

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 2013 に準拠して作成

細胞外液補充液
重炭酸リンゲル液

処方箋医薬品^{注)}

ビカーボン[®]輸液
BICARBON[®]

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	500mLプラスチックバッグ
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 2月28日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日:2008年 6月20日(販売名変更による) 発売年月日:2004年 8月 3日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:エイワイファーマ株式会社 販売元:株式会社 陽進堂
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社 陽進堂 お客様相談室 TEL:0120-647-734 医療関係者向けホームページ http://www.yoshindo.co.jp

本IFは2016年10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.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、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・医療環境は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IF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

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2013」(以下、「IF記載要領2013」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2013」は、平成25年10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2013」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2013」においては、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ある。

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材であり、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。

(2013年4月改訂)

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	3
7. CAS登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法	5
4. 有効成分の定量法	5
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 注射剤の調製法	7
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7
5. 製剤の各種条件下における安定性	7
6. 溶解後の安定性	8
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8
8. 生物学的試験法	10
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10
10. 製剤中の有効成分の定量法	10
11. 力価	10
12. 混入する可能性のある夾雑物	10
13. 治療上注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	11
14. その他	11
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	12
2. 用法及び用量	12
3. 臨床成績	12
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	15
2. 薬理作用	15
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	18
2. 薬物速度論的パラメータ	18
3. 吸収	19
4. 分布	19
5. 代謝	19
6. 排泄	20
7. トランスポーターに関する情報	20
8. 透析等による除去率	20

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	21
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	21
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	21
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	21
5. 慎重投与内容とその理由	21
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	22
7. 相互作用	22
8. 副作用	22
9. 高齢者への投与	23
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	23
11. 小児等への投与	23
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	24
13. 過量投与	24
14. 適用上の注意	24
15. その他の注意	25
16. その他	25
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	26
2. 毒性試験	26
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	27
2. 有効期間又は使用期限	27
3. 貯法・保存条件	27
4. 薬剤取扱い上の注意点	27
5. 承認条件等	27
6. 包装	28
7. 容器の材質	28
8. 同一成分・同効薬	28
9. 国際誕生年月日	28
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	28
11. 薬価基準収載年月日	28
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	28
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	29
14. 再審査期間	29
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	29
16. 各種コード	29
17. 保険給付上の注意	29
XI. 文献	
1. 引用文献	30
2. その他の参考文献	30
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	31
2. 海外における臨床支援情報	31
XIII. 備考	
その他の関連資料	32

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リンゲル製剤は、細胞外液の補充を目的とする製剤であり、生体の細胞外液の電解質組成に近似した処方望ましく、輸液剤が考案された初期にはアルカリ化剤として炭酸水素ナトリウムが配合された製剤が検討されていた。しかし、生理的なアルカリ化剤である炭酸水素ナトリウムは、カルシウム、マグネシウムと混合するとカルシウム塩、マグネシウム塩を析出するため製剤化が難しく、1934年のHartmannによる乳酸リンゲル液の考案以来、代用品である乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液が使用されてきた。これらの製剤は乳酸ナトリウム、酢酸ナトリウムが体内で代謝されることによって炭酸水素イオンに変換されることを前提としたものであり、代謝能に異常のある患者、ショック等により代謝機能の低下した患者、大量投与を必要とする救命救急領域などでは、乳酸・酢酸の代謝が遅滞するため細胞外液補充の意義を十分に発揮することが困難であった。

そのため、アルカリ化剤として炭酸水素ナトリウムを配合した、より生理的なリンゲル液の開発が望まれたが、上記のカルシウム塩・マグネシウム塩の析出という製剤上の理由から、炭酸水素ナトリウム配合リンゲル液の開発はこれまで実現しなかった。

本剤は、クエン酸の配合やガス不透過性の2次包装材の採用など、製剤学的な工夫を施すことにより、炭酸水素ナトリウムとカルシウム、マグネシウムを一剤化できた製剤で、2004年2月に承認された。

なお、医療事故防止対策に基づき、2008年2月に販売名を「ビカーボン®注」から「ビカーボン®輸液」に変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. アシドーシス補正効果が速やかに発現する。(イヌ:16～17頁参照)
生体内で代謝を必要とせず、最も生理的なアルカリ化剤である炭酸水素イオンを配合している。
2. 細胞外液のマグネシウムの維持・補正効果に優れている。(13頁参照)
細胞外液の組成に近似させるためマグネシウムを1mEq/L配合した。
3. 一剤型のキット製剤にしたことにより、用時院内で炭酸水素ナトリウム配合リンゲル液を調製するのに比べ、利便性及び安全性が向上した。
4. 臨床試験症例180例中、3例(1.7%)4件に副作用が認められた。副作用の内訳は、尿たん白が3例(1.7%)3件、プロトロンビン時間延長が1例(0.6%)1件であった。(承認時:23頁参照)
5. 使用成績調査安全性解析対象症例1,966例中、30例(1.53%)41件に副作用が認められた。(使用成績調査:15、24頁参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ビカーボン[®]輸液

(2) 洋名

BICARBON[®]

(3) 名称の由来

bicarbonate (重炭酸) に由来する。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

(2) 洋名(命名法)

(3) ステム

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. 各成分の一般名、構造式又は示性式、分子式及び分子量

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
炭酸水素ナトリウム Sodium Bicarbonate	NaHCO ₃	NaHCO ₃ 84.01
クエン酸ナトリウム水和物 Sodium Citrate Hydrate		C ₆ H ₅ Na ₃ O ₇ ・2H ₂ O 294.10

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号:BSQ

7. CAS 登録番号

該当しない

<参考>

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
炭酸水素ナトリウム	:144-55-8
クエン酸ナトリウム水和物	:6132-04-3

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状
- (2) 溶解性
- (3) 吸湿性

表Ⅲ－1. 外観・性状、溶解性、吸湿性、水溶液のpH

成分名	外観・性状、溶解性、吸湿性	水溶液のpH
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。 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	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。 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。	中性 (1→10)
塩化カルシウム水和物	白色の粒又は塊で、においはない。 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。	4.5～9.2 (1→20)
塩化マグネシウム	無色の結晶又は塊で、においはない。 水に極めて溶けやすく、エタノールに溶けやすい。潮解性である。	5.0～7.0 (1→20)
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。 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。 湿った空気中で徐々に分解する。	7.9～8.4 (1→20)
クエン酸ナトリウム水和物	無色の結晶又は白色の結晶性の粉末で、においはなく、清涼な塩味がある。 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。	7.5～8.5 (1→20)

- (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点
- (5) 酸塩基解離定数
- (7) その他の主な示性値

表Ⅲ－2. 各成分の融点(分解点)、比重、酸塩基解離定数

成分名	融点(分解点)	比重	酸塩基解離定数
塩化ナトリウム	801℃*(融点)、1413℃*(沸点)	2.17	—
塩化カリウム	768℃(融点)、1411℃(沸点)	1.98	—
塩化カルシウム水和物	[参考] 塩化カルシウム一水和物:260℃*(融点)	—	—
塩化マグネシウム	714℃*(融点)、1412℃*(沸点)	—	—
炭酸水素ナトリウム	加熱すると約 50℃で二酸化炭素を失い始め、100℃では sesquicarbonate ($\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot \text{NaHCO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)となり、270～300℃で約 2 時間加熱すると炭酸ナトリウムとなる。 低温の水を加えたときは分解せずに溶解するが、水溶液を長く放置するか、激しく振り混ぜると二酸化炭素を放出し、65℃以上に加温するとき急速に分解して炭酸ナトリウムとなる。	2.20	(炭酸イオン) $K_1=4.57 \times 10^{-7}$ $K_2=5.6 \times 10^{-11}$
クエン酸ナトリウム水和物	空気中で比較的安定で、150℃で無水和物となる。	—	—

*化学便覧 基礎編 I (改訂5版) 日本化学会編 丸善(株) 2004

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(6) 分配係数

該当資料なし

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. 塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム水和物、炭酸水素ナトリウム、クエン酸ナトリウム水和物
日局 医薬品各条の確認試験法による。

2. 塩化マグネシウム

局外規 医薬品各条の確認試験法による。

4. 有効成分の定量法

1. 塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム水和物、炭酸水素ナトリウム、クエン酸ナトリウム水和物
日局 医薬品各条の定量法による。

2. 塩化マグネシウム

局外規 医薬品各条の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形の区別: 溶液(水性注射剤)

規格: 500mLプラスチックバッグ

外観: プラスチックバッグに溶液が充填されている。

性状: 無色澄明の液である。

(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IV-1. pH・浸透圧比

pH	浸透圧比*
6.8~7.8	0.9~1.0

※ 生理食塩液に対する比

(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

(2) 添加物

表IV-2. 有効成分の含量

成分		1袋(500mL中)
塩化ナトリウム		3.07 g
塩化カリウム		0.15 g
塩化カルシウム水和物		0.11 g
塩化マグネシウム		0.051 g
炭酸水素ナトリウム		1.05 g
クエン酸ナトリウム水和物		0.245 g
添加物	二酸化炭素(pH調節剤)	適量

(3) 電解質の濃度

表IV-3. 電解質濃度

電解質濃度(mEq/L)						
Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	Citrate ³⁻
135	4	3	1	113	25	5

IV. 製剤に関する項目

(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

1. 外袋開封前の安定性

表IV-4. 外袋開封前の安定性

試験名	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	25±2℃、60±5%RH	36ヵ月	変化なし
加速試験	40℃、75%RH、暗所	6ヵ月	変化なし

2. 外袋開封後の安定性

本剤の外袋開封後、5℃、25℃・65%RH及び40℃・75%RHで保存し、pHが規格値範囲内(7.8以下)の期間を測定した。

表IV-5. 外袋開封後の安定性

保存条件	pH規格値範囲内の期間
5℃	24日
25℃・60%RH	5日
40℃・75%RH	2日

外袋開封後の安定性は保存温度や保存条件及び外袋開封後の処置によって影響を受けると考えられるため、外袋開封後はすみやかに使用すること。

「適用上の注意」より抜粋

(1) 調製前

- 1) 本剤は品質保持のためガス不透過性の外袋に封入されているので、外袋は使用直前まで開封しないこと。
(「VIII. 安全性(適用上の注意等)」に関する項目 14. 適用上の注意」の項24頁参照)

IV. 製剤に関する項目

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

ピカーボン[®]輸液500mLに配合薬剤を混合して室温保存における外観変化とpH測定を行った。

尚、用時溶解して用いる薬剤は、添付文書記載の溶解方法に従って溶解後、混合した。

また、添付文書記載の配合不可の製剤について以下に示した。

「適用上の注意」より抜粋

(2)調製時

- 1)本剤はカルシウムを含有するため、クエン酸加血液と混合すると凝血を起こすことがあるので注意すること。
- 2)リン酸イオン及び炭酸イオンと沈殿を生じるので、リン酸又は炭酸を含む製剤と配合しないこと。
- 3)チオペンタールナトリウム及びチアマラルナトリウムとの配合により、白色の沈殿を生じるので、これら薬剤との直接若しくはピギーバック方式での混合を避け、側管若しくは別の静脈ラインから投与すること。
- 4)pH6.8～7.8で含量、力価が低下する薬剤との直接の混合は避け、側管、ピギーバック方式若しくは別の静脈ラインから投与すること。

(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 14. 適用上の注意」の項24頁参照)

表Ⅳ－6. ピカーボン[®]輸液との混合で外観変化が認められた薬剤

薬効分類	配合薬剤名 (主成分・含量) 会社名	配合量/容量	項目	混合前の外観・pH		配合薬剤混合後の外観・pH	
				「ピカーボン」輸液	配合薬剤	配合直後	24時間後
全身麻酔剤	イソゾール注射用 0.5g (チアマラルナトリウム・500mg) 日医工	500mg/注射用水 20mL	外観	無色澄明	微黄色澄明	白色沈殿	白色沈殿
			pH	7.05	10.77	7.87	7.65
		500mg/注射用水 20mL を本ライン(500mL/h)に側管投与	外観	無色澄明	微黄色澄明	無色澄明	—
			pH	6.88	10.82	10.60	—
全身麻酔剤	ラボナール注射用 0.5g (チオペンタールナトリウム・500mg) 田辺三菱	500mg/注射用水 20mL	外観	無色澄明	微黄色澄明	白色沈殿	白色沈殿
			pH	7.05	10.67	7.76	7.62
		500mg/注射用水 20mL を本ライン(500mL/h)に側管投与	外観	無色澄明	微黄色澄明	無色澄明	—
			pH	6.88	10.77	10.12	—
抗てんかん剤	アレビアチン注 250mg (フェニトインナトリウム・250mg) 大日本住友	250mg/5mL	外観	無色澄明	無色澄明	白色懸濁	白色懸濁
			pH	6.83	11.92	6.96	6.98
利尿剤	ソルダク [®] 静注用 200mg (カンレノ酸カルシウム・200mg) ファイザー	200mg/注射用水 2mL×3 本を混合	外観	無色澄明	無色澄明	白色懸濁	白色懸濁
			pH	6.82	9.93	6.98	7.03
血圧降下剤	ヘルゾピン注射液 10mg (ニカルジピン塩酸塩・10mg) アステラス	12g/12mL×2 を「ピカーボン輸液」100mLに混合	外観	無色澄明	微黄色澄明	微黄色乳濁	微黄色乳濁
			pH	7.02	4.20	7.28	7.49
血圧降下剤	ヘルゾピン注射液 2mg (ニカルジピン塩酸塩・2mg) アステラス	2mg/2mL を本ライン(500mL/h)に側管投与	外観	無色澄明	微黄色澄明	白色懸濁	無色澄明 (200mL 排出時)
			pH	6.88	3.53	6.81	—

■変化あり: 配合直後又は配合24時間以内に「着色・沈殿が生じた」、「pHの低下(6.8未満)が認められた」

IV. 製剤に関する項目

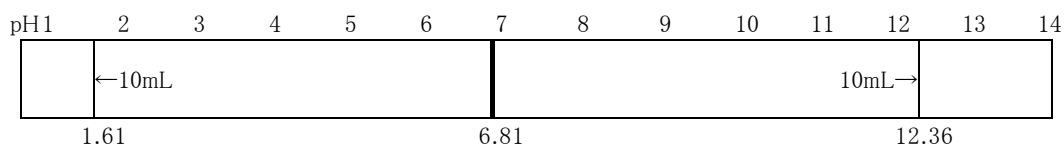
表IV-6. (づづき)

薬効分類	配合薬剤名 (主成分・含量) 会社名	配合量/容量	項目	混合前の外観・pH		配合薬剤混合後の外観・pH	
				「ピカーボン」輸液	配合薬剤	配合直後	24時間後
去たん剤	ピソルボン注 4mg (ブロムヘキシン塩酸塩・4mg) 日本ベーリンガーインゲルハイム	4mg/2mL	外観	無色澄明	無色澄明	微白色澄明	同左
			pH	6.99	2.68	7.02	7.08
		4mg/2mLを本ライン (500mL/h)に側管投与	外観	無色澄明	無色澄明	白色懸濁	—
			pH	7.05	2.68	6.74	—
消化性 潰瘍用剤	オメプラール注用 20 (オメプラゾール・20mg) アストラゼネカ	20mg/生食 10mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	微黄色澄明
			pH	7.11	10.14	7.14	7.18
			※混合後6時間では変化無し				
血液代用剤	リン酸二カウム補正液 1mEq/mL (リン酸=カウム・1.74g [0.5mEq/L・20mL]) 大塚(販売中止)	0.5mEq/20mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	白色乳濁
			pH	7.01	8.96	7.43	7.39
			※混合後6時間では変化無し				
他に分類され ない代謝性 医薬品	注射用エフオーワイ 500 (ガヘキサートメシル酸塩・500mg) 小野	200mg/注射用水 2mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	同左
			pH	6.85	4.79	6.82	6.84
		300mg/注射用水 3mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	同左
			pH	—	—	—	—
		400mg/注射用水 4mL	外観	無色澄明	無色澄明	白色懸濁	白色懸濁
			pH	6.83	4.79	6.82	6.85
		600mg/注射用水 6mL	外観	無色澄明	無色澄明	白色懸濁	白色懸濁
			pH	6.78	4.79	6.78	6.78
		800mg/注射用水 8mL	外観	無色澄明	無色澄明	白色懸濁	白色懸濁
			pH	6.82	4.79	6.81	6.81
		1000mg/注射用水 10mL	外観	無色澄明	無色澄明	白色懸濁	白色懸濁
			pH	6.78	4.79	6.78	6.75
他に分類され ない代謝性 医薬品	注射用フサン 10 (ナファモスタットメシル酸塩・10mg) 鳥居	10mg/注射用水 1mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	白色懸濁 (1時間後)
			pH	7.00	3.17	6.99	7.00
		20mg/注射用水 2mL	外観	無色澄明	無色澄明	白色懸濁	白色懸濁 (1時間後)
			pH	6.97	3.17	6.99	7.00
他に分類され ない代謝性 医薬品	注射用フサン 50 (ナファモスタットメシル酸塩・50mg) 鳥居	50mg/注射用水 5mL	外観	無色澄明	無色澄明	白色沈殿	白色沈殿 (1時間後)
			pH	6.96	3.17	6.98	6.98
合成抗菌剤	シプロキサシ注 300mg (シプロフロキサシン・300mg) バイエル=富士フイルムファーマ	300mg/150mLを「ピカーボン」 輸液100mLに混合	外観	無色澄明	無色澄明	白色懸濁	白色懸濁
			pH	6.85	4.13	6.34	6.33
		300mg/150mLを本ライン (500mL/h)に側管投与	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	—
			pH	6.85	4.13	6.73	—
血液製剤類	ブミネート静注液 5% (人血清アルブミン・12.5g) ハクスター(販売中止)	< 冷所保存 > 12.5g/250mL(等量混合)	外観	無色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
			pH	6.87	6.66	6.74	6.70
		< 室温保存 > 12.5g/250mL(等量混合)	外観	無色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
			pH	6.88	6.66	6.77	6.77

■ 変化あり: 配合直後又は配合24時間以内に「着色・沈殿が生じた」、「pHの低下(6.8未満)が認められた」

IV. 製剤に関する項目

2. pH変動試験



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

- ナトリウム塩 : 日局一般試験法 定性反応のナトリウム塩による。
- カリウム塩 : 日局一般試験法 定性反応のカリウム塩による。
- カルシウム塩 : 日局一般試験法 定性反応のカルシウム塩による。
- マグネシウム塩: チタンエローを用いた呈色反応 (Kolthoffの方法) による。
- 塩化物 : 日局一般試験法 定性反応の塩化物による。
- 炭酸水素塩 : 日局一般試験法 定性反応の炭酸水素塩による。
- クエン酸塩 : 日局一般試験法 定性反応のクエン酸塩による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

- ナトリウム : 日局一般試験法 液体クロマトグラフィーによる。
- カリウム : 日局一般試験法 液体クロマトグラフィーによる。
- カルシウム : 日局一般試験法 液体クロマトグラフィーによる。
- マグネシウム: 日局一般試験法 液体クロマトグラフィーによる。
- 塩素 : 日局一般試験法 電位差滴定法による。
- 炭酸水素 : 日局一般試験法 液体クロマトグラフィーによる。
- クエン酸 : 日局一般試験法 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

IV. 製剤に関する項目

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

調製前の注意（「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 14. 適用上の注意」の項24参照）

1. 本剤は品質保持のためガス不透過性の外袋に封入されているので、外袋は使用直前まで開封しないこと。
2. 容器表面に水滴や結晶が付着している場合には使用しないこと。
3. 開封前にインジケーター(酸素検知剤)が比較色よりも濃い緑色に変色しているときは、外袋にピンホールが発生し品質が劣化している可能性があるため、使用しないこと。

取扱い上の注意

1. 通気針は不要。
2. ゴム栓を保護しているシールがはがれているときは使用しないこと。
3. 注射針はゴム栓の刺針部(凹部)にまっすぐ刺し入れること。斜めに刺すと、ゴム栓や排出口内壁の削り片が薬液中に混入したり、容器を刺通し液漏れの原因となることがある。また、同一箇所を繰り返し刺さないこと。
4. 容器の目盛りは目安として使用すること。
5. 本製品は、連結管(U字管)を用いたタンデム方式による投与はできないので、2バッグを同時又は連続して投与する場合は、Y字タイプの輸液セットを使用すること。

14. その他

プラスチックバッグの予備容量

表IV-7

	予備容量
500mL プラスチックバッグ	約220mL

(落差 45cm で混注したときの混注可能量)

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

2. 用法及び用量

通常、成人には1回500mL～1,000mLを点滴静注する。投与速度は1時間あたり10mL/kg体重以下とする。なお、年齢、症状、体重に応じて適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果^{1,2,3)}

1. 二重盲検比較試験¹⁾

中等度の侵襲を伴う手術患者95例を対象に二重盲検比較試験を実施した。その結果、血液酸塩基平衡の維持・補正効果において、本剤の有効率は61.1% (58/95例)であった。そのほか、血圧の維持効果、尿量の維持効果、細胞外液のマグネシウム維持・補正効果、細胞外液の電解質維持・補正効果が認められ、概括安全度を指標とした安全率は97.9% (93/95例)であった。

1)大井良之 他:新薬と臨牀, **56**(1), 2-10, 2007

2. 一般臨床試験²⁾

軽度の侵襲を伴う手術患者66例を対象に一般臨床試験を実施した。その結果、血液酸塩基平衡の維持・補正効果において、本剤の有効率は90.9% (60/66例)であった。そのほか、血圧の維持効果、尿量の維持効果、細胞外液のマグネシウム維持・補正効果、細胞外液の電解質維持・補正効果が認められ、概括安全度を指標とした安全率は97.0% (64/66例)であった。

2)エイワイファーマ株式会社:社内資料(第Ⅲ相一般臨床試験)

3. 前期第Ⅱ相試験³⁾

軽度の侵襲を伴う手術患者19例を対象に前期第Ⅱ相試験を実施した。その結果、概括安全度を指標とした安全率は78.9% (15/19例)であった。

3)エイワイファーマ株式会社:社内資料(前期第Ⅱ相試験)

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(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¹⁾

目的: 中等度の侵襲を伴う手術患者を対象として、酢酸リンゲル液を対照とした無作為化二重盲検比較試験により、本剤の有効性及び安全性を対照薬と比較検討する。

試験デザイン	無作為化二重盲検比較試験
対象	中等度の侵襲を伴う手術患者(胃、腸、子宮等) 本剤(重炭酸リンゲル液)投与群:95例、酢酸リンゲル液投与群:92例
主な登録基準	1. 開腹手術を予定している患者 2. 予定手術時間が2時間以上5時間以内の患者 3. 年齢:20歳以上65歳未満 4. 吸入麻酔と硬膜外麻酔を併用する予定の患者 5. 性別は問わない
主な除外基準	1. 大量出血が予測される患者 2. ASA(American Society of Anesthesiologists:アメリカ麻酔学会)の術前状態分類による判定がclass3以上の患者 3. 血液体外循環を要する患者 4. 薬物に対するアレルギー等の既往歴のある患者 5. 妊娠、授乳婦及び妊娠している可能性のある患者 6. 他の治療に参加している患者及び未承認薬剤を使用している患者 7. 同意の能力を欠くと判断される患者 8. その他、治験責任医師又は治験分担医師が「不相当」と判断した患者
試験方法	用法・用量:投与開始から最初の1時間を15mL/kg/hr、次の1時間を10mL/kg/hr、その後手術終了まで5mL/kg/hrで持続投与を行った。 投与期間:麻酔導入後から手術終了まで持続投与
主要評価項目	血液酸塩基平衡の維持・補正効果:BE(base excess:過剰塩基)を指標として、投与前に対する各調査時期の変動を評価
副次評価項目	血圧の維持効果、尿量の維持効果、細胞外液のマグネシウム維持・補正効果、細胞外液の電解質維持・補正効果
結果	主要評価 ・血液酸塩基平衡の維持・補正効果:有効率61.1%(58/95例)
	副次評価 ・血圧の維持効果:有効率26.3%(25/95例) ・尿量の維持効果:有効率40.0%(38/95例) ・細胞外液のマグネシウム維持・補正効果:有効率84.2%(80/95例) ・細胞外液の電解質維持・補正効果:有効率81.1%(77/95例)
	安全性 ・本剤に起因する有害事象は認められなかった。 ・総括安全度を指標とした本剤の安全率は97.9%(93/95例)であった。

1)大井良之 他:新薬と臨牀, **56**(1), 2-10, 2007

3) 安全性試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

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)

試験名	使用成績調査 ⁴⁾
目的	本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する調査
実施期間	2005年(平成17年)10月1日～2006年(平成18年)9月30日
調査方法	無作為性を確保するため“連続調査方式”により実施
症例数	総症例数:1,966例(安全性解析対象症例1,966例、有効性解析対象症例1,931例)
安全性	<p>副作用発現症例率:1.53%(30/1,966例)41件 2件以上発現した副作用:肝機能異常7件(0.36%)、ALT増加、AST増加、低カルシウム血症各4件(0.20%)、炭酸ガス分圧上昇3件(0.15%) 重篤な副作用:血圧低下1件(0.05%)</p> <p>患者背景別の層別解析</p> <ul style="list-style-type: none"> 他の輸液製剤の投与で有意差が認められた。投与ありの群で副作用発現症例率は高かった。 <p>特別な背景を有する患者での副作用</p> <ul style="list-style-type: none"> 高齢者 1.45%(14/966例)、肝機能障害あり 2.67%(8/300例)、腎機能障害あり 2.36%(3/127例)に副作用が発現した。 小児及び妊産婦では副作用発現症例はなかった。 <p>調査担当医師による安全性評価判定</p> <ul style="list-style-type: none"> 「安全性に問題がある」及び「安全ではない」と判定された症例はなかった。
有効性	<p>有効率(「著効」及び「有効」):72.35%(1,397/1,931例)</p> <p>患者背景別の層別解析</p> <ul style="list-style-type: none"> 手術部位、麻酔法、合併症の有無、総投与量、他の輸液製剤の投与で有意差が認められた。手術部位では心臓・大血管、合併症の有無ではありの群、総投与量では1000mL未満、他の輸液製剤の投与ではありの群で有効率は低くなった。 <p>特別な背景を有する患者での有効率</p> <ul style="list-style-type: none"> 高齢者 70.53%(670/950例)、小児 72.73%(8/11例)、妊産婦 70.59%(12/17例)、肝機能障害あり 73.47%(216/294例)、腎機能障害あり 69.35%(86/124例)であった。 <p>臨床検査値の推移(投与開始前と投与終了時を比較)</p> <ul style="list-style-type: none"> 血液ガス: Pco₂が有意に上昇、pH及びBE(base excess)が有意に低下。 血清電解質:クロール(Cl)が有意に上昇、マグネシウム、カルシウム(Ca)及びイオン化カルシウム(iCa)が有意に低下。 血液生化学検査:乳酸脱水素酵素(LDH)、乳酸、ピルビン酸及び血糖が有意に上昇、血清グルタミルトランスペプチダーゼ(γ-GTP)、アルカリホスファターゼ(ALP)、血液尿素窒素(BUN)及びクレアチニンが有意に低下。

4)伊藤 誠 他:新薬と臨牀, **56**(3), 281-295, 2007

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

本剤は、生体の細胞外液の電解質組成に近似しており、適切な細胞外液(電解質・水分)の補給ができる。また、アルカリ化剤としては炭酸水素ナトリウムを配合していることから、代謝を必要とせず炭酸水素イオンそのものを供給できるため、速やかに代謝性アシドーシスを補正する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績^{5,6,7,8,9)}

イヌ出血性ショックモデル、ウサギ部分肝切除モデル及びウサギ手術侵襲負荷モデルを用い、本剤の有用性を検討した。その結果、本剤は、すべての病態モデルにおいて、アシドーシス補正効果、血中マグネシウム濃度維持・補正効果、電解質維持・補正効果を認めた。また、イヌ出血性ショックモデルにおいて、他のリンゲル製剤と比較して循環動態改善効果が優れている傾向にあった。

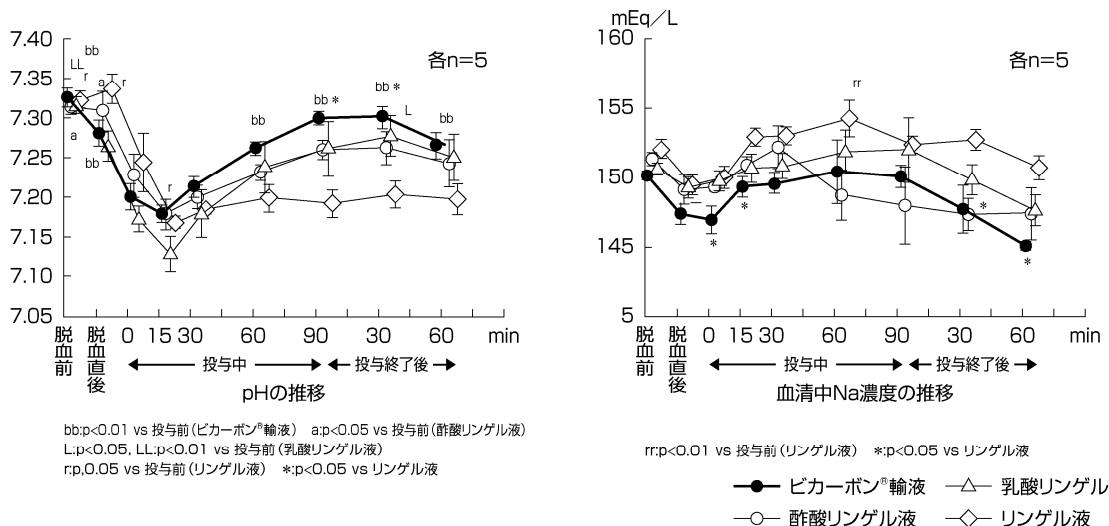
1. イヌ出血性ショックモデルによる検討^{5,6)}

臨床における大量出血時のモデルとして、イヌ出血性ショックモデルを用いて検討を行った。

その結果、本剤の循環動態改善効果は、他のリンゲル製剤と同等またはそれ以上であると考えられた。アシドーシス補正効果はビカーボン[®]輸液が最も優れており、本剤は他のリンゲル製剤と比較してアシドーシスを速やかに補正し、この効果は投与終了後に速やかに消失した。血清中マグネシウム濃度は、他のリンゲル製剤と比較して本剤では低下が軽度であった。

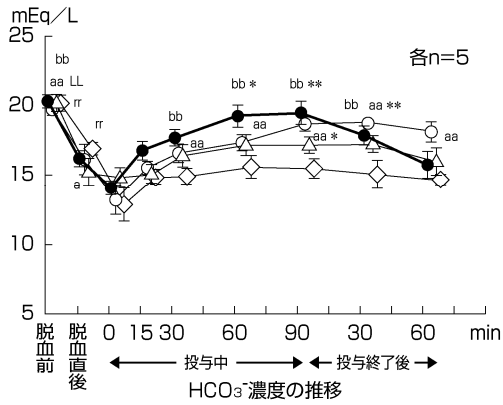
表VI-1. ビカーボン[®]輸液及び各リンゲル製剤の電解質組成(mEq/L)

	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	Citrate ³⁻	Lactate ⁻	Acetate ⁻
ビカーボン [®] 輸液	135	4	3	1	113	25	5	—	—
酢酸リンゲル液	130	4	3	—	109	—	—	—	28
乳酸リンゲル液	130	4	3	—	109	—	—	28	—
リンゲル液	147	4	4.5	—	155.5	—	—	—	—

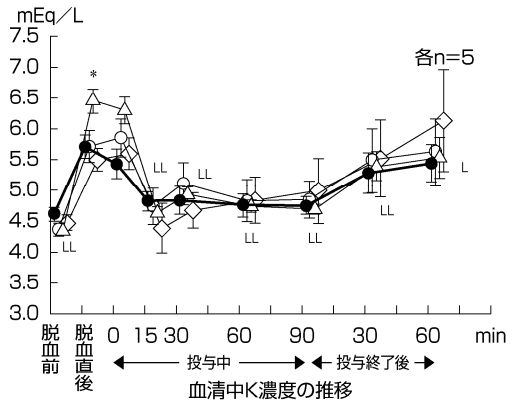


図VI-1

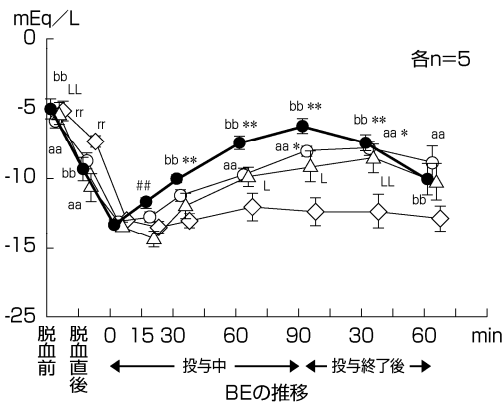
VI. 薬効薬理に関する項目



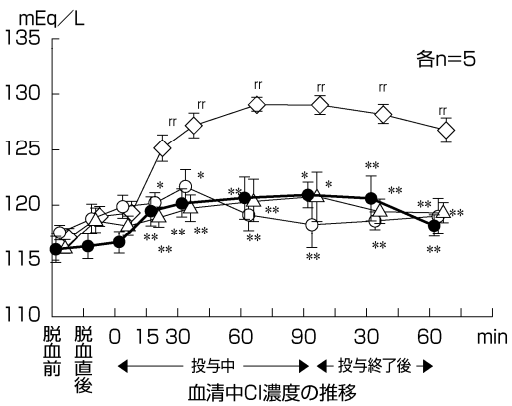
bb:p<0.01 vs 投与前(ピカーボン®輸液) ap<0.05, aa:p<0.01 vs 投与前(酢酸リンゲル液)
 LL:p<0.01 vs 投与前(乳酸リンゲル液)
 rr:p<0.01 vs 投与前(リンゲル液) *p<0.05, **p<0.01 vs リンゲル液



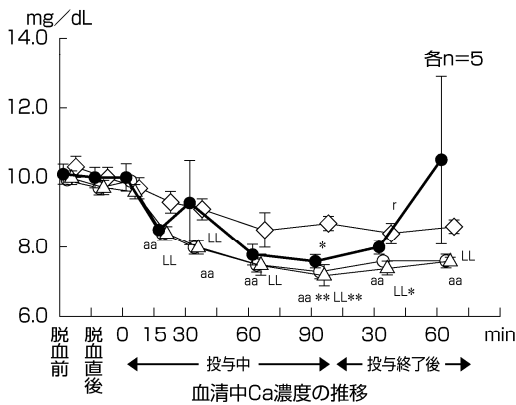
L:p<0.05, LL:p<0.01 vs 投与前(乳酸リンゲル液)
 *:p<0.05 vs リンゲル液



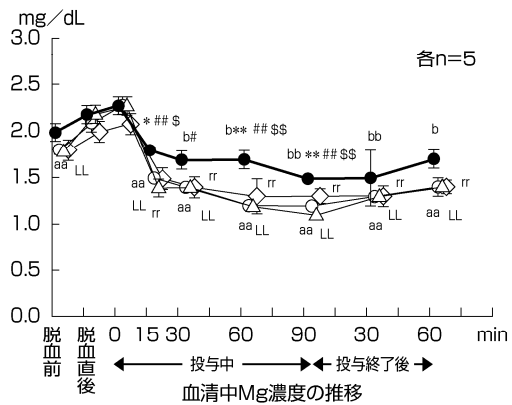
bb:p<0.01 vs 投与前(ピカーボン®輸液) aa:p<0.01 vs 投与前(酢酸リンゲル液)
 L:p<0.05, LL:p<0.01 vs 投与前(乳酸リンゲル液)
 rr:p<0.01 vs 投与前(リンゲル液) *p<0.05, **p<0.01 vs リンゲル液
 ##:p<0.01 vs 乳酸リンゲル液



rr:p<0.01 vs 投与前(リンゲル液)
 *:p<0.05, **:p<0.01 vs リンゲル液



aa:p<0.01 vs 投与前(酢酸リンゲル液)
 LL:p<0.01 vs 投与前(乳酸リンゲル液)
 r:p<0.05 vs 投与前(リンゲル液)
 *:p<0.05, **:p<0.01 vs リンゲル液



b:p<0.05, bb:p<0.01 vs 投与前(ピカーボン®輸液) aa:p<0.01 vs 投与前(酢酸リンゲル液)
 LL:p<0.01 vs 投与前(乳酸リンゲル液) rr:p<0.01 vs 投与前(リンゲル液)
 *:p<0.05, **:p<0.01 vs リンゲル液 #p<0.05, ##:p<0.01 vs 乳酸リンゲル液
 \$p<0.05, \$\$p<0.01 vs 酢酸リンゲル液

● ピカーボン®輸液 ○ 酢酸リンゲル液
 △ 乳酸リンゲル液 ◇ リンゲル液

図VI-1(つづき)

VI. 薬効薬理に関する項目

2. ウサギ部分肝切除モデルによる検討⁷⁾

臨床における中等度～高度侵襲のモデルとして、ウサギ部分肝切除モデルを用いて検討を行った。その結果、循環動態について、血圧及び心拍数は本剤と他のリンゲル製剤で同様の推移を示し、経時的な低下及び経時的な減少を示した。アシドーシス補正効果は本剤が最も優れており、本剤は他のリンゲル製剤と比較してアシドーシスの進行を遅延させた。血漿中マグネシウム濃度は、本剤以外のリンゲル製剤では有意な低下がみられたが、本剤では維持された。その他の血漿中電解質濃度は、本剤、酢酸リンゲル液及び乳酸リンゲル液で同様の推移であった。

3. ウサギ手術侵襲負荷モデルによる検討⁸⁾

臨床における軽度侵襲のモデルとして、ウサギ手術侵襲負荷モデルを用いて検討を行った。その結果、循環動態について、血圧及び心拍数は本剤と他のリンゲル製剤で同様の推移を示し、経時的な低下及び経時的な減少を示した。アシドーシス補正効果は本剤と酢酸リンゲル液がほぼ同等であった。血漿中マグネシウムは、本剤以外のリンゲル製剤では投与中に低下傾向または有意な低下がみられたが、本剤では投与中ほぼ一定で推移した。その他の血漿中電解質濃度は、本剤、酢酸リンゲル液及び乳酸リンゲル液で同様の推移であった。

<参考>

重炭酸リンゲル液における炭酸水素ナトリウムの至適配合濃度について⁹⁾

リンゲル液中の重炭酸濃度に関して、アシドーシス補正効果に優れ、且つ、アルカローシスを惹起することなく安全に使用出来るための至適重炭酸配合濃度(20.0、22.5、25.0、27.5、30.0mEq/L)について、ウサギ出血性ショックモデルを用いて検討を行った。

その結果、出血性ショックに起因する代謝性アシドーシス補正効果は、重炭酸濃度25mEq/L及び27.5mEq/Lで酢酸リンゲル液群と比較して優れていた。20mEq/Lでは酢酸リンゲル群と同様に十分なアシドーシス補正効果が認められず、30mEq/Lでは重炭酸の過剰負荷によるアルカローシスの可能性が危惧された。酢酸リンゲル群においては、投与終了後のpH、 HCO_3^- 、BEは低下しなかった。

また、血圧の回復効果は重炭酸濃度22.5～30mEq/Lで酢酸リンゲル群と比較して優れていた。

この結果、ならびに健常人の血漿中重炭酸濃度が24～26mEq/Lであること、また、急速大量投与群の安全性考慮すると、アシドーシスを適切に補正し、かつ、アルカローシスを惹起することなく安全に使用するための重炭酸の至適配合濃度は25mEq/L程度が適当であると考えられた。

(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

<参考>¹⁰⁾

ラット手術侵襲モデルを用いて本剤配合成分の出納について酢酸リンゲル液を対照に試験を実施した。また、本モデルにおいて、輸液の投与を行わない場合の出納についても検討を行った。

無投与時の出納は、水分及び全ての電解質が負のバランスであった。

本剤の投与により、水分、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム及びクエン酸の出納は正のバランスを示し、酢酸リンゲル液を投与した場合と比較してナトリウム、クロール及びクエン酸の出納が有意に大きかった。マグネシウムの出納は、本剤及び酢酸リンゲル液ともに負のバランスであったが、本剤は酢酸リンゲル液と比較して有意差はないものの、負のバランスが小さい傾向にあった。

(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) 解析方法

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

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

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

VII. 薬物動態に関する項目

- (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

- (2) 排泄率

該当資料なし

- (3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 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)

[禁忌](次の患者には投与しないこと)

高マグネシウム血症、甲状腺機能低下症の患者

[本剤の電解質組成により高マグネシウム血症が悪化するおそれがある。]

(解説)

高マグネシウム血症の多くは、腎機能低下がマグネシウムの過剰負荷によって起こる。また、甲状腺機能低下症では、血清マグネシウム濃度が高くなることがある。

高マグネシウム血症の症状としては、排尿障害、倦怠感、構音障害、運動失調、無関心、悪心、嘔吐、筋力低下、筋硬直などである。また、マグネシウム中毒は腱反射の減弱から始まり呼吸麻痺、循環器症状は徐脈になり、心電図でQRSの延長と心室伝導障害を起こし、ついには心停止を来すといわれている。

このような血清マグネシウム濃度の高い患者に対し、マグネシウムを含有する本剤を投与すると、その病態を更に悪化させるおそれがある。

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

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

(1)腎疾患に基づく腎不全のある患者

[水分、電解質の調節機能が低下しているので、慎重に投与すること。]

(2)心不全のある患者

[循環血液量を増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。]

(3)高張性脱水症の患者

[本症では水分補給が必要であり、電解質を含む本剤の投与により症状が悪化するおそれがある。]

(4)閉塞性尿路疾患により尿量が減少している患者

[水分、電解質の過負荷となり、症状が悪化するおそれがある。]

(解説)

(1)腎不全においては、体液の量、組成の調節幅が狭くなっているため、尿量を観察しながら輸液量が過量にならないように、十分な注意が必要である。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- (2)心臓のポンプ機能が低下している心不全状態の患者に電解質輸液を投与すると循環血液量の増大を招き、心臓に負荷がかかるため、更に症状が悪化するおそれがあり、十分な注意が必要である。
- (3)水分喪失が著明で電解質(Na)喪失が少ない高張性脱水症(水分欠乏性脱水症)では、水分補給が必要で、電解質を含む本剤の投与により症状が悪化するおそれがあり、十分な注意が必要である。
- (4)閉塞性尿路疾患では、通過障害により尿は停滞し、障害部位より上方の尿路が拡張している。その拡張が進行すると、腎機能が障害され、最終的には、両側性であれば腎不全に至り、片側性であればその側の腎は完全に機能を喪失する。このような患者への電解質輸液の投与は水分・電解質の過負荷となるため、症状が悪化するおそれがあり、十分な注意が必要である。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

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

臨床試験により報告された総症例180例中、3例(1.7%)4件に副作用が認められた。報告された副作用は、尿たん白が3例(1.7%)3件、プロトロンビン時間延長が1例(0.6%)1件であった。

(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

	頻度不明	0.1～5%未満
泌尿器		尿たん白
血液		プロトロンビン時間延長
大量・急速投与	脳浮腫、肺水腫、末梢の浮腫*	

*同種同効薬の副作用であることから、頻度不明として記載した。

(解説)

大量・急速投与に関する副作用は本剤の臨床試験では発現していないが、同種同効薬の使用上の注意に記載があることから、頻度不明として記載した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

市販後の使用成績調査⁴⁾では、安全性解析対象症例1,966例中、30例(1.53%)41件に副作用が認められた。(使用成績調査:15頁参照)

表Ⅷ-1. 使用成績調査の副作用一覧表

副作用の種類	発現件数 (発現率:%)	副作用の種類	発現件数 (発現率:%)
心臓障害	1例(0.05)	臨床検査	14例(0.71)
徐脈	1(0.05)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4(0.20)
肝胆道系障害	8例(0.41)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4(0.20)
肝機能異常	7(0.36)	血中クロール増加	1(0.05)
肝障害	1(0.05)	血中クレアチニン増加	1(0.05)
傷害・中毒及び処置合併症	1例(0.05)	血中乳酸脱水素酵素増加	1(0.05)
麻酔による神経系合併症	1(0.05)	血液 pH 低下	1(0.05)
代謝及び栄養障害	8例(0.41)	血中カリウム増加	1(0.05)
電解質失調	1(0.05)	血圧低下	1(0.05)
高血糖	1(0.05)	血中ナトリウム減少	1(0.05)
低カルシウム血症	4(0.20)	血中尿素増加	1(0.05)
低クロール血症	1(0.05)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(0.05)
代謝性アルカローシス	1(0.05)	炭酸ガス分圧上昇	3(0.15)
		血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.05)
		過剰塩基減少	1(0.05)
		心電図 QT 延長	1(0.05)

医師記載の副作用名を MedDRA/J Ver 9.1 の基本語 (PT) を用いて集計した。

(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、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

該当資料なし

11. 小児等への投与

該当資料なし

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

該当資料なし

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

(1)調製前

- 1)本剤は品質保持のためガス不透過性の外袋に封入されているので、外袋は使用直前まで開封しないこと。
- 2)容器表面に水滴や結晶が付着している場合には使用しないこと。
- 3)開封前にインジケーター(酸素検知剤)が比較色よりも濃い緑色に変色しているときは、外袋にピンホールが発生し品質が劣化している可能性があるため、使用しないこと。

(2)調製時

- 1)本剤はカルシウムを含有するため、クエン酸加血液と混合すると凝血を起こすことがあるので注意すること。
- 2)リン酸イオン及び炭酸イオンと沈殿を生じるので、リン酸又は炭酸を含む製剤と配合しないこと。
- 3)チオペンタールナトリウム及びチアミラールナトリウムとの配合により、白色の沈殿を生じるので、これら薬剤との直接若しくはピギーバック方式での混合を避け、側管若しくは別の静脈ラインから投与すること。
- 4)pH6.8～7.8で含量、力価が低下する薬剤との直接の混合は避け、側管、ピギーバック方式若しくは別の静脈ラインから投与すること。

(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)寒冷期には体温程度に温めて使用すること。
- 3)開封後直ちに使用し、残液は決して使用しないこと。

(4)投与時

投与速度は患者の循環動態や尿量を観察しながら必要に応じ適宜調整すること。

(解説)

- (1)外袋を開封した状態で放置すると、二酸化炭素の放出に起因すると考えられるpHの上昇や炭酸カルシウムや炭酸マグネシウムの不溶性異物が発生し、品質が劣化するので、外袋は使用直前まで開封しないこと。
- (2)クエン酸加血液は血液中のカルシウムをクエン酸が捕捉することにより凝血を防いでいる。本剤はカルシウムを含有するため、クエン酸加血液と混合すると凝血を起こすことがあるので、クエン酸加血液と混合するときは、注意すること。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

15. その他の注意

該当しない

16. その他

特になし

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¹¹⁾

本剤の一般薬理作用について、マウス、ラット、モルモット、ウサギ及びビーグル犬を用いて、一般症状、中枢神経系、自律神経、呼吸・循環器系、消化器系、水、電解質代謝、血液凝固及び血漿中イオン化カルシウム濃度に及ぼす影響を検討した。その結果、本剤に特異的な薬理作用は認められなかった。

(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¹²⁾

ラット及びイヌを用いた単回静脈内投与毒性試験において、最大投与量の200mL/kg投与で死亡は認められず、致死量は雌雄ラット及び雄性イヌとも200mL/kgを超える量と判断された。

(2) 反復投与毒性試験¹³⁾

ラット及びイヌを用いた4週間反復静脈内投与毒性試験において、高用量の100mL/kg投与で本剤の影響は認められなかった。無毒性量はラット及びイヌの雌雄とも100mL/kg以上と判断された。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性¹⁴⁾

ウサギを用いた血管刺激性試験において、血管に対する刺激性は生理食塩液とほぼ同程度であった。また、ウサギ血液を用いた溶血性試験において、溶血は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤: 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること。

有効成分: 該当しない

2. 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。)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

取扱い上の注意

1. 通気針は不要。
2. ゴム栓を保護しているシールがはがれているときは使用しないこと。
3. 注射針はゴム栓の刺針部(凹部)にまっすぐ刺し入れること。斜めに刺すと、ゴム栓や排出口内壁の削り片が薬液中に混入したり、容器を刺通し液漏れの原因となることがある。また、同一箇所を繰り返し刺さないこと。
4. 容器の目盛りは目安として使用すること。
5. 本製品は、連結管(U字管)を用いたタンデム方式による投与はできないので、2バッグを同時又は連続して投与する場合は、Y字タイプの輸液セットを使用すること。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 14. 適用上の注意」の項24頁参照

(3) 調剤時の留意点について

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 14. 適用上の注意」の項24頁参照

5. 承認条件等

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

6. 包装

500mL×20袋(プラスチックバッグ)

7. 容器の材質

[バッグ] 本体 : ポリエチレン
 キャップ : ポリエチレン
 キャップシール : ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン
 ゴム栓 : イソプレン
[外袋] 本体 : ポリエチレン、ポリプロピレン、ナイロン
 脱酸素剤 : (包装材) ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン、紙
 (内容物) アスコルビン酸類、活性炭、電解質

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬: なし

同効薬: 細胞外液補充液(各社)

9. 国際誕生年月日

2004年(平成16年)2月27日 「国内開発」

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造承認年月日: 2008年(平成20年)2月28日

承認番号: 22000AMX00227000

[注]ビカーボン[®]注(旧販売名): 2004年(平成16年)2月27日

11. 薬価基準収載年月日

2008年(平成20年)6月20日

[注]ビカーボン[®]注(旧販売名): 2004年(平成16年)6月25日

経過措置期間終了: 2009年(平成21年)3月31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

X. 管理的事項に関する項目

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	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
ピカーボン [®] 輸液	118124102	3319563A2031	620007444

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 大井良之 他:新薬と臨牀, **56**(1), 2-10, 2007
- 2) エイワイファーマ株式会社:社内資料(第Ⅲ相一般臨床試験)
- 3) エイワイファーマ株式会社:社内資料(前期第Ⅱ相試験)
- 4) 伊藤 誠 他:新薬と臨牀, **56**(3), 281-295, 2007
- 5) Satoh K., et al.:European Journal of Anaesthesiology, **22**, 703-711, 2005
- 6) 大井良之 他:蘇生, **23**(2), 73-80, 2004
- 7) Satoh K., et al.:European Journal of Anaesthesiology, **22**, 624-629, 2005
- 8) エイワイファーマ株式会社:社内資料(ウサギ手術侵襲負荷モデルによる検討)
- 9) 佐藤和紀 他:新薬と臨牀, **56**(6), 869-878, 2007
- 10) エイワイファーマ株式会社:社内資料(ラット手術侵襲負荷モデルによる血中動態及び出納)
- 11) エイワイファーマ株式会社:社内資料(一般薬理試験)
- 12) エイワイファーマ株式会社:社内資料(単回静脈内投与毒性試験)
- 13) エイワイファーマ株式会社:社内資料(反復静脈内投与毒性試験)
- 14) エイワイファーマ株式会社:社内資料(血管刺激性・溶血性試験)

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

特になし

XII. 備 考

その他の関連資料

特になし

