

審査報告書

令和2年5月18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 AF5 号、同 AF5P 号及び同 5E

[一 般 名] 医療用配合剤のため該当しない

[申 請 者] 扶桑薬品工業株式会社

[申請年月日] 令和元年7月26日

[剤形・含量]

① キンダリー透析剤 AF5 号

A 液及び B 液からなる組合せ製剤であり、別紙表 2 に示す有効成分・分量を含有する用時調製の血液透析用剤

② キンダリー透析剤 AF5P 号

A 液及び B 末からなる組合せ製剤であり、別紙表 2 に示す有効成分・分量を含有する用時調製の血液透析用剤

③ キンダリー透析剤 5E

A 剤及び B 剤からなる組合せ製剤であり、別紙表 2 に示す有効成分・分量を含有する用時調製の血液透析用剤

[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、本品目の血液透析用剤としての有効性は既承認の製剤と同程度であり、安全性についても臨床的に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。）

[用法及び用量]

① キンダリー透析剤 AF5 号

通常、A 液 : B 液 : 透析用水 = 1 : 1.26 : 32.74 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。

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。

② キンダリー透析剤 AF5P 号

通常、A 液 : (B 末水溶液 + 透析用水) = 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 末を透析用水に溶かし、炭酸水素ナトリウム 882 g に対応する容量をとり、これに A 液 10 L 及び透析用水を加えて 350 L 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。

③ キンダリー透析剤 5E

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 (3004.8 g) に透析用水を加えて溶解し、10 L とし A 液とする。B 剤 (炭酸水素ナトリウム 882 g) に透析用水を加えて、所定の容量に溶解し、これに A 液 10 L 及び透析用水を加えて 350 L 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)

令和 2 年 3 月 12 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〕 キンダリー透析剤 AF5 号、同 AF5P 号及び同 5E

〔一 般 名〕 医療用配合剤のため該当しない

〔申 請 者〕 扶桑薬品工業株式会社

〔申請年月日〕 令和元年 7 月 26 日

〔剤形・含量〕

① キンダリー透析剤 AF5 号

A 液及び B 液からなる組合せ製剤であり、表 2 に示す有効成分・分量を含有する用時調製の血液透析用剤

② キンダリー透析剤 AF5P 号

A 液及び B 末からなる組合せ製剤であり、表 2 に示す有効成分・分量を含有する用時調製の血液透析用剤

③ キンダリー透析剤 5E

A 剤及び B 剤からなる組合せ製剤であり、表 2 に示す有効成分・分量を含有する用時調製の血液透析用剤

〔申請時の効能・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。）

〔申請時の用法・用量〕

① キンダリー透析剤 AF5 号

通常、A 液：B 液：透析用水＝1：1.26：32.74 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。

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。

② キンダリー透析剤 AF5P 号

通常、A 液：（B 末水溶液＋透析用水）＝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 末を透析用水に溶かし、炭酸水素ナトリウム 882 g に対応する容量をとり、これに A 液 10 L 及び透析用水を加えて 350 L 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。

③ キンダリー透析剤 5E

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（3004.8 g）に透析用水を加えて溶解し、10 L とし A 液とする。B 剤（炭酸水素ナトリウム 882 g）に透析用水を加えて、所定の容量に溶解し、これに A 液 10 L 及び透析用水を加えて 350 L 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	6
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	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
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	8
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	8
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	22
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	22

[略語等一覧]

別記のとおり。

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 AF-4 と同一の有効成分を配合した透析剤であり、AF-4 の組成を基本として、 K^+ 濃度及び Mg^{2+} 濃度を高くし、 Ca^{2+} 濃度を低くする等の電解質濃度の変更並びにブドウ糖濃度の変更を行うことで、近年の透析患者の高齢化、患者の状態や併用薬剤の状況に合わせた血液透析治療に資する選択肢を追加する薬剤として申請者により開発がなされた。なお、2020 年 3 月現在、本剤は海外で開発又は承認されていない。今般、国内第Ⅲ相試験成績等に基づき、申請者により、本剤の医薬品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それぞれ表 1 のとおりである。

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 ^d の有無
A ^a	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	日局		
	塩化マグネシウム	局外規		
	無水酢酸ナトリウム	局外規		
	ブドウ糖	日局		
B ^b	炭酸水素ナトリウム	日局		

a：AF5 号及び AF5P 号は A 液、5E は A 剤

b：AF5 号は B 液、AF5P 号は B 末、5E は B 剤

c：AF5 号及び AF5P 号

d：「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

e：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、用時希釈又は溶解する 2 剤¹⁾から構成され、各原薬を表 2 に示された分量含有する用時調製の血液透析用剤である。製剤には、氷酢酸及び注射用水（AF5 号及び AF5P 号）が添加剤として含まれる。

1) AF5 号は A 液及び B 液、AF5P 号は A 液及び B 末、5E は A 剤及び B 剤

表 2 製剤中に含まれる有効成分の種類及び分量

	AF5 号		AF5P 号	5E
	A 液		A 液	A 剤
	(6 L)	(9 L)	(10 L)	(3004.8 g)
塩化ナトリウム	1323.0 g	1984.5 g	2205 g	2205 g
塩化カリウム	36.0 g	54.0 g	60.0 g	60.0 g
塩化カルシウム水和物	40.14 g	60.21 g	66.9 g	66.9 g
塩化マグネシウム	25.62 g	38.43 g	42.7 g	42.7 g
無水酢酸ナトリウム	37.92 g	56.88 g	63.2 g	63.2 g
ブドウ糖	315.0 g	472.5 g	525.0 g	525.0 g
	B 液		B 末	B 剤
	(7.56 L)	(11.34 L)	(882 g)	(882 g)
炭酸水素ナトリウム	529.2 g	793.8 g	882 g	882 g

2.2.2 製造方法

製剤は、表 3 の工程により製造される。

表 3 製剤の製造工程

	工程名
AF5 号	A 液：[]・[]・[]・定容 ^{a,b} 、ろ過・[] ^{a,b} 、表示 B 液：[]・定容 ^b 、ろ過・[] ^{a,b} 、表示 A 液・B 液セット包装：セット包装・表示、試験
AF5P 号	A 液：[]・[]・[]・定容 ^{a,b} 、ろ過・[] ^{a,b} 、表示 B 末：[]・表示 ^{a,b} A 液・B 末セット包装：セット包装・表示、試験
5E	A 剤：秤量・[]・[]・[] ^{a,b} 、秤量・[]・[]・[]・[] ^{a,b} 、秤量・[] ^{a,b} 、[]・包装・表示 ^{a,b} B 剤：秤量・[]・包装・表示 ^b A 剤・B 剤セット包装：セット包装・表示、試験

a：重要工程

b：工程管理項目及び工程管理値が設定されている

5E については、QbD の手法を利用し、以下の検討等により、表 4 のとおり品質の管理戦略が構築されている。

- ・CQA の特定
- ・欠陥モード影響解析を用いた品質リスクアセスメントに基づいた CPP の特定

表 4 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
	製造方法、規格及び試験方法
	規格及び試験方法
	規格及び試験方法
	製造方法、規格及び試験方法
	製造方法、規格及び試験方法
	製造方法、規格及び試験方法
	製造方法、規格及び試験方法
	製造方法、規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法は表 5 のとおりである。

表 5 製剤の管理

		規格及び試験方法
AF5 号	A 液	含量、性状（外観、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、塩化物及び酢酸塩（以上、定性反応）、ブドウ糖（沈殿反応）〕、pH、純度試験〔重金属、ヒ素、鉄、5-HMF 類（UV-VIS）〕、採取容量、定量法〔塩素（電位差滴定法）、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（以上、HPLC）〕
	B 液	含量、性状（外観、浸透圧比）、確認試験〔ナトリウム塩、炭酸水素塩（以上、定性反応）〕、pH、純度試験（重金属、ヒ素）、採取容量、定量法〔炭酸水素ナトリウム（滴定終点検出法）〕
AF5P 号	A 液	含量、性状（外観、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、塩化物及び酢酸塩（以上、定性反応）、ブドウ糖（沈殿反応）〕、pH、純度試験〔重金属、ヒ素、鉄、5-HMF 類（UV-VIS）〕、採取容量、定量法〔塩素（電位差滴定法）、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（以上、HPLC）〕
	B 末	含量、性状（外観）、確認試験〔ナトリウム塩、炭酸水素塩（以上、定性反応）〕、pH、純度試験（溶状、塩化物、炭酸塩（呈色反応）、アンモニウム塩（定性反応）、重金属、ヒ素）、製剤均一性（質量偏差試験）、定量法〔炭酸水素ナトリウム（滴定終点検出法）〕
5E	A 剤	含量、性状（外観）、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（以上、定性反応）、ブドウ糖（沈殿反応）〕、pH、純度試験〔重金属、ヒ素、5-HMF 類（UV-VIS）〕、エンドトキシン、製剤均一性（質量偏差試験）、微生物限度試験、定量法〔塩素（電位差滴定法）、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（以上、HPLC）〕
	B 剤	含量、性状（外観）、確認試験〔ナトリウム塩、炭酸水素塩（以上、定性反応）〕、pH、純度試験（溶状、塩化物、炭酸塩（呈色反応）、アンモニウム塩（定性反応）、重金属、ヒ素）、エンドトキシン、製剤均一性（質量偏差試験）、微生物限度、定量法〔炭酸水素ナトリウム（滴定終点検出法）〕

2.2.4 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は表 6 のとおりである。また、光安定性試験の結果、AF5 号の A 液及び B 液、AF5P 号の A 液及び B 末、5E の A 剤は光に安定であった。5E の B 剤について、既承認のキンダリー透析剤 2D の B 剤と同一であること、及び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、加速試験及び光安定性試験は省略された。

表 6 製剤の主な安定性試験

	試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
AF5 号	長期保存試験	A 液、B 液：パイロットスケール 各容量 3 ロット	25℃	60%	PE 容器 ^a 入り A 液（6 L）＋PE 容器 ^a 入り B 液（7.56 L）＋段ボール箱	24 カ月
	加速試験		40℃	75%	PE 容器 ^b 入り A 液（9 L）＋PE 容器 ^b 入り B 液（11.34 L）＋段ボール箱	6 カ月
AF5P 号	長期保存試験	A 液、B 末：パイロットスケール 各 3 ロット	25℃	60%	PE 容器 ^b 入り A 液＋PE 袋入り B 末＋段	36 カ月
	加速試験		40℃	75%	ボール箱	6 カ月
5E	長期保存試験	A 剤：パイロットスケール各 3 ロット B 剤：実生産スケール 3 ロット	25℃	60%	ラミネート袋入り A 剤＋段ボール箱 PET/PE ラミネート袋入り B 剤＋段ボール箱	36 カ月
	加速試験	A 剤：パイロットスケール 3 ロット B 剤：－	40℃	75%	ラミネート袋入り A 剤＋段ボール箱	6 カ月

a：PE 容器＋キャップ

b：PE 容器＋キャップ＋

－：未実施

以上より、製剤の有効期間は、表7のとおり設定された。

表 7 製剤の有効期間

AF5 号	PE 容器に充てんし、 XXXXXXXXXX キャップで施栓した A 液 6 L 及び B 液 7.56 L、又は XXXXXXXXXX キャップで施栓した A 液 9 L 及び B 液 11.34 L を段ボール箱に同梱して室温保存するとき 24 カ月
AF5P 号	PE 容器に充てんし、 XXXXXXXXXX キャップで施栓した A 液及び PE 袋に充てんした B 末を段ボール箱に同梱して室温保存するとき 36 カ月
5E	XXXXXXXXXX ラミネート袋に充てんした A 剤及び PET/PE ラミネート袋に充てんした B 剤を段ボール箱に入れて室温保存するとき 36 カ月

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

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 イヌ慢性腎不全モデルにおける維持血液透析作用 (CTD 4.2.1.1-2)

雄イヌ（ビーグル）で腎動脈結紮及び片腎摘出により慢性腎不全を誘起し、AF-2 を用いて血液透析に馴化させた。その後、本剤を用いて 1 回 4 時間週 3 回の血液透析を 2 週間施行した後、AF-4 を用いて同一条件で血液透析を 2 週間施行する群と、透析剤の使用順を逆とする群に分け、各透析剤を用いた血液透析施行前後の高窒素血症物質、電解質及びブドウ糖の血中濃度の変化を評価した（各群 3 例）。各透析剤を用いた 6 回目の血液透析における透析前後の高窒素血症物質、電解質及びブドウ糖の血中濃度は表 8 のとおりであった。

表 8 血液透析施行前後（6 回目）の高窒素血症物質、電解質及びブドウ糖の血中濃度

項目	透析剤	例数	施行前	施行 4 時間後	
				脱血	返血
BUN (mg/dL)	本剤	6	83.8±14.3	22.7±4.1	0.3±0.2
	AF-4	6	86.0±12.5	24.0±3.7	0.2±0.1
Cre (mg/dL)	本剤	6	2.39±0.32	1.03±0.12	0.02±0.01
	AF-4	6	2.69±0.49	1.10±0.15	0.02±0.00
UA (mg/dL)	本剤	6	0.28±0.03	0.28±0.04	0.13±0.01
	AF-4	6	0.24±0.03	0.27±0.04	0.11±0.02
IP (mg/dL)	本剤	6	5.8±0.6	2.9±0.2	0.1±0.0
	AF-4	6	5.9±0.6	2.7±0.2	0.1±0.0
K ⁺ (mEq/L)	本剤	6	4.26±0.13	3.49±0.09	2.32±0.02
	AF-4	6	4.35±0.19	3.22±0.10	2.05±0.01
総 Ca (mg/dL)	本剤	6	10.2±0.3	8.6±0.2	7.7±0.1
	AF-4	6	10.7±0.4	8.5±0.2	8.0±0.1
Ca ²⁺ (mmol/L)	本剤	6	1.41±0.02	1.29±0.02	1.29±0.00
	AF-4	6	1.43±0.02	1.25±0.01	1.35±0.01
総 Mg (mg/dL)	本剤	6	2.0±0.1	1.8±0.0	1.8±0.0
	AF-4	6	2.1±0.1	1.5±0.0	1.5±0.0
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	本剤	6	20.5±0.9	26.1±0.3	25.4±0.2
	AF-4	6	20.4±1.0	25.9±0.5	24.2±0.1
Na ⁺ (mEq/L)	本剤	6	146.5±0.6	141.0±0.6	139.5±0.7
	AF-4	6	148.0±1.1	141.1±0.5	139.9±0.7
Cl ⁻ (mEq/L)	本剤	6	111.3±0.6	106.2±0.6	104.0±0.7
	AF-4	6	113.2±0.7	106.0±0.9	103.0±0.8
CH ₃ COO ⁻ (mmol/L)	本剤	6	0.0233 ^a	0.103±0.007	4.27±0.62
	AF-4	6	— ^b	0.184±0.012	6.69±0.61
ブドウ糖 (mg/dL)	本剤	6	95±2	97±1	125±1
	AF-4	6	98±3	97±2	105±0

平均値±標準誤差

a：5 例は定量下限未満（＜0.0200 mmol/L）であり、1 例の測定値。

b：6 例とも定量下限未満（＜0.0200 mmol/L）であった。

3.2 安全性薬理試験

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、効力を裏付ける試験について、以下のように説明した。血液透析の施行に必要な循環血液量を確保可能なイヌを用いて本剤の効果を検討した。その結果、表 8 に示したとおり、本剤及び AF-4 のいずれを用いた場合も、血液透析施行後の BUN 及び Cre の返血中濃度はほぼ 0 mg/dL となり脱血中濃度は血液透析施行前と比べて低下した。UA については、血液透析施行後の返血中濃度は低下したものの脱血中濃度は血液透析施行前と比べて低下が認められなかったが、イヌを含むほ乳類の多くにおいては UA が尿酸酸化酵素によってアラントインに変換されて尿から排泄され、血中 UA 濃度が低い値を示すこと（日内会誌 2012; 101: 1027-33）により生じたと考えられ、本剤の UA 除去効果を否定するものではないと考える。以上より、本剤は AF-4 と同程度の高窒素血症物質の除去効果を有すると考える。また、表 8 に示したとおり、本剤及び AF-4 のいずれを用いた場合も、血液透析施行前と比べて、血液透析施行後の IP、K⁺、総 Ca、Ca²⁺、総 Mg、Na⁺及び Cl⁻の脱血中濃度は低下し、HCO₃⁻の脱血中濃度は上昇

した。血液透析施行後の各指標の血中濃度は概ね本剤及び AF-4 の組成を反映していた。以上より、本剤の血漿電解質及び血液酸塩基平衡の是正効果は示唆されており、組成と概ね矛盾のない結果が得られたものとする。

機構は、以下のように考える。イヌ慢性腎不全モデルを用いた試験では、本剤及び AF-4 を用いた血液透析施行後の UA の脱血中濃度は血液透析施行前と比べ低下が認められなかったが、UA の代謝の種差に関する申請者の説明、及び血液透析の原理を考慮すれば、当該試験における BUN 及び Cre の結果からヒトにおける本剤の高窒素血症物質の除去効果は示唆されていると判断できる。血漿電解質及び血液酸塩基平衡の是正効果については、血液透析施行前後の各指標の血中濃度の変化から、AF-4 と同程度の是正効果が本剤でも示唆されていると判断でき、本剤は、臨床において透析剤として AF-4 と同様に使用できることが示唆されているものと判断する。

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

本剤の毒性試験として、単回投与毒性試験の成績が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

ラットを用いて本剤の急性毒性が評価された（表 9）。死亡及び毒性所見は認められなかったことから、本剤の概略の致死量は雌雄ともに 200 mL/kg を超えると判断された。

表 9 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mL/kg)	主な所見	概略の致死量 (mL/kg)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD)	静脈内	0 ^a 、200 (投与速度：10 mL/kg/min)	所見なし	> 200	4.2.3.1-1

a：リンゲル液又は AF-3

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤による毒性所見は認められておらず、本剤を臨床使用するにあたり安全性上の懸念は示されていないと判断する。

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

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 10 に示す 2 試験が提出された。

表 10 主な臨床試験の概略

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国内	K-LA5-001	Ⅲ	血液透析が施行されている慢性腎不全患者	131	本剤及び AF-4 は、A 液：B 液：透析用希釈用水＝1：1.26：32.74 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。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。	有効性 安全性
	国内	K-LA5-002	Ⅲ	血液透析が施行されている慢性腎不全患者	55	本剤及び AF-4 は、A 液：B 液：透析用希釈用水＝1：1.26：32.74 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。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。	有効性 安全性

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 国内第Ⅲ相試験（K-LA5-001 試験、CTD5.3.5.1.2、2016 年 1 月～2016 年 10 月）

本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、血液透析が施行されている慢性腎不全患者を対象に、本剤又は AF-4 を投与する無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が国内 11 施設で実施された（目標症例数：120 例）。

本試験は、前観察期、治験薬投与期（第Ⅰ期及び第Ⅱ期）並びに後観察期で構成され、期間はそれぞれ、2 週間（透析 6 回）、12 週間（各期 6 週間）（透析 36 回（各期 18 回））並びに 1 週間（透析 3 回）とされた。

主な選択基準は、前観察期開始前 1 週に、週 3 回、1 回 3 時間以上 6 時間未満の血液透析が施行された 20 歳以上 80 歳以下の慢性腎不全患者とされた。

本剤及び AF-4 は、いずれも A 液：B 液：透析用希釈用水＝1：1.26：32.74 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灌流液とされ、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た。透析回数は週 3 回、透析時間は 1 回 3 時間以上 6 時間未満とされ、前観察期と同一のダイアライザを用いることとされた。なお、治験薬投与期の透析時間、透析液流量及び血液流量は前観察期に行われた範囲内の変更は可能とされた。

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、第Ⅱ期に AF-4 が投与され、AF-4 先行群に割り付けられた場合には第Ⅰ期に AF-4、第Ⅱ期に本剤が投与された。また、前観察期及び後観察期は被験者が通常使用している市販の透析剤が投与された。

無作為化された 131 例（本剤先行群 66 例、AF-4 先行群 65 例、以下同順）のうち、前観察期中止された 3 例（0 例、3 例）を除く 128 例（66 例、62 例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた。また、中止例（本剤先行群では第Ⅰ期に 1 例、AF-4 先行群では第Ⅱ期に 1 例、いずれも有害事象の発現のため）及び逸脱例²⁾（併用治療規定に違反した症例（AF-4 先行群で第Ⅰ期に 2 例、第Ⅱ期に 4 例）、投与方法規定に違反した症例（本剤先行群では第Ⅰ期に 4 例、AF-4 先行群では第Ⅰ期に 4 例、第Ⅱ期に 2 例）、主要評価項目が欠測又は妥当性を欠く症例（本剤先行群で第Ⅰ期に 1 例））を除いた、117 例（60 例、57 例）が第Ⅰ期の PPS、120 例（65 例、55 例）が第Ⅱ期の PPS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。

2) 各期で逸脱の有無を判断した。逸脱理由別の例数は、複数の理由に該当する症例はそれぞれ 1 例として算出した。

有効性について、主要評価項目である第 6 週 1 回目の血液透析における高窒素血症物質（BUN、Cre 及び UA）の除去効果並びに血清電解質（Na⁺、K⁺、補正 Ca 及び Mg）及び血液酸塩基平衡（血中 HCO₃⁻）の是正効果は表 11 並びに 12 のとおりであった。なお、高窒素血症物質（BUN、Cre 及び UA）、血清電解質（Na⁺、K⁺、補正 Ca 及び Mg）及び血液酸塩基平衡（血中 HCO₃⁻）の全てについて投与薬剤間差の両側 95%CI の下限値が非劣性限界値を上回った場合に、本剤の AF-4 に対する非劣性が示されたとする こととされた。補正 Ca 濃度の是正割合について、投与薬剤間差の両側 95%CI の下限値は非劣性限界値を下回ったことから、本剤の AF-4 に対する非劣性は示されなかった。

表 11 血液透析前後（第 6 週 1 回目）の高窒素血症物質の除去効果（PPS）

項目	投与薬剤	例数	除去率 ^{a, b}	投与薬剤間差 ^{a, b, c}
BUN	本剤	115	71.78 [70.44, 73.13]	0.1735 [-0.2765, 0.6235]
	AF-4	122	71.61 [70.27, 72.95]	
Cre	本剤	115	65.35 [64.06, 66.64]	0.4675 [-0.0128, 0.9478]
	AF-4	122	64.88 [63.60, 66.17]	
UA	本剤	115	76.26 [75.08, 77.45]	0.5659 [0.0616, 1.0701]
	AF-4	122	75.70 [74.52, 76.87]	

除去率：（血液透析前値－血液透析後値）/血液透析前値×100

a：最小二乗平均値（%）〔両側 95%CI〕

b：投与群、投与薬剤、投与期を固定効果及び被験者を変量効果とした線形混合モデル

c：BUN、Cre 及び UA の非劣性限界値は、それぞれ－3.2%、－3.0%及び－3.5%とされた。

表 12 血液透析後（第 6 週 1 回目）の血清電解質及び血液酸塩基平衡の是正効果（PPS）

項目	基準範囲	投与薬剤	是正割合 ^{a, b}	投与薬剤間差の推定値 ^{c, d}
血清 Na ⁺	135 mEq/L 超	本剤	94.8 (109/115)	－2.88 [－7.14, 1.38]
	145 mEq/L 未満	AF-4	97.5 (119/122)	
血清 K ⁺	3.0 mEq/L 超	本剤	94.8 (109/115)	22.50 [15.05, 29.95]
	4.5 mEq/L 未満	AF-4	72.1 (88/122)	
補正 Ca ^e	8.4 mg/dL 超	本剤	92.1 (105/114) ^f	－0.90 [－7.54, 5.74]
	10.0 mg/dL 未満	AF-4	93.4 (114/122)	
血清 Mg	2.2 mg/dL 超	本剤	69.6 (80/115)	59.62 [50.27, 68.98]
	3.0 mg/dL 未満	AF-4	9.8 (12/122)	
血中 HCO ₃ ⁻	22.0 mEq/L 超	本剤	93.9 (108/115)	0.36 [－4.99, 5.71]
	32.0 mEq/L 未満	AF-4	93.4 (114/122)	

a：各投与期第 6 週 1 回目の血液透析後の値が基準範囲内に是正された症例の割合

b：%（例数）

c：投与群、投与薬剤、投与期を説明変数とした一般化推定方程式

d：血清 Na⁺、血清 K⁺、補正 Ca、血清 Mg 及び血中 HCO₃⁻の非劣性限界値は、それぞれ－8.0%、－8.0%、－6.8%、－4.5%及び－8.6%とされた。

e：補正 Ca 値＝総 Ca 値＋（4－アルブミン値）〔アルブミン値が 4 g/dL 未満の場合〕

f：症例検討会において、検体処理が適切ではない可能性を考慮して第 6 週 1 回目の血液透析後の測定値は不採用と判断された 1 例が除外された。

安全性について、有害事象の発現割合は本剤投与時で 50.0%（64/128 例）、AF-4 投与時で 54.3%（69/127 例）であり、いずれかの投与時に 2%以上発現した有害事象は、表 13 のとおりであった。

表 13 いずれかの投与時に 2%以上発現した有害事象（安全性解析対象集団）

	本剤投与時 (128 例)	AF-4 投与時 (127 例)
鼻咽頭炎	10.2 (13)	11.0 (14)
下痢	4.7 (6)	2.4 (3)
嘔吐	4.7 (6)	0 (0)
処置による低血圧	3.1 (4)	1.6 (2)
シャント狭窄	2.3 (3)	1.6 (2)
挫傷	1.6 (2)	3.9 (5)
浮動性めまい	1.6 (2)	2.4 (3)
咽頭炎	0.8 (1)	2.4 (3)
筋骨格痛	0.8 (1)	2.4 (3)
上気道の炎症	0.8 (1)	2.4 (3)
高血圧	0.8 (1)	2.4 (3)
内出血	0.8 (1)	2.4 (3)
口腔咽頭痛	0 (0)	2.4 (3)
% (例数)		

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤投与時に 3 例（腭感染、胃癌、発熱各 1 例）、AF-4 投与時に 3 例（鎖骨下静脈狭窄、冠動脈狭窄、胃癌各 1 例）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。治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれも重篤な有害事象が発現した症例であり、本剤投与時に 2 例（腭感染、胃癌各 1 例）、AF-4 投与時に 1 例（胃癌）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（胃癌はいずれも同一症例）。

7.1.2 国内第Ⅲ相試験（K-LA5-002 試験、CTD5.3.5.1.1、2018 年 5 月～2018 年 9 月）

本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、血液透析が施行されている慢性腎不全患者を対象に、本剤又は AF-4 を投与する無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が国内 9 施設で実施された（目標症例数：50 例）。

本試験は、前観察期、治験薬投与期（第Ⅰ期及び第Ⅱ期）並びに後観察期で構成され、期間はそれぞれ、2 週間（透析 6 回）、8 週間（各期 4 週間）（透析 24 回（各期 12 回））並びに 1 日間（透析 1 回）とされた。

主な選択基準は、前観察期開始前 1 週に、週 3 回、1 回 3 時間以上 6 時間未満の血液透析が施行された 20 歳以上 80 歳以下の慢性腎不全患者とされた。

本剤及び AF-4 は、いずれも A 液：B 液：透析用希釈用水＝1：1.26：32.74 の希釈・調製比率の重碳酸型透析液供給装置を用いて血液透析を行う灌流液とされ、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た。透析回数は週 3 回、透析時間は 1 回 3 時間以上 6 時間未満とされ、前観察期と同一のダイアライザを用いることとされた。なお、治験薬投与期の透析時間、透析液流量及び血液流量は前観察期に行われた範囲内の変更は可能とされた。

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、第Ⅱ期に AF-4 が投与され、AF-4 先行群に割り付けられた場合には第Ⅰ期に AF-4、第Ⅱ期に本剤が投与された。また、前観察期及び後観察期は被験者が通常使用している市販の透析剤が投与された。

無作為化された 55 例（本剤先行群 31 例、AF-4 先行群 24 例、以下同順）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。なお、本剤先行群では第Ⅰ期に 1 例（被験者都合のため）、AF-4 先行群では第Ⅰ期及び第Ⅱ期に各 1 例（いずれも有害事象の発現のため）が中止された。

有効性について、主要評価項目である第 4 週 1 回目の血液透析における高窒素血症物質（BUN、Cre 及び UA）の除去効果は表 14 のとおりであった。AF-4 投与時の除去率の最小値と最大値の範囲を許容区間とし、本剤投与時の除去率が許容区間に含まれ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事前に設定された許容限界値 90%を上回り、本剤と AF-4 の類似性が示された。

表 14 血液透析前後（第 4 週 1 回目）の高窒素血症物質の除去効果（FAS）

項目	投与薬剤	例数	除去率 ^{a, b}	許容区間に含まれる症例の割合 ^{c, d}
BUN	本剤	50 ^e	70.61±6.51 [55.3, 86.5]	98.0 (49/50)
	AF-4	53 ^f	69.77±6.93 [53.8, 84.0]	
Cre	本剤	50 ^e	63.85±6.41 [46.1, 77.8]	94.0 (47/50)
	AF-4	53 ^f	63.30±6.81 [47.6, 76.2]	
UA	本剤	50 ^e	75.21±5.79 [57.0, 87.3]	96.0 (48/50)
	AF-4	53 ^f	74.89±5.93 [58.5, 86.7]	

a：（血液透析前値－血液透析後値）/血液透析前値×100

b：平均値±標準偏差〔範囲〕（%）

c：本剤投与時の除去率が AF-4 投与時の除去率の最小値と最大値の範囲に含まれる症例の割合

d：%（例数）

e：第 4 週 1 回目の血液透析前後の測定値が得られなかった 5 例は除外された（有害事象による治験中止 2 例、規定の検査が実施されなかった 2 例、被験者都合による治験中止 1 例）。

f：第 4 週 1 回目の血液透析前後の測定値が得られなかった 2 例は除外された（有害事象による治験中止 1 例、被験者都合による治験中止 1 例）。

副次評価項目である第 4 週 1 回目の血液透析における血清電解質（Na⁺、K⁺、補正 Ca 及び Mg）及び血液酸塩基平衡（血中 HCO₃⁻）の是正効果は表 15 のとおりであった。

表 15 血液透析後（第 4 週 1 回目）の血清電解質及び血液酸塩基平衡の是正効果（FAS）

項目	基準範囲	投与薬剤	是正割合 ^{a, b}
血清 Na ⁺	135 mEq/L 超 145 mEq/L 未満	本剤	96.0 (48/50) ^c
		AF-4	98.1 (52/53) ^d
血清 K ⁺	3.0 mEq/L 超 4.5 mEq/L 未満	本剤	92.0 (46/50) ^c
		AF-4	73.6 (39/53) ^d
補正 Ca ^e	8.4 mg/dL 超 10.0 mg/dL 未満	本剤	86.0 (43/50) ^c
		AF-4	86.8 (46/53) ^d
血清 Mg	1.8 mg/dL 超 3.0 mg/dL 未満	本剤	100.0 (50/50) ^c
		AF-4	96.2 (51/53) ^d
血中 HCO ₃ ⁻	22.0 mEq/L 超 32.0 mEq/L 未満	本剤	88.0 (44/50) ^c
		AF-4	100.0 (53/53) ^d

a：各投与期第 4 週 1 回目の血液透析後の値が基準範囲内に是正された割合

b：%（例数）

c：第 4 週 1 回目の血液透析前後の測定値が得られなかった 5 例は除外された（有害事象による治験中止 2 例、規定の検査が実施されなかった 2 例、被験者都合による治験中止 1 例）。

d：第 4 週 1 回目の血液透析前後の測定値が得られなかった 2 例は除外された（有害事象による治験中止 1 例、被験者都合による治験中止 1 例）。

e：補正 Ca 値＝総 Ca 値＋（4－アルブミン値）〔アルブミン値が 4 g/dL 未満の場合〕

安全性について、有害事象の発現割合は本剤投与時で 35.2%（19/54 例）、AF-4 投与時で 46.3%（25/54 例）であり、いずれかの投与時に 2%以上発現した有害事象は、表 16 のとおりであった。

表 16 いずれかの投与時に 2%以上発現した有害事象（安全性解析対象集団）

	本剤投与時 (54 例)	AF-4 投与時 (54 例)
食欲減退	7.4 (4)	3.7 (2)
上咽頭炎	5.6 (3)	5.6 (3)
シャント狭窄	3.7 (2)	1.9 (1)
浮動性めまい	1.9 (1)	3.7 (2)
皮膚擦過傷	0 (0)	3.7 (2)
% (例数)		

死亡は AF-4 投与時に 1 例（肺炎）が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は、本剤投与時に 1 例（硬膜下血腫）、AF-4 投与時に 1 例（脊椎圧迫骨折）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。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤投与時に 1 例（硬膜下血腫）、AF-4 投与時に 1 例（肺炎）認められ、それぞれ重篤な有害事象発現例と死亡例であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の組成及び臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の組成及び臨床的位置付けについて以下のように説明した。本剤は、既承認の AF-2、AF-3 及び AF-4 と同一成分からなる透析剤である。AF-2、AF-3 及び AF-4 は、AF-1 とは異なり、他の重炭酸型透析液では高 K 血症及び高 Mg 血症の改善が不十分な場合、又は高 Ca 血症を起こすおそれのある場合に用いる透析剤として承認されているが、 K^+ 濃度及び Mg^{2+} 濃度は同一であり、これらの中では K^+ 濃度及び Mg^{2+} 濃度に選択の余地がない（表 17）。

表 17 本剤及び既承認品目の電解質及び糖濃度（理論値）

	電解質濃度 (mEq/L)						ブドウ糖濃度 (mg/dL)
	Na^+	K^+	Ca^{2+}	Mg^{2+}	HCO_3^-	CH_3COO^-	
本剤	140	2.3	2.6	1.2	30	2.2 ^a	150
AF-1	135	2.5	3.5	1.5	30	6 ^a	—
AF-2	140	2.0	3.0	1.0	30	6 ^a	100
AF-3	140	2.0	2.5	1.0	25	6 ^b	150
AF-4	140	2.0	2.75	1.0	27.5	6 ^a	125

a：表示する濃度には pH 調整剤氷酢酸の CH_3COO^- 2 mEq/L を含まない。

b：キンダリー透析剤 3D 及び同 3E においては、表示する濃度には pH 調整剤氷酢酸の CH_3COO^- 2 mEq/L を含まない。

しかしながら、近年、透析患者の高齢化や長期透析患者の増加等により栄養状態の悪化に伴う低 K 血症が認められること（Blood Purif. 2011; 32: 254-61）や透析患者では低 K 血症で死亡や心血管イベントリスクが高くなること（Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 999-1007、Circ. Heart Fail. 2010; 3: 253-60）が報告されている。また、高齢になると血中 Mg 濃度が減少傾向を示すことや透析患者の低 Mg 血症が頸動脈内膜中膜複合体の増大や僧帽弁石灰化と関連すること（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; 111-3）、及び低 Mg 血症が透析患者の死亡の予測因子であること（Kidney Int. 2014; 85: 174-81）が報告されている。さらに、死亡リスクが低いと報告されている透析前血清 K^+ 濃度及び血清 Mg 濃度の範囲（それぞれ 5.0 mEq/L 以上 6.0 mEq/L 未満（わが国の慢性透析療法の現況、日本透析医学会 2010; 79-80）及び 2.8 mg/dL 以上 3.1 mg/dL 未満（Kidney Int. 2014; 85: 174-81））よりも低値を

示す透析患者の割合が本邦では約半数を占めている（わが国の慢性透析療法の現況. 日本透析医学会 2009; 48、わが国の慢性透析療法の現況. 日本透析医学会 2010; 39）。これらの状況に対応し、かつ血液透析の目的の1つである高 K 血症及び高 Mg 血症の改善が達成できるよう、本剤の K^+ 濃度及び Mg^{2+} 濃度は、既承認の AF-4 と既承認の AF-1 の濃度範囲内で設定することが適切と考えた。既承認の複数の透析剤の臨床試験における透析後血清 K^+ 濃度及び血清 Mg 濃度に基づき、透析液濃度を変化させた場合の透析後の血清濃度予測値を算出し、血清濃度予測値が、文献等から管理目標とすべきと考えられる血清 K^+ 濃度及び血清 Mg 濃度の範囲（血清 K^+ 濃度: 3.0 mEq/L 超 4.5 mEq/L 未満、血清 Mg 濃度: 2.2 mg/dL 超 3.0 mg/dL 未満）の中間付近となる透析液濃度として、本剤の K^+ 濃度及び Mg^{2+} 濃度は、それぞれ 2.3 mEq/L 及び 1.2 mEq/L に設定した。また、 Ca^{2+} 濃度は、透析前後の血清 Ca^{2+} 濃度が変化しないように管理することが重要との報告があるため（腎と骨代謝 2006; 19: 63-8）、透析前と比較して透析後の血清 Ca^{2+} 濃度が低下傾向を示す AF-3 の Ca^{2+} 濃度（2.5 mEq/L）とわずかな上昇傾向を示す AF-4 の Ca^{2+} 濃度（2.75 mEq/L）の中間値付近である 2.6 mEq/L とした。血液酸塩基平衡の是正に関する組成について、代謝されて等モルの HCO_3^- となる無水酢酸ナトリウム由来の CH_3COO^- 濃度及び HCO_3^- 濃度の総濃度は AF-4（33.5 mEq/L）と同程度の 32.2 mEq/L とした。それぞれの濃度は、 CH_3COO^- 濃度は、代謝速度を上回る量の酢酸の負荷により酢酸不耐症の発現が認められるとされていること（透析療法ネクスト X. 医学図書出版 2010; 34-43）から、AF-4 より低い CH_3COO^- 濃度の透析剤を医療現場に提供することは有用と考え 2.2 mEq/L とし、 HCO_3^- 濃度は、AF-2、AF-3 及び AF-4 のうち最も高い濃度である 30 mEq/L とした。ブドウ糖濃度は、糖尿病を合併した透析患者が増加しており、血液透析治療中における血糖降下薬による低血糖を避けるために 150 mg/dL とした。以上より、既承認の AF-4 と類似した高窒素血症物質の除去効果を有し、かつ既承認の透析剤では提供されていない電解質濃度の透析液を提供する薬剤として、本剤の組成を決定した。

K-LA5-001 試験を踏まえて類似性を評価する方法を見直して実施した K-LA5-002 試験において、主要評価項目である高窒素血症物質の除去効果について本剤と AF-4 の類似性が示され、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大きな違いは認めなかった（7.R.2 項参照）。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。

以上のことから、本剤は AF-4 と同様の血液透析治療が可能な製剤であり、AF-4 とは K^+ 濃度及び Mg^{2+} 濃度等が異なることから、従来 AF-4 が用いられていた透析患者において状態に応じた治療の選択肢を追加する薬剤である。

機構は、以下のように考える。K-LA5-001 試験を踏まえて本剤と AF-4 の類似性の評価の方法を見直し計画された K-LA5-002 試験は妥当な試験デザインと判断できる（7.R.2 項参照）。K-LA5-002 試験の結果、高窒素血症物質の除去効果について AF-4 との類似性が示され、血清電解質及び血液酸塩基平衡の是正効果も AF-4 と大きく異ならなかったこと（7.R.2 項参照）、及び AF-4 と類似した安全性が示されたことから（7.R.3 項参照）、本剤は AF-4 と同様に使用できる透析剤であると判断する。また、AF-2、AF-3 及び AF-4 より K^+ 濃度及び Mg^{2+} 濃度を高く設定したことについて、近年、血清 K^+ 濃度及び血清 Mg 濃度は、低値となることのリスクを考慮して高 K 血症及び高 Mg 血症とならない程度に高めに維持する傾向になっていることに対応した旨の申請者の組成設計の方針は理解でき、K-LA5-002 試験において高 K 血症及び高 Mg 血症には至らずに臨床上適切な範囲で血清 K^+ 濃度及び血清 Mg 濃度を管理できることが示されたことを踏まえると、本剤を医療現場に提供して血液透析治療の選択肢を増やすことには一定の意義があると判断する。

7.R.2 有効性について

申請者は、本剤の有効性について以下のように説明した。K-LA5-001 試験では、主要評価項目とした高窒素血症物質（BUN、Cre 及び UA）の除去効果並びに血清電解質（Na⁺、K⁺、補正 Ca 及び Mg）及び血液酸塩基平衡（血中 HCO₃⁻）の是正効果の全項目において、薬剤間差の両側 95%CI の下限値が事前に設定した非劣性限界値を上回った場合に本剤の AF-4 に対する非劣性が示されたと評価し、その結果を以て本剤と AF-4 の類似性を説明する計画であった。しかしながら、補正 Ca 濃度の是正割合の薬剤間差の両側 95%CI の下限値が非劣性限界値を下回り（表 12）、本剤の AF-4 に対する非劣性は示されなかったことを受け（7.1.1 項参照）、K-LA5-001 試験デザインの妥当性について改めて検討した。その結果、K-LA5-001 試験では、AF-4 の臨床試験における AF-4 の除去効果又は是正効果の両側 95%CI の下限値を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と考え、高窒素血症物質の除去効果については、その値の 5%に相当する値、血清電解質及び血液酸塩基平衡の是正効果については、その値の 10%に相当する値をそれぞれ非劣性限界値とし、非劣性の評価を行ったが、血液透析治療ではプラセボ投与時の効果を適切に推測することが困難であること等から臨床的に問題とならない差を考慮した非劣性限界値を規定することは困難であり、K-LA5-001 試験で設定した非劣性限界値も適切ではなかったと考えた。これを踏まえ、本剤と AF-4 の類似性を評価する方法を見直し、対照薬投与時の結果で設定した許容区間に被験薬投与時の結果が含まれる症例の割合が事前に設定した基準を満たすことを類似性の判定基準とすることが適切と考えた。また、透析剤に求められる基本的な効果は高窒素血症物質の除去であり、血清電解質及び血液酸塩基平衡は患者の状態に応じた是正が可能となるような様々な組成の透析剤が承認されていることを踏まえると、本剤と AF-4 との類似性を評価する評価項目を高窒素血症物質の除去効果とし、血清電解質及び血液酸塩基平衡の是正効果が著しく異ならないことを確認することが適切と考えた。

以上の検討を踏まえ、K-LA5-002 試験では、主要評価項目を高窒素血症物質（BUN、Cre 及び UA）の除去効果とし、これら全ての項目において、AF-4 投与時の結果の最小値及び最大値からなる許容区間に本剤投与時の結果が含まれる症例の割合が 90%以上であった場合に、本剤と AF-4 の類似性が示されたと判断する計画とした。加えて、副次評価項目として、血清電解質及び血液酸塩基平衡の是正効果の薬剤間の異同を確認する計画とし、これらの基準範囲はそれぞれ以下のように、補正 Ca 濃度は診療ガイドラインに基づき設定し、血清 Na⁺濃度、血清 K⁺濃度、血清 Mg 濃度及び血中 HCO₃⁻濃度の基準範囲は、診療ガイドライン等で定められた管理目標値はないことから、既存の知見を踏まえて設定した。

- ・ 血清 Na⁺濃度の基準範囲は、本剤及び AF-4 の Na⁺濃度は 140 mEq/L であるため血清 Na⁺濃度は 140 mEq/L 前後で管理され则认为すること、並びに血清 Na⁺濃度 135 mEq/L 以下は低 Na 血症と定義されていることから（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; 105-7）、135 mEq/L 超 145 mEq/L 未満とした。
- ・ 血清 K⁺濃度の基準範囲は、透析後の血清 K⁺濃度が 3.5 mEq/L 以上 4.0 mEq/L 未満の患者に比べ、3.0 mEq/L 未満の患者及び 4.5 mEq/L 以上 5.0 mEq/L 未満の患者で死亡リスクが高い旨の報告（わが国の慢性透析療法の現況．日本透析医学会 2010; 79-80）を踏まえ、3.0 mEq/L 超 4.5 mEq/L 未満とした。
- ・ 補正 Ca 濃度の基準範囲は、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における血清補正 Ca 濃度の管理目標値は 8.4～10.0 mg/dL であることから（透析会誌 2012; 45: 301-56）、8.4 mg/dL 超 10.0 mg/dL 未満とした。

- ・ 血清 Mg 濃度の基準範囲は、透析前の血清 Mg 濃度が 2.8 mg/dL 以上 3.1 mg/dL 未満で死亡リスクが低いと報告されていること (Kidney Int. 2014; 85: 174-81) に加えて、透析前 Mg 濃度が 1.8~3.4 mg/dL で管理されている実態があること (わが国の慢性透析療法の現況. 日本透析医学会 2010; 39) や既承認の透析剤の臨床試験における血清 Mg 濃度の透析後値と透析前値の関係 (薬理と臨床 1991; 19: 1637-76、臨床評価 1995; 23: 139-57 等) を考慮し、1.8 mg/dL 超 3.0 mg/dL 未満とした。
- ・ 血中 HCO_3^- 濃度の基準範囲は、血清 HCO_3^- 濃度 22 mmol/L 未満は慢性腎臓病進行リスクと死亡リスクの増加に、血清 HCO_3^- 濃度 32 mmol/L 超は腎機能レベルに無関係な死亡リスクの増加に関連する旨の報告 (Kidney Int. Suppl. 2013; 3: 1-150) を踏まえ、22.0 mEq/L 超 32.0 mEq/L とした。

また、治験薬投与期間について、K-LA5-001 試験では、AF-4 の臨床試験と同じ 2 群 2 期クロスオーバーデザインで各期 6 週間と設定したが、AF-4 の臨床試験や K-LA5-001 試験において、高窒素血症物質 (BUN、Cre 及び UA) の濃度、血清電解質 (Na^+ 、 K^+ 、補正 Ca 及び Mg) の濃度及び血液酸塩基平衡 (血中 HCO_3^- 濃度) はいずれも投与 4 週時点で投与 6 週時点と同程度の値を示し、安定した状態に達していたことから、K-LA5-002 試験では、各期 4 週間と設定した。

K-LA5-002 試験において、主要評価項目である高窒素血症物質 (BUN、Cre 及び UA) の除去効果は表 14 のとおり、いずれの項目についても事前に設定された基準を満たし、本剤と AF-4 の類似性が示された。副次評価項目とした血清電解質及び血液酸塩基平衡の是正効果については以下のとおりであった。本剤投与時の血清電解質の是正割合は、表 15 のとおり、AF-4 投与時と同程度またはそれ以上であった。また、各電解質の血清中濃度の経時推移について、AF-4 投与時と比較して本剤投与時に、血清 K^+ 濃度及び血清 Mg 濃度は高く、補正 Ca 濃度はやや低い推移を示しており (表 18)、本剤と AF-4 の組成が反映された結果であったと考える。一方、本剤投与時の血中 HCO_3^- 濃度の是正割合は、表 15 のとおり、AF-4 投与時より低かった。本剤投与時に血中 HCO_3^- 濃度が基準範囲外となった 6 例はいずれも基準範囲を下回った症例であり、当該症例の血中 HCO_3^- 濃度の最低値は 18.4~22.0 mEq/L であった。このうち 1 例は食事摂取量の増加の影響が考えられる症例、他の 2 例は透析後 pCO_2 と pH から呼吸性アルカローシスによる代償性の血中 HCO_3^- 濃度低下が考えられる症例であった。残りの 3 例は原因の特定は困難であるものの血中 HCO_3^- 濃度の最低値はそれぞれ 22.0 mEq/L、22.0 mEq/L、21.1 mEq/L であったことから、本剤の血液酸塩基平衡の是正効果が AF-4 と比較して不十分であることを示すものではなかったと考える。また、血中 HCO_3^- 濃度の経時推移について、AF-4 投与時と比較して本剤投与時に低い推移を示したが、本剤の HCO_3^- 濃度と、 CH_3COO^- 濃度の総濃度は、AF-4 よりもわずかに低いことを反映したものと考える。

以上のことから、本剤の有効性は対照薬と類似し、組成に応じた血清電解質や血液酸塩基平衡の是正効果が示されたと考える。

表 18 血清電解質及び血液酸塩基平衡の測定値 (K-LA5-002 試験、FAS) ^a

項目	投与薬剤	第 1 週 1 回目 透析前値	第 1 週 1 回目 透析後値	第 4 週 1 回目 透析前値	第 4 週 1 回目 透析後値
血清 Na ⁺ (mmol/L)	本剤	139.7±3.2 (54) ^b	139.5±2.0 (54) ^b	138.8±3.1 (50) ^f	139.3±2.2 (50) ^f
	AF-4	138.8±2.8 (54) ^c	139.2±2.2 (54) ^c	139.2±3.1 (53) ^g	139.7±2.1 (53) ^g
血清 K ⁺ (mmol/L)	本剤	4.88±0.70 (54) ^b	3.49±0.48 (54) ^b	5.15±0.79 (50) ^f	3.53±0.35 (50) ^f
	AF-4	4.96±0.66 (54) ^c	3.36±0.35 (54) ^c	4.84±0.76 (53) ^g	3.30±0.35 (53) ^g
補正 Ca ⁱ (mg/dL)	本剤	8.65±0.68 (53) ^{b, d}	8.86±0.51 (54) ^b	8.65±0.61 (50) ^f	8.88±0.43 (50) ^f
	AF-4	8.64±0.73 (54) ^c	9.11±0.54 (54) ^c	8.76±0.64 (53) ^g	9.10±0.54 (53) ^g
血清 Mg (mg/dL)	本剤	2.62±0.38 (54) ^b	2.37±0.13 (54) ^b	2.80±0.37 (50) ^f	2.42±0.16 (50) ^f
	AF-4	2.72±0.33 (54) ^c	2.14±0.13 (54) ^c	2.59±0.30 (53) ^g	2.12±0.14 (53) ^g
血中 HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	本剤	22.24±2.79 (53) ^{b, e}	26.13±1.95 (54) ^b	20.50±2.63 (50) ^f	25.49±2.37 (50) ^f
	AF-4	21.59±2.99 (54) ^a	26.34±2.37 (54) ^c	22.27±2.84 (52) ^{g, h}	26.92±2.38 (53) ^g

平均値±標準偏差 (例数)

a: 該当時点の測定値が得られなかった症例は除外された。

b: 有害事象により治験が中止された 1 例が除外された。

c: 被験者都合により治験が中止された 1 例が除外された。

d: 症例検討会において検体処理が適切ではない可能性を考慮して不採用と判断された 1 例が除外された。

e: 測定値が得られなかった 1 例が除外された。

f: 有害事象により治験が中止された 2 例、規定の検査が実施されなかった 2 例、及び被験者都合により治験が中止された 1 例が除外された。

g: 有害事象により治験が中止された 1 例、及び被験者都合により治験が中止された 1 例が除外された。

h: 測定値が得られなかった 1 例が除外された。

i: 補正 Ca 値=総 Ca 値+ (4-アルブミン値) [アルブミン値が 4 g/dL 未満の場合]

機構は、以下のように考える。本剤は、類似処方医療用配合剤として開発がなされており、既承認の透析剤と類似していることを評価する開発方針が採られている。本剤の開発方針を踏まえると、透析剤に求められる基本的な効果である高窒素血症物質の除去効果について、既承認の透析剤の臨床試験で評価項目とされた高窒素血症物質の除去率を指標として、本剤と既承認の透析剤との類似性を評価することは妥当である。一方、既承認の透析剤との類似性を示すことを目的として K-LA5-001 試験では類薬に対する非劣性が評価されたが、K-LA5-001 試験の非劣性限界値は、本来であれば臨床的に問題とならない差といった観点にも基づき設定されるべきものであることを踏まえると、妥当とは判断できず、K-LA5-001 試験は類薬に対する非劣性を適切に評価できるデザインであったとは判断しがたい。したがって、追加の臨床試験を実施して適切に評価する必要があったが、その臨床試験の計画に際して、適切な非劣性試験を計画するために必要な情報を申請者が有していなかったこと、及び類似処方医療用配合剤として既承認の薬剤との類似性を評価する開発方針を採る場合、両薬剤投与時の結果の分布が類似していることを評価する方法は両薬剤の類似性を評価する方法として採りうる選択肢であることから、類似性の評価方法を K-LA5-001 試験で実施した非劣性の評価から、K-LA5-002 試験では結果の分布の類似の程度に基づく評価に変更することは可能と判断する。したがって、K-LA5-002 試験において主要評価項目として設定した高窒素血症物質の除去率について、AF-4 投与時の結果に基づき設定した許容区間に本剤投与時の結果が含まれる症例の割合で評価する計画としたことは妥当と判断する。

また、血液透析治療の目的には、高窒素血症物質の除去に加えて、血清電解質及び血液酸塩基平衡の是正も含まれるが、血清電解質及び血液酸塩基平衡は、患者の状態や併用薬剤の状況等に応じて血液透析以外の治療も含めて適切に是正できるよう、様々な組成の透析剤が承認されていることを踏まえると、K-LA5-002 試験で副次評価項目に設定した透析後の血清電解質濃度及び血中 HCO₃⁻濃度が事前に定めた基準範囲内となった症例の割合の結果から既承認の透析剤と大きく異なることを確認する計画とし

たことは妥当と判断する。また、K-LA5-002 試験で事前に設定された血清電解質及び血液酸塩基平衡に係る基準範囲は、診療ガイドラインで管理目標値が記載されているものはそれに準じ、記載がないものは現行の慢性腎不全患者での管理状況に死亡リスクに関する文献等の知見を考慮したものであり、妥当と判断する。ただし、既承認の透析剤及び本剤の組成を考慮して血清電解質濃度、血中 HCO_3^- 濃度の推移も確認した結果も踏まえて、血清電解質及び血液酸塩基平衡の是正効果を評価する必要があると判断した。

K-LA5-002 試験の結果より、高窒素血症物質の除去効果は、事前に定めた評価の基準を満たしていることから、本剤と AF-4 の高窒素血症物質の除去効果は類似していると判断する。

血清電解質の是正効果について、K-LA5-002 試験の結果、血清電解質の是正割合は薬剤間で大きく異なると判断でき（表 15）、血清中濃度の推移は、血清 K^+ 濃度又は血清 Mg 濃度が基準範囲よりも高値で推移した症例は経過等から臨床上大きな問題となる症例ではなく（7.R.3 項参照）、本剤と AF-4 の組成の差を臨床上問題としない範囲内で反映する傾向が認められた（表 18）。また、血液酸塩基平衡の是正効果について、K-LA5-002 試験における血液酸塩基平衡の是正割合は本剤投与時に低かったが（表 15）、基準範囲外となった症例のうち、患者背景等の他の要因がない症例における血中 HCO_3^- 濃度の最低値を踏まえると、本剤の是正効果が不十分であることを示唆するものではないと判断する。

以上より、本剤は、AF-4 と類似した高窒素血症物質の除去効果を有し、血清電解質及び血液酸塩基平衡についても臨床上適切な範囲で本剤の組成を反映した是正が可能な薬剤であると判断する。

7.R.3 安全性について

申請者は、第Ⅲ相試験における有害事象の発現状況について以下のように説明した。K-LA5-001 試験における有害事象の発現割合は本剤投与時に 50.0%（64/128 例）、AF-4 投与時に 54.3%（69/127 例）であり、それぞれを投与した際の有害事象の発現割合に差はなかった。いずれかの薬剤投与時に 2%以上発現した有害事象は、表 13 のとおりであり、AF-4 投与時と比較して本剤投与時に発現割合が高かった有害事象は、下痢、嘔吐、処置による低血圧及びシャント狭窄であった。また、K-LA5-001 試験で発現した有害事象は、軽度又は中等度が大半であり、本剤投与時に発現した腭感染及び胃癌各 1 例、AF-4 投与時に発現した冠動脈狭窄及び胃癌各 1 例（胃癌は本剤投与時と同一症例）が高度であったが、本剤投与時に発現した有害事象はいずれも因果関係が否定された。

K-LA5-002 試験における有害事象の発現割合は本剤投与時に 35.2%（19/54 例）、AF-4 投与時に 46.3%（25/54 例）であり、それぞれを投与した際の有害事象の発現割合に差はなかった。いずれかの薬剤投与時に 2%以上発現した有害事象は、表 16 のとおりであり、AF-4 投与時と比較して本剤投与時に発現割合が高かった有害事象はシャント狭窄及び食欲減退であった。また、K-LA5-002 試験で発現した有害事象は、軽度又は中等度が大半であり、本剤投与時に発現した感染性皮膚嚢腫及び硬膜下血腫各 1 例、AF-4 投与時に発現した肺炎、感染性皮膚嚢腫及び脊椎圧迫骨折各 1 例（感染性皮膚嚢腫は本剤投与時と同一症例）が高度であったが、本剤投与時に発現した有害事象はいずれも因果関係が否定された。

以上より、K-LA5-001 試験及び K-LA5-002 試験における有害事象の種類や発現割合は、本剤投与時と AF-4 投与時と同様であり、本剤で特筆すべき安全性の問題はないと考える。

機構は、本剤の組成は AF-4 と比べ K^+ 濃度及び Mg 濃度が高く設定されていることを踏まえ、本剤投与時に、安全性上の問題がなく血清 K^+ 及び Mg 濃度が管理可能といえるのか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。透析患者において死亡リスクが低いと報告されている透析前の血清 K^+ 濃度及び血清 Mg 濃度の範囲（それぞれ 5.0 mEq/L 以上 6.0 mEq/L 未満（わが国の慢性透析療法の

現況、日本透析医学会 2010; 79-80)、2.8 mg/dL 以上 3.1 mg/dL 未満 (Kidney Int. 2014; 85: 174-81)) に基づく K-LA5-001 試験及び K-LA5-002 試験における透析前血清 K⁺濃度及び血清 Mg 濃度の分布は、それぞれ表 19 及び表 20 のとおりであった。

表 19 透析前血清 K⁺濃度の分布別の症例割合 (K-LA5-001 試験、K-LA5-002 試験、FAS) ^a

試験	投与薬剤	観察時点	例数	5.0 mEq/L 未満	5.0 mEq/L 以上 6.0 mEq/L 未満	6.0 mEq/L 以上
K-LA5-001 試験	本剤	第 4 週 1 回目	127 ^c	50 (39.4)	67 (52.8)	10 (7.9)
		第 6 週 1 回目	126 ^d	54 (42.9)	64 (50.8)	8 (6.3)
		第 6 週 3 回目	126 ^d	66 (52.4)	54 (42.9)	6 (4.8)
		次期第 1 週 1 回目 ^b	127 ^c	59 (46.5)	57 (44.9)	11 (8.7)
	AF-4	第 4 週 1 回目	127 ^c	72 (56.7)	49 (38.6)	6 (4.7)
		第 6 週 1 回目	127 ^c	71 (55.9)	50 (39.4)	6 (4.7)
		第 6 週 3 回目	127 ^c	87 (68.5)	38 (29.9)	2 (1.6)
		次期第 1 週 1 回目 ^b	127 ^c	76 (59.8)	46 (36.2)	5 (3.9)
K-LA5-002 試験	本剤	第 4 週 1 回目	50 ^e	23 (46.0)	19 (38.0)	8 (16.0)
		次期第 1 週 1 回目 ^b	50 ^e	23 (43.4)	23 (43.4)	7 (13.2)
	AF-4	第 4 週 1 回目	53 ^f	31 (58.5)	17 (32.1)	5 (9.4)
		次期第 1 週 1 回目 ^b	53 ^f	32 (60.4)	17 (32.1)	4 (7.5)

例数 (%)

a : 該当時点の測定値が得られなかった症例は除外された。

b : 次期の透析施行前の値であることから各投与薬剤投与時の結果として取り扱った。

c : 有害事象により治験が中止された 1 例が除外された。

d : 有害事象により治験が中止された 2 例が除外された。

e : 有害事象により治験が中止された 2 例、規定の検査が実施されなかった 2 例、及び被験者都合により治験が中止された 1 例が除外された。

f : 有害事象により治験が中止された 1 例、及び被験者都合により治験が中止された 1 例が除外された。

表 20 透析前血清 Mg 濃度の分布別の症例割合 (K-LA5-001 試験、K-LA5-002 試験、FAS) ^a

試験	投与薬剤	観察時点	例数	2.8 mg/dL 未満	2.8 mg/dL 以上 3.1 mg/dL 未満	3.1 mg/dL 以上
K-LA5-001 試験	本剤	第 4 週 1 回目	127 ^c	68 (53.5)	41 (32.3)	18 (14.2)
		第 6 週 1 回目	125 ^{d, e}	73 (58.4)	34 (27.2)	18 (14.4)
		第 6 週 3 回目	126 ^d	90 (71.4)	27 (21.4)	9 (7.1)
		次期第 1 週 1 回目 ^b	127 ^c	75 (59.1)	34 (26.8)	18 (14.2)
	AF-4	第 4 週 1 回目	127 ^c	93 (73.2)	27 (21.3)	7 (5.5)
		第 6 週 1 回目	127 ^c	100 (78.7)	20 (15.7)	7 (5.5)
		第 6 週 3 回目	127 ^c	113 (89.0)	11 (8.7)	3 (2.4)
		次期第 1 週 1 回目 ^b	127 ^c	99 (78.0)	21 (16.5)	7 (5.5)
K-LA5-002 試験	本剤	第 4 週 1 回目	50 ^f	21 (42.0)	19 (38.0)	10 (20.0)
		次期第 1 週 1 回目 ^b	50 ^f	23 (43.4)	17 (32.1)	13 (24.5)
	AF-4	第 4 週 1 回目	53 ^g	35 (66.0)	15 (28.3)	3 (5.7)
		次期第 1 週 1 回目 ^b	53 ^g	37 (69.8)	14 (26.4)	2 (3.8)

例数 (%)

a : 該当時点の測定値が得られなかった症例は除外された。

b : 次期の透析施行前の値であることから各投与薬剤投与時の結果として取り扱った。

c : 有害事象により治験が中止された 1 例が除外された。

d : 有害事象により治験が中止された 2 例が除外された。

e : 症例検討会において検体処理が適切ではない可能性を考慮して不採用と判断された 1 例が除外された。

f : 有害事象により治験が中止された 2 例、規定の検査が実施されなかった 2 例、及び被験者都合により治験が中止された 1 例が除外された。

g : 有害事象により治験が中止された 1 例、及び被験者都合により治験が中止された 1 例が除外された。

K-LA5-001 試験及び K-LA5-002 試験における血清 K⁺濃度の分布は以下のとおりであった。本剤投与時のみでいずれかの観察時点の透析前血清 K⁺濃度が 6.0 mEq/L 以上となった症例は 11 例（K-LA5-001 試験 8 例、K-LA5-002 試験 3 例、以下同順）であった。そのうち 7 例（4 例、3 例）の透析前血清 K⁺濃度は、連続した観察時点で 6.0 mEq/L 以上となる推移は示しておらず、各症例の最高値は 6.0～6.3 mEq/L であり、これらの全ての症例で血清 K⁺濃度の上昇に関連する有害事象³⁾も認められなかった。残りの 4 例（4 例、0 例）の透析前血清 K⁺濃度は、連続した観察時点で 6.0 mEq/L 以上を示しており必ずしも適切な管理がされていなかった可能性があるが、各症例の最高値は 6.2～6.3 mEq/L であった。また、当該 4 例のうち 1 例で血清 K⁺濃度の上昇に関連する有害事象³⁾である心電図 QT 延長が報告されたが、本剤投与開始前の発現であることから本剤投与時の血清 K⁺濃度との関連はないと判断された。本剤投与時及び AF-4 を含む既存の透析剤投与時の両方で、いずれかの観察時点で透析前血清 K⁺濃度が 6.0 mEq/L 以上となった症例は 14 例（7 例、7 例）であり、これらの症例はいずれも連続した観察時点又は最終観察時点で 6.0 mEq/L 以上であったことから必ずしも適切な管理がされていなかった可能性がある。しかしながら、そのうち 9 例（4 例、5 例）の透析前血清 K⁺濃度について、各症例の最高値は 6.0～6.6 mEq/L であり、これらの症例で血清 K⁺濃度の上昇に関連する有害事象³⁾も認められなかった。残りの 5 例（3 例、2 例）の透析前血清 K⁺濃度の最高値は 7.0～8.2 mEq/L であり、本剤投与中に最高値を示した 3 例（2 例、1 例）の最高値は 7.0、7.3、8.2 mEq/L、AF-4 投与中に最高値を示した 2 例（1 例、1 例）の最高値は 7.0、7.1 mEq/L であった。また、本剤投与中に最高値を示した症例のうち 1 例で血清 K⁺濃度の上昇に関連する有害事象³⁾として高 K 血症が報告された。本剤投与中に最高値を示した 3 例のうち 2 例は治療介入がなされている高 K 血症を合併していたこと、残りの 1 例は高 K 血症が報告された症例であるが、BUN、血清 K⁺濃度及び血液ガス（pH 及び血中 HCO₃⁻濃度）の経時推移から食事摂取量の増加した可能性があることから、いずれの症例も患者背景が要因として考えられる。なお、いずれの症例も高 K 血症を増悪させる薬剤（レニンアンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬）を併用しており、このことも血清 K⁺濃度が高値となったことに影響した可能性がある。

K-LA5-001 試験及び K-LA5-002 試験における血清 Mg 濃度の分布は以下のとおりであった。本剤投与時のみでいずれかの観察時点の透析前血清 Mg 濃度が 3.1 mg/dL 以上となった症例は 20 例（K-LA5-001 試験 13 例、K-LA5-002 試験 7 例、以下同順）であったが、いずれの症例も透析前血清 Mg 濃度の最高値が 3.1～3.4 mg/dL であった。血清 Mg 濃度の上昇に関連する有害事象⁴⁾は、1 例で悪心が報告されたが、有害事象発現時の血清 Mg 濃度は 3.0 mg/dL 未満であり、他の薬剤の減量により症状が回復していることから、本剤投与時の血清 Mg 濃度との関連はないと判断された。本剤投与時及び AF-4 を含む既存の透析剤投与時の両方で、いずれかの観察時点で透析前血清 Mg 濃度が 3.1 mg/dL 以上となった症例は 22 例（14 例、8 例）であった。これらの症例の透析前血清 Mg 濃度は、AF-4 投与時に比べて本剤投与時に高値を示す症例が多かったが、いずれも透析前血清 Mg 濃度の最高値が 3.1～3.7 mg/dL であり、血清 Mg 濃度の上昇に関連する有害事象⁴⁾は認められなかった。

以上のことから、血清 K⁺濃度及び血清 Mg 濃度の管理に関して本剤特有の安全性に関する懸念は示唆されておらず、適切な食事指導及び併用治療の選択や、血液検査の実施等を含めた AF-4 と同様の注意喚起の下で使用することで、本剤は AF-4 と同程度に安全に使用が可能と考える。

3) MedDRA PT 「心停止」、「不整脈」、「徐脈」、「心電図 QT 延長」、「心房細動」及び「高カリウム血症」

4) MedDRA PT 「血圧低下」、「低血圧」、「処置による低血圧」、「悪心」、「嘔吐」、「うつ病」及び「反射減弱」

機構は、以下のように考える。K-LA5-001 試験及び K-LA5-002 試験における有害事象の発現割合は、本剤投与時と AF-4 投与時で大きな差異はなく、本剤投与時に発現した有害事象は重篤な事象を含めいずれも本剤との因果関係は否定されていることから、両試験で認められた有害事象からは本剤について AF-4 を上回る安全性の懸念はないものと判断する。

また、K-LA5-001 試験及び K-LA5-002 試験における各症例の透析前血清 K^+ 濃度について、連続した観察時点で申請者が説明した範囲以上 (6.0 mEq/L 以上) の値が持続した症例が認められたものの、そのうち各症例の最高値が 7.0 mEq/L 以上を示した症例はいずれも本剤投与下のみならず AF-4 を含む既存の透析剤投与下でも高値を示しており、高 K 血症の合併や食事摂取量といった患者背景が影響した可能性があること、残りの症例は各症例の最高値や発現した血清 K^+ 濃度の上昇に関連する有害事象について発現時期から本剤投与との関連が認められていないことを踏まえると臨床上大きな問題となるような血清 K^+ 濃度の推移を示した症例ではないと判断できることから、本剤の K^+ 濃度が AF-4 と比べて高いことによる安全性の懸念は示されていないと判断する。K-LA5-001 試験及び K-LA5-002 試験における各症例の透析前血清 Mg 濃度について、本剤投与下のみ、又は本剤投与下と AF-4 投与下の両方で、連続した観察時点で申請者が説明した範囲以上 (3.0 mg/dL) の値が持続した症例は認められたものの、その最高値や発現した血清 Mg 濃度の上昇に関連する有害事象について他の薬剤の影響が考えられることを踏まえると臨床上大きな問題となるような血清 Mg 濃度の推移を示した症例ではないと判断でき、本剤の Mg 濃度が AF-4 と比べて高いことによる安全性の懸念は示されていないと判断する。加えて、血液透析治療においては血清電解質濃度の定期的な観察も含めた管理がなされていることを考慮すると、本剤と既承認の AF-4 の組成の異同に起因する本剤特有の安全性に関する懸念は示唆されていないと判断する。

以上より、本剤は、AF-4 と類似した安全性プロファイルを有するものであり、AF-4 と同様の注意喚起の下で使用することで、AF-4 と同程度に安全に使用が可能と判断する。

7.R.4 効能・効果及び用法・用量について

申請者は、本剤の効能・効果及び用法・用量について以下のように説明した。本剤は、AF-4 と同じ臨床的位置付けの薬剤として開発し、K-LA5-002 試験において、主要評価項目とした高窒素血症物質の除去効果について AF-4 との類似性が示され、副次的評価項目の血清電解質及び血液酸塩基平衡の是正効果においても、AF-4 との間に大きな違いは認められなかった。K-LA5-001 試験及び K-LA5-002 試験における安全性の結果についても AF-4 と同様であった。以上のことから、本剤の申請効能・効果は、AF-4 と同一とした。また、以上の結果が得られた K-LA5-001 試験及び K-LA5-002 試験における本剤の用法・用量は AF-4 と同じ用法・用量としたことを踏まえ、申請用法・用量は AF-4 と同一とした。

機構は、以下のように考える。K-LA5-002 試験の結果、有効性について AF-4 との類似性は示されたこと (7.R.2 項参照)、及び AF-4 と同様に臨床的に許容可能な安全性が示されたこと (7.R.3 項参照) から、本剤は AF-4 と同様に使用できる透析剤であると判断できる。したがって、AF-4 と同一の申請効能・効果及び申請用法・用量は妥当と判断する。

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（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 治験薬の管理に係る不備（一部の被験者に対する割付け群と異なる治験薬の払い出し）
- ・ 治験実施計画書からの逸脱（治験薬の投与手順に係る規定の不遵守）

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、本品目の慢性腎不全患者に使用する透析剤としての有効性及び安全性は既承認の透析剤である AF-4 と類似しており、本品目を血液透析治療の選択肢の一つとして医療現場に提供する意義はあるものと考ええる。

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。

以上

審査報告 (2)

令和2年5月14日

申請品目

[販 売 名] キンダリー透析剤 AF5 号、同 AF5P 号及び同 5E
[一 般 名] 医療用配合剤のため該当しない
[申 請 者] 扶桑薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和元年7月26日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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)に記載した本剤の組成及び臨床的位置付け、有効性、安全性、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

2. 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
5	表5 (AF5 号 A 液 定量法)	塩素 (電位差滴定法)	塩化ナトリウム (電位差滴定法)
	表5 (AF5P 号 A 液 定量法)	塩素 (電位差滴定法)	塩化ナトリウム (電位差滴定法)
	表5 (5E A 剤 定量法)	塩素 (電位差滴定法)	塩化ナトリウム (電位差滴定法)

3. 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・効果及び用法・用量で本品目を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・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 AF5 号

通常、A 液 : B 液 : 透析用水 = 1 : 1.26 : 32.74 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。

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。

② キンダリー透析剤 AF5P 号

通常、A 液 : (B 末水溶液 + 透析用水) = 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 末を透析用水に溶かし、炭酸水素ナトリウム 882 g に対応する容量をとり、これに A 液 10 L 及び透析用水を加えて 350 L 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。

③ キンダリー透析剤 5E

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 (3004.8 g) に透析用水を加えて溶解し、10 L とし A 液とする。B 剤 (炭酸水素ナトリウム 882 g) に透析用水を加えて、所定の容量に溶解し、これに A 液 10 L 及び透析用水を加えて 350 L 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

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AF-1	—	キンダリー透析剤 AF1 号及び同 AF1P 号
AF-2	—	キンダリー透析剤 AF2 号、同 AF2P 号、同 2E
AF-3	—	キンダリー透析剤 AF3 号、同 AF3P 号、同 3D 及び同 3E
AF-4	—	キンダリー透析剤 AF4 号、同 AF4P 号、同 4D 及び同 4E
AF5 号	—	キンダリー透析剤 AF5 号
AF5P 号	—	キンダリー透析剤 AF5P 号
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CI	Confidence interval	信頼区間
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
Cre	Creatinine	クレアチニン
5E	—	キンダリー透析剤 5E
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HMF	Hydroxymethylfurfural	ヒドロキシメチルフルフラール
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
iCa	Ionized calcium	イオン化カルシウム
IP	Inorganic phosphorus	無機リン
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	—
MF	—	原薬等登録原簿
PE	—	ポリエチレン
PET	—	ポリエチレンテレフタレート
PT	Preferred term	—
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
UA	Uric acid	尿酸
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	—	キンダリー透析剤 AF5 号、同 AF5P 号及び同 5E