

再審査報告書

平成 22 年 6 月 28 日
医薬品医療機器総合機構

販売名*	エクストラニール腹膜透析液
有効成分名	別紙
申請者名	バクスター株式会社
承認の効能・効果	慢性腎不全患者における腹膜透析
承認の用法・用量	腹膜透析治療において 1 日 1 回のみ使用すること。通常、成人には 1 日 3～5 回交換のうち 1 回の交換において本剤 1.5～2 L を腹腔内に注入し、8～12 時間滯液し、効果期待後に排液除去すること。本剤以外の交換にはブドウ糖含有腹膜透析液を用いること。 なお、注入量及び滯液時間は、症状、血液生化学値、体液平衡、年齢、体重等を考慮し適宜増減する。注入及び排液速度は、通常 300mL/分以下とする。
承認年月日	平成 15 年 4 月 16 日
再審査期間	4 年
備考	*「エクストラニール」は、平成 20 年 12 月 26 日付で、医療事故防止対策としての販売名変更に係る医薬品製造承認取得により、「エクストラニール腹膜透析液」に変更された。

調査の概要

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、エクストラニール腹膜透析液（以下、「本剤」という。）の未知の副作用、使用実態下における副作用の発生状況及び安全性、有効性に影響を与えられとされる要因を把握すること等を目的に、各症例の標準的な観察期間は 6 ヶ月間とされ、中央登録方式にて平成 15 年 6 月から平成 17 年 9 月までに調査予定症例数を 360 例として実施され、全国 149 施設から 377 例が収集された。

特定使用成績調査として、長期使用に関する調査が、調査予定症例数（2 年間完了症例）177 例として、中央登録方式にて平成 15 年 6 月から平成 19 年 3 月まで実施され、全国 134 施設から 303 例（2 年間完了症例として 194 例）が収集された。特定使用成績調査では、使用成績調査症例として 6 ヶ月までの観察期間を終了した時点で本剤投与が継続されている患者を対象とし、観察期間は 2 年間まで（使用成績調査の 6 ヶ月までを含む）としている。また、使用成績調査及び特定使用成績調査では、使用成績調査で本剤投与を開始した患者すべて（377 例）を登録対象とし、観察期間は特定使用成績調査（長期使用）の 2 年間まで（使用成績調査の 6 ヶ月までを含む）としている。

なお、製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査について

2-1 安全性

収集された 377 例、全例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 19.1%（72/377 例、129 件）であり、承認時までの試験（国内第Ⅲ相試験及び一般臨床試験）における副作用発現率 31.8%（14/44 例）と比べて高くはなかった。主な器官別大分類別の副作用発現率とその内訳は、臨床検査 7.7%（29 例、内訳：血中アルカリホスファターゼ増加 11 件、血中乳酸脱水素酵素増加 4 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 3 件、血中クロール減少 3 件等）、代謝及び栄養障害 6.4%（24 例、内訳：低ナトリウム血症 8 件、低クロール血症 6 件、低カリウム血症 5 件、脱水 3 件、低蛋白血症 3 件等）、胃腸障害 2.4%（9 例、内訳：腹膜炎 5 件等）、皮膚及び皮下組織障害 1.9%（7 例、内訳：そう痒症 4 件等）であり、上記以外で発現件数の多かった副作用は、細菌性腹膜炎 3 件で、承認時の副作用発現状況と比べてほぼ同様であった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、年齢、小児（15 歳未満）・非小児、高齢者（65 歳以上）・非高齢者、性別、妊娠の有無、入院・外来区分、慢性腎不全の原疾患、合併症の有無、アレルギー歴の有無、既往歴の有無、併用薬の有無、透析期間、腹膜透析期間、

本剤総投与期間、本剤総投与量、平均 1 回投与量及び肝障害の有無が検討された。その結果、既往歴の有無及び平均 1 回投与量により副作用発現率に有意差が認められた。これらについて申請者は次のように説明した。

既往歴の有無について、既往歴（カテーテル留置部位感染 107 件、腹膜炎 80 件、脳梗塞 14 件、胆石症及び虫垂炎各 5 件）のある症例の副作用発現率は 26.5%（50/189 例）で既往歴のない症例の 11.7%（22/188 例）に比べて高かった。既往歴のある症例で発現した主な副作用は、血中アルカリホスファターゼ増加 10 件、低ナトリウム血症 5 件、低クロール血症、低カリウム血症及び血中乳酸脱水素酵素増加各 4 件、腹膜炎及びそう痒症各 3 件等であった。既往歴のある症例のみで認められた副作用について、2 件以上認められた副作用は、血中乳酸脱水素酵素増加 4 件（2.1%）、傾眠、高血圧、低血圧、悪心、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 2 件（1.1%）であった。そのうち、重篤な副作用は、傾眠 2 件（1.1%）、低血圧、悪心、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 1 件（0.5%）であった。既往歴を有する患者のみで認められた副作用の発現例においても、既往歴として腹膜炎又はカテーテル留置部位感染を有する症例が 25 例中 20 例と多く、また、各症例における既往歴と副作用との間に、臨床的な関連性はないと考えられた。したがって、既往歴の有無と副作用発現につき、統計学的には有意差は認められたものの、臨床的な関連性はないと考えられたため、現時点において既往歴を有する患者に関する特段の対応は不要と考えている。平均 1 回投与量について、各投与量における副作用発現率は、 $<0.75\text{L}$ で 50.0%（1/2 例）、 $0.75\leq\sim<1.25\text{L}$ で 38.1%（8/21 例）、 $1.25\leq\sim<1.75\text{L}$ で 21.0%（35/167 例）、 $1.75\leq\sim<2.25\text{L}$ で 15.0%（28/187 例）と、投与量が少ないほど副作用発現率が高かった。平均 1 回投与量の少ない患者で副作用発現率が高かったが、 $<0.75\text{L}$ 及び $0.75\leq\sim<1.25\text{L}$ での副作用発現率が高いことについては、2 例及び 21 例と症例数に偏りが認められており、その事が影響しているためと考えられた。 $1.25\leq\sim<1.75\text{L}$ 及び $1.75\leq\sim<2.25\text{L}$ においては、 $1.25\leq\sim<1.75\text{L}$ での副作用発現率（21.0%）の方が $1.75\leq\sim<2.25\text{L}$ の副作用発現率（15.0%）よりも高いが、使用成績調査症例全体での副作用発現率（19.1%）と大きな違いは認められない。したがって、現時点において、安全性に関する特段の対応は不要と判断した。添付文書においては、「用法・用量」に「なお、注入量及び滯液時間は、症状、血液生化学値、体液平衡、年齢、体重等を考慮し、適宜増減する」と記載し注意を喚起している。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、以上の申請者の説明も踏まえ、安全性について、現時点で特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

2-2. 有効性

安全性解析対象症例 377 例のうち、投与期間が 4 週間未満の症例（水分の出納量の確認（飲水量、尿量、腹膜透析における除水量、本剤における除水量等）、臨床検査データ、血圧、体重、心胸郭比や診察、問診による臨床症状などの、有効性の評価に必要なデータが十分に収集できないため）13 例、貯留期間が 6 時間未満（承認時までのデータにおける本剤の想定除水量から、6 時間未満の貯留期間では除水量確保は難しいため）の症例 6 例等の計 25 例が除外され、352 例が有効性解析対象症例とされた。有効性は担当医師により、6 ヶ月の観察期間終了時又は中止・脱落時に、①除水量、②老廃物の除去等を踏まえ、本剤投与前と比較し、総合的に「著効、有効、やや有効、無効及び悪化」の 5 段階評価又は判定不能で有効性が評価された。その結果、352 例中、著効 47 例、有効 218 例、やや有効 71 例、無効 10 例、悪化 4 例及び判定不能 2 例で、有効率（有効以上、判定不能は除く）は 75.7%（265/350 例）であった。承認時までの臨床試験における有効性評価基準は 2 段階（透析効果あり・なし）評価で、国内第Ⅲ相臨床試験における有効率は 96.2%（25/26 例）、一般臨床試験における有効率は 100%（18/18 例）であった。申請者は、当該調査における有効性評価は 5 段階の評価となっているため、臨床試験と同様に 2 段階で評価した場合、やや有効以上の有効率は 96.0%（336/350 例）であり、臨床試験と同程度の有効性が認められたと説明した。

有効性に影響を及ぼす要因については、年齢、小児・非小児、高齢者・非高齢者、性別、

妊娠の有無、入院・外来区分、慢性腎不全の原疾患、合併症の有無、アレルギー歴の有無、既往歴の有無、併用薬の有無、透析期間、腹膜透析期間、本剤総投与期間、本剤総投与量、平均1回投与量及び肝障害の有無が検討された。そのうち、透析期間（年）で有効率に有意差が認められたが、申請者は、有効率に一定の傾向（＜2：78.8%（130/165例）、2≤～＜5：72.6%（61/84例）、5≤～＜8：62.5%（30/48例）、8≤：84.3%（43/51例）、不明・未記載：50.0%（1/2例））は認められず、臨床的に意義のある差ではないと説明した。

機構は、以上の説明を了承し、有効性について現時点で特段の対応が必要な問題はないと判断した。

2-3. 特別な背景を有する患者

使用成績調査として収集された症例のうち、特別な背景を有する患者（小児、高齢者及び肝機能障害を有する患者）の安全性及び有効性について検討された。

なお、使用成績調査において、本剤は慢性腎不全患者に対し投与される薬剤であるため、全例が腎機能障害を有する患者であった。また、妊産婦の症例は収集されなかった。特別な背景を有する患者に関する安全性及び有効性について、申請者は以下のように説明した。

小児（15歳未満）：安全性解析対象症例377例のうち、小児症例は1例あり、副作用は認められなかった。有効性は、1日2回以上の投与をしている期間があったため有効性解析対象外とされているが、医師の評価は有効であった。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象症例として112例が収集され、副作用発現率は24.1%（27/112例）で、非高齢者の17.0%（45/265例）との間に有意差は認められなかった。高齢者で発現した主な副作用は、低ナトリウム血症7件、低カリウム血症及び血中アルカリホスファターゼ増加4件、低クロール血症及び血中乳酸脱水素酵素増加3件であった。そのうち、重篤な副作用は、低カリウム血症3件（転帰：回復2件、軽快1件）、低ナトリウム血症2件（転帰：軽快2件）であった。高齢者において3件以上認められた副作用で、非高齢者より発現率が高かった副作用は低ナトリウム血症（高齢者：6.3%（7例）、非高齢者0.4%（1例））、低カリウム血症（高齢者：3.6%（4例）、非高齢者：0.4%（1例））、低クロール血症（高齢者：2.7%（3例）、非高齢者1.1%（3例））、血中乳酸脱水素酵素増加（高齢者：2.7%（3例）、非高齢者：0.4%（1例））であった。以上の副作用のうち、血中乳酸脱水素酵素増加は未知の副作用であるが、血中乳酸脱水素酵素増加については、いずれも報告医師が因果関係につき「疑わしい」と判定しており、変動範囲は健康成人の基準値は超えるものの、臨床的変動の範囲内であり、現時点での特段の対応は不要と考える。また、他の電解質異常の副作用については既知の副作用であり、高齢者の腹膜透析においては発生しやすい副作用であることが知られている（CAPDの臨床（改訂第2版増補）；233～236,1998）。したがって、現時点での特段の対応は不要と考える。有効性について、高齢者における有効率（有効以上）は82.5%（85/103例）で、非高齢者の72.9%（180/247例）と比較して低くなる傾向は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として9例が収集され、副作用発現率は11.1%（1/9例）であり、肝機能障害非合併症例の副作用発現率19.3%（71/368例）との間に有意差は認められなかった。肝機能障害患者1例に認められた副作用は非重篤の腎性貧血で、既知の事象であった。有効性について、肝機能障害合併症例では88.9%（8/9例）で、肝機能障害非合併症例75.4%（257/341例）と比較して低くなる傾向は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者（小児、高齢者及び肝機能障害を有する患者）における安全性及び有効性について、現時点で特段の対応が必要な問題はないと判断した。

3. 特定使用成績調査について

国内では、承認時までに長期投与試験が実施されていなかったことから、製造販売後の特定使用成績調査の症例303例を対象として、本剤を長期投与した際の安全性及び有効性について検討が行われた。また、重点調査項目（硬化性被嚢性腹膜炎、残存腎機能、アレ

ルギー反応、低血糖症及び 1.5L 投与時の安全性) の検討が行われた。なお、腹膜透析療法は、慢性腎不全に対する治療法で長期に渡り実施される療法であることから、製造販売後の使用実態を最も反映している対象集団は使用成績調査及び特定使用成績調査症例であると考え、残存腎機能、アレルギー反応、貯留液量増加等については使用成績調査及び特定使用成績調査 (377 例) を対象に検討した。

3. 特定使用成績調査について

3-1. 安全性

収集された 303 例 (うち 2 年間完了症例 194 例) すべてが安全性解析対象症例とされた。副作用発現率は 23.4% (71/303 例、117 件) で、使用成績調査の 19.1% (72/377 例、129 件) と比べて高かったが、使用成績調査及び特定使用成績調査の 26.8% (101/377 例、180 件) や承認時までの臨床試験の 31.8% (14/44 例、30 件) に比べて高くはなかった。主な器官別大分類別の副作用発現率とその内訳は、臨床検査 8.3% (25 例、内訳：血中アルカリホスファターゼ増加 9 件、血中乳酸脱水素酵素増加 3 件、尿量減少 3 件等)、代謝及び栄養障害 7.3% (22 例、内訳：低ナトリウム血症 7 件、低クロール血症 6 件、脱水 3 件、低カリウム血症 3 件、低蛋白血症 3 件等)、胃腸障害 7.3% (22 例、内訳：腹膜炎 13 件等)、皮膚及び皮下組織障害 2.0% (6 例、内訳：そう痒症 5 件等) であった。特定使用成績調査を対象に、本剤投与期間別の副作用発現状況について検討したところ、<2 ヶ月で 5.9% (18/303 例)、2 ≤ <5 ヶ月で 6.3% (19/303 例)、5 ≤ <11 ヶ月で 5.9% (18/303 例)、11 ≤ <17 ヶ月で 3.0% (8/266 例)、17 ≤ <23 ヶ月で 2.6% (6/235 例)、23 ヶ月以上 ≤ で 1.1% (2/191 例) であったため、本剤長期投与により副作用発現率が上昇する傾向は認められなかった。また、長期投与時 (6 ヶ月以上) に特異的に発現する副作用として、腹膜炎が <5 ヶ月では 3 件で、≥5 ヶ月では 14 件認められた。なお、腹膜炎以外の副作用については、長期投与時に発現率の上昇が認められた副作用はなかった。したがって、本剤長期投与時の安全性については、特段の問題はないと考える。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、使用成績調査と同様の項目について検討が行われたところ、副作用発現率に有意差が認められる項目はなかった。また、使用成績調査及び特定使用成績調査の背景別要因についても同様の項目で検討したところ、高齢者・非高齢者で有意差が認められた。申請者は、高齢者における副作用発現率は 34.8% (39/112 例) で、非高齢者の 23.4% (62/265 例) に比べて高かったが、使用成績調査、特定使用成績調査の各調査では高齢者の方が副作用発現率は高いものの、有意差は認められていない。使用成績調査及び特定使用成績調査の高齢者 112 例において、3 件以上認められた副作用は、低ナトリウム血症 7 件、腹膜炎 6 件、低カリウム血症 5 件、血中アルカリホスファターゼ増加 4 件、低クロール血症及び血中乳酸脱水素酵素増加各 3 件であった。そのうち、重篤な副作用は、腹膜炎 6 件 (転帰：回復 6 件)、低カリウム血症 3 件 (転帰：回復 2 件、軽快 1 件)、低ナトリウム血症 2 件 (転帰：軽快 2 件) であった。使用成績調査及び特定使用成績調査の高齢者において 3 件以上認められた副作用で、非高齢者より発現率が高かった副作用は、低クロール血症 (高齢者：2.7% (3 件)、非高齢者 1.5% (4 件))、低カリウム血症 (高齢者：4.5% (5 件)、非高齢者：0.4% (1 件))、低ナトリウム血症 (高齢者：6.3% (7 件)、非高齢者：1.1% (3 件))、血中乳酸脱水素酵素増加 (高齢者：2.7% (3 件)、非高齢者：0.8% (2 件))、血中アルカリホスファターゼ増加 (高齢者：3.6% (4 件)、非高齢者 3.0% (8 件)) であった。添付文書においては、副作用一覧以外に、以下を記載し注意喚起をしており、現時点で特段の対応は不要と考えている。

- ・「用法・用量」に「なお、注入量及び滞液時間は、症状、血液生化学値、体液平衡、年齢、体重等を考慮し、適宜増減する。」
- ・「使用上の注意」の「2. 重要な基本的注意」に「(7) 定期的に血液生化学検査及び血液学的検査等を実施すること。特に、本剤使用時には血清ナトリウム及びクロール値の低下並びにアルカリホスファターゼ値の上昇が認められるので注意すること。」
- ・「使用上の注意」の「8 適用上の注意」に「(3) 本剤はカリウムを含まないため、

血清カリウム値が正常あるいは低値の場合、またジギタリス治療中の患者では症状に応じて本剤中のカリウム濃度が1～4mEq/Lになるように補正して使用すること。」

3-2.有効性

安全性解析対象症例 303 例のうち、貯留時間が 6 時間未満の症例 4 例、1 日 2 回使用した症例 2 例等の計 8 例が除外され、295 例が有効性解析対象症例とされた。そのうち、特定使用成績調査での 2 年間完了例 190 例において、著効 19 例、有効 140 例、やや有効 29 例、無効 2 例、悪化 0 例及び判定不能 0 例で、有効率（有効以上）は 83.7%（159/190 例）であり、使用成績調査 75.7%（265/350 例）と比べて低くはなかった。当該調査について、臨床試験と同様の 2 段階で評価した場合、やや有効以上の有効率は 99.0%（188/190 例）で、臨床試験と同程度の有効性が認められた。また、臨床試験の主要評価項目であった平均限外濾過量（除水量）について、特定使用成績調査では、6～8 時間、8～10 時間、10～12 時間及び 12～14 時間貯留でそれぞれ 368.38、494.14、440.43 及び 566.72mL であった。承認時までの臨床試験について、一般臨床試験では 10～14 時間貯留で 602.5、296.4 及び 375.7mL（投与開始 3 日、4 及び 6 週後）、国内第Ⅲ相試験では 6～10 時間貯留で 409.5、424.8 及び 394.3mL（投与開始 2、4 及び 6 週後）であった。以上より、申請者は有効性評価及び除水量に関して、本調査は臨床試験と同様の傾向を認め、有効性については問題ないと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の長期使用の安全性及び有効性について、現時点で新たな対応が必要な問題点はないと判断した。

3-3.重点調査項目について

①硬化性被嚢性腹膜炎

使用成績調査において、硬化性被嚢性腹膜炎が 1 例（0.27%）で認められたが、本剤投与期間が約 1 ヶ月と短いことから、本剤との因果関係は否定された。特定使用成績調査では認められなかった。

②残存腎機能

残腎クレアチニンクリアランスについて、使用成績調査及び特定使用成績調査 377 例中 87 例 170 件の検査データを収集し本剤が残存腎機能に与える影響について検討したところ、残腎クレアチニンクリアランスの経過は、通常の腹膜透析患者での経過と同様、投与初期は比較的早めに低下し、その後は緩やかに低下する傾向が認められたことから、本剤投与により残存腎機能が従来よりも早く低下することは特にないと申請者は説明した。

③アレルギー反応

使用成績調査及び特定使用成績調査 377 例中 11 例（2.9%）でアレルギー反応に関連する副作用（そう痒症 6 例等）が認められたものの、承認時までの試験（4.6%）と比べて高くはなかった。使用成績調査及び特定使用成績調査で発現率の発現時期別では、6 ヶ月未満に 9 例（2.4%）であり、比較的早期の発現が多く認められた。

④低血糖症

使用成績調査及び特定使用成績調査 377 例において、低血糖症に関連する副作用は認められなかった。

⑤1.5L 投与時の安全性

承認時の臨床試験では本剤の 1 回注入量は 2L のみしか検討されていなかったが、体格の小さい患者や残存腎機能を有する患者、高齢者等の腹膜透析量の比較的少ない患者では 1.5L が既存薬で汎用されていることを踏まえ、承認申請時に申請者より本剤の 1 回注入量として 1.5～2L と設定したい旨回答がなされた。以上の回答について、当時の審査当局は 1 回注入量を 1.5～2L と設定することについて了承したが、本剤 1.5L の使用経験が国内ではないことから、製造販売後の調査の中で、本剤 1.5L 投与時の安全性及び有効性について検討を求めた。この要求に対して申請者は以下のように説明した。

特定使用成績調査 303 例のうち 1.5（1.25 ≤ < 1.75）L 投与症例は 136 例であった。安全

性について、1.5 ($1.25 \leq < 1.75$) L 投与時に認められた副作用は 37 例 70 件 (27.2%、37/136 例) である。3 件以上認められた副作用は、低クロール血症 6 件、低ナトリウム血症 4 件、脱水 3 件、腹膜炎 3 件、血中乳酸脱水素酵素増加 3 件、血中アルカリホスファターゼ増加 3 件であった。そのうち、重篤な副作用は腹膜炎 3 件、低ナトリウム血症 1 件であった。なお、添付文書においては、「使用上の注意」の「2.重要な基本的注意」に「(7) 定期的に血液生化学検査及び血液学的検査等を実施すること。特に、本剤使用時には血清ナトリウム及びクロール値の低下並びにアルカリホスファターゼ値の上昇が認められるので注意すること。」と記載している。一方、1.5L 投与時の「著効、有効、やや有効、無効及び悪化」の 5 段階評価における有効性について、平均 1 回投与量別で違いは認められず、平均 1 回投与量別の除水量については、1.0L 投与時、1.5L 投与時及び 2.0L 投与時それぞれ 417.16、439.04 及び 486.88mL と、全体的に平均 1 回投与量が多いほど除水量が多くなる傾向が認められたが、各投与量の間に大きな差は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で特段の対応が必要な問題はないと判断した。

3-4.その他の検討事項について

その他の検討事項として、①貯留液量増加による副作用発現の有無、②過度の除水による副作用発現の有無、③腹膜炎、④体重、血圧及び心胸郭比、⑤臨床検査値、⑥投与中止症例における中止理由について検討がなされ、各検討事項に関する安全性や添付文書上での注意喚起について申請者は、以下のように説明した。

①貯留液量増加による副作用発現の有無

使用成績調査及び特定使用成績調査 377 例において、貯留液量増加による副作用は 8 例 (2.1%) 10 件認められ、件数が多い順に単径ヘルニア及び悪心が各 2 件、横隔膜破裂、腹部膨満、逆流性食道炎、陰嚢水腫、カテーテル合併症及び体重減少が各 1 件であった。承認時の国内臨床試験では、「貯留液量増加による副作用」としての集計はなされていないが、使用成績調査及び特定使用成績調査での「貯留液量増加による副作用」と同一の採択基準（貯留液量増加により生じる可能性がある副作用又は担当医師が貯留液増加による事象である可能性を疑っている副作用）で国内臨床試験での副作用を集計した場合、「貯留液量増加による副作用」は 5 例 5 件で 11.4% (5/44 例) であり、腹部膨満 2 件、体重減少 3 件であった。したがって、使用成績調査及び特定使用成績調査において、該当する副作用の発現率の上昇は認められず、安全性において、特に問題はないと考える。貯留液量増加による副作用発現について上記に示した他の患者背景因子の組み合わせにおける副作用発現状況を確認したところ、平均 1 回投与量において有意であったが、副作用の発現傾向に特定の傾向は認められなかった。平均 1 回投与量については有意差が認められたものの、症例数に偏り ($< 0.75L$: 50.0% (1/2 例)、 $0.75 \leq < 1.25L$: 0% (0/16 例)、 $1.25 \leq < 1.75L$: 2.9% (5/173 例)、 $1.75 \leq < 2.25L$: 1.1% (2/186 例)) があり、また投与例数の多い $1.25 \leq < 1.75L$ と $1.75 \leq < 2.25L$ における重篤な副作用はそれぞれ 4 件（横隔膜破裂、単径ヘルニア、悪心、カテーテル合併症（カテーテル挿入部位からの液漏れがカテーテル挿入術後 1 週間以内に発現した事象であり、手術の手技に由来した事象である可能性も考えられる））と 2 件（陰嚢水腫、単径ヘルニア）であり件数に特段の違いは認められなかった。したがって、平均 1 回投与量による臨床的な安全性については、特に問題はないと考える。なお、添付文書には、「使用上の注意」の「9.その他の注意」に、「(1) 本剤の長時間貯留により、腹腔内圧が上昇し腰痛の増悪、腹膜壁ヘルニアの発症等の可能性があるため、限外濾過量の増加に注意を払うこと。」と記載し注意喚起している。

②過度の除水による副作用発現の有無

使用成績調査及び特定使用成績調査 377 例において、過度の除水による副作用は 23 例 (6.1%) 32 件認められ、件数が多い順に、低カリウム血症が 6 件、脱水が 4 件、低蛋白血症、血中カリウム減少及び尿量減少が各 3 件、低アルブミン血症、狭心症、低血圧、血中アルブミン減少及び総蛋白減少が各 2 件等であった。なお、カリウム、アルブミン等の除去量は、腹膜透析による除水量が多い場合にはその除去量も多くなる傾向があるため、

「過度の除水による副作用」として集計対象にした。承認時の国内臨床試験では、「過度の除水による副作用」としての集計はされていないが、使用成績調査及び特定使用成績調査での「過度の除水による副作用」と同一の採択基準（過度の除水により生じる可能性がある副作用又は担当医師が過度の除水による事象である可能性を疑っている副作用）で国内臨床試験での副作用を集計した場合、「過度の除水による副作用」は5例5件で11.4%（5/44例）であり、口渇2件、低血圧、倦怠感、尿量減少が各1件であった。したがって、申請者は使用成績調査及び特定使用成績調査において、該当する副作用の発現率の上昇は認められず、安全性において、特に問題はないと考える。また、添付文書には以下を記載し注意喚起している。

- ・「用法・用量」の「用法・用量に関連する使用上の注意」に「2.本剤は 1.36%及び 2.27%ブドウ糖含有透析液使用時に比べ、限外濾過量が増加するため、脱水症状を起こすことがないように、本剤処方時は本剤と組み合わせて使用するブドウ糖含有腹膜透析液のブドウ糖濃度を併せて見直すこと。」
- ・「使用上の注意」の「2.重要な基本的注意」に「（2）本剤の投与初期は、水分摂取量及び透析液の組合わせによる除水量の管理に十分注意すること」
- ・「使用上の注意」の「3.副作用」に「（1）重大な副作用」として、「急激な脱水による循環血液量減少、低血圧、ショック等があらわれることがあるので、このような場合には本剤の投与を中止し、輸血、生理食塩液、昇圧剤の投与等適切な処置を行うこと。」

③腹膜炎

使用成績調査及び特定使用成績調査 377 例を対象に腹膜炎（真菌性腹膜炎、細菌性腹膜炎及び腹膜炎）を解析した結果、腹膜炎発現率は 77 例（20.4%）で、患者月あたりでは 1 回/76.2 患者月であった。今田らにより実施された腹膜透析患者における腹膜炎発現率に関する全国調査（J Jpn Soc Dial Ther;34:1157-62,2001、腎と透析;61 巻別冊 94-7,2006）では 1997 年時が 1 回 53.3 患者月、2005 年時が 1 回/73.5 患者月となっており、本調査結果は全国調査と比較し高くはなかった。また、本剤投与期間別の発現率は、＜2 ヶ月で 4.0%（15/377 例）、2≤～＜5 ヶ月で 4.3%（15/353 例）、5≤～＜11 ヶ月で 7.4%（24/326 例）、11≤～＜17 ヶ月で 5.3%（14/266 例）、17≤～＜23 ヶ月で 3.4%（8/235 例）、23 ヶ月以上≤で 0.5%（1/191 例）で、本剤長期使用において腹膜炎の発現率が上昇することはなかった。

④体重、血圧及び心胸郭比

使用成績調査及び特定使用成績調査 377 例において、体重、血圧及び心胸郭比のいずれについても本剤投与前と比べ特に変動は認められなかった。

⑤臨床検査値

使用成績調査及び特定使用成績調査 377 例において、臨床検査値（ナトリウム、クロール、アルカリホスファターゼ及びカリウム）について検討したところ、腹膜透析患者の標準値の範囲内であった。

⑥投与中止症例における中止理由

使用成績調査及び特定使用成績調査 377 例において、174 例（46.2%）が調査期間中に投与中止しており、中止理由の内訳（複数回答可のため 174 例で 200 件）は、死亡 33 件（16.5%）、腹膜炎 30 件（15.0%）、腹膜機能低下 16 件（8.0%）、患者・家族の意志 16 件（8.0%）等であった。川口等の全国調査（腎と透析;別冊 9-19,2002）によると、全登録腹膜透析患者 5,391 名のうち、調査期間内に 252 例が腹膜透析を離脱した。その内訳は、腹膜透析以外の血液浄化療法に移行した症例数が 170 例（67.5%）、腹膜透析中に死亡した症例数が 82 例（32.5%）であった。腹膜透析以外の血液浄化療法に移行した症例数 170 例の移行理由の内訳は、①腹膜機能低下又は水分及び食塩の制限ができなく、体内水分過剰となったもの 34.1%、②腹膜炎 30.1%、③医師の勧め、又は患者の意志を理由としているもの 6.5%であった。川口等の全国調査の腹膜透析中止理由と比較した結果、中止理由に特別な傾向は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で特段の対応が必要な問題はないと判断した。

4. 副作用及び感染症について

再審査期間中に収集された副作用は 79 例 118 件で、そのうち重篤な副作用は 76 例 112 件であった。3 件以上認められた副作用は、腹膜炎が 18 件、細菌性腹膜炎が 5 件、低ナトリウム血症及び硬化性被包性腹膜炎が各 4 件、貧血、低カリウム血症及び C-反応性蛋白増加が各 3 件であった。申請者は、以下のように説明した。重篤で転帰が死亡の副作用は 10 例 11 件で、内訳は腹膜炎及び硬化性被包性腹膜炎が各 2 件、壊疽、敗血症、心不全・低換気、脳出血、間質性肺疾患及び機械的イレウスが各 1 件であった。重篤で転帰が死亡の副作用については、発現件数が 2 件以下であり、副作用の種類に特定の傾向も認められない。腹膜炎、硬化性被包性腹膜炎については、添付文書の「使用上の注意」の「2.重要な基本的注意」に、「(5) 腹膜炎を合併することがあるので、本剤の投与にあたっては特に清潔な環境下で無菌的操作により行う。」「(6) 長期の腹膜透析実施において硬化性被包性腹膜炎 (SEP) を合併することがあるので、発症が疑われたら直ちに CAPD を中止し、血液透析に変更すること。」と記載されている。また、低カリウム血症については承認時点で未知の副作用であったが、2006 年 4 月に添付文書の使用上の注意に記載した。したがって、現時点での対応は特に不要と考えている。

再審査期間中に収集された未知の副作用は 39 例 52 件、未知で重篤な副作用は 36 例 46 件であった。未知・重篤な副作用のうち、発現件数が多い順に発熱及び C-反応性蛋白増加が各 3 件、意識変容状態、傾眠、狭心症、心肺停止、低換気、横隔膜破裂、兎径ヘルニア、硬化性被包性腹膜炎及び血小板数減少が各 2 件等であった。なお、転帰が死亡である等、その内容・程度が使用上の注意から予測できないと考えられる硬化性被包性腹膜炎等については、未知の副作用とされた。申請者は、以下のように説明した。

3 件認められた発熱については、再審査申請後の 2008 年 1 月に添付文書の使用上の注意に記載し注意喚起している。同じく 3 件認められた C-反応性蛋白増加については、発熱等の随伴症状と考えられるため、現時点で使用上の注意へ記載する必要はないと考えた。神経系障害として認められた、意識変容状態 2 件、傾眠 2 件及び意識消失 1 件について、意識変容状態の 2 件は、低ナトリウム血症によるものと考えた。傾眠の 1 件は、低ナトリウム血症によるもの又は循環障害により脳血流に変化があり発現した可能性を考えた。傾眠の他の 1 件は、原因の特定が困難であった。意識消失の 1 件は、血糖測定器との相互作用による低血糖によるものと考えた。すなわち、本剤を用いた血糖値の測定について、使用上の注意に、グルコース脱水素酵素法 (GDH 法) では、本剤に含まれるイコデキストリンの代謝物が測定結果に影響を与え、実際の血糖値よりも高値を示す場合がある (Diabet Med;19:693-6,2002) と記載し、インスリン投与が必要な患者においては、インスリンの過量投与につながり低血糖を来すおそれがある旨注意喚起を行っている。本剤投与開始後に持続インスリン投与を行っていたが、担当医は血糖測定に関する注意事項を認識していたにも関わらず、問題のある GDH 法の血糖測定器を使用し偽性高血糖が生じたと考えられた。低ナトリウム血症及び血糖測定器との相互作用については、使用上の注意から予測できるため、再審査申請時点で使用上の注意の改訂等の対応は必要ないと判断した。狭心症の 2 件については、共に合併症による可能性が考えられるため、現時点での対応は特に不要と考えている。心肺停止の 2 件については、不整脈による可能性又は合併症による可能性が考えられる。低換気の 2 件については、共に詳細な情報が得られておらず、また報告医師は共に因果関係を否定している。血小板数減少については、1 件は因果関係が否定できないと考えたが、他の 1 件は担当医師の協力が得られず十分な情報が入手できず評価が困難であった。狭心症、心肺停止、低換気、血小板数減少については、現時点での対応は特に不要と考えているが、今後、副作用・感染症報告における同様の症例の集積をもって使用上の注意の改訂を検討する。横隔膜破裂の 2 件については、共に本剤との因果関係は否定できないと考えられたが、添付文書において、「使用上の注意」の「9.その他の注意」に、「(1) 本剤の長時間貯留により、腹腔内圧が上昇し腰痛の増悪、腹膜壁ヘルニアの発症等の可能性があるため、限外濾過量の増加に注意を払うこと。」と記載し注意喚起している。兎径ヘルニアの 2 件については、共に本剤との因果関係は否定できないと考えられ

たが、添付文書において、「使用上の注意」の「1.慎重投与」に、「(5) 腹部ヘルニアのある患者〔腹部ヘルニアが悪化するおそれがある〕」、及び「9.その他の注意」に、「(1) 本剤の長時間貯留により、腹腔内圧が上昇し腰痛の増悪、腹膜壁ヘルニアの発症等の可能性があるため、限外濾過量の増加に注意を払うこと。」と記載している。したがって、横隔膜破裂及び単径ヘルニアについて、現時点での対応は特に不要と考えているが、今後、副作用・感染症報告における同様の症例の集積をもって使用上の注意の改訂を検討する。硬化性被包性腹膜炎については、上記に記載したとおり、既に添付文書で注意喚起を行っているため、現時点での対応は不要と考える。なお、再審査期間中に感染症の報告はなかった。

機構は、再審査期間終了以降の重篤な副作用及び未知の副作用の収集状況について説明を求め、申請者は、以下のように回答した。

再審査期間終了以降の期間（2009年10月31日までの期間）において、重篤な副作用で3件以上認められた事象は、腹膜炎11件、細菌性腹膜炎4件、硬化性被包性腹膜炎3件、低血糖症3件であった。低血糖症の3件のうち1件については低血糖発作であり未知としたが、それ以外2件は簡易血糖自己測定器との相互作用による低血糖症であった。簡易血糖自己測定器との相互作用による低血糖症については、添付文書においては、「使用上の注意」の「6.臨床検査に及ぼす影響」に、「(2) グルコース脱水素酵素（GDH）法を用いた血糖測定法ではマルトースや本剤に含まれるイコデキストリン代謝物が測定結果に影響を与え、実際の血糖値よりも高値を示す場合があることが報告されている。インスリン投与が必要な患者においては、インスリンの過量投与につながり低血糖を来すおそれがあるので、本剤を投与されている患者の血糖値の測定には、イコデキストリンやマルトースの影響を受ける旨の記載がある血糖測定用試薬及び測定器は使用しないこと。なお、交差反応はグルコース脱水素酵素（GDH）法の中でも GDH-PQQ 法（補酵素としてピロロキノリンキノンを使用した方法）で報告されている。」と記載されている。したがって、現時点での対応は特に不要と考えている。腹膜炎、細菌性腹膜炎及び硬化性被包性腹膜炎については、上記に記載したとおり、既に添付文書で注意喚起を行っているため、現時点での対応は不要と考える。また、再審査期間終了以降の期間において、未知の副作用で3件以上認められた事象はなく、いずれの事象も各1件であった。一方、再審査期間及び再審査期間以降の期間において、未知の副作用で3件以上認められた事象は、発熱7件、血中乳酸脱水素酵素増加5件、C-反応性蛋白増加4件、狭心症、心肺停止及び単径ヘルニアが各3件であった。発熱については、再審査申請後、2008年1月に添付文書の使用上の注意に記載した。血中乳酸脱水素酵素増加については、いずれも因果関係が「疑わしい」と判定されているが、変動範囲は、健康成人の基準値を超えるものの、臨床的変動の範囲内であるため、使用上の注意へ記載する必要はないと考えている。C-反応性蛋白増加については、発熱等の随伴症状と考えられるため、現時点で使用上の注意へ記載する必要はないと考えている。狭心症及び心肺停止については、合併症により発現した可能性が考えられることや得られた情報が限られていることから、現時点で特段の対応は不要と考えている。単径ヘルニアについては、添付文書において注意喚起を行っている。以上、再審査期間終了以降において、安全性に関する新たな問題は認められておらず、現時点での特段の対応は不要と考えている。今後、副作用・感染症報告における同様の症例の集積をもって使用上の注意の改訂を検討する。

機構は、再審査期間及び再審査期間終了以降（2009年10月31日）までの期間において、血糖測定器との相互作用による低血糖症が3件認められており、重篤な事象として意識消失が認められていることを踏まえ、本剤と血糖測定器との相互作用に関する注意喚起について、再度検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の添付文書の「2. 重要な基本的注意」及び「6. 臨床検査に及ぼす影響」の記載を以下の通り修正する。

2. 重要な基本的注意

(8) 本剤を投与されている患者の血糖値の測定には、イコデキストリンやマルトース

の影響を受ける旨添付文書に記載されている血糖測定用試薬及び測定器は使用しないこと。〔偽高値を示すことがあり、インスリン投与が必要な患者においては、インスリンの過量投与につながり低血糖を来すおそれがある。〔6.臨床検査に及ぼす影響〕の項参照〕

6. 臨床検査に及ぼす影響

(2) グルコース脱水素酵素 (GDH) 法を用いた血糖測定法ではマルトースや本剤に含まれるイコデキストリン代謝物が測定結果に影響を与え、実際の血糖値よりも高値を示す場合があることが報告されている⁵⁾ため、血糖測定用試薬及び測定器の血糖測定値に対する影響について、事前に血糖測定用試薬及び測定器の製造販売業者から情報を入手すること。なお、交差反応はグルコース脱水素酵素 (GDH) 法の中でも GDH-PQQ 法 (補酵素としてピロロキノリンキノンを使用した方法) で報告されている。

(下線部、今回追加)

機構は、血糖測定器との相互作用に関する注意喚起に関する以上の申請者の回答を了承した。

機構は、本剤投与に起因して起こる硬化性被包性腹膜炎について、再審査期間中に 4 件、再審査期間終了後に 3 件重篤な副作用として報告がなされていること、硬化性被包性腹膜炎で 2 例の死亡が認められていることを踏まえ、硬化性被包性腹膜炎を添付文書の重大な副作用の項に記載することを検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。現時点では、発現機序、発生までの期間及び具体的防止策等を記載する事もできない状況であり、本剤との因果関係が確立されていないが、硬化性被包性腹膜炎による死亡が 2 例認められている点も踏まえ、本剤に対する安全対策として、予防的措置の観点も含め、硬化性被包性腹膜炎を添付文書 重大な副作用の項に以下の通り記載する。

3. 副作用 (1) 重大な副作用

②硬化性被囊性腹膜炎 (SEP)

本剤との因果関係は確立していない⁴⁾が、本剤投与患者において、硬化性被囊性腹膜炎の報告があるため、観察を十分に行うこと。〔「2. 重要な基本的注意 (6)」の項参照〕

【主要文献】

4) 2009 年版日本透析医学会 「腹膜透析ガイドライン」2009 JSDT “Guideline for Peritoneal Dialysis”. 透析会誌 42 : 285-315, 2009

機構は、以上の申請者の回答を了承し、現時点で上記以外に新たな対応が必要な問題点はないと判断した。

5. 相互作用について

再審査期間中に、相互作用に関する報告はなかった。

6. 研究報告について

再審査期間中に、安全性に関連する研究報告及び有効性に影響を及ぼすような研究報告

はなかった。

7. 重大な措置、海外からの情報について

本剤は、平成 21 年 7 月時点において、欧州、米国、カナダなど 66 カ国で承認されている。

再審査期間中、本邦では、製品の回収、緊急安全性情報等の重大な措置はなかったが、海外では自主回収が 2 回実施された。

一件は、トルコにおいて 2006 年 9 月 18 日から 2006 年 10 月 6 日にかけて腹膜炎、腹痛、嘔気、発熱等の有害事象 45 例が 3 ロット（M608042、M609009、M609010）で報告され、2006 年 10 月にトルコにおいて当該 3 ロットの自主回収が実施されたという報告で、もう一件はフランス、英国、ベルギー、アイルランドにおいて 2007 年 1 月 5 日から 2007 年 2 月 7 日までに腹膜炎等の有害事象 67 件が 1 ロット（06K23G38）で発生し、2007 年 1 月にフランス、英国、ベルギー、アイルランド及びサウジアラビアにおいて当該 1 ロットの自主回収が実施されたという報告であった。申請者は、トルコにおける 3 ロットはトルコのみで流通しているもので、また、他の 1 件のロットは本邦では流通していないため、特段の対応は必要ないと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

別紙

本品 1L 中

イコデキストリン	75 g
塩化ナトリウム	5.35g
乳酸ナトリウム	4.48g
塩化カルシウム	0.257g
塩化マグネシウム	0.051g