

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

高カリウム血症改善剤

パチロマーソルビテクスカルシウム

ビルタサ[®]懸濁用散分包 8.4 g

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

剤形	懸濁用散剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ビルタサ懸濁用散分包 8.4 g は1包中、パチロマーソルビテクスカルシウムをパチロマーとして 8.4 g 含有する
一般名	和名：パチロマーソルビテクスカルシウム（JAN） 洋名：Patiromer Sorbitex Calcium（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2024年9月24日 薬価基準収載年月日：2024年11月20日 販売開始年月日：2025年3月17日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ゼリア新薬工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ゼリア新薬工業株式会社 お客様相談室 TEL (03) 3661-0277 FAX (03) 3663-2352 受付時間 9:00～17:50（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.zeria.co.jp/

本IFは2025年12月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的特性.....	1
3. 製品の製剤学的特性.....	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2
6. RMP の概要.....	2

II. 名称に関する項目

1. 販売名.....	3
2. 一般名.....	3
3. 構造式又は示性式.....	3
4. 分子式及び分子量.....	3
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質.....	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形.....	6
2. 製剤の組成.....	6
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	6
4. 力価.....	6
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	7
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	7
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	8
9. 溶出性.....	8
10. 容器・包装.....	9
11. 別途提供される資材類.....	9
12. その他.....	9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果.....	10
2. 効能又は効果に関連する注意.....	10
3. 用法及び用量.....	10
4. 用法及び用量に関連する注意.....	11
5. 臨床成績.....	12

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	26
2. 薬理作用.....	26

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移.....	33
2. 薬物速度論的パラメータ.....	35
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	36
4. 吸収.....	36
5. 分布.....	36
6. 代謝.....	36
7. 排泄.....	37
8. トランスポーターに関する情報.....	37

9. 透析等による除去率.....	37
10. 特定の背景を有する患者.....	37
11. その他.....	37

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由.....	38
2. 禁忌内容とその理由.....	38
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	38
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	38
5. 重要な基本的注意とその理由.....	38
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	39
7. 相互作用.....	40
8. 副作用.....	41
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	43
10. 過量投与.....	43
11. 適用上の注意.....	43
12. その他の注意.....	44

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験.....	45
2. 毒性試験.....	45

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分.....	48
2. 有効期間.....	48
3. 包装状態での貯法.....	48
4. 取扱い上の注意.....	48
5. 患者向け資材.....	48
6. 同一成分・同効薬.....	48
7. 国際誕生年月日.....	48
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 取載年月日、販売開始年月日.....	49
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容.....	49
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容.....	49
11. 再審査期間.....	49
12. 投薬期間制限に関する情報.....	49
13. 各種コード.....	49
14. 保険給付上の注意.....	49

XI. 文献

1. 引用文献.....	50
2. その他の参考文献.....	50

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況.....	51
2. 海外における臨床支援情報.....	53

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報.....	57
2. その他の関連資料.....	57

略語表

略語	省略していない表現	略語の内容
AUC	area under the curve	血漿中濃度曲線下面積
AUC ₀₋₄₈	area under the plasma concentration time curve from zero to time 48 hours	時間 0 から 48 時間の血漿中濃度曲線下面積
AUC _{0-∞}	area under the plasma concentration time curve from zero to infinity	時間 0 から無限大の血漿中濃度曲線下面積
BMI	body mass index	体格指数
CI	confidence interval	信頼区間
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
C _{max}	maximum concentration	最高血漿中濃度
CPS	calcium polystyrene sulfonate	ポリスチレンスルホン酸カルシウム
DC	dialysis cohort	透析コホート
EDC	electronic data capture	電子的臨床検査情報収集
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
MMRM	mixed effect models for repeated measures	反復測定混合効果モデル
NCEs	normochromatic erythrocytes	正染性赤血球
NDC	non-dialysis cohort	非透析コホート
PCEs	polychromatic erythrocytes	多染性赤血球
RAASi	renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor	レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬
SGF	simulated gastric fluid	疑似胃液
SPS	sodium polystyrene sulfonate	ポリスチレンスルホン酸ナトリウム
USP	united states pharmacopeia	米国薬局方

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

高カリウム血症は、軽度では通常非症候性であるが、高度になると致死性の不整脈発生等、生命予後に関わる疾患であり¹⁾、国内での調査において血清カリウム値が 5.1 mEq/L 以上で死亡リスクが高くなることが報告されている²⁾。また、高カリウム血症に伴う RAASi の減量や中止は、心腎疾患の悪化につながる可能性が示唆されており、高カリウム血症の治療は急性期だけでなく、長期的に血清カリウム値を管理し再発予防と RAASi 治療の継続を可能とする役割も求められている^{3,4)}。

本剤は既存の治療方法での安全性やアドヒアランスの課題を解決すべく、心臓や腎臓に影響するナトリウムの交換ではなく、カルシウムを交換とした高カリウム血症治療薬として Relypsa, Inc. (現 CSL Vifor) が開発し、2015 年に米国で、2017 年に EU で承認された。2024 年 9 月現在、本国を除く 41 の国及び地域で承認されている。本剤は、陰イオンポリマー (本剤の活性部分であるパチロマー) とカルシウム・ソルビトールの対イオンで構成される非吸収性の陽イオン吸着ポリマーであり、主にカリウムの能動分泌が活発に行われる結腸管腔でカリウムを吸着し、糞便中へのカリウム排泄を増加させることで、体内のカリウムを除去し、血清カリウム値を低下させる薬剤である。本剤はナトリウム交換でないため、浮腫等の体液負荷を高める副作用が理論上想定されず、食塩制限などにより体液管理を含め疾患管理が推奨されている慢性腎臓病や心不全を併存する高カリウム血症患者にとって、有用な治療選択肢になることが期待される⁵⁾。

国内では、2018 年にゼリア新薬工業株式会社が本剤の独占的開発及び販売に関する権利を取得し、2019 年に臨床試験を開始した。日本人高カリウム血症患者を対象として、国内第Ⅱ相試験 (ZG-801-01 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (ZG-801-02 試験) の 2 試験が実施され、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、2024 年 9 月 24 日に、「高カリウム血症」を効能又は効果として、製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1) 非透析及び透析患者の高カリウム血症に対し、血清カリウム値低下作用を示す。本剤の国内第Ⅱ相試験において、本剤の 8.4 g (1 包) 投与 1 週間後の血清カリウム値変化量は、非透析の軽度高カリウム血症患者 (ベースラインの血清カリウム値が 5.1~5.9 mEq/L) では -0.55 mEq/L、非透析の中等度高カリウム血症患者 (ベースラインの血清カリウム値が 6.0~6.4 mEq/L) では -0.66 mEq/L、透析患者 (ベースラインの血清カリウム値が 5.5~6.4 mEq/L) では -0.66 mEq/L であった。非透析患者を対象とした国内第Ⅲ相試験では、治療導入期において、血清カリウム値はベースラインの 5.78 mEq/L から治療導入期最終時は 4.40 mEq/L と推移した。

(「V. 5. (3) 用量反応探索試験、V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

(2) 用量反応性を示し、血清カリウム値に応じて 8.4 g~25.2 g まで用量選択が可能である。

(「V. 5. (3) 用量反応探索試験、V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

(3) 本剤の長期投与 (国内第Ⅱ相試験) では、各測定時点の平均血清カリウム値は基準値内で推移した。

(「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)

(4) 1 日 1 回投与であることから、良好な服薬アドヒアランスが期待できる。

(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

(5) レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬 (RAASi) を投与中の高カリウム血症患者における RAASi 治療継続率は、本剤の国内第Ⅲ相試験において本剤群は 84.6% であり、プラセボ群の 53.6% に対し有意に高かった。

(「V. 5. (3) 用量反応探索試験、V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

(6) 副作用として低カリウム血症、便秘、下痢、腹部膨満などが報告されている。また、類薬で腸管穿孔、腸閉塞が報告されているため注意する。

(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 球形ビーズ状のポリマー陽イオン交換化合物で、主に大腸管腔内でカリウムイオンを捕捉する⁶⁾。
(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- (2) 本剤は無味無臭であり⁷⁾、ジュース等の水以外の食品への懸濁時適合性が確認されている。
(「IV. 7. 調製法及び溶解後の安定性」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	「I. 6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	医療従事者向け資料：適正使用のお知らせ 患者向け資料：適正使用のお知らせ (「XIII. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

(2025年3月17日)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- (1) 承認条件
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。(「I. 6. RMP の概要」の項参照)
- (2) 流通・使用上の制限事項
該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

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

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・一般使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資料 (適正使用のお知らせ) の作成と提供 ・患者向け資料 (適正使用のお知らせ) の作成と提供

(令和7年12月2日提出)

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ビルタサ[®]懸濁用散分包 8.4 g

(2) 洋名

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

(3) 名称の由来

米国、欧州などにおける販売名「Veltassa」より日本における販売名を「ビルタサ懸濁用散分包 8.4 g」とした。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

パチロマーソルビテクスカルシウム（JAN）

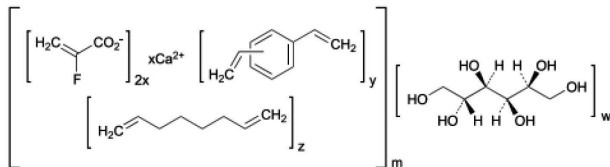
(2) 洋名（命名法）

Patiromer Sorbitex Calcium（JAN）

(3) ステム（stem）

Polymers：-mer

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $([(\text{C}_3\text{H}_2\text{FO}_2)_2\text{Ca}]_x \cdot [\text{C}_{10}\text{H}_{10}]_y \cdot [\text{C}_8\text{H}_{14}]_z)_m \cdot (\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_6)_w$

分子量：該当しない

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：ZG-801、RLY5016

別名：Patiromer（パチロマー）

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

微黄白色～淡褐色の粉末である。
架橋された非晶質ポリマーである。

(2) 溶解性

該当資料なし

(参考)

本剤の活性成分であるパチロマー（カルシウム-ソルビトール対イオン錯体を除去したポリマー骨格）は水、0.1 mol/L 塩酸、メタノール及び n-ヘプタンにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(参考)

本剤の活性成分であるパチロマー（カルシウム-ソルビトール対イオン錯体を除去したポリマー骨格）の pKa : 約 6

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	2~8℃	二重のポリエチレン袋/ポリエチレン製ドラム	36 ヶ月	規格内	
		二重のポリエチレン袋/ポリエチレン製ドラム (乾燥剤有)	18 ヶ月	規格内	
加速試験	25℃ / 60% RH	二重のポリエチレン袋 (乾燥剤有) /ポリエチレン製ドラム	6 ヶ月	・フッ化物が3 ヶ月より規格外 ・他の測定項目は規格内	
苛酷試験	強制分解	酸性条件 (1 mol/L 塩酸)	遠沈管	7 日間	・重合不純物が減少 ・他の測定項目は規格内
		塩基条件 (1 mol/L 水酸化ナトリウム)			
		酸化条件 (3%過酸化水素)			
	熱条件 (70℃)	ガラス秤量皿	・フッ化物が規格外 ・重合不純物が減少 ・他の測定項目は規格内		
光*	総照度 120 万 lx・hr 以上、 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上	シャーレ開放 (光照射) シャーレ開放+アルミ箔 (暗対照)	—	・フッ化物が対照品と比べて増加し規格外 ・重合不純物が対照品と比べて増加 ・他の測定項目は規格内	

※: ICH Q1B ガイドライン1・(2) 項のオプション2 の条件

測定項目

	性状	乾燥減量	純度試験	総カリウム交換能	含量	微生物限度
長期、加速	○	○	○	○		○
酸性条件			○	○	○	
塩基条件			○	○	○	
熱条件	○		○	○	○	
酸化条件			○	○	○	
光	○		○	○	○	

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- (1) 赤外吸収スペクトル
- (2) 液体クロマトグラフィー (カルシウム)
- (3) イオン選択性電極 (フッ素)

定量法

- (1) 質量測定法 (パチロマーアニオン)
- (2) 液体クロマトグラフィー (D-ソルビトール)
- (3) 液体クロマトグラフィー (カルシウム)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別
懸濁用散剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ビルタサ懸濁用散分包 8.4 g
性状	微黄白色～淡褐色の粉末であり、ときに白色の粒がある

(3) 識別コード
ZP51

(4) 製剤の物性
該当資料なし

(5) その他
該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ビルタサ懸濁用散分包 8.4 g
有効成分	1包中、パチロマーソルビテクスカルシウムをパチロマーとして 8.4 g 含有する
添加剤	キサントガム

(2) 電解質等の濃度
該当しない

(3) 熱量
該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

本剤の分解生成物はフッ化カルシウムのみであり、規格で管理している。また、本剤の不純物は類縁物質として規格で管理している。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	2~8℃	5層ラミネートフィルム	36ヵ月	規格内	
加速試験	25℃ / 60%RH		6ヵ月	<ul style="list-style-type: none"> 経時的にフッ化物が増加し、3ヵ月より規格外であった 他の測定項目は規格内 	
苛酷試験	強制劣化		酸 (1 mol/L 塩酸)	7日	最終試験時点まで規格内、または試験で設定した判定基準内 <ul style="list-style-type: none"> フッ化物が対照品と比べて増加し規格外 その他の試験項目は最終試験時点まで規格内、または試験で設定した判定基準内
			塩基 (1 mol/L 水酸化ナトリウム)		
		酸化 (3%過酸化水素)			
	熱 (70℃)				
光安定性	総照度 360 万 lux・hr 以上、総近紫外放射エネルギー 600 W・h/m ² 以上	シャーレ開放 (光照射) シャーレ開放+アルミ箔 (暗対照)	—	曝光試料及び遮光試料のいずれも品質に差はなかった	

※測定項目

	性状	懸濁性	含量	総カリウム交換能	乾燥減量	純度試験	微生物限度
長期、加速	○	○	○	○	○	○	○
酸、塩基、酸化				○		○	
熱	○		○	○		○	
光	○		○	○	○	○	

7. 調製法及び溶解後の安定性

- 8.4 g 1 包を飲む場合には約 40~80 mL の水に懸濁すること。初めに半量程度の水をコップ等の容器に入れ、包装内の薬剤をコップ等の容器に移して一度懸濁し、残りの水を追加して再度懸濁する。必要に応じて飲みやすいように水を追加してもよい。一度に 2 包以上をまとめて飲む場合には水の量は約 80 mL とし、懸濁手順及び必要に応じた水の追加は 1 包を飲む場合と同様である。
- 本剤は溶解しないため、十分に懸濁し、沈殿する前に服用すること。沈殿した場合は、再び懸濁して服用すること。服用後にコップ等の容器に薬剤が残っていないことを確認し、残っている場合にはさらに水を追加し、残った薬剤を飲み切ること。
- 懸濁後の薬剤は保管せず、廃棄すること。
- 水以外のコーヒー、お茶、ジュース等の飲み物やヨーグルトやゼリー等の食べ物に対する懸濁時適合性を以下に示す⁸⁾。

IV. 製剤に関する項目

各分散用液との適合性

分散用液	性状		総カリウム交換能 (mmol/g) ^a		フッ化物 (ppm) ^a	
	低比率	高比率	低比率	高比率	低比率	高比率
脱イオン水 ^b	淡褐色	淡褐色	9.4	9.4	15	<12 ^d
水道水 ^b	淡褐色	淡褐色	9.4	9.4	<12 ^d	<12 ^d
ボトルウォーター ^b	淡褐色	淡褐色	9.5	9.4	<12 ^d	<12 ^d
炭酸水 ^b	淡褐色	淡褐色	9.4	9.5	<12 ^d	<12 ^d
アップルジュース ^b	淡緑色	淡緑色	8.8	8.8	<17 ^e	<17 ^e
	黄色	黄色				
クランベリージュース ^b	褐色	黄色	8.8	8.6	<17 ^e	<17 ^e
パイナップルジュース ^c	淡黄色	淡黄色	8.9	8.5	9.6	5.5
オレンジジュース ^c	淡黄色	淡黄色	8.8	8.5	10.5	6.0
グレープジュース ^c	淡堇色	淡堇色	8.8	8.6	9.2	5.6
洋梨ジュース ^c	淡黄色	淡黄色	8.7	8.5	9.3	6.0
アプリコットネクター ^c	淡黄色	淡黄色	8.8	8.6	10.8	6.2
ピーチネクター ^c	淡黄色	淡黄色	8.7	8.5	10.5	6.0
ヨーグルト ^c	淡黄色	淡黄色	8.7	8.6	10.7	6.0
牛乳 ^c	淡橙色	淡橙色	8.6	8.5	10.5	8.4
増粘剤 ^c	淡黄色	淡黄色	8.6	8.6	14.0	10.2
アップルソース ^c	淡黄色	淡黄色	8.6	8.7	13.1	7.7
パニラプディング ^c	淡橙色	淡橙色	8.5	8.6	19.1	13.8
チョコレートプディング ^c	淡橙色	淡橙色	8.5	8.6	22.8	12.2
緑茶 ^c	淡橙色	淡橙色	8.8	8.7	18.2	12.4
紅茶 ^c	淡橙色	淡橙色	8.9	8.8	19.1	12.6
烏龍茶 ^c	淡橙色	淡橙色	8.8	9.0	21.5	13.9
麦茶 ^c	微黄白色	微黄白色	8.8	9.0	17.8	12.8
コーヒー ^c	微黄白色	微黄白色	8.7	8.8	11.6	8.8
ゼリー飲料 ^c	淡黄色	淡黄色	8.8	8.8	18.5	15.3

a 平均値 (triplicates)

b 低比率：本剤 4.2 g を 40 mL の液に懸濁、高比率：本剤 12.6 g を 20 mL の液に懸濁

c 低比率：本剤 8.5 g を 40 mL の液に懸濁、高比率：本剤 12.7 g を 20 mL の液に懸濁

d 試験時のフッ化物分析法における定量限界である 12 ppm 未満であった。

e 試験時のフッ化物分析法における定量限界である 17 ppm 未満であった。

- (5) 本剤は、常温又は冷蔵の飲食物に懸濁して服用すること。本剤を加熱した飲食物に懸濁したり、懸濁後に電子レンジ等で加熱したりしないこと。

(解説)

高温の水や加熱した飲食物と配合した際の本剤の安定性に関するデータはない。本剤は加熱した状態で服用することを想定していない。

(「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装
30包

(3) 予備容量
該当しない

(4) 容器の材質
分包：5層ラミネートフィルム（外側から順に、紙/ポリエステル/ポリエチレン/アルミニウム箔/ポリエチレン）

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

高カリウム血症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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

(解説)

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

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1) 開始用量の設定根拠

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

2) 最大用量の設定根拠

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

3) 透析患者に対する用法及び用量の設定根拠

用量反応試験及び長期投与試験である ZG-801-01 試験では、透析患者を対象患者の一部とし、非透析患者と同じ投与方法で透析患者での有効性及び安全性が確認されたため、非透析患者と同じ用法及び用量とした。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤投与開始時及び投与量調整時は、1週間後を目安に血清カリウム値を測定すること。以後は、患者の状態等に応じて、定期的に血清カリウム値を測定すること。なお、血液透析患者では透析前の血清カリウム値を測定すること。[7.3、8.1、11.1.1 参照]
- 7.2 増量する場合は8.4 g ずつとし、増量間隔は1週間以上空けること。
- 7.3 血清カリウム値が 3.5 mmol/L 未満に低下した場合、本剤の減量又は中止を考慮すること。血清カリウム値が 3.0 mmol/L 未満に低下した場合、本剤を中止すること。血清カリウム値に応じて、カリウム補充の必要性を検討すること。[7.1、8.1、11.1.1 参照]

(解説)

- 7.1 本剤投与中は、過度の血清カリウム値低下による低カリウム血症の発現や、効果不十分による高カリウム血症の持続等に適切に対処可能とするため設定した。なお、血液透析によって血清カリウム値は変動するため、血液透析患者では透析前の血清カリウム値を測定するよう設定した。
- 7.2 低カリウム血症等の副作用発現リスクを最小限にするため、8.4 g ずつの増量とした。また、治療効果の発現が不十分な状態で増量した場合、過度な血清カリウム値低下による低カリウム血症のリスクがあるため、国内臨床試験での用量調整手順と同様に1週間は間隔を空けるよう設定した。
- 7.3 本剤にはカリウム排泄を促進して血清カリウム値を低下させる薬理学的作用があるため、血清カリウム値が基準値下限を下回った場合には、低カリウム血症やその増悪リスクに対して用量調整等による適切な対処を注意喚起するため設定した。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

区分	地域	試験の種類 試験番号	試験の目的	投与例数		
評価	国内	有効性/安全性 (第Ⅱ相) ZG-801-01	日本人高カリウム血症患者を対象とした、開始用量及び用量調整手順による有効性の検討 長期投与時の安全性の検討	184 例 (非透析患者 162 例、 血液透析患者 22 例)		
		有効性/安全性 (第Ⅲ相) ZG-801-02	日本人高カリウム血症患者に対する有効性の 検証	85 例		
参考	海外	臨床薬理 RLY5016-101	健康成人を対象とした、本剤又はプラセボを 単回及び反復投与した際の安全性及び忍容性 の検討	33 例		
		臨床薬理 RLY5016-102	健康成人を対象とした、3 種類の投与方法の 薬理学的作用、安全性及び忍容性の検討	12 例		
		臨床薬理 RLY5016-103	慢性腎臓病及び高カリウム血症患者を対象と した、作用発現時間の検討	25 例		
		臨床薬理 RLY5016-201	血液透析患者を対象とした、薬力学的作用、 安全性及び忍容性の検討	6 例		
		臨床薬理 (第Ⅳ相) RLY5016-401	高カリウム血症患者を対象とした、食後又は 空腹時投与した際の有効性及び安全性の検討	113 例		
		薬物相互作用 RLY5016-104	Amlodipine と本剤を同時投与又は 3 時間空け た場合の相互作用の検討	15 例		
		薬物相互作用 RLY5016-105	Metoprolol と本剤を同時投与又は 3 時間空け た場合の相互作用の検討	27 例		
		薬物相互作用 RLY5016-106	Ciprofloxacin と本剤を同時投与又は 3 時間空 けた場合の相互作用の検討	22 例		
		薬物相互作用 RLY5016-107	Lithium と本剤を同時投与又は 3 時間空けた 場合の相互作用の検討	16 例		
		薬物相互作用 RLY5016-108	Metformin と本剤を同時投与又は 3 時間空け た場合の相互作用の検討	18 例		
		薬物相互作用 RLY5016-109	Trimethoprim と本剤を同時投与又は 3 時間 空けた場合の相互作用の検討	18 例		
		薬物相互作用 RLY5016-110	Clopidogrel と本剤を同時投与又は 3 時間空け た場合の相互作用の検討	51 例		
		薬物相互作用 RLY5016-111	Warfarin と本剤を同時投与又は 3 時間空けた 場合の相互作用の検討	15 例		
		薬物相互作用 RLY5016-112	Cinacalcet と本剤を同時投与又は 3 時間空け た場合の相互作用の検討	45 例		
		薬物相互作用 RLY5016-113	Furosemide と本剤を同時投与又は 3 時間空 けた場合の相互作用の検討	40 例		
		薬物相互作用 RLY5016-114	Verapamil と本剤を同時投与又は 3 時間空け た場合の相互作用の検討	67 例		
		薬物相互作用 RLY5016-115	Levothyroxine と本剤を同時投与又は 3 時間 空けた場合の相互作用の検討	36 例		
				有効性/安全性 (第Ⅱ相) RLY5016-205	高カリウム血症患者を対象とした、開始用量 の検討、有効性及び長期安全性の検討	304 例
				有効性/安全性 (第Ⅲ相) RLY5016-301	高カリウム血症に対する有効性の検証	243 例

注) 承認外の用法及び用量を含む (「V. 3. 用法及び用量」参照)

(2) 臨床薬理試験

薬力学的試験

1) 健康成人での薬力学的検討 海外第 I 相試験 (RLY5016-101、RLY5016-102) (外国人データ) ^{9,10)}

本剤^{*}は 45 人の健康成人を対象とした第 I 相試験で、糞中カリウム排泄の増加を示した。

RLY5016-101 試験では、本剤 1 日量 0.84 g、4.2 g、8.4 g 又は 16.8 g、又はプラセボを単回投与した後、本剤 1 日量 2.52 g、12.6 g、25.2 g 及び 50.4 g を 1 日 3 回に分け 8 日間反復経投与した。ベースラインからの平均糞中カリウム排泄量でプラセボ群に対して統計学的に有意な増加を示し、糞中カリウム排泄量は用量依存的に増加した。用量依存的な尿中カリウム排泄量の減少が認められたが、血清カリウム濃度の用量依存的な変化は認められなかった。なお、尿中カリウム排泄量の低下は、消化管で増加したカリウム喪失に対して血中カリウム濃度を保つ、健康成人の正常な代償機構である。

RLY5016-102 試験では、健康成人に本剤 1 日量 25.2 g を 3 種類の投与方法で投与するクロスオーバー試験を実施した。1 日投与量を 1 日 1 回、2 回又は 3 回に分けて投与した場合でも RLY5016-101 試験と同様な変化が認められた。

RLY5016-101 試験、RLY5016-102 試験において死亡及び重篤な有害事象は認められず、忍容性は良好であった。

※試験で使用した製剤

RLY5016-101 : 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

2) 高カリウム血症患者での作用発現時間の検討 海外第 I 相試験 (RLY5016-103) (外国人データ) ¹¹⁾

慢性腎臓病 (CKD) を伴う高カリウム血症患者を対象に、1 回 8.4 g の本剤を 1 日 2 回、計 4 回 (Hour 0, 10, 24, 34) 投与し、血清カリウム濃度低下作用発現までの時間を評価した。スクリーニング時点で血清カリウム値が 5.5~6.2 mEq/L であった非透析患者に対して、カリウム及びナトリウム管理食下での 3 日間の入院の後、被験薬投与を開始して 48 時間の間、繰り返し血清カリウム値を測定した。少なくとも 1 つ以上の RAASi をスクリーニングの 28 日前から用量変更なく投与している必要があり、降圧剤を使用している場合にはスクリーニングの 14 日前から用量変更していない必要があった。本剤のカリウム低下作用発現は、特定の測定時期及びそれ以降の全ての測定時期で血清カリウム値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値が 0 mEq/L と比べて統計学的に有意となった最も早い測定時期と定義した。

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

本試験において死亡及び重篤な有害事象は認められず、忍容性は良好であった。

3) 血液透析患者での薬力学的検討 海外第 II 相試験 (RLY5016-201) (外国人データ) ¹²⁾

週 3 回血液透析を施行中の高カリウム血症患者 (血清カリウム値 5.5 mEq/L 以上) を対象に、本剤として 12.6 g/日 (4.2 g を 1 日 3 回) 相当量^{*}を 7 日間投与した。被験者は 2 週間入院し、入院期間中の食事は陽イオン制限食で管理され、最初の 7 日間は被験薬を投与せず (前処置)、その後 7 日間被験薬を投与した。

6 例の患者が登録され、糞中カリウム排泄量は本剤投与後に統計学的に有意に増加し、血清カリウム値は本剤投与後に減少する傾向が認められた。なお、事後解析ではあるが、本剤投与後と対応する前処置日からの血清カリウム値の最大変化は 0.6 ± 0.2 mEq/L、 $p=0.009$ (SAS (バージョン 9.4) を使用した t-test) であり、血清カリウム値の減少は統計学的に有意であった。

※試験で使用した製剤

パチロマーカルシウム原薬

注) 承認外の用法及び用量を含む (「V. 3. 用法及び用量」参照)

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

国内第Ⅱ相試験 (ZG-801-01) ¹³⁾

<p>目的</p>	<p>日本人高カリウム血症患者での本剤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、及び長期投与した際の安全性を評価する。</p>
<p>試験デザイン</p>	<p>多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験</p> <p>試験スケジュール概略</p> <p>① 無作為化</p> <p>NDC1 (非透析コホート1) 週次来院期ベースラインの血清カリウム値 5.1-5.9 mEq/L</p> <p>NDC2 (非透析コホート2) 週次来院期ベースラインの血清カリウム値 6.0-6.4 mEq/L</p> <p>DC (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 5.5-6.4 mEq/L</p> <p>開始用量</p> <p>本剤 8.4 g/日</p> <p>本剤 16.8 g/日</p> <p>プラセボ</p> <p>本剤</p> <p>用量調整手順に従って 8.4 g/日ごとに用量調整</p> <p>週次来院期: 8.4~25.2 g/日 月次来院期: 0~25.2 g/日</p> <p>後観察期 (1週)</p> <p>週次来院期ベースライン</p> <p>週次来院期 1週時</p> <p>週次来院期 5週時</p> <p>月次来院期 48週時</p>
<p>対象</p>	<p>高カリウム血症患者</p>
<p>選択基準</p>	<p>非透析コホート</p> <ul style="list-style-type: none"> 同意取得時の満年齢が 20 歳以上 80 歳以下である。 本試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。 <p>透析コホート</p> <ul style="list-style-type: none"> 同意取得時の満年齢が 20 歳以上 80 歳以下の患者。 本試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。

<p>除外基準</p>	<p><u>非透析コホート</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 <ol style="list-style-type: none"> (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) パチロマー (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して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。 <p><u>透析コホート</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 <ol style="list-style-type: none"> (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) パチロマー (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して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。
<p>試験方法</p>	<p>非透析コホート及び透析コホートの2コホートから構成された。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（NDC1）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（NDC2）、及び透析コホートの被験者（DC）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/日の範囲で本剤を用量調整した。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。</p>
<p>評価基準</p>	<p><有効性> 主要評価項目： 投与1週後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、血清カリウム値の正常化、血清カリウム値正常化までの期間、RAASi投与継続 <安全性> 有害事象発現、副作用発現</p>
<p>解析方法</p>	<p>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した。また、必要に応じて図示した。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。</p> <p>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。</p>

V. 治療に関する項目

<結果>

主要評価項目

投与 1 週後の血清カリウム値の変化量は、NDC1 (152 例) を対象に評価し、本剤群はプラセボ群に対して統計的に有意な血清カリウム値の低下を示した ($p<0.001$)。各開始用量群では、本剤 8.4 g 群と 16.8 g 群はプラセボ群と比較していずれも有意な血清カリウム値の低下が認められ (いずれも $p<0.001$)、本剤 16.8 g 群は 8.4 g 群に対して有意な血清カリウム値の低下が認められた ($p=0.009$)。

各開始用量群の投与 1 週後の血清カリウム値変化量 (NDC1、最大の解析対象集団 (FAS))

	8.4 g 群 (51 例)	16.8 g 群 (51 例)	プラセボ群 (50 例)
ベースラインの血清カリウム値 (mEq/L) ^{a)}	5.39 ± 0.40	5.31 ± 0.37	5.35 ± 0.40
投与 1 週後の血清カリウム値 (mEq/L) ^{a)}	4.81 ± 0.42	4.57 ± 0.46	5.25 ± 0.49
ベースラインから投与 1 週後の血清カリウム値変化量 (mEq/L) ^{b)} [95%CI]	- 0.55 [- 0.67, - 0.43]	- 0.77 [- 0.89, - 0.64]	- 0.10 [- 0.22, 0.01]
p 値 (対プラセボ群) ^{b)}	$p<0.001$	$p<0.001$	—
p 値 (対 8.4 g 群) ^{b)}	—	$p=0.009$	—

a) 平均値 ± 標準偏差

b) 投与群を因子、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 (名目上の p 値)

副次的評価項目

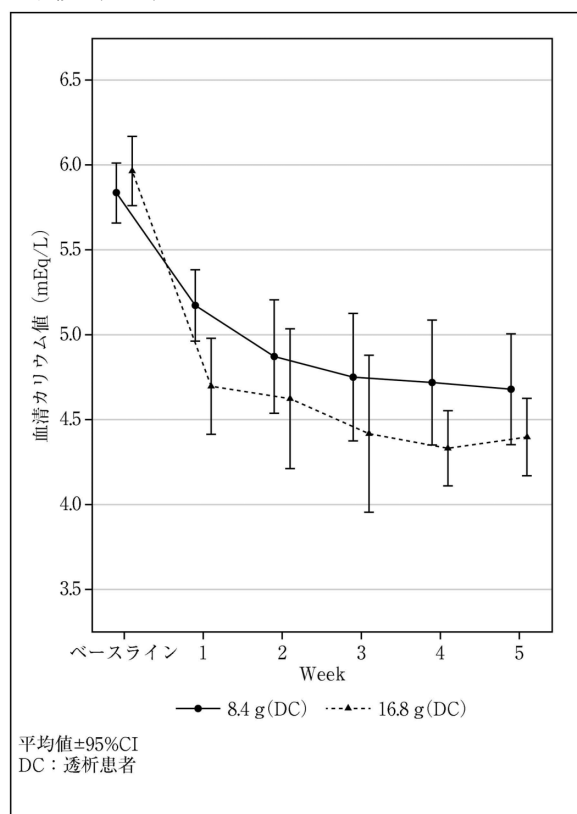
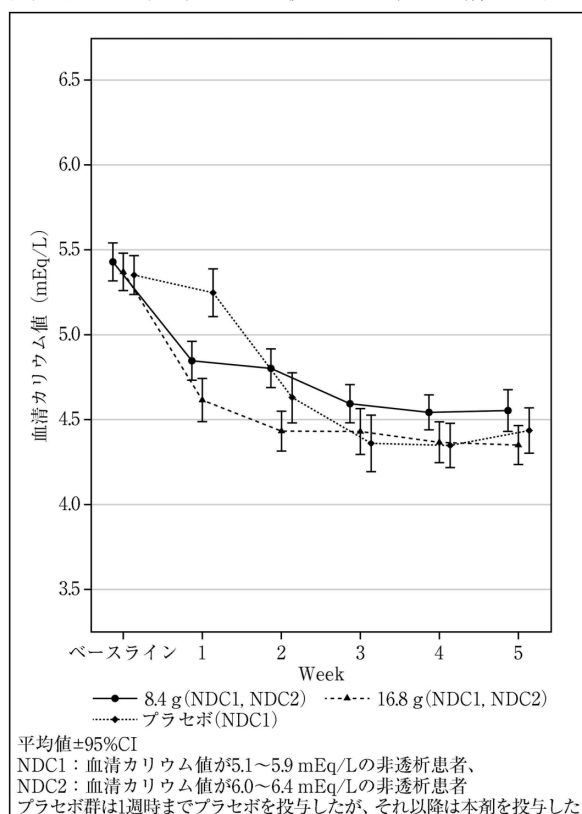
1) 投与 1 週間後の血清カリウム値の変化量 (NDC2、DC コホート)

NDC2 (10 例) では、投与 1 週後の血清カリウム値変化量 (平均値 ± 標準偏差) は、8.4 g 群で -0.66 ± 0.21 mEq/L、16.8 g 群で -0.86 ± 0.24 mEq/L であった。

DC (22 例) では、投与 1 週後の血清カリウム値変化量 (平均値 ± 標準偏差) は、8.4 g 群で -0.66 ± 0.48 mEq/L、16.8 g 群で -1.25 ± 0.60 mEq/L であった。

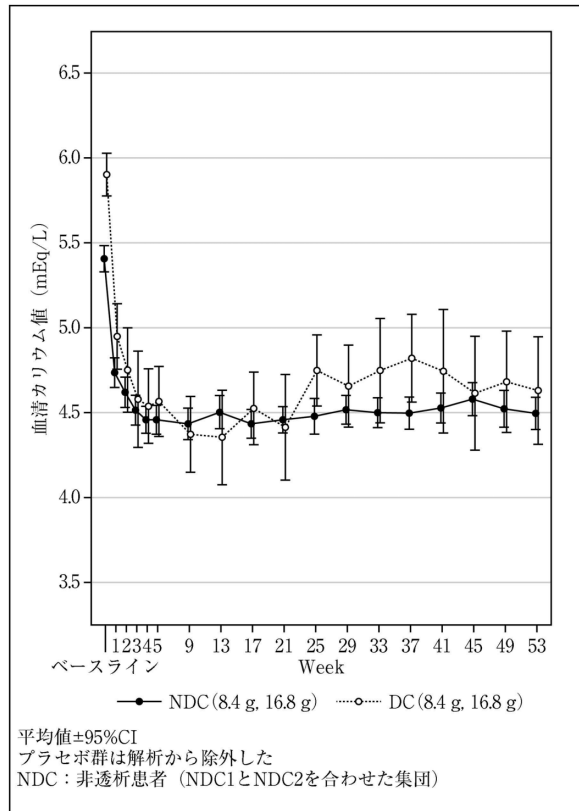
週次来院期の平均血清カリウム値の推移は以下の図のとおりであった。

各開始用量群の投与 5 週間までの平均血清カリウム値の推移 (FAS)



長期投与時の平均血清カリウム値の推移は以下の図のとおりであり、平均血清カリウム値は投与開始1週後から53週後まで正常範囲内（血清カリウム値の正常範囲：NDC：3.8～5.1 mEq/L、DC：3.8～5.5 mEq/L）で維持された。

投与53週後までの平均血清カリウム値の推移（FAS）



2) 血清カリウム値の正常化、血清カリウム値正常化までの期間

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、下表に示した。

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 5.1 mEq/L 未満及び 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。

NDC2 及び DC（正常化範囲：3.8 mEq/L 以上 5.1 mEq/L 未満）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。

4 週時点の正常化割合（95%CI）は、NDC2 の 8.4 g 群及び DC（正常化範囲：3.8 mEq/L 以上 5.1 mEq/L 未満）の 8.4 g 群を除いて 80%以上であった。

また、投与開始後 48 週時点は NDC2 の 8.4 g/日群及び DC（正常化範囲：3.8 mEq/L 以上 5.1 mEq/L 未満）の 8.4 g 群を除いたすべてのコホート、開始用量群で 80%～100%程度の正常化が認められた。

NDC1（FAS）

	8.4 g/日		16.8 g/日		Placebo	
	正常例数/ 例数	正常割合（%） （95%CI）	正常例数/ 例数	正常割合（%） （95%CI）	正常例数/ 例数	正常割合（%） （95%CI）
1週時	36/51	70.6 (56.2, 82.5)	43/51	84.3 (71.4, 93.0)	18/50	36.0 (22.9, 50.8)
2週時	39/50	78.0 (64.0, 88.5)	44/51	86.3 (73.7, 94.3)	37/50	74.0 (59.7, 85.4)
3週時	42/48	87.5 (74.8, 95.3)	39/50	78.0 (64.0, 88.5)	40/50	80.0 (66.3, 90.0)
4週時	45/48	93.8 (82.8, 98.7)	40/48	83.3 (69.8, 92.5)	41/47	87.2 (74.3, 95.2)
5週時	43/48	89.6 (77.3, 96.5)	42/47	89.4 (76.9, 96.5)	37/45	82.2 (68.0, 92.0)

血清カリウム値の正常：血清カリウム値が 3.8 mEq/L～5.1 mEq/L の範囲内

V. 治療に関する項目

NDC2 (FAS)

	8.4 g/日		16.8 g/日	
	正常例数/例数	正常割合 (%) (95%CI)	正常例数/例数	正常割合 (%) (95%CI)
1週時	1/5	20.0 (0.5, 71.6)	3/5	60.0 (14.7, 94.7)
2週時	1/5	20.0 (0.5, 71.6)	4/5	80.0 (28.4, 99.5)
3週時	3/5	60.0 (14.7, 94.7)	4/5	80.0 (28.4, 99.5)
4週時	3/5	60.0 (14.7, 94.7)	4/5	80.0 (28.4, 99.5)
5週時	4/5	80.0 (28.4, 99.5)	5/5	100.0 (47.8, 100.0)

血清カリウム値の正常：血清カリウム値が 3.8 mEq/L～5.1 mEq/L の範囲内

DC (FAS)

		8.4 g/日		16.8 g/日	
		正常例数/例数	正常割合 (%) (95%CI)	正常例数/例数	正常割合 (%) (95%CI)
1週時	正常化1	3/11	27.3 (6.1, 60.9)	8/10*	80.0 (44.4, 97.4)
	正常化2	8/11	72.7 (39.1, 93.9)	10/10*	100.0 (69.2, 100.0)
2週時	正常化1	6/11	54.5 (23.4, 83.2)	6/11	54.5 (23.4, 83.2)
	正常化2	10/11	90.9 (58.8, 99.7)	10/11	90.9 (58.8, 99.7)
3週時	正常化1	7/10*	70.0 (34.8, 93.3)	8/11	72.7 (39.1, 93.9)
	正常化2	9/10*	90.0 (55.5, 99.7)	8/11	72.7 (39.1, 93.9)
4週時	正常化1	7/11	63.6 (30.8, 89.0)	9/11	81.8 (48.3, 97.7)
	正常化2	9/11	81.8 (48.3, 97.7)	9/11	81.8 (48.3, 97.7)
5週時	正常化1	8/11	72.7 (39.1, 93.9)	7/11	63.6 (30.8, 89.0)
	正常化2	10/11	90.9 (58.8, 99.7)	7/11	63.6 (30.8, 89.0)

中止例は非正常例として扱った。

*Missing : 1

血清カリウム値の正常：

正常化1：血清カリウム値が 3.8 mEq/L～5.1 mEq/L の範囲内

正常化2：血清カリウム値が 3.8 mEq/L～5.5 mEq/L の範囲内

3) 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 の投与継続割合を下表に示した。使用されていた RAASi について、EDC 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 継続例として扱った。

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。

RAASi の継続 (FAS)

コホート	例数	投与継続例数	中止例数	投与継続割合 (%) (95%CI)
NDC1	119	113	6	95.0 (89.4, 98.1)
NDC2	8	7	1	87.5 (47.4, 99.6)
DC	13	9	4	69.2 (38.6, 90.9)

注) 承認外の用法及び用量を含む (「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

部分集団に対する有効性

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

安全性

安全性解析対象集団 184 例のうち、透析患者も含めた試験全体の副作用の発現割合は 66/184 例 (35.9%) 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。

副作用として報告された低カリウム血症は 3 例 (1.6%) であり、血清カリウム値が 3.5 mEq/L 未満となった症例は 18 例 (9.8%) であり、8.4 g 群 67 例では 5 例 (7.5%) であった。

投与中止に至った副作用の発現割合は 3.3% (6/184 例) であり、その内訳は便秘が 2 例、下痢、鼓腸、悪心及び慢性腎臓病の悪化が各 1 例であった。

本試験において、重篤な副作用及び死亡例は認められなかった。

総試験期間を通じて 2%以上に発現した副作用

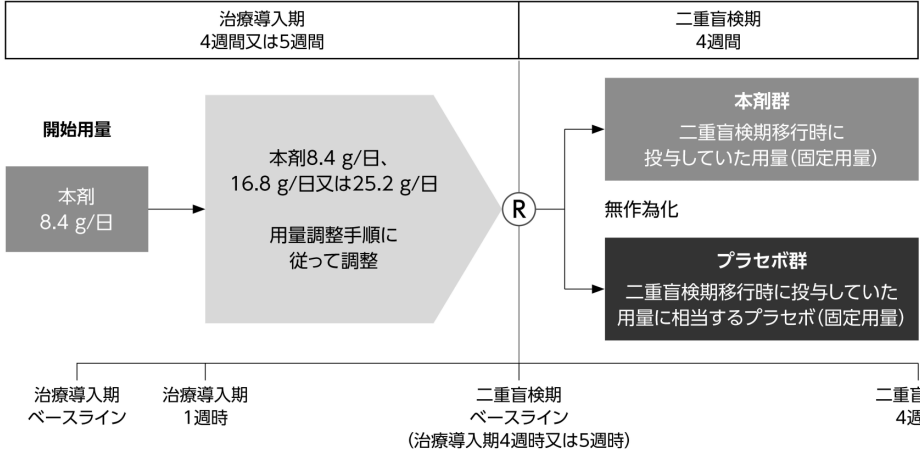
	n=184
全副作用	66 (35.9)
便秘	40 (21.7)
下痢	6 (3.3)
鼓腸	6 (3.3)
腹部膨満	5 (2.7)
悪心	4 (2.2)

MedDRA/J Ver:24.0
発現例数 (発現割合%)

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相試験 (ZG-801-02) ¹⁴⁾

<p>目的</p>	<p>日本人高カリウム血症患者を対象に、本剤投与 4 週時での血清カリウム値の二重盲検期ベースラインからの変化量のプラセボに対する優越性を検証する。また、最大 9 週間投与した際の有効性及び安全性を評価する。</p>
<p>試験デザイン</p>	<p>多施設共同、治療中止試験 治療導入期：実薬単群、非盲検 二重盲検期：プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験</p> <p>試験スケジュール概略</p>  <p>治療導入期 4週間又は5週間</p> <p>二重盲検期 4週間</p> <p>開始用量 本剤 8.4 g/日</p> <p>本剤群 二重盲検期移行時に投与していた用量 (固定用量)</p> <p>無作為化</p> <p>プラセボ群 二重盲検期移行時に投与していた用量に相当するプラセボ (固定用量)</p> <p>治療導入期 ベースライン</p> <p>治療導入期 1週時</p> <p>二重盲検期 ベースライン (治療導入期4週時又は5週時)</p> <p>二重盲検期 4週時</p> <p>(R) 無作為化</p>
<p>対象</p>	<p>高カリウム血症患者</p>

V. 治療に関する項目

<p>選択基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> 治療導入期ベースラインの血清カリウム値（院内測定）が 5.5 mEq/L 以上 6.5 mEq/L 未満の患者 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
<p>除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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 <ol style="list-style-type: none"> 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 ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物 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 eGFR が 60 mL/分/1.73 m² 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
<p>試験方法</p>	<p>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た。</p> <p>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。</p> <p>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 週時まで本剤 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、8.4 g/日～25.2 g/日の範囲で本剤の用量を調整した。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本剤又は相当するプラセボを 4 週間服薬させた。</p>
<p>評価基準</p>	<p><有効性> 主要評価項目 ・二重盲検期 4 週後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</p> <p>副次的評価項目 ・治療導入期：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、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）、血清カリウム値が最初に正常に達するまでの期間</p> <p>・二重盲検期：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、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、RAASi 用量維持</p> <p><安全性> 有害事象発現割合及び副作用発現割合</p>
<p>解析方法</p>	<p>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。</p> <p>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≤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。</p>

<結果>

主要評価項目

二重盲検期 4 週後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%CI）は、本剤群で - 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%CI）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）。

二重盲検期 4 週後の血清カリウム値変化量（二重盲検期移行例、FAS）

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

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

b) 有意水準両側 5%

副次的評価項目

1) 規定来院時でのベースラインからの血清カリウム値変化量

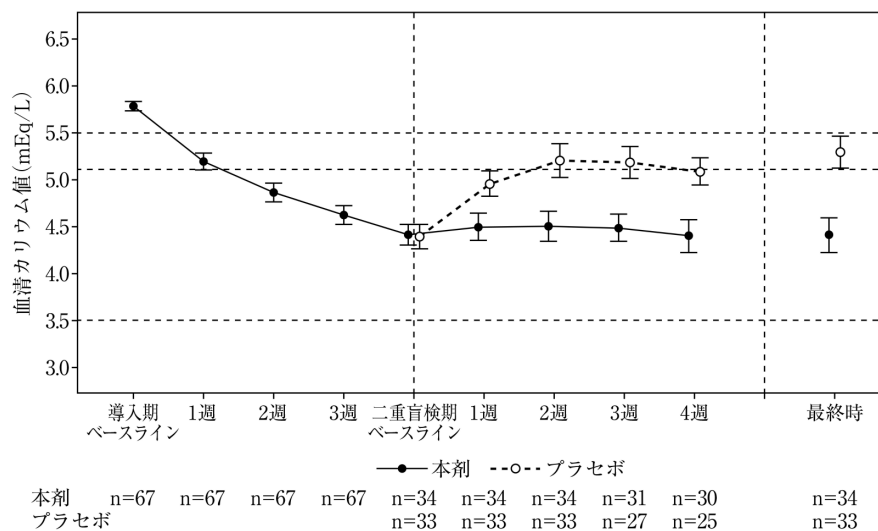
二重盲検期への移行基準を満たした 67 例における血清カリウム値 [平均値 (95%信頼区間)] は、治療導入期ベースラインは 5.78 (5.73, 5.83) mEq/L、治療導入期最終時では 4.40 (4.32, 4.48) mEq/L であった。二重盲検期ベースラインは本剤群で 4.41 (4.30, 4.52) mEq/L、プラセボ群で 4.39 (4.26, 4.52) mEq/L、二重盲検期最終時にはビルタサ群で 4.41 (4.22, 4.59) mEq/L、プラセボ群で 5.29 (5.12, 5.46) mEq/L であった。

治療導入期最終時：治療導入期 4 週時、5 週時又は中止時（治療導入期 5 週時まで中止した場合）

二重盲検期最終時：二重盲検期 4 週時又は中止時

二重盲検期の移行基準を満たした 67 例（本剤群 34 例、プラセボ群 33 例、FAS）の平均血清カリウム値の推移は下図のとおりであった。

平均血清カリウム値の推移 (FAS)



平均値 ± 95%CI

解析対象集団：二重盲検期 FAS

最終時：4 週又は中止時（二重盲検期中）

V. 治療に関する項目

2) 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、及び 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下表に示した。

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)

	例数		正常例数	正常割合 (%) (95%CI)
	例数 1	例数 2		
1 週時	例数 1	73	24	32.9 (22.4, 44.8)
	例数 2	73	24	32.9 (22.4, 44.8)
2 週時	例数 1	73	54	74.0 (62.4, 83.5)
	例数 2	73	54	74.0 (62.4, 83.5)
3 週時	例数 1	73	59	80.8 (70.0, 89.0)
	例数 2	71	59	83.1 (72.4, 90.9)
4 週時	例数 1	73	61	83.6 (73.1, 91.2)
	例数 2	71	61	85.9 (75.7, 93.0)
5 週時	例数 1	17	11	64.7 (38.4, 85.7)
	例数 2	12	11	91.7 (61.6, 99.7)
最終来院時	例数 1	73	66	90.4 (81.3, 96.0)
	例数 2	73	71	97.3 (90.5, 99.6)

※例数

例数 1：試験を中止した被験者は、中止後は非正常化として扱った。

例数 2：試験を中止した被験者は、中止後は解析対象外とした。

治療導入期最終来院時点での、血清カリウム値の正常化割合は 90.4%であった。

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)

	例数		正常例数	正常割合 (%) (95%CI)
	例数 1	例数 2		
1 週時	例数 1	73	54	74.0 (62.4, 83.5)
	例数 2	73	54	74.0 (62.4, 83.5)
2 週時	例数 1	73	68	93.2 (84.8, 97.7)
	例数 2	73	68	93.2 (84.8, 97.7)
3 週時	例数 1	73	69	94.5 (86.6, 98.4)
	例数 2	71	69	97.2 (90.2, 99.6)
4 週時	例数 1	73	68	93.2 (84.8, 97.7)
	例数 2	71	68	95.8 (88.2, 99.1)
5 週時	例数 1	17	12	70.6 (44.1, 89.6)
	例数 2	12	12	100.0 (73.6, 100.0)
最終来院時	例数 1	73	68	93.2 (84.8, 97.7)
	例数 2	73	73	100.0 (95.1, 100.0)

※例数

例数 1：試験を中止した被験者は、中止後は非正常化として扱った。

例数 2：試験を中止した被験者は、中止後は解析対象外とした。

治療導入期最終来院時点での、血清カリウム値の正常割合は、93.2%であった。

3) 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、及び 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以下に示した。なお、二重盲検期中に被験薬投与中止となった被験者については、各被験者の被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り扱った。

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)

Visit	本剤		Placebo	
	正常例数/測定例数	正常割合 (%) (95%CI)	正常例数/測定例数	正常割合 (%) (95%CI)
二重盲検期 ベースライン	34/34	100.0 (89.8, 100.0)	32/33	97.0 (84.3, 99.9)
1 週時	28/34	82.4 (65.5, 93.2)	19/33	57.6 (39.3, 74.5)
2 週時	29/34	85.3 (69.0, 95.0)	12/33	36.4 (20.5, 54.8)
3 週時	29/33	87.9 (71.8, 96.5)	7/32	21.9 (9.3, 39.9)
4 週時	26/34	76.5 (58.9, 89.2)	12/32	37.5 (21.2, 56.3)
二重盲検期 全期間	21/34	61.8 (43.6, 77.8)	6/33	18.2 (7.0, 35.4)

二重盲検期 4 週時での血清カリウム値の正常割合 (95%CI) は、本剤群で 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%CI) 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%CI) は、本剤群で 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%CI) 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 ($p<0.001^*$)。

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)

Visit	本剤		Placebo	
	正常例数/測定例数	正常割合 (%) (95%CI)	正常例数/測定例数	正常割合 (%) (95%CI)
二重盲検期 ベースライン	34/34	100.0 (89.8, 100.0)	33/33	100.0 (89.5, 100.0)
1 週時	33/34	97.1 (84.7, 99.9)	30/33	90.9 (75.7, 98.0)
2 週時	32/34	94.1 (80.4, 99.2)	25/33	75.8 (57.8, 88.9)
3 週時	31/33	93.9 (79.8, 99.2)	21/32	65.6 (46.9, 81.4)
4 週時	29/34	85.3 (69.0, 95.0)	21/32	65.6 (46.9, 81.4)
二重盲検期 全期間	28/34	82.4 (65.5, 93.2)	17/33	51.5 (33.6, 69.2)

二重盲検期 4 週時での血清カリウム値の正常割合 (95%CI) は、本剤群で 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%CI) 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%CI) は、本剤群で 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%CI) 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 ($p=0.009^*$)。

* Fisher's exact test、名目上の p 値

V. 治療に関する項目

4) 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、及び投与継続割合を以下に示した。投与継続割合は、母数を二重盲検期間のベースラインで RAASi を使用していた被験者、子数を RAASi 用量維持例数とした。

本剤群及びプラセボ群の RAASi 用量維持割合（95%CI）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%CI）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（ $p=0.019^*$ ）。

二重盲検期中の RAASi 用量維持（FAS）

投与群	例数	用量維持例数	非用量維持例数*	投与継続割合（%） （95%CI）	P value （Fisher's exact test）
本剤	26	22	4	84.6（65.2, 95.6）	
プラセボ	28	15	13	53.6（33.9, 72.4）	
本剤-プラセボ				31.0（5.8, 53.6）	$p=0.019^*$

※非用量維持：

二重盲検期を通じて、治験を中止した被験者、RAASi を減量または中止した被験者、または血清カリウム値が 5.5 mEq/L を超えた被験者

* Fisher's exact test、名目上の p 値

部分集団に対する有効性

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

安全性

安全性解析対象集団 85 例のうち、全試験期間を通じた副作用の発現割合は 14/85 例（16.5%）であり、「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%）、「下痢」1/85 例（1.2%）であった。全試験期間を通じた重篤な副作用は「食欲減退」1/85 例（1.2%）であった。副作用として低カリウム血症、鼓腸、悪心は認められなかった。

治療導入期の副作用の発現割合は 11/85 例（12.9%）、二重盲検期の本剤群では 3/34 例（8.8%）であった。治療導入期では、便秘 7/85 例（8.2%）、食欲減退 3/85 例（3.5%）、腹部膨満 2/85 例（2.4%）であり、二重盲検期の本剤群では便秘 2/34 例（5.9%）、下痢 1/34 例（2.9%）であった。二重盲検期において、プラセボ群では副作用は認められなかった。

血清カリウム値が 3.5 mEq/L 未満となった症例は治療導入期で 1.2%（1/85 例）、二重盲検期の本剤群で 2.9%（1/34 例）であった。

治療導入期における重篤な副作用は食欲減退 1 例が認められた。二重盲検期において重篤な副作用は認められなかった。

本試験において、全試験期間を通じて投与中止に至った副作用及び死亡例は認められなかった。

全試験期間を通じて発現した副作用

	n=85
全副作用	14（16.5）
便秘	9（10.6）
食欲減退	3（3.5）
腹部膨満	2（2.4）
下痢	1（1.2）

MedDRA/J Ver. 24.0
発現例数（発現割合%）

治療導入期において発現した副作用

	n=85
全副作用	11 (12.9)
便秘	7 (8.2)
食欲減退	3 (3.5)
腹部膨満	2 (2.4)

MedDRA/J Ver. 24.0
発現例数 (発現割合%)

二重盲検期において発現した副作用

	ビルタサ群 (n=34)	プラセボ群 (n=33)
全副作用	3 (8.8)	0 (0.0)
便秘	2 (5.9)	0 (0.0)
下痢	1 (2.9)	0 (0.0)

MedDRA/J Ver. 24.0
発現例数 (発現割合%)

2) 安全性試験

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

一般使用成績調査 (実施予定)

安全性検討事項	低カリウム血症、腸管穿孔、腸閉塞等の胃腸障害
目的	使用実態下における本剤投与群での重篤な低カリウム血症及び胃腸障害の発現頻度及びリスク因子を検討する。
調査計画	
調査方法	中央登録方式
対象患者	高カリウム血症患者
登録症例数	450 例
観察期間	1 年間又は投与中止時まで
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景 (性別、年齢、合併症、高カリウム血症に対する前治療薬、妊娠の有無、投与開始時の肝機能・腎機能等) ・本薬の投与状況 (投与開始日、1 日投与量、用量変更日、投与終了・中止日等) ・併用薬又は透析療法の状況 ・臨床検査 (血清カリウム値等) ・有害事象 (事象名、発現日、重篤性、処置、転帰、本薬との因果関係等)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

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、ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

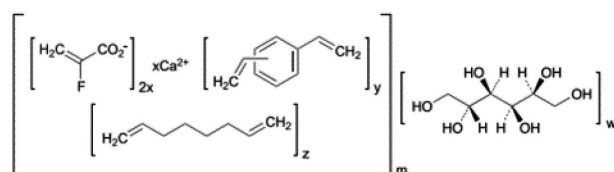
作用部位

大腸管腔内

作用機序

本剤はカルシウム塩と D-ソルビトールを含む非吸収性の陽イオン吸着ポリマーである。本剤は消化管内腔のカリウムと結合することにより糞中カリウム排泄量を増加させ、消化管内腔の遊離カリウムの濃度を低下させることで血清カリウム値を低下させ、高カリウム血症を改善する¹⁵⁾。

パチロマーソルビテクスカルシウムの化学構造



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) カルシウム陽イオン交換¹⁶⁾

1、2、5、10 及び 20 mg/mL のパチロマーカルシウムを pH1.2 のペプシン不含 USP 疑似胃液 (SGF) に曝露させ、37°C で 2 時間インキュベート後に遊離陽イオン濃度を測定した。次に、5、10 及び 20 mg/mL のパチロマーカルシウムで再度実験を実施した。ナトリウムはパチロマーカルシウムポリマーに結合可能な SGF 中の成分であるため、ナトリウムについても同様に測定した。水素イオンは交換緩衝液の主な陽イオンであるため、ナトリウム結合の程度は水素イオン結合よりも著しく低かった。

酸性環境下におけるパチロマーカルシウムポリマーのイオン性交換

パチロマー カルシウム濃度 (mg/mL)	カルシウム遊離量 ^a (mEq/g) (平均 ± 標準偏差)	ナトリウム結合量 ^b (mEq/g) (平均 ± 標準偏差)	最終 pH (平均 ± 標準偏差)
実験 1 (n=3)			
1	7.31 ± 0.33	0.01 ± 0.04	1.25 ± 0.01
2	7.08 ± 0.08	0.04 ± 0.02	1.28 ± 0.02
5	7.20 ± 0.05	0.06 ± 0.00	1.40 ± 0.01
10	6.84 ± 0.02	0.08 ± 0.01	1.83 ± 0.05
20	4.14 ± 0.02	0.1 ± 0.01	2.70 ± 0.01
実験 2 (n=3)			
5	7.31 ± 0.11	0.03 ± 0.01	1.42 ± 0.02
10	6.97 ± 0.02	0.07 ± 0.01	1.86 ± 0.00
20	4.19 ± 0.01	0.1 ± 0.00	2.68 ± 0.01

a カルシウム遊離量 (mEq/g) は以下の式から算出した。

$C_{a,eq}$: 上清試料中の測定されたカルシウム濃度 (mmol/L)

カルシウム遊離量 (mEq/g) = $2 \times C_{a,eq} \times$ 希釈倍率 / パチロマーカルシウムの濃度

b ナトリウム結合量 (mEq/g) は以下の式から算出した。

Na_{start} : 希釈した対照試料中の測定されたナトリウムイオン濃度 (mmol/L)

Na_{eq} : パチロマーカルシウム処置後の希釈した上清試料中のナトリウムイオン濃度 (mmol/L)

ナトリウム結合量 (mEq/g) = $(Na_{start} - Na_{eq}) \times$ 希釈倍率 / パチロマーカルシウムの濃度

本試験で使用したパチロマーカルシウムで測定されたカルシウム含有量はポリマー1 g 当たりカルシウム 7.77 mEq に相当する。本試験で得られた結果から、SGF においてパチロマーカルシウム 1、2 及び 5 mg/mL の濃度で 90% 以上のカルシウム交換が認められた (それぞれ遊離カルシウムの 7.31、7.08 及び 7.20 mEq/g に相当)。より高濃度のパチロマーカルシウムでの試験時には、より低い比率で本ポリマーからのカルシウム交換がみられた (例として、10 mg/mL では約 88%、20 mg/mL では約 55% のカルシウムが交換された)。以上のように、カルシウム遊離はナトリウムではなく水素イオンとの交換によって引き起こされることが示された。本ポリマー濃度の増加に伴い、試験溶液中の遊離したカルシウムの総量が増加し、より多くの水素イオンが本ポリマーに結合した結果として、試験溶液中の pH が上昇した。試験溶液中の pH の上昇とカルシウム濃度の増加は、いずれも本ポリマーの最高濃度でのカルシウム交換能を制限している。結論として、本 *in vitro* 試験から、パチロマーカルシウムポリマーに結合したカルシウムを水素イオンに交換できることが示され、これは本ポリマーの基本的なイオン交換の機序を示している。

2) カリウム結合¹⁷⁾

大腸特有の pH 及び滞留時間の条件下で本ポリマーのカリウム結合能を *in vitro* で測定するために、プロトン化した本ポリマー (パチロマー; 4 mg/mL) を用いて pH6.5 の普通のカリウム緩衝液 (200 mEq/L 2-morpholinoethanesulfonic acid、150 mEq/L K⁺) 中に室温で 24 時間インキュベートし、結合実験を実施した。水素イオン型のポリ (メタクリル酸) (Amberlite IRP-64H) 及びポリスチレンスルホネート樹脂を含む他の陽イオン交換樹脂 (Dowex 50WX4 及び Kayexalate H) を用いて比較試験を実施した。

VI. 薬効薬理に関する項目

大腸の pH 及び滞留時間を模倣した条件下でのプロトン化ポリマーによるカリウム結合

ポリマー (4 mg/mL)	カリウム結合量 ^a (mEq/g) (平均 ± 標準偏差)	最終 pH ^b (平均 ± 標準偏差)
実験 1 (n=3)		
パチロマー	8.53 ± 0.13	6.21 ± 0.02
Amberlite IRP-64H	3.62 ± 0.28	6.42 ± 0.02
Kayexalate H	5.09 ± 0.05	6.35 ± 0.02
Dowex 50WX4	5.25 ± 0.11	6.34 ± 0.02
実験 2 (n=3)		
パチロマー	8.77 ± 0.35	6.23 ± 0.01
Amberlite IRP-64H	3.75 ± 0.05	6.43 ± 0.02
Kayexalate H	4.8 ± 0.3	6.36 ± 0.01
Dowex 50WX4	4.97 ± 0.03	6.35 ± 0.02

a 試験したポリマーに結合したカリウム (K) 量 (mEq/g) は以下の式から算出した。

K_{start} : 希釈した対照試料中の測定されたカリウムイオン濃度 (mmol/L)

K_{eq} : ポリマー処置後の希釈した試験試料中のカリウムイオン濃度 (mmol/L)

K (mEq/g) = $(K_{\text{start}} - K_{\text{eq}}) \times \text{希釈倍率} / \text{ポリマーの濃度}$

b 開始時の pH は 6.5。

本 *in vitro* 試験結果から、パチロマーが生理的に適切な pH (pH6.5) 下でポリマー 1 g 当たり 8.5~8.8 mEq のカリウムと結合することが示された。最大結合能を生じる高塩基性条件下 (100 mEq/L KOH、pH>12) での本ポリマーのカリウム結合能は 8.4~10 mEq/g であることから、生理的 pH においては、本ポリマーの総結合能の 85%以上が陽イオン交換に利用可能である。

ポリ (メタクリル酸) 樹脂 Amberlite IRP-64H は、塩基性条件下 (100 mEq/L KOH、pH>12) で 10.4 mEq/g の総結合能を有するが、生理的 pH 下ではこのポリマーの総結合能の 36%に相当する樹脂 1 g 当たりカリウム 3.6~3.8 mEq と結合した。Kayexalate H 及び Dowex 50WX4 樹脂は、生理的 pH 内で十分にイオン化され、これらの条件下でカリウム結合能を最大限に利用可能にする強酸性スルホン酸基を有している。しかし、プロトン化体のこれら 2 つの樹脂の総結合能は 4.8~5.3 mEq/g であった。試験したすべてのポリマーは実験開始時ではプロトン化体であったが、最終的な状態としてはこれらのポリマーは生理的 pH 下で特定のカリウム濃度を含む水媒体と平衡状態になる。生理的 pH 下でのパチロマーのカリウム結合能は、本ポリマー固有の特性であり、プロトン化体から開始することに依存しない。

3) 正常腎機能ラットにおける薬理学的効果¹⁸⁾

ラットにそれぞれ約 0、0.8 又は 1.8 g/kg/日の用量でパチロマーカルシウムを添加した低カルシウム食を 7 日間給餌させた。

投与終了後対照群と比較して糞便、尿及び血清試料において有意な陽イオン電解質の変化が認められた。1.8 g/kg/日のパチロマーカルシウムを投与した群では、対照群と比較して糞便抽出物のカリウム含有量において 2.5 倍の有意な増加が認められた。同様に、高用量群から調製した糞便抽出物においても、ナトリウム (6.9 倍)、マグネシウム (1.3 倍) 及びカルシウム (9.6 倍) の有意な増加が認められた。カルシウム (3.9 倍) を除いて、これらの陽イオンの実質的な増加は低用量群では認められなかった。

イオン交換ポリマーとしてのパチロマーカルシウムの活性を考慮すると、糞便中陽イオン含有量の増加は、正常な糞便中陽イオン排出に本ポリマーに結合した陽イオンが補充されたことと整合性を有している。パチロマーカルシウム中のカルシウムの多くが交換されなかったか、交換されたとしても吸収されなかったため、糞便中カルシウム量の増加が生じた可能性がある。

尿中カルシウム量の有意な増加 (2 倍) 及び尿中マグネシウム量の有意な減少 (35%) が高用量群で認められたが、低用量群では認められず、いずれの群でも尿中カリウム量又はナトリウム量に変化はなかった。

パチロマーカルシウムが消化管を通過する際に、他の陽イオンと交換されたパチロマーカルシウム中のカルシウムの一部が吸収されることによって、尿中カルシウム量の増加が生じることが予想される。パチロマーカルシウムはマグネシウムなどの二価陽イオンに対して親和性があるため、本試験においてラットで観察さ

れたような尿中マグネシウム量の減少が生じた可能性がある。

血清中陽イオン含有量の分析によって、低用量群ではなく高用量群で血清中カリウム量及びマグネシウム量の有意な減少が認められた。一方、血清中ナトリウム量及びカルシウム量の変化は認められなかった。正常腎機能ラットでは糞便中カリウム量が増加し、尿中カリウム量の代償的な減少は認められなかったが、これはおそらく高用量群で認められた血清中カリウム量の実質的な減少を示している。

結論として、本試験によりパチロマーカルシウムがラットの消化管において効果的なカリウム結合剤であることが示された。

パチロマーカルシウム処置後の糞便中（3～6日目）、尿中（3～6日目）及び血清中（7日目）陽イオン量

	パチロマー カルシウム濃度 (g/kg/日)	カリウム	ナトリウム	マグネシウム	カルシウム
糞中 陽イオン量 (mEq/日)	0 (n=6)	0.067 ± 0.026	0.047 ± 0.023	1.296 ± 0.177	0.288 ± 0.099
	0.8 (n=6)	0.072 ± 0.020	0.089 ± 0.015	1.302 ± 0.137	1.109 ± 0.172 (p<0.01 ^a)
	1.8 (n=6)	0.165 ± 0.038 (p<0.01 ^a)	0.324 ± 0.072 (p<0.01 ^a)	1.662 ± 0.151 (p<0.01 ^a)	2.774 ± 0.421 (p<0.01 ^a)
尿中 陽イオン量 (mEq/日)	0 (n=6)	3.452 ± 0.869	3.418 ± 0.767	0.567 ± 0.085	0.030 ± 0.006
	0.8 (n=6)	3.680 ± 0.486	3.582 ± 0.493	0.484 ± 0.097	0.037 ± 0.015
	1.8 (n=6)	3.901 ± 0.441	3.673 ± 0.452	0.373 ± 0.069 (p<0.01 ^a)	0.060 ± 0.016 (p<0.01 ^a)
血清中 陽イオン量 (mmol/L)	0 (n=6)	7.67 ± 0.82	150.33 ± 16.99	2.65 ± 0.45 ^c	12.54 ± 0.48 ^{b, c}
	0.8 (n=6)	6.62 ± 0.87 ^b	157.33 ± 29.28	2.08 ± 0.53 ^c	12.52 ± 2.16 ^c
	1.8 (n=6)	6.52 ± 0.36 ^b (p<0.05 ^a)	134.50 ± 11.45	1.68 ± 0.33 ^c (p<0.05 ^a)	11.12 ± 0.86 ^c

平均値 ± 標準偏差

a Dunnett's test (vs 0 g/kg/日)

b n=5

c 血清中マグネシウム量の単位は mEq/L、血清中カルシウム量の単位は mg/dL であった。

4) 正常腎機能ブタにおける薬理学的効果¹⁹⁾

ブタの飼料に混合物としてパチロマーカルシウムを 1 g/kg/日の用量で添加し、10 日間給餌した。対照群のブタには固形飼料のみを給餌した。

1～8 日目で 24 時間の採尿を行い、尿中電解質（カリウム、カルシウム、ナトリウム及びマグネシウム）を評価した。本実験で使用されたブタにおいて酸化鉄マーカーで測定した消化管通過時間は 60 時間未満であった。従って、3～8 日目で採取した 24 時間の糞便試料における糞便中陽イオン量を評価した。10 日目にブタから頸静脈穿刺で採血し、血清中電解質を測定した。

パチロマーカルシウム投与群では、対照群と比較して、糞便抽出物におけるカリウム、ナトリウム及びカルシウム量の有意な増加が認められ、尿中カリウム及びナトリウム排泄が有意に少なかった。この結果は、正常な腎機能を有する動物で予想されることであり、この動物において糞便中カリウム及びナトリウム排泄の増加は陽イオンの尿中排泄の代償的な減少によって平衡を保っている。正常な腎機能を有するラットで観察されたように、パチロマーカルシウムを投与したブタでも、対照群より有意に多くの尿中カルシウム排泄が認められた (p<0.0001)。血清中カリウム、ナトリウム、マグネシウム及びカルシウム量においてパチロマーカルシウム投与群と対照群の間に有意差は認められず、これは正常な腎機能を有する動物においてはこれらの陽イオンの糞便及び尿を介した排泄が代償的に変化することを示唆している。

結論として、本試験によって正常腎機能ブタにおいてパチロマーカルシウムが糞便中カリウム排泄を効果的に増加させ、尿中カリウム排泄を減少させることが示された。これらの結果は、哺乳類動物の消化管におけるカリウム結合剤としてのパチロマーカルシウムの作用機序と一致している。

VI. 薬効薬理に関する項目

無処置及びパチロマーカルシウム処置後の糞便中、尿中及び血清中陽イオン量

	処置群	カリウム		ナトリウム		マグネシウム		カルシウム	
		1	3~8	1	3~8	1	3~8	1	3~8
糞中 陽イオン量 (mEq/日)	時点 (日)	1		3~8		1		3~8	
	無処置 (n=7)	31.2± 5.5	37.4± 7.8	17.1± 4.8	21.3± 4.5	60.1± 9.3	78.2± 11.2	79.9± 13.8	95.5± 13.6
	パチロマー カルシウム (n=7)	27.0± 7.2	45.3± 5.3 (p<0.05*)	16.6± 9.4	42.2± 5.6 (p<0.0001*)	48.5± 14.8	75.4± 7.8	58.6± 11.8 (p<0.05*)	150.3± 14.0 (p<0.0001*)
尿中 陽イオン量 (mEq/日)	時点 (日)	1~8		1~8		1~8		1~8	
	無処置 (n=7)	88.9±15.5		144.8±19.2		18.7±4.1		1.9±0.8	
	パチロマー カルシウム (n=7)	71.8±9.7 (p<0.05*)		115.2±16.7 (p<0.05*)		17.8±6.0		26.8±10.1 (p<0.0001*)	
血清中 陽イオン量 (mmol/L)	時点 (日)	10							
	無処置 (n=6)	4.9±0.7		147.2±1.3		0.8±0.1		2.8±0.1	
	パチロマー カルシウム (n=4)	4.6±0.6		146.5±1.0		0.8±0.1		2.9±0.2	

平均値 ± 標準偏差

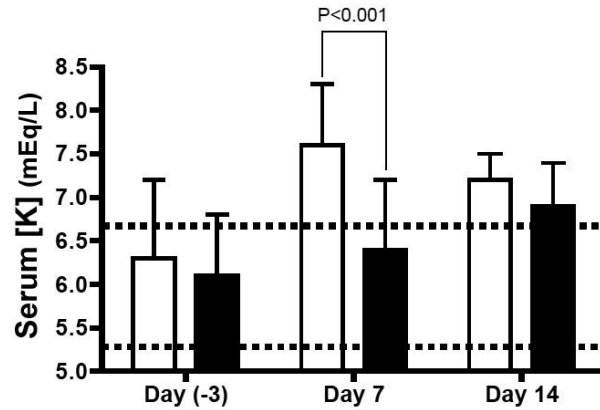
* 両側 t 検定 (vs 0 g/kg/日)

5) 慢性腎不全ラットモデルにおける薬理学的効果²⁰⁾

慢性腎不全を伴うラット高カリウム血症モデルである NADR-TQ ラットを作製した。このモデルは 5/6 腎摘除及びその腎摘除 2 週間後のアドリアマイシン (3.5 mg/kg) の単回静脈投与によって慢性腎不全が惹起される。アドリアマイシン投与直後からのトリメトプリム (飼料中 0.3%w/w) 及びキナプリル (飲水中 30 mg/L) の投与によって高カリウム血症状態を惹起した。

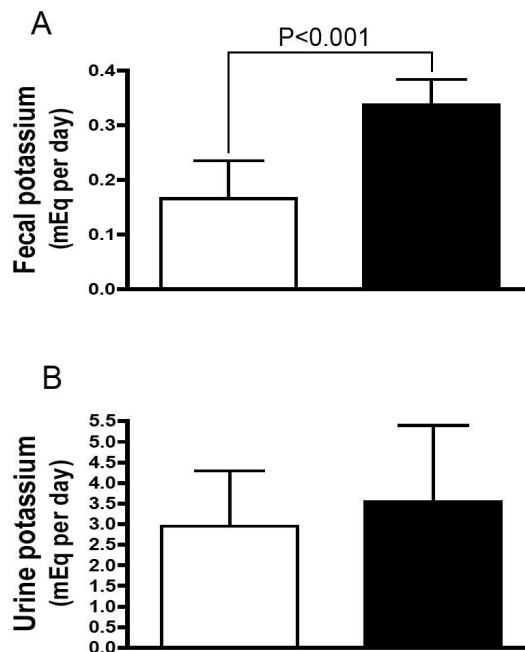
5/6 腎摘除によって慢性腎不全を惹起したラット (10 匹群) にパチロマーカルシウム混餌飼料 (飼料中 4%w/w [2.6 g/kg/日]) 又は飼料単独を給餌するように無作為に割り当てた。アドリアマイシン投与日にパチロマーカルシウムの投与並びにトリメトプリム及びキナプリルの補給を開始し、14 日間継続した。アドリアマイシン投与 5 日前及び投与後 7 及び 14 日目に全てのラットから血清を採取した。アドリアマイシン投与の前日、投与後 7 及び 14 日目に、24 時間の尿及び糞便試料を採取し、体重、摂食量及び飲水量を評価した。

7 日目においてパチロマーカルシウムを投与した NADR-TQ ラットでは、対照群の NADR-TQ ラットよりも血清中カリウム量が有意に低かった (6.4±0.8 vs. 7.6±0.7 mEq/L, p<0.001, Bonferroni test)。パチロマーカルシウムを投与した動物での血清中カリウム量は正常範囲内 (6.00 ± 0.65 mEq/L) であったが、対照群の NADR-TQ ラットは高カリウム血症を発症した。14 日目でのパチロマーカルシウム投与群の血清中カリウム量も対照群の NADR-TQ ラットよりも低かったが、その差は統計的に有意ではなかった。



パチロマーカルシウムは NADR-TQ ラットにおける高カリウム血症を減弱させる
 □=NADR-TQ ラット; ■=パチロマーカルシウム混餌飼料 (4%w/w) を給餌した NADR-TQ ラット
 平均±標準偏差; n=10/群
 水平の点線は、同週齢のラットの正常な血清中カリウム量の範囲を示す。

投与 14 日間後に、パチロマーカルシウムを投与した NADR-TQ ラットでは対照群の NADR-TQ ラットより糞便中カリウム排泄が有意に多かった (0.33 ± 0.06 mEq カリウム/日 vs. 0.15 ± 0.08 mEq カリウム/日、 $p < 0.001$ 、Tukey test)。正常な腎機能を有するラットでは約 0.04 mEq カリウム/日の排泄が認められたが、トリメトプリム及びキナプリルの添加がなくアドリアマイシンを投与した腎摘除動物は約 0.12 mEq カリウム/日の排泄であった。対照的に、NADR-TQ ラットの尿中カリウム排泄に対するパチロマーカルシウム投与の効果は認められなかった。従って、パチロマーカルシウムを投与した動物で認められた糞便中カリウム排泄の増加は尿中排泄の減少の代償ではなく、全身のカリウム減少及び血清中カリウム量の正常化によるものであると考えられた。これらの結果から、パチロマーカルシウムがカリウムの「吸着源」として作用し、慢性腎不全で認められる大腸への適応性カリウム分泌を促進することが示された。



NADR-TQ ラットにおける糞便中及び尿中カリウム排泄に対するパチロマーカルシウムの効果
 □=NADR-TQ ラット; ■=パチロマーカルシウム混餌飼料 (4%w/w) を給餌した NADR-TQ ラット
 平均±標準偏差; n=10/群 14 日目からの結果

本試験では、摂餌量、飲水量、体重、排尿量及び糞便排泄量に対してパチロマーカルシウムの有意な影響は認められなかった。

(3) 作用発現時間・持続時間

1) 作用発現時間

RLY5016-103 試験では CKD を伴う高カリウム血症患者を対象に、1 回 8.4 g の本剤を 1 日 2 回、計 4 回 (Hour 0, 10, 24, 34) 投与し、血清カリウム濃度低下作用発現までの時間を評価した。25 例の被験者に被験薬を投与し、1 回目の投与から 7 時間後に統計学的に有意な血清カリウム値の減少が認められた ($p \leq 0.001$)¹¹⁾。

(「V. 5. (2) 臨床薬理試験」の項参照)

2) 持続時間

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。本剤の投与終了 1 週間後に平均血清カリウム値が増加したことから、本剤は投与終了後に効果が持続しないことが示された。また、ZG-801-02 試験でも、本剤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、本剤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、本剤投与終了後に効果が持続しないことが示された^{13, 14)}。

(「V. 5. (3) 用量反応探索試験」、「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

本剤は体内に吸収されない高分子であるため、ヒトを対象とした薬物動態試験は実施されていない。

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当しない

(3) 中毒域

該当しない

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (外国人データ) ²¹⁾

高カリウム血症患者を対象 (112 例) に、本剤を食後 (55 例) 又は空腹時 (57 例) に 1 日 1 回 4 週間投与した時の有効性及び安全性を検討した。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。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 (標準誤差) 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 ($p=0.7893$)。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。

2) 併用薬の影響

本剤の対象患者集団で一般的に使用されている 28 種類の薬剤を選択し実施した *in vitro* 結合試験において、結合活性を示した 14 種類の薬物のうち臨床的に意義のある 12 種類を選択し、ヒト薬物間相互作用試験を実施した。

ニューキノロン系抗生物質、甲状腺ホルモン製剤 (外国人データ) ²²⁾

健康成人を対象にした臨床試験でシプロフロキサシン塩酸塩 (シプロフロキサシンとして 500 mg) と本剤 (パチロマーとして 25.2 g) を同時に投与したとき、シプロフロキサシン塩酸塩を単独投与したときに対する C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 (90%CI) は、それぞれ 0.579 (0.454, 0.737) 及び 0.715 (0.653, 0.784) であった。シプロフロキサシン塩酸塩 (シプロフロキサシンとして 500 mg) の投与 3 時間後に本剤 (パチロマーとして 25.2 g) を投与したとき、シプロフロキサシン塩酸塩を単独投与したときに対する C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 (90%CI) は、それぞれ 1.05 (0.829, 1.34) 及び 0.956 (0.875, 1.04) であった。

健康成人を対象にした臨床試験でレボチロキシナトリウム水和物 (レボチロキシナトリウムとして 600 µg) の投与 40 分以内に本剤 (パチロマーとして 25.2 g) を投与したとき、レボチロキシナトリウム水和物を単独投与したときに対する C_{max} 及び AUC_{0-48h} の幾何平均値の比 (90%CI) は、それぞれ 0.916 (0.846, 0.992) 及び 0.814 (0.765, 0.867) であった。レボチロキシナトリウム水和物 (レボチロキシナトリウムとして 600 µg) の投与 3 時間後に本剤 (パチロマーとして 25.2 g) を投与したとき、レボチロキシナトリウム水和物を単独投与したときに対する C_{max} 及び AUC_{0-48h} の幾何平均値の比 (90%CI) は、それぞれ 0.959 (0.885, 1.04) 及び 0.981 (0.921, 1.04) であった。

VII. 薬物動態に関する項目

メトホルミン塩酸塩 (外国人データ) ²²⁾

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

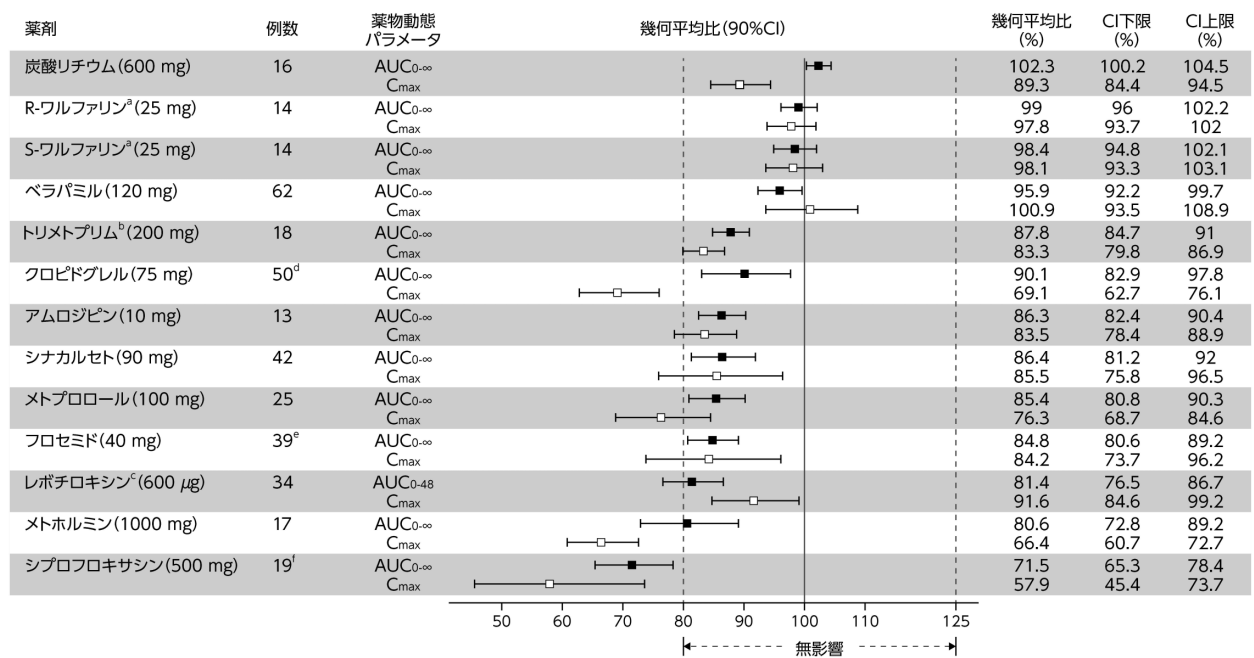
その他の薬剤

健康成人を対象にした臨床試験でアムロジピンベシル酸塩 (アムロジピンとして 10 mg)、シナカルセト塩酸塩 (シナカルセトとして 90 mg)、クロピドグレル硫酸塩 (クロピドグレルとして 75 mg)、フロセミド (40 mg)、炭酸リチウム (600 mg)、メトプロロール酒石酸塩 (100 mg)、トリメトプリム (200 mg)、ベラパミル塩酸塩 (120 mg)、ワルファリンナトリウム (25 mg) と本剤 (パチロマーとして 25.2 g) を同時に投与したとき、これらの薬剤を単独投与したときに対する $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比の 90%CI は、0.80~1.25 の範囲内であった (外国人データ) ²²⁾。

In vitro 試験において、グルコン酸キニジン、チアミン塩化物塩酸塩及びカルベジロールは pH 1.2、4.5 及び 6.8 の試験液で、テルミサルタンは pH 1.2 及び 6.8 の試験液で、ビソプロロールフマル酸塩は pH 6.8 の試験液で、それぞれ本剤と 30%以上結合することが示された ²³⁾。

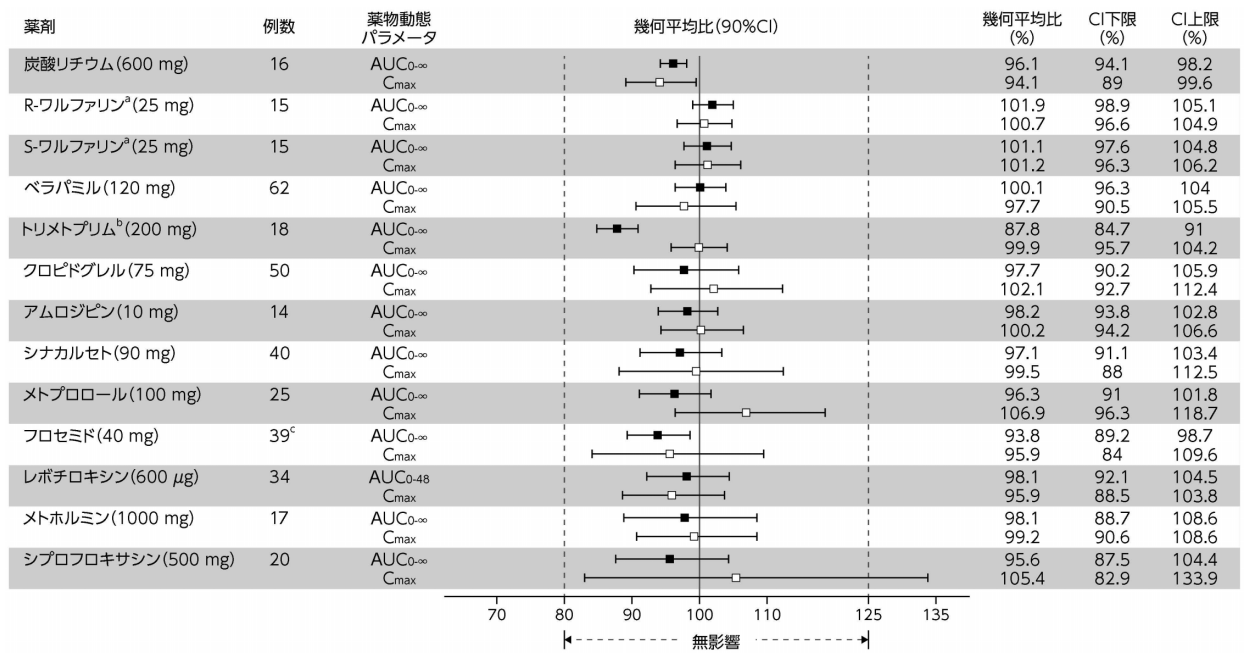
(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

各薬剤と本剤を同時投与したときの薬物動態パラメータ (幾何平均比)



- a ワルファリンナトリウム (国内未承認) を投与し、血漿中 S-ワルファリン、R-ワルファリン濃度を測定した (国内ではワルファリンカリウムが承認されている)。
- b 国内ではスルファメトキサゾール・トリメトプリム製剤として承認され、単剤では承認されていない。
- c レボチロキシシンのみ本剤投与の 40 分前に投与した。
- d $AUC_{0-\infty}$ は 47 例から算出された。
- e $AUC_{0-\infty}$ は 38 例から算出された。
- f $AUC_{0-\infty}$ は 18 例から算出された。

各薬剤を本剤投与の3時間前に投与したときの薬物動態パラメータ（幾何平均比）



- a ワルファリンナトリウム（国内未承認）を投与し、血漿中S-ワルファリン、R-ワルファリン濃度を測定した（国内ではワルファリンカリウムが承認されている）。
- b 国内ではスルファメトキサゾール・トリメトプリム製剤として承認され、単剤では承認されていない。
- c AUC_{0-∞}は38例から算出された。

（「VIII. 7. 相互作用」の項参照）

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法
該当しない
- (2) 吸収速度定数
該当しない
- (3) 消失速度定数
該当しない
- (4) クリアランス
該当しない
- (5) 分布容積
該当しない
- (6) その他
該当しない

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当しない

(2) パラメータ変動要因

該当しない

4. 吸収

本剤の粒子径（約 100 μm ）は小腸上皮細胞（約 50~100 μm ）及び細胞間隙より大きいことから、本剤は消化管から体内に吸収されないと考えられる⁶⁾。

(参考)⁶⁾

ラット及びイヌを用いた非臨床試験で ¹⁴C 標識化したパチロマーカルシウム（本剤の活性本体であるパチロマーのカルシウム塩）は吸収されなかった。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当しない

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当しない

(3) 乳汁への移行性

該当しない

(4) 髄液への移行性

該当しない

(5) その他の組織への移行性

該当しない

(6) 血漿蛋白結合率

該当しない

6. 代謝

健康成人を対象にした臨床試験でパチロマーカルシウムを投与したとき、糞便中から回収されたポリマービーズ中の陽イオン含有量は、投与前のパチロマーカルシウムのカルシウム含有量と同程度であったことから、本剤は消化管通過時に代謝を受けないと考えられる（外国人データ）²⁴⁾。

(参考)

糞便中に回収されたポリマービーズに結合した主な陽イオン（ナトリウムイオン、アンモニウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン及びカルシウムイオン）を合計した量が、投与前パチロマービーズに結合していたカルシウムイオンの量と同程度であったことから、全陽イオンの蓄積や消失は起こらないことが示唆された。

また、糞便中から回収されたポリマービーズが未変化で 100 μm の球状のままであったことから、消化管通過の間にパチロマービーズは化学的に変化しないことが示唆されている。

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当しない

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当しない

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当しない

7. 排泄

本剤の非吸収性のポリマーは消化管から吸収されず糞中に排泄されることが考えられる。

(1) 雌雄イヌに ^{14}C 標識化したパチロマーカルシウム (350 mg/kg) を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの糞中放射能排泄率（投与放射能に対する割合の平均値）は、雄及び雌でそれぞれ 102%及び 107%であった²⁵⁾。

(2) 健常者を対象に行った海外第 I 相 RLY5016-101 試験では本剤の原薬を 1 日 3 回に分けてそれぞれ 0.8 g、4.2 g、8.4 g、16.8 g/日の用量で 8 日間投与した。13 日から 19 日の間で 24 時間糞便を採取したところ、本剤のビーズが無傷のまま球形を保って糞中に排泄されていることが確認された（外国人データ）⁶⁾。

（「VII. 4. 吸収」の項参照）

8. トランスポーターに関する情報

該当しない

9. 透析等による除去率

該当しない

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 腸閉塞の患者 [8.3、9.1.1、9.1.2、11.1.2 参照]

(解説)

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

2.2 本剤の国内及び海外臨床試験において、腸閉塞及び腸管穿孔の発現は認められていないが、類薬であるポリスチレンスルホン酸カルシウム（CPS）で腸閉塞の患者（腸管穿孔を起こすおそれがある）が禁忌と設定されていることを踏まえ、腸閉塞の患者を禁忌に設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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

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

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

(解説)

8.1 本剤にはカリウム排泄を促進して血清カリウム値を低下させる薬理学的作用があるため設定した。本剤投与中は、低カリウム血症を引き起こし、過度な血清カリウム値の低下により不整脈等の症状が生じるおそれがあるため記載した。

8.2 服用を忘れた場合に、2 日分をまとめて服用することにより、過度な血清カリウム値の低下を起こす可能性があるため設定した。

8.3 本剤の国内及び海外臨床試験において、腸管穿孔や腸閉塞の発現は認められなかったが、類薬であるポリスチレンスルホン酸ナトリウム（SPS）及び CPS において報告があり重大な副作用として注意喚起されていることを考慮し設定した。腸閉塞や腸管穿孔は発現すると重篤な状態になるおそれがあるため、腸管穿孔や腸閉塞の事象を疑わせるような症状が発現した場合には医師等に相談するよう注意喚起するため記載した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重度の便秘のある患者

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

9.1.2 重度の腸管狭窄のある患者

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

9.1.3 重度の消化管運動障害のある患者

症状を悪化させる可能性が否定できない。

(解説)

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

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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

(解説)

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

(「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

(6) 授乳婦

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等を対象とした臨床試験は実施していないため設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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

(解説)

薬物相互作用に関する臨床試験の結果と被験薬に関する既存情報に基づき設定した。シプロフロキサシン、レボチロキシン、メトホルミンの3薬剤は本剤と同時併用した際にAUCが低下することが認められたが、これらの薬剤と投与間隔を3時間空けることにより薬物相互作用は回避可能であることが示唆された²²⁾。

(「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照)

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 低カリウム血症^{注)} (4.6%)

[7.1、7.3、8.1、8.2、13.1 参照]

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

11.1.2 腸管穿孔、腸閉塞 (いずれも頻度不明)

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

(解説)

11.1.1 本剤の国内及び海外の臨床試験では重篤な低カリウム血症の発現は認められなかったが、類薬であるジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物で低カリウム血症が重大な副作用に設定されているため、本剤でも重大な副作用に設定した。

注) 本剤の海外添付文書及び類薬の添付文書と同様に、因果関係の有無を問わず血清カリウム値が 3.5 mmol/L 未満の症例数に基づき発現頻度を算出した。

11.1.2 本剤の国内及び海外の臨床試験において、腸管穿孔や腸閉塞の副作用の発現は認められなかったが、類薬である SPS 及び CPS において腸管穿孔等が報告されていることから、本剤でも重大な副作用に設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

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

(解説)

本剤の国内臨床試験成績を基に設定した。発現割合は開始用量が用法及び用量と異なる集団 (ZG-801-01 試験の 16.8 g 群及びプラセボ群) を除いた 152 例で集計した。便秘は 22 例 14.5%、下痢は 2 例 1.3%、腹部膨満は 2 例 1.3%であった。血中マグネシウム減少の 1 例 0.7%を低マグネシウム血症として記載した。鼓腸の副作用は認められなかったが、全体集団で比較的よく認められた事象であったため、削除せず 1%未満として記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆国内臨床試験 副作用発現状況一覧（承認時）

試験	ZG-801-01試験	ZG-801-02試験	ZG-801-01、 ZG-801-02試験
解析対象例数	184*	85*	152**
副作用等の発現症例数	66	14	40
副作用等の発現件数	93	15	41
副作用等の発現症例率	35.9	16.5	26.3
代謝および栄養障害	7 (3.8)	3 (3.5)	5 (3.3)
低カリウム血症	3 (1.6)		1 (0.7)
低マグネシウム血症	1 (0.5)		
代謝性アシドーシス	2 (1.1)		
食欲減退	1 (0.5)	3 (3.5)	4 (2.6)
心臓障害	2 (1.1)		1 (0.7)
洞性不整脈	1 (0.5)		
頻脈	1 (0.5)		1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.5)		1 (0.7)
喉頭不快感	1 (0.5)		1 (0.7)
胃腸障害	59 (32.1)	12 (14.1)	31 (20.4)
腹部不快感	2 (1.1)		
腹部膨満	5 (2.7)	2 (2.4)	2 (1.3)
腹痛	2 (1.1)		1 (0.7)
便秘	40 (21.7)	9 (10.6)	22 (14.5)
下痢	6 (3.3)	1 (1.2)	2 (1.3)
消化不良	3 (1.6)		2 (1.3)
腸炎	1 (0.5)		1 (0.7)
硬便	1 (0.5)		
鼓腸	6 (3.3)		
胃腸障害	1 (0.5)		1 (0.7)
悪心	4 (2.2)		
心窩部不快感	1 (0.5)		
排便障害	1 (0.5)		
皮膚および皮下組織障害	3 (1.6)		1 (0.7)
湿疹	1 (0.5)		1 (0.7)
点状出血	1 (0.5)		
そう痒症	1 (0.5)		
腎および尿路障害	1 (0.5)		
慢性腎臓病	1 (0.5)		
臨床検査	1 (0.5)		1 (0.7)
血中マグネシウム減少	1 (0.5)		1 (0.7)

* 安全性解析対象集団（開始用量が用法及び用量と異なる集団を含む）

** 承認された開始用量（8.4g）で導入された症例を解析対象とした

MedDRA/J Ver. 24.0
発現例数（発現割合%）

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12 臨床検査結果に及ぼす影響

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

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

(解説)

12.1 本剤の国内臨床試験では処置を要するような臨床的に意義のある変動は認められなかったが、非臨床試験において本剤はマグネシウムを吸着する作用があることが示唆されていることから、注意喚起のために設定した。

(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

12.2 本剤の国内臨床試験では低リン血症は認められなかったが、本剤に含まれるカルシウムは食事中のリンと結合することでリン吸収を抑制することが一般的に知られていることから、注意喚起のために設定した。

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

血清カリウム値に応じて、カリウム補充の必要性を検討すること。

(解説)

本剤を過量投与した場合には、過度な血清カリウム値の低下により、低カリウム血症による不整脈等の発現が懸念されることから、注意喚起のため設定した。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

以下の点について患者に指導すること。

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

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

14.1.3 懸濁後の薬剤は保管せず、廃棄すること。

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

[20. 参照]

(解説)

本剤の服用方法は、国内臨床試験での規定に基づき記載した。

14.1.1 懸濁に必要な水の最小量は 8.4 g 1 包に対して 40 mL、8.4 g 2 包もしくは 3 包（本剤として 16.8 g もしくは 25.2 g）に対して 80 mL である。

水以外の飲み物やヨーグルト等の食品に混ぜて服薬する場合は、懸濁させる飲食物に含まれるカリウムも含め 1 日のカリウム摂取量に注意すること。また、グレープフルーツジュースは他の薬への影響を考慮し、避けること。懸濁した飲食物の色が薄くなることもある。

(「IV. 7. 調製法及び溶解後の安定性」の項参照)

12. その他の注意

- (1) 臨床使用に基づく情報
設定されていない

- (2) 非臨床試験に基づく情報
設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験²⁶⁾

試験項目	動物種	投与量 (g/kg)	主な結果
中枢神経系 (Irwin 法)	Wistar ラット (雄：n=6)	0、1、3、6 (単回強制経口投与)	神経行動学的変化なし
呼吸器系 (全身プレチスモ グラフィ法)	Wistar ラット (雄：n=6)	0、1、3、6 (単回強制経口投与)	一回換気量、分時換気量、呼吸数に変化なし
心血管系 (テレメトリー法)	ビーグル犬 (雄：n=4)	0、1、2、3.5 (単回カプセル経口投与)	一般状態、体重、摂餌量、心電図、体温、心拍数、 及び血圧に変化なし
胃腸管系	Wistar ラット (雄：n=6)	0、1、3、6 (単回強制経口投与)	試験 1：消化管運動への影響なし。全ての用量で胃 排出抑制作用あり。 再試験：3 g/kg で消化管通過時間のわずかな低下。 3 及び 6 g/kg で胃排出に対する抑制作用あり

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

本剤は、消化管から吸収されないことから、毒性はほとんどないと予想されたため、単回投与（急性）毒性試験は実施していない。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

	動物種 例数	投与方法/投与期間 投与量 ^a (g/kg/日)	無毒性量 [臨床暴露比]	結果
1) ²⁷⁾	ラット 0、15 g/kg 雌雄各 15 4、10 g/kg 雌雄各 10	経口 (混餌)/4 週間 0、4、10、15 回復性試験 (2 週間)	15 g/kg/日< [30]	死亡率、一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学検査、臨床検査及び解剖病理学的検査において被験物質に関連した有害な所見はなかった。
2) ²⁸⁾	ラット 0、5.0 g/kg 雌雄各 20 1.0、2.5 g/kg 雌雄各 15	経口 (混餌)/26 週間 0、1.0、2.5、5.0 回復性試験 (4 週間)	5 g/kg/日< [10]	死亡率、一般症状、体重、摂餌量、眼科学検査、臨床検査及び解剖病理学的検査において被験物質に関連した有害な所見はなかった。
3) ²⁹⁾	ビーグル犬 0、7 g/kg 雌雄各 5 1、3 g/kg 雌雄各 3	経口 (カプセル)/4 週間 0、1、3、7 回復性試験 (2 週間)	7 g/kg/日< [14]	死亡率、一般症状、体重、摂餌量、眼科学検査、心電図、臨床検査及び解剖病理学的検査において被験物質に関連した有害な所見はなかった。
4) ³⁰⁾	ビーグル犬 0、3.75 g/kg 雌雄各 5 1、2 g/kg 雌雄各 3	経口 (カプセル)/39 週間 0、1、2、3.75 回復性試験 (4 週間)	3.75 g/kg/日 [7.5]	死亡率、一般症状、体重、摂餌量、眼科学検査、心電図、臨床検査及び解剖病理学的検査において被験物質に関連した有害な所見はなかった。

a : パチロマーカルシウムとしての目標用量

[] 内 : パチロマーカルシウムの投与量に基づいたヒトでの暴露に対する安全域 (パチロマーカルシウムの最大推奨臨床用量は 30 g/日 (体重 60 kg のヒトで 0.5 g/kg/日に相当))

(3) 遺伝毒性試験

In vitro 試験として大腸菌及びネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験³¹⁾、チャイニーズハムスター卵巣由来線維芽細胞株 (CHO) を用いた染色体異常試験³²⁾、また、*in vivo* 試験としてラットにパチロマーカルシウム (0、1、3 及び 6 g/kg) を単回投与後の骨髄を用いた小核試験³³⁾ の結果、いずれの試験系についても変異原性は認められなかった。

(4) がん原性試験

本剤は非吸収性であり、39 週間までの反復投与毒性試験においても過形成性変化は認められず、遺伝毒性も認められなかったことから、がん原性試験は実施しなかった。動物を用いた毒性試験では消化管における組織学的変化は認められず、臨床試験においても本剤の投与に関連した消化管の腫瘍性病変の徴候は認められていない。これまでに実施された試験においてリスク要因も認められていないことから、がん原性試験の実施は不要と判断した。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性は、ラットにおける受胎能試験、ラット及びウサギにおける催奇形性試験を実施し、投与可能な最大量の投与を行うことによって評価した。その結果、いずれの投与量においても影響は認められず、無毒性量は最高用量であった。これらの試験結果と、本剤が非吸収性であることを踏まえて、出生前及び出生後の発生に関する試験は実施しなかった。また、幼若動物を用いた試験も実施していない。

	試験種	動物種	投与方法	投与量 (g/kg/日)	無毒性量 [臨床暴露比*]	結果
1) ³⁴⁾	受胎能及び着床までの初期胚発生	SD ラット 雌雄各群 22	経口 (混餌) 雄：交配前～交配終了まで (計 70 日間) 雌：交配前～妊娠 7 日 (29～50 日)	0、1.0、2.5、5.0 ^a	親動物 (雌雄)： 一般毒性：5 g/kg/日 [10] 生殖機能：5 g/kg/日 [10] 胚発生：5 g/kg/日 [10]	一般状態、体重、摂餌量、剖検所見、雌の性周期、雄の生殖器重量及び精子検査、黄体数、着床数、生存胚数、死亡胚数に影響なし。
2) ³⁵⁾	胚・胎児発生	SD ラット 雌各群 25	強制経口 妊娠 6～17 日	0、1、3、6	母動物：6 g/kg/日 < [12] 胚・胎児：6 g/kg/日 < [12]	母動物：一般状態、体重、摂餌量、剖検所見、妊娠子宮重量、黄体数、着床数に影響なし。 胚・胎児：生存胎児数、吸収胚数、着床後胚損失率や胎児の性比、胎児体重、胎児の外表、内臓及び骨格の異常並びに奇形の発生に影響なし。
3) ³⁶⁾	胚・胎児発生	NZW ウサギ 雌各群 20	強制経口 妊娠 7～20 日	0、0.5、1、3	母動物：3 g/kg/日 ^b [6] 胚・胎児：3 g/kg/日 ^b [6]	母動物：一般状態、体重、摂餌量、剖検所見、妊娠子宮重量、黄体数、着床数に影響なし。 胚・胎児：生存胎児数、吸収胚数、着床後胚損失率や胎児体重、胎児の外表、内臓及び骨格の異常並びに奇形の発生に影響なし。

a) パチロマーカルシウムとして目標用量

b) 無作用量

* 参考情報として記載

(6) 局所刺激性試験

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において消化管の所見が認められなかったため、局所刺激性試験は実施していない。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ビルタサ懸濁用散分包 8.4 g 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：パチロマーソルビテクスカルシウム 該当しない

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

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

(解説)

本剤は安定性の観点から冷蔵保管が必要な薬剤であるため、原則冷蔵庫（2～8℃）で保管する旨を注意喚起した。また、患者の利便性向上のため、一定期間は室温保管が許容される旨を記載した。本設定は、安定性試験結果に基づき本剤由来のフッ化物の安全性の閾値を考慮して3ヵ月を室温保管可能な期間として設定した。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり（日本語版、英語版）

その他の患者向け資料

適正使用のお知らせ（RMP のリスク最小化活動のために作成された資料）

（「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」、「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同効薬：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、ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

7. 国際誕生年月日

2015年10月21日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ビルタサ懸濁用散分包 8.4 g	2024年9月24日	30600AMX00248000	2024年11月20日	2025年3月17日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年（2024年9月24日～2032年9月23日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ビルタサ懸濁用散分包 8.4 g	2190046B1028	2190046B1028	129749201	622974901

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Rastegar A. et al. : Postgrad Med J. 2001 ; 77 (914) : 759-64 (PMID:11723313)
- 2) Kashihara N. et al. : Kidney Int Rep. 2019 ; 4 (9) : 1248-1260 (PMID:31517144)
- 3) Kohsaka S. et al. : Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. 2021 ; 5 (2) : 274-285 (PMID:33997627)
- 4) Muhlestein JB. et al. : ESC Heart Fail. 2021 ; 8 (1) : 691-696 (PMID:33331114)
- 5) Nihar D. et al. : Kidney360. 2024 Dec 1 ; 5 (12) : 1835-1843 (PMID:39303023)
- 6) Li L. et al. : J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2016 ; 21 (5) : 456-465 (PMID:26856345)
- 7) Khoeiklang. et al. : AAPS Open (2023) 9 : 14 <https://doi.org/10.1186/s41120-023-00081-w>
- 8) 社内資料：分散用液との適合性
- 9) 社内資料：RLY5016-101 試験 (2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.2.2.1.1)
- 10) 社内資料：RLY5016-102 試験 (2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.2.2.1.2)
- 11) 社内資料：RLY5016-103 試験 (2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.1)
- 12) 社内資料：RLY5016-201 試験 (2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.2.2.2.1)
- 13) 社内資料：ZG-801-01 試験 (2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.2.1.1、CTD 2.7.3.3.2.1、CTD 2.7.4.2.1.1.2.1)
- 14) 社内資料：ZG-801-02 試験 (2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.2.1.2、CTD 2.7.3.3.2.2、CTD 2.7.4.2.1.1.2.2)
- 15) 社内資料：作用機序 (2024年9月24日承認、CTD 2.6.2.1)
- 16) 社内資料：カルシウム陽イオン交換 (2024年9月24日承認、CTD 2.6.2.2.1.1)
- 17) 社内資料：カリウム結合 (2024年9月24日承認、CTD 2.6.2.2.1.2)
- 18) 社内資料：正常腎機能ラットにおける薬理学的効果 (2024年9月24日承認、CTD 2.6.2.2.2.1)
- 19) 社内資料：正常腎機能ブタにおける薬理学的効果 (2024年9月24日承認、CTD 2.6.2.2.2.2)
- 20) 社内資料：慢性腎不全ラットモデルにおける薬理学的効果 (2024年9月24日承認、CTD 2.6.2.2.2.3)
- 21) 社内資料：食事の影響試験 (2024年9月24日承認、CTD 2.7.1.2.2)
- 22) 社内資料：ヒト薬物間相互作用試験 (2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.3.3.2)
- 23) 社内資料：薬物動態学的薬物相互作用 (2024年9月24日承認、CTD 2.6.4.7)
- 24) 社内資料：代謝安定性 (2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.1.1.2)
- 25) 社内資料：薬物動態試験 排泄 (2024年9月24日承認、CTD 2.6.4.6)
- 26) 社内資料：安全性薬理試験 (2024年9月24日承認、CTD 2.6.2.4)
- 27) 社内資料：ラット4週間反復投与毒性試験 (2024年9月24日承認、CTD 2.6.6.3.3)
- 28) 社内資料：ラット26週間反復投与毒性試験 (2024年9月24日承認、CTD 2.6.6.3.4)
- 29) 社内資料：イヌ4週間反復投与毒性試験 (2024年9月24日承認、CTD 2.6.6.3.7)
- 30) 社内資料：イヌ39週間反復投与毒性試験 (2024年9月24日承認、CTD 2.6.6.3.8)
- 31) 社内資料：細菌を用いる復帰突然変異試験 (AMES 試験) (2024年9月24日承認、CTD 2.6.6.4.1)
- 32) 社内資料：*In vitro* 哺乳類染色体異常試験 (2024年9月24日承認、CTD 2.6.6.4.2)
- 33) 社内資料：*In vivo* 小核試験 (2024年9月24日承認、CTD 2.6.6.4.3)
- 34) 社内資料：ラット受胎能試験 (2024年9月24日承認、CTD 2.6.6.6.1)
- 35) 社内資料：ラット胚・胎児発生に関する試験 (2024年9月24日承認、CTD 2.6.6.6.2)
- 36) 社内資料：ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (2024年9月24日承認、CTD 2.6.6.6.3)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2015年10月に米国にて承認されて以降、2024年9月現在、EUを含む41の国と地域にて承認されている。本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の添付文書の文言とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

効能又は効果
高カリウム血症

用法及び用量

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

外国における承認状況（2025年1月時点）

国名	米国
会社名	Vifor Pharma, Inc.
販売名	VELTASSA (patiromer) for oral suspension
剤形・規格	1袋にパチロマーとして1g、8.4g、16.8g又は25.2gを含有する経口懸濁剤
承認年月	2015年10月
効能又は効果	VELTASSAは成人または12歳以上の高カリウム血症の治療を適応とする。 使用の制限：VELTASSAは作用発現が緩徐なため、生命を脅かす高カリウム血症の緊急治療として使用すべきではない。
用法及び用量	<p>用量</p> <p>VELTASSAの推奨初回投与量は、以下の通り年齢により異なる。処方量を調整するために複数の袋を使用する。血清カリウム値をモニターし、血清カリウム値と望ましい目標範囲に基づいてVELTASSAの投与量を調整する。投与量は望ましい血清カリウム値に達するまで必要に応じて増減するが、成人および12歳以上の小児において、最高用量は1日1回25.2gまでとする。</p> <p>成人：</p> <p>VELTASSAの推奨初回投与量は、パチロマー8.4gの1日1回経口投与である。用量は、血清カリウム値に基づいて1週間以上の間隔をあけて8.4gずつ増量することができる。</p> <p>12歳以上の小児：</p> <p>VELTASSAの推奨初回投与量は、パチロマー4gの1日1回経口投与である。用量は、血清カリウム値に基づいて1週間以上の間隔をあけて4gずつ増減することができる。</p> <p>用法</p> <ol style="list-style-type: none">1/3カップの水を用意し、半分の水をグラスに注ぐ。VELTASSAを加えかき混ぜる。残りの半分の水を加えて更にかき混ぜる。好みの濃度になるまで必要に応じて水を追加しかき混ぜ、すぐに服用する。飲んだ後のグラスに粉末が残っている場合は、水を追加してかき混ぜすぐに服薬する。全容量が服用されたことを確認するため、必要に応じて5の手順を繰り返す。 <p>粉末は溶けないため、懸濁液は濁って見えます。投与直前に準備し、懸濁液はすぐに飲んでください。</p> <p>上記と同じ手順に従って、水の代わりに他の飲料または柔らかい食品（例：アップルソース、ヨーグルト、プリン）を使用して懸濁液を準備できる。最小量45mL（大さじ3杯）に対して、最大4gのパチロマーを調製できる。懸濁液を準備するために使用される飲料または柔らかい食品のカリウム含有量は、各患者のカリウム摂取に関する食事推奨事項の一部として考慮する必要がある。</p>

XII. 参考資料

地域名	EU
会社名	Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France
販売名	Veltassa 1 g powder for oral suspension Veltassa 8.4 g powder for oral suspension Veltassa 16.8 g powder for oral suspension Veltassa 25.2 g powder for oral suspension
剤形・規格	経口懸濁用散剤（1包中にパチロマー 1 g、8.4 g、16.8 g 又は 25.2 g を含有する。）
承認年月	2017 年 7 月
効能又は効果	Veltassa は成人及び 12～17 歳における高カリウム血症の治療を適応とする。
用法及び用量	<p>Veltassa の作用発現は投与後 4～7 時間で起こる。生命を脅かす高カリウム血症の緊急治療の代替として使用しないこと。</p> <p>用量</p> <p>Veltassa は 1 日 1 回投与する。Veltassa の推奨初回投与量は年齢によって異なる。希望する用量を調整するために複数の袋を使用する。</p> <p>血清カリウム値と望ましい目標範囲に基づいて、1 日の用量を 1 週間以上の間隔をあけて調整する。臨床的に必要な場合は血清カリウムをモニターする。治療期間は、血清カリウム値管理の必要性に基づいて担当医が個別に決定する。血清カリウム値が望ましい範囲を下回った場合は、減量あるいは投与を中止する。</p> <p>Veltassa の投与は、他の経口医薬品の投与から 3 時間空けること。</p> <p>成人：</p> <p>推奨初回投与量は、1 日 1 回パチロマー 8.4 g である。望ましい目標範囲に達するために、必要に応じて 1 日の投与量を 8.4 g ずつ増減できるが、最高用量は 1 日 25.2 g までとする。</p> <p>12～17 歳：</p> <p>推奨初回投与量は、1 日 1 回パチロマー 4 g である。血清カリウム値と望ましい目標範囲に基づいて、1 日の投与量を調整するが、最高用量は 1 日 25.2 g までとする。7 g を超える量が必要な場合は、パチロマー 8.4 g の袋に切り替えることを推奨する。</p> <p>用法</p> <p>服用する前に、下記のように水と混ぜる必要があります。水の量は服用量によって異なります。以下の手順に従って懸濁液を準備してください。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 水の半分をグラスに注ぎ、Veltassa を加えてかき混ぜる。 2. 残りの半分の水を加えてよくかき混ぜ、調製後 1 時間以内に服用する。 3. 飲んだ後に粉末がグラスに残っている場合は、さらに水を加えてかき混ぜ、すぐに服用する。 4. 粉末をすべて飲んだことを確認するために、3 の作業を再度行う必要がある場合がある。 <p>粉末は溶けず、ざらざらした感じがすることがあります。薬を飲み込みやすくするために、さらに水を加えることができます。服用量が多いと粉末がより早く沈殿する可能性があることに注意してください。食事の有無にかかわらず、できれば毎日同じ時間に服用してください。この薬を加熱したり、加熱した食品や液体に加えたりしないでください。この薬を乾燥粉末として服用しないでください。</p> <p>必要な水の量は以下の通り</p> <p>パチロマー 1 g : 10 mL (小さじ 2 杯) パチロマー 2 g : 20 mL (小さじ 4 杯) パチロマー 3 g : 30 mL (小さじ 6 杯) パチロマー 4 g : 40 mL (大さじ 3 杯) パチロマー 4 g 以上 : 80 mL (大さじ 6 杯)</p> <p>必要に応じて、水の代わりに次の飲料または柔らかい食品を使用して、上記と同じ手順に従って懸濁液を準備できる。</p>

	<p>リンゴジュース、クランベリージュース、パイナップルジュース、オレンジジュース、グレープジュース、洋梨ジュース、アプリコットネクター、ピーチネクター、ヨーグルト、牛乳、増粘剤（例：コーンスターチ）、アップルソース、バニラおよびチョコレートプリン</p> <p>このような飲料や柔らかい食品を使用する場合は、カリウム摂取に関するご自身またはお子様の食事に関する推奨事項に従ってください。不明な場合は、医師または薬剤師に確認してください。クランベリージュースは他の薬に影響を及ぼす可能性があるため、適量（1日400mL未満）を飲んでください。</p> <p>過量に服用した場合 この薬の使用を中止し、直ちに医師または薬剤師に相談してください。</p> <p>服用を忘れた場合 同じ日にできるだけ早く服用してください。忘れた分を補うために2倍の量を服用しないでください。2回以上服用を忘れた場合は、医師に連絡してください。</p> <p>服用を中止した場合 血中カリウム濃度が上昇する可能性があるため、医師の許可なくこの薬の使用を中止しないでください。</p>
--	---

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の使用上の注意における「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

設定されていない

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023年10月)	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Veltassa is not absorbed systemically following oral administration and maternal use is not expected to result in fetal risk.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> Veltassa is not absorbed systemically by the mother, so breastfeeding is not expected to result in risk to the infant.</p>

出典	記載内容
EUの添付文書 (2024年6月)	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>There are no data from the use of patiromer in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3).</p> <p>As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of patiromer during pregnancy.</p>

出典	記載内容
	<p><u>Breast-feeding</u></p> <p>No effects on the breastfed newborn/infant are anticipated since the systemic exposure of the breast feeding woman to patiromer is negligible. A decision must be made whether to discontinue breast feeding or to discontinue/abstain from patiromer therapy taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>There are no data on the effect of patiromer on fertility in humans. Animal studies showed no effects on reproductive function or fertility (see section 5.3).</p>

出典	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B1

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B1 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

Prescribing medicines in pregnancy database

(<https://www.tga.gov.au/products/medicines/find-information-about-medicine/prescribing-medicines-pregnancy-database#searchname>) (2024年8月15日アクセス)

(2) 小児等に関する記載

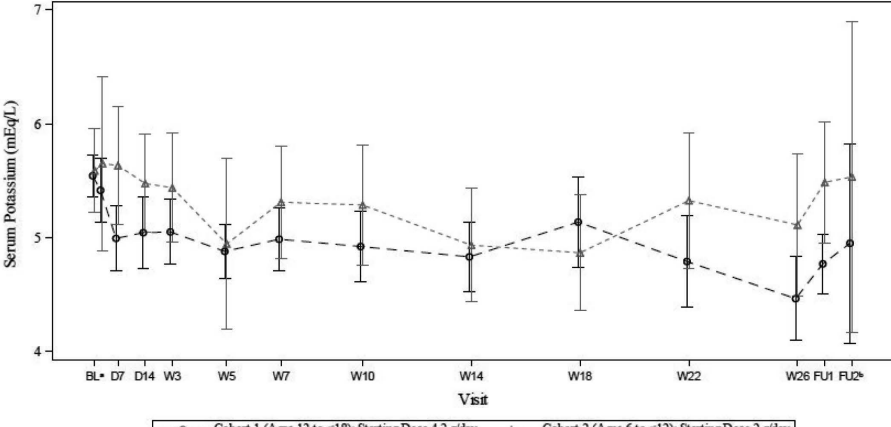
日本の使用上の注意における「9.7 小児等」の記載は以下のとおりであり、米国及び EU 添付文書とは異なる。本邦における使用上の注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023年10月)	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of Veltassa for lowering serum potassium levels have been established in pediatric patients ages 12 years and older. Use of Veltassa for this indication is supported by evidence from an adequate and well-controlled study in adults, with additional pharmacodynamic and safety data in pediatric patients aged 12 years and older [see Dosage and Administration (2.2), Adverse Reactions (6.1), and Clinical Studies (14.3)].</p> <p>Safety and efficacy have not been established in pediatric patients below the age of 12 years. Although the pediatric study included 9 patients 6 to less than 12 years of age, the dosing regimen that was evaluated in these patients did not appear to be effective in reducing serum potassium levels in this age group after 2 weeks. The starting dose of Veltassa in this age group was 2 g/day and the median dose at Day 14 was 6 g/day. In this age group the mean change in serum potassium from Baseline to Day 14 was -0.1 mEq/L (95% CI -0.7, 0.4). Because the available data are not sufficient to determine a safe and effective dosing regimen in patients 6 to less than 12 years of age, labeling recommendations cannot be provided for this age group.</p>

出典	記載内容
EU の添付文書 (2024年6月)	<p>4. CLINICAL PARTICULARS</p> <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Posology</u></p> <p><u>Special populations</u></p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>The safety and efficacy of patiromer in children aged under 12 years have not yet been established. The data in adolescents aged 12 to 17 years are limited to 6 months exposure. Therefore, treatment beyond 6 months should be done with caution in adolescents aged 12 to 17 years (see section 4.4).</p> <p>5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES</p> <p>5.1 Pharmacodynamic properties</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>An open-label, multiple-dose study evaluated the efficacy, safety and tolerability of patiromer for oral suspension in children and adolescents 6 to <18 years of age with non-dialysis-dependent CKD and hyperkalaemia. Patients with severe gastrointestinal diagnosis or surgery were excluded. The study included 2 treatment phases; first, an initial 14-day dose finding phase, followed by an up to 24-week long-term (LT) treatment phase with a total of up to 26 treatment weeks. The study consisted of two age groups 12 to <18 years of age and 6 to <12 years of age, and the starting doses of patiromer in each age group were selected based on the median weights. Patiromer was given once daily as a powder for oral suspension.</p> <p>Overall, 23 subjects (14 subjects aged 12 to <18 years and 9 subjects aged 6 to <12 years) completed the dose finding phase, and 21 subjects (12 subjects aged 12 to <18 years and 9 subjects aged 6 to <12 years) completed the LT treatment phase. No subject discontinued the study due to safety concerns.</p> <p>The primary efficacy endpoint of this study was change from baseline in serum potassium levels at Day 14. In both age groups, a decrease in potassium levels was observed by day 14: mean (SD) potassium change from baseline was -0.50 (0.542) mEq/L in 12 to <18 years of age and -0.14 (0.553) mEq/L in 6 to <12 years of age) and was maintained throughout the study while on treatment (Figure 2).</p> <p>The secondary efficacy endpoints were proportion of subjects with serum potassium within the target range (3.8 to 5.0 mEq/L) at Day 14 (dose finding phase) and by visit at any time through month 6 (LT treatment phase). In the group 12 to <18 years of age, 50.0% and 81.8% of subjects, achieved serum potassium levels within the target range at Day 14 and Week 26, respectively. The patiromer dose of 4.2 g/day appears to be an appropriate starting dose for this group. In the group 6 to <12 years of age, only 12.5% and 22.2% of patients, achieved serum potassium levels within the target range at Day 14 and Week 26, respectively.</p> <p>Figure 2. Mean (\pm95% CI) serum potassium levels (safety population, N=23)</p>  <p>Notes: a Baseline value was the last non-missing central laboratory value collected before the date and time of first dose of patiromer. b Follow-up 2 was an optional site visit and could be a phone call.</p> <p>Serum potassium data on or after the date of initiation of dialysis were excluded. BL=Baseline; CI=Confidence interval; D=Day; FU=Follow-up; W=Week.</p>

出典	記載内容
	<p>In the group 12 to <18 years of age, at Day 14 and at end of treatment, the median prescribed patiomer dose was 4.2 and 8.4g/day, and the mean change from baseline in serum potassium was -0.50 and -1.08 mEq/L, respectively. In the group 6 to <12 years of age, at Day 14 and at end of treatment, the median prescribed patiomer dose was 6.0 and 8.0 g/day, and the mean change from baseline in potassium was -0.14 and -0.50 mEq/L, respectively. In subjects aged 12 to 17 years, the dose-response results qualitatively appeared to show, that a higher dose of patiomer was associated with a greater reduction in serum potassium in a treatment interval. However, in the group 6 to <12 years of age, the results of the dose finding were not conclusive. Further evaluation of patiomer in subjects aged 6 to <12 years is thus required to establish benefit risk.</p> <p>The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Veltassa in children less than 6 years of age in the treatment of hyperkalaemia (see section 4.2 for information on paediatric use).</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

経鼻胃管及び経皮内視鏡的胃瘻投与

経鼻胃管及び経皮内視鏡的胃瘻投与をする場合は、以下のとおり投与すること。

- 1) 直径は 2.17 mm (6.5 Fr) 以上のポリウレタン、シリコン、ポリ塩化ビニル製のチューブを使用する。
- 2) 水により懸濁した本剤を投与する。ただし、懸濁に必要な水の用量は、本剤 8.4 g に対し 80 mL、本剤 16.8 g に対し 160 mL、本剤 25.2 g に対し 240 mL とする。
- 3) 懸濁液を投与した後は、チューブ製造元の指示に従い、水で洗い流す。

2. その他の関連資料

<追加のリスク最小化活動として作成されている資料>

- ・医療従事者向け資料：適正使用のお知らせ
- ・患者向け資料：適正使用のお知らせ

上記資料については弊社医療関係者向けホームページの製品ページに掲載しておりますので、ご参照ください。

ゼリア新薬医療関係者向けサイト「ZERIA Medical Site」ビルタサ懸濁用散分包 8.4 g 製品ページ：

<https://medical.zeria.co.jp/di/veltassa/>