審査報告書

平成 20 年 2 月 14 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］　ビカネイト点滴静注用（ビカネイト輸液に変更予定）
［一　般　名］　医療用配合剤のため該当しない
［申　請　者］　株式会社大塚製薬工場
［申請年月日］　平成 18 年 9 月 28 日（製造販売承認申請）
［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

別紙

販売名		ビカネイト点滴静注用 （ビカネイト輸液に変更予定）	
液量		500 mL	1000 mL
電解質	塩化ナトリウム	2.92g	5.84g
	塩化カリウム	0.15g	0.30g
	塩化カルシウム水和物	0.11g	0.22g
	塩化マグネシウム	0.10g	0.20g
	炭酸水素ナトリウム	1.175g	2.35g
	クエン酸ナトリウム水和物	0.10g	0.20g
添加物	クエン酸水和物（pH調整剤）	適量	適量

審査結果

平成 20 年 2 月 14 日

［販　売　名］　ビカネイト点滴静注用（ビカネイト輸液に変更予定）
［一　般　名］　医療用配合剤のため該当しない
［申　請　者］　株式会社大塚製薬工場
［申請年月日］　平成 18 年 9 月 28 日（製造販売承認申請）

［審査結果］

ビカネイト点滴静注用（以下、本剤）は重炭酸リンゲル液（キット製剤）であり、開腹による胃切除術、大腸切除術又は子宮癌摘出術を施行予定の患者を対象とした第III相試験において、有効性の主要評価項目とした血液過剰塩基の推移、血中電解質濃度（Na、K、Cl及びCa）の推移、並びに時間尿量の推移及び収縮期血圧の推移に関する成績は対照薬（重炭酸リンゲル液*）と同程度であると判断した。

安全性について､本剤群の安全性プロファイルに対照薬群との明らかな差異は認められず､本剤は対照薬と同程度の安全性を有すると判断した。

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］循環血液量及び組織間液の減少時における細胞外液の補給・補正、代謝性アシドーシスの補正

［用法・用量］通常、成人 1 回 500～1000mL を点滴静注する。
投与速度は通常成人 1 時間あたり 10mL/kg 体重以下とする。なお、年齢、症状、体重により適宜増減する。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

審査報告（1）

平成 19 年 9 月 3 日

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］　ビカネイト点滴静注用
［一　般　名］　医療用配合剤のため該当しない
［申　請　者］　株式会社大塚製薬工場
［申請年月日］　平成 18 年 9 月 28 日（製造販売承認申請）
［申請時効能・効果］　循環血液量及び組織間液の減少時における細胞外液の補給・補正、代謝性アシドーシスの補正
［申請時用法・用量］　通常、成人 1 回 500～1000mL を点滴静注する。
投与速度は通常成人 1 時間あたり 10mL/kg 体重以下とする。なお、年齢、症状、体重により適宜増減する。

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

ビカネイト点滴静注用（以下、本剤）は、株式会社大塚製薬工場が開発した細胞外液補充液で、炭酸水素イオンをアルカリ化成分とし、マグネシウムイオンをはじめとする電解質を含有する重炭酸リンゲル液である。

細胞外液補充液のアルカリ化成分には、生体内緩衝物質の主成分である炭酸水素イオンを使用することが生理学的に望ましいと考えられるものの、製剤から二酸化炭素が漏出することに伴う輸液の pH 上昇により、炭酸水素イオンがカルシウムイオンやマグネシウムイオンと難溶性の塩を形成するとの問題があった。本剤は、一次容器に気体非透過性フィルムを用い、容器からの二酸化炭素の漏出を抑制し難溶性の塩生成を防ぐとともに、血中マグネシウム濃度の維持を目的としてマグネシウムイオンを配合し開発された。

本剤の製剤開発は 1999 年に開始され、非臨床試験、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の成績に基づき承認申請が行われた。

2007 年 8 月現在、本剤は、海外で開発又は承認申請されていない。国内では、同種同効薬として、重炭酸リンゲル液のビカーボン®注、酢酸リンゲル液のフィジオ®140 等（表 1）が承認されている。

表 1　本剤及び同種・同効薬の組成（mEq/L）

製品名	Na^+	K^+	Mg^{2+}	Ca^{2+}	Cl^-	$Lactate^-$	$Acetate^-$	HCO_3^-	$Citrate^{3-}$
ラクテック®注	130	4	－	3	109	28	－	－	－
ヴィーン®F 注	130	4	－	3	109	－	28	－	－
フィジオ®140	140	4	2	3	115		25		6
ビカーボン®注	135	4	1	3	113	－	－	25	5
本剤	130	4	2	3	109	－	－	28	4

ロ．物理的化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料（添付資料ロ-1～12）

＜提出された資料の概略＞

本剤は、日本薬局方（以下、日局）「塩化ナトリウム」、日局「塩化カリウム」、日本薬局方外規格医薬品「塩化マグネシウム」、日局「塩化カルシウム水和物」、日局「炭酸水素ナトリウム」、日局「クエン酸ナトリウム水和物」及び日局「クエン酸水和物」（pH 調節剤）からなる重炭酸リンゲル液である。炭酸水素ナトリウム、塩化カルシウム及び塩化マグネシウムを同一の容器に充てんしているため、容器内からの二酸化炭素の漏出に伴うpHの上昇により、難溶性の塩が生じやすくなる。したがって、本剤の製剤化にあたっては、二酸化炭素の漏出による保存期間中の pH 上昇を防止することが重要であることから、開発初期には、二次包装（外袋）にガス非透過性フィルムを採用し、非臨床試験及び臨床試験を実施した。しかしながら、外袋開封後は速やかに使用する必要があったので、一次包装（直接容器）をガス非透過性とすることにより、外袋開封後においてもpH上昇を抑えることが可能な製剤とした。

本剤の製造方法の概略を以下に示す。本剤は、日局製剤総則注射剤の製法により製造し、各配合成分を秤量する（第一工程、秤量工程）。調製タンクに注射用水を入れ、クエン酸水和物、クエン酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム水和物、塩化マグネシウム及び炭酸水素ナトリウムを加えて攪拌しながら溶解し、注射用水を加えて、所定調製液量とする。その後、調製タンク内を二酸化炭素で加圧し、pH を調整後、親水性メンブランフィルター（孔径[redacted]μm）を用いてろ過する（第二工程、調製・ろ過工程）。[redacted]（[redacted]）容器に薬液を充てんし、栓体で密封する（第三工程、充てん･密封工程）。充てんした容器をオートクレーブにて最終滅菌を行う（第四工程、滅菌工程）。容器の密封性を確認し、包装する（第五工程、表示・包装工程）。製品を保管し、試験を行う（第六工程、保管・試験工程）。重要工程は第二、三及び四工程であり、各工程における工程管理項目及び管理値を設定した。

製剤の規格及び試験方法は、性状（色調及び澄明性並びに浸透圧比）、確認試験（ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、塩化物、炭酸水素塩及びクエン酸塩）、pH、純度試験（重金属）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、含量（ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、塩素、炭酸及びクエン酸）が設定されている。

＜機構における審査の概略＞

機構は、本剤を患者に投与した場合のクエン酸による安全性への影響を考察した上で、本剤の規格にクエン酸含量を設定する必要性について申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。クエン酸による安全性への影響として、クエン酸血の大量輸血など、クエン酸を急速投与すると心筋抑制や血液凝固時間の延長などのクエン酸中毒症状が発現し、これらは血中のカルシウムイオン濃度の低下に起因することが知られている。本剤の臨床試験や、効力を裏付ける試験では、本剤に固有と考えられる明らかな血中カルシウムイオン濃度の低下傾向は認められず、本剤の毒性試験においては、血液凝固系への影響は認められていない。また、本剤を 10mL/kg/hr で投与した場合のクエン酸の投与速度は、

ヒトでのクエン酸の安全投与速度よりも極めて遅い。さらに、本剤のクエン酸の配合量4mEq/L は、ビカーボン®注（5mEq/L）やフィジオ®140（6mEq/L）よりも低い。以上のことから、本剤に含まれるクエン酸が安全性において大きな問題となることはないと考えるが、品質管理の観点からクエン酸についても実測値及び長期保存試験成績を踏まえて含量の規格を設定する。

機構は、炭酸濃度が本剤の液性に影響することを踏まえて、炭酸の含量規格は実測値を基に設定することを求めたところ、申請者は適切に対応した。

機構は、以上の回答を了承し、製造方法並びに規格及び試験方法の設定は妥当であると判断した。

ハ．安定性に関する資料（添付資料ハ-1～6）

本剤の安定性試験として、パイロットスケールで製造した 3 ロット（苛酷試験は 1 ロット）を用いて、長期保存試験（25±2℃、60±5%RH、[redacted]）容器、ダンボール箱入り、24 ヵ月（継続中））、加速試験（40±1℃、75±5%RH、[redacted]）容器、ダンボール箱入り、6 ヵ月）、苛酷試験（昼光色蛍光ランプ（D65）曝光下（2000lx）、26 日、総照度 120 万 lx・h 以上、総近紫外放射エネルギー200W・h/m^2 以上）が実施された。試験項目は、性状（色調及び澄明性並びに浸透圧比）、確認試験（ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、塩化物、炭酸水素塩及びクエン酸塩）、pH、純度試験（重金属及びヒ素）、エンドトキシン、無菌、不溶性異物、不溶性微粒子、含量（ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、塩素、炭酸及びクエン酸）並びに質量変化試験である。長期保存試験及び加速試験ではすべての試験項目、苛酷試験ではこれらの試験項目から、純度試験（重金属及びヒ素）、エンドトキシン、無菌及び質量変化試験を除いた試験項目が測定された。長期保存試験及び加速試験では、pH 及び質量変化において、わずかに経時的な変化が認められた。苛酷試験（曝光）では光による影響は認められなかった。本剤との配合が予想される 75 種類の注射剤について配合変化試験を行った結果、ラボナール®注射用 0.5g 及びアレビアチン®注 250mg は配合直後に、0.5g イソゾールは配合 1 時間後に白色沈殿が認められた。また、ペルジピン®注射液 25mg については、配合直後から白色結晶の析出が認められ、注射用エフオーワイ®500 及び注射用フサン®50 では、配合 6 時間後に白色沈殿が認められた。パンスポリン®静注用 1g については、配合直後から配合 24 時間までに色調変化（微々黄色澄明→淡黄色澄明）が認められた。1%ディプリバン®注及びロピオン®注については、これらが脂肪乳剤であるため、本剤に配合した液も乳白色となり、沈殿の生成などを観察することはできなかったが、配合直後から配合 24 時間後まで外観及び pH に異常は認められなかった。その他の注射剤においては、配合後の外観変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤は室温で少なくとも 24 ヵ月間は安定であると判断した。なお、長期保存試験は継続中である。

＜機構における審査の概略＞

機構は、配合変化試験に用いた製剤の pH 実測値を踏まえて、本剤の pH 規格値の範囲内での配合で問題となる薬剤はないか説明し、臨床現場にどのように情報提供する予定であるのか尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の pH 規格値の範囲内で配合変化を起こす可能性のある薬剤は、0.5g イソゾール、ラボナール®注射用 0.5g、アレビアチン®注 250mg、ペルジピン®注射液 25mg、注射用エフオーワイ®500、注射用フサン®50 及びパンスポリン®静注用 1g などである。したがって、pH6.8～7.8 で外観変化、含量及び力価が低下する薬剤との混合には注意が必要であることを添付文書において注意喚起する。また、pH 変動試験で 6.8～7.8 で変化が生じる薬剤については、本剤との配合変化を確認後、インタビューフォーム、配合変化表等により臨床現場に情報提供する予定である。

機構は、以上の回答を了承し、現時点までに提出された試験成績から、製剤の貯法及び有効期間を室温で 24 ヵ月とすることは妥当であると判断した。

ニ．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

本剤の有効性を検討するために既承認の乳酸リンゲル液（LR：ラクテック®注）及び酢酸リンゲル液（AR：[redacted]）を対照として、以下の検討を行った。

1）ラットにおける呼気中排泄比較試験（添付資料二-1）

^{14}C 標識した、炭酸水素ナトリウム、乳酸ナトリウム又は酢酸ナトリウムを含む本剤、LR 又は AR を雄性 SD ラット（7～8 週齢、各群 6 例）の尾静脈より 10mL/kg/hr で 60 分間投与し、呼気中への $^{14}CO_2$ 排泄を測定した。なお、呼気中排泄率は投与した各 ^{14}C 標識アルカリ化剤に対する呼気中 $^{14}CO_2$ 排泄量の比より求め、その 1 時間あたりの呼気中排泄率を呼気中排泄速度と規定した。また、平均排泄時間は $^{14}CO_2$ として呼気中に排泄されるまでの平均時間について投与開始から投与終了後 8 時間までの呼気中排泄率の推移より求めた。呼気中排泄速度は、本剤群で投与開始後 30 分時点に最も高値を示し、その後速やかに低下したのに対し、LR 群及び AR 群では、いずれも投与終了後 30 分時点で最も高く、本剤群より緩徐に低下した。投与終了後 8 時間までの累積呼気中排泄率は、本剤群、LR 群及び AR 群でそれぞれ 90.5、61.6 及び 75.3%であり、LR 群及び AR 群では本剤群に比して有意に低く、本剤群では投与終了後 8 時間で ^{14}C の大部分が呼気中に排泄された。平均排泄時間は、本剤群、LR 群及び AR 群でそれぞれ 30.2、101.7 及び 75.5 分であり、本剤群で有意に短かった。

エーテル麻酔下で腹部の皮膚及び筋肉を切開し、10 分後に縫合した開腹侵襲モデルラット（7～8 週齢、各群 6 例）の尾静脈より本剤、LR 又は AR を 10mL/kg/hr で 60 分間投与し、呼気中への $^{14}CO_2$ 排泄を測定した。呼気中排泄速度は、本剤群では投与開始後 30 分時点、LR 群では投与終了後 30 分時点、AR 群では投与終了時点で最も高かった。投与終了後 8 時間までの累積呼気中排泄率は、本剤群、LR 群及び AR 群でそれぞれ 92.7、63.2 及び 77.6%であり、LR 群及び AR 群では本剤群に比して有意に低かった。平均排泄時間は、本剤群、LR 群及び AR 群でそれぞれ 28.1、100.2 及び 68.8 分であり、LR 群及び AR 群に比して本剤群では有意

に短かった。

2）イヌ手術侵襲モデルにおける比較試験（添付資料二-2）

イソフルラン麻酔下で開腹し、腸管を 180 分間空気曝露した手術侵襲モデルイヌ（11～13ヵ月齢、各群 6 例）の大腿静脈より本剤、LR 又は AR を 20mL/kg/hr で 180 分間投与し、循環動態（平均血圧、心拍数、中心静脈圧、腎動脈血流量及び大腿動脈血流量）、血液酸塩基平衡（pH、Pco_2、Po_2、過剰塩基（BE）及び HCO_3^-）、血漿電解質濃度（Na、K、Cl、Ca 及び Mg）、尿量、尿浸透圧、尿 pH 並びに電解質出納（Na、K、Cl、Ca 及び Mg）を比較検討した。

循環動態については、投与開始から投与終了後 60 分時点まで、本剤群と LR 群及び AR 群との間に有意差はみられなかった。

血液酸塩基平衡のうち、BE は、投与開始後 60 及び 120 分並びに投与終了後 60 分時点で、本剤群が AR 群に比し有意な低値を示したが、これは開腹前の血中 HCO_3^-濃度が AR 群に比し本剤群で有意に低く、BE についても、開腹前値で本剤群が AR 群に比し低値（本剤群：-5.3mEq/L、AR 群：-3.3mEq/L、有意差なし）を示したことが影響していると考えられた。また、それ以外の時点の BE と pH、Pco_2、Po_2及び血中 HCO_3^-濃度については、本剤群と LR 群及び AR 群との間に差がみられなかったことからも、血液酸塩基平衡に対する影響は 3 群でほぼ同程度と考えられた。

血漿電解質濃度のうち、Na、K、Cl 及び Ca は、被験薬投与前～投与終了後 60 分のすべての測定時点において、本剤群と LR 群及び AR 群との間に有意差はみられなかった。Mg は、LR 群及び AR 群では経時的に低下したが、本剤群ではほぼ開腹前値レベルに維持され、投与開始後 30、60 及び投与終了後 60 分時点では AR 群に比し、投与開始後 120 及び 180 分時点では LR 群及び AR 群に比し有意に高かった。

尿量及び尿 pH は、投与開始後 30 分～投与終了後 60 分のすべての測定時点において、本剤群と LR 群及び AR 群との間に有意差はみられなかった。尿浸透圧は、投与開始後 30 分時点において、本剤群が LR 群に比し有意な低値を示したが、AR 群との間には有意差はなかった。

電解質出納は、各群とも、Na、Cl 及び Ca については正の出納、K については負の出納がみられ、本剤群と LR 群及び AR 群との間に有意差はみられなかった。Mg については、本剤群で正の出納、LR 群及び AR 群で負の出納がみられ、本剤群と LR 群及び AR 群との間に有意差が認められた。

3）ラット出血性ショックモデルにおける比較試験（添付資料二-3）

ウレタン麻酔下、体重の 2.5%に相当する血液を脱血した出血性ショックモデルラット（11～12 週齢、各群 12 例）の頸静脈より脱血量の 4 倍量の本剤、LR 又は AR を 100mL/kg/hr で 60 分間投与し、循環動態（平均血圧）、血液酸塩基平衡（pH、Pco_2、Po_2、BE 及び HCO_3^-）、血中乳酸値、血中電解質濃度（Na、K、Cl、Ca 及び Mg）を比較検討した。

平均血圧は、脱血により急激に低下し、いずれの被験薬投与によっても改善がみられたが、本剤群及び LR 群に比し、AR 群では低値で推移した。被験薬投与前～投与終了後 60 分のすべての測定時点で本剤群と LR 群及び AR 群との間に有意差はみられなかった。

脱血により血液 pH、BE 及び血中 HCO_3^-濃度が低下し、アシドーシスを呈したが、各群とも被験薬投与により改善がみられた。本剤群では、投与開始後、BE 及び血中 HCO_3^-濃度とも

に LR 群及び AR 群に比し高値で推移したが、被験薬投与前～投与終了後 60 分のすべての測定時点において、本剤群と LR 群及び AR 群との間に有意差はみられなかった。Pco_2 及び Po_2 は被験薬投与前～投与終了後 60 分のすべての測定時点において、本剤群と LR 群及び AR 群との間に有意差はみられなかった。

血中乳酸値は脱血により高値となったが、各群とも被験薬投与により改善がみられた。本剤群では投与開始後、LR 群及び AR 群に比し低値で推移したが、被験薬投与前～投与終了後 60 分のすべての測定時点で本剤群と LR 群及び AR 群との間に有意差はみられなかった。

血中電解質濃度のうち、Na、Cl 及び Ca は、被験薬投与前～投与終了後 60 分のすべての測定時点において、本剤群と LR 群及び AR 群との間で有意差はみられなかった。K は投与開始後 30 分時点で、本剤群が AR 群に比し有意に低い値を示したが、それ以外の測定時点では有意差はみられなかった。Mg は脱血により高値となったが、各群とも被験薬投与によって低下がみられ、本剤群では投与開始後、LR 群及び AR 群に比し高値で推移し、投与開始後 45 分時点で AR 群に対し、投与開始後 60 分時点で LR 群及び AR 群に対し有意差がみられた。

4）ラット出血性ショックモデルにおける急速投与での比較試験（添付資料二-4）

ウレタン麻酔下、体重の 2.5%に相当する血液を脱血した出血性ショックモデルラット（9～10 週齢、各群 11～12 例）の伏在静脈より脱血量と等量の本剤、LR 又は AR を 300mL/kg/hr で 5 分間、引き続き 3 倍量を 75mL/kg/hr で 60 分間投与し、循環動態（平均血圧）、血液酸塩基平衡（pH、Pco_2、Po_2、BE 及び HCO_3^-）、血中乳酸値、血中電解質濃度（Na、K、Cl、Ca 及び Mg）を比較検討した。

平均血圧は脱血により急激に低下し、いずれの被験薬投与によっても改善がみられたが、本剤群及び LR 群に比し AR 群では低値で推移し、投与開始後 5 分及び 10 分時点で本剤群と AR 群の間に有意差がみられた。

脱血により血液 pH、BE 及び血中 HCO_3^- 濃度が低下し、アシドーシスを呈したが、各群とも被験薬投与により改善がみられ、特に本剤群では、投与開始後から BE 及び血中 HCO_3^- 濃度ともに LR 群及び AR 群に比し高値で推移し、投与開始後 5 分時点で AR 群との間に有意差がみられた。脱血により Pco_2 は急激に低下し、各群とも被験薬投与により改善がみられ、投与開始後 5 分時点で、本剤群は AR 群に比し有意な高値を示したが、それ以外の測定時点では有意差はみられなかった。Po_2 は、本剤群と LR 群及び AR 群との間に有意差はみられなかった。

血中乳酸値は脱血により高値となり、本剤群及び AR 群では速やかな改善がみられたが、LR 群では投与開始後 5 分時点で改善がみられず、本剤群との間に有意差がみられたものの、以後改善がみられ、それ以外の測定時点では有意差は認められなかった。

血中電解質濃度のうち、Na 及び Cl は、被験薬投与前～投与終了後 30 分のすべての測定時点で本剤群と LR 群及び AR 群との間に有意差はみられなかった。K は、投与開始後 10 分時点において、本剤群で AR 群に比し有意な低値を示し、Ca は、投与開始後 5 分時点において、本剤群が LR 群及び AR 群に比し有意な低値を示したが、いずれもそれ以外の測定時点では有意差は認められなかった。Mg は、脱血により高値となったが、各群とも被験薬投与によって低下がみられ、本剤群では、LR 群及び AR 群に比し高値で推移し、投与開始後 65 分時点では AR 群との間に、投与期間中及び投与終了後 30 分時点では LR 群との間に有意差が認

められた。

5）ラット肝切除下出血性ショックモデルにおける比較試験（添付資料二-5）

ウレタン麻酔下で肝臓の 90%を切除し、体重の 1.5%に相当する血液を 25 分間かけて脱血した肝切除下出血性ショックモデルラット（9～10 週齢、各群 8 例）の頸静脈より本剤、LR 又は AR を 100mL/kg/hr で 60 分間投与し、循環動態（平均血圧）、血液酸塩基平衡（pH、Pco_2、Po_2、BE 及び HCO_3^-）、血中乳酸値、血中電解質濃度（Na、K、Cl、Ca 及び Mg）を比較検討した。

肝切除及び脱血により平均血圧は低下し、いずれの被験薬投与によっても改善がみられたが、本剤群及び LR 群に比し AR 群では低値で推移し、被験薬投与前～投与終了後 30 分のすべての測定時点で有意差はみられなかった。

肝切除及び脱血により血液 pH、BE 及び血中 HCO_3^-濃度が低下し、アシドーシスを呈したが、各群とも被験薬投与により改善がみられた。本剤群は、BE 及び血中 HCO_3^-濃度ともに LR 群及び AR 群に比し高値で推移したが、被験薬投与前～投与終了後 30 分のすべての測定時点で有意差はみられなかった。Pco_2 及び Po_2 については、本剤群と LR 群及び AR 群との間に有意差は認められなかった。

肝切除及び脱血により血中乳酸値は高値となり、本剤群及び AR 群では投与期間中ほぼ投与前値レベルで推移したが、LR 群では更に上昇し、投与開始後 30 分及び 60 分時点で本剤群との間に有意差がみられた。

血中電解質濃度については、Na、K 及び Cl は被験薬投与前～投与終了後 30 分のすべての測定時点で本剤群と LR 群及び AR 群との間に有意差はみられなかった。Ca は肝切除前値で、本剤群が AR 群に比し有意に低い値を示したが、それ以外の測定時点では有意差はみられなかった。Mg は脱血により高値となり、いずれの被験薬投与によっても低下がみられ、本剤群は、投与開始後、LR 群及び AR 群に比して高値で推移し、投与開始後 30 分～投与終了後 30 分のすべての測定時点で LR 群及び AR 群に対し有意差がみられた。

（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

安全性薬理試験では、陰性対照としてリンゲル液（日局リンゲル液）、陽性対照として既存の AR（酢酸リンゲル液*）を設定し、以下の検討を行った。

1）マウスの一般症状及び行動に及ぼす影響（添付資料二-6）

雄性 ICR 系マウス（各群 6 例）に、本剤又はリンゲル液 20、60 及び 200mL/kg、並びに AR 200mL/kg を 10mL/kg/min で静脈内投与したところ、本剤 200mL/kg 投与群で体部の膨満及び尿量の増加がみられたが、同様の影響はリンゲル液及び AR の 200mL/kg 投与群でも認められた。体部の膨満については各群とも投与終了後 120 分以内に消失した。また、本剤及びリンゲル液の 60mL/kg 投与群で尿量の増加がみられたが、20mL/kg 投与群では尿量に影響はみられなかった。各群で認められた体部の膨満及び尿量の増加は、急速かつ大量の水分負荷のためと考えられた。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2）イヌの呼吸・循環器系及び血液ガスに及ぼす影響（添付資料二-6）

雄性ビーグル犬（各群 4 例）に、本剤、AR 又はリンゲル液 60mL/kg を 3 又は 0.5mL/kg/min（0.5mL/kg/min は本剤及びリンゲル液のみ）で静脈内投与したところ、各群の 3mL/kg/min 投与群では、投与中に呼吸数の増加、心拍数の増加、血圧（収縮期、平均、拡張期）の上昇及び心電図の R 波高低下が認められたが、いずれも投与終了後に回復傾向を示した。本剤及びリンゲル液の 0.5mL/kg/min 投与群では、投与中に心拍数の軽度増加がみられたが、いずれも投与終了後に回復傾向を示した。各群で認められた事象は、急速かつ大量の水分負荷のためと考えられた。

血液酸塩基平衡（pH、Pco_2、Po_2、BE 及び HCO_3^-）について、本剤及び AR の 3mL/kg/min 投与群並びに本剤の 0.5mL/kg/min 投与群では、いずれの項目に対しても影響はみられなかったが、アルカリ化剤を含まないリンゲル液では、3mL/kg/min 投与群で pH、HCO_3^-及び BE の低下が、0.5mL/kg/min 投与群で HCO_3^-及び BE の低下がみられた。

3）ラットの水及び電解質代謝に及ぼす影響（添付資料二-6）

雄性 SD 系ラット（各群 8 例）に、本剤、AR 又はリンゲル液の 20 及び 60mL/kg（AR は 60mL/kg のみ）を 10mL/kg/min で静脈内投与したところ、本剤 60mL/kg 投与群では、リンゲル液 60mL/kg 投与群に比し Na 及び Cl 排泄量の低値がみられた。Na 及び Cl 排泄量は、AR 60mL/kg 投与群でも低値又は低値となる傾向がみられたことから、Na 及び Cl 排泄量に及ぼす影響について、本剤と AR に明らかな差はないと判断した。本剤 20mL/kg 投与群の Na、K 及び Cl 排泄量に、リンゲル液 20mL/kg 投与群との差はみられなかった。また、血清中電解質濃度については本剤とリンゲル液及び AR 投与群との間に差はみられなかった。

（4）薬力学的薬物相互作用

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、本剤に含まれるクエン酸が Ca とキレートを形成し、血液凝固系に影響を及ぼす可能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。本剤に含まれるクエン酸は Ca とキレートを形成すると考えられるが、効力を裏付ける試験において、出血性ショックモデルラットでの比較試験及び急速投与での比較試験、並びに肝切除下出血性ショックモデルラットでの比較試験では、血中 Ca 濃度の低下は認められなかった。また、イヌ単回静脈内投与毒性試験及びラット 4 週間静脈内投与毒性試験では、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長は認められなかった。なお、クエン酸を急速に静脈内投与すると、血中 Ca 濃度の低下に伴い血液凝固時間が延長することが知られており、クエン酸の投与速度が 4mmol/kg/hr（12mEq/kg/hr）以下、血清 Ca 濃度が 0.37mmol/L 以上であれば、血液凝固時間に影響を及ぼさないと報告されている（J Toxicol Sci;31:229-34, 2006）。クエン酸を 4mEq/L 含有する本剤を 10mL/kg/hr の投与速度でヒトに投与した場合のクエン酸の投与速度は 0.04mEq/kg/hr となり、上述の血液凝固系に対する安全投与速度である 12mEq/kg/hr の 300 分の 1 の速度である。また、ヒトでのクエン酸の安全投与速度は 5.4mEq/kg/hr とされており、本剤のクエン酸の投与

速度はそれの 135 分の 1 の速度である。以上、本剤の非臨床試験のいずれにおいても血中 Ca 濃度の低下はみられず、クエン酸の投与速度も安全投与速度に対して十分に低いことより、本剤はヒトの血液凝固系に影響を及ぼさないと考えられた。

機構は、申請者の説明を踏まえ、以下のように判断した。薬理学的には、重篤な低 Ca 血症を呈する患者では、血液凝固系や心調律等に及ぼす影響も含め、本剤投与による血中 Ca 濃度の変化に起因する影響に注意する必要があると考えられるが、本剤の投与速度を考慮すれば、ヒトに本剤を投与する上で安全性上の大きな問題が生じる可能性は低いと判断した。なお、本剤投与による血中 Ca 濃度の低下に係る安全性上の問題については臨床試験成績も踏まえ判断する必要がある。

ホ．薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

薬物動態の検討にはラットが用いられ、^{14}C 標識炭酸水素ナトリウム液の単回静脈内投与及び ^{14}C 標識炭酸水素ナトリウムを配合した本剤の持続静脈内投与時の炭酸水素イオンの薬物動態、また、^{14}C 標識クエン酸を配合した本剤の持続静脈内投与時のクエン酸の排泄動態が検討された。

（1）血中濃度（添付資料ホ-1、2）

SD 系雄性ラットを用い、^{14}C 標識炭酸水素ナトリウム液 0.056mmol/kg（低用量群）又は 0.280mmol/kg（高用量群）を約 15 秒で急速投与したとき、血液中放射能濃度は、両用量群ともに投与後最初の測定時点（5 分）で最も高く（低用量群：32.8±5.5nmol Eq/mL、高用量群：180.5±11.1nmol Eq/mL、平均値±標準偏差、以下同様）、以後 2 相性の消失を示し、初期の消失相及び遅い消失相の半減期は、低用量群で 12.7±1.5 分及び 47.3±6.5 分、高用量群で 11.2±1.0 分及び 56.7±8.8 分であった。また、^{14}C 標識炭酸水素ナトリウムを配合した本剤を 10mL/kg/hr で 1 時間持続投与したとき、血液中放射能濃度は、投与終了時点で最高値（142.7±16.3nmol Eq/mL）を示した後、2 相性の消失を示し（半減期：12.5±0.6 分及び 69.4±5.9 分）、投与終了後 120 分で 10.5±1.5nmol Eq/mL となった。

（2）分布（添付資料ホ-3）

SD 系雄性ラットを用い、^{14}C 標識炭酸水素ナトリウムを配合した本剤を 10mL/kg/hr で 1 時間持続投与したとき、放射能は、投与終了時点で全身に分布し、特に脊椎や大腿骨、次いで肝臓で高い分布を示した。また、皮膚、副腎、腎臓、膵臓、顎下腺、胸腺及び精巣において血液と同程度かやや高い放射能が認められた。骨への高い放射能分布は、骨中のリン酸カルシウムと ^{14}C 標識炭酸水素ナトリウムとの間で可逆的なリン酸と炭酸の交換反応が起こることによるものと考えられた。投与終了後 8 時間時点では肝臓、顎下腺、骨及び消化管内容物において血液よりも高い放射能が認められた。

（3）代謝

該当する試験成績は提出されていない。

（4）排泄（添付資料ホ-4、5）

SD 系雄性ラットを用い、^{14}C 標識炭酸水素ナトリウムを配合した本剤を 10mL/kg/hr で 1 時間持続投与したとき、呼気中排泄速度は、投与開始後 30 分時点が 87.3±3.7%/hr と最も高

く、以後速やかに低下した。投与開始から測定終了時点までの呼気中 $^{14}CO_2$ 排泄速度の推移から算出した炭酸水素イオンの平均排泄時間は 28.8±0.9 分となった。累積呼気中排泄率は、投与終了 1 時間後までに 87.9±0.3%、8 時間後までに 93.4±0.4%であった。

^{14}C 標識クエン酸を配合した本剤を持続投与したとき、呼気中への放射能の累積排泄率は、投与終了後 1 時間までが 10mL/kg/hr 群で 66.1±1.1%、30mL/kg/hr 群で 61.6±2.6%、投与終了後 24 時間までが 10mL/kg/hr 群で 83.3±0.4%、30mL/kg/hr 群で 79.4±2.9%であった。尿中への放射能の累積排泄率は、投与終了後 8 時間時点までが 10mL/kg/hr 群で 4.1±0.7%、30mL/kg/hr 群で 6.2±2.4%、投与終了後 24 時間までが 10mL/kg/hr 群で 4.5±0.8%、30mL/kg/hr 群で 6.7±2.0%であった。投与終了後 24 時間までの呼気及び尿への総放射能排泄率は 10mL/kg/hr 群で 87.8±1.1%、30mL/kg/hr 群で 86.2±0.9%であった。

＜機構における審査の概略＞

機構は、今回提出された薬物動態試験成績、乳酸ナトリウム及び酢酸ナトリウムのラットにおける血中濃度・分布に関する文献報告等に基づき、アルカリ化剤の血中動態・排泄挙動について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラットに ^{14}C 標識乳酸ナトリウム又は ^{14}C 標識酢酸ナトリウムを投与したとき、6 時間時点で最も高い放射能分布を認めた臓器は肝臓又は膵臓であり、呼気中への $^{14}CO_2$ 排泄量は投与後 6 時間までに乳酸で 67%、酢酸で 74%と報告されている（麻酔と蘇生 19(4):23-9,1983、麻酔 34(5):649-55,1985）。一方、本剤に配合された炭酸水素ナトリウムは、投与後早期に骨組織や肝臓をはじめとする全身に分布するものの、投与後 1 時間までに 87.9%が CO_2 として呼気中から排泄され、体内で代謝を受けた後にアルカリ化作用を示す乳酸ナトリウム及び酢酸ナトリウムに対して、代謝過程を介しない炭酸水素ナトリウムの体内動態の特徴を表していると考える。

機構は、以上の回答を了承した。

へ．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-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：10mL/kg/min、比較対照：酢酸リンゲル液：[redacted]）では、本剤及び酢酸リンゲル液ともに一般状態及び剖検において特記すべき変化はみられず、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：200mL/kg、投与速度：50mL/kg/hr、対照：酢酸リンゲル液）では、主たる所見として、尿量の増加及び一過性の血液パラメータの変化が本剤群及び対照群にみられたが死亡は認められず、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-3）

反復投与毒性試験として、ラットを用いた 4 週間静脈内投与毒性試験及び 2 週間回復試験

（投与量：50、100 及び 200mL/kg、投与速度：10mL/kg/min、陰性対照：生理食塩液、比較対照：酢酸リンゲル液）が実施された。主たる所見として、病理組織学的検査では、本剤の 100 及び 200mL/kg 投与群で、極めて軽度又は軽度な膀胱粘膜上皮における限局性出血、及び極めて軽度な膀胱粘膜固有層における線維化が認められた。しかし、同様の変化は酢酸リンゲル液にも観察されたことから、本剤又は酢酸リンゲル液を反復急速大量投与したことによる多量の水分負荷に起因した変化と考えられた。また、本剤の 100 及び 200mL/kg でプロトロンビン時間の短縮がみられたが、軽度な変化であり毒性学的意義はないと考えられた。これらの所見は休薬により回復する可逆的な変化であった。以上のことから、無毒性量は 50mL/kg/day と判断された。

（3）血管障害性試験（添付資料ヘ-4）

ウサギを用いた血管障害性試験（陰性対照：生理食塩液、比較対照：酢酸リンゲル液）が実施された。ウサギの耳介静脈内に、15mL/kg/hr の投与速度で 6 時間投与した結果、いずれにおいても血管障害性は認められなかった。

（4）溶血性試験（添付資料ヘ-5）

ウサギ血液を用いた溶血性試験が実施された。本剤、生理食塩液（陰性対照）、注射用水（陽性対照）及び酢酸リンゲル液（比較対照）をそれぞれウサギ洗浄血液と混和後、インキュベーションし、遠心分離後の上清の 576nm における吸光度を測定することにより、被験物質（又は比較対照）の溶血率を以下の式から求めた結果、本剤（溶血率 0.09±0.12%）は溶血性を示さないと判断された。

$$\text{溶血率（\%）} = \frac{\text{被験物質（又は比較対照）吸光度－陰性対照吸光度}}{\text{陽性対照吸光度－陰性対照吸光度}} \times 100$$

＜機構における審査の概略＞

機構は、強制劣化品の毒性試験を不要と考えた理由を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の長期保存試験（25°C／60%RH）及び加速試験（40°C／75%RH）では、pH の上昇及び質量変化率の変動が認められたが、これ以外にはいずれも特記すべき変動が認められず、また、苛酷試験（光）では、いずれにおいても特記すべき変動は認められなかった。なお、pH 上昇は二酸化炭素の漏出、質量減少は水分の透過によるものと考えられるが、いずれもわずかな変動であり、本剤の一次包装（直接容器）はガス非透過性のフィルムを使用していることから、外袋開封後も安定と考えられる。一方、開発当初本剤は品質保持のためガス非透過性フィルムの外袋包装で開発されたことから、外袋開封による pH 上昇が懸念されたため、本剤の pH を約[redacted]まで上昇させた本剤外袋開封品のラットにおける単回静脈内投与毒性試験を実施した結果、特記すべき毒性はみられなかった。以上のことから、強制劣化品の毒性試験を実施していない。

機構は、以上の回答を了承するとともに、本剤に特異的な毒性は認められず、既承認の細

胞外液補充液である酢酸リンゲル液と同様な毒性プロファイルであると判断した。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

本剤は、既承認のリンゲル液と類似の処方であるとの臨床的位置付けから第Ⅰ相試験及び用量設定試験は行われていない。ト項については以下の 2 試験の結果が提出されている。

＜提出された資料の概略＞

（1）第Ⅱ相試験（添付資料ト-1、2003 年 6 月～2004 年 2 月）

20 歳以上 70 歳未満で一般状態の比較的良好な（米国麻酔学会（ASA）の術前状態分類による判定が 1 又は 2)、開腹手術による胃切除術、大腸切除術又は子宮癌手術を施行予定の患者を対象に、本剤を麻酔導入前から手術終了まで持続投与し、その安全性及び有効性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、15mL/kg/hr の速度で本剤の投与を開始し、投与開始から 1 時間後に投与速度を適宜増減し、手術終了まで持続投与された。ただし、本剤投与量の上限は、本剤投与目的以外の静脈路確保時の低速投与も含め、ステップ 1 では 2500mL、ステップ 2 では 5000mL とした。上限に達した場合は既存薬に切り替えられた。ステップ 1 では 10 例を対象に投与を行い、本剤に起因すると考えられる治療を要する有害事象（事前に規定されたもの）及び重篤な有害事象の有無を評価し、安全に使用できることを確認した上で、30 例を対象としたステップ 2 へ移行した。

目標症例数 40 例（ステップ 1：10 例、ステップ 2：30 例）に対し、登録症例数はステップ 1 で 10 例、ステップ 2 で 33 例の合計 43 例であった。このうち、本剤未投与の症例がステップ 2 で 3 例あり、本剤が投与された症例はステップ 1、2 合わせて 40 例であった。中止した症例はステップ 2 で 1 例、投与を完了した症例は 39 例であった。

登録後、本剤が投与されなかった症例を除く 40 例を FAS（Full Analysis Set）とし、安全性の解析対象集団とした。FAS より予定術式の変更及び併用療法違反のそれぞれ 1 例を除いた 38 例を PPS（Per Protocol Set）とし、有効性の主要な解析対象集団とした。

有効性の主要評価項目は血液過剰塩基（BE）の維持・補正効果であり、副次評価項目として血圧の維持効果、血中電解質（Na、K、Cl、Mg 及び Ca）の維持・補正効果、尿量の維持効果、治験責任医師又は治験分担医師による有効性判断が評価された。安全性の評価項目は有害事象、自覚症状・他覚所見、バイタルサイン、臨床検査値（血液ガス検査、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）であった。治験薬投与中の晶質輸液剤、電解質剤、膠質液剤及び利尿剤の併用は禁止した。

有効性の主要評価項目である過剰塩基の維持・補正効果は、過剰塩基の平均値が手術前に比し、手術開始後漸減するものの、治験薬投与中にアシドーシスをきたすことなく、概ね基準範囲内（-2mEq/L 以上 2mEq/L 以下）を推移した（図 1)。副次評価項目である血圧の維持効果では、血圧維持のために処置を必要とせず「良好」と判断された症例は 38 例中 9 例（23.7%)、血圧維持のため、昇圧剤、強心薬投与等の処置を必要とし「やや良好」と判定された症例は 29 例（76.3%）であった。なお、処置を施したが血圧コントロールに難渋し、「不良」と判定された症例は認められなかった。血中電解質（Na、K、Cl、Mg 及び Ca）の維持・

補正効果について、Na、K、Cl 及び Mg の平均血中濃度は治験薬投与中及び手術終了 3 日後に基準範囲内を推移した。Ca の平均血中濃度は投与開始後、手術開始前から基準値よりも低値を示し、手術後 3 日目には回復傾向を示した。尿量の維持効果は、時間尿量が 1.0mL/kg/hr 以上確保され「良好」と判定された症例は 38 例中 29 例（76.3%）で、0.5mL/kg/hr 以上 1.0mL/kg/hr 未満で「やや良好」とされた症例は 8 例（21.1%）であった。1 例（2.6%）は時間尿量が 0.5mL/kg/hr 未満で「不良」と判定された。治験責任医師又は治験分担医師の主観による有効性判断は「著効」が 2 例、「有効」が 20 例、「やや有効」が 16 例であり、「無効」と判断された症例はなかった。

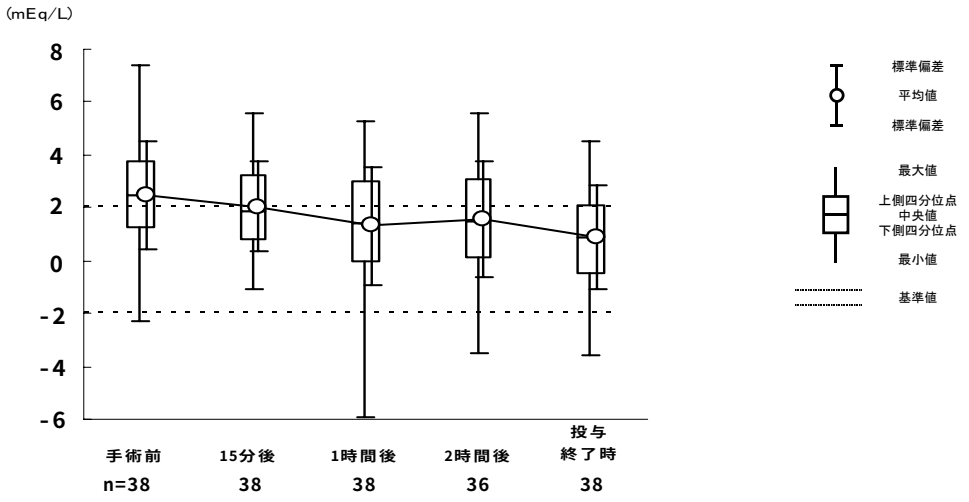

図 1　過剰塩基の推移（PPS）

有害事象は FAS 40 例全例に認められ、合計 1083 件であった。特に発現率の高かった有害事象（80%以上）は、手術侵襲及び術後の代謝変動等の影響と考えられる体温上昇 37 例（92.5%）、血中ケトン体増加 37 例（92.5%）、疼痛 NOS 33 例（82.5%）、及び出血、血液希釈の影響と考えられる血清総蛋白減少 40 例（100%）、赤血球数減少 40 例（100%）、ヘモグロビン減少 39 例（97.5%）、血中カルシウム減少 39 例（97.5%）、血中アルブミン減少 38 例（95.0%）、ヘマトクリット減少 35 例（87.5%）であった。治験薬との因果関係が否定できない副作用は 40 例中 13 例（32.5%）に 32 件認められた。副作用の内訳は、血中重炭酸塩増加（8 例 8 件）、過剰塩基増加（7 例 7 件）、血液 pH 上昇（3 例 3 件）、血中クエン酸異常（3 例 3 件）、血中クエン酸増加（3 例 3 件）、血中ケトン体増加（1 例 2 件）、体液 pH NOS 異常（1 例 1 件）、過剰塩基減少（1 例 1 件）、血清蛋白減少（1 例 1 件）、血中アルブミン減少（1 例 1 件）、血中マグネシウム増加（1 例 1 件）、血中カルシウム減少（1 例 1 件）であった。いずれも重症度は「軽度」に分類され、処置を施さずに軽快した。重篤な有害事象は 5 例（12.5%）に 8 件発現した。7 件は軽快したが、1 件が急性呼吸窮迫症候群により死亡した。重篤と判断された理由は「入院又は入院期間の延長」が 5 件、「その他の医学的に重要な状態（集中治療室での管理となったため）」が 2 件、「生命を脅かすもの」と「入院又は入院期間の延長」の

複合の理由によるものが 1 件であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

（2）第Ⅲ相試験（添付資料ト-2、2005 年 8 月～2006 年 1 月）

20 歳以上の一般状態の比較的良好で（ASA が 1 又は 2）、開腹手術による胃切除術、大腸切除術、子宮癌摘出を施行予定の患者を対象とし、本剤の有効性及び安全性を評価するために、重炭酸リンゲル液*を対照として、実薬対照多施設共同無作為化並行群間比較試験が行われた。なお、本剤と対照薬では容器形態が異なること、同一容器に詰め替えた場合には品質を保証することが困難であることから盲検化が困難であったため、有効性評価の指標が客観的指標であることも踏まえて、本試験は非盲検試験として実施した。

用法・用量は、静脈路確保後、1 時間目までは 15mL/kg/hr、以後 2 時間目までは 10mL/kg/hr の速度で投与し、その後は投与速度を適宜増減して手術終了まで持続投与した。ただし、患者の状態により適宜、治験薬の投与速度の調整を許容した。また、治験薬投与量の上限は、5000mL とし、上限に達した場合は、既存薬に切り替えることとした。

目標症例数 110 例（各群 55 例）に対し、無作為割り付けされた症例数は、本剤群 52 例、対照薬*群（BCI 群）53 例の計 105 例であった。本剤群で 1 例が症例登録後に同意を撤回したため、治験薬を投与された症例数は 104 例（本剤群 51 例、BCI 群 53 例）であり、これを FAS として安全性解析対象集団及び有効性の主要な解析対象集団とした。治験薬投与期間中に本剤群で 2 例、BCI 群で 1 例の投与中止があり、治験を完了した症例数は 101 例（本剤群 49 例、BCI 群 52 例）であった。PPS は FAS より選択基準を満たさないことが開腹後に判明した症例 3 例、併用禁止薬と併用禁止期間の規定に抵触する症例 4 例、麻酔方法の規定に抵触する症例 4 例、想定外の麻酔薬を硬膜外から併用した症例 7 例を除く本剤群 43 例、BCI 群 44 例とした。FAS における患者背景は、年齢が本剤群及び BCI 群（以下同順）で 61.6±12.0 歳及び 57.6±9.1 歳、男女比 31/20 例及び 27/26 例、手術対象疾患は胃癌が 27 例及び 21 例、結腸癌が 9 例及び 10 例（胃癌と 1 例重複）、子宮癌が 9 例及び 16 例、S 字結腸直腸癌と直腸癌が 5 例及び 3 例、結腸ポリープ 1 例が本剤群のみ、胃の良性新生物、大腸腺腫症（胃癌と重複）及び卵巣癌が各 1 例、潰瘍性大腸炎 2 例が BCI 群のみに組み入れられた。

有効性評価の主要評価項目は 1）過剰塩基の推移、2）血中電解質濃度（Na、K、Cl 及び Ca）の推移、3）時間尿量、4）収縮期血圧の推移とした。評価においては、各時点における BCI 群の最小値、最大値を許容限界とする許容区間から逸脱した本剤群の症例の割合が 10%以下であれば、両群のデータ分布は同様であると判定することとした。副次評価項目は血中 Mg 濃度の推移とした。安全性の評価項目は有害事象、副作用、自覚症状・他覚所見、バイタルサイン、臨床検査値（血液ガス検査、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）であった。

有効性評価項目について、1）過剰塩基の推移（図 2）では両群とも平均値が手術開始後に基準範囲内でやや低下し、治験薬投与終了時においても手術開始前と比較して低値であった。手術開始 2 時間後の測定を除き、BCI 群の許容区間を逸脱した本剤群の症例の割合は 10%以下であった。2）血中電解質濃度の推移では、Na、K 及び Cl 各濃度の平均値は基準範囲内で推移した。血中 Ca 濃度の平均値は手術開始後経時的に低下し、手術開始前から投与終了時にかけて基準範囲より低値で推移して、手術終了後 3 日目には基準範囲内に回復した。Na、

*新薬承認情報提供時に置き換えた

K、Cl 及び Ca について、いずれの測定時点でも血中濃度が BCI 群の許容区間から逸脱する本剤群の症例の割合は 10%以下であった。3）時間尿量には両群間で差は認められなかった。4）収縮期血圧の推移では手術前、手術開始 15 分後、2 時間後にいずれの群も平均値が基準値（110mmHg）を下回った。平均値が基準値（140mmHg）を超えることはなかった。治験薬投与前、手術開始前及び治験薬投与終了時以外の測定時点では、BCI 群の許容区間から逸脱する本剤群のデータ数の割合は 10%以下であった。副次評価項目である血中 Mg 濃度の平均値は、治験薬投与中、両群とも経時的に低下したが、いずれの時点においても基準範囲（1.8～2.6mg/dL）内で推移した。

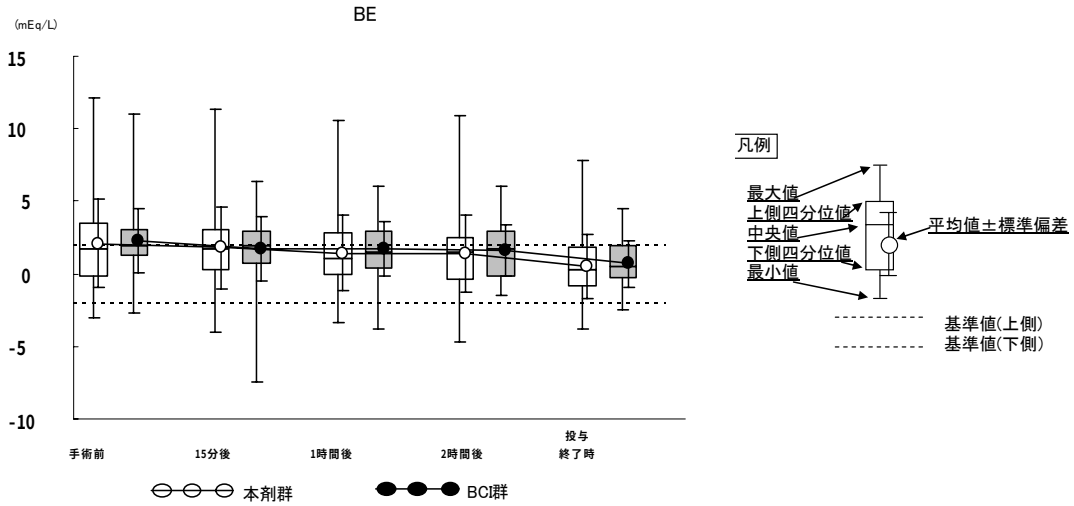

図 2　過剰塩基の推移（FAS）

安全性の評価について、有害事象は両群とも全例に認められ、本剤群で 1144 件、BCI 群で 1181 件であった。発現率が 50%以上の有害事象を以下に示す。

表 2　主な有害事象（発現率 50%以上）

器官別大分類(SOC)	基本語(PT)	本剤群(51例			BCI群(53例)		
		例数	例数(%)	件数	例数	例数(%)	件数
傷害、中毒および処置合併症	創合併症	36	71	36	33	62	33
臨床検査	ヘマトクリット減少	45	88	45	40	75	40
	ヘモグロビン減少	46	90	46	44	83	44
	過剰塩基増加	25	49	25	31	58	31
	血圧低下	25	49	25	32	60	32
	血液ｐＨ上昇	36	71	36	39	74	39
	血中アルブミン減少	51	100	51	53	100	53
	血中カルシウム減少	48	94	48	52	98	52
	血中ケトン体増加	49	96	95	50	94	96
	血中コレステロール減少	31	61	31	25	47	25
	血中ブドウ糖増加	42	82	42	47	89	47
	血中重炭酸塩増加	28	55	28	30	57	31
	赤血球数減少	44	86	44	41	77	41
	総蛋白減少	51	100	51	53	100	53
	体温上昇	38	75	38	45	85	45
	炭酸ガス分圧低下	31	61	31	30	57	30
	白血球数増加	33	65	33	34	64	34
	遊離脂肪酸増加	30	59	30	30	57	30

副作用の発現率は本剤群で 18%（9 例/51 例）16 件、BCI 群では 30%（18 例/53 例）34 件であった。副作用の内訳は「顔面浮腫」（本剤群 0 件、BCI 群 1 例 1 件：以下同順）、「過剰塩基増加」（7 例 7 件、13 例 13 件）、「胸部 X 線異常」（0 件、1 例 1 件）、「血液 pH 上昇」（1 例 1 件、5 例 5 件）、「血中クエン酸増加」（0 件、1 例 1 件）、「血中クロール増加」（0 件、2 例 2 件）、「血中重炭酸塩増加」（8 例 8 件、11 例 11 件）であった。重症度は本剤群ではすべて軽度であり、BCI 群では中等度の副作用が 1 件（「胸部 X 線異常」1 例 1 件）で、その他は軽度であった。臨床上問題となる、処置を要した副作用は「胸部 X 線異常」の 1 例 1 件のみであり、利尿剤のフロセミドが投与された。重篤な有害事象は本剤群の「術後腸管穿孔（重症度：高度）」及び「心不全（重症度：高度）」各 1 例 1 件ずつ、BCI 群の「輸入脚症候群（重症度：中等度）」1 例 1 件が認められており、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験期間中の死亡例はなかった。

＜機構における審査の概略＞

（1）本剤の臨床的位置付けについて

機構は、臨床現場における現在の類薬の使用実態について、文献報告等を踏まえて説明した上で、本剤の臨床的位置付けについて申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は細胞外液補充液であり、細胞外液補充液はアルカリ化剤の種類により、乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液及び重炭酸リンゲル液の 3 種類に分類できる。一般にこれらの細胞外液補充液は、周術期の他に、外傷等による出血性ショック時の細胞外液の補充・補正、代謝性アシドーシスの補正に使用されている。乳酸リンゲル液及び酢酸リンゲル液ではアルカリ化剤として配合されている乳酸イオンや酢酸イオンが代謝を経てアルカリ化作用を示すのに対し、重炭酸リンゲル液の特徴は、配合されている炭酸水素イオンが生体内での代謝を介さず速やかにアルカリ化作用を示すことにある。この特徴に関して、既承認の重炭酸リンゲル液である対照薬*の臨床での使用実績が報告されている。周術期に使用した場合、重炭酸リンゲル液は、乳酸リンゲル液及び酢酸リンゲル液と同様に使用でき、侵襲の大きい手術のほか、整形外科領域での代謝性アシドーシスに傾きやすい下肢ターニケットを用いる手術、有機酸代謝異常患者をはじめとした各種病態における手術でも、重炭酸リンゲル液が乳酸リンゲル液又は酢酸リンゲル液と同様に使用できると報告されている（Journal of Anesthesia;19(S), 2005、Journal of Anesthesia;20(S), 2006、日本臨床麻酔学会誌;25:234, 2005、日本臨床麻酔学会誌;25:235, 2005、Journal of Anesthesia;26:S277, 2006、麻酔;55:1308, 2006）。また、出血性ショック時などの重症患者に対する使用においても、重炭酸リンゲル液は安全に使用でき、かつ代謝性アシドーシスの改善に有効であったという症例報告もある（日本臨床麻酔学会誌;25:S234, 2005）。以上のことより、本剤のようにアルカリ化剤として炭酸水素イオンを配合した細胞外液補充液は、広く普及している乳酸リンゲル液及び酢酸リンゲル液と同様に使用できることに加え、非臨床の効力を裏付ける試験結果及び上記の報告からも侵襲度が高い手術を施行される患者や出血性ショックなどの重症の患者、乳酸や酢酸の代謝が遅延する病態下にある患者に対して、代謝性アシドーシスの補正に有効であることが期待できる。重炭酸リンゲル液は、現在、承認されている製剤が対照薬*（2004 年 2 月承認）の 1 製剤でその販売年数も浅いため、医療現場に広く普及するには至っていな

*新薬承認情報提供時に置き換えた

いが、上述したような患者を対象とした臨床研究により有用性が確認されることで、将来的には、乳酸リンゲル液及び酢酸リンゲル液と並ぶ標準的な細胞外液補充液になりうると考えている。

機構は、細胞外液補充輸液としての臨床的位置付けは妥当であると考える。しかし、血液酸塩基平衡の維持・補正効果を検討した臨床試験成績の評価、更に、Mg の配合量が対照薬の重炭酸リンゲル液*より多いことによる有効性及び安全性への影響については、議論の必要があると判断し、以下のような検討を行った。

（2）試験デザインについて

機構は、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験が非盲検で行われたことが本剤の有効性及び安全性の評価に与える影響について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。第Ⅱ相試験は非対照試験として実施した。第Ⅲ相試験は重炭酸リンゲル液*を対照薬として設定したが、対照薬と容器形態が異なるため、二重盲検化は困難であると判断し、無作為化非盲検比較試験として実施した。その際、症例の選択にバイアスが生じないように、症例登録センターを設置して症例の無作為割付を実施した。

有効性評価に関しては、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験における評価項目は、客観性を保つため、定量化した基準を用いたため、非盲検であっても評価に与える影響は排除できたと考えている。なお、第Ⅱ相試験の副次評価項目であった治験責任医師又は治験分担医師の判断による総合評価は、医師の主観による判断であるが、第Ⅲ相試験における評価項目設定の参考にするために、治験責任医師の考えを確認する目的で実施したものであり、本剤の本質的な有効性評価に関与するものではないと考えている。

安全性評価に関しては、随伴症状、バイタルサインの異常、臨床検査値の異常を有害事象と定義した。随伴症状は、治験実施計画書において、取り上げるべき有害事象を「治験薬が投与された後に認められる臨床上好ましくない、あるいは意図しない兆候、症状又は病態」と定義した上で治験期間中に発現した症状をすべて収集し、バイタルサインの異常、臨床検査値の異常は、客観的な基準範囲を規定し、基準範囲を逸脱した異常値を有害事象として収集したため、非盲検であっても評価に与える影響は排除できると考えている。第Ⅲ相試験では、症例検討会において各症例の投与薬剤をマスクした上で安全性データを医学専門家に提示し、治験責任医師による評価の妥当性を確認することで、非盲検で実施したことが安全性評価に与える影響を最小限にするよう配慮している。

機構は、以下のように考える。両試験が非盲検試験として実施された状況は理解する。臨床試験、特に第Ⅲ相試験においては、有効性評価項目を客観的に定量化する努力が行われたことは認めるが、例えば、血圧維持のために細胞外液補充液以外の何らかの処置を行うかどうかの判断には、投与群が明らかであることによるバイアスが入る余地があり、血圧値や尿量に影響した可能性もあると考える。有害事象に関しても、症例検討の時点では盲検により公正さを担保する努力がなされているが、それ以前のある事象を有害事象であると認識する段階において、やはり非盲検によるバイアスは避けられないと考えられる。しかしながら、本剤と対照薬は極めて組成の類似した薬剤であることから、治験担当医の判断において、一方の薬剤に対して他方よりも特別に大きな期待、あるいは疑念を持つことは考えにくく、バ

*新薬承認情報提供時に置き換えた

イアスは大きくないと考えられるため、対照薬と比較した結果を評価することは可能であると判断した。

（3）本剤の有効性について

1）対象患者について

機構は、臨床試験の対象患者は術前の全身状態が比較的軽症の患者であったが、市販後にはより重症の患者にも使用されることが考えられるため、市販後に本剤の投与対象となる患者集団に対する臨床試験成績の一般化可能性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤のような細胞外液補充液は、循環血液量及び組織間液の減少時における細胞外液の補給・補正、及び代謝性アシドーシスを補正する目的で、待機的な周術期での使用の他に、外傷等による大量出血を伴う出血性ショック時に使用されている。また、本剤のようにアルカリ化剤として炭酸水素イオンが配合された細胞外液補充液は、体内での代謝を介してアルカリ化作用を示す乳酸イオンや酢酸イオンとは異なり直接作用を発揮するため、臨床試験で実施した対象よりも侵襲度が高く、大量出血を伴うアシドーシスを起こしやすい手術患者で本剤の有効性がより期待できる。しかし、侵襲度が高い手術患者は、同意取得等の治験実施可能性の面で問題があること、治験薬の有効性及び安全性を確認する上で治験薬以外の因子による影響を大きく受けることが考えられ、臨床試験の対象患者として評価することは困難であると判断した。そこで、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験では、術前の全身状態が比較的軽症な患者を対象として、細胞外液補充液として臨床的に求められる「血液酸塩基平衡の維持・補正効果」、「血圧の維持効果」、「血中電解質の維持・補正効果」及び「尿量の維持効果」といった複数の有効性指標並びに安全性について評価した。本剤の試験成績及び組成からは、検証的試験として実施した第Ⅲ相試験成績では、本剤は既に臨床使用実績のある対照薬の重炭酸ﾘﾝｹﾞﾙ液*と同程度の有効性及び安全性を有していると判断できること、及び本剤の組成は、既承認の乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液及び重炭酸リンゲル液と類似していることから、重症な患者においても、本剤投与により、副作用発現頻度の上昇や重症度の悪化に影響するとは考え難く、類薬と同程度の安全性を有していると判断していることより、市販後に本剤の投与対象となる重症な患者集団に対しても臨床試験成績の一般化は可能であると考える。なお、類薬の臨床使用に関する文献等にも示されているように、乳酸リンゲル液及び酢酸リンゲル液は、出血性ショックをはじめとする重症の患者集団における第一選択薬となっており、有効性及び安全性は確立されているものと考える。

機構は、以下のように考える。本剤は新規有効成分を含まず、その配合比も第Ⅲ相試験の対照薬（重炭酸リンゲル液*）をはじめとする類薬と極めて類似しているが、類薬と同様にショック、多臓器不全等の重症例において、腎機能の低下から電解質の調節能が障害される可能性がある。また、重篤な肝障害を有する患者や、急性循環障害による肝機能低下例では、添加されたクエン酸の代謝等に影響が出る可能性もある。腎不全患者については、類薬と同様に、水分、電解質の過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがあることを踏まえ、添付文書において慎重投与の対象に設定されており、機構はこの注意喚起は妥当であると考える。治験段階で、実施可能性の問題から重症手術症例や急性期出血性ショック症例を対象にすることが困難であったことは理解できるが、ショックを含む重症例に対しては臨床試験

*新薬承認情報提供時に置き換えた

で検討されていないので、これらの症例における本剤の有効性と安全性は提出された申請資料からは担保できない。以上の点については専門協議における意見を踏まえて、最終的に判断したい。(「(5) 安全性について」の項参照)

2) アシドーシス補正効果について

機構は、第Ⅲ相試験の主要評価項目である過剰塩基の推移については、対照薬である BCI 群に比して本剤群でより高値で推移した症例が見られ、BCI 群の許容区間との関係では、手術開始後2時間の時点において許容区間から逸脱する本剤群のデータ数の割合は10%以上となっている等、両群で違いの見られる点がある事を指摘し、本剤群と BCI 群の推移の分布を比較し、両群で本質的な差の有無について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。過剰塩基で、BCI 群の最小値と最大値を許容限界とする許容区間から逸脱した本剤群の症例の割合が 10%以上となった時期は、手術開始後 2 時間の時点のみであり、逸脱の割合は 17%(最大側に逸脱 3 例、最少側に逸脱 5 例の計 8 例)であった。一方、BCI 群のうち最大値を上回った症例については、患者の性質により元来代謝性アルカローシスであった、又は術中の人工呼吸器の換気条件によるアルカローシスであったと判断している。BCI 群の最小値を下回った症例(5 例)のうち、さらに基準値下限を下回った症例(3 例)は、術中人工呼吸器の影響、手術侵襲、過換気の代償に起因するものと判断している。残る 2 例は、いずれも基準範囲内(-2.0〜2.0mEq/L)であり、臨床上問題となるものではなかった。平均的な推移から外れていると考えられるデータは、高値で推移した本剤群の 1 例のみであったが、治験責任医師は、患者の性質により元来代謝性アルカローシスであったためとしており、治験責任医師の判断や症例検討会における医学専門家の見解を踏まえて、本症例の過剰塩基の推移は、手術中では変化しうる範囲内での変動と判断している。以上のとおり、BCI 群の許容区間から 10%以上逸脱したのは手術開始後 2 時間の時点のみで、逸脱した各症例の状況から、逸脱の原因は、本剤投与による影響ではなく、患者の性質(元来代謝性アルカローシス)、呼吸管理(人工呼吸器の影響)、手術侵襲等によるものであった。また、過剰塩基の平均値、中央値、上側四分位点及び下側四分位点の推移に大きな変化がなく、一定の値であったことから、両群間で本質的な差はないと考える。

機構は、本剤を投与することによる過剰塩基推移と pH 及び pCO_2 の変動との関係について臨床試験成績を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の炭酸水素イオン濃度は、生体内の細胞外液中に含まれる炭酸水素イオン濃度に近似しており、腎機能障害や呼吸障害による酸塩基平衡調節機能に異常がない限り、本剤を投与することにより、アルカローシスになる可能性は低いと考える。本剤の臨床試験成績では過剰塩基及び HCO_3^-はいずれも手術開始後に基準範囲内でやや低下し、本剤の投与終了時においても手術開始前と比較して低値を示したが、基準範囲内の推移であった。$PaCO_2$ は、基準範囲内で低下する傾向にあったが、本剤の投与終了時には手術開始前の値に回復した。pH は手術開始前から本剤の投与終了時まで、大きな変動なく推移した。以上のことから、過剰塩基、HCO_3^-の変動は、主に手術侵襲や人工呼吸管理による影響が原因であり、pCO_2 の変動は、手術中の過呼吸設定による影響と考える。pH は pCO_2 の低下とは逆に上昇したが、これは人工呼吸管理における過呼吸設定による影響であり、手

術終了時の pH 低下は、人工呼吸管理の変化に加え手術侵襲による影響と考える。したがって、過剰塩基推移と pH 及び pCO_2 の変動は周術期に見られる一般的な傾向であると考える。

機構は、以下のように考える。手術中の過剰塩基を含む酸塩基平衡の指標は、申請者が回答したとおり、手術侵襲、呼吸管理等の影響でも容易に変動するものであり、本剤による変動と、その他の要因による変動を科学的に明瞭に区別することは困難である。しかし、臨床試験の結果では過剰塩基は安定して基準範囲内を推移しており、pH や pCO_2 の変動も、申請者が説明する手術侵襲と人工呼吸管理の内容と特に矛盾しないことから、以上の申請者の回答は受け入れ可能と判断した。

3）マグネシウム維持効果について

機構は、第Ⅲ相試験の副次評価項目である血中 Mg 濃度の推移に関して、許容区間から逸脱するデータ及び両群の平均的な推移から外れていると考えられる各症例の状況を踏まえて、本剤群と対照薬である BCI 群の推移の分布を比較し、両群で本質的な差がないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。治験薬投与前から手術終了後 3 日目までの血中 Mg 濃度の平均値は、両群とも、手術に伴い経時的に低下したが、いずれの時点においても基準範囲（1.8～2.6mg/dL）内で推移した。ただし、治験薬投与前後の血中 Mg 濃度の変動（投与終了時－投与前）は、BCI 群（-0.41±0.15mg/dL）と比較して本剤群（-0.26±0.16mg/dL）が有意に小さかった。また、いずれの測定時点でも、BCI 群の許容区間から逸脱した本剤群の割合は 10%以下であった。平均値、中央値、上側四分位点及び下側四分位点の推移については本剤群が高い値を示しているが、いずれの測定時点においても平均値±3SD を超える値を示した症例は両群ともに認められなかった。以上のことから、本剤及び対照薬は、血中 Mg 濃度の維持・補正効果を有する細胞外液補充液であるという点で同様であると考えるが、Mg 配合量が対照薬よりも 1L あたり 1mEq 多い本剤は、配合量の差に応じて血中濃度の維持の程度が異なっており、手術中の血中 Mg 濃度を対照薬に比べて、良好に維持できると考える。

機構は、申請者の説明はおおむね了承できるものであるが、手術終了後 3 日目には両群の血中 Mg 濃度は同程度に回復しており、本剤投与中の短期的な効果としても血中 Mg 濃度の平均値は、本剤群、BCI 群ともに基準範囲内で推移していることから、BCI 群よりも多い本剤の Mg イオン配合量の設定根拠を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。Mg イオンが配合された既承認の細胞外液補充液は、ビカーボン®注（Mg：1mEq/L）及びフィジオ®140（Mg：2mEq/L）の 2 製剤である。フィジオ®140 の臨床試験成績等により、Mg を含有しない輸液製剤を投与すると、血液成分の希釈に起因する血中 Mg 濃度の低下が見られることが報告されており（麻酔 46:1179-85, 1997）、術中に Mg を配合した細胞外液補充液を投与することは、血中 Mg 濃度の低下を抑制するために有用であると考える。そこで、本剤の Mg イオン配合量は、細胞外液の血漿中 Mg 濃度（3mEq/L）及び組織間液中 Mg 濃度（1.5mEq/L）に近似した 2mEq/L に設定した。この濃度は、既承認製剤で使用実績のあるフィジオ®140 と同じである。また、近年の報告及び臨床検査の基準値によると血漿中 Mg 濃度の正常値はおおむね 1.4～2.2mEq/L 程度と考えられ、本剤の Mg イオン配合量はこの濃度範囲にある。

機構は、以下のように考える。Mg は細胞内では K に次いで多い電解質であり、体内の Mg の大部分が細胞内に存在することを考慮すると、Mg の補給という観点からは、申請者の設定した本剤の Mg 配合量が最適であるかどうかは明らかではない。しかし、本剤の Mg 配合量を、細胞外液補充液という位置付けから、手術中の短期間に輸液による希釈が起こりにくいと考えられる、細胞外液の生理的な Mg 濃度と同程度に設定したことは理解できる。また、臨床試験成績でも血中 Mg 濃度の平均値に低下傾向が見られたものの、基準範囲内に維持された。以上のことから機構は回答を了承した。

ただし、術中術後の短期間に Mg 補給により血中 Mg 濃度を一定に保つことの臨床的意義については、以下のように考える。個別の症例で、低マグネシウム血症や特に Mg 補給が推奨される病態では、適切に Mg を補給することの有益性を認めるが、低 Mg 血症によって大きな問題を起こすのは重度の低 Mg 血症であること、実際に術中及び術後に使う殆どの輸液製剤に Mg が含有されていないことも勘案すると、手術患者に対して一律に Mg を予防的に投与することは必須ではないと考える。

（4）用法・用量について

機構は、本剤の申請用法・用量を、臨床試験における投与方法ではなく、既承認の重炭酸リンゲル液*と同じ設定とした理由について、投与速度や総投与量の上限を含め、臨床試験における投与方法との関係も踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。臨床試験で設定した本剤の投与速度及び投与量は、重炭酸リンゲル液*をはじめとする細胞外液補充液の用法・用量「通常、成人 1 回 500～1000mL を点滴静注する。投与速度は通常成人 1 時間あたり、10mL/kg 体重以下とする。なお、年齢、症状、体重により適宜増減する。」とは異なる。この理由は、対象として最適と判断した開腹手術患者への実際の細胞外液補充液の臨床使用状況から、本剤の臨床試験における用法・用量を重炭酸リンゲル液*の添付文書を踏まえて設定することは困難であると判断したためである。一般的に開腹手術においては、細胞外液補充液を最初の 1 時間は 10~20mL/kg/hr の速度で投与し、尿量を確認しながら時間毎に 5～10mL/kg/hr に減速することが望ましいとされている。第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験での投与開始後 1 時間目までの本剤投与速度の中央値はいずれも 15mL/kg/hr であり、以後 2 時間目まではいずれも 10mL/kg/hr であった。よって、臨床試験においては「投与速度は通常成人 1 時間あたり 15mL/kg 以下とする。」とすることは臨床使用状況に即した用法であると考える。しかしながら、臨床試験成績から本剤は既承認の重炭酸リンゲル液*と臨床的に同様に使用できると判断したこと、重炭酸リンゲル液*の比較臨床試験でも、本剤の臨床試験と同様に静脈路確保後 1 時間は 15mL/kg/hr の投与方法を設定した上でその対照薬であるヴィーン®F 注と同じ用法「投与速度は通常成人 1 時間あたり 10mL/kg 体重以下とする。」にしていること等から、本剤の用法の設定は妥当と考える。次に、治験薬の投与量については、第Ⅱ相試験において、安全性確保の観点から最大投与量として 5000mL の制限を設定し、有効性並びに安全性評価が可能であったので、第Ⅲ相試験においても同様の設定とした。実際の投与量の幅は第Ⅱ相試験で 1500～5000mL（中央値 3000mL）、第Ⅲ相試験で 600～5000mL（中央値 2800mL）であり、用量幅が広い結果となったことから、用量の設定については投与量の上限を規定するよりも、「通常、成人 1 回 500～1000mL を点

*新薬承認情報提供時に置き換えた

滴静注する。なお、年齢、症状、体重により適宜増減する。」とすることが妥当と考える。

機構は、以上の申請者の回答を妥当なものとして了承した。

（5）安全性について

1）本剤投与に伴う代謝性アルカローシスについて

機構は、第III相試験の有害事象として、本剤群で過剰塩基増加が 49%、血液 pH 上昇が 71%に見られたことを踏まえ、本剤投与によるアルカローシスについて、原因及び注意喚起の必要性を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。本剤群では、過剰塩基増加は 49%（25 例/51 例）に認められたが、そのうち、治験責任医師が副作用と判断した症例は 7 例であった。血液 pH 上昇は、71%（36 例/51 例）に認められたが、そのうち副作用と判断した症例は 1 例のみであった。本剤との因果関係を否定した理由の大部分は、術中の麻酔管理や呼吸管理、手術の影響に起因したとの判断によるものであった。なお、過剰塩基増加及び血液 pH 上昇が認められた症例すべてで重症度は軽度であり、重篤度は非重篤であった。一方、対照薬の重炭酸リンゲル液*においても過剰塩基増加が 58%（31 例/53 例）、血液 pH 上昇が 74%（39 例/53 例）と発現頻度は本剤と同様であった。また、既承認の細胞外液補充液においても血中の過剰塩基及び血液 pH は本剤と同様の推移を示している。さらに、症例検討会においても医学専門家が治験責任医師の過剰塩基増加及び血液 pH 上昇に対する評価の妥当性を確認している。これらに基づき、申請者としては治験責任医師の判断と同様に有害事象の要因は本剤の過量投与に起因したものではなく、主に術中の呼吸管理、麻酔管理、手術の影響が原因のアルカローシスであると考えている。本剤投与によるアルカローシスに関する注意喚起に関しては、上記の考察から過剰塩基増加及び血液 pH の上昇と本剤との因果関係が否定的で、いずれも重症度は軽度で処置を必要としないものであり、また、生体内では代償作用が働くことを考慮すると注意喚起の必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。麻酔中の換気が過剰になると容易に呼吸性アルカローシスとなること、胃管による排液もアルカローシスの原因になりうること等から、申請者の説明は妥当と考える。第III相試験において塩基過剰が極端な高値を示した症例は輸液開始時から高値が見られ、本剤が主たる原因とは考えられない。また、pH 上昇が発現した症例は全例が治療的処置を要することなく軽快している。添付文書には副作用として pH 上昇が記載されており、既承認の類薬である対照薬*とも同様の表記であるため、観察された過剰塩基増加の重症度も考慮すれば注意喚起までは必要ないと考える。

2）クエン酸配合による低カルシウム血症について

機構は、第II相試験及び第III相試験におけるクエン酸値の異常変動の判断基準を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。クエン酸値の異常変動に関しては第II相試験及び第III相試験いずれにおいてもクエン酸値の基準範囲から逸脱したものすべて「臨床検査値の異常」とし、有害事象として取り扱った。ただし、両試験で異なる基準範囲を用いた。第II相試験では健康成人の基準範囲である 1.3～2.6mg/dL を用いた結果、過半数の症例（40 例中 23 例）

*新薬承認情報提供時に置き換えた

で血中濃度が一過性に上昇し、基準範囲の上限値を逸脱したが、いずれの症例においても重症度は軽度であり、無処置にて回復、軽快した。一方、クエン酸投与の安全性について、これまでの種々の検討によれば、輸血製剤の抗凝固剤としてクエン酸が投与された場合のクエン酸中毒時には、血中クエン酸濃度は 80mg/dL 以上になると報告されている（臨牀と研究;70(9):2726-30, 1993）。このような背景から、クエン酸中毒時の血中クエン酸値とは著しく異なる健康成人の基準範囲（1.3～2.6mg/dL）により臨床検査値の異常と判断するよりも、臨床的に問題となるクエン酸値を臨床検査値異常とし、本剤の安全性評価を行う方がより適切であると考え、第III相試験においては、血中クエン酸濃度上昇時に危惧されるイオン化カルシウム濃度の低下を考慮し、血液製剤投与時などにイオン化カルシウム濃度が低下したとする報告のうち最も低いクエン酸濃度である 6.3mg/dL（Anesth Anal;58:274-8, 1979）を採用し、これ以下を基準値とした。この結果、第III相試験では 1 件のクエン酸上昇が認められた。

機構は、肝障害等のクエン酸代謝が遅延する病態において、本剤の投与が高クエン酸血症のリスクとなる可能性と注意喚起の必要性について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の第III相試験において、本剤投与群で術前合併症に肝障害が認められた症例 2 例の血中クエン酸値及び血中イオン化カルシウム値の推移を検討した。C 型肝炎を有する 1 例でイオン化カルシウム値の減少を認めたが、治験責任医師は、術前より血中イオン化カルシウム値は低値であったことから患者の性質と判断し、本剤との因果関係を否定している。また、第III相試験において、本剤の血中クエン酸値に関する臨床検査値異常は 51 例中 1 例に 1 件のみ認められたが、上述した肝障害患者ではなかった。その症例は血中クエン酸値が 10mg/dL まで上昇したが、自己血輸血（クエン酸含有量 280mg/dL）660mL が術中に投与されていることから、治験責任医師は本剤との因果関係を否定している。このときの濃度は中毒症状がでるとされている値（80mg/dL）の 1/8 以下であり、手術終了 3 日後には処置を施すことなく基準範囲内まで回復している。また、血中イオン化カルシウム値は基準値よりわずかに低値（1.02mmol/L）を示したが、治験責任医師は低下の要因を自己血の投与と判断し、治験薬との因果関係を否定した。なお、本剤のクエン酸配合量（4mEq/L）は既承認薬のビカーボン®注（5mEq/L）及びフィジオ®140（6mEq/L）よりも低い濃度となっている。フィジオ®140 の添付文書においても、高クエン酸血症の注意喚起はなく、申請者が販売しているフィジオ®140 において、市販後に高クエン酸血症の発現例は報告されていない。以上のことから、肝障害等のクエン酸代謝が遅延する病態においても、本剤の投与により高クエン酸血症が発現するリスクは小さく、注意喚起の必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。第III相試験で術前合併症に肝障害を認めた 2 例において、血中クエン酸濃度の異常変動はなく、血中イオン化カルシウム値の低下を認めた 1 例では手術開始前が低値であり、手術開始後から投与終了時にかけては基準範囲内を推移しているため、術前の全身状態が比較的良好な肝障害患者においては、第III相試験の結果からは特段の問題点はないと考える。しかし、重篤な肝障害を有する患者に対する安全性は、臨床試験において確認されていない。

以上、重篤な肝障害患者への投与については専門協議での議論を踏まえて、最終的に判断したい。

機構は、第Ⅱ相及び第III相試験において高率に生じている血中 Ca 減少について、ほとん

どの症例では本剤又は対照薬との因果関係が否定されているが、Ca が減少した理由について、第Ⅲ相試験での本剤群と BCI 群毎に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。血中 Ca 減少は本剤群及び BCI 群それぞれで 94%（48 例/51 例）及び 98%（52 例/53 例）と高率に認められたが、いずれの群でも副作用と判断された症例はなかった。その大部分の症例では手術侵襲に起因した有害事象であると治験責任医師は判断し、医学専門家はその判断は妥当であるとの見解を示した。

機構は、以下のように考える。本剤及び対照薬にはともにクエン酸が配合されており、表面的には一般的な変動の範囲内であっても、配合されたクエン酸によってより血中 Ca の低下率が大きくなっている可能性も考えられ、本申請ではクエン酸を含まない輸液製剤を対照薬に設定した臨床試験は実施されていないことから、十分な評価はできないと考える。しかし、本剤及び対照薬において個々の症例の血中 Ca 値の推移は許容範囲内であり、本剤よりも多くクエン酸が配合されたビカーボン®注やフィジオ®140 の使用実績にも鑑みて、安全性に特段の懸念はないものと判断する。

3）高マグネシウム血症について

機構は、Mg 配合の有効性を検討する経過で、高マグネシウム血症のリスクについても検討した。臨床試験における有害事象としての血中 Mg 濃度上昇の頻度は、第Ⅲ相試験では BCI 群と同程度であること、同量の Mg が配合されたフィジオ®140 は、市販後においても血中 Mg 濃度上昇に関する特段の問題が報告されていないこと、添付文書上、高 Mg 血症の高リスク群であると考えられる腎不全患者が慎重投与、高マグネシウム血症が投与禁忌とされていることから、さらなる注意喚起は必要ないと考えるものの、急性腎不全のリスクが高い重症患者に対する投与については、専門協議における意見を踏まえて、最終的に判断したい。

Ⅲ. 総合評価

機構は、提出された資料について以上のような審査を行った結果、本剤について、既存の重炭酸リンゲル液である対照薬*と同程度の有効性及び安全性は示されていると判断する。臨床試験では検討されていない重症例における本剤の安全性、重篤な肝障害患者への投与等に関しては、専門協議における議論も踏まえて、最終的に判断したいが、特に問題がないと判断された場合には、提出された試験成績に基づき、本剤を承認して差し支えないと考える。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

審査報告（2）

平成 20 年 2 月 14 日

1．申請品目

［販　売　名］　ビカネイト点滴静注用
［一　般　名］　医療用配合剤のため該当しない
［申　請　者］　株式会社大塚製薬工場
［申請年月日］　平成 18 年 9 月 28 日（製造販売承認申請）

2．審査内容

機構は、審査報告（1）をもとに専門委員に意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、「平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構の専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

（1）有効性、臨床的意義及び対象患者について

提出された資料より、本剤の有効性及び安全性は、対照薬（重炭酸リンゲル液*）と同程度であり、本剤は、既存の類薬と同様に使用され得る位置付けであるとした機構の判断は、専門協議において支持された。また、本剤はアルカリ化剤として代謝を要しない炭酸水素ナトリウムが配合されていることから、肝不全患者や重篤な全身状態の患者等において、代謝を要する乳酸ナトリウムや酢酸ナトリウムをアルカリ化剤としたリンゲル液を投与した場合に、これら有機酸塩の代謝が障害されることにより生じる有害事象の低減を目的に開発されたと考えるが、実施された臨床試験では、本剤と同じく代謝を要しない炭酸水素ナトリウムがアルカリ化剤として配合された重炭酸リンゲル液*を対照薬としたことから、この点が明確に示されなかったとの意見、及び臨床試験では、術前の全身状態が比較的軽症な患者を対象とした理由は理解するが、肝不全患者や重篤な全身状態の患者については市販後の情報収集に努めることが望ましいとの意見が出された。

機構は、臨床現場で本剤が使用される可能性が高い重症患者集団における本剤の今後の検討について、申請者の対応を尋ねた。

申請者は、以下のとおり説明した。市販後には、収集された副作用症例情報や安全性に関する学会報告、論文等の情報を基に検討を行うとともに、実際の臨床現場で本剤が使用される可能性が高い肝不全患者や重症患者における本剤の有用性については、類薬の情報も含めて、学会報告、論文等の情報収集を中心に検討を行うことで情報を精査したいと考える。

機構は、以上の回答を了承した。

（2）安全性について

専門委員より、本剤のマグネシウム配合量（2mEq/L）は対照薬（重炭酸リンゲル液*：1mEq/L）より高いが、類薬の一つであるフィジオ®140 と同量であり、生理的な濃度範囲に

*新薬承認情報提供時に置き換えた

あること、及び臨床試験で本剤は比較的多量に投与されているものの、血中マグネシウム濃度は安定していたことから、血中マグネシウム濃度の上昇に伴う臨床的に重大な問題が起こる可能性は低いと考えるが、高マグネシウム血症を伴う患者に本剤を投与した場合の危険性を否定できる十分なデータはないので、マグネシウムを配合した類薬と同様の高マグネシウム血症に関する注意喚起を行うことは妥当であるとの意見等が出された。

また、本剤のクエン酸配合量（4mEq/L）は、ビカーボン®注の 5mEq/L 及びフィジオ®140 の 6mEq/L よりも少ないものの、本剤中の炭酸水素イオン濃度（28mEq/L）は動脈血中の濃度よりもやや高く、低カルシウム血症及び代謝性アルカローシスが発現する可能性は否定できない。しかしながら、臨床試験成績からは重大な問題が起こる可能性は低いと考えられること、及びビカーボン®注やフィジオ®140 でも市販後にクエン酸やアルカローシスに伴う重大な副作用は報告されていないことから、本剤もこれらの薬剤と同様に安全に使用できると考えるとの意見が出された。

以上、高マグネシウム血症等を禁忌とし、腎不全患者を慎重投与とする等、マグネシウム、クエン酸、代謝性アルカローシスに関する注意喚起について、ビカーボン®注等の類薬と同様の注意喚起とした申請者の対応は妥当であるとの機構の判断は、専門委員から支持された。

（3）販売名について

申請者は、「新規承認医薬品名称類似回避フローチャートの改定について」（平成 17 年 10 月 17 日事務連絡）に販売名が適合しているか確認した上で、販売名を「ビカネイト輸液」に変更すると回答した。

（4）審査報告（1）の訂正

審査報告（1）を以下のとおり訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない（下線部は訂正箇所）。

4 頁 31 行目　表 1　フィジオ®140　→　フィジオ®140*、（欄外）　→　*Glucose1%含有
6 頁 15 行目　24 ヵ月　→　25 ヵ月
7 頁 22 行目　雄性 SD ラット　→　雄性 SD 系ラット
11 頁 35 行目　血清 Ca 濃度が　→　血清 Ca イオン濃度が
14 頁 37 行目　特記すべき毒性はみられたかった　→　特記すべき毒性はみられなかった
18 頁 27 行目　本剤群（51 例　→　本剤群（51 例）
19 頁 1 行目　BCI 群では 30%（18 例/53 例）　→　BCI 群では 30%（16 例/53 例）
20 頁 4 行目、21 頁 20 行目　血液酸塩基平衡　→　血液過剰塩基
24 頁 34 行目　本剤の用法の設定は妥当と考える。　→　本剤の用法を設定した。
26 頁 20 行目　クエン酸含有量 280mg/dL　→　クエン酸含有量約 280mg/dL

3．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

（1）適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法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が実施され、その結果、大きな問題は認められなかったことから、承認申請資料に基づき審査を行うこと

について支障はないものと機構は判断した。

（2）GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（トー1、トー2）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、承認申請資料に基づき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。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで、本剤を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］循環血液量及び組織間液の減少時における細胞外液の補給・補正、代謝性アシドーシスの補正

［用法・用量］通常、成人 1 回 500～1000mL を点滴静注する。
投与速度は通常成人 1 時間あたり 10mL/kg 体重以下とする。なお、年齢、症状、体重により適宜増減する。