審査報告書

平成 22 年 11 月 8 日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

［販　売　名］	リン酸 Na 補正液 0.5mmol/mL
［一　般　名］	医療用配合剤のため、該当しない
［申 請 者 名］	株式会社 大塚製薬工場
［申請年月日］	平成 21 年 11 月 30 日
［剤形・含量］	1 管（20mL）中にリン酸水素ナトリウム水和物 1.79g 及びリン酸二水素ナトリウム水和物 0.780g を含有する注射剤
［申 請 区 分］	医療用医薬品（9-2）類似処方医療用配合剤
［特 記 事 項］	迅速処理（平成 21 年 12 月 14 日付薬食審査発 1214 第 3 号　厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
［審査担当部］	新薬審査第 2 部

審査結果

平成 22 年 11 月 8 日

［販　売　名］　　リン酸 Na 補正液 0.5mmol/mL
［一　般　名］　　医療用配合剤のため、該当しない
［申 請 者 名］　　株式会社 大塚製薬工場
［申請年月日］　　平成 21 年 11 月 30 日
［審 査 結 果］

提出された資料から、電解質補液の電解質補正について本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

［効能・効果］　　電解質補液の電解質補正
［用法・用量］　　電解質補液の電解質の補正用として、体内の水分、電解質の不足に応じて電解質液に添加して用いる。

審査報告（1）

平成 22 年 7 月 1 日

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］	リン酸 Na 補正液 0.5mmol/mL
［一　般　名］	医療用配合剤のため該当しない
［申 請 者 名］	株式会社 大塚製薬工場
［申請年月日］	平成 21 年 11 月 30 日
［剤形・含量］	1 管（20mL）中にリン酸水素ナトリウム水和物 1.79g 及びリン酸二水素ナトリウム水和物 0.780g を含有する注射剤
［申請時効能・効果］	電解質補液の電解質補正 新生児（低出生体重児を含む）におけるリン補給
［申請時用法・用量］	電解質補液の電解質の補正用として、体内の水分、電解質の不足に応じて電解質液に添加して用いる。 新生児（低出生体重児を含む）には、必要量に応じて輸液に添加し、静注する。

Ⅱ．提出された資料の概略及び審査の概略

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（以下、機構）における審査の概略は、以下のとおりである。

1．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

リン酸 Na 補正液 0.5mmol/mL（以下、本剤）は、1 管（20mL）中にリン酸水素ナトリウム水和物 1.79g 及びリン酸二水素ナトリウム水和物 0.780g を含有する注射剤である。

血清リン濃度が 1mg/dL 未満となる高度な低リン血症が発現すると、細胞内の ATP レベルの低下、及び赤血球中の 2,3-Diphosphoglycerate 濃度の低下に伴う赤血球の酸素親和性の増加による組織の低酸素症により、神経障害（食欲不振・いらいら感・麻痺・痙攣・昏睡）、心筋骨格筋障害（心機能低下・心不全・近位筋筋力低下・横紋筋融解症）及び血液系障害（溶血・血小板減少）等が発症する。経口摂取が不能又は不十分で経静脈栄養を要する腎不全患者においては、リンの摂取量不足や細胞内移行により低リン血症が発現することがある。本邦においては、電解質補液のリン濃度の補正を目的とした製剤として、リン酸二カリウムを有効成分とする製剤（以下、リン酸二カリウム補正液）のみが承認されているが、腎不全患者では、腎機能の低下に伴うカリウムの排泄障害により血中カリウム値が上昇している場合があることから、リン酸二カリウム補正液によりリン補給を行う場合、高カリウム血症の危険性が指摘されている（透析療法辞典, 医学書院, 214-5: 1999、診断と治療 88, 746-9: 2000）。また、低出生体重児においては、カルシウムやリンの体内備蓄が少なく、急激な発育に伴いカルシウム及びリンが不足し、未熟児代謝性骨疾患が発症することが知られている（ホルモンと臨床 49, 893-9: 2001）。よって、出生後早期より可能な限り積極的なリンの補給が必要となるが、リン酸二カリウム補正液によりリンを補給すると、同時に 1 日必要量を超えるカリウムが投与されることとなり、高カリウム血症による心臓停止のリスクが臨床上問題とされている。

以上を踏まえ、申請者はカリウムを含まないリン補給製剤の必要性及びリスク対策の観点から、本剤が医療安全上、必要性の高い製剤であると判断し、本剤の開発が行われ、今般低出生体重児を対象とし

た臨床第Ⅲ相試験及び腎不全患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験の成績等に基づき、製造販売承認申請がなされた。

なお、2006 年 4 月 27 日付で日本未熟児新生児学会より、2007 年 1 月 5 日付で日本小児外科学会より、2007 年 2 月 7 日付で日本小児科学会より「早産児/低出生体重児の出生後管理における補正用電解質液「補正用リン酸ナトリウム液」の早期承認についての要望」が、2006 年 7 月 31 日付で日本腎臓学会より「補正用電解質液「補正用リン酸ナトリウム液」の早期承認についての要望」が提出された。また、海外においては、2010 年 6 月現在、本剤と同様にリンの補給を目的とした製剤として、米国では 1mL 中リン酸二水素ナトリウム一水和物 276mg 及び無水リン酸一水素ナトリウム 142mg を含有する製剤が、欧州では 20mL 中リン酸一水素ジナトリウム・十二水和物 3.050g 及びリン酸二水素ナトリウム・二水和物 0.462g を含有する製剤が承認されている。

2. 品質に関する資料

（ｉ）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＞

（1）原薬について

本剤の原薬として、リン酸水素ナトリウム水和物（日本薬局方）及びリン酸二水素ナトリウム水和物（別紙規格）が使用されている。

（2）製剤について

1）製剤及び処方について

本剤は、1 管 20mL 中にリン酸水素ナトリウム水和物及びリン酸二水素ナトリウム水和物が配合された注射剤であり、市販されているリン酸二カリウム補正液と同様に 10mmol のリンを含有する。

2）製造方法について

本剤は以下の 6 工程により製造される。

第一工程：原薬の受入試験工程

各原料について受入試験を行い、成分及び分量又は本質の欄に記載の規格に適合していることを確認する。

第二工程：秤量、調製工程

成分及び分量又は本質の欄に基づき各成分を秤量する。調製タンクに注射用水を入れ、リン酸水素ナトリウム水和物及びリン酸二水素ナトリウム水和物を投入し、撹拌して溶解後、液量を調製する。

第三工程：無菌ろ過工程

第二工程で製造した薬液を[redacted]フィルターにて無菌ろ過し、充てん装置へ送る。

第四工程：充てん、密封工程

ブロー・フィル・シール型充てん機によりポリエチレン製容器を無菌的に成形すると同時に薬液を無菌的に充てんし、直ちに溶閉する。

第五工程：表示、包装工程

ラベルを貼付し、包装する。

第六工程：保管、試験

製品を保管し、試験を行う。

第二工程、第三工程及び第四工程が重要工程とされ、第三工程、第四工程及び第五工程に工程管理項目及び管理値が設定されている。

3）製剤の管理について

製剤の規格及び試験方法として、以下の試験項目が設定されている。

性状（色調、澄明性、浸透圧比）、確認試験（ナトリウム塩、リン酸塩）、pH、純度試験（重金属、ヒ素）、エンドトキシン（ゲル化法）、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、及び含量（ナトリウム、リン酸）

＜審査の概要＞

機構は、提出された資料に基づき、本剤の製造方法並びに規格及び試験方法について審査を行った結果、特段の問題は見られないと判断した。

（ⅱ）安定性に関する資料

＜提出された資料の概略＞

（1）測定項目について

本剤の長期保存試験及び加速試験に関する測定項目は、以下のとおりである。

性状（色調、澄明性、浸透圧比）、確認試験（ナトリウム塩、リン酸塩）、pH、純度試験（重金属、ヒ素）、エンドトキシン（ゲル化法）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、含量（ナトリウム、リン酸）、及び質量変化試験（質量変化率）

本剤の苛酷試験（温度に対する安定性）及び苛酷試験（湿度に対する安定性）に関する測定項目は、以下のとおりである。

性状（色調、澄明性、浸透圧比）、確認試験（ナトリウム塩、リン酸塩）、pH、不溶性異物、不溶性微粒子、含量（ナトリウム、リン酸）、及び質量変化試験（質量変化率）

本剤の苛酷試験（光に対する安定性）に関する測定項目は、以下のとおりである。

性状（色調、澄明性、浸透圧比）、確認試験（ナトリウム塩、リン酸塩）、pH、不溶性異物、不溶性微粒子、及び含量（ナトリウム、リン酸）

（2）試験条件について

長期保存試験（25℃、60％RH、36 ヵ月、ポリエチレン製容器/ダンボール箱入り）、加速試験（40℃、75％RH、6 ヵ月、ポリエチレン製容器/ダンボール箱入り）、苛酷試験［温度に対する安定性（60℃、75％RH、4 週間、ポリエチレン製容器）、湿度に対する安定性（40℃、25％RH 以下、6 ヵ月、ポリエチレン製容器）、及び光に対する安定性（D65 昼光色蛍光ランプ 2,000lux（総照度：120 万 lux·hr 以上、総近紫外放射エネルギー：200W·h/m^2 以上）、25 日、ポリエチレン製容器）］にて実施された。

（3）試験結果について

長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（温度に対する安定性）について、質量変化試験において経時的な減少がみられたが、規格の範囲内であった。その他の測定項目においては、経時的な変化は認めら

れなかった。

苛酷試験（湿度に対する安定性）について、質量変化試験での質量の減少、浸透圧比の増加、ナトリウム及びリン酸の含量増加が認められたが、その他の測定項目においては、経時的な変化は認められなかった。苛酷試験（光に対する安定性）については、いずれの測定項目においても経時的な変化は認められなかった。以上の結果より、本剤は、最終包装形態で市場流通期間中 36 ヵ月間は安定であると判断された。

＜審査の概要＞

機構は、提出された資料に基づき本剤の安定性について審査を行った結果、本剤の有効期間 36 ヵ月の設定は妥当と判断した。

3. 非臨床に関する資料

（ⅰ）薬理試験成績の概要

本申請にあたり、新たな試験は提出されていない。

（ⅱ）薬物動態試験成績の概要

本申請にあたり、新たな試験は提出されていない。

（ⅲ）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請に際して新たな毒性試験は実施されず、参考文献 13 報をもとに本剤の毒性が考察された。提出された主な参考文献の概略は以下のとおりである。

（1）単回投与毒性試験

1）ラットにおける単回静脈内投与毒性試験（株式会社大塚製薬工場 社内資料）

補正用リン酸ナトリウム及び補正用リン酸二カリウムをラットに単回静脈内投与したところ、概略の致死量は、補正用リン酸ナトリウムでは 7.2mEq/kg を上回り、補正用リン酸二カリウムでは 1.8～3.6mEq/kg であった。

補正用リン酸ナトリウム投与では死亡はみられず、3.6mEq/kg 以上で軽度から中等度の自発運動減少、軽度の腹臥位及び呼吸促迫を認めたが、投与 3 時間後には回復する一過性の変化であった。

補正用リン酸二カリウム投与では、3.6mEq/kg で全例が投与中に死亡し、剖検では肝臓及び腎臓の暗赤色化を認めた。死因については、カリウムの大量急速負荷による心停止によるものと考察している。

2）ナトリウム塩及びカリウム塩の静脈内投与における致死量の比較（基礎と臨床 21, 85-9: 1987、基礎と臨床 21, 117-22: 1987）

塩化カリウム（ラット）、L-乳酸カリウム（ラット、マウス）、グリセロリン酸カリウム（ラット、マウス）、L-乳酸ナトリウム（ラット）及びグリセロリン酸ナトリウム（ラット、マウス）の静脈内投与試験における LD_{50} は、カリウム塩で 179.2～412mg/kg、ナトリウム塩で 1,000mg/kg 超～2,550mg/kg であり、カリウム塩に比しナトリウム塩で高い用量であった。

3）ナトリウム塩及びカリウム塩の静脈内投与における心電図の影響（*Adv Anim Cardiol* 22, 7-15: 1989）

イヌに、ペニシリン G カリウム塩及びペニシリン G ナトリウム塩を 0.6 及び 1.2mEq/kg、塩化カリウム液を 0.6 及び 1.2mEq/kg、並びに塩化ナトリウム液を 0.385、3.0 及び 6.0mEq/kg 静脈内投与した。

ペニシリン G カリウム塩では、低用量群から、投与中に嘔吐が現れ、心電図では T 波の増高と尖鋭化、高用量群では、さらに痙攣、QRS 群持続時間の延長、ST 分節の低下及び P 波消失等が認められた。ペニシリン G ナトリウム塩では、高用量群で、嘔吐、軽度な T 波の増高が認められた。

塩化カリウム液及び塩化ナトリウム液の投与においても、対応するペニシリン G 塩と同様の所見が認められ、カリウム塩では低用量から心電図への影響が認められた。

以上より、カリウム塩及びナトリウム塩が心電図に及ぼす影響について、カリウム塩に比しナトリウム塩の方が軽微であった。

（2）リン酸ナトリウム塩の反復静脈内投与による腎臓への影響（*Toxicol Pathol* 32, 408-12, 2004）

ラットにリン酸水素二ナトリウム 0、1、25、250 及び 360mM（0、1、28、284 及び 408mg/kg に相当）を 14 日間静脈内投与したところ、250mM（284mg/kg）以上で中等度ないし高度の尿蛋白、腎臓糸球体へのリン酸カルシウムの沈着及び変性がみられた。

（3）リン酸塩の経口投与による毒性（*Food Chem Toxcol* 39, 759-86: 2001）

各種の無機リン酸塩の経口毒性について、文献調査により評価した文献が提出されており、リン酸ナトリウムの毒性については以下のとおりであった。

単回投与毒性試験については、リン酸二水素ナトリウム（NaH_2PO_4）の LD_{50} 値はマウスで 3,700mg/kg、ラットでは 3 報あり、それぞれ 4,100、7,100、8,390mg/kg、またリン酸水素二ナトリウム（Na_2HPO_4）はラットで 5,950mg/kg であった。

反復投与毒性試験については、ヒツジに NaH_2PO_4 0、43、129、258mg/kg を 70 日間投与した試験の無影響量（NOEL）は、258mg/kg であった。また、ラットに、Na_2HPO_4 を 30 日間 5%混餌投与した試験において、体重、腎重量に影響は認められず、腎尿細管壊死が認められ、100 日間 5%混餌投与した試験においては、腎機能の低下と腎重量の増加が認められた。両試験の最小影響量（LOEL）は 2,571mg/kg 以下であり、他のリン酸塩の結果と併せ、リン酸塩の標的臓器は共通して腎臓であるとしている。高用量のリンの負荷は骨からカルシウムを動員し、その難溶性のためリン酸カルシウムによる腎臓の石灰化、それに伴う腎障害を惹起するとしている。

遺伝毒性試験については、NaH_2PO_4 は細菌を用いる復帰突然変異試験及び酵母菌を用いる染色体内遺伝子組換え試験において陰性、Na_2HPO_4 は細菌を用いる復帰突然変異試験及び哺乳類の培養細胞（CHL）を用いる染色体異常試験で陰性であり、他のリン酸塩の結果と併せ、リン酸イオンに遺伝毒性はないとしている。

催奇形性試験については、NaH_2PO_4 をマウスに 370mg/kg まで、ラットに 410mg/kg まで投与した胚・胎児発生に関する試験において奇形は認められず、他のリン酸塩の結果と併せ、リン酸塩には催奇形性はないとしている。

＜審査の概略＞

申請者は、今般提出した資料より、リン酸塩の急性毒性は弱く、遺伝毒性及び催奇形性も認められな

いこと、及びリン酸塩を反復投与した際の標的臓器は共通して腎臓であることを説明している。

機構は、以下のように考える。今回の申請にあたり実施した臨床試験において臨床上問題となるような作用は認められず、また、今般提出された資料においてリン酸ナトリウムの毒性が既承認の製剤で使用されているリン酸二カリウムの毒性を上回ることはないとの申請者の説明を踏まえ、本剤の毒性が臨床上大きな問題となる可能性は低い。また、組成は異なるものの海外においてリン酸ナトリウム補正液が使用されていることを踏まえると、新たに毒性試験を実施しなかったことは了承できると判断した。

4. 臨床に関する資料

（ⅰ）生物薬剤学の概要

本申請にあたり、新たな試験は提出されていない。

（ⅱ）臨床薬理試験の概要

本申請にあたり、新たな試験は提出されていない。

（ⅲ）有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請に際し、有効性及び安全性の評価資料として、国内第Ⅲ相試験 2 試験の成績が提出された。

(1) 低出生体重児を対象とした臨床第Ⅲ相試験（添付資料ト-1、試験番号 961-301＜20■ 年■ 月～20■ 年■ 月＞）

経静脈投与によりリンの補給を必要とする低出生体重児を対象に本剤投与後の血清リン濃度を測定し、本剤が血清リン濃度の補正効果を有すること及び本剤の安全性を確認することを目的とした非盲検非対照試験が国内 2 施設で実施された。主な組み入れ基準として、出生体重が 2,500g 未満の児、経口及び経腸管栄養補給が不能又は不十分な児、血清リン濃度が 4mg/dL 未満の児等が設定された。用法・用量は、本剤を電解質補液の電解質補正用として、体内の水分、電解質の不足に応じて電解質補液に添加して用いられ、投与量はリン 20～40mg/kg/day を目安に、血清リン濃度をモニタリングしながら適宜増減され、血清リン濃度の範囲は、4mg/dL 以上、7mg/dL 未満が目安とされた。投与速度は、本剤を添加した電解質補液の投与速度に準じ、投与経路は、末梢静脈、中心静脈のいずれも可とされた。投与期間は、被験者が経口、経腸管のみでリン摂取可能となるまで、或いは、最長で投与開始後 14 日までとされた。

本治験の目標症例数は 6 例とされ、登録された 6 例全例に本剤が投与されたことから、6 例全例が Full Analysis Set（以下、FAS）とされ、安全性解析対象及び有効性解析対象として採用された。本剤が投与された 6 例について、出生体重の範囲は 640～1,896g、本剤の投与開始時期の範囲は出生後 2～8 日、本剤の投与期間の範囲は 4～14 日であった。

有効性について、血清リン濃度が主要評価項目とされ、本剤投与開始前、Day3、Day7、本剤投与終了時に測定された。血清リン濃度の推移から、治験責任医師又は治験分担医師は血清リン濃度の補正効果を確認し、症例報告書に確認結果を記載した。また、医学専門家は血清リン濃度の補正効果について、得られた結果に基づき、医学的見地から評価した。

FAS における各被験者の測定時点ごとの血清リン濃度は図 1 のとおりであった。また、各測定時点の血清リン濃度の平均値（最大値、最小値）は、開始前は 2.85（3.80、2.10）mg/dL、Day3 は 4.35（6.80、

2.40）mg/dL、Day7 は 5.20（6.10、4.70）mg/dL、終了時は 5.97（7.40、4.20）mg/dL であった。

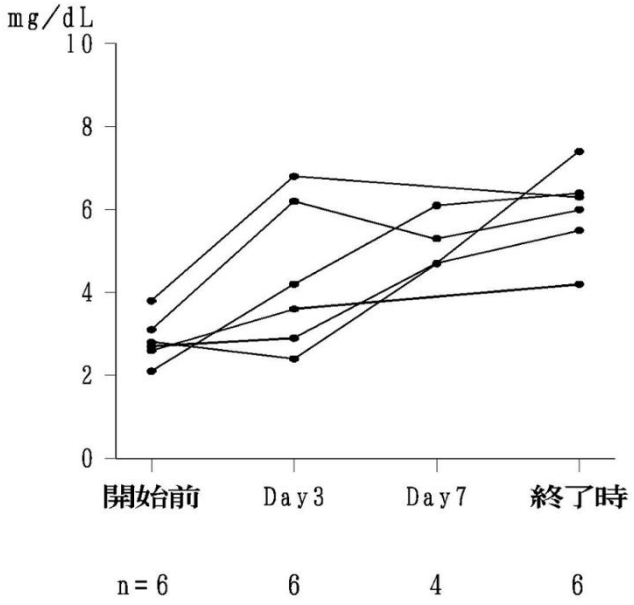

図 1　血清リン濃度（mg/dL）の推移（FAS）

被験者ごとの血清リン濃度は、全症例とも本剤投与開始前に目安範囲の下限である 4mg/dL より低値であったが、Day3 から本剤投与終了時にかけては、上昇又は目安範囲内を推移し、本剤投与終了時には目安範囲の下限である 4mg/dL 以上に上昇した。

治験責任医師又は治験分担医師による被験者ごとの有効性評価コメントは、すべての被験者で共通して「治験薬投与開始前の血清リン濃度は低値であったが、投与終了時には、目安範囲の下限以上に回復し、治験薬のリン補正効果が確認できた。」という内容であり、また、高カリウム血症もしくは血清カリウム高値のリスクがある症例や、カリウムの負荷がためらわれる症例では、「高カリウム血症に対するリスクを抑えて適正にリンを補正することができ、治験薬投与のメリットがあった。」という内容であった。医学専門家の評価は、共通して「血清リン濃度と経口・経管栄養摂取量に合わせて治験薬の投与量が調節されており、経口・経管栄養摂取のみでは不足するリンを、治験薬を用いて適切に補うことができたと考えられる。」という内容であり、特に、治験薬投与前に高カリウム血症や血清カリウム高値を合併する症例に対しては、「治験薬を用いて安全に血清リン濃度の補正ができた。」と評価された。

安全性について、有害事象発現率は、100%（6/6 例）、発現件数は 27 件であった。

発現した有害事象の内訳は、血中カリウム減少 5 例 5 件、血中クロール減少 4 例 4 件、血中ナトリウム減少及び心拍数増加各 3 例 3 件、乳児無呼吸発作及び酸素飽和度異常各 2 例 2 件、新生児貧血、静脈うっ血、新生児頻呼吸、紅斑、新生児黄疸、新生児浮腫、カルシウムイオン減少及び体温上昇各 1 例 1 件であった。重症度が高度であった事象はなく、中等度であった事象は 11 件、軽度であった事象は 16 件であった。

なお、本試験期間中の死亡例、重篤な有害事象及び治験の中止を要した有害事象は認められなかった。

臨床検査値（血液生化学的検査）、体重及びバイタルサイン（収縮期血圧・拡張期血圧、心拍数、体温）については以下のとおりであった。

血中ナトリウム値について、本剤投与後に基準範囲からの逸脱を示した症例は、3 例であった。低出生体重、併用薬剤（フロセミド）、合併疾患である動脈管開存症に対して投与されたインドメタシンナ

トリウムによる利尿減少の影響により低下したと判断された。血中カリウム値について、本剤投与後に基準範囲からの逸脱を示した症例は、5 例であった。低出生体重、併用薬剤（フロセミド）の影響により低下したと判断された。血中クロール値について、本剤投与後に基準範囲からの逸脱を示した症例は、4 例であった。低出生体重、併用薬剤（フロセミド）、合併疾患である動脈管開存症に対して投与されたインドメタシンナトリウムによる利尿減少の影響により低下したと判断された。血中カルシウム値について、本剤投与後に基準範囲からの逸脱を示した症例はなかった。

体重について、本剤投与開始前から投与終了時まで大きな変動を示した症例はなかった。血圧については、動脈ラインを挿入されている場合のみ測定され、動脈ラインが確保された症例は 2 例であった。いずれの症例も収縮期血圧及び拡張期血圧に大きな変動はなかった。心拍数について、本剤投与後に基準範囲からの逸脱を示した症例は、3 例であった。低出生体重、併用薬剤（フロセミド）の影響により増加したと判断された。体温について、本剤投与後に基準範囲からの逸脱を示した症例は、1 例であった。低出生体重の影響により上昇したと判断された。

（2）腎不全患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験（添付資料ト-2、試験番号 961-302＜20■ 年■ 月～20■ 年■ 月＞）

血液透析を施行しており、経静脈投与によりリンの補給を必要とする腎不全患者を対象に本剤投与後の血清リン濃度を測定し、本剤が血清リン濃度の補正効果を有すること及び本剤の安全性を確認することを目的とした非盲検非対照試験が国内 4 施設で実施された。主な組み入れ基準として、血液透析前の血清リン濃度が 2.5mg/dL 未満の患者、経口及び経腸管栄養補給が不能又は不十分な入院患者等が設定された。用法・用量は、本剤を電解質補液の電解質補正用として、体内の水分、電解質の不足に応じて電解質補液に添加して用いられ、投与量は、血清リン濃度をモニタリングしながら、適宜増減された。投与速度は、本剤を添加した電解質補液の投与速度に準じ、投与経路は、末梢静脈、中心静脈のいずれも可とされた。投与期間は、透析前の血清リン濃度が 3.5mg/dL 以上となるまでが目安とされ、また、最大でも投与開始後 14 日までとされた。

本治験の目標症例数は 10 例とされ、登録された 10 例全例に本剤が投与されたことから、10 例全例が FAS とされ、安全性解析対象及び有効性解析対象として採用された。本剤投与に至らなかった被験者及び治験を中止した被験者はなかった。本剤が投与された 10 例について、年齢の範囲は 69～93 歳、本剤の投与期間の範囲は 5～12 日であり、主な器官別大分類別の合併疾患の内訳は、代謝及び栄養障害 10 例、血液及びリンパ系障害、神経系障害、及び胃腸障害各 9 例、筋骨格系及び結合組織障害 7 例、感染症及び寄生虫症、及び血管障害各 6 例、内分泌障害 5 例（重複を含む）であった。

有効性については、血清リン濃度が主要評価項目とされ、本剤投与前、本剤投与日以降に週 3 回実施される透析前後及び本剤投与終了時に測定することとされた。血清リン濃度の推移から、治験責任医師又は治験分担医師は血清リン濃度の補正効果を確認し、有効性評価コメントを症例報告書に記述した。医学専門家は血清リン濃度の補正効果について、得られた結果に基づき、医学的見地から評価した。

FAS における測定時点ごとの血清リン濃度は図 2 のとおりであった。また、各測定時点の血清リン濃度の平均値（最大値、最小値）は、投与前は 1.33（2.30、0.50）mg/dL、1 回目透析前は 2.21（4.20、0.50）mg/dL、1 回目透析後は 1.38（2.30、0.70）mg/dL、2 回目透析前は 3.94（6.30、2.30）mg/dL、2 回目透析後は 1.88（3.00、1.10）mg/dL、3 回目透析前は 4.05（6.50、2.60）mg/dL、3 回目透析後は 2.06（3.50、1.30）mg/dL、4 回目透析前は 3.93（4.70、2.60）mg/dL、4 回目透析後は 1.37（1.60、1.20）mg/dL、5 回目透析前は 4.70mg/dL、5 回目透析後は 1.80mg/dL、終了時は 4.80（6.40、3.50）mg/dL であった。

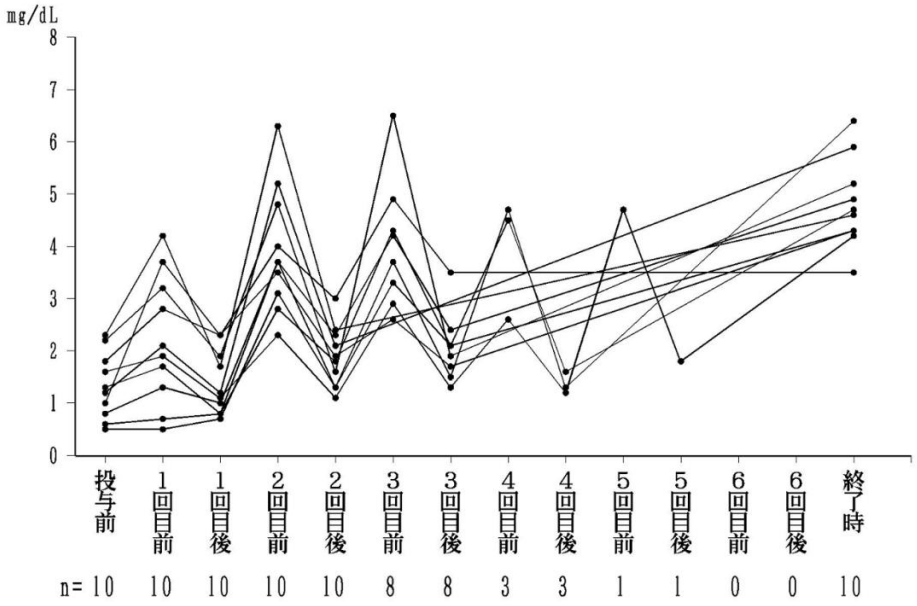

図 2　血清リン濃度（mg/dL）の推移（FAS）

被験者ごとの血清リン濃度は、本剤投与前にすべての被験者で管理目安（3.5mg/dL 以上）を下回る値であったが、本剤投与後、1 回目透析前には、10 例中 9 例で上昇した。その後は本剤投与終了時にかけて本剤投与による上昇と血液透析による低下を繰り返して推移し、投与終了時には全例で 3.5mg/dL 以上に補正された。

治験責任医師又は治験分担医師による被験者ごとの有効性評価コメントは、すべての被験者で共通して、本治験薬の投与により「血清リン濃度を補正することができた。」もしくは「低リン血症の是正が可能となった。」という内容であった。また、合併疾患として高カリウム血症を有する症例や、血清カリウム高値のリスクがありカリウムの負荷がためらわれる症例では、「血清カリウム高値のリスクを抑えて安全にリンを補正することができ、有用であった。」という内容であった。医学専門家の評価についても、すべての被験者で共通しており、「血清リン濃度をモニタリングしながら治験薬を投与することにより、不足したリンを適切に補給し補正することができた。」という内容であった。また、高カリウム血症を合併する症例に対しては、「治験薬を用いて安全に血清リン濃度の補正ができた。」と評価された。特に、血清カリウム濃度の補正を目的として、混注又は併用薬剤として治験薬とともにカリウム製剤（塩化カリウム、L-アスパラギン酸カリウム）が使用された症例では、カリウム製剤の使用が中止又は中断され、血清リン濃度の補正のみが必要となった期間があり、「リン補給とカリウム補給を別々に行うことで、適切に管理できたと考えられる。」と評価された。

安全性について、有害事象発現率は 100%（10/10 例）、発現件数は 133 件であり、主な有害事象は、表 1 のとおりであった。

表 1　主な有害事象（発現例数が 3 例以上）

有害事象名	例数	件数
血中カルシウム減少	10	10
血中ブドウ糖増加	9	9
赤血球数減少	9	9
ヘマトクリット減少	8	8

有害事象名	例数	件数
ヘモグロビン減少	8	8
血圧上昇	7	7
総蛋白減少	7	7
血中アルブミン減少	6	6
体温上昇	6	6
意識レベルの低下	4	4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	4
血中カリウム減少	4	4
血中乳酸脱水素酵素増加	4	4
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3	3
血小板数増加	3	3
血中アルカリホスファターゼ増加	3	3
血中ナトリウム減少	3	3
白血球数増加	3	3

重症度が高度と判断された事象はなく、中等度と判断された事象は 32 件、軽度と判断された事象は 101 件であった。なお、本治験期間中の死亡例、重篤な有害事象及び治験の中止を要した有害事象は認められなかったものの、治験期間終了日から 7 日目（本剤投与終了日から 9 日目）に死亡例が 1 例認められた。本症例については、合併症である肺炎の悪化により死亡したと判断され、本剤との因果関係は「関連なし」と判定された。

臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査）、体重及びバイタルサイン（収縮期血圧・拡張期血圧、脈拍数、体温、意識レベル（Japan Coma Scale、JCS））については以下のとおりであった。

白血球数については、本剤投与後に基準範囲からの逸脱を示した症例は 3 例であり、合併疾患（肺炎、尿路感染症）の影響又は偽膜性腸炎の影響により増加したと判断された。赤血球数については、本剤投与後に基準範囲からの逸脱を示した症例は 9 例であり、原疾患（慢性腎不全）、合併疾患（腎性貧血、栄養障害）及び慢性の消化器出血の影響により低下したと判断された。ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値については、本剤投与後に基準範囲からの逸脱を示した症例は 8 例であり、原疾患（慢性腎不全）、合併疾患（腎性貧血、栄養障害）及び慢性の消化器出血の影響により低下したと判断された。血小板数については、本剤投与後に基準範囲からの逸脱を示した症例は 4 例であり、いずれも被験者の特性の影響により変動したと判断され、上昇した症例 3 例及び低下した症例 1 例であった。血中ナトリウム値については、本剤投与後に基準範囲からの逸脱を示した症例は 4 例であり、被験者の特性の影響により上昇したと判断された症例 1 例、被験者の特性、ナトリウムの投与量不足の影響により低下したと判断された症例 3 例であった。血中カリウム値については、本剤投与後に基準範囲からの逸脱を示した症例は 4 例であり、透析、合併疾患（栄養障害）の影響により低下したと判断された。血中クロール値については、本剤投与後に基準範囲からの逸脱を示した症例は 2 例であり、いずれの症例も被験者の特性の影響により変動したと判断され、上昇した症例及び低下した症例各 1 例であった。血中カルシウム値については、本剤投与後に基準範囲からの逸脱を示した症例は 10 例であり、原疾患（慢性腎不全）、合併疾患（栄養障害、低アルブミン血症、経口摂取困難（栄養障害）、食欲不振による栄養障害）の影響により低下したと判断された。

肝機能（AST、ALT、ALP、LDH、総ビリルビン）については、本剤投与後に基準範囲からの逸脱を示した症例は、各項目について、AST4 例、ALT3 例、ALP3 例、LDH4 例、総ビリルビン 4 例であった。AST では、内視鏡的逆行性膵胆管造影法（以下、ERCP）施行、被験者の特性、高カロリー輸液の影響

により上昇したと判断された。ALT では、ERCP 施行、高カロリー輸液の影響により上昇したと判断された。ALP では、ERCP 施行、被験者の特性、高カロリー輸液の影響により上昇したと判断された。LDH では、被験者の特性、高カロリー輸液の影響により上昇したと判断された。総ビリルビンでは、被験者の特性、合併疾患（慢性胆のう炎及び胆石症）の影響により上昇したと判断された症例 2 例及び被験者の特性により、又は、被験者の変動の範囲内で低下したと判断された症例 2 例であった。

腎機能（BUN、クレアチニン）については、本剤投与後に基準範囲からの逸脱を示した症例は BUN では 2 例、クレアチニンでは 1 例であった。BUN では、合併疾患（経口摂取困難、食欲不振による栄養障害）の影響により低下したと判断された。クレアチニンでは、透析の影響により低下したと判断された。

糖、蛋白代謝（血糖、総蛋白、アルブミン）については、本剤投与後に基準範囲からの逸脱を示した症例は、血糖では 10 例、総蛋白では 7 例、アルブミンでは 6 例であった。血糖では、合併疾患（糖尿病、高血糖）、併用薬剤（補液）、高カロリー輸液の影響により上昇したと判断された症例、腹部膨満にて経管栄養を中止したため低下したと判断された症例であった。総蛋白では、合併疾患（栄養障害、経口摂取困難及び敗血症）の影響により低下したと判断された。アルブミンでは、被験者の特性、合併疾患（栄養障害、低アルブミン血症、経口摂取困難及び敗血症）の影響により低下したと判断された。

低リン血症による溶血（ハプトグロビン）については、本剤投与後に基準範囲からの逸脱を示した症例は 2 例であり、低リン酸血症、被験者の特性の影響により低下したと判断された。

体重については、本剤投与前から投与終了時まで大きな変動を示した症例はなかった。

血圧については、本剤投与後に基準範囲からの逸脱を示した症例は 9 例であり、うち、合併疾患（高血圧症、栄養障害）、原疾患（慢性腎不全）、透析の影響により上昇したと判断された症例は 7 例、透析の影響により低下したと判断された症例は 1 例、合併疾患（高血圧症）及び透析の影響により変動したと判断された症例は 1 例であった。

脈拍数については、本剤投与後に基準範囲からの逸脱を示した症例は 2 例であった。合併疾患（脳幹梗塞、慢性尿路感染症）の影響により増加したと判断された。

体温については、本剤投与後に基準範囲からの逸脱を示した症例は 6 例、自覚症状・他覚所見に関する有害事象として「発熱」がみられた症例は 2 例であった。合併疾患（肺炎、脳幹梗塞、MRSA 感染症、緑膿菌感染症、カテーテル感染症、慢性尿路感染症、敗血症）、加齢に伴う体温調節機能の失調、カテーテル感染症、被験者の特性、偽膜性腸炎の影響により上昇したと判断された。

意識レベルについては、本剤投与後に悪化方向へ変動した症例は 4 例であり、いずれの症例も合併疾患（肺炎、認知症、脳梗塞後遺症）の影響により悪化したものと判断された。

＜審査の概要＞

（1）臨床的位置付けについて

機構は、輸液治療における本剤の臨床的位置付けについて、類薬であるリン酸二カリウム補正液との比較や使い分けも含めて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本邦では、電解質補液のリンの補正液として使用可能な製剤はリン酸二カリウム補正液のみであり、リンと同時にカリウムも投与されることになる。したがって、血清カリウム濃度が正常又は高値を示す高カリウム血症のリスクがある患者に対しては、リンの補給が必要であるにも係わらず、十分量のリンを補給することが困難になる。特に低出生体重児を含む新生児においては、リンの摂取不足の観点だけではなく、患児の骨形成や未熟児くる病防止の観点からもより積極

的なリン補給が必要である。一方で、生体機能が未成熟であり、例えば超低出生体重児で非乏尿性高カリウム血症が知られていることや、在胎週数が若い児で高カリウム血症の発症割合が多いことが報告されており（超未熟児―超低出生体重児の管理指針, メジカルビュー社, 57-70: 2003）、実際にリン酸二カリウム補正液を用いたリン補給により、高カリウム血症による心臓停止等の医療事故も起こっている。このため、新生児はリン酸二カリウム補正液が安全に適用できない典型例であると言える。本剤の適用は、既存のリン酸二カリウム補正液のカリウムをナトリウムに置き換えたことにより、リン酸二カリウム補正液の適用となる患者集団はもちろんのこと、新たに高カリウム血症のリスクを内包する低リン血症の患者集団、積極的なリン補給を必要とする新生児の患者集団にも拡大されることになり、治療の可能性が広がると考えられる。また、本剤と既存のカリウム製剤（リン酸二カリウム補正液を除く）を併用することで、血清リン濃度及び血清カリウム濃度の個別の管理が可能となり、リン及びカリウムの適正な管理につながると考えられる。一方、リン酸二カリウム補正液の投与が選択されるケースは極めて少ないと思われるが、高カリウム血症のリスクがなく、かつ高ナトリウム血症のリスクを内包する低リン血症患者になると思われる。本剤は、より積極的なリン補給を必要とする新生児に対して、高カリウム血症のリスクを避けて十分にリンを補給可能な唯一の製剤と位置付けられ、この点がリン酸二カリウム補正液との使い分けとなる最大の特徴と考えている。さらに、新生児以外の患者集団に対しても、電解質補液の電解質補正液として、高カリウム血症のリスクを避けて適正にリンを補正することが可能である。また、リン補給に際して本剤を使用することで、カリウムの過量投与による医療事故を減少させることにも貢献できるものと考えている。

機構は、以上の申請者の回答を了承する。新生児医療においては、低出生体重児ではカルシウムやリンの体内備蓄が少ないことに加えて、急激な発育に伴う需要増加による絶対的なカルシウム、リン不足が原因で発症する未熟児代謝性骨疾患が問題視されている。したがって、出生後早期から積極的なリンの補給が必要となるものの、本邦ではリンの補正液として唯一使用可能な補正用電解質液であるリン酸二カリウム液の投与では高カリウム血症をきたす可能性があることから、カリウムを含まない補正用リン製剤の承認が関連学会より要望されており、本剤開発の意義は高いと判断する。また、新生児以外に低リン血症を呈し､経静脈投与によりリン補給を必要とする患者に対しても､本剤を用いることにより、高カリウム血症によるリスクを回避しながらリンの補給ができることには、医療事故防止の観点から一定の意義があると考える。

（2）有効性について

機構は、臨床第Ⅲ相試験における主要評価項目と評価方法の設定根拠、及びその妥当性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。低出生体重児を対象とした臨床第Ⅲ相試験（以下、961-301 試験）及び腎不全患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験（以下、961-302 試験）では、主要評価項目として「血清リン濃度」を設定した。本剤はリンの補正用電解質製剤であり、本剤の投与によりリンを補給し、血清リン濃度を測定することで、その補正効果が確認できると判断した。

評価方法は、「治験責任医師又は治験分担医師は、治験薬投与前から治験薬投与終了時までの血清リン濃度の推移から血清リン濃度の補正効果を確認し､症例報告書に確認結果を記載する｡医学専門家は、血清リン濃度の補正効果について、得られた結果に基づき、医学的見地から評価する。」とした。本剤の有効性（安全性含む）の評価においては、リン酸ナトリウム補正液が海外では古くから USP（米国薬局方）製剤や欧州で使用されている製剤であり、本邦では、院内製剤として使用実績があることや本剤

の配合成分であるリン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウムは既に市販の輸液製剤の配合成分として多くの使用実績があること等から、複数施設における実施可能な症例数で、治験責任医師又は治験分担医師による血清リン濃度に基づいた個々の患者の確認結果により評価可能であると判断し、本評価方法を設定した。本評価方法では、血清リン濃度の補正効果の確認結果が治験責任医師又は治験分担医師の主観的な判断になる可能性があることは避けられないものの、血清リン濃度の補正目標を治験実施計画書に規定しており、設定した基準を満たすかどうかという客観的指標も設けた。また、医学専門家がその確認結果を踏まえて評価することで、治験責任医師又は治験分担医師による評価の妥当性は確認できていると考えている。以上より、本評価方法は妥当であると考えている。

なお、臨床第Ⅲ相試験の試験デザインについて、リン補給を要する低出生体重児及び低リン血症患者にリン製剤を投与しないこと、或いは、循環器系への悪影響が出現する可能性のある量のカリウム製剤を投与することは、倫理的に問題があると考え、プラセボ又は市販製剤を対照薬とした比較試験の実施は困難であると判断し、臨床第Ⅲ相試験を非盲検非対照試験として実施するに至った。

機構は、以下のように考える。実施可能性上の問題から、臨床第Ⅲ相試験が小規模の非盲検非対照試験として実施された点については、やむを得ないと考える。本剤の有効性の評価方法に関し、血清リン濃度の補正効果の確認結果は治験責任医師又は治験分担医師の主観的な判断が含まれる可能性があるものの、血清リン濃度の測定値の推移は客観的に評価が可能であることを踏まえると、臨床第Ⅲ相試験成績から本剤の有効性について一定の評価をすることは可能と考える。その上で、臨床試験における各症例での血清リン濃度の推移からみた血清リン濃度の補正効果より、本剤の有効性は示されていると判断する。

（3）安全性について

機構は、本剤の過量投与時、及び臨床第Ⅲ相試験において治験薬の投与期間の上限として設定されていた 14 日間を超えて本剤を長期投与した場合における安全性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。リン酸ナトリウム補正液は、米国薬局方に Sodium Phosphates Injection として収載されており、American Regent, Inc.（Shirley, NY）から「Sodium Phosphates Injection, USP」として発売されている。また、欧州では、英国薬局方及び欧州薬局方にリン酸ナトリウム補正液の記載はないが、B. Braun Melsungen AG から「Natriumphosphat Braun」として発売されている。本剤、Sodium Phosphates Injection, USP 及び Natriumphosphat Braun の組成を表 2 に示す。

表 2　本剤及び海外のリン酸ナトリウム補正液の組成

組成	本剤	Sodium Phosphates Injection, USP （American Regent, Inc.）	Natriumphosphat Braun （B. Braun Melsungen AG）
P （mmol/mL）	0.5	3	0.6
Na （mEq/mL）	0.75	4	1

海外製剤の添付文書において過量投与により起こり得る事象は、「血清カルシウムの低下、低カルシウム血症によるテタニー症状、ナトリウム貯留（Sodium Phosphates Injection, USP）」、「血中リン酸濃度上昇（高リン酸血症）、リン酸カルシウム沈着による腎障害（腎石灰沈着症）、他の組織（例えば、皮膚、角膜、肺）へのリン酸カルシウム沈着、血中カルシウム濃度の低下（低カルシウム血症）、血中

ナトリウム濃度の上昇（高ナトリウム血症）等（Natriumphosphat Braun）」が記載されている。本剤は、海外のリン酸ナトリウム補正液とは配合比及び配合量は異なるが、同一の成分を配合していることから、本剤の過量投与により起こり得る事象は海外のリン酸ナトリウム補正液と同様の事象が考えられる。

なお、文献による症例報告において、Biarent らは乳幼児 7 例に誤投与でリン酸ナトリウムを 263～894μmol/kg/hr で投与し、全例に高リン血症がみられ、そのうち 4 例に低カルシウム血症が惹起されたが、症状に異常はみられなかったと報告している（*JPEN* 16, 558-60: 1992）。また、Shackney らは高カルシウム血症の治療の目的で、2 例の患者にリン酸ナトリウムを 918μmol/kg/hr、810μmol/kg/hr でそれぞれ投与したところ、急激な血中カルシウムの低下、血圧の低下及び石灰沈着による急性腎不全が認められたと報告している（*Ann Intern Med* 66, 906-16: 1967)。

以上より、本剤の過量投与に際しては、海外のリン酸ナトリウム補正液の添付文書に記載された過量投与により起こり得る高リン血症や血中カルシウムの減少等の事象が発現する可能性が考えられ、本剤の添付文書（案）にも記載の上注意喚起しているが、適正使用下において新たに問題となる事象が発現することは想定しがたいと考える。

また、臨床第Ⅲ相試験において本剤を用いて 14 日を超えて長期投与したデータはないが、院内製剤「リン酸ナトリウム補正液」の使用実態調査（株式会社大塚製薬工場 社内資料）の結果より、本剤の成分（リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム）と同様の成分を含むリン酸ナトリウム補正液を院内調製し、低リン血症患者（腎不全、短腸症候群、難治性下痢症、潰瘍性大腸炎、放射性腸炎、先天性表皮水疱症、ネフローゼ症候群の患者）に対して、中期（10 日以上 100 日未満）5 例及び長期（100 日以上）5 例に投与した結果、すべての症例において血清リン濃度の補正効果が確認できた。安全性についても、中長期の投与で特異的な副作用はみられなかった。なお、現在販売されているリン酸二カリウム補正液、リンを含有する高カロリー輸液製剤では、14 日を超えて長期投与されている場合もあるが、高リン血症や低カルシウム血症の副作用報告はない。

以上より、本剤を用いて 14 日間を超える投与を行った場合でも、血清リン濃度の補正効果は期待できると考えられ、本剤の臨床第Ⅲ相試験で発現した副作用及び海外のリン酸ナトリウム補正液添付文書に記載されている副作用以外に注意すべき事象は想定しがたいと考える。

機構は、以下のように考える。第Ⅲ相臨床試験において重篤な有害事象は認められていないこと、及び本剤に含まれる成分は生体成分であることを踏まえると、本剤は適正使用がなされれば安全性上特段の問題はないと考える。本剤の過量投与により起こり得る事象としては海外のリン酸ナトリウム補正液の添付文書に記載されている事象と同様の事象が考えられ、高リン酸血症、及びそれに付随する低カルシウム血症、転移性カルシウム沈着、テタニー等が挙げられる。通常、臨床現場において、これらの事象は血中リン濃度やカルシウム濃度をモニタリングすることにより認識、治療が可能であるが、腎機能が未熟な新生児や腎機能の低下した腎不全患者では糸球体濾過率（GFR）が低いことからリンの糸球体濾過量も低下しており、容易に高リン酸血症をきたしやすい点は留意する必要がある。以上より、本剤の使用にあたっては、血中リン濃度及びカルシウム濃度のモニタリングが必要である旨注意喚起することが適切であると考える。また、投与期間が 14 日を超える本剤投与時の安全性についても、血中リン濃度及びカルシウム濃度のモニタリング下であれば特段の問題はないと考えるが、リンの経口摂取が可能になる等、本剤の投与が不必要になった場合、漫然と本剤を長期間投与するべきではないと考える。注意喚起の必要性、及び添付文書上の記載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。

（4）効能・効果について

1）本剤の投与対象について

機構は、961-301 試験及び 961-302 試験に組み入れられた患者集団以外に本剤の投与対象となりうる患者集団を挙げた上で、当該患者集団における本剤の有効性及び安全性について、臨床試験成績、実態調査結果及び文献等の情報から考察するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の投与対象となる患者集団は、リンの不足により、その補給を必要とする患者であり、具体的には低リン血症患者やリンの需要が増大する新生児となる。低リン血症となる主な原因には、腸管からの吸収低下（経口摂取低下）、細胞内への移行、尿中への喪失、透析療法等による体外への喪失等が挙げられる（よくわかる輸液療法のすべて, 永井書店, 185-91: 2003、より理解を深める！体液電解質異常と輸液, 中外医学社, 199-200: 2007）。治験に組み入れた低出生体重児及び腎不全患者以外に本剤の投与対象となる患者集団として、表 3 に示す病態を背景とする慢性アルコール中毒患者、糖尿病性ケトアシドーシス患者、短腸症候群や炎症性腸疾患の患者等が該当する。

表 3　低リン血症の原因

病態	原因
腸管での吸収低下	ビタミン D 欠乏、ビタミン D 作用不全、アルミニウム・マグネシウム含有制酸剤、アルコール多飲者、低栄養、菜食主義、脂肪便、慢性下痢
細胞内・骨への移行	インスリン作用、急性呼吸性アルカローシス、敗血症、カテコラミン過剰、Hungry bone syndrome、カルシトニン投与
腎での再吸収低下	原発性副甲状腺機能亢進症、ビタミン D 欠乏・作用不全、X-linked Vitamin D 抵抗性クル病、Autosomal Dominant 低 P 性クル病、腫瘍性骨軟化症、Fanconi 症候群、特発性高 Ca 尿症、アルコール多飲、ステロイド・シスプラチン等の薬剤

よくわかる輸液療法のすべて, 永井書店, 185-91: 2003、より理解を深める！体液電解質異常と輸液, 中外医学社, 199-200: 2007

臨床試験成績に組み入れた、低出生体重児及び腎不全患者が低リン血症に至った原因は、主に「出生後の発育に伴うリンの需要増加」、「リンの摂取量の不足」、「腸管吸収低下」であり、表 3 で示した低リン血症の原因に共通するものであった。また、臨床試験に組み入れられた患者集団には、高カリウムのリスクを内包する高カリウム血症を合併した低リン血症患者及び正カリウムかつ低リン血症患者、既存のリン酸二カリウム補正液の適応となる低カリウムかつ低リン血症患者が含まれていた。低リン血症となった原因及び臨床試験に組み入れられた患者集団におけるカリウムに対するリスクは共通していることから、臨床試験においてすべての被験者で血清リン濃度の補正結果が確認でき、安全性評価において血中カルシウム低下に関する副作用が認められたものの、特に臨床上問題となる事象はみられなかったとの臨床試験成績は、低リン血症に至った原因の観点から、臨床試験において組み入れられなかった本剤の投与対象疾患患者に対しても外挿できると考えている。

実態調査結果では、リン酸ナトリウム補正液を院内製剤として使用している施設のうち、診療科別の使用実績データ（2001～2005 年）が得られた[redacted]において複数の診療科でリン酸ナトリウム補正液が使用されている実態が判明している（株式会社大塚製薬工場 社内資料）。また、[redacted]及び[redacted]で実施した 15 例の使用実態調査結果では、リン酸ナトリウム補正液の投与対象患者の内訳が、腎不全 4 例、短腸症候群 3 例、難治性下痢症、潰瘍性大腸炎、放射性腸炎、先天性食道閉鎖症、先天性表皮水疱症、白血病、ベーチェット病及びネフローゼ症候群各 1 例と多様な疾患群におけるリンの補正実態があるとの結果が得られている。さらに、いずれの症例においても適切にリンの補正がなさ

れており、副作用の発現もなく安全性に問題はみられなかった。

文献情報としては、リン酸ナトリウムのリン補給効果について、Kingston らは敗血症、癌、糖尿病性ケトアシドーシス、結核等の疾患を持つ低リン血症の患者 31 例に、Rosen らは低リン血症を呈する外科系 ICU 患者 11 例に、リン酸ナトリウム液（血清カリウム濃度によりリン酸カリウム液投与例あり）を静脈内投与し、全例でリンの補給効果が得られたと報告している（*Crit Care Med* 13, 16-8: 1985、*Crit Care Med* 23, 1204-10: 1995）。また、Chang らは低リン血症を伴う慢性腎不全患者（非透析患者含む）15 例にリン酸二水素ナトリウムを静脈内投与し、すべての患者でリンの補給効果があったことを報告している（*Kaohsiung J Med Sci* 13, 540-7: 1997）。一方で、リンの投与に伴うカルシウム濃度の低下について、Hebert らは健康成人、副甲状腺機能異常患者、悪性腫瘍患者を含む 22 例にリン酸塩を静脈内投与したところ 22 例全例でカルシウムの低下がみられ、その発生機序は、急激なリンの補給に伴う高リン血症のため、難溶性のリン酸カルシウムの結晶が析出し、組織に沈着することによると報告している（*J Clin Invest* 45, 1886-94: 1966）。さらに、誤投与等の不適切な急速投与による影響に関して、Biarent らは乳幼児 7 例に誤投与でリン酸ナトリウムを急速投与（4.2~14.3mEq/kg を 16 時間投与）した結果、全例に高リン血症（8.0～14.4mg/dL）がみられ、そのうち 4 例に低カルシウム血症（6.1～8.0mg/dL）が惹起されたが、それによる症状の発現はみられなかったこと（*JPEN* 16, 558-60: 1992）、及び Shackney らは高カルシウム血症の治療の目的で 2 例の患者にリン酸ナトリウムをそれぞれ 918μmol/kg/hr で 3 時間投与、810μmol/kg/hr で 1 時間投与したところ、急激な血中カルシウムの低下（15.6mg/dL から投与終了より 4 時間後に 7.2mg/dL、15.4mg/dL から投与終了より 3 時間後に 11.2mg/dL）がみられ、その他、血圧の低下及び石灰沈着による急性腎不全がみられたことを報告している（*Ann Intern Med* 66, 906-16: 1967）。これらの文献情報から、リンの補給により血中カルシウム濃度が低下するおそれがあるため、血中のリンとカルシウム濃度の変化には注意が必要であると考えられる。しかし、治験に組み入れた患者集団以外でも過量投与や誤投与等を注意喚起し、上述の様々な病態に応じて適正使用がなされれば、臨床使用する上で安全性に問題が発現する可能性は考えにくい。

以上より、本剤の臨床第Ⅲ相試験に組み入れられた患者集団以外に本剤の投与対象となりうる低リン血症の患者集団においても、本剤の有効性が得られ、適正使用下で安全性に新たな問題が生じる可能性は考えにくいと判断している。

機構は、以下のように考える。今般の臨床試験に組み入れられた患者集団以外にも低リン血症を呈する病態は多岐にわたるものの、これらの患者すべてを対象に臨床試験を実施することが困難であることは理解でき、また、低リン血症の患者に対してリンを補給すれば血清リン濃度は上昇すると考えられることから、原因や病態によらず低リン血症の患者に対する本剤の血清リン濃度補正効果は期待できると判断する。また、本剤の使用にあたっては、高リン酸血症、及びそれに付随する低カルシウム血症、転移性カルシウム沈着、テタニー等の発現に注意が必要であるが、血中リン濃度及びカルシウム濃度のモニタリングを実施すること等適正使用がなされれば、安全性上特段の懸念はないと考える。

2）本剤の効能・効果について

本剤の効能・効果について、申請者は以下のように説明している。

本剤は、市販されているリン酸二カリウム補正液による高カリウム血症等の臨床的な問題を解決するためにカリウムをナトリウムに置き換えたリン酸ナトリウム補正液であることから、リン酸二カリウム補正液の効能･効果及び本申請にあたり実施された臨床第Ⅲ相試験成績から「電解質補液の電解質補正」の効能･効果を設定した。また、臨床第Ⅲ相試験成績から特に高カリウム血症のリスクの高い新生児（低

出生体重児を含む）におけるリン補給時に本剤は有用であると考えられることから、「新生児（低出生体重児を含む）におけるリン補給」の効能・効果を設定した。

機構は、以下のように考える。本邦においては、小児を対象とした臨床試験、特に低出生体重児を含む臨床試験の実施は、同意取得の問題等から非常に困難であることは理解できる。したがって、申請者が関連学会の要望を受けて、本剤が医療安全上、必要性・有用性が高い製剤であると判断し、新生児を対象とした臨床試験を実施したことは一定の評価に値する。しかしながら、「新生児（低出生体重児を含む）におけるリン補給」との効能・効果は、「電解質補液の電解質補正」の範囲内であると考えられること、「電解質補液の電解質補正」のみを効能・効果と設定しても新生児（低出生体重児を含む）への投与は可能であること等を踏まえると、投与対象を低出生体重児に特定した効能・効果を設定することは不要と考える。以上より、本剤の効能・効果は類薬と同様に「電解質補液の電解質補正」と設定したうえで、新生児（低出生体重児を含む）への投与については、「小児等への投与」及び「臨床成績」の項等において適切な情報提供がなされることが妥当であると考えるが、本剤の効能・効果の記載については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

（5）用法・用量について

本剤の用法・用量について、申請者は以下のように説明している。

本剤は、市販されているリン酸二カリウム補正液の臨床的な問題を解決するためにカリウムをナトリウムに置き換えたリン酸ナトリウム補正液であることから、リン酸二カリウム補正液の用法・用量及び本申請にあたり実施された臨床第Ⅲ相成績から、「電解質補液の電解質の補正用として、体内の水分、電解質の不足に応じて電解質液に添加して用いる。」との用法・用量を設定した。また、新生児（低出生体重児を含む）における輸液処方及び臨床第Ⅲ相試験の成績から、「新生児（低出生体重児を含む）には、必要量に応じて輸液に添加し、静注する。」との用法・用量を設定した。

機構は、以下のように考える。リンを補正する際の、目標とする血清リン濃度、具体的な投与量については、医療機関、年齢、及び新生児においては日齢により血清リン濃度の正常値が異なること、さらに、患者の病態により本剤の用法・用量が異なること等も踏まえると、臨床現場で医師の判断により投与方法や投与量を決定することで支障はなく、本邦で既に承認されている類薬と同様に、管理目標とする血清リン濃度や投与量の添付文書への具体的な記載は必要ないと考える。また、新生児（低出生体重児を含む）を対象とした用法・用量の記載は「電解質補液の電解質の補正用として、体内の水分、電解質の不足に応じて電解質液に添加して用いる。」との記載に新たな情報を追加するものではないことから、記載の必要はないと考える。以上の本剤の用法・用量の記載に関する機構の判断について、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

Ⅲ．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、特に問題は認められなかったことから、提出された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-1、ト-2）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、提出された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。

Ⅳ．総合評価

提出された資料から、本剤の有効性は示され、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考える。本剤を用いることにより、低リン血症を呈し、経静脈投与によりリンの補給を必要とする患者に対して、高カリウム血症によるリスクを回避しながらリンの補給ができることには、医療事故防止の観点から一定の臨床的意義があるものと考える。また機構は、効能・効果及び用法・用量の記載については、さらに検討が必要と考える。

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、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 22 年 11 月 8 日

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］　リン酸 Na 補正液 0.5mmol/mL
［一　般　名］　医療用配合剤のため、該当しない
［申 請 者 名］　株式会社 大塚製薬工場
［申請年月日］　平成 21 年 11 月 30 日

Ⅱ．審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、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、本申請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　20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1. 本剤の臨床的位置付けについて

国内で承認されているリンの補正用電解質液はリン酸二カリウム補正液 1mEq/mL（以下、リン酸二カリウム液）のみであり、含有されるカリウムにより高カリウム血症をきたす可能性があることから、カリウムを含まない補正用リン製剤の承認が関連学会より要望されている。機構は、新生児以外に低リン血症を呈し、経静脈投与によりリン補給を必要とする患者に対しても、リン酸二カリウム液ではなく本剤を用いることにより、高カリウム血症によるリスクを回避しながらリンの補給ができることは、医療事故防止の観点から有用であり、本剤をリンの補正用電解質液として臨床現場に供する意義はあるものと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

2. 有効性について

機構は、本剤の有効性の評価方法に関し、血清リン濃度の補正効果の確認結果は治験責任医師又は治験分担医師の主観的な判断が含まれる可能性があるものの、血清リン濃度の測定値の推移は客観的に評価が可能であることを踏まえると、臨床第Ⅲ相試験成績から本剤の有効性を評価することは可能と判断した。また、臨床試験における各症例での血清リン濃度の推移からみた血清リン濃度の補正効果より、本剤の有効性は示されているものと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

3. 安全性について

機構は、本剤の安全性については適正に使用されれば大きな問題はないものと判断した。また、安全性確保の観点から、本剤の使用にあたっては、過量投与を避け適正な血中リン濃度を維持するため血中リン濃度及びカルシウム濃度のモニタリングが必要であること、本剤の投与が不必要になった場合、漫然と本剤を長期間投与するべきではないことについて注意喚起することが適当であるとする機構の判断は専門委員より支持された。

以上を踏まえ、機構は添付文書の整備を求めたところ、申請者より「重要な基本的注意」の項に本剤投与中は血中リン濃度及びカルシウム濃度のモニタリングをすること、及び本剤の投与が不必要になった場合、漫然と本剤を長期間投与するべきではない旨の記載を追記するとの回答が提出され、機構はこれを了承した。

4. 効能・効果について

機構は、今般の臨床試験に組み入れられた患者集団以外にも低リン血症を呈する病態は多岐にわたるものの、本剤は原因や病態によらず低リン血症の患者に対する本剤の血清リン濃度補正効果は期待でき、安全性についても適正に使用されれば大きな問題はないと考えられることから、効能・効果を臨床試験で対象とした病態の患者のみに限定する必要はなく、原因や病態によらず低リン血症を呈する患者に使用することは可能と判断した。一方、本剤は類似処方医療用配合剤として申請されており、申請区分上は基本的に既承認の類薬で設定されている効能・効果と同一の記載が求められること、また、「新生児（低出生体重児を含む）におけるリン補給」との効能・効果は、「電解質補液の電解質補正」の範囲内であること、「電解質補液の電解質補正」のみを効能・効果と設定しても新生児（低出生体重児を含む）への投与は可能であること等を踏まえると、新生児（低出生体重児を含む）を対象とした効能・効果の設定は不要であると考える。

以上より、本剤の効能・効果は類薬と同様に「電解質補液の電解質補正」と設定した上で、新生児（低出生体重児を含む）への投与については効能・効果には記載せず、添付文書上の「小児等への投与」及び「臨床成績」の項等において適切な情報提供がなされることが妥当であると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

機構は、専門協議の議論を踏まえ、以下の効能・効果とすることが妥当であると判断した。

［効能・効果］　　電解質補液の電解質補正

5. 用法・用量について

機構は、リンを補正する際の目標とする血清リン濃度、具体的な投与量については、医療機関、年齢、及び新生児においては日齢により血清リン濃度の正常値が異なること、さらに、患者の病態により本剤の用法・用量が異なること等も踏まえると、臨床現場で医師の判断により投与方法や投与量を決定することで支障はなく、本邦で既に承認されている類薬と同様に管理目標とする血清リン濃度や投与量の添付文書への具体的な記載は必要ないと考えた。よって、「電解質補液の電解質の補正用として、体内の水分、電解質の不足に応じて電解質液に添加して用いる。」との用法・用量を設定することは妥当と判断した。また、新生児（低出生体重児を含む）を対象とした用法・用量の記載については、「電解質補液の電解質の補正用として、体内の水分、電解質の不足に応じて電解質液に添加して用いる。」との記載と同様の内容であり、新生児を投与対象とした場合に特記すべき用法・用量の情報ではないため、今般申請された新生児に関する用法・用量については記載する必要はないと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

機構は、専門協議の議論を踏まえ、以下の用法・用量とすることが妥当であると判断した。

［用法・用量］　　電解質補液の電解質の補正用として、体内の水分、電解質の不足に応じて電解質液に添加して用いる。

これに関連し、申請者より、特に積極的なリン補給が必要となる新生児については、リンの過量投与による副作用又は事故防止のため、新生児を対象とした臨床試験における用法・用量上の設定事項である投与量及び血清リン濃度の管理の目安等を「用法・用量に関連する使用上の注意」として記載する旨の回答が提出され、機構はこれを了承した。

また、申請者より、本剤の適正使用下では腎臓への影響は少ないと考えるが、米国添付文書で腎機能モニタリングが推奨されていること、過量投与による腎臓への影響が懸念されること等も考慮し、適正使用促進の観点から、本剤の添付文書（案）の【使用上の注意】 1. 重要な基本的注意の項に以下の事項を追記し注意喚起するとの回答が提出され、機構はこれを了承した。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

(2) 本剤の急速な投与により高リン血症、血中カルシウム減少、腎臓へのリン酸カルシウム沈着等が発現するおそれがあるため、投与は緩徐に行うこと。

(3) 投与に際しては、患者の血清リン濃度及び血清カルシウム濃度の測定、症状観察を行うこと。必要に応じて、腎機能（尿蛋白等）の検査を行うことが望ましい。

Ⅲ．審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
3	33	透析療法辞典	透析療法事典
13	17	低リン酸血症	低リン血症

Ⅳ．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・用量のもとで、本剤を承認しても差し支えないと判断する。原体及び製剤はいずれも毒薬、劇薬には該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

［効能・効果］　電解質補液の電解質補正

［用法・用量］　電解質補液の電解質の補正用として、体内の水分、電解質の不足に応じて電解質液に添加して用いる。