

審査報告書

令和4年2月4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] リンパック透析剤 TA5
[一般名] 医療用配合剤のため該当しない
[申請者] ニプロ株式会社
[申請年月日] 令和3年5月28日
[剤形・含量] A剤及びB剤からなる組合せ製剤であり、A剤1包中に塩化ナトリウム 1986.6 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 40.0 g、無水酢酸ナトリウム 110.3 g 及びブドウ糖 472.5 g を、B剤1包中に炭酸水素ナトリウム 741.3 g 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（再審査期間中でないもの）
[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おける透析型人工腎臓の灌流液としての有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能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・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・用量]

通常、A剤を水に溶かし、9Lとする（A液）。

別にB剤を水に溶かし、11.34L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)

令和3年12月13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] リンパック透析剤 TA5
[一般名] 医療用配合剤のため該当しない
[申請者] ニプロ株式会社
[申請年月日] 令和3年5月28日
[剤形・含量] A剤及びB剤からなる組合せ製剤であり、A剤1包中に塩化ナトリウム 1986.6 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 40.0 g、無水酢酸ナトリウム 110.3 g 及びブドウ糖 472.5 g を、B剤1包中に炭酸水素ナトリウム 741.3 g 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、以下の要因を持つものに用いる。

- 無糖の透析液では、血糖値管理の困難な場合
- 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・用量]

通常、A剤を水に溶かし、9Lとする(A液)。

別にB剤を水に溶かし、11.34L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150~300L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	4
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	13

9. 審査報告（1）作成時における総合評価.....13

[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、既承認のリンパック透析剤のうち TA3 と同一の有効成分を配合した透析剤であり、TA3 の組成を基本として、 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、及び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に対応するとともに、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目的で申請者により開発がなされた。なお、2021 年 5 月現在、本剤は海外で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 本剤の原薬

	成分名	収載されている公定書	MF 登録番号	転用 ^a の有無
A 剤	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 剤	炭酸水素ナトリウム	日局		

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 剤から構成され用時調製する血液透析用剤である。A 剤は、1 包中に塩化ナトリウム 1986.6 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 40.0 g、無水酢酸ナトリウム 110.3 g 及びブドウ糖 472.5 g を含有する。また、氷酢酸を添加剤として含有する。B 剤は、1 包中に炭酸水素ナトリウム 741.3 g を含有する。

2.2.2 製造方法

製剤は、A 剤の製造工程（ 、 、 、 及び 工程）、B 剤の製造工程（ 及び 工程）、包装・表示、試験工程により製造される。なお、A 剤の 、 、 及び 工程、並びに B 剤の 工程が重要工程とされ、A 剤の 工程、並びに A 剤及び B 剤それぞれの 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]、確認試験 [塩化物、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩及び酢酸塩 (以上、定性反応)、ブドウ糖 (沈殿反応)]、pH、純度試験 [溶状、5-ヒドロキシメチルフルフラール類 (UV-VIS)]、エンドトキシン、製剤均一性

(含量均一性試験)、定量法〔塩素(電位差滴定法)、ナトリウム、カリウム、カルシウム及びマグネシウム(以上、誘導結合プラズマ発光分光分析法)、酢酸(HPLC)、ブドウ糖(旋光度測定法)〕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、並びに製剤均一性(質量偏差試験)及びエンドトキシンが設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表2のとおりである。長期保存試験(A剤及びB剤)及び加速試験(B剤)の結果は安定であった。加速試験(A剤)の結果、3カ月及び6カ月時点で純度試験(5-ヒドロキシメチルフルフラール類)、6カ月時点で純度試験(溶状)の規格からの逸脱が認められたが、中間的試験(A剤)の結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、A剤及びB剤それぞれの包装品はいずれも光に安定であった。

表2 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
A剤	長期保存試験	実生産スケール 各3ロット	25℃	60%RH	[]製袋 ^a	18カ月
	中間的試験		30℃	65%RH		12カ月
	加速試験		40℃	75%RH		6カ月
B剤	長期保存試験		25℃	60%RH		36カ月
	加速試験		40℃	75%RH		6カ月

a: []製袋に充てんし、ヒートシールで封を施したもの

以上より、製剤の有効期間は、A剤及びB剤をそれぞれ[]製袋に充てん、ヒートシールで封を施し、紙箱に入れたものを室温保存するとき18カ月と設定された。なお、A剤の長期保存試験は24カ月まで継続予定である。

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

本申請は類似処方医療用配合剤に係るものであるとして、「非臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は類似処方医療用配合剤に係るものであるとして、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

5.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験として、ラット及びイヌを用いた静脈内投与毒性試験が実施された(表3)。

表 3 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	本剤：50、100、200 TA3：200 (5 mL/kg/min)	毒性所見なし	>200	4.2.3.1-1
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	本剤：50、100、200 TA3：200 (0.83 mL/kg/min)	毒性所見なし	>200	4.2.3.1-2

5.2 局所刺激性試験

5.2.1 溶血性試験

ウサギ全血を用いた溶血性試験が実施された (表 4)。

表 4 局所刺激性試験

試験系	試験方法	試験結果	添付資料 CTD
ウサギ血液	本剤又は TA3 10 mL に ACD 加血液を 0.2 mL 添加し、溶血率 ^a を評価した。	溶血性なし	4.2.3.6

a：以下の式に基づき溶血率を算出し、溶血率が 2% 以下である場合に「溶血性なし」と判断した。

$$\frac{(\text{試験液上清の吸光度} - \text{生理食塩水の吸光度})}{(\text{日本薬局方注射用水の吸光度} - \text{生理食塩水の吸光度})} \times 100 (\%)$$

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された毒性試験の成績からは、毒性学的に問題となるような所見等は認められないと判断した。提出された毒性試験はいずれも本剤ではなく、希釈・調製後の組成に異同がある開発候補品 (本剤と比較して、開発候補品の Na⁺の濃度は 0.13 mEq/L 低く、HCO₃⁻の濃度は 0.08 mEq/L 高い) を用いて実施されたものであるが、本剤を希釈・調製後の組成と既承認の透析剤との類似性 (表 9) を踏まえると、当該開発候補品が毒性用量を投与された上での所見であれば、毒性用量を投与した本剤による所見と類似すると推定することは可能と判断できることから、本剤の臨床使用に関する問題は想定されないと判断する。

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

本申請は類似処方医療用配合剤に係るものであるとして、「臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

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 5 に示す 1 試験が提出された。

表 5 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	P-P3-PDLYMT 試験	Ⅲ	血液透析療法を施行中の CKD 患者	53 例	本剤及び TA3 は、A 液：B 液：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（P-P3-PDLYMT 試験、CTD 5.3.5.1、実施期間 2020 年 2 月～2021 年 1 月）

本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、血液透析療法を施行中の CKD 患者を対象に、本剤又は TA3 を使用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 7 施設で実施された。目標症例数は、主要評価項目について本剤使用時のデータの 90%が TA3 使用時のデータの最小値から最大値までの範囲に含まれることを信頼係数 95%で確認するために必要な症例数は 46 例となり、脱落率等を考慮して 52 例とした。

本試験は、前観察期 2 週間（透析 6 回）並びにクロスオーバー期（第Ⅰ期及び第Ⅱ期）8 週間（透析 24 回）（各期 4 週間（透析 12 回））で構成された。

主な選択基準は、週 3 回、1 回 3 時間以上の血液透析療法を施行中の 20 歳以上 85 歳未満の CKD 患者とされた。

本剤及び TA3 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調製され、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。また、クロスオーバー期の透析時間、透析液流量及び血液流量は前観察期に設定した値から変更しないこととされた。

前観察期は TA3 が使用され、クロスオーバー期では、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 TA3 が使用され、TA3 先行群に割り付けられた場合には第Ⅰ期に TA3、第Ⅱ期に本剤が使用された。

同意取得した 53 例（本剤先行群 27 例、TA3 先行群 26 例、以下同順）のうち、治験薬が使用された 52 例（26 例、26 例）が安全性解析対象集団とされた。このうち、前観察期に有害事象の発現により治験薬の使用が中止された 1 例と同意撤回した 1 例を除く 50 例（26 例、24 例）が FAS とされ、有効性の主要な解析集団とされた。

有効性について、主要評価項目である尿毒症物質（BUN、Cre 及び UA）の除去率は、表 6 のとおりであった。また、尿毒症物質（BUN、Cre 及び UA）の全てについて、TA3 使用時の除去率の最小値と最大値の範囲を許容区間とし、本剤使用時の除去率が許容区間から逸脱した症例の割合を評価した結果、いずれの指標についても許容区間から逸脱した症例の割合は事前に設定された許容限界値である 10%を下回った。

表 6 尿毒症物質の除去率 (FAS)

項目	本剤使用時の除去率 ^a (49例 ^b)	TA3 使用時の除去率 ^a (50例)	許容区間から逸脱した症例の割合
BUN	69.69±5.466 [56.9, 80.8]	69.61±5.773 [56.3, 81.7]	0% (0/49)
Cre	63.85±5.304 [52.9, 74.4]	63.80±5.573 [52.0, 76.1]	0% (0/49)
UA	73.47±5.240 [60.0, 83.2]	73.40±5.530 [60.2, 85.9]	2.0% (1/49)

平均値±標準偏差 [最小値, 最大値] (%)

a : 各使用期の第 2、3 及び 4 週目における各週 3 回目の透析前と透析後の値を用いて、(透析前値－透析後値) / 透析前値 × 100 の式より算出された除去率 (計 3 回) の平均値

b : TA3 先行群で TA3 使用時に死亡例が認められ、本剤使用時のデータが得られていない 1 例が評価から除かれた。

副次評価項目である血清電解質 (Na、K、Ca、Mg) 及び血液酸塩基平衡 (血中 HCO₃⁻) の是正効果は表 7 のとおりであった。

表 7 血清電解質及び血液酸塩基平衡の是正効果 (FAS)

	治験薬	是正割合 ^a	基準範囲
血清 Na 濃度	本剤	100% (49/49)	135 mEq/L 以上 145 mEq/L 以下
	TA3	100% (50/50)	
血清 K 濃度	本剤	98.0% (48/49)	2.5 mEq/L 以上 4.5 mEq/L 以下
	TA3	100% (50/50)	
血清 Ca 濃度	本剤	98.0% (48/49)	8.5 mg/dL 以上 10.5 mg/dL 以下
	TA3	98.0% (49/50)	
血清 Mg 濃度	本剤	100% (49/49)	1.8 mg/dL 以上 3.0 mg/dL 以下
	TA3	100% (50/50)	
血中 HCO ₃ ⁻ 濃度	本剤	71.4% (35/49)	22 mEq/L 以上 30 mEq/L 以下
	TA3	82.0% (41/50)	

a : 各使用期の第 2、3 及び 4 週目における各週 3 回目の透析後の値の平均値が基準範囲内に含まれた症例の割合

安全性について、TA3 が使用された前観察期では安全性解析対象集団 (52 例) のうち 10 例に有害事象が認められ (軟便、接触皮膚炎、下腹部痛、食欲減退及び下痢、咽頭炎、動静脈グラフト部位感染、上気道感染及びうっ血性心不全、眼筋麻痺、上咽頭炎、上気道の炎症各 1 例)、動静脈グラフト部位感染を発現した 1 例は前観察期中で中止となった。

FAS (50 例) におけるクロスオーバー期での有害事象の発現割合は本剤使用時で 28.6% (14/49 例¹⁾)、TA3 使用時で 28.0% (14/50 例) であり、いずれかの使用時に発現した有害事象は、表 8 のとおりであった。

1) TA3 先行群で TA3 使用時に死亡例が認められ、本剤使用時のデータが得られていない 1 例が評価から除かれた。

表 8 いずれかの使用時に発現した有害事象 (FAS)

	本剤使用時 (49 例 ^a)	TA3 使用時 (50 例)
高カリウム血症	2 (4.1)	2 (4.0)
嘔吐	1 (2.0)	1 (2.0)
挫傷	0 (0)	2 (4.0)
シャント狭窄	0 (0)	2 (4.0)
上咽頭炎	0 (0)	2 (4.0)
貧血	1 (2.0)	1 (2.0)
軟便	1 (2.0)	0 (0)
大腸ポリープ	1 (2.0)	0 (0)
熱傷	1 (2.0)	0 (0)
脂質異常症	1 (2.0)	0 (0)
脳梗塞	1 (2.0)	0 (0)
意識消失	1 (2.0)	0 (0)
下肢静止不能症候群	1 (2.0)	0 (0)
湿疹	1 (2.0)	0 (0)
掻痒症	1 (2.0)	0 (0)
回転性めまい	1 (2.0)	0 (0)
肝機能異常	1 (2.0)	0 (0)
脊柱管狭窄症	1 (2.0)	0 (0)
下痢	0 (0)	1 (2.0)
胃腸出血	0 (0)	1 (2.0)
シャント閉塞	0 (0)	1 (2.0)
接触皮膚炎	0 (0)	1 (2.0)
洞性頻脈	0 (0)	1 (2.0)
ドライアイ	0 (0)	1 (2.0)
発熱	0 (0)	1 (2.0)

例数 (%)

a: TA3 先行群で TA3 使用時に死亡例が認められ、本剤使用時のデータが得られていない 1 例が評価から除かれた。

クロスオーバー期において、死亡は TA3 使用時に 1 例（胃腸出血）に認められたが、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、本剤使用時に 1 例（脊柱管狭窄症）、TA3 使用時に 2 例（シャント閉塞及びシャント狭窄）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の使用中止に至った有害事象は、死亡を含む重篤な有害事象が認められた症例以外には、TA3 使用時に 1 例（嘔吐）に認められた。

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 TA3 と同一成分からなる透析剤である（表 9）。

表 9 本剤及び既承認品目の透析剤の希釈・調整後の組成

	電解質濃度 (mEq/L)						ブドウ糖濃度 (mg/dL)
	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	HCO ₃ ⁻	CH ₃ COO ⁻	
本剤	140	2.0	2.75	1.25	28	6.02 ^a	150
TA3	140	2.0	3.0	1.0	25	10.2 ^b	100

a: pH 調整剤である氷酢酸の CH₃COO⁻ 1.76 mEq/L を含む。

b: pH 調整剤である氷酢酸の CH₃COO⁻ 2.2 mEq/L を含む。

近年、血液透析患者の高齢化や透析の長期化に伴う様々な合併症による Ca の代謝異常が問題になっていることから、2012 年に日本透析学会より公表された「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: 301-56）では、血清 Ca 濃度の管理目標が定められた。また、血清 Mg 濃度について、透析患者の高齢化に伴い透析前の血清 Mg が低下していることや低 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）に加え、低 Mg 血症と生命予後の悪化の関連が報告される中で日本の透析患者では血清 Mg 濃度低値の患者が存在すること（図説 わが国の慢性透析療法の現況 2009 年 12 月 31 日現在. 日本透析医学会 統計調査委員会; 2010. p39）が報告されている。これらの状況に対応するために、本剤は、TA3 の組成を基本として、TA3 より Ca^{2+} 濃度を低く、 Mg^{2+} 濃度を高くすることで、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電解質組成とした。 CH_3COO^- 濃度については、透析液中の CH_3COO^- 濃度と酢酸不耐症の関係は明確ではなく、その発生頻度も極めて低いとの報告（透析会誌 2016; 49: 483-91）はあるが、酢酸不耐症の発生リスクを考慮し、TA3 より低い CH_3COO^- 濃度の透析剤を医療現場に提供することが有用と考え 6.02 mEq/L とした。 HCO_3^- 濃度については、透析前の血中 HCO_3^- 濃度及び pH が上がりすぎないように 30 mEq/L 以下が適切であると報告されていること（臨牀透析 2019; 35: 83-9）及び酢酸も合わせた総アルカリ化剤濃度としては TA3（35.2 mEq/L）と同程度となるように 28 mEq/L に設定した。以上より、本剤の血液酸塩基平衡の是正に関する組成について、 HCO_3^- 濃度と CH_3COO^- 濃度を合わせた総アルカリ化剤濃度は、TA3 と比較してわずかに低いものの、TA3 と同程度の酸塩基平衡是正効果となるような組成とした。ブドウ糖濃度は、糖尿病を合併した透析患者が増加していること（透析会誌 2020; 53: 579-632）を踏まえ、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。

国内第Ⅲ相試験において、主要評価項目である尿毒症物質の除去効果について本剤と TA3 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 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が確認された（7.R.3 参照）。以上のことから、本剤は TA3 と同様の血液透析治療が可能な製剤であり、TA3 とは Ca^{2+} 濃度及び Mg^{2+} 濃度等が異なることから、従来 TA3 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提供する薬剤となる。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験の結果、尿毒症物質の除去効果について本剤と TA3 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本剤と TA3 と大きく異ならなかったこと（7.R.2 参照）、及び TA3 と類似した安全性が示されたことから（7.R.3 参照）、本剤は TA3 と同様に使用できる透析剤であると判断する。また、TA3 より Ca^{2+} 濃度を低く Mg^{2+} 濃度を高く設定したことについて、国内第Ⅲ相試験において、本剤使用時の血清 Ca 濃度及び血清 Mg 濃度は、TA3 に対する組成の変更を反映した推移を示したことを踏まえると、近年の血清 Ca 濃度及び血清 Mg 濃度の管理目標や透析療法の現況への対応可能性を有する組成設計の一つとして妥当と判断でき、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臨床的意義があると判断する。

7.R.2 有効性について

申請者は、本剤と対照薬である TA3 の有効性に関する類似性について、以下のように説明した。尿毒症物質の除去による血液浄化は血液透析の主要な目的のひとつであることから、国内第Ⅲ相試験では、代表的な尿毒症物質である BUN、Cre 及び UA の除去率を主要評価項目とした。また、TA3 から組成を

変更したことの影響も含めて血清電解質 (Na、K、Ca 及び Mg) 及び血液酸塩基平衡 (血中 HCO_3^-) の是正及び推移を副次評価項目として評価することとした。副次評価項目の評価の基準範囲は、それぞれ以下のとおり設定した。

- 血清 Na 濃度については、血清 Na 濃度の生理的な範囲が 135 mEq/L から 145 mEq/L であることから (腎と透析 2018 増刊号 ベッドサイド検査辞典. 東京医学社; 2018. p21)、透析後の血清 Na 濃度 135 mEq/L 以上 145 mEq/L 以下を基準範囲とした。
- 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の血清 K 濃度が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)、透析後の血清濃度は生理的な範囲である 3.6~5.0 mEq/L よりも低めに管理する必要があると考えた。また、日本透析医学会の統計資料において 2.5 mEq/L 以上 4.5 mEq/L 未満の患者は全体の 96.7%を占めていた (透析会誌 2010; 43: 1-35)。以上を踏まえ、透析後の血清 K 濃度 2.5 mEq/L 以上 4.5 mEq/L 以下を基準範囲とした。
- 血清補正 Ca 濃度²⁾については、慢性腎不全患者は血液中 Ca 濃度が低下しやすく (透析ケア 2014 年 冬季増刊号. メディカ出版; 2014. p149-53)、透析後の血液中 Ca 濃度は高めに管理されている。「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: 301-56)において、透析前の血清補正 Ca 濃度²⁾の管理目標値としては 8.4~10.0 mg/dL が推奨されており、透析後の血清補正 Ca 濃度²⁾に関する実態として透析後の血清補正 Ca 濃度²⁾では 8.5~10.5 mg/dL の患者が約 80%を占めていたこと (透析会誌 2010; 43: 1-35)を踏まえ、透析後の血清補正 Ca 濃度²⁾は、透析前の血清補正 Ca 濃度²⁾の管理目標値より高値の 8.5 mg/dL 以上 10.5 mg/dL 以下を基準範囲とした。
- 血清 Mg 濃度については、透析前の血清 Mg 濃度が 2.7~3.0 mg/dL 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)、健康成人の血清 Mg 濃度の基準値が 1.8~2.6 mg/dL であること、透析前の 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 (図説 わが国の慢性透析療法の現況 2009 年 12 月 31 日現在. 日本透析医学会 統計調査委員会; 2010. p39)を考慮し、透析後の血清 Mg 濃度 1.8 mg/dL 以上 3.0 mg/dL 以下を基準範囲とした。
- 血中 HCO_3^- 濃度については、透析後の血清 HCO_3^- 濃度の正常範囲は 22~30 mEq/L であり (日本透析医学会雑誌 2011; 26: 10-15)、日本透析医学会の統計資料において、この範囲の患者は全体の約 80%を占めていること (透析会誌 2010; 43: 1-35)を踏まえ、透析後の血中 HCO_3^- 濃度 22.0 mEq/L 以上 30.0 mEq/L 以下を基準範囲とした。

国内第Ⅲ相試験において、主要評価項目である尿毒症物質 (BUN、Cre 及び UA) の除去率について、許容区間を逸脱した症例の割合は、いずれの指標も事前に規定した 10%を下回っており (表 6)、本剤と TA3 の尿毒症物質の除去率は類似していることが示された。国内第Ⅲ相試験において許容区間を逸脱した症例は 1 例であり、逸脱したのは UA の除去率 (許容区間は 60.2%以上 85.9%以下)であった。当該症例の本剤及び TA3 使用時の除去率 (平均値) はそれぞれ 60.0%及び 60.2%であり、治験期間中を通じて低値を示していたことから、当該症例における許容区間からの逸脱は本剤の特性に起因す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 (Na、K、Ca 及び Mg) 及び血液酸塩基平衡 (血中 HCO_3^-) の是正効果は、いずれの項目においても本剤使用時と TA3 使用時に大きな差は認められなかった (表 7)。また、TA3 使用時と比較して、透析後の血清 Ca 濃度は本剤使用時に低い傾向が認められており、透析後の血清 Mg 濃度は本剤使用時に高い傾向が認められ、本剤の処方変更の意図が反映された結果が

2) 血清アルブミン濃度が 4 g/dL 未満の場合に、補正式 (血清 Ca 濃度 + (4 - 血清アルブミン濃度)) より算出する。

示された(表 10)。なお、血中 HCO_3^- 濃度の是正割合は本剤及び TA3 使用群でそれぞれ 71.4% 及び 82.0% であり、TA3 使用群と比較して本剤使用群でやや低く、基準範囲を逸脱した症例は、いずれも基準範囲の下限を下回っていた。この結果について、基準範囲を逸脱した症例の多くはいずれの薬剤使用期も透析後の血中 HCO_3^- 濃度は基準範囲の下限付近で推移していたことから、この是正割合の差は、血中 HCO_3^- 濃度が基準範囲の下限付近の症例において、本剤と TA3 の総アルカリ化剤の濃度のわずかな差が影響した可能性がある。しかしながら、透析前後の血中 HCO_3^- 濃度の推移には本剤使用群及び TA3 使用群で大きな差は認められないことから、本剤は、TA3 と同程度の血中 HCO_3^- 濃度の是正効果を有するものと考えられる。

表 10 血清電解質及び血液酸塩基平衡の測定値 (FAS)

項目	使用薬剤	第 1 週 3 回目		第 2 週 3 回目		第 3 週 3 回目		第 4 週 3 回目	
		透析前	透析後	透析前	透析後	透析前	透析後	透析前	透析後
血清 Na 濃度 (mmol/L)	本剤	139.56±3.100 (48)	139.77±1.448 (48)	139.38±2.931 (47)	139.77±1.448 (47)	139.59±3.500 (49)	139.78±1.373 (49)	139.39±2.832 (46)	139.96±1.475 (46)
	TA3	139.28±2.792 (50)	139.92±1.482 (50)	139.36±3.256 (50)	139.52±1.705 (50)	139.65±2.854 (49)	139.73±1.351 (49)	139.38±2.833 (48)	139.92±1.635 (48)
血清 K 濃度 (mmol/L)	本剤	4.85±0.699 (48)	3.31±0.330 (48)	4.94±0.836 (47)	3.30±0.348 (47)	4.90±0.760 (49)	3.31±0.335 (49)	4.84±0.743 (46)	3.32±0.335 (46)
	TA3	4.94±0.773 (50)	3.35±0.356 (50)	4.94±0.775 (50)	3.37±0.413 (50)	4.83±0.634 (49)	3.32±0.365 (49)	4.86±0.782 (48)	3.36±0.352 (48)
血清 Ca 濃度 (mg/dL)	本剤	8.69±0.606 (48)	9.13±0.315 (48)	8.70±0.467 (47)	9.09±0.400 (47)	8.73±0.532 (49)	9.15±0.337 (49)	8.76±0.455 (46)	9.22±0.455 (46)
	TA3	8.87±0.564 (50)	9.74±0.372 (50)	8.96±0.579 (50)	9.79±0.415 (50)	8.86±0.496 (49)	9.75±0.358 (49)	8.92±0.524 (48)	9.75±0.366 (48)
血清 Mg 濃度 (mg/dL)	本剤	2.69±0.342 (48)	2.43±0.132 (48)	2.74±0.331 (47)	2.43±0.174 (47)	2.75±0.330 (49)	2.44±0.125 (49)	2.79±0.330 (46)	2.46±0.165 (46)
	TA3	2.58±0.315 (50)	2.11±0.131 (50)	2.56±0.296 (50)	2.10±0.130 (50)	2.54±0.329 (49)	2.11±0.154 (49)	2.54±0.315 (48)	2.10±0.130 (48)
血中 HCO_3^- 濃度 (mmol/L)	本剤	20.32±2.676 (45)	23.62±2.310 (45)	20.11±2.990 (47)	23.62±2.483 (47)	20.21±2.919 (49)	23.73±2.552 (49)	20.59±2.681 (46)	24.02±2.288 (46)
	TA3	20.31±2.695 (50)	23.71±1.863 (50)	20.12±3.172 (50)	23.29±1.723 (50)	20.51±3.012 (49)	23.38±1.766 (49)	20.75±2.538 (48)	23.13±1.687 (48)

平均値±標準偏差 (例数)

機構は、以下のように考える。血液透析の主要な目的である尿毒症物質の除去率を主要評価項目とし、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と判断する。また、血清電解質 (Na、K、Ca 及び Mg) 及び血液酸塩基平衡 (血中 HCO_3^-) の是正効果に関する各指標の評価の基準範囲は、生理的条件下に非透析日における変動も考慮して設定されており、妥当なものとして判断する。

国内第Ⅲ相試験の主要評価項目である尿毒症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%未滿を滿たしており、許容区間を逸脱した 1 例について、逸脱した UA の各薬剤使用時の除去率に大きな差はなく、申請者も説明するように逸脱例の患者背景も考慮すると本剤と TA3 の尿毒症物質の除去効果が異なることを示唆するものではないと判断できることから、本剤と TA3 の尿毒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、副次評価項目である血清電解質の是正割合は薬剤間で大きく異ならなかった。血清中濃度の推移は、透析後の血清 Na 及び K は本剤使用時と TA3 使用時で同様の推移を示し、透析後の血清 Ca 濃度は、TA3 使用時と比較して本剤使用時に低く推移する傾向、透析後の血清 Mg 濃度は、TA3 使用時と比較して本剤使用時に高く推移する傾向をそれぞれ示した。以上の結果について、血中濃度推移は、本剤と TA3 の組成の差を反映するものであり、是正割合の結果を踏まえると、本剤は、TA3 と同様に血液透析に用いる灌流液に

求められる血清電解質の是正効果を有すると判断できる。血液酸塩基平衡の是正効果について、本剤使用時の血液酸塩基平衡の是正割合は TA3 使用時と比較して低かった。また、基準範囲で管理されなかった症例はいずれも透析後値が下限を下回っていたが、これらの症例の前観察期、本剤使用時及び TA3 使用時の血中 HCO_3^- 濃度は、それぞれ 20.1~23.2 mEq/L、19.6~23.7 mEq/L 及び 21.0~24.6 mEq/L であり、いずれの剤を使用しても基準値下限付近で推移していた。

これらのことを踏まえると、本剤使用時と TA3 使用時の是正割合の差は、国内第Ⅲ相試験に組み入れられた被験者の背景と透析液の総アルカリ化剤の濃度の差が影響した可能性があるとする申請者の説明は妥当であると考えられる。以上の検討に加え、血中 HCO_3^- 濃度の推移（表 10）を踏まえると、本剤と TA3 の血液酸塩基平衡の是正効果は類似していると判断できる。

以上より、本剤は、TA3 と類似した尿毒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、国内第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。国内第Ⅲ相試験における有害事象の発現割合は本剤使用時で 28.6%（14/49 例）、TA3 使用時で 28.0%（14/50 例）であり、それぞれを使用した際の有害事象の発現割合に差はなかった。いずれかの治験薬使用時に発現した有害事象は、表 8 のとおりであり、本剤使用時のみに発現し、かつ本剤との因果関係が否定されなかった事象は掻痒症及び肝機能異常（1 例 2 件）であったが、掻痒症及び肝機能異常を発現した症例は、国内第Ⅲ相試験への参加以前にも当該事象を発現しており、治験責任医師は本剤の特性等から因果関係があるとは積極的に考えられないものの否定もできないと判断し「因果関係不明」としたものであった。また、本剤使用群において、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 TA3 と同程度に安全に使用可能であることが示された。

機構は、申請者の説明から、本剤について TA3 を上回る安全性の懸念はないものと判断でき、認められた有効性（7.R.2 参照）を踏まえると、本剤の安全性は TA3 と同様に臨床的に許容可能と判断する。

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、TA3 と同じ臨床的位置付けの薬剤として開発し、国内第Ⅲ相試験において、主要評価項目とした尿毒症物質の除去効果について TA3 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、TA3 との間に大きな違いは認められなかった。また、安全性の結果についても TA3 と同様であった。以上の試験結果、及び透析液の HCO_3^- 濃度が本剤と同濃度以上である本邦の既承認の透析剤では、TA3 の効能・効果³⁾ に規定のある「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」が設けられていないことを踏まえ、本剤の申請効能・効果は、TA3 の効能・効果から「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」を

3) 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

除いたものとした。また、以上の結果が得られた国内第Ⅲ相試験での本剤の用法・用量は TA3 と同じ用法・用量としたことから、申請用法・用量は TA3 の用法・用量と同一とした。

機構は、本剤は TA3 と同じ臨床的位置付けの薬剤として開発されたものであること、及び TA3 と比較して本剤の HCO_3^- 濃度は高い一方で、 HCO_3^- 濃度と CH_3COO^- 濃度を合わせたアルカリ化剤の濃度は低いことを踏まえ、「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」を規定しないことの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、本剤は TA3 と同程度の酸塩基平衡是正効果を有すると考えることから、本剤の効能・効果に「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」を規定し、TA3 と同一とすると説明した。

機構は、以下のように考える。本剤と TA3 で同一の用法・用量を設定して実施した国内第Ⅲ相試験の結果、有効性について、尿毒症物質の除去、血清電解質の是正効果及び血液酸塩基平衡の是正効果の TA3 との類似性が示されたこと（7.R.2 参照）、及び TA3 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 参照）を踏まえると、申請者の提示した申請時効能・効果からの変更案及び申請時用法・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適合性書面調査を実施した。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）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 TA3 と類似しており、電解質組成が既承認品目とは異なる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4年2月4日

申請品目

[販売名] リンパック透析剤 TA5
[一般名] 医療用配合剤のため該当しない
[申請者] ニプロ株式会社
[申請年月日] 令和3年5月28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。

1.1 有効性及び安全性について

国内第Ⅲ相試験の結果に基づき、本剤は TA3 と類似した尿毒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した機構の判断、並びに本剤の有効性を踏まえれば安全性は臨床的に許容可能とした機構の判断は、いずれも専門委員から支持された。

1.2 本剤の組成及び臨床的位置付けについて

本剤の臨床的位置付けについて、本剤の組成は、血清 Ca 濃度及び血清 Mg 濃度の管理目標を含めた近年の透析治療への対応可能性を有する組成設計の一つとして妥当であり、TA3 と同様に使用できる有効性及び安全性を有することから、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臨床的意義があるとした機構の判断は、専門委員から支持された。

1.3 効能・効果及び用法・用量について

本剤が、TA3 の類似処方医療用配合剤として開発され、本剤と TA3 で同一の用法・用量で実施した国内第Ⅲ相試験の結果から有効性及び安全性について本剤と TA3 の類似性が示されたことを踏まえ、本剤に TA3 と同一の効能・効果及び用法・用量を付すことは妥当とした機構の判断は、専門委員から支持された。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量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、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・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

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACD	Acid citrate dextrose	酸性クエン酸デキストロース
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CH ₃ COO ⁻	Acetate ion	酢酸イオン
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
Cre	Creatinine	クレアチニン
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HCO ₃ ⁻	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
MF	—	原薬等登録原簿
RH	Relative humidity	相対湿度
TA3	—	リンパック透析剤 TA3
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	—	日本薬局方外医薬品規格
日局	—	日本薬局方
本剤	—	リンパック透析剤 TA5