

## 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2008に準拠して作成

### 補正用電解質液

処方せん医薬品 **リン酸Na補正液0.5 mmol/mL**

**Sodium Phosphate Corrective Injection 0.5 mmol/mL**

剤形	水性注射剤
規制区分	処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）
規格・含量	1管（20mL）中にリン酸水素ナトリウム水和物 1.79g、 リン酸二水素ナトリウム水和物 0.780g を含有
一般名	和名：リン酸水素ナトリウム水和物 和名：リン酸二水素ナトリウム水和物 洋名：Dibasic Sodium Phosphate Hydrate 洋名：Sodium Dihydrogen Phosphate Dihydrate
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：2010年12月21日 薬価基準収載年月日：2011年3月18日 発売年月日：2011年4月26日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：株式会社大塚製薬工場 販売提携：大塚製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社大塚製薬工場 輸液DIセンター フリーダイヤル：0120-719-814 FAX：03-5296-8400 受付時間：9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.otsukakj.jp/popup.html">http://www.otsukakj.jp/popup.html</a>

本IFは2012年1月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

# 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

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（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）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境が大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

## 2. IFとは

IFは「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの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。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### 【IFの様式】

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

### 【IFの作成】

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

### 【IFの発行】

- ①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

## 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。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、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の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」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

## 4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資料であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意して作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

# 目次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 ..... 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 ..... 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 ..... 2
7. CAS 登録番号 ..... 2

## III. 有効成分に関する項目

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

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 ..... 4
2. 製剤の組成 ..... 4
3. 注射剤の調製法 ..... 4
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 ..... 4
5. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 5
6. 溶解後の安定性 ..... 5
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ..... 5
8. 生物学的試験法 ..... 5
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 5
10. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 5
11. 力価 ..... 5
12. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 5
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 ..... 5
14. その他 ..... 5

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 6
2. 用法及び用量 ..... 6
3. 臨床成績 ..... 6

## 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 ..... 9
2. 薬理作用 ..... 9

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ..... 10
2. 薬物速度論的パラメータ ..... 10
3. 吸収 ..... 10
4. 分布 ..... 10
5. 代謝 ..... 11
6. 排泄 ..... 11
7. 透析等による除去率 ..... 11

## 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	12
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	12
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	12
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	12
5. 慎重投与内容とその理由	12
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	12
7. 相互作用	12
8. 副作用	13
9. 高齢者への投与	13
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	13
11. 小児等への投与	13
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	13
13. 過量投与	13
14. 適用上の注意	14
15. その他の注意	14
16. その他	14

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	15
2. 毒性試験	15

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	17
2. 有効期間又は使用期限	17
3. 貯法・保存条件	17
4. 薬剤取扱い上の注意点	17
5. 承認条件等	17
6. 包装	17
7. 容器の材質	17
8. 同一成分・同効薬	17
9. 国際誕生年月日	17
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	18
11. 薬価基準収載年月日	18
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	18
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	18
14. 再審査期間	18
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	18
16. 各種コード	18
17. 保険給付上の注意	18

## XI. 文献

1. 引用文献	19
2. その他の参考文献	19

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	20
2. 海外における臨床支援情報	20

## XIII. 備考

その他の関連資料	21
----------	----

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

長年、本邦において電解質補液のリンの補正に使用可能な製剤は、リン酸二カリウム補正液 ( $K_2HPO_4$ ) のみであった。本剤の問題点としてリンと同時にカリウムも投与されることが挙げられ、高カリウム血症のリスクがある患者に対しては十分量のリンを補給することが困難なケースがあった。

特に低出生体重児等における未熟児代謝性骨疾患は、カルシウムやリンの体内備蓄の少なさと発育に伴う需要増加が原因で発症するといわれており<sup>1)</sup>、積極的なリン補給が必要となる。しかし、リン酸二カリウム補正液を用いて十分なリンの補給を行う際には高カリウムのリスクを伴うことから、関連学会からもカリウムを含まないリンの補給製剤の開発要望が寄せられていた。

また、腎不全患者において、経静脈栄養に頼らざるを得ない場合に、リンの摂取量不足や細胞内移行による低リン血症が発現することがある。しかし、腎不全患者ではカリウムの排泄障害を有することから、リン酸二カリウム補正液によるリンの補給は高カリウム血症発症の危険性があることが指摘されている<sup>2,3)</sup>。さらに、リン酸二カリウム液の誤投与により心停止に至った報告<sup>4)</sup>もあることから、カリウムに対するリスク対策が懸案事項となっている。

このような背景のもと、株式会社大塚製薬工場では、リン酸二カリウム補正液に代わるカリウムを含まないリンの補正用製剤の必要性は極めて高いと考え、リン酸 Na 補正液 0.5mmol/mL を開発し、2010年12月に製造販売承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ① 「リン酸二カリウム補正液 1mEq/mL」の高カリウム血症のリスクを回避するため、カリウムをナトリウムに置き換えた製剤である。
- ② 本剤は 1 管 (20mL) 中にリンとして 10mmol (310mg) 含有し、リンの補給が必要とされる場合に使用される補正液である。
- ③ 本剤は添加する電解質補液の pH 及び性状に与える影響を考慮し、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配合して pH を約 6.5 に調整した製剤である。
- ④ 本剤は電解質の補正用製剤であるため、**必ず希釈して使用すること。**
- ⑤ 臨床試験における副作用発現例数は、以下のとおりである。
  - ・リンの補給を必要とする新生児 (低出生体重児) 6 例を対象に実施した臨床第Ⅲ相試験において、2 例 2 件に副作用が認められ、その内訳は紅斑が 1 例 1 件、カルシウムイオン減少が 1 例 1 件であった。
  - ・リンの補給を必要とする腎不全患者 10 例を対象に実施した臨床第Ⅲ相試験において、1 例 1 件に血中カルシウム減少の副作用が認められた。

## II. 名称に関する項目

## 1. 販売名

## (1) 和名

リン酸 Na 補正液 0.5mmol/mL

## (2) 洋名

Sodium Phosphate Corrective Injection 0.5mmol/mL

## (3) 名称の由来

補正用のリン酸ナトリウム (Sodium Phosphate) 液+含量

## 2. 一般名

## (1) 和名 (命名法)

該当しない

## (2) 洋名 (命名法)

該当しない

## (3) ステム

該当しない

## 3. 構造式又は示性式

表 1 参照

## 4. 分子式及び分子量

表 1 参照

## 5. 化学名 (命名法)

表 1 参照

表 1 一般名、構造式等

一般名	構造式又は示性式	分子式 分子量	化学名
リン酸水素ナトリウム水和物 Dibasic Sodium Phosphate Hydrate	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 358.14	Disodium hydrogen phosphate dodecahydrate
リン酸二水素ナトリウム水和物 Sodium Dihydrogen Phosphate Dihydrate	$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 156.01	Sodium dihydrogen phosphate dihydrate

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

## 7. CAS登録番号

リン酸水素ナトリウム水和物 : CAS-10039-32-4

リン酸二水素ナトリウム水和物 : CAS-13472-35-0

## III. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

表 2 参照

(2) 溶解性

表 2 参照

(3) 吸湿性

表 2 参照

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

表 2 物理化学的性質

薬品名	外観・性状、溶解性、吸湿性	水溶液の pH
リン酸水素ナトリウム水和物 (日局)	無色又は白色の結晶で、においはない。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。温乾燥空气中で風解する。	9.0~9.4 (1.0→50)
リン酸二水素ナトリウム水和物	無色又は白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に溶けやすく、エタノール (95) にほとんど溶けない。やや潮解性である。	4.1~4.7 (1.0→100)

日局：日本薬局方

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

### 3. 有効成分の確認試験法

①リン酸水素ナトリウム水和物

日本薬局方の医薬品各条「リン酸水素ナトリウム水和物」の確認試験法による。

②リン酸二水素ナトリウム水和物

本品の水溶液 (1→20) はナトリウム塩及びリン酸塩の定性反応を呈する。

### 4. 有効成分の定量法

①リン酸水素ナトリウム水和物

日本薬局方の医薬品各条「リン酸水素ナトリウム水和物」の定量法による。

②リン酸二水素ナトリウム水和物

本品を乾燥し、その約 3g を精密に量り、新たに煮沸して冷却した水 60mL に溶かす。次に塩化ナトリウム 5g を加えて溶かした後、15°C に保ち、1mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する（電位差滴定法）。

1mol/L 水酸化ナトリウム液 1mL = 120.0mg NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、規格及び性状

区 別：水性注射剤

規 格：20mL プラスチックアンプル入り

性 状：無色澄明の注射液である。

#### (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 3 pH、浸透圧比

pH		浸透圧比 (生理食塩液に対する比)
製造直後の平均実測値	規格値	
約 6.5	6.2～6.8	約 3

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

本剤は 1 管（20mL）中に次に成分を含有する。

表 4 製剤の組成

成 分	含量
リン酸水素ナトリウム水和物	1.79g
リン酸二水素ナトリウム水和物	0.780g

#### (2) 添加物

なし

#### (3) 電解質の濃度

表 5 電解質濃度

	電解質濃度（20mL）
Na <sup>+</sup>	15mEq
P として	10mmol*

\* : 310mg/20mL (15.5mg/mL)

#### (4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### (5) その他

該当しない

### 3. 注射剤の調製法

該当しない

### 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 5. 製剤の各種条件下における安定性

表 6 製剤の安定性

製品	保存条件	保存期間	試験結果
20mL プラスチックアンプル	40°C・75%RH	6 カ月	変化なし
	25°C・60%RH	3 年	

## 6. 溶解後の安定性

該当しない

## 7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

## ① 配合変化試験

該当資料なし

## ② pH 変動試験

表 7 pH 変動試験

試料	試料 pH	0.1mol/L HCl(A)	最終 pH 又は 変化点 pH	移動指数	変化所見
		0.1mol/L NaOH(B)			
10mL	6.51	(A) 10mL	6.21	0.30	変化なし
		(B) 10mL	7.01	0.50	変化なし

## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

① ナトリウム塩：日本薬局方一般試験法のナトリウム塩の定性反応による。

② リン酸塩：日本薬局方一般試験法のリン酸塩の定性反応による。

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

① ナトリウム：日本薬局方一般試験法の液体クロマトグラフィーによる。

② リン酸：日本薬局方一般試験法の液体クロマトグラフィーによる。

## 11. 力価

該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

## 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

## 14. その他

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

電解質補液の電解質補正

### 2. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量

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。

#### (2) 用法・用量に関連する使用上の注意

新生児（低出生体重児を含む）への投与の目安量は、通常、1日に体重1kgあたりリン20～40mg（本剤1.3～2.6mL）とし、血清リン濃度の管理の目安は4mg/dL以上、7mg/dL未満とすること。異常な経過を認めた場合には、間歇投与（投与の中断・再開）とするなど適切な処置をすること。

（「4. 小児等への投与」の項、【臨床成績】の項参照）

（解説）

低出生体重児に対するリンの体重あたりの投与量（経静脈栄養推奨量<sup>1)</sup>）は、体内備蓄の不足分に加えて、児の急激な発育による需要を補うため、成人の高度な低リン血症患者に対する投与推奨量<sup>2)</sup>を大きく上回る。本剤は、リン酸二カリウム補正液で問題となる高カリウム血症による心停止などのリスクがないため、患児の状態に応じて、従来より高用量のリンを投与することができる。

一方で、各臓器の機能が未成熟な新生児（低出生体重児を含む）では、過量投与による副作用が起こりやすく、重篤化するおそれがある。そのため、特に積極的なリン補給が必要となる新生児については、臨床試験の成績に基づき用法・用量に関連する使用上の注意を設定している。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

表8 臨床データパッケージ

試験区分		国内	国外
第Ⅰ相試験		該当試験なし	実施せず
第Ⅱ相試験		該当試験なし	
第Ⅲ相試験	比較試験	該当試験なし	
	非盲検非対照試験	低出生体重児を対象にした臨床試験 <sup>6)</sup> 腎不全患者を対象にした臨床試験 <sup>7)</sup>	

#### (2) 臨床効果

治験薬投与前の血清リン濃度はすべての被験者で、管理目安を下回る低値であったが、投与終了時には、それぞれ管理目安の下限以上に上昇し、血清リン濃度の補正効果が確認された<sup>6,7)</sup>。

表9 血清リン濃度の推移

対象	管理目安	血清リン濃度 (mg/dL)	
		開始前	終了時
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 <sup>6)</sup>	4mg/dL以上 7mg/dL未満	2.85±0.57 (n=6)	5.97±1.07 (n=6)
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 <sup>7)</sup>	3.5mg/dL以上 (透析前値)	1.33±0.63 (n=10)	4.80±0.85 (n=10)

- (3) 臨床薬理試験: 忍容性試験  
該当資料なし
- (4) 探索的試験: 用量反応探索試験  
該当資料なし
- (5) 検証的試験
- 1) 無作為化並行用量反応試験  
該当資料なし
  - 2) 比較試験  
該当資料なし
  - 3) 安全性試験

表 10 低出生体重児を対象にした有効性及び安全性試験<sup>6)</sup>の要約

試験の種類	非盲検非対照試験	
対象	静脈投与によりリンの補給を必要とする低出生体重児	
主な選択基準	(1) 出生体重が 2500g 未満の児 (2) 経口、経腸管栄養補給が不能又は不十分な児 (3) 血清リン濃度が 4mg/dL 未満の児 等	
主な除外基準	(1) 先天性代謝異常を呈する児 (2) 染色体異常が強く疑われる児 (3) 高度の先天異常を認める児 等	
投与方法	治験薬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液に添加して用いた。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、適宜増減した。投与速度は、添加した電解質補液の投与速度に準じた。投与経路は、末梢静脈、中心静脈いずれも可とした。	
投与期間	被験者が経口、経腸管のみでリン摂取可能となるまでとした。ただし、最大投与期間は投与開始 14 日目までとした。	
主な評価項目	1. 有効性 血清リン濃度 2. 安全性 (1) 他覚所見 (2) 体重 (3) バイタルサイン (4) 臨床検査 (血液生化学的検査)	
結果	有効性	血清リン濃度は、すべての症例で本剤投与開始前に目安範囲 (4mg/dL 以上、7mg/dL 未満) の下限である 4mg/dL より低値であったが、本剤投与により血清カリウム濃度に影響を与えることなく上昇または目安範囲内を推移した。その結果、本剤投与終了時には、目安範囲の下限以上に上昇し、血清リン濃度の補正効果が確認できた。
	安全性	本剤との因果関係が否定されなかった副作用は 6 例中 2 例 2 件発現した。その結果、臨床使用において問題となる副作用は認められず、安全性に問題はなかった。

表 11 腎不全患者を対象にした有効性及び安全性試験<sup>7)</sup>の要約

試験の種類	非盲検非対照試験	
対象	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	
主な選択基準	(1) 血液透析前の血清リン濃度が 2.5mg/dL 未満の患者 (2) 経口、経腸管栄養補給が不能又は不十分な入院患者 等	
主な除外基準	(1) 血液濾過、血液濾過透析、腹膜透析のいずれかを施行している患者 (2) 高度の肝機能障害のある患者 (3) 高度の心疾患のある患者 (4) 高度の呼吸障害のある患者 (5) 妊娠中又は授乳中の患者 等	
投与方法	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液に添加して用いた。投与量は、血清リン濃度をモニタリングしながら、適宜増減した。投与速度は、添加した電解質補液の投与速度に準じた。投与経路は、末梢静脈、中心静脈いずれも可とした。	
投与期間	透析前の血清リン濃度が 3.5mg/dL 以上となるまでを目安とした。ただし、最大投与期間は投与開始 14 日目までとした。	
主要な評価項目	1. 有効性 血清リン濃度 2. 安全性 (1) 自覚症状・他覚所見 (2) 体重 (3) バイタルサイン (4) 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査）	
結果	有効性	血清リン濃度は、すべての症例で本剤投与開始前に管理目安（3.5mg/dL 以上）を下回る低値であったが、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た。その結果、血清カリウム濃度に影響を与えることなく、本剤投与終了時には 3.5mg/dL 以上に上昇し、血清リン濃度の補正効果が確認できた。
	安全性	本剤との因果関係が否定されなかった副作用は 10 例中 1 例、1 件発現した。その結果、臨床使用において問題となる副作用は認められず、安全性に問題はなかった。

## 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

## 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

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

該当資料なし

## 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

該当しない

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位：全身

作用機序：高度な低リン血症では、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）、血液系障害（溶血・血小板減少など）といった障害が出現する。これは細胞内の ATP レベルが低下することと、赤血球の 2,3-DPG（diphosphoglycerate）濃度の低下により赤血球の酸素親和性が増加し、組織の低酸素症をきたすことによるものであり、このような症状はリン製剤の補給が有効である<sup>8)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## 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  
該当資料なし
- (2) 最高血中濃度到達時間  
該当しない
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度  
該当資料なし
- (4) 中毒域  
該当資料なし
- (5) 食事・併用薬の影響  
該当資料なし
- (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因  
該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) コンパートメントモデル  
該当しない
- (2) 吸収速度定数  
該当しない
- (3) バイオアベイラビリティ  
該当しない
- (4) 消失速度定数  
該当しない
- (5) クリアランス  
該当しない
- (6) 分布容積  
該当しない
- (7) 血漿蛋白結合率  
該当しない

### 3. 吸収

該当しない

### 4. 分布

- (1) 血液－脳関門通過性  
該当資料なし
- (2) 血液－胎盤関門通過性  
該当資料なし

- (3) 乳汁への移行性  
該当資料なし
- (4) 髄液への移行性  
該当資料なし
- (5) その他の組織への移行性  
該当資料なし

## 5. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路  
該当資料なし
- (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種  
該当資料なし
- (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  
該当資料なし
- (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ  
該当資料なし

## 6. 排泄

- (1) 排泄部位及び経路  
該当資料なし  
〈参考〉  
リンの主要排泄経路は腎臓であり、成人では 1 日 7000mg のリンが腎糸球体でろ過され、その 80%以上が尿細管で再吸収される<sup>9,10)</sup>。また、ヒトの静脈内投与されたリン酸の体内からの消失は、腎臓のろ過及び再吸収過程に依存すると考えられている<sup>11)</sup>。
- (2) 排泄率  
該当資料なし  
〈参考〉  
<sup>32</sup>P で標識したリン酸水素ナトリウムを健常成人に静脈内投与した際の 24 時間後の <sup>32</sup>P 尿中累積排泄率（投与量に対するパーセンテージ）は、7 名の被験者で 4.1~13.0%であった<sup>12)</sup>。
- (3) 排泄速度  
該当資料なし

## 7. 透析等による除去率

該当資料なし

**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（原則禁忌を含む）

該当しない

## 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

## 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

## 5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 本剤は電解質の補正用製剤であるため、必ず希釈して使用すること。
-------------------------------------

(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。
--

(解説)

高濃度のリン酸塩の静脈内急速投与は、血清リン濃度の上昇を引き起こし、腎糸球体でさらに濃縮され、血中や細胞内のカルシウムと結合し、難溶性のリン酸カルシウムとして沈着することが一般的に知られている。本剤は、リンの不足に応じて電解質液に添加し、希釈して使用する製剤であり、適正使用下では臨床上問題となる高リン血症、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生する可能性は低いと思われる。ただし、本剤の過量投与を防ぐため、投与は緩徐に行うこととし、患者の血清リン濃度及び血清カルシウム濃度のモニタリングや症状観察、必要に応じて尿蛋白等の腎機能検査を行うよう注意喚起している。

(4) 本剤を長期間投与する場合には、臨床症状の推移を十分観察したうえで、慎重に投与すること。本剤の投与が不要となった場合には、投与を中止すること。
--

(解説)

本剤の投与が不要となった場合には、漫然と本剤が長期間投与されることがないように注意喚起している。

## 7. 相互作用

## (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

## (2) 併用注意とその理由

該当しない

## 8. 副作用

## (1) 副作用の概要

- (1) 国内 2 施設でリンの補給を必要とする新生児（低出生体重児）6 例を対象に実施した臨床第Ⅲ相試験において、2 例 2 件に副作用が認められ、その内訳は紅斑が 1 例 1 件、カルシウムイオン減少が 1 例 1 件であった。
- (2) 国内 4 施設でリンの補給を必要とする腎不全患者 10 例を対象に実施した臨床第Ⅲ相試験において、1 例 1 件に血中カルシウム減少の副作用が認められた。（承認時、2010 年）

## (2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

## (3) その他の副作用

表 12 その他の副作用

副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類/頻度	5%以上
過敏症	紅斑
電解質異常	血中カルシウム減少

## (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

## (5) 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

## (6) 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

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、投与速度を緩徐にし、減量するなど注意すること。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

該当しない

## 11. 小児等への投与

本剤の臨床試験において、新生児（低出生体重児）で紅斑、血中カルシウム減少が見られたので、これらの症状が見られた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

## 13. 過量投与

海外の同一成分薬において、過量投与により、高リン血症、高ナトリウム血症、組織へのリン酸カルシウム沈着（腎臓、皮膚、角膜、肺等）、テタニー症状などが発現することが報告されている。このような症状が認められた場合には、本剤の投与を速やかに中止し適切な処置を行うこと。

（解説）

海外の同一成分薬の添付文書に、過量投与による副作用が記載されており<sup>13,14)</sup>、本剤の適正使用推進の観点から注意喚起している。なお、本剤の治験時には、これらの副作用は発生していない。

## 14. 適用上の注意

(1) 調製方法：本剤は使用に際して、よく混合されるよう注意すること。

(解説)

本剤を輸液に混注する際は、誤って高濃度のリンが投与されることのないよう、投与前によく混合しなければならない。

(2) 調製時：① カルシウムイオンと沈殿を生じるので、カルシウム塩を含む製剤を配合する場合は注意すること。  
② マグネシウムイオンと沈殿を生じることがあるので、マグネシウム塩を含む製剤を配合する場合は注意すること。

(解説)

リン酸イオンはカルシウムイオン及びマグネシウムイオンと結合して難溶性の塩を生じることがあるので、これらのイオンを含む製剤を配合する場合には注意しなければならない。

③ 新生児（低出生体重児を含む）に対してリン補給を行う際、カルシウム塩、マグネシウム塩を含む製剤と併用する場合には、本剤とは投与経路を別に設けるなど特に注意すること。

(解説)

新生児（低出生体重児を含む）に対するリン補給は、高用量のリン酸塩が各種電解質液と一緒に輸液として調製し投与される可能性があるため、カルシウム塩、マグネシウム塩を含む製剤と配合され沈殿を生じないように、投与経路を別に設けたり、ダブルルーメンカテーテルを使用する、隔日投与するなどの注意が必要である。

(3) 投与前：① 投与に際しては、感染に対する配慮をすること（患者の皮膚や器具の消毒）。  
② 開封後直ちに使用し、残液は決して使用しないこと。  
(4) 投与时：ゆっくり静脈内に点滴投与すること。

## 15. その他の注意

該当しない

## 16. その他

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

〈参考〉

ウサギにリン酸ナトリウム液（pH7.4）を用い、リン酸として 0.48 及び 0.96mmol/kg を 1 時間で静脈内投与し、その毒性についてシャム群あるいは生理食塩液群を対照に検討した。その結果、0.48 及び 0.96mmol/kg 群のいずれも心電図、心拍数、血液 pH 及び剖検に異常はみられず、血中の総カルシウム濃度は、生理食塩液群に比し約 5%の低値を示したが、イオン化カルシウム濃度は、生理食塩液群に比し特記すべき変動を認めなかった。シャム群では総カルシウム濃度及びイオン化カルシウム濃度のいずれも、投与終了後に他の投与群に比し高値を示したが、これは投与群の血液希釈によるものと考察している。

結論として、ウサギにリン酸として 0.96mmol/kg を 1 時間で静脈内投与したとき、リン酸の血中濃度は約 2.6mmol/L に達するが心毒性はなく、また血中イオン化カルシウム濃度に意義ある変動はみられなかった<sup>15)</sup>。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

〈参考〉

本剤と同一組成の補正用リン酸ナトリウムの急性毒性について、補正用リン酸二カリウムと比較検討した。また、補正用リン酸二カリウムの pH は 8.81~8.87 とアルカリ性のため、ほぼ同程度のアルカリ性（pH 9.02）を示すリン酸水素二ナトリウムを投与し、その影響も併せて検討した。投与量は、電解質（Na<sup>+</sup>又は K<sup>+</sup>）当量で、補正用リン酸ナトリウムは 1.8、3.6 及び 7.2mEq/kg、補正用リン酸二カリウム液は 0.9、1.8 及び 3.6mEq/kg、リン酸水素二ナトリウム液は 3.6mEq/kg とした。

その結果、補正用リン酸ナトリウムでは、いずれの投与量においても死亡はみられず、概略の致死量は 7.2mEq/kg を上回るものであった。また、3.6mEq/kg 以上で投与後に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。体重、摂餌量及び剖検では特記すべき変化を認めなかった。

補正用リン酸二カリウムでは、3.6mEq/kg で 5 例全例が投与中に死亡し、概略の致死量は 1.8~3.6mEq/kg と推察された。また、死亡例の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、同程度のアルカリ性を示すリン酸水素二ナトリウムの 3.6mEq/kg で何ら影響がみられなかったことより、アルカリ性の影響ではなく、カリウムの大量急速負荷による心停止によるものと考えられた。1.8mEq/kg 以下では、一般状態、体重、摂餌量及び剖検に特記すべき変化はみられなかった。以上、補正用リン酸ナトリウムの急性毒性は、補正用リン酸二カリウムに比し明らかに弱いと考えられた<sup>16)</sup>。

**(2) 反復投与毒性試験**

該当資料なし

〈参考〉

リン酸水素二ナトリウムの 0, 1, 25, 250, 360mM 液（投与量は 0, 1, 28, 284, 408mg/kg）を SD ラットに 14 日間静脈内投与し、その毒性について検討した。

その結果、一般状態、体重及び血液生化学的検査では、いずれの用量においても異常はみられなかった。250 及び 360mM 群では、尿検査で中等度ないし高度の蛋白尿が、組織学的検査で糸球体へのリン酸カルシウムの沈着及び糸球体の変性がみられた。リン酸塩の過剰負荷は糸球体における濾過時に不溶性のカルシウム塩を形成し、腎障害を惹起すると考えられた。その他の臓器にはいずれの投与群においても異常はみられなかった。25mM（28mg/kg）では影響はみられなかった<sup>17)</sup>。

ヒツジに  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  の 0, 43, 129, 258mg/kg を 70 日間経口投与し、NOEL (no-observed-effect level) は 258mg/kg であった。また、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  を餌に 5% 添加し 30 日及び 100 日間投与した試験では、LOEL (low-observed-effect level) は 2571mg/kg 以下であった<sup>17)</sup>。著者は、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述べている。以上、リン酸塩の反復投与における標的臓器は腎臓と考えられた<sup>18)</sup>。

**(3) 生殖発生毒性試験**

該当資料なし

〈参考〉

$\text{NaH}_2\text{PO}_4$  の経口投与による催奇形性試験<sup>18)</sup>は、マウスで 370mg/kg まで、ラットで 410mg/kg までの投与量で実施されているが奇形はみられなかった。著者は、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結論している。

**(4) その他の特殊毒性**

該当資料なし

〈参考〉

遺伝毒性試験<sup>18)</sup>では、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  は Ames 試験で陰性、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  は Ames 試験及び *in vitro* 染色体試験でともに陰性であった。著者は、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判断している。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：処方せん医薬品

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

### 2. 有効期間又は使用期限

販売名	容器	使用期限	備考
リン酸 Na 補正液 0.5mmol/mL	20mL プラスチック アンプル入り	3 年	安定性試験結果に基づく

### 3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱いについて

- ① 本剤は使用に際して、よく混合されるよう注意すること。
- ② 包装内に水滴が認められるものや内容液が着色又は混濁しているものは使用しないこと。
- ③ カルシウムイオンと沈殿を生じるので、カルシウム塩を含む製剤を配合する場合は注意すること。
- ④ マグネシウムイオンと沈殿を生じることがあるので、マグネシウム塩を含む製剤を配合する場合は注意すること。
- ⑤ 新生児（低出生体重児を含む）に対してリン補給を行う際、カルシウム塩、マグネシウム塩を含む製剤と併用する場合には、本剤とは投与経路を別に設けるなど特に注意すること。
- ⑥ 本剤は処方せん医薬品である。  
注意－医師等の処方せんにより使用すること

#### (2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

- ① 投与に際しては、感染に対する配慮をすること（患者の皮膚や器具の消毒）。
- ② 開封後直ちに使用し、残液は決して使用しないこと。
- ③ ゆっくり静脈内に点滴投与すること。

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

20mL×10 管 プラスチックアンプル入り

20mL×50 管 プラスチックアンプル入り

### 7. 容器の材質

販売名	容量（形態）	容器
リン酸 Na 補正液 0.5mmol/mL	20mL（プラスチックアンプル）	アンプル：PE

PE：ポリエチレン

### 8. 同一成分・同効薬

該当しない

### 9. 国際誕生年月日

該当しない

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
リン酸 Na 補正液 0.5mmol/mL	2010年12月21日	22200AMX01015000

## 11. 薬価基準収載年月日

2011年3月18日

## 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## 13. 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

## 14. 再審査期間

該当しない

## 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

## 16. 各種コード

販売名	包装	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
リン酸 Na 補正液 0.5mmol/mL	20mL プラスチック アンプル入り	120466701	3319407A1025	622046601

## 17. 保険給付上の注意

特になし

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 板橋家頭夫：ホルモンと臨床 2001；**49**：893－899
- 2) 小椋陽介：透析療法事典，東京：医学書院；1999：p214－215
- 3) 秋葉 隆：診断と治療 2000；**88**：p746－749
- 4) Ed./Noueihed L A et al.：PDR Generics 4th, Medical Economics 1998：p2274－2275
- 5) Kingston, M. et al.：Crit Care Med 1985；**13**：16－18
- 6) 楠田 聡，他：日本未熟児新生児学会雑誌 2011；**23**(2)：291－299
- 7) 秋葉 隆，他：日本透析医学会雑誌 2011；**44**(6)：567－575
- 8) 柴田 茂，他：腎と透析 2003；**55**(6)：948－952
- 9) Anderson JJB 食品・栄養・食事療法事典 第11版，産調出版 2006：p128－130
- 10) Amanzadeh J, et al：Nature Clinical Practice Nephrology 2006；**2**(3)：136－148
- 11) Arner B：Berlingska Boktryckeriet 1964：p10－13
- 12) Levenson SM, et al：J Clin Invest 1953；**32**(6)：497－509
- 13) Sodium Phosphates Injection, USP (American Regent Laboratories, Inc.) 添付文書
- 14) Natriumphosphat Braun (B. Braun Melsungen AG) 添付文書
- 15) Moore GL, et al：Mil Med 1988；**153**：203－206
- 16) 中島芳文，他：社内資料 (安全性)
- 17) Tsuchiya N, et al：Toxicol Pathol 2004；**32**：408－412
- 18) Weiner ML, et al：Food Chem Toxcol 2001；**39**：759－786

### 2. その他の参考文献

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

日本で開発された「リン酸 Na 補正液 0.5mmol/mL」と同一処方存在しないものの海外でのリン酸ナトリウム製剤は、米国薬局方に Sodium Phosphates Injection として収載されており、American Regent, Inc. (Shirley, NY) 等の数社から発売<sup>13)</sup>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<sup>14)</sup>されている。それぞれの処方が異なるため表 12 に「リン酸 Na 補正液 0.5mmol/mL」と比較したリン酸ナトリウム製剤の組成を表示した。

表 12 リン酸 Na 補正液 0.5mmol/mL との組成の比較

組成	リン酸Na補正液 0.5mmol/mL (日本)	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

### 2. 海外における臨床支援情報

## XIII. 備考

---

その他の関連資料

版数表示

リン酸 Na 補正液 0.5mmol/mL インタビューフォーム

---

2011年1月 1-0 (第1版 記載要領 2008)

2012年1月 2-0 (改訂第2版)