

## 審査報告書

平成 29 年 1 月 11 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] Dドライ透析剤 2.75S  
[一般名] 医療用配合剤のため該当しない  
[申請者] 日機装株式会社  
[申請年月日] 平成 28 年 3 月 31 日  
[剤形・含量] A 剤及び B 剤よりなる組合せ製剤であり、A 剤 1 瓶中に塩化ナトリウム 1969.8 g、塩化カリウム 47.0 g、塩化カルシウム水和物 63.7 g、塩化マグネシウム 32.0 g、無水酢酸ナトリウム 206.7 g、ブドウ糖 315.0 g 及び氷酢酸 42.0 g を、B 剤 1 瓶中に炭酸水素ナトリウム 661.6 g を含有する用時溶解の血液透析用剤  
[申請区分] 医療用医薬品（9 の 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]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の慢性腎不全に関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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

#### [効能又は効果]

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。

- ・ 重炭酸濃度の高い重炭酸型透析液では、過度のアルカローシスを起こすおそれのある場合
- ・ 無糖の透析液では、血糖値管理の困難な場合
- ・ 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、あるいは高カルシウム血症を起こすおそれのある場合

#### [用法及び用量]

通常、A 剤を水に溶かし 9 L とする（A 液）。別に B 剤を水に溶かし、11.34 L とする（B 液）。

この A 液及び B 液を、A 液 : B 液 : 水 = 1 : 1.26 : 32.74 の比率で希釈・調製する重炭酸型透析液供給装置を用いて血液透析を行う灌流液とする。

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

## 審査報告 (1)

平成 28 年 11 月 7 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

[販売名] D ドライ透析剤 2.75S

[一般名] 医療用配合剤のため該当しない

[申請者] 日機装株式会社

[申請年月日] 平成 28 年 3 月 31 日

[剤形・含量] A 剤及び B 剤よりなる組合せ製剤であり、A 剤 1 瓶中に塩化ナトリウム 1969.8 g、塩化カリウム 47.0 g、塩化カルシウム水和物 63.7 g、塩化マグネシウム 32.0 g、無水酢酸ナトリウム 206.7 g、ブドウ糖 315.0 g 及び氷酢酸 42.0 g を、B 剤 1 瓶中に炭酸水素ナトリウム 661.6 g を含有する用時溶解の血液透析用剤

[申請時の効能又は効果] 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。

- ・重炭酸濃度の高い重炭酸型透析液では、過度のアルカローシスを起こすおそれのある場合
- ・無糖の透析液では、血糖値管理の困難な場合
- ・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、あるいは高カルシウム血症を起こすおそれのある場合

[申請時の用法及び用量] 通常、A 剤を水に溶かし 9 L とする (A 液)。別に B 剤を水に溶かし、11.34 L とする (B 液)。

この A 液及び B 液を、A 液 : B 液 : 水 = 1 : 1.26 : 32.74 の比率で希釈・調製する重炭酸型透析液供給装置を用いて血液透析を行う灌流液とする。

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

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	3
2. 品質に関する資料 及び機構における審査の概略 .....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料 及び機構における審査の概略 .....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料 及び機構における審査の概略 .....	4
5. 毒性試験に関する資料 及び機構における審査の概略 .....	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料 並びに機構における審査の概略 .....	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料 並びに機構における審査の概略 .....	5
8. 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 .....	11
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	11

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
CKD-MBD 診療ガイドライン		「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」(透析会誌 2012; 45(4): 301-56)
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Hydrogen carbonate ion	重炭酸イオン
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MF	—	原薬等登録原簿
Pi	Inorganic phosphorus	無機リン
PTH	Parathyroid hormone	副甲状腺ホルモン
UV-Vis	Ultraviolet-visible spectrophotometry	紫外可視吸光度測定法
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
局外規	—	日本薬局方外規格
日局	—	日本薬局方
本剤	—	D ドライ透析剤 2.75S

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、既承認の D ドライ透析剤 2.5S 及び同 3.0S と同一成分からなる透析剤であり、既承認の D ドライ透析剤 2.5S 及び同 3.0S の Ca<sup>2+</sup>濃度が、それぞれ 2.5 mEq/L 及び 3.0 mEq/L であるのに対し、本剤の Ca<sup>2+</sup>濃度は既承認製剤の中間値である 2.75 mEq/L となるように設計された製剤である。

慢性腎不全においては、個々の患者の状況に応じて、透析液の Ca<sup>2+</sup>濃度を考慮した上で、リン吸着剤（炭酸カルシウム等）、活性型ビタミン D 製剤及びシナカルセト塩酸塩製剤の投与を調整し、血清 Ca<sup>2+</sup>及び血清 Pi 濃度を適正に管理することが推奨されている（CKD-MBD 診療ガイドライン）。既承認の Ca<sup>2+</sup>濃度が 2.5 mEq/L の透析液は、血清 Ca<sup>2+</sup>濃度を比較的 low に保つことができるため、活性型ビタミン D 製剤や炭酸カルシウム製剤等の投与が比較的容易になるものの、PTH 値上昇をきたしやすく透析中の血圧が不安定になる場合があり（Hemodial Int 2006; 10: 326-37、Ann Intern Med 1986; 104: 358-61、Am J Kidney Dis 1998; 32: 125-31）、Ca<sup>2+</sup>濃度が 3.0 mEq/L の透析液は、PTH は管理しやすくなるものの、炭酸カルシウム製剤や活性型ビタミン D 製剤との併用によって高カルシウム血症をきたす場合があるとされている。D ドライ透析剤は透析剤自動溶解装置用のボトル包装型透析用剤であるが、当該透析剤自動溶解装置を使用している医療機関では、適切な Ca<sup>2+</sup>濃度に調整するために、既承認の D ドライ透析剤 2.5S と同 3.0S を 1 : 1 の比率で混合し、Ca<sup>2+</sup>濃度を 2.75 mEq/L として使用している実態がある。以上の背景から、医療従事者の取違いによる混合ミスを防止するため、Ca<sup>2+</sup>濃度を 2.75 mEq/L とした本剤を医療現場に提供することを目的とし、国内第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。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

本剤に使用される原薬は表 1 のとおりである。なお、いずれの原薬の製造方法及び管理も既承認製剤の製造に使用しているものと同一である。

表 1 本剤に使用される原薬

	成分名	収載されている公定書	MF 登録番号	転用 <sup>a</sup> の有無
A 剤	塩化ナトリウム	日局	—	有
	塩化カリウム	日局	217MF10517	有 <sup>b</sup>
	塩化カルシウム水和物	日局	217MF10519	無
	塩化マグネシウム	局外規	217MF10530	有 <sup>b</sup>
	無水酢酸ナトリウム	—	—	有
	ブドウ糖	日局	—	有
	氷酢酸	日局	—	有 <sup>b</sup>
B 剤	炭酸水素ナトリウム	日局	217MF10305	無

a: 「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針についての一部改正について」（平成 18 年 4 月 27 日付け薬食審査発第 0427002 号）に基づき、原薬として製造業許可を有しない製造所で製造された食品・工業用製品等を転用

b: 製造業許可を有しない製造所で製造された食品・工業用製品等を粗原薬に転用

### 2.2 製剤

#### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、A 剤及び B 剤から構成される用時溶解の血液透析用剤である。A 剤は、1 瓶中に塩化ナトリウム 1969.8 g、塩化カリウム 47.0 g、塩化カルシウム水和物 63.7 g、塩化マグネシウム 32.0 g、無水酢酸

ナトリウム 206.7 g、ブドウ糖 315.0 g 及び氷酢酸 42.0 g を含有する。B 剤は、1 瓶中に炭酸水素ナトリウム 661.6 g を含有する。

## 2.2.2 製造方法

製剤は、A 剤の製造工程（受入試験、秤量・混合、造粒、氷酢酸混合、充填及び試験工程）、B 剤の製造工程（受入試験、充填及び試験工程）及び梱包工程により製造される。なお、A 剤の [REDACTED] 工程、並びに B 剤の [REDACTED] 工程が重要工程とされ、これらの重要工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

## 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、A 剤には、含量、性状〔外観、におい、溶解性、浸透圧〕、確認試験〔定性反応（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）、沈殿反応（ブドウ糖）〕、pH、純度試験〔溶状、重金属、ヒ素、5-ヒドロキシメチルフルフラール類（UV-Vis）〕、質量偏差試験、定量法〔電位差測定法（ナトリウム、カリウム及び塩素）、滴定終点検出法（カルシウム及びマグネシウム）、HPLC（総酢酸及びブドウ糖）〕、エンドトキシン（カイネティックー比色法）が設定されている。B 剤には、日局炭酸水素ナトリウムで規定されている規格及び試験方法、並びにエンドトキシン（カイネティックー比色法）が設定されている。

## 2.2.4 製剤の安定性

製剤（A 剤及び B 剤）の主な安定性試験は表 2 のとおりである。光安定性試験の結果、A 剤は光に安定であった。B 剤については、日局炭酸水素ナトリウムのみから構成され、光に安定であることは既知であることから、光安定性試験は省略された。

表 2 製剤（A 剤及び B 剤）の安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール	25℃	成り行き	ポリエチレン瓶 <sup>a</sup>	18 カ月
加速試験	各 3 ロット	40℃	75%		6 カ月

a: ポリエチレン製ボトルに充てんし、ポリエチレン製フィルムをヒートシールして施栓したもの

以上より、製剤の有効期間は、A 剤及び B 剤をそれぞれポリエチレン製ボトルに充填し、ポリエチレン製フィルムをヒートシールして施栓して室温保存するとき 18 カ月と設定された。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、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。

### 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

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。

### 7.1 国内第Ⅲ相試験（添付資料ト、実施期間 2015 年 8 月～12 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 D ドライ透析剤 3.0S を投与する無作為化二重盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が国内 3 施設で実施された（目標症例数：44 例）。

組入れ基準は、週 3 回、1 回 3 時間以上の血液透析治療（血液流量：100～350 mL/min、透析液流量：400～700 mL/min）が施行されている 20 歳以上 85 歳未満の患者とされた。

本剤及び対照薬である D ドライ透析剤 3.0S は、いずれも A 剤及び B 剤をそれぞれ水に溶かし、9 L（A 液）及び 11.34 L（B 液）とし、A 液及び B 液は、A 液：B 液：水＝1：1.26：32.74 の比率で希釈・調製する重炭酸型透析液供給装置を用い、血液透析を行う灌流液とされた。用量は透析時間により異なるが、通常、灌流液として 150～300 L を用いることとされ、透析回数は週 3 回、透析時間は 1 回 3 時間以上とされた。

投与期間は、前観察期 2 週間（D ドライ透析剤 3.0S による透析を 6 回実施）、治験薬投与期第 I 期 4 週間（透析 12 回）及び治験薬投与期第 II 期 4 週間（透析 12 回）とされた。治験薬投与期では、本剤先行群に割り付けられた場合には第 I 期に本剤が投与され、第 II 期に対照薬が投与され、対照薬先行群に割り付けられた場合には第 I 期に対照薬が投与され、第 II 期に本剤が投与された。

本試験に登録された症例 45 例のうち、治験薬未投与の 1 例を除いた 44 例が安全性解析対象集団とされた。このうち、併用禁止薬使用により中止した 1 例を除いた 43 例が FAS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である尿毒症性物質（尿素窒素、クレアチニン及び尿酸）の除去率は、表 3 のとおりであった。また、対照薬投与時の除去率の最小値と最大値の間の区間を許容区間とし、本剤投与時の除去率が許容区間から逸脱する症例の割合が評価された結果、いずれの項目についても逸脱症例の割合は事前に設定された許容限界値 10%を下回っていた。

表3 尿毒症性物質除去率 (FAS)

項目	本剤投与時の除去率 <sup>a</sup> (%) 中央値 [範囲]	対照薬投与時の除去率 <sup>a</sup> (%) 中央値 [範囲]	本剤投与時の逸脱症例割合 (%) (例数)
尿素窒素	72.3 [61.9, 80.0]	72.4 [63.0, 81.0]	2.3% (1/43)
クレアチニン	65.3 [57.7, 73.9]	65.3 [57.3, 74.2]	0.0% (0/43)
尿酸	75.6 [67.2, 83.2]	75.1 [66.4, 82.6]	2.3% (1/43)

a: 各投与期の第2、3、4週目における各週3回目の透析前と透析後の値について、それぞれの平均値を用いて、(透析前値-透析後値)/透析前値×100で算出された。

副次評価項目である血清電解質 (K<sup>+</sup>、Na<sup>+</sup>、Ca<sup>2+</sup>) 及び血液酸塩基平衡 (血中 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) の是正効果並びに対照薬から本剤に切り替えたときの併用薬剤 (炭酸カルシウム製剤及び活性型ビタミンD製剤) の変更傾向は表4及び5のとおりであった。なお、対照薬から本剤への切替え時の併用薬剤の変更傾向は図1に基づき判定された。

表4 血清電解質及び血液酸塩基平衡の是正効果 (FAS)

項目	薬剤	是正された割合 <sup>a</sup> (%) (例数)	是正基準
血清 K <sup>+</sup> 濃度	本剤	100% (43/43)	2.5 mEq/L 以上 4.5 mEq/L 以下
	対照薬	100% (43/43)	
血清 Na <sup>+</sup> 濃度	本剤	97.7% (42/43)	135 mEq/L 以上 145 mEq/L 以下
	対照薬	100% (43/43)	
血清 Ca <sup>2+</sup> 濃度	本剤	100% (43/43)	8.5 mg/dL 以上 10.5 mg/dL 以下
	対照薬	95.3% (41/43)	
血中 HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 濃度	本剤	34.9% (15/43)	20 mEq/L 以上 26 mEq/L 以下
	対照薬	39.5% (17/43)	

a: 各投与期第4週目の最終透析後の値が基準範囲内には是正された割合。

表5 対照薬から本剤に切り替えたときの併用薬剤の変更傾向 (FAS)

併用薬剤	例数	増量傾向 (例数 (%))	不変 (例数 (%))	減量傾向 (例数 (%))
炭酸カルシウム製剤	43例	9 (20.9)	31 (72.1)	3 (7.0)
活性型ビタミンD製剤	43例	8 (18.6)	32 (74.4)	3 (7.0)

併用薬剤の変更傾向は、以下の手順で評価した。

各被験者において、本剤及び対照薬投与の第4週目の最終透析前の血清Ca及びPi濃度に基づき、図1に示した区分を特定した。なお、図1に基づき「増量できる」の区分に該当した場合であっても、各被験者が併用薬剤 (炭酸カルシウム又は活性型ビタミンD製剤) を最大量で投与していた場合、並びに「減量できる」の区分に該当した場合であっても、各被験者が併用薬剤を投与していない場合は「維持」と評価した。

対照薬投与時及び本剤投与時の区分が、それぞれ「減量できる」及び「維持又は増量できる」、あるいは「維持」及び「増量できる」の場合は「増量傾向」、「増量できる」及び「維持又は減量できる」、あるいは「維持」及び「減量できる」の場合は「減量傾向」、同一の区分の場合は「不変」と判定した。

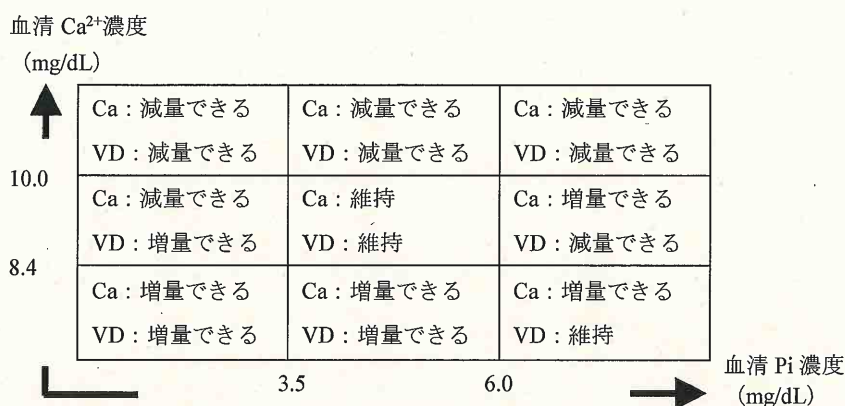


図1 併用薬剤（炭酸カルシウム製剤及び活性型ビタミンD製剤）の増減の規定  
Ca : 炭酸カルシウム製剤、VD : 活性型ビタミンD製剤

安全性について、有害事象の発現割合は本剤投与時で29.5%（13/44例）、対照薬投与時で31.8%（14/44例）であり、いずれかの投与時に2例以上認められた有害事象の内訳は、表6のとおりであった。

表6 : いずれかの投与時に2例以上認められた有害事象（安全性解析対象集団）

基本語 (MedDRA/J version 18.1)	本剤投与時 (44例)	対照薬投与時 (44例)
鼻咽頭炎	3 (6.8)	5 (11.4)
湿疹	2 (4.5)	2 (4.5)
血圧上昇	2 (4.5)	0 (0.0)
挫傷	3 (6.8)	1 (2.3)
発現例数 (%)		

重症度別の有害事象について、中等度と判定された症例は、本剤投与時で挫傷1例、対照薬投与時で肺炎1例であり、高度と判定された症例は、本剤投与時でシャント機能不全1例、対照薬投与時でシャント機能不全1例であった。

また、重篤な有害事象について、本剤投与時でシャント機能不全1例、対照薬投与時でシャント機能不全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認められなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 試験デザインについて

機構は、国内第Ⅲ相試験の有効性評価項目として、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、並び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の評価基準の妥当性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。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が認められており、血液透析療法はこれらを正常化することを目的とする。国内第Ⅲ相試験では、これらのうち、食事や透析剤以外の他の薬剤のみでは是正しにくい尿毒症性物質（尿素窒素、クレアチニン及び尿酸）の除去効果を主要評価項目に、血清電解質（Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>及びCa<sup>2+</sup>）及び血液酸塩基平衡（血中HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>）の是正効果を副次評価項目に設定した。血清Na<sup>+</sup>濃度については、生理的な範囲である135 mEq/L以上145 mEq/L以下を透析

後の基準範囲とした。血清  $K^+$ 濃度については、透析患者では摂取したカリウムの蓄積により透析前血清  $K^+$ 濃度は高値であることが多い（透析患者の検査値の読み方 改訂第3版、日本メディカルセンター；2013. p102）、透析後の血清  $K^+$ 濃度を低めに管理する必要があり、生理的な範囲（3.6 mEq/L 以上 5.0 mEq/L 以下）よりも低い 2.5 mEq/L 以上 4.5 mEq/L 以下を透析後の基準範囲とした。血清  $Ca^{2+}$ 濃度については、慢性腎不全ではビタミンDの活性化障害により血清  $Ca^{2+}$ 濃度が低下しやすい（透析ケア 2014年冬季増刊号、メディカ出版；2014. p149-53）、透析後の血清  $Ca^{2+}$ 濃度の基準範囲は、CKD-MBD 診療ガイドラインで示された透析前血清補正  $Ca^{2+}$ 濃度目標値（8.4 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 以下）よりも高い 8.5 mg/dL 以上 10.5 mg/dL 以下とした。血中  $HCO_3^-$ 濃度については、透析患者のデータベース解析で透析前血中  $HCO_3^-$ 濃度が 27 mEq/L 超及び 17 mEq/L 未満では死亡率及び入院率の増加と関連があることから（Am J Kidney Dis 2004; 44: 661-71）、透析前血中  $HCO_3^-$ 濃度は 18 mEq/L 以上 26 mEq/L 以下が望ましいと考えられること、並びに透析患者は代謝性アシドーシス状態であり、血中  $HCO_3^-$ は欠乏していることから（透析ケア 2014; 20(3): 220-2）、透析後の血中  $HCO_3^-$ 濃度の基準範囲は透析前値よりも高い 20 mEq/L 以上 26 mEq/L 以下とした。

機構は、国内第Ⅲ相試験における対照薬として、本剤とは  $Ca^{2+}$ 濃度が異なる D ドライ透析剤 3.0S を選択したことの妥当性について説明するとともに、本試験において設定された評価項目により、本剤の臨床的意義が示されると考えた根拠を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。血清  $Ca^{2+}$ 濃度は体内の酸塩基平衡状態に大きく影響されることから（水・電解質の知識、南山堂；1987. p204）、透析剤の  $Ca^{2+}$ 濃度を変更した場合の影響を適切に評価するためには、 $Ca^{2+}$ 濃度は同じであるがアルカリ化剤濃度が異なる透析剤を対照薬とすることは適切ではなく、アルカリ化剤（ $HCO_3^-$ 及び  $CH_3COO^-$ ）濃度が同じ透析剤を対照薬とすべきと考えた。アルカリ化剤濃度が同じ透析剤として D ドライ透析剤 2.5S 及び D ドライ透析剤 3.0S があり、D ドライ透析剤 3.0S はカルシウムの補充又は維持を目的とした透析剤である一方、D ドライ透析剤 2.5S は高カルシウム血症患者におけるカルシウムの除去を目的とした透析剤である。本剤は D ドライ透析剤 3.0S と同様にカルシウムの補充又は維持を目的とした透析剤として使用されることが想定されるため、D ドライ透析剤 3.0S を対照薬として設定することは妥当である。

また、本邦の医療現場では、血清  $Ca^{2+}$ 濃度及び血清 Pi 濃度を踏まえて、CKD-MBD 診療ガイドラインに示されている管理方法に基づき併用薬剤の変更が行われているが、 $Ca^{2+}$ 濃度が 2.75 mEq/L である本剤を用いることにより、血清  $Ca^{2+}$ 濃度を上昇させる併用薬剤である活性型ビタミンD及び炭酸カルシウムの開始又は増量が可能となる。そのため、国内第Ⅲ相試験で得られた本剤投与時と対照薬投与時の血清  $Ca^{2+}$ 及び Pi 濃度の分布を踏まえ、CKD-MBD 診療ガイドラインの管理方法に準じた併用薬剤の変更の可否を評価することで、本剤の臨床的意義を示すことが可能と考えた。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験の主要評価項目を血液透析の目的のひとつである尿毒症性物質の除去率と設定したことに加え、副次評価項目として設定した血清電解質及び血液酸塩基平衡の是正効果も踏まえて、本剤の有効性を評価する計画としたことは妥当である。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の評価基準範囲は、生理的条件に加え、非透析日における変動も考慮した上で設定されており、特段の問題はないものと判断した。

対照薬を  $Ca^{2+}$ 濃度が異なる D ドライ透析剤 3.0S と設定したことは、申請者の説明を踏まえると、やむを得ないものであり、国内第Ⅲ相試験で得られた血清  $Ca^{2+}$ 濃度及び血清 Pi 濃度を用いて、本邦の医療

現場で推奨されている管理方法に基づき併用薬剤の変更の可否を検討することで、対照薬とは異なる  $\text{Ca}^{2+}$  濃度とすることの臨床的意義を説明することは可能と判断した。

### 7.R.2 有効性について

申請者は、本剤と対照薬の類似性について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験における主要評価項目である尿毒症性物質（尿素窒素、クレアチニン及び尿酸）の除去率について、許容区間を逸脱した症例の割合は、いずれの物質も事前に規定した 10% を下回っており、本剤と対照薬の尿毒症性物質の除去率は類似していることが示された。尿素窒素の除去率が許容区間（63.0%以上 81.0%以下）を逸脱した 1 例は、本剤及び対照薬投与時の除去率（平均値）がそれぞれ 61.9%及び 63.0%であり、治験期間中を通じて継続して低値を示していたことから、当該症例における除去率は临床上問題となるものではないと考える。また、尿酸の除去率が許容区間（66.4%以上 82.6%以下）を逸脱した 1 例は、本剤及び対照薬投与時の除去率（平均値）がそれぞれ 83.2%及び 82.6%であり、治験期間中を通じて継続して高値を示していたことから、当該症例における除去率が临床上問題となるものではないと考える。

副次評価項目である血清電解質（ $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 及び  $\text{Ca}^{2+}$ ）及び血液酸塩基平衡（血中  $\text{HCO}_3^-$ ）の是正効果は、いずれの項目においても、本剤投与時と対照薬投与時に大きな差は認められなかったものの、透析後血清  $\text{Ca}^{2+}$  濃度は、対照薬投与時と比較して本剤投与時に低い傾向が認められており、本剤の処方変更の意図が反映された結果が示された。

また、血清  $\text{Ca}^{2+}$  濃度及び血清 Pi 濃度に基づき判定した対照薬から本剤への切替え時における併用薬剤の変更傾向は表 5 のとおりであり、対照薬である D ドライ透析剤 3.0S から本剤に変更した場合には併用薬剤（炭酸カルシウム製剤及び活性型ビタミン D 製剤）の処方を増量できる可能性があることが示された。

機構は、血清  $\text{Ca}^{2+}$  濃度及び血清 Pi 濃度の経時的な推移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。透析前の血清  $\text{Ca}^{2+}$  濃度及び血清 Pi 濃度の経時的な推移は表 7 のとおりであり、本剤投与時の血清  $\text{Ca}^{2+}$  濃度は、対照薬投与時と比較して低値で推移する傾向が認められた。また、本剤投与時の血清 Pi 濃度は対照薬投与時と比較して高値を呈する被験者が多い傾向が認められたが、いずれの症例も血清  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の低下によって副甲状腺が刺激され、血清 Pi 濃度が上昇したものと考えた。国内第Ⅲ相試験では、併用薬剤の変更傾向を適切に判断するために、血清 Pi 濃度に影響するリン吸着剤の種類及び投与量は治験薬投与前から継続されている処方を変更しない計画としていた。本剤投与時の血清 Pi 濃度が高値を呈した被験者は、血清  $\text{Ca}^{2+}$  濃度を踏まえると、いずれも炭酸カルシウムを増量できる区分に該当したことから、本剤投与時にリン吸着剤の調整によって適切に血清 Pi 濃度を管理することが可能な症例であったと考える。

表7 透析前の血清 Ca<sup>2+</sup>濃度及び血清 Pi 濃度の推移 (安全性解析対象集団)

薬剤	第1週		第2週		第3週		第4週	
	対照薬	本剤	対照薬	本剤	対照薬	本剤	対照薬	本剤
例数	44	44	44	44	44	44	43	44
血清 Ca <sup>2+</sup> 濃度								
平均値±標準偏差 <sup>a</sup>	8.95±0.65	8.78±0.63	8.66±0.60	8.72±0.61	8.92±0.62	8.79±0.51	8.90±0.60	8.72±0.51
10.0 超 <sup>b</sup>	6.8 (3)	2.3 (1)	2.3 (1)	2.3 (1)	4.5 (2)	4.5 (2)	4.7 (2)	2.3 (1)
8.4 以上 10.0 以下 <sup>b</sup>	72.7 (32)	70.5 (31)	65.9 (29)	68.2 (30)	79.5 (35)	77.3 (34)	88.4 (38)	77.3 (34)
8.4 未満 <sup>b</sup>	20.5 (9)	27.3 (12)	31.8 (14)	29.5 (13)	15.9 (7)	18.2 (8)	7.0 (3)	20.5 (9)
血清 Pi 濃度								
平均値±標準偏差 <sup>a</sup>	5.32±1.44	5.23±1.06	5.18±1.25	5.22±1.07	5.08±1.10	5.37±1.22	5.03±1.18	5.24±1.11
6.0 超 <sup>b</sup>	27.3 (12)	20.5 (9)	20.5 (9)	25.0 (11)	18.2 (8)	34.1 (15)	18.6 (8)	25.0 (11)
3.5 以上 6.0 以下 <sup>b</sup>	65.9 (29)	75.0 (33)	65.9 (29)	72.7 (32)	75.0 (33)	59.1 (26)	72.1 (31)	70.5 (31)
3.5 未満 <sup>b</sup>	6.8 (3)	4.5 (2)	13.6 (6)	2.3 (1)	6.8 (3)	6.8 (3)	9.3 (4)	4.5 (2)

a: mg/dL、b: 症例割合 (%) (例数)

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験の主要評価項目である尿毒症性物質の除去率について、許容区間を逸脱した症例の割合は事前に規定した値である 10%未満であったこと、及び許容区間を逸脱した各症例において臨床的に大きな問題は認められなかったとの申請者の説明は妥当であること、副次評価項目である血清電解質及び血液酸塩基平衡の是正効果についても本剤投与時と対照薬投与時に大きな違いは認められなかったことから、本剤の尿毒症性物質の除去効果、並びに血清電解質及び血液酸塩基平衡の是正効果は、既承認の D ドライ透析剤 3.0S と類似しているものと判断した。

また、透析前血清 Ca<sup>2+</sup>濃度の経時的推移は、対照薬投与時と比較し、本剤投与時に低く推移する傾向を示した。さらに、血清 Ca<sup>2+</sup>濃度及び血清 Pi 濃度の分布を検討した結果、対照薬から本剤への切替え時に活性型ビタミン D 及び炭酸カルシウムの増量が可能となる被験者が一定数認められ、減量が可能となる被験者は少数であった。以上より、Ca<sup>2+</sup>濃度が 2.75 mEq/L である本剤の有用性は示され、本剤を医療現場に提供する意義はあるものと判断した。

### 7.R.3 安全性について

機構は、国内第Ⅲ相試験の本剤投与時と対照薬投与時における安全性の異同について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験における有害事象の発現割合は本剤投与時と対照薬投与時で大きな違いは認められなかった。対照薬投与時と比較して本剤投与時で発現割合が高かった有害事象は挫傷 (本剤投与時 3 例、対照薬投与時 1 例、以下同順)、血圧上昇 (2 例、0 例)、腹部不快感 (1 例、0 例)、皮膚びらん (1 例、0 例) 及び便潜血陽性 (1 例、0 例) であったが、血圧上昇 1 例のみが本剤との因果関係が否定できない事象と判断された。なお、血清 Ca<sup>2+</sup>濃度に関連する筋痙縮は本剤投与時では認められず、対照薬投与時で 1 例認められた。

国内第Ⅲ相試験において認められた高度の有害事象は、本剤投与時のシャント機能不全 1 例であった。当該症例は、本剤を使用した透析の開始日にシャント音減弱を訴え、翌日にシャント経皮的血管形成術を施行したが、治験参加前から同事象を繰り返しており、治験責任医師は因果関係なしと判断した。中等度の有害事象は挫傷 1 例で、本剤を使用した透析開始後 27 日目に睡眠不足から交通事故を起こして左腰部打撲し、治験責任医師は因果関係なしと判断した。

また、本剤投与時において、臨床検査、バイタルサイン及び心電図検査に特に臨床的に問題となる所見は認められなかった。

以上より、透析治療において本剤は対照薬である D ドライ透析剤 3.0S と同等の安全性を有することが示された。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験で認められた有害事象の発現状況（事象の種類、発現割合及び重症度）について、本剤投与時と対照薬投与時で大きな差異は認められず、血清  $\text{Ca}^{2+}$ 濃度に関連する事象である筋痙縮の発現は対照薬投与時で1例のみであったこと、本剤投与時に中等度及び高度の有害事象を発現した症例が認められたものの、いずれも本剤との関連性は否定されたことから、本剤の安全性は対照薬である D ドライ透析剤 3.0S と同程度であることが示され、本剤の安全性は透析剤として許容されるものと判断した。

#### 7.R.4 効能・効果及び用法・用量について

機構は、血液透析施行中の安定期慢性腎不全患者を対象とした臨床試験において、本剤の有効性及び安全性は、対照薬である D ドライ透析剤 3.0S と類似していることが示されたことから、対照薬である D ドライ透析剤 3.0S と同じ効能・効果及び用法・用量を設定することは妥当と考える。

### 8. 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

#### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

#### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（ト、臨床試験に関する資料）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

### 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

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。既承認の類薬とは異なる  $\text{Ca}^{2+}$ 濃度である本剤は選択肢の一つとなることから、本剤を医療現場に提供する意義はあるものと考えられる。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 29 年 1 月 10 日

### 申請品目

- [販 売 名] D ドライ透析剤 2.75S  
[一 般 名] 医療用配合剤のため該当しない  
[申 請 者] 日機装株式会社  
[申請年月日] 平成 28 年 3 月 31 日

### 1. 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 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持された。

### 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

#### [効能又は効果]

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。

- ・ 重炭酸濃度の高い重炭酸型透析液では、過度のアルカローシスを起こすおそれのある場合
- ・ 無糖の透析液では、血糖値管理の困難な場合
- ・ 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、あるいは高カルシウム血症を起こすおそれのある場合

#### [用法及び用量]

通常、A 剤を水に溶かし 9 L とする (A 液)。別に B 剤を水に溶かし、11.34 L とする (B 液)。

この A 液及び B 液を、A 液 : B 液 : 水 = 1 : 1.26 : 32.74 の比率で希釈・調製する重炭酸型透析液供給装置を用いて血液透析を行う灌流液とする。

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

以上