2022年11月作成（第5版）

日本標準商品分類番号
87219

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に準拠して作成

高カリウム血症改善剤

ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

ロケルマ®懸濁用散分包5g

ロケルマ®懸濁用散分包10g

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

剤形	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	ロケルマ懸濁用散分包 5g（およそ 0.4g のナトリウムを含む）： ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物 5g ロケルマ懸濁用散分包 10g（およそ 0.8g のナトリウムを含む）： ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物 10g
一般名	和名：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物（JAN） 洋名：Sodium Zirconium Cyclosilicate Hydrate（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：2020 年 3 月 25 日 薬価基準収載年月日：2020 年 5 月 20 日 販売開始年月日：2020 年 5 月 20 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アストラゼネカ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター Tel：0120-189-115 医療関係者向けホームページ （MediChannel） http://med.astrazeneca.co.jp/

本IFは2022年11月（第2版）の添付文書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―

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，添付文書と略す）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と略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報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，日病薬と略す）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は紙媒体の冊子としての提供方式から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と略す）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されて入手可能となっている．日病薬では，2008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．

この度，2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ，新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め，「IF記載要領2018」として公表された．

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し，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薬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に記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する．ただし，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（以下，薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの，製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・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，薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに，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，電子媒体を基本とし，必要に応じて薬剤師が印刷して使用する．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薬剤師等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，当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等，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「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり，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を薬剤師等の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．しかし，薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により，製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある．IFは日病薬の記載要領を受けて，当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから，記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない.

（2018年10月改訂）

目次

I. 概要に関する項目 1
　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 3
　６．ＲＭＰの概要 3
II. 名称に関する項目 4
　１．販売名 4
　２．一般名 4
　３．構造式又は示性式 4
　４．分子式及び分子量 4
　５．化学名（命名法）又は本質 4
　６．慣用名，別名，略号，記号番号 4
III. 有効成分に関する項目 5
　１．物理化学的性質 5
　２．有効成分の各種条件下における安定性 6
　３．有効成分の確認試験法、定量法 6
IV. 製剤に関する項目 7
　１．剤形 7
　２．製剤の組成 7
　３．添付溶解液の組成及び容量 7
　４．力価 8
　５．混入する可能性のある夾雑物 8
　６．製剤の各種条件下における安定性 8
　７．調製法及び溶解後の安定性 8
　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 8
　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 10
　１．効能又は効果 10
　２．効能又は効果に関連する注意 11
　３．用法及び用量 11
　４．用法及び用量に関連する注意 13
　５．臨床成績 15
VI. 薬効薬理に関する項目 38
　１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 38
　２．薬理作用 38
VII. 薬物動態に関する項目 40
　１．血中濃度の推移 40
　２．薬物速度論的パラメータ 41
　３．母集団（ポピュレーション）解析 41
　４．吸収 42
　５．分布 42
　６．代 謝 42
　７．排泄 43
　８．トランスポーターに関する情報 ... 43
　９．透析等による除去率 43
　10．特定の背景を有する患者 43
　11．その他 43
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 44
　１．警告内容とその理由 44
　２．禁忌内容とその理由 44
　３．効能又は効果に関連する注意とその理由 44
　４．用法及び用量に関連する注意とその理由 44
　５．重要な基本的注意とその理由 44
　６．特定の背景を有する患者に関する注意 44
　７．相互作用 46

８．副作用 48
９．臨床検査結果に及ぼす影響 53
10．過量投与 53
11．適用上の注意 53
12．その他の注意 54
IX. 非臨床試験に関する項目 55
１．薬理試験 55
２．毒性試験 56
X. 管理的事項に関する項目 61
１．規制区分 61
２．有効期間 61
３．包装状態での貯法 61
４．取扱い上の注意 61
５．患者向け資材 61
６．同一成分・同効薬 61
７．国際誕生年月日 61
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 61
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 61
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 62
11．再審査期間 62
12．投薬期間制限に関する情報 62
13．各種コード 62
14．保険給付上の注意 62
XI. 文 献 63
１．引用文献 63
２．その他の参考文献 64
XII. 参考資料 65
１．主な外国での発売状況 65
２．海外における臨床支援情報 67
XIII. 備 考 69
その他の関連資料 69

略語表

略語	日本語
BUN	血中尿素窒素
CI	信頼区間
CCDS	企業中核データシート
CKD	慢性腎臓病
ECG	心電図
eGFR	推算糸球体濾過率
EU	欧州連合
FAS	最大の解析対象集団
HF	心不全
i-STAT	携帯型血液分析機器
ITT	Intent-to-Treat
J-DFS	国内用量設定試験 D9482C00002 試験
J-LTS	国内長期試験 D9482C00001 試験
MedDRA	国際医薬用語集
PT	基本語
RAAS	レニンーアンジオテンシンーアルドステロン系
SD	標準偏差
SZC	ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物（SZC）は、体内に吸収されない均一な微細孔構造を有する非ポリマー無機陽イオン交換化合物で、無味無臭の白色粉末です。本剤は、水に懸濁後、経口投与します。本剤は、消化管内腔においてカリウムイオンを選択的に捕捉して糞中に排泄させ、消化管内腔におけるカリウム濃度を低下させることにより血清カリウム濃度を低下させます。

本剤の臨床開発プログラムは、高カリウム血症患者を対象に有効性及び安全性を検討することを目的としてデザインされました。2020年3月時点で、日本人患者を含まない7つの臨床試験が完了しました。うち5試験は本剤の有効性及び安全性を評価する多施設共同第Ⅱ相試験又は多施設共同第Ⅲ相試験であり、2018年に米国と欧州連合（EU）で「成人の高カリウム血症」に対して承認されました。

日本では、日本人患者を含む国際共同第Ⅲ相試験（HARMONIZE Global試験）、国内第Ⅱ/Ⅲ相用量設定試験（J-DFS試験）、国内第Ⅲ相長期投与試験（J-LTS試験）及び日本人血液透析患者を含む国際共同第Ⅲ相試験（DIALIZE試験）において有効性及び安全性が検討され、2020年3月に、「高カリウム血症」の効能・効果で承認されました。

２．製品の治療学的特性

(1) 高カリウム血症患者を対象とした日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験（HARMONIZE Global試験）の補正期治療において、本剤10gを1日3回投与したところ、投与後24時間で対象患者の63.3%、48時間で89.1%が正常血清カリウム値*を示した。

*：3.5mmol/L以上5.0mmol/L以下と定義

（「Ⅴ．5.（4）1）有効性検証試験」の項参照）

(2) 高カリウム血症患者を対象とした日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験（HARMONIZE Global試験）の維持期治療において、本剤5g又は10gを1日1回、28日間投与したところ、維持期の投与8～29日目の平均血清カリウム値は本剤5g群4.8mmol/L、本剤10g群4.4mmol/Lで、全評価時点において平均血清カリウム値は正常域*の範囲であった。

*：3.5mmol/L以上5.0mmol/L以下と定義

（「Ⅴ．5.（4）1）有効性検証試験」の項参照）

(3) 血液透析施行中の高カリウム血症患者を対象とした日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験（DIALIZE試験）において、血清カリウム値の低下効果が認められた（奏効例**の割合：本剤群41.2%、プラセボ群1.0%、p<0.001、Fisherの正確検定）。
DIALIZE試験は、血液透析施行中の高カリウム血症患者を対象とした世界で初めての無作為化二重盲検比較試験である。

**： 最大透析間隔後の血清カリウム値において、評価期間中の4回中少なくとも3回の値が4.0mmol/L以上5.0mmol/L以下に維持され、評価期間中にレスキュー治療を受けなかった患者と定義

（「Ⅴ．5.（4）1）有効性検証試験」の項参照）

(4) 主な副作用は浮腫（浮腫、体液貯留、全身性浮腫、末梢性浮腫、及び末梢腫脹）、便秘であった（いずれも10%未満）。
重大な副作用は、低カリウム血症***（11.5%）、うっ血性心不全（0.5%）であった。

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

（「Ⅷ．8．副作用」の項参照）

３．製品の製剤学的特性

均一な微細孔構造を有する非ポリマー無機陽イオン交換化合物で、カリウムイオンを選択的に補捉した（*in vitro*）。

（「Ⅵ．2．(1)作用部位・作用機序」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材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画（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材	無	
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	

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。

(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（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】
・低カリウム血症 ・うっ血性心不全	該当事項なし	該当事項なし
有効性に関する検討事項		
慢性血液透析中の再発高カリウム血症患者における不整脈に関連する心血管系アウトカムに対する有効性		

↓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
通常の医薬品安全性監視活動 ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動 ・製造販売後データベース調査〔低カリウム血症〕 ・製造販売後データベース調査〔うっ血性心不全〕
有効性に関する調査・試験の計画
製造販売後臨床試験D9487C00001［DIALIZE-Outcomes］

↓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
通常のリスク最小化活動 ・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 該当なし

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

ロケルマ®懸濁用散分包5 g

ロケルマ®懸濁用散分包10 g

(2) 洋名

Lokelma® 5g powder for suspension (single-dose package)

Lokelma® 10g powder for suspension (single-dose package)

(3) 名称の由来

「下げる(lower)」と「カリウム血症(kalemia)」から「LOKELMA」と命名した

２．一般名

(1) 和名（命名法）

ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Sodium Zirconium Cyclosilicate Hydrate（JAN）

Sodium zirconium cyclosilicate（USAN）

(3) ステム（stem）

該当しない

３．構造式又は示性式

該当しない

４．分子式及び分子量

分子式 ： $Na_xH_yZrSi_3O_9 \cdot zH_2O$ (x+y=2, $2 \leqq z \leqq 3$)

５．化学名（命名法）又は本質

Sodium hydrogen zirconium silicate hydrate（JAN）

６．慣用名，別名，略号，記号番号

略号：SZC、ZS

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1)外観・性状

白色～灰色の粉末で、無味無臭である

(2)溶解性

水又は有機溶媒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

300℃以上で分解

(5)酸塩基解離定数

該当しない

(6)分配係数

該当しない

(7)その他の主な示性値

該当しない

２．有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25°C	60%RH	―	二重の低密度ポリエチレン袋	36ヵ月	規格内
	30°C	75%RH	―	二重の低密度ポリエチレン袋	36ヵ月	規格内
加速試験	40°C	75%RH	―	二重の低密度ポリエチレン袋	6ヵ月	規格内
苛酷試験	40°C	75%RH	―	無包装	6ヵ月	規格内
	―	―	曝光	無包装	総照度120万lx･hr 及び 総近紫外放射エネルギー 200 W･h/m²	規格内

試験項目：性状、乾燥減量及びカリウム交換容量

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法による

定量法（カリウム交換容量）

液体クロマトグラフィーによる

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

(1) 剤形の区別

散剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ロケルマ懸濁用散分包 5g	ロケルマ懸濁用散分包 10g
性状	白色~灰色の粉末	
味	無味	
におい	無臭	

(3) 識別コード

該当しない

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

注）本品5gにおよそ0.4g、10gにおよそ0.8gのナトリウムを含む。

(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

特になし

６．製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件		保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度			
長期保存試験	30°C	75%RH	アルミニウムラミネート分包	36ヵ月	規格内
加速試験	40°C	75%RH	アルミニウムラミネート分包	6ヵ月	規格内

試験項目：性状及びカリウム交換容量

７．調製法及び溶解後の安定性

「Ⅷ．11．適用上の注意」の項参照

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

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

〈ロケルマ懸濁用散分包5g〉 28包

〈ロケルマ懸濁用散分包10g〉 28包

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

アルミニウムラミネート分包（アルミラミネートフィルム）

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

水に懸濁したとき，顕著な温度上昇を認めない

水分により膨潤しない

Ⅴ．治療に関する項目

1．効能又は効果

4．効能又は効果
高カリウム血症

（解説）

本剤は、高カリウム血症の補正及び再発防止のための長期投与を含む高カリウム血症の治療を目的に開発した新規の薬剤である。高カリウム血症の効能・効果の取得を目指し、血液透析を受けていない高カリウム血症患者（以下、非透析患者）を対象とした D9482C00002 試験（国内用量設定試験［J-DFS 試験］）[1) 2)]、D9480C00002 試験（第 III 相国際共同試験［HARMONIZE Global 試験］）[3) 4)] 及び D9482C00001 試験（国内長期投与試験［J-LTS 試験］）[5) 6)] 並びに血液透析を受けている高カリウム血症患者（以下、透析患者）を対象とした D9480C00006 試験（第 III 相国際共同試験［DIALIZE］）[7) 8)] を実施した。対象集団には、血液透析患者を含む慢性腎臓病（CKD）、心不全及び／又は糖尿病など様々な疾患を併存し、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（RAAS）阻害剤などの併用薬を使用する患者を含む、幅広い成人患者が含まれている。

J-DFS 試験及び HARMONIZE Global 試験の結果から、非透析患者において、高カリウム血症の補正及びその後の維持治療における本剤の有効性及び許容可能な安全性プロファイルが示された。さらに、J-LTS 試験では、本剤の長期投与により 12 ヵ月を通じて安定した有効性を示し、長期投与時の良好な安全性及び忍容性を確認した。

DIALIZE 試験の結果から、慢性血液透析患者における本剤の有効性及び許容可能な安全性プロファイルが示された。また、非透析患者の安全性プロファイルと比較して新たなリスクはみられなかった。

J-DFS 試験、HARMONIZE Global 試験、J-LTS 試験及び DIALIZE 試験において、心不全の有無、糖尿病の有無、CKD の有無、RAAS 阻害薬使用の有無にかかわらず、いずれの部分集団においても、本剤の有効性は全体集団の結果と一貫していた。また、サブグループ別の有害事象の評価で特定の部分集団における安全性上の懸念は特定されなかった。

なお、国際共同試験である HARMONIZE Global 試験及び DIALIZE 試験では、全体集団と日本人集団で試験結果が一貫していることが示唆されたため、日本人においても同様の有効性及び安全性が期待される。

以上のとおり、本開発プログラムを通じ、慢性血液透析患者を含む CKD、糖尿病、心不全などの合併症を有し、RAAS 阻害剤などの薬剤を併用している幅広い日本人高カリウム血症患者に対する有効性及び安全性が確認された。したがって、効能・効果を「高カリウム血症」と設定した。

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

（解説）

本剤の血清カリウム低下作用は、投与1時間後から認められており24時間後には63.3%、48時間後には89.1%が正常域に達する。しかしながら緊急透析やグルコース・インスリン療法等の既存の緊急治療の代替での使用経験はなく、有効性及び安全性は確立されていない。したがって、既存の緊急治療の代替の目的で本剤を使用することのないよう設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量 通常、成人には、開始用量として1回10 gを水で懸濁して1日3回、2日間経口投与する。なお、血清カリウム値や患者の状態に応じて、最長3日間まで経口投与できる。以後は、1回5 gを水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、血清カリウム値や患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は1日1回15gまでとする。 血液透析施行中の場合には、通常、1回5 gを水で懸濁して非透析日に1日1回経口投与する。なお、最大透析間隔後の透析前の血清カリウム値や患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は1日1回15 gまでとする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

非透析患者の用法及び用量設定

開始用量である10 g の1日3回投与は、J-DFS試験の主要評価項目の投与後48時間における血清カリウム値のexponential rate of changeにおいて、プラセボ群と比較して臨床的に意義のある統計学的有意差が認められた結果に基づき選択した。投与後24時間において、本剤 10 g 1日3回群の患者のほとんど（83.3%）が既に正常カリウム値に達していたのに対し、5 g 1日3回[注)] 群とプラセボ群ではそれぞれ35.3%及び27.3%であった。J-DFS試験において、本剤 10 g 1日3回群の投与48時間後に正常カリウム値に達した患者の割合は91.7%であり、HARMONIZE Global試験でも同様の結果であった（全体集団で89.1%、日本人集団で95.6%）。J-LTS試験では非盲検で本剤10 g 1日3回を最長72時間投与したが、72時間の投与を要した患者は0.7%（1例）のみであった。さらに、本剤10 g 1日3回の有効性は、併存疾患（CKD、糖尿病、及び心不全）の有無に関わらず一貫していた。安全性については、プラセボ対照試験のJ-DFS試験における安全性評価から、本剤10 g 1日3回とプラセボで臨床的に意義のある差はなく、

海外の臨床開発プログラムで確認されたプロファイルを超える新たな安全性シグナルが特定されることもなかった。

以上のことから、併存疾患に関わらず全ての患者において、高カリウム血症の補正を目的とする推奨用法用量は本剤10 g 1日3回で48時間以内の投与であると考えられた。また、J-LTS試験では、本剤10 g 1日3回を48時間投与した時点において正常血清カリウム値を達成していなかった患者に対して、最大72時間までの投与を可能としていたことから、通常は2日間まで、最長3日間の投与とした。

注）承認外の用法・用量を含む（「Ⅴ．3. 用法及び用量」参照））

正常カリウム値に達した後、その維持を目的として引き続き本剤の投与を継続すべきである。HARMONIZE Global試験において、Day 8~29の血清カリウム値の幾何平均は本剤10 g 1日1回[注)] 群、5 g 1日1回群、プラセボ群でそれぞれ4.4、4.8、5.3 mmol/Lであり、平均血清カリウム値の用量依存的な低下がみられた。さらに、正常血清カリウム値が維持されていた患者の割合の用量依存的な増加がみられ（10 g 1日1回[注)] 群で77.3%、5 g 1日1回群で58.6%、プラセボ群で24.0%）、本剤5 g 1日1回群でも一定の有効性が認められた。日本人集団における結果は全体集団と一貫していた。以上、本剤5 g 1日1回及び10 g 1日1回[注)] の有効性が検証された。安全性については、本剤5 g 1日1回及び10g 1日1回[注)] の良好な安全性及び忍容性が確認され、維持期でみられた有害事象の全般的種類及び発現率は、海外の臨床開発プログラムで認められているプロファイルと同様であった。有害事象を分類別に評価した結果、全般的に有害事象の発現率は全体集団と日本人集団で概ね類似していた。結論として、正常カリウム値の維持を目的とする推奨開始用量は最小有効用量である5 g 1日1回であると考えられた。

J-LTS試験では本剤5 g 1日1回を開始用量とし、5 g 1日1回毎に15 g1日1回まで、あるいは5 g 隔日投与又は2.5 g1日1回まで増減可とする用量調節スキームを用いて、長期投与時の安全性及び有効性を検討した。その結果、J-LTS試験において、用量調節スキームで長期投与したときの本剤の良好な安全性が認められ、Day 362（最終来院Visit）の時点で79.5%の患者（97例）が正常カリウム値を維持し、長期間にわたり正常カリウム値を維持できることが確認された。この結果はHARMONIZE Global試験の結果を支持するものであった。2.5 g 1日1回又は5 g 隔日投与を必要とした患者はごく少数で、個々の患者に明らかな差は認められなかった。安全性については、非盲検長期投与試験のJ-LTS試験において、本剤は日本人高カリウム血症患者において12ヵ月にわたって忍容性が良好であった。J-LTS試験でみられた安全性プロファイルは、これまでの試験で認められたものと同様であった。

以上のことから、血清カリウム値を維持する目的で推奨される用量調節スキームは、5 g 1日1回を開始用量として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15 gまでとすることが適切と考えられた。

注）承認外の用法・用量を含む（「Ⅴ．3. 用法及び用量」参照））

血液透析患者の用法及び用量設定

血液透析を受けている高カリウム血症患者に本剤又はプラセボを非透析日に8週間投与した。DIALIZE試験の前半の4週間は最大透析間隔後の透析前のi-STATの血清カリウム値に基づき、用量の調節を行った。DIALIZE試験における本剤の用量は、非血液透析患者を対象とした海外の臨床開発プログラムで正常カリウム値の維持に有効な用量を選択した。すなわち、非透析日の本剤 5 g 1日1回投与を開始用量とし、透析前の血清カリウム値を4～5 mmol/Lに維持するために15 g 1日1回まで増量可とした。その後、後半の4週間は本剤の用量変更を不可とした。本剤群ではプラセボ群と比較して奏効例の割合が統計学的に有意に高く（41.2% vs 1.0%; p<0.001）、血液透析を受けている末期腎不全患者における血液透析前の高カリウム血症の治療にも有効であることが示された。日本人集団における結果は全体集団と一貫していた。最高用量の非透析日投与15 gを含む本剤による治療は、血液透析を受けている高カリウム血症患者で安全性の懸念は認められなかった。日本人集団における安全性プロファイルは、全体集団でみられたものと一貫していた。

以上のことから、血液透析を受けている高カリウム血症患者における推奨用量は、非透析日の本剤5 g 1日1回投与（15 g 1日1回まで増量可）が適切であると考えられた。

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

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

7.3 増量を行う場合は5 gずつとし、1週間以上の間隔を空けること。

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

（解説）

7.1 J-LTS の補正期の試験デザイン及び成績に基づき設定した。J-DFS、HARMONIZE Global、J-LTS では、血清カリウム値が 5.0 mmol/L を超える患者を対象に、カリウム値を補正するために補正期の治療を実施し、ほとんどの患者が 48 時間以内に正常値に達した。また、48 時間時点で正常域に達していない患者に対して、最長 72 時間まで投与可能なデザインとした J-LTS 試験では、72 時間の投与を要した患者は 150 例中 1 例（0.7%）であった。これらの結果から、48 時間時点で血清カリウム値が治療目標値に達していないことを確認した上で、最長 72 時間まで投与を可能とすることを設定した。

7.2 血清カリウム値の測定は個々の患者の状態に応じて行われるべきであるが、J-LTS 試験のデザインを考慮して、本剤投与開始時及び投与量調整時の測定時期は 1 週間を目安として設定した。

7.3 J-LTS 試験のデザインを考慮して設定した。

7.4 本剤の薬理学的作用は血中カリウム濃度を低下させることであり、過度の低下により低カリウム血症に至る可能性がある。低カリウム血症が重症化した場合、心室細動等の致死性不整脈に至る恐れがあるため設定した。

注）承認外の用法・用量を含む（「Ⅴ．3. 用法及び用量」参照））

５．臨床成績

(1)臨床データパッケージ

※資料の取扱い（◎：評価資料、○：参考資料）

※	試験の相	コード 実施国	対象	試験概要
◎	国内第II/III試験	D9482C00002 （J-DFS） 日本	高カリウム血症患者103例	本剤を1日3回投与した時の有効性、安全性
◎	国際共同第III相試験	D9480C00002 （HARMONIZE Global） 日本他3カ国	高カリウム血症患者補正期267例、維持期248例	正常カリウム値を維持する目的で本剤を投与した時の有効性及び安全性
◎	国内第III相試験	D9482C00001 (J-LTS) 日本	高カリウム血症患者　補正期150例、維持期150例	本剤の長期有効性及び安全性
◎	国際共同第III相試験	D9480C00006 (DIALIZE) 日本他3カ国	末期腎不全の高カリウム血症患者 196例	血液透析患者に本剤を投与した時の有効性及び安全性
○	海外第Ⅰ相試験	ZS-006 米国	健康被験者 30例	本剤がNa及びKの排泄に及ぼす影響
○		ZS-009 米国	健康被験者 投与期1 193例、投与期2 190例	9種の薬剤の薬物動態に及ぼす本剤の影響
○	海外第II相試験	ZS-002 米国	CKD、高カリウム血症患者90例	3用量（0.3g[注)]、3g[注)]、10g）の本剤を投与した時の安全性、忍容性、有効性及び薬力学
○	海外第III相試験	ZS-003 米国他2カ国	軽度、中等度高カリウム血症患者補正期754例、維持期543例	4用量（1.25g[注)]、2.5g[注)]、5g、10g）の本剤を投与した時の安全性及び有効性
○		ZS-004 米国他2カ国	高カリウム血症患者補正期258例、維持期237例	正常カリウム値を維持する目的で3用量（5g、10g、15g）の本剤を投与した時の有効性及び安全性
○		ZS-004E 米国他2カ国	高カリウム血症患者123例	本剤の長期安全性及び有効性
○		ZS-005 米国他5カ国	高カリウム血症患者補正期751例、維持期746例	本剤の長期安全性及び有効性

注）承認外の用法・用量を含む（「Ⅴ．3．用法及び用量」参照））

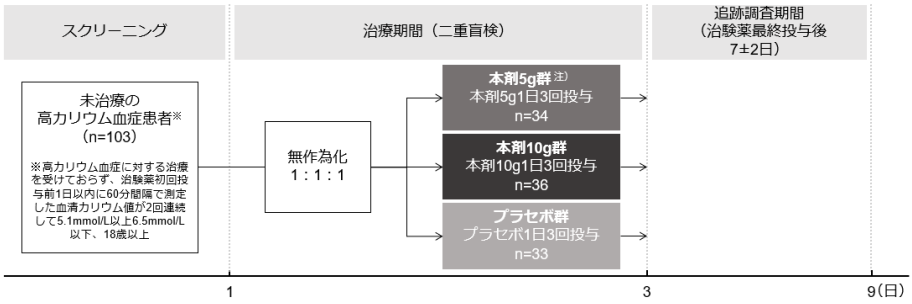
(2)臨床薬理試験

海外第I相臨床試験（ZS-006試験）[9)]

健康被験者に本剤を5及び10 gの用量で1日1回4日間反復投与したところ、糞中カリウム排泄量には用量依存的な増加がみられ、それに伴って血清カリウム値及び尿中カリウム排泄量が低下した。尿中ナトリウム排泄量には、統計学的に有意な影響は認められなかった。有害事象は 5 g群の1例で頭痛が認められたが重症度は軽度であった[9)]。

(3) 用量反応探索試験

国内第II/III相用量設定試験－J-DFS（D9482C00002試験）[1) 2)]

目　　的	日本人高カリウム血症患者を対象とした本剤 5 g及び10 gを1日3回投与したときの有効性及び安全性を検討する
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量反応、第II/III相試験
対　　象	高カリウム血症患者103例
主な選択基準	繰返し採血又は静脈カテーテル留置が可能で、高カリウム血症に対する治療を受けておらず、治験薬初回投与前1日以内に60（±10）分間隔で2回測定したi-STATによる血清カリウム値が2回連続して5.1 mmol/L以上6.5 mmol/L以下の高カリウム血症を呈する18歳以上の男女
試験方法	患者は、本剤 5 g[注)]、本剤 10 g又はプラセボを1日3回投与する群に無作為割付けされ、48時間で合計6回の投与を受けた。 i-STATによる血清カリウム値が6.5 mmol/Lを超えていた場合には、当該患者は試験を中止した。 投与1日目のいずれかの測定時点でi-STATによる血清カリウム値が3.0 mmol/L以上3.4 mmol/L以下であることが確認された場合には、同日のその後の治験薬投与は行わず、翌日に来院して投与2日目に治験薬投与を継続するか評価した。 投与2日目のいずれかの測定時点でi-STATによる血清カリウム値が3.0 mmol/L以上3.4 mmol/L以下であることが確認された場合には、同日のその後の治験薬投与は行わず、翌日に評価のため来院した。 i-STATによる血清カリウム値が3.0 mmol/L未満であることが確認された場合は、治験薬の投与を中止した。 
主要評価項目	初回投与後48時間における血清カリウム値のexponential rate of change※ （※単位時間[時間]あたりの血清カリウム値の変化を示す指標。ベースラインから初回投与48 時間後までの利用可能な全ての血清カリウム値を対数変換後にrandom slope model を当てはめた際の傾きであり、群間差は傾きの差として表される）
副次評価項目	・初回投与後48時間に正常血清カリウム値を達成した患者の割合 ・初回投与後24時間における血清カリウム値のexponential rate of change ・初回投与後24時間に正常血清カリウム値を達成した患者の割合 ・初回投与後の各規定の血清カリウム値測定時点で正常血清カリウム値を達成した患者の割合 ・投与後の全ての測定時点における血清カリウム値のベースラインからの平均変化量及び平均変化率（%） ・血清カリウム値正常化（血清カリウム値3.5 mmol/L以上5.0 mmol/L以下と定義）までの時間 ・血清カリウム値が0.5 mmol/L低下するまでの時間
安全性評価項目	有害事象（浮腫関連の有害事象、心不全及び高血圧を含む）、バイタルサイン、ECG、診察所見、及び安全性に関する臨床検査値の評価に基づく安全性並びに忍容性
解析方法	全ての有効性の解析はITTの原則に基づき、最大の解析対象集団を用いて実施した。最大の解析対象集団には無作為割付けされた全ての患者を含み、患者は無作為割付けされた投与群に従って解析された。無作為割付け後のデータのない患者はいずれの推測的統計解析にも含めないこととし、要約統計量算出には含めた。 有効性の主要評価項目であるS-K値のexponential rate of changeに関する主要解析はrandom slope modelに基づいて行った。ベースラインから初回投与後48時間（投与3

	日目の0時間）までの利用可能な全てのS-K値を対数変換後に応答変数として含めた。初回投与後48時間に正常血清カリウム値を達成した患者の割合は、ロジスティック回帰モデルで解析した。モデルには投与群を因子として、ベースラインの血清カリウム値を共変量として含めた。 有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目（初回投与後48時間に正常血清カリウム値を達成した患者の割合）については、部分集団（心不全の有無、糖尿病の有無、CKDの有無、及びRAAS阻害薬使用の有無）別に同様の解析を実施した。 全ての安全性の解析は、安全性解析対象集団を用いて実施した。安全性解析対象集団には、試験期間中に治験薬の投与を1回以上受けた全ての患者を含めた。安全性評価項目は投与群毎に要約し、記述的に評価した。
結　　果	【主要評価項目】 治験薬初回投与後48時間における血清カリウム値のexponential rate of changeのプラセボ群との差は、本剤10 g 1日3回群で-0.00496（95% CI：-0.00571, -0.00420、p < 0.0001）、本剤5 g 1日3回[注)]群で-0.00261（95% CI：-0.00337, -0.00185、p < 0.0001）であり、いずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた。 **初回投与後48時間における血清カリウム値のexponential rate of changeのrandom slope modelによる解析（FAS）** モデルには連続値の固定効果として時間、時間 x 投与群の交互作用、患者レベルの変量効果として切片、時間を含めた。 主要評価項目の部分集団（心不全の有無、糖尿病の有無、慢性腎臓病の有無、RAAS阻害薬使用の有無）別の解析では、いずれの部分集団でも全体の結果と一貫していた。

	本剤 5 g 群[注)]（N=34）	本剤 10 g 群（N=36）	プラセボ群（N=33）
Exponential rate of change（標準誤差）[95%CI]	-0.00273 (0.000276) [-0.00328,-0.00219]	-0.00508 (0.000269) [-0.00561,-0.00455]	-0.00012 (0.000288) [-0.00069,0.00045]
プラセボ群との差（標準誤差）[95%CI] p 値	-0.00261 (0.000385) [-0.00337,-0.00185] ＜0.0001	-0.00496 (0.000380) [-0.00571,-0.00420] ＜0.0001	

	【副次評価項目】 ・初回投与後48時間に正常血清カリウム値を達成した患者の割合 初回投与後48時間に正常血清カリウム値（3.5mmol/L以上5.0mmol/L以下と定義）を達成した患者の割合は、本剤10 g 1日3回群で91.7%、本剤 5 g 1日3回群[注)] で85.3%、プラセボ群で15.2%であった。 **初回投与後48時間に正常血清カリウム値を達成した患者の割合のロジスティック回帰分析（FAS）** モデルには投与群を因子として、ベースラインの血清カリウム値を共変量として含めた。 初回投与後 48 時間に正常血清カリウム値を達成した患者の割合の部分集団（心不全の有無、糖尿病の有無、慢性腎臓病の有無、RAAS 阻害薬使用の有無）別の解析では、いずれの部分集団でも全体の結果と一貫していた。初回投与後 48 時間に正常血清カリウム値を達成した患者の割合はプラセボ群と比較して本剤 10 g 1 日 3 回群及び本剤 5 g 1 日 3 回群[注)] で高かった。

	本剤 5 g 群[注)]（N=34）	本剤 10 g 群（N=36）	プラセボ群（N=33）
正常血清カリウム値達成患者（%）	29(85.3)	33(91.7)	5 (15.2)
プラセボ群とのオッズ比 [95%CI] p 値	46.495 [10.142,213.152] ＜0.0001	71.835 [13.497,382.337] ＜0.0001	

・初回投与後24時間における血清カリウム値のexponential rate of change
初回投与後 24 時間における血清カリウム値の exponential rate of change のプラセボ群との差は本剤 10 g 1 日 3 回群で-0.00401（95% CI：-0.00527, -0.00275）、本剤 5 g 1 日 3 回群[注)] で-0.00231（95% CI：-0.00359, -0.00104）であり、いずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた。

初回投与後24時間における血清カリウム値のexponential rate of changeのrandom slope modelによる解析（FAS）

	本剤 5 g 群[注)]（N=34）	本剤 10 g 群（N=36）	プラセボ群（N=33）
Exponential rate of change（標準誤差）[95%CI]	-0.00234 (0.000468) [-0.00326,-0.00141]	-0.00403 (0.000457) [-0.00493,-0.00313]	-0.00002 (0.000489) [-0.00098,0.00094]
プラセボ群との差（標準誤差）[95%CI] p 値	-0.00231 (0.000645) [-0.00359,-0.00104] 0.0004	-0.00401 (0.000637) [-0.00527,-0.00275] ＜0.0001	

・初回投与後24時間に正常血清カリウム値を達成した患者の割合
初回投与後24時間に正常血清カリウム値を達成した患者の割合は、本剤 10 g 1日3回群で83.3%、本剤 5 g 1日3回群[注)] で35.3%、プラセボ群で27.3%であった。

初回投与後24時間に正常血清カリウム値を達成した患者の割合のロジスティック回帰分析（FAS）

	本剤 5 g 群[注)]（N=34）	本剤 10 g 群（N=36）	プラセボ群（N=33）
正常血清カリウム値達成患者（%）	12 (35.3)	30 (83.3)	9 (27.3)
プラセボ群とのオッズ比 [95%CI] p 値	1.347 [0.419, 4.329] 0.6167	15.334 [4.006, 58.697] ＜0.0001	

・初回投与後の各規定の血清カリウム値測定時点で正常血清カリウム値を達成した患者の割合
本剤 10 g 1日3回群では、正常血清カリウム値を達成した患者の割合は初回投与後1時間の時点で47.2%であり、48時間後まで全ての測定時点でプラセボ群と比較して高い値で推移した。本剤 5 g 1日3回群[注)] では、正常血清カリウム値を達成した患者の割合は初回投与後4時間から48時間までプラセボ群と比較して高い値で推移した。正常血清カリウム値を達成した患者の割合の経時的推移について、用量依存性が示唆された。

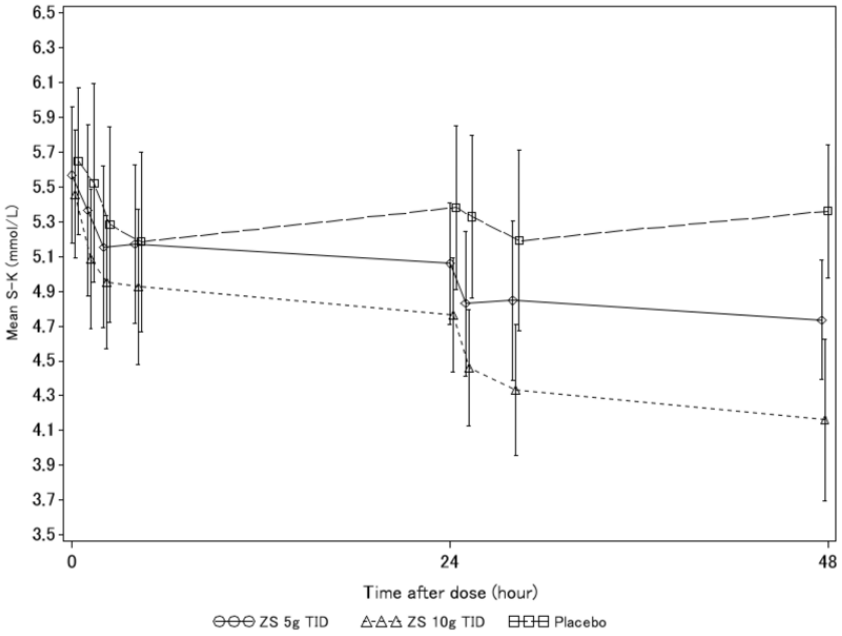
正常血清カリウム値を達成した患者の割合の経時的推移（FAS）

	正常血清カリウム値を達成した患者数（%）		
初回投与からの時間	本剤 5g[注)] 34 例	本剤 10g 36 例	プラセボ 33 例
ベースライン	1 (2.9)	2 (5.6)	0
1 時間	10 (29.4)	17 (47.2)	7 (21.2)
2 時間	14 (41.2)	21 (58.3)	14 (42.4)
4 時間	15 (44.1)	23 (63.9)	14 (42.4)
24 時間	12 (35.3)	30 (83.3)	9 (27.3)
25 時間	25 (73.5)	35 (97.2)	6 (18.2)
28 時間	23 (67.6)	35 (97.2)	12 (36.4)
48 時間	29 (85.3)	33 (91.7)	5 (15.2)
最終投与から 7 日目	19 (55.9)	22 (61.1)	9 (27.3)

正常血清カリウム値を達成した患者の割合の経時的推移の部分集団（ベースラインのeGFR、ベースラインの血清カリウム値、心不全の有無、糖尿病の有無、慢性腎臓病の有無、RAAS 阻害薬使用の有無）別の解析では、いずれの部分集団でも全体の結果と一貫していた。

・初回投与後の各規定の測定時間における血清カリウム値のベースラインからの平均変化量及び平均変化率
血清カリウム値の平均変化量は、投与開始1時間後で本剤10 g1日3回群で-0.37 mmol/L、プラセボ群で-0.13 mmol/L、投与開始48時間後では本剤10 g 1日3回群で-1.30 mmol/L、プラセボ群で-0.24 mmol/Lであった。

血清カリウム値の経時的推移（平均値±標準偏差）（FAS）



	本剤 5 g 群[注)]（N=34）	本剤 10 g 群（N=36）	プラセボ群（N=33）
ベースラインの血清カリウム値（mmol/L）	5.57±0.39	5.46±0.37	5.65±0.42
投与 48 時間後の血清カリウム値（mmol/L）	4.74±0.34	4.16±0.47	5.36±0.38
投与 48 時間後のベースラインからの平均変化量（mmol/L）	-0.83±0.31	-1.30±0.48	-0.24±0.34

平均値±標準偏差

・血清カリウム値正常化までの時間
本剤10g 1日3回群では、血清カリウム値正常化までの時間の中央値は1.758時間であり、プラセボ群（3.867時間）と比較して短かった。本剤5g 1日3回群[注)]では、血清カリウム値正常化までの時間の中央値は3.883時間であり、プラセボ群（3.867時間）と同程度であった。

【安全性】
有害事象発現率は本剤5g群[注)]で11.8%（4/34例）、本剤10g群で13.9%（5/36例）、プラセボ群で3.0%（1/33例）であった。主な有害事象は本剤5g群[注)]でウイルス性上気道感染、腎性貧血、便秘、口渇が各1例（2.9%）、本剤10g群で低血糖、緊張性頭痛、振戦、心室性期外収縮、紅斑が各1例（2.8%）、プラセボ群で気道感染1例（3.0%）が認

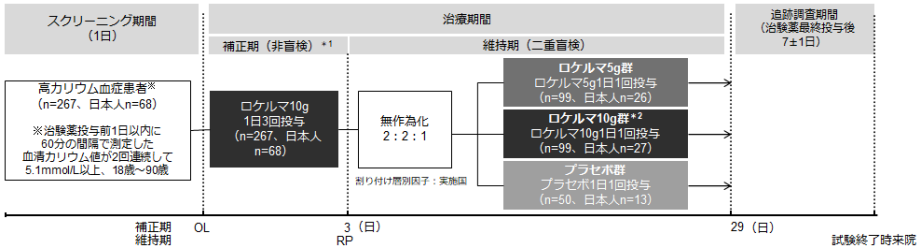
	められた。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。 添付文書記載 17.1.1　記載事項 浮腫関連の副作用の発現はなかった。副作用として報告された便秘は本剤5g群[注)]で1例（2.9%）に認められ、本剤10g群及びプラセボ群での報告はなかった。副作用として報告されたうっ血性心不全の発現はなかった。血清カリウム値が3.5mmol/Lを下回った患者は、本剤10g群で2例（5.6%）認められ、本剤5g群[注)]、プラセボ群での報告はなかった。

注）承認外の用法・用量を含む（「Ⅴ．3. 用法及び用量」参照））

(4) 検証的試験

1)有効性検証試験

国際共同第III相試験－HARMONIZE Global（D9480C00002試験）[3) 4)]

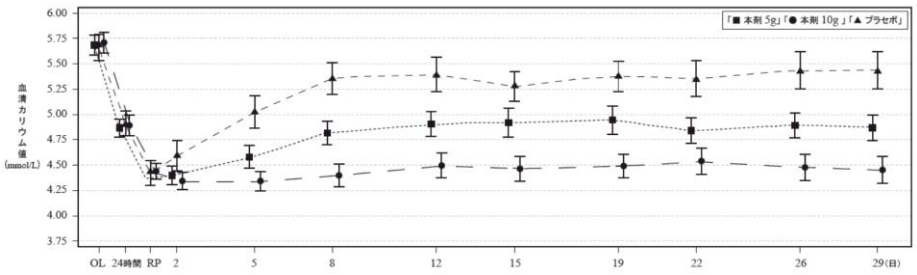
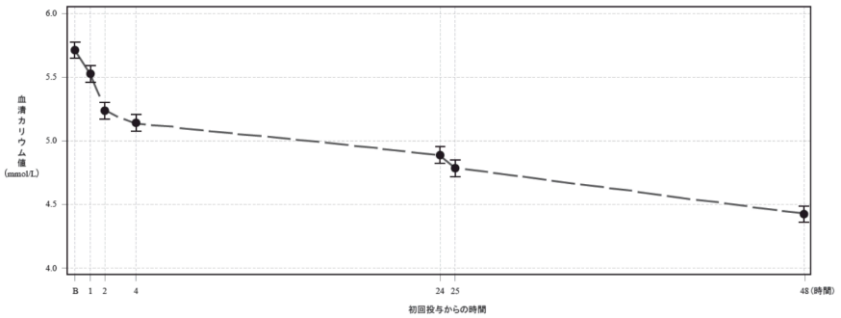
目　　的	高カリウム血症患者を対象とした本剤を1日1回28日間投与したときの安全性及び有効性を検討する
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第III相試験
対　　象	高カリウム血症患者267例（うち日本人68例）
実　施　国	日本、ロシア、韓国、台湾
主な選択基準	繰返し採血又は静脈カテーテル留置が可能で、高カリウム血症（本剤初回投与前1日以内に60分の間隔で測定したi-STATによる血清カリウム値が2回連続して5.1 mmol/L以上と定義）を呈する18歳以上、90歳以下の男女
試験方法	【補正期】 全ての患者に、本剤 10 g 1日3回、48時間で最大6回経口投与した。投与1日目及び2日目の1回目投与は、治験薬を朝食前に経口投与したが、補正期間中のその他の投与は、治験薬を食事の有無に関わらず経口投与した。 i-STATによる血清カリウム値が3.0 mmol/L以上3.4 mmol/L以下となった場合には、同日のその後の治験薬投与は行わず、翌日に来院して試験を継続することとした。投与1日目にi-STATによる血清カリウム値が3.0 mmol/L以上3.4 mmol/L以下となったために治験薬の投与を行わなかった場合、投与2日目の朝に空腹時に測定したi-STATによる血清カリウム値が3.5 mmol/L以上5.0 mmol/L以下の場合は、治験実施計画書の規定に従い治験薬を投与した。i-STATによる血清カリウム値が3.0 mmol/L以上3.4 mmol/L以下の場合には、投与2日目の治験薬投与は行わず、翌日に来院し、維持期へ移行して割付けを行うか評価することとした。 i-STATによる血清カリウム値が3.0 mmol/L未満であることが確認された場合は、治験薬投与を中止することとした。 【維持期】 正常カリウム値（3.5-5.0 mmol/L）に達成した患者に本剤 5 g（95例［うち日本人26例］）、本剤 10 g[注)]（96例［うち日本人27例］）又はプラセボ（49例［うち日本人13例］を1日1回、28日間経口投与した。治験薬は朝に食事の有無に関わらず経口投与した。 i-STATによる血清カリウム値が3.0 mmol/L以上3.4 mmol/L以下を示し、10分（±2分）後に行った2回目の血清カリウム値の測定でも同範囲内であった場合、治験薬の投与回数を1日1回から隔日投与に減らすこととした。 i-STATによる血清カリウム値が3.0 mmol/L未満又は6.2 mmol/L超と確認された場合は、治験薬の投与を中止することとした。 レニン・アンジオテンシン・アルドステロン阻害薬（RAASi）による治療もしくは利尿薬の治療は継続した。  OL：補正期ベースライン、RP：維持期ベースライン
主要評価項目	維持期の投与8日目～29日目の平均血清カリウム値
副次評価項目	【補正期】 ・投与後の各測定時点の血清カリウム値のベースラインからの変化（変化量及び変化率［%］） ・補正期の投与後24時間及び48時間に正常血清カリウム値に達した患者の割合 ・補正期における血清カリウム値正常化（血清カリウム値 3.5 mmol/L以上5 mmol/L以下と定義）までの時間

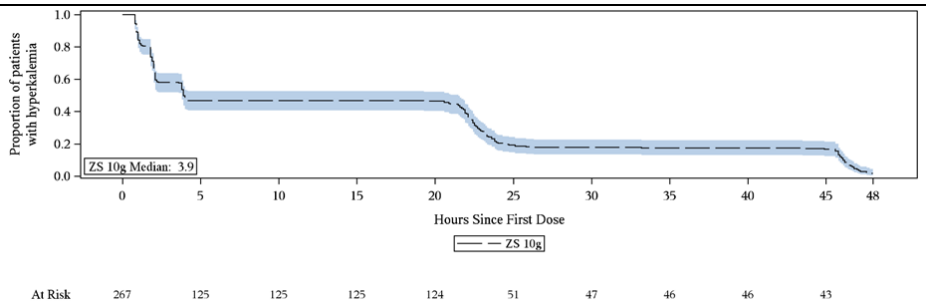
<table>
<tr><td></td><td>【維持期】
・維持期の期間中及び終了時点で正常血清カリウム値（血清カリウム値3.5 mmol/L以上5.0 mmol/L以下と定義）が維持されていた患者の割合
・ 維持期の期間中に正常血清カリウム値が維持されていた日数
・ 血清カリウム値の補正期のベースライン及び維持期のベースラインそれぞれからの平均変化量及び平均変化率（%）
・ 血清中アルドステロン濃度及び血漿中レニン濃度の平均変化量</td></tr>
<tr><td>安全性評価項目</td><td>血清Ca、血清Mg、血清Na、血清リン酸、血清重炭酸塩、BUN、有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン、診察所見、心電図（ECG）及び臨床検査値（低カリウム血症の評価を含む）</td></tr>
<tr><td>解　析　方　法</td><td>全ての有効性の解析はIntent-to-Treat（ITT）の原則に基づいた最大の解析対象集団を用いて行った。すなわち、実際に投与を受けた治験薬に関わらず、無作為割付けされた治験薬に従った投与群として解析した。全ての安全性の解析は安全性解析対象集団を用いた。安全性の解析は、補正期、維持期ごとに行い、各期間において1回以上治験薬の投与を受けた患者を安全性解析対象集団に含めた。本試験の主要評価項目は、モデルに基づいて算出した維持期の投与8日目～29日目のS-K値の最小二乗平均とした。</td></tr>
<tr><td>結　　果</td><td>【主要評価項目】
維持期の投与8日目～29日目の平均血清カリウム値は、プラセボと比較して本剤の両用量で統計学的に有意な低下が認められた。投与8日目～29日目の混合効果モデルにおける平均血清カリウム値の逆変換値（最小二乗平均）は、本剤5gで4.811 mmol/L、本剤10g[注)]で4.381 mmol/L、プラセボ群で5.321 mmol/Lであった。

維持期の投与8日目～29日目の血清カリウム値（FAS)
<table><tr><td></td><td>本剤 5 g 群
（N=95）</td><td>本剤 10 g 群[注)]
（N=96）</td><td>プラセボ群
（N=49）</td></tr><tr><td>最小二乗平均［逆変換値］（標準誤差）
(95%CI)
［(逆変換値)］</td><td>1.571[4.811]
(0.013)
(1.544,1.597)
[(4.685, 4.940)]</td><td>1.477[4.381]
(0.014)
(1.450,1.504)
[(4.265, 4.501)]</td><td>1.672[5.321]
(0.016)
(1.640,1.704)
[(5.155, 5.493)]</td></tr><tr><td>プラセボ群との差
最小二乗平均［逆変換値］(95%CI)
［(逆変換値)］
p 値</td><td>-0.101[0.904]
(-0.133,-0.069)
[(0.876, 0.933)]
＜0.001</td><td>-0.194[0.823]
(-0.226,-0.162)
[(0.797, 0.850)]
＜0.001</td><td></td></tr></table>対数変換した投与8～29日目の血清カリウム値を応答変数とし、ベースラインeGFR、ベースライン血清カリウム値、年齢、実施国、ベースライン時RAAS阻害薬の有無、CKDの有無、心不全の有無及び糖尿病の有無に関する二値変数を共変量として含めた混合効果モデルで算出した。

日本人集団における維持期の投与8～29日目の平均血清カリウム値の逆変換値（最小二乗平均）は、本剤5g群で4.770mmol/L、本剤10g群で4.338mmol/L、プラセボ群で5.288mmol/Lであった。

日本人集団における維持期の投与8日目～29日目の血清カリウム値
（部分集団解析、日本人集団)
<table><tr><td></td><td>本剤 5 g 群
（N=24）</td><td>本剤 10 g 群[注)]
（N=27）</td><td>プラセボ群
（N=13）</td></tr><tr><td>最小二乗平均［逆変換値］（標準誤差）
(95%CI)
［(逆変換値)］</td><td>1.562[4.770]
(0.031)
(1.500, 1.625)
[(4.482, 5.077)]</td><td>1.467[4.338]
(0.029)
(1.410, 1.525)
[(4.094, 4.596)]</td><td>1.665[5.288]
(0.035)
(1.595, 1.736)
[(4.929, 5.673)]</td></tr><tr><td>プラセボ群との差
最小二乗平均［逆変換値］　(95%CI)
［(逆変換値)］</td><td>-0.103[0.902]
(-0.169, -0.0037)
[(0.845, 0.963)]</td><td>-0.198[0.820]
(-0.264, 0.132)
[(0.768, 0.876)]</td><td></td></tr></table>対数変換した投与8～29日目の血清カリウム値を応答変数とし、ベースラインeGFR、ベースライン血清カリウム値、年齢、実施国、ベースライン時RAAS阻害薬の有無、CKDの有無、心不全の</td></tr>
</table>

	有無及び糖尿病の有無に関する二値変数を共変量として含めた混合効果モデルで算出した。 **維持期における平均血清カリウム値（95%信頼区間）の推移（FAS）**  OL オープン試験（補正期）ベースライン　　RP 無作為化投与期（維持期）ベースライン 主要評価項目の部分集団（ベースライン時の慢性腎臓病、糖尿病、心不全及びRAAS阻害薬使用の有無）別の解析では、いずれの部分集団でも全体の結果と一貫していた。
	【副次評価項目】 <u>補正期</u> ・血清カリウム値のベースラインからの変化 血清カリウム値のベースラインからの平均変化量は、本剤 10 g 1日3回投与の開始から24時間後で-0.81 mmol/L（95% CI：-0.86, -0.76）、48時間後で-1.28 mmol/L（95% CI：-1.34, -1.22）であり、いずれも統計学的に有意な低下が認められた（$p < 0.001$）。 **平均血清カリウム値（95%信頼区間）の推移（FAS）**  B ベースライン ・血清カリウム値のexponential rate of change 本剤10 g 1日3回投与の開始から48時間の血清カリウム値のexponential rate of changeは-0.004（SE：0.0001）であり、補正期中の血清カリウム値は時間とともに低下したことが示された。 ・投与後24時間及び48時間に正常血清カリウム値に達した患者の割合 正常血清カリウム値に達した患者の割合は、本剤10 g 1日3回投与の開始から24時間後で63.3%（95%CI：57.20%, 69.09%）、48時間後で89.1%（95%CI：84.77%, 92.60%）であった。 ・血清カリウム値正常化までの時間 本剤の投与開始から3.9時間後までに半数の患者が正常血清カリウム値に達した。



維持期

・血清カリウム値の補正期及び維持期ベースラインからの変化

投与29日目の血清カリウム値の補正期ベースラインからの平均変化量は、本剤5 g群で-0.82 mmol/L、本剤10 g群[注)]で-1.24 mmol/L、プラセボ群で-0.27 mmol/Lであった。投与29日目の血清カリウム値の維持期ベースラインからの平均変化量は、本剤5 g群で0.47 mmol/L、本剤10 g群[注)]で0.02 mmol/L、プラセボ群で1.02 mmol/Lであり、本剤5 g群及びプラセボ群で増加が認められたが、本剤10 g群[注)]では変化は認められなかった。

・正常血清カリウム値が維持されていた患者の割合

投与29日目に正常血清カリウム値が維持されていた患者の割合は本剤 5 g群で58.6%、本剤10 g群[注)]で77.3%、プラセボ群で24.0%であった。プラセボ群に対するオッズ比は、本剤 5 g群及び本剤 10 g群[注)]でともに統計学的に有意であり（いずれも$p < 0.001$）、本剤 5 g群よりも本剤 10 g群[注)]の方が高かった。

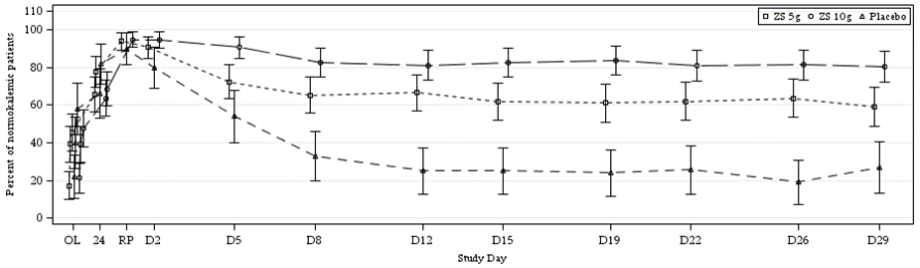
正常血清カリウム値が維持されていた患者の割合は用量依存的に上昇し、投与8日目から投与29日目（維持期終了時）まで安定していた。

投与29日目（維持終了時）に正常血清カリウム値が維持されていた患者の割合のロジスティック回帰分析（FAS）

	本剤 5 g 群 (N=99)	本剤 10 g 群[注)] (N=97)	プラセボ群 (N=50)
正常血清カリウム値維持患者（%）	58(58.6)	75(77.3)	12 (24.0)
プラセボ群とのオッズ比 [95%CI] p 値	6.3436 [2.6866,14.9782] ＜0.001	18.1876 [7.1591,46.2054] ＜0.001	

モデルにはベースラインeGFR、ベースライン血清カリウム値、年齢、実施国、ベースライン時RAAS阻害薬の有無、CKDの有無、心不全の有無及び糖尿病の有無に関する二値変数を共変量として含めた。

正常血清カリウム値が維持されていた患者の割合（95%信頼区間）の推移（FAS）



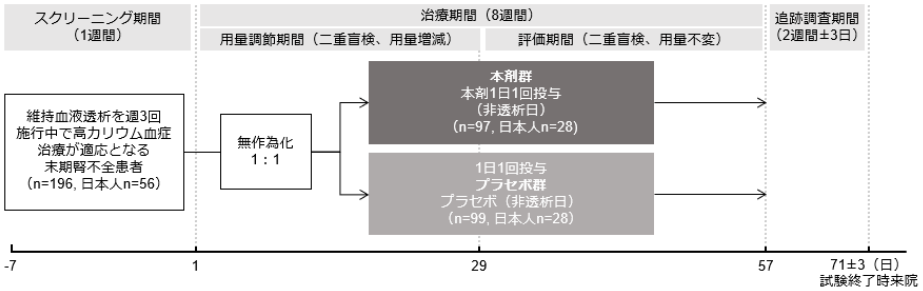
OL オープン試験（補正期）ベースライン　RP 無作為化投与期（維持期）ベースライン
D 日

投与 29 日目に正常血清カリウム値が維持されていた患者の割合の部分集団（ベースライン時の慢性腎臓病、糖尿病、心不全、及び RAAS 阻害薬使用の有無）別の解析では、いずれの部分集団でも全体の結果と一貫していた。

	・維持期の期間中に正常血清カリウム値が維持されていた日数 維持期の投与8～29日目に正常血清カリウム値（3.5mmol/L以上5.0mmol/L以下と定義）が維持されていた日数（最小二乗平均）は、プラセボ群で3.543日であったのに対し、本剤 5g 群では10.810日、本剤 10g 群[注)]では15.623日と統計学的に有意に長かった（いずれも $p<0.001$）。 ・血清中アルドステロン濃度及び血漿中レニン濃度の変化 補正期ベースラインの血清中アルドステロン濃度の平均値は本剤 5 g群[注)]で185.66 pmol/L、本剤 10 g群で159.09 pmol/L、プラセボ群で178.64 pmol/Lであった。投与29日目の血清中アルドステロン濃度の補正期ベースラインからの平均変化量は本剤 5 g群[注)]で-102.70 pmol/L、本剤 10 g群で-90.22 pmol/L、プラセボ群で41.07 pmol/Lであり、本剤 5 g群[注)]及び本剤 10 g群では低下が認められた。 補正期ベースラインの血漿中レニン濃度の平均値は本剤 5 g群[注)]で1.27 pmol/L、本剤 10 g群で1.80 pmol/L、プラセボ群で1.35 pmol/Lであった。投与29日目の血漿中レニン濃度の補正期ベースラインからの平均変化量は本剤 5 g群[注)]で-0.27 pmol/L、本剤 10 g群で-1.56 pmol/L、プラセボ群で-0.25 pmol/Lであった。血漿中レニン濃度の変化に一定の傾向は認められず、投与群間で明らかな差は認められなかった。
	【安全性】 補正期における有害事象発現率は6.4%（17/267例）であり、浮腫関連の有害事象が最も多く、浮腫3例（1.1%）、末梢性浮腫1例（0.4%）、末梢腫脹1例（0.4%）が認められた。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は1例（末梢腫脹）に認められ、治験薬と関連性ありと判断された。血清カリウム値が3.5mmol/L未満に低下した患者の割合は1.1%（3/267例）であり、3.0mmol/L未満となった患者は認められなかった。 維持期における有害事象発現率は本剤5g群で28.3%（28/99例）、本剤10g群[注)]で44.4%（44/99例）、プラセボ群20.0%（10/50例）であった。主な有害事象は本剤5g群で末梢性浮腫4例（4.0%）、高カリウム血症、高血圧が各3例（3.0%）、本剤10g群[注)]で便秘9例（9.1%）、浮腫8例（8.1%）、末梢性浮腫7例（7.1%）、上気道感染3例（3.0%）、プラセボ群で高カリウム血症、高血圧が各2例（4.0%）認められた。重篤な有害事象は本剤5g群の4例（感染性大腸炎、肺炎、うっ血性心不全、高血圧、胃炎が各1例）、本剤10g群[注)]の3例（膀胱炎、上気道感染、心不全、腎機能障害が各1例）、プラセボ群の1例（足関節部骨折）に認められたが、治験薬との関連ありと判断された事象はなかった。死亡に至った有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は本剤5g群の7例（高カリウム血症3例、肺炎、うっ血性心不全、心室性期外収縮、末梢性浮腫が各1例）、本剤10g群[注)]の7例（浮腫3例、低カリウム血症、心房細動、心不全、腎疾患による浮腫が各1例）、プラセボ群の3例（高カリウム血症2例、気管支閉塞1例）であり、このうち本剤5g群の末梢性浮腫1例、本剤10g群[注)]の浮腫1例及び腎疾患による浮腫1例は治験薬との関連性ありと判断された。 <u>添付文書 17.1.2　記載事項</u> 維持期の浮腫関連の副作用として、本剤10g群で浮腫2例（2.0%）、本剤5g群で末梢性浮腫1例（1.0%）が報告され、プラセボ群での報告はなかった。副作用として報告された便秘は、本剤10g群3例（3.0%）、本剤5g群1例（1.0%）に認められ、プラセボ群での報告はなかった。副作用として報告されたうっ血性心不全の発現はなかった。 血清カリウム値が3.5mmol/Lを下回った患者は、本剤10g群[注)]で10.1%（10/99例）、本剤5g群で6.1%（6/99例）、プラセボ群で2.0%（1/50例）であった。

注）承認外の用法・用量を含む（「Ⅴ．3．用法及び用量」参照））

血液透析患者を対象とした国際共同第III相試験－DIALIZE（D9480C00006試験）[7) 8)]

目　　的	血液透析中の高カリウム血症患者を対象とした本剤を1日1回8週間投与したときの安全性及び有効性を検討する
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、後期第III相試験
対　　象	血液透析中の高カリウム血症患者196例（本剤群97例［うち日本人28例］、プラゼボ群99例［うち日本人28例］）
実　施　国	日本、ロシア、英国、米国
主な選択基準	維持血液透析を週3回受け、高カリウム血症の治療が適応となる末期腎不全患者で、全試験期間にわたって同じ部位に存続することが想定される動静脈瘻、動静脈グラフト、又は留置可能な皮下トンネル型（長期型）カテーテルによる血液透析アクセスを有している患者
試験方法	本剤又はプラセボは8週間の治療期間の非透析日に45 mLの水に懸濁し経口投与した。 本剤の開始用量は5 g 1日1回であり、血清カリウム値（透析前値）が4.0 mmol/L以上5.0 mmol/L以下を維持するように非透析日1日あたり最高15 gまで調節可能とした。 用量調節はいずれもi-STATにより測定した血清カリウム値（透析前値）に基づいた。 透析処方の管理は治験実施施設の標準診療に従った。 治療期間の最初の4週間は、最大透析間隔後の血清カリウム値（透析前値）が5.0 mmol/Lを超える場合、本剤の用量を調節した（1週間に1回の調節）。非透析日に5 gを服用している患者では、非透析日に10 gに増量した。10 gを服用している患者では、非透析日に15 gに増量した。 血清カリウム値（透析前値）が4.0 mmol/L未満の患者では、各地域・治験実施施設で受け入れられている標準診療と治験責任医師等の臨床判断に従ってその後の調節を行った。 治療期間の最初の4週間後、異常な血清カリウム値（臨床症状を伴う重度の高カリウム血症又は低カリウム血症を治療するような医学的な必要性に迫られると治験責任医師が判断した場合）を示した場合を除き、本剤用量又は透析液中カリウム濃度の追加調整は行わなかった。異常な血清カリウム値を示した場合は、適切な本剤の用量調節（増量又は減量）を可能とした。臨床症状を伴う高カリウム血症を緊急に治療する必要がある場合、レスキュー治療を実施可能とした。 評価期間では投与量を変更せず継続した。 食事療法は試験期間を通して、変更しないことが望ましいとした。  ＊開始用量は5g、最大用量15g、最低用量5g、5g未満への減量を要する場合は投与を中断 最大透析間隔後の血清カリウム値（透析前値）が4.0 mmol/L以上5.0 mmol/L以下を達成・維持するよう1週間に1回増減
主要評価項目	最大透析間隔後の血清カリウム値（透析前値）において、評価期間中（治療期間の最後の4週間）の4回中少なくとも3回の値が4.0 mmol/L以上5.0 mmol/L以下に維持され、評価期間中にレスキュー治療を受けなかった患者の割合 事後解析 ・評価期間中の最大透析間隔来院時に1、2、3、及び4回以上正常血清カリウム値（血清カリウム値が4.0mmol/L以上5.0mmol/L以下と定義）であった患者の割合 ・評価期間中の最大透析間隔来院時に1、2、3、及び4回以上正常血清カリウム値が3.5 mmol/L以上5.5 mmol/L以下であった患者の割合
副次評価項目	・血清カリウム値を低下させるために、治験実施施設の標準診療に従って緊急治療介入（インスリン／ブドウ糖、βアドレナリン作動薬、重炭酸ナトリウム、カリウム吸着剤、又はあらゆる腎代替療法等）を行った患者数及び割合
その他の	・血清カリウム値の推移

評　価　項　目	・血清カリウム値の透析前後の差 ・透析前の血清カリウム値と透析液中カリウム濃度の差
安全性評価項目	有害事象、臨床検査値の変化、診察所見、バイタルサイン、ECG
解　析　方　法	有効性の解析は最大の解析対象集団（全ての無作為割付けされた患者）を用いて行った。安全性の解析は安全性解析対象集団（治験薬の投与を少なくとも1回受けた全ての無作為割付けされた患者）を用いて行った。 有効性の主要評価項目は、評価期間中の最大透析間隔後の血清カリウム値（透析前値）が4回中少なくとも3回の値が4.0 mmol/L以上5.0 mmol/L以下に維持され、その間レスキュー治療を受けなかった患者（奏効例）の割合であり、Fisherの正確検定を用いて有意水準5%（両側）で検定した。全ての無作為割付けされた患者を奏効例又は非奏効例のいずれかに分類した。評価期間中に血清カリウム値の欠測が2回以上ある患者は非奏効例に分類した。 有効性の主要評価項目について、欠測データの影響を評価するために感度分析を実施した。感度分析は、利用可能なi-STATによる血清カリウム値及び最終観測値延長法を併用して欠測値を補填し、Fisherの正確検定を用いて主解析と同様に解析した。
結　　果	【主要評価項目】 最大透析間隔後の血清カリウム値の奏効例（後半の4週間における最大透析間隔後の透析4回中3回で透析前血清カリウム値が4.0-5.0mmol/Lを維持し、且つレスキューを受けなかった患者と定義）の割合はプラセボ群（1.0%）と比較して本剤群（41.2%）で統計学的に有意に高かった（P < 0.001）。オッズ比（95%CI）は68.77（10.85, 2810.85）であった。

最大透析間隔後の血清カリウム値の奏効例の割合（FAS）

	本剤群 （N=97）	プラセボ群 （N=99）
血清カリウム値奏効患者 （%）	40(41.2)	1 (1.0)
血清カリウム値非奏効患者 （%）	57(58.8)	98(99.0)
プラセボ群とのオッズ比 [95%CI] p 値	68.77 [10.85,2810.85] ＜0.001	

奏効例は評価期間中の最大透析間隔後の血清カリウム値（透析前値）が4回中少なくとも3回の値が4.0 mmol/L以上5.0 mmol/L以下に維持され、その間レスキュー治療を受けなかった患者であり、Fisherの正確検定を用いて有意水準5%（両側）で検定した。

日本人集団における奏効例の割合は、プラセボ群では認められず、本剤群71.4%（20/28例）であった。

日本人集団における最大透析間隔後の血清カリウム値の奏効例の割合（部分集団解析）

	本剤群 （N=28）	プラセボ群 （N=28）
血清カリウム値奏効患者 （%）	20(71.4)	0
血清カリウム値非奏効患者 （%）	8(28.6)	28(100.0)
プラセボ群とのオッズ比 [95%CI]	算出不能 [16.38, 算出不能]	

奏効例は評価期間中の最大透析間隔後の血清カリウム値（透析前値）が4回中少なくとも3回の値が4.0 mmol/L以上5.0 mmol/L以下に維持され、その間レスキュー治療を受けなかった患者であり、Fisherの正確検定を用いて有意水準5%（両側）で検定した。

事後解析

評価期間中の最大透析間隔来院時に1、2、3、及び4回以上正常血清カリウム値（血清カリウム値が4.0mmol/L以上5.0mmol/L以下と定義）であった患者の割合は、いずれもプラセボ群と比較して本剤群で高く、本剤群では4回以上正常血清カリウム値であった

患者は23例（23.7%）であったが、プラセボ群には認められなかった。

評価期間中に透析前血清カリウム値が正常血清カリウム値であった患者の割合（FAS）

	本剤群 （N=97） 患者数（%）	プラセボ群 （N=99） 患者数（%）
1回以上	76 (78.4)	26 (26.3)
2回以上	56 (57.7)	12 (12.1)
3回以上	40 (41.2)	1 (1.0)
4回以上	23 (23.7)	0

評価期間中に1、2、3、及び4回以上血清カリウム値が3.5 mmol/L以上5.5 mmol/L以下であった患者の割合は、一貫して本剤群が高く、本剤群では4回以上血清カリウム値が3.5 mmol/L以上5.5 mmol/L以下であった患者は50例（51.5%）であったが、プラセボ群は5例（5.1%）であった。

評価期間中に透析前血清カリウム値が3.5 mmol/L以上5.5 mmol/L以下であった患者の割合（FAS）

	本剤群 （N=97） 患者数（%）	プラセボ群 （N=99） 患者数（%）
1回以上	92 (94.8)	67 (67.7)
2回以上	84 (86.6)	35 (35.4)
3回以上	68 (70.1)	21 (21.2)
4回以上	50 (51.5)	5 (5.1)

【副次評価項目】

治療期間中にレスキュー治療を受けた患者の割合は低く（3.6%）、本剤群（2.1%）とプラセボ群（5.1%）で同程度であった。

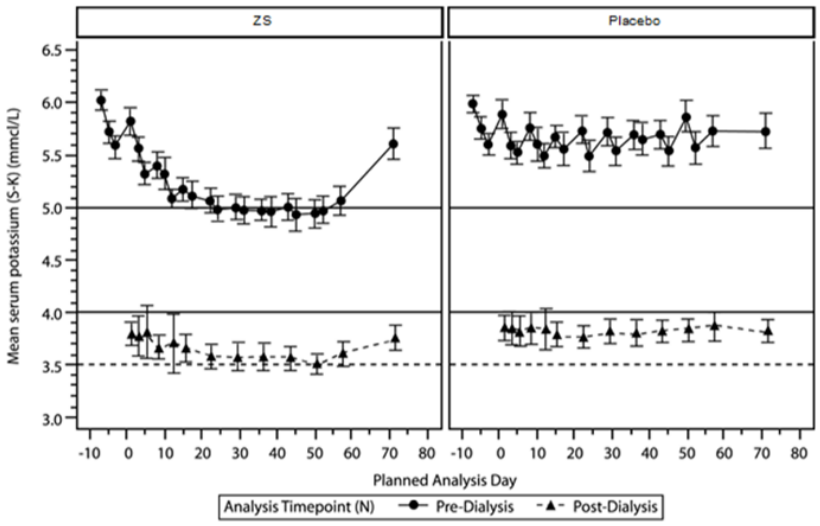
治療期間中にレスキュー治療を受けた患者の割合（FAS）

	本剤群 （N=97）	プラセボ群 （N=99）	合計 （N=196）
レスキュー治療患者（%）	2(2.1)	5(5.1)	7 (3.6)
ポリスチレンスルホン酸ナトリウム	0	3(3.0)	3(1.5)
ポリスチレンスルホン酸カルシウム	1(1.0)	1(1.0)	2(1.0)
透析	1(1.0)	1(1.0)	2(1.0)
グルコン酸カルシウム	1(1.0)	0	1(0.5)
インスリン	1(1.0)	1(1.0)	2(1.0)
フロセミド	0	1(1.0)	1(0.5)
サルブタモール	0	1(1.0)	1(0.5)

・血清カリウム値の推移

割付け時の透析前の血清カリウム値の平均値は本剤群（5.83mmol/L）とプラセボ群（5.89mmol/L）で同程度であった。評価期間中の透析前の血清カリウム値の平均値はプラセボ群（5.54～5.87mmol/L）と比較して本剤群（4.94～5.07mmol/L）が低かった。割付け時の透析後の血清カリウム値の平均値は本剤群（3.80mmol/L）とプラセボ群（3.85mmol/L）で同程度であった。用量調節期間中の透析後の血清カリウム値の平均値は本剤群で3.59～3.71mmol/L、プラセボ群で3.78～3.86mmol/L、評価期間中の透析後の血清カリウム値の平均値は本剤群で3.51～3.62mmol/L、プラセボ群で3.81～3.88mmol/Lであり、いずれも本剤群がわずかに低かった。

測定時点ごとの血清カリウム値の平均値の推移（FAS）



・血清カリウム値の透析前後の差の推移
割付け時の血清カリウム値の透析前後の差の平均値は本剤群（2.01mmol/L）とプラセボ群（2.06mmol/L）で同程度であった。15日目～投与終了時の血清カリウム値の透析前後の差の平均値はプラセボ群（1.88～2.01mmol/L）と比較して本剤群（1.37～1.52mmol/L）が低かった。試験終了時の血清カリウム値の透析前後の差の平均値は本剤群（1.89 mmol/L）とプラセボ群（1.92 mmol/L）で同程度であった。

	本剤 97 例 例、平均（SD）	プラセボ 99 例 例、平均（SD）
割付け時（1 日目）	80	85
	2.01（0.697）	2.06（0.660）
8 日目	87	84
	1.73（0.706）	1.89（0.906）
15 日目	88	86
	1.52（0.744）	1.89（0.641）
22 日目	91	86
	1.49（0.740）	1.98（0.732）
29 日目	92	88
	1.41（0.799）	1.88（0.731）
36 日目	86	86
	1.37（0.738）	1.90（0.765）
43 日目	90	88
	1.46（0.614）	1.88（0.784）
50 日目	88	88
	1.42（0.684）	2.01（0.742）
57 日目	81	88
	1.46（0.624）	1.89（0.901）
71 日目（試験終了時）	84	90
	1.89（0.706）	1.92（0.820）

・透析前の血清カリウム値と透析液中カリウム濃度の差の推移
割付け時の透析前の血清カリウム値と透析液中カリウム濃度の差の平均値は本剤群（3.61 mmol/L）とプラセボ群（3.66 mmol/L）で同程度であった。15 日目～投与終了時の透析前の血清カリウム値と透析液中カリウム濃度の差の平均値はプラセボ群

（3.26～3.62 mmol/L）と比較して本剤群（2.66～2.92 mmol/L）が低かった。試験終了時の透析前の血清カリウム値と透析液中カリウム濃度の差の平均値は本剤群（3.38 mmol/L）とプラセボ群（3.54 mmol/L）で同程度であった。

	本剤 97 例 例､平均（SD）	プラセボ 99 例 例、平均（SD）
割付け時（1 日目）	81	86
	3.61（0.721）	3.66（0.645）
3 日目	91	94
	3.31（0.657）	3.33（0.680）
5 日目	90	89
	3.06（0.628）	3.31（0.576）
8 日目	89	86
	3.12（0.752）	3.49（0.711）
12 日目	92	94
	2.81（0.654）	3.26（0.665）
15 日目	90	87
	2.92（0.724）	3.43（0.648）
22 日目	93	89
	2.80（0.712）	3.50（0.836）
29 日目	92	88
	2.74（0.763）	3.48（0.727）
36 日目	88	86
	2.66（0.740）	3.45（0.706）
43 日目	90	88
	2.74（0.762）	3.45（0.598）
50 日目	90	90
	2.66（0.767）	3.62（0.740）
57 日目	82	89
	2.78（0.755）	3.52（0.730）
71 日目（試験終了時）	86	91
	3.38（0.763）	3.54（0.850）

【安全性】

有害事象発現率は本剤群で41.7%（40/96例）、プラセボ群46.5%（46/99例）であった。主な有害事象は本剤群で便秘、下痢が各4例（4.2%）、上咽頭炎、頭痛、悪心が各3例（3.1%）、プラセボ群で高カリウム血症、下痢が各6例（6.1%）、上咽頭炎5例（5.1%）、浮動性めまい4例（4.0%）、呼吸困難、便秘、そう痒症、転倒、シャント狭窄が各3例（3.0%）認められた。重篤な有害事象発現率は本剤群7.3%（7/96例）、プラセボ群8.1%（8/99例）であった。重篤な有害事象は、本剤群で狭心症2例、壊疽、ウイルス性胃腸炎、高カリウム血症、末梢動脈閉塞性疾患、胃腸出血、小腸閉塞、動静脈瘻閉塞が各1例認められ、いずれも治験薬との関連なしと判断された。死亡は本剤群の1例（末梢動脈閉塞性疾患）に認められ、治験薬との関連なしと判断された。投与中止に至った有害事象発現率は本剤群4.2%（4/96例）、プラセボ群2.0%（2/99例）であった。投与中止に至った有害事象は本剤群で高カリウム血症、末梢動脈閉塞性疾患、胃腸出血、小腸閉塞が各1例（1.0%）に認められ本剤との関連性はなしと判断された。また、プラセボ群では下痢1例、末梢腫脹1例が報告され治験薬との関連ありと判断された。

添付文書 17.1.4　記載事項

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

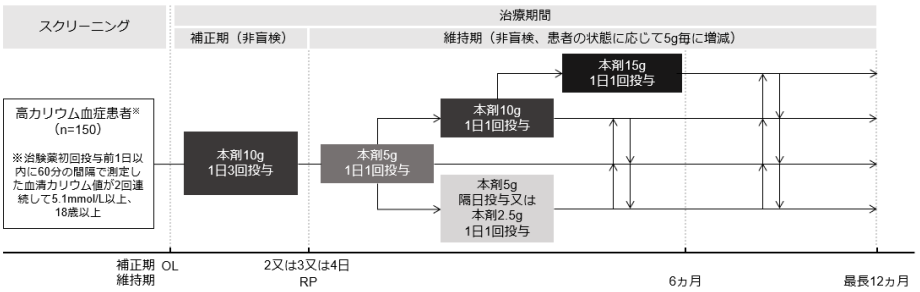
海外第III相試験－HARMONIZE（ZS-004試験）[10)]

目　　的	高カリウム血症（i-STATで測定した血清カリウム値が5.1 mmol/L以上）を呈する患者を対象に2日間の補正期完了後に正常血清カリウム値（3.5 mmol/L以上5.0 mmol/L以下と定義）に達した患者に本剤の3用量（5g、10g、15g）を28日間1日1回投与した際の安全性及び有効性を評価する
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第III相試験
対　　象	高カリウム血症患者258例
実　施　国	米国、オーストラリア、南アフリカ
主な選択基準	繰返し採血又は静脈カテーテル留置が可能で、スクリーニング時にi-STATで計測した血清カリウム値が5.1 mmol/L以上であった年齢19歳以上の男女
試験方法	補正期は本剤10gを1日3回48時間経口投与した。維持期は本剤5g、10g[注)]、15g[注)]又はプラセボに無作為に割り付け、1日1回28日間経口投与した。
主要評価項目	維持期投与8日目から29日目の血清カリウム値（最小二乗平均）
副次評価項目	血清カリウム値のベースラインからの平均変化量（補正期、維持期）など
安全性評価項目	有害事象、バイタルサイン、ECG、標準的な血液学的検査、生化学検査、及び尿検査パラメータ
解析方法	有効性の主要な解析集団は維持期のIntent-to-Treat（ITT）集団とした。補正期ITT集団は、少なくとも1回補正期の投与を受け、最初の48時間での治験薬投与後血清カリウム値を得られた全ての患者とした。維持期ITT集団は、少なくとも1回維持期の投与を受け、投与8日目以降少なくとも1回血清カリウム値評価の得られた全ての患者とした。各試験期の安全性の解析集団は補正期及び維持期それぞれで少なくとも1回治験薬の投与を受けた全ての患者とした。
結　　果	【主要評価項目】 維持期投与8-29日目の平均血清カリウム値は、プラセボ群5.1mmol/Lに対して本剤 5 g 1日1回群4.8 mmol/L、本剤 10 g 1日1回群[注)] 4.5 mmol/L、本剤 15 g 1日1回群[注)] 4.4 mmol/Lであり、本剤各投与群において統計学的に有意な減少が検証された（各p <0.001）。
	【副次評価項目】 ・血清カリウム値のベースラインからの平均変化量（補正期） 本剤10g1日3回投与開始から1時間後の血清カリウム値の平均変化量は有意に低下した（-0.2 mmol/L；95%CI:-0.3 -0.2）（p <0.001）。 投与開始から2時間後及び4時間後の血清カリウム値の平均変化量はそれぞれ-0.4 mmol/L （95%CI:-0.5, -0.4）及び-0.5 mmol/L（95%CI:-0.6,-0.5）であった（各p <0.001）。24時間後、48時間後の平均変化量はそれぞれ-0.7 mmol/L（95%CI:-0.7, -0.6; -12%）及び-1.1 mmol/L（95%CI:-1.1, -1.0; -19%）であった（各p <0.001）。 ・血清カリウム値のベースラインからの平均変化量（維持期） 補正期ベースラインから維持期投与29日目／維持期終了までの平均変化量はプラセボ群で-0.4 mmol/L、本剤5 g 1日1回群で-0.8 mmol/L、本剤 10 g 1日1回群[注)] で -1.1 mmol/L、本剤 15 g1日1回群[注)] で-1.2 mmol/Lであった。維持期ベースラインから維持期投与29日目／維持期終了までの平均変化量はプラセボ群で0.6 mmol/L、本剤 5 g 1日1回群で0.3 mmol/L、本剤 10 g 1日1回群[注)] で0.1 mmol/L、及び本剤 15 g 1日1回群[注)] で-0.1 mmol/Lであった。
	【安全性】 補正期における有害事象の発現率は7.8%(20/258例)に認められ、最も多く報告された有害事象は胃腸障害であった。 維持期における有害事象の発現率は本剤 5 g1日1回群で53.3%(24/45例)、本剤10 g1日1回群[注)] で29.4%(15/51例)、本剤 15 g 1日1回群[注)] で44.6%(25/56例)、プラセボ群で31.8%(27/85例)に認められた。 浮腫に関連する事象の発現率は本剤5 g 1日1回群（2.2%、1例）、本剤10 g 1日1回群（5.9%、3例）、本剤15 g 1日1回群（14.3%、8例）、プラセボ群（2.4%、2例）であった。 胃腸障害に関連する有害事象は、本剤5 g 1日1回群（6.7%、3例）、本剤10 g 1日1回群（2.0%、1例）、本剤15 g 1日1回群（8.9%、5例）プラセボ群（14.1%、12例）であった。

注）承認外の用法・用量を含む（「V．3. 用法及び用量」参照））

2)安全性試験

国内第III相長期投与試験－J-LTS（D9482C00001試験）[5) 6)]

目　　的	高カリウム血症患者を対象とした本剤を1日1回最長1年間投与したときの長期安全性及び有効性を検討する
試験デザイン	多施設共同、非盲検、単一群、用量増減レジメン、第III相試験
対　　象	高カリウム血症患者150例
主な選択基準	高カリウム血症（補正期の投与1日目における本剤初回投与前1日以内に60［±15］分の間隔をあけてi-STATで連続2回測定した血清カリウム値が2回とも5.1 mmol/L以上と定義）を呈する18歳以上の男女
試験方法	補正期では、本剤 10 g 1日3回を、24、48、又は72時間にわたり投与し、各投与後の朝に測定したi-STATによる血清カリウム値が3.5 mmol/L以上5.0 mmol/L以下であった場合、維持期に移行した。維持期では、開始用量として本剤 5 g 1日1回を服用した。本剤の用量はi-STATにて測定した血清カリウム値を用いて、5 g毎に15 g1日1回投与まで増量又は5 g 隔日投与（又は2.5 g 1日1回投与）まで減量した。 投与期間は、補正期では24、48、又は72時間、維持期では最長1年間とした。  ＊各投与後の朝に測定した血清カリウム値が3.5 mmol/L以上5.0 mmol/L以下であった場合、維持期に移行した OL：補正期ベースライン、RP：維持期ベースライン
主要目的	有害事象、バイタルサイン、ECG、診察所見、及び臨床検査の評価に基づく安全性及び忍容性
副次目的	【補正期】 ・血清カリウム値の測定値及び補正期のベースラインからの変化量 ・投与後24、48時間に正常血清カリウム値を達成した患者の割合 【維持期】 ・ 維持期の各来院日に正常血清カリウム値（血清カリウム値3.5 mmol/L以上5.0 mmol/L以下と定義）が維持されていた患者の割合 ・平均血清カリウム値が5.1 mmol/L以下、5.5 mmol/L以下を示した患者の割合 ・ 特定の期間にわたる患者レベル平均血清カリウム値 ・ 血清アルドステロン、血清重炭酸塩のベースラインからの経時変化と正常な患者の割合 ・患者報告アウトカム（SF-36 v2質問票） 【探索的評価項目】 ・患者質問票（維持期） ・RAAS阻害薬を増量した患者の割合、RAAS阻害薬を減量又は中止した患者の割合
解析方法	有効性及び安全性の解析は補正期・維持期それぞれについて別に行った。 最大の解析対象集団には本剤の投与を少なくとも1回受け、ベースライン後のS-K値が得られた全ての患者を含めた。安全性解析対象集団には本剤の投与を少なくとも1回受け、何らかの安全性データが得られた全ての患者を含めた。
結　　果	<u>補正期</u> 補正期のベースラインからの血清カリウム値の変化量の平均値は、投与後24時間及び48時間でそれぞれ-0.78 mmol/L（標準偏差：0.39 mmol/L）及び-1.30 mmol/L（標準偏差：0.39 mmol/L）であり、血清カリウム値の低下がみられた。 補正期において、投与後24時間に正常血清カリウム値（3.5 - 5.0 mmol/L）を達成した患者はi-STATによる測定で118例（78.7%）、中央測定機関による測定で98例（65.3%）、投与後48時間に正常血清カリウム値を達成した患者はi-STATによる測定で148例

（98.7%）、中央測定機関による測定で122例（81.3%）であった。投与後48時間に正常血清カリウム値を達成しなかった患者のうち1例はi-STATによる10分後の再測定が3.5 mmol/L以上5.0 mmol/L以下であったため、維持期に移行した。補正期では72時間の本剤の投与を受けた患者は1例のみであった。

補正期の血清カリウム値の推移（FAS）

		カリウム値(mmol/L)					ベースラインからの変化量(mmol/L)				
		平均	SD	中央値	最小	最大	平均	SD	中央値	最小	最大
24 時間	ベースライン 150 例	5.70	0.42	5.60	4.6	7.1					
	ベースライン後 150 例	4.92	0.38	4.90	4.0	6.4	-0.78	0.39	-0.78	-1.8	0.2
48 時間	ベースライン 32 例	6.00	0.45	6.05	4.8	7.1					
	ベースライン後 32 例	4.69	0.38	4.70	3.6	5.5	-1.30	0.39	-1.28	-2.3	-0.6
72 時間	ベースライン 1 例	6.50		6.50	6.5	6.5					
	ベースライン後 1 例	4.70		4.70	4.7	4.7	-1.80		-1.80	-1.8	-1.8
最終投与	ベースライン 150 例	5.70	0.42	5.60	4.6	7.1					
	ベースライン後 150 例	4.76	0.31	4.80	3.6	5.5	-0.93	0.44	-0.90	-2.3	0.0

投与後24、48、72時間に正常カリウム値を達成した患者の割合（FAS）

		正常カリウム値 150 例	
		例数(%)	95%CI
投与後 24 時間	血清カリウム値	98 (65.3)	(57.1, 72.9)
	i-STAT	118 (78.7)	(71.2, 84.9)
投与後 48 時間	血清カリウム値	122 (81.3)	(74.2, 87.2)
	i-STAT	148 (98.7)	(95.3, 99.8)
投与後 72 時間	血清カリウム値	123 (82.0)	(74.9, 87.8)
	i-STAT	149 (99.3)	(96.3, 100.0)

維持期

維持期の投与1日目の時点で大部分の患者（82.0%）で血清カリウム値は正常であり、維持期を通して正常血清カリウム値（3.5 - 5.0 mmol/L）が維持された。正常血清カリウム値が維持されていた患者の割合は投与138日目に最大値（85.1%）に達し、維持期を通して65.5%以上であった。来院23（投与362日目、最終来院時）に正常血清カリウム値が維持されていた患者の割合は79.5%であった。

維持期の各来院日に正常カリウム値が維持されていた患者の割合（FAS）

	例数	正常血清カリウム値 (3.5 - 5.0 mmol/L)		低カリウム血症 (<3.5 mmol/L)	高カリウム血症 (>5.0 mmol/L)
		例（%）	95%CI	例(%)	例(%)
補正期ベースライン	150	4 (2.7)	(0.7, 6.7)	0 (0.0)	146 (97.3)
維持期 1 日目（維持期ベースライン）	150	123 (82.0)	(74.9, 87.8)	0 (0.0)	27 (18.0)
2 日目	150	118 (78.7)	(71.2, 84.9)	0 (0.0)	32 (21.3)
5 日目	149	119 (79.9)	(72.5, 86.0)	0 (0.0)	30 (20.1)
12 日目	149	101 (67.8)	(59.6, 75.2)	0 (0.0)	48 (32.2)
19 日目	148	97 (65.5)	(57.3, 73.2)	0 (0.0)	51 (34.5)
26 日目	148	107 (72.3)	(64.3, 79.3)	1 (0.7)	40 (27.0)
54 日目	144	110 (76.4)	(68.6, 83.1)	4 (2.8)	30 (20.8)
82 日目	140	101 (72.1)	(63.9, 79.4)	5 (3.6)	34 (24.3)
110 日目	137	104 (75.9)	(67.9, 82.8)	1 (0.7)	32 (23.4)
138 日目	134	114 (85.1)	(77.9, 90.6)	3 (2.2)	17 (12.7)
166 日目	132	103 (78.0)	(70.0, 84.8)	2 (1.5)	27 (20.5)
194 日目	130	98 (75.4)	(67.1, 82.5)	1 (0.8)	31 (23.8)
222 日目	129	91(70.5)	(61.9, 78.2)	2(1.6)	36(27.9)
250 日目	129	103(79.8)	(71.9, 86.4)	3(2.3)	23(17.8)
278 日目	127	96(75.6)	(67.2, 82.8)	2(1.6)	29(22.8)
306 日目	124	92(74.2)	(65.6, 81.6)	2(1.6)	30(24.2)
334 日目	124	103(83.1)	(75.3, 89.2)	2(1.6)	19(15.3)
362 日目	122	97(79.5)	(71.3, 86.3)	2(1.6)	23(18.9)
最終投与日	150	117(78.0)	(70.5, 84.3)	8(5.3)	25(16.7)
試験終了時※	146	56(38.4)	(30.4, 46.8)	1(0.7)	89(61.0)

※最終投与＋7日

来院23までの維持期全体（投与2日目～362日目）の平均血清カリウム値は、大部分の患者（93.3%）で5.1 mmol/L以下であり、全例が5.5 mmol/L以下であった。

平均血清カリウム値が5.1 mmol/L以下及び5.5 mmol/L以下を示した患者の割合（FAS）

	5.1 mmol/L 以下	5.5 mmol/L 以下
維持期全体（投与 2～362 日目）N=150		
血清カリウム値該当患者（%） [95%CI]	140(93.3) [88.1,96.8]	150(100) [97.6,100.0]

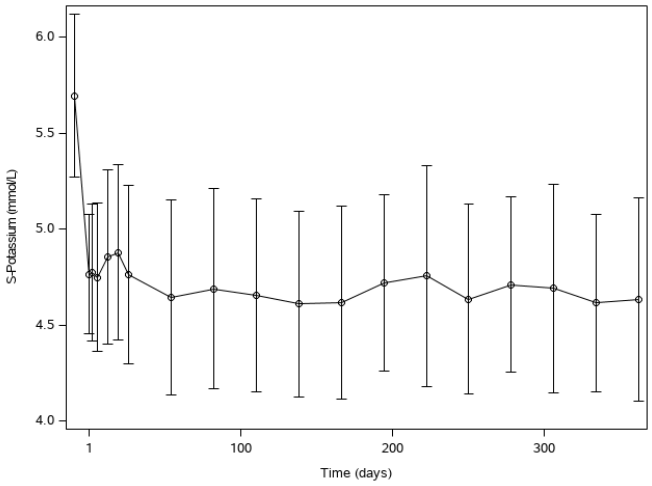
各期間の平均血清カリウム値は維持期を通して同程度であった。血清カリウム値は投与55日目以降全体的に安定していた。

	平均値					補正期のベースラインからの変化				
	平均	SD	中央値	最小	最大	平均	SD	中央値	最小	最大
補正期ベースライン 150 例	5.70	0.42	5.60	4.6	7.1					
維持期 1 日目 150 例（維持期ベースライン）	4.76	0.31	4.80	3.6	5.5	-0.93	0.44	-0.90	-2.3	0.0
平均維持期 2-362 日 150 例	4.70	0.25	4.72	3.6	5.2	-0.98	0.42	-0.95	-2.1	0.1
平均維持期 82-362 日 140 例	4.64	0.32	4.66	3.1	5.2	-1.07	0.52	-1.02	-2.6	0.2
平均維持期 2-82 日 150 例	4.76	0.29	4.79	3.6	5.6	-0.91	0.41	-0.86	-2.0	0.0
平均維持期 110-166 日 137 例	4.61	0.43	4.67	2.7	5.3	-1.11	0.61	-1.08	-3.8	0.3

平均維持期 194-278 日 130 例	4.70	0.33	4.73	3.8	5.4	-1.01	0.51	-0.95	-2.2	0.1
平均維持期 306-362 日 124 例	4.65	0.37	4.67	3.3	5.6	-1.06	0.55	-0.97	-2.8	0.3

	平均値					維持期のベースラインからの変化				
	平均	SD	中央値	最小	最大	平均	SD	中央値	最小	最大
補正期ベースライン 150 例	5.70	0.42	5.60	4.6	7.1					
維持期 1 日目 150 例（維持期ベースライン）	4.76	0.31	4.80	3.6	5.5					
平均維持期 2-194 日 150 例	4.70	0.25	4.72	3.6	5.2	-0.07	0.33	-0.06	-1.0	0.8
平均維持期 82-194 日 140 例	4.64	0.32	4.66	3.1	5.2	-0.14	0.42	-0.12	-1.6	0.9
平均維持期 2-82 日 150 例	4.76	0.29	4.79	3.6	5.6	-0.01	0.36	0.00	-1.0	1.2
平均維持期 110-166 日 137 例	4.61	0.43	4.67	2.7	5.3	-0.16	0.50	-0.10	-2.5	1.0
平均維持期 194-278 日 130 例	4.70	0.33	4.73	3.8	5.4	-0,07	0.42	-0.06	-1.2	1.0
平均維持期 306-362 日 124 例	4.65	0.37	4.67	3.3	5.6	-0.11	0.47	-0.08	-1.5	0.9

血清カリウム値の平均値（標準偏差）の推移（FAS）



本剤の投与終了後から試験終了（原則として最終投与の7日後）までに平均血清カリウム値は0.66mmol/L（標準偏差：0.53mmol/L）増加した。

維持期中に正常血清カリウム値が維持されていた日数の平均値は207.7日（標準偏差109.5日）、中央値223.5日であった。

維持期　感度分析

中央測定期間での血清カリウム値測定データと比較すると、iSTATでのデータはすべての測定時点で高い正常血清カリウム値の患者割合を示し、正常血清カリウム値であった平均日数も長く、一貫して低い血清カリウム値を示した。

血清アルドステロン及び血清重炭酸塩の推移

投与362日目の血清アルドステロンの補正期ベースラインからの変化量の平均値は-48.561 pmol/Lであり、血清アルドステロンの減少が認められた。血清アルドステロンが正常な患者の割合は補正期ベースラインで99.3%、維持期の投与362日目（N＝122）で100.0%であった。血清重炭酸塩の補正期ベースラインからの変化量の平均値は、維持期の投与1日目で1.20 mmol/L、維持期の投与362日目で1.50 mmol/Lであり、いずれも血清重炭酸塩の増加が認められた。血清重炭酸塩が正常な患者の割合は補正期ベースラインで90.0%、維持期の投与1日目で98.0%であり、その後は維持期を通して95.9～99.2%であった。

維持期患者報告アウトカム

SF-36 v2 の下位尺度並びに身体的側面及び精神的側面のサマリースコアの平均値は、いずれも補正期のベースライン時と維持期の投与 362 日目で同程度であった。健康状態の変化スコア（1 年前と比べた健康状態の変化を評価）について、1 年前とほぼ同じと回答した患者の割合は補正期のベースライン時（91 例［60.7%］）と維持期の投与 362 日目（80 例［62.5%］）で類似していたが、1 年前より改善した患者の割合は補正期のベースライン時（27 例［18.0%］）と比較して維持期の投与 362 日目（34 例［26.6%］）で高く、1 年前より悪化した患者の割合は補正期のベースライン時（32 例［21.3%］）と比較して維持期の投与 362 日目（14 例［10.9%］）で低かった。ただし、維持期の投与 362 日目の健康状態の変化スコアは欠測が 22 例であった。

探索的評価項目

・患者質問票

本剤 5g1 日 1 回より低用量（5g 隔日又は 2.5g1 日 1 回）の投与を受けた患者は少なかった（10 例）。本剤 5g 隔日投与で処方された患者が患者質問票に回答することとした。本剤 5g 隔日投与を経験した患者 8 例中 6 例が患者質問票に回答し、解析対象とされたが、解析対象例数が少ないため、結果の解釈は困難であった。

患者質問票に基づく低用量の本剤（隔日投与又は 1 日 1 回投与）に関する患者の好み

	例（%）　150 例
1 日 1 回	1 例（0.7%）
やや 1 日 1 回	4 例（2.7%）
どちらでも	1 例（0.7%）
やや隔日投与	0
隔日投与	0

・RAAS阻害薬を増量した患者の割合、RAAS阻害薬を減量又は中止した患者の割合

ベースライン時にRAAS阻害薬を使用していた患者は107例（71.3%）であった。このうち、15例（14.0%）は試験期間中にRAAS阻害薬の増量のみを行い、4例（3.7%）はRAAS阻害薬の減量のみ又は中止を行い、7例（6.5%）はRAAS阻害薬の増量及び減量を行った。残りの81例（75.7%）はRAAS阻害薬の用量を変更しなかった。

ベースライン時にRAAS阻害薬を使用していなかった43例（28.7%）のうち、2例（4.7%）が試験期間中にRAAS阻害薬の使用を開始した。

【安全性】

補正期の本剤への曝露日数の平均値は1.2日（標準偏差：0.4日）であった。補正期の試験薬の投与回数は大部分の患者（78.7%）で3回であった。

維持期の本剤への曝露日数の平均は319.4日（標準偏差98.1日）、中央値は361.0日であった。

維持期の総曝露人日に占める各用量の割合は、本剤5g1日1回で56.7%、本剤10g1日1回[注)]で31.7%、本剤15g1日1回で8.8%、本剤2.5g1日1回又は5g隔日投与で2.5%であった。

維持期の用量別の試験薬への曝露

	1 回以上投与	一番使用された用量	最大用量	最終投与量	総曝露人・日 47908
2.5g1 日 1 回もしくは 5g 隔日投与	10 (6.7)	4 (2.7)	-	5 (3.3)	1178 (2.5)
5g 1 日 1 回	150 (100.0)	86 (57.3)	60 (40.0)	70 (46.7)	27160 (56.7)
10 g 1 日 1 回	90 (60.0)	46 (30.7)	58 (38.7)	52 (34.7)	15205 (31.7)
15 g 1 日 1 回	31 (20.7)	14 (9.3)	31 (20.7)	23 (15.3)	4194 (8.8)
20 g 1 日 1 回[注)]	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	1 (0.0)

注）承認外の用法・用量を含む（「Ⅴ．3. 用法及び用量」参照））

	補正期における有害事象発現率は3.3%（5/150例）であり、有害事象は上咽頭炎、糖尿病、第一度房室ブロック、脂肪肝、倦怠感が各1例認められた。重篤な有害事象は1例（中等度の糖尿病）に認められ、治験薬との関連はなしと判断された。死亡例、投与中止に至った有害事象は認められなかった。浮腫関連の有害事象の発現はなかった。血清カリウム値が3.5mmol/L未満となった患者は認められなかった。 維持期における有害事象発現率は87.3%（131/150例）であった。主な有害事象は上咽頭炎36例（24.0%）、高血圧、末梢性浮腫が各23例（15.3%）、便秘20例（13.3%）、白内障、全身性浮腫が各7例（4.7%）、肺炎、低血糖、2型糖尿病、咳嗽、関節痛、背部痛、挫傷が各6例（4.0%）、高尿酸血症、うっ血性心不全が各5例（3.3%）認められた。死亡は2例（リンパ腫、急性心不全各1例）に認められ、いずれも治験薬との関連はなしと判断された。 重篤な有害事象発現率は18.0%（27/150例）であり、うっ血性心不全が4例、肺炎が3例、白内障が2例、腎盂腎炎、遠隔転移を伴う肺癌、肺の悪性新生物、リンパ腫、未分化型肉腫、低血糖、頚動脈狭窄、肘部管症候群、浮動性めまい、ラクナ梗塞、一過性脳虚血発作、糖尿病網膜症、眼瞼下垂、斜視、不安定狭心症、心不全、急性心不全、心室細動、末梢動脈狭窄、胆管結石、末梢性浮腫、処置後瘻孔が各1例に認められた。うっ血性心不全2例、心室細動1例が治験薬と関連ありと判断された。 投与中止に至った有害事象発現率は8.0%（12/150例）であり、リンパ腫、低カリウム血症、低カリウム血症候群、ラクナ梗塞、心不全、急性心不全、うっ血性心不全、心室細動、高血圧、薬物性肝障害、顔面浮腫、全身性浮腫、末梢性浮腫が各1例認められた。顔面浮腫及び末梢性浮腫の1例、薬剤性肝障害1例、全身性浮腫1例、心室細動1例、高血圧1例、うっ血性心不全1例、低カリウム血症1例が治験薬と関連ありと判断された。 <u>添付文書 17.1.3　記載事項</u> 維持期の浮腫関連の副作用として、末梢性浮腫6例（4.0%）、全身性浮腫2例（1.3%）、体液貯留2例（1.3%）が報告された。副作用として報告された便秘は10例（6.7%）に認められた。副作用として報告されたうっ血性心不全は2例（1.3%）に認められた。血清カリウム値が3.5mmol/Lを下回った患者は19.3%（29/150例）であった。

(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

製造販売後データベース調査を実施予定

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

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

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

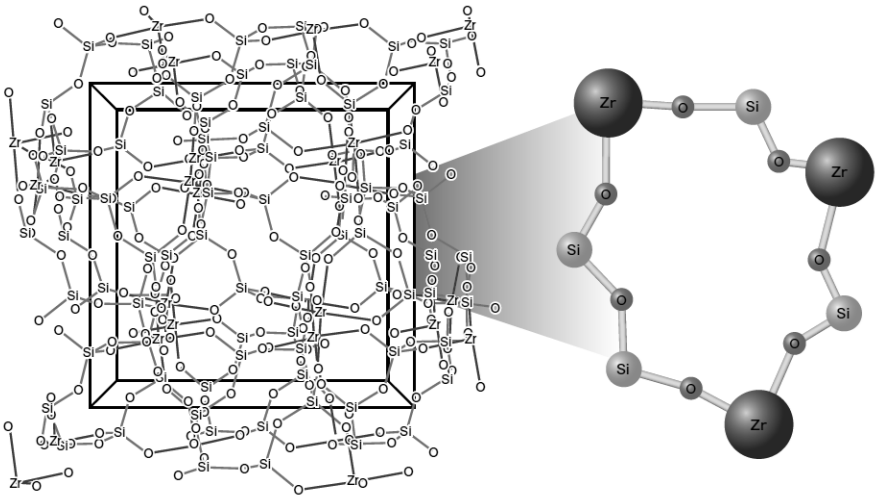
ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ポリスチレンスルホン酸カルシウム

２．薬理作用

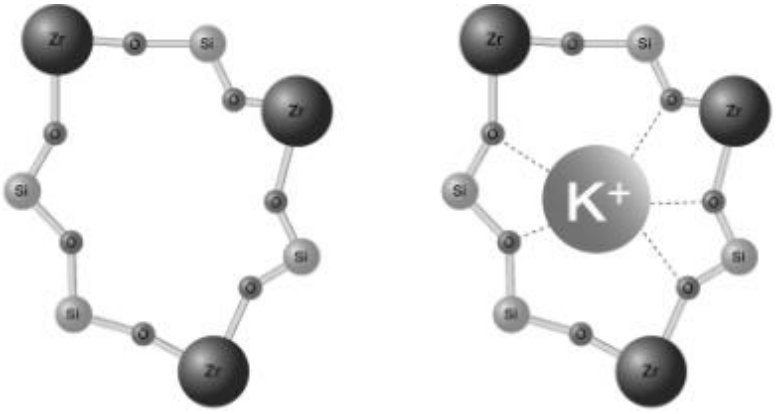
(1) 作用部位・作用機序

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

ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物の化学構造



ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物の微孔開口部の球棒モデル



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1)陽イオン選択性

In vitro において本剤は、カルシウムやマグネシウムのような他のイオンの存在下でも、カリウムイオンに対する高い選択性を示す[11]。

2)pHによるカリウム交換容量への影響

本剤が低濃度（5mg/mL 以下）の場合に、pH1.2 ではpH4.5 及び6.8 と比較してカリウム交換容量が低かったが、いずれのpH においてもカリウム交換能が示された[11]。そのため、本剤は消化管全体にわたってカリウムを捕捉すると考えられる。

3)温度によるカリウム交換容量への影響

本薬のカリウム交換容量は150℃を超えると温度に応じて低下し、200℃及び250℃ではそれぞれ約12%及び約30%低下した。また、本薬を175℃で、また本薬の水性懸濁液（約110 mg/mL）を80℃で、それぞれ30分間加熱したところ、いずれの場合もカリウム交換容量に明確な変化は認められなかった。

4)水分による体積の変化

本薬及びポリスチレンスルホン酸ナトリウムを水と混合したときの体積の変化を検討した。有機ポリマー樹脂であるポリスチレンスルホン酸ナトリウムの体積は混合40分後に水の吸収により約92%増加した一方、本薬の体積は混合40分後に約17%減少した[15]。

5)ヒトにおける薬力学的作用

高カリウム血症患者に本剤10g を1日3回2日間反復経口投与したところ、血清カリウム値は投与開始後1時間から低下し[10]、正常値に達するのに24～48 時間程度を要した（Ⅴ．5.（4）1）有効性検証試験）の項参照）。

健康被験者に本剤を5及び10 gを1日1回4日間反復経口投与したところ、糞中カリウム排泄量が用量依存的に増加し、それに伴って血清カリウム値及び尿中カリウム排泄量が低下した。尿中ナトリウム排泄量には、統計学的に有意な影響は認められなかった[9]（外国人データ）。

(3) 作用発現時間・持続時間

高カリウム血症患者に本剤10 gを1日3回2日間反復経口投与したところ、血清カリウム値は投与開始後1 時間から低下し[10]、正常値に達するのに24～48 時間程度を要した（Ⅴ．5.（4）1）有効性検証試験）の項参照）。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

高カリウム血症患者29例に本剤を5～15 gの用量で1日1回反復投与したところ、血液中には本剤に由来すると考えられるジルコニウムは検出されなかった[12]（外国人データ）。

(3) 中毒域

該当しない

(4) 食事・併用薬の影響

1)海外第I相臨床試験（ZS-009試験、外国人データ）[13]

16.7.2 その他の薬剤

本剤とクロピドグレル、ダビガトラン、グリピジド（国内未承認）、ロサルタン、フロセミド、アトルバスタチン、アムロジピン、ワルファリン又はレボチロキシンを併用投与し、併用薬の吸収に及ぼす本剤の影響を検討した結果は下表のとおりであった。クロピドグレル及びダビガトランの曝露量が低下し、アトルバスタチン、フロセミド及びワルファリンのC_{max}が増加したが、これらの影響は臨床的に問題となるものではなく、用量調整を必要とするものではないと考えられた[13]（外国人データ）。

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

併用薬 （経口投与）	併用薬の 投与量	例数	測定対象	C_{max}	$AUC_{0\text{-}t}$
ワルファリン	5mg	18	*R*-ワルファリン	1.34 ［1.21,1.49］	1.07 ［1.03,1.12］
			S-ワルファリン	1.38 ［1.18,1.62］	1.12 ［1.07,1.17］

幾何平均値比［90%信頼区間］

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

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

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

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

(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

高カリウム血症患者29例に本剤を5～15 gの用量で1日1回反復投与したところ、尿中には本剤に由来するジルコニウムは検出されなかった[12)]（外国人データ）。

注）承認外の用法・用量を含む（「Ⅴ．3. 用法及び用量」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

該当しない

11. その他

該当しない

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

設定されていない

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」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. 治療に関する項目」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ので、本剤投与中は、定期的に血清カリウム値を測定すること。また、血清カリウム値に影響を及ぼす薬剤（レニン-アンジオテンシン系阻害剤、抗アルドステロン剤、利尿薬等）の用量に変更が生じた場合、血清カリウム値の変動に注意すること。 ［7.2、7.4、11.1.1参照］ 8.2 過量投与を防ぐため、服用を忘れた場合は、次の服用予定時間に通常どおり1回分の用量を服用するよう患者に指導すること。 ［11.1.1、13.1参照］

（解説）

8.1 本剤の薬理学的作用は血中カリウム濃度を低下させることであり、過度の低下により低カリウム血症に至る可能性がある。低カリウム血症が重症化した場合、心室細動等の致死性不整脈に至る恐れがあるため設定した。

8.2 服用を忘れた場合に、予定した服用時間よりも遅れて服用すると、次の服用までの時間間隔が予定よりも短くなり、過度の血清カリウム値の低下を引き起こすおそれがあるため、これを避けるために設定した。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

⑴ 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(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）

本剤の生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ）において、投与可能な最大用量6000 mg/kg/日（ヒトの用量に換算するとラット及びウサギでそれぞれ58 g/日及び116 g/日に相当）を投与したときに、妊娠、胚・胎児発生、分娩及び出生児の発達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

(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）

国内においては、小児等を対象とした試験は実施していない。

また、海外では小児等を対象とした試験を実施中であるが、現時点では試験結果について評価されていないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7．相互作用

10. 相互作用

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

（解説）

本剤の*in vitro*試験の結果に基づき、本剤は胃内pHを一時的に上昇させる可能性があると考えられた。

(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
抗 HIV 薬 アタザナビル硫酸塩 ネルフィナビルメシル酸塩 リルピビリン塩酸塩 等 アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール 等 チロシンキナーゼ阻害剤 エルロチニブ塩酸塩 ダサチニブ水和物 ニロチニブ塩酸塩水和物 等	これらの薬剤の作用を減弱する可能性がある。 本剤との同時投与は避けること。 これらの薬剤の投与が必要な場合には、本剤投与の少なくとも 2 時間前又は 2 時間後に投与すること。	本剤の胃内 pH に及ぼす影響により、これらの薬剤の溶解性が低下し、吸収が低下する可能性がある。

（解説）

胃内pHに依存して臨床的に問題となるような吸収の変化が生じる可能性がある薬剤との併用について、CCDS（企業中核データシート）に基づき設定した。また、本剤と併用薬剤との胃内での共存を避けるため、これらの薬剤の投与が必要な場

合は、本剤投与の少なくとも2 時間前又は2 時間後に投与することとした。
＜参照＞
16.7.1 抗HIV薬、アゾール系抗真菌剤、チロシンキナーゼ阻害剤等
本剤を50 mg/Lの濃度で人工胃液（pH 1.2）に添加したところ、人工胃液のpHは2.9に上昇した[14]（*in vitro* 試験）。したがって、本剤は一時的に胃内pHを上昇させる可能性があり、それに伴って標記薬剤等の胃内pHに依存してバイオアベイラビリティが変化する薬剤の作用を減弱するおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タクロリムス（経口剤）	タクロリムス（経口剤）の作用が減弱する可能性がある。タクロリムスの投与が必要な場合には、本剤投与の少なくとも2時間前又は2時間後に投与すること。	本剤との併用によりタクロリムスの血漿中濃度が低下したとの報告がある。その機序は明らかではないが、本剤による胃内 pH の上昇に起因すると考えられる。

（解説）
本剤とタクロリムスの非徐放性製剤の併用投与により、タクロリムスの AUC 及び C_{max} はそれぞれ 63%（90%信頼区間：56%～71%）及び 71%（90%信頼区間：65%～77%）に低下したと報告[18]されたことから、CCDSの相互作用の項に追加された。相互作用の機序は明らかではないが、本剤による胃内pHの上昇に起因すると考えられ、本邦においても注意喚起すべきと判断し、併用注意に追記した。

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。

（解説）

本剤投与による関連性が示唆される事象（副作用）はCCDS（企業中核データシート）及び本剤の臨床試験成績を基に設定した。副作用の発現頻度は、本剤承認の根拠となった主要な第III相臨床試験（非透析患者を対象としたHARMONIZE Global試験、J-LTS試験及び慢性血液透析患者を対象としたDIALIZE試験）の結果の合算により算出した。なお、維持期の用量を増減可能なデザインで実施したJ-LTS試験については、試験で設定したすべての用量の結果を含めた。

(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)]（11.5%）［7.2、7.4、8.1、8.2、13.1 参照］

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

11.1.2 うっ血性心不全（0.5%）

（解説）

11.1.1 本事象は多くの場合、無症候性の臨床検査値の異常として発現することから、医師の因果関係評価を問わず血清カリウム値が 3.5mmol/L 未満の症例をもとに発現頻度を算出した。

なお、本剤の承認申請の根拠となった主要な第 III 相臨床試験（HARMONIZE Global 試験、J-LTS 試験、DIALIZE 試験）における低カリウム血症（血清カリウム値が 3.5 mmol/L 未満）の症例の発現状況は以下のとおりである。

HARMONIZE Global試験

補正期において、3 例（1.1%）が治療期間中に血清カリウム値が正常範囲未満（3.5 mmol/L未満）となった。血清カリウム値が3.0 mmol/L未満を呈した患者はいなかった。維持期において、本剤5g 群 6例（6.1%）、本剤10g 群 10例（10.1%）、プラセボ群 1 例（2.0%）で正常範囲を超える血清カリウム値の低下（3.5 mmol/L未満）が認められた。このうち、本剤10 g 群 2 例（2.0%）は3.0 mmol/L を下回る血清カリウム値を呈した。2.5 mmol/Lを下回る血清カリウム値を呈した患者は認められなかった。

J-LTS試験

補正期において、3.5 mmol/Lを下回る血清カリウム値を呈した患者は認められなかった。維持期において、合計 29 例（19.3%）に血清カリウム値の3.5 mmol/L未満への低下が認められた。このうち 5例（3.3%）は中等度の低カリウム血症（2.5 mmol/L以上、3.0 mmol/L未満）が認められた。重度の低カリウム血症（2.5mmol/L未満）の患者は認められなかった。

DIALIZE試験

透析前の血清カリウム値が、3.5 mmol/L未満を呈した患者は、本剤群、プラセボ群それぞれ5例に認められた。このうち、本剤群の 2例は透析前に重度の低カリウム血症（2.2 mmol/L）が認められたが、本剤の用量調節は行われなかった。プラセボ群の1例でも追跡調査期間中の透析前に重度の低カリウム血症（2.3 mmol/L）が認められた。

11.1.2 J-LTS試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤なうっ血性心不全が2例報告されたため、設定した。

なお、発現頻度については、上述の臨床試験における医師の因果関係評価に基づき、本剤との関連性有りと判断された副作用をもとに算出した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

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

（解説）

浮腫、便秘の発現頻度については、上述の臨床試験における医師の因果関係評価に基づき、本剤との関連性有りと判断された副作用をもとに算出した。

【副作用頻度一覧】

各試験における副作用の発現状況を一覧で示す。

国内第II/III相用量設定試験（D9482C00002試験）[1) 2)]

	本剤5g群	本剤10g群	プラセボ群
安全性評価対象例数	34例	36例	33例
発現例数	1例	2例	0
発現率	2.9%	5.6%	0%
副作用の種類	例数（%）	例数（%）	例数（%）
神経系障害			
振戦	0	1（2.8）	0
心臓障害			
心室性期外収縮	0	1（2.8）	0
胃腸障害			
便秘	1（2.9）	0	0

MedDRA version20.0

国際共同第III相試験－HARMONIZE Global（D9480C00002試験）[3) 4)]

補正期	本剤10g群
安全性評価対象例数	267例
発現例数	1例
発現率	0.4%
副作用の種類	例数（%）
一般・全身障害および投与部位の状態	
末梢腫脹	1（0.4）

維持期	本剤5g群	本剤10g群	プラセボ群
安全性評価対象例数	99例	99例	50例
発現例数	4例	8例	1例
発現率	4.0%	8.1%	2.0%
副作用の種類	例数（%）	例数（%）	例数（%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
気管支閉塞	0	0	1（2.0）
胃腸障害			
便秘	1（1.0）	3（3.0）	0

下痢	0	1（1.0）	0
代謝および栄養障害			
高カリウム血症	1（1.0）	0	0
低カリウム血症	0	1（1.0）	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
浮腫	0	2（2.0）	0
腎疾患による浮腫	0	1（1.0）	0
末梢性浮腫	1（1.0）	0	0
心臓障害			
心室性期外収縮	1（1.0）	0	0

MedDRA version20.0

国内第III相長期投与試験（D9482C00001試験）[5)6)]

補正期　副作用発現なし

維持期	本剤 150 例
安全性評価対象例数	150 例
発現例数	30 例
発現率	20.0%
副作用の種類	例数（%）
代謝および栄養障害	
体液貯留	2 (1.3)
低カリウム血症	1 (0.7)
眼障害	
眼瞼浮腫	1 (0.7)
心臓障害	
うっ血性心不全	2 (1.3)
心室細動	1 (0.7)
血管障害	
高血圧	4 (2.7)
胃腸障害	
便秘	10 (6.7)
悪心	1 (0.7)
嘔吐	1 (0.7)
肝胆道系障害	
薬物性肝障害	1 (0.7)
肝機能異常	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	
顔面浮腫	1 (0.7)

全身性浮腫	2 (1.3)
末梢性浮腫	6 (4.0)
臨床検査	
血圧上昇	1 (0.7)
心電図 QT 延長	1 (0.7)

MedDRA version22.0

血液透析患者を対象とした国際共同第III相試験（D9480C00006試験）[7) 8)]

	本剤	プラセボ
安全性評価対象例数	96例	99例
発現例数	7例	7例
発現率	7.3%	7.1%
有害事象の種類	例数（%）	例数（%）
胃腸障害		
腹部不快感	0	1（1.0）
便秘	2（2.1）	1（1.0）
下痢	1（1.0）	3（3.0）
口の感覚鈍麻	1（1.0）	0
悪心	1（1.0）	0
神経系障害		
頭痛	1（1.0）	0
心臓障害		
動悸	0	1（1.0）
皮膚および皮下組織障害		
発疹	0	1（1.0）
筋骨格系および結合組織障害		
筋痙縮	0	1（1.0）
一般・全身障害および投与部位の状態		
非心臓性胸痛	1（1.0）	0
末梢腫脹	0	1（1.0）
血管障害		
高血圧	1（1.0）	0
臨床検査		
心拍数増加	1（1.0）	0

MedDRA version21.0

９．臨床検査結果に及ぼす影響

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

＜解説＞

本剤を服用している患者に対する腹部X線検査の影響に関しては、臨床試験のデータからは裏付けられていないものの、理論的にはX線検査へ影響を及ぼす可能性が否定できないことから設定した。

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）

本剤の過量投与により、薬理作用が過剰に発揮され、低カリウム血症による不整脈が生じるおそれがある。低カリウム血症が認められた場合は、必要に応じてカリウム補充（経口又は静脈内投与）を行うことで対処可能であることから設定した。

J-LTS 試験では、1例においてプロトコールで規定した最高用量である15 g1日1回を超える20 g1日1回[注)] が誤って投与されたが、当該患者で有害事象は報告されていない。その他、臨床試験で本剤の過量投与に関する情報は得られていない。

注）承認外の用法・用量を含む（「Ⅴ．3．用法及び用量」参照））

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 分包内の全ての薬剤を容器に空け、約45mLの水に懸濁すること。

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

14.1.3 懸濁後の薬剤は保管せず、廃棄すること。

（解説）

CCDS（企業中核データシート）に基づき設定した。

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」参照

(2) 安全性薬理試験[16)]

動物種		投与方法	投与量	結果
心血管系及び呼吸器系	呼吸数、心拍数、第2誘導心電図パラメータ	ビーグル犬 0,1300 mg/kg群：雄雌各5例 325, 650 mg/kg群：雄雌各3例	非プロトン化ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物：0, 325, 650, 1300 mg/kg 1日3回経口投与　14日間	非プロトン化ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウムを1492.5 mg/kg 1日3回（4.478g/日）までの用量で11日間投与しても、心拍数、PR間隔、QRS幅、QR間隔に有害な影響は認められず、呼吸数も投与に関連した影響はみられなかった。
	心拍数、定性的心電図パラメータ	ビーグル犬 0,1000 mg/kg群：雄雌各6例 それ以外の投与群：雄雌各3例	ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物：0, 100, 300, 1000 mg/kg ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物：1000 mg/kg+KCl 1日3回経口投与　28日間	1000 mg/kg 1日3回投与の雌で対照群と比較し軽微なQTc間隔延長が認められ、2週目には統計学的に有意な差となった。この軽微なQTc間隔延長は臨床的に意味があるとはみなされず、この用量にみられる血清カリウム減少から派生したもので、心室再分極に対する被験物質の直接的な影響ではないと考えられた。カリウムを補充して1日に3000 mg/kgを投与した動物では心電図に変化は認められなかった。
	定性的及び定量的心電図パラメータ	ビーグル犬 投与群：雄雌各3例	ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物：0, 100, 300, 1000 mg/kg ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物：1000 mg/kg+KCl 1日3回経口投与　28日間	定性的又は定量的な心電図パラメータに影響はみられなかった。
	心電図パラメータ、心拍数	ビーグル犬 0, 2000 mg/kg群：雄雌各10例 それ以外の投与群：雄雌各7例	ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物：0, 300, 1000,2000mg/kg ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物：2000 mg/kg+KCl 1日1回経口投与　9ヵ月	心拍数、心電図パラメータに影響はみられなかった。
中枢神経系		SDラット 雄雌各群13例	非プロトン化ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物：0, 400, 800, 1600 mg/kg 1日3回経口投与14日間	一般状態における中枢神経系の有害な臨床的徴候、胃運動に対する影響は認められなかった。

動物種	投与方法	投与量	結果
	SDラット 雄雌各群15例	ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物：0, 1000, 3000,6000mg/kg 1日3回経口投与180日間	
	ビーグル犬 0,1300 mg/kg群： 雄雌各5例 325, 650 mg/kg群： 雄雌各3例	非プロトン化ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物：0, 325, 650, 1300 mg/kg 1日3回経口投与　14日間	
	ビーグル犬 0,1000 mg/kg群： 雄雌各6例 それ以外の投与群： 雄雌各3例	ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物：0, 100, 300, 1000 mg/kg ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物：1000 mg/kg+KCl 1日3回経口投与　28日間	
	ビーグル犬 0, 2000 mg/kg群： 雄雌各10例 それ以外の投与群： 雄雌各7例	ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物：0, 300, 1000, 2000 mg/kg ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物：2000 mg/kg+KCl 1日1回経口投与　9ヵ月	

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2．毒性試験[17)]

(1) 単回投与毒性試験

動物種	投与方法	投与量	結果
SDラット 雄雌　各3例	経口（強制投与） 蒸留水に懸濁	非プロトン化ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物：2000 mg/kg	有害な影響は認められなかった。 最小致死量：2000 mg/kg <
ビーグル犬 雄雌　各1例	経口（強制投与） 蒸留水に懸濁	非プロトン化ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物：2000 mg/kg	有害な事象は認められなかった。 最小致死量：2000 mg/kg <

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与方法	投与量	結果
SDラット 各群雄雌各10例	経口（強制投与） 0.5%(w/v)メチルセルロース溶液に	ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物：0, 900, 3000, 6000 mg/kg/日1日3	2000 mg/kgを1日3回、強制経口投与したときの忍容性は良好で、投与に伴う影響は尿中電解質（ナトリウム、カリウム、クロール）

動物種	投与方法	投与量	結果
	懸濁 1日3回又は1日1回 28日間	回 2000 mg/kg/日1日1回	の可逆的変化に限られた。 無毒性量：6000 mg/kg/日（1日3回）、2000 mg/kg/日（1日1回）
SDラット 各群雄雌各40例	経口（強制投与） 0.5%(w/v)メチルセルロース溶液に懸濁 1日3回　26週間	ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物：0, 1000, 3000, 6000 mg/kg/日	投与可能な最大用量6000 mg/kg/日を26週間投与したが、有害な影響は認められなかった。特記すべき所見はジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物の薬理作用から予測される所見に限られ、血中及び尿中の電解質濃度の異常、投与に伴う尿pHの上昇（毒性学的意義のない軽微な血漿中HCO_3濃度の上昇に起因）、及び3000 mg/kg/日以上の群の雄で認められた投与に伴う血漿中グルコース濃度の低下（血漿中HCO_3濃度及び血漿中マグネシウム濃度の変化に伴う二次的影響）であった。ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物に関連した影響は休薬により回復した。無毒性量：6000 mg/kg/日
ビーグル犬 各群雄雌各3例 （3000 mg/kg群、対照群は各群雄雌各6例）	経口（混餌投与） 1日3回又は1日1回 28日間	ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物：1日3回 0, 300, 900, 3000 mg/kg/日 3000 mg/kg/日＋KCl 1日1回1000 mg/kg/日	病理組織学的検査において、副腎球状帯細胞の細胞質内脂質空胞形成の増加がジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物群（900 mg/kg/日、3000 mg/kg/日+KCl及び3000 mg/kg/日、並びに1000 mg/kg 1日1回群）で認められ、球状帯の嚢胞性変性の発現頻度増加が1000 mg/kg 1日3回群の雌雄で認められた。3000 mg/kg/日群の腎臓の髄質及び皮質に多巣性病変がみられ、尿細管及び間質の広範な変性及び炎症性変化を伴っていた。一部の動物では尿細管上皮希薄化を伴う尿細管の拡張がみられ、この群で低カリウム血症が発現した雌1例では出血、腎盂内の移行上皮の過形成、及び間質への他の炎症細胞に加えて好塩基球の増加が認められた。 無毒性量：900 mg/kg/日（300 mg/kg 1日3回）又は1000 mg/kg 1日1回、カリウム補充下では3000 mg/kg/日（1000 mg/kg 1日3回）
ビーグル犬 各群雌3例 （ 3000mg/kg群、対照群は各群雄雌各6例）	経口（混餌投与） 1日3回　28日間	ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物：0, 300, 900, 3000 mg/kg/日 3000 mg/kg/日＋KCl	いずれの用量においても忍容性は良好であった。 無毒性量：3000 mg/kg/日（1000 mg/kg 1日3回）
ビーグル犬 各群雄雌各7例	経口（混餌投与） 1日1回　39週間	ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物：0, 300, 1000, 2000 mg/kg/日 2000mg/kg/日＋KCl	最大2000 mg/kg/日の用量で1日1回39週間連日投与したときの忍容性は良好であった。2000 mg/kg/日群の数例で低カリウム血症がみられた。ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物に関連する用量依存的な所見

動物種	投与方法	投与量	結果
			は、著明な尿中カリウム排泄の減少、軽微～軽度の血清カリウム濃度及びアルドステロン濃度の低下、軽度の尿量増加、尿pH上昇及び尿中ナトリウム排泄量増加、並びに2000 mg/kg/日群の雄でみられた軽微で一過性の血清HCO_3濃度及び総炭酸ガス濃度の上昇、及び同群の雌雄でみられた軽微な尿中リン/クレアチニン比の上昇であった。 ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物に関連する病理組織学的所見が認められたのは2000 mg/kg/日群のみであり、それらの所見は副腎の球状帯細胞における軽度の細胞質内脂質空胞形成、並びに腎臓の髄質及び皮質における多巣性病変であり、尿細管及び間質の変性及び炎症性変化を伴っていた。 無毒性量：13週間：雄1000 mg/kg/日、雌2000 mg/kg/日、カリウム補充時では雌雄とも2000 mg/kg/日、39週間：雌雄ともに1000 mg/kg/日

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験として、*in vitro* 試験（ネズミチフス菌及び大腸菌の菌株を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験）及び*in vivo* 試験（ラットを用いた小核試験）を実施した。

ネズミチフス菌及び大腸菌の菌株を用いた復帰突然変異試験において、代謝活性化系の存在下及び非存在下で実施した結果、非プロトン化ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物はネズミチフス菌及び大腸菌において変異原性を示さなかった。また、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系の存在下及び非存在下のいずれにおいても非プロトン化ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物による染色体構造異常及び倍数体の誘発は認められず、非プロトン化ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物は染色体異常誘発性を示さなかった。さらに、ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物を最大6000 mg/kg/日（2000 mg/kg 1日3回）の用量で経口投与したSDラットから採取した骨髄細胞において小核形成を誘発しないことが示された。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

試験	動物種	投与方法	投与量	結果
雌の受胎能及び初期胚発生に関する試験	SDラット 雌各群20例	経口（強制投与） 0.5%(w/v)メチルセルロース溶液に懸濁 1日3回　交配開始14日前～妊娠16日	ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物： 0, 1000, 3000, 6000 mg/kg/日	雌ラットに交配14日前～妊娠16日目に投与可能な最大用量6000 mg/kg/日まで投与しても、生存中及び剖検時に毒性所見は認められなかった。また、発情周期、交尾行動、受胎能、及び妊娠に対するジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物投与による影響はみられず、胎児の成長及び発達にも影響は認められなかった。 無毒性量：6000 mg/kg/日（2000 mg/kg 1日3回）
胚・胎児発生に関する試験	NZWウサギ 雌各群20例	経口（強制投与） 0.5%(w/v)メチルセルロース溶液に懸濁 1日3回　妊娠6～18日目	ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物： 0, 1500, 3000, 6000 mg/kg/日	雌ウサギに妊娠6～18日目まで、ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物を2000 mg/kgまでの用量で12時間の間に6時間間隔で1日3回投与しても生存中及び剖検時に毒性所見は認められなかった。また、ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物投与による妊娠能に対する影響はみられず、胎児の成長、雌雄の比率及び発達にも影響は認められなかった。 母体及び胎児の無毒性量：6000 mg/kg/日（2000 mg/kg 1日3回）
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	SDラット 交尾が確認された雌 各群24例	経口（強制投与） 0.5%(w/v)メチルセルロース溶液に懸濁 1日3回　妊娠6日目～授乳21日目（離乳時）	ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物： 0, 1000, 3000, 6000 mg/kg/日	妊娠したF_0雌ラットにジルコニウムシクロケイ酸ナトリウムを最大6000 mg/kg/日までの用量で経口投与したとき、ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物投与に関連した影響は最高用量群での淡色の糞便のみで、生殖機能（妊娠、分娩、又は授乳）に影響はみられなかった。さらに出生したF_1出生児の成長及び発達又は生殖機能に影響はみられず、F_1母動物から出生したF_2出生児の成長及び発達にも影響は認められなかった。 F_0母体、F_1出生児の無毒性量：6000 mg/kg/日（2000 mg/kg 1日3回）
雄の受胎能に関する試験	SDラット 雄雌 各群40例	経口（強制投与） 0.5%(w/v)メチルセルロース溶液に懸濁 1日3回　投与開始から147日後に交配	ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物： 0, 1000, 3000, 6000 mg/kg/日	投与可能な最大用量6000 mg/kg/日まで投与しても、雄の交尾能、受胎能、生殖能又は精子の異常に対する影響は認められなかった。 無毒性量：6000 mg/kg/日（2000 mg/kg 1日3回）

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

モルモットを用いた皮膚感作性試験において、ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物に接触皮膚感作性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：処方箋医薬品　注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者医薬品ガイド：あり（「I. 6. RMPの概要」の項参照)

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：患者用資材　ロケルマを服用される方へ

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

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

7. 国際誕生年月日

2018 年 3 月 22 日（欧州）

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

	ロケルマ懸濁用散分包5 g	ロケルマ懸濁用散分包10 g
製造販売承認年月日	2020年3月25日	
承　認　番　号	30200AMX00430	30200AMX00431
薬価基準収載年月日	2020年5月20日	
販 売 開 始 年 月 日	2020年5月20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（2020年3月25日～2028年3月24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(13桁)番号	レセプト電算処理システム用コード
ロケルマ懸濁用散分包5 g	2190040B1020	2190040B1020	1279665010101	622796601
ロケルマ懸濁用散分包10 g	2190040B2027	2190040B2027	1279672010101	622796701

14. 保険給付上の注意

該当しない

ＸＩ．文 献

1. 引用文献

1) 社内資料：国内第II/III相用量設定試験（2020年3月承認、CTD 2.7.6.2）
【ML-1061-JP-0001】

2) Kashihara N, et al. Clin Exp Nephrol. 2020 Dec;24(12):1144-53（PMID：32779057）
【ML-1061-JP-0026】

3) 社内資料：国際共同第III相試験（HARMONIZE Global試験）（2020年3月承認、CTD 2.7.6.2）
【ML-1061-JP-0002】

4) Zannad F. et al. ESC Heart Fail. 2020 Feb;7(1):55-65（PMID：31944628）
【ML-1061-JP-0003】

5) 社内資料：国内第III相長期投与試験（2020年3月承認、CTD 2.7.6.2）
【ML-1061-JP-0004】

6) Kashihara N, et al. Clin Exp Nephrol. 2021 Feb;25(2):140-9（PMID：33098526）
【ML-1061-JP-0027】

7) 社内資料：国際共同第III相試験（DIALIZE試験）（2020年3月承認、CTD 2.7.6.2）
【ML-1061-JP-0005】

8) Fishbane S. et al. J Am Soc Nephrol. 2019 Sep;30(9):1723-33. （PMID：31201218）
【ML-1061-JP-0006】

9) 社内資料：海外第I相試験ZS-006試験（2020年3月承認、CTD2.7.2.2.2.1）
【ML-1061-JP-0009】

10) Koshiborod M. et al. JAMA. 2014 Dec; 312 (21): 2223-33. （PMID：25402495）
【ML-1061-JP-0010】

11) Stavros F. et al. PLoS One. 2014 Dec; 9(12): e114686.（PMID：25531770）
【ML-1061-JP-0007】

12) 社内資料：海外第III相試験ZS-004試験（2020年3月承認、CTD2.7.1.2.2）
【ML-1061-JP-0008】

13) 社内資料：海外第I相試験（ZS-009試験）（2020年3月承認、CTD2.7.2.2.2.2）
【ML-1061-JP-0012】

14) 社内資料：*in vitro* 相互作用試験 【ML-1061-JP-0011】

15) 社内資料 ：膨張性試験（*in vitro*） 【ML-1061-JP-0016】

16) 社内資料 ：安全性薬理試験 【ML-1061-JP-0015】

17) 社内資料 ：毒性試験 【ML-1061-JP-0014】

18) 社内資料：タクロリムス及びシクロスポリンの薬物動態に対するジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物の影響を検討した第I相試験（D9480C00012試験）
【ML-1061-JP-0043】

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

ロケルマ懸濁用散分包は、米国及び欧州連合（EU）を含む30カ国以上の国または地域で承認されている。（2020年4月現在）

米国及びEUの添付文書の概要を下表に示すが、本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能・効果

高カリウム血症

6. 用法・用量

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

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

国・地域名	欧州
販売名	Lokelma 5 g powder for oral suspension Lokelma 10 g powder for oral suspension
効能又は効果	Lokelmaは成人患者における高カリウム血症の治療を適応症とする。

用法及び用量	**用量** 成人（高齢者を含む） 補正期： Lokelmaの推奨開始用量は10 gであり、水に懸濁して1日3回経口投与する。カリウム値が正常域に達した後、維持期レジメンで投与すること（下記参照）。 通常、24～48時間以内にカリウム値は正常域に達する。治療開始48時間後においても高カリウム状態である場合は、さらに24時間、同じレジメンで投与を継続することができる。投与72時間後に血清カリウム値が正常域に達しない場合は、他の治療方法を検討すること。 維持期： 血清カリウム値が正常域に達した後、高カリウム血症の再発を防ぐための、Lokelmaの最小有効用量を設定すること。開始用量として1日1回5 gが推奨され、正常カリウム値を維持するために、必要に応じて1日1回10 gまで増量又は1回5 gの隔日投与まで減量することができる。維持療法において、1日1回10 gを超える用量を投与しないこと。 治療中は定期的に血清カリウム値を測定すること。測定頻度は、併用薬剤、慢性腎臓病の進展度合い及び食事によるカリウム摂取量等の様々な要因による。 重度の低カリウム血症が発生した場合は、Lokelmaの投与を中止し、患者を再度評価すること。 維持血液透析患者 透析患者において、Lokelmaは非透析日にのみ服用すること。開始用量の推奨は非透析日に1日1回5 gである。正常血清カリウム値（4.0-5.0 mmol/L）を維持するため、最大透析間隔後の透析前の血清カリウム値に基づいて1週間ごとに用量を増減できる。用量は1週間ごとに5 gずつ増量でき、非透析日に1日1回15 gまで調整できる。用量調節期間は、毎週、血清カリウム値の測定を行うことが推奨される。正常血清カリウム値を維持するために、定期的にカリウム値を測定すべきである。（例えば、毎月または食事によるカリウムの変化や血清カリウムに影響を与える薬剤の変更を含む臨床的判断に基づきさらに頻繁に）。 飲み忘れ 患者が飲み忘れた場合、次回の服用時間に通常の用量を服用するよう指導すること。 特別な患者集団 腎機能障害／肝機能障害のある患者： 腎機能障害又は肝機能障害のある患者において、通常用量からの変更は不要である。 小児集団： 小児及び青年期（18歳未満）におけるLokelmaの安全性及び有効性は確立していない。データがない。 **投与方法** 経口投与 分包内の全ての薬剤を、約45mLの水を入れたグラスに空けて、よく攪拌すること。粉末は水に溶解しない。無味の液体を白濁した状態で服用すること。粉末が沈殿した場合は、再度攪拌すること。全量を確実に服用すること。 懸濁液は食事の有無に関わらず服用することができる。

国・地域名	米国
販売名	LOKELMA (sodium zirconium cyclosilicate) for oral suspension
効能又は効果	LOKELMAは成人における高カリウム血症の治療を適応とする。 使用の制限 LOKELMAは、作用発現の遅延のため、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	**用量** 高カリウム血症の初回治療において、LOKELMAの推奨用量は1日3回10 gの投与であり、最大48時間まで投与する。水に懸濁液して経口投与する。 継続治療において、推奨用量は1日1回10 gである。血清カリウム値を測定し、血清カリウム値及び目標とする範囲値に基づき、LOKELMAの用量を調整する。維持治療中は、血清カリウム値に基づき1週間以上間隔をあけて5 gずつ増量することができる。血清カリウム値が目標範囲値未満である場合、LOKELMAを減量するか又は投与を中止すること。維持用量の推奨用量は5 g隔日～15 g 1日1回の範囲である。 維持血液透析患者において、LOKELMAは非透析日のみに服用すること。 開始用量の推奨は非透析日に1日1回5 gである。血清カリウム値が6.5 mEq/Lを超えている患者においては、非透析日に1日1回10 gから開始することを考慮すること。血清カリウム値を測定し、最大透析間隔後の透析前の血清カリウム値及び目標とする範囲値に基づき、LOKELMAの用量を調節する。 開始及び用量調節後、1週間後に血清カリウム値を評価する。維持用量の推奨用量は非透析日の 5 g1日1回～15 g1日1回の範囲である。 LOKELMAの中止及び減量 ・最大透析間隔後の透析前の血清カリウム値が目標とする範囲値未満になった場合 ・臨床的に重要な低カリウム血症になった場合 **再調製及び用法について** 通常、他の経口薬はLOKELMA投与の2時間以上前又は2時間後以降に投与すること。 以下のとおり患者に指導すること。分包内の全ての薬剤をテーブルスプーン約3杯（必要な場合はそれ以上）の水を入れたグラスに空けること。よく攪拌して直ちに服用すること。なお、グラスに粉末が残る場合は、水を加えて攪拌し、直ちに服用すること。全量を確実に服用するため、粉末がなくなるまで繰り返すこと。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に対する海外情報

本邦における「妊婦」の項の記載は以下の通りであり、欧州、米国の添付文書とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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。

出典	記載内容
欧州のSmPC （2022年8月）	Pregnancy There are no data from the use of sodium zirconium cyclosilicate in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity. As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Lokelma during pregnancy. Breast-feeding In a postnatal study in rats, maternal exposure to sodium zirconium cyclosilicate had no effect on postnatal development. Due to its physicochemical properties, sodium zirconium cyclosilicate is not systemically absorbed and is not expected to be excreted in breast milk. No effects on the breastfed newborn/infant are anticipated since the systemic exposure of the breast-feeding woman to sodium zirconium cyclosilicate is negligible. Lokelma can be used during breast-feeding. Fertility There were no adverse effects on embryo-foetal development in treated rats or in rabbits.
米国の Prescribing Information （2022年9月）	Pregnancy Risk Summary LOKELMA is not absorbed systemically following oral administration and maternal use is not expected to result in fetal exposure to the drug. Lactation Risk Summary LOKELMA is not absorbed systemically following oral administration, and breastfeeding is not expected to result in exposure of the child to LOKELMA.

(2) 小児等に関する記載

本邦における「小児等」の項の記載は以下の通りである。

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
欧州のSmPC （2022年8月）	The safety and efficacy of Lokelma in children and adolescents (< 18 years) have not been established. No data are available.
米国の Prescribing Information （2022年9月）	Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

ⅩⅢ. 備 考

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

経鼻胃管投与

経鼻胃管投与をする場合は本剤が詰まる可能性があるので、以下の手順を参考に投与すること。

(1) 分包内の全ての薬剤を容器に空け、約 25 mL の水に懸濁した後、注入器に吸引する。本剤が沈殿した場合は、再び懸濁してから吸引する。

(2) 外径 8 Fr（フレンチサイズ）以上のチューブを用い、注入器とチューブを接続し、懸濁液を投与する。このとき、沈殿した本剤により注入器の先端が閉塞しないよう、注入器を水平にした状態から先端をやや上方に傾け、懸濁状態を保つために注入器を動かしながら投与する。本剤が注入器の先端に詰まった場合は、注入器を振とうし、本剤を再度懸濁させる。

(3) 容器中の残薬を約 15 mL の水で懸濁し、再度注入器に吸引し、上記(2)と同様に投与する。

(4) 懸濁液投与後、約 10 mL の水でチューブをフラッシュする。