

審査報告書

令和 7 年 2 月 13 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〕 カーボスター透析剤 2 号・L 及び同透析剤 2 号・P

〔一 般 名〕 医療用配合剤のため該当しない

〔申 請 者〕 株式会社陽進堂

〔申請年月日〕 令和 6 年 4 月 17 日

〔剤形・含量〕

① カーボスター透析剤 2 号・L

A 剤（液剤）及び B 剤（液剤）からなる組合せ製剤であり、別紙表 1 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 カーボスター透析剤 2 号・P

A 剤（粉末製剤）及び B 剤（粉末製剤）からなる組合せ製剤であり、別紙表 1 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（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。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。

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。

- ・ 無糖の透析液では、血糖値管理の困難な場合
- ・ カルシウム濃度の高い透析液では、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〕

① カーボスター透析剤 2 号・L

用時、本剤の B 剤 1 容に対し水 26 容を加えて希釈し、この希釈液 34 容に対して A 剤 1 容を加えて希釈して用いる。

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 カーボスター透析剤 2 号・P

用時、本剤の A 剤 1 包を精製水に溶かして 10 L の水溶液（A 液）とする。

本剤の B 剤 1 包を精製水に溶かして 12.6 L の水溶液（B 液）とする。B 液 1 容に対し水 26 容を加えて希釈し、この希釈液 34 容に対して A 液 1 容を加えて希釈して用いる。

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 6 年 12 月 6 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〕 カーボスター透析剤 2 号・L 及び同透析剤 2 号・P

〔一 般 名〕 医療用配合剤のため該当しない

〔申 請 者〕 株式会社陽進堂

〔申請年月日〕 令和 6 年 4 月 17 日

〔剤形・含量〕

①カーボスター透析剤 2 号・L

A 剤（液剤）及び B 剤（液剤）からなる組合せ製剤であり、表 1 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カーボスター透析剤 2 号・P

A 剤（粉末製剤）及び B 剤（粉末製剤）からなる組合せ製剤であり、表 1 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、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
- ・カルシウム濃度の高い透析液では、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〕

①カーボスター透析剤 2 号・L

用時、本剤の B 剤 1 容に対し水 26 容を加えて希釈し、この希釈液 34 容に対して A 剤 1 容を加えて希釈して用いる。

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カーボスター透析剤 2 号・P

用時、本剤の A 剤 1 包を精製水に溶かして 10 L の水溶液（A 液）とする。

本剤の B 剤 1 包を精製水に溶かして 12.6 L の水溶液（B 液）とする。B 液 1 容に対し水 26 容を加えて希釈し、この希釈液 34 容に対して A 液 1 容を加えて希釈して用いる。

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	5
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	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
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	15
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	15

[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、既承認の透析剤である CAB と同一の有効成分を配合し、CAB の組成を基本として、 K^+ 及び Mg^{2+} の濃度を高く、 HCO_3^- の濃度を低く設計された透析剤である。近年の透析患者の高齢化及び低体重化も踏まえた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ため、申請者により、20 年から本剤の臨床開発が開始され、今般、国内第Ⅲ相試験の成績等に基づき、本剤の医薬品製造販売承認申請がなされた。なお、2024 年 12 月現在、本剤は海外で開発又は承認されていない。

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

製剤に使用される原薬（表 1）について、既承認医薬品に使用されている原薬と同一である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤 L 及び製剤 P は、それぞれ 1 本及び 1 包中に各原薬を有効成分として表 1 に示された分量を含有する A 剤（製剤 L：液剤、製剤 P：粉末製剤）及び B 剤（製剤 L：液剤、製剤 P：粉末製剤）から構成される用時調製の血液透析用剤である。製剤 L の A 剤にはクエン酸水和物、クエン酸ナトリウム水和物及び精製水、製剤 L の B 剤には精製水、製剤 P の A 剤にはクエン酸水和物及びクエン酸ナトリウム水和物が添加剤として含まれる。

表 1 製剤中に含まれる有効成分の成分名及び分量

		製剤 L ^a		製剤 P ^b
		小容量 ^c	大容量 ^d	
A 剤	塩化ナトリウム	1313 g	1970 g	2189 g
	塩化カリウム	39 g	59 g	65 g
	塩化カルシウム水和物	46 g	69 g	77 g
	塩化マグネシウム	32 g	48 g	53 g
	ブドウ糖	315 g	473 g	525 g
B 剤	炭酸水素ナトリウム	586 g	886 g	971 g

a：1 本中の分量

b：1 包中の分量

c：A 剤は 6 L、B 剤は 7.6 L

d：A 剤は 9 L、B 剤は 11.5 L

2.2.2 製造方法

製剤は、表 2 の工程により製造される。

表 2 製剤の製造工程

	工程名
製剤 L	A 剤：[]、溶解・定容 ^{a,b} 、ろ過・充てん ^{a,b} 、包装・表示
	B 剤：[]、溶解・定容 ^{a,b} 、ろ過・充てん ^{a,b} 、包装・表示
	製剤：包装・試験・保管
製剤 P	A 剤：[]、[] ^b 、混合 ^a 、充てん ^{a,b}
	B 剤：[]、充てん ^{a,b}
	製剤：包装・表示・試験・保管

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

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

CQA の特定

表 3 製剤の管理戦略の概要

		CQA	管理方法
製剤 L	A 剤	[]	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
		[]	製造方法
	B 剤	[]	製造方法、規格及び試験方法
		[]	製造方法
		[]	製造方法
		[]	製造方法
製剤 P	A 剤	[]	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
	B 剤	[]	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
		[]	製造方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法は、表4のとおり設定されている。

表4 製剤の規格及び試験方法

	規格及び試験方法
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、ブドウ糖（以上、定性反応）〕、浸透圧比、pH、純度試験〔5-HMF (UV/VIS) 〕、エンドトキシン、製剤均一性（質量偏差） ^a 、定量法〔ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、塩素、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、溶状 ^a 、エンドトキシン、製剤均一性（質量偏差） ^a 、定量法〔炭酸水素ナトリウム（滴定終点検出法）〕

a：製剤Pのみ

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 5 のとおりであり、長期保存試験の結果は安定であったが、加速試験の結果、製剤 L 及び P のいずれにおいても、A 剤についてブドウ糖の分解物である 5-HMF の経時的な増加が認められた。また、光安定性試験の結果、容器入りの製剤¹⁾は光に安定であった。

¹⁾ 表 5 の保存形態から紙箱を除いたもの

表 5 製剤の主な安定性試験

製剤	試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
製剤 L	長期保存試験	A 剤 (6 L) : パイロットスケール 3 ロット B 剤 (7.6 L) : 実生産スケール 3 ロット	25℃	60%RH	A 剤 : PE 容器+PE キャップ+紙箱 B 剤 : PE 容器+PE キャップ+紙箱	31 カ月
	加速試験	A 剤 (6 L, 9 L) : パイロットスケール各 6 ロット B 剤 (7.6 L, 11.5 L) : 実生産スケール各 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月
製剤 P	長期保存試験	A 剤 : 実生産スケール 3 ロット B 剤 : 実生産スケール 3 ロット	25℃	60%RH	<袋包装> A 剤 (プラスチック袋 ^a) + B 剤 (プラスチック袋 ^a) + 紙箱 <ボトル包装> A 剤 : PE 容器+プラスチック蓋材 ^c +紙箱 B 剤 : PE 容器+プラスチック蓋材 ^c +紙箱	31 カ月
	加速試験	A 剤 : 実生産スケール 6 ロット B 剤 : 実生産スケール 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

a : PET、ガラス被膜付き PET 及び PE の多層フィルム

b : PET 及び PE の多層フィルム

c : PET、PE 及び PP の多層フィルム

以上より、製剤 L の有効期間は、A 剤及び B 剤をそれぞれ PE 容器に充てんし、PE キャップで施検して、それぞれ紙箱に入れて室温保存するとき、2 年 6 カ月と設定された。また、製剤 P の有効期間は、袋包装については A 剤をプラスチック袋 (PET、ガラス被膜付き PET 及び PE の多層フィルム)、B 剤をプラスチック袋 (PET 及び PE の多層フィルム) に充てん、ボトル包装については A 剤及び B 剤をそれぞれプラスチック蓋材 (PET、PE 及び PP の多層フィルム) 付きの PE 容器に充てんし、A 剤と B 剤を合わせて紙箱に入れて室温保存するとき、2 年 6 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

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 急性腎不全モデルイヌにおける透析効果 (CTD 4.2.1.1.1)

両側尿管結紮手術により作製された急性腎不全モデルイヌ (各群 6 例) に、本剤又は CAB を用いて血液透析を 4 時間施行したときの透析効果が検討された。その結果、透析前後の BUN 及び Cre、電解質並びにブドウ糖の血中濃度は表 6 のとおりであった。

表 6 血液透析施行前後の BUN 及び Cre、電解質並びにブドウ糖の血中濃度

項目	透析剤	施行前	施行 4 時間後
BUN (mg/dL)	本剤	149.62±9.66	55.50±5.39
	CAB	142.10±14.17	54.73±8.95
Cre (mg/dL)	本剤	6.85±0.72	2.88±0.33
	CAB	7.07±0.55	3.08±0.31
Na ⁺ (mmol/L)	本剤	134.6±5.2	139.3±2.2
	CAB	135.0±5.6	140.6±2.2
K ⁺ (mmol/L)	本剤	7.98±1.38	4.89±0.78
	CAB	7.74±1.68	4.85±0.95
Cl ⁻ (mmol/L)	本剤	93.5±4.0	98.8±1.4
	CAB	92.5±5.7	98.7±1.0
Ca ²⁺ (mg/dL)	本剤	10.43±0.72	10.14±0.64
	CAB	10.58±1.16	11.24±3.11
Mg ²⁺ (mg/dL)	本剤	2.40±0.19	2.12±0.11
	CAB	2.18±0.26	1.62±0.14
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	本剤	19.6±4.0	28.7±2.3
	CAB	20.0±2.7	28.5±1.6
ブドウ糖 (mg/dL)	本剤	176.5±60.9	137.5±7.2 ^a
	CAB	163.0±44.1	153.3±11.0

平均値±標準偏差

a：本剤群における血液透析施行 4 時間後のブドウ糖の血中濃度は CAB 群と比較して低値であったものの、血液透析施行 0.5～4 時間後及び施行終了 1 時間後のブドウ糖の血中濃度の全体的な推移として、両群ともに透析中の低血糖及び高血糖の防止を目的として設定されたブドウ糖の配合濃度（150 mg/dL）付近に補正されていたことから、臨床問題となる可能性は低いと申請者は判断した。

3.2 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表 7 のとおりであった。

表 7 安全性薬理試験の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量 (mL/kg)	投与経路	所見	CTD
中枢神経系 心血管系 呼吸系	イヌ（ビーグル） （雄 1 群 3～5 例）	一般状態 血圧、心拍数、心電図 呼吸数	0 ^a 、25、50、100 1日1回4週間反復投与＋ 休薬2週間	静脈内	影響なし	4.2.3.2.2

a：生理食塩水

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本剤による透析効果について

申請者は、本剤による透析効果について、以下のように説明した。急性腎不全モデルイヌを用いて本剤の透析効果を検討した結果、血液透析施行前と比べて血液透析施行後の BUN 及び Cre の血中濃度は本剤群及び CAB 群で同様に低下したことから、本剤は CAB 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、本剤群及び CAB 群のいずれにおいても、血液透析施行前と比べて血液透析施行後の K⁺及び Mg²⁺の血中濃度は低下、Na⁺、Cl⁻及び HCO₃⁻の血中濃度は上昇し、血液透析施行後の各指標の血中濃度は概ね本剤及び CAB の組成を反映していたことから、本剤の処方設計の意図に沿った血清電解質及び血液酸塩基平衡の是正が可能であることが示唆されているものとする。

機構は、効力を裏付ける試験の結果から、本剤は臨床使用において CAB と同様の高窒素血症物質の除去効果、並びに血清電解質及び血液酸塩基平衡の是正効果が期待できると判断する。

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

本申請は類似処方医療用配合剤に係るものであり、「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

本剤の毒性試験として、本剤の単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験、並びに本剤の強制劣化品を用いた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

イヌを用いて本剤の急性毒性が評価された（表 8）。本剤投与による死亡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 8 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
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	本剤：100、200 ^a CAB：100、200 ^a (投与速度：300 mL/h)	なし	>200	参考 4.2.3.1.1

a：100 mL/kg 投与の 1 週間後に 200 mL/kg が投与された

5.2 反復投与毒性試験

イヌを用いた 4 週間の反復投与毒性試験が実施された（表 9）。本剤投与に伴う毒性所見は認められなかった。なお、単回投与毒性試験において安全性プロファイルに雌雄差が認められなかったことから、反復投与毒性試験は雄のみを用いて実施された。

表 9 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mL/kg/day)	主な所見	無毒性量 (mL/kg/day)	添付資料 CTD
雄イヌ (ビーグル)	静脈内	4週間 (1日1回) + 休薬2週	本剤： 25、50、100 CAB： 100 生理食塩水： 100 (投与速度： 300 mL/h)	本剤： ≥25：摂水量の低値、尿中 Na 及び Cl 排泄 量の高値、尿量の高値、投与部位（前腕撓 側皮静脈）の内膜炎性壊死・内膜/中膜の炎 症細胞浸潤及び線維化・血管周囲の出血・ 炎症細胞浸潤 100：投与静脈周囲の暗赤色巣 CAB： 100：摂水量の低値、尿中 Na 及び Cl 排泄 量の高値、尿量の高値、投与部位（前腕撓 側皮静脈）の内膜炎性壊死・内膜/中膜の炎 症細胞浸潤及び線維化・血管周囲の出血・ 炎症細胞浸潤 生理食塩水： 100：摂水量の低値、尿中 Na 及び Cl 排泄 量の高値、尿量の高値、投与部位（前腕撓 側皮静脈）の内膜炎性壊死・内膜/中膜の炎 症細胞浸潤及び線維化・血管周囲の出血・ 炎症細胞浸潤 回復性：あり	100 ^a	4.2.3.2.2

a：当該試験で認められた所見は、電解質液投与に起因した所見又は投与操作に起因する所見と考えられたことから、毒性学的意義は低いと判断されている

5.3 強制劣化品を用いた単回投与毒性試験

イヌを用いた本剤の強制劣化品（■℃、■時間保存）の単回投与毒性試験が実施された（表 10）。死亡を含む毒性所見は認められなかった。

表 10 強制劣化品を用いた単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mL/kg)	主な所見	添付資料 CTD
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	200 (投与速度：300 mL/h)	なし	4.2.3.7.7.1

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結果からは、本剤の臨床使用にあたって特段の懸念は示唆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

本申請は類似処方医療用配合剤に係るものであり、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」及び「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 11 に示す 1 試験が提出された。

表 11 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	AYD001/CT1 試験	Ⅲ	血液透析を施行中の 慢性腎不全患者	65 例	本剤又は CAB は用時、B 剤 1 容に対し水 26 容を加えて希釈し、この希釈液 34 容に対して A 剤 1 容を加えて希釈し、灌流液として、通常、1 回 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（AYD001/CT1 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 2021 年 〇 月～20 〇 年 〇 月）

血液透析を施行中の慢性腎不全患者を対象に、本剤又は CAB を使用したときの有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検 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：60 例²⁾）。

本試験は、前観察期 2 週間、クロスオーバー期（第Ⅰ期及び第Ⅱ期）16 週間（各期 8 週間）、及び後観察期 1 週間で構成された。

主な選択基準は、週 3 回、1 回 3～5 時間の血液透析を施行中の 20 歳以上 90 歳未満の患者とされた。

本試験に組み入れられた患者は、本剤先行群又は CAB 先行群に 1:1 の比で無作為に割り付けられた。前観察期及び後観察期では、いずれの群においても患者が通常使用している透析剤が使用され、クロスオーバー期では、本剤先行群では第Ⅰ期に本剤、第Ⅱ期に CAB が使用され、CAB 先行群では第Ⅰ期に CAB、第Ⅱ期に本剤が使用された。

クロスオーバー期における用法・用量について、本剤（製剤 L）及び CAB（カーボスター透析剤・L）は、いずれも用時、B 剤 1 容に対し水 26 容を加えて希釈し、この希釈液 34 容に対して A 剤 1 容を加えて希釈して、灌流液として、通常、1 回あたり 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 3～5 時間とされた。クロスオーバー期では、前観察期と同一のダイアライザを用い、同一の条件（透析時間、血液流量、透析液流量）で透析を施行することとされた。

無作為化された 65 例（本剤先行群 32 例、CAB 先行群 33 例、以下同順）のうち、治験薬が使用された 62 例（32 例、30 例）が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Ⅱ期に 1 例³⁾、CAB 先行群では第Ⅰ期に 2 例⁴⁾、第Ⅱ期に 2 例⁵⁾が中止された。

有効性について、主要評価項目とされた治験薬使用第 8 週 1 回目における高窒素血症物質（BUN、Cre 及び UA）の除去率は表 12 のとおりであった。いずれの項目についても本剤使用時の除去率が許容区間⁶⁾から逸脱した症例の割合は 0%であり、事前に設定された許容基準（10%未満）を満たした。

- 2) 主要評価項目である高窒素血症物質の除去率について、許容区間（CAB 使用時の除去率の最小値から最大値の範囲）外となる本剤使用時のデータの割合が 10%以下となる確率を 95%とするために必要な症例数及び約 10%の脱落を考慮して、目標症例数を 60 例（本剤先行群 30 例、CAB 先行群 30 例）と設定した。
- 3) 有害事象（膀胱新生物）の発現により他院入院が必要となり、治験薬の使用継続が困難と判断されたため。
- 4) 1 例は有害事象（心突然死）の発現のため。1 例は治験実施計画書からの重大な逸脱（CAB の誤使用）のため。
- 5) 1 例は COVID-19 濃厚接触者となったために隔離透析が必要となり、治験薬の使用継続が困難と判断されたため。1 例は有害事象（穿孔性虫垂炎）の発現により他院入院が必要となり、治験薬の使用継続が困難と判断されたため。
- 6) CAB 使用時の除去率の最小値と最大値の範囲（BUN、Cre 及び UA について、それぞれ 60.3～90.7%、52.0～90.9%及び 60.0～94.2%）を許容区間とした。

表 12 血液透析前後（第 8 週 1 回目）の高窒素血症物質の除去率（FAS）

項目	治療薬	例数	除去率 ^{a, b}	許容区間から逸脱した症例の割合 ^{c, d}
BUN	本剤	57 ^e	73.35±5.57 [61.3, 85.7]	0% (0/57)
	CAB	59 ^f	73.89±6.05 [60.3, 90.7]	
Cre	本剤	57 ^e	66.27±6.20 [55.2, 79.7]	0% (0/57)
	CAB	59 ^f	66.63±7.07 [52.0, 90.9]	
UA	本剤	57 ^e	76.25±5.44 [64.9, 89.8]	0% (0/57)
	CAB	59 ^f	76.34±6.28 [60.0, 94.2]	

a: 平均値±標準偏差 [最小値, 最大値]

b: (透析前値－透析後値)/透析前値×100 の式より算出された

c: % (例数)

d: 本剤使用時の除去率が許容区間（CAB 使用時の除去率の最小値と最大値の範囲）を逸脱した症例の割合

e: 第 8 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

f: 第 8 週 1 回目の血液透析前後の測定値が得られなかった 3 例は除外された

副次評価項目である血清電解質（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 13 のとおりであった。

表 13 血液透析後（第 8 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	治療薬	是正割合 ^{a, b}	基準範囲
血清 Na ⁺ 濃度	本剤	98.2% (56/57) ^c	135 mEq/L 以上 145 mEq/L 以下 ^g
	CAB	100% (59/59) ^d	
血清 K ⁺ 濃度	本剤	98.2% (56/57) ^c	3.0 mEq/L 以上 4.5 mEq/L 以下 ^h
	CAB	82.8% (48/58) ^e	
補正 Ca 濃度 ^f	本剤	93.0% (53/57) ^c	8.4 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 以下 ⁱ
	CAB	86.4% (51/59) ^d	
血清 Mg 濃度	本剤	100% (57/57) ^c	1.8 mg/dL 以上 3.0 mg/dL 以下 ^j
	CAB	76.3% (45/59) ^d	
血中 HCO ₃ ⁻ 濃度	本剤	93.0% (53/57) ^c	22 mEq/L 以上 32 mEq/L 以下 ^k
	CAB	89.8% (53/59) ^d	

a: % (例数)

b: 血液透析後の値が基準範囲内に是正された症例の割合

c: 第 8 週 1 回目の血液透析後の測定値が得られなかった 5 例は除外された

d: 第 8 週 1 回目の血液透析後の測定値が得られなかった 3 例は除外された

e: 第 8 週 1 回目の血液透析後の測定値が得られなかった 4 例は除外された

f: 補正 Ca 濃度 (mg/dL) = 実測 Ca 濃度 (mg/dL) + (4 - アルブミン濃度 (g/dL)) [アルブミン濃度が 4 g/dL 未満の場合]

g: 多くの透析患者の透析前の血清 Na⁺濃度は 136～145 mEq/L であること（透析会誌 2013; 46: 587-632）、及び低ナトリウム血症の定義（血清 Na⁺濃度が 135 mEq/L 以下（日内会誌 2020; 101: 705-11））に基づき設定された。h: CAB の特定使用成績調査（透析会誌 2011; 44: 1-36）の結果から、透析後から次の透析までのカリウムの体内蓄積は 1.5 mEq/L と推定されること、及び透析前の血清 K⁺濃度が 4.5 mEq/L 未満又は 6.0 mEq/L 以上の場合に有意な死亡や心停止のリスク増加が認められること（透析患者の検査値の読み方 第 4 版、日本メディカルセンター; 2019. p124-5）に基づき設定された。

i: 補正 Ca 濃度の管理目標値として 8.4～10.0 mg/dL が推奨されていること（透析会誌 2012; 45: 301-56、透析会誌 2006; 39: 1435-55）に基づき設定された。

j: 低マグネシウム血症の定義（血清 Mg 濃度が 1.8 mg/dL 未満（透析フロンティア 2018; 28: 7-11））、並びに血清 Mg 濃度 3.6 mg/dL 超では高マグネシウム血症の臨床症状が発現するとされること（日救急医学会誌 2013; 28: 299-307）、及び血液透析が血清 Mg 濃度に及ぼす影響を検討した報告（腎と透析 2018; 85 別冊: 112-6）から、透析後から次の透析までのマグネシウムの体内蓄積は最大 0.6 mg/dL と推定されることに基づき設定された。

k: 血中 HCO₃⁻濃度 22 mmol/L 未満又は 32 mmol/L 超は慢性腎臓病の進行及び/又は死亡のリスク増加に関連する旨の報告（Kidney Int Suppl 2013; 3: 1-150）に基づき設定された。

安全性について、有害事象の発現割合は本剤使用時で 51.7% (31/60 例)、CAB 使用時で 41.9% (26/62 例) であり、いずれかの透析剤の使用時に 2%以上の発現が認められた有害事象は、表 14 のとおりであった。

表 14 いずれかの透析剤の使用時に 2%以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	本剤使用時 (60 例 ^a)	CAB 使用時 (62 例)
発熱	4 (6.7)	7 (11.3)
関節痛	3 (5.0)	3 (4.8)
背部痛	3 (5.0)	0 (0.0)
四肢痛	2 (3.3)	5 (8.1)
下痢	2 (3.3)	1 (1.6)
ワクチン接種合併症	2 (3.3)	1 (1.6)
注射部位疼痛	2 (3.3)	0 (0.0)
上咽頭炎	2 (3.3)	0 (0.0)
創傷	2 (3.3)	0 (0.0)
SARS-CoV-2 検査陽性	2 (3.3)	0 (0.0)
皮膚裂傷	1 (1.7)	2 (3.2)
シャント狭窄	1 (1.7)	2 (3.2)
血圧低下	1 (1.7)	2 (3.2)
皮下出血	0 (0.0)	2 (3.2)

例数 (%)

a: 本剤が使用されなかった 2 例は除外された

死亡は CAB 使用時の 1 例 (心突然死) 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、本剤使用時の 3 例 (穿孔性虫垂炎、圧迫骨折及び SARS-CoV-2 検査陽性)、CAB 使用時の 1 例 (膀胱新生物) 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、死亡例である CAB 使用時の 1 例 (心突然死) に認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

1) 本剤の組成について

申請者は、本剤の組成について以下のように説明した。本剤は、既承認の CAB と同一成分からなる透析剤である (表 15)。

表 15 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⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	
本剤 ^a	140	2.5	3.0	1.5	114	33	150
CAB ^a	140	2.0	3.0	1.0	111	35	150

a: pH 調整剤であるクエン酸 (Citrate³⁻) を 2.00 mEq/L を含む。

近年、透析患者の高齢化及び低体重化に伴い、低カリウム血症及び低マグネシウム血症を呈する透析患者の増加が報告されており (腎と透析 2018; 85: 別冊 39-41、透析会誌 2020; 53: 579-632 等)、既承認の透析剤における K⁺濃度 (2.0 mEq/L) 及び Mg²⁺濃度 (1.0 mEq/L) は、高齢又は低体重の透析患者に対しては低い設定であることが示唆される。低カリウム血症及び低マグネシウム血症は、透析患者の生命

予後に関連することが報告されていることから（Blood Purif 2011; 32: 254-261、Kidney Int 2014; 85: 174-81）、高齢又は低体重の透析患者における低カリウム血症及び低マグネシウム血症の発症リスクを低減するために、より高濃度のカリウム及びマグネシウムを含み、酢酸を含まない無酢酸重炭酸型透析剤として本剤を開発することとした。本剤の K^+ 濃度及び Mg^{2+} 濃度は、既承認の透析剤で使用実績があり安全性が確認されている濃度範囲（ K^+ ：2.0～2.5 mEq/L、 Mg^{2+} ：1.0～1.5 mEq/L）を考慮し、それぞれ 2.5 mEq/L 及び 1.5 mEq/L と設定した。また、 HCO_3^- 濃度は、重炭酸型透析剤では、酢酸型透析剤に比べて透析後の血液 pH が高くなりやすく（日透析医会誌 2020; 35: 351-7）、一般に代謝能力の低い高齢又は低体重の患者等ではその影響を受けやすいと考えられることから、透析後の一過性の pH 上昇を是正する目的で、既承認の透析剤で使用実績があり安全性が確認されているアルカリ化剤（ HCO_3^- 及び $Acet^-$ ）の濃度範囲（33～38 mEq/L）を考慮し、33 mEq/L と設定した。

2) 本剤と CAB の有効性に関する類似性について

申請者は、本剤と対照薬である CAB 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。高窒素血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一つであることから、国内第Ⅲ相試験では、代表的な高窒素血症物質である BUN、Cre 及び UA の除去率を主要評価項目とした。また、CAB 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^+ 、補正 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。

国内第Ⅲ相試験において、高窒素血症物質（BUN、Cre 及び UA）の除去率について、いずれの項目についても本剤使用時に許容区間を逸脱した症例は認められず、許容区間を逸脱した症例の割合は事前に規定した 10%を下回った（表 12）ことから、本剤と CAB の高窒素血症物質の除去効果は類似していることが示された。また、本剤使用時の血清電解質（ Na^+ 、 K^+ 、補正 Ca 及び Mg）及び血液酸塩基平衡（血中 HCO_3^- ）の是正効果は、いずれの項目についても CAB 使用時と同程度又はそれ以上であった（表 13）。本剤使用時の血清電解質（ Na^+ 、 K^+ 、補正 Ca 及び Mg）及び血液酸塩基平衡（血中 HCO_3^- ）の測定値の推移は表 16 のとおりであり、透析後の血清 K^+ 及び Mg 濃度は CAB 使用時と比較して高い傾向、透析後の血中 HCO_3^- 濃度は CAB 使用時と比較して低い傾向がそれぞれ認められており、本剤と CAB の組成の差異が反映された結果であった。

表 16 血清電解質及び血液酸塩基平衡の測定値の推移（FAS）

項目	使用薬剤	第 1 週 1 回目（透析後）	第 5 週 1 回目（透析後）	第 8 週 1 回目（透析後）
血清 Na^+ 濃度 (mEq/L)	本剤	139.7±1.5 (60)	140.0±1.4 (58)	139.7±1.7 (57)
	CAB	139.8±1.5 (62)	140.2±1.9 (60)	140.1±1.8 (59)
血清 K^+ 濃度 (mEq/L)	本剤	3.39±0.33 (55)	3.55±0.31 (56)	3.55±0.29 (57)
	CAB	3.23±0.31 (61)	3.20±0.31 (58)	3.15±0.30 (58)
補正 Ca 濃度 (mg/dL)	本剤	9.61±0.32 (60)	9.61±0.26 (58)	9.64±0.32 (57)
	CAB	9.69±0.27 (62)	9.70±0.31 (60)	9.70±0.28 (59)
血清 Mg 濃度 (mg/dL)	本剤	2.40±0.12 (60)	2.52±0.11 (58)	2.52±0.13 (57)
	CAB	1.90±0.12 (62)	1.86±0.13 (60)	1.83±0.10 (59)
血中 HCO_3^- 濃度 (mEq/L)	本剤	27.87±2.80 (60)	28.06±2.90 (58)	28.22±2.60 (57)
	CAB	28.75±2.36 (62)	29.48±2.18 (60)	29.39±2.17 (59)

平均値±標準偏差（例数）

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験において、主要評価項目として血液透析の主要な目的である高窒素血症物質の除去率を評価した上で、副次評価項目として設定した血清電解質及び血清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、国内第

Ⅲ相試験の結果から、本剤は、CAB と類似した高窒素血症物質の除去効果を有し、本剤と CAB の組成の差異を反映した血清電解質及び血液酸塩基平衡の推移が確認されていることを踏まえると、組成設計としても妥当であり、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ことが示されたと判断する。

7.R.2 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相試験で認められた有害事象の発現割合及び発現した事象の種類について、本剤使用時と CAB 使用時で特記すべき差異は認められず（表 14）、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。また、本剤使用時において、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、血液透析治療において本剤は CAB 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、国内第Ⅲ相試験の結果、本剤について安全性の懸念は示唆されておらず、安全性の観点からも、慢性腎不全患者において CAB と同様の位置付けで使用することは可能と判断する。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験において、本剤について、CAB と同様の高窒素血症物質の除去効果が示され、CAB と同程度又はそれ以上の血清電解質及び血液酸塩基平衡の是正効果が確認された。また、血清電解質及び血液酸塩基平衡の測定値の推移は本剤と CAB の組成の差異を反映したものであった。安全性について、有害事象の発現割合及び発現した事象の種類は本剤使用時と CAB 使用時で同様であり、本剤の臨床使用において大きな問題がないことが確認された。したがって、本剤は従来 CAB が用いられていた慢性腎不全患者において、CAB と同様の臨床的位置付けで、CAB との K^+ 濃度、 Mg^{2+} 濃度、 HCO_3^- 濃度等の違いを踏まえ、患者の状態に応じて使用されたと考える。

以上より、本剤の効能・効果及び効能・効果に関連する注意は、CAB の効能・効果⁷⁾ 及び効能・効果に関連する注意⁸⁾ と基本的には同一とすることが適切と考えるが、CAB については、CAB よりも高濃度のカリウム及びマグネシウムを含む透析剤が市販されていることを踏まえ、カリウム、マグネシウム濃度の高い透析液では、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に使用することとされている。一方で、本剤は高齢又は低体重の透析患者における低カリウム血症及び低マグネシウム血症の発症リスクを低減するために、CAB よりも高濃度のカリウム及びマグネシウムを含む透析剤として開発されており、本剤よりも K^+ 濃度及び Mg^{2+} 濃度の高い透析剤は市販されていない。したがって、CAB

7) 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
- ・カリウム、マグネシウム濃度の高い透析液では、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
- ・カルシウム濃度の高い透析液では、高カルシウム血症を起こすおそれのある場合

8) 本剤は慢性腎不全に対する通常の血液透析に使用するが、本剤の特徴や次の事項を考慮して使用すること。

- ・本剤はブドウ糖を含む製剤（使用時：150 mg/dL）であるので、ブドウ糖を含まない透析液では、透析中血糖値の急激な低下等、良好な血糖コントロールの困難な場合に使用する。
- ・本剤はカリウム、カルシウム、マグネシウム濃度の低い製剤であるので、次のような場合に使用する。
 - (1) カリウム、マグネシウム濃度の高い透析液では、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
 - (2) 活性型ビタミン D_3 製剤やリン吸着剤としてカルシウム製剤等の薬剤使用中で、カルシウム濃度の高い透析液では、高カルシウム血症を起こすおそれのある場合に使用する。

の効能・効果及び効能・効果に関連する注意のうち、「カリウム、マグネシウム濃度の高い透析液では、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」を削除した上で、下記のとおり、効能・効果及び効能・効果に関連する注意を設定することが適切であると考える。

【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。

- ・ 無糖の透析液では、血糖値管理の困難な場合
- ・ カルシウム濃度の高い透析液では、高カルシウム血症を起こすおそれのある場合

【効能・効果に関連する注意】

本剤は慢性腎不全に対する通常の血液透析に使用するが、本剤の特徴や次の事項を考慮して使用すること。

- ・ 本剤はブドウ糖を含む製剤（使用時：150 mg/dL）であるので、ブドウ糖を含まない透析液では、透析中血糖値の急激な低下等、良好な血糖コントロールの困難な場合に使用する。
- ・ 本剤はカルシウム濃度の低い製剤であるので、活性型ビタミン D₃ 製剤やリン吸着剤としてカルシウム製剤等の薬剤使用中で、カルシウム濃度の高い透析液では、高カルシウム血症を起こすおそれのある場合に使用する。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験の結果、高窒素血症物質の除去効果について本剤と CAB 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についても本剤と CAB とで大きく異ならなかったこと（7.R.1 項参照）、並びに本剤使用時と CAB 使用時で安全性に明確な違いはないことが示されたこと（7.R.2 項参照）を踏まえると、本剤は CAB と同様の臨床的位置付けで、CAB との K⁺ 濃度、Mg²⁺ 濃度、HCO₃⁻ 濃度等の違いを踏まえ、患者の状態に応じて使用される透析剤であると判断する。また、申請者の説明を踏まえると、提示された効能・効果及び効能・効果に関連する注意は妥当と判断する。

7.R.4 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、下記のとおり説明した。CAB と同一の用法・用量で実施された国内第Ⅲ相試験において、本剤について CAB と同様の有効性が示され、安全性の観点からも、CAB と同様の位置付けで使用可能であることが確認されたことから、下記のとおり国内第Ⅲ相試験と同一の用法・用量を本剤の用法・用量として設定することが適切であると考える。

【用法・用量】

①製剤 L

用時、本剤の B 剤 1 容に対し水 26 容を加えて希釈し、この希釈液 34 容に対して A 剤 1 容を加えて希釈して用いる。

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製剤 P

用時、本剤の A 剤 1 包を精製水に溶かして 10 L の水溶液（A 液）とする。

本剤の B 剤 1 包を精製水に溶かして 12.6 L の水溶液 (B 液) とする。B 液 1 容に対し水 26 容を加えて希釈し、この希釈液 34 容に対して A 液 1 容を加えて希釈して用いる。

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。

機構は、申請者の説明を踏まえると、提示された本剤の用法・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

該当なし

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対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 CAB と類似しており、本品目を慢性腎不全患者に対する血液透析治療に使用する薬剤の一つとして医療現場に提供する意義があると考ええる。また、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。

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 7 年 2 月 13 日

申請品目

〔販売名〕 カーボスター透析剤 2 号・L 及び同透析剤 2 号・P
〔一般名〕 医療用配合剤のため該当しない
〔申請者〕 株式会社陽進堂
〔申請年月日〕 令和 6 年 4 月 17 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) に記載した本剤の有効性、安全性、臨床的位置付け及び効能・効果、並びに用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

2. 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・用量で承認して差し支えないと判断する。

〔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。

- ・ 無糖の透析液では、血糖値管理の困難な場合
- ・ カルシウム濃度の高い透析液では、高カルシウム血症を起こすおそれのある場合

〔用法・用量〕

①カーボスター透析剤 2 号・L

用時、本剤の B 剤 1 容に対し水 26 容を加えて希釈し、この希釈液 34 容に対して A 剤 1 容を加えて希釈して用いる。

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カーボスター透析剤 2 号・P

用時、本剤の A 剤 1 包を精製水に溶かして 10 L の水溶液 (A 液) とする。

本剤の B 剤 1 包を精製水に溶かして 12.6 L の水溶液 (B 液) とする。B 液 1 容に対し水 26 容を加えて希釈し、この希釈液 34 容に対して A 液 1 容を加えて希釈して用いる。

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
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CAB	—	カーボスター透析剤・L、同透析剤・M 及び同透析剤・P
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
Cre	Creatinine	クレアチニン
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
5-HMF	5-Hydroxymethylfurfurals	5-ヒドロキシメチルフルフラール類
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
PE	Polyethylene	ポリエチレン
PET	Polyethylene terephthalate	ポリエチレンテレフタレート
PP	Polypropylene	ポリプロピレン
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
製剤 L	—	カーボスター透析剤 2 号・L
製剤 P	—	カーボスター透析剤 2 号・P
本剤	—	カーボスター透析剤 2 号・L 及び同透析剤 2 号・P