

されたが、リンゲル液 100mL/kg 群でも同様に排尿が認められた。本剤 50 及び 100mL/kg 群では、投与期間中に流涎が散発的に認められた。流涎はリンゲル液 100mL/kg 群でも認められ、これらの所見は、投与物質の大量投与に関連した非特異的な変化と推察された。尿検査では、本剤 100mL/kg 群の雌雄で尿量、Na 及び Cl 排泄量の高値、本剤 50mL/kg 群の雌雄で Na 及び Cl 排泄量の高値、本剤 25mL/kg 群の雄で Cl 排泄量の高値がそれぞれ認められた。これら尿量及び尿中電解質の高値はリンゲル液 100mL/kg 群でも同様に認められ、投与物質の大量投与に対する生理的な反応として排泄が亢進した結果発現した変化と判断された。剖検では、投与部位皮下組織の暗赤色化が本剤の各投与群で認められたが、リンゲル液 100mL/kg 群においても同様に認められた。組織学的には投与部位血管の肥厚、血管周囲皮下組織の出血、細胞浸潤あるいは線維化像を示しており、いずれの所見も留置針刺入時の物理的な刺傷に伴う変化と判断された。器官重量では、顎下腺の相対重量の高値が本剤 100mL/kg 群の雄（左右）及び本剤 25mL/kg 群の雄（右）で認められたが、いずれも背景データ内の変動であり、リンゲル液 100mL/kg 群の雄でも同様に顎下腺（左右）の高値（絶対重量及び相対重量）が認められたことから、毒性学的意義はないものと判断された。本剤投与に起因した毒性学的意義のある変化は認められなかったことから、本剤の無毒性量は雌雄ともに 100mL/kg/日と判断された。

(3) 局所刺激性試験（添付資料へー5）

ウサギ血液を用いた溶血性試験（陰性対照：生理食塩液、陽性対照：注射用水）が実施された結果、注射用水では溶血が認められたが、本剤及び生理食塩液では溶血は認められず、本剤は溶血性を示さないと判断された。

(4) 劣化品・分解生成物の毒性試験（添付資料へー6～8）

本剤強制劣化品のラット単回静脈内投与毒性試験は、本剤 A 剤（液剤）を 4℃、2 週間高圧蒸気滅菌し、5-HMF 類が基準値（0.1mg/kg 以下）より高値（0.5mg/kg）を示した劣化品を用いて実施された。投与量、投与方法及び投与速度は、ラット単回静脈内投与毒性試験と同一とし（投与量：100 及び 200mL/kg、投与速度：1mL/min）、対照薬として本剤を用い、本剤強制劣化品と同一用量を投与して比較試験が実施された。投与翌日に本剤強制劣化品の 100 及び 200mL/kg 群の雄で体重の増加抑制、雌で軽度な体重減少が見られた。これらの変化は投与物質の急速・大量投与の影響と考えられ、投与翌日以降は各群ともに順調な体重増加が見られた。観察期間中、本剤強制劣化品及び本剤の同用量群間に有意差は認められなかった。雌雄ともに死亡例は認められず、概略の致死量は 200mL/kg 超と判断された。

5-HMF のラット単回静脈内投与毒性試験（投与量：250、500 及び 1000mg/kg、投与容量：20mL/kg、投与速度：約 1mL/min）において、投与当日、投与中あるいは投与直後から 250mg/kg 群の雌及び 500mg/kg 以上の群の雌雄で運動性の低下、500mg/kg 以上の群の雌雄で不規則呼吸及び振戦、500mg/kg 群の雄及び 1000mg/kg 群の雌雄で強直性あるいは間代性強直性痙攣及び泡沫液の流出が見られた。さらに、投与後 15 分から 1000mg/kg 群の雌で横臥位が見られ、1000mg/kg 群の雄 3 例及び雌 1 例が投与後 34 分以内に死亡した。生存例では、上述の症状は 250mg/kg 群で投与後 15 分、500mg/kg 群で投与後 30 分までに消失した。1000mg/kg 群でも投

与後6時間までに消失し、投与翌日以降いずれの群の動物にも異常は認められなかった。体重について、1000mg/kg 群の雌雄で投与翌日に減少が見られたが、その後はいずれの群にも投与の影響は認められなかった。剖検では、死亡例の全例で肺のうっ血及び気管あるいは気管支内に泡沫液の貯留が認められたが、生存例に異常は認められなかった。以上の結果より、概略の致死量は雌雄ともに1000mg/kg と判断された。

5-HMF のラット4週間静脈内投与毒性試験（投与量：100、200及び400mg/kg、投与容量：20mL/kg、投与速度：約1mL/min、対照：生理食塩液）において、一般状態として、投与期間中、400mg/kg 群の雄10例中7～10例、雌10例中8～10例で頭部あるいは全身性の振戦、間代性痙攣、運動性の低下、不規則呼吸及び口から泡沫液の流出が認められた。また、雄1例で腹臥位、雌3例で強直性痙攣、雌2例で立毛が認められた。これらの変化はいずれも投与後10分までに発現し、投与後30分までに消失した。血液学的検査では、400mg/kg 群の雌で平均赤血球容積（MCV）の高値が認められたが、変動幅はわずかであり、他の赤血球パラメータに変動はないことから偶発的な変動と判断された。血液生化学的検査では、400mg/kg 群の雌で尿素窒素及びクレアチニンの低値が認められたが、わずかな変化であり毒性学的意義はないと判断された。器官重量では、400mg/kg 群の雌で心臓及び副腎（左右）の絶対重量の高値が見られ、心臓及び副腎（左）では相対重量の高値も認められたが、病理組織学的検査では関連する変化は認められなかった。また、一般状態観察で変化が高頻度に見られた動物あるいは強直性痙攣等の強い変化が見られた動物で高値を示す傾向があることから、一般状態の変化に伴う心負担の増加、ストレス等に起因した変動と考えられた。この他、400mg/kg 群の雌で下垂体の絶対重量の高値が認められた。病理組織学的検査では、投与部位（尾）の検査で、再疎通を伴う血管の器質化が対照群の雌2例で軽度、100mg/kg 群の雄2例及び雌3例で軽度あるいは中等度に、200mg/kg 群の雄2例及び雌4例で軽度、400mg/kg 群の雄5例及び雌7例で軽度から強度に認められ、400mg/kg 群で発現数の増加及び程度の増強が見られた。また、血管周囲における結合組織の増生が対照群の雌雄各2例で軽度、100mg/kg 群の雄1例及び雌4例で軽度あるいは中等度に、200mg/kg 群の雄1例及び雌4例で軽度に、400mg/kg 群の雄7例及び雌9例で軽度あるいは中等度に認められ、400mg/kg 群で発現数の増加が見られた。これらの結果から投与局所に対する軽度な刺激性が示唆された。以上より、400mg/kg 群において、頭部あるいは全身性の振戦、間代性痙攣、強直性痙攣、不規則呼吸、口から泡沫液の流出等の症状が認められ、5-HMF の無毒性量は雌雄ともに200mg/kg/日と判断された。

<機構における審査の概略>

機構は、5-HMF のラット4週間静脈内投与毒性試験の400mg/kg/日群で認められた所見の毒性学的意義の判断根拠を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。400mg/kg 群で認められたMCVの高値について、生理食塩液投与群との比較において、400mg/kg 群の雌でMCVが高値を示し、変動幅はわずかであるが統計学的有意差が認められた。しかし、MCVのパラメータ（RBC及びHt値）に変化はなく、平均赤血球血色素量（MCH）及び平均赤血球血色素濃度（MCHC）にも変化は認められず、貧血を示唆する変化はなかった。試験実施施設におけるMCVの背景データ（1998

～2002 年、10 週齢ラット）と比較したところ、400mg/kg 群の MCV 測定値は背景データの範囲内にあった。以上より、雌で見られた MCV の変化は毒性学的な意義はないものと判断した。一方、一般状態で見られた頭部あるいは全身性の振戦、間代性痙攣、口から泡沫液の流出及び不規則呼吸について再検討した結果、発現動物数及び発現回数ともに多く観察され、これらの所見は対照の生理食塩液投与群で見られないこと、また、強直性痙攣は間代性痙攣及び振戦と関連した変化と考えられることから、5-HMF 投与に起因した毒性変化と判断した。機構は以上の回答を了承した。

機構は、5-HMF 以外の本剤強制劣化品に含まれる物質を示し、長期間透析を受けた場合のヒトにおける各物質の発癌リスクについて尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。glucose は加熱すると 3-deoxy-D-glucosone となり、直接又は 5-HMF を経て furfural が生成される (Mutat Res 22:117,1989)。米国の国立環境健康科学研究所 (National Institute of Environmental Health Sciences : NIEHS) における 5-HMF 類 (5-HMF 以外に同じフラン骨格を有する furfural が含まれる) の毒性検索 (National toxicology program Database) の結果、遺伝毒性試験として復帰突然変異試験及びチャイニーズハムスターの V79 細胞株を用いた染色体異常試験 (*in vitro*)、マウス末梢血を用いた小核試験 (*in vivo*) が実施されており、がん原性試験としては、ラット及びマウスを用いた経口投与による 2 年間のがん原性試験が実施され、現在病理組織学的検査が進行中である。復帰突然変異試験はほとんどの株で「陰性」であったこと、*in vitro* 染色体異常試験は代謝活性化されていない系で「陽性」であったこと、及び *in vivo* 小核試験では「陰性」であったことを考慮すると、がん原性試験結果は未報告であるが、5-HMF のヒトへの発がんリスクは低いものと推測された。

Furfural については、遺伝毒性試験及びがん原性試験として 7 つの *in vitro* 試験及び 4 つの *in vivo* 試験が報告され、復帰突然変異試験が陰性であるものの、他の *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験で陽性を示す報告もあり、がん原性に関しては、高用量で発がん性を示す化合物であり、非遺伝毒性発がん物質 (non-genotoxic carcinogen) として分類されている (Mutat Res 257:229,1991)。

長期間透析を受けた場合の furfural のヒトへの発がんリスクを検討するにあたり、5-HMF 類がすべて furfural であると仮定して、5-HMF 類の吸光度から furfural の生成量を算出し、がん原性試験の最小毒性量 (Toxic Dose Lowest : TDL₀) と本剤を 1 回透析した場合の furfural 量を比較した。3 回/週の頻度で透析を行うとした場合の週あたりの推定 furfural 量と furfural のがん原性試験の TDL₀ を比較し、さらに、furfural が 5-HMF 類の一構成成分であることを考慮すると、安全域は 233 倍を超え、発がんリスクはより低くなると推定された。

機構は、本剤における 5-HMF 類の生成率を既承認の透析剤と比較した上で、5-HMF の毒性について説明し、本剤の毒性試験成績及び用法・用量でのヒトでの安全性について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤における 5-HMF 類の生成量は既承認 AK-ソリタ・DP/DL/FP/FL 各 A 剤と比べて高値で推移し、保存 12 ヶ月の吸光度の濃度計算値では AK-ソリタ・DP/DL 各 A 剤の約 ■ 倍 (液剤) 及び約 ■ 倍 (粉剤)、AK-ソリタ・FP/FL 各 A 剤の約 ■ 倍 (液剤) 及び約 ■ 倍 (粉剤) となっている。

本剤は透析用製剤であり、直接体内に投与する製剤ではないが、仮に本剤中 A 剤の全量

(10L) が直接体内に負荷されると想定した場合、5-HMF 類の負荷量は体重 60kg として液剤の規格上限（吸光度■■■■）で約■■■■mg/kg、粉剤の規格上限（吸光度■■■■）で約■■■■mg/kg である。この値は、5-HMF のラット 4 週間静脈内投与毒性試験における無毒性量（200mg/kg）と比較すると十分に低値であり、本剤を用法・用量に従いヒトに使用しても本剤に含まれる 5-HMF 類が毒性を示すことはないと考えられる。

本剤のラット及びイヌ単回静脈内投与毒性試験、ラット及びイヌ 4 週間静脈内投与毒性試験では、本剤に起因した毒性学的影響は認められず、5-HMF との関連を疑わせる振戦、間代性痙攣等の症状も認められなかった。また、5-HMF 類が高値（吸光度■■■■）を示した本剤強制劣化品のラット単回静脈内投与毒性試験で、本剤強制劣化品投与群（5-HMF 類として約■■■■mg/kg）は本剤投与群と同様な成績であり、劣化による新たな毒性変化はなかった。

以上より、本剤は用法・用量に従い臨床で使用された場合、本剤に含まれる 5-HMF 類がヒトの安全性に影響を及ぼすことはほとんどないものと考えられた。

機構は、以上の回答を了承した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

臨床試験として、以下の第Ⅱ相試験 1 試験、第Ⅲ相比較試験 1 試験が提出されている。

<提出された臨床試験成績の概略>

(1) 第Ⅱ相試験（添付資料トー 1）

本剤の安全性及び有効性を検討する目的で、維持血液透析患者を対象に非盲検非対照試験が行われた。観察期間の 2 週間（6 透析）は類薬である AK-ソリタ・DL を、その後の試験期間の 2 週間+1 回（7 透析）は本剤を用いた。用法・用量は、AK-ソリタ・DL と同じく、用時、治験薬の B 剤 1 容に対し水 26 容を加えて希釈し、この希釈液 34 容に対して A 剤 1 容を加えて希釈し、用量は透析時間により異なるが、通常、灌流液として 150～300L を用いることとした。

登録された 20 例のうち治験薬未投与症例 1 例を除いた 19 例を最大の解析対象集団（Full Analysis Set、以下 FAS）及び安全性解析対象とし、当該症例から治験薬投与未完了例 2 例を除いた試験完了症例 17 例を PPS（Per Protocol Set）とし、有効性の主要な解析対象とした。

安全性について、有害事象が発現した症例は、試験期間において 19 例中 17 例（89.5%）であり、項目別では「臨床検査」が 15 例（78.9%）と多かった。試験期間における副作用発現率は 31.6%（6/19 例）であった。その内訳はカルシウムイオン減少が 2 例 3 件、血中重炭酸塩増加が 2 例 2 件、血中重炭酸塩減少が 2 例 2 件、血液 pH 上昇が 1 例 3 件、クエン酸上昇が 1 例 1 件、潮紅、悪心、浮動性めまい及び頭痛が 1 例に各 1 件であった。また、すべての症例で血清クエン酸濃度の上昇が試験期間の透析開始後 2 時間値及び透析後値で認められた。重篤な有害事象として動静脈瘻部位合併症が 1 例認められたが、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。死亡例はなかった。

有効性について、尿毒症性物質の除去効果、血清電解質の是正効果及び血液酸塩基平衡の是正効果が検討された。尿毒症性物質の除去効果として、試験期間第 3 週 1 回目の透析における尿毒症性物質（尿素窒素、クレアチニン、尿酸）の各除去率（%）のうち最も低率であった値を評価したところ、全例が「著効（除去率が 50% より高い）」と判定された。また、

血清電解質の是正効果として、血清 K、血清 Mg、血清 Ca（補正值）の透析後値を評価基準に従い 1～4 点に点数化したところ、血清 K については 16 例（94.1%）が 4 点（ $3.0\text{mEq/L} \leq K \leq 5.0\text{mEq/L}$ ）、1 例が 3 点（ $2.5\text{mEq/L} \leq K < 3.0\text{mEq/L}$ 又は $5.0\text{mEq/L} < K \leq 5.5\text{mEq/L}$ ）、血清 Mg については 16 例（94.1%）が 4 点（ $1.5\text{mEq/L} \leq \text{Mg} \leq 3.0\text{mEq/L}$ ）、1 例が 3 点（ $1.0\text{mEq/L} \leq \text{Mg} < 1.5\text{mEq/L}$ 又は $3.0\text{mEq/L} < \text{Mg} \leq 4.0\text{mEq/L}$ ）、血清 Ca（補正值）については 17 例（100%）全例が 4 点（ $8.5\text{mEq/L} \leq \text{Ca} \leq 10.5\text{mEq/L}$ ）であった。以上 3 項目の合計点数により血清電解質の是正効果を評価した結果、解析対象 17 例全例が「著効（11 点以上）」と判定された。血液酸塩基平衡の是正効果については、 HCO_3^- の透析前値及び透析後値を評価基準に従い点数化（透析前値：4 点（ $20\text{mEq/L} \leq \text{HCO}_3^-$ ）、3 点（ $18\text{mEq/L} \leq \text{HCO}_3^- < 20\text{mEq/L}$ ）、2 点（ $16\text{mEq/L} \leq \text{HCO}_3^- < 18\text{mEq/L}$ ）、1 点（ $\text{HCO}_3^- < 16\text{mEq/L}$ ）、透析後値：4 点（ $27\text{mEq/L} < \text{HCO}_3^- \leq 30\text{mEq/L}$ ）、3 点（ $25\text{mEq/L} < \text{HCO}_3^- \leq 27\text{mEq/L}$ ）、2 点（ $\text{HCO}_3^- \leq 25\text{mEq/L}$ ）、1 点（ $30\text{mEq/L} < \text{HCO}_3^-$ ））し透析前後の合計点数を評価したところ、解析対象 17 例中 3 例が「著効（8 点）」、9 例が「有効（6～7 点）」、2 例が「無効（4～5 点）」、3 例が「悪化（2～3 点又はいずれかが 1 点の場合）」であった。この時の有効率（「有効」以上）は 70.6%であった。

(2) 第Ⅲ相比較試験（添付資料ト-2）

本剤の有効性として、血液酸塩基平衡の是正効果、尿毒症性物質の除去効果及び血清電解質の是正効果、並びに安全性について検討することを目的として、維持血液透析患者を対象に、実薬対照多施設共同無作為化非盲検クロスオーバー比較試験（目標症例数 110 例）が行われた。治験期間は、前観察期間 2 週間（6 透析）、試験期間第 1 期の 8 週間（24 透析）と第 2 期の 8 週間（24 透析）で、2 群 2 期のクロスオーバーデザインとし、A 群には第 1 期に本剤、第 2 期に対照薬（AK-ソリタ・DL）、B 群には第 1 期に対照薬、第 2 期に本剤を投与することとした。

用法・用量は、本剤及び対照薬のいずれも対照薬である AK-ソリタ・DL の既承認の用法・用量とし、用時、治験薬の B 剤 1 容に対し水 26 容を加えて希釈し、この希釈液 34 容に対して A 剤 1 容を加えて希釈し、用量は透析時間により異なるが、通常、灌流液として 150～300L を用いることとした。前観察期間の 2 週間（6 透析）及び後観察期の 1 透析は、被験者が通常使用している市販の透析剤を用いることとした。

登録された 114 例は、全体及び施設内における両群の症例数を均一化するために偏コイン法を用いた動的割り付けにより、A 群に 56 例、B 群に 58 例が割り付けられた。割り付け後に不適格であることが判明した 2 例（A 群 0 例、B 群 2 例）を除く 112 例（A 群 56 例、B 群 56 例）に治験薬が投与された（安全性解析対象集団）。安全性解析対象集団より、重大な治験実施計画書違反（不適格）が判明して試験期間中に中止された B 群の 1 例を含む治験薬投与後の主要評価項目の測定値が全く存在しない症例（A 群 1 例、B 群 3 例）を除外した 108 例（A 群 55 例、B 群 53 例）を FAS とし、これを有効性評価の主たる解析対象集団とした。

FAS における被験者背景は、A 群では男 36 例、女 19 例、B 群では男 29 例、女 24 例であった。年齢（平均±標準偏差、以下同様）は A 群で 61.6 ± 10.2 歳、B 群で 60.7 ± 8.8 歳であった。原疾患は両群ともに慢性腎炎（慢性糸球体腎炎）が最も多く、A 群では 32 例、B 群 29 例であった。カテゴリーに区分した透析歴において群間に偏り（ $p=0.0583$ 、 χ^2 検定）が認

められたが、連続値としての透析歴及び他の背景因子では有意な差は認められなかった。

主要評価項目とした試験期間各期 8 週 1 回目の透析前の血中 HCO_3^- 濃度は、本剤で $22.27 \pm 2.68 \text{mEq/L}$ であったのに対し、対照薬では $19.30 \pm 2.12 \text{mEq/L}$ であり、分散分析による差の点推定値は 3.01mEq/L 、その 95% 信頼区間は $2.57 \sim 3.46 \text{mEq/L}$ であり、本剤使用時の血中 HCO_3^- 濃度は対照薬よりも有意 ($p < 0.0001$) に高かった。試験期間 8 週 1 回目透析時の尿素窒素、クレアチニン、尿酸の各除去率 (X) について除去率スコア (4 点 ($50\% < X$)、3 点 ($40\% < X \leq 50\%$)、2 点 ($30\% < X \leq 40\%$)、1 点 ($X \leq 30\%$)) を求め、その最低点で評価した尿毒症性物質の除去率スコアは、本剤、対照薬ともに 4.0 ± 0.1 点であった。試験期間 8 週 1 回目透析後の血清 K、血清 Mg、血清 Ca (補正值) について第 II 相試験と同じ基準により是正効果を評価 (1~4 点) し、その合計点数から求めた血清電解質スコア (4 (合計点数: 11~12 点)、3 (8~10 点)、2 (6~7 点)、1 (3~5 点)) は、本剤では 4.0 ± 0.2 、対照薬では 4.0 ± 0.1 であった。

有害事象発現率は、本剤で 100% (109/109 例)、対照薬で 100% (111/111 例) であった。「臨床検査」以外で発現率の高い有害事象は、鼻咽頭炎 (本剤: 対照薬=9 例 (8.3%): 9 例 (8.1%))、上気道の炎症 (9 例 (8.3%): 13 例 (11.7%))、筋痙縮 (6 例 (5.5%): 3 例 (2.7%)) であった。また、副作用発現率は、本剤で 50.5% (55/109 例)、対照薬で 51.4% (57/111 例) であった。

「臨床検査」の有害事象発現率は、両薬剤ともに 100% であった。発現率の高い有害事象は、血液 pH 上昇 (本剤: 対照薬=72 例 (66.1%): 13 例 (11.7%))、以下同様)、血中尿素減少 (58 例 (53.2%): 59 例 (53.2%))、 Po_2 低下 (41 例 (37.6%): 27 例 (24.3%))、総蛋白増加 (35 例 (32.1%): 40 例 (36.0%))、カルシウムイオン増加 (31 例 (28.4%): 79 例 (71.2%))、カルシウムイオン減少 (30 例 (27.5%): 18 例 (16.2%))、血中上皮小体ホルモン減少 (22 例 (20.2%): 30 例 (27.0%))、血中ブドウ糖増加 (20 例 (18.3%): 16 例 (14.4%))、血中アルカリホスファターゼ増加 (18 例 (16.5%): 18 例 (16.2%))、血中重炭酸塩増加 (17 例 (15.6%): 2 例 (1.8%)) であった。また、発現率が高い副作用は、血液 pH 上昇 (42 例 (38.5%): 3 例 (2.7%))、カルシウムイオン減少 (18 例 (16.5%): 11 例 (9.9%))、カルシウムイオン増加 (9 例 (8.3%): 41 例 (36.9%))、 Po_2 低下 (9 例 (8.3%): 8 例 (7.2%))、血中重炭酸塩増加 (9 例 (8.3%): 1 例 (0.9%)) であった。クエン酸は、本剤で透析後値が前観察期間より試験期間で高値を示した (前観察期間 $2.42 \pm 0.66 \text{mg/dL}$ → 各期 8 週時 $5.38 \pm 1.13 \text{mg/dL}$) が、対照薬では変化がなかった (前観察期間 $2.41 \pm 0.66 \text{mg/dL}$ → 各期 8 週時 $2.46 \pm 0.75 \text{mg/dL}$)。

重篤な有害事象は、本剤で 9/109 例 (8.3%) 10 件 (高血糖、脳幹出血、ラクナ梗塞、逆流性食道炎、シャント閉塞、硬膜下血腫、挫傷、神経損傷各 1 例 1 件、シャント狭窄 2 例 2 件)、対照薬で 12/111 例 (10.8%) 13 件 (肺アスペルギローマ、肺癌、高カリウム血症、小脳出血、硝子体出血、裂肛、シャント閉塞各 1 例 1 件、腎盂腎炎 1 例 2 件、シャント狭窄 4 例 4 件) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

試験期間中に死亡例は認められなかったが、重篤な有害事象が発現した症例中、肺アスペルギローマを発現した症例が試験終了後、及び肺癌を発現した症例が試験中止後に死亡した。肺アスペルギローマを発現した症例 (被験者識別コード: 31211) は試験開始前より血痰等の症状があり、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) と考えられていたが、治験開始後に肺アスペルギ

ローマと診断され、内科的治療を続けていた。しかし、効果が認められなかったため、根治目的で試験終了後に左肺上葉切除術を施行した。術後は創部疼痛の症状程度で軽快となったが、肺炎に罹患し人工呼吸器管理下となり、その後、肺炎に伴う心不全で試験終了 151 日後に死亡した。治験薬との因果関係は否定された。肺癌を発現した症例（被験者識別コード：31627）は患者本人より両頸部腫脹の訴えがあり、他院受診した結果、肺癌（多発性肝転移）と診断された。試験期間 3 週 3 回目の投与で試験を中止し、透析継続、疼痛管理を行ったが、試験中止 56 日後に死亡した。治験薬との因果関係は否定された。

以上の成績から、本剤は既承認透析剤と比較し、酸塩基平衡是正効果で優れており、尿毒症性物質の除去効果並びに血清電解質是正効果を有し、透析剤として有効かつ安全に使用できるものと考えられると申請者は説明した。

<機構における審査の概略>

(1) 臨床的位置付けについて

機構は、酢酸を含有しないという本剤の特徴を踏まえ、血液透析療法における本剤の位置付けについて、既承認の類薬と比較した説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。現在広く使用されている重炭酸透析剤の開発過程において、製剤技術的な観点から少量（8～12mEq/L）の酢酸は配合せざるを得なかった。この酢酸を少量含む重炭酸透析剤を使用した場合、血中酢酸濃度の上昇が長期間慢性的に繰り返されることが、長期透析合併症に関与している可能性がある。既承認の重炭酸透析剤は、過去の酢酸透析剤の問題点を完全に解決したとは言えず、本剤のように、酢酸を全く含有しない透析剤が、生体にとってはより好ましいと考える。

機構は、本剤が酢酸を全く含有しないことの意義が、本申請の臨床試験成績により支持されるのか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。今回の臨床試験の目的は、透析患者を対象に血液酸塩基平衡の是正効果、尿毒症性物質の除去効果及び血清電解質の是正効果を検討することであり、酢酸を含まないことに関する検討項目は設定していない。第Ⅲ相比較試験における血中酢酸濃度の推移を見ると、透析後値は、対照薬使用期に上昇を認めた（0.52mEq/L）のに対し、本剤使用期に上昇は認められなかった（0.1mEq/L）。また、透析前値は、対照薬使用期において、検出限界以上（0.1mEq/L 以上：血中酢酸濃度基準値以上）であった頻度は前観察期と同程度であったのに対し、本剤使用期には全例が検出限界以下（0.1mEq/L 以下：血中酢酸濃度基準値内）であった。

機構は、対照薬を含めた類薬と本剤との使い分けについて説明を求めた。

申請者は、類薬との明確な使い分けはないが、本剤の特徴として、今回の臨床試験により優れた代謝性アシドーシスの是正効果が検証されたことから、類薬で代謝性アシドーシスの改善が不十分な場合には特に有効であると考えられると回答した。

機構は、以下のように考える。現在広く使用されている重炭酸透析剤中の少量の酢酸による血中酢酸濃度の上昇が長期透析合併症に関与しているとの明確な根拠はなく、また、本剤の臨床試験では、酢酸を含有しないことに関する検討項目は設定されておらず、酢酸を含有しないことを以て、本剤の有用性が類薬を上回ると主張する根拠は見当たらない。代謝性ア

シドーシスの是正効果については、過度のアルカローシスをきたす可能性がある点に留意する必要がある（「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項参照）。

(2) 有効性について

機構は、第Ⅲ相比較試験で主要評価項目とした血中 HCO_3^- 濃度の適切な治療目標について説明を求めた。

申請者は、国内外の標準的教科書、ガイドライン及び peer-review ジャーナルの総説を引用し、以下のように回答した。透析前の血中 HCO_3^- 濃度の目標値は 20mEq/L 前後と考えられているが、この目標値は栄養状態及び骨代謝を代謝性アシドーシスの改善不良により悪化させないための最低限度の値であると考えられる。また、透析後の血中 HCO_3^- 濃度の目標値は 30mEq/L 未満と考えられているが、これは過度のアルカローシスが異所石灰化を招く恐れがあると考えられているためと思われる。国内での透析前の血中 HCO_3^- 濃度の管理目標である 20mEq/L 前後で管理した透析患者に比べ、23～26mEq/L 程度で管理した透析患者はタンパク分解の抑制 (J Am Soc Nephrol 8:632,1997)、副甲状腺ホルモン (i-PTH) の低下 (Nephron 87:257,2001)、アルブミンの増加 (Nephrol Dial Transplant 13:674,1998)、上腕三頭筋皮下脂肪厚の増加 (Nephrol Dial Transplant 12:2633,1997) 等に効果が認められている。

機構は、主要評価項目とした尿毒症性物質の除去効果や血清電解質の是正効果の判定に用いられている評価基準値の根拠を説明するとともに、評価項目としての妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。透析療法において、血液酸塩基平衡の是正、血清電解質の是正の他、尿毒症性物質の除去を行うことは最大の目的とされており、これらの効果を評価することで、適正な透析が施行されているか否か評価できる。したがって、今回の臨床試験において、「尿毒症性物質の除去効果」及び「血清電解質の是正効果」を有効性評価項目としたことは妥当と判断している。また、本剤は、現在広く使用されている透析剤と同様に使用されるものであるため、既承認透析剤の臨床試験を参考に設定した今回の評価基準値により、本剤の有効性を適正かつ既承認透析剤と同様に評価できたと考えている。

機構は、血液酸塩基平衡の是正、血清電解質の是正及び尿毒症性物質の除去に関する本剤の有効性は認められているが、蛋白代謝、骨代謝及び脂質代謝に対する効果は臨床試験では検証されておらず、また、第Ⅲ相比較試験で、試験期間 8 週 1 回目の透析前の血中 HCO_3^- 濃度が、対照薬使用時に比し有意に高値であったことは、本剤の対照薬に対する優越性というよりは、むしろ血液酸塩基平衡の是正が行き過ぎて過度のアルカローシスに陥る懸念が本剤にはあることを示すものとする（「(3) 安全性について」の項参照）。

(3) 安全性について

i) 過度のアルカローシスについて

機構は、第Ⅲ相比較試験において、透析後の過度のアルカローシスの目安となっている血中 HCO_3^- 濃度が 30mEq/L を超えた症例と、pH7.55 を超えた症例のそれぞれの割合を示した上で、過度のアルカローシスに対する注意喚起の必要性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。第Ⅲ相比較試験において、血中 HCO_3^- 濃度が 30mEq/L

を超えた症例は、対照薬群では認められず、本剤群のみに認められ、各期1週で14例(12.8%)、各期5週で26例(24.1%)、各期8週では22例(20.4%)であった。pHが7.55を超えた症例も本剤のみで認められ、各期1週で6例(5.5%)、各期5週で8例(7.4%)、各期8週では7例(6.5%)であった。これらの症例においてアルカローシスに伴う嘔気や嘔吐は発現していないことから、pHが高値にはなったものの、特に症状は認められず、臨床的に問題はないと考えられた。しかし、今回の試験期間は8週間であるため、長期的な安全性の評価は確立されていないことから、添付文書の重要な基本的注意の項に、透析中や透析後に過度のアルカローシスとなることがあり、嘔気・嘔吐などの症状や、長期的には異所性石灰化を起こすおそれがあるので観察を十分に行う旨記載する。

機構は、申請者の対応を妥当と考えるが、pHが7.55を超えた症例は対照薬群では認められず、本剤群のみに認められており、本件に関する情報提供等については専門協議における議論を踏まえて、最終的に判断したい。

ii) 低カルシウム血症について

機構は、慢性腎不全では、低カルシウム血症、続発性副甲状腺機能亢進症、骨障害といったカルシウム代謝異常が生じること、第Ⅲ相比較試験において、カルシウムイオン減少の有害事象が、本剤で27.5%と対照薬の16.2%に比して高かったことを踏まえ、血中カルシウム濃度に及ぼす本剤の影響とその機序について説明し、併せて低カルシウム血症に対する注意喚起の必要性について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。カルシウムイオン減少を発現した症例の透析後の血中イオン化カルシウム濃度は薬剤により差が見られ、本剤使用期には基準値下限付近を、対照薬使用期には上限付近を推移している傾向が認められた。この影響の違いについては、クエン酸及びクエン酸ナトリウムの配合の有無により、本剤では、クエン酸のキレート作用により透析液中でクエン酸-カルシウムの錯体を形成しているため、クエン酸を含まない対照薬に比べ、透析液中のイオン化カルシウム濃度は低値となっていると推測された。この透析液中のイオン化カルシウム濃度の違いが透析後の血中カルシウムイオン濃度に影響し、本剤は対照薬に比べ、より基準値範囲内の一定の値に収束させるものと考えられた。カルシウムイオン減少を発現した症例では、本剤使用期に異常低値が認められたものの、継続して低下を示した症例は認められず、基準値下限付近に収束し、本剤は対照薬よりも血中イオン化カルシウム濃度をより正常値に近い値に是正するという点で好ましい製剤であると考えられる。低カルシウム血症が問題となるのは、テタニー症状の発現やカルシウムの低値が持続した場合と考えられるが、今回の試験ではテタニー症状は認められておらず、低カルシウム血症について注意喚起する必要性はないものと判断した。

機構は、本剤のカルシウムイオン低下作用が対照薬よりも強いことは臨床試験データから明らかであり、臨床試験では低カルシウム血症は観察されていないが、本剤のカルシウムイオン低下作用が、低カルシウム血症のみならず、続発性副甲状腺機能亢進症、骨障害といった慢性腎不全患者に高率に合併するカルシウム代謝異常を増悪させる可能性があると考えられる。機構は、血中カルシウム濃度低下に対する注意喚起は必要と考えるが、本件については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

iii) 低酸素血症について

機構は、第Ⅲ相比較試験で本剤使用期に Po_2 低下が発現した症例は 37.6% (41/109 例)、対照薬使用期に発現した症例は 24.3% (27/111 例) と、 Po_2 低下例が対照薬に比して本剤で頻度が高い原因について説明するとともに、低酸素血症に対する注意喚起の必要性について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。下記の表に示すとおり、治験薬との因果関係が否定されなかった例数は両薬剤間には差はないものと考えられたが、治験薬との因果関係が否定された例数においては、本剤使用期に多く認められた。

表 有害事象「 Po_2 低下」発現例数

	SZ-D21 (本剤) 使用期	AK-DL (対照薬) 使用期
有害事象発現例数	41 例 [18 例] (22 例 : 19 例)	27 例 [4 例] (11 例 : 16 例)
治験薬との因果関係が 否定されなかった例数	9 例 [3 例] (4 例 : 5 例)	8 例 [1 例] (2 例 : 6 例)
治験薬との因果関係が 否定された例数	32 例 [15 例] (18 例 : 14 例)	19 例 [3 例] (9 例 : 10 例)

[] 内 ; 当該使用期においてのみ発現した例数

() 内 ; (第 1 期 : 第 2 期)

治験薬との因果関係が否定された症例の否定理由は、生理的要因、原疾患又は合併症に起因、偶発的等の臨床的判断によるものと、静脈血が多く混入したため、低値の臨床的理由が見つからず測定機器の精度等による、測定上の問題等の手技的な問題によるものに大別された。詳細は明らかではないが、採血サンプルに静脈血が多く混入したため、 Po_2 測定にばらつきが認められた可能性が考えられる。このため、有害事象発現率が高くなり、また薬剤間の違いも見られたのではないかと推測された。低酸素血症の症状としては呼吸困難、チアノーゼ等が知られているが、 Po_2 低下例のうち心房細動の悪化が発現した症例 (被験者識別コード : 31318) に、心房細動の悪化の随伴症状として呼吸困難が認められた以外、これらの症状は認められなかった。また、因果関係の有無に係わらず、 Po_2 が低下したいずれの被験者も対処療法の必要はなく、 Po_2 低下のために治験を中止した症例もなかった。因果関係の有無に係わらず、 Po_2 が低下した症例に临床上問題となるような症状の発現はなかったことから、低酸素血症に対する注意喚起の必要性はないものと判断した。

機構は、以下のように考える。通常の採血手技では動脈血に静脈血が混入することは考え難く、静脈血混入の原因等の説明もなく、 Po_2 低下例の血液ガス検査値からは静脈血の混入を示す明確な根拠も認められない。低酸素血症の原因を採血・測定手技に求めることの妥当性は示されておらず、申請者の回答が妥当なものとは判断しえない。また、非盲検試験では因果関係判断のバイアスが避けられないことについても留意する必要がある。臨床試験では Po_2 低下のための中止例はなく、本剤によって重篤な有害事象が頻発する可能性が高いとは考え難いが、過度のアルカローシスが呼吸抑制を誘発する可能性もあることから、 Po_2 低下に対す

る注意喚起は必要と考える。本件については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

iv) 血中クエン酸濃度上昇について

機構は、第Ⅱ相試験で血中クエン酸高値（透析後）が1例で認められたこと、また、本剤を投与したすべての症例で血清クエン酸濃度の上昇が試験期間の透析開始後2時間値及び透析後値で認められたこと、第Ⅲ相比較試験では第Ⅱ相試験で用いた製剤よりも製剤中のクエン酸含量を減らしているが、第Ⅲ相比較試験でも本剤で透析後に血中クエン酸が前観察期間より試験期間で高値を示したことより、高クエン酸血症のリスク及び本件に関する注意喚起について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤に配合されているクエン酸とクエン酸ナトリウムの希釈調整後の濃度は、 $\blacksquare$ mEq/L（クエン酸として $\blacksquare$ mg/dL）である。したがって、拡散の原理で透析液濃度に影響される血中クエン酸濃度は理論的に $\blacksquare$ mg/dL 以上にはならないため、クエン酸中毒が発現するとされている血中クエン酸濃度 40mg/dL を超えるような著しい血中濃度の上昇はないものと推測された。本治験中に有害事象として血中クエン酸濃度上昇が認められたものの、血中クエン酸濃度は $\blacksquare$ mg/dL 以下であり、症状も認めていない。

また、肝硬変患者への血漿交換施行時のクエン酸濃度の経過（透析療法マニュアル p411 日本メディカルセンター 東京 1999）では、血漿交換終了後は肝機能が正常な場合よりも低下速度は遅いものの3時間後には血漿交換施行前まで低下することが知られていることから、肝機能障害患者に対する本剤による透析の場合も、終了後には同様にクエン酸濃度は低下するものと思われた。

臨床試験の選択・除外基準においては、安全性を考慮し「肝機能障害のある患者」を除外したが、上述のとおり、本剤によるクエン酸負荷による血中クエン酸濃度はクエン酸中毒を引き起こす濃度閾値には至らないと判断されること、及び透析終了後にはクエン酸濃度は低下すると判断されることから、使用上の注意として改めて肝機能障害患者に対する注意を記載する必要はないと考える。

機構は、本剤による血中クエン酸濃度の上昇が中毒レベルに至らないまでも、酸塩基平衡、電解質やブドウ糖を含む他の代謝系に影響を及ぼす可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。第Ⅲ相比較試験において、血中クエン酸濃度との相関係数が 0.3 以上 ($p < 0.0001$) となったのは、血清カルシウム（補正值）、透析前の総カルシウム及び透析後の血中 HCO_3^- 濃度であった。このうち、透析前の血清カルシウム（補正值）及び透析前の総カルシウムは、いずれも対照薬 AK-ソリタ・DL において本剤と同様の相関係数を示していることから、本剤による血中クエン酸濃度の上昇が影響したものではないと考えられた。また、透析前の検査は透析後3日経過した後であることから、日常的な代謝が透析前の血清カルシウム（補正值）及び透析前の総カルシウムと血中クエン酸濃度との相関に影響した可能性も考えられた。

透析後の血中 HCO_3^- 濃度は、透析時間、透析効率、 HCO_3^- の体内移行量や透析前の代謝性アシドーシスの程度等により影響される。透析後の血中クエン酸濃度もまた、透析時間、透析効率等により左右されることから、透析時間、透析効率という共通の要因があるために透析

後の血中 HCO_3^- 濃度と血中クエン酸濃度との相関係数は高かったと考えられた。

このように、一部の検査項目では統計学的にやや相関があると考えられるが、著しい異常値は認められていないこと、透析により除去や補正がされる検査項目（BUN、尿酸、電解質、酸塩基平衡等）を除いては、透析前後にほとんど変化が見られないことから、酸塩基平衡、電解質及びブドウ糖を含む代謝系に対して、本剤による透析後の血中クエン酸濃度の上昇が临床上問題となるような影響を及ぼすことはないものと考えられた。

機構は、血中クエン酸濃度が中毒レベルまで上昇する可能性は低いが、本剤による血中クエン酸濃度の上昇が、酸塩基平衡やカルシウム代謝に影響を及ぼす可能性は否定できないと考える。本件に関する注意喚起等については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

v) 電解質に関する注意喚起について

機構は、対照薬 AK-ソリタ・DL の効能・効果における「無糖の透析液では血糖値管理の困難な患者及び他の重炭酸型透析液では、高カリウム血症、高マグネシウム血症の改善が不十分な場合、又は高カルシウム血症を起こすおそれのある場合に用いる。」との記載、並びに重要な基本的注意における、ブドウ糖を含まない透析剤、カリウム、カルシウム及びマグネシウムの濃度に関する記載を踏まえ、本剤の効能・効果及び重要な基本的注意について再検討するよう求めた。

申請者は、類薬の記載も参考にした上で、効能・効果を「慢性腎不全における透析型人工腎臓の灌流液として、以下の要因を持つものに用いる。

- ・無糖の透析液では、血糖値管理の困難な場合
- ・カリウム、マグネシウム濃度の高い透析液では、高カリウム血症、高マグネシウム血症の改善が不十分な場合
- ・カルシウム濃度の高い透析液では、高カルシウム血症を起こすおそれのある場合」とし、重要な基本的注意において、対照薬での注意喚起と同様の記載を追記した。

機構は、回答を了承した。

(4) 用法・用量について

機構は、本剤と対照薬はリスク・ベネフィットに相違があると考えるが、対照薬と同様の用法・用量を設定することが可能と判断した根拠について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤に配合されている電解質及びブドウ糖の濃度は既存の透析剤と類似しており、既承認の類似製剤と同様に、用時、溶解・希釈して用いることとし、A 液と B 液の希釈倍率は AK-ソリタ・DL と同倍率とした。本剤が対照薬とリスク・ベネフィットに相違がある要因として、炭酸水素ナトリウム濃度が対照薬と比べて高い点と、pH 調節剤としてクエン酸及びクエン酸ナトリウムが配合されている点が考えられる。長期的には本剤による過度のアルカローシスの発現は完全には否定できないが、臨床試験において発現を示唆する結果は認められなかったことから、添付文書の重要な基本的注意の項に、透析中や透析後に過度のアルカローシスとなることがあり、嘔気・嘔吐などの症状や、長期的には異所性石灰化を起こすおそれがあるので観察を十分に行う旨の注意事項を記載すること

で、今回認められた程度の血中 HCO_3^- 濃度変化は臨床的には問題はないと考えた。また、透析後に一過性の血中クエン酸濃度の上昇を認めたものの、連続使用による蓄積傾向は認められないこと、及び血清カルシウム濃度（補正值）を低下させる可能性は少ないことから、クエン酸による影響については注意喚起する必要性はないものと判断した。以上より、既承認の類似製剤の用法・用量の範囲内に本剤の用法・用量を設定することは妥当であると考えた。

機構は、血清カルシウム濃度、クエン酸に関する注意喚起を適切に行う必要性はあるが、提出された臨床試験成績を踏まえ、申請用法・用量に関する説明は了承した（血清カルシウム濃度、及びクエン酸に関する注意喚起については、「(3) 安全性について」の項参照）。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断
後日報告する。

Ⅳ. 総合評価

機構は、提出された資料について以上のような審査を行った結果、本剤について、臨床試験において類薬と同程度の有効性は認められており、本剤の安全性を確保する観点から、過度のアルカローシス、血中カルシウム濃度低下、低酸素血症及び血中クエン酸濃度上昇に関しては、専門協議における議論も踏まえて、具体的な注意喚起について更に検討する必要があるものの、提出された試験成績に基づき、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 19 年 2 月 15 日

1. 申請品目

〔販 売 名〕 アセトフリー透析剤・L、同 M、同 P（カーボスター透析剤・L、同 M、同 P に変更予定）

〔一 般 名〕 医療用配合剤のため該当しない

〔申 請 者〕 味の素株式会社

〔申請年月日〕 平成 18 年 2 月 28 日

2. 審査内容

機構は審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

(1) 製剤の長期保存試験成績（追加提出）について

申請者は、A 剤（液剤）及び B 剤（液剤）について 30 ヶ月まで、並びに A 剤（粉剤）について 24 ヶ月までの長期保存試験成績を追加提出し、これらの試験成績に基づき、製剤の規格を一部変更（A 剤（液剤）の 5-HMF の規格を吸光度 ■■■ 以下に変更、B 剤（液剤）の pH を ■■■ ～ ■■■ に変更等）し、L 及び M の有効期間を 2 年 6 ヶ月、P の有効期間を 2 年に変更した。

機構は、追加提出された長期保存試験成績から、製剤の規格及び有効期間の変更は妥当と判断した。

(2) 製剤の規格について

専門委員から、日本透析医学会より提示された透析液水質基準（2005 年）に則って、透析液の ET 濃度限度値を十分にクリアできるように本剤の ET 濃度限度値を規格として設定し、添付文書において透析液水質基準に合致した ET 濃度の希釈用透析用水を用いる旨の注意喚起を行うとの申請者の対応は妥当との意見があった。

機構は、本剤の ET 濃度の規格設定は妥当と判断した。

申請者は、日本薬局方の第十五改正に伴い、医薬品製造販売承認申請書、資料概要及び添付文書（案）における、塩化カルシウム、クエン酸及びクエン酸ナトリウムの表記を、塩化カルシウム水和物、クエン酸水和物及びクエン酸ナトリウム水和物に変更した。

機構は、申請者の対応は妥当と判断した。

(3) 有効性及び臨床的位置付けについて

機構は、血液透析を必要とする慢性腎不全患者を対象とした第Ⅲ相比較試験において、有効性の主要評価項目とした尿毒症性物質の除去効果及び血清電解質の是正効果に関する本剤の成績は対照薬と同程度であると考えた。また、同じく有効性の主要評価項目とした酸塩基平衡の是正効果の指標である血中 HCO_3^- 濃度（試験期間 8 週 1 回目の透析前）は、対照薬に比し

て本剤で有意に高値を示し、本剤は、対照薬同様に代謝性アシドーシスの是正効果を有するものの、血中 HCO_3^- 濃度が 30mEq/L を超えた症例は本剤使用時にのみ認められたことから、透析中や透析後に過度のアルカローシスをきたす可能性がある点には注意する必要があると判断した。添付文書において適切に情報提供・注意喚起を行う必要があると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(4) 安全性について

1) 過度のアルカローシス、カルシウムイオン低下、 Po_2 低下及びクエン酸濃度の上昇について
臨床試験で認められた過度のアルカローシス、カルシウムイオン低下、 Po_2 低下及びクエン酸濃度の上昇については注意喚起が必要であるとの機構の判断は専門委員から支持された。

過度のアルカローシスについて、専門委員から、症状発現後の対処よりも検査が必要との意見、重要な基本的注意として注意喚起されており、これを妥当とする意見があった。

機構は、添付文書のその他の注意として、定期的に血液検査（電解質、酸・塩基平衡、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、血糖等）を行うことが望ましい旨注意喚起されており、申請者の対応を基本的に妥当なものと判断したが、情報提供のため、第Ⅲ相比較試験の結果を添付文書の臨床試験の項に適切に記載するよう求めた。

申請者は、血中 HCO_3^- 濃度が 30mEq/L を超えた症例は、本剤使用時（20.4%）にのみ認められていることも含め、第Ⅲ相比較試験の結果を記載する旨回答した。

機構は、過度のアルカローシスについての以上の申請者の対応を了承した。

第Ⅲ相比較試験で認められた血中カルシウム濃度低下、 Po_2 低下及び血中クエン酸濃度上昇に関する注意喚起に加えて、専門委員から、クエン酸を含む本剤を長期投与した場合、カルシウム代謝及び骨代謝への影響の可能性があり、定期的骨密度測定などの注意喚起が必要との意見、 Po_2 低下だけでなく Pco_2 上昇についても注意喚起が必要との意見等があった。

以上を踏まえて、機構は、重要な基本的注意等の記載整備について申請者に対応を求めた。

申請者は、重要な基本的注意として以下の注意喚起を行い、また、高齢者への使用に関して、定期的な骨塩量測定の注意喚起を追記する旨回答した。

〈重要な基本的注意〉

(5)本剤は長期的評価が得られていないため、長期使用する場合には次の事項を考慮して使用する。

- 1)透析中や透析後に低カルシウム血症を引き起こすおそれがあるので観察を十分に行うこと。
（「4.高齢者への使用」を参照のこと。）
- 2)透析中や透析後に血中クエン酸濃度が上昇するおそれがあるので観察を十分に行うこと。
- 3)透析中や透析後に Po_2 の低下及び Pco_2 の上昇が起こるおそれがあるので観察を十分に行うこと。

機構は、以上の申請者の対応を了承した。

2) その他

専門委員から、製造販売後には長期投与における観察が必要であるとの意見が出された。

機構は、製造販売後の本剤長期投与における安全性に関する情報収集及び臨床現場への情

報提供に関し、申請者の対応について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤を長期に投与した場合の情報がないことから、本剤長期投与における過度のアルカローシス、 Po_2 の低下、骨代謝への影響等について、情報を収集していくことは重要であるとする。したがって、市販後の臨床使用状況について学会報告、論文等の情報収集を行うとともに、MR等を介して医療現場からも副作用情報の収集を行い、それらの情報や評価結果を必要に応じて医療現場へフィードバックする予定である。

機構は、申請者の回答を了承した。

(5) 販売名について

機構は、販売名の妥当性について検討を求めたところ、申請者は、「新規承認医薬品名称類似回避フローチャートの改定について」（平成17年10月17日事務連絡）に販売名が適合しているか確認した上で、販売名を「カーボスター透析剤・L、同 M、同 P」に変更すると回答した。

(6) 審査報告(1)の訂正

審査報告(1)を以下のとおり訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない（下線部は訂正箇所）。

8頁13行目 ■ EU/mL未満(A剤)及び■ EU/mL → ■ EU/g未満(A剤)及び■ EU/g

9頁18行目 本剤投与群は対照薬AK-ソリタ・DL投与群 → 本剤使用時は対照薬AK-ソリタ・DL 使用時

12頁16行目 貯蓄排液中の → 貯留排液中の

17頁10行目 投与操作を行わない群 → 投与操作を行わない群

20頁10行目 glucoseは加熱すると → D-glucoseは加熱すると

20頁14行目 結果、遺伝毒性試験 → 結果、5-HMFについては遺伝毒性試験

26頁1、10、11行目 群 → 使用時

26頁34行目 本剤のカルシウムイオン低下作用が対照薬よりも強いことは → 本剤により血中カルシウムイオン濃度が対照薬よりも低値を示すことは

26頁35～36行目 本剤のカルシウムイオン低下作用が → 本剤により血中カルシウムイオン濃度が低下し

27頁17行目 採血サンプルに静脈血が多く混入したため → 血液透析患者は動脈と静脈を吻合したシャントを有しており、穿刺部位（採血部位）のわずかな違いにより採血した血液に静脈血が混入し

27頁27行目 静脈血混入の原因等の説明もなく → 静脈血混入の原因等の説明には疑問があり

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

(1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、大きな問題は認められなかったことから、承認申請資料に基づき審査を行うこと

について支障はないものと機構は判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（トー1）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、大きな問題は認められなかったことから、承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで、本剤を承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会において報告されることが妥当と判断した。

〔効能・効果〕 慢性腎不全における透析型人工腎臓の灌流液として、以下の要因を持つものに用いる。

- ・無糖の透析液では、血糖値管理の困難な場合
- ・カリウム、マグネシウム濃度の高い透析液では、高カリウム血症、高マグネシウム血症の改善が不十分な場合
- ・カルシウム濃度の高い透析液では、高カルシウム血症を起こすおそれのある場合

〔用法・用量〕 アセトフリー透析剤・L

用時、本剤の B 剤 1 容に対し水 26 容を加えて希釈し、この希釈液 34 容に対して A 剤 1 容を加えて希釈して用いる。

用量は、透析時間により異なるが、通常、灌流液として 150～300L を用いる。

アセトフリー透析剤・M

用時、本剤の B 剤 1 包を精製水に溶かして 12.6L の水溶液（B 液）とする。

B 液 1 容に対し水 26 容を加えて希釈し、この希釈液 34 容に対して A 剤 1 容を加えて希釈して用いる。

用量は、透析時間により異なるが、通常、灌流液として 150～300L を用いる。

アセトフリー透析剤・P

用時、本剤の A 剤 1 包を精製水に溶かして 10L の水溶液（A 液）とする。

本剤の B 剤 1 包を精製水に溶かして 12.6L の水溶液（B 液）とする。B 液 1 容に対し水 26 容を加えて希釈し、この希釈液 34 容に対して A 液 1 容を加えて希釈して用いる。

用量は、透析時間により異なるが、通常、灌流液として 150～300L を用いる。