審査報告書

平成 25 年 7 月 23 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]	①レギュニール HCa 1.5 腹膜透析液、同 HCa 2.5 腹膜透析液、同 HCa 4.25 腹膜透析液 ②レギュニール LCa 1.5 腹膜透析液、同 LCa 2.5 腹膜透析液、同 LCa 4.25 腹膜透析液
[一 般 名]	医療用配合剤のため該当しない
[申 請 者 名]	バクスター株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 23 年 12 月 22 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]	新薬審査第二部

審査結果

平成 25 年 7 月 23 日

[販 売 名] ①レギュニール HCa 1.5 腹膜透析液、同 HCa 2.5 腹膜透析液、同 HCa 4.25 腹膜透析液
 ②レギュニール LCa 1.5 腹膜透析液、同 LCa 2.5 腹膜透析液、同 LCa 4.25 腹膜透析液

[一 般 名] 医療用配合剤のため該当しない

[申 請 者 名] バクスター株式会社

[申請年月日] 平成 23 年 12 月 22 日

[審査結果]

提出された資料から、レギュニール HCa 1.5 腹膜透析液、同 HCa 2.5 腹膜透析液、同 HCa 4.25 腹膜透析液、レギュニール LCa 1.5 腹膜透析液、同 LCa 2.5 腹膜透析液、同 LCa 4.25 腹膜透析液について慢性腎不全患者における腹膜透析の有効性は示され、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、レギュニール HCa 1.5 腹膜透析液、同 HCa 2.5 腹膜透析液、同 HCa 4.25 腹膜透析液、レギュニール LCa 1.5 腹膜透析液、同 LCa 2.5 腹膜透析液、同 LCa 4.25 腹膜透析液については、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] ①慢性腎不全患者における腹膜透析（高マグネシウム血症の改善が不十分な場合に用いる。）
 ②慢性腎不全患者における腹膜透析（高マグネシウム血症の改善が不十分な場合で、かつカルシウム製剤や活性型ビタミン D 製剤の投与により高カルシウム血症をきたすおそれのある場合に用いる。）

[用法・用量] ①腹腔内に注入し、透析治療を目的とした液として使用する。通常、成人では 1 回 1.5～2 L を腹腔内に注入し、4～8 時間滞液し、効果期待後に排液除去する。以上の操作を 1 回とし、体液の過剰が 1 kg/日以下の場合、通常 1 日あたりレギュニール HCa 1.5 腹膜透析液のみ 3～4 回の連続操作を継続して行う。体液の過剰が 1 kg/日以上認められる場合、通常レギュニール HCa 2.5 腹膜透析液を 1～4 回、またはレギュニール HCa 4.25 腹膜透析液を 1～2 回処方し、レギュニール HCa 1.5 腹膜透析液と組み合わせて 1 日あたり 3～5 回の連続操作を継続して行う。なお、注入量、滞液時間、操作回数は症状、血液生化学値及び体液の平衡異常、年齢、体重などにより適宜増減する。注入及び排液速度は、通常 300 mL/分以下とする。

②腹腔内に注入し、透析治療を目的とした液として使用する。通常、成人では 1 回 1.5～2 L を腹腔内に注入し、4～8 時間滞液し、効果期待後に排液除去する。以上の操作を 1 回とし、体液の過剰が 1 kg/日以下の場合、通常 1 日あたりレギュニール LCa 1.5 腹膜透析液のみ 3～4 回の連続操作を継続して行う。体液の過

剰が 1 kg/日以上認められる場合、通常レギュニール LCa 2.5 腹膜透析液を 1～4 回、またはレギュニール LCa 4.25 腹膜透析液を 1～2 回処方し、レギュニール LCa 1.5 腹膜透析液と組み合わせて 1 日あたり 3～5 回の連続操作を継続して行う。なお、注入量、滯液時間、操作回数は症状、血液生化学値及び体液の平衡異常、年齢、体重などにより適宜増減する。注入及び排液速度は、通常 300 mL/分以下とする。

審査報告 (1)

平成 25 年 6 月 20 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ①レギュニール H 1.5 腹膜透析液、同 H 2.5 腹膜透析液、同 H 4.25 腹膜透析液
(レギュニール HCa 1.5 腹膜透析液、同 HCa 2.5 腹膜透析液、同 HCa 4.25 腹膜透析液に変更予定)
②レギュニール L1.5 腹膜透析液、同 L2.5 腹膜透析液、同 L4.25 腹膜透析液
(レギュニール LCa 1.5 腹膜透析液、同 LCa 2.5 腹膜透析液、同 LCa 4.25 腹膜透析液に変更予定)
- [一 般 名] 医療用配合剤のため該当しない
- [申 請 者 名] バクスター株式会社
- [申請年月日] 平成 23 年 12 月 22 日
- [申請時効能・効果] ①慢性腎不全患者における腹膜透析
②慢性腎不全患者における腹膜透析 (カルシウム製剤や活性型ビタミン D 製剤の投与により高カルシウム血症をきたすおそれのある場合に用いる)。
- [申請時用法・用量] ①腹腔内に注入し、透析治療を目的とした液として使用する。通常、成人では 1 回 1.5~2 L を腹腔内に注入し、4~8 時間滞液し、効果期待後に排液除去する。以上の操作を 1 回とし、体液の過剰が 1 kg/日以下の場合、通常 1 日あたりレギュニール H 1.5 腹膜透析液のみ 3~4 回の連続操作を継続して行う。体液の過剰が 1 kg/日以上認められる場合、通常レギュニール H 2.5 腹膜透析液を 1~4 回、またはレギュニール H 4.25 腹膜透析液を 1~2 回処方し、レギュニール H 1.5 腹膜透析液と組み合わせて 1 日あたり 3~5 回の連続操作を継続して行う。なお、注入量、滞液時間、操作回数は症状、血液生化学値及び体液の平衡異常、年齢、体重などにより適宜増減する。注入及び排液速度は、通常 300 mL/分以下とする。
- ②腹腔内に注入し、透析治療を目的とした液として使用する。通常、成人では 1 回 1.5~2 L を腹腔内に注入し、4~8 時間滞液し、効果期待後に排液除去する。以上の操作を 1 回とし、体液の過剰が 1 kg/日以下の場合、通常 1 日あたりレギュニール L 1.5 腹膜透析液のみ 3~4 回の連続操作を継続して行う。体液の過剰が 1 kg/日以上認められる場合、通常レギュニール L 2.5 腹膜透析液を 1~4 回、またはレギュニール L 4.25 腹膜透析液を 1~2 回処方し、レギュニール L 1.5 腹膜透析液と組み合わせて 1 日あたり 3~5 回の連続操作を継続して行う。なお、注入量、滞液時間、操作回数は症状、血液生化学値及び体液の平衡異常、年齢、体重などにより適宜増減する。注入及び排液速度は、通常 300 mL/分以下とする。

MF) に登録されている。

6) 塩酸

塩酸は日局収載品である。

7) 炭酸水素ナトリウム

炭酸水素ナトリウムは日局収載品であり、) により原薬等登録原簿 (MF 登録番号 MF) に登録されている。

8) 水酸化ナトリウム

水酸化ナトリウムは日局収載品であり、) により原薬等登録原簿 (MF 登録番号 MF 及び MF) に登録されている。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、上室液及び下室液それぞれ 1000 mL 中に以下の各成分を含む腹膜透析用剤 (液状) である (表 1)。なお、各品目の容器形態及び容量は表 2 のとおりである。

表 1 本剤 L 又は H 1.5、同 2.5 及び同 4.25 の成分量

	成分名	本剤 L 及び H 1.5	本剤 L 及び H 2.5	本剤 L 及び H 4.25
上室液	ブドウ糖	37.5 g	62.6 g	106.5 g
	乳酸ナトリウム液	3.09 g (乳酸ナトリウムとして)		
	塩化カルシウム水和物	0.507 g (本剤 L) 又は 0.710 g (本剤 H)		
	塩化マグネシウム	0.140 g		
	塩化ナトリウム	6.10 g		
	塩酸	0.526 g (塩化水素として)		
	注射用水	適量		
下室液	炭酸水素ナトリウム	3.62 g		
	塩化ナトリウム	4.94 g		
	水酸化ナトリウム	0.176 g		
	注射用水	適量		

表 2 容器形態及び容量

品目	容器形態	容量 (mL) (混合液)	容量 (mL) (上室液)	容量 (mL) (下室液)
本剤 L 又は H 1.5 及び同 2.5	シングルバッグ・機器専用	2500、5000	906、1812	1594、3188
	ツインバッグ	1000、1500、2000	362、544、725	638、956、1275
本剤 L 又は H 4.25	シングルバッグ・機器専用	2000	725	1275
	ツインバッグ	1500	544	956

2) 製造方法

製剤は原薬受入れ、溶解、定容、ろ過・充てん、滅菌、包装・表示、保管・試験からなる工程により製造される。

定容、ろ過・充てん及び滅菌工程が重要工程として設定され、原薬受入れ、溶解、定容、ろ過・充てん、滅菌工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、上室液には、含量、性状（目視）、確認試験〔ブドウ糖（呈色反応）、乳酸塩（定性反応）、塩化物（定性反応）、カルシウム塩（定性反応）、マグネシウム塩（呈色反応）及びナトリウム塩（定性反応）〕、pH、純度試験〔XXXXXXXXXX（以下、「XXXX」）XXXX（紫外可視吸光度測定法）〕及び定量法〔ブドウ糖（液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、乳酸ナトリウム（HPLC）、塩化カルシウム（HPLC）、塩化マグネシウム（HPLC）、塩化物（電位差滴定法）及びナトリウム（原子吸光光度法）〕が設定されている。また、下室液には、含量、性状（目視）、確認試験〔炭酸水素塩（定性反応）、塩化物（定性反応）及びナトリウム塩（定性反応）〕、pH及び定量法〔炭酸水素ナトリウム（HPLC）、塩化物（電位差滴定法）及びナトリウム（原子吸光光度法）〕が設定されている。さらに、混合液には、含量、性状（目視）、pH、浸透圧比、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物試験、不溶性微粒子、無菌（メンブレンフィルター法）及び定量法〔ブドウ糖（HPLC）、炭酸水素ナトリウム（HPLC）、乳酸ナトリウム（HPLC）、塩化カルシウム（HPLC）、塩化マグネシウム（HPLC）、塩化物（電位差滴定法）、ナトリウム（原子吸光光度法）〕が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表3のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表3 製剤の安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	品目	保存形態*	容量 (mL)	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25℃	40%RH	本剤 L 1.5 及び本剤 H 1.5	シングルバッグ・機器専用	5000	24 ヶ月
					ツインバッグ	1000	
				本剤 L 2.5 及び本剤 H 2.5	シングルバッグ・機器専用	5000	
					ツインバッグ	1000	
				本剤 L 4.25 及び本剤 H 4.25	ツインバッグ	1500	
加速試験	実生産 3ロット	40℃	20%RH	本剤 LH 1.5 及び本剤 H 1.5	シングルバッグ・機器専用	5000	6 ヶ月
					ツインバッグ	1000	
				本剤 L 2.5 及び本剤 H 2.5	シングルバッグ・機器専用	5000	
					ツインバッグ	1000	
				本剤 L 4.25 及び本剤 H 4.25	ツインバッグ	1500	

* 薬液充てんバッグは、XXXXXXXXXXとXXXXXXXXXXから成るXXXXXXXXXXシートであり、接液面はXXXXXXXXXXである。なお、薬液充てんバッグはXXXXXXXXXXの袋で二次包装される。

以上より、製剤の有効期間は、「医薬品の製造（輸入）承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取扱いについて」（平成3年2月15日付 薬審第43号）に基づき、XXXXXXXXXXとXXXXXXXXXXから成るXXXXXXXXXXのシートを用いたツインバッグ又はシングルバッグ・機器専用に充てんし、室温保存するとき24ヶ月と設定された。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

機構は、長期保存試験及び加速試験の被験製剤として、表2に示された本剤の製品群のうち、表3に示された製剤を選択した理由とその妥当性を予備試験及び相対比較試験の結果に基づき説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。予備試験の結果から、各処方におけるシングルバッグ・機器専用及びツインバッグの製品群のうち、最も保存の影響を受けやすい製剤は最小容量のツインバッグであると判断し、各処方における最小容量のツインバッグ及び 5000 mL シングルバッグ・機器専用を長期保存試験及び加速試験の被験製剤として選択した。また、5000 mL シングルバッグ・機器専用以外の全製剤を用いて相対比較試験を追加実施した結果、本剤 L 又は H の 1.5 及び同 2.5 における 2500 mL シングルバッグ・機器専用並びに 1000、1500 及び 2000 mL ツインバッグのうち、最も保存の影響を受けやすい製剤は 1000 mL ツインバッグであること、本剤 L 又は H の 4.25 における 2000 mL シングルバッグ・機器専用と 1500 mL ツインバッグの安定性には差異がないことが確認された。以上より、各処方における最小容量のツインバッグ及び 5000 mL シングルバッグ・機器専用を長期保存試験及び加速試験の被験製剤として選択したことは妥当と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

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>

(1) 効力を裏付ける試験

1) ラット 5/6 腎摘出腎不全モデルにおける腹膜透析効果の検討 (添付資料 4.2.1.1-1)

Crj:Wistar 系雌ラット (4 週齢、体重 68.2~86.6 g) の左腎臓を 2/3 切除し、7 日後にさらに右腎臓を全摘出した。偽手術群のラット (n=5) ではいずれも開腹手術のみを行った。右腎臓摘出 11 日後の血清クレアチニン及び尿素窒素の平均値が均一となるように腎摘出群 (n=5)、本剤 H 群 (n=12)、本剤 L 群 (n=12)、ダイアニール PD-2 群 (n=12) 及びダイアニール PD-4 群 (n=12) に分け、本剤 H 群、本剤 L 群、ダイアニール PD-2 群及びダイアニール PD-4 群には透析液交換用カテーテルを埋設した。右腎臓摘出 14 日後から、本剤 H 群、本剤 L 群、ダイアニール PD-2 群及びダイアニール PD-4 群では、それぞれ 15 mL/匹/回の腹膜透析を開始した (Day 1)。透析液交換は 4 回/日 (8:00、12:00、16:00 及び 20:00) で 5 日間連続して行った。また、透析 5 日目の翌日 (Day 6) にすべてのラットから尿 (24 時間蓄積尿) 及び血液を採取した。透析効果の指標として、血液生化学検査 (血清クレアチニン、血清尿素窒素、血清総蛋白質、動脈血の pH・pO₂・pCO₂・HCO₃⁻・乳酸・Na⁺)、腹腔内液検査 (腹腔内液回収量、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白質、D/D₀^{*}、乳酸、Na⁺) 及び尿検査 (24 時間蓄積尿量、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白質) を行った。なお、本剤 H 群、本剤 L 群、ダイアニール PD-2 群及びダイアニール PD-4 群において、各群 12 例中、それぞれ 5、7、4 及び 3 例で投与液若しくは腹腔内液が漏出したため、又は腹腔内液がほとんど回収できなかったため、これらの動物を試験から除外し、最終的には、各群共に動物番号が最も小さい個体から 5 例のデータを採用した。

血清クレアチニンは本剤 H 群、本剤 L 群、ダイアニール PD-2 群及びダイアニール PD-4 群で透析前 (Day -2) と比較して透析後 (Day 6) に低下し、血清尿素窒素は全群で Day -2 と比較して Day 6 に低下した。血清総蛋白質は、本剤 H 群とダイアニール PD-2 群の間、及び本剤 L 群とダイアニール PD-4 群の間で有意差はなかったが、本剤 H 群、本剤 L 群、ダイアニール PD-2 群及びダイアニール PD-4 群ではそれぞれ腎摘出群と比較して透析後に低値であった。動脈血の pH、HCO₃⁻、乳酸及び Na⁺には、偽手術群並びに本剤 H 群、本剤 L 群、ダイアニール PD-2 群及びダイアニール PD-4 群と腎摘出群との間、

* 腹膜透析液中グルコース濃度 (D₀) と腹腔内液液中グルコース濃度 (D) の比であり、腹膜透過性の指標。

本剤 H 群とダイアニール PD-2 群との間、並びに本剤 L 群とダイアニール PD-4 群との間で有意差がなかった。全群で腹腔内液の混濁及び腹腔内液中総蛋白質の増加が認められなかったことから、腹膜透析期間中の腹膜炎は発症しなかったと判断された。腹腔内液の回収量は、本剤 H 群、本剤 L 群、ダイアニール PD-2 群及びダイアニール PD-4 群で、Day 1 と比較して Day 3 及び Day 5 で有意差はなかった。腹腔内液へのクレアチニン、総蛋白質及び尿素窒素の 1 日当たりの総排泄量に、本剤 H 群とダイアニール PD-2 群の間、並びに本剤 L 群とダイアニール PD-4 群の間で有意差がなかった。D/D₀ を、16:00 からの投与に使用した腹膜透析液の D₀ (いずれも 3.86%) と 20:00 から回収した腹膜内液の D より求めた結果、本剤 H 群とダイアニール PD-2 群の間にはいずれの時点でも有意差はなく、本剤 L 群ではダイアニール PD-4 群と比較して、Day 1 で有意に低値であったものの Day 3 及び Day 5 では有意差はなかった。腹腔内液中乳酸及び Na⁺には本剤 H 群とダイアニール PD-2 群の間、及び本剤 L 群とダイアニール PD-4 群の間で有意差はなかった。Day 6 における 24 時間蓄積尿量は、本剤 H 群及びダイアニール PD-4 群では腎摘出群と比較して有意差はなかったが、本剤 L 群及びダイアニール PD-2 群では腎摘出群と比較してそれぞれ有意に高値であった。尿中クレアチニン及び尿素窒素は、腎摘出群と比較し、偽手術群では高値、本剤 H 群、本剤 L 群、ダイアニール PD-2 群及びダイアニール PD-4 群では低値であり、本剤 H 群とダイアニール PD-2 群の間、及び本剤 L 群とダイアニール PD-4 群の間には有意差はなかった。尿中総蛋白質は、腎摘出群で偽手術群と比較して顕著に増加し、本剤 H 群、本剤 L 群、ダイアニール PD-2 群及びダイアニール PD-4 群では腎摘出群と比較して低値であり、本剤 H 群とダイアニール PD-2 群の間、並びに本剤 L 群とダイアニール PD-4 群の間には有意差はなかった。

(2) 副次的薬理試験

1) ラット腹膜中皮細胞に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.2-1)

Crj:CD (SD) IGS 雄ラット (体重 357.0~382.7 g) より採取した大網をトリプシン処理して得た細胞を 10% 牛胎児血清含有 Medium 199 (以下、「M199」) にて 1 週間培養し、腹膜中皮細胞を得た。本剤 H、本剤 L、ダイアニール PD-2 及びダイアニール PD-4 (いずれもブドウ糖濃度 3.86%)、及び M199 (対照) にて 0.5、1、3 及び 6 時間処理した腹膜中皮細胞の viability 及び機能を、それぞれ還元 MTT 量に基づく比活性及び IL-1 β 刺激後の上清中 IL-6 濃度 (IL-6 産生能) により評価した。

腹膜中皮細胞の MTT 比活性は、ダイアニール PD-2 及びダイアニール PD-4 では急激に低下し M199 と比較して全処理時間で有意に低値であった。本剤 H では、M199 と比較して全処理期間で差はなく、ダイアニール PD-2 と比較して全処理時間で高値であった。本剤 L では M199 と比較して 1 及び 6 時間で低値であり、ダイアニール PD-4 と比較して 0.5、1 及び 3 時間で高値であった。腹膜中皮細胞の IL-1 β 刺激による IL-6 産生能は、ダイアニール PD-2 及びダイアニール PD-4 では急激に低下し、M199 と比較して全処理時間で低値であった。本剤 H では、M199 と比較して全処理期間で差はなく、ダイアニール PD-2 と比較して全処理時間で高値であった。本剤 L では、M199 と比較して 6 時間で低値であり、ダイアニール PD-4 と比較して 0.5、1 及び 3 時間で高値であった。

(3) 安全性薬理試験

資料は提出されていない。

<審査の概略>

申請者は、本剤 H 及び L の透析効果について、5/6 腎摘出腎不全ラットモデルを用いた試験の結果、

排水量及び腹膜透析液へのクレアチニン除去量、並びに血中クレアチニン濃度に本剤 H とダイアニール PD-2 との間及び本剤 L とダイアニール PD-4 との間で差異がなかったことから、本剤 H 及び L の透析効果はダイアニール PD-2 及びダイアニール PD-4 と同程度であることが期待されると説明した。

機構は、効力を裏付ける試験の結果及び申請者の説明を踏まえると、本剤 H 及び L はヒトにおいて腹膜透析においてダイアニール PD-2 及びダイアニール PD-4 と同程度の透析効果を示すことが期待されるものと考えられる。

申請者は、安全性薬理試験を実施しなかった理由について以下のように説明した。本剤 H 及び L の配合成分は、重炭酸塩を除いてダイアニール PD-2 及びダイアニール PD-4 と同一である。また、本剤 H 及び L の重炭酸塩含有濃度は生理的な血中レベル (25 mEq/L) であること、重炭酸塩は、海外では腹膜透析液に、国内では血液透析用剤や脳脊髄手術用洗浄・灌流液、重炭酸リンゲル液等に含有されており、これらの薬剤の臨床使用に起因すると推察される心血管系、呼吸器系及び中枢神経系に及ぼす影響は報告されていないことから、新たな安全性薬理試験は実施する必要はないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

資料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>

本剤 H 及び L の毒性試験として、ラット単回投与毒性試験及び4週間反復投与毒性試験が実施された。また、ダイアニール PD-4 の強制劣化品を用いた毒性試験が参考資料として提出された。本剤 H 及び本剤 L には、ブドウ糖濃度が 1.36、2.27 及び 3.86% の 3 種類があるが、毒性試験は最もブドウ糖濃度が高い 3.86% の製剤を用いて実施された。

(1) 単回投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.1-1)

雌雄SDラットに本剤H (ブドウ糖濃度3.86%)、本剤L (ブドウ糖濃度3.86%)、ダイアニールPD-2 (ブドウ糖濃度3.86% : 本剤Hの対照薬)、ダイアニールPD-4 (ブドウ糖濃度3.86% : 本剤Lの対照薬) 及び乳酸リンゲル液 (陰性対照) 200 mL/kg (臨床用量の5~6倍相当) を単回腹腔内投与したとき、死亡例は認められず、概略の致死量はいずれの群でも雄雌ともに200 mL/kg超と判断された。投与直後に被験薬の大量投与に起因すると考えられる一時的な腹部膨満が観察された以外に本剤H及び本剤Lに起因すると判断された所見は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験 (添付資料4.2.3.2-1)

雌雄 SD ラット (各 n=10) に本剤 H (ブドウ糖濃度 3.86%)、本剤 L (ブドウ糖濃度 3.86%)、ダイアニール PD-2 (ブドウ糖濃度 3.86% : 本剤 H の対照薬)、ダイアニール PD-4 (ブドウ糖濃度 3.86% : 本剤 L の対照薬) 及び乳酸リンゲル液 (陰性対照) 50 mL/kg/日 (臨床用量の 1.5 倍相当) を 28 日間腹腔内投与した。投与期間中に全群に大量投与に起因すると考えられる腹部膨満が認められたが、毒性的に意義のある所見は認められず、本剤H、本剤Lの無毒性量は雌雄ともに 50 mL/kg/日超と判断された。

(3) 局所刺激性試験

反復投与毒性試験において局所刺激性が評価され、本剤 H 及び L は局所刺激性を有しないと判断された。

(4) 劣化品・分解生成物の安全性評価 (4.2.3.7.7-1 参考資料)

本剤 H と配合成分が類似する腹膜透析液であるダイアニール PD-4 (ブドウ糖濃度 3.86%、重炭酸塩 25 mEq/L 及び乳酸塩 15 mEq/L) の強制劣化品をラットに 15 mL/匹の容量で 14 日間連日腹腔内投与したとき、強制劣化品の毒性プロファイルは非強制劣化品に類似していた。

<審査の概略>

申請者は、4 週間を超える反復投与毒性試験及び非げっ歯類を用いた毒性試験を実施しなかった理由について以下のように説明した。本剤 H 及び L の配合成分の種類は、重炭酸塩以外は既承認の腹膜透析液であるダイアニール PD-2 及びダイアニール PD-4 と同じであること、並びに重炭酸塩は生理的血中濃度で配合されていることから、これらの配合成分が投与期間の延長により新たな毒性を発現する可能性は低いと判断した。また、本剤 H 及び L の効力は、物理的作用 (拡散及び浸透) によりもたらされることからこれらの作用の蓄積は起こらない。さらに、ラットを用いた毒性試験において本剤 H 又は本剤 L に起因する毒性は発現しなかったことから、本剤の各配合成分を考慮すると非げっ歯類を用いた毒性試験を実施しても本剤の毒性が発現する可能性は低いと考える。

ダイアニール PD-2、ダイアニール PD-4 については国内外で、本剤 H 及び L 以外の重炭酸塩含有腹膜透析液についても海外で臨床現場において長期間使用されており、本剤 H 及び L 各成分の臨床上的安全性は確立している。本剤 H 及び L の国内第Ⅲ相試験 (BLR-350 試験及び BLR-250 試験) において、臨床的に特に問題となる所見はなく、本剤 H 及び L の安全性はダイアニール PD-2 及びダイアニール PD-4 に類似することが確認された。また、本剤 H は欧州において 2003 年に承認されており、欧州における 2009 年 9 月から 2010 年 8 月までの有害事象をまとめたところ、重炭酸に起因すると思われる有害事象はなかった。以上のこと等を踏まえ、4 週間を超える長期の反復投与毒性試験及び非げっ歯類を用いた毒性試験を実施しても毒性が発現する可能性は低いと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

機構は、本剤 H 及び L の毒性試験において既承認腹膜透析液の投与時とは異なる毒性所見は認められていないこと、及び本剤 H については欧州において長期間使用されていることから、本剤 H 及び L 投与時に既承認腹膜透析液で認められていない新たな有害反応が発現する可能性は低いと判断した。

3. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学の概要

資料は提出されていない。

(ii) 臨床薬理試験の概要

資料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 2 試験の成績が提出された。

(1) 臨床第Ⅲ相試験 (BLR-350 試験、添付資料 5.3.5.1-1、<20 年 月~20 年 月>)

連続携帯式腹膜透析療法 (以下、「CAPD」) 施行中の慢性腎不全患者を対象として、本剤H又はダイアニールPD-2を投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化非盲検並行群間比較試験が国内29施設で実施された。本試験は前観察期 (2週間)、治験薬投与期 (8週間)、後観察期 (4週間) から構成され、前観察期及び後観察期にはダイアニールPD-2を投与することとされた。主な組み入れ基準は、前観察期開始3ヵ月以上前から継続してCAPD療法を施行され、前観察期開始4週間以上前から継続して2 LのダイアニールPD-2のみが使用された20歳以上の患者等とされた。本剤及びダイアニールPD-2の用法・用量は、腹腔内に注液し、一定時間貯留ののち、排液を除去し、1日あたりの交換回数3~5回、1回の腹腔内注液量は2 Lとされた。また、前観察期から後観察期までの間、1回の腹腔内注液量及び透析液の1日当たりの処方原則変更しないものとされた。

目標症例数は有効性評価症例数として92例 (本剤H群及びダイアニールPD-2群各46例) とされ、113例 (本剤H群55例、ダイアニールPD-2群58例、以下同順) が登録された。登録された113例のうち、同意撤回1例 (1例、0例)、前観察期前に偶発症が発現した4例 (2例、2例)、選択基準に逸脱した1例 (0例、1例)、前観察期の血漿中HCO₃⁻濃度の変動が±3.0 mEq/Lを超えた症例3例 (2例、1例)、前観察期に治験薬を使用した1例 (0例、1例) を除く103例 (50例及び53例) が治験薬投与期に移行した。治験薬投与期に移行した103例に、前観察期に誤って治験薬が使用され、前観察期に治験を中止したダイアニールPD-2群の1例を加えた104例 (50例、54例) が安全性解析対象集団とされた。治験薬投与期に移行した103例のうち、前観察期間中に治験薬を使用した3例 (1例、2例)、中止基準に抵触した2例 (1例、1例)、割付けられた治験薬以外の未承認薬が使用された1例 (1例、0例) を除いた97例 (47例、50例) がFull Analysis Set (以下、「FAS」) とされ、FASから治験薬投与期間が4週未満だった4例 (2例、2例)、排液採取方法を遵守しなかった4例 (1例、3例) を除いた89例 (44例、45例) がPer Protocol Set (以下、「PPS」) とされた。主要評価項目における本剤H群のダイアニールPD-2群に対する非劣性の検証ではPPSが有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は腹膜クリアチンクレリアランス及び除水量とされ、結果は表 4 及び 5 のとおりであった。いずれの評価項目についても 4 週時のベースラインからの変化量及び 8 週時のベースラインからの変化量の平均値に関する群間差の 95%信頼区間の下限値は予め設定した非劣性の許容限界値 (腹膜クリアチンクレリアランス : -3.2 L/週/1.73 m²、除水量 : -0.12 L/日) を上回り、本剤 H 群のダイアニール PD-2 群に対する非劣性が示された。

表4 腹膜クリアチンクレリアランスの変化量 (PPS)

	本剤H群	ダイアニールPD-2群
ベースライン ^a	50.92±9.24 (n=44)	49.47±9.75 (n=45)
4週時 ^a	49.27±9.65 (n=41)	48.49±9.93 (n=45)
8週時 ^a	50.16±9.39 (n=42)	48.80±9.57 (n=43)
4週時のベースラインからの変化量及び8週時のベースラインからの変化量の平均値 ^{a,b}	-1.06±0.60 (n=44)	-0.95±0.59 (n=45)
群間差 ^c (本剤H群-ダイアニールPD-2群)	-0.12±0.84 [-1.78, 1.55]	

a 平均値±標準偏差 (例数)、L/週/1.73 m²

b 4週時のデータと8週時のデータのうち片方のみが得られた場合は、その値を用いることとした

c 調整平均値±標準誤差 [95%信頼区間]、投与群を要因としベースラインを共変量とした共分散分析に基づき求めた

表5 除水量の変化量 (PPS)

	本剤H群	ダイアニールPD-2群
ベースライン ^a	0.603±0.455 (n=44)	0.586±0.384 (n=45)
4週時 ^a	0.541±0.564 (n=41)	0.451±0.368 (n=45)
8週時 ^a	0.618±0.422 (n=42)	0.458±0.378 (n=43)
4週時のベースラインからの変化量及び8週時のベースラインからの変化量の平均値 ^{a,b}	-0.008±0.036 (n=44)	-0.134±0.036 (n=45)
群間差 ^c (本剤H群－ダイアニールPD-2群)	0.127±0.051 [0.026, 0.228]	

a 平均値±標準偏差 (例数)、L/日

b 4週時のデータと8週時のデータのうち片方のみが得られた場合は、その値を用いることとした

c 調整平均値±標準誤差 [95%信頼区間]、投与群を要因としベースラインを共変量とした共分散分析に基づき求めた

安全性について、治験薬投与期及び後観察期における有害事象発現割合は本剤H群で88.0% (44/50例)、ダイアニールPD-2群で85.2% (46/54例) であり、治験薬投与期及び後観察期にいずれかの群で発現例数が5例以上であった有害事象は表6のとおりであった。

表6 治療期にいずれかの群で5例以上発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

有害事象	本剤H群 (n=50)	ダイアニールPD-2群 (n=54)
末梢性浮腫	14 (28.0)	9 (16.7)
体重増加	11 (22.0)	6 (11.1)
血圧上昇	6 (12.0)	9 (16.7)
C-反応性蛋白増加	9 (18.0)	4 (7.4)
倦怠感	5 (10.0)	9 (16.7)
体液貯留	7 (14.0)	8 (14.8)
筋痙攣	8 (16.0)	2 (3.7)
顔面浮腫	7 (14.0)	3 (5.6)
心拡大	6 (12.0)	3 (5.6)
下痢	2 (4.0)	6 (11.1)
鼻咽頭炎	5 (10.0)	6 (11.1)

値は、症例数 (%) を示す

重篤な有害事象の発現割合とその内訳は、本剤H群3/50例 (体重増加、複視、腹膜炎各1例)、ダイアニールPD-2群6/54例 (医療用具故障2例、腹膜炎、霧視・網膜静脈閉塞・眼痛・緑内障・眼圧上昇、末梢性浮腫・心拡大・腎性貧血・倦怠感・高窒素血漿、腹膜炎・総蛋白減少・血中アルブミン低下・血中カリウム減少・C-反応性蛋白増加各1例) であった。治療期に投与中止に至った有害事象は、本剤H群で3/50例 (腹膜炎の1例、腹膜炎・注入部位疼痛の1例及び末梢性浮腫・体重増加・顔面浮腫の1例)、ダイアニールPD-2群で4/54例 (霧視・網膜静脈閉塞症の1例、医療用具故障の1例、下腹部痛・上腹部痛・悪心・嘔吐の1例及び体重増加の1例) であった。死亡例は認められなかった。

(2) 臨床第Ⅲ相試験 (BLR-250 試験、添付資料 5.3.5.1-1、<20■年■月～20■年■月>)

連続携帯式腹膜透析療法 (以下、「CAPD」) 施行中の慢性腎不全患者を対象として、本剤L又はダイアニールPD-4を投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化非盲検並行群間比較試験が国内28施設で実施された。本試験は前観察期 (2週間)、治験薬投与期 (8週間)、後観察期 (4週間) から構成され、前観察期及び後観察期にはダイアニールPD-4を投与することとされた。主な組み入れ基準は、前観察期開始3ヵ月以上前から継続してCAPD療法を施行され、前観察期開始4週間以上前から継続して2LのダイアニールPD-4のみが使用された20歳以上の患者等とされた。本剤及びダイ

アニールPD-4の用法・用量は、腹腔内に注射液し、一定時間貯留ののち、排液を除去し、1日あたりの交換回数は3～5回、1回の腹腔内注射液量は2Lとされた。また、前観察期から後観察期までの間、1回の腹腔内注射液量及び透析液の1日当たりの処方原則は原則変更しないものとされた。

目標症例数は有効性評価症例数として92例（本剤L群及びダイアニールPD-4群各46例）とされ、108例（本剤L群50例、ダイアニールPD-4群58例、以下同順）が登録された。登録された108例のうち、同意撤回1例（0例、1例）、除外基準に抵触した1例（0例、1例）、前観察期に偶発症が発現した1例（0例、1例）、前観察期に治験薬を使用した2例（2例、0例）を除く103例（48例、55例）が治験薬投与期に移行した。治験薬投与期に移行した103例に、前観察期に誤って治験薬が投与され、前観察期に治験を中止した2例を加えた105例（50例、54例）が安全性解析対象集団とされた。また、治験薬投与期に移行した103例のうち、前観察期間中に治験薬を使用した4例（1例、3例）、選択除外基準から逸脱した2例（2例、0例）、割付けられた治験薬以外の未承認薬が使用された1例（1例、0例）、前観察期間中に血液透析を併用した1例（0例、1例）を除いた95例（44例、51例）がFASとされ、FASから治験薬投与期間が4週未満だった3例（1例、2例）、透析液使用パターンの変更があった2例（0例、2例）を除いた90例（43例、47例）がPPSとされた。主要評価項目における本剤L群のダイアニールPD-4群に対する非劣性の検証ではPPSが有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は腹膜クリアチンクレリアランス及び除水量とされ、結果は表7及び8のとおりであった。いずれの評価項目についても4週時のベースラインからの変化量及び8週時のベースラインからの変化量の平均値に関する群間差の95%信頼区間の下限值は予め設定した非劣性の許容限界値（腹膜クリアチンクレリアランス：-3.2 L/週/1.73 m²、除水量：-0.12 L/日）を上回っており、本剤L群のダイアニールPD-4群に対する非劣性が示された。

表7 腹膜クリアチンクレリアランスの変化量（PPS）

	本剤L群	ダイアニールPD-4群
ベースライン ^a	53.32±8.57 (n=43)	56.61±9.44 (n=47)
4週時 ^a	53.33±8.90 (n=41)	56.07±10.72 (n=45)
8週時 ^a	53.22±8.27 (n=39)	55.73±9.30 (n=43)
4週時のベースラインからの変化量及び8週時のベースラインからの変化量の平均値 ^{a,b}	-0.58±0.71 (n=43)	-0.20±0.68 (n=47)
群間差 ^c （本剤H群－ダイアニールPD-4群）	-0.39±0.99 [-2.36, 1.59]	

a 平均値±標準偏差（例数）、L/週/1.73 m²

b 4週時のデータと8週時のデータのうち片方のみが得られた場合は、その値を用いることとした

c 調整平均値±標準誤差 [95%信頼区間]、投与群を要因としベースラインを共変量とした共分散分析に基づき求めた

表8 除水量の変化量（PPS）

	本剤L群	ダイアニールPD-4群
ベースライン ^a	0.534±0.505 (n=43)	0.539±0.507 (n=47)
4週時 ^a	0.538±0.457 (n=41)	0.400±0.558 (n=45)
8週時 ^a	0.494±0.412 (n=39)	0.475±0.440 (n=43)
4週時のベースラインからの変化量及び8週時のベースラインからの変化量の平均値 ^{a,b}	-0.018±0.034 (n=43)	-0.098±0.032 (n=47)
群間差 ^c （本剤H群－ダイアニールPD-4群）	0.080±0.047 [-0.013, 0.172]	

a 平均値±標準偏差（例数）、L/日

b 4週時のデータと8週時のデータのうち片方のみが得られた場合は、その値を用いることとした

c 調整平均値±標準誤差 [95%信頼区間]、投与群を要因としベースラインを共変量とした共分散分析に基づき求めた

安全性について、治験薬投与期及び後観察期における有害事象発現割合は本剤L群で92.0%（46/50例）、ダイアニールPD-4群で85.5%（47/55例）であり、治験薬投与期及び後観察期にいずれかの群で発現例数

が5例以上であった有害事象は表9のとおりであった。

表9 治療期にいずれかの群で5例以上発現した有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象	本剤L群 (n=50)	ダイアニールPD-2群 (n=55)
末梢性浮腫	16 (32.0)	14 (25.5)
C-反応性蛋白増加	6 (12.0)	11 (20.0)
カテーテル留置部位感染	3 (6.0)	10 (18.2)
倦怠感	6 (12.0)	9 (16.4)
血圧上昇	3 (6.0)	7 (12.7)
体液貯留	5 (10.0)	7 (12.7)
鼻咽頭炎	4 (6.0)	5 (9.1)
処置合併症	5 (10.0)	1 (1.8)
体重増加	5 (10.0)	4 (7.3)
顔面浮腫	2 (4.0)	5 (9.1)

値は、症例数 (%) を示す

重篤な有害事象の発現割合とその内訳は、本剤L群4/50例（蜂巣炎・壊疽、腹膜炎・痙攣・低血糖症・低血糖意識障害、滑液包炎・関節腫脹・皮膚囊腫、腹痛・発熱・C-反応性蛋白増加・ウイルス性腸炎各1例）、ダイアニールPD-4群3/55例（感覚減退、白血球数増加・C-反応性蛋白増加・感染・低酸素症・急性心不全・血液浸透圧上昇、心不全・不安定狭心症各1例）であった。治療期に投与中止に至った有害事象は、本剤L群で3/50例（腹膜炎の1例、大動脈瘤の1例、及び体液貯留・高血圧・体重増加・心拡大の1例）、ダイアニールPD-2群で5/55例（C-反応性蛋白増加・感染・低酸素症の1例、体液貯留の1例、自律神経失調の1例、胸水の1例、及びうっ血性心不全の1例）であった。死亡例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、本剤の臨床的位置付け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。腹膜透析療法は、生体膜である腹膜を介して拡散作用及び限外ろ過作用により、体内老廃物及び過剰水分の除去並びに体液・電解質・酸塩基平衡の補正を持続的に行うものであり、長期に亘り腹膜透析療法を行うためには腹膜機能の維持が必須である。従来の腹膜透析液は、浸透圧剤としてブドウ糖、緩衝剤として乳酸塩が配合されている。これら透析液は酸性で、高濃度の乳酸塩及びブドウ糖分解物等を含有することにより、腹膜に対して望ましくない構造的及び機能的変化を引き起こし、腹膜機能が低下する等の影響が考えられてきた。本剤は、緩衝剤（アルカリ化剤）として乳酸塩 10 mEq/L 及び重炭酸塩 25 mEq/L、合計 35 mEq/L を含有する pH 6.8~7.8 の腹膜透析であり、従来の高濃度の乳酸塩単独の製剤とは異なり、生理的なレベルの重炭酸塩及び低濃度の乳酸塩を含有し、さらに、透析液の pH をより生理的なレベルに近づけた製剤である。ダイアニール PD-4 及び PD-2 等の乳酸塩 40 mEq/L を含有する既存の腹膜透析液と比較して、本剤の総アルカリ化剤濃度は 35 mEq/L と低濃度であることから、酸塩基平衡の適切なコントロールが可能であり、特にアルカローシスの正常化又は是正が可能となり、腹膜透析療法が長期化することを考慮した場合、長期に亘って非生理的な状態（アルカローシスにあること）を回避することが可能となると考えられる。生理的濃度の重炭酸塩/乳酸塩を緩衝剤とする腹膜透析液は、高濃度の乳酸塩を単独で含有する腹膜透析液と比較して、腹膜の構造及び機能に及ぼす影響が小さいことが示唆された報告（*Nephrol Dial Transplant* 21: 208-16, 2006）があり、既存品と比較してより長期の腹膜透析療法を継続できる可能性があると考えられる。以上より、本剤は、

既存の腹膜透析液と比較して、より生理的な製剤であり、従来よりも長期間使用できる製剤となり得ると考えられることから、腹膜透析療法に貢献できる臨床的に意義のある腹膜透析液であると考えられる。

機構は、以下のように考える。本申請にあたり実施された国内臨床試験は、本剤の既存の腹膜透析液に対する透析効果の非劣性を評価することが主目的とされており、本剤によるアルカローシスの是正効果の臨床的意義や本剤が既承認の腹膜透析液と比較して長期間使用できる製剤であるかについて、示唆を与えるようなデザインではなかった。したがって、現時点では、申請者が主張するように既存の腹膜透析液と比較してさらなる有用性が本剤により得られることを示す根拠はない。一方、提出された国内臨床試験成績において、有効性の主要評価項目とされた腹膜クレアチンクリアランス及び除水量並びに安全性について本剤は既承認薬に劣らないことが示されたことから（「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項参照）、本剤を既承認薬と同様に用いる腹膜透析液の選択肢の一つと位置付けることができるものと判断した。

(2) 有効性について

1) 有効性評価項目及び主要評価項目の非劣性の許容限界値の妥当性について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（BLR-350 及び BLR-250 試験）における主要評価項目の設定根拠及び主要評価項目に対して設定された非劣性の許容限界値の妥当性について、以下のように説明した。

腹膜透析治療における至適透析の主な指標は、①老廃物（クレアチニン等の窒素代謝産物）の除去、体内水分のバランス（除水量の管理）、③電解質バランスの維持、④酸塩基平衡の是正であり、通常は、血中のクレアチニン、尿素窒素、ナトリウム、カルシウム、カリウム、リン等の電解質濃度、血液ガスの測定及び1日除水量の管理を行い、腹膜透析を実施している。本試験は、本剤の腹膜透析液としての機能を確認することを目的としていることから、老廃物の除去及び除水量を主要評価項目とした。老廃物の除去能に関する指標としては、比較的簡便な方法で広く用いられている腹膜クレアチンクリアランスを設定した。なお、主要評価項目の評価は、本剤とはアルカリ化剤の含有量が異なる腹膜透析液を使用した場合、除水量及びクリアランス値の変化は投与開始後4週時点で既に観察されることが知られており、また、非劣性の評価における誤差分散を減少させることを目的とし、4及び8週に得られた2回の変化量の平均値を用いることとした。

また、主要評価項目に対して設定された非劣性の許容限界値の設定根拠は以下のとおりである。本邦で実施された、BLBC（重炭酸塩を25 mEq/L、乳酸塩を15 mEq/Lを含有する腹膜透析液として開発されていた製剤）の臨床試験では、腹膜クレアチンクリアランス及び除水量のベースラインからの変化量の標準偏差は、それぞれ6.3 (L/週/1.73 m²) 及び0.241 (L/日) であった。それぞれの標準偏差の約1/2である、3.2 (L/週/1.73 m²) を腹膜クレアチンクリアランスの非劣性の許容限界値に、0.12 (L/日) を除水量の非劣性の許容限界値に設定した。なお、腹膜透析療法の予後因子を検討する目的で実施された試験の結果から、腹膜クレアチンクリアランスの値が5 L/週/1.73 m²減少することで、死亡の相対危険率が7%高まるとの報告 (*J Am Soc Nephrol* 7: 198-207, 1996) があり、非劣性の許容限界値とした-3.2L/週/1.73 m²はこの値よりも小さいことから、臨床的に許容できると判断し得る差であると考えられる。また、腹膜透析療法の予後因子を検討する目的で実施された試験の結果から、除水量の値が0.1 L/日減少することで、死亡の相対危険率が10%高まるとの報告 (*Kindbey International* 60: 767-776, 2001) があり、非劣性の許容限界値とした-0.12L/日はこの値と同程度であることから、臨床的に許容できると判断し得る差であると考えられる。

機構は、以下のように考える。本剤と既存の腹膜透析液の透析効果を比較することを目的とし、主要評価項目を腹膜クレアチニンクリアランス及び除水量としたことは妥当と考える。有効性の評価時期について、本剤とはアルカリ化剤の含有量が異なる腹膜透析液を使用した場合、除水量及びクリアランス値について、投与開始後4週時点で既に十分な有効性が得られているとの申請者の説明を踏まえると、本来であれば投与開始後4週時点で有効性を評価すべきと考えるが、腹膜透析は体内老廃物（窒素代謝物等）の除去及び体液・電解質の平衡の持続的な維持が目的であることを考慮すると、投与後4週及び8週時のベースラインからの変化量の平均値に基づき本剤の有効性を評価することとしたことは許容可能である。実際、国内第Ⅲ相試験（BLR-350及びBLR-250試験）では、投与後4週時と8週時のベースラインからの変化量に大きな違いはなかったことから、投与後4週及び8週時のベースラインからの変化量の平均値により、本剤の有効性を評価することは妥当である。一方で、腹膜クレアチニンクリアランス及び除水量に関する非劣性の許容限界値については、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も考慮して設定されるべきであるが、申請者によるバラツキに基づく説明のみでは、非劣性の許容限界値が適切に設定されたとは判断できず、死亡の相対危険率との関係についての追加情報を加味しても、非劣性の許容限界値が適切であるとまでは判断できない。したがって、申請者により設定された非劣性の許容限界値に基づく検討結果のみから、本剤の有効性が対照薬の有効性に比し劣らないと結論付けることは困難である。以上より、本剤と対照薬の有効性は、主要評価項目とされた各臨床検査値の経時的推移等に対する臨床的な観点からの評価も含めて比較検討する必要があると判断した。

2) 主要評価項目に関する有効性の評価について

申請者は、BLR-350試験及びBLR-250試験の主要評価項目である腹膜クレアチニンクリアランス及び除水量の成績について、投与後4週及び8週時のベースラインからの変化量の平均値に関する群間差の95%信頼区間の下限值がいずれも事前に規定した非劣性の許容限界値を上回ったことから、本剤H及びLの有効性について、ダイアニールPD-2及びダイアニールPD-4に対する非劣性は示されたと説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験において主要評価項目とされた腹膜クレアチニンクリアランス及び除水量の成績について、治療薬投与期間（4週及び8週）及び後観察期間（12週）の推移をとおして、本剤群及び対照薬群の間に臨床的に問題となる差は認められなかったのか否かも評価するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。BLR-350試験について、腹膜クレアチニンクリアランスのベースラインからの変化量（L/週/1.73 m²、平均値±標準偏差、以下同様）は、本剤H群で治療薬投与期間中（4及び8週）-1.63±4.54及び-1.10±4.60、ダイアニールPD-2が投与された後観察期間（12週）-0.75±5.37、ダイアニールPD-2群で治療薬投与期間中（4及び8週）-0.82±4.44及び-0.80±3.94、ダイアニールPD-2が投与された後観察期間（12週）-0.39±4.11であり、本剤と対照薬の有効性に臨床的に問題となる差は認められていないと考えた。除水量のベースラインからの変化量（L/日、平均値±標準偏差、以下同様）は、本剤H群で治療薬投与期間中（4及び8週）0.046±0.323及び0.110±0.287、12週0.135±0.263、ダイアニールPD-2群で治療薬投与期間中（4及び8週）-0.050±0.248及び-0.064±0.249、後観察期間（12週）-0.003±0.258であり、本剤と対照薬の有効性に臨床的に問題となる差は認められていないと考えた。また、各評価時点における腹膜クレアチニンクリアランス及び除水量の測定値の要約統計量は、表10及び11のとおりであり、本剤H群とダイアニールPD-2群で各測定値の分布は類似していた。

表10 BLR-350試験における腹膜クレアチンクリアランスの測定値 (FAS)

	本剤 H 群						ダイアニール PD-2 群					
	例	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
0 週	47	50.82	9.03	36.8	48.76	83.4	49	50.10	9.67	33.2	50.29	73.2
4 週	43	48.87	9.60	34.0	49.00	81.4	48	49.15	10.01	27.0	49.62	70.8
8 週	45	49.69	9.25	33.0	47.67	79.8	46	49.09	9.55	32.9	46.42	68.9
12 週	44	50.08	10.55	29.5	47.50	84.5	45	49.62	10.19	32.4	48.70	72.5

表11 BLR-350試験における除水量の測定値 (FAS)

	本剤 H 群						ダイアニール PD-2 群					
	例	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
0 週	47	0.75	0.48	-0.3	0.75	1.8	49	0.74	0.39	-0.3	0.75	1.7
4 週	43	0.76	0.57	-0.6	0.81	2.0	48	0.69	0.38	-0.3	0.67	1.6
8 週	45	0.84	0.46	-0.2	0.84	1.7	46	0.69	0.37	-0.5	0.66	1.6
12 週	44	0.86	0.48	-0.1	0.88	1.8	45	0.75	0.38	-0.3	0.77	1.7

BLR-250試験について、腹膜クレアチンクリアランスのベースラインからの変化量 (L/週/1.73 m²、平均値±標準偏差、以下同様) は、本剤L群で治験薬投与期間中 (4及び8週) -0.26±3.59及び-0.30±4.55、ダイアニールPD-4が投与された後観察期間 (12週) 0.20±4.72、ダイアニールPD-4群で治験薬投与期間中 (4及び8週) -0.33±5.72及び-0.16±5.70、ダイアニールPD-4が投与された後観察期間 (12週) 1.26±5.12であり、本剤と対照薬の有効性に臨床的に問題となる差は認められていないと考えた。除水量のベースラインからの変化量 (L/日、平均値±標準偏差、以下同様) は、本剤L群で治験薬投与期間中 (4及び8週) 0.076±0.221及び0.084±0.267、後観察期間 (12週) 0.092±0.264、ダイアニールPD-4群で治験薬投与期間中 (4及び8週) -0.035±0.296及び0.026±0.235、後観察期間 (12週) 0.035±0.339であり、本剤と対照薬の有効性に臨床的に問題となる差は認められていないと考えた。また、各評価時点における腹膜クレアチンクリアランス及び除水量の測定値の要約統計量は、表12及び13のとおりであり、本剤L群とダイアニールPD-4群で各測定値の分布は類似していた。

表12 BLR-250試験における腹膜クレアチンクリアランスの測定値 (FAS)

	本剤 L 群						ダイアニール PD-4 群					
	例	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
0 週	44	53.29	8.48	37.1	53.55	73.8	51	56.41	9.76	35.8	56.38	75.4
4 週	42	53.24	8.81	34.4	54.39	74.9	49	55.97	10.38	31.5	58.25	74.0
8 週	40	53.28	8.17	35.2	54.28	74.7	46	55.97	9.50	36.1	54.82	75.5
12 週	41	53.42	9.85	31.4	54.28	79.2	47	57.19	9.27	43.3	57.07	74.8

表13 BLR-250試験における除水量の測定値 (FAS)

	本剤 L 群						ダイアニール PD-4 群					
	例	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
0 週	44	0.70	0.52	-0.7	0.73	1.8	51	0.69	0.55	-0.5	0.72	2.0
4 週	42	0.77	0.46	-0.1	0.70	2.0	49	0.68	0.57	-0.9	0.70	1.6
8 週	40	0.74	0.43	0.0	0.66	1.8	46	0.74	0.48	-0.3	0.78	2.0
12 週	41	0.75	0.41	-0.2	0.68	1.8	47	0.77	0.53	-0.7	0.85	1.9

機構は、以下のように考える。「1) 有効性評価項目及び主要評価項目の非劣性の許容限界値の妥当性について」の項で述べたとおり、BLR-350試験及びBLR-250試験において主要評価項目とされた腹膜クレアチンクリアランス及び除水量について、投与後4週及び8週時のベースラインからの変化量の平均

値に関する群間差の95%信頼区間の下限値がいずれも事前に規定された非劣性の許容限界値を上回ったことのみを根拠に本剤の有効性が対照薬の有効性に比し劣らないと判断することは困難である。しかしながら、それに加えて、各群の腹膜クレアチンクリアランス及び除水量の経時的推移及び各評価時点での分布に基づいて比較検討した結果を踏まえると、両群間に臨床的に意義のある差は認められていないと判断した。以上より、本剤H及びLと対照薬のダイアニールPD-2群及びダイアニールPD-4群の腹膜クレアチンクリアランス及び除水量に関して同程度の有効性が示されていると判断した。

3) 副次評価項目に対する有効性について

申請者は、副次評価項目である腹膜尿素クリアランス、血漿中 HCO_3^- 濃度及び電解質濃度の成績について、以下のように説明した。

腹膜尿素クリアランスの4週及び8週のベースラインからの変化量の平均値について、BLR-350試験では両群間の差（調整平均値±標準誤差、本剤H群－ダイアニールPD-2群）は 0.04 ± 0.03 週、95%信頼区間は $[-0.02, 0.09]$ であり本剤H群とダイアニールPD-2群の間に有意差は認められなかった（ベースラインでの値を共変量とした共分散分析、以下同様）。また、両群での分布を確認したところ、群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。腹膜尿素クリアランスの4週及び8週のベースラインからの変化量の平均値について、BLR-250試験では両群間の調整平均値の差（推定値±標準誤差、本剤L群－ダイアニールPD-4群）は 0.00 ± 0.03 週、95%信頼区間は $[-0.07, 0.07]$ であり、本剤L群とダイアニールPD-4群の間に有意差は認められなかった。また、両群での分布を確認したところ、群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。以上より、腹膜尿素クリアランスに関し、本剤HとダイアニールPD-2との間、及び本剤LとダイアニールPD-4との間でそれぞれ大きな差異はないと考えた。

血漿中 HCO_3^- 濃度の4週及び8週のベースラインからの変化量の平均値について、BLR-350試験では両群間の差（調整平均値±標準誤差、本剤H群－ダイアニールPD-2群）は -1.34 ± 0.35 mEq/L、95%信頼区間は $[-2.04, -0.64]$ であり、本剤H群とダイアニールPD-2群の間に有意差が認められた ($p < 0.001$)。本剤H群での血漿中 HCO_3^- 濃度 (mEq/L、平均値±標準偏差、以下同様) は、ベースライン時 28.55 ± 2.63 、治験薬投与期中 (2、4及び8週) 27.10 ± 2.84 、 26.52 ± 2.80 及び 26.80 ± 3.15 と低下した一方、ダイアニールPD-2群では、ベースライン 28.25 ± 2.95 、治験薬投与期中 (2、4及び8週) 28.63 ± 3.05 、 27.99 ± 2.88 及び 27.57 ± 2.94 とほぼ一定であった。血漿中 HCO_3^- 濃度の4週及び8週のベースラインからの変化量の平均値について、BLR-250試験では、両群間の差（調整平均値±標準誤差、本剤L群－ダイアニールPD-4群）は -2.00 ± 0.32 mEq/L、95%信頼区間は $[-2.64, -1.36]$ であり、本剤LとダイアニールPD-4に有意差が認められた ($p < 0.001$)。本剤L群での血漿中 HCO_3^- 濃度 (mEq/L) は、ベースライン 29.62 ± 2.72 、治験薬投与期中 (2、4及び8週) 27.62 ± 2.58 、 28.05 ± 2.23 及び 28.20 ± 2.46 と低下した一方、ダイアニールPD-4群は、ベースライン 29.28 ± 2.69 、治験薬投与期中 (2、4及び8週) 29.48 ± 2.52 、 29.82 ± 2.75 及び 29.57 ± 2.66 とほぼ一定であった。

電解質 (Na、K、Cl、Ca、Mg、P) については、BLR-350試験では、両群で共に治験期間中の各評価時期 (2週、4週及び8週) において、平均値が「CAPD患者における各種臨床検査値範囲」を逸脱した項目はなかった。本剤H群では、ベースラインに比較して、治験薬投与期中 Na (2及び8週)、Cl (2、4及び8週) 及び K (4週) が有意に上昇し、Ca (2及び4週) が有意に低下し、ダイアニールPD-2群で、ベースラインに比較して、治験薬投与期中の2週にKが有意に上昇したが、その変動は僅かであったこと等から、臨床的に意義のない生理的な変動と考えた。電解質 (Na、K、Cl、Ca、Mg、P) については、BLR-250試験では、両群で共に治験期間中の各評価時期 (2週、4週及び8週) において、平均

値が「CAPD 患者における各種臨床検査値範囲」を逸脱した項目はなかった。本剤 L 群で、ベースラインに比較して、治験薬投与期中 (2、4 及び 8 週) Na 及び Cl が有意に上昇し、ダイアニール PD-4 群で、ベースラインに比較して、治験薬投与期中 Ca (2 週) が有意に低下し、Mg (2 及び 8 週) 及び P (2 週) が有意に上昇したが、その変動は僅かであったこと等から臨床的に意義のない生理的な変動と考えた。以上より、電解質異常の補正効果に関し、本剤 H 及び L はダイアニール PD-2 及び PD-4 と同程度と考えた。

機構は、以下のように考える。本剤 H 及び L 群でダイアニール PD-2 及び PD-4 群に比較して、副次評価項目である静脈血漿中 HCO_3^- 濃度の低下が認められているものの、その本剤と対照薬の差の酸塩基平衡維持効果における臨床的意義は不明であり、腹膜尿素クリアランス及び電解質といった他の副次評価項目の結果からも、本剤と対照薬の同程度の有効性が示されているものと判断した。

機構は、以上の有効性の検討を踏まえて以下のように考える。副次評価項目の結果の一部では本薬群と対照群の間に群間差が認められているものの、臨床的に対照薬に比較して本剤の有効性が劣るようなことを示す結果はなく、総合的に本剤により対照薬と同様の有効性が得られることが期待できるものと判断した。

(3) 安全性について

1) 臨床試験で認められた有害事象について

① 体液貯留について

機構は、BLR-350 試験で認められた体液過剰に関連する有害事象 (末梢性浮腫、顔面浮腫、心拡大、体重増加及び体液貯留) のうち、末梢性浮腫、顔面浮腫、心拡大及び体重増加については、ダイアニール PD-2 群と比較して本剤 H 群で多く発現していたことを踏まえ、本剤 H とダイアニール PD-2 の組成の違いにより、本剤 H で体液過剰に関連する有害事象がより発現しやすいとは考えられないのか考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。BLR-350 試験で認められた体液過剰に関連する有害事象の発現割合は、本剤 H 群及びダイアニール PD-2 群で、末梢性浮腫 28.0% (14/50 例) 及び 16.7% (9/54 例)、顔面浮腫 14.0% (7/50 例) 及び 5.6% (3/54 例)、心拡大 12.0% (6/50 例) 及び 5.6% (3/54 例)、体重増加 22.0% (11/50 例) 及び 11.1% (6/54 例)、体液貯留 14.0% (7/50 例) 及び 14.8% (8/54 例) であった。過剰水分の除去は浸透圧による限外ろ過作用による。除水効果を示す主な成分はブドウ糖であるが、本剤 H 及びダイアニール PD-2 のブドウ糖濃度は同一である。また、緩衝剤 (乳酸イオン、 HCO_3^-) 及び pH の違いが限外ろ過能に影響を及ぼすことはないと考えた。BLR-350 試験で見られた体液過剰に関連する重要な有害事象のうち、中等度と判断された症例は本剤 H 群で 5 例、ダイアニール PD-2 群で 3 例であり、いずれも透析条件の変更により回復した。また、重篤な体液過剰に関する有害事象の発現により治験を中止した症例は、本剤 H 群で 1 例、ダイアニール PD-2 群で 2 例であった。以上より、本剤 H 群に見られた体液過剰に関連する有害事象の多くは軽度から中等度であり、腹膜透析条件を変更することで回復した。したがって、浸透圧物質のブドウ糖濃度が類似している本剤 H 及びダイアニール PD-2 の組成の違いにより、本剤 H で体液過剰に関連する有害事象がより発現しやすいことはないかと判断した。

機構は、以下のように考える。本剤と対照薬における緩衝剤の組成及び pH の違いが、限外ろ過能に影響を及ぼす可能性は低く、また、申請者が示した BLR-350 試験における本剤群及び対照群で発現した体液過剰に関連する有害事象の発現状況や、重篤な体液過剰に関する有害事象の発現により治験を中止

した症例は同程度であることを踏まえると、本剤と対照薬による体液過剰に関連する有害事象の発現のリスクに臨床的意義があるような差はないものと判断した。

②その他の有害事象について

申請者は、BLR-350 試験及び BLR-250 試験で認められた有害事象について、以下のとおり説明した。BLR-350 試験において、ダイアニール PD-2 群と比較して本剤 H 群で発現割合が高く、いずれかの群で 5 例以上発現した有害事象のうち、体液過剰に関連する有害事象以外の有害事象は、筋痙攣及び C-反応性蛋白増加に関する有害事象であった。筋痙攣については、本剤 H 群では、8 例に 10 件認められたが、いずれも非重篤であった。治験薬との因果関係は、1 件が「関連あり」、9 件が「関連なし」であった。ダイアニール PD-2 群では、2 例に 2 件認められ、いずれも非重篤であった。治験薬との因果関係は、1 件が「関連あり」、1 件が「関連なし」であった。C-反応性蛋白増加については、本剤 H 群では、9 例に 10 件認められ、いずれも非重篤であった。治験薬との因果関係は、4 件が「関連あり」、6 件が「関連なし」であった。ダイアニール PD-2 群では、4 例に 4 件認められ、1 件が重篤、3 件が非重篤であった。治験薬との因果関係は、4 件が「関連なし」であった。筋痙攣、C-反応性蛋白増加について、治験の中止につながった症例は認められなかった。また、筋痙攣が見られた症例での Ca 濃度の変動には、一定の傾向が見られないことから、Ca 濃度の低下と筋痙攣に関連はないと考えられた。BLR-250 試験において、対照薬群に対して本剤 L 群で発現割合が高く、いずれかの群で 5 例以上発現した有害事象のうち、体液過剰に関連する有害事象以外の有害事象は、C-反応性蛋白増加及び処置合併症であった。C-反応性蛋白増加について、本剤 L 群では、6 例に 7 件認められ、1 件が重篤、6 件が非重篤であった。治験薬との因果関係は、1 件が「関連あり」、6 件が「関連なし」であった。ダイアニール PD-4 群では、11 例に 15 件認められ、1 件が重篤、14 件が非重篤であった。治験薬との因果関係は、1 件が「関連あり」、14 件が「関連なし」であった。C-反応性蛋白増加のうち、治験の中止につながった有害事象は、ダイアニール PD-4 群の 1 例であった。「処置合併症」について、本剤 L 群では 5 例 6 件認められ、いずれも非重篤であった。治験薬との因果は、1 件が「関連が疑われる」、5 件が「関連なし」であった。また、ダイアニール PD-4 群では 1 例 1 件認められ、非重篤で、治験薬との因果関係も「関連なし」であった。以上を踏まえると、本剤群の安全性のプロファイルは対照薬群に劣らないと判断した。

機構は、申請者の説明も踏まえ、本剤群と対照薬群における有害事象の発現状況に臨床的に意味のある差異はなく、体液過剰に関連する事象以外の有害事象からみた両剤の安全性のプロファイルについても同様であると判断した。

2) 乳酸代謝障害について

類薬で投与が禁忌とされている「乳酸代謝障害を有する患者」について、本剤では類薬に比べ含有する乳酸ナトリウム量が少なくリスクも低いことから、本剤の添付文書案では当該患者を慎重投与としたとの申請者主張を踏まえ、機構は、乳酸濃度が 10 mEq/L であれば乳酸代謝障害を有する患者において、臨床的に本剤が類薬より安全であり投与も可能であると判断した根拠と、当該患者を禁忌としないことの妥当性を詳細に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ダイアニール及びダイアニール-Nのような類薬の腹膜透析液では乳酸代謝障害のある患者への投与は禁忌とされている。これはダイアニール及びダイアニール-Nはともに緩衝剤に乳酸塩のみを使用しているためである。乳酸緩衝系が効果を発揮するには肝臓で乳酸塩が重炭酸塩に代謝される必要があるが、乳酸代謝障害患者では重炭酸塩が生成せず、乳酸が蓄積し、その結

果、乳酸アシドーシスとなり、代謝性アシドーシスを悪化させる。本剤は、生理的濃度の重炭酸塩を含み、既存の製剤と比較して低濃度の乳酸塩を使用している。重炭酸塩は腹膜から吸収され、更なる代謝は必要ない。乳酸塩（10 mEq/L）は理想的な酸塩基平衡を得るために加えられている。本邦で実施されたBLBC試験に用いられた製剤の乳酸塩濃度は15 mEq/Lであったが、51例中7例で血漿中重炭酸塩濃度が増加したことから、乳酸塩濃度は高すぎたものと考えた。そこで、本剤では乳酸塩濃度を10 mEq/Lに減少させた。このように1日の乳酸塩投与量を減らすことによって乳酸代謝障害がある患者でも蓄積する乳酸塩が少なくなり、当該患者に十分な緩衝能をもたらすことが可能と考える。以上より、乳酸代謝障害がある患者に乳酸アシドーシスが発現するリスクがあることを医療従事者に警告し、治療開始前及び治療中に乳酸アシドーシスの発現をモニターするように添付文書に明記すべきと考えるが、本剤では、既存製剤と比較して乳酸塩の1日投与量が少ないため、蓄積する乳酸塩が少なくなることから慎重投与に記載した。

機構は、以下のように考える。本剤は、既承認の腹膜透析液と比較して乳酸塩濃度が低いことから、乳酸代謝障害患者における乳酸アシドーシスのリスクが既存の製剤に比較して低い可能性があるとはいえ、本剤も類薬と同様に乳酸塩を投与することには違いはないこと、乳酸塩濃度が10 mEq/Lであれば乳酸代謝障害患者に腹膜透析液として使用したときに既承認類薬を使用するよりも臨床的意義のある差を以てより高い安全性が得られる根拠が得られていないこと、及び国内臨床試験の対象はダイアニール PD-4 又は PD-2 が使用されていた患者であり、乳酸代謝異常の患者における安全性は不明であることを踏まえると、本剤についても乳酸代謝異常の患者を禁忌としないことが適切とは判断できないもの考える。乳酸代謝異常の患者に対する注意喚起については、専門協議の議論を踏まえ最終的に判断したい。

(4) 効能・効果について

機構は、国内第Ⅲ相試験成績から、本剤 H 及び L では、ダイアニール PD-2 及び PD-4 と同様の有効性及び安全性が確認されたことから、本剤 H 及び L にダイアニール PD-2 及び PD-4 と同様の、慢性腎不全患者における腹膜透析に関する効能・効果を付すことは妥当と考える。既承認の腹膜透析液の効能・効果や、マグネシウム及びアルカリ化剤の濃度を踏まえ、機構は、本剤 H 及び L の効能・効果は、以下のとおりとすることが適切と考える。

<本剤 H>

「慢性腎不全患者における腹膜透析（高マグネシウム血症の改善が不十分な場合に用いる。）」

<本剤 L>

「慢性腎不全患者における腹膜透析（高マグネシウム血症の改善が不十分な場合で、かつカルシウム製剤や活性型ビタミン D 製剤の投与により高カルシウム血症をきたすおそれのある場合に用いる。）」

(5) 用法・用量について

機構は、以下のように考える。本申請にあたり実施された国内第Ⅲ相試験における本剤 H 及び L の用法・用量は既承認の腹膜透析液であるダイアニール PD-2 及び PD-4 の用法・用量に基づき設定されており、当該試験において、対照薬であるダイアニール PD-2 及び PD-4 と同様の有効性及び安全性が認められたことから、本剤 H 及び L の用法・用量を以下のとおり申請時用法・用量とすることが適切と考える。

<本剤 H>

「腹腔内に注入し、透析治療を目的とした液として使用する。通常、成人では1回1.5～2Lを腹腔内に注入し、4～8時間滯液し、効果期待後に排液除去する。以上の操作を1回とし、体液の過剰が1kg/日以下の場合、通常1日あたりレギュニール H 1.5 腹膜透析液のみ3～4回の連続操作を継続して行う。体液の過剰が1kg/日以上認められる場合、通常レギュニール H 2.5 腹膜透析液を1～4回、またはレギュニール H 4.25 腹膜透析液を1～2回処方し、レギュニール H 1.5 腹膜透析液と組み合わせて1日あたり3～5回の連続操作を継続して行う。なお、注入量、滯液時間、操作回数は症状、血液生化学値及び体液の平衡異常、年齢、体重などにより適宜増減する。注入及び排液速度は、通常300 mL/分以下とする。」

<本剤 L>

「腹腔内に注入し、透析治療を目的とした液として使用する。通常、成人では1回1.5～2Lを腹腔内に注入し、4～8時間滯液し、効果期待後に排液除去する。以上の操作を1回とし、体液の過剰が1kg/日以下の場合、通常1日あたりレギュニール L 1.5 腹膜透析液のみ3～4回の連続操作を継続して行う。体液の過剰が1kg/日以上認められる場合、通常レギュニール L 2.5 腹膜透析液を1～4回、またはレギュニール L 4.25 腹膜透析液を1～2回処方し、レギュニール L 1.5 腹膜透析液と組み合わせて1日あたり3～5回の連続操作を継続して行う。なお、注入量、滯液時間、操作回数は症状、血液生化学値及び体液の平衡異常、年齢、体重などにより適宜増減する。注入及び排液速度は、通常300 mL/分以下とする。」

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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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（5.3.5.1-1 [試験番号：BLR-250]、5.3.5.1-1 [試験番号：BLR-350]）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験審査委員会の設置者が保存すべき記録及び実施医療機関において保存すべき記録の一部が保存されていない事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験がGCPに従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の慢性腎不全における腹膜透析での有効性は示され、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考える。また、アルカリ化剤として乳酸塩及び重炭酸塩を含み、有用性は類薬と同程度である本剤を臨床現場に提供することは、個々の患者に適切な治療を選択する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 25 年 7 月 23 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①レギュニール HCa 1.5 腹膜透析液、同 HCa 2.5 腹膜透析液、同 HCa 4.25 腹膜透析液 ②レギュニール LCa 1.5 腹膜透析液、同 LCa 2.5 腹膜透析液、同 LCa 4.25 腹膜透析液
[一 般 名]	医療用配合剤のため該当しない
[申 請 者 名]	バクスター株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 12 月 22 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. 販売名称について

機構は、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成12年9月19日付、医薬発第935号）に基づき、「レギュニール H 1.5腹膜透析液、同H 2.5腹膜透析液、同H 4.25腹膜透析液、レギュニール L 1.5腹膜透析液、同L 2.5腹膜透析液、同L 4.25腹膜透析液」との販売名を再検討することを求めたところ、申請者より「レギュニール HCa 1.5腹膜透析液、同HCa 2.5腹膜透析液、同HCa 4.25腹膜透析液、レギュニール LCa 1.5腹膜透析液、同LCa 2.5腹膜透析液、同LCa 4.25腹膜透析液」に変更するとの回答が得られ、機構は了承した。

2. 臨床的位置付けについて

提出された国内臨床試験成績から、レギュニール HCa 1.5 腹膜透析液、同 HCa 2.5 腹膜透析液、同 HCa 4.25 腹膜透析液（以下、「本剤 HCa」）、レギュニール LCa 1.5 腹膜透析液、同 LCa 2.5 腹膜透析液、同 LCa 4.25 腹膜透析液（以下、「本剤 LCa」）の有効性及び安全性は既承認薬と同様であることが示唆されているものの、現時点では、申請者が主張するような、本剤 HCa 及び LCa がアルカローシスの是正効果を有する、又は既承認の腹膜透析液に比較して本剤は長期間使用できるといった、本剤の有用性を示す明確な根拠は提出されていないことから、本剤は既承認薬と同様に用いる腹膜透析液の選択肢の一つと位置付けることが適切とした機構の判断は、専門委員により支持された。

3. 有効性について

(1) 有効性評価項目及び主要評価項目の非劣性の許容限界値の妥当性について

国内臨床試験において、本剤と既承認の腹膜透析液の透析効果を比較する際の主要評価項目を腹膜クレアチンクリアランス及び除水量としたこと、有効性の評価時期について、腹膜透析は体内老廃物の除去及び体液・電解質の平衡の持続的な維持が目的であり、実際に、国内第Ⅲ相試験（BLR-350 及び BLR-250 試験）では、投与後 4 週時と 8 週時のベースラインからの変化量に大きな違いはなかったことを踏まえ、投与後 4 週及び 8 週時のベースラインからの変化量の平均値により、本剤の有効性を評価したことは妥当とした機構の判断は、専門委員により支持された。

また、腹膜クレアチンクリアランス及び除水量に関する非劣性の許容限界値については、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も考慮して設定されるべきであり、過去に実施された類薬の臨床試験でのバラツキに基づく申請者の説明のみからでは、適切に設定されたとは判断できず、本剤と対照薬の有効性は、腹膜クレアチンクリアランス及び除水量の経時的推移並びに副次評価項目に対する臨床的な観点からの評価も含めて比較検討する必要があるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

(2) 主要評価項目に関する有効性の評価について

BLR-350 及び BLR-250 試験において主要評価項目とされた腹膜クレアチンクリアランス及び除水量について、投与後 4 週及び 8 週時のベースラインからの変化量の平均値に関する群間差の 95%信頼区間の下限値がいずれも事前に規定された非劣性の許容限界値を上回ったことに加えて、各群の腹膜クレアチンクリアランス及び除水量の経時的推移及び各評価時点での分布を踏まえると、両群間に臨床的に意義のある差はなく、本剤 HCa 及び LCa とそれぞれの対照薬であるダイアニール PD-2 及びダイアニール PD-4 の腹膜クレアチンクリアランス及び除水量には同様であるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

(3) 副次評価項目に対する有効性について

本剤 HCa 及び LCa 群ではそれぞれダイアニール PD-2 及び PD-4 群に比較して、副次評価項目である静脈血漿中 HCO_3^- 濃度が低かったものの、その群間差に酸塩基平衡維持効果における臨床的意義があるとはいえず、腹膜尿素クリアランス及び電解質といった他の副次評価項目の結果からも、本剤と対照薬で同様の有効性が示されているとした機構の判断は、専門委員により支持された。

また、上記 (1) 及び (2) も踏まえると、臨床的に対照薬に比較して本剤の有効性が劣るようなことを示す結果はなく、総合的に本剤により対照薬と同様の有効性が得られることが期待できるとした機構の判断も専門委員により支持された。

3. 安全性について

(1) 臨床試験で認められた有害事象について

BLR-350 試験で認められた体液過剰に関連する有害事象のうち、末梢性浮腫、顔面浮腫、心拡大及び体重増加については、ダイアニール PD-2 群と比較して本剤 HCa 群で多く発現していたが、本剤と対照薬における緩衝剤の組成及び pH の違いが、限外ろ過能に影響を及ぼす可能性は低く、また、BLR-350 試験における本剤群及び対照群で発現した体液過剰に関連する有害事象の発現状況や、重篤な体液過剰に関する有害事象の発現により治験を中止した症例数は同程度であったことを踏まえると、本剤と対照薬による体液過剰に関連する有害事象の発現のリスクに臨床的意義があるような差はないとした機構の判断は専門委員により支持された。

その他の有害事象について、本剤群と対照薬群における有害事象の発現状況に臨床的に意義のある差異はなく、両剤の安全性のプロファイルについても同様であるとの機構の判断について議論された。専門委員より、本邦において、腹膜透析において、透析液の Ca 濃度が 2.5 mEq/L では、経腹膜 Ca バランスが負であり、Ca 濃度が 2.5 mEq/L の透析液を長期間使用した場合、intact-PTH の上昇及び骨塩量の低下が報告されていることから、本剤 LCa では、二次性副甲状腺機能亢進症の増悪のリスクが、透析液の Ca 濃度が 3.5 mEq/L では、経腹膜 Ca バランスが正となることから、本剤 HCa では高 Ca 血症の増悪のリスクが高まるとの意見が出されたが、本剤群と対照薬の安全性のプロファイルは同様であるとの点については、専門委員の意見は一致した。

(2) 乳酸代謝障害について

本剤は、既承認の腹膜透析液と比較して乳酸塩濃度が低いことから、乳酸代謝障害患者における乳酸アシドーシスのリスクが既存の製剤に比較して低い可能性があるとはいえ、乳酸塩濃度が本剤程度（10 mEq/L）であれば乳酸代謝障害患者に既承認の腹膜透析液を使用するよりも臨床的意義のある差を以てより高い安全性が得られる根拠が得られていないこと、及び国内臨床試験の対象はダイアニール PD-4 又は PD-2 が使用されていた患者であり、乳酸代謝異常の患者における安全性は不明であることを踏まえ、本剤についても乳酸代謝異常の患者は禁忌に設定することが適切との機構の判断は、専門委員より支持された。

以上の専門協議の議論を踏まえ、機構は、乳酸代謝異常の患者について、対照薬と同様に禁忌とするよう申請者に求め、申請者により適切に対応がなされた。

5. 効能・効果について

提出された臨床試験成績及び類薬の効能・効果を踏まえ、本剤 HCa 及び本剤 LCa の効能・効果を以下のとおりとすることが適切であるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

[効能・効果]

<本剤 HCa>

「慢性腎不全患者における腹膜透析（高マグネシウム血症の改善が不十分な場合に用いる。）」

<本剤 LCa>

「慢性腎不全患者における腹膜透析（高マグネシウム血症の改善が不十分な場合で、かつカルシウム製剤や活性型ビタミン D 製剤の投与により高カルシウム血症をきたすおそれのある場合に用いる。）」

6. 用法・用量について

提出された臨床試験成績及び類薬の効能・効果を踏まえ、本剤 HCa 及び LCa の効能・効果を以下のとおりとすることが適切であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

[用法・用量]

<本剤 HCa>

「腹腔内に注入し、透析治療を目的とした液として使用する。通常、成人では1回1.5～2Lを腹腔内に注入し、4～8時間滞液し、効果期待後に排液除去する。以上の操作を1回とし、体液の過剰が1kg/日以下の場合、通常1日あたりレギュニール HCa 1.5 腹膜透析液のみ3～4回の連続操作を継続して行う。体液の過剰が1kg/日以上認められる場合、通常レギュニール HCa 2.5 腹膜透析液を1～4回、またはレギュニール HCa 4.25 腹膜透析液を1～2回処方し、レギュニール HCa 1.5 腹膜透析液と組み合わせて1日あたり3～5回の連続操作を継続して行う。なお、注入量、滞液時間、操作回数は症状、血液生化学値及び体液の平衡異常、年齢、体重などにより適宜増減する。注入及び排液速度は、通常300 mL/分以下とする。」

<本剤 LCa>

「腹腔内に注入し、透析治療を目的とした液として使用する。通常、成人では1回1.5～2Lを腹腔内に注入し、4～8時間滞液し、効果期待後に排液除去する。以上の操作を1回とし、体液の過剰が1kg/日以下の場合、通常1日あたりレギュニール LCa 1.5 腹膜透析液のみ3～4回の連続操作を継続して行う。体液の過剰が1kg/日以上認められる場合、通常レギュニール LCa 2.5 腹膜透析液を1～4回、またはレギュニール LCa 4.25 腹膜透析液を1～2回処方し、レギュニール LCa 1.5 腹膜透析液と組み合わせて1日あたり3～5回の連続操作を継続して行う。なお、注入量、滞液時間、操作回数は症状、血液生化学値及び体液の平衡異常、年齢、体重などにより適宜増減する。注入及び排液速度は、通常300 mL/分以下とする。」

7. 製剤の取下げについて

申請者より、申請した製剤(表14)のうち、レギュニール HCa 4.25 及びレギュニール LCa 4.25 の1500 mL 製剤(ツインバッグ)を取下げ旨説明があったことから、機構は、当該製剤を取り下げる理由について説明するよう求めた。

表14 申請された製剤の一覧

品目	容器形態	容量 (mL)
本剤 HCa 又は LCa 1.5 及び同 2.5	シングルバッグ・機器専用 ^a	2500、5000
	ツインバッグ ^b	1000、1500、2000
本剤 HCa 又は LCa 4.25	シングルバッグ・機器専用	2000
	ツインバッグ	1500

a 排液用バッグなし

b 排液用バッグ付

申請者は、以下のように回答した。レギュニール HCa 4.25 及びレギュニール LCa 4.25 はブドウ糖濃度が高い腹膜透析液であるが、既承認薬の高濃度ブドウ糖製剤を定期的に使用している CAPD 患者は2012 年末で10 名弱であったことから、現在の市場ニーズ等に鑑み当該製剤については承認申請を取り下げ、販売しないこととした。

機構は、当該製剤を市販予定製剤と位置付けなくとも、本剤の品質の担保を説明する上で特段の問題は生じないことを確認し、また、レギュニール HCa 4.25 及びレギュニール LCa 4.25 の1500 mL 製剤(ツインバッグ)の対象患者には、既承認の使用可能な薬剤があることも踏まえ、本剤 HCa 及び LCa 4.25 の1500 mL 製剤の承認申請を取下げを了承した。

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	改訂前	改訂後
5	12	2011年 <u>11月</u> 現在	2011年 <u>6月</u> 現在
10	21	<u>ダイアニール PD-4</u> の強制劣化品を用いた毒性試験	本剤 H と配合成分が類似する腹膜透析液の強制劣化品を用いた毒性試験
11	6	本剤 H と配合成分が類似する腹膜透析液である <u>ダイアニール PD-4</u>	本剤 H と配合成分が類似する腹膜透析液
15	表 9、 11 行目	ダイアニール <u>PD-2</u> 群	ダイアニール <u>PD-4</u> 群
15	23	腹膜透析であり	腹膜透析液であり
17	18	<u>主要評価項目とされた各臨床検査値</u>	<u>除水量及び腹膜クレアチニンクリアランス</u>
19	38	僅か <u>で</u>	僅か <u>で</u>

IV. 審査期間の延長について

申請者による GMP 適合性調査の受入れ体制の準備に、当初の予定より多くの期間が費やされたこと等により、本品目の審査期間が延長した。

V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、レギュニール HCa 及びレギュニール LCa を以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。いずれの製剤も毒薬及び劇薬に該当せず、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。

<レギュニール HCa>

[効能・効果] 慢性腎不全患者における腹膜透析（高マグネシウム血症の改善が不十分な場合に用いる。）

[用法・用量] 腹腔内に注入し、透析治療を目的とした液として使用する。通常、成人では 1 回 1.5～2 L を腹腔内に注入し、4～8 時間滞液し、効果期待後に排液除去する。以上の操作を 1 回とし、体液の過剰が 1 kg/日以下の場合、通常 1 日あたりレギュニール HCa 1.5 腹膜透析液のみ 3～4 回の連続操作を継続して行う。体液の過剰が 1 kg/日以上認められる場合、通常レギュニール HCa 2.5 腹膜透析液を 1～4 回、またはレギュニール HCa 4.25 腹膜透析液を 1～2 回処方し、レギュニール HCa 1.5 腹膜透析液と組み合わせて 1 日あたり 3～5 回の連続操作を継続して行う。なお、注入量、滞液時間、操作回数は症状、血液生化学値及び体液の平衡異常、年齢、体重などにより適宜増減する。注入及び排液速度は、通常 300 mL/分以下とする。

<レギュニール LCa>

[効能・効果] 慢性腎不全患者における腹膜透析（高マグネシウム血症の改善が不十分な場合で、かつカルシウム製剤や活性型ビタミン D 製剤の投与により高カルシウム血

症をきたすおそれのある場合に用いる。)

[用法・用量]

腹腔内に注入し、透析治療を目的とした液として使用する。通常、成人では 1 回 1.5～2 L を腹腔内に注入し、4～8 時間滞液し、効果期待後に排液除去する。以上の操作を 1 回とし、体液の過剰が 1 kg/日以下の場合、通常 1 日あたりレギュニール LCa 1.5 腹膜透析液のみ 3～4 回の連続操作を継続して行う。体液の過剰が 1 kg/日以上認められる場合、通常レギュニール LCa 2.5 腹膜透析液を 1～4 回、またはレギュニール LCa 4.25 腹膜透析液を 1～2 回処方し、レギュニール LCa 1.5 腹膜透析液と組み合わせて 1 日あたり 3～5 回の連続操作を継続して行う。なお、注入量、滞液時間、操作回数は症状、血液生化学値及び体液の平衡異常、年齢、体重などにより適宜増減する。注入及び排液速度は、通常 300 mL/分以下とする。