

審査報告書

平成 19 年 2 月 15 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〕	アセトフリー透析剤・L、同 M、同 P（カーボスター透析剤・L、同 M、同 P に変更予定）
〔一 般 名〕	医療用配合剤のため該当しない
〔申 請 者〕	味の素株式会社
〔申請年月日〕	平成 18 年 2 月 28 日
〔剤型・含量〕	別紙
〔化 学 構 造〕	医療用配合剤のため該当しない
〔申 請 区 分〕	医療用医薬品（8-2）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

アセトフリー透析剤・L：A 剤（液剤）及び B 剤（液剤）

同 M：A 剤（液剤）及び B 剤（粉剤）

同 P：A 剤（粉剤）及び B 剤（粉剤）

A 剤（液剤）

成分	1 本（6L）中	1 本（9L）中	1 本（10L）中
塩化ナトリウム	1289g	1933g	2148g
塩化カリウム	31g	47g	52g
塩化カルシウム水和物	46g	69g	77g
塩化マグネシウム	21g	32g	36g
ブドウ糖	315g	473g	525g

添加物	1 本（6L）中	1 本（9L）中	1 本（10L）中
クエン酸水和物（pH 調節剤）	適量	適量	適量
クエン酸ナトリウム水和物（pH 調節剤）	適量	適量	適量

A 剤（粉剤）

成分	1 包（2883g）中
塩化ナトリウム	2148g
塩化カリウム	52g
塩化カルシウム水和物	77g
塩化マグネシウム	36g
ブドウ糖	525g

添加物	1 包（2883g）中
クエン酸水和物（pH 調節剤）	適量
クエン酸ナトリウム水和物（pH 調節剤）	適量

B 剤（液剤）

成分	1 本（7.6L）中	1 本（11.5L）中
炭酸水素ナトリウム	621g	940g

B 剤（粉剤）

成分	1 包（1030g）中
炭酸水素ナトリウム	1030g

審査結果

平成 19 年 2 月 15 日

[販 売 名] アセトフリー透析剤・L、同 M、同 P（カーボスター透析剤・L、同 M、同 P に変更予定）
[一 般 名] 医療用配合剤のため該当しない
[申 請 者] 味の素株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 2 月 28 日

[審査結果]

血液透析を必要とする慢性腎不全患者を対象とした第Ⅲ相比較試験において、有効性の主要評価項目とした尿毒症性物質の除去効果及び血清電解質の是正効果に関する本剤の成績は対照薬（AK-ソリタ・DL）と同程度であると判断した。また、同じく有効性の主要評価項目とした酸塩基平衡の是正効果の指標である血中 HCO_3^- 濃度（試験期間8週1回目の透析前）は、対照薬に比して本剤で有意に高値を示したことから、本剤は、対照薬同様に代謝性アシドーシスの是正効果を有するものの、血中 HCO_3^- 濃度が 30mEq/L を超えた症例は本剤使用時（20.4%）にのみ認められており、透析中や透析後に過度のアルカローシスをきたす可能性がある点に注意する必要があると判断した。

安全性について、本剤では対照薬に比して、過度のアルカローシス、血中カルシウムイオンの低下、低酸素血症及び血中クエン酸濃度上昇が多く認められたが、重篤なものは認められず、臨床的に忍容できる範囲であり、適切な注意喚起のもとで臨床使用されれば、対照薬とほぼ同程度の安全性は認められると判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会において報告されることが妥当と判断した。

[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。

- ・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

[用法・用量] アセトフリー透析剤・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 150～300L を用いる。

アセトフリー透析剤・M

用時、本剤の B 剤 1 包を精製水に溶かして 12.6L 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 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 150～300L を用いる。

アセトフリー透析剤・P

用時、本剤の A 剤 1 包を精製水に溶かして 10L 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 12.6L 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 150～300L を用いる。

審査報告 (1)

平成 19 年 1 月 26 日

I. 申請品目

- [販 売 名] アセトフリー透析剤・L、同 M、同 P
- [一 般 名] 医療用配合剤のため該当しない
- [申 請 者] 味の素株式会社
- [申請年月日] 平成 18 年 2 月 28 日
- [申請時効能・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。
- [申請時用法・用量] アセトフリー透析剤・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 150～300L を用いる。
- アセトフリー透析剤・M
用時、本剤の B 剤 1 包を精製水に溶かして 12.6L 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 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 150～300L を用いる。
- アセトフリー透析剤・P
用時、本剤の A 剤 1 包を精製水に溶かして 10L 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 12.6L 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 150～300L を用いる。

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) 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

アセトフリー透析剤・L、同 M 及び同 P (以下「本剤」) は、従来型の炭酸水素系透析剤に含まれる酢酸ナトリウムを含まず、アルカリ化剤として炭酸水素ナトリウムのみを配合した透析剤である。本剤は、酢酸による NO 産生亢進や心筋収縮抑制に起因する透析時低血圧がなく、また、従来型の炭酸水素系透析剤に比べ、 HCO_3^- 配合量が 5～10mEq/L 高濃度となり、透析中の血液と透析液との HCO_3^- の濃度勾配が従来型より大きくなることが推測され、効果的な炭酸緩衝系への影響により、代謝性アシドーシスの優れた是正効果が期待される透析剤として開発された。製剤として、A 剤及び B 剤の剤型により L (液剤及び液剤を 2 容量)、M (液剤及び粉剤を 1 容量) 及び P (粉剤及び粉剤を 1 容量) があり、粉剤は用時溶解して使用する。

本剤は国内において開発され、臨床試験として、第 II 相試験及び第 III 相比較試験が実施さ

れ、類似処方医療用配合剤として申請された。同種同効薬として、AK-ソリタ・DL、キンダリー液 AF-2 号等がある。

平成 19 年 1 月現在、本剤と成分及び配合量が同じ透析剤は海外で使用されていない。なお、米国では、本剤と類似の処方の透析剤 2 品目が DEVICE として許可され、発売されている。

ロ．製造方法並びに規格及び試験方法に関する資料

<提出された資料の概略>

本剤は、A 剤（塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム及びブドウ糖）並びに B 剤（炭酸水素ナトリウム）からなる透析剤である。B 剤の炭酸水素ナトリウムは、A 剤中の塩化カルシウム及び塩化マグネシウムと反応し、不溶性の炭酸カルシウム及び炭酸マグネシウムの沈殿を生じるため、本剤は用時調製して使用する組合せ製剤である。製剤として、A 剤及び B 剤の剤型により L（A 剤 液剤－B 剤 液剤：6L 入り－7.6L 入り、9L 入り－11.5L 入り）、M（A 剤 液剤－B 剤 粉剤：10L 入り－1030g 入り）及び P（A 剤 粉剤－B 剤 粉剤：2883g 入り－1030g 入り）がある。

配合成分のクエン酸及びクエン酸ナトリウムについて、本剤の開発初期には、A 剤の pH が [] 以上では [] こと、及び装置等に用いられている [] は pH が約 [] を下回ると耐食性が低下することを考慮して、希釈調製後のクエン酸イオン [] mEq/L のうちクエン酸由来が [] mEq/L、クエン酸ナトリウム由来が [] mEq/L となるよう A 剤に配合した（pH []）。しかしながら、この製剤を用いた第Ⅱ相試験において、血清クエン酸濃度の上昇が認められたため、第Ⅲ相比較試験開始前に、製剤のクエン酸及びクエン酸ナトリウムの添加量を減量するための検討を行い、以後の製剤では、希釈調製後のクエン酸イオンについて、クエン酸由来が [] mEq/L、クエン酸ナトリウム由来が [] mEq/L となるよう A 剤にクエン酸及びクエン酸ナトリウムを配合した。

各製剤の製造方法を以下に示す。A 剤（液剤）の製造工程は次のとおりである。溶解タンクに精製水を入れ、攪拌しながら []

[] を加え溶解する。精製水適量を加え攪拌する（第一工程：溶解・定容工程）。[] にて濾過する。ポリエチレン製容器に充てんし、ポリエチレン製キャップを用いて施栓する（第二工程：濾過・充てん工程）。ラベルを貼付し A 剤とする（第三工程：包装工程）。重要工程は第一工程及び第二工程である。B 剤（液剤）の製造工程は次のとおりである。溶解タンクに精製水を入れ、攪拌しながら炭酸水素ナトリウムを加え溶解する。精製水適量を加え攪拌する（第一工程：溶解・定容工程）。[] にて濾過する。ポリエチレン製容器に充てんし、ポリエチレン製キャップを用いて施栓する（第二工程：濾過・充てん工程）。ラベルを貼付し B 剤とする（第三工程：包装工程）。重要工程は第二工程である。A 剤（粉剤）の製造工程は次のとおりである。[]

[] する。その後、[] する（第一工程：[] 工程）。[] する（第二工程：[] 工程）。粉末充てん機を用い、プラスチック袋（[]

の多層フィルム) に を充てんし、A 剤とする (第三工程: 充てん・包装工程)。重要工程は第 工程である。B 剤 (粉剤) の製造工程は次のとおりである。粉末充てん機を用い、プラスチック袋 (の多層フィルム) 又はポリエチレン袋に炭酸水素ナトリウムを充てんし、B 剤とする (第一工程: 充てん・包装工程)。重要工程は第一工程である。

製剤の規格及び試験方法として、A 剤の液剤及び粉剤では、性状、浸透圧比、pH、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、塩化物及びブドウ糖)、純度試験 (重金属、ヒ素及び 5-ヒドロキシメチルフurfural (5-HMF) 類)、含量 (ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、塩素及びブドウ糖) 及び粉剤では質量偏差試験が設定され、B 剤の液剤及び粉剤では、性状、pH、確認試験 (ナトリウム塩及び炭酸水素塩)、純度試験 (重金属及びヒ素)、含量 (炭酸水素ナトリウム)、及び粉剤では、純度試験 (溶状、塩化物、炭酸塩及びアンモニウム)、質量偏差試験が設定されている。

<機構における審査の概略>

透析患者の死亡原因として感染症は増加傾向にあると報告されており (日本透析医学会統計調査、2004 年)、長期間の血液透析により、透析液中のエンドトキシン (以下、ET) が血中に移行することにより透析アミロイド症等が発症する可能性がある。また、透析に用いる透析器について、血中の中分子物質 (β_2 ミクログロブリン等) を除去するために、本剤と血液を隔てる透析膜の透過度が増大 (ハイパフォーマン膜等) する傾向にあり、逆濾過 (backfiltration) を促進する内部濾過促進型血液透析器も用いられている。

機構は、透析療法を取り巻く上記のような状況を踏まえ、ET 濃度の管理、及び透析液中の微生物学的な清浄度の維持について、製剤の規格、製造工程等において、どのように対応するのか、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。透析患者の感染症の増加傾向は、透析導入年齢の高齢化による抵抗力の減弱した透析患者の増加、及び糖尿病性腎症を原疾患とする透析患者の増加が影響しており、感染症の増加と透析液の清浄度とは直接的な関連はないものと考えるが、透析膜の高性能化が進む現状を踏まえると、透析液の清浄化は透析療法を行う上で重要なポイントと思われる。また、透析アミロイド症の原因物質である β_2 ミクログロブリンの除去を目的にセルロース系膜や合成高分子膜の高性能膜型透析器が多く用いられているが、このようなハイパフォーマン膜は膜孔が 50~100 Å と大きく、透析効率及び透水性能も高くなる反面、透析液が血液側に流入する逆濾過が発生する。したがって、透析液中に含まれる ET を可能な限り除去することは、清浄化の指標の一つとして注目されてきた。透析液の ET の管理について、2005 年に日本透析医学会より提示された透析液水質基準に、通常の血液透析と内部濾過促進型血液透析の透析用水及び透析液の ET 濃度の限度値並びに品質保証基準が示されており、通常の血液透析療法における透析液水質基準は、逆濾過現象が発生した場合及び ET カットフィルターを使用しない場合を考慮して定められている。通常の透析器使用時よりも透析液の ET 基準の厳しい内部濾過促進型透析器を用いた場合には、当該治療を行う施設は透析液管理マニュアルが完備されていること、及び当該治療の実施にあたっては、

①基準を逸脱した場合は当該治療を直ちに中止すること、②ET 濃度は2週に1回以上測定すること、③重篤な有害事象発症時は適切な対応をとるとともに病院管理者に直ちに報告し、医薬品等安全基準情報報告制度に基づく対処に加え日本透析医学会へも報告すること、と定めており、内部濾過促進型血液透析における透析液の清浄度は、このような高度な管理下において総合的に管理される。したがって、通常の血液透析療法における透析液の ET 濃度限度値 (50EU/L 未満) を十分にクリアする透析剤の ET 濃度限度値を設定すれば、透析器の種類によらず臨床現場における透析液の清浄度は確保できると考えた。以上を踏まえ、透析液の ET 濃度 50EU/L 未満をクリアする透析剤の ET 濃度限度値を算出すると ■■■ EU/L 未満となったが、透析剤の透析液汚染への関与の可能性は希釈水に比べはるかに低く、透析剤の希釈に用いる希釈水の清浄度が透析液の清浄化のポイントであること、及び既承認の HDF・AFB (Hemodiafiltration・Acetate free Biofiltration) 用透析液であるバイフィル-S の ET 限度値が ■■■ EU/L 未満であることを考慮し、A 剤、B 剤の規格として ET 限度値を ■■■ EU/L 未満とした。また、粉剤の規格は液剤の限度値を換算して ■■■ EU/mL 未満 (A 剤) 及び ■■■ EU/mL 未満 (B 剤) とした。

本剤の微生物学的な清浄度は、製造工程において担保している。原薬及び原材料に関する微生物学的な管理について、自社規格として微生物限度試験法を設定し、日本薬局方「非無菌医薬品の微生物学的品質特性」に従い、原薬中の好気性細菌及び真菌の規格を ■■■ cfu/g 以下としており、本剤の容器及び袋の受け入れ規格についても微生物限度試験法を設定し、好気性細菌及び真菌のいずれも規格を ■■■ cfu/個 (袋) 以下と設定した。容器 1 個 (袋) あたり、A 液 6L と B 液 7.6L~A 液 10L 分と B 液 12.6L 分の透析液原液 (粉剤) が充てんされ、用法・用量に従い透析液を調製すると、透析液 1mL あたりの菌数は ■■■ cfu/mL となる。これは 1995 年の透析液水質基準の 100cfu/mL に比べてはるかに小さく、この規格は容器に関する微生物学的な規格として妥当であると考えた。A 剤 (液剤) は高浸透圧かつ pH が低値であるため細菌繁殖の可能性は低いと考えられることから、A 剤 (液剤) ■■■ 濾過 ■■■ した薬液を充填する。B 剤 (液剤) は細菌繁殖の可能性が否定できないため、B 剤 (液剤) の容器は ■■■ した薬液を充填する。粉剤の容器 (袋) については、■■■ を使用し、いずれの製剤も充てん工程は ■■■ で行っており、■■■ であることから、本剤の微生物学的品質特性の管理は製造直後までの管理で十分であると考えられ、微生物限度試験等を本剤の規格として設定する必要はないと考える。

機構は、添付文書の適用上の注意に、透析用希釈用水の ET 濃度を 250EU/L 以下とする旨を記載しているが、本剤の規格としての ET 濃度に関する申請者の回答を踏まえ変更することを求めた。

申請者は、透析用希釈用水に関する注意喚起は、ET 濃度 50EU/L 未満の透析用水を使用する旨の記載に変更すると回答した。

機構は、クエン酸ナトリウムは生体内で炭酸水素ナトリウムに代謝されることから有効成分であるとも考えられ、本剤に配合されたクエン酸ナトリウムのアルカリ化剤としての作用

を確認するとともに、アルカリ化剤として寄与しない場合は、医薬品製造販売承認申請書の製造方法欄において、添加物（pH 調整剤）としての配合量を一部変更承認申請事項として明確に規定するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤に含まれるクエン酸ナトリウムは体内において代謝されアルカリ化作用を示すものとするが、クエン酸ナトリウムの配合量（ $\blacksquare$ mEq/L）を炭酸水素ナトリウムに換算すると、炭酸水素ナトリウムの配合量（35mEq/L）の $\blacksquare$ %（mEq/L 換算）に相当し、炭酸水素ナトリウムの規格幅 35mEq/L $\pm$ $\blacksquare$ %の範囲に包含される程度であり、本剤に配合されたクエン酸ナトリウムのアルカリ化効果は临床上無視できる範囲であるとする。しかしながら、クエン酸ナトリウムの配合量を安易に増減することは血中イオン化カルシウムの増減に影響するので、その配合量を明確に規定すべく、各原薬の標準的仕込量（軽微変更届出の対象）に対するクエン酸ナトリウムの仕込比率を一部変更承認申請事項とした。

機構は、A 剤（粉剤）の第二工程は、 $\blacksquare$

$\blacksquare$ として、品質の恒常性を維持するためには重要な工程に該当するのではないかと尋ねた。

申請者は、A 剤（粉剤）の第二工程は重要工程に該当すると判断し、工程内試験として充てん品の抜き取り検査を行い、 $\blacksquare$ の測定を実施し、試験の判定結果で規格外となった場合には、充てん・梱包された当該ロットはすべて廃棄すると回答した。

機構は、第Ⅲ相比較試験において、本剤投与群は対照薬 AK-ソリタ・DL 投与群に比して、透析終了直後の血液 pH が高値を示す傾向が認められており（「ト、臨床試験の試験成績に関する資料」の項参照）、安全性の面から、アルカリ化剤である B 剤（液剤）の pH 規格値を再検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。B 剤（液剤）の安定性試験で pH 上昇が認められたが、炭酸水素ナトリウムの含量は安定に推移したことから、 $\blacksquare$

$\blacksquare$ と考えられる。したがって、透析液の pH が上昇しても血液 pH に影響せず、安全性に問題はないものと考えたが、現在までに得られた長期保存試験の成績を踏まえて規格を設定することが望ましいと考え、B 剤（液剤）の pH の規格を「 $\blacksquare$ ～ $\blacksquare$ 」に変更した。

機構は、B 剤の純度試験について、粉剤での純度試験（塩化物、炭酸塩及びアンモニウム）を液剤で設定しなかった理由及びその妥当性を尋ねた。

申請者は、B 剤（粉剤）については、日本薬局方の純度試験を採用したが、純度試験のうち塩化物、炭酸塩及びアンモニウムについては、 $\blacksquare$ こと、及び本剤は日局「炭酸水素ナトリウム」を充てんしただけであることから、これらの純度試験の項目を B 剤（粉剤）の規格から削除し、液剤と同じ純度試験の項目に変更すると回答した。

機構は、配合成分含量の規格の設定において、液剤は粉剤の、粉剤は液剤の実測値を考慮していることから、剤型毎に各々の実測値を基に規格を設定するよう求め、申請者は適切に対応した。

機構は、本剤の製造方法並びに規格及び試験方法について、ET 濃度以外について問題はないと判断するが、本剤の規格としての ET 濃度の設定については、専門協議での臨床的観点

からの議論も踏まえ、最終的に判断する必要があると考える。

ハ. 安定性に関する資料

本剤の安定性試験として、長期保存試験 ($25 \pm 2^\circ\text{C}$ 、 $60 \pm 5\%\text{RH}$ 、暗所、A 剤及び B 剤の液剤は 18 ヶ月、A 剤の粉剤は 12 ヶ月 (いずれも継続中))、加速試験 ($40 \pm 1^\circ\text{C}$ 、 $75 \pm 5\%\text{RH}$ 、暗所、6 ヶ月)、苛酷試験 [温度 (60 又は $50 \pm 2^\circ\text{C}$ 、 $60 \pm 5\%\text{RH}$ 、暗所、3 ヶ月)、湿度 ($25 \pm 2^\circ\text{C}$ 、 $30 \pm 5\%\text{RH}$ 又は $90 \pm 5\%\text{RH}$ 、暗所、3 ヶ月)、光 (D65 蛍光ランプ、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 、 $60 \pm 5\%\text{RH}$ 、 121 万～ 124 万 $\text{lx} \cdot \text{h}$ 及び $259 \sim 305 \text{W} \cdot \text{h}/\text{m}^2$)、予備試験 ($40 \pm 1^\circ\text{C}$ 、 $75 \pm 5\%\text{RH}$ 、暗所、1 ヶ月) 並びに相対比較試験 ($40 \pm 1^\circ\text{C}$ 、 $75 \pm 5\%\text{RH}$ 、暗所、3 ヶ月)] が実施され、安定性試験の測定項目は、性状、確認試験、浸透圧比、pH、純度試験及び含量であった。A 剤及び B 剤の液剤は、ポリエチレン製容器で苛酷試験を実施し、他の安定性試験 (苛酷試験の光試験を含む) は、これをダンボール箱に入れて実施した。A 剤 (粉剤) は、プラスチック袋 () の多層フィルム) で苛酷試験を実施し、これをダンボール箱に入れた状態で長期保存試験及び加速試験を実施した。B 剤 (粉剤) は、プラスチック袋 () の多層フィルム) 又はポリエチレン袋をダンボール箱に入れて実施した。なお、A 剤の安定性試験成績は、pH 調整剤の配合量を変更する前の製剤による成績である。

A 剤 (液剤、10L)、A 剤 (粉剤) 及び B 剤 (液剤、11.5L) について、長期保存試験、苛酷試験 (温度、湿度、光) 及び加速試験を実施した。A 剤 (液剤) は 10L の他、容れ目違いの 6L 及び 9L があることから、6L と 10L の安定性を比較するために予備試験を実施し、9L と 10L の安定性を比較するために相対比較試験を実施した。また、pH 調整剤の配合量を変更したことにより、変更後と変更前の安定性を比較するために相対比較試験を実施した。B 剤 (液剤) も 11.5L の他、容れ目違いの 7.6L があることから、7.6L と 11.5L の安定性を比較するために予備試験を実施した。なお、B 剤 (粉剤) は既承認の透析剤 (AK-ソリタ・DP、ハイソルブ-D 等) の B 剤 (粉剤) と分包量のみが異なる製剤であることから加速試験のみを実施した。A 剤 (液剤、10L) について、苛酷試験で、本剤は温度に対して不安定であり、経時的に 5-HMF 類が増加したが、湿度及び光に対して安定であった。長期保存試験及び加速試験で、経時的に 5-HMF 類の増加が認められたが、その他の測定項目に変化は認められなかった。予備試験成績から、A 剤の 6L と 10L は、同程度の安定性を有していると判断した。相対比較試験成績から、A 剤の 9L と 10L、及び pH 調整剤の配合量の変更後と変更前は、同程度の安定性を有していると判断した。A 剤 (粉剤) について、苛酷試験で、本剤は温度に対して不安定であり、性状の変化、5-HMF 類の増加及びブドウ糖含量の低下が認められた。湿度及び光による苛酷試験で、経時的に 5-HMF 類の増加が認められたが、湿度及び光による影響は認められなかった。加速試験で、性状の変化及び経時的に 5-HMF 類の増加が認められたが、その他の測定項目に変化は認められなかった。長期保存試験で、経時的に 5-HMF 類の増加が認められたが、その他の測定項目に変化は認められなかった。B 剤 (液剤、11.5L) について、苛酷試験で、本剤は温度に対して不安定であり、経時的に pH 上昇が認められたが、湿度及び光に対して安定であった。長期保存試験及び加速試験で、経時的な pH 上昇が認められたが、その他の測定項目に変化は認められなかった。予備試験成績から、本剤の 7.6L

と 11.5L は同程度の安定性を有していると判断した。B 剤（粉剤）のポリエチレン袋入りとプラスチック袋入りについては加速試験のみを実施した結果、両製剤ともにすべての測定項目に変化は認められなかった。なお、A 剤（液剤）の予備試験及び相対比較試験において、6L 及び 9L の安定性は 10L と同程度であり、pH 調整剤の配合量変更後の安定性は変更前と同程度であったことから、10L の pH 調節剤の配合量変更前の安定性試験成績により、A 剤（液剤）の有効期間を設定することとした。また、B 剤（液剤）の予備試験で、7.6L の安定性は 11.5L と同程度であったことから、11.5L の安定性試験成績により、B 剤（液剤）の有効期間を設定することとした。

以上の結果から、A 剤及び B 剤は、長期保存試験が途中であることから暫定的に有効期間を A 剤（液剤）及び B 剤（液剤）は 18 ヶ月、A 剤（粉剤）は 12 ヶ月とした。B 剤（粉剤）については、加速試験において、すべての測定項目に変化が認められなかったことから、有効期間は 3 年間とした。なお、A 剤（液剤）、A 剤（粉剤）及び B 剤（液剤）の長期保存試験は 37 ヶ月まで実施する予定である。

<機構における審査の概略>

機構は、B 剤（粉剤）の有効期間（3 年間）の根拠となる長期保存試験成績を提出するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。B 剤（粉剤）は、日局炭酸水素ナトリウムを充てんしており、既承認透析剤（AK-ソリタ・DP、ハイソルブ-D 等）の B 剤（粉剤）と容器の材質は同じで 1 袋中の充てん量のみが異なる。B 剤（粉剤）の微生物学的品質特性については、

ことから、新たに本剤の B 剤（粉剤）の微生物学的品質特性について検討する必要はないと考える。したがって、「医薬品の製造（輸入）承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取扱いについて」（平成 3 年 2 月 15 日薬審第 43 号）に基づき、本剤と既承認透析剤との加速試験成績には、いずれも変化が認められないことから、既承認製剤と同様に 3 年の有効期間を設定することは妥当であると考えている。

機構は、本剤と同一容器、同一製造工程で製造した既承認製剤の B 剤（粉剤）の加速試験成績と本剤の B 剤（粉剤）の加速試験成績において、両者ともに 6 ヶ月間の保存で品質に変化が認められていないことを踏まえ、既承認製剤の B 剤（粉剤）の安定性試験成績から本剤の B 剤（粉剤）の安定性を推定することは可能と考え、申請者の回答を了承した。なお、既承認製剤の B 剤（粉剤）の長期保存試験の試験条件は、現時点での安定性試験ガイドライン（平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603001 号）に完全には一致していないものの、既承認製剤の B 剤（粉剤）は、長期保存試験において大きな品質の変化が認められておらず安定な製剤であることが確認されていることを考慮すると、一定の評価は可能であると考えている。ただし、本剤の B 剤（粉剤）について、現時点での安定性試験ガイドラインに則した試験条件で長期保存試験を実施し、安定性を確認しておく必要はあると考えているため、申請者に対応を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の B 剤（粉剤）と同一容器及び同一製造工程で製造した既承認製剤の長期保存試験成績の保存条件は成り行き室温であることから、今後、本

剤の実生産ロット（3 ロット）について、現時点の安定性試験ガイドラインに則した保存条件により長期保存試験を実施する予定である。

機構は、臨床現場での使用を想定し、A 液と B 液を混合後の安定性試験成績を提示するように求めた。

申請者は、A 液と B 液の混合後 48 時間までの安定性を検討したところ、32 時間までの安定性が確認され、臨床現場での使用実態を踏まえると、本剤の混合後の安定性には問題はないと回答した。

機構は、以上の回答を了承し、製剤の貯法及び有効期間の設定は妥当であると判断した。

二. 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) 腎不全イヌにおける透析効果（添付資料ニ-1）

本剤により透析中の両側尿管結紮後 2 日目の腎不全イヌ（8～9 ヶ月齢、雄性ビーグル犬、各群 6 例）におけるグルコース、 HCO_3^- 及びその他の電解質の成分出納（透析液中の含量と貯蓄排液中の含量差）について、AK-ソリタ・DL を対照に検討した。透析条件は、血液流量 40mL/min、透析液流量 300mL/min の 4 時間透析とした。下記の各項目が透析開始前、透析 0.5、1、2、3、4 時間目及び透析終了 1 時間後に測定された。

①血漿中窒素代謝産物（クレアチニン及び尿素窒素）濃度の推移

両側尿管結紮動物後 2 日目の血漿中クレアチニン及び血中尿素窒素（BUN）濃度（透析前値）は、無処置時より高値を示したが、透析により本剤群及び AK-ソリタ・DL 群（対照群）ともに、透析 30 分後以降では、透析前値に比して有意な低下を示した。また、群間比較では、透析 2 時間後以降、本剤群の BUN 濃度は対照群に比して有意に低かった。窒素代謝産物の透析除去率は、本剤群及び対照群ともに 60%程度であり、臨床における標準的な透析と同程度であったことから、本試験の透析条件は、透析効果を評価するモデルとして妥当と考えられた。

②血漿中電解質（Na、K、Cl、Ca 及び Mg）及び血中 Ca^{2+} 濃度の推移

透析前の血漿中 Na 濃度は、尿管結紮後の排尿途絶による水分貯留のため、無処置時より低値を示したが、透析により両群とも上昇し、本剤群では透析前値に比し、透析 1 時間後以降で有意な上昇が見られた。

透析前の血漿中 K 濃度は、無処置時より高かったが、透析により両群とも速やかに低下し、透析 30 分後以降において透析前値と比較して有意な低値を示した。

透析前の血漿中 Cl 濃度は、無処置時より低かったが、透析により両群とも上昇し、本剤群では透析 2 時間後以降、対照群では透析 1 時間後以降において、透析前値に比較して有意な高値を示した。透析 4 時間後において対照群に比して本剤群で有意に低かった。

透析前の血漿中 Ca 濃度は、無処置時と同程度であり、透析開始後も両群とも大きな変化は見られなかった。

透析前の血中 Ca^{2+} 濃度は、無処置時より低かった。血中 Ca^{2+} 濃度は本剤群では顕著な変化は見られなかったが、対照群では透析 2 時間後以降において、透析前値に比して有意に高か

った。血漿中 Ca 及び血中 Ca^{2+} 濃度は、結紮後のいずれの時期においても、群間で有意差は見られなかった。

透析前の血漿中 Mg 濃度は、無処置時より高かったが、両群とも透析により低下し、本剤群では透析 2 時間後以降、対照群では透析 3 時間後以降において、透析前値に比し有意な低下が見られた。

③血漿中クエン酸及び酢酸濃度の推移

透析前の血漿中クエン酸濃度は、無処置時より高値を示し、本剤群では透析前値と同程度の値で推移したが、対照群では透析により低下した。群間比較では、透析 1 時間後以降、本剤群で対照群に比較し有意に高値であった。

血漿中酢酸濃度は、無処置時及び透析前において約 0mg/dL であり、本剤群では透析中から透析終了後まで変化は見られなかったが、対照群では透析により有意に上昇した。

④血糖値、血漿中アルブミン濃度及びヘマトクリット値の推移

透析前の血糖値、血漿中アルブミン濃度及びヘマトクリット値は、それぞれ無処置時より高値、無処置時と同程度、無処置時より低値であったが、両群とも、いずれについても透析中に大きな変化は見られなかった。

⑤血液ガス分析値 (BE、 HCO_3^- 、pH、 Pco_2 及び Po_2) の推移

動脈血過剰塩基 (BE) は、本剤群で透析中上昇傾向を示し、対照群では透析中から透析終了後まで透析前値と同程度で推移したが、両群とも透析前値と有意差はなかった。群間比較では、本剤群は透析 1 時間後から終了 1 時間後まで対照群と比較して有意に高値であった。

動脈血 HCO_3^- 濃度は、両群とも透析中上昇し、透析前値と比較して、本剤群では透析 3 時間後以降、対照群では透析 2 時間後以降で有意に高値であった。群間比較では、本剤群は透析 2 時間後から終了 1 時間後まで対照群と比較して有意に高値であった。

動脈血 pH は、両群とも透析中低下傾向を示し、本剤群では有意ではなかったが、対照群では透析前値に比し透析 4 時間後において有意に低かった。透析終了後は両群とも上昇したが、対照群では終了 1 時間後においても透析前値と比較して有意に低値であった。群間比較では、透析 1 時間後から 4 時間後において本剤群は対照群よりも有意に高値であった。

動脈血 Pco_2 は、両群とも透析中上昇し、本剤群では透析 3 時間後以降、対照群では透析 2 時間後以降で透析前値に比較して有意に高かったが、透析終了後は両群とも低下した。

動脈血 Po_2 は、両群とも透析により低下傾向を示し、透析 4 時間後において両群とも透析前値と比較して有意に低値であったが、透析終了後は両群とも上昇した。

⑥血圧、心拍数、QTc 及び呼吸数の推移

透析前の平均血圧は、約 170mmHg であったが、透析開始後両群とも低下し、本剤群では透析 2 時間後以降、対照群では透析 4 時間後において透析前値と比較して有意な低値を示した。収縮期血圧及び拡張期血圧は、平均血圧と同様に推移し、群間比較で有意差は見られなかった。

透析前の心拍数は、約 135 拍/分であったが、透析 1 時間後以降両群とも低下傾向を示し、対照群では透析終了 1 時間後に透析前値と比して有意な低値を示した。

透析前の QTc は、約 $0.30\text{sec}^{1/2}$ であったが、透析開始後両群とも延長傾向を示し、本剤群では透析終了 1 時間後、透析前値と比較して有意な延長が見られたが、 $0.05\text{sec}^{1/2}$ 以下の軽度

な変化であった。群間比較ではいずれの時期においても有意差は見られなかった。なお、臨床的には QTc $0.45 \sim 0.5 \text{sec}^{1/2}$ 以上が QT 延長とされる。

透析前の呼吸数は、約 15 回/分であったが、透析開始後両群とも低下し、本剤群では透析 2 時間後以降、対照群では透析 1 時間後以降において有意な低下が認められ、透析 4 時間後では両群とも 4.5 回/分まで低下したが、透析終了後には両群とも上昇した。群間比較ではいずれの時期においても有意差は見られなかった。

⑦成分出納

Ca の出納について、本剤群では $-12.0 \pm 22.1 \text{mg}$ と負のバランス、対照群では $24.0 \pm 15.2 \text{mg}$ と正のバランスを示したが、群間に有意差は見られなかった。HCO₃ の出納について、本剤群では正のバランス、対照群では負のバランスを示したが、群間に有意差は見られなかった。K 及び Mg の出納について、両群とも負のバランス、Na 及び Cl について、両群とも正のバランスを示した。グルコースについて、両群とも正のバランスを示したが、ほぼゼロ出納であった。

(2) 副次的薬理試験

該当する試験成績は提出されていない。

(3) 安全性薬理試験

本剤は透析剤であるが、安全性薬理試験において本剤を透析回路で適用することは困難であるため、静脈内投与で検討された。投与量については、輸液で予想される最大臨床用量 (3000mL/ヒト) から 50mL/kg (ヒト体重 60kg として換算) が低用量とされ、低用量の 2 倍用量 (100mL/kg) が高用量とされた。投与速度は、ラット及びイヌを用いた輸液及び透析液の静脈内投与毒性試験で一般的に用いられる投与速度が設定された。比較対照薬は動物に大量投与しても液量負荷以外の影響が少ないと考えられるリンゲル液 (50 及び 100mL/kg)、類似対照薬は AK-ソリタ・DL (100mL/kg) とされた。

1) 中枢神経系に及ぼす影響 (添付資料ニ-2)

Crj:CD(SD)IGS 雄性ラット (6 週齢、各群 6 匹) を用い、機能観察、感覚機能及び握力に対する作用について、ラットの運動量、行動変化、協調性、感覚/運動反射反応及び体温を評価し、本剤はこれらに対して 100mL/kg まで影響を及ぼさないと考えられた。

2) 心血管系に及ぼす影響 (添付資料ニ-3)

雄性ビーグル犬 (11~12 ヶ月齢、各群 4 匹) を用い、無麻酔・無拘束下、本剤又は対照薬 50 及び 100mL/kg が 500mL/hr の投与速度で橈側皮静脈内に単回投与され、血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧)、心拍数及び心電図 (PR 時間、QRS 間隔、QT 時間及び QTc) が評価された。本剤 50mL/kg 群で、投与終了直後の拡張期血圧及び平均血圧、投与終了後 1 時間の平均血圧が無処置群と比較して有意な低値を示したが、本剤 100mL/kg 群で、収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧に変化はなく、用量との関連性は見られず、また、リンゲル液 50mL/kg 群と比較して有意差はなく、これらの変化は本剤の薬理作用によるものではないと考えられた。これらを除き、本剤 50 及び 100mL/kg 群とも投与中及び投与終了後 24 時間まで有意な変化は見られなかったことから、本剤は無麻酔・無拘束イヌの心血管系に対して

100mg/kg まで影響を及ぼさないと考えられた。

3) 呼吸系に及ぼす影響（添付資料ニ－4）

Crl:CD(SD)IGS 雄性ラット（8～9 週齢、各群 6 匹）を用い、呼吸機能に及ぼす影響が検討された。本剤 50 及び 100mL/kg が 1mL/分の投与速度で外頸静脈内に単回投与され、1 分間の呼吸数、1 回換気量及び分時換気量が評価された。本剤 50mL/kg 群で投与中の 1 分間の呼吸数及び分時換気量は無処置群と比較して有意な高値を示し、本剤 100mL/kg 群で投与終了直後の分時換気量は無処置群と比較して有意な高値を示したが、リンゲル液群との間に有意差がなかったことから、これらの変化は大量投与による液量負荷の影響であり、本剤の薬理作用によるものではないと考えられた。これらを除き、本剤 50 及び 100mL/kg 群では、投与中及び投与終了後 240 分まで有意な変化は認められなかったことから、本剤はラットの呼吸機能に対して 100mL/kg まで影響を及ぼさないと考えられた。

（4）薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験成績は提出されていない。

＜機構における審査の概略＞

機構は、腎不全イヌにおける透析効果の検討成績も踏まえ、本剤による透析時及び透析後の血漿中クエン酸濃度の高値が血液凝固系に及ぼす影響及びその臨床的意味について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。腎不全イヌにおける透析中の血漿中クエン酸濃度は、本剤群では、透析前値 $8.75 \pm 1.51 \text{mg/dL}$ と同程度で推移し、透析終了時は $9.50 \pm 0.75 \text{mg/dL}$ であった。一方、対照群では、透析前値 $7.23 \pm 1.70 \text{mg/dL}$ から低下傾向を示し、透析終了時には $3.32 \pm 0.78 \text{mg/dL}$ まで低下した。本剤群の血漿中クエン酸濃度は、対照群に比べ高値で推移したが、その値は抗凝固作用が発現するとされる血漿中クエン酸濃度 $47 \sim 95 \text{mg/dL}$ （Am J Kidney Dis 35:493-499,2000）の $1/5 \sim 1/10$ 程度であった。また、本剤群と対照群の血中 Ca^{2+} 濃度は同様に安定した推移を示したことから、本剤に添加されているクエン酸は血中 Ca^{2+} 濃度に影響していないと考えられた。また、本剤群の血漿中クエン酸濃度は透析終了後 1 時間で $8.13 \pm 0.78 \text{mg/dL}$ まで低下した。さらに、ラット及びウサギにクエン酸ナトリウムをそれぞれ単回静脈内持続投与及び単回静脈内投与した時、クエン酸の半減期はいずれも 20 分前後であったとのデータもある。以上を踏まえ、ヒトにおいても本剤は透析時に血液凝固系に影響を及ぼさず、透析中に上昇した血漿中クエン酸濃度は透析終了後、速やかに低下するものと推定された。

機構は、腎不全イヌにおける透析効果の検討成績を踏まえ、本剤を用いた透析によるアルカローシスの危険性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。血液 pH には血中 HCO_3^- 濃度と Pco_2 が影響を及ぼすと考えられるが、腎不全イヌにおける透析効果の検討では、透析終了時の動脈血 HCO_3^- 濃度は一定の平衡状態に達し、この値は本剤群が対照群よりも高値である。本試験における透析中の動脈血 HCO_3^- 濃度は、麻酔に起因した呼吸性アシドーシスに対する代償性反応による動脈血 HCO_3^- 濃度の上昇分が上乘せされていると推察され、無麻酔下で施行する臨床透析では本

試験の結果ほど HCO_3^- 濃度は上昇しないと考えられる。また、透析終了 1 時間後には、いずれの個体も HCO_3^- 濃度が低下したことから、透析後速やかに動脈血 HCO_3^- 濃度は低下するものと推測され、本剤を用いた透析によるアルカローシスの危険性は小さいと推察された。

機構は、薬理試験結果、申請者の回答及び論文報告等から、本剤の有効性を裏付ける上で参考となる結果が得られ、臨床における安全性上の重大な懸念が生じる可能性は低いものと判断した。

ホ. 薬物動態試験成績の概要

新たな資料は提出されていない。

本剤の有効成分は既承認製剤において、血液中の電解質の是正を目的として配合されていることから、薬物動態試験ガイドラインに準じた吸収、分布、代謝及び排泄の検討は実施せず、薬理試験で示した腎不全イヌにおける透析効果の評価の中で血漿中濃度の推移及び透析液中の各成分出納について検討した（「ニ. 薬理試験成績の概要 1）効力を裏付ける試験」の項参照）。

ヘ. 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 単回投与毒性試験（添付資料へー1、2）

単回投与毒性試験はラット及びイヌを用いて行われた。

ラット静脈内投与毒性試験（投与量：100 及び 200mL/kg、投与速度：1mL/min、対照：リンゲル液）では、主たる所見として、本剤及びリンゲル液の各投与群の雌雄ともに、投与翌日の体重に軽度な減少あるいは増加抑制が見られた。これらの変化は投与物質の急速・大量投与の影響と考えられ、投与翌日以降は各群ともに順調な体重増加が見られた。本剤ではいずれの投与量においても死亡は認められず、概略の致死量は雌雄ともに 200mL/kg 超と判断された。

イヌ静脈内投与毒性試験（投与量：100 及び 200mL/kg、投与速度：500mL/hr、対照：リンゲル液）では、主たる所見として、本剤及びリンゲル液の各投与群で排尿回数の増加が投与中から投与 4 時間までに観察され、投与物質の大量投与に伴う生理的反応と判断された。本剤 200mL/kg 群の雄で、投与 1 及び 3 日後に投与日と比べ軽度な体重減少が見られたが、リンゲル液 200mL/kg 群の雌雄においても同様の体重変化が認められ、投与物質の大量負荷による影響あるいは血液検査のための絶食による影響と考えられた。血液学的検査では、本剤 100mL/kg 群の雄でヘモグロビン(Hb)量の軽度な減少が投与 1 日後に、雌で赤血球数(RBC)、Hb 量及びヘマトクリット(Ht)値の軽度な減少が投与 1 及び 3 日後にそれぞれ認められたが、本剤 200mL/kg 群では赤血球系の変化は見られず、投与量との関連性は認められなかった。血液生化学的検査では、本剤 100mL/kg 投与群の雌 (1/1 例) で AST、ALT、LDH 及び CPK 活性の上昇が投与 1 日後から 6 日後の間に、200mL/kg 群の雄で CPK 活性の上昇が投与 1 日後に認められたが、これらの変化はリンゲル液 200mL/kg 群の雄でも本剤群での変動と同時期に認められた。これら 2 例に認められた変化の原因は不明であるが、投与物質、性別及び投与量に関連しておらず、また、後述する本剤の 4 週間静脈内投与毒性試験においては、本

剤投与群及びリンゲル液投与群ともに酵素系活性の変化が見られなかったことから、本剤投与に起因したものではないと推察された。以上より、本剤のイヌに対する概略の致死量は200mL/kg 超と判断された。

(2) 反復投与毒性試験（添付資料へー3、4）

反復投与毒性試験として、ラット及びイヌを用いた4週間静脈内投与毒性試験が行われた。

ラットを用いた試験（25、50 及び 100mL/kg）は、反復投与可能な最大投与量 100mL/kg を高用量とし、50mL/kg を中間用量、25mL/kg を低用量とし、1mL/min の投与速度で尾静脈内に4週間（28日間）連日投与で行われた。対照薬としてリンゲル液を用い、100mL/kg を同様に投与した。本剤の高用量群、リンゲル液群及び無投与対照群（投与操作を行わない群）については、4週間投与の後、4週間の回復性試験が実施された。

尿検査では、本剤 100mL/kg 群の雌雄で Na 排泄量の高値、雄で Cl 排泄量の高値及び尿浸透圧の低値が、本剤 50mL/kg 群の雄で Na 及び Cl の排泄量の高値が見られたが、リンゲル液 100mL/kg 群でも雌雄で Na 排泄量の高値、雄で Cl 排泄量の高値が見られ、これらの変化は電解質を含有する投与物質を大量負荷したことによる影響と考えられた。血液学的検査では、本剤 25mL/kg 以上の群の雌で網赤血球率及び血小板数の高値が、本剤 100mL/kg 群の雄で白血球数の低値が見られた。これらの変化は、造血器系器官（骨髄、脾臓、胸腺等）の病理組織学的検査で異常は認められないこと、白血球百分率の変動は軽度であること、リンゲル液 100mL/kg 群でも網赤血球率及び血小板数の高値が見られていることから、毒性学的意義のない変化と判断された。器官重量では、本剤 25mL/kg 以上の群の雌で肺の相対重量の高値が見られ、50mL/kg 群では絶対重量も高値を示したが、肺の病理組織学的検査において本剤投与によると考えられる変化は認められなかった。リンゲル液 100mL/kg 群の雌雄でも同様に肺の相対重量の高値が認められており、これらの変化も毒性学的意義のない変化と判断された。病理組織学的検査では、投与部位（尾の中央部）で、血管周囲の軽微又は軽度の線維化及び出血、軽微な細胞浸潤、血管周囲又は血管の軽微な壊死、軽微な血栓並びに血管の軽微な再疎通が本剤 100mL/kg 群及びリンゲル液 100mL/kg 群の雌雄でほぼ同程度に発現していることから、これらの変化は投与操作に起因した変化と判断された。肺では血管周囲又は細気管支周囲の軽微又は軽度の細胞浸潤が本剤 100mL/kg 群及びリンゲル液 100mL/kg 群の雌で無投与対照群より高頻度に見られたが、本剤 100mL/kg 群及びリンゲル液 100mL/kg 群の発現例数に差は見られず、これらの変化は投与物質を繰り返し大量負荷したことに関連した変化と考えられた。回復性試験では、本剤投与群で認められた尿検査、血液学的検査及び器官重量の変化は消失し、病理組織学的検査所見は消失又は軽減した。各検査項目において本剤投与に起因した毒性学的影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄ともに 100mL/kg/日と判断された。

イヌを用いた試験（25、50 及び 100mL/kg）では、反復投与可能な最大投与量 100mL/kg を高用量とし、50mL/kg を中間用量、25mL/kg を低用量とし、500mL/hr の投与速度で橈側皮静脈内に4週間（雄28日間、雌29日間）連日投与した。対照薬としてリンゲル液を用い 100mL/kg を同様に投与し、投与操作をしない無投与対照群を設けた。一般状態として、本剤 50 及び 100mL/kg 群で投与中あるいは投与終了直後に排尿が観察され、投与期間中にも散発的に観察