

審査報告書

平成 17 年 7 月 13 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] 原薬：イヌリン
製剤：イヌリード注

[一 般 名] イヌリン

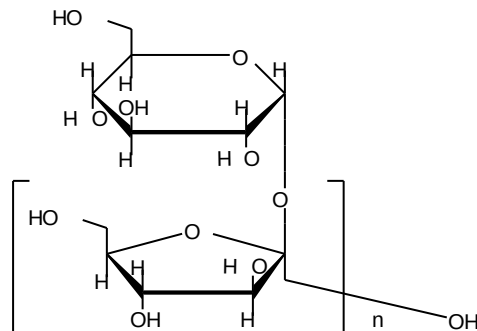
[申 請 者] 原薬：関東化学株式会社
製剤：株式会社富士薬品

[申請年月日] 平成 15 年 6 月 27 日（製造承認申請）

[剤型・含量] 1 バイアル（40mL）中、イヌリンとして 4g を含有する注射剤
希釈液として日局生理食塩液 360mL 添付

[申請区分] 医療用医薬品(1) 新有効成分含有医薬品

[化学構造]



分子式： $C_6H_{11}O_5 (C_6H_{10}O_5)_n OH$

分子量：3,000～8,000

本 質：（日本名）平均分子量3,000～8,000の α -D-グルコピラノシ ル-(1 $\leftrightarrow$ 2)-[(2 $\rightarrow$ 1)- β -D-フルクトフラナン]

（英 名） α -D-Glucopyranosyl-(1 $\leftrightarrow$ 2)-[(2 $\rightarrow$ 1)- β -D-fructofuranan] with average molecular weight between 3,000 and 8,000

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 17 年 7 月 13 日

[販 売 名] 原薬：イヌリン
製剤：イヌリード注

[一 般 名] イヌリン

[申 請 者] 原薬：関東化学株式会社
製剤：株式会社富士薬品

[申請年月日] 平成 15 年 6 月 27 日（製造承認申請）

[審査結果]

イヌリンを用いる糸球体ろ過量（GFR）の測定については、国内臨床試験成績においても本剤のGFR検査における有効性は確認できたと考えられ、真のGFRを示すgold standardとして欧米を中心に世界各国で定着しており、本剤の有効性は認められるものと判断する。また、安全性についても、臨床上特に問題となるものは認められておらず、本剤を用いた検査は反復して行うものではないことも踏まえると、安全性に特段の問題はないと考える。従って、本剤が適切な対象及び環境で使用されるという前提の下で、以下の用法・用量においては承認の可否に影響するような安全性に関する重大な懸念は認められないと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は以下の効能・効果、用法・用量に変更し、承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で審議されることが妥当であると判断した。

<効能・効果>

糸球体ろ過量の測定による腎機能検査

<用法・用量>

本剤 1 バイアルを加熱溶解し、添付の日局生理食塩液 360mL に希釈する。

初回量として、150mL を 1 時間に 300mL の速度で 30 分間、次いで維持量として 150mL を 1 時間に 100mL の速度で 90 分間点滴静注する。

審査報告（1）

平成 17 年 4 月 22 日作成

1. 品目の概要

〔販 売 名〕	原薬：イヌリン 製剤：イヌリード注
〔一 般 名〕	イヌリン
〔申 請 者〕	原薬：関東化学株式会社 製剤：株式会社富士薬品
〔申請年月日〕	平成 15 年 6 月 27 日
〔剤型・含量〕	1 バイアル（40mL）中に、イヌリンとして 4g を含有する注射剤 希釈液として日局生理食塩液 360mL 添付
〔申請時効能・効果〕	腎機能検査（糸球体ろ過量の測定による）
〔申請時用法・用量〕	本剤 1 バイアルを加熱溶解し、添付の日局生理食塩液 360mL に希釈する。初回量として、150mL を 1 時間に 300mL の速度で 30 分間、次いで維持量として 150mL を 1 時間に 100mL の速度で 90 分間点滴静注する。
〔特 記 事 項〕	なし

2. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本審査報告においては、平成 16 年 4 月 1 日に国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）と医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（以下、医薬品機構）等とが統合され、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）が設立されたことに伴い、同日前に審査センターが行った照会、判断等も機構が行ったものとみなし以下の記載を行った。本申請において、申請者が提出した資料及び機構からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

イ. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等

腎臓は、血液中の水、電解質及び代謝産物（異種物質を含む）等の排泄に関与し、体液量、血液浸透圧及び酸塩基平衡の調節などを通じて、体内環境の恒常性を維持する極めて重要な臓器で

ある。腎機能検査には糸球体機能、尿細管機能、腎血流量等の様々な指標が用いられるが、血液をろ過する糸球体は腎機能の中核を担っており、糸球体ろ過量（Glomerular Filtration Rate、以下 GFR）は最良の指標と考えられている。GFR は、腎不全の症状が発現する以前から低下し、その低下の程度は腎疾患の重症度に相関することが知られている。特に、慢性腎不全に進行する可能性のある腎疾患の診断、血液透析導入の決定等においては、GFR の測定が必要とされている。

本邦では、腎機能検査として体内成分であるクレアチニンを指標とするクレアチニンクリアランス（Ccr）が汎用されている。クレアチニンは、体内で変化を受けずに糸球体を通過し、尿細管ではほとんど再吸収もなく尿中に排泄されるため、そのクリアランスはほぼ GFR を表す。しかし、クレアチニンは尿細管からの分泌による排泄もあるため、Ccr が必ずしも正確な GFR を反映せず、腎疾患患者、腎移植患者、肝硬変患者等では真の GFR よりも高値を示すとの報告もある。

一方、欧米を中心として世界各国の多くの医学専門家により臨床利用され、真の GFR を示す gold standard として定着している腎機能の指標がイヌリンクリアランス（Cin）である。イヌリンは、果糖が直鎖状に結合し、その末端にブドウ糖が付加された平均分子量 3,000～8,000 の多糖類で、チコリ（キク科の多年草、欧州原産）の塊茎などに含まれ、1930 年代半ばに Shannon ら等により GFR の測定物質として提示された。生体内に投与されたイヌリンは、血液と細胞間隙に分布し、糸球体でろ過されて、尿細管での分泌及び再吸収を受けずに尿中に排泄され、血漿蛋白とも結合しないことから、GFR を測定する上で理想的な薬物動態を有していると考えられている。Cin については、本邦においても、腎機能（GFR）・尿蛋白測定ガイドラインの中でその重要性が述べられている。また Cin は、他の GFR 診断薬の妥当性を検証する試験でも GFR の基準として用いられており、GFR そのものと見なされている。

外国では、米国薬局方（USP）及び英国薬局方（BP）に GFR の測定用医薬品としてイヌリン及びイヌリン製剤が収載されている。

本邦ではイヌリン製剤はこれまで承認されておらず、試薬から腎機能検査用のイヌリン製剤を病院内で調製する場合には、発熱性物質（エンドトキシン）の混入等、安全性及び製造責任面で問題がある。また、米国で製造販売されている USP 製剤を個人輸入して使用する場合、USP 製剤の有効期間は約 1 年と短く、1 年に 1 回の受注生産販売であり、製剤を安定的に確保することは困難である。さらに、未承認薬であることから、検査を実施する際の被検者の同意取得も難しい。こうした状況から、社団法人日本腎臓学会は平成 8 年に腎機能（GFR）・尿蛋白測定委員会を発足させ、イヌリン製剤の国内開発を製薬会社に要望し、平成 15 年 1 月には「イヌリン製剤及びイヌリン測定試薬（酵素法）の腎機能（GFR）測定法としての早期承認・収載の要望書」を厚生労働省に提出している。

株式会社富士薬品は日本腎臓学会腎機能（GFR）・尿蛋白測定委員会からの要望を受け、本剤の開発を 〇〇 会社と共同で平成 〇〇 年 〇 月から開始した。その後、〇〇 会社の方針転換から、株式会社富士薬品が単独で本剤の開発を進めるに至った。原薬であるイヌリンについては、平成 〇〇 年 〇 月から関東化学株式会社と共同で開発している。

本剤は、腎臓の障害の程度を把握することを目的とする診断薬（腎機能検査薬）であり、1 バイアル（40mL）中にイヌリン 4g を含有する懸濁注射剤で、用時加熱溶解し、生理食塩液 360mL で希釈して点滴静注する。本剤投与後の尿中及び血清中のイヌリン濃度を測定し、Cin を算出することにより GFR を測定するものである。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬であるイヌリンは、チコリの塊茎から熱水抽出して得られた多糖類であり、その構造は元

素分析、質量平均分子量、赤外吸収スペクトル、粉末X線回折、核磁気共鳴スペクトル、質量スペクトル、メチル化分析で確認されている。

物理的・化学的性質に関して、性状、溶解性、吸湿性、旋光性、pH、熱分析、不純物（単糖、低分子糖、 ）、強制分解生成物（強制劣化試験、分解生成物の検出、分解生成物の構造推定）について検討されている。強制分解生成物としては、加水分解により果糖、ブドウ糖及びショ糖が同定されたほか、原薬の末端の構成単糖が脱離した2種の多糖類が推定された。

原薬の性状は、白色の粉末であり、におい及び味はない。また、非晶質であることは偏光顕微鏡及び粉末X線装置により確認された。

規格及び試験方法として、性状（外観、溶解性、 、 ）、確認試験（呈色反応、沈殿反応）、旋光度、純度試験（溶状、塩化物、硫酸塩、亜硫酸塩、重金属、カルシウム、ヒ素、 、 ）、乾燥減量、強熱残分、エンドトキシン試験、 含量、定量法（紫外可視吸光度測定法）が定められている。また、検討したが採用しなかった試験方法として、純度試験（ 及び残留溶媒）及び がある。

製剤については、規格及び試験方法として性状（外観、 ）、確認試験（呈色反応、沈殿反応）、浸透圧比、pH、純度試験（ ）、エンドトキシン試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験、質量偏差試験、 量及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

機構は、主に以下の点について検討した。

平均分子量 3,000～8,000 としていることについて、幅をもたせた理由及び分子量の上限と下限で何らかの物理化学的又は薬学的な性質の差異の有無について説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

本品は果糖が $\beta(2\rightarrow1)$ 結合で重合し、末端にブドウ糖が結合した直鎖状構造を有する高分子化合物であることから、結合グルコース含量（G%）と質量平均分子量（Mw）との間に関係式が成り立つ（ ）。この関係式に USP における結合グルコース含量の規定（ ）を適用した時に質量平均分子量が と算出されることから、平均分子量の幅を 3,000～8,000 とした。なお、USP 及び BP のいずれにも分子量に関する規定はない。また、薬学的な性質については低平均分子量イヌリン（平均分子量 ）と高平均分子量イヌリン（平均分子量 ）との間にクリアランス値の差は認められていない（ホ項参照）。

機構は、分子量 ～ についても同様にクリアランス値に差が認められないのか申請者に説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

イヌを用いた検討により、平均分子量 、 （本剤）及び の場合の C_{in} に差がないことを確認している。一般に、イヌリンの平均分子量は約 6,000 であるが、一部は約 10,000～15,000 の分子量のものも含まれると報告されている（Mogensen CE., Scand. J. Clin. Lab. Invest. 22, 203-207, 1968）。本論文では、イヌリンの分子量は直接測定していないが、キャリブレーション曲線から K_{av} 値 0.5 及び 0.9 の時、分子量がそれぞれ約 15,000 及び約 1,000 であると読み取れることから、本論文で使用されたイヌリンの分子量範囲は約 1,000～15,000 程度と推定される。さらに、静脈内への投与前後で、ゲルろ過カラムにより分画した溶出液のイヌリン濃度と K_{av} 値のプロットにほとんど変化がないことから、本試験で投与された全てのイヌリンが腎糸球体を通過し尿中に排泄されたと考えられる。すなわちイヌリンの分子量がどのような分布をしていたとしても、クリアランスは影響を受けなかったと結論されている。以上のことから総合的に判断して、分子量が 3,000～8,000 の間で C_{in} 値に差がないものと考えられる。

さらに、機構は、質量平均分子量について、質量平均分子量あるいは数平均分子量の規定を設定するよう求めた。申請者は以下のように回答した。

結合グルコース含量を測定することにより、質量平均分子量を推定することが可能である。ま

た、規格試験として結合グルコース含量を規定している。従って、平均分子量の規格への反映は必要ないと判断した。なお、原薬の出荷及び受入時の参考試験としてゲルろ過クロマトグラフ法による質量平均分子量の測定を実施し、製造者として品質を確保することを考えている。

機構は、原薬の溶解性に関して、原薬は水にほとんど溶けないが、種々の試験では温水に溶解させていることを踏まえ、温度と溶解度の関係、及び溶解の持続性と、規格として設定する必要性の有無について申請者に説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

水に対する溶解性について、測定温度範囲を $\blacksquare \sim \blacksquare ^\circ\text{C}$ として検討した。その結果、 $\blacksquare ^\circ\text{C}$ ではほとんど溶けず ($\blacksquare \text{mg/mL}$ 以下)、 $\blacksquare ^\circ\text{C}$ では溶けにくく (最大 $\blacksquare \text{mg/mL}$)、 $\blacksquare ^\circ\text{C}$ ではやや溶けやすく (最大 $\blacksquare \text{mg/mL}$)、 $\blacksquare ^\circ\text{C}$ では溶けやすい (最大 $\blacksquare \text{mg/mL}$) ことを確認した。また、溶解後の溶状について、原薬の規格試験で調製される $\blacksquare \%$ 水溶液を使用して最大 $\blacksquare$ 時間まで経時的に観察した。その結果、試験開始時から $\blacksquare$ 時間までは無色澄明であったが、 $\blacksquare$ 時間以降はイヌリンの沈殿析出による白濁を確認した。従って規格試験においては試料調製後、速やかに試験に供することが必要ではあるが、室温放置で $\blacksquare$ 時間まで変化を認めなかったことから、規格として設定する必要はないと判断した。

また、機構は、本剤に関して USP 及び BP には塩化ナトリウムの定量値が設定されているが、本剤では設定されていないことの妥当性について申請者に説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

本剤に含まれる塩化ナトリウムは等張化を目的に配合されており、有効成分ではなく、塩化ナトリウムの定量値を規格に設定する必要性はないと考える。また、等張化については浸透圧比で規定しており、実製造された製剤 3 ロットの浸透圧比が適切な範囲内で推移していることから、塩化ナトリウム含量は担保されると判断している。なお、USP 及び BP には浸透圧比に関する規定は無い。

機構は、実容量について、本剤の用法・用量では 1 バイアルの全量を生理食塩液で希釈して使用することから、アンプルから投与量を採取する上で必要な過量を前提とした日局の実容量試験の基準を適用することの妥当性について説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

本剤は注射剤であることから実容量試験を設定したが、本剤は用時溶解して用いる懸濁注射剤であり、日局の実容量試験の基準を用いることは不適切であると判断し、日局の質量偏差試験の基準を適用することとした。なお、基準変更による規格値への影響は認められていない。

機構は、旋光度の実測値 ($\blacksquare \sim \blacksquare ^\circ$) が規格設定の参考にしたとする BP の規格 ($-36.5 \sim -40.5 ^\circ$) に適合しないことについて申請者の見解を求めた。申請者は以下のように回答した。

イヌリン製剤の開発において、USP 製剤は入手できたが BP の規格品は入手できなかったこと、BP では結合グルコース含量、分子量に関する規定がなく、イヌリンの分子量範囲を推定することができないことから、基本的に USP を参考とした。今回申請したイヌリンの旋光度が BP 規格に適合しないことについては、分子量範囲の違いの可能性も考えられるが、その詳細な理由については不明である。しかしながら、今回申請したイヌリン原薬の旋光度の実測値 ($\blacksquare \sim \blacksquare ^\circ$) は USP 規格 ($-32.0 \sim -40.0 ^\circ$) の中心値である $-36 ^\circ$ 付近であり、その他の規格試験項目においても USP の規格範囲内であり、総合的に判断して、今回申請したイヌリン原薬は USP 規格品と同等なものであると判断した。

機構は、還元糖の規格値を実測値に基づき定めるよう申請者に求めたところ、申請時は USP (26th) に基づき 2.0% 以下とされていた規格値が $\blacksquare \%$ 以下とされた。また、これに伴い、製剤設計における pH $\blacksquare$ の加速試験結果が $\blacksquare$ ヶ月で $\blacksquare \%$ 以上になり規格に不適となった。pH の規格値は $\blacksquare \sim \blacksquare$ となっているが、規格設定試験及び安定性試験の実測値は pH $\blacksquare \sim \blacksquare$ であること、また製剤設計時の加速試験成績では pH $\blacksquare$ 近くの製剤の安定性は保証されていないことから、機構は pH の規格値を見直すよう申請者に求めた。申請者は、以下のように回答した。

製剤設計で pH $\blacksquare$ の製剤における加速試験 $\blacksquare$ ヶ月の還元糖の値は $\blacksquare \%$ であり、規格の $\blacksquare \%$ を

僅かにこえている。したがって、分解が明らかに抑制される pH ■■■～■■■に規格幅を変更する。平成 ■■■年 ■■月の申請ロット及び平成 ■■■年 ■■月の製造バリデーションロットに用いた粗原料の還元糖がそれぞれ ■■■及び ■■■%であったのに対し、平成 ■■■年 ■■月に原薬製造用として輸入した粗原料（先行サンプル ■■ロット）の還元糖は ■■■～■■■%であった。以上のことから、粗原料及びそれをを用いた原料について、今後実測値におけるデータを集積し、必要であれば規格幅の変更を考慮したい。

機構は、以上の回答を了承した。

さらに、機構は、臨床試験において用いられた製剤が、申請されている 1 バイアル中 40mL ではなく 1 バイアル中 20mL の製剤であることについて申請者に経緯等の説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

第 I 相試験においては、生理食塩液で調製した製剤を用いたが、pH の低下により長期の安定性の確保が難しいことが推測され、製剤処方への検討を行い、pH 調節剤（リン酸緩衝液）を用いて安定化した処方を開発し、第 III 相臨床試験では本処方を用いた。第 III 相臨床試験は 20mL 製剤で実施したが、20mL 製剤を 2 本使用するよりも 40mL 製剤 1 本を使用する方が調製における希釈作業の簡便性、異物混入、菌汚染リスクを低減できることを考慮し、申請製剤は 40mL 製剤とした。

機構は、臨床試験に用いた製剤と申請製剤の規格及び試験結果（実測値）について確認し、特段の問題は見あたらないと判断し、以上の回答を了承した。

ハ．安定性に関する資料

安定性に関して、原薬については長期保存試験（36 ヶ月）、苛酷試験（50℃及び 60℃で暗所、25℃で昼光色蛍光ランプ）及び加速試験（40℃、75%RH、暗所）が行われた。その結果、長期保存試験（36 ヶ月）で、pH の低下傾向及び還元糖の増加が見られた。また温度（50℃、60℃）に対する苛酷試験では、わずかな pH の低下及び還元糖のわずかな増加が見られ、光に対する苛酷試験では、ポリエチレン袋に入れたもの及びアルミ袋に入れたものの双方共にわずかな pH の低下を認めた。

製剤については長期保存試験（25℃、暗所）、苛酷試験（50℃及び 60℃で暗所、25℃で昼光色蛍光ランプ）、加速試験（40℃、75%RH、暗所）が行われた。その結果、苛酷試験（60℃）において沈殿物、上澄液及び溶解後の着色並びに還元糖の増加を認めた。その他の試験においては安定であった。

なお、本剤は無色バイアルに充填された注射剤（密封容器）であることから、湿度条件による苛酷試験は実施されなかった。

その他、本剤は用時加熱溶解し、生理食塩液で希釈して用いる製剤であり、加熱溶解時間が安定性に及ぼす影響について、加熱時間 ■■■分まではすべての測定項目に変化は認めなかったが、加熱時間 ■■■分以上で還元糖のわずかな増加及び加熱溶解後の液の着色が認められた。また加熱溶解後、室温放置した結果 ■■時間後に析出物が認められた。生理食塩液で希釈後、室温で ■■時間保存した結果、析出物は認められず、その他の測定項目においても経時変化を認めなかった。

以上の結果より、原薬は吸湿性であることから気密容器に保存すれば、医薬品が通常保存される条件下で長期安定であると考えられた。したがって、原薬の貯蔵方法は気密容器とし、有効期間は特に規定されなかった。製剤についても通常保存される条件下で長期間安定であると考えられることから、貯蔵方法及び有効期間は特に規定しないとされた。一方、製剤は長時間加熱溶解することで性状にわずかな変化が認められることから、投薬調製時の加熱溶解時間は ■■■分以内が望ましく、また生理食塩液で希釈後の安定性について検討した結果、■■■時間までは安定であるとされた。

機構は、加熱溶解時間及び希釈後の安定性について、生理食塩液で希釈後 12 時間以上放置した場合の結果について申請者に説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

開始時から 12 時間までは各試験項目に変化を認めていないが、12 時間において性状変化（わずかな析出物）を認めた。従って、本品は希釈後 12 時間以上の放置で性状に変化が認められることから、適用上の注意に、本剤は用時調製とし、速やかに使用する旨を記載する。

さらに、機構は、本剤は長時間加熱溶解することにより性状にわずかな変化が認められることから、投薬調製時の加熱溶解時間は 15 分以内とすることが望ましいとしていることについて、添付文書等に反映させる必要はないか検討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。

本剤の加熱試験の結果 15 分で液が着色したことから、添付文書中の調製方法に、20 分の加熱で完全に溶解しない場合は、更に 10 分間加熱し、溶解しない場合は、使用しない旨を記載し、15 分以上加熱しないよう加熱時間を規定している。しかし、この記載は溶解性を主眼に置いた記載であるため、さらに注意を促すため、使用上の注意の適応上の注意として、加熱前及び加熱後の液が澄明でないもの、あるいは黄色に着色したものは使用しない旨を記載する。

機構は、原薬の長期安定性試験成績において還元糖の割合が経時的に増加していることから、原薬の有効期限を定めるよう申請者に求めた。申請者は以下のように回答した。

原薬については、長期安定性試験において 12 ヶ月で還元糖の増加が認められている。しかしながら、その増加量は規格範囲内でありその他の測定項目においては経時的な変化を認めなかったことから、原薬は気密容器にて医薬品が通常保存される条件下で 3 年間安定であると考え。また、製剤については長期安定性試験において 36 ヶ月で各測定項目において経時的な変化を認めなかったことから、医薬品が通常保存される条件下で 3 年間安定であると考え。従って、原薬及び製剤の有効期間についてはそれぞれ 3 年とする。

機構は、原薬及び製剤の有効期限に関して 3 年間とすることは、提出されたデータから特段の問題はないと判断した。

二. 急性（単回投与）毒性、亜急性毒性、慢性（反復投与）毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料

申請時に提出された試験の成績のうち、GLP に準じた試験は、サル単回静脈内投与試験及びウサギ血管刺激性試験のみであったが、申請後にイヌ単回静脈内投与試験及びイヌ 4 週間反復静脈内投与試験の成績が追加提出された。なお、ラット単回静脈内投与試験（非 GLP）、イヌ単回静脈内投与試験（文献報告）及びイヌ 50～65 日間反復静脈内投与試験（文献報告）の成績が参考資料として提出されている。

サル単回静脈内投与試験は、循環器系への影響評価を目的とした薬理試験として実施され、単回投与毒性にかかわる項目について評価された。雄カニクイザルにイヌリン 100、300mg/kg を持続静脈内投与したが、死亡はみられず、一般状態等においてイヌリンに起因すると思われる変化はみられなかった。概略の致死量は 300mg/kg 以上と推定された。

イヌ単回静脈内投与試験では、500、1,000、2,000mg/kg を持続静脈内投与したが、死亡はみられず、一般状態等においてイヌリンに起因すると思われる変化はみられなかった。概略の致死量は 2,000mg/kg 以上と推定された。

イヌ 4 週間反復静脈内投与試験では、250、500、1,000mg/kg を持続静脈内投与した。死亡はみられず、一般状態等においてもイヌリンに起因すると思われる変化は見られなかったことから、無毒性量は 1,000mg/kg/日以上と推定された。

ウサギ血管刺激性試験では、ウサギの耳介後静脈にイヌリン製剤の 0.05mL (5mg/site) を 8 日間投与した。陰性対照（生理食塩液）投与群と質、頻度とも同程度の軽微な変化が認められたのみであったことから、本試験条件下において、本剤に血管刺激性はないものと判断された。

機構は、本剤は新有効成分含有医薬品であるが、評価し得る資料がほとんど添付されていないことの妥当性について申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

生殖発生毒性試験については、①イヌリンは細胞外液に分布し、細胞内にはほとんど取り込まれない性質を有していることから、生殖細胞/臓器に対して作用を示さないと考えられる。従って、イヌリンの静脈内投与により親動物の交尾・受胎能、胚・胎児の発達、母動物の分娩・哺育、新生児の身体的及び機能的発達などに有害な影響が発現するとは考え難い、②イヌリンは血漿蛋白には結合せず、代謝を受けず、腎糸球体のみで排泄され、生物学的に不活性で毒性が発現する可能性は低い、③欧米での長年にわたる使用経験から、生殖機能に関する有害な副作用報告はみられていない。

遺伝毒性試験については、①イヌリンと化学構造及び物理的・化学的性質が類似するフルクトオリゴ糖において、細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ試験、不定期 DNA 合成試験が実施されており、すべて陰性である、②構造類似のカルボキシメチルイヌリンについても細菌を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵母細胞を用いる染色体異常試験が実施されており、すべて陰性である、③イヌリンは血漿蛋白には結合せず、代謝を受けず、腎糸球体のみで排泄され、生物学的に不活性で毒性が発現する可能性は低い。

その他の毒性試験については、依存性試験について、①イヌリンは薬理試験の結果から、中枢神経作用を示さない、②イヌリンは血漿蛋白には結合せず、代謝を受けず、腎糸球体のみで排泄され、生物学的に不活性で毒性が発現する可能性は低い、③欧米での長年にわたる使用経験から、依存性を示唆する有害な副作用報告はみられていない。抗原性試験については、①欧米での長年にわたる使用経験から、ヒトでアレルギー反応が起こったという報告がない、②イヌリンは血漿蛋白には結合せず、代謝を受けず、腎糸球体のみで排泄され、生物学的に不活性で毒性が発現する可能性は低い。

以上、文献報告等に基づき、イヌリンは毒性学的見地から問題とすべき毒性を誘発しないと評価できることから、さらなる追加試験の必要性はないものと判断した。

機構は、文献報告であるが、イヌ単回及び 50～65 日間反復静脈内投与試験にて認められた赤血球、ヘモグロビン等の減少について、臨床使用時の安全性を説明すること及び同反復投与試験にて認められた腎所見とイヌリンとの関連性について、発現機序も踏まえて説明することを申請者に求めた。申請者は以下のように回答した。

単回投与試験にて、イヌに 200、600、3,000mg/kg の用量（投与容量は約 1、3、15mL/kg）で急速静脈内投与したとき、水血症に伴う赤血球系の変動（赤血球数、ヘモグロビン量あるいはヘマトクリット値の減少）が報告されているが、当該所見はイヌリンの直接作用によるものではなく 20%の高濃度イヌリン溶液を急速静脈内投与したことによる二次的変化と推察される。すなわち、当該変化は高濃度の被験溶液が急速に血管内に注入されたことにより血液浸透圧が上昇し、その平衡を保つための生体反応として水分が組織から流入したものと推察される。また、高用量では投与容量が 1 個体（平均体重 10kg）当たり 150mL と大量であったことから、血液希釈も加味されているものと考えられる。反復投与試験についても、イヌに 1,000～3,000mg/kg（漸増投与）あるいは 3,000mg/kg の用量、5～15mL/kg の投与容量で 50～65 日間急速静脈内投与したとき、同様の所見が報告されているが、イヌリンが過量な投与容量で急速静脈内投与されたことを考慮すると、単回投与と同様の機序によるものと推察される。臨床使用時の安全性については、臨床での使用は本薬の 1%溶液（上記動物試験の 1/20）を 5mL/kg の投与容量で 2 時間かけて持

続静脈内投与され、また、同用法・用量の欧米での長年にわたる使用経験から有害事象が報告されていないことから、イヌにおける上記所見は過酷な実験条件下で発現した非特異的な二次的変化であり、ヒトでは発現し難い所見であると考えられる。

また、同反復投与試験にて報告された腎所見とイヌリンとの関連性については、病理組織学的検査において 3,000mg/kg 群の 1 例に腎尿細管の拡張と沈着物（イヌリン円柱）がみられ、イヌリン円柱と関連して周囲の間質組織に炎症性細胞浸潤が認められた。イヌリン円柱の発現頻度は 1/4 例と低い、当該所見は 20% の高濃度イヌリン溶液が過量な投与容量（約 150mL/個体）で急速静脈内投与されたことに起因しているものと考えられる。すなわち、高濃度で、しかも過容量のイヌリン投与により、腎糸球体ろ液中の尿量とイヌリン濃度の不均衡（イヌリン濃度が過飽和）が起こり、その結果としてイヌリンが析出し（イヌリン円柱）、二次的な作用として腎尿細管の拡張や周囲の間質組織に炎症性細胞浸潤が発現したものと推察される。なお、ヒトでの安全性について、臨床の現場では 1% イヌリン溶液を 5mL/kg の投与容量で 2 時間かけて持続静脈内投与されること及びイヌでのイヌリン円柱の発現用量は臨床用量に比して高用量であったことから、ヒトにおいて腎障害が発現する可能性は低いと考えられる。

機構は、胎児への影響について申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

イヌリンの胎児移行性を報告している論文が 3 報検索された。論文中にイヌリンの胎児への影響に関する記載はなく、詳細については不明であるが、胎児への重篤な副作用はなかったものと推察された。なお、イヌリンは胎盤透過性があることから、添付文書にその旨記載した。

以上、機構は申請者の回答を了承した。

機構は、評価可能な資料が少ないため、本剤の毒性プロファイルは、十分に検証されているとは言えないが、イヌリンの臨床使用実績及び生物学的に不活性で毒性がないとされていること等の理由から、臨床使用において毒性が問題となる可能性は低いと考える。

ホ. 薬理作用に関する資料

(1) 効力を裏付ける試験

本剤の効力を裏付ける試験は、イヌリンには薬理活性がないとされているため実施されていないが、本剤は一定幅の分子量分布を有するため、分子量の違いがクリアランスに及ぼす影響が検討された。

1) 分子量分布の差に基づくイヌリンクリアランスへの影響に関する試験成績及び文献的考察

平均分子量 [] 及び [] のイヌリン並びに本剤（平均分子量 []）のクリアランスが雌性イヌで比較検討された（n= []）。各々 [] mg/body の用量で急速静脈内投与したとき、それぞれの全身クリアランス（CL_{tot}）は [] ± []、[] ± [] 及び [] ± [] mL/min で、分子量の違いによるクリアランスの相違は認められなかった。腎糸球体においては、分子半径が約 [] nm 以下のすべての中性分子はろ過され、約 [] nm より大きい分子は実質的にろ過されず排除されるとされている。イヌリンの分子半径は、約 [] nm（[] ~ [] nm）と推定されていることから、イヌリンは腎糸球体から完全にろ過されるものと推察される。さらに、ヒトに投与される前のイヌリンと静脈内投与された後のイヌリンの血漿中及び尿中の分子量分布（ゲルろ過カラムクロマトグラム）が変化しないことが報告されており（Mogensen CE, Scand J Clin Lab Invest 22, 203-207, 1968）、ヒトに静脈内投与されたイヌリンは分子量（約 1,000~15,000）に関係なく、等しく糸球体でろ過されるものと考えられている。

(2) 一般薬理試験

申請時に提出された試験成績は循環器系と補体に及ぼす影響に関するもののみであったが、申請後に中枢神経系に及ぼす影響を検討した試験成績が提出された。

1) 循環器系に及ぼす影響

雄性カニクイザルにおける心電図、血圧及び心拍数に及ぼすイヌリンの静脈内投与の影響が無麻酔無拘束下にて検討された。本剤（100 及び 300mg/kg）投与群及び対照群（生理食塩液）が設定され、3 期のクロスオーバー法（休薬期間 1 週間以上）により試験が実施された（n=4）。溶液は 30 分間かけて持続静脈内投与された。いずれの用量群も、対照群と比較して心電図各波の持続時間（QTc、PQ、QRS）や心拍数及び平均血圧に統計的有意差は認められず、心電図波形にもイヌリン投与による影響は認められなかった。

2) 補体に及ぼす影響（抗補体性否定試験）

イヌリンは *in vitro* において補体第二経路を活性化することが知られており、ヒトにイヌリンを持続静脈内投与した時、 β 1C グロブリン（補体第 3 成分（C3）を含む）と補体活性が低下したとの報告がある（Nissenson, A.R. et al., Nephron, 23, 218-222, 1979）ことから、緬羊の保存血液を用いて *in vitro* でイヌリンの抗補体価を測定し、補体系への影響が検討された。本試験は生物学的製剤基準の試験法で実施された。本剤 ■■■ 及び ■■■mg/mL の最終濃度で ■■■ 単位の補体（試薬の乾燥補体を希釈して調製）と反応させ抗補体価を求めた。その結果、最終濃度 ■■■ 及び ■■■mg/mL の抗補体価はそれぞれ ■■■ 及び ■■■ 単位であった。生物学的製剤基準では抗補体価が 20 単位以下のとき抗補体性がないと判定される。以上より、イヌリンは ■■■mg/mL（臨床血中濃度の ■■■ 倍）までは補体系に影響を及ぼさないと考察された。

3) 中枢神経系に及ぼす影響

雄性 6 週齢 SD 系ラットにおける中枢神経系に及ぼす本剤の影響について追加検討された。生理食塩液を対照群として、本剤 500、1,000 及び 2,000mg/kg を単回尾静脈内投与し、投与前、投与後 5、30 分及び 2 時間に機能観察総合評価法に基づきホームケージ及びオープンフィールド内での観察、ハンドリングによる評価、感覚・運動機能検査及び体温測定を行った（各群 n=8）。その結果、いずれの用量においても、中枢神経系への影響を示唆する変化は認められず、本剤は、ラットへの単回静脈内投与では 2,000mg/kg までは中枢神経系へ影響を及ぼす可能性はないものとされた。

機構は、本薬は生物学的に不活性で薬理作用を持たないことから、循環器系と補体に及ぼす影響以外検討しなかったとの申請者の説明に関し、第Ⅲ相臨床試験で神経系障害等の有害事象が観察されていることについて、これらの症状と本剤との関連を実験データ等の科学的根拠に基づき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。

イヌ単回静脈内投与試験及びイヌ 4 週間反復静脈内投与試験の結果、いずれの試験においても異常は認められなかった（二項参照）。また、ラットにおける単回投与毒性試験（非 GLP 試験、参考資料）において、雄性 6 週齢 SD 系ラットに本剤 500、1,000 及び 2,000mg/kg の用量（各群 n=6）で、約 20mL/min の投与速度で尾静脈より急速静脈内投与し、一般状態の観察を投与当日は投与 6 時間後まで 1 時間毎、その後翌日からは毎日 1 回 7 日間行った。その結果、身もだえや旋回、異常発声、協調運動性の消失あるいは常同行動などの中枢神経に異常を認める症状は発現しなかった。

一般薬理試験でカニクイザルを用い循環器系に及ぼす影響を検討した試験においては、雄性カ

ニクイザルにインスリンを 100 あるいは 300 mg/kg の用量で自動輸液ポンプを用いて約 30 分間かけて単回持続静脈内投与し、一般状態の観察を投与日は投与開始から投与終了後 30 分まで、翌日より毎日 1 回 4 日間行った。その結果、中枢神経系への影響を疑わせる異常な行動等なら特記すべき症状は認められなかった。なお、文献報告(Hueper, W.C., Arch Pathol. 40, 11-13, 1945)でも、インスリンを 4 匹のイヌに約 3,000mg/kg (うち 2 匹は約 1,000mg/kg より漸増)の用量で 50~65 日間 1 日 1 回 (5 日/週) にわたり急速静脈内投与したときの試験結果が記載されているが、一般症状に関する記載がないことから中枢神経系への影響を示唆する特記すべき症状は観察されなかったものと推察する。したがって、ラット及びイヌにおける一般状態観察においても中枢症状を示唆する所見はないものとする。以上のことから、本薬が中枢神経系に対し影響を及ぼす可能性はないものと判断した。

さらに、インスリンの毒性に関する文献を検索した結果、上記論文を含めて中枢神経系に対する有害作用を報告している論文は一報も認められなかった。また、ヒトで Cin を測定している論文においても中枢神経系に対する有害事象を報告しているものはない。

以上のことから、インスリンが中枢神経系に対し影響を及ぼす可能性はないと推察され、第Ⅲ相臨床試験で認められた神経系に関する有害事象は軽度であり、また、回復も認められていることから偶発的な所見であったとされた。

機構は、以上の回答を基本的に妥当と判断し、本剤を用いた試験成績及び文献調査の結果より、本剤が臨床において中枢神経系に有害な影響を与えることは殆ど無いものと判断した。なお、機構は、本剤の補体に及ぼす影響については、非臨床試験の成績からは特段の問題はないと考えるが、文献及び臨床試験の成績をも踏まえ、市販後の調査等の必要性について検討すべきと考える(ト項参照)。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

(1) インスリンの定量方法

1) 酵素法

酵素法は [] 会社にて開発された方法で、インスリンを [] し、 [] を特異的に測定する方法である。 []

[]
[]
[]
[]
[]
[]
[] で測定する。臨床試料については、 []
[] にて測定した。

2) アンスロン法

血清は前処理剤 ([] mol/L 過塩素酸) で処理し、尿は精製水で適宜希釈した後、アンスロン試薬と反応させ、吸光度を分光光度計で測定する。

3) 酵素法とアンスロン法との相関性

第Ⅰ相臨床試験 (スタディ 1) のときの酵素法並びにアンスロン法で測定した血清中濃度及び尿中濃度について、全測定時点 (区間) の濃度と Cin 測定時点 (区間) のみの濃度とによる両測定法の相関性が検討された。その結果、血清中濃度並びに尿中濃度ともに両測定法間に良好な相

関性が得られた。

(2) 動物における成績及び文献調査

1) 吸収

雄性ラットに本剤 50、100 又は 200mg/kg を急速静脈内投与した時の血漿中インスリン濃度の消失半減期 ($t_{1/2}$) は 41.6～69.9 分であった (各群 $n=3$)。そのときの投与直後の 0 時間へ外挿した濃度 (C_0) 並びに $AUC_{0-\infty}$ は用量に依存して直線的に増加し、50～200mg/kg の用量間で線形性が認められた。

雌性イヌに本剤 1,000mg/body を急速静脈内投与したときの血漿中インスリン濃度の $t_{1/2}$ は 40.1 分であり、 C_0 は 1.02mg/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は 25.44mg・min/mL であった ($n=4$)。一方、本剤 1,000mg/body を 90 分間持続静脈内投与 (0～30 分までは 1000mg/40mL/hr/body、その後の 30～90 分は 500mg/20mL/hr/body の速度で投与) したとき、維持量注入時の 75 分における血漿中濃度 (C_{75min}) は 0.20mg/mL で、45～90 分の間はほぼ一定の濃度で推移した ($n=3$)。投与終了後の血漿中インスリンの $t_{1/2}$ は 42.6 分であった。投与法に依存しない各薬物速度論的パラメータ ($t_{1/2}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 V_d 及び CL_{tot}) は、急速静脈内投与群及び持続静脈内投与群間で同様であった。

2) 分布

① 組織内分布

インスリンの分布については、インスリンスペースの分布の考え方が生理学では一般的となっており (Seldin, D.W. et al. eds., THE KIDNEY 3rd Edn, Lippincott Williams & Wilkins, 749-769, 2000, Brenner, B.M. ed., THE KIDNEY 6th Edn, W.B. Saunders Company, 1129-1170, 2000)、分布試験は新たに実施されていない。なお、これらを示唆する知見として、ラット及びモルモットに 3H -インスリンを腹腔内投与し甲状腺への放射能分布をマイクロオートラジオグラフィにより測定したとき、インスリンは細胞間隙にのみ分布することが報告されている (Chow, S.Y. et al., Endocrinology 77, 818-824, 1965)。また、 ^{14}C -インスリン 5 μ Ci をヒトの前腕動脈へ投与したときの前腕静脈内血漿中濃度は、マーカーとして用いた ^{125}I -アルブミンと同様な推移を示し、インスリンは筋肉細胞内へは取り込まれず毛細血管と細胞間隙のみに分布することが報告されている (Keiding, S. et al., Acta Physiol Scand 133, 335-342, 1988)。

② 胎児移行性

インスリンの胎児移行性について、試験は実施されていない。なお、胎児移行性を示唆する知見として、帝王切開前あるいは人工妊娠中絶前の被験者にインスリンを静脈内投与したときの臍帯血並びに新生児の血液中濃度あるいは体腔液中濃度を測定した報告があり、インスリンは妊娠初期及び後期の胎児へ移行したとされている (Bain, M.D. et al., J Physiol 399, 313-319, 1988, Thornburg, K.L. et al., Am J Obstet Gynecol 158, 1165-1169, 1988, Jauniaux, E. et al., Am J Obstet Gynecol 176, 33-36, 1997)。

③ 血漿蛋白結合

インスリンの血漿 (血清) 蛋白結合について、試験は実施されていない。なお、成書において GFR マーカーとなり得る物質の判定基準が上げられており (Seldin, D.W. et al. eds., THE KIDNEY 3rd Edn, Lippincott Williams & Wilkins, 749-769, 2000)、その判定基準は①生物学的に不活性で無毒性、②血漿蛋白に結合しない、③糸球体毛細管壁で自由にろ過される、④腎臓で代謝も生合成もされず、貯蔵もされない、⑤尿細管で再吸収も分泌もされない、⑥広い血漿濃度範囲にわたって、クリアランス値が一定である、⑦無糸球体魚類では排泄されない、とされて

いる。インスリンはこれらの判定基準に全て合致した物質であるとされている。また、その他の成書においてもインスリンは糸球体限外ろ過マーカーとして gold standard であることが示されており、その中でインスリンは血漿蛋白に結合しないと記載されている (Brenner, B.M. ed., THE KIDNEY 6th Edn, W.B. Saunders Company, 1129-1170, 2000)。

3) 代謝

インスリンの代謝試験は実施されていない。なお、静脈内投与時のインスリンは代謝されないことが知られている (Seldin, D.W. et al. eds., THE KIDNEY 3rd Edn, Lippincott Williams & Wilkins, 749-769, 2000)。また、ヒトに投与されたインスリンと尿中に排泄されたインスリンとの分子量分布に違いのないことが報告されている (Mogensen, C.E., Scand J Clin Lab Invest 22, 203-207, 1968)。

4) 排泄

① 尿中排泄

雄性ラット (n=3) に本剤 100mg/kg を急速静脈内投与したとき、最初の採尿区間の 6 時間までに投与量の $108.40 \pm 5.86\%$ が排泄され、その後の排泄は認められなかった。また、雌性イヌ (n=4) に 1,000mg/body でインスリン製剤を急速静脈内投与したとき、投与後 2 時間までに $85.39 \pm 3.73\%$ が尿中に排泄され、6 時間後には $98.84 \pm 2.45\%$ に達し、その後の排泄は認められなかった。雌性イヌ (n=3) に本剤 1,000mg/body でインスリン製剤を 90 分間持続静脈内投与したとき (0～30 分までは 1,000mg/40mL/hr/body、その後の 30～90 分は 500mg/20mL/hr/body で投与)、投与開始から 8 時間で $99.14 \pm 5.11\%$ が尿中に排泄された。

② 胆汁中排泄

胆管カニューレ処置した雄性ラット (n=3) に 100mg/kg のインスリン製剤を急速静脈内投与したとき、胆汁中にインスリンの排泄は認められなかった。

なお、インスリンは腎糸球体より尿中へ排泄され糞中へは排泄されないことが示唆されているため、糞中排泄の検討は実施していない。

(3) ヒトにおける成績

1) 用量依存性

健常成人男性に 1.5、3 あるいは 6g のインスリンを含む製剤 300mL/body を、最初の 30 分は 300mL/hr の速度で、30～120 分までは 100mL/hr の速度で維持量を持続静脈内投与したとき、血清中インスリン濃度は各用量群とも維持量注入時の 45～105 分の間、ほぼ一定の濃度で推移し、投与終了後は速やかに消失した (各群 n=6)。C_{max} 並びに AUC_{0-∞} は用量依存的に増加し、1.5～6g の用量間で線形性が認められた。C_{in} を測定するときの用量である本剤 3g を持続投与したとき、維持量注入時の C_{max} は 0.139mg/mL の濃度を示し、AUC_{0-∞} は $0.419 \pm 0.089 \text{ mg} \cdot \text{hr/mL}$ であった。投与終了後は半減期 1.57 時間で速やかに消失した。

また、このときの各用量群におけるインスリンは、投与開始後 12 時間 (投与終了後 10 時間) でほぼ完全に尿中へ排泄されることが示された。

2) 蛋白質食摂取による影響

健常成人男性 (各群 6 例) に、動物性及び植物性蛋白質食摂取時並びに非摂取時にインスリン製剤 5g/500mL/body を、最初の 30 分は 300mL/hr の速度で、30～240 分までは 100mL/hr の速度で維持量を持続静脈内投与された。そのときの各群の維持量注入時の血清中インスリン濃度並びに投与終了後の消失は近似し、各蛋白質食摂取による影響はほとんど認められなかった。

また、このときの各群における尿中インスリン排泄率は、投与開始後 12 時間（投与終了後 8 時間）で投与量のほぼ 100%であり、その後の排泄はほとんど認められなかった。

機構は主に以下の点について検討した。

1) 定量法である酵素法について、開発理由と経緯について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本邦におけるインスリン定量法としては、臨床検査法提要（第 31 版, 1998）にアンスロン法による Cin 測定法が収載されているが、アンスロン法は強酸での加熱操作を伴うため測定の際に注意が必要であり、操作も煩雑なこと、及び反応が非特異的でグルコースなど他の糖類の影響を受けること等の問題点が指摘されている。また、クリアランス施行中に血糖が大きく変動する場合や高度な尿糖がある場合には、酵素法での測定が望ましいとされている。酵素法によるインスリン定量法については以前から報告されていたが、これらの方法でインスリンを感度良く測定するには長時間の反応を要するため、臨床検査に使用される自動分析機への適用が可能で、正確かつ簡便な新規インスリン測定酵素法試薬の開発が望まれ、XXXXXXXXXX株式会社が平成 XXXX 年 XX 月に開発に着手した。なお、株式会社富士薬品と XXXXXXXXXX 株式会社は共同開発契約を締結し、協力して、製剤、測定法の開発を進め、平成 15 年 6 月に株式会社富士薬品がインスリン製剤を、XXXXXXXXXX 株式会社がインスリン測定法（酵素法）を申請した。

2) ヒトと動物間（ラットとイヌはほぼ同等）でインスリンの消失半減期に乖離が認められることについて説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

消失半減期 ($t_{1/2}$) は、分布容積 (Vd) と CL_{tot} より、「 $t_{1/2} = \ln 2 \cdot Vd / CL_{tot}$ 」の関係式から計算される。すなわち、 $t_{1/2}$ の長さは Vd と CL_{tot} によって決定される。ラット及びイヌの Vd (細胞外液量: インスリンスペース) については、288mL/kg 及び 226mL/kg と報告されている (Biewald, N. and Billmeier, J. *Experientia* 34, 412-413, 1978)。ヒトでは、体重の 20% が細胞外液量とされていることより Vd は 200mL/kg と計算される。一方、インスリンの各動物における CL_{tot} の平均値は、申請者の試験結果からは、ラットでは $6.5 \pm 1.0 \text{ mL/min/kg}$ 、イヌでは $4.10 \pm 0.22 \text{ mL/min/kg}$ 、ヒトでは $1.94 \pm 0.24 \text{ mL/min/kg}$ である。これらの Vd 及び CL_{tot} を用いて上述の関係式 ($t_{1/2} = \ln 2 \cdot Vd / CL_{tot}$) より、ラット、イヌ及びヒトの $t_{1/2}$ を求めると、それぞれ 30.7min、38.2min 及び 71.4min と算出される。これらの値は、資料概要に記載した $t_{1/2}$ (ラット: 41.6min、イヌ: 40.1min、ヒト: 94.2min) より多少短く算出されているもののラット及びイヌでは比較的近似した値となり、ヒトではラットやイヌに比較し長くなっている。以上のように、ラット、イヌ及びヒトの体重当たりの Vd は、体重が大きくなるに従い小さくなり、 CL_{tot} も体重が大きくなるに従い小さくなる。しかし、その割合は必ずしも一定でなく、動物種固有の Vd 並びに CL_{tot} が関係することより、ヒトと動物間（ラットとイヌはほぼ同等）でインスリンの消失半減期が乖離したものと考察している。

機構は、ラット、イヌ及びヒトの間で半減期が異なっても本剤の有効性及び安全性に影響がないか、申請者の見解を求めた。申請者は以下のように回答した。

ラット、イヌ及びヒトにインスリンを投与すると腎糸球体により尿中へ排泄されるため、消失相の半減期は GFR に依存する。本剤の有効性は GFR の評価であるので、半減期が異なることによる有効性への影響はない。さらに、安全性については、最も半減期の長いヒトにおいても投与終了時 10 時間（投与開始後 12 時間）には尿中へほぼ 100% 排泄されること、臨床試験において特に問題となるような有害事象が認められないことより、ラット及びイヌに比べてヒトでの半減期が長くなることによる有効性及び安全性への影響は無いものとする。

機構は、ヒトと他の動物間での試験成績に差は認められるが、これらの違いは本剤の有効性及び安全性に影響を与えないことから特段問題はないと判断した。

3) インスリンは胎児へ移行するとの報告があることから、その胎盤透過の機序について説明

を求めた。申請者は以下のように回答した。

ヒトの胎盤における血液-胎盤関門は血液絨毛構造からなり、母体から胎児への薬物輸送は、“母体血→合胞体性栄養膜細胞 (syncytiotrophoblast) →細胞性栄養膜細胞 (cytotrophoblast) と胎児血管内皮細胞の基底膜→胎児血管内皮細胞→胎児血”の経路で行われる。血液-胎盤関門として重要な働きをしているのは、この中の合胞体性栄養膜細胞であり、一般に薬物は血液絨毛構造の合胞体性栄養膜細胞を介して透過するとされている。もうひとつの輸送経路として、合胞体性栄養膜細胞の細胞間隙 (ポア) を通過する経路が考えられる。イヌリンは水溶性でイオン化もせず、また細胞内へ取り込まれないことより、胎盤の細胞間隙 (ポア) を通って移行しているものと考えられる。以上を踏まえ、イヌリンの胎盤透過性について、安全性情報の内容を充実させるため、使用上の注意及び妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項を変更する。なお、妊娠中期での胎盤透過性については文献報告等の情報はなく明らかではないが、イヌリンが妊娠初期及び後期でポアルートにより胎盤を透過することより、妊娠中期においても同様なメカニズムで胎盤を透過する可能性は否定できない。従って、イヌリンの胎盤透過性については、妊娠期を通しての注意喚起とした。

機構は、以上の回答を了承した。

4) 分布に関して、イヌリンが血管と細胞間隙にのみ分布し、細胞内に取り込まれない理由について説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

イヌリンに限らず、オリゴ糖やそれ以上の多糖は、単糖に分解されないと細胞内へは取り込まれないとされている。これは、グルコースなどの一部の単糖が、トランスポーターを介して細胞内に入るのに対し、二糖以上の多糖はトランスポーターがないために細胞内へは入らないものと考えられる。今までに、二糖以上の糖がトランスポーターの基質になるという報告はない。また、イヌリンは生体内で代謝されないため、単糖になることもない。従って、静脈内投与されたイヌリンは細胞内へ取り込まれず、細胞外液 (細胞間隙) にのみ分布することになる。このような性質から、イヌリンは細胞外液量のマーカーとして使用されている。

機構は、本剤の有効成分であるイヌリンが体内において単糖になることは無いとしているが、本剤の保存期間中に生成する分解物 () を考慮して体内動態の検討の必要はないか申請者の見解を求めた。申請者は以下のように回答した。

本剤の ヶ月長期安定性試験において、保存期間中に生成する分解物 () の値は % 以下であり、調製時の値 (%) からの増加はわずかであった。さらに、有効性及び安全性の評価においても製剤中に含まれる も含めた評価はなされているものとする。また、本剤を 分加熱処理した劣化製剤について、ラットの安全性 (急性毒性試験) 及び有効性 (全身クリアランス試験) の検討を行っているが、通常の製剤との違いは認められなかった。

機構は、イヌリンは細胞内に取り込まれないとの申請者の説明、及び製剤中に含まれる不純物 (主に還元糖) が本剤の規格値内であれば生体に及ぼす安全性と本剤の有効性に影響を与えないことについて説明が適切になされたことから、以上の回答について了承した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

(1) 提出された資料の概略

第Ⅰ相試験 (単回投与試験) (ト-1)、第Ⅰ相試験 (蛋白質食摂取による影響) (ト-2)、第Ⅲ相臨床試験 (ト-3) の3試験が評価資料として提出された。

1) 第Ⅰ相試験 (添付資料ト-1)

健康成人男子 27 例（平均 22.2 歳）を対象に、本薬 1.5g から投与を開始し、忍容性を確認しながら 3g、6g と漸次高用量に移行し安全性と薬物動態の検討を行う、プラセボ対照の単回静脈内持続投与試験（単盲検試験）が、1.5g、3g、6g 投与群各 6 例、プラセボ投与群 9 例で実施された。投与方法は、それぞれ 2、4、8g/400mL の濃度に生理食塩液で希釈し、前腕部静脈より輸液ポンプを用いて、初回投与量として投与速度 300mL/hr で投与開始 30 分後まで持続投与し、その後投与速度を 100mL/hr まで落とし、90 分間にわたり持続投与（プラセボは生理食塩液のみを同様に投与）した。

試験の結果、本剤投与群 18 例中 4 例（5 件）に有害事象として頭痛及びアミラーゼ上昇、尿蛋白(+)、CPK 上昇、腹部膨満感が観察された。頭痛及び腹部膨満感はいずれも軽度であり、無処置で症状が消失した。臨床検査値の変動も軽度で、臨床上問題となるものではなかった。有害事象の本剤との因果関係はいずれもなしと判定された。有害事象発現率において各投与群とプラセボ群（9 例中 3 例に 6 件発現）の間で差はなく、本剤の 1.5g、3g、6g の各用量での忍容性が確認された。（薬物動態についてはへ項参照）

また、血清中及び尿中インスリン濃度をアンスロン法と酵素法で測定し比較したところ、両測定法の相関性は良好であり、測定値についても差を認めなかった。

Cin と同時期 Ccr 及び 24 時間 Ccr を採血、採尿各 3 ポイントによる平均で比較したところ、健常成人男性においては、Cin より同時期 Ccr 及び 24 時間 Ccr が若干高値を示した。

2) 第 I 相試験（添付資料ト-2）（蛋白質摂取による腎クリアランスへの影響）

健常成人男性6例を対象に、食事制限下において本剤を単回静脈内持続投与した際の食事(特に牛肉)中の蛋白質が腎クリアランスに与える影響を検討する目的で、絶食群、動物性蛋白質食摂取群、植物性蛋白質食摂取群の3群3期クロスオーバー試験が実施された。投与方法は、5g/500mL の濃度に生理食塩液で希釈し、初回投与量として投与速度300mL/時間で投与開始30分後まで持続投与、その後100mL/時間で210分間持続投与とされた。

試験の結果、採血、採尿各 4 ポイントにおける Cin の最大値の比較において、絶食群と比し動物及び植物蛋白質食摂取群では有意ではないが上昇する傾向が認められた。また、Ccr でも各時点において、絶食群と比較して動物及び植物蛋白質食摂取群で高値を示す傾向が見られたが、最大値の比較において有意差は認められなかった。安全性については、植物性蛋白質食摂取時の 6 例中 5 例に消化管障害（泥状便 4 件、水様便 2 件）が認められたが、全被験者とも 1 回限りの症状であったことと他の食事群ではこのような有害事象は確認されていないことから、植物性蛋白質食の影響であるものと推測された。また、治験責任医師により本剤との関連性は否定されているが、2 例に隔週投与 3 期目において、絶食群で血清補体価（CH50）ならびに植物性蛋白質食摂取群で血清補体成分（C3）の低下が見られ、いずれも 1 週間後には投与前値に回復していることが確認された。有害事象はいずれも軽度なものであり、5g を 3 期に渡り隔週で反復投与した際の忍容性が確認された。

3) 第 II 相試験

用量反応性試験は、本剤の使用は臨床検査法提要（第 31 版, 1998）のクリアランス測定法（簡易標準クリアランス法）に準じて行うとすることで必要ないと判断し、実施されていない。

4) 第 III 相試験（添付資料ト-3）

本剤による Cin と Ccr を比較し、クリアランス比（Ccr/Cin）が 1.16 以上の高値を示すことを検証すると同時に本剤の安全性について確認し、さらにインスリンの血中及び尿中濃度の測定について、アンスロン法と東洋紡績株式会社で開発中の酵素法で比較する目的で実施された。試験デザインは非盲検試験、対象被験者は年齢 20 歳以上の急性腎炎症候群、慢性腎炎症候群、ネフロ

一ゼ症候群、糖尿病患者で、投与開始前 30 日以内の Ccr が 30~80mL/min/1.73m² の範囲内の患者とされた。浮腫、排尿困難、前立腺肥大、乏尿のある患者、ビタミン E、プロブコール、エリスロポエチン、免疫抑制剤、セフェム系抗生物質、腎移植による治療を受けた患者、てんかん発作、喘息、悪性新生物、うっ血性心不全のある患者は除外された。

症例数は、文献値よりクリアランス比の平均を 1.5、標準偏差 0.4 と仮定して、クリアランス比が 1.16 以上であることを検証するための例数を算出すると 17 例と少なかったため、安全性評価の観点から当初 150 例と設定された。しかし症例確保が困難となったため有効性及び安全性に関する中間評価を行い、100 例を超える症例数が確保できれば本剤の有効性及び安全性は担保できると判断し、最終的には登録例数 129 例（投薬例数 126 例）で試験を終了した。

本試験での用法・用量は、本薬 3g/300mL を前腕部静脈等より輸液ポンプを用い、投与開始後 30 分間は 300mL/時間の投与速度で、以後 90 分間（投与開始後 30~120 分間）は 100mL/時間の投与速度で持続注入とされ、投与期間は 1 日で、血糖降下剤、H₂ ブロッカー等、本治験に影響を及ぼすと考えられる薬剤の併用は禁止された。なお、検査当日は絶食し、本剤投与前 30 分に 500mL の飲水を行い、さらに投与中も尿量相当分（約 60mL）の飲水を採尿毎に行う水負荷を行い、計 3 回の採血と採尿を行った。

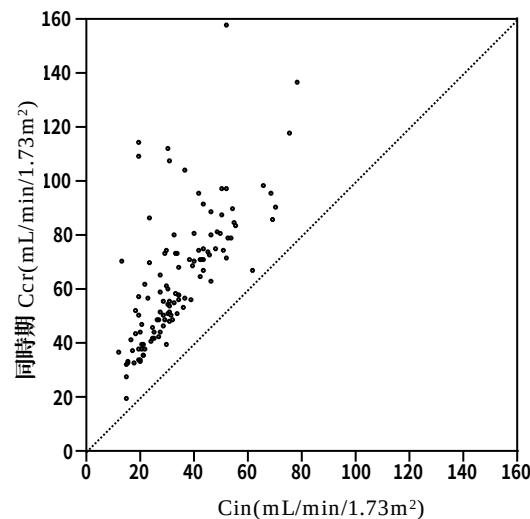
主要評価項目は本剤を用いた Cin（酵素法による測定値）と同時期に測定した Ccr（酵素法）のクリアランス比の評価とした。副次評価項目としては、①本剤を用いた Cin（アンスロン法及び酵素法）と同時期に測定した Ccr（ヤッフエ法及び酵素法）のクリアランス比の評価（主要評価項目に該当する組み合わせを除く）、②①と同様の組合せのクリアランス差の評価、③本剤を用いた Cin（アンスロン法及び酵素法）と 24 時間 Ccr（ヤッフエ法及び酵素法）のクリアランス比の評価、④③と同様の組合せのクリアランス差の評価、及び⑤血清中および尿中の本剤濃度をアンスロン法および酵素法により比較検討することとした。

安全性については、有害事象、副作用、臨床検査値異常変動及びバイタルサイン異常変動が評価された。

登録例数は 129 例で、Ccr 測定日が 30 日より前であったため不適格と判断された 1 例、登録後に対象外疾患と判断された 1 例、投与前に完全排尿が不能と判断された 1 例を除く 126 例に本剤が投与された。投与例から、アルツハイマー病により本治験への自由意志による参加と認められない 1 例が除外され、安全性（SP）解析対象例は 125 例、そのうち対象外疾患、併用禁止薬投与等の 9 例を除く有効性（FAS）解析対象例数 116 例、さらに採血ミス、治験薬を完全に投与できなかった 10 例を除く有効性（PPS）解析対象例数 106 例とされた。

FAS での患者背景として、対象疾患は慢性腎炎症候群（65.5%）、糖尿病（28.4%）、ネフローゼ症候群（4.3%）、急性腎炎症候群（1.7%）であり、年齢分布は 49 歳以下が 21.6%、50-64 歳が 38.8%、65-79 歳が 34.5%、80 歳以上が 5.2%であり、性別は男が 65.5%、女 34.5%であり、既往歴ありが 71.6%、なしが 28.4%であり、Performance status grade (PS) 0 が 71.6%、1 が 26.7%、2 が 1.7%、3-4 が 0%であり、組み入れ時 Ccr は 30 台が 22.4%、40 台が 17.2%、50 台が 27.6%、60 台が 19.8%、70 台が 12.9%であった。PPS においてもほぼ同様な割合であった。

有効性について、主要評価項目である Cin と同時期 Ccr の酵素法による測定値の比較では、FAS においてそれぞれ 34.96±14.41、63.58±24.06mL/min/1.73 m²（平均値±標準偏差、以下同様）であり、クリアランス比は 1.93±0.73 であった。比の信頼区間は 1.796~2.064 であり、本治験の検証すべき設定値 1.16 より有意に大きかった（p<0.0001、t 検定）。また、すべての症例で同時期 Ccr は Cin より高値を示し、Cin と同時期 Ccr との間に有意な相関（傾き：1.167、y 切片：22.765、相関係数：0.699、p<0.0001）が認められ、クリアランス比は Cin が低値であるほど大きくなる傾向が認められた（下図）。PPS においてもほぼ同様な結果が示され、解析対象集団の違いによる大きな差はなかった。



副次評価項目とした Cin と同時期 Ccr の各測定法によるクリアランス値及びクリアランス比（酵素法／酵素法を除く）について、いずれの測定法の組み合わせにおいても、クリアランス比の平均値は 1.66～1.89 であり、本治験の検証すべき設定値 1.16 より有意に大きかった ($p<0.0001$, t 検定)。また、Cin と 24 時間 Ccr の各測定法によるクリアランス値及びクリアランス比について、いずれの測定法の組み合わせにおいても、クリアランス比の平均値は 1.42～1.67 であり、本治験の検証すべき設定値 1.16 より有意に大きかった ($p<0.0001$, t 検定)。血清クレアチニンと Cin の関係は、Cin が 80 未満でも血清クレアチニンが正常範囲内にある症例が約 10% 認められた。Cin が 30 未満の場合、血清クレアチニンは Cin の低下に伴い高値を示す傾向が認められたが、正常範囲内にある症例も観察された。Cin 測定法の比較は、酵素法とアンスロン法により測定したクリアランス値は約 15～80 mL/min/1.73m² の範囲にわたって分布していたが、両測定法の間にはほとんど差は認められなかった。

安全性について、安全性 (SP) 解析対象 125 例中 17 例 (13.6%) に 27 件の有害事象が見られ、軽度のものが 23 件、中等度のものが 4 件であり、高度と判定された有害事象は見られなかった。重篤な有害事象は見られなかった。薬剤との因果関係は、関連なしが 13 件であった。副作用は 9 例 (7.2%) に 14 件発現し、自他覚症状は頭痛 2 件、頭部不快感 1 件、水様便 1 件、皮疹 1 件であり、重症度は水様便 (中等度) を除きすべて軽度であった。その他の副作用は、臨床検査値異常変動の 9 件 (軽度；アミラーゼ増加、 γ -GTP 増加、LDH 増加、白血球減少、好中球百分率増加、リンパ球百分率減少の 6 件、中等度；ALP 増加、GOT 増加、GPT 増加の 3 件) であり、高度と判定された症例はなかった。認められた副作用は、追跡調査時にはすべて消失または軽快した。

血液学的検査ではヘマトクリット値、好中球、リンパ球、単球で、血液生化学的検査では LDH、ナトリウム、クロールにおいて本剤投与前後で有意差 (対応のある t 検定) が認められたが、変化量はいずれも小さかった。尿検査では、蛋白定性に有意差 (符号付順位和検定) が認められたが、個々の症例において異常変動はみられなかった。免疫血清学的検査 (CH50、C3、C4) ではいずれの項目においても有意な変動及び異常変動は認められず、イヌリン投与により影響があると報告されていた血清補体価への影響は観察されなかった。

(2) 審査の概要

1) 臨床的位置付けについて

海外のガイドラインである、「NKF K/ DOQI Guidelines (National Kidney Foundation (NKF))」ではイヌリンが GFR 測定の Gold standard として広く認められていることから腎機能が Cin の値により 5 つの stage に分類されている。一方、本邦のガイドラインである、「腎疾患

の生活指導・食事療法ガイドライン（日本腎臓学会）」では腎機能は Ccr の値により 6 つの区分に分類されている。

機構は、申請者に対し、本邦においてこれまで本剤を用いた検査法が無いことにより、具体的にどのような不具合が生じていたのか、また、本剤による検査法の腎機能検査体系における臨床的位置付けについて説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

イヌリン製剤は、USP 及び BP に GFR の測定用医薬品として収載される等、国際的に認められており、国内においても「臨床検査法提要（第 31 版, 1998）」にその測定法が収載され、「腎機能（GFR）・尿蛋白測定ガイドライン（日本腎臓学会編）」でもその重要性が述べられており、Cin は真の GFR を示す gold standard であるとされている。本邦では医薬品としてイヌリン製剤がなかったため、腎機能で最も重要である糸球体濾過量測定に Cin が使用できず、真の GFR が測定できなかったことが問題であった。上述の通り平成 10 年に日本腎臓学会により制定された「腎疾患の生活指導・食事療法ガイドライン」においても、Ccr が Cin に比べ高値を示すことを認めながらも、実地医療では臨床検査として Ccr が最も普及していることから、腎機能障害の分類を Ccr に基づいて設定している。一般的に慢性に経過する腎疾患では、ネフロン障害がある程度進行していても代償機構や適応現象により腎機能は正常範囲に維持され、ネフロン障害がかなり進行してから腎機能低下としてとらえられる。したがって、実際の臨床では軽度の腎機能低下が意味するところは大きいと考えられ、それを鋭敏に示す Cin の臨床的意義は大きいといえる。第Ⅲ相試験における Cin、Ccr の成績を上述の海外及び本邦の腎機能分類に合わせて層別した結果、Ccr において、腎機能正常、軽度低下例が、Cin ではより高い重症度に分類される傾向にあった。この結果より、Ccr による GFR の評価では腎機能分類を正確に判断することは困難であると考えられた。こうしたことから、GFR を正確に反映する Cin が測定できることは、今まで以上に質の高い生活指導・食事療法及び適切な薬剤使用の判断材料を提供することとなり、慢性人工透析患者の増加抑制に寄与するものと考えられる。したがって、GFR 測定 Cin を定期的に施行し、Ccr や血清クレアチニン等と組み合わせながら、長期的に患者の腎機能を把握することが重要と考える。

機構は、どのような病態時により正確な腎機能評価が必要であるか申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

i) 腎疾患患者の治療方針を決定する時

腎疾患は早期に治療を開始することで、腎不全や尿毒症への進行を防止できるため、腎機能低下の早期発見が重要である。また、既に腎機能低下を認めている場合においても、透析導入等の治療方針の決定、治療法の効果検証を行うためには、より正確な腎機能評価が必要である。

ii) 抗癌剤・抗生物質の投与や造影検査、侵襲的手術の適応を判断する時

抗癌剤・抗生物質の投与や造影検査、侵襲的手術の前に、Cin を用い正確な腎機能評価を行うことで、予想される危険を考慮した上での、適切な治療方針の決定を行うことが可能となる。

以上、Cin を用いた正確な GFR 測定による腎機能評価が得られれば、適切な治療方針の選択、医療の質の向上に貢献することが可能である。また、腎疾患治療に新たなエビデンスを作り上げるためにも Cin は重要なツールであり、透析導入患者の減少にも役立つものと思われる。

機構は、Cin が Ccr より適切な GFR を反映することは国内外の成書等からも明白であると考ええる。また、本剤は日本腎臓学会も必要性を表明しているものでもあり、正確な GFR 測定が必要な場合は存在すると判断する。なお、成書に、イヌリンのような、外因性物質を投与して腎クリアランスを測定する場合、原則としてその物質の濃度を一定に保つための持続静脈内投与と時間ごとの採尿、採血が必要で、このような煩雑さに加え、イヌリンの定量も簡便ではなく、欧米でも臨床での GFR 測定は放射性同位元素標識物質のクリアランスで代用されているとの記載もあり（臨床検査法提要（第 31 版, 1998））、また、第Ⅲ相試験で当初予定していた症例数の確保も困難となったこと等を勘案すると、現実的に本剤が必要とされる場合は、より正確な GFR の測

定が必要な場合と考えられ、本剤の臨床的位置付けについては、専門協議における議論も踏まえて最終的な判断を行いたい。

2) 有効性について

機構は、第Ⅲ相試験の主評価項目であるクリアランス比の「検証すべき設定値」を 1.16 と設定したことの妥当性について申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

Cin は 1938 年から 1943 年頃に真の GFR を示すことが欧米で確立されたが、1960 年の後半からクレアチニンのヤッフ法（レートアッセイ）や酵素法による測定の普及、オートアナライザーの開発と普及により、臨床的には Ccr を GFR と見なすものもあった。しかし、Ccr が真の GFR を示さず高値をとることが指摘され、国際的に問題提起された。米国 NIH の行った MDRD study (Modification of diet in renal disease, 1989)において、Levey はクレアチニンのダイナミックスを数式により詳細に論じ、Ccr の有用性を否定している (Levey, A.S. et al., Kidney Int., Suppl.27,S73-S80, 1989)。すなわち、慢性腎不全患者における食事療法の効果の長期観察指標として Ccr は不適当と結論付けられた。これらの報告を症例ごと、疾患ごとに検討するため Nephrology Forum が開催され、その結果は Kidney Int.に「Measurement of renal function in chronic renal disease」という表題で報告され、Brenner の成書「The Kidney(第 6 版) 1129-1170, 2000」にも引用されている。本邦においても、日本腎臓学会腎機能（GFR）・尿蛋白測定委員会は、Levey らの総説 (Levey, A.S. et al., Kidney Int. 38, 167-184, 1990) を腎機能評価における GFR 測定の意義および Ccr と Cin の差異を論じた論文として高く評価し、「腎機能（GFR）・尿蛋白測定ガイドライン」にも引用している。以上のことから、Levey らの報告内容の正当性については、国際的に医学的なコンセンサスが十分得られていると判断した。

第Ⅲ相試験は、GFR を正確に反映する Cin と本邦で GFR 評価法として広く用いられている Ccr を比較することで、測定法の違いを明確にすることを目的として実施した。主要評価項目のクリアランス比の設定値 1.16 は、上記の Levey の論文における、 $80 \text{ mL/min/1.73m}^2 < \text{GFR}$ の腎機能が低下した患者では Ccr/Cin が 1.16 以上の高値を示すとの報告に基づいている。また、上記論文より、腎クリアランスのバラツキ (CV) は 10%程度と考え、Ccr/Cin で 1.1 以上の高値が得られれば、Cin と Ccr の差は測定誤差を超えて検査法の違いであることが検証できるものと考えた。このようにクリアランス比 1.16 は、医学的コンセンサスの得られた Levey の論文を参考とし、検査法の違いについても検証できる妥当な値であると判断し設定した。

さらに機構は、引用されている論文と比較した場合には、本試験ではクリアランス値のより低い集団（よりクリアランス比が大きいと考えられる集団）が対象とされていることを踏まえ、1.16 という値及びそれに対する優越性の検証の妥当性について説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

Levey の論文は Cin で測定した GFR を $80 \text{ mL/min/1.73m}^2$ より大きい層、 $40 \sim 80 \text{ mL/min/1.73m}^2$ の層、 $40 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 未満の層の 3 層に分け、Ccr との比較を行っている。各層のクリアランス比の平均はそれぞれ 1.16、1.57、1.92 であり、腎機能の低下に伴い Ccr は腎機能を過大評価することを示している（表 1）。第Ⅲ相試験では組入れ時の Ccr が $30 \sim 80 \text{ mL/min/1.73m}^2$ の中等度腎機能低下患者を対象としているため、プロトコル検討会時に、Levey の論文を参考にするならば数値目標は比 1.57 以上にする必要があるのではないかと意見も出された。しかし、Levey の論文の比 1.57 は $\text{GFR} 40 \sim 80 \text{ mL/min/1.73m}^2$ の層の平均値であり、本試験における患者の分布が Levey の論文と同一にならなければ同様の結果は得られないと考え、クリアランス比の設定値は 1.16 とした。

指摘を踏まえ再度検討を行った結果、Levey の論文における $\text{GFR} 40 \sim 80 \text{ mL/min/1.73m}^2$ の層に対し、本試験では組み入れ時の Ccr が $30 \sim 80 \text{ mL/min/1.73m}^2$ の中等度腎機能低下患者を対象としていることから、Ccr の平均値が論文より小さくなり、Ccr/Cin は 1.57 以上になることが予

測された。第Ⅲ相試験におけるクリアランス比の設定値は、論文を参考に設定するならば 1.57 とすべきであったと考える。優越性の検証における設定としては妥当性に欠ける部分もあったが、本治験の最終結果は Ccr/Cin が 1.93 であったこと、Levey の論文と同様に Cin で層別した解析を行っても、ほぼ同様のクリアランス比が得られていたことから、有用性については明確に示されているものとする（表 2）。

また、機構は、全ての症例で同時期 Ccr は Cin よりも高値を示した（Ccr/Cin の最小は 1.07）としているが、Ccr/Cin が比較的小さい症例（特に Ccr/Cin が 1.16 以下の症例）の詳細を示し、特徴的なことはないか申請者の見解を求めた。申請者は、Ccr/Cin が 1.16 以下の症例は 1 例のみであり、Ccr/Cin が比較的低値（1.30 以下）を示した 4 症例（Ccr/Cin は、1.22、1.24、1.27 及び 1.30）を含めて検討したが、特徴的な事象は認められなかったと回答した。

機構は、第Ⅲ相試験でのクリアランス比の設定値 1.16 は、申請者の回答にもあるように、組み入れ基準から想定される対象集団等を考慮して論文を適切に参考としていなかったという点で妥当ではなかったと考える。また、根拠論文では Cin をアンスロン法で、Ccr を改良ヤッフ法でそれぞれ測定しているが、第Ⅲ相試験では主要評価項目であるクリアランス比の評価では、Cin と Ccr は共に酵素法による評価という相違がある。しかしながら、本試験において、最終的に得られたクリアランス比の平均は 1.93（95%信頼区間 1.796～2.064）と設定値を上回っており、Cin で層別したクリアランス比を層毎に Levey の論文と比較しても、Cin 値とクリアランス比の関係についてほぼ同様の結果が得られていることが確認された。また、副次評価としてアンスロン法での Cin とヤッフ法での Ccr のクリアランス比も検討されており、そのクリアランス比の平均として 1.66（95%信頼区間 1.522～1.789）という値が示されている。Cin は GFR 測定の Gold Standard とされていることから、臨床試験において本剤を用いた検査法の有効性の検証を厳密に行うことは困難であると考えられるが、提出された資料から、少なくとも国際的にコンセンサスが得られているとおり、Ccr が Cin に比較して GFR を過大評価していることが示され、その程度も文献値をほぼ再現するものであったことから、本剤の GFR 検査における一定の有効性は確認できたと考える。

表 1 Levey らの総説（Levey A.S. et al. Kidney Int. 38 167-184 1990）

Cin 値 ^{a)} の層別	< 40	40～80	> 80
症例数	81	50	42
Cin (平均±標準偏差) ^{a)}	22±9	60±7	113±32
Ccr (平均±標準偏差) ^{a)}	42±18	94±23	134±45
Ccr - Cin (平均±標準偏差) ^{a)}	20±18	34±23	21±45
Ccr/Cin (平均)	1.92	1.57	1.16

^{a)} mL/min/1.73m²

表 2 第Ⅲ相試験の結果

Cin 値 ^{a)} の層別	< 40	40～80	> 80
症例数	78	38	0
Cin (平均±標準偏差) ^{a)}	27±7	52±10	—
Ccr (平均±標準偏差) ^{a)}	54±20	84±19	—
Ccr - Cin (平均±標準偏差) ^{a)}	27±18	32±16	—
Ccr/Cin (平均)	2.07	1.64	—

^{a)} mL/min/1.73m²

3) 症例数の変更について

機構は、第Ⅲ相試験が、予定より少数の症例により検討されたことに関し、有効性のみならず安全性について 100 例の検討で十分であると考えた理由について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本剤の安全性については、第Ⅰ相臨床試験の健常人 33 名（プラセボ 9 名を含む）において本剤による副作用は認められていなかった。第Ⅲ相臨床試験の安全性については、中間評価時点の安全性評価症例 53 例で臨床上問題となる副作用は認められず、臨床検査値の投与前後の推移において、好塩基球、血清中のナトリウムおよびクロールに有意な変化を認めたもののその変動幅は小さく、臨床的に問題となる変化ではなかった。さらに文献調査の結果、インスリンが投与されたとされる報告は過去 70 年で 141 報あり、健常人及び患者 5,162 名で Cin が測定されているが、有害事象はその内 4 報で報告されていた。その内容は、浮腫、β_{1c}グロブリンと補体活性の低下、2 例の低出生体重児の硝子膜疾患による死亡、発熱・循環器系障害であった。これらについてはそれぞれ、i)インスリンの持続注入により浮腫が発現したが、重篤なものではなかった。ii)β_{1c}グロブリンと補体活性の低下が認められたが、クリアランス測定時の血液希釈により補体活性が見かけ上低下した可能性があった。iii)2 名の低出生体重児が 2 及び 4 日目に硝子膜疾患により死亡したとの報告では、実際にインスリンを投与されたか否かの記載がなく、インスリンとの因果関係は不明である。iv)インスリンは化学的に高純度であっても、重度の循環障害をもたらすような高用量では、極端な発熱を引き起こし得る相当量の発熱物質を含有している恐れがあるとの報告があるが、本剤に含まれる発熱性物質の有無についてはエンドトキシン試験により安全性を確認したと判断し、インスリン製剤の安全性は高いものと考えた。以上より、第Ⅲ相臨床試験において腎機能が低下した患者で 100 例を超える症例数が確保できれば、本剤の有効性および安全性は担保できると判断した。

機構は、有効性に関しては、中間評価時点での有効性解析対象 49 例に対してクリアランス比の平均が 1.968 と、最終的な結果と同様の値を示していたことを確認した。安全性については、インスリン製剤に関しては海外で多数の文献報告等もあることも踏まえ、臨床試験において得られた成績を含め本剤の安全性について評価は可能であるとする（本剤の安全性に関しては、「6）安全性について」参照）。

4) 効能・効果について

機構は、本剤の効能・効果について、対象患者を限定する必要はないか、申請者の見解を求めた。申請者は以下のように回答した。

効能・効果については、既承認腎機能検査薬を参考に設定したが、腎透析患者は既に治療方針が決定していること、また、禁忌としている無尿、乏尿および高度の浮腫のある患者に該当する

ことから、本剤の適応から除外することが妥当と判断して、「糸球体ろ過量の測定による腎機能検査（腎透析例を除く）」と設定する。

機構は、本剤の効能・効果については、本剤の対象となるべき患者層等についての専門協議における議論も踏まえ、使用上の注意等の記載も含めて、最終的な判断を行いたい。

5) 用法・用量の設定根拠について

第Ⅲ相試験における用法・用量については、「臨床検査法提要（第 31 版, 1998）」のクリアランス測定法（簡易標準クリアランス法）に準じて行うことをその設定根拠としている。

機構は、平成 10 年にこのクリアランス測定法は記載されており、本邦の臨床現場においても実績のあるものと判断するが、本剤の用法・用量の設定等については、専門協議における議論も踏まえて最終的な判断を行いたい。

6) 安全性について

機構は、高度腎障害の患者には慎重投与とされていることから本剤の安全性については、薬剤そのものの安全性のみならず、第Ⅲ相試験で規定された容量負荷（水負荷）に対する忍容性についても考慮する必要があると考え、これらについて説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

腎機能がさらに低下し、透析療法への移行期にある患者（GFR が 10mL/min（Cin）以下の尿毒症期にあたる患者）では、臨床症状として無尿や乏尿、高度の浮腫等を伴うことがあり、多量の水負荷は心肺機能に影響を与える可能性が考えられる。このような場合、塩分制限も実施されていることから、本剤を投与することによる水負荷と生理食塩水の影響についても考慮される必要がある。従って、容量負荷から安全性を考慮し、うっ血性心不全、無尿や乏尿、及び高度の浮腫のある患者を禁忌に設定した。また、検査施行前にこのような臨床症状を有していなくとも、本剤を投与することによる水負荷と生理食塩水の影響で、一般状態が悪化する可能性を否定できない。従って、検査施行中の 2 時間は十分に患者の状態を観察しながら投与を行い、浮腫等の臨床症状の悪化が認められた場合には、速やかに検査を中止する必要性も考慮して、重篤な腎障害のある患者では慎重投与とした。

さらに機構は、本剤を投与することによる水負荷と生理食塩液の影響で、患者の一般状態が悪化する可能性は否定できないことから、検査実施中は十分に患者の状態を観察しながら投与を行い、浮腫等の臨床症状の悪化が見られた場合には、速やかに検査を中止する必要がある旨を添付文書に明記することを検討するよう申請者に求めたところ、申請者から、使用上の注意の重要な基本的注意にその旨を記載するとの回答があり、回答を了承した。

機構は、本剤の安全性に関し、第Ⅲ相試験の安全性評価対象症例 125 例で有害事象が 27 件あったが、薬剤との因果関係が「関連なし」とされた 13 件を除いた 14 件の副作用[自他覚症状（5 件）、臨床検査異常変動（9 件）]について、自他覚症状（5 件）の内訳は、頭痛 2 件、頭部不快感 1 件の神経系障害が 3 件、水様便 1 件の胃腸障害が 1 件、皮疹 1 件の皮膚及び皮下組織障害が 1 件であり、臨床検査異常変動(9 件)の内訳は白血球減少、好中球百分率増加、リンパ球百分率減少、GOT 増加、GPT 増加、ALP 増加、 γ -GTP 増加、アミラーゼ増加、LDH 増加がそれぞれ 1 件ずつであったが、これらの発現に対して、バイタルサインに異常を認めた症例は見られず、性別や年齢、罹患疾患等の背景因子による偏りは認められなかったこと、また、すべて軽度または中等度でありいずれも消失または軽快していることから、临床上特に問題となるものとは認められず、本剤を用いた検査は反復して行なうものではないことも踏まえると、安全性に特段の問題はないと考えるが、専門協議における議論も踏まえて判断したい。

3. 資料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

医薬品機構により、薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律(平成14年法律第96号)附則第16条により、同法第2条の規定による改正前の薬事法(昭和35年法律第145号)第14条第4項後段に規定する書面による調査が実施され、併用薬剤等に関し、試験の信頼性あるいは結果の評価に影響を及ぼすと思われる事項が認められたが、不採用例とする等の措置が講じられており、提出された承認審査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判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品機構によりGCP 実地調査が行われた結果、一部の医療機関で薬剤の管理等の問題点は指摘されたものの、大きな問題はないと判断されたことから、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

4. 総合評価

機構は、提出された資料について以上のような審査を行った結果、本薬の効能・効果等については専門協議における議論を踏まえてさらに検討する必要があるが、診断薬としての有効性は認められ、安全性についても本剤を安全に使用するための情報提供等については専門協議における議論を踏まえてさらに検討する必要があるものの承認の可否に影響するような大きな問題はないと考え、添付文書上での必要な注意喚起等の整備を行った上で承認可能と判断する。

審査報告（２）

平成 17 年 7 月 13 日作成

1. 申請品目

〔販 売 名〕	原薬：イヌリン 製剤：イヌリード注
〔一 般 名〕	イヌリン
〔申 請 者〕	原薬：関東化学株式会社 製剤：株式会社富士薬品
〔申請年月日〕	平成 15 年 6 月 27 日

2. 審査内容

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

(1)本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、Cin は、真の GFR を測定する gold standard として欧米を中心に世界各国で定着しており、本剤の臨床的位置付けについて、①腎疾患患者の治療方針を決定する時、②抗癌剤・抗生物質の投与や造影検査、侵襲的手術の適応を判断する時には、正確な腎機能評価が必要であるとしている。申請者のこの主張は、専門委員から概ね支持され、本剤による検査が必要な場合は必ずしも多くないと考えられるが、その必要性は認められるという点で意見は一致した。

Cin の測定に際しては、水負荷並びに複数回の採尿及び採血が必要で、患者の負担も大きいことから、欧米の臨床 GFR 測定は放射性同位元素標識物質のクリアランスで代用されているとの情報（臨床検査法提要（第 31 版, 1998））もあること等を勘案すると、機構は、現実的に本剤が必要とされる場合は、より正確な GFR の測定が必要な場合と考える。機構のこの考えは専門委員から支持された。

(2)本剤の有効性について

第Ⅲ相試験は、Cin を本邦で広く用いられている Ccr と比較する試験で、Levey らの論文（Levey, A.S. Kidney Int., 38, 167-184, 1990）に基づいて Ccr/Cin が 1.16 以上の高値を示すことの検証等を目的として実施されている。試験の結果、Levey らの論文での中等度腎機能低下患者（Cin 値が 40～80 mL/min/1.73m²）におけるクリアランス比 1.57 に対して、本試験でのクリアランス比は 1.64 であり、個々の症例においてもいずれもクリアランスが Ccr > Cin であった。Ccr/Cin が 1.16 以下の症例は 1 例のみであり、Ccr/Cin が比較的低値（1.30 以下）の 4 症例も含めて検討したが、特徴的な事象は認められていない。従って、機構は、当初設定された Cin/Ccr が 1.16 以上であることを示すという基準は、試験の組み入れ基準から想定される対象集団等を勘案すると妥当ではなかったが、提出された資料から、Ccr が Cin より GFR を過大評価していることは示されており、本剤の GFR 検査における有効性は確認できたと考える。機構の判断は専門委員から支持され、Cin が GFR を評価する方法として有効であるということについて専門委員の意見は一致した。

(3)効能・効果について

申請者は、腎透析患者については既に治療方針が決定しており、かつ禁忌としている無尿、乏

尿及び高度の浮腫のある患者に該当することから、本剤の適応から除外することが妥当と判断し、効能・効果（案）を「糸球体ろ過量の測定による腎機能検査（腎透析例を除く）」と設定した。

専門委員から、透析患者の中でも腹膜透析患者は残腎機能の重要性が認められており、Cin が必要とされる場合が考えられるとの意見、及び無尿あるいは乏尿患者ではこの検査の実施は避けるべきであり、うっ血性心不全のある患者以外でも、本剤投与による循環血液量増加により、疾患によっては臨床症状が悪化するおそれがあるとの意見が示された。

機構は、効能・効果及び使用上の注意に関して再検討をするように申請者に求めたところ、申請者は、透析患者において Cin を測定している事例は腹膜透析、血液透析のいずれにおいても報告があり、特に腹膜透析患者の生存率と GFR との間には強い相関が認められており、また、腎移植後に急性腎不全を起こし透析に至った患者でも Cin を測定する場合もあり、透析患者でも残存腎機能を評価することは重要であり、本検査を腹膜透析患者、血液透析患者に適用することもあり得ると考えられることから、効能・効果については、「糸球体ろ過量の測定による腎機能検査」としたいと回答し、併せて使用上の注意（案）の修正案が提出された。

機構は、回答を了承した。

(4)用法・用量について

第Ⅲ相試験における用量・用法は「臨床検査法提要（第 31 版, 1998）」のクリアランス測定法に準じて行うことをその設定根拠としており、平成 10 年から臨床検査法提要にこのクリアランス測定法が記載されていることを踏まえると、本邦の臨床現場においても実績のあるものの機構の判断は、基本的に専門委員から支持された。専門委員から、現行の測定法よりも優れた感度のイヌリン測定法が開発されれば、より少量で検査が可能になるとの意見、及び高齢者や小児でのデータが十分ではないように思われるとの意見があった。機構は、市販後の調査において、使用された用法・用量に関するデータの収集を行うよう申請者に求め、申請者は市販後の調査において使用実態の把握を行う旨回答した。（（6）市販後の調査の項参照）

(5)安全性について

本剤の安全性に関し、第Ⅲ相試験の安全性評価対象症例 125 例に有害事象は 17 例（13.6%）27 件あったが、バイタルサインに異常を認めた症例は見られず、性別や年齢、罹患疾患等の背景因子による偏りは認められなかったこと、また、すべて軽度または中等度であり、いずれも消失または軽快していることから、臨床上特に問題となるものとは認められず、本剤を用いた検査は反復して行うものではないことも踏まえると、安全性に特段の問題はないと考えるとの機構の判断は、専門委員から支持された。

申請者は、使用上の注意（案）の中で、本剤による検査は水負荷を伴うことから、検査実施中は十分に患者の状態を観察しながら投与を行い、浮腫等の臨床症状の悪化が見られた場合には速やかに検査を中止する必要がある旨注意喚起していたが、専門委員から呼吸困難等が認められた場合にも検査を中止すべきとの意見が示された。機構は、呼吸困難等が認められた場合も検査を中止し、適切な処置をとるように注意喚起する記載を追加するように申請者に求めたところ、申請者は同意し、使用上の注意の記載の追加案が提出された。

機構はこれを了承した。

(6)市販後の調査について

機構は、本剤の市販後の調査においては、文献や第Ⅰ相試験成績を踏まえ、本剤の複数回投与後における血清補体価や補体成分の測定は必要と考える。機構のこの考えは専門委員から支持された。機構は、市販後の調査計画案の骨子を提出するよう申請者に求めた。

申請者は、使用実態（投与間隔及び投与回数、用法・用量等）を把握するとともに、使用実態

下における副作用の発生状況と Cin の有効性を把握するための使用成績調査を行い、特定使用成績調査として、腎不全患者及び糖尿病患者における安全性及び有効性について検討するとともに、入院患者を対象に血清補体価及び補体成分への影響について検討する旨回答した。機構は申請者が提示した調査計画案の骨子は基本的に妥当と考える。

(7)審査報告(1)の訂正

審査報告(1)を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない（下線部は訂正箇所、頁及び行は修正前）。

3 頁、40 行目	起源 → 起原
5 頁、25 行目	MW= [] → MW= []
8 頁、5 行目	速やかに使用する旨を記載する → 速やかに使用すると設定している
8 頁、13 行目	適応上の注意 → 適用上の注意
14 頁、19 行目	雌性イヌ（n=3）に本剤 1000mg/body → 雌性イヌ（n=3）に 1000mg/body
15 頁、22 行目	Biewald, N. and Billmeier, J. Experientia 34, 412-413, 1978 → Biewald, N. and Billmeier, J. Experientia 34, 412-413, 1978, <u>Krejcie, T.C. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 296, 922-930, 2001</u>
15 頁、39 行目	投与終了時 10 時間 → 投与終了後 10 時間
16 頁、10 行目	使用上の注意及び妊婦、産婦 → 使用上の注意の妊婦、産婦
17 頁、1 行目	健康成人男子 → 健康成人男性
17 頁、34 行目	渡り → わたり
19 頁、30 行目	「NKF K/DOQI Guidelines (National Kidney Foundation (NKF))」では イヌリンが GFR 測定の Gold standard として広く認められていることから 腎機能が Cin の値により 5 つの stage に分類されている → 「NKF K/DOQI Guidelines (National Kidney Foundation (NKF))」では、 <u>GFR の値により</u> 5 つの stage に分類されている
20 頁、23 行目	GFR 測定 Cin を定期的に → <u>Cin による GFR 測定</u> を定期的に
21 頁、25 行目	1.16 <u>以上の高値</u> を示す → 1.16 を示す
23 頁、下から 1 行目	および → <u>及び</u>
24 頁、26 行目	重篤な腎障害 → <u>高度の腎障害</u>
24 頁、下から 2 行目	行なう → <u>行う</u>

2. 総合評価

以上のような審査の結果、下記のように効能・効果を整備した上で、本品目を承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会において審議されることが妥当であると判断した。

また、本剤は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 6 年とすることが適当であると判断する。なお、本剤は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、また、原体、製剤ともに毒薬、劇薬に該当しないと判断する。

〔効能・効果〕 糸球体ろ過量の測定による腎機能検査