

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 腸閉塞の患者 [8.3、9.1.1、9.1.2、11.1.2 参照]

3. 組成・性状**3.1 組成**

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

3.2 製剤の性状

剤形	懸濁用散剤
性状	微黄白色～淡褐色の粉末であり、ときに白色の粒がある

4. 効能又は効果

高カリウム血症

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

通常、成人には、パチロマーとして8.4g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。

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8.4g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3.5mmol/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3.0mmol/L未満に低下した場合、本剤を中止すること。血清カリウム値に応じて、カリウム補充の必要性を検討すること。[7.1、8.1、11.1.1 参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 低カリウム血症により不整脈等が生じるおそれがあるので、本剤投与中は、定期的に血清カリウム値を測定すること。また、血清カリウム値に影響を及ぼす薬剤（レニン-アンジオテンシン系阻害剤、抗アルドステロン剤、利尿薬等）の用量に変更が生じた場合、血清カリウム値の変動に注意すること。[7.1、7.3、11.1.1 参照]
- 8.2 過量投与を防ぐため、服用を忘れ、同日中に服用できない場合は、翌日以降に2日分をまとめて服用しないよう患者に指導すること。[11.1.1、13.1 参照]
- 8.3 腸管穿孔、腸閉塞を起こす可能性が否定できないため、患者に排便状況を確認させ、便秘に引き続き持続する腹痛、嘔吐等の症状があらわれた場合には、医師等に相談するよう指導すること。[2.2、9.1.1、9.1.2、11.1.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意**9.1 合併症・既往歴等のある患者****9.1.1 重度の便秘のある患者**

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

9.1.2 重度の腸管狭窄のある患者

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

9.1.3 重度の消化管運動障害のある患者

症状を悪化させる可能性が否定できない。

9.5 妊婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用**10.2 併用注意（併用に注意すること）**

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用**11.1.1 低カリウム血症^{注)}（4.6%）**

[7.1、7.3、8.1、8.2、13.1 参照]

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

11.1.2 腸管穿孔、腸閉塞（いずれも頻度不明）

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

11.2 その他の副作用

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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

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

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

血清カリウム値に応じて、カリウム補充の必要性を検討すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

以下の点について患者に指導すること。

- 14.1.1 8.4g 1包を飲む場合には約40～80mL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80mLとし、懸濁手順及び必要に応じた水の追加は1包を飲む場合と同様である。
- 14.1.2 本剤は溶解しないため、十分に懸濁し、沈殿する前に服用すること。沈殿した場合は、再び懸濁して服用すること。服用後にコップ等の容器に薬剤が残っていないことを確認し、残っている場合にはさらに水を追加し、残った薬剤を飲み切ること。
- 14.1.3 懸濁後の薬剤は保管せず、廃棄すること。
- 14.1.4 本剤の保管は「20. 取扱い上の注意」に従うこと。本剤を室温（1～30℃）で保管（冷蔵庫外で保管）した場合には、冷蔵庫外で保管し始めた日から3ヵ月を超えたときは、服用せず廃棄すること。[20. 参照]

16. 薬物動態

16.2 吸収

本剤の粒子径（約100 μ m）は小腸上皮細胞（約50～100 μ m）及び細胞間隙より大きいことから、本剤は消化管から体内に吸収されないと考えられる。ラット及びイヌを用いた非臨床試験で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¹⁾。

16.4 代謝

健康成人を対象にした臨床試験でパチロマーカルシウムを投与したとき、糞便中から回収されたポリマービーズ中の陽イオン含有量は、投与前のパチロマーカルシウムのカルシウム含有量と同程度であったことから、本剤は消化管通過時に代謝を受けないと考えられる¹⁾（外国人データ）。

16.5 排泄

雌雄イヌに¹⁴C標識化したパチロマーカルシウム（350mg/kg）を単回経口投与したとき、投与168時間後までの糞中放射能排泄率（投与放射能に対する割合の平均値）は、雄及び雌でそれぞれ102%及び107%であった²⁾。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ニューキノロン系抗生物質、甲状腺ホルモン製剤

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

$AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ1.05（0.829, 1.34）及び0.956（0.875, 1.04）であった³⁾（外国人データ）。健康成人を対象にした臨床試験でレボチロキシナトリウム水和物（レボチロキシナトリウムとして600 μ g）の投与40分以内に本剤（パチロマーとして25.2g）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%信頼区間）は、それぞれ0.916（0.846, 0.992）及び0.814（0.765, 0.867）であった。レボチロキシナトリウム水和物（レボチロキシナトリウムとして600 μ g）の投与3時間後に本剤（パチロマーとして25.2g）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%信頼区間）は、それぞれ0.959（0.885, 1.04）及び0.981（0.921, 1.04）であった³⁾（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.2 メトホルミン塩酸塩

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

16.7.3 その他の薬剤

健康成人を対象にした臨床試験でアムロジピンベシル酸塩（アムロジピンとして10mg）、シナカルセット塩酸塩（シナカルセットとして90mg）、クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして75mg）、フロセミド（40mg）、炭酸リチウム（600mg）、メトプロロール酒石酸塩（100mg）、トリメトプリム（200mg）、ベラパミル塩酸塩（120mg）、ワルファリンナトリウム（25mg）と本剤（パチロマーとして25.2g）を同時に投与したとき、これらの薬剤を単独投与したときに対する $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比の90%信頼区間は、0.80～1.25の範囲内であった³⁾（外国人データ）。

*In vitro*試験において、グルコン酸キニジン、チアミン塩化物塩酸塩及びカルベジロールはpH1.2、4.5及び6.8の試験液で、テルミサルタンはpH1.2及び6.8の試験液で、ピソプロロールフマル酸塩はpH6.8の試験液で、それぞれ本剤と30%以上結合することが示された⁴⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相長期投与試験（ZG-801-01試験）

高カリウム血症患者184例（非透析患者162例、血液透析患者22例）を対象に、本剤をパチロマーとして8.4g若しくは16.8g、又はプラセボのいずれかを開始用量とし^{注)}、血清カリウム値が3.8～5.0mmol/Lとなるよう、最大25.2gまで投与量を増減し、1日1回、53週間投与した。血清カリウム値が5.1～5.9mmol/Lの非透析患者（NDC1）、6.0～6.4mmol/Lの非透析患者（NDC2）、透析患者（DC）の3つのコホートに分けて評価した。プラセボはNDC1のみを対象に最初の1週間投与し、その後は本剤を投与した。なお、腹膜透析患者は組み入れられなかった。

主要評価項目であるNDC1（152例）における投与1週後の血清カリウム値の変化量は以下の表のとおりであった。投与1週後の血清カリウム値が正常化（3.8～5.0mmol/L）した患者の割合は、8.4g群で70.6%（36/51例）、16.8g群で84.3%（43/51例）、プラセボ群で36.0%（18/50例）であった。

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

	8.4g群 (51例)	16.8g群 (51例)	プラセボ群 (50例)
ベースラインの血清カリウム値 (mmol/L) ^{a)}	5.39±0.40	5.31±0.37	5.35±0.40
投与1週後の血清カリウム値 (mmol/L) ^{a)}	4.81±0.42	4.57±0.46	5.25±0.49
投与1週後の血清カリウム値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値 (mmol/L) [95%信頼区間] ^{b)}	-0.55 [-0.67, -0.43]	-0.77 [-0.89, -0.64]	-0.10 [-0.22, 0.01]

a) 平均値±標準偏差

b) 開始用量及びベースラインの血清カリウム値を説明変数とした共分散分析

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

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

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

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

17. 1. 2 国内第Ⅲ相試験 (ZG-801-02試験)

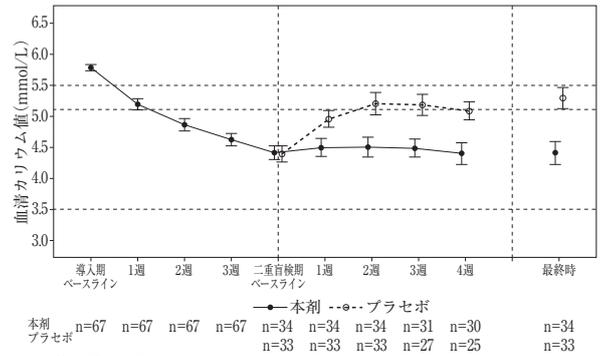
高カリウム血症患者 (非透析患者) を対象に、本剤をパチロマーとして8.4gを開始用量とし、血清カリウム値が3.5~5.0mmol/Lとなるよう、最大25.2gまで投与量を増減しながら、1日1回、4~5週間投与した (治療導入期)。

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

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

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

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



平均値±95%信頼区間
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)

主要評価項目である二重盲検期4週後の血清カリウム値の変化量は以下の表のとおりであり、本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。

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

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

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

b) 有意水準両側 5%

副作用発現頻度は、治療導入期では12.9% (11/85例)、二重盲検期の本剤群では8.8% (3/34例) であった。副作用は、治療導入期では、便秘8.2% (7/85例)、食欲減退3.5% (3/85例)、腹部膨満2.4% (2/85例) であり、二重盲検期の本剤群では便秘5.9% (2/34例)、下痢2.9% (1/34例) であった。低カリウム血症の副作用は認められず、血清カリウム値が3.5mmol/L未満となった症例は治療導入期で1.2% (1/85例)、二重盲検期の本剤群で2.9% (1/34例) であった⁶⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には、パチロマーとして8.4g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。」である。

18. 薬効薬理

18. 1 作用機序

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

18. 2 ヒトでの薬力学的作用

高カリウム血症患者に本剤をパチロマーとして1回8.4gを1日2回2日間反復経口投与したところ、血清カリウム値は投与開始後7時間から有意な低下を示した⁷⁾ (外国人データ)。[5. 参照] 健康成人にパチロマーカルシウムをパチロマーとして1日量2.52g、12.6g、25.2g及び50.4gを1日3回に分け8日間反復経口投与したところ、用量依存的に糞中カリウム排泄量が増加し、尿中カリウム排泄量が低下した。健康成人では血清カリウム値は変化しなかった⁸⁾ (外国人データ)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：パチロマーソルビテックスカルシウム (Patiromer Sorbitex Calcium) (JAN)

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

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

20. 取扱い上の注意

本剤は原則冷蔵庫（2～8℃）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]

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

30包

23. 主要文献

- 1) Li L, Harrison SD, Cope MJ, Park C, Lee L, et al. : Mechanism of Action and Pharmacology of Patiromer, a Nonabsorbed Cross-Linked Polymer That Lowers Serum Potassium Concentration in Patients With Hyperkalemia. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2016 Sep; 21 (5) : 456-465.
- 2) 社内資料：薬物動態試験 排泄（2024年9月24日承認、CTD2.6.4.6）
- 3) Lesko LJ, Offman E, Brew CT, Garza D, Benton W, et al. : Evaluation of the Potential for Drug Interactions With Patiromer in Healthy Volunteers. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2017 Sep; 22 (5) : 434-446.
- 4) 社内資料：薬物動態学的薬物相互作用（2024年9月24日承認、CTD2.6.4.7）
- 5) 社内資料：ZG-801-01試験（2024年9月24日承認、CTD2.7.6.2.1.1, CTD2.7.3.3.2.1, CTD2.7.4.2.1.1.2.1）
- 6) 社内資料：ZG-801-02試験（2024年9月24日承認、CTD2.7.6.2.1.2, CTD2.7.3.3.2.2, CTD2.7.4.2.1.1.2.2）
- 7) 社内資料：RLY5016-103試験（2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.1）
- 8) 社内資料：RLY5016-101試験（2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.2.2.1.1）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ゼリア新薬工業株式会社 お客様相談室
〒103-8351 東京都中央区日本橋小舟町10-11
TEL (03) 3661-0277 FAX (03) 3663-2352
受付時間 9:00～17:50（土日祝日・弊社休業日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ゼリア新薬工業株式会社
東京都中央区日本橋小舟町10-11