

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2024-05-21	접수번호	20240099651 (10g) 20240097518 (5g)
신청구분	신약		
신청인 (회사명)	한국아스트라제네카(주)		
제품명	로켈마현탁용분말5그램(지르코늄사이클로규산나트륨) 로켈마현탁용분말10그램(지르코늄사이클로규산나트륨)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	지르코늄사이클로규산나트륨(수248-21-ND)		
제조/수입 품목	☐ 제조 ☒ 수입	전문/일반	☒ 전문 ☐ 일반
제형/함량	(현탁액용산제) 1포(5g) 중 지르코늄사이클로규산나트륨 5그램 1포(10g) 중 지르코늄사이클로규산나트륨 10그램		
최종 허가 사항	허가일자	2025.11.28.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	제조원	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	- 유럽 Lokelma 5 g, 10 g powder for oral suspension, 2018.3.22. 승인 - 미국 Lokelma 5 g, 10 g for oral suspension, 2018.5.18. 승인 - 일본 Lokelma 5 g, 10 g powder for suspension, 2020.3.25. 승인		
허가부서	의약품허가총괄과	허가담당자	최지연 주무관, 우나리 연구관, 김영주 과장, 김상봉 국장
심사부서	신속심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 서지연 실무원, 정경아 주무관, 임숙 연구관, 박재현 과 장, 강주혜 부장, 강석연 원장 (기시) 김지예 주무관, 박송희 연구관, 박재현 과장, 강주혜 부 장, 강석연 원장 (RMP) 정희금 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	김혜린 심사원, 조경진 사무관, 김정연 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

성인 고칼륨혈증의 치료

이 약은 약효 발현 시간이 느리기 때문에 생명을 위협하는 고칼륨혈증의 응급치료 목적으로 단독 사용하는 것은 권장하지 않는다.

○ 용법·용량

교정기

정상 칼륨 농도에 도달하기 위한 이 약의 권장 시작용량은 1회 10 g씩 1일 3회 물에 현탁 후 경구 투여 한다. 2일간 투여하며, 투여 48 시간 후에도 고칼륨혈증이 지속될 경우 추가로 24 시간동안 더 투여할 수 있다. 투여 72시간 후에도 정상 칼륨 농도에 도달하지 않으면 다른 치료법을 고려해야 한다.

유지기

교정기 치료로 정상 칼륨 농도에 도달한 후 고칼륨혈증의 재발 방지를 위해 이 약의 최저 유효 용량이 확립되어야 한다. 권장 유지용량은 1일 1회 5 g이다. 필요한 경우 1회 10 g으로 용량을 높이거나 격일마다 1회 5 g으로 용량을 낮출 수 있다. 최대 1일 1회 10 g을 초과하지 않는다.

복용을 잊었을 경우

환자가 이 약의 복용을 놓친 경우 계획된 다음 투여 시각에 정해진 용량을 복용한다.

신장애 환자

만성 혈액투석을 하지 않는 신장애 환자는 용량 조절이 필요하지 않다.

만성 혈액투석 환자의 경우 이 약은 투석하지 않는 날에만 투여한다. 권장 시작용량은 1일 1회 5 g이다. 정상 칼륨 농도(4.0-5.0 mmol/L)를 유지하기 위하여 긴 투석 간격 시간(LIDI, long inter-dialytic interval) 이후 투석 전 혈청 칼륨 수치에 따라 투여 용량을 1 주일 단위로 상향 또는 하향 조정할 수 있다. 해당 용량은 1 주일 간격으로 5 g씩 높여 비-투석일에 1일 1회 15 g 투여까지 증량할 수 있다. 정상 칼륨 농도를 유지하기 위해 정기적으로(예. 매월 또는 식이칼륨이나 혈청 칼륨에 영향을 미치는 약물 변화 등 임상적 판단에 따라 더 자주) 혈청 칼륨 수치를 모니터링하는 것이 권장된다.

투여방법

경구 투여

약 45 mL의 물이 담긴 잔에 포에 담긴 이 약 전체를 넣는다. 이 약은 물에 녹지 않으므로 잘 저은 후 분말이 잘 현탁된 상태에서 즉시 마신다. 이 현탁액은 무미이고, 탁한 액체로 보인다. 분말이 가라앉는다면 다시 저어야 한다. 잔에 분말이 남아있다면 물을 추가로 넣고 저은 후 즉시 마신다. 반드시 이 약 전체를 복용하도록 한다. 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

의료전문가는 기존 심부전 병력이 있는 환자, 특히 나트륨 섭취 증가로 체액 과부하 및 심대상부전(cardiac decompensation) 가능성이 있는 환자 등에서 이 약을 투여하는 동안 심부전 악화의 징후에 대해 면밀하게 관찰해야 한다. 이러한 징후에는 호흡 곤란 증가, 부종, 급격한 체중 증가가 포함되며 이는 임상 진료 지침에 따라 관리되어야 한다. 이 약의 임상시험 중 기존 심부전 병력이 있는 일부 환자에서 이 약과 관련 가능성이 있는 심부전 악화가 관찰되었다. 심부전 악화가 나타난 대부분의 환자는 만성 신장병, 고혈압 등 심혈관계 위험 요인을 동반하고 있었다(4. 이상반응 항 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 성분에 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중하게 투여할 것

- 1) 기존 심부전 병력이 있는 환자
- 2) 나트륨 섭취를 제한해야 하거나 체액 과부하에 취약한 환자
- 3) 혈청 칼륨 수치에 영향을 미치는 약물을 복용 중인 환자(예: 레닌-안지오텐신-알도스테론계 억제제, 이뇨제 등)
- 4) 혈액투석 환자
- 5) 위장관 운동장애 환자(심한 변비, 장폐색, 수술 후 장운동 장애 등)

4. 이상반응

이 약은 비-투석 고칼륨혈증 환자 대상 안전성·유효성 임상시험(ZS-002, ZS-003, ZS-004 및 ZS-005)에서 총 1,760명에 노출되었다.

이 약 투여 시 가장 흔하게 보고된 이상반응은 표 1과 같다. 이상반응은 MedDRA 기관계 대분류(System Organ Class) 및 빈도에 따라 나열하였다. 이상반응 빈도는 다음과 같이 정의된다: 매우 흔하게 ($\geq 1/10$); 흔하게 ($\geq 1/100 \sim < 1/10$); 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$); 드물게 ($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$); 매우 드물게 ($< 1/10,000$)

표 1. 임상시험에서의 이상반응

기관계 분류	매우 흔하게	흔하게
대사 및 영양장애		저칼륨혈증
각종 위장관 장애		변비 ^a
전신 장애 및 투여 부위 병태		부종 관련 사례 ^{b,c}
심장 장애	기존 심부전의 악화	

^a 아시아 인구가 우세한 국가 내에서 수행된 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자의 변비 발생 빈도는 8.9%로 추정되며, 이 약의 용량을 조절하거나 투여 중단 후 해소되었다.

^b 부종 관련 사례에는 체액저류, 전신부종, 혈량과다증, 국소부종, 부종, 말초부종 및 말초종창의 대표 용어가 포함된다.

^c 핵심 임상시험의 단계(교정기 및 유지기로 구성) 중 유지기에서만 발생하였다.

기존 심부전의 악화

고칼륨혈증 조절이 필요한 비-투석 환자 대상 위약 대조 임상시험 3건(REALIZE-K, PRIORITIZE HF, STABILIZE-CKD)을 통합분석한 결과, 기존 심부전 병력이 있는 환자의 심부전 악화가 위약군(5.7%;

12명/209명) 대비 이 약군(13.6%; 30명/220명)에서 더 높은 비율로 발생하였다. 대부분 이 약의 투여 중단없이 적절한 임상 관리로 해결되었다(13. 전문가를 위한 정보_3) 임상시험 정보 항 참조).

부종 관련 사례

이 약의 핵심 3상 임상시험 2건(ZS-003 및 ZS-004)에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 부종 관련 사례(5.7%)이며, 위약 또는 이 약 5 g, 10 g, 15 g에 무작위배정 되어 최대 1 개월 동안 1 일 1 회 투여받은 환자에서 1.7%, 1.8%, 5.2% 및 14.3%의 비율로 나타났다. 이 중 53%는 이노제 투여를 시작하거나 이노제 용량을 조절함으로써 관리되었고, 나머지는 치료가 필요하지 않았다. 또한, 혈청 칼륨 수치가 3.5 mmol/L 미만인 저칼륨혈증이 이 약 투여 환자 중 4.1%에서 발생하였고, 이 약의 용량 조절 또는 투여 중단으로 해소되었다.

5. 일반적 주의

1) 부종

이 약을 복용하는 동안 나트륨 섭취를 제한해야 하거나 체액 과다(예. 심부전 또는 신장 질환) 가능성이 높은 환자에서 부종 징후를 주의하여 모니터링해야 한다. 필요한 경우 환자에게 식이 나트륨을 조정하도록 권장하거나 이노제의 용량을 증가시킬 수 있다. 이 약 5g 투여 용량에는 대략 400mg의 나트륨이 포함되어 있고, 환자에 의한 흡수 정도는 알려지지 않았다. 투석을 받지 않는 환자를 대상으로 한 임상시험에서 부종이 관찰되었다. 대부분 경증에서 중등도 수준이었고, 1일 1회 15g을 투여 받은 환자에서 더 흔하게 나타났다. 만성 혈액투석 환자 대상 임상시험에서환자 대부분이 비-투석 일에 1일 1회 5~10g 용량으로 치료를 받았으며, 이 약군과 위약군 간의 베이스라인 대비 투석 간 체중 증가량(체액 저류의 지표) 변화에서 차이가 없었다.

2) 저칼륨혈증

이 약 투여 시 저칼륨혈증이 보고되었다. 중등증 내지 중증 저칼륨혈증을 방지하기 위해 유지기에 용량 적정이 필요할 수 있다(용법용량 참조). 저칼륨혈증으로 인한 부정맥 및 저칼륨혈증과 관련된 기타 증상이 발생할 수 있으므로, 이 약의 투여 중에는 정기적으로 혈청 칼륨 수치를 측정해야 한다. 혈청 칼륨 수치가 3.5 mmol/L 미만으로 감소할 경우 이 약의 용량을 줄이거나 중단을 고려해야 한다. 혈청 칼륨 수치가 3.0 mmol/L 미만인 경우에는 이 약 투여를 중단해야 한다. 혈청 칼륨 수치에 영향을 미치는 약물(예. 레닌-안지오텐신-알도스테론계[RAAS] 억제제 또는 이노제 사용)의 복용량이 변경될 경우 혈청 칼륨 수치가 변동될 수 있으므로 모니터링하고 필요시 이 약의 용량을 적정해야 한다.

3) 혈액투석 환자에서의 저칼륨혈증

혈액투석 환자는 이 약 사용 시 저칼륨혈증 위험을 증가시킬 수 있는 급성 질환(예: 설사, 경구 섭취 감소와 관련된 질환)에 취약할 수 있다. 혈청 칼륨 수치 모니터링을 기반으로 이 약의 용량 조절을 고려해야 한다.

4) QT 연장

이 약의 교정기 치료 시 혈청 칼륨 농도의 감소로 인한 생리학적 결과로 QT 간격이 연장될 수 있다.

5) 장관 천공

이 약 사용과 관련된 장관 천공의 위험성은 현재 알려지지 않았다. 이 약을 포함하여 칼륨 결합제 사용 시 장관 천공이 보고된 바 있으므로, 장관 천공과 관련된 징후 및 증상에 특별히 주의를 기울

여야 한다.

6) 위장관 이상반응

이 약은 심한 변비, 장폐색 또는 매복(수술 후 장운동 이상 포함) 환자에서 사용을 피해야 한다. 이 약은 이러한 환자를 대상으로 연구되지 않았으며, 효과가 없거나 위장관 상태를 악화시킬 수 있다.

7) X선 영상촬영 간섭

이 약은 X선에 불투과성을 가지고 있어, 복부 X선 촬영 시 약물이 위치한 위장관에 음영이 발생할 가능성이 있다.

8) 운전 및 기계 조작 능력에 대한 영향

이 약의 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향에 관한 연구는 수행되지 않았다.

6. 상호작용

1) 다른 의약품이 이 약에 미치는 영향

이 약은 체내로 흡수되거나 체내에서 대사되지 않기 때문에 다른 의약품이 이 약의 약리학적 작용에 미칠 것으로 예상되는 영향은 없다.

2) 이 약이 다른 의약품에 미치는 영향

이 약은 체내로 흡수되거나 체내에서 대사되지 않으며 다른 의약품에 유의미하게 결합하지 않으므로 다른 의약품에 미치는 영향은 제한적이다.

이 약은 수소 이온을 흡수하여 위의 pH를 일시적으로 높임으로써 pH-의존성 생체 이용률을 보이는 약물의 용해 및 흡수 동태를 변화시킬 수 있다. 따라서 이 약은 pH-의존성 생체 이용률을 보이는 경구용 약제 복용 2시간 전 또는 2시간 후에 복용한다.

위 내 pH 상승으로 인해 발생할 수 있는 약물 상호작용을 방지하기 위해 이 약 복용 2시간 전 또는 2시간 후에 복용해야 하는 약물은 다음과 같다.

약물 계열	약물
아졸계 항진균제	케토코나졸, 이트라코나졸, 포사코나졸
항-HIV 약물	아타자나비르, 넬피나비르, 인디나비르, 리토나비르, 사퀴나비르, 랄테그라비르, 레디파스비르, 릴피비린
티로신 키나아제 억제제	엘로티닙, 다사티닙, 닐로티닙

이 약은 pH-의존성 생체 이용률을 보이지 않는 경구용 약제와 투여 시간 간격 없이 함께 투여할 수 있다.

건강한 시험대상자에서 실시된 약물 상호작용 임상시험에서 이 약을 암로디핀, 다비가트란, 클로피도그렐, 아토르바스타틴, 푸로세미드, 글리피지드, 와파린, 로사르탄이나 레보티록신과 함께 투여할 경우 임상적으로 유의한 약물간 상호작용을 유발하지 않았다. 이들 약물에 대해서는 용량을 조절하거나 투여 시간을 분리할 필요가 없다.

건강한 시험대상자에서 실시된 또 다른 약물 상호작용 시험에서 이 약 15 g을 타크로리무스 5 mg과 함께 투여한 결과, 타크로리무스 AUC 및 Cmax가 각각 37% 및 29% 감소했다. 따라서 타크로리무스는 이 약 복용 2시간 전 또는 2시간 후에 복용해야 한다. 동일한 시험에서 이 약과 사이클로스포린의 병용투여는 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

임부 또는 수유부 대상으로 실시한 임상시험은 없다. 임신부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에게는 치료상의 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여해야 한다. 토끼와 랫드 동물시험에서 임신, 배·태자 발생, 분만이나 출생 후의 발생과 관련한 직접적인 유해작용은 나타나지 않았다.

물리화학적 특성으로 인해 이 약은 전신으로 흡수되지 않으며 모유로 이행될 것으로 예상되지 않는다.

8. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

고령 환자는 용량 조절이 필요하지 않다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

간장애 환자 대상으로 실시한 임상시험은 없다. 이 약의 전신 흡수에 대한 증거는 없으므로 간장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

11. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여 시 자극반응성 착란, 사고과정 지연, 심한 근무력이나 마비 등의 저칼륨혈증 증상과 심전도상의 이상, 심부정맥이 나타날 수 있다. 이러한 경우 하제나 관장제를 이용하여 위장관으로부터 이 약을 제거하고 혈청 칼륨 수치를 확인하여 정상 수치로 회복할 수 있도록 칼륨을 보충하는 등 적절한 처치를 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고의 원인이 되거나 이 약의 품질 유지 측면에서 바람직하지 않다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

작용기전

이 약은 균일한 미세공극 구조를 갖는 비흡수성, 비중합체 무기 분말로서 수소 및 나트륨 양이온과 교환하여 칼륨 양이온을 우선적으로 포획한다. 이 약은 *in vitro* 에서 칼슘 및 마그네슘 등 다른 양이온이 존재하더라도 칼륨 이온에 매우 선택적이다. 이 약은 위장관 전체에서 칼륨을 포획하여 위장관 내강의 유리형 칼륨 농도를 낮춤으로써 혈청 칼륨치를 낮추고 대변으로의 칼륨 배설량을 늘려 고칼륨혈증을 개선한다.

약력학적 효과

이 약은 복용 1시간 후 혈청 칼륨 수치의 감소가 시작되며, 치료 48시간 동안 지속적으로 혈청 칼륨 수치가 감소한다. 이 약의 투여를 지속하지 않으면 혈청 칼륨 수치는 베이스라인 수준으로 다시 증가한다. 치료 시작 시의 혈청 칼륨 수치가 높을수록 이 약 투여에 따른 혈청 칼륨 수치 감소가

더 크게 나타났다.

건강한 시험대상자에게 이 약 5 g 또는 10 g을 4일간 1일 1회 투여 시, 혈청 칼륨 수치 감소와 소변 중 총 칼륨 배설량 감소는 용량 의존적이었으며 대변 중 평균 칼륨 배설량 증가를 동반했다. 소변 중 나트륨 배설에는 통계적으로 유의한 변화가 관찰되지 않았다.

in vitro 및 in vivo에서 이 약은 암모늄과 결합하여 제거하고 혈청 중탄산염 수치를 높이는 것으로 나타났다. 중탄산염 수치는 이 약을 5 g씩 1일 1회 투여한 환자에서 1.1 mmol/L, 10 g씩 1일 1회 투여한 환자에서 2.3 mmol/L, 15 g씩 1일 1회 투여한 환자에서 2.6 mmol/L 증가했고, 위약을 투여한 환자에서는 평균 0.6 mmol/L 증가했다.

2) 약동학적 정보

흡수

이 약은 불용성 무기 화합물이며 효소에 의한 대사를 받지 않는다. 이 약은 임상시험에서 전신으로 흡수되지 않는 것으로 나타났다. 랫드 대상 in vivo 시험에서 이 약은 전신 흡수의 증거 없이 대변으로 배출되었다. 이러한 요인 및 불용성 특성에 따라 이 약이 사이토크롬 P450(CYP450) 효소나 수송체 활성화에 미치는 영향을 조사하기 위한 in vivo 또는 in vitro 시험은 수행되지 않았다.

배설

이 약은 대변을 통해 배설된다.

상호작용

in vitro 에서 이 약과 36 개 약물 간의 잠재적인 상호작용을 평가하였다. 그 중 16 개(알로푸리놀, 아픽사반, 아스피린, 캡토프릴, 사이클로스포린, 디곡신, 에틸에스트라디올, 리시로프릴, 마그네슘, 메트포르민, 페니토인, 프레드니손, 프로프라놀롤, 퀴나프릴, 스피로노락톤 및 티카그렐러)의 약물은 이 약과 상호작용을 나타내지 않았다.

상호작용을 나타낸 20 개 약물 중 9 개는 건강한 시험대상자에서 생체내 상호작용을 평가하였다. 이 약과 병용투여에서 로사르탄, 글리피지드 및 레보티록신은 전신 노출도가 변하지 않았다. 그러나 푸로세미드 및 아토르바스타틴과 같은 약한 산성은 전신 노출이 증가하였으나, 다비가트란과 같은 약염기의 전신 노출은 감소하였다. 이러한 변화는 이 약이 위 내 pH를 증가시킴으로서 병용하는 pH-의존적 용해도를 가진 약물의 전신 노출에 영향을 미치는 가설과 일치한다.

건강한 시험대상자에서 이 약 15 g은 위 내 pH를 증가시켜 타크로리무스의 전신노출을 감소시킨다. 또한, 이 약은 사이클로스포린에 대해 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않았다.

3) 임상시험 정보

이 약의 칼륨 수치 저하 효과는 고칼륨혈증 환자를 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 시험 3 건(ZS-003, ZS-004, ZS-002)에서 입증되었다. 임상시험에서 모두 48시간 동안 고칼륨혈증을 교정하는 이 약의 초기 효과를 평가하였고, 2 건의 임상시험(ZS-003, ZS-004)에서는 정상 칼륨 농도 유지 효과까지 시험하였다. 또한 고칼륨혈증을 동반한 만성 신장 질환 환자 또는 만성 혈액 투석 환자를 대상으로 한 이중눈가림, 위약대조 시험을 통해 이 약의 안전성 유효성을 평가하였다.

(1) 임상시험 1 (ZS-003 시험)

제3상 두 단계(교정기 및 유지기)의 무작위배정, 이중눈가림 위약대조 시험

고칼륨혈증 환자 753명을 대상으로 초기단계인 교정기 48시간 동안 위약 또는 이 약 1.25 g, 2.5 g, 5 g 또는 10 g 씩 1일 3회 식사와 함께 투여하였다. 교정기 베이스라인에서 시험대상자의 평균 혈청 칼륨 수치는 5.3 mmol/L(5.0 - ≤6.5 mmol/L)였다. 평균 연령은 66세(22세-93세)이며 남성 59%, 백인 86%가 포함되었다. 기저 질환으로 만성 신장 질환(61.5%), 울혈성 심부전(39.8%) 및 당뇨병(57.2%)이 있었고 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS) 억제제를 병용(66.7%)하고 있는 환자들이 포함되었다.

최초 투여 후 48시간 시점에서 정상 혈청 칼륨에 도달한 환자의 비율은 이 약 1.25 g, 2.5 g, 5 g, 10 g 투여군 및 위약군에서 각각 51.3%, 67.9%, 77.6%, 86.4% 및 47.8%였으며, 이 약 1.25 g 투여군을 제외한 이 약군이 위약보다 통계적으로 유의하게 우월하였다($p < 0.0001$)(표 2).

표 2 베이스라인 대비 교정기 48시간 후 정상 혈청 칼륨에 도달한 환자의 비율
이 약 1일 3회 10 g 투여군에서 48 시간 시점의 평균 혈청 칼륨 감소는 - 0.7 mmol/L이었다. 베이

	위약군	이 약 투여군 (1일 3회)			
		1.25g	2.5g	5g	10g
N	158	154	141	157	143
베이스라인 혈청 칼륨 수치 (mmol/L)	5.3	5.4	5.4	5.3	5.3
투여 후 48시간 시점에서 정상 혈청 칼륨 수치에 도달한 환자 비율 (%)	48	51	68	78	86
p-value vs. 위약		NS	<0.001	<0.001	<0.001

스라인에서 혈청 칼륨 수치가 높을수록 이 약에 대한 반응이 더 크게 나타났다. 투여 전 칼륨 수치가 5.5 mmol/L를 초과한 환자(평균 베이스라인 5.8 mmol/L)에서 48시간 후 평균 1.1 mmol/L 감소한 반면, 투여 전 칼륨 수치가 5.3 mmol/L 이하인 환자의 경우 최고 용량에서 평균 0.6 mmol/L 감소했다. 혈청 칼륨 수치 평균 변화량의 사구체여과율(eGFR), 베이스라인 혈청 칼륨 수치, RAAS 억제제 요법, 당뇨병, 울혈성 심부전 및 만성 신장 질환 AS 억제제 요법에 대한 하위분석에서 유사한 결과를 나타내었다.

정상 칼륨 농도(3.5 mmol/L ~ 5.0 mmol/L)에 도달한 환자는 유지기에 무작위배정되어 이후 12일 동안 동일 용량의 이 약 또는 위약을 1일 1회 투여받았다. 12일간의 유지기 동안 혈액 칼륨 수치가 정상 범위였던 일수는 이 약 1.25 g 투여군을 제외한 모든 이 약 용량군에서 위약 대비 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다(표 3). 유지기의 베이스라인 대비 12일째 혈청 칼륨 수치 평균 변화량에 대한 하위 분석에서도 유사한 경향을 나타내었다. 치료 기간이 끝난 뒤 이 약을 더 이상 투여하지 않으면 혈청 칼륨 수치는 베이스라인 수준까지 회복되었다.

표 3 유지기 12일간 정상 혈청 칼륨 유지 평균 일수

교정기 이 약 투여량 (1일 3회)	유지기 (1일 1회)				
	위약군		이 약 투여군		(이 약 투여군 vs 위약군) p-value
	환자수	일수	환자수	일수	
1.25g	41	7.6	49	7.2	NS

2.5g	46	6.2	54	8.6	0.008
5g	68	6.0	64	9.0	0.001
10g	61	8.2	63	10.2	0.005

NS(Not significant): 유의하지 않음

(2) 임상시험 2 (ZS-004 및 연장 시험)

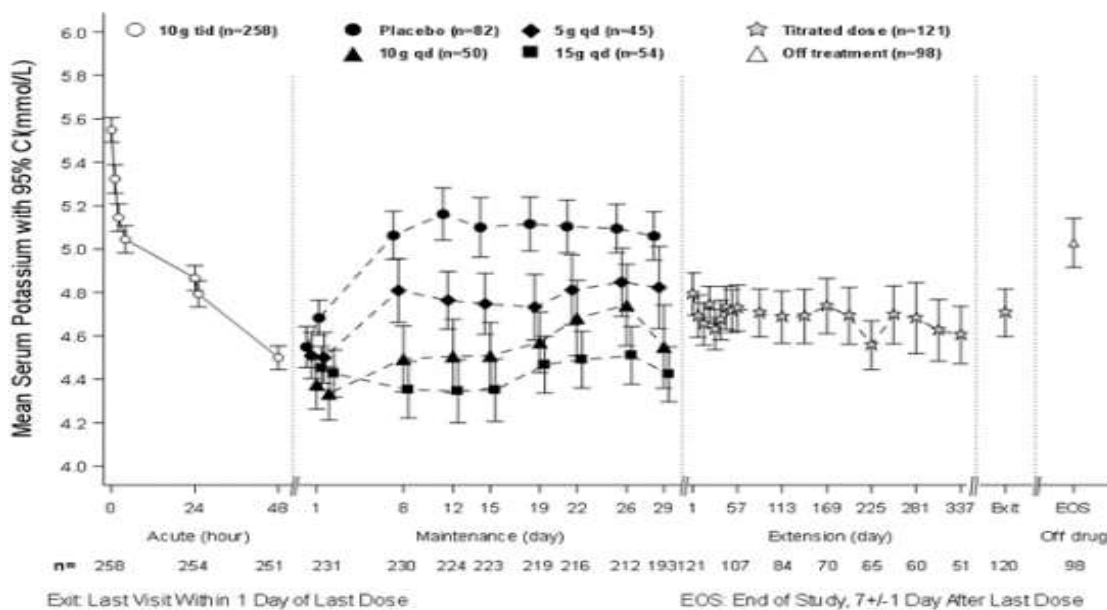
제3상 두 단계(교정기 및 유지기) 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 시험 및 연장시험

동 시험은 공개-라벨의 교정기(48시간) 이후 무작위배정 위약 대조의 유지기(28일간)로 설계되었다. 교정기 동안 고칼륨혈증 환자 258명은 48시간 동안 이 약을 1일 3회 10 g씩 식사와 함께 투여하였다. 교정기 베이스라인에서 시험대상자의 평균 혈청 칼륨 수치는 5.6 mmol/L(4.1~7.2mmol/L)이었다. 평균 연령은 64세(22세-89세)이며 남성 57.8%, 백인 83.3%가 포함되었다. 기저 질환으로 만성 신장 질환(65.5%), 심부전(36.4%) 및 당뇨병(65.9%)이 있었고 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS) 억제제를 병용(69.8%)하고 있는 환자들이 포함되었다.

교정기 치료기간 동안 이 약 투여 후 평균 혈청 칼륨 수치는 5.6 mmol/L에서 4.5 mmol/L로 감소하였다. 정상 칼륨 농도(3.5 mmol/L ~ 5.0 mmol/L)에 도달한 환자 237명은 이 약 5 g(n=45), 10 g(n=51), 15 g(n=56) 또는 위약(n=85)군에 무작위배정되어 28일 동안 해당 용량으로 아침 식사 전에 1일 1회 투여받았다. 유지기(제8일~제29일) 동안의 평균 혈청 칼륨 수치는 이 약 5 g, 10 g 및 15 g 투여군에서 각각 4.75, 4.51 및 4.37 mmol/L로 위약군 5.06 mmol/L 보다 더 낮았다($p \leq 0.001$). 평균 혈청 칼륨 수치가 5.1 mmol/L 미만인 시험대상자의 비율은 위약(46%)과 비교할 때 이 약 5 g, 10 g 및 15 g 1일 1회 투여군에서 더 높았다(각각 80%, 90% 및 94%).

28일 간의 유지기를 완료한 환자 중 123명이 11개월 간의 공개 연장시험 단계에 등록되었다. 연장기 동안 평균 혈청 칼륨 수치는 4.66 mmol/L였다. 이 약 투여는 시험 종료(제365일) 시점에 중단되었다. 그림 1에는 해당 시험의 교정기 및 유지기 동안의 평균 혈청 칼륨 수치가 제시되어 있다.

그림 1: 교정기 및 유지기 동안의 평균 혈청 칼륨 수치



(3) 임상시험 4 (ZS-002 시험)

제2상, 이중눈가림, 위약 대조, 용량 증량 시험

동 시험은 만성 신장 질환(eGFR 30-60 mL/min/1.73m²) 및 중등도 신장애가 있는 고칼륨혈증 환자 90명을 대상으로 이 약의 단계적 증량 용량(0.3 g, 3 g 및 10 g) 또는 위약군에 무작위배정하고 1일 3회 2일 ~ 4일 동안 식사와 함께 투여하였다. 베이스라인 평균 혈청 칼륨 수치는 5.2 mmol/L(범위 4.6 - 6.0 mmol/L)였다. 유효성 평가변수는 처음 2일 간의 투여기간 동안 베이스라인 대비 혈청 칼륨 수치의 변화율이었다. 이 약 3 g 및 10 g 투여군에서 위약군 대비 유의하게 혈청 칼륨 수치가 감소하였다($p < 0.001$).

(4) 임상시험 3 (ZS-005 시험)

제3상, 두 단계(교정기 및 유지기), 다기관, 다중 용량, 공개 장기 안전성 및 유효성 시험

동 시험은 고칼륨혈증 환자 751명을 대상으로 이 약의 장기간(최장 12개월) 효과를 평가하였다. 시험 대상자의 베이스라인 평균 혈청 칼륨 수치는 5.59 mmol/L(범위 4.3-7.6 mmol/L)이며, 만성 신장 질환(65%), 당뇨병(64%), 심부전(15%) 및 고혈압(83%)이 있는 환자가 포함되었다. 베이스라인에서 이뇨제 및 RAAS 억제제 병용하는 환자는 각각 51% 및 70%로 보고되었다. 교정기 치료기간 동안에는 최소 24시간, 최대 72시간 동안 이 약 10 g씩 1일 3회 투여하였다. 72시간 이내에 정상 칼륨 농도(3.5 - 5.0 mmol/L)에 도달한 시험대상자($n=746$, 99%)는 유지기 치료를 시작하였다. 유지기 동안 모든 시험대상자는 시작용량으로 1일 1회 5 g씩 투여 받았고, 용량 적정에 따라 1일 1회 5 g씩 증량(최대 1일 1회 15 g)하거나 감량(최저 격일 1회 5 g)하였다. 유지기 동안 평균 혈청 칼륨 수치가 5.1 mmol/L 미만인 시험대상자 비율은 88.4%(571명/646명)[95% CI 0.857, 0.908] 이었다. 이 약의 투여를 지속하는 동안 정상 칼륨 농도가 유지되었으며, 투여를 중단한 후에는 평균 혈청 칼륨 수치가 증가하였다.

(5) 임상시험 5 (D9480C00006)

제3상, 이중눈가림, 위약 대조, 만성 혈액 투석 환자 대상 시험

동 시험은 최소 3개월 동안 안정적인 혈액 투석을 받고 있으며 지속적으로 투석 전 고칼륨혈증이 나타나는 만성 혈액투석 환자 196명을 대상으로 무작위배정하고 비-투석일에 이 약 5 g 또는 위약을 1일 1회 투여하였다. 베이스라인에서 시험대상자의 평균 연령은 58세(범위 20-86세)였고, 평균 혈청 칼륨 수치는 이 약 투여군 5.8 mmol/L(4.2 ~ 7.3 mmol/L), 위약군은 5.9 mmol/L(4.2 ~ 7.3 mmol/L)였다. 초기 4주 간의 용량 조절 기간 동안 투석 전 혈청 칼륨 수치 4.0 ~ 5.0 mmol/L에 도달하기 위해 LIDI 이후 투석 전 혈청 칼륨 수치를 근거로 주 1회 5 g씩 증량하여 최대 15 g 1일 1회까지 투여하였다. 용량 조절 기간에서 설정된 용량은 이후 4주 간의 후속 평가 기간 동안 계속 유지되었다. 이 약 투여 시 반응자 비율은 이 약 투여군(41%)이 위약군(1%)보다 높았다. ($p < 0.001$). 동 시험에서 반응자는 평가 기간 동안 LIDI 후 투석 4회 중 최소 3회에서 투석 전 혈청 칼륨 수치가 4.0-5.0 mmol/L로 유지되고, 구제요법을 받지 않은 시험대상자로 정의되었다.

(6) 임상시험 6 (PRIORITIZE HF 시험)

제2상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 심부전 환자 대상 RAAS 억제제 요법 최적화를 위한 시험

동 시험은 고칼륨혈증이 있거나 고칼륨혈증 발생 위험이 높은 심부전 환자에서 이 약을 포함하는 치료 요법이 위약과 비교할 때 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템 억제제(RAASi) 요법을 3개월 시점에서 목표 용량으로 상향 적정할 수 있을지 평가하기 위한 시험이다. 임상시험 수행 한계로 인해 조기 종료되었으며, 유효성 결과는 도출할 수 없었다.

이 시험의 안전성 데이터는 통합 안전성 분석(심부전)에 포함되었다(4. 이상반응 항 참조).

(7) 임상시험 7 (REALIZE-K 시험)

제4상, 전향적, 무작위 철회, 이중눈가림, 위약 대조, 박출률 감소 증상성 심부전 환자 대상 시험
동 시험은 박출률 감소 심부전 환자에서 이 약의 미네랄코르티코이드 수용체 길항제(MRA) 요법을
최적화를 평가하기 위한 시험이다.

이 시험의 안전성 데이터는 통합 안전성 분석(심부전)에 포함되었다(4. 이상반응 항 참조).

(8) 임상시험 8 (STABILIZE-CKD 시험)

제3상, 무작위 철회, 이중눈가림, 위약 대조, 고칼륨혈증 또는 고칼륨혈증 발생 위험이 있는 만성 신
장 질환(CKD) 환자 대상 시험

동 시험은 고칼륨혈증 또는 고칼륨혈증 발생 위험이 있는 CKD 환자에서 안지오텐신 전환효소 억제
제(ACEi)/안지오텐신 수용체 차단제(ARB) 요법의 보조요법으로서 이 약이 위약 대비 CKD 진행을 지
연시키는 데 더 우월한지 평가하는 시험이다. 시험자 모집의 한계로 조기 종료되었으며, 유효성 결과
는 도출할 수 없었다. 이 시험의 안전성 데이터는 통합 안전성 분석에 포함되었다(4. 이상반응 항 참
조).

4) 독성시험 정보

비임상시험에서 유전독성시험 결과 음성이었다. 이 약은 위장관에서 흡수되지 않으며, 개를 대상으
로 한 반복투여독성시험에서 국소적인 위장관 변화를 유발하지 않았다. 발암성시험은 수행되지 않
았다.

○ 저장방법 및 사용기간

- 기밀용기, 실온보관 (1~30°C)
- 제조일로부터 36개월

○ 제조원

- 전공정위탁제조(제조의뢰자) AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Sweden
- 전공정위탁제조(제조자) AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 587 Old Baltimore Pike,
Newark, Delaware 19702, USA
- 수입(수입자) 한국아스트라제네카(주), 서울특별시 강남구 영동대로 517 21층(삼성동, 아
셈타워)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명: 지르코늄사이클로규산나트륨

- 등록번호: 수248-21-ND
- 제조소 명칭: AstraZeneca Pharmaceuticals LP
- 소재지: 508 Wrangler Drive Coppel, TX 75019

1.4 허가조건

○ 신약

○ (위해성 관리계획) 약사법 제32조의2 제1항제1호 <붙임 2 참조>

1. 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 관련 규정에 따라 정기적으로 보고할 것.
2. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2024-05-21				
보완요청 일자	2024-08-21(1차) 2025-06-05(2차)	2024-08-14(1차) 2025-06-05(2차)	2024-08-14(1차) 2025-06-05(2차)	2024-11-11	2024-08-14(1차) 2025-06-05(2차)
보완접수 일자	2025-02-18(1차) 2025-06-16(2차)	2025-02-18(1차) 2025-06-16(2차)	2025-02-18(1차) 2025-06-16(2차)	2024-12-03	2025-02-18(1차) 2025-06-16(2차)
최종처리 일자	2025-11-21	2025-11-21	2025-11-21	2024-12-23	2025-11-21

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

I. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

제출자료 구분		자 료 번 호 ^{주1)}																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
		2																3				4						5				6		비 고																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
		가								나								가		나		가		나		7	8																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마			바	가	나	다	라	가		나																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
제출자료		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 구조결정에 관한 자료
- 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
- 3) 제조방법에 관한 자료
- 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 6) 시험성적에 관한 자료
- 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
- 2) 제조방법에 관한 자료
- 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 5) 시험성적에 관한 자료
- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가속시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가속시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 이 약은 지르코늄사이클로글루산나트륨 5g, 10g 단위의 경구 현탁액용 분말이며, 물에 녹지 않음. 칼륨 이온을 선택적으로 흡수하여 대변으로 방출시키는 약리기전의 제제이며 현재 미국, 유럽 및 일본에서 허가받았음. 국내에서는 폴리스티렌설포산이 허가되어 있음.
- 비임상시험 자료
 - 독성자료는 단회투여독성, 반복투여독성, 유전독성(복귀돌연변이, 염색체이상, 소핵), 생식발생독성(생식능, 초기배발생, 배태자발달, 출생전후발생) 및 피부민감성 자료 제출되었음.
 - 발암성시험은 해당 제제가 전신 흡수되지 않고, ICH S2(R1)에 근거하여 어떠한 유전독성 잠재력을 보이지 않음과 그 외 9개월 반복독성시험에서도 과형성 및 종양 전의 소견을 일으키지 않음에 따라 수행되지 않았음.
 - 약리작용에 관한 자료로서 경구투여 시의 혈청 전해질, 대변과 소변으로 배설에 미치는 영향을 평가하였음. 다만, 해당 제제가 수용액에 전혀 용해되지 않음에 따라 일반적인 수용체와의 상호작용 시험을 실시하지 않았음. 안전성 약리학 평가의 경우 개에서의 경구 독성시험자료를 근거로 평가하였음.
 - 동물 대상의 비임상 약리시험 및 안전성시험의 결과에 근거하여 ZS의 경구 투여는 고칼륨혈증 환자를 치료하기 위해 처방대로 사용할 경우, 치료적인 유익성 제공과 수용 가능한 안전성 프로파일, 타당한 안전역을 나타낼 것으로 예상됨
 - 다만, 비임상시험에서 나타난 결과들을 종합해 볼 때, ZS의 약리기전에 따른 랫드와 개 대상 시험에서 확인된 저칼륨혈증 발생 가능성, ZS의 용적 변화 시험에서 확인된 팽윤이 거의 없는 가라앉는 고체로 더 잘 쌓이는 구조로 인해 예상되는 위장관 장애(변비) 가능성, 약물간의 상호작용 시험에서 확인된 수소 이온의 흡수/방출로 인해 위장관 내의 일시적인 pH 변화가 pH 의존적인 의약품과의 병용투여 시에 용해도 및 흡수 속도에 영향을 미칠 수 있다는 점 등은 임상시험 결과와도 일관적이었음
- 임상시험 자료
 - 건강인 대상 1상 3건(약력학 1건 및 상호작용 2건), 고칼륨혈증 환자 대상 2상 1건, 3상 위약대조 시험 3건(만성혈액투석 환자 포함), 장기 공개 임상시험 2건(고칼륨혈증 환자) 및 기타 보조적인 자료로서 3/3b상 지역임상시험(3건; 1건은 한국에서 수행) 자료를 제출함
 - 신청 제제의 고칼륨혈증 환자 대상 임상시험에서 채취된 전혈 및 소변 검체 내 Zr 농도를 측정 시 대부분 LLOQ 미만으로 전신 흡수되지 않은 것으로 판단됨.
 - SZC 투여 후, 대변 칼륨 평균치는 증가하였고, 혈청 및 소변의 칼륨 평균치는 베이스라인 대비 감소함. 용량이 높을수록 이러한 현상은 더 큰 양상으로 나타남.
 - ZS가 인공 위장관액의 pH에 영향을 미칠 잠재성, 다른 의약품에 결합할 잠재성, 용해도가 pH에 의존적인 약물의 용해도를 변화시킬 잠재성을 조사하고, 다른 의약품이 ZS의 KEC에 미치는 영향을 확인하기 위한 시험관 내 시험 결과에서 ZS가 위장 pH를 일시적으로 증가시킬 수 있으며 용해도가 pH에 의존적인 병용 투여 약물의 용해도와 흡수를 변화시킬 수 있어 약물-약물 상호작용 임상시험이 수행되었음. 이러한 상호작용 시험 결과는 사용상주의사항에 반영됨.
 - ZS 10g는 암로디핀, 글리피지드, 레보티록신 또는 로사르탄의 PK에 영향 끼치지 않음. 클로피도그렐, 다비가트란, 아토르바스타틴, 푸로세미드 및 와파린의 경우, ZS와 함께 투여 시 생물학적동등성 기준을 충족하지 못했으나 임상적으로 유의미한 상호작용은 아니었고 용량 조절 필요하지 않은 수준이었음.
 - ZS와 병용투여 시, 타크로리무스 노출도(AUC)는 대략 1/3 정도 감소함. 사이클로스포린의 PK 프로파일은 임상적으로 유의미한 변화 관찰되지 않았음.

- 고칼륨혈증에 대한 최대 규모의 글로벌 임상 개발 프로그램에서 3건의 전향적, 무작위 배정, 이중-눈가림, 위약-대조 시험 및 2건의 장기 라벨-공개 시험에서 S-K에 대한 ZS 효과가 일관성 있게 입증되었음.
- 이 약의 효능·효과와 관련하여, 교정기 48시간 내에 칼륨 수준을 감소시켰으나 즉각적인 onset이 느리므로 긴급한 치료를 요하는 고칼륨혈증 환자에 사용하지 않도록 추가 설정하였음.
- 고칼륨혈증 환자에 대한 전향적인 임상시험에서 이 약의 안전성 및 내약성을 확인하였으며, 약물이상반응 및 관련 주의사항을 허가사항에 반영하였음.
- 이 약의 품목허가 검토 중 보고된 추가적인 안전성 정보(기존 심부전 악화 및 새로운 심부전 발생)에 대하여 전문가 자문회의를 진행하였음. 그에 따라 이 약의 심부전 관련 안전성 정보와 관련하여 사용상주의사항(경고, 신중투여, 이상반응 및 전문가를 위한 사용상주의사항) 및 위해성관리계획의 안전성 중점 검토항목에 반영하였음.

[약어 및 정의]

약어	정의
CKD	Chronic kidney disease (만성 신장병)
C _{max}	Maximum plasma concentration (최대 혈장 농도)
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (만성폐쇄성폐질환)
CYP	Cytochrome P450 (사이토크롬 P450)
ECG	Electrocardiogram (심전도)
ESRD	End-stage renal disease (말기 신장병)
eGFR	Estimated glomerular filtration rate (추정 사구체 여과율)
HF	Heart failure (심부전)
iDMC	Independent Data Monitoring Committee (독립 자료 모니터링 위원회)
IDWG	Interdialytic weight gain (투석-간 체중 증가)
KEC	Potassium exchange capacity (칼륨 교환 능력)
LIDI	Long interdialytic interval (긴 투석-간 간격)
Normokalaemia	정상칼륨혈증; 혈청 칼륨이 3.5 mmol/L ~ 5.0 mmol/L임
qd	Once daily (1일 1회)
qod	every other day (격일)
QTc	Corrected QT Interval (보정된 QT 간격)
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula (프리데리키아 공식을 이용하여 심박수에 대하여 보정된 QT 간격)
RAAS	Renin-angiotensin-aldosterone system (레닌-안지오텐신-알도스테론계)
SAE	Serious adverse event (중대한 이상반응)
S-K	Serum potassium (혈청 칼륨)
SZC or ZS	Sodium zirconium cyclosilicate (지르코늄사이클로규산나트륨)
TEAE	Treatment-emergent adverse event (치료 후 발생 이상반응)
tid	Three times daily (1일 3회)
ULN	Upper limit of normal (정상 상한)
Zr	Zirconium (지르코늄)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : [219] 기타의 순환계용약
- 약리작용 기전
 - 지르코늄사이클로규산나트륨(Sodium zirconium cyclosilicate; ZS 또는 SZC)은 특정 이온 교환 특성이 있는 불용성 분말이며, 균질한 미세다공 구조를 가진 비-흡수성, 비-중합체성 무기 양이온-교환 화합물임. 미세다공성 결정 구조에 포함된 양이온이 선택된 다른 1가 양이온 그룹, 특히 칼륨 및 암모늄과 자유롭게 교환될 수 있음.
 - 경구 투여 후, 이 약은 위장관에서 나트륨과 수소 이온 대신 칼륨 이온을 선택적으로 포획하고, 이를 통해 혈청 칼륨 농도를 낮추고 칼륨의 대변 배설을 증가시킴으로써 칼륨을 몸에서 제거함.
- 기타 약물의 간단한 설명
 - 이 약은 칼슘 및 마그네슘과 같은 다른 다가 양이온이 존재하는 경우에도 칼륨 이온에 매우 선택적이며, 이는 칼륨 이외의 다른 전해질에도 영향을 미치는 현재 이용 가능한 교환 수지와 비교했을 때 중요한 이점으로 여겨짐. SZC의 칼륨 결합 능력은 시험관 내에서 입증되었고, 동물시험에서 SZC가 혈청 마그네슘이나 칼슘에 영향을 미치지 않는 것으로 나타남. SZC가 위장관 내에서 칼륨과 결합함으로써 국소적으로 효과를 나타내고 전신적으로 흡수되지 않으며, 따라서 전신 독성 발생 위험을 최소화하거나 또는 제거함.
 - 고칼륨혈증은 시간이 지남에 따라 악화되어 지속성 또는 재발성 고칼륨혈증으로 이어지는 만성적인 병태와 관련이 있으므로, 고칼륨혈증을 교정한 후 정상칼륨혈증을 유지하기 위한 지속적인 유지 치료가 필요함. 혈청 칼륨 수치가 약간만 상승해도 사망 위험 증가와 관련이 있었으며, RAAS 억제제로 치료가 CKD 및/또는 HF 환자에서 매우 유익하기는 하지만, 고칼륨혈증이라는 이상 영향 때문에 환자의 결과에 좋지 않은 영향을 미칠 수 있어 이러한 약제의 사용이 제한됨. 게다가, 고칼륨혈증에 대하여 현재 이용 가능한 치료제는 칼륨에 대한 특이성이 없고 안전성 프로파일이 유리하지 않기 때문에 대부분 장기 치료에 적합하지 않은 것으로 여겨짐. 따라서, 신속하고 특이적으로 혈청 칼륨을 감소시키고 허용 가능한 안전성 프로파일을 가지고 정상칼륨혈증을 유지할 수 있고 만성 혈액 투석을 받고 있는 환자군을 포함하는 모든 유형의 고칼륨혈증 환자 집단에 적합한 새로운 경구용 치료제에 대한 충족되지 않은 의학적 요구가 있음. SZC는 이러한 요구 사항을 충족하기 위해 개발되었으며, 따라서 고칼륨혈증 치료에 있어 중요한 발전을 가져올 잠재성이 있음.

1.2. 기원 및 개발경위

- 이 약(Lokelma 5 mg, 10 mg)은 유럽에서 2018.3.22.에 고칼륨혈증 적응증에 대하여 허가를 득하였고, 이후 미국(2018.5.18.) 및 일본(2020.3.25.)에서 허가를 득함.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 고칼륨혈증은 혈청 칼륨(Serum potassium; 약어 S-K)이 5.0 mmol/L을 초과하는 경우로 정의된 전해질 장애임. 성인에서 세포외 칼륨 농도는 일반적으로 3.5 mmol/L ~ 5.0 mmol/L 사이의 혈청 칼륨 범위로 엄격하게 관리됨. 칼륨 항상성은 세포막 전위를 유지하기 위해 필수적이며, 따라서 고칼륨혈증은 신경 근육, 심장 및 위장관 기능을 손상시킴.
- 고칼륨혈증을 유발하는 기저 기전은 소변 칼륨 배설 감소, 칼륨의 세포간 이동, 및/또는 과도한 칼륨 흡수로

알려짐(Nyirenda et al 2009, Palmer and Clegg 2015). 고칼륨혈증은 종종 증상이 없거나 병감(권태), 혼돈, 근육 쇠약을 포함하는 비-특이적인 증상이나 두근거림, 서맥, 또는 빈맥과 같은 심부정맥 징후를 동반하여 나타남(Henneman et al 2016).

- 고칼륨혈증은 일반 인구에서는 드물지만, 만성 신장병(CKD), 심부전(HF) 및/또는 당뇨병 환자에서는 발생빈도가 증가되며, 특히 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(RAAS) 억제제와 같은, 혈청 칼륨을 상승시키는 것으로 알려진 약물로 치료받는 경우 자주 발생함. 입원 환자에서 고칼륨혈증의 유병률은 3% ~ 4%로 보고되었음(Einhorn et al 2009, Fleet et al 2012, Palmer and Clegg 2015). RAAS 억제제 사용은 CKD 및/또는 HF 환자에서 질환 진행을 지연시키고 생존 기간을 연장하는 것으로 나타났으나, 약물-유발 고칼륨혈증 때문에 이러한 약물의 사용이 크게 제한됨(Jain et al 2012, McCullough et al 2015, Vardeny et al 2014).
- 중증 고칼륨혈증으로 인한 생명을 위협하는 심부정맥이 발생할 위험은 잘 알려져 있으며, 대규모 후향적 역학 연구에서 다양한 환자군에서 경미한 칼륨 상승과 관련된 사망 위험 증가가 입증되기도 하였음(Collins et al 2017, Einhorn et al 2009, Goyal et al 2012). 일부 연구는 입원 환자에서 혈청 칼륨 > 5.1 mmol/L 및 장기간의 고칼륨혈증과 관련된 사망 위험 증가를 보고하였음(Khanagavi et al 2014). CKD 환자 관련 연구에서, 지속적인 고칼륨혈증(2.3년 동안 평균 혈청 칼륨 > 5.5 mmol/L)은 모든 원인에 의한 사망률 증가와 관련이 있었음(Nakhoul et al 2015). 입원한 HF 환자에서, 혈청 칼륨 > 5.5 mmol/L는 단기 및 장기 사망률 증가와 관련이 있었음(Younis et al 2017). 또한, 여러 연구들에서 칼륨 수치와 관련된 U자형 사망 위험이 입증되었음(Krogager et al 2017, Nakhoul et al 2015). 마지막으로, CKD 환자(19,000명 초과)를 대상으로 한 최근의 등록 연구에서 혈청 칼륨이 4.2 ~ 4.7 mmol/L 범위를 벗어난 경우 사망 위험 증가와 관련이 있는 것으로 나타났음(Aldahl et al 2017).

- 고칼륨혈증 진단 기준

- 고칼륨혈증의 잠재적인 위험성에도 불구하고, 치료가 시작되어야 하는 혈청 칼륨 농도를 규정하는 가이드라인이 없으며, 근거에 기반하여 확립된 기준 농도가 없음(Elliott et al 2010, Montford and Linas 2017).

- 고칼륨혈증 치료요법 : 인슐린, 중탄산나트륨,

- 중증 고칼륨혈증(일반적으로 혈청 칼륨 ≥ 6.5 mmol/L 또는 혈청 칼륨이 4.5 mmol/L를 초과하여 갑자기 1 mmol/L 증가함)은 심부정맥을 유발할 수 있고 즉각적인 치료를 요하는 생명을 위협하는 상태를 야기함. 이러한 치료는 수 분 이내에 칼륨을 세포 내로 이동시키는 것을 목표로 하며, 일반적으로 인슐린/포도당 또는 중탄산나트륨을 정맥 내로 주입하거나 β -아드레날린 작용제를 흡입하도록 함. 그러나 이러한 응급 치료는 일시적으로(최대 2~4시간) 혈청 칼륨을 강하하며, 이러한 치료는 체내에서 과량의 칼륨을 제거하지 못하고 장기간 사용에도 적합하지 않음. 또한, 이러한 치료는 저혈당증 및 빈맥과 같은 이상 영향과 관련이 있음(Khanagavi et al 2014, Soar et al 2010).

실제 임상에서 고칼륨혈증 증례 중 대부분이 즉각적으로 생명을 위협하지는 않으나, 고위험 환자는 여전히 혈청 칼륨을 정상 수치로 신속하게 감소시켜야 할 필요가 있고, 혈청 칼륨을 정상 범위로 교정하고 정상칼륨혈증을 유지하는 것이 목표가 되어야 함. 고칼륨혈증 환자에 대하여 몸에서 과량의 칼륨을 제거하는 것을 극대화하는 것을 목표로 하는 치료 전략이 제안되었음(Montford and Linas 2017).

- 혈액에서 칼륨을 직접 제거하는 투석을 포함하여, 체내에서 칼륨을 제거할 수 있는 여러 가지 방법이 있음. 그러나, 투석 기술은 침습적이고 약물 요법에 반응하지 않는 환자나 투석 치료를 받는 말기 신장병(End-stage renal disease; ESRD) 환자를 위한 것임.

투석에도 불구하고, ESRD 환자군에서 고칼륨혈증의 유병률은 여전히 높음(긴 투석 간 기간 [LIDI] 종료 시 100 환자-개월 당 62.9)(Yusuf et al 2016). 또한, 여러 연구 결과에서 혈액 투석 요법을 받는 ESRD 환자에서

투석-전 혈청 칼륨이 >5.6 mmol/L인 경우 모든 원인에 의한 사망 및 심혈관 사망 모두의 증가와 관련이 있는 것으로 나타났음(Kovesdy et al 2007, Yusuf et al 2016). 1 건의 연구에서 투석-전 혈청 칼륨 수치가 $4.6 \sim 4.99$ mmol/L인 환자에서 사망률 증가가 관찰되었음(Kovesdy et al 2007).

- 소변 배설을 증가시키거나(예, 루프 이뇨제 또는 치아지드제 이뇨제) 칼륨에 결합시키기 위한 제제로 수지(예, 폴리스티렌설포산나트륨 [SPS, ResoniumTM ATTM]), 폴리스티렌설포산칼슘[CPS, Calcium ResoniumTM] 및 파티로머[(VeltassaTM])와 같은 약물이 사용될 수 있음.
- 이뇨제가 흔하게 사용되지만 이는 칼륨 배설에 대하여 예상치 못한 영향을 미칠 수도 있으며, 특히 신장 기능이 감소되어 이뇨제가 효과를 나타내기 위해서는 고용량이 필요한 환자들에서 그러한 영향이 더 클 수 있음. 이러한 약물 계열은 칼륨 제거에 특이적이지 않기 때문에, 공격적인 이뇨제 사용은 중증 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증, 고요산 혈증, 혈량 고갈 및 청력 소실과 같은 합병증도 유발할 수 있음.
- 만성 고칼륨혈증 환자에서는 칼륨 제한 식단이 일반적인 중재법이나, 전체적인 순응도가 낮으며 환자가 더 건강한 음식을 선택할 권리를 제한하는 측면이 있음(Aaron and Sanders 2013, Goraya et al 2014).
- SPS, CPS 및 파티로머와 같이 위장관을 통한 칼륨 배설을 증가시키기 위해 사용되는 약물의 수가 증가하고 있으며, 이중 SPS와 CPS만이 단기적인 고칼륨혈증 치료에 대하여 허가되어 있음(Lepage et al 2015). 그러나, 이러한 약물들은 칼륨에 비-특이적이며 따라서 다른 전해질에 영향을 미칠 잠재성이 있고, 저마그네슘혈증, 저칼슘혈증(SPS), 고칼슘 혈증(CPS) 및 나트륨 과잉(SPS)을 유발하는 것으로 보고되었음. 또한, 이러한 약물들은 중증 변비를 예방하기 위해 완하제 투여가 필요한 것과 같이, 위장관 내약성이 나쁘기 때문에 지속적인 유지 치료에 적합하지 않음(Sterns et al 2010, Castillo-Cejas et al 2013, Harel et al 2013, Watson et al 2012, Calcium resonium 2011, Resonium 2012).
- 파티로머는 상대적으로 새로운 치료용 칼륨-결합 수지로, 칼륨에 비-특이적으로 결합하고 저마그네슘 혈증 및 위장관 이상 영향 발생 위험 증가와 관련이 있음. 또한, 이 약은 비특이적으로 결합하기 때문에, 이러한 환자 군에서 함께 투여되는 병용 약물의 효과를 제한하는 약물-약물 상호작용과 관련이 있었음. 추가적으로, 칼륨 교환을 위해 필요한 반대-이온은 칼슘이고 골 무기질 대사에 대한 영향 때문에 CKD 환자에게 칼슘을 장기간 투여하는 것에 관한 우려가 있음(Meaney et al 2017, Patiromer 2017).

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 이 약은 투석을 받지 않는 환자 대상 시험에서 경증 ~ 중등도의 부종이 보고되었음. 이 약은 위장관 운동성을 악화시킬 수 있고, 만성 투석 환자에서 저칼륨혈증을 일으킬 수 있으므로 투여 시 주의해야 함. 이 약은 방사선을 통과시키지 않으므로 복부 X-ray 검사 시 유의해야 함 (사용상주의사항 참조).
- 이 약의 위장관 운동성 및 저칼륨혈증에 대한 주의사항은 기존 칼륨 결합 제제의 안전성 프로파일과 유사함. 폴리스티렌설포산 복용 시 장관천공, 장폐색이 나타날 가능성이 있으며 변비와 함께 복통, 복부팽만감, 구토 등의 증상이 동반될 수 있음. 저칼륨혈증, 전해질 장애, 전신 알칼리증이 보고된 바 있으며, 칼슘 수치를 투여 받는 투석 환자 또는 만성 신부전 환자에서 고칼슘혈증이 나타날 수 있음. 파티로머는 위장관계 운동성 악화 및 저마그네슘혈증이 나타날 수 있음. 이상반응으로 변비, 저마그네슘혈증, 설사, 구역, 복부 불편감 및 고창이 보고된 바 있음.
- 이 약의 최근 안전성 정보로서 기존 심부전의 악화가 보고됨에 따라, 기존 병력이 있는 환자에 이 약을 투여 시 면밀한 모니터링 필요함.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상시험 승인(최초 승인 2017.02.10.)
고칼륨혈증 환자를 대상으로 ZS (sodium zirconium cyclosilicate)의 안전성과 유효성을 조사하기 위한 제3상, 다기관, 전향적, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험-HARMONIZE Global
- 신속(우선)심사 지정 (2024.05.23.)

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : Sodium zirconium cyclosilicate
- 분자식 : $\text{Na}_{1.5}\text{H}_{0.5}\text{ZrSi}_3\text{O}_9 \cdot 2\text{-}3\text{H}_2\text{O}$ (390.5 ~ 408.5)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 ■ 기타)
순도시험 (□ 유연물질 □ 잔류용매시험 ■ 중금속 ■ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약·시액
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 ■ 기타)
순도시험 (□ 유연물질 □ 기타) ■ 건조감량/수분
□ 특수시험 □ 기타시험 □ 함량시험 □ 표준품/시약·시액

*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.

제제시험

- ☐ 봉해/용출시험 ☒ 질량(용량)편차/제제균일성시험 ☒ 입도시험/입자도시험
☐ 금속성이물시험 ☐ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
☐ 무균시험 ☐ 미생물한도시험 ☐ 불용성미립자시험 ☐ 불용성이물시험
☐ 알코올수시험 ☐ 엔도톡신/발열성물질시험 ☐ 점착력시험 ☐ 형상시험 ☐ 기타시험

*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 실생산 제조소에서의 파일럿 및 실생산 제조크기로 생산한 배치를 이용하여 안정성시험을 실시하였음

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	이중 LDPE 백 및 LLDPE 백	• 장기보존 36개월 및 가속시험 6개월 동안 안정하였음 • 미미한 칼륨교환능 감소와 수분 증가가 관찰되나, 기준에 적합함
	30℃/75% RH		
가속시험	40℃/75% RH		
가혹시험	산성, 염기성, 산화, 열	직접 노출	(산성) 결정구조 붕괴 (염기성) 칼륨 교환능의 미미한 증가 (산화) 칼륨 교환능 감소 (열) 200℃에서 분해

* 신청사항: 이중 LDPE백 또는 단일 LLDPE백, 30℃이하보관, 제조일로부터 36개월

3.2. 완제의약품의 안정성

- 실생산 제조 확정 전의 제조소에서 생산한 배치의 장기보존시험 36개월과 가속시험 6개월의 결과를 토대로 사용기간 동안의 안정성을 입증하였으며, 추가적으로 실생산 제조소에서 생산한 배치의 안정성 자료(3개월의 장기 및 가속시험)를 통해 경향성이 유사함을 입증하였음

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	3-layered Aluminium laminate sachet	장기보존 36개월 및 가속시험 6개월 동안 안정하였음 칼륨교환능이 약간 감소하지만 기준에 적합함
	30℃/75% RH		
가속시험	40℃/75% RH		
가혹시험	1,200,000 lux	직접 노출	경시적 변화 없이 안정하였음

* 신청사항: 기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 36개월

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 저장방법(신청사항) : 기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출한 저장방법 및 사용기간 설정 근거자료를 제출하였으며, 검토한 결과 적합함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg) ^a	군당 개체수 /성별	GLP 준수	결과
단회투여 독성시험	랫드/ SD	경구 (위관 영양)	1회	2000 ¹	3M+3F	×	- 랫드에게 2,000mg/kg(용적 10ml/kg)의 ZS-9를 단회 위관 영양 투여 시, 어떠한 영향도 확인되지 않았음.
	개/ 비글				1M+1F	×	- 비글견에게 2,000mg/kg(용적 10ml/kg)의 ZS-9를 단회 위 관영양 투여한 결과, 어떠한 영향도 확인되지 않았음.
반복투여 독성시험	랫드/ SD	경구 (위관 영양)	1회/ 7일	500, 1000, 2000 ^{1,b}	5마리 /성별 /dose	×	- 체중, 체중 변화량, 사료 섭취량, 혈청 화학, 혈액학, 일반 소변검사, 소변 내의 나트륨, 칼륨, 요소질소 농도, 절대 또는 상대 장기 중량, 육안 및 현미경적 소견에 미친 시 험 물질에 의한 영향은 없었음 - 대조군 대비 모든 용량군의 수컷과 2,000mg/kg/day 군 의 암컷에서 용량 의존적인 혈장 내 평균 프로트롬빈 시 간(PT)의 미미한 증가가 관찰되었지만, 부검에서의 출혈 증거가 없었기 때문에 독성학적 의미가 없는 것으로 간주 되었음
	랫드/ SD	경구 (위관 영양)	3회/ 7일	2000 ^{1,c}	5마리 /성별 /dose	×	- 사료 섭취량 감소 및 체중 증가량 감소가 서로 상관관계 가 있는 것으로 나타났으나, 대조군이 없어서 시험 물질 에 의한 것인지를 결정할 수 없었음 - 14일간 최고 2,000mg/kg/dose의 ZS-9를 위관영양 투여 로 시험하는 것은 적합한 것으로 판단함
	랫드/ SD	경구 (위관 영양)	3회/ 14일	0, 400 ^d , 800, 1600 ^{1,c}	(주) 10마리, (회복) 5마리 /성별 /dose	○	- 사망: 대조군, 시험군 모두에서 발생함 - 체중, 사료 섭취량, 혈청 화학, 혈액학, 응고, 검안경 검사, 장기 중량, 육안 소견: 시험 물질 관련 영향 없음 - 소변 내의 칼륨 및 요소질소 농도의 감소, 나트륨 농도 증가가 관찰되었으나, ZS-9의 약리학적 작용 결과로, 유해 하지 않은 것으로 간주됨 - AST, 크레아틴 인산활성효소(CPK), 젓산 탈수소효소 (LDH)의 상승이 대조군과 시험군 모두에서 관찰됨, - 식도 외상, 비의도적인 용매의 전달, 소화관 바깥쪽으로서의 시험 물질 전달이 원인인 육안 소견 및 현미경적 소견이 있었음 - 방광의 현미경적 소견: 염증성 세포 침윤물을 동반한 약 간 증가된 점막 과형성은 방광 점막에 대한 자극의 결과 일 가능성이 있지만, ZS-9 간의 관련성은 불확실하며, 10 일의 회복 기간 후 가역적이었음 - 소변 pH: 대조군 포함 급성 염증±단핵세포 침윤물±과형 성의 소견을 보인 모든 랫드의 소변은 pH 8 이상이었고, ZS-9을 투여한 대부분은 pH 9 이상을 나타냈음 - ZS-9 투여 동물 중 방광의 내강에서 침전물, 결석, 결정이 나 시험물질 관련된 현미경적 증거는 없었음 - 암컷에 대한 NOAEL은 800mg/kg/dose으로 설정됨
	랫드/ SD	경구 (위관)	1, 3회 /28일	0, 300,	(주) 10마리,	○	- 전반적으로 28일 동안 1일 3회 경구 위관영양으로 ZS를 투여했을 때, 최대 6,000mg/kg/day의 용량까지 수컷과

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg) ^a	군당 개체수 /성별	GLP 준수	결과
		영양)		1000, 2000 ^c , 2000 ^b	(회복) 5마리 /성별 /dose		- 암컷 랫드 모두에서 내약성이 우수했음. - 소변 내의 전해질 농도, 즉 나트륨, 칼륨 및 염화물 변화가 시험 물질 투여와 연관되어 있었으나, 가역적이었음
	랫드/ SD	경구 (위관 영양)	3회/ 26주	0, 333, 1000, 2000 ^c	40마리 /성별 /dose	○	26주간 2,000mg/kg의 ZS를 1일 3회 경구투여 시, 유해영향 없었음 - 확인된 유일한 소견은, 혈액과 소변에서 분명한 전해질 농도의 장애, 경미한 혈장 중탄산염 농도 증가로 인한 소변 pH 증가, 중탄산염 및 혈장 마그네슘 농도의 변화에 기인한 3,000mg/kg/day 이상 수컷에서 혈장 포도당의 감소가 있었으나, 투여 중단 이후 가역적이었음 - 이는 시험 물질의 약리학에 근거하여 예상된 소견으로 독성학적으로 무의미하다고 간주됨
	개/ 비글	경구 (위관 영양)	1회/ 7일 MTD	500, 1000, 2000 ^{1,b}	2마리 /성별	×	- 사망, 체중, 체중 변화량, 사료 섭취, 혈청 화학, 혈액학, 응고, 일상적인 소변검사 파라미터, 소변 화학(Na⁺, K⁺ 및 소변 내의 요소질소, 절대 또는 상대 장기 중량에 대한 시험물질 관련 영향은 없었음 1군부터 4군까지의 신장 조직 단면에 대해 현미경 평가 결과, 시험 물질 관련 영향은 관찰되지 않았음 - ZS-9을 투여한 모든 동물에서 대변과 혼합된 흰색 물질이 확인되었으며, 이는 시험 물질에 기인한 것임
	개/ 비글	경구 (식이)	3회/ 7일 MTD	1300 ^{1c}	2마리 /성별	×	비글견 대상 1일 3회 1,300mg/kg/dose의 ZS-9 투여는 14일간 독성시험에서 사용하기에 적합함
	개/ 비글	경구 (식이)	3회/ 14일	0, 325, 650, 1300 ^{1c}	(주) 3마리, (회복) 2마리 /성별 /dose	○	14일간 1일 3회 325, 650, 1,300mg/kg/dose의 ZS-9을 사료와 함께 경구투여 시, 내약성이 우수하였음 - 체중, 체중 변화량, 장기 중량, 사료 섭취량, 혈액학 및 응고 파라미터나 검안경 및 ECG 평가 결과, 시험 물질에 의한 영향 없었음 - 혈청 화학 파라미터: 13일차에 대조군 대비 통계적으로 유의한 변화를 나타냈으나, 모든 변화는 경미했고, 시험 전에 관찰된 정상적인 범위 이내에 있었으며 유해한 것으로 간주되지 않았음 - 소변 화학 파라미터: 시험 물질 관련 두 성별에서 소변 pH의 증가, 용량 의존적인 소변 내의 나트륨 농도 증가, 소변 내 최대 80~90%의 칼륨 농도 감소, 소변 내 최대 40~50%의 요소질소 농도 감소가 관찰되었음. 이는 시험 물질의 약리학에 기인한 결과임 - 육안소견: ZS-9 투여 관련 영향 없었음 - 신장의 현미경 검사: 대조군과 달리 시험군의 신장에서 미미~경증의 국소 염증과 다발성 염증이 관찰되었음. 회기에 해당 염증은 암컷에서 완전 해소되었고, 수컷에서 일부 해소되어 투여 중단 시, 가역적임을 시사함
	개/ 비글 (암컷)	경구 (식이)	3회/ 14일	0, 100, 600 ^{1,c} , 600+KCl ^{1,c} , 100, 600 ^{2,c} , 100,	3마리 /암컷 /dose	×	- ZS와 ZS-9 투여는 사망, 체중, 체중 증가량, 장기 중량, 육안 소견, 임상 화학, 혈액 파라미터에 어떠한 영향도 미치지 않았음 - 분획 나트륨 배설량(FE-Na)의 증가, 소변 pH 증가(2 단위 가량)가 관찰되었으나, 독성학적으로 유해하지 않은 것으로 간주됨 - 분획 칼륨 배설량(FE-K)의 감소, 소변 내의 요소질소/크

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg) ^a	군당 개체수 /성별	GLP 준수	결과
				600 ^b			레아티닌 비의 감소가 관찰되었으나, 독성학적으로 유해하지 않은 것으로 간주됨 - 현미경적 소견: ZS-9 및 ZS-9S를 600mg/kg으로 1일 3회 투여 시, 미미한 신세뇨관 변성, 괴사, 요관과 요도 또는 그 중 어느 한쪽에서 미미한 혼합형 백혈구 침윤물 및 미미한 신우염이 관찰되었음. - 시험 물질의 약리학적 작용 때문인 소변 pH 상승 또는 칼륨 제거는 소변 내의 결정 및 세균으로 인한 손상에 대한 감수성을 높였을 수 있음을 시사함
	개/ 비글	경구 (식이)	1, 3회 /28일	0, 100, 300, 1000 ^c , 1000+KCl ^c , 1000 ^b	3 또는 6마리 /성별 /dose	○	- 생존, 임상 관찰, 체중, 체중 증가량, 사료 섭취량, 안과학, 혈액학, 대변 내의 잠혈, 육안 병리 또는 장기 중량에 미친 ZS 관련 영향은 없었음 - ECG 파라미터, 심박수, RR이나 PR 간격 아니면 QRS 지속 기간에 ZS 관련 영향은 없었음. - 1,000mg/kg 1일 3회 용량군의 암컷에서 ZS로 유발된 저칼륨혈증에 속발한 경미한 QTc 간격 증가가 관찰되었으나, 임상적으로 유의미하지 않은 것으로 간주됨 - 평균 임상 화학 파라미터의 변화: 용량과 관계가 있는 혈청 칼륨, 인, 알도스테론의 감소, 경증~중등증의 평균 소변량 증가와 연관된 비중 및 질량 오스몰 농도의 감소, 용량과 관계가 있는 소변의 평균 분획 칼륨 배설량(Fe: K) 감소, 경미한 평균 소변 pH의 증가가 관찰되었음. 1,000mg/kg tid 군에서 관찰된 평균 혈청 중탄산염의 미미한 증가 경향은, 평균 혈청 pH 증가에 부합하는 결과임. 대부분의 투여군에서 평균 분획 나트륨 배설량(Fe: Na) 증가가 있었음. 칼륨 보충 ZS(1,000mg/kg+KCl tid) 투여군에서 평균 분획 칼륨 배설량(Fe: K) 및 분획 염화물 배설량(Fe: Cl) 증가가 확인되었음. 모든 변화는 21일의 회복기 이후 가역적이었음 - 부신에 존재하는 ZS 관련 현미경적 소견: 세포질 내의 지질 공포형성, 낭 변성의 발생률, 신장에서 염증성 변화, 이외 세뇨관 상피의 약화를 동반한 세뇨관 확장이 관찰되었고, 저칼륨혈증 암컷 1마리에서 출혈, 신우의 안에서 막을 형성한 이행상피의 과형성, 간질에서의 나머지 염증성 세포에 대한 호중구 증가가 관찰되었음.
	개/ 비글	경구 (식이)	3회 /28일	0, 100, 300, 1000 ^c , 1000+KCl ^c	3 또는 6마리 /암컷 /dose	○	- 연속 28일간 6시간 간격으로 운반체 및 0, 100, 300, 1000mg/kg/tid의 용량이 운반체와 혼합된 ZS(로트# 5567-31212-A)를 투여 시, 내약성이 있었음 - 운반체를 단독으로 투여한 결과, 신장에서의 FE:K가 계속해서 증가하였으나, 투여 중단 시, 가역적이었음
	개/ 비글	경구 (식이)	1회 /39주	0, 300, 1000, 2000 ^b , 2000+KCl ^b	3마리 /성별 /dose	○	- 생존, 안과학, 혈액학이나 심전도(ECG) 파라미터: ZS에 의한 영향 없었음 - 임상소견: 저칼륨혈증에 기인한 움직임 감소, 식욕 부진, 사지 기능 손상, 실조 및 뻣뻣한 몸이 관찰되었으며 휴약 이후 해소되었음. - 체중: 수컷에 미친 ZS 관련 영향은 없었음. 암컷의 경우, 저칼륨혈증으로 유발된 식욕 부진 및 마른 사료의 제한적인 양 때문이었으며 체중이 감소하였으나, 유해하다고 간주되지 않았음. - 13주 및 39주의 임상병리 파라미터 변화: 혈청 칼륨의 감

시험 종류	종 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg) ^a	군당 개체수 /성별	GLP 준수	결과
							소, 알도스테론의 감소, HCO₃ 및 tCO₂의 증가, 소변 pH의 증가, 소변량의 증가, 신장으로의 나트륨 배설량 증가 및 칼륨 배설량 감소, 칼슘의 증가와 인, 크레아티닌 비의 증가가 관찰되었으나, 유해하지 않다고 간주됨. 투여 중단 후, 경구용 염화칼륨을 투여하면 해소되었음. - 육안 소견: 신장에서의 불균일 표면에 국한되어 중등증 세뇨관 간질성 염증 및 경증 경색과 관계있는 관찰되었음 - 평균 절대 신장 중량, 뇌하수체 중량: 대조군보다 더 높았음. - ZS 관련 현미경적 소견: 13주, 39주에 부신의 토리층 세포 가운데 경증 세포질 내의 지질 공포형성, 다양한 세뇨관 및 간질의 퇴행성 및 염증성 변화를 동반하는 신장의 수질과 피질 내 다초점 영역이 포함되었음. 4주 회복기 이후 발생률 및 중증도는 감소하여 가역적이었음 - 중간 및 최종 부검 결과: 위축된 토리층 및 토리층의 세포에서 증가한 세포질 내의 지질, 간질 섬유증(Interstitial fibrosis), 증가한 간질 내 기질이 관찰됨 - 소변 및 모든 전혈 시료에서의 Zr의 농도: 26주 대조군의 1마리를 제외하고 모두 정량한계(10ng/ml) 미만으로 분석되어 Zr의 농도를 검출할 수 없었음, 즉 유의한 Zr이나 ZS의 전신 흡수는 없었음이 시사함
유전독성시험	복귀돌연변이	살모넬라 티피뮤리움 / E.Coli	In vitro	n/a	17~5000 ¹ µg/plate ±S9, ZS-91의 DMSO 추출물±S9	-	○ - 17 - 50001µg/plate±S9, 3.13~75% -S9, 3.13~100% +S9를 포함한 200mg/mL의 ZS-91의 DMSO 추출액으로 시험한 결과, - 첫 번째 시험: S9 혼합물 유무에 관계없이 다섯 군주 중 어느 것에서도 돌연변이 유발 활성이 관찰되지 않았음 - 두 번째 시험: ZS-9의 DMSO 추출물은 S9 혼합물의 유무에 관계없이 독성이 관찰되지 않았음 - ZS-9은 대사활성화의 유무에 따라 살모넬라 티피뮤리움 및 대장균 군주에서 돌연변이를 유발하지 않았음
	염색체 이상	중국 햄스터 난소 (CHO) 세포	In vitro	n/a	39~156 µg/mL ¹ - S9, 78~5000 µg/mL ¹ +S9, 25~100% ±S9 200mg/mL ZS-91의 DMSO 추출액	-	○ - 39~156µg/mL¹ - S9, 78~5000µg/mL¹ +S9, 25 - 100% ±S9의 200mg/mL ZS-91의 DMSO 추출액으로 시험함 - 시험 1: S9 혼합물이 있을 때 독성이 관찰되지 않았지만, S9 혼합물이 없을 때는 156µg/mL 이상에서 독성이 관찰되었음 - 시험 2: S9 혼합물 유무에 관계없이, ZS-9 용출액으로 처리한 배양 중 어느 것에서도 독성이 확인되지 않았음 - S9 혼합물이 있거나 없을 때 ZS-9가 구조적인 염색체 이상을 유발했다는 증거가 없었음,, ZS-9 처리 후 48시간에 회수한 배양에서 S9 혼합물이 있을 때나 없을 때 다배수체를 유발하지 않았음. - 따라서 ZS-9은 시험관내에서 CHO 세포로 시험했을 때 염색체 이상을 유발하지 않음
	소핵 ^e	랫드/SD	경구 (위관 영양)	1, 3회 /28일	0, 300, 1000, 2000 ^c 2000 ^b	-	○ - ZS가 6,000mg/kg/day(2,000mg/kg/tid)까지 랫드에서 골수 소핵을 유발했다는 증거는 없었음 - 소핵의 최고 발생률: 3,000mg/kg/day 투여군의 암컷에서 확인된 평균 MN PCE는 0.06%였음 - 용매만 투여된 랫드에 대해 확립된 MN PCE 빈도의 대조 범위는 랫드 5~8마리당 0.01~0.13%임. - PCE/NCE 비로 평가된 ZS 용량군에서의 골수 독성을 유

시험 종류	종 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg) ^a	군당 개체수 /성별	GLP 준수	결과
							발하지 않음
생식·발생독성시험	수컷 생식 능 ^b	랫드/ SD	경구 (위관 영양)	3회/ 147일	0, 333, 1000, 2000 ^c	40마리 /성별 /dose	○ - 21주간 ZS를 6,000mg/kg/day까지 매일 경구투여한 결과, 수태능, 정자 형태/운동성 등 수컷의 생식 기능에 영향을 미치지 않았음. - 이는 26주 반복투여 독성시험에서 평가됨
	암컷 수태 능, 초기 배 발생	랫드/ SD	경구 (위관 영양)	3회/ 교배 14일 ~ GD15	0, 300, 1000, 2000 ^c	5개군 (20마리 /군) 무작위 배정	○ - 암컷 랫드 대상 교배 14일 전부터 임신 제16일까지 1일 3회 2,000mg/kg(6,000mg/kg/day, 최대 투여 가능 용량)까지 ZS 투여한 결과, 독성 관련 증거, 발정 주기, 교배능, 수태능, 임신에 영향을 미치지 않았으며, 태아의 성장이나 발생에 영향을 미치지 않았음
	배태 자 발달	토끼 /뉴질 랜드 화이트	경구 (위관 영양)	1, 3회/ GD6 ~ GD18	0, 1000, 2000 ^c 2000 ^b	비임신 3F/ 임신 3F	○ - ZS는 교배를 하지 않은 암컷에서 관찰된 얼은 색 대변을 제외하고, 임상 징후, 체중 증가량, 사료 섭취량, 혈장 나트륨, 칼륨 및 염화물 농도에 어떠한 영향도 미치지 않았음 - GD6~18에 ZS를 최대 6,000mg/kg/day으로 투여한 결과, 임신에 아무런 영향도 미치지 않았음 - 토끼 대상 후속 발생 독성시험에 사용하기 적합한 용량 수준은 0, 500, 1,000, 2,000mg/kg/tid으로 설정되었음
		토끼 /뉴질 랜드 화이트	경구 (위관 영양)	3회/ GD6 ~ GD18	0, 500, 1000, 2000 ^c	20마리 /군	○ - 암컷 NZW 토끼에게 1일 3회 ZS를 최대 2,000mg/kg (6,000mg/kg/day)까지의 용량으로 임신 제6일~18일까지 경구투여 시, 임상 징후, 체중, 체중 증가량, 사료 섭취량, 혈장 나트륨, 칼륨, 염화물 농도, 임신에 시험 물질에 의한 영향은 없었음 - 태아의 성장, 성별 분포나 발생에 영향을 미치지 않았음
	출생 전후 발생	랫드 /SD	경구 (위관 영양)	3회/ GD6 ~ LD21	0, 300, 1000, 2000 ^c	24마리 /군	○ - 최대 6,000mg/kg/day(2,000mg/kg/tid)의 ZS를 임신 제6일~이유까지 F0 암컷 랫드에게 경구투여한 결과, 투여 관련 영향은 얼은 대변이 유일하였음. - F0 암컷에게 ZS 투여는 생식 기능(임신, 분만, 수유)에 영향을 미치지 않았음 - F0 암컷에서 태어난 F1의 성장, 발생, 생식 기능에 영향을 미치지 않았음 - F1 암컷에서 태어난 F2의 성장, 발생에도 영향을 미치지 않았음
발암성 시험		- 수행되지 않음. - ZS 및 ZS-9은 전신 흡수가 되지 않으며, ICH가 권고하는 시험관내 및 생체내 시험(ICH Guideline S2 (R1))에서 유전독성 잠재력을 보이지 않아, 인체에 대한 유전독성 위험을 나타내지 않을 것으로 판단되었음 - 참고로, Long Evans 랫드에게 24~30개월간 황산지르코늄을 5 백만분율($\mu\text{g/mL}$)의 금속 농도로 식수에 포함하여 투여했을 때 발암성을 나타내지 않았음(Schroeder et al, 1969) - 랫드 대상 26주 독성시험(#524942) 및 비글견 대상 9개월 독성시험(#1959-008) 결과, ZS는 과형성이나 종양 전의 소견을 일으키지 않았음. 이는 각각 58g/day 및 67g/day의 인체등가용량(HED)에 해당함					
기타 독성 시험	국소 내성	임상 투여경로가 경구이므로, 구체적인 국소 내성시험은 실시하지 않았음					
	의존 성	ZS는 전신 흡수가 되지 않으며, 반복투여독성시험에서도 중추신경계 및 말초신경계에 미친 악영향이 없었으므로, 의존성 시험은 실시하지 않았음					
	항원 성/ 면역 독성	- 항원성: ZS는 전신 흡수가 되지 않으므로, 항원성시험은 실시하지 않았음 - 면역독성: ZS는 전신 흡수가 되지 않았고, 반복투여독성시험에서 ZS의 면역학적 영향과 관련된 증거가 없었으므로, 면역독성시험은 실시하지 않았음					

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg) ^a	군당 개체수 /성별	GLP 준수	결과
작용 기전							- 구체적인 기전 독성시험은 실시하지 않았음. - 개가 대상인 일부 반복투여 독성시험에서는 관찰된 영향이 칼륨 농도 감소와 관계가 있는지 여부를 탐색하기 위해 동물에게 염화칼륨과 함께 ZS나 ZS-9을 투여하여 확인하였음.
대사 물							ZS는 전신으로 흡수되지 않는 무기 화합물이며, 효소에 의해 대사되지 않으므로, 대사물 시험은 실시하지 않았음.
불순 물							ZS에 대한 독성시험에서 불순물의 안전성이 충분히 입증되었으므로, 별도의 불순물 시험은 실시하지 않았음
피부 민감 성	기니아 피그	Hartley 유래 알비 노	주1회, 3주간	100% (0.3 g/ chamber)	(예비) 2마리, (주) 10마리 /성별	○	-100% ZS로 접종한 이후 시험 동물이나 접종 대조동물에서 어떠한 피부 반응도 일어나지 않았음 - 민감화 관련 기준(시험 동물 중 적어도 15%에서 1 이상의 피부 점수)가 충족되지 않아, ZS는 기니아피그에서 접촉 과민성 물질로 간주되지 않음
1. unprotonated Sodium Zirconium Cyclosilicate. 2. unprotonated Sodium Zirconium Cyclosilicate, >5µm particle size. a. Unless otherwise specified, for repeat-dose toxicity studies the highest NOAEL (No Observed Adverse-Effect Level) is underlined. b. Dosed once daily. c. Dosed three times daily at 6 hour intervals. d. For females only, no NOAEL determined for males e. conducted as part of general toxicology study MTD Maximum tolerated dose/ * ZS-9 / ** ZS, ZS-9, potassium supplemented ZS-9 and screened ZS-9							

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- non-GLP 시험으로, 상세 요약 생략. 관련 시험 정보는 4.1항의 요약표 참고

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 랫드 대상 반복투여 독성시험

(1) 7일간 ZS-9의 반복 경구 투여 독성 시험 및 최대 내약 용량:

- non-GLP 시험으로, 상세 요약 생략. 관련 시험 정보는 4.1항의 요약표 참고

(2) 7일간 1일 3회 ZS-9의 반복(위관 영양) 경구 투여에 대한 예비 내약성 시험

- non-GLP 시험으로, 상세 요약 생략. 관련 시험정보는 4.1항의 요약표 참고

(3) 14일간 1일 3회 ZS-9의 반복 경구(위관 영양) 투여 후, 10일간 회복기 포함 독성시험

- (GLP 시험) 대조군 및 시험군 모두에서 시험 중에 사망이 발생함. 체중, 사료 섭취량, 혈청화학, 혈액학, 응고, 검안경 검사, 장기 중량이나 육안 소견: 시험 물질 관련 영향은 없었음. 소변 내의 칼륨(UK) 및 요소질소(UUN) 농도 감소 및 나트륨(UNa) 농도 증가는 ZS-9의 약리학적 작용에 기인한 결과로, 유해하지 않은 것으로 간주됨. 아스파르테이트 아미노전이효소(AST), 크레아틴 인산활성효소(CPK) 및 젖산 탈수소 효소(LDH)의 상승이 대조군과 시험군 모두에서 관찰됨. 식도 외상, 비의도적인 용매의 전달이나 소화관 바깥쪽의 시험물질 전달이 원인인 육안 소견 및 현미경적 소견이 있었음. 방광에서 관찰된 염증성 세포 침윤물을 동반한 점막 과형성은 방광 점막에 대한 자극의 결과일 가능성이 있지만, ZS-9 간의 결정적인 관계는 불확실하며, 10일의 회복 기간 이후 관찰되지 않았으며, 가역적이었음. 급성 염증±단핵세포 침윤물±과형성의 소견을 보인 대조군 포함 모든 랫드의 소변 pH는 pH 8 이상, ZS-9을 투여한 대부분은 pH 9 이상이었음. ZS-9 투여 동물 중 방광의 내강에서 침전물, 결석, 결정이나 추정된 시험물질 관련된 현미경적 증거는 없었음. NOAEL은 암컷 800mg/kg/dose(2.4g/kg/day, 무수 중량(anhydrous weight)=인체

등가 용량(HED) 8g/dose(23g/day 가량, 60kg 기준)와 동등), 수컷은 설정되지 않았음

(4) 28일간 1일 3회 ZS의 반복 경구(위관 영양) 투여 후, 14일간 회복기 포함 독성시험

- (GLP 시험) 전반적으로 연속 28일 동안 1일 3회 경구 위관 영양으로 ZS를 투여했을 때, 투여량이 6,000mg/kg/day인 수컷과 암컷 랫드 모두에서 내약성이 우수했음. 소변 내의 전해질 농도, 즉 나트륨, 칼륨 및 염화물 변화가 시험물질 투여와 연관되어 있었으나, 가역적 변화였음. 연속 28일간 1일 3회 ZS 경구투여 시, NOAEL은 6,000mg/kg/day, 연속 28일간 1일 1회 ZS 경구투여 시, NOAEL은 2,000mg/kg/day으로 설정되었음. 최고 6,000mg/kg 용량으로 28일 동안 ZS를 매일 투여하여도 골수 적혈구에서의 소핵 형성을 유발하지 않았음. 참고로, 인체등가용량(HED)으로 환산 시, NOAEL 6,000mg/kg/day 및 2,000mg/kg/day의 용량은 각각 58g이나 19g임

(5) 26주간 ZS의 경구(위관 영양) 투여 후 4주 회복기 포함 독성시험 및 수컷의 수태능력 평가

- (GLP 시험) 26주 동안 2,000mg/kg의 ZS를 1일 3회 용량으로 경구투여 시, 악영향 없었음. 확인된 유일한 소견은, 혈액과 소변에서 분명한 전해질 농도의 장애, 경미한 혈장 중탄산염 농도 증가로 인한 소변 pH 증가, 중탄산염 및 혈장 마그네슘 농도의 변화에서 기인한 3,000mg/kg/day 이상의 수컷에서 혈장 포도당의 감소가 있었으나, 투여 중단 이후 가역적이었으며, 이는 해당 시험물질의 약리학에 근거하여 예상된 소견으로 독성학적으로 무의미한 것으로 간주됨. 6,000mg/kg/day까지 21주 동안 ZS를 매일 경구 투여 시, 수태 능력과 정자 형태/운동성 등 수컷의 생식 기능에 영향을 미치지 않았음. 이러한 결과에 근거하여 독성 및 수컷의 생식 기능과 관련한 26주간의 NOAEL은 최고 투여량인 6,000mg/kg/day으로 설정되었으며, 60kg의 체중 기준 시, 58g/day인 HED와 동등함

● 개에서의 반복투여 독성시험

(1) 7일간 경구 투여에 따른 ZS-9의 최대 내약 용량

- non-GLP 시험으로, 상세 요약 생략. 관련 시험 정보는 4.1항의 요약표 참고

(2) 7일간 1일 3회 ZS-9의 경구투여에 대한 예비 내약성 시험

- non-GLP 시험으로, 상세 요약 생략. 관련 시험 정보는 4.1항의 요약표 참고

(3) 14일간 1일 3회 ZS-9의 반복 경구 투여 후, 10일간 회복기 포함 독성시험

- (GLP 시험) 14일 동안 1일 3회 사료와 함께 325mg, 650mg, 1,300mg/kg/dose의 ZS-9을 경구 투여 시, 내약성이 우수하였음. 관찰된 임상 징후로는 시험기간동안 저용량군의 일부와 중용량 이상 투여군의 모든 동물의 대변에서 시험 물질로 추정되는 흰색 물질이 관측되었음. 체중, 체중 변화량, 장기 중량, 사료 섭취량, 혈액학 및 응고 파라미터나 검안경 및 ECG 평가에서 시험물질에 의한 영향 없었음. 혈청 화학 파라미터는 13일에 대조군 대비 통계적으로 유의한 변화를 나타냈지만, 모든 변화는 경미했고, 시험 전에 관찰된 정상적인 범위 이내에 있었으며 유해한 것으로 간주되지 않았음. 두 성별 모두에서 관찰된 혈청 칼륨의 감소를 예외로 하면 모든 변화는 우발적이며 ZS-9의 투여와 관계가 없는 것으로 간주됨. 시험물질과 관련하여 두 성별에서 대조군 대비 증가한 소변 pH와 유의하고 용량 의존적인 소변 내의 나트륨 농도 증가, 최대 80~90%인 소변 내의 칼륨 농도 감소 및 최대 40~50%인 소변 내의 요소질소 농도 감소가 관찰되었는데, 이는 시험 물질의 약리학에 기인한 결과임. ZS-9의 투여 관련된 육안 소견은 없었음. 신장의 현미경 검사 결과, 대조군과 달리 시험군의 신장에서 미미한 내지 경증의 국소 염증과 다발성 염증이 관찰되었음. 중용량 및 고용량 투여군에서 발생률 및 중증도가 유사했으며, 저용량 투여군에서는 빈번함과 중증도가 적었음. 몇몇 개에서는 한쪽에서만 염증이 관찰되었고, 경우에 따라 방광 및 요관 내 염증과 연관되었음, 이는 ZS-9을 투여한 개의 소변 조성 변경이 요로 감염에 대한 감수성 증가로 귀결될 수 있음이 시사함. 회복 동물에서는 해당 염증이 암컷에서는 완전히 해소되었고 수컷에서 일부 해소되어 투여 중단 시, 가역적임을 시사함. 현미경적 소견 때문에 NOAEL은 설정되지 않음

(4) 소변의 알칼리성과 ZS-9의 입자 크기 및 수소이온 첨가가 암컷 비글 개의 요로에 미치는 영향을 조사하기 위한 14일간의 반복투여 경구 독성시험

- non-GLP 시험으로, 상세 요약 생략. 관련 시험 정보는 4.1항의 요약표 참고

(5) 28일간 ZS의 반복 경구투여 후, 21일 간 회복기 포함 독성시험

- (GLP 시험) 생존, 임상 관측, 체중, 체중 증가량, 사료 섭취량, 안과학, 혈액학, 대변 내의 잠혈, 육안병리 또는 장기 중량에 미친 ZS 관련 영향은 없었음. ECG 파라미터, 심박수, RR이나 PR 간격, QRS 지속기간에 ZS 관련 영향은 없었음. 고용량군의 암컷에서 임상적으로 유의미하지 않은 것으로 간주된 ZS로 유발된 저칼륨혈증에 속발한 경미한 QTc 간격 증가가 관찰됨. 평균 임상화학 파라미터의 변화로는 용량과 관계가 있는 혈청 칼륨, 인, 알도스테론의 감소, 경증~중등증의 평균 소변량 증가와 연관된 비중 및 질량 오스몰 농도의 감소, 소변의 평균 분획 칼륨 배설량(Fe:K) 감소, 경미한 평균 소변 pH의 증가가 관찰되었음. 고용량군에서 대조군 대비 경증의 평균 혈청 pH 증가에 부합하는 평균 혈청 중탄산염의 미미한 증가 경향, 대조군 대비 경증~중등증의 평균 분획 나트륨 배설량(Fe:Na) 증가, 칼륨(KCl) 보충 ZS 고용량군에서 경증의 평균 분획 칼륨 배설량(Fe:K) 및 분획 염화물 배설량(Fe:Cl) 증가가 확인되었음. 모든 임상화학적 변화는 21일 회복기 이후 가역적이었음. ZS 관련 현미경적 소견으로는 모든 군에서 토리충의 세포 내 세포질 내의 지질 공포 형성의 증가, 고용량군에서 알도스테론 생성의 감소에 기인한 토리충 내 낭 변성의 발생률의 증가, 신장에서 염증성 변화(수질과 피질 내의 다초점 영역, 염증성 세포(주로 림프구, 대식세포와 섬유모세포)에 의한 세뇨관의 공포 형성/변성, 간질의 퇴행 및 염증성 변화), 이외 세뇨관 상피의 약화를 동반한 세뇨관 확장, 저칼륨혈증 암컷 1마리의 출혈, 신우 내에서 막을 형성한 이행상피의 과형성, 간질에서 호중구 증가도 관찰되었음. 이러한 결과에 근거하여 NOAEL은 ZS 단일 투여 시, 300mg/kg tid 또는 1,000mg/kg qd, 칼륨 보충 ZS 투여 시, 1,000mg/kg tid로 설정되었고, 60kg 체중을 기준으로 각각 일일 30g, 33g, 100g 인체등가용량에 해당함

(6) 암컷 비글견 대상 28일간 ZS 반복 경구 투여 후, 21일간 회복기 포함 독성시험

- (GLP 시험) 연속 28일 동안 0, 100, 300, 1,000mg/kg tid의 용량이 운반체와 혼합된 ZS 로트 5567-31212-A의 투여에 내약성이 있었음. 운반체 단독 투여 시, 신장에서 Fe:K가 계속 증가하였으나, 투여 중단 시, 가역적이었음. ZS 로트 5567-31212-A와 관련한 NOAEL은 1,000mg/kg 1일 3회로 설정되었으며, 60kg 체중을 기준 100g/day인 인체등가용량에 해당함.

(7) 비글견 대상 39주간 ZS에 반복 경구 투여 후, 28일 회복기 포함 독성시험

- (GLP 시험) 생존, 안과학, 혈액학이나 심전도(ECG) 파라미터에 ZS에 의한 영향 없었음. 임상소견으로 고용량군에서 저칼륨혈증에서 기인한 움직임 감소, 식욕 부진, 사지 기능 손상, 실조 및 뻣뻣한 몸이 관찰되었으나, 휴약 이후 해소되었음. 수컷에서는 ZS 관련 체중 영향은 없었고, 고용량군 암컷의 저칼륨혈증으로 유발된 체중 감소는 유해하다고 간주되지 않았음. 임상병리 파라미터 변화로는 KCl 없는 고용량군에서 혈청 칼륨 및 알도스테론의 감소, HCO₃ 및 tCO₂의 증가, KCl 없는 중용량군 이상에서 소변 pH의 증가, KCl의 유무에 따른 투여군에서 소변량의 증가 및 용량과 관계있는 신장으로의 나트륨 배설량 증가, KCl 없는 저용량군 이상에서 용량과 관계있는 신장으로의 칼륨 배설량 감소, 39주에 KCl 없는 고용량군에서 칼슘의 증가와 인, 크레아티닌 비의 증가가 관찰됨. 저칼륨혈증이 관찰된 KCl 없는 고용량군을 제외하면 유해하다고 간주되지 않음. 이러한 임상화학적 변화는 투여 중단 후, 경구용 염화칼륨을 투여하면 해소되어 정상 칼륨혈증이 확립되면 투여를 재개하였음. 39주에 KCl 없는 고용량군 수컷 1마리의 신장에서 관찰된 불균일 표면은 세뇨관 간질성 염증 및 경색과 관련 있는 것으로 보임. 신장의 평균 절대 중량은 KCl과 관계없이 고용량군의 수컷에서 39주 더 높았고, 뇌하수체 평균 절대 중량은 대조군보다 더 높았음. 13주에 ZS 관련 현미경적 소견으로는 고용량군의 수컷에서 부신의 토리충 세포의 세포질 내의 지질 공포형성, 세뇨관 및 간질의 퇴행성 및 염증성 변화를 동반한 신장의 수질과 피질 내 다초점 영역이 관찰되었고, 39주는 13주에 관찰된 것과 유사했음. 염증성 세포(주로 림프구, 대식세포와 섬유모세포)에 의한 간질의 팽창을 수반하거나 수반하지 않는 세뇨관의 공포 형성/변성/재생과 결합조직 증가, 신장의 수질에서 국소적인 간질 섬유증이 관찰되었으나, KCl로 보충 후 이러한 소견의 발생률 및 평균 등급은 감소하였음. 4주 회복기 이후 ZS와 관련된 부신 소견은 없었고, 신장의 수질 내 세뇨관 간질성 염증 및 간질 내 기질 증가와 관련된 발생률 및 중증도는 줄어 가역적이었음을 시사함. 13주차 ZS 단독 투여 시의 NOAEL은 수컷 1,000mg/kg/day(60kg의 체중을 근거로 33g/day인 HED), 암컷

2,000mg/kg/day(60kg의 체중을 근거로 67g/day인 HED), 칼륨으로 보충 시, 두 성별 모두 2,000mg/kg/day로 설정되었으며, 39주차 ZS NOAEL은 두 성별 모두 1,000mg/kg/day으로 설정되었음

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- ZS-9: 돌연변이 유발 시험
 - (GLP 시험)첫 번째 시험 결과, S9 혼합물이 없을 때나 있을 때 어느 것도 돌연변이 유발 활성이 관찰되지 않았음. 물에서의 ZS-9 현탁액을 시험했을 때 해당 군주에 대한 독성은 발견되지 않았음. 두 번째 시험 결과, ZS-9의 DMSO 추출물은 S9 혼합물이 없을 때 최고 농도에서 독성이 있었으나, S9 혼합물이 있을 때에는 독성이 보이지 않았고, ZS-9 추출물의 침전은 일어나지 않았음. 결론적으로 ZS-9은 대사활성화의 유무에 따라 살모넬라티피무름 및 대장균 군주에서 돌연변이를 유발하지 않았음
- ZS-9: 시험관 내에서 중국 햄스터 난소 세포를 사용하는 염색체이상시험
 - (GLP 시험)첫 번째 시험 결과, S9 혼합물이 있을 때와 없을 때, 시험 물질의 침전물이 관찰되었음. S9 혼합물이 있을 때 독성이 관찰되지 않았지만, S9 혼합물이 없을 때 156µg/mL 이상에서 독성이 관찰되었음. 두 번째 시험 결과, S9 혼합물이 있을 때와 없을 때, ZS-9 용출액으로 처리한 배양에서 침전이 관찰되었으나, 독성이 확인되지 않았음. 결론적으로, S9 혼합물이 있을 때나 없을 때 ZS-9이 구조적인 염색체 이상을 유발했다는 증거가 없었으며, ZS-9 처리 후 48시간째에 회수한 배양에서 S9 혼합물이 있을 때나 없을 때 다배수체를 유발하지 않았음. 따라서 ZS-9은 시험관 내 중국 햄스터 난소 세포에서 염색체 이상을 유발하지 않음
- 14일의 회복 기간을 포함하는, 랫드가 대상인 ZS에 따른 28일간의 경구 (위관 영양) 독성시험
 - (GLP 시험) ZS가 6,000mg/kg/day(2,000mg/kg/tid)까지 랫드에서 골수 소핵을 유발했다는 증거는 없었음. 소핵의 최고 발생률은 3,000mg/kg/day 군의 암컷에서 평균 0.06%였음. PCE/NCE 비로 평가된 ZS 용량군에서 골수 독성은 유발되지 않음

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 암컷 랫드에서 경구 (위관 영양) 지르코늄사이클로글루산나트륨이 수태능력 및 배·태자발생에 미치는 영향
 - (GLP 시험)암컷 랫드에게 ZS를 1일 3회 2,000mg/kg 투여한 결과, 짝짓기 14일 전부터 임신 16일까지 독성 관련 생전/사후 증거를 일으키지 않았고, 발정 주기, 짝짓기 수행, 수태능 및 임신에 대한 영향, 태아의 성장이나 발생에 영향을 미치지 않았음. 생식 및 태아 관련 NOAEL은 최고 투여 용량인 2,000mg/kg 1일 3회(6,000mg/kg/day)로 설정되었으며, 이 용량은 58g인 인체 대상의 일일 용량과 동등함
- 4주의 회복 기간을 포함하는, 랫드에서의 경구 투여에 따른 ZS의 26주간 독성시험 및 수컷의 수태능력 평가
 - (GLP 시험)시험 최고 용량인 6,000mg/kg/day까지 ZS는 교배능, 수태능, 생식능, 정자 기형에 관련 영향이 없었음. 이 용량은 58g인 인체 대상의 일일 용량과 동등함

4.2.4.2. 배·태자발생시험 (신약만 해당)

- 토끼에서의 경구 위관 영양 투여에 따른 지르코늄사이클로글루산나트륨의 예비 발생독성시험
 - (GLP 시험) 교배를 하지 않은 암컷에서 관찰된 옅은 색 대변을 제외하고 임상 징후, 체중 증가량, 사료 섭취량, 혈장 나트륨, 칼륨 및 염화물 농도에 ZS는 어떠한 영향도 미치지 않았음. ZS는 제6~18일을 포함

해 최고 6,000mg/kg/day의 투여량까지 임신에 아무런 영향도 미치지 않았음. 토끼에서의 후속 발생 독성시험에 사용하기 적합한 용량 수준은 0, 500, 1,000, 2,000mg/kg/tid으로 설정되었음

- 토끼에서의 경구 위관 영양 투여에 따른 지르코늄사이클로글루산나트륨의 발생 독성 시험
 - (GLP 시험) 암컷 NZW 토끼에게 ZS를 1일 3회 최대 2,000mg/kg(6,000mg/kg/day)까지 경구 투여한 결과, 임신 제6~18일까지 임상 징후, 체중, 체중 증가량, 사료 섭취량, 혈장 나트륨, 칼륨, 염화물 농도, 수태능에 시험물질 관련 영향은 없었으며, 태아의 성장, 성별 분포나 발생에도 영향을 미치지 않았음. 모체 관련 및 태아 관련 NOAEL은 최고 용량인 2,000mg/kg/dose(6,000mg/kg/day)로 설정되었으며, 이 용량은 116g인 인체 대상의 일일 용량과 동등함

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 랫드에서 경구 (위관 영양) 투여한 ZS의 출생 전·후 시험
 - (GLP 시험) 1일 3회 최고 2,000mg/kg의 ZS를 임신 제6일~이유까지 임신한 암컷 랫드(F0)에게 경구 투여시, 투여 관련 영향은 옅은 대변이 유일하였고, 생식 기능(임신, 분만이나 수유)에 영향을 미치지 않았음. F1의 성장, 발생, 생식 기능에도 영향을 미치지 않았음. 모체 및 생식 관련 NOAEL은 최고 시험 용량인 2,000mg/kg/1일 3회(6,000mg/kg/day)로 설정되었고, 이 용량은 60kg의 체중을 근거로 58g/day인 HED에 해당함.

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- (GLP 시험) 발육기 동물을 대상으로 한 시험은 수행하지 않았음.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 발암성 시험은 수행하지 않았음.
ZS 및 ZS-9은 전신으로 흡수되지 않으며, ICH가 권고한 시험관내 및 생체내 시험(ICH Guideline S2 (R1))에서 어떠한 유전독성 잠재력도 보이지 않아, 인체에 대한 유전독성 위험을 나타내지 않을 것으로 판단되었음. 참고로, Long Evans 랫드에게 황산지르코늄을 24~30개월간 5 백만분율($\mu\text{g/mL}$)의 금속 농도로 식수로 투여했을 때 발암성을 나타내지 않았으며(Schroeder et al, 1969), 랫드 대상 26주 독성시험(#524942)과 개 대상 9개월 독성시험(#1959-008)에서 ZS는 58g/day 및 67g/day의 인체등가용량으로 투여했을 때 과형성이나 종양 전의 소견을 일으키지 않았음.

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- (국소 내성) 임상에서의 투여 경로가 경구이므로, 국소 내성시험은 실시하지 않았음
- (항원성) ZS가 전신으로 흡수되지 않으므로, 항원성시험은 실시하지 않았음
- (면역독성) ZS가 전신으로 흡수되지 않으며, 반복투여독성시험에서 ZS의 면역학적 영향과 관련된 증거가 없었으므로, 면역독성시험은 실시하지 않았음
- (기전 독성) 기전 독성시험은 실시하지 않았음. 개 대상 반복투여독성시험에서 관찰된 칼륨 농도 감소가 시험물질 투여와 관계가 있었는지 탐색하기 위해 부가적으로 염화칼륨과 함께 ZS나 ZS-9 투여를 실시하여 확인하였음
- (의존성) ZS가 전신으로 흡수되지 않으며, 반복투여독성시험에서 중추신경계 및 말초신경계에 미친 악영향이 없었으므로, 의존성 시험은 실시하지 않았음.
- (대사산물) ZS가 전신으로 흡수되지 않는 무기 화합물이며, 효소에 의해 대사되지 않으므로 실시하지 않았음
- (불순물) ZS에 대한 독성시험 내에서 불순물의 안전성이 충분히 입증되어, 별도의 시험은 실시하지 않았음

- (피부 민감화; GLP 시험) 시험결과, ZS는 기니피그에서의 접촉 과민성 물질이라고 여겨지지 않음. 민감화와 관련한 기준(시험 동물 중 적어도 15%에서 1 이상인 피부 점수)이 충족되지 않았음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- (단회투여 독성시험) 랫드나 개에게 ZS-9을 2,000mg/kg 용량으로 10ml/kg 물의 투여 용적으로 단회 위관 영양 투여 후 어떠한 영향도 확인되지 않았음
- (반복투여 독성시험)
 - 랫드는 ZS에 대해 최장 26주 동안 2,000mg/kg 1일 3회(6,000mg/kg/day)까지 내약성이 있었음. 이 용량 수준은 58g/day 인체 대상의 용량 수준(HED)과 동등함.
 - 개는 ZS에 대해 최장 39주 동안 1,000mg/kg/day까지 내약성이 있었음. 이 용량 수준은 32g/day(개) 인체 대상(HED)의 용량 수준과 동등함.
 - 각 시험종에 있어 ZS나 ZS-9 투여의 유일한 영향은, 의도된 약력학적 활성인 GI 관으로부터의 칼륨 흡수를 줄이는 것으로, 이러한 영향은 항상성, 특히 적절한 혈청 칼륨 농도와 적절한 전신 칼륨 비축량을 유지하기 위해 의도된 적응성 반응을 나타냈음. 주된 적응성 반응은 소변으로의 칼륨 배설량을 줄이는 것, 관련 이차적인 영향에는 혈청 칼륨 및 알도스테론 농도 감소, 혈청 HCO_3 농도 증가, 소변으로의 나트륨 배설량 증가, 소변으로의 수소 이온 배설량 감소(소변 pH 증가)가 포함되었음. 이러한 영향은 랫드에서 비교적 경증이었으며 최고 투여 용량 수준인 6,000mg/kg/day로도 유해한 것으로 간주되지 않았음. 다만, 개에서는 임상에서 유의한 저칼륨혈증, 신장에서의 이차적인 퇴행성 및 염증성 변화와 부신 피질에서의 지질 공포형성 발생으로 인해 매우 고용량 수준의 만성적인 투여 시, ZS의 약력학적 영향에 따라 용량을 제한하였음. 칼륨 보충은 저칼륨혈증의 발생률과/또는 규모 및 연관된 신장과 부신에서의 영향을 줄이는 데 도움이 되었음.
- (유전독성시험) ZS-9과 ZS-9의 DMSO 추출액 모두 살모넬라 티피무름(*Salmonella typhimurium*) 균주 TA 1535, TA 1537, TA 98, TA 100 및 대장균(*Escherichia coli*) 균주 WP2uvrA에서 돌연변이 유발 활성에 대해 음성이었음. S9 혼합물이 있을 때와 없을 때 염색체 이상이나 다배수체에 대해 시험한 결과는 음성이었음. 최고 6g/day의 용량인 ZS로 28일 동안 투여한 랫드의 골수 세포에서 소핵 유발의 증거는 없었음
- (생식·발생 독성시험) 랫드나 토끼에게 최고 6,000mg/kg/day(58g/day HED)로 ZS를 투여한 결과, 수컷이나 암컷의 수태 능력, 배·태자 발생이나 생후 발생 또는 생식 기능에 어떠한 영향도 미치지 않았음. 이러한 시험의 결과를 통해 ZS는 교배나 수태 능력에 영향을 미치거나 임신과/또는 수유 동안 태아 발생 및 생후 발생에 영향을 미칠 가능성이 낮았음
- (발암성시험) 수행하지 않았음. ZS 및 ZS-9은 전신 흡수가 되지 않으며, ICH Guideline S2(R1)에 따라 수행된 시험관내 및 생체내 유전독성 시험에서 유전독성 잠재력도 보이지 않아 인체에 대한 유전독성 위험을 나타내지 않을 것으로 판단되었고, Long Evans 랫드에게 황산지르코늄을 24~30개월간 5 백만분율($\mu\text{g/mL}$)의 금속 농도로 투여했을 때 발암성을 나타내지 않았으며(Schroeder et al, 1969), 랫드 대상 26주 독성시험(#524942)과 개 대상 9개월 독성시험(#1959-008)에서 ZS는 58g/day 및 67g/day의 인체등가용량으로 투여했을 때에도 과형성이나 종양 전의 소견을 일으키지 않았으므로, 발암성시험의 미수행은 인정가능할 것으로 판단됨
- (기타 독성시험) 국소내성, 항원성, 면역원성, 기전 독성, 의존성, 대사산물, 불문물에 대한 시험은 실시하지 않았으며, 피부 민감화 시험에서 시험물질에 의한 어떠한 피부 반응도 일어나지 않아, ZS는 피부 과민성 물질로 간주되지 않음
- (심사자 의견) 독성시험 결과를 종합한 결과, 신청 의약품은 고칼륨혈증 치료를 위한 의도된 환자 집단에서의 사용을 뒷받침할 수 있는 결과들로 판단됨

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

(1) 1차 약력학				
시험항목	시험계	시험 경로	시험성적	GLP 시험
칼륨 교환 능력 ^{2,5}	Suspension	In vitro	- KEC 3.1 mEq/g	×
양이온 교환 선택성 (Cation Exchange Selectivity ^{2,5})	Suspension	In vitro	- K+:Ca2+:Mg2+ (4:1:1) - ZS-9: KEC=3.2 mEq/g - SPS: KEC=0.7 mEq/g - K+:Ca2+:Mg2+ (2:1:1) - ZS-9: KEC=2.8 mEq/g - SPS: KEC=0.3 mEq/g	×
양이온 교환 선택성 ^{1,5} 혼합된 이온 배지 ⁵ 에서의 교환 능력	Suspension	In vitro	- K+:Ca2+:Mg2+ ≤ (1:2:2) - ZS KEC에 대한 이온의 존재, 이온비에 영향이 없이 칼륨에 대한 선택성이 높음 - SPS는 K+보다 Ca2+에 대해 2~5배 선택성을 보임	×
리튬(Li) 교환 측정		In vitro	- (이온 경쟁 없을 때) Li-EC 1.1 mEq/g - (K+의 동일비 존재 시) Li-EC 0.2 mEq/g	
ZS-9에서 양이온 교환 에너지의 추정	n/a	n/a	- ZS에서의 양이온 교환 에너지 추정하기 위해 서로 다른 ZS-9의 양이온 형태(Na-ZS-9, K-ZS-9, Ca-ZS-9 및 Mg-ZS-9)에 대해 합성된 대로 또는 대조 상태로 탈수소이온 지르코늄사이클로규산나트륨(Na-ZS-9) 대비 모든 에너지를 무수(anhydrous) 모델을 사용하여 가장 낮은 교환 에너지 기준으로 계산한 결과, 가장 유리한 교환으로 나트륨-칼륨 교환을 예측하였음	×
pH가 서로 다른 완충액에서 시간 경과 시, ZS 교환 역학 (Exchange Kinetics) ^{1,5}	Suspension	In vitro	- 인공 위액(pH 1.2, SGF): 약간의 K+의 흡수가 있었음 - 인공 소장액(pH 4.5, SIF): 즉각적인 K+의 흡수 후, 소규모 방출이 있었고 약 20분 내로 평형에 이르렀음 - 인공 대장액(pH 6.8): 첫 10분 동안의 빠른 K+ 흡수 후, 1시간 동안의 더 느린 흡수가 있었음 - pH 4.5/6.8에서는 빠른 NH4+ 흡수가 있었고, Ca2+ or Mg2+의 흡수는 없었음.	×
KEC에 미치는 pH의 영향 ^{2,3}	Suspension	In vitro	- 50mg/mL인 ZS-9의 농도에서 pH가 KEC에 미친 유의한 영향은 없었음 - 농도가 더 낮아질 경우, pH 감소에 따른 용량 의존적인 KEC의 감소가 관찰되었음 - 0.5 및 5.0mg/mL의 농도에서 pH 1.2일 때 ZS-9의 결합 능력은, 같은 농도일 때 물(pH 6.1)에서 관찰된 결합 능력 대비 각각 91% 및 67%만큼 감소하였음.	GMP
생체 내에서 K+, 요소질소(UN), Na+, Mg2+, Ca2+ 제거를 위한 ZS-9의 유효성 측정 (랫드에서 교환 능력 ^{2,5})	In vivo	PO in diet	-랫드에게 6,000mg/kg/day까지 투여했을 때 ZS-9는 용량 의존적인 방식으로 소변의 칼륨 및 요소질소 배설량을 줄였고, 대변의 칼륨 및 요소질소 배설량을 증가시킴 -반면 소변의 일일 나트륨 배설량 증가와 대변으로의 나트륨 배설량 감소를 동반함 -칼슘과 마그네슘의 소변 및 대변 내 농도에 미친 영향은 없었으며 혈청의 나트륨, 칼륨, 칼슘 농도는 달라지지 않았음	×
ZS-9 및 ZS의 열 안정성 ⁵	Powder	In vitro	-ZS는 300°C에서, ZS-9는 350°C에서 구조 붕괴(Structure collapse)가 관찰됨. 미세한 구조의 붕괴는 150°C에서 시작되었음 -KEC는 200°C에서 12% 증가, 250°C에서 30% 감소가 일어남	×
열 안정성 ⁵	Powder/ Suspension	In vitro	-ZS 분말 및 ZS의 수성 현탁액에 175°C에서 30분간 열을 가하였을 때, KEC 영향은 없었음	GMP

(2) 2차 약력학				
수용액 내 SPS와 ZS의 용적 변화 비교 시험 ^{1,5}	Suspension	In vitro	-수용액 내의 용적 팽창 정도를 비교한 결과, 40분 이내에 SPS 용적 92% 증가. ZS 용적은 17% 감소됨	×
1. Sodium zirconium cyclosilicate. 2. ZS-9, nonprotonated sodium zirconium cyclosilicate. 3. Study conducted in compliance with GMP regulations. 4. Study conducted in compliance with GLP regulations. 5. Study not conducted in compliance with GLP regulations. 6. Batch 5567-31212-A: 38.7% sodium zirconium cyclosilicate, 36.3% of Crystalline Phase B (a zirconium silicate with a monoclinic microporous 3D structure) and 25.1% non-crystalline material				

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험항목		시험계	용량 (mg/kg) ^a	시험 경로	시험성적	GLP 시험
심혈관계 및 호흡기계	ECG 및 호흡 평가 ^{2,4}	개/비글 3M+3F	0, 325, 650, 1300 ^b	PO (mixed with diet)	- ZS-9의 1492.5mg/kg(4.478g/day) (함수량 보정을 위해 1.148 보정계수 사용한 수치임) 11일간 1일 3회로 투여 시, 심박수, LeadII ECG(PR, QRS, QT 간격), 호흡수에도 투여 관련 영향은 없었음	○
심혈관계	ECG 평가 ^{1,4}	개/비글 3M+3F	0, 100, 300, 1000, 1000+KCl ^b , 1000 ^a	PO (mixed with diet)	-3000mg/kg/day 군에서 저칼륨혈증을 동반한 약간의 QTc 상승이 있었으나(임상적으로 유의미하지 않음), 이러한 변화는 칼륨 보충 시, 더 이상 관찰되지 않음	○
심혈관계	ECG 평가 ^{4,6}	개/비글 3M+3F	0, 100, 300, 1000, 1000+KCl ^b	Oral (mixed with diet)	-ECG 파라미터에 영향 없었음	○
심혈관계	BP 및 ECG 평가 ^{1,4}	개/비글 7M+7F	0, 300, 1000, 2000, 2000+KCl	Oral (mixed with diet)	-ECG 파라미터 또는 혈압에 영향 없었음	○
1. Sodium zirconium cyclosilicate. 2. ZS-9, nonprotonated sodium zirconium cyclosilicate. 4. Study conducted in compliance with GLP regulations. 6. Batch 5567-31212-A: 38.7% sodium zirconium cyclosilicate, 36.3% of Crystalline Phase B (a zirconium silicate with a monoclinic microporous 3D structure) and 25.1% non-crystalline material. a. Single dose unless specified otherwise. b. Administered three times a day at ~6 hr intervals over 12 hours.						

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- (GLP 시험) 비글견 대상 9개월 반복투여독성시험에서 ZS의 흡수 가능성을 채취한 전혈 및 소변에서 조사한 결과, 26주째의 대조 동물 한 마리(10.9ng/mL로 분석)를 제외하고 모든 소변 및 모든 전혈 시료는 LLOQ (10ng/mL 미만)으로 분석되었음. 비글견에 ZS 경구 투여 후 Zr의 농도를 검출할 수 없어, 결론적으로 ZS는 전신으로 흡수되지 않음을 보여줌

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- ZS 경구투여 후 체순환에서 지르코늄의 농도를 검출할 수 없기때문에 분포를 평가하기 위한 시험은 수행하지 않았음.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- ZS 경구투여 후 체순환에서 지르코늄의 농도를 검출할 수 없기때문에 대사를 평가하기 위한 시험은 수행하지

않았음.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- (non-GLP 시험) ZS-9가 투여된 랫드의 배설물에서의 물질 수치 시험을 실시한 결과, 투여 용량 대부분(평균 99%, 96~100%의 범위)은 투여한 지 48시간 이내에 대변에서 회수되었으며, 투여 용량 중 0.1% 내지 0.3%와 동등한 소량의 Zr이 소변에서 회수되었으나, ZS-9의 위장관 흡수 때문이 아닌 것으로 간주되었음. 이는 케이지에서의 교차 오염(예: ZS-9가 함유된 흩어진 음식 입자, 소변 채취용 컵으로 씻어낸 대변 물질)에 기인한 것으로 판단되었음
- (모유로의 배설) ZS 경구투여 후 체순환에서 지르코늄의 농도를 검출할 수 없기때문에 모유로의 Zr 또는 ZS 배설 가능성을 평가하기 위한 시험은 수행하지 않았음

5.4.5. 약동학적 약물 상호작용(CTD 4.2.2.6) (신약만 해당)

- ZS-9과 고칼륨혈증 환자 집단에서 일반적으로 사용되는 약제의 약물 간 상호작용 측정한 결과, ① 모든 완제의약품은 ZS-9이 있을 때 USP 기준 이내의 결과를 냈음. 이는 ZS-9은 시험한 완제의약품에 유의한 영향을 미치지 않았음이 시사함 ② ZS-9 KEC의 90~110% 사이 유지 DP: 개비스콘, 텀스, 돌코락스, 캠프로필, 로사르탄 칼륨, 프로프라놀롤, 라녹신(디곡신), 쥘지로이드(레보티록신나트륨) ③ ZS-9 KEC의 12% 가량 감소 DP: 탄산리튬. 이는 배양액의 높은 리튬/칼륨 이온비(100/1가량) 때문일 가능성이 가장 높음 ④ ZS-9 KEC의 14% 증가 DP: 포스레놀(탄산란탄). 포스레놀이 존재 시, KEC 증가는 칼륨에 결합할 수 있는 수화된 덱스트레이트(dextrates)에 의한 것임 ⑤ ZS-9 KEC의 11.2% 감소 DP: 탄산란탄 표준품
- ZS와 고칼륨혈증 환자 집단에서 일반적으로 사용되는 약제의 약물 간 상호작용 측정한 결과, ① 모든 API는 ZS가 있을 때 USP 기준 이내의 결과를 냈으며, ZS는 시험한 완제의약품에 유의한 영향을 미치지 않았음 ② ZS는 렌벨라의 인산염 결합 능력에 아무런 영향도 미치지 않았음 ③ 다양한 API의 KEC에 대해 보정한 이후 ZS의 KEC는 모든 약제가 존재할 때 계속 대조값의 10% 이내였음
- ZS와 고칼륨혈증 환자 집단에서 일반적으로 사용되는 약제에 대해 시험관내 약물 간 상호작용을 측정한 결과, ① ZS를 아토르바스타틴칼슘, 에리트로마이신, 케토코나졸, 프레드니손, 와파린과 병용 투여한 이후 유의한 약물 간 상호작용은 예상되지 않음. ② ZS를 시험한 제품 중, 알로푸리놀, 암로디핀베실산염, 아스피린, 시클로스포린 방출조절캡슐, 페니토인과 병용 투여한 이후에도 유의한 약물 간 상호작용은 예상되지 않음 ③ pH 용해도 프로파일 및 pH 시험 자료를 근거로 판단한 결과, 칼슘 및 리튬 이온을 제외한 모든 변화는 ZS가 유발한 해당 액의 pH 변화 때문이었으며, ZS에 따른 흡수나 결합 때문이 아니었음. 이러한 흡수는 고농도의 이온 및 다른 경쟁 이온이 없거나 저농도인 것에서 기인하였음
- ZS와 클로피도그렐 정제 USP 75mg의 시험관내 약물 간 상호작용을 측정한 결과, ZS가 있을 때의 클로피도그렐 정제 USP 300mg의 함량 시험에서 나타난 용해도의 감소는 ZS를 가하여 유발된 pH의 변화와 시료 내 클로피도그렐 황산수소염의 농도가 그 원인일 가능성이 가장 높음
- ZS와 Xa 인자 억제제, P2Y12 혈소판 억제제 및 경구 피임약에 대한 시험관내 약물 간 상호작용을 측정한 결과, pH 용해도 프로파일 및 pH 시험 자료를 근거로 판단한 결과, 모든 변화는 ZS가 유발한 해당 액의 pH 변화 때문이었으며, ZS에 따른 흡수나 결합 때문이 아니었음
- 인공 위액 내에서 ZS와 다비가트란 및 와파린의 시험관내 약물 간 상호작용을 측정한 결과, SGF의 pH 변화가 없을 때 ZS를 가한 것은 측정된 다비가트란이나 와파린 농도에 유의한 영향을 미치지 않았음
- ZS와 탄산리튬의 시험관내 약물 간의 상호작용을 측정한 결과, 시험액의 pH 변화가 없을 때 ZS를 가한 것은

해당 액에서 측정된 탄산리튬 농도에 유의한 영향을 미치지 않음

- ZS와 pH가 탄산란탄과 세펠라머탄산염의 인산염 결합에 미치는 영향을 시험관내 시험으로 평가한 결과, 시험액의 pH 변화가 없을 때 ZS는 세펠라머탄산염이나 탄산란탄에 결합된 인산염의 양에 유의한 영향을 미치지 않음
- 37°C에서 효소가 포함되지 않은 인공 위액, 아세트산염 완충액, 인공 장액에서 탄산리튬과 ZS 간의 상호작용을 시험한 결과, 이러한 용액 내의 리튬 농도 변화는 사이클로구산염에 따른 양이온 흡수 때문이라는 가정하에, 아세트산 완충액에서 주요한 탄산리튬-ZS 상호작용이 일어났음. 인공 장액에서 리튬-ZS 상호작용은 리튬이 캡슐제에서 나왔을 때 유리했으며, 탄산염이 시판용 시약에서 나왔을 때는 유리하지 않았음.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- (효력시험)
 - 이론적인 ZS 나트륨의 최대 KEC는 구조적인 용액에서 유래한 화학식에 근거하여 5.0mEq/g가량이지만, 출하 시험용으로 정해진 시험방법(TM-038)을 사용할 때의 시험관내 KEC 값은 3.0~3.8mEq/g로 확인되었음
 - ZS는 불용성 무기 결정형 화합물이며, 물을 흡수(팽윤)하지 않고 결정 격자 내의 Na⁺ 및 H⁺ 반대이온을 외부액의 NH₄⁺ 및 K⁺ 이온으로 교환하기 위해 높은 선택성을 보이는 것으로 나타났음.
 - ZS 양이온 교환은 나트륨(Na⁺), 수소(H⁺), 칼륨(K⁺), 암모늄(NH₄⁺) 등의 소규모 1가 이온에 매우 선택적인 것으로 나타났지만, 칼슘(Ca²⁺) 및 마그네슘(Mg²⁺) 등의 2가 양이온(TD15-018)과 리튬(Li⁺) 등의 다른 1가 이온은 어느 정도의 교환도 되지 않음. Ca²⁺ 및 Mg²⁺을 함유한 혼합된 이온액이 있을 때 이러한 이온의 존재가 칼륨 결합 능력을 유의하게 줄이는 SPS와 달리 ZS 및 ZS-9의 KEC는 유의하게 영향을 미치지 않고, SPS보다 9배가량 더 높게 나타났음. 그에 반해서 SPS는 K⁺에 우선하여 선택적으로 Ca²⁺을 차지함
 - 인체 위장관 중 상이한 부위의 생리적 조건을 모방한 완충액에서 pH가 ZS-9의 KEC에 미치는 영향은, 낮은 pH의 조건 하에 저농도에서는 K⁺의 흡수가 거의 없지만. 인공 위장액(4.5가량의 pH, SIF)에서는 즉각적인 K⁺의 흡수에 뒤따른 소규모 방출이 있었고 약 20분 내로 평형에 이르렀으며, 인공 대장액(pH 6.8)에서는 첫 10분 동안의 빠른 K⁺ 흡수 이후 더 느린 그 다음 1시간 동안의 흡수가 있었음. 이러한 결과를 통해 저농도로 위 등 산성인 환경에서는 칼륨 교환이 거의 일어나지 않을 가능성이 있지만, 위장관 도처에서 칼륨 교환이 일어날 것이며 평형은 꽤 빨리 일어날 것으로 예상됨.
 - 열 안정성시험 결과, ZS-9 및 ZS의 KEC는 150°C를 넘어 온도의 함수로 감소했던 한편 이 온도 미만에서는 변하지 않았음
 - 랫드 대상 최대 6,000mg/kg/day까지 ZS-9의 생체 내 투여는 용량 의존적인 방식으로 소변으로의 칼륨 및 요소질소 배설량을 줄였으며, 대변으로의 칼륨 및 요소질소 배설량을 늘렸음. 이러한 경우, 소변으로의 일일 나트륨 배설량 증가와 대변으로의 나트륨 배설량 감소를 동반하였음. 소변 및 대변 내 칼슘과 마그네슘의 농도에 미친 영향은 없었으며, 혈청의 나트륨, 칼륨, 칼슘의 농도는 달라지지 않았음
 - 비글견 대상 GLP 준수 독성시험(28일간 1,000mg/kg/tid 및 9개월간 2,000mg/kg/day 투여)에서 ZS의 경구 투여는 소변으로의 분획 칼륨 배설량(FE-K)을 용량 의존적인 방식으로 85~95%만큼 줄였으며, 최고 용량에서 혈청 칼륨 농도를 유의하게 낮추었음. 60kg의 인체 체중 기준 인체등가용량(HED)을 계산한 결과, 각각 100g/day 및 67g/day이었음. 이와 동등한 투여량은 일부 동물에서 저칼륨혈증으로 나타나므로, 이를 통해 경구 투여한 ZS는 체내에서 칼륨을 제거함이 입증되었음.
 - ZS의 불용성과 입자 크기(3μm 미만의 입자가 3% 이하임)로 인해 ZS는 전신 흡수가 예상되지 않으므로, 어떠한 2차 표적과도 상호작용이 예상되지 않음.

- (안전성약리시험)
 - 비글견 대상 14일간 최대 4,479mg/day(1,493mg/kg/tid)의 ZS-9 투여 시, 호흡수나 ECG 파라미터에 영향이 없었으며, 28일간 3,000mg/kg/day(1,000mg/kg tid)의 ZS 투여 및 270일간 2,000mg/kg/day의 ZS 투여 시, 정성적인 ECG 파라미터, 심박수, RR이나 PR 간격 아니면 QRS 지속 기간에 아무런 영향도 미치지 않았음
 - 28일간 1,000mg/kg/tid로 투여받은 비글견 암컷에서 경미한 QTc 간격 증가가 관찰되었으나, 이는 ZS로 유발된 저칼륨혈증에서 속발한 것으로 유의미하지 않은 것으로 간주되었음. 칼륨 보충을 한 동일 용량의 ZS 투여 동물에서는 어떠한 ECG 변화도 확인되지 않았음. 제조공정 도입 가능성이 있는 서로 다른 규산염의 안전성을 입증하기 위해 두 번째 28일간 비글견 대상 시험에서도 저칼륨혈증이 관찰되지 않았음
 - 랫드 대상 9개월간 2,000mg/kg/tid(58g/day HED)의 ZS-9 투여, 비글견 대상 28일간 3,000mg/kg/day (100g/day HED)의 ZS 투여 및 9개월간 2,000mg/kg/day(67g/day HED)의 ZS 투여 독성시험에서 중추신 경계나 위장관에 미친 유해영향은 확인되지 않았음
 - 비글견 대상 최장 9개월간 ZS 반복 경구투여 시, 인체등가용량(HED)은 성인 60kg 체중을 기준으로 최고 100g/day의 HED가 산출되었음. 이는 인체 대상의 1일 1회 용량인 10g보다 10배가 높고 인체 대상의 최고 권장 tid 용량인 10g보다 3배가량 더 높은 용량으로, 심혈관 파라미터 및 호흡수에 대한 유해한 변화는 관찰되지 않았음.
- (흡수·분포·대사·배설) 비글견에 ZS 경구투여 후, 지르코늄은 검출할 수 없었는데, 이를 통해 ZS는 전신 흡수가 되지 않음이 확인되었음. 랫드에 ZS 투여 시, 48시간 이내에 대변을 통해 99%가 배설되었음. ZS는 무기 화학 조성, 불용성, 전신 노출이 없으므로, 효소 또는 수송체 과정에 영향을 미치거나 단백질에 결합하리라 예상되지 않음.
- (약물학적 약물 상호작용) 시험관 내 평가에 근거하여 시험한 DP 중 임의의 것이 ZS의 ZEC에 지장을 주었거나 흡수나 결합에 대한 증거가 없었으나, 칼슘 및 리튬 이온의 흡수는 고농도의 이온 및 다른 경쟁 이온이 없거나 저 농도인 것에 기인했음. 그 밖의 모든 변화는 평가에서 사용한 고농도의 ZS 때문인 액의 pH 변화에 기인하였음.
- (심사자 의견) 비임상 약리시험 및 안전성시험의 결과에 근거하여, ZS의 경구투여는 고칼륨혈증 환자를 치료 하기 위해 적정 용량대로 사용할 경우, 치료적 유익성과 수용가능한 안전성 프로파일, 타당한 안전역을 나타 내리라 예상됨. 다만, ① 랫드와 비글견에서 확인된 ZS의 약리기전에 따른 저칼륨혈증 발생 가능성, ② ZS의 용적 변화 시험에서 확인된 팽윤이 거의 없는 가라앉는 고체로, 잘 쌓이는 구조로 인해 발생할 수 있는 위장 관 장애(변비) 가능성, ③ 약물간 상호작용 시험에서 확인된 수소 이온의 흡수/방출로 인해 위장관 내의 일시 적인 pH 변화로 인해 pH 의존적인 의약품과의 병용 투여 시, 용해도 및 흡수 속도에 영향을 미칠 가능성 등 은 임상 용량 투여 시에도 반드시 고려되어야 할 사항으로 판단됨

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 외국 임상자료로서 FDA 및 EMA 허가신청 당시의 자료제출목록을 제출함

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 8건
 - 건강인 대상 : 1상 3건(ZS-006, ZS-009, D9480C00012); 칼륨 배설 영향 1건, 상호작용 2건
 - 고칼륨혈증 환자 대상 : 2/3상 6건(장기 임상 2건 포함)

- 핵심 임상 4건 : ZS-003, ZS-004[E], ZS-005 및 D9480C00006[DIALIZE]
- 비핵심 임상 2건 : ZS-002, ZS-004
- 고칼륨혈증 환자 3/3b상 지역임상시험 : D9480C00001[HARMONIZE Asia]*, D9480C00002[HARMONIZE Global] 및 D9485C00001[DIALIZE China]
- * 한국인 포함 다국가 임상시험

시험코드	시험 디자인	목적
건강한 지원자 대상		
ZS-006	공개시험, 단일순서 교차설계, 2개 코호트	나트륨, 칼륨 배설
ZS-009	공개시험, 단일용량 교차설계, 9개 약물 코호트	DDI
D9480C00012	공개시험, 무작위순서, 두 기간 교차설계, 2개 코호트(타크로리무스, 사이클로스포린)	DDI
고칼륨혈증 환자 대상 2상 및 3상		
ZS-002	무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 용량 증량	안전성 및 유효성
ZS-003	교정기 : 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 유지기 : 교정기 동안 SZC 투여받은 시험대상자에 대한 무작위 중단	안전성 및 유효성
ZS-004	교정기 : 단일군배정, 공개시험 유지기 : 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조	안전성 및 유효성
ZS-004E	ZS-004연장/ 장기(최대 11개월) 공개시험, 무대조군	장기 안전성 및 유효성
ZS-005	장기(최대12개월) 공개시험, 무대조군	장기 안전성 및 유효성
D9480C00006	무작위배정, 이중눈가림 위약대조, 만성 혈액투석환자, 용량 조절기간 4주 이후 평가기간 4주	안전성 및 유효성
고칼륨혈증 시험대상자 3/3b 상 지역 임상시험		
D9480C00001 [HARMONIZE Asia]	교정기 : 공개시험 유지기 : 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조	안전성 및 유효성
D9480C00002 [HARMONIZE Global]	교정기 : 공개시험 유지기 : 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조	안전성 및 유효성
D9485C00001 [DIALIZE China]	무작위배정, 이중눈가림, 위약대조/혈액투석 안정기 환자, 용량 조절기간 4주 이후 평가기간 4주	안전성 및 유효성

- **교정기(Correction phase):** 환자의 혈청 칼륨을 고칼륨혈증에서 정상적인 범위(정상칼륨혈증)로 교정하기 위한 초기 투여. 해당 임상시험 결과보고서(CSR)에는 이 투여기가 급성기(acute phase)라고 언급됨
- **유지기(Maintenance phase):** 정상칼륨혈증이 이뤄진 후 정상칼륨혈증을 유지하기 위한 지속적인 투여. 해당 CSR에는 이 투여기가 아급성기(subacute phase), 연장된 투여(extended dosing) 아니면 유지기라고 언급됨.

6.3. 생물약제학시험

- 별도의 생물약제학 임상시험은 미수행함. 동물시험에서 투여 후 48시간 이내에 투여용량의 대부분(99.8%)이 대변으로 회수되었으며, 소변에서는 정량 한계 미만으로 나타남.
- ZS가 불용성으로 용출시험 수행되지 않음. 이 약의 97%가 $\geq 3\mu\text{m}$ 의 입자크기임.
- 제2/3상 ZS 임상시험으로부터 혈액 및 소변을 채취하여 산으로 전처리 후 Zr 분석하였음.
- 생체시료 분석법으로 생체시료에서 ZS를 산성액으로 소화하여 Zr을 방출한 다음 유도결합플라즈마 질량분석법(ICP-MS)를 통해 Zr 원소분석을 하였음. 인체 전혈과 소변 내의 Zr 농도 측정을 위해 생체시료분석법을 개발하였고 벨리데이션 하였음. Zr의 최저 정량한계는 소변 및 전혈 모두 10ng/mL이었음.
- 지르코늄사이클로규산나트륨(이하 ZS)의 시판용 제제는 내복 현탁액용으로 전신으로 흡수되지 않는 경구용 비무균, 고체 제형(분말)임.
- 규소(Si)-산소(O)-Si 및 Si-O-지르코늄(Zr) 결합이 결정 구조 내의 모든 세 방향으로 뻗어 있는 불용성 무기 결정으로, 결정의 전반에 걸쳐 모양 및 크기가 매우 규칙적인 구조 내의 타고난 미세다공성임. 이러한 음전하를

핀 구조는 전기적 중성을 이루기 위해 양이온이 필요하므로, 해당 미세공극 틈을 통과할 수 있는 양이온만 이미 격자 내부에 있는 나트륨(Na^+) 및 수소(H^+) 이온과 교환될 수 있을 것임. 이 결정 구조는 해당 화합물의 독특한 양이온 선택성을 제공하며, 해당 미세공극의 크기를 통해 ZS는 칼륨과 아울러 암모늄 이온에 대해 매우 특이적인 결합체가 됨. ZS의 경구 투여는 위장관 내의 칼륨과 결합하며 특히 고칼륨혈증 상태에서 ZS로 유발되는 칼륨 농도 기울기의 증가 때문에 혈액에서 위장관 내강으로 칼륨을 뽑아낼 가능성이 있음.

- ZS에서 유의한 양의 다른 결정상 함유할 경우 칼륨 교환 능력(KEC)이 감소할 수 있음. KEC의 표준화된 측정 수치는 반드시 생체 내 ZS의 최대 결합 능력에 해당하지 않음. KEC는 ZS-002(2.3mEq/g)를 제외한 ZS-003, ZS-004(3.5mEq/g) 및 ZS-005(3.6mEq/g) 임상용 배치는 3mEq/g를 넘었음[3.1~3.6]. ZS의 칼륨 결합 능력은 시험관 내에서 SPS의 약 10배인 것으로 입증함.
- 초기 임상시험(ZS-002)에서는 0.3g, 3g 및 10g의 투여량으로 불투명한 투여 용기에 ZS 원료의약품(=주성분 [API])을 담았으며, 해당 입자 크기는 $3\mu\text{m}$ 이상이었음. 후속 임상시험에서는 1.25g, 2.5g, 5g 및 10g의 투여량이 든 고밀도 폴리에틸렌(HDPE)병과 5g 및 10g이 든 포에 포장된 API를 사용함. 시판용 완제의약품도 고차단성 포에 포장된 5g 및 10g 형태로 단회투여 형태로 설계됨.
- 시험 ZS-002, ZS-003, ZS-004 및 ZS-005(제1부)에서 ZS를 투여당 180mL 물과 함께, 시험 ZS-005(제2부) 및 ZS-006에서는 투여당 40mL 물과 함께 투여함. 대부분 식사와 함께 투여됨.
- 고칼륨혈증 환자 대상 시험 ZS-004 및 ZS-005에서의 지르코늄(Zr) 분석 결과
 - BR-01519 (시험 ZS-004) : 베이스라인 시, 첫 번째 용량을 투여하기 전, 그리고 각각 14일 및 28일 동안 ZS를 qd 투여한 후 유지기 시험 제15일 및 제29일에 Zr 농도와 관련하여 소변 및 혈액을 채취하여 분석됨. 분석법 AI-00981로 인체 소변 시료 내의 Zr 농도는 두 시료를 제외하고 ZS 용량과 무관하게 모든 시료에서 모두 LLOQ인 10ng/mL 미만이었음. 분석법 AI-01100로 동일한 시험대상자의 인체 혈액 시료 내의 Zr 농도는 시료 1개를 제외하고 모두 LLOQ인 10ng/mL 미만이었음. 이를 근거 시, 위약군 및 ZS 투여군(5g, 10g 및 15g; qd)의 소변 검체 및 혈액 검체 내 Zr의 양에는 차이가 없으며 Zr이나 ZS의 전신 흡수는 없는 것으로 간주됨.
 - BR-01670(시험 ZS-005) : 베이스라인 시, 첫 번째 용량을 투여하기 전, 그리고 첫 번째 투여한 후 제2일에 Zr 농도와 관련하여 선택된 환자로부터 혈액(만)을 채취하여 분석됨. 인체 혈액 시료(53개) 내의 Zr 농도는 시료 1개를 제외하고 모두에서 LLOQ인 10ng/mL 이하로 나타남. 이를 근거 시, ZS 투여군(5g, 10g)에서 투여 전후의 혈액 검체 내 Zr의 양에는 차이가 없으며 Zr이나 ZS의 전신 흡수는 없는 것으로 간주됨.
 - 이러한 ZS 완제의약품 입자 크기로 인한 인체의 위장관에서 전신으로 흡수되지 않는 결과는 이전 동물시험에서의 결과와 일관됨.

표 5 시험 ZS-004 에서 나온 소변 지르코늄 농도(시험 BR-01519)

Time point	Maintenance phase dose following correction phase dose of ZS 10 g tid			
	Placebo (N=17)	ZS 5 g qd (N=9)	ZS 10 g qd (N=10)	ZS 15 g qd (N=10)
AP Day 1: Baseline				
N	17	9	10	10
<10 ng/mL	17	8	10	10
≥10 ng/mL (observed Zr value)	0	1 (10.8)	0	0
MP Day 15, 0 hour, n				
N	16	7	10	9
<10 ng/mL	16	7	10	9
≥10 ng/mL	0	0	0	0
MP Day 29, 0 hour, n				
N	16	7	9	8
<10 ng/mL	16	7	9	8
≥10 ng/mL	0	0	0	0
Unscheduled, n				
N	1	1	0	1
<10 ng/mL	0	1	0	1
≥10 ng/mL (observed Zr value)	1 (19.2)	0	0	0

Source: QPS Study BR-01519 in CTD Module 5.3.1.1.

AP acute phase (correction phase); MP maintenance phase; qd once daily; tid 3 times a day; Zr zirconium; ZS sodium zirconium cyclosilicate

표 6 시험 ZS-004 에서 나온 혈액 지르코늄 농도(시험 BR-01519)

Time point	Maintenance phase dose following correction phase dose of ZS 10 g tid			
	Placebo (N=17)	ZS 5 g qd (N=9)	ZS 10 g qd (N=10)	ZS 15 g qd (N=10)
AP Day 1: Baseline				
N	17	9	10	10
<10 ng/mL	17	9	10	10
≥10 ng/mL	0	0	0	0
MP Day 15, 0 hour, n				
N	16	8	10	9
<10 ng/mL	16	8	9	9
≥10 ng/mL (observed Zr value)	0	0	1 (13.7)	0
MP Day 29, 0 hour, n				
N	16	7	9	8
<10 ng/mL	16	7	9	8
≥10 ng/mL	0	0	0	0
Unscheduled, n				
N	1	1	0	1
<10 ng/mL	1	1	0	1
≥10 ng/mL	0	0	0	0

Source: QPS Study BR-01519 in CTD Module 5.3.1.1.

AP acute phase (correction phase); MP maintenance phase; qd once daily; tid 3 times a day; Zr zirconium; ZS sodium zirconium cyclosilicate

6.4. 임상약리시험

- 건강인 대상 임상시험에서 ZS와 병용투여 시 시험약의 약동학적 프로파일에 미치는 영향을 평가하였으며, 고칼륨혈증 환자 대상 일부 임상시험에서 Zr 농도가 분석되었음.

ZS는 전신 흡수 및 체내 대사되지 않으므로 CYP450 효소 및 운송체를 이용한 시험관 내 억제/유도 시험은 수행되지 않았음. ZS의 약물-약물 상호작용은 위장관 강내에서의 물리화학-기반 상호작용으로 국한됨.

- ZS는 부분적으로 양성자가 첨가되어 있으며, 이로 인해 물에 현탁될 때 평형 pH가 5.5 가량인 완충액으로 작용함. 따라서 ZS가 산성액에 현탁될 때 pH는 증가할 것이며, ZS의 양이 증가하면 pH 5.5 가량을 향해 증가할 수 있음. 반면에 중성액이나 염기성액에서는 ZS양이 증가하면 pH가 5.5 가량을 향해 감소할 수 있음.

이러한 pH 변화는 흡수율 증가나 감소 때문에 용해도가 pH-의존적 약산성 화합물과 관련한 노출(특히 Cmax) 증가와 pH- 의존적 약염기성 화합물과 관련한 노출(특히 Cmax) 감소로 귀결될 수도 있음. PPI와 달리 ZS는 위

를 통과하므로 위의 pH에 일시적인 영향을 미침.

- 시험관 내 시험 결과에서 ZS가 위장 pH를 일시적으로 증가시킬 수 있으며 용해도가 pH에 의존적인 병용 투여 약물의 용해도와 흡수를 변화시킬 수 있어 약물-약물 상호작용 임상시험이 수행되었음.
- ZS 임상약리시험은 주로 3건으로 ZS가 흡수되지 않음을 입증하기 위한 시험관 내 약물-약물 상호작용 시험 및 Zr 농도 측정 시험으로 구성됨. 주로 고칼륨혈증 환자 집단에서 ZS와 병용 투여될 가능성이 있는 약물 계열을 사용하여 상호작용 평가하였음.
 - 시험 ZS-006, 건강한 시험대상자에서 ZS에 관한 라벨-공개, 단일-순서 교차 나트륨 및 칼륨 배설 시험
 - 시험 ZS-009, 건강한 시험대상자에서 9가지 약물(클로피도그렐, 다비가트란, 글리피지드, 로사르탄, 푸로세미드, 아토르바스타틴, 암로디핀, 와파린, 및 레보티록신)의 PK에 대한 ZS의 영향을 평가하기 위한 단회 투여, 라벨-공개, 단일-순서 교차 약물-약물 상호작용 시험 (고혈압, 혈전증, 부종, 동맥경화증, 심혈관질환, 고지혈, 당뇨, 색전증, 감상선기능 저하 및 점액부종 등에 적용되는 약제와 이 약의 상호작용 평가)
 - 시험 D9480C00012, 타크롤리무스 및 사이클로스포린의 PK에 대한 ZS의 영향을 평가하기 위한 라벨-공개, 무작위 배정순서, 2가지 기간, 2개 코호트, 각 코호트 내 2가지, 교차 시험.
- 요약표

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[ZS-006] 건강한 시험대상자에서 ZS에 관한 라벨-공개, 단일-순서 교차 나트륨 및 칼륨 배설 시험								
1상 (PD)	ZS-006 (201586)	ZS의 나트륨 및 칼륨 배설에 대한 영향 평가	공개, 단일기관, 2개 코호트, 단일 교차시험	건강한 성인 남녀 (> 18세) 대상 총 30명 투여 각 코호트 당 15명 투여	아침식사와 함께 경구투여 • ZS - 5g qd x 4일 - 10g qd x 4일 ; (5g x 2포) * 고정된 저나트륨 및 고칼륨 식이 * 현탁방법: 물 180mL/30mLx2 (흔들어서) → 40mL(저어서)	4일	<약력학> (일차) 나트륨 및 칼륨 배설량 (이차) 다른 전해질에 미치는 영향 <안전성, 내약성> 신체검사, 체중, ECG, 활력징후, 임상시험실적 검사, 병용약물 및 이상반응	<약력학> • ZS 투여 후, 대변 칼륨 평균치는 증가하였고, 혈청 및 소변의 칼륨 평균치는 베이스라인 대비 감소함. 용량이 높을수록 이러한 현상은 더 큰 양상으로 나타남. - ZS 10g qd 투여군의 칼륨 수치 변화는 통계적으로 유의함. - ZS 5g qd 투여군은 베이스라인 대비 통계적으로 유의한 칼륨 수치 변화 없었음. • ZS 투여 후, 소변 및 대변의 나트륨에 대한 베이스라인 대비 수치 감소는 두 용량군 모두 통계적으로 유의하지 않음. 다만, 10g qd 에서 대변 나트륨이 수치적으로 증가함. <안전성 및 내약성> • ZS 5g, 10g qd 4일 투여 시의 안전성 및 내약성 확인됨.
[ZS-009] 건강한 시험대상자에서 9가지 약물(클로피도그렐, 다비가트란, 글리피지드, 로사르탄, 푸로세미드, 아토르바스타틴, 암로디핀, 와파린, 및 레보티록신)의 PK에 대한 ZS의 영향을 평가하기 위한 단회 투여, 라벨-공개, 단일-순서 교차 약물-약물 상호작용 시험								
1상 (DDI)	ZS-009 (2016.6.1.)	건강한 자원자에서 9가지 약물의 PK에 대한 ZS의 영향에 관한 제1상, 단회투여, 라벨-공개, 단일-순서	공개, 단일순차 교차시험, 독립적인 약물 코호트 9개	건강한 성인 남녀 18세~60세 대상 - 목표 각 코호트	투여기간 1 : D1에 배정된 코호트 약물 단회 투여 휴약기 : 각 코호트 약물	단회	<약동학> 각 코호트 약물 9가지의 농도 C_{max}, t_{max}, λ_z, $t_{1/2}$, AUC_{inf}, AUC_{0-t}, CL/F, V_z/F	PK 파라미터 - ZS 10g는 암로디핀, 글리피지드, 레보티록신 또는 로사르탄의 PK에 영향을 끼치지 않음 - 클로피도그렐, 다비가트란, 아토르바스타틴, 푸로세미드

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과																																																						
		서 교차 시험 <경구제> 클로피도그렐 다비가트란 글리피지드 로사르탄 푸로세미드 아토르바스타틴 암로디핀 와파린 레보티록신	투여기간 1, 2 구성	당 18명 또는 24명 총 200명 - 등록 투여기간1 총 193명 투여기간2 총 190명 - 투여 192명	관련 (7일, 14일 혹은 35일) · 투여기간 2 : 배정된 코호트 약물의 단회투여 + ZS 10g 단회 투여 : (5g x 2포) *레보티록신 제외 모든 약물을 <u>음식 과 함께</u> 투여함. 레보티록신은 ZS 로부터 30분 전에 투여하였음. * 현탁 방법: 물 40mL 저어서 즉시 복용		<안전성> 신체검사(키, 체중), ECG, 활력징후, 임 상실험실적 평가, 이상사례(AE)	및 와파린의 경우, ZS와 함 께 투여 시 생물학적동등성 기준을 충족하지 못했으나 임상적으로 유의미한 상호작 용은 아니었고, 용량 조절 필요하지 않은 수준이었음. <table><tr><th>Compound s Metab olites</th><th>GMR% (90% CI) Cmax</th><th>GMR% (90% CI) AUC (0-t)</th></tr><tr><td colspan="3">Acidic drugs</td></tr><tr><td>Atorv astati n</td><td>168.54 (144.07-197 .17)</td><td>103.99 (95.04-11 3.78)</td></tr><tr><td>o-OH atorv astati n</td><td>137.47 (110.22-171 .46)</td><td>115.89 (101.21-13 2.69)</td></tr><tr><td>p-OH atorv astati n</td><td>96.64 (86.76-107 .65)</td><td>103.13 (92.24-11 5.30)</td></tr><tr><td>Furos emide</td><td>166.15 (128.28-215 .19)</td><td>106.13 (98.36-11 4.51)</td></tr><tr><td>Glipizi de</td><td>103.79 (92.21-116 .83)</td><td>102.25 (94.97-11 0.08)</td></tr><tr><td>Levot hyrox ine (T4)</td><td>104.25 (100.37-108 .27)</td><td>105.59 (101.99-1 09.31)</td></tr><tr><td>triiod o-L-t hyron ine (T3)</td><td>99.49 (94.91-104 .29)</td><td>102.28 (98.08-10 6.65)</td></tr><tr><td>Losar tan</td><td>97.83 (73.39-130 .42)</td><td>103.12 (92.64-11 4.78)</td></tr><tr><td>losart an acid</td><td>106.32 (96.56-117 .05)</td><td>104.37 (96.71-11 2.63)</td></tr><tr><td>Warfa rin-R</td><td>134.43 (121.42-148 .84)</td><td>107.33 (103.22-1 11.61)</td></tr><tr><td>Warfa rin-S</td><td>138.46 (118.34-161 .99)</td><td>111.84 (106.53-11 7.41)</td></tr><tr><td colspan="3">Basic drugs</td></tr><tr><td>Amlo dipine</td><td>110.63 (101.74-120 .30)</td><td>105.22 (99.54-11 1.23)</td></tr><tr><td>Dabig atran</td><td>57.41 (40.30-81. 78)</td><td>59.08 (39.59-88. 15)</td></tr><tr><td>Clopi dogre l</td><td>105.58 (77.16-14 4.47)</td><td>122.93 (101.12-1 49.43)</td></tr><tr><td>clopid ogrel acid</td><td>68.48 (57.26-81. 89)</td><td>88.05 (82.07-94 .47)</td></tr></table> · ZS 10g과 9개 시험약의 병 용투여(단회) 시의 안전성 및 내약성 확인됨. 가장 흔한 이 상사례는 두통 및 위장관질환 관련 사례였음.	Compound s Metab olites	GMR% (90% CI) Cmax	GMR% (90% CI) AUC (0-t)	Acidic drugs			Atorv astati n	168.54 (144.07-197 .17)	103.99 (95.04-11 3.78)	o-OH atorv astati n	137.47 (110.22-171 .46)	115.89 (101.21-13 2.69)	p-OH atorv astati n	96.64 (86.76-107 .65)	103.13 (92.24-11 5.30)	Furos emide	166.15 (128.28-215 .19)	106.13 (98.36-11 4.51)	Glipizi de	103.79 (92.21-116 .83)	102.25 (94.97-11 0.08)	Levot hyrox ine (T4)	104.25 (100.37-108 .27)	105.59 (101.99-1 09.31)	triiod o-L-t hyron ine (T3)	99.49 (94.91-104 .29)	102.28 (98.08-10 6.65)	Losar tan	97.83 (73.39-130 .42)	103.12 (92.64-11 4.78)	losart an acid	106.32 (96.56-117 .05)	104.37 (96.71-11 2.63)	Warfa rin-R	134.43 (121.42-148 .84)	107.33 (103.22-1 11.61)	Warfa rin-S	138.46 (118.34-161 .99)	111.84 (106.53-11 7.41)	Basic drugs			Amlo dipine	110.63 (101.74-120 .30)	105.22 (99.54-11 1.23)	Dabig atran	57.41 (40.30-81. 78)	59.08 (39.59-88. 15)	Clopi dogre l	105.58 (77.16-14 4.47)	122.93 (101.12-1 49.43)	clopid ogrel acid	68.48 (57.26-81. 89)	88.05 (82.07-94 .47)
Compound s Metab olites	GMR% (90% CI) Cmax	GMR% (90% CI) AUC (0-t)																																																												
Acidic drugs																																																														
Atorv astati n	168.54 (144.07-197 .17)	103.99 (95.04-11 3.78)																																																												
o-OH atorv astati n	137.47 (110.22-171 .46)	115.89 (101.21-13 2.69)																																																												
p-OH atorv astati n	96.64 (86.76-107 .65)	103.13 (92.24-11 5.30)																																																												
Furos emide	166.15 (128.28-215 .19)	106.13 (98.36-11 4.51)																																																												
Glipizi de	103.79 (92.21-116 .83)	102.25 (94.97-11 0.08)																																																												
Levot hyrox ine (T4)	104.25 (100.37-108 .27)	105.59 (101.99-1 09.31)																																																												
triiod o-L-t hyron ine (T3)	99.49 (94.91-104 .29)	102.28 (98.08-10 6.65)																																																												
Losar tan	97.83 (73.39-130 .42)	103.12 (92.64-11 4.78)																																																												
losart an acid	106.32 (96.56-117 .05)	104.37 (96.71-11 2.63)																																																												
Warfa rin-R	134.43 (121.42-148 .84)	107.33 (103.22-1 11.61)																																																												
Warfa rin-S	138.46 (118.34-161 .99)	111.84 (106.53-11 7.41)																																																												
Basic drugs																																																														
Amlo dipine	110.63 (101.74-120 .30)	105.22 (99.54-11 1.23)																																																												
Dabig atran	57.41 (40.30-81. 78)	59.08 (39.59-88. 15)																																																												
Clopi dogre l	105.58 (77.16-14 4.47)	122.93 (101.12-1 49.43)																																																												
clopid ogrel acid	68.48 (57.26-81. 89)	88.05 (82.07-94 .47)																																																												

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과																									
[D9480C00012] 타크로리무스 및 사이클로스포린의 pK에 대한 ZS의 영향을 평가하기 위한 라벨-공개, 무작위 배정순서, 2가지 기간, 2개 코호트, 각 코호트 내 2가지, 교차 시험																																	
1상 (DDI)	D9480 C00012 (2021년)	건강한 시험대 상자에서 ZS가 타크로리무스 및 사이클로스 포린의 PK에 영향 여부 *타크로리무스 경질캡슐 *사이클로스포 린 연질캡슐	공개, 무작위 배정 순서, 2가지 기간, 2가지 코호트, 각 코호트 내 2가지 치료, 2x2 교차시험	건강한 성 인 남녀 18세~50 세 대상 - 목표 총 60명 각 코호트 당 30명 - 무작위 배정 총 61명 각 코호트 당 31명 - 완료 총 59명 코호트 1 30명 코호트 2 29명	모든 약물은 금식 12시간 후 경구투여 - 코호트 1 • 투여 A: 타크 로리무스 5mg • 투여 B: 타크 로리무스 5mg+ SZC 15g 투여 A -> 투여 B 투여 B -> 투여 A - 코호트 2 • 투여 C: 사이 클로스포린 100mg • 투여 D: 사이 클로스포린 100mg+ ZS 15g 투여 C -> 투여 D 투여 D -> 투여 C - 휴약기: 최소 14일	단회	<약동학> 1st: C _{max} , AUC _{inf} 2nd: AUC _{last} , t _{1/2} , λ _z , T _{max} <안전성> 임상시험실적 검사, 활력징후, 이상사례 (AE), ECG	.PK 파라미터 - ZS와 병용투여 시, 타크로리무스 노출도(AUC)는 대략 1/3 정도 감소함. 사이클로스포린의 PK프로파일 은 임상적으로 유의미한 변화 관찰되지 않았음. <table><tr><th>일차 약동학</th><th>Ratio (%)</th><th>90% CI</th></tr><tr><td colspan="3">코호트 1 타크로리무스</td></tr><tr><td>C_{max} pg/mL</td><td>B/A</td><td>71.10</td><td>65.44, 77.24</td></tr><tr><td>AUC_{inf} h*pg/mL</td><td>B/A</td><td>62.91</td><td>55.64, 71.13</td></tr><tr><td colspan="3">코호트 2 사이클로스포린</td></tr><tr><td>C_{max} ng/mL</td><td>D/C</td><td>102.9</td><td>96.11, 110.1</td></tr><tr><td>AUC_{inf} h*ng/mL</td><td>D/C</td><td>97.23</td><td>92.93, 101.7</td></tr></table> .안전성 - 타크로리무스 또는 사이클로 스포린을 ZS와 병용투여 시, 내약성 확인됨. - 두 가지 코호트에서 관찰된 AE는 일반적으로 경증이었 고, 가장 흔하게 보고된 AE 는 두통이었음. SAE는 보고 된 바 없음. 임상시험실적 검사, 활력징후 및 ECG에서 임상적으로 명백한 경향은 나타나지 않았음.	일차 약동학	Ratio (%)	90% CI	코호트 1 타크로리무스			C _{max} pg/mL	B/A	71.10	65.44, 77.24	AUC _{inf} h*pg/mL	B/A	62.91	55.64, 71.13	코호트 2 사이클로스포린			C _{max} ng/mL	D/C	102.9	96.11, 110.1	AUC _{inf} h*ng/mL	D/C	97.23	92.93, 101.7
일차 약동학	Ratio (%)	90% CI																															
코호트 1 타크로리무스																																	
C _{max} pg/mL	B/A	71.10	65.44, 77.24																														
AUC _{inf} h*pg/mL	B/A	62.91	55.64, 71.13																														
코호트 2 사이클로스포린																																	
C _{max} ng/mL	D/C	102.9	96.11, 110.1																														
AUC _{inf} h*ng/mL	D/C	97.23	92.93, 101.7																														

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

- 건강한 사람에서 이 약의 약동학적 프로파일을 평가하는 별도의 시험은 수행되지 않았으며, 주로 약력학적 평가변수(칼륨 농도)가 평가되었음.
- 고칼륨혈증 시험대상자(임상시험 ZS-004(29명) 및 ZS-005(27명))의 전혈 및 소변 검체에서 Zr 농도 분석 시, 정량 하한 미만이었음.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 내인성 인자에 대한 ZS의 PK는 평가된 바 없음. 유효성 평가에서 하위군 분석됨.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 약물-약물상호작용(DDI) - 건강인 대상 임상시험 2건 (ZS-009 및 D9480C00012)
: ZS가 체내로 흡수되거나 체내에서 대사되지 않으므로 CYP450 효소나 수송체에 대한 시험관 내 억제나 유도시험은 실시하지 않았으며, 물리화학적 기반 상호작용에 기반함.
- 시험 ZS-003, ZS-004 및 ZS-005의 교정기 및 유지기에 대해 별도로 레닌-안지오텐신-알도스테론 계통 억제제 약제 사용이 S-K 평가에 근거한 ZS의 PD나 유효성에 미치는 영향 (유효성 항목 참조)

[ZS-009] 건강한 시험대상자에서 9가지 약물(클로피도그렐, 다비가트란, 글리피지드, 로사르탄, 푸로세미드, 아토르바스타틴, 암로디핀, 와파린, 및 레보티록신)의 PK에 대한 ZS 영향을 평가하기 위한 단회 투여, 라벨-공개, 단일-순서 교차 약물-약물 상호작용 시험

- 시험목적 : 클로피도그렐, 다비가트란, 글리피지드, 로사르탄, 푸로세미드, 아토르바스타틴, 암로디핀, 와파린, 및 레보티록신의 PK에 대한 SZC의 영향을 평가
- 시험설계 : 공개, 단회 투여, 단일-순서 교차, 단일 기관 제1상 임상시험

Table 9-1 Drug Cohorts

Drug Cohort	Number of Subjects	Dosing		
		Period 1 Day 1	Washout Interval	Period 2 Day 1
Clopidogrel	24	Clopidogrel 75 mg	7 days	Clopidogrel 75 mg and ZS 10 g
Dabigatran	24	Dabigatran 75 mg	7 days	Dabigatran 75 mg and ZS 10 g
Glipizide	24	Glipizide 5 mg	7 days	Glipizide 5 mg and ZS 10 g
Losartan	18	Losartan 25 mg	7 days	Losartan 25 mg and ZS 10 g
Furosemide	24	Furosemide 20 mg	7 days	Furosemide 20 mg and ZS 10 g
Atorvastatin	24	Atorvastatin 10 mg	14 days	Atorvastatin 10 mg and ZS 10 g
Amlodipine	18	Amlodipine 5 mg	14 days	Amlodipine 5 mg and ZS 10 g
Warfarin	18	Warfarin 5 mg	14 days	Warfarin 5 mg and ZS 10 g
Levothyroxine	18	Levothyroxine 50 mcg	35 days	Levothyroxine 50 mcg and ZS 10 g

ZS = sodium zirconium cyclosilicate

- 시험대상자 수 : 목표 192명, 등록 199명, 투여기간 1: 193명, 투여기간 2: 190명
코호트 당 18명 또는 24명의 건강인이 등록되었음.

Number of subjects (planned and analyzed):

Drug Cohort	Number of Subjects			
	Planned	Enrolled	Dosed Period 1	Dosed Period 2
Clopidogrel	24	24	24	24
Dabigatran	24	24	24	24
Glipizide	24	24	24	24
Losartan	18	19	18	18
Furosemide	24	25	24	24
Atorvastatin	24	25	24	24
Amlodipine	18	22	19	18
Warfarin	18	18	18	18
Levothyroxine	18	18	18	16

- 주요 선정기준 및 제외기준 :
(선정기준) 건강한 남녀, 18세~60세, BMI 18~35kg/m², ECG 정상, 임신 음성
(제외기준) 임신부/수유부/임신 가능한 여성, 30일 이내 과도한 methylxanthine 사용, 당뇨 이력, ZS 및 코호트 개별 시험약물에 대한 알러지 또는 과민반응 있는 자, 지난 4개월 이내에 ZS 투여 임상 시험에 참여하거나 지난 3개월 이내에 판매 물질을 복용한 자
(클로피도그렐, 다비가트란 및 와파린 코호트에 대한 제외기준) 명백한 활성형 혈액학 질환 또는 응고병증(coagulopathy)이 있는 자, 시험 동안 응고에 영향을 주는 병용약물 복용한 자, 스크리닝 시 출혈성 질환 또는 비정상적 혈전시험 결과 이력, 원발성 뇌질환의 가족력 있는 자, 최근 2년

- 동안 두부 손상, 출혈성 증상(예; 위궤양)
- 평가변수 :
 - 약동학적 파라미터 - Cmax, Tmax, λ_z , AUCinf, t1/2, AUC0-t, CL/F 및 Vz/F
 - 안전성 파라미터 - 신체검사, 활력징후, ECGs, 임상실험실적 검사, 이상반응(AE)
- 시험약물 : ZS 5g/포
- 투여방법 : 코호트별 약물 단독 혹은 ZS 10g (5g x 2포)과 병용하여 단회 경구투여함.
 각 코호트별 약물 전체를 물로 삼키고, 투여 후 2시간 동안은 앉은 자세를 유지하고 눕지 않음.
 ZS 10g은 임상시험 기관의 숙련된 직원이 현탁하였음. 물을 40mL 채우고 15초 ~ 30초 저어서 슬러리/현탁액 상태로 만들어 즉시 복용함.
- 투여용량 선정 근거 : ZS 10g, 1일 1회는 고칼륨혈증 환자에서 계획된 유지용량으로 가장 높은 용량에 해당함.
- 투여시간 선택 근거 : 레보티록신을 제외한 모든 코호트별 약물은 아침 식사와 함께 투여되었고, ZS 10g은 코호트별 약물과 함께 투여되었음. 레보티록신은 아침식사 30분 전에 투여되었고, 레보티록신 투여 30분 후에 아침식사와 ZS 10g이 함께 투여되었음.

Table 9-2 Identity of Study Drugs

Study Drug	Mode of Administration	Dosage Form	Supplied Strength	Study Dose
ZS	Oral	Powder	5 g	10 g
Clopidogrel	Oral	Tablet	75 mg	75 mg
Dabigatran	Oral	Capsule	75 mg	75 mg
Glipizide	Oral	Tablet	5 mg	5 mg
Losartan	Oral	Tablet	25 mg	25 mg
Furosemide	Oral	Tablet	20 mg	20 mg
Atorvastatin	Oral	Tablet	10 mg	10 mg
Amlodipine	Oral	Tablet	5 mg	5 mg
Warfarin	Oral	Tablet	5 mg	5 mg
Levothyroxine	Oral	Tablet	50 mcg	50 mcg

Abbreviations: ZS = sodium zirconium cyclosilicate

- 분석군 : 안전성 분석군은 최소한 1번 코호트 약물을 복용한 시험대상자임. 투여기간 1에서 코호트 약물을 단회투여 받고, 투여기간 2에서 ZS와 코호트 약물을 단회투여받았으며 각 투여기간에서 약동학적 파라미터를 결정지을 수 있는 충분한 데이터가 있는 시험대상자가 약동학 및 관련 통계분석에 포함되었음.
- 시험대상자 분포 : 안전성 분석군 (투여기간 1: 193명/ 투여기간 2: 190명)
- 인구학적 특성 : 평균연령 범위는 33.4~40.8세이며, 각 코호트에서 대부분은 백인(55.6% ~ 79.2%)이었으나, 레보티록신군에서는 백인과 흑인이 각각 44.4%였음. 클로피도그렐, 글리피지드, 푸로세미드, 아로디핀군에서는 여성 비율이 우세하였고, 다비가트란, 로사르탄, 아토르바스타틴, 와파린 및 레보티록신에서는 남성 비율이 우세하였음. 스크리닝 시 모든 시험대상자는 HBs Ag, ACV Ab 및 HIV Ab 관련 음성이었음. 스크리닝과 각 투여 전 가임기 여성 모두 뇨 검사에서 임신 음성이었음.
- 선행약물 및 병용약물 : 가장 흔한 선행약물은 경구용 피임약으로 계획서에 따름. 그 외 진통제, 항히스타민/비강 제제, 성호르몬, 멀티비타민이었음. 시험기간 동안 가장 흔한 병용약물은 경구 피임약 외에 아세트아미노펜, 이부프로펜이었음. 항 구토제 온단세트론이 사용되었음. ZS의 위 pH에 미치는 영향으로 양성자 펌프 억제제(PPI) 또는 제산제는 사용되지 않았음.
- 약동학 평가결과
 - ZS가 위장 pH를 일시적으로 증가시키는 것과 일치하여, 2가지 염기성 약물 (클로피도그렐 및 다비가트란)이 약간 감소된 전신 노출을 나타냈고, 3가지 산성 약물 (아토르바스타틴, 푸로세미드, 및 와파린)은 Cmax 증가를 나타냈으나 노출(AUC)은 변화가 없었음.
 - ZS와 병용 투여 시 9가지 약물 각각의 PK에 대하여 관찰된 변화는 임상적으로 유의미한 것으로 고려되지 않았음. 이에 아토르바스타틴, 클로피도그렐, 다비가트란, 푸로세미드 및 와파린에 대한

PK 변화는 용량 조절이나 ZS 투여 시간과의 간격 설정 필요로 하지 않음.

① 클로피도그렐 75mg을 ZS 10g와 병용투여 시,

- 초기 1.5시간 동안은 단독투여 대비 클로피도그렐 혈장 농도가 낮았음. 기하평균 Cmax 경미한 증가, 기하평균 AUC의 증가가 나타남. 최소제곱기하평균비는 AUC(0-t), AUCinf는 각각 122.93%, 170.68%였으며, Cmax는 105.58%였음. Tmax 중앙값이 단독투여 대비 증가하여 흡수 속도가 낮아졌음을 의미함. 클로피도그렐의 흡수량 증가는 ZS로 인한 위장관 pH 증가가 위장관계 에스테르 가수분해를 감소시키는 데 있음.
- 주요 순환 대사체인 클로피도그렐산(clopidogrel acid)의 노출도는 클로피도그렐의 1000배를 초과함. 투여 후 초기 3시간은 ZS 병용 시 혈장 농도가 낮았음. 병용 시의 최소제곱기하평균비는 AUC(0-t), AUCinf가 각각 88.05%, 92.12%였고, Cmax는 68.48%이었음. Tmax 중앙값은 두 투여군 모두 0.75h으로 동일했으나, 범위는 ZS 병용에서 증가하였음. Cmax 감소 및 AUC의 명백하지 않은 감소는 클로피도그렐 모체의 용해도 및 흡수 속도 감소와 일관적임. (PPI는 위의 pH를 증가시키는 영향 때문에 클로피도그렐 활성 대사산물의 AUC 및 Cmax를 최대 14%로 낮추는 것으로 알려져 있음. 판토프라졸이 클로피도그렐 AUC를 19% 증가하였고, 활성대사산물에 대한 AUC가 14% 감소한 것으로 알려짐.)

② 다비가트란 75mg을 ZS 10g과 병용투여 시,

- 다비가트란 혈장 농도, 기하평균 Cmax, AUC(0-t), AUCinf가 40% 가량 낮았음. 최소제곱기하평균비는 57.41%~59.08%였으며, 90%CI는 80.00%~125.00% 범위에서 벗어남. Tmax 중앙값이 병용군에서 증가하였으나, 범위는 큰 차이가 없었음. 이는 다비가트란의 흡수속도는 큰 차이가 없으나 흡수량이 감소함을 의미함. (US PI에서 PPI, H2 길항제 및 디곡신의 병용은 다비가트란의 최저 농도를 주목할만큼 바꾸지 않았음. 문헌에서 판토프라졸과 다비가트란 병용투여 시에도 다비가트란의 노출도가 감소하나 항-혈소판 활성을 변화시키지 않았음) ZS에 의해 위장 pH가 상승할 경우 다비가트란의 용해도와 전신 흡수 정도가 감소할 것으로 예상되지만, 이는 임상적으로 의미 있는 정도는 아닐 것으로 간주됨.

③ 글리피지드 5mg을 ZS 10g과 병용투여 시,

- 단독투여군 대비 글리피지드 기하평균 혈장농도, 모든 PK 파라미터가 동등하였음. Cmax, AUC(0-t), AUCinf 최소제곱기하평균비는 102.25%~103.95%였으며, 90%CI는 80.00%~125.00% 범위 내였음.

④ 로사르탄 25mg을 ZS 10g과 병용투여 시,

- 단독투여군 대비 로사르탄의 기하평균 혈장 농도, Cmax, AUC(0-t), AUCinf는 동등하였음. Cmax 및 AUC(0-t)의 최소제곱기하평균비는 97.83% ~ 103.12%였으며, AUC(0-t) 관련 90% CI는 80.00%~125.00% 범위 내이나, Cmax의 경우 80%보다 낮고, 125.00%보다 높았음. AUCinf는 평가 시험대상자의 수가 매우 적었음.
- 활성 부위(moiety)인 로사르탄산(losartan acid)의 기하평균 혈장 농도, Cmax, AUC(0-t) 및 AUCinf는 단독 투여군과 동일함. 최소제곱기하평균비율도 104.32%~106.32%로서 90%CI 범위 내임.

⑤ 푸로세미드 20mg을 ZS 10g과 병용투여 시,

- 단독투여군 대비 푸로세미드의 기하평균 혈장 농도는 최초 4시간 동안 더 높았으며, 기하평균 Cmax도 66% 증가하였음. Tmax 중앙값 및 범위는 감소하였음.
- 다만, AUC(0-t) 및 AUCinf 최소제곱기하평균비율은 각각 106.13% 및 105.64%였으며, 90% CI 범위 내였음. 증가한 Cmax와 짧아진 Tmax는 흡수 속도 증가를 의미하나 AUC가 동등하여 흡수량에는 변화가 없는 것을 의미함. ZS 투여로 인한 위 pH 증가로 인해 약산인 푸로세미드의 용해도 증가하는 것과 상통함.

- 푸로세미드 농도의 일시적 증가는 나트륨 배설에 영향을 미칠 잠재성이 있음. 예상되는 최대 배설율은 푸로세미드 단독투여 시 0.070mEq/min였고, ZS와 병용투여 시 0.199mEq/min으로서 해당 비율(2.83)은 Cmax 비율 1.66보다 높았음. 그러나 시간 커프에 따른 24시간 동안의 총합 나트륨 배설율을 예측하였을 때, 두 투여기간 각각 64.5mEq/min, 74.3mEq/min으로 비율은 1.15 였음. 15% 변화는 정상적인 범위 내로 임상적으로 유의하지 않음.

⑥ 아토르바스타틴 10mg을 ZS 10g과 병용투여 시,

- 단독투여군 대비 아토르바스타틴의 기하평균 혈장 농도는 최초 2시간 동안 더 높았으며, o-OH-대사체도 동일한 경향을 나타냄. 그러나 p-OH-대사체의 경우 단독투여군과 병용투여군에서의 기하평균 혈장 농도는 동일하였음. 기하평균 Cmax의 경우에도 ZS 병용으로 o-OH 대사체가 증가하였으나, p-OH 대사체는 변화없었음. 3가지 아토르바스타틴 형태의 AUC(0-t)는 o-OH 대사체의 AUC(inf)와 동등하였음.

아토르바스타틴 AUC(0-t) 및 o-OH 대사체 AUC(inf)의 90% CI는 80.00%~125.00% 내에 떨어졌으며, o-OH 대사체 상한치는 125.00%를 약간 초과하였음. 이러한 변화는 ZS가 pH를 증가시키고, 약산인 아토르바스타틴의 용해도를 증가시키는 것과 일치함. ZS의 병용투여가 아토르바스타틴 활성 모핵의 AUC 값에 미치는 영향이 없음과 Cmax 영향의 일시적인 특성을 고려시, ZS의 병용투여가 아토르바스타틴의 활성에 영향을 미칠 가능성은 낮음

(기존 아토르바스타틴 허가사항에서 o-OH 대사체, p-OH 대사체 모두 HMG-CoA reductase 활성 억제함. 아토르바스타틴에 대한 식이 영향에 따른 노출도 변화(Cmax 25%, 몇 9%)로 인한 임상적 영향 없었음. 또한, 아침 대 저녁 투여는 LDL-C 강하에서의 변화없이 Cmax 및 AUC 모두를 30% 만큼 바꿈)

⑦ 암로디핀 5mg을 ZS 10g과 병용투여 시,

- 단독투여군 대비 암로디핀 기하평균 혈장 농도 및 약동학적 파라미터 수치는 유사함. 최소제곱기하평균비는 Cmax, AUC(0-t) 및 AUC(inf) 모두 105.22%~110.63% 내였으며, 90%CI는 80.00%~125.00% 내였음.

⑧ 와파린 5mg을 ZS 10g과 병용투여 시, (와파린 거울상이성질체)

- 단독투여군 대비 R-와파린 및 S-와파린의 기하평균 혈장 농도는 투여 4~6시간 후에는 높았으나 이후 동일한 수준임. R-와파린 및 S-와파린의 기하평균 Cmax는 ZS 병용투여군에서 각각 134.43%, 138.46%였고, 90%CI 범위를 벗어남. 그러나, AUC(0-t) 및 AUC(inf)는 ZS 병용투여에도 유사한 수준이었음. (와파린 활성의 70%를 나타내는 S-warfarin은 R-warfarin 보다 5배 이상 효과를 나타냄. 와파린 투여량은 매주~매월 측정을 통해 조절됨)

⑨ 레보티록신 50ug과 ZS 10g과 병용투여 시,

- 단독투여군 대비 티록신(T4) 기하평균 혈장 농도 및 Cmax, AUC(0-t)는 동일한 수준이었음. 최소제곱기하평균비는 Cmax 및 AUC(0-t)가 각각 104.25%, 105.59%로 95%CI 범위 내였음.
- Triiodo-L-thyronine (T3)도 유사하게 ZS 병용투여 시 단독투여 대비 기하평균 혈장 농도는 유사하였음. 최소제곱기하평균비는 Cmax 및 AUC(0-t)가 각각 99.49%, 102.28%로 95%CI 범위 내였음.
- ZS 10g 투여 30분 전에 레보티록신을 투여하는 것은 T4, T3 측면에서 유의한 영향은 없었음.

※약동학적 파라미터 통계 비교

자연로그변환 Parameter	Least Squares Geometric Means		Geometric Mean Ratio (%)	
	Clopidogrel + ZS	Clopidogrel Alone	Estimate 90%	Confidence Interval
Clopidogrel				
Cmax	2.23	2.11	105.58	77.16 - 144.47
AUC(0-t)	5.50	4.47	122.93	101.12 - 149.43
AUC(inf)	7.62	4.47	170.68	125.31 - 232.48

※약동학적 파라미터 통계 비교

자연로그변환 Parameter	Least Squares Geometric Means		Geometric Mean Ratio (%)	
	Clopidogrel + ZS	Clopidogrel Alone	Estimate 90%	Confidence Interval
Clopidogrel Acid (클로피도그렐의 주요 순환 대사체)				
Cmax	1578.15	2304.60	68.48	57.26 - 81.89
AUC _(0-t)	6277.56	7129.26	88.05	82.07 - 94.47
AUC _(inf)	7031.74	7633.23	92.12	86.31 - 98.32
Dabigatran				
Cmax	22.73	39.60	57.41	40.30 - 81.78
AUC _(0-t)	170.02	287.80	59.08	39.59 - 88.15
AUC _(inf)	217.54	379.80	57.28	40.47 - 81.06
Glipizide				
Cmax	390.09	375.84	103.79	92.21 - 116.83
AUC _(0-t)	1874.87	1833.66	102.25	94.97 - 110.08
AUC _(inf)	1923.74	1850.58	103.95	95.91 - 112.67
Losartan				
Cmax	61.40	62.76	97.83	73.39 - 130.42
AUC _(0-t)	138.23	134.05	103.12	92.64 - 114.78
AUC _(inf)	-	-	-	-
Losartan acid				
Cmax	74.93	70.48	106.32	96.56 - 117.05
AUC _(0-t)	740.95	709.96	104.37	96.71 - 112.63
AUC _(inf)	920.13	882.05	104.32	96.39 - 112.89
Furosemide 20mg				
Cmax	289.03	173.96	166.15	128.28 - 215.19
AUC _(0-t)	844.13	795.40	106.13	98.36 - 114.51
AUC _(inf)	970.79	890.59	105.64	91.77 - 121.60
Atorvastatin				
Cmax	3.34	1.98	168.54	144.07 - 197.17
AUC _(0-t)	11.47	11.03	103.99	95.04 - 113.78
AUC _(inf)	23.59	23.29	101.29	74.45 - 137.82
o-OH Atorvastatin				
Cmax	2.44	1.78	137.47	110.22 - 171.46
AUC _(0-t)	27.19	23.46	115.89	101.21 - 132.69
AUC _(inf)	27.95	27.58	101.33	96.98 - 105.88
p-OH Atorvastatin				
Cmax	0.113	0.117	96.64	86.76 - 107.65
AUC _(0-t)	2.763	2.679	103.13	92.24 - 115.30
AUC _(inf)	5.166	4.490	115.07	99.25 - 133.42
Amlodipine				
Cmax	2.98	2.70	110.63	101.74 - 120.30
AUC _(0-t)	159.95	152.02	105.22	99.54 - 111.23
AUC _(inf)	186.53	172.68	108.2	101.67 - 114.77
R-warfarin				
Cmax	324.94	241.71	134.43	121.42 - 148.84
AUC _(0-t)	13719.30	1282.29	107.33	103.22 - 111.61
AUC _(inf)	15978.47	15328.99	104.24	96.81 - 112.23
S-warfarin				
Cmax	296.72	214.31	138.46	118.34 - 161.99
AUC _(0-t)	6683.25	5975.67	111.84	106.53 - 117.41
AUC _(inf)	7741.72	6928.61	111.74	104.42 - 119.56
Thyroxine(T4)				
Cmax	82.01	78.67	104.25	100.34 - 108.27
AUC _(0-t)	5356.19	5072.77	105.59	101.99 - 109.31
Triiodo-L-thyronine (T3)				
Cmax	1.14	1.14	99.49	94.91 - 104.29
AUC _(0-t)	70.29	68.73	102.28	98.08 - 106.65

- 9가지의 코호트 약물 중 5 가지는 ZS와 병용투여 시, 생물학적동등성 기준을 만족하지 않았으나, 이러한 약동학적 프로파일의 변화는 임상적으로 의미있는 상호작용 또는 용량조절이 필요한 결과로 판단되지 않았음.

- 안전성 평가결과
- 임상시험약 노출 수

Table 12-1 Number of Subjects Dosed in Each Cohort by Dosing Period – Safety Population

Cohort	Dosing Period 1 Cohort Drug Alone	Dosing Period 2 Cohort Drug + ZS 10 g
Clopidogrel	24	24
Dabigatran	24	24
Glipizide	24	24
Losartan	18	18
Furosemide	24	24
Atorvastatin	24	24
Amlodipine	19	18
Warfarin	18	18
Levothyroxine	18	16

Source: Statistical Tables 14.3.1.1, 14.3.1.2, 14.3.1.3, 14.3.1.4, 14.3.1.5, 14.3.1.6, 14.3.1.7, 14.3.1.8, and 14.3.1.9

Abbreviations: ZS = sodium zirconium cyclosilicate

- 이상사례 (Adverse event)
 - 각 코호트별 약을 ZS와 병용투여 시, 가장 흔하게 경험하는 treatment-emergent adverse event (TEAE)는 두통이었음(6명: 다비가트란 1명, 아토르바스타틴 1명, 암로디핀 2명, 와파린 1명, 레보티록신 1명). 코호트별 약물 단독투여 시(글리피지드 2명, 암로디핀 1명)에도 두통 발생하였음.
 - 위장관 장애 관련 TEAE는 ZS 병용투여 시, 4명(다비가트란 1명(구역, 구토), 푸로세미드 1명(구역, 설사), 암로디핀 1명 및 와파린 1명(상복부 통증)에서 보고되었으며, 코호트약물 단독투여 군에서도 발생하였음 (글리피지드 1명(구역), 레보티록신 1명(구역, 구토)).
 - 코호트 전반적으로 1명 이상 보고된 다른 이상사례는 없었음.
 - 모든 TEAE는 경증~중등증이었음. 코호트 약물 및/또는 ZS와 연관 가능성이 있는 사례는 3명으로 두통, 구토, 구역 및 설사 등이었음.
- 사망, SAE 및 기타 유의한 이상사례는 없었음. 실험실적 검사, 활력징후, ECG 및 신체검사 결과에서 각 코호트군별 임상적으로 유의한 변화는 없었음.
- 코호트 약물별 ZS 10g과의 병용투여는 내약성이 있었음.

Table 12-2 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Cohort and Dosing Period – Safety Population

System Organ Class Preferred Term, n (%)	Cohort Drug									
	Clopidogrel	Dabigatran	Glipizide	Losartan	Furosemide	Atorvastatin	Amlodipine	Warfarin	Levothyroxine	
	Dosing Period 1: Cohort Drug Alone									
At least 1 event	N = 24 0 (0.0)	N = 24 0 (0.0)	N = 24 2 (8.3)	N = 18 0 (0.0)	N = 24 0 (0.0)	N = 24 0 (0.0)	N = 19 2 (10.5)	N = 18 0 (0.0)	N = 18 1 (5.6)	N = 18 2 (11.1)
Gastrointestinal disorders			1 (4.2)				0 (0.0)		1 (5.6)	1 (5.6)
Nausea			1 (4.2)				0 (0.0)		1 (5.6)	1 (5.6)
Vomiting			0 (0.0)				0 (0.0)		1 (5.6)	1 (5.6)
Nervous system disorders			2 (8.3)				1 (5.3)		1 (5.6)	1 (5.6)
Dizziness			0 (0.0)				0 (0.0)		1 (5.6)	1 (5.6)
Headache			2 (8.3)				1 (5.3)		0 (0.0)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders			0 (0.0)				1 (5.3)		0 (0.0)	0 (0.0)
Urticaria			0 (0.0)				1 (5.3)		0 (0.0)	0 (0.0)
	Dosing Period 2: Cohort Drug + ZS 10 g									
At least 1 event	N = 24 0 (0.0)	N = 24 1 (4.2)	N = 24 0 (0.0)	N = 18 0 (0.0)	N = 24 1 (4.2)	N = 24 1 (4.2)	N = 18 4 (22.2)	N = 18 3 (16.7)	N = 18 2 (11.1)	N = 16 2 (12.5)
Gastrointestinal disorders		1 (4.2)			1 (4.2)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal pain upper		0 (0.0)			0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diarrhoea		0 (0.0)			0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nausea		1 (4.2)			1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vomiting		1 (4.2)			0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions		0 (0.0)			0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pyrexia		0 (0.0)			0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infections and infestations		0 (0.0)			0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Upper respiratory tract infection		0 (0.0)			0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications		0 (0.0)			0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
Joint injury		0 (0.0)			0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
Investigations		0 (0.0)			0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
Blood pressure increased		0 (0.0)			0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		0 (0.0)			0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
Musculoskeletal pain		0 (0.0)			0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
Nervous system disorders		1 (4.2)			0 (0.0)	1 (4.2)	2 (11.1)	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (6.3)
Headache		1 (4.2)			0 (0.0)	1 (4.2)	2 (11.1)	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (6.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		0 (0.0)			0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Epistaxis		0 (0.0)			0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: Statistical Table 14.3.2.1.1, 14.3.2.1.2, 14.3.2.1.3, 14.3.2.1.4, 14.3.2.1.5, 14.3.2.1.6, 14.3.2.1.7, 14.3.2.1.8, and 14.3.2.1.9

Abbreviations: ZS = sodium zirconium cyclosilicate

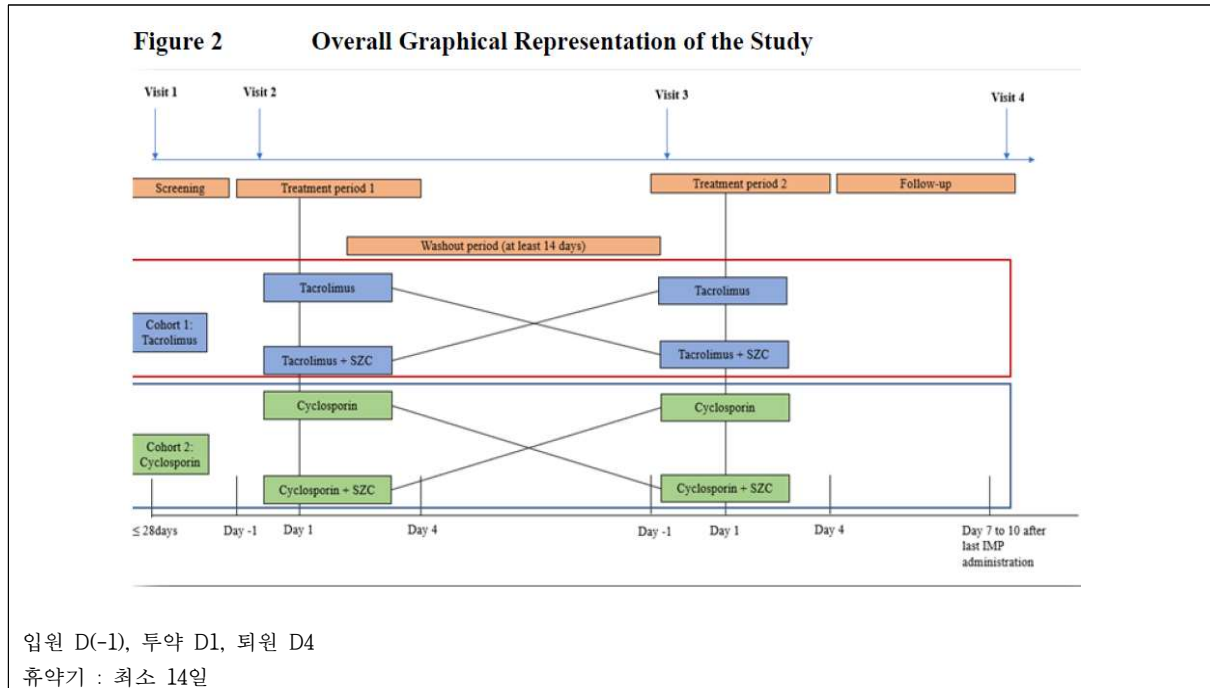
[D9480C00012] 타크로리무스 및 사이클로스포린의 pK에 대한 SZC의 영향을 평가하기 위한 라벨-공개, 무작위 배정순서, 2가지 기간, 2개 코호트, 각 코호트 내 2가지, 교차시험

- 시험목적 : 건강한 성인에서 SZC 병용투여 시의 타크로리무스 및 사이클로스포린의 약동학적 프로

파일에 미치는 영향 및 안전성/내약성을 평가

* 타크로리무스와 사이클로스포린은 이식 거부 방지에 중요한 면역억제제로서 치료영역이 좁은 약물임. 두 약물은 고칼륨혈증을 일으킬 수 있으므로 ZS와 함께 투여될 가능성이 있음.

- 시험설계 : 공개, 단일기관, 무작위배정(1:1), 2-기, 2-코호트, 각 코호트 내 2-투여(treatment), 교차시험



- 주요 선정기준 및 제외기준 :

(선정기준) 18~50세 성인 남녀(비가임기 여성, 피임 남성), BMI 18.5~30kg/m²

(제외기준) 위장관계 질환, 간 질환, 신질환 또는 ADME에 영향을 미치는 질환 이력

스크리닝 4주 이내에 질병, 의학/수술 치료 또는 외상 이력

그 외 혈압, 맥박, ECG, 간염 바이러스, 약물 및 알코올 중독, 흡연 관련 이력

해당 임상시험약 투여 3개월 이내에 다른 신물질을 투여받은 이력

임상시험약 및 그 계열약물, 유사한 화학구조의 약물에 과민반응 이력

COVID-19 증상 관련

- 시험약물 : ZS 5g 포

코호트 1 : 타크로리무스 (A: 단독투여, B: ZS와 병용)

코호트 2 : 사이클로스포린 (C: 단독투여, D: ZS와 병용)

- Treatment A: Tacrolimus 5 mg.
- Treatment B: Tacrolimus 5 mg + ZS 15 g.
- Treatment C: Cyclosporin 100 mg.
- Treatment D: Cyclosporin 100 mg + ZS 15 g.

- 투여방법 : 시험대상자는 2개 투여순서(AB/BA 또는 CD/DC) 중 하나에 무작위 배정됨.

ZS 15g을 물 45mL에 녹여 경구 투여함. 타크로리무스와 사이클로스포린은 경구 캡슐제로서 200 mL 물과 함께 삼켜서 복용함. ZS를 즉시 투여한 후 타크로리무스 또는 사이클로스포린을 투여함. 표준 식사는 투여 4시간 이후 주어졌음.

- 투여용량 선정근거: 장기 ZS 유지기(~12개월)가 고칼륨혈증 환자 대상 2개의 공개 임상시험 (ZS-004E 및 ZS-005)에서 수행되었으며, 투여 용량은 초회 용량 5g qd, 또는 10g qd로 시작하여 최대 15g qd 또는 최소 5g 격일로 용량 조정하였음. ZS 15g은 혈액 투석 환자에 대해 국제적으로

승인된 투여량으로 건강인에서 안전성 평가를 하고자 함. 타크로리무스 5mg, 사이클로스포린 100mg은 장기이식 환자에서 전형적인 시작용량이며 건강인에서 안전할 것으로 예상됨.

- 분석군

무작위 배정군 : 이 시험으로 무작위 배정된 시험대상자

안전성 분석군 : 최소한 1번이라도 IMP 투여를 받아서 안전성 분석에 포함된 시험대상자

약동학 분석군 : 안전성 분석군이면서, 코호트 1 또는 코호트 2 투여 후 정량 가능한 전혈 농도를 최소한 1번이라도 확인되었고, PK 분석에 영향을 미치는 중대한 계획서 위반이 없는 시험대상자

총 인원 수	코호트 1	코호트 2
무작위 배정군	31명	31명
안전성 분석군	31명	31명
약동학 분석군	31명	31명

- 시험대상자 산출 : AUCinf 및 Cmax의 CV%를 25%로 설정. power 최소 90%

- 시험대상자 분포 :

- 코호트 1 (타크로리무스) : 무작위 배정 총 31명(AB/BA=16명/15명), 시험완료 총 30명(96.85)(15명/15명), 1명 중도탈락(AB; 동의철회)
- 코호트 2 (사이클로스포린) : 무작위 배정 총 31명(CD/DC=16명/15명), 시험완료 총 29명(93.5%)(14명/15명), 2명 중도탈락(CD; 이상사례로 인한 중단 1명, 칸나비노이드 양성 1명)

- 인구학적 특성 :

- 코호트 1: 대부분 백인(29명, 93.5%), 남성(28명, 90.3%)이었고, 연령 중앙값은 39.0세[19세~50세]였음. 순서간 인구학적 특성 유사함. 아시아인 1명 포함(AB).
- 코호트 2: 모두 남성이었고, 대부분 백인(25명, 80.6%)이었고, 연령 중앙값은 32.0세[18세~48세]였음. 아시아인 2명 포함(CD, DC 각 1명).

- 선행약물 및 병용약물 : 주로 감염으로 인한 제제로 경구용 아세트아미노펜, 이부프로펜을 필요한 경우 한번씩 복용하거나, IM용 바이러스 백신, COVID 백신 단회투여 이력이었음.

- 약동학 평가결과 :

- 코호트 1 : ZS 병용투여가 타크로리무스 약동학 프로파일에 유의미한 영향을 미침.
타크로리무스는 빠르게 흡수되며, Tmax 중앙값은 단독투여 1.75h에서 ZS와 병용투여 시 1.5h로 유사하였음. Cmax 이후 전혈 타크로리무스 농도는 biphasic manner로 감소하였으며, 72시간이 지나도 측정 가능하였음. 단독투여 대 병용투여 시, 시험자 간 변동성(CV%)는 Cmax는 각각 37.61%, 35.88%였고, AUClast 변동성은 각각 50.79%, 51.13%로 모두 높았음. 겔보기 CL/F 및 Vz/F는 높아졌으며, 이는 생체이용률(F)의 감소를 의미함.
타크로리무스가 ZS와 병용투여 시, 기하 LS mean Cmax는 28.90%, AUCinf는 37.09% 및 AUClast 34.43% 감소하였음. 전반적으로 90%CI 범위(80%~125%)보다 낮은 경향을 나타내며, 90%CI 범위의 상한치가 80% 이하로 감소하였음.
이러한 노출도 차이에도 $t_{1/2\lambda z}$ 는 두 군 간 유사하였고, Tmax는 16.14% 만큼 감소하였음. 높아진 겔보기 CL/F 및 Vz/F를 고려 시, ZS 15g과 병용 시의 타크로리무스 흡수량이 감소하는 것을 의미함. Tmax 관련 기하 LS mean의 90%CI도 73.38%~95.84%이나 두 군 간 유사하여 ZS가 타크로리무스의 흡수속도에 미치는 영향은 흡수량에 미치는 영향보다 적음.
- 코호트 2 : ZS 병용투여가 사이클로스포린의 약동학 프로파일에 유의미한 영향을 미치지 않음.
사이클로스포린은 빠르게 흡수되며, Tmax 중앙값은 단독투여 1.5h에서 ZS와 병용투여 시 1.25h로 유사하였음. Cmax 이후 전혈 사이클로스포린 농도는 biphasic manner로 감소하였으며, 16시간~48

시간 사이에 측정 가능하였음. 단독투여 대 병용투여 시, 시험자 간 변동성(CV%)는 Cmax는 각각 19.54%, 26.46%였고, AUClast 변동성은 각각 26.46%, 24.39%로 일반적으로 낮거나 중등도였음. 기하 LS mean은 Cmax, AUCinf, AUClast 및 $t_{1/2\lambda z}$ 에서 97.04%~102.9% 범위였음.

Table 14 Statistical Comparison of Key Pharmacokinetic Parameters for Tacrolimus and Cyclosporin (Pharmacokinetic Analysis Set)

Cohort	Analyte	Parameter (unit)	Treatment	N	n	Geometric LS mean	90% CI	Pairwise comparisons		
								Pair	Ratio (%)	90% CI
1	Tacrolimus	Cmax (pg/mL)	A	31	31	27230	(24460, 30300)	B/A	71.10	(65.44, 77.24)
			B	30	30	19360	(17380, 21560)			
		AUCinf (h*pg/mL)	A	31	26	279200	(239900, 324900)	B/A	62.91	(55.64, 71.13)
			B	30	27	175600	(151300, 203900)			
2	Cyclosporin	Cmax (ng/mL)	C	31	31	593.4	(554.5, 635.1)	D/C	102.9	(96.11, 110.1)
			D	29	29	610.4	(569.4, 654.4)			
		AUCinf (h*ng/mL)	C	31	31	1883	(1746, 2031)	D/C	97.23	(92.93, 101.7)
			D	29	29	1831	(1697, 1976)			

Treatment A: Tacrolimus 5 mg; Treatment B: Tacrolimus 5 mg + SZC 15 g; Treatment C: Cyclosporin 100 mg; Treatment D: Cyclosporin 100 mg + SZC 15 g. Result based on a mixed effect following a natural logarithmic transformation of the individual PK parameters, with period, treatment, and sequence as fixed effects, and subject nested within sequence as random effects. Geometric LS mean ratio and corresponding CI are back-transformed and presented as percentages. Geometric LS mean and corresponding 90% CI are also back-transformed. N: All subjects in the pharmacokinetic analysis set; n: All subjects included in the statistical comparison analysis. Abbreviations: AUCinf: Area under concentration-time curve from time zero to infinity; CI: confidence interval; Cmax: Maximum observed concentration; LS: least-squares. Source: Table 14.2.4.1

Table 15 Statistical Comparison of Secondary Pharmacokinetic Parameters for Tacrolimus and Cyclosporin (Pharmacokinetic Analysis Set)

Cohort	Analyte	Parameter (unit)	Treatment	N	n	Geometric LS mean	90% CI	Pairwise comparisons		
								Pair	Ratio (%)	90% CI
1	Tacrolimus	AUClast (h*pg/mL)	A	31	31	241500	(209100, 278800)	B/A	65.57	(58.69, 73.24)
			B	30	30	158300	(136900, 183000)			
		$t_{1/2\lambda z}$ (h)	A	31	31	33.65	(31.71, 35.71)	B/A	98.42	(94.62, 102.4)
			B	30	30	33.12	(31.20, 35.16)			
		tmax (h)	A	31	31	1.810	(1.640, 1.998)	B/A	83.86	(73.38, 95.84)
			B	30	30	1.518	(1.373, 1.678)			
2	Cyclosporin	AUClast (h*ng/mL)	C	31	31	1792	(1659, 1935)	D/C	97.04	(92.70, 101.6)
			D	29	29	1739	(1609, 1880)			
		$t_{1/2\lambda z}$ (h)	C	31	31	9.211	(8.373, 10.13)	D/C	94.12	(85.74, 103.3)
			D	29	29	8.669	(7.863, 9.559)			
		tmax (h)	C	31	31	1.417	(1.303, 1.541)	D/C	97.55	(87.16, 109.2)
			D	29	29	1.382	(1.268, 1.507)			

Treatment A: Tacrolimus 5 mg. Treatment B: Tacrolimus 5 mg + SZC 15 g. Treatment C: Cyclosporin 100 mg. Treatment D: Cyclosporin 100 mg + SZC 15 g. Result based on a mixed effect following a natural logarithmic transformation of the individual PK parameters, with period, treatment, and sequence as fixed effects, and subject nested within sequence as random effects. Geometric LS mean ratio and corresponding CI are back-transformed and presented as percentages. Geometric LS mean and corresponding 90% CI are also back-transformed. N: all subjects in the Pharmacokinetic analysis set; n: all subjects included in the statistical comparison analysis. Abbreviations: AUClast: Area under the concentration-time curve from time zero to time of last quantifiable concentration; CI: Confidence interval; LS: Least-squares; tmax: Time to reach maximum observed concentration following drug administration; $t_{1/2\lambda z}$: Half-life associated with terminal slope (λz) of a semi-logarithmic concentration-time curve. Source: Table 14.2.4.2

Table 12 Geometric mean (gCV%) PK Parameters of Tacrolimus Following Oral Administration to Male and Female Healthy Subjects With and Without SZC

Parameter (Units)	Dose	
	Tacrolimus (5 mg) N = 31	Tacrolimus (5 mg) and SZC (15 g) N = 30
	gmean (gCV%)	gmean (gCV%)
AUClast (pg.h/mL)	240800 (50.79)	159000 (51.13)
AUCinf (pg.h/mL)	267900 (50.20) ^a	171700 (48.95) ^b
Cmax (pg/mL)	27140 (37.61)	19350 (35.88)
tmax ^c (h)	1.75 (1.00 - 3.00) ^c	1.50 (0.75 - 3.00) ^c
t _{1/2} (h)	33.59 (18.72)	33.31 (22.27)
CL/F (L/h)	18.66 (50.20) ^a	29.11 (48.95) ^b
Vz/F (L)	880.7 (45.47) ^a	1368 (42.57) ^b

^a n = 26

^b n = 27

^c Median (min-max) presented

N: Number of subjects in the analyses set; n: Number of subjects included in analysis.

Table 13 Geometric Mean (gCV%) PK Parameters of Cyclosporin Following Oral Administration to Male and Female Healthy Subjects With and Without SZC

Parameter (Units)	Dose	
	Cyclosporin (100 mg) N = 31	Cyclosporin (100 mg) and SZC (15 g) N = 29
	gmean (gCV%)	gmean (gCV%)
AUClast (ng.h/mL)	1792 (26.46)	1718 (24.39)
AUCinf (ng.h/mL)	1884 (25.90)	1810 (23.91)
Cmax (ng/mL)	593.6 (19.54)	608.1 (25.28)
tmax ^a (h)	1.50 (0.75-2.50) ^a	1.25 (0.98-2.52) ^a
t _{1/2} (h)	9.223 (32.78)	8.647 (31.12)
CL/F (L/h)	53.08 (25.90)	55.26 (23.91)
Vz/F (L)	706.3 (23.49)	689.3 (27.55)

^a Median (min-max) presented

N: Number of subjects in the analyses set.

- 안전성 평가결과

• 임상시험약 노출

Treatment sequence	Number(%) of subjects		
	Treatment A	Treatment B	Randomised to treatment sequence
AB	16 (100)	15 (93.8)	16 (100)
BA	15 (100)	15 (100)	15 (100)
	Treatment C	Treatment D	Randomised to treatment sequence
CD	16 (100)	14 (87.5)	16 (100)
DC	15 (100)	15 (100)	15 (100)

• 이상사례 (Adverse event)

- 코호트 1(타크로리무스) : 투여군 A는 7명(22.6%)에서 12개 AE 보고됨. 투여군 B는 13명(43.3%)에서 15개 AE 보고됨. 모든 투여군에서 AE는 모두 경증~중등증이었음. SAE 또는 임상시험약 투여중단 또는 중도탈락을 야기한 AE는 없었음. 각 투여군에서 가장 흔한 AE는 두통이었으며, 임상시험약과 연관될 가능성이 있는 것으로 판단됨.
- 코호트 2(사이클로스포린) : 투여군 C는 8명(25.8%)에서 8개 AE 보고되었으며, 투여중단을 야기한 AE 1개가 1명에서 보고되었고, 1명이 중도탈락하였음. 투여군 D는 7명(24.1%)에서 9개 AE

보고되었고, 임상시험약 투여중단 또는 중도탈락을 야기한 AE는 없었음. 투여군 C 및 D에서 SAE는 보고된 바 없음. 각 투여군에서 공통적으로 가장 흔한 AE는 두통이었으며, 임상시험약과 연관될 가능성이 있는 것으로 판단됨.

- 사망, SAE 및 기타 유의한 이상사례는 없었음. 실험실적 검사, 활력징후 및 신체검사 결과에서 각 코호트별 임상적으로 유의한 변화는 없었음.
ECG 검사에서 총 4명이 기준 범위를 벗어났으며, 모두 투여군 B(타크로리무스+ZS)이었음(QTcF 450ms 초과 1명, QTcF 베이스라인으로부터 변화량 30ms 초과 3명)이었음. 다만, 이러한 수치 변화가 활력징후나 임상 증상에 유의한 영향은 미치지 않았음.
- 타크로리무스 및 사이클로스포린과 ZS 15g과의 병용투여는 내약성이 입증되었고, 각각의 약물 단독투여 시의 안전성과 내약성과 유사하였음.

- 식이(자몽주스 등), 흡연, 음주 관련 평가 : 미수행

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 해당 없음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 건강한 성인 대상 1상 시험 : 1건

[ZS-006] 건강한 시험대상자에서 ZS에 관한 라벨-공개, 단일-순서 교차 나트륨 및 칼륨 배설 시험
(2015.1.28.~2015.3.4.); 3상(ZS-002,-003 및 -004) 이후

- 시험목적 :

- (일차) 건강한 시험대상자에서 ZS 5g 및 10g을 각각 4일간 투여 시의 나트륨과 칼륨 배설(excretion)에 미치는 영향 규명
- (이차) 건강한 시험대상자에서 ZS 5g 및 10g을 각각 4일간 투여 시의 다른 전해질에 미치는 영향 규명

- 시험설계 : 공개, 단일기관

- ZS 5g 1일 1회(qd) 투여한 건강한 시험대상자를 먼저 시험하였고, 이어서 ZS 10g 1일 1회 투여한 시험대상자에서 평가하였음.
- 임상시험의 run-in 기간(2일; D1, D2) 동안 표준화된 식사(나트륨 40($\pm$ 10%)mEq/day; 칼륨 128($\pm$ 10%)mEq/day)를 하였고, 퇴원 시까지 유지됨. 이후의 48시간의 베이스라인 기간(D3, D4) 동안 각 24시간 동안의 시료 채취하여 베이스라인의 소변 및 대변 내의 전해질(칼륨 및 나트륨) 배설량 확립함. 이후 4일간(D5~D8) 아침 식사와 함께 ZS 5g 또는 10g을 1일 1회 투여함. 이후 48시간 동안(D7~D8) 각 24시간 동안의 시료 채취하였음. D9에 퇴원하였음
- 소변과 대변의 나트륨 및 칼륨, 소변의 pH와 크레아티닌을 각 24시간 채취 시료에서 측정하였고, 베이스라인 대비 ZS 투여기간의 양상을 비교 분석하였음. ZS는 흡수되지 않으므로 약물 농도 측정되지 않았음.
- 병용약물 미투여 시험대상자에서 수행됨. Run-in 기간은 베이스라인 측정 전에 표준화된 식이에 적응하도록 하여 전해질 배설의 변이성(variability)를 감소시키고자 하였음. 또한, 나트륨의 소변 및 대변 배설에서의 변화를 최대한 측정하기 위해 표준화 식이의 나트륨 함량은 낮았음. 칼륨 수치가 정상적인 건강인에서 저칼륨혈증 발생 위험성을 최소화하기 위해 표준화된 식이의 칼륨 함량은 높았음. 고칼륨혈증 환자 대상 임상시험 이후 건강인에 투여하는 최초의 임상시험 이므로 용량군은 순차적으로 투여됨.

- 시험대상자 수 :
 - 목표 : 총 30명, 두 용량군 각각 15명
 - 스크리닝 : 33명
 - 시험 등록 : 32명
 - 시험약 투여 : 30명 (1:1) → 모두 시험 완료

- 주요 선정기준 및 제외기준 :

선정기준	- 건강인 (> 18세) - 매일 배변하는 이력 - 시험기관에서 제공하는 표준화된 식이로서 식품과 음료 섭취에 동의한 자 - 가임기 여성은 표준화 식이를 시작하기 1일전 임신 테스트 결과가 음성이고, 피임하는 자
제외기준	- 업체가 허용하지 않은 비타민과 식이 보조제를 포함한 약물을 병용하는 자 - 시험자 판단 시, 임상시험계획을 수행하기 어려운 시험대상자 - 임신부, 수유부 및 임신 계획이 있는 자 - 변비 이력이 있거나 불규칙한 장 통과 시간(erratic bowel transit time)이 48시간을 초과하거나 설명할 수 없는 설사를 포함한 불규칙한 장이 이력이 있는 자 - 시험자의 의견으로 시험대상자를 과도한 위험에 빠뜨리거나 생성될 데이터의 품질을 잠재적으로 위험에 빠뜨리는 경우 - ZS 또는 구성성분에 대하여 과민반응이나 이전 아나필락시스 이력 있는 자 - 시험등록 시점에서 규제기관의 허가를 받지 않은 약물 또는 의료기기로 30일 이내에 치료받은 자

- 평가변수 :
 - (일차) 베이스라인(D3, D4)에서 ZS 투여기간(D7, D8)까지의 나트륨 소변 배설량의 평균 변화
 - (이차) 베이스라인에서 ZS 투여기간까지의 칼륨 소변 배설량의 평균 변화
베이스라인에서 ZS 투여기간까지의 S-K 배설량의 평균 변화
각 용량을 4일간 매일 투여 시 ZS의 안전성 및 내약성
 - (기타) 베이스라인에서 ZS 투여기간까지의 나트륨 대변 배설량의 평균 변화
베이스라인에서 ZS 투여기간까지의 소변 pH의 평균 변화
베이스라인에서 ZS 투여기간까지의 소변 크레아티닌의 평균 변화
- * ZS는 흡수되지 않으므로 약물 농도는 측정하지 않았음

- 중단기준 :

시험대상자가 과도한 저칼륨혈증 또는 고칼륨혈증(시험기간 동안 i-STAT 칼륨 수치 < 3.0 mmol/L 또는 > 6.4 mmol/L)일 경우, 즉시 적절한 치료를 받고 시험으로부터 중단시켜야 함. 10분(±2분) 간격으로 2차 측정하여 다시 확인하며 두 개의 I-STAT 수치가 중단기준을 충족시켜야 함.

임상시험 기간 동안 시험대상자에서 다음과 같은 심장 사례가 나타나는 경우, 즉시 시험으로부터 중단시켜야 함 (상세 조건은 CSR 참고)

- 심각한 심장 부정맥
- 급성 울혈성 심부전
- PR 간격의 급격한 증가, QRS complex의 확장 또는 peaked T-wave, 또는 OTc 증가

- 용량 조절 기준은 없었음
- 시험약물 : ZS 5g 포
- 투여방법 : 경구투여, 각 유지용량으로 5g(1포), 10g(5g x 2포)로서 매일 투여함. 임상시험 기관의 관련 직원이 현탁액 조제하여 감독 하에 시험대상자가 복용하였음.
(최초 2014.11.12.) 임상시험용 제품에 물을 보정선(~180mL)까지 채운 후 투여용기의 뚜껑을 닫고 30초 동안 흔들어 슬러리/현탁액 상태로 만들어 즉시 복용함. 이후, 그 투여용기를 순차적으로 2번 행구어(30mL x 2번) 각 행굼액을 즉시 복용함.
(변경 2015.1.27.) 임상시험용 제품에 물을 40mL 채우고 15초~30초 저어서 슬러리/현탁액 상태로 만들어 즉시 복용함.
- * 투여방법 변경사유 : 업체는 적은 양의 물을 사용하여도 임상시험약을 전달할 수 있으며, 이 임상시험의 데이터가 더 적은 부피로 복용한 다른 임상시험을 뒷받침할 수 있다고 판단하였음. 이에 현탁 시 사용되는 물을 180mL 및 2번의 30mL 행굼에서 40mL 사용(이후 행굼 없이)으로 변경함.
- 약력학적 평가 : 시험자별로 24시간 기간 동안 채취된 소변 검체에서는 나트륨, 칼륨, pH 및 크레아티닌을 측정함. 시험자별 24시간 동안 채취된 대변 검체를 하나의 용기에 모아 뚜껑을 꼭 닫아 냉장고에 보관하여 증발로 인한 손실이 없도록 하고, 24시간 기간 동안 수집된 것의 total wet weight을 확인함. 대변 검체에서는 나트륨과 칼륨을 측정함. 칼륨 측정을 위한 혈액검체는 매일 채취함. 모든 칼륨 검체 및 임상실험실 검체는 i-STAT을 사용하여 측정함.
- 안전성 평가 : 신체검사(체중 포함), 심전도, 활력징후, 임상실험실적 검사, 병용약물 및 이상반응
 - * 임상실험실검사 기준 (CSR p34 Table 9-3 발췌)
 - 칼륨 (mmol/L) : Low (< 3.0), High (> 6.0)
 - 나트륨 (mmol/L) : Low (< 120), High (> 160)
- 분석군
 - 안전성 집단 : ZS를 최소한 1번이라도 복용한 자
 - 평가 가능 (evaluable) 집단 : D5, D6, D7 및 D8에 ZS를 투여받고, 베이스라인과 ZS 투여기간의 칼륨 및 나트륨 배설 결과가 있으며 시험 결과의 품질에 영향을 미치는 중대한 계획 편차나 위반이 없는 자
- 시험대상자 분포

Table 10-1 Subject Disposition – All Enrolled Subjects

Disposition, n (%)	Not Dosed	ZS 5 g QD	ZS 10 g QD
Enrolled	2	15	15
Consent withdrawn	2 (100%)	0	0
Dosed		15	15
Completed study	Not Applicable	15 (100.0)	15 (100.0)
Discontinued study		0	0

Source: Statistical Table 14.1.2

Abbreviations: QD = once daily; ZS = sodium zirconium cyclosilicate

- 인구학적 특성 : 베이스라인 시점의 연령(평균 32.9세), 인종(백인 83.3%, 비-히스패닉 83.3%), 체중, 키, BMI(26.8kg/m²)는 투여군 간 유사하였음. 시험대상자 중 남성 비율은 76.7%으로 ZS 5g군에서 남성 비율(93.3%)은 ZS 10g 투여군의 남성 비율(60.0%)보다 높았음. 심전도 측면에서 임상적으로 유의한 이상은 없었으며, 가임여성에서 임신 음성이었음.
- 선행약물 및 병용약물 : 선행약물 사용은 5명으로 모두 ZS 10g 투여군이었음. 시아노코발라민과 콜레칼시페롤 사용이 각각 2명이었고, 나머지는 박트림(bactrim), 펙소페나딘염산염, 레보노르게스트렐 및 메드록시프로게스테론아세테이트가 각각 1명씩 보고됨.
병용약물 사용은 ZS 5g 투여군 4명과 ZS 10g 투여군 3명에서 보고되었음. 7명 모두 아세트아미노펜을 사용하였고, ZS 10g 투여군 중 케토롤락 트로메타민은 3명, 이부프로펜, 레보노르게스트렐, 메드록시프로게스테론아세테이트는 각각 1명씩 사용하였음.

- 투여 순응도 : 30명 각각 ZS 용량 4번 모두 투여받았음. 표준화된 식사에도 모두 순응함.

- 약력학 평가결과

- **칼륨 배설** : 대변 칼륨 평균치가 증가하였고, 혈청 및 소변 칼륨의 평균치가 베이스라인 대비 감소하였음. ZS 5g보다 10g 투여군에서 칼륨 배설 변화량이 더 큰 경향을 나타냄.
ZS 10g 투여군의 혈청, 소변 및 대변의 칼륨 배설 변화량은 통계적으로 유의하였으나, ZS 5g 투여군에서 해당 변화량은 통계적으로 유의하지 않았음.
- **나트륨 배설** : 일차 평가변수인 소변 나트륨은 베이스라인 대비 평균 수치가 감소하는 경향으로 높은 용량군에서 더 크게 감소하였으나, 두 용량군 모두 나트륨 배설 변화량이 통계적으로 유의하지 않았음. 대변 나트륨 측면에서는 ZS 10g 투여군에서 대변 나트륨이 수치적으로 증가하였으나, 두 용량군 모두 통계적으로 유의한 변화는 없었음.
- **소변 pH 및 크레아티닌 배설** : 두 용량군 모두 베이스라인 대비 투여기간의 평균 소변 pH는 증가하였으나, 통계적 유의성은 ZS 5g에서만 나타남. 또한, 두 용량군 모두 평균 소변 크레아티닌은 베이스라인 대비 감소하였으나, 통계적 유의성은 없었음.
- 시험 ZS-006에서 소변 나트륨 배설이 통계적으로 유의하지 않게 약간 감소함은 이 시험대상자 집단 및 시험조건에서 ZS가 소변 나트륨 배설을 증가시키지 않음을 시사함. 대변 칼륨 증가를 동반한 소변 칼륨 감소는 ZS의 작용기전, 즉, 위장관에서 칼륨에 결합하여 대변 배설을 통해 몸에서 칼륨을 제거함과 일치함. ZS 5g 및 10g 용량에 대한 ~379 및 ~829 mg의 소변 칼륨 감소는 각각 9.7 및 21.2 mEq의 칼륨에 상응함.

※ 소변 및 대변 **칼륨** 배설 및 혈청 **칼륨** (시험 ZS-006) - 평가가능집단

Time statistic	Excretion				Serum potassium (mmol/L)	
	Urine potassium (mmol/24 hour)		Faecal potassium (mg)		ZS 5 g qd (N=15)	ZS 10 g qd (N=15)
	ZS 5 g qd (N=15)	ZS 10 g qd (N=15)	ZS 5 g qd (N=15)	ZS 10 g qd (N=15)		
Baseline ^a						
Mean (SD)	84.03 (19.203)	84.70 (21.656)	879.5713 (454.72504)	945.6700 (441.64787)	4.522 (0.2883)	4.573 (0.2604)
Median	85.50	87.00	777.2000	1029.8000	4.500	4.567
Min, max	39.0, 107.5	51.5, 120.5	45.320, 2135.500	298.650, 1789.500	4.13, 5.07	4.17, 5.03
Treatment period ^b						
Mean (SD)	74.37 (20.539)	63.53 (17.118)	1243.5693 (552.13364)	1641.2300 (797.04094)	4.463 (0.2973)	4.327 (0.3525)
Median	72.50	56.50	1162.0400	1861.7500	4.500	4.400
Min, max	48.0, 109.5	39.0, 92.0	219.400, 2253.500	329.400, 2756.500	4.05, 4.85	3.70, 4.85
Change from baseline						
Mean (SD)	-9.67 (18.326)	-21.17 (21.258)	363.9980 (585.24198)	695.5600 (715.86008)	-0.059 (0.2405)	-0.247 (0.2411)
Median	-11.00	-22.00	322.4000	806.5000	-0.083	-0.167
Min, max	-47.0, 17.5	-47.5, 36.5	-973.460, 1301.700	-725.100, 1728.050	-0.58, 0.35	-0.63, 0.18
95% CI	-19.82, 0.48	-32.94, -9.39	39.9018, 688.0942	299.1299, 1091.9901	-0.192, 0.074	-0.380, -0.113
p-value (paired t-test)	0.0604	0.0017	0.0304	0.0021	0.3591	0.0014

Source: Study ZS-006 CSR Statistical Tables 14.2.1 and 14.2.2, CTD Module 5.3.4.1

^a Average of Study Days 3 and 4

^b Average of Study Days 7 and 8

※ 소변 및 대변 나트륨 배설(시험 ZS-006) - 평가가능집단

	Urine sodium (mmol/24 hour)		Faecal sodium (mg)	
Time statistic	ZS 5 g qd (N=15)	ZS 10 g qd (N=15)	ZS 5 g qd (N=15)	ZS 10 g qd (N=15)
Baseline^a				
Mean (SD)	38.20 (18.608)	40.67 (12.131)	36.029533 (35.5886975)	50.718043 (72.8402615)
Median	29.50	43.50	20.202000	22.870000
Min, max	19.5, 87.0	18.0, 55.0	4.21600, 111.35000	2.34250, 283.75000
Treatment period^b				
Mean (SD)	37.27 (19.244)	35.20 (8.860)	35.812080 (31.9603152)	84.778133 (95.456221)
Median	33.50	34.00	16.275000	37.465000
Min, max	13.0, 85.0	17.5, 57.0	1.60820, 89.77500	3.13350, 289.90000
Change from baseline				
Mean (SD)	-0.93 (25.846)	-5.47 (13.903)	-0.217453 (36.8057997)	34.060090 (85.7457848)
Median	4.00	-7.00	-2.607800	6.150000
Min, max	-62.5, 34.0	-26.5, 22.5	-96.10500, 73.16050	-65.69500, 233.04950
95% CI	-15.25, 13.38	-13.17, 2.23	-20.599826, 20.164919	-13.424343, 81.544523
p-value (paired t-test)	0.8908	0.1501	0.9821	0.1462

Source: Study ZS-006 CSR Statistical Table 14.2.1, CTD Module 5.3.4.1

^a Average of Study Days 3 and 4

^b Average of Study Days 7 and 8

- 안전성 평가결과

- 임상시험약 노출도 : 30명 각각 ZS 4회 투여를 모두 받음.
- 이상사례: 이 약을 투여후 발생한 이상사례(TEAE)는 ZS 5g 1명에서 일시적 경증~중등도의 두통이 보고되었고, 임상시험용 의약품과 관련없었음. 시험의 도입 및 베이스라인기간 동안 6명의 대상자가 8건의 AE를 보고함(두통 5명, 치통 1명 및 치은통증을 동반한 치은 농양 1명).
- 사망, 중대한 이상사례(SAE)는 없었고, AE로 인한 임상시험용의약품 중단은 없었음.
- 임상실험실적 검사, 활력징후 및 신체검사에서 임상적으로 유의한 변화가 보고된 시험대상자는 없었음.
- 건강한 성인에서 ZS 5g, ZS 10g 각각 1일 1회씩 표준화된 식이와 함께 4일 투여 시, 내약성 확인되었음.

6.4.5.1. 내인성 인자에 대한 PD

- 임상시험 ZS-003, ZS-004 및 ZS-005의 교정기 및 유지기에 대해 내인성 인자가 S-K 평가에 근거한 SZC의 약력학(PD)나 유효성에 미치는 영향을 분석하였음. (하단 항목참조)
- 내인성 인자는 인구통계학적 특성(연령, 성별, 인종 및 지리적 지역), 베이스라인 시 추정 사구체 여과율, 베이스라인 시 S-K, 동반질환과 고칼륨혈증의 병인이 포함되었고, 하위 집단의 전반에 걸쳐 유효성을 비교하였음. (유효성 항목 참조)

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 유효성·안전성시험 : 총 9건
 - 통제된 임상시험 7건 (ZS-002, ZS-003, ZS-004, D9480C00006, D9480C00001, D9480C00002 및 D9485C00001), 공개 임상시험 2건(ZS-004E, ZS-005)
 - 고칼륨혈증 환자 대상 2상 및 3상 (각각 1건 및 5건)
 - : ZS-002, ZS-003, ZS-004, ZS-004E, ZS-005 및 D9480C00006(DIALIZE)
 - 고칼륨혈증 환자 대상 3/3b 지역 임상시험 (3건)
 - : D9480C00001(HARMONIZE Asia), D9480C00002(HARMONIZE Global) 및 D9485C00001(DIALIZE China)
- 글로벌 임상 개발 프로그램을 설계 시, 기저 병인과 무관하게 고칼륨혈증 환자의 등록을 허용하고, 위약-대조 시험 ZS-003에 베이스라인 칼륨 수치가 5.1 ~ 6.5 mmol/L인 환자를 포함시키는 것이었음. 위약-대조 시험인 ZS-002 및 ZS-003에서 입증된 ZS의 유효성에 근거하여, 위약-대조 설계로는 달성될 수 없는 베이스라인 S-K 수치가 더 높은 시험대상자가 등록될 수 있도록 하기 위해서 시험 ZS-004 및 ZS-005의 교정 기간을 시험 참여 시 S-K에 대한 상한이 없는 라벨-공개 형식으로 설계되었음. 국가 내/지역 시험인 D9480C00001, D9480C00002, 및 D9485C00001이 수행되었음.
- 안전성유효성 임상시험 일람표

단계	임상시험	디자인	대상환자	투여용량 (환자 수 투여/완료)	투여 기간	성별(M/F) 인종 ^a 평균연령 (범위)	평가항목	결과
[ZS-002] A Multicenter, Prospective, Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind Dose Escalating Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacodynamics of ZS (fractionated, protonated microporous Zirconium Silicate), an Oral Sorbent, in Subjects with Mild Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease and Moderate Kidney Dysfunction								
2상	ZS-002 (2011.11.28. ~2012.5.22.) 9개 기관 미국	위약대조 이중맹검 무작위배 정 다기관 용량증량	고칼륨혈증환자 · Potassium 5.0-6.0 mmol/L · CKD (eGFR 30-60mL/min/ 1.73 m2) (기존요법) 안지오텐신전환효 소억제제, 안지오텐신수용체 차단제, 레닌 차단제/미네랄코 르티코이드 수용체 길항제 목표 90명 무작위 90명 투여 90명	ZS 0.3g (12/12) ZS 3g (24/24) ZS 10g (24/24) 위약 (30/30) 1일 3회 경구투여 (식사와 함께) 물에 현탁하여 복 용 후 30mL행균 복용(2번)	48h -96 h	52/38 W: 88 B: 1 O: 1 71.1세 (42-96)	안전성· 유효성 투여 후 최초 48h 동안의 S-K 변화의 지수적비 율(expon ential rate)	<유효성> -ZS 3 g tid(p<0.05) 및 10 g tid(p<0.0001) 용량 모두에서 베이스라인으로부터 48시간 까지 S-K의 지수적 감소라는 일차 평가변수를 충족함. -시험 제2일(첫 투여 후 24-48 시간) 동안, 위약과 비교하여 ZS 10 g tid 군에서 모든 시 점에 S-K에 대해 통계적으로 유의하게 더 큰 평균 감소가 관찰되었음(p≤0.001). <안전성> -사망, 중대한 이상사례(SAE), 시험의 조기 중단을 초래한 이상사례(AE)는 없었음. -모든 AE는 일시적이며, 저용량 SZC 또는 위약보다 SZC 10g 에서 AE가 더 많이 나타났으나 경증~중등증임. -대부분의 AE는 위장관 장애 (오심, 구토, 설사, 복통, 복부 압통, 변비, 소화불량)이었음.

단계	임상시험	디자인	대상환자	투여용량 (환자 수 투여/완료)	투여 기간	성별(M/F) 인종 ^a 평균연령 (범위)	평가항목	결과
§ Efficacy : 고칼륨혈증								
[ZS-003] A Phase 3, Multicenter, Two-phase, Multi-dose, Prospective, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Safety and Efficacy of ZS (Microporous, Fractionated, Protonated Zirconium Silicate), an Oral Sorbent, in Subjects with Mild to Moderate Hyperkalemia - 4가지 SZC 용량의 교정 단계, 유지 단계 평가								
3상	ZS-003 ^b (2012.11.25. ~2013.10.19.)	위약대조 이중맹검 무작위배 정 다기관 Two-phase ※미국 vs EU -일차 평가변수 상이함. - CSR, SAP 개별 작성 (미국) ZS-003 (EU) EUZS-003	고칼륨혈증환자 (교정기) · Potassium 5.0-6.5 mmol/L (유지기) · 교정기 완료 · i-STAT potassium 3.5-4.9 mmol/L (기존요법) 레닌-안지오텐신- 알도스테론계(RAAS) 억제제	<교정기> 753명 투여				
				ZS 1.25g(154/150) ZS 2.5g(141/137) ZS 5g (157/152) ZS 10g (143/140) 위약 (158/157) 1일 3회 경구투여 (식사와 함께) 물 ~180mL 복용 직전에 뚜껑 있는 용기에서 현 탁용액 조제; 해당 용기를 ~30mL 물 로 행귀서 복용하 는 것을 2번 진행 (총 240mL)	4 8 h	448/305 W: 644 B: 87 O: 23 65.7세 (22-93) ^c	안전성· 유효성 (미국) 투여 후 최초 48h 동안의 S-K 변화의 지수적비 율(exponential rate) (유럽) 투여 후 48시간 이후 정상 S-K에 도달한 환자 비율	<유효성> - ZS 10 g tid, 5 g tid(각 용 량에 대해 p<0.0001), 2.5 g tid(p<0.001) 용량에서 베이 스라인으로부터 48시간까지 S-K의 지수적 감소 나타남. - 최초 투여 후 48시간 시점에 혈액 칼륨이 정상인 환자의 비율은 SZC 10 g, 5 g, 2.5 g, 1.25 g tid군과 위약군에 서 각각 86.4%, 77.6%, 67.9%, 51.3%, 47.8%였음. <안전성> - AE의 전체 발생률은 모든 SZC 용량에서 위약과 통계 적으로 유의한 차이 없었음. - 교정기 동안 가장 흔한 AE는 위장관 장애(설사, 변비, 오심, 구토 포함)이었음. 대부분의 AE는 경증~중등증이었음. - 조기중단 초래 AE 3명, SAE 1명(위약)
				<유지기> 543명 투여				
	65개 기관 미국, 호 주, 남아 프리카	목표 750명 무작위 754명 교정기 753명 유지기 543명 유지기 : 교정기 동안 SZC를 투 여받은 시험대상 자에 대한 무작 위적 철회 (withdrawal)	- 교정기 ZS 군 (447명 투여) · ZS 1.25g ZS (49/48) 위약(41/38) · ZS 2.5g ZS (54/52) 위약 (46/43) · ZS 5g ZS (65/59) 위약 (68/66) · ZS 10g ZS (63/61) 위약 (61/58) - 교정기 위약군 (96명 투여) ZS 1.25g (46/44) ZS 2.5g (50/49) 1일 1회 경구투여 (식사와 함께)	12일	261/186 W: 383 B: 49 O: 15 65.5세 (22-93) ^b 56/40 W: 84 B: 11 O: 1 66.8 ^b 세 (27-88)	(미국) 12일 이후 S-K 변화의 지수적비 율(exponential rate) (유럽) 정상칼륨 혈증 일수 (S-K 3.5-5.0 mmol/L)	<유효성> -12일간의 유지 단계 동안, S-K의 지수적 변화율은 ZS 10g qd 및 5g qd 용량에서 위약보다 통계적으로 유의하게 우월하였음(각각 p<0.0001 및 p<0.01). - 상응하는 위약군에 비해 ZS 10g qd(10.2일 대 8.2일), 5g qd(9.0일 대 6.0일), 2.5 g qd(8.6일 대 6.2일)군에서 혈 액 칼륨이 정상인 일수가 통계 적으로 유의하게 더 길었음. <안전성> -AE의 전체 발생률은 모든 ZS 용량에서 위약과 통계적으로 유의한 차이 없었음. -유지기 동안 가장 흔한 AE는 위장관 장애(설사, 변비, 오심, 구토 포함)이었음. 대부분의 AE 는 경증~중등증이었음. -조기중단 초래 AE(9명: ZS tid/위 약군 3명, ZS tid/qd군 6명), SAE 15명(위약 5명, ZS 10명)	

단계	임상시험	디자인	대상환자	투여용량 (환자 수 투여/완료)	투여 기간	성별(M/F) 인종 ^a 평균연령 (범위)	평가항목	결과
[ZS-004] A Phase 3 Multicenter, Multi-phase, Multi-dose, Prospective, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Maintenance Study to Investigate the Safety and Efficacy of ZS (Sodium Zirconium Cyclosilicate), an Oral Sorbent, in Subjects with Hyperkalemia - SZC 10g 2일 투여 후 혈액 칼륨 초기교정 환자에서 유지기 28일 동안 qd로 지속투여 시 SZC 3가지 용량 평가								
		위약대조 이중맹검 무작위배 정 용량설정 다기관 muti-ph ase (교정기) 단일용량 공개 (유지기) 무작위배 정 이중맹검 위약대조	고칼륨혈증환자 (교정기) · 2 i-STAT potassium values, measured 60 min apart, both ≥5.1 mmol/L and measured within 1 day of first dose (유지기) · 교정기 완료 · i-STAT potassium 3.5-5.0 mmol/L (기준요법) 레닌-안지오텐신- 알도스테론계(RAA S) 억제제 목표 -교정기 275명 -유지기 232명 등록 : 258명 투여 -교정기 258명 -유지기 237명	<교정기>				
				ZS 10g (258/251) 1일 3회	48h	149/109 W: 215 B: 37 O: 9 64.0세 (22-89)		<안전성> 교정기 동안 AE의 발생률은 7.8%였으며, 가장 흔한 AE는 위장관 장애로 설사(1.2%), 변비(0.8%), 오심(0.8%)이 포 함됨. 모두 경증 또는 중등증 이었음.
3상	ZS-004 (2014.3.18.~ 2014.8.08.)	44개 기관 미국, 호주, 남아프리 카		<유지기>				
				ZS 5g (45/40) ZS 10g (51/44) ZS 15g (56/49) 위약 (85/75) 1일 1회 *potassium 3.0-3.4 mmol/L인 환자: 격일(2일마다 1회; god) 투여로 감량 물 180mL + 식사 직전	28일	138/99 W: 199 B: 32 O: 9 63.6 ^b 세 (22-89)	안전성· 유효성 유지기 Day8-29 동안의 S-K 수치의 모델기반 최소제곱 평균	<유효성> -각 ZS 용량은 유지 단계 제 8~29일 동안 위약 대비 통 계적 유의한(p≤0.0001) 더 낮은 평균 S-K를 나타냈고, 용량 의존적인 경향 있었음 -모든 ZS 용량은 정상 혈액 칼륨의 일수 및 혈액 칼륨이 정상인 환자의 비율에서 위 약에 비해 우월하였음. -정상 혈액 칼륨의 평균 일수 는 용량이 증가함에 따라 증 가하였음. -유지기 위약군 <안전성> -부종 관련 AE(부종, 전신 부 종, 말초 부종을 포함한 대 표 용어)는 위약에 비해 ZS 투여군에서 더 흔했음. 부종 발생률은 ZS 15g qd군 (14.3%, 8명)에서 가장 높았 음. 대부분 경증 또는 중등 증이었음. -AE로 인한 임상시험용 의약 품 조기중단 8명, SAE 10명 (유지기 동안 ZS 투여), 사 망 1명(SZC 10 g qd군), -S-K <3.5 mmol/L가 발생 한 환자의 수는 용량 관련 증가가 관찰되었음. 저칼륨 혈증이 확인된 환자는 위약 또는 ZS 5g qd군에서 없었 으나, ZS 10 g qd군에서 총 5명(9.8%)이고 ZS 15 g qd 군에서 6명(10.7%)이었음. 모든 저칼륨혈증 사건은 경 증이었고 3.0~3.4 mmol/L 의 범위였음. -ZS 15 g qd군에서 소폭의 QTc 평균 증가(3.4~5.6 ms)

단계	임상시험	디자인	대상환자	투여용량 (환자 수 투여/완료)	투여 기간	성별(M/F) 인종 ^a 평균연령 (범위)	평가항목	결과
								가 관찰되었고, 이는 위약과 통계적으로 유의한 차이가 있었음. 한편 ECG에서 관찰되거나 AE로 보고된 임상적으로 유의한 부정맥을 경험한 환자는 없었음.

[D9480C00006] A Phase 3b, Multicentre, Prospective, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Reduce Incidence of Pre-Dialysis Hyperkalaemia with Sodium Zirconium Cyclosilicate (DIALIZE)

3상	D9480C00006 [DIALIZE] (2017.12.14.~2018.11.7.) 54개 기관 미국, 일본, 러시아, 영국	위약대조 이중맹검 무작위배 정 다기관 4주 조절기간 이후 4주 평가기간	만성혈액투석을 하는 말기 신장 병 환자로, 혈액 투석 전 지속적 고칼륨혈증 (ESRD: End stage renal disease) · LIDI 이후 S-K > 5.4 mmol/L 이며, · SIDI 이후 S-K > 5.0 mmol/L * LIDI :long inter-dialytic interval * SIDI :short inter-dialytic interval (기존요법) 혈액 투석은 ESRD 환자의 국제 표준 치료, 등록 환자는 3개월 이상 주 3회 만성 투석 등록 : 443명 무작위: 196명 (97/99) 투여 : 195명	• 시작용량 - 비투석일에 ZS 5g (92/96) 위약 (96/99) • 최소 1번의 LIDI 이후, 희석 전 S-K 4.0~5.0mmol/L 로 유지하기 위해 - 비투석일에 용량 증량 또는 감량 가능 ; 최대 15g까지 1일 1회 물 45mL	8주	남성 58.7% 백인 52.0% 아시아 33.7% 58.1세 (20-86) 투석기간 평균 7.88 중앙값 6.36	유효성 평가기간 (마지막 4주) 동안 LIDI 후 4번의 투석치료 중 3번에서 투석 전 S-K 4.0-5.0 mmol/L 를 유지하고 , 평가기간 동안 구제요법 을 받지 않은 환자의 비율	<유효성> -위약군에 비해 ZS군에서 반 응자의 비율이 통계적으로 유의하게 더 높았음 (1.0% vs 41.2%; p<0.001). -투여기간 동안 구제요법이 필요한 환자는 거의 없었음. -평가기간 동안 투석 전 평균 S-K는 위약군 대비 ZS 군이 더 낮았고, 투여기간 동안 평균 투석 내 칼슘변동값도 SZC군이 더 낮았음. <안전성> -두 투여군간 AE 발생율은 유사하였음(ZS 41.7% vs 위 약 46.5%). 두 투여군 모두 에서 가장 흔한 AE는 위장 관 장애였음. -임상시험약의 중단을 초래한 AE는 ZS 4명, 위약 2명이었 고, SAE는 ZS 7명, 위약 8 명에서 보고됨. ZS 1명이 시 험 도중 사망하였으며, 이는 시험약과는 관련없는 것으로 판단하였음. -ZS 군에서 중탄산염 수치가 더 높았으며, 그외 활력징후, ECG, 임상실험실 결과에서 임상적 유의한 차이 없었음.
----	--	--	--	--	----	---	---	--

[D9480C00001] A Phase 3 Multicenter, Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Safety and Efficacy of ZS (Sodium Zirconium Cyclosilicate), in Patients With Hyperkalaemia HARMONIZE Asia

3상	D9480C00001 [HARMONIZE (Asia)] (2021.5.6.~2022.9.15.) 35개 기관	(교정기) 공개 (유지기) 이중맹검 위약대조 무작위배 정 글로벌 임상개발	고칼륨혈증환자 (교정기) · 2 i-STAT potassium values, measured 60 min apart, both ≥5.1 mmol/L and measured within 1 day of first dose (유지기)	(교정기) ZS 10g (270/256) 1일 3회 경구투여 (유지기) ZS 5g (100/77) ZS 10g (100/80) 위약 (50/36) 1일 1회 경구투여 물 ?	교정 기 24h 또는 48h, 유지 기 28일	167/103 A: 270 (100%) 56.4세 (20-85) 평균 베이스라 인 S-K	안전성· 유효성 반복측정 분석을 이용하여 유지기 Day 8-29일 동안의 SZC군과	<유효성> -ZS 10 g과 ZS 5 g이 위약 에 비해 RTP 제8~29일 동 안 평균 S-K 수치를 감소시 켰음. 이 차이는 통계적 측 면으로 모두 유의했음 (ZS 5 g, ZS 10 g, 위약군 에서 각각 4.86, 4.44, 5.23 mmol/L.) -모든 ZS군에서 위약에 비해 정상 혈액 칼륨의 평균 일수
----	---	--	--	--	--	--	--	--

단계	임상시험	디자인	대상환자	투여용량 (환자 수 투여/완료)	투여 기간	성별(M/F) 인종 ^a 평균연령 (범위)	평가항목	결과
	중국	프로그램 ZS-003, ZS-004 시험과 유사한 시험 설계를 적용한 지방/지 역 임상 시험	· 교정기의 Day2 또는 Day3 아침에 정상칼륨혈증 도달한 시험대상자 (i-STAT S-K 3.5-5.0 mmol/L) (기존요법) 레닌-안지오텐신- 알도스테론계(RAA S) 억제제 (교정기) 목표 : 280명 등록/투여 : 270명 (유지기) 목표 : 250명 무작위: 250명 투여 : 250명	식사 관련 - OLP D1D2, 아 침식사 전 - 다른 OLP 동안 은 식사와 관계 없이 (open label initial phase) 포장 단위 5g 10g		5.85mmol /L	위약간의 평균 S-K 수준을 비교	가 통계적으로 유의하게 더 길었음(ZS 5 g, 10 g 및 위 약의 경우에 각각 9.1일, 14.5일, 3.4일) <안전성> -교정기: AE는 총 39명 (14.4%)에서 보고됨. -유지기: AE는 ZS 5g 50명 (50%), ZS 10g 44명 (44.0%), 위약 18명(36.0%) 에서 보고됨. 가장 빈번한 AE는 전신 장애 및 투여부 위 병태와 각종 위장관 장애 에 속하며, 말초부종, 변비였 으며 경증~중등증이었음(ZS 5~12%, 위약 0명). -시험종료 완료 후 2일에 신 성빈혈 AE가 있는 상태로 사망 1명 발생(임상시험약과 관련성 없음). SAE 총 10명 발생함(교정기 1명;유지기 ZS 5g 6명, ZS 10g 3명, 위약 1명). AE로 인한 투여 중단은 교정기 5명, 유지기 24명 발생하였고 일부 시험 약과 관련 있음. 임상실험실 적 검사에서 유의한 차이는 없었고, ZS 5g 및 위약군보 다 ZS 10g에서 저칼륨혈증 사례가 더 많이 보고됨. 교 정 및 유지단계 동안 QTcF 가 베이스라인보다 약간 증 가한 평균변화가 있었음.

[D9480C00002] A Phase 3 Multicentre, Prospective, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sodium Zirconium Cyclosilicate (ZS) in Patients with Hyperkalaemia—HARMONIZE Global

3상	D9480C00002 [HARMONIZE (Global)] (2017.3.3.~ 2018.2.14.) 42개 기관 일본, 러시아, 한국, 대만	(교정기) 공개 (유지기) 이중맹검 위약대조 무작위배 정 글로벌 임상개발 프로그램 ZS-003, ZS-004 시험과 유사한	고칼륨혈증환자 (교정기) · 2 i-STAT potassium values, measured 60 min apart, both ≥ 5.1 mmol/L and measured within 1 day of first dose (유지기) · 교정기의 Day3 아침에 정상칼륨혈증 도달한 시험대상자	(교정기) ZS 10g (267/260) 1일 3회 경구투여 (유지기) ZS 5g (99/85) ZS 10g (99/88) 위약 (50/41) 1일 1회 경구투여 식사와 관계없이 포장 단위 5g 10g	교정 기 24h 또는 48h, 유지 기 28일	171/96 A: 227 (85%) W: 40 67.8세 (31-90)	안전성· 유효성 유지기 Day 8-29일 동안의 가능한 S-K 수치의 모델기반 최소제곱 평균	<유효성> -유지 투여 기간 동안 평균 S-K의 차이를 보면, 위약과 비교하여 2가지 ZS 용량 모 두에서 통계적으로 유의하게 더 낮았으며, ZS 유지 투여 기간의 평균 S-K는 ZS 5 g, ZS 10 g, 위약군에서 각각 4.8 mmol/L, 4.4 mmol/L, 5.3 mmol/L이었음. -모든 ZS군에서 위약에 비해 정상 혈액 칼륨의 평균 일수 가 통계적으로 유의하게 더 길었다(ZS 5 g, 10 g 및 위 약의 경우 각각 10.8일, 15.6일, 3.5일).
----	--	---	--	---	--	--	--	--

단계	임상시험	디자인	대상환자	투여용량 (환자 수 투여/완료)	투여 기간	성별(M/F) 인종 ^a 평균연령 (범위)	평가항목	결과
		시험 설계를 적용한 지방/지 역 임상 시험	(i-STAT S-K 3.5-5.0 mmol/L) (기준요법) 레닌-안지오텐신- 알도스테론계(RAA S) 억제제 (교정기) 목표 : 269명 투여 : 267명 (유지기) 목표 : 255명 투여 : 248명					<안전성> -교정기 : 시험대상자 6.4%에 서 AE 경험함. -유지기 : ZS 10g(44%)이 5g(28.3%) 및 위약군 (20.0%)보다 AE 발생률이 높았음.투여군 간 AE 주요 차이는 부종 관련 증상 및 변비로 위약군은 발생하지 않았으나, ZS군에서 용량의 존적으로 발생함. -사망 없었음. SAE는 교정기 에는 없었으나, 유지기에 모 든 투여군에서 발생함. AE로 인한 임상시험용 의약품 중 단은 교정기 발생으로 인한 중단 1명, 유지기에서 발생 한 AE로 인한 중단 17명이 있음. 조기 중단을 유발한 가장 흔한 유형의 AE는 고 칼륨혈증, 부종 관련이었음. 임상실험실적 평가, 활력징 후, 신체검사에서 투여군간 유의한 차이는 없었음.

[D9485C00001] A Phase 3b, Multicentre, Prospective, Randomised, Double-Blind, Placebo- Controlled Study to Reduce Incidence of Pre-Dialysis Hyperkalaemia with Sodium Zirconium Cyclosilicate in Chinese Subjects (DIALIZE China)

3상	D9485C00001 [DIALIZE China] (2020.11.16 ~2022.1.3.) 37개 기관 중국	위약대조 이중맹검 무작위배정 다기관 4주 조절기간 이후 4주 평가기간 글로벌 임상개발 프로그램 D9480C 00006 시험과 유사한 시험 설계를 적용	안정적인 혈액투 석을 받는 말기 신장병 환자로, 혈액투석 전 고 칼륨혈증 (ESRD: End stage renal disease) · LIDI 이후 S-K > 5.4 mmol/L 이며, · SIDI 이후 S-K > 5.0 mmol/L * LIDI :long inter-dialytic interval * SIDI :short inter-dialytic interval (기준요법) 혈액 투석은 ESRD 환자의 국제 표준 치료, 등록 환자는 3개월 이상 주 3회 만성 투석 목표 : 134명 투여 : 133명	· 시작용량 - 비투석일에 ZS 5g (66/62) 위약 (67/64) · 희석 전 S-K 4.0~5.0mmol/L 로 유지하기 위해 최대 15g qd까지 조절 가능 · 평가기간 동안 용량 유지 가능함 1일 1회 포장단위 :5g 물 45mL 식이제한 있음	8주	66/68 A: 134 (100%) 54.7세 (30-86) 투석 기간(첫 투석 이후 경과 시간)의 평균과 중앙값은 각각 6.06년 및 5.39년	안전성· 유효성 평가기간 동안 4번의 투석치료 중 3번에서 투석 전 S-K 4.0-5.0 mmol/L 를 유지하고 구제요법 을 받지 않은 환자의 비율	<유효성> -위약군에 비해 ZS군에서 반 응자의 비율이 통계적으로 유의하게 더 높았음(37.3% vs 10.4%, p<0.001). -투여기간 동안 ZS군은 구제 요법 투여없이 투석적 S-K 4.0~5.0 mmol/L를 유지함. <안전성> -두 투여군간 AE 발생율은 유 사하였음(ZS 63.6% vs 위약 65.7%). 두 투여군 모두에서 가장 흔한 AE는 저칼륨혈증 과 변비였음. 변비는 ZS군이 더 빈번히 발생하였으며, 모 두 경증~중등증이었음. -사망 위약군 1명 있었음. SAE는 두 투여군간 유사함(ZS 9.1%, 위약 11.9%). AE로 인한 임상시험용 의약품 투여중단은 ZS군에서 저칼륨혈증으로, 위약 군에서는 위식도 역류질환과 상 부 위장관 출혈 발생함. -투석 전 저칼륨혈증을 제외 하고, 임상실험실 결과에서 임상적 유의한 차이 없었음.
----	---	---	--	---	----	---	---	---

단계	임상시험	디자인	대상환자	투여용량 (환자 수 투여/완료)	투여 기간	성별(M/F) 인종 ^a 평균연령 (범위)	평가항목	결과
								투여시 ECG는 ZS군이 위약에 비해 QTcF연장 발생률이 높았음.

§ 공개 임상시험 : 고칼륨혈증

[ZS-004E] An Open-Label Extension to Study ZS-004, A Phase 3 Multicenter, Multi-phase, Multi-dose, Prospective, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Maintenance Study to Investigate the Safety and Efficacy of ZS (Sodium Zirconium Cyclosilicate), an Oral Sorbent, in Subjects with **Hyperkalemia**
 - ZS-004시험에 참여한 환자를 대상으로 장기 안전성, 내약성 및 유효성 결과 생성

3상	ZS-004E (2014.5.10~ 2015.7.14.) 30개기관 미국, 호 주, 남아 프리카	다기관 비대조, 단독군 공개 장기 연장임상	고칼륨혈증환자 (ZS-004 시험을 완료/중단한 시험대상자) · potassium 3.5-5.5 mmol/L at end of study · At potassium >5.5 mmol/L, the patient received SZC 10 g tid for 24/48 h, depending on their potassium. · Patients who attained potassium 3.5-5.0 mmol/L after 24/48 h entered the maintenance phase. (교정기) 목표 : 160명 투여 : 2명 (유지기) 투여 : 123명	(교정기) ZS 10g (2/2) 1일 3회 (유지기) ZS 10g (123/79) 1일 1회 * 용량 조절 :칼륨 수준에 근거 하여 5g에서 최대 15g qd로 증량 또 는 최소 5g qod로 감량 물 180mL+ 식사 직전 포장단위 -5g, 10g	교정 기 24, 48 또는 72h 유지 기 11개 월 까지	71/52 W: 109 (88.4%) B: 11 O: 3 64.0세 (22-85)	장기 안전성· 유효성 유지기 Day 8 - 337 동안 평균 S-K ≤5.1m mol/L 인 환자 비율	<유효성> -유지기 제8~337일 전반에서 환자의 88.3%(95% 신뢰구간 [CI] 81.2%~93.5%)가 평균 S-K≤5.1 mmol/L를 나타 내었음. 연령과 CKD, HF, 당뇨 병의 존재 및 RAAS 억제제 사용 에 따라 정의된 하위군 전반에서 결과는 일관적임. -S-K 수치가 ≤5.1 mmol/L인 환자의 비율은 유지기 동안 77.1%~87.5%의 범위로 비교 적 일정함. -혈액 칼륨이 정상인 환자의 비 율(S-K 3.5~5.0 mmol/L)은 제8~337일/종료기간에 70.3% ~ 84.3%의 범위였음. <안전성> -AE 발생율은 66.7%이었고, 가 장 흔한 AE는 고혈압(12.2%), 요로감염(8.9%), 말초부종 (8.1%), 변비(5.7%)였음. -시험도중 사망은 없었고, SAE 는 24명(19.5%)으로 임상시험 용 의약품과 연관성은 없는 것 으로 간주됨. AE로 인한 임상 시험용의약품 조기중단은 8.9% 였음. 실험실검사, 활력 징후, ECG에서 임상적으로 중 요한 경향은 관찰되지 않음. -최대 11개월 동안 정상 혈액 칼륨이 유지 되었으며, ZS에 대한 장기 노출은 안전하고 내약성 입증됨.
----	---	--	---	---	--	---	---	---

[ZS-005] A Phase 3 Multicenter, Multi-dose, Open-label Maintenance Study to Investigate the Long-term Safety and Efficacy of ZS (Sodium Zirconium Cyclosilicate), an Oral Sorbent, in Subjects **With Hyperkalemia**
 - 고칼륨혈증 환자에서 ZS의 장기 유효성, 안전성, 내약성 연구

3상	ZS-005 (2014.6.23~ 2016.11.04.) 미국, 호	다기관 공개 비대조, 단독군	고칼륨혈증환자 (교정기) · 고칼륨혈증 i-STAT S-K≥5.1mmol/L) (유지기) · 정상칼륨혈증	(교정기)(751/746) ZS 10g 1일 3회 (유지기)(746/466) · 시작용량	교정 기 24, 48 또는 72h	448/303 W: 641 B: 89 O: 38	장기 안전성· 유효성 (교정기) S-K	<유효성> -유지기 제85~365일에 걸쳐, 평균 S-K≤5.1 mmol/L인 환자의 비율은 88.4%였고, 평균 S-K≤5.5 mmol/L인 환자의 비율은 98.8%였음.
----	--	--------------------------	--	---	-----------------------------------	---	---------------------------------------	---

단계	임상시험	디자인	대상환자	투여용량 (환자 수 투여/완료)	투여 기간	성별(M/F) 인종 ^a 평균연령 (범위)	평가항목	결과
	주, 남아 프 리 카, 유럽		S-K 3.5~5.0mmol/L (기존요법) RAAS 억제제 (급성기) 목표 : 751명 투여 : 751명 (유지기) 투여 : 745명 746명	ZS 5g 1일 1회 ·용량 단계적 적정 ZS 5g qd에서 최대 15g pd 또는 최소 5g qod 물 미국 : 40mL 미국 외: 180mL+ 식사	유지 기 최대 12개 월	남성59.7% 백인83.1% 63.6세 (21-93) 평균 베이스라인 S-K 5.6mmol/L	3.5-5.0 mmol/ L인 환자의 비율 (유지기) 3개월 ~ 12개월 동안 평균 S-K가 <5.1mmol/ L 및 <5.5mmol/ L 각각에 해당 환자의 비율	-12개월간 투여를 완료한 환 자(N=439)에서 평균 S-K가 ≤5.1 mmol/L 및 ≤5.5 mmol/L인 비율은 각각 87.2% 및 96.1%였음. 연령과 CKD, HF, 당뇨병의 존재 및 RAAS 억제제 사용 에 따라 정의된 하위군 전반 에서 결과는 일관적임. <안전성> -저칼륨혈증은 경증~중등증으 로 S-K 2.63.3mmol/L 범위 였고, 교정기에서 0.1%였고 유지기 동안 5.8%로 발생함. -AE 발생은 교정기에 4.1%, 유지기에 65.5% 발생하였음. 가장 흔한 AE는 교정기 (0.3%~0.5%)에 오심, 설사, 변비였고, 유지기(5% 이상) 에서는 고혈압, 말초부종, 오 심, 변비, 빈혈, 상기도 감염 이였음. -사망은 교정기에 없었으나, 유지기에 8명(1.1%) 사망하 였으며, 이는 임상시험용의 약품과 연관성 없음. -SAE는 교정기에서 1명 (0.13%), 유지기에서 21.6% 발생함. 1% 이상에서 발생 한 SAE는 폐렴, 울혈성 심 부전, 흉통, 골수염, 급성신 부전이었음. -임상시험용 의약품의 조기 중간을 초래한 AE는 13.7% 였으며, 가장 흔한 사례는 울혈성 심부전(1.5%), 급성 신부전(1.2%)이었음. -교정기 베이스라인 대비 유지 기 모든 시점에서 QTc 간격에 서 평균이 증가하였으나, 이는 칼륨을 정상 혈액 칼륨 범위로 교정하는 경우에 예상되는 것 이며 임상적으로 유의미한 심 장 부정맥을 발생하지 않았음.

a Race categories are not mutually exclusive. **Other** includes Asian, American Indian or Alaska Native, and Native Hawaiian or other Pacific Islander.

b There are 2 different statistical analyses plans for this study with different primary endpoints for the US and EU but with identical clinical study protocols. The EUZS-003 study ID refers to the EU version of the CSR.

c Mean age calculated by summing mean age of each treatment group and dividing by number of treatment groups. For maintenance phase in Study ZS-003, mean age presented for the SZC 5 g qd group is for the intent-to-treat population as opposed to all patients who received treatment and excludes one 71-year-old patient.

(약어) A Asian; B Black or African American; CKD chronic kidney disease; O other race; qd once daily; qod once every other day

	시험설계	대상환자	선정기준(칼륨mmol/L)		제외기준	ZS (g)
			교정기	유지기	eGFR (ml/min/1.73 m ²)	
ZS-002	이중맹검	고칼륨혈증	5.0 - 6.0		30 - 60	0.3, 3, 10 (tid)
ZS-003	이중맹검	고칼륨혈증	5.0 - 6.5 (i-STAT)	3.5 - 4.9		(교) 1.25, 2.5, 5, 10 (tid) (유) 1.25, 2.5, 5, 10(qd)
ZS-004	이중맹검	고칼륨혈증	≥5.1 (2회)	3.5 - 5.0		(교) 10 (tid) (유) 5, 10, 15 (qd)
ZS-004 E	공개	고칼륨혈증	3.5 - 5.5	3.5 - 5.0		10 (qd) →15g (qd) 또는 5g (qod)
ZS-005	공개	고칼륨혈증	≥5.1	3.5 - 5.0	< 15	(교) 10 (tid) (유) 5 (qd) →15g (qd) 또는 5g(qod)
D9480C 00006	이중맹검	만성혈액투석, 고칼륨혈증	LIDI 이후 > 5.4 SIDI 이후 > 5.0			5g(qd)→15g(qd) or 5g(qod)
D9480C 00001	공개/이중 맹검	고칼륨혈증	≥5.1 (2회)	3.5 - 5.0		(교) 10 (tid) (유) 5, 10, (qd)
D9480C 00002	공개/이중 맹검	고칼륨혈증	≥5.1 (2회)	3.5 - 5.0		(교) 10 (tid) (유) 5, 10, (qd)
D9485C 00001	이중맹검	고칼륨혈증	LIDI 이후 > 5.4 SIDI 이후 > 5.0			5g (qd)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 핵심 임상시험으로 5건(ZS-003, ZS004(E), ZS-005 및 D9480C00006)을 제시함.
- ZS-003, ZS004(E) 및 ZS-005는 고칼륨혈증 환자였고, D9480C00006는 만성혈액투석 환자였음.
- 시험기간 동안 채취한 모든 칼륨 검체는 각 방법의 주 목적에 따라 2가지의 독립적 방법(i-STAT/현지 실험실 및 중앙 실험실)을 이용하여 측정하였음. I-STAT/현지 실험실 방법은 전혈 검체에서 칼륨을 측정하는 반면, 중앙 실험실 방법은 혈청에서 칼륨을 측정함(유효성 분석). I-STAT 방법으로 산출된 칼륨 수치는 중앙 실험실을 통한 S-K 수치에 비해 평균적으로 0.10 mmol/L~0.20 mmol/L 더 낮다는 점에 유의해야 함. 혈청 검체를 준비하는 동안 혈소판으로부터 칼륨이 방출된다는 점이 최소한 부분적인 원인으로 작용하는 것일 수 있음.
- 해당 임상시험을 통해 위약 대비 통계학적으로 유의한 혈청 칼륨 수치 감소를 입증하였고, 이 약의 투여로 정상칼륨혈증 범위 이내로 지속됨을 확인하였음.

[ZS-003] 경증 ~ 중등도의 고칼륨혈증 환자에서 경구용제 ZS (Microporous, Fractionated, Protonated Zirconium Silicate)의 안전성 및 유효성을 연구하기 하기 위한 다기관, 2단계, 반복투여, 전향적, 무작위 배정, 이중맹검, 위약 대조 제3상 임상시험 (2012.11.25.~2013.10.19.)

※ ZS-003 시험의 경우, 미국(US)과 유럽 연합(EU)에서 일차 평가변수의 차이가 있는 상이한 2가지 통계 분석 계획이 이용되었으나 임상시험계획서는 동일하게 이용되었음.

미국 (ZS-003)	유럽 (EUZS-003)
• 일차 유효성 평가변수 - 교정기, 유지기 : S-K의 지수변화율	• 일차 유효성 평가변수 - 교정기 : 48시간 후 정상 혈액 칼륨에 도달한 환자의 비율 - 유지기 : 정상 혈액 칼륨을 유지한 누적 일수

1) 시험개요

- 시험목적

- 일차 목적 : 경증 내지 중등증 고칼륨혈증 환자(베이스라인에서 i-STAT 칼륨 5.0~6.5 mmol/L)의 고칼륨혈증 교정 시 4가지 ZS 용량(tid)의 안전성과 유효성 평가
- 이차 목적 :
 - 교정 단계를 완료하고 정상 혈액 칼륨(3.5 ~ 4.9 mmol/L)에 도달한 환자를 대상으로 이후 12일간의 유지 단계에서 4가지 SZC 용량(qd)의 안전성과 유효성 평가
 - 확장된 라벨에서 유효성의 강건성 평가
 - 혈청 칼륨(S-K) 표준화/ • 표준화된 혈청 칼륨 유지
 - 기타 전해질에 대한 ZS의 유효성 평가
- 시험설계 : 48시간 교정 단계에서 ZS 1.25g, 2.5g, 5g, 10g 또는 위약의 tid 투여에 1:1:1:1 비율로 무작위배정하고, 교정 단계 동안 정상 혈액 칼륨(i-STAT 칼륨 3.5~4.9 mmol/L)에 도달한 환자를 12일간의 ZS 1.25g, 2.5g, 5g, 10g 또는 위약 qd 투여에 1:1 무작위 배정하는 유지 단계를 포함한 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조, 다기관, 용량 범위 설정

Table 9-1 Dose Group Summary

Acute Phase Treatment									
Placebo		ZS 1.25 g TID		ZS 2.5 g TID		ZS 5 g TID		ZS 10 g TID	
150		150		150		150		150	
Subacute Phase Treatment ^a									
ZS 1.25 g QD	ZS 2.5 g QD	Placebo	ZS 1.25 g QD	Placebo	ZS 2.5 g QD	Placebo	ZS 5 g QD	Placebo	ZS 10 g QD
75	75	75	75	75	75	75	75	75	75

Abbreviations: QD = once daily; TID = three times daily; ZS = sodium zirconium cyclosilicate

^a Assuming all subjects that entered the Acute Phase were randomized into the Subacute Phase.

- 시험대상자 : 고칼륨혈증 환자 (i-STAT 칼륨 5.0 ~ 6.5 mmol/L)
- 주요 선정기준/제외기준

선정기준	• 18세 이상 남녀 • 평균 I-STAT 칼륨 수치가 5.0 ~ 6.5 mmol/L • 가임기 여성으로 피임에 동의하고, 스크리닝 시 임신 검사에서 음성인 자 및 잠재적 임신 가능성이 없는 자
제외기준	• 가성 고칼륨혈증(Pseudohyperkalemia) 증상 및 징후 • 최근 7일 이내에 고암모니아 혈증에 대한 lactulose, rifaximin 또는 기타 비흡수성 항생제를 투여한 자 • 최근 7일 이내에 resins (such as sevelamer acetate, SPS [eg, Kayexalate®]), calcium acetate, calcium carbonate, 또는 lanthanum carbonate를 투여한 자 • 3개월 이하의 여명 • 당뇨병 케톤산증(Diabetic ketoacidosis) • ZS 또는 구성성분에 알려진 과민반응이나 아나필락시스 이력이 있는 자 • 이전에 ZS 투여경험 있는 자 • 즉각적인 치료가 필요한 심장 부정맥이 있는 자 • 인슐린을 투여받고 있으나, 안정적인 용량이 성립되지 않은 자 • 투석(dialysis)을 받고 있는 자

- 임상시험약 : 위약, ZS
- 투여기간 : 2일 또는 14일(2+12)
- 투여방법 및 투여용량

- 물 ~180mL 복용 직전에 현탁액 조제함. 복용 후, 해당 용기를 ~30mL 물로 헹구서 복용하는 것을 2번 진행함(총 240mL). 자택에서 복용 시 ~240mL 물이 담긴 용기를 시험대상자에게 제공함.
- **교정기** : 무작위배정된 시험대상자들은 임상시험약을 **최초 48시간(Day1, Day2)에 1일 3회 투여**함. 매일 첫 번째, 두 번째 투여는 시험기관에서 투여되었고, 세 번째 투여는 자택에서 저녁 식사와 함께 복용함.

Day 1에서 첫 번째 투여 4시간 후 i-STAT 칼륨 수치가

> 6.5 mmol/L인 경우, 시험에서 중도탈락(withdrawn)하고, 표준 치료를 받았음.

6.1~6.5 mmol/L인 경우, 시험기관에서 두 번째 투여 후 90분 동안 기타 혈액 샘플과 ECG를 측정함. 두 번째 투여시점에서 90분 후에 i-STAT 칼륨 수치가 ≥ 6.2 mmol/L인 경우에는 시험대상자는 이 임상시험을 중단하고, 표준 치료를 받았음. 만약 < 6.2 mmol/L이고, ECG 결과가 투여중단 기준에 해당하지 않는다면, 임상시험 참여 진행됨.

Day 2에서 첫 번째 투여 4시간 후 i-STAT 칼륨 수치가

≥ 6.2 mmol/L인 경우, 시험에서 중도탈락(withdrawn)하고, 표준 치료를 받았음.

- **유지기** : 교정기를 완료하고, i-STAT 칼륨 수치가 정상범위(3.5~4.9 mmol/L)인 시험대상자가 Day 3에 유지기에 등록되어 임상시험약을 **1일 1회 아침 식사와 함께** 12일 동안 복용함. 교정기 또는 유지기에 마지막 투여 후 총 7일까지 추적조사함
- **중단기준** : i-STAT 칼륨 수치가 > 7.0 또는 < 3.0 mmol/L이거나 명백한 심장 부정맥이 있는 경우 적절한 치료를 받고 이 시험약 투여를 중단함.
 - 교정기 : i-STAT 칼륨 수치가 3.0~3.4 mmol/L인 경우 다음 투여량을 건너뛴. Day 3일째 아침의 i-STAT 칼륨 수치가 3.5~4.9 mmol/L로 정상화되면 유지기로 등록 가능함
 - 유지기 : i-STAT 칼륨 수치가 < 3.4 mmol/L인 경우, 시험대상자에서 이 시험을 중단함.
 - 다음의 심장 이상사례가 발생할 경우 즉시 시험대상자에서 이 시험을 중단함
 - 중대한 심장부정맥
 - 급성 울혈성 심부전
 - 명백한 PR interval 증가 또는 peaked T-wave
- 평가변수 : 일차 유효성 평가변수는 혈청 칼륨에 미치는 영향으로 모든 칼륨 수치는 중앙 실험실의 i-STAT으로 분석되었음. 안전성은 이상사례, 신체검사, 활력징후, 체중, 12-lead ECG, 임상실험실적 검사, 병용약물 기록을 평가하였음.
- 시험대상자 수: 교정기와 유지기 단계의 시험대상자 수는 각각 개별 근거로 산출되었음.
- 분석계획 :

(유효성) 교정기와 유지기 각각에서 Type I error는 0.05로 통계분석계획에 따라 분석함. 일차 유효성 평가변수에 대해 ITT군에서 unpaired t-test를 사용하여 위약군 대비 각 ZS 용량군을 평가하였고, 통계적 유의성은 미리 계획된 양측 검정 5% 수준($p=0.05$)으로 평가됨.

 - 교정기 : 일차 유효성 평가변수는 exponential model을 사용하여 평가하였음. 이차 평가변수에서 혈청 칼륨은 시간에 따라 normalization 되었으며, 정상 칼륨 수준에 도달한 환자의 비율은 logistic regression model을 사용하여 평가되었음. 48시간 이후 치료군과 위약군 간의 S-K 수준이 5% 상대적 감소를 나타내면 최소한 유의한 차이로 간주함.
 - 유지기 : 일차 유효성 평가변수는 exponential model을 사용하여 평가하였음. 이차 평가변수로서 Day 3~14까지 위약군 대비 각 ZS 농도군에서의 비교는 Kaplan-Meier life table과 log rank test, proportional hazard model이 사용됨. 정상 칼륨 수준에 도달한 환자의 비율은 logistic regression model을 사용하여 평가되었음. 그 외 항목에 따라 Fisher Exact test, unpaired t-test 분석 방법이 사용됨.

(안전성) 대부분은 safety군에서 분석되었고, 일부 안전성 데이터는 ITT군에서 분석됨(나트륨, 마그네슘, 칼슘, 중탄산염, BUN 및 eGFR)

- 분석군 : 유효성은 ITT 군에서 분석하였음.

ITT군	무작위배정되어 임상시험약을 투여받고, 48시간 이후 혈청 칼륨 수치가 있는 자 - 교정기 : 1일 3회 투여하고, 48시간 이후의 혈청 칼륨 수치 측정된 자 - 유지기 : 1일 1회 투여하고, 유지기 동안의 베이스라인 이후의 혈청 칼륨 수치 평가가 있는 자
mITT군	ITT군의 모든 시험대상자로 투여 및 무작위 배정이 모든 기준에 적합한 자
Safety군	모든 무작위배정된 시험자로서 임상시험약을 투여받은 자

- 시험대상자 분포 및 분석군 : 1443명 스크리닝, 754명 등록 및 교정기 무작위배정. 교정기 동안 579명이 ZS TID 투여 완료하고 447명 유지기 투여받음. 교정기 위약군 투여 완료한 157명 중 96명이 유지기에서 ZS 1.25g, 2.5g QD군에 무작위 배정됨. 유지기 총 투여인원은 543명임.

Table 11-1 Acute Phase: Subject Populations – All Randomized Subjects

Population	Placebo	ZS 1.25 g TID	ZS 2.5 g TID	ZS 5 g TID	ZS 10 g TID
Randomized	158	154	141	158	143
Treated, n (%)	158 (100)	154 (100)	141 (100)	157 (99.4)	143 (100)
Safety, n (%)	158 (100)	154 (100)	141 (100)	157 (99.4)	143 (100)
ITT, n (%)	158 (100)	154 (100)	141 (100)	157 (99.4)	143 (100)

Source: Statistical Table 14.1.3A

Table 11-2 Subacute Phase: Subject Populations – All Randomized Acute Phase ZS Subjects

Population	Acute Phase Treatment							
	ZS 1.25 g TID		ZS 2.5 g TID		ZS 5 g TID		ZS 10 g TID	
	Subacute Phase Treatment							
	Placebo	ZS QD	Placebo	ZS QD	Placebo	ZS QD	Placebo	ZS QD
Randomized	74	80	71	70	80	78	70	73
Did not start Subacute Phase, n (%)	33 (44.6)	31 (38.8)	25 (35.2)	16 (22.9)	12 (15.0)	13 (16.7)	9 (12.9)	10 (13.7)
Treated with subacute therapy, n (%)	41 (55.4)	49 (61.3)	46 (64.8)	54 (77.1)	68 (85.0)	65 (83.3)	61 (87.1)	63 (86.3)
Elevated S-K but still started subacute therapy, n (%)	12 (16.2)	20 (25.0)	15 (21.1)	9 (12.9)	20 (25.0)	11 (14.1)	4 (5.7)	7 (9.6)
Subacute safety population, n (%)	41 (55.4)	49 (61.3)	46 (64.8)	54 (77.1)	68 (85.0)	65 (83.3)	61 (87.1)	63 (86.3)
Subacute ITT population, n (%)	41 (55.4)	49 (61.3)	46 (64.8)	54 (77.1)	68 (85.0)	64 (82.1)	61 (87.1)	63 (86.3)

Source: Statistical Tables 14.1.3.1S, 14.1.3.2S, 14.1.3.3S, and 14.1.3.4S

Table 11-3 Subacute Phase: Subject Populations – All Randomized Acute Phase Placebo Subjects

	Acute Phase Treatment: Placebo	
	Subacute Phase Treatment	
	ZS 1.25 g QD	ZS 2.5 g QD
Randomized	74	84
Did not start Subacute Phase, n (%)	28 (37.8)	34 (40.5)
Treated with subacute therapy, n (%)	46 (62.2)	50 (59.5)
Elevated S-K but still started subacute therapy, n (%)	16 (21.6)	17 (20.2)
Subacute Safety Population, n (%)	46 (62.2)	50 (59.5)
Subacute ITT Population, n (%)	46 (62.2)	50 (59.5)

Source: Statistical Table 14.1.3P

Table 10-4 Subacute Phase: Subject Disposition – All Randomized Acute Phase Placebo Subjects

Disposition, n (%)	Acute Phase Treatment: Placebo	
	Subacute Phase Treatment	
	ZS 1.25 g QD	ZS 2.5 g QD
Randomized	46	50
Treated	46 (100)	50 (100)
Completed study	44 (95.7)	49 (98.0)
Discontinued study	2 (4.3)	1 (2.0)
Consent withdrawn	1 (2.2)	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)	1 (2.0)
Hypo- or hyperkalemia	1 (2.2)	0

Source: Statistical Table 14.1.1P

- 인구학적특성 : 평균 연령 65.2~66.2세 [범위 22세~93세], 대부분 남성 및 백인, 평균 베이스라인 S-K는 5.3 mmol/L [5.26~5.37 mmol/L] 었음. 동반 질환에는 CKD(eGFR <60 mL/min 기준, 환자의 ~75%), 당뇨병(~60%)이 포함되었고, ~67%의 환자가 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS) 억제제를 이용하였음. 각 유지기 투여군에서 90% 이상의 환자가 유지기 완료함
- 순응도 : 급성기 ≥96%, 유지기 > 90%

2) 유효성 평가

- 1차 평가변수 : 미국 및 유럽 각각의 일차 평가변수 분석에서 통계적 유의성을 입증하였음

▶ S-K 수준의 지수적 변화율의 차이 (교정기, 유지기)

<교정기>

- ZS는 고칼륨혈증 환자의 S-K를 감소시키는 데 유효했으며, 10 g tid, 5 g tid (각 용량에 대해 $p < 0.0001$), 2.5 g tid($p < 0.001$) 용량에서 베이스라인으로부터 48시간까지(교정기) S-K의 지수적 감소는 위약 대비 우월하였음.

<유지기>

- 12일간의 유지 단계 동안, S-K의 지수적 변화율은 ZS 10g qd 및 5g qd 용량에서 위약보다 통계적으로 유의하게 우월하였음(각각 $p < 0.0001$ 및 $p = 0.0083$). 유지기 첫 5일째에 ZS 10g qd군의 혈청 칼륨의 지수학적 감소는 통계적으로 유의($p < 0.0001$)하였으나, ZS 5g qd군은 유의하지 않았음($p = 0.0936$).
- 교정기 위약군에서 유지기로 넘어온 환자에서 12일 투여에 따른 혈청칼륨수치는 ZS 1.25g qd 및 2.5g qd 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었음. 유지기 첫 5일 째에도 통계적 유의한 차이 없었음.

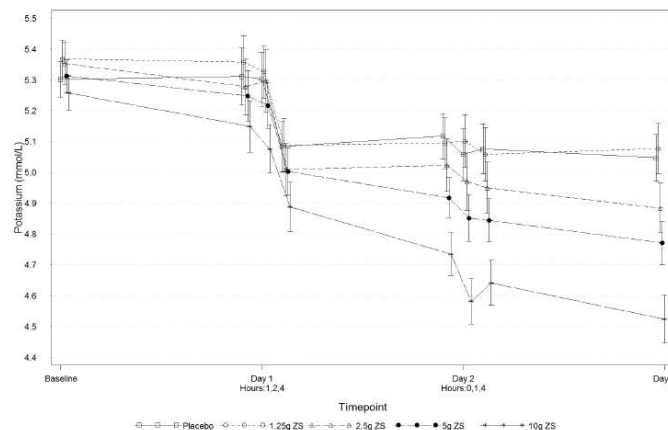
Table 11-7 Closed Testing Procedure and the Exponential Rate of Change in Serum Potassium During the Acute and Subacute Phases

Treatment Group	Exponential Decrease in S-K p-value
Acute Phase: ZS 10 g TID versus placebo TID	10^{-31}
Subacute Phase: ZS 10 g QD versus corresponding placebo QD	10^{-23}
Acute Phase: ZS 5 g TID versus placebo TID	< 0.0001
Subacute Phase: ZS 5 g QD versus corresponding placebo QD	0.0083
Acute Phase: ZS 2.5 g TID versus placebo TID	0.0009
Subacute Phase: ZS 2.5 g QD versus corresponding placebo QD	Not significant ($p = 0.4761$)
Acute Phase: ZS 1.25 g TID versus placebo TID	Not significant ($p = 0.0874$)
Subacute Phase: ZS 1.25 g QD versus corresponding placebo QD	Not significant ($p = 0.1900$)

Source: Statistical Tables 14.2.2A, 14.2.2.1S, 14.2.2.2S, 14.2.2.3S, and 14.2.2.4S

교정기

Figure 11-1 Acute Phase: Mean ($\pm 2 \times$ Standard Error) Serum Potassium Over Initial 48 Hours – ITT Population



유지기

Figure 11-4 Subacute Phase: Mean ($\pm$ 2 Standard Errors) Serum Potassium (mmol/L) Over Time – Acute Phase ZS Subjects - ITT Population

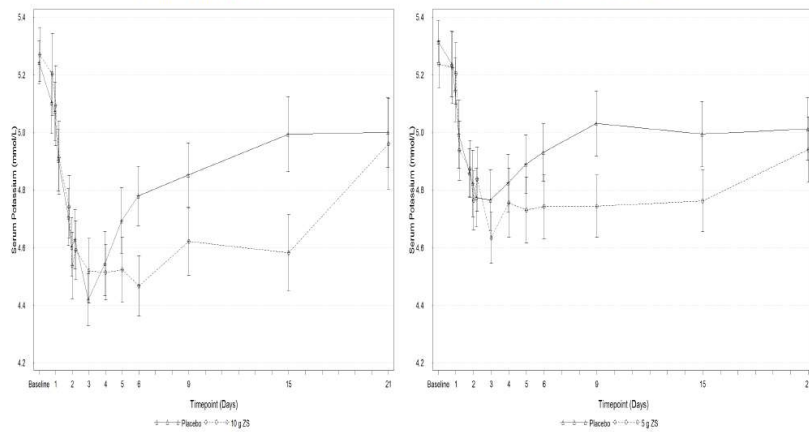
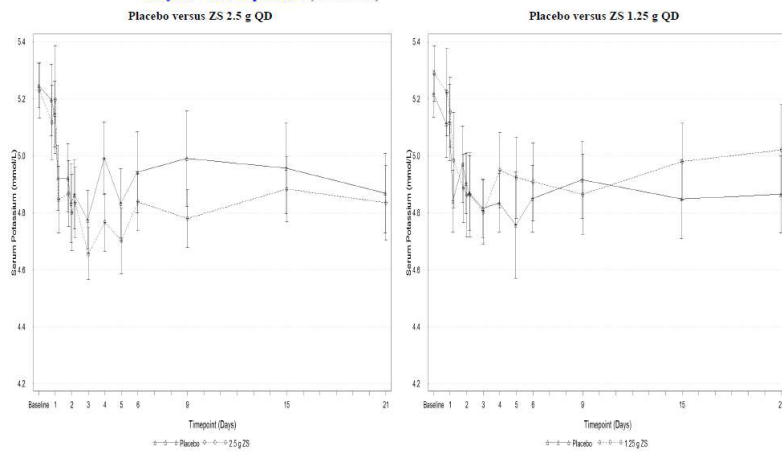
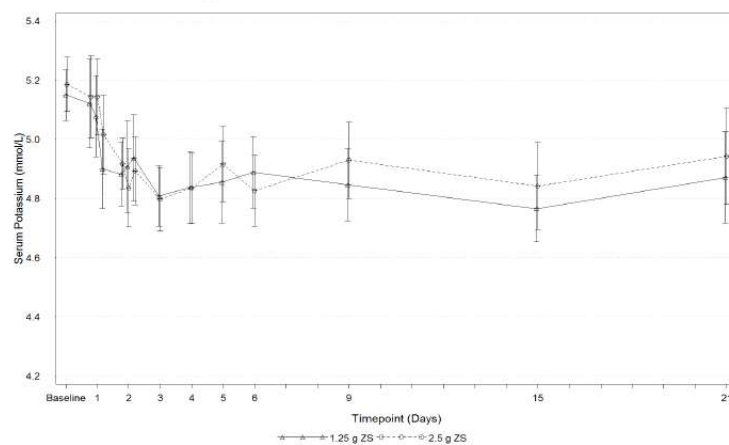


Figure 11-4 Subacute Phase: Mean ($\pm$ 2 Standard Errors) Serum Potassium (mmol/L) Over Time – Acute Phase ZS Subjects - ITT Population (continued)



유지기
교정기
_위약군

Figure 11-5 Subacute Phase: Mean ($\pm$ 2 Standard Errors) Serum Potassium (mmol/L) Over Time – Acute Phase Placebo Subjects - ITT Population



- ▶ 교정기 치료 48h 이후에 정상 혈청 칼륨 농도에 도달한 환자 환자의 비율은 ZS 2.5g, 5g 및 10g TID 투여군에서 각각 67.9%, 77.6% 및 86.4% ($P < 0.0001$) 통계적으로 유의하였음.

유지기 치료 12일 동안 혈액 칼륨 수치가 정상 범위였던 일수는 ZS 2.5g, 5g 및 10g TID 투여군에서 위약 대비 통계적으로 유의한 차이를 나타내었음.

Table 11-8 Acute Phase: Percentage of Normokalemic Subjects at 48 Hours – ITT Population

	n/N (%) of Normokalemic Subjects					p-value ^a
	Placebo (N = 158)	ZS 1.25 g TID (N = 154)	ZS 2.5 g TID (N = 141)	ZS 5 g TID (N = 157)	ZS 10 g TID (N = 143)	
Baseline	39/158 (24.7)	28/154 (18.2)	31/141 (22.0)	32/157 (20.4)	41/143 (28.7)	0.2341
Study Day 3 0 h pre-dose	75/157 (47.8)	77/150 (51.3)	93/137 (67.9)***	118/152 (77.6)***	121/140 (86.4)***	< 0.0001

Source: Statistical Tables 14.2.3A and 14.2.3A.LR

Table 11-11 Subacute Phase: Total Number of Days Normokalemic - Acute Phase ZS Subjects - ITT Population

Total Days Normokalemic	Subacute Phase Placebo QD	Subacute Phase ZS QD	p-value		
			Wilcoxon Rank Sum	Linear Regression ^a	Poisson Regression ^b
Acute Phase ZS 1.25 g TID Subjects	(N = 41)	(N = 49)			
Mean (standard deviation)	7.6 (4.71)	7.2 (5.08)	0.6145	0.08772	0.7095
Median	7	7			
Minimum, maximum	0, 13	0, 13			
Acute Phase ZS 2.5 g TID Subjects	(N = 46)	(N = 54)			
Mean (standard deviation)	6.2 (4.78)	8.6 (4.55)	0.0096**	0.0075**	< 0.0001
Median	4	9.5			
Minimum, maximum	0, 13	0, 13			
Acute Phase ZS 5 g TID Subjects	(N = 68)	(N = 64)			
Mean (standard deviation)	6.0 (4.43)	9.0 (4.22)	0.0002***	0.0010***	< 0.0001
Median	4	10.5			
Minimum, maximum	0, 13	1, 13			
Acute Phase ZS 10 g TID Subjects	(N = 61)	(N = 63)			
Mean (standard deviation)	8.2 (4.64)	10.2 (3.96)	0.0338*	0.0050**	0.0010
Median	7	13			
Minimum, maximum	0, 13	1, 13			

Source: Statistical Tables 14.2.3.1S, 14.2.3.2S, 14.2.3.3S, 14.2.3.4S, 14.2.3.1S.LR, 14.2.3.2S.LR, 14.2.3.3S.LR, 14.2.3.4S.LR, Appendix 16.1.9 Poisson regression analyses

Table 11-12 Subacute Phase: Total Number of Days Normokalemic - Acute Phase Placebo Subjects - ITT Population

Total Days Normokalemic	Subacute Phase ZS 1.25 g QD	Subacute Phase ZS 2.5 g QD	p-value		
			Wilcoxon Rank Sum	Linear Regression ^a	Poisson Regression ^b
Mean (standard deviation)	(N = 46) 8.5 (4.57)	(N = 50) 8.2 (4.72)	0.9109	0.5910	0.4405
Median	10.5	10			
Minimum, maximum	0, 13	0, 13			

Source: Statistical Tables 14.2.3P, 14.2.3P.LR, and Appendix 16.1.9 Poisson regression analyses

Abbreviations: eGFR = estimated glomerular filtration rate; QD = once daily; S-K = serum potassium; ZS = sodium zirconium cyclosilicate

^a Linear regression model with factors for Acute Phase baseline S-K, Acute and Subacute Phase baseline eGFR, etiology, and age.

^b Poisson regression model with factors for Acute Phase baseline S-K, Acute and Subacute Phase baseline eGFR, etiology, and age.

- 2차 평가변수 결과

<교정기>

• 베이스라인 대비 혈청 칼륨 수치의 평균 변화량

- ZS 10g TID는 투여 1시간 후 즉시 혈청 칼륨 수치가 위약 대비 통계적으로 유의하게 감소하였음. 이러한 통계적 유의성은 최초 투여 후 1시간 후~48시간까지 유지되었고, 48시간째에 가장 큰 평균 감소를 보임(-0.73 mmol/L).
- ZS 5g TID, ZS 2.5g TID는 투여 2시간 후 혈청 칼륨 수치가 위약 대비 통계적으로 유의하게 감소

하였음. 이러한 통계적 유의성은 최초 투여 후 24시간~48시간에 유지되었음. 48시간째에 가장 큰 평균 감소를 보임(-0.54 mmol/L).

- 최초 투여 후 48시간 시점에 정상칼륨혈증인 시험대상자 비율
 - ZS 10 g, 5 g, 2.5 g, 1.25 g tid군과 위약군에서 각각 86.4%, 77.6%, 67.9%, 51.3%, 47.8%였으며, 이중 최저용량을 제외한 모든 용량이 위약보다 통계적으로 유의하게 우월하였음 (p<0.0001).

교정기	Table 11-8 Acute Phase: Mean Change (Absolute and Percent) From Baseline in Serum Potassium (mmol/L) Over Initial 48 Hours – ITT Population					
		Placebo (N = 158)	ZS 1.25 g TID (N = 154)	ZS 2.5 g TID (N = 141)	ZS 5 g TID (N = 157)	ZS 10 g TID (N = 143)
	Baseline, ^a mean (SD)	5.30 (0.365)	5.37 (0.369)	5.35 (0.400)	5.31 (0.337)	5.26 (0.337)
	Change From Baseline					
	Study Day 1					
	1 h Post 1 st Dose	n = 158	n = 154	n = 141	n = 156	n = 143
	Mean Δ (SD)	0.01 (0.404)	-0.01 (0.360)	-0.08 (0.394)	-0.06 (0.413)	-0.11 (0.361)**
	Mean percent Δ (SD)	0.09 (7.606)	-0.23 (6.732)	-1.37 (7.273)	-1.13 (7.791)	-2.08 (6.873)**
	2 h Post 1 st Dose	n = 158	n = 154	n = 141	n = 155	n = 143
	Mean Δ (SD)	0.00 (0.423)	-0.04 (0.366)	-0.06 (0.499)	-0.09 (0.355)*	-0.18 (0.360)***
	Mean percent Δ (SD)	0.03 (7.911)	-0.81 (6.813)	-0.99 (9.384)	-1.71 (6.725)*	-3.43 (6.779)***
	4 h Post 1 st Dose	n = 158	n = 154	n = 141	n = 155	n = 143
	Mean Δ (SD)	-0.22 (0.429)	-0.28 (0.425)	-0.34 (0.409)*	-0.31 (0.389)	-0.37 (0.445)**
	Mean percent Δ (SD)	-4.05 (8.021)	-5.20 (7.842)	-6.34 (7.460)*	-5.74 (7.283)	-6.91 (8.249)**
	Study Day 2:0 h (24 hours post dose)	n = 158	n = 152	n = 138	n = 153	n = 140
	Mean Δ (SD)	-0.18 (0.363)	-0.28 (0.393)*	-0.32 (0.390)***	-0.40 (0.375)***	-0.52 (0.364)***
	Mean percent Δ (SD)	-3.40 (6.819)	-5.14 (7.190)*	-6.02 (7.099)***	-7.31 (6.942)***	-9.85 (6.693)***
교정기	1 h Post 1 st Dose	n = 157	n = 149	n = 138	n = 152	n = 140
	Mean Δ (SD)	-0.24 (0.484)	-0.27 (0.415)	-0.38 (0.479)*	-0.46 (0.440)***	-0.68 (0.437)***
	Mean percent Δ (SD)	-4.42 (8.904)	-4.99 (7.717)	-6.95 (8.910)*	-8.62 (8.082)***	-12.70 (8.091)***
	4 h Post 1 st Dose	n = 157	n = 151	n = 138	n = 153	n = 140
	Mean Δ (SD)	-0.22 (0.440)	-0.32 (0.449)	-0.40 (0.462)***	-0.47 (0.465)***	-0.62 (0.420)***
	Mean percent Δ (SD)	-4.08 (8.253)	-5.82 (8.187)	-7.27 (8.405)***	-8.63 (8.541)***	-11.58 (7.645)***
	Study Day 3:0 h (48 hours post dose)	n = 157	n = 150	n = 137	n = 152	n = 140
	Mean Δ (SD)	-0.25 (0.413)	-0.30 (0.404)	-0.46 (0.398)***	-0.54 (0.459)***	-0.73 (0.496)***
	Mean percent Δ (SD)	-4.62 (7.751)	-5.44 (7.476)	-8.48 (7.291)***	-10.04 (8.333)***	-13.76 (9.044)***
	Source: Statistical Table 14.2.1A					
	Table 11-9 Acute Phase: Percentage of Normokalemic Subjects – ITT Population					
		n/N (%) of Normokalemic Subjects				
		Placebo (N = 158)	ZS 1.25 g TID (N = 154)	ZS 2.5 g TID (N = 141)	ZS 5 g TID (N = 157)	ZS 10 g TID (N = 143)
	Baseline	39/158 (24.7)	28/154 (18.2)	31/141 (22.0)	32/157 (20.4)	41/143 (28.7)
	Study Day 1					
	1 h Post 1 st Dose	58/158 (36.7)	45/154 (29.2)	52/141 (36.9)	55/156 (35.3)	65/143 (45.5)
	2 h Post 1 st Dose	54/158 (34.2)	46/154 (29.9)	49/141 (34.8)	55/155 (35.5)	70/143 (49.0)*
	4 h Post 1 st Dose	80/158 (50.6)	73/154 (47.4)	79/141 (56.0)	89/155 (57.4)	87/143 (60.8)
	Study Day 2					
	0 h pre-dose	78/158 (49.4)	78/152 (51.3)	69/138 (50.0)	100/153 (65.4)**	108/140 (77.1)***
	1 h Post 1 st Dose	85/157 (54.1)	71/149 (47.7)	85/138 (61.6)	99/152 (65.1)	115/140 (82.1)***
	4 h Post 1 st Dose	78/157 (49.7)	79/151 (52.3)	85/138 (61.6)*	101/153 (66.0)**	119/140 (85.0)***
	Study Day 3					
	0 h pre-dose	75/157 (47.8)	77/150 (51.3)	93/137 (67.9)***	118/152 (77.6)***	121/140 (86.4)***
	Source: Statistical Table 14.2.3A					

<유지기>

- 혈청 칼륨 수치에서 재발까지 걸리는 시간

: 상응하는 위약군 대비 ZS 5g qd, 2.5g qd군에서 통계적으로 유의하게 더 길었음.
 ZS 10g qd군은 교정기 동안의 연장된 효과로 인해 재발 나타나지 않았음.

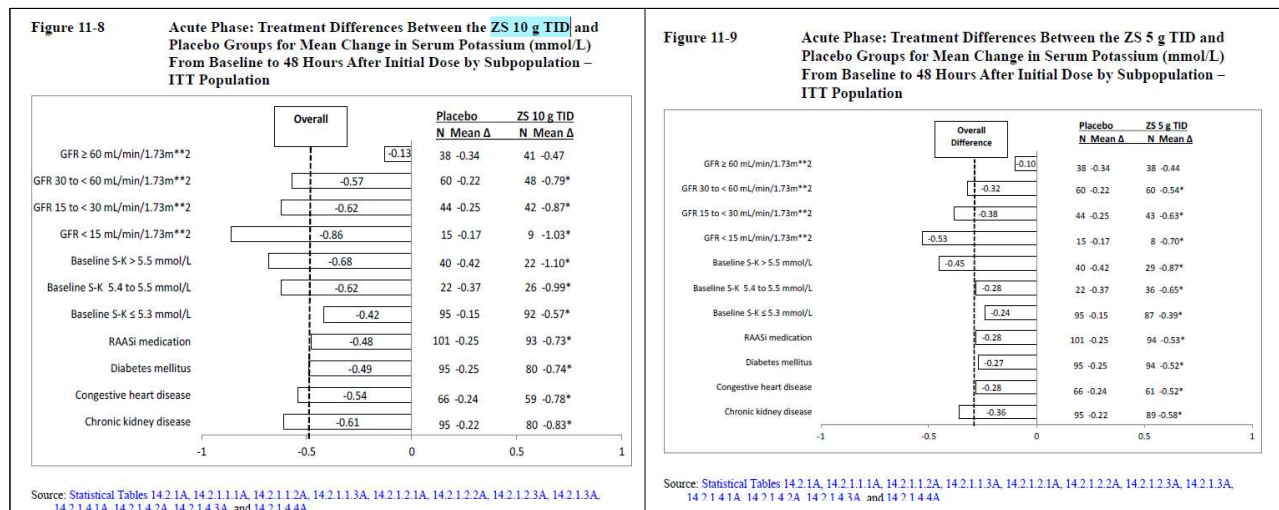
재발까지 일수	ZS 10g	ZS 5g	ZS 2.5g	ZS 1.25g
중앙값	18.0	6.0	12.0	2.0

- 정상 칼륨 혈액이 유지된 일수
 : 상응하는 위약군 대비 ZS 10g qd(10.2일 vs 8.2일), 5g qd(9.0일 vs 6.0일), 2.5g qd(8.6일 vs 6.2일)군에서 통계적으로 유의하게 더 길었음. 교정기 위약군 환자는 용량별 통계적 유의한 차이 없었음.
- 유지기 종료 시의 정상 혈청 칼륨 수치가 유지된 시험대상자의 비율
 : 상응하는 위약군에 비해 ZS 10 g qd(82.0% vs 56.9%) 및 ZS 5 g qd(75.0% vs 48.5%)군에서의 비율이 통계적으로 유의하게 더 높았음. 교정기 위약군 환자는 용량별 통계적 유의한 차이 없었음.
- 베이스라인 대비 혈청 칼륨의 평균 변화량 (절대값, 비율)
 : 교정기에 ZS 10g을 투여받은 시험대상자는 유지기 동안 베이스라인 대비 유지기 D2, 3, 6, 12에서 위약 대비 혈청 칼륨 수치가 통계적으로 유의한 차이를 나타냄. 유지기의 베이스라인은 위약군 유입으로 약간 높아짐.
- 혈청 칼륨 수치가 0.5 mmol/L 증가하는데 걸리는 시간
 : 혈청 칼륨 수치가 최초로 0.5 mmol/L 이상 증가하는데 걸리는 시간은 지속적인 ZS 10g투여군이 위약군에서 ZS를 받은 투여군보다 통계적으로 유의하게 더 오래 걸렸음 (p=0.0008).

- 하위군 분석

<교정기>

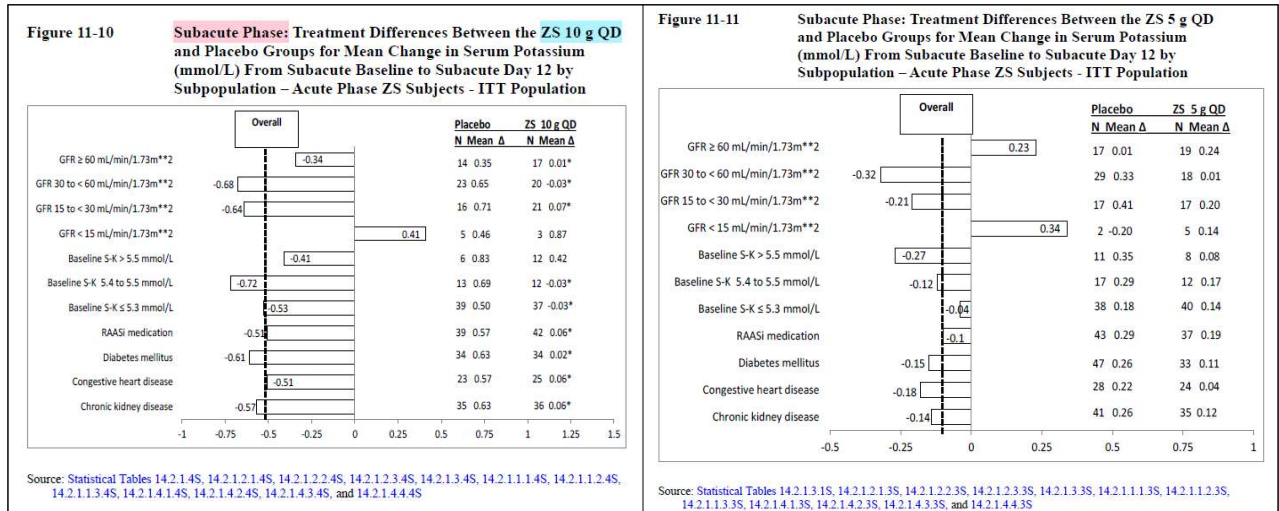
위약군 대비 ZS 10g TID 투여군의 최초 투여 후 48시간까지의 혈청 칼륨 수치 평균 변화량을 사구체여과율(eGFR), 베이스라인 S-K 수치, RASi 투여, 당뇨병, 울혈성 심부전, 및 만성신장질환에 따른 하위 분석하였으며, eGFR $\geq 60\text{mL/min/1.73mm}^2$ 을 제외한 모든 군에서 통계적으로 유의한 차이를 나타냄.
 위약군 대비 ZS 5g TID 투여군에도 유사한 경향이 나타났으며, 감소량은 ZS 10g 하위분석군보다 작음.



<유지기>

위약군 대비 ZS 10g qd 투여군의 유지기 베이스라인 대비 12일째에 혈청 칼륨 수치 평균 변화량을 하위 분석 시, eGFR < 15mL/min/1.73mm²을 제외한 모든 군에서 조금 증가하였음. 통계적으로 유의한 차이는 혈청 칼륨 수치 > 5.5 mmol/L 및 eGFR < 15mL/min/1.73mm²인 시험대상자를 제외한 모든 군에서 나타

낮음. 제외된 해당 두 하위군의 시험자 수는 매우 적었음.



3) 안전성 평가

- 노출도

- 교정기의 모든 투여군에서 Day1, 2에 각각 3회씩 투여받은 환자 비율은 96.2%~100% 였음.
- 유지기의 모든 투여군에서 12일 동안 평균 투여 횟수는 11.3~11.8회 였음.

전반적으로 교정기 ZS 투여 대상자의 90%이상이 유지기 12일 동안 투여받았음. 교정기 위약군 환자의 유지기 투여일 수는 11.6일~12.0일이었음.

- 이상반응 :

- 교정기 또는 유지기 동안 AE의 전체 발생률(임상시험용 의약품과 관련 있는 것으로 간주된 AE 포함)에 대해서는 어떤 ZS 용량에서도 위약군과의 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았음.
- 교정기 동안 보고된 가장 흔한 AE는 유지기 동안의 빈도와 유사하게 ZS 1.25 g, 2.5 g, 5 g tid 및 위약군 환자에서 각각 4.5%, 2.1%, 3.8%, 5.1%로 보고된 위장관 장애(설사, 변비, 오심, 구토 포함)였음. 보고된 AE 대부분이 경증 또는 중등증의 중증도였고, 임상시험용 의약품과 관련없는 것으로 간주됨.

- 약물이상반응 :

- 교정기에 시험약과 연관성이 있는 것으로 여겨지는 TEAE는 변비, 설사, 발진이었음.

- SAE 및 사망 :

- SAE의 전체 발생률은 교정기(위약군 1명) 및 유지기(위약군 5명, ZS군 10명) 기간 모두에서 낮았음. 임상시험용 의약품과 관련될 가능성이 있는 것으로 간주된 유일한 SAE는 중증 위장염으로 교정기에서 ZS 10 g을 tid로 투여하고 유지기 동안 위약을 투여한 환자 1명에서 보고되었음.
- 시험 기간 동안 ZS 5 g qd군에서 1건의 사망이 발생했으며, 이는 임상시험용 의약품과 관련이 없는 것으로 간주되었음.

- 투여중단을 초래한 이상반응 : 12명의 환자가 교정기(ZS 환자 3명) 및 유지기(9명; ZS tid/위약군 3명 및 ZS tid/qd군 6명) 동안 임상시험용 의약품의 조기중단을 초래한 AE를 보고하였음. 추가로 3명의 환자(ZS tid/qd군 2명 및 ZS tid/위약군 1명)가 유지기 동안 투여완료한 후에 SAE로 인해 시험중단하였음.

- 실험실 매개변수 평가에서, ZS군에서 중탄산염의 용량 관련 증가 및 ZS 5 g tid 및 10g tid군에서 BUN의 감소가 위약과 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 나타났음. 이러한 경향은 유지기 동안 지속

되었지만, ZS군과 위약군 간의 차이가 통계적으로 유의한 경우는 거의 없었음. 전해질 및 eGFR을 포함한 다른 실험실 수치에서 임상적으로 중요한 변화는 관찰되지 않았음.

- ZS 투여한 시험대상자의 경우, 교정기에서 임상적으로 유의하지 않은 소폭의 QTc 간격 증가가 관찰되었음.

Table 12-5 Acute Phase: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Reported by > 1 ZS-Treated Subject Presented by System Organ Class and Preferred Term – Safety Population

	Placebo (N = 158)	ZS 1.25 g TID (N = 154)	ZS 2.5 g TID (N = 141)	ZS 5 g TID (N = 157)	ZS 10 g TID (N = 143)
Any Event	17 (10.8)	25 (16.2)	13 (9.2)	22 (14.0)	17 (11.9)
System Organ Class Preferred Term, n (%)					
Gastrointestinal Disorders	8 (5.1)	7 (4.5)	3 (2.1)	6 (3.8)	5 (3.5)
Constipation	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.6)	3 (2.1)
Diarrhoea	4 (2.5)	5 (3.2)	2 (1.4)	3 (1.9)	1 (0.7)
Nausea	1 (0.6)	2 (1.3)	0	1 (0.6)	0
Vomiting	2 (1.3)	0	0	0	1 (0.7)
General Disorders and Administration Site Conditions	2 (1.3)	4 (2.6)	1 (0.7)	2 (1.3)	2 (1.4)
Oedema	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Oedema peripheral	0	1 (0.6)	0	0	2 (1.4)
Vessel puncture site haematoma	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.6)	0
Infections and Infestations	0	5 (3.2)	0	2 (1.3)	1 (0.7)
Urinary tract infection ^a	0	5 (3.2)	0	1 (0.6)	0
Investigations	2 (1.3)	5 (3.2)	2 (1.4)	0	2 (1.4)
Blood glucose decreased	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Metabolism and Nutrition Disorders	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Diabetes mellitus inadequate control	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	0	1 (0.6)	2 (1.4)	1 (0.6)	3 (2.1)
Muscle spasms	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Pain in extremity	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (0.7)
Nervous System Disorders	3 (1.9)	3 (1.9)	1 (0.7)	6 (3.8)	0
Dizziness	1 (0.6)	2 (1.3)	0	2 (1.3)	0
Headache	1 (0.6)	0	0	2 (1.3)	0
Lethargy	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders	1 (0.6)	2 (1.3)	2 (1.4)	1 (0.6)	0
Cough	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	0	0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	0	0	2 (1.4)	0	1 (0.7)
Rash	0	0	2 (1.4)	0	0
Vascular Disorders	0	2 (1.3)	0	1 (0.6)	1 (0.7)
Hypertension	0	2 (1.3)	0	0	1 (0.7)

Source: Statistical Table 14.3.1.1A

Table 12-6 Acute Phase: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Considered Related to Study Drug Reported by > 1 ZS-Treated Subject Presented by System Organ Class and Preferred Term – Safety Population

	Placebo (N = 158)	ZS 1.25 g TID (N = 154)	ZS 2.5 g TID (N = 141)	ZS 5 g TID (N = 157)	ZS 10 g TID (N = 143)
Any Event	6 (3.8)	6 (3.9)	5 (3.5)	9 (5.7)	4 (2.8)
System Organ Class Preferred Term, n (%)					
Gastrointestinal Disorders	5 (3.2)	4 (2.6)	2 (1.4)	5 (3.2)	4 (2.8)
Constipation	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (1.4)
Diarrhoea	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.9)	1 (0.7)
Skin and Subcutaneous Disorders	0	0	2 (1.4)	0	0
Rash	0	0	2 (1.4)	0	0

Source: Statistical Table 14.3.1.2A

	Table 12-7 Subacute Phase: Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events – Acute Phase ZS Subjects - Safety Population <table><tr><th rowspan="4">Subjects With Treatment-Emergent Adverse Events, n (%)</th><th colspan="8">Acute Phase Treatment</th></tr><tr><th colspan="2">ZS 1.25 g TID</th><th colspan="2">ZS 2.5 g TID</th><th colspan="2">ZS 5 g TID</th><th colspan="2">ZS 10 g TID</th></tr><tr><th colspan="8">Subacute Phase Treatment</th></tr><tr><th>Placebo (N = 41)</th><th>ZS QD (N = 49)</th><th>Placebo (N = 46)</th><th>ZS QD (N = 54)</th><th>Placebo (N = 68)</th><th>ZS QD (N = 65)</th><th>Placebo (N = 61)</th><th>ZS QD (N = 63)</th></tr><tr><td>Any event</td><td>13 (31.7)</td><td>14 (28.6)</td><td>9 (19.6)</td><td>11 (20.4)</td><td>16 (23.5)</td><td>14 (21.5)</td><td>15 (24.6)</td><td>21 (33.3)</td></tr><tr><td>Any related event</td><td>1 (2.4)</td><td>1 (2.0)</td><td>1 (2.2)</td><td>2 (3.7)</td><td>5 (7.4)</td><td>5 (7.7)</td><td>2 (3.3)</td><td>4 (6.3)</td></tr><tr><td>Any severe event</td><td>0</td><td>1 (2.0)</td><td>0</td><td>2 (3.7)</td><td>1 (1.5)</td><td>1 (1.5)</td><td>2 (3.3)</td><td>0</td></tr><tr><td>Deaths</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (1.5)</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Any serious event</td><td>1 (2.4)</td><td>2 (4.1)</td><td>1 (2.2)</td><td>2 (3.7)</td><td>2 (2.9)</td><td>3 (4.6)</td><td>1 (1.6)</td><td>1 (1.6)</td></tr><tr><td>Any event leading to premature discontinuation of study drug</td><td>1 (2.4)</td><td>1 (2.0)</td><td>1 (2.2)</td><td>1 (1.9)</td><td>0</td><td>3 (4.6)</td><td>1 (1.6)</td><td>1 (1.6)</td></tr></table>	Subjects With Treatment-Emergent Adverse Events, n (%)	Acute Phase Treatment								ZS 1.25 g TID		ZS 2.5 g TID		ZS 5 g TID		ZS 10 g TID		Subacute Phase Treatment								Placebo (N = 41)	ZS QD (N = 49)	Placebo (N = 46)	ZS QD (N = 54)	Placebo (N = 68)	ZS QD (N = 65)	Placebo (N = 61)	ZS QD (N = 63)	Any event	13 (31.7)	14 (28.6)	9 (19.6)	11 (20.4)	16 (23.5)	14 (21.5)	15 (24.6)	21 (33.3)	Any related event	1 (2.4)	1 (2.0)	1 (2.2)	2 (3.7)	5 (7.4)	5 (7.7)	2 (3.3)	4 (6.3)	Any severe event	0	1 (2.0)	0	2 (3.7)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (3.3)	0	Deaths	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	Any serious event	1 (2.4)	2 (4.1)	1 (2.2)	2 (3.7)	2 (2.9)	3 (4.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	Any event leading to premature discontinuation of study drug	1 (2.4)	1 (2.0)	1 (2.2)	1 (1.9)	0	3 (4.6)	1 (1.6)	1 (1.6)																																																						
Subjects With Treatment-Emergent Adverse Events, n (%)	Acute Phase Treatment																																																																																																																																													
	ZS 1.25 g TID		ZS 2.5 g TID		ZS 5 g TID		ZS 10 g TID																																																																																																																																							
	Subacute Phase Treatment																																																																																																																																													
	Placebo (N = 41)	ZS QD (N = 49)	Placebo (N = 46)	ZS QD (N = 54)	Placebo (N = 68)	ZS QD (N = 65)	Placebo (N = 61)	ZS QD (N = 63)																																																																																																																																						
Any event	13 (31.7)	14 (28.6)	9 (19.6)	11 (20.4)	16 (23.5)	14 (21.5)	15 (24.6)	21 (33.3)																																																																																																																																						
Any related event	1 (2.4)	1 (2.0)	1 (2.2)	2 (3.7)	5 (7.4)	5 (7.7)	2 (3.3)	4 (6.3)																																																																																																																																						
Any severe event	0	1 (2.0)	0	2 (3.7)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (3.3)	0																																																																																																																																						
Deaths	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0																																																																																																																																						
Any serious event	1 (2.4)	2 (4.1)	1 (2.2)	2 (3.7)	2 (2.9)	3 (4.6)	1 (1.6)	1 (1.6)																																																																																																																																						
Any event leading to premature discontinuation of study drug	1 (2.4)	1 (2.0)	1 (2.2)	1 (1.9)	0	3 (4.6)	1 (1.6)	1 (1.6)																																																																																																																																						
유지기	Table 12-9 Subacute Phase: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Considered Related to Study Drug Reported by > 1 Subject (Placebo or ZS) Presented by System Organ Class and Preferred Term – Acute Phase ZS Subjects - Safety Population <table><tr><th rowspan="4">Any Event, n (%)</th><th colspan="8">Acute Phase Treatment</th></tr><tr><th colspan="2">ZS 1.25 g TID</th><th colspan="2">ZS 2.5 g TID</th><th colspan="2">ZS 5 g TID</th><th colspan="2">ZS 10 g TID</th></tr><tr><th colspan="8">Subacute Phase Treatment</th></tr><tr><th>Placebo (N = 41)</th><th>ZS QD (N = 49)</th><th>Placebo (N = 46)</th><th>ZS QD (N = 54)</th><th>Placebo (N = 68)</th><th>ZS QD (N = 65)</th><th>Placebo (N = 61)</th><th>ZS QD (N = 63)</th></tr><tr><td>System Organ Class Preferred Term, n (%)</td><td>1 (2.4)</td><td>1 (2.0)</td><td>1 (2.2)</td><td>2 (3.7)</td><td>5 (7.4)</td><td>5 (7.7)</td><td>2 (3.3)</td><td>4 (6.3)</td></tr><tr><td>Gastrointestinal Disorders</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (2.2)</td><td>1 (1.9)</td><td>2 (2.9)</td><td>4 (6.2)</td><td>0</td><td>3 (4.8)</td></tr><tr><td>Constipation</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>2 (3.2)</td></tr><tr><td>Diarhoea</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (2.2)</td><td>1 (1.9)</td><td>1 (1.5)</td><td>1 (1.5)</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Dyspepsia</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>2 (3.1)</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Vomiting</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (1.9)</td><td>0</td><td>3 (4.6)</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Infections and Infestations</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (1.5)</td><td>2 (3.1)</td><td>1 (1.6)</td><td>0</td></tr><tr><td>Urinary tract infection^a</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>2 (3.1)</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (1.9)</td><td>1 (1.5)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Muscle spasms</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (1.9)</td><td>1 (1.5)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Renal and Urinary Disorders</td><td>1 (2.4)</td><td>1 (2.0)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Haematuria</td><td>1 (2.4)</td><td>1 (2.0)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr></table> Source: Statistical Tables 14.3.1.2.1S, 14.3.1.2.2S, 14.3.1.2.3S, and 14.3.1.2.4S	Any Event, n (%)	Acute Phase Treatment								ZS 1.25 g TID		ZS 2.5 g TID		ZS 5 g TID		ZS 10 g TID		Subacute Phase Treatment								Placebo (N = 41)	ZS QD (N = 49)	Placebo (N = 46)	ZS QD (N = 54)	Placebo (N = 68)	ZS QD (N = 65)	Placebo (N = 61)	ZS QD (N = 63)	System Organ Class Preferred Term, n (%)	1 (2.4)	1 (2.0)	1 (2.2)	2 (3.7)	5 (7.4)	5 (7.7)	2 (3.3)	4 (6.3)	Gastrointestinal Disorders	0	0	1 (2.2)	1 (1.9)	2 (2.9)	4 (6.2)	0	3 (4.8)	Constipation	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.2)	Diarhoea	0	0	1 (2.2)	1 (1.9)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	Dyspepsia	0	0	0	0	0	2 (3.1)	0	0	Vomiting	0	0	0	1 (1.9)	0	3 (4.6)	0	0	Infections and Infestations	0	0	0	0	1 (1.5)	2 (3.1)	1 (1.6)	0	Urinary tract infection ^a	0	0	0	0	0	2 (3.1)	0	0	Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.5)	0	0	0	Muscle spasms	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.5)	0	0	0	Renal and Urinary Disorders	1 (2.4)	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	Haematuria	1 (2.4)	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
Any Event, n (%)	Acute Phase Treatment																																																																																																																																													
	ZS 1.25 g TID		ZS 2.5 g TID		ZS 5 g TID		ZS 10 g TID																																																																																																																																							
	Subacute Phase Treatment																																																																																																																																													
	Placebo (N = 41)	ZS QD (N = 49)	Placebo (N = 46)	ZS QD (N = 54)	Placebo (N = 68)	ZS QD (N = 65)	Placebo (N = 61)	ZS QD (N = 63)																																																																																																																																						
System Organ Class Preferred Term, n (%)	1 (2.4)	1 (2.0)	1 (2.2)	2 (3.7)	5 (7.4)	5 (7.7)	2 (3.3)	4 (6.3)																																																																																																																																						
Gastrointestinal Disorders	0	0	1 (2.2)	1 (1.9)	2 (2.9)	4 (6.2)	0	3 (4.8)																																																																																																																																						
Constipation	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.2)																																																																																																																																						
Diarhoea	0	0	1 (2.2)	1 (1.9)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0																																																																																																																																						
Dyspepsia	0	0	0	0	0	2 (3.1)	0	0																																																																																																																																						
Vomiting	0	0	0	1 (1.9)	0	3 (4.6)	0	0																																																																																																																																						
Infections and Infestations	0	0	0	0	1 (1.5)	2 (3.1)	1 (1.6)	0																																																																																																																																						
Urinary tract infection ^a	0	0	0	0	0	2 (3.1)	0	0																																																																																																																																						
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.5)	0	0	0																																																																																																																																						
Muscle spasms	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.5)	0	0	0																																																																																																																																						
Renal and Urinary Disorders	1 (2.4)	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0																																																																																																																																						
Haematuria	1 (2.4)	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0																																																																																																																																						
유지기 (교정기-위약)	Table 12-11 Subacute Phase: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Reported by > 1 Subject in Either Treatment Group Presented by System Organ Class and Preferred Term – Acute Phase Placebo Subjects - Safety Population <table><tr><th rowspan="3">Any Event</th><th colspan="2">Acute Phase Treatment: Placebo</th></tr><tr><th colspan="2">Subacute Phase Treatment</th></tr><tr><th>ZS 1.25 g QD (N = 46)</th><th>ZS 2.5 g QD (N = 50)</th></tr><tr><td>System Organ Class Preferred Term, n (%)</td><td>10 (21.7)</td><td>12 (24.0)</td></tr><tr><td>Gastrointestinal Disorders</td><td>4 (8.7)</td><td>2 (4.0)</td></tr><tr><td>Constipation</td><td>2 (4.3)</td><td>0</td></tr><tr><td>Diarhoea</td><td>0</td><td>2 (4.0)</td></tr><tr><td>Nausea</td><td>3 (6.5)</td><td>0</td></tr><tr><td>General Disorders and Administration Site Conditions</td><td>0</td><td>2 (4.0)</td></tr><tr><td>Oedema peripheral</td><td>0</td><td>2 (4.0)</td></tr><tr><td>Infections and Infestations</td><td>4 (8.7)</td><td>3 (6.0)</td></tr><tr><td>Streptococcal urinary tract infection^a</td><td>0</td><td>2 (4.0)</td></tr><tr><td>Urinary tract infection^a</td><td>3 (6.5)</td><td>0</td></tr></table> Source: Statistical Table 14.3.1.1P	Any Event	Acute Phase Treatment: Placebo		Subacute Phase Treatment		ZS 1.25 g QD (N = 46)	ZS 2.5 g QD (N = 50)	System Organ Class Preferred Term, n (%)	10 (21.7)	12 (24.0)	Gastrointestinal Disorders	4 (8.7)	2 (4.0)	Constipation	2 (4.3)	0	Diarhoea	0	2 (4.0)	Nausea	3 (6.5)	0	General Disorders and Administration Site Conditions	0	2 (4.0)	Oedema peripheral	0	2 (4.0)	Infections and Infestations	4 (8.7)	3 (6.0)	Streptococcal urinary tract infection ^a	0	2 (4.0)	Urinary tract infection ^a	3 (6.5)	0																																																																																																								
Any Event	Acute Phase Treatment: Placebo																																																																																																																																													
	Subacute Phase Treatment																																																																																																																																													
	ZS 1.25 g QD (N = 46)	ZS 2.5 g QD (N = 50)																																																																																																																																												
System Organ Class Preferred Term, n (%)	10 (21.7)	12 (24.0)																																																																																																																																												
Gastrointestinal Disorders	4 (8.7)	2 (4.0)																																																																																																																																												
Constipation	2 (4.3)	0																																																																																																																																												
Diarhoea	0	2 (4.0)																																																																																																																																												
Nausea	3 (6.5)	0																																																																																																																																												
General Disorders and Administration Site Conditions	0	2 (4.0)																																																																																																																																												
Oedema peripheral	0	2 (4.0)																																																																																																																																												
Infections and Infestations	4 (8.7)	3 (6.0)																																																																																																																																												
Streptococcal urinary tract infection ^a	0	2 (4.0)																																																																																																																																												
Urinary tract infection ^a	3 (6.5)	0																																																																																																																																												

[ZS-004] 고칼륨혈증 환자에서 경구제제 ZS의 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 다기관, 다중 단계, 다용량, 전향적, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 제3상 시험

- ZS 10g 2일 투여 후 혈액 칼륨 초기 교정 환자에서 유지기 28일 동안 3가지 ZS 용량 qd로 지속투여 시 ZS 3가지 용량 평가

1) 시험개요

- 시험목적

- 일차 목적 : 2일간의 교정기에서 ZS 10 g tid 투여 후에 고칼륨혈증이 정상 범위로 교정된 환자에서 정상 혈액 칼륨(S-K 3.5~5.0 mmol/L)의 유지 측면에서 28일 동안 qd로 투여한 3가지 ZS 용량의 안전성과 유효성을 평가

• 탐색적 목적 :

교정기 48시간 동안 ZS 10g tid 투여의 안전성 및 유효성 평가

ZS 투여의 유효성에 대한 강건성 평가

ZS가 다른 전해질에 미치는 영향 평가

- 시험설계 : 48시간 교정기에서 공개시험으로 ZS 10g tid 투여(총 6번)하였음. 이후 교정기동안 정상칼륨혈액을 달성한 시험대상자를 이중맹검을 위해 ZS 5g, 10g, 15g 또는 위약으로 4:4:4:7로 무작위 배정하여 유지기 28일 동안 1일 1회(qd) 투여하였음. 10g, 15g qd 용량 설정은 ZS-003 임상시험 데이터를 통합하여 모델링한 결과에 따름

Table 9-1 Planned Number of Subjects by Dose Group

Acute Phase Treatment: ZS 10 g TID			
~275 enrolled in Acute Phase to provide 232 in Maintenance Phase			
Maintenance Phase Treatment ^a			
Placebo	ZS 5 g QD	ZS 10 g QD	ZS 15 g QD
85	49	49	49

Abbreviations: QD = once daily; TID = three times daily; ZS = sodium zirconium cyclosilicate

^a Assuming 232 subjects who entered the Acute Phase were randomized into the Maintenance Phase.

- 시험대상자 : 고칼륨혈증 환자 (60분간격으로 i-STIT 2번 연속 측정시의 5.1 mmol/L 이상)

- 주요 선정기준/제외기준

선정기준	• 18세 이상 남녀 • 60분 간격으로 두 번의 연속적인 i-STAT 칼륨 수치가 ≥ 5.1 mmol/L • 가임기 여성으로 피임에 동의하고, 스크리닝 시 임신 검사에서 음성인 자 및 잠재적 임신 가능성이 없는 자
제외기준	• 가성 고칼륨혈증(Pseudohyperkalemia) 증상 및 징후 • 최근 7일 이내에 고암모니아 혈증에 대한 lactulose, rifaximin 또는 기타 비흡수성 항생제를 투여한 자 • 최근 7일 이내에 resins (such as sevelamer acetate, SPS [eg, Kayexalate®]), calcium acetate, calcium carbonate, 또는 lanthanum carbonate를 투여한 자 • 3개월 이하의 여명 • 임부 및 수유부, 임신을 계획한 자 • 당뇨병 케톤산증(Diabetic ketoacidosis) • ZS 또는 구성성분에 알려진 과민반응이나 아나필락시스 이력이 있는 자 • 이전에 ZS-002 또는 ZS-003에 무작위 배정된 자 • 즉각적인 치료가 필요한 심장 부정맥이 있는 자 • 투석(dialysis)을 받고 있는 자

- 임상시험약 : 위약, ZS (10g = 5g x 2)

- 투여기간 : 교정기 2일, 유지기 28일

- 투여방법 및 투여용량

- 물 ~180mL 복용 직전에 약제가 담긴 용기에서 부어서 뚜껑을 닫고 흔들어 현탁용액 조제. 복용 후, 해당 용기를 ~30mL 물로 행귀서 복용하는 것을 2번 진행함(총 240mL).
- 교정기에 아침 식사 1시간 전과 점심 및 저녁 식사 직전에 투여받았음. 유지기에는 아침 식사 바로 전에 복용하였음.
- 용량 조절 : 유지기에서 i-STAT 칼륨 수치가 3.0~3.4 mmol/L인 경우, qd 요법에서 qod 요법으로 투여용량을 감량하였음.
- 평가변수 : 일차 유효성 평가변수는 혈청 칼륨에 미치는 영향으로 모든 칼륨 수치는 중앙 실험실의 i-STAT으로 분석되었음. 안전성은 이상사례, 신체검사, 활력징후, 체중, 12-lead ECG, 임상실험실적 검사, 병용약물 기록을 평가하였음.
- 분석군 및 분석방법
 - 유효성 분석 : 교정기 및 유지기 각각 별도로 분석하였음. 모든 분석은 혈청 칼륨 수치를 기반으로 하며, 모든 유효성 데이터는 ITT 군을 이용하여 분석함. 일차 유효성 평가변수는 유지기 제8일~제29일 동안의 평균 혈청 칼륨에 해당함. 이차 유효성 평가변수는 급성기 시험약 투여 후 최초 48시간 동안의 혈청칼륨수치 변화의 지수적 비율임. (정상 수치 3.5~5.0)
 - 시험자 수 산정 근거 : 90% power and 5% Type 1 error for a 2-sided hypothesis test to detect a mean 0.3 mmol/L advantage for Maintenance Phase Study Days 8 through 29 for any active dose versus placebo control using a prespecified closed testing order (highest to lowest dose); a mean 0.3 mmol/L decrease represents a meaningful advantage between any dose and placebo for a pooled 0.5 standard deviation. The sample size also had 90% power and 5% Type I error to detect a mean 4-day increase in days normokalemic between any dose and placebo over the 28-day Maintenance Phase for a pooled 6-day standard deviation.

ITT군	교정기 : 교정기 safety군에 속하면서 베이스라인 이후 혈청 칼륨 수치가 48시간 이내에 있는 자, 교정기 유효성 분석에 해당 유지기 : 유지기 safety군에 속하면서 유지기 Day 8 이후 혈청 칼륨 수치가 있는 자, 유지기 유효성 분석에 해당
mITT군	유지기 : 유지기 ITT군에 속하면서 혈청 칼륨 평가에 편의를 준만한 계획서 위반을 하지 않은 자
Safety군	교정기 : 교정기 동안 최소한 1번 이상 투여받은 자, 교정기 안전성 분석 해당 유지기 : 유지기 동안 최소한 1번 이상 투여받은 자, 유지기 안전성 분석 해당

- 시험대상자 분포 및 분석군: 스크리닝 425명, 교정기 258명 등록(251명 완료), 유지기 237명 무작위배정.
- 인구학적특성 :

(교정기) 평균 연령 64.0세(22~89세), 대부분 남성(57.8%) 및 백인(83.3%), 평균 베이스라인 S-K는 5.55 mmol/L였음. 혈청 칼륨 수치에 따른 분포는 <5.5 mmol/L (46.1%), ≥5.5~<6.0 mmol/L (38.8%), ≥6.0 mmol/L (15.1%)였음. 대부분의 환자가 RAAS 억제제 병용하였고(69.8%) 그 외 당뇨, 고지혈증, 고혈압, 혈전증에 쓰이는 약물과 비타민 포함됨, CKD(eGFR <60 mL/min 기준 (69.4%) 및/또는 당뇨병(65.9%) 이 동반된 상태였음.

(유지기) 평균 연령은 61.5세~64.9세(22~89세)이며, 대부분 백인(80~86.3%), 남성이었음. ZS 15g 투여군에서 위약 대비 HF, CKD 및 당뇨 이력을 가진 비율이 높았음. 대부분의 환자가 RAAS 억제제를 병용하였고(87.1%~70.6%) 그 외 당뇨, 고지혈증, 고혈압, 혈전증에 쓰이는 약물과 비타민 포함됨

2) 유효성 평가

- 1차 평가변수 결과 : 유지기 제8~29일 동안 이용가능한 모든 S-K 수치의 모델 기반 LS MEAN
 - ZS qd는 고칼륨혈증의 초기 교정 후 4주 동안 혈액 칼륨 정상(즉, S-K 3.5~5.0 mmol/L)을 유지하는 데

유효함.

- 제8일 29일 동안 위약군 대비 각 ZS 용량은 통계적으로 유의하게 더 낮은 혈청 칼륨 수치를 나타냈으며 용량 의존적인 경향이 있었음

위약 5.1 mmol/L; 5 g 4.8 mmol/L; 10 g 4.5 mmol/L; 15 g 4.4 mmol/L

- ZS 용량은 정상 혈액 칼륨의 일수 및 혈액 칼륨이 정상인 환자의 비율에서 위약에 비해 우월하였음. 정상 혈액 칼륨의 평균 일수는 용량이 증가함에 따라 증가함.

위약 7.4일 위약 47.6%

5g 13.4일 5g 71.1%

10g 13.9일 10g 76.0%

15g 16.8일 15g 85.2%

Table 11-7 Assessment of Statistical Significance Using Sequential Closed Testing Procedure

Endpoint	Observed P-value	Statistically Significant
Acute Phase S-K exponential rate of change from baseline through 48 hours (Null hypothesis: exponential rate of change from baseline equals 0)	< 0.0001	Yes
Primary Efficacy Endpoint		
Maintenance Phase Days 8-29 mean S-K (Null hypothesis: ZS 15 g QD = placebo)	< 0.0001	Yes
Maintenance Phase Days 8-29 mean S-K (Null hypothesis: ZS 10 g QD = placebo)	< 0.0001	Yes
Maintenance Phase Days 8-29 mean S-K (Null hypothesis: ZS 5 g QD = placebo)	0.0001	Yes
Secondary Maintenance Phase Efficacy Endpoints		
Maintenance Phase Days 8-29 total number of days normokalemic (Null hypothesis: ZS 15 g QD = placebo)	< 0.0001	Yes
Maintenance Phase Days 8-29 total number of days normokalemic (Null hypothesis: ZS 10 g QD = placebo)	< 0.0001	Yes
Maintenance Phase Days 8-29 total number of days normokalemic (Null hypothesis: ZS 5 g QD = placebo)	0.0001	Yes
Maintenance Phase Day 29/Exit proportion of subjects normokalemic (Null hypothesis: ZS 15 g QD = placebo)	< 0.0001	Yes
Maintenance Phase Day 29/Exit proportion of subjects normokalemic (Null hypothesis: ZS 10 g QD = placebo)	0.0018	Yes
Maintenance Phase Day 29/Exit proportion of subjects normokalemic (Null hypothesis: ZS 5 g QD = placebo)	0.0148	Yes
Maintenance Phase mean S-K intra-subject standard deviation (Null hypothesis: ZS 15 g QD = placebo)	0.3349	No
Maintenance Phase mean S-K intra-subject standard deviation (Null hypothesis: ZS 10 g QD = placebo)		
Maintenance Phase mean S-K intra-subject standard deviation (Null hypothesis: ZS 5 g QD = placebo)		

Source: Statistical Tables 14.2.1.1.1, 14.2.2.1.1, 14.2.2.8.1, 14.2.2.10.1, and 14.2.2.11.1.

Table 11-14 Maintenance Phase: Mean Serum Potassium Between Maintenance Phase Study Days 8 and 29 - ITT Population

Statistic ^a	Acute Phase Treatment: ZS 10 g TID			
	Maintenance Phase Treatment			
	Placebo (N = 82)	ZS 5 g QD (N = 45)	ZS 10 g QD (N = 50)	ZS 15 g QD (N = 54)
Back-transformed from model				
Least squares mean	5.0603	4.7544	4.5081	4.3742
95% confidence interval	4.9646, 5.1578	4.6350, 4.8769	4.4005, 4.6184	4.2754, 4.4753
Log-transformed (as modelled)				
Least squares mean (standard error)	1.6214 (0.009681)	1.5591 (0.012906)	1.5059 (0.012260)	1.4757 (0.011595)
95% confidence interval	1.6023, 1.6405	1.5336, 1.5845	1.4817, 1.5300	1.4529, 1.4986
t-test p-value (ZS versus placebo)		0.0001	< 0.0001	< 0.0001

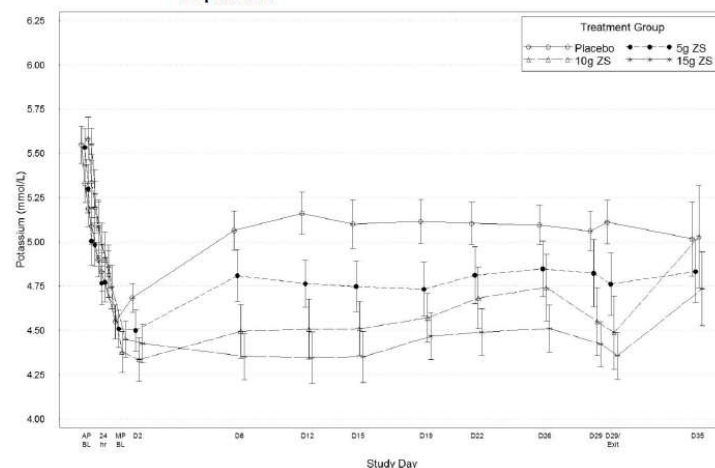
Source: Statistical Tables 14.2.2.1.1 and 14.2.2.2.1

Table 11-15 Maintenance Phase: Supportive Analyses of Mean Serum Potassium Between Maintenance Phase Study Days 8 and 29 - ITT Population

Statistic	Acute Phase Treatment: ZS 10 g TID			
	Maintenance Phase Treatment			
	Placebo	ZS 5 g QD	ZS 10 g QD	ZS 15 g QD
Mean S-K Value Between Maintenance Phase Study Days 8 and 29 (Including Subjects Without S-K Values Between Maintenance Phase Study Days 8 and 29)				
Back-transformed from model ^a	(N = 85)	(N = 45)	(N = 51)	(N = 56)
Least squares mean	5.0615	4.7546	4.5084	4.3787
95% confidence interval	4.9672, 5.1576	4.6359, 4.8764	4.4023, 4.6171	4.2814, 4.4782
Log-transformed (as modelled) ^a				
Least squares mean (standard error)	1.6217 (0.009543)	1.5591 (0.012828)	1.5059 (0.012082)	1.4768 (0.011401)
95% confidence interval	1.6028, 1.6405	1.5338, 1.5844	1.4821, 1.5298	1.4543, 1.4992
t-test p-value (ZS versus placebo)		0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Mean Change in S-K Value from Maintenance Phase Baseline to Maintenance Phase Study Days 8 to 29 (Excluding Subjects Without S-K Values Between Maintenance Phase Study Days 8 and 29)				
	(N = 82)	(N = 45)	(N = 50)	(N = 54)
Least squares mean (standard error) ^b	0.5361 (0.054566)	0.2561 (0.072998)	0.1280 (0.068093)	-0.0993 (0.065479)
95% confidence interval	0.4285, 0.6437	0.1122, 0.4000	-0.0062, 0.2623	-0.2284, 0.0297
t-test p-value (ZS versus placebo)		0.0024	< 0.0001	< 0.0001

Source: Statistical Tables 14.2.2.3.1, 14.2.2.4.1, 14.2.2.5.1, and 14.2.2.6.1

Figure 11-3 Maintenance Phase: Mean Serum Potassium Over Time - ITT Population



Source: Statistical Figure 14.2.2.7.1.1

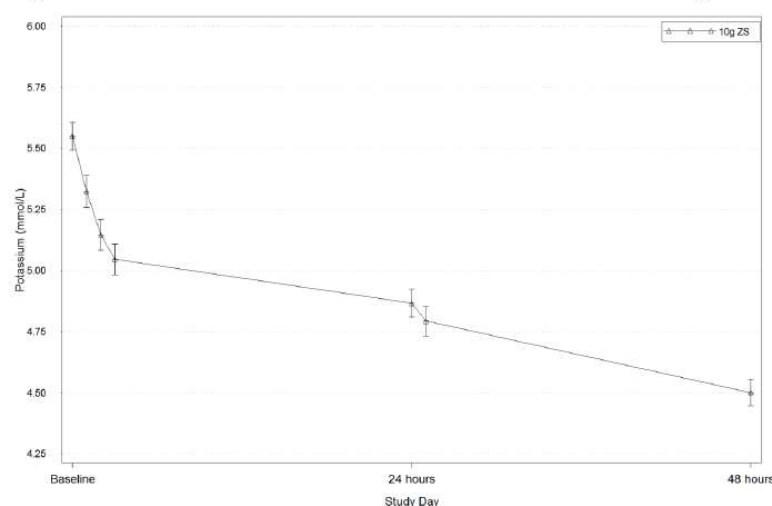
- 2차 평가변수 결과
<교정기>

Table 11-8 Acute Phase: Overview of Results for Secondary Efficacy Endpoints - ITT Population

Time Point	Parameter	Estimate for ZS 10 g TID (N = 258)	P-value for H ₀ : Parameter = 0
24 hours after start of ZS dosing	Mean exponential rate of change	-0.00373	< 0.0001
	Mean (median) S-K change	-0.68 (-0.70)	< 0.0001
	Mean (median) S-K percent change	-12.03 (-12.50)	< 0.0001
	Percent normalized (KM estimate)	84.28	not applicable
	Percent normalized at 24 hours	66.1 (168/254)	not applicable
48 hours after start of ZS dosing	Mean exponential rate of change	-0.00324	< 0.0001
	Mean (median) S-K change	-1.05 (-1.10)	< 0.0001
	Mean (median) S-K percent change	-18.56 (-19.23)	< 0.0001
	Median time to normalization	2.17	not applicable
	Percent normalized (KM estimate)	97.62	not applicable
	Percent normalized at 48 hours	88.0 (221/251)	not applicable

Source: Statistical Table 14.2.1.1.1

Figure 11-1 Acute Phase: Mean Serum Potassium Over Time - ITT Population



Source: Statistical Figure 14.2.1.2.1

Table 11-11 Acute Phase: Subjects with ≥ 0.5 mmol/L Decrease in Serum Potassium Over Time - ITT Population

Time Point, n/N (%)	ZS 10 g TID (N = 258)
2 hours after start of ZS dosing	115/255 (45.1)
4 hours after start of ZS dosing	145/255 (56.9)
24 hours after start of ZS dosing	180/254 (70.9)
48 hours after start of ZS dosing	225/251 (89.6)

Source: Statistical Table 14.2.3.27

- 투여 후 최초 1시간부터 감소경향 나타남

Table 11-9 Acute Phase: Mean Change and Mean Percent Change From Baseline in Serum Potassium - ITT Population

Time Point	Statistic	ZS 10 g TID (N = 258)	
Acute Phase Baseline	N	258	
	Mean (standard deviation)	5.55 (0.449)	
1 hour after start of ZS dosing		Change	Percent Change
	N	258	
	Mean (standard deviation)	-0.23 (0.435)	-3.91 (7.741)
	95% confidence interval	-0.28, -0.17	-4.86, -2.96
	Paired t-test p-value	< 0.0001	< 0.0001
2 hours after start of ZS dosing	N	255	
	Mean (standard deviation)	-0.41 (0.440)	-7.13 (7.706)
	95% confidence interval	-0.46, -0.35	-8.08, -6.18
	Paired t-test p-value	< 0.0001	< 0.0001
4 hours after start of ZS dosing	N	255	

<유지기>

- 유지기 제8~29일 동안 정상 칼륨 혈액이 유지된 일수
- 교정기 베이스라인 혈청 칼륨 수치로부터 평균 변화 및 평균 비율 변화
- 유지기 베이스라인 혈청 칼륨 수치로부터 평균 변화 및 평균 비율 변화
- 유지기 동안 고칼륨혈증까지 걸리는 시간(S-K 수치 ≥ 5.1 mmol/L)
- 혈청 칼륨 수치에서 재발되는데 걸리는 시간(재발 : 교정기 베이스라인 수준으로 회귀)
- Mean S-K intra-subject standard deviation calculated among subjects with ≥ 2 values on or after Maintenance Phase Study Day 8
- 유지기 Days 1, 2, 5, 8, 12, 15, 19, 22, 26, 29, and 35에 정상칼륨혈증으로 남아있는 시험대상자의 비율

- ZS 투여군이 위약군 대비 유지기 제8~29일 동안 정상 칼륨 혈액이 유지된 일수가 통계적으로 유의하게 증가하였음

Table 11-16 Maintenance Phase: Number of Normokalemic Days During Maintenance Phase Study Days 8 to 29 - ITT Population

Statistic ^a	Acute Phase Treatment: ZS 10 g TID			
	Maintenance Phase Treatment			
	Placebo (N = 82)	ZS 5 g QD (N = 45)	ZS 10 g QD (N = 50)	ZS 15 g QD (N = 54)
Mean (standard error)	7.4 (8.00)	13.4 (7.57)	13.9 (7.91)	16.8 (6.99)
95% confidence interval	5.6, 9.1	11.1, 15.6	11.6, 16.1	14.9, 18.7
t-test p-value (ZS versus placebo)		0.0001	< 0.0001	< 0.0001

Source: Statistical Tables 14.2.2.8.1 and 14.2.2.9.1

Table 11-17 Maintenance Phase: Mean Change and Mean Percent Change From Acute Phase Baseline in Serum Potassium - ITT Population

Time Point	Statistic	Acute Phase Treatment: ZS 10 g TID			
		Maintenance Phase Treatment			
		Placebo (N = 82)	ZS 5 g QD (N = 45)	ZS 10 g QD (N = 50)	ZS 15 g QD (N = 54)
AP Baseline	N	82	45	50	54
	Mean (SD)	5.55 (0.471)	5.53 (0.357)	5.58 (0.423)	5.55 (0.331)
MP Study Day 2	N	81	45	49	54
Change	Mean (SD)	-0.86 (0.508)	-1.03 (0.408)	-1.25 (0.471)***	-1.12 (0.477)**
Percent change	Mean (SD)	-15.11 (8.154)	-18.53 (6.941)*	-22.19 (7.897)***	-20.04 (7.959)***
MP Study Day 8	N	81	45	50	54
Change	Mean (SD)	-0.49 (0.549)	-0.72 (0.552)*	-1.09 (0.629)***	-1.20 (0.592)***
Percent change	Mean (SD)	-8.45 (9.492)	-12.84 (9.700)*	-19.16 (10.708)***	-21.29 (10.135)***
MP Study Day 12	N	80	44	47	53
Change	Mean (SD)	-0.41 (0.508)	-0.75 (0.516)***	-1.11 (0.663)***	-1.20 (0.665)***
Percent change	Mean (SD)	-7.22 (8.967)	-13.36 (8.949)***	-19.45 (11.072)***	-21.22 (11.368)***
MP Study Day 15	N	80	44	47	52
Change	Mean (SD)	-0.48 (0.612)	-0.77 (0.492)**	-1.11 (0.652)***	-1.19 (0.627)***
Percent change	Mean (SD)	-8.28 (10.739)	-13.73 (8.485)**	-19.33 (10.884)***	-21.16 (10.675)***
MP Study Day 19	N	78	43	47	51
Change	Mean (SD)	-0.45 (0.549)	-0.79 (0.520)**	-1.04 (0.581)***	-1.07 (0.575)***
Percent change	Mean (SD)	-7.87 (9.554)	-14.08 (8.822)***	-18.29 (9.707)***	-19.10 (9.957)***
MP Study Day 22	N	77	43	45	51
Change	Mean (SD)	-0.45 (0.578)	-0.71 (0.543)*	-0.93 (0.653)***	-1.05 (0.586)***
Percent change	Mean (SD)	-7.74 (9.992)	-12.65 (9.591)**	-16.25 (11.292)***	-18.65 (10.034)***
MP Study Day 26	N	74	42	45	51
Change	Mean (SD)	-0.43 (0.552)	-0.65 (0.448)*	-0.87 (0.697)***	-1.03 (0.597)***
Percent change	Mean (SD)	-7.54 (9.386)	-11.83 (8.025)*	-15.18 (11.988)***	-18.28 (10.271)***
MP Study Day 29	N	73	39	38	43
Change	Mean (SD)	-0.47 (0.499)	-0.69 (0.500)*	-1.08 (0.704)***	-1.12 (0.571)***
Percent change	Mean (SD)	-8.23 (8.586)	-12.49 (8.770)*	-18.83 (11.951)***	-19.80 (9.503)***
MP Study Day 29/Exit	N	82	45	50	54
Change	Mean (SD)	-0.44 (0.515)	-0.77 (0.559)***	-1.10 (0.813)***	-1.19 (0.659)***
Percent change	Mean (SD)	-7.68 (8.940)	-13.85 (9.568)***	-19.28 (14.099)***	-21.06 (11.086)***

Source: Statistical Table 14.2.2.7.1

Abbreviations: AP = Acute Phase; ITT = intent-to-treat; MP = Maintenance Phase; QD = once daily; SD = standard deviation; TID = three times daily; ZS = sodium zirconium cyclosilicate.

Note: Subjects included in the Maintenance Phase Study Day 29 analysis had to have a serum potassium value measured within 1 day of their last dose of study drug.

*, **, *** p ≤ 0.05, 0.01, and 0.001, respectively (versus placebo, 2-sample t-test).

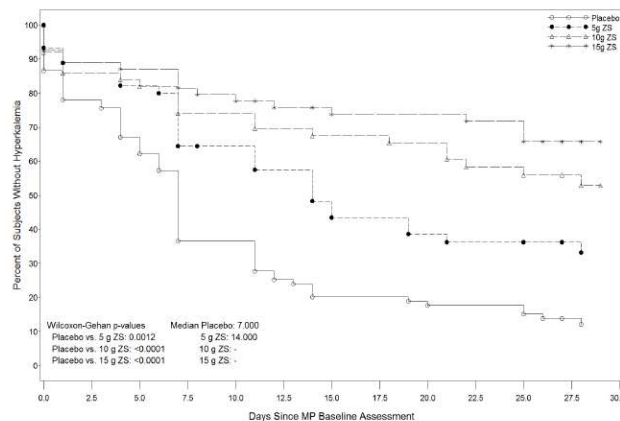
- ZS 투여군이 위약군 대비 교정기 베이스라인 혈청 칼륨 수치로부터 평균 변화 및 평균 비율 변화가 통계적으로 유의하게 더 컸음
- 유지기 베이스라인 혈청 칼륨 수치로부터 평균 변화 및 평균 비율 변화

Table 11-18 Maintenance Phase: Mean Change and Mean Percent Change From Maintenance Phase Baseline in Serum Potassium - ITT Population

Time Point	Statistic	Acute Phase Treatment: ZS 10 g TID			
		Maintenance Phase Treatment			
		Placebo (N = 82)	ZS 5 g QD (N = 45)	ZS 10 g QD (N = 50)	ZS 15 g QD (N = 54)
MP Baseline	N	82	45	50	54
	Mean (SD)	4.55 (0.427)	4.51 (0.357)	4.38 (0.407)*	4.45 (0.372)
MP Study Day 2	N	81	45	49	54
Change	Mean (SD)	0.13 (0.411)	-0.01 (0.372)	-0.04 (0.384)*	-0.02 (0.400)*
Percent change	Mean (SD)	3.39 (9.044)	0.06 (8.036)*	-0.51 (8.862)*	-0.20 (8.984)*
MP Study Day 8	N	81	45	50	54
Change	Mean (SD)	0.50 (0.538)	0.30 (0.467)*	0.12 (0.523)***	-0.10 (0.535)***
Percent change	Mean (SD)	11.64 (12.291)	6.93 (10.486)*	3.05 (12.346)***	-1.74 (12.043)***
MP Study Day 12	N	80	44	47	53
Change	Mean (SD)	0.60 (0.580)	0.26 (0.541)**	0.10 (0.594)***	-0.11 (0.572)***
Percent change	Mean (SD)	13.70 (13.072)	6.38 (12.287)**	2.85 (13.595)***	-2.00 (12.836)***
MP Study Day 15	N	80	44	47	52
Change	Mean (SD)	0.54 (0.694)	0.25 (0.535)*	0.11 (0.552)***	-0.10 (0.546)***
Percent change	Mean (SD)	12.51 (15.693)	5.95 (12.169)*	2.93 (12.662)***	-1.89 (12.118)***
MP Study Day 19	N	78	43	47	51
Change	Mean (SD)	0.55 (0.672)	0.22 (0.580)**	0.17 (0.483)***	0.01 (0.605)***
Percent change	Mean (SD)	12.96 (15.791)	5.33 (12.934)**	4.28 (11.231)***	0.95 (13.697)***
MP Study Day 22	N	77	43	45	51
Change	Mean (SD)	0.55 (0.627)	0.30 (0.563)*	0.27 (0.650)*	0.03 (0.579)***
Percent change	Mean (SD)	12.84 (14.342)	6.98 (12.774)*	6.79 (15.174)*	1.39 (12.782)***
MP Study Day 26	N	74	42	45	51
Change	Mean (SD)	0.55 (0.623)	0.34 (0.565)	0.33 (0.673)	0.05 (0.594)***
Percent change	Mean (SD)	13.03 (14.566)	7.98 (12.932)	8.08 (15.516)	1.88 (13.641)***
MP Study Day 29	N	73	39	38	43
Change	Mean (SD)	0.52 (0.545)	0.28 (0.664)*	0.14 (0.668)**	-0.04 (0.554)***
Percent change	Mean (SD)	12.09 (12.500)	6.61 (14.770)*	3.91 (15.173)**	-0.35 (12.463)***
MP Study Day 29/Exit	N	82	45	50	54
Change	Mean (SD)	0.56 (0.582)	0.25 (0.645)**	0.11 (0.768)***	-0.09 (0.598)***
Percent change	Mean (SD)	12.97 (13.116)	6.12 (14.424)**	3.02 (17.785)***	-1.43 (13.664)***

Source: Statistical Table 14.2.2.7.1

Figure 11-4 Maintenance Phase: Kaplan-Meier Estimates of Time to Hyperkalemia - ITT Population

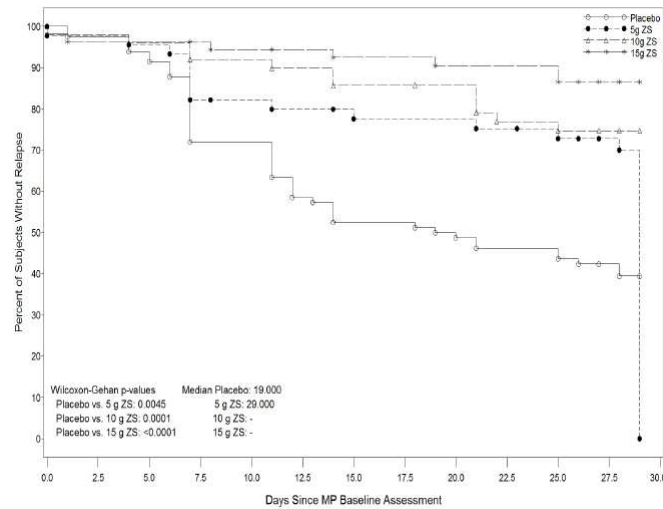


Source: Statistical Figure 14.2.2.13.1

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; MP = Maintenance Phase; ZS = sodium zirconium cyclosilicate

- ZS 투여군이 위약군 대비 유지기 동안 고칼륨혈증까지 걸리는 시간 (S-K 수치 ≥ 5.1 mmol/L)이 통계적으로 유의하게 지연되어 나타나며, 용량 의존적인 경향임.
: ZS 5 g QD ($p = 0.0012$), ZS 10 g QD ($p < 0.0001$) 및 ZS 15 g QD ($p < 0.0001$)
- ZS qd 투여군에서 위약군 대비 유지기에서 혈청 칼륨 수치에서 재발되는데 걸리는 시간 (교정기 베이스라인 수준으로 회귀)이 통계적으로 유의하게 지연되었음.
: ZS 5 g QD ($p = 0.0045$), ZS 10 g QD ($p = 0.0001$), and ZS 15 g QD ($p < 0.0001$)

Figure 11-5 Maintenance Phase: Kaplan-Meier Estimates of Time to Relapse - ITT Population



Source: Statistical Figure 14.2.2.15.1

- Mean S-K intra-subject standard deviation calculated among subjects with ≥ 2 values on or after Maintenance Phase Study Day 8: ZS 10g qd군이 위약군 대비 통계적으로 유의하게 더 컸음

Table 11-19 Maintenance Phase: Mean Serum Potassium Intra-Subject Standard Deviation Calculated Among Subjects With ≥ 2 Values on or After Maintenance Phase Study Day 8 - ITT Population

Statistic	Acute Phase Treatment: ZS 10 g TID			
	Maintenance Phase Treatment			
	Placebo (N = 82)	ZS 5 g QD (N = 45)	ZS 10 g QD (N = 50)	ZS 15 g QD (N = 54)
Intra-subject standard deviation	0.06392	0.06367	0.07708	0.06849
95% confidence interval	0.05804, 0.06980	0.05574, 0.07159	0.06941, 0.08474	0.06126, 0.07571
ANCOVA p-value (ZS versus placebo)		0.9596	0.0078	0.3349

Source: Statistical Table 14.2.2.10.1

- 유지기 Days 1, 2, 5, 8, 12, 15, 19, 22, 26, 29, and 35에 정상칼륨혈증으로 남아 있는 시험대상자의 비율

Table 11-20 Maintenance Phase: Proportion of Subjects Who Remained Normokalemic by Maintenance Phase Study Day - ITT Population

Maintenance Phase Study Day, n/N (%)	Acute Phase Treatment: ZS 10 g TID			
	Maintenance Phase Treatment			
	Placebo (N = 82)	ZS 5 g QD (N = 45)	ZS 10 g QD (N = 50)	ZS 15 g QD (N = 54)
Baseline	71/82 (86.6)	42/45 (93.3)	46/50 (92.0)	50/54 (92.6)
MP Study Day 2	68/81 (84.0)	42/45 (93.3)	45/49 (91.8)	51/54 (94.4)
MP Study Day 8	39/81 (48.1)	32/45 (71.1)*	41/50 (82.0)***	46/54 (85.2)***
MP Study Day 12	32/80 (40.0)	33/44 (75.0)***	37/47 (78.7)***	45/53 (84.9)***
MP Study Day 15	35/80 (43.8)	31/44 (70.5)**	40/47 (85.1)***	43/52 (82.7)***
MP Study Day 19	35/78 (44.9)	32/43 (74.4)**	37/47 (78.7)***	45/51 (88.2)***
MP Study Day 22	34/77 (44.2)	29/43 (67.4)*	30/45 (66.7)*	45/51 (88.2)***
MP Study Day 26	36/74 (48.6)	31/42 (73.8)*	32/45 (71.1)*	43/51 (84.3)***
MP Study Day 29	37/73 (50.7)	26/39 (66.7)	31/38 (81.6)**	39/43 (90.7)***
MP Study Day 29/Exit	39/82 (47.6)	32/45 (71.1)*	38/50 (76.0)**	46/54 (85.2)***

Source: Statistical Table 14.2.2.11.1

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; MP = Maintenance Phase; n = number of subjects normokalemic; N = number of subjects evaluated; QD = once daily; TID = three times daily; ZS = sodium zirconium cyclosilicate.

Note: Subjects included in the Maintenance Phase Study Day 29 analysis had to have a serum potassium value measured within 1 day of their last dose of study drug.

*, **, *** p $\leq$ 0.05, 0.01, and 0.001, respectively (Fisher exact test).

- 시험종료 시점 Day 29에서 정상 칼륨 혈증으로 남아있는 시험대상자 비율은 ZS 투여군이 위약군

대비 통계적으로 유의하게 더 컸음.

ZS 5 g QD, ZS 10 g QD 및 ZS 15 g QD군 (71.1%, 76.0% 및 85.2%)/ 위약군(47.6%).

- 하위군 분석

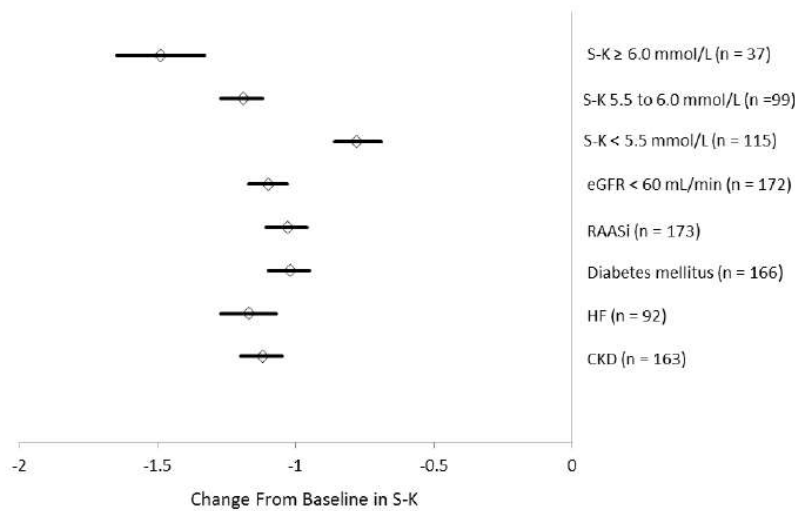
<교정기>

최초 투여 후 48시간까지의 혈청 칼륨 수치 평균 변화량의 95%CI로 요약 시 전체 하위분석군에서 통계적으로 유의한 혈청칼륨(S-K)수치 감소를 나타냄.

- 교정기 베이스라인 S-K 수치가 높을수록 48시간 쯤의 S-K 수치 평균 감소가 증가하였음.

S-K ≥ 6.0 (-1.49 mmol/L)/ S-K ≥ 5.5 to < 6.0 (-1.19 mmol/L)/ S-K < 5.5 (-0.78 mmol/L)

Figure 11-6 Acute Phase: 95% Confidence Interval for Mean Change in Serum Potassium From Baseline to 48 Hours After Start of ZS Dosing by Baseline Subpopulations - ITT Population

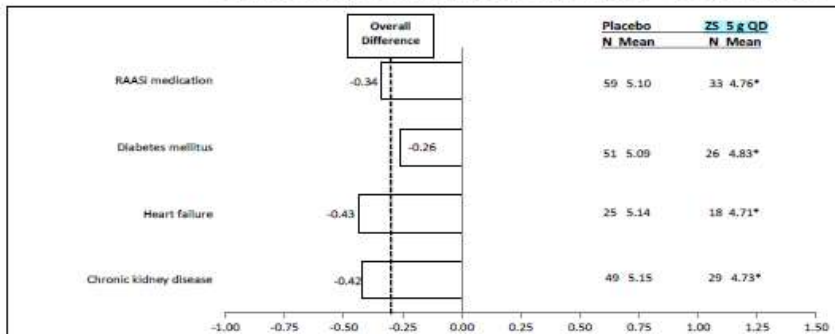


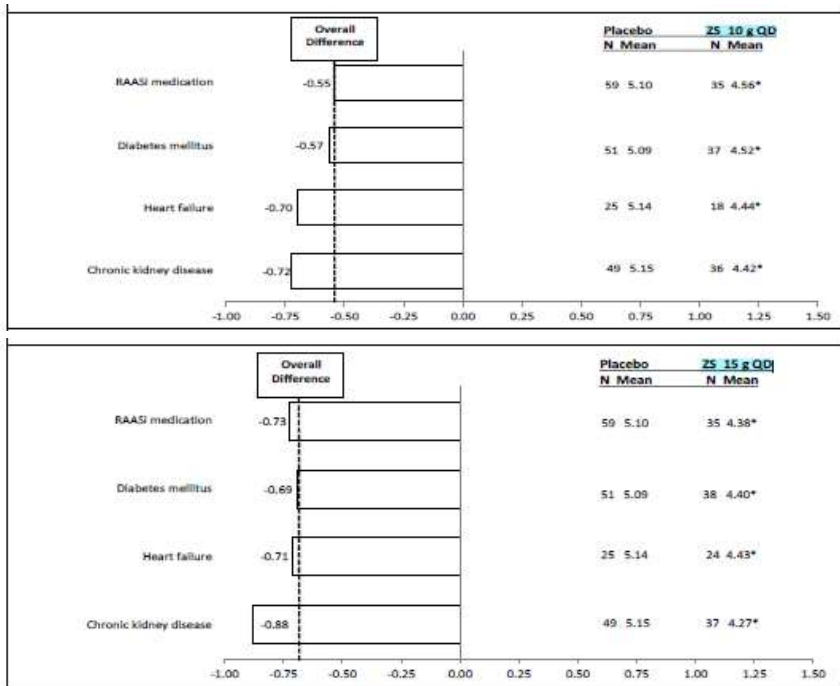
Source: Statistical Tables 14.2.1.2.2, 14.2.1.2.3, 14.2.1.2.4, 14.2.1.2.5, 14.2.1.2.6, 14.2.1.2.7, 14.2.1.2.8, and 14.2.1.2.9.
Abbreviations: CKD = chronic kidney disease; eGFR = estimated glomerular filtration rate; HF = heart failure; ITT = intent-to-treat; RAASi = renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor; S-K = serum potassium; ZS = sodium zirconium cyclosilicate.

<유지기>

위약 대비 ZS 용량별 qd 투여군의 차이는 하위 분석에서 전반적으로 일관적인 경향을 나타냄.

Figure 11-7 Maintenance Phase: Treatment Group Differences for Mean Serum Potassium Between Study Days 8 and 29 - ITT Population





Source: Statistical Tables 14.2.2.1.1, 14.2.2.1.2, 14.2.2.1.3, 14.2.2.1.4, and 14.2.2.1.5.

3) 안전성 평가

- 노출도

- 교정기의 모든 투여군에서 Day1, 2에 각각 3회씩 투여받은 환자 비율은 96.9% 였음.
- 유지기의 모든 투여군에서 평균 투여 일수 범위는 25.8일 ~ 27.2일이었음. 평균 투여 횟수는 위약군 (26.3), ZS 5g(27.1)이 ZS 고용량군(10g 24.5; 15g 24.8)보다 많았음.
- 유지기에서 저칼륨혈증(i-STAT 3.0 ~ 3.4 mmol/L)으로 인해 용량 감량(qd→qod)한 시험대상자는 ZS 투여군 18명(10g 8명, 15g 10명)이었음. 18명 중 16명(88.9%)은 용량조절을 통해 시험 완료하였으나, ZS 15g 2명은 시험중단하였음.

이중 1명은 계획서내 중단기준인 OTc 간격 연장으로, 나머지 1명은 TEAE 전신 부종으로 중단함.

- 이상반응 :

- **교정기 동안**(ZS 10g TID) TEAE 발생률은 7.8%였으며, 1명 초과하여 발생한 TEAE는 주로 위장관계 장애(변비, 설사, 구역) 및 신경계 장애(어지러움)이었음. 약물과 연관성이 있는 것으로 고려되는 TEAE 발생률은 전체 2.3%(6명)으로 변비 1명(0.4%), 설사 3명(1.2%), 식욕부진 1명(0.4%)이었고, 심전도 OT 연장 1명(0.4%) 보고되었음.
- **유지기 동안** AE의 전체 발생률은 ZS 5 g qd, 10 g qd, 15g qd군과 위약군에서 각각 53.3%, 29.4%, 44.6%, 31.8%였으며, 명백한 용량-반응 관계는 없었음.
 - 가장 흔한 TEAE는 위장관계 장애로 ZS 투여군보다 위약군에서 더 흔하게 나타남.
 - 그러나, 부종과 관련된 AE(부종, 전신 부종, 말초 부종을 포함한 대표 용어)는 위약에 비해 ZS 투여군에서 더 흔하게 나타남. 부종 사건의 발생률은 ZS 15 g qd군(14.3%, 8명)에서 가장 높았으며, 위약(2.4%, 2명), ZS 5 g qd(2.2%, 1명), ZS 10 g qd(5.9%, 3명)군에서 대체로 비슷한 비율로 관찰되었음. 부종 사건 중에서 임상시험용 의약품과 관련 있는 것으로 간주된 경우는 없었으며, 대부분 경증 또는 중등증의 중증도였음.

- 약물이상반응 :

- 교정기에서 시험약과 연관성이 있는 것으로 여겨지는 TEAE는 변비, 설사, 식욕부진 및 OTc 간격 연장이었음(설사 1.2% 외 모두 0.4%).
- 유지기에서도 위약군에서 변비가 4.7%였고, 나머지 식욕부진, 구역, 심전도 QT 연장 등이었음.

- SAE 및 사망 :

- SAE의 전체 발생률은 낮았으며(유지기 동안 ZS를 투여받은 환자 10명), 임상시험용 의약품과 관련 있는 것으로 간주된 사례는 없었음.
- ZS 10 g qd군에서 1건의 사망이 발생하였음. 5기 CKD, 제2형 당뇨병, 고혈압, 알려진 심혈관 질환의 병력이 있는 60세 여성 환자가 교정기 완료 후 ZS 10g qd군에 무작위배정되어 18일 동안 치료 후 저칼륨혈증으로 시험 중단함. 유지기 22일차(마지막 투여 4일 후)에 가슴 통증을 느끼고 다음 날에 악화 및 호흡 곤란이 나타남. 이후 입원한 후 심근 경색으로 사망함. 시험자는 중증 사례이며, 시험 약과 관련 없는 것으로 간주하였음.

- 투여중단 초래한 이상반응 : AE로 인해 임상시험용 의약품을 조기에 중단한 8명의 ZS 투여 환자 중 4명이 QTc 간격 연장에 대해 임상시험계획서에 명시된 중단 규칙을 충족하는 사건을 경험했으며, 이 중 2명은 임상시험용 의약품과 관련 있을 가능성이 있는 경우로 간주되었음. ZS 투여 환자에서 조기 중단을 초래한 다른 AE 중에서 임상시험용 의약품과 관련 있는 것으로 간주된 것은 없었음.

- 유지기에서 S-K < 3.5 mmol/L가 발생한 환자의 수는 용량에 따라 증가하였음. 저칼륨혈증이 확인된 환자는 위약 또는 ZS 5 g qd군에서 없었던 것에 비해 ZS 10 g qd군에서 총 5명(9.8%)이고 ZS 15 g qd군에서 6명(10.7%)이었음. 이러한 환자에서 모든 저칼륨혈증 사건은 경증이었고 3.0~3.4 mmol/L의 범위였음. 또한, ZS 10 g qd 및 ZS 15 g qd를 투여받은 환자에서 중탄산염의 베이스라인 대비 용량에 따라 평균 증가하였음. 기타 실험실 수치에서 임상적으로 중요한 변화는 관찰되지 않았음. 소변 칼륨의 감소에도 불구하고 나트륨의 소변 배설에서는 용량 관련 변화가 없었음.

- ZS 15 g qd군에서 평균 QTc가 소폭 증가(3.4~5.6 ms)하였으며, 이는 위약군 대비 통계적으로 유의한 차이로 나타남. 3명의 ZS 투여 환자에서 최대 QTc 간격 > 500 ms으로 > 30 ms의 증가가 나타났으나, ECG에서 관찰되거나 AE로 보고된 임상적으로 유의한 부정맥을 경험한 환자는 없었음. 전반적으로 QTc 간격 증가는 ZS 투여 시에 달성된 S-K 농도 감소 및 고칼륨혈증의 정상화에 상응한 것으로 고찰하였음.

교정기	Table 12-4 Acute Phase: Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events – Safety Population <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="391 1568 922 1619">Subjects With Treatment-Emergent Adverse Events, n (%)</th><th data-bbox="922 1568 1284 1619">ZS 10 g TID (N = 258)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="391 1619 922 1646">Any event</td><td data-bbox="922 1619 1284 1646">20 (7.8)</td></tr> <tr> <td data-bbox="391 1646 922 1673">Any related event</td><td data-bbox="922 1646 1284 1673">6 (2.3)</td></tr> <tr> <td data-bbox="391 1673 922 1700">Any severe event</td><td data-bbox="922 1673 1284 1700">0</td></tr> <tr> <td data-bbox="391 1700 922 1727">Deaths</td><td data-bbox="922 1700 1284 1727">0</td></tr> <tr> <td data-bbox="391 1727 922 1753">Any serious event</td><td data-bbox="922 1727 1284 1753">0</td></tr> <tr> <td data-bbox="391 1753 922 1780">Any event leading to premature discontinuation of study drug</td><td data-bbox="922 1753 1284 1780">1 (0.4)</td></tr> </tbody> </table> Source: Statistical Tables 14.3.2.1.1, 14.3.2.1.2, 14.3.2.1.3, 14.3.2.1.5, 14.3.2.1.6, and Appendix 16.2.7.1	Subjects With Treatment-Emergent Adverse Events, n (%)	ZS 10 g TID (N = 258)	Any event	20 (7.8)	Any related event	6 (2.3)	Any severe event	0	Deaths	0	Any serious event	0	Any event leading to premature discontinuation of study drug	1 (0.4)
Subjects With Treatment-Emergent Adverse Events, n (%)	ZS 10 g TID (N = 258)														
Any event	20 (7.8)														
Any related event	6 (2.3)														
Any severe event	0														
Deaths	0														
Any serious event	0														
Any event leading to premature discontinuation of study drug	1 (0.4)														
유지기															

	Table 12-7 Maintenance Phase: Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events – Safety Population <table><tr><th rowspan="3">Subjects With Treatment-Emergent Adverse Events, n (%)</th><th colspan="4">Acute Phase Treatment: ZS 10 g TID</th></tr><tr><th colspan="4">Maintenance Phase Treatment</th></tr><tr><th>Placebo (N = 85)</th><th>ZS 5 g QD (N = 45)</th><th>ZS 10 g QD (N = 51)</th><th>ZS 15 g QD (N = 56)</th></tr><tr><td>Any event</td><td>27 (31.8)</td><td>24 (53.3)</td><td>15 (29.4)</td><td>25 (44.6)</td></tr><tr><td>Any related event</td><td>7 (8.2)</td><td>3 (6.7)</td><td>3 (5.9)</td><td>6 (10.7)</td></tr><tr><td>Any severe event</td><td>1 (1.2)</td><td>4 (8.9)</td><td>1 (2.0)</td><td>3 (5.4)</td></tr><tr><td>Deaths</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (2.0)</td><td>0</td></tr><tr><td>Any serious event</td><td>0</td><td>5 (11.1)</td><td>2 (3.9)</td><td>3 (5.4)</td></tr><tr><td>Any event leading to premature discontinuation of study drug</td><td>0</td><td>4 (8.9)</td><td>0</td><td>3 (5.4)</td></tr></table> Source: Statistical Tables 14.3.2.2.1, 14.3.2.2.2, 14.3.2.2.3, 14.3.2.2.5, 14.3.2.2.6, and Appendix 16.2.7.1	Subjects With Treatment-Emergent Adverse Events, n (%)	Acute Phase Treatment: ZS 10 g TID				Maintenance Phase Treatment				Placebo (N = 85)	ZS 5 g QD (N = 45)	ZS 10 g QD (N = 51)	ZS 15 g QD (N = 56)	Any event	27 (31.8)	24 (53.3)	15 (29.4)	25 (44.6)	Any related event	7 (8.2)	3 (6.7)	3 (5.9)	6 (10.7)	Any severe event	1 (1.2)	4 (8.9)	1 (2.0)	3 (5.4)	Deaths	0	0	1 (2.0)	0	Any serious event	0	5 (11.1)	2 (3.9)	3 (5.4)	Any event leading to premature discontinuation of study drug	0	4 (8.9)	0	3 (5.4)
Subjects With Treatment-Emergent Adverse Events, n (%)	Acute Phase Treatment: ZS 10 g TID																																											
	Maintenance Phase Treatment																																											
	Placebo (N = 85)	ZS 5 g QD (N = 45)	ZS 10 g QD (N = 51)	ZS 15 g QD (N = 56)																																								
Any event	27 (31.8)	24 (53.3)	15 (29.4)	25 (44.6)																																								
Any related event	7 (8.2)	3 (6.7)	3 (5.9)	6 (10.7)																																								
Any severe event	1 (1.2)	4 (8.9)	1 (2.0)	3 (5.4)																																								
Deaths	0	0	1 (2.0)	0																																								
Any serious event	0	5 (11.1)	2 (3.9)	3 (5.4)																																								
Any event leading to premature discontinuation of study drug	0	4 (8.9)	0	3 (5.4)																																								
교정기	Table 12-5 Acute Phase: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Reported by > 1 Subject Presented by System Organ Class and Preferred Term – Safety Population <table><tr><th></th><th>ZS 10 g TID (N = 258)</th></tr><tr><td>Any Event, n (%)</td><td>20 (7.8)</td></tr><tr><td>System Organ Class Preferred Term, n (%)</td><td></td></tr><tr><td>Gastrointestinal Disorders</td><td>10 (3.9)</td></tr><tr><td> Constipation</td><td>2 (0.8)</td></tr><tr><td> Diarrhoea</td><td>3 (1.2)</td></tr><tr><td> Nausea</td><td>2 (0.8)</td></tr><tr><td>Nervous System Disorders</td><td>3 (1.2)</td></tr><tr><td> Dizziness</td><td>2 (0.8)</td></tr></table> Source: Statistical Table 14.3.2.1.1 Abbreviations: TID = three times daily; ZS = sodium zirconium cyclosilicate		ZS 10 g TID (N = 258)	Any Event, n (%)	20 (7.8)	System Organ Class Preferred Term, n (%)		Gastrointestinal Disorders	10 (3.9)	Constipation	2 (0.8)	Diarrhoea	3 (1.2)	Nausea	2 (0.8)	Nervous System Disorders	3 (1.2)	Dizziness	2 (0.8)																									
		ZS 10 g TID (N = 258)																																										
Any Event, n (%)	20 (7.8)																																											
System Organ Class Preferred Term, n (%)																																												
Gastrointestinal Disorders	10 (3.9)																																											
Constipation	2 (0.8)																																											
Diarrhoea	3 (1.2)																																											
Nausea	2 (0.8)																																											
Nervous System Disorders	3 (1.2)																																											
Dizziness	2 (0.8)																																											
유지기	Table 12-6 Acute Phase: Summary of All Treatment-Emergent Adverse Events Considered Related to Study Drug Presented by System Organ Class and Preferred Term – Safety Population <table><tr><th></th><th>ZS 10 g TID (N = 258)</th></tr><tr><td>Any Event, n (%)</td><td>6 (2.3)</td></tr><tr><td>System Organ Class Preferred Term, n (%)</td><td></td></tr><tr><td>Gastrointestinal Disorders</td><td>5 (1.9)</td></tr><tr><td> Constipation</td><td>1 (0.4)</td></tr><tr><td> Dianrhoea</td><td>3 (1.2)</td></tr><tr><td> Dyspepsia</td><td>1 (0.4)</td></tr><tr><td>Investigations</td><td>1 (0.4)</td></tr><tr><td> Electrocardiogram QT prolonged</td><td>1 (0.4)</td></tr></table> Source: Statistical Table 14.3.2.1.3		ZS 10 g TID (N = 258)	Any Event, n (%)	6 (2.3)	System Organ Class Preferred Term, n (%)		Gastrointestinal Disorders	5 (1.9)	Constipation	1 (0.4)	Dianrhoea	3 (1.2)	Dyspepsia	1 (0.4)	Investigations	1 (0.4)	Electrocardiogram QT prolonged	1 (0.4)																									
	ZS 10 g TID (N = 258)																																											
Any Event, n (%)	6 (2.3)																																											
System Organ Class Preferred Term, n (%)																																												
Gastrointestinal Disorders	5 (1.9)																																											
Constipation	1 (0.4)																																											
Dianrhoea	3 (1.2)																																											
Dyspepsia	1 (0.4)																																											
Investigations	1 (0.4)																																											
Electrocardiogram QT prolonged	1 (0.4)																																											

Table 12-8 Maintenance Phase: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Reported by > 1 Subject (Placebo or ZS) Presented by System Organ Class and Preferred Term – Safety Population

	Acute Phase Treatment: ZS 10 g TID			
	Maintenance Phase Treatment			
	Placebo (N = 85)	ZS 5 g QD (N = 45)	ZS 10 g QD (N = 51)	ZS 15 g QD (N = 56)
Any Event, n (%)	27 (31.8)	24 (53.3)	15 (29.4)	25 (44.6)
System Organ Class Preferred Term, n (%)				
Blood and Lymphatic System Disorders	0	3 (6.7)	0	3 (5.4)
Anaemia	0	0	0	3 (5.4)
Cardiac Disorders	0	1 (2.2)	2 (3.9)	3 (5.4)
Cardiac failure congestive	0	1 (2.2)	0	1 (1.8)
Gastrointestinal Disorders	12 (14.1)	3 (6.7)	1 (2.0)	5 (8.9)
Abdominal pain	1 (1.2)	1 (2.2)	0	0
Constipation	6 (7.1)	0	1 (2.0)	1 (1.8)
Diarrhoea	1 (1.2)	0	0	2 (3.6)
Dyspepsia	0	2 (4.4)	0	0
Nausea	1 (1.2)	0	0	1 (1.8)
Vomiting	1 (1.2)	1 (2.2)	0	0
General Disorders and Administration Site Conditions	2 (2.4)	2 (4.4)	5 (9.8)	10 (17.9)
Fatigue	0	0	1 (2.0)	2 (3.6)
Generalised oedema	0	0	0	2 (3.6)
Oedema	0	1 (2.2)	0	1 (1.8)
Oedema peripheral	2 (2.4)	0	3 (5.9)	6 (10.7)
Infections and Infestations	6 (7.1)	6 (13.3)	4 (7.8)	9 (16.1)
Influenza	0	0	1 (2.0)	2 (3.6)
Nasopharyngitis	1 (1.2)	0	0	3 (5.4)
Pneumonia	0	1 (2.2)	0	1 (1.8)
Upper respiratory tract infection	1 (1.2)	3 (6.7)	1 (2.0)	1 (1.8)
Urinary tract infection bacterial	1 (1.2)	0	0	1 (1.8)
Investigations	3 (3.5)	2 (4.4)	1 (2.0)	2 (3.6)
Electrocardiogram QT prolonged	0	1 (2.2)	0	2 (3.6)
Metabolism and Nutrition Disorders	3 (3.5)	3 (6.7)	2 (3.9)	4 (7.1)
Gout	0	1 (2.2)	1 (2.0)	1 (1.8)
Hypocalcaemia	2 (2.4)	0	0	0
Hypoglycaemia	0	1 (2.2)	0	1 (1.8)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	3 (3.5)	2 (4.4)	3 (5.9)	3 (5.4)
Pain in extremity	1 (1.2)	0	1 (2.0)	1 (1.8)
Nervous System Disorders	1 (1.2)	2 (4.4)	2 (3.9)	1 (1.8)
Dizziness	1 (1.2)	0	1 (2.0)	1 (1.8)
Renal and Urinary Disorders	2 (2.4)	6 (13.3)	0	2 (3.6)
Dysuria	1 (1.2)	1 (2.2)	0	0
Haematuria	1 (1.2)	0	0	1 (1.8)
Renal failure	0	2 (4.4)	0	0
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders	3 (3.5)	4 (8.9)	1 (2.0)	1 (1.8)
Asthma	1 (1.2)	1 (2.2)	0	0
Dyspnoea	0	1 (2.2)	0	1 (1.8)
Vascular Disorders	1 (1.2)	3 (6.7)	1 (2.0)	3 (5.4)
Hypertension	1 (1.2)	2 (4.4)	1 (2.0)	2 (3.6)

Source: Statistical Table 14.3.2.2.1

Table 12-9 Maintenance Phase: Summary of All Treatment-Emergent Adverse Events Considered Related to Study Drug Presented by System Organ Class and Preferred Term – Safety Population

	Acute Phase Treatment: ZS 10 g TID			
	Maintenance Phase Treatment			
	Placebo (N = 85)	ZS 5 g QD (N = 45)	ZS 10 g QD (N = 51)	ZS 15 g QD (N = 56)
Any Event, n (%)	7 (8.2)	3 (6.7)	3 (5.9)	6 (10.7)
System Organ Class Preferred Term, n (%)				
Blood and Lymphatic System Disorders	0	0	0	2 (3.6)
Anaemia	0	0	0	2 (3.6)
Gastrointestinal Disorders	4 (4.7)	1 (2.2)	0	2 (3.6)
Constipation	4 (4.7)	0	0	1 (1.8)
Dyspepsia	0	1 (2.2)	0	0
Nausea	0	0	0	1 (1.8)
Infections and Infestations	0	0	1 (2.0)	0
Influenza	0	0	1 (2.0)	0
Investigations	2 (2.4)	0	1 (2.0)	1 (1.8)
Crystal urine present	1 (1.2)	0	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	0	0	0	1 (1.8)
Haemoglobin decreased	1 (1.2)	0	0	0
Urinary casts	0	0	1 (2.0)	0
Metabolism and Nutrition Disorders	0	1 (2.2)	0	1 (1.8)
Gout	0	1 (2.2)	0	0
Hypokalaemia	0	0	0	1 (1.8)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	0	0	1 (2.0)	0
Pain in extremity	0	0	1 (2.0)	0
Nervous System Disorders	0	0	1 (2.0)	0
Dysgeusia	0	0	1 (2.0)	0
Renal and Urinary Disorders	1 (1.2)	1 (2.2)	0	0
Dysuria	1 (1.2)	1 (2.2)	0	0
Vascular Disorders	0	1 (2.2)	0	0
Hot flush	0	1 (2.2)	0	0

Source: Statistical Table 14.3.2.2.3

Table 12-10 Acute and Maintenance Phases: Subjects With Treatment-Emergent Serious Adverse Events - Safety Population

Subject Number	Age/Sex/Race	Study Day Onset ^a	Study Day Resolution ^a	Preferred Term	Severity	Reason Serious	Relationship to Study Drug	Action Taken
MAINTENANCE PHASE								
Treatment Acute Phase: ZS 10 g TID/Maintenance Phase: ZS 5 g QD								
4032-030	66/F/W	MP 25	MP 29 (5)	Small intestinal obstruction	Moderate	Hosp	Not related	Drug withdrawn
4081-013	79/M/W	MP 7	MP 18 (7)	Cardiac failure congestive	Moderate	Hosp	Not related	Dose not changed
4201-009	89/M/W	MP 17 (2)	ongoing	Confusional state	Severe	Hosp	Not related	Drug withdrawn
4205-006	58/M/W	MP 29 (1)	ongoing	Hepatotoxicity	Severe	Other medically important serious event	Unlikely related	Dose not changed
4700-040	48/F/W	MP 15	MP 22	Pneumonia	Severe	Hosp	Not related	Dose not changed
Treatment Acute Phase: ZS 10 g TID/Maintenance Phase: ZS 10 g QD								
4100-029	68/F/W	MP 37 (10)	MP 44 (17)	Cellulitis	Moderate	Hosp	Not related	Dose not changed
4702-015	60/F/B or AA	MP 22 (4)	MP 23 (5)	Myocardial infarction	Severe	Death	Not related	Dose not changed
Treatment Acute Phase: ZS 10 g TID/Maintenance Phase: ZS 15 g QD								
4007-002	70/M/W	MP 28	MP 35 (7)	Pneumonia	Severe	Hosp	Not related	Con med
4702-003	79/M/W	MP 25	ongoing	Dyspnoea	Moderate	Hosp	Not related	Dose not changed
4704-001	74/M/B or AA	MP 13 (1)	MP 15 (3)	Generalised oedema	Severe	Hosp	Not related	Drug withdrawn

Source: Appendices 16.2.4.1, 16.2.1.5, and 16.2.7.3

Table 12-11

Acute and Maintenance Phases: Subjects With Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Premature Discontinuation of Study Drug - Safety Population

Subject Number	Age/Sex/Race	Study Day Onset ^a	Study Day Resolution ^a	Preferred Term	Severity	Serious	Relationship to Study Drug
ACUTE PHASE							
Treatment Acute Phase: ZS 10 g TID/Maintenance Phase: none							
4700-010	65/F/W	AP 3	ongoing	Electrocardiogram QT prolonged	Mild	No	Possibly related
MAINTENANCE PHASE							
Treatment Acute Phase: ZS 10 g TID/Maintenance Phase: ZS 5 g QD							
4012-005	66/M/B or AA	MP 22	ongoing	Electrocardiogram QT prolonged	Mild	No	Not related
4032-030	66/F/W	MP 25	MP 29 (5)	Small intestinal obstruction	Moderate	Yes	Not related
4081-013	79/M/W	MP 7	ongoing	Renal failure	Severe	No	Not related
4201-009	89/M/W	MP 17 (2)	ongoing	Confusional state	Severe	Yes	Not related
Treatment Acute Phase: ZS 10 g TID/Maintenance Phase: ZS 15 g QD							
4012-004	76/M/B or AA	MP 22	ongoing	Electrocardiogram QT prolonged	Mild	No	Not related
4200-019	76/M/W	MP 15	MP 21 (7)	Electrocardiogram QT prolonged	Moderate	No	Possibly related
4704-001	74/M/B or AA	MP 13 (1)	MP 15 (3)	Generalised oedema	Severe	Yes	Not related

Source: Appendices 16.2.4.1, 16.2.1.5, and 16.2.7.5

Abbreviations: AP = Acute Phase; B or AA = Black or African American; F = female; M = male; MP = Maintenance Phase; QD = once daily; TID = three times daily; W = White; ZS = sodium zirconium cyclosilicate

^a Numbers in parentheses are days relative to last dose of study drug.

[D9480C00006] Sodium Zirconium Cyclosilicate의 투석 전 고칼륨혈증 발생 빈도 감소를 위한 다기관, 전향적, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 제3b임상시험 (DIALIZE)

※ 만성 혈액 투석을 받는 고칼륨혈증 환자 (CSR 설명 참조)

- 신장의 주요 역할은 칼륨을 제거하는 것임. 만성 신장 장애가 ERSD까지 악화되는 경우, 신장의 칼륨 제거 능력은 최후에 소실되어 정상적인 혈청 칼륨 수준을 유지하기 위해 혈액 투석 필요함. 다만, 투석에도 불구하고 많은 환자들이 지속적인 고칼륨혈증이 나타남 ($K > 5.1\text{mmol/L}$).
- 혈청 칼륨 수치가 높으면 심실 부정맥 및 심장사로 이어질 수 있음. 최근 연구에서 ESRD 환자 중에서 투석 치료를 받는 경우, 혈청 칼륨 수치가 5.6mmol/L 이상인 경우는 사망률 증가와 연관되어 있음.
- 혈액 투석은 ESRD 환자의 국제 표준 치료이며 대개 주 3회로 수행됨. 국제적으로 가장 많이 처방되는 투석액 칼륨 농도는 $2.0\sim 2.5\text{ mEq/L}$ 임(미국 99%, 일본 75%), 지역적으로 차이가 있으며, 독일에서 75%의 환자는 $3.0\sim 4.0\text{ mEq/L}$ 로 처방받고, 스페인에서는 $1.0\sim 1.5\text{ mEq/L}$ 로 처방받음

* LIDI (long inter-dialytic interval) : 금요일/토요일~월요일/화요일에서 3일 간격으로 매주 3회 투석 (thrice weekly dialysis)

1) 시험개요

- 시험목적

- 일차 목적 : 만성 혈액 투석 환자에서 지속적 고칼륨혈증의 치료 시 SZC의 유효성을 평가
- 이차 목적 : 만성 혈액 투석을 받는 지속적 고칼륨혈증 환자에서 구제 요법의 필요성과 SZC의 안전성을 평가

- 시험설계 : 스크리닝 기간 1주, 무작위배정(1:1) 투여 기간 8주, 추적관찰 기간 2주로 구성된 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험

- 시험대상자 : 3개월 이상 주 3회 만성 투석(혈액 투석 또는 혈액 여과)을 받고 있었으며 지속적인 투석 전 고칼륨혈증이 있는 자.

스크리닝 기간 동안 투석 전 S-K가 **LDI*** 이후에 $\geq 5.4\text{ mmol/L}$ 이고 1회 이상의 짧은 투석 간격 후에 $>5.0\text{ mmol/L}$ 여야 함.

- 주요 선정기준/제외기준

선정기준	• 18세 이상 남녀 / 일본인은 20세미만도 포함됨 • 무작위 배정 이전 최소한 3개월부터 ESRD 치료를 위해 혈액투석을 일주일에 3회 받는 자 • Pre-dialysis S-K >5.4 mmol/L after LIDI and >5.0 mmol/L after 1 SIDI during screening (as assessed by the central laboratory) • Prescribed dialysate K concentration ≤ 3 mmol/L during screening • Sustained blood flow (Qb) ≥ 200 mL/min and single-pool Kt/V ($[Kt/V]$; K, dialyser urea clearance coefficient; t, time on dialysis; V, volume of distribution of urea or total body water) ≥ 1.2 (or urea reduction ratio [URR] ≥ 63) on stable haemodialysis/haemodiafiltration prescription during screening with prescription (time, dialyser, Qb, dialysate flow rate and bicarbonate concentration) expected to remain unchanged during study • Heparin dose (if used) must be stable during screening and expected to be stable during the study • Patients must be receiving dietary counselling appropriate for ESRD patients treated with haemodialysis/haemodiafiltration as per local guidelines, which includes dietary K restriction
제외기준	• Haemoglobin < 9 g/dL on screening (as assessed on Visit 1) • Lack of compliance with haemodialysis prescription (both number and duration of treatments) during the 2-week period preceding screening (100% compliance required) • Patients treated with sodium polystyrene sulfonate (KayexalateTM; ResoniumTM A), calcium polystyrene sulfonate (Calcium ResoniumTM) or patiomer (VeltassaTM) within 7 days before screening or anticipated in requiring any of these agents during the study • Myocardial infarction, acute coronary syndrome, stroke, seizure or a thrombotic/thromboembolic event (eg, deep vein thrombosis or pulmonary embolism, but excluding vascular access thrombosis) within 12 weeks prior to randomisation • Laboratory diagnosis of hypokalaemia (K < 3.5 mmol/L), hypocalcaemia (Ca < 8.2 mg/dL; for Japan, hypocalcaemia defined as albumin-corrected Ca < 8.0 mg/dL), hypomagnesaemia (Mg < 1.7 mg/dL) or severe acidosis (serum bicarbonate ≤ 16 mEq/L) in the 4 weeks preceding randomisation • Pseudohyperkalaemia secondary to haemolysed blood specimen (this situation was not considered screening failure; sampling or full screening could be postponed to a later time as applicable) • Severe leucocytosis ($> 20 \times 10^9/L$) or thrombocytosis ($\geq 450 \times 10^9/L$) during screening • Polycythaemia (haemoglobin > 14 g/dL) during screening • Diagnosis of rhabdomyolysis during the 4 weeks preceding randomisation • 1 Patients treated with lactulose, rifaximin (XifaxanTM) or other non-absorbed antibiotics for hyperammonaemia within 7 days prior to the first dose of study drug • Patients unable to take oral SZC drug mix • Scheduled date for living donor kidney transplant • Patients with a life expectancy of less than 6 months • Female patients who are pregnant or breastfeeding • Females of childbearing potential, unless using contraception as detailed in the protocol or sexual abstinence

	• Presence of cardiac arrhythmias or conduction defects that require immediate treatment • History of alcohol or drug abuse within 2 years prior to randomisation
--	--

- 임상시험약 : ZS 5g, 위약; 1~3봉지를 45mL 물에 현탁
- 투여기간 : 8주
- 투여방법 및 투여용량
 - 임상시험약 1~3봉지를 45mL 물에 현탁하여 비투석일에 투약
 - 비투석일에 환자들은 5g 1일 1회(qd)의 시작용량으로 ZS 투여하였음.
LIDI 이후의 투석 전 S-K를 4.0 ~ 5.0 mmol/L로 달성하고 유지하기 위해, 처음 4주의 투여기간 동안 용량을 상향(S-K 5mmol/L 초과) 또는 하향(S-K 4mmol/L 미만) 조정할 수 있었음.
 - 비투석일의 최대 ZS 용량은 15 g 1일 1회였음. 이후 4주의 평가 단계 동안, ZS 투여는 변화없이 지속되었음.
- 병용요법
 - 폴리스티렌, 파티오머는 시험기간 동안 복용을 피할 것. 구제약물로서 사용
 - 헤파린의 안정적인 복용
 - 이뇨제의 변화(새로운 이뇨제 추가, 용량 변경 또는 중단, 교체)는 금지됨. 이뇨제 변경이 필요할 경우 해당 임상시험약은 중지됨
- 배경요법
 - ZS 투여로 위 pH-의존적 생체이용율을 나타내는 경구용 의약품이 임상적으로 의미있는 생체이용률 변화가 나타날 수 있음. 따라서 약물상호작용을 피하기 위해 임상시험약 복용 최소한 2시간 전후로 이러한 위 pH-의존적 생체이용율을 나타내는 경구용 의품을 복용해야 함.
- 구제요법
 - 심각한 칼륨혈증(>6 mmol/L)인 경우, 폴리스티렌설포네이트, 베타-아드레날린 효능제, 인슐린/포도당, 탄산수소나트륨 및 추가적인 투석 등을 시행할 수 있음
- 평가변수 :
 - 일차 유효성 평가변수는 반응자(혈액투석 전 S-K가 4.0~5.0 mmol/L로 유지되며 구제약이 필요하지 않음)의 비율로 모든 칼륨 수치는 중앙 실험실의 i-STAT으로 분석되었음.
 - 안전성은 이상사례, 신체검사, 활력징후, 체중, 12-lead ECG, 임상실험실적 검사, 병용약물 기록을 평가함
- 분석군 및 분석방법 : 유효성은 FAS 군에서 분석됨. 시험대상자 수 산정기준 ZS-위약군 비율차이 0.25 (반응률 25% 차이)
- 시험대상자 분포 및 분석군: 443명 등록, 무작위배정 196명(ZS 97명, 위약 99명), 시험완료 188명(ZS 92명, 위약 96명)
- 전반적으로 순응도는 98.7% 였음. 용량 조절 기간 98.6% 용량 평가 기간 99.0%
- 인구학적특성 :
 - 전체적으로 환자의 58.7%가 남성이고, 평균 연령은 58.1세[20세, 86세]였고, 대부분 백인(52.0%) 또는 아시아인(33.7%)이었음.
 - 투석 이력(투석 기간 및 투석 경로의 유형)은 투여군 간에 균형을 이루었음. 전체 시험 집단에서 투석 기간(첫 투석 이후 경과 시간)의 평균과 중앙값은 각각 7.88년 및 6.36년이었음. 베이스라인 시점의 투석 적절도 및 투석 처방 변수는 투여군 간에 유사했음. 무작위배정일(Visit 4; Day1)에서 투석 전 혈청 칼륨 수치(FAS군)는 위약군 5.89mmol/L[4.2-7.3]이었고, ZS군은 5.83mmol/L[4.2-7.3]으로 유사함.

Table 13 Dialysis history (full analysis set)

Dialysis characteristic		SZC (N=97)	Placebo (N=99)	Total (N=196)
Time since first dialysis, years	n	92	97	189
	Mean	7.99	7.77	7.88
	SD	6.083	7.582	6.876
	Median	6.39	5.95	6.36
	Minimum	1.0	0.0	0.0
	Maximum	29.5	41.8	41.8
Dialysis access type, n (%) ^a	Arteriovenous fistula	84 (87.5)	90 (90.9)	174 (89.2)
	Arteriovenous graft	7 (7.3)	3 (3.0)	10 (5.1)
	Tunnelled central venous catheter	4 (4.2)	6 (6.1)	10 (5.1)
	Other	1 (1.0)	0	1 (0.5)
	Total	96 (100)	99 (100)	195 (100)

Study Code: D9480C00006

Page 2 of 8

Table 11.2.1.4 Serum potassium (S-K) measurements, summary statistics (full analysis set)

Timepoint	Summary statistic	SZC (N=97)		Placebo (N=99)	
		Pre-dialysis	Post-dialysis ^a	Pre-dialysis	Post-dialysis ^a
Visit 4 (Day 1) ^b	n	81	93	86	95
	Mean	5.83	3.80	5.89	3.85
	SD	0.580	0.550	0.599	0.588
	Median	5.70	3.80	5.80	3.80
	Minimum	4.2	2.9	4.2	2.8
	Maximum	7.3	7.3	7.3	6.8

2) 유효성 평가

- 1차 평가변수 결과 : 위약군에 비해 ZS군에서 반응자의 비율이 통계적으로 유의하게 더 높았음 (위약 1.0%, ZS 41.2%; $p < 0.001$).

Table 15 Analysis of proportion of responders, Fisher's exact test (full analysis set)

Group	n	Number (%) of subjects		Comparison between groups	
		Responders ^a	Non-responders	Odds ratio (95% CI)	p-value
SZC (N=97)	97	40 (41.2)	57 (58.8)	68.77 (10.85, 2810.85)	<0.001
Placebo (N=99)	99	1 (1.0)	98 (99.0)		

Source: Table 11.2.1.1

- 2 건의 사후검정결과에서 평가 기간 동안 LIDI 후 정상칼륨혈증(4-5mmol/L)이 나타난 횟수는 방문 시 기마다 ZS군에서 위약군보다 일관적으로 높았음. 또한, LIDI 후 평가기간 동안 혈청 칼륨 수치가 3.5 - 5.5mmol/L로 유지된 시험대상자 수는 ZS군이 더 높았음.

Table 19 Number of subjects with instances of pre-dialysis S-K between 3.5 and 5.5 mmol/L during the evaluation period (full analysis set)

Number of occasions S-K was between 3.5 and 5.5 mmol/L	Number (%) of subjects ^a	
	SZC (N=97)	Placebo (N=99)
At least 1	92 (94.8)	67 (67.7)
At least 2	84 (86.6)	35 (35.4)
At least 3	68 (70.1)	21 (21.2)
At least 4	50 (51.5)	5 (5.1)

Source: Table 11.2.7

^a Percentages are calculated using the number of subjects in the respective treatment group (N).

Includes pre-dialysis S-K values obtained at LIDI visits in the evaluation period.

LIDI: long interdialytic interval; N: number of subjects in treatment group; S-K: serum potassium; SZC: sodium zirconium cyclosilicate

- 전체 투여기간 동안 구제요법이 필요한 환자는 거의 없었음(3.6%) (ZS, 2.1%; 위약, 5.1%), 이러한 관찰로부터 의미있는 결론을 도출하는 것은 불가능함.

- 투석액 칼륨 농도가 증가한 환자는 거의 없었고(1.7%), ZS군(2.3%)과 위약군(1.1%) 간에 차이가 관찰되지 않았음($p=0.609$).
- 평가기간 동안 투석 전 평균 S-K는 위약군(범위: 상이한 방문에서 5.54~5.87 mmol/L)에 비해 ZS군(범위: 상이한 방문에서 4.94~5.07 mmol/L)에서 더 낮았음.
투여 기간 동안 평균 투석 내 칼륨 변동값은 위약군에 비해 ZS군에서 더 낮았음(방문 9~15 범위: 상이한 방문에서 각각 1.37~1.52 mmol/L 및 1.88~2.01 mmol/L).
투여 기간 동안 위약군에 비해 ZS군에서 혈청 대 투석액 칼륨 경사도 평균값이 더 낮은 것으로 관찰되었음 (방문 8~15 범위: 상이한 방문에서 각각 2.66~2.92 mmol/L 및 3.26~3.62 mmol/L).

3) 안전성 평가

- 노출도

- 안전성 분석군은 최소한 1번 이상 임상시험약을 투여한 이력이 있는 시험대상자로 전반적인 투여기간은 52.8일이었고, 두 투여군간 유사하였음. 용량 조절기간의 노출도는 26.2일, 용량 평가기간은 26.8일이었음.
- 용량 조절기간 동안 임상시험의 용량 분포는 시작용량은 5g이었고, 용량 조절기간 종료시에는 ZS 5g, 10g 및 15g에서 각각 37.%, 43% 및 19%였음.

- 이상반응 :

- AE를 경험한 환자의 비율은 투여군 간에 유사하였음(ZS군 40명[41.7%], 위약군 46명[46.5%]).
- 모든 투여군에서 가장 흔한 AE는 각종 위장관 장애이었음(ZS군 15.6%, 위약군 15.2%). 대부분의 AE는 경증~중등증이었음. 두 투여군 모두에서 2% 이상 발생한 AE는 변비, 설사, 두통, 비인두염, 고칼륨 혈증, 근육 경련이었음.

Table 26 Number of subjects with adverse events in any category (safety analysis set)

AE category	Number (%) of subjects ^a	
	SZC (N=96)	Placebo (N=99)
Any AE	40 (41.7)	46 (46.5)
Any AE with outcome = death	1 (1.0)	0
Any SAE (including events with outcome = death)	7 (7.3)	8 (8.1)
Any DAE	4 (4.2)	2 (2.0)

Source: Table 11.3.2.1

Table 28 Number of subjects with adverse events, most common (frequency of >2%) (safety analysis set)

Preferred term	Number (%) of subjects ^a	
	SZC (N=96)	Placebo (N=99)
Subjects with any AE	40 (41.7)	46 (46.5)
Constipation	4 (4.2)	3 (3.0)
Diarrhoea	4 (4.2)	6 (6.1)
Headache	3 (3.1)	2 (2.0)
Nasopharyngitis	3 (3.1)	5 (5.1)
Hyperkalaemia	2 (2.1)	6 (6.1)
Muscle spasms	2 (2.1)	2 (2.0)
Dizziness	1 (1.0)	4 (4.0)
Dyspnoea	1 (1.0)	3 (3.0)
Pruritus	1 (1.0)	3 (3.0)
Shunt stenosis	1 (1.0)	3 (3.0)

Source: Table 11.3.2.2

^a Number (%) of subjects with AEs, sorted in decreasing frequency for preferred term (sorted by the SZC group).

- SAE 및 사망 :
 - SAE가 보고된 환자는 총 15명(ZS군 7명, 위약군 8명)이고, 모두 임상시험약과 관련없음으로 간주됨. 임상시험약의 중단을 초래한 AE를 경험한 환자는 총 6명이었음(ZS군 4명, 위약군 2명).
 - ZS군(5g)의 환자 1명이 시험 도중에 사망했으며, 시험자는 이 사망을 임상시험약과 관련없음으로 판단함(마지막 투여 22일 후 발생).
- ZS군에서 더 높았던 중탄산염 수치를 제외하고, 활력징후, ECG 또는 임상실험실 변수에서 투여군 간에 임상적으로 의미 있는 차이는 없었음.
- 치료종료 시(visit 15; Day57) 투석 후 평균 혈청칼륨수치는 ZS군에서 3.6 mmol/L(범위 2.6-5.7 mmol/L)였고 위약군에서 3.9 mmol/L(범위 2.2-7.3mmol/L)였음.
- 나트륨 및 체액 저류의 표지자인 투석 간 체중 증가량(IDWG)은 이 약 투여군과 위약군 간의 차이가 없었음. IDWG는 투석 직전 체중에서 이 전 투석 직후 측정된 체중을 뺀 것으로 정의했으며 LIDI 후에 측정하였음.

Table 30 Number of subjects with serious adverse events, by system organ class and preferred term (safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Number (%) of subjects ^a	
	SZC (N=96)	Placebo (N=99)
Subjects with any SAE	7 (7.3)	8 (8.1)
Infections and infestations	2 (2.1)	2 (2.0)
Bacteraemia	0	1 (1.0)
Gangrene	1 (1.0)	0
Gastroenteritis viral	1 (1.0)	0
Vascular device infection	0	1 (1.0)
Metabolism and nutrition disorders	1 (1.0)	4 (4.0)
Fluid overload	0	2 (2.0)
Hyperkalaemia	1 (1.0)	3 (3.0)
Cardiac disorders	2 (2.1)	1 (1.0)
Angina pectoris	2 (2.1)	0
Cardiac failure congestive	0	1 (1.0)
Vascular disorders	1 (1.0)	0
Peripheral arterial occlusive disease	1 (1.0)	0
Gastrointestinal disorders	2 (2.1)	1 (1.0)
Gastrointestinal haemorrhage	1 (1.0)	1 (1.0)
Small intestinal obstruction	1 (1.0)	0
Injury, poisoning and procedural complications	1 (1.0)	2 (2.0)
Arteriovenous fistula occlusion	1 (1.0)	0
Arteriovenous fistula site complication	0	1 (1.0)
Fall	0	1 (1.0)

Source: Table 11.3.2.9

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- 장기 임상시험 2건 : ZS-004E 및 ZS-005 (고칼륨혈증 환자 대상)

[ZS-004E] ZS-004에 대한 공개, 비대조, 장기 연장 안전성·유효성 시험 (최대 11개월)

1) 시험개요

- 시험목적

- 일차 목적 : 시험기간 동안 입수된 i-STAT 칼륨 수치에 근거한 용량 적정 요법의 일부로 투여 시 ZS 용량 5 g qod ~ 15 g qd를 평가했던 ZS-004 시험에 참여한 환자를 대상으로 장기 안전성, 내약성, 유효성 데이터를 생성

- 시험대상자 : ZS-004 시험을 완료하고 제29일에 i-STAT 혈청 칼륨 수준이 3.5~6.2 mmol/L이거나, ZS-004 시험을 저칼륨혈증 또는 고칼륨혈증으로 인해 중단하였고 연장시험 Day 1에 i-STAT 평균 혈청 칼륨 수준이 3.5~6.2 mmol/L인 환자

- 시험설계 : 공개, 비대조, 장기/ ZS-004시험의 마지막 투여 2일 이내에 ZS-004E 시험에 도입하였음

- 투여기간 : 교정기 2일, 연장 유지기 336일

- 투여방법 및 투여용량

- (도입기) ZS-004 시험 제29일에 i-STAT 칼륨 수준 기준

- ① 3.5~5.5 mmol/L인 경우, ZS 10 g qd를 시작용량으로 적용한 연장 유지기(최대 11개월)에 진입함.
- ② > 5.5 mmol/L인 경우, 24시간/48시간 동안 ZS 10 g tid를 이용하는 교정기에 진입하였고 정상 혈액 칼륨에 도달한 후에는 유지 단계로 계속 진행하였음.

- (용량조절) i-STAT 칼륨에 따라 상향(15 g qd) 또는 하향(5 g qd 또는 5 g qod)

- ① ZS 10 g qd군에서 i-STAT 칼륨이 > 5.5 mmol/L인 경우, ZS 15 g qd로 증량
- ② ZS 10 g qd군에서 i-STAT 칼륨이 3.0 - 3.4 mmol/L인 경우, ZS 5 g qd로 감량
ZS 5 g qd 투여에도 i-STAT 칼륨이 3.0 - 3.4 mmol/L인 경우, ZS 5 g qod로 감량

- (복용방법) 표준화된 투여 용기에 물을 180mL 선에 맞춰 부은 후 뚜껑을 닫고 30 초간 흔들어 현탁액으로 조제한 즉시 복용함. 투여 용기를 순차적으로 2회 행구어 복용함(2 x ~30mL 물)

- 임상시험약 : ZS 5g/포, 10g/포

- 시험중단 : i-STAT 칼륨이 <3.0mmol/L이거나 >7.0mmol/L인 경우 또는 임상적으로 유의한 심장 부정맥, 급성 심부전 등 심장 이상사례

- 평가변수 : 유효성 평가는 유지 단계 제8~337일 동안 평균 S-K≤5.1 mmol/L인 환자의 비율 및 유지 단계 제8~337일 동안 평균 S-K≤5.5 mmol/L인 환자의 비율임. 안전성 평가는 신체검사, 활력징후, 체중, 12-lead ECG, 임상실험실 검사, 병용약물 사용, 이상반응

- 인구학적특성 : 평균 연령은 63.7세[22-85세]였으며, 남성(57.9%) 및 백인(88.4%)이 대다수였음.

ZS-004시험의 교정기로부터 베이스라인 S-K 수치는 <5.5 mmol/L가 44.6%, 5.5mmol/L 이상~6.0 mmol/L 미만인 43.8%, 6.0mmol/L 이상이 11.6% 었음. 상승한 S-K의 가장 흔한 원인(etiology)은 CKD(eGRF<60 mL/min, 74.4%) 었음. 연장된 유지기에 등록된 환자의 96.7%는 병용약물 복용함(레닌-안지오텐신계 작용 제제(68.3%), 당뇨약(64.2%), 지질조절제(62.6%) 및 이뇨제(50.4%)).

2) 유효성 평가

- 분석군 : 총 123명의 환자가 ZS-004E 시험에 참여했으며, 이 중 122명이 ZS-004 시험을 완료함. 1명은 고칼륨혈증으로 인해 ZS-004 시험을 중단함. (교정기 2명, 연장투여기 123명)

연장 투여기	Safety set	연장된 투여기 동안 최소한 1번 이상 임상시험약 투여받은 자로 연장된 투여기의 베이스라인 이후의 안전성 데이터가 어느 하나라도 있는 자
	ITT	연장 투여기 safety set에 속한 자로 연장된 투여기의 베이스라인 이후의 혈청 칼륨 수치 데이터가 있는 자: 연장 투여기의 유효성 1차 분석대상
	mITT	연장 투여기 ITT에 속한 자로 주요 계획서 위반을 하지 않은 자
연장 투여기의 ITT군의 최소 5%가 제외되는 경우에는 mITT으로 수행됨. 그러나 ITT군의 5% 미만이 제외되는 경우 ITT군으로 분석됨.		

Table 11-1 Extended Dosing Phase: Subject Populations – All Enrolled Subjects

Population, n (%)	ZS QD
Entered Extended Dosing Phase	123
No Extended Dosing Phase study drug	0
Extended Dosing Phase Safety Population	123 (100)
No post-baseline S-K values during Extended Dosing Phase	2 (1.6)
Extended Dosing Phase ITT Population	121 (98.4)
Significant protocol deviation	2 (1.6)
Extended Dosing Phase Modified ITT Population	119 (96.7)

Source: Statistical Table 14.1.2

- 1차 유효성 평가변수 결과 : 연장된 유지기 제8~337일 전반에서
 - 평균 S-K ≤ 5.1 mmol/L인 환자의 비율은 88.3%(95% 신뢰구간[CI] 81.2%~93.5%)로, 이는 50% 귀무가설보다 통계적으로 유의하게 더 높음. 또한, 유지기 동안 77.1%~87.5%의 범위로 비교적 일정하였음.
 - 평균 S-K ≤ 5.5 mmol/L인 환자의 비율은 100%(95% 신뢰구간[CI] 97.0%~100%)로, 이는 60% 귀무가설보다 통계적으로 유의하게 더 높음. 또한, 유지기 동안 91.4%~98.5%의 범위로 비교적 일정하였음.

Table 11-4 Extended Dosing Phase: Proportion of Subjects With Average Serum Potassium Values ≤ 5.1 mmol/L Across Extended Dosing Study Days 8 to 337 and Proportions by Extended Dosing Study Day - ITT Population				Table 11-5 Extended Dosing Phase: Proportion of Subjects With Average Serum Potassium Values ≤ 5.5 mmol/L Across Extended Dosing Study Days 8 to 337 and Proportions by Extended Dosing Study Day - ITT Population			
Extended Dosing Phase	ZS QD (N = 121)			Extended Dosing Phase	ZS QD (N = 121)		
	n/N	Proportion	95% Confidence Interval		n/N	Proportion	95% Confidence Interval
ED Study Day 8	105/120	0.875	0.802, 0.928	ED Study Day 8	114/120	0.950	0.894, 0.981
ED Study Day 15	97/118	0.822	0.741, 0.886	ED Study Day 15	110/118	0.932	0.871, 0.970
ED Study Day 22	94/118	0.797	0.713, 0.865	ED Study Day 22	115/118	0.975	0.927, 0.995
ED Study Day 29	100/116	0.862	0.786, 0.919	ED Study Day 29	111/116	0.957	0.902, 0.986
ED Study Day 36	95/112	0.848	0.768, 0.909	ED Study Day 36	107/112	0.955	0.899, 0.985
ED Study Day 43	88/111	0.793	0.705, 0.864	ED Study Day 43	105/111	0.946	0.886, 0.980
ED Study Day 50	86/108	0.796	0.708, 0.868	ED Study Day 50	101/108	0.935	0.871, 0.974
ED Study Day 57	82/107	0.766	0.675, 0.843	ED Study Day 57	101/107	0.944	0.882, 0.979
ED Study Day 85	71/88	0.807	0.709, 0.883	ED Study Day 85	83/88	0.943	0.872, 0.981
ED Study Day 113	67/84	0.798	0.696, 0.877	ED Study Day 113	79/84	0.940	0.867, 0.980
ED Study Day 141	66/81	0.815	0.713, 0.892	ED Study Day 141	76/81	0.938	0.862, 0.980
ED Study Day 169	54/70	0.771	0.656, 0.863	ED Study Day 169	65/70	0.929	0.841, 0.976
ED Study Day 197	55/68	0.809	0.695, 0.894	ED Study Day 197	64/68	0.941	0.856, 0.984
ED Study Day 225	55/65	0.846	0.735, 0.924	ED Study Day 225	64/65	0.985	0.917, 1.000
ED Study Day 253	49/63	0.778	0.655, 0.873	ED Study Day 253	59/63	0.937	0.845, 0.982
ED Study Day 281	50/60	0.833	0.715, 0.917	ED Study Day 281	57/60	0.950	0.861, 0.990
ED Study Day 309	48/58	0.828	0.706, 0.914	ED Study Day 309	53/58	0.914	0.810, 0.971
ED Study Day 337	43/51	0.843	0.714, 0.930	ED Study Day 337	50/51	0.980	0.896, 1.000
ED Study Day 337/Exit	94/120	0.783	0.699, 0.853	ED Study Day 337/Exit	113/120	0.942	0.884, 0.976
ED Study Days 8 to 337				ED Study Days 8 to 337			
Average	106/120	0.883	0.812, 0.935	Average	120/120	1.000	0.970, 1.000
p-value ^a	< 0.0001			p-value ^a	< 0.0001		

Source: Statistical Table 14.2.1.1

Source: Statistical Table 14.2.1.2

- 추가 유효성 평가변수 결과
 - 연장된 유지기의 각 방문시점에서 정상칼륨혈증(S-K 3.5~5.0 mmol/L), 저칼륨혈증(<3.5 mmol/L) 또는 고칼륨혈증(>5mmol/L) 환자의 비율
 - : 정상칼륨혈증(S-K 3.5~5.0 mmol/L)에 속하는 환자의 비율은 79.2%이었음. 상대적으로 각 시점별 비율은 70.3%~84.3%였음. 저칼륨혈증 환자는 1명(0.8%)이었으며, 고칼륨혈증 환자는 20.0%였음.
 - 연장된 유지기 제8~337일에서 가능한 모든 로그변환 S-K 수치의 모델기반 최소제곱평균(LS mean)
 - : 정상칼륨혈증(S-K 3.5~5.0 mmol/L)에 대한 LS mean은 74.0%(95% CI: 65.0%, 81.4%)
 - 해당 기간동안의 LS mean S-K 수치는 4.6625 mmol/L였음
 - 교정기 베이스라인과 유지기 베이스라인으로부터 유지기 추적기간까지의 변화 및 비율변화
 - : 교정기 베이스라인 S-K 대비 통계적으로 유의한 감소를 나타냈음. 이때 평균 변화량은 -0.82 ~ -1.00 mmol/L 이며, 상대적인 평균 비율 변화는 -14.7% ~ -17.51%였음.
 - : 유지기 베이스라인 S-K 대비 평균변화량은 작았음(≤0.18mmol/L). 평균 비율 변화는 ≤2.90% 였음. 유지기 베이스라인으로부터 초기의 통계적으로 유의한 변화는 ZS-004 시험에서의 위약군에서 이 전된 환자가 ZS QD로 치료를 시작한 것과 연관성이 있음.
 - 연장된 유지기의 각 방문시점에서 로그변환 S-K 수치
 - : 유지기 동안 지수적 평균 S-K 수치는 정상범위 내에 속함 (4.54-4.72 mmol/L)

- 연장 유지기의 제337일에서 시험 종료일자까지의 평균 S-K 수치 변화
: 유지기 제337일 투여중단 후, 시험종료시점에서 S-K 수치는 4.60~4.99mmol/L에서 증가함.
- 연장 유지기 방문에서 계획된 알도스테론 평가 시(복미 임상시험실시기관만 해당), 혈청 알도스테론 수치가 정상 범위(4.0~31.0 ng/dL)인 환자의 비율 : 유지기 Day29(43.2%), Day141 (84.7%)였고 남은 시험기간 동안 일관적이었음(73.0%~84.2%), 알도스테론의 감소가 유지됨.

Table 11-7 Extended Dosing Phase: Proportion of Subjects With Serum Potassium Values Between 3.5 and 5.0 mmol/L, < 3.5 mmol/L, or > 5.0 mmol/L Averaged Across Extended Dosing Study Days 8 to 337 and Proportions by Extended Dosing Study Day - ITT Population

Extended Dosing Phase	ZS QD (N = 121)								
	S-K 3.5 to 5.0 mmol/L, inclusive			S-K < 3.5 mmol/L			S-K > 5.0 mmol/L		
	n/N	Proportion	95% Confidence Interval	n/N	Proportion	95% Confidence Interval	n/N	Proportion	95% Confidence Interval
ED Study Day 8	100/120	0.833	0.754, 0.895	2/120	0.017	0.002, 0.059	18/120	0.150	0.091, 0.227
ED Study Day 15	90/118	0.763	0.676, 0.836	0/118	0.000	0.000, 0.031	28/118	0.237	0.164, 0.324
ED Study Day 22	91/118	0.771	0.685, 0.843	0/118	0.000	0.000, 0.031	27/118	0.229	0.157, 0.315
ED Study Day 29	94/116	0.810	0.727, 0.877	0/116	0.000	0.000, 0.031	22/116	0.190	0.123, 0.273
ED Study Day 36	89/112	0.795	0.708, 0.865	0/112	0.000	0.000, 0.032	23/112	0.205	0.135, 0.292
ED Study Day 43	78/111	0.703	0.609, 0.786	1/111	0.009	0.000, 0.049	32/111	0.288	0.206, 0.382
ED Study Day 50	82/108	0.759	0.667, 0.836	2/108	0.019	0.002, 0.065	24/108	0.222	0.148, 0.312
ED Study Day 57	76/107	0.710	0.615, 0.794	1/107	0.009	0.000, 0.051	30/107	0.280	0.198, 0.375
ED Study Day 85	66/88	0.750	0.646, 0.836	0/88	0.000	0.000, 0.041	22/88	0.250	0.164, 0.354
ED Study Day 113	60/84	0.714	0.605, 0.808	1/84	0.012	0.000, 0.065	23/84	0.274	0.182, 0.382
ED Study Day 141	61/81	0.753	0.645, 0.842	0/81	0.000	0.000, 0.045	20/81	0.247	0.158, 0.355
ED Study Day 169	50/70	0.714	0.594, 0.816	0/70	0.000	0.000, 0.051	20/70	0.286	0.184, 0.406
ED Study Day 197	50/68	0.735	0.614, 0.835	0/68	0.000	0.000, 0.053	18/68	0.265	0.165, 0.386
ED Study Day 225	53/65	0.815	0.700, 0.901	0/65	0.000	0.000, 0.055	12/65	0.185	0.099, 0.300
ED Study Day 253	47/63	0.746	0.621, 0.847	1/63	0.016	0.000, 0.085	15/63	0.238	0.140, 0.362
ED Study Day 281	48/60	0.800	0.677, 0.892	0/60	0.000	0.000, 0.060	12/60	0.200	0.108, 0.323
ED Study Day 309	45/58	0.776	0.647, 0.875	1/58	0.017	0.000, 0.092	12/58	0.207	0.112, 0.334
ED Study Day 337	43/51	0.843	0.714, 0.930	0/51	0.000	0.000, 0.070	8/51	0.157	0.070, 0.286
ED Study Day 337/Exit	87/120	0.725	0.636, 0.803	2/120	0.017	0.002, 0.059	31/120	0.258	0.183, 0.346
Average of ED Study Days 8 to 337	95/120	0.792	0.708, 0.860	1/120	0.008	0.000, 0.046	24/120	0.200	0.133, 0.283

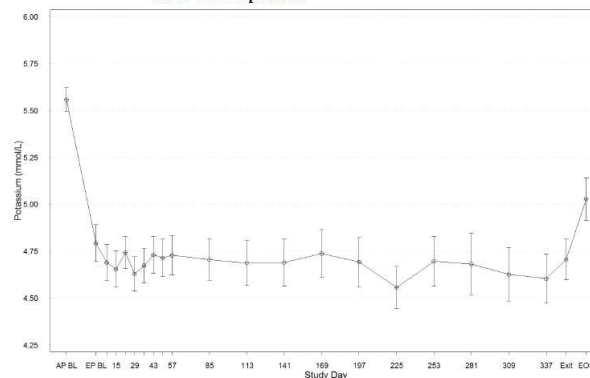
Source: Statistical Tables 14.2.1.3.1, 14.2.1.4.1, and 14.2.1.5.1

Table 11-8 Extended Dosing Phase: Mean Serum Potassium (mmol/L) Between Extended Dosing Study Days 8 and 337 - ITT Population

Statistic ^a	ZS QD (N = 121)
Back-transformed from model	
LS mean	4.6625
95% confidence interval	4.6081, 4.7175
Log-transformed (as modelled)	
LS mean	1.5396
95% confidence interval	1.5278, 1.5513

Source: Statistical Table 14.2.2.1.1

Figure 11-1 Extended Dosing Phase: Mean Serum Potassium (mmol/L) Over Time - ITT Population



Source: Statistical Figure 14.2.2.7.1.1

Abbreviations: AP = Acute Phase; BL = baseline; EP = Extended Dosing Phase; EOS = end of study; ITT = intent-to-treat; ZS = sodium zirconium cyclosilicate

Note: AP BL = Study ZS-004 AP baseline; EP BL = Study ZS-004E Extended Dosing baseline; Exit = last visit of Extended Dosing Phase within 1 day of last dose of ZS. Vertical bars represent ± 2 standard errors.

- 하위분석 : 연령과 베이스라인 시 CKD, HF, 당뇨병의 존재 및 RAAS 억제제 사용에 따라 정의된 하위군 전반에서 일관적이었음. 정상칼륨혈증(S-K 3.5~5.0 mmol/L)인 환자의 비율은 제8~337일/종료 기간에 70.3%~84.3%의 범위였음. 전체 유지 투여 기간 동안 평균 S-K는 혈액 칼륨의 정상 범위 내에 속함.

Table 11-14

Extended Dosing Phase: Proportion of Subjects With Average Serum Potassium Values ≤ 5.1 mmol/L Across Extended Dosing Study Days 8 to 337 by Subgroup Populations - ITT Population

Average of Extended Dosing Study Days 8 to 337	ZS QD (N = 121)						
	Arithmetic				Logistic Regression		
	n/N	Proportion	95% CI	p-value ^a	LS Means	SE	95% CI
Overall	106/120	0.883	0.812, 0.935	<0.0001	0.9280	0.028886	0.8467, 0.9678
Chronic kidney disease	66/75	0.880	0.784, 0.944	<0.0001	0.9397	0.031609	0.8393, 0.9789
Heart failure	43/50	0.860	0.733, 0.942	<0.0001	0.9205	0.038429	0.8053, 0.9701
Diabetes mellitus	69/79	0.873	0.780, 0.938	<0.0001	0.9330	0.031455	0.8385, 0.9739
Use of RAAS inhibitors	73/82	0.890	0.802, 0.949	<0.0001	0.9458	0.027051	0.8612, 0.9800
Age (years):							
< 55	22/24	0.917	0.730, 0.990	<0.0001	0.9423	0.047132	0.7492, 0.9889
55 to 64	34/38	0.895	0.752, 0.971	<0.0001	0.9289	0.042926	0.7852, 0.9790
> 65	50/58	0.862	0.746, 0.939	<0.0001	0.9205	0.037103	0.8108, 0.9690

Source: Statistical Tables 14.2.1.1.1, 14.2.1.1.2, 14.2.1.1.3, 14.2.1.1.4, 14.2.1.1.5, 14.2.1.1.6, 14.2.1.1.7, 14.2.1.1.8, 14.2.2.9.1, 14.2.2.9.2, 14.2.2.9.3, 14.2.2.9.4, 14.2.2.9.5, 14.2.2.9.6, 14.2.2.9.7, and 14.2.2.9.8

3) 안전성 평가 :

- 노출도 : 유지기에서 15명이 최초 계획서 하에 총 56일, 개정 1에 따라 7명이 140일, 개정 3에 따라 57명이 336일을 완료하였음. 교정기에 도입된 2명은 1일 동안 노출되었음.
- 시험대상자 중에서 최소한 270일까지 투여한 환자는 (49.6%)이며, 유지기 동안 대부분 환자 (90명/123명; 73.2%)는 ZS 10g을 투여받았음.

Table 12-1

Extended Dosing Phase: Study Drug Exposure – Safety Population

	ZS QD (N = 123)
Number of Doses	
Mean (SD)	208.4 (127.32)
Median	223.0
Min. max	1, 336
Days on Treatment	
Mean (SD)	212.9 (129.06)
Median	252.0
Min. max	1, 338
Number of Days on Treatment, n (%)	
1 to 30 days	10 (8.1)
> 30 to 90 days	24 (19.5)
> 90 to 180 days	21 (17.8)
> 180 to 270 days	7 (5.7)
> 270 to 360 days	61 (49.6)
> 360 days	0
Mean Dose Received (g)	
Mean (SD)	9.960 (1.8257)
Median	10.000
Min. max	4.37, 14.73
Mean Dose Received by Subject (g)	
< 5 g	2 (1.6)
5 to < 10 g	15 (12.2)
10 g	90 (73.2)
> 10 g	16 (13.0)

Source: Statistical Table 14.3.1 and Appendix 16.2.5

- 이상반응: AE 발생률은 66.7%였으며, 주로 감염(31.7%), 위장관계(18.7%) 및 혈관계(15.4%)에서 발생함. 가장 흔한 AE($\geq 5\%$)는 고혈압(12.2%), 요로감염(UTI)(8.9%), 말초 부종(8.1%), 변비(5.7%)였음. 투여 관련 AE는 11.4%의 환자가 경험했으며, 2.0% 이상 환자에서 발생한 것은 단 1건이었음(근경련, 2.4%). 부종 관련 AE는 13%로 보고되었음.
- 약물이상반응 : 임상시험약과 관련 가능성이 있을 것으로 간주되는 TEAE는 근경련(3명; 2.4%), 말초 부종(2명; 1.6%), 심전도 QT 연장(2명; 1.6%)이었음.
- 관심 이상사례 : 부종 16명(13%), 심부전 5명(4%)
- SAE 및 사망례: 시험 도중에 사망한 환자는 없었으며, 유지기에 보고된 SAE(24명, 19.5%) 중에서 임상 시험용 의약품과 관련 있는 것으로 간주된 것은 없었음. 임상시험용 의약품의 조기 중단을 초래한 AE는 환자의 8.9%에서 발생하였음.
- 투여중단 초래한 이상반응 : 임상시험용 의약품의 조기 중단을 초래한 AE는 환자의 8.9%에서 발생하

였음. 이 중 3명의 환자가 ECG QT 간격 연장을 보고했으며, 2명은 임상시험 계획서에 정의된 중단 기준을 충족했고 1명은 임상시험용 의약품과 관련 가능성이 있는 것으로 간주된 약물 과민증이었음.

- ZS에 장기간 노출되는 동안 실험실 매개변수, 활력징후 또는 ECG에서 임상적으로 중요한 경향은 관찰되지 않았음.

Table 12-4 Extended Dosing Phase: Summary of All Treatment-Emergent Adverse Events Considered Related to Study Drug Presented by System Organ Class and Preferred Term – Safety Population

	ZS QD; Extended Dosing Phase Days				
	1 to 30 (N = 123)	31 to 90 (N = 116)	91 to 180 (N = 91)	181 to EOS (N = 69)	Total (N = 123)
Any Event, n (%)	6 (4.9)	2 (1.7)	3 (3.3)	4 (5.8)	14 (11.4)
System Organ Class Preferred Term, n (%)					
Blood and Lymphatic System Disorders	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
Anaemia	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
Gastrointestinal Disorders	0	0	0	0	1 (0.8) ^a
Constipation	0	0	0	0	1 (0.8) ^a
General Disorders and Administration Site Conditions	1 (0.8)	0	1 (1.1)	0	2 (1.6)
Oedema peripheral	1 (0.8)	0	1 (1.1)	0	2 (1.6)
Immune System Disorders	0	1 (0.9)	0	1 (1.4)	2 (1.6)
Drug hypersensitivity	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
Seasonal allergy	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.8)
Infections and Infestations	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.8)
Urinary tract infection	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.8)
Investigations	2 (1.6)	1 (0.9)	0	1 (1.4)	4 (3.3)
Blood creatinine increase	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
Blood urea increased	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
Electrocardiogram QT prolonged	0	1 (0.9)	0	1 (1.4)	2 (1.6)
Urinary casts	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
Metabolism and Nutrition Disorders	1 (0.8)	0	1 (1.1)	0	2 (1.6)
Hypomagnesaemia	1 (0.8)	0	1 (1.1)	0	2 (1.6)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	1 (0.8)	0	0	2 (2.9)	3 (2.4)
Muscle spasms	1 (0.8)	0	0	2 (2.9)	3 (2.4)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
Pulmonary oedema	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
Vascular Disorders	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.8)
Hypertension	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.8)

Source: Statistical Table 14.3.2.3

Abbreviations: EOS = End of Study; QD = once daily; ZS = sodium zirconium cyclosilicate

a Subjects with a missing start date are counted in the total but not in the time periods; therefore, the total number of subjects with an event may be greater than the sum of subjects with the event across the time periods.

- 탐색적 평가변수로서 신기능, 간기능, 심장기능, 장 건강, 골 대사, 당 대사의 대리변수를 평가하였음. 신장 관련 eGFR의 평균 베이스라인 수치는 낮았으며, 유지기 베이스라인에서 임상시험 종료까지 신기능 대리변수(eGFR, UACR, UPCR 및 urinary protein)의 평균 변화량은 임상적으로 유의한 차이 없었음. 간 기능 대리변수인 ALT, AST, 빌리루빈 모두 임상적으로 유의한 수치 변화는 없었으며, 대부분 정상 범위에 속했음. 그 외 대리변수에서도 임상적으로 현저하게 유의한 변화는 없었음.

[ZS-005] 고칼륨혈증 환자에서 ZS의 장기 안전성 및 유효성을 확인하기 위한 공개, 다기관, 두단계(교정기 및 유지기) 임상시험 (최장 12개월)

1) 시험개요

- 시험목적

- 일차 : 고칼륨혈증 환자(≥ 5.1 mmol/L)에서 ZS의 공개, 장기(최대 12개월) 유효성, 안전성 및 내약성

• 이차 :

ZS 5g qod(every other day)에서 15g qd 용량 투여 시,

- 장기간 동안 정상 칼륨 혈증을 유지한 ZS-투여 환자의 비율

- 장기간 동안 신장 및 뼈 관련 바이오마커에 미치는 ZS의 효과
180mL물로 복용하고 30mL의 물로 행귀서 먹는 과정을 2번 진행하는 경우와 40mL 물로 복용하고 추가적인 행균 복용이 없는 경우의 안전성 및 내약성
- 시험설계 : 공개, 비대조, 다기관, 장기(최대 12개월) 시험
 - **교정기 동안 ZS 10g TID 투여** 24h 후에 교정기 Day2 아침에 혈청 칼륨이 3.5~5.0mmol/L에 속하는 경우, 연장기에 도입됨. 만약 정상범위가 아닌 경우, 추가적인 24h 동안 ZS 10g TID 투여(총 6회 투여)함. 이후 혈청 칼륨이 3.5~5.0mmol/L에 속하는 경우 교정기 Day3에 연장기에 도입되며, 그렇지 않을 경우 추가적인 24h 동안 ZS 10g TID 투여(총 9회 투여)함. 이후 교정기 Day4 아침에 혈청 칼륨이 3.5~5.0mmol/L에 속하는 경우 연장기에 도입되며, 그렇지 않은 시험대상자는 해당 임상시험에서 탈락하고 표준 치료를 받음.
 - 연장기 동안 최대 12개월(365일) 동안 공개 상태로 ZS 투여받음. 고칼륨혈증에 대하여 장기간 치료를 하지 않을 경우에 발생한 위해성으로 인해 위약군은 설정되지 않았음.
- 시험대상자 : 고칼륨혈증 환자(i-STAT 칼륨 ≥ 5.1 mmol/L)
- 주요 선정기준/제외기준

선정기준	- 18세 이상 - (독일 외) 최초 ZS 교정기 투여 1일 전, 60분 간격의 연속 두 번의 i-STAT 측정치가 모두 ≥ 5.1 mmol/L (독일) 최초 ZS 교정기 투여 1일 전, 60분 간격의 연속 두 번의 i-STAT 측정치가 모두 ≥ 5.1 mmol/L, ≤ 6.5mmol/L
제외기준	- Pseudohyperkalemia signs and symptoms - Treatment with lactulose, rifaximin, or other non-absorbed antibiotics for hyperammonemia within 7 days prior to first dose of ZS on Acute Phase Day 1. - Treatment with SPS (eg, Kayexalate®) or calcium polystyrene sulfonate (eg, Resonium) within 3 days prior to first dose of ZS on Acute Phase Day 1 - Randomization/enrollment in the previous ZS-002, ZS-003, ZS-004, or ZS-004E studies. - Documented glomerular filtration rate (GFR) < 15 mL/min within 90 days prior to study entry.

- 투여방법 및 투여용량
 - 교정기 : 정상 혈액 칼륨에 도달할 때까지 24시간에서 최대 72시간 동안 ZS 10g tid
 - 유지기 : 시작용량 SZC 5 g qd, i-STAT 칼륨 수치에 따라 최대 15 g qd 또는 최소 5 g qod로 조정
- 투여중단 : i-STAT potassium values < 3.0 mmol/L 또는 > 6.5 mmol/L
- 평가변수 : 일차 유효성 평가변수는 교정기에서 S-K 3.5~5.0 mmol/L에 해당하는 환자의 비율과 유지기에서 제3~12개월 동안 평균 S-K ≤ 5.1 mmol/L 및 ≤ 5.5 mmol/L 각각에 해당하는 환자의 비율(i-STAT; 중앙 실험실)
- 인구학적 특성 : 교정기에 등록되어 i-STAT 칼륨 ≥ 5.1 mmol/L를 나타낸 환자 751명 중 746명이 정상 혈액 칼륨에 도달하였고 유지기로 계속 진행함.
베이스라인의 평균 연령은 63.6세였으며, 남성(59.7%) 및 백인(83.1%)이 대다수였음. 평균 베이스라인 S-K는 5.6 mmol/L였음. 동반질환에는 CKD(eGFR <60 mL/min; 73.5%), 당뇨병(62.7%), HF(37.9%)가 포함되었으며, 대부분은 고혈압 병력이 있었음(82.8%). 이노제 사용은 환자의 51.0%, RAAS 억제제 사용은 70.2%로 보고되었음 총 466명(62.5%)의 환자가 유지기 완료하였음.
 - 교정기 베이스라인 S-K 수치 :

<5.5 mmol/L	287명(38.2%)
5.5 - <6.0 mmol/L	338명(45.0%)
≥ 6.0 mmol/L	126명(16.8%)

2) 유효성 평가

- 분석군 : 스크리닝 1561명, 등록 751명, 교정기 751명, 유지기 746명, 유지기 완료 466명

Table 11-1 Acute Phase: Subject Populations – All Enrolled Subjects

Population, n (%)	ZS 10 g TID
Enrolled	751
Treated	751 (100.0)
Acute Phase Safety population	751 (100.0)
Acute Phase ITT population	749 (99.7)

Source: Statistical Table 14.1.2

Table 11-2 Extended Dosing Phase: Subject Populations – All Enrolled Subjects

Population, n (%)	ZS
Entered Extended Dosing Phase	746
No Extended Dosing Phase study drug	0
Extended Dosing Phase Safety Population	746 (100.0)
No post-baseline S-K values during Extended Dosing Phase	12 (1.6)
Extended Dosing Phase ITT Population	734 (98.4)

Source: Statistical Table 14.1.2

- 유지기 제85~365일 동안 환자의 88.4%는 평균 S-K $\leq$ 5.1 mmol/L이었고, 98.8%는 평균 S-K $\leq$ 5.5 mmol/L이었음. 이러한 결과는 전체 유지기 동안 유사했으며 12개월간의 투여를 완료한 환자(N=439)에서 평균 S-K가 $\leq$ 5.1 mmol/L 및 $\leq$ 5.5 mmol/L인 환자의 비율은 각각 87.2% 및 96.1%였음. 이러한 경향은 연령, 베이스라인 eGFR, RAAS 억제제 사용, 당뇨병, HF, CKD에 따라 정의된 하위군 전반에서 일관적이었음. 평균 S-K는 유지기 내내 정상 범위 내로 유지되었지만, ZS의 최종 투여 후에는 증가하였음.
- 유지기의 평균 기간은 286일(1~371일 범위)이었음. 투여 환자의 55.9%(417/746명)에서 1회 이상의 용량 변경이 있었음. 이 중 390명(52.3%)에서는 10 g qd 용량으로 상향 조정되었고, 26명(3.5%)에서는 5 g qod 용량으로 하향 조정되었음. 첫 번째 용량 변경까지 걸린 시간의 중앙값은 141일이었고, 첫 번째 용량 증량까지 걸린 시간의 중앙값은 175일이었음. 대다수의 환자(87.0%)가 평균 5 ~ <10 g의 일일 용량을 투여받았음.
- 저칼륨혈증 S-K <3.5 mmol/L의 전체 발생률은 교정기 동안 0.1%였고 유지기 동안 5.8%였음. 모든 사건은 경증 또는 중등증의 저칼륨혈증이었으며, S-K의 범위는 2.6~3.3 mmol/L였음.

Table 11-10 Extended Dosing Phase: Proportion of Subjects With Mean S-K Values $\leq$ 5.1 mmol/L Across Extended Dosing Phase Days 85 to 365 and Proportions by Extended Dosing Phase Day - ITT Population

Extended Dosing Phase	ZS QD (N = 734)		
	n/N	Proportion	95% CI
Proportion of Subjects with Mean S-K Values $\leq$ 5.1 mmol/L During ED Study Days 85 to 365	571/646	0.884	0.857, 0.908
Proportion of Subjects by ED Study Day			
ED Study Day 8	562/733	0.767	0.734, 0.797
ED Study Day 15	550/713	0.771	0.739, 0.802
ED Study Day 22	552/705	0.783	0.751, 0.813
ED Study Day 29	556/701	0.793	0.761, 0.823
ED Study Day 57	534/674	0.792	0.760, 0.822
ED Study Day 85	523/645	0.811	0.778, 0.840
ED Study Day 113	507/620	0.818	0.785, 0.847
ED Study Day 141	488/602	0.811	0.777, 0.841
ED Study Day 176	493/588	0.838	0.806, 0.867
ED Study Day 211	464/559	0.830	0.796, 0.860
ED Study Day 239	440/546	0.806	0.770, 0.838
ED Study Day 267	454/524	0.866	0.834, 0.894
ED Study Day 295	434/508	0.854	0.821, 0.884
ED Study Day 330	413/495	0.834	0.799, 0.866
ED Study Day 365	383/439	0.872	0.838, 0.902
ED Study Day 365/EOS	607/734	0.827	0.798, 0.854

Source: Statistical Table 14.2.2.1.1

Table 11-14 Extended Dosing Phase: Mean S-K Values (mmol/L) Across Extended Dosing Phase Days 85 to 365, Days 211 to 267, and Days 295 to 365 - ITT Population

Parameter	ZS QD	
	n	Mean (SD)
AP Baseline	734	5.59 (0.425)
ED Days 85 to 365/EOS	646	4.66 (0.379)
ED Days 211 to 267	564	4.68 (0.404)
ED Days 295 to 365	512	4.62 (0.401)

Source: Statistical Table 14.2.2.5.1

Table 11-17

Extended Dosing Phase: Proportion of Subjects With Mean S-K Values Between 3.5 and 5.0 mmol/L, Inclusive, < 3.5 mmol/L, or > 5.0 mmol/L Across Extended Dosing Phase Days 85 to 365 and Proportions by Extended Dosing Phase Day - ITT Population

Extended Dosing Phase	ZS QD (N = 734)								
	S-K 3.5 to 5.0 mmol/L, inclusive			S-K < 3.5 mmol/L			S-K > 5.0 mmol/L		
	n/N	Proportion	95% CI	n/N	Proportion	95% CI	n/N	Proportion	95% CI
Proportion of Subjects Across ED Study Days 85 to 365	534/646	0.827	0.795, 0.855	2/646	0.003	0.000, 0.011	110/646	0.170	0.142, 0.202
Proportion of Subjects by ED Study Day									
ED Study Day 8	521/733	0.711	0.676, 0.743	0/733	0.000	0.000, 0.005	212/733	0.289	0.257, 0.324
ED Study Day 15	493/713	0.691	0.656, 0.725	0/713	0.000	0.000, 0.005	220/713	0.309	0.275, 0.344
ED Study Day 22	519/705	0.736	0.702, 0.768	1/705	0.001	0.000, 0.008	185/705	0.262	0.230, 0.297
ED Study Day 29	514/701	0.733	0.699, 0.766	0/701	0.000	0.000, 0.005	187/701	0.267	0.234, 0.301
ED Study Day 57	489/674	0.726	0.690, 0.759	7/674	0.010	0.004, 0.021	178/674	0.264	0.231, 0.299
ED Study Day 85	492/645	0.763	0.728, 0.795	6/645	0.009	0.003, 0.020	147/645	0.228	0.196, 0.262
ED Study Day 113	468/620	0.755	0.719, 0.788	5/620	0.008	0.003, 0.019	147/620	0.237	0.204, 0.273
ED Study Day 141	448/602	0.744	0.707, 0.779	2/602	0.003	0.000, 0.012	152/602	0.252	0.218, 0.289
ED Study Day 176	460/588	0.782	0.747, 0.815	8/588	0.014	0.006, 0.027	120/588	0.204	0.172, 0.239
ED Study Day 211	440/559	0.787	0.751, 0.820	3/559	0.005	0.001, 0.016	116/559	0.208	0.175, 0.244
ED Study Day 239	408/546	0.747	0.709, 0.783	3/546	0.005	0.001, 0.016	135/546	0.247	0.212, 0.286
ED Study Day 267	434/524	0.828	0.793, 0.860	5/524	0.010	0.003, 0.022	85/524	0.162	0.132, 0.197
ED Study Day 295	406/508	0.799	0.762, 0.833	4/508	0.008	0.002, 0.020	98/508	0.193	0.159, 0.230
ED Study Day 330	387/495	0.782	0.743, 0.817	4/495	0.008	0.002, 0.021	104/495	0.210	0.175, 0.249
ED Study Day 365	366/439	0.834	0.796, 0.867	3/439	0.007	0.001, 0.020	70/439	0.159	0.126, 0.197
ED Study Day 365/EOS	561/734	0.764	0.732, 0.795	18/734	0.025	0.015, 0.038	155/734	0.211	0.182, 0.243

Source: Statistical Tables 14.2.2.3.1, 14.2.2.8.1, and 14.2.2.9.1

Figure 11-8 Acute Phase: 95% Confidence Interval for Mean Change in S-K From Baseline in the Acute Phase Overall and by Baseline Subpopulations - ITT Population

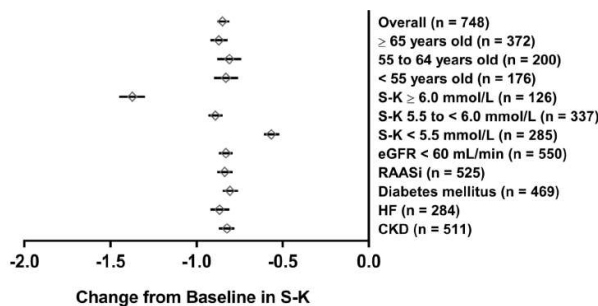
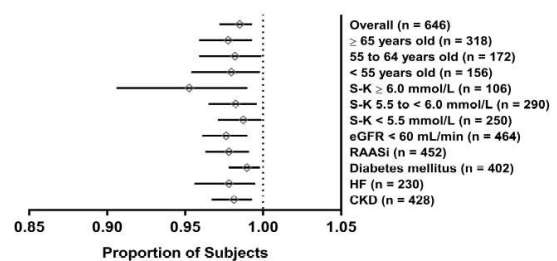


Figure 11-11 Extended Dosing Phase: 95% Confidence Interval for Proportion of Subjects With Mean S-K Values Between 3.5 and 5.5 mmol/L, Inclusive, Across Extended Dosing Phase Days 85 to 365 Overall and by Baseline Subpopulations - ITT Population



3) 안전성 평가 :

- 교정기 동안 AE의 발생률은 4.1%였으며, 가장 흔한 AE는 오심(0.5%), 설사(0.3%), 변비(0.3%)를 포함한 각종 위장관 장애였음. 사망은 없었고, 1명의 환자가 임상시험용 의약품과 관련있는 것으로 간주되지 않은 SAE(UTI)를 보고하였음. 임상시험용 의약품의 조기중단을 초래한 AE는 2명(0.3%)으로 보고됨(UTI 1명, 고창 및 상복부 통증 1명).
- 유지기 동안 AE의 전체 발생률은 65.5%였으며, 이 중 가장 흔한(≥5%) AE는 고혈압(11.0%), 말초 부종(9.7%), UTI(7.9%), 오심(7.5%), 변비(6.4%), 빈혈(5.9%), 상기도 감염(5.0%)이었음. 사망은 8명(1.1%)으로 임상시험용 의약품과 관련 있는 것으로 간주된 경우는 없었음. SAE는 21.6%의 환자에서 보고되었음. 1.0% 이상 보고된 SAE는 폐렴(1.9%), 울혈성 심부전(1.5%), 흉통(1.5%), 골수염(1.1%), 급성 신부전(1.1%)이었음. 임상시험 의약품의 조기 중단을 초래한 AE는 13.7% 발생했으며, 이중 흔하게 울혈성 심부전(1.5%)과 급성 신부전(1.2%)이 보고됨. 보고된 중대한 사건의 유형이나 임상시험용 의약품의 조기 중단을 초래한 사건에서 명백한 경향은 없었음.
- 임상실험실 평가 및 활력징후에서 임상적으로 의미 있는 경향은 없었음. 교정기의 베이스라인에 비해 유지기의 모든 시점에서 평균 QTc 간격이 소폭 증가하였음. 그러나 이러한 QTc 간격 증가는 칼륨을 정상 혈액 칼륨 범위로 교정하는 경우에 예상되는 것이며, 임상적으로 의미 있는 심장 부정맥이 발생하지 않았음.
- 투여용량 부피에 따른 노출도 : 임상시험계획서 개정에 따른 물의 부피 변화[180mL(+행금2번)] →

40mL]에 따른 안전성·내약성을 평가하고자 하나, 해당 항목에 따라 무작위배정하지 않았으며, 일부 시험자는 사용하는 물의 부피를 임상시험 진행에 따라 변경되었으므로 평가하기 어려움.

Table 12-3 Acute Phase: Study Drug Exposure By Dosing Volume – Safety Population

	ZS 10 g TID		
	in ~40 mL with no mandatory rinses (N = 211)	in ~180 mL with two ~30 mL rinses (N = 540)	Overall (N = 751)
Number of Doses			
Mean (SD)	3.5 (1.32)	3.6 (1.53)	3.6 (1.47)
Median	3.0	3.0	3.0
Minimum, maximum	2, 9	1, 9	1, 9

Source: Statistical Tables 14.3.1.1.1, 14.3.1.1.2, and 14.3.1.1.3

Abbreviations: SD = standard deviation; TID = three times daily; ZS = sodium zirconium cyclosilicate.

Table 12-4 Extended Dosing Phase: Study Drug Exposure By Dosing Volume – Safety Population

	ZS QD		
	in ~40 mL with no mandatory rinses (N = 281) ^a	in ~180 mL with two ~30 mL rinses (N = 538) ^a	Overall (N = 746)
Number of Doses			
Mean (SD)	199.1 (150.24)	281.8 (122.63)	278.2 (122.10)
Median	215.0	356.0	358.0
Minimum, maximum	1, 365	1, 366	1, 369
Number of Administrations by Mean Dose Received, n (%)			
< 5 g ^b	11 (3.9)	12 (2.2)	23 (3.1)
5 to < 10 g	248 (88.3)	468 (87.0)	649 (87.0)
10 g	6 (2.1)	0	0
> 10 g	16 (5.7)	58 (10.8)	74 (9.9)

Source: Statistical Tables 14.3.1.2.1, 14.3.1.2.2, and 14.3.1.2.3

Abbreviations: QD = once daily; QOD = every other day; SD = standard deviation; ZS = sodium zirconium cyclosilicate.

^a Dosing groups were not mutually exclusive. Subjects may have appeared in both dosing groups.

^b Per the protocol, subjects who developed hypokalemia at the 5 g QD dose had the option to down titrate to 5 g QOD, if needed.

Table 14.3.2.1.1
Acute Phase Treatment-Emergent Adverse Events
Acute Phase Safety Population

	Investigational product consumed in ~40 mL of water with no mandatory rinses (N=211)		Investigational product consumed in ~180 mL of water with two ~30 mL rinses (N=540)		Total (N=751)	
	N (%) of Subjects	Number of Events	N (%) of Subjects	Number of Events	N (%) of Subjects	Number of Events
SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term						
Any Event	10 (4.7)	12	21 (3.9)	30	31 (4.1)	42
CARDIAC DISORDERS	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.1)	1
Palpitations	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.1)	1
EYE DISORDERS	0	0	2 (0.4)	3	2 (0.3)	3
Foreign body sensation in eyes	0	0	1 (0.2)	1	1 (0.1)	1
Keratitis	0	0	1 (0.2)	1	1 (0.1)	1
Myopia	0	0	1 (0.2)	1	1 (0.1)	1
GASTROINTESTINAL DISORDERS	2 (0.9)	3	8 (1.5)	8	10 (1.3)	11
Abdominal distension	0	0	1 (0.2)	1	1 (0.1)	1
Abdominal pain upper	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.1)	1
Constipation	0	0	2 (0.4)	2	2 (0.3)	2
Diarrhoea	0	0	2 (0.4)	2	2 (0.3)	2
Flatulence	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.1)	1
Nausea	1 (0.5)	1	3 (0.6)	3	4 (0.5)	4
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	0	0	3 (0.6)	3	3 (0.4)	3
Malaise	0	0	1 (0.2)	1	1 (0.1)	1
Oedema peripheral	0	0	1 (0.2)	1	1 (0.1)	1
Pain	0	0	1 (0.2)	1	1 (0.1)	1

Table 14.3.2.2.1
Extended Dosing Phase Treatment-Emergent Adverse Events
Extended Dosing Phase Safety Population

	Investigational product consumed in ~40 ml of water with no mandatory rinses (N=281)		Investigational product consumed in ~180 ml of water with two ~30 ml rinses (N=538)		Total (N=746)	
SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	N (%) of Subjects	Number of Events	N (%) of Subjects	Number of Events	N (%) of Subjects	Number of Events
Any Event	150 (53.4)	740	347 (64.5)	1698	489 (65.5)	2394
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	19 (6.8)	22	39 (7.2)	42	57 (7.6)	63
Anaemia	14 (5.0)	14	31 (5.8)	34	44 (5.9)	47
Coagulopathy	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.1)	1
Hypochromic anaemia	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.1)	1
Immune thrombocytopenic purpura	0	0	1 (0.2)	1	1 (0.1)	1
Iron deficiency anaemia	3 (1.1)	3	2 (0.4)	2	5 (0.7)	5
Leukocytosis	0	0	1 (0.2)	1	1 (0.1)	1
Nephrogenic anaemia	1 (0.4)	1	2 (0.4)	2	3 (0.4)	3
Pancytopenia	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.1)	1
Splenic granuloma	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.1)	1
Thrombocytopenia	0	0	2 (0.4)	2	2 (0.3)	2
CARDIAC DISORDERS	20 (7.1)	27	55 (10.2)	81	74 (9.9)	107
Acute coronary syndrome	0	0	1 (0.2)	1	1 (0.1)	1
Acute myocardial infarction	2 (0.7)	3	4 (0.7)	5	6 (0.8)	8
Angina pectoris	0	0	2 (0.4)	2	2 (0.3)	2
Angina unstable	0	0	3 (0.6)	3	3 (0.4)	3
Aortic valve stenosis	0	0	1 (0.2)	1	1 (0.1)	1
Arrhythmia supraventricular	0	0	1 (0.2)	1	1 (0.1)	1
Atrial fibrillation	4 (1.4)	4	9 (1.7)	9	12 (1.6)	12
Atrial flutter	0	0	1 (0.2)	1	1 (0.1)	1
Atrial tachycardia	0	0	1 (0.2)	1	1 (0.1)	1
Atrioventricular block first degree	0	0	3 (0.6)	3	3 (0.4)	3
Bradycardia	2 (0.7)	2	1 (0.2)	1	3 (0.4)	3
Bundle branch block left	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.1)	1
Bundle branch block right	1 (0.4)	1	1 (0.2)	1	2 (0.3)	2
Cardiac arrest	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.1)	1
Cardiac failure	0	0	5 (0.9)	5	5 (0.7)	5
Cardiac failure acute	0	0	1 (0.2)	1	1 (0.1)	1
Cardiac failure chronic	0	0	1 (0.2)	1	1 (0.1)	1
Cardiac failure congestive	4 (1.4)	4	20 (3.7)	25	24 (3.2)	29
Cardiac valve disease	0	0	1 (0.2)	1	1 (0.1)	1
Cardio-respiratory arrest	0	0	1 (0.2)	1	1 (0.1)	1
Cardiomegaly	1 (0.4)	1	1 (0.2)	1	2 (0.3)	2
Cardiomyopathy	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.1)	1
Coronary artery disease	0	0	2 (0.4)	2	2 (0.3)	2
Coronary artery stenosis	0	0	1 (0.2)	1	1 (0.1)	1
Heart injury	0	0	1 (0.2)	1	1 (0.1)	1
Myocardial infarction	3 (1.1)	3	1 (0.2)	1	4 (0.5)	4
Myocarditis	0	0	1 (0.2)	1	1 (0.1)	1
Palpitations	0	0	3 (0.6)	4	3 (0.4)	4
Pericardial effusion	0	0	1 (0.2)	1	1 (0.1)	1
Pericarditis uraemic	0	0	1 (0.2)	1	1 (0.1)	1
Right ventricular failure	0	0	1 (0.2)	1	1 (0.1)	1
GASTROINTESTINAL DISORDERS	42 (14.9)	73	129 (24.0)	216	167 (22.4)	282
Abdominal discomfort	1 (0.4)	1	2 (0.4)	2	3 (0.4)	3
Abdominal pain	2 (0.7)	2	5 (0.9)	6	7 (0.9)	8
Abdominal pain lower	0	0	1 (0.2)	1	1 (0.1)	1
Abdominal pain upper	1 (0.4)	1	5 (0.9)	5	6 (0.8)	6
Ascites	0	0	1 (0.2)	1	1 (0.1)	1
Colitis	0	0	1 (0.2)	1	1 (0.1)	1
Constipation	15 (5.3)	19	34 (6.3)	38	48 (6.4)	55
Dental caries	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.1)	1
Diarrhoea	5 (1.8)	6	28 (5.2)	30	33 (4.4)	36
Diverticulum	2 (0.7)	2	3 (0.6)	3	4 (0.5)	4
Dry mouth	0	0	2 (0.4)	2	2 (0.3)	2
Dyspepsia	1 (0.4)	1	5 (0.9)	5	6 (0.8)	6

Local swelling	5 (1.8)	6	8 (1.5)	9	12 (1.6)	13
Malaise	0	0	3 (0.6)	3	3 (0.4)	3
Multi-organ failure	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.1)	1
Necrosis	0	0	1 (0.2)	1	1 (0.1)	1
Oedema	6 (2.1)	6	9 (1.7)	10	15 (2.0)	16
Oedema peripheral	21 (7.5)	26	51 (9.5)	58	72 (9.7)	84
Pain	6 (2.1)	6	9 (1.7)	9	14 (1.9)	14
Pyrexia	3 (1.1)	3	5 (0.9)	5	8 (1.1)	8
Ulcer	1 (0.4)	1	1 (0.2)	1	2 (0.3)	2
HEPATOBIILIARY DISORDERS	4 (1.4)	6	6 (1.1)	7	10 (1.3)	13
Bile duct stone	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.1)	1
Biliary colic	0	0	1 (0.2)	1	1 (0.1)	1
Cholecystitis	1 (0.4)	1	1 (0.2)	1	2 (0.3)	2
Cholelithiasis	1 (0.4)	1	4 (0.7)	4	5 (0.7)	5
Granulomatous liver disease	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.1)	1

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 2상 및 지역임상시험 : 상단 요약표 참조

: 지역임상시험의 결과는 대체로 글로벌 임상시험의 결과와 유사하였음.

- ZS-002(2상)
- D9480C00001, D9480C00002(한국인 포함) : ZS-003 및 ZS-004와 설계 유사
- D9485C00001: D9480C00006과 설계가 유사한 안정한 혈액 투석을 받고 있고 고칼륨혈증과 ESRD가 있는 환자 대상

- D9480C00002 (국내 한국인 포함):**

- FAS군에서 국내 한국인은 총 267명 중 121명(45.3%)으로 무작위배정은 총 114명(245명 중 46.0%)임. 위약군, ZS 5g, ZS 10g에 비율(1:1:1)로 노출되었음

Demographic characteristic		ZS 5g (N=99)	ZS 10g (N=99)	Placebo (N=50)	Total (N=248)
Age (years)	n	99	99	50	248
	Mean	66.7	68.0	69.4	67.7
	SD	11.40	10.18	10.26	10.70
	Median	68.0	69.0	70.5	69.0
	Min	31	36	46	31
	Max	90	86	88	90
Age group (years) n (%)	<55	13 (13.1)	12 (12.1)	4 (8.0)	29 (11.7)
	≥55 - <65	30 (30.3)	19 (19.2)	14 (28.0)	63 (25.4)
	≥65	56 (56.6)	68 (68.7)	32 (64.0)	156 (62.9)
	Total	99 (100.0)	99 (100.0)	50 (100.0)	248 (100.0)
Sex n (%)	Male	63 (63.6)	61 (61.6)	36 (72.0)	160 (64.5)
	Female	36 (36.4)	38 (38.4)	14 (28.0)	88 (35.5)
	Total	99 (100.0)	99 (100.0)	50 (100.0)	248 (100.0)
Race n (%)	Asian	87 (87.9)	86 (86.9)	43 (86.0)	216 (87.1)
	White	12 (12.1)	13 (13.1)	7 (14.0)	32 (12.9)
	Black or African American	0	0	0	0
	Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0
	American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
	Other	0	0	0	0
	Total	99 (100.0)	99 (100.0)	50 (100.0)	248 (100.0)
Ethnic group n (%)	Hispanic or Latino	0	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (0.8)
	Not Hispanic or Latino	99 (100.0)	98 (99.0)	49 (98.0)	246 (99.2)
	Total	99 (100.0)	99 (100.0)	50 (100.0)	248 (100.0)
Country n (%)	Japan	26 (26.3)	27 (27.3)	13 (26.0)	66 (26.6)
	Korea	46 (46.5)	45 (45.5)	23 (46.0)	114 (46.0)
	Russia	12 (12.1)	13 (13.1)	7 (14.0)	32 (12.9)
	Taiwan	15 (15.2)	14 (14.1)	7 (14.0)	36 (14.5)
	Total	99 (100.0)	99 (100.0)	50 (100.0)	248 (100.0)

- 안전성 측면 : 해당 임상시험에서 사망 사례는 없었음.

Table 24 Adverse events in any category – maintenance phase (Safety analysis set)

AE category	Number (%) of patients ^a		
	ZS 5 g N=99	ZS 10 g N=99	Placebo N=50
Any AE	28 (28.3)	44 (44.4)	10 (20.0)
Any AE with outcome = death	0	0	0
Any SAE (including events with outcome = death)	4 (4.0)	3 (3.0)	1 (2.0)
Any AE leading to discontinuation of IP	7 (7.1)	7 (7.1)	3 (6.0)

Source: Table 11.3.2.1.2

Table 27 Serious adverse events, by system organ class and preferred term – maintenance phase (Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Number (%) of patients ^a		
	ZS 5 g (N=99)	ZS 10 g (N=99)	Placebo (N=50)
Patients with any SAE	4 (4.0)	3 (3.0)	1 (2.0)
Infections and infestations	2 (2.0)	2 (2.0)	0
Cystitis	0	1 (1.0)	0
Infectious colitis	1 (1.0)	0	0
Pneumonia	1 (1.0)	0	0
Upper respiratory tract infection	0	1 (1.0)	0
Cardiac disorders	1 (1.0)	1 (1.0)	0
Cardiac failure	0	1 (1.0)	0
Cardiac failure congestive	1 (1.0)	0	0
Vascular disorders	1 (1.0)	0	0
Hypertension	1 (1.0)	0	0
Gastrointestinal disorders	1 (1.0)	0	0
Gastritis	1 (1.0)	0	0
Renal and urinary disorders	0	1 (1.0)	0
Renal impairment	0	1 (1.0)	0
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	1 (2.0)
Ankle fracture	0	0	1 (2.0)

Source: Table 11.3.4.1.2

Table 32 Serious adverse events causing discontinuation from study medication by system organ class and preferred term – maintenance phase (Safety analysis set)

System organ class/Preferred term	Number (%) of patients ^a		
	ZS 5 g (N=99)	ZS 10 g (N=99)	Placebo (N=50)
Patients with serious adverse events causing discontinuation from study	2 (2.0)	1 (1.0)	0
Infections and infestations	1 (1.0)	0	0
Pneumonia	1 (1.0)	0	0
Cardiac disorders	1 (1.0)	1 (1.0)	0
Cardiac failure	0	1 (1.0)	0
Cardiac failure congestive	1 (1.0)	0	0

Source: Table 11.3.4.3.2

Table 28 Serious adverse events - key patient information – maintenance phase (Safety analysis set)

Treatment	Patient Identifier	Sex	Age ^a (years)	Episode term <verbatim> as reported by the investigator	Adverse event (preferred term)	Time from start of treatment to onset of AE (days)	Time from last dose prior to AE start date (days) ^b	Time from start of treatment to becoming serious (days)	Outcome	Action taken (with investigational product)	Reasonable possibility AE caused by IP ^c
Placebo	E6006005	M	52	Right ankle fracture	Ankle fracture	23	0	23	Not recovered/ not resolved	Dose not changed	N
ZS 5 g	E4311014	F	74	Pneumonia	Pneumonia	4	0	4	Recovered/ resolved	Drug withdrawn	N
ZS 5 g	E4311027	M	74	Cardiac failure congestive	Cardiac failure congestive	9	0	9	Recovered/ resolved	Drug withdrawn	N
ZS 5 g	E6003008	F	63	Gastritis	Gastritis	21	0	21	Recovering/ resolving	Dose not changed	N
		F	63	Hypertension	Hypertension	21	0	21	Recovered/ resolved	Dose not changed	N
ZS 5 g	E6018008	F	59	Infectious colitis	Infectious colitis	4	0	4	Recovered/ resolved	Dose not changed	N
ZS 10 g	E4309006	M	77	Renal function aggravated	Renal impairment	26	0	26	Recovering/ resolving	Dose not changed	N
		M	77	Cardiac failure	Cardiac failure	28	0	28	Recovering/ resolving	Drug withdrawn	N
ZS 10 g	E6013004	M	62	Upper respiratory infection	Upper respiratory tract infection	28	0	28	Recovered/ resolved	Dose not changed	N
ZS 10 g	E6018007	F	75	Cystitis	Cystitis	10	0	10	Recovered/ resolved	Dose not changed	N

Source: Table 11.3.4.2.2

- 한국인에서 SAE 5명, DAE 3명 발생함. 한국인에서 보고된 SAE는 모두 임상시험약과 연관성이 없는 것으로 나타났으며, 투여중단에 이르는 이상반응(DAE)에 부종(2명), 심방세동(1명) 보고됨. 부종은 글로벌 임상시험결과에서도 흔히 나타나는 이상반응이었으며, 심방세동의 경우 심부전 이력이 있는 환자에서 발생하였으나, 임상시험약과 관련 없는 것으로 판정됨.

E6003008 - SAE (gastritis, hypertension)

E6006005 - SAE (ankle fracture), patient

E6013004 - SAE (upper respiratory tract infection)

E6013014 - screen failure (SAE; myocardial infarction)

E6018007 - SAE (cystitis)

E6018008 - SAE (infectious colitis)

E6007004 - DAE (oedema)

E6008015 - DAE (atrial fibrillation)

E6013013 - DAE (oedema)

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

<유효성>

- ZS-002, ZS-003, ZS-004, ZS-004E, ZS-005 시험의 유효성 결과 비교
 - 각 임상시험별 시험설계 차이점에 따라 비교 한계점 있으나, 혈청 칼륨 수치 감소 경향 확인됨.

1) 고칼륨혈증의 교정기 :

표 14 투여 시작 후 24 시간 및 48 시간 시점에 혈액 칼륨이 정상인 대상자의 비율(ZS-002, ZS-003, ZS-004, ZS-005 시험의 ITT 집단)

Time point	Study ZS-002		Study ZS-003		Study ZS-004	Study ZS-005		
	Placebo N=30	SZC 10 g tid N=24	Placebo N=158	SZC 10 g tid N=143	SZC 10 g tid N=258	SZC 10 g tid N=749		
24 h	80.0% (24/30)	91.7% (22/24)	49.4% (75/158)	77.1% (108/140) ^a	66.1% (168/254)	66.0% ^b (494/748) ^b		
48 h	90.0% (27/30)	100% (24/24)	47.8% (75/157)	86.4% (121/140) ^a	88.0% (221/251)	75.3% ^{c,d} (563/748) ^{c,d}		

Source: Study ZS-002 CSR Statistical Table 14.2.3; Study ZS-003 CSR Statistical Table 14.2.3A; Study ZS-004 CSR Statistical Table 14.2.1.1.1; Study ZS-005 CSR Statistical Table 14.2.1.7.1

^a Statistically significant difference from placebo at the ≤ 0.001 level based on Fisher's Exact test.

^b 95% CI 0.625 to 0.694

^c 95% CI 0.720 to 0.783

^d Includes subjects who achieved normokalaemia at 24 h and thereafter continued with maintenance phase once daily dosing with SZC.

Normokalaemia was defined as S-K 3.5 to 4.9 mmol/L in Study ZS-002 and 3.5 to 5.0 mmol/L in Studies ZS-003, ZS-004 and ZS-005.

CI confidence interval; ITT intent-to-treat; N number of subjects in treatment group; S-K serum potassium; SZC sodium zirconium cyclosilicate; tid 3 times daily.

표 15 혈청 칼륨(mmol/L)의 베이스라인 대비 평균(SD) 변화(ZS-002, ZS-003, ZS-004 시험의 교정 단계, ITT 집단)

Time point	Statistic	Study ZS-002		Study ZS-003		Study ZS-004	
		Placebo	SZC 10 g tid	Placebo	SZC 10 g tid	Placebo	SZC 10 g tid
Baseline	N	30	24	158	143	258	
	Mean (SD)	5.14 (0.358)	5.05 (0.359)	5.30 (0.365)	5.26 (0.337)	5.55 (0.449)	
1 h	N	30	24	158	143	258	
	Mean (SD)	0.12 (0.362)	-0.11 (0.461) ^a	0.01 (0.404)	-0.11 (0.361) ^b	-0.23 (0.435) ^c	
2 h	N	30	23	158	143	255	
	Mean (SD)	-0.02 (0.341)	-0.13 (0.345)	0.00 (0.423)	-0.18 (0.360) ^d	-0.41 (0.440) ^e	
4 h	N	30	24	158	143	255	
	Mean (SD)	-0.16 (0.541)	-0.25 (0.408)	-0.22 (0.429)	-0.37 (0.445) ^b	-0.51 (0.405) ^c	
24 h	N	30	24	158	140	254	
	Mean (SD)	-0.17 (0.425)	-0.32 (0.482)	-0.18 (0.363)	-0.52 (0.364) ^d	-0.68 (0.448) ^e	
48 h	N	30	24	157	140	251	
	Mean (SD)	-0.20 (0.439)	-0.68 (0.502) ^d	-0.25 (0.413)	-0.73 (0.496) ^d	-1.05 (0.510) ^e	

Source: Study ZS-002 CSR Statistical Table 14.2.1; Study ZS-003 CSR Statistical Table 14.2.1A; Study ZS-004 CSR Statistical Table 14.2.1.2.1

^a Statistically significant difference from placebo at the ≤ 0.05 level, based on unpaired t-test.

^b Statistically significant difference from placebo at the ≤ 0.01 level, based on unpaired t-test.

^c Statistically significant change from baseline ($p < 0.0001$).

^d Statistically significant difference from placebo at the ≤ 0.001 level, based on unpaired t-test.

ITT intent-to-treat; N number of subjects summarised; SD standard deviation.

2) 정상혈액칼륨의 유지 : ZS-003 및 ZS-004 근거 분석

표 17 유지 단계 동안의 정상 혈액 칼륨 일수(ZS-003 및 ZS-004 시험, ITT 집단)

Statistic	Study ZS-003 12-day maintenance phase				Study ZS-004 28-day maintenance phase ^a			
	Placebo (N=68)	SZC 5 g qd (N=65)	Placebo (N=61)	SZC 10 g qd (N=63)	Placebo (N=82)	SZC 5 g qd (N=45)	SZC 10 g qd (N=50)	SZC 15 g qd (N=54)
N evaluated	68	64	61	63	82	45	50	54
Mean (SD)	6.0 (4.43)	9.0 (4.22)	8.2 (4.64)	10.2 (3.96)	7.4 (8.00)	13.4 (7.57)	13.9 (7.91)	16.8 (6.99)
Median	4	10.5	7	13	3.5	15	14.5	21
Minimum, maximum	0, 13	1, 13	0, 13	1, 13	0, 23	0, 22	0, 23	0, 23
p-value								
Wilcoxon rank sum		0.0002		0.0338		ND	ND	ND
Linear regression		0.0010		0.0050		0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Poisson regression		< 0.0001		0.0010		< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

Source: Study EUZS-003 CSR Statistical Tables 14.2.3.3S, 14.2.3.4S, 14.2.3.3S.LR, 14.2.3.4S.LR, and study EUZS-003 CSR Appendix 16.1.9 Poisson regression analyses; Study ZS-004 CSR Statistical Tables 14.2.2.8.1 and 14.2.2.9.1

^a The number of normokalaemic days was calculated for maintenance phase Days 8 to 29, ie over 22 days.

ITT intent-to-treat; N number of subjects in treatment group; ND not done; qd once daily; SD standard deviation; SZC sodium zirconium cyclosilicate.

표 18 투여 종료 시에 혈액 칼륨이 정상인 대상자의 비율(%), ZS-003 및 ZS-004 시험의 유지 단계(ITT 집단)

Statistic	Study ZS-003 12-day maintenance phase				Study ZS-004 28-day maintenance phase			
	Placebo (N=68)	SZC 5 g qd (N=65)	Placebo (N=61)	SZC 10 g qd (N=63)	Placebo (N=82)	SZC 5 g qd (N=45)	SZC 10 g qd (N=50)	SZC 15 g qd (N=54)
n/N	32/66 48.5%	45/60 75.0%	33/58 56.9%	50/61 82.0%	39/82 47.6%	32/45 71.1%	38/50 76.0%	46/54 85.2%
p-value ^a		0.0033		0.0048		0.0148	0.0018	<0.0001

Source: Study ZS-003 CSR Statistical Tables 14.2.3.3S and 14.2.3.4S; Study ZS-004 CSR Statistical Table 14.2.2.11.1

^a Fisher Exact test comparing SZC to placebo.

ITT intent-to-treat; N number of subjects in treatment group; n number of subjects summarised; SZC sodium zirconium cyclosilicate; tid 3 times daily.

3) 공개 장기 시험

- 장기 유지치료의 유효성을 공개 단일군 시험인 ZS-004E(최대 11개월) 및 ZS-005(최대 12개월)에서 평가 시, 두 임상시험 간 유사한 결과를 나타냄.

표 19 유지 단계 동안 평균 혈청 칼륨 ≤ 5.1 mmol/L 및 ≤ 5.5 mmol/L 인 대상자의 비율(%) (ZS-004E 및 ZS-005 시험, ITT 집단)

Category	Study ZS-004E (N=121) Maintenance phase Days 8 to 337				Study ZS-005 (N=734) Maintenance phase Days 85 to 365		
	n/N	%	95% CI	P-value	n/N	%	95% CI
≤ 5.1 mmol/L	106/120	88.3	81.2, 93.5	<0.0001 ^a	571/646	88.4	85.7, 90.8
≤ 5.5 mmol/L	120/120	100	97.0, 100	<0.0001 ^b	638/646	98.8	97.6, 99.5

Source: Study ZS-004E CSR Statistical Tables 14.2.1.1.1 and 14.2.1.2.1. Study ZS-005 CSR Statistical Tables 14.2.2.1.1 and 14.2.2.2.1

^a P-value is from exact binomial test that the observed proportion of subjects with S-K ≤ 5.1 mmol/L is >50%.

^b P-value is from exact binomial test that the observed proportion of subjects with S-K ≤ 5.5 mmol/L is >60%.

CI confidence interval; ITT intent-to-treat; N number of subjects in treatment group; n number of subjects summarised; SD standard deviation; S-K serum potassium.

그림 9 ZS-004E 시험에서 시간 경과에 따른 평균(95% CI) 혈청 칼륨(ITT 집단)

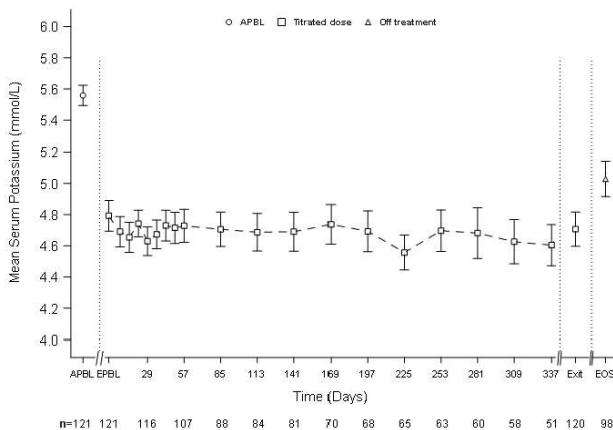
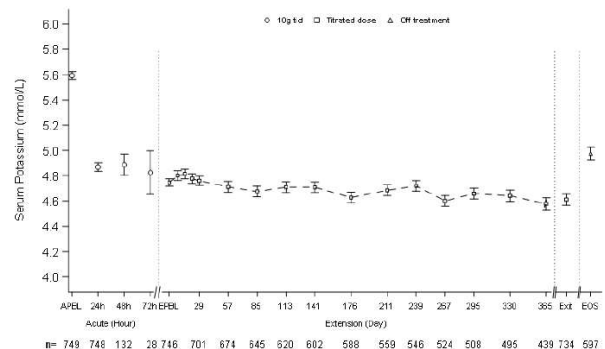


그림 10 ZS-005 시험에서 시간 경과에 따른 평균(95% CI) 혈청 칼륨(mmol/L)(ITT 집단)



4) 하위분석

- 하위군 전반에서 ZS 유효성의 일관성은 ZS-003, ZS-004, ZS-005 시험에서 개별적으로 평가되었으며, ZS-002 시험에서는 표본 크기가 작아서 평가되지 않았음.
- 전반적으로 ZS는 연령, 성별, 인종, 지리적 지역과 CKD, HF, 당뇨병, 다양한 베이스라인 eGFR 수치, RAAS 억제제 병용 투여에 따라 정의된 하위군에서 교정기 동안 유사한 S-K 감소 효과를 나타내었음.

5) D9480C00006 시험의 유효성 결과 (만성 혈액 투석을 받는 고칼륨혈증 환자) (층화분석)

- 연령(<65세, ≥65세; <75세, ≥75세 [표 26]) 및 성별에 따라 층화된 일차 유효성 평가변수의 하위군 분석 결과는 전체 분석대상군의 일차 유효성 분석 결과와 일관성이 있었음.
- 일차 유효성 평가변수에 대해 인종에 따라 층화한 하위군 분석 결과의 경우, 백인(N=102) 및 아시아인(N=66) 하위군에서는 전체 분석대상군의 일차 유효성 분석과 일관성이 있었음(표 28). 다른 인종 하위군에서는 환자의 수가 제한적이었기 때문에 임상적으로 의미 있는 결론을 내릴 수 없었음.
- 베이스라인 체중 및 베이스라인 S-K에 따라 층화된 일차 유효성 평가변수의 하위군 분석 결과는 전체 분석대상군의 일차 유효성 분석 결과와 일관성이 있었음.
- 위약군에 비해 ZS군에서 평가기간 동안 투석 전 최대 S-K(LIDI 후) <5 mmol/L(각각 100% 및 0%) 및 5~5.5 mmol/L (각각 82.1% 및 18.0%)인 환자의 비율이 더 높았음.

<안전성>

- 비임상 독성시험 결과에서 이 약의 내약성 확인됨. 랫드 NOAEL은 6000 mg/kg/day이며, 이는 인체 용량 58 g에 해당함. 즉, 고칼륨혈증 교정 치료에 신청된 최대 일일 용량인 30 g ZS의 ~2배, 그리고 유지 치료에 권장되는 시작용량인 5 g qd의 ~12배에 해당함.
- 글로벌 임상개발프로그램을 통해 완료된 시험에서 2000명 이상의 대상자(환자 및 건강한 자원자)가 1회 이상 ZS에 노출되었음. 이때 ZS-002, ZS-003, ZS-004/ZS-004E 시험의 대상자 1009명, 공개시험인 ZS-005 시험에서 751명, D9480C00006 시험에서 96명이 포함됨. 총 869명의 대상자가 ZS-004E 및 ZS-005 시험에서 장기 공개 qd 투여단계에 진입했으며, 이중 652명은 6개월 이상, 507명은 12개월 이상 투여받았음. 추가로 건강한 지원자 222명이 제1상 임상시험 ZS-006 및 ZS-009에서 ZS에 노출되었음.
- ZS-003 및 ZS-004 시험의 ISS 자료 제출되었으며, ZS-002, ZS-003, ZS-004/-004(E), ZS-005로 산출됨

표 3 ZS-002, ZS-003, ZS-004 시험의 투여군별 대상자 수

Study, n	Correction phase treatment (tid)						
	Placebo	ZS					
		0.3 g	1.25 g	2.5 g	3 g	5 g	10 g
ZS-002	30	12	0	0	24	0	24
ZS-003	158	0	154	141	0	157	143
ZS-004	0	0	0	0	0	0	258
Totals	188	12	154	141	24	157	425
Correction phase	Placebo	ZS					
		≤3 g				5 g	10 g
Pooled ZS-002, ZS-003, ZS-004 treatment groups	188	331				157	425
Study, n	Maintenance phase treatment (qd)						
Study, n	Correction phase treatment (tid)						
	Placebo	ZS					
		0.3 g	1.25 g	2.5 g	3 g	5 g	10 g
	Placebo	ZS					
		1.25 g	2.5 g	5 g	10 g	15 g	
ZS-003	216	95	104	65	63	0	
ZS-004	85	0	0	45	51	56	
Totals	301	95	104	110	114	56	
Maintenance phase	Placebo	ZS					
		≤2.5 g		5 g	10 g	15 g	
Pooled ZS-003, ZS-004 treatment groups	301	199		110	114	56	

Source: Study ZS-002 CSR, Study ZS-003 CSR, and Study ZS-004 CSR; ISS Statistical Tables 1.1 and 1.2
ISS Integrated Summary of Safety.

2.1.1.1 교정기: 투여 후 발생한 모든 이상사례

- ZS-002, ZS-003, ZS-004 시험의 통합 분석

표 32 교정 단계: 기관계 대분류별로, 투여 후 발생한 이상사례의 전체 요약(안전성 집단; ZS-002, ZS-003, ZS-004 시험)

System organ class, n (%)	Placebo (N=188)	SZC ≤3 g tid (N=331)	SZC 5 g tid (N=157)	SZC 10 g tid (N=425)
Any event, n (%)	20 (10.6)	41 (12.4)	22 (14.0)	44 (10.4)
Blood and lymphatic system disorders	1 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
Cardiac disorders	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (1.9)	2 (0.5)
Eye disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	10 (5.3)	12 (3.6)	6 (3.8)	19 (4.5)
General disorders and administration site conditions	2 (1.1)	5 (1.5)	2 (1.3)	3 (0.7)
Infections and infestations	0 (0.0)	5 (1.5)	2 (1.3)	3 (0.7)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Investigations	2 (1.1)	8 (2.4)	0 (0.0)	4 (0.9)
Metabolism and nutrition disorders	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.6)	1 (0.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0)	3 (0.9)	1 (0.6)	5 (1.2)
Nervous system disorders	4 (2.1)	4 (1.2)	6 (3.8)	3 (0.7)
Psychiatric disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Renal and urinary disorders	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.6)	2 (0.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.5)	4 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.5)
Surgical and medical procedures	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Vascular disorders	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.6)	3 (0.7)

- 장기 시험 ZS-005

표 33 교정 단계: 기관계 대분류별로, 투여 후 발생한 이상사례의 전체 요약(안전성 집단; ZS-005 시험)

System organ class, n (%)	SZC 10 g tid (N=751)
Any event, n (%)	31 (4.1) ^a
Blood and lymphatic system disorders	0 (0.0)
Cardiac disorders	1 (0.1)
Eye disorders	2 (0.3)
Gastrointestinal disorders	10 (1.3)
General disorders and administration site conditions	3 (0.4)
Infections and infestations	7 (0.9)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.1)
Investigations	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders	2 (0.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (0.5)
Nervous system disorders	3 (0.4)
Psychiatric disorders	1 (0.1)
Renal and urinary disorders	2 (0.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (0.3)
Surgical and medical procedures	0 (0.0)
Vascular disorders	1 (0.1)

Data derived from: Study ZS-005 CSR Statistical Table 14.3.2.1.1

2.1.1.2 유지 단계: 투여 후 발생한 모든 이상사례

ZS-003 및 ZS-004 시험의 통합 분석

표 34 유지 단계: 기관계 대분류별로, 투여 후 발생한 이상사례의 전체 요약(안전성 집단; ZS-003 및 ZS-004 시험)

System organ class, n (%)	Placebo ^a (N=301)		Starting dose of SZC in extension							
			≤2.5 g qd (N=199)		5 g qd (N=110)		10 g qd (N=114)		15 g qd (N=56)	
	N (%) of subjects	Event rate (per 100 PY) ^b	N (%) of subjects	Event rate (per 100 PY) ^b	N (%) of subjects	Event rate (per 100 PY) ^b	N (%) of subjects	Event rate (per 100 PY) ^b	N (%) of subjects	Event rate (per 100 PY) ^b
Any event, n (%)	80 (26.6)	614.6	47 (23.6)	730.5	38 (34.5)	705.6	36 (31.6)	639.5	25 (44.6)	624.2
Blood and lymphatic system disorders	1 (0.3)	7.7	0 (0.0)	0.0	4 (3.6)	74.3	0 (0.0)	0.0	3 (5.4)	74.9
Cardiac disorders	2 (0.7)	15.4	1 (0.5)	15.5	3 (2.7)	55.7	4 (3.5)	71.1	3 (5.4)	74.9
Eye disorders	0 (0.0)	0.0	1 (0.5)	15.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	17.8	0 (0.0)	0.0
Gastrointestinal disorders	20 (6.6)	153.7	10 (5.0)	155.4	8 (7.3)	148.6	4 (3.5)	71.1	5 (8.9)	124.8
General disorders and administration site conditions	7 (2.3)	53.8	5 (2.5)	77.7	2 (1.8)	37.1	10 (8.8)	177.7	10 (17.9)	249.7
Hepatobiliary disorders	1 (0.3)	7.7	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	18.6	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
Infections and infestations	22 (7.3)	169.0	16 (8.0)	248.7	13 (11.8)	241.4	9 (7.9)	159.9	9 (16.1)	224.7
Injury, poisoning and procedural complications	3 (1.0)	23.1	2 (1.0)	31.1	1 (0.9)	18.6	1 (0.9)	17.8	0 (0.0)	0.0
Investigations	10 (3.3)	76.8	7 (3.5)	108.8	4 (3.6)	74.3	3 (2.6)	53.3	2 (3.6)	49.9
Metabolism and nutrition disorders	4 (1.3)	30.7	2 (1.0)	31.1	4 (3.6)	74.3	4 (3.5)	71.1	4 (7.1)	99.9
Musculoskeletal and connective tissue disorders	9 (3.0)	69.2	5 (2.5)	77.7	2 (1.8)	37.1	4 (3.5)	71.1	3 (5.4)	74.9
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	18.6	0 (0.0)	0.0	1 (1.8)	25.0
Nervous system disorders	2 (0.7)	15.4	2 (1.0)	31.1	3 (2.7)	55.7	2 (1.8)	35.5	1 (1.8)	25.0
Psychiatric disorders	0 (0.0)	0.0	1 (0.5)	15.5	2 (1.8)	37.1	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
Renal and urinary disorders	6 (2.0)	46.1	5 (2.5)	77.7	7 (6.4)	130.0	1 (0.9)	17.8	2 (3.6)	49.9
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6 (2.0)	46.1	4 (2.0)	62.2	6 (5.5)	111.4	3 (2.6)	53.3	1 (1.8)	25.0
Skin and subcutaneous tissue disorders	5 (1.7)	38.4	1 (0.5)	15.5	1 (0.9)	18.6	3 (2.6)	53.3	0 (0.0)	0.0
Social circumstances	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	18.6	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
Surgical and medical procedures	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	2 (1.8)	37.1	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
Vascular disorders	4 (1.3)	30.7	1 (0.5)	15.5	3 (2.7)	55.7	2 (1.8)	35.5	3 (5.4)	74.9

Source: ISS Statistical Table 4.2.2.1 and ZS-003/ZS-004 Supplemental Table 14.2.2.1.a

표 36 유지 단계: 어느 투여군에서든 ≥2.0%의 대상자로부터 보고된, 투여 후 발생한 관련 있는 이상사례의 기관계 대분류 및 대표용어별 요약(안전성 집단; ZS-003 및 ZS-004 시험)

System organ class Preferred term, n (%)	Placebo ^a (N = 301)		Starting dose of SZC in extension							
			≤2.5 g qd (N=199)		5 g qd (N=110)		10 g qd (N=114)		15 g qd (N=56)	
	N (%) of subjects	Event rate (per 100 PY) ^b	N (%) of subjects	Event rate (per 100 PY) ^b	N (%) of subjects	Event rate (per 100 PY) ^b	N (%) of subjects	Event rate (per 100 PY) ^b	N (%) of subjects	Event rate (per 100 PY) ^b
Any event, n (%)	16 (5.3)	122.9	5 (2.5)	77.7	8 (7.3)	148.6	7 (6.1)	124.4	6 (10.7)	149.8
Blood and lymphatic system disorders	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	2 (3.6)	49.9
Anaemia	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	2 (3.6)	49.9
Gastrointestinal disorders	7 (2.3)	53.8	3 (1.5)	46.6	5 (4.5)	92.8	3 (2.6)	53.3	2 (3.6)	49.9
Dyspepsia	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	3 (2.7)	55.7	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
Vomiting	0 (0.0)	0.0	1 (0.5)	15.5	3 (2.7)	55.7	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0

Data derived from: ZS-003/ZS-004 Supplemental Table 4.3.2.a

- 약물이상반응(ADR) : 유지 투여에 관한 위약-대조 임상시험에서 수집된 ZS와 관련된 ADR은 저칼륨혈증, 부종 관련 사례 및 변비임. TEAE(특히, PT 체액 과부하, 체액 저류, 전신 부종, 혈량과다증, 국소

부종, 부종, 말초 부종, 및 말초 종창)에 관한 분석 결과, 관찰된 용량-반응에 근거하여 부종-관련 사례가 ADR로 확인되었음. 이 약의 작용 기전을 고려하여, 3.5 mmol/L 미만으로의 용량-의존적인 S-K 감소를 나타낸 실험실 S-K 수치 <3.5 mmol/L에 관한 분석에 근거하여 저칼륨혈증이 ADR로 포함되었음. 기타 실험실 수치에 관한 검토에서 다른 ADR은 확인되지 않았음.

통합 자료에 관한 사후 통계 분석 후 주로 아시아인 집단으로 구성된 국가들에서 수행된 국가 내/지역 임상시험에서 흔하게 발생하는 것으로 분류된 변비(추정 빈도 8.9%)가 ADR로 확인됨.

표 9 임상시험에서의 약물 이상 반응

MedDRA system organ class	Adverse reaction (preferred term)	Frequency ^a
Metabolism and nutritional disorders	Hypokalaemia ^b	Common
General disorders and administration site conditions	Oedema-related events ^{b,c}	Common
Gastrointestinal disorders	Constipation	Common

^a Frequency ranked using the following convention: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$); not known (cannot be estimated from the available data).

^b During maintenance dosing with SZC (safety population; studies ZS-003 and ZS-004).

^c Includes PTs of fluid retention, generalised oedema, hypervolaemia, localised oedema, oedema, oedema peripheral, and peripheral swelling.

• 사망, SAE 및 DAE

- ZS 글로벌 임상개발프로그램이 기저 동반이환이 있는 환자군에서 수행된 점을 고려 시, 시험 ZS-002, ZS-003 및 ZS-004에서 ZS 투여받은 시험대상자에서 발생한 사망(0.2%; 2/1,009), SAE(2.0%; 20/1,009) 및 시험약 조기 중단을 유발한 TEAE(1.7%; 17/1009)는 낮았음.
- 사망은 시험 ZS-002, ZS-003, 및 ZS 004의 교정기에서는 발생하지 않았음. 시험 ZS-002, ZS-003, 및 ZS-004에 걸쳐 ZS로 치료받은 시험대상자에서 유지기 동안 사망이 2 건 보고되었음(0.2%; 2/1,009). 시험 ZS-003에서 한 명이 호흡 정지 때문에 사망했고, 시험 ZS-004에서 1명이 심근 경색으로 인해 사망했음. 두 건의 사건 모두 각 시험의 유지 기간 동안 발생했으며, 모두 시험약 투여와 관련된 것으로 간주되지 않았음. 장기 시험 ZS-005의 유지 기간 동안 8건의 추가적인 사망이 발생했고, 이는 심근 경색(1명), 출혈성 방광염(1명, 호흡 곤란 및 ECG 이상(1명, 심정지 및 다양한 약제에 대한 독성(1명), 간질성 폐 질환(1명), 심장 손상(1명), 만성 신부전(1명), 고탄산혈증 및 호흡 부전(1명)이 포함되었고, 시험약과 관련된 것으로 간주된 것은 없었음. 따라서, ZS 글로벌 임상 개발 프로그램에 걸친 전체적인 통합 사망 발생률은 0.6% (10명/1760명)였음.

• 하위집단 분석

- 내인적 인자(연령, 성별, 베이스라인 체중, 베이스라인 S-K, 또는 CKD, HF, 또는 당뇨병의 베이스라인 상태) 및 외인적 인자별(지리적 지역 및 RAAAS 억제제 또는 이뇨제 병용) TEAE 분석에서 위약군과 ZS군 간에 임상적으로 관련있는 차이는 나타나지 않았음.
- 시험 ZS-003과 ZS-004를 통합했을 때 TEAE 수가 전체적으로 너무 적어서 여러 치료군에 걸친 유의미한 비교를 할 수 없으나, 새로운 안전성 우려 사항은 확인되지 않았으며 특정 TEAE를 경험한 시험대상자의 수는 모든 하위군에 걸쳐 일관성 있게 낮았음. 라벨-공개 시험 ZS-005에서 특정 TEAE의 발생률에서 관찰된 차이는 전반적으로 시험 집단의 기저 동반이환과 관련이 있었고, CKD(eGFR에 근거함), HF, 및 당뇨병의 베이스라인 상태, 및 RAAS 억제제 또는 이뇨제 사용에 따라 정의된 하위군들에서 이러한 차이가 가장 두드러짐.
- 국가 내/지역 시험의 통합 자료에 대한 분석에서는 주로 아시아인 집단으로 구성된 국가들에서 ZS를 투여받은 환자에서 변비가 8.9%의 추정 빈도로 발생하였음.

- 이상사례 예방, 완화 또는 관리

- 고칼륨혈증 환자에서는 기저 동반질환(CKD, 고혈압, HF, 당뇨병)으로 인한 부종-관련 사례가 흔하며, 부종 관련 사례를 경험한 시험대상자 중 약 절반이 이뇨제로 관리되었던 반면, 나머지 절반은 추가적인 치료 없이 회복되었음.
- 동물 시험은 랫드와 토끼에 임상시험에서 연구된 용량인 15, 10 및 5 g qd보다 각각 약 4 ~ 8, 6 ~ 12, 및 12 ~ 23배 더 높은 용량으로 ZS를 투여한 후 임신 능력, 생식 능력 손상, 분만, 또는 태자나 신생아에 대한 위해성에 관한 근거를 나타내지 않았음. 임부 대상의 시험은 수행되지 않았으므로, 산모에 대한 잠재적인 유익성이 태아에 대한 잠재적인 위해성을 확실히 상회하는 경우에만 ZS 사용을 고려함. ZS는 경구 투여 후 전신적으로 흡수되지 않으므로 모유 수유로 인해 신생아가 ZS에 노출될 것으로 예상되지 않음.
- ZS에 관한 임상시험에서 집중력 또는 정신력을 손상시킬 안전성 우려 사항은 나타나지 않았음. 따라서, ZS는 운전이나 기계 조작 능력에 영향을 미치지 않는 것으로 간주됨.

- 투여 중단, 과량 투여 및 의존성

- 시험 ZS-004E에서, 유지 기간 시험 제337일(즉, 투여 종료 시)부터 시험 종료 시까지의 S-K 평균 변화 및 평균 변화율을 이러한 방문 모두에 대한 자료가 있는 시험 ZS-004E의 시험대상자들에 대하여 분석함. 임상시험계획서에 따른 ZS 마지막 용량 투여 후 7일째인 시험 평가 종료 시 S-K에 대하여 통계학적으로 유의한 평균 증가(0.39 mmol/L) 및 평균 증가율(8.85%)이 관찰되었음. 이는 시험약 중단 시, 정상 칼륨 수준이 더 이상 유지되지 않고, 고칼륨혈증이 재발할 수 있음을 나타냄.
- 계획된 용량을 2배 초과하여 투여받은 시험대상자는 없었음. 과량투여와 관련하여 ZS 임상시험에서 이용 가능한 정보는 없었음. ZS 과량투여 시 저칼륨혈증이 유발될 수 있으며, 혈청 칼륨 수준을 확인하고 필요한 경우 적절한 의학적인 조치 필요함.
- 임상시험에서 ZS에 대한 남용 및 의존 가능성은 평가되지 않았음. 그러나 ZS가 불용성이므로 약물 남용이나 약물 의존성이 발생할 가능성이 낮은 것으로 고려됨.

- 추가적인 심부전 관련 안전성 분석

- 해당 품목허가 신청 건에 대한 보완 요구 이후, 업체가 심부전 관련 안전성 정보를 식약처로 알림(2024.11.18.). 이후 추가적인 심부전 관련 안전성 분석 자료를 제출하여 검토함.

- (분석배경)

- 2024년 최근 종료된 임상시험 2건(REALIZE-K 및 STABILIZE-CKD)에서 이 약 투여군의 심부전 증례 수가 위약 대비 유의한 차이가 있음을 확인함
- 전체 임상프로그램 및 시판후 안전성보고자료 분석을 통해 이 약으로 치료받은 환자에 대한 심부전 위험에 대한 평가함 (하단 임상시험 통합분석 및 6.5.6. 시판 후 경험에 대한 보고서 항 참조)

- (임상시험 통합분석)

- 8개 임상시험(허가신청 시 제출 임상 및 기타 임상)을 3개의 pool로 구분하여 최초 심부전 사례까지의 시간 분석을 통해 심부전 사례 위험 통합평가함. 카플란-마이어(KM) 추정치의 차이 및 상대 척도인 위험비(HR) 비교함
- 3개의 임상 pool을 분석한 결과, 베이스라인 이전 심부전 병력이 있는 환자에서 시험약으로 인한 심부전 악화 위험의 증가 경향을 보임
다만, 새로운 심부전 발생에 대한 잠재적 위험은 제한적인 자료로 인해 인과관계 불확실하며, 용량의 존성, 위험환자군(예, 울혈성심부전) 등에 대한 충분한 평가 어려움

분석pool	임상시험명	개요
위약대조 용량적정 시험	Realize-K	스피로노락톤을 투여받는 박출률 감소 증상성 심부전 환자에서 고칼륨혈증 관리를 위한 무작위, 이중 눈가림, 위약대조, 병행군 6개월 임상시험 (제4상)
	Stabilize CKD	고칼륨혈증 또는 고칼륨혈증 발생 위험이 있는 CKD 환자에서 만성 신장질환 진행에 미치는 영향 을 평가하기 위한 무작위, 이중맹검, 위약대조 2년 임상시험(제3상) * 시험자 모집 어려움으로 조기중단
	Prioritize HF	심부전 환자에서 RAAS 억제제 요법 최적화를 위한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 병행군, 다기관, 3개월 간의 칼륨 감소 시험(제2상) * 시험자 모집 어려움으로 조기중단
단일군 시험	ZS-005	고칼륨혈증 환자에서 SZC의 장기 안전성 및 유효성 을 확인하기 위한 공개, 다기관, 두단계(교정기 및 유지기) 1년 임상시험 (제3상)
	일본장기임상(J-LTS)	고칼륨혈증 환자에서 SZC를 하루 1회 가장 1년간 투여 시의 장기 안전성 및 유효성 을 평가하기 위한 다기관, 공개, 단일군, 유연 용량 임상시험(제3상)
위약대조 고정용량 시험	ZS-004	고칼륨혈증 환자에서 SZC의 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 다기관, 다중 단계, 다용량, 전향적, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 28일 임상시험(제3상)
	Harmonize-Global	고칼륨혈증 환자에서 SZC의 안전성 및 유효성을 연구하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 28일 임상시험(제3상)
	Harmonize-Asia(중국)	고칼륨혈증 환자에서 SZC의 안전성 및 유효성을 연구하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 28일 임상시험(제3상)

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 지르코늄사이클로규산나트륨은 EMA에서 성인 고칼륨혈증 치료에 대해 최초 승인(2018.3.22) 받았음. 가장 최근의 정기적인 유익성-위해성 평가보고는 출시(2018.9.22) 이후 로켈마(5 g 및 10 g 포)에 대한 시판후 전 세계 누적환자 노출 추정치가 약 179406 환자-년에 해당하는 2023년 3월 21일을 데이터 잠금시점으로 적용하였음. 이때 임상시험 및 시판 후 경험을 종합적으로 검토한 바에 따르면 보고기간 동안 승인 적응증에서 로켈마의 전반적인 긍정적 유익성-위해성 프로필을 변화시키는 새로운 정보가 나타나지 않았다는 결론을 내렸음.
- 2024년 심부전 관련 시판 후 안전성 정보 통합 분석
 - 자발적 증례 보고 및 비중재적/시판 후 연구의 증례보고 (2024.8.3.까지 누적)에서 심부전 이상사례 총 167례이 보고됨. 이중 160례는 중대한 증례로 분류됨. 발현까지 걸린 시간은 확인 가능한 70례를 분석 시, 1개월 이내가 34%(24건), 4개월 이내가 87%(61건)이었음.

심부전 이상사례	계	중대함	중대하지 않음
심부전	85	83	2
울혈성심부전	30	26	4
급성심부전	19	19	
폐부종	12	12	
급성좌심실부전	6	6	
심장성쇼크	5	5	
만성심부전	3	3	
급성폐부종	2	2	
박출률저하 심부전	1	1	
보존된 박출계수를 동반한 심부전	1	1	

박출률감소	1		1
심폐기능상실	1	1	
고박출성심부전	1	1	
총계	167	160	7

- 심부전 이상사례 167례 중 기존 심부전 악화는 65례, 새로운 심부전 발생은 102례이었음. 약물 관련있는 사례는 1건(기존 심부전 악화)이었음.
- 기존 심부전 악화 증례 총 65건 중 64건은 기존 병력, 기타 등(61건)에 기인하거나, 정보 불충분(3건)하였음. 대다수가(65례 중 51례) 만성 신장병, 고혈압 등 위험인자와 복합병력을 동반하여 이 약과의 관련성을 확정하기 어려우나, 임상시험 통합분석 결과를 고려 시 관련 가능성이 있다고 판단됨에 따라 허가사항에 ‘기존 심부전의 악화’ 추가하고, 위해성관리계획의 중요한 규명된 위해성으로 설정함.
- 새로운 심부전 발생 증례 총 102건 중 100건은 기존 병력, 기타 등(71건)에 기인하거나 정보가 불충분(29건)하였음. 102례 중 63례에서 심방세동, 관상동맥질환과 같은 유의한 위험인자가 있는 병력을 동반하여 이 약과의 관련성을 확정하기 어려움. 위해성관리계획의 중요한 잠재적 위해성으로 설정함.
- 사례결과가 입수된 122건 중 64건은 회복되었으며, 19건은 회복 중임. 3건은 회복되었으나 후유증이 있었고 9건은 회복되지 않음.
- 심부전 이상사례 중 사망 사례가 27건 보고되었으며, 제한된 정보와 기저 위험 요인을 고려 시 이 약과의 인과 관계를 확인하기 어려움. 사망 사례는 기존 심부전 악화에서 12건(관련성 있음 3건), 새로운 심부전 발생에서 15건(관련성 있음 3건) 보고됨. 이러한 사례의 대부분은 심혈관 질환 등 이전 병력이 있거나 기저 위험요인(예, 만성 신장병, 관상동맥질환, 당뇨병, 고혈압 등)이 있었음.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심 임상시험 ZS-002, ZS-003, ZS-004는 고칼륨혈증 환자에서 24시간~48시간 동안의 ZS 10 g tid 투여가 위약보다 우월하게 S-K 수준을 감소시키는 것을 일관되게 입증하였음. 또한, ZS 5 g, 10 g, 15 g qd의 지속적인 투여 시에는 S-K가 정상 혈액 칼륨 범위 내로 효과적으로 조절되었음.
D9480C00006 시험의 결과에 따르면, ZS는 만성 혈액 투석 환자에서 지속적인 투석 전 고칼륨혈증의 치료에 대해 위약에 비해 유효하였음.
- 투여 권장사항 관련
 - (교정기) ZS-002, ZS-003, ZS-004 시험의 교정기 동안 안전성 및 내약성 프로파일이 위약과 유사했기 때문에 고칼륨혈증의 교정 시에는 ZS 10 g tid의 시작 용량이 권장됨. 정상 S-K 수치에 도달할 때까지 tid 투여를 지속해야 하며, 대부분의 환자에서 ZS 10 g tid 투여 시 24시간 내에 그러한 정상 수치에 도달하였음. ZS-003 시험에서 ZS 10 g tid의 추가 24시간 투여 시에는 48시간 후에 혈액 칼륨이 정상인 환자가 86.4%였으며, 이는 다른 시험에서의 결과와 유사함. 24시간~최대 72시간 동안 공개 ZS 10 g을 tid로 투여한 ZS-005 시험에서, 72시간 동안의 투여를 필요로 한 환자는 3.7%(28/749)였음. 전체적으로 72시간 시점에 모든 환자의 77.9%가 정상 혈액 칼륨(즉, 중앙 실험실 S-K 3.5 ~ 5.0 mmol/L)에 도달하였음. 뿐만 아니라 i-STAT에 근거하여 3.5 ~ 5.0 mmol/L 범위의 칼륨 수치에 도달한 환자의 비율은 99.5%였음. 최대 72시간 동안 ZS 10 g tid를 이용한 교정 치료 시에 대다수의 환자에서 정상 혈액 칼륨이 회복됨. 따라서 24시간, 48시간 또는 최대 72시간(즉, 1~3일) 동안 10 g tid의 교정 투여가 권장됨.
 - (유지기)

초기 반응을 유지하기 위한 교정 치료 후 시작 용량은 ZS의 최저 유효 용량인 5 g qd로 하고 정상 S-K를 유지하기 위해 필요에 따라 5 g 단위로 10 g qd까지 상향 조정하거나 5 g qd까지 하향 조정할 수 있어야 함. 유지기 동안 투여 종료 시에 혈액 칼륨이 정상인 환자의 비율은 ZS의 용량이 높을수록 증가하였음. 하지만 5 g qd를 초과하는 ZS 용량에서는 증가 폭이 상대적으로 작

았음. 다른 유효성 평가변수 전반에서 ZS 용량 간에 가변적인 용량-반응 관계가 관찰되었음.

- (투석치료 환자에서의 투여)

D94890C00006 시험 환자들은 비투석일에 ZS 5 g, 10 g 및 15 g 용량으로 1일 1회 투여함으로써 정상 혈액 칼륨 수준에 도달함. 비투석일의 최대 ZS 용량은 15g qd였고, 용량 조절 기간 이후에, 시험대상자의 37%, 43%, 19%가 각각 5 g, 10 g, 15 g의 ZS 일일 용량을 투여하였음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제출된 임상시험 결과 전반에서 고칼륨혈증에 대한 ZS 투여 용법의 안전성과 내약성이 확인되었음.
 - 전체적인 TEAE 및 실험실 이상 발생률은 낮았음.
 - ZS에 대하여 규명된 ADR은 부종-관련 사례, 저칼륨혈증, 및 변비였음. 대부분 용량 조절 및 조치로 관리되었음
 - 저칼륨혈증: 임상시험에서 이 약 투여 4.1%에서 혈청 칼륨 수치 3.5 mmol/L 미만인 저칼륨혈증이 발생했고 이는 정기적인 칼륨 모니터링 및 이 약의 용량 조절 또는 중단으로 해소됨
 - 부종: 이 약 투여 5.7%에서 부종관련 사례(부종, 체액저류, 전신부종, 국소부종, 혈량과다증, 말초부종, 말초종창 등)가 보고되었으며, 이 중 53%는 이뇨제 투여를 시작하거나 이뇨제 용량 조절로 관리되었고, 나머지는 치료 불필요하였음.
 - 변비 : 아시아 인구가 우세한 국가 내 임상시험에서 이 약 투여 시 변비 발생 빈도는 8.9%로 추정되며, 용량 감량 또는 투여중단 후 해소됨.
 - 임상시험에서 10명의 사망이 보고되었으며, 이 약과 관련된 사망사례는 없었음. 보고된 사례는 ZS-003시험 1명(호흡정지), ZS-004시험 1명(심근경색), ZS-005시험 8명(심근경색, 출혈성방광염, 호흡곤란 및 ECG 이상, 심정지 및 다양한 약물로 인한 독성, 간질성폐질환, 심장손상, 만성신부전, 고탄산혈증 및 호흡부전)이었음.
 - 전체 임상시험 결과에서 심혈관계 이상반응 분석하였을 때,
 - ZS-003 및 ZS-004 임상시험 통합 자료에서 위약군(0.7%) 대비 ZS군(2% 이상)이 보고되었으며. 이 약과 연관된 것으로 간주된 사례는 QT 연장 증후군 1건(ZS 5g)이었음. 중대한 심장장애 TEAE로 위약군 및 ZS 5g군에서 각각 1명에서 율혈성 심부전이 보고되었으나, 이 약과 연관된 것으로 간주된 사례는 없었음. 임상시험약과 관련된 투여중단을 초래한 이상사례는 ECG QT 연장(ZS 15g, 1명) 및 고칼륨혈증(위약군 및 ZS 3g 이하 각 1명)이 보고됨.
 - 장기임상 ZS-004E, ZS-005 시험에서 분석 시, 중대한 이상사례는 ZS-005시험에서 이 약과 관련 있는 이상사례는 폐부종과 율혈성 심부전으로 1명에서 보고됨. ZS-005 시험에서 심부전 관련 이상사례 118명(15.8%, 146건) 중 부종을 제외한 가장 흔한 사례는 율혈성 심부전(3.2%)임. 중대한 심부전 관련 사건을 최소 1회 이상 경험한 환자 17명(18건) 중 이 약과 관련 있는 사례는 1건이었음. 투여중단을 초래한 심장장애 이상사례로 ZS-004E 시험에서 급성 심근경색, 우각 차단 및 심부전 각 1명씩 보고되었고, 005시험에서 율혈성심부전, 급성신부전 각 1명씩 보고됨.
 - DIALIZE 임상시험에서 심장 장애 관련 이상사례는 총 3명으로, ZS군에서 협심증 2명(2.1%), 위약군에서 율혈성 심부전 1명(1.0%) 보고됨. 대부분의 이상사례는 약물 관련성은 없는 것으로 간주됨. 중증 이상사례는 ZS군 3명, 위약군 1명이었고, 모두 중대한 이상사례였으며 약물 관련성은 없는 것으로 간주됨. ZS 투여군의 중대한 이상사례 중 협심증이 포함됨. ZS 5g qd 투여군 1명에서 중대한 이상사례로 말초 동맥 폐색성 질환 악화가 보고됨. 투여 중단으로 이어진 이상사례는 ZS군에서 4명, 위약군에서 2명이었음. ZS군에서는 고칼륨혈증, 말초 동맥 폐색성 질환 악화 등이 보고되었고 심부전은 포함되지 않았음.

- 추가적인 심부전 안전성 정보에 관한 임상시험 및 시판 후 분석자료를 제출하였음. 기존 심부전 약화의 경우 이 약과 인과관계가 있음으로 확인되어 허가사항에 반영하였으며, 위해성관리계획에서 중요한 규명된 위해성으로 설정하였음. 새로운 심부전 발생은 이 약과 인과관계가 확인되지 않음에 따라 위해성관리계획에서 중요한 잠재적 위해성으로 설정함.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 고칼륨혈증 치료 배경
 - ZS는 비-응급 상황에서의 고칼륨혈증 교정 뿐만 아니라 고칼륨혈증 재발을 방지하기 위한 장기 치료로서, 고칼륨혈증을 치료하는 것을 목표로 함. 대상 환자군은 RAAS 억제제와 같은 병용 약물을 투여받고 있거나 투여받고 있지 않고, CKD(혈액 투석 중인 환자 포함), HF 및/또는 당뇨병과 같은 다양한 질환이 있는 광범위한 성인 환자 집단임.
 - 고칼륨혈증 치료에 대하여 전세계에 허가되어 있는 의약품은 칼륨을 반대 이온인 나트륨이나 칼슘과 비-특이적으로 교환하는 유기 중합체로 한정되어 있음. 이러한 약물들은 작용 발현이 늦고, 위장관 부작용을 유발하며, 전해질 장애도 유발할 수 있거나, 다른 약물에 결합하여 약물-약물 상호작용도 유발할 수 있음. 정맥 내 인슐린/포도당 및 베타-아드레날린 작용제와 같이 응급 상황에서 허가 사항 외로 사용되는 약물은 작용이 빨리 발현되지만, 몸에서 칼륨을 제거하지는 않기 때문에 혈청 칼륨 강하 효과가 일시적임. 만성 고칼륨혈증 환자에서는 칼륨 제한 식단이 일반적인 중재법이나, 전체적인 순응도가 낮음.
 - 고칼륨혈증 환자 중 대다수가 즉각적으로 생명을 위협하는 고칼륨혈증을 앓고 있지는 않으나, 칼륨 항상성을 방해하는 만성 기저 질환을 갖고 있음. 이에 응급 상황에서 사용되는 정맥 내로 투여되는 약물을 사용할 필요 없이 칼륨을 신속하게 감소시키고 지속적으로 정상적인 칼륨 수치를 유지할 수 있는 치료법이 필요함. 또한, 만성 혈액 투석을 받고 있는 환자에서는 고칼륨혈증의 유병률이 높으며 이러한 환자들은 모든 원인에 의한 사망 및 심혈관 사망 위험이 증가되어 있음. 또한, 이러한 환자들에 대하여 현재 이용 가능한 치료 대안은 제한적이므로 투석 사이 기간 동안 정상칼륨혈증을 안정적으로 유지시킬 수 있는 제제 필요함.
- 유익성
 - 이 약은 칼륨에 대한 높은 선택성을 나타내며, 칼슘 및 마그네슘과 같은 다른 중요한 전해질에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않음.
 - 현재까지 고칼륨혈증에 대한 글로벌 임상 개발 프로그램으로 총 1800명 이상의 환자들이 참여한 3건의 전향적, 무작위 배정, 이중-눈가림, 위약-대조 시험 및 2건의 장기 라벨-공개 시험에서 S-K에 대한 ZS 효과가 일관성 있게 입증되었음.
 - 이 약의 유익성은 동반 CKD, 당뇨병 및 HF가 있는 환자를 포함하는 광범위한 환자 집단에서 고칼륨혈증이 조절되는 것임. ZS 10 g tid는 다양한 동반질환, 치료 및 인구학적 특징을 가진 광범위한 고칼륨혈증 환자군에서 S-K를 정상칼륨혈증 범위 내로 빠르고 안전하게 감소시키는 것으로 입증되었음. 또한, ZS는 베이스라인 S-K와 무관하게 정상칼륨혈증 범위로의 S-K 감소를 나타냈으나, 이러한 감소는 베이스라인 S-K 농도가 높을수록 증가했음.
 - 이 약 투여 시 최대 12개월 동안의 장기적인 정상칼륨혈증 유지가 달성되었음. 임상적으로 유의미한 고칼륨혈증이 재발한 수는 상대적으로 적었고, 임상적으로 중대한 저칼륨혈증 발생 위험도 낮았음. 시험대상자의 대다수가 5 g qd 또는 10 g qd 용량으로 S-K 수준이 적절히 유지되었음.
 - 안정적인 만성 혈액 투석을 받고 있는 지속성 고칼륨혈증 환자에서도 이 약의 유효성을 입증하였음.

- 위해성

- 이 약은 전체적으로 위약과 비슷한 위장관 내약성을 포함하는 안전성 프로파일을 나타냈음. 또한, 이 약은 만성 혈액 투석을 받고 있는 환자에서도 내약성을 나타냈고, 새로운 안전성 실마리 정보는 확인되지 않았음.
- 이 약의 임상 개발 프로그램에서, 시험대상자 중 4.1%에서 저칼륨혈증(S-K <3.5 mmol/L)이 발생했고 이는 ADR로 규명되었음. 이러한 증례 중 중대한 것으로 보고된 것은 없었고 모두 ZS 치료의 용량을 조절하거나 투여를 중단한 후에 해결되었음. 저칼륨혈증은 정기적인 칼륨 모니터링 및 필요 시 이 약의 용량 조절을 통해 관리될 수 있음. 참고로 저칼륨혈증 발생 가능성은 모든 칼륨-강하 요법과 관련된 위험임.
- 부종도 이 약에 대한 ADR로 규명되었음. 임상 개발 프로그램에서 부종-관련 사례(PT 체액 과부하, 체액 저류, 전신 부종, 혈량과다증, 국소 부종, 부종, 말초 부종, 및 말초 종창으로 정의됨)가 관찰되었으며, 이 약에 포함된 나트륨으로 인한 체액 저류로 추정함. 이러한 부종 발생은 잘 내약되었고 사례 중 절반만이 일반적으로 이뇨제 투여를 조절하는 치료가 필요했음.
- 국가 내/지역 시험에서 얻은 통합 자료에 대한 사후 분석에 근거하여 변비가 이 약에 대한 ADR로 규명되었음. 주로 아시아인 집단을 대상으로 한 국가들에서 수행된 임상시험에서, ZS를 투여받은 시험대상자에서 변비가 8.9%의 추정 빈도로 발생했음. 임상 진료에서 변비가 발생한 환자는 쉽게 관리될 수 있으며, 이 약의 용량을 감량하거나 치료를 중단하는 선택을 고려할 수 있음.
- 이 약에 대한 최근의 심부전 안전성 정보와 관련하여, 임상시험 통합 분석 및 시판 후 조사 결과 분석에서 기존 심부전의 악화는 이 약과 연관성이 있는 건으로 간주되었고, 새로운 심부전의 발생은 이 약과의 인과관계가 확인되지 않아 위해성 관리계획의 중요한 잠재적 위해성으로 설정함.

- 유익성-위해성 균형에 대한 고찰

- 이 약은 고칼륨혈증의 초기 교정뿐만 아니라 최대 1년 동안 성인 고칼륨혈증 환자의 치료에서 긍정적인 유익성-위해성 비가 확립되었음. 또한, 만성 혈액 투석을 받고 있는 ESRD를 앓고 있는 고칼륨혈증 환자군에도 긍정적인 유익성-위해성 비가 적용됨.
- 현재 국내에서 고칼륨혈증에 대한 경구용 치료제로서 폴리스티렌설포산 제제만 허가되어 있음에 따라, 이 약(지르코늄사이클로규산나트륨)은 고칼륨혈증 환자의 치료 선택지를 확장 측면에서 의의가 있음.

6.6. 가교자료

- 가교자료 제출면제 사유서를 제출함.

- 「의약품의품목허가·신고·심사규정」 제7조제6호 [별표 6] 외국임상자료 등에 대한 검토 및 가교시험 결정방법 제1항제2호에 기록된 가교자료의 제출 면제 대상 중 마항에 해당하는 경우로서, 임상 용량에서 해당 의약품을 투여 시 전신적인 흡수 및 전신적인 효과를 나타내지 않음
“마. 국소적용 목적으로 사용되는 것으로 전신적인 효과를 나타내지 않는 의약품”
- 근거사항
 - 물리화학적으로 ZS의 평균 입자 크기 및 불용성으로 인해 흡수 가능한 대상이 아님.
 - 동물시험에서 중 랫드(ZSP-1 시험)에서 2000mg/kg 식이 투여 후 대부분이 대변으로 배출되었고, 비글견(BS-01520 시험; 9개월)에서 2000mg/kg 경구투여 후 혈액이나 소변 검사 결과 Zr 검출되지 않았음 (60kg 사람 용량 환산 시, 67g/day dose).
 - 제3상 임상시험 ZS-004 및 장기 임상시험 ZS-005의 일부 시험대상자(각각 29명, 27명)의 전혈 및 소변 시료에서 각각 1개씩 전혈 Zr이 LLOQ를 초과하였으나, 해당 농도는 인체 혈액 내 Zr 농도

- 의 범위(0.5ng/mL ~ 28ng/mL) 이내에 있었음(Rodushkin et al 1999, Kunze et al 2000).
- 국외 기 허가사항에도 전신 흡수되지 않음을 명시하고 있음.

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 신청 품목은 고칼륨혈증이라는 전신 작용을 목적으로 하므로, 업체가 가교자료 제출면제 사유로 제시한 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제7조제6호 [별표 6] 제I항제2호마항에 해당함
- 이 약이 체내에 흡수되지 않는 특성을 가지고 있으므로 민족간 약동학적 특성에는 큰 차이가 없을 것으로 판단됨. 전반적인 유효성 및 안전성 프로파일은 유사하였음. 다만, 글로벌 임상시험에 비해 아시아인 위주의 임상시험에서 이상반응 변비의 발생율이 더 높게 나타남에 따라 이를 허가사항(이상반응 항)에 반영하여 제출하였음.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 고칼륨혈증 환자 또는 만성 혈액 투석을 받는 고칼륨혈증 환자에서의 이 약의 안전성·유효성을 입증한 자료를 제출하였으며, 추가적인 심부전 안전성 분석을 통해 허가사항에 해당 정보 및 주의사항을 반영하였음
- 이 약의 심부전 관련 안전성 정보 검토와 관련하여 고칼륨혈증 치료제로서의 유익성·위해성에 대한 전문가 자문회의 결과, 기존의 심부전 악화 등의 정보를 사용상주의사항에 반영하고, 적절한 위해성관리계획을 수립하여 관리하도록 함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- Lokelma(sodium zirconium cyclosilicate)
 - 유럽 Lokelma 5 g, 10 g powder for oral suspension, 2018.3.22. 승인
 - 미국 Lokelma 5 g, 10 g for oral suspension, 2018.5.18. 승인
 - 일본 Lokelma 5 g, 10 g powder for suspension, 2020.3.25. 승인

	유럽	미국	일본
제품명	Lokelma	Lokelma	Lokelma
효능 효과	성인 고칼륨혈증	성인 고칼륨혈증 (생명위협 고칼륨혈증의 긴급 치료 사용 제외)	고칼륨혈증 (긴급 치료를 요하는 고칼륨혈증은 제외)

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 적응증 : 고칼륨혈증
 - 1) 폴리스티렌설포산칼슘 : 카리메트산, 알보젠코리아(주), 1984.09.25. 허가
 - 2) 염화나트륨/염화칼륨/염화칼슘수화물/염화마그네슘/아세트산나트륨수화물/포도당
 - 3) 포도당 : 수액제, 용액주사제
 - 4) 글루콘산칼슘 : 수액제, 용액주사제
 - 5) 탄산수소나트륨 : 관류제

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국아스트라제네카(주)	허가일	2025.11.28.
제품명	로켈마 현탁용분말 5 그램 (지르코늄사이클로규산나트륨) 로켈마 현탁용분말 10 그램 (지르코늄사이클로규산나트륨)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	위해성관리계획 Ver 1.0 (Succession 4)
주성분 및 함량	(1 포) 지르코늄사이클로규산나트륨 5 그램 지르코늄사이클로규산나트륨 10 그램		
효능·효과	성인 고칼륨혈증의 치료 이 약은 약효 발현 시간이 느리기 때문에 생명을 위협하는 고칼륨혈증의 응급치료 목적으로 단독 사용하는 것은 권장하지 않는다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
기존 심부전의 악화	- 일반적인 감시활동 : 추적조사 양식 - 추가적인 감시활동 : 시판 후 조사	- 일반적인 위해성 완화조치 : 첨부문서 - 추가적인 위해성 완화조치 : 환자용 사용설명서 전문가용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
새로운 심부전의 발생	- 일반적인 감시활동 : 추적조사 양식 - 추가적인 감시활동 : 시판 후 조사	없음
3. 중요한 부족정보		
없음	-	-

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)