730.8	0
		Placebo	33	33	360.18	173.01	75.6	319.20	705.6	0
	The average exposure (g/day)	ZG-801	34	34	16.22	6.13	8.4	16.80	25.2	0
		Placebo	33	33	14.30	6.09	5.4	16.20	25.2	0
Total period	Duration of exposure (days)	ZG-801	73	73	41.3	14.7	13	35.0	64	0
	Total exposure (g)		73	73	553.82	318.07	109.2	462.00	1302.0	0
	The average exposure (g/day)		73	73	12.84	4.10	7.8	13.60	22.1	0

ZG-801 group in treatment group in total period includes subjects who are in ZG-801 group both in Run-in period and in Double-blind period and subjects who are in ZG-801 group in Run-in period.
Total period includes subjects who are adopted as FAS in either Run-in period or Double-blind period or both of them, among administered subjects.

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　ZG-801-01 試験

NDC1 のプラセボ群は、WBL から WW1 の 1 週間のみプラセボを服薬し、それ以降の約 1 年間は実薬を服薬した。従って、プラセボ群の有効性の解析結果を解釈する際は、WW1 以降は実薬群のデータだと捉えるべきであることに留意が必要である。

血清カリウム値の WBL からの変化 (WW1)

NDC1 の WW1 での WBL からの血清カリウム値変化量 (中央測定値) の要約統計量を示した。各開始用量群を説明変数、WBL の血清カリウム値を共変量とする共分散解析を行い、調整済み平均値、調整済み平均値の 95%信頼区間、調整済み平均値の群間差 (ZG-801 各群の血清カリウム値変化量 - プラセボ群の血清カリウム値変化量) 、及び調整済み平均値の群間差の 95%信頼区間を示した (表 2.7.3.3.2.1-1) 。

WW1 での WBL から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、開始用量別に ZG-801 8.4 g/日群 -0.55 (-0.67, -0.43) mEq/L、ZG-801 16.8 g/日群 -0.77 (-0.89, -0.64) mEq/L 及びプラセボ群-0.10 (-0.22, 0.01) mEq/L であり、ZG-801 8.4 g/日群及び ZG-801 16.8 g/日群いずれもプラセボ群と比較して有意な血清カリウム値低下を示した ($p < 0.001$) 。また、ZG-801 16.8 g/日群は ZG-801 8.4 g/日群と比較して有意な血清カリウム値低下を示した ($p = 0.009$) 。

表 2.7.3.3.2.1-1.　　WW1 での WBL からの血清カリウム値変化量 (NDC1) (FAS)

Cohort : Non-dialysis cohort (serum potassium from the Weekly visit period is 5.1 mEq/L or more and less than 6.0 mEq/L)

Period	Visit	Treatment group	Number of subjects valid for analysis set	Serum Potassium (mEq/L)												Missing
				Weekly visit period Baseline		Weekly visit period Week 1		Change from baseline						ANCOVA		
				Mean	SD	Mean	SD	n	Mean	SD	Min	Median	Max	LSMean and 95%CI	Contrast test	
Weekly visit	WW1	ZG-801 8.4 g / day	51	5.39	0.40	4.81	0.42	51	-0.58	0.51	-2.0	-0.60	0.3	-0.55 (-0.67 , -0.43)	t = -7.464	0
		ZG-801 16.8 g / day	51	5.31	0.37	4.57	0.46	51	-0.75	0.56	-2.5	-0.80	0.4	-0.77 (-0.89 , -0.64)	p < 0.001	0
		Placebo	50	5.35	0.40	5.25	0.49	50	-0.10	0.39	-1.0	-0.05	0.8	-0.10 (-0.22 , 0.01)		0

Period	Visit	Change from baseline in Serum Potassium (mEq/L)				
		ANCOVA with two groups				
		(i) - (j)	LSMean and 95%CI (i)	LSMean and 95%CI (j)	Difference of LSMean and 95%CI	
Weekly visit	WW1	ZG-801 8.4 g / day - placebo	-0.57 (-0.68 , -0.45)	-0.11 (-0.22 , 0.00)	-0.46 (-0.61 , -0.29)	F = 30.884 p < 0.001
		ZG-801 16.8 g / day - placebo	-0.76 (-0.88 , -0.63)	-0.09 (-0.21 , 0.03)	-0.66 (-0.83 , -0.48)	F = 56.278 p < 0.001
		ZG-801 16.8 g / day - ZG-801 8.4 g / day	-0.78 (-0.89 , -0.65)	-0.55 (-0.66 , -0.42)	-0.23 (-0.40 , -0.05)	F = 7.026 p = 0.009

Mean and SD of "Weekly visit period Baseline" and "Weekly visit period Week 1", and Change from baseline in serum potassium:
Subjects whose values for both "Weekly visit period Baseline" and "Weekly visit period Week 1" were not missing were analyzed. Subjects whose value(s) was missing were shown to the "Missing".
Change from baseline in serum potassium = "serum potassium level at Weekly visit period Week 1" – "baseline serum potassium level in Weekly visit period".
The analysis of covariance (ANCOVA) with the each treatment group as explanatory variable and baseline serum potassium as covariate.
LSMean: Least Square Mean.
Difference of LSMean = each ZG-801 group - placebo group, ZG-801 16.8 g/day group - ZG-801 8.4 g/day group.
Contrast test: Contrast coefficient is "ZG-801 8.4 g: ZG-801 16.8 g: placebo=1:1:-2".

血清カリウム値の WBL からの変化（WW5 までの各来院時及び最終来院時*）

WBL から WW5 までの各来院時及び最終来院時*の血清カリウム値変化量の要約統計量について、NDC1 を表 2.7.3.3.2.1-2 に、NDC2 を表 2.7.3.3.2.1-3 に、DC を表 2.7.3.3.2.1-4 に示した。

WW1 での WBL からの血清カリウム値変化量の平均値±標準偏差は、NDC1 で ZG-801 8.4 g/日群が-0.58±0.51 mEq/L、ZG-801 16.8 g/日群が-0.75±0.56 mEq/L、プラセボ群が-0.10±0.39 mEq/L、NDC2 で ZG-801 8.4 g/日群が-0.66±0.21 mEq/L、ZG-801 16.8 g/日群が-0.86±0.24 mEq/L、DC で ZG-801 8.4 g/日群が-0.66±0.48 mEq/L、ZG-801 16.8 g/日群が-1.25±0.60 mEq/L であった。WW1 での WBL からの血清カリウム値変化量は、いずれのコホートでも ZG-801 8.4 g/日群と比較して 16.8 g/日群で大きかった。

WW4 での WBL からの血清カリウム値変化量の平均値±標準偏差は、NDC1 で ZG-801 8.4 g/日群が-0.87±0.55 mEq/L、ZG-801 16.8 g/日群が-0.96±0.53 mEq/L、NDC2 で ZG-801 8.4 g/日群が-1.12±0.38 mEq/L、ZG-801 16.8 g/日群が-1.50±0.67 mEq/L、DC で ZG-801 8.4 g/日群が-1.14±0.52 mEq/L、ZG-801 16.8 g/日群が-1.66±0.56 mEq/L であった。いずれのコホートでも、ZG-801 8.4 g/日群と比較して ZG-801 16.8 g/日群で治験薬投与開始後 4 週の血清カリウム値変化量が大きかった。また、NDC1 と比較して NDC2 及び DC で血清カリウム値変化量が大きかった。

* : WW4 又は WW4 前の治験薬投与中止時

表 2.7.3.3.2.1-2.　血清カリウム値の WBL からの変化 (WW5 までの各来院時及び最終来院時) (NDC1) (FAS)

Cohort : Non-dialysis cohort (serum potassium from the Weekly visit period is 5.1 mEq/L or more and less than 6.0 mEq/L)

Period	Visit	Treatment group	Number of subjects valid for analysis set	Serum potassium (mEq/L)											Number of subjects who had met defined change from baseline, and their proportion (%)			Missing
				Weekly visit period Baseline		Targeted visit		Change from baseline in serum potassium (mEq/L)										
				Mean	SD	Mean	SD	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI for Mean	<= - 0.5 mEq/L	<= - 0.7 mEq/L	<= - 1.0 mEq/L	
Weekly visit	WW1	ZG-801 8.4 g / day	51	5.39	0.40	4.81	0.42	51	-0.58	0.51	-2.0	-0.60	0.3	(-0.71 , -0.43)	30 (58.8)	21 (41.2)	11 (21.6)	0
		ZG-801 16.8 g / day	51	5.31	0.37	4.57	0.46	51	-0.75	0.56	-2.5	-0.80	0.4	(-0.90 , -0.58)	36 (70.6)	28 (54.9)	15 (29.4)	0
		ZG-801	102	5.35	0.39	4.69	0.46	102	-0.66	0.54	-2.5	-0.65	0.4	(-0.76 , -0.55)	66 (64.7)	49 (48.0)	26 (25.5)	0
		Placebo	50	5.35	0.40	5.25	0.49	50	-0.10	0.39	-1.0	-0.05	0.8	(-0.21 , 0.00)	9 (18.0)	5 (10.0)	1 (2.0)	0
	WW2	ZG-801 8.4 g / day	50	5.38	0.41	4.76	0.41	50	-0.63	0.54	-2.0	-0.60	0.3	(-0.77 , -0.47)	30 (60.0)	21 (42.0)	11 (22.0)	0
		ZG-801 16.8 g / day	51	5.31	0.37	4.42	0.44	51	-0.90	0.59	-2.6	-0.80	0.2	(-1.06 , -0.73)	42 (82.4)	36 (70.6)	20 (39.2)	0
		ZG-801	101	5.35	0.39	4.59	0.46	101	-0.76	0.58	-2.6	-0.70	0.3	(-0.87 , -0.64)	72 (71.3)	57 (56.4)	31 (30.7)	0
		Placebo	50	5.35	0.40	4.63	0.52	50	-0.72	0.47	-1.9	-0.60	0.5	(-0.85 , -0.58)	35 (70.0)	24 (48.0)	16 (32.0)	0
	WW3	ZG-801 8.4 g / day	48	5.39	0.41	4.56	0.40	48	-0.82	0.53	-2.1	-0.85	0.1	(-0.97 , -0.66)	37 (77.1)	31 (64.6)	17 (35.4)	0
		ZG-801 16.8 g / day	50	5.32	0.37	4.43	0.51	50	-0.89	0.70	-3.0	-0.80	0.8	(-1.08 , -0.69)	39 (78.0)	31 (62.0)	21 (42.0)	0
		ZG-801	98	5.35	0.39	4.49	0.46	98	-0.86	0.62	-3.0	-0.80	0.8	(-0.98 , -0.73)	76 (77.6)	62 (63.3)	38 (38.8)	0
		Placebo	50	5.35	0.40	4.36	0.58	50	-0.99	0.65	-2.8	-0.90	0.3	(-1.17 , -0.80)	43 (86.0)	31 (62.0)	24 (48.0)	0
	WW4	ZG-801 8.4 g / day	48	5.39	0.41	4.52	0.37	48	-0.87	0.55	-2.1	-0.90	0.5	(-1.02 , -0.70)	36 (75.0)	32 (66.7)	21 (43.8)	0
		ZG-801 16.8 g / day	48	5.31	0.38	4.36	0.42	48	-0.96	0.53	-1.9	-0.90	0.0	(-1.11 , -0.80)	39 (81.3)	32 (66.7)	22 (45.8)	0
		ZG-801	96	5.35	0.40	4.44	0.40	96	-0.91	0.54	-2.1	-0.90	0.5	(-1.02 , -0.80)	75 (78.1)	64 (66.7)	43 (44.8)	0
		Placebo	47	5.37	0.39	4.35	0.45	47	-1.02	0.57	-2.4	-0.90	0.0	(-1.19 , -0.85)	40 (85.1)	34 (72.3)	23 (48.9)	0
	Final timing	ZG-801 8.4 g / day	51	5.39	0.40	4.55	0.38	51	-0.84	0.55	-2.1	-0.90	0.5	(-0.99 , -0.68)	37 (72.5)	32 (62.7)	21 (41.2)	0
		ZG-801 16.8 g / day	51	5.31	0.37	4.34	0.46	51	-0.97	0.57	-2.2	-0.90	0.1	(-1.13 , -0.81)	41 (80.4)	34 (66.7)	24 (47.1)	0
		ZG-801	102	5.35	0.39	4.45	0.43	102	-0.90	0.56	-2.2	-0.90	0.5	(-1.01 , -0.79)	78 (76.5)	66 (64.7)	45 (44.1)	0
		Placebo	50	5.35	0.40	4.28	0.52	50	-1.07	0.59	-2.4	-1.00	0.0	(-1.24 , -0.90)	43 (86.0)	37 (74.0)	26 (52.0)	0
	WW5	ZG-801 8.4 g / day	48	5.39	0.41	4.56	0.44	48	-0.83	0.59	-2.0	-0.85	0.5	(-1.00 , -0.65)	34 (70.8)	29 (60.4)	22 (45.8)	0
		ZG-801 16.8 g / day	47	5.31	0.38	4.32	0.41	47	-0.99	0.46	-1.9	-1.00	0.3	(-1.12 , -0.85)	42 (89.4)	37 (78.7)	24 (51.1)	0
		ZG-801	95	5.35	0.40	4.44	0.44	95	-0.91	0.53	-2.0	-0.90	0.5	(-1.01 , -0.80)	76 (80.0)	66 (69.5)	46 (48.4)	0
		Placebo	45	5.36	0.39	4.44	0.44	45	-0.92	0.54	-2.3	-0.90	0.1	(-1.07 , -0.75)	37 (82.2)	31 (68.9)	19 (42.2)	0

Mean and SD of "Weekly visit period Baseline" and "Targeted Visit", and Change from baseline in serum potassium:
Subjects whose values for both "Weekly visit period Baseline" and "Targeted Visit" were not missing were analyzed. Subjects whose value(s) was missing were shown to the "Missing".
Change from baseline in serum potassium = "serum potassium level at each evaluation timing" – "baseline serum potassium level in Weekly visit period".
Final timing : Weekly visit period Week 4 or time of discontinuation occurring before Weekly visit period Week 4.

表 2.7.3.3.2.1-3.　血清カリウム値の WBL からの変化 (WW5 までの各来院時及び最終来院時) (NDC2) (FAS)

Cohort : Non-dialysis cohort (serum potassium from the Weekly visit period is 6.0 mEq/L or more and less than 6.5 mEq/L)

Period	Visit	Treatment group	Number of subjects valid for analysis set	Serum potassium (mEq/L)											Number of subjects who had met defined change from baseline, and their proportion (%)			Missing
				Weekly visit period Baseline		Targeted visit		Change from baseline in serum potassium (mEq/L)										
				Mean	SD	Mean	SD	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI for Mean	<= - 0.5 mEq/L	<= - 0.7 mEq/L	<= - 1.0 mEq/L	
Weekly visit	WW1	ZG-801 8.4 g / day	5	5.90	0.12	5.24	0.18	5	-0.66	0.21	-0.8	-0.70	-0.3	(-0.91 , -0.40)	4 (80.0)	4 (80.0)	0 (-)	0
		ZG-801 16.8 g / day	5	6.00	0.20	5.14	0.34	5	-0.86	0.24	-1.2	-0.80	-0.6	(-1.15 , -0.56)	5 (100.0)	3 (60.0)	2 (40.0)	0
		ZG-801	10	5.95	0.16	5.19	0.26	10	-0.76	0.24	-1.2	-0.75	-0.3	(-0.92 , -0.59)	9 (90.0)	7 (70.0)	2 (20.0)	0
	WW2	ZG-801 8.4 g / day	5	5.90	0.12	5.28	0.24	5	-0.62	0.22	-0.8	-0.70	-0.3	(-0.88 , -0.35)	4 (80.0)	2 (40.0)	0 (-)	0
		ZG-801 16.8 g / day	5	6.00	0.20	4.64	0.42	5	-1.36	0.34	-1.9	-1.20	-1.1	(-1.78 , -0.93)	5 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	0
		ZG-801	10	5.95	0.16	4.96	0.46	10	-0.99	0.47	-1.9	-0.95	-0.3	(-1.32 , -0.65)	9 (90.0)	7 (70.0)	5 (50.0)	0
	WW3	ZG-801 8.4 g / day	5	5.90	0.12	4.90	0.41	5	-1.00	0.39	-1.5	-1.00	-0.4	(-1.48 , -0.51)	4 (80.0)	4 (80.0)	4 (80.0)	0
		ZG-801 16.8 g / day	5	6.00	0.20	4.48	0.48	5	-1.52	0.44	-2.0	-1.60	-0.8	(-2.07 , -0.96)	5 (100.0)	5 (100.0)	4 (80.0)	0
		ZG-801	10	5.95	0.16	4.69	0.47	10	-1.26	0.48	-2.0	-1.30	-0.4	(-1.60 , -0.91)	9 (90.0)	9 (90.0)	8 (80.0)	0
	WW4	ZG-801 8.4 g / day	5	5.90	0.12	4.78	0.33	5	-1.12	0.38	-1.6	-1.10	-0.7	(-1.59 , -0.64)	5 (100.0)	5 (100.0)	3 (60.0)	0
		ZG-801 16.8 g / day	5	6.00	0.20	4.50	0.63	5	-1.50	0.67	-2.4	-1.40	-0.7	(-2.32 , -0.67)	5 (100.0)	5 (100.0)	4 (80.0)	0
		ZG-801	10	5.95	0.16	4.64	0.50	10	-1.31	0.55	-2.4	-1.25	-0.7	(-1.70 , -0.91)	10 (100.0)	10 (100.0)	7 (70.0)	0
	Final timing	ZG-801 8.4 g / day	5	5.90	0.12	4.78	0.33	5	-1.12	0.38	-1.6	-1.10	-0.7	(-1.59 , -0.64)	5 (100.0)	5 (100.0)	3 (60.0)	0
		ZG-801 16.8 g / day	5	6.00	0.20	4.50	0.63	5	-1.50	0.67	-2.4	-1.40	-0.7	(-2.32 , -0.67)	5 (100.0)	5 (100.0)	4 (80.0)	0
		ZG-801	10	5.95	0.16	4.64	0.50	10	-1.31	0.55	-2.4	-1.25	-0.7	(-1.70 , -0.91)	10 (100.0)	10 (100.0)	7 (70.0)	0
	WW5	ZG-801 8.4 g / day	5	5.90	0.12	4.56	0.51	5	-1.34	0.62	-2.1	-1.40	-0.5	(-2.10 , -0.57)	5 (100.0)	4 (80.0)	4 (80.0)	0
		ZG-801 16.8 g / day	5	6.00	0.20	4.68	0.13	5	-1.32	0.26	-1.6	-1.40	-0.9	(-1.64 , -0.99)	5 (100.0)	5 (100.0)	4 (80.0)	0
		ZG-801	10	5.95	0.16	4.62	0.36	10	-1.33	0.45	-2.1	-1.40	-0.5	(-1.65 , -1.00)	10 (100.0)	9 (90.0)	8 (80.0)	0

Mean and SD of "Weekly visit period Baseline" and "Targeted Visit", and Change from baseline in serum potassium:
Subjects whose values for both "Weekly visit period Baseline" and "Targeted Visit" were not missing were analyzed. Subjects whose value(s) was missing were shown to the "Missing".
Change from baseline in serum potassium = "serum potassium level at each evaluation timing" – "baseline serum potassium level in Weekly visit period".
Final timing : Weekly visit period Week 4 or time of discontinuation occurring before Weekly visit period Week 4.

表 2.7.3.3.2.1-4.　血清カリウム値の WBL からの変化 (WW5 までの各来院時及び最終来院時) (DC) (FAS)

Period	Visit	Treatment group	Number of subjects valid for analysis set	Serum potassium (mEq/L)											Number of subjects who had met defined change from baseline, and their proportion (%)			Missing
				Weekly visit period Baseline		Targeted visit		Change from baseline in serum potassium (mEq/L)										
				Mean	SD	Mean	SD	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI for Mean	<= - 0.5 mEq/L	<= - 0.7 mEq/L	<= - 1.0 mEq/L	
Weekly visit	WW1	ZG-801 8.4 g / day	11	5.84	0.26	5.17	0.32	11	-0.66	0.48	-1.6	-0.70	-0.1	(-0.98 , -0.34)	6 (54.5)	5 (45.5)	3 (27.3)	0
		ZG-801 16.8 g / day	11	5.95	0.31	4.70	0.39	10	-1.25	0.60	-2.0	-1.30	-0.5	(-1.68 , -0.81)	10 (90.9)	7 (63.6)	6 (54.5)	1
		ZG-801	22	5.89	0.29	4.95	0.42	21	-0.94	0.61	-2.0	-0.90	-0.1	(-1.21 , -0.66)	16 (72.7)	12 (54.5)	9 (40.9)	1
	WW2	ZG-801 8.4 g / day	11	5.84	0.26	4.87	0.50	11	-0.96	0.57	-1.7	-1.20	-0.2	(-1.34 , -0.58)	8 (72.7)	7 (63.6)	6 (54.5)	0
		ZG-801 16.8 g / day	11	5.96	0.30	4.63	0.61	11	-1.34	0.72	-2.4	-1.50	-0.2	(-1.81 , -0.85)	10 (90.9)	8 (72.7)	8 (72.7)	0
		ZG-801	22	5.90	0.28	4.75	0.56	22	-1.15	0.66	-2.4	-1.30	-0.2	(-1.44 , -0.85)	18 (81.8)	15 (68.2)	14 (63.6)	0
	WW3	ZG-801 8.4 g / day	11	5.80	0.24	4.75	0.52	10	-1.05	0.52	-1.7	-1.15	-0.3	(-1.42 , -0.67)	8 (72.7)	7 (63.6)	6 (54.5)	1
		ZG-801 16.8 g / day	11	5.96	0.30	4.42	0.69	11	-1.55	0.84	-2.5	-1.70	0.1	(-2.11 , -0.97)	9 (81.8)	9 (81.8)	8 (72.7)	0
		ZG-801	22	5.89	0.28	4.58	0.62	21	-1.31	0.74	-2.5	-1.40	0.1	(-1.64 , -0.97)	17 (77.3)	16 (72.7)	14 (63.6)	1
	WW4	ZG-801 8.4 g / day	10	5.86	0.26	4.72	0.51	10	-1.14	0.52	-1.9	-1.05	-0.6	(-1.51 , -0.76)	10 (100.0)	7 (70.0)	6 (60.0)	0
		ZG-801 16.8 g / day	9	5.99	0.33	4.33	0.29	9	-1.66	0.56	-2.3	-1.70	-0.5	(-2.08 , -1.22)	9 (100.0)	8 (88.9)	8 (88.9)	0
		ZG-801	19	5.92	0.30	4.54	0.45	19	-1.38	0.59	-2.3	-1.50	-0.5	(-1.66 , -1.10)	19 (100.0)	15 (78.9)	14 (73.7)	0
	Final timing	ZG-801 8.4 g / day	11	5.84	0.26	4.58	0.67	11	-1.25	0.63	-2.4	-1.10	-0.6	(-1.67 , -0.83)	11 (100.0)	8 (72.7)	7 (63.6)	0
		ZG-801 16.8 g / day	11	5.96	0.30	4.58	0.62	11	-1.38	0.80	-2.3	-1.60	0.1	(-1.91 , -0.84)	9 (81.8)	8 (72.7)	8 (72.7)	0
		ZG-801	22	5.90	0.28	4.58	0.63	22	-1.32	0.70	-2.4	-1.35	0.1	(-1.62 , -1.00)	20 (90.9)	16 (72.7)	15 (68.2)	0
	WW5	ZG-801 8.4 g / day	10	5.86	0.26	4.68	0.46	10	-1.18	0.49	-1.9	-1.25	-0.5	(-1.53 , -0.82)	10 (100.0)	7 (70.0)	7 (70.0)	0
		ZG-801 16.8 g / day	7	5.90	0.30	4.40	0.24	7	-1.50	0.46	-2.0	-1.50	-0.6	(-1.92 , -1.07)	7 (100.0)	6 (85.7)	6 (85.7)	0
		ZG-801	17	5.88	0.27	4.56	0.40	17	-1.31	0.49	-2.0	-1.40	-0.5	(-1.56 , -1.05)	17 (100.0)	13 (76.5)	13 (76.5)	0

Mean and SD of "Weekly visit period Baseline" and "Targeted Visit", and Change from baseline in serum potassium:

Subjects whose values for both "Weekly visit period Baseline" and "Targeted Visit" were not missing were analyzed. Subjects whose value(s) was missing were shown to the "Missing".

Change from baseline in serum potassium = “serum potassium level at each evaluation timing” – “baseline serum potassium level in Weekly visit period”.

Final timing : Weekly visit period Week 4 or time of discontinuation occurring before Weekly visit period Week 4.

血清カリウム値の MBL からの変化量 (月次来院期)

各月次来院期評価時での MBL からの血清カリウム値変化量の要約統計量について、NDC1 を表 2.7.3.3.2.1-5 に、NDC2 を表 2.7.3.3.2.1-6 に、DC を表 2.7.3.3.2.1-7 に示した。

MW4 での MBL からの血清カリウム値変化量の平均値±標準偏差は、NDC1 で ZG-801 8.4 g/日群が-0.08±0.51 mEq/L、ZG-801 16.8 g/日群が 0.09±0.59 mEq/L、NDC2 で ZG-801 8.4 g/日群が-0.16±0.61 mEq/L、ZG-801 16.8 g/日群が 0.04±0.34 mEq/L、DC で ZG-801 8.4 g/日群が-0.15±0.44 mEq/L、ZG-801 16.8 g/日群が-0.26±0.26 mEq/L であった。

MW24 での MBL からの血清カリウム値変化量の平均値±標準偏差は、NDC1 で ZG-801 8.4 g/日群が 0.04±0.59 mEq/L、ZG-801 16.8 g/日群が 0.13±0.48 mEq/L、NDC2 で ZG-801 8.4 g/日群が 0.18±0.29 mEq/L、ZG-801 16.8 g/日群が -0.30±0.10 mEq/L、DC で ZG-801 8.4 g/日群が 0.06±0.70 mEq/L、ZG-801 16.8 g/日群が 0.13±0.35 mEq/L であった。

MW48 での MBL からの血清カリウム値変化量の平均値±標準偏差は、NDC1 で ZG-801 8.4 g/日群が-0.04±0.52 mEq/L、ZG-801 16.8 g/日群が 0.16±0.52 mEq/L、NDC2 で ZG-801 8.4 g/日群が 0.47±0.25 mEq/L、ZG-801 16.8 g/日群が -0.40±0.00 mEq/L、DC で ZG-801 8.4 g/日群が 0.04±0.55 mEq/L、ZG-801 16.8 g/日群が 0.12±0.43 mEq/L であった。

いずれのコホート、いずれの開始用量群でも、MW4 以降 MW48 まで、MBL からの血清カリウム値の変化量の平均値は極めて小さく、月次来院期では血清カリウム値は安定して推移していた。

表 2.7.3.3.2.1-5. 血清カリウム値の MBL からの変化量 (月次来院期) (NDC1) (FAS)

Period	Visit	Treatment group	Number of subjects valid for analysis set	Serum Potassium (mEq/L)											Missing
				Monthly visit period Baseline		Targeted visit		Change from baseline							
				Mean	SD	Mean	SD	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95% CI of the mean	
Monthly visit	MW4	ZG-801 8.4 g/day	46	4.52	0.38	4.44	0.44	46	-0.08	0.51	-1.2	0.00	1.3	(-0.23 , 0.07)	0
		ZG-801 16.8 g/day	46	4.31	0.41	4.40	0.48	46	0.09	0.59	-2.2	0.10	1.5	(-0.08 , 0.26)	0
		ZG-801	92	4.41	0.41	4.42	0.46	92	0.01	0.56	-2.2	0.00	1.5	(-0.10 , 0.12)	0
		Placebo	41	4.43	0.46	4.42	0.44	41	-0.01	0.46	-0.9	0.00	1.0	(-0.15 , 0.13)	0
	MW8	ZG-801 8.4 g/day	44	4.50	0.38	4.52	0.46	44	0.02	0.53	-0.9	-0.10	1.5	(-0.13 , 0.18)	0
		ZG-801 16.8 g/day	46	4.31	0.41	4.39	0.40	46	0.08	0.54	-1.5	0.10	1.3	(-0.07 , 0.24)	0
		ZG-801	90	4.40	0.41	4.45	0.43	90	0.05	0.53	-1.5	0.00	1.5	(-0.05 , 0.16)	0
		Placebo	40	4.45	0.45	4.48	0.54	40	0.04	0.48	-1.0	-0.10	1.8	(-0.11 , 0.19)	0
	MW12	ZG-801 8.4 g/day	43	4.50	0.38	4.43	0.40	43	-0.07	0.46	-1.2	-0.10	0.9	(-0.20 , 0.07)	0
		ZG-801 16.8 g/day	45	4.32	0.41	4.37	0.40	45	0.05	0.51	-2.0	0.10	1.1	(-0.10 , 0.20)	0
		ZG-801	88	4.41	0.41	4.40	0.40	88	-0.01	0.49	-2.0	0.05	1.1	(-0.10 , 0.09)	0
		Placebo	39	4.45	0.46	4.41	0.38	39	-0.04	0.55	-1.3	-0.10	1.5	(-0.21 , 0.13)	0
	MW16	ZG-801 8.4 g/day	42	4.50	0.38	4.43	0.39	42	-0.07	0.49	-1.0	-0.05	1.2	(-0.22 , 0.07)	0
		ZG-801 16.8 g/day	44	4.32	0.42	4.46	0.36	44	0.13	0.39	-1.0	0.10	1.1	(0.02 , 0.25)	0
		ZG-801	86	4.41	0.41	4.44	0.37	86	0.03	0.45	-1.0	0.10	1.2	(-0.06 , 0.12)	0
		Placebo	38	4.46	0.46	4.42	0.50	38	-0.04	0.62	-1.5	-0.10	1.5	(-0.24 , 0.16)	0
	MW20	ZG-801 8.4 g/day	42	4.50	0.38	4.48	0.50	42	-0.02	0.51	-1.3	0.05	0.9	(-0.17 , 0.13)	0
		ZG-801 16.8 g/day	44	4.32	0.42	4.52	0.52	44	0.20	0.66	-2.8	0.15	1.4	(0.00 , 0.39)	0
		ZG-801	86	4.41	0.41	4.50	0.51	86	0.09	0.60	-2.8	0.10	1.4	(-0.03 , 0.21)	0
		Placebo	37	4.48	0.44	4.50	0.38	37	0.01	0.51	-1.0	-0.10	1.1	(-0.15 , 0.18)	0
	MW24	ZG-801 8.4 g/day	41	4.52	0.37	4.56	0.46	41	0.04	0.59	-1.4	0.00	2.3	(-0.14 , 0.22)	0
		ZG-801 16.8 g/day	42	4.35	0.41	4.48	0.40	42	0.13	0.48	-0.8	0.10	1.2	(-0.01 , 0.28)	0
		ZG-801	83	4.43	0.40	4.52	0.43	83	0.09	0.53	-1.4	0.10	2.3	(-0.03 , 0.20)	0
		Placebo	36	4.48	0.44	4.52	0.41	36	0.03	0.46	-0.9	-0.10	1.0	(-0.12 , 0.18)	0
	MW28	ZG-801 8.4 g/day	40	4.53	0.38	4.53	0.34	39	0.00	0.54	-1.2	0.00	0.9	(-0.17 , 0.17)	1
		ZG-801 16.8 g/day	40	4.37	0.41	4.45	0.48	40	0.09	0.64	-2.7	0.15	1.1	(-0.11 , 0.28)	0
		ZG-801	80	4.45	0.40	4.49	0.41	79	0.04	0.59	-2.7	0.10	1.1	(-0.08 , 0.17)	1
		Placebo	35	4.48	0.45	4.48	0.48	35	0.00	0.55	-1.0	0.00	1.4	(-0.18 , 0.18)	0
	MW32	ZG-801 8.4 g/day	40	4.52	0.38	4.45	0.45	40	-0.08	0.64	-1.4	-0.20	1.7	(-0.28 , 0.12)	0
		ZG-801 16.8 g/day	40	4.37	0.41	4.52	0.45	40	0.16	0.44	-0.7	0.10	1.4	(0.02 , 0.29)	0
		ZG-801	80	4.45	0.40	4.48	0.45	80	0.04	0.56	-1.4	0.00	1.7	(-0.08 , 0.16)	0
		Placebo	35	4.48	0.45	4.49	0.54	35	0.02	0.59	-1.2	0.00	2.0	(-0.18 , 0.21)	0
	MW36	ZG-801 8.4 g/day	39	4.52	0.38	4.51	0.35	39	-0.01	0.48	-1.2	-0.10	1.0	(-0.16 , 0.14)	0
		ZG-801 16.8 g/day	39	4.37	0.42	4.56	0.45	38	0.18	0.62	-1.2	0.20	1.5	(-0.02 , 0.38)	1
		ZG-801	78	4.45	0.40	4.53	0.40	77	0.09	0.56	-1.2	0.00	1.5	(-0.04 , 0.21)	1
		Placebo	33	4.46	0.45	4.51	0.39	33	0.05	0.58	-1.0	-0.10	1.4	(-0.15 , 0.25)	0
	MW40	ZG-801 8.4 g/day	37	4.50	0.38	4.53	0.43	37	0.04	0.59	-1.6	0.10	1.1	(-0.16 , 0.23)	0
		ZG-801 16.8 g/day	39	4.37	0.41	4.65	0.42	39	0.28	0.44	-0.6	0.30	1.1	(0.14 , 0.42)	0
		ZG-801	76	4.43	0.40	4.59	0.43	76	0.16	0.53	-1.6	0.20	1.1	(0.05 , 0.28)	0
		Placebo	33	4.46	0.45	4.58	0.34	33	0.12	0.53	-0.9	0.10	1.4	(-0.07 , 0.30)	0
	MW44	ZG-801 8.4 g/day	37	4.50	0.38	4.72	0.44	37	0.22	0.53	-0.8	0.20	1.4	(0.05 , 0.39)	0
		ZG-801 16.8 g/day	39	4.35	0.40	4.34	0.47	38	-0.01	0.66	-2.7	0.10	1.1	(-0.22 , 0.20)	1
		ZG-801	76	4.42	0.39	4.53	0.49	75	0.10	0.60	-2.7	0.10	1.4	(-0.03 , 0.24)	1
		Placebo	33	4.46	0.45	4.62	0.43	33	0.16	0.48	-1.0	0.20	1.0	(-0.01 , 0.32)	0
	MW48	ZG-801 8.4 g/day	37	4.50	0.38	4.46	0.42	37	-0.04	0.52	-1.3	0.10	1.4	(-0.20 , 0.13)	0
		ZG-801 16.8 g/day	37	4.36	0.42	4.52	0.43	37	0.16	0.52	-0.7	0.30	1.7	(-0.01 , 0.33)	0
		ZG-801	74	4.43	0.40	4.49	0.42	74	0.06	0.52	-1.3	0.10	1.7	(-0.06 , 0.18)	0
		Placebo	33	4.46	0.45	4.48	0.42	33	0.02	0.60	-1.2	0.00	1.2	(-0.19 , 0.23)	0

Mean and SD of "Weekly visit period Baseline" and "Targeted Visit", and Change from baseline:
Subjects whose values for both "Weekly visit period Baseline" and "Targeted Visit" were not missing were analyzed. Subjects whose value(s) was missing were shown to the "Missing".
Change from baseline in serum potassium = “serum potassium level at targeted Monthly visit period” – “baseline serum potassium level in Monthly visit period”.
"Monthly visit period Baseline" in this table means "Weekly visit period Week 5".

表 2.7.3.3.2.1-6.　血清カリウム値の MBL からの変化量 (月次来院期) (NDC2) (FAS)

Period	Visit	Treatment group	Number of subjects valid for analysis set	Serum Potassium (mEq/L)											Missing
				Monthly visit period Baseline		Targeted visit		Change from baseline							
				Mean	SD	Mean	SD	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95% CI of the mean	
Monthly visit	MW4	ZG-801 8.4 g/day	5	4.56	0.51	4.40	0.75	5	-0.16	0.61	-0.8	-0.20	0.6	(-0.91 , 0.59)	0
		ZG-801 16.8 g/day	5	4.68	0.13	4.72	0.41	5	0.04	0.34	-0.3	-0.10	0.6	(-0.38 , 0.46)	0
		ZG-801	10	4.62	0.36	4.56	0.59	10	-0.06	0.48	-0.8	-0.10	0.6	(-0.40 , 0.28)	0
	MW8	ZG-801 8.4 g/day	5	4.56	0.51	4.82	0.88	5	0.26	0.59	-0.5	0.50	0.9	(-0.46 , 0.98)	0
		ZG-801 16.8 g/day	5	4.68	0.13	5.02	0.81	5	0.34	0.78	-0.3	-0.10	1.6	(-0.63 , 1.31)	0
		ZG-801	10	4.62	0.36	4.92	0.80	10	0.30	0.65	-0.5	0.20	1.6	(-0.16 , 0.76)	0
	MW12	ZG-801 8.4 g/day	5	4.56	0.51	4.86	0.42	5	0.30	0.80	-0.9	0.50	1.3	(-0.69 , 1.29)	0
		ZG-801 16.8 g/day	5	4.68	0.13	4.58	0.61	5	-0.10	0.57	-0.8	-0.30	0.7	(-0.80 , 0.60)	0
		ZG-801	10	4.62	0.36	4.72	0.52	10	0.10	0.69	-0.9	0.15	1.3	(-0.39 , 0.59)	0
	MW16	ZG-801 8.4 g/day	5	4.56	0.51	4.68	0.41	5	0.12	0.69	-0.8	0.30	1.0	(-0.73 , 0.97)	0
		ZG-801 16.8 g/day	4	4.65	0.13	4.48	0.49	4	-0.18	0.54	-0.8	-0.20	0.5	(-1.03 , 0.68)	0
		ZG-801	9	4.60	0.37	4.59	0.43	9	-0.01	0.61	-0.8	-0.10	1.0	(-0.47 , 0.45)	0
	MW20	ZG-801 8.4 g/day	4	4.38	0.35	4.40	0.54	4	0.03	0.83	-1.2	0.35	0.6	(-1.30 , 1.35)	0
		ZG-801 16.8 g/day	4	4.65	0.13	4.00	0.32	4	-0.65	0.24	-0.9	-0.65	-0.4	(-1.02 , -0.27)	0
		ZG-801	8	4.51	0.29	4.20	0.46	8	-0.31	0.67	-1.2	-0.45	0.6	(-0.87 , 0.24)	0
	MW24	ZG-801 8.4 g/day	4	4.38	0.35	4.55	0.21	4	0.18	0.29	0.0	0.05	0.6	(-0.28 , 0.63)	0
		ZG-801 16.8 g/day	3	4.67	0.15	4.37	0.25	3	-0.30	0.10	-0.4	-0.30	-0.2	(-0.54 , -0.05)	0
		ZG-801	7	4.50	0.31	4.47	0.23	7	-0.03	0.33	-0.4	0.00	0.6	(-0.33 , 0.27)	0
	MW28	ZG-801 8.4 g/day	4	4.38	0.35	4.68	0.47	4	0.30	0.81	-0.8	0.50	1.0	(-0.98 , 1.58)	0
		ZG-801 16.8 g/day	2	4.75	0.07	4.45	0.49	2	-0.30	0.42	-0.6	-0.30	0.0	(-4.11 , 3.51)	0
		ZG-801	6	4.50	0.33	4.60	0.44	6	0.10	0.72	-0.8	0.10	1.0	(-0.65 , 0.85)	0
	MW32	ZG-801 8.4 g/day	3	4.23	0.25	4.80	0.20	3	0.57	0.25	0.3	0.60	0.8	(-0.05 , 1.19)	0
		ZG-801 16.8 g/day	2	4.75	0.07	4.50	0.42	2	-0.25	0.35	-0.5	-0.25	0.0	(-3.42 , 2.92)	0
		ZG-801	5	4.44	0.34	4.68	0.30	5	0.24	0.51	-0.5	0.30	0.8	(-0.39 , 0.87)	0
	MW36	ZG-801 8.4 g/day	3	4.23	0.25	4.63	0.12	3	0.40	0.26	0.2	0.30	0.7	(-0.25 , 1.05)	0
		ZG-801 16.8 g/day	2	4.75	0.07	4.20	0.57	2	-0.55	0.49	-0.9	-0.55	-0.2	(-4.99 , 3.89)	0
		ZG-801	5	4.44	0.34	4.46	0.38	5	0.02	0.61	-0.9	0.20	0.7	(-0.73 , 0.77)	0
	MW40	ZG-801 8.4 g/day	3	4.23	0.25	4.53	0.45	3	0.30	0.44	0.0	0.10	0.8	(-0.78 , 1.38)	0
		ZG-801 16.8 g/day	2	4.75	0.07	4.05	0.64	2	-0.70	0.57	-1.1	-0.70	-0.3	(-5.78 , 4.38)	0
		ZG-801	5	4.44	0.34	4.34	0.52	5	-0.10	0.69	-1.1	0.00	0.8	(-0.95 , 0.75)	0
	MW44	ZG-801 8.4 g/day	3	4.23	0.25	4.50	0.60	3	0.27	0.85	-0.6	0.30	1.1	(-1.84 , 2.37)	0
		ZG-801 16.8 g/day	2	4.75	0.07	4.30	0.42	2	-0.45	0.35	-0.7	-0.45	-0.2	(-3.62 , 2.72)	0
		ZG-801	5	4.44	0.34	4.42	0.49	5	-0.02	0.74	-0.7	-0.20	1.1	(-0.93 , 0.89)	0
	MW48	ZG-801 8.4 g/day	3	4.23	0.25	4.70	0.44	3	0.47	0.25	0.2	0.50	0.7	(-0.15 , 1.09)	0
		ZG-801 16.8 g/day	2	4.75	0.07	4.35	0.07	2	-0.40	0.00	-0.4	-0.40	-0.4	(-0.40 , -0.40)	0
		ZG-801	5	4.44	0.34	4.56	0.36	5	0.12	0.51	-0.4	0.20	0.7	(-0.50 , 0.74)	0

Mean and SD of "Weekly visit period Baseline" and "Targeted Visit", and Change from baseline:
Subjects whose values for both "Weekly visit period Baseline" and "Targeted Visit" were not missing were analyzed. Subjects whose value(s) was missing were shown to the "Missing".
Change from baseline in serum potassium = “serum potassium level at targeted Monthly visit period” – “baseline serum potassium level in Monthly visit period”.
"Monthly visit period Baseline" in this table means "Weekly visit period Week 5".

表 2.7.3.3.2.1-7.　血清カリウム値の MBL からの変化量 (月次来院期) (DC) (FAS)

Period	Visit	Treatment group	Number of subjects valid for analysis set	Serum Potassium (mEq/L)											Missing
				Monthly visit period Baseline		Targeted visit		Change from baseline							
				Mean	SD	Mean	SD	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95% CI of the mean	
Monthly visit	MW4	ZG-801 8.4 g/day	10	4.68	0.46	4.53	0.43	10	-0.15	0.44	-0.8	-0.25	0.8	(-0.46 , 0.16)	0
		ZG-801 16.8 g/day	7	4.40	0.24	4.14	0.36	7	-0.26	0.26	-0.6	-0.30	0.1	(-0.50 , -0.01)	0
		ZG-801	17	4.56	0.40	4.37	0.44	17	-0.19	0.37	-0.8	-0.30	0.8	(-0.38 , 0.00)	0
	MW8	ZG-801 8.4 g/day	10	4.68	0.46	4.44	0.45	10	-0.24	0.62	-1.0	-0.45	0.9	(-0.68 , 0.20)	0
		ZG-801 16.8 g/day	7	4.40	0.24	4.23	0.67	7	-0.17	0.73	-0.7	-0.40	1.4	(-0.84 , 0.50)	0
		ZG-801	17	4.56	0.40	4.35	0.54	17	-0.21	0.65	-1.0	-0.40	1.4	(-0.54 , 0.12)	0
	MW12	ZG-801 8.4 g/day	10	4.68	0.46	4.61	0.50	10	-0.07	0.44	-0.9	-0.10	0.6	(-0.38 , 0.24)	0
		ZG-801 16.8 g/day	7	4.40	0.24	4.40	0.23	7	0.00	0.28	-0.5	0.00	0.4	(-0.26 , 0.26)	0
		ZG-801	17	4.56	0.40	4.52	0.42	17	-0.04	0.38	-0.9	0.00	0.6	(-0.23 , 0.15)	0
	MW16	ZG-801 8.4 g/day	10	4.68	0.46	4.32	0.69	10	-0.36	0.62	-1.4	-0.35	0.3	(-0.80 , 0.08)	0
		ZG-801 16.8 g/day	7	4.40	0.24	4.54	0.48	7	0.14	0.52	-0.3	-0.10	1.1	(-0.34 , 0.62)	0
		ZG-801	17	4.56	0.40	4.41	0.60	17	-0.15	0.62	-1.4	-0.20	1.1	(-0.47 , 0.16)	0
	MW20	ZG-801 8.4 g/day	10	4.68	0.46	4.81	0.45	10	0.13	0.62	-0.5	-0.20	1.1	(-0.31 , 0.57)	0
		ZG-801 16.8 g/day	7	4.40	0.24	4.66	0.35	7	0.26	0.40	-0.2	0.10	0.9	(-0.11 , 0.63)	0
		ZG-801	17	4.56	0.40	4.75	0.41	17	0.18	0.53	-0.5	0.00	1.1	(-0.09 , 0.45)	0
	MW24	ZG-801 8.4 g/day	10	4.68	0.46	4.74	0.55	10	0.06	0.70	-0.6	-0.20	1.4	(-0.43 , 0.55)	0
		ZG-801 16.8 g/day	7	4.40	0.24	4.53	0.32	7	0.13	0.35	-0.3	0.10	0.6	(-0.19 , 0.45)	0
		ZG-801	17	4.56	0.40	4.65	0.47	17	0.09	0.57	-0.6	-0.10	1.4	(-0.20 , 0.37)	0
	MW28	ZG-801 8.4 g/day	10	4.69	0.48	4.76	0.54	9	0.07	0.69	-0.7	-0.10	1.5	(-0.46 , 0.59)	1
		ZG-801 16.8 g/day	6	4.33	0.15	4.73	0.51	4	0.40	0.63	-0.1	0.25	1.2	(-0.59 , 1.39)	2
		ZG-801	16	4.58	0.44	4.75	0.51	13	0.17	0.66	-0.7	-0.10	1.5	(-0.23 , 0.57)	3
	MW32	ZG-801 8.4 g/day	10	4.68	0.46	4.98	0.50	10	0.30	0.63	-0.5	0.05	1.3	(-0.15 , 0.75)	0
		ZG-801 16.8 g/day	6	4.32	0.12	4.55	0.33	6	0.23	0.41	-0.3	0.15	0.8	(-0.20 , 0.66)	0
		ZG-801	16	4.54	0.40	4.82	0.48	16	0.28	0.55	-0.5	0.05	1.3	(-0.01 , 0.56)	0
	MW36	ZG-801 8.4 g/day	9	4.69	0.48	4.94	0.63	9	0.26	0.65	-0.4	0.10	1.8	(-0.24 , 0.75)	0
		ZG-801 16.8 g/day	5	4.32	0.13	4.38	0.49	5	0.06	0.43	-0.3	-0.10	0.8	(-0.47 , 0.59)	0
		ZG-801	14	4.56	0.43	4.74	0.63	14	0.19	0.57	-0.4	0.00	1.8	(-0.14 , 0.51)	0
	MW40	ZG-801 8.4 g/day	9	4.69	0.48	4.69	0.64	9	0.00	0.65	-1.0	0.00	0.9	(-0.50 , 0.50)	0
		ZG-801 16.8 g/day	5	4.32	0.13	4.48	0.50	5	0.16	0.50	-0.5	0.30	0.7	(-0.45 , 0.77)	0
		ZG-801	14	4.56	0.43	4.61	0.58	14	0.06	0.59	-1.0	0.05	0.9	(-0.28 , 0.39)	0
	MW44	ZG-801 8.4 g/day	9	4.69	0.48	4.84	0.38	9	0.16	0.25	-0.2	0.20	0.5	(-0.03 , 0.34)	0
		ZG-801 16.8 g/day	5	4.32	0.13	4.38	0.63	5	0.06	0.62	-0.6	0.20	0.9	(-0.70 , 0.82)	0
		ZG-801	14	4.56	0.43	4.68	0.52	14	0.12	0.40	-0.6	0.20	0.9	(-0.10 , 0.35)	0
	MW48	ZG-801 8.4 g/day	9	4.69	0.48	4.73	0.58	9	0.04	0.55	-0.8	-0.10	1.2	(-0.37 , 0.46)	0
		ZG-801 16.8 g/day	5	4.32	0.13	4.44	0.48	5	0.12	0.43	-0.3	0.10	0.8	(-0.41 , 0.65)	0
		ZG-801	14	4.56	0.43	4.63	0.55	14	0.07	0.49	-0.8	0.00	1.2	(-0.21 , 0.35)	0

Mean and SD of "Weekly visit period Baseline" and "Targeted Visit", and Change from baseline:

Subjects whose values for both "Weekly visit period Baseline" and "Targeted Visit" were not missing were analyzed. Subjects whose value(s) was missing were shown to the "Missing".

Change from baseline in serum potassium = “serum potassium level at targeted Monthly visit period” – “baseline serum potassium level in Monthly visit period”.

"Monthly visit period Baseline" in this table means "Weekly visit period Week 5".

血清カリウム値の正常化

各来院時点での血清カリウム値の正常化（血清カリウム値 3.8 mEq/L 以上 5.1 mEq/L 未満）例数及び正常化割合について、NDC1 を表 2.7.3.3.2.1-8 に、NDC2 を表 2.7.3.3.2.1-9 に示した。

DC については、血清カリウム値の正常化範囲を 3.8 mEq/L 以上 5.5 mEq/L 未満と定義した場合の、各来院時点での血清カリウム値の正常化例数及び正常化割合を示した（表 2.7.3.3.2.1-10）。

WW1 時点の正常化割合（95%信頼区間）は、NDC1 で ZG-801 8.4 g/日群が 70.6%（56.2, 82.5）、ZG-801 16.8 g/日群が 84.3%（71.4, 93.0）、NDC2 で ZG-801 8.4 g/日群が 20.0%（0.5, 71.6）、ZG-801 16.8 g/日群が 60.0%（14.7, 94.7）、DC で ZG-801 8.4 g/日群が 72.7%（39.0, 94.0）、ZG-801 16.8 g/日群が 100.0%（69.2, 100.0）であった。NDC2 の 8.4 g/日群を除き、いずれのコホート、開始用量群でも投与開始後 1 週時点で 60%以上の正常化割合が認められた。

WW4 時点の正常化割合（95%信頼区間）は、NDC1 で ZG-801 8.4 g/日群が 93.8%（82.8, 98.7）、ZG-801 16.8 g/日群が 83.3%（69.8, 92.5）、NDC2 で ZG-801 8.4 g/日群が 60.0%（14.7, 94.7）、ZG-801 16.8 g/日群が 80.0%（28.4, 99.5）、DC で ZG-801 8.4 g/日群が 90.0%（55.5, 99.8）、ZG-801 16.8 g/日群が 100.0%（66.4, 100.0）であった。

MW48 時点の正常化割合（95%信頼区間）は、NDC1 で ZG-801 8.4 g/日群が 83.8%（68.0, 93.8）、ZG-801 16.8 g/日群が 86.5%（71.2, 95.5）、NDC2 で ZG-801 8.4 g/日群が 66.7%（9.4, 99.2）、ZG-801 16.8 g/日群が 100.0%（15.8, 100.0）、DC で ZG-801 8.4 g/日群が 88.9%（51.8, 99.7）、ZG-801 16.8 g/日群が 100.0%（47.8, 100.0）であった。NDC2 の ZG-801 8.4 g/日群を除いたすべてのコホート、開始用量群で 80%～100%程度の正常化割合が認められた。

表 2.7.3.3.2.1-8.　各来院時点での血清カリウム値の正常化 (血清カリウム値 3.8 mEq/L 以上 5.1 mEq/L 未満) 例数及び正常化割合 (NDC1) (FAS)

Cohort : Non-dialysis cohort (serum potassium from the Weekly visit period is 5.1 mEq/L or more and less than 6.0 mEq/L)

Period	Visit	Treatment group	Summary of normalization of serum potassium			
			n	Normalization	Non-normalization	Proportion of normalization and their 95%CI (%)
Weekly visit	WW1	ZG-801 8.4 g / day	51	36	15	70.6 (56.2 , 82.5)
		ZG-801 16.8 g / day	51	43	8	84.3 (71.4 , 93.0)
		ZG-801	102	79	23	77.5 (68.1 , 85.1)
		Placebo	50	18	32	36.0 (22.9 , 50.8)
	WW2	ZG-801 8.4 g / day	50	39	11	78.0 (64.0 , 88.5)
		ZG-801 16.8 g / day	51	44	7	86.3 (73.7 , 94.3)
		ZG-801	101	83	18	82.2 (73.3 , 89.1)
		Placebo	50	37	13	74.0 (59.7 , 85.4)
	WW3	ZG-801 8.4 g / day	48	42	6	87.5 (74.8 , 95.3)
		ZG-801 16.8 g / day	50	39	11	78.0 (64.0 , 88.5)
		ZG-801	98	81	17	82.7 (73.7 , 89.6)
		Placebo	50	40	10	80.0 (66.3 , 90.0)
	WW4	ZG-801 8.4 g / day	48	45	3	93.8 (82.8 , 98.7)
		ZG-801 16.8 g / day	48	40	8	83.3 (69.8 , 92.5)
		ZG-801	96	85	11	88.5 (80.4 , 94.1)
		Placebo	47	41	6	87.2 (74.3 , 95.2)
	WW5	ZG-801 8.4 g / day	48	43	5	89.6 (77.3 , 96.5)
		ZG-801 16.8 g / day	47	42	5	89.4 (76.9 , 96.5)
		ZG-801	95	85	10	89.5 (81.5 , 94.8)
		Placebo	45	37	8	82.2 (68.0 , 92.0)

Normal level in serum potassium is defined as the condition where the serum potassium level within 3.8 mEq/L to < 5.1 mEq/L.

表 2.7.3.3.2.1-8.　各来院時点での血清カリウム値の正常化 (血清カリウム値 3.8 mEq/L 以上 5.1 mEq/L 未満) 例数及び正常化割合 (NDC1) (FAS)（続き）

Cohort : Non-dialysis cohort (serum potassium from the Weekly visit period is 5.1 mEq/L or more and less than 6.0 mEq/L)

Period	Visit	Treatment group	Summary of normalization of serum potassium			
			n	Normalization	Non-normalization	Proportion of normalization and their 95%CI (%)
Monthly visit	MW4	ZG-801 8.4 g / day	46	39	7	84.8 (71.1 , 93.7)
		ZG-801 16.8 g / day	46	37	9	80.4 (66.1 , 90.6)
		ZG-801	92	76	16	82.6 (73.3 , 89.7)
		Placebo	41	39	2	95.1 (83.5 , 99.4)
	MW8	ZG-801 8.4 g / day	44	36	8	81.8 (67.3 , 91.8)
		ZG-801 16.8 g / day	46	41	5	89.1 (76.4 , 96.4)
		ZG-801	90	77	13	85.6 (76.6 , 92.1)
		Placebo	40	32	8	80.0 (64.4 , 91.0)
	MW12	ZG-801 8.4 g / day	43	39	4	90.7 (77.9 , 97.4)
		ZG-801 16.8 g / day	45	42	3	93.3 (81.7 , 98.6)
		ZG-801	88	81	7	92.1 (84.3 , 96.7)
		Placebo	39	35	4	89.7 (75.8 , 97.1)
	MW16	ZG-801 8.4 g / day	42	36	6	85.7 (71.5 , 94.6)
		ZG-801 16.8 g / day	44	39	5	88.6 (75.4 , 96.2)
		ZG-801	86	75	11	87.2 (78.3 , 93.4)
		Placebo	38	32	6	84.2 (68.8 , 94.0)
	MW20	ZG-801 8.4 g / day	42	36	6	85.7 (71.5 , 94.6)
		ZG-801 16.8 g / day	44	36	8	81.8 (67.3 , 91.8)
		ZG-801	86	72	14	83.7 (74.2 , 90.8)
		Placebo	37	33	4	89.2 (74.6 , 97.0)
	MW24	ZG-801 8.4 g / day	41	37	4	90.2 (76.9 , 97.3)
		ZG-801 16.8 g / day	42	38	4	90.5 (77.4 , 97.3)
		ZG-801	83	75	8	90.4 (81.9 , 95.8)
		Placebo	36	33	3	91.7 (77.5 , 98.3)

Normal level in serum potassium is defined as the condition where the serum potassium level within 3.8 mEq/L to < 5.1 mEq/L.

表 2.7.3.3.2.1-8.　各来院時点での血清カリウム値の正常化 (血清カリウム値 3.8 mEq/L 以上 5.1 mEq/L 未満) 例数及び正常化割合 (NDC1) (FAS)（続き）

Cohort : Non-dialysis cohort (serum potassium from the Weekly visit period is 5.1 mEq/L or more and less than 6.0 mEq/L)

Period	Visit	Treatment group	Summary of normalization of serum potassium			
			n	Normalization	Non-normalization	Proportion of normalization and their 95%CI (%)
Monthly visit	MW28	ZG-801 8.4 g / day	39	37	2	94.9 (82.7 , 99.4)
		ZG-801 16.8 g / day	40	35	5	87.5 (73.2 , 95.8)
		ZG-801	79	72	7	91.1 (82.6 , 96.4)
		Placebo	35	26	9	74.3 (56.7 , 87.5)
	MW32	ZG-801 8.4 g / day	40	34	6	85.0 (70.2 , 94.3)
		ZG-801 16.8 g / day	40	35	5	87.5 (73.2 , 95.8)
		ZG-801	80	69	11	86.3 (76.7 , 92.9)
		Placebo	35	30	5	85.7 (69.7 , 95.2)
	MW36	ZG-801 8.4 g / day	39	37	2	94.9 (82.7 , 99.4)
		ZG-801 16.8 g / day	38	32	6	84.2 (68.8 , 94.0)
		ZG-801	77	69	8	89.6 (80.6 , 95.4)
		Placebo	33	30	3	90.9 (75.7 , 98.1)
	MW40	ZG-801 8.4 g / day	37	31	6	83.8 (68.0 , 93.8)
		ZG-801 16.8 g / day	39	33	6	84.6 (69.5 , 94.1)
		ZG-801	76	64	12	84.2 (74.0 , 91.6)
		Placebo	33	32	1	97.0 (84.2 , 99.9)
	MW44	ZG-801 8.4 g / day	37	28	9	75.7 (58.8 , 88.2)
		ZG-801 16.8 g / day	38	33	5	86.8 (71.9 , 95.6)
		ZG-801	75	61	14	81.3 (70.7 , 89.4)
		Placebo	33	30	3	90.9 (75.7 , 98.1)
	MW48	ZG-801 8.4 g / day	37	31	6	83.8 (68.0 , 93.8)
		ZG-801 16.8 g / day	37	32	5	86.5 (71.2 , 95.5)
		ZG-801	74	63	11	85.1 (75.0 , 92.3)
		Placebo	33	29	4	87.9 (71.8 , 96.6)

Normal level in serum potassium is defined as the condition where the serum potassium level within 3.8 mEq/L to < 5.1 mEq/L.

表 2.7.3.3.2.1-9.　各来院時点での血清カリウム値の正常化 (血清カリウム値 3.8 mEq/L 以上 5.1 mEq/L 未満) 例数及び正常化割合 (NDC2) (FAS)

Cohort : Non-dialysis cohort (serum potassium from the Weekly visit period is 6.0 mEq/L or more and less than 6.5 mEq/L)

Period	Visit	Treatment group	Summary of normalization of serum potassium			
			n	Normalization	Non-normalization	Proportion of normalization and their 95%CI (%)
Weekly visit	WW1	ZG-801 8.4 g / day	5	1	4	20.0 (0.5 , 71.6)
		ZG-801 16.8 g / day	5	3	2	60.0 (14.7 , 94.7)
		ZG-801	10	4	6	40.0 (12.2 , 73.8)
	WW2	ZG-801 8.4 g / day	5	1	4	20.0 (0.5 , 71.6)
		ZG-801 16.8 g / day	5	4	1	80.0 (28.4 , 99.5)
		ZG-801	10	5	5	50.0 (18.7 , 81.3)
	WW3	ZG-801 8.4 g / day	5	3	2	60.0 (14.7 , 94.7)
		ZG-801 16.8 g / day	5	4	1	80.0 (28.4 , 99.5)
		ZG-801	10	7	3	70.0 (34.8 , 93.3)
	WW4	ZG-801 8.4 g / day	5	3	2	60.0 (14.7 , 94.7)
		ZG-801 16.8 g / day	5	4	1	80.0 (28.4 , 99.5)
		ZG-801	10	7	3	70.0 (34.8 , 93.3)
	WW5	ZG-801 8.4 g / day	5	4	1	80.0 (28.4 , 99.5)
		ZG-801 16.8 g / day	5	5	0	100.0 (47.8 , 100.0)
		ZG-801	10	9	1	90.0 (55.5 , 99.8)

Normal level in serum potassium is defined as the condition where the serum potassium level within 3.8 mEq/L to < 5.1 mEq/L.

表 2.7.3.3.2.1-9.　各来院時点での血清カリウム値の正常化 (血清カリウム値 3.8 mEq/L 以上 5.1 mEq/L 未満) 例数及び正常化割合 (NDC2) (FAS)（続き）

Cohort : Non-dialysis cohort (serum potassium from the Weekly visit period is 6.0 mEq/L or more and less than 6.5 mEq/L)

Period	Visit	Treatment group	Summary of normalization of serum potassium			
			n	Normalization	Non-normalization	Proportion of normalization and their 95%CI (%)
Monthly visit	MW4	ZG-801 8.4 g / day	5	3	2	60.0 (14.7 , 94.7)
		ZG-801 16.8 g / day	5	4	1	80.0 (28.4 , 99.5)
		ZG-801	10	7	3	70.0 (34.8 , 93.3)
	MW8	ZG-801 8.4 g / day	5	2	3	40.0 (5.3 , 85.3)
		ZG-801 16.8 g / day	5	3	2	60.0 (14.7 , 94.7)
		ZG-801	10	5	5	50.0 (18.7 , 81.3)
	MW12	ZG-801 8.4 g / day	5	3	2	60.0 (14.7 , 94.7)
		ZG-801 16.8 g / day	5	4	1	80.0 (28.4 , 99.5)
		ZG-801	10	7	3	70.0 (34.8 , 93.3)
	MW16	ZG-801 8.4 g / day	5	4	1	80.0 (28.4 , 99.5)
		ZG-801 16.8 g / day	4	3	1	75.0 (19.4 , 99.4)
		ZG-801	9	7	2	77.8 (40.0 , 97.2)
	MW20	ZG-801 8.4 g / day	4	3	1	75.0 (19.4 , 99.4)
		ZG-801 16.8 g / day	4	3	1	75.0 (19.4 , 99.4)
		ZG-801	8	6	2	75.0 (34.9 , 96.8)
	MW24	ZG-801 8.4 g / day	4	4	0	100.0 (39.8 , 100.0)
		ZG-801 16.8 g / day	3	3	0	100.0 (29.2 , 100.0)
		ZG-801	7	7	0	100.0 (59.0 , 100.0)
	MW28	ZG-801 8.4 g / day	4	4	0	100.0 (39.8 , 100.0)
		ZG-801 16.8 g / day	2	2	0	100.0 (15.8 , 100.0)
		ZG-801	6	6	0	100.0 (54.1 , 100.0)
	MW32	ZG-801 8.4 g / day	3	3	0	100.0 (29.2 , 100.0)
		ZG-801 16.8 g / day	2	2	0	100.0 (15.8 , 100.0)
		ZG-801	5	5	0	100.0 (47.8 , 100.0)
	MW36	ZG-801 8.4 g / day	3	3	0	100.0 (29.2 , 100.0)
		ZG-801 16.8 g / day	2	2	0	100.0 (15.8 , 100.0)
		ZG-801	5	5	0	100.0 (47.8 , 100.0)
	MW40	ZG-801 8.4 g / day	3	3	0	100.0 (29.2 , 100.0)
		ZG-801 16.8 g / day	2	1	1	50.0 (1.3 , 98.7)
		ZG-801	5	4	1	80.0 (28.4 , 99.5)
	MW44	ZG-801 8.4 g / day	3	2	1	66.7 (9.4 , 99.2)
		ZG-801 16.8 g / day	2	2	0	100.0 (15.8 , 100.0)
		ZG-801	5	4	1	80.0 (28.4 , 99.5)
	MW48	ZG-801 8.4 g / day	3	2	1	66.7 (9.4 , 99.2)
		ZG-801 16.8 g / day	2	2	0	100.0 (15.8 , 100.0)
		ZG-801	5	4	1	80.0 (28.4 , 99.5)

Normal level in serum potassium is defined as the condition where the serum potassium level within 3.8 mEq/L to < 5.1 mEq/L.

表 2.7.3.3.2.1-10.　各来院時点での血清カリウム値の正常化 (血清カリウム値 3.8 mEq/L 以上 5.5 mEq/L 未満) 例数及び正常化割合 (DC) (FAS)

Cohort : Dialysis cohort

Period	Visit	Treatment group	Summary of normalization of serum potassium				Missing
			n	Normalization	Non-normalization	Proportion of normalization and their 95%CI (%)	
Weekly visit	WW1	ZG-801 8.4 g / day	11	8	3	72.7 (39.0 , 94.0)	0
		ZG-801 16.8 g / day	10	10	0	100.0 (69.2 , 100.0)	1
		ZG-801	21	18	3	85.7 (63.7 , 97.0)	1
	WW2	ZG-801 8.4 g / day	11	10	1	90.9 (58.7 , 99.8)	0
		ZG-801 16.8 g / day	11	10	1	90.9 (58.7 , 99.8)	0
		ZG-801	22	20	2	90.9 (70.8 , 98.9)	0
	WW3	ZG-801 8.4 g / day	10	9	1	90.0 (55.5 , 99.8)	1
		ZG-801 16.8 g / day	11	8	3	72.7 (39.0 , 94.0)	0
		ZG-801	21	17	4	81.0 (58.1 , 94.6)	1
	WW4	ZG-801 8.4 g / day	10	9	1	90.0 (55.5 , 99.8)	0
		ZG-801 16.8 g / day	9	9	0	100.0 (66.4 , 100.0)	0
		ZG-801	19	18	1	94.7 (74.0 , 99.9)	0
	WW5	ZG-801 8.4 g / day	10	10	0	100.0 (69.2 , 100.0)	0
		ZG-801 16.8 g / day	7	7	0	100.0 (59.0 , 100.0)	0
		ZG-801	17	17	0	100.0 (80.5 , 100.0)	0

表 2.7.3.3.2.1-10.　各来院時点での血清カリウム値の正常化 (血清カリウム値 3.8 mEq/L 以上 5.5 mEq/L 未満) 例数及び正常化割合 (DC) (FAS)（続き）

Cohort : Dialysis cohort

Period	Visit	Treatment group	Summary of normalization of serum potassium			
			n	Normalization	Non-normalization	Proportion of normalization and their 95%CI (%)
Monthly visit	MW4	ZG-801 8.4 g / day	10	9	1	90.0 (55.5 , 99.8)
		ZG-801 16.8 g / day	7	6	1	85.7 (42.1 , 99.6)
		ZG-801	17	15	2	88.2 (63.6 , 98.5)
	MW8	ZG-801 8.4 g / day	10	10	0	100.0 (69.2 , 100.0)
		ZG-801 16.8 g / day	7	5	2	71.4 (29.0 , 96.3)
		ZG-801	17	15	2	88.2 (63.6 , 98.5)
	MW12	ZG-801 8.4 g / day	10	9	1	90.0 (55.5 , 99.8)
		ZG-801 16.8 g / day	7	7	0	100.0 (59.0 , 100.0)
		ZG-801	17	16	1	94.1 (71.3 , 99.9)
	MW16	ZG-801 8.4 g / day	10	7	3	70.0 (34.8 , 93.3)
		ZG-801 16.8 g / day	7	7	0	100.0 (59.0 , 100.0)
		ZG-801	17	14	3	82.4 (56.6 , 96.2)
	MW20	ZG-801 8.4 g / day	10	10	0	100.0 (69.2 , 100.0)
		ZG-801 16.8 g / day	7	7	0	100.0 (59.0 , 100.0)
		ZG-801	17	17	0	100.0 (80.5 , 100.0)
	MW24	ZG-801 8.4 g / day	10	9	1	90.0 (55.5 , 99.8)
		ZG-801 16.8 g / day	7	7	0	100.0 (59.0 , 100.0)
		ZG-801	17	16	1	94.1 (71.3 , 99.9)
	MW28	ZG-801 8.4 g / day	9	8	1	88.9 (51.8 , 99.7)
		ZG-801 16.8 g / day	4	4	0	100.0 (39.8 , 100.0)
		ZG-801	13	12	1	92.3 (64.0 , 99.8)
	MW32	ZG-801 8.4 g / day	10	8	2	80.0 (44.4 , 97.5)
		ZG-801 16.8 g / day	6	6	0	100.0 (54.1 , 100.0)
		ZG-801	16	14	2	87.5 (61.7 , 98.5)
	MW36	ZG-801 8.4 g / day	9	7	2	77.8 (40.0 , 97.2)
		ZG-801 16.8 g / day	5	5	0	100.0 (47.8 , 100.0)
		ZG-801	14	12	2	85.7 (57.2 , 98.2)
	MW40	ZG-801 8.4 g / day	9	8	1	88.9 (51.8 , 99.7)
		ZG-801 16.8 g / day	5	5	0	100.0 (47.8 , 100.0)
		ZG-801	14	13	1	92.9 (66.1 , 99.8)
	MW44	ZG-801 8.4 g / day	9	8	1	88.9 (51.8 , 99.7)
		ZG-801 16.8 g / day	5	4	1	80.0 (28.4 , 99.5)
		ZG-801	14	12	2	85.7 (57.2 , 98.2)
	MW48	ZG-801 8.4 g / day	9	8	1	88.9 (51.8 , 99.7)
		ZG-801 16.8 g / day	5	5	0	100.0 (47.8 , 100.0)
		ZG-801	14	13	1	92.9 (66.1 , 99.8)

Normal level in serum potassium is defined as the condition where the serum potassium level within 3.8 mEq/L to < 5.5 mEq/L.

各来院時における血清カリウム値の要約統計量と平均値のプロット (総治験期間)

週時来院期の血清カリウム値の平均値の推移について、NDC を図 2.7.3.3.2.1-1 に、DC を図 2.7.3.3.2.1-2 に示した。総治験期間の血清カリウム値の平均値の推移について、全コホートを図 2.7.3.3.2.1-3 に示した。総治験期間での血清カリウム値の要約統計量 (中央測定値) について、NDC1 を表 2.7.3.3.2.1-11 に、NDC2 を表 2.7.3.3.2.1-12 に、DC を表 2.7.3.3.2.1-13 に示した。

NDC1 の平均血清カリウム値±標準偏差は、WBL が ZG-801 8.4 g/日群で 5.39±0.40 mEq/L、ZG-801 16.8 g/日群で 5.31±0.37 mEq/L、プラセボ群で 5.35±0.40 mEq/L であった。WW1 が ZG-801 8.4 g/日群で 4.81±0.42 mEq/L、ZG-801 16.8 g/日群で 4.57±0.46 mEq/L、プラセボ群で 5.25±0.50 mEq/L であった。WW4 が ZG-801 8.4 g/日群で 4.52±0.37 mEq/L、ZG-801 16.8 g/日群で 4.36±0.42 mEq/L、プラセボ群で 4.35±0.45 mEq/L であった。MW24 が ZG-801 8.4 g/日群で 4.56±0.46 mEq/L、ZG-801 16.8 g/日群で 4.48±0.40 mEq/L、プラセボ群で 4.52±0.41 mEq/L であった。MW48 が ZG-801 8.4 g/日群で 4.46±0.42 mEq/L、ZG-801 16.8 g/日群で 4.52±0.43 mEq/L、プラセボ群で 4.48±0.42 mEq/L であった。FU (後観察期 1 週時) が ZG-801 8.4 g/日群で 4.83±0.54 mEq/L、ZG-801 16.8 g/日群で 4.92±0.52 mEq/L、プラセボ群で 4.94±0.74 mEq/L であった。

NDC2 の平均血清カリウム値±標準偏差は、WBL が ZG-801 8.4 g/日群で 5.90±0.12 mEq/L、ZG-801 16.8 g/日群で 5.98±0.22 mEq/L であった。WW1 が ZG-801 8.4 g/日群で 5.24±0.18 mEq/L、ZG-801 16.8 g/日群で 5.14±0.34 mEq/L であった。WW4 が ZG-801 8.4 g/日群で 4.78±0.33 mEq/L、ZG-801 16.8 g/日群で 4.50±0.63 mEq/L であった。MW24 が ZG-801 8.4 g/日群で 4.55±0.21 mEq/L、ZG-801 16.8 g/日群で 4.35±0.35 mEq/L であった。MW48 が ZG-801 8.4 g/日群で 4.70±0.44 mEq/L、ZG-801 16.8 g/日群で 4.35±0.07 mEq/L であった。FU が ZG-801 8.4 g/日群で 4.95±0.17 mEq/L、ZG-801 16.8 g/日群で 5.50±0.80 mEq/L であった。

DC の平均血清カリウム値±標準偏差は、WBL が ZG-801 8.4 g/日群で 5.84±0.26 mEq/L、ZG-801 16.8 g/日群で 5.96±0.30 mEq/L であった。WW1 が ZG-801 8.4 g/日群で 5.18±0.33 mEq/L、ZG-801 16.8 g/日群で 4.70±0.39 mEq/L であった。WW4 が ZG-801 8.4 g/日群で 4.72±0.51 mEq/L、ZG-801 16.8 g/日群で 4.33±0.29 mEq/L であった。MW24 が ZG-801 8.4 g/日群で 4.78±0.57 mEq/L、ZG-801 16.8 g/日群で 4.53±0.32 mEq/L であった。MW48 が ZG-801 8.4 g/日群で 4.73±0.58 mEq/L、ZG-801 16.8 g/日群で 4.44±0.48 mEq/L であった。FU が ZG-801 8.4 g/日群で 5.35±0.74 mEq/L、ZG-801 16.8 g/日群で 5.30±0.72 mEq/L であった。

いずれのコホート、開始用量群についても、WW4 には平均血清カリウム値は正常化されており、治験終了時まで正常範囲にて維持された。いずれのコホートでも、ZG-801 16.8 g/日群では ZG-801 8.4 g/日群と比較して、平均血清カリウム値が早めに減少し、かつ低めに推移した。また、全コホートの全開始用量群で、FU では MW48 より平均血清カリウム値が約 0.5 mEq/L 上昇した。

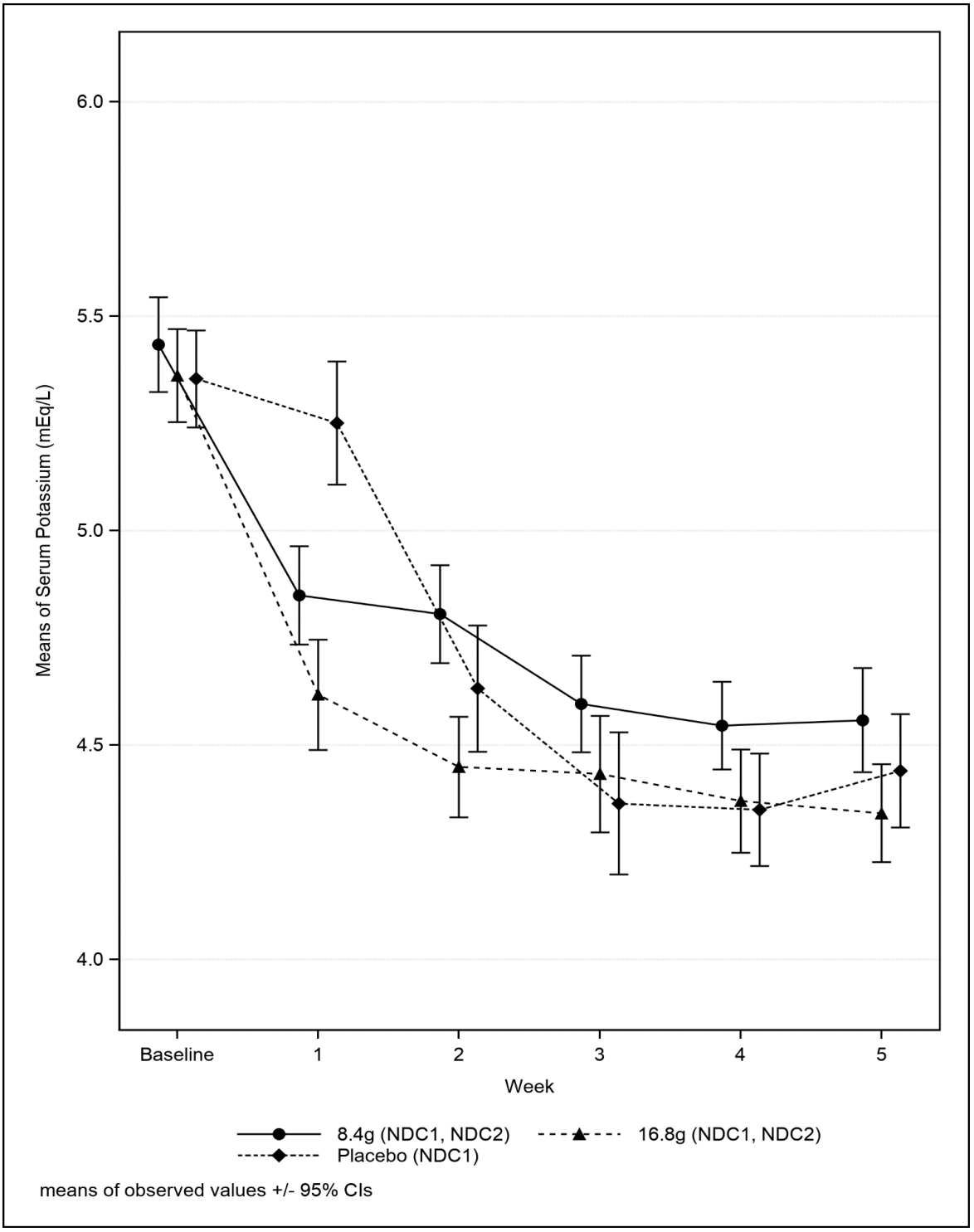


図 2.7.3.3.2.1-1.　　血清カリウム値の平均値のプロット (NDC) (週時来院期)

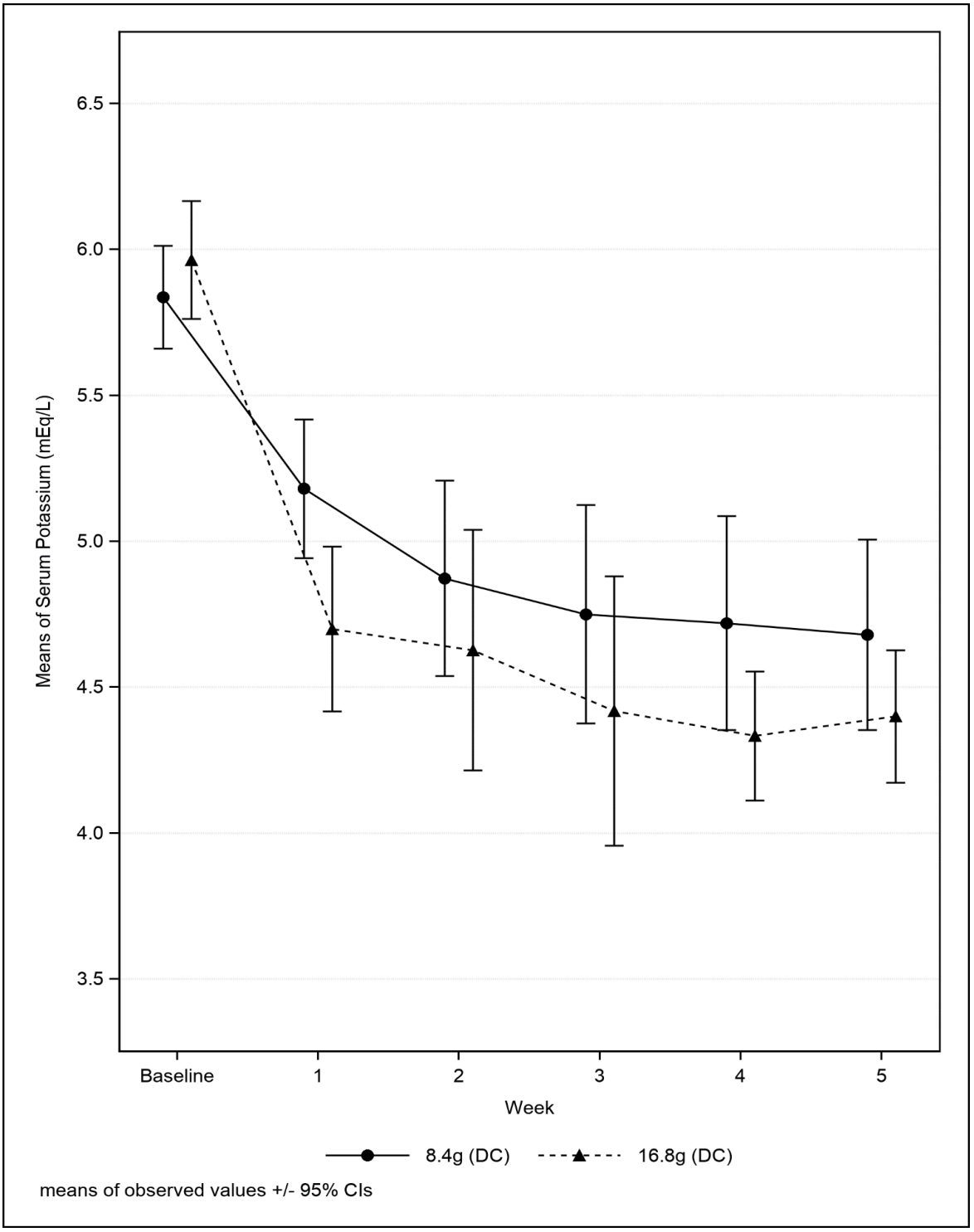


図 2.7.3.3.2.1-2.　　血清カリウム値の平均値のプロット (DC) (週時来院期)

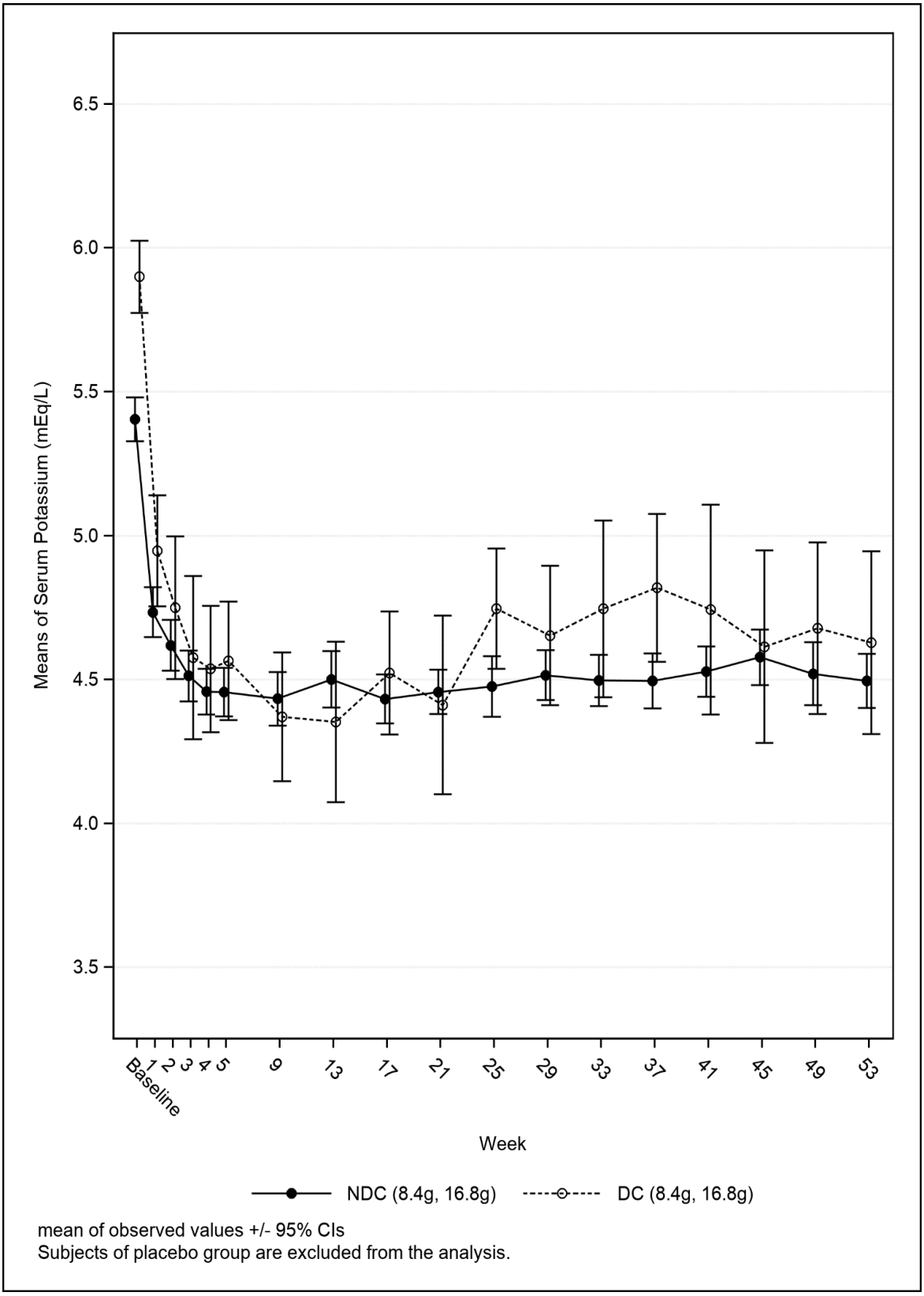


図 2.7.3.3.2.1-3.　　血清カリウム値の平均値のプロット (総治験期間)

表 2.7.3.3.2.1-11.　血清カリウム値の要約統計量 (NDC1) (総治験期間)

Cohort : Non-dialysis cohort (serum potassium from the Weekly visit period is 5.1 mEq/L or more and less than 6.0 mEq/L)

Period	Visit	Treatment group	Number of subjects valid for analysis set	Serum Potassium (mEq/L) (observed values)						Number and proportion (%) of subjects who had been "< 3.5 mEq/L" in serum potassium	Missing
				n	Mean	SD	Min	Median	Max		
Weekly visit	WBL	ZG-801 8.4 g/day	51	51	5.39	0.40	4.6	5.30	6.4	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	51	51	5.31	0.37	4.6	5.30	6.6	0 (0.0)	0
		ZG-801	102	102	5.35	0.39	4.6	5.30	6.6	0 (0.0)	0
		Placebo	50	50	5.35	0.40	4.5	5.40	6.3	0 (0.0)	0
	WW1	ZG-801 8.4 g/day	51	50	4.81	0.42	3.9	4.85	5.6	0 (0.0)	1
		ZG-801 16.8 g/day	51	51	4.57	0.46	3.6	4.60	5.6	0 (0.0)	0
		ZG-801	102	101	4.69	0.46	3.6	4.70	5.6	0 (0.0)	1
		Placebo	50	49	5.25	0.50	3.9	5.20	6.3	0 (0.0)	1
	WW2	ZG-801 8.4 g/day	50	50	4.76	0.41	3.7	4.70	5.9	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	51	50	4.43	0.44	3.0	4.50	5.4	1 (2.0)	1
		ZG-801	101	100	4.59	0.45	3.0	4.60	5.9	1 (1.0)	1
		Placebo	50	50	4.63	0.52	3.2	4.70	5.6	1 (2.0)	0
	WW3	ZG-801 8.4 g/day	48	48	4.56	0.40	3.8	4.60	5.4	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	50	50	4.43	0.51	3.3	4.40	5.6	2 (4.0)	0
		ZG-801	98	98	4.49	0.46	3.3	4.50	5.6	2 (2.0)	0
		Placebo	50	50	4.36	0.58	2.6	4.30	5.6	2 (4.0)	0
	WW4	ZG-801 8.4 g/day	48	48	4.52	0.37	3.5	4.55	5.3	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	48	48	4.36	0.42	3.3	4.40	5.2	1 (2.1)	0
		ZG-801	96	96	4.44	0.40	3.3	4.50	5.3	1 (1.0)	0
		Placebo	47	47	4.35	0.45	3.4	4.30	5.4	2 (4.3)	0
	WW5	ZG-801 8.4 g/day	48	48	4.56	0.44	3.8	4.50	6.1	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	47	46	4.30	0.41	3.6	4.30	5.8	0 (0.0)	1
		ZG-801	95	94	4.43	0.44	3.6	4.40	6.1	0 (0.0)	1
		Placebo	45	45	4.44	0.44	3.5	4.50	5.3	0 (0.0)	0

表 2.7.3.3.2.1-11.　血清カリウム値の要約統計量 (NDC1) (総治験期間) (続き)

Cohort : Non-dialysis cohort (serum potassium from the Weekly visit period is 5.1 mEq/L or more and less than 6.0 mEq/L)

Period	Visit	Treatment group	Number of subjects valid for analysis set	Serum Potassium (mEq/L) (observed values)						Number and proportion (%) of subjects who had been "< 3.5 mEq/L" in serum potassium	Missing
				n	Mean	SD	Min	Median	Max		
Monthly visit	MW4	ZG-801 8.4 g/day	46	46	4.44	0.44	3.5	4.50	5.3	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	46	46	4.40	0.48	3.4	4.40	5.4	1 (2.2)	0
		ZG-801	92	92	4.42	0.46	3.4	4.40	5.4	1 (1.1)	0
		Placebo	41	41	4.42	0.44	3.1	4.40	5.4	1 (2.4)	0
	MW8	ZG-801 8.4 g/day	44	44	4.52	0.46	3.7	4.50	5.4	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	46	46	4.39	0.40	3.5	4.45	5.5	0 (0.0)	0
		ZG-801	90	90	4.45	0.43	3.5	4.50	5.5	0 (0.0)	0
		Placebo	40	40	4.48	0.54	3.6	4.50	6.5	0 (0.0)	0
	MW12	ZG-801 8.4 g/day	43	43	4.43	0.40	3.5	4.40	5.5	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	45	45	4.37	0.40	3.3	4.40	5.3	1 (2.2)	0
		ZG-801	88	88	4.40	0.40	3.3	4.40	5.5	1 (1.1)	0
		Placebo	39	39	4.41	0.38	3.4	4.50	5.3	1 (2.6)	0
	MW16	ZG-801 8.4 g/day	42	42	4.43	0.39	3.6	4.40	5.3	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	44	44	4.46	0.36	3.6	4.40	5.2	0 (0.0)	0
		ZG-801	86	86	4.44	0.37	3.6	4.40	5.3	0 (0.0)	0
		Placebo	38	38	4.42	0.50	3.2	4.40	5.7	2 (5.3)	0
	MW20	ZG-801 8.4 g/day	42	42	4.48	0.50	3.1	4.55	5.9	1 (2.4)	0
		ZG-801 16.8 g/day	44	42	4.50	0.52	3.0	4.55	5.7	1 (2.4)	2
		ZG-801	86	84	4.49	0.51	3.0	4.55	5.9	2 (2.4)	2
		Placebo	37	37	4.50	0.38	3.7	4.40	5.4	0 (0.0)	0
	MW24	ZG-801 8.4 g/day	41	40	4.56	0.46	3.8	4.50	6.2	0 (0.0)	1
		ZG-801 16.8 g/day	42	42	4.48	0.40	3.3	4.50	5.2	1 (2.4)	0
		ZG-801	83	82	4.52	0.43	3.3	4.50	6.2	1 (1.2)	1
		Placebo	36	36	4.52	0.41	3.5	4.60	5.2	0 (0.0)	0
	MW28	ZG-801 8.4 g/day	40	38	4.53	0.34	3.7	4.60	5.1	0 (0.0)	2
		ZG-801 16.8 g/day	40	40	4.45	0.48	3.1	4.45	5.3	1 (2.5)	0
		ZG-801	80	78	4.49	0.42	3.1	4.50	5.3	1 (1.3)	2
		Placebo	35	35	4.48	0.48	3.6	4.50	5.4	0 (0.0)	0
	MW32	ZG-801 8.4 g/day	40	40	4.45	0.45	3.6	4.40	5.6	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	40	39	4.51	0.45	3.5	4.50	5.9	0 (0.0)	1
		ZG-801	80	79	4.48	0.45	3.5	4.50	5.9	0 (0.0)	1
		Placebo	35	34	4.50	0.55	3.5	4.50	6.4	0 (0.0)	1
	MW36	ZG-801 8.4 g/day	39	39	4.51	0.35	3.9	4.50	5.2	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	39	38	4.56	0.45	3.3	4.50	5.3	1 (2.6)	1
		ZG-801	78	77	4.53	0.40	3.3	4.50	5.3	1 (1.3)	1
		Placebo	33	33	4.51	0.39	3.9	4.50	5.4	0 (0.0)	0
	MW40	ZG-801 8.4 g/day	37	37	4.53	0.43	3.5	4.60	5.4	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	39	39	4.65	0.42	3.9	4.70	5.8	0 (0.0)	0
		ZG-801	76	76	4.59	0.43	3.5	4.60	5.8	0 (0.0)	0
		Placebo	33	33	4.58	0.34	3.8	4.60	5.1	0 (0.0)	0
	MW44	ZG-801 8.4 g/day	37	37	4.72	0.44	3.7	4.70	5.7	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	39	38	4.34	0.47	3.1	4.40	5.3	2 (5.3)	1
		ZG-801	76	75	4.53	0.49	3.1	4.50	5.7	2 (2.7)	1
		Placebo	33	32	4.61	0.43	3.9	4.60	5.8	0 (0.0)	1
	MW48	ZG-801 8.4 g/day	37	37	4.46	0.42	3.7	4.40	5.5	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	37	37	4.52	0.43	3.7	4.50	5.6	0 (0.0)	0
		ZG-801	74	74	4.49	0.42	3.7	4.45	5.6	0 (0.0)	0
		Placebo	33	33	4.48	0.42	3.6	4.50	5.5	0 (0.0)	0
Follow-up	FU	ZG-801 8.4 g/day	50	50	4.83	0.54	3.6	4.90	6.2	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	48	48	4.92	0.52	3.2	4.90	6.0	1 (2.1)	0
		ZG-801	98	98	4.87	0.53	3.2	4.90	6.2	1 (1.0)	0
		Placebo	47	47	4.94	0.74	2.7	5.00	6.1	2 (4.3)	0

表 2.7.3.3.2.1-12.　血清カリウム値の要約統計量 (NDC2) (総治験期間)

Cohort : Non-dialysis cohort (serum potassium from the Weekly visit period is 6.0 mEq/L or more and less than 6.5 mEq/L)

Period	Visit	Treatment group	Number of subjects valid for analysis set	Serum Potassium (mEq/L) (observed values)						Number and proportion (%) of subjects who had been "< 3.5 mEq/L" in serum potassium	Missing
				n	Mean	SD	Min	Median	Max		
Weekly visit	WBL	ZG-801 8.4 g/day	5	5	5.90	0.12	5.8	5.90	6.1	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	5	4	5.98	0.22	5.7	6.00	6.2	0 (0.0)	1
		ZG-801	10	9	5.93	0.17	5.7	5.90	6.2	0 (0.0)	1
	WW1	ZG-801 8.4 g/day	5	5	5.24	0.18	5.0	5.20	5.5	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	5	5	5.14	0.34	4.9	4.90	5.6	0 (0.0)	0
		ZG-801	10	10	5.19	0.26	4.9	5.20	5.6	0 (0.0)	0
	WW2	ZG-801 8.4 g/day	5	5	5.28	0.24	5.0	5.30	5.6	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	5	5	4.64	0.42	4.0	4.60	5.1	0 (0.0)	0
		ZG-801	10	10	4.96	0.46	4.0	5.05	5.6	0 (0.0)	0
	WW3	ZG-801 8.4 g/day	5	5	4.90	0.41	4.3	4.90	5.4	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	5	5	4.48	0.48	4.2	4.20	5.3	0 (0.0)	0
		ZG-801	10	10	4.69	0.47	4.2	4.65	5.4	0 (0.0)	0
	WW4	ZG-801 8.4 g/day	5	5	4.78	0.33	4.3	4.70	5.1	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	5	5	4.50	0.63	3.5	4.70	5.0	0 (0.0)	0
		ZG-801	10	10	4.64	0.50	3.5	4.70	5.1	0 (0.0)	0
	WW5	ZG-801 8.4 g/day	5	5	4.56	0.51	4.0	4.50	5.3	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	5	5	4.68	0.13	4.5	4.70	4.8	0 (0.0)	0
		ZG-801	10	10	4.62	0.36	4.0	4.65	5.3	0 (0.0)	0

表 2.7.3.3.2.1-12.　血清カリウム値の要約統計量 (NDC2) (総治験期間) (続き)

Cohort : Non-dialysis cohort (serum potassium from the Weekly visit period is 6.0 mEq/L or more and less than 6.5 mEq/L)

Period	Visit	Treatment group	Number of subjects valid for analysis set	Serum Potassium (mEq/L) (observed values)						Number and proportion (%) of subjects who had been "< 3.5 mEq/L" in serum potassium	Missing
				n	Mean	SD	Min	Median	Max		
Monthly visit	MW4	ZG-801 8.4 g/day	5	5	4.40	0.75	3.3	4.50	5.4	1 (20.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	5	5	4.72	0.41	4.3	4.60	5.4	0 (0.0)	0
		ZG-801	10	10	4.56	0.59	3.3	4.55	5.4	1 (10.0)	0
	MW8	ZG-801 8.4 g/day	5	5	4.82	0.88	3.5	4.80	5.8	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	5	5	5.02	0.81	4.5	4.60	6.4	0 (0.0)	0
		ZG-801	10	10	4.92	0.80	3.5	4.70	6.4	0 (0.0)	0
	MW12	ZG-801 8.4 g/day	5	5	4.86	0.42	4.4	4.70	5.3	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	5	5	4.58	0.61	3.9	4.50	5.5	0 (0.0)	0
		ZG-801	10	10	4.72	0.52	3.9	4.65	5.5	0 (0.0)	0
	MW16	ZG-801 8.4 g/day	5	5	4.68	0.41	4.2	4.50	5.2	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	4	4	4.15	0.35	3.8	4.15	4.5	0 (0.0)	0
		ZG-801	9	9	4.44	0.46	3.8	4.50	5.2	0 (0.0)	0
	MW20	ZG-801 8.4 g/day	4	4	4.40	0.54	3.6	4.65	4.7	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	4	4	4.00	0.32	3.6	4.05	4.3	0 (0.0)	0
		ZG-801	8	8	4.20	0.46	3.6	4.25	4.7	0 (0.0)	0
	MW24	ZG-801 8.4 g/day	4	4	4.55	0.21	4.3	4.55	4.8	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	3	2	4.35	0.35	4.1	4.35	4.6	0 (0.0)	1
		ZG-801	7	6	4.48	0.25	4.1	4.55	4.8	0 (0.0)	1
	MW28	ZG-801 8.4 g/day	4	4	4.68	0.47	4.0	4.85	5.0	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	2	2	4.45	0.49	4.1	4.45	4.8	0 (0.0)	0
		ZG-801	6	6	4.60	0.44	4.0	4.75	5.0	0 (0.0)	0
	MW32	ZG-801 8.4 g/day	3	3	4.80	0.20	4.6	4.80	5.0	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	2	2	4.50	0.42	4.2	4.50	4.8	0 (0.0)	0
		ZG-801	5	5	4.68	0.30	4.2	4.80	5.0	0 (0.0)	0
	MW36	ZG-801 8.4 g/day	3	3	4.63	0.12	4.5	4.70	4.7	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	2	2	4.20	0.57	3.8	4.20	4.6	0 (0.0)	0
		ZG-801	5	5	4.46	0.38	3.8	4.60	4.7	0 (0.0)	0
	MW40	ZG-801 8.4 g/day	3	3	4.53	0.45	4.1	4.50	5.0	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	2	2	4.05	0.64	3.6	4.05	4.5	0 (0.0)	0
		ZG-801	5	5	4.34	0.52	3.6	4.50	5.0	0 (0.0)	0
	MW44	ZG-801 8.4 g/day	3	3	4.50	0.60	3.9	4.50	5.1	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	2	2	4.30	0.42	4.0	4.30	4.6	0 (0.0)	0
		ZG-801	5	5	4.42	0.49	3.9	4.50	5.1	0 (0.0)	0
	MW48	ZG-801 8.4 g/day	3	3	4.70	0.44	4.4	4.50	5.2	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	2	2	4.35	0.07	4.3	4.35	4.4	0 (0.0)	0
		ZG-801	5	5	4.56	0.36	4.3	4.40	5.2	0 (0.0)	0
Follow-up	FU	ZG-801 8.4 g/day	4	4	4.95	0.17	4.7	5.00	5.1	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	4	4	5.50	0.80	4.4	5.75	6.1	0 (0.0)	0
		ZG-801	8	8	5.23	0.61	4.4	5.05	6.1	0 (0.0)	0

表 2.7.3.3.2.1-13.　血清カリウム値の要約統計量 (DC) (総治験期間)

Cohort : Dialysis cohort

Period	Visit	Treatment group	Number of subjects valid for analysis set	Serum Potassium (mEq/L) (observed values)						Number and proportion (%) of subjects who had been "< 3.5 mEq/L" in serum potassium	Missing
				n	Mean	SD	Min	Median	Max		
Weekly visit	WBL	ZG-801 8.4 g/day	11	11	5.84	0.26	5.4	5.80	6.2	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	11	11	5.96	0.30	5.5	5.90	6.5	0 (0.0)	0
		ZG-801	22	22	5.90	0.28	5.4	5.90	6.5	0 (0.0)	0
	WW1	ZG-801 8.4 g/day	11	10	5.18	0.33	4.6	5.15	5.7	0 (0.0)	1
		ZG-801 16.8 g/day	11	10	4.70	0.39	4.2	4.60	5.3	0 (0.0)	1
		ZG-801	22	20	4.94	0.43	4.2	4.95	5.7	0 (0.0)	2
	WW2	ZG-801 8.4 g/day	11	11	4.87	0.50	4.2	4.80	5.8	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	11	11	4.63	0.61	3.7	4.50	5.4	0 (0.0)	0
		ZG-801	22	22	4.75	0.56	3.7	4.65	5.8	0 (0.0)	0
	WW3	ZG-801 8.4 g/day	11	10	4.75	0.52	3.9	4.85	5.6	0 (0.0)	1
		ZG-801 16.8 g/day	11	11	4.42	0.69	3.6	4.20	5.9	0 (0.0)	0
		ZG-801	22	21	4.58	0.62	3.6	4.50	5.9	0 (0.0)	1
	WW4	ZG-801 8.4 g/day	10	10	4.72	0.51	3.7	4.80	5.4	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	9	9	4.33	0.29	4.0	4.30	5.0	0 (0.0)	0
		ZG-801	19	19	4.54	0.45	3.7	4.40	5.4	0 (0.0)	0
	WW5	ZG-801 8.4 g/day	10	10	4.68	0.46	3.9	4.70	5.4	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	7	7	4.40	0.24	4.1	4.40	4.9	0 (0.0)	0
		ZG-801	17	17	4.56	0.40	3.9	4.40	5.4	0 (0.0)	0

表 2.7.3.3.2.1-13.　血清カリウム値の要約統計量 (DC) (総治験期間)（続き）

Cohort : Dialysis cohort

Period	Visit	Treatment group	Number of subjects valid for analysis set	Serum Potassium (mEq/L) (observed values)						Number and proportion (%) of subjects who had been "< 3.5 mEq/L" in serum potassium	Missing
				n	Mean	SD	Min	Median	Max		
Monthly visit	MW4	ZG-801 8.4 g/day	10	10	4.53	0.43	4.0	4.50	5.5	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	7	6	4.08	0.35	3.5	4.15	4.4	0 (0.0)	1
		ZG-801	17	16	4.36	0.45	3.5	4.40	5.5	0 (0.0)	1
	MW8	ZG-801 8.4 g/day	10	10	4.44	0.45	3.8	4.35	5.2	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	7	7	4.23	0.67	3.6	3.90	5.5	0 (0.0)	0
		ZG-801	17	17	4.35	0.54	3.6	4.30	5.5	0 (0.0)	0
	MW12	ZG-801 8.4 g/day	10	10	4.61	0.50	3.9	4.60	5.6	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	7	7	4.41	0.24	4.1	4.40	4.8	0 (0.0)	0
		ZG-801	17	17	4.53	0.42	3.9	4.50	5.6	0 (0.0)	0
	MW16	ZG-801 8.4 g/day	10	10	4.32	0.69	3.2	4.30	5.6	1 (10.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	7	7	4.53	0.45	4.0	4.40	5.3	0 (0.0)	0
		ZG-801	17	17	4.41	0.59	3.2	4.40	5.6	1 (5.9)	0
	MW20	ZG-801 8.4 g/day	10	10	4.81	0.45	4.0	4.90	5.4	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	7	7	4.66	0.35	4.2	4.70	5.2	0 (0.0)	0
		ZG-801	17	17	4.75	0.41	4.0	4.80	5.4	0 (0.0)	0
	MW24	ZG-801 8.4 g/day	10	9	4.78	0.57	3.9	4.90	5.6	0 (0.0)	1
		ZG-801 16.8 g/day	7	7	4.53	0.32	4.1	4.60	4.9	0 (0.0)	0
		ZG-801	17	16	4.67	0.48	3.9	4.65	5.6	0 (0.0)	1
	MW28	ZG-801 8.4 g/day	10	9	4.76	0.54	4.1	4.60	5.7	0 (0.0)	1
		ZG-801 16.8 g/day	6	4	4.73	0.51	4.3	4.65	5.3	0 (0.0)	2
		ZG-801	16	13	4.75	0.51	4.1	4.60	5.7	0 (0.0)	3
	MW32	ZG-801 8.4 g/day	10	10	4.98	0.50	4.3	4.95	5.8	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	6	6	4.55	0.33	4.1	4.55	4.9	0 (0.0)	0
		ZG-801	16	16	4.82	0.48	4.1	4.75	5.8	0 (0.0)	0
	MW36	ZG-801 8.4 g/day	9	9	4.94	0.63	4.1	4.80	6.0	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	5	5	4.38	0.49	4.0	4.30	5.2	0 (0.0)	0
		ZG-801	14	14	4.74	0.63	4.0	4.60	6.0	0 (0.0)	0
	MW40	ZG-801 8.4 g/day	9	9	4.69	0.64	3.6	4.90	5.4	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	5	5	4.48	0.50	3.8	4.60	5.1	0 (0.0)	0
		ZG-801	14	14	4.61	0.58	3.6	4.65	5.4	0 (0.0)	0
	MW44	ZG-801 8.4 g/day	9	9	4.84	0.38	4.4	4.70	5.7	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	5	4	4.33	0.71	3.7	4.15	5.3	0 (0.0)	1
		ZG-801	14	13	4.68	0.54	3.7	4.70	5.7	0 (0.0)	1
	MW48	ZG-801 8.4 g/day	9	9	4.73	0.58	3.8	5.00	5.5	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	5	5	4.44	0.48	3.8	4.50	5.1	0 (0.0)	0
		ZG-801	14	14	4.63	0.55	3.8	4.60	5.5	0 (0.0)	0
Follow-up	FU	ZG-801 8.4 g/day	10	10	5.35	0.74	3.8	5.45	6.3	0 (0.0)	0
		ZG-801 16.8 g/day	8	8	5.30	0.72	4.4	5.30	6.3	0 (0.0)	0
		ZG-801	18	18	5.33	0.71	3.8	5.45	6.3	0 (0.0)	0

RAASi の継続

各コホートの適格性確認時点で RAASi を使用していた被験者を母集団として、RAASi の投与継続割合を示した（ 表 2.7.3.3.2.1-14 ）。使用されていた RAASi について、EDC (electronic data capture system) から終了日を確認できた症例を「RAASi 中止例」と定義し集計した。なお、RAASi 終了日の翌日から別の RAASi が開始されている場合は、薬剤の切り替えであり投与中止例ではないと判断し、RAASi 継続例と扱った。

継続割合は、NDC1 で 95.0% (113/119 例) 、NDC2 で 87.5% (7/8 例) 、DC で 69.2% (9/13 例) であり、全コホートでは 92.1% (129/140 例) であった。

表 2.7.3.3.2.1-14.　RAASi の継続 (FAS)

Cohort : Non-dialysis cohort (serum potassium from the Weekly visit period is 5.1 mEq/L or more and less than 6.0 mEq/L)

Summary of continuation of RAASi				Missing
n	Continuation	Non-continuation	Proportion of continuation and their 95%CI (%)	
119	113	6	95.0 (89.4 , 98.1)	0

n = Number of subjects who used RAASi at the Weekly Visit Period Baseline.
Proportion of continuation (%) = Continuation / n * 100.

Cohort : Non-dialysis cohort (serum potassium from the Weekly visit period is 6.0 mEq/L or more and less than 6.5 mEq/L)

Summary of continuation of RAASi				Missing
n	Continuation	Non-continuation	Proportion of continuation and their 95%CI (%)	
8	7	1	87.5 (47.4 , 99.6)	0

n = Number of subjects who used RAASi at the Weekly Visit Period Baseline.
Proportion of continuation (%) = Continuation / n * 100.

Cohort : Dialysis cohort

Summary of continuation of RAASi				Missing
n	Continuation	Non-continuation	Proportion of continuation and their 95%CI (%)	
13	9	4	69.2 (38.6 , 90.9)	0

n = Number of subjects who used RAASi at the Weekly Visit Period Baseline.
Proportion of continuation (%) = Continuation / n * 100.

2.7.3.3.2.2 ZG-801-02 試験

二重盲検期 4 週時での二重盲検期ベースラインからの血清カリウム値変化量（主要評価項目）

主要解析対象集団である FAS について、二重盲検期 4 週時での二重盲検期ベースラインからの血清カリウム値変化量の要約統計量を示した。なお、本解析では二重盲検期ベースラインの血清カリウム値を共変量とし、missing at random の仮定の下で不偏推定値を与える MMRM を用いた。MMRM により算出した二重盲検期 4 週時での二重盲検期ベースラインからの血清カリウム値変化量の調整済み平均値、調整済み平均値の 95%信頼区間、調整済み平均値の群間差（ZG-801 群の血清カリウム値変化量 - プラセボ群の血清カリウム値変化量）、及び調整済み平均値の群間差の 95%信頼区間を示した（表 2.7.3.3.2.2-1）。

二重盲検期 4 週時での二重盲検期ベースラインから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、ZG-801 群で-0.02 (-0.19, 0.15) mEq/L、及びプラセボ群で 0.78 (0.60, 0.96) mEq/L であった。群間差（95%信頼区間）は-0.80 (-1.05, -0.54) mEq/L であり、両群間で統計学的有意差が認められた（$p < 0.001$）。

表 2.7.3.3.2.2-1.　MMRM により算出した二重盲検期 4 週時での二重盲検期ベースラインからの血清カリウム値変化量 (FAS)

Period	Treatment group	Number of subjects valid for analysis set	Serum Potassium (mEq/L)											
			Double-blind period Baseline		Double-blind period Week4		Change from Baseline at Week4				Change from Baseline at Week4 by MMRM			
			Mean	SD	Mean	SD	n	Mean	SD	Missing	LSMean (95% CI)	t value	DF	P value
Double-blind period	ZG-801	34	4.41	0.31	4.40	0.49	30	-0.02	0.51	0	-0.02 (-0.19 , 0.15)	-	-	-
	Placebo	33	4.46	0.37	5.08	0.37	25	0.63	0.50	1	0.78 (0.60 , 0.96)	-	-	-
	ZG-801 - Placebo	-	-	-	-	-	-	-0.64	-	-	-0.80 (-1.05 , -0.54)	-6.388	41.3	p < 0.001

Mean and SD of "Double-blind period Baseline" and "Double-blind period Week 4", and Change from Double-blind period baseline in serum potassium:
Missing was shown if either "Double-blind period Baseline" or "Double-blind period Week 4" value(s) was missing.
Change from baseline at Week 4 in serum potassium = "serum potassium value at Double-blind period Week 4" – "baseline serum potassium value in Double-blind period".
The model for the mixed effect models for repeated measures (MMRM) includes the fixed, categorical effects of treatment, visit, and treatment-by-visit interaction, as well as the fixed, continuous covariates of baseline serum potassium value, with an unstructured covariance structure for the within-subject error.
The restricted maximum likelihood approach was employed for the estimation.
The Kenward-Roger approximation was used to estimate the degree of freedom (DF).
LSMean: Least Square Mean
CI: Confidence Interval

二重盲検期の各規定来院時での二重盲検期ベースラインからの血清カリウム値変化量

二重盲検期の各規定来院時での、二重盲検期ベースラインからの血清カリウム値変化量の要約統計量を示した。なお、本解析では二重盲検期ベースラインの血清カリウム値を共変量とし、missing at random の仮定の下で不偏推定値を与える MMRM を用いた。MMRM により算出した各規定来院時での二重盲検期ベースラインからの血清カリウム値変化量の調整済み平均値、調整済み平均値の 95%信頼区間、調整済み平均値の群間差 (ZG-801 群の血清カリウム値変化量 - プラセボ群の血清カリウム値変化量) 、及び調整済み平均値の群間差の 95%信頼区間を示した (表 2.7.3.3.2.2-2) 。また、MMRM により算出した各規定来院時での二重盲検期ベースラインからの血清カリウム値変化量の調整済み平均値の群間差について、各規定来院時での推移を示した (図 2.7.3.3.2.2-1) 。

二重盲検期 1 週時での二重盲検期ベースラインから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、ZG-801 群で 0.08 (-0.04, 0.20) mEq/L、及びプラセボ群で 0.55 (0.43, 0.67) mEq/L であった。群間差 (95%信頼区間) は-0.47 (-0.64, -0.29) mEq/L であり、両群間で統計学的有意差が認められた ($p < 0.001$) 。

二重盲検期 2 週時での二重盲検期ベースラインから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、ZG-801 群で 0.09 (-0.08, 0.25) mEq/L、及びプラセボ群で 0.80 (0.63, 0.97) mEq/L であった。群間差 (95%信頼区間) は-0.71 (-0.95, -0.47) mEq/L であり、両群間で統計学的有意差が認められた ($p < 0.001$) 。

二重盲検期 3 週時での二重盲検期ベースラインから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、ZG-801 群で 0.06 (-0.09, 0.22) mEq/L、及びプラセボ群で 0.88 (0.72, 1.03) mEq/L であった。群間差 (95%信頼区間) は-0.81 (-1.03, -0.58) mEq/L であり、両群間で統計学的有意差が認められた ($p < 0.001$) 。

二重盲検期 4 週時での二重盲検期ベースラインから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、ZG-801 群で-0.02 (-0.19, 0.15) mEq/L、及びプラセボ群で 0.78 (0.60, 0.96) mEq/L であった。群間差 (95%信頼区間) は-0.80 (-1.05, -0.54) mEq/L であり、両群間で統計学的有意差が認められた ($p < 0.001$) 。

表 2.7.3.3.2.2-2. MMRM により算出した二重盲検期各来院時での二重盲検期ベースラインからの血清カリウム値変化量 (FAS)

Period	Visit	Treatment group	Number of subjects valid for analysis set	Serum Potassium (mEq/L)											
				Double-blind period Baseline		Targeted visit		Change from Baseline				Change from Baseline by MMRM			
				Mean	SD	Mean	SD	n	Mean	SD	Missing	LSMean (95% CI)	t value	DF	P value
Double-blind period	Week 1	ZG-801	34	4.41	0.32	4.49	0.43	34	0.09	0.31	0	0.08 (-0.04 , 0.20)	-	-	-
		Placebo	33	4.39	0.38	4.95	0.39	33	0.57	0.44	0	0.55 (0.43 , 0.67)	-	-	-
		ZG-801 - Placebo	-	-	-	-	-	-	-0.48	-	-	-0.47 (-0.64 , -0.29)	-5.373	62.4	p < 0.001
	Week 2	ZG-801	34	4.41	0.32	4.50	0.48	34	0.09	0.44	0	0.09 (-0.08 , 0.25)	-	-	-
		Placebo	33	4.39	0.38	5.20	0.53	33	0.81	0.64	0	0.80 (0.63 , 0.97)	-	-	-
		ZG-801 - Placebo	-	-	-	-	-	-	-0.72	-	-	-0.71 (-0.95 , -0.47)	-5.897	63.9	p < 0.001
	Week 3	ZG-801	34	4.42	0.31	4.48	0.41	31	0.06	0.42	1	0.06 (-0.09 , 0.22)	-	-	-
		Placebo	33	4.45	0.36	5.18	0.44	27	0.73	0.44	1	0.88 (0.72 , 1.03)	-	-	-
		ZG-801 - Placebo	-	-	-	-	-	-	-0.67	-	-	-0.81 (-1.03 , -0.58)	-7.222	45.5	p < 0.001
	Week 4	ZG-801	34	4.41	0.31	4.40	0.49	30	-0.02	0.51	0	-0.02 (-0.19 , 0.15)	-	-	-
		Placebo	33	4.46	0.37	5.08	0.37	25	0.63	0.50	1	0.78 (0.60 , 0.96)	-	-	-
		ZG-801 - Placebo	-	-	-	-	-	-	-0.64	-	-	-0.80 (-1.05 , -0.54)	-6.388	41.3	p < 0.001

Mean and SD of "Double-blind period Baseline" and "Targeted visit", and Change from Double-blind period baseline in serum potassium:
Missing was shown if either "Double-blind period Baseline" or "Targeted visit" value(s) was missing.
Change from baseline in serum potassium = "serum potassium value at Targeted visit" − "baseline serum potassium value in Double-blind period".
The model for the mixed effect models for repeated measures (MMRM) includes the fixed, categorical effects of treatment, visit, and treatment-by-visit interaction, as well as the fixed, continuous covariates of baseline serum potassium value, with an unstructured covariance structure for the within-subject error.
The restricted maximum likelihood approach was employed for the estimation.
The Kenward-Roger approximation was used to estimate the degree of freedom (DF).
LSMean: Least Square Mean
CI: Confidence Interval

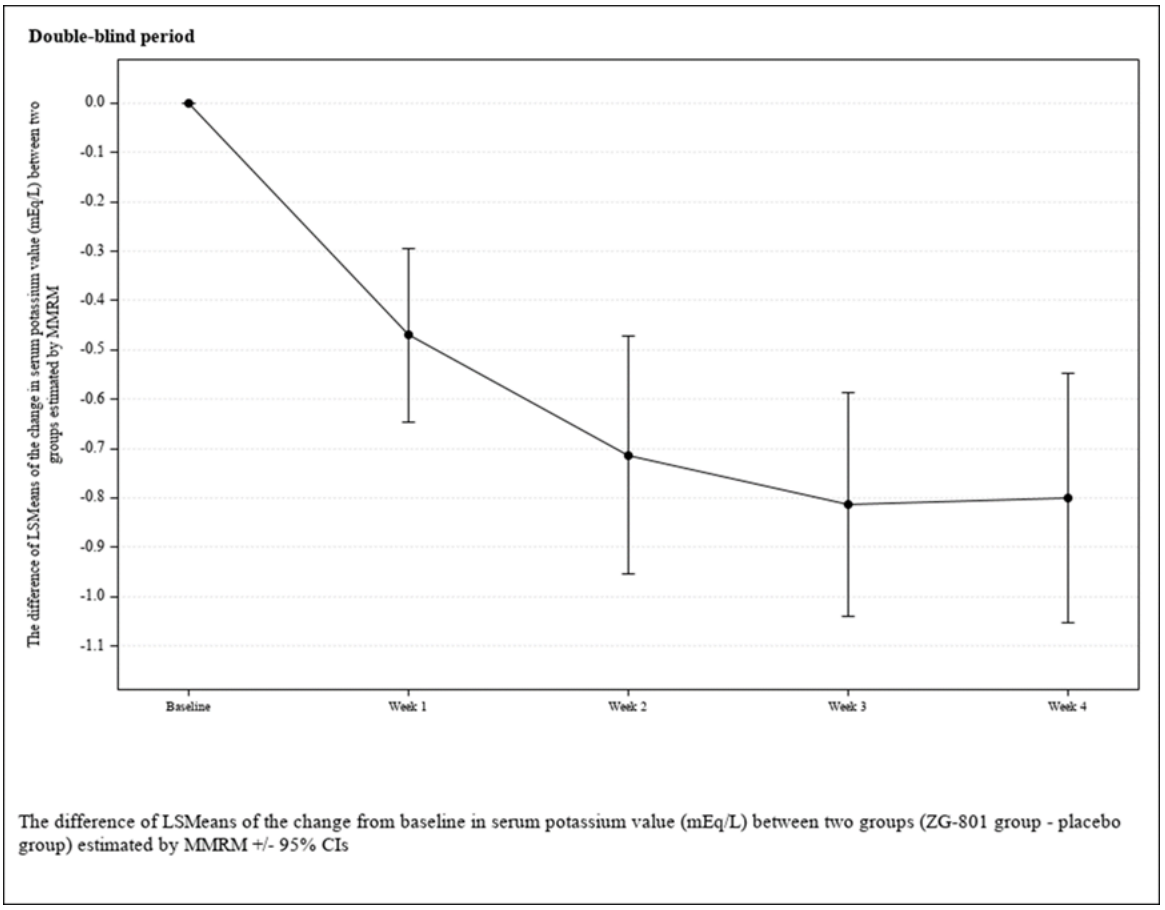


図 2.7.3.3.2.2-1. MMRM により算出した二重盲検期での血清カリウム値群間差推移 (FAS)

二重盲検期の血清カリウム値の正常範囲内での維持

血清カリウム値が 3.5 mEq/L 以上 5.1 mEq/L 未満を正常と定義した場合の、各規定来院時での血清カリウム値の正常例数及び正常割合を示した (表 2.7.3.3.2.2-3) 。なお、二重盲検期中に治験薬投与中止となった被験者については、各被験者の治験薬投与中止日以降で採用すべきデータがない時点では非正常化例として取扱った。

二重盲検期 1 週時での血清カリウム値の正常割合 (95%信頼区間) は、ZG-801 群で 82.4% (65.5, 93.2) 、及びプラセボ群で 57.6% (39.3, 74.5) であった。群間差 (95%信頼区間) は 24.8% (2.4, 45.7) であり、両群間で統計学的有意差が認められた ($p = 0.034$) 。

二重盲検期 2 週時での血清カリウム値の正常割合 (95%信頼区間) は、ZG-801 群で 85.3% (69.0, 95.0) 、及びプラセボ群で 36.4% (20.5, 54.8) であった。群間差 (95%信頼区間) は 48.9% (24.7, 67.7) であり、両群間で統計学的有意差が認められた ($p < 0.001$) 。

二重盲検期 3 週時での血清カリウム値の正常割合 (95%信頼区間) は、ZG-801 群で 87.9% (71.8, 96.5) 、及びプラセボ群で 21.9% (9.3, 39.9) であった。群間差 (95%信頼区間) は 66.0% (42.2, 82.0) であり、両群間で統計学的有意差が認められた ($p < 0.001$) 。

二重盲検期 4 週時での血清カリウム値の正常割合 (95%信頼区間) は、ZG-801 群で 76.5% (58.9, 89.2) 、及びプラセボ群で 37.5% (21.2, 56.3) であった。群間差 (95%信頼区間) は 39.0% (13.4, 59.6) であり、両群間で統計学的有意差が認められた (p = 0.002) 。

また、二重盲検期を通じて血清カリウム値の正常が維持されていた割合 (95%信頼区間) は、ZG-801 群で 61.8% (43.6, 77.8) 、及びプラセボ群で 18.2% (7.0, 35.4) であった。群間差 (95%信頼区間) は 43.6% (17.9, 63.6) であり、両群間で統計学的有意差が認められた (p < 0.001) 。

表 2.7.3.3.2.2-3. 二重盲検期の血清カリウム値の正常範囲内での維持 (3.5 mEq/L 以上 5.1 mEq/L 未満) (FAS)

Period	Visit	Treatment group	Summary of normalization of serum potassium				Missing
			n	Normalization	Non-normalization	Proportion of normalization and its 95%CI (%)	
Double-blind period	Baseline	ZG-801	34	34	0	100.0 (89.8 , 100.0)	0
		Placebo	33	32	1	97.0 (84.3 , 99.9)	0
	Week 1	ZG-801	34	28	6	82.4 (65.5 , 93.2)	0
		Placebo	33	19	14	57.6 (39.3 , 74.5)	0
	Week 2	ZG-801	34	29	5	85.3 (69.0 , 95.0)	0
		Placebo	33	12	21	36.4 (20.5 , 54.8)	0
	Week 3	ZG-801	34	29	4	87.9 (71.8 , 96.5)	1
		Placebo	33	7	25	21.9 (9.3 , 39.9)	1
	Week 4	ZG-801	34	26	8	76.5 (58.9 , 89.2)	0
		Placebo	33	12	20	37.5 (21.2 , 56.3)	1
	Overall	ZG-801	34	21	13	61.8 (43.6 , 77.8)	0
		Placebo	33	6	27	18.2 (7.0 , 35.4)	0

Period	Visit	The difference between the treatment groups in the proportion of normalization of serum potassium, and its 95%CI		Test (Fisher's exact test)
Double-blind period	Baseline	ZG-801 - Placebo	3.0 (-7.7 , 15.7)	p = 0.492
	Week 1		24.8 (2.4 , 45.7)	p = 0.034
	Week 2		48.9 (24.7 , 67.7)	p < 0.001
	Week 3		66.0 (42.2 , 82.0)	p < 0.001
	Week 4		39.0 (13.4 , 59.6)	p = 0.002
	Overall		43.6 (17.9 , 63.6)	p < 0.001

The normal serum potassium value is defined as within 3.5 mEq/L to < 5.1 mEq/L.
Overall: Throughout study of Double-blind period.
For subjects who discontinued the study, each serum potassium value until discontinuation is judged, however, after discontinuation, it is treated as non-normalization.

二重盲検期の各規定来院時で血清カリウム値が 3.5 mEq/L 以上 5.5 mEq/L 未満を正常と定義した場合の、各規定来院時での血清カリウム値の正常例数及び正常割合を示した（ 表 2.7.3.3.2.2-4 ）。

二重盲検期 1 週時での血清カリウム値の正常割合（95%信頼区間 ）は、ZG-801 群で 97.1% (84.7, 99.9) 、及びプラセボ群で 90.9% (75.7, 98.0) であり、群間差（95%信頼区間 ）は 6.1% (-7.4, 21.5) であった。

二重盲検期 2 週時での血清カリウム値の正常割合（95%信頼区間 ）は、ZG-801 群で 94.1% (80.4, 99.2) 、及びプラセボ群で 75.8% (57.8, 88.9) であった。群間差（95%信頼区間 ）は 18.4% (0.9, 37.6) であり、両群間で統計学的有意差が認められた（ p = 0.044 ）。

二重盲検期 3 週時での血清カリウム値の正常割合（95%信頼区間 ）は、ZG-801 群で 93.9% (79.8, 99.2) 、及びプラセボ群で 65.6% (46.9, 81.4) であった。群間差（95%信頼区間 ）は 28.3% (8.3, 47.7) であり、両群間で統計学的有意差が認められた（ p = 0.005 ）。

二重盲検期 4 週時での血清カリウム値の正常割合（95%信頼区間 ）は、ZG-801 群で 85.3% (69.0, 95.0) 、及びプラセボ群で 65.6% (46.9, 81.4) であり、群間差（95%信頼区間 ）は 19.7% (-1.5, 40.5) であった。

また、二重盲検期を通じて血清カリウム値の正常が維持されていた割合（95%信頼区間 ）は、ZG-801 群で 82.4% (65.5, 93.2) 、及びプラセボ群で 51.5% (33.6, 69.2) であった。群間差（95%信頼区間 ）は 30.8% (7.3, 51.8) であり、両群間で統計学的有意差が認められた (p = 0.009) 。

表 2.7.3.3.2.2-4.　二重盲検期の血清カリウム値の正常範囲内での維持（3.5 mEq/L 以上 5.5 mEq/L 未満）(FAS)

Period	Visit	Treatment group	Summary of normalization of serum potassium				Missing
			n	Normalization	Non-normalization	Proportion of normalization and its 95%CI (%)	
Double-blind period	Baseline	ZG-801	34	34	0	100.0 (89.8 , 100.0)	0
		Placebo	33	33	0	100.0 (89.5 , 100.0)	0
	Week 1	ZG-801	34	33	1	97.1 (84.7 , 99.9)	0
		Placebo	33	30	3	90.9 (75.7 , 98.0)	0
	Week 2	ZG-801	34	32	2	94.1 (80.4 , 99.2)	0
		Placebo	33	25	8	75.8 (57.8 , 88.9)	0
	Week 3	ZG-801	34	31	2	93.9 (79.8 , 99.2)	1
		Placebo	33	21	11	65.6 (46.9 , 81.4)	1
	Week 4	ZG-801	34	29	5	85.3 (69.0 , 95.0)	0
		Placebo	33	21	11	65.6 (46.9 , 81.4)	1
	Overall	ZG-801	34	28	6	82.4 (65.5 , 93.2)	0
		Placebo	33	17	16	51.5 (33.6 , 69.2)	0

Period	Visit	The difference between the treatment groups in the proportion of normalization of serum potassium, and its 95%CI		Test (Fisher's exact test)
Double-blind period	Baseline	ZG-801 - Placebo	-	-
	Week 1		6.1 (-7.4 , 21.5)	p = 0.355
	Week 2		18.4 (0.9 , 37.6)	p = 0.044
	Week 3		28.3 (8.3 , 47.7)	p = 0.005
	Week 4		19.7 (-1.5 , 40.5)	p = 0.086
	Overall		30.8 (7.3 , 51.8)	p = 0.009

The normal serum potassium value is defined as within 3.5 mEq/L to < 5.5 mEq/L.
Overall: Throughout study of Double-blind period.
For subjects who discontinued the study, each serum potassium value until discontinuation is judged, however, after discontinuation, it is treated as non-normalization.

二重盲検期中の RAASi 用量維持

二重盲検期中の RAASi 用量維持症例（二重盲検期を通じて、RAASi を減量又は中止しておらず、かつ血清カリウム値が 5.5 mEq/L 未満であった二重盲検期完遂例）の例数及び割合を示した（表 2.7.3.3.2.2-5）。

ZG-801 群及びプラセボ群の RAASi 用量維持割合（95%信頼区間）は、それぞれ 84.6% (65.2, 95.6) 及び 53.6% (33.9, 72.4) であった。群間差（95%信頼区間）は 31.0% (5.8, 53.6) であり、両群間で統計学的有意差が認められた（p = 0.019）。

表 2.7.3.3.2.2-5.　二重盲検期中の RAASi 用量維持 (FAS)

Summary of RAASi dose sustaining								Missing
Period	Treatment group	n	RAASi dose sustaining	RAASi dose non-sustaining	RAASi dose sustaining proportion and its 95%CI (%)	The difference of risk and its 95%CI (%)	Test (Fisher's exact test)	
Double-blind period	ZG-801	26	22	4	84.6 (65.2 , 95.6)	31.0 (5.8 , 53.6)	p = 0.019	0
	Placebo	28	15	13	53.6 (33.9 , 72.4)			0

n = the number of subjects who were using RAASi at the Double-blind period baseline
RAASi dose sustaining:
Double-blind period completed subject in which RAASi was not reduced or discontinued throughout Double-blind period and the serum potassium value was less than 5.5 mEq/L.
RAASi dose non-sustaining:
Throughout Double-blind period, subjects who discontinued the study, or who reduced or discontinued RAASi, or whose serum potassium value breached over 5.5 mEq/L.
RAASi dose sustaining proportion (%) = the number of "RAASi dose sustaining" / n × 100.

治療導入期の各規程来院時での治療導入期ベースラインからの血清カリウム値変化量

全被験者が ZG-801 を服薬した治療導入期の各規定来院時での、実測値での治療導入期ベースラインからの血清カリウム値変化量の要約統計量、及び平均値の 95%信頼区間を示した(表 2.7.3.3.2.2-6) 。

治療導入期 1 週時での治療導入期ベースラインからの血清カリウム値変化量の平均値(95%信頼区間) は、-0.61 (-0.71, -0.51) mEq/L であった。

治療導入期 2 週時での治療導入期ベースラインからの血清カリウム値変化量の平均値(95%信頼区間) は、-0.94 (-1.04, -0.83) mEq/L であった。

治療導入期 3 週時での治療導入期ベースラインからの血清カリウム値変化量の平均値(95%信頼区間) は、-1.16 (-1.27, -1.05) mEq/L であった。

治療導入期 4 週時での治療導入期ベースラインからの血清カリウム値変化量の平均値(95%信頼区間) は、-1.29 (-1.40, -1.17) mEq/L であった。

治療導入期 5 週時での治療導入期ベースラインからの血清カリウム値変化量の平均値(95%信頼区間) は、-1.35 (-1.63, -1.06) mEq/L であった。なお、大半の被験者が治療導入期 4 週時に二重盲検期に移行したため、治療導入期 5 週時の症例数は他の規定来院と比較すると少数であった。

表 2.7.3.3.2.2-6.　治療導入期の治療導入期ベースラインからの血清カリウム値変化量 (FAS)

Period	Visit	Treatment group	Number of subjects valid for analysis set	Serum potassium (mEq/L)											Missing
				Run-in period Baseline		Targeted visit		Change from baseline in serum potassium (mEq/L)							
				Mean	SD	Mean	SD	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI for Mean	
Run-in period	Week 1	ZG-801	73	5.79	0.23	5.18	0.41	73	-0.61	0.42	-1.8	-0.60	0.4	(-0.71 , -0.51)	0
	Week 2		73	5.79	0.23	4.85	0.42	73	-0.94	0.44	-2.1	-0.90	0.2	(-1.04 , -0.83)	0
	Week 3		71	5.79	0.23	4.63	0.44	71	-1.16	0.47	-2.3	-1.10	-0.2	(-1.27 , -1.05)	0
	Week 4		71	5.79	0.23	4.50	0.45	71	-1.29	0.49	-2.4	-1.30	-0.3	(-1.40 , -1.17)	0
	Week 5		12	5.85	0.23	4.50	0.42	12	-1.35	0.45	-2.0	-1.40	-0.6	(-1.63 , -1.06)	0
	Final timing		73	5.79	0.23	4.42	0.35	73	-1.37	0.42	-2.2	-1.40	-0.4	(-1.47 , -1.27)	0

Mean and SD of "Run-in period Baseline" and "Targeted Visit", and Change from baseline in serum potassium:

Subjects whose values for both "Run-in period Baseline" and "Targeted Visit" were not missing were analyzed. Subjects whose value(s) was missing were shown to the "Missing".

Change from baseline in serum potassium = "Serum potassium value at Targeted visit" – "Baseline serum potassium value in Run-in period".

Final timing: Week 4 (or Week 5 if any) in Run-in period or the time of discontinuation (when the subject discontinues before Week 5 in Run-in period).

治療導入期の血清カリウム値の正常化

血清カリウム値が 3.5 mEq/L 以上 5.1 mEq/L 未満を正常と定義した場合の、各規定来院時での血清カリウム値の正常例数及び正常割合を示した（ 表 2.7.3.3.2.2-7 ）。

治療導入期 1 週時での血清カリウム値の正常割合（ 95%信頼区間 ）は、32.9% (22.4, 44.8) であった。

治療導入期 2 週時での血清カリウム値の正常割合（ 95%信頼区間 ）は、74.0% (62.4, 83.5) であった。

治療導入期 3 週時での血清カリウム値の正常割合（ 95%信頼区間 ）は、83.1% (72.4, 90.9) であった。

治療導入期 4 週時での血清カリウム値の正常割合（ 95%信頼区間 ）は、85.9% (75.7, 93.0) であった。

治療導入期 5 週時での血清カリウム値の正常割合（ 95%信頼区間 ）は、91.7% (61.6, 99.7) であった。

各被験者の治療導入期の最終来院時点での血清カリウム値の正常割合（ 95%信頼区間 ）は、97.3% (90.5, 99.6) であった。

表 2.7.3.3.2.2-7.　治療導入期の血清カリウム値の正常化（ 3.5 mEq/L 以上 5.1 mEq/L 未満 ）(FAS)

Period	Visit	Treatment group	Summary of normalization of serum potassium				Missing
			n	Normalization	Non-normalization	Proportion of normalization and its 95%CI (%)	
Run-in period	Week 1	ZG-801	73	24	49	32.9 (22.4 , 44.8)	0
	Week 2		73	54	19	74.0 (62.4 , 83.5)	0
	Week 3		71	59	12	83.1 (72.4 , 90.9)	0
	Week 4		71	61	10	85.9 (75.7 , 93.0)	0
	Week 5		12	11	1	91.7 (61.6 , 99.7)	0
	Final timing		73	71	2	97.3 (90.5 , 99.6)	0

更に、治療導入期の各規定来院時で血清カリウム値が 3.5 mEq/L 以上 5.5 mEq/L 未満を正常と定義した場合の、各規定来院時での血清カリウム値の正常例数及び正常割合を示した（ 表 2.7.3.3.2.2-8 ）。

治療導入期 1 週時での血清カリウム値の正常割合（ 95%信頼区間 ）は、74.0% (62.4, 83.5) であった。
治療導入期 2 週時での血清カリウム値の正常割合（ 95%信頼区間 ）は、93.2% (84.8, 97.7) であった。
治療導入期 3 週時での血清カリウム値の正常割合（ 95%信頼区間 ）は、97.2% (90.2, 99.6) であった。
治療導入期 4 週時での血清カリウム値の正常割合（ 95%信頼区間 ）は、95.8% (88.2, 99.1) であった。
治療導入期 5 週時での血清カリウム値の正常割合（ 95%信頼区間 ）は、100.0% (73.6, 100.0) であった。
各被験者の治療導入期の最終来院時点での血清カリウム値の正常割合（ 95%信頼区間 ）は、100.0% (95.1, 100.0) であった。

表 2.7.3.3.2.2-8.　治療導入期の血清カリウム値の正常化（ 3.5 mEq/L 以上 5.5 mEq/L 未満 ）(FAS)

Period	Visit	Treatment group	Summary of normalization of serum potassium				Missing
			n	Normalization	Non-normalization	Proportion of normalization and its 95%CI (%)	
Run-in period	Week 1	ZG-801	73	54	19	74.0 (62.4 , 83.5)	0
	Week 2		73	68	5	93.2 (84.8 , 97.7)	0
	Week 3		71	69	2	97.2 (90.2 , 99.6)	0
	Week 4		71	68	3	95.8 (88.2 , 99.1)	0
	Week 5		12	12	0	100.0 (73.6 , 100.0)	0
	Final timing		73	73	0	100.0 (95.1 , 100.0)	0

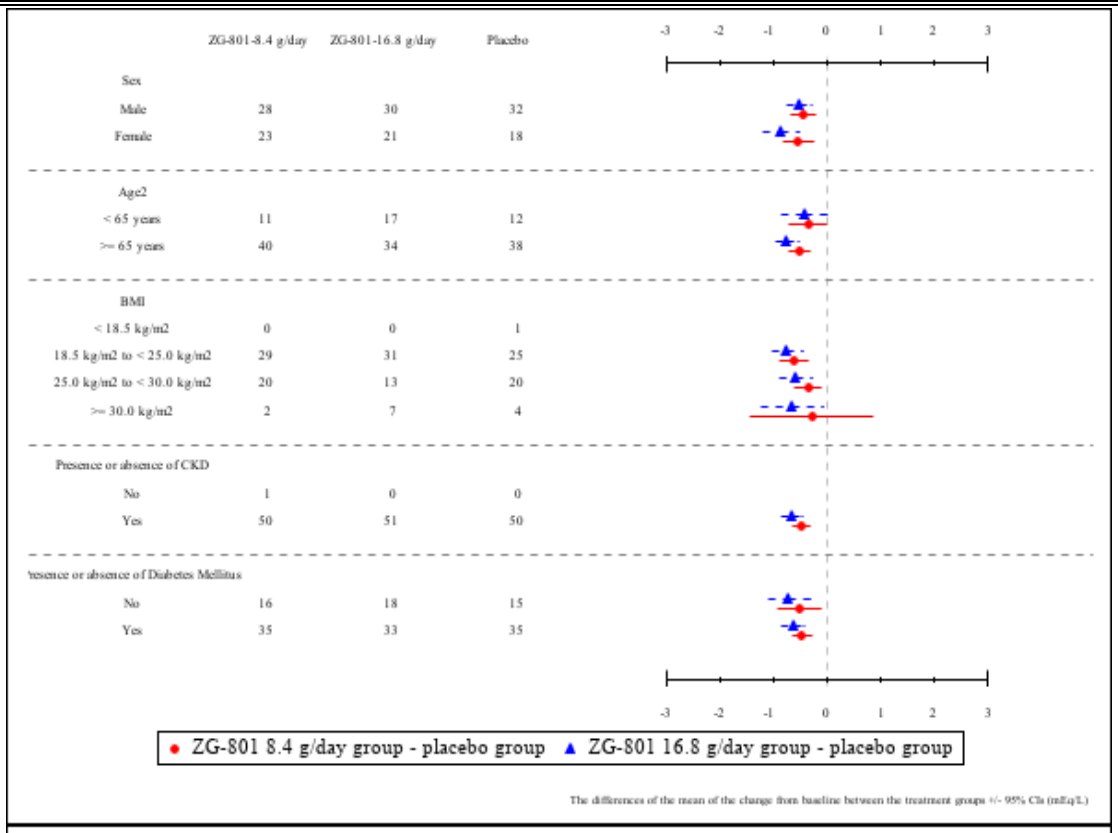
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1　　ZG-801-01 試験

NDC1 について、WW1 での WBL からの血清カリウム値変化量の要約統計量、及び平均値の群間差を被験者背景因子別に示した（ 第 5.3.5.1.1 項　Table 11.4.2.8-1 参照 ）。また、当該データに基づき、Forest plot を示した（ 図 2.7.3.3.3.1-1 ）。

被験者背景別の WW1 での WBL からの血清カリウム値変化量は、同一開始用量では各背景因子の有無やカテゴリによらず類似しており、特段の傾向の違いはなかった。

また、各コホートについて、各来院時の WBL からの血清カリウム値変化量の要約統計量、平均値の群間差、血清カリウム値変化量の大小に応じてカテゴリ分けした被験者割合、及び血清カリウム値が正常化した被験者割合を被験者背景因子別に比較した（ 第 5.3.5.1.1 項「14.2.5 被験者背景因子の検討」参照 ）。全コホートの全開始用量群で、いずれの背景因子及びカテゴリの違いでも、血清カリウム値の変化量に全体集団での結果と特段の傾向の違いは認められなかった。



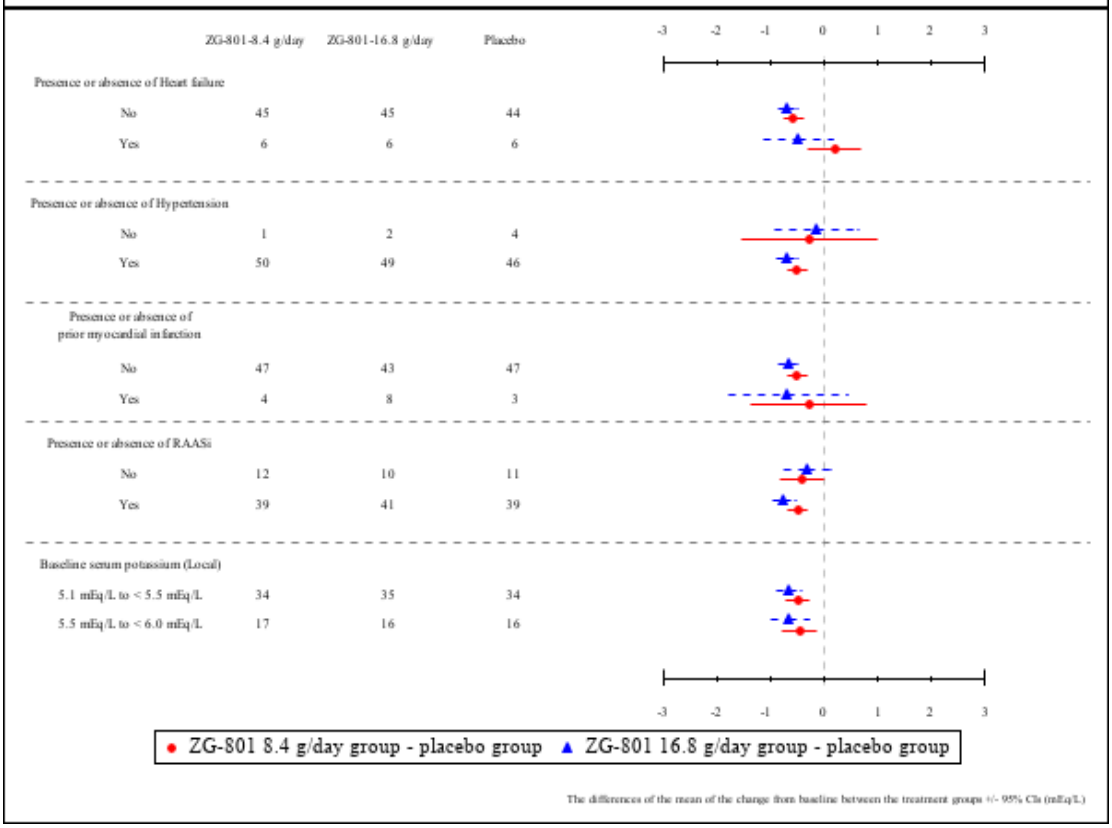


図 2.7.3.3.3.1-1. WBL から WW1 までの血清カリウム値変化量の forest plot

2.7.3.3.3.2 ZG-801-02 試験

二重盲検期 4 週時での二重盲検期ベースラインからの血清カリウム値変化量について、被験者背景因子別に平均値の群間差、及びその 95%信頼区間を Forest plot に示した（ 図 2.7.3.3.3.2-1 ）。

被験者背景別の二重盲検期 4 週時での二重盲検期ベースラインからの血清カリウム値変化量は、各背景因子の有無やカテゴリによらず類似しており、また FAS 全体での結果とも類似していた。CKD Stage G3a の集団、及び心筋梗塞の既往を有する集団では点推定値が正となり、全体集団と異なる傾向が認められたが、いずれも両群合わせて 3 例と被験者数が少なかったことが要因のため考慮不要と考えられた。

各被験者の二重盲検期の最終来院時での結果は、二重盲検期 4 週時での結果と大きな違いは認められなかった。

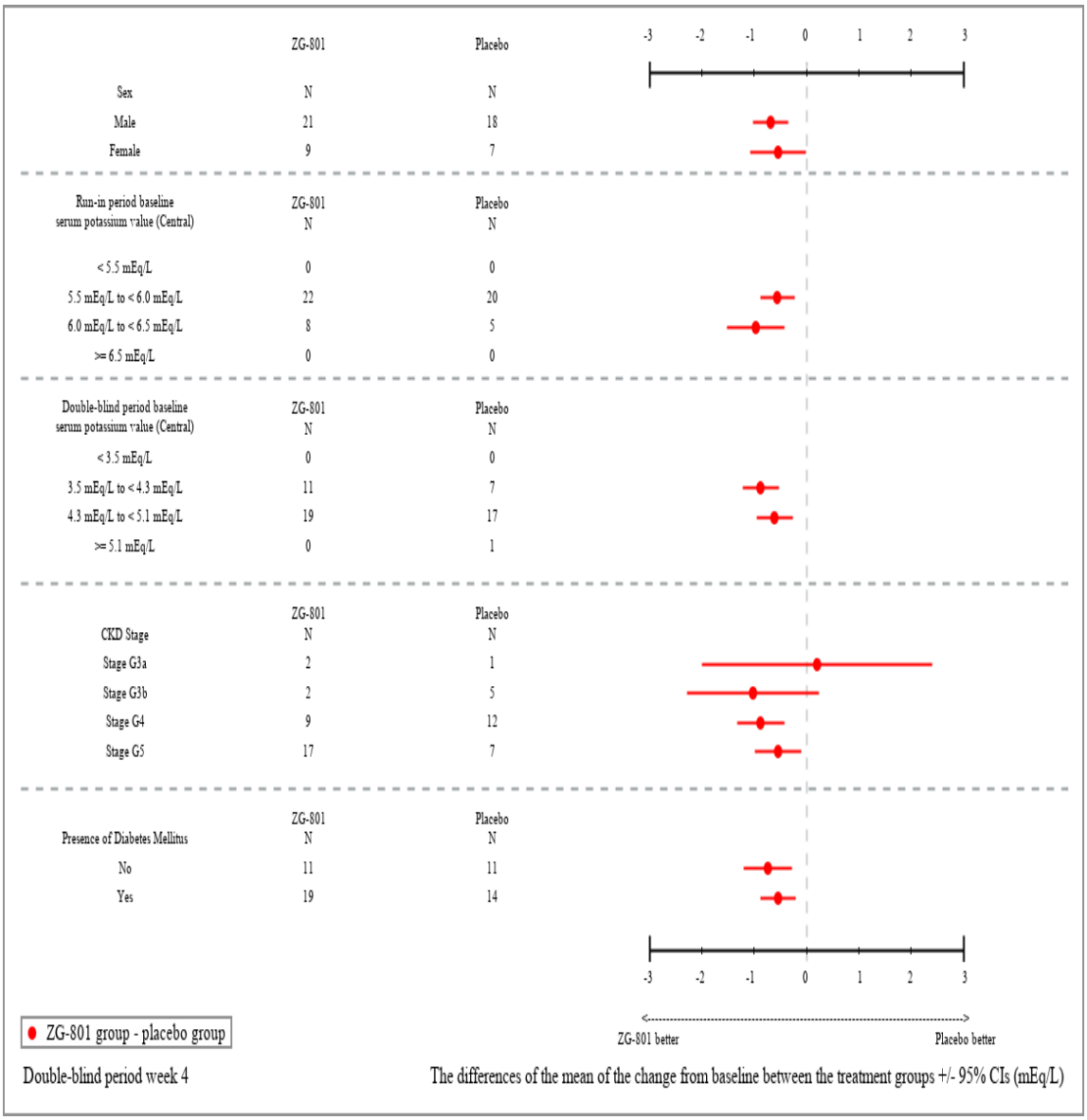


図 2.7.3.3.3.2-1. 二重盲検期 4 週時での二重盲検期ベースラインからの血清カリウム値変化量の forest plot (FAS)

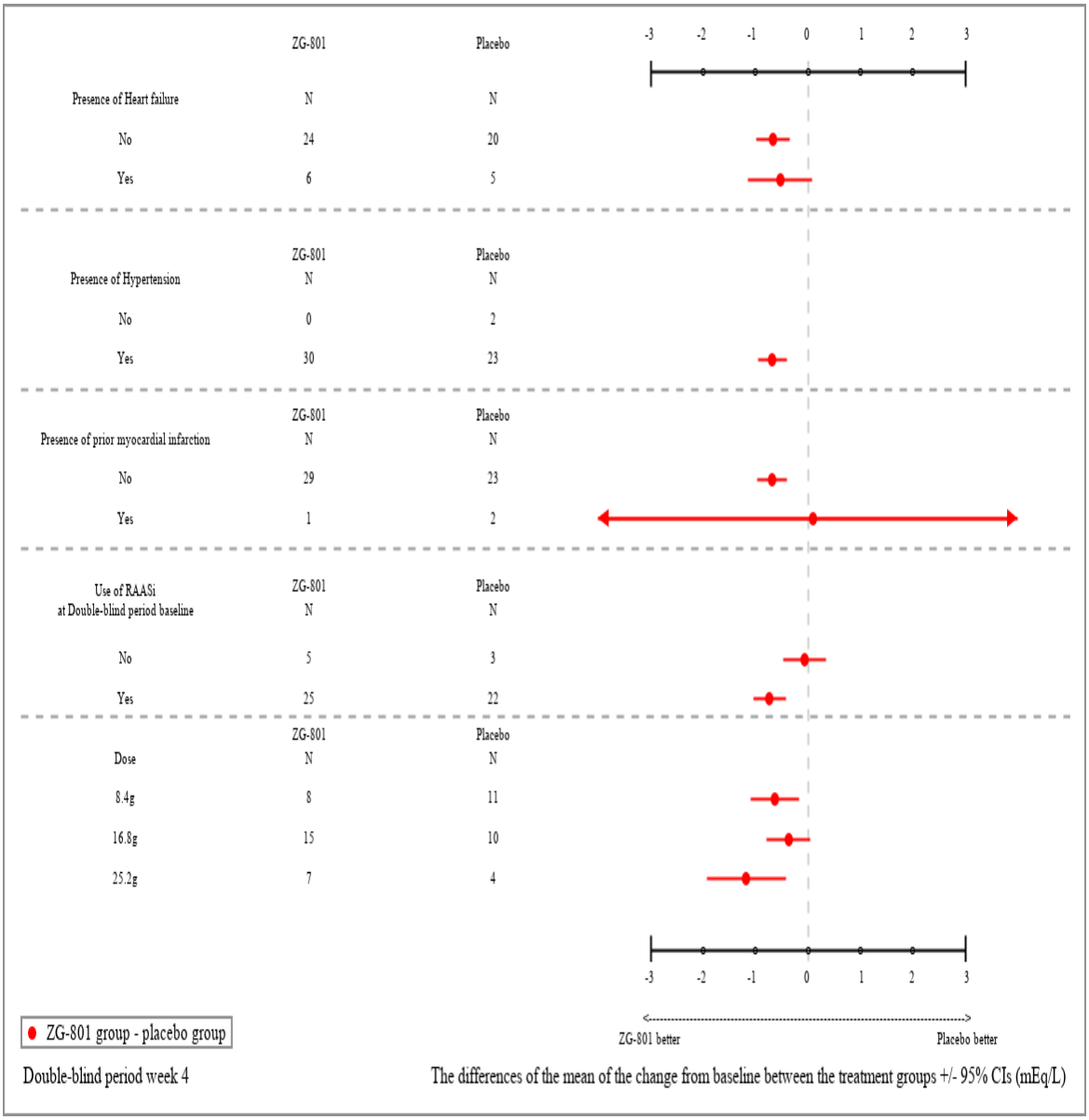


図 2.7.3.3.3.2-2. 二重盲検期 4 週時での二重盲検期ベースラインからの血清カリウム値変化量の forest plot (FAS) (続き)

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

推奨する用法・用量（案）は以下のとおりである。

「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、開始用量として 16.8 g としてもよい。」

2.7.3.4.1　開始用量

開始用量は ZG-801-01 試験で評価した。8.4 g を開始用量とすることで、投与開始 1 週後から有意な血清カリウム値の低下が認められ一定数の患者で正常化が期待できることが示唆された（表 2.7.3.3.2.1-1 参照）。

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ことが示唆された（表 2.7.3.3.2.1-4 参照）。

血清カリウム値が 6.0 mEq/L 以上と高い非透析患者の場合には、16.8 g を開始用量とすることで、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期待できることが示唆された（表 2.7.3.3.2.1-3 参照）。また、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（表 2.7.3.3.2.1-9 参照）。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、ZG-801-01 試験結果に基づいて必要性があると想定される患者に限定し 16.8 g を開始用量として選択できるようにすることは重要であると考える。ただし、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（表 2.7.3.3.2.1-10 参照）。

2.7.3.4.2　用量調整

いずれの試験でも、血清カリウム値に応じて 8.4g 間隔で用量を調整し、ZG-801 の用量調整幅は 8.4 g/日 ～25.2 g/日として実施した（表 2.7.3.1.4.1-1, 表 2.7.3.1.4.2-1）。ZG-801-01 試験では、血清カリウム値の平均値は、週次来院期で正常化し、月次来院期以降は大きな変動なく維持されていた（表 2.7.3.3.2.1-5, 表 2.7.3.3.2.1-6, 表 2.7.3.3.2.1-7）。ZG-801-02 試験でも、血清カリウム値の平均値は、治療導入期で正常化し、二重盲検以降は実薬群では大きな変動なく維持されていた（第 5.3.5.1.2 項 Table 11.4.1.7-1, 11.4.1.7-2 参照）。これらの結果及び開始用量を踏まえ本剤は、8.4 g/日を開始用量とし、血清カリウム値をモニタリングしながら 8.4 g/日 ～ 25.2 g/日の範囲で用量調整することで、血清カリウム値の正常化及び維持ができることが示唆された。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

長期投与試験である ZG-801-01 試験では、53 週間まで効果の持続が認められ、効果の減弱 (耐薬性) は認められなかった (表 2.7.3.3.2.1-5, 表 2.7.3.3.2.1-6, 表 2.7.3.3.2.1-7 参照) 。さらに、ZG-801 の投与終了 1 週間後に平均血清カリウム値が増加したことから、ZG-801 は投与終了後に効果が持続しないことが示された (表 2.7.3.3.2.1-11, 表 2.7.3.3.2.1-12, 表 2.7.3.3.2.1-13 参照) 。また、ZG-801-02 試験でも、実薬からプラセボに切り替わった 1 週間後である二重盲検期 1 週時での二重盲検期ベースラインからの血清カリウム値変化量を見た際に、実薬群と比較してプラセボ群で統計学的有意に血清カリウム値の増加が認められたことからも、ZG-801 投与終了後に効果が持続しないことが示された (表 2.7.3.3.2.2-2 参照) 。

2.7.3.6　付録

なし

目次

2.7.4 臨床的安全性の概要 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.2 有害事象 24
2.7.4.3 臨床検査値の評価 77
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 85
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 85
2.7.4.6 市販後データ 88
2.7.4.7 付録 114

表

表 2.7.4.1.1.1-1. 安全性評価に用いた臨床試験の一覧....5
表 2.7.4.1.1.2.1-1. 臨床検査項目 8
表 2.7.4.1.1.3.1-1. ZG801-01 試験での安全性調査項目及び時期 10
表 2.7.4.1.1.3.2-1. ZG-801-02 試験での安全性調査項目及び時期....13
表 2.7.4.1.2.1-1. ZG-801-01 試験での服薬割合の要約統計量及び頻度分布 (SAF) 14
表 2.7.4.1.2.1-2. ZG-801-01 試験での曝露量の要約統計量 (SAF)....14
表 2.7.4.1.2.2 -1. ZG-801-02 試験での服薬割合の要約統計量及び頻度分布 (SAF) 16
表 2.7.4.1.2.2-2. ZG-801-02 試験での曝露量の要約統計量 (SAF)....16
表 2.7.4.1.3.1-1. ZG-801-01 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性 (SAF) 17
表 2.7.4.1.3.2-1. ZG-801-02 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性 (SAF) 21
表 2.7.4.2.1-1. 有害事象の要約 (併合解析、SAF)....24
表 2.7.4.2.1-2. 透析患者での有害事象の要約 (SAF)....25
表 2.7.4.2.1.1.1-1. SOC 及び PT 別の有害事象 (併合解析、SAF) 26
表 2.7.4.2.1.1.1-2. SOC 及び PT 別の副作用 (併合解析、SAF) 33
表 2.7.4.2.1.1.2.1-1. ZG-801-01 試験で発現した SOC 及び PT 別の有害事象 (SAF) 35
表 2.7.4.2.1.1.2.1-2. ZG-801-01 試験で発現した SOC 及び PT 別の副作用 (SAF) 42
表 2.7.4.2.1.1.2.2-1. ZG-801-02 試験で発現した SOC 及び PT 別の有害事象 (SAF) 44

表 2.7.4.2.1.1.2.2-2. ZG-801-02 試験で発現した SOC 及び PT 別の副作用 (SAF) 45
表 2.7.4.2.1.1.3-1. 重症度別の有害事象 (併合解析、SAF) 47
表 2.7.4.2.1.1.3-2. 重症度別の副作用 (併合解析、SAF) 52
表 2.7.4.2.1.1.4-1. 発現時期別の有害事象 (ZG-801-01) (SAF) 54
表 2.7.4.2.1.1.4-2. 発現時期別の副作用 (ZG-801-01) (SAF) 61
表 2.7.4.2.1.1.4-3. 発現時期別、開始用量別の有害事象 (ZG-801-01) (SAF) 62
表 2.7.4.2.1.1.5-1. 透析実施の有無別の有害事象、副作用 (併合解析、SAF) 66
表 2.7.4.2.1.3-1. その他の重篤な有害事象の一覧 (併合解析) 72
表 2.7.4.2.1.3-2. その他の重篤な副作用の一覧 (併合解析) 73
表 2.7.4.2.1.4-1. その他の重要な有害事象の一覧 (併合解析) 74
表 2.7.4.2.1.4-2. その他の重要な副作用の一覧 (併合解析) 75
表 2.7.4.2.1.5-1. 器官別大分類別の有害事象 (SAF、併合解析) 76
表 2.7.4.2.1.5-2. 器官別大分類別の副作用 (SAF、併合解析) 76
表 2.7.4.3.1-1. 血清カリウム値の要約統計量 (SAF) 78
表 2.7.4.3.2-1. 血清無機リン値の要約統計量 (SAF) 80
表 2.7.4.3.3-1. 血清マグネシウム値の要約統計量 (SAF) 82
表 2.7.4.3.4-1. 血清カルシウム値の要約統計量 (SAF) 84
表 2.7.4.5.7-1. ZG-801-02 試験 二重盲検期 プラセボ群の有害事象一覧 87
表 2.7.4.5.7-2. ZG-801-02 試験 二重盲検期 血清カリウム値推移 88
表 2.7.4.6.2.1.1-1. Patiromer の総曝露 (安全性解析対象集団) 89
表 2.7.4.6.2.2.1-1. 被験者の 2%以上で発現した一般的な有害事象 (SOC, PT) の要約 (安全性解析対象集団) 91
表 2.7.4.6.2.2.2-1. 死亡の要約 99
表 2.7.4.6.2.2.3-1. 重篤な有害事象 (SOC, PT) の要約 (安全性解析対象集団) 104
表 2.7.4.6.2.2.4-1. その他の重要な有害事象の要約 109

略語及び専門用語一覧

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語	省略していない表現
AE	Adverse event
ALT	alanine aminotransferase
ALP	alkaline phosphatase
AST	aspartate aminotransferase
CKD	chronic kidney disease
CT	computed tomography
CTCAE	common terminology criteria for adverse events
DC	Dialysis cohort
EAIR	Exposure-adjusted incidence rate
EEA	European Economic Area
eGFR	estimated glomerular filtration rate
EMA	European Medicines Agency
EU	European Union
GCP	Good Clinical Practice
HbA1c	hemoglobin A_{1c}
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction
LDH	lactate dehydrogenase
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MWx	月次来院期 x 週時
NDC	Non-Dialysis cohort
PT	preferred term
RAASi	renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor
RMP	Risk Management Plan
SAE	Serious adverse event
SAF	safety analysis set
SD	Standard deviation
SE	Standard error
SoC	Standard of Care
SOC	system organ class
WBL	週次来院期ベースライン
WWx	週次来院期 x 週時

2.7.4 臨床的安全性の概要

2.7.4.1 医薬品への曝露

本概要に述べる ZG-801 の開発プログラムを通じて、ZG-801 の安全性及び有効性データが得られている。以下の項に示すとおり、高カリウム血症患者にて 8.4 g/日又は 16.8 g/日を開始用量とし、8.4 g/日 ～25.2 g/日を用量調整幅とした投与方法に関して、ZG-801 が全般的に安全であり、かつ良好な忍容性を有するとのエビデンスが得られている。同様のエビデンスは高カリウム血症を有する血液透析患者における投与でも確認されている。

本申請に用いる ZG-801 の安全性データは、主に 2 試験（ZG-801-01 試験、ZG-801-02 試験 ）から得られたデータである。2 試験のうち ZG-801-01 試験は第 II 相試験（ 長期投与試験 ）であり、ZG-801-02 試験は第 III 相試験である。

ZG-801 の開発プログラムの中で、269 例の日本人高カリウム血症患者が ZG-801 の投与を 1 回以上受けた。このうち 22 例が血液透析施行中の高カリウム血症患者であった。

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価データを構成する臨床試験の一覧

ZG-801 の安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.4.1.1.1-1 に示した。

本剤の安全性評価は、日本人高カリウム血症患者を対象として実施した第 II 相試験（ZG801-01 試験 ）、第 III 相試験（ZG-801-02 試験 ）の 2 試験とその併合解析結果に基づく。

また、海外で蓄積された市販後の安全性情報及び海外臨床試験の安全性情報を記述した。

表 2.7.4.1.1.1-1.　安全性評価に用いた臨床試験の一覧

試験の種類 試験番号 (資料の取り扱い)	試験デザイン	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数	被験者 (健康者･患者)	投与 期間	安全性評価項目
有効性/安全性 ZG-801-01 (評価資料)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 及び 非盲検	被験薬 ZG-801 又はプラセボ (治験薬投与開始後 1 週時まで) 投与方法 開始用量：8.4 g/day 又は 16.8 g/day 用量調整： 週次来院期 8.4 g/day ~ 25.2 g/day、 月次来院期 0 g/day ~ 25.2 g/day 投与経路 1 日 1 回、水に懸濁して経口投与	プラセボ対照 二重盲検：152 例 (ZG-801：102 例、 プラセボ：50 例) 単群非盲検：32 例 (ZG-801 ： 32 例 [透析患者 : 22 例、 血清カリウム 6.0 mEq/L 以上 6.5 mEq/L 未満患者：10 例])	高カリウム血症 患者、透析患者	最大 54 週間	有害事象 心拍数及び血圧測定 心電図 臨床検査 (血液学的検査、 血液生化学検査、尿検査)

表 2.7.4.1.1.1-1.　安全性評価に用いた臨床試験の一覧（続き）

試験の種類 試験番号 (資料の取り扱い)	試験デザイン	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数	被験者 (健康者·患者)	投与 期間	安全性評価項目
有効性/安全性 ZG-801-02 (評価資料)	治療導入期： 実薬単群 非盲検	被験薬 ZG-801 投与方法 開始用量：8.4 g/day 用量調整：8.4 g/day ~ 25.2 g/day 投与経路 1 日 1 回、水に懸濁して経口投与	85 例 (ZG-801：85 例)	高カリウム血症患者	最大 5 週間	有害事象 心拍数及び血圧測定 心電図 臨床検査 (血液学的検査、血液生化学検査、尿検査)
	二重盲検期： 無作為化治療中止 二重盲検 プラセボ対照	被験薬 ZG-801 又はプラセボ 投与方法 開始用量：二重盲検期移行時の用量 用量調整：なし 投与経路 1 日 1 回、水に懸濁して経口投与	67 例 (ZG-801：34 例、プラセボ：33 例)		4 週間	

2.7.4.1.1.2　安全性評価項目の収集及び評価方法

評価資料に該当する 2 試験での安全性評価項目の収集及び評価方法を以下に記載した。

2.7.4.1.1.2.1　安全性評価項目の収集

有害事象とは「治験中に得られる安全性情報の取扱いについて」（平成 7 年 3 月 20 日 薬審第 227 号）に準じ、「治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値、12 誘導心電図、バイタルサインの異常を含む）、症状又は病気のことであり、当該治験薬との因果関係の有無は問わない」と定義した。

治験薬投与前にはみられず投与後に新たに現れた症状・所見、又は投与前からみられている症状・所見が治験薬投与前の状態から想定される症状・所見推移の範囲を超えて明らかに悪化した場合を、有害事象として取り扱った。

原則、有害事象は診断名として報告し、その事象に随伴すると考えられる一連の症状・所見（臨床検査値異常、画像所見など）は有害事象として報告しないこととした。ただし、診断名を特定できない症状・所見があり、以下のいずれかの基準に該当した場合に限り、個々の症状・所見を有害事象として報告した。

- 症状・所見の変動により治療のための新たな処置が必要となった場合
- 上記には該当しないが、症状・所見の変動が医学的に注目するべきものと治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合

有害事象の重症度の判定基準は以下の基準とし、治験薬との因果関係の判定基準は治験薬が原因と考えられる合理的な可能性がある場合を関連ありとした。

軽　度：無症状又は忍容でき、治療を要さない程度
中等度：治療を要する程度（高度を除く）。あるいは、日常生活に制限がある。
高　度：入院治療又は緊急処置を要する程度。あるいは、日常生活に著しく制限がある。

また、以下のいずれかに該当する有害事象を重篤な有害事象と定義した。

- 死に至るもの（死亡）
- 生命を脅かすもの（死亡につながるおそれのある症例）
- 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常を来すもの（後世代における先天性の疾病又は異常）
- その他、医学的に重要な状態

バイタルサイン (血圧及び心拍数) を各試験で規定の時点に測定した。また、12 誘導心電図も記録した。さらに、表 2.7.4.1.1.2.1-1 に示す臨床検査項目を測定するために、血液及び尿検体を採取した。

表 2.7.4.1.1.2.1-1.　臨床検査項目

血液学的検査	白血球数、白血球分画 (好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球) 、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数
血液生化学検査	総蛋白、アルブミン、AST (GOT) 、ALT (GPT) 、LDH、ALP、総ビリルビン、クレアチニン、eGFR、尿酸、尿素窒素、総コレステロール、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、無機リン、重炭酸塩イオン、鉄、クレアチンキナーゼ、アミラーゼ、血糖 (ZG-801-01試験のみ) HbA1c
尿検査	蛋白定性、糖定性、潜血反応、pH、比重、尿中ケトン、ナトリウム、カルシウム、アルブミン、クレアチニン、尿アルブミン/クレアチニン比 (ZG-801-01試験のみ) 白血球凝集、尿沈渣
その他	妊娠検査

2.7.4.1.1.2.2　評価方法

安全性のすべての解析に個々の試験の SAF (Safety Analysis Set) を用いた。SAF は、全症例から「GCP 不遵守例」「未投与例」「安全性評価項目が全くない症例」を除外した集団と定義した。

有害事象の評価

ZG-801-01 試験で発現した有害事象を収集する期間は、「週次来院期ベースライン」から「後観察期の全ての観察・検査及び調査終了時」とした。

有害事象の追跡調査は、有害事象が以下のいずれかの状態になるまで実施した。

1) 転帰が「回復」
2) 転帰が「軽快」で改善傾向にあり回復が見込める状態である、と治験責任医師又は治験分担医師が判断した

ZG-801-02 試験で発現した有害事象を収集する期間は、「治験薬投与開始日」から「二重盲検期 4 週時 (又は治験薬投与中止時) の全ての観察 · 検査及び調査終了時」とした。

発現した有害事象の 1 回目の追跡調査は、以下の時点までに実施した。

1) 二重盲検期 4 週時 (又は治験薬投与中止時) の前日までに発現した有害事象は、二重盲検期 4 週時 (又は治験薬投与中止時)

2) 二重盲検期 4 週時 (又は治験薬投与中止時) の当日に発現した有害事象は、二重盲検期 4 週時 (又は治験薬投与中止時) を 0 日目とした 10 日目

有害事象の追跡調査は、転帰が「回復」になるまで実施した。ただし、「容態が安定しており、被験者の安全性が確保されている状態」であると治験責任医師等が判断した場合は、以下の時点で追跡調査を終了することを可能とした。

1) 二重盲検期 4 週時 (又は治験薬投与中止時) の前日までに発現した有害事象は、二重盲検期 4 週時 (又は治験薬投与中止時)
2) 二重盲検期 4 週時 (又は治験薬投与中止時) の当日に発現した有害事象は、1 回目の追跡調査実施時

有害事象の評価では、ZG-801-01 試験及び ZG-801-02 試験のいずれも MedDRA/J Ver 24.0 を用いて、症例報告書に記載された有害事象名 (医師記載名) を SOC (system organ class) 及び PT (preferred term) に読み替えた。SOC は国際合意順にて表示し、PT はコード順に表示した。なお、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断されたものを副作用として取り扱った。なお、1 人の被験者で同一事象 (SOC の集計では SOC が同一の事象、PT の集計では SOC 及び PT が同一の事象) が複数件発現した場合は、発現例数を 1 例として集計した。

2.7.4.1.1.3 安全性評価データを構成する臨床試験の概略

2.7.4.1.1.3.1 ZG-801-01 試験

ZG-801-01 試験は、日本人高カリウム血症患者 184 例を対象とした多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験であった。

本試験の対象患者は、非透析コホートでは週次来院期ベースラインの血清カリウム値 (院内測定) が 5.1 mEq/L 以上 6.5 mEq/L 未満である 20 歳以上 80 歳以下の患者、透析コホートでは週次来院期ベースラインの血清カリウム値 (院内測定) が 5.5 mEq/L 以上 6.5 mEq/L 未満である 20 歳以上 80 歳以下の患者であった。

安全性に関する調査項目及びその実施時期を表 2.7.4.1.1.3.1-1 に示した。

表 2.7.4.1.1.3.1-1.　ZG801-01 試験での安全性調査項目及び時期

時期	同意取得日	週次来院期ベースライン	週次来院期				
来院時期	IC	WBL	WW1	WW2	WW3	WW4	WW5
週次来院期ベースラインを0日目とした日数 (基準日)	-14 ~ 0	0	7	14	21	28	35
許容期間 (日)	-	0	3	3	3	3	3
心拍数及び血圧測定		●	●	●	●	●	●
安静時12誘導心電図検査		●	●	●	●	●	●
血清カリウム測定 (院内測定 & 中央測定)		●	●	●	●	●	●
血液生化学検査 (eGFR算出を含む)		●	●	●	●	●	●
血液学的検査		●	●			●	●
ヘモグロビンA1c		●	●			●	●
尿検査		●	●			●	●
妊娠検査 (尿又は血清) (院内測定)	●						●
有害事象		←	—	—	—	—	→

表 2.7.4.1.1.3.1-1.　ZG801-01 試験での安全性調査項目及び時期（続き）

時期	月次来院期												治験薬投与中止時	安全性追加来院	後観察期
来院時期	MW4	MW8	MW12	MW16	MW20	MW24	MW28	MW32	MW36	MW40	MW44	MW48	SDD	ASV	FU
週次来院期ベースラインを0日目とした日数 (基準日)	63	91	119	147	175	203	231	259	287	315	343	371	—	—	7
許容期間 (日)	-13,+14	-13,+14	-13,+14	-13,+14	-13,+14	-13,+14	-13,+14	-13,+14	-13,+14	-13,+14	-13,+14	-13,+14	—	—	±3
心拍数及び血圧測定	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
安静時12誘導心電図検査	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
血清カリウム測定 (院内測定 & 中央測定)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
血液生化学検査 (eGFR算出を含む)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
血液学的検査			●			●			●			●	●		
ヘモグロビンA1c			●			●			●			●	●		
尿検査			●			●			●			●	●		
妊娠検査 (尿又は血清) (院内測定)			●			●			●			●	●		
有害事象	←														→

2.7.4.1.1.3.2　ZG-801-02 試験

ZG-801-02 試験は、日本人高カリウム血症患者 85 例を対象とした多施設共同無作為化治療中止試験であった。

本試験の対象患者は、治療導入期ベースラインの血清カリウム値（院内測定）が 5.5 mEq/L 以上 6.5 mEq/L 未満である 20 歳以上 80 歳以下の患者であった。

安全性に関する調査項目及びその実施時期を表 2.7.4.1.1.3.2-1 に示した。

表 2.7.4.1.1.3.2-1.　ZG-801-02 試験での安全性調査項目及び時期

時期	同意取得日	治療導入期ベースライン	治療導入期					二重盲検期				治験薬投与中止時
訪問時期	IC	RBL	RW1	RW2	RW3	RW4	RW5	DW1	DW2	DW3	DW4	SDD
治療導入期ベースラインを0日目とした日数 (基準日)	-14～0	0	7	14	21	28	-35	-	-	-	-	-
治療導入期 許容期間 (日)	-	-	3	3	3	3	3	-	-	-	-	-
二重盲検期ベースラインを0日目とした日数 (基準日)	-	-	-	-	-	0	0	7	14	21	28	-
二重盲検期許容期間 （ 日 ）	-	-	-	-	-	-	-	±3	±3	±3	±3	-
妊娠検査		●				●	(●)				●	●
血清カリウム値測定		●	●	●	●	●	(●)	●	●	●	●	●
血液生化学検査		●	●	●	●	●	(●)	●	●	●	●	●
血液学的検査		●				●	(●)				●	●
尿検査		●				●	(●)				●	●
心拍数及び血圧測定		●				●	(●)	●	●	●	●	●
12誘導心電図検査		●				●	(●)	●	●	●	●	●
有害事象の評価		←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　ZG-801-01 試験

ZG-801-01 試験での時期別及び総治験期間での服薬割合の要約統計量及び頻度分布（75%未満 / 75%以上 ）を示した（ 表 2.7.4.1.2.1-1 ）。なお、中止例は中止時点までの服薬割合を、中止時以降の時期別集計に含めた。また、時期別及び総治験期間での曝露量の要約統計量を示した（ 表 2.7.4.1.2.1-2 ）。

治験期間を通じて服薬遵守割合の平均値は、全開始用量群で 95%以上を維持していた。総治験期間での総曝露量（ 平均値±標準偏差 ）は、ZG-801 群で 4307.70 g (±2549.87 g) であった。

表 2.7.4.1.2.1-1.　ZG-801-01 試験での服薬割合の要約統計量及び頻度分布 (SAF)

Period	Treatment group	Number of subjects valid for analysis set	Compliance proportion (%)						Missing	Classification of Compliance proportion	
			n	Mean	SD	Min	Median	Max		>= 75%	< 75%
Randomization (date inclusive) to WW1	ZG-801	134	134	97.99	8.99	16.7	100.00	100.0	0	131	3
	Placebo	50	50	98.71	4.42	83.3	100.00	100.0	0	50	0
Randomization (date inclusive) to WW5	ZG-801	134	134	98.04	8.87	16.7	100.00	100.0	0	132	2
	Placebo	50	50	98.68	3.55	76.5	100.00	100.0	0	50	0
Randomization (date inclusive) to MW4	ZG-801	134	134	97.70	9.25	16.7	100.00	100.0	0	131	3
	Placebo	50	50	98.50	2.94	82.3	100.00	100.0	0	50	0
Randomization (date inclusive) to MW24	ZG-801	134	134	97.34	8.98	16.7	99.50	100.0	0	132	2
	Placebo	50	50	98.25	2.34	91.4	99.50	100.0	0	50	0
Total period	ZG-801	134	134	97.25	8.96	16.7	99.65	100.0	0	132	2
	Placebo	50	50	98.38	2.21	91.4	99.70	100.0	0	50	0

表 2.7.4.1.2.1-2.　ZG-801-01 試験での曝露量の要約統計量 (SAF)

Period	Item	Treatment group	Number of subjects valid for analysis set	n	Mean	SD	Min	Median	Max	Missing
Randomization (date inclusive) to WW5	Duration of exposure (days)	ZG-801	134	134	33.8	5.1	7	35.0	39	0
		Placebo	50	50	34.2	3.9	17	35.0	38	0
	Total exposure (g)	ZG-801	134	134	474.54	169.73	16.8	512.40	823.2	0
		Placebo	50	50	496.61	166.37	159.6	470.40	781.2	0
	The average exposure (g/day)	ZG-801	134	134	13.88	4.46	2.4	14.80	23.5	0
		Placebo	50	50	14.41	4.31	6.4	13.40	20.6	0
Randomization (date inclusive) to MW4	Duration of exposure (days)	ZG-801	134	134	58.6	13.6	7	63.0	77	0
		Placebo	50	50	57.4	13.8	17	63.0	77	0
	Total exposure (g)	ZG-801	134	134	851.97	360.60	16.8	894.60	1705.2	0
		Placebo	50	50	895.94	354.88	159.6	936.60	1562.4	0
	The average exposure (g/day)	ZG-801	134	134	14.29	4.88	2.4	15.50	24.4	0
		Placebo	50	50	15.42	4.69	7.2	14.90	22.6	0
Randomization (date inclusive) to MW24	Duration of exposure (days)	ZG-801	134	134	178.0	61.0	7	203.0	218	0
		Placebo	50	50	166.8	70.5	17	203.0	217	0
	Total exposure (g)	ZG-801	134	134	2540.25	1328.80	16.8	2465.40	5292.0	0
		Placebo	50	50	2666.83	1533.61	159.6	2948.40	5115.6	0
	The average exposure (g/day)	ZG-801	134	134	14.07	5.35	2.4	13.80	24.9	0
		Placebo	50	50	15.64	5.41	6.4	15.90	24.3	0
Total period	Duration of exposure (days)	ZG-801	134	134	299.2	125.3	7	371.0	385	0
		Placebo	50	50	278.6	141.2	17	364.0	385	0
	Total exposure (g)	ZG-801	134	134	4307.70	2549.87	16.8	3700.20	9349.2	0
		Placebo	50	50	4504.92	2911.23	159.6	4750.20	9172.8	0
	The average exposure (g/day)	ZG-801	134	134	14.15	5.45	2.4	13.90	25.0	0
		Placebo	50	50	15.75	5.58	6.4	16.25	24.7	0

2.7.4.1.2.2 ZG-801-02 試験

ZG-801-02 試験での時期別及び総治験期間（二重盲検期のプラセボ群のデータは除く）での服薬割合の要約統計量及び頻度分布（80%未満 / 80%以上）を示した（表 2.7.4.1.2.2 -1）。なお、中止例は中止時点までの服薬割合を、中止時以降の時期別集計に含めた。また、時期別及び総治験期間での曝露量の要約統計量を示した（表 2.7.4.1.2.2-2）。

総治験期間での服薬遵守割合の平均値（±標準偏差）は、98.94%（±5.58%）であった。総治験期間での総曝露量は、484.04 g（±341.63 g）であった。

表 2.7.4.1.2.2 -1.　　ZG-801-02 試験での服薬割合の要約統計量及び頻度分布 (SAF)

Period	Treatment group	Number of subjects valid for analysis set	Compliance proportion (%)						Missing	Classification of compliance proportion (Frequency distribution)	
			n	Mean	SD	Min	Median	Max		< 80%	>= 80%
Run-in period	ZG-801	85	85	98.92	5.64	50.0	100.00	100.0	0	1	84
Double-blind period	ZG-801	34	34	99.54	1.94	90.0	100.00	100.0	0	0	34
	Placebo	33	33	98.12	6.82	61.5	100.00	100.0	0	1	32
Total period	ZG-801	85	85	98.94	5.58	50.0	100.00	100.0	0	1	84

表 2.7.4.1.2.2-2.　　ZG-801-02 試験での曝露量の要約統計量 (SAF)

Period	Item	Treatment group	Number of subjects valid for analysis set	n	Mean	SD	Min	Median	Max	Missing
Run-in period	Duration of exposure (days)	ZG-801	85	85	25.9	8.4	7	28.0	39	0
	Total exposure (g)		85	85	310.80	149.81	33.6	327.60	672.0	0
	The average exposure (g/day)		85	85	11.48	3.43	4.8	10.40	18.9	0
Double-blind period	Duration of exposure (days)	ZG-801	34	34	26.4	3.7	14	28.0	29	0
		Placebo	33	33	25.2	5.2	14	28.0	30	0
	Total exposure (g)	ZG-801	34	34	433.09	177.92	117.6	470.40	730.8	0
		Placebo	33	33	360.18	173.01	75.6	319.20	705.6	0
	The average exposure (g/day)	ZG-801	34	34	16.22	6.13	8.4	16.80	25.2	0
		Placebo	33	33	14.30	6.09	5.4	16.20	25.2	0
Total period	Duration of exposure (days)	ZG-801	85	85	36.5	18.1	7	29.0	64	0
	Total exposure (g)		85	85	484.04	341.63	33.6	411.60	1302.0	0
	The average exposure (g/day)		85	85	12.17	4.16	4.8	12.30	22.1	0

2.7.4.1.3　　治験対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性

2.7.4.1.3.1　ZG-801-01 試験

ZG-801-01 試験について人口統計学的及び他の基準値の特性に関する調査項目を表 2.7.4.1.3.1-1 に示した。

性別は、男性が 60.9% (112/184 例) 、女性が 39.1% (72/184 例) であった。平均年齢 (平均値±標準偏差) は、67.9±8.7 歳であった。高齢者 (65 歳以上) の割合は 72.3% (133/184 例) であり、試験全体として高齢者が多く組み入れられた。

ベースラインの血清カリウム値 (中央測定) (平均値±標準偏差) は、5.45±0.44 mEq/L であった。

全体として、人口統計学的及び他の基準値の特性は投与群間でバランスが取れていた。人口統計学的及び他の基準値の特性は、本試験の対象患者集団で予想されるものであった。

表 2.7.4.1.3.1-1.　ZG-801-01 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性 (SAF)

Item		ZG-801 8.4 g	ZG-801 16.8 g	ZG-801	Placebo	Test
Number of subjects valid for analysis set		67 (%)	67 (%)	134 (%)	50 (%)	
Sex	Male	39 (58.2)	41 (61.2)	80 (59.7)	32 (64.0)	χ^2 = 0.408
	Female	28 (41.8)	26 (38.8)	54 (40.3)	18 (36.0)	p = 0.815
						(Chi-square test)
Age1	n	67	67	134	50	F = 1.313
	Mean	69.1	66.7	67.9	67.9	p = 0.271
	SD	7.8	9.1	8.5	9.1	(ANOVA)
	Min	48	39	39	43	
	Median	71.0	68.0	70.0	69.0	
	Max	80	79	80	80	
	Missing	0	0	0	0	
	20 to 29 years	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	H = 2.345
	30 to 39 years	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	0 (0.0)	p = 0.309
	40 to 49 years	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.2)	3 (6.0)	(Kruskal-Wallis test)
	50 to 59 years	10 (14.9)	9 (13.4)	19 (14.2)	4 (8.0)	
	60 to 69 years	16 (23.9)	25 (37.3)	41 (30.6)	19 (38.0)	
	70 to 80 years	40 (59.7)	30 (44.8)	70 (52.2)	24 (48.0)	
Age2	< 65 years	16 (23.9)	23 (34.3)	39 (29.1)	12 (24.0)	H = 2.287
	>= 65 years	51 (76.1)	44 (65.7)	95 (70.9)	38 (76.0)	p = 0.318
						(Kruskal-Wallis test)
Height	n	67	67	134	50	F = 0.799
	Mean	159.67	161.21	160.44	161.47	p = 0.451
	SD	9.33	7.85	8.63	8.64	(ANOVA)
	Min	140.0	141.6	140.0	142.5	
	Median	160.50	162.60	161.15	163.15	
	Max	182.2	175.4	182.2	176.0	
	Missing	0	0	0	0	
	< 140 cm	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	H = 1.173
	140 cm to < 150 cm	12 (17.9)	7 (10.4)	19 (14.2)	6 (12.0)	p = 0.556
	150 cm to < 160 cm	20 (29.9)	20 (29.9)	40 (29.9)	15 (30.0)	(Kruskal-Wallis test)
	160 cm to < 170 cm	26 (38.8)	30 (44.8)	56 (41.8)	20 (40.0)	
	170 cm to < 180 cm	8 (11.9)	10 (14.9)	18 (13.4)	9 (18.0)	
	>= 180 cm	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Weight	n	67	67	134	50	F = 1.246
	Mean	62.05	63.42	62.74	65.29	p = 0.290
	SD	12.24	9.89	11.11	10.59	(ANOVA)
	Min	37.0	44.2	37.0	41.9	
	Median	63.80	61.90	62.05	64.75	
	Max	93.3	92.0	93.3	96.8	
	Missing	0	0	0	0	
	< 50 kg	18 (26.9)	2 (3.0)	20 (14.9)	3 (6.0)	H = 1.626
	50kg to < 60 kg	9 (13.4)	28 (41.8)	37 (27.6)	11 (22.0)	p = 0.443
	60kg to < 70 kg	20 (29.9)	19 (28.4)	39 (29.1)	23 (46.0)	(Kruskal-Wallis test)
	70kg to < 80 kg	16 (23.9)	14 (20.9)	30 (22.4)	10 (20.0)	
	>= 80 kg	4 (6.0)	4 (6.0)	8 (6.0)	3 (6.0)	
BMI	n	67	67	134	50	F = 0.690
	Mean	24.21	24.44	24.32	24.98	p = 0.502
	SD	3.66	3.68	3.66	3.25	(ANOVA)
	Min	16.7	18.8	16.7	17.6	
	Median	24.20	23.70	24.10	24.85	
	Max	34.5	33.0	34.5	36.3	
	Missing	0	0	0	0	
	< 18.5 kg/m^2	2 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (2.0)	H = 0.827
	18.5 kg/m^2 to < 25.0 kg/m^2	38 (56.7)	42 (62.7)	80 (59.7)	25 (50.0)	p = 0.661
	25.0 kg/m^2 to < 30.0 kg/m^2	23 (34.3)	17 (25.4)	40 (29.9)	20 (40.0)	(Kruskal-Wallis test)
	>= 30.0 kg/m^2	4 (6.0)	8 (11.9)	12 (9.0)	4 (8.0)	

表 2.7.4.1.3.1-1.　ZG-801-01 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（SAF）（続き）

Item		ZG-801 8.4 g	ZG-801 16.8 g	ZG-801	Placebo	Test
Number of subjects valid for analysis set		67 (%)	67 (%)	134 (%)	50 (%)	
Baseline serum potassium (Central)	n	67	67	134	50	F = 1.849 p = 0.160 (ANOVA)
	Mean	5.50	5.48	5.49	5.35	
	SD	0.42	0.47	0.44	0.40	
	Min	4.6	4.6	4.6	4.5	
	Median	5.50	5.40	5.45	5.40	
	Max	6.4	6.8	6.8	6.3	
	Missing	0	0	0	0	
	< 5.1 mEq/L	10 (14.9)	11 (16.4)	21 (15.7)	11 (22.0)	H = 1.971 p = 0.373 (Kruskal-Wallis test)
	5.1 mEq/L to < 5.5 mEq/L	22 (32.8)	24 (35.8)	46 (34.3)	17 (34.0)	
	5.5 mEq/L to < 6.0 mEq/L	24 (35.8)	22 (32.8)	46 (34.3)	19 (38.0)	
	6.0 mEq/L to < 6.5 mEq/L	11 (16.4)	7 (10.4)	18 (13.4)	3 (6.0)	
	>= 6.5 mEq/L	0 (0.0)	3 (4.5)	3 (2.2)	0 (0.0)	
Baseline serum potassium (Local)	n	67	67	134	50	F = 3.692 p = 0.026 (ANOVA)
	Mean	5.53	5.49	5.51	5.36	
	SD	0.36	0.37	0.36	0.24	
	Min	5.1	5.1	5.1	5.1	
	Median	5.40	5.40	5.40	5.30	
	Max	6.4	6.4	6.4	5.9	
	Missing	0	0	0	0	
	5.1 mEq/L to < 5.5 mEq/L	34 (50.7)	35 (52.2)	69 (51.5)	34 (68.0)	H = 6.389 p = 0.040 (Kruskal-Wallis test)
	5.5 mEq/L to < 6.0 mEq/L	23 (34.3)	21 (31.3)	44 (32.8)	16 (32.0)	
	6.0 mEq/L to < 6.5 mEq/L	10 (14.9)	11 (16.4)	21 (15.7)	0 (0.0)	
Presence of CKD	No	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	χ^2 = 1.756 p = 0.415 (Chi-square test)
	Yes	66 (98.5)	67 (100.0)	133 (99.3)	50 (100.0)	
CKD stage [*1]	stage 1	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.8)	1 (2.0)	H = 0.691 p = 0.708 (Kruskal-Wallis test)
	stage 2	2 (3.0)	3 (4.5)	5 (3.8)	5 (10.0)	
	stage 3a	7 (10.6)	7 (10.4)	14 (10.5)	6 (12.0)	
	stage 3b	16 (24.2)	14 (20.9)	30 (22.6)	6 (12.0)	
	stage 4	20 (30.3)	24 (35.8)	44 (33.1)	20 (40.0)	
	stage 5	21 (31.8)	18 (26.9)	39 (29.3)	12 (24.0)	
Presence of Diabetes Mellitus	No	24 (35.8)	26 (38.8)	50 (37.3)	15 (30.0)	χ^2 = 0.984 p = 0.611 (Chi-square test)
	Yes	43 (64.2)	41 (61.2)	84 (62.7)	35 (70.0)	
Type of diabetes mellitus [*2]	Type I	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	χ^2 = 4.883 p = 0.299 (Chi-square test)
	Type II	43 (100.0)	41 (100.0)	84 (100.0)	33 (94.3)	
	Others	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	
Presence of Heart failure	No	57 (85.1)	60 (89.6)	117 (87.3)	44 (88.0)	χ^2 = 0.630 p = 0.729 (Chi-square test)
	Yes	10 (14.9)	7 (10.4)	17 (12.7)	6 (12.0)	
NYHA class [*3]	class I	7 (70.0)	6 (85.7)	13 (76.5)	3 (50.0)	H = 1.864 p = 0.393 (Kruskal-Wallis test)
	class II	3 (30.0)	1 (14.3)	4 (23.5)	3 (50.0)	
	class III	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Presence of Hypertension	No	1 (1.5)	3 (4.5)	4 (3.0)	4 (8.0)	χ^2 = 2.920 p = 0.232 (Chi-square test)
	Yes	66 (98.5)	64 (95.5)	130 (97.0)	46 (92.0)	
Presence of prior myocardial infarction	No	62 (92.5)	56 (83.6)	118 (88.1)	47 (94.0)	χ^2 = 4.289 p = 0.117 (Chi-square test)
	Yes	5 (7.5)	11 (16.4)	16 (11.9)	3 (6.0)	
Presence of RAASi	No	19 (28.4)	14 (20.9)	33 (24.6)	11 (22.0)	χ^2 = 1.164 p = 0.558 (Chi-square test)
	Yes	48 (71.6)	53 (79.1)	101 (75.4)	39 (78.0)	
Presence of Dialysis (Hemodialysis) [*4]	No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	- - (Chi-square test)
	Yes	11 (100.0)	11 (100.0)	22 (100.0)	-	

表 2.7.4.1.3.1-1.　ZG-801-01 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性 (SAF) (続き)

Item		ZG-801 8.4 g	ZG-801 16.8 g	ZG-801	Placebo	Test
Number of subjects valid for analysis set		67 (%)	67 (%)	134 (%)	50 (%)	
Presence of Dialysis (Peritoneal dialysis) [*4]	No	11 (100.0)	11 (100.0)	22 (100.0)	-	-
	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	- (Chi-square test)
Cause of hyperkalemia (Renal Disorder)	No	7 (10.4)	5 (7.5)	12 (9.0)	7 (14.0)	χ^2 = 1.324
	Yes	60 (89.6)	62 (92.5)	122 (91.0)	43 (86.0)	p = 0.516 (Chi-square test)
Cause of hyperkalemia (Diabetes Mellitus)	No	53 (79.1)	54 (80.6)	107 (79.9)	36 (72.0)	χ^2 = 1.340
	Yes	14 (20.9)	13 (19.4)	27 (20.1)	14 (28.0)	p = 0.511 (Chi-square test)
Cause of hyperkalemia (Heart failure)	No	67 (100.0)	66 (98.5)	133 (99.3)	50 (100.0)	χ^2 = 1.756
	Yes	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	0 (0.0)	p = 0.415 (Chi-square test)
Cause of hyperkalemia (Hypertension)	No	58 (86.6)	61 (91.0)	119 (88.8)	43 (86.0)	χ^2 = 0.911
	Yes	9 (13.4)	6 (9.0)	15 (11.2)	7 (14.0)	p = 0.634 (Chi-square test)
Cause of hyperkalemia (RAASi)	No	52 (77.6)	54 (80.6)	106 (79.1)	43 (86.0)	χ^2 = 1.318
	Yes	15 (22.4)	13 (19.4)	28 (20.9)	7 (14.0)	p = 0.517 (Chi-square test)
Cause of hyperkalemia (Others)	No	67 (100.0)	67 (100.0)	134 (100.0)	49 (98.0)	χ^2 = 2.695
	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	p = 0.259 (Chi-square test)
Presence of pretreatment therapy	No	41 (61.2)	47 (70.1)	88 (65.7)	32 (64.0)	χ^2 = 1.230
	Yes	26 (38.8)	20 (29.9)	46 (34.3)	18 (36.0)	p = 0.540 (Chi-square test)
Presence of medical history	No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
	Yes	67 (100.0)	67 (100.0)	134 (100.0)	50 (100.0)	- (Chi-square test)
Use of therapeutic agents for medical history	No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
	Yes	67 (100.0)	67 (100.0)	134 (100.0)	50 (100.0)	- (Chi-square test)
Implementation of therapeutic methods for medical history	No	53 (79.1)	60 (89.6)	113 (84.3)	39 (78.0)	χ^2 = 3.561
	Yes	14 (20.9)	7 (10.4)	21 (15.7)	11 (22.0)	p = 0.168 (Chi-square test)
Examination of Hemodialysis (Types of dialysis) [*4] [*5]	Hemodialysis	6 (54.5)	6 (54.5)	12 (54.5)	-	-
	Hemodiafiltration	5 (45.5)	5 (45.5)	10 (45.5)	-	-
	Others	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	(Chi-square test)
Examination of Hemodialysis (Blood flow rate) [*4] [*5]	< 200 mL/min	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (4.5)	-	Z = -0.909
	>= 200 mL/min	11 (100.0)	10 (90.9)	21 (95.5)	-	p = 0.363 (Wilcoxson rank sum test)
Examination of Hemodialysis (Dialysis volume) [*4] [*5]	< 1.2 sp-Kt/V	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	Z = 0.452
	1.2 sp-Kt/V to < 1.4 sp-Kt/V	3 (27.3)	2 (18.2)	5 (22.7)	-	p = 0.651
	>= 1.4 sp-Kt/V	8 (72.7)	9 (81.8)	17 (77.3)	-	(Wilcoxson rank sum test)
Examination of Hemodialysis (The concentration of potassium in the dialysate solution) [*4] [*5]	2.0 mEq/L	11 (100.0)	11 (100.0)	22 (100.0)	-	-
	Others	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	- (Chi-square test)
Examination of Hemodialysis (Average number of dialysis per week) [*4] [*5]	<= 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	Z = 0.000
	>= 3	11 (100.0)	11 (100.0)	22 (100.0)	-	p = 1.000 (Wilcoxson rank sum test)
Examination of Hemodialysis (Average dialysis time) [*4] [*5]	< 4 hours	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (9.1)	-	Z = 0.000
	>= 4 hours	10 (90.9)	10 (90.9)	20 (90.9)	-	p = 1.000 (Wilcoxson rank sum test)

2.7.4.1.3.2 ZG-801-02 試験

ZG-801-02 試験の治療導入期の対象患者の、人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1.3.2-1 に示した。

性別は、男性が 68.2% (58/85 例) 、女性が 31.8% (27/85 例) であった。平均年齢 (平均値±標準偏差) は、69.0±9.0 歳であった。高齢者 (65 歳以上) の割合は 75.3% (64/85 例)であり、高齢者が多く組み入れられた。治療導入期ベースラインの血清カリウム値 (中央測定) (平均値±標準偏差) は、5.70±0.32 mEq/L であった。

人口統計学的及び他の基準値の特性は、本試験の対象患者集団で予想されるものであった。

表 2.7.4.1.3.2-1.　ZG-801-02 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性 (SAF)

Item		ZG-801 n (%)
Number of subjects valid for analysis set		85
Sex	Male	58 (68.2)
	Female	27 (31.8)
Age1	n	85
	Mean	69.0
	SD	9.0
	Min	28
	Median	71.0
	Max	80
	Missing	0
	20 to 29 years	1 (1.2)
	30 to 39 years	0 (0.0)
	40 to 49 years	1 (1.2)
	50 to 59 years	9 (10.6)
	60 to 69 years	23 (27.1)
	70 to 80 years	51 (60.0)
Age2	< 65 years	21 (24.7)
	>= 65 years	64 (75.3)
Weight	n	85
	Mean	64.44
	SD	12.90
	Min	39.9
	Median	63.00
	Max	105.8
	Missing	0
	< 50 kg	9 (10.6)
	50 kg to < 60 kg	25 (29.4)
	60 kg to < 70 kg	26 (30.6)
	70 kg to < 80 kg	16 (18.8)
	>= 80 kg	9 (10.6)

表 2.7.4.1.3.2-1.　ZG-801-02 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性 (SAF) （続き）

Item		ZG-801 n (%)
Number of subjects valid for analysis set		85
BMI	n	85
	Mean	24.11
	SD	3.85
	Min	16.7
	Median	23.50
	Max	38.2
	Missing	0
	< 18.5 kg/m²	2 (2.4)
	18.5 kg/m² to < 25.0 kg/m²	54 (63.5)
	25.0 kg/m² to < 30.0 kg/m²	22 (25.9)
	>= 30.0 kg/m²	7 (8.2)
Run-in period baseline serum potassium value (Central)	n	85
	Mean	5.70
	SD	0.32
	Min	4.8
	Median	5.70
	Max	6.3
	Missing	0
	< 5.5 mEq/L	12 (14.1)
	5.5 mEq/L to < 6.0 mEq/L	54 (63.5)
	6.0 mEq/L to < 6.5 mEq/L	19 (22.4)
	>= 6.5 mEq/L	0 (0.0)
Run-in period baseline serum potassium value (Local)	n	85
	Mean	5.78
	SD	0.25
	Min	5.5
	Median	5.70
	Max	6.4
	Missing	0
	5.5 mEq/L to < 6.0 mEq/L	65 (76.5)
	6.0 mEq/L to < 6.5 mEq/L	20 (23.5)

表 2.7.4.1.3.2-1.　ZG-801-02 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性 (SAF) （続き）

Item		ZG-801 n (%)
Number of subjects valid for analysis set		85
CKD Stage	Stage G3a	3 (3.5)
	Stage G3b	9 (10.6)
	Stage G4	35 (41.2)
	Stage G5	38 (44.7)
Presence of Diabetes Mellitus	No	37 (43.5)
	Yes	48 (56.5)
Presence of Heart failure	No	69 (81.2)
	Yes	16 (18.8)
NYHA Class [*1]	Class I	15 (93.8)
	Class II	1 (6.3)
	Class III	0 (0.0)
Presence of Hypertension	No	3 (3.5)
	Yes	82 (96.5)
Presence of prior myocardial infarction	No	81 (95.3)
	Yes	4 (4.7)
Use of RAASi at Run-in period baseline	No	17 (20.0)
	Yes	68 (80.0)
Presence of pretreatment therapy	No	28 (32.9)
	Yes	57 (67.1)
Presence of medical history	No	0 (0.0)
	Yes	85 (100.0)

[*1]: The denominator is the number of subjects who answered Yes to Presence of Heart failure.

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

併合解析での有害事象の要約を表 2.7.4.2.1-1 に示した。本解析では実薬投与期間に発現した有害事象及び副作用を集計した。なお、治験薬投与中止に至った有害事象を「重要な有害事象」、治験薬投与中止に至った副作用を「重要な副作用」として取り扱った。

2 試験併合での有害事象発現例数（ 発現割合 ）は 196/269 例（ 72.9% ）、副作用は 80/269 例（29.7%）であった。重篤な有害事象は 35 例（13.0%）で発現したが、1 例（0.4%）を除き副作用ではなかった。重要な有害事象は 23 例（8.6%）で発現し、重要な副作用は 6 例（2.2%）で発現した。

表 2.7.4.2.1-1. 有害事象の要約（ 併合解析、SAF)

Treatment group		ZG-801
Number of subjects valid for analysis set		269
AEs	Number of incidence subjects, proportion (%) 95%CI for incidence proportion	196 (72.9) (67.2 , 78.0)
ADRs	Number of incidence subjects, proportion (%) 95%CI for incidence proportion	80 (29.7) (24.4 , 35.5)
Serious AEs	Number of incidence subjects, proportion (%)	35 (13.0)
Serious ADRs	Number of incidence subjects, proportion (%)	1 (0.4)
Significant AEs	Number of incidence subjects, proportion (%)	23 (8.6)
Significant ADRs	Number of incidence subjects, proportion (%)	6 (2.2)

Number of incidence subjects: If one subject with two or more same events, it was counted only once.
Incidence proportion (%) = Number of incidence subjects / Number of subjects valid for analysis set * 100
ADRs: AEs that have been determined to be “related” to the study drug .
Significant AEs : AEs leading to discontinuation of administration, including serious AEs.
Significant ADRs : ADRs leading to discontinuation of administration, including serious ADRs.
AEs occurred during placebo treatment are not counted.

透析患者での有害事象の要約を表 2.7.4.2.1-2 に示した。有害事象発現例数（ 発現割合 ）は 22/22 例（ 100.0% ）、副作用は 11/22 例（ 50.0% ）であった。重篤な有害事象は 6 例（ 27.3% ）で発現したが、重篤な副作用の発現はなかった。重要な有害事象は 2 例（ 9.1% ）で発現したが、重要な副作用の発現はなかった。全体集団に比べて、有害事象·副作用の発現割合がやや高い傾向が認められたものの、全体の発現傾向に大きな差はなかった。

表 2.7.4.2.1-2.　透析患者での有害事象の要約（SAF）

Treatment group		ZG-801 8.4 g/day	ZG-801 16.8 g/day	ZG-801
Number of subjects valid for analysis set		11	11	22
AEs	Number of incidence subjects, proportion (%)	11 (100.0)	11 (100.0)	22 (100.0)
	95%CI for incidence proportion	(71.6 , 100.0)	(71.6 , 100.0)	(84.6 , 100.0)
ADRs	Number of incidence subjects, proportion (%)	5 (45.5)	6 (54.5)	11 (50.0)
	95%CI for incidence proportion	(16.8 , 76.6)	(23.4 , 83.2)	(28.3 , 71.7)
Serious AEs	Number of incidence subjects, proportion (%)	4 (36.4)	2 (18.2)	6 (27.3)
Serious ADRs	Number of incidence subjects, proportion (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Significant AEs	Number of incidence subjects, proportion (%)	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (9.1)
Significant ADRs	Number of incidence subjects, proportion (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Number of incidence subjects: If one subject with two or more same events, it was counted only once.
Incidence proportion (%) = Number of incidence subjects / Number of subjects valid for analysis set * 100
ADRs: AEs that have been determined to be “related” to the study drug .
Significant AEs : AEs leading to discontinuation of administration, including serious AEs.
Significant ADRs : ADRs leading to discontinuation of administration, including serious ADRs.

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　併合解析

併合解析での基本語別の有害事象を表 2.7.4.2.1.1.1-1 に、副作用を表 2.7.4.2.1.1.1-2 に示した。本解析では実薬投与期間に発現した有害事象及び副作用を集計した。

発現割合が 5%以上であった有害事象は、「便秘」59/269 例（21.9%）、「上咽頭炎」45/269 例（16.7%）、「下痢」16/269 例（5.9%）であった。

発現割合が 2%以上であった副作用は、「便秘」49/269 例（18.2%）、「腹部膨満」7/269 例（2.6%）、「下痢」7/269 例（2.6%）、「鼓腸」6/269 例（2.2%）であった。

表 2.7.4.2.1.1.1-1.　SOC 及び PT 別の有害事象 (併合解析、SAF)

Item	AEs		
Treatment group	ZG-801		
Number of subjects valid for analysis set	269		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	581	196	(72.9)
感染症および寄生虫症	104	75	(27.9)
菌血症	1	1	(0.4)
結膜炎	3	3	(1.1)
膀胱炎	4	4	(1.5)
憩室炎	1	1	(0.4)
毛包炎	1	1	(0.4)
胃腸炎	8	7	(2.6)
歯肉炎	1	1	(0.4)
帯状疱疹	2	2	(0.7)
感染	1	1	(0.4)
インフルエンザ	1	1	(0.4)
乳腺炎	1	1	(0.4)
上咽頭炎	56	45	(16.7)
中耳炎	2	2	(0.7)
爪囲炎	1	1	(0.4)
歯冠周囲炎	1	1	(0.4)
歯周炎	2	2	(0.7)
咽頭炎	4	2	(0.7)
肺炎	4	4	(1.5)
敗血症	1	1	(0.4)
唾液腺炎	1	1	(0.4)
足部白癬	1	1	(0.4)
上気道感染	1	1	(0.4)
尿路感染	1	1	(0.4)
歯肉膿瘍	1	1	(0.4)
細菌性気管支炎	1	1	(0.4)
化膿	1	1	(0.4)
細菌性腹膜炎	1	1	(0.4)
細菌性膀胱炎	1	1	(0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3	3	(1.1)
脂漏性角化症	1	1	(0.4)
皮膚乳頭腫	1	1	(0.4)
肺の悪性新生物	1	1	(0.4)
血液およびリンパ系障害	14	14	(5.2)
貧血	2	2	(0.7)
鉄欠乏性貧血	5	5	(1.9)
血小板非減少性紫斑病	1	1	(0.4)
腎性貧血	6	6	(2.2)
内分泌障害	2	2	(0.7)
甲状腺腫	1	1	(0.4)
甲状腺嚢腫	1	1	(0.4)

表 2.7.4.2.1.1.1-1.　SOC 及び PT 別の有害事象 (併合解析、SAF)（続き）

Item	AEs		
Treatment group	ZG-801		
Number of subjects valid for analysis set	269		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	581	196	(72.9)
代謝および栄養障害	47	40	(14.9)
脱水	2	2	(0.7)
糖尿病	12	11	(4.1)
痛風	2	2	(0.7)
高カリウム血症	2	2	(0.7)
高リン血症	1	1	(0.4)
高尿酸血症	5	5	(1.9)
低カルシウム血症	1	1	(0.4)
低血糖	4	3	(1.1)
低カリウム血症	4	4	(1.5)
低マグネシウム血症	1	1	(0.4)
代謝性アシドーシス	4	4	(1.5)
栄養障害	1	1	(0.4)
食欲減退	7	7	(2.6)
２型糖尿病	1	1	(0.4)
精神障害	7	6	(2.2)
不眠症	5	4	(1.5)
神経過敏	1	1	(0.4)
心因性嘔吐	1	1	(0.4)
神経系障害	17	16	(5.9)
脳幹出血	2	2	(0.7)
浮動性めまい	4	4	(1.5)
体位性めまい	1	1	(0.4)
頭痛	3	3	(1.1)
感覚鈍麻	1	1	(0.4)
意識消失	3	3	(1.1)
ヘルペス後神経痛	1	1	(0.4)
失神寸前の状態	1	1	(0.4)
失神	1	1	(0.4)
眼障害	15	13	(4.8)
眼瞼炎	2	2	(0.7)
アレルギー性眼瞼炎	2	1	(0.4)
白内障	1	1	(0.4)
アレルギー性結膜炎	1	1	(0.4)
糖尿病網膜症	1	1	(0.4)
黄斑浮腫	3	3	(1.1)
点状角膜炎	1	1	(0.4)
硝子体浮遊物	1	1	(0.4)
眼そう痒症	1	1	(0.4)
加齢黄斑変性	1	1	(0.4)
落屑症候群	1	1	(0.4)

表 2.7.4.2.1.1.1-1.　SOC 及び PT 別の有害事象 (併合解析、SAF)（続き）

Item	AEs		
Treatment group	ZG-801		
Number of subjects valid for analysis set	269		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	581	196	(72.9)
耳および迷路障害	7	6	(2.2)
耳介腫脹	1	1	(0.4)
難聴	1	1	(0.4)
メニエール病	1	1	(0.4)
耳鳴	1	1	(0.4)
回転性めまい	2	2	(0.7)
突発性難聴	1	1	(0.4)
心臓障害	24	21	(7.8)
狭心症	1	1	(0.4)
心房細動	2	2	(0.7)
第二度房室ブロック	1	1	(0.4)
心不全	4	4	(1.5)
急性心不全	1	1	(0.4)
うっ血性心不全	2	2	(0.7)
冠動脈狭窄	5	5	(1.9)
期外収縮	1	1	(0.4)
心筋梗塞	1	1	(0.4)
心筋虚血	1	1	(0.4)
動悸	2	2	(0.7)
洞性不整脈	1	1	(0.4)
頻脈	1	1	(0.4)
上室性頻脈性不整脈	1	1	(0.4)
血管障害	11	10	(3.7)
動脈瘤	1	1	(0.4)
高血圧	6	6	(2.2)
低血圧	2	2	(0.7)
鎖骨下静脈狭窄	1	1	(0.4)
透析低血圧	1	1	(0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13	12	(4.5)
慢性閉塞性肺疾患	1	1	(0.4)
しゃっくり	1	1	(0.4)
気胸	1	1	(0.4)
上気道の炎症	7	7	(2.6)
喉頭不快感	1	1	(0.4)
口腔咽頭痛	1	1	(0.4)
喘息／慢性閉塞性肺疾患オーバーラップ症候群	1	1	(0.4)

表 2.7.4.2.1.1.1-1.　SOC 及び PT 別の有害事象 (併合解析、SAF) (続き)

Item	AEs		
Treatment group	ZG-801		
Number of subjects valid for analysis set	269		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	581	196	(72.9)
胃腸障害	152	108	(40.1)
腹部不快感	8	7	(2.6)
腹部膨満	7	7	(2.6)
腹痛	4	3	(1.1)
上腹部痛	1	1	(0.4)
便秘	64	59	(21.9)
齲歯	2	2	(0.7)
下痢	17	16	(5.9)
消化不良	5	4	(1.5)
嚥下障害	1	1	(0.4)
腸炎	3	3	(1.1)
硬便	1	1	(0.4)
鼓腸	6	6	(2.2)
胃炎	2	2	(0.7)
胃食道逆流性疾患	2	2	(0.7)
胃腸障害	1	1	(0.4)
痔核	1	1	(0.4)
悪心	10	8	(3.0)
歯周病	1	1	(0.4)
口内炎	1	1	(0.4)
歯の脱落	1	1	(0.4)
歯痛	1	1	(0.4)
嘔吐	8	8	(3.0)
大腸ポリープ	2	2	(0.7)
心窩部不快感	1	1	(0.4)
痔出血	1	1	(0.4)
排便障害	1	1	(0.4)
肝胆道系障害	3	3	(1.1)
慢性胆嚢炎	1	1	(0.4)
肝機能異常	2	2	(0.7)

表 2.7.4.2.1.1.1-1.　SOC 及び PT 別の有害事象 (併合解析、SAF) (続き)

Item	AEs		
Treatment group	ZG-801		
Number of subjects valid for analysis set	269		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	581	196	(72.9)
皮膚および皮下組織障害	35	29	(10.8)
ざ瘡	1	1	(0.4)
水疱	1	1	(0.4)
皮膚炎	3	3	(1.1)
接触皮膚炎	2	2	(0.7)
薬疹	1	1	(0.4)
皮膚乾燥	1	1	(0.4)
湿疹	6	6	(2.2)
皮脂欠乏性湿疹	1	1	(0.4)
紅斑	1	1	(0.4)
皮下出血	1	1	(0.4)
点状出血	1	1	(0.4)
痒疹	1	1	(0.4)
そう痒症	6	6	(2.2)
発疹	4	3	(1.1)
そう痒性皮疹	1	1	(0.4)
脂漏性皮膚炎	1	1	(0.4)
乾皮症	1	1	(0.4)
皮脂欠乏症	1	1	(0.4)
手皮膚炎	1	1	(0.4)
筋骨格系および結合組織障害	48	34	(12.6)
関節痛	8	7	(2.6)
背部痛	11	10	(3.7)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1	1	(0.4)
尾骨痛	1	1	(0.4)
側腹部痛	1	1	(0.4)
関節腫脹	2	2	(0.7)
腰部脊柱管狭窄症	1	1	(0.4)
筋痙縮	7	7	(2.6)
筋肉痛	1	1	(0.4)
頚部痛	1	1	(0.4)
変形性関節症	1	1	(0.4)
骨粗鬆症	1	1	(0.4)
四肢痛	2	2	(0.7)
関節周囲炎	3	3	(1.1)
変形性脊椎症	2	2	(0.7)
腱鞘炎	2	2	(0.7)
筋肉疲労	1	1	(0.4)
椎間板突出	1	1	(0.4)
椎間関節症候群	1	1	(0.4)

表 2.7.4.2.1.1.1-1.　SOC 及び PT 別の有害事象 (併合解析、SAF) (続き)

Item	AEs		
Treatment group	ZG-801		
Number of subjects valid for analysis set	269		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	581	196	(72.9)
腎および尿路障害	24	23	(8.6)
高窒素血症	1	1	(0.4)
排尿困難	1	1	(0.4)
血尿	1	1	(0.4)
頻尿	1	1	(0.4)
腎不全	1	1	(0.4)
腎機能障害	4	3	(1.1)
慢性腎臓病	13	13	(4.8)
尿道狭窄	1	1	(0.4)
急性腎障害	1	1	(0.4)
生殖系および乳房障害	2	2	(0.7)
女性化乳房	1	1	(0.4)
陰嚢浮腫	1	1	(0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	19	16	(5.9)
胸部不快感	1	1	(0.4)
全身性浮腫	1	1	(0.4)
注射部位内出血	1	1	(0.4)
倦怠感	1	1	(0.4)
浮腫	6	4	(1.5)
末梢性浮腫	6	6	(2.2)
発熱	3	3	(1.1)
臨床検査	10	9	(3.3)
血中カルシウム増加	1	1	(0.4)
血中コレステロール増加	1	1	(0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	2	(0.7)
血中マグネシウム減少	1	1	(0.4)
血圧低下	2	2	(0.7)
血圧上昇	1	1	(0.4)
尿中蛋白陽性	1	1	(0.4)
肝酵素上昇	1	1	(0.4)

表 2.7.4.2.1.1.1-1.　SOC 及び PT 別の有害事象 (併合解析、SAF) (続き)

Item	AEs		
Treatment group	ZG-801		
Number of subjects valid for analysis set	269		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	581	196	(72.9)
傷害、中毒および処置合併症	24	21	(7.8)
節足動物刺傷	1	1	(0.4)
圧迫骨折	2	2	(0.7)
顔面骨骨折	1	1	(0.4)
転倒	1	1	(0.4)
靭帯捻挫	2	2	(0.7)
肋骨骨折	2	2	(0.7)
シャント閉塞	2	2	(0.7)
ワクチン接種合併症	1	1	(0.4)
挫傷	3	3	(1.1)
創傷	1	1	(0.4)
熱傷	1	1	(0.4)
皮膚裂傷	1	1	(0.4)
シャント狭窄	1	1	(0.4)
下肢骨折	1	1	(0.4)
皮膚擦過傷	2	2	(0.7)
熱中症	1	1	(0.4)
処置後発熱	1	1	(0.4)

Event name: MedDRA/J Ver.24.0.

AEs occurred during placebo treatment are not counted.

表 2.7.4.2.1.1.1-2.　SOC 及び PT 別の副作用 (併合解析、SAF)

Item	ADRs		
Treatment group	ZG-801		
Number of subjects valid for analysis set	269		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	108	80	(29.7)
代謝および栄養障害	10	10	(3.7)
低カリウム血症	3	3	(1.1)
低マグネシウム血症	1	1	(0.4)
代謝性アシドーシス	2	2	(0.7)
食欲減退	4	4	(1.5)
心臓障害	2	2	(0.7)
洞性不整脈	1	1	(0.4)
頻脈	1	1	(0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	(0.4)
喉頭不快感	1	1	(0.4)
胃腸障害	90	71	(26.4)
腹部不快感	2	2	(0.7)
腹部膨満	7	7	(2.6)
腹痛	2	2	(0.7)
便秘	53	49	(18.2)
下痢	7	7	(2.6)
消化不良	3	3	(1.1)
腸炎	1	1	(0.4)
硬便	1	1	(0.4)
鼓腸	6	6	(2.2)
胃腸障害	1	1	(0.4)
悪心	5	4	(1.5)
心窩部不快感	1	1	(0.4)
排便障害	1	1	(0.4)
皮膚および皮下組織障害	3	3	(1.1)
湿疹	1	1	(0.4)
点状出血	1	1	(0.4)
そう痒症	1	1	(0.4)
腎および尿路障害	1	1	(0.4)
慢性腎臓病	1	1	(0.4)
臨床検査	1	1	(0.4)
血中マグネシウム減少	1	1	(0.4)

Event name: MedDRA/J Ver.24.0.

ADRs occurred during placebo treatment are not counted.

2.7.4.2.1.1.2　試験ごとの安全性の要約

試験ごとの安全性の要約を以下に示した。

2.7.4.2.1.1.2.1　ZG-801-01 試験

ZG-801-01 試験で発現した基本語別の有害事象を表 2.7.4.2.1.1.2.1-1 に、副作用を表 2.7.4.2.1.1.2.1-2 に示した。本解析では実薬投与期間に発現した有害事象及び副作用を集計した。

ZG-801-01 試験では、透析患者も含めた試験全体の有害事象発現割合は 160/184 例（87.0%）、副作用の発現割合は 66/184 例（35.9%）であった。試験期間を通じて、全症例で発現割合が 5%を超えた有害事象は「便秘」48/184 例（26.1%）、「上咽頭炎」44/184 例（23.9%）、「下痢」13/184 例（7.1%）、「糖尿病」10/184 例（5.4%）、「背部痛」10/184 例（5.4%）、「慢性腎臓病」10/184 例（5.4%）であった。発現割合が 2%を超えた副作用は、「便秘」40/184 例（21.7%）、「下痢」6/184 例（3.3%）、「鼓腸」6/184 例（3.3%）、「腹部膨満」5/184 例（2.7%）、「悪心」4/184 例（2.2%）であった。

重篤な有害事象の発現割合は 16.8%（31/184 例）であったが、重篤な副作用は認められなかった。重要な有害事象の発現割合は 9.8%（18/184 例）、重要な副作用の発現割合は 3.3%（6/184 例）であった。

表 2.7.4.2.1.1.2.1-1.　ZG-801-01 試験で発現した SOC 及び PT 別の有害事象 (SAF)

Item	AEs		
Treatment group	ZG-801		
Number of subjects valid for analysis set	184		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	529	160	(87.0)
感染症および寄生虫症	99	71	(38.6)
菌血症	1	1	(0.5)
結膜炎	3	3	(1.6)
膀胱炎	4	4	(2.2)
憩室炎	1	1	(0.5)
毛包炎	1	1	(0.5)
胃腸炎	6	6	(3.3)
歯肉炎	1	1	(0.5)
帯状疱疹	2	2	(1.1)
感染	1	1	(0.5)
インフルエンザ	1	1	(0.5)
乳腺炎	1	1	(0.5)
上咽頭炎	55	44	(23.9)
中耳炎	2	2	(1.1)
爪囲炎	1	1	(0.5)
歯冠周囲炎	1	1	(0.5)
歯周炎	2	2	(1.1)
咽頭炎	4	2	(1.1)
肺炎	3	3	(1.6)
敗血症	1	1	(0.5)
唾液腺炎	1	1	(0.5)
足部白癬	1	1	(0.5)
上気道感染	1	1	(0.5)
尿路感染	1	1	(0.5)
歯肉膿瘍	1	1	(0.5)
細菌性気管支炎	1	1	(0.5)
化膿	1	1	(0.5)
細菌性膀胱炎	1	1	(0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3	3	(1.6)
脂漏性角化症	1	1	(0.5)
皮膚乳頭腫	1	1	(0.5)
肺の悪性新生物	1	1	(0.5)

表 2.7.4.2.1.1.2.1-1.　ZG-801-01 試験で発現した SOC 及び PT 別の有害事象 (SAF)（続き）

Item	AEs		
Treatment group	ZG-801		
Number of subjects valid for analysis set	184		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	529	160	(87.0)
血液およびリンパ系障害	12	12	(6.5)
貧血	2	2	(1.1)
鉄欠乏性貧血	5	5	(2.7)
血小板非減少性紫斑病	1	1	(0.5)
腎性貧血	4	4	(2.2)
内分泌障害	2	2	(1.1)
甲状腺腫	1	1	(0.5)
甲状腺嚢腫	1	1	(0.5)
代謝および栄養障害	41	34	(18.5)
脱水	2	2	(1.1)
糖尿病	11	10	(5.4)
痛風	2	2	(1.1)
高カリウム血症	2	2	(1.1)
高リン血症	1	1	(0.5)
高尿酸血症	4	4	(2.2)
低カルシウム血症	1	1	(0.5)
低血糖	4	3	(1.6)
低カリウム血症	4	4	(2.2)
低マグネシウム血症	1	1	(0.5)
代謝性アシドーシス	4	4	(2.2)
栄養障害	1	1	(0.5)
食欲減退	4	4	(2.2)
精神障害	6	5	(2.7)
不眠症	5	4	(2.2)
心因性嘔吐	1	1	(0.5)
神経系障害	16	15	(8.2)
脳幹出血	2	2	(1.1)
浮動性めまい	4	4	(2.2)
頭痛	3	3	(1.6)
感覚鈍麻	1	1	(0.5)
意識消失	3	3	(1.6)
ヘルペス後神経痛	1	1	(0.5)
失神寸前の状態	1	1	(0.5)
失神	1	1	(0.5)

表 2.7.4.2.1.1.2.1-1.　ZG-801-01 試験で発現した SOC 及び PT 別の有害事象 (SAF) （続き）

Item	AEs		
Treatment group	ZG-801		
Number of subjects valid for analysis set	184		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	529	160	(87.0)
眼障害	15	13	(7.1)
眼瞼炎	2	2	(1.1)
アレルギー性眼瞼炎	2	1	(0.5)
白内障	1	1	(0.5)
アレルギー性結膜炎	1	1	(0.5)
糖尿病網膜症	1	1	(0.5)
黄斑浮腫	3	3	(1.6)
点状角膜炎	1	1	(0.5)
硝子体浮遊物	1	1	(0.5)
眼そう痒症	1	1	(0.5)
加齢黄斑変性	1	1	(0.5)
落屑症候群	1	1	(0.5)
耳および迷路障害	6	5	(2.7)
耳介腫脹	1	1	(0.5)
難聴	1	1	(0.5)
メニエール病	1	1	(0.5)
耳鳴	1	1	(0.5)
回転性めまい	1	1	(0.5)
突発性難聴	1	1	(0.5)
心臓障害	23	20	(10.9)
狭心症	1	1	(0.5)
心房細動	2	2	(1.1)
第二度房室ブロック	1	1	(0.5)
心不全	3	3	(1.6)
急性心不全	1	1	(0.5)
うっ血性心不全	2	2	(1.1)
冠動脈狭窄	5	5	(2.7)
期外収縮	1	1	(0.5)
心筋梗塞	1	1	(0.5)
心筋虚血	1	1	(0.5)
動悸	2	2	(1.1)
洞性不整脈	1	1	(0.5)
頻脈	1	1	(0.5)
上室性頻脈性不整脈	1	1	(0.5)

表 2.7.4.2.1.1.2.1-1.　ZG-801-01 試験で発現した SOC 及び PT 別の有害事象 (SAF) （続き）

Item	AEs		
Treatment group	ZG-801		
Number of subjects valid for analysis set	184		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	529	160	(87.0)
血管障害	11	10	(5.4)
動脈瘤	1	1	(0.5)
高血圧	6	6	(3.3)
低血圧	2	2	(1.1)
鎖骨下静脈狭窄	1	1	(0.5)
透析低血圧	1	1	(0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12	11	(6.0)
慢性閉塞性肺疾患	1	1	(0.5)
しゃっくり	1	1	(0.5)
気胸	1	1	(0.5)
上気道の炎症	6	6	(3.3)
喉頭不快感	1	1	(0.5)
口腔咽頭痛	1	1	(0.5)
喘息／慢性閉塞性肺疾患オーバーラップ症候群	1	1	(0.5)
胃腸障害	131	87	(47.3)
腹部不快感	8	7	(3.8)
腹部膨満	5	5	(2.7)
腹痛	3	2	(1.1)
上腹部痛	1	1	(0.5)
便秘	53	48	(26.1)
齲歯	1	1	(0.5)
下痢	14	13	(7.1)
消化不良	5	4	(2.2)
嚥下障害	1	1	(0.5)
腸炎	3	3	(1.6)
硬便	1	1	(0.5)
鼓腸	6	6	(3.3)
胃食道逆流性疾患	2	2	(1.1)
胃腸障害	1	1	(0.5)
痔核	1	1	(0.5)
悪心	10	8	(4.3)
歯周病	1	1	(0.5)
口内炎	1	1	(0.5)
歯の脱落	1	1	(0.5)
歯痛	1	1	(0.5)
嘔吐	7	7	(3.8)
大腸ポリープ	2	2	(1.1)
心窩部不快感	1	1	(0.5)
痔出血	1	1	(0.5)
排便障害	1	1	(0.5)

表 2.7.4.2.1.1.2.1-1.　ZG-801-01 試験で発現した SOC 及び PT 別の有害事象 (SAF)（続き）

Item	AEs		
Treatment group	ZG-801		
Number of subjects valid for analysis set	184		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	529	160	(87.0)
肝胆道系障害	3	3	(1.6)
慢性胆嚢炎	1	1	(0.5)
肝機能異常	2	2	(1.1)
皮膚および皮下組織障害	34	28	(15.2)
ざ瘡	1	1	(0.5)
水疱	1	1	(0.5)
皮膚炎	3	3	(1.6)
接触皮膚炎	1	1	(0.5)
薬疹	1	1	(0.5)
皮膚乾燥	1	1	(0.5)
湿疹	6	6	(3.3)
皮脂欠乏性湿疹	1	1	(0.5)
紅斑	1	1	(0.5)
皮下出血	1	1	(0.5)
点状出血	1	1	(0.5)
痒疹	1	1	(0.5)
そう痒症	6	6	(3.3)
発疹	4	3	(1.6)
そう痒性皮疹	1	1	(0.5)
脂漏性皮膚炎	1	1	(0.5)
乾皮症	1	1	(0.5)
皮脂欠乏症	1	1	(0.5)
手皮膚炎	1	1	(0.5)
筋骨格系および結合組織障害	44	31	(16.8)
関節痛	8	7	(3.8)
背部痛	11	10	(5.4)
尾骨痛	1	1	(0.5)
側腹部痛	1	1	(0.5)
関節腫脹	2	2	(1.1)
腰部脊柱管狭窄症	1	1	(0.5)
筋痙縮	6	6	(3.3)
筋肉痛	1	1	(0.5)
頚部痛	1	1	(0.5)
骨粗鬆症	1	1	(0.5)
四肢痛	1	1	(0.5)
関節周囲炎	3	3	(1.6)
変形性脊椎症	2	2	(1.1)
腱鞘炎	2	2	(1.1)
筋肉疲労	1	1	(0.5)
椎間板突出	1	1	(0.5)
椎間関節症候群	1	1	(0.5)

表 2.7.4.2.1.1.2.1-1.　ZG-801-01 試験で発現した SOC 及び PT 別の有害事象 (SAF)（続き）

Item	AEs		
Treatment group	ZG-801		
Number of subjects valid for analysis set	184		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	529	160	(87.0)
腎および尿路障害	21	20	(10.9)
高窒素血症	1	1	(0.5)
排尿困難	1	1	(0.5)
血尿	1	1	(0.5)
頻尿	1	1	(0.5)
腎不全	1	1	(0.5)
腎機能障害	4	3	(1.6)
慢性腎臓病	10	10	(5.4)
尿道狭窄	1	1	(0.5)
急性腎障害	1	1	(0.5)
生殖系および乳房障害	2	2	(1.1)
女性化乳房	1	1	(0.5)
陰嚢浮腫	1	1	(0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	15	12	(6.5)
胸部不快感	1	1	(0.5)
全身性浮腫	1	1	(0.5)
注射部位内出血	1	1	(0.5)
浮腫	4	2	(1.1)
末梢性浮腫	5	5	(2.7)
発熱	3	3	(1.6)
臨床検査	10	9	(4.9)
血中カルシウム増加	1	1	(0.5)
血中コレステロール増加	1	1	(0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	2	(1.1)
血中マグネシウム減少	1	1	(0.5)
血圧低下	2	2	(1.1)
血圧上昇	1	1	(0.5)
尿中蛋白陽性	1	1	(0.5)
肝酵素上昇	1	1	(0.5)

表 2.7.4.2.1.1.2.1-1.　ZG-801-01 試験で発現した SOC 及び PT 別の有害事象 (SAF) （続き）

Item	AEs		
Treatment group	ZG-801		
Number of subjects valid for analysis set	184		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	529	160	(87.0)
傷害、中毒および処置合併症	23	20	(10.9)
節足動物刺傷	1	1	(0.5)
圧迫骨折	2	2	(1.1)
顔面骨骨折	1	1	(0.5)
転倒	1	1	(0.5)
靭帯捻挫	2	2	(1.1)
肋骨骨折	2	2	(1.1)
シャント閉塞	2	2	(1.1)
挫傷	3	3	(1.6)
創傷	1	1	(0.5)
熱傷	1	1	(0.5)
皮膚裂傷	1	1	(0.5)
シャント狭窄	1	1	(0.5)
下肢骨折	1	1	(0.5)
皮膚擦過傷	2	2	(1.1)
熱中症	1	1	(0.5)
処置後発熱	1	1	(0.5)

Event name: MedDRA/J Ver.24.0.

AEs occurred during placebo treatment are not counted.

表 2.7.4.2.1.1.2.1-2.　ZG-801-01 試験で発現した SOC 及び PT 別の副作用（SAF）

Item	ADRs		
Treatment group	ZG-801		
Number of subjects valid for analysis set	184		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	93	66	(35.9)
代謝および栄養障害	7	7	(3.8)
低カリウム血症	3	3	(1.6)
低マグネシウム血症	1	1	(0.5)
代謝性アシドーシス	2	2	(1.1)
食欲減退	1	1	(0.5)
心臓障害	2	2	(1.1)
洞性不整脈	1	1	(0.5)
頻脈	1	1	(0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	(0.5)
喉頭不快感	1	1	(0.5)
胃腸障害	78	59	(32.1)
腹部不快感	2	2	(1.1)
腹部膨満	5	5	(2.7)
腹痛	2	2	(1.1)
便秘	44	40	(21.7)
下痢	6	6	(3.3)
消化不良	3	3	(1.6)
腸炎	1	1	(0.5)
硬便	1	1	(0.5)
鼓腸	6	6	(3.3)
胃腸障害	1	1	(0.5)
悪心	5	4	(2.2)
心窩部不快感	1	1	(0.5)
排便障害	1	1	(0.5)
皮膚および皮下組織障害	3	3	(1.6)
湿疹	1	1	(0.5)
点状出血	1	1	(0.5)
そう痒症	1	1	(0.5)
腎および尿路障害	1	1	(0.5)
慢性腎臓病	1	1	(0.5)
臨床検査	1	1	(0.5)
血中マグネシウム減少	1	1	(0.5)

Event name: MedDRA/J Ver.24.0.

ADRs occurred during placebo treatment are not counted.

2.7.4.2.1.1.2.2　ZG-801-02 試験

ZG-801-02 試験で発現した基本語別の有害事象を表 2.7.4.2.1.1.2.2-1 に、副作用を表 2.7.4.2.1.1.2.2-2 に示した。本解析では実薬投与期間に発現した有害事象及び副作用を集計した。

ZG-801-02 試験では、全試験期間を通じた有害事象の発現割合は 36/85 例（42.4%）、副作用の発現割合は 14/85 例（16.5%）であった 。試験期間を通じて、全症例で発現割合が 5 %を超えた有害事象は「便秘」11/85 例（12.9%）であった。発現割合が 2 %を超えた副作用は、「便秘」9/85 例（10.6%）、「食欲減退」3/85 例（3.5%）、「腹部膨満」2/85 例（2.4%）であった。二重盲検期の有害事象発現割合は実薬群 11/34 例（32.4%）、プラセボ群 8/33 例（24.4 %）であった。

全試験期間を通じた重篤な有害事象の発現割合は 4.7%（4/85 例 ）、重篤な有害事象の発現割合は 1.2%（1/85 例 ）、重要な有害事象の発現割合は 5.9%（5/85 例 ）であり、重要な副作用は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.1.2.2-1.　ZG-801-02 試験で発現した SOC 及び PT 別の有害事象 (SAF)

Item	AEs		
Period	Total period		
Treatment group	ZG-801		
Number of subjects valid for analysis set	85		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	52	36	(42.4)
感染症および寄生虫症	5	4	(4.7)
胃腸炎	2	1	(1.2)
上咽頭炎	1	1	(1.2)
肺炎	1	1	(1.2)
細菌性腹膜炎	1	1	(1.2)
血液およびリンパ系障害	2	2	(2.4)
腎性貧血	2	2	(2.4)
代謝および栄養障害	6	6	(7.1)
糖尿病	1	1	(1.2)
高尿酸血症	1	1	(1.2)
食欲減退	3	3	(3.5)
２型糖尿病	1	1	(1.2)
精神障害	1	1	(1.2)
神経過敏	1	1	(1.2)
神経系障害	1	1	(1.2)
体位性めまい	1	1	(1.2)
耳および迷路障害	1	1	(1.2)
回転性めまい	1	1	(1.2)
心臓障害	1	1	(1.2)
心不全	1	1	(1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	(1.2)
上気道の炎症	1	1	(1.2)
胃腸障害	21	21	(24.7)
腹部膨満	2	2	(2.4)
腹痛	1	1	(1.2)
便秘	11	11	(12.9)
齲歯	1	1	(1.2)
下痢	3	3	(3.5)
胃炎	2	2	(2.4)
嘔吐	1	1	(1.2)
皮膚および皮下組織障害	1	1	(1.2)
接触皮膚炎	1	1	(1.2)
筋骨格系および結合組織障害	4	3	(3.5)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1	1	(1.2)
筋痙縮	1	1	(1.2)
変形性関節症	1	1	(1.2)
四肢痛	1	1	(1.2)
腎および尿路障害	3	3	(3.5)
慢性腎臓病	3	3	(3.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	4	(4.7)
倦怠感	1	1	(1.2)
浮腫	2	2	(2.4)
末梢性浮腫	1	1	(1.2)
傷害、中毒および処置合併症	1	1	(1.2)
ワクチン接種合併症	1	1	(1.2)

Event name: MedDRA/J Ver.24.0.

AEs occurred during placebo treatment are not counted.

表 2.7.4.2.1.1.2.2-2.　ZG-801-02 試験で発現した SOC 及び PT 別の副作用 (SAF)

Item	ADRs		
Period	Total period		
Treatment group	ZG-801		
Number of subjects valid for analysis set	85		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	15	14	(16.5)
代謝および栄養障害	3	3	(3.5)
食欲減退	3	3	(3.5)
胃腸障害	12	12	(14.1)
腹部膨満	2	2	(2.4)
便秘	9	9	(10.6)
下痢	1	1	(1.2)

Event name: MedDRA/J Ver.24.0.

ADRs occurred during placebo treatment are not counted.

2.7.4.2.1.1.3　重症度別の有害事象の要約

併合解析での重症度別の発現件数、発現例数及びその解析対象例数に対する割合を、有害事象について表 2.7.4.2.1.1.3-1 に、副作用について表 2.7.4.2.1.1.3-2 に示した。本解析では実薬投与期間に発現した有害事象及び副作用を集計した。

有害事象について、軽度の発現割合は 55/269 例（20.4%）、中等度の発現割合は 111/269 例（41.3%）、高度の発現割合は 30/269 例（11.2%）であった。

副作用について、軽度の発現割合は 29/269 例（10.8%）、中等度の発現割合は 51/269 例（19.0%）であり、高度の副作用の発現はなかった。

中等度のうち発現割合が 5 %を超えた有害事象は「便秘」37/269 例（13.8%）、「上咽頭炎」24/269 例（8.9%）であった。高度のうち発現割合が 5 %を超えた有害事象はなかった。また、中等度のうち発現割合が 5 %を超えた副作用は「便秘」31/269 例（11.5%）のみであった。

便秘については治療を要する程度（中等度）の事象の発現が比較的多かったものの、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、本剤服薬中に発生する便秘は管理可能であると考えられた。

表 2.7.4.2.1.1.3-1.　重症度別の有害事象 (併合解析、SAF)

Item	AEs								
Treatment group	ZG-801								
Number of subjects valid for analysis set	269								
Severity	Mild			Moderate			Severe		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	210	55	(20.4)	335	111	(41.3)	36	30	(11.2)
感染症および寄生虫症	35	25	(9.3)	61	44	(16.4)	8	6	(2.2)
菌血症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)
結膜炎	1	1	(0.4)	2	2	(0.7)	0	0	(0.0)
膀胱炎	1	1	(0.4)	3	3	(1.1)	0	0	(0.0)
憩室炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)
毛包炎	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
胃腸炎	2	1	(0.4)	4	4	(1.5)	2	2	(0.7)
歯肉炎	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
帯状疱疹	0	0	(0.0)	2	2	(0.7)	0	0	(0.0)
感染	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
インフルエンザ	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
乳腺炎	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
上咽頭炎	27	21	(7.8)	29	24	(8.9)	0	0	(0.0)
中耳炎	0	0	(0.0)	2	2	(0.7)	0	0	(0.0)
爪囲炎	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
歯冠周囲炎	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
歯周炎	0	0	(0.0)	2	2	(0.7)	0	0	(0.0)
咽頭炎	0	0	(0.0)	4	2	(0.7)	0	0	(0.0)
肺炎	0	0	(0.0)	2	2	(0.7)	2	2	(0.7)
敗血症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)
唾液腺炎	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
足部白癬	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
上気道感染	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
尿路感染	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
歯肉膿瘍	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
細菌性気管支炎	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
化膿	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
細菌性腹膜炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)
細菌性膀胱炎	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	2	(0.7)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)
脂漏性角化症	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
皮膚乳頭腫	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
肺の悪性新生物	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)
血液およびリンパ系障害	3	3	(1.1)	11	11	(4.1)	0	0	(0.0)
貧血	1	1	(0.4)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
鉄欠乏性貧血	0	0	(0.0)	5	5	(1.9)	0	0	(0.0)
血小板非減少性紫斑病	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
腎性貧血	2	2	(0.7)	4	4	(1.5)	0	0	(0.0)
内分泌障害	2	2	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
甲状腺腫	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
甲状腺嚢腫	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
代謝および栄養障害	18	14	(5.2)	27	24	(8.9)	2	2	(0.7)
脱水	1	1	(0.4)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
糖尿病	3	2	(0.7)	9	9	(3.3)	0	0	(0.0)
痛風	1	1	(0.4)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
高カリウム血症	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	1	1	(0.4)
高リン血症	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
高尿酸血症	2	2	(0.7)	3	3	(1.1)	0	0	(0.0)
低カルシウム血症	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
低血糖	1	1	(0.4)	3	2	(0.7)	0	0	(0.0)
低カリウム血症	2	2	(0.7)	2	2	(0.7)	0	0	(0.0)
低マグネシウム血症	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
代謝性アシドーシス	1	1	(0.4)	3	3	(1.1)	0	0	(0.0)
栄養障害	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
食欲減退	5	5	(1.9)	2	2	(0.7)	0	0	(0.0)
２型糖尿病	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)

表 2.7.4.2.1.1.3-1.　重症度別の有害事象 (併合解析、SAF)（続き）

Item	AEs								
Treatment group	ZG-801								
Number of subjects valid for analysis set	269								
Severity	Mild			Moderate			Severe		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	210	55	(20.4)	335	111	(41.3)	36	30	(11.2)
精神障害	3	3	(1.1)	4	3	(1.1)	0	0	(0.0)
不眠症	1	1	(0.4)	4	3	(1.1)	0	0	(0.0)
神経過敏	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
心因性嘔吐	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
神経系障害	10	9	(3.3)	6	6	(2.2)	1	1	(0.4)
脳幹出血	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)
浮動性めまい	3	3	(1.1)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
体位性めまい	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
頭痛	1	1	(0.4)	2	2	(0.7)	0	0	(0.0)
感覚鈍麻	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
意識消失	2	2	(0.7)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
ヘルペス後神経痛	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
失神寸前の状態	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
失神	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
眼障害	1	1	(0.4)	14	12	(4.5)	0	0	(0.0)
眼瞼炎	0	0	(0.0)	2	2	(0.7)	0	0	(0.0)
アレルギー性眼瞼炎	0	0	(0.0)	2	1	(0.4)	0	0	(0.0)
白内障	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
アレルギー性結膜炎	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
糖尿病網膜症	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
黄斑浮腫	0	0	(0.0)	3	3	(1.1)	0	0	(0.0)
点状角膜炎	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
硝子体浮遊物	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
眼そう痒症	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
加齢黄斑変性	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
落屑症候群	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
耳および迷路障害	3	3	(1.1)	3	2	(0.7)	1	1	(0.4)
耳介腫脹	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
難聴	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
メニエール病	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)
耳鳴	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
回転性めまい	1	1	(0.4)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
突発性難聴	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
心臓障害	6	5	(1.9)	9	7	(2.6)	9	9	(3.3)
狭心症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)
心房細動	2	2	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
第二度房室ブロック	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)
心不全	0	0	(0.0)	3	3	(1.1)	1	1	(0.4)
急性心不全	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)
うっ血性心不全	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	1	1	(0.4)
冠動脈狭窄	0	0	(0.0)	2	2	(0.7)	3	3	(1.1)
期外収縮	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
心筋梗塞	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
心筋虚血	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)
動悸	2	2	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
洞性不整脈	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
頻脈	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
上室性頻脈性不整脈	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)

表 2.7.4.2.1.1.3-1.　重症度別の有害事象 (併合解析、SAF)（続き）

Item	AEs								
Treatment group	ZG-801								
Number of subjects valid for analysis set	269								
Severity	Mild			Moderate			Severe		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	210	55	(20.4)	335	111	(41.3)	36	30	(11.2)
血管障害	3	3	(1.1)	7	6	(2.2)	1	1	(0.4)
動脈瘤	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
高血圧	1	1	(0.4)	5	5	(1.9)	0	0	(0.0)
低血圧	1	1	(0.4)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
鎖骨下静脈狭窄	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)
透析低血圧	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	(0.4)	12	11	(4.1)	0	0	(0.0)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
しゃっくり	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
気胸	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
上気道の炎症	1	1	(0.4)	6	6	(2.2)	0	0	(0.0)
喉頭不快感	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
口腔咽頭痛	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
喘息／慢性閉塞性肺疾患オーバーラップ症候群	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
胃腸障害	73	44	(16.4)	78	63	(23.4)	1	1	(0.4)
腹部不快感	3	3	(1.1)	5	4	(1.5)	0	0	(0.0)
腹部膨満	5	5	(1.9)	2	2	(0.7)	0	0	(0.0)
腹痛	4	3	(1.1)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
上腹部痛	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
便秘	25	22	(8.2)	39	37	(13.8)	0	0	(0.0)
齲歯	1	1	(0.4)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
下痢	12	11	(4.1)	5	5	(1.9)	0	0	(0.0)
消化不良	2	1	(0.4)	3	3	(1.1)	0	0	(0.0)
嚥下障害	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
腸炎	1	1	(0.4)	2	2	(0.7)	0	0	(0.0)
硬便	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
鼓腸	2	2	(0.7)	4	4	(1.5)	0	0	(0.0)
胃炎	2	2	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
胃食道逆流性疾患	1	1	(0.4)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
胃腸障害	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
痔核	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
悪心	2	1	(0.4)	8	7	(2.6)	0	0	(0.0)
歯周病	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
口内炎	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
歯の脱落	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
歯痛	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
嘔吐	6	6	(2.2)	2	2	(0.7)	0	0	(0.0)
大腸ポリープ	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	1	1	(0.4)
心窩部不快感	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
痔出血	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
排便障害	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
肝胆道系障害	2	2	(0.7)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)
慢性胆嚢炎	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
肝機能異常	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)

表 2.7.4.2.1.1.3-1.　重症度別の有害事象 (併合解析、SAF)（続き）

Item	AEs								
Treatment group	ZG-801								
Number of subjects valid for analysis set	269								
Severity	Mild			Moderate			Severe		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	210	55	(20.4)	335	111	(41.3)	36	30	(11.2)
皮膚および皮下組織障害	13	10	(3.7)	22	19	(7.1)	0	0	(0.0)
ざ瘡	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
水疱	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
皮膚炎	0	0	(0.0)	3	3	(1.1)	0	0	(0.0)
接触皮膚炎	0	0	(0.0)	2	2	(0.7)	0	0	(0.0)
薬疹	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
皮膚乾燥	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
湿疹	2	2	(0.7)	4	4	(1.5)	0	0	(0.0)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
紅斑	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
皮下出血	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
点状出血	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
痒疹	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
そう痒症	3	3	(1.1)	3	3	(1.1)	0	0	(0.0)
発疹	2	2	(0.7)	2	1	(0.4)	0	0	(0.0)
そう痒性皮疹	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
脂漏性皮膚炎	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
乾皮症	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
皮脂欠乏症	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
手皮膚炎	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	13	7	(2.6)	35	27	(10.0)	0	0	(0.0)
関節痛	1	1	(0.4)	7	6	(2.2)	0	0	(0.0)
背部痛	1	1	(0.4)	10	9	(3.3)	0	0	(0.0)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
尾骨痛	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
側腹部痛	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
関節腫脹	1	1	(0.4)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
腰部脊柱管狭窄症	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
筋痙縮	3	3	(1.1)	4	4	(1.5)	0	0	(0.0)
筋肉痛	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
頚部痛	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
変形性関節症	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
骨粗鬆症	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
四肢痛	1	1	(0.4)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
関節周囲炎	1	1	(0.4)	2	2	(0.7)	0	0	(0.0)
変形性脊椎症	1	1	(0.4)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
腱鞘炎	0	0	(0.0)	2	2	(0.7)	0	0	(0.0)
筋肉疲労	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
椎間板突出	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
椎間関節症候群	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
腎および尿路障害	3	3	(1.1)	13	12	(4.5)	8	8	(3.0)
高窒素血症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)
排尿困難	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
血尿	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
頻尿	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
腎不全	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)
腎機能障害	0	0	(0.0)	3	2	(0.7)	1	1	(0.4)
慢性腎臓病	3	3	(1.1)	5	5	(1.9)	5	5	(1.9)
尿道狭窄	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
急性腎障害	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	0	0	(0.0)	2	2	(0.7)	0	0	(0.0)
女性化乳房	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
陰嚢浮腫	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)

表 2.7.4.2.1.1.3-1.　重症度別の有害事象 (併合解析、SAF)（続き）

Item	AEs								
Treatment group	ZG-801								
Number of subjects valid for analysis set	269								
Severity	Mild			Moderate			Severe		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	210	55	(20.4)	335	111	(41.3)	36	30	(11.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	6	6	(2.2)	13	10	(3.7)	0	0	(0.0)
胸部不快感	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
全身性浮腫	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
注射部位内出血	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
倦怠感	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
浮腫	1	1	(0.4)	5	3	(1.1)	0	0	(0.0)
末梢性浮腫	1	1	(0.4)	5	5	(1.9)	0	0	(0.0)
発熱	2	2	(0.7)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
臨床検査	7	6	(2.2)	3	3	(1.1)	0	0	(0.0)
血中カルシウム増加	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
血中コレステロール増加	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	2	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
血中マグネシウム減少	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
血圧低下	1	1	(0.4)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
血圧上昇	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
尿中蛋白陽性	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
肝酵素上昇	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	6	5	(1.9)	15	13	(4.8)	3	3	(1.1)
節足動物刺傷	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
圧迫骨折	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	1	1	(0.4)
顔面骨骨折	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
転倒	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
靭帯捻挫	1	1	(0.4)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
肋骨骨折	0	0	(0.0)	2	2	(0.7)	0	0	(0.0)
シャント閉塞	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	1	1	(0.4)
ワクチン接種合併症	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
挫傷	1	1	(0.4)	2	2	(0.7)	0	0	(0.0)
創傷	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
熱傷	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
皮膚裂傷	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
シャント狭窄	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
下肢骨折	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)
皮膚擦過傷	1	1	(0.4)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
熱中症	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
処置後発熱	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)

Event name: MedDRA/J Ver.24.0.

AEs occurred during placebo treatment are not counted.

表 2.7.4.2.1.1.3-2.　重症度別の副作用 (併合解析、SAF)

Item	ADRs								
Treatment group	ZG-801								
Number of subjects valid for analysis set	269								
Severity	Mild			Moderate			Severe		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	49	29	(10.8)	59	51	(19.0)	0	0	(0.0)
代謝および栄養障害	5	5	(1.9)	5	5	(1.9)	0	0	(0.0)
低カリウム血症	2	2	(0.7)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
低マグネシウム血症	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
代謝性アシドーシス	0	0	(0.0)	2	2	(0.7)	0	0	(0.0)
食欲減退	2	2	(0.7)	2	2	(0.7)	0	0	(0.0)
心臓障害	1	1	(0.4)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
洞性不整脈	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
頻脈	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
喉頭不快感	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
胃腸障害	40	27	(10.0)	50	44	(16.4)	0	0	(0.0)
腹部不快感	2	2	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
腹部膨満	5	5	(1.9)	2	2	(0.7)	0	0	(0.0)
腹痛	2	2	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
便秘	20	18	(6.7)	33	31	(11.5)	0	0	(0.0)
下痢	4	4	(1.5)	3	3	(1.1)	0	0	(0.0)
消化不良	1	1	(0.4)	2	2	(0.7)	0	0	(0.0)
腸炎	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
硬便	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
鼓腸	2	2	(0.7)	4	4	(1.5)	0	0	(0.0)
胃腸障害	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
悪心	0	0	(0.0)	5	4	(1.5)	0	0	(0.0)
心窩部不快感	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
排便障害	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	1	1	(0.4)	2	2	(0.7)	0	0	(0.0)
湿疹	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
点状出血	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
そう痒症	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
腎および尿路障害	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
慢性腎臓病	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
臨床検査	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
血中マグネシウム減少	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)

Event name: MedDRA/J Ver.24.0.

ADRs occurred during placebo treatment are not counted.

2.7.4.2.1.1.4　発現時期別の有害事象の要約

長期投与試験である ZG-801-01 試験の発現時期別の発現件数、発現例数及びその解析対象例数に対する割合を、有害事象について表 2.7.4.2.1.1.4-1 に、副作用について表 2.7.4.2.1.1.4-2 に示した。本解析では実薬投与期間に発現した有害事象及び副作用を集計した。さらに発現時期別かつ開始用量別の有害事象の発現件数、発現例数及びその解析対象例数に対する割合を表 2.7.4.2.1.1.4-3 に示した。

各時期で発現割合が 5 %を超えた有害事象は WBL ~ WW1 : 「便秘」7/134 例 (5.2%) 、WW1 ~ WW5 : 「便秘」22/184 例 (12.0%) 、WW5 ~ MW12 : 「上咽頭炎」10/167 例 (6.0%) 、「便秘」10/167 例 (6.0%) 、MW12 ~ MW24 : 「上咽頭炎」12/153 例 (7.8%) 、 MW24 ~ MW36 : 「上咽頭炎」7/140 例 (5.0%) であった。

各時期で発現割合が 2 %を超えた副作用は WBL ~ WW1 : 「便秘」7/134 例 (5.2%) 、「鼓張」3/134 例 (2.2%) 、 WW1 ~ WW5 : 「便秘」21/184 例 (11.4%) 、「下痢」4/184 例 (2.2%) 、WW5 ~ MW12 : 「便秘」8/167 例 (4.8%) であった。MW12 以降の各時期で 2%を超えて発現した副作用は無かった。

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。

また、「便秘」について開始用量別に発現時期を見ると、WBL ~ WW1 で 8.4g 群が 2/67 例 (3.0%) 、16.8g 群が 5/67 例 (7.5%) 、WW1 ~ WW5 で 8.4g 群が 5/67 例 (7.5%) 、16.8g 群が 10/67 例 (14.9%) であり、開始用量が多いほど「便秘」の発現割合も高い傾向が認められた。

表 2.7.4.2.1.1.4-1.　発現時期別の有害事象（ZG-801-01）（SAF）

Item	AEs																			
Treatment group	ZG-801																			
Number of subjects valid for analysis set	184																			
Onset timing	Randomization (data inclusive) to WW1(data exclusive)			WW1 to WW5			WW5 (data exclusive) to MW12			MW12 (data exclusive) to MW24			MW24 (data exclusive) to MW36			MW36 (data exclusive) to MW48			After MW48		
Number of evaluation subjects	134			184			167			153			140			129			125		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	28	23	(17.2)	98	59	(32.1)	121	40	(24.0)	132	21	(13.7)	77	10	(7.1)	70	6	(4.7)	3	1	(0.8)
感染症および寄生虫症	4	4	(3.0)	15	14	(7.6)	21	17	(10.2)	27	18	(11.8)	19	10	(7.1)	13	8	(6.2)	0	0	(0.0)
菌血症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
結膜炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
膀胱炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.3)	0	0	(0.0)	2	2	(1.6)	0	0	(0.0)
憩室炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
毛包炎	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
胃腸炎	0	0	(0.0)	2	2	(1.1)	1	1	(0.6)	1	1	(0.7)	2	2	(1.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
歯肉炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
帯状疱疹	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
感染	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
インフルエンザ	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
乳腺炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
上咽頭炎	3	3	(2.2)	10	9	(4.9)	11	10	(6.0)	14	12	(7.8)	13	7	(5.0)	4	3	(2.3)	0	0	(0.0)
中耳炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
爪囲炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
歯冠周囲炎	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
歯周炎	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
咽頭炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	3	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
肺炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
敗血症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
唾液腺炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
足部白癬	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
上気道感染	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
尿路感染	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
歯肉膿瘍	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
細菌性気管支炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
化膿	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
細菌性膀胱炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	2	2	(1.3)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
脂漏性角化症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
皮膚乳頭腫	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
肺の悪性新生物	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
血液およびリンパ系障害	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	4	4	(2.4)	4	4	(2.6)	2	2	(1.4)	2	2	(1.6)	0	0	(0.0)
貧血	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
鉄欠乏性貧血	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.2)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	2	2	(1.6)	0	0	(0.0)
血小板非減少性紫斑病	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
腎性貧血	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	2	2	(1.3)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)

表 2.7.4.2.1.1.4-1.　発現時期別の有害事象 (ZG-801-01) (SAF)（続き）

Item	AEs																		
Treatment group	ZG-801																		
Number of subjects valid for analysis set	184																		
Onset timing	Randomization (data inclusive) to WW1(data exclusive)			WW1 to WW5			WW5 (data exclusive) to MW12			MW12 (data exclusive) to MW24			MW24 (data exclusive) to MW36			MW36 (data exclusive) to MW48			After MW48		
Number of evaluation subjects	134			184			167			153			140			129			125		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	28	23	(17.2)	98	59	(32.1)	121	40	(24.0)	132	21	(13.7)	77	10	(7.1)	70	6	(4.7)	3	1	(0.8)
内分泌障害	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
甲状腺腫	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
甲状腺嚢腫	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
代謝および栄養障害	0	0	(0.0)	5	5	(2.7)	12	11	(6.6)	10	6	(3.9)	10	8	(5.7)	3	3	(2.3)	1	1	(0.8)
脱水	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
糖尿病	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	4	4	(2.4)	3	3	(2.0)	3	2	(1.4)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
痛風	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
高カリウム血症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
高リン血症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
高尿酸血症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	3	3	(2.1)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
低カルシウム血症	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
低血糖	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	4	3	(2.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
低カリウム血症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.2)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
低マグネシウム血症	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
代謝性アシドーシス	0	0	(0.0)	2	2	(1.1)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
栄養障害	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
食欲減退	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	3	3	(1.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
精神障害	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	4	4	(2.6)	0	0	(0.0)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)
不眠症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	3	3	(2.0)	0	0	(0.0)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)
心因性嘔吐	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
神経系障害	0	0	(0.0)	2	2	(1.1)	4	4	(2.4)	3	3	(2.0)	4	4	(2.9)	3	2	(1.6)	0	0	(0.0)
脳幹出血	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
浮動性めまい	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	2	2	(1.6)	0	0	(0.0)
頭痛	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	3	3	(1.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
感覚鈍麻	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
意識消失	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	2	2	(1.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
ヘルペス後神経痛	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
失神寸前の状態	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
失神	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
眼障害	0	0	(0.0)	2	2	(1.1)	2	2	(1.2)	5	3	(2.0)	3	3	(2.1)	3	3	(2.3)	0	0	(0.0)
眼瞼炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
アレルギー性眼瞼炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
白内障	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
アレルギー性結膜炎	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
糖尿病網膜症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
黄斑浮腫	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
点状角膜炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
硝子体浮遊物	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
眼そう痒症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
加齢黄斑変性	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
落屑症候群	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)

表 2.7.4.2.1.1.4-1.　発現時期別の有害事象 (ZG-801-01) (SAF)（続き）

Item	AEs																			
Treatment group	ZG-801																			
Number of subjects valid for analysis set	184																			
Onset timing	Randomization (data inclusive) to WW1(data exclusive)			WW1 to WW5			WW5 (data exclusive) to MW12			MW12 (data exclusive) to MW24			MW24 (data exclusive) to MW36			MW36 (data exclusive) to MW48			After MW48		
Number of evaluation subjects	134			184			167			153			140			129			125		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	28	23	(17.2)	98	59	(32.1)	121	40	(24.0)	132	21	(13.7)	77	10	(7.1)	70	6	(4.7)	3	1	(0.8)
耳および迷路障害	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	3	3	(1.8)	1	0	(0.0)	1	1	(0.7)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
耳介腫脹	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
難聴	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
メニエール病	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
耳鳴	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
回転性めまい	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
突発性難聴	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
心臓障害	1	1	(0.7)	5	5	(2.7)	4	3	(1.8)	6	4	(2.6)	3	3	(2.1)	2	2	(1.6)	2	2	(1.6)
狭心症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
心房細動	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
第二度房室ブロック	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
心不全	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	1	1	(0.7)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
急性心不全	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
うっ血性心不全	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
冠動脈狭窄	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	2	2	(1.2)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
期外収縮	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
心筋梗塞	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
心筋虚血	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
動悸	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
洞性不整脈	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
頻脈	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
上室性頻脈性不整脈	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
血管障害	0	0	(0.0)	2	2	(1.1)	2	2	(1.2)	6	5	(3.3)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
動脈瘤	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
高血圧	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	4	4	(2.6)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
低血圧	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
鎖骨下静脈狭窄	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
透析低血圧	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	3	3	(1.8)	5	4	(2.6)	0	0	(0.0)	3	3	(2.3)	0	0	(0.0)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
しゃっくり	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
気胸	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
上気道の炎症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.2)	2	2	(1.3)	0	0	(0.0)	2	2	(1.6)	0	0	(0.0)
喉頭不快感	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
口腔咽頭痛	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
喘息／慢性閉塞性肺疾患オーバーラップ症候群	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)

表 2.7.4.2.1.1.4-1.　発現時期別の有害事象 (ZG-801-01) (SAF)（続き）

Item	AEs																			
Treatment group	ZG-801																			
Number of subjects valid for analysis set	184																			
Onset timing	Randomization (data inclusive) to WW1(data exclusive)			WW1 to WW5			WW5 (data exclusive) to MW12			MW12 (data exclusive) to MW24			MW24 (data exclusive) to MW36			MW36 (data exclusive) to MW48			After MW48		
Number of evaluation subjects	134			184			167			153			140			129			125		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	28	23	(17.2)	98	59	(32.1)	121	40	(24.0)	132	21	(13.7)	77	10	(7.1)	70	6	(4.7)	3	1	(0.8)
胃腸障害	19	15	(11.2)	45	35	(19.0)	22	17	(10.2)	24	10	(6.5)	12	6	(4.3)	9	4	(3.1)	0	0	(0.0)
腹部不快感	1	1	(0.7)	2	2	(1.1)	3	3	(1.8)	2	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
腹部膨満	1	1	(0.7)	3	3	(1.6)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
腹痛	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
上腹部痛	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
便秘	7	7	(5.2)	22	22	(12.0)	11	10	(6.0)	5	3	(2.0)	6	5	(3.6)	2	1	(0.8)	0	0	(0.0)
齲歯	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
下痢	3	3	(2.2)	4	4	(2.2)	2	2	(1.2)	2	2	(1.3)	1	1	(0.7)	2	1	(0.8)	0	0	(0.0)
消化不良	1	1	(0.7)	2	2	(1.1)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)
嚥下障害	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
腸炎	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
硬便	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
鼓腸	3	3	(2.2)	3	3	(1.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
胃食道逆流性疾患	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.3)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
胃腸障害	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
痔核	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
悪心	0	0	(0.0)	3	3	(1.6)	2	2	(1.2)	2	2	(1.3)	2	1	(0.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)
歯周病	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
口内炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
歯の脱落	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
歯痛	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
嘔吐	0	0	(0.0)	2	2	(1.1)	1	1	(0.6)	2	2	(1.3)	1	1	(0.7)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
大腸ポリープ	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
心窩部不快感	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
痔出血	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
排便障害	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
肝胆道系障害	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	2	2	(1.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
慢性胆嚢炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
肝機能異常	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)

表 2.7.4.2.1.1.4-1.　発現時期別の有害事象 (ZG-801-01) (SAF)（続き）

Item	AEs																			
Treatment group	ZG-801																			
Number of subjects valid for analysis set	184																			
Onset timing	Randomization (data inclusive) to WW1(data exclusive)			WW1 to WW5			WW5 (data exclusive) to MW12			MW12 (data exclusive) to MW24			MW24 (data exclusive) to MW36			MW36 (data exclusive) to MW48			After MW48		
Number of evaluation subjects	134			184			167			153			140			129			125		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	28	23	(17.2)	98	59	(32.1)	121	40	(24.0)	132	21	(13.7)	77	10	(7.1)	70	6	(4.7)	3	1	(0.8)
皮膚および皮下組織障害	1	1	(0.7)	5	5	(2.7)	13	10	(6.0)	7	6	(3.9)	1	1	(0.7)	7	5	(3.9)	0	0	(0.0)
ざ瘡	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
水疱	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
皮膚炎	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.6)	0	0	(0.0)
接触皮膚炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
薬疹	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
皮膚乾燥	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
湿疹	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	2	2	(1.2)	1	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
紅斑	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
皮下出血	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
点状出血	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
痒疹	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
そう痒症	1	1	(0.7)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	3	3	(2.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
発疹	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.2)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	1	(0.8)	0	0	(0.0)
そう痒性皮疹	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
脂漏性皮膚炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
乾皮症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
皮脂欠乏症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
手皮膚炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2	2	(1.5)	4	4	(2.2)	16	12	(7.2)	8	6	(3.9)	5	4	(2.9)	9	3	(2.3)	0	0	(0.0)
関節痛	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	5	5	(3.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)
背部痛	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	3	2	(1.2)	3	3	(2.0)	3	3	(2.1)	2	2	(1.6)	0	0	(0.0)
尾骨痛	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
側腹部痛	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
関節腫脹	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.2)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
腰部脊柱管狭窄症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
筋痙縮	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	3	3	(1.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.6)	0	0	(0.0)
筋肉痛	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
頚部痛	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
骨粗鬆症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
四肢痛	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
関節周囲炎	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
変形性脊椎症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
腱鞘炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
筋肉疲労	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
椎間板突出	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
椎間関節症候群	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)

表 2.7.4.2.1.1.4-1.　発現時期別の有害事象 (ZG-801-01) (SAF)（続き）

Item	AEs																			
Treatment group	ZG-801																			
Number of subjects valid for analysis set	184																			
Onset timing	Randomization (data inclusive) to WW1(data exclusive)			WW1 to WW5			WW5 (data exclusive) to MW12			MW12 (data exclusive) to MW24			MW24 (data exclusive) to MW36			MW36 (data exclusive) to MW48			After MW48		
Number of evaluation subjects	134			184			167			153			140			129			125		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	28	23	(17.2)	98	59	(32.1)	121	40	(24.0)	132	21	(13.7)	77	10	(7.1)	70	6	(4.7)	3	1	(0.8)
腎および尿路障害	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	5	5	(3.0)	5	5	(3.3)	4	4	(2.9)	6	5	(3.9)	0	0	(0.0)
高窒素血症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
排尿困難	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
血尿	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
頻尿	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
腎不全	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
腎機能障害	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	2	1	(0.8)	0	0	(0.0)
慢性腎臓病	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	1	1	(0.6)	3	3	(2.0)	4	4	(2.9)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
尿道狭窄	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
急性腎障害	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
女性化乳房	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
陰嚢浮腫	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	(0.0)	3	3	(1.6)	3	3	(1.8)	6	4	(2.6)	0	0	(0.0)	3	2	(1.6)	0	0	(0.0)
胸部不快感	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
全身性浮腫	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
注射部位内出血	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
浮腫	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.2)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)
末梢性浮腫	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	1	1	(0.6)	2	2	(1.3)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
発熱	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	2	2	(1.3)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
臨床検査	0	0	(0.0)	5	4	(2.2)	1	1	(0.6)	3	3	(2.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
血中カルシウム増加	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
血中コレステロール増加	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
血中マグネシウム減少	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
血圧低下	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
血圧上昇	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
尿中蛋白陽性	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
肝酵素上昇	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)

表 2.7.4.2.1.1.4-1.　発現時期別の有害事象 (ZG-801-01) (SAF)（続き）

Item	AEs																			
Treatment group	ZG-801																			
Number of subjects valid for analysis set	184																			
Onset timing	Randomization (data inclusive) to WW1(data exclusive)			WW1 to WW5			WW5 (data exclusive) to MW12			MW12 (data exclusive) to MW24			MW24 (data exclusive) to MW36			MW36 (data exclusive) to MW48			After MW48		
Number of evaluation subjects	134			184			167			153			140			129			125		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	28	23	(17.2)	98	59	(32.1)	121	40	(24.0)	132	21	(13.7)	77	10	(7.1)	70	6	(4.7)	3	1	(0.8)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	(0.0)	4	4	(2.2)	3	3	(1.8)	4	4	(2.6)	8	6	(4.3)	4	3	(2.3)	0	0	(0.0)
節足動物刺傷	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
圧迫骨折	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
顔面骨骨折	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
転倒	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
靭帯捻挫	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
肋骨骨折	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.3)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
シャント閉塞	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
挫傷	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
創傷	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
熱傷	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
皮膚裂傷	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
シャント狭窄	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
下肢骨折	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
皮膚擦過傷	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
熱中症	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
処置後発熱	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)

Event name: MedDRA/J Ver.24.0.

AEs occurred during placebo treatment are not counted.

表 2.7.4.2.1.1.4-2.　発現時期別の副作用 (ZG-801-01) (SAF)

Item	ADRs																			
Treatment group	ZG-801																			
Number of subjects valid for analysis set	184																			
Onset timing	Randomization (data inclusive) to WW1(data exclusive)			WW1 to WW5			WW5 (data exclusive) to MW12			MW12 (data exclusive) to MW24			MW24 (data exclusive) to MW36			MW36 (data exclusive) to MW48			After MW48		
Number of evaluation subjects	134			184			167			153			140			129			125		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	19	15	(11.2)	47	34	(18.5)	13	10	(6.0)	8	5	(3.3)	4	1	(0.7)	2	1	(0.8)	0	0	(0.0)
代謝および栄養障害	0	0	(0.0)	3	3	(1.6)	2	2	(1.2)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
低カリウム血症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
低マグネシウム血症	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
代謝性アシドーシス	0	0	(0.0)	2	2	(1.1)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
食欲減退	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
心臓障害	0	0	(0.0)	2	2	(1.1)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
洞性不整脈	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
頻脈	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
喉頭不快感	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
胃腸障害	18	14	(10.4)	38	31	(16.8)	11	9	(5.4)	6	4	(2.6)	4	1	(0.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)
腹部不快感	1	1	(0.7)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
腹部膨満	1	1	(0.7)	3	3	(1.6)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
腹痛	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
便秘	7	7	(5.2)	21	21	(11.4)	9	8	(4.8)	3	2	(1.3)	3	2	(1.4)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)
下痢	2	2	(1.5)	4	4	(2.2)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
消化不良	1	1	(0.7)	2	2	(1.1)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
腸炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
硬便	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
鼓腸	3	3	(2.2)	3	3	(1.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
胃腸障害	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
悪心	0	0	(0.0)	3	3	(1.6)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
心窩部不快感	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
排便障害	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	0	0	(0.0)	2	2	(1.1)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
湿疹	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
点状出血	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
そう痒症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
腎および尿路障害	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
慢性腎臓病	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
臨床検査	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
血中マグネシウム減少	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)

Event name: MedDRA/J Ver.24.0.

ADRs occurred during placebo treatment are not counted.

表 2.7.4.2.1.1.4-3.　発現時期別、開始用量別の有害事象（ZG-801-01）（SAF）

Item	AEs																																	
Onset timing	Randomization (data inclusive) to WW1(data exclusive)						WW1 to WW5						WW5 (data exclusive) to MW12						MW12 (data exclusive) to MW24						MW24 (data exclusive) to MW36						MW36 (data exclusive) to MW48						After MW48					
Treatment Group	ZG-801 8.4 g			ZG-801 16.8 g			ZG-801 8.4 g			ZG-801 16.8 g			ZG-801 8.4 g			ZG-801 16.8 g			ZG-801 8.4 g			ZG-801 16.8 g			ZG-801 8.4 g			ZG-801 16.8 g			ZG-801 8.4 g			ZG-801 16.8 g			ZG-801 8.4 g			ZG-801 16.8 g		
Number of subjects valid for analysis set	67			67			67			67			67			67			67			67			67			67			67			67			67			67		
Number of evaluation subjects	67			67			67			67			63			59			58			57			54			51			50			46			49			43		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)

表 2.7.4.2.1.1.4-3.　発現時期別、開始用量別の有害事象（ZG-801-01）（SAF）（続き）

Item	AEs																																	
Onset timing	Randomization (data inclusive) to WW1(data exclusive)						WW1 to WW5						WW5 (data exclusive) to MW12						MW12 (data exclusive) to MW24						MW24 (data exclusive) to MW36						MW36 (data exclusive) to MW48						After MW48					
Treatment Group	ZG-801 8.4 g			ZG-801 16.8 g			ZG-801 8.4 g			ZG-801 16.8 g			ZG-801 8.4 g			ZG-801 16.8 g			ZG-801 8.4 g			ZG-801 16.8 g			ZG-801 8.4 g			ZG-801 16.8 g			ZG-801 8.4 g			ZG-801 16.8 g		
Number of subjects valid for analysis set	67			67			67			67			67			67			67			67			67			67			67			67		
Number of evaluation subjects	67			67			67			67			63			59			58			57			54			51			50			46			49			43		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)

表 2.7.4.2.1.1.4-3.　発現時期別、開始用量別の有害事象（ZG-801-01）（SAF）（続き）

Item	AEs																													
Onset timing	Randomization (data inclusive) to MW1(data exclusive)						WW1 to WW5						WW5 (data exclusive) to MW12						MW12 (data exclusive) to MW24						MW24 (data exclusive) to MW36						MW36 (data exclusive) to MW48						After MW48					
Treatment Group	ZG-801 8.4 g			ZG-801 16.8 g			ZG-801 8.4 g			ZG-801 16.8 g			ZG-801 8.4 g			ZG-801 16.8 g			ZG-801 8.4 g			ZG-801 16.8 g			ZG-801 8.4 g			ZG-801 16.8 g			ZG-801 8.4 g			ZG-801 16.8 g			ZG-801 8.4 g			ZG-801 16.8 g		
Number of subjects valid for analysis set	67			67			67			67			67			67			67			67			67			67			67			67			67			67		
Number of evaluation subjects	67			67			67			67			63			59			58			57			54			51			50			46			49			43		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)

2.7.4.2.1.1.5　透析実施の有無別の有害事象の要約

併合解析にて透析実施の有無別の有害事象、副作用の発現件数、発現例数及びその解析対象例数に対する割合を表 2.7.4.2.1.1.5-1 に示した。本解析では実薬投与期間に発現した有害事象及び副作用を集計した。

透析実施の有無によって、有害事象及び副作用の発現傾向に大きな違いはなかった。

表 2.7.4.2.1.1.5-1.　透析実施の有無別の有害事象、副作用 (併合解析、SAF)

Treatment group	ZG-801											
Presence of dialysis	Yes						No					
Number of subjects valid for analysis set	22						247					
Item	AEs			ADRs			AEs			ADRs		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	89	22	(100.0)	16	11	(50.0)	492	174	(70.4)	92	69	(27.9)
感染症および寄生虫症	20	12	(54.5)	0	0	(0.0)	84	63	(25.5)	0	0	(0.0)
菌血症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
結膜炎	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	2	2	(0.8)	0	0	(0.0)
膀胱炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	4	4	(1.6)	0	0	(0.0)
憩室炎	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
毛包炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
胃腸炎	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	7	6	(2.4)	0	0	(0.0)
歯肉炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
帯状疱疹	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(0.8)	0	0	(0.0)
感染	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
インフルエンザ	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
乳腺炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
上咽頭炎	10	9	(40.9)	0	0	(0.0)	46	36	(14.6)	0	0	(0.0)
中耳炎	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
爪囲炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
歯冠周囲炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
歯周炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(0.8)	0	0	(0.0)
咽頭炎	3	1	(4.5)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
肺炎	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	3	3	(1.2)	0	0	(0.0)
敗血症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
唾液腺炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
足部白癬	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
上気道感染	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
尿路感染	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
歯肉膿瘍	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
細菌性気管支炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
化膿	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
細菌性腹膜炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
細菌性膀胱炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む)	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	2	2	(0.8)	0	0	(0.0)
脂漏性角化症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
皮膚乳頭腫	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
肺の悪性新生物	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
血液およびリンパ系障害	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	13	13	(5.3)	0	0	(0.0)
貧血	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(0.8)	0	0	(0.0)
鉄欠乏性貧血	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	4	4	(1.6)	0	0	(0.0)
血小板非減少性紫斑病	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
腎性貧血	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	6	6	(2.4)	0	0	(0.0)
内分泌障害	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(0.8)	0	0	(0.0)
甲状腺腫	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
甲状腺嚢腫	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
代謝および栄養障害	4	3	(13.6)	2	2	(9.1)	43	37	(15.0)	8	8	(3.2)
脱水	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(0.8)	0	0	(0.0)
糖尿病	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	12	11	(4.5)	0	0	(0.0)
痛風	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(0.8)	0	0	(0.0)
高カリウム血症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(0.8)	0	0	(0.0)
高リン血症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
高尿酸血症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	5	5	(2.0)	0	0	(0.0)
低カルシウム血症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
低血糖	2	1	(4.5)	0	0	(0.0)	2	2	(0.8)	0	0	(0.0)
低カリウム血症	2	2	(9.1)	2	2	(9.1)	2	2	(0.8)	1	1	(0.4)
低マグネシウム血症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	1	1	(0.4)
代謝性アシドーシス	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	4	4	(1.6)	2	2	(0.8)
栄養障害	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
食欲減退	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	7	7	(2.8)	4	4	(1.6)
２型糖尿病	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)

表 2.7.4.2.1.1.5-1.　透析実施の有無別の有害事象、副作用 (併合解析、SAF) (続き)

Treatment group	ZG-801											
Presence of dialysis	Yes						No					
Number of subjects valid for analysis set	22						247					
Item	AEs			ADRs			AEs			ADRs		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	89	22	(100.0)	16	11	(50.0)	492	174	(70.4)	92	69	(27.9)
精神障害	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	7	6	(2.4)	0	0	(0.0)
不眠症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	5	4	(1.6)	0	0	(0.0)
神経過敏	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
心因性嘔吐	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
神経系障害	4	4	(18.2)	0	0	(0.0)	13	12	(4.9)	0	0	(0.0)
脳幹出血	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
浮動性めまい	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	4	4	(1.6)	0	0	(0.0)
体位性めまい	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
頭痛	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	3	3	(1.2)	0	0	(0.0)
感覚鈍麻	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
意識消失	3	3	(13.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
ヘルペス後神経痛	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
失神寸前の状態	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
失神	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
眼障害	2	2	(9.1)	0	0	(0.0)	13	11	(4.5)	0	0	(0.0)
眼瞼炎	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
アレルギー性眼瞼炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	1	(0.4)	0	0	(0.0)
白内障	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
アレルギー性結膜炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
糖尿病網膜症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
黄斑浮腫	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	3	3	(1.2)	0	0	(0.0)
点状角膜炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
硝子体浮遊物	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
眼そう痒症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
加齢黄斑変性	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
落屑症候群	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
耳および迷路障害	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	7	6	(2.4)	0	0	(0.0)
耳介腫脹	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
難聴	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
メニエール病	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
耳鳴	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
回転性めまい	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(0.8)	0	0	(0.0)
突発性難聴	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
心臓障害	2	2	(9.1)	0	0	(0.0)	22	19	(7.7)	2	2	(0.8)
狭心症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
心房細動	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
第二度房室ブロック	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
心不全	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	4	4	(1.6)	0	0	(0.0)
急性心不全	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
うっ血性心不全	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(0.8)	0	0	(0.0)
冠動脈狭窄	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	4	4	(1.6)	0	0	(0.0)
期外収縮	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
心筋梗塞	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
心筋虚血	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
動悸	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(0.8)	0	0	(0.0)
洞性不整脈	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	1	1	(0.4)
頻脈	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	1	1	(0.4)
上室性頻脈性不整脈	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
血管障害	4	4	(18.2)	0	0	(0.0)	7	6	(2.4)	0	0	(0.0)
動脈瘤	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
高血圧	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	5	5	(2.0)	0	0	(0.0)
低血圧	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(0.8)	0	0	(0.0)
鎖骨下静脈狭窄	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
透析低血圧	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	3	(13.6)	1	1	(4.5)	10	9	(3.6)	0	0	(0.0)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
しゃっくり	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
気胸	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
上気道の炎症	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	6	6	(2.4)	0	0	(0.0)
喉頭不快感	1	1	(4.5)	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
口腔咽頭痛	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
喘息／慢性閉塞性肺疾患オーバーラップ症候群	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)

表 2.7.4.2.1.1.5-1.　透析実施の有無別の有害事象、副作用 (併合解析、SAF)（続き）

Treatment group	ZG-801											
Presence of dialysis	Yes						No					
Number of subjects valid for analysis set	22						247					
Item	AEs			ADRs			AEs			ADRs		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	89	22	(100.0)	16	11	(50.0)	492	174	(70.4)	92	69	(27.9)
胃腸障害	20	12	(54.5)	12	9	(40.9)	132	96	(38.9)	78	62	(25.1)
腹部不快感	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	8	7	(2.8)	2	2	(0.8)
腹部膨満	1	1	(4.5)	1	1	(4.5)	6	6	(2.4)	6	6	(2.4)
腹痛	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	4	3	(1.2)	2	2	(0.8)
上腹部痛	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
便秘	6	4	(18.2)	6	4	(18.2)	58	55	(22.3)	47	45	(18.2)
齲歯	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(0.8)	0	0	(0.0)
下痢	3	2	(9.1)	0	0	(0.0)	14	14	(5.7)	7	7	(2.8)
消化不良	3	3	(13.6)	3	3	(13.6)	2	1	(0.4)	0	0	(0.0)
嚥下障害	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
腸炎	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	2	2	(0.8)	1	1	(0.4)
硬便	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	1	1	(0.4)
鼓腸	2	2	(9.1)	2	2	(9.1)	4	4	(1.6)	4	4	(1.6)
胃炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(0.8)	0	0	(0.0)
胃食道逆流性疾患	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
胃腸障害	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	1	1	(0.4)
痔核	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
悪心	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	10	8	(3.2)	5	4	(1.6)
歯周病	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
口内炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
歯の脱落	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
歯痛	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
嘔吐	2	2	(9.1)	0	0	(0.0)	6	6	(2.4)	0	0	(0.0)
大腸ポリープ	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(0.8)	0	0	(0.0)
心窩部不快感	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	1	1	(0.4)
痔出血	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
排便障害	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	1	1	(0.4)
肝胆道系障害	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	2	2	(0.8)	0	0	(0.0)
慢性胆嚢炎	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
肝機能異常	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(0.8)	0	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	8	5	(22.7)	1	1	(4.5)	27	24	(9.7)	2	2	(0.8)
ざ瘡	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
水疱	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
皮膚炎	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	2	2	(0.8)	0	0	(0.0)
接触皮膚炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(0.8)	0	0	(0.0)
薬疹	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
皮膚乾燥	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
湿疹	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	5	5	(2.0)	1	1	(0.4)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
紅斑	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
皮下出血	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
点状出血	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	1	1	(0.4)
痒疹	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
そう痒症	1	1	(4.5)	1	1	(4.5)	5	5	(2.0)	0	0	(0.0)
発疹	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	3	2	(0.8)	0	0	(0.0)
そう痒性皮疹	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
脂漏性皮膚炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
乾皮症	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
皮脂欠乏症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
手皮膚炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)

表 2.7.4.2.1.1.5-1.　透析実施の有無別の有害事象、副作用 (併合解析、SAF)（続き）

Treatment group	ZG-801											
Presence of dialysis	Yes						No					
Number of subjects valid for analysis set	22						247					
Item	AEs			ADRs			AEs			ADRs		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	89	22	(100.0)	16	11	(50.0)	492	174	(70.4)	92	69	(27.9)
筋骨格系および結合組織障害	8	5	(22.7)	0	0	(0.0)	40	29	(11.7)	0	0	(0.0)
関節痛	2	1	(4.5)	0	0	(0.0)	6	6	(2.4)	0	0	(0.0)
背部痛	2	2	(9.1)	0	0	(0.0)	9	8	(3.2)	0	0	(0.0)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
尾骨痛	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
側腹部痛	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
関節腫脹	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
腰部脊柱管狭窄症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
筋痙縮	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	6	6	(2.4)	0	0	(0.0)
筋肉痛	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
頚部痛	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
変形性関節症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
骨粗鬆症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
四肢痛	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(0.8)	0	0	(0.0)
関節周囲炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	3	3	(1.2)	0	0	(0.0)
変形性脊椎症	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
腱鞘炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(0.8)	0	0	(0.0)
筋肉疲労	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
椎間板突出	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
椎間関節症候群	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
腎および尿路障害	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	23	22	(8.9)	1	1	(0.4)
高窒素血症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
排尿困難	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
血尿	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
頻尿	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
腎不全	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
腎機能障害	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	4	3	(1.2)	0	0	(0.0)
慢性腎臓病	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	13	13	(5.3)	1	1	(0.4)
尿道狭窄	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
急性腎障害	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(0.8)	0	0	(0.0)
女性化乳房	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
陰嚢浮腫	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	18	15	(6.1)	0	0	(0.0)
胸部不快感	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
全身性浮腫	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
注射部位内出血	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
倦怠感	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
浮腫	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	6	4	(1.6)	0	0	(0.0)
末梢性浮腫	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	6	6	(2.4)	0	0	(0.0)
発熱	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	3	3	(1.2)	0	0	(0.0)
臨床検査	2	2	(9.1)	0	0	(0.0)	8	7	(2.8)	1	1	(0.4)
血中カルシウム増加	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
血中コレステロール増加	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(0.8)	0	0	(0.0)
血中マグネシウム減少	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	1	1	(0.4)
血圧低下	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
血圧上昇	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
尿中蛋白陽性	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
肝酵素上昇	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	7	6	(27.3)	0	0	(0.0)	17	15	(6.1)	0	0	(0.0)
節足動物刺傷	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
圧迫骨折	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(0.8)	0	0	(0.0)
顔面骨骨折	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
転倒	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
靱帯捻挫	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(0.8)	0	0	(0.0)
肋骨骨折	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(0.8)	0	0	(0.0)
シャント閉塞	2	2	(9.1)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
ワクチン接種合併症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
挫傷	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	3	3	(1.2)	0	0	(0.0)
創傷	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
熱傷	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
皮膚裂傷	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
シャント狭窄	1	1	(4.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
下肢骨折	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
皮膚擦過傷	2	2	(9.1)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
熱中症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)
処置後発熱	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.4)	0	0	(0.0)

Event name: MedDRA/J Ver.24.0.

AEs and ADRs occurred during placebo treatment are not counted.

2.7.4.2.1.2　死亡

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 試験では死亡は発生しなかった。

橋出血（被験者識別コード:[redacted]）

＜ 被験者背景 ＞

男性、4[redacted]歳、16[redacted].4 cm、5[redacted].2 kg

併存疾患：糖尿病、高血圧及び慢性腎臓病

＜ コホート・投与群 ＞

DC、16.8 g/日群

＜ 経緯 ＞

[redacted]（治験薬投与 33 日目）に、透析後自宅付近の路上で倒れているところを発見され、救急搬送された。自発呼吸がほとんど見られず人工呼吸器を装着された。頭部 CT にて橋出血の所見が認められ、その出血部位及び範囲から、意識回復の見込みはないと治験担当医師に判断された。＊治験薬投与34日目に死亡と診断された。

＜ 新規性・重症度・治験薬との因果関係 ＞

本事象は未知の事象である。死亡に至っており、重症度は「高度」と判断された。また、本事象は突発的な事象であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

右上葉肺癌（被験者識別コード:[redacted]）

＜ 被験者背景 ＞

女性、7[redacted]歳、15[redacted].8 cm、5[redacted].0 kg

併存疾患：間質性肺炎

＜ コホート・投与群 ＞

NDC1、16.8 g/日群

＜ 経緯 ＞

[redacted]（治験薬投与 188 日目）から感冒症状が継続していた。*治験薬投与239日目に呼吸器外科を受診したところ、間質性肺炎の悪化が疑われた。[redacted]（感冒症状の発現日を 1 日目とした 53 日目）に CT にて右原発性肺癌縦隔リンパ節転移肺内転移が認められ、重篤な有害事象と判断された。[redacted]（発現 77 日目）から呼吸困難の増悪があり、院内呼吸器外科へ救急搬送、入院となった。その後、[redacted]（発現 81 日目）に意識障害にて治験薬内服継続困難のため、治験薬投与中止の判断となった。[redacted]（発現 82 日目）に死亡が確認された。

＜ 新規性・重症度・治験薬との因果関係 ＞

＊新薬承認情報提供時に置き換え

本事象は未知の事象である。死亡に至っており、重症度は「高度」と判断された。また治験薬の作用機序から当該事象との関連はないと考えられるため、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

併合解析でのその他の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1.3-1 に、その他の重篤な副作用の一覧を表 2.7.4.2.1.3-2 に示した。本解析では実薬投与期間に発現した有害事象及び副作用を集計した。

その他の重篤な有害事象は 35/269 例（13.0%）で認められた。複数例で認められたその他の重篤な有害事象は、「慢性腎臓病」5/269 例（1.9%）、「冠動脈狭窄」4/269 例（1.5%）、「胃腸炎」3/269 例（1.1%）、「肺炎」2/269 例（0.7%）、「心不全」2/269 例（0.7%）であった。その他の重篤な副作用は、ZG-801-02 試験で認められた「食欲減退」1/269 例（0.4%）のみであり複数例で認められた重篤な副作用はなかった。

表 2.7.4.2.1.3-1.　その他の重篤な有害事象の一覧 (併合解析)

Item	Serious AEs		
Treatment group	ZG-801		
Number of subjects valid for analysis set	269		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	43	35	(13.0)
感染症および寄生虫症	9	7	(2.6)
菌血症	1	1	(0.4)
憩室炎	1	1	(0.4)
胃腸炎	3	3	(1.1)
肺炎	2	2	(0.7)
敗血症	1	1	(0.4)
細菌性腹膜炎	1	1	(0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	1	(0.4)
肺の悪性新生物	1	1	(0.4)
代謝および栄養障害	3	3	(1.1)
高カリウム血症	1	1	(0.4)
食欲減退	1	1	(0.4)
２型糖尿病	1	1	(0.4)
神経系障害	1	1	(0.4)
脳幹出血	1	1	(0.4)
耳および迷路障害	1	1	(0.4)
メニエール病	1	1	(0.4)
心臓障害	12	10	(3.7)
狭心症	1	1	(0.4)
第二度房室ブロック	1	1	(0.4)
心不全	2	2	(0.7)
急性心不全	1	1	(0.4)
うっ血性心不全	1	1	(0.4)
冠動脈狭窄	4	4	(1.5)
心筋梗塞	1	1	(0.4)
心筋虚血	1	1	(0.4)
血管障害	1	1	(0.4)
鎖骨下静脈狭窄	1	1	(0.4)
胃腸障害	2	2	(0.7)
腸炎	1	1	(0.4)
大腸ポリープ	1	1	(0.4)
肝胆道系障害	1	1	(0.4)
肝機能異常	1	1	(0.4)
腎および尿路障害	9	9	(3.3)
高窒素血症	1	1	(0.4)
腎不全	1	1	(0.4)
腎機能障害	1	1	(0.4)
慢性腎臓病	5	5	(1.9)
尿道狭窄	1	1	(0.4)
傷害、中毒および処置合併症	3	3	(1.1)
圧迫骨折	1	1	(0.4)
シャント閉塞	1	1	(0.4)
下肢骨折	1	1	(0.4)

Event name: MedDRA/J Ver.24.0.

Serious AEs occurred during placebo treatment are not counted.

表 2.7.4.2.1.3-2.　その他の重篤な副作用の一覧（ 併合解析 ）

Item	Serious ADRs		
Treatment group	ZG-801		
Number of subjects valid for analysis set	269		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	1	1	(0.4)
代謝および栄養障害	1	1	(0.4)
食欲減退	1	1	(0.4)

Event name: MedDRA/J Ver.24.0.
Serious ADRs occurred during placebo treatment are not counted.

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象を重要な有害事象と定義した。併合解析でのその他の重要な有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1.4-1 に、その他の重要な副作用の一覧を表 2.7.4.2.1.4-2 に示した。本解析では実薬投与期間に発現した有害事象及び副作用を集計した。

その他の重要な有害事象は 23/269 件（8.6%）、その他の重要な副作用は 6/269 件（2.2%）で認められた。複数例で認められたその他の重要な有害事象は、「慢性腎臓病」7/269 例（2.6%）、「便秘」2/269 例（0.7%）であった。複数例で認められたその他の重要な副作用は、「便秘」2/269 例（0.7%）のみであった。

表 2.7.4.2.1.4-1.　その他の重要な有害事象の一覧 (併合解析)

Item	Significant AEs		
Treatment group	ZG-801		
Number of subjects valid for analysis set	269		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	23	23	(8.6)
感染症および寄生虫症	3	3	(1.1)
肺炎	1	1	(0.4)
敗血症	1	1	(0.4)
細菌性腹膜炎	1	1	(0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む)	1	1	(0.4)
肺の悪性新生物	1	1	(0.4)
代謝および栄養障害	1	1	(0.4)
２型糖尿病	1	1	(0.4)
神経系障害	1	1	(0.4)
脳幹出血	1	1	(0.4)
胃腸障害	6	6	(2.2)
便秘	2	2	(0.7)
下痢	1	1	(0.4)
腸炎	1	1	(0.4)
鼓腸	1	1	(0.4)
悪心	1	1	(0.4)
肝胆道系障害	1	1	(0.4)
肝機能異常	1	1	(0.4)
腎および尿路障害	9	9	(3.3)
腎不全	1	1	(0.4)
腎機能障害	1	1	(0.4)
慢性腎臓病	7	7	(2.6)
傷害、中毒および処置合併症	1	1	(0.4)
圧迫骨折	1	1	(0.4)

Event name: MedDRA/J Ver.24.0.

Significant AEs occurred during placebo treatment are not counted.

表 2.7.4.2.1.4-2.　その他の重要な副作用の一覧（ 併合解析 ）

Item	Significant ADRs		
Treatment group	ZG-801		
Number of subjects valid for analysis set	269		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	6	6	(2.2)
胃腸障害	5	5	(1.9)
便秘	2	2	(0.7)
下痢	1	1	(0.4)
鼓腸	1	1	(0.4)
悪心	1	1	(0.4)
腎および尿路障害	1	1	(0.4)
慢性腎臓病	1	1	(0.4)

Event name: MedDRA/J Ver.24.0.
Significant ADRs occurred during placebo treatment are not counted.

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

併合解析での器官別大分類別の有害事象を表 2.7.4.2.1.5-1 に、副作用を表 2.7.4.2.1.5-2 に示した。本解析では実薬投与期間に発現した有害事象及び副作用を集計した。

有害事象の発現割合が 10%以上であった器官別大分類は、「胃腸障害」が 108/269 例 (40.1%) 、「代謝及び栄養障害」が 40/269 例 (14.9%) 、「筋骨格系及び結合組織障害」が 34/269 例 (12.6%) 、「皮膚及び皮下組織障害」が 29/269 例 (10.8%)であった。

副作用の発現割合が 5%以上であった器官別大分類は、「胃腸障害」が 71/269 例 (26.4%) のみであった。

表 2.7.4.2.1.5-1.　器官別大分類別の有害事象 (SAF、併合解析)

Item	AEs		
Treatment group	ZG-801		
Number of subjects valid for analysis set	269		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	581	196	(72.9)
感染症および寄生虫症	104	75	(27.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3	3	(1.1)
血液およびリンパ系障害	14	14	(5.2)
内分泌障害	2	2	(0.7)
代謝および栄養障害	47	40	(14.9)
精神障害	7	6	(2.2)
神経系障害	17	16	(5.9)
眼障害	15	13	(4.8)
耳および迷路障害	7	6	(2.2)
心臓障害	24	21	(7.8)
血管障害	11	10	(3.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13	12	(4.5)
胃腸障害	152	108	(40.1)
肝胆道系障害	3	3	(1.1)
皮膚および皮下組織障害	35	29	(10.8)
筋骨格系および結合組織障害	48	34	(12.6)
腎および尿路障害	24	23	(8.6)
生殖系および乳房障害	2	2	(0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	19	16	(5.9)
臨床検査	10	9	(3.3)
傷害、中毒および処置合併症	24	21	(7.8)

Event name: MedDRA/J Ver.24.0.

AEs occurred during placebo treatment are not counted.

表 2.7.4.2.1.5-2.　器官別大分類別の副作用 (SAF、併合解析)

Item	ADRs		
Treatment group	ZG-801		
Number of subjects valid for analysis set	269		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	108	80	(29.7)
代謝および栄養障害	10	10	(3.7)
心臓障害	2	2	(0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	(0.4)
胃腸障害	90	71	(26.4)
皮膚および皮下組織障害	3	3	(1.1)
腎および尿路障害	1	1	(0.4)
臨床検査	1	1	(0.4)

Event name: MedDRA/J Ver.24.0.

ADRs occurred during placebo treatment are not counted.

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

本邦で実施されたすべての臨床試験について、死亡、その他の重篤な有害事象、他の重要な有害事象の個別有害事象の文章による説明は、個々の臨床試験の総括報告書に記載した。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

試験ごとの各調査時期における臨床検査値の推移は個々の臨床試験の総括報告書に示した。臨床検査値の併合解析は透析患者を除いて実施した。ZG-801-01 試験及び ZG-801-02 試験について、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。血清カリウム値、血清無機リン値、血清マグネシウム値及び血清カルシウム値は個別に以下で記述した。

2.7.4.3.1　血清カリウム値

併合解析での血清カリウム値について、調査時期別に要約統計量の推移、異常値を示した被験者の数、3.5 mEq/L 未満となった被験者の数と割合を表 2.7.4.3.1-1 に示した。本解析では実薬投与期間の結果を集計した。

血清カリウム値の平均値は、ZG-801 投与開始後 1 週間で正常範囲となり、以降 1 年後まで正常域を維持した。非透析患者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 18/247 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 2/247 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 5.3.5.1.1 項参照）。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 5/141 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。

透析患者のうち、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 2/22 例（9.0%）であった（第 5.3.5.1.1 項参照）。

血清カリウム低値を示した症例では、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（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。

表 2.7.4.3.1-1.　血清カリウム値の要約統計量 (SAF)

Category	Serum Chemistry													
Parameter (Unit)	Serum Potassium (mEq/L)													
Treatment group	Visit		Number of subjects valid for analysis set	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI for Mean	Number of subjects who showed abnormal value		Number and proportion (%) of subjects whose Serum potassium had been as follows:	Missing
	ZG-801-01	ZG-801-02									low	high	< 3.5 mEq/L	
ZG-801	WBL	RBL	247	247	5.50	0.41	4.5	5.50	6.6	(5.45, 5.54)	0	210	0 (0.0)	0
	WW1	RW1	197	197	4.90	0.49	3.6	4.90	6.2	(4.83, 4.96)	0	80	0 (0.0)	0
	WW2	RW2	234	234	4.69	0.48	3.0	4.70	6.0	(4.64, 4.75)	2	46	2 (0.9)	0
	WW3	RW3	229	229	4.52	0.49	2.6	4.50	5.6	(4.46, 4.57)	4	32	4 (1.7)	0
	WW4	RW4	224	224	4.45	0.44	3.3	4.50	5.6	(4.40, 4.50)	4	17	4 (1.8)	0
	WW5	RW5	162	162	4.45	0.43	3.5	4.40	6.1	(4.39, 4.52)	0	12	0 (0.0)	0
	-	DW1	34	34	4.49	0.43	3.7	4.40	5.5	(4.35, 4.64)	0	6	0 (0.0)	0
	-	DW2	34	34	4.50	0.48	3.4	4.50	5.7	(4.34, 4.66)	1	4	1 (2.9)	0
	-	DW3	32	31	4.48	0.41	3.8	4.50	5.3	(4.34, 4.63)	0	2	0 (0.0)	1
	MW4	DW4	173	173	4.42	0.47	3.1	4.40	5.6	(4.36, 4.49)	3	16	3 (1.7)	0
	MW8	-	140	140	4.50	0.51	3.5	4.50	6.5	(4.42, 4.58)	0	14	0 (0.0)	0
	MW12	-	137	137	4.43	0.41	3.3	4.40	5.5	(4.36, 4.49)	2	7	2 (1.5)	0
	MW16	-	133	133	4.45	0.41	3.2	4.40	5.7	(4.38, 4.51)	2	12	2 (1.5)	0
	MW20	-	131	131	4.48	0.48	3.0	4.50	5.9	(4.40, 4.56)	2	11	2 (1.5)	0
	MW24	-	126	126	4.52	0.41	3.3	4.50	6.2	(4.45, 4.58)	1	9	1 (0.8)	0
	MW28	-	121	120	4.49	0.43	3.1	4.50	5.4	(4.42, 4.56)	1	11	1 (0.8)	1
	MW32	-	120	120	4.50	0.47	3.5	4.50	6.4	(4.41, 4.58)	0	9	0 (0.0)	0
	MW36	-	116	115	4.52	0.39	3.3	4.50	5.4	(4.46, 4.59)	1	10	1 (0.9)	1
	MW40	-	114	114	4.58	0.41	3.5	4.60	5.8	(4.51, 4.65)	0	11	0 (0.0)	0
	MW44	-	114	113	4.55	0.47	3.1	4.50	5.8	(4.47, 4.63)	2	13	2 (1.8)	1
	MW48	-	112	112	4.49	0.42	3.6	4.50	5.6	(4.42, 4.56)	0	12	0 (0.0)	0
	FU	-	153	153	4.91	0.60	2.7	4.90	6.2	(4.82, 5.01)	3	60	3 (2.0)	0

Treatment group	Number of subjects valid for analysis set	Number and proportion (%) of subjects whose Serum potassium had been as follows throughout the entire study [*1]	
		Never showed "< 3.5 mEq/L" values.	Even once showed "< 3.5 mEq/L" values.
ZG-801	247	229 (92.7)	18 (7.3)

[*1]: For both the placebo and ZG-801 groups, only abnormal values that was shown during the ZG-801 treatment

2.7.4.3.2　血清無機リン値

併合解析での血清無機リン値について、調査時期別に要約統計量の推移、異常値を示した被験者の数、2.0 mg/dL 未満となった被験者の数と割合を表 2.7.4.3.2-1 に示した。本解析では実薬投与期間の結果を集計した。

血清無機リン値の平均値は、ZG-801 投与期間を通じて正常域を維持し、臨床的に意義のある変化は認めなかった。非透析患者のうち実薬投与中に一度でも血清無機リン値が 2.0 mg/dL 未満となった症例は 2/247 例（0.8%）であった（第 5.3.5.1.1 項参照）。透析患者では、血清無機リン値が 2 mg/dL 未満となった症例は 1/22 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。

ベースラインの血清リン値が高値（4.6 mg/dL 以上）であった症例を記述する。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が尿中排泄を減らすことにより相殺されず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。

表 2.7.4.3.2-1.　血清無機リン値の要約統計量 (SAF)

Category	Serum Chemistry												
Parameter (Unit)	Inorganic phosphorus (mg/dL)												
Treatment group	Visit		Number of subjects valid for analysis set	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI for Mean	Number of subjects who showed abnormal value		Number and proportion (%) of subjects whose Inorganic phosphorus had been as follows:	Missing
	ZG-801-01	ZG-801-02									low	high	< 2.0 mg/dL	
ZG-801	WBL	RBL	247	246	3.92	0.72	2.3	3.80	6.5	(3.83, 4.00)	1	42	0 (0.0)	1
	WW1	RW1	197	196	3.90	0.77	2.6	3.80	6.5	(3.80, 4.00)	0	35	0 (0.0)	1
	WW2	RW2	234	233	3.80	0.76	2.3	3.70	6.6	(3.70, 3.89)	4	31	0 (0.0)	1
	WW3	RW3	229	229	3.69	0.73	1.9	3.60	6.4	(3.60, 3.78)	5	25	1 (0.4)	0
	WW4	RW4	224	224	3.68	0.76	2.0	3.60	6.5	(3.58, 3.77)	6	30	0 (0.0)	0
	WW5	RW5	162	161	3.60	0.66	2.1	3.50	6.2	(3.50, 3.70)	1	13	0 (0.0)	1
	-	DW1	34	34	3.78	0.82	2.3	3.70	6.4	(3.50, 4.06)	1	3	0 (0.0)	0
	-	DW2	34	34	3.84	0.97	2.7	3.60	6.2	(3.51, 4.18)	0	6	0 (0.0)	0
	-	DW3	32	31	3.78	0.91	2.7	3.50	6.4	(3.45, 4.11)	0	4	0 (0.0)	1
	MW4	DW4	173	173	3.65	0.76	2.1	3.50	7.2	(3.54, 3.76)	5	15	0 (0.0)	0
	MW8	-	140	140	3.64	0.71	2.1	3.55	6.2	(3.53, 3.75)	5	11	0 (0.0)	0
	MW12	-	137	137	3.69	0.68	2.2	3.60	5.8	(3.58, 3.80)	1	14	0 (0.0)	0
	MW16	-	133	133	3.77	0.76	2.1	3.70	6.6	(3.64, 3.89)	5	17	0 (0.0)	0
	MW20	-	131	129	3.69	0.74	2.2	3.50	7.4	(3.56, 3.81)	4	8	0 (0.0)	2
	MW24	-	126	124	3.83	0.76	2.1	3.80	7.9	(3.70, 3.96)	1	16	0 (0.0)	2
	MW28	-	121	119	3.75	0.69	2.3	3.70	6.2	(3.63, 3.87)	3	15	0 (0.0)	2
	MW32	-	120	118	3.80	0.75	1.9	3.80	7.0	(3.67, 3.93)	3	13	1 (0.8)	2
	MW36	-	116	115	3.79	0.69	2.2	3.70	6.3	(3.67, 3.91)	1	12	0 (0.0)	1
	MW40	-	114	114	3.88	0.70	2.5	3.80	7.1	(3.75, 4.00)	0	18	0 (0.0)	0
	MW44	-	114	112	3.88	0.77	2.6	3.80	8.7	(3.75, 4.02)	0	14	0 (0.0)	2
	MW48	-	112	112	3.85	0.72	2.1	3.70	6.7	(3.72, 3.98)	1	23	0 (0.0)	0
	FU	-	153	153	3.75	0.68	2.0	3.70	6.4	(3.64, 3.85)	3	17	0 (0.0)	0

Treatment group	Number of subjects valid for analysis set	Number and proportion (%) of subjects whose Inorganic phosphorus had been as follows throughout the entire study [*1]	
		Never showed "< 2.0 mg/dL" values.	Even once showed "< 2.0 mg/dL" values.
ZG-801	247	245 (99.2)	2 (0.8)

[*1]: For both the placebo and ZG-801 groups, only abnormal values that was shown during the ZG-801 treatment

2.7.4.3.3　血清マグネシウム値

併合解析での血清マグネシウム値について、調査時期別に要約統計量の推移、異常値を示した被験者の数、1.0 mg/dL 未満、1.2 mg/dL 未満、1.4 mg/dL 未満となった被験者の数と割合を表 2.7.4.3.3-1 に示した。本解析では実薬投与期間の結果を集計した。

血清マグネシウム値の平均値は、ZG-801 投与開始後若干の低下傾向を認めたものの、期間を通じてほぼ正常域内を維持し、投与終了後 1 週間で低下傾向は改善を認めた。非透析患者のうち実薬投与中に一度でも血清マグネシウム値が 1.0 mg/dL 未満となった症例は 2/247 例 (0.8%) 、1.2 mg/dL 未満となった症例は 8/247 例 (3.2%) 、1.4 mg/dL 未満となった症例は 28/247 例 (11.3%) であった (第 5.3.5.1.1 項参照) 。

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。

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、「血中マグネシウム減少」が 1 例であり、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 未満の症例であり重症度は軽度で、処置なく回復した。

表 2.7.4.3.3-1.　血清マグネシウム値の要約統計量 (SAF)

Category	Serum Chemistry															
Parameter (Unit)	Mg (mg/dL)															
Treatment group	Visit		Number of subjects valid for analysis set	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI for Mean	Number of subjects who showed abnormal value		Number and proportion (%) of subjects whose Mg had been as follows:			Missing
	ZG-801-01	ZG-801-02									low	high	< 1.4 mg/dL	< 1.2 mg/dL	< 1.0 mg/dL	
ZG-801	WBL	RBL	247	246	2.13	0.36	0.9	2.10	3.7	(2.09, 2.17)	51	20	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	1
	WW1	RW1	197	196	1.88	0.30	0.9	1.90	2.8	(1.84, 1.91)	90	4	7 (3.6)	2 (1.0)	1 (0.5)	1
	WW2	RW2	234	233	1.86	0.31	0.9	1.90	2.7	(1.82, 1.89)	107	5	8 (3.4)	4 (1.7)	1 (0.4)	1
	WW3	RW3	229	229	1.84	0.29	0.9	1.90	2.6	(1.81, 1.87)	112	1	11 (4.8)	3 (1.3)	1 (0.4)	0
	WW4	RW4	224	224	1.86	0.32	0.8	1.80	2.7	(1.82, 1.90)	115	4	10 (4.5)	3 (1.3)	1 (0.4)	0
	WW5	RW5	162	161	1.87	0.30	1.1	1.90	2.7	(1.83, 1.92)	72	2	8 (5.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1
	-	DW1	34	34	1.80	0.26	1.3	1.75	2.6	(1.72, 1.89)	21	1	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0
	-	DW2	34	34	1.77	0.27	1.2	1.80	2.5	(1.68, 1.86)	22	0	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0
	-	DW3	32	31	1.80	0.28	1.3	1.80	2.5	(1.70, 1.89)	19	0	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1
	MW4	DW4	173	173	1.87	0.32	1.0	1.90	2.7	(1.83, 1.91)	80	3	7 (4.0)	3 (1.7)	0 (0.0)	0
	MW8	-	140	140	1.89	0.32	1.0	1.90	2.7	(1.84, 1.94)	62	2	7 (5.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0
	MW12	-	137	137	1.90	0.31	1.2	1.90	2.7	(1.85, 1.95)	52	3	9 (6.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0
	MW16	-	133	133	1.90	0.33	1.2	1.90	3.4	(1.85, 1.96)	58	2	5 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0
	MW20	-	131	129	1.92	0.35	1.0	2.00	3.3	(1.87, 1.98)	54	5	6 (4.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	2
	MW24	-	126	124	1.93	0.30	1.2	1.95	2.6	(1.88, 1.97)	51	1	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2
	MW28	-	121	119	1.94	0.34	1.1	1.90	3.0	(1.89, 2.00)	42	5	2 (1.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	2
	MW32	-	120	118	1.93	0.35	1.1	1.95	2.8	(1.87, 1.99)	47	5	6 (5.1)	1 (0.8)	0 (0.0)	2
	MW36	-	116	115	1.97	0.34	1.2	2.00	2.8	(1.91, 2.03)	39	5	6 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1
	MW40	-	114	114	1.96	0.37	1.1	2.00	3.7	(1.89, 2.02)	38	3	8 (7.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0
	MW44	-	114	112	1.91	0.32	1.1	1.90	2.9	(1.86, 1.97)	44	2	6 (5.4)	1 (0.9)	0 (0.0)	2
	MW48	-	112	112	1.93	0.34	1.2	2.00	3.2	(1.87, 1.99)	45	2	7 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0
	FU	-	153	153	2.12	0.44	0.9	2.10	4.0	(2.06, 2.19)	37	19	4 (2.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0

Treatment group	Number of subjects valid for analysis set	Number and proportion (%) of subjects whose Mg had been as follows throughout the entire study [*1]					
		Never showed "< 1.4 mg/dL" values.	Never showed "< 1.2 mg/dL" values.	Never showed "< 1.0mg/dL" values.	Even once showed "< 1.4 mg/dL" values.	Even once showed "< 1.2 mg/dL" values.	Even once showed "< 1.0 mg/dL" values.
ZG-801	247	219 (88.7)	239 (96.8)	245 (99.2)	28 (11.3)	8 (3.2)	2 (0.8)

[*1]: For both the placebo and ZG-801 groups, only abnormal values that was shown during the ZG-801 treatment

2.7.4.3.4　血清カルシウム値

併合解析での血清カルシウム値について、調査時期別に要約統計量の推移、異常値を示した被験者の数、8.0 mg/dL 未満、11.0 mg/dL 以上となった被験者の数と割合を表 2.7.4.3.4-1 に示した。本解析では実薬投与期間の結果を集計した。

血清カルシウム値の平均値は、ZG-801 投与期間を通じて正常域を維持し、臨床的に意義のある変化は認めなかった。非透析患者のうち実薬投与中に一度でも血清カルシウム値が 8.0 mg/dL 未満となった症例は 39/247 例（15.8%）、11.0 mg/dL 以上となった症例は 1/247 例（0.4%）であった（第 5.3.5.1.1 項、第 5.3.5.1.2 項参照）。

透析患者では、血清カルシウム値が 11.0 mg/dL を超えた症例は 1/22 例（4.5%）であった（第 5.3.5.1.1 項参照）。

有害事象として報告されたのは「血中カルシウム増加」が 1 例のみであったが、治験薬との因果関係は否定された。重症度は中等度で、処置ありで回復した。

表 2.7.4.3.4-1.　血清カルシウム値の要約統計量 (SAF　)

Category	Serum Chemistry													
Parameter (Unit)	Ca (mg/dL)													
Treatment group	Visit		Number of subjects valid for analysis set	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI for Mean	Number of subjects who showed abnormal value		Number and proportion (%) of subjects whose Calcium had been as follows:		Missing
	ZG-801-01	ZG-801-02									low	high	> 11.0 mg/dL	< 8.0 mg/dL	
ZG-801	WBL	RBL	247	246	8.96	0.54	7.2	9.00	10.4	(8.90, 9.02)	35	0	0 (0.0)	10 (4.1)	1
	WW1	RW1	197	196	8.97	0.55	7.1	9.00	10.4	(8.90, 9.04)	26	0	0 (0.0)	6 (3.1)	1
	WW2	RW2	234	233	8.91	0.58	6.4	9.00	11.3	(8.84, 8.98)	36	1	1 (0.4)	10 (4.3)	1
	WW3	RW3	229	229	8.90	0.59	7.4	8.90	12.7	(8.83, 8.97)	33	3	1 (0.4)	11 (4.8)	0
	WW4	RW4	224	224	8.87	0.64	7.6	8.80	13.4	(8.79, 8.95)	39	3	1 (0.4)	11 (4.9)	0
	WW5	RW5	162	161	8.83	0.55	7.6	8.90	10.4	(8.75, 8.91)	28	0	0 (0.0)	12 (7.5)	1
	-	DW1	34	34	8.76	0.57	7.7	8.80	10.0	(8.56, 8.95)	7	0	0 (0.0)	3 (8.8)	0
	-	DW2	34	34	8.78	0.54	7.8	8.75	9.8	(8.60, 8.97)	6	0	0 (0.0)	3 (8.8)	0
	-	DW3	32	31	8.68	0.62	7.6	8.60	10.3	(8.46, 8.90)	9	0	0 (0.0)	4 (12.9)	1
	MW4	DW4	173	173	8.90	0.53	7.6	8.90	10.3	(8.82, 8.97)	25	0	0 (0.0)	8 (4.6)	0
	MW8	-	140	140	8.96	0.53	7.1	9.00	10.0	(8.88, 9.05)	18	0	0 (0.0)	5 (3.6)	0
	MW12	-	137	137	9.02	0.56	7.3	9.10	10.1	(8.93, 9.11)	15	0	0 (0.0)	5 (3.6)	0
	MW16	-	133	133	9.01	0.55	6.9	9.00	10.5	(8.92, 9.10)	13	1	0 (0.0)	4 (3.0)	0
	MW20	-	131	129	9.07	0.62	6.3	9.10	10.6	(8.96, 9.17)	14	1	0 (0.0)	6 (4.7)	2
	MW24	-	126	124	9.12	0.58	6.5	9.20	10.4	(9.02, 9.22)	11	0	0 (0.0)	3 (2.4)	2
	MW28	-	121	119	9.09	0.54	7.3	9.10	10.7	(9.00, 9.18)	10	1	0 (0.0)	5 (4.2)	2
	MW32	-	120	118	9.09	0.59	6.9	9.20	10.4	(8.99, 9.20)	14	0	0 (0.0)	5 (4.2)	2
	MW36	-	116	115	9.07	0.58	7.1	9.10	10.8	(8.97, 9.17)	11	1	0 (0.0)	4 (3.5)	1
	MW40	-	114	114	9.12	0.56	7.2	9.20	10.2	(9.02, 9.22)	9	0	0 (0.0)	5 (4.4)	0
	MW44	-	114	112	9.04	0.57	7.0	9.10	10.1	(8.94, 9.14)	9	0	0 (0.0)	5 (4.5)	2
	MW48	-	112	112	9.05	0.58	6.9	9.10	10.2	(8.95, 9.15)	12	0	0 (0.0)	5 (4.5)	0
	FU	-	153	153	8.82	0.65	6.9	8.90	10.4	(8.72, 8.92)	34	0	0 (0.0)	17 (11.1)	0

Treatment group	Number of subjects valid for analysis set	Number and proportion (%) of subjects whose Calcium had been as follows throughout the entire study [*1]			
		Never showed "> 11.0 mg/dL" and "< 8.0 mg/dL" values.	Even once showed "> 11.0 mg/dL" or "< 8.0 mg/dL" values.	Even once showed "> 11.0 mg/dL"values	Even once showed "< 8.0 mg/dL"values
ZG-801	247	207 (83.8)	40 (16.2)	1 (0.4)	39 (15.8)

[*1]: For both the placebo and ZG-801 groups, only abnormal values that was shown during the ZG-801 treatment

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　各バイタルサインの評価

調査時期別の心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧の測定値の要約統計量については、個々の臨床試験の総括報告書に記載した。バイタルサインの推移で、注目すべき変動は認められなかった。

2.7.4.4.2　安静時 12 誘導心電図検査の評価

調査時期別の 12 誘導心電図検査での異常の有無、異常の臨床上の問題の有無、及び心電図異常の血清カリウム値との関連性の有無の例数については、個々の臨床試験の総括報告書に記載した。

ZG-801-01 試験中に 1 回でも「異常かつ臨床上問題あり」と判断された症例は、8/184 例 (4.3%) であった。そのうち、「血清カリウム値との関連性あり」と判断された症例は 1 例でのみであり、それ以外の 7 例は「血清カリウム値との関連性なし」と判断された。

「血清カリウム値との関連あり」と判断された異常は、WW1 で認められ、有害事象「不整脈洞」として挙げられた。当該事象は治験薬との因果関係は「関連あり」と判定されたが、開鍵にてプラセボ群であったことが判明したため、実薬投与により発現した事象ではなかった。

ZG-801-02 試験中に一度でも「臨床的意義のある異常あり」と判断された被験者は、2 例のみであり、いずれも「血清カリウム値との関連性なし」と判断された。また、2 例とも治験薬投与開始前である治療導入期ベースライン時点から「臨床的意義のある異常あり」と判断されていた。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

ZG-801-01 試験について、内因性要因として、性別、年齢別 (65 歳未満及び 65 歳以上) 、CKD の有無別、高カリウム血症の誘因 (腎障害、糖尿病、心不全、高血圧症、RAASi、その他) 別、ベースライン血清カリウム値別 (院内検査値) の部分集団解析を行った。コホート別の部分集団解析の結果を総括報告書に記載した。

ZG-801-02 試験について、内因性要因として、性別、年齢別 (65 歳未満及び 65 歳以上) 、BMI 別、治療導入期ベースラインの血清カリウム値 (中央測定) 別、治療導入期ベースラインの血清カリウム値 (院内測定) 別、CKD ステージ別、糖尿病の有無別、心不全の有無別、高血圧症の有無別、心筋梗塞の既往の有無別の部分集団解析を行った。

いずれの試験についても、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。

2.7.4.5.2　外因性要因

ZG-801-01 試験について、外因性要因として、RAASi の使用有無別の部分集団解析を行った。コホート別の部分集団解析の結果を総括報告書に記載した。
ZG-801-02 試験について、外因性要因として、RAASi の使用有無別、前治療の有無別の部分集団解析を行った。

いずれの試験についても、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。

2.7.4.5.3　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内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2.4.3.4に、薬物相互作用試験の概略は2.5.3.2に示した。

臨床試験の結果から、本剤と同時に投与した際に臨床的に考慮すべき相互作用が認められる可能性がある薬剤についても、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。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳児の使用

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 ）。動物実験では、因果関係のある分娩への影響は認められなかった。ラットとイヌに対して ^{14}C で標識化した RLY5016 を使用した非臨床試験では、本ポリマーが吸収されず、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 ）、本剤がヒト母乳中に排出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。ZG-801 に対する全身曝露はほぼ無視できるため、妊娠中に影響はないと予測される。

2.7.4.5.5　過量投与

本邦で実施した臨床試験では過量投与はなかった。なお、海外臨床試験では 1 日用量 50.4 g まで投与した事例もあるが、安全性に問題はなかった。

ZG-801 が過量投与された場合、低カリウム血症を引き起こす可能性があるため。低カリウム血症が認められた場合は、直ちにカリウム補充（経口又は静脈内投与）を行うことで対処可能である。

2.7.4.5.6 薬物乱用

本邦で実施した臨床試験では薬物乱用の報告はなかった。ZG-801 は不溶性で吸収されないことから、薬物乱用又は薬物依存が生じるとは考えにくい。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

ZG-801-02 試験の二重盲検期から、ZG-801 投与後の離脱の影響について評価可能である。この試験では、治療導入期に ZG-801 を単群で投与し、血清カリウム値が正常化した高カリウム血症患者を対象に ZG-801 又はプラセボを無作為に割付け、二重盲検期に移行し試験を継続した。そのため、治療導入期に ZG-801 を投与され、二重盲検期にプラセボを投与された患者で認められた有害事象を評価することで、ZG-801 投与の離脱による影響を評価可能である。

ZG-801-02 試験の二重盲検期中に発現した有害事象からは、ZG-801 の投与を中止してプラセボ投与を開始した患者で離脱による影響を示すエビデンスは認められなかった（表 2.7.4.5.7-1）。

表 2.7.4.5.7-1. ZG-801-02 試験 二重盲検期 プラセボ群の有害事象一覧

Item	AEs											
Period	Double-blind period											
Treatment group	Placebo											
Number of subjects valid for analysis set	33											
Severity	Mild			Moderate			Severe			Total		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	5	5	(15.2)	3	3	(9.1)	0	0	(0.0)	8	8	(24.2)
感染症および寄生虫症	0	0	(0.0)	1	1	(3.0)	0	0	(0.0)	1	1	(3.0)
コロナウイルス感染	0	0	(0.0)	1	1	(3.0)	0	0	(0.0)	1	1	(3.0)
血管障害	0	0	(0.0)	1	1	(3.0)	0	0	(0.0)	1	1	(3.0)
低血圧	0	0	(0.0)	1	1	(3.0)	0	0	(0.0)	1	1	(3.0)
胃腸障害	2	2	(6.1)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(6.1)
下痢	1	1	(3.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(3.0)
悪心	1	1	(3.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(3.0)
肝胆道系障害	1	1	(3.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(3.0)
胆嚢ポリープ	1	1	(3.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(3.0)
皮膚および皮下組織障害	0	0	(0.0)	1	1	(3.0)	0	0	(0.0)	1	1	(3.0)
蕁麻疹	0	0	(0.0)	1	1	(3.0)	0	0	(0.0)	1	1	(3.0)
筋骨格系および結合組織障害	1	1	(3.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(3.0)
筋痙縮	1	1	(3.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(3.0)
腎および尿路障害	1	1	(3.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(3.0)
夜間頻尿	1	1	(3.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(3.0)

また、二重盲検期ベースラインから二重盲検期終了時までの血清カリウム値の平均変化量について解析を行った（表 2.7.4.5.7-2）。ZG-801 の投与完了後、二重盲検期終了時までの血清カリウム値の平均変化量の増加が認められ、治験薬の投与を終了すると高カリウム血症が再発しやすいことが示された。

表 2.7.4.5.7-2.　ZG-801-02 試験 二重盲検期 血清カリウム値推移

Period	Visit	Treatment group	Number of subjects valid for analysis set	Serum Potassium (mEq/L)						Number and proportion (%) of subjects who had been "< 3.5 mEq/L" in serum potassium	Missing
				n	Mean	SD	Min	Median	Max		
Double-blind period	Baseline	ZG-801	34	34	4.41	0.32	3.8	4.35	5.0	0 (0.0)	0
		Placebo	33	33	4.39	0.38	3.7	4.40	5.1	0 (0.0)	0
	Week 1	ZG-801	34	34	4.49	0.43	3.7	4.40	5.5	0 (0.0)	0
		Placebo	33	33	4.95	0.39	4.2	4.90	5.7	0 (0.0)	0
	Week 2	ZG-801	34	34	4.50	0.48	3.4	4.50	5.7	1 (2.9)	0
		Placebo	33	33	5.20	0.53	4.2	5.20	6.2	0 (0.0)	0
	Week 3	ZG-801	32	31	4.48	0.41	3.8	4.50	5.3	0 (0.0)	1
		Placebo	28	27	5.18	0.44	4.2	5.10	6.0	0 (0.0)	1
	Week 4	ZG-801	30	30	4.40	0.49	3.5	4.40	5.6	0 (0.0)	0
		Placebo	26	24	5.10	0.38	4.3	5.15	5.7	0 (0.0)	2
	Final timing	ZG-801	34	34	4.41	0.54	3.4	4.40	5.7	1 (2.9)	0
		Placebo	33	32	5.30	0.50	4.3	5.30	6.2	0 (0.0)	1

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本邦で実施した臨床試験中に、自動車運転及び機械操作に対する影響を与えると考えられる有害事象ならびに精神機能に障害を与えると考えられる「耳及び迷路障害」、「眼障害」、「神経系障害」及び「精神障害」に関する有害事象は発現していない。

また、EMA が承認した製品概要によると、ZG-801 は自動車運転又は機械操作能力に全く又は無視できるほどの影響しかない (patiromer SmPC) 。

2.7.4.6　市販後データ

2.7.4.6.1　本邦での市販後データ

本邦における市販後データはない。

2.7.4.6.2　海外での市販後データ

Veltassa® (patiromer) は 2015 年 10 月 21 日、高カリウム血症患者の治療用として US での販売承認を獲得した。2017 年 07 月 19 日、欧州委員会は、EU / EEA (31 ヵ国) において一元化された手続きを通して、EU における Veltassa の販売を承認した。Veltassa は EU / EEA の 13 ヵ国で上市された。EU / EEA では、Veltassa は成人用高カリウム血症の治療薬として適応されており、オーストラリア、スイス、カナダ、イスラエル及びサウジアラビアでも承認されている。

2.7.4.6.2.1　推定される曝露患者数

2.7.4.6.2.1.1　臨床試験での曝露

1.　完了した全試験で patiromer を曝露した被験者の総数

12件の完了した臨床試験（健康な被験者105例と、高カリウム血症又は高カリウム血症を発症するおそれのある患者、CKD及び / 又は心不全患者である被験者967例が、1日最大50.4 gの用量で最大52週間にわたりpatiromerを投与された）及び12件の完了した薬物相互作用試験（365例の健康な被験者が、1日25.2 gのpatiromerを最大3回投与された）で1回以上patiromerを投与された被験者は合計で1,437例である。完了した4件の臨床試験では、併せて259例の被験者が最大13週間の投与又は標準治療を受けた。

2. 安全性解析対象集団を構成する試験で曝露した被験者の数

安全性解析対象集団は 9 件の試験のデータで構成される。安全性解析対象集団に含まれるのは、RLY5016-103 試験、RLY5016-201 試験、RLY5016-202 試験、RLY5016-204 試験、RLY5016-205 試験、RLY5016-207 試験、RLY5016-301 試験パート A、RLY5016-401 試験及び PAT-DEU-402 試験で 1 回以上 patiromer を投与された 967 例の被験者と、RLY5016-202 試験、RLY5016-207 試験、RLY5016-301 試験パート B、又は PAT-DEU-402 試験で 1 回以上プラセボを投与された 259 例の被験者である。

表 2.7.4.6.2.1.1-1 に、安全性解析対象集団に含まれる 967 例の被験者の patiromer への曝露期間を示す。patiromer の長期曝露データは、CKD 及び 2 型糖尿病を有する被験者を対象とした 52 週間にわたる高カリウム血症治療を評価する RLY5016-205 試験の暫定的なものである。

表 2.7.4.6.2.1.1-1. Patiromer の総曝露（安全性解析対象集団）

	Subjects Who Received Patiromer			**Subjects in a Control Group**	
	Overall (N=957)	**Studies Without a Control Group[1] (N=754)**	**Studies With a Control Group[2] (N=203)**	**Placebo/SoC Controlled Studies[3] (N=197)**	**Randomised Withdrawal Study RLY5016-301 Part B[4] (N=52)**
n	967	754	213	207	52
Duration of Exposure (days)					
Mean (SD)	113.8 (132.90)	129.1 (146.17)	59.5 (28.07)	59.5 (28.07)	46.0 (16.01)
SE	4.27	5.32	1.92	1.92	2.22
Median	56.0	36.0	78.0	59.5 (28.07)	56.0
Q1, Q3	28.0, 90.0	28.0, 362.0	28.0, 83.0	28.0, 83.0	36.5, 57.0
Min, max	1, 385	1, 385	1, 95	2, 91	6, 59

(1) Studies RLY5016-103, RLY5016-201, RLY5016-204, RLY5016-205, and RLY5016-401 do not have a control group.

(2) Studies RLY5016-202, RLY5016-207, and PAT-DEU-402 have a control group.

(3) Studies RLY5016-202 and RLY5016-207 are placebo-controlled studies. Study PAT-DEU-402 has a SoC control group.

(4) Study RLY5016-301 Part A is non-placebo-controlled, and RLY5016-301 Part B is a randomised placebo-controlled withdrawal study. For Study RLY5016-301, columns 'Overall' and 'Non-Placebo-Controlled Studies' summarise the patiromer exposure duration, including Part A exposure and Part B exposure for subjects randomised to patiromer in Part B. Column 'Randomised Withdrawal Study RLY5016-301 Part B summarises the Part B duration of exposure for subjects randomised to placebo in Part B.

Notes: The safety population includes all subjects who received at least 1 dose of study medication (patiromer or placebo, or who participated in the Study PAT-DEU-402 SoC control group). For each column, the denominator used for percentages is the N in the column header. The 'Overall' column summarises all subjects who received at least 1 dose of patiromer.

n=Number of subjects with observation; N=Number of subjects in each group; Q=Quartile; SD=Standard deviation; SE=Standard error; SoC=Standard of care.

2.7.4.6.2.1.2　市販後の曝露

2023 年 9 月末までの累積で、合計 1,823,799 カートンの経口懸濁用 Veltassa 粉末が販売された。これは、2015 年 10 月 21 日に Veltassa が国際的に承認されてから 1 年あたり 151,983 人の患者への処方に相当する。

2.7.4.6.2.2　報告された有害事象及び副作用

各事象のコーディングには MedDRA Version 19.1 を使用した。

2.7.4.6.2.2.1　海外臨床試験での有害事象の要約

SOC 及び PT ごとにまとめた、安全性解析対象集団（N = 967）での一般的な有害事象の要約を表 2.7.4.6.2.2.1-1 に示した。一般的な有害事象は patiromer を投与された被験者の 2%以上で発現したものとして定義した。

有害事象は概して次の SOC で発生した：胃腸障害（18.3%）、代謝及び栄養障害（13.3%）、感染症及び寄生虫症（11.6%）、心臓障害（8.3%）、腎及び尿路障害（8.1%）、臨床検査（7.9%）、血管障害（6.9%）、神経系障害（5.7%）、一般・全身障害及び投与部位の状態（5.9%）、血液及びリンパ系障害（3.1%）。

安全性解析対象集団の 2%以上の被験者で報告された有害事象を PT で示すと、便秘（6.0%）、下痢（5.1%）、低マグネシウム血症（4.0%）、高血圧（3.5%）、頭痛（3.1%）、腎機能障害（2.8%）、貧血（2.2%）、悪心（2.4%）、鼓腸（2.1%）、高血糖（2.0%）、及び低血圧（2.0%）であった。

表 2.7.4.6.2.2.1-1.　被験者の 2%以上で発現した一般的な有害事象 (SOC, PT) の要約 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term		Subjects Who Received Patiromer			Subjects in a Control Group	
		Overall (N = 967)	Studies Without Control Group (N = 754)	Studies With Control Group (N = 233)	Placebo /SoC Control Groups (N = 217)	Randomised Withdrawal Study RLY5016-301 B (N = 52)
Subjects reporting at least 1 adverse event	Frequency	555 (57.4%)	436 (57.8%)	119 (55.9%)	99 (47.8%)	27 (51.9%)
	EAIR(1)	277.2	252.7	430.1	323.7	460.0
	Person-Years(2)	200.2	172.6	27.7	30.6	5.9
胃腸障害						
胃腸障害	Frequency	177 (18.3%)	137 (18.2%)	40 (18.8%)	28 (13.5%)	3 (5.8%)
	EAIR(1)	57.3	50.8	102.0	69.7	37.6
	Person-Years(2)	308.8	269.6	39.2	40.2	8.0
便秘	Frequency	58 (6.0%)	51 (6.8%)	7 (3.3%)	4 (1.9%)	1 (1.9%)
	EAIR(1)	17.5	17.8	15.9	9.2	12.4
	Person-Years(2)	331.2	287.1	44.1	43.4	8.1
下痢	Frequency	49 (5.1%)	35 (4.6%)	14 (6.6%)	10 (4.8%)	0 (0.0%)
	EAIR(1)	14.7	12.0	32.6	23.4	0.0
	Person-Years(2)	334.0	291.0	43.0	42.8	8.1
悪心	Frequency	23 (2.4%)	17 (2.3%)	6 (2.8%)	8 (3.9%)	0 (0.0%)
	EAIR(1)	6.7	5.7	13.7	18.7	0.0
	Person-Years(2)	342.2	298.3	43.9	42.9	8.1
鼓腸	Frequency	20 (2.1%)	9 (1.2%)	11 (5.2%)	4 (1.9%)	0 (0.0%)
	EAIR(1)	5.9	3.0	25.3	9.2	0.0
	Person-Years(2)	340.9	297.3	43.6	43.7	8.1

表 2.7.4.6.2.2.1-1.　被験者の 2%以上で発現した一般的な有害事象 (SOC, PT) の要約 (安全性解析対象集団)（続き）

System Organ Class Preferred Term		Subjects Who Received Patiromer			Subjects in a Control Group	
		Overall (N = 967)	Studies Without Control Group (N = 754)	Studies With Control Group (N = 233)	Placebo /SoC Control Groups (N = 217)	Randomised Withdrawal Study RLY5016-301 Part B (N = 52)
代謝および栄養障害						
代謝および栄養障害	Frequency	129 (13.3%)	112 (14.9%)	17 (8.0%)	19 (9.2%)	7 (13.5%)
	EAIR(1)	41.9	42.2	39.8	46.4	91.2
	Person-Years(2)	308.2	265.5	42.7	40.9	7.7
低マグネシウム血症	Frequency	39 (4.0%)	37 (4.9%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	2 (3.8%)
	EAIR(1)	11.9	13.0	4.5	0.0	25.0
	Person-Years(2)	328.9	284.4	44.5	44.0	8.0
高血糖	Frequency	19 (2.0%)	17 (2.3%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)
	EAIR(1)	5.6	5.8	4.5	4.6	0.0
	Person-Years(2)	338.0	293.3	44.7	43.7	8.1
高カリウム血症	Frequency	16 (1.7%)	8 (1.1%)	8 (3.8%)	15 (7.2%)	2 (3.8%)
	EAIR(1)	4.7	2.7	18.2	36.0	25.0
	Person-Years(2)	343.4	299.6	43.9	41.6	8.0
感染症および寄生虫症						
感染症および寄生虫症	Frequency	111 (11.6%)	85 (11.3%)	26 (12.8%)	11 (5.6%)	6 (11.5%)
	EAIR(1)	35.4	31.1	64.4	26.6	77.7
	Person-Years(2)	313.3	272.9	40.4	41.3	7.7
鼻咽頭炎	Frequency	18 (1.9%)	12 (1.6%)	6 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	EAIR(1)	5.3	4.0	13.6	0.0	0.0
	Person-Years(2)	340.7	296.6	44.1	44.0	8.1

表 2.7.4.6.2.2.1-1.　被験者の 2%以上で発現した一般的な有害事象 (SOC, PT) の要約 (安全性解析対象集団)（続き）

System Organ Class Preferred Term		Subjects Who Received Patiromer			Subjects in a Control Group	
		Overall (N = 967)	Studies Without Control Group (N = 754)	Studies With Control Group (N = 213)	Placebo /SoC Control Groups (N = 207)	Randomised Withdrawal Study RLY5016-301 Part B (N = 52)
インフルエンザ	Frequency	17 (1.8%)	11 (1.5%)	6 (2.8%)	4 (1.9%)	3 (5.8%)
	EAIR(1)	5.0	3.7	13.7	9.2	38.5
	Person-Years(2)	339.7	295.8	43.9	43.6	7.8
尿路感染	Frequency	16 (1.7%)	14 (1.9%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)
	EAIR(1)	4.7	4.8	4.5	0.0	12.4
	Person-Years(2)	338.6	293.9	44.7	44.0	8.0
心臓障害						
心臓障害	Frequency	80 (8.3%)	74 (9.8%)	6 (2.8%)	4 (1.9%)	4 (7.7%)
	EAIR(1)	25.0	26.9	13.5	9.2	51.6
	Person-Years(2)	320.0	275.6	44.4	43.5	7.7
上室性期外収縮	Frequency	14 (1.4%)	12 (1.6%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (1.9%)
	EAIR(1)	4.1	4.1	4.5	2.3	12.6
	Person-Years(2)	340.2	295.4	44.8	44.0	8.0
心室性期外収縮	Frequency	13 (1.3%)	13 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	EAIR(1)	3.8	4.4	0.0	0.0	0.0
	Person-Years(2)	337.7	292.8	44.9	44.0	8.1
心房細動	Frequency	11 (1.1%)	10 (1.3%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	EAIR(1)	3.2	3.4	2.2	0.0	0.0
	Person-Years(2)	342.2	297.2	44.9	44.0	8.1

表 2.7.4.6.2.2.1-1.　被験者の 2%以上で発現した一般的な有害事象 (SOC, PT) の要約 (安全性解析対象集団)（続き）

System Organ Class Preferred Term		Subjects Who Received Patiromer			Subjects in a Control Group	
		Overall (N = 967)	Studies Without Control Group (N = 754)	Studies With Control Group (N = 213)	Placebo /SoC Control Groups (N = 207)	Randomised Withdrawal Study RLY5016-301 Part B (N = 52)
腎および尿路障害						
腎および尿路障害	Frequency	78 (8.1%)	57 (7.6%)	21 (9.9%)	27 (13.0%)	2 (3.8%)
	EAIR(1)	23.6	19.8	49.8	65.0	25.4
	Person-Years(2)	330.4	288.3	42.1	41.6	7.9
腎機能障害	Frequency	27 (2.8%)	14 (1.9%)	13 (6.1%)	13 (6.3%)	2 (3.8%)
	EAIR(1)	8.0	4.7	30.2	30.5	25.4
	Person-Years(2)	339.5	296.4	43.0	42.6	7.9
腎不全	Frequency	14 (1.4%)	12 (1.6%)	2 (0.9%)	4 (1.9%)	0 (0.0%)
	EAIR(1)	4.1	4.1	4.5	9.1	0.0
	Person-Years(2)	340.6	295.9	44.8	43.7	8.1
慢性腎臓病	Frequency	13 (1.3%)	12 (1.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
	EAIR(1)	3.8	4.0	2.2	2.3	0.0
	Person-Years(2)	343.2	298.4	44.7	43.9	8.1
臨床検査						
臨床検査	Frequency	76 (7.9%)	53 (7.0%)	23 (10.8%)	21 (10.1%)	4 (7.7%)
	EAIR(1)	23.0	18.4	55.0	50.6	51.2
	Person-Years(2)	329.9	288.1	41.8	41.5	7.8
糸球体濾過率減少	Frequency	10 (1.0%)	4 (0.5%)	6 (2.8%)	5 (2.5%)	0 (0.0%)
	EAIR(1)	2.9	1.3	14.1	13.7	0.0
	Person-Years(2)	3,423.6	299.7	42.6	43.9	8.1

表 2.7.4.6.2.2.1-1.　被験者の 2%以上で発現した一般的な有害事象 (SOC, PT) の要約 (安全性解析対象集団)（続き）

System Organ Class Preferred Term		Subjects Who Received Patiromer			Subjects in a Control Group	
		Overall (N = 967)	Studies Without Control Group (N = 754)	Studies With Control Group (N = 213)	Placebo /SoC Control Groups (N = 207)	Randomised Withdrawal Study RLY5016-301 Part B (N = 52)
血中ブドウ糖増加	Frequency	9 (0.9%)	4 (0.5%)	5 (2.3%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)
	EAIR(1)	2.6	1.3	11.3	4.6	0.0
	Person-Years(2)	344.0	299.7	44.3	43.8	8.1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Frequency	9 (0.9%)	8 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
	EAIR(1)	2.6	2.7	2.2	2.3	0.0
	Person-Years(2)	343.3	298.5	44.8	44.0	8.1
血管障害						
血管障害	Frequency	67 (6.9%)	53 (7.0%)	14 (6.6%)	14 (6.8%)	4 (7.7%)
	EAIR(1)	20.7	18.9	32.9	33.3	51.8
	Person-Years(2)	323.0	280.4	42.6	42.1	7.7
高血圧	Frequency	34 (3.5%)	32 (4.2%)	2 (0.9%)	5 (2.4%)	3 (5.8%)
	EAIR(1)	10.2	11.1	4.5	11.6	38.2
	Person-Years(2)	332.0	287.3	44.7	43.2	7.8
低血圧	Frequency	19 (2.0%)	10 (1.3%)	9 (4.2%)	8 (3.9%)	1 (1.9%)
	EAIR(1)	5.6	3.4	20.8	18.7	12.6
	Person-Years(2)	340.2	297.0	43.2	42.8	7.9
血圧クリーゼ	Frequency	4 (0.4%)	2 (0.3%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	EAIR(1)	1.2	0.7	4.5	0.0	0.0
	Person-Years(2)	343.3	298.8	44.5	44.0	8.1

表 2.7.4.6.2.2.1-1.　被験者の 2%以上で発現した一般的な有害事象 (SOC, PT) の要約 (安全性解析対象集団)（続き）

System Organ Class Preferred Term		Subjects Who Received Patiromer			Subjects in a Control Group	
		Overall (N = 967)	Studies Without Control Group (N = 754)	Studies With Control Group (N = 213)	Placebo /SoC Control Groups (N = 207)	Randomised Withdrawal Study RLY5016-301 Part B (N = 52)
神経系障害						
神経系障害	Frequency	55 (5.7%)	38 (5.0%)	17 (8.0%)	14 (6.8%)	5 (9.6%)
	EAIR(1)	16.5	13.0	40.2	33.1	65.9
	Person-Years(2)	334.0	291.7	42.3	42.3	7.6
頭痛	Frequency	30 (3.1%)	19 (2.5%)	11 (5.2%)	11 (5.6%)	4 (7.7%)
	EAIR(1)	8.8	6.4	25.4	26.7	51.8
	Person-Years(2)	339.1	295.9	43.3	41.1	7.7
動性めまい	Frequency	9 (0.9%)	5 (0.7%)	4 (1.9%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
	EAIR(1)	2.6	1.7	9.1	2.3	0.0
	Person-Years(2)	343.3	299.2	44.0	43.9	8.1
脳血管発作	Frequency	2 (0.2%)	2 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	EAIR(1)	0.6	0.7	0.0	0.0	0.0
	Person-Years(2)	344.8	299.9	44.9	44.0	8.1
一般・全身障害および投与部位の状態						
一般・全身障害および投与部位の状態	Frequency	57 (5.9%)	50 (6.6%)	7 (3.3%)	3 (1.4%)	1 (1.9%)
	EAIR(1)	17.2	17.4	15.8	6.9	12.5
	Person-Years(2)	331.2	286.8	44.4	43.8	8.0
無力症	Frequency	10 (1.0%)	8 (1.1%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)
	EAIR(1)	2.9	2.7	4.5	4.6	0.0
	Person-Years(2)	342.8	298.0	44.7	43.8	8.1

表 2.7.4.6.2.2.1-1.　被験者の 2%以上で発現した一般的な有害事象 (SOC, PT) の要約 (安全性解析対象集団)（続き）

System Organ Class Preferred Term		Subjects Who Received Patiromer			Subjects in a Control Group	
		Overall (N = 967)	Studies Without Control Group (N = 754)	Studies With Control Group (N = 213)	Placebo /SoC Control Group (N = 207)	Randomised Withdrawal Study RLY5016-301 Part B (N = 52)
末梢性浮腫	Frequency	10 (1.0%)	9 (1.2%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	EAIR(1)	2.9	3.0	2.2	0.0	0.0
	Person-Years(2)	340.2	295.4	44.9	44.0	8.1
疲労	Frequency	7 (0.7%)	5 (0.7%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	EAIR(1)	2.0	1.7	4.5	0.0	0.0
	Person-Years(2)	343.6	298.9	44.7	44.0	8.1
血液およびリンパ系障害						
血液およびリンパ系障害	Frequency	30 (3.1%)	30 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
	EAIR(1)	8.9	10.2	0.0	2.3	0.0
	Person-Years(2)	337.9	293.0	44.9	43.8	8.1
貧血	Frequency	21 (2.2%)	21 (2.8%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
	EAIR(1)	6.2	7.1	0.0	2.4	0.0
	Person-Years(2)	339.6	296.0	43.5	42.5	8.1
腎性貧血	Frequency	3 (0.3%)	3 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	EAIR(1)	0.9	1.0	0.0	0.0	0.0
	Person-Years(2)	343.8	298.9	44.9	44.0	8.1

表 2.7.4.6.2.2.1-1.　被験者の 2%以上で発現した一般的な有害事象（SOC, PT）の要約（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term		Subjects Who Received Patiromer			Subjects in a Control Group	
		Overall (N = 967)	Studies Without Control Group (N = 754)	Studies With Control Group (N = 213)	Placebo /SoC Control Group (N = 207)	Randomised Withdrawal Study RLY5016-301 Part B (N = 52)
血小板減少症	Frequency	3 (0.3%)	3 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	EAIR(1)	0.9	1.0	0.0	0.0	0.0
	Person-Years(2)	344.0	299.1	44.9	44.0	8.1

(1) EAIR per 100 person-years, calculated as (100 × (number of patients who experienced the event)/(total person-years of exposure)).

(2) Person-years were calculated as the sum of person-years for subjects with at least 1 event ((date of event - start date + 1)/365.25) and person-years for subjects without the event ((date of last follow-up visit - start date + 1)/365.25). Start date is defined as treatment start date. Last follow-up visit is defined as the last laboratory visit with a non-missing laboratory value.

Notes : MedDRA, Version 19.1, was used for coding; at each level of summarisation (at least 1 event, SOC, PT), subjects reporting more than 1 AE are counted only once at their highest reported severity; events are sorted in descending order of frequency at each level (SOC, PT) based on the overall frequency for subjects who received patiromer.

The 'Overall' column summarises all subjects who received at least 1 dose of patiromer. Studies RLY5016-103, RLY5016-201, RLY5016-204, RLY5016-205, and RLY5016-401 do not have a control group. Studies RLY5016-202 and RLY5016-207 are placebo-controlled studies. Study PAT-DEU-402 has a SoC control group. Study RLY5016-301 Part Adoes not have a control group, and RLY5016-301 Part B is a randomised placebo-controlled withdrawal study.

AE=Adverse event; EAIR=Exposure-adjusted incidence rate; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred term; SOC=System organ class; SoC=Standard of care.

2.7.4.6.2.2.2　海外臨床試験で認められた死亡

Patiromer の臨床試験のうち、安全性解析対象集団を構成する試験で合計 22 例の死亡（22/1,226 例, 1.6%）が確認された（表 2.7.4.6.2.2.2-1）。

Patiromer による治療で発生した致命的な有害事象（PT）は、突然死（0.6%）、心臓突然死（0.5%）、心筋梗塞（0.2%）、及び心臓停止、腸間膜動脈血栓症、糖尿病性血管障害、急性胆嚢炎、頭蓋脳損傷、脳血管障害（0.1%）であった。

表 2.7.4.6.2.2.2-1.　死亡の要約

System Organ Class Preferred Term		Subjects Who Received Patiromer			Subjects in a Control Group	
		Overall (N=967)	Studies Without Control Group (N=754)	Studies With Control Group (N=213)	Placebo/SoC Control Groups (N=207)	Randomised Withdrawal Study RLY5016-301 Part B (N=52)
Subjects reporting at least 1 adverse event	Frequency	19 (2.0%)	19 (2.5%)	0 (0.0%)	2 (1.0%)	1 (1.9%)
	EAIR[1]	5.5	6.3	0.0	4.5	12.4
	Person-years[2]	345.1	300.2	44.9	44.0	8.1
一般・全身障害および投与部位の状態	Frequency	11 (1.1%)	11 (1.5%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
	EAIR[1]	3.2	3.7	0.0	2.3	0.0
	Person-years[2]	345.1	300.1	44.9	44.0	8.1
突然死	Frequency	6 (0.6%)	6 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	EAIR[1]	1.7	2.0	0.0	0.0	0.0
	Person-years[2]	345.0	300.1	44.9	44.0	8.1
心臓突然死	Frequency	5 (0.5%)	5 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
	EAIR[1]	1.4	1.7	0.0	2.3	0.0
	Person-years[2]	344.9	300.0	44.9	44.0	8.1
心臓障害	Frequency	3 (0.3%)	3 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	EAIR[1]	0.9	1.0	0.0	0.0	0.0
	Person-years[2]	344.9	300.0	44.9	44.0	8.1
心筋梗塞	Frequency	2 (0.2%)	2 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	EAIR[1]	0.6	0.7	0.0	0.0	0.0
	Person-years[2]	344.9	300.0	44.9	44.0	8.1

表 2.7.4.6.2.2.2-1.　死亡の要約（続き）

		Subjects Who Received Patiromer			Subjects in a Control Group	
System Organ Class Preferred Term		**Overall (N=967)**	**Studies Without Control Group (N=754)**	**Studies With Control Group (N=213)**	**Placebo/SoC Control Groups (N=207)**	**Randomised Withdrawal Study RLY5016-301 Part B (N=52)**
心肺停止	Frequency	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	EAIR[1]	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0
	Person-years[2]	344.8	299.9	44.9	44.0	8.1
胃腸障害	Frequency	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)
	EAIR[1]	0.3	0.3	0.0	0.0	12.4
	Person-years[2]	344.8	299.9	44.9	44.0	8.1
腸間膜動脈血栓症	Frequency	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	EAIR[1]	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0
	Person-years[2]	344.8	299.9	44.9	44.0	8.1
腸間膜血栓症	Frequency	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)
	EAIR[1]	0.0	0.0	0.0	0.0	12.4
	Person-years[2]	344.8	299.9	44.9	44.0	8.1
血管障害	Frequency	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
	EAIR[1]	0.3	0.3	0.0	2.3	0.0
	Person-years[2]	344.8	299.9	44.9	44.0	8.1
糖尿病性血管障害	Frequency	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	EAIR[1]	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0
	Person-years[2]	344.8	299.9	44.9	44.0	8.1
大動脈破裂	Frequency	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
	EAIR[1]	0.0	0.0	0.0	2.3	0.0
	Person-years[2]	344.8	299.9	44.9	44.0	8.1

表 2.7.4.6.2.2.2-1.　死亡の要約（続き）

		Subjects Who Received Patiromer			Subjects in a Control Group	
System Organ Class Preferred Term		**Overall (N=967)**	**Studies Without Control Group (N=754)**	**Studies With Control Group (N=213)**	**Placebo/SoC Control Groups (N=207)**	**Randomised Withdrawal Study RLY5016-301 Part B (N=52)**
肝胆道系障害	Frequency	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	EAIR[1]	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0
	Person-years[2]	344.7	299.8	44.9	44.0	8.1
急性胆嚢炎	Frequency	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	EAIR[1]	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0
	Person-years[2]	344.7	299.8	44.9	44.0	8.1
傷害、中毒および処置合併症	Frequency	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	EAIR[1]	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0
	Person-years[2]	344.9	300.0	44.9	44.0	8.1
頭蓋脳損傷	Frequency	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	EAIR[1]	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0
	Person-years[2]	344.9	300.0	44.9	44.0	8.1

表 2.7.4.6.2.2.2-1.　死亡の要約（続き）

System Organ Class Preferred Term		Subjects Who Received Patiromer			Subjects in a Control Group	
		Overall (N=967)	Studies Without Control Group (N=754)	Studies With Control Group (N=213)	Placebo/SoC Control Groups (N=207)	Randomised Withdrawal Study RLY5016-301 Part B (N=52)
神経系障害	Frequency	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	EAIR(1)	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0
	Person-years(2)	344.8	299.9	44.9	44.0	8.1
脳血管発作	Frequency	1 (0.1%)	(0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	EAIR(1)	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0
	Person-years(2)	344.8	299.9	44.9	44.0	8.1

(1) EAIR per 100 person-years, calculated as (100 × (number of patients who experienced the event)/(total person-years of exposure))

(2) Person-years were calculated as the sum of person-years for subjects with at least 1 event ((date of event - start date + 1)/365.25) and person-years for subjects without the event ((date of last follow-up visit - start date + 1)/365.25). Start date is defined as treatment start date. Last follow-up visit is defined as the last laboratory visit with a non-missing laboratory value.

Notes: MedDRA, Version 19.1, was used for coding; at each level of summarisation (at least 1 event, SOC, PT), subjects reporting more than 1 AE are counted only once at their highest reported severity; events are sorted in descending order of frequency at each level (SOC, PT) based on the overall frequency for subjects who received patiromer.

The 'Overall' column summarises all subjects who received at least 1 dose of patiromer. Studies RLY5016-103, RLY5016-201, RLY5016-204, RLY5016-205, and RLY5016-401 do not have a control group. Studies RLY5016-202 and RLY5016-207 are placebo-controlled studies. Study PAT-DEU-402 has a SoC control group. Study RLY5016-301 Part A does not have a control group, and RLY5016-301 Part B is a randomised placebo-controlled withdrawal study.

AE=Adverse event; EAIR=Exposure-adjusted incidence rate; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred term; SOC=System organ class; SoC=Standard of Care.

2.7.4.6.2.2.3　海外臨床試験での重篤な有害事象の要約

安全性解析対象集団で発生した重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.6.2.2.3-1 に示した。重篤な事象が認められたのは、patiromer を投与した 967 例の被験者のうち 62 例（6.4%）であった。このうち、非対照試験の patiromer 投与群中 7.7%（58/754 例）、対照群との比較試験の patiromer 投与群中 1.9%（4/213 例）であった。重篤な有害事象が認められたのは、プラセボ

対照試験で patiromer を投与した被験者のうち 3.4% (7/207 例) であった。ランダム化プラセボ対照治療中止試験 RLY5016-301 試験パート B に参加した 1 例の被験者で、プラセボ投与中に重篤な有害事象が認められた。

安全性解析対象集団の被験者で 2%以上の重篤な有害事象が発生した SOC は認められなかった。patiromer 投与例全体の 1.0%以上で重篤な有害事象が発生した SOC は、心臓障害 (1.9%、18/967 例) 、腎及び尿路障害 (1.4%、14/967 例) 、及び一般 · 全身障害及び投与部位の状態 (1.1%、11/967 例) であった。

PT では、安全性解析対象集団を構成する被験者の 2%以上で発生した重篤な有害事象は認められなかった。被験者の 1%以上で唯一重篤な有害事象が発生した PT は、プラセボ対照試験で patiromer を投与した 2/213 例 (1.0 %) で冠動脈疾患が 2 回発生したことであった。

低カリウム血症又は低マグネシウム血症の重篤な有害事象は報告されていない。

表 2.7.4.6.2.2.3-1.　重篤な有害事象（SOC, PT）の要約（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Subjects Who Received Patiromer			Subjects in a Control Group	
	Overall (N=967)	Studies Without Control Group (N=754)	Studies With Control Group (N=213)	Placebo/SoC Controlled Studies (N=207)	Randomised Withdrawal Study RLY5016-301 Part B (N=52)
Subjects reporting at least 1 SAE	62 (6.4%)	58 (7.7%)	4 (1.9%)	7 (3.4%)	1 (1.9%)
心臓障害					
心臓障害	18 (1.9%)	16 (2.1%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心不全	4 (0.4%)	4 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
急性心筋梗塞	3 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心房細動	3 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心筋梗塞	3 (0.3%)	3 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
狭心症	2 (0.2%)	2 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
冠動脈疾患	2 (0.2%)	0 (0.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
急性冠動脈症候群	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
急性左室不全	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
完全房室ブロック	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
慢性心不全	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心肺停止	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腎および尿路障害					
腎および尿路障害	14 (1.4%)	13 (1.7%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)
急性腎障害	5(0.5%)	4 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
慢性腎臓病	3 (0.3%)	3 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腎不全	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
高窒素血症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
末期腎臓病	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腎症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
中毒性ネフロパシー	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 2.7.4.6.2.2.3-1.　重篤な有害事象（SOC, PT）の要約（続き）

System Organ Class Preferred Term	Patiromer			Placebo	
	Overall (N=957)	Studies Without Control Group (N=754)	Studies With Control Group (N=213)	Placebo/SoC Controlled Studies (N=207)	Randomised Withdrawal Study RLY5016-301 Part B (N=52)
腎機能障害	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
尿細管間質性腎炎	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腎仙痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態					
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (1.1%)	11 (1.5%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
突然死	6 (0.6%)	6 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心突然死	5 (0.5%)	5 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症					
感染症および寄生虫症	8 (0.8%)	8 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肺炎	2 (0.2%)	2 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
尿路感染	2 (0.2%)	2 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
虫垂炎	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
動脈硬化性壊疽	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腸球菌性心内膜炎	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
大腸菌性菌血症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
消化管感染	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮下組織膿瘍	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血管障害					
血管障害	6 (0.6%)	6 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
糖尿病性血管障害	2 (0.2%)	2 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
高血圧クリーゼ	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
低血圧	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
間欠性跛行	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 2.7.4.6.2.2.3-1.　重篤な有害事象（SOC, PT）の要約（続き）

System Organ Class Preferred Term	Patiromer			Placebo	
	Overall (N=957)	Studies Without Control Group (N=754)	Studies With Control Group (N=213)	Placebo/SoC Controlled Studies (N=197)	Randomised Withdrawal Study RLY5016-301 Part B (N=52)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
大動脈破裂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害					
代謝および栄養障害	5 (0.5%)	5 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
痛風	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
糖尿病	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
低血糖	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血液量減少症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害					
神経系障害	4 (0.4%)	4 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
脳血管発作	2 (0.2%)	2 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
虚血性脳卒中	2 (0.2%)	2 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一過性脳虚血発作	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害					
胃腸障害	3 (0.3%)	3 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)
胃潰瘍	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
出血性胃潰瘍	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腸間膜動脈血栓症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腸間膜血栓症[1]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)
臨床検査	2 (0.2%)	2 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.2%)	2 (0.3%)
抗凝固薬濃度治療量以下	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 2.7.4.6.2.2.3-1.　重篤な有害事象 (SOC, PT) の要約（続き）

System Organ Class Preferred Term	Patiromer			Placebo	
	Overall (N=957)	Studies Without Control Group (N=754)	Studies With Control Group (N=213)	Placebo/SoC Controlled Studies (N=197)	Randomised Withdrawal Study RLY5016-301 Part B (N=52)
眼圧上昇	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中カリウム増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症					
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頭蓋脳損傷	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
上腕骨骨折	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血液およびリンパ系障害					
血液およびリンパ系障害	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
貧血	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害					
眼障害	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
糖尿病網膜症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 2.7.4.6.2.2.3-1.　重篤な有害事象（SOC, PT）の要約（続き）

System Organ Class Preferred Term	Patiromer			Placebo	
	Overall (N=957)	Non-Placebo Controlled Studies (N=754)	Placebo Controlled Studies (N=203)	Placebo Controlled Studies (N=197)	Randomised Withdrawal Study RLY5016-301 Part B (N=52)
肝胆道系障害					
肝胆道系障害	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
急性胆嚢炎	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）					
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
結腸癌	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
免疫系障害					
免疫系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
過敏症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)

(1) One subject in Study RLY5016-301 experienced this event while receiving placebo in Part B.

Notes : MedDRA Version 22.1 was used for coding; at each level of summarisation (at least 1 event, system organ class, preferred term), subjects reporting more than 1 AE are counted only once at their highest reported severity; events are sorted in descending order of frequency at each level (system organ class, preferred term) based on the overall frequency for subjects who received patiromer. The 'Overall' column summarises all subjects who received at least 1 dose of patiromer. Studies RLY5016-103, RLY5016-201, RLY5016-204, RLY5016-205, and RLY5016-401 do not have a control group. Studies RLY5016-202 and RLY5016-207 are placebo-controlled studies, and PAT-DEU-402 has a SoC control group.　Study RLY5016-301 Part A is non-placebo-controlled, and RLY5016-301 Part B is a randomised placebo-controlled withdrawal study.

AE=Adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=Serious adverse event; SoC = Standard of care.

2.7.4.6.2.2.4　海外臨床試験でのその他重要な有害事象の要約

安全性解析対象集団を構成する試験において patiromer を投与された被験者のうち、1%超で治験薬中止につながった有害事象の要約を表 2.7.4.6.2.2.4-1 に示した。全体では、patiromer を投与した被験者のうち 7.7%（74/967 例）の被験者で patiromer の投与中止につながる有害事象が発現した。

patiromer 投与中止に至った有害事象（SOC）で最も一般的（全被験者 1%以上）に発現したものは、胃腸障害（1.9%）、腎及び尿路障害（1.7%）及び代謝及び栄養障害（1.1%）であ

った。PT では、patiromer 群の被験者のうち 0.5%以上が投与中止につながった有害事象は、低カリウム血症（0.6%）、嘔吐（0.5%）、突然死（0.5%）であった。

表 2.7.4.6.2.2.4-1.　その他の重要な有害事象の要約

System Organ Class Preferred Term		Subjects Who Received Patiromer			Subjects Who Received Placebo	
		Overall (N=957)	Studies Without Control Group (N=754)	Studies With Control Group (N=213)	Placebo Controlled Studies (N=197)[1]	Randomised Withdrawal Study RLY5016-301 Part B (N=52)
Subjects reporting at least 1 SAE	Frequency	74 (7.7%)	60 (8.0%)	14 (6.6%)	25 (12.7%)	3 (5.8%)
	EAIR[2]	21.7	20.2	32.5	62.8	37.4
	Person-Years[3]	340.8	297.8	43.1	39.8	8.0
胃腸障害						
胃腸障害	Frequency	18 (1.9%)	16 (2.1%)	2 (0.9%)	3 (1.5%)	2 (3.8%)
	EAIR[2]	5.2	5.3	4.5	7.1	24.8
	Person-Years[3]	344.2	299.4	44.9	42.4	8.1
嘔吐	Frequency	5 (0.5%)	4 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	EAIR[2]	1.5	1.3	2.2	0.0	0.0
	Person-Years[3]	344.7	299.8	44.9	42.6	8.1
下痢	Frequency	4 (0.4%)	4 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
	EAIR[2]	1.2	1.3	0.0	2.3	0.0
	Person-Years[3]	344.7	299.8	44.9	42.6	8.1
便秘	Frequency	3 (0.3%)	3 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)
	EAIR[2]	0.9	1.0	0.0	0.0	12.4
	Person-Years[3]	344.7	299.8	44.9	42.6	8.1
鼓腸	Frequency	3 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	EAIR[2]	0.9	0.7	2.2	0.0	0.0
	Person-Years[3]	344.7	299.8	44.9	42.6	8.1
悪心	Frequency	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)
	EAIR[2]	0.3	0.3	0.0	4.7	0.0
	Person-Years[3]	344.7	299.9	44.9	42.5	8.1

表 2.7.4.6.2.2.4-1.　その他の重要な有害事象の要約（続き）

System Organ Class Preferred Term		Patiromer			Placebo	
		Overall (N=957)	Non-Placebo Controlled Studies (N=754)	Placebo Controlled Studies (N=203)	Placebo Controlled Studies (N=197)	Randomised Withdrawal Study RLY5016-301 Part B (N=52)
腹部不快感	Frequency	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	EAIR[2]	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0
	Person-Years[3]	344.7	299.8	44.9	42.6	8.1
上腹部痛	Frequency	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	EAIR[2]	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0
	Person-Years[3]	344.8	299.9	44.9	42.6	8.1
胃拡張	Frequency	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	EAIR[2]	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0
	Person-Years[3]	344.8	299.9	44.9	42.6	8.1
肛門失禁	Frequency	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
	EAIR[2]	0.0	0.0	0.0	2.3	0.0
	Person-Years[3]	344.8	299.9	44.9	42.6	8.1
腸間膜血栓症	Frequency	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)
	EAIR[2]	0.0	0.0	0.0	0.0	12.4
	Person-Years[3]	344.8	299.9	44.9	42.6	8.1
腎および尿路障害						
腎および尿路障害	Frequency	16 (1.7%)	14 (1.9%)	2 (1.0%)	5 (2.5%)	1 (1.9%)
	EAIR[2]	4.7	4.7	4.6	11.9	12.5
	Person-Years[3]	343.9	299.3	44.6	42.1	8.0
腎機能障害	Frequency	4 (0.4%)	2 (0.3%)	2 (1.0%)	3 (1.5%)	1 (1.9%)
	EAIR[2]	1.2	0.7	4.6	7.1	12.5
	Person-Years[3]	344.4	299.8	44.6	42.2	8.0

表 2.7.4.6.2.2.4-1.　その他の重要な有害事象の要約（続き）

System Organ Class Preferred Term		Patiromer			Placebo	
		Overall (N=957)	Non-Placebo Controlled Studies (N=754)	Placebo Controlled Studies (N=203)	Placebo Controlled Studies (N=197)	Randomised Withdrawal Study RLY5016-301 Part B (N=52)
慢性腎臓病	Frequency	4 (0.4%)	4 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	EAIR[2]	1.2	1.3	0.0	0.0	0.0
	Person-Years[3]	344.6	299.6	44.9	42.6	8.1
腎不全	Frequency	3 (0.3%)	3 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
	EAIR[2]	0.9	1.0	0.0	2.3	0.0
	Person-Years[3]	344.7	299.8	44.9	42.6	8.1
急性腎障害	Frequency	3 (0.3%)	3 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	EAIR[2]	0.9	1.0	0.0	0.0	0.0
	Person-Years[3]	344.7	299.8	44.9	42.6	8.1
高窒素血症	Frequency	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
	EAIR[2]	0.3	0.3	0.0	2.3	0.0
	Person-Years[3]	344.8	299.8	44.9	42.6	8.1
末期腎臓病	Frequency	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	EAIR[2]	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0
	Person-Years[3]	344.7	299.8	44.9	42.6	8.1
腎症	Frequency	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	EAIR[2]	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0
	Person-Years[3]	344.8	299.9	44.9	42.6	8.1
代謝および栄養障害						
代謝および栄養障害	Frequency	11 (1.1%)	9 (1.2%)	2 (1.0%)	12 (6.1%)	0 (0.0%)
	EAIR[2]	3.2	3.0	4.6	29.3	0.0
	Person-Years[3]	343.2	298.7	44.6	40.9	8.1

表 2.7.4.6.2.2.4-1.　その他の重要な有害事象の要約（続き）

System Organ Class Preferred Term		Patiromer			Placebo	
		Overall (N=957)	Non-Placebo Controlled Studies (N=754)	Placebo Controlled Studies (N=203)	Placebo Controlled Studies (N=197)	Randomised Withdrawal Study RLY5016-301 Part B (N=52)
低カリウム血症	Frequency	6 (0.6%)	6 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	EAIR[2]	1.8	2.0	0.0	0.0	0.0
	Person-Years[3]	343.7	298.8	44.9	42.6	8.1
高カリウム血症	Frequency	3 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (1.0%)	12 (6.1%)	0 (0.0%)
	EAIR[2]	0.9	0.3	4.6	29.3	0.0
	Person-Years[3]	344.4	299.9	44.6	40.9	8.1
食欲減退	Frequency	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	EAIR[2]	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0
	Person-Years[3]	344.8	299.9	44.9	42.6	8.1
代謝性アシドーシス	Frequency	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	EAIR[2]	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0
	Person-Years[3]	344.7	299.8	44.9	42.6	8.1
一般・全身障害および投与部位の状態						
一般・全身障害および投与部位の状態	Frequency	10 (1.0%)	10 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
	EAIR[2]	2.9	3.3	0.0	2.3	0.0
	Person-Years[3]	345.0	300.1	44.9	42.6	8.1
突然死	Frequency	5 (0.5%)	5 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	EAIR[2]	1.5	1.7	0.0	0.0	0.0
	Person-Years[3]	345.0	300.1	44.9	42.6	8.1
心突然死	Frequency	4 (0.4%)	4 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
	EAIR[2]	1.2	1.3	0.0	2.3	0.0
	Person-Years[3]	344.9	299.9	44.9	42.6	8.1

表 2.7.4.6.2.2.4-1.　その他の重要な有害事象の要約（続き）

System Organ Class Preferred Term		Patiromer			Placebo	
		Overall (N=957)	Non-Placebo Controlled Studies (N=754)	Placebo Controlled Studies (N=203)	Placebo Controlled Studies (N=197)	Randomised Withdrawal Study RLY5016-301 Part B (N=52)
疲労	Frequency	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	EAIR(2)	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0
	Person-Years(3)	344.8	299.9	44.9	42.6	8.1

(1) Subjects from the SoC control group in Study PAT-DEU-402 are excluded.

(2) EAIR per 100 person-years, calculated as (100 × (number of patients who experienced the event)/(total person - years of exposure)).

(3) Person-years were calculated as the sum of person-years for subjects with at least 1 event ((date of event - start date + 1)/365.25) and person-years for subjects without the event ((date of last follow-up visit - start date + 1)/365.25). Start date is defined as treatment start date. Last follow-up visit is defined as the last laboratory visit with a non-missing laboratory value.

Notes : MedDRA Version 19.1 was used for coding; at each level of summarisation (at least 1 event, system organ class, preferred term), subjects reporting more than 1 AE are counted only once at their highest reported severity; events are sorted in descending order of frequency at each level (system organ class, preferred term) based on the overall frequency for subjects who received patiromer.

The safety population includes all subjects who received at least 1 dose of patiromer or placebo, or who participated in the Study PAT-DEU-402 SoC control group. For each column, the denominator used for percentages is the N in the column header.

The 'Overall' column summarises all subjects who received at least 1 dose of patiromer. Studies RLY5016-103, RLY5016-201, RLY5016-204, RLY5016-205, and RLY5016-401 are studies without a control group. Studies RLY5016-202 and RLY5016-207 are placebo-controlled studies, and Study PAT-DEU-402 has a SoC control group. Study RLY5016-301A does not have a control group, and RLY5016-301 Part B is a randomised placebo-controlled withdrawal study.

AE=Adverse event; EAIR=Exposure-adjusted incidence rate; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SoC = Standard of care.

2.7.4.6.2.2.5　市販後安全性報告

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。

2.7.4.7 付録

なし

2.7.5 参考文献

patiromer SmPC

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. Summary of Product Characteristics, Veltassa 8.4 g/16.8 g/25.2 g powder for oral suspension. 2022 Mar 24.

RLY-TR-0054

Relypsa, Inc. Study Report RLY-TR-0054, Analysis of Cation Content in RLY5016 Isolated from Human Feces. 2015 Jul 07.

TR 300-07-008

Relypsa, Inc. Study Report TR 300-07-008, Potassium Binding of RLY5016 in Human Fecal and Colonic Extracts. 2007 Apr 09.

目次

2.7.6. 個々の試験のまとめ 2
2.7.6.1. 臨床試験一覧表 4
2.7.6.2. 個々の試験の概要 14
2.7.6.2.1. 評価資料として提出する臨床試験 14
2.7.6.2.1.1. ZG-801-01 試験 14
2.7.6.2.1.2. ZG-801-02 試験 21
2.7.6.2.2. 参考資料として提出する臨床試験 28
2.7.6.2.2.1. RLY5016-401 試験 28
2.7.6.2.2.2. RLY5016-104 試験 34
2.7.6.2.2.3. RLY5016-105 試験 43
2.7.6.2.2.4. RLY5016-106 試験 51
2.7.6.2.2.5. RLY5016-107 試験 59
2.7.6.2.2.6. RLY5016-108 試験 67
2.7.6.2.2.7. RLY5016-109 試験 76
2.7.6.2.2.8. RLY5016-110 試験 85
2.7.6.2.2.9. RLY5016-111 試験 94
2.7.6.2.2.10. RLY5016-112 試験 104
2.7.6.2.2.11. RLY5016-113 試験 113
2.7.6.2.2.12. RLY5016-114 試験 122
2.7.6.2.2.13. RLY5016-115 試験 132
2.7.6.2.2.14. RLY5016-101 試験 142
2.7.6.2.2.15. RLY5016-102 試験 147
2.7.6.2.2.16. RLY5016-103 試験 151
2.7.6.2.2.17. RLY5016-201 試験 156
2.7.6.2.2.18. RLY5016-205 試験 160
2.7.6.2.2.19. RLY5016-301 試験 172

2.7.6. 個々の試験のまとめ

略語及び専門用語一覧表

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
AA	Aldosterone antagonist
ACEI	Angiotensin-converting-enzyme inhibitor
ACR	Albumin-to-creatinine ratio
ALT	Alanine aminotransferase
ANCOVA	Analysis of covariance
ANOVA	Analysis of variance
AST	Aspartate aminotransferase
ARB	Angiotensin II receptor blocker
AUC	Area under the curve
BID	Twice daily
BMI	Body mass index
CABG	Coronary artery bypass grafting
CI	Confidence interval
CKD	Chronic kidney disease
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
C_{max}	Maximum concentration
CRU	Clinical Research Unit
CV	Coefficient of variation
DBP	Diastolic blood pressure
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
EOS	End of Study
FOS	for Oral Suspension
FU	Follow-up
GCV	Geometric coefficient of variation
GM	Geometric mean
HbA1c	Hemoglobin A1c
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
INR	International normalized ratio
ITT	Intent-to-Treat
k_{el}	Elimination rate constant

2.7.6 個々の試験のまとめ

略号及び用語	省略していない表現
LC-MS/MS	Liquid Chromatography tandem Mass Spectrometry
LSM	Least squared mean
LSMD	Least squared mean difference
LTMP	Long Term Maintenance Period
MCC	Microcrystalline Cellulose
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed effect Models for Repeated Measures
MSE	Mean squared error
n	Statistical number of observation
NYHA	New York Heart Association
PP	Per Protocol
QD	Once daily
RAASi	Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor
RLY5016	Patiromer calcium
RLY5016S	Patiromer sorbitex calcium
RX	Run in Period Day X
SBP	Systolic blood pressure
SD	Standard deviation
SE	Standard error
SEM	Standard error of the mean
SRB	Safety Review Board
T2DM	Type 2 Diabetes Mellitus
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
TID	Three times daily
TIP	Treatment Initiation Period
$t_{1/2}$	Elimination half-life at terminal phase
T_{max}	Time to reach the maximum serum concentration

2.7.6.1. 臨床試験一覧表

表 2.7.6-1. 臨床試験一覧表 (評価資料)

試験の種類 試験番号 (資料の取り扱い)	資料番号	試験の目的	試験デザイン	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数 (投与例数)	被験者 (健康者･患者)	投与 期間	試験の 進行状況 報告書の種類
有効性/安全性 ZG-801-01 (評価資料)	5.3.5.1.1	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	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 非盲検	被験薬 ZG-801 又はプラセボ (治験薬投与開始後 1 週時まで) 投与方法 開始用量 : 8.4 g/day 又は 16.8 g/day 用量調整 : 週次来院期 8.4 g/day ~ 25.2 g/day、 月次来院期 0 g/day ~ 25.2 g/day 投与経路 1 日 1 回、水に懸濁して経口投与	プラセボ対照 二重盲検 : 152 例 (ZG-801 : 102 例、 プラセボ: 50 例) 単群非盲検: 32 例 (ZG-801 : 32 例 [透析患者: 22 例、 血清カリウム 6.0 mEq/L 以上 6.5 mEq/L 未満患者: 10 例])	高カリウム血症患者、透析患者	最大 54 週間	完了 完全な報告書

表 2.7.6-1.　臨床試験一覧表 (評価資料)（続き）

試験の種類 試験番号 (資料の取り扱い)	資料番号	試験の目的	試験デザイン	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数 (投与例数)	被験者 (健康者･患者)	投与 期間	試験の 進行状況 報告書の種類
有効性/安全性 ZG-801-02 (評価資料)	5.3.5.1.2	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	治療導入期： 実薬単群 非盲検	被験薬 ZG-801 投与方法 開始用量：8.4 g/day 用量調整：8.4 g/day ~ 25.2 g/day 投与経路 1 日 1 回、水に懸濁して経口投与	85 例 (ZG-801 : 85 例)	高カリウム血症患者	最大 5 週間	完了 完全な報告書
			二重盲検期： 無作為化治療中止 二重盲検 プラセボ対照	被験薬 ZG-801 又はプラセボ 投与方法 開始用量：二重盲検期移行時の用量 用量調整：なし 投与経路 1 日 1 回、水に懸濁して経口投与	67 例 (ZG-801 : 34 例、 プラセボ: 33 例)		4 週間	

表 2.7.6-2.　臨床試験一覧表 (参考資料)

試験の種類 試験番号 (資料の取り扱い)	資料番号	試験の目的	試験デザイン	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数 (投与例数)	被験者 (健康者･患者)	投与 期間	試験の 進行状況 報告書の種類
臨床薬理 RLY5016-401 (参考資料)	5.3.1.1.1	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	無作為化 非盲検	被験薬 ZG-801 投与方法 開始用量：8.4 g/day 用量調整：8.4 g/day ~ 25.2 g/day 投与経路 1 日 1 回、水に懸濁して経口投与 食後又は空腹時	113 例 (ZG-801 : 113 例)	高カリウム血症患者	4 週間	完了 完全な報告書
薬物相互作用 RLY5016-104 (参考資料)	5.3.3.4.1	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	無作為化 非盲検 3 期クロスオーバー	被験薬 ZG-801 投与方法 25.2 g/day 投与経路 水に懸濁して経口投与	15 例 (ZG-801 : 15 例)	健康成人	最大 3 回	完了 完全な報告書
薬物相互作用 RLY5016-105 (参考資料)	5.3.3.4.2	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	無作為化 非盲検 3 期クロスオーバー	被験薬 ZG-801 投与方法 25.2 g/day 投与経路 水に懸濁して経口投与	27 例 (ZG-801 : 27 例)	健康成人	最大 3 回	完了 完全な報告書

表 2.7.6-2.　臨床試験一覧表 (参考資料)（続き）

試験の種類 試験番号 (資料の取り扱い)	資料番号	試験の目的	試験デザイン	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数 (投与例数)	被験者 (健康者･患者)	投与 期間	試験の 進行状況 報告書の種類
薬物相互作用 RLY5016-106 (参考資料)	5.3.3.4.3	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	無作為化 非盲検 3 期クロスオーバー	被験薬 ZG-801 投与方法 25.2 g/day 投与経路 水に懸濁して経口投与	22 例 (ZG-801 : 22 例)	健康成人	最大 3 回	完了 完全な報告書
薬物相互作用 RLY5016-107 (参考資料)	5.3.3.4.4	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	無作為化 非盲検 3 期クロスオーバー	被験薬 ZG-801 投与方法 25.2 g/day 投与経路 水に懸濁して経口投与	16 例 (ZG-801 : 16 例)	健康成人	最大 3 回	完了 完全な報告書
薬物相互作用 RLY5016-108 (参考資料)	5.3.3.4.5	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	無作為化 非盲検 3 期クロスオーバー	被験薬 ZG-801 投与方法 25.2 g/day 投与経路 水に懸濁して経口投与	18 例 (ZG-801 : 18 例)	健康成人	最大 3 回	完了 完全な報告書

表 2.7.6-2.　臨床試験一覧表 (参考資料)（続き）

試験の種類 試験番号 (資料の取り扱い)	資料番号	試験の目的	試験デザイン	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数 (投与例数)	被験者 (健康者･患者)	投与 期間	試験の 進行状況 報告書の種類
薬物相互作用 RLY5016-109 (参考資料)	5.3.3.4.6	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	無作為化 非盲検 3 期クロスオーバー	被験薬 ZG-801 投与方法 25.2 g/day 投与経路 水に懸濁して経口投与	18 例 (ZG-801 : 18 例)	健康成人	最大 3 回	完了 完全な報告書
薬物相互作用 RLY5016-110 (参考資料)	5.3.3.4.7	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	無作為化 非盲検 3 期クロスオーバー	被験薬 ZG-801 投与方法 25.2 g/day 投与経路 水に懸濁して経口投与	51 例 (ZG-801 : 51 例)	健康成人	最大 3 回	完了 完全な報告書
薬物相互作用 RLY5016-111 (参考資料)	5.3.3.4.8	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	無作為化 非盲検 3 期クロスオーバー	被験薬 ZG-801 投与方法 25.2 g/day 投与経路 水に懸濁して経口投与	15 例 (ZG-801 : 15 例)	健康成人	最大 3 回	完了 完全な報告書

表 2.7.6-2.　臨床試験一覧表 (参考資料)（続き）

試験の種類 試験番号 (資料の取り扱い)	資料番号	試験の目的	試験デザイン	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数 (投与例数)	被験者 (健康者･患者)	投与 期間	試験の 進行状況 報告書の種類
薬物相互作用 RLY5016-112 (参考資料)	5.3.3.4.9	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	無作為化 非盲検 3 期クロスオーバー	被験薬 ZG-801 投与方法 25.2 g/day 投与経路 水に懸濁して経口投与	45 例 (ZG-801 : 45 例)	健康成人	最大 3 回	完了 完全な報告書
薬物相互作用 RLY5016-113 (参考資料)	5.3.3.4.10	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	無作為化 非盲検 3 期クロスオーバー	被験薬 ZG-801 投与方法 25.2 g/day 投与経路 水に懸濁して経口投与	40 例 (ZG-801 : 40 例)	健康成人	最大 3 回	完了 完全な報告書
薬物相互作用 RLY5016-114 (参考資料)	5.3.3.4.11	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	無作為化 非盲検 3 期クロスオーバー	被験薬 ZG-801 投与方法 25.2 g/day 投与経路 水に懸濁して経口投与	67 例 (ZG-801 : 67 例)	健康成人	最大 3 回	完了 完全な報告書

表 2.7.6-2.　臨床試験一覧表 (参考資料)（続き）

試験の種類 試験番号 (資料の取り扱い)	資料番号	試験の目的	試験デザイン	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数 (投与例数)	被験者 (健康者･患者)	投与 期間	試験の 進行状況 報告書の種類
薬物相互作用 RLY5016-115 (参考資料)	5.3.3.4.12	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	無作為化 非盲検 3 期クロスオーバー	被験薬 ZG-801 投与方法 25.2 g/day 投与経路 水に懸濁して経口投与	36 例 (ZG-801 : 36 例)	健康成人	最大 3 回	完了 完全な報告書
臨床薬理 RLY5016-101 (参考資料)	5.3.4.1.1	単回及び反復投与した際の安全性及び忍容性の検討	無作為化 二重盲検 単回及び反復投与	被験薬 ZG-801 又はプラセボ 投与方法 単回投与：0.84 g/day、4.2 g/day、8.4 g/day 又は 16.8 g/day 又はプラセボ 反復投与：2.52 g/day、12.6 g/day、25.2 g/day 又は 50.4 g/day 投与経路 単回投与： 1 日 1 回、水に懸濁して経口投与 反復投与： 1 日 3 回、水に懸濁して経口投与	33 例 (ZG-801 : 25 例、プラセボ: 8 例)	健康成人	8 日間	完了 完全な報告書

表 2.7.6-2.　臨床試験一覧表 (参考資料)（続き）

試験の種類 試験番号 (資料の取り扱い)	資料番号	試験の目的	試験デザイン	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数 (投与例数)	被験者 (健康者･患者)	投与 期間	試験の 進行状況 報告書の種類
臨床薬理 RLY5016-102 (参考資料)	5.3.4.1.2	投与方法の薬力学的、安全性及び忍容性の検討	無作為化 非盲検 反復投与クロスオーバー	被験薬 ZG-801 投与方法 25.2 g/day 投与経路 1 日 1 回、1 日 2 回又は 1 日 3 回、水に懸濁して経口投与	12 例 (ZG-801 : 12 例)	健康成人	18 日間	完了 完全な報告書
臨床薬理 RLY5016-103 (参考資料)	5.3.4.2.1	本剤の作用発現時間の検討	非盲検 単群 固定用量	被験薬 ZG-801 投与方法 16.8 g/day 投与経路 1 日 2 回、水に懸濁して経口投与	25 例 (ZG-801 : 25 例)	慢性腎臓病及び高カリウム血症患者	2 日間	完了 完全な報告書
臨床薬理 RLY5016-201 (参考資料)	5.3.4.2.2	薬理作用、安全性及び忍容性の検討	非盲検 反復投与	被験薬 ZG-801 投与方法 12.6 g/day 投与経路 1 日 3 回、水に懸濁して経口投与	6 例 (ZG-801 : 6 例)	透析患者	7 日間	完了 完全な報告書

表 2.7.6-2.　臨床試験一覧表 (参考資料)（続き）

試験の種類 試験番号 (資料の取り扱い)	資料番号	試験の目的	試験デザイン	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数 (投与例数)	被験者 (健康者·患者)	投与 期間	試験の 進行状況 報告書の種類
有効性/安全性 RLY5016-205 (参考資料)	5.3.5.1.3	開始用量の検討 有効性及び長期安全性の検討	無作為化 非盲検	被験薬 ZG-801 投与方法 開始用量：8.4 g/day、16.8 g/day、25.2 g/day 又は 33.6 g/day 用量調整：0 g/day ~ 50.4 g/day 投与経路 1 日 2 回、水に懸濁して経口投与	304 例 (ZG-801 : 304 例)	高カリウム血症患者、慢性腎臓病患者、2 型糖尿病患者、高血圧患者	52 週間	完了 完全な報告書

表 2.7.6-2.　臨床試験一覧表 (参考資料)（続き）

試験の種類 試験番号 (資料の取り扱い)	資料番号	試験の目的	試験デザイン	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数 (投与例数)	被験者 (健康者･患者)	投与 期間	試験の 進行状況 報告書の種類
有効性/安全性 RLY5016-301 (参考資料)	5.3.5.1.4	有効性の検証	Part A : 単盲検	被験薬 ZG-801 投与方法 開始用量 : 8.4 g/day 又は 16.8 g/day 用量調整 : 0 g/day ~ 50.4 g/day 投与経路 1 日 2 回、水に懸濁して経口投与	243 例 (ZG-801 : 243 例)	高カリウム血症患者、慢性腎臓病患者	4 週間	完了 完全な報告書
			Part B : 無作為化治療中止 単盲検 プラセボ対照	被験薬 ZG-801 又はプラセボ 投与方法 開始用量 : Part A の 4 週時に処方されていた用量 用量調整 : 0 g/day ~ 50.4 g/day 投与経路 1 日 2 回、水に懸濁して経口投与	107 例 (ZG-801 : 55 例、 プラセボ: 52 例)		8 週間	

2.7.6.2. 個々の試験の概要

2.7.6.2.1. 評価資料として提出する臨床試験

2.7.6.2.1.1. ZG-801-01 試験

治験の標題 :

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-

開発のフェーズ : 第 II 相

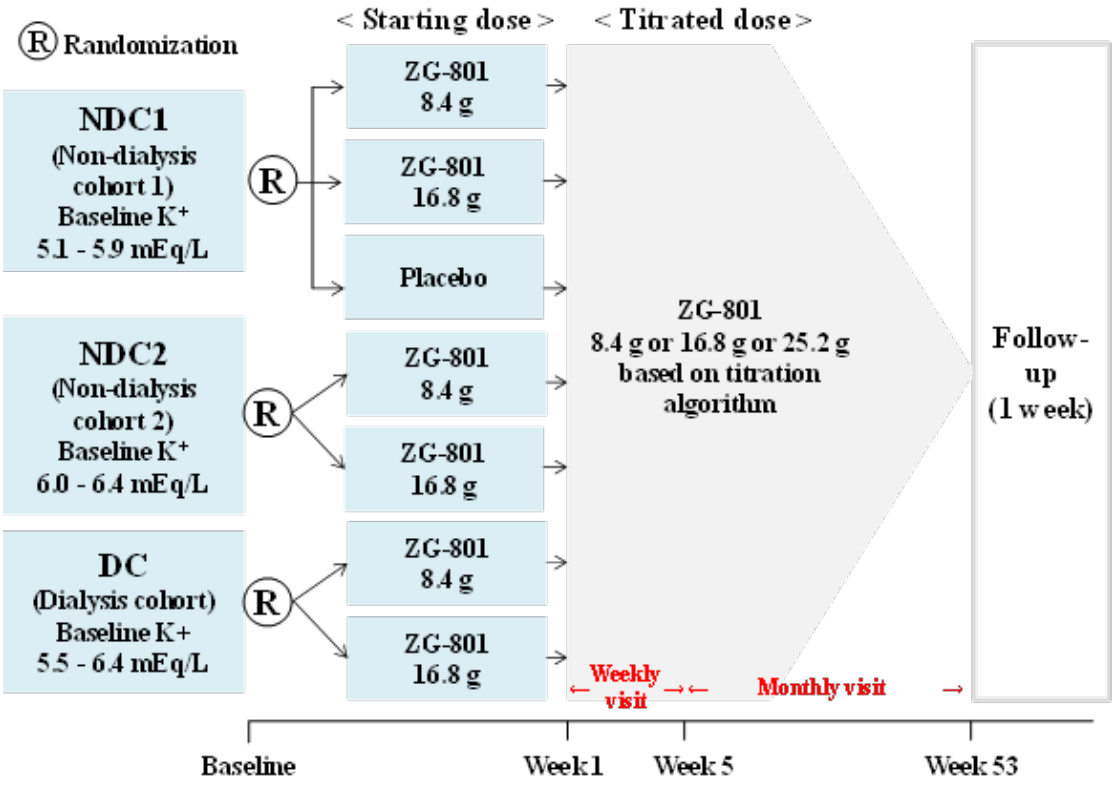
目的 :

1) 日本人高カリウム血症患者での ZG-801 開始用量別の有効性及び用量調整手順による本剤投与の有効性を、以下の評価項目を用いて検討する。
   - 週次来院期ベースラインから週次来院期 1 週時までの開始用量別の血清カリウム値変化量
   - ZG-801 投与開始 4 週後の開始用量別の血清カリウム値変化量
   - ZG-801 投与開始 4 週後の開始用量別の血清カリウム値が正常化した被験者割合
2) ZG-801 を長期投与 (52 週間超) した際の安全性を評価する。更に、ZG-801 投与終了 1 週後の安全性を確認する。

治験方法 :

本治験は日本人高カリウム血症患者を対象とした、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験であり、非透析コホート及び透析コホートの 2 コホートからなる。また、治験期間は、週次来院期 5 週間、月次来院期 48 週間及び後観察期 1 週間からなる。週次来院期では、非透析コホートのうち、週次来院期ベースラインの血清カリウム値が 5.1 mEq/L 以上 6.0 mEq/L 未満の被験者は実薬群又はプラセボ群のいずれかに割り付けた。非透析コホートのうち、週次来院期ベースラインの血清カリウム値が 6.0 mEq/L 以上 6.5 mEq/L 未満の被験者、及び透析コホートの被験者は実薬群に割り付けた。週次来院期 1 週時以降は、プラセボ群に割り付けられた被験者も実薬投与に切り替えた。被験者は各来院時の血清カリウム値に応じて、用量調整手順に従い、週次来院期は 8.4 g/日 ～25.2 g/日の範囲、月次来院期は 0 g/日 ～25.2 g/日の範囲で ZG-801 を用量調整した。投与開始後、週次来院期は 5 週間毎週、月次来院期は 48 週間 4 週ごと、後観察期は 1 週間で被験者を来院させ、安全性及び有効性を確認した。

ZG-801-01 試験デザイン図



患者数（ 計画時及び解析時 ）:

< 計画時 >

180 例 (割付完了例として)

< 解析時 >

同意取得例[*1]: 非透析コホート : 延べ 219 例、透析コホート : 延べ 47 例

非透析コホート (血清カリウム値 5.1 mEq/L 以上 6.0 mEq/L 未満) :

投与例 : 152 例[*2]、SAF : 152 例、FAS : 152 例、PPS : 149 例、治験薬投与中止例 : 45 例

非透析コホート (血清カリウム値 6.0 mEq/L 以上 6.5 mEq/L 未満) :

投与例 : 10 例、SAF : 10 例、FAS : 10 例、治験薬投与中止例 : 5 例

透析コホート :

投与例 : 22 例、SAF : 22 例、FAS : 22 例、治験薬投与中止例 : 8 例

*1 : 観察期間中に脱落し、再同意した症例は別症例として集計した

*2 : 152 例のうち 49 例が血清カリウム値 5.5 mEq/L 以上 6.0 mEq/L 未満

診断及び主要な組入れ基準 :

非透析コホート

< 選択基準 >

- 同意取得時の満年齢が 20 歳以上 80 歳以下である。
- 本治験への参加に先立ち文書同意が得られている。

- 週次来院期ベースラインの血清カリウム値 (院内測定) が 5.1 mEq/L 以上 6.5 mEq/L 未満である。

< 除外基準 >

- 高カリウム血症の程度によらず、週次来院期ベースラインで高カリウム血症に対する緊急治療が必要と治験責任医師又は治験分担医師が判断する患者。
- 週次来院期ベースラインを含む過去 3 ヵ月以内に無尿状態があった患者、又は同期間内に急性腎不全の病歴がある患者。
- 週次来院期ベースラインを含む過去 7 日間以内に下記薬剤を使用した、又は現在使用している患者。
  (1) ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ポリスチレンスルホン酸カルシウム
  (2) ジルコニウムナトリウムケイ酸
  (3) patiromer
  (4) カリウム製剤
- 重度の嚥下障害、又は中等度から重度の胃不全麻痺の既往がある又は併存している患者。減量手術歴、腸閉塞又は重度の胃腸障害の手術歴のある患者。胃腸に対する大手術歴 (腸切除術など) のある患者。
- 透析療法を受けている患者。治験参加中に透析開始が必要になると予測される患者。
- 本治験への遵守を著しく低下させる、被験者の安全性を脅かす、又は治験結果の妥当性に影響を与える可能性があると治験責任医師又は治験分担医師が判断する、コントロール不良な全身性疾患又は重篤な合併症がある患者。

<u>透析コホート</u>

< 選択基準 >

- 同意取得時の満年齢が 20 歳以上 80 歳以下の患者。
- 本治験への参加に先立ち文書同意が得られている。
- 週次来院期ベースライン時に血液透析又は腹膜透析を受けている。
- 週次来院期ベースラインの血清カリウム値 (院内測定) が 5.5 mEq/L 以上 6.5 mEq/L 未満である。なお、血液透析患者については、最大透析間隔の透析前値を用いることとする。

< 除外基準 >

- 高カリウム血症の程度によらず、週次来院期ベースラインで高カリウム血症に対する緊急処置が必要と治験責任医師又は治験分担医師が判断する患者。
- 週次来院期ベースラインを含む過去 3 ヵ月以内に急性腎不全の病歴がある患者。
- 週次来院期ベースラインを含む過去 7 日間以内に下記薬剤を使用した、又は、現在使用している患者。
  (1) ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ポリスチレンスルホン酸カルシウム

(2) ジルコニウムナトリウムケイ酸
(3) patiromer
(4) カリウム製剤

- 重度の嚥下障害、又は中等度から重度の胃不全麻痺の既往がある又は併存している患者。減量手術歴、腸閉塞又は重度の胃腸障害の手術歴のある患者。胃腸に対する大手術歴 (腸切除術など) のある患者。
- 週次来院期ベースラインを含む過去 3 ヵ月間以内に血液透析又は腹膜透析を開始した患者。
- 本治験への遵守を著しく低下させる、被験者の安全性を脅かす、又は治験結果の妥当性に影響を与える可能性があると治験責任医師又は治験分担医師が判断する、コントロール不良な全身性疾患又は重篤な合併症がある患者。

治験薬、用量及び投与方法、ロット番号 :

< 治験薬 >

ZG-801 8.4 g パック : 経口懸濁剤として、1 パックに ZG-801 が 8.4 g 封入されていた

ZG-801 プラセボパック : 経口懸濁剤として、1 パックに結晶セルロースが封入されていた

< 用量及び投与方法 >

割りつけられた治験薬は、原則、割付日当日から 1 日 1 回、約 80 mL の水に懸濁し、経口投与した。

開始用量

- 非透析コホート

  週次来院期ベースラインの血清カリウム値が 5.1 mEq/L 以上 6.0 mEq/L 未満 :

  ZG-801 8.4 g/日、ZG-801 16.8 g/日、ZG-801 8.4 g/日 プラセボ又は ZG-801 16.8 g/日 プラセボ

  週次来院期ベースラインの血清カリウム値が 6.0 mEq/L 以上 6.5 mEq/L 未満 :

  ZG-801 8.4 g/日又は ZG-801 16.8 g/日
- 透析コホート

  ZG-801 8.4 g/日又は ZG-801 16.8 g/日

週次来院期 1 週時以降

各来院時の血清カリウム値に応じて、用量調整手順に従い、週次来院期は 8.4 g/日 ~ 25.2 g/日の範囲、月次来院期は 0 g/日 ~25.2 g/日の範囲で ZG-801 を用量調整した。

< ロット番号 >

二重盲検用治験薬

- [redacted]

非盲検用治験薬

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

- [redacted]
- [redacted]

治療期間 :

< 週次来院期 > 5 週間

< 月次来院期 > 48 週間

< 後観察期 > 1 週間　　計 54 週間

評価基準 :

< 有効性 >

主要評価項目 : 週次来院期 1 週時の血清カリウム値変化量

副次的評価項目 : 血清カリウム値変化量、血清カリウム値正常化、血清カリウム値正常化までの期間

< 安全性 >

有害事象発現、副作用発現

統計手法 :

< 全般的事項 >

解析対象とするすべてのデータについて、記述的な解析をした。連続変数の要約統計量は、解析対象例数、例数 (解析対象例数から欠測例数を除いたデータ数) 、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値及び欠測例数とした。離散変数の要約統計量は、度数及び割合とし、更に必要に応じて割合の信頼区間及び欠測例数とすることとした。また、必要に応じて図示することとした。イベント発生までの時間変数の要約統計量は、イベント数、打ち切り数及び生存時間中央値とした。また、必要に応じて at risk 数と共に Kaplan-Meier 曲線を図示することとした。割合を算出する際の分母は、特別に記載のない場合、各解析対象例数より欠測例数を除いた例数とした。

検定する場合の有意水準は、特別に記載のない場合、0.05 (両側) を用い $p < 0.05$ にて統計学的に有意とした。なお、一様性の検定では、有意水準は 0.15 (両側) を用い、$p \leq 0.15$ にて不均衡であるとした。

信頼区間を算出する場合の信頼水準は、特別に記載のない場合、0.95 (両側) を用いた。

< 解析対象集団 >

<u>安全性評価に関する解析対象集団</u>

1) SAF

割付完了例から、以下に示す症例を除外した集団とした。

- GCP 不遵守例
- 未投与例
- 治験薬投与後の安全性評価項目が全くない症例

なお、適切な同意取得がなされていない症例又は治験契約が締結されず治験が実施された症例を GCP 不遵守例とすることとした。

有効性評価に関する解析対象集団

1) FAS

割付完了例から、以下に示す症例を除外した集団とした。

- GCP 不遵守例
- 未投与例
- 治験薬投与後の有効性評価項目が全くない症例

なお、適切な同意取得がなされていない症例、又は治験契約が締結されず治験が実施された症例を GCP 不遵守例とすることとした。

2) PPS

非透析コホートでベースライン血清カリウム値が 6.0 mEq/L 未満の症例に関してのみ定義される、FAS から以下に示す症例を除外した集団とした。

- 選択基準のいずれかに合致していないことが割付後に判明した症例
- 除外基準のいずれかに抵触していることが割付後に判明した症例
- 週次来院期 1 週時までに併用禁止薬剤を使用した症例
- 週次来院期 1 週時までの治験薬の服薬割合が 75%未満の症例

< 用いる解析対象集団 >

評価項目	主要解析対象集団	副次的解析対象集団
被験者の内訳	同意取得例	-
人口統計学的及び他の基準値の特性の評価項目	FAS	PPS、SAF
治療の遵守及び曝露状況に関する評価項目	FAS	SAF
用量調整に関する評価項目	FAS	SAF
有効性評価項目 (非透析週次来院期)	FAS	PPS
有効性評価項目 (非透析月次来院期)	FAS	-
有効性評価項目 (透析)	FAS	-
安全性評価項目	SAF	-

結果の要約、結論 :

日本人高カリウム血症患者を対象とした本治験にて、主要評価項目である週次来院期 1 週時での週次来院期ベースラインからの血清カリウム値変化量でプラセボに対する ZG-801 の優越性が確認された。また、本治験で設定した用量調整手順による ZG-801 の有効性と共に、長期投与 (52 週間超) した際の安全性、及び投与終了 1 週後の安全性が確認された。なお、184 例中 126 例が治験完了例であった。

有効性

- 本剤は、プラセボと比較して投与 1 週間で統計学的に有意な血清カリウム値低下効

果を示した

- 16.8 g/日投与は 8.4 g/日投与と比較して投与 1 週間で統計学的に有意な血清カリウム値低下効果を示した
- 本剤は用量調整手順に従い投与することで、高カリウム血症の程度 (緊急治療を要する値は除く) 及び原因疾患、透析の有無、年齢及び性別によらず、血清カリウム値低下効果を示した
- 本剤は用量調整手順に従い投与することで、投与 4 週間で血清カリウム値を正常化することが可能であり、投与 5 週間で更に多くの被験者の血清カリウム値を正常化できた
- 本剤は血清カリウム値に応じて 8.4 g/日 ~25.2 g/日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た

安全性

重篤な副作用は認められておらず、その他特段対策を講じるべき安全性リスクはないことから、本剤の安全性プロファイルは良好であることが確認された。

「胃腸障害」は、全コホートで半数程度の症例で認められた。特に「便秘」は全コホートで 30%程度の症例で発現が確認された。「胃腸障害」は本剤投与開始から 1 ヵ月程度の間に起こりやすいことが示唆されたため、その期間は発現に特に留意する必要があると考えられた。「胃腸障害」は、1 例を除き重症度が高度の事象はなかった。「胃腸障害」の重篤な有害事象及び重要な有害事象の発現割合は低く、いずれの事象も治療薬の使用、本剤の減量等の処置により短期間で回復した。これらのことから、「胃腸障害」は管理可能な安全性リスクと考えられた。

血清カリウム低値 (< 3.5 mEq/L) を呈した被験者割合は 9.8% (18/184 例) であり、ZG-801 16.8 g/日群及びプラセボ群で多く認められた。なお、プラセボ群の該当被験者は、いずれも週次来院期 1 週時に血清カリウム値低下が認められなかったため、16.8 g/日又は 25.2 g/日で実薬投与を開始しており、ZG-801 を 8.4 g/日で開始した場合と比較して、16.8 g/日以上で開始した場合に血清カリウム低値を呈しやすいことが示唆された。1 例のみ有害事象「低カリウム血症」と判断され、当該事象は副作用と判断されたが、軽度であり、本剤の用量変更のみで回復した。また、いずれの症例でも、臨床上問題があると判断された心電図異常は認められなかったことから血清カリウム低値は許容可能なリスクであったと考えられた。従って、本剤は低用量から開始し、血清カリウム値をモニタリングしながら用量を適宜調整することで低カリウム血症の発現に注意を払うことが好ましいと考えられた。

用法・用量

本剤の開始用量は原則「8.4 g/日」とし、本治験で規定した用量調整手順に則って、血清カリウム値をモニタリングしながら 8.4 g/日 ~25.2 g/日の範囲で用量調整することが望ましいと考えられた。

レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害薬（RAASi）継続割合

本治験では高い RAASi 継続割合が示された。RAASi 治療のアドヒアランス不良や推奨用量を達成できない理由の一つとして高カリウム血症が挙げられており、本剤で血清カリウム値をコントロールすることにより、高血圧症及び慢性心不全の治療に使用される RAASi の継続投与が可能になることが示唆された。

アドヒアランス

本剤は、1 日 1 回投与で十分な血清カリウム値の低下作用が認められ、本治験での服薬割合もほぼ 100%であったことから、アドヒアランスの向上に貢献できる薬剤と考えられた。

2.7.6.2.1.2. ZG-801-02 試験

治験の標題：

ZG-801 の第 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 -

開発のフェーズ：第 III 相

目的：

1) ZG-801 単群投与期間で血清カリウム値が正常化した日本人高カリウム血症患者を対象に、ZG-801 又はプラセボを無作為に割付け、4 週後の血清カリウム値の変化量を比較し、ZG-801 のプラセボに対する優越性を検証する。
2) 日本人高カリウム血症患者を対象に、ZG-801 を最大 9 週間投与した際の有効性及び安全性を評価する。

治験方法：

本治験は日本人高カリウム血症患者を対象とした、多施設共同無作為化治療中止試験であり、実薬単群非盲検期間である治療導入期、及び無作為化プラセボ対照並行群間二重盲検期間である二重盲検期から構成される。

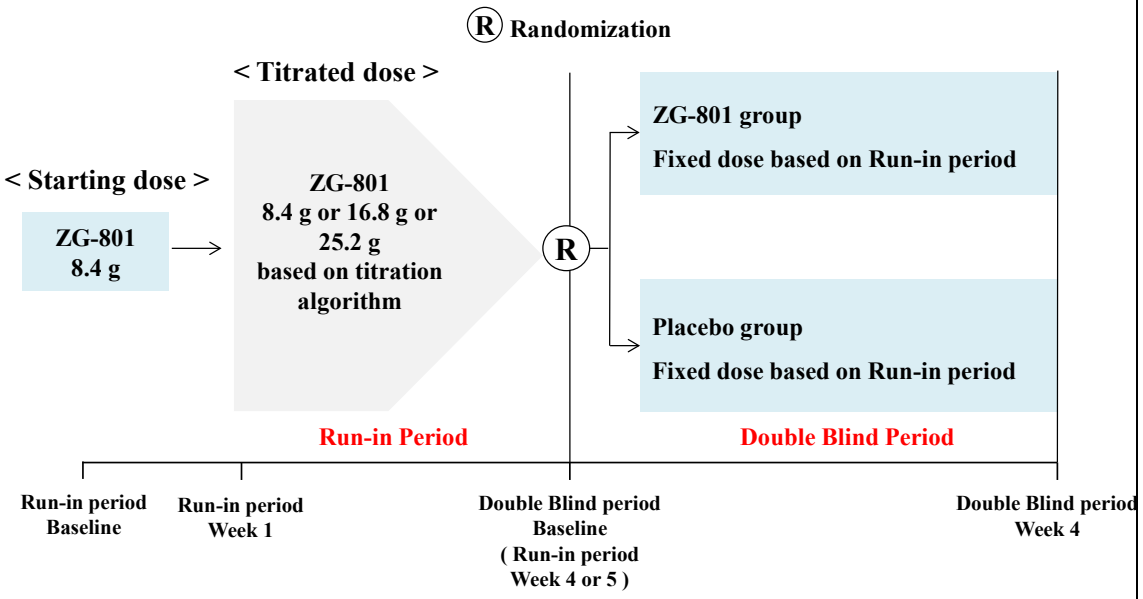
治験期間は、治療導入期 4 週間又は 5 週間、及び二重盲検期 4 週間の最大 9 週間からなる。

治療導入期では、適格性が確認された被験者に、治療導入期 1 週時まで ZG-801 8.4 g/日を服薬させた。治療導入期 1 週時以降は、来院時の血清カリウム値（院内測定）に応じて、用量調整手順に従い、8.4 g/日 ～25.2 g/日の範囲で ZG-801 の用量を調整した。治療導入期 4 週時に二重盲検期移行基準に合致した被験者は二重盲検期に移行させた。治療導入期 4 週時に二重盲検期移行基準に合致しなかった被験者は更に 1 週間治療導入期を継続し、治療導入期 5 週時に二重盲検期移行基準に合致した場合は二重盲検期に移行させた。

二重盲検期では、二重盲検期移行時に服薬していた用量の ZG-801 又は相当するプラセボを 4 週間服薬させた。

治療導入期及び二重盲検期共に、1 週間ごとに被験者を来院させ、有効性及び安全性を確認した。

ZG-801-02 試験デザイン図



患者数（ 計画時及び解析時 ）：

< 計画時 >

治療導入期の登録例数 ：100 例

二重盲検期の FAS 採用例数 ：60 例 (各群 30 例)

< 解析時 >

同意取得例数：173 例

治療導入期の登録例数 ：85 例

二重盲検期の登録例数 ：67 例

二重盲検期の FAS 採用例数 ：67 例

診断及び主要な組入れ基準 ：

< 選択基準 >

- 治療導入期ベースラインの血清カリウム値 (院内測定) が 5.5 mEq/L 以上 6.5 mEq/L 未満の患者
- 同意取得時の満年齢が 20 歳以上 80 歳以下の外来患者
- 本治験の内容を理解し、文書により治験参加の同意が本人より得られている患者

< 除外基準 >

- 治療導入期ベースラインで高カリウム血症に対する緊急処置を必要と判断する患者
- 治療導入期ベースラインを含む過去 90 日以内に無尿状態又は急性腎障害が認められた患者

- 治療導入期ベースラインを含む過去 7 日以内に以下薬剤を使用した、又は現在使用している患者
  - a) ポリスチレンスルホン酸ナトリウム
  - b) ポリスチレンスルホン酸カルシウム
  - c) ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物
  - d) カリウム製剤
- 治療導入期ベースラインを含む過去 90 日以内の直近の推定糸球体濾過量 (eGFR) が 60 mL/min/1.73 m^2 以上 (血清クレアチニン値の院内測定結果を用いて算出) (eGFR が治療導入期ベースラインを含む過去 90 日以内に測定されていない場合は、同意取得日から治療導入期ベースラインまでに測定する) の患者
- 透析療法を受けている患者、又は治験参加中に透析療法が必要になると予測される患者
- 重度の嚥下障害、中等度から重度の胃不全麻痺、重度の便秘、腸閉塞、嵌頓、術後の腸管運動障害、又は重度の胃腸障害の既往がある又は併存している患者。減量手術歴、又は胃腸に対する大手術歴 (腸切除術等) のある患者。
- 被験者の安全性、又は治験結果の妥当性に影響を与える可能性があるコントロール不良な合併症がある患者

治験薬、用量及び投与方法、ロット番号 :

< 治験薬 >

ZG-801 8.4 g パック : 経口懸濁剤として、1 パックに ZG-801 が 8.4 g 封入されていた。

ZG-801 プラセボパック : 経口懸濁剤として、1 パックに結晶セルロースが封入されていた。

< 用量及び投与方法 >

1 日 1 回、水に懸濁させ、服薬させた。

- 治療導入期

  開始用量は 8.4 g/日とした。治療導入期 1 週時以降は、来院時の血清カリウム値 (院内測定) に応じて、用量調整手順に従い、8.4 g/日 ～ 25.2 g/日の範囲で ZG-801 の用量を調整した。
- 二重盲検期

  二重盲検期移行時に服薬していた用量の ZG-801 又は相当するプラセボを 4 週間服薬させた。

< ロット番号 >

非盲検用治験薬

- [redacted]

盲検用治験薬

- [redacted]

治療期間 :

< 治療導入期 > 4 週間又は 5 週間

< 二重盲検期 > 4 週間

最大計 9 週間

評価基準 :

< 有効性 >

主要評価項目

- 二重盲検期 4 週時での二重盲検期ベースラインからの血清カリウム値変化量

副次的評価項目

- 治療導入期 : 治療導入期の各規定来院時での治療導入期ベースラインからの血清カリウム値変化量、治療導入期の血清カリウム値の正常化 (3.5 mEq/L 以上 5.1 mEq/L 未満又は 3.5 mEq/L 以上 5.5 mEq/L 未満)
- 二重盲検期 : 二重盲検期の各規定来院時での二重盲検期ベースラインからの血清カリウム値変化量、二重盲検期の血清カリウム値の正常範囲内 (3.5 mEq/L 以上 5.1 mEq/L 未満又は 3.5 mEq/L 以上 5.5 mEq/L 未満) での維持、二重盲検期中の RAASi 用量維持

< 安全性 >

有害事象発現割合及び副作用発現割合

統計手法 :

< 全般的事項 >

解析対象とする全てのデータについて、記述的な解析をした。連続変数の要約統計量は、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値及びデータ数とした。離散変数の要約統計量は、度数及び割合とし、更に必要に応じて割合の信頼区間とした。また、必要に応じて図示することとした。イベント発生までの時間変数の要約統計量は、イベント数、打ち切り数及び生存時間中央値とし、更に必要に応じて生存期間中央値の信頼区間とした。また、必要に応じて at risk 数と共に Kaplan-Meier 曲線を図示することとした。割合を算出する際の分母は、特別に記載のない場合、各解析対象例数より欠測例数を除いた例数とした。

検定する場合の有意水準は、特別に記載のない場合、0.05 (両側) を用い $p < 0.05$ にて統計学的に有意とした。なお、一様性の検定では、有意水準は 0.15 (両側) を用い、$p \leq 0.15$ にて不均衡であるとした。

信頼区間を算出する場合の信頼水準は、特別に記載のない場合、0.95 (両側) を用いた。

< 解析対象集団 >

<u>安全性評価に関する解析対象集団</u>

1) 治療導入期の SAF

治療導入期移行例から、以下に示す症例を除外した集団とした。

- GCP 不遵守例
- 治療導入期未投与例
- 治療導入期移行後の安全性評価項目が全く無い症例

なお、適切な同意取得がなされていない症例、又は治験契約が締結されず治験が実施された症例を GCP 不遵守例とすることとした。

2) 二重盲検期の SAF

二重盲検期移行例から、以下に示す症例を除外した集団とした。

- GCP 不遵守例
- 二重盲検期未投与例
- 二重盲検期移行後の安全性評価項目が全く無い症例

<u>有効性評価に関する解析対象集団</u>

1) 治療導入期の FAS

治療導入期移行例から、以下に示す症例を除外した集団とした。

- GCP 不遵守例
- 治療導入期未投与例
- 治療導入期移行後の有効性評価項目が全く無い症例
- 治療導入期移行後に治療導入期の選択基準 1) に合致していないことが判明した症例
- 治療導入期移行後に治療導入期ベースラインの血清カリウム値 (中央測定) が 5.5 mEq/L 未満であることが判明した症例

2) 二重盲検期の FAS

二重盲検期移行例から、以下に示す症例を除外した集団とした。

- GCP 不遵守例
- 二重盲検期未投与例
- 二重盲検期移行後の有効性評価項目が全く無い症例
- 二重盲検期移行後に二重盲検期移行基準 2) に合致していないことが判明した症例
- 二重盲検期移行後に二重盲検期ベースラインの血清カリウム値 (中央測定) が 5.5 mEq/L 以上であることが判明した症例

3) PPS

二重盲検期移行例に関してのみ定義される、二重盲検期の FAS から以下に示す症例を除外した集団とした。

- 選択基準のいずれかに合致していないことが二重盲検期移行後に判明した症例
- 除外基準のいずれかに抵触していることが二重盲検期移行後に判明した症例
- 二重盲検期に併用禁止薬剤、併用禁止療法又は併用制限薬剤違反した症例
- 二重盲検期の治験薬の服薬割合が 80%未満の症例

< 用いる解析対象集団 >

評価項目 (治療導入期)	解析対象集団
被験者の内訳	同意取得例
人口統計学的及び他の基準値の特性の評価項目	FAS、SAF
治療の遵守に関する評価項目	FAS、SAF
有効性評価項目	FAS
安全性評価項目	SAF

評価項目 (二重盲検期)	主要解析対象集団	副次解析対象集団
被験者の内訳	同意取得例	-
人口統計学的及び他の基準値の特性の評価項目	FAS	PPS、SAF
治療の遵守に関する評価項目	FAS	SAF
有効性評価項目	FAS	PPS
安全性評価項目	SAF	-

結果の要約、結論 :

< 有効性 >

主要評価項目である二重盲検期 4 週時での二重盲検期ベースラインからの血清カリウム値変化量にて、本剤投与を継続することで、本剤投与を中止しプラセボ投与に切り替えた場合と比較して、血清カリウム値の上昇を有意に抑制できることが検証された。また、二重盲検期の全ての規定来院時で、二重盲検期ベースラインからの血清カリウム値の上昇は、プラセボ群と比較して ZG-801 群で有意に抑制され、また血清カリウム値の正常割合は、プラセボ群と比較して ZG-801 群で有意に高かった。更に、治療導入期では血清カリウム値を正常範囲に低下させる効果が確認された。

本剤は 8.4 g/日で治療を開始し、血清カリウム値に応じて 8.4 g/日 ～25.2 g/日で用量調整することで、血清カリウム値を正常化可能であり、また投与を継続することで正常範囲内で血清カリウム値を維持することが可能であることが示唆された。本剤投与を中止した場合、本剤投与を継続した場合と比較して、1 週後から血清カリウム値の非正常割合が統計学的有意に大きくなることが確認されたことから、本剤は可能な限り中断せず、継続投与することが重要であることが示唆された。

なお、治療開始前の血清カリウム値が 6.0 mEq/L 以上の被験者も含めて、開始用量 8.4 g/日から増量せずに血清カリウム値を正常化できた被験者が 30%程度いたことから、治療開始前の血清カリウム値に依らず、8.4 g/日を開始用量とすることは有用である可能性が示唆された。

また、本剤で血清カリウム値をコントロールすることにより、RAASi の継続投与が可能になることが示唆されたことから、CKD 及び慢性心不全を併存する高カリウム血症患者に

対して本剤は臨床的に有益な薬剤となり得る。

< 安全性 >

本剤投与により便秘の発現リスクはあるものの、重篤な事象は認められておらず、重症度が高度の事象も認められなかったこと、及び便秘により治験薬投与中止となった被験者もいなかったことから、必要に応じて適宜便秘薬を使用することで十分コントロール可能なリスクと考えた。

治験期間中に一度でも血清カリウム値が 3.5 mEq/L 未満となった被験者の割合は、2.4% (2/85 例) のみであり、3.0 mEq/L 未満となった被験者は認められなかった。いずれの被験者でも血清カリウム低値に関連する症状の発現は認められず、当該血清カリウム低値は有害事象には該当しないことを確認している。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、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が、本剤投与による低カリウム血症の発現リスクは低く、また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。

また、既存の治療薬であるポリスチレンスルホン酸カルシウム及びポリスチレンスルホン酸ナトリウムの問題点として挙げられる腸管穿孔等の重大な胃腸障害は、本治験では認められなかった。また、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム及びジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物のようなナトリウムを含む製剤の問題点として挙げられるナトリウムイオンに起因するうっ血性心不全、高血圧、浮腫等の副作用も本治験では認められなかった。

< 結論 >

本剤は血清カリウム値の低下作用により、高カリウム血症を改善することができ、また継続投与により高カリウム血症の再発を抑制することができる薬剤であり、既存の治療薬と比較して安全性が高いことから、高カリウム血症に対する有用な薬剤であることが示唆された。

2.7.6.2.2. 参考資料として提出する臨床試験

2.7.6.2.2.1. RLY5016-401 試験

治験の標題 :
食事の影響 : 高カリウム血症治療を目的とした経口懸濁用パチロマーの食後又は空腹時投与の有効性及び安全性を検討する非盲検、無作為化、並行群間第 IV 相試験 (TOURMALINE)

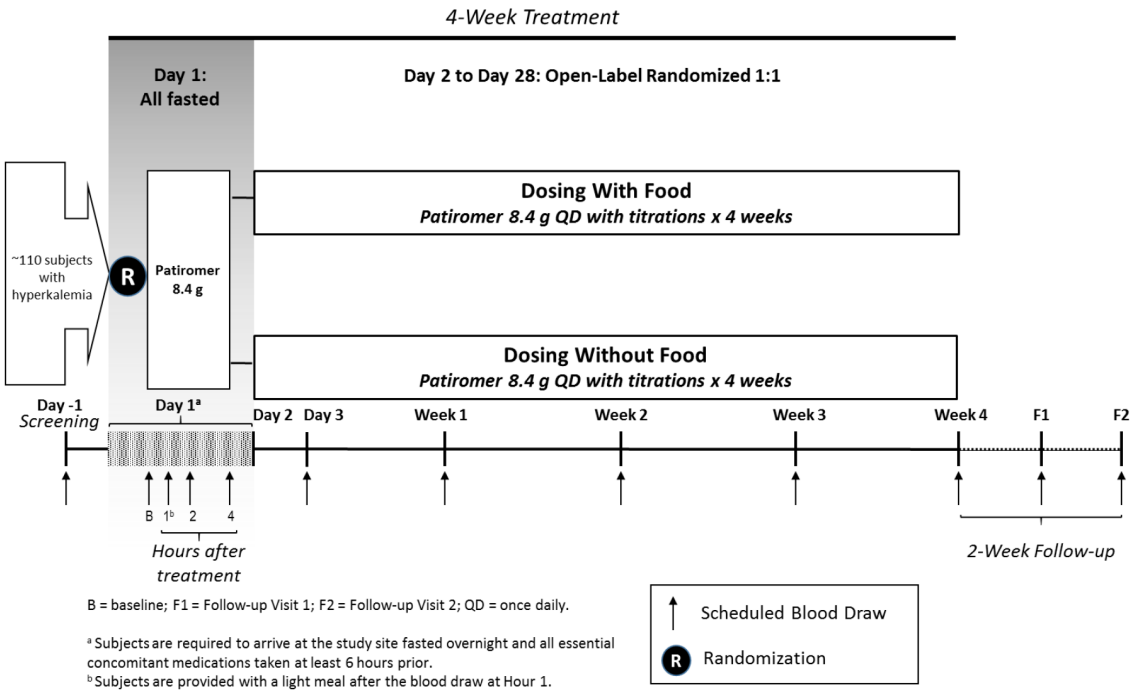
開発のフェーズ : 第 IV 相

目的 :
高カリウム血症治療に対し、1 日 1 回 (QD) 経口投与で、食事の有無で比較しパチロマーの有効性及び安全性を評価する。

治験方法 :
本試験は、高カリウム血症 (別々の静脈穿刺から得た 2 つの局所カリウム測定値が 5.0 mEq/L を超えた場合) の被験者を対象とした非盲検無作為化試験である。適格な被験者を、「食事あり」または「食事なし」でパチロマーを QD 投与する群に 1 : 1 の比率で無作為に割り付けた。被験者にはパチロマーを 4 週間投与し、投与終了後 2 週間追跡調査した。
試験期間の構成 :

- スクリーニング (Day -1)
- ベースライン (Day 1)
- 治療期 (4 週間)
- 追跡調査期間 (投与中止 2 週間後 : 被験者が試験を完了したか早期に中止したかにかかわらない)

RLY5016-401 試験デザイン図



スクリーニング時 (Day -1) に、別々の静脈穿刺 (例 : 両腕で 1 回ずつ) から得られた血清カリウム値が 2 回とも 5.0 mEq/L を超えた被験者を適格と判断した。適格性を満たすすべての被験者に、一晩絶食 (水分の飲用は許可) させ、ベースライン (Day 1) のために絶食したまま、翌朝治験実施施設に戻るよう指示した。すべての必須併用薬は、Day 1 のパチロマーの初回投与の 6 時間以上前に服用するよう被験者に指示した。スクリーニング時の血清カリウム値、人種、糖尿病歴 (1 型または 2 型のいずれか) により層別化したアダプティブ無作為化スケジュールに基づいて、被験者を「食事あり」または「食事なし」のいずれかの投与群に 1:1 の比率で無作為に割り付けた。ベースライン (Day 1) の午前中に被験者を無作為化したが、被験者は食事の有無にかかわらず Day 2 まで投与を開始しなかった。

ベースライン (Day 1) には、すべての被験者を絶食状態に保ち、最初のパチロマー8.4 g 投与の直前 (ベースライン / Hour 0) に血液サンプルを採取し、その後、パチロマー投与後 1 時間 (Hour 1) 、2 時間 (Hour 2) 及び 4 時間 (Hour 4) に血液サンプルを採取した。被験者には、Hour 1 の採血後に軽食を提供した。

Day 2 から、被験者は割り付けられた投与群に基づいて、「食事あり」または「食事なし」下で 8.4 g QD のパチロマーを投与開始した。パチロマー投与量の漸増は治験実施計画書に従い、血清カリウム値に基づいて実施した。

Day 1 以降、無作為化された被験者は、ベースライン後、Day 3 (±1 日) を含む計 7 回 (朝の来院を推奨) [Week 1、2、3 及び 4 (週 1 回の来院は±3 日) に週 1 回、及びパチロマーの最終投与後 2 回の追跡調査来院 (最終投与 1 週後及び 2 週後)] 来院した。

患者数（ 計画時及び解析時 ）：

予定症例数 : 110 例

登録症例数 : 114 例

解析対象 ：

- 安全性解析対象 (Safety) : 113 例
- Intent-to-Treat (ITT) 集団における有効性解析対象 : 112 例
- Per Protocol (PP) 集団における有効性解析対象 : 110 例

診断及び主要な組入れ基準 ：

適格性の条件は、18 歳以上で、高カリウム血症 (別々の静脈穿刺から得られた血清カリウム値がそれぞれ 5.0 mEq/L を超える)とした。RAASi、β 遮断薬または利尿薬のいずれかを服薬していた被験者は、スクリーニング前の少なくとも 14 日間は投与計画に従って用量を変更することなく、QD または 1 日 2 回 (BID) で服用しなければならないとした。

妊娠する可能性のある女性は、授乳しておらず、スクリーニング時に妊娠検査が陰性であり、パチロマー投与前 3 ヵ月以上にわたって適切に避妊 (ホルモン、化学的、物理的バリアなど) しており、試験期間中及びパチロマーの最終投与後 1 ヵ月間は避妊を継続することに同意していなければならなかった。

その他、以下の基準のいずれかに該当する被験者は不適格とした : 透析を受けているか、または試験期間中に透析を必要とすると予測される患者 ; 血小板数 (> 500,000/mm^3) 、白血球数 (> 70,000/mm^3) または赤血球数 (ヘマトクリット値 > 55%) のいずれかの既往がある患者 ; 心臓、肝臓または腎臓移植のレシピエントである、あるいは試験期間中に臓器移植が必要と予想される患者 ; 重度の嚥下障害、中等度から重度の消化管障害または重大な消化管手術の既往歴がある患者 ; 1 年以内に薬物または化学物質乱用の既往歴がある患者 ; スクリーニング前 7 日間にカルシウムまたはカリウムの補給 (酢酸塩、炭酸塩、グルコン酸塩または他の製剤)、ポリスチレンスルホン酸ナトリウムまたはカルシウム、ドロスピレノン、トリメトプリム、コトリモキサゾール、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、またはシクロスポリンのいずれかの投与を受けていた患者 ; ジゴキシン、気管支拡張薬、テオフィリン、ヘパリン (低分子ヘパリンを含む) またはカナグリフロジンを含む糖尿病薬の用量がスクリーニング前の少なくとも 14 日間安定していない、または試験期間中に用量の変更が予想される患者 ; 未承認薬をスクリーニング前の 30 日以内または半減期の 5 倍以内のいずれか長い方の期間内に使用した患者 ; パチロマーまたはその成分に対する過敏症が判明している患者 ; がん治療中、または過去 2 年間にがんの既往歴がある患者 (非黒色腫皮膚がんを除く); 治験薬を服薬できない患者 ; 治験実施計画書に従うことができないと治験責任医師に判断された患者 ; 治験の遵守率を著しく低下させる、被験者の安全性に重大な影響を与える、またはデータの質に影響を及ぼす可能性のある医学的状態、コントロールできない全身性疾患、または重篤な併発疾患が認められた患者。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号 ：

被験薬 (パチロマー) は、原薬に RLY5016S (高分子陰イオン [活性部分] 及びカル

シウム-ソルビトール対イオン錯体) を含み、キサンタンガムとともに製剤化された経口懸濁用散剤として提供された。パチロマーは 1 包あたり 4.2 g で分包し、分注用キットとして組み立てた (1 キット 20 包) 。被験者には、投与前に治験薬を水に懸濁した上で経口投与するように指示した。

パチロマーの開始用量は、QD で 8.4 g/day かつ「食事あり」 (食事開始から終了後 30 分以内と定義) または「食事なし」 (食事の摂取前 1 時間以上または摂取後 2 時間以上と定義) のいずれかであった。パチロマーの 1 日投与量を 8.4 g/day ずつ増減し、血清カリウム値 (局所測定) を 3.8 mEq/L ~ 5.0 mEq/L の目標範囲に維持した。パチロマーの用量漸増には、0 g/day (パチロマーの処方なし、最小用量)、8.4 g/day、16.8 g/day、25.2 g/day (最大用量) の用量が利用可能であった。

本試験に使用した経口懸濁剤パチロマーの包装ロット番号は [redacted] であった。

治療期間 :

被験者は経口懸濁剤のパチロマーを 4 週間服薬した。

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号 : 食事ありで服薬するパチロマー

評価基準 :

<u>有効性</u>

主要評価項目 : パチロマーを「食事あり」で投与した場合と「食事なし」で投与した場合を比較し、Week 3 または Week 4 のいずれかの血清カリウム値が目標範囲 3.8 mEq/L ~ 5.0 mEq/L であった被験者の割合

副次評価項目 : 投与群間の血清カリウム値のベースラインから投与 4 週時までの変化量の比較

<u>安全性</u>

すべての有害事象、臨床検査結果 (血清カリウム値 < 3.0 mEq/L、< 3.5 mEq/L、> 5.0 mEq/L 及び > 5.5 mEq/L、血清カルシウム値、マグネシウム値及びリン値の変動を含む)、バイタルサイン (血圧を含む)、早期中止時のデータを評価した。

安全性データの解析では、パチロマーの投与を 1 回以上受けた被験者を対象とした。治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE) の解析では、治験薬の初回投与日、またはその後に発現あるいは悪化が認められたすべての事象を対象とした。

統計手法 :

適格要件を満たした対象者は無作為に 1 : 1 の比率で、「食事あり」または「食事なし」のパチロマーQD 投与群のいずれかに無作為化した。無作為化は、局所で測定したスクリーニングカリウム値 (> 5.0 mEq/L ~ 5.5 mEq/L ; > 5.5 mEq/L ~ 6.0 mEq/L ; > 6.0 mEq/L)、人種 (白人 / その他の人種)、1 型または 2 型糖尿病の病歴 (Yes / No) のすべてを用いて層別化した。

アダプティブな無作為化の目的は、「食事あり」群と「食事なし」群間で、各施設内及び治験実施施設で測定されたスクリーニングカリウム値、人種、糖尿病 (1 型または 2 型) の既往歴内で、試験を通して 1 : 1 の無作為化を維持することであった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

有効性の主要解析は、Week 3 または Week 4 のいずれかの時点で血清カリウム値が目標範囲（3.8 mEq/L ~ 5.0 mEq/L）にあった被験者の割合について、投与群間（食事ありまたは食事なし）での 95%信頼区間（CI）の比較であった。

有効性の副次解析は、ベースラインの血清カリウム値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルと、モデルの因子として投与群、人種（白人 / その他の人種）、1 型または 2 型糖尿病の既往歴（Yes / No）を用いて、投与群間の血清カリウム値のベースラインから Week 4 までの変化量の比較であった。

本試験には 114 例の被験者が登録された。有効性解析のための ITT 集団には、無作為化され、少なくとも 1 回のパチロマーを服用したすべての被験者を含んだ。安全性解析集団には、少なくとも 1 回のパチロマーを服薬したすべての被験者を含んだ。

結果の要約：

有効性

- 主要評価項目：Week 3 または Week 4 のいずれかで血清カリウム値が目標範囲内（3.8 mEq/L ~ 5.0 mEq/L）にあった被験者の割合は、「食事なし」（82.5%）と「食事あり」（87.3%）で同程度であり、95% CI が重複していた。高カリウム血症のある患者では、本試験では「食事なし」または「食事あり」のいずれで投与した場合でもパチロマーQD 投与の有効性が同様に示された。
- 感度分析は、有効性の主要評価項目の解析結果を支持した。
- 副次評価項目：血清カリウム値のベースラインから Week 4 までの変化量の最小二乗平均値［標準誤差（SE）］は、「食事なし」で -0.62 [0.094] mEq/L、「食事あり」で -0.65 [0.088] mEq/L であり、両投与群間に統計学的有意差は認められなかった（p = 0.7893）。
- ベースライン時の血清カリウム値（<5.5 mEq/L / ≧5.5 mEq/L）、人種（白人 / その他の人種）、eGFR（≧ 30 mL/min/1.73 m^2 / < 30 mL/min/1.73 m^2）、及び糖尿病（1 型または 2 型のいずれかで Yes / No）別の奏効例のサブグループ解析では、全サブグループで高カリウム血症の治療に対する「食事なし」または「食事あり」のいずれのパチロマーQD 投与でも有効性が示され、両投与群間に統計学的有意差は認められなかった。
- Week 4 またはパチロマー投与終了時から最後の追跡調査来院時までの血清カリウム値は、「食事なし」群では平均（標準偏差［SD］）4.84 (0.517) mEq/L から 5.16 (0.541) mEq/L に上昇し、「食事あり」群では 4.76 (0.450) mEq/L から 5.16 (0.532) mEq/L に上昇した。

安全性

- 全体として、パチロマーの安全性プロファイルは、「食事なし」群と「食事あり」群で同様であった。
- TEAE 及び重篤な有害事象は投与群間で類似しており、胃腸関連の有害事象が最も多く報告された。これはパチロマーの安全性プロファイルと一致していた。

- 便秘及び下痢が最も多く報告された胃腸関連の有害事象であった。
- 治験薬の投与中止に至った TEAE はほとんどなく、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断されたものはなかった。
- 5 例に認められた 6 件の重篤な有害事象はいずれも、治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判定された。
- 治験責任医師により治験薬との関連なしと判定された死亡が 1 例認められた。
- また、肝機能及び腎機能の臨床検査値については、経時的な傾向は認められなかった。
- 高カルシウム血症の有害事象は認められなかった。
- バイタルサインの傾向は認められなかった。

結論：

パチロマーは、高カリウム血症患者で、食事の有無にかかわらず、QD 投与時に血清カリウム値を低下させた。主要評価項目である Week 3 または Week 4 に目標範囲（3.8 mEq/L ~ 5.0 mEq/L）のカリウムを達成した被験者の割合は両投与群で同程度であり、95% CI は重複していた。血清カリウム値低下の程度は投与群間で同様であり、血清カリウム値は Day 3 以降、ベースラインの血清カリウム値と比較し有意に低下した。したがって、「食事なし」群と「食事あり」群との間に統計的有意差を示す根拠は認められなかった。

腎機能が有意に低下した群（eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2）では、このサブグループ及び全集団における尿中リン値の低下が同時にみられたことから、パチロマーから放出されたカルシウムの一部が消化管内のリン酸と結合することによって、消化管からのリン吸収を低下させるという知見が裏付けられた。

本試験では、パチロマーの全体的な安全性プロファイルは、「食事なし」群と「食事あり」群で差はなかった。有害事象の発現傾向は投与群間で一致しており、パチロマーの安全性プロファイルとも一致していた。本試験で、パチロマーで見られる副甲状腺ホルモンのわずかな減少と、1, 25 ジヒドロキシビタミン D の有意な減少が新たに認められたが非常に小さい程度であった。総合すると、上記所見は、パチロマーから放出されたカルシウムが、吸収に利用可能であることを示唆しており、パチロマーを服薬した健康被験者における既報の試験と一致する。

2.7.6.2.2.2. RLY5016-104 試験

治験の標題 ： アムロジピンを単回投与した際の薬物動態に及ぼすパチロマーの影響を評価する第 I 相、非盲検、無作為化、3-way クロスオーバー試験

開発のフェーズ ： 第 I 相

目的 ：

主要目的 ： 健康成人被験者を対象に、アムロジピンを単回投与した際の薬物動態に及ぼすパチロマーの影響を評価する。

副次目的 ： 健康成人被験者を対象に、パチロマーをアムロジピン単回投与と同時併用投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

評価項目

<u>薬物動態</u>

薬物動態に関する主要評価項目は、パチロマー併用下または非併用下での血漿中アムロジピンの $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} とした。

なお、薬物動態パラメータとして、血漿中アムロジピンの $AUC_{0\text{-}3}$、$AUC_{\%extrap}$、t_{max}、k_{el} 及び $t_{1/2}$ も必要に応じて算出した。

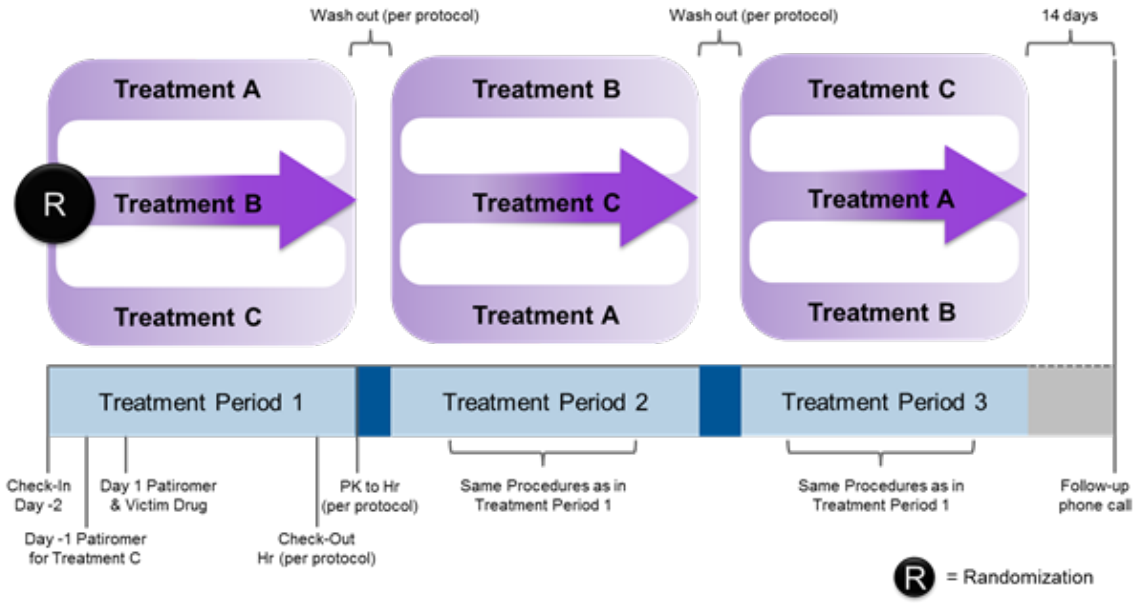
<u>安全性</u>

安全性評価項目は、新たに認められた臨床的に重要な身体検査異常、バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査を含むすべての有害事象とした。安全性に関する臨床検査値、12 誘導心電図及びバイタルサインの要約統計量を算出した。

治験方法 ：

本試験は、アムロジピンを単回投与した際の薬物動態に及ぼすパチロマーの影響を検討する、非盲検、無作為化、3 期、3-way クロスオーバー、3 シーケンス試験であった。喫煙者 (10 本/日未満) または非喫煙者の健康成人男女 15 例を組み入れた。

RLY5016-104 試験デザイン図



被験者のスクリーニングは、Treatment Period 1 の Day-1 前 28 日以内に実施した。

Treatment Period 1 の Day -1 に、無作為化スキームに従って被験者を 3 つの投与シーケンス（ABC、BCA、または CAB）のいずれかに無作為に割り付けた。以下に記載したとおり、3 つの各投与期で、被験者にアムロジピンを単独投与（Treatment A）、アムロジピンとパチロマーを同時投与（Treatment B）、または 2 回のパチロマー投与間（1 回目のパチロマー投与の 21 時間後から 2 回目のパチロマー投与の 3 時間前までの間）にアムロジピンを投与（Treatment C）した。

- Treatment A : Day 1 の標準朝食の摂取開始後 30 分以内（Hour 0）にアムロジピン 10 mg（10 mg 錠を 1 錠）を投与
- Treatment B : Day 1 の標準朝食の摂取開始後 30 分以内（Hour 0）にアムロジピン 10 mg（10 mg 錠を 1 錠）を投与し、Day 1 のアムロジピン投与後 10 分以内にパチロマー 25.2 g（4.2 g 入り分包 6 包）を投与
- Treatment C : Day -1 の標準昼食の摂取開始後 30 分以内（Hour -21）にパチロマー 25.2 g（4.2 g 入り分包 6 包）を投与し、Day 1 の標準朝食の摂取開始後 30 分以内（Hour 0）にアムロジピン 10 mg（10 mg 錠を 1 錠）を投与し、Day 1 の標準昼食の摂取開始後 30 分以内（Hour 3）にパチロマー 25.2 g（4.2 g 入り分包 6 包）を投与

アムロジピンの薬物動態の特徴を明らかにするために、各投与期のアムロジピン投与後 144 時間にわたり連続的に血液検体を採取した。

アムロジピンの投与間に 14 日間以上の休薬期間を設けた。

各投与期間中、すべての被験者は、治験実施施設が指定した Day -2 の時刻から 24 時間の採血終了後まで入院し、被験者はその後の試験手順に戻った。治験責任医師の判断に基づき、

いつでも被験者の治験実施施設の入院期間を延長できた。

試験期間を通して、臨床評価及び臨床検査値の評価を反復することにより安全性をモニタリングした。

治験実施施設は、アムロジピンまたはパチロマーのいずれか遅い方の最終投与日から約 14 日後に、施設の標準的な手順ですべての被験者 (本治験を早期に中止した被験者を含む) に連絡を試み、最終投与以降の有害事象の有無を確認した。

患者数 (計画時及び解析時) :

治験実施計画書の計画通り、計 15 例を本試験に組み入れ、14 例が本治験を完了した。被験者 [redacted] は、投与シーケンス CAB に無作為に割り付けられたが、Treatment Period 1 の Day 3 に中止となり、受けた投与は Treatment C のみであった。この被験者を薬物動態解析から除外した。したがって、14 例を薬物動態統計解析の対象とし、全 15 例を安全性解析の対象とした。

診断及び主要な組入れ基準 :

本試験に登録されたすべての被験者は、治験責任医師により、すべての選択基準を満たし、かついずれの除外基準にも該当しない健康な被験者と判断された。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号 :

被験薬は、アムロジピンベシル酸塩 10 mg 錠 (ロット番号: 3066478、Mylan Pharmaceuticals Inc.製) 及び 1 包中に 4.2 g のパチロマーを含有する経口懸濁用散剤分包 (ロット番号 : [redacted]) であった。Treatment A では、Day 1 の標準朝食の摂取開始後 30 分以内 (Hour 0) にアムロジピン 10 mg (10 mg 錠を 1 錠) を投与した。Treatment B では、Day 1 の標準朝食の摂取開始後 30 分以内 (Hour 0) にアムロジピン 10 mg を投与し、Day 1 のアムロジピン投与後 10 分以内にパチロマー 25.2 g (4.2 g 入り分包 6 包) を投与した。Treatment C では、Day -1 の標準昼食の摂取開始後 30 分以内 (Hour -21) にパチロマー 25.2 g を投与し、Day 1 の標準朝食の摂取開始後 30 分以内 (Hour 0) にアムロジピン 10 mg を投与し、Day 1 の標準昼食の摂取開始後 30 分以内 (Hour 3) にパチロマー 25.2 g を投与した。Treatment A 及び C では、アムロジピンを約 240 mL の水とともに経口投与した。Treatment B では、アムロジピンを約 120 mL の水とともに経口投与した。パチロマーは、約 120 mL の水に懸濁して経口投与した。

投与期間 :

1 期あたり約 9 日の投与期 3 期からなり、アムロジピンの投与間には 14 日の休薬期間を設けた。総試験期間は、試験前及び試験後の評価を含めて約 9 週間であった。

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号 : なし

評価基準 :

<u>薬物動態</u>

すべての被験者を対象に、各期でアムロジピン投与後 144 時間にわたり、血漿中アムロジピン濃度測定用の血液検体を採取した。アムロジピンの血漿中濃度は、真度、精度、直線性、及び感度に関してバリデートされた液体クロマトグラフィ-タンデム質量分析 (LC-

MS/MS）法を用いて測定した。血漿中アムロジピン濃度-時間データに基づき、Phoenix® WinNonlin® 6.3 版を用いてノンコンパートメント法で薬物動態パラメータ（AUC_{0-3}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、$AUC_{\%extrap}$、C_{max}、t_{max}、k_{el} 及び $t_{1/2}$）を算出した。

安全性

安全性は、臨床検査、身体検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び有害事象により評価した。

統計手法：

薬物動態

すべての規定の濃度測定時点及び薬物動態パラメータについて、症例数（n）、算術平均値、標準偏差（SD）、変動係数（CV%）、中央値、最小値、最大値、幾何平均値及び幾何 CV%を含む要約統計量を算出した。すべての被験者を対象に、アムロジピンの血漿中濃度は規定の採血時間及び投与別に、アムロジピンの薬物動態パラメータはパラメータ及び投与別に、それぞれ一覧にした。要約統計量は、血漿中濃度、薬物動態パラメータいずれも、薬物動態解析対象集団の被験者のみを含めた。分散分析（ANOVA）モデルを用いた解析により、自然対数変換した薬物動態パラメータ（AUC_{0-3}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max}）を比較し、Treatment A に対する Treatment B または Treatment C の相対的バイオアベイラビリティを評価した。ANOVA モデルでは、投与、投与期及びシーケンスを固定効果として、シーケンスに割り付けられた被験者を変量効果とした。パラメータごとに、最小二乗平均（LSM）、LSM 間の差、並びにこれらの差に関連する標準誤差（SE）及び 90%信頼区間（CI）を算出した。これらの推定値（LSM、LSM 間の差、及び差の 90%CI）を累乗して元の尺度に戻し、幾何 LSM、幾何平均比（GMR）及び 90%CI を示した。

結論は、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、及び C_{max} の統計学的比較のみに基づいて導いた。AUC_{0-3} を比較した結果は、補助的なデータとしてのみ示した。AUC_{0-3} は、Treatment A と比較して Treatment C で吸収の減少が認められた場合にのみ考慮し、前日のパチロマーの投与がこれらの結果に影響を与えた可能性がある場合にのみ評価することとした。対数変換したアムロジピンの薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max}）の LSM 比に対する 90%CI が 80 ~ 125%の範囲内である場合、薬物相互作用は認められないとした。

安全性

報告されたすべての有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA®）バージョン 18.1 を用いて標準的な用語にコード化した。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）が認められた被験者数及び TEAE の件数を、各投与及び全体で基本語別に要約した。

安全性データは、投与別及び評価時点別に要約した。定量的安全性は記述統計量（平均値、SD、最小値、中央値、最大値、及び N）を算出し、定性的安全性データは頻度で分類した。バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、実測値の要約表を示した。バイタルサイン及び臨床検査値について、実測値及びベースラインからの変化量を要約表に示した。基準範囲外の臨床検査値及びすべての再検査結果を一覧表に示した。また、臨床検査値について、投与前から投与後までの推移を示したシフトテーブルを作成した。

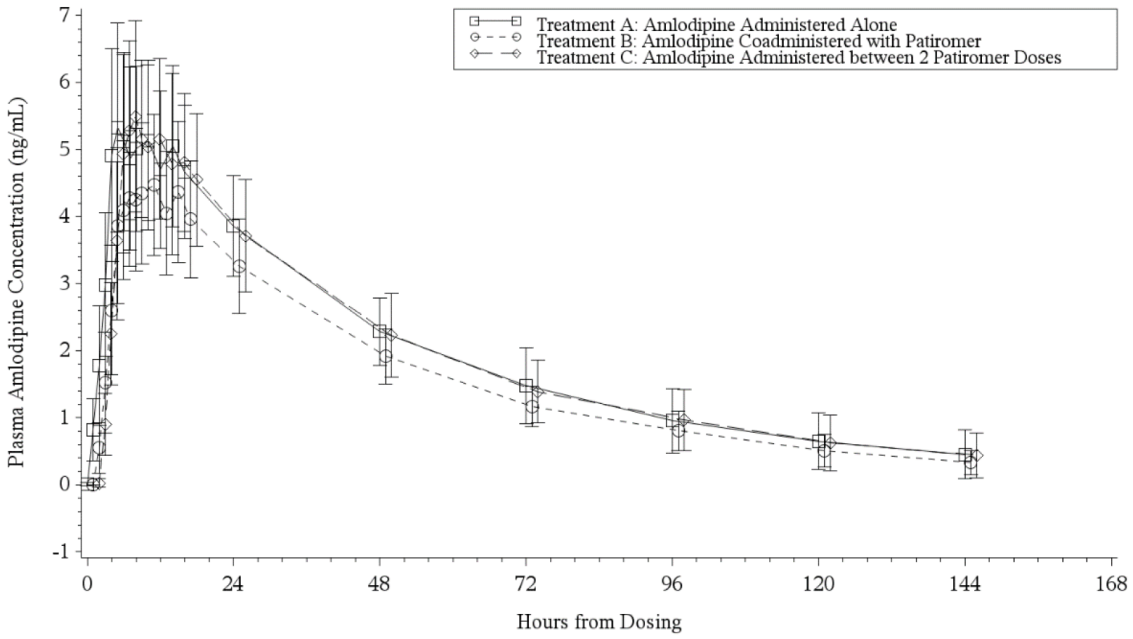
安全性データの推測統計は実施しなかった。

結果の要約：

<u>薬物動態</u>

食後条件下で Treatment A、Treatment B または Treatment C のいずれかの方法でアムロジピンを単回経口投与したときの、血漿中アムロジピン濃度平均値-時間プロファイルを以下に示した。

血漿中アムロジピン濃度 [算術平均値 (SD)]-時間プロファイル (線形スケール)



食後条件下で Treatment A、Treatment B または Treatment C のいずれかの方法でアムロジピンを単回経口投与したときの、血漿中アムロジピンの薬物動態パラメータの要約を以下に示した。

血漿中アムロジピンの薬物動態パラメータの要約

	Treatment A		Treatment B		Treatment C	
Pharmacokinetic Parameters	**GM (GCV%)**	**n**	**GM (GCV%)**	**n**	**GM (GCV%)**	**n**
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	3.745 (48.2)	14	3.090 (48.1)	13	4.676 (39.0)	14
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	273.0 (29.1)	14	228.4 (25.3)	13	268.2 (28.4)	14
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	299.1 (35.6)	14	245.5 (27.7)	13	293.5 (33.6)	14
$AUC_{\%extrap}$ (%)	8.386±7.7948	14	6.907±3.8821	13	8.362±6.7946	14
C_{max} (ng/mL)	5.563 (27.4)	14	4.672 (23.2)	13	5.572 (25.4)	14
T_{max} (hr)	5.999 (3.99, 16.01)	14	10.047 (4.00, 14.00)	13	5.998 (4.00, 12.00)	14
K_{el} (1/hr)	0.01955±0.0051772	14	0.01959±0.0035292	13	0.01891±0.0045212	14
$T_{1/2}$ (hr)	39.059±15.5231	14	36.578±7.3006	13	39.473±13.2460	14

Treatment A = A single oral dose of 10 mg amlodipine administered after the start of a standard breakfast
Treatment B = A single oral dose of 10 mg amlodipine coadministered with a single oral dose of 25.2 g patiromer after the start of a standard breakfast
Treatment C = Two oral doses of 25.2 g patiromer administered after the start of a standard lunch with a single oral dose of 10 mg amlodipine administered after the start of a standard breakfast between the patiromer doses
Subject [redacted] is excluded from the summary statistics for Treatment B.
Subject [redacted] is excluded from the summary statistics for all treatments.
$AUC_{\%extrap}$, K_{el}, and $T_{1/2}$ are presented as Mean±SD
T_{max} is presented as Median (Minimum, Maximum)
GM = Geometric mean
GCV = Geometric coefficient of variation

単回経口投与後の薬物動態パラメータはいずれも、Treatment A と Treatment C で同程度であった。アムロジピンの AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、及び C_{max} の幾何平均値は、Treatment A と比較して Treatment B で低かった。アムロジピンの t_{max} の中央値は、Treatment A または Treatment C と比較して、Treatment B で約 4 時間遅延した。$t_{1/2}$ の算術平均値 (37 ~ 39 時間) は、いずれの投与法においても同程度であった。

血漿中アムロジピン薬物動態パラメータの統計比較を以下に要約した。

血漿中アムロジピンの薬物動態パラメータの統計比較 :
アムロジピンとパチロマーの同時投与 (Treatment B) と
アムロジピン単剤投与 (Treatment A) の比較

	Treatment B (Test)		Treatment A (Reference)				
Parameter	**Geometric LSMs**	**n**	**Geometric LSMs**	**n**	**GMR (%)**	**90% Confidence Intervals**	**Intra- subject CV%**
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	3.0520	13	3.7733	14	80.88	63.67 ~ 102.75	37.24
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	237.21	13	275.41	14	86.13	82.24 ~ 90.21	6.95
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	259.86	13	301.15	14	86.29	82.35 ~ 90.41	7.02
C_{max} (ng/mL)	4.701	13	5.631	14	83.47	78.35 ~ 88.93	9.53

Treatment A = A single oral dose of 10 mg amlodipine administered after the start of a standard breakfast
Treatment B = A single oral dose of 10 mg amlodipine coadministered with a single oral dose of 25.2 g patiromer after the start of a standard breakfast
Subject [redacted] results for Treatment B have been excluded from the statistical analysis.
n = Number of observations used in the analysis.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject CV (%CV) = 100*(square root(exp[MSE]-1))
ANOVA = Analysis of Variance
CV = Coefficient of variation

Treatment B (被験投与法) を Treatment A (対照投与法) と比較したとき、血漿中アムロジピンの AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何 LSM 比の 90%CI は、80～125%の範囲内であった。C_{max} はわずかに低下し、血漿中アムロジピンの C_{max} の幾何 LSM 比の 90%CI は、80～125%の範囲に完全に収まらなかった。アムロジピンとパチロマーの同時投与では、アムロジピンを単剤投与した場合と比較し、血漿中アムロジピンの C_{max} の幾何 LSM が約 17%低かった。

血漿中アムロジピンの薬物動態パラメータの統計比較 :
2 回のパチロマーの投与間でのアムロジピン投与 (Treatment C) と
アムロジピンの単剤投与 (Treatment A) の比較

	Treatment C (Test)		Treatment A (Reference)				
Parameter	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n	GMR (%)	90% Confidence Intervals	Intra-subject CV%
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	4.6499	14	3.7733	14	123.23	97.51 ~ 155.73	37.24
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	270.84	14	275.41	14	98.34	94.01 ~ 102.88	6.95
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	295.77	14	301.15	14	98.21	93.84 ~ 102.79	7.02
C_{max} (ng/mL)	5.641	14	5.631	14	100.17	94.18 ~ 106.55	9.53

Treatment A = A single oral dose of 10 mg amlodipine administered after the start of a standard breakfast
Treatment C = Two oral doses of 25.2 g patiromer administered after the start of a standard lunch with a single oral dose of 10 mg amlodipine administered after the start of a standard breakfast between the patiromer doses
Subject [redacted] results have been excluded from the statistical analysis.
n = Number of observations used in the analysis
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject CV (%CV) = 100*(square root (exp[MSE]-1))
MSE = Residual variance from ANOVA
ANOVA = Analysis of Variance, CV = Coefficient of variation

Treatment C (被験投与法) と Treatment A (対照投与法) を比較したとき、血漿中アムロジピンの AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、及び C_{max} の幾何 LSM 比の 90%CI は、いずれも 80 ~ 125%の範囲内であった。

安全性

本試験では、死亡及び重篤な有害事象の発現は認められなかった。1 例が、関連性のない片頭痛の有害事象のため Treatment Period 1 の投与後に中止した。全体として、本試験で 6 例 (40%) に計 27 件の TEAE が発現し、アムロジピンを単剤投与した 1 例、アムロジピンとパチロマーを同時投与した 2 例、パチロマーを単剤投与した 3 例、パチロマー及びアムロジピンを投与した (アムロジピン投与後) 3 例、パチロマー及びアムロジピンを投与した (2 回目のパチロマー投与後) 4 例に認められた。27 件の有害事象の重症度は、すべて軽度であった。最も高頻度に発現した有害事象は、4 例 (27%) で報告された頭痛であり、次いで、2 例 (13%) で報告された嘔吐及び筋肉痛であった。その他の有害事象は、すべて 1 例 (7%) に発現が認められた。治験責任医師により、1 件の有害事象でアムロジピン及びパチロマーと関連あり、5 件の有害事象でパチロマーのみと関連あり、21 件の有害事象でアムロジピンもパチロマーも関連なしと判断された。本試験では、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体検査の評価において、臨床的に重要な傾向は認められなかった。

結論 :

アムロジピンの単剤投与に対するアムロジピンとパチロマーの同時投与では、アムロジピンの AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何 LSM 比の 90%CI が 80 ~ 125%の範囲内であることから、アムロジピンへの全体的な曝露量に対する影響はなかったことが示唆された。C_{max} は約 17% 低下したが、この相互作用が臨床的に重要であるとは考えにくい。

アムロジピンとパチロマーを 3 時間以上の間隔を空けて投与した場合、すなわちパチロマ

ーの 1 回目投与の 21 時間後かつパチロマーの 2 回目投与の 3 時間前にアムロジピンを投与した場合に、アムロジピンの AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、及び C_{max} の幾何 LSM 比の 90%CI がいずれも 80～125%の範囲内であったことから、食後条件下で 2 回のパチロマー投与間にアムロジピン 10 mg を単回経口投与したとき、アムロジピンの薬物動態は影響を受けなかったことが示唆された。
以上の結果に基づき、アムロジピンの総曝露量に影響を与えることなく、かつ、アムロジピンの最高濃度に臨床的に意味のある影響を与えることなく、患者にアムロジピンとパチロマーを同時投与することが可能である。さらに、パチロマーとアムロジピンを 3 時間以上の間隔を空けて投与することにより、アムロジピンの薬物動態に対する影響は生じない。

本試験では、健康な男女被験者へのアムロジピンの単回投与とパチロマーの経口投与の同時投与は安全であり、忍容性が良好であることが明らかとなった。

2.7.6.2.2.3. RLY5016-105 試験

治験の標題 :
メトプロロールを単回投与した際の薬物動態に及ぼすパチロマーの影響を評価する第 I 相、非盲検、無作為化、3-way クロスオーバー試験

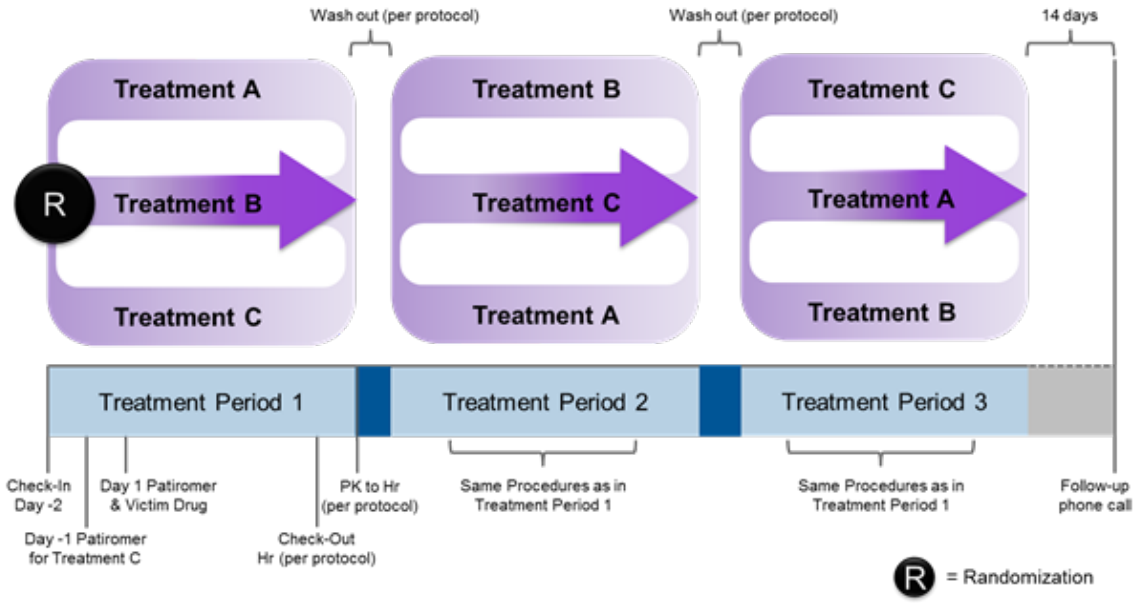
開発のフェーズ : 第 I 相

目的 :
主要目的 : 健康成人被験者を対象に、メトプロロールを単回投与した際の薬物動態に及ぼすパチロマーの影響を評価する。
副次目的 : 健康成人被験者を対象に、パチロマーをメトプロロール単回投与と同時併用投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

評価項目
<u>薬物動態</u>
薬物動態に関する主要評価項目は、パチロマー併用下または非併用下での血漿中メトプロロールの AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、及び C_{max} とした。
なお、薬物動態パラメータとして、血漿中メトプロロールの AUC_{0-3}、$AUC_{\%extrap}$、t_{max}、k_{el} 及び $t_{1/2}$ も必要に応じて算出した。
<u>安全性</u>
安全性評価項目は、新たに観察された臨床的に重要な身体検査異常、バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査を含むすべての有害事象とした。安全性に関する臨床検査、12 誘導心電図及びバイタルサインの要約統計量を算出した。

治験方法 :
本試験は、メトプロロールの単回投与薬物動態に及ぼすパチロマーの影響を検討する、非盲検、無作為化、3 期、3-way クロスオーバー、3 シーケンス試験であった。喫煙者 (10 本/日未満) または非喫煙者の健康成人男女 27 例を組み入れた。

RLY5016-105 試験デザイン図



被験者のスクリーニングは、Treatment Period 1 の Day -1 前 28 日以内に実施した。

Treatment Period 1 の Day -1 に、無作為化スキームに従い、被験者を 3 つの投与シーケンス（ABC、BCA、または CAB）のいずれかに無作為に割り付けた。以下に記載したとおり、3 つの各投与期で、被験者にメトプロロール酒石酸塩を単剤投与（Treatment A）、メトプロロール酒石酸塩をパチロマーと同時投与（Treatment B）、または、2 回のパチロマー投与間（1 回目のパチロマー投与の 21 時間後かつ 2 回目のパチロマー投与の 3 時間前までの間）にメトプロロール酒石酸塩を投与（Treatment C）した。

- Treatment A：Day 1 の標準朝食の摂取開始後 30 分以内（Hour 0）にメトプロロール酒石酸塩 100 mg（100 mg 錠を 1 錠）を投与
- Treatment B：Day 1 の標準朝食の摂取開始後 30 分以内（Hour 0）にメトプロロール酒石酸塩 100 mg（100 mg 錠を 1 錠）を投与し、Day 1 のメトプロロール酒石酸塩投与後 10 分以内にパチロマー 25.2 g（4.2 g 入り分包 6 包）を投与
- Treatment C：Day -1 の標準昼食の摂取開始後 30 分以内（Hour -21）にパチロマー 25.2 g（4.2 g 入り分包 6 包）を投与し、Day 1 の標準朝食の摂取開始後 30 分以内（Hour 0）にメトプロロール酒石酸塩 100 mg（100 mg 錠を 1 錠）を投与し、Day 1 の標準昼食の摂取開始後 30 分以内（Hour 3）にパチロマー 25.2 g（4.2 g 入り分包 6 包）を投与

メトプロロールの薬物動態の特徴を明らかにするために、各投与期のメトプロロール酒石酸塩投与後 36 時間にわたり連続的に血液検体を採取した。

メトプロロール酒石酸塩の投与と投与との間に、5 日間以上の休薬期間を設けた。

各投与期間中、すべての被験者は、治験実施施設が指定した Day -2 の時刻から 24 時間の採血終了後まで入院し、被験者はその後の試験手順に戻った。治験責任医師の判断に基づき、

いつでも被験者の治験実施施設の入院期間を延長できた。試験期間を通して、臨床評価及び臨床検査値の評価を反復することにより安全性をモニタリングした。
治験実施施設は、メトプロロール酒石酸塩またはパチロマーのいずれか遅い方の最終投与日から約 14 日後に、施設の標準的な手順ですべての被験者 (本試験を早期中止した被験者を含む) に連絡を試み、最終投与以降の有害事象の有無を確認した。

患者数 (計画時及び解析時) :
治験実施計画書の計画通り、計 27 例を本試験に組み入れ、25 例が本試験を完了した。被験者 [redacted] 及び被験者 [redacted] はいずれも、投与シーケンス ABC に無作為に割り付けられたが、Treatment Period 2 の投与の前に早期中止となり、受けた投与はメトプロロール酒石酸塩の単剤投与 (Treatment A) のみであった。27 例を薬物動態及び安全性の解析対象とし、25 例を薬物動態パラメータの推定統計解析の対象とした。

診断及び主要な組入れ基準 :
本試験に登録されたすべての被験者は、治験責任医師により、すべての選択基準を満たし、かついずれの除外基準にも該当しない健康な被験者と判断された。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号 :
被験薬は、メトプロロール酒石酸塩 100 mg 錠 (ロット番号 : TE53225、Emcure Pharmaceuticals Ltd.製) 及び 1 包あたり 4.2 g のパチロマーを含有する経口懸濁用散剤分包 (ロット番号 : [redacted]) であった。Treatment A では、Day 1 の標準朝食の摂取開始後 30 分以内 (Hour 0) にメトプロロール酒石酸塩 100 mg (100 mg 錠を 1 錠) を投与した。Treatment B では、Day 1 の標準朝食の摂取開始後 30 分以内 (Hour 0) にメトプロロール酒石酸塩 100 mg を投与し、Day 1 のメトプロロール酒石酸塩投与後 10 分以内にパチロマー25.2 g (4.2 g 入り分包 6 包) を投与した。Treatment C では、Day -1 の標準昼食の摂取開始後 30 分以内 (Hour -21) にパチロマー 25.2 g を投与し、Day 1 の標準朝食の摂取開始後 30 分以内 (Hour 0) にメトプロロール酒石酸塩 100 mg を投与し、Day 1 の標準昼食の摂取開始後 30 分以内 (Hour 3) にパチロマー 25.2 g を投与した。Treatment A 及び Treatment C では、メトプロロール酒石酸塩を約 240 mL の水とともに経口投与した。Treatment B では、メトプロロール酒石酸塩を約 120 mL の水とともに経口投与した。パチロマーは、約 120 mL の水に懸濁して経口投与した。

治療期間 :
1 期あたり約 3.5 日間の投与期 3 期からなり、メトプロロール酒石酸塩の投与間には 7 日間の休薬期間を設けた。総試験期間は、試験前及び試験後の評価を含めて約 6 週間であった。

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号 : なし

評価基準 :
<u>薬物動態</u>
すべての被験者を対象に、各期でメトプロロール酒石酸塩投与後 36 時間にわたり、血漿中メトプロロール濃度測定用の血液検体を採取した。血漿中メトプロロール濃度は、真度、精度、直線性、及び感度に関してバリデートされた液体クロマトグラフィ-タンデム質量分析

(LC-MS/MS) 法を用いて測定した。血漿中メトプロロール濃度-時間データに基づき、Phoenix® WinNonlin®6.3 版を用いてノンコンパートメント法で薬物動態パラメータ (AUC_{0-3}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、$AUC_{\%extrap}$、C_{max}、t_{max}、k_{el} 及び $t_{1/2}$) を算出した。

安全性

安全性は、臨床検査、身体検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び有害事象により評価した。

統計手法 :

薬物動態

すべての規定の濃度評価時点及び薬物動態パラメータについて、要約統計量として例数 (n) 、算術平均値、標準偏差 (SD) 、変動係数 (CV%) 、中央値、最小値、最大値、幾何平均値、及び幾何 CV%を算出した。すべての被験者を対象に、メトプロロールの血漿中濃度は規定の採血時間別及び投与別に、メトプロロールの薬物動態パラメータはパラメータ別及び投与別に集計し、それぞれ一覧にした。要約統計量は血漿中濃度、薬物動態パラメータいずれも薬物動態解析対象集団の被験者のみを含めた。

分散分析 (ANOVA) モデルにより、自然対数変換した薬物動態パラメータ (AUC_{0-3}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max}) を比較し、Treatment A に対する Treatment B または Treatment C の相対的バイオアベイラビリティを評価した。ANOVA モデルでは、投与、投与期及びシーケンスを固定効果として、シーケンスに割り付けられた被験者を変量効果とした。パラメータごとに、最小二乗平均 (LSM) 、LSM 間の差並びにこれらの差に関連する標準誤差 (SE) 及び 90%信頼区間 (CI) を算出した。これらの推定値 (LSM、LSM 間の差、及び差の 90%CI) を累乗して元の尺度に戻し、幾何 LSM、幾何平均比 (GMR) 及び 90%CI を示した。

結論は、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、及び C_{max} の統計学的比較のみに基づいて導いた。AUC_{0-3} を比較した結果は、補助的なデータとしてのみ示した。AUC_{0-3} は、Treatment A と比較して Treatment C で吸収の減少が認められた場合にのみ検討し、前日のパチロマーの投与がこれらの結果に影響を与えた可能性がある場合にのみ評価することとした。対数変換したメトプロロールの薬物動態パラメータ (AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max}) の LSM 比の 90%CI が 80 ~ 125%の範囲内である場合、薬物間相互作用は認められないとした。

安全性

報告されたすべての有害事象を、ICH 国際医薬用語集 (MedDRA®) バージョン 18.1 を用いて標準的な用語にコード化した。治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE) を発現した被験者数及び TEAE の件数を、投与ごと及び全体で基本語別に要約した。

安全性データは、投与ごと及び評価時点ごとに要約した。定量的安全性データについては記述統計量 (平均値、SD、最小値、中央値、最大値、及び N) を算出し、定性的安全性データは頻度を集計して分類した。

心電図については実測値の要約表を示した。バイタルサイン及び臨床検査値については実測値及びベースラインからの変化を要約表に示した。正常範囲を逸脱した臨床検査値及びすべての再検査結果を一覧表に示した。また、臨床検査値について、投与前から投与後まで

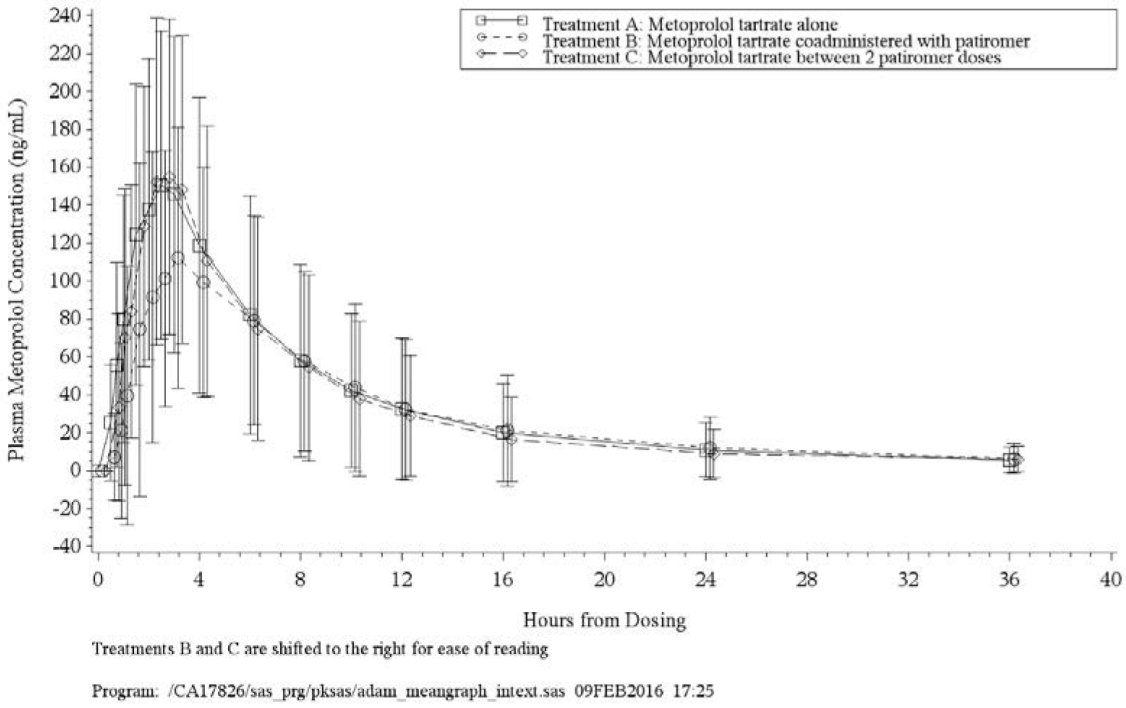
の推移を示したシフトテーブルを作成した。安全性データの推測統計は実施しなかった。

結果の要約：

<u>薬物動態</u>

食後条件下で Treatment A、Treatment B または Treatment C のいずれかの方法でメトプロロール酒石酸塩を単回経口投与したときの、血漿中メトプロロール濃度平均値-時間プロファイルを以下に示した。

血漿中メトプロロール濃度 [算術平均値 (SD)]-時間プロファイル (線形スケール)



食後条件下で Treatment A、Treatment B または Treatment C のいずれかの方法でメトプロロール酒石酸塩を単回経口投与したときの、血漿中メトプロロールの薬物動態パラメータの要約を以下に示した。

血漿中メトプロロールの薬物動態パラメータの要約

	Treatment A		Treatment B		Treatment C	
Pharmacokinetic Parameters	**GM (GCV%)**	**n**	**GM (GCV%)**	**n**	**GM (GCV%)**	**n**
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	240.0 (89.0)	25	126.4 (117.7)	25	269.8 (70.1)	25
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	871.3 (108.9)	25	731.9 (116.8)	25	829.7 (104.3)	25
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	889.8 (108.8)	25	754.5 (115.5)	25	845.5 (104.5)	25
$AUC_{\%extrap}$ (%)	2.069±1.4633	25	2.970±2.3654	25	1.855±1.3512	25
C_{max} (ng/mL)	156.3 (69.1)	25	117.8 (79.3)	25	164.1 (66.0)	25
T_{max} (hr)	2.499 (1.00, 4.00)	25	2.999 (1.00, 6.04)	25	2.001 (0.75, 4.00)	25
K_{el} (1/hr)	0.1761±0.063224	25	0.1658±0.054590	25	0.1866±0.066630	25
$T_{1/2}$ (hr)	4.468±1.6717	25	4.663±1.6434	25	4.261±1.7494	25

Treatment A = A single oral dose of 100 mg metoprolol administered after the start of a standard breakfast.
Treatment B = A single oral dose of 100 mg metoprolol coadministered with a single oral dose of 25.2 g patiromer after the start of a standard breakfast.
Treatment C = Two oral doses of 25.2 g patiromer administered after the start of a standard lunch with a single oral dose of 100 mg metoprolol administered after the start of a standard breakfast between the patiromer doses.
T_{max} is presented as Median (Minimum, Maximum)
$AUC_{\%extrap}$, K_{el}, and $T_{1/2}$ are presented as Mean±SD
GM = Geometric mean, GCV = Geometric coefficient of variation
n = Number of observations used in the analysis

単回経口投与後のメトプロロールの AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値、ならびに t_{max} の中央値及び $t_{1/2}$ の算術平均値は、すべての投与法間で同様であった。C_{max} 及び AUC_{0-3} の幾何平均値は、Treatment A または Treatment C と比較して、Treatment B で低かった。C_{max} の幾何平均値は、Treatment C と Treatment A で同様であった。AUC_{0-3} の幾何平均値は、Treatment A と比較して、Treatment C で高かった。
メトプロロールの血漿中薬物動態パラメータの統計比較を以下に要約した。

血漿中メトプロロールの薬物動態パラメータの統計比較の要約 :
メトプロロール酒石酸塩とパチロマーの同時投与 (Treatment B) と
メトプロロール酒石酸塩の単剤投与 (Treatment A) の比較

	Treatment B (Test)		Treatment A (Reference)				
Parameter	**Geometric LSMs**	**n**	**Geometric LSMs**	**n**	**GMR (%)**	**90% Confidence Intervals**	**Intra- subject CV%**
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	126.8	25	233.3	25	54.35	42.58 ~ 69.37	54.78
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	741.7	25	876.6	25	84.61	79.87 ~ 89.64	12.16
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	764.7	25	895.3	25	85.41	80.76 ~ 90.34	11.81
C_{max} (ng/mL)	118.3	25	155.1	25	76.26	68.71 ~ 84.64	22.15

Treatment A = A single oral dose of 100 mg metoprolol administered after the start of a standard breakfast. (reference)
Treatment B = A single oral dose of 100 mg metoprolol coadministered with a single oral dose of 25.2 g patiromer after the start of a standard breakfast. (test)
n = Number of observations used in the analysis.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject (%CV) = 100 * square root (exp[MSE]-1)
MSE = Residual variance from ANOVA
ANOVA = Analysis of Variance, CV = Coefficient of variation

Treatment B (被験投与法) と Treatment A (対照投与法) を比較したとき、血漿中メトプロロールの AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何 LSM 比の 90%CI は、80 ~ 125%の範囲内であった。しかし、血漿中メトプロロールの C_{max} の幾何 LSM 比の 90%CI は、80 ~ 125%の範囲外であった。

血漿中メトプロロール薬物動態パラメータの統計比較の要約 :
2 回のパチロマー投与間でのメトプロロール酒石酸塩投与 (Treatment C) と
メトプロロール酒石酸塩の単剤投与 (Treatment A) の比較

	Treatment C (Test)		Treatment A (Reference)				
Parameter	**Geometric LSMs**	**n**	**Geometric LSMs**	**n**	**GMR (%)**	**90% Confidence Intervals**	**Intra-subject CV%**
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	272.7	25	233.3	25	116.88	91.57 ~ 149.19	54.78
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	845.4	25	876.6	25	96.45	91.04 ~ 102.18	12.16
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	862.0	25	895.3	25	96.28	91.03 ~ 101.84	11.81
C_{max} (ng/mL)	165.8	25	155.1	25	106.93	96.34 ~ 118.68	22.15

Treatment A = A single oral dose of 100 mg metoprolol administered after the start of a standard breakfast. (reference)
Treatment C = Two oral doses of 25.2 g patiromer administered after the start of a standard lunch with a single oral dose of 100 mg metoprolol administered after the start of a standard breakfast between the patiromer doses. (test)
n = Number of observations used in the analysis
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject (%CV) = 100*square root (exp[MSE]-1)
MSE = Residual variance from ANOVA
ANOVA = Analysis of Variance, CV = Coefficient of variation

Treatment C (被験投与法) と Treatment A (対照投与法) を比較したとき、血漿中メトプロロールの AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何 LSM 比の 90%CI は、80 ~ 125%の範囲内であった。

安全性

本試験では、死亡及び重篤な有害事象の発現は認められなかった。1 例が、治験薬と関連のない尿路感染のため Treatment Period 2 の投与前に早期中止した。全体として、本試験で 6 例 (22%) に計 7 件の TEAE が発現し、メトプロロール酒石酸塩を単剤投与した 3 例、メトプロロール酒石酸塩とパチロマーを同時投与した 2 例、パチロマーを単剤投与した 1 例に認められた。7 件の有害事象の重症度は、すべて軽度であった。最も高頻度に発現した有害事象は、2 例 (7%) で報告された下痢であった。その他の有害事象は、すべて 1 例 (4%) に発現が認められた。治験責任医師により、すべての有害事象がパチロマーともメトプロロール酒石酸塩とも関連なしと判断された。被験者の安全性の観点から、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図または身体検査の所見に臨床的に重要な傾向は認められなかった。

結論 :

食後条件下でのメトプロロール酒石酸塩 100 mg の単剤投与と比較すると、メトプロロール酒石酸塩 100 mg とパチロマー25.2 g の同時投与ではメトプロロールの曝露量に対する影響

は認められなかった。C_{max} の約 24%の低下は、臨床的な意義はないと考えられる。
食後条件下でのメトプロロール酒石酸塩を 2 回のパチロマー投与間に投与した場合 (すなわちパチロマーの 1 回目投与の 21 時間後かつパチロマーの 2 回目投与の 3 時間前までの間に投与した場合) 、食後にメトプロロール酒石酸塩 100 mg を単剤で単回経口投与した場合と比較して、いずれの薬物動態パラメータにも変化は認められなかった。
以上の結果に基づき、薬物動態に臨床的に意味のある影響を与えることなく、患者にメトプロロールとパチロマーを同時投与することが可能である。さらに、パチロマーとメトプロロールを 3 時間以上の間隔を空けて投与した場合も、メトプロロールの薬物動態に影響はない。

本試験では、健康男女被験者へのパチロマーの経口投与とメトプロロール酒石酸塩の単回投与の同時投与は安全であり、忍容性が良好であることが明らかとなった。

2.7.6.2.2.4. RLY5016-106 試験

治験の標題：シプロフロキサシンを単回投与した際の薬物動態に及ぼすパチロマーの影響を評価する第 I 相、非盲検、無作為化、3-way クロスオーバー試験

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的：健康成人被験者を対象に、シプロフロキサシンを単回投与した際の薬物動態に及ぼすパチロマーの影響を評価する。

副次目的：健康成人被験者を対象に、パチロマーをシプロフロキサシン単回投与と同時併用投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

評価項目

<u>薬物動態</u>

薬物動態に関する主要評価項目は、パチロマー併用下または非併用下での血漿中シプロフロキサシンの $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} とした。

なお、薬物動態パラメータとして、血漿中シプロフロキサシンの $AUC_{0\text{-}3}$、$AUC_{\%extrap}$、t_{max}、k_{el} 及び $t_{1/2}$ も必要に応じて算出した。

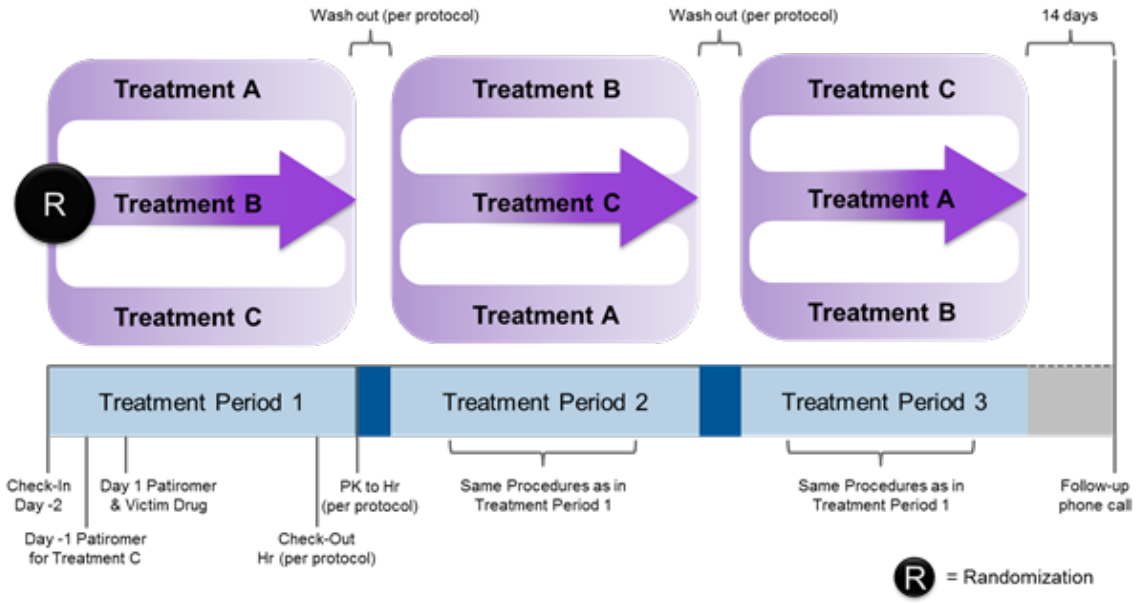
<u>安全性</u>

安全性評価項目は、新たに認められた臨床的に重要な身体検査異常、バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査を含むすべての有害事象とした。安全性に関する臨床検査、12 誘導心電図及びバイタルサインの要約統計量を算出した。

方法：

本試験は、シプロフロキサシンを単回投与した際の薬物動態に及ぼすパチロマーの影響を検討する非盲検、無作為化、3 期、3-way クロスオーバー、3 シーケンス試験であった。

RLY5016-106 試験デザイン図



被験者のスクリーニングは、Treatment Period 1 の Day -1 前 28 日以内に実施した。

Treatment Period 1 の Day -1 に、無作為化スキームに従い、被験者を 3 つの投与シーケンス（ABC、BCA または CAB）のいずれかに無作為に割り付けた。

以下に記載したとおり、3 つの各投与期で、被験者にシプロフロキサシンを単剤投与（Treatment A）、シプロフロキサシンとパチロマーを同時投与（Treatment B）、または 2 回のパチロマー投与間（1 回目のパチロマー投与の 21 時間後かつ 2 回目のパチロマー投与の 3 時間前までの間）にシプロフロキサシンを投与（Treatment C）した。

- Treatment A : Day 1 の標準朝食の摂取開始後 30 分以内（Hour 0）にシプロフロキサシン 500 mg（500 mg 錠を 1 錠）を投与
- Treatment B : Day 1 の標準朝食の摂取開始後 30 分以内（Hour 0）にシプロフロキサシン 500 mg（500 mg 錠を 1 錠）を投与し、Day 1 のシプロフロキサシン投与後 10 分以内にパチロマー 25.2 g（4.2 g 入り分包 6 包）を投与
- Treatment C : Day -1 の標準昼食の摂取開始後 30 分以内（Hour -21）にパチロマー 25.2 g（4.2 g 入り分包 6 包）を投与し、Day 1 の標準朝食の摂取開始後 30 分以内（Hour 0）にシプロフロキサシン 500 mg（500 mg 錠を 1 錠）を投与し、Day 1 の標準昼食の摂取開始後 30 分以内（Hour 3）にパチロマー 25.2 g（4.2 g 入り分包 6 包）を投与

シプロフロキサシンの薬物動態の特徴を明らかにするために、各投与期のシプロフロキサシン投与後 24 時間にわたり連続的に血液検体を採取した。

シプロフロキサシンの投与間に、3 日間以上の休薬期間を設けた。

各投与期間中、すべての被験者は、治験実施施設が指定した Day -2 の時刻から 24 時間の採血終了後まで入院し、被験者はその後の試験手順に戻った。治験責任医師の判断に基づき、

いつでも被験者の治験実施施設の入院期間を延長できた。
試験治験を通して、臨床評価及び臨床検査値の評価を反復することにより安全性をモニタリングした。
治験実施施設は、シプロフロキサシンまたはパチロマーのいずれか遅い方の最終投与日から約 14 日後に、施設の標準的な手順ですべての被験者 (本試験を早期中止した被験者を含む) に連絡を試み、最終投与以降の有害事象の有無を確認した。

患者数 (計画時及び解析時) :
喫煙者 (10 本/日未満) または非喫煙者の健康成人男女 21 例を組み入れる計画であった。計 22 例が本試験に組み入れられ、試験治療に無作為に割り付けられた。計 19 例が本試験を完了した。

診断及び主要な組入れ基準 :
本試験に登録されたすべての被験者は、治験責任医師により、すべての選択基準を満たし、かついずれの除外基準にも該当しない健康な被験者と判断された。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号 :
被験薬は、シプロフロキサシン 500 mg 錠 (ロット番号 : 3060686、Mylan Pharmaceuticals Inc.製) 及び 1 包あたり 4.2 g のパチロマーを含有する経口懸濁用散剤分包 (ロット番号 : [redacted]) であった。Treatment A では、Day 1 の標準朝食の摂取開始後 30 分以内 (Hour 0) にシプロフロキサシン 500 mg (500 mg 錠を 1 錠) を投与した。Treatment B は、Day 1 の標準朝食の摂取開始後 30 分以内 (Hour 0) にシプロフロキサシン 500 mg を投与し、Day 1 のシプロフロキサシン投与後 10 分以内にパチロマー 25.2 g (4.2 g 入り分包 6 包) を投与した。Treatment C は、Day -1 の標準昼食の摂取開始後 30 分以内 (Hour -21) にパチロマー 25.2 g を投与し、Day 1 の標準朝食の摂取開始後 30 分以内 (Hour 0) にシプロフロキサシン 500 mg を投与し、Day 1 の標準昼食の摂取開始後 30 分以内 (Hour 3) にパチロマー 25.2 g を投与した。Treatment A 及び C では、シプロフロキサシンを約 240 mL の水とともに経口投与した。Treatment B では、シプロフロキサシンを約 120 mL の水とともに経口投与した。パチロマーは、約 120 mL の水に懸濁して経口投与した。

治療期間 :
投与期が 3 期あり、シプロフロキサシンの投与間には 3 日間の休薬期間を設けた。Treatment Period 1 及び Treatment Period 2 の期間は、それぞれ約 1 日間であった。Treatment Period 3 の期間は、約 1.5 日間であった。総試験期間は、試験前及び試験後の評価を含めて約 6 週間であった。

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号 : なし

評価基準 :
<u>薬物動態</u>
すべての被験者を対象に、各期でシプロフロキサシン投与後 24 時間にわたり、血漿中シプロフロキサシンの濃度測定用の血液検体を採取した。血漿中シプロフロキサシンの濃度は、真度、精度、直線性及び感度に関してバリデートされた液体クロマトグラフィ-タンデム質

量分析（LC-MS/MS）法を用いて測定した。血漿中シプロフロキサシン濃度-時間データに基づき、Phoenix® WinNonlin®6.3 版を用いて、ノンコンパートメント法で薬物動態パラメータ（AUC_{0-3}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、$AUC_{\%extrap}$、C_{max}、t_{max}、k_{el}及び$t_{1/2}$）を算出した。

安全性

安全性は、臨床検査、身体検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び有害事象により評価した。

統計手法：

薬物動態

すべての規定の濃度測定時点及び薬物動態パラメータについて、要約統計量として例数（n）、算術平均値、標準偏差（SD）、変動係数（CV%）、中央値、最小値、最大値、幾何平均値及び幾何 CV%を算出した。すべての被験者を対象に、シプロフロキサシンの血漿中濃度は、規定の採血時間及び投与別に、シプロフロキサシンの薬物動態パラメータはパラメータ及び投与別に集計し、それぞれ一覧表にした。要約統計量は血漿中濃度、薬物動態パラメータいずれも薬物動態解析対象集団の被験者のみを含めた。

分散分析（ANOVA）モデルを用いた解析により、自然対数変換した薬物動態パラメータ（AUC_{0-3}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及びC_{max}）を比較し、Treatment A に対する Treatment B または Treatment C の相対的バイオアベイラビリティを評価した。ANOVA モデルでは、投与、投与期及びシーケンスを固定効果として、シーケンスに割り付けられた被験者を変量効果とした。パラメータごとに最小二乗平均（LSM）、LSM 間の差並びにこれらの差に関連する標準誤差（SE）、及び 90%信頼区間（CI）を算出した。これらの推定値（LSM、LSM 間の差、及び差の 90%CI）は累乗して元の尺度に戻し、幾何 LSM、幾何平均比（GMR）及び 90%CI を示した。

結論は、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、及びC_{max}の統計学的比較のみに基づいて導いた。AUC_{0-3}を比較した結果は、補助的なデータとしてのみ示した。AUC_{0-3}は、Treatment A と比較して Treatment C で吸収の減少が認められた場合にのみ検討し、前日のパチロマーの投与がこれらの結果に影響を与えた可能性がある場合にのみ評価することとした。対数変換したシプロフロキサシンの薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及びC_{max}）の LSM 比の 90%CI が 80 ~ 125%の範囲内である場合、薬物間相互作用は認められないとした。

安全性

報告されたすべての有害事象を、ICH 国際医薬用語集（MedDRA®）バージョン 18.1 を用いて標準的な用語にコード化した。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）を発現した被験者数及び TEAE の件数は、投与ごと及び全体で基本語別に要約した。

安全性データは、投与ごと及び評価時点ごとに要約した。定量的安全性データについては記述統計量（平均値、SD、最小値、中央値、最大値、及び N）を算出し、定性的安全性データは頻度を集計して分類した。

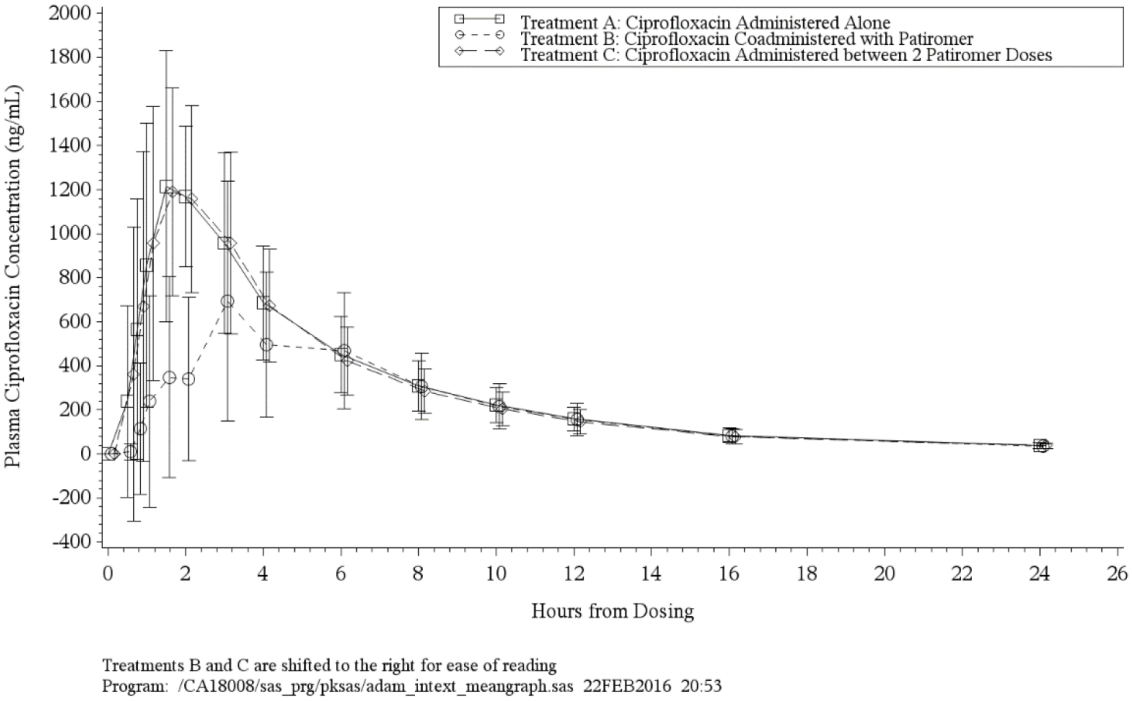
バイタルサイン及び 12 誘導心電図については実測値の要約表を示した。臨床検査値については実測値及びベースラインからの変化を要約表に示した。基準範囲外の臨床検査値及び

すべての再検査結果を一覧表に示した。また、臨床検査値については投与前から投与後までの推移を示したシフトテーブルを作成した。
安全性データの推測統計は実施しなかった。

結果の要約 ：

食後条件下で、Treatment A、Treatment B または Treatment C のいずれかの方法でシプロフロキサシンを単回経口投与したときの、血漿中シプロフロキサシン平均濃度-時間プロファイルを以下に示した。

血漿中シプロフロキサシン濃度 [算術平均値 (SD)]-時間プロファイル (線形スケール)



食後条件下で、Treatment A、Treatment B または Treatment C のいずれかの方法でシプロフロキサシンを単回経口投与したときの、シプロフロキサシンの血漿中薬物動態パラメータの要約を以下に示した。

血漿中シプロフロキサシンの薬物動態パラメータの要約

	Treatment A		Treatment B		Treatment C	
Pharmacokinetic Parameters	**GM (CV%)**	**n**	**GM (CV%)**	**n**	**GM (CV%)**	**n**
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	2442.7 (25.1)	20	452.7 (402.3)	19	2513.3 (27.4)	20
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	6876.6 (26.0)	20	4125.4 (101.9)	19	6617.6 (29.3)	20
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	7177.5 (25.6)	20	5221.0 (25.4)	18	6895.8 (29.2)	20
$AUC_{\%extrap}$ (%)	4.179±1.6174	20	4.915±1.1571	18	4.028±1.0855	20
C_{max} (ng/mL)	1515.974 (25.0)	20	888.504 (84.8)	19	1592.208 (24.4)	20
T_{max} (hr)	1.499 (0.75, 3.02)	20	3.000 (1.00, 6.00)	19	1.500 (0.50, 3.00)	20
K_{el} (1/hr)	0.1335±0.025106	20	0.1412±0.025440	18	0.1461±0.029595	20
$T_{1/2}$ (hr)	5.356±0.9451	20	5.060±0.9120	18	4.927±0.9634	20

Treatment A = A single oral dose of 500 mg ciprofloxacin administered after the start of a standard breakfast.
Treatment B = A single oral dose of 500 mg ciprofloxacin coadministered with a single oral dose of 25.2 g patiromer after the start of a standard breakfast.
Treatment C = Two oral doses of 25.2 g patiromer administered after the start of a standard lunch with a single oral dose of 500 mg ciprofloxacin administered after the start of a standard breakfast between the patiromer doses.
n = Number of observations used in the analysis
GM = Geometric mean
CV = Coefficient of variation
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100* (test/reference)
Intra-subject (%CV) = 100 * square root (exp[MSE]-1).

単回経口投与後のシプロフロキサシンの AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、及び C_{max} の幾何平均値は、Treatment A と Treatment C の間では同様であったが、Treatment B では低下した。t_{max} の中央値は、Treatment A 及び Treatment C では約 1.5 時間であったが、Treatment B では 3 時間延長した。いずれの投与法でも、$t_{1/2}$ の算術平均値は同様であった。
シプロフロキサシンの血漿中薬物動態パラメータの統計比較を以下に要約した。

血漿中シプロフロキサシン薬物動態パラメータの統計比較 :
シプロフロキサシンとパチロマーの同時投与 (Treatment B) と
シプロフロキサシンの単剤投与 (Treatment A) の比較

	Treatment B (Test)		Treatment A (Reference)				
Parameter	**Geometric LSMs**	**n**	**Geometric LSMs**	**n**	**GMR (%)**	**90% Confidence Intervals**	**Intra- subject CV%**
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	447.6	(19)	2443	(20)	18.32	10.92 ~ 30.76	122.07
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	4084	(19)	6917	(20)	59.04	45.59 ~ 76.47	50.50
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	5180	(18)	7244	(20)	71.51	65.25 ~ 78.36	16.59
C_{max} (ng/mL)	879.1	(19)	1519	(20)	57.86	45.40 ~ 73.73	47.08

Treatment A = A single oral dose of 500 mg ciprofloxacin administered after the start of a standard breakfast
Treatment B = A single oral dose of 500 mg ciprofloxacin coadministered with a single oral dose of 25.2 g patiromer after the start of a standard breakfast
n = Number of observations used in the analysis
ANOVA = Analysis of Variance
CV = Coefficient of variation
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject (%CV) = 100 * square root (exp[MSE]-1)

Treatment B (被験投与法) を Treatment A (対照投与法) と比較したとき、血漿中シプロ

フロキサシンの AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何 LSM 比の 90%CI はいずれも 80 ~ 125%の範囲を下回った。

血漿中シプロフロキサシンの薬物動態パラメータの統計比較 :
2 回のパチロマーの投与間でのシプロフロキサシン投与 (Treatment C) と
シプロフロキサシンの単剤投与 (Treatment A) の比較

	Treatment C (Test)		Treatment A (Reference)				
Parameter	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n	GMR (%)	90% Confidence Intervals	Intra-subject CV%
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	2509	(20)	2443	(20)	102.72	61.62 ~ 171.24	122.07
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	6686	(20)	6917	(20)	96.66	74.90 ~ 124.73	50.50
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	6924	(20)	7244	(20)	95.58	87.51 ~ 104.39	16.59
C_{max} (ng/mL)	1601	(20)	1519	(20)	105.36	82.93 ~ 133.85	47.08

Treatment A = A single oral dose of 500 mg ciprofloxacin administered after the start of a standard breakfast
Treatment C = Two oral doses of 25.2 g patiromer administered after the start of a standard lunch with a single oral dose of 500 mg ciprofloxacin administered after the start of a standard breakfast between the patiromer doses
n = Number of observations used in the analysis
ANOVA = Analysis of Variance
CV = Coefficient of variation
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject (%CV) = 100*square root (exp[MSE]-1)

Treatment C (被験投与法) と Treatment A (対照投与法) を比較したとき、シプロフロキサシンの血漿中 AUC_{0-inf} の幾何 LSM 比の 90%CI は、80 ~ 125%の範囲内であったが、AUC_{0-t} の幾何 LSM 比の 90%CI の下限値、及び C_{max} の幾何 LSM 比の 90%CI の上限値は、80 ~ 125%の区間境界をわずかに外れた。

安全性

本試験では、死亡及び重篤な有害事象の発現は認められなかった。1 例が、丘疹性発疹の有害事象のために治験中止となり、本事象は、パチロマーとシプロフロキサシンのいずれも関連ありと判断された。全体として、本試験で 7 例 (32%) に 18 件の TEAE が発現し、シプロフロキサシンを単剤投与した 2 例、シプロフロキサシンとパチロマーを同時投与した 4 例、パチロマーを単剤投与した 1 例、パチロマー及びシプロフロキサシンを投与した (シプロフロキサシン投与後) 1 例、パチロマー及びシプロフロキサシンを投与した (2 回目のパチロマー投与後) 1 例に認められた。有害事象の重症度は、すべて軽度であった。本試験で最も高頻度に報告された有害事象は、頭痛及び鼓腸であった。本試験では、被験者の安全性の観点から、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、身体検査所見に臨床的に重要な傾向は認められなかった。

結論 :

食後条件下でシプロフロキサシン 500 mg の単回経口投与をパチロマー25.2 g と同時に投与したとき、シプロフロキサシンの全体的な曝露量は減少した。

シプロフロキサシンとパチロマーを 3 時間以上空けて投与した場合 (パチロマーの 1 回目

2.7.6 個々の試験のまとめ

投与の 21 時間後かつパチロマーの 2 回目投与の 3 時間前にシプロフロキサシンを投与した場合) に、シプロフロキサシンの血漿中 AUC_{0-t} の幾何 LSM 比の 90%CI の下限値、及び C_{max} の幾何 LSM 比の 90%CI の上限値は、80 ~ 125%の区間境界をわずかに外れた。したがって、食後条件下で 2 回のパチロマー投与間にシプロフロキサシン 500 mg を経口単回投与したとき、シプロフロキサシンの曝露量に対する影響が示唆された。しかし、シプロフロキサシンの血漿中 AUC_{0-inf} の幾何 LSM 比の 90%CI は 80 ~ 125%の区間境界内であり、AUC_{0-t} 及び C_{max} の被験者内変動はきわめて大きく、また、幾何 LSM 比のみでは、Treatment C の AUC 及び C_{max} のパラメータはいずれも、Treatment A のパラメータの±5%以内に収まっていることから、この差は臨床的に意義がある可能性は低いことが示唆された。t_{max} の中央値及び $t_{1/2}$ の算術平均値は同様であった。
本試験の結果により、シプロフロキサシンとパチロマーの同時投与は、シプロフロキサシンの曝露量を有意に減少させることが示唆される。しかし、投与間隔を 3 時間以上空けることにより、この影響を回避できる。

本試験では、健康男女被験者へのパチロマーの経口投与とシプロフロキサシンの単回投与の同時投与は安全であり、忍容性が良好であることが明らかとなった。

2.7.6.2.2.5. RLY5016-107 試験

治験の標題：リチウムを単回投与した際の薬物動態に及ぼすパチロマーの影響を評価する第 1 相、非盲検、無作為化、3-way クロスオーバー試験

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的：健康成人被験者を対象に、リチウムを単回投与したときの薬物動態に及ぼすパチロマーの影響を評価する。

副次目的：健康成人被験者を対象に、パチロマーをリチウム単回投与と同時併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

評価項目

<u>薬物動態</u>

薬物動態に関する主要評価項目は、パチロマーと併用下または非併用下での血清中リチウムの $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} とした。

なお、薬物動態パラメータとして、リチウムの血清中 $AUC_{0\text{-}3}$、$AUC_{\%extrap}$、t_{max}、k_{el} 及び $t_{1/2}$ も適宜算出した。

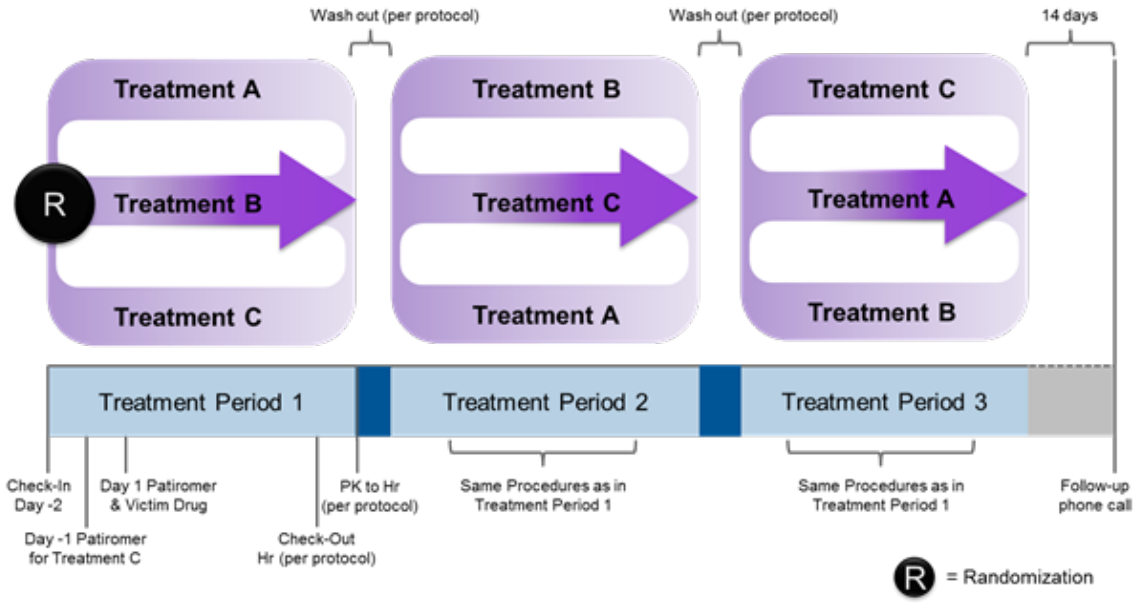
<u>安全性</u>

安全性評価項目は、新たに認められた臨床的に重要な身体検査異常、バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査を含むすべての有害事象とした。安全性に関する臨床検査、12 誘導心電図及びバイタルサインの要約統計量を算出した。

治験方法：

本試験は、リチウムを単回投与したときの薬物動態に及ぼすパチロマーの影響を検討する非盲検、無作為化、3 期、3-way クロスオーバー、3 シーケンス試験であった。

RLY5016-107 試験デザイン図



被験者のスクリーニングは Treatment Period 1 の Day -1 前 28 日以内に実施した。

Treatment Period 1 の Day -1 に、無作為化スキームに従って被験者を 3 つの投与シーケンスのいずれかに無作為割付けした。3 期それぞれで、リチウムを単剤投与（Treatment A）、リチウムとパチロマーを同時併用投与（Treatment B）、または 2 回のパチロマー投与間（1 回目のパチロマー投与の 21 時間後から 2 回目のパチロマー投与の 3 時間前までの間）にリチウムを投与（Treatment C）した。

- Treatment A：Day 1 の標準朝食開始後 30 分以内（Hour 0）にリチウム 600 mg（600 mg カプセル剤を 1 カプセル）を投与
- Treatment B：Day 1 の標準朝食開始後 30 分以内（Hour 0）にリチウム 600 mg（600 mg カプセル剤を 1 カプセル）を投与し、Day 1 のリチウム投与後 10 分以内にパチロマー25.2 g（4.2 g 入り分包 6 包）を投与
- Treatment C：Day -1 の標準昼食開始後 30 分以内（Hour -21）にパチロマー25.2 g（4.2 g 入り分包 6 包）を投与し、Day 1 の標準朝食開始後 30 分以内（Hour 0）にリチウム 600 mg（600 mg カプセル剤を 1 カプセル）を投与し、Day 1 の標準昼食開始後 30 分以内（Hour 3）にパチロマー25.2 g（4.2 g 入り分包 6 包）を投与

リチウムの薬物動態の特徴を明らかにするために、各投与期のリチウム投与後 96 時間にわたり連続的に血液検体を採取した。

リチウムの投与間に 10 日以上の休薬期間を設けた。

各投与期間中、すべての被験者は、治験実施施設が指定した Day -2 に入院し、36 時間にわたる採血を終了した後、被験者はその後の試験手順に戻った。治験責任医師の判断で、いつでも被験者の治験実施施設の入院期間を延長できた。

試験期間を通して、臨床評価及び臨床検査値の評価を反復することにより安全性をモニタ

リングした。
治験実施施設は、リチウムまたはパチロマーのいずれか遅い方の最終投与日から約 14 日後に、施設の標準的な手順ですべての被験者 (試験を早期に中止した被験者を含む) に連絡を試み、最終投与以降の有害事象の有無を確認した。

患者数 (計画時及び解析時) :
非喫煙者または喫煙者 (10 本/日未満の喫煙) の健康成人男女 18 例を組み入れることとした。本試験には計 16 例を組み入れた (当初 17 例を組み入れたが、1 例が Treatment Period 1 の Day -1 に試験を中止したため、無作為化されず、治験薬の投与を受けなかった) 。16 例全例が試験を完了し、16 例全例をすべての薬物動態解析、統計解析及び安全性解析の対象に含めた。

診断及び主要な組入れ基準 :
本試験に登録されたすべての被験者は、治験責任医師により、すべての選択基準を満たし、かついずれの除外基準にも該当しない健康な被験者と判断された。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号 :
被験薬は、炭酸リチウム 600 mg カプセル剤 USP (ロット番号 : 559643P、Roxane Laboratories, Inc.社製) 及び 1 包あたりパチロマー4.2 g を含有するパチロマー経口懸濁用散剤分包 (ロット番号 : [redacted]) とした。Treatment A では、Day 1 の標準朝食開始後 30 分以内 (Hour 0) に炭酸リチウム 600 mg (600 mg カプセル剤を 1 カプセル) を投与した。Treatment B では、Day 1 の標準朝食開始後 30 分以内 (Hour 0) に炭酸リチウム 600 mg を投与し、Day 1 のリチウム投与後 10 分以内にパチロマー25.2 g (4.2 g 入り分包 6 包) を投与した。Treatment C では、Day -1 の標準昼食開始後 30 分以内（Hour -21）にパチロマーHCl 25.2 g を投与し、Day 1 の標準朝食開始後 30 分以内（Hour 0）に炭酸リチウム 600 mg を投与し、Day 1 の標準昼食開始後 30 分以内（Hour 3）にパチロマー25.2 g (4.2 g 入り分包 6 包) を投与した。Treatment A 及び C の炭酸リチウムは、約 240 mL の水とともに経口投与した。Treatment B の炭酸リチウムは、約 120 mL の水とともに経口投与した。被験者には、リチウムカプセル剤を砕いたり、割ったり、噛んだりしないよう指示した。パチロマーは、約 120 mL の水に懸濁して経口投与した。

治療期間 :
1 期あたり約 7 日の投与期 3 期からなり、リチウムの投与間には 10 日以上の休薬期間を設けた。総試験期間は、試験前及び試験後の評価を含めて約 8 週間であった。

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号 : なし

評価基準 :
<u>薬物動態</u>
すべての被験者を対象に、各期で炭酸リチウム投与後 96 時間にわたり、血清中リチウム濃度測定用の血液検体を採取した。真度、精度、直線性、感度及び特異性に関してバリデートされた誘導結合プラズマ質量分析法により、血清中リチウム濃度を測定した。
血清中リチウム濃度-時間データに基づき、Phoenix® WinNonlin® 6.3 版を使用してノンコン

パートメント法で薬物動態パラメータ（AUC_{0-3}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、$AUC_{\%extrap}$、C_{max}、t_{max}、k_{el}及び$t_{1/2}$）を算出した。

安全性

安全性は、臨床検査、身体検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び有害事象により評価した。

統計手法：

薬物動態

リチウムの血清中濃度は、すべての被験者について投与別に表にまとめ、規定の検体採取時点別に一覧で示し、要約統計量は薬物動態解析対象集団の被験者のみを対象に算出した。リチウムの薬物動態パラメータは、すべての被験者について投与別に表にまとめ、パラメータ別に一覧で示し、要約統計量は薬物動態解析対象集団の被験者のみを対象に算出した。除外した被験者についてはその旨を表に記載した。定量限界（BLQ）未満の濃度値については、濃度の表で「BLQ」と表示し、適宜脚注を付した。

すべての規定の濃度時点及び薬物動態パラメータについて、被験者数（n）、算術平均値、SD、変動係数（CV%）、中央値、最小値、最大値、幾何平均値及び幾何 CV%を含む要約統計量を算出した。分散分析（ANOVA）モデルにより、自然対数変換した薬物動態パラメータ（AUC_{0-3}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及びC_{max}）を比較し、Treatment A に対する Treatment B または Treatment C の相対的バイオアベイラビリティを評価した。ANOVA モデルでは、投与、投与期及びシーケンスを固定効果として、シーケンス内の被験者を変量効果とした。パラメータごとに最小二乗平均（LSM）、LSM の差並びにこれらの差に関連する標準誤差（SE）及び 90%信頼区間（CI）を求めた。これらの推測結果（LSM、LSM 間の差及び差の 90%CI）は累乗して元の尺度に戻し、幾何 LSM、幾何平均比（GMR）及び 90% CI を示した。

結論は、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及びC_{max}の統計学的比較のみに基づいて導き出した。AUC_{0-3}の比較の結果は、補助的なデータとしてのみ示した。AUC_{0-3}は、Treatment A と比較して Treatment C で吸収が低下した場合にのみ検討し、前日のパチロマー投与がこれらの結果に影響を及ぼした可能性がある場合にのみ評価することとした。対数変換したリチウムの薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及びC_{max}）の LSM の比の 90%CI が 80% ~ 125%の範囲内に含まれた場合に、薬物相互作用はないと判断した。

安全性

報告されたすべての有害事象を、ICH 国際医薬用語集（MedDRA®）バージョン 18.1 を用いて標準用語にコード化した。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）が認められた被験者の数及び TEAE の件数を、基本語別に投与ごと及び全体で要約した。

安全性データは投与別及び時点別に要約した。定量的安全性データについては記述統計量（平均値、SD、最小値、中央値、最大値及び N）を算出し、定性的安全性データについては頻度を集計して分類した。

バイタルサイン及び心電図については実測値の要約表を示した。臨床検査値については、実測値及びベースラインからの変化量の要約表を示した。基準範囲外の臨床検査値及び再検

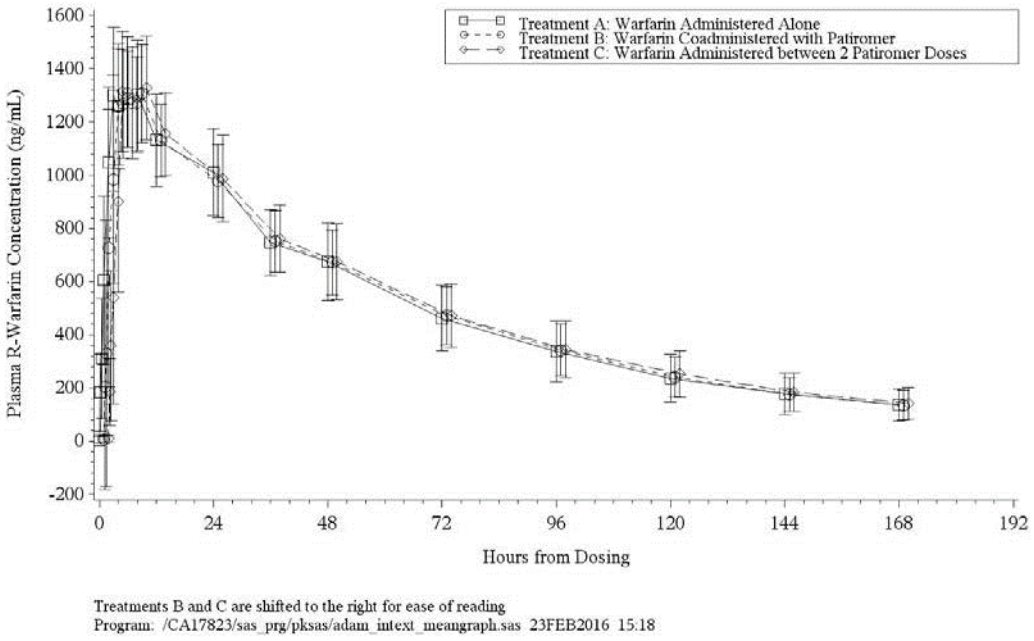
査のすべての値を一覧で示した。また、臨床検査値については、投与前から投与後にかけての変化を示したシフトテーブルも作成した。
安全性データの推測統計は行わなかった。

結果の要約 :

<u>薬物動態</u>

食後条件下で、Treatment A、Treatment B または Treatment C のいずれかの方法でリチウムを単回経口投与したときの血清中リチウム濃度 (平均値) -時間プロファイルを以下に示した。

血清中リチウム濃度 [算術平均値 (SD)]-時間プロファイル (線形スケール)



食後条件下で、Treatment A、Treatment B または Treatment C のいずれかの方法でリチウムを単回経口投与したときのリチウムの血清中薬物動態パラメータの要約を以下に示した。

血清中リチウムの薬物動態パラメータの要約

	Treatment A		Treatment B		Treatment C	
Pharmacokinetic Parameters	**GM (CV%)**	**n**	**GM (CV%)**	**n**	**GM (CV%)**	**n**
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	6133 (24.0)	16	4335 (55.1)	16	6082 (22.7)	16
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	61690 (18.3)	16	62950 (18.6)	16	59720 (18.0)	16
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	65480 (19.9)	16	67050 (21.1)	16	63250 (19.2)	16
$AUC_{\%extrap}$ (%)	5.749±2.3852	16	6.067±2.8512	16	5.569±2.0587	16
C_{max} (ng/mL)	3692 (14.1)	16	3292 (16.9)	16	3485 (13.3)	16
T_{max} (hr)	2.000 (1.67, 3.51)	16	2.521 (1.67, 6.00)	16	2.500 (1.33, 3.50)	16
K_{el} (1/hr)	0.02915±0.0041570	16	0.02871±0.0051607	16	0.02933±0.0036011	16
$T_{1/2}$ (hr)	24.27±3.7384	16	24.87±4.3959	16	24.00±3.2394	16

Treatment A = A single oral dose of 600 mg lithium carbonate administered after the start of a standard breakfast.
Treatment B = A single oral dose of 600 mg lithium carbonate coadministered with a single oral dose of 25.2 g patiromer after the start of a standard breakfast.
Treatment C = Two oral doses of 25.2 g patiromer administered after the start of a standard lunch with a single oral dose of 600 mg lithium carbonate administered after the start of a standard breakfast between the patiromer doses.
GM = Geometric mean, CV = Geometric coefficient of variation
T_{max} is presented as Median (Minimum, Maximum)
$AUC_{\%extrap}$, K_{el}, and $T_{1/2}$ are presented as Mean±SD

Treatment B の AUC_{0-3} 幾何平均値は、Treatment A または Treatment C よりも低かったが、その他の薬物動態パラメータはいずれも投与法間で同程度であった。C_{max} 到達時間は投与後約 2 ~ 2.5 時間で、半減期の平均値はすべての投与法で約 24 時間であった。
リチウムの血清中薬物動態パラメータの統計比較の要約を以下に示した。

リチウムの血清中薬物動態パラメータの統計比較 :
炭酸リチウムとパチロマーの同時併用投与 (Treatment B) と
炭酸リチウム単剤投与 (Treatment A) との比較

	Treatment B (Test)		Treatment A (Reference)				
Parameter	**Geometric LSMs**	**n**	**Geometric LSMs**	**n**	**GMR (%)**	**90% Confidence Intervals**	**Intra- subject CV%**
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	4210	16	6015	16	69.99	58.33 ~ 83.98	30.75
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	63460	16	62200	16	102.02	100.01 ~ 104.07	3.28
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	67700	16	66160	16	102.33	100.19 ~ 104.51	3.49
C_{max} (ng/mL)	3280	16	3680	16	89.30	84.41 ~ 94.48	9.32

Treatment A = A single oral dose of 600 mg lithium carbonate administered after the start of a standard breakfast.
Treatment B = A single oral dose of 600 mg lithium carbonate coadministered with a single oral dose of 25.2 g patiromer after the start of a standard breakfast.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100*square root (exp[residual variance]-1).
n = Number of observations used in the analysis.
ANOVA = Analysis of Variance
CV = Coefficient of variation

Treatment B (被験投与法) を Treatment A (対照投与法) と比較したとき、リチウムの血清中 AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何 LSM の比の 90%CI は、80% ~ 125%の範囲内に含まれていた。

リチウムの血清中薬物動態パラメータの統計比較：
2 回のパチロマー投与間での炭酸リチウム投与 (Treatment C) と
炭酸リチウム単剤投与 (Treatment A) との比較

	Treatment C (Test)		Treatment A (Reference)				
Parameter	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n	GMR (%)	90% Confidence Intervals	Intra-subject CV%
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	6022	16	6015	16	100.12	83.44 - 120.13	30.75
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	59920	16	62200	16	96.33	94.43 - 98.27	3.28
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	63580	16	66160	16	96.11	94.10 - 98.16	3.49
C_{max} (ng/mL)	3460	16	3680	16	94.13	88.97 - 99.59	9.32

Treatment A = A single oral dose of 600 mg lithium carbonate administered after the start of a standard breakfast.
Treatment C = Two oral doses of 25.2 g patiromer administered after the start of a standard lunch with a single oral dose of 600 mg lithium carbonate administered after the start of a standard breakfast between the patiromer doses.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100*square root (exp[residual variance]-1).
n = Number of observations used in the analysis
ANOVA = Analysis of Variance
CV = Coefficient of variation

Treatment C (被験投与法) を Treatment A (対照投与法) と比較したとき、リチウムの血清中 AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何 LSM の比の 90%CI は、80% ~ 125%の範囲内に含まれていた。

安全性

本試験では、死亡、重篤な有害事象及び有害事象による被験者の試験中止はなかった。試験全体で 4 例 (25%) の被験者において計 16 件の TEAE が認められた [炭酸リチウム単剤投与後に 2 例、炭酸リチウムとパチロマーの同時併用投与後に 1 例、パチロマー単剤投与後に 2 例、パチロマー+炭酸リチウム投与後 (2 回目のパチロマー投与後) に 3 例] 。16 件の有害事象はすべて軽度のものであった。高頻度に認められた有害事象は、鼓腸及び肺うっ血で、それぞれ 3 例 (19%) 及び 2 例 (13%) で報告された。他の有害事象はいずれも各 1 例 (6%) で認められた。治験責任医師により、3 件がパチロマーと関連あり、13 件がパチロマーと関連なしと判断された。16 件のうち、炭酸リチウムと関連ありと判断されたものはなかった。本試験では、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図または身体検査所見に臨床的に重要な傾向は認められなかった。

結論 ：

炭酸リチウムとパチロマーの同時併用投与を炭酸リチウム単剤投与と比較したとき、リチウムの血清中 AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何 LSM の比の 90%CI が 80% ~ 125%の範囲内に含まれたことから、食後条件下でリチウム 600 mg 単回経口投与をパチロマーと同時併用投与しても、リチウムの薬物動態パラメータに影響はなかった。

また、炭酸リチウムの投与とパチロマーの投与の間に 3 時間以上の間隔を設けた場合 (すなわち、パチロマーの 1 回目の投与の 21 時間後から 2 回目の投与の 3 時間前までの間に炭酸リチウムを投与した場合) も、リチウムの血清中 AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何 LSM

の比の 90%CI が 80%～125%の範囲内に含まれたことから、食後条件下で 2 回のパチロマー投与間でリチウム 600 mg を単回経口投与しても、薬物動態パラメータに影響はなかった。したがって、リチウムとパチロマーは同時に投与することができる。

本試験の健康男女被験者で、パチロマー経口投与と炭酸リチウム単回投与の同時併用は安全で、忍容性は良好と考えられた。

2.7.6.2.2.6. RLY5016-108 試験

治験の標題 ：メトホルミンを単回投与した際の薬物動態に及ぼすパチロマーの影響を評価する第 I 相、非盲検、無作為化、3-way クロスオーバー試験

開発のフェーズ ：第 I 相

目的 ：

主要目的 ：健康成人被験者を対象に、メトホルミンを単回投与した際の薬物動態に及ぼすパチロマーの影響を評価する。

副次目的 ：健康成人被験者を対象に、パチロマーをメトホルミン単回投与と併用した際の安全性及び忍容性を評価する。

評価項目

<u>薬物動態</u>

薬物動態に関する主要評価項目は、パチロマー併用下または非併用下での血漿中メトホルミンの AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} とした。

なお、薬物動態パラメータとして、血漿中メトホルミンの AUC_{0-3}、$AUC_{\%extrap}$、t_{max}、k_{el} 及び $t_{1/2}$ も必要に応じて算出した。

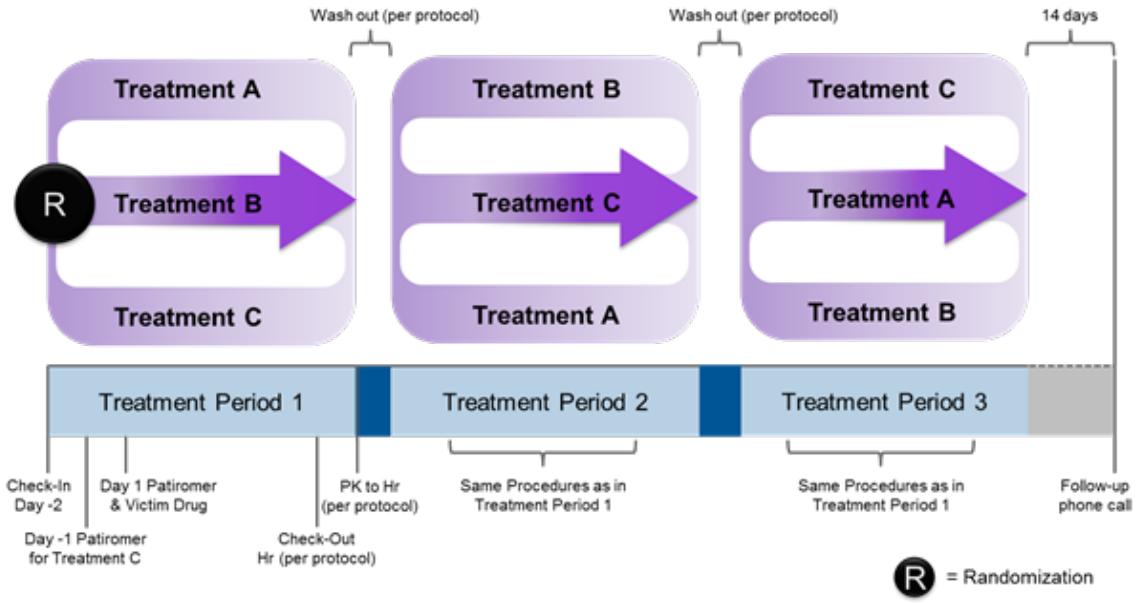
<u>安全性</u>

安全性評価項目は、新たに認められた臨床的に重要な身体検査異常、バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査を含むすべすべての有害事象とした。安全性に関する臨床検査値、12 誘導心電図及びバイタルサインの要約統計量を算出した。

治験方法 ：

本試験は、メトホルミンを単回投与した際の薬物動態に及ぼすパチロマーの影響を検討する非盲検、無作為化、3 期、3-way クロスオーバー、3 シーケンス試験であった。非喫煙者または喫煙者 (10 本/日未満) の健康成人男女 18 例を登録した。

RLY5016-108 試験デザイン図



被験者のスクリーニングは、Treatment Period 1 の Day -1 前 28 日以内に実施した。

Treatment Period 1 の Day -1 に、無作為化スキームに従って被験者を 3 つの投与シーケンス（ABC、BCA または CAB）のいずれかに無作為に割り付けた。以下に記載した通り、3 つの各投与期で、被験者にメトホルミンを単独投与（Treatment A）、メトホルミンとパチロマーを同時投与（Treatment B）、または 2 回のパチロマー投与間（1 回目のパチロマー投与の 21 時間後から 2 回目の投与の 3 時間前までの間）にメトホルミンを投与（Treatment C）した。

- Treatment A：Day 1 の標準的な朝食の開始後 30 分以内（Hour 0）にメトホルミン塩酸塩 1000 mg（1000 mg 錠を 1 錠）を投与
- Treatment B：Day 1 の標準的な朝食の開始後 30 分以内（Hour 0）にメトホルミン塩酸塩 1000 mg（1000 mg 錠を 1 錠）を投与し、Day 1 のメトホルミン投与後 10 分以内にパチロマー25.2 g（4.2 g 入り分包 6 包）を投与
- Treatment C：Day -1 の標準的な昼食の開始後 30 分以内（Hour -21）にパチロマー25.2 g（4.2 g 入り分包 6 包）を投与し、Day 1 の標準的な朝食の開始後 30 分以内（Hour 0）にメトホルミン塩酸塩 1000 mg（1000 mg 錠を 1 錠）を投与し、Day 1 の標準的な昼食の開始後 30 分以内（Hour 3）にパチロマー25.2 g（4.2 g 入り分包 6 包）を投与

メトホルミンの薬物動態の特徴を明らかにするために、各投与期のメトホルミン投与後 24 時間にわたり連続的に血液検体を採取した。

メトホルミンの投与間に 4 日間以上の休薬期間を設けた。

各投与期間中、すべての被験者は、治験実施施設が指定した Day -2 の時刻から 24 時間の採血終了後まで入院した。治験責任医師の判断に基づき、いつでも被験者の治験実施施設の入

院期間を延長できた。
試験期間を通して、臨床評価及び臨床検査値の評価を反復することにより安全性をモニタリングした。
治験実施施設は、メトホルミンまたはパチロマーのいずれか遅い方の最終投与日から約 14 日後に、施設の標準的な手順ですべての被験者 (本治験を早期に中止した被験者を含む) に連絡を試み、最終投与以降の有害事象の有無を確認した。

患者数 (計画時及び解析時) :
治験実施計画書の計画通り、計 18 例を本治験に組み入れ、17 例が本治験を完了した。薬物動態解析対象集団は 17 例、安全性解析対象集団は 18 例であった。

診断及び主要な組入れ基準 :
本試験に登録されたすべての被験者は、治験責任医師により、すべての選択基準を満たし、かついずれの除外基準にも該当しない健康な被験者と判断された。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号 :
被験薬は、メトホルミン塩酸塩 1000 mg 錠 (ロット番号 : 4520834A、Heritage Pharmaceuticals Inc.製) 及び 1 包中にパチロマー4.2 g を含有する経口懸濁用散剤分包 (ロット番号 : [redacted]) であった。Treatment A では、Day 1 の標準的な朝食の開始後 30 分以内 (Hour 0) にメトホルミン塩酸塩 1000 mg (1000 mg 錠を 1 錠) を投与した。Treatment B では、Day 1 の標準的な朝食の開始後 30 分以内 (Hour 0) にメトホルミン塩酸塩 1000 mg を投与した後、Day 1 のメトホルミン投与後 10 分以内にパチロマー25.2 g (4.2 g 入り分包 6 包) を投与した。Treatment C では、パチロマーDay -1 の標準的な昼食の開始後 30 分以内 (Hour -21) にパチロマー 25.2 g を投与し、Day 1 の標準的な朝食の開始後 30 分以内 (Hour 0) にメトホルミン塩酸塩 1000 mg を投与し、パチロマーDay 1 の標準的な昼食の開始後 30 分以内 (Hour 3) にパチロマー 25.2 g を投与した。Treatment A 及び Treatment C では、メトホルミン塩酸塩を約 240 mL の水とともに経口投与した。Treatment B では、メトホルミン塩酸塩を約 120 mL の水とともに経口投与した。メトホルミン錠を砕いたり、分割したり、噛んだりしないように被験者に指示した。パチロマーは、約 120 mL の水に懸濁して経口投与した。

治療期間 :
1 期あたり約 3 日の投与期 3 期からなり、メトホルミンの投与間には 4 日以上の休薬期間を設定した。総試験期間は、試験前及び試験後の評価を含めて約 8 週間であった。

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号 : なし

評価基準 :
<u>薬物動態</u>
すべての被験者を対象に、各期でメトホルミン投与後 24 時間にわたり、血漿中メトホルミン濃度測定用の血液検体を採取した。メトホルミンの血漿中濃度は、真度、精度、直線性及び感度に関してバリデートされた液体クロマトグラフィ-タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法を用いて測定した。血漿中メトホルミン濃度-時間データに基づき、Phoenix® WinNonlin® 6.3 版を用いてノンコンパートメント法で薬物動態パラメータ (AUC_{0-3}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、

$AUC_{\%extrap}$、C_{max}、t_{max}、k_{el}及び$t_{1/2}$）を算出した。

安全性

安全性は、臨床検査、身体検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び有害事象により評価した。

統計手法：

薬物動態

すべての規定の濃度測定時点及び薬物動態パラメータについて、症例数（n）、算術平均、標準偏差（SD）、変動係数（CV%）、中央値、最小値、最大値、幾何平均値及び幾何 CV%を含む要約統計量を算出した。すべての被験者を対象に、メトホルミンの血漿中濃度は規定の採血時点及び投与別に、メトホルミンの薬物動態パラメータはパラメータ及び投与別に集計し、それぞれ一覧にした。要約統計量は血漿中濃度、薬物動態パラメータいずれも薬物動態解析対象集団の被験者のみを含めた。分散分析（ANOVA）モデルを実施し、自然対数変換した薬物動態パラメータ（AUC_{0-3}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及びC_{max}）を比較し、Treatment B または Treatment C と Treatment A とで相対バイオアベイラビリティを評価した。ANOVA モデルでは、投与、投与期間及びシーケンスを固定効果とし、シーケンスに割り付けられた被験者を変量効果とした。パラメータごとに、最小二乗平均（LSM）、LSM の差並びにこれらの差に関連する標準誤差（SE）及び 90%信頼区間（CI）を算出した。これらの推測結果（LSM、LSM 差及び差の 90%CI）を累乗して元の尺度に戻し、幾何 LSM、幾何平均比（GMR）及び 90%CI を示した。

結論は、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及びC_{max}の統計学的比較のみに基づいて導いた。AUC_{0-3}の比較結果は補助的なデータとしてのみ示した。AUC_{0-3}は、Treatment A と比較して Treatment C に吸収低下がみられる場合にのみ検討し、前日のパチロマーの投与がこれらの結果に影響を及ぼした可能性がある場合にのみ評価した。対数変換したメトホルミンの薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及びC_{max}）の LSM 比に対する 90%CI が 80% ~ 125%の範囲内に収まる場合、薬物相互作用はないと判断した。

安全性

報告されたすべての有害事象を、ICH 国際医薬用語集（MedDRA®）バージョン 18.1 を用いて標準的な用語にコード化した。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）が認められた被験者数及び TEAE 件数を投与別及び全体で基本語別に要約した。

安全性データを投与別及び時点別に要約した。定量的安全性データは記述統計量（平均値、SD、最小値、中央値、最大値及び N）を算出し、定性的安全性データは頻度で分類した。

バイタルサイン及び 12 誘導心電図については、実測値の要約表を示した。臨床検査値については、実測値及びベースラインからの変化量の要約表を示した。基準範囲外であった臨床検査値及びすべての再検査値を一覧にした。また、投与前から投与後までの臨床検査値の推移を示すシフトテーブルを作成した。

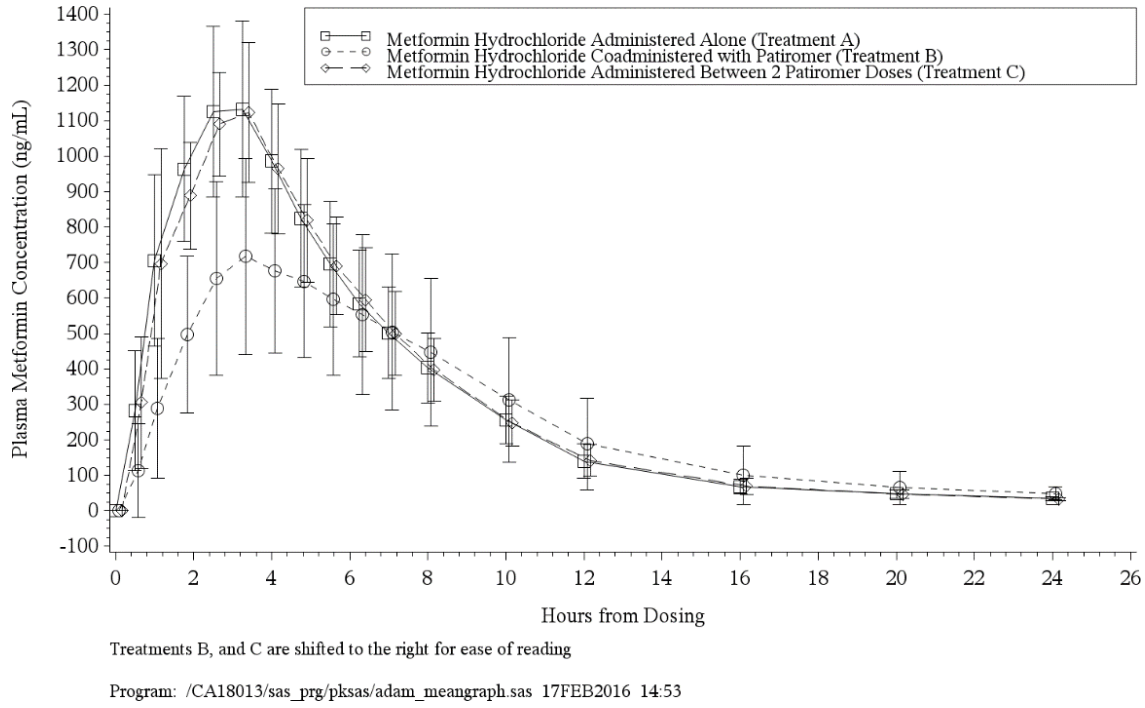
安全性データの推測統計は実施しなかった。

結果の要約：

薬物動態

食後条件下で Treatment A、Treatment B または Treatment C いずれかの方法でメトホルミンを経口単回投与したときの血漿中メトホルミン濃度平均値-時間プロファイルを以下に示した。

血漿中メトホルミン濃度 [算術平均値 (±SD)]-時間プロファイル (線形スケール)



食後条件下で Treatment A、Treatment B または Treatment C いずれかの方法でメトホルミンを経口単回投与したときの血漿中メトホルミンの薬物動態パラメータの要約を以下に示した。

血漿中メトホルミンの薬物動態パラメータの要約

	Treatment A		Treatment B		Treatment C	
Pharmacokinetic Parameters	**GM (CV%)**	**n**	**GM (CV%)**	**n**	**GM (CV%)**	**n**
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	2238 (19.8)	17	1062 (60.6)	17	2179 (16.6)	17
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	7574 (19.8)	17	6020 (39.1)	17	7433 (18.2)	17
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	7818 (19.5)	17	6325 (37.6)	17	7667 (17.8)	17
$AUC_{\%extrap}$ (%)	3.121±0.74172	17	4.788±2.1382	17	3.054±0.72544	17
C_{max} (ng/mL)	1168 (16.8)	17	777.5 (29.6)	17	1158 (16.1)	17
T_{max} (hr)	2.503 (1.00, 3.27)	17	3.250 (1.01, 6.34)	17	3.247 (1.00, 4.00)	17
K_{el} (1/hr)	0.1624±0.047170	17	0.1610±0.043925	17	0.1743±0.043771	17
$T_{1/2}$ (hr)	4.599±1.2444	17	4.706±1.7056	17	4.200±0.9621	17

Treatment A = A single oral dose of 1000 mg metformin hydrochloride administered after the start of a standard breakfast.
Treatment B = A single oral dose of 1000 mg metformin hydrochloride coadministered with a single oral dose of 25.2 g patiromer after the start of a standard breakfast.
Treatment C = Two oral doses of 25.2 g patiromer administered after the start of a standard lunch with a single oral dose of 1000 mg metformin hydrochloride administered after the start of a standard breakfast between the patiromer doses.
GM = Geometric mean
T_{max} is presented as Median (Minimum, Maximum).
$AUC_{\%extrap}$, K_{el} and $T_{1/2}$ are presented as Mean±SD.
Subject [redacted] was excluded for not having a comparison of interest.
CV = Coefficient of variation

メトホルミンの AUC_{0-3}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何平均値は、Treatment A と Treatment C で同程度であった。Treatment B の AUC_{0-3}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何平均値は、Treatment A と比較して低かった。Treatment B と Treatment C の t_{max} の中央値はいずれも、Treatment A と比較して長かった。$t_{1/2}$ の算術平均値は 3 つの投与法間で同程度であった。

血漿中メトホルミンの薬物動態パラメータの統計学的比較を以下に要約した。

血漿中メトホルミンの薬物動態パラメータの統計学的比較 :
メトホルミン塩酸塩とパチロマーの同時投与 (Treatment B) と
メトホルミン塩酸塩単剤投与 (Treatment A) の比較

	Treatment B (Test)		Treatment A (Reference)				
Parameter	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n	GMR (%)	90% Confidence Intervals	Intra- subject CV%
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	1063	17	2238	17	47.50	39.24 ~ 57.50	33.67
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	5970	17	7541	17	79.16	71.16 ~ 88.06	18.43
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	6275	17	7786	17	80.60	72.82 ~ 89.20	17.53
C_{max} (ng/mL)	773.5	17	1165	17	66.41	60.66 ~ 72.70	15.62

Treatment A = A single oral dose of 1000 mg metformin hydrochloride administered after the start of a standard breakfast
Treatment B = A single oral dose of 1000 mg metformin hydrochloride coadministered with a single oral dose of 25.2 g patiromer after the start of a standard breakfast
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
ANOVA = Analysis of Variance
CV = Coefficient of variation
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100 *square root (exp[residual variance]-1).
n = Number of observations used in the analysis
Subject [redacted] was excluded for not having a comparison of interest.

Treatment B (被験投与法) を Treatment A (対照投与法) と比較したとき、血漿中メトホルミンの AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何 LSM 比の 90%CI は、80% ~ 125%の範囲内ではなかった。幾何 LSM に基づくと、Treatment B では、Treatment A と比較して AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} が約 20%低く、C_{max} は約 34%低かった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

血漿中メトホルミンの薬物動態パラメータの統計学的比較：
2 回のパチロマー投与間でのメトホルミン塩酸塩投与 (Treatment C) と
メトホルミン塩酸塩の単剤投与 (Treatment A) の比較

	Treatment C (Test)		Treatment A (Reference)				
Parameter	**Geometric LSMs**	**n**	**Geometric LSMs**	**n**	**GMR (%)**	**90% Confidence Intervals**	**Intra-subject CV%**
$AUC_{0\text{-}3}$ (ng*hr/mL)	2168	17	2238	17	96.88	80.03 ~ 117.27	33.67
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng*hr/mL)	7404	17	7541	17	98.17	88.25 ~ 109.21	18.43
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng*hr/mL)	7639	17	7786	17	98.11	88.65 ~ 108.59	17.53
C_{max} (ng/mL)	1155	17	1165	17	99.18	90.60 ~ 108.58	15.62

Treatment A = A single oral dose of 1000 mg metformin hydrochloride administered after the start of a standard breakfast
Treatment C = Two oral doses of 25.2 g patiromer administered after the start of a standard lunch with a single oral dose of 1000 mg metformin hydrochloride administered after the start of a standard breakfast between the patiromer doses
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
ANOVA = Analysis of Variance
CV = Coefficient of variation
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100 *square root (exp[residual variance]-1).
n = Number of observations used in the analysis
Subject [redacted] was excluded for not having a comparison of interest.

Treatment C (被験投与法) と Treatment A (対照投与法) の血漿中メトホルミンの $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の幾何 LSM 比の 90%CI は、80% ~ 125%の範囲内にあった。

安全性

本治験では、死亡または重篤な有害事象は認められなかった。被験者 1 例が血小板増加症の有害事象のために本治験を中止した。当該事象はパチロマーとメトホルミンの双方と関連ありと判断された。全体として、本試験では 9 例 (50%) の被験者に計 20 件の TEAE が発現し、メトホルミン単剤投与後に 2 例、メトホルミン+パチロマーの同時投与後に 2 例、パチロマー＋メトホルミンの併用投与後 (メトホルミン投与後) に 2 例、パチロマー＋メトホルミンの併用投与後 (2 回目のパチロマー投与後) に 5 例に発現した。20 件の有害事象はいずれも軽度であった。被験者の安全性に関して、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図及び身体検査の評価に臨床的に重要な傾向は認められなかった。

結論 ：

メトホルミン単剤投与と比較して、メトホルミンをパチロマーと同時投与したときのメトホルミンの血漿中 $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の幾何 LSM 比の 90%CI は、80% ~ 125%の範囲内ではなかった。幾何平均値に基づくと、メトホルミン単剤投与と比較して、メトホルミンをパチロマーと同時投与したときの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は約 20%低く、C_{max} は約 34%低かった。この低下の臨床的意義は不明である。

メトホルミン投与をパチロマー投与から 3 時間以上空けたとき、すなわち、パチロマーの 1 回目の投与から 21 時間後かつ 2 回目の投与から 3 時間前に投与したときに、メトホルミンの $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の幾何 LSM 比の 90%CI はすべて 80% ~ 125%の範囲内にあっ

たことから、食後条件下で 2 回のパチロマー投与間にメトホルミン 1000 mg を単回経口投与しても、メトホルミンの曝露量への影響はないことが示された。
したがって、投与間隔を 3 時間以上空けることで、メトホルミンとパチロマーの両方を投与できる。

パチロマー経口投与とメトホルミン単回投与との併用は、本試験の健康な男女被験者で安全であり、概して忍容性は良好であると考えられた。

2.7.6.2.2.7. RLY5016-109 試験

治験の標題 ：トリメトプリムを単回投与した際の薬物動態に及ぼすパチロマーの影響を評価する非盲検、無作為化、3-way クロスオーバー第 I 相試験

開発のフェーズ ：第 I 相

目的 ：

主要目的 ：健康成人被験者を対象に、トリメトプリムを単回投与した際の薬物動態に及ぼすパチロマーの影響を評価する。

副次目的 ：健康成人被験者を対象に、パチロマーをトリメトプリム単回投与と同時併用投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

評価項目

薬物動態

薬物動態に関する主要評価項目は、パチロマー併用下または非併用下での血漿中トリメトプリムの $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} とした。

なお、薬物動態パラメータとして、血漿中トリメトプリムの $AUC_{0\text{-}3}$、$AUC_{\%extrap}$、t_{max}、k_{el} 及び $t_{1/2}$ も必要に応じて算出した。

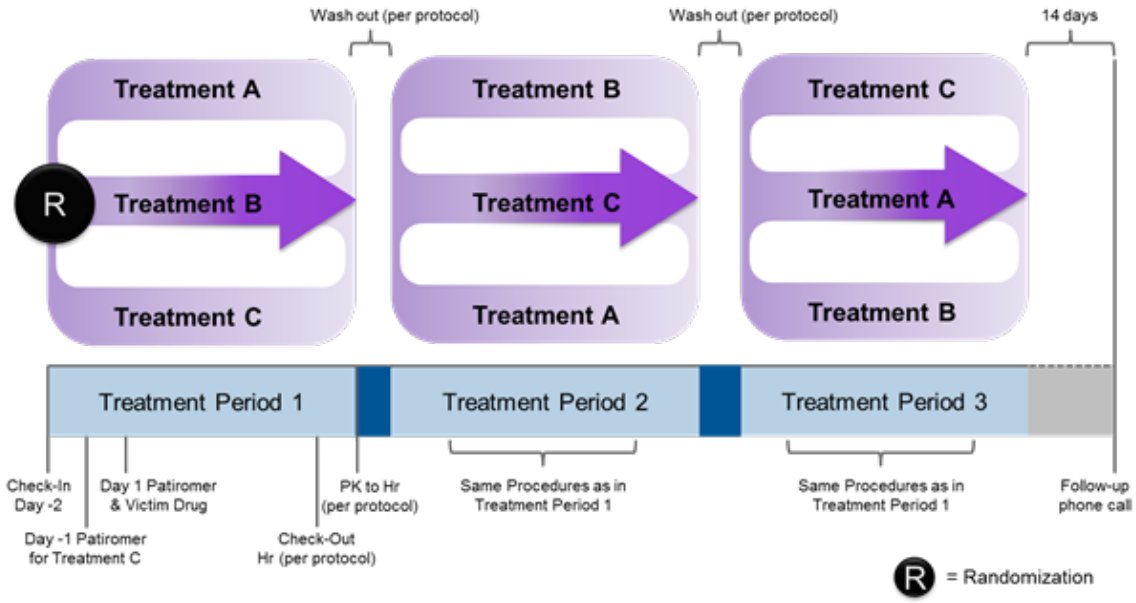
安全性

安全性評価項目は、新たに認められた臨床的に重要な身体検査異常、バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査を含むすべての有害事象とした。安全性に関する臨床検査、12 誘導心電図及びバイタルサインの要約統計量を算出した。

治験方法 ：

本試験は、トリメトプリムを単回投与した際の薬物動態に及ぼすパチロマーの影響を検討する非盲検、無作為化、3 期、3-way クロスオーバー、3 シーケンス試験であった。非喫煙者または喫煙者 (10 本/日未満) の健康な成人男女被験者 18 例を登録した。

RLY5016-109 試験デザイン図



被験者のスクリーニングは、Treatment Period 1 の Day -1 前 28 日以内に実施した。

Treatment Period 1 の Day -1 に、無作為化デザインに従って、被験者を 3 つの投与シーケンス（ABC、BCA または CAB）のいずれかに無作為に割り付けた。

以下に記載した通り、3 つの各投与期で、被験者にトリメトプリムを単独投与（Treatment A）、トリメトプリムとパチロマーを同時投与（Treatment B）、またはトリメトプリムを 2 回のパチロマー投与間（パチロマーの 1 回目の投与から 21 時間後かつ 2 回目の投与の 3 時間前までの間）に投与（Treatment C）した。

- Treatment A：Day 1 の標準的な朝食の開始後 30 分以内（Hour 0）にトリメトプリム 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）を投与
- Treatment B：Day 1 の標準的な朝食の開始後 30 分以内（Hour 0）にトリメトプリム 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）を投与した後、Day 1 のトリメトプリム投与後 10 分以内にパチロマー25.2 g（4.2 g 入り分包 6 包）を投与
- Treatment C：Day -1 の標準的な昼食の開始後 30 分以内（Hour -21）にパチロマー25.2 g（4.2 g 入り分包 6 包）を投与し、Day 1 の標準的な朝食の開始後 30 分以内（Hour 0）にトリメトプリム 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）を投与し、Day 1 の標準的な昼食の開始後 30 分以内（Hour 3）にパチロマー25.2 g（4.2 g 入り分包 6 包）を投与

トリメトプリムの薬物動態の特徴を明らかにするため、各投与期のトリメトプリム投与後 60 時間にわたり連続的に血液検体を採取した。

トリメトプリムの投与間に 4 日間以上の休薬期間を設けた。

各投与期間中、すべての被験者は、治験実施施設が指定した Day -2 の時刻から 36 時間の採血終了後まで入院し、被験者はその後の試験手順に戻った。治験責任医師の判断に基づき、

いつでも被験者の治験実施施設の入院期間を延長できた。
試験期間を通して、臨床評価及び臨床検査値の評価を反復することにより安全性をモニタリングした。
治験実施施設は、トリメトプリムまたはパチロマーのいずれか遅い方の最終投与日から約14 日後に、施設の標準的な手順ですべての被験者 (本治験を早期に中止した被験者を含む) に連絡を試み、最終投与以降の有害事象の有無を確認した。

患者数 (計画時及び解析時):
治験実施計画書の計画通り、計 18 例を本治験に組入れ、18 例全例が本試験を完了した。18 例全例を薬物動態解析対象集団、統計解析対象集団及び安全性解析対象集団すべてに含めた。

診断及び主要な組入れ基準 :
本治験に登録されたすべての被験者は、治験責任医師により、すべての選択基準を満たし、かついずれの除外基準にも該当しない健康な被験者と判断された。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号 :
被験薬は、トリメトプリム 100 mg 錠 (ロット番号 : 35208935A、TEVA Canada Limited 社製) 及び 1 包あたりパチロマー4.2 g を含有する経口懸濁用散剤分包 (ロット番号 : [redacted]) であった。Treatment A では、Day 1 の標準的な朝食の開始後 30 分以内 (Hour 0) にトリメトプリム 200 mg (100 mg 錠を 2 錠) を投与した。Treatment B では、Day 1 の標準的な朝食の開始後 30 分以内 (Hour 0) にトリメトプリム 200 mg を投与し、Day 1 のトリメトプリム投与後 10 分以内にパチロマー25.2 g (4.2 g 入り分包 6 包) を投与した。Treatment C では、Day -1 の標準的な昼食の開始後 30 分以内 (Hour -21) にパチロマー 25.2 g を投与し、Day 1 の標準的な朝食の開始後 30 分以内 (Hour 0) にトリメトプリム 200 mg を投与し、Day 1 の標準的な昼食の開始後 30 分以内 (Hour 3) にパチロマー 25.2 g を投与した。Treatment A 及び Treatment C では、トリメトプリムを約 240 mL の水とともに経口投与した。Treatment B では、トリメトプリムを約 120 mL の水とともに経口投与した。パチロマーは、約 120 mL の水に懸濁して経口投与した。

治療期間 :
1 期あたり約 4 日間の投与期 3 期からなり、トリメトプリムの投与間には 4 日間以上の休薬期間を設けた。総試験期間は、試験前及び試験後の評価を含めて約 6 週間であった。

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号 : なし

評価基準 :
<u>薬物動態</u>
すべての被験者を対象に、各期でトリメトプリム投与後 60 時間にわたり、血漿中トリメトプリムの濃度測定用の血液検体を採取した。血漿中トリメトプリムの濃度は、真度、精度、直線性及び感度に関してバリデートされた液体クロマトグラフィ-タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法を用いて測定した。血漿中トリメトプリム濃度-時間データに基づき、Phoenix® WinNonlin® 6.3 版を用いて、ノンコンパートメント法で薬物動態パラメータ (AUC_{0-3}、AUC_{0-}

$_t$、$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{\%extrap}$、C_{max}、t_{max}、k_{el}及び$t_{1/2}$）を算出した

安全性

安全性は、臨床検査、身体検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び有害事象により評価した。

統計手法：

薬物動態

すべての規定の濃度測定時点及び薬物動態パラメータについて、症例数（n）、算術平均、標準偏差（SD）、変動係数（CV%）、中央値、最小値、最大値、幾何平均値、幾何 CV%を含む要約統計量を算出した。全被験者を対象に、トリメトプリムの血漿中濃度は、規定の検体採取時点及び投与別に、トリメトプリムの薬物動態パラメータは、パラメータ及び投与別に集計してそれぞれ一覧にした。要約統計量は血漿中濃度、薬物動態パラメータいずれも薬物動態解析対象集団の被験者のみを含めた。分散分析（ANOVA）モデルにより、自然対数変換した薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}3}$、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$及びC_{max}）を比較し、Treatment B または Treatment C と Treatment A とで相対バイオアベイラビリティを評価した。ANOVA モデルでは、投与、投与期及びシーケンスを固定効果とし、シーケンスに割り付けられた被験者を変量効果とした。パラメータごとに、最小二乗平均（LSM）、LSM 差並びにこれらの差に関連する標準誤差（SE）及び 90%信頼区間（CI）を算出した。これらの推測結果（LSM、LSM 差及び差の 90%CI）を累乗して元の尺度に戻し、幾何 LSM、幾何平均比（GMR）及び 90%CI を示した。

結論は、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$及びC_{max}の統計学的比較のみに基づいた。$AUC_{0\text{-}3}$の比較結果は補助的なデータとしてのみ示した。$AUC_{0\text{-}3}$は、Treatment A と比較して Treatment C で吸収が低下した場合にのみ検討し、前日のパチロマーの投与がこれらの結果に影響を及ぼした可能性がある場合にのみ評価した。対数変換したトリメトプリムの薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$及びC_{max}）の LSM 比に対する 90%CI が 80% ~ 125%の範囲内に収まる場合、薬物相互作用はないと判断した。

安全性

報告されたすべての有害事象を、ICH 国際医薬用語集（MedDRA®）バージョン 18.1 を用いて標準的な用語に分類した。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）を発現した被験者数及び TEAE 件数を投与別及び全体で基本語別に要約した。

安全性データを投与別及び時点別に要約した。定量的安全性データは記述統計量（平均値、SD、最小値、中央値、最大値及び N）を算出し、定性的安全性データは頻度で分類した。

バイタルサイン及び心電図検査の実測値の要約表を示した。臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量の要約表を示した。基準範囲外であった臨床検査値及びすべての再検査値を一覧にした。また、投与前から投与後までの臨床検査値の推移をシフトテーブルに示した。

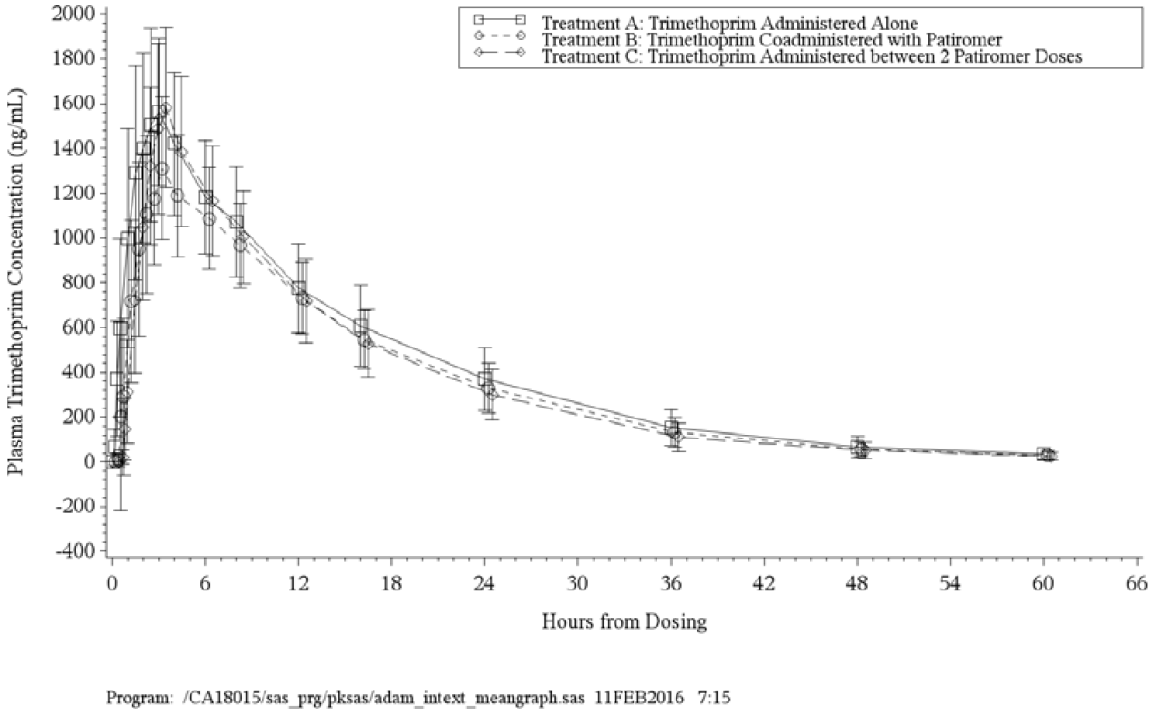
安全性データの推測統計は実施しなかった。

結果の要約：

薬物動態

食後条件下で Treatment A、Treatment B 又は Treatment C のいずれかでトリメトプリムを経口単回投与したときの血漿中トリメトプリム濃度平均値-時間プロファイルを以下に示した。

血漿中トリメトプリム濃度 [算術平均値 (SD)]-時間プロファイル (線形スケール)



食後条件下で Treatment A、Treatment B 又は Treatment C のいずれかでトリメトプリムを経口単回投与したときの血漿中トリメトプリムの薬物動態パラメータの要約を以下に示した。

血漿中トリメトプリムの薬物動態パラメータの要約

	Treatment A		Treatment B		Treatment C	
Pharmacokinetic Parameters	**GM (GCV%)**	**n**	**GM (GCV%)**	**n**	**GM (GCV%)**	**n**
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	3074.6 (38.1)	18	2299.3 (37.4)	18	2722.9 (27.7)	18
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	24190.6 (27.7)	18	21265.9 (24.3)	18	21349.7 (26.7)	18
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	24668.0 (28.5)	18	21647.1 (24.9)	18	21661.6 (27.0)	18
$AUC_{\%extrap}$ (%)	1.924±1.5334	18	1.756±1.0528	18	1.435±0.9964	18
C_{max} (ng/mL)	1565.976 (23.8)	18	1304.509 (22.6)	18	1563.951 (21.8)	18
T_{max} (hr)	2.999 (1.50, 3.00)	18	3.000 (1.50, 8.00)	18	2.999 (2.00, 3.05)	18
K_{el} (1/hr)	0.07452±0.016523	18	0.07548±0.014916	18	0.08252±0.018443	18
$T_{1/2}$ (hr)	9.754±2.2358	18	9.505±1.7567	18	8.793±1.9443	18

Treatment A = A single oral dose of 200 mg trimethoprim administered after the start of a standard breakfast.
Treatment B = A single oral dose of 200 mg trimethoprim coadministered with a single oral dose of 25.2 g patiromer after the start of a standard breakfast.
Treatment C = Two oral doses of 25.2 g patiromer administered after the start of a standard lunch with a single oral dose of 200 mg trimethoprim administered after the start of a standard breakfast between the patiromer doses.
$AUC_{\%extrap}$, K_{el}, and $T_{1/2}$ are presented as Mean±SD
T_{max} is presented as Median (Minimum, Maximum)
GM = Geometric mean,
GCV = Geometric coefficient of variation

単回経口投与後のトリメトプリムの AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何平均値、並びに $t_{1/2}$ の算術平均値は、すべての投与間で同程度であった。3 つのいずれの投与法でも、t_{max} の中央値は 3 時間であった。

血漿中トリメトプリムの薬物動態パラメータの統計学的比較を以下に要約した。

血漿中トリメトプリムの薬物動態パラメータの統計学的比較：
トリメトプリムとパチロマーの同時投与 (Treatment B) と
トリメトプリム単剤投与 (Treatment A) の比較

	Treatment B (Test)		Treatment A (Reference)				
Parameter	**Geometric LSMs**	**n**	**Geometric LSMs**	**n**	**GMR (%)**	**90% Confidence Intervals**	**Intra- subject CV%**
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	2299	(18)	3075	(18)	74.78	66.32 ~ 84.33	21.52
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	21266	(18)	24191	(18)	87.91	84.88 ~ 91.05	6.23
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	21647	(18)	24668	(18)	87.75	84.65 ~ 90.97	6.38
C_{max} (ng/mL)	1305	(18)	1566	(18)	83.30	79.83 ~ 86.92	7.54

Treatment A = A single oral dose of 200 mg trimethoprim administered after the start of a standard breakfast.
Treatment B = A single oral dose of 200 mg trimethoprim coadministered with a single oral dose of 25.2 g patiromer after the start of a standard breakfast.
n = Number of observations used in the analysis.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject CV (%CV) = 100*(square root (exp[MSE]-1))
MSE = Residual variance from ANOVA
ANOVA = Analysis of Variance
CV = Coefficient of variation

Treatment B (被験投与法) を Treatment A (対照投与法) と比較したとき、血漿中トリメトプリムの AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何 LSM 比の 90%CI は、80% ~ 125%の範囲内にあった。

血漿中トリメトプリムの薬物動態パラメータの統計学的比較：
トリメトプリムを 2 回のパチロマー投与間に投与したとき（Treatment C）と
トリメトプリムを単剤投与したとき（Treatment A）の比較

	Treatment C (Test)		Treatment A (Reference)				
Parameter	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n	GMR (%)	90% Confidence Intervals	Intra-subject CV%
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	2723	(18)	3075	(18)	88.56	78.53 ~ 99.87	21.52
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	21350	(18)	24191	(18)	88.26	85.21 ~ 91.41	6.23
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	21662	(18)	24668	(18)	87.81	84.71 ~ 91.03	6.38
C_{max} (ng/mL)	1564	(18)	1566	(18)	99.87	95.71 ~ 104.21	7.54

Treatment A = A single oral dose of 200 mg trimethoprim administered after the start of a standard breakfast.
Treatment C = Two oral doses of 25.2 g patiromer administered after the start of a standard lunch with a single oral dose of 200 mg trimethoprim administered after the start of a standard breakfast between the patiromer doses.
n = Number of observations used in the analysis
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject CV (%CV) = 100*(square root (exp[MSE]-1))
MSE = Residual variance from ANOVA
ANOVA = Analysis of Variance
CV = Coefficient of variation

Treatment C（ 被験投与法 ）と Treatment A（ 対照投与法 ）の血漿中トリメトプリムの AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何 LSM 比の 90%CI は、80%～125%の範囲内にあった。

安全性

本試験では、死亡、重篤な有害事象及び有害事象による被験者の治験中止はなかった。全体として、本試験では 9 例（50%）の被験者に計 16 件の TEAE が発現し、トリメトプリム単剤投与後に 3 例、トリメトプリムとパチロマーの同時投与後に 4 例、パチロマー単剤投与後に 3 例、パチロマー＋トリメトプリムの併用投与後（2 回目のパチロマー投与後）に 4 例に発現した。16 件の有害事象はいずれも軽度であった。最も高頻度に発現した有害事象は鼓腸及び頭痛であり、それぞれ 3 例（17%）の被験者で報告された。残りの有害事象はいずれも、発現者数が 2 例以下（11%以下）であった。治験責任医師は、3 件の有害事象がパチロマーとトリメトプリムの両剤と関連あり、3 件がパチロマーのみと関連あり、1 件がトリメトプリムのみと関連あり、9 件が両剤と関連なしと判断した。本試験で、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図及び身体検査所見に臨床的に重要な傾向は認められなかった。

結論：

トリメトプリム単剤投与と比較して、トリメトプリムをパチロマーと同時投与したときのトリメトプリムの血漿中 AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何 LSM 比の 90%CI は、80%～125%の範囲内にあった。したがって、食後条件下でパチロマーと併用してトリメトプリム 200 mg を単回経口投与しても、トリメトプリムの曝露量に対する影響はなかった。

トリメトプリム投与をパチロマー投与から 3 時間以上空けたとき、すなわち、パチロマーの 1 回目の投与から 21 時間後かつ 2 回目の投与から 3 時間前にトリメトプリムを投与したときのトリメトプリムの AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何 LSM 比の 90%CI がすべて 80% ～

125%の範囲内にあったことから、食後条件下で 2 回のパチロマー投与間にトリメトプリム 200 mg を単回経口投与しても、トリメトプリムの曝露量への影響はないことが示された。したがって、トリメトプリムとパチロマーは同時に投与できる。

パチロマー経口投与とトリメトプリム単回投与との併用は、本試験の健康な男女被験者で安全であり、忍容性は良好であると考えられた。

2.7.6.2.2.8. RLY5016-110 試験

治験の標題 ：クロピドグレルを単回投与した際の薬物動態に及ぼすパチロマーの影響を評価する非盲検、無作為化、3-way クロスオーバー第 I 相試験

開発のフェーズ ：第 I 相

目的 ：

主要目的 ：健康成人被験者を対象に、クロピドグレルを単回投与した際の薬物動態に及ぼすパチロマーの影響を評価する。

副次目的 ：健康成人被験者を対象に、パチロマーをクロピドグレル単回投与と同時併用投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

評価項目

<u>薬物動態</u>

薬物動態に関する主要評価項目は、パチロマー併用下または非併用下での血漿中クロピドグレルの AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} とした。

なお、薬物動態パラメータとして、血漿中クロピドグレルの AUC_{0-3}、$AUC_{\%extrap}$、t_{max}、k_{el} 及び $t_{1/2}$ も必要に応じて算出した。

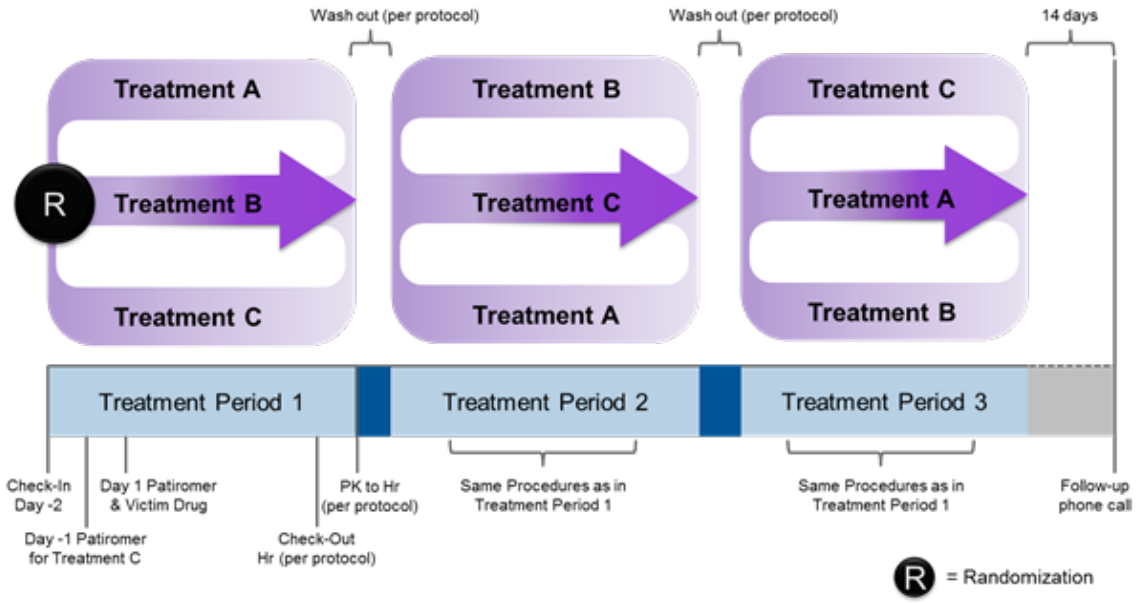
<u>安全性</u>

安全性評価項目は、新たに認められた臨床的に重要な身体検査異常、バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査を含むすべての有害事象とした。安全性に関する臨床検査、12 誘導心電図及びバイタルサインの要約統計量を算出した。

治験方法 ：

本試験は、クロピドグレルを単回投与した際の薬物動態に及ぼすパチロマーの影響を検討する非盲検、無作為化、3 期、3-way クロスオーバー、3 シーケンス試験であった。非喫煙者の健康な成人男女 51 例を登録した。

RLY5016-110 試験デザイン図



被験者のスクリーニングは、Treatment Period 1 の Day -1 前 28 日以内に実施した。

Treatment Period 1 の Day -1 に、無作為化デザインに従って、被験者を 3 つの投与シーケンス（ABC、BCA または CAB）のいずれかに無作為に割り付けた。

以下に記載した通り、3 つの各投与期で、被験者にクロピドグレルを単剤投与（Treatment A）、パチロマーと同時投与（Treatment B）、または 2 回のパチロマー投与間（パチロマーの 1 回目の投与から 21 時間後かつ 2 回目の投与の 3 時間前までの間）に投与（Treatment C）した。

- Treatment A : Day 1 の標準的な朝食の開始後 30 分以内（Hour 0）にクロピドグレル 75 mg（75 mg 錠を 1 錠）を投与
- Treatment B : Day 1 の標準的な朝食の開始後 30 分以内（Hour 0）にクロピドグレル 75 mg（75 mg 錠を 1 錠）を投与し、Day 1 のクロピドグレル投与後 10 分以内にパチロマー25.2 g（4.2 g 入り分包 6 包）を投与
- Treatment C : Day -1 の標準的な昼食の開始後 30 分以内（Hour -21）にパチロマー25.2 g（4.2 g 入り分包 6 包）を投与し、Day 1 の標準的な朝食の開始後 30 分以内（Hour 0）にクロピドグレル 75 mg（75 mg 錠を 1 錠）を投与し、Day 1 の標準的な昼食の開始後 30 分以内（Hour 3）にパチロマー25.2 g（4.2 g 入り分包 6 包）を投与

クロピドグレルの薬物動態の特徴を明らかにするため、各投与期のクロピドグレル投与後 32 時間にわたり連続的に血液検体を採取した。

クロピドグレルの投与間に 3 日間以上の休薬期間を設けた。

各投与期間中、すべての被験者は、治験実施施設が指定した Day -2 の時刻から 32 時間の採血終了後まで入院した。治験責任医師の判断に基づき、いつでも被験者の治験実施施設の入

院期間を延長できた。
試験期間を通して、臨床評価及び臨床検査値の評価を反復することにより安全性をモニタリングした。
治験実施施設は、クロピドグレルまたはパチロマーのいずれか遅い方の最終投与から約 14 日後に、施設の標準的な手順ですべての被験者 (本治験を早期に中止した被験者を含む) に連絡を試み、最終投与以降の有害事象の有無を確認した。

患者数 (計画時及び解析時):
治験実施計画書の計画通り、計 51 例を本治験に組入れ、50 例が本治験を完了した。投与シーケンス CAB に無作為に割り付けられた被験者 [redacted] は、Treatment Period 2 の投与前に本治験を中止したため、2 回のパチロマー投与間にクロピドグレルを投与する治療 (Treatment C) のみを受けた。51 例全例を安全性解析対象集団に、50 例を薬物動態解析対象集団に含めた。

診断及び主要な組入れ基準 :
本治験に組入れたすべての被験者は、治験責任医師により、すべての選択基準を満たし、かついずれの除外基準にも該当しない健康な被験者と判断された。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号 :
被験薬は、クロピドグレル 75 mg 錠 (ロット番号 : 68C187、TEVA Pharmaceutical IMD. LTD. 製) 及び 1 包あたりパチロマー 4.2 g を含有する経口懸濁用散剤分包 (ロット番号 : [redacted]) であった。Treatment A では、Day 1 の標準的な朝食の開始後 30 分以内 (Hour 0) にクロピドグレル 75 mg (75 mg 錠を 1 錠) を投与した。Treatment B では、Day 1 の標準的な朝食の開始後 30 分以内 (Hour 0) にクロピドグレル 75 mg (75 mg 錠を 1 錠) を投与した後、Day 1 のクロピドグレル投与後 10 分以内にパチロマー25.2 g (4.2 g 入り分包 6 包) を投与した。Treatment C では、Day -1 の標準的な昼食の開始後 30 分以内 (Hour -21) にパチロマー25.2 g を投与し、Day 1 の標準的な朝食の開始後 30 分以内 (Hour 0) にクロピドグレル 75 mg を投与し、更に Day 1 の標準的な昼食の開始後 30 分以内 (Hour 3) にパチロマー25.2 g を投与した。Treatment A 及び Treatment C では、クロピドグレルを約 240 mL の水とともに経口投与した。Treatment B では、クロピドグレルを約 120 mL の水とともに経口投与した。パチロマーは、約 120 mL の水に懸濁して経口投与した。

治療期間 :
1 期あたり約 3 日間の投与期 3 期からなり、クロピドグレルの投与間には 3 日間以上の休薬期間を設けた。総試験期間は、試験前及び試験後の評価を含めて約 12 週間であった。

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号 : なし

評価基準 :
<u>薬物動態</u>
すべての被験者を対象に、各期でクロピドグレル投与後 32 時間にわたり、血漿中クロピドグレルの濃度測定用の血液検体を採取した。クロピドグレルの血漿中濃度は、真度、精度、直線性及び感度に関してバリデートされた液体クロマトグラフィ-タンデム質量分析 (LC-

MS/MS）法を用いて測定した。血漿中クロピドグレル濃度-時間データに基づき、Phoenix® WinNonlin® 6.3 版を用いて、ノンコンパートメント法で薬物動態パラメータ（AUC_{0-3}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、$AUC_{\%extrap}$、C_{max}、t_{max}、k_{el} 及び $t_{1/2}$）を算出した。

安全性

安全性は、臨床検査、身体検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び有害事象により評価した。

統計手法：

薬物動態

すべての規定の濃度測定時点及び薬物動態パラメータについて、症例数（n）、算術平均、標準偏差（SD）、変動係数（CV%）、中央値、最小値、最大値、幾何平均値、幾何 CV%を含む要約統計量を算出した。すべての被験者を対象に、クロピドグレルの血漿中濃度は、規定の検体採取時点及び投与別に、クロピドグレルの薬物動態パラメータはパラメータ及び投与群別に集計してそれぞれ一覧にした。要約統計量は血漿中濃度、薬物動態パラメータいずれも薬物動態解析対象集団の被験者のみを含めた。

分散分析（ANOVA）モデルにより、自然対数変換した薬物動態パラメータ（AUC_{0-3}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max}）を比較し、Treatment B または Treatment C と Treatment A とで相対バイオアベイラビリティを評価した。ANOVA モデルでは、投与、投与期及びシーケンスを固定効果とし、シーケンスに割り付けられた被験者を変量効果とした。パラメータごとに、最小二乗平均（LSM）、LSM 差並びにこれらの差に関連する標準誤差（SE）及び 90%信頼区間（CI）を算出した。これらの推測結果（LSM、LSM 差及び差の 90%CI）を累乗して元の尺度に戻し、幾何 LSM、幾何平均比（GMR）及び 90%CI を示した。

結論は、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の統計学的比較のみに基づいた。AUC_{0-3} の比較結果は補助的なデータとしてのみ示した。AUC_{0-3} は、Treatment A と比較して Treatment C で吸収が低下した場合にのみ検討し、前日のパチロマーの投与がこれらの結果に影響を及ぼした可能性がある場合にのみ評価した。対数変換したクロピドグレルの薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max}）の LSM 比に対する 90%CI が 80% ~ 125%の範囲内に収まる場合、薬物相互作用はないと判断した。

安全性

報告されたすべての有害事象を、ICH 国際医薬用語集（MedDRA®）バージョン 18.1 を用いて標準的な用語に分類した。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）が認められた被験者数及び TEAE の件数を、投与別及び全体で基本語別に要約した。

安全性データを投与別及び時点別に要約した。定量的安全性データは記述統計量（平均値、SD、最小値、中央値、最大値及び N）を算出し、定性的安全性データは頻度で分類した。

バイタルサイン及び心電図検査の実測値の要約表を示した。臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量の要約表を示した。基準範囲外であった臨床検査値及びすべての再検査値を一覧にした。また、投与前から投与後までの臨床検査値の推移をシフトテーブルに示した。

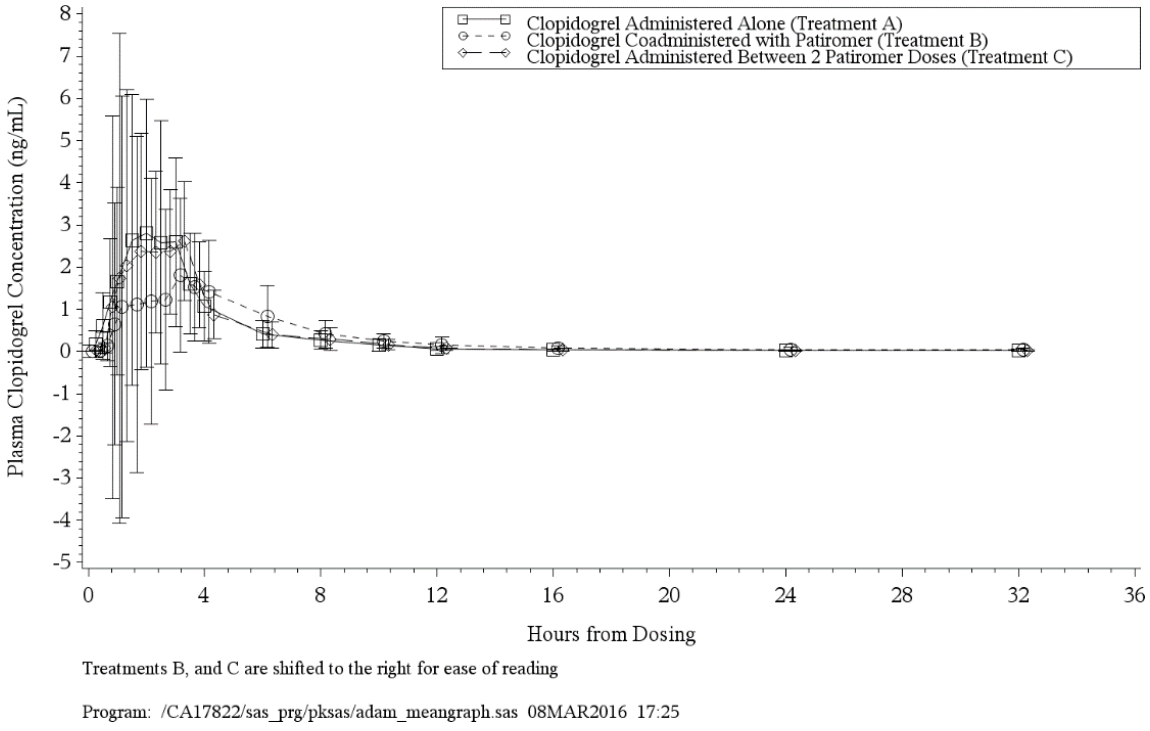
安全性データの推測統計は実施しなかった。

結果の要約 ：

薬物動態

食後条件下で Treatment A、Treatment B または Treatment C のいずれかでクロピドグレルを経口単回投与したときの血漿中クロピドグレルの濃度平均値-時間プロファイルを以下に示した。

血漿中クロピドグレル濃度 [算術平均値 (SD)]-時間プロファイル (線形スケール)



Treatments B, and C are shifted to the right for ease of reading

Program: /CA17822/sas_prg/pksas/adam_meangraph.sas 08MAR2016 17:25

食後条件下で Treatment A、Treatment B 又は Treatment C のいずれかでクロピドグレルを経口単回投与したときの血漿中クロピドグレルの薬物動態パラメータの要約を以下に示した。

血漿中クロピドグレルの薬物動態パラメータの要約

	Treatment A		Treatment B		Treatment C	
Pharmacokinetic Parameters	**GM (Geom. CV%)**	**n**	**GM (Geom. CV%)**	**n**	**GM (Geom. CV%)**	**n**
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	4.794 (53.9)	50	1.416 (130.0)	50	4.606 (58.3)	50
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	9.428 (46.9)	50	8.211 (62.2)	50	9.228 (46.0)	50
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	9.581 (47.0)	50	8.655 (63.4)	47	9.356 (46.0)	50
$AUC_{\%extrap}$ (%)	1.585 ± 1.0621	50	3.884 ± 2.8815	47	1.359 ± 0.82804	50
C_{max} (ng/mL)	3.205 (55.6)	50	2.210 (64.2)	50	3.269 (55.4)	50
T_{max} (hr)	2.000 (0.75, 3.51)	50	3.002 (0.75, 6.07)	50	2.260 (0.75, 3.51)	50
K_{el} (1/hr)	0.1437 ± 0.073520	50	0.1007 ± 0.044918	47	0.1681 ± 0.081242	50
$T_{1/2}$ (hr)	6.030 ± 2.8385	50	8.555 ± 4.6220	47	5.158 ± 2.4566	50

Treatment A = A single oral dose of 75 mg clopidogrel administered after the start of a standard breakfast.
Treatment B = A single oral dose of 75 mg clopidogrel coadministered with a single oral dose of 25.2 g patiromer after the start of a standard breakfast.
Treatment C = Two oral doses of 25.2 g patiromer administered after the start of a standard lunch with a single oral dose of 75 mg clopidogrel administered after the start of a standard breakfast between the patiromer doses.
GM = Geometric mean
CV = Geometric coefficient of variation
T_{max} is presented as Median (Minimum, Maximum)
$AUC_{\%extrap}$, K_{el}, and $T_{1/2}$ are presented as Mean±SD

薬物動態パラメータは、Treatment A と Treatment C で概ね同様であった。Treatment B の AUC_{0-3}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何平均値は、Treatment A の値よりも低かった。Treatment A の各値と比較して、Treatment B の t_{max} の中央値は 1 時間遅く、k_{el} は低く、$t_{1/2}$ は約 2.5 時間長かった。

血漿中クロピドグレルの薬物動態パラメータの統計学的比較を以下に要約した。

血漿中クロピドグレルの薬物動態パラメータの統計学的比較：
クロピドグレルとパチロマーの同時投与（Treatment B）と
クロピドグレル単剤投与（Treatment A）の比較

	Treatment B (Test)		Treatment A (Reference)				
Parameter	**Geometric LSMs**	**n**	**Geometric LSMs**	**n**	**GMR (%)**	**90% Confidence Intervals**	**Intra- subject CV%**
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	1.422	(50)	4.813	(50)	29.55	24.89 ~ 35.07	55.22
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	8.230	(50)	9.437	(50)	87.20	80.46 ~ 94.51	24.57
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	8.637	(47)	9.591	(50)	90.06	82.94 ~ 97.79	24.58
C_{max} (ng/mL)	2.217	(50)	3.207	(50)	69.12	62.74 ~ 76.14	29.75

Treatment A = A single oral dose of 75 mg clopidogrel administered after the start of a standard breakfast.
Treatment B = A single oral dose of 75 mg clopidogrel coadministered with a single oral dose of 25.2 g patiromer after the start of a standard breakfast.
ANOVA = Analysis of Variance
CV = Coefficient of variation
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100*square root (exp[residual variance]-1).

Treatment B（被験投与法）を Treatment A（対照投与法）と比較したとき、血漿中クロピドグレルの AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何 LSM 比に対する 90%CI は、80% ~ 125%の範囲内にあったが、C_{max} の幾何 LSM 比に対する 90%CI は、この範囲から外れていた。Treatment B の血漿中クロピドグレルの C_{max} の幾何 LSM は、Treatment A と比較して約 31%低かった。

血漿中クロピドグレルの薬物動態パラメータの統計学的比較：
クロピドグレルを 2 回のパチロマー投与間に投与したとき（Treatment C）と
クロピドグレルを単剤投与したとき（Treatment A）の比較

	Treatment C (Test)		Treatment A (Reference)				
Parameter	**Geometric LSMs**	**n**	**Geometric LSMs**	**n**	**GMR (%)**	**90% Confidence Intervals**	**Intra-subject CV%**
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	4.617	(50)	4.813	(50)	95.94	80.83 ~ 113.88	55.22
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	9.242	(50)	9.437	(50)	97.93	90.37 ~ 106.14	24.57
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	9.371	(50)	9.591	(50)	97.71	90.15 ~ 105.90	24.58
C_{max} (ng/mL)	3.273	(50)	3.207	(50)	102.06	92.65 ~ 112.43	29.75

Treatment A = A single oral dose of 75 mg clopidogrel administered after the start of a standard breakfast.
Treatment C = Two oral doses of 25.2 g patiromer administered after the start of a standard lunch with a single oral dose of 75 mg clopidogrel administered after the start of a standard breakfast between the patiromer doses.
ANOVA = Analysis of Variance
CV = Coefficient of variation
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100*square root (exp[residual variance]-1).

Treatment C（被験投与法）を Treatment A（対照投与法）と比較したとき、血漿中クロピドグレルの AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何 LSM 比の 90%CI はすべて、80% ~ 125%の範囲内にあった。

安全性

本治験で死亡は認められなかった。被験者 1 例が、Treatment Period 1 における 2 回のパチロマー投与間のクロピドグレル投与（Treatment C）後に重篤な有害事象（上室性頻脈）を発現したため、本治験を中止した。全体として、本試験では 25 例（49%）の被験者に計 89 件の TEAE が発現し、クロピドグレル単剤投与後に 7 例、クロピドグレルとパチロマーの同時投与後に 9 例、パチロマーの単剤投与後に 13 例、クロピドグレル+パチロマーの併用投与後（クロピドグレル投与後）に 3 例、パチロマー+クロピドグレルの併用投与後（パチロマーの 2 回目の投与後）に 10 例に発現した。有害事象のうち 80 件は軽度、8 件は中等度、1 件（上室性頻脈）は重度であった。

全体として、最も多く認められた有害事象は下痢であり、6 例（12%）の被験者で報告され、次いで頭痛が 5 例（10%）の被験者で報告された。残りの有害事象はいずれも、発現例数が 4 例以下（8%以下）であった。治験責任医師は、47 件の有害事象がパチロマーとクロピドグレルの両剤と関連あり、8 件がパチロマーのみと関連あり、1 件がクロピドグレルのみと関連あり、33 件が両剤と関連なしと判定した。本治験で、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図及び身体検査所見に臨床的に重要な傾向は認められなかった。

結論：

クロピドグレルとパチロマーの同時投与では、クロピドグレル単剤投与と比較して、クロピドグレルの全体的な曝露量への影響は認められなかった。同時投与では C_{max} が約 30%低下したが、臨床的に意義はないと考える。

クロピドグレルをパチロマー投与から 3 時間以上空けて投与したとき、すなわち、パチロマ

ーの 1 回目の投与から 21 時間後かつ 2 回目の投与から 3 時間前にクロピドグレルを投与したときのクロピドグレルの $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の幾何 LSM 比に対する 90%CI がすべて 80%～125%の範囲内にあったことから、食後条件下でパチロマー投与間にクロピドグレル 75 mg を単回経口投与しても、クロピドグレルの曝露量への影響はないことが示された。これらの所見に基づき、患者にクロピドグレルとパチロマーを同時に投与しても、クロピドグレルの総曝露量への影響はなく、クロピドグレルの最高濃度に対して臨床的に意味のある影響はないと考える。さらに、パチロマーとクロピドグレルを 3 時間以上の間隔を空けて投与しても、クロピドグレルの薬物動態への影響はない。

パチロマー経口投与とクロピドグレル単回投与との併用は、本治験の健康な成人被験者で安全であり、忍容性は良好であると考えられた。

2.7.6.2.2.9. RLY5016-111 試験

治験の標題：ワルファリンを単回投与した際の薬物動態に及ぼすパチロマーの影響を評価する第 I 相、非盲検、無作為化、3-way クロスオーバー試験

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的：健康成人被験者を対象に、R-ワルファリン及び S-ワルファリンを単回投与したときの薬物動態に及ぼすパチロマーの影響を評価すること。

副次目的：

1) 健康成人被験者を対象に、パチロマーをワルファリン単回投与と同時併用投与した際の安全性及び忍容性を評価すること。
2) 健康成人被験者を対象に、ワルファリンを単回投与したときの薬力学に及ぼすパチロマーの影響を国際標準比（INR）に基づいて評価すること。

評価項目

<u>薬物動態</u>

薬物動態に関する主要評価項目は、パチロマー併用下または非併用下での R-ワルファリン及び S-ワルファリンの血漿中 $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} とした。

なお、薬物動態パラメータとして、R-ワルファリン及び S-ワルファリンの血漿中 $AUC_{0\text{-}3}$、$AUC_{\%extrap}$、t_{max}、k_{el} 及び $t_{1/2}$ も適宜算出した。

<u>薬力学</u>

ワルファリン投与後の抗凝固作用を評価するため、薬力学パラメータとして INR $AUC_{0\text{-}168}$ 及び INR_{max} を算出した。

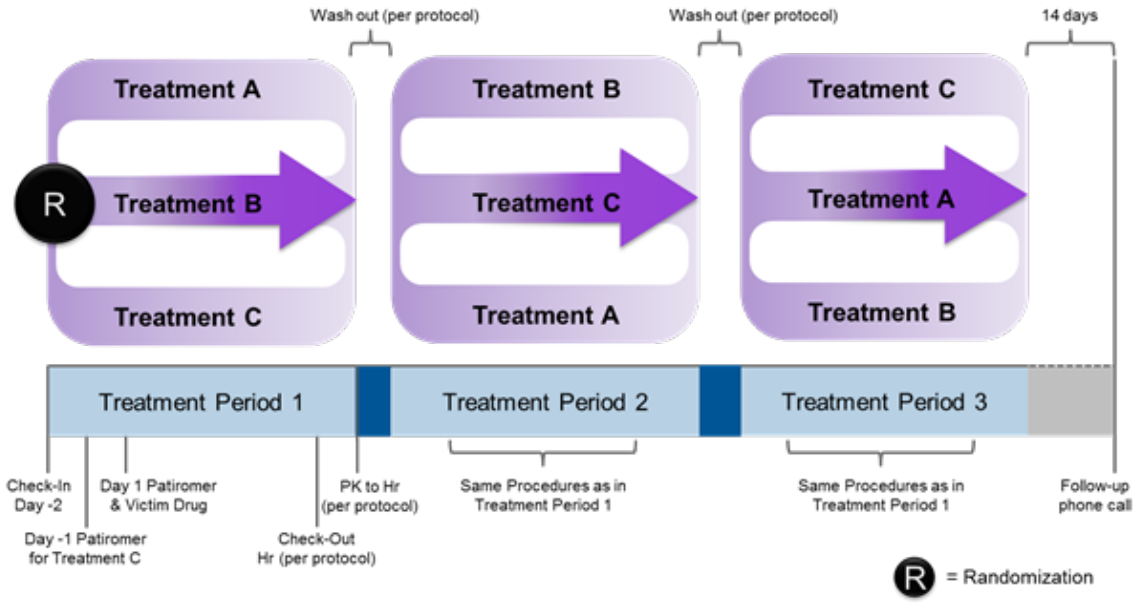
<u>安全性</u>

安全性評価項目は、新たに認められた臨床的に重要な身体検査異常、バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査を含むすべての有害事象とした。安全性に関する臨床検査、12 誘導心電図及びバイタルサインの要約統計量を算出した。

治験方法：

本試験は、ワルファリンを単回投与したときの PK に及ぼすパチロマーの影響を検討する非盲検、無作為化、3 期、3-way クロスオーバー、3 シーケンス試験であった。非喫煙者の健康成人男女（女性については妊娠の可能性のない者）被験者 15 例を組み入れた。

RLY5016-111 試験デザイン図



被験者のスクリーニングは、Treatment Period 1 の Day -1 前 28 日以内に実施した。

Treatment Period 1 の Day -1 に、無作為化スキームに従って被験者を 3 つの投与シーケンス (ABC、BCA または CAB) のいずれかに無作為割付けした。3 期それぞれで、ワルファリンを単剤投与 (Treatment A) 、ワルファリンとパチロマーを同時併用投与 (Treatment B) 、または 2 回のパチロマー投与間 (1 回目のパチロマー投与の 21 時間後から 2 回目のパチロマー投与の 3 時間前までの間) にワルファリンを投与 (Treatment C) した。

- Treatment A：Day 1 の標準朝食開始後 30 分以内 (Hour 0) にワルファリン 25 mg (10 mg 錠を 2 錠と 5 mg 錠を 1 錠) を投与
- Treatment B：Day 1 の標準朝食開始後 30 分以内 (Hour 0) にワルファリン 25 mg (10 mg 錠を 2 錠と 5 mg 錠を 1 錠) を投与し、Day 1 のワルファリン投与後 10 分以内にパチロマー25.2 g (4.2 g 入り分包 6 包) を投与
- Treatment C：Day -1 の標準昼食開始後 30 分以内 (Hour -21) にパチロマー25.2 g (4.2 g 入り分包 6 包) を投与し、Day 1 の標準朝食開始後 30 分以内（Hour 0）にワルファリン 25 mg (10 mg 錠を 2 錠と 5 mg 錠を 1 錠) を投与し、Day 1 の標準昼食開始後 30 分以内（Hour 3）にパチロマー25.2 g (4.2 g 入り分包 6 包) を投与

R-ワルファリン及び S-ワルファリンの薬物動態の特徴を明らかにするために、各投与期のワルファリン投与後 168 時間にわたり連続的に血液検体を採取した。

ワルファリンの投与間に 19 日以上の休薬期間を設けた。

各投与期間中、すべての被験者は治験実施施設が指定する Day -2 の時刻から 72 時間の採血終了まで入院した。治験責任医師により投与後の INR 値について問題ないと判断された後、被験者はその後の試験手順に戻った。治験責任医師の判断で、いつでも被験者の治験実施施設の入院期間を延長できた。

試験期間を通して、臨床評価及び臨床検査値の評価を反復することにより安全性をモニタリングした。
治験実施施設は、ワルファリンまたはパチロマーのいずれか遅い方の最終投与日から約 14 日後に、すべての被験者 (試験を早期に中止した被験者を含む) に対し、施設の標準的な手順で連絡を取るよう試み、最終投与以降の有害事象の有無を確認した。

患者数 (計画時及び解析時) :
治験実施計画書の計画通りに計 15 例の被験者を本試験に組み入れた。15 例全例が試験を完了し、15 例全例をすべての薬物動態解析、薬力学解析、統計解析及び安全性解析の対象に含めた。

診断及び主要な組入れ基準 :
本試験に登録されたすべての被験者は、治験責任医師により、すべての選択基準を満たし、かついずれの除外基準にも該当しない健康な被験者と判断された。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号 :
被験薬は、ワルファリンナトリウム 5 mg 錠 (ロット番号 : 5512025、Pliva Hrvatska d.o.o.社製) 、ワルファリンナトリウム 10 mg 錠 (ロット番号 : 4847114、Pliva Hrvatska d.o.o.社製) 及び 1 包あたりパチロマー4.2 g を含有するパチロマー経口懸濁用散剤 (ロット番号 : [redacted]) とした。Treatment A では、Day 1 の標準朝食開始後 30 分以内 (Hour 0) にワルファリン 25 mg (10 mg 錠を 2 錠と 5 mg 錠を 1 錠) を投与した。Treatment B では、Day 1 の標準朝食開始後 30 分以内 (Hour 0) にワルファリン 25 mg を投与し、Day 1 のワルファリン投与後 10 分以内にパチロマー25.2 g (4.2 g 入り分包 6 包) を投与した。Treatment C では、Day -1 の標準昼食開始後 30 分以内 (Hour -21) にパチロマー25.2 g を投与し、Day 1 の標準朝食開始後 30 分以内 (Hour 0) にワルファリン 25 mg を投与し、Day 1 の標準昼食開始後 30 分以内 (Hour 3) にパチロマー25.2 g を投与した。Treatment A 及び Treatment C のワルファリンは、約 240 mL の水とともに経口投与した。Treatment B のワルファリンは、約 120 mL の水とともに経口投与した。被験者には、ワルファリン錠剤を砕いたり、割ったり、噛んだりしないよう指示した。パチロマーは、約 120 mL の水に懸濁して経口投与した。

治療期間 :
1 期あたり約 10 日の投与期 3 期からなり、ワルファリンの投与間には 19 日以上の休薬期間を設けた。総試験期間は、試験前及び試験後の評価を含めて約 9.5 週間であった。

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号 : なし

評価基準 :
<u>薬物動態</u>
すべての被験者を対象に、各期でワルファリン投与後 168 時間にわたり、血漿中 R-ワルファリン及び S-ワルファリン濃度測定用の血液検体を採取した。真度、精度、直線性及び感度に関してバリデートされた液体クロマトグラフィ-タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法により、血漿中 R-ワルファリン及び S-ワルファリン濃度を測定した。血漿中 R-ワルファリン及び S-ワルファリン濃度-時間データに基づき、Phoenix® WinNonlin® 6.3 版を使用してノンコ

ンパートメント法で薬物動態パラメータ（AUC_{0-3}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、$AUC_{\%extrap}$、C_{max}、t_{max}、k_{el}及び$t_{1/2}$）を算出した。

薬力学

すべての被験者を対象に、各期でワルファリン投与後 168 時間にわたり、INR 測定用の血液検体を採取した。INR のベースラインからの変化量を、投与後の各値と投与前の測定値との差として個々に算出した。血漿中 INR 値（未補正値及びベースライン補正値）に基づき、Phoenix® WinNonlin® 6.3 版を使用してノンコンパートメント法で薬力学パラメータ（INR AUC_{0-168}及びINR_{max}）を算出した。

安全性

安全性は、臨床検査、身体検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び有害事象により評価した。

統計手法：

薬物動態

すべての規定の濃度及び薬力学測定時点並びにすべての薬物動態及び薬力学パラメータについて、被験者数（n）、算術平均値、標準偏差（SD）、変動係数（CV%）、中央値、最小値、最大値、幾何平均値及び幾何 CV%を含む要約統計量を算出した。すべての被験者について、血漿中 R-ワルファリン及び S-ワルファリン濃度並びに INR 値を、規定の検体採取時点及び投与別に一覧表に示した。すべての被験者について、薬物動態及び薬力学パラメータをパラメータ別及び投与別に一覧表に示した。薬物動態及び / または薬力学解析対象集団の被験者のみを対象に、濃度並びに薬物動態及び / または薬力学パラメータの要約統計量を算出した。分散分析（ANOVA）モデルにより、自然対数変換した薬物動態パラメータ（AUC_{0-3}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及びC_{max}）を比較し、Treatment A に対する Treatment B または Treatment C の相対的バイオアベイラビリティを評価した。ANOVA モデルでは、投与、投与期及びシーケンスを固定効果として、シーケンス内の被験者を変量効果とした。パラメータごとに最小二乗平均（LSM）、LSM の差並びにこれらの差に関連する標準誤差（SE）及び 90%信頼区間（CI）を求めた。これらの推測結果（LSM、LSM 間の差及び差の 90%CI）は累乗して元の尺度に戻し、幾何 LSM、幾何平均比（GMR）及び 90%CI を示した。

結論は、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及びC_{max}の統計学的比較のみに基づいて導き出した。AUC_{0-3}の比較の結果は、補助的なデータとしてのみ示した。AUC_{0-3}については、Treatment A と比較し Treatment C で吸収が低下した場合にのみ検討し、前日のパチロマー投与がこれらの結果に影響を及ぼした可能性の有無についてのみ評価することとした。対数変換した R-ワルファリン及び S-ワルファリンの薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及びC_{max}）の LSM の比の 90%CI が 80%～125%の範囲内に含まれた場合に、薬物相互作用はないと判断した。

上記の ANOVA モデルを用いて、未変換の INR AUC_{0-168}及びINR_{max}（未補正値及びベースライン補正値）に対するパチロマーの影響を評価した。

安全性

報告されたすべての有害事象を、ICH 国際医薬用語集（MedDRA®）バージョン 18.1 を用い

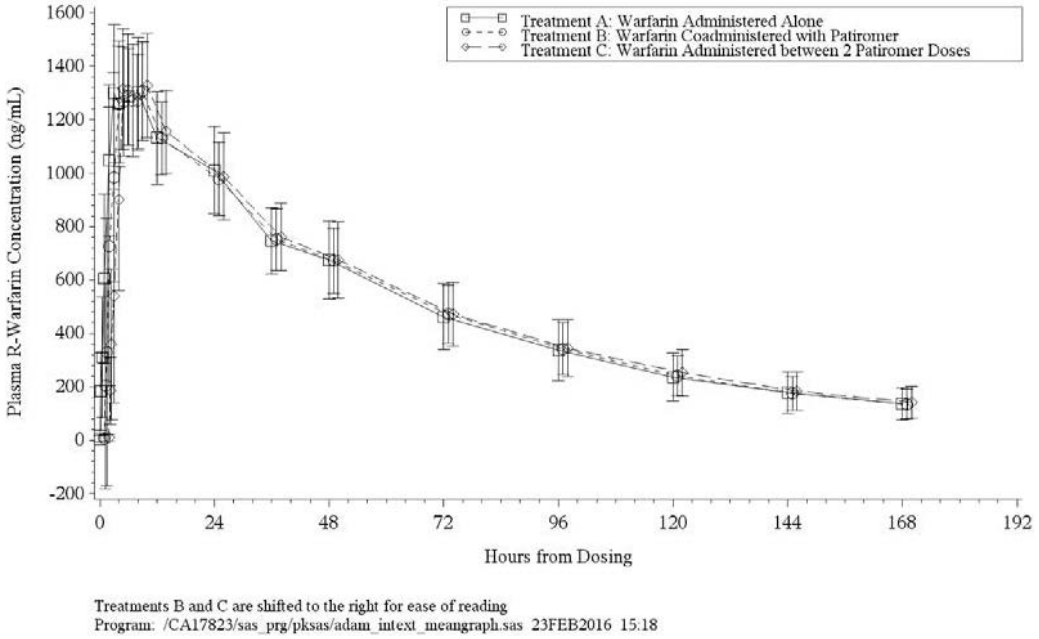
て標準用語にコード化した。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）が認められた被験者の数及び TEAE の件数を、基本語別に投与ごと及び全体で要約した。
安全性データは投与別及び時点別に要約した。定量的安全性データについては記述統計量（平均値、SD、最小値、中央値、最大値及び N）を算出し、定性的安全性データについては頻度を集計して分類した。
バイタルサイン及び心電図については実測値の要約表を示した。臨床検査値については、実測値及びベースラインからの変化量の要約表を示した。基準範囲外の臨床検査値及び再検査のすべての値を一覧で示した。また、臨床検査値については、投与前から投与後にかけての変化を示したシフトテーブルも作成した。
安全性データの推測統計は行わなかった。

結果の要約：

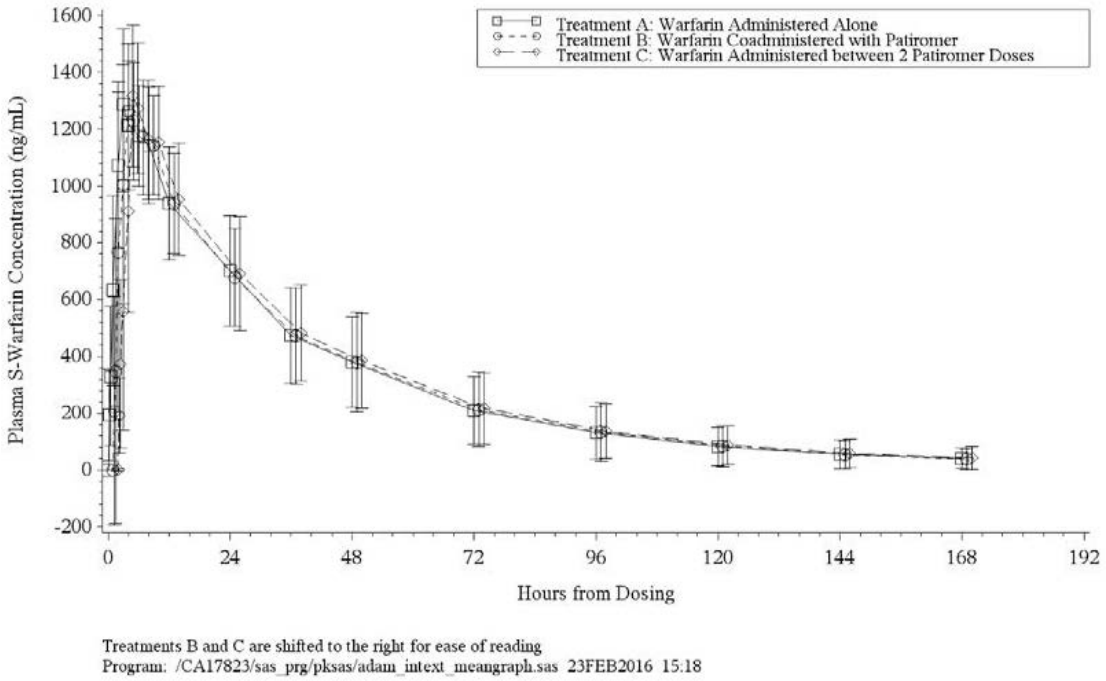
<u>薬物動態</u>

食後条件下で、Treatment A、Treatment B または Treatment C のいずれかの投与法でワルファリンを単回経口投与したときの血漿中 R-ワルファリン及び S-ワルファリン濃度平均値-時間プロファイルを以下に示した。

血漿中 R-ワルファリン濃度［算術平均値（SD）]-時間プロファイル（線形スケール）



血漿中 S-ワルファリン濃度 [算術平均値 (SD)]-時間プロファイル (線形スケール)



食後条件下で、Treatment A、Treatment B または Treatment C のいずれかの投与法でワルファリンを単回経口投与したときの血漿中 R-ワルファリン及び S-ワルファリンの血漿中薬物動態パラメータの要約を以下に示した。

R-ワルファリンの血漿中薬物動態パラメータの要約

	Treatment A		Treatment B		Treatment C	
Pharmacokinetic Parameters	**GM (GCV%)**	**n**	**GM (GCV%)**	**n**	**GM (GCV%)**	**n**
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	2209 (33.1)	15	2139 (45.1)	14	2034 (33.9)	15
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	82590 (22.5)	15	82920 (20.7)	14	83760 (22.2)	15
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	92560 (26.5)	15	92860 (24.9)	14	94350 (26.2)	15
$AUC_{\%extrap}$ (%)	10.65±4.6060	15	10.58±4.7582	14	11.11±4.7171	15
C_{max} (ng/mL)	1402 (14.3)	15	1374 (18.1)	14	1412 (14.3)	15
T_{max} (hr)	3.021 (3.00, 8.03)	15	5.008 (0.51, 8.05)	14	4.002 (2.00, 8.03)	15
K_{el} (1/hr)	0.01383±0.0027639	15	0.01408±0.0030510	14	0.01368±0.0028328	15
$T_{1/2}$ (hr)	51.94±10.138	15	51.44±11.338	14	52.64±10.784	15

Treatment A = A single oral dose of 25 mg warfarin administered after the start of a standard breakfast.
Treatment B = A single oral dose of 25 mg warfarin coadministered with a single oral dose of 25.2 g patiromer after the start of a standard breakfast.
Treatment C = Two oral doses of 25.2 g patiromer administered after the start of a standard lunch with a single oral dose of 25 mg warfarin administered after the start of a standard breakfast between the patiromer doses.
Subject [redacted] is excluded from the summary statistics for Treatment B.
$AUC_{\%extrap}$, K_{el}, and $T_{1/2}$ are presented as Mean±SD
T_{max} is presented as Median (Minimum, Maximum)
GM = Geometric mean
GCV = Geometric coefficient of variation

S-ワルファリンの血漿中薬物動態パラメータの要約

	Treatment A		Treatment B		Treatment C	
Pharmacokinetic Parameters	**GM (GCV%)**	**n**	**GM (GCV%)**	**n**	**GM (GCV%)**	**n**
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	2252 (33.2)	15	2169 (48.7)	14	2059 (34.7)	15
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	48530 (32.7)	15	48070 (34.8)	14	48970 (33.9)	15
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	50410 (34.8)	15	49730 (37.1)	14	50970 (36.3)	15
$AUC_{\%extrap}$ (%)	3.701±2.2040	15	3.297±2.1887	14	3.898±2.5335	15
C_{max} (ng/mL)	1351 (15.5)	15	1323 (22.2)	14	1366 (18.1)	15
T_{max} (hr)	3.001 (2.00, 8.00)	15	3.001 (0.51, 8.01)	14	3.001 (2.00, 8.03)	15
K_{el} (1/hr)	0.01934±0.0042456	15	0.02024±0.0031020	14	0.01896±0.0035694	15
$T_{1/2}$ (hr)	37.43±8.0474	15	35.05±5.7013	14	37.77±7.0694	15

Treatment A = A single oral dose of 25 mg warfarin administered after the start of a standard breakfast.
Treatment B = A single oral dose of 25 mg warfarin coadministered with a single oral dose of 25.2 g patiromer after the start of a standard breakfast.
Treatment C = Two oral doses of 25.2 g patiromer administered after the start of a standard lunch with a single oral dose of 25 mg warfarin administered after the start of a standard breakfast between the patiromer doses.
Subject [redacted] is excluded from the summary statistics for Treatment B.
$AUC_{\%extrap}$, K_{el}, and $T_{1/2}$ are presented as Mean±SD
T_{max} is presented as Median (Minimum, Maximum)
GM = Geometric mean
GCV = Geometric coefficient of variation

R-ワルファリン及び S-ワルファリンを単回経口投与したときの R-ワルファリン及び S-ワルファリンの AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何平均値は、すべての投与法で同程度であった。S-ワルファリンの t_{max} 中央値は、いずれの投与法でも 3 時間であった。R-ワルファリンの t_{max} 中央値は、Treatment A では 3 時間であったが、Treatment B では 5 時間、Treatment C では 4 時間と、どちらも単剤投与に比べ遅くなった。

R-ワルファリン及び S-ワルファリンの血漿中薬物動態パラメータの統計比較の要約を以下に示した。

R-ワルファリンの血漿中薬物動態パラメータの統計比較 :
ワルファリンとパチロマーの同時併用投与 (Treatment B) と
ワルファリン単剤投与 (Treatment A) との比較

	Treatment B (Test)		Treatment A (Reference)				
Parameter	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n	GMR (%)	90% Confidence Intervals	Intra- subject CV%
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	2133.4	14	2208.7	15	96.59	79.59 ~ 117.22	30.99
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	82007	14	82594	15	99.29	96.87 ~ 101.77	3.85
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	91668	14	92557	15	99.04	96.01 ~ 102.17	4.86
C_{max} (ng/mL)	1371	14	1402	15	97.77	93.73 ~ 101.98	6.59

Treatment A = A single oral dose of 25 mg warfarin administered after the start of a standard breakfast.
Treatment B = A single oral dose of 25 mg warfarin coadministered with a single oral dose of 25.2 g patiromer after the start of a standard breakfast.
Subject [redacted] results for Treatment B have been excluded from the statistical analysis.
n = Number of observations used in the analysis
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject CV (%CV) = 100*(square root (exp[MSE]-1))
MSE = Residual variance from ANOVA
ANOVA = Analysis of Variance
CV = Coefficient of variation

S-ワルファリンの血漿中薬物動態パラメータの統計比較 :
ワルファリンとパチロマーの同時併用投与 (Treatment B) と
ワルファリン単剤投与 (Treatment A) との比較

	Treatment B (Test)		Treatment A (Reference)				
Parameter	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n	GMR (%)	90% Confidence Intervals	Intra- subject CV%
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	2165.1	14	2252.1	15	96.14	79.00 ~ 116.99	31.45
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	47944	14	48529	15	98.80	95.32 ~ 102.40	5.59
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	49594	14	50407	15	98.39	94.82 ~ 102.10	5.77
C_{max} (ng/mL)	1325	14	1351	15	98.06	93.27 ~ 103.09	7.82

Treatment A = A single oral dose of 25 mg warfarin administered after the start of a standard breakfast.
Treatment B = A single oral dose of 25 mg warfarin coadministered with a single oral dose of 25.2 g patiromer after the start of a standard breakfast.
Subject [redacted] results for Treatment B have been excluded from the statistical analysis.
n = Number of observations used in the analysis
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject CV (%CV) = 100*(square root (exp[MSE]-1))
MSE = Residual variance from ANOVA
ANOVA = Analysis of Variance
CV = Coefficient of variation

Treatment B (被験投与法) を Treatment A (対照投与法) と比較したとき、R-ワルファリ

ン及び S-ワルファリンの血漿中 AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及び C_{max} の幾何 LSM の比の 90%CI は、いずれも 80%～125%の範囲内に含まれていた。

R-ワルファリンの血漿中薬物動態パラメータの統計比較：
2 回のパチロマー投与間でのワルファリン投与（Treatment C）と
ワルファリン単剤投与（Treatment A）との比較

	Treatment C (Test)		Treatment A (Reference)				
Parameter	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n	GMR (%)	90% Confidence Intervals	Intra- subject CV%
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	2033.8	15	2208.7	15	92.08	76.24 ~ 111.22	30.99
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	83755	15	82594	15	101.41	99.00 ~ 103.87	3.85
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	94351	15	92557	15	101.94	98.90 ~ 105.07	4.86
C_{max} (ng/mL)	1412	15	1402	15	100.67	96.63 ~ 104.89	6.59

Treatment A = A single oral dose of 25 mg warfarin administered after the start of a standard breakfast.
Treatment C = Two oral doses of 25.2 g patiromer administered after the start of a standard lunch with a single oral dose of 25 mg warfarin administered after the start of a standard breakfast between the patiromer doses
n = Number of observations used in the analysis
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject CV (%CV) = 100*(square root (exp[MSE]-1))
MSE = Residual variance from ANOVA
ANOVA = Analysis of Variance
CV = Coefficient of variation

S-ワルファリンの血漿中薬物動態パラメータの統計比較：
2 回のパチロマー投与間でのワルファリン投与（Treatment C）と
ワルファリン単剤投与（Treatment A）との比較

	Treatment C (Test)		Treatment A (Reference)				
Parameter	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n	GMR (%)	90% Confidence Intervals	Intra- subject CV%
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	2059.1	15	2252.1	15	91.43	75.50 - 110.73	31.45
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	48970	15	48529	15	100.91	97.45 - 104.49	5.59
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	50973	15	50407	15	101.12	97.55 - 104.83	5.77
C_{max} (ng/mL)	1366	15	1351	15	101.15	96.34 - 106.20	7.82

Treatment A = A single oral dose of 25 mg warfarin administered after the start of a standard breakfast.
Treatment C = Two oral doses of 25.2 g patiromer administered after the start of a standard lunch with a single oral dose of 25 mg warfarin administered after the start of a standard breakfast between the patiromer doses
n = Number of observations used in the analysis
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject CV (%CV) = 100*(square root (exp[MSE]-1))
MSE = Residual variance from ANOVA
ANOVA = Analysis of Variance
CV = Coefficient of variation

Treatment C（被験投与法）を Treatment A（対照投与法）と比較したとき、R-ワルファリン及び S-ワルファリンの血漿中 AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及び C_{max} の幾何 LSM の比の 90%CI は、い

ずれも 80%～125%の範囲内に含まれていた。

<u>薬力学</u>

Treatment B（被験投与法）を Treatment A（対照投与法）と比較したとき、未補正又はベースライン補正した INR $AUC_{0\text{-}168}$ 及び INR_{max} の幾何 LSM の差はいずれも 10%以下であった。

Treatment C（被験投与法）を Treatment A（対照投与法）と比較したとき、未補正又はベースライン補正した INR $AUC_{0\text{-}168}$ 及び INR_{max} の幾何 LSM の差はいずれも 7%以下であった。

<u>安全性</u>

本試験では、死亡、重篤な有害事象及び有害事象による被験者の試験中止はなかった。試験全体で 9 例（60%）の被験者において計 14 件の TEAE が認められた［ワルファリン単剤投与後に 6 例、ワルファリンとパチロマーの同時併用投与後に 1 例、パチロマー単剤投与後に 1 例、パチロマー+ワルファリン投与後（2 回目のパチロマー投与後）に 3 例］。14 件中 13 件が軽度で、1 件（外耳炎）が中等度であった。全体で最も高頻度に認められた有害事象は鼓腸で、2 例（13%）で報告された。他の有害事象はいずれも各 1 例（7%）で認められた。治験責任医師により、4 件がワルファリンとパチロマーの両方と関連あり、2 件がワルファリンのみと関連あり、8 件がパチロマーとワルファリンのいずれとも関連なしと判断された。被験者の安全性の観点から、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図又は身体検査所見に臨床的に重要な傾向は認められなかった。

結論：

ワルファリンとパチロマーの同時併用投与をワルファリン単剤投与と比較したとき、R-ワルファリン及び S-ワルファリンの血漿中 $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の幾何 LSM の比の 90%CI は 80%～125%の範囲内に含まれた。つまり、食後条件下でワルファリン 25 mg の単回経口投与とパチロマーを同時併用投与しても、ワルファリンの曝露量に影響はなかった。

ワルファリンの投与とパチロマーの投与の間に 3 時間以上の間隔を設けた場合（すなわち、パチロマーの 1 回目の投与の 21 時間後から 2 回目の投与の 3 時間前までの間にワルファリンを投与した場合）、R-ワルファリン及び S-ワルファリンの $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の幾何 LSM の比の 90%CI がいずれも 80%～125%の範囲内に含まれたことから、食後条件下で 2 回のパチロマー投与間でワルファリン 25 mg を単回経口投与しても、ワルファリンの曝露量に影響はなかった。

INR に基づくワルファリンの薬力学的抗凝固作用の程度は、すべての投与法で同程度であった。

したがって、ワルファリンとパチロマーは同時に投与することができる。

本試験の健康男女被験者で、パチロマー経口投与とワルファリン単回投与の同時併用は安全で、忍容性は良好と考えられた。

2.7.6.2.2.10. RLY5016-112 試験

治験の標題 ：シナカルセトを単回投与した際の薬物動態に及ぼすパチロマーの影響を評価する第 I 相、非盲検、無作為化、3-way クロスオーバー試験

開発のフェーズ ：第 I 相

目的 ：

主要目的 ：健康成人被験者を対象に、シナカルセトを単回投与したときの薬物動態に及ぼすパチロマーの影響を評価する。

副次目的 ：健康成人被験者を対象に、パチロマーをシナカルセト単回投与と同時併用投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

評価項目

<u>薬物動態</u>

薬物動態に関する主要評価項目は、パチロマー併用下または非併用下での血漿中シナカルセトの $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} とした。

なお、薬物動態パラメータとして、血漿中シナカルセトの $AUC_{0\text{-}3}$、$AUC_{\%extrap}$、t_{max}、k_{el} 及び $t_{1/2}$ も必要に応じて算出した。

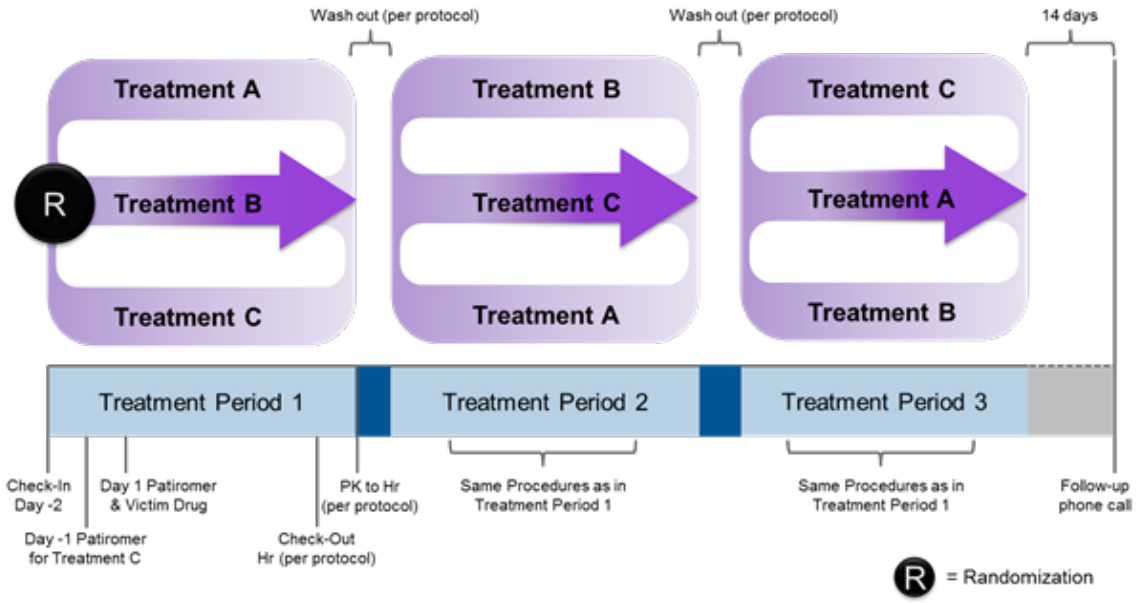
<u>安全性</u>

安全性評価項目は、新たに認められた臨床的に重要な身体検査異常、バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査を含むすべての有害事象とした。安全性に関する臨床検査、12 誘導心電図及びバイタルサインの要約統計量を算出した。

治験方法 ：

本試験は、シナカルセトを単回投与した際の薬物動態に及ぼすパチロマーの影響を検討する非盲検、無作為化、3 期、3-way クロスオーバー、3 シーケンス試験であった。非喫煙者の健康成人男女 45 例を登録した。

RLY5016-112 試験デザイン図



被験者のスクリーニングは Treatment Period 1 の Day -1 前 28 日以内に実施した。

Treatment Period 1 の Day -1 に、無作為化スキームに従って被験者を 3 つの投与シーケンス（ABC、BCA または CAB）のいずれかに無作為割付けした。

以下に記載した通り、3 つの各投与期で、シナカルセトを単剤投与（Treatment A）、シナカルセトとパチロマーを同時併用投与（Treatment B）、または 2 回のパチロマー投与間（1 回目のパチロマー投与の 21 時間後から 2 回目のパチロマー投与の 3 時間前までの間）にシナカルセトを投与（Treatment C）した。

- Treatment A：Day 1 の標準朝食開始後 30 分以内（Hour 0）にシナカルセト 90 mg（90 mg 錠を 1 錠）を投与
- Treatment B：Day 1 の標準朝食開始後 30 分以内（Hour 0）にシナカルセト 90 mg（90 mg 錠を 1 錠）を投与し、Day 1 のシナカルセト投与後 10 分以内にパチロマー25.2 g（4.2 g 入り分包 6 包）を投与
- Treatment C：Day -1 の標準昼食開始後 30 分以内（Hour -21）にパチロマー25.2 g（4.2 g 包を 6 包）を投与し、Day 1 の標準朝食開始後 30 分以内（Hour 0）にシナカルセト 90 mg（90 mg 錠を 1 錠）を投与し、Day 1 の標準昼食開始後 30 分以内（Hour 3）にパチロマー25.2 g（4.2 g 入り分包 6 包）を投与

シナカルセトの薬物動態の特徴を明らかにするために、各投与期のシナカルセト投与後 144 時間にわたり連続的に血液検体を採取した。

シナカルセトの投与間に 10 日以上の休薬期間を設けた。

各投与期間中、すべての被験者は、治験実施施設が指定した Day -2 の時刻から 24 時間の採血終了後まで入院し、被験者はその後の試験手順に戻った。治験責任医師の判断に基づき、いつでも被験者の治験実施施設の入院期間を延長できた。

試験期間を通して、臨床評価及び臨床検査値の評価を反復することにより安全性をモニタリングした。
治験実施施設は、シナカルセトまたはパチロマーのいずれか遅い方の最終投与日から約 14 日後に、施設の標準的な手順ですべての被験者 (本治験を早期に中止した被験者を含む) に連絡を試み、最終投与以降の有害事象の有無を確認した。

患者数 (計画時及び解析時):
治験実施計画書の計画通り、計 45 例を本治験に組み入れ、43 例が本治験を完了した。投与シーケンス ABC に無作為割付けされた被験者 [redacted] は、重篤な有害事象として虫垂炎 (虫垂切除術に至った) が認められたため、Treatment Period 1 の Day 4 に治験責任医師の判断で試験参加を中止した。当該被験者は、シナカルセト単剤投与 (Treatment A) のみを受けた。投与シーケンス ABC に無作為割付けされた被験者 [redacted] は、嘔吐が認められたため、Treatment Period 1 の Day 3 に治験責任医師の判断で試験を中止した。当該被験者は、シナカルセト単剤投与 (Treatment A) のみを受けた。43 例を薬物動態解析対象集団に含め、薬物動態パラメータの推測統計解析の対象とした。45 例全例を安全性解析の対象とした。

診断及び主要な組入れ基準 :
本試験に登録されたすべての被験者は、治験責任医師により、すべての選択基準を満たし、かついずれの除外基準にも該当しない健康な被験者と判断された。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号 :
被験薬は、シナカルセト 90 mg 錠 (ロット番号 : 1055073、Amgen 社製) 及び 1 包あたりパチロマー4.2 g を含有する経口懸濁液用散剤分包 (ロット番号 : [redacted]) であった。Treatment A では、Day 1 の標準朝食開始後 30 分以内 (Hour 0) にシナカルセト 90 mg (90 mg 錠を 1 錠) を投与した。Treatment B では、Day 1 の標準朝食開始後 30 分以内 (Hour 0) にシナカルセト 90 mg を投与し、Day 1 のシナカルセト投与後 10 分以内にパチロマー25.2 g (4.2 g 入り分包 6 包)を投与した。Treatment C では、Day -1 の標準昼食開始後 30 分以内 (Hour -21) にパチロマー25.2 g を投与し、Day 1 の標準朝食開始後 30 分以内 (Hour 0) にシナカルセト 90 mg を投与し、Day 1 の標準昼食開始後 30 分以内 (Hour 3) にパチロマー25.2 g を投与した。Treatment A 及び C では、シナカルセトを約 240 mL の水とともに経口投与した。Treatment B では、シナカルセトを約 120 mL の水とともに経口投与した。パチロマーは、約 120 mL の水に懸濁して経口投与した。

治療期間 :
1 期あたり約 9 日の投与期 3 期からなり、シナカルセトの投与間には 10 日以上の休薬期間を設けた。総試験期間は、試験前及び試験後の評価を含めて約 8.5 週間であった。

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号 : なし

評価基準 :
すべての被験者を対象に、各期でシナカルセト投与後 144 時間にわたり、血漿中シナカルセト濃度測定用の血液検体を採取した。血漿中シナカルセト濃度は、真度、精度、直線性及び

感度に関してバリデートされた液体クロマトグラフィ-タンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いて測定した。血漿中シナカルセト濃度-時間データに基づき、Phoenix® WinNonlin® 6.3版を使用してノンコンパートメント法で薬物動態パラメータ（AUC_{0-3}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、$AUC_{\%extrap}$、C_{max}、t_{max}、k_{el}及び$t_{1/2}$）を算出した。

安全性

安全性は、臨床検査、身体検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及びに有害事象より評価した。

統計手法：

薬物動態

すべての規定の濃度測定時点及び薬物動態パラメータについて、症例数（n）、算術平均値、標準偏差（SD）、変動係数（CV%）、中央値、最小値、最大値、幾何平均値及び幾何 CV%を含む要約統計量を算出した。すべての被験者を対象に、シナカルセトの血漿中濃度は、規定の検体採取時点別及び投与別に、シナカルセトの薬物動態パラメータはパラメータ及び投与別に集計し、それぞれ一覧にした。要約統計量は血漿中濃度、薬物動態パラメータいずれも薬物動態解析対象集団の被験者のみを含めた。

分散分析（ANOVA）モデルにより、自然対数変換した薬物動態パラメータ（AUC_{0-3}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及びC_{max}）を比較し、Treatment A に対する Treatment B または Treatment C の相対的バイオアベイラビリティを評価した。ANOVA モデルでは、投与、投与期及びシーケンスを固定効果として、シーケンスに割り付けられた被験者を変量効果とした。パラメータごとに最小二乗平均（LSM）、LSM の差並びにこれらの差に関連する標準誤差（SE）及び90%信頼区間（CI）を求めた。これらの推測結果（LSM、LSM 間の差及び差の 90%CI）は累乗して元の尺度に戻し、幾何 LSM、幾何平均比（GMR）及び 90% CI を示した。

結論は、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及びC_{max}の統計学的比較のみに基づいて導き出した。AUC_{0-3}の比較の結果は、補助的なデータとしてのみ示した。AUC_{0-3}は、Treatment A と比較して Treatment C で吸収が低下した場合にのみ検討し、前日のパチロマー投与がこれらの結果に影響を及ぼした可能性がある場合にのみ評価することとした。対数変換したシナカルセトの薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及びC_{max}）の LSM 比に対する 90% CI が 80% ~ 125%の範囲内に含まれた場合に、薬物相互作用はないと判断した。

安全性

報告されたすべての有害事象を、ICH 国際医薬用語集（MedDRA®）バージョン 18.1 を用いて標準用語にコード化した。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）が認められた被験者の数及び TEAE の件数を、基本語別に投与ごと及び全体で要約した。

安全性データは投与別及び時点別に要約した。定量的安全性データについては記述統計量（平均値、SD、最小値、中央値、最大値及び N）を算出し、定性的安全性データは頻度を集計して分類した。

バイタルサイン及び 12 誘導心電図については実測値の要約表を示した。臨床検査値については、実測値及びベースラインからの変化量の要約表を示した。基準範囲外の臨床検査値及

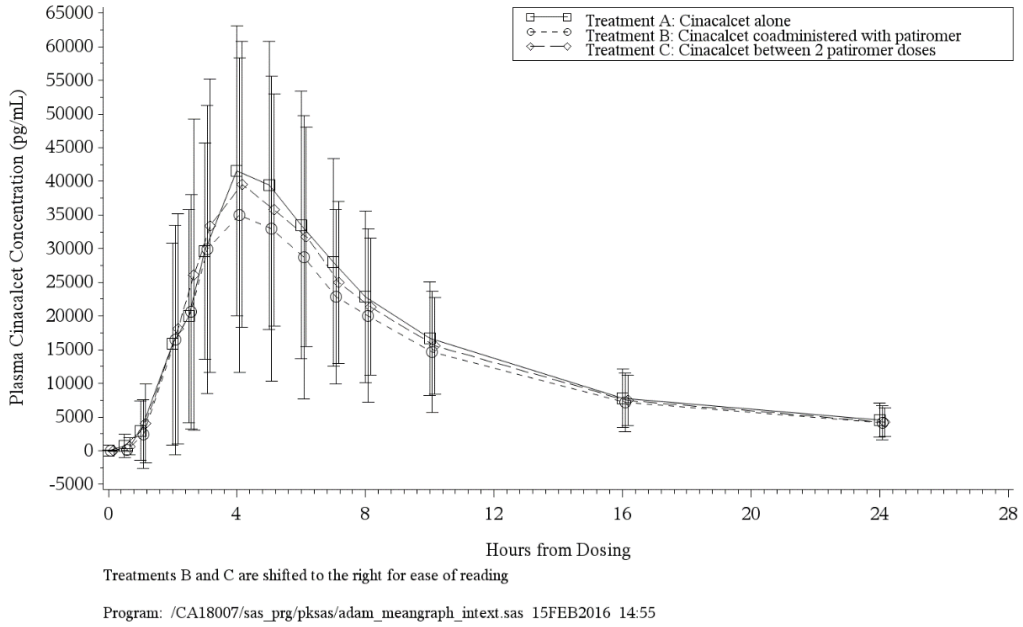
び再検査のすべての値を一覧で示した。また、臨床検査値については、投与前から投与後にかけての推移を示したシフトテーブルを作成した。
安全性データの推測統計は行わなかった。

結果の要約 ：

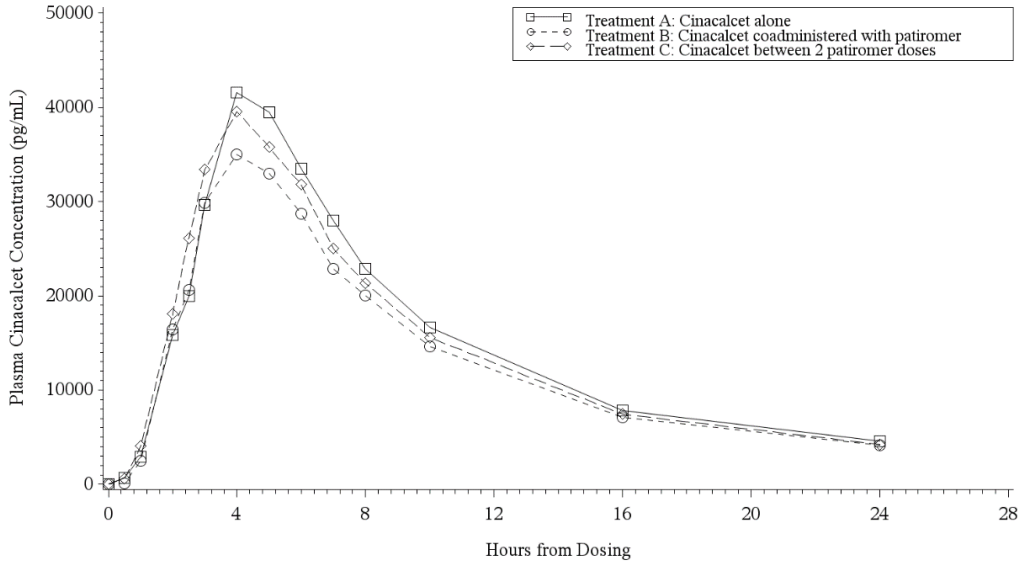
<u>薬物動態</u>

食後条件下で Treatment A、Treatment B または Treatment C のいずれかの方法でシナカルセトを単回経口投与したときの血漿中シナカルセト濃度平均値-時間プロファイルを、線形スケールで SD バーの記載の有無別に以下に示した。

血漿中シナカルセト濃度 [算術平均値 (SD)]-時間プロファイル (線形スケール)



血漿中シナカルセト濃度 (算術平均値)-時間プロファイル (線形スケール)



食後条件下で Treatment A、Treatment B または Treatment C のいずれかの方法でシナカルセトを単回経口投与したときのシナカルセトの血漿中薬物動態パラメータの要約を以下に示した。

シナカルセトの薬物動態パラメータの要約

	Treatment A		Treatment B		Treatment C	
Pharmacokinetic Parameters	**GM (GCV%)**	**n**	**GM (GCV%)**	**n**	**GM (GCV%)**	**n**
AUC_{0-3} (pg*hr/mL)	24591.53 (84.3)	43	18476.45 (199.8)	42	25201.62 (175.0)	40
AUC_{0-t} (pg*hr/mL)	443130.23 (48.7)	43	379982.26 (57.9)	42	425941.78 (47.1)	40
AUC_{0-inf} (pg*hr/mL)	475683.61 (48.6)	43	404559.19 (57.9)	42	455979.46 (47.9)	40
$AUC_{\%extrap}$ (%)	6.780±3.4033	43	6.035±2.7493	42	6.537±3.0748	40
C_{max} (pg/mL)	40918.571 (50.3)	43	34300.705 (71.5)	42	40805.933 (54.6)	40
T_{max} (hr)	4.000 (2.00, 6.00)	43	4.001 (2.00, 16.00)	42	4.000 (2.50, 6.01)	40
K_{el} (1/hr)	0.01034±0.0021716	43	0.01186±0.0062725	42	0.01045±0.0025081	40
$T_{1/2}$ (hr)	70.702±19.1218	43	65.417±17.8001	42	70.301±17.4815	40

Treatment A = A single oral dose of 90 mg cinacalcet administered after the start of a standard breakfast
Treatment B = A single oral dose of 90 mg cinacalcet coadministered with a single oral dose of 25.2 g patiromer after the start of a standard breakfast
Treatment C = Two oral doses of 25.2 g patiromer administered after the start of a standard lunch with a single oral dose of 90 mg cinacalcet administered after the start of a standard breakfast between the patiromer doses
T_{max} is presented as Median (Minimum, Maximum)
$AUC_{\%extrap}$, K_{el}, and $T_{1/2}$ are presented as Mean±SD
GM = Geometric mean, GCV = Geometric coefficient of variation
n = Number of observations used in the analysis

単回経口投与したときのシナカルセトの AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何平均値は、

Treatment A と Treatment C で同程度であったが、Treatment B ではわずかに低かった。t_{max} 中央値は 3 つの投与法すべてで 4 時間であり、$t_{1/2}$ の算術平均値は 3 つの投与法間で同程度であった。

シナカルセトの血漿中薬物動態パラメータの統計比較の要約を以下に示す。

シナカルセトの血漿中薬物動態パラメータの統計比較 :
シナカルセトとパチロマーの同時併用投与 (Treatment B) と
シナカルセト単剤投与 (Treatment A) との比較

	Treatment B (Test)		Treatment A (Reference)				
Parameter	**Geometric LSMs**	**n**	**Geometric LSMs**	**n**	**GMR (%)**	**90% Confidence Intervals**	**Intra- subject CV%**
AUC_{0-3} (pg*hr/mL)	19202.34	42	24931.57	43	77.02	57.67 ~ 102.87	94.60
AUC_{0-t} (pg*hr/mL)	386511.49	42	443446.70	43	87.16	81.69 ~ 93.00	18.05
AUC_{0-inf} (pg*hr/mL)	411268.23	42	475769.84	43	86.44	81.23 ~ 91.99	17.30
C_{max} (pg/mL)	35070.963	42	41016.598	43	85.50	75.80 ~ 96.45	34.20

Treatment A = A single oral dose of 90 mg cinacalcet administered after the start of a standard breakfast (reference)
Treatment B = A single oral dose of 90 mg cinacalcet coadministered with a single oral dose of 25.2 g patiromer after the start of a standard breakfast (test)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject (%CV) = 100 * square root(exp[MSE]-1).
ANOVA = Analysis of Variance, CV = Coefficient of variation
n = Number of observations used in the analysis

Treatment B (被験投与法) を Treatment A (対照投与法) と比較したとき、血漿中シナカルセトの AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何 LSM の比の 90% CI は、80% ~ 125%の範囲内に含まれていたが、シナカルセトの血漿中 C_{max} の幾何 LSM の比の 90%CI の下限は、80% ~ 125%の範囲の下限をわずかに下回っていた。ただし、C_{max} データには大きな被験者間変動が認められた (被験者内変動は 34.20%であった) 。

シナカルセトの血漿中薬物動態パラメータの統計比較 :
2 回のパチロマー投与間でのシナカルセト投与 (Treatment C) と
シナカルセト単剤投与 (Treatment A) との比較

	Treatment C (Test)		Treatment A (Reference)				
Parameter	**Geometric LSMs**	**n**	**Geometric LSMs**	**n**	**GMR (%)**	**90% Confidence Intervals**	**Intra-subject CV%**
$AUC_{0\text{-}3}$ (pg*hr/mL)	25682.96	40	24931.57	43	103.01	76.76 ~ 138.25	94.60
$AUC_{0\text{-}t}$ (pg*hr/mL)	431005.59	40	443446.70	43	97.19	90.98 ~ 103.84	18.05
$AUC_{0\text{-}inf}$ (pg*hr/mL)	461853.05	40	475769.84	43	97.07	91.11 ~ 103.43	17.30
C_{max} (pg/mL)	40802.684	40	41016.598	43	99.48	88.00 ~ 112.45	34.20

Treatment A = A single oral dose of 90 mg cinacalcet administered after the start of a standard breakfast (reference)
Treatment C = Two oral doses of 25.2 g patiromer administered after the start of a standard lunch with a single oral dose of 90 mg cinacalcet administered after the start of a standard breakfast between the patiromer doses (test)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject (%CV) = 100 * square root (exp[MSE]-1).
ANOVA = Analysis of Variance, CV = Coefficient of variation
n = Number of observations used in the analysis

Treatment C (被験投与法) を Treatment A (対照投与法) と比較したとき、シナカルセトの血漿中 $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の幾何 LSM の比の 90% CI は、いずれも 80% ~ 125%の範囲内に含まれていた。

安全性

本試験で死亡は認められなかった。1 例 (投与シーケンス ABC) が、Treatment Period 1 の投与後に、治験薬と関連のない重篤な有害事象として虫垂炎 (虫垂切除術に至った) が認められたため、早期中止となった。1 例 (投与シーケンス ABC) が、Treatment Period 1 の投与後に、有害事象として嘔吐が認められた (シナカルセトと関連ありと判定された) ため、早期中止となった。試験全体で 24 例 (53%) の被験者において計 85 件の TEAE が認められた [シナカルセト単剤投与後に 11 例、シナカルセトとパチロマーの同時併用投与後に 13 例、パチロマー単剤投与後に 1 例、パチロマー+シナカルセト投与後 (シナカルセト投与後) に 4 例、パチロマー+シナカルセト投与後 (2 回目のパチロマー投与後) に 6 例] 。

有害事象の重症度は、76 件が軽度、8 件が中等度、1 件 (虫垂炎) が重度であった。器官別大分類の胃腸障害に該当する有害事象が高頻度に認められ、悪心が 10 例 (22%) 、下痢及び嘔吐が各 5 例 (11%) で認められた。

他の有害事象はいずれも各 3 例以下 (7%以下) で認められた。治験責任医師により、36 件がシナカルセトとパチロマーの両方と関連あり、28 件がシナカルセトのみと関連あり、21 件がパチロマーとシナカルセトのいずれとも関連なしと判断された。被験者の安全性の観点から、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図または身体検査所見に臨床的に重要な傾向は認められなかった。

結論 :

シナカルセトとパチロマーの同時併用投与をシナカルセト単剤投与と比較したとき、シナ

2.7.6 個々の試験のまとめ

カルセトの血漿中 AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何 LSM の比の 90%CI は 80%～125%の範囲内に含まれた。つまり、食後条件下でシナカルセト 90 mg を単回経口投与としてパチロマー25.2 g と同時併用投与しても、シナカルセトの曝露量に影響はなかった。ただし、シナカルセトの血漿中 C_{max} の幾何 LSM の比は約 85.5%で、被験者内変動が大きかった（34.20%）。この相互作用が臨床的に重要であるとは考えにくい。

シナカルセトの投与とパチロマーの投与の間に 3 時間以上の間隔を設けた場合（すなわち、パチロマーの 1 回目の投与の 21 時間後から 2 回目の投与の 3 時間前までの間にシナカルセトを投与した場合）、シナカルセトの AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何 LSM の比の 90%CI がいずれも 80%～125%の範囲内に含まれたことから、食後条件下で 2 回のパチロマー投与間でシナカルセト 90 mg を単回経口投与しても、シナカルセトの総曝露量及びピーク曝露量に影響はなかったことが示された。

上記の結果から、シナカルセトとパチロマーを同時に投与しても、シナカルセトの総曝露量に影響はなく、シナカルセトのピーク濃度に臨床的に意味のある影響はないと考えられる。さらに、パチロマーとシナカルセトを 3 時間以上の間隔を空けて投与した場合も、シナカルセトの薬物動態に影響はない。

本試験の健康な男女被験者で、パチロマー経口投与とシナカルセト単回投与の同時併用は安全で、忍容性は概ね良好と考えられた。

2.7.6.2.2.11. RLY5016-113 試験

治験の標題 ：フロセミドを単回投与した際の薬物動態に及ぼすパチロマーの影響を評価する第 I 相、非盲検、無作為化、3-way クロスオーバー試験

開発のフェーズ ：第 I 相

目的 ：

主要目的 ：健康成人被験者を対象に、フロセミドを単回投与した際の薬物動態に及ぼすパチロマーの影響を評価すること。

副次目的 ：健康成人被験者を対象に、パチロマーをフロセミド単回投与と同時併用投与したときの安全性及び忍容性を評価すること。

評価項目

<u>薬物動態</u>

薬物動態に関する主要評価項目は、パチロマー併用下または非併用下での血漿中フロセミドの $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} とした。

なお、薬物動態パラメータとして、血漿中フロセミドの $AUC_{0\text{-}3}$、$AUC_{\%extrap}$、t_{max}、k_{el} 及び $t_{1/2}$ も必要に応じて算出した。

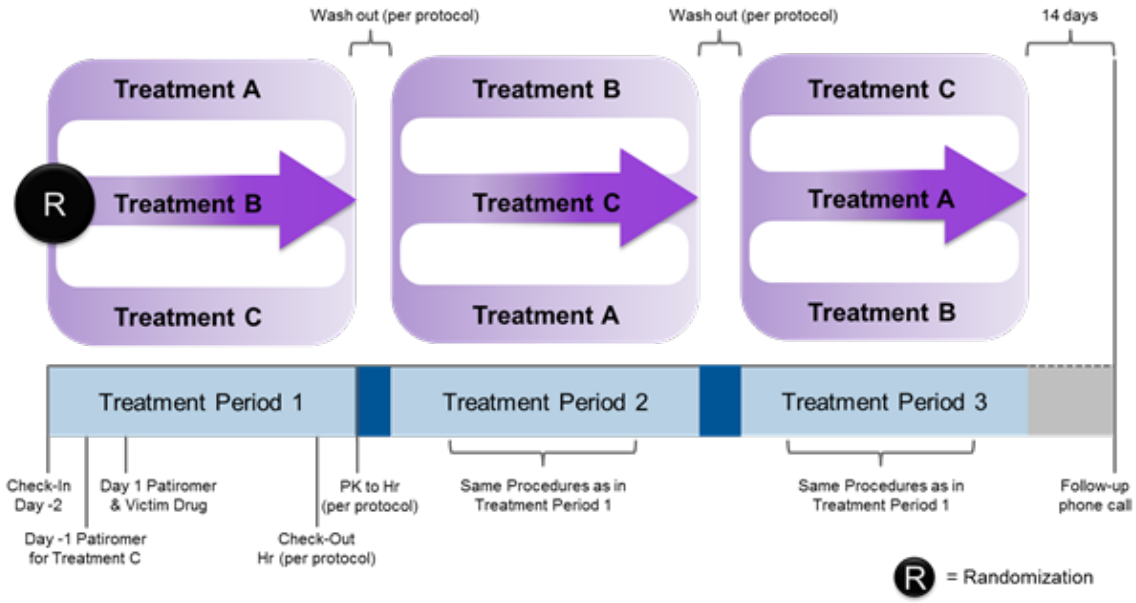
<u>安全性</u>

安全性評価項目は、新たに認められた臨床的に重要な身体検査異常、バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査を含むすべての有害事象とした。安全性に関する臨床検査、12 誘導心電図及びバイタルサインの要約統計量を算出した。

治験方法 ：

本治験は、フロセミドを単回投与したときの薬物動態に及ぼすパチロマーの影響を検討する非盲検、無作為化、3 期、3-way クロスオーバー、3 シーケンス試験であった。非喫煙者または喫煙者 (10 本/日未満の喫煙) の健康成人男女被験者 39 例を組み入れることとした。

RLY5016-113 試験デザイン図



被験者のスクリーニングは Treatment Period 1 の Day -1 前 28 日以内に実施した。

Treatment Period 1 の Day -1 に、無作為化スキームに従って被験者を 3 つの投与シーケンス（ABC、BCA または CAB）のいずれかに無作為割付けした。

以下に記載した通り、3 つの各投与期で、フロセミドを単剤投与（Treatment A）、フロセミドとパチロマーを同時併用投与（Treatment B）、または 2 回のパチロマー投与間（1 回目のパチロマー投与の 21 時間後から 2 回目のパチロマー投与の 3 時間前までの間）にフロセミドを投与（Treatment C）した。

- Treatment A：Day 1 の標準朝食開始後 30 分以内（Hour 0）にフロセミド 40 mg（40 mg 錠を 1 錠）を投与
- Treatment B：Day 1 の標準朝食開始後 30 分以内（Hour 0）にフロセミド 40 mg（40 mg 錠を 1 錠）を投与し、Day 1 のフロセミド投与後 10 分以内にパチロマー25.2 g（4.2 g 入り分包 6 包）を投与
- Treatment C：Day -1 の標準昼食開始後 30 分以内（Hour -21）にパチロマー25.2 g（4.2 g 入り分包 6 包）を投与し、Day 1 の標準朝食開始後 30 分以内（Hour 0）にフロセミド 40 mg（40 mg 錠を 1 錠）を投与し、Day 1 の標準昼食開始後 30 分以内（Hour 3）にパチロマー25.2 g（4.2 g 入り分包 6 包）を投与

フロセミドの薬物動態の特徴を明らかにするために、各投与期のフロセミド投与後 12 時間にわたり連続的に血液検体を採取した。

フロセミドの投与間に 4 日以上の休薬期間を設けた。

各投与期間中、すべての被験者は、治験実施施設が指定した Day -2 の時刻から 24 時間の採血終了後まで入院し、被験者はその後の試験手順に戻った。治験責任医師の判断に基づき、いつでも被験者の治験実施施設の入院期間を延長できた。

試験期間を通して、臨床評価及び臨床検査値の評価を反復することにより安全性をモニタリングした。
治験実施施設は、フロセミドまたはパチロマーのいずれか遅い方の最終投与日から約 14 日後に、施設の標準的な手順ですべての被験者（本治験を早期に中止した被験者を含む）に連絡を試み、最終投与以降の有害事象の有無を確認した。

患者数（計画時及び解析時）:
治験実施計画書に従って組み入れた被験者 39 例及び交代した被験者 1 例を含む計 40 例を本治験に組み入れた。39 例が試験を完了した。投与シーケンス BCA に無作為割付けした被験者 [redacted] は、Treatment Period 2 の投与前に試験を中止したため、Treatment Period 1 の Treatment B（フロセミドとパチロマーの同時併用投与）のみを受けた。39 例を薬物動態解析対象集団に含め、薬物動態パラメータの推測統計解析の対象とした。40 例全例を安全性解析の対象とした。

診断及び主要な組入れ基準：
本試験に登録されたすべての被験者は、治験責任医師により、すべての選択基準を満たし、かついずれの除外基準にも該当しない健康な被験者と判断された。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：
被験薬は、フロセミド 40 mg 錠（ロット番号：3066357、Mylan Pharmaceuticals Inc.社製）及び 1 包あたりパチロマー4.2 g を含有するパチロマー経口懸濁用散剤分包（ロット番号：[redacted]）とした。Treatment A では、Day 1 の標準朝食開始後 30 分以内（Hour 0）にフロセミド 40 mg（40 mg 錠を 1 錠）を投与した。Treatment B では、Day 1 の標準朝食開始後 30 分以内（Hour 0）にフロセミド 40 mg を投与し、Day 1 のフロセミド投与後 10 分以内にパチロマー25.2 g（4.2 g 入り分包 6 包）を投与した。Treatment C では、Day -1 の標準昼食開始後 30 分以内（Hour -21）にパチロマー25.2 g を投与し、Day 1 の標準朝食開始後 30 分以内（Hour 0）にフロセミド 40 mg を投与し、Day 1 の標準昼食開始後 30 分以内（Hour 3）にパチロマー25.2 g を投与した。Treatment A 及び Treatment C では、フロセミドを約 240 mL の水とともに経口投与した。Treatment B では、フロセミドを約 120 mL の水とともに経口投与した。パチロマーは、約 120 mL の水に懸濁して経口投与した。

治療期間：
3 期で構成され、フロセミドの投与間には 4 日以上の休薬期間を設けた。Treatment Period 1 及び Treatment Period 2 の期間はそれぞれ約 1 日とした。Treatment Period 3 の期間は約 1.5 日とした。総試験期間は、試験前及び試験後の評価を含めて約 7 週間であった。

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号：なし

評価基準：
<u>薬物動態</u>
すべての被験者を対象に、各期でフロセミド投与後 12 時間にわたり、血漿中フロセミド濃度測定用の血液検体を採取した。血漿中フロセミド濃度は、真度、精度、直線性及び感度に関してバリデートされた液体クロマトグラフィ-タンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用い

て測定した。血漿中フロセミド濃度-時間データに基づき、Phoenix® WinNonlin® 6.3 版を使用してノンコンパートメント法で薬物動態パラメータ（AUC_{0-3}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、$AUC_{\%extrap}$、C_{max}、t_{max}、k_{el} 及び $t_{1/2}$）を算出した。

安全性

安全性は、臨床検査、身体検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び有害事象により評価した。

統計手法：

薬物動態

すべての規定の濃度測定時点及び薬物動態パラメータについて、被験者数（n）、算術平均値、標準偏差（SD）、変動係数（CV%）、中央値、最小値、最大値、幾何平均値及び幾何CV%を含む要約統計量を算出した。すべての被験者を対象に、フロセミドの血漿中濃度は、規定の検体採取時点別及び投与別に、フロセミドの薬物動態パラメータはパラメータ別及び投与別に一覧表に示した。要約統計量は血漿中濃度、薬物動態パラメータいずれも薬物動態解析対象集団の被験者のみを含めた。

分散分析（ANOVA）モデルにより、自然対数変換した薬物動態パラメータ（AUC_{0-3}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max}）を比較し、Treatment A に対する Treatment B または Treatment C の相対的バイオアベイラビリティを評価した。ANOVA モデルでは、投与、投与期及びシーケンスを固定効果として、シーケンスに割り付けられた被験者を変量効果とした。パラメータごとに最小二乗平均（LSM）、LSM の差並びにこれらの差に関連する標準誤差（SE）及び90%信頼区間（CI）を求めた。これらの推測結果（LSM、LSM 間の差及び差の 90%CI）は累乗して元の尺度に戻し、幾何 LSM、幾何平均比（GMR）及び 90%CI を示した。

結論は、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の統計学的比較のみに基づいて導き出した。AUC_{0-3} の比較の結果は、補助的なデータとしてのみ示した。AUC_{0-3} については、Treatment C で Treatment A に比べて吸収が低下した場合にのみ検討し、前日のパチロマー投与がこれらの結果に影響を及ぼした可能性がある場合にのみ評価することとした。対数変換したフロセミドの薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max}）の LSM の比の 90%CI が 80% ~ 125%の範囲内に含まれた場合に、薬物相互作用はないと判断した。

安全性

報告されたすべての有害事象を、ICH 国際医薬用語集（MedDRA®）バージョン 18.1 を用いて標準用語にコード化した。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）が認められた被験者の数及び TEAE の件数を、基本語別に投与ごと及び全体で要約した。

安全性データは投与別及び時点別に要約した。定量的安全性データについては記述統計量（平均値、SD、最小値、中央値、最大値及び N）を算出し、定性的安全性データについては頻度を集計して分類した。

心電図については実測値の要約表を示した。バイタルサインについては、実測値及びベースラインからの変化量の要約表を示した。なお、血圧及び脈拍数については、各投与期間開始時と試験終了時の立位での変化も含めた。臨床検査値については、実測値及びベースライン

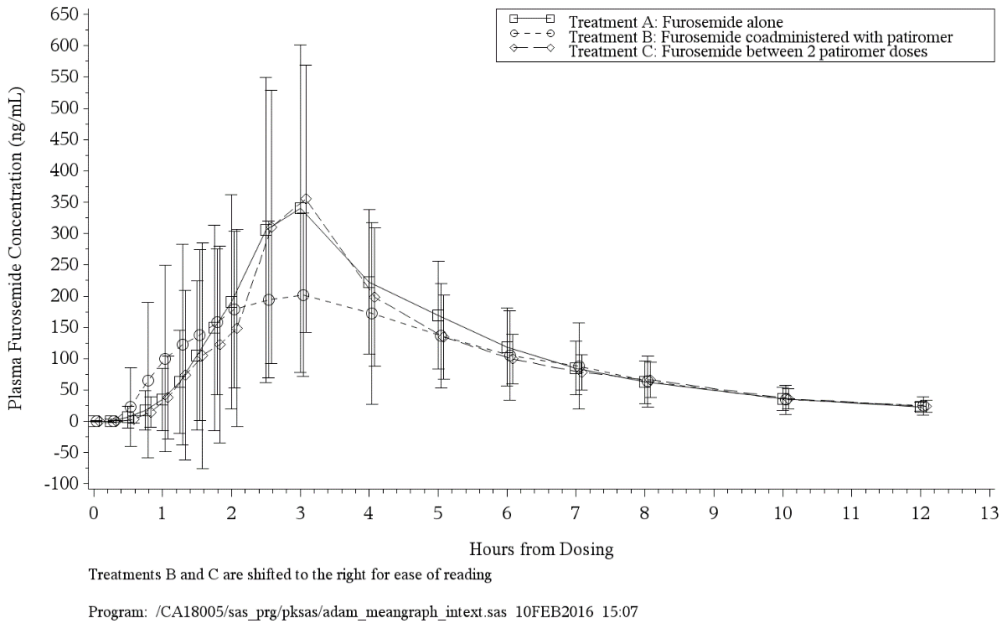
からの変化量の要約表を示した。基準範囲外の臨床検査値及び再検査のすべての値を一覧で示した。また、臨床検査値については、投与前から投与後にかけての変化を示したシフトテーブルも作成した。安全性データの推測統計は行わなかった。

結果の要約 ：

<u>薬物動態</u>

食後条件下で、フロセミドを Treatment A、Treatment B または Treatment C のいずれかで単回経口投与したときの血漿中フロセミド濃度平均値-時間プロファイルを、SD バーを記載した線形スケールで以下に示した。

血漿中フロセミド濃度 [算術平均値 (SD)]-時間プロファイル (線形スケール)



食後条件下で、フロセミドを Treatment A、Treatment B または Treatment C のいずれかで単回経口投与したときの血漿中フロセミドの薬物動態パラメータの要約を以下に示した。

フロセミドの血漿中薬物動態パラメータの要約

	Treatment A		Treatment B		Treatment C	
Pharmacokinetic Parameters	**GM (CV%)**	**n**	**GM (CV%)**	**n**	**GM (CV%)**	**n**
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	321.6 (83.2)	39	290.0 (97.2)	39	291.8 (101.7)	39
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	1299 (31.1)	39	1091 (37.5)	39	1210 (32.9)	39
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	1402 (28.9)	39	1189 (36.6)	38	1313 (31.6)	38
$AUC_{\%extrap}$ (%)	7.321±3.3847	39	7.913±3.3236	38	7.334±3.4210	38
C_{max} (ng/mL)	388.9 (55.9)	39	327.4 (45.5)	39	373.1 (61.0)	39
T_{max} (hr)	2.999 (1.51, 6.01)	39	2.499 (0.75, 7.00)	39	2.999 (1.50, 8.00)	39
K_{el} (1/hr)	0.2491±0.071004	39	0.2527±0.072074	38	0.2574±0.053845	38
$T_{1/2}$ (hr)	3.073±1.1544	39	3.006±1.0030	38	2.827±0.6961	38

Treatment A = A single oral dose of 40 mg furosemide administered after the start of a standard breakfast.
Treatment B = A single oral dose of 40 mg furosemide coadministered with a single oral dose of 25.2 g patiromer after the start of a standard breakfast.
Treatment C = Two oral doses of 25.2 g patiromer administered after the start of a standard lunch with a single oral dose of 40 mg furosemide administered after the start of a standard breakfast between the patiromer doses.
T_{max} is presented as Median (Minimum, Maximum)
$AUC_{\%extrap}$, K_{el}, and $T_{1/2}$ are presented as Mean±SD
GM = Geometric mean, CV = Geometric coefficient of variation
n = Number of observations used in the analysis

Treatment B でのフロセミドの AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何平均値は、Treatment A または Treatment C に比べわずかに低かった。Treatment B では、Treatment A または Treatment C に比べ、C_{max} 到達前の血漿中フロセミド濃度が高くなり、t_{max} が 0.5 時間短縮したことから、吸収速度及び吸収量の増加が示唆されたが、フロセミドの総曝露量に大きな差はなかった。$t_{1/2}$ の平均値はすべての投与法で約 2.8～3 時間であった。

血漿中フロセミドの薬物動態パラメータの統計比較の要約を以下に示した。

血漿中フロセミドの薬物動態パラメータの統計比較 :
フロセミドとパチロマーの同時併用投与 (Treatment B) と
フロセミド単剤投与 (Treatment A) との比較

	Treatment B (Test)		Treatment A (Reference)				
Parameter	**Geometric LSMs**	**n**	**Geometric LSMs**	**n**	**GMR (%)**	**90% Confidence Intervals**	**Intra- subject CV%**
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	290.0	39	321.6	39	90.20	71.83 ~ 113.26	66.29
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	1091	39	1299	39	84.03	79.71 ~ 88.58	14.06
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	1189	38	1402	39	84.81	80.59 ~ 89.24	13.43
C_{max} (ng/mL)	327.4	39	388.9	39	84.17	73.67 ~ 96.17	36.46

Treatment A = A single oral dose of 40 mg furosemide administered after the start of a standard breakfast.
Treatment B = A single oral dose of 40 mg furosemide coadministered with a single oral dose of 25.2 g patiromer after the start of a standard breakfast.
n = Number of observations used in the analysis
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject CV (%CV) = 100*(square root (exp[MSE]-1))
ANOVA = Analysis of Variance, CV = Coefficient of variation

Treatment B (被験投与法) を Treatment A (対照投与法) と比較したとき、フロセミドの血漿中 AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何 LSM の比の 90%CI は、80% ~ 125%の範囲内に含まれていた。フロセミドの血漿中 C_{max} の幾何 LSM の比の 90%CI の下限は、80% ~ 125%の範囲内に完全には含まれていなかった。Treatment B でのフロセミドの血漿中 C_{max} の幾何 LSM は、Treatment A に比べ約 16%低かった。

血漿中フロセミドの薬物動態パラメータの統計比較 :
2 回のパチロマー投与間でのフロセミド投与 (Treatment C) と
フロセミド単剤投与 (Treatment A) との比較

	Treatment C (Test)		Treatment A (Reference)				
Parameter	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n	GMR (%)	90% Confidence Intervals	Intra- subject CV%
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	291.8	39	321.6	39	90.75	72.28 ~ 113.95	66.29
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	1210	39	1299	39	93.21	88.42 ~ 98.26	14.06
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	1316	38	1402	39	93.84	89.18 ~ 98.74	13.43
C_{max} (ng/mL)	373.1	39	388.9	39	95.93	83.96 ~ 109.60	36.46

Treatment A = A single oral dose of 40 mg furosemide administered after the start of a standard breakfast. (reference)
Treatment C = Two oral doses of 25.2 g patiromer administered after the start of a standard lunch with a single oral dose of 40 mg furosemide administered after the start of a standard breakfast between the patiromer doses. (test)
n = Number of observations used in the analysis
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject CV (%CV) = 100*(square root (exp[MSE]-1))
ANOVA = Analysis of Variance, CV = Coefficient of variation

Treatment C (被験投与法) を Treatment A (対照投与法) と比較したとき、フロセミドの血漿中 AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何 LSM の比の 90%CI は、80% ~ 125%の範囲内に含まれていた。

安全性

本治験で死亡や重篤な有害事象は認められなかった。1 例が、治験薬と関連のない有害事象として嘔吐が認められたため、試験中止となった。試験全体で 6 例 (15%) の被験者において計 14 件の TEAE が認められた [フロセミド単剤投与後に 1 例、フロセミドとパチロマーの同時併用投与後に 4 例、パチロマー単剤投与後に 2 例、パチロマー+フロセミド投与後 (2 回目のパチロマー投与後) に 1 例] 。14 件の有害事象はすべて軽度のものであった。最も高頻度に認められた有害事象は浮動性めまいで、2 例 (5%) で報告された。他の有害事象はいずれも各 1 例 (3%) で認められた。治験責任医師により、3 件がフロセミドとパチロマーの両方と関連あり、3 件がフロセミドのみと関連あり、1 件がパチロマーのみと関連あり、7 件がパチロマーとフロセミドのいずれとも関連なしと判断された。被験者の安全性の観点から、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図または身体検査所見に臨床的に重要な傾向は認められなかった。

結論 :

フロセミドとパチロマーの同時併用投与をフロセミド単剤投与と比較したとき、フロセミドの血漿中 AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何 LSM の比の 90%CI は、80% ~ 125%の範囲内に含まれていたことから、パチロマーはフロセミドの総曝露量に影響しないことが示された。

ただし、フロセミドの血漿中 C_{max} の幾何 LSM の比の 90%CI の下限は、80% ~ 125%の範囲の下限を下回った。パチロマー25.2 g との同時併用投与として食後にフロセミド 40 mg を単回経口投与したとき、幾何 LSM の比に基づき、フロセミドのピーク曝露量が 15% ~ 16%低

下したが､徐放性製剤では即放性製剤に比べ相対的バイオアベイラビリティが 25%から 55%に低下することが示されており､利尿作用や塩排泄利尿作用への影響がないことから､このピーク曝露量の低下が臨床的に重要であるとは考えにくい。フロセミドについては､同一用量を投与した場合でも､薬物が緩徐な一定速度で体内に取り込まれたときは､より急速に取り込まれたときに比べ､ピーク濃度が低くなり､全体的な効果がより高くなることから､ピーク濃度が重要ではないことが示唆されている。

フロセミドとパチロマーを 3 時間以上の間隔を空けて投与した場合 (すなわち､パチロマーの 1 回目の投与の 21 時間後から 2 回目の投与の 3 時間前までの間にフロセミドを投与した場合) 、フロセミドの $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の幾何 LSM の比の 90%CI は、いずれも 80%～125%の範囲内に含まれていたことから、パチロマーがフロセミドの薬物動態に影響しないことが示された。

上記の結果から､フロセミドとパチロマーを同時に投与しても､フロセミドの薬物動態に対して臨床的に重要な影響はないと考えられる。さらに､フロセミドとパチロマーを 3 時間以上の間隔を空けて投与した場合も､フロセミドの薬物動態にフロセミド単剤投与時との差は認められない。

本治験の健康男女被験者で、パチロマー経口投与とフロセミド単回投与の同時併用は安全で、忍容性は良好と考えられた。

2.7.6.2.2.12. RLY5016-114 試験

治験の標題 :
ベラパミルを単回投与した際の薬物動態に及ぼすパチロマーの影響を評価する第 I 相、非盲検、無作為化、3-way クロスオーバー試験

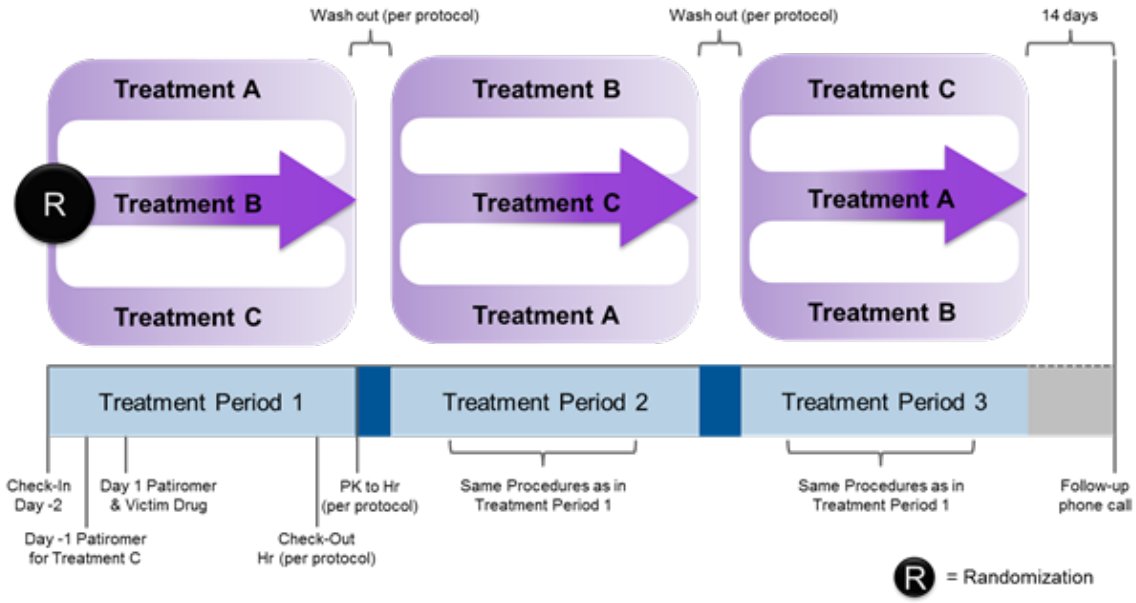
開発のフェーズ : 第 I 相

目的 :
主要目的 : 健康成人被験者を対象に、ベラパミルを単回投与した際の薬物動態に及ぼすパチロマーの影響を評価すること。
副次目的 : 健康成人被験者を対象に、パチロマーをベラパミル単回投与と同時併用投与した際の安全性及び忍容性を評価すること。

評価項目
薬物動態
薬物動態に関する主要評価項目は、ベラパミル併用下または非併用下での血漿中ベラパミルの $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} とした。
なお、薬物動態パラメータとして、血漿中ベラパミルの $AUC_{0\text{-}3}$、$AUC_{\%extrap}$、t_{max}、k_{el} 及び $t_{1/2}$ も適宜算出した。
安全性
安全性評価項目は、新たに認められた臨床的に重要な身体検査異常を含むすべての有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査とした。安全性に関する臨床検査、12 誘導心電図及びバイタルサインの要約統計量を算出した。

治験方法 :
本試験は、ベラパミルを単回投与した際の薬物動態に及ぼすパチロマーの影響を検討する非盲検、無作為化、3 期、3-way クロスオーバー、3 シーケンス試験であった。

RLY5016-114 試験デザイン図



被験者のスクリーニングは Treatment Period 1 の Day -1 前 28 日以内に実施した。

Treatment Period 1 の Day -1 に、無作為化スキームに従って被験者を 3 つの投与シーケンス (ABC、BCA または CAB) のいずれかに無作為割付けした。

以下に記載した通り、3 つの各投与期で、ベラパミルを単剤投与 (Treatment A) 、ベラパミルとパチロマーを同時併用投与 (Treatment B) 、または 2 回のパチロマー投与間 (1 回目のパチロマー投与の 21 時間後から 2 回目のパチロマー投与の 3 時間前までの間) にベラパミルを投与 (Treatment C) した。

- Treatment A：Day 1 の標準朝食開始後 30 分以内 (Hour 0) にベラパミル 120 mg (120 mg 錠を 1 錠) を投与
- Treatment B：Day 1 の標準朝食開始後 30 分以内 (Hour 0) にベラパミル 120 mg (120 mg 錠を 1 錠) を投与し、Day 1 のベラパミル投与後 10 分以内にパチロマー 25.2 g (4.2 g 入り分包 6 包) を投与
- Treatment C：Day -1 の標準昼食開始後 30 分以内 (Hour -21) にパチロマー25.2 g (4.2 g 入り分包 6 包) を投与し、Day 1 の標準朝食開始後 30 分以内 (Hour 0) にベラパミル 120 mg (120 mg 錠を 1 錠) を投与し、Day 1 の標準昼食開始後 30 分以内 (Hour 3) にパチロマー25.2 g (4.2 g 入り分包 6 包) を投与

ベラパミル及びその活性代謝物であるノルベラパミルの薬物動態の特徴を明らかにするために、各投与期のベラパミル投与後 36 時間にわたり連続的に血液検体を採取した。

ベラパミルの投与間に 5 日以上の休薬期間を設けた。

各投与期間中、すべての被験者は、治験実施施設が指定した Day -2 の時刻から 36 時間の採血終了後まで入院し、被験者はその後の試験手順に戻った。治験責任医師の判断に基づき、いつでも被験者の治験実施施設の入院期間を延長できた。

試験期間を通して、臨床評価及び臨床検査値の評価を反復することにより安全性をモニタリングした。

患者数 (計画時及び解析時) :

計 67 例の被験者を本試験に組み入れ、62 例が試験を完了した。被験者 [redacted] は、個人的な理由により Treatment Period 3 の Day -2 前に試験を中止したため、結果として Treatment Period 1 及び Treatment Period 2 で Treatment A 及び Treatment B のみを受けた。被験者 [redacted] は、Treatment Period 2 の開始に来院せず、治験責任医師の判断で Treatment Period 2 の Day -2 に試験中止となったため、結果として Treatment Period 1 で Treatment B のみを受けた。被験者 [redacted] は、個人的な理由により Treatment Period 2 の Day -1 前に試験を中止したため、結果として Treatment Period 1 で Treatment C のみを受けた。被験者 [redacted] は、薬物スクリーニング陽性により Treatment Period 2 の Day -2 に試験を中止したため、結果として Treatment Period 1 で Treatment B のみを受けた。被験者 [redacted] は、Treatment Period 2 の開始に来院せず、治験責任医師の判断で試験中止となったため、結果として Treatment Period 1 で Treatment A のみを受けた。目的とする比較 (Treatment B vs Treatment A または Treatment C vs Treatment A) が可能となった被験者 63 例 ([redacted]) を、薬物動態解析対象集団及び薬物動態パラメータの推測統計解析の対象に含めた。67 例全例を安全性解析の対象とした。

診断及び主要な組入れ基準 :

本試験に登録されたすべての被験者は、治験責任医師により、すべての選択基準を満たし、かついずれの除外基準にも該当しない健康な被験者と判断された。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号 :

被験薬は、ベラパミル塩酸塩 120 mg 錠 (ロット番号 : 3056533、Mylan Pharmaceuticals Inc. 社製) 及び 1 包あたりパチロマー4.2 g を含有するパチロマー経口懸濁用散剤分包 (ロット番号 : [redacted]) とした。Treatment A では、Day 1 の標準朝食開始後 30 分以内 (Hour 0) にベラパミル 120 mg (120 mg 錠を 1 錠) を投与した。Treatment B では、Day 1 の標準朝食開始後 30 分以内 (Hour 0) にベラパミル 120 mg を投与し、Day 1 のベラパミル投与後 10 分以内にパチロマー25.2 g (4.2 g 入り分包 6 包) を投与した。Treatment C では、Day -1 の標準昼食開始後 30 分以内 (Hour -21) にパチロマー25.2 g を投与し、Day 1 の標準朝食開始後 30 分以内（Hour 0）にベラパミル 120 mg を投与し、Day 1 の標準昼食開始後 30 分以内 (Hour 3) にパチロマー25.2 g を投与した。Treatment A 及び Treatment C のベラパミルは、約 240 mL の水とともに経口投与した。Treatment B のベラパミルは、約 120 mL の水とともに経口投与した。パチロマーは、約 120 mL の水に懸濁して経口投与した。

治療期間 :

1 期あたり約 3.5 日の投与期 3 期からなり、ベラパミルの投与間には 5 日以上の休薬期間を設けた。総試験期間は、試験前及び試験後の評価を含めて約 10 週間であった。

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号 : なし

評価基準 :

薬物動態

すべての被験者を対象に、各期でベラパミル投与後 36 時間にわたり、血漿中ベラパミル濃度及び活性代謝物であるノルベラパミル濃度測定用の血液検体を採取した。真度、精度、直線性、感度及び特異性に関してバリデートされた液体クロマトグラフィ-タンデム質量分析（LC-MS/MS）法により、血漿中ベラパミル及びノルベラパミル濃度を測定した。血漿中ベラパミル及びノルベラパミル濃度-時間データに基づき、Phoenix® WinNonlin® 6.3 版を使用してノンコンパートメント法で薬物動態パラメータ（AUC_{0-3}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、$AUC_{\%extrap}$、C_{max}、t_{max}、k_{el} 及び $t_{1/2}$）を算出した。

安全性

安全性は、臨床検査、身体検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び有害事象により評価した。

統計手法：

薬物動態

すべての規定の濃度測定時点及び薬物動態パラメータについて、症例数（n）、算術平均値、標準偏差（SD）、変動係数（CV%）、中央値、最小値、最大値、幾何平均値及び幾何 CV%を含む要約統計量を算出した。すべての被験者を対象に、ベラパミル及びノルベラパミルの血漿中濃度は、規定の検体採取時点別及び投与別に、ベラパミル及びノルベラパミルの薬物動態パラメータはパラメータ及び投与別に集計し、それぞれ一覧にした。要約統計量は血漿中濃度、薬物動態パラメータいずれも薬物動態解析対象集団の被験者のみを含めた。

分散分析（ANOVA）モデルにより、自然対数変換した薬物動態パラメータ（AUC_{0-3}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max}）を比較し、Treatment A に対する Treatment B または Treatment C の相対的バイオアベイラビリティを評価した。ANOVA モデルでは、投与、投与期及びシーケンスを固定効果として、シーケンスに割り付けられた被験者を変量効果とした。パラメータごとに最小二乗平均（LSM）、LSM の差並びにこれらの差に関連する標準誤差（SE）及び 90%信頼区間（CI）を求めた。これらの推測結果（LSM、LSM 間の差及び差の 90%CI）は累乗して元の尺度に戻し、幾何 LSM、幾何平均比（GMR）及び 90% CI を示した。

結論は、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の統計学的比較のみに基づいて導き出した。AUC_{0-3} の比較の結果は、補助的なデータとしてのみ示した。AUC_{0-3} は、Treatment A と比較して Treatment C で吸収が低下した場合にのみ検討し、前日のパチロマー投与がこれらの結果に影響を及ぼした可能性がある場合にのみ評価することとした。対数変換したベラパミル及びノルベラパミルの薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max}）の LSM 比に対する 90%CI が 80%～125%の範囲内に含まれた場合に、薬物相互作用はないと判断した。

安全性

報告されたすべての有害事象を、ICH 国際医薬用語集（MedDRA®）バージョン 18.1 を用いて標準用語にコード化した。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）が認められた被験者の数及び TEAE の件数を、基本語別に投与ごと及び全体で要約した。

安全性データは投与別及び時点別に要約した。定量的安全性データについては記述統計量

(平均値、SD、最小値、中央値、最大値及び N) を算出し、定性的安全性データは頻度を集計して分類した。

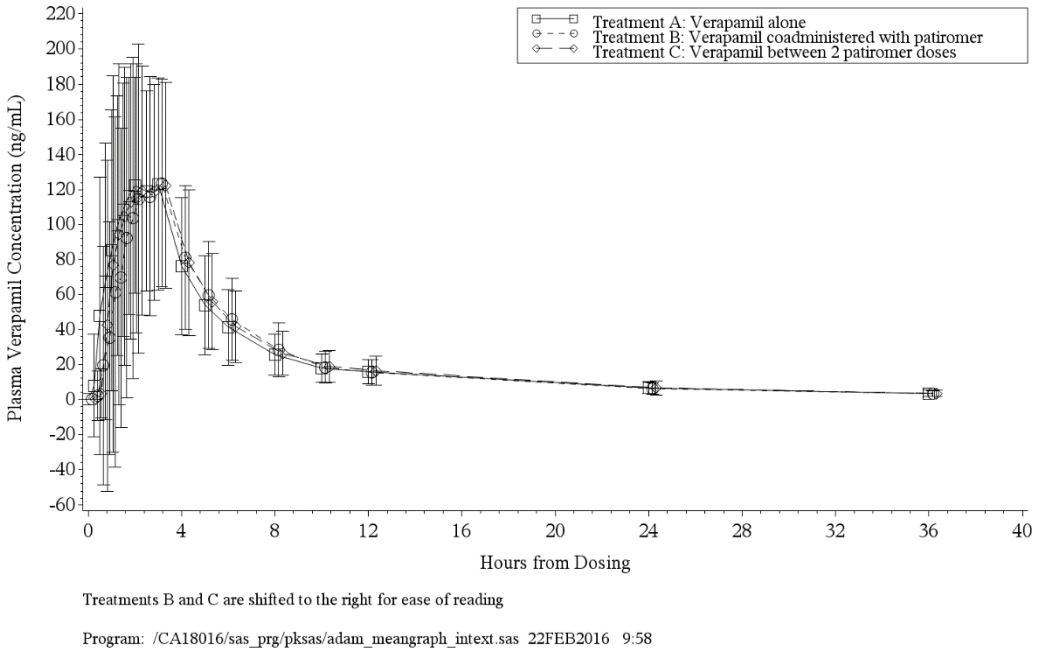
バイタルサイン及び 12 誘導心電図については実測値の要約表を示した。臨床検査値については、実測値及びベースラインからの変化量の要約表を示した。基準範囲外の臨床検査値及び再検査のすべての値を一覧で示した。また、臨床検査値については、投与前から投与後にかけての推移を示したシフトテーブルを作成した。安全性データの推測統計は行わなかった。

結果の要約 :

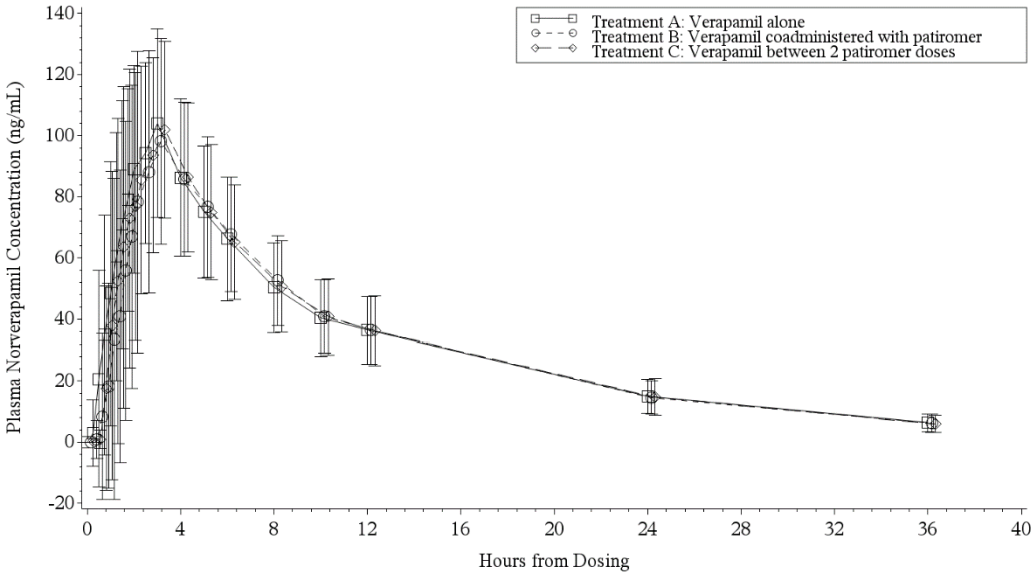
<u>薬物動態</u>

食後条件下で Treatment A、Treatment B 又は Treatment C のいずれかの方法でベラパミルを単回経口投与したときの血漿中ベラパミル及びノルベラパミル濃度平均値-時間プロファイルを以下に示した。

血漿中ベラパミル濃度 [算術平均値 (SD)]-時間プロファイル (線形スケール)



血漿中ノルベラパミル濃度 [算術平均値 (SD)]-時間プロファイル (線形スケール)



食後条件下で Treatment A、Treatment B または Treatment C のいずれかの方法でベラパミルを単回経口投与したときのベラパミル及びノルベラパミルの血漿中薬物動態パラメータの要約を以下に示した。

ベラパミルの血漿中薬物動態パラメータの要約

	Treatment A		Treatment B		Treatment C	
Pharmacokinetic Parameters	**GM (CV%)**	**n**	**GM (CV%)**	**n**	**GM (CV%)**	**n**
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	230.8 (63.3)	63	179.5 (82.8)	62	224.3 (73.0)	62
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	734.6 (51.6)	63	703.6 (53.9)	62	739.5 (55.4)	62
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	780.8 (51.3)	63	746.2 (53.5)	62	782.5 (54.2)	62
$AUC_{\%extrap}$ (%)	5.894±2.4067	63	5.685±2.1949	62	5.469±2.5151	62
C_{max} (ng/mL)	147.8 (53.1)	63	148.5 (61.4)	62	144.4 (62.9)	62
T_{max} (hr)	1.999 (0.50, 4.00)	63	2.001 (0.50, 6.00)	62	2.500 (0.50, 3.02)	62
K_{el} (1/hr)	0.07290±0.019270	63	0.07601±0.020577	62	0.07561±0.017276	62
$T_{1/2}$ (hr)	9.981±1.9759	63	9.652±2.1876	62	9.528±1.7083	62

Treatment A = A single oral dose of 120 mg verapamil administered after the start of a standard breakfast
Treatment B = A single oral dose of 120 mg verapamil coadministered with a single oral dose of 25.2 g patiromer after the start of a standard breakfast
Treatment C = Two oral doses of 25.2 g patiromer administered after the start of a standard lunch with a single oral dose of 120 mg verapamil administered after the start of a standard breakfast between the patiromer doses
T_{max} is presented as Median (Minimum, Maximum)
$AUC_{\%extrap}$, K_{el}, and $T_{1/2}$ are presented as Mean±SD
GM = Geometric mean, CV = Geometric coefficient of variation

ノルベラパミルの血漿中薬物動態パラメータの要約

	Treatment A		Treatment B		Treatment C	
Pharmacokinetic Parameters	**GM (CV%)**	**n**	**GM (CV%)**	**n**	**GM (CV%)**	**n**
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	167.4 (52.1)	63	125.2 (81.1)	62	160.3 (61.6)	62
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	1108 (29.7)	63	1079 (30.0)	62	1097 (30.8)	62
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	1194 (30.7)	63	1158 (31.3)	62	1173 (31.6)	62
$AUC_{\%extrap}$ (%)	7.130±3.0409	63	6.816±2.8384	62	6.452±2.7045	62
C_{max} (ng/mL)	109.6 (28.3)	63	106.7 (35.5)	62	108.1 (33.9)	62
T_{max} (hr)	2.999 (0.51, 5.02)	63	3.000 (0.50, 6.00)	62	2.999 (0.75, 5.00)	62
K_{el} (1/hr)	0.07520±0.012176	63	0.07700±0.011990	62	0.07765±0.011688	62
$T_{1/2}$ (hr)	9.444±1.4553	63	9.219±1.4357	62	9.128±1.3788	62

Treatment A = A single oral dose of 120 mg verapamil administered after the start of a standard breakfast
Treatment B = A single oral dose of 120 mg verapamil coadministered with a single oral dose of 25.2 g patiromer after the start of a standard breakfast
Treatment C = Two oral doses of 25.2 g patiromer administered after the start of a standard lunch with a single oral dose of 120 mg verapamil administered after the start of a standard breakfast between the patiromer doses
T_{max} is presented as Median (Minimum, Maximum)
$AUC_{\%extrap}$, K_{el}, and $T_{1/2}$ are presented as Mean±SD
GM = Geometric mean, CV = Geometric coefficient of variation

ベラパミルを単回経口投与したときのベラパミル及びノルベラパミルの AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} 幾何平均値ならびに t_{max} 中央値及び $t_{1/2}$ 算術平均値はいずれも、すべての投与法で同程度であった。

ベラパミルの血漿中薬物動態パラメータの統計比較の要約を以下に示した。

ベラパミルの血漿中薬物動態パラメータの統計比較 :
ベラパミルとパチロマーの同時併用投与 (Treatment B) と
ベラパミル単剤投与 (Treatment A) との比較

	Treatment B (Test)		Treatment A (Reference)				
Parameter	**Geometric LSMs**	**n**	**Geometric LSMs**	**n**	**GMR (%)**	**90% Confidence Intervals**	**Intra- subject CV%**
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	180.1	62	230.8	63	78.03	69.19 - 88.00	42.19
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	705.8	62	734.6	63	96.09	92.36 - 99.97	13.38
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	748.6	62	780.8	63	95.87	92.22 - 99.67	13.13
C_{max} (ng/mL)	149.1	62	147.8	63	100.88	93.45 - 108.89	26.17

Treatment A = A single oral dose of 120 mg verapamil administered after the start of a standard breakfast.
Treatment B = A single oral dose of 120 mg verapamil coadministered with a single oral dose of 25.2 g patiromer after the start of a standard breakfast.
n = Number of observations used in the analysis
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject CV (%CV) = 100*(square root (exp[MSE]-1))
ANOVA = Analysis of Variance, CV = Coefficient of variation

Treatment B (被験投与法) を Treatment A (対照投与法) と比較したとき、ベラパミルの血漿中 AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何 LSM の比の 90%CI は、いずれも 80% ~ 125%の範囲内に含まれていた。

ベラパミルの血漿中薬物動態パラメータの統計比較：
2 回のパチロマー投与間でのベラパミル投与 (Treatment C) と
ベラパミル単剤投与 (Treatment A) との比較

	Treatment C (Test)		Treatment A (Reference)				
Parameter	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n	GMR (%)	90% Confidence Intervals	Intra- subject CV%
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	223.7	62	230.8	63	96.92	85.94 ~ 109.30	42.19
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	738.7	62	734.6	63	100.56	96.65 ~ 104.62	13.38
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	781.3	62	780.8	63	100.06	96.25 ~ 104.02	13.13
C_{max} (ng/mL)	144.4	62	147.8	63	97.70	90.51 ~ 105.47	26.17

Treatment A = A single oral dose of 120 mg verapamil administered after the start of a standard breakfast.
Treatment C = Two oral doses of 25.2 g patiromer administered after the start of a standard lunch with a single oral dose of 120 mg verapamil administered after the start of a standard breakfast between the patiromer doses.
n = Number of observations used in the analysis
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject CV (%CV) = 100*(square root (exp[MSE]-1))
ANOVA = Analysis of Variance, CV = Coefficient of variation

Treatment C (被験投与法) を Treatment A (対照投与法) と比較したとき、ベラパミルの血漿中 AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何 LSM の比の 90%CI は、いずれも 80% ~ 125%の範囲内に含まれていた。

ノルベラパミルの血漿中薬物動態パラメータの統計比較の要約を以下に示した。

ノルベラパミルの血漿中薬物動態パラメータの統計比較：
ベラパミルとパチロマーの同時併用投与 (Treatment B) と
ベラパミル単剤投与 (Treatment A) との比較

	Treatment B (Test)		Treatment A (Reference)				
Parameter	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n	GMR (%)	90% Confidence Intervals	Intra- subject CV%
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	125.4	62	167.4	63	74.90	65.75 ~ 85.33	46.08
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	1079	62	1108	63	97.43	95.11 ~ 99.80	8.10
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	1159	62	1194	63	97.11	94.82 ~ 99.45	8.03
C_{max} (ng/mL)	106.6	62	109.6	63	97.28	92.79 ~ 101.99	16.01

Treatment A = A single oral dose of 120 mg verapamil administered after the start of a standard breakfast.
Treatment B = A single oral dose of 120 mg verapamil coadministered with a single oral dose of 25.2 g patiromer after the start of a standard breakfast.
n = Number of observations used in the analysis
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject CV (%CV) = 100*(square root (exp[MSE]-1))
ANOVA = Analysis of Variance, CV = Coefficient of variation

Treatment B (被験投与法) を Treatment A (対照投与法) と比較したとき、ノルベラパミルの血漿中 AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何 LSM の比の 90%CI は、いずれも 80% ~ 125%

の範囲内に含まれていた。

ノルベラパミルの血漿中薬物動態パラメータの統計比較：
2 回のパチロマー投与間でのベラパミル投与（Treatment C）と
ベラパミル単剤投与（Treatment A）との比較

	Treatment C (Test)		Treatment A (Reference)				
Parameter	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n	GMR (%)	90% Confidence Intervals	Intra- subject CV%
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	160.1	62	167.4	63	95.64	83.95 - 108.95	46.08
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	1097	62	1108	63	99.05	96.69 - 101.45	8.10
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	1173	62	1194	63	98.27	95.96 - 100.64	8.03
C_{max} (ng/mL)	108.1	62	109.6	63	98.66	94.10 - 103.43	16.01

Treatment A = A single oral dose of 120 mg verapamil administered after the start of a standard breakfast.
Treatment C = Two oral doses of 25.2 g patiromer administered after the start of a standard lunch with a single oral dose of 120 mg verapamil administered after the start of a standard breakfast between the patiromer doses.
n = Number of observations used in the analysis
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject CV (%CV) = 100*(square root (exp[MSE]-1))
ANOVA = Analysis of Variance, CV = Coefficient of variation

Treatment C（ 被験投与法 ）を Treatment A（ 対照投与法 ）と比較したとき、ノルベラパミルの血漿中 AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何 LSM の比の 90%CI は、いずれも 80% ~ 125% の範囲内に含まれていた。

安全性

試験では、死亡、重篤な有害事象及び有害事象による被験者の試験中止はなかった。試験全体で 30 例（45%）の被験者において計 87 件の TEAE が認められた［ ベラパミル単剤投与後に 9 例、ベラパミルとパチロマーの同時併用投与後に 16 例、パチロマー単剤投与後に 9 例、パチロマー+ベラパミル投与後（ ベラパミル投与後 ）に 4 例、パチロマー+ベラパミル投与後（2 回目のパチロマー投与後 ）に 11 例 ］。87 件中 75 件が軽度で、12 件が中等度であった。全体で最も高頻度に認められた有害事象は鼓腸で、12 例（18%）で報告され、その次に発現率が高かったのは頭痛で、9 例（13%）で報告された。他の有害事象はいずれも各 4 例以下（6%以下 ）で認められた。治験責任医師により、40 件がベラパミルとパチロマーの両方と関連あり、11 件がパチロマーのみと関連あり、13 件がベラパミルのみと関連あり、23 件がパチロマーとベラパミルのいずれとも関連なしと判断された。被験者の安全性の観点から、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図又は身体検査所見に臨床的に重要な傾向は認められなかった。

結論：

ベラパミルとパチロマーの同時併用投与をベラパミル単剤投与と比較したとき、ベラパミル及びノルベラパミルの AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何 LSM の比の 90%CI は、いずれも 80%~125%の範囲内に含まれた。つまり、食後条件下でベラパミル 120 mg を単回経口投与

としてパチロマーと同時併用投与しても、ベラパミル及びノルベラパミルの薬物動態に影響はなかった。
また、ベラパミルの投与とパチロマーの投与の間に 3 時間以上の間隔を設けた場合 (すなわち、パチロマーの 1 回目の投与の 21 時間後から 2 回目の投与の 3 時間前までの間にベラパミルを投与した場合) も同様に、ベラパミル及びノルベラパミルの AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何 LSM の比の 90%CI がいずれも 80% ~ 125%の範囲内に含まれたことから、食後条件下で 2 回のパチロマー投与間でベラパミル 120 mg を単回経口投与しても、ベラパミル及びノルベラパミルの薬物動態に影響はなかった。
したがって、ベラパミルとパチロマーは同時に投与することができ、パチロマーがベラパミル及びノルベラパミルの薬物動態に影響することはない。

本試験の健康男女被験者で、パチロマー経口投与とベラパミル単回投与の同時併用は安全で、忍容性は良好と考えられた。

2.7.6.2.2.13. RLY5016-115 試験

治験の標題 ：
レボチロキシンを単回投与した際の薬物動態に及ぼすパチロマーの影響を評価する第 I 相、非盲検、無作為化、3-way クロスオーバー試験

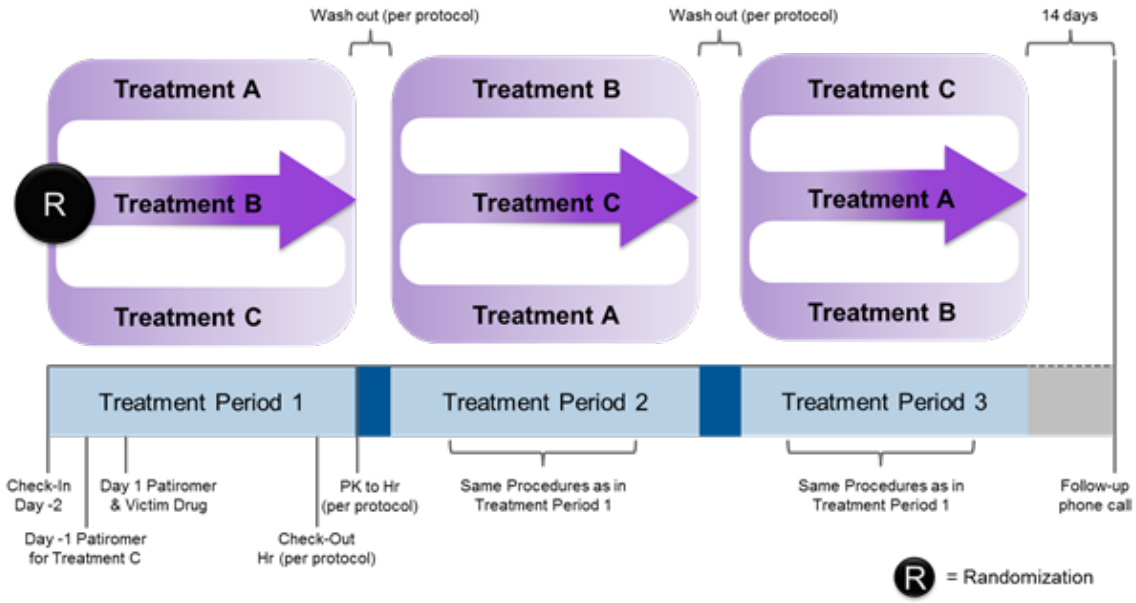
開発のフェーズ ：第 I 相

目的 ：
主要目的：健康成人被験者を対象に、レボチロキシンを単回投与した際の薬物動態に及ぼすパチロマーの影響を評価すること。
副次目的：健康成人被験者を対象に、パチロマーをレボチロキシン単回投与と同時併用投与したときの安全性及び忍容性を評価すること。

評価項目
<u>薬物動態</u>
薬物動態に関する主要評価項目は、パチロマー併用下または非併用下でのレボチロキシンのベースライン補正した血清中 AUC_{0-48} 及び C_{max} とした。
また、レボチロキシンの血清中薬物動態パラメータとして、ベースライン補正後及び未補正 AUC_{0-3} 及び t_{max} ならびにベースライン未補正 AUC_{0-48} 及び C_{max} も算出した。
<u>安全性</u>
安全性評価項目は、新たに認められた臨床的に重要な身体検査異常を含むすべての有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査とした。安全性に関する臨床検査、12 誘導心電図及びバイタルサインの要約統計量を算出した。

治験方法 ：
本試験は、レボチロキシンを単回投与したときの薬物動態に及ぼすパチロマーの影響を検討する非盲検、無作為化、3 期、3-way クロスオーバー、3 シーケンス試験であった。非喫煙者又は喫煙者（10 本/日未満の喫煙）の健康成人男女被験者 36 例を組み入れた。

RLY5016-115 試験デザイン図



被験者のスクリーニングは、Treatment Period 1 の Day -1 前 28 日以内に実施した。

Treatment Period 1 の Day -1 に、無作為化デザインに従って、被験者を 3 つの投与シーケンス（ABC、BCA または CAB）のいずれかに無作為に割り付けた。

以下に記載した通り、3 つの各投与期で、被験者にレボチロキシンを単剤投与（Treatment A）、パチロマーと同時投与（Treatment B）、または 2 回のパチロマー投与間（パチロマーの 1 回目の投与から 21 時間後かつ 2 回目の投与の 3 時間前までの間）に投与（Treatment C）した。

- Treatment A：Day 1 の標準的な朝食の開始前 40 分以内（Hour 0）にレボチロキシン 600 µg（300 µg 錠を 2 錠）を投与
- Treatment B：Day 1 の標準的な朝食の開始前 40 分以内（Hour 0）にレボチロキシン 600 µg（300 µg 錠を 2 錠）を投与し、Day 1 のレボチロキシン投与後 40 分以内にパチロマー25.2 g（4.2 g 入り分包 6 包）を投与
- Treatment C：Day -1 の標準的な昼食の開始前（Hour -21）にパチロマー 25.2 g（4.2 g 入り分包 6 包）を投与し、Day 1 の標準的な朝食の開始前 40 分以内（Hour 0）にレボチロキシン 600 µg（300 µg 錠を 2 錠）を投与し、Day 1 の標準的な昼食の開始時（Hour 3）にパチロマー25.2 g（4.2 g 入り分包 6 包）を投与

レボチロキシンの薬物動態の特徴を明らかにするため、各投与期のレボチロキシン投与後 48 時間にわたり連続的に血液検体を採取した。

レボチロキシンの投与間に 35 日間以上の休薬期間を設けた。

各投与期間中、すべての被験者は、治験実施施設が指定した Day -2 の時刻から 48 時間の採血終了後まで入院した。治験責任医師の判断に基づき、いつでも被験者の治験実施施設の入院期間を延長できた。

試験期間を通して、臨床評価及び臨床検査値の評価を反復することにより安全性をモニタリングした。
治験実施施設は、レボチロキシンまたはパチロマーのいずれか遅い方の最終投与から約 14 日後に、施設の標準的な手順ですべての被験者 (本治験を早期に中止した被験者を含む) に連絡を試み、最終投与以降の有害事象の有無を確認した。

患者数 (計画時及び解析時) :
治験実施計画書に従って計 36 例の被験者を組み入れ、33 例が試験を完了した。試験を早期に中止した被験者はそれぞれ以下のとおりであった。被験者 [redacted] (投与シーケンス ABC) は、Treatment A (レボチロキシン単剤投与) 及び Treatment B (レボチロキシンとパチロマーの同時併用投与) のみを受けた。被験者 [redacted] (投与シーケンス CAB) は、Treatment A (レボチロキシン単剤投与) 及び Treatment C (2 回のパチロマー投与間でのレボチロキシン投与) のみを受けた。被験者 [redacted] (投与シーケンス BCA) は、Treatment B (レボチロキシンとパチロマーの同時併用投与) のみを受けた。
結果的に、35 例を薬物動態統計解析の対象とした。36 例全例を安全性解析の対象とした。

診断及び主要な組入れ基準 :
本試験に登録されたすべての被験者は、治験責任医師により、すべての選択基準を満たし、かついずれの除外基準にも該当しない健康な被験者と判断された。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号 :
被験薬は、Synthroid® (レボチロキシンナトリウム) 300 µg 錠 (ロット番号 : 1038583、AbbVie Inc.社製) 及び 1 包あたりパチロマー4.2 g を含有するパチロマー経口懸濁用散剤分包 (ロット番号 : [redacted]) とした。Treatment A では、Day 1 の標準朝食開始前 40 分以内 (Hour 0) にレボチロキシン 600 µg (300 µg 錠を 2 錠) を投与した。Treatment B では、Day 1 の標準朝食開始前 40 分以内 (Hour 0) にレボチロキシン 600 µg を投与し、レボチロキシン投与後 40 分以内の標準朝食開始時にパチロマー25.2 g (4.2 g 入り分包 6 包) を投与した。Treatment C では、Day -1 の標準昼食開始前 (Hour -21) にパチロマー25.2 g を投与し (1 回目のパチロマー投与) 、Day 1 の標準朝食開始前 40 分以内 (Hour 0) にレボチロキシン 600 µg (300 µg 錠を 2 錠) を投与し、Day 1 の標準昼食開始時 (Hour 3) にパチロマー25.2 g (4.2 g 入り分包 6 包) を投与した (2 回目のパチロマー投与) 。Treatment A 及び Treatment C のレボチロキシンは、約 240 mL の水とともに経口投与した。Treatment B のレボチロキシンは、約 120 mL の水とともに経口投与した。パチロマーは、約 120 mL の水に懸濁して経口投与した。

治療期間 :
1 期あたり約 4 日の投与期 3 期からなり、レボチロキシンの投与間には 35 日以上の休薬期間を設けた。総試験期間は、試験前及び試験後の評価を含めて約 17.5 週間であった。

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号 : なし

評価基準 :
<u>薬物動態</u>

すべての被験者を対象に、各期でレボチロキシン投与後 48 時間にわたり、血清中レボチロキシン濃度測定用の血液検体を採取した。真度、精度、直線性及び感度に関してバリデートされた液体クロマトグラフィ-タンデム質量分析（LC-MS/MS）法により、血清中レボチロキシン濃度を測定した。血清中レボチロキシン濃度-時間データに基づき、Phoenix® WinNonlin® 6.3 版を使用してノンコンパートメント法で薬物動態パラメータ（AUC_{0-3}、AUC_{0-48}、C_{max} 及び t_{max}）を算出した。

安全性

安全性は、臨床検査、身体検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び有害事象により評価した。

統計手法：

薬物動態

すべての規定の濃度測定時点及び薬物動態パラメータについて、症例数（n）、算術平均、標準偏差（SD）、変動係数（CV%）、中央値、最小値、最大値、幾何平均値、幾何 CV%を含む要約統計量を算出した。すべての被験者を対象に、レボチロキシンの血漿中濃度は、規定の検体採取時点及び投与別に、レボチロキシンの薬物動態パラメータはパラメータ及び投与群別に集計してそれぞれ一覧にした。要約統計量は血漿中濃度、薬物動態パラメータいずれも薬物動態解析対象集団の被験者のみを含めた。

分散分析（ANOVA）モデルにより、自然対数変換した薬物動態パラメータ（AUC_{0-3}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max}）を比較し、Treatment B または Treatment C と Treatment A とで相対バイオアベイラビリティを評価した。ANOVA モデルでは、投与、投与期及びシーケンスを固定効果とし、シーケンスに割り付けられた被験者を変量効果とした。パラメータごとに、最小二乗平均（LSM）、LSM 差並びにこれらの差に関連する標準誤差（SE）及び 90%信頼区間（CI）を算出した。これらの推測結果（LSM、LSM 差及び差の 90%CI）を累乗して元の尺度に戻し、幾何 LSM、幾何平均比（GMR）及び 90%CI を示した。

結論は、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の統計学的比較のみに基づいた。AUC_{0-3} の比較結果は補助的なデータとしてのみ示した。AUC_{0-3} は、Treatment A と比較して Treatment C で吸収が低下した場合にのみ検討し、前日のパチロマーの投与がこれらの結果に影響を及ぼした可能性がある場合にのみ評価した。対数変換したレボチロキシンの薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max}）の LSM 比に対する 90%CI が 80% ~ 125%の範囲内に収まる場合、薬物相互作用はないと判断した。

安全性

報告されたすべての有害事象を、ICH 国際医薬用語集（MedDRA®）バージョン 18.1 を用いて標準的な用語に分類した。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）が認められた被験者数及び TEAE の件数を、投与別及び全体で基本語別に要約した。

安全性データを投与別及び時点別に要約した。定量的安全性データは記述統計量（平均値、SD、最小値、中央値、最大値及び N）を算出し、定性的安全性データは頻度で分類した。

バイタルサイン及び心電図検査の実測値の要約表を示した。臨床検査値の実測値及びベー

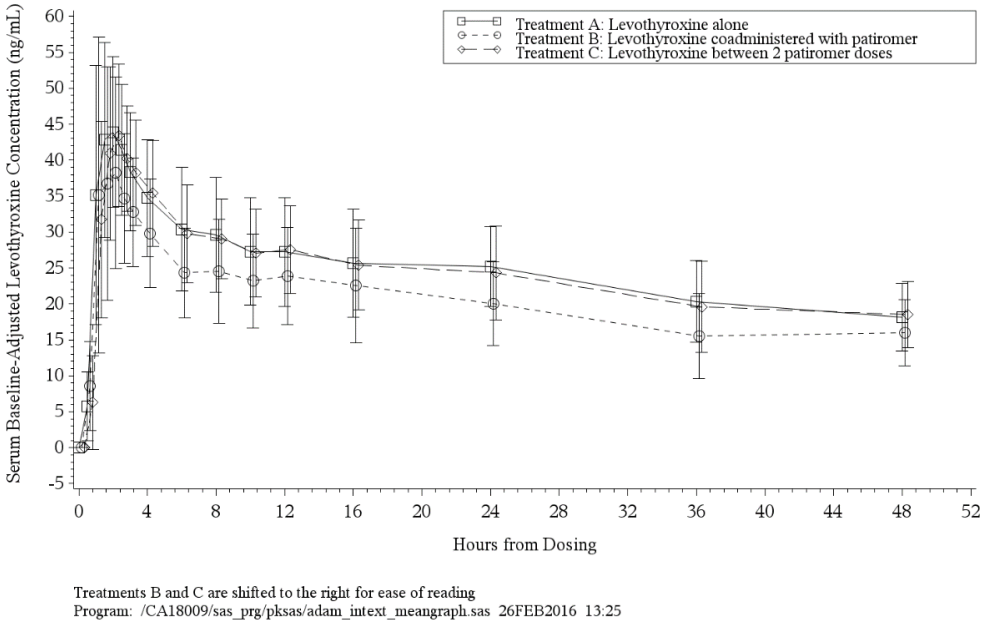
スラインからの変化量の要約表を示した。基準範囲外であった臨床検査値及びすべての再検査値を一覧にした。また、投与前から投与後までの臨床検査値の推移をシフトテーブルに示した。

結果の要約 ：

<u>薬物動態-ベースライン補正後</u>

Treatment A、Treatment B または Treatment C のいずれかでレボチロキシンを単回経口投与したときの、ベースライン補正した血清中レボチロキシン濃度平均値-時間プロファイルを以下に示した。

ベースライン補正した血清中レボチロキシン濃度 [算術平均値 (SD)]-時間プロファイル
(線形スケール)



Treatment A、Treatment B または Treatment C のいずれかでレボチロキシンを単回経口投与したときの、レボチロキシンのベースライン補正した血清中薬物動態パラメータの要約を以下に示した。

レボチロキシンのベースライン補正した血清中薬物動態パラメータの要約

	Treatment A		Treatment B		Treatment C	
Pharmacokinetic Parameters	**GM (CV%)**	**n**	**GM (CV%)**	**n**	**GM (CV%)**	**n**
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	90.570 (27.7)	35	79.164 (40.0)	34	88.064 (24.9)	34
AUC_{0-48} (ng*hr/mL)	1156.4 (20.8)	35	948.33 (27.0)	34	1133.6 (22.0)	34
C_{max} (ng/mL)	46.721 (23.5)	35	42.775 (33.3)	34	45.033 (20.5)	34
T_{max} (hr)	1.998 (1.00, 12.00)	35	2.001 (1.00, 8.01)	34	2.003 (1.00, 4.00)	34

Treatment A = A single oral dose of 600 µg levothyroxine administered after the start of a standard breakfast.
Treatment B = A single oral dose of 600 µg levothyroxine coadministered with a single oral dose of 25.2 g patiromer after the start of a standard breakfast.
Treatment C = Two oral doses of 25.2 g patiromer administered after the start of a standard lunch with a single oral dose of 600 µg levothyroxine administered after the start of a standard breakfast between the patiromer doses.
T_{max} is presented as Median (Minimum, Maximum)
GM = Geometric mean. CV = Coefficient of variation, n = Number of observations used in the analysis.

Treatment B のレボチロキシンのベースライン補正した AUC_{0-48} 幾何平均値は、Treatment A または Treatment C のいずれかで単回経口投与したときよりも低かった。ベースライン補正した C_{max} 幾何平均値及び t_{max} 中央値は、3 つの投与法で同程度であった。
レボチロキシンのベースライン補正した血清中薬物動態パラメータの統計比較の要約を以下の表に示した。

レボチロキシンのベースライン補正した血清中薬物動態パラメータの統計比較 :
レボチロキシンとパチロマーの同時併用投与 (Treatment B) と
レボチロキシン単剤投与 (Treatment A) との比較

	Treatment B (Test)		Treatment A (Reference)				
Parameter	**Geometric LSMs**	**(n)**	**Geometric LSMs**	**(n)**	**GMR (%)**	**90% Confidence Intervals**	**Intra- subject CV%**
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	79.525	(34)	90.835	(35)	87.55	79.22 ~ 96.75	25.21
AUC_{0-48} (ng*hr/mL)	943.45	(34)	1158.9	(35)	81.41	76.45 ~ 86.69	15.68
C_{max} (ng/mL)	42.91	(34)	46.84	(35)	91.62	84.59 ~ 99.24	20.03

Treatment A = A single oral dose of 600 µg levothyroxine administered after the start of a standard breakfast (reference)
Treatment B = A single oral dose of 600 µg levothyroxine coadministered with a single oral dose of 25.2 g patiromer after the start of a standard breakfast (test)
n = Number of observations used in the analysis
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject CV (%CV) = 100*(square root (exp[MSE]-1))
MSE = Residual variance derived from ANOVA
ANOVA = Analysis of Variance, CV = Coefficient of variation

Treatment B (被験投与法) を Treatment A (対照投与法) と比較したとき、レボチロキシンのベースライン補正した血清中 AUC_{0-48} の幾何 LSM の比の 90%CI の下限は、80%～125%の範囲をわずかに下回っていた。ただし、レボチロキシンのベースライン補正した血清中 C_{max} の幾何 LSM の比の 90%CI は、80%～125%の範囲内に含まれていた。

レボチロキシンのベースライン補正した血清中薬物動態パラメータの統計比較：
2 回のパチロマー投与間でのレボチロキシン投与 (Treatment C) と
レボチロキシン単剤投与 (Treatment A) との比較

	Treatment C (Test)		Treatment A (Reference)				
Parameter	**Geometric LSMs**	**(n)**	**Geometric LSMs**	**(n)**	**GMR (%)**	**90% Confidence Intervals**	**Intra- subject CV%**
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	87.492	(34)	90.835	(35)	96.32	87.16 ~ 106.45	25.21
AUC_{0-48} (ng*hr/mL)	1136.9	(34)	1158.9	(35)	98.10	92.13 ~ 104.46	15.68
C_{max} (ng/mL)	44.90	(34)	46.84	(35)	95.86	88.50 ~ 103.84	20.03

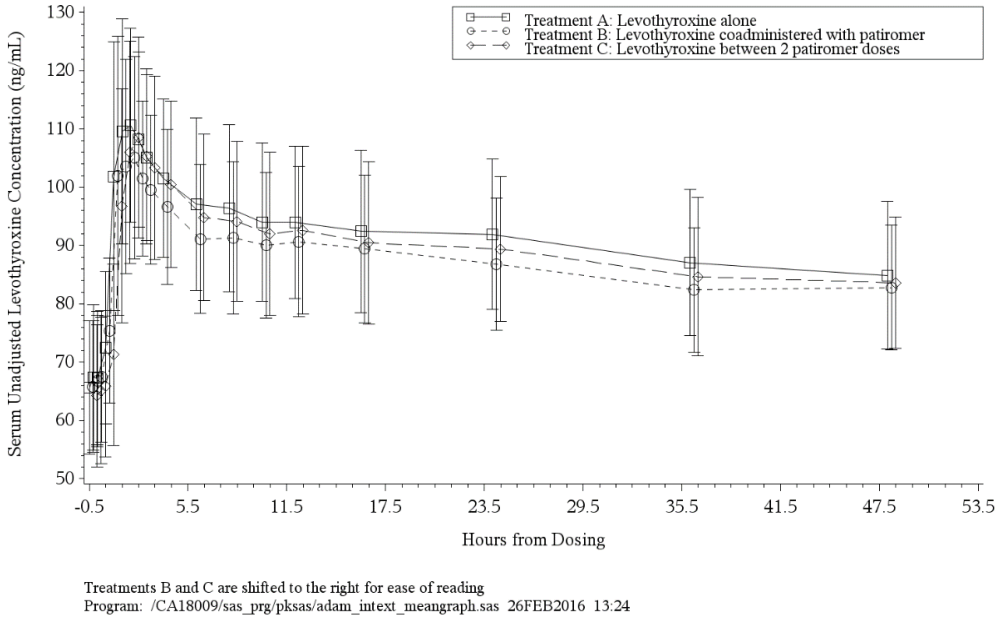
Treatment A = A single oral dose of 600 µg levothyroxine administered after the start of a standard breakfast (reference)
Treatment C = Two oral doses of 25.2 g patiromer administered after the start of a standard lunch with a single oral dose of 600 µg levothyroxine administered after the start of a standard breakfast between the patiromer doses (test)
n = Number of observations used in the analysis
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject CV (%CV) = 100*(square root (exp[MSE]-1))
MSE = Residual variance derived from ANOVA
ANOVA = Analysis of Variance, CV = Coefficient of variation

Treatment C (被験投与法) を Treatment A (対照投与法) と比較したとき、レボチロキシンのベースライン補正した血清中 AUC_{0-48} 及び C_{max} の幾何 LSM の比の 90%CI は、80% ~ 125%の範囲内に含まれていた。

<u>薬物動態-未補正</u>

Treatment A、Treatment B または Treatment C のいずれかでレボチロキシンを単回経口投与したときの、未補正の血清中レボチロキシン濃度平均値-時間プロファイルを以下に示した。

未補正の血清中レボチロキシン濃度 [算術平均値 (SD)]-時間プロファイル
(線形スケール)



Treatment A、Treatment B または Treatment C のいずれかでレボチロキシンを単回経口投与したときの、レボチロキシンの未補正の血清中薬物動態パラメータの要約を以下に示した。

レボチロキシンの未補正の血清中薬物動態パラメータの要約

	Treatment A		Treatment B		Treatment C	
Pharmacokinetic Parameters	**GM (CV%)**	**n**	**GM (CV%)**	**n**	**GM (CV%)**	**n**
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	290.49 (16.7)	35	282.17 (15.8)	34	282.21 (16.8)	34
AUC_{0-48} (ng*hr/mL)	4343.1 (14.2)	35	4154.5 (13.0)	34	4239.4 (14.6)	34
C_{max} (ng/mL)	113.46 (15.2)	35	110.46 (17.0)	34	109.80 (15.2)	34
T_{max} (hr)	1.998 (1.00, 12.00)	35	2.001 (1.00, 8.01)	34	2.003 (1.00, 4.00)	34

Treatment A = A single oral dose of 600 µg levothyroxine administered after the start of a standard breakfast.
Treatment B = A single oral dose of 600 µg levothyroxine coadministered with a single oral dose of 25.2 g patiromer after the start of a standard breakfast.
Treatment C = Two oral doses of 25.2 g patiromer administered after the start of a standard lunch with a single oral dose of 600 µg levothyroxine administered after the start of a standard breakfast between the patiromer doses.
T_{max} is presented as Median (Minimum, Maximum)
GM = Geometric mean. CV = Coefficient of variation, n = Number of observations used in the analysis.

レボチロキシンを単回経口投与したときのレボチロキシンの未補正 AUC_{0-48} 及び C_{max} 幾何平均値ならびに t_{max} 中央値は、すべての投与法で同程度であった。

レボチロキシンの未補正の血清中薬物動態パラメータの統計比較の要約を以下に示した。

レボチロキシンの未補正の血清中薬物動態パラメータの統計比較：
レボチロキシンとパチロマーの同時併用投与 (Treatment B) と
レボチロキシン単剤投与 (Treatment A) との比較

	Treatment B (Test)		Treatment A (Reference)				
Parameter	Geometric LSMs	(n)	Geometric LSMs	(n)	GMR (%)	90% Confidence Intervals	Intra- subject CV%
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	283.81	(34)	290.64	(35)	97.65	94.74 ~ 100.65	7.51
AUC_{0-48} (ng*hr/mL)	4168.7	(34)	4343.6	(35)	95.97	94.31 ~ 97.66	4.32
C_{max} (ng/mL)	111.0	(34)	113.5	(35)	97.76	94.58 ~ 101.05	8.22

Treatment A = A single oral dose of 600 µg levothyroxine administered after the start of a standard breakfast (reference)
Treatment B = A single oral dose of 600 µg levothyroxine coadministered with a single oral dose of 25.2 g patiromer after the start of a standard breakfast (test)
n = Number of observations used in the analysis
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject CV (%CV) = 100*(square root (exp[MSE]-1))
MSE = Residual variance derived from ANOVA
ANOVA = Analysis of Variance, CV = Coefficient of variation

Treatment B (被験投与法) を Treatment A (対照投与法) と比較したとき、レボチロキシンの未補正の血清中 AUC_{0-48} 及び C_{max} の幾何 LSM の比の 90%CI は、いずれも 80% ~ 125% の範囲内に含まれていた。

レボチロキシンの未補正の血清中薬物動態パラメータの統計比較：
2 回のパチロマー投与間でのレボチロキシン投与 (Treatment C) と
レボチロキシン単剤投与 (Treatment A) との比較

	Treatment C (Test)		Treatment A (Reference)				
Parameter	Geometric LSMs	(n)	Geometric LSMs	(n)	GMR (%)	90% Confidence Intervals	Intra- subject CV%
AUC_{0-3} (ng*hr/mL)	281.90	(34)	290.64	(35)	97.00	94.11 ~ 99.97	7.51
AUC_{0-48} (ng*hr/mL)	4246.8	(34)	4343.6	(35)	97.77	96.08 ~ 99.49	4.32
C_{max} (ng/mL)	109.7	(34)	113.5	(35)	96.61	93.47 ~ 99.86	8.22

Treatment A = A single oral dose of 600 µg levothyroxine administered after the start of a standard breakfast (reference)
Treatment C = Two oral doses of 25.2 g patiromer administered after the start of a standard lunch with a single oral dose of 600 µg levothyroxine administered after the start of a standard breakfast between the patiromer doses (test)
n = Number of observations used in the analysis
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject CV (%CV) = 100*(square root (exp[MSE]-1))
MSE = Residual variance derived from ANOVA
ANOVA = Analysis of Variance, CV = Coefficient of variation

Treatment C (被験投与法) を Treatment A (対照投与法) と比較したとき、レボチロキシンの未補正の血清中 AUC_{0-48} 及び C_{max} の幾何 LSM の比の 90%CI は、いずれも 80% ~ 125%

の範囲内に含まれていた。

安全性

本試験では、死亡、重篤な有害事象及び有害事象による被験者の試験中止はなかった。試験全体で 11 例（31%）の被験者において計 23 件の TEAE が認められた［レボチロキシン単剤投与後に 4 例、レボチロキシンとパチロマーの同時併用投与後に 3 例、パチロマー単剤投与後に 2 例、パチロマー+レボチロキシン投与後（レボチロキシン投与後）に 1 例、パチロマー+レボチロキシン投与後（2 回目のパチロマー投与後）に 4 例］。有害事象の重症度は、22 件が軽度、1 件（レボチロキシンとパチロマーの同時併用投与後に認められた月経困難症）が中等度であった。全体で高頻度に認められた有害事象は、鼓腸及び気道感染で、それぞれ 3 例（8%）で報告された。

他の有害事象はいずれも各 2 例以下（6%以下）で認められた。治験責任医師により、3 件がパチロマーとレボチロキシンの両方と関連あり、2 件がパチロマーのみと関連あり、4 件がレボチロキシンのみと関連あり、14 件がパチロマーとレボチロキシンのいずれとも関連なしと判断された。被験者の安全性の観点から、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図又は身体検査所見に臨床的に重要な傾向は認められなかった。

結論：

レボチロキシンをパチロマーと同時併用投与したとき、ベースライン補正した $AUC_{0\text{-}48}$ に基づくレボチロキシンの曝露量は、レボチロキシン単剤投与時に比べわずかに低下したが（約 12%）、C_{max} 及び t_{max} 中央値に基づくレボチロキシンの吸収に差はなかった。パチロマーは全身吸収されないため、レボチロキシンの分布、代謝又は排泄プロセスには影響しない。ただし、パチロマーとレボチロキシンの併用投与は、本質的には同時に投与したものではなく、これら 2 剤は投与する際の食事摂取に関する推奨事項が異なるため、40 分の間隔を空けて投与した（レボチロキシンを空腹時に、パチロマーを食後に投与）。C_{max} の変化は、$AUC_{0\text{-}48}$ の変化に比べ、レボチロキシンとパチロマーの投与間隔を 40 分間とすることにより十分に抑えられた可能性がある。また、$AUC_{0\text{-}48}$ で認められた変化は、Treatment B 後のベースライン補正パラメータの変動がより大きかったことが 1 つの原因と考えられる。レボチロキシンをパチロマーと（40 分の間隔を空けて）同時併用投与したとき、レボチロキシンの未補正の薬物動態パラメータはレボチロキシン単剤投与時と差がなかった。

パチロマーとレボチロキシンは、投与する際の食事摂取のタイミングに関する推奨事項が異なるため、同時に投与してはならない。また、レボチロキシンを投与してから 40 分後にパチロマーを投与すると、レボチロキシンの曝露量が低下したが、この曝露量の低下は 40 分の間隔を空けたことにより最小限に抑えられた可能性がある。本試験の結果を踏まえ、レボチロキシンとパチロマーは、それぞれ食前及び食後に 3 時間以上の間隔を空けて逐次投与すれば、薬物動態に臨床的に重要な影響はないと考えられる。

本試験の健康男女被験者で、パチロマー経口投与とレボチロキシン単回投与の同時併用は安全で、忍容性は良好と考えられた。

2.7.6.2.2.14. RLY5016-101 試験

治験の標題 : 健康な被験者における RLY5016 の安全性及び忍容性を評価するための二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間単回及び反復用量漸増試験

開発のフェーズ : 第 I 相

目的 :

主要目的 : 健康被験者における RLY5016 の単回投与及び反復投与の安全性及び忍容性を評価すること。

副次目的 : 健康被験者における反復投与後の尿及び糞中カリウム排泄に対する RLY5016 の影響を評価すること。

治験方法 :

本試験は、健康成人被験者を対象とした RLY5016 の第 I 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、単回及び反復用量漸増試験であった。

32 例が無作為に 4 つの投与群の 1 つに割り付けられ、各群 8 例中 6 例に RLY5016 (1 g、5 g、10 g、または 20 g/回) を懸濁して経口投与し、各群 8 例中 2 例に対応するプラセボを投与した。各投与群について、Day 1 に RLY5016 またはプラセボを単回投与し、許容可能な単回投与時の安全性及び忍容性を、特定の用量群について治験責任医師及び試験依頼者が判定した後、Day 12 から Day19 まで (計 8 日間) 、RLY5016 またはプラセボを 1 日 3 回 (TID) 投与した。次の高用量レベルに移る前に、特定の用量で単回投与後少なくとも 7 日間の継続投与が許容された。各被験者は Day -1 に試験実施施設に入院し、Day 20 に退院した。

RLY5016 の安全性と忍容性をモニタリングするために、試験期間を通して臨床検査及び有害事象を評価した。

試験期間中、カリウム、マグネシウム、カルシウム及びナトリウムを調整した食事を摂取するよう被験者に求めた。

なお、RLY5016 10 g はパチロマー8.4 g に相当する。

患者数 (計画時及び解析時):

登録計画例数は 32 例であった。実際の登録例数は 33 例 (RLY5016 10 g 群に+1 例) であった。解析対象集団は以下の通りであった。

- 安全性解析対象集団 : 治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。
- 薬力学的解析対象集団 : 薬力学的変数が 1 回以上測定されたすべての投与例と定義した。
- 薬物動態解析対象集団 : 安全性解析対象集団のすべての被験者と定義した。

診断及び主要な組入れ基準 :

試験対象者は、重大な既往歴のない健康成人男女、18 ~ 55 歳、スクリーニング来院時のボディマス指数 (BMI) が 19 ~ 29 kg/m^2、血清カリウム値が ＞ 4.0 mEq/L ～ ≦ 5.0 mEq/L、血清マグネシウム値、血清カルシウム値及び血清ナトリウム値が正常範囲内である者であ

った。
妊娠可能な女性の場合は、妊娠若しくは授乳していないことが条件であり、試験前、試験中、試験後に、適切に避妊する必要があった。男性被験者及び / またはそのパートナーも、同様に適切に避妊することを求めた。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号 :
RLY5016 は、[redacted] により製造され、Relypsa, Inc. (Lot [redacted]) によりバルク乾燥粉末として供給された。プラセボ粉末 (米粉-微粉ブレンド) は[redacted] により製造され、Relypsa, Inc. (Lot [redacted]) により供給された。試験実施施設の指示及び監督のもと、RLY5016 またはプラセボを経口投与するための水性懸濁液を調製した。
計画 / 実投与群は以下の通りであった :1 g の RLY5016 水性懸濁液、5 g の RLY5016 水性懸濁液、10 g の RLY5016 水性懸濁液、20 g の RLY5016 水性懸濁液、及びプラセボ (不活性水性懸濁液)

治療期間 :
各被験者には、Day 1 に治験薬 (RLY5016 またはプラセボ) を単回投与し、その後 10 日間の観察及び食事調整期間を設けた。その後、被験者に RLY5016 またはプラセボを 1 日 3 回 8 日間投与した (Day 12 ~ Day 19) 。

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号 : なし

評価基準 :
安全性及び忍容性
安全性解析には以下を含めた。有害事象、臨床検査 (血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間、便潜血、24 時間尿中カルシウム、マグネシウム、塩化物、リン、クレアチニン及びナトリウム)、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体検査
さらに、血清フッ素濃度、血清フッ素の最高濃度 (C_{max}) 及び最高濃度到達時間 (T_{max}) を測定した。
薬力学的方法
24 時間間隔の尿中カリウム排泄量、24 時間間隔の糞中カリウム排泄量、及び糞中 / 尿中カリウム比の算出

統計手法 :
人口統計学的特性
人口統計学的カテゴリカル変数 (例 : 性別、人種) を表形式で要約し、Fisher の正確確率検定を用いて投与群間で比較した。人口統計学的連続変数 (年齢、身長、体重及び BMI) の要約統計量を投与群別に示し、投与因子のみを含む一元配置分散分析 (ANOVA) モデルを用いて投与群間で平均値を比較した。
安全性及び忍容性
有害事象の報告に用いた原語は、ICH 国際医薬用語集 (MedDRA®) バージョン 11.0 に従っ

て翻訳し、器官別大分類及び基本語に要約した。すべての有害事象、最大重症度別のすべての有害事象、治験薬に関連する有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に関わる有害事象について、3 組の頻度表 (単回投与期間、反復投与期間及び全試験) を投与群別に示した。

臨床検査値について、投与群別に要約統計量 (n、平均値、標準偏差、最小値、中央値及び最大値) 及びベースライン (Day -1 に得られた値) からの変化量を示した。個々の被験者データを被験者一覧表に示した。

Day 1、16、19 及び全体 (Day 12 ~ 19) における血清フッ化物の薬物動態パラメータ推定値 (C_{max} 及び T_{max}) は、実際の採血時間に基づき、標準ノンコンパートメント解析法 (WinNonlin® 5.2 版) を用いて算出された。

要約統計量 (n、平均値、標準偏差、変動係数、最小値、中央値及び最大値) を、これらの各パラメータ及び用量で標準化した C_{max} について投与群別に示した。

バイタルサインの結果について、要約統計量 (n、平均値、標準偏差、最小値、中央値及び最大値) 及びベースラインからの変化量を投与群別に示した。個々の被験者データ、及び Day 20 の身体検査で認められた臨床的に重要な所見を被験者一覧表に示した。

12 誘導心電図のデータは、被験者ごとに各時点で 3 回収集 (すなわち、3 回の個別測定) した。定量的パラメータ (すなわち、RR、QT 及び QTcF 間隔の 3 回の心電図測定値の平均) について、要約統計量 (n、平均値、標準偏差、最小値、中央値及び最大値) を、投与群ごとに各時点で示した。また、ベースライン値からベースライン以降の各時点までの変化量について、投与群別に要約統計量を示した。要約統計量を算出する前に、各被験者、時点、心電図を変数とした算術平均 (3 回の個別測定値から算出) を算出した。これらの平均値は、要約統計量及びベースラインからの平均変化量を算出する際に用いた。

定性的結果は、正常心電図または異常心電図として表示され、異常であれば、診断の上、臨床的に重要でないまたは臨床的に重要であると定義された。臨床的に重要な所見を被験者一覧表に示した。

心電図の結果は、被験者の一覧表 (すなわち、各時点における被験者ごとの心電図パラメータの 3 回の測定値の平均値と 3 回の個々の測定値) に示した。

<u>薬力学</u>

ベースライン期 (Day 5 ~ Day 11)と治療期 (Day 13 ~ Day 19) の 24 時間採取間隔に分けて、被験者ごとに尿中及び糞中カリウム排泄量ならびに 1 日あたりの平均値を算出した。また、ベースライン期及び治療期について、被験者ごとに 1 日平均糞便 / 尿中カリウム比を算出した。ベースライン期から治療期までの変化は、各被験者についてこれらの変数ごとに算出し、被験者一覧表に示した。

尿中及び糞中カリウムの 1 日平均排泄量 (及びその比) について、投与群ごとにベースライン期及び治療期別に要約統計量 (n、平均値、標準偏差、最小値、中央値及び最大値) を示した。ベースライン時の平均値を、一元配置分散分析固定効果モデルを用いて投与群間で比較した。ベースライン値を共変量とした共分散分析 (ANCOVA) を用いて、評価項目及

びベースラインから尿中及び糞中カリウム及びその比のエンドポイント解析までの変化量を求めた。

結果の要約：

安全性及び忍容性

本試験には 33 例の被験者が登録され、31 例が試験を完了した。RLY5016 10 g 群の 1 例は必要な試験食に耐えられなかったため試験を中止し、1 例のプラセボ投与例は肝酵素（アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］）が上昇したため試験を中止した。25 例に RLY5016 を単回投与し、8 例にプラセボを単回投与した。反復投与期間中は、24 例に RLY5016 TID を、7 例にプラセボ TID をそれぞれ 8 日間投与した。

最大 20 g の RLY5016 の 8 日間の単回及び反復投与（TID）の忍容性は良好であった。重篤な有害事象は認められず、すべて軽度又は中等度であった。試験全体で、13 例の被験者に、治験責任医師により治験薬との関連ありと判定された有害事象が認められ、その内訳は RLY5016 1 g 群で 2 例、RLY5016 5 g 群で 3 例、RLY5016 10 g 群で 1 例、RLY5016 20 g 群で 3 例、プラセボ群で 4 例であった。胃腸関連の事象は、最も高頻度に報告された治験薬と関連する有害事象（鼓腸、下痢、便秘、悪心、嘔吐、腹部膨満感、腹痛）であったが、これらの有害事象の発現に用量依存性は認められず、すべての胃腸関連の有害事象は試験終了時までに回復した。

RLY5016 投与群 3 例及びプラセボ投与群 1 例で、治験薬に関連する有害事象として AST 及び / または ALT の上昇が報告された。これらの肝酵素の上昇は、一部の被験者よりも多くのカロリーを含んだ試験食が提供され、同時にトリグリセリド及びコレステロールの変化が観察されたことから、食事に関連したものであると考えられる。AST 及び / または ALT の高値は、RLY5016 投与群 3 例で発現から約 2～3 週間以内に回復した。

プラセボ群 1 例は肝酵素上昇のため試験を中止し、当該被験者の有害事象も発現から 3 週間以内に回復した。その他の血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査で、臨床的に意味のある変化、及び用量依存性の変化は認められなかった。バイタルサイン、心電図及び身体検査データで、治験薬に関連する臨床的に重要な所見は認められなかった。

すべての RLY5016 投与群で、尿及び糞中カルシウム排泄量の用量依存的な増加が認められたが、これは RLY5016 の用量増加に伴うカルシウム摂取量の増加を反映している。RLY5016 の 5 g 群、10 g 群、20 g 群では、用量依存的な尿中リン排泄量の低下が認められた。尿中クレアチニン、塩化物、ナトリウム及びマグネシウム排泄量、ならびに糞中マグネシウム及びナトリウム排泄量については、臨床的に意味のある変化は認められなかった。血清カリウム、マグネシウム、ナトリウム及びカルシウム値に用量依存性の傾向は認められなかった。しかし、10 g 及び 20 g の RLY5016 群（各群 5 例）では、他の治療群と比較して血清カルシウム値が正常範囲外（高値）であった被験者が多かった。

RLY5016 の単回及び反復経口投与後の血清フッ素濃度に関しては、プラセボ投与群と比較して、RLY5016 を 5 g 以上投与された被験者でより高い血清フッ素濃度が観察された。

RLY5016 の TID 反復投与後に観察された最大血清フッ素濃度の中央値は、5 g から 20 g への用量の増加に比例して増加することが示唆され、中央値は RLY5016 5 g 群の 52 ng/mL から RLY5016 20 g 群の 201 ng/mL の範囲であった。しかし、これらのフッ化物の C_{max} 値は、臨床的に妥当と考えられるレベル（> 300 ng/mL）を下回り、フッ化物の毒性レベル(> 600 ng/mL) をはるかに下回った。

薬力学

反復投与期間の終了時に、カリウムの糞中及び尿中排泄量について明らかな用量反応効果が認められた。

糞中カリウム排泄量については、1 日平均値及びベースライン値からの変化量は、RLY5016 5 g 群（p = 0.0195）、RLY5016 10 g 群（p < 0.0001）、RLY5016 20 g 群（p < 0.0001）で、プラセボ群と比較して用量依存的に有意に増加した。

尿中カリウム排泄量については、RLY5016 5 g 群、RLY5016 10 g 群、RLY5016 20 g 群で 1 日平均値及びベースライン値からの変化量が用量依存的に減少し、RLY5016 10 g 群及び 20 g 群ではプラセボ群との間に有意差が認められた（p < 0.0001）。

結論：

- 健康被験者に最大 20 g（60 g/day）の用量で単回及び 1 日 3 回、8 日間反復投与した後の RLY5016 の忍容性は概ね良好であった。
- 重篤な有害事象は認められず、すべて軽度又は中等度であり、用量依存的な有害事象の発現頻度の増加は認められなかった。治験薬と関連性がある有害事象として最も多く報告されたのは胃腸関連であり、いずれも試験終了時までに回復した。
- ALT 及び / または AST の中等度上昇は、プラセボ投与例 1 例を含む 4 例で治験薬に関連する有害事象として報告されたが、いずれも発現から 2～3 週間以内に回復した。
- 尿中クレアチニン、塩化物、ナトリウム及びマグネシウム排泄量、ならびに糞中マグネシウム、ナトリウム排泄量については、臨床的に意味のある変化は認められなかった。すべての RLY5016 投与群で、尿及び糞中カルシウム排泄量の用量依存的な増加が認められたが、これは RLY5016 の用量増加に伴うカルシウム摂取量の増加を反映している。
- 血清カリウム、マグネシウム、ナトリウム及びカルシウム値に用量依存性の傾向は認められなかった。RLY5016 ポリマー中にフッ化物不純物が存在したことに起因すると考えられる血清フッ化物のベースラインからの用量依存的な増加が認められたが、300 ng/mL を超える血清フッ化物の持続的な上昇は認められず、観察された上昇はいずれも臨床的意義はないと判断された。
- バイタルサイン、心電図及び身体検査データには、治験薬に関連した臨床的に重要な所見は認められなかった。
- RLY5016 は、糞便中カリウム排泄の有意な用量依存的増加効果、及び尿中カリウム排泄量の低下効果を示した。

2.7.6.2.2.15. RLY5016-102 試験

治験の標題 ：健康被験者を対象とした 3 種類の投与法による RLY5016 の薬理、安全性及び忍容性を評価するための非盲検、反復投与クロスオーバー試験

開発のフェーズ ：第 I 相

目的 ：

主要目的 ：健康被験者を対象に、RLY5016 の 1 日 3 回投与（TID）、1 日 2 回投与（BID）、及び 1 日 1 回投与（QD）の薬理作用を評価すること。

副次目的 ：健康被験者を対象に、RLY5016 の TID、BID、QD 投与法の安全性及び忍容性を評価すること。

治験方法 ：

本試験は、健康被験者 12 例を対象に、3 種類の投与法による RLY5016 の薬理、安全性及び忍容性を評価する第 I 相非盲検、反復投与クロスオーバー試験であった。RLY5016 を 30 g QD の水性懸濁液として 6 日間、15 g BID で 6 日間、及び 10 g TID で 6 日間、6 つの投与シーケンス［ABC、ACB、BAC、BCA、CAB、または CBA（A＝TID、B＝BID、C＝QD）］のうちいずれか 1 つに基づいて無作為に割り付けた順序で経口投与した。

各被験者は Day -1 から Day 23 まで治験実施医療機関に入院した。RLY5016 の安全性及び忍容性のモニタリングは、臨床検査及び有害事象評価により試験を通して実施した。被験者には試験期間中、カリウム、カルシウム、ナトリウム及びマグネシウムを調整した食事を摂取するよう求めた。

Day 1～4、7～10、13～16 及び 19～22 に 24 時間間隔で糞便及び尿を採取し、カリウム排泄量を評価した。

なお、RLY5016 10 g はパチロマー8.4 g に相当する。

患者数（ 計画時及び解析時 ）:

12 例の被験者を RLY5016 投与群に無作為に割り付け、12 例すべてが試験を完了した。解析対象集団の定義は以下のとおりである。

- 安全性解析対象集団 ：治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者
- 薬力学的解析対象集団 ：薬理学的変数が 1 回以上測定されたすべての被験者

診断及び主要な組入れ基準 ：

試験対象者は以下のとおりであった ：重大な既往歴のない健康成人男女 ；18 ～ 55 歳 ；スクリーニング来院時のボディマス指数（BMI）が 19 ～ 29 kg/m^2 ；血清カリウム値が 4.0 mEq/L 超 5.0 mEq/L 以下 ；血清マグネシウム値、カルシウム値及びナトリウム値が正常範囲内

妊娠可能な女性は、妊娠若しくは授乳しておらず、また試験前、試験中及び試験後の適切な避妊への同意が求められた。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号 ：

RLY5016S（RLY5016+ソルビトール）は、[redacted] により

製造され、Relypsa, Inc. (Lot [redacted]) によりバルク粉末として供給された。バルク粉末 (ソルビトール補正係数 1.59) を個々の投薬ボトルに量ることで、10 g、15 g、30 g の有効成分をそれぞれ得た。水 100 mL に懸濁して服薬した。

治療期間 :

被験者はまず 4 日間のベースライン期間に参加し、当該期間中には調整された食事を摂取した。その後、各被験者を 6 つの投与シーケンス (ABC、ACB、BAC、BCA、CAB、または CBA) のいずれかに無作為に割り付けた。

各被験者は 18 日間 (Day 5 ~ 22) 投与し、A, B, C の各投与法をそれぞれ 6 日間ずつ継続した。投与法によらず 1 日当たり合計 30 g の RLY5016 を服薬した。被験者は計 23 日間治験実施医療機関に入院した。

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号 : なし

評価基準 :

薬力学 / 薬理学的評価項目

RLY5016 の薬理作用を評価するために測定した変数は、24 時間糞中及び尿中カリウム排泄量、ならびにカルシウム、ナトリウム、マグネシウム及びリンの糞中及び尿排出量を測定した。

安全性及び忍容性

安全性解析には、有害事象、臨床検査 (血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、便潜血) 、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見が含まれた。さらに、血清フッ素濃度を測定した。

統計手法 :

人口統計

人口統計学的カテゴリカル変数 (性別、人種等) を投与シーケンス別に表形式で要約した。人口統計学的連続変数 (年齢、身長、体重、BMI) の要約統計量を投与シーケンス別に示した。

薬力学

ベースライン期間 (Day 1 ~ 4) 及び各投与の最後の 4 日間 (Day 7 ~ 10、13 ~ 16 及び 19 ~ 22) には、各被験者から 24 時間間隔で採取した尿及び糞中のカリウムの毎日の排泄量及び平均 1 日排泄量を算出した。上記の各変数のベースラインからの変化量を、投与群別に被験者ごとに算出した。カルシウム、ナトリウム、マグネシウム、リンの糞便及び尿排出量も算出した。

ベースライン及び治験薬投与期間の尿中及び糞中カリウム排泄量の 1 日平均値、ならびにベースラインから各投与期間までの変化量について、投与群別に要約統計量 (n、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値) を示した。投与群間の平均値に関しては、投与シーケンス、投与期、投与法を固定因子、シーケンス内の被験者をランダム因子とした分散分析 (ANOVA) モデルを用いて比較した。各投与法のベースラインからの平均及び平均変化の最小二乗推定値を示した。

各投与期のベースライン（Day 1 ~ 4）及び Day 3 ~ 6 の 24 時間の採取間隔にわたり、各被験者の尿及び糞中カルシウム、ナトリウム、マグネシウム、リンの 1 日平均排泄量を算出した。

ベースラインからの変化量は、投与群別に被験者ごとに算出した。ベースライン期間及び投与期の 1 日平均排泄量、ならびに尿及び糞中のカルシウム、ナトリウム、マグネシウム、リンの 1 日平均排泄量のベースラインからの変化量について、投与群別に要約統計量を示した。

安全性及び忍容性

有害事象を報告するために用いた用語の原本は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA®）バージョン 11.0 に従って翻訳し、器官別大分類及び基本語に要約した。すべての治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）について、投与群別（TID、BID、QD）に頻度表を示した。また、TEAE の被験者一覧表を示した。

治験薬投与前のバイタルサイン及び定量的心電図パラメータの要約統計量を投与群別に示した。治験薬投与前の併存疾患、身体検査、バイタルサイン、及び心電図の結果を被験者一覧表で示した。

各時点のバイタルサイン、臨床検査値、12 誘導心電図の定量的パラメータの要約統計量を投与群別に示した。ベースラインから各時点までの変化も投与群別に要約統計量を示した。

ベースライン期間の Day 4 に得られた値をベースラインとし、バイタルサイン、臨床検査、心電図の結果を被験者一覧表に示した。臨床検査結果が基準範囲外になった場合は、すべてフラグを付けた。ベースライン後の身体検査結果、併用薬及び併用療法を被験者一覧表に示した。

結果の要約：

薬力学

投与期間中、A, B, C のいずれの投与法においても、糞中カリウム排泄量の有意な増加とそれに伴う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平均増加量は 1283 mg/day ~ 1550 mg/day であり、尿中カリウム排泄量の平均減少量は TID / BID / QD で 1438 mg/day ~ 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、投与法間で統計的な有意差は認められなかった（$p = 0.37$）。この結果は、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。

尿中及び糞中のカルシウム排泄量の増加がすべての投与法で認められたが、RLY5016 はカルシウム塩であることから予想されたものであった。ナトリウム、マグネシウム及びリンの尿中及び糞中排泄量のベースラインからの変化については、いずれも臨床的に意味のある変化は認められなかった。

安全性及び忍容性

本試験で、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。全試験期間を通じて、9 例にそれぞれ 1 件以上の有害事象が認められた。有害事象は、RLY5016 10 g TID 投与期の 1 例、

RLY5016 15 g BID 投与期の 5 例、RLY5016 30 g QD 投与期の 7 例に認められた。いずれの有害事象も軽度から中等度であった。最も高頻度に報告された有害事象は、胃腸、神経系、皮膚及び皮下組織障害であった。胃腸障害は、12 例中 3 例で報告された腹痛、便秘、鼓腸及び嘔吐から成り、QD 及び BID の投与期間中にのみ報告された。

臨床検査 (血液学的検査、血液生化学的検査、便潜血検査、尿検査)、バイタルサイン、心電図、身体検査結果で、治験薬に関連した臨床的に重要な所見は認められなかった。

血清カリウム値、マグネシウム値、カルシウム値、ナトリウム値及びリン値に臨床的に問題となる変動は認められなかった。平均血清フッ素値に関しては、すべての投与群でわずかな増加が認められたものの、臨床的に重要でないと判断された。

結論 :

- 30 g の RLY5016 を 10 g TID、15 g BID または 30 g QD で投与すると、糞便中カリウム排泄量がほぼ同等に増加し、尿中カリウム排泄量が減少した。
- 1 日平均糞便中または尿中カリウム排泄量に関して、10 g TID、15 g BID、または 30 g QD の投与間で有意差は認められなかった。
- ナトリウム、マグネシウム及びリンの尿中及び糞中排泄量について、ベースラインからの臨床的に意味のある変化は認められなかった。いずれの投与法でも、治験薬 (RLY5016 はカルシウム塩) のカルシウム摂取量を反映した尿中及び糞中カルシウム排泄量の増加が認められた。
- 健康被験者で、いずれの投与法でも、血清カリウム、カルシウム、ナトリウム、マグネシウム及びリン値に臨床上問題となる変動は認められなかった。
- 健康被験者に RLY5016 を 30 g/day で 18 日間投与 (10 g TID、15 g BID、30 g QD のクロスオーバーデザインで各投与法につき 6 日間投与) したところ、忍容性は良好であった。
- 臨床検査 (血液学的検査、血液生化学的検査、便潜血、尿検査)、バイタルサイン、心電図、身体検査結果に、治験薬に関連した臨床的に重要な所見は認められなかった。
- 重篤な有害事象、死亡、及び有害事象による中止例は報告されなかった。すべての有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。治験薬に関連ありと判断された有害事象のうち最も高頻度に報告されたものは胃腸関連であり、いずれの事象も試験終了時までに回復した。

以上をまとめると、薬力学、安全性、忍容性の結果は、TID、BID、QD の各投与群間で一貫しており、高カリウム血症の管理における RLY5016 の投与には、1 日 1 回、2 回、または 3 回の投与が適切な選択肢であるという結論が裏付けられた。

2.7.6.2.2.16. RLY5016-103 試験

治験の標題 ： 慢性腎臓病及び高カリウム血症を有する被験者を対象とした RLY5016 (パチロマー) の作用発現までの時間に関する第 I 相、非盲検、単群試験

開発のフェーズ ： 第 I 相

目的 ：

主要目的 ： 慢性腎臓病 (CKD) 及び高カリウム血症を有する被験者を対象に、経口懸濁剤 RLY5016 のカリウム低下作用の発現までの時間を評価する。

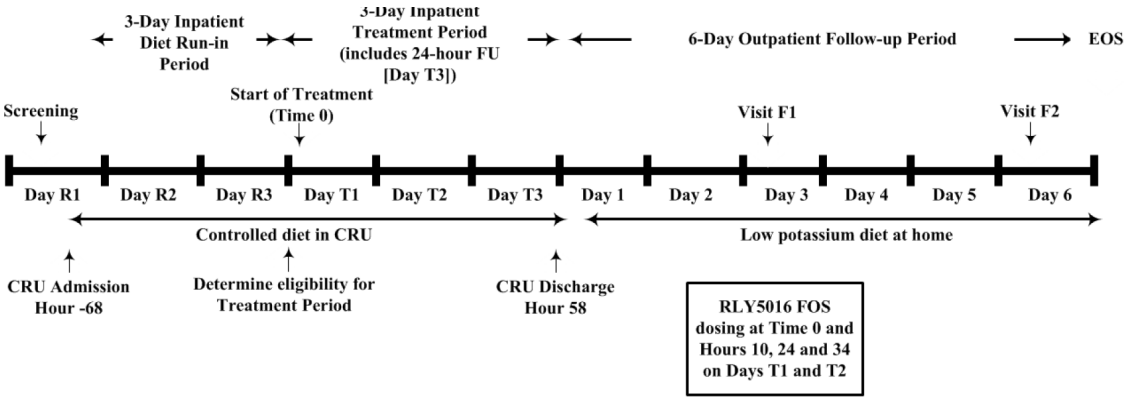
副次目的 : CKD 及び高カリウム血症を有する被験者を対象に、RLY5016 の経口懸濁剤の安全性及び忍容性を評価する。

治験方法 ：

本試験は、RAASi の安定用量を投与中の CKD 及び高カリウム血症の被験者を対象とした第 I 相非盲検単群試験であった。

本試験は 4 期から構成された。

RLY5016-103 試験デザイン図



CRU = Clinical Research Unit, EOS = End-of-Study; RLY5016 FOS = RLY5016 for Oral Suspension; FU = follow-up, R1 = Run-in Period Day 1, etc., T1=Treatment Period Day 1, etc., Visit F1 = The first follow-up safety visit, etc.

- スクリーニング (Controlled diet Run-in Period の Day 1)
- 治験実施施設における 3 日間の Controlled diet Run-in Period (Day R1、R2、R3)
- 3 日間の Treatment Period (Day T1、T2、T3) : RLY5016 の 2 日間の経口懸濁投与 [Day T1 及び T2] 及び退院までの 1 日間のフォローアップ [Day T3])
- 6 日間の Follow up Period [退院後 3 日目 (Visit F1) 及び 6 日目 (Visit F2) の追跡調査による来院]

スクリーニング評価中に適格性が確認された被験者は、3 日間の Treatment Period への適格性を確認する前に治験実施施設に 3 日間入院して Controlled diet Run-in Period を開始した。Controlled diet Run-in Period 中、被験者はカリウム 60 mEq/day 及びナトリウム 100 mEq/day を含む食事 (管理食) を摂取した。糖尿病を有する被験者は、糖尿病の標準治療に準じて、特定の糖質・脂肪・蛋白質含量の食事を摂取した。

Controlled diet Run-in Period 終了後、RLY5016 を経口懸濁剤として投与する前の最終の実施医療機関での検査値で血清カリウムが 5.5 mEq/L 以上 6.5 mEq/L 未満の適格被験者のみが Treatment Period を開始した。Treatment Period の適格性が確認された被験者は、経口懸濁用 RLY5016 を計 4 回服用 [2 日間 (34 時間) (Day T1 及び T2) で 8.4 g のパチロマーを毎日 2 回 (食事のある朝と夕方) 服用] した。被験者は、実施医療機関での安全性 (有害事象及び血清カリウム値測定) のフォローアップ評価 (Hour 58) のために、RLY5016 の最終投与後 (Day T3) に 24 時間以上治験実施施設に入院した。3 日間の投与期間中、すべての被験者は管理食を継続的に摂取した。Hour 58 の追跡調査終了後、被験者は治験実施施設を退院した。Hour 58 に、実施医療機関で測定された血清カリウム値が 6.0 mEq/L 以上を示した場合、カリウム関連心電図の変化が認められた場合、または治験責任医師の判断で高カリウム血症に対する入院管理及び / または治療を必要とした場合 (血清カリウム値が 6.0 mEq/L 未満であっても) 、当該被験者は血清カリウム値が許容可能なレベルに低下するまで、標準的な診療手順に従い、高カリウム血症に対する追加のモニタリング及び / または治療を受けるために治験実施施設に入院した。すべての被験者は、治験実施施設退院後、それぞれ Visit F1 及び Visit F2 に再来院し、有害事象及び血清カリウムの評価を行った。必要に応じて、治験責任医師の裁量により、外来の Follow-up period 中の任意の時点で、追加の安全性追跡調査のために被験者を来院させた。

患者数 (計画時及び解析時) :

計画時症例数 : 22 例

組入れ症例数 : Controlled diet, Run-in Period 27 例、Treatment Period 25 例

解析対象集団 : Full Analysis Set 25 例、安全性解析対象集団 25 例

診断及び主要な組入れ基準 :

Controlled diet Run-in Period に組み入れるために求めた基準は以下の通りであった : 成人男女 ; 18 ~ 80 歳 ; 推定糸球体濾過量 (eGFR) が 15 ~ < 90 mL/min/1.73 m^2 ; スクリーニング時の血清カリウム値が 5.5 ~ 6.2 mEq/L (実施医療機関での臨床検査値に基づく) ; スクリーニング前 28 日間安定した用量の RAASi を 1 剤以上服用していること ; 降圧薬 (利尿薬及び β 遮断薬を含む) を服用している場合は、スクリーニング前 14 日間以上安定した用量で服用していること

また、Controlled diet Run-in Period を完了した被験者は、Day T1 の RLY5016 の経口懸濁剤投与の適格性確認前に、Controlled diet Run-in Period 終了時 (Hour 1) に治験実施医療機関にて 5.5 mEq/L 以上 6.5 mEq/L 未満の血清カリウム値を示していなければならなかった。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号 :

治験薬は、原薬 RLY5016S [ポリマーアニオン (活性部分) 及びカルシウム-ソルビトール対イオン複合体] を含み、キサンタンガムが配合された経口懸濁剤用 RLY5016 粉末 (包装ロット番号: [redacted]、表示ロット番号 : [redacted] 及び [redacted]) であった。経口懸濁用 RLY5016 を水に混ぜて経口投与した。

すべての被験者に 1 日 2 回 8.4 g のパチロマーを食事とともに服用 (すなわち、計 16.8 g/day

のパチロマー) し、2 日間 (34 時間) にわたって計 4 回服用した。

治療期間 :

総試験期間は約 12 日間であり、スクリーニング期間、3 日間の Controlled diet Run-in Period、3 日間の Treatment Period、及び 6 日間の Follow-up period を設けた。

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号 : なし

評価基準 :

薬力学的主要評価項目

経口懸濁用 RLY5016 の初回投与後 48 時間の血清カリウム値のベースラインからの変化 (中央臨床検査値に基づく)

血清カリウム値のベースラインからの変化量を用いて、作用発現時期を決定した。作用発現時期は、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 から統計学的に有意に低下した最も早い時点と定義した ($p < 0.05$、両側 t 検定) 。

薬力学的副次評価項目

ベースライン時の 2 つのカリウムサブグループ (5.5 mEq/L 以上 6.0 mEq/L 以下 / 6.0 mEq/L 超 6.5 mEq/L 未満) のそれぞれについて、血清カリウム値のベースラインからの変化量。ただし、サブグループの被験者数が 5 例以上であった場合。

探索的な薬力学的評価項目

- 初回投与後 48 時間にわたり血清カリウム値が正常範囲内 (3.8 mEq/L 以上 5.0 mEq/L 以下) であった被験者 (中央臨床検査データに基づく) の割合
- カリウム低下曲線を探索するための線形回帰分析
- ベースラインから初めて血清カリウム値 0.3 mEq/L 以上の低下を示すまでの時間
- 以下の期間における血清アルドステロン値、血清コルチゾール値及び血漿レニン活性値のベースラインからの変化量 :
    - ベースラインから経口懸濁用 RLY5016 の初回投与後 24 時間まで (Day T2 の午前 8 時頃、すなわち経口懸濁用 RLY5016 の 3 回目の投与前)
    - ベースラインから経口懸濁用 RLY5016 の初回投与後 48 時間まで (Day T3 の午前 8 時頃、すなわち経口懸濁用 RLY5016 の最終投与から 14 時間後)

安全性評価項目

- 有害事象の発現率
- 臨床検査値 (血液生化学、血液学、12 時間蓄尿)
- バイタルサイン所見
- 12 誘導心電図所見

統計手法 :

すべての継続的な試験評価は、記述統計量 [症例数 (n) 、平均値、中央値、標準偏差 (SD) 、最小値及び最大値] を用いて時点ごとに要約した。最小二乗平均値、平均値の標準誤差(SEM) 、両側 95%信頼区間 (CI) を、使用した統計モデルに応じて、該当する場合に決定した。すべてのカテゴリー / 定性的データを、頻度数及び割合を用いて時点ごとに

要約した。薬力学推定値について、両側 95% CI が報告された。
混合効果モデル反復測定（MMRM）分析を用いて、血清カリウム値のベースラインからの平均変化を評価した。薬力学の主要評価項目は、48 時間までの初回投与後の各時点について算出した。主要推定は、各時点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値の検定とした。MMRM モデルでは、血清カリウム値のベースラインからの変化量を従属変数、時点を固定効果、被験者を変量効果、ベースラインの血清カリウム値を連続共変量とした。被験者内相関は 1 次自己回帰共分散行列を用いてモデル化した。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、SEM、両側 95% CI を測定時点ごとに報告した。
逐次検定手順は、経口懸濁用 RLY5016 の最初の投与から 48、44、41、38、36、34、31、28、24、20、17、14、12、10、7 及び 4 時間後の順に実施した。各時点は、以前に検査したすべての時点の血清カリウム値のベースラインからの変化がすべて統計学的に有意に 0 mEq/L 未満であった場合にのみ評価した（$p < 0.05$、両側検定）。
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とその 95% CI の推移（4 ~ 48 時間）をプロットした。血清カリウム値の記述統計量及び血清カリウム値のベースラインからの変化量を、追跡調査期間終了時までの時点ごとに要約した。血清カリウム値の平均値及び標準偏差の推移［Hour 72（controlled diet Run-in Period 開始時）~ Day 6（最終追跡調査時）］をプロットした。さらに、個々の被験者の血清カリウムの経時変化を示す時間効果曲線をプロットした。
副次的薬力学的解析（血清カリウム値のベースラインからの変化量のサブグループ解析）では、ベースラインの血清カリウム値が血清カリウム値の低下に及ぼす影響が評価された。血清カリウム値のベースラインからの変化を、1) 5.5 mEq/L 以上 6.0 mEq/L 以下、及び 2) 6.0 mEq/L 超 6.5 mEq/L 未満の 2 つのサブグループにより解析した。主要評価項目の解析に用いたものと同様の混合効果反復測定モデルを、5 例以上の被験者がサブグループ内にある場合に適用した。
血清カリウム値のベースラインからの変化の最小二乗平均、SEM 及び最小二乗平均の両側 95% CI は、経口懸濁用 RLY5016 の初回投与後の時点ごとに報告した。
さらに、血清カリウム値のベースラインからの変化の記述統計を、5 例以上の被験者である各サブグループの時点ごとに要約した。血清カリウム値のベースラインからの変化の最小二乗平均値と SEM を経時的にプロットした。
経口懸濁用 RLY5016 のカリウム低下作用を評価するため、予定していた探索的解析を 4 回実施した。経口懸濁用 RLY5016 の投与の効果を評価するため、国別の血清カリウムのベースラインからの経時的変化、血清カリウムの最終投与からの経時的変化及び尿中アルドステロンのベースラインからの変化の 3 つの探索的解析を実施した。

結果の要約：

<u>薬力学</u>

- 経口懸濁用 RLY5016 の作用発現時間は、経口懸濁用 RLY5016 の初回投与から 7 時

間後であった。これは、血清カリウム値のベースラインからの変化の最小二乗平均が、所定の時点及びその後のすべての時点で 0 mEq/L から統計学的に有意に減少した（$p < 0.05$）最も早い時点という治験実施計画書の定義に基づいて算出した。

- 経口懸濁用 RLY5016 を 4 回服用後（8.4 g/day のパチロマーを 1 日 2 回、2 日間服用）、40%の被験者が Hour 44 時点で正常範囲内（3.8 mEq/L 以上 5.0 mEq/L 以下）の血清カリウム値に達した。
- 経口懸濁用 RLY5016 を投与後、0.3 mEq/L 以上の血清カリウム濃度の低下が観察されるまでの時間の中央値は Kaplan Meier 法より 10.5 時間であり、平均時間は線形回帰分析より 16.9 時間であった。
- Hour 34 の経口懸濁用 RLY5016 の最終投与後、平均血清カリウム値は減少し続け、Hour 41 に最大減少に達し、Hour 58（最終投与から 24 時間後）までに、平均血清カリウム値は経口懸濁用 RLY5016 の最終投与時（Hour 34）とほぼ同じレベルに戻った。
- 血清カリウム値の低下と相関する血清アルドステロン値の予想される低下が、経口懸濁用 RLY5016 の投与期間中に観察された。

<u>安全性</u>

- RLY5016 を 2 日間経口懸濁（16.8 g/day のパチロマー）投与した場合の忍容性は良好であり、死亡例、重篤または重度の、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は報告されず、投与中止に至った TEAE は認められなかった。
- TEAE は被験者の 28%に認められ、最も高頻度に報告された事象は軽度の便秘（8%）及び軽度の低血圧（8%）であった。
- 電解質や腎機能に臨床的に意味のある変化は生じなかった。血清アミラーゼのわずかな増加を除いて、肝酵素と血清蛋白濃度は比較的一定であった。血清尿酸値のわずかな増加と血糖値の低下を除いて、代謝パラメータの変化はほとんど認められなかった。
- Controlled diet Run-in Period 中に 1 例の被験者で発生した 12 誘導心電図の変化は、安全性審査委員会で判定され、高カリウム血症で認められる所見と一致していた。

結論：

経口懸濁用 RLY5016（8.4 g/day のパチロマーを 1 日 2 回、2 日間服用）の血清カリウム低下作用は、4 回の服用のうち最初の服用から 7 時間以内に観察され、ベースラインから投与期間の残りの期間（すなわち、4 回目の服用から 24 時間後）を通して血清カリウム値の統計学的に有意な低下が維持された。

安定用量の RAASi を服用している CKD 及び高カリウム血症の被験者を対象に、経口懸濁用 RLY5016 を 2 日間（16.8 g/day のパチロマー）服用したところ、忍容性は良好であり、全体的な安全性プロファイルは過去の臨床試験のプロファイルと一致していた。

2.7.6.2.2.17. RLY5016-201 試験

治験の標題 :
血液透析患者における RLY5016 の薬理作用、安全性及び忍容性を評価するための非盲検、反復投与試験

開発のフェーズ : 第 II 相

目的 :
主要目的 : 血液透析患者における血清カリウムに対する RLY5016 の薬理作用を評価する。
副次目的 : 血液透析患者における RLY5016 の安全性及び忍容性を評価する。

治験方法 :
本試験は、血液透析患者を対象とした非盲検、反復投与、アダプティブデザインの試験であった。患者は治験実施施設に入院し、試験期間中、カリウム、マグネシウム、カルシウム及びナトリウムを調整した食事を摂取するよう求められた。血清カリウム分析のために毎日血液サンプルを採取し、糞便中カリウム排泄量を評価するために全試験期間にわたって便を採取した。その他の安全性変数についてもモニタリングした。
スクリーニング期間 (Day -30 ~ Day -1) : 被験者の適格性を確認するためにスクリーニング検査を実施した。Day -8 に、適格患者は治験薬の投与をせずに 7 日間 (Day -8 ~ Day -1) 治験実施施設に入院した。
治療期 (Day 1 ~ Day 8) : Day 1 から治験薬の投与を開始した。治験の適格基準を満たした被験者には 7 日間、毎日食前に治験薬を投与した。被験者は Day 8 に退院した。

患者数 (計画時及び解析時) :
当初は、12 ~ 24 人の患者を登録する想定であった。しかし被験者募集が極めて困難であったため、6 例の患者を本試験に登録した後、本試験を中止した。これら 6 例のデータを分析した。

診断及び主要な組入れ基準 :
対象集団は 18 ~ 70 歳の血液透析患者で、いずれの患者も試験前の透析前血清カリウム値は 5.5 mmol/L 以上であった。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号 :
RLY5016 は [redacted] により製造され、Relypsa 社により原薬粉末として供給された。RLY5016 は経口投与前にアップルソースと混合され、試験実施施設の指示及び監督下で調製された。
すべての被験者に同じロットの RLY5016 (Lot [redacted]) を投与した。RLY5016 は-20°C で治験実施施設の適切な場所に保管した。
本試験の最初のコホートで計画された RLY5016 の用量は、15 g/day (5 g を 1 日 3 回) の経口投与であった。この用量で薬理活性が観察されなかった場合、RLY5016 の 1 日用量を最大 30 g/day (10 g を 1 日 3 回) まで増量する計画であった。6 例の患者登録をもって本試験を中止したため、15 g/day のみが使用された。

なお、RLY5016 10 g はパチロマー8.4 g に相当する。

治療期間 :

各被験者は、RLY5016 15 g/day (5 g を 1 日 3 回) による 7 日間の治療を受けた。

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号 : なし

評価基準 :

有効性

有効性評価項目は、血清カリウム値のベースラインからの変化量及び糞中カリウム排泄量のベースラインからの変化量とした。

安全性

安全性評価項目は、有害事象の発現割合及び重症度、臨床検査値 (血液学的検査、血液生化学的検査、血清フッ化物) のベースラインからの臨床的に重要な変動の発現割合、バイタルサイン及び心電図パラメータのベースラインからの臨床的に重要な変化の発現割合、糞中カルシウム、マグネシウム、リン及びナトリウム排泄量のベースラインからの臨床的に重要な変動の発現割合とした。

統計手法 :

RLY5016 を少なくとも 1 回投与されたすべての患者を安全性解析の対象とした。有効性評価項目の測定値が 1 項目以上であった全投与症例を有効性解析対象とした。

実施した統計学的検定はすべて両側検定とし、統計学的有意水準は 0.05 とした。欠測値の補完は行わなかった。特に指定のない限り、来院の許容範囲は設定しなかった。治験責任医師別に解析せず、すべての試験結果を集約して表形式で要約した。

すべてのベースライン及び人口統計学的データを要約した。

Day 1 と Day 8 の透析前の血清カリウム値を比較し、ベースライン (Day -7 から Day -1) と治療期 (Day 1 から Day 7) 間の 1 日平均血清カリウム値を比較することにより、各患者の血清カリウム値のベースラインからの変化を算出した。ベースライン/治療期の 1 日平均糞便中カリウム排泄量も要約した。

安全性解析には、治験薬投与下で発現した有害事象の要約、バイタルサイン、臨床検査及び心電図データの要約を含めた。有害事象は、ICH 医薬品用語集 (MedDRA®) により各器官別大分類内の基本語別に要約した。また、有害事象を最大の重症度別及び治験薬との最も強い関連性別に要約した。バイタルサイン、心電図、臨床検査 (血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査) の測定値について、実測値及びベースラインからの変化量を、記述統計量を用いて各時点の投与期別に集計した。基準範囲外の臨床検査値を特定し、表に示した。

結果の要約 :

有効性

- RLY5016 15 g/day では、透析前の血清カリウム値 (Day 8 / Day 1) が平均 0.23±0.33 mmol/L 低下した (p = 0.14) 。
- RLY5016 15 g/day では、1 日平均血清カリウム値が 0.40±0.44 mmol/L 低下した (p = 0.08) 。

- 血清カリウム値が正常範囲（ ≦ 5.5 mmol/L）にあった日数は、RLY5016 の治療期間（67%の日数 ）の方がベースライン期間（36%の日数 ）よりも多かった。
- RLY5016 15 g/day では、糞便中カリウム排泄量が 359±277 mg/day 有意に増加した（p = 0.02)。また、糞中カルシウム排泄量も有意に増加したが、糞中ナトリウム、マグネシウム、リン排泄量には有意な変化は認められなかった。

安全性

- スクリーニング期間中に 3 例（50%）で有害事象が発現し、治験薬投与期間中に 2 例（33.3%）で有害事象が発現した。
- RLY5016 服用中に発現した有害事象は、悪心、腹部硬直、及びせつ（ 右頬 ）であった。悪心、せつは軽度、腹部硬直は中等度であった。すべての有害事象は回復し、中止に至ったものはなかった。悪心及び腹部硬直は、治験責任医師により治験薬との関連ありと判定された。
- 重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。
- 血液学的検査、血液生化学検査、プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間、国際標準比（INR）プロトロンビン時間、便潜血に関して、臨床的に意味のある治験薬に関連した傾向は観察されなかった。
- 治験薬に関連した血清フッ素濃度のわずかな、臨床的に重要でない増加が認められた。
- 収縮期血圧及び脈拍数のわずかながら臨床的に重要ではない低下が認められ、これらは治験薬投与と経時的に一致しているように思われた。拡張期血圧、呼吸数及び口腔体温に関して、臨床的に意味のある変化は認められなかった。
- バイタルサイン、心電図、身体検査及び体重に、治験薬に関連した臨床的に重要な変更は認められなかった。

結論：

- 高カリウム血症を伴う血液透析患者に投与した RLY5016 は、平均血清カリウム値を低下させ、糞便中カリウム排泄量を有意に増加させた。
- 血清カリウム値が 5.5 mmol/L 以下であった日数は、治療期間（67%の日数 ）の方がベースライン期間（36%の日数 ）よりも多かった。
- 血清カリウム値が正常範囲（ ≦5.5 mmol/L ）にあった日数は、RLY5016 治療期間（67%の日数 ）の方がベースライン期間（36%の日数 ）よりも多かった。
- 治験薬によるカルシウム摂取量を反映して、RLY5016 投与に伴う糞便中カルシウム排泄量の有意な増加が認められた。RLY5016 投与に伴う血清カルシウムの変化は認められなかった。
- 血清フッ素濃度には、臨床的に重要ではないわずかな増加がみられたが、治験薬中にフッ素不純物が存在した結果であると考えられた。
- RLY5016 の忍容性は良好であり、有害事象はほとんど認められなかった。重篤な有害事象及び有害事象による治験薬の投与中止例はなかった。

- 血液学的検査、血液生化学検査、プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間、INR プロトロンビン時間、便潜血に関して、臨床的に意味のある治験薬に関連した傾向は観察されなかった。
- バイタルサイン、心電図、身体検査及び体重に、治験薬に関連した臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.6.2.2.18. RLY5016-205 試験

治験の標題 ：スピロノラクトンの投与の有無によらない ACEI 及び / または ARB を服薬中の高血圧と糖尿病性腎症を合併する患者を対象とした高カリウム血症治療を目的として RLY5016 の有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、非盲検、用量設定試験 (AMETHYST-DN 試験)

開発のフェーズ ：第 II 相

目的 ：

本試験の主要目的は、スピロノラクトンの投与の有無にかかわらずアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) 及び / またはアンジオテンシン II 受容体遮断薬 (ARB) を服薬中の高血圧と糖尿病性腎症を合併する被験者の高カリウム血症治療における経口懸濁用 RLY5016 の至適開始用量を決定することであった。

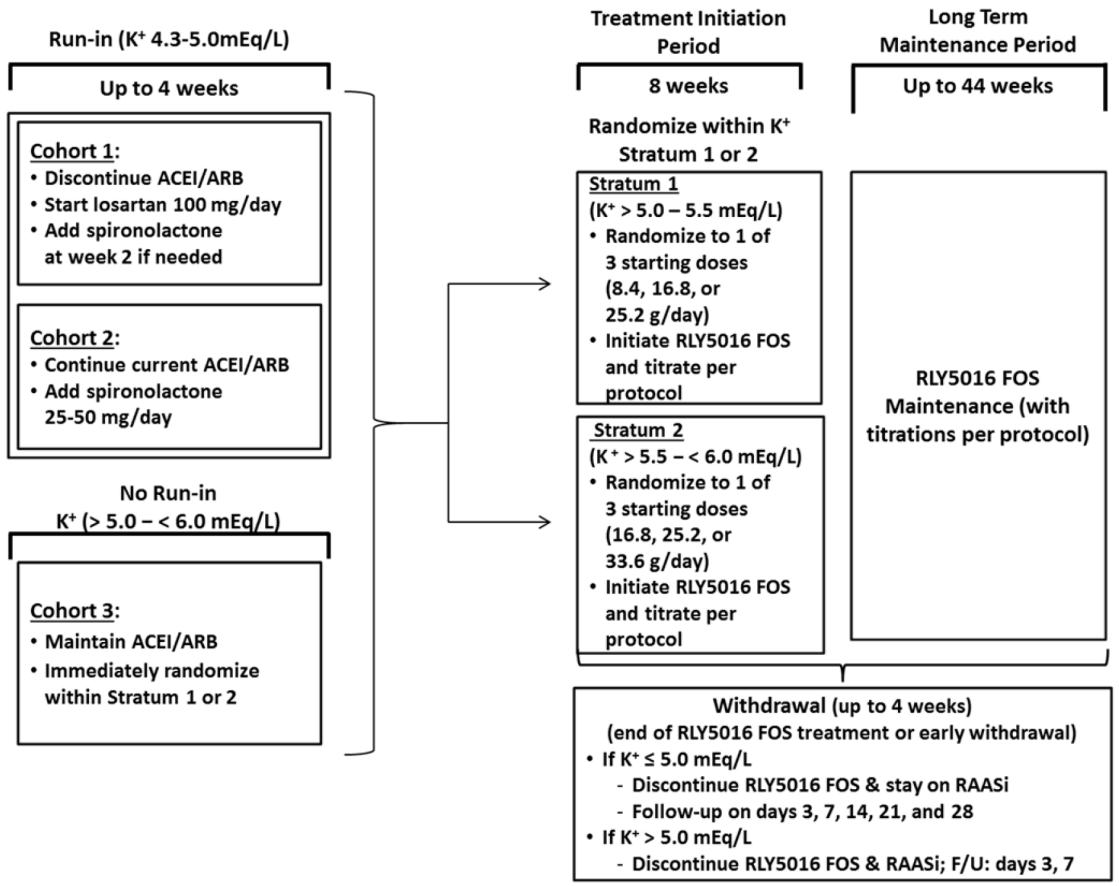
副次目的は以下の 3 点であった。

1) スピロノラクトンの投与の有無にかかわらず ACEI 及び / または ARB を服薬中の高血圧と糖尿病性腎症を合併する被験者の高カリウム血症治療における経口懸濁用 RLY5016 の有効性を検討すること
2) スピロノラクトンの投与の有無にかかわらず ACEI 及び / または ARB を服薬中の高血圧と糖尿病性腎症を合併する被験者の高カリウム血症治療における経口懸濁用 RLY5016 の安全性を検討すること
3) 経口懸濁用 RLY5016 の長期使用を評価すること

治験方法 ：

本試験は、スピロノラクトンの投与の有無にかかわらず ACEI 及び / または ARB を服薬中の 2 型糖尿病 (T2DM) 性腎症を有する高血圧被験者の高カリウム血症治療における経口懸濁用 RLY5016 の至適開始用量、有効性及び安全性を検討する第 II 相、多施設共同、無作為化、非盲検、用量設定試験であった。

RLY5016-205 試験デザイン図



本試験は、経口懸濁用 RLY5016 の 2 つの投与期、すなわち、8 週間の投与導入期（Treatment Initiation Period : TIP）と、これに続く 44 週間の長期維持期（Long Term Maintenance Period : LTMP [治験実施計画書改訂第 1 版で追加] ）で構成され、合計最長 1 年（52 週 ）にわたり経口懸濁用 RLY5016 を投与することが可能であった。

治験実施計画書初版では、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）療法を開始または最適化することによりベネフィットが得られる可能性があり、導入（Run-in）期中に高カリウム血症が発現した場合に経口懸濁用 RLY5016 による治療に適格であると考えられる、高カリウム血症を認めない患者を組み入れるようデザインされていた。しかし、試験の進行に伴い、他のすべての適格基準を満たした被験者の多くがすでに高カリウム血症を有していることが明らかになったため、治験実施計画書を改訂し、これらの患者を本試験に直接（ すなわち、RAAS 療法の導入期を経ずに ）組み入れることができるようにした。改訂第 1 版では、適格集団を高カリウム血症を認めない被験者と高カリウム血症を認める被験者に分け、治験薬投与の開始方法に違いを設けた。

治験実施計画書初版では、高カリウム血症を認めない適格被験者（ 血清カリウム値 5.0 mEq/L 以下 ）を 3 : 1 の比率で 2 つのコホート（ コホート 1 / コホート 2 ）に無作為割り付けし、最長 4 週間の導入期を開始した。導入期開始時点で、コホート 1 の被験者は ACEI 及び / または ARB の使用を中止し、ロサルタン 100 mg/day の投与を開始し、コホート 2 の

被験者は ACEI 及び / または ARB の投与を継続した状態でスピロノラクトン 25 mg/day の投与を開始した。導入期中に血清カリウム値が 5.0 mEq/L 超 6.0 mEq/L 未満に達したコホート 1 及び 2 の被験者を TIP に移行させ、経口懸濁用 RLY5016 の開始用量に無作為割り付けした。

治験実施計画書改訂第 1 版により、高カリウム血症を認めない適格被験者 (血清カリウム値 4.5 mEq/L～5.0 mEq/L) は、すべてコホート 1 に組み入れ、コホート 2 への組入れは無効となった (コホート 2 に無作為割り付けしていた被験者は 3 例のみ) 。改訂第 1 版により、3 つ目のコホート (コホート 3) を開始することになった。コホート 3 には、スクリーニング時に高カリウム血症を認める (血清カリウム値 5.0 mEq/L 超 6.0 mEq/L 未満) 適格被験者を含めた。コホート 3 の被験者は、ACEI 及び / または ARB (及びその他の降圧剤) の使用を継続した状態で、経口懸濁用 RLY5016 の投与を開始する TIP に直接 (導入期を経ずに) 組み入れた。

ベースラインの血清カリウム値に応じて、全コホートの被験者を 2 つの層の一方に割り付け、以下のように 1 : 1 : 1 の比率で無作為割り付けしたいずれかの開始用量で経口懸濁用 RLY5016 の投与を開始した。

第 1 層 (血清カリウム値 5.0 mEq/L 超 ～ 5.5 mEq/L 以下)		**第 2 層 (血清カリウム値 5.5 mEq/L 超 ～ 6.0 mEq/L 未満)**	
RLY5016 の用量 (ポリマーのカルシウム塩量として表示)	**RLY5016 FOS の用量 [ポリマーアニオン (活性部分であるパチロマー) の量として表示]**[a]	**RLY5016 の用量 (ポリマーのカルシウム塩量として表示)**	**RLY5016 FOS の用量 [ポリマーアニオン (活性部分であるパチロマー) の量として表示]**[a]
10 g/day	8.4 g/day	20 g/day[b]	16.8 g/day[b]
20 g/day	16.8 g/day	30 g/day	25.2 g/day
30 g/day	25.2 g/day	40 g/day	33.6 g/day

RLY5016 FOS = 経口懸濁用 RLY5016

a : 臨床開発過程で経口懸濁用 RLY5016 の用量の記載を変更した。本試験で結果を示す際には、パチロマー [すなわち、ポリマーアニオン (活性部分)] の量で表示した用量を用いる。

b : 治験実施計画書改訂第 1 版で第 2 層の用量として 20 g/day (パチロマー 16.8 g/day) を追加したため、改訂後は第 1 層でも第 2 層でも用量への無作為割り付けは 1 : 1 : 1 の比率で行った。

経口懸濁用 RLY5016 の用量は、血清カリウム値を目標範囲内に維持できるように設計された用量漸増 / 漸減アルゴリズムに従って、Day 3 以降 Week 51 来院まで調節することが可能であった。

本試験では、Week 4 来院を完了したまたは試験を早期に中止し、主要有効性データが得られた被験者約 120 例 (開始用量群あたり約 20 例) から収集したデータに基づき、中間データ解析を実施した。この中間データセットに基づき、中央検査機関で測定した血清カリウム値のベースラインから Week 4 (Week 4 より前に経口懸濁用 RLY5016 の用量漸増 / 漸減

を実施した場合は、用量漸増 / 漸減の開始前) までの平均変化量及び標準偏差 (SD) を開始用量群ごとに算出した。これらの中間解析の結果を用いて、今後の試験で血清カリウム値の各層に適用する経口懸濁用 RLY5016 の至適開始用量を決定した。

患者数 (計画時及び解析時) :

予定被験者は 300 例とした。結果的に、306 例を無作為割り付けした (このうち 2 例は治験薬の投与を受けなかった) 。安全性解析には 304 例を含めた (安全性解析対象集団) 。Intent-to-Treat (ITT) 集団に基づく有効性解析には 304 例を含めた。Per Protocol (PP) 集団に基づく有効性解析には 241 例を含めた。

診断及び主要な組入れ基準 :

以下の基準を満たす 30 ~ 80 歳の男女を本試験への組入れに適格とした。

- 30 歳を超えてから T2DM と診断され、スクリーニング前 1 年以上にわたり経口薬またはインスリンによる治療を受けている
- スクリーニング時に慢性腎臓病 (CKD) [推定糸球体濾過量 (eGFR) 15 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満] を認める
- スクリーニング前 28 日以上にわたり、ACEI 及び / または ARB を服薬している。高血圧の既往がある場合は、スクリーニング時に平均収縮期血圧 (SBP) が 130 mmHg 超 180 mmHg 以下かつ平均拡張期血圧 (DBP) が 80 mmHg 超 110 mmHg 以下 (座位) でなければならない。コホート 1 及び 2 に組み入れる患者の場合は高血圧と診断されている必要があるが、コホート 3 に組み入れる患者の場合は高血圧の既往は必要ない。
- 血清カリウム値 (実施医療機関での測定値) が以下を満たす :

  <u>コホート 1 及び 2</u>
  - スクリーニング来院 (S1) 時 : 4.3 mEq/L ~ 5.0 mEq/L、かつ
  - 導入期初回来院 (R0) 時 : 5.0 mEq/L 以下 (治験実施計画書初版) または 4.5 mEq/L ~ 5.0 mEq/L (改訂第 1 版) 、かつ
  - 無作為化 [ベースライン来院 (T0)] 時 : 5.0 mEq/L 超 6.0 mEq/L 未満

  <u>コホート 3</u>
  - S1 または R0 時に 5.0 mEq/L 超 6.0 mEq/L 未満 (同日確認後)
- コホート 1 または 2 に組み入れる患者 (導入期から開始する高カリウム血症を認めない患者) の場合、以下を満たす。
  - S1 時に尿中アルブミン / クレアチニン比 (ACR) が 100 mg/g 以上 (治験実施計画書初版) または 30 mg/g 以上 (改訂第 1 版) 、かつ
  - R0 開始時の平均尿中 ACR (S1 から R0 までの最大 3 回の測定値に基づく) が 100 mg/g 以上 (治験実施計画書初版) または 30 mg/g 以上 (改訂第 1 版) 。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号 :

経口懸濁用 RLY5016 を、パチロマーとして 8.4 g/day ~ 33.6 g/day を開始用量として経口投

与。
ロット番号：[redacted]。
経口懸濁用 RLY5016 は、原薬である RLY5016S [ポリマーアニオン (活性部分) 及びカルシウム-ソルビトール対イオン複合体] を含み、キサンタンガムを配合した経口懸濁用散剤として提供した。経口懸濁用 RLY5016 は、分包包装 (分包あたりパチロマー4.2 g) し、14 包綴りで 1 組にして交付した。被験者には、朝と夕方に食事とともに服薬するように指示し、治験薬は、服薬時、水または低カリウムの食品あるいは飲料と混和して調製するよう指示した。

治療期間 :
被験者は最長 52 週間 (8 週間の TIP+治験実施計画書改訂第 1 版で追加された 44 週間の LTMP) にわたり経口懸濁用 RLY5016 の投与を受けた。

ロサルタン及びスピロノラクトンの用量、投与方法ならびにロット番号 :
ロサルタン : 100 mg/day 経口投与、市販品 (100 mg 錠) 、ロット番号 : ARA68D、ARA68E、ARA68H、N83492 及び N85669
被験者には市販されているロサルタン 100 mg 錠を提供した。コホート 1 の被験者には、導入期の R0 来院の翌朝からロサルタンを 1 日 1 回 (朝) 服薬するよう指示した。ロサルタンは試験期間を通じて 100 mg/day で継続し、試験期間中は追跡調査期間も含めて服薬することができた。
スピロノラクトン : 25 mg/day ~ 50 mg/day 経口投与、市販品 (25 mg 錠) 、ロット番号: 0078870
被験者には、1 日 1 回、毎日ほぼ同時刻にスピロノラクトンを服薬するよう指示した。R0 来院の翌朝 (コホート 2 に割り付けた高カリウム血症を認めない被験者の場合) または R2 来院当日 (コホート 1 に割り付けた高カリウム血症を認めない被験者のうち、目標血圧 130/80 mmHg に到達しなかった被験者の場合) にスピロノラクトン 25 mg/day の服薬を開始した。その後、TIP の T0 来院前または LTMP 中に 50 mg/day に増量することができた。スピロノラクトンは、追跡調査期間を含め、試験期間を通じて服薬することができた。

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号 : なし

評価基準 :
有効性
有効性は、中央検査機関で測定した血清カリウム値により評価した。
安全性
安全性及び忍容性は、低マグネシウム血症、心血管系事象、腎事象などの有害事象の頻度及び重症度、臨床検査値、血清フッ素値、バイタルサインならびに心電図に基づいて評価した。これらのほか、血清カリウム値に基づく中止基準 (3.5 mEq/L 未満) に該当した被験者の割合、ならびにヘモグロビン A1c のベースラインから Month 6 及び Month 12 までの平均変化量も安全性評価項目とした。

統計手法 :

以下 3 つの解析対象集団を設定した。

- 安全性解析対象集団 : 経口懸濁用 RLY5016 の投与を 1 回以上受けたすべての無作為割り付け被験者。安全性解析表はこの集団に基づいて作成した。
- ITT 集団 : 各層における 3 つの開始用量のいずれかに無作為割り付けし、経口懸濁用 RLY5016 の投与を 1 回以上受けたすべての被験者。有効性の主要及び副次解析は ITT 集団を対象に実施した。
- PP 集団 :ITT 集団の被験者うち、経口懸濁用 RLY5016 の服薬を遵守 (すなわち、処方された用量の 80%～120%を服薬) し、重大な治験実施計画書からの逸脱がなかったすべての被験者。主要評価項目の解析の感度分析は PP 集団を対象に実施した。

各層における Week 4 及び Week 8 での血清カリウム値のベースラインからの変化量の解析には、平行線検定法による共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いた。このモデルには、治療因子及び血清カリウムのベースライン値を共変量として含めた。各投与群のベースラインからの平均変化量の最小二乗推定値とその 95%信頼区間 (CI) を求めた。対応のある t 検定を用いて、血清カリウム値のベースラインからの平均変化量が 0 と異なるかどうかを検定した。経口懸濁用 RLY5016 の 2 つの開始用量群間の対比較における血清カリウム値の平均変化量の差の 95% CI を算出した。

Time-to-event の評価項目は、Kaplan-Meier 法を用いて解析し、割合の比較には Fisher 直接確率検定を用いた。

統計検定は有意水準 $\alpha = 0.05$ として実施し、いずれも両側検定とした。

被験者の内訳、曝露及び服薬遵守

内訳の要約には、TIP を完了した被験者、LTMP に移行した被験者、試験を完了した被験者、及び試験を早期に中止した被験者の数及び割合を含め、早期中止例では中止理由別に要約した。中止理由を期間別及びコホート別に要約した。経口懸濁用 RLY5016 への曝露期間、総投与量及び平均 1 日投与量を記述統計量を用いて要約した。服薬遵守率は、経口懸濁用 RLY5016 の投与中止前の服薬予定分包数に対する実際に服薬した分包数の比率として求めた。服薬遵守率は期間ごとに算出し、記述統計量を用いて要約した。ロサルタンとスピロノラクトンの服薬については別々に要約した。

人口統計学的特性及びベースライン特性ならびに治験実施計画書からの逸脱

人口統計学的変数 (年齢、性別、民族及び人種) を記述統計量または頻度数を用いて要約した。各層における経口懸濁用 RLY5016 の開始用量群間で、年齢を分散分析 (ANOVA) モデルにより比較し、性別、民族及び人種を一般化 Fisher 直接確率検定により比較した。ベースライン特性及び病歴を記述統計量または頻度数を用いて要約した (病歴の異常は器官別大分類別に要約) 。

安全性解析対象集団を対象に、「重大」と判断された (及びデータベース固定前にそのよう

に分類された) 特定の治験実施計画書からの逸脱を頻度数及び割合を用いて要約した。

有効性

主要有効性評価項目は、血清カリウム値 (中央検査機関での測定値) のベースラインから Week 4 または経口懸濁用 RLY5016 の用量漸増 / 漸減開始前 (Week 4 前に開始した場合) までの平均変化量とした。主要解析は ITT 集団を対象に実施した。主要帰無仮説は、経口懸濁用 RLY5016 の各開始用量群における血清カリウム値 (中央検査機関での測定値) のベースラインから Week 4 または経口懸濁用 RLY5016 の用量漸増 / 漸減開始前までの平均変化量の最小二乗推定値が 0 に等しいとするものであった。

副次有効性評価項目は、Week 8 及びその他の時点における血清カリウム値の平均変化量 (主要評価項目と同様に解析) 、特定の範囲内の血清カリウム値、経口懸濁用 RLY5016 の用量漸増 / 漸減を開始するまでの期間及び用量漸増 / 漸減の平均回数、投与の維持及び安定化、血圧の変化量、尿中 ACR の変化量ならびに eGFR の変化量とした。

安全性

主要安全性評価項目は、本試験の LTMP で認められた有害事象の頻度及び重症度とした。治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE) を、各層の無作為割り付け開始用量別及び各層の被験者全体で要約した。また、投与期全体及び各投与期 (TIP 及び LTMP) で認められた TEAE も要約した。報告者が使用した用語は、ICH 国際医薬品用語集 (MedDRA®、バージョン 12.0) を用いて基本語及び器官別大分類に読み替えた。TEAE の要約には、特定の注目すべき有害事象、特定の発現時期、重篤な有害事象、中止に至った TEAE、経口懸濁用 RLY5016 に関連した TEAE 及び重症度別の TEAE を含めた。

臨床検査値 (血液生化学検査、血液学的検査、腎機能検査及び尿検査) を、平均値及びベースラインからの変化量を含めて、記述統計量ならびにシフトテーブル (該当する場合) を用いて要約した。顕著な肝機能検査値異常、血清マグネシウム値異常及び血清フッ素値異常を別々に要約し、評価した。

心電図の連続変数及びカテゴリカル変数である項目の結果を記述統計量を用いて要約し、これらには QTc 間隔及び心電図異常の頻度の評価結果も含めた。バイタルサインは、平均値及びベースラインからの変化量を含め、記述統計量を用いて要約した。血圧の結果も一定の基準で分類し、各基準を満たした被験者の数及び割合として示した。血圧値の経時的推移 (箱ひげ図) も示した。

身体検査所見を被験者別に一覧表で示した。

降圧剤を投与期別、層別及び無作為割り付けした経口懸濁用 RLY5016 の開始用量別に要約した。降圧剤を服薬した被験者、降圧剤の用量を変更した被験者及び服薬する降圧剤の数を変更した被験者の数及び割合を要約した。前治療薬及び併用薬をすべて被験者別に一覧表で示した。

結果の要約 :

2.7.6 個々の試験のまとめ

被験者の内訳及び人口統計学的特性

本試験には、高カリウム血症を有する（透析を受けていない）CKD 患者を組み入れ、全例が高血圧症例で糖尿病性腎症（コホート 1 及び 2）または T2DM（コホート 3）を合併した患者であった。全例とも白人であった。被験者は大半が男性で、65 歳以上であり、35%に心不全の既往があった。

有効性

- 本試験は、主要有効性評価項目（血清カリウム値のベースラインから Week 4 または初回用量漸増 / 漸減までの平均変化量）を達成した。Week 4（または用量漸増 / 漸減前）の時点で、すべての開始用量群及び両方の層で血清カリウム値の最小二乗平均値（LSM）がベースラインから統計学的に有意に減少した（$p < 0.001$）。
- 層内の開始用量群間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 LSM の差（LSMD）（中用量及び高用量 / 低用量または高用量 / 中用量）は、比較的小さく（開始用量群間の LSMD はいずれも 0.2 mEq/L 以下）、第 1 層の開始用量 16.8 g/day 群及び開始用量 25.2 g/day 群と開始用量 8.4 g/day 群の間で最も大きな差が認められた（16.8 g/day 群と 8.4 g/day 群の間の LSMD = -0.16 mEq/L、95% CI : - 0.35, 0.03 ; 25.2 g/day 群と 8.4 g/day 群の間の LSMD = -0.20 mEq/L、95% CI : -0.39, -0.01）。
- 明らかな用量依存反応が認められなかったため、経口懸濁用 RLY5016 の最小有効量を第 III 相試験（RLY5016-301 試験）の開始用量として選択した。血清カリウムのベースライン値が 5.1 mEq/L 以上 5.5 mEq/L 未満の被験者の開始用量として 8.4 g/day、血清カリウムのベースライン値が 5.5 mEq/L 以上 6.5 mEq/L 未満の被験者の開始用量として 16.8 g/day を選択した。これらの開始用量の選択は、中間解析と最終解析の両方の結果から支持されたものである。
- 経口懸濁用 RLY5016 を約 4 回投与した後の Day 3 の時点で、各層のすべての開始用量群で血清カリウム値のベースラインからの統計学的に有意な減少が認められ、2 つの低用量の開始用量群におけるカリウム値の減少の程度は、各層の中用量及び高用量の開始用量群における減少の程度と同程度であった。
- 用量漸増 / 漸減の有無を問わない 8 週間の TIP における血清カリウム値のベースラインからの変化量から、各層の低用量の開始用量で経口懸濁用 RLY5016 の投与を開始し、用量漸増 / 漸減を行うと、Week 2 ~ 3 時点でのカリウムの減少の程度が同程度であったことが明らかになり、低用量の開始用量群では必要に応じて本試験で用いた用量漸増 / 漸減レジメンを適用することにより、カリウム減少効果が増したことが示唆された。
- TIP において血清カリウム値の目標範囲に到達するために 1 回または 2 回の用量漸増を必要とした被験者の数は、各層の低用量の開始用量群の被験者の方が中用

量及び高用量の開始用量群の被験者よりも多かったが、1 回または 2 回の減量を必要とした被験者の数が、低用量の開始用量群よりも中用量及び高用量群の方が多かったため、各層の用量群間の平均漸増 / 漸減回数は概ね同程度であった。したがって、いずれの層でも低用量の開始用量で投与を開始した被験者において、初期の漸増 / 漸減により全体的な負担が増すことはなかった。

- 血清カリウム値が最初に目標範囲（4.0 mEq/L ~ 5.0 mEq/L）に到達するまでの期間の中央値は、各層の開始用量群間で同程度であった。投与開始後 4 週間における血清カリウム値のベースラインからの減少は、各層の低用量の開始用量群が比較的小さかった。Week 3 及び 4 時点で、各層の低用量の開始用量群で血清カリウム値が目標範囲（4.0 mEq/L～5.0 mEq/L）に到達した被験者の割合が、中用量及び高用量の開始用量群と同程度であったことから、低用量の開始用量群で認められたカリウムの減少が、目標範囲に到達した被験者の割合が中用量及び高用量の開始用量群と同程度となるのに十分であったことが示された。
- TIP を対象に解析したすべての時点［Day 3 及び各週（Week 1 ~ 8）］で、各層のすべての開始用量群で血清カリウム値のベースラインからの統計学的に有意な減少（平均値）が認められた（$p < 0.001$）。
- いずれの層でも、平均血清カリウム値が Day 3 から Week 5 までの各時点で立て続けに大きく減少し、その後、平均減少量は明らかな定常状態に達した。
- LTMP では、層または開始用量にかかわらず、すべての時点で平均血清カリウム値がベースラインから減少し、各層のすべての開始用量群の被験者の大部分でて血清カリウム値が各時点で目標範囲に到達した。全体として、LTMP に移行した被験者の血清カリウム値は、各層において約 80%の時点で目標範囲内であった。
- 経口懸濁用 RLY5016 の投与を中止した後、その後の各来院時における平均血清カリウム値は投与終了時の値から増加し、最終投与から 7 日後の第 1 層及び第 2 層における平均増加量はそれぞれ 0.29 mEq/L 及び 0.46 mEq/L であった。

<u>安全性</u>

RAAS 阻害薬を服薬中の CKD、T2DM 及び高血圧を有する高カリウム血症被験者を対象とした 52 週間の非盲検用量設定試験で、経口懸濁用 RLY5016 の忍容性は概ね良好であった。

- 治験薬の投与を受けた被験者の約 69%で 1 件以上の TEAE が認められた。TEAE による治験薬の投与中止の発生頻度は低かった（9.2%）。高頻度に認められた TEAE（層または開始用量群を問わず、被験者全体の 5.0%以上に発現した有害事象）は、慢性腎不全（9.2%）、低マグネシウム血症（8.6%）、高血圧（7.9%）、便秘（6.3%）及び下痢（5.6%）であった。重篤な有害事象（死亡を含む）は、全投与期で第 1 層の被験者の 13.2%及び第 2 層の被験者の 17.9%で報告された。
- 本試験期間中に 15 例（4.9%）が死亡した。15 件の死亡のうち 7 件は、独立した安全性検討委員会（SRB）により心臓突然死と判定され、4 件は急性心筋梗塞によ

るものと判定された。15 件の死亡のうち、SRB により低カリウム血症または高カリウム血症に関連した死亡と判定されたものはなかった。本試験前にカリウム値またはマグネシウム値が基準値を下回っていた被験者はいなかった。突然死または急性心筋梗塞により死亡した 11 例のうち、4 例に心不全と心筋梗塞後狭心症または冠動脈バイパス移植（CABG）術の既往、3 例に心不全のみの既往、2 例に心筋梗塞のみの既往、1 例に虚血性心疾患及び CABG 術の既往があり（心筋梗塞または心不全の既往はなし）、1 例には心不全、心筋梗塞、狭心症または CABG 術の既往はなかった。本試験における死亡率は、商用医療データベース（Truven Health MarketScan Database）にある同様の患者集団での推定死亡率（推定年間死亡率 6.28 件/100 人年）以下であった。

- TIP では、開始用量と低カリウム血症（血清カリウム値 3.5 mEq/L 未満）が認められた被験者の割合に関連はなかったと考えられる。
- 平均血清マグネシウム値は、52 週間の投与期を通じて正常範囲内（1.5 mg/dL ~ 2.4 mg/dL）に維持され、比較的一定に推移した。Week 2 でのベースラインからの平均変化量は -0.13 mg/dL ~ -0.27 mg/dL で、その後 Week 52 まで -0.01 mg/dL ~ -0.32 mg/dL で推移した。血清マグネシウム値の平均減少量は開始用量群とは無関係と考えられたが、低マグネシウム血症の有害事象については開始用量が高いほど発現頻度は高かった。血清マグネシウム値がベースラインから 0.4 mg/dL 以上減少した被験者の割合は 40.5%、血清マグネシウム値がベースラインから 0.4 mg/dL 以上増加した被験者の割合は 12.5%で、マグネシウムのデータには大きなばらつきが認められた。重度の低マグネシウム血症が認められた被験者はおらず、52 週間の投与期のいずれかの時点で血清マグネシウム値が 1.2 mg/dL 未満となった被験者の割合は 4.3%であった。血清マグネシウム値が 1.0 mg/dL 近くまで減少した被験者が 4 例いた。このうち 3 例は血清マグネシウムの最低値が 1.05 mg/dL、1 例は 1.02 mg/dL であった。低マグネシウム血症または筋肉痛以外の神経筋異常と時間的関連のある不整脈が認められた患者はいなかったが、これは血清マグネシウムの減少が比較的小さかったことと一致していた。
- 血清カルシウム値のベースラインからの変化量は臨床的に意味のあるものではなかった。TIP 終了時（Week 8）におけるベースラインからの平均変化量は小さかった（-0.08 mg/dL ~ 0.17 mg/dL）。開始用量群間でベースラインからの平均変化量に明らかな差が認められなかったことから、このカルシウムのわずかな変化は用量に関連したものではなく、低用量の開始用量よりも対イオン複合体におけるカルシウム含量が多い高用量の開始用量で血清カルシウム値のベースラインからの増加量が多くなることはないことが示唆された。LTMP 終了時（Week 52）におけるベースラインからの平均変化量は小さく、TIP 終了時の平均変化量と同程度（いずれの層でも -0.13 mg/dL ~ 0.31 mg/dL）であったことから、LTMP における血清カルシウムの増加が臨床的に意味のあるものではなかったことが示唆され

る。血清カルシウム値の変動パターンは一様ではなく、ベースラインで血清カルシウム値が正常であった被験者のうち、ベースライン後の最悪変動値が低値であった被験者の割合は、第 1 層及び第 2 層でそれぞれ 17.5%及び 26.6%、ベースライン後の最悪変動値が高値であった被験者の割合は第 1 層及び第 2 層でそれぞれ 27.8%及び 21.5%であった。

- 血清リン酸値については、平均値のわずかな減少が認められたが、臨床的に意味のあるものではないと判断された。TIP の終了時（Week 8）における血清リン酸値のベースラインからの平均変化量（SD）は、第 1 層及び第 2 層でそれぞれ -0.15（0.669）mg/dL 及び -0.36（0.849）mg/dL であった。各層で平均変化量と開始用量群との間に明らかな関連は認められなかった。LTMP の終了時（Week 52）における血清リン酸値のベースラインからの減少量は、TIP の終了時のベースラインからの減少量以下であった［ベースラインからの平均変化量（SD）は、第 1 層及び第 2 層でそれぞれ -0.18（0.710）mg/dL 及び -0.32（0.756）mg/dL］。
- 両方の層のすべての開始用量群で、SBP 及び DBP の統計学的に有意かつ臨床的に意味のある低下が認められた。ベースライン時の平均 SBP / DBP は、第 1 層で 153.5 / 83.6 mmHg、第 2 層で 153.8 / 81.9 mmHg であった。早期（Day 3）にベースラインからの低下が認められ、Day 3 における SBP / DBP の平均変化量は第 1 層で -9.1 / -4.5 mmHg、第 2 層で -8.0 / -4.0 mmHg であった。Week 4 に統計学的に有意な低下が認められ（第 1 層及び第 2 層での SBP / DBP はそれぞれ 11.2 / 6.8 mmHg 及び 8.0 / 5.8 mmHg）、Week 8 でも同様であった（第 1 層及び第 2 層でそれぞれ 14.2 / 7.3 mmHg 及び 7.9 / 4.7 mmHg）。LTMP でも引き続きベースラインからの平均値の低下が認められ、SBP / DBP のベースラインから LTMP 終了時（Week 52）までの平均変化量は、第 1 層では TIP 終了時（Week 8）と同様（15.7 / 8.0 mmHg）であったが、第 2 層では TIP 終了時よりも大きかった（17.1 / 9.2 mmHg）。いずれの層においても用量による明らかな影響は認められなかった。また、投与後追跡調査期間中も同様に血圧の平均値の低下が持続した（投与終了 28 日後の追跡調査来院時：18.4 / 8.5 mmHg 及び 15.0 / 9.1 mmHg）。Week 52 における血圧の平均値は、第 1 層で 137.2 / 76.4 mmHg、第 2 層で 136.7 / 74.1 mmHg であった。観察された血圧低下の機序は不明であるが、本試験中の血圧の平均値は現行の CKD ガイドラインに記載されている血圧の推奨目標値と概ね一致しており、低血圧の有害事象（または関連症状）の報告はほとんどなかった。血圧の変化は、本試験に参加したことにより被験者の服薬遵守が改善されたと同時に、実施医療機関により綿密なモニタリングが行われたことを反映したものである可能性があるため、これらのデータにより血圧に対する投薬を調節したことによる影響が完全に除外されるわけではない。血圧の変化は Day 3 までに認められ、治験薬の投与中止後も持続したことから、薬剤の影響である可能性は低いと考えられる。
- 52 週間の投与期で、腎機能パラメータは比較的安定して推移し、いずれの層にお

いても臨床的に意味のある血清クレアチニンの増加は認められず、血中尿素窒素の減少も比較的小さかった。また、尿中 ACR の臨床的に意味のある増加も認められなかった。

結論 :

高血圧と糖尿病性腎症を合併する患者の高カリウム血症治療における経口懸濁用 RLY5016 の至適開始用量は、血清カリウムのベースライン値に応じて、8.4 g/day (5.1 mEq/L 以上 5.5 mEq/L 未満) または 16.8 g/day (5.5 mEq/L 以上 6.5 mEq/L 未満) とした。経口懸濁用 RLY5016 の投与により、投与開始後 48 時間から 1 週間以内に、(血清カリウムのベースライン値にかかわらず) 統計学的に有意かつ臨床的に意味のある血清カリウムの減少が認められた。この血清カリウムの減少は 1 年間の長期投与期間を通じて維持され、低カリウム血症の発現率は低く、被験者の大部分で血清カリウムの目標値が達成され、維持された。

非吸収性ポリマーのカリウム吸着剤である経口懸濁用 RLY5016 は、最長 52 週間にわたり 1 日 2 回投与した結果、被験者における忍容性は良好であった。高頻度に認められた有害事象は、慢性腎不全、低マグネシウム血症、高血圧、便秘及び下痢であった。経口懸濁用 RLY5016 の投与を中止すると、血清カリウム値及びマグネシウム値の平均値は増加し始めたが、血圧の平均値は投与下での値と同様に推移した。本試験の結果は、経口懸濁用 RLY5016 が、糖尿病性腎症若しくは T2DM ならびに CKD を有する高血圧被験者における高カリウム血症に対する安全かつ有効な治療薬であることを裏付けている。

2.7.6.2.2.19. RLY5016-301 試験

治験の標題 ：高カリウム血症の治療を目的としてパチロマー投与の有効性及び安全性を検討する 2 パート、単盲検、第 III 相試験

開発のフェーズ ：第 III 相

目的 ：

RLY5016-301 試験は、2 つの連続したパート (パート A 及びパート B) で実施した。

パート A

- 高カリウム血症の治療における経口懸濁用 RLY5016 の有効性及び安全性を評価すること。

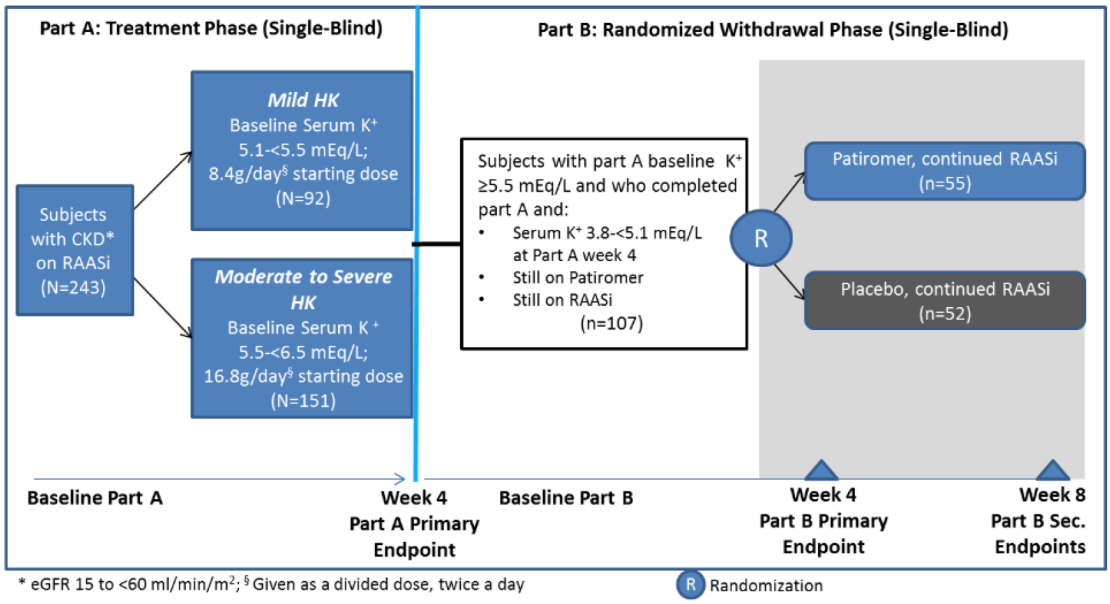
パート B

- 経口懸濁用 RLY5016 の投与中止が血清カリウムのコントロールに及ぼす影響を評価すること。
- 経口懸濁用 RLY5016 の長期投与により高カリウム血症の再発を予防できるかどうかを評価すること。
- プラセボ対照の安全性データを示すこと。

治験方法 ：

本試験は、慢性腎臓病 (CKD) [推定糸球体濾過量 (eGFR) 15 mL/min/1.73 m^2 以上、60 mL/min/1.73 m^2 未満] を有し、1 種類以上のレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害薬 (RAASi) を安定用量で投与中の患者を対象とする単盲検試験であった。試験開始時点で、高カリウム血症 [血清カリウム値が 5.1 mEq/L 以上 6.5 mEq/L 未満 (スクリーニング時に治験実施施設で測定した 2 回の測定値の平均)] を呈する患者を適格とした。本試験は、Special Protocol Assessment 制度下で実施され、連続する 2 つのパートで構成された。パート A は、高カリウム血症の治療を目的とする経口懸濁用 RLY5016 の 4 週間の投与を評価するパートであった。パート B は、パート A 開始時にベースラインの血清カリウム値 (中央検査機関での測定値) が 5.5 mEq/L 以上の被験者のうち、パート A で経口懸濁用 RLY5016 の 4 週間投与が奏効した被験者を対象に、経口懸濁用 RLY5016 の投与中止後の影響を 8 週間評価する無作為化、プラセボ対照パートであった。

RLY5016-301 試験デザイン図



Notes: CKD=Chronic kidney disease; eGFR=Estimated glomerular filtration rate; HK=Hyperkalaemia; K^+=Potassium; R=Randomisation; RAASi=Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor; Sec.=Secondary.

<u>パート A - 経口懸濁用 RLY5016 投与パート</u>

本試験のパート A(経口懸濁用 RLY5016 投与パート) は、高カリウム血症の治療を目的とする経口懸濁用 RLY5016 の 4 週間の投与を評価するパートであった。適格基準 (スクリーニング時の血清カリウム値が 5.1 mEq/L 以上 6.5 mEq/L 未満であることを含む) を満たした被験者を経口懸濁用 RLY5016 の 2 つの開始用量群のいずれかに割り付けた。

- 用量群 1 : パート A のスクリーニング時の血清カリウム値 (治験実施施設での測定値) が 5.1 mEq/L 以上 5.5 mEq/L 未満の被験者は、経口懸濁用 RLY5016 の投与を 8.4 g/day (4.2 g 1 日 2 回 [BID]) で開始する群に割り付けた。
- 用量群 2 : パート A のスクリーニング時の血清カリウム値 (治験実施施設での測定値) が 5.5 mEq/L 以上 6.5 mEq/L 未満の被験者は、経口懸濁用 RLY5016 の投与を 16.8 g/day (8.4 g BID) で開始する群に割り付けた。

パート A では、血清カリウム値を目標範囲内 (パート A の目標範囲 : 3.8 mEq/L 以上 5.1 mEq/L 未満) に到達させることを目的として、パート A の Day 3 来院時及び 4 週間の経口懸濁用 RLY5016 投与の終了までの週 1 回の来院時 (パート A の Week 1、2 及び 3) に測定した血清カリウム値 (治験実施施設での測定値) に基づき、必要に応じて経口懸濁用 RLY5016 の用量を漸増 / 漸減した。被験者の血清カリウム値 (治験実施施設での測定値) が目標範囲外であった場合は、治験実施計画書で規定されたパート A の用量漸増 / 漸減アルゴリズムに従って経口懸濁用 RLY5016 の用量を漸増 / 漸減した。経口懸濁用 RLY5016 の用量は、最低 0 g/day まで、最高 50.4 g/day まで漸増 / 漸減することが可能であった。パート A の用量漸増 / 漸減アルゴリズムには、パチロマーの用量の増減は基本的に 8.4 g/day 単位で行うように規定した (ただし、必要に応じて、0 g/day への減量を含む大幅な減量また

は 50.4 g/day への増量も可とした ）。また、パート A の用量漸増／漸減アルゴリズムには、(1) 血清カリウム値が 6.5 mEq/L 以上となった場合、または (2) 経口懸濁用 RLY5016 の最高用量 (50.4 g/day) 投与下で血清カリウム値が 5.1 mEq/L 以上となった場合に、RAASi の投与を中止することも規定した。なお、血清カリウム値に応じて、24 時間または 72 時間以内に必須の安全性評価来院を実施することも規定した。

4 週間のパート A の間に試験を早期中止した被験者またはパート A 終了時点でパート B に適格でなかった被験者は、パート A の 1 ~ 2 週間の追跡調査期間に移行し、経口懸濁用 RLY5016 を投与せずに血清カリウムのモニタリングを行った。パート A の追跡調査来院は、経口懸濁用 RLY5016 の投与中止から 3 日後及び 7 日後に実施することとした。血清カリウム値次第で、経口懸濁用 RLY5016 の投与中止から 14 日後にもパート A の追跡調査来院を別途実施する必要があった。パート A の追跡調査期間では、必要に応じて RAASi の減量または中止、また、血清カリウム値に基づき高カリウム血症に対する標準治療を実施することを規定した。

パート A では、すべての規定来院で、血清カリウム値 (治験実施施設と中央検査機関の両方で測定) 、血液生化学パラメータ (血清クレアチニン及び eGFR を含む) 、血漿レニン活性及び血清アルドステロン、12 誘導心電図ならびにバイタルサインを測定し、有害事象及び併用薬の確認を行った。

<u>パート B - 経口懸濁用 RLY5016 の投与中止後の影響を評価する無作為化プラセボ対照パート</u>

パート B は、経口懸濁用 RLY5016 の投与中止後の影響を 8 週間評価する無作為化、プラセボ対照パートであった。パート A 開始時にベースラインの血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上 (中央検査機関での測定値) であった被験者のうち、パート A で 4 週間の経口懸濁用 RLY5016 の投与が奏効し、パート A の Week 4 来院時に以下の条件をすべて満たした被験者を本試験のパート B に組み入れた : (1) 血清カリウム値 (治験実施施設での測定値) がパート A の目標範囲 (3.8 mEq/L 以上 5.1 mEq/L 未満) であり、(2) RAASi を投与しており、(3) 経口懸濁用 RLY5016 の投与を 8.4 g/day ~ 50.4 g/day の用量で受けていた。

パート B に適格な被験者を、(1) パート A の Week 4 来院時に投与した用量と同じ 1 日用量で経口懸濁用 RLY5016 の投与をさらに 8 週間継続する群、または (2) 経口懸濁用 RLY5016 の投与を中止し、プラセボをさらに 8 週間投与する群のいずれかに均等に無作為割付けした。パート B 開始時の被験者の RAASi の用量は、パート A の Week 4 来院時点で投与していた用量と同じであった。

パート B では、パート B の Day 3 来院時及びパート B 終了までの週 1 回の来院時 (パート B の Week 1、2、3、4、5、6 及び 7) に測定した血清カリウム値 (院内測定) に基づき、治験実施計画書で規定した漸増 / 漸減アルゴリズムに従って経口懸濁用 RLY5016 (及び RAASi) の用量を変更または投与を中止した。パート B の主要有効性評価項目をパート B の最初の 4 週間に設定したことから、血清カリウム値が 3.8 mEq/L 未満または 5.5 mEq/L 以

上になった場合を除き、パート B の最初の 4 週間は経口懸濁用 RLY5016 / プラセボ及び RAASi の用量変更や投与中止を行わないことを用量漸増 / 漸減アルゴリズムに規定した。血清カリウム値が 3.8 mEq/L 未満になった被験者は、経口懸濁用 RLY5016 / プラセボの投与を中止するとともにパート B への参加を早期に中止し、パート B の追跡調査期間に移行した。8 週間のプラセボ対照安全性データ収集のため、パート B に被験者が参加継続しやすくするために、パート B の最初の 4 週間に被験者の血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上になった場合には、治療介入 (経口懸濁用 RLY5016 の増量、またはプラセボ投与被験者における RAASi の減量) を行うように規定していた。また、パート B の最初の 4 週間が終了した後、最初に血清カリウム値が 5.1 mEq/L 以上になった時に経口懸濁用 RLY5016 を増量することも用量漸増 / 漸減アルゴリズムで規定していた。パート B では、経口懸濁用 RLY5016 の用量を 8.4 g/day 単位で増量し、最大 50.4 g/day まで増量することができた。また、パート B の用量漸増 / 漸減アルゴリズムには、血清カリウム値に応じて、24 時間若しくは 72 時間以内に安全性評価来院を実施すること及び / またはパート B を早期中止することも規定した。

経口懸濁用 RLY5016 の投与中止後の影響を 8 週間評価するパート B を早期中止または完了した被験者は、パート B の 1 ~ 2 週間の追跡調査期間に移行し、経口懸濁用 RLY5016 もプラセボも投与せずに血清カリウムのモニタリングを行った。パート B の追跡調査来院は、経口懸濁用 RLY5016 / プラセボの投与中止から 3 日後及び 7 日後に実施することとした。血清カリウム値次第で、経口懸濁用 RLY5016 / プラセボの投与中止から 14 日後にもパート B の追跡調査来院を別途実施する必要があった。パート B の追跡調査期間では、必要に応じて RAASi の減量または中止、また、血清カリウム値に基づき高カリウム血症に対する標準治療を実施することを規定した。

パート B では、すべての規定来院で、血清カリウム値 (治験実施施設と中央検査機関の両方で測定) 、血液生化学パラメータ (血清クレアチニン及び eGFR を含む) 、血漿レニン活性及び血清アルドステロン、12 誘導心電図ならびにバイタルサインを測定し、有害事象及び併用薬の確認を行った。

患者数 (計画時及び解析時) :

組入れ予定数 : 本試験のパート B で 80 例以上の被験者を無作為割付けできるように、本試験のパート A には約 240 例の被験者を組み入れることとした。

実際の組入れ数 : 本試験のパート A に 243 例の被験者を組み入れ、パート B で 108 例の被験者を無作為割付けした。パート B で被験者 1 例を誤って無作為割付けし、治験薬の投与を行わなかったため、パート B の有効性解析は 107 例を対象に実施した。

診断及び主要な組入れ基準 :

<u>パート A</u>

以下のすべての基準を満たす被験者を適格とした : 18 ~ 80 歳の、CKD [治験実施施設で測定した血清クレアチン値に基づく Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) 式または Modification of Diet in Renal Disease 式により算出した eGFR が

15 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満] を有する ; スクリーニング前少なくとも 28 日間にわたって 1 種類以上の RAASi [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 受容体阻害薬 (ARB) またはアルドステロン拮抗薬 (AA)] を安定用量で服薬している ; 試験開始時点で (すなわち、パート A のスクリーニング時) 、高カリウム血症 [血清カリウム値が 5.1 mEq/L 以上 6.5 mEq/L 未満 (スクリーニング時に治験実施施設で測定した 2 回の測定値の平均)] を呈する。

また、妊娠可能な女性の場合は、授乳中であってはならず、スクリーニング時の血清妊娠検査が陰性でなければならず、さらに、経口懸濁用 RLY5016 の投与前少なくとも 3 ヵ月間、試験期間中及び試験終了後 1 ヵ月間にわたって適切に避妊する必要があった。本試験への参加前に、すべての被験者から書面による同意を取得した。

上記の基準のほか、以下のいずれかに該当した被験者は本試験への参加に不適格とした : スクリーニング時に、緊急介入を要すると治験責任医師が判断する高カリウム血症 (血清カリウム値は問わない) を認める ; スクリーニング時に、カリウムに関連した心電図の変化を認める ; 自己免疫性の CKD 患者である ; 1 型糖尿病患者であるまたは 2 型糖尿病 (T2DM) 患者で過去 6 ヵ月以内のヘモグロビン A1c (HbA1c) 値が 10.0%を超える ; 過去 3 ヵ月以内に高血糖若しくは低血糖により (T2DM 患者の場合) または心不全の急性増悪により入院した ; 糖尿病性胃不全麻痺の既往がある、糖尿病性胃不全麻痺と現在診断されている、または肥満外科手術の既往がある ; スクリーニング時に、収縮期血圧 (SBP) が 180 mmHg 以上若しくは 110 mmHg 未満または拡張期血圧 (DBP) が 110 mmHg 以上または 60 mmHg 未満であることが確認されている ; 体位性低血圧に関連した症状がある ;過去 3 ヵ月以内に無尿症または急性腎機能不全の既往がある ; 腎動脈狭窄症の診断が確定している、または既往がある ; ニューヨーク心臓協会 (NYHA) 心機能分類 IV 度の心不全を認める ; 血行動態的に重大な未治療の原発性弁膜症、既知の閉塞性若しくは拘束性心筋症またはコントロール不能若しくは血行動態的に不安定な不整脈を認める ; ベースライン前 3 ヵ月以内に冠動脈バイパス移植術、経皮的冠動脈形成術若しくは大手術 (胸部手術及び心臓手術を含む) を受けている、または試験参加中にこれらが必要になると予想される ; 心臓移植または腎移植レシピエントである、または試験参加中に移植が必要になると予想される ; スクリーニング前 2 ヵ月以内に心血管系または脳血管系事象が認められている ; ボディマス指数 (BMI) が 40 kg/m^2 以上 ; スクリーニング時の血清マグネシウム値が 1.4 mg/dL 未満 ; スクリーニング時の肝酵素値 (アラニントランスアミナーゼ [ALT] 、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [AST]) が基準値上限の 3 倍を超える ; 活動性の癌を有する、癌の治療中である、または過去 2 年以内の癌の既往がある ; スクリーニング前 1 年以内のアルコール依存症または薬物 / 化学物質乱用の既往がある ; スクリーニング前 7 日以内にカリウム補給剤、重炭酸塩または重曹を使用している ; カリウムを変動させる薬剤を長期にわたり使用している (スクリーニング前少なくとも 28 日間に用量が安定していない場合) ; 以下のいずれかの薬剤を現在使用している (1) 酢酸カルシウム若しくは炭酸カルシウム、(2) 炭酸ランタン、(3) セベラマー、(4) ポリスチレンスルホン

酸ナトリウム若しくはポリスチレンスルホン酸カルシウム、(5) コレセベラム、(6) コレスチポール、(7) コレスチラミン、(8) ドロスピレノン、(9) カリウム補給剤、(10) リチウム、(11) 重炭酸塩または重曹、(12) トリメトプリム、(13) タクロリムス、(14) シクロスポリン ; スクリーニング前 30 日間または半減期の 5 倍の期間のいずれか長い方の期間内に何らかの治験薬を使用している ; 過去に経口懸濁用 RLY5016 の有効性及び安全性を評価する試験に参加したことがある ; 治験薬を摂取できないまたは治験責任医師により治験実施計画書を遵守できないと判断されている ; 腸閉塞、嚥下障害、重度の胃腸障害または胃腸関連の大手術 (大腸切除など) の既往がある ; 試験手順を遵守する能力を著しく損なう、被験者の安全を脅かすまたは試験結果の妥当性に影響すると考えられる医学的状態、コントロール不良の全身性疾患または重篤な併発疾患を有すると治験責任医師により判断されている。

パート B

以下のすべてを満たす被験者を適格とした : パート A 開始時のベースラインの血清カリウム値 (中央検査機関での測定値) が 5.5 mEq/L 以上である ; パート A における 4 週間の経口懸濁用 RLY5016 の投与を完了している ; パート A の Week 4 来院時の血清カリウム値 (治験実施施設での測定値) がパート A の目標範囲内 (3.8 mEq/L 以上 5.1 mEq/L 未満) である ; パート A の Week 4 来院時に経口懸濁用 RLY5016 の投与を 8.4 g/day ~ 50.4 g/day の用量で受けている ; パート A の Week 4 来院時に RAASi の投与を継続している。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号 :

被験薬 (経口懸濁用 RLY5016) は、原薬である RLY5016S (ポリマーアニオン [活性部分] 及びカルシウム-ソルビトール対イオン複合体) を含み、キサンタンガムを配合した経口懸濁液用粉末として盲検下で提供した。経口懸濁用 RLY5016 は分包包装 (表示を盲検化) し、14 包綴りで 1 組にして交付した。盲検化された経口懸濁用 RLY5016 の各分包には、パチロマー4.2 g が含まれた。パート A の開始時の経口懸濁用 RLY5016 の用量は、被験者の血清カリウム値 (治験実施施設での測定値) に応じて、8.4 g/day または 16.8 g/day (それぞれ 4.2 g BID または 8.4 g BID として投与) とした。被験者には、治験薬を朝と夕方に通常の食事 (朝食及び夕食) とともに服用するよう指示し、治験薬は、用時、水と混和して調製するよう指示した。パート A では、パート A の用量漸増 / 漸減アルゴリズムに則り、経口懸濁用 RLY5016 の用量を増減して調節した (0 g/day までの減量、すなわち、経口懸濁液用 RLY5016 の投与中止を含む) 。パート B で経口懸濁用 RLY5016 に無作為割り付けされた被験者は、パート A の Week 4 来院時で投与した用量と同じ 1 日用量で経口懸濁用 RLY5016 の投与を継続した。パート B では、パート B の用量漸増 / 漸減アルゴリズムに則り、経口懸濁用 RLY5016 の用量の増量または投与中止が可能であった。試験期間中に経口懸濁用 RLY5016 の用量を調節した被験者は、用量を調節した日の夕方から新しい用量で投与を開始することとした。パチロマーの最低許容用量は 0 g/day (パート A でのみ可とした) 、最高許容用量は 50.4 g/day とした。

本試験で使用した経口懸濁用 RLY5016 の包装ロット番号は、[redacted] であっ

た。

治療期間 :

パート A では、4 週間の投与期間にわたって経口懸濁用 RLY5016 を BID 投与した。パート B では、8 週間にわたって治験薬 (経口懸濁用 RLY5016 またはプラセボ) を投与した。つまり、経口懸濁用 RLY5016 の投与期間は最長 12 週間 (パート A 及びパート B) 、プラセボの投与期間は最長 8 週間 (パート B) であった。

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号 :

本試験のパート B で使用したプラセボ [結晶セルロース (MCC)] は、キサンタンガムを配合した経口懸濁用粉末として、盲検下で提供した。プラセボは分包包装 (表示を盲検化) し、14 包綴りで 1 組にして交付した。プラセボの各分包には MCC 2.0 g が含まれた。プラセボは、MCC 8 g/day (4 g BID として投与) の固定用量で投与した。被験者には、治験薬を朝と夕方に通常の食事 (朝食及び夕食) とともに服用するよう指示し、治験薬は、用時、水と混和して調製するよう指示した。

本試験で使用したプラセボの包装ロット番号は [redacted] であった。

評価基準 :

<u>有効性</u>

<u>パート A</u>

パート A の主要有効性評価項目は、パート A の Week 4 来院時における血清カリウム値 (中央検査機関での測定値) のパート A のベースラインからの変化量とした。なお、パート A の他の規定来院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も要約したが、これらは正式な評価項目として扱わなかった。パート A の副次有効性評価項目は、経口懸濁用 RLY5016 を 4 週間投与した後 (すなわち、パート A の Week 4 来院時) に、血清カリウム値 (中央検査機関での測定値) がパート A の目標範囲内 (3.8 mEq/L 以上 5.1 mEq/L 未満) にあった被験者の割合とした。

<u>パート B</u>

パート B の主要有効性評価項目は、以下のいずれかの時点における血清カリウム値 (中央検査機関での測定値) のベースラインからの変化量とした :

- パート B の Week 4 来院 [血清カリウム値 (治験実施施設での測定値) が 3.8 mEq/L 以上 5.5 mEq/L 未満の場合]
- 血清カリウム値 (治験実施施設での測定値) が最初に 3.8 mEq/L 未満若しくは 5.5 mEq/L 以上となったパート B の来院時

パート B の副次評価項目は、(1) パート B の Week 8 来院までの (パート B のベースライン後の) いずれかの時点で血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上となった被験者の割合、及び (2) パート B の Week 8 来院までの (パート B のベースライン後の) いずれかの時点で血清カリウム値が 5.1 mEq/L 以上となった被験者の割合とした。

<u>安全性</u>

安全性は、有害事象（胃腸系事象やアレルギー反応などの注目すべき事象を含む）、腎事象（eGFR 及び血清クレアチニンの特定の変化を含む腎不全の悪化など）、臨床検査結果（高カリウム血症及び低カリウム血症、臨床的に重大な血清カルシウム、血清マグネシウム、リン及びフッ素の変化を含む）、バイタルサイン（血圧を含む）、臨床的に重大な心電図所見、カリウムに関連した心電図の変化及び身体検査で新たに認められた異常所見に基づいて評価した。

統計手法：

本試験の被験者数は、パート B の主要有効性評価項目で経口懸濁用 RLY5016 とプラセボの差を 90%以上の検出力で検出できるように設定した。パート B の各群の被験者数を 40 例とすると、検出力は 90%を超えると推定された。パート B で各群 40 例以上を確保するため、パート A には約 240 例を組み入れることとした。240 例を組み入れた場合、パート A での血清カリウム値のベースラインからの変化量の平均値 0.3 mEq/L 以上を 99%超の検出力で検出できると推定された。

パート B の無作為化は、2 つのベースライン特性（1）T2DM（あり / なし）及び（2）中央検査機関で測定したパート A のベースラインの血清カリウム値（5.8 mEq/L 未満 / 5.8 mEq/L 以上）の組み合わせに基づく 4 つの層に層別化し、プラセボ群と経口懸濁用 RLY5016 群への被験者分布が均等になるようにした。

パート A の主要有効性評価項目については、パート A の Week 1 来院からパート A の Week 4 来院まで中央検査機関で週 1 回測定したベースライン後の血清カリウム値の経時反復測定モデルを用いて、血清カリウム値の変化量の平均値及び 95% CI を推定した。このモデルには、2 値共変量としてベースライン時の心不全（あり / なし）及びベースライン時の T2DM（あり / なし）、連続共変量としてパート A のベースライン時の血清カリウム値（中央検査機関での測定値）を含めた。パート A の副次有効性評価項目については、ベースライン時の心不全（あり / なし）、ベースライン時の T2DM（あり / なし）、パート A のベースライン時の血清カリウム値（5.5 mEq/L 未満 / 5.5 mEq/L 以上）で層別化した上で、割合、標準誤差（SE）及び 95% CI の推定値を算出した。

パート B の主要有効性評価項目については、無作為化に用いた 4 つの層に対応する因子を含めた順位変換データを用いた分散分析（ANOVA）により、2 つの投与群を比較した。血清カリウム値の変化量の中央値の群間差（プラセボ－経口懸濁用 RLY5016）の Hodges-Lehmann 推定値及び 95% CI を算出した。ANOVA の順位付けアプローチでは、最終評価外挿法（Last Observed Carried Forward）による順位を適用し、パート B の Week 4 来院より前のデータに基づく値を考慮した。パート B の 2 つの副次有効性評価項目については、無作為化に用いた 4 つの層で層別化した Mantel-Haenszel 検定を用いて、2 つの投与群の割合を比較した。なお、全体の第 1 種の過誤率が 0.05 となるように、これら 2 つの評価項目の評価には Hochberg 補正を適用した。パート B の探索的有効性評価項目は、治験実施計画書で規定された高カリウム血症の再発の管理（すなわち、プラセボ群における RAASi の減量または投与中止、経口懸濁用 RLY5016 群におけるパチロマーの増量または RAASi の投与中

止) を要した被験者の割合とした。
パート A 及びパート B の有効性の主要評価項目及び副次評価項目の解析は、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者 (intent-to-treat [ITT] 集団) を対象に行った。有効性の結果の頑健性を評価するため、per-protocol 集団 (治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者及び治験薬の服薬遵守が良好な被験者) を対象とした解析を含む感度分析を実施した。人口統計学的特性及び関連するベースライン特性別に有効性のサブグループ解析を実施した。
安全性解析には、パート A で報告された有害事象の発現割合、パート B で認められた投与した治験薬 (プラセボまたは経口懸濁用 RLY5016) 別の有害事象の発現割合及びパート B に移行した被験者で試験期間中のいずれかの時点で報告された有害事象の発現割合を含めた。また、重篤な有害事象、治験責任医師により治験薬と関連ありと判定された有害事象ならびに治験薬の投与中止または用量変更に至った有害事象についても解析を行った。さらに、カリウムに関連した心電図の変化、血清カリウム値の 3.8 mEq/L 未満への低下、血清カリウム値の 5.5 mEq/L 以上への上昇、特定の種類の有害事象 (腎事象、胃腸系事象、アレルギー反応など) を含む注目すべき事象の要約も示した。臨床検査結果 (血清マグネシウム、血清カルシウム及びその他の電解質を含む) は、標準的なシフトテーブルを用いて経時的かつ記述的に要約した。心電図の変化は、正常から異常への変化を含めて要約した。バイタルサインの要約には、血圧の経時的な変化量の平均値及び規定の血圧変化が認められた被験者の割合を含めた。
パート A における安全性解析対象集団は、経口懸濁用 RLY5016 の投与を 1 回以上受けたすべての組入れ被験者と定義した。パート B における安全性解析対象集団は、無作為割付けされた治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての無作為割付け被験者と定義した。

結果の要約 :

被験者の内訳及び人口統計学的特性

パート A

パート A には計 243 例の被験者を組み入れた。このうち、92 例 (38%) は、スクリーニング時の血清カリウム値が 5.1 mEq/L 以上 5.5 mEq/L 未満で、用量群 1 [経口懸濁用 RLY5016 の開始用量を 8.4 g/day (4.2 g BID 投与)] に割り付け、151 例 (62%) は、スクリーニング時の血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上 6.5 mEq/L 未満で、用量群 2 [経口懸濁用 RLY5016 の開始用量を 16.8 g/day (8.4 g BID 投与)] に割り付けた。計 219 例の被験者 [全体の 90% (219/243 例) ; 用量群 1 の 92% (85/92 例) 及び用量群 2 の 89% (134/151 例)] が、パート A の 4 週間の投与を完了し、計 24 例の被験者 [全体の 10% (24/243 例) ; 用量群 1 の 8% (7/92 例) 及び用量群 2 の 11% (17/151 例)] がパート A を早期に中止した。パート A における中止理由を以下に示す。

- 有害事象 (10 例)
- 被験者による試験参加中止 (5 例)
- 血清カリウム高値 (治験実施計画書規定の中止基準に該当) (3 例)

- eGFR が 10 mL/min/1.73 m^2 未満に低下または透析が必要となった (2 例)
- 治験実施計画書違反 (2 例)
- 血清カリウム低値 (治験実施計画書規定の中止基準に該当) (1 例)
- 服薬不遵守 (1 例)

パート A に組み入れたがパート B には参加しなかった 136 例のうち、121 例 (89%) がパート A の 1～2 週間の追跡調査を完了し、この追跡調査期間中、これらの被験者は経口懸濁用 RLY5016 の投与を受けなかった。

本試験のパート A に組み入れた被験者 243 例のうち、58%が男性、98%が白人であった。年齢の中央値は 65 歳 (29～80 歳) であった。64%は東欧 / EU 以外の国の治験実施施設で、27%は EU 諸国の治験実施施設で、9%は米国の治験実施施設で組み入れた。中央検査機関で測定したスクリーニング時の血清クレアチニン値 (CKD-EPI 式) から算出した eGFR に基づき、被験者全体の 45%がステージ 4 以上の CKD (eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 未満) 、26%がステージ 3b の CKD (eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 以上 45 mL/min/1.73 m^2 未満) 、20%がステージ 3a の CKD (eGFR 45 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満) 、9%がステージ 2 の CKD (eGFR 60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満) であった。全体の 57%が T2MD、42%が心不全 (このうち 65%は NYHA 心機能分類 II 度) 、25%が心筋梗塞の既往、97%が高血圧を有していた。

スクリーニング時の血清カリウム値に応じて、被験者を 2 つの開始用量群 (用量群 1 : 5.1 mEq/L 以上 5.5 mEq/L 未満、用量群 2 : 5.5 mEq/L 以上 6.5 mEq/L 未満) のいずれかに割り付けた。ベースライン特性、すなわち、ステージ 4 以上の CKD の被験者の割合 [用量群 1 : 43% (40/92 例) 、用量群 2 : 46% (69/151 例)] 、CKD と診断されてからの期間 [用量群 1 : 3 年 (中央値) 、用量群 2 : 2 年 (中央値)] 、心筋梗塞の既往がある被験者の割合 [用量群 1 : 21% (19/92 例) 、用量群 2 : 27% (41/151 例)] 及び心筋梗塞と診断されてからの期間 [用量群 1 : 8 年 (19 例の中央値) 、用量群 2 : 2 年 (41 例の中央値)] には若干の群間差が認められた。

<u>パート B</u>

パート A に組み入れた 243 例の被験者のうち、121 例 (50%) がパート A を完了しなかったか、パート A のベースライン時の血清カリウム値 (中央検査機関での測定値) が 5.5 mEq/L 以上ではなかったため、パート B に不適格となった。残りの 122 例の被験者のうち、110 例 (90%) がパート A における経口懸濁用 RLY5016 の奏効の規定基準を満たした [不適格となった 12 例における不適格の理由としては、パート A の Week 4 来院 / パート B のベースライン来院時に治験実施施設で測定した血清カリウム値が 3.8 mEq/L 以上 5.1 mEq/L 未満でなかったことが最も多かった (9 例)] 。結果的に、パート A を完了し、パート B に適格となった被験者は計 110 例であった。この 110 例のうち、3 例はパート B に参加しないことを選択した。残りの 107 例全例をパート B で無作為割付けした。なお、パート B で無作為割付けした被験者がもう 1 例いたが、当該被験者はパート A のベースライン時の血清カリウム値が 5.5 mEq/L 未満であったため、パート B に不適格であった。この過

誤は、当該被験者がパート B で無作為割り付けされた治験薬の投与を受ける前、かつ当該被験者のパート B のデータを収集する前に発見されたため、当該被験者はパート B の ITT 集団から除外した。したがって、パート B の ITT 集団は 107 例の被験者 (プラセボ群に無作為割付けした 52 例及び経口懸濁用 RLY5016 の投与継続群に無作為割付けした 55 例) で構成された。

パート B の ITT 集団の被験者 107 例のうち、75 例 [全体の 70% (75/107 例); プラセボ群の 58% (30/52 例) 及び経口懸濁用 RLY5016 群の 82% (45/55 例)] が 8 週間の治験薬 (プラセボ / 経口懸濁用 RLY5016) の投与を完了し、32 例 [全体の 30% (32/107 例); プラセボ群の 42% (22/52 例) 及び経口懸濁用 RLY5016 群の 18% (10/55 例)] がパート B を早期に中止した。パート B における早期中止理由を以下に示す。

- 治験実施計画書で規定された中止基準を満たす血清カリウム高値 [プラセボ群 14 例 (27%) 、経口懸濁用 RLY5016 群 2 例 (4%); プラセボ群では当該理由が最も多かった]
- 治験実施計画書で規定された中止基準を満たす血清カリウム低値 (プラセボ群 1 例、経口懸濁用 RLY5016 群 2 例)
- 治験実施計画書で規定された中止基準を満たす血清カリウム値 (プラセボ群 2 例、経口懸濁用 RLY5016 群 1 例 ; これら 3 例については、治験実施施設で測定した血清カリウム値に基づき、プラセボ群の 2 例が血清カリウム高値のため、経口懸濁用 RLY5016 群の 1 例が血清カリウム低値のため中止した)
- 有害事象 (プラセボ群 1 例、経口懸濁用 RLY5016 群 1 例)
- eGFR が 10 mL/min/1.73 m^2 未満に低下または透析が必要となった (プラセボ群 1 例、経口懸濁用 RLY5016 群 1 例)
- 医師の判断 (プラセボ群 1 例、経口懸濁用 RLY5016 群 1 例)
- 死亡 (プラセボ群 1 例)
- 追跡不能 (経口懸濁用 RLY5016 群 1 例)
- 服薬不遵守 (経口懸濁用 RLY5016 群 1 例)
- 被験者による試験参加中止 (プラセボ群 1 例)

パート B の ITT 集団の被験者 107 例のうち、96 例 (90%) がパート B の 1 ~ 2 週間の追跡調査を完了し、この追跡調査期間中、これらの被験者は治験薬の投与を受けなかった。パート B のプラセボ群と経口懸濁用 RLY5016 群で、ベースライン特性は均衡が取れていた。パート B に参加した 107 例のうち、54%が男性、100%が白人であった。年齢の中央値は 65 歳 (32 ~ 80 歳) であった。79%は東欧 / EU 以外の国の治験実施施設で、17%は EU 諸国の治験実施施設で、4%は米国の治験実施施設で組み入れた。中央検査機関で測定したスクリーニング時の血清クレアチニン値 (CKD-EPI 式) から算出した eGFR に基づき、パート B の被験者全体の 41%がステージ 4 以上の CKD (eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 未満) 、27%がステージ 3b の CKD (eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 以上 45 mL/min/1.73 m^2 未満) 、21%がステージ 3a の CKD (eGFR 45 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満) 、11%がステージ 2 の CKD

(eGFR 60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満) であった。全体の 63%が T2MD、46%が心不全 (このうち 65%は NYHA 心機能分類 II 度) 、30%が心筋梗塞の既往、97%が高血圧を有していた。

有効性

パート A

パート A のベースライン時の血清カリウム値の平均値 (SD) は、全体では 5.58 (0.51) mEq/L、用量群 1 (すなわち、スクリーニング時の血清カリウム値が 5.1 mEq/L 以上 5.5 mEq/L 未満) では 5.31 (0.57) mEq/L、用量群 2 (すなわち、スクリーニング時の血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上 6.5 mEq/L 未満) では 5.74 (0.40) mEq/L であった。

- パート A の主要有効性評価項目 : パート A の Week 4 時点での血清カリウム値の、パート A のベースラインからの変化量の平均値 (SE) は、-1.01 (0.031) mEq/L (95% CI : -1.07, -0.95) であった。なお、この血清カリウム値の低下量の平均値は、0 との差が統計学的に有意であった ($p < 0.001$) 。
  - パート A の主要有効性評価項目の結果は、FDA がパート A で得られた有効性の主な結果をピボタル試験の結果として扱うために設定した基準 (パート A の Week 4 時点での血清カリウム値の、パート A のベースラインからの低下量の平均値が 0.7 mEq/L 以上、$p < 0.05$) を満たした。
  - パート A の主要有効性評価項目の解析結果は感度解析により裏付けられた。
- パート A の副次有効性評価項目 : Week 4 時点で血清カリウム値がパート A の目標範囲内 (3.8 mEq/L 以上 5.1 mEq/L 未満) であった被験者の割合の推定値は、76% (95% CI : 70%, 81%) で、いずれの開始用量群でも同様の割合であった (用量群 1 : 74%、95% CI : 65%, 82%、用量群 2 : 77%、95% CI : 70%, 83%) 。
- パート A の初回追跡調査時点 (Day 3) で、血清カリウム値のパート A のベースラインからの低下量の平均値は、全体で -0.45 mEq/L (95% CI : -0.51, -0.39) であった。血清カリウム値の平均値は、Week 3 まで低下し続け、パート A の終了時 (Week 4) まで持続した。
- パート A の有効性の主要及び副次評価項目のサブグループ解析では、ベースライン特性 [年齢、性別、T2DM、心不全、パート A のベースライン時の血清カリウム値 (中央検査機関での測定値) 、被験者が最高用量で RAASi を投与中であるかどうかに関する治験責任医師の評価及び地域] に基づく各サブグループにおいて、高カリウム血症の治療における経口懸濁用 RLY5016 の有効性が一貫して認められた。

パート B

パート B のベースライン時の血清カリウム値の平均値 (SD) は、プラセボ群が 4.45 (0.34) mEq/L、経口懸濁用 RLY5016 群が 4.49 (0.43) mEq/L であった。

- パート B の主要有効性評価項目 : パート B の主要有効性評価項目は、 (1) パー

トBのWeek 4来院時［被験者の血清カリウム値（治験実施施設での測定値）がパートBのWeek 4来院まで3.8 mEq/L以上5.5 mEq/L未満のままであった場合］、または（2）被験者の血清カリウム値（治験実施施設での測定値）が最初に3.8 mEq/L未満または5.5 mEq/L以上となったパートBの来院時での血清カリウム値（中央検査機関での測定値）のパートBのベースラインからの変化量とした。

- パートBの主要有効性評価項目で、パートBのベースラインからの変化量の中央値の差（プラセボ－経口懸濁用RLY5016）の推定値は、0.72 mEq/L（95% CI ; 0.46, 0.99）であった（変化量の順位の平均値の群間差 $p < 0.001$）。
- プラセボ群における血清カリウム値のパートBのベースラインからの変化量の中央値は、0.72 mEq/Lの上昇と推定され、経口懸濁用RLY5016群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中央値は、0.00 mEq/Lと推定された。

- パートBの主要有効性評価項目の解析結果は感度解析により裏付けられた。
- パートBの副次有効性評価項目：
  - 8週間のパートBのいずれかの時点で血清カリウム値が5.5 mEq/L以上となった被験者の割合は、プラセボ群が60%（95% CI : 47%, 74%）、経口懸濁用RLY5016群が15%（95% CI : 6%, 24%）と推定された。割合の差（プラセボ－経口懸濁用RLY5016）は45%（95% CI : 29%, 61%）と推定され、この差は統計学的に有意であった（$p < 0.001$）。
  - 8週間のパートBのいずれかの時点で血清カリウム値が5.1 mEq/L以上となった被験者の割合は、プラセボ群が91%（95% CI : 83%, 99%）、経口懸濁用RLY5016群が43%（95% CI : 30%, 56%）と推定された。割合の差（プラセボ－経口懸濁用RLY5016）は48%（95% CI : 33%, 63%）と推定され、この差は統計学的に有意であった（$p < 0.001$）。
- パートBの有効性の主要及び副次評価項目のサブグループ解析では、ベースライン特性［年齢、性別、T2DM、心不全、パートBのベースライン時の血清カリウム値（中央検査機関での測定値）、パートBのベースライン時に被験者が最高用量でRAASiを投与中であるかどうかに関する治験責任医師の評価及び地域］に基づく各サブグループで、経口懸濁用RLY5016の有効性が一貫して認められた。
- プラセボ群の大部分の被験者では、RAASiを減量しても高カリウム血症の再発を十分にコントロールできず、結果的にプラセボ群の被験者の52%がRAASiの投与を中止した。プラセボ群において治験実施計画書で規定された高カリウム血症の再発の管理（RAASiの減量または中止）を要した被験者の割合は、比較対象となる経口懸濁用RLY5016群で高カリウム血症の再発の管理（パチロマーの増量またはRAASiの中止）を要した被験者の割合を上回った。全体として、高カリウム血症の再発に対して治験実施計画書で規定された介入を必要とせずにパートBを完了した被験者の割合は、経口懸濁用RLY5016群が73%、プラセボ群が33%であ

った。

安全性

パート A

パート A における曝露及び有害事象を報告した被験者：計 243 例の被験者が経口懸濁用 RLY5016 の投与を 1 回以上受けた。全体及び各群における経口懸濁用 RLY5016 の投与期間の平均値は 27 日であった。パート A における経口懸濁用 RLY5016 の 1 日用量の平均値は、用量群 1 では 12.8 g/day、用量群 2 では 21.4 g/day であった。パート A では 107/243 例（44%）の被験者で有害事象が認められた。なお、パート B に移行しなかった被験者の投与後追跡調査期間を含めた場合、パート A では 114/243 例（47%）の被験者で有害事象が認められた。

- パート A では、重篤な有害事象や治験薬に関連した重度の有害事象は認められず、有害事象による中止例はごくわずかであった。
- 最も高頻度に認められた治験薬の投与に関連した有害事象は、軽度から中等度の便秘（パート A の被験者の 11%に発現）であった。
- 胃腸、代謝及び栄養関連並びに心臓関連の有害事象が認められた被験者の割合は用量群 2 の方が高かったが、用量群の定義上、ベースライン時の血清カリウム値は用量群 2 に割り付けた被験者の方が用量群 1 に割り付けた被験者よりも高かった。また、ステージ 4 の CKD を有する被験者及び心筋梗塞の既往を有する被験者も用量群 2 の方が多かった。そのため、開始用量群間の比較では、ベースライン時の血清カリウム値及び関連する併存疾患の差による交絡がみられた。
- 投与後追跡調査期間を含めた場合、パート A では 3 例の被験者に重篤な有害事象が認められた。重篤な有害事象は、被験者 3 例 6 件（用量群 1 で 1 例 1 件、用量群 2 で 2 例 5 件）認められ、これらの事象は器官別大分類の「心臓障害」、「感染症および寄生虫症」、「臨床検査」及び「腎および尿路障害」に均等に分布していた（各器官別大分類の発現率は全体の 1%未満）。パート A で死亡した被験者はいなかった。
- 低カリウム血症（ベースライン後に血清カリウム値が 3.5 mEq/L 未満に低下することと定義）は、被験者の 3%（用量群 1 の 2 例及び用量群 2 の 5 例）で認められた。なお、これらの被験者では血清カリウム値が 3.2 mEq/L ~ 3.4 mEq/L に低下したが、これらは概して一過性のもので、用量調整により回復した。
- パート A では、血清マグネシウム値がベースラインから低下した。パート A の投与期間中の週 1 回の各来院時に同程度の低下が認められ（変化量の中央値：-0.1 mg/dL ~ -0.2 mg/dL）、被験者の 3%ではベースライン後の血清マグネシウム値が 1.4 mg/dL 未満であった。血清マグネシウム値が 1.2 mg/dL 未満になった被験者はおらず、血清マグネシウム低値が原因で投与を中止した被験者もいなかった。9 例の被験者で血清マグネシウムの減少が有害事象として報告された（低マグネシ

ウム血症 3%、血中マグネシウム減少 1%未満 ）。

- パート A のベースライン後にマグネシウム補充薬の投与を開始した被験者の割合は低かったが（3%、8 例 ）、マグネシウム補充薬の用量にばらつきがあったため、マグネシウム補充の影響について意味のある解釈はできなかった。
- パート A の第 1 週の投与後に血清カルシウム値の平均値がわずかに（ 0.1 mg/dL ~ 0.2 mg/dL ）増加したが、その後の来院時に平均値のベースラインからの増加は認められなかった。高用量群では低用量群よりもベースラインからの変化量が小さく、用量による明らかな影響は認められなかった。
- パート A の両群で、血清フッ素値の中央値のベースラインからのわずかな増加が認められた。パート A のベースライン時に血清フッ素値が 100 ng/mL を超えた被験者の割合は 2%で、パート A の終了時にこの割合は増加していなかった。被験者間変動が大きかったことや、ベースライン時の血清フッ素値の分布が広かったことから、これらのデータの解釈に交絡が生じた。
- 肝機能検査パラメータ、腎機能検査パラメータ、eGFR、脂質検査パラメータ、グルコース、HbA1c、血清カルシウム、血清リン酸、その他の電解質（ ナトリウム及び重炭酸塩 ）、その他の血清生化学検査パラメータ（ アルブミン、アミラーゼ、クレアチンキナーゼ、鉄、蛋白及び尿酸 ）及び血液学的検査パラメータに経時的な傾向は認められなかった。
- SBP 及び DBP の平均値が経時的にわずかに低下し（ Week 4 時点での SBP 及び DBP のベースラインから変化量の平均値は、それぞれ -5.7 mmHg 及び -3.9 mmHg ）、SBP / DBP がベースラインから低下した被験者の割合は上昇した被験者の割合よりも高かった。ベースライン時の座位血圧の平均値は 141.3 / 78.7 mmHg で、Week 4 では 135.9 / 74.9 mmHg であった。血圧低下に関連した有害事象の発現頻度は低かった（ 1.6% ）。治験責任医師により経口懸濁用 RLY5016 と関連ありと判定された事象が 1 件あったが、当該事象は用量を変更することなく 1 週間で回復した。
- パート A では、12 誘導心電図記録における心電図間隔の結果（ 心拍数を含む ）のベースラインからの経時的変化量に特筆すべき点はなかった。心電図所見で経口懸濁用 RLY5016 の投与により重篤な不整脈が生じやすくなることを示唆する明らかな傾向は認められなかった。パート A で心電図所見が中央心電図検査機関により高カリウム血症に合致する所見と判断された 5 例の被験者のうち、2 例の心電図所見は、臨床データ及び / または臨床検査データに基づく安全性評価委員会（SRB）の評価により、高カリウム血症によるものと判定された。SRB により低カリウム血症に関連した所見と判定された心電図の変化はなかった。
- 併用薬の RAASi を変更した被験者は、いずれの時点でも全体の 3%以下と少なく、ほとんどの被験者（97%）が RAASi の併用を継続した。RAASi や利尿薬以外の降圧薬を変更（ 増量、減量、中止 ）した被験者は、いずれの時点でも全体の 2%以

下と少なかった。併用薬の利尿薬を変更（増量、減量、中止）した被験者は、いずれの時点でも全体の 1%未満とごくわずかであった。

パート B

パート B における曝露：パート B における治験薬の投与期間の平均値は、経口懸濁用 RLY5016 群が 51.4 日、プラセボ群が 46.3 日であった。パート B で経口懸濁用 RLY5016 に無作為割付けした被験者における 1 日用量の平均値は、21.2 g/day であった。

- パート B（投与後追跡調査期間を含む）において治験薬投与下で 1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、経口懸濁用 RLY5016 群とプラセボ群で同程度であった（それぞれ 47%及び 50%）。各群 1 例が有害事象により試験を中止した。
- 経口懸濁用 RLY5016 の投与を受けた被験者で最も多く報告された胃腸関連事象は、便秘（4%）、下痢（4%）及び悪心（4%）であった。
- 治験薬と関連ありと判定された有害事象が認められた被験者の割合は、経口懸濁用 RLY5016 群の方がプラセボ群よりも高かった［それぞれ 7%（4/55 例）及び 4%（2/52 例）］。
- 1 例［1%（1/107 例）；プラセボ群］で重篤な有害事象が認められた（経口懸濁用 RLY5016 の最終投与から 36 日後）。当該事象は重度の腸間膜血栓症で、治験薬（プラセボ）の投与中止に至り、結果的に死亡に至った。当該事象は治験薬と関連なしと判定された。
- 血清カリウム値が 3.8 mEq/L 未満になった被験者はパート B への参加を中止しなければならなかった。結果的に、経口懸濁用 RLY5016 群の 5%、及びプラセボ群の 2%の被験者が当該基準に基づき試験を中止した。
- プラセボ群では、血清マグネシウム値の平均値がパート B のベースラインから上昇した（プラセボ群における血清マグネシウム値のベースラインからの変化量の中央値は、Day 3 で 0.0 mg/dL、Week 1 ~ Week 8 で 0.1 mg/dL であった）。経口懸濁用 RLY5016 群では、血清マグネシウム値の平均値はパート B のベースライン値付近で推移した（Day 3 ~ Week 8）。いずれの投与群でも、血清マグネシウム値が 1.2 mg/dL 未満になった被験者はおらず、血清マグネシウム低値が原因で投与を中止した被験者もいなかった。4 例（プラセボ群の 3 例及び経口懸濁用 RLY5016 群の 1 例）の被験者で、血清マグネシウムの減少が有害事象として報告された（低マグネシウム血症：プラセボ群 4%、経口懸濁用 RLY5016 群 2%；血中マグネシウム減少：プラセボ群 2%、経口懸濁用 RLY5016 群 0%）。
- パート B のベースライン後にマグネシウム補充薬の投与を開始した被験者は少なく（経口懸濁用 RLY5016 群 1 例、プラセボ群 2 例）、マグネシウム補充の影響について意味のある解釈はできなかった。
- パート B における経口懸濁用 RLY5016 群の血清カルシウム値の平均値はベースライン値付近で推移し、血清リン酸値のベースラインからの変化量の中央値は

0.1 mg/dL ~ 0.4 mg/dL であった (Day 3～Week 8) 。

- 血清フッ素値の中央値は、パート B のベースラインでは両群で同程度であり、8 週間のパート B では両群でパート B のベースラインからわずかに低下した。パート B のベースラインで血清フッ素値が 100 ng/mL を超えていた被験者は 2 例 (プラセボ群の 1 例及び経口懸濁用 RLY5016 群 1 例) であった。経口懸濁用 RLY5016 の投与を受けた被験者のうち、パート B のベースライン後に血清フッ素値が 100 ng/mL を超えた被験者はいなかった。全体的に見て、経口懸濁用 RLY5016 の投与に伴って血清フッ素値が大きく上昇することはないと考えられた。
- 肝機能検査パラメータ、腎機能検査パラメータ、eGFR、脂質検査パラメータ、グルコース、HbA1c、その他の電解質 (ナトリウム及び重炭酸塩) 、その他の血液生化学検査パラメータ (アルブミン、アミラーゼ、クレアチンキナーゼ、鉄、蛋白及び尿酸) 及び血液学的検査パラメータに経時的な傾向は認められなかった。
- SBP 及び DBP の平均値のわずかな変動が各群で経時的に認められ、パート B のベースラインからわずかに低下することが多かった。両群とも、SBP / DBP がベースラインから低下した被験者の割合は、ベースラインから上昇した被験者の割合よりやや高かった。パート B のベースライン時の座位血圧の平均値は、プラセボ群が 135.0 / 73.7 mmHg、経口懸濁用 RLY5016 群が 134.8 / 76.5 mmHg で、パート B の Week 8 時点では、プラセボ群が 133.5 / 77.6 mmHg、経口懸濁用 RLY5016 群が 128.5 / 75.0 mmHg であった。経口懸濁用 RLY5016 群では、血圧低下に関連した有害事象は報告されなかった。
- パート B では、12 誘導心電図記録における心電図間隔の結果 (心拍数を含む) のベースラインからの経時的変化量に特筆すべき点はなく、心血管系疾患及び高カリウム血症を伴う CKD の治療を受けている被験者で予測される所見と一致しており、パート A のベースライン後の心電図所見と概ね同様であった。パート B の心電図所見で、経口懸濁用 RLY5016 の投与により重篤な不整脈が生じやすくなることを示唆する明らかな傾向は認められなかった。パート B で心電図所見が中央心電図検査機関により高カリウム血症に合致する所見と判断された経口懸濁用 RLY5016 群の 3 例の被験者のうち、1 例の心電図所見は、臨床データ及び / または臨床検査データに基づく SRB の評価により、高カリウム血症によるものと判定された。SRB により低カリウム血症に関連した所見と判定された心電図の変化はなかった。
- パート B で RAASi や利尿薬以外の降圧薬や併用していた利尿薬を変更 (増量、減量、中止または新たな薬剤を追加) した被験者は、経口懸濁用 RLY5016 群でもプラセボ群でもほとんどいなかった。

結論 :

RAASi の投与を受けている高カリウム血症及び CKD を有する被験者 243 例を対象に経口懸濁用 RLY5016 を評価する 2 パート、単盲検、第 III 相試験である RLY5016-301 試験では、

2.7.6 個々の試験のまとめ

統計学的に有意かつ臨床的に意味のある血清カリウム値の低下が認められ、被験者の大部分で血清カリウム値が目標範囲に達した。本試験のパート A では、ベースライン時の血清カリウム値に応じて、Day 3 ~ Week 1 までに血清カリウム値の平均値が目標範囲（3.8 mEq/L 以上 5.1 mEq/L 未満）に達した。パート B では、経口懸濁用 RLY5016 の投与中止後に血清カリウム値が有意に上昇することが示され、パート A で観察された血清カリウム値の低下効果が確かなものであることが認められ、血清カリウム値のコントロールを維持するためには経口懸濁用 RLY5016 による継続的な治療の必要性が示された。非吸収性ポリマーのカリウム吸着剤である経口懸濁用 RLY5016 は、忍容性が良好で、直接的な全身毒性を示さなかった。最も多く報告された有害事象は便秘であった。ごく一部の被験者で低カリウム血症や低マグネシウム血症が認められたが、これらは可逆的なものであった。これらの結果は、経口懸濁用 RLY5016 が、急性期治療と長期治療の両方で、高カリウム血症の治療薬として良好なリスク・ベネフィットプロファイルを示すことを裏付けるものである。