

再審査報告書

平成 26 年 12 月 8 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	イヌリード注
有 効 成 分 名	イヌリン
申 請 者 名	株式会社富士薬品
承認の効能・効果	糸球体ろ過量の測定による腎機能検査
承認の用法・用量*	本剤 1 バイアルを加熱溶解し、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。
承認年月日 承認事項一部変更 承認年月日	1. 平成 17 年 10 月 11 日* 2. 平成 24 年 12 月 3 日
再 審 査 期 間	1. 8 年** 2. なし
備 考	*承認時の用法・用量は下記のとおりであったが、製剤に添付されていた日局生理食塩液を同梱しないこととする製造販売承認事項一部変更承認（平成 24 年 12 月 3 日）の際に、用法・用法が変更された（「添付の」の記載を削除）。 「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。」 **「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」に係る通知（平成 19 年 4 月 1 日付薬食発第 0401001 号）に基づき、再審査期間が 6 年から 8 年に延長された。

下線部：再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、イヌリード注（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現状況、安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因及びイヌリンクリアランスとクレアチニンクリアランスの比による有効性について把握することを目的とし、連続調査方式により、調査予定症例数 1,000 例として、平成 18 年 8 月から平成 25 年 2 月まで実施された。国内 68 施設から 1,224 例が収集された。

特定使用成績調査は、本剤を短期間で複数回投与した事例があった場合に、複数回投与後の血清補体価及び補体成分への影響を検討する調査を実施する予定であったが、該当症例はなかった。

なお、製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

収集された 1,224 例から、契約前投与症例 17 例を除く 1,207 例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例における副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 1.2%（14/1,207 例）であり、承認時までの臨床試験（第Ⅲ相試験）における副作用発現率 7.2%（9/125 例）と比較して高くなかった。なお、安全性解析除外症例 17 例に有害事象は発現しなかった。

主な器官別大分類別の副作用発現率は、「神経系障害」0.3%（4 例）及び「臨床検査」0.2%（3 例）であった。発現した副作用とその発現件数は、頭痛、感覚鈍麻及び下痢が各 2 件、発疹、蕁麻疹、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、血中ビリルビン増加、血中コレステロール増加、白血球数増加、心房細動、急性肺水腫、血管障害、発熱、浮腫及びアナフィラキシー様反応が各 1 件であり、14 例に計 19 件認められた。申請者は、副作用の発現症例数及び発現件数が少なかったことから、部分集団解析による検討は行っていないが、性別、年齢、GFR 分類、クレアチニンクリアランス、糖尿病の有無、心臓、循環器系機能障害の有無、入院・外来別、疾患名（主病名）、糖尿病性腎症の発症前後別、合併症、浮腫、透析、既往歴、アレルギー歴及び併用薬の有無により、副作用発現率に特徴的な傾向はないと説明した。

以上より、申請者は、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要となるような特段の問題点はなかったと説明し、医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）はこれを了承した。

2-2 有効性

安全性解析対象症例から、有害事象により本剤の投与が中止された症例 3 例、有効性判定が不能であった症例 25 例及び血清中イヌリン濃度が 100mg/dL を超えた症例 7 例を除外した 1,172 例が有効性解析対象症例とされた。本調査におけるイヌリン検査の有効性は、イヌリンクリアランス（以下「Cin」という。）と 24 時間クレアチンクリアランス（以下「Ccr」という。）の比（Ccr/Cin）を用いて検討され、申請者は以下のように説明した。

Ccr が算出可能であった症例（757 例）において、Cin 値は $61.76 \pm 36.19 \text{ mL/min/1.73m}^2$ （平均値 \pm 標準偏差、以下同様。）、Ccr 値は $77.41 \pm 43.15 \text{ mL/min/1.73m}^2$ であり、Ccr/Cin は 1.463 ± 1.206 （95% 信頼区間は[1.377, 1.549]）であった。本調査での Ccr/Cin は、承認時までの臨床試験（第Ⅲ相試験）における Ccr/Cin 1.666 ± 0.524 （114 例）よりも低い値であった。これは本調査で収集された症例の Cin 値が、承認時までの臨床試験（第Ⅲ相試験）における Cin 値（ $34.96 \pm 14.41 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）より高く、対象患者集団に違いがあったことが関係していると考えられるが、本調査における Ccr/Cin の平均値は、承認時までの臨床試験（第Ⅲ相試験）において有効性の基準とした 1.16 より大きかった。なお、散布図（図 1）に示すとおり、Ccr 値は Cin 値に比べ高値を示す傾向が、Ccr/Cin は Cin 値が低値であるほど大きくなる傾向が認められ、既存の報告（Levey, A.S., *Kidney Int* 38, 167-184: 1990）と同様の傾向を示した。

また、eGFR¹⁾ が算出可能であった 1,095 例においては、Cin 値は $60.23 \pm 35.39 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、eGFR は $57.89 \pm 29.07 \text{ mL/min/1.73m}^2$ であり、eGFR/Cin は 1.146 ± 1.052 であった。eGFR が Cin の 5 倍以上の高値を示す症例も散見されており、Cin が低値であるほど eGFR/Cin が大きくなる傾向があった（図 2）。

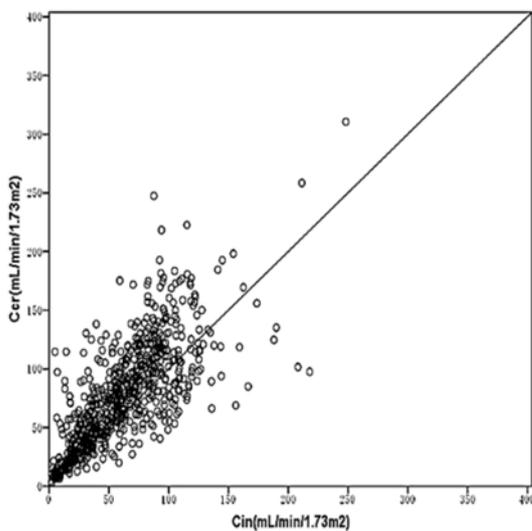


図 1 : Cin と Ccr の比較

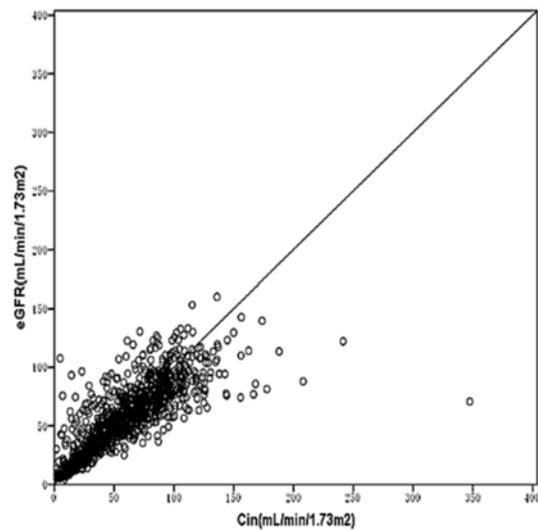


図 2 : Cin と eGFR の比較

有効性に影響を及ぼすと考えられる要因として、性別、入院・外来別、BMI（肥満指数）、疾患名（主病名）、糖尿病性腎症の発症前後別、合併症の有無、浮腫の有無、透析の前後別、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、併用薬の有無、イヌリン検査当日の食事の有無及びイヌリン検査時の平均尿量について検討した。検討したいずれの要因別の Ccr/Cin の平均値も 1.16 より大きく、本剤の有効性に大きく影響する要因はないことが示唆された（表 1）。また、イヌリン検査時の平

1) 2008 年に発表された日本人の GFR の推算式を用いた。

eGFR (mL/min/1.73m²) = 194 × (血清クレアチニン値)^{-1.094} × (年齢)^{-0.287}、女性は ×0.739

均尿量別の有効性は、平均尿量 1mL/min 未満患者の Ccr/Cin の平均値 2.405 (95%信頼区間:[1.745, 3.065]) が全体の平均値 1.463 (95%信頼区間:[1.377, 1.549]) と比べ大きく、また平均尿量 1mL/min 未満患者の Ccr/Cin の平均値の 95%信頼区間が広いことから、ばらつきがあると考えた。イヌリン検査時の平均尿量が 1mL/min 未満の場合には、Cin 測定値に誤差を生じることがあると考えられることから、添付文書の使用上の注意に既に記載があるように、検査中は尿量 1mL/min 以上を保持することが望ましいと考える。

表 1：要因別検討結果一覧

項目	分類	症例数	Ccr/Cin 平均値	95%信頼区間
全体		757	1.463	1.377~1.549
性別	男性	427	1.431	1.291~1.570
	女性	330	1.506	1.424~1.587
入院・外来	入院	703	1.463	1.372~1.554
	外来	54	1.470	1.259~1.681
BMI	18.5 未満	118	1.414	1.277~1.551
	18.5 以上 25 未満	475	1.547	1.418~1.676
	25 以上	164	1.257	1.167~1.346
疾患名 (主病名)	腎疾患	620	1.475	1.374~1.577
	手術前検査	6	1.298	0.718~1.878
	腎移植前	27	1.609	1.168~2.050
	その他	104	1.364	1.253~1.474
糖尿病性腎症	発症前	64	1.311	1.189~1.433
	発症後	101	1.431	1.273~1.588
合併症	有	552	1.461	1.352~1.570
	無	205	1.470	1.346~1.593
浮腫	有	101	1.637	1.317~1.956
	無	655	1.437	1.350~1.523
透析	透析前	752	1.462	1.375~1.548
	透析後	5	1.709	1.209~2.209
既往歴	有	309	1.442	1.325~1.560
	無	426	1.479	1.352~1.606
アレルギー歴	有	69	1.562	1.174~1.950
	無	649	1.460	1.368~1.551
併用薬	有	626	1.465	1.366~1.564
	無	131	1.455	1.301~1.609
検査当日の食事	有	136	1.368	1.263~1.473
	無	621	1.484	1.382~1.587
検査時の平均尿量	1mL/min 未満	48	2.405	1.745~3.065
	1 mL/min 以上 10 mL/min 未満	668	1.406	1.323~1.490
	10 mL/min 以上	26	1.197	1.054~1.341

以上より、申請者は、本剤の有効性について現時点で新たな対応が必要となるような問題点はなかったと説明し、機構はこれを了承した。

2-3 重点調査項目

本調査では、類薬で認められているショック、アナフィラキシー様症状の有無（「2-1 安全性」及び「3. 副作用及び感染症について」の項参照）並びに以下の2項目が重点調査項目に設定された。申請者は、腎不全患者（Ccr：30mL/min/1.73m²未満）及び糖尿病患者における安全性及び有効性について以下のように説明した。

2-3-1 腎不全患者（Ccr：30mL/min/1.73m²未満）

臨床現場においては、承認時までの臨床試験には含まれなかった Ccr が 30mL/min/1.73m² 未満

の腎不全患者にも本剤が使用されることから、本調査において、当該患者における副作用発現状況及びCinの有効性を検討した。

安全性解析対象症例として111例収集され、副作用発現率は0.9% (1/111例)であった。Ccrが30mL/min/1.73m²以上の症例における副作用発現率は1.2% (8/661例)であり、腎不全罹患に伴い副作用発現が増加する傾向はみられなかった。有効性解析対象症例として、110例収集された。腎不全患者におけるCcr/Cinは1.393±0.838 (110例)であり、Ccrが30mL/min/1.73m²以上の症例におけるCcr/Cinが1.475±1.258 (647例)であることから、腎不全患者についても本剤によるCinの測定は有効であることが示唆された。

2-3-2 糖尿病患者

透析導入の要因としては糖尿病性腎症の頻度が最も高く、本剤によって糖尿病患者の腎機能を正確に把握することは重要であることから、本調査において、糖尿病患者における副作用発現状況及びCinの有効性を検討した。

安全性解析対象症例として310例収集され、副作用発現率は0.6% (2/310例)であった。糖尿病を有していない症例における副作用発現率は1.3% (12/897例)であり、糖尿病罹患に伴い副作用発現が増加する傾向はみられなかった。有効性解析対象症例として、306例収集された。糖尿病患者におけるCcr/Cinは1.384±0.692 (168例)であり、糖尿病を有していない症例におけるCcr/Cinが1.486±1.315 (589例)であることから、糖尿病患者についても本剤によるCinの測定は有効であることが示唆された。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

2-4 特別な背景を有する症例

特別な背景を有する症例（小児、高齢者、妊産婦及び心臓、循環器系機能障害を有する症例）について、使用成績調査として収集された症例より抽出され、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。なお、本調査において、妊産婦の症例は収集されなかった。

小児（14歳以下）：安全性解析対象症例として43例収集されたが、副作用は認められなかった。有効性解析対象症例として43例が収集され、Ccr/Cinは1.442±0.695 (39例)であった。15歳以上64歳以下のCcr/Cinが1.472±1.324 (539例)であること及び全体のCcr/Cinが1.463±1.206 (757例)であることから、小児においても本剤は有効であることが示唆された。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象症例として、317例収集された。高齢者における副作用発現率は1.3% (4/317例)であり、15歳以上64歳以下の症例における副作用発現率1.2% (10/847例)と大きな差はなかった。有効性解析対象症例として308例が収集され、Ccr/Cinは1.442±0.879 (179例)であった。15歳以上64歳以下のCcr/Cinが1.472±1.324 (539例)であること及び全体のCcr/Cinが1.463±1.206 (757例)であることから、高齢者においても本剤は有効であることが示唆された。

心臓、循環器系機能障害を有する症例：安全性解析対象症例として、645例が収集された。心臓、循環器系機能障害を有する症例における副作用発現率は1.4% (9/645例)であり、心臓、循環器系機能障害を有していない症例における副作用発現率0.9% (5/562例)よりわずかに高かったこと、及び水負荷によると思われる副作用として急性肺水腫及び浮腫が発現していることから、既に添付文書に記載してあるとおり、心臓、循環器系機能障害を有する患者では引き続き慎重に投与する必要があると考えた。有効性解析対象症例として629例が収集され、Ccr/Cinは1.449±0.797 (403例)であった。心臓、循環器系機能障害を有していない症例におけるCcr/Cinは1.480±1.545 (354例)であることから、心臓、循環器系機能障害を有する患者においても本剤は有効であることが示唆された。

以上より、特別な背景を有する症例（小児、高齢者及び心臓、循環器系機能障害を有する症例）について、現時点で新たな対応が必要となるような問題点は認められなかったと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

3. 副作用及び感染症について

再審査期間中に厚生労働省又は機構へ報告された重篤な副作用は5例5件(使用成績調査4例、自発報告1例)であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の使用上の注意から予測できる重篤な副作用として、ショック及びアナフィラキシー様反応が各1件認められたが、2件とも投与中止により投与当日に回復した。ショック及びアナフィラキシー様反応については、既に添付文書の重大な副作用の項において類薬の副作用として記載し注意喚起していたが、申請者は、本剤において発現したことを踏まえ、平成23年7月に使用上の注意を改訂し、本剤の副作用として記載している。

再審査申請時の使用上の注意から予測できない重篤な副作用として、血中尿素増加、急性肺水腫及び心房細動が各1件認められた。血中尿素増加については、投与13日後の臨床検査によって判明したが、投与35日後に回復した。担当医は、他剤による影響が疑われるものの、その他の要因や本剤との因果関係も否定できないと判断した。なお、担当医は非重篤と判断したが、申請者は副作用の重篤度分類基準により重篤と判断した。急性肺水腫については、投与20分後に気分不良、その後呼吸困難となり投与約1時間後に投与を中止した。呼吸困難は酸素吸入等により当日回復し、投与3日後に肺水腫の消失を確認している。担当医は、投与開始後すぐに症状が発現したため本剤と関連ありと判断した。心房細動については、投与終了約30分後に出現したが、投与1日後に回復した。担当医は、他剤による影響及び不安神経症による因果関係が強いと思われるが、本剤との因果関係も否定できないと判断した。申請者は、これらの使用上の注意から予測できない重篤な副作用について以下のように説明した。急性肺水腫については、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あると考え、血中尿素増加及び心房細動については、担当医の意見からも他の要因が強いと考える。既に添付文書の重要な基本的注意に「開始時より患者の状態を観察し、浮腫等の症状の悪化又は呼吸困難等が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと」と記載しており、本調査での急性肺水腫発現症例のように、本剤投与前に浮腫等の臨床症状がなくても、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副作用が発現する可能性があるため、今後も引き続き同様の注意喚起が必要と考える。

未知・非重篤な副作用は9件集積されており、その内訳は、感覚鈍麻が2件、血中クレアチニン増加、血中ビリルビン増加、血中コレステロール増加、白血球数増加、血管障害、発熱及び浮腫が各1件であった。申請者は、これらは点滴静注や水負荷に関連すると考えられる症例や原疾患等の他の要因も考えられる症例であり、また各2件以下の発現であるため、今後も注視することとし、現時点では使用上の注意等の記載変更の必要はないと判断したと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4. 相互作用について

再審査期間中に、本剤の相互作用によると考えられる副作用は報告されていない。

5. 重大な措置、海外からの情報について

平成26年11月現在、本邦以外に本剤が承認、販売されている国はない。再審査期間中、国内において緊急安全性情報、回収、出荷停止等の措置は行われていない。

6. 研究報告について

再審査期間中に、厚生労働省又は機構へ報告された研究報告はなかった。

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1(医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでの何れにも該当しない。)と判断した。

以上