

2010 年 4 月 (改訂第 1 版)

日本標準商品分類番号

87341

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領(1998 年 9 月)に準拠して作成

人工腎臓透析用粉末製剤

処方せん医薬品^{注)}

ハイソルフ[®]透析剤・F

HYSORB[®] - F

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

剤形	透析剤
規格・含量	A-1剤:粉末(1包 2,369g) A-2剤:粉末(1包 315g) B剤 :粉末(1包 738g)
一般名	該当しない
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日:2008年(平成20年) 3月13日 薬価基準収載年月日:2008年(平成20年) 6月20日 発売年月日:1998年(平成10年)12月 4日
開発・製造・ 輸入・発売・提携・ 販売会社名	製造販売:味の素製薬株式会社
担当者の連絡先 ・電話番号・FAX 番号	

本IFは 2010 年 4 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

IF利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下、MRと略す)等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。

3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価(臨床試験実施による)がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update(医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目

- 1. 開発の経緯..... 1
- 2. 製品の特徴及び有用性 1

II. 名称に関する項目

- 1. 販売名 2
- 2. 一般名 2
- 3. 構造式又は示性式 2
- 4. 分子式及び分子量..... 2
- 5. 化学名(命名法) 2
- 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3
- 7. CAS登録番号..... 3

III. 有効成分に関する項目

- 1. 有効成分の規制区分..... 4
- 2. 物理化学的性質 4
- 3. 有効成分の各種条件下における安定性 5
- 4. 有効成分の確認試験法 6
- 5. 有効成分の定量法..... 6

IV. 製剤に関する項目

- 1. 剤形..... 7
- 2. 製剤の組成..... 7
- 3. 製剤の各種条件下における安定性 8
- 4. 電解質の濃度..... 9
- 5. 混入する可能性のある夾雑物 10
- 6. 製剤中の有効成分の確認試験法 10
- 7. 製剤中の有効成分の定量法 10
- 8. 容器の材質 10

V. 治療に関する項目

- 1. 効能又は効果..... 11
- 2. 用法及び用量..... 11
- 3. 臨床成績 11

VI. 薬効薬理に関する項目

- 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 14
- 2. 薬理作用 14

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移・測定法..... 15
- 2. 薬物速度論的パラメータ..... 15
- 3. 吸収..... 16
- 4. 分布 16
- 5. 代謝..... 16
- 6. 排泄 17
- 7. 透析等による除去率 17

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	18
2. 禁忌内容とその理由	18
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	18
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	18
5. 慎重投与内容とその理由	18
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	18
7. 相互作用	19
8. 副作用	19
9. 高齢者への投与	20
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	20
11. 小児等への投与	20
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
13. 過量投与	21
14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	21
15. その他の注意	22
16. その他	22

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	23
2. 毒性	23

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	24
2. 貯法・保存条件	24
3. 薬剤取扱い上の注意点	24
4. 承認条件	24
5. 包装	24
6. 同一成分・同効薬	24
7. 国際誕生年月日	24
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	25
9. 薬価基準収載年月日	25
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	25
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	25
12. 再審査期間	25
13. 長期投与の可否	25
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	25
15. 保険給付上の注意	25

XI. 文 献

1. 引用文献	26
2. その他の参考文献	26

XII. 参考資料

主な外国での発売状況	27
------------	----

XIII. 備 考

その他の関連資料	28
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

これまでの透析液は、A剤(電解質及びブドウ糖)が濃厚液剤であり、B剤(炭酸水素ナトリウム)は濃厚液剤又は粉末剤である。これらの濃厚液剤を含む製剤はいずれも重く、容器がかさむため、運搬、搬入操作、保管、廃棄並びにこれらを用いての透析液調製作業には、多くの時間と労力、スペースを要していた¹⁾。また、これらの容器は使用後も再利用される機会はほとんどなく、大量の廃棄物となる。こうした従来の透析液の持つ問題点を解消するため、製剤の小型化、軽量化を図ることを目的に、剤型を濃厚液剤から、粉末剤に変更することが強く要望されている²⁾。

既承認の低カルシウムブドウ糖加重炭酸型透析液(Ca濃度 2.5mEq/L)、AK-ソリタ[®]透析剤・FP及びAK-ソリタ[®]透析剤・FL(以下AK-ソリタ[®]透析剤・FP、FL)は1994年に市販された製剤であり、ブドウ糖加重炭酸型透析液(Ca濃度3.0mEq/L)、AK-ソリタ[®]透析剤・DP及びAK-ソリタ[®]透析剤・DLのカルシウム濃度を2.5mEq/Lに変更したものである。AK-ソリタ[®]透析剤・FP、FLはAK-ソリタ[®]透析剤・DP、DLに比し、高カルシウム血症をおこすおそれのある症例又は高カルシウム血症の症例の、透析時の血清カルシウム維持等の効果に優れており、その有用性が認められている^{3~5)}。

ハイソルブ[®]透析剤・FはAK-ソリタ[®]透析剤・FP、FLの剤型追加医薬品として開発された、人工腎臓透析用粉末製剤である。

なお、医療事故防止対策に基づき、2008年3月に販売名を「ハイソルブ[®]-F」から「ハイソルブ[®]透析剤・F」に変更した。

2. 製品の特徴及び有用性

1. 電解質組成の特徴

本剤は、ナトリウム濃度143mEq/L、カルシウム濃度2.5mEq/L、ブドウ糖濃度100mg/dLに設定した重炭酸透析剤である。

2. 3剤組合せの粉末透析剤

本剤はAK-ソリタ[®]透析剤・FP、FLを粉末化した透析剤[※]で、A-1剤(電解質)、A-2剤(ブドウ糖)、B剤(炭酸水素ナトリウム)からなる3剤組合せの製剤である。

3. 粉末化による小容量・軽量化

本剤は粉末化により、濃厚液剤に比して軽量化及び小容量化が図られ、施設における保管スペースの縮小、運搬作業等の労力の軽減が可能となる^{6,7)}。

4. 副作用

解析症例347例中(AK-ソリタ[®]透析剤・FP、FLの解析症例を含む集計[※])、14例(4.0%)19件に、臨床検査値異常を含む副作用が認められ、その主なものは、血圧低下4件、低カルシウム血症3件であった。(承認時)

※本剤は、AK-ソリタ[®]透析剤・FP、FLの剤型変更製剤です。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ハイソルブ®透析剤・F

(2) 洋名

HYSORB®-F

(3) 名称の由来

「ハイソルブ (HYSORB)」は「溶解性が高い:High Solubility」をイメージしてネーミングされている。
ハイソルブ®透析剤・Fの「F」は、AK-ソリタ®透析剤・FP、FLの「F」からとったものである。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

(2) 洋名(命名法)

3. 構造式又は示性式

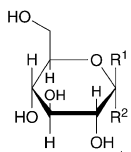
4. 分子式及び分子量

5. 化学名(命名法)

該当しない

<参考>

表Ⅱ－1. A剤

一般名	構造式又は示性式	分子式 分子量
塩化ナトリウム Sodium Chloride	NaCl	NaCl 58.44
塩化カリウム Potassium Chloride	KCl	KCl 74.55
塩化カルシウム水和物 Calcium Chloride Hydrate	CaCl ₂ ・2H ₂ O	CaCl ₂ ・2H ₂ O 147.01
塩化マグネシウム Magnesium Chloride	MgCl ₂ ・6H ₂ O	MgCl ₂ ・6H ₂ O 203.30
酢酸ナトリウム Sodium Acetate	CH ₃ COONa	C ₂ H ₃ NaO ₂ 82.03
ブドウ糖 Glucose	 α-D-グルコピラノース: R ¹ =H, R ² =OH β-D-グルコピラノース: R ¹ =OH, R ² =H	C ₆ H ₁₂ O ₆ 180.16

Ⅱ．名称に関する項目

表Ⅱ－2. B 剤

一般名	構造式又は示性式	分子式 分子量
炭酸水素ナトリウム Sodium Bicarbonate	NaHCO_3	NaHCO_3 84.01

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号: STQ-F

7. CAS 登録番号

該当しない

<参考>

[A-1剤]

塩化ナトリウム : 7647-14-5
塩化カリウム : 7447-40-7
塩化カルシウム水和物 : 10035-04-8
塩化マグネシウム : 7791-18-6
酢酸ナトリウム : 127-09-3
ブドウ糖 : 50-99-7

[B剤]

炭酸水素ナトリウム : 144-55-8

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

該当しない

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

[A-1剤]

- 塩化ナトリウム : 無色又は白色の結晶又は結晶性の粉末である。
- 塩化カリウム : 無色又は白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は塩辛い。
- 塩化カルシウム水和物 : 白色の粒又は塊で、においはない。
- 塩化マグネシウム : 無色の結晶又は塊で、においはない。
- 酢酸ナトリウム : 白色の結晶性の粉末又は塊で、においはないか又はわずかに酢酸臭があり、塩味があり、わずかに苦い。

[A-2剤]

- ブドウ糖 : 白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は甘い。

[B剤]

- 炭酸水素ナトリウム : 白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、特異な塩味がある。

(2) 溶解性

[A剤]

- 塩化ナトリウム : 水に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。
- 塩化カリウム : 水に溶けやすく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。
- 塩化カルシウム水和物 : 水に極めて溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。
- 塩化マグネシウム : 水に極めて溶けやすく、エタノールに溶けやすい。
- 酢酸ナトリウム : 水に溶けやすく、エタノールにやや溶けやすい。
- ブドウ糖 : 水に溶けやすく、エタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

[B剤]

- 炭酸水素ナトリウム : 水にやや溶けやすく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

[A-1剤]

- 塩化マグネシウム : 潮解性である

[B剤]

- 炭酸水素ナトリウム : 湿った空気中で徐々に分解する

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

[A-1剤]

塩化カリウム : 融点768℃、沸点1411℃

[A-2剤]

ブドウ糖 : 融点146℃

[B剤]

炭酸水素ナトリウム : 270～300℃で約2時間加熱すると炭酸ナトリウムとなる

(5) 酸塩基解離定数

[B剤]

炭酸水素ナトリウム : (炭酸イオン) $K_1=4.57 \times 10^{-7}$, $K_2=5.6 \times 10^{-11}$

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

1. pH

[A-1剤]

塩化カリウム : 中性(水溶液(1→10))

塩化カルシウム水和物 : 4.5～9.2(1.0gを新たに煮沸して冷却した水20mLに溶かした液)

塩化マグネシウム : 5.0～7.0(1.0gを水を加えて溶かし20mLとした液)

[B剤]

炭酸水素ナトリウム : 7.9～8.4(1.0gを水20mLに溶かした液)

2. 比重

[A-1剤]

塩化ナトリウム : 2.17

塩化カリウム : 1.98

[B剤]

炭酸水素ナトリウム : 2.20

3. 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$

[A-2剤]

ブドウ糖 : +52.6～+53.2°

3. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

4. 有効成分の確認試験法

[A剤]

塩化ナトリウム : 日局「塩化ナトリウム」による。
塩化カリウム : 日局「塩化カリウム」による。
塩化カルシウム水和物 : 日局「塩化カルシウム水和物」による。
塩化マグネシウム : 局外規「塩化マグネシウム」による。
酢酸ナトリウム : 日局「酢酸ナトリウム水和物」による。
ブドウ糖 : 日局「ブドウ糖」による。

[B剤]

炭酸水素ナトリウム : 日局「炭酸水素ナトリウム」による。

5. 有効成分の定量法

[A剤]

塩化ナトリウム : 日局「塩化ナトリウム」による。
塩化カリウム : 日局「塩化カリウム」による。
塩化カルシウム水和物 : 日局「塩化カルシウム水和物」による。
塩化マグネシウム : 局外規「塩化マグネシウム」による。
酢酸ナトリウム : 日局「酢酸ナトリウム水和物」による。
ブドウ糖 : 日局「ブドウ糖」による。

[B剤]

炭酸水素ナトリウム : 日局「炭酸水素ナトリウム」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

剤形の区別: 本剤はA-1剤とA-2剤及びB剤よりなる組み合わせ製剤であり、希釈して用いる透析剤である。

規格: A-1剤1包 (2,369g)、A-2剤1包 (315g)、B 剤1包 (738g)

性状: A-1剤 白色の粉末で、弱い酢酸臭があり、塩味がある。

また、添加物として氷酢酸(希釈調製後の酢酸濃度 2mEq/L)を含有するので、本剤の使用時の酢酸濃度は11mEq/Lである。

A-2剤 白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は甘い。水に溶けやすく、エタノールに溶けにくく、エーテルにほとんど溶けない。

B剤 白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、特異な塩味があり、水にやや溶けやすく、エタノール又はエーテルにほとんど溶けない。

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

表Ⅳ－１

	A-1剤＋A-2剤	B剤	A-1剤＋A-2剤＋B剤 (希釈調製時)
pH	4.7～5.0 ^{※1}	7.9～8.2 ^{※2}	7.0～7.8
浸透圧比 ^{※3}	約0.8 (希釈調製時)	約0.2 (希釈調製時)	約1

※1 A-1剤1包とA-2剤1包を精製水に溶かして9Lの水溶液としたとき

※2 B剤1.0gを水20mLに溶かしたとき

※3 生理食塩液に対する比

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

(2) 添加物

表Ⅳ－２. 希釈調製前の成分、含量

A-1剤	1包 (2,369g) 中	塩化ナトリウム	1,961g
		塩化カリウム	47g
		塩化カルシウム水和物	58g
		塩化マグネシウム	32g
		酢酸ナトリウム	233g
		添加物 氷酢酸 (pH調節剤)	適量
A-2剤	1包 (315g) 中	ブドウ糖	315g
B 剤	1包 (738g) 中	炭酸水素ナトリウム	738g

Ⅳ. 製剤に関する項目

＜pH調節剤＞

本剤はAK-ソリタ[®]透析剤・FP、FLの剤型を液剤から粉末剤に変更した製剤である。

pH調節剤(添加物)はAK-ソリタ[®]透析剤・FP、FLが塩酸であるのに対し、氷酢酸を使用した。これにより使用時の酢酸濃度は9mEq/Lから11mEq/Lとなり、Cl⁻濃度は114mEq/Lから112mEq/Lとなる。

3. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 製剤の安定性

本剤の密封容器*保存での安定性は次のとおりである。

表Ⅳ－3

[A剤]

保存条件	保存期間	薬剤	試験結果
25℃、60%RH、遮光 (長期保存試験)	36ヵ月	A-1剤	変化は認められなかった。
		A-2剤	変化は認められなかった。
40℃、75%RH、遮光 (加速試験)	6ヵ月	A-1剤	変化は認められなかった。
		A-2剤	変化は認められなかった。

[B剤]

保存条件	保存期間	薬剤	試験結果
室温、散光下 (苛酷試験)	3ヵ月	B剤	変化は認められなかった。
直射日光下 (苛酷試験)	3週間	B剤	変化は認められなかった。
室温、遮光 (長期保存試験)	42ヵ月	B剤	変化は認められなかった。
40℃、75%RH、遮光 (加速試験)	6ヵ月	B剤	変化は認められなかった。

※A-1剤、A-2剤 : プラスチック袋[ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート(ガラス被膜付)、
ポリエチレンテレフタレートの多層フィルム]に入れ熱溶着したもの

B剤 : ポリエチレン製袋に入れ熱溶着したもの

Ⅳ. 製剤に関する項目

(2) 希釈調製後の安定性

溶解後の安定性試験結果は次のとおりである。

表Ⅳ－４

	保存条件		測定項目	溶解直後	24時間後	48時間後	72時間後
A液※ ¹	室温	開放	外観変化	無色澄明	同左	同左	同左
			pH	4.88	4.88	4.88	4.88
		気密	外観変化	無色澄明	同左	同左	同左
			pH	4.88	4.88	4.88	4.88
	40℃	開放	外観変化	無色澄明	同左	同左	同左
			pH	4.87	4.88	4.89	4.92
		気密	外観変化	無色澄明	同左	同左	同左
			pH	4.87	4.87	4.87	4.87
B液※ ²	室温	開放	外観変化	無色澄明	同左	同左	同左
			pH	7.93	8.22	8.40	8.53
			浸透圧	1228	1218	1195	1180
			含量(%)	6.410	6.424	6.436	6.451
		気密	外観変化	無色澄明	同左	同左	同左
			pH	7.93	7.96	7.95	7.93
			浸透圧	1228	1231	1225	1224
			含量(%)	6.410	6.426	6.411	6.417
	40℃	開放	外観変化	無色澄明	同左	同左	同左
			pH	7.95	8.57	8.88	8.94
			浸透圧	1223	1176	1121	1116
			含量(%)	6.464	6.530	6.682	6.580
		気密	外観変化	無色澄明	同左	同左	同左
			pH	7.95	8.02	8.00	8.01
			浸透圧	1223	1219	1219	1217
			含量(%)	6.464	6.482	6.472	6.482

※¹ A-1剤及びA-2剤各1包を精製水に溶かして9Lとした液をA液とした。これを測定時点本数に分注し、各条件下に保存した。各測定時に検体を搬出し、測定試料とした。

※² B剤1包を精製水に溶かして11.5Lとした液をB液とした。これを測定時点本数に分注し、各条件下に保存した。各測定時に検体を搬出し、測定試料とした。

4. 電解質の濃度

表Ⅳ－５. 希釈調製後の電解質濃度(mEq/L)

	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	Acetate ⁻	Glucose	浸透圧 (理論値)
A-1 剤	115.5	2.0	3.0	1.0	112		9(11※)		245.8
A-2 剤								1g/L	mOsm/L
B 剤	27.5					27.5			55
									mOsm/L
A-1 剤 +A-2 剤 +B 剤	143	2.0	2.5	1.0	112	27.5	9(11※)	1g/L	300.8
									mOsm/L

※氷酢酸(pH調節剤)の2mEq/Lを含む。

IV. 製剤に関する項目

5. 混入する可能性のある夾雑物

[A-2剤]

5-ヒドロキシメチルフルフラール類(ブドウ糖の分解物)

6. 製剤中の有効成分の確認試験法

[A-1剤]

ナトリウム塩 : 日局一般試験法 定性反応「ナトリウム塩」による。
カリウム塩 : 日局一般試験法 定性反応「カリウム塩」による。
カルシウム塩 : 日局一般試験法 定性反応「カルシウム塩」による。
マグネシウム塩 : 日局一般試験法 定性反応「マグネシウム塩」による。
塩化物 : 日局一般試験法 定性反応「塩化物」による。
酢酸塩 : 日局一般試験法 定性反応「酢酸塩」による。

[A-2剤]

ブドウ糖 : 日局「ブドウ糖」による。

[B剤]

ナトリウム塩 : 日局一般試験法 定性反応「ナトリウム塩」による。
炭酸水素塩 : 日局一般試験法 定性反応「炭酸水素塩」による。

7. 製剤中の有効成分の定量法

[A-1剤]

ナトリウム : 炎光光度法による。
カリウム : 炎光光度法による。
カルシウム : エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウムのキレート滴定法による。
マグネシウム : エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウムのキレート滴定法による。
塩素 : 塩分分析計による。
酢酸 : 電位差滴定法による。

[A-2剤]

ブドウ糖 : 液体クロマトグラフィーによる。

[B剤]

炭酸水素ナトリウム : 日局「炭酸水素ナトリウム」の定量法による。

8. 容器の材質

A-1剤(粉末)、A-2剤(粉末)、B剤(粉末)

[袋]ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

慢性腎不全における透析型人工腎臓の灌流液として、活性型ビタミンD₃剤やカルシウム剤の投与などによる高カルシウム血症の場合であって、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、マグネシウムの高い透析液では、高カリウム血症、高マグネシウム血症の改善が不十分な場合

2. 用法及び用量

用時、本剤のA-1剤1包と本剤のA-2剤1包を精製水に溶かして9L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11.5L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。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果⁸⁾

血液透析療法を受けている慢性腎不全症例、63例を対象に本剤を使用し実施した一般臨床試験の成績概要は次のとおりであった。

表 V-1. 全般的改善度

「改善」以上の症例数／解析症例数	改善率(%)
62／63	98.4%

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

ハイソルブ®透析剤・Fの透析使用時における組成は、既承認のAK-ソリタ®透析剤・FP、FLと同一であり、両薬剤の用法・用量及び効能・効果も同一である。従って、検証的試験成績も両薬剤間で同一と推定されるため、AK-ソリタ®透析剤・FP、FLの試験結果を以下に示した。

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

2) 比較試験

<参考>

AK-ソリタ®透析剤・FP、FLの試験結果

・低カルシウムブドウ糖加重炭酸透析液の臨床的検討(一般臨床試験)³⁾

慢性腎不全患者31例を対象に、2週間の観察期間(以下観察期)に既存の重炭酸透析液を適用し、その後4週間(以下試験期)本剤を適用し、有効性及び安全性を検討した。

1例(3.2%)に低血糖が認められたが、特に重篤な副作用ではなかった。

1. 血清カルシウムの維持効果

本剤のカルシウム濃度:2.5mEq/Lでは、透析液から血清へのカルシウムの移動はほとんど起こらず、透析前後で血清カルシウム濃度の変動(上昇)をさせず、血清カルシウム濃度を正常範囲内に維持することが認められた。また、炭酸カルシウムや活性型ビタミンD₃製剤を使用していた症例についても、血清カルシウム濃度への影響はみられなかった。

2. 血糖値への影響・血糖維持効果

食前血糖値の推移は観察期に比して試験期の方が有意に高値を示したが、その上昇はわずかで、ほぼ正常値の範囲にあった。また、試験期において血糖値が80mg/dL以下の血糖値を示した症例はほとんどみられず、血糖値の維持は良好であった。血糖値の透析前値、後値の推移は、試験期では透析後値で前値に比し、有意上昇が認められたが、150mg/dL以下であった。

3. 高カリウム血症の是正効果

血清カリウム値の透析前値、後値の比較では、観察期、試験期ともに透析後値で有意に低下し、カリウムの除去効果が認められた。また観察期と試験期の比較では、試験期の方が有意に低値を示したが、これはいずれも正常範囲内の変動で、透析液のカリウム濃度:2.0mEq/Lと低く設定している効果が示唆された。

4. 高マグネシウム血症の是正効果

血清マグネシウム値の透析前値、後値の比較では、観察期、試験期ともに透析後値で有意に低下し、マグネシウムの除去効果が認められた。また観察期と試験期の比較では、試験期の方が有意に低値を示したが、これはいずれも正常範囲内の変動で、透析液のマグネシウム濃度:1.0mEq/Lと低く設定している効果が示唆された。

5. 血液酸塩基平衡の是正効果

透析後にpH、HCO₃⁻は、観察期、試験期とも有意に上昇し、慢性腎不全による代謝性アシドーシスを是正する効果が認められた。一般にアルカローシスではイオン化カルシウムは低下するが、血清カルシウム濃度は正常範囲内に維持されており、酸塩基平衡の是正効果も既存の重炭酸透析液と同様であることから、本剤の全アルカリ化剤濃度36.5mEq/Lは適切であると考えられた。

6. 血清ナトリウムへの影響

血清ナトリウム濃度は、観察期で差はみられないが、試験期ではいずれも透析後値の方が有意に高値を示し、血清ナトリウム濃度の維持効果が認められた。また、観察期と試験期の比較では、透析前値、後値とも試験期の方が有意に高値を示した。

本剤は、ナトリウム濃度を既存の透析液に比し3mEq/L高くし、血清ナトリウム濃度とほぼ同じに設定してあるが、臨床試験において、血清ナトリウム濃度を139～142mEq/Lと正常範囲内に維持できたことから、本剤のナトリウム濃度は適切であることが認められた。

V. 治療に関する項目

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

該当資料なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

慢性腎不全における透析型人工腎臓の灌流液である。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

ハイソルブ®透析剤・Fの透析使用時における組成は、既承認のAK-ソリタ®透析剤・FP、FLと同一あり、両薬剤の用法・用量及び効能・効果も同一である。従って、薬効を裏付ける試験成績も両薬剤間で同一と推定されるため、AK-ソリタ®透析剤・FP、FLの試験結果を以下に示した。

<参考>

AK-ソリタ®透析剤・FP、FL の試験結果⁹⁾

安定期の慢性腎不全患者5例に、観察期として2週間対照薬剤(AK-ソリタ®・C)で血液透析を行った後、本剤を用いて4週間血液透析を実施した。

透析時間:3時間、透析液流量:500mL/分、血液流量:200～250mL/分

その結果、副作用は認められず、透析時血清カルシウムの変動を示さないで透析でき、血清電解質の良好な是正効果などの薬効が認められた。

表VI-1. 血液透析による血清電解質の変動

電解質	前値	後値	後値－前値 (差÷前値(%))	症例数
Na (mEq/L)	146±2.3	147 ±1.1	1.0 (0.7)	5
K (mEq/L)	4.6±0.51	3.2 ±0.26	－1.4 (－30.4)	5
Cl (mEq/L)	110±1.7	105 ±2.5	－5.0 (－4.5)	5
Ca (mEq/L)	4.6±0.38	4.6 ±0.23	0.0	5
Mg (mEq/L)	1.8±0.33	1.6 ±0.15	－0.2 (－11.1)	5
P (mEq/L)	4.7±0.87	1.9 ±0.19	－2.8 (－59.6)	5

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間

該当しない

(3) 通常用量での血中濃度

該当しない

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当しない

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当しない

(2) バイオアベイラビリティ

該当しない

(3) 消失速度定数

該当しない

(4) クリアランス

該当しない

(5) 分布容積

該当しない

(6) 血漿蛋白結合率

該当しない

VII. 薬物動態に関する項目

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当しない

(2) 胎児への移行性

該当しない

(3) 乳汁中への移行性

該当しない

(4) 髄液への移行性

該当しない

(5) その他の組織への移行性

該当しない

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当しない

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当しない

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当しない

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

VII. 薬物動態に関する項目

6. 排泄

(1) 排泄部位

該当しない

(2) 排泄率

該当しない

(3) 排泄速度

該当しない

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当しない

(2) 血液透析

該当しない

(3) 直接血液灌流

該当しない

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

該当しない

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

- (1)高度の肝障害又は重症糖尿病等による酢酸代謝障害のある患者〔酢酸による作用(末梢血管拡張作用、心機能抑制)により、血圧低下等の症状があらわれるおそれがある。〕
- (2)ジギタリス配糖体製剤投与中の患者〔血清カリウム値低下によるジギタリス中毒発症のおそれがあるので、必要に応じカリウムを本剤に添加して使用すること。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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

(1)本剤は重炭酸ナトリウムを含む透析液であるので、次のような場合に使用する。

1)酢酸濃度の高い透析液では、代謝性アシドーシスの改善が不十分な場合

2)酢酸濃度の高い透析液では、不均衡症候群、血圧低下等のため、血液透析療法の持続又は管理の困難な場合

3)酢酸濃度の高い透析液では、十分な除水(体重維持)ができない場合

(2)本剤はブドウ糖を含む透析液であるので、ブドウ糖を含まない透析液では、透析中血糖値の急激な低下等、良好な血糖コントロールの困難な場合に使用する。

(3)本剤はカリウム、カルシウム、マグネシウム濃度の低い透析液であるので、次のような場合に使用する。

1)カリウム、マグネシウム濃度の高い透析液では、高カリウム血症、高マグネシウム血症の改善が不十分な場合

2)活性型ビタミンD₃剤等の薬剤の投与中で、血液透析による多量のカルシウム負荷を必要とせず、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

3)リン吸着剤として経口カルシウム剤を投与することにより、高カルシウム血症を起こすおそれのある場合

(4)長期使用する場合には、骨代謝異常があらわれることがあるので、定期的に臨床検査(生化学検査、X線検査等)を行い、活性型ビタミンD₃剤投与等の適切な処置を行うこと。

(5)アルミニウム骨症の患者は、骨塩量が低下することがあるので、骨塩量を定期的に測定し、低下する場合はカルシウム濃度3.0mEq/L以上の透析液を用いること。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当資料なし

(2) 併用注意とその理由

該当資料なし

8. 副作用

(1) 副作用の概要

解析症例347例中(AK-ソリタ®透析剤・FP、FLの解析症例を含む集計※)、14例(4.0%)19件に、臨床検査値異常を含む副作用が認められ、その主なものは、血圧低下4件、低カルシウム血症3件であった。(承認時)

※ 本剤はAK-ソリタ®透析剤・FP、FLの剤型変更製剤である。

1) 重大な副作用と初期症状

該当しない

2) その他の副作用

以下の副作用は、透析療法により起こるおそれのあるものである。このような症状がみられた場合には、それぞれ適切な処置を行うこと。

	症 状		処 置
	頻度不明	0.1～5%未満	
循環器系	ショック	血圧低下	透析を中止するか又は透析効率を下げ、輸液剤、昇圧剤の投与等を行う。(循環血液量の急激な減少により起こすことがある。)
	血圧上昇		降圧剤の投与、酢酸型透析液への変更等を行う。
代謝異常		低カルシウム血症	必要に応じて経口カルシウム剤若しくは活性型ビタミンD ₃ 剤を増量する等の処置を行う。(低カルシウム血症による筋痙攣を起こした患者には、次回からカルシウム濃度の高い透析液を使用すること。)
	骨粗鬆症、骨軟化症、線維性骨炎		活性型ビタミン D ₃ 剤の投与等を行う。
	異所性石灰沈着症		食事療法等により血清リン値を正常範囲内に維持する等の処置を行う。
		低血糖	迅速なブドウ糖注射液の投与、糖分の補給等を行う。
	高血糖		ブドウ糖を含まない透析液による透析等を行う。
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	観察を十分に行い、異常が認められた場合には、中止する等の処置を行う。
その他	不均衡症候群(意識混濁、痙攣、悪心、嘔吐、頭痛、不快・倦怠等)		透析効率を下げる等の処置を行う。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

解析症例347例中(AK-ソリタ®透析剤・FP、FLの解析症例を含む集計※)、副作用(臨床検査値異常を含む)は14例(4.0%)19件に認められている。その内訳は次のとおりである^{3~5,9~11)}。

※本剤は、AK-ソリタ®透析剤・FP、FLの剤型変更製剤である。

表Ⅷ-1

副作用	発現数	発現頻度
血圧低下	4件	1.2 %
低カルシウム血症	3件	0.86%
高カルシウム血症	3件	0.86%
低血糖	2件	0.58%
筋痙攣	3件	0.86%
高リン血症	1件	0.29%
骨塩量減少	1件	0.29%
AST(GOT)上昇	1件	0.29%
ALT(GPT)上昇	1件	0.29%
合計	19件(14例)	5.5% (4.0%)

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当しない

9. 高齢者への投与

使用にあたっては、他の患者と同様に本剤の特性に十分に留意し、長期使用する場合には、骨代謝異常があらわれることがあるので、定期的に臨床検査(生化学検査、X線検査等)を行い、活性型ビタミンD₃剤投与等の適切な処置を行うこと。また、アルミニウム骨症の患者は、骨塩量が低下することがあるので、骨塩量を定期的に測定し、低下する場合はカルシウム濃度3.0mEq/L以上の透析液を用いること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の使用に関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使用すること。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

(1)投与経路

本剤は注射又は腹膜灌流に用いないこと。

(2)調製時

- 1) A-1剤、A-2剤及びB剤は用法・用量に従い調製すること。
- 2) 電解質溶液、ブドウ糖溶液及び炭酸水素ナトリウム溶液は各々単独では使用しないこと。また、電解質・ブドウ糖溶液(A液)と炭酸水素ナトリウム溶液(B液)は直接混合しないこと。
- 3) 本剤は用時調製用の製剤である。B液及びA液とB液を混合希釈した透析液は速やかに使用すること。
- 4) 定められた希釈液として調製すること。希釈濃度が不正確な場合は、次のような症状があらわれることがあるので注意すること。特にB剤の希釈濃度が高すぎた場合は、急性代謝性アルカローシスを起こし、テタニー、意識障害、精神障害、呼吸抑制、悪心・嘔吐等があらわれることがある。

濃度が高すぎた場合

代謝性アルカローシス、意識障害、血圧上昇、心悸亢進、頭痛

濃度が低すぎた場合

意識障害、急激な血圧低下、胸内苦悶、全身倦怠、四肢のしびれ感

- 5) B剤の溶解には、カルシウム、マグネシウムと重炭酸との沈殿を避けるため、軟水化装置(イオン交換樹脂)等による軟水又は脱イオン水を用いること。
- 6) 希釈する水については、脱イオン水が望ましいが、水道水等を用いる場合は、水道水中のカルシウム等の濃度を十分考慮に入れて使用すること。特にカルシウム濃度が0.5mEq/Lを超えるような場合は、軟水化装置(イオン交換樹脂)等による軟水又は脱イオン水を用いることが望ましい。

(3)使用時

- 1) 使用前に透析液の電解質濃度を測定し、それらが適正であることを確認すること。また、透析液のpHは希釈水等の影響で若干の変動があり得るので、使用前pH7.2～7.4の範囲内にあることを確認することが望ましい。
- 2) 透析患者の血清浸透圧は、高窒素血症のため高値を示すのが普通であるから、血液側の陽圧によって、透析液浸透圧とのバランスを保つこと。
- 3) 透析液の浸透圧測定に際しては、生理食塩液の浸透圧(理論値308mOsm/L)を測定し、実測値を補正すること。
- 4) 使用に際しては、体温程度に温めること。
- 5) 透析液中の沈殿の有無を透析器前の透析液回路で確認し、沈殿を生じた透析液は使用しないこと。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

15. その他の注意

本剤の使用に際しては、定期的に血液検査(電解質、酸・塩基平衡、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、血糖等)を行うことが望ましい。

16. その他

特になし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

ハイソルブ®透析剤・Fの透析使用時における組成は、既承認のAK-ソリタ®透析剤・FP、FLと同一であり、両薬剤の用法・用量及び効能・効果も同一である。従って、非臨床試験についても両薬剤間で同一と推定されるため、AK-ソリタ®透析剤・FP、FLの試験結果を以下に示した。

1. 一般薬理

該当資料なし

<参考>

AK-ソリタ®透析剤・FP、FL の試験結果

イヌ(透析経路)及びウサギ(静脈内投与)を用いて検討した結果、本剤は一般症状及び呼吸・循環器系に対して影響を及ぼさなかった^{12~14)}。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

<参考>

AK-ソリタ®透析剤・FP、FLの試験結果

マウス及びラットを用いた急性毒性試験¹⁵⁾

試験には、本剤を希釈調製したものを試験薬として用いた。

表Ⅸ－1. 急性毒性:LD₅₀(mL/kg)

投与薬剤		AK-ソリタ®透析剤・FP	AK-ソリタ®透析剤・FL
動物種 代謝経路(速度)			
マウス 静脈内(1mL/min)	♂	>200	>200
	♀	>200	>200
ラット 静脈内(3mL/min)	♂	>200	>200
	♀	>200	>200

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

<参考>

AK-ソリタ®透析剤・FP、FLの試験結果

局所刺激性試験(溶血性試験)¹⁶⁾

溶血率は、10日目においてもAK-ソリタ®透析剤・FPは0.67%、AK-ソリタ®透析剤・FLは0.50%と低値を示し、溶血率の推移は対照のAK-ソリタ®・C及び生理食塩液と同様であった。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限:3年(安定性試験結果に基づく)

(使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。)

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

規制区分:処方せん医薬品^{注)}

注)注意－医師等の処方せんにより使用すること。

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

1箱中	A-1剤	2369g	1包	} × 3
	A-2剤	315g	1包	
	B 剤	738g	1包	

尚、W タイプは A-1剤と A-2剤を一体化したものである。

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬:AK-ソリタ®透析剤・FP、AK-ソリタ®透析剤・FL(味の素製薬㈱)

同効薬:「キンダリー液AF-3号」、「キンダリー液AF-3P号」(扶桑薬品工業㈱)

「キンダリー3D号」、「キンダリー3E号」(扶桑薬品工業㈱)

「キドライムT-30」(富田製薬㈱＝扶桑薬品工業㈱)

「リンパック透析剤1号」、「リンパック透析剤TA1号」(ニプロファーマ㈱＝(株)ニプロ)

「Dドライ2.5S」(日機装㈱)

7. 国際誕生年月日

1998年(平成10年)12月4日 「国内開発」

X. 取扱い上の注意等に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日: 2008年(平成20年) 3月13日

承認番号: 22000AMX00876000

9. 薬価基準収載年月日

2008年(平成20年)6月20日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

12. 再審査期間

該当しない

13. 長期投与の可否

該当しない

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

3410529D1034

15. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 白神 徹, 他:大阪透析研究会会誌, **11**(2), 231-235, 1993
- 2) 日台英雄, 他:日本透析医学会雑誌, **28**(6), 937-956, 1995
- 3) 三村信英, 他:新薬と臨床, **41**(1), 30-35, 1992
- 4) 三村信英, 他:臨床評価, **20**(1), 101-130, 1992
- 5) 三村信英, 他:新薬と臨床, **42**(11), 2253-2267, 1995
- 6) 吉村 勲, 他:日本透析医学会雑誌, **27**(Suppl.1), 557, 1994
- 7) 吉村 勲, 他:日本透析医学会雑誌, **27**(11), 1391-1395, 1994
- 8) 太田和夫, 他:新薬と臨床, **46**(4), 335-356, 1997
- 9) 味の素製薬株式会社:社内資料(薬効薬理試験)
- 10) 味の素製薬株式会社:社内資料(導入期症例の使用経験)
- 11) 味の素製薬株式会社:社内資料(長期試験)
- 12) 味の素製薬株式会社:社内資料(イヌの透析経路による一般症状に及ぼす影響)
- 13) 味の素製薬株式会社:社内資料(イヌの透析経路による呼吸循環器系に及ぼす影響)
- 14) 味の素製薬株式会社:社内資料(ウサギの静脈内投与による呼吸循環器例に及ぼす影響)
- 15) 味の素製薬株式会社:社内資料(単回投与毒性試験)
- 16) 味の素製薬株式会社:社内資料(溶血性試験)

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

該当資料なし

XII. 備 考

その他の関連資料

特になし

