

審査報告書

平成22年11月10日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名]	キンダリー透析剤 4E、同 4D、同 AF4P 号
[一般名]	医療用配合剤のため、該当しない
[申請者名]	扶桑薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成21年12月16日
[申請区分]	医療用医薬品（9-2）類似処方医療用配合剤
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第2部

審査結果

平成 22 年 11 月 10 日

[販売名] キンダリー透析剤 4E、同 4D、同 AF4P 号
[一般名] 医療用配合剤のため、該当しない
[申請者名] 扶桑薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 12 月 16 日
[審査結果]

提出された資料から、慢性腎不全に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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用いる。（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。）

[用法・用量] ①キンダリー透析剤 4E
通常、粉末溶解装置で溶解し、血液透析を行う場合の灌流液として使用する。用時、A 剤 (2,988.0g) に透析用希釈用水を加えて溶解し、10L とし A 液とする。

B 剤 (炭酸水素ナトリウム 808.5g) に透析用希釈用水を加えて、所定の容量に溶解し、これに A 液 10L 及び透析用希釈用水を加えて 350L とする。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。

②キンダリー透析剤 4D

通常、粉末溶解装置で溶解し、血液透析を行う場合の灌流液として使用する。用時、A-1 剤 (2,550.5g) と A-2 剤 (437.5g) に透析用希釈用水を加えて溶解し、10L とし A 液とする。

B 剤 (炭酸水素ナトリウム 808.5g) に透析用希釈用水を加えて、所定の容量に溶解し、これに A 液 10L 及び透析用希釈用水を加えて 350L とする。

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。

③キンダリー透析剤 AF4P 号

通常、A 液：(B 末水溶液＋透析用希釈用水) = 1 : 34 の希釈・調製比率の重炭酸型透析液供給装置を用いて血液透析を行う場合の灌流液として使用する。すなわち、B 末を透析用希釈用水に溶かし、炭酸水素ナトリウム 808.5g に対応する容量をとり、これに A 液 10L 及び透析用希釈用水を加えて 350L とする。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。

審査報告 (1)

平成 22 年 10 月 5 日

I. 申請品目

- [販売名] キンダリー透析剤 4E、同 4D、同 AF4P 号
- [一般名] 医療用配合剤のため該当しない
- [申請者名] 扶桑薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 21 年 12 月 16 日
- [申請時効能・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用いる。
- [申請時用法・用量]
- ①キンダリー透析剤 4E
- 通常、粉末溶解装置で溶解し、血液透析を行う場合の灌流液として使用する。
- A 原液 10L 用
- 用時、A 剤 (2,988.0g) に透析用希釈用水を加えて溶解し、10L とし A 液とする。
- B 剤 (炭酸水素ナトリウム 808.5g) に透析用希釈用水を加えて、所定の容量に溶解し、これに A 液 10L 及び透析用希釈用水を加えて 350L とする。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。
- ②キンダリー透析剤 4D
- 通常、粉末溶解装置で溶解し、血液透析を行う場合の灌流液として使用する。
- A 原液 10L 用
- 用時、A-1 剤 (2,550.5g) と A-2 剤 (437.5g) に透析用希釈用水を加えて溶解し、10L とし A 液とする。
- B 剤 (炭酸水素ナトリウム 808.5g) に透析用希釈用水を加えて、所定の容量に溶解し、これに A 液 10L 及び透析用希釈用水を加えて 350L とする。
- 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。
- ③キンダリー透析剤 AF4P 号
- 通常、A 液：(B 末水溶液+希釈水) = 1 : 34 の希釈・調製比率の重炭酸型透析液供給装置を用いて血液透析を行う場合の灌流液として使用する。すなわち、B 末を精製水又は注射用水に溶かし、炭酸水素ナトリウム 808.5g に対応する容量をとり、これに A 液 10L 及び水を加えて 350L とする。
- 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。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

キンダリー透析剤 4E、同 4D 及び同 AF4P 号（以下、「本剤」）は、扶桑薬品工業株式会社が開発した透析剤であり、製剤として、キンダリー透析剤 4E（末 2 剤タイプ）、キンダリー透析剤 4D（末 3 剤タイプ）及びキンダリー透析剤 AF4P 号（液末剤タイプ）がある。

近年、透析患者の高齢化や長期透析に伴い、リンやカルシウム等の無機質の代謝異常が問題となっている。「透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン」においては、患者の状況に応じて透析液のCa濃度は選択すべきとされており（日本透析医学会編、透析会誌 39: 1435-55, 2006）、また、透析による長期間にわたる負のCaバランスは二次性副甲状腺機能亢進症を招くことから、Caバランスを0に保つことが重要であるとの報告もある（腎と骨代謝 19: 63-8, 2006）。本邦で承認されている透析剤のCa濃度は2.5、3.0及び3.5mEq/Lであり、主に2.5及び3.0mEq/Lの製剤が投与されているものの、Ca濃度が2.79mEq/Lの透析液を用いることにより、Caバランスは0となることが報告されている（Nephron 92: 86-90, 2002）。また、日本透析医学会の調査によると、実際に本邦の医療機関において、Ca濃度を2.5mEq/L超3.0mEq/L未満に調製した透析剤を用いている施設が7.2%認められており（わが国の慢性透析療法の現況 CD-ROM版, 日本透析医学会: 2005、表670より抜粋）、Ca濃度が3.0mEq/Lであるキンダリー透析剤AF2号シリーズ（キンダリー透析剤2E、2D、AF2P号及びAF2号、以下、「AF-2」）及び2.5mEq/Lであるキンダリー透析剤AF3号シリーズ（キンダリー透析剤3E、3D、AF3P号及びAF3号、以下、「AF-3」）を1:1の比率で混合したCa濃度が2.75mEq/Lの透析剤が有用と考えられること（腎と骨代謝 11: 344-5, 1998）も報告されている。

以上を踏まえ、医療従事者による混合ミスを防止し、より安全な製剤を供給することが目的とされ、 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 及び CH_3COO^- 濃度はAF-2及びAF-3と等しく、 Ca^{2+} 、 Cl^- 、 HCO_3^- 及びブドウ糖濃度はAF-2及びAF-3の中間の組成の透析剤である本剤の開発が行われ、慢性腎不全患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験の成績等に基づき、製造販売承認申請がなされた。なお、本剤、AF-2及びAF-3の組成は以下のとおりである。

表1 申請品目・既承認品目の電解質及び糖濃度（理論値）

	電解質濃度 (mEq/L)							ブドウ糖 (mg/dL)
	Na^+	K^+	Ca^{2+}	Mg^{2+}	Cl^-	CH_3COO^-	HCO_3^-	
本剤	140	2.0	2.75	1.0	112.25	8	27.5	125
AF-2	140	2.0	3.0	1.0	110.0	8	30.0	100
AF-3	140	2.0	2.5	1.0	114.5	8	25.0	150

2.品質に関する資料

(i) 製造方法並びに規格及び試験方法に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬について

本剤の成分として、以下の原薬が使用されている（表2）。

表2 本剤の成分

規格	成分
日本薬局方（以下、「日局」）	塩化ナトリウム
日局	塩化カリウム
日局	塩化カルシウム水和物
日本薬局方外医薬品規格（以下、「局外規」）	塩化マグネシウム
局外規	無水酢酸ナトリウム
日局	ブドウ糖
日局	炭酸水素ナトリウム

(2) 製剤について

1) 製剤、処方及び製剤設計について

製剤は、有効成分が既承認 2 剤（キンダリー透析剤 2 号シリーズ及びキンダリー透析剤 3 号シリーズ）と同一で、調製時にはキンダリー透析剤 2 号シリーズとキンダリー透析剤 3 号シリーズと比較し、Ca²⁺、HCO₃⁻、ブドウ糖、Cl⁻は中間の濃度となり、他の電解質は同一濃度になるように組成が設計されている。

表 3 キンダリー透析剤 4E の成分及び分量

	配合目的	規格	成分	分量	
A 剤	有効成分	日局	塩化ナトリウム	2,178.0g	2,988.0g
	有効成分	日局	塩化カリウム	52.2g	
	有効成分	日局	塩化カルシウム水和物	70.7g	
	有効成分	局外規	塩化マグネシウム	35.6g	
	有効成分	局外規	無水酢酸ナトリウム	172.0g	
	有効成分	日局	ブドウ糖	437.5g	
	pH 調節剤	日局	氷酢酸	42.0g	
B 剤	有効成分	日局	炭酸水素ナトリウム	808.5g	808.5g

表 4 キンダリー透析剤 4D の成分及び分量

	配合目的	規格	成分	分量	
A-1 剤	有効成分	日局	塩化ナトリウム	2,178.0g	2,550.5g
	有効成分	日局	塩化カリウム	52.2g	
	有効成分	日局	塩化カルシウム水和物	70.7g	
	有効成分	局外規	塩化マグネシウム	35.6g	
	有効成分	局外規	無水酢酸ナトリウム	172.0g	
	pH 調節剤	日局	氷酢酸	42.0g	
A-2 剤	有効成分	日局	ブドウ糖	437.5g	437.5g
B 剤	有効成分	日局	炭酸水素ナトリウム	808.5g	808.5g

表 5 キンダリー透析剤 AF4P 号の成分及び分量

	配合目的	規格	成分	分量	
A 液	有効成分	日局	塩化ナトリウム	2,178.0g	10L
	有効成分	日局	塩化カリウム	52.2g	
	有効成分	日局	塩化カルシウム水和物	70.7g	
	有効成分	局外規	塩化マグネシウム	35.6g	
	有効成分	局外規	無水酢酸ナトリウム	172.0g	
	有効成分	日局	ブドウ糖	437.5g	
	pH 調節剤	日局	氷酢酸	42.0g	
	溶剤	日局	注射用水	適量	
B 末	有効成分	日局	炭酸水素ナトリウム	808.5g	808.5g

2) 製造方法について

①キンダリー透析剤 4E の製造方法

キンダリー透析剤 4E は、以下の工程により製造される。

A 剤

第一工程：秤量・混合・造粒工程

に塩化ナトリウムを、し、する。続いてに塩化カリウム、無水酢酸ナトリウムを、にて塩化カルシウム水和物、塩化マグネシウ

ムを[]に[]を投入して混合し、粒を形成する。

第二工程：整粒・乾燥・冷却工程

第一工程で製した粒を[]で整粒し、[]で乾燥及び冷却する。

第三工程：氷酢酸添加工程

第二工程で製した乾燥品を[]で[]し、氷酢酸を加えて混合する。

第四工程：ブドウ糖混合・整粒工程

第二工程で[]に対し[]ブドウ糖を[]に加えて混合し、[]で整粒する。

第五工程：充てん・包装・表示工程

ポリエステル・ポリエチレン製袋に充てんし、ヒートシールする。

第二工程、第四工程及び第五工程が重要工程とされ、第一工程、第二工程、第四工程及び第五工程に工程管理項目及び管理値が設定されている。

B 剤

第一工程：秤量・充てん・包装・表示工程

炭酸水素ナトリウムを秤量した後、充てん機を用いてポリエステル・ポリエチレン製袋又はポリエチレン製袋に充てんし、ヒートシールする。

第一工程に工程管理項目及び管理値が設定されている。

A 剤・B 剤セット包装

第一工程：セット包装・表示工程

A 剤及びB 剤をダンボール箱に収納し製品とする。

第二工程：試験工程

製品の試験を行う。

第三工程：保管工程

製品の保管を行う。

②キンダリー透析剤 4D の製造方法

キンダリー透析剤 4D は、以下の工程により製造される。

A-1 剤

第一工程：秤量・混合・造粒工程

[]に塩化ナトリウムを[]し、[]する。続いて[]に

塩化カリウム、無水酢酸ナトリウムを[]、[]にて塩化カルシウム水和物、塩化マグネシウムを[]に[]を投入して混合し、粒を形成する。

第二工程：整粒・乾燥・冷却工程

第一工程で製した粒を[]で整粒し、[]で乾燥及び冷却する。

第三工程：氷酢酸添加・整粒工程

第二工程で製した乾燥品を[]で[]、[]し、氷酢酸を加えて混合し、[]で整粒する。

第四工程：充てん・包装・表示工程

ポリエステル・ポリエチレン製袋に充てんし、ヒートシールする。

第二工程、第三工程及び第四工程が重要工程とされ、第一工程、第二工程、第三工程及び第四工程に工程管理項目及び管理値が設定されている。

A-2 剤

第一工程：秤量・充てん・包装・表示工程

ブドウ糖を秤量した後、充てん機を用いてポリエステル・ポリエチレン製袋に充てんし、ヒートシールする。

第一工程に工程管理項目及び管理値が設定されている。

B 剤

第一工程：秤量・充てん・包装・表示工程

炭酸水素ナトリウムを秤量した後、充てん機を用いてポリエステル・ポリエチレン製袋に充てんし、ヒートシールする。

第一工程に工程管理項目及び管理値が設定されている。

A-1 剤・A-2 剤・B 剤セット包装

第一工程：セット包装・表示工程

A-1 剤、A-2 剤及びB 剤をダンボール箱に収納し製品とする。

第二工程：試験工程

製品の試験を行う。

第三工程：保管工程

製品の保管を行う。

③キンダリー透析剤 AF4P 号の製造方法

キンダリー透析剤 AF4P 号は、以下の工程により製造される。

A 液

第一工程：溶解・pH 調整・定容工程

タンクに注射用水を入れ、塩化ナトリウム、ブドウ糖、塩化カリウム、塩化カルシウム水和物、無水酢酸ナトリウム、塩化マグネシウム及び氷酢酸を加えて、をし、攪拌する。注射用水を加えて一定量に調整し、攪拌した後、をし、タンク内で均一になるまで攪拌・し、によりをする。

第二工程：ろ過・充てん工程

親水性フィルターを用いてろ過し、プラスチック製容器に A 液を充てんし、キャップにより施栓し、閉塞する。

第三工程：表示工程

表示する。

第一工程及び第二工程が重要工程とされ、第一工程及び第二工程に工程管理項目及び管理値が設定されている。

B 末

第一工程：充てん・表示工程

炭酸水素ナトリウムを、充てん機を用いてポリエチレン製袋に充てんし、開口部を加熱シールする。

第一工程が重要工程とされ、第一工程に工程管理項目及び管理値が設定されている。

A 液・B 末セット包装

第一工程：セット包装・表示工程

A 液及び B 末を組み合わせ、同一ケースに収納し、包装・表示する。

第二工程：試験・保管工程

製品を試験・保管する。

3) 製剤の管理について

①キンダリー透析剤 4E の規格及び試験方法

A 剤：性状（外観、溶状）、確認試験（ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、塩化物、酢酸塩及びブドウ糖）、pH、純度試験（重金属、ヒ素及び 5-ヒドロキシメチルフルフラール類（以下、「5-HMF」））、エンドトキシン、質量偏差試験、微生物限度、含量（塩化ナトリウム、ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム水和物、酢酸及びブドウ糖）

B 剤：性状（外観）、確認試験（ナトリウム塩及び炭酸水素塩）、pH、純度試験（溶状、塩化物、炭酸塩、アンモニウム、重金属及びヒ素）、エンドトキシン、質量偏差試験、微生物限度、含量（炭酸水

素ナトリウム)

②キンダリー透析剤 4D の規格及び試験方法

A-1 剤：性状（外観、溶状）、確認試験（ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、塩化物及び酢酸塩）、pH、純度試験（重金属及びヒ素）、エンドトキシン、質量偏差試験、微生物限度、含量（塩化ナトリウム、ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム水和物及び酢酸）

A-2 剤：性状（外観）、確認試験（ブドウ糖）、純度試験（溶状、重金属、ヒ素及び 5-HMF）、乾燥減量、エンドトキシン、質量偏差試験、微生物限度、含量（ブドウ糖）

B 剤：性状（外観）、確認試験（ナトリウム塩及び炭酸水素塩）、pH、純度試験（溶状、塩化物、炭酸塩、アンモニウム、重金属及びヒ素）、エンドトキシン、質量偏差試験、微生物限度、含量（炭酸水素ナトリウム）

③キンダリー透析剤 AF4P 号の規格及び試験方法

A 液：性状（外観及び浸透圧比）、確認試験（ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、塩化物、酢酸塩及びブドウ糖）、pH、純度試験（重金属、ヒ素、鉄及び 5-HMF）、エンドトキシン、採取容量、含量（塩化ナトリウム、ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム水和物、酢酸及びブドウ糖）

B 末：性状（外観）、確認試験（ナトリウム塩及び炭酸水素塩）、pH、純度試験（溶状、塩化物、炭酸塩、アンモニウム、重金属及びヒ素）、エンドトキシン、質量偏差試験、含量（炭酸水素ナトリウム）

<審査の概要>

機構は、提出された資料に基づき本剤の製造方法並びに規格及び試験方法について審査を行った結果、特段の問題は見られないと判断した。

(ii) 安定性に関する資料

(1) キンダリー透析剤 4E について

1) 保存条件、測定時点及び測定項目について

A 剤については、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験、B 剤については、長期保存試験を実施している。B 剤については、1 包中の充てん量のみが異なるキンダリー透析剤 2D 及び 3D の B 剤において、長期保存試験及び加速試験を実施し、安定であることを確認していることから本申請においては、長期保存試験のみを実施した。

表 6 A 剤の安定性試験における保存条件、保存形態、測定時点及び測定項目

安定性試験	保存条件	保存形態	測定時点	測定項目
長期保存試験	温度：25±2℃ 湿度：60±5%RH	ポリエステル・ポリエチレン製袋に充てんした製剤をダンボール箱に梱包	試験開始時、 、36 カ月（39 カ月まで継続）	性状 ^{*1} 、確認試験 ^{*1} 、pH、純度試験 ^{*1} 、エンドトキシン ^{*1} 、質量偏差試験 ^{*1} 、微生物限度 ^{*1} 、定量法
加速試験	温度：40±1℃ 湿度：75±5%RH	ポリエステル・ポリエチレン製袋に充て	試験開始時、 、6 カ月	性状 ^{*2} 、確認試験 ^{*2} 、pH、純度試験 ^{*2} 、エンドトキシン ^{*2} 、

安定性試験		保存条件	保存形態	測定時点	測定項目
			んした製剤をダンボール箱に梱包		質量偏差試験 ^{*2} 、微生物限度 ^{*2} 、定量法
苛酷試験	温度	温度：60±2℃	ポリエステル・ポリエチレン製袋	試験開始時、 ●、1ヵ月	性状、pH、5-HMF、定量法
	湿度	温度：25±2℃ 湿度：90±5%RH	ポリエステル・ポリエチレン製袋	試験開始時、 ●、1ヵ月	
	光	照度：2,500lx	ポリエステル・ポリエチレン製袋	試験開始時、 ●、120万 lx・hr	

*1 性状（溶状）、確認試験、純度試験（重金属、ヒ素）及びエンドトキシンに関しては、試験開始時、●及び36ヵ月時の●時点について試験を実施し、微生物限度に関しては、試験開始時、●及び36ヵ月時の●時点について試験を実施し、質量偏差試験に関しては、試験開始時●試験を実施した。

*2 性状（溶状）、確認試験、純度試験（重金属、ヒ素）、エンドトキシン及び微生物限度に関しては、試験開始時●試験終了時の●時点について試験を実施し、質量偏差試験に関しては、試験開始時●試験を実施した。

表7 B剤及びB末の安定性試験における保存条件、保存形態、測定時点及び測定項目

安定性試験	保存条件	保存形態	測定時点	測定項目
長期保存試験	温度：25±2℃ 湿度：60±5%RH	ポリエステル・ポリエチレン製袋又はポリエチレン製袋に充てんした製剤をダンボール箱に梱包	試験開始時、● ●、36ヵ月（39ヵ月まで継続）	性状、確認試験 ^{*1} 、pH、純度試験 ^{*1} 、エンドトキシン ^{*1} 、質量偏差試験 ^{*1} 、微生物限度 ^{*1} 、定量法

*1 確認試験、純度試験及びエンドトキシンに関しては、試験開始時、●及び36ヵ月時の●時点について試験を実施し、微生物限度に関しては、試験開始時、12ヵ月時、●及び36ヵ月時の●時点について試験を実施し、質量偏差試験に関しては、試験開始時●試験を実施した。

2) 試験結果について

A剤の安定性試験の結果、長期保存試験では、5-HMFの増加傾向が認められたが、規格値の範囲内だった。加速試験では、性状及び溶状において、わずかに着色変化を認めたものの、規格値の範囲内であった。5-HMFには規格値を超える増加が認められた。その他の項目に変化は認められなかった。苛酷試験（湿度）及び苛酷試験（光）では、全ての試験項目で変化は認められなかった。一方、苛酷試験（温度）では性状における着色度合いの増加及び5-HMFの増加が認められ、いずれも規格外となった。その他の試験項目では、変化は認められなかった。

B剤の長期保存試験において、ポリエステル・ポリエチレン製袋入り及びポリエチレン製袋入りともに、全ての試験項目で、変化は認められなかった。

以上の結果から、キングダリー透析剤4Bについて、有効期間を3年間とした。なお、長期保存試験は、保存開始後39ヵ月まで継続する。

(2) キングダリー透析剤 4D について

1) 保存条件、測定時点及び測定項目について

A-1剤については、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験、A-2剤については、長期保存試験を実施している。A-2剤及びB剤については、1包中の充てん量のみが異なるキングダリー透析剤2D及び3DのA-2剤及びB剤において、長期保存試験及び加速試験を実施し、安定であることを確認していることから本申請においては、長期保存試験のみを実施した（表7参照）。

表8 A-1剤の安定性試験における保存条件、保存形態、測定時点及び測定項目

安定性試験		保存条件	保存形態	測定時点	測定項目
長期保存試験		温度：25±2℃ 湿度：60±5%RH	ポリエステル・ポリエチレン製袋に充てんした製剤をダンボール箱に梱包	試験開始時、 、36ヵ月（39ヵ月まで継続）	性状 ^{*1} 、確認試験 ^{*1} 、pH、純度試験 ^{*1} 、エンドトキシン ^{*1} 、質量偏差試験 ^{*1} 、微生物限度 ^{*1} 、定量法
加速試験		温度：40±1℃ 湿度：75±5%RH	ポリエステル・ポリエチレン製袋に充てんした製剤をダンボール箱に梱包	試験開始時、 、6ヵ月	性状 ^{*2} 、確認試験 ^{*2} 、pH、純度試験 ^{*2} 、エンドトキシン ^{*2} 、質量偏差試験 ^{*2} 、微生物限度 ^{*2} 、定量法
苛酷試験	温度	温度：60±2℃	ポリエステル・ポリエチレン製袋	試験開始時、 、1ヵ月	性状、pH、定量法
	湿度	温度：25±2℃ 湿度：90±5%RH	ポリエステル・ポリエチレン製袋	試験開始時、 、1ヵ月	
	光	照度：2,500lx	ポリエステル・ポリエチレン製袋	試験開始時、 、120万 lx・hr	

*1 性状（溶状）、確認試験、純度試験及びエンドトキシンに関しては、試験開始時、及び36ヵ月時の時点について試験を実施し、微生物限度に関しては、試験開始時、及び36ヵ月時の時点について試験を実施し、質量偏差試験に関しては、試験開始時試験を実施した。

*2 性状（溶状）、確認試験、純度試験、エンドトキシン及び微生物限度に関しては、試験開始時試験終了時の時点について試験を実施し、質量偏差試験に関しては、試験開始時試験を実施した。

表9 A-2 剤の安定性試験における保存条件、保存形態、測定時点及び測定項目

安定性試験		保存条件	保存形態	測定時点	測定項目
長期保存試験		温度：25±2℃ 湿度：60±5%RH	ポリエステル・ポリエチレン製袋に充てんした製剤をダンボール箱に梱包	試験開始時、 、36ヵ月（39ヵ月まで継続）	性状、確認試験 ^{*1} 、pH、純度試験 ^{*1} 、乾燥減量 ^{*1} 、エンドトキシン ^{*1} 、質量偏差試験 ^{*1} 、微生物限度 ^{*1} 、定量法

*1 確認試験、純度試験（溶状、重金属及びヒ素）、乾燥減量及びエンドトキシンに関しては、試験開始時、及び36ヵ月時の時点について試験を実施し、微生物限度に関しては、試験開始時、及び36ヵ月時の時点について試験を実施し、質量偏差試験に関しては、試験開始時試験を実施した。

2) 試験結果について

A-1 剤の安定性試験の結果、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験において、全ての試験項目で、変化は認められなかった。

A-2 剤の安定性試験の結果、長期保存試験において、全ての試験項目で、変化は認められなかった。

B 剤（ポリエステル・ポリエチレン製袋）の安定性試験の結果、長期保存試験において、全ての試験項目で、変化は認められなかった。

以上の結果から、キンダリー透析剤 4D について、有効期間を3年間とした。なお、長期保存試験は、保存開始後39ヵ月まで継続する。

(3) キンダリー透析剤 AF4P 号について

1) 保存条件、測定時点及び測定項目について

A 液については、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験、B 末については、長期保存試験を実施している。B 末（ポリエチレン製袋）については、1包中の充てん量のみが異なるキンダリー透析剤 2D 及び 3D の B 剤において、加速試験を実施し、安定であることを確認していることから本申請においては、長期保存試験のみを実施した（表7参照）。

表 10 A 液の安定性試験における保存条件、保存形態、測定時点及び測定項目

安定性試験		保存条件	保存形態	測定時点	測定項目
長期保存試験		温度：25±2℃ 湿度：60±5%RH	プラスチック容器に 充てんした製剤をダ ンボール箱に梱包	試験開始時、 、30 ヶ月 (39 ヵ月まで継続)	性状、確認試験 ^{*1} 、pH、純度 試験 ^{*1} 、エンドトキシン ^{*1} 、 採取容量 ^{*1} 、定量法
加速試験		温度：40±1℃ 湿度：75±5%RH	プラスチック容器に 充てんした製剤をダ ンボール箱に梱包	試験開始時、 、6 ヶ月	性状、確認試験 ^{*2} 、pH、純度 試験 ^{*2} 、エンドトキシン ^{*2} 、 採取容量 ^{*2} 、定量法
苛 酷 試 験	温度	温度：60±2℃	プラスチック容器	試験開始時、 、1 ヶ月	性状、pH、5-HMF、定量法
	光	照度：1,000lx	プラスチック容器	試験開始時、 、120 万 lx・hr	

*1 確認試験、純度試験（重金属、ヒ素及び鉄）、エンドトキシン及び採取容量に関しては、試験開始時、及び 24 ヶ月時の時点について試験を実施した。

*2 確認試験、純度試験（重金属、ヒ素及び鉄）、エンドトキシン及び採取容量に関しては、試験開始時、試験終了時の時点について試験を実施した。

2) 試験結果について

A 液の安定性試験の結果、長期保存試験では 5-HMF の増加傾向が認められたが、規格値の範囲内だった。加速試験では 5-HMF の規格値を超える増加が認められた。その他の項目に変化は認められなかった。苛酷試験（光）では、全ての試験項目で変化は認められなかった。一方、苛酷試験（温度）では性状における着色度合い及び 5-HMF の増加が認められ、いずれも規格外となった。また、ブドウ糖の定量結果では減少傾向が認められたが、規格値の範囲内であった。その他の試験項目では、変化は認められなかった。

B 末（ポリエチレン製袋）の安定性試験の結果、長期保存試験において、全ての試験項目で、変化は認められなかった。

以上の結果から、キンダリー透析剤 AF4P 号について、有効期間を暫定的に 2 年間とした。なお、長期保存試験は、保存開始後 39 ヶ月まで継続する。

<審査の概略>

機構は、提出された資料に基づき本剤の安定性について審査を行った結果、特段の問題は見られないと判断した。また、提出された安定性試験成績から、キンダリー透析剤 4E 及び同 4D の有効期間を 3 年間、キンダリー透析剤 AF4P 号の有効期間を 2 年間とすることは妥当であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、新たな試験は提出されていない。

<審査の概略>

申請者は、本剤の開発にあたり効力を裏付ける試験及び副次的薬理・安全性薬理試験を実施していない理由について、以下のとおり説明している。

本剤は既承認のAF-2とAF-3の中間的組成製剤であり、各製剤の希釈調製後の糖・電解質濃度（理論値）は表1に示したとおりである。

効力を裏付ける試験を実施する場合、腎機能を喪失した動物を用いて血液酸塩基平衡の是正効果、尿毒症性物質の除去効果、血糖値及び血清電解質濃度におよぼす作用を検討することになる。透析の原理より、本剤の血液酸塩基平衡是正効果についてはAF-2及びAF-3の中間的な効果が予想され、尿毒症性物質の除去効果についてはAF-2及びAF-3と同様の効果が得られると予想される。本剤はCaとブドウ糖濃度（濃度はAF-2とAF-3の中間）がAF-2及びAF-3と異なっている。血清Ca濃度と血糖値は代償能が大きいことが知られているので、試験を実施しても本剤における血清Ca濃度及び血糖値は、AF-2及びAF-3との間で差が観察されないことが予想される。また、本剤のHCO₃⁻濃度もAF-2とAF-3の中間の濃度となっている。本剤における血中HCO₃⁻濃度は、既述の酸塩基平衡是正効果と同様、AF-2及びAF-3の中間的な効果が得られると予想される。

また、透析療法における有害事象について、本剤による透析療法においてもAF-2及びAF-3の中間的組成製剤であることから、AF-2及びAF-3と同様の症状が発現することが推察され、本剤において新たな症状が出現するとは考えにくい。よって、期待した治療標的に関連しない被験物質の作用もしくは効果の機序に関連する試験である副次的薬理試験、あるいは治療用量及びそれ以上の暴露に関連した被験物質の生理機能に対する、潜在的な望ましくない薬力学的作用を検討する試験である安全性薬理試験を、動物を用いて実施する必要はないと考えた。

以上より、本剤の効力を裏付ける試験及び副次的薬理・安全性薬理試験を実施したとしても新たな知見が得られることはないと考え、試験を行う必要はないと判断した。

機構は、以下のように考える。本剤は、既承認のAF-2とAF-3の中間的組成製剤であること、AF-2及びAF-3は、申請時の非臨床薬理試験成績について特段の問題点は見出されておらず、臨床現場においても一定の使用実績の下で特段の問題なく使用されていることを踏まえると、本剤の薬理作用は既承認製剤を用いた薬理試験及び臨床試験結果から類推可能であることから、本剤の薬理試験について、新たな試験を実施しなかったことは了承できる。

（ii）薬物動態試験成績の概要

本申請にあたり、新たな試験は提出されていない。

（iii）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請にあたり、新たな試験は提出されていない。

＜審査の概略＞

申請者は、本申請にあたり新たに毒性試験を実施しなかった理由を以下のように説明した。

本剤は、既承認品目AF-2、AF-3と同一成分であり、また、透析液として投与する際の配合濃度について、Na⁺、K⁺、Mg²⁺及びCH₃COO⁻濃度は両剤と等しく、Ca²⁺、HCO₃⁻、Cl⁻及びブドウ糖濃度は両剤の中間値となるように設定された製剤である。よって、本剤の毒性は既承認品目2剤と同等あるいはその範囲内に収まるものと考えられることから、単回投与毒性試験及び局所刺激性試験は実施しなかった。

また、既承認品目が長年にわたり臨床上安全に投与されていることから、本剤も長期投与において毒性的に問題はないと推察されるため、反復投与毒性試験を実施しなかった。

機構は、以上の申請者の説明について了承し、新たに毒性試験を実施しなかったことは了承できると判断した。

3. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学の概要

本申請にあたり、新たな試験は提出されていない。

(ii) 臨床薬理試験の概要

本申請にあたり、新たな試験は提出されていない。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、有効性及び安全性の評価資料として、国内第Ⅲ相試験 1 試験の成績が提出された。

(1) 第Ⅲ相臨床試験 (添付資料ト-1、<2008年6月～2009年3月>)

本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、血液透析施行中の安定期慢性腎不全患者を対象に、本剤又はキンダリー透析剤 2E (以下、「K-2E」) を投与する非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験が国内 7 施設で実施された。主な組み入れ基準は、同意取得前週に週 3 回、1 回 3～6 時間の血液透析療法が施行された患者、20 歳以上 80 歳未満の患者等とされた。本剤及び K-2E の用法・用量については、用時、A 剤に透析用希釈用水を加えて溶解し 10L とし、透析用希釈用水を加えて所定の用量に溶解した B 剤を加えて 350L とした。用量は透析時間により異なったが、通常、灌流液として 150～300L を用いることとされた。透析回数は週 3 回、透析時間は 1 回 3～6 時間とされた。試験期間は、前観察期 2 週間 (既存治療による 6 透析)、治験薬投与期第 I 期 6 週間 (18 透析)、治験薬投与期第 II 期 6 週間 (18 透析) 及び後観察期 1 週間 (既存治療による 3 透析) とされた。治験薬投与期では、本剤先行群 (以下、「A 群」) に割付けられた場合には第 I 期に本剤が投与され引き続き第 II 期に対照薬である K-2E が投与され、K-2E 先行群 (以下、「B 群」) に割付けられた場合には第 I 期に対照薬である K-2E が投与され引き続き第 II 期に本剤が投与された。

目標症例数は 60 例 (A 群 30 例、B 群 30 例) とされ、78 例 (A 群 39 例、B 群 39 例) が登録された。登録された症例 78 例のうち、治験薬未投与の 5 例、及び治験薬と同一成分・同一濃度のサンプル薬を誤って投与したために試験から除外された 2 例を除いた 71 例 (A 群 35 例、B 群 36 例) が Full Analysis Set (以下、「FAS」) とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。FAS における被験者背景について、性別は A 群では男性 26 例、女性 9 例、B 群では男性 21 例、女性 15 例であった。年齢 (平均±標準偏差、以下同様) は A 群で 61.7±10.9 歳、B 群で 64.7±7.4 歳であった。主な原疾患は A 群では糖尿病性腎症 15 例、不明 7 例、慢性糸球体腎炎 5 例、その他 5 例、B 群では慢性糸球体腎炎 11 例、糖尿病性腎症 9 例、不明 7 例、腎硬化症 6 例であった。透析期間は A 群で 59.9±46.5 カ月、B 群で 97.3±96.1 カ月であった。なお、投与完了例は 68 例 (A 群 35 例、B 群 33 例) であった。

有効性について、主要評価項目として、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設定された。尿毒症性物質の除去効果については、尿素窒素、クレアチニン及

び尿酸の各治験薬投与期の第6週1回目透析の透析前値及び後値からそれぞれの除去率が算出された。血清電解質の是正効果については、各治験薬投与期の第6週1回目の透析後の血清K、血清Na及び血清Ca濃度が評価され、血清K濃度については2.5mEq/L超4.5mEq/L未満、血清Na濃度については135mEq/L超145mEq/L未満、血清Ca濃度については8.5mg/dL超11.0mg/dL未満の範囲に是正された被験者の割合が算出された。血液酸塩基平衡の是正効果については、各治験薬投与期の第6週1回目の透析後の血中HCO₃⁻濃度が評価され、HCO₃⁻濃度が20.0mEq/L超26.0mEq/L未満に是正された被験者の割合が算出された。

主要評価項目の結果は以下のとおりである。

尿毒症性物質の除去効果については表11のとおりであり、いずれの項目についても除去率の薬剤間差の95%信頼区間の下限が非劣性限界値とされた-5.75%を上回っていたことから、本剤のK-2Eに対する非劣性が示されたものと判断された。

表11 透析前後（第6週1回目）での尿毒症性物質、除去率、除去率の平均の差

		本剤 (N=68)		K-2E (N=71)		除去率の平均の差 ^{*2} (95%信頼区間)
		観察値 (mg/dL)	除去率 (%)	観察値 (mg/dL)	除去率 (%)	
尿素窒素 ^{*1}	透析前	65.41±14.11	66.50±6.55	66.89±15.72	66.42±6.59	0.0763 (-0.5812~0.7339)
	透析後	22.14±7.27		22.45±6.85		
クレアチニン ^{*1}	透析前	11.574±2.804	61.040±6.128	11.565±2.681	60.375±6.327	0.6650 (-0.1192~1.4491)
	透析後	4.549±1.454		4.620±1.403		
尿酸 ^{*1}	透析前	7.80±1.48	71.34±6.54	7.74±1.39	71.24±6.39	0.1067 (-0.5375~0.7510)
	透析後	2.23±0.69		2.23±0.68		

*1 観察値、除去率の値は平均値±標準偏差を示す。

*2 各尿毒症性物質の除去率を応答変数とし、投与群（固定効果）、投与薬剤（固定効果）、投与期（固定効果）及び被験者（変量効果）を説明変数とした線形混合モデルより算出

血清電解質の是正効果について、本剤及びK-2Eによる是正効果の有無は、表12のとおりであった。

表12 血清電解質の是正効果

		血清K		血清Na		血清Ca	
		K-2E		K-2E		K-2E	
		是正無	是正有	是正無	是正有	是正無	是正有
本剤	是正無	0 (0%)	1 (1.5%)	2 (2.9%)	5 (7.4%)	0 (0%)	2 (2.9%)
	是正有	0 (0%)	67 (98.5%)	10 (14.7%)	51 (75.0%)	4 (5.9%)	62 (91.2%)

各数値は例数 (%) を示す。

血清Naの是正効果については、表12の成績を用いて実施されたロジスティック回帰分析¹の結果、本剤のK-2Eに対する是正効果のオッズ比は1.9688 (95%信頼区間: 0.7129~5.4374) であり、オッズ比の95%信頼区間の下限は非劣性限界値とされた0.5676²を上回っていたことから、本剤のK-2Eに対する非劣性が示されたものと判断された。

また、血清Kについては治験薬投与期第II期における本剤とK-2Eの是正率がともに100%、血清Ca

¹各血清電解質の是正効果の有無を応答変数とし、投与群（固定効果）、投与薬剤（固定効果）、投与期（固定効果）、被験者（変量効果）を説明変数としたロジスティック回帰モデル

²是正率における非劣性の許容限界 (Δ=10%) から求めたオッズ比における非劣性限界値

については治験薬投与期第Ⅱ期における本剤の是正率が 100%であったことから、血清 K と血清 Ca に関しては是正効果のオッズ比が算出されなかった。血清 K 及び Ca については、治験薬投与期第Ⅰ期と第Ⅱ期で是正効果の傾向に大きな違いは認められなかったことから、治験薬投与期第Ⅰ期及び第Ⅱ期の是正率を併合した結果を表 13 に示す。

表 13 投与期を併合した血清 K 及び血清 Ca 濃度の是正効果

		是正無	是正有	是正率の 95%信頼区間
血清 K	本剤	1 (1.5%)	67 (98.5%)	92.1-100.0%
	K-2E	0 (0.0%)	71 (100%)	94.9-100.0%
血清 Ca	本剤	2 (2.9%)	66 (97.1%)	89.8-99.6%
	K-2E	4 (5.6%)	67 (94.4%)	86.2-98.4%

是正無、是正有の各数値は例数 (%) を示す。

血液酸塩基平衡の是正効果について、本剤及び K-2E による是正効果の有無は表 14 のとおりであった。

表 14 血液酸塩基平衡の是正効果

		K-2E	
		是正無	是正有
本剤	是正無	24 (35.3%)	8 (11.8%)
	是正有	16 (23.5%)	20 (29.4%)

各数値は例数 (%) を示す。

表 14 の結果を用いて実施されたロジスティック回帰分析¹の結果、本剤の K-2E に対する是正効果のオッズ比は 1.6807 (95%信頼区間 : 0.8288~3.4080) であり、オッズ比の 95%信頼区間の下限は非劣性限界値とされた 0.6460²を上回っていたことから、本剤の K-2E に対する非劣性が示されたものと判断された。

安全性について、有害事象発現率は本剤投与時で 57.1% (40/70例)、K-2E投与時で 60.6% (43/71例) であった。発現した有害事象の内訳は、両群ともに鼻咽頭炎 (本剤投与時 : 17例 (24.3%)、K-2E投与時 : 12例 (16.9%)) が最も多く、次いで処置による低血圧 (本剤投与時 : 11例 (15.7%)、K-2E投与時 : 9例 (12.7%)) が多く認められた。その他の主な発現した有害事象は、本剤投与時で、筋痙縮 4例 (5.7%)、悪心及びシャント機能不全各 2例 (2.9%) であり、K-2E投与時で、シャント機能不全 6例 (8.5%)、筋痙縮 4例 (5.6%)、血管穿刺部位疼痛 3例 (4.2%) であった。有害事象の程度については、中等度と判定された症例は、本剤投与時で 70例中 5例、K-2E投与時で 71例中 4例であった。高度と判定された症例は、本剤投与時で胃腸炎の 1例、K-2E投与時で胃潰瘍及び胃腸炎各 1例であった。重篤な有害事象について、本剤投与時で胃腸炎、無力症、白内障手術及び坐骨神経痛各 1例が認められ、K-2E投与時で胃潰瘍及び低血圧各 1例が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

なお、本治験期間中に死亡した症例はなかった。

臨床検査値異常変動について、透析前に測定した項目については、本剤投与時で 68例中 53例 (77.9%)、

¹血液酸塩基平衡の是正効果の有無を応答変数とし、投与群 (固定効果)、投与薬剤 (固定効果)、投与期 (固定効果)、被験者 (変数効果) を説明変数としたロジスティック回帰モデル

²是正率における非劣性の許容限界 ($\Delta = 10\%$) から求めたオッズ比における非劣性限界値

K-2E投与時で71例中57例(80.3%)、透析後に測定した項目については、本剤投与時で70例中40例(57.1%)、K-2E投与時で71例中31例(43.7%)に異常変動が認められた。異常変動が認められた主な項目は、透析前のi-PTHが本剤投与時で68例中39例(57.4%)、K-2E投与時で71例中40例(56.3%)と多く、次いで透析前の血糖値が本剤投与時で68例中24例(35.3%)、K-2E投与時で71例中24例(33.8%)、透析後の血糖値が本剤投与時で70例中16例(22.9%)、K-2E投与時で71例中12例(16.9%)であった。

一般臨床検査、バイタルサイン及び標準12誘導心電図については、本剤投与時及びK-2E投与時いずれにおいても臨床的に問題となる変化は認められなかった。

<審査の概要>

(1) 臨床的位置付けについて

機構は、有効成分は既承認の類薬であるAF-2及びAF-3と同一で、 Ca^{2+} 、 HCO_3^- 、ブドウ糖、 Cl^- 濃度がAF-2とAF-3の間であるという本剤の特徴を踏まえ、既承認の類薬と比較した血液透析療法における本剤の臨床的位置付けについて、説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。近年、血清中のP、Caを適正に管理することの重要性が認識され、透析患者に投与する併用薬剤や透析液のCa濃度が注目されるようになってきている。現在の市販製剤はCa濃度2.5と3.0mEq/Lの透析液でほぼ占められているが、透析患者の骨代謝を適切に管理する場合、2種類の濃度だけでは十分とは言えない状況であり、AF-2及びAF-3を1:1の比率で混合した透析液の必要性も医療機関から報告されている(日本透析医学会 16: 27-37, 2007)。また、Caバランスを0に保つ治療法が重要であるとの報告や(腎と骨代謝 19: 63-8, 2006)、Ca濃度2.79mEq/Lの透析液を用いることにより、Caバランスは0となるとの報告もある(*Nephron* 92: 86-90, 2002)。よって、AF-2及びAF-3の2剤を等量混合して投与されている実態、上述のCa濃度に関する報告及びCa出納バランスを考慮し、本剤のCa濃度を2.75mEq/Lと定めた。

第Ⅲ相臨床試験を実施した結果、尿毒症性物質の除去、血清電解質及び酸塩基平衡の是正効果において、本剤の有効性は既承認薬(K-2E)に劣らないことを確認し、安全性についても臨床使用において大きな問題がないことを確認した。したがって、本剤の臨床的意義は既承認の類薬と同程度であり、類薬と同様の対象集団へ投与されることが適切な透析剤である。

また、第Ⅲ相臨床試験においては、P、Ca及びPTHについて、「透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン」(日本透析医学会編、透析会誌 39: 1435-55, 2006)の目標値内に収めることができた。本剤のCa濃度(理論値)はK-2Eより0.25mEq/L低く設計されているため、透析後の血清総Ca濃度は、透析前値に比べ上昇が僅かであった。これにより、生体への過剰なCa負荷を抑えることができ、透析前後のCa濃度の変動幅が小さくなった。血清Ca濃度変化が小さい透析剤である本剤は、血清Ca、Pをきめ細かく管理できる製剤の一つになると考える。Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Work Groupにより提示された慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常(chronic kidney disease-mineral and bone disorder、以下、「CKD-MBD」)に対する診療ガイドライン(*Kidney Int* 76 (Suppl 113) : S50-99, 2009)によると、透析患者に用いる透析液Ca濃度は、2.5から3.0mEq/Lの範囲が望ましいとされている。既承認の透析液ではこの範囲の下限又は上限のCa濃度の製剤しかなかったが、本剤はこのガイドラインにおいて推奨されているCa濃度範囲の中間濃度(2.75mEq/L)の製剤であり、治療の選択肢を増やす製剤である。

機構は、以下のように考える。本剤は、臨床試験の主要評価項目である尿毒症性物質の除去、血清電解質及び血液酸塩基平衡の是正効果について、対照薬と同程度の有効性が認められていること、安全性

において対照薬に劣るものではないことから、本剤は既承認の透析剤と同様に投与される透析液であるとの申請者の見解は妥当であると考え。

また、申請者が説明する Ca、iP 及び PTH 管理に関する本剤の有用性については、CKD-MBD の骨病変、副甲状腺機能亢進症、血管の石灰化、心血管病及び生命予後等の臨床的に重要な項目に関する評価項目を対照薬と比較した臨床試験データは示されていないことから、実証されていないと考えるものの、既承認の透析液にはない Ca 濃度 (2.75mEq/L) を有する本剤を臨床現場に提供することは、治療の選択肢を増やす上では一定の意義があると考え。

(2) 有効性について

1) 有効性評価項目及びその評価基準並びに非劣性の許容限界の妥当性について

機構は、第Ⅲ相臨床試験における主要評価項目として、尿毒症性物質の除去効果、血清電解質及び血液酸塩基平衡の是正効果を設定した根拠を説明し、さらに血清電解質及び血液酸塩基平衡の是正効果に関する各指標について設定された評価基準の妥当性を説明するように求めた。

申請者は、以下のように説明した。慢性腎不全患者は、腎機能の低下により水分及び尿毒症性物質の貯留、血清電解質の異常、代謝性アシドーシス等の血液酸塩基平衡の異常を来しており、血液透析療法はこれらを正常化することを目的とする。よって、第Ⅲ相臨床試験においては、尿毒症性物質の除去効果、血清電解質及び血液酸塩基平衡の是正効果を主要評価項目とした。なお、尿毒症性物質の除去効果の指標として尿素窒素、クレアチニン及び尿酸の除去率を、血清電解質の是正効果の指標として透析後の血清 K、Na 及び Ca 濃度を、血液酸塩基平衡の是正効果の指標として透析後の血中 HCO_3^- 濃度を設定した。血清電解質及び血液酸塩基平衡の是正効果の評価基準値は生理的な範囲とすることが妥当であると考え、透析後の血清 Na 濃度については 135mEq/L 超 145mEq/L 未満を、透析後の血清 Ca 濃度については 8.5mg/dL 超 11.0mg/dL 未満を、透析後の血中 HCO_3^- 濃度については 20.0mEq/L 超 26.0mEq/L 未満を基準範囲とした。ただし、血清 K については、非透析日の K 蓄積を考慮し、透析治療では積極的に K を除去することで、生理的な範囲 (3.6mEq/L 超 5.0mEq/L 未満) よりも若干低い状態で透析後の K 濃度をコントロールする必要があると考えられたため、透析後の血清 K 濃度は 2.5mEq/L 超 4.5mEq/L 未満と生理的な範囲よりも低い範囲を設定した。

機構は、第Ⅲ相臨床試験において設定された、尿毒症性物質の除去効果、血清電解質及び血液酸塩基平衡の是正効果に関する非劣性の許容限界の設定根拠について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。尿毒症性物質の除去率に関する非劣性の許容限界については、尿素窒素の除去率が 60% 未満の場合、除去率 64.1~67.4% の場合と比較して死亡リスクが有意に高くなるとの報告 (*Kidney Int* 56: 1872-8, 1999) をもとに、64.1~67.4% の範囲の中央の値と 60% との差である 5.75% を臨床的に重要な差とし、尿素窒素の除去率に関する非劣性の許容限界を $\Delta=5.75\%$ と設定した。クレアチニンと尿酸については、尿素窒素と同じ尿毒症性物質であり、一般的な除去率の目安として全て 60% 以上と設定されることが多く、指標間の臨床的意義に大きな違いはないと考え、尿素窒素と同じ許容限界を設定した。また、電解質是正効果及び酸塩基平衡是正効果に関する非劣性の許容限界については、是正率が比率データであることも踏まえ、非劣性試験で一般的に用いられている $\Delta=10\%$ と設定した。

機構は、以下のように考える。第Ⅲ相臨床試験において設定された主要評価項目は透析時の有効性を評価する上で妥当なものと判断した。また、血清電解質及び血液酸塩基平衡の是正効果に関する各指標に設定された評価基準範囲については、血清 K 濃度では非透析日の蓄積も考慮し透析後値は生理的範囲

よりも低い値を目標にするとの設定方法も含めて臨床現場での透析の目標を反映しているものと考えられ、特段の問題はないものと判断した。一方、尿毒症性物質の除去効果、血清電解質及び血液酸塩基平衡の是正効果に関する非劣性の許容限界については、本来であれば、対照薬に対して確実に期待できる効果の大きさの最小値や臨床的に問題とならない差といった観点をもとに設定されるべきであり、第Ⅲ相臨床試験において設定された許容限界の設定根拠は必ずしも適切ではなかったと考えられ、当該許容限界に基づく非劣性の検討が臨床的に妥当とは判断しがたい。よって、以降の有効性の評価においては、予め設定された非劣性限界値に基づく非劣性の検討に加えて、各臨床検査値の経時的推移を臨床的な観点から評価することにより、本剤と対照薬の有効性を比較検討することとした。

2) 主要評価項目に関する有効性の評価について

機構は、第Ⅲ相臨床試験において主要評価項目とされた尿毒症性物質の除去効果、血清電解質及び血液酸塩基平衡の是正効果の成績を踏まえて、本剤と対照薬の有効性について比較検討するように求めた。

申請者は、以下のように説明した。

尿毒症性物質の除去率については、主要な解析の結果、投与薬剤間の差（被験薬－対照薬）の95%信頼区間は、尿素窒素は $-0.5812 \sim 0.7339\%$ 、クレアチニンは $-0.1192 \sim 1.4491\%$ 、尿酸は $-0.5375 \sim 0.7510\%$ であり、全ての評価指標について、95%信頼区間の下限は非劣性限界値である $-\Delta$ （ -5.75% ）を上回っていた。なお、本剤及び対照薬による尿毒症性物質の除去率の平均値はいずれも一般的な除去率の目安である60%を超えていた。

電解質是正効果及び酸塩基平衡是正効果については、主要な解析ではオッズ比による評価を行った。本剤の対照薬に対する血清Na濃度の是正効果のオッズ比は1.9688（95%信頼区間：0.7129～5.4374）であり、その95%信頼区間の下限はオッズ比の許容限界値である0.5676を上回っていた。また、血清K濃度及び血清Ca濃度については一部において是正率が100%であったためオッズ比の算出ができなかった。代わりに投与期ごとに各投与薬剤の是正率を集計したところ、血清K及び血清Caの是正率は両薬剤ともに90～100%と高い是正率を示した。本剤の対照薬に対する血中 HCO_3^- の是正効果のオッズ比は1.6807（95%信頼区間：0.8288～3.4080）であり、その95%信頼区間の下限はオッズ比の許容限界値である0.6460を上回っていた。以上より、本剤は対照薬であるK-2Eと比較して非劣性であると判断するに足る結果が得られたと考える。

機構は、第Ⅲ相臨床試験の治験薬投与期における、透析前後の尿毒症性物質、血清電解質、血液酸塩基平衡等に関する臨床検査値の経時的推移をA群及びB群それぞれについて示した上で、本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。血清尿素窒素、クレアチニン、尿酸、Na及びK濃度については、A群、B群いずれも、本剤投与時及び対照薬投与時のいずれにおいても、透析前値、透析後値ともに安定して推移していた（表15、16）。

表15 本剤投与時における透析前後の検査値の推移

		投与1週目		投与4週目		投与6週目	
		A群	B群	A群	B群	A群	B群
血清尿素窒素 ^{*1}	透析前	64.07±13.77	66.41±13.20	65.42±15.08	66.57±18.50	63.94±13.85	66.96±14.42
	透析後	21.48±6.42	22.81±6.60	22.12±6.98	22.97±8.80	21.70±7.18	22.62±7.45
クレアチニン ^{*1}	透析前	11.489±2.910	11.398±2.298	11.745±2.939	11.385±2.681	11.689±3.004	11.452±2.617
	透析後	4.555±1.408	4.614±1.254	4.579±1.447	4.551±1.486	4.552±1.440	4.545±1.491

		投与1週目		投与4週目		投与6週目	
		A群	B群	A群	B群	A群	B群
尿酸 ^{*1}	透析前	7.51±1.28	8.12±1.42	7.39±1.23	7.97±1.32	7.42±1.26	8.20±1.59
	透析後	2.18±0.59	2.35±0.73	2.06±0.57	2.33±0.71	2.08±0.55	2.40±0.79
Na ^{+*2}	透析前	138.6±3.0	139.6±3.1	138.4±3.0	139.5±3.2	139.3±2.8	139.2±3.2
	透析後	139.9±3.2	140.1±2.8	139.7±2.8	140.5±2.8	140.0±3.0	140.2±2.8
K ^{+*2}	透析前	4.98±0.78	5.06±0.79	4.88±0.82	5.08±0.86	4.88±0.70	5.07±0.80
	透析後	3.51±0.30	3.55±0.44	3.39±0.35	3.51±0.36	3.47±0.35	3.55±0.32
Ca ^{2+*1}	透析前	8.95±0.66	9.35±0.56	9.02±0.72	9.29±0.59	9.06±0.62	9.35±0.52
	透析後	9.47±0.49	9.49±0.42	9.47±0.61	9.48±0.44	9.49±0.58	9.61±0.38
HCO ₃ ^{-*2}	透析前	21.05±2.52	21.03±2.49	20.76±2.10	20.31±2.57	21.29±2.14	20.15±2.24
	透析後	24.93±3.25	25.76±1.99	25.58±1.82	24.87±2.81	25.82±1.80	25.51±2.06

値は平均値±標準偏差を示す。

*1 単位はmg/dL

*2 単位はmEq/L

表16 対照薬投与時における透析前後の検査値の推移

		投与1週目		投与4週目		投与6週目	
		A群	B群	A群	B群	A群	B群
血清尿素窒素 ^{*1}	透析前	64.73±12.22	65.73±13.81	65.54±14.51	66.80±14.43	65.03±13.19	68.69±17.85
	透析後	21.53±6.36	22.43±6.68	22.40±6.71	22.90±7.15	22.14±5.75	22.75±7.84
クレアチニン ^{*1}	透析前	11.538±2.828	11.326±2.578	11.787±2.792	11.329±2.498	11.813±2.871	11.323±2.500
	透析後	4.480±1.388	4.503±1.403	4.642±1.425	4.548±1.366	4.764±1.380	4.480±1.430
尿酸 ^{*1}	透析前	7.48±1.15	8.09±1.16	7.67±1.33	8.01±1.47	7.55±1.36	7.93±1.40
	透析後	2.10±0.56	2.33±0.70	2.16±0.55	2.37±0.84	2.19±0.56	2.26±0.78
Na ^{+*2}	透析前	138.3±2.6	139.5±3.0	139.1±2.9	138.9±2.8	139.3±3.0	139.0±4.3
	透析後	139.4±3.0	140.1±3.3	140.3±2.9	139.8±2.8	140.2±3.0	139.7±3.7
K ^{+*2}	透析前	5.06±0.74	5.06±0.80	4.95±0.79	5.06±0.76	4.99±0.79	5.13±0.76
	透析後	3.51±0.32	3.55±0.38	3.53±0.33	3.59±0.38	3.53±0.28	3.61±0.36
Ca ^{2+*1}	透析前	9.04±0.66	9.29±0.63	9.08±0.58	9.34±0.68	9.05±0.62	9.34±0.69
	透析後	10.04±0.66	10.10±0.47	10.08±0.74	10.08±0.48	9.95±0.68	10.10±0.52
HCO ₃ ^{-*2}	透析前	20.96±2.70	21.10±2.25	21.34±2.56	21.24±2.20	21.49±2.72	20.94±2.33
	透析後	26.32±1.62	26.75±1.85	26.84±2.07	26.41±2.32	26.59±2.07	26.31±2.31

値は平均値±標準偏差を示す。

*1 単位はmg/dL

*2 単位はmEq/L

以上より、血清尿素窒素、クレアチニン、及び尿酸にはいずれの薬剤についても、十分な除去効果が認められており、また血清Na、K濃度については透析前後ともに問題のない推移をしていると判断した。

血清Ca濃度について、透析前値は、いずれの薬剤についても日本透析医学会のガイドラインによる透析前血清Ca濃度目標値（8.4～10.0mg/dL）の範囲内にコントロールされた。透析後値は、いずれも本試験で設定した透析後の血清Ca濃度の是正効果の評価基準値である8.5mg/dL超11.0mg/dL未満の範囲内であった。

血中HCO₃⁻濃度の透析前値については、日本も含む7カ国による観察研究（DOPPS：Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study）によると、20.1～21.0mEq/Lの集団において死亡リスクがもっとも低く、21.1～22.0mEq/Lの集団において入院リスクがもっとも低いとされ、17.0mEq/L以下と27.0mEq/L以上の集団で死亡及び入院の危険度が上昇するU字カーブの関係が報告されている（*Am J Kidney Dis* 44: 661-71, 2004）。本剤及び対照薬投与時において、20.1～22.0mEq/Lの範囲にコントロールされたことから、HCO₃⁻の適正管理について、両剤ともに有効な薬剤と考える。透析後値については、本剤投与時にA群、B群

共にそれぞれ 24~26mEq/L の範囲で安定して推移した。また対照薬投与時の透析後値は、A 群、B 群共に本試験で透析後の血中 HCO_3^- 濃度の是正効果の評価基準値とした「20.0~26.0mEq/L」を若干超えるものの、それぞれ安定して推移した。

以上より、本剤は適切な尿毒症性物質の除去が可能であり、血清電解質及び血液酸塩基平衡の是正効果を有していることが示されたものと考ええる。

機構は、以下のように考える。第Ⅲ相臨床試験において設定された各指標における非劣性の許容限界が必ずしも適切とはいえない中で、当該許容限界に基づいた非劣性の考察のみから本剤と対照薬の有効性が類似していると結論づけることは困難と考える。そこで、各臨床検査値の経時的推移に基づき本剤と対照薬の有効性について評価したところ、尿毒症性物質の除去率について、本剤と対照薬ともに尿素窒素、クレアチニン、尿酸の除去効果は同程度と判断できると考える。電解質の是正効果について、本剤と対照薬とで濃度が同一であるNa及びKについては、血清Na濃度、血清K濃度は透析前後ともに同様に推移しており、また透析後の濃度については是正効果の評価基準値内にコントロールされていたことから、両薬剤間に臨床的な差異はないものと考ええる。血清Ca濃度について、透析後値は、本剤が対照薬よりもCa濃度が低いことを反映して、本剤の方が対照薬よりも低かった。血清Ca濃度については、「透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン」(日本透析医学会編、透析会誌 39: 1435-55, 2006)において透析前血清Ca濃度の目標値(8.4~10.0mg/dL)が示されており、両薬剤とも透析前値はこの範囲内にコントロールされていたことから、両薬剤による透析後の血清Ca濃度の差異は、臨床的に特段問題とならないと考えた。

酸塩基平衡是正効果について、血中 HCO_3^- 濃度は透析前値、後値とも本剤が対照薬よりも低い傾向があったもののその差は少なく、臨床的に特段問題となる差ではないと考えた。

以上より、機構は本試験における臨床検査値の推移に基づいて、尿毒症性物質の除去、電解質是正効果、酸塩基平衡是正効果において、本剤は対照薬と同程度の有効性を有すると判断した。

また、血清Ca濃度及び血中 HCO_3^- 濃度に加えて本剤で既承認の対照薬と濃度が異なる有効成分であるブドウ糖、Cl濃度についても比較検討を行ったところ、本剤による血糖値及び血清Cl濃度の推移は対照薬と同様であり臨床特段の問題がないと考えられることから、これらの有効成分の濃度の差は有用性に影響を及ぼす差ではないと判断した。

(3) 安全性について

申請者は、第Ⅲ相臨床試験において認められた安全性の成績について、以下のように説明した。有害事象発現率は本剤投与時で 57.1% (40/70 例)、対照薬投与時で 60.6% (43/71 例) であり、本剤及び対照薬投与で有害事象の発現頻度及びその程度に差はなく、発現した事象は透析療法に起因するものであるか、もしくは偶発的なものであると判断されたこと、及び臨床検査値、バイタルサイン及び心電図検査において特に臨床的に問題となる異常所見や一定の傾向を有する異常変動は認められなかったことを説明した。また、本剤が既承認の透析剤とCa濃度が異なることから、血清Ca濃度の異常が原因で起こりうる重要な有害事象と考えた「筋痙縮」の発現例数を集計した結果、本剤及び対照薬投与時ともに当該事象が 4 例発現したが、全て「軽度」であり、両薬剤で発現率に差はなかったと説明した。

また、第Ⅲ相臨床試験において認められた中等度及び高度の有害事象について、中等度の有害事象は、本剤投与時では無力症、帯状疱疹、処置による低血圧、坐骨神経痛及び白内障手術各 1 例の計 5 例、対照薬投与時ではシャント感染、創傷、シャント機能不全及び低血圧各 1 例の計 4 例であった。高度の有

害事象は、本剤投与時では胃腸炎 1 例、対照薬投与時では胃潰瘍及び胃腸炎各 1 例の計 2 例であった。本剤投与時に認められた中等度及び高度の有害事象について、無力症は、治験開始以前より脳梗塞の後遺症で右下肢の運動障害が見られていた症例に左下肢の運動障害が認められたものであり、頭部 CT では異常は認められず、本剤との因果関係はなしと判定された。帯状疱疹、坐骨神経痛及び白内障手術は、既存疾患の増悪、又は偶発的合併症であり、本剤との因果関係はなしと判定された。処置による低血圧の症例は、本剤投与時に血圧の低下及びそれに伴う意識消失発作を発現した症例であったが、処置により回復し、また前観察期にも低血圧を認めた例であったこと、その後、dry weight を上げることによりこの症状は消失していることから、本剤との因果関係はなしと判定された。胃腸炎については、感染性の急性胃腸炎であり、本治療との因果関係はなしと判定された。対照薬投与時に認められた中等度及び高度の有害事象については、順に、シャント感染は前観察期前にシャント部皮下膿瘍が認められており、皮下膿瘍が遷延し治癒傾向に至らなかったために対照薬投与中にシャント再建術が行われたもの、創傷はバイク転倒による左足関節挫創、シャント機能不全は内シャント血管狭窄に対して経皮的血管拡張術を行ったもの、低血圧は以前から低血圧がみられている症例に生じたもの、胃潰瘍は以前より食後胃部不快感のあった症例に黒色便が生じ胃カメラにより診断されたもの、及び胃腸炎については感染性の急性胃腸炎であり、いずれも対照薬と因果関係なしと判定された。なお、本試験を通して、死亡例はなかった。

機構は、以下のように考える。第Ⅲ相臨床試験において認められた有害事象の発現状況は、本薬投与時及び対照薬投与時でほぼ同様であり、また、本剤投与時において中等度及び高度の有害事象を発現した各症例については、有害事象の経過から本剤の安全性において懸念のある症例はないと判断した。

機構はまた、低血圧、シャント不全及び筋痙縮の多くは、同一症例における本剤投与期と対照薬投与期、あるいは本剤投与期又は対照薬投与期と前観察期又は後観察期等の複数の状況で発現しており、本剤投与時で発生しやすい傾向はなく、血清 Ca 濃度に関連する事象である筋痙縮も含めて、本剤の安全性は対照薬と同程度であると考えた。

血糖に関連する有害事象は、対照薬におけるインスリン使用中の糖尿病患者の低血糖 (55mg/dL) のみであり、ブドウ糖含有量の多い本剤で高血糖は見られておらず、血糖管理においても本剤は特段の問題はないと考える。また、Ca 及び iP 濃度と関連する筋痙縮や心電図所見については、本剤及び対照薬とで臨床上問題となる差はないものと考えた。

以上より、本剤は対照薬と同等の安全性プロファイルを有するものと判断した。

(4) 効能・効果について

機構は、本剤の効能・効果は、対照薬である AF-2 と同様に、「慢性腎不全における透析型人工腎臓の灌流液として用いる。(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。)」と設定することが適切と考える。

(5) 用法・用量について

申請者は、用法・用量の妥当性について、本剤は組成を AF-2 及び AF-3 の中間に設定した類似処方医療用配合剤であり、剤の構成及び希釈濃度は AF-2 及び AF-3 と同じであることから、用法・用量は AF-2 及び AF-3 のそれぞれ構成の対応する剤と同様に設定したと説明した。

機構は、以下のように考える。既承認の AF-2 及び AF-3 に基づき設定された用法・用量であり、本申

請にあたり実施された第Ⅲ相臨床試験においても類薬と同様の有効性及び安全性が認められたことから、申請用法・用量を設定することは妥当と考える。

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

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、特に問題は認められなかったことから、提出された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-1）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、実施医療機関においては、治験薬の誤投与、成立要件を満たさなかった治験審査委員会の開催、原資料と症例報告書の不整合、申請者において、モニタリングの不備等が認められたが、適切に対応がなされていたことから、提出された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。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の慢性腎不全に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、本剤の有用性は類薬と同程度であり、既承認の透析液にはない Ca 濃度を有する本剤を臨床現場に提供することは、治療の選択肢を増やす上で一定の臨床的意義があるものとする。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 22 年 11 月 10 日

I. 申請品目

〔販売名〕	キンダリー透析剤 4E、同 4D、同 AF4P 号
〔一般名〕	医療用配合剤のため、該当しない
〔申請者名〕	扶桑薬品工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 21 年 12 月 16 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1. 本剤の臨床的位置付けについて

本剤は、既承認の類薬であるキンダリー透析剤 AF-2 号シリーズ及び同 AF-3 号シリーズ（以下、各々「AF-2」及び「AF-3」という。）と有効成分が同一で、 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 及び CH_3COO^- 濃度は AF-2 及び AF-3 と等しく、 Ca^{2+} 、 HCO_3^- 、ブドウ糖、 Cl^- 濃度を AF-2 と AF-3 の中間の組成とした透析剤である。

機構は、文献報告や国内外のガイドラインでは透析液の Ca 濃度として 2.5～3.0mEq/L が推奨されているものの、本邦では Ca 濃度として 2.5 又は 3.0mEq/L の 2 種類の製剤しか承認されておらず、臨床現場において Ca 濃度を 2.5mEq/L 超 3.0mEq/L 未満に調製した透析剤が用いられていること、及び臨床試験の対照薬である AF-2 と同程度の有効性及び安全性が示されていることを踏まえると、既承認の透析液にはない Ca 濃度 (2.75mEq/L) の透析剤である本剤を臨床現場に提供することは可能と判断した。なお、本剤の Ca 濃度 (2.75mEq/L) の利点として、申請者が説明する Ca、P 及び PTH 管理に関する有用性については、CKD-MBD の骨病変、副甲状腺機能亢進症、血管の石灰化、心血管病及び生命予後等の臨床的に重要な項目に関する評価がなされていないことから、実証されてはいないと考えるものの、透析治療の選択肢を増やす上では一定の意義はあるものと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

2. 有効性について

機構は、第Ⅲ相臨床試験における主要評価項目について、関連する臨床検査値の推移に基づいて評価した結果、尿毒症性物質の除去、電解質是正効果及び酸塩基平衡是正効果において、本剤の有効性は、対照薬である AF-2 と同程度であると判断した。また、既承認の対照薬と本剤で濃度が異なる血清 Ca^{2+} 濃度及び血中 HCO_3^- 濃度に加えて、ブドウ糖、 Cl^- 濃度についても比較検討を行ったところ、本剤による血糖値及び血清 Cl^- 濃度の推移は対照薬と同様であり臨床上特段の問題がないと考えられることから、これらの有効成分の濃度の差は有用性に影響を及ぼす差ではないと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

3. 安全性について

第Ⅲ相臨床試験における有害事象発現率は本剤投与時で 57.1% (40/70 例)、対照薬投与時で 60.6% (43/71 例) であり、本剤及び対照薬投与で有害事象の発現頻度及びその程度に差はなかったことから、機構は、両剤の安全性プロファイルに大きな差異はないものと判断した。また、Ca²⁺やブドウ糖等の既存製剤との組成の違いが安全性に影響を及ぼさないか検討したところ、本剤と対照薬とで安全性上問題となる差はないものと考えられ、本剤の安全性に特段の問題はないものと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

4. 用法・用量について

機構は、第Ⅲ相臨床試験において本剤の有効性及び安全性は示されているもの（上記「2. 有効性について」及び「3. 安全性について」参照）と考えることから、本剤の用法・用量について、既承認の AF-2 及び AF-3 に基づき設定された以下の用法・用量は妥当と判断した。

【用法・用量】

①キンダリー透析剤 4E

通常、粉末溶解装置で溶解し、血液透析を行う場合の灌流液として使用する。

用時、A 剤 (2,988.0g) に透析用希釈用水を加えて溶解し、10L とし A 液とする。

B 剤 (炭酸水素ナトリウム 808.5g) に透析用希釈用水を加えて、所定の容量に溶解し、これに A 液 10L 及び透析用希釈用水を加えて 350L とする。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。

②キンダリー透析剤 4D

通常、粉末溶解装置で溶解し、血液透析を行う場合の灌流液として使用する。

用時、A-1 剤 (2,550.5g) と A-2 剤 (437.5g) に透析用希釈用水を加えて溶解し、10L とし A 液とする。

B 剤 (炭酸水素ナトリウム 808.5g) に透析用希釈用水を加えて、所定の容量に溶解し、これに A 液 10L 及び透析用希釈用水を加えて 350L とする。

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。

③キンダリー透析剤 AF4P 号

通常、A 液：(B 末水溶液＋透析用希釈用水) = 1 : 34 の希釈・調製比率の重炭酸型透析液供給装置を用いて血液透析を行う場合の灌流液として使用する。すなわち、B 末を透析用希釈用水に溶かし、炭酸水素ナトリウム 808.5g に対応する容量をとり、これに A 液 10L 及び透析用希釈用水を加えて 350L とする。

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。

Ⅲ. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
13	6	血清電解質濃度におよぼす作用を検討	血清電解質濃度に及ぼす作用を検討
14	6	3. 臨床に関する資料	4. 臨床に関する資料
18	3	Ca、iP 及び PTH 管理	Ca、P 及び PTH 管理

頁	行	訂正前	訂正後
20	16	Dyalysis Outcomes and Practice Patterns Study	Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study
21	1	「 <u>24</u> ~26mEq/L」	「 <u>24.0</u> ~26.0mEq/L」
21	2	「 <u>20.0</u> ~26.0mEq/L」	20.0mEq/L 超 26.0mEq/L 未満
22	26	Ca 及び <u>IP</u> 濃度	Ca 及び <u>P</u> 濃度

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本剤を承認しても差し支えないと判断する。原体及び製剤はいずれも毒薬、劇薬には該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[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用いる。（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。）

[用法・用量] ①キングダリー透析剤 4E
通常、粉末溶解装置で溶解し、血液透析を行う場合の灌流液として使用する。用時、A 剤 (2,988.0g) に透析用希釈用水を加えて溶解し、10L とし A 液とする。

B 剤 (炭酸水素ナトリウム 808.5g) に透析用希釈用水を加えて、所定の容量に溶解し、これに A 液 10L 及び透析用希釈用水を加えて 350L とする。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。

②キングダリー透析剤 4D
通常、粉末溶解装置で溶解し、血液透析を行う場合の灌流液として使用する。用時、A-1 剤 (2,550.5g) と A-2 剤 (437.5g) に透析用希釈用水を加えて溶解し、10L とし A 液とする。

B 剤 (炭酸水素ナトリウム 808.5g) に透析用希釈用水を加えて、所定の容量に溶解し、これに A 液 10L 及び透析用希釈用水を加えて 350L とする。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。

③キングダリー透析剤 AF4P 号
通常、A 液：(B 末水溶液+透析用希釈用水) =1 : 34 の希釈・調製比率の重炭酸型透析液供給装置を用いて血液透析を行う場合の灌流液として使用する。すなわち、B 末を透析用希釈用水に溶かし、炭酸水素ナトリウム 808.5g に対応する容量をとり、これに A 液 10L 及び透析用希釈用水を加えて 350L とする。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。