

平成 11 年 12 月 20 日

## 審査報告書

[審査品目] : 販売名 バイフィルー S  
バイフィル専用炭酸水素ナトリウム注射液  
: 一般名 (医療用配合剤のため該当しない)  
[申請年月日] : 平成 9 年 8 月 28 日 (製造承認申請)  
[申請者] : 清水製薬株式会社  
[審査担当部] : 国立医薬品食品衛生研究所 医薬品医療機器審査センター 審査第二部  
[調査会] : 新医薬品第五調査会

### [審査結果]

医薬品医療機器審査センターの審査及び新医薬品第五調査会における審議の結果、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] : バイフィルー S : 慢性腎不全における透析ろ過型人工腎臓の灌流液として用いる。(透析型人工腎臓では治療の持続又は管理困難な場合に用いる。)  
バイフィル専用炭酸水素ナトリウム注射液 : 慢性腎不全における透析ろ過型人工腎臓の補充液として用いる。(透析型人工腎臓では治療の持続又は管理困難な場合に用いる。)

[用法・用量] : バイフィルー S : 用時、本剤 1 容に対し、水 34 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 120~210L を用いる。本剤はバイフィル専用炭酸水素ナトリウム注射液と同時に使用する。  
バイフィル専用炭酸水素ナトリウム注射液 : 透析ろ過型人工腎臓使用時の体液量の保持及び代謝性アシドーシスの是正の目的で、静脈側血液回路内に点滴注入する。投与はろ過液量と体液量のバランスを保つように十分注意して行う。通常、成人 1 時間あたり 1.2~2.0L の投与速度で症状、血液生化学異常、電解質・酸塩基平衡異常、体液バランス異常等が是正されるまで行う。通常、1 回の治療では 4~10L を 4~5 時間で投与する。なお、1 時間あたり 1.5L から投与を開始し、症状、血液生化学値、体液異常等により適宜増減する。また、血液流量が 1 分間あたり 170mL 未満の患者には 1 時間あたり 1.3L から投与を開始する。  
本剤はバイフィルー S と同時に使用する。

平成 11 年 4 月 6 日

## 審査概要書（その 1）

医薬品医療機器審査センター

### 1. 品目の概要

[販売名]：バイフィルー S

バイフィル専用炭酸水素ナトリウム注射液

[申請年月日]：平成 9 年 8 月 28 日（製造承認申請）

[申請者]：清水製薬株式会社

[一般名]：新医療用配合剤

[剤形・含量]：バイフィルー S：6L 中、塩化ナトリウム 1710g、塩化カリウム 31g、塩化カルシウム 50.9g、塩化マグネシウム 21g、ブドウ糖 210g を含む。

（用時、35 倍希釈）

バイフィル専用炭酸水素ナトリウム注射液：1L 中、炭酸水素ナトリウム 13.9g を含む。2L 中、炭酸水素ナトリウム 27.8g を含む。

[効能・効果]：バイフィルー S：慢性腎不全における透析ろ過型人工腎臓の灌流液として用いる。（透析型人工腎臓では治療の持続又は管理困難な場合に用いる。）

バイフィル専用炭酸水素ナトリウム注射液：慢性腎不全における透析ろ過型人工腎臓の補充液として用いる。（透析型人工腎臓では治療の持続又は管理困難な場合に用いる。）

[用法・用量]：（下線部は調査会までの審査により変更された箇所）

バイフィルー S：用時、本剤 1 容に対し、水 34 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 120～210L を用いる。本剤はバイフィル専用炭酸水素ナトリウム注射液と同時に使用する。

バイフィル専用炭酸水素ナトリウム注射液：透析ろ過型人工腎臓使用時の体液量の保持及び代謝性アシドーシスの是正の目的で、静脈側血液回路内に点滴注入する。投与はろ過液量と体液量のバランスを保つように十分注意して行う。通常、成人 1 時間あたり 1.2～2.0L の投与速度で症状、血液生化学異常、電解質・酸塩基平衡異常、体液バランス異常等が是正されるまで行う。通常、1 回の治療では 4～10L を 4～5 時間で投与する。なお、1 時間あたり 1.5L から投与を開始し、症状、血液生化学値、体液異常等により適宜増減する。また、血液流量が 1 分間あたり 170mL 未満の患者には 1 時間あたり 1.3L から投与を開始する。

本剤はバイフィルー S と同時に使用する。

## 2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

### イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

- ・本剤は透析ろ過型人工腎臓の灌流液及び補充液であり、アルカリ化剤を含まない透析液（バイフィル-S）で透析を行うと同時に、補充液の炭酸水素ナトリウム注射液（バイフィル専用炭酸水素ナトリウム注射液）を直接血液回路内に持続注入する。
- ・この治療方法（AFB：Acetate free Biofiltration）は、血液透析ろ過（Hemodiafiltration：HDF）の改良型であり、補充液の投与速度を調節することにより個々の患者に応じた代謝性アシドーシスの是正が可能である。
- ・海外では、AFB用の透析液及び補充液としてHOSPAL社（フランス）の製剤がヨーロッパで販売されている。なお、フランスでは補充液として局方品を使用している。
- ・AFB療法がHDF療法の改良型である点を踏まえて、血液浄化療法の中での本剤の位置づけを、従来のHD、HDF療法と比較して整理させ、最新の文献を追記させた。

### ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

- ・バイフィル-Sの規格及び試験方法としては、性状、確認試験、純度試験、エンドトキシン試験、定量法が設定されている。
- ・バイフィル専用炭酸水素ナトリウム注射液の規格及び試験方法は、概ね日局炭酸水素ナトリウム注射液に準じて設定されている。
- ・純度試験及び定量法については、当初、かなり幅の広い規格値が設定されていたため、実測値に基づいて再度検討するよう指示し、規格が変更された。
- ・エンドトキシン試験及びpHについて規格及び試験方法を設定させた。
- ・バイフィル専用炭酸水素ナトリウム注射液の規格について、本剤が比較的多量に使用されることから、有効性・安全性上の観点から、規格幅について照会した。

### ハ. 安定性に関する資料

- ・バイフィル-Sの長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（温度、湿度及び光）、バイフィル専用炭酸水素ナトリウム注射液の加速試験を実施している。
- ・バイフィル-Sの60℃、30%RH、90日での苛酷試験（温度、湿度に対する安定性）では5-ヒドロキシメチルフルフラール類の経時的な増加が認められている。蛍光灯下（可視光線1000lux/hr、近紫外線放射エネルギー250mW/hr・m<sup>2</sup>）では安定であるとされている。
- ・40℃、75%RH、6ヶ月の加速試験では、5-ヒドロキシメチルフルフラール類のわずかな増加が認められている。
- ・長期保存試験（25℃、60%RH）では、24ヶ月まで安定であり、現在継続実施中である。
- ・これらの試験成績から、バイフィル-Sは室温で3年間安定であると推定されている。
- ・バイフィル専用炭酸水素ナトリウム注射液の安定性は、40℃、75%RH、6ヶ月で検討され、炭酸水素ナトリウムの炭酸ナトリウムへの分解によると考えられる炭酸塩の増加傾向が

認められたものの、規格範囲内であり、室温で3年間安定であると推定されている。

## ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、生殖発生毒性その他の毒性に関する資料

- ・バイフィル-Sについて、急性毒性試験としてラットを用いた腹腔内及び静脈内単回投与試験が行われ、LD50値は腹腔内投与で雌雄とも392mL/kg以上、静脈内投与で雌雄とも200mL/kg以上であるとされている。
- ・強制劣化品については、ラットを用いた静脈内投与試験で致死量が200mL/kg以上であり、劣化による毒性は認められていない。
- ・亜急性毒性試験は、ラットを用いて腹腔内及び静脈内への4週間反復投与で実施され、最大投与量の100mL/kg投与においても特記すべき変化は認められず、無毒性量はいずれの投与経路でも100mL/kg/日以上とされている。
- ・バイフィル専用炭酸水素ナトリウム注射液については、炭酸水素ナトリウム注射液が既に日局に記載されていることから、試験は行われず、文献に基づく考察が行われ、静脈内投与でのLD50はラットで2.8g/kgであるとされている。
- ・概要中の試験成績の提示や説明に不足がみられたため、記載の整備を指示した。

## ホ. 薬理作用に関する資料

### 効力を裏付ける試験

- ・血液透析可能な動物において、本剤の薬効を評価できる病態モデル（慢性腎不全）の作成が困難であり、当初、本剤の効力は臨床試験で裏付けることとしていたが、急性腎不全イヌ（両側尿管結紮処置後2日目）を用いた試験が実施され、血漿中窒素代謝産物は速やかに低下し、代謝性アシドーシスに対しては、血中 $\text{HCO}_3^-$ 濃度、pH等の改善が認められている。
- ・急性腎不全イヌを用いてHDF療法との比較が行われ、代謝性アシドーシスの改善効果は、HDF群と比較して速やかであり、窒素代謝産物の除去効果はほぼ同等であるとされている。血漿中カリウム、カルシウム及びマグネシウム濃度は、両群とも低下したが、HDF群と比較して、本剤群では低値で推移したとされている。
- ・病態モデルと慢性透析患者の血液性状を比較、病態モデルの妥当性について追記させた。

### 一般薬理試験

- ・バイフィル-S及びバイフィル専用炭酸水素ナトリウム注射液について、各製剤の静脈内投与及び両製剤を用いた臨床適用経路での試験が実施されている。
- ・バイフィル-Sの静脈内投与では特有の薬理作用は認められなかったが、炭酸水素ナトリウムの急速投与及び臨床適用経路での検討では、炭酸水素ナトリウムの過量補充によってアルカローシスを呈したとされている。

## ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

- ・本剤の各成分は、生体内に存在する電解質及びブドウ糖であることから、薬物動態ガイ

ドラインに準じた吸収、分布、代謝、排泄の検討は実施されていない。

- 本剤の配合成分の出納及び血中濃度推移については、急性腎不全イヌを用いて検討した添付資料ホー 1 において検討され、本資料が引用されている。
- 透析により、 $\text{HCO}_3^-$ 、ナトリウム及びクロールの出納は正のバランスを示し、カリウム及びマグネシウムの出納は負のバランスを示し、カルシウムの出納はほぼゼロであり、ブドウ糖はわずかに負のバランスを示したが、血糖値はほぼ正常範囲を維持したとされている。

#### ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

- 本剤の評価には①体外循環を必要とすること、②健康人に過剰な炭酸水素ナトリウムを負荷することになることから第 I 相試験は行われていない。
- 本剤の特徴は透析濾過型人工腎臓 (HDF) の透析液 (HD) にアルカリ化剤を含有せず、かわりにアルカリ化剤として直接血液回路内に炭酸水素ナトリウムを投与する点にある。本剤の臨床評価は①代謝性アシドーシスの是正効果、②電解質補正効果、③尿素窒素などの除去効果、④臨床症状などを総合して判定されているが、主として本剤の特徴である血中  $\text{HCO}_3^-$  濃度 是正効果を主体として評価されている。いずれの試験もすべてオープン試験である。
- 前期第 II 相試験は HF 又は HD で人工透析療法を受けている慢性腎不全患者それぞれ 6 例を対象に本剤を使用して 4 週間+1 回 (13 透析) HDF が行われた。前期第 II 相試験は主として炭酸水素ナトリウムの至適投与量を決定するための試験として計画されたが、BHK-B1 (補充液) の平均的必要量は 1.7L/時間であった。観察期 HF 例、観察期 HD 例ともに有症状透析回数は観察期に比べて低下したが、透析後のマグネシウムとカリウムは観察期に比べて低値となっている。小分子量物質 (尿素窒素、クレアチニン、尿酸) の除去効果に関して、観察期 HF 例では観察期に比べて有意に除去したが、観察期 HD 例では違いがみられなかった。
- 後期第 II 相試験は人工透析療法を受けている安定期の慢性腎不全患者 62 例を対象に、本剤を用いて 6 週間+1 回 (19 透析) HDF が行われた。血清電解質、小分子量物質および中分子量物質については観察期に比して最終回の透析後カルシウムとマグネシウム、 $\beta_2$ ミクログロブリンが低値を示したが、他の血清電解質等に変化は認められていない。BHK-B1 の初回投与量は 1.7L/時間で開始されたが透析後の血中  $\text{HCO}_3^-$  濃度が 30mEq/L を超えた症例が 41.2% (21/51) もあり、特に高齢者では 77.8% (7/9) にも達したことから、16 例を対象とし、BHK-B1 の初回投与量を 1.5L/時間に減量した追加試験が実施されている。追加試験では BHK-B1 の投与量の分布は 1.6~1.8L/時間 (平均 1.68 $\pm$ 0.06L/時間) で 73.3% (11/15) の症例で血中  $\text{HCO}_3^-$  濃度が目標値内であった。そのため、BHK-B1 は 1.5L/時間から投与を開始し、症状、血液ガス分析結果を参考に適宜増減することが妥当と判断されている。長期投与試験(1)は 40 週間、4 例を対象として行われただけである。

- ・第Ⅲ相試験として79例を対象としたHDとの比較試験（対照薬AK-ソリタDL）、121例を対象としたHDFとの比較試験（対照薬AK-ソリタDLおよびHF-ソリタ）が行われた。いずれも無作為割付による非盲検二群並行比較試験が行われている。
- ・HDとの比較試験におけるBHK-B1初回投与量は1.5L/時間であった。有症状透析の頻度はBHK群における観察期間1-6回目の平均が51.6%、試験期間20-25回目の6透析で35.2%であったのに対し、対照群では観察期間では58.1%、試験期間53.1%であり、試験期間20-25回目では両群間で有意差があった（ $p<0.001$ ）。血中 $\text{HCO}_3^-$ 濃度は、透析前では観察期間開始時と最終回との比較でBHK群では $19.0\pm 3.3$ から $20.8\pm 2.4\text{mEq/L}$ と有意な上昇（ $p=0.028$ ）が認められたが、対照群では差が認められていない。透析後もBHK群で $23.2\pm 2.5$ から $27.8\pm 2.3\text{mEq/L}$ と有意な上昇（ $p<0.001$ ）が認められたが、対照群では差が認められていない。血清電解質および小分子量物質の対照群との比較では、最終回では透析前、透析後ともカリウムならびにマグネシウムが有意な低値を示したが、他の血清電解質、小分子量物質では両群間の差は認めていない。全般改善度では「著明改善」と「改善」を合わせた「改善」以上ではBHK群が81.1%（30/37）、対照群が42.9%（15/35）でBHK群が有意に優れていた（ $p<0.001$ ）。全般的な安全度には有意差を認めていない（「副作用なし」がそれぞれ86.8%、92.1%）。
- ・HDFとの比較試験における有症状透析の頻度はBHK群における観察期間1-6回目の平均が51.5%、試験期間20-25回目の6透析で34.2%であったのに対し、対照群では観察期間では43.9%、試験期間42.5%であり、両群間で有意差を認めている（ $p=0.032$ ）。血中 $\text{HCO}_3^-$ 濃度は、透析前では観察期間開始時と最終回との比較でBHK群では $19.2\pm 2.6$ から $20.9\pm 1.8\text{mEq/L}$ と有意な上昇（ $p<0.001$ ）を認めているが、対照群では差を認めていない。透析後もBHK群では $22.7\pm 2.5$ から $27.3\pm 2.4\text{mEq/L}$ と有意な上昇（ $p<0.001$ ）を認めているが、対照群では差を認めていない。血清電解質および小分子量物質を対照群と比較すると、最終回では透析前、透析後ともカリウムならびにマグネシウムが有意な低値を示したが、他の血清電解質、小分子量物質は両群間で違いを認めていない。全般改善度では「著明改善」と「改善」を合わせた「改善」以上で、BHK群が84.6%（44/52）、対照群が57.1%（32/56）でBHK群が有意に優れていた（ $p=0.002$ ）。全般的な安全度には有意差はなかった（「副作用なし」がそれぞれ83.6%、85.7%）。
- ・長期投与試験に関するガイドライン（案）が試験実施中に通知されたため、長期投与試験(1)では不十分と判断され、長期投与試験(2)が実施されている。BHK-B1の投与量は第Ⅲ相比較試験と同様であった。実施症例は81例であったが、14例が中止・脱落し、67例が投与を完了した。1例は炭酸水素ナトリウムを2g/日服用していたため、解析から除外された。最終回（52週間+1回）における透析後のマグネシウムは $1.8\pm 0.2\text{mg/dL}$ 、カリウムは $3.2\pm 0.4\text{mEq/L}$ であった。透析中の血液流量が不安定になりBHK-B1の投与量が過量になり5件でpH上昇などをきたしたが、遅発性の副作用は認められていない。

- ・本剤の臨床的有用性として、従来の HD 及び HDF で使用時の安定性を保つために透析液に配合される酢酸を負荷していないため、血行動態への影響が少なく血圧低下が発現しにくいことが申請時概要で強調されていたが、臨床試験で検証されていない点を踏まえて記載を整備させた。
- ・重度副作用症例について、生化学的データ及びバイフィル専用炭酸水素ナトリウム注射液の投与量等を含めた詳細な経過を示し、副作用の程度を考慮した上で、臨床上的安全性についての考察を求めたところ、重度と判定された2例において観察された副作用は一過性であり、治療中に観察を十分に行い、通常の透析中に生じた場合と同様の処置を適切に行えば、従来の透析治療と同様の治療が可能であると考えられること、また、アルカリ化による重度副作用への対策として、血液ガス分析の成績により本剤の投与量を調整するなどの注意が必要であり、使用上の注意へ記載する旨の回答が提出された。
- ・長期投与試験に関して、ガイドラインに照らして長期の安全性評価が十分に行えたといえるか説明を求めたところ、透析認定施設数及び HDF 専用装置の数から本試験の対象患者数は 120 例以下となり、5%の発現頻度の有害事象を観察することを目標とした場合の必要症例数に基づいて目標症例数を設定したので、ガイドライン「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」の求めている5%の発現頻度の有害事象を観察するに足る評価が行えたものと考えているとの回答が提出され、了承した。
- ・後期第Ⅱ相試験の追加時に血中  $\text{HCO}_3^-$  濃度の目標値、増減基準及び代謝性アシドーシスの是正効果の評価基準を変更した理由、また、これらの変更に伴う評価に対する影響について説明を求めたところ、後期第Ⅱ相試験では透析前と透析後の総合評価であったが、追加試験では各時点で評価したことから、よりきめ細やかな評価が可能となったこと、 $\text{HCO}_3^-$  濃度の目標値を変更したことに伴う実質的な評価への影響はなかった旨の回答が提出され、了承した。
- ・治験中の有害事象の取扱いが不明確であったため、透析中の臨床症状発現頻度、重症度、程度について整理させ、概要に反映させた。

#### 効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

- ・バイフィル S、バイフィル専用炭酸水素ナトリウム注射液は同時に使用する旨の記載を医薬品製造承認申請書 用法・用量欄に記載させた。
- ・本剤の使用に際し、過量投与によりアルカローシスになる危険性があるため、血液ガス分析が必要である旨を使用上の注意に反映させる必要性はないか検討させ、使用上の注意（案）に「投与中は、血液ガス分析装置により酸塩基平衡を定期的（投与初期には週1回、維持投与期には2～4週に1回程度）に観察し、アルカローシスにならないように十分注意する。アルカローシスを認めた場合は、「バイフィル専用炭酸水素ナトリウム注射液」を減量するなど適切な処置をとること。」との記載を追加させた。

### 3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

#### 1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第14条の第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（一部試験成績での試験計画書からの逸脱、承認審査資料中の表現が根拠資料を正確に反映していないなど）がみられたが、いずれも症例検討会で検討され適切に処理されていると判断される。また、非臨床試験においては試験成績を覆す内容のものではないと判断される。

以上のことから、審査センターとしては、資料適合性調査結果の報告に関して、承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障ないものと判断した。

#### 2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

- ・後期第Ⅱ相試験で契約施設である では GCP 上妥当な契約形態であるとは考えられないと判断された。

以上のことから、審査センターとしては、GCP 実地調査結果の報告に関して、承認審査資料の当該部分について一部不適合（条件付適合）と評価した。

- ・第Ⅲ相比較試験（HDF との比較試験）で治験終了後の死亡例があった点について状況が確認され、薬剤との因果関係なしとの医師の判断等は妥当と考えられるが、症例報告書には適切な記載が必要であったと判断された。この点については、医療機関側に通知することとされた。

### 4. 審査センターとしての総合評価

本剤は HDF の透析部分（HD）にアルカリ化剤を使用せず、アルカリ化剤として血液回路内に直接炭酸水素ナトリウムを投与するため、アルカリ化剤の投与量の調整が可能で代謝性アシドーシスの是正が容易な点に特徴がある。また、従来の HD、HDF 療法に比較して自覚症状の改善が認められている。審査センターでは、提出された資料について検討を行った結果、以下の事項については特に重要であると考えており、調査会において確認がなされれば、本剤の承認は可能であると考えている。

- ① 本剤では、初期投与量設定時や透析血液流量が不安定になった際にアルカリ化剤の過量投与になる危険があることから、血液ガス分析などで血液 pH ならびに  $\text{HCO}_3^-$  濃度測定が可能な施設で適切に使用される必要があると考えられる。
- ② 第Ⅲ相試験として実施された HDF との比較試験において、試験期間（8週間＋1回）の最終回では、透析前、透析後ともカリウムならびにマグネシウムが対照群と比較して有意な低値を示している。長期試験の試験期間（52週＋1回）の最終回における透析後のマグネシウムは  $1.8 \pm 0.2 \text{ mg/dL}$ 、カリウムは  $3.2 \pm 0.4 \text{ mEq/L}$  であった。同様な傾向は、

効力を裏付ける薬理試験で用いた急性腎不全イヌにおいても認められている。

平成 11 年 10 月 12 日

## 調査会における審議概要

新医薬品第五調査会

### 1. 審議経過

調査会開催日：平成 11 年 4 月 20 日（1 回目）

平成 11 年 10 月 12 日（2 回目）

調査会の結論：

提出された資料よりみて、使用上の注意を整備した上で承認して差し支えない。特別部に上程する。

### 2. 調査会報告書

規格及び試験方法に関して、5-ヒドロキシメチルフルフラール類の規格幅の設定根拠の妥当性について説明を求めたところ、長期保存試験（25℃、39 箇月保存時）、加速試験及び苛酷試験（60℃、3 箇月保存）の結果を踏まえ、安全性からの考察が行われ、設定理由の記載が改められた。

製剤の安定性については、初回調査会資料として、24 箇月保存時までの長期保存試験成績が提出され、2 回目調査会時に 39 箇月保存の成績が追加提出された。調査会では、これら提出された資料から、最終包装形態で、室温で 3 年間安定であると判断した。

薬理に関する資料について、効力を裏付ける試験で用いた腎不全イヌにおける透析中の血漿中カルシウム濃度推移についての考察及び本剤透析による組織カルシウム動員の可能性あるいは動員の影響についての配合成分の適正性についてコメントを求め、動物実験と臨床試験で認められた相違は透析中のカルシウム動態における種差に起因すること、本剤の臨床使用においては、透析終了時に血中カルシウム濃度は軽度上昇し、対照群（HD あるいは HDF による透析）と同様な推移を示したことから、本剤のカルシウム濃度は適正であると判断されるとの回答が提出され、調査会はこれを了承した。

臨床試験に関する資料については、特に以下の点について審議がなされ、申請者に回答を求めた。

1. 臨床試験全体に関して、以下の点について回答するよう求めたところ、検討対象となる症例の基準を設定した上で、この基準に該当する症例について、個々の症例の経過が提出され、調査会ではこれを了承した。

- ① 血液 pH が 7.5 以上となった症例でアルカローシスによると思われる臨床症状を認めた症例の有無及び経過
  - ② 胸内苦悶や呼吸困難など心不全徴候を示した症例の有無及び経過
  - ③ 血圧低下を認めた症例でプレシヨック状態となった症例の有無及び経過
  - ④ 透析後に血清カリウム値が 3.0mEq/L 未満あるいは血清マグネシウム値 2.0mg/dL となった症例で脱力等の当該電解質異常に基づくと思われる臨床症状の有無及び経過
  - ⑤ 透析後に収縮期血圧 200mmHg 以上あるいは拡張期血圧 120mmHg 以上であった症例について、透析前の収縮期および拡張期血圧の値、臨床症状及びその後の経過で高血圧に関連すると思われる合併症の出現の有無
2. 対照群との間の生化学的パラメータの比較について、透析能に関するデータを示すよう指示したところ、尿素窒素、クレアチニン及び尿酸等の小分子量物質の除去率のデータが提出され、資料概要に追加記載された。
  3. 本製剤の臨床試験は全て非盲検で実施されていることから、有効性及び安全性の評価の客観性を保つためにどのような方策がとられていたか説明するよう求めたところ、実施計画書で規定した内容が提示され、有効性の評価に際しては、臨床検査値あるいは臨床症状の発現頻度等の主観の入りにくい指標を用いたこと、また、安全性の評価に際しては、有害事象及び臨床検査値の異常変動の定義を明確にし、程度及び本剤との因果関係についても汎用されている基準に従い判定されたことから、評価の客観性は保たれていたと考えるとの回答が提出され、調査会はこれを了承した。
  4. 後期第Ⅱ相試験に関して、全般的な安全度に膜種間で有意差が認められた背景について説明し、第Ⅲ相試験についても、同様な膜種別の評価を行った結果を示すよう求めたところ、患者背景を副作用が発現した症例と発現しなかった症例で比較しても、原疾患、合併症、年齢、体重、血液流量等に差は認められなかったこと、また、第Ⅲ相試験の評価において、本剤群では膜種間に有意差は認められなかったことから、後期第Ⅱ相試験の全般的な安全度において膜種間で認められた有意差は膜種に起因したものではないと考えるとの回答が提出され、調査会はこれを了承した。
  5. 臨床試験全体を通して、測定値等の詳細は示されているが、それらの値と臨床症状との関連が明確になるよう記載を見直すよう求め、臨床検査値の異常変動と有害事象の関連が各試験毎に整理され、資料概要に反映された。
  6. 第Ⅲ相比較試験の臨床検査値の解析に関して、測定時点の多重性調整の必要性について説明を求めたところ、観察期間開始時における群間検定と試験期間最終回における薬効評価のための群間検定では、その意味が異なることから調整の必要はなく、資料概要を訂正するとの回答が提出され、調査会はこれを了承した。
  7. 使用上の注意（案）では、妊婦・産婦・授乳婦への投与は禁忌とされているが、類薬の使用上の注意等を参考に検討するよう指示したところ、「禁忌」の項を削除し、妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項に「妊婦・産婦・授乳婦に対する安全性は確

立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」と記載するとの回答が提出され、調査会はこれを了承した。

以上のような審議の結果、本剤を承認して差し支えないとの結論に達した。

平成 11 年 12 月 20 日

## 審査概要書（その 2）

医薬品医療機器審査センター

### 1. 初回調査会以降の審査の概要

#### （1）本剤の特徴に関連した安全性情報の整備について

バイフィル S は、HDF の透析液部分にアルカリ化剤を含まず、直接、静脈側血液回路内に炭酸水素ナトリウムを投与するため、本剤及びバイフィル専用炭酸水素ナトリウムをそれぞれ単独で用いた場合には、過度のアシドーシス及びアルカローシスが起る危険性がある。初回調査会審議までの審査センターにおける審査において、バイフィル S 及びバイフィル専用炭酸水素ナトリウム注射液は同時に使用すること、また、アシドーシス及びアルカローシスへの注意喚起を使用上の注意（案）に記載するよう指導した。

2 回目調査会までに、審査センターより、投与中の酸塩基平衡のモニターの必要性を指摘し、使用上の注意（案）へ「投与中は十分な観察を行い、また、適宜、血液ガス分析装置により酸塩基平衡をモニターすること。アシドーシス又はアルカローシスが発現した場合には適切な処置を行うこと。」の記載が追加された。本記載事項について、2 回目調査会に報告し、了承された。

#### （2）統計解析について

多重性の調整に関して、2 回目調査会の審議結果を踏まえて投稿論文の修正を行い、修正箇所を一覧にした修正記事を投稿することとされ、訂正された添付資料が提出された。

#### （3）安定性試験について

本剤の長期保存試験に関して、24 箇月保存時までの成績が初回調査会資料として提出され、その後、2 回目調査会までに 39 箇月保存時までの試験成績が提出された。これらの資料は、2 回目調査会に提出され、製剤は最終包装形態において 3 年間の安定性が確認されたとする申請者の結論は妥当であると判断された。

### 2. 審査結果：

医薬品医療機器審査センターは、当センターにおける審査及び新医薬品第五調査会における審議の結果、本剤を承認して差し支えないと判断する。

薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について[通知(平成5年8月25日薬発第725号)]の第1の2(1)イ(ア)に該当する医薬品(平成12年3月10日承認)

販売名	申請会社	有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等(注3)	再審査期間(注1)	備考
<p>バイファイル-S バイファイル専用炭酸水素ナトリウム補充液</p>	<p>清水製薬(株)</p>	<p>バイファイル-S 6L中、塩化ナトリウム 1,710g、塩化カリウム 31g、塩化カルシウム 50.9g、塩化マグネシウム 21g、ブドウ糖 210gを含有する。</p> <p>新医療用配合剤 「慢性腎不全における透析ろ過型人工腎臓の灌流液として用いる。 (透析型人工腎臓では治療の持続又は管理困難な場合に用いる。)」</p> <p>(人工腎臓透析用剤：341)</p>	<p>4年</p>	
		<p>バイファイル専用炭酸水素ナトリウム補充液 1L中又は2L中、炭酸水素ナトリウム 13.9g又は27.8gを含有する。</p> <p>新効能・新用量・剤型追加に係る医薬品 「慢性腎不全における透析ろ過型人工腎臓の補充液として用いる。 (透析型人工腎臓では治療の持続又は管理困難な場合に用いる。)」</p> <p>(人工腎臓透析用剤：341) (平成12年5月18日付で、販売名が「バイファイル専用炭酸水素ナトリウム補充液」に変更された。)</p>	<p>規制区分</p>	

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。  
(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の1第1号の( )内に規定する有効成分。  
(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。

薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について[通知(平成5年8月25日薬発第725号)]の第1の2(1)イ(ア)に該当する医薬品(平成12年3月10日承認)

販売名	申請会社	有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等(注3)	再審査期間(注1)	備考
<p>バイファイル-S バイファイル専用炭酸水素ナトリウム注射液</p>	<p>清水製薬(株)</p>	<p>バイファイル-S 6L中、塩化ナトリウム 1,710g、塩化カリウム 31g、塩化カルシウム 50.9g、塩化マグネシウム 21g、ブドウ糖 210gを含有する。 新医療用配合剤 「慢性腎不全における透析ろ過型人工腎臓の灌流液として用いる。 (透析型人工腎臓では治療の持続又は管理困難な場合に用いる。)」 (人工腎臓透析用剤：341)</p> <p>バイフィル専用炭酸水素ナトリウム注射液 1L中又は2L中、炭酸水素ナトリウム 13.9g又は27.8gを含有する。 新効能・新用量・剤型追加に係る医薬品 「慢性腎不全における透析ろ過型人工腎臓の補充液として用いる。 (透析型人工腎臓では治療の持続又は管理困難な場合に用いる。)」 (血液代用剤：331)</p>	<p>4年</p> <p>規制区分</p>	

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。

(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の1第1号の( )内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。