

## 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

#### 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- (2) 無尿や乏尿のある患者〔水分の過剰投与に陥りやすく、症状を悪化させるおそれがある。〕

(解説)

- (1) 海外の類薬(Inulin in Sodium Chloride Injection, USP)の添付文書に禁忌事項とされている。本剤の承認時までの臨床試験において過敏症状が発現する症例は認められなかったが、これらの患者に本剤を投与した場合、過敏症状が発現する可能性があり、投与を避ける必要があると考え設定した。
- (2) 本検査は、水負荷(飲水を合計680mL)が必要であり、さらに生理食塩液に希釈した溶液300mLが投与される。したがって無尿、乏尿の患者では、排尿が困難なため、浮腫等の症状がさらに悪化する可能性が考えられ、投与を避ける必要がある。また、本検査では経時的な採尿が必要となるが、尿量が確保できない患者では正確なCinが得られないため、本検査を避ける必要があると考え設定した(15. 診断上の注意(1)を参照)。

### 3. 効能・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・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

#### 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 心臓、循環器系機能障害のある患者〔水負荷を行い循環血液量が増すことから、心臓に負荷をかけ、症状を悪化させることがある。〕
- (2) 腎不全あるいは腎透析を受けている患者〔水分、生理食塩液投与により、症状を悪化させることがある。〕
- (3) 高齢者〔「9. 高齢者への投与」の項参照〕
- (4) アレルギー素因のある患者

(解説)

- (1) イヌリンは、生理的に不活性であり、循環血液量への影響はないと考えられる。しかし、本検査は、飲水及び本剤を希釈した生理食塩液投与による水分の負荷があるため、心臓、循環器系機能障害のある患者では、さらに症状を悪化させる可能性があり、観察を十分にするなど慎重に投与する必要があると考え設定した。なお、第Ⅲ相臨床試験では、18例の心臓、循環器系機能障害患者に投与したが、症状の悪化を認めた症例はなかった。
- (2) 本検査は、飲水及び本剤を希釈した生理食塩液投与による水分の負荷があるため、腎不全患者及び透析患者では、さらに症状が悪化する可能性があり、観察を十分にするなど慎重に投与する必要がある。
- (3) 「9. 高齢者への投与」の項を参照
- (4) 海外の類薬(sinistrin)で、ショック、アナフィラキシーが報告<sup>11)</sup>されており、アレルギー素因がその原因の一つと考えられることから慎重投与の項に記載し、注意喚起を行った。

**6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法**

- (1) 水負荷と生理食塩液を投与し患者に負荷をかける検査であることから、診断上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- (2) 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、直ちに検査を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) 類薬において急速静脈内投与を行うとショック、アナフィラキシーがあらわれたとの報告があるので、投与量に適した流速を維持して投与すること。

(解説)

- (1) 本検査は、水負荷(飲水を合計680mL)しながら生理食塩液に希釈した本剤(300mL)を投与し、患者に負荷をかける検査であるが、GFRの正確な評価を必要とする場合には、慎重投与に設定した患者群においても本検査が実施されることがあるため、有効性と安全性を十分考慮のうえ使用されるべきであると考え設定した(「5. 慎重投与内容とその理由」の項を参照)。
- (2) 本検査は、水を負荷しながら生理食塩液に希釈した本剤を投与することから、腎疾患患者及び心不全などの心臓、循環器系障害を有する患者で症状が悪化した場合は、浮腫の悪化や呼吸困難等が発現することが危惧されるため、投与開始時から患者の状態を十分に観察をすることが重要と考え設定した(「5. 慎重投与内容とその理由」の項参照)。
- (3) 海外の類薬(sinistrin)で報告<sup>1)</sup>されていることから設定した。

**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**

承認時までの臨床試験における評価対象例125例中9例(7.2%)14件に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。[承認時]

市販後の使用成績調査における評価対象例1207例中14例(1.15%)19件に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。[再審査終了時]

**1) 重大な副作用と初期症状**

**アナフィラキシー(0.1%未満)、ショック(頻度不明):**

ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下等の異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

従来より、海外の類薬(sinistrin)で報告されている「ショック」「アナフィラキシー」を記載し、注意を喚起していたが、国内において、本剤投与との関連性が否定できない重篤な「ショック」「アナフィラキシー」が報告されたため、本剤による副作用として記載した。(事務連絡(2011年5月31日付)による改訂)

## 2) その他の副作用

次のような症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、必要に応じ適切な処置を行うこと。

|       | 2%未満                                |
|-------|-------------------------------------|
| 精神神経系 | 頭痛、頭部不快感                            |
| 消化器   | 水様便                                 |
| 皮膚    | 皮疹                                  |
| 血液    | 白血球減少、好中球増加、リンパ球減少                  |
| 肝臓    | 肝機能検査値異常（AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP等の増加） |
| その他   | アミラーゼ増加                             |

## (2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

| 時期                    | 承認時までの臨床試験           | 使用成績調査の累計 |
|-----------------------|----------------------|-----------|
| 調査症例数                 | 125                  | 1207      |
| 副作用等の発現症例数            | 9                    | 14        |
| 副作用等の発現件数             | 14                   | 19        |
| 副作用等の発現症例率            | 7.20                 | 1.15      |
| 副作用等の種類               | 副作用等の種類別発現症例(件数)率(%) |           |
| 神経系障害                 | 3例 (2.40)            | 4例 (0.33) |
| 頭部不快感                 | 1 (0.80)             | —         |
| 頭痛                    | 2 (1.60)             | 2 (0.16)  |
| * 感覚鈍麻                | —                    | 2 (0.16)  |
| 胃腸障害                  | 1例 (0.80)            | 2例 (0.16) |
| 下痢                    | 1 (0.80)             | 2 (0.16)  |
| 皮膚および皮下組織障害           | 1例 (0.80)            | 2例 (0.16) |
| 発疹                    | 1 (0.80)             | 1 (0.08)  |
| 蕁麻疹                   | —                    | 1 (0.08)  |
| 臨床検査                  | 4例 (3.20)            | 3例 (0.24) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加    | 1 (0.80)             | —         |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.80)             | —         |
| 血中アミラーゼ増加             | 1 (0.80)             | —         |
| 血中乳酸脱水素酵素増加           | 1 (0.80)             | —         |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加    | 1 (0.80)             | —         |
| 白血球数減少                | 1 (0.80)             | —         |
| 好中球百分率増加              | 1 (0.80)             | —         |
| リンパ球百分率減少             | 1 (0.80)             | —         |
| 血中アルカリホスファターゼ増加       | 1 (0.80)             | —         |
| * 血中クレアチニン増加          | —                    | 1 (0.08)  |
| * 血中尿素増加              | —                    | 1 (0.08)  |
| * 血中ビリルビン増加           | —                    | 1 (0.08)  |
| * 血中コレステロール増加         | —                    | 1 (0.08)  |
| * 白血球数増加              | —                    | 1 (0.08)  |

|                   |   |           |
|-------------------|---|-----------|
| 心臓障害              | — | 1例 (0.08) |
| * 心房細動            | — | 1 (0.08)  |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害     | — | 1例 (0.08) |
| * 急性肺水腫           | — | 1 (0.08)  |
| 血管障害              | — | 1例 (0.08) |
| * 血管障害            | — | 1 (0.08)  |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | — | 2例 (0.16) |
| * 発熱              | — | 1 (0.08)  |
| * 浮腫              | — | 1 (0.08)  |
| 免疫系障害             | — | 1例 (0.08) |
| アナフィラキシー様反応       | — | 1 (0.08)  |

\*: 現行の添付文書・使用上の注意の記載から予測できない副作用・感染症

注) 器官別大分類は「MedDRA/J ver.16.0」によりSOCにて記載し、副作用名はPTにて記載した。

**(3) 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

**(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法**

該当資料なし

## 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患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(解説)

高齢者の場合は腎機能が低下しており、水負荷と生理食塩液の負荷による影響が顕著に現れる可能性があることから、患者の状態を十分に観察しながら投与することが必要と判断し設定した。

なお、第Ⅲ相臨床試験では、65歳以上の高齢者48例に投与され、副作用は水様便1例と白血球減少1例であった。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には診断上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〔ヒトにおいて胎盤通過性があり、胎児に移行することが報告されている<sup>6~8)</sup>。〕
- (2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(解説)

- (1) 承認時までの臨床試験では妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用されていない。イヌリンはヒトにおいて胎盤通過性があり、胎児に移行することが報告されていることから、本剤を妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に使用する場合は、有効性と安全性を十分考慮して投与されるべきであると考え設定した。

以下に、イヌリンの胎盤通過性に関する報告の概要を紹介する。

帝王切開あるいは人工妊娠中絶前の患者に、イヌリンを静脈内投与したときの臍帯血中の濃度並びに新生児の血中濃度あるいは体腔液中濃度を測定した結果、胎盤通過性があり、胎児に移行することが報告されている<sup>6~8)</sup>。

- (2) 承認時までの臨床試験では授乳時には使用されていない。イヌリンの乳汁移行については明確ではないため、本剤を授乳婦に使用する場合は、有効性と安全性を十分考慮して投与されるべきであると考え設定した。

## 11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当する記載なし

## 13. 過量投与

該当する記載なし

**14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)**

**(1) 投与方法**

本剤は静脈内投与のみに使用すること。

**(2) 調製時**

本剤は水に溶けにくく沈殿しているため、調製時には、以下に注意すること。なお、溶解には約100℃まで加熱が必要であるため、取り扱いには十分注意すること。また、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こと。

1) バイアルをよく振り混ぜてから、あらかじめ約100℃に加熱した適当な加熱機器にて約20分間加熱し、その間、バイアルを数回取り出し、よく振り混ぜ、完全に溶解させること。

【注意】バイアルを取り出し振り混ぜる際には、厚手の手袋等を用いてバイアルのキャップ部を持って行うこと。

2) 完全に溶解していない場合は、更に加熱機器にて約10分間加熱する。約10分後に取り出して完全に溶解していない場合は使用しないこと。

3) 溶解したバイアルを室温まで放冷すること。生理食塩液で希釈する前に無色から微黄色の澄明な状態であることを確かめ、黄色に着色している場合は使用しないこと。〔本剤は長時間の加熱により黄色に着色することがある。〕

4) バイアルを開封し、本剤40mL(全量)を日局生理食塩液360mLに注入し、振り混ぜること。

5) 本剤は用時調製し、速やかに使用すること。

**(3) 投与时**

1) 不溶物の認められるもの又は混濁しているものは使用しないこと。

2) 本剤はイヌリンが析出する可能性があるため、本剤投与时には0.22ミクロン以下のメンブランフィルターを用いた輸液セットを通して使用すること。

3) 本剤は投与方法に応じて点滴速度を調節する必要があるため、輸液ポンプ等を使用すること。

**(4) 投与後**

使用後の残液は使用しないこと。

(解説)

(1) 本剤は静脈内投与以外に用いないことから設定した。

(2) 1) 本剤はイヌリンが沈殿しているため、投与前に加熱し溶解させる。この際、完全に溶解させる必要があることから設定した。また、100℃まで加熱するので、火傷に注意を促す必要があることから設定した。

2) 溶解後の溶液に不溶物が認められる場合は使用を避ける必要があることから設定した。

3) 火傷に注意を促す必要があることから設定した。また、澄明でない場合や黄色に着色した製剤については品質規格に適合しないため、使用を制限する必要があることから設定した。

4) 生理食塩液に希釈して用いる必要があることから設定した。

5) イヌリンが入ったバイアルは加熱溶解後、室温放置4時間で析出物を認めることから、用時調製とした。また、生理食塩液に希釈した後も24時間までは安定性に問題はないが、イヌリンが入ったバイアルを溶解液注入針等を用いて、生理食塩液に注入するため、汚染等の危険性を考慮し、「速やかに使用する」と設定した。

- (3) 1) 本剤は過飽和の懸濁製剤で、加熱溶解した後に生理食塩液に希釈して用いる。希釈後の溶液に不溶物が認められる場合又は混濁している場合は使用を避ける必要があることから設定した。
- 2) 本剤を加熱溶解後、室温放置した結果、3.5時間まで析出物を認めず、また、希釈した後も24時間までは性状に変化はなく、本剤点滴投与中(2時間)に析出するとは考えられないが、析出した場合の患者への安全性を配慮して設定した。
- 3) 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分間点滴静注するため、点滴速度を調整する必要があり設定した。
- (4) 患者への感染に対する安全性を考慮し設定した。

## 15. 診断上の注意

- (1) 下記の条件を満たさない場合、測定値に誤差を生じることがある。
- 1) 検査中は尿量1mL/min以上を保たせること。
  - 2) 検査中、排尿時以外は安静臥床を保たせること。
- (2) 下記の薬剤との併用により、測定値に誤差を生じることがある。
- 抗酸化作用を有する薬剤(ビタミンE、プロブコール等)〔酵素法<sup>12)</sup>による測定では本検査の測定値に影響を及ぼすことがある。〕

### (解説)

- (1) 1) 「臨床検査法提要改訂32版 第16章 腎機能検査」の項<sup>4)</sup>を参考に設定した。
- 2) 腎機能は患者の体位により変化するため、安静臥床するように設定した。
- (2) 酵素法による測定では、過酸化水素を定量し、イヌリン量を算出する。しかし、抗酸化作用を有する薬剤が投与されている場合、これら薬剤が過酸化水素の定量に影響を及ぼし、イヌリンクリアランス値に誤差が生じる可能性を否定できないため設定した。

## 16. その他

なし