

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

糸球体ろ過量の測定による腎機能検査

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

本剤 1 バイアルを加熱溶解後、日局生理食塩液 360mL に希釈し、A 法で投与するが、18 歳以下においては、患者の状態、体格を考慮し、B 法を用いることもできる。

A 法: 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。

B 法: 初回量として、1 時間に体重 1kg あたり 8mL (最大 1 時間に 300mL) の速度で 30 分間、次いで維持量として、1 時間に以下の計算式を用いて算出した投与量 (最大 1 時間に 100mL) の速度で 120 分間点滴静注する。なお、120 分間の維持量投与中に排尿が認められなかった場合は、維持量の投与時間を 150 分間まで延長できる。

維持量 (mL) = $0.7 \times$ 推定糸球体ろ過量 (mL/min/1.73m²) \times 体表面積 (m²)

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

A 法については、「臨床検査法提要改訂第 31 版」の検査方法の項³⁾に基づき、国内第Ⅲ相試験を同測定法で実施したことから設定した。B 法については、日本小児腎臓病学会小児 CKD 対策委員会が考案した小児を想定した標準化法⁴⁾を参考とし、18 歳以下の腎疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相試験は同様の用法・用量で実施したことから設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤投与前後の水負荷、採血及び採尿、イヌリンクリアランスの計算は以下のとおり実施する。

〈A法〉

- (1) 本剤投与開始約 30 分前に水 500mL を飲ませる。
- (2) 本剤投与中も尿量相当分(約 60mL)の水を採尿ごとに飲ませる。
- (3) 本剤投与開始直前に採血・採尿し、ブランク測定用とする。
- (4) 本剤投与開始 30 分後に完全に排尿させ、排尿完了時刻を 0 分とする。正確な糸球体ろ過量の測定結果を得るためには、膀胱を空にする必要がある。
- (5) 排尿完了の約 15 分後から 30 分間隔で 3 回、点滴の他側静脈より 5mL ずつ採血し、採血後、遠心分離し血清 2mL を得る。
- (6) 排尿完了から 30 分間隔で 90 分まで 3 回採尿し、それぞれの採尿時間とその尿量を正確に測定する。
- (7) 定量した尿中イヌリン濃度(mg/dL)、血清中イヌリン濃度(mg/dL)及び 1 分間尿量(mL/min)から以下の計算式を用いてイヌリンクリアランスを算出し、3 回の平均値をとる。

$$C_x = (U_x \times V_x) / P_x \times (1.73/A)$$

C_x: イヌリンクリアランス(mL/min/1.73m²)

U_x: 尿中イヌリン濃度(mg/dL)

P_x: 血清中イヌリン濃度(mg/dL)

V_x: 単位時間あたりの尿量(mL/min)

A: 身長・体重から求めた体表面積(m²)

〈B法〉

- (1) 本剤投与開始約 30 分前から投与開始までリンゲル液を 1 時間に体重 1kg あたり 40mL(最大 1 時間に 1L)で点滴静注する。
- (2) 本剤投与開始以降は投与終了までリンゲル液を 1 時間に体重 1kg あたり 5mL(最大 1 時間に 120mL)で点滴静注を継続する。
- (3) リンゲル液投与開始直前に採血・採尿し、ブランク測定用とする。
- (4) 本剤投与開始 30 分後に完全に排尿させ、排尿完了時刻を 0 分とする。正確な糸球体ろ過量の測定結果を得るためには、膀胱を空にする必要がある。
- (5) 排尿完了の約 30 分後から 60 分間隔で 2 回、点滴の他側静脈より 5mL ずつ採血し、採血後、遠心分離し血清 2mL を得る。
- (6) 排尿完了から 60 分間隔で 120 分まで 2 回採尿し、それぞれの採尿時間とその尿量を正確に測定する。なお、必要に応じて導尿の実施を考慮する。
- (7) 定量した尿中イヌリン濃度(mg/dL)、血清中イヌリン濃度(mg/dL)及び 1 分間尿量(mL/min)から以下の計算式を用いてイヌリンクリアランスを算出し、2 つのクリアランス値のうち大きい値を採用する⁴⁾。

$$C_x = (U_x \times V_x) / P_x \times (1.73/A)$$

C_x: イヌリンクリアランス(mL/min/1.73m²)

U_x: 尿中イヌリン濃度(mg/dL)

P_x: 血清中イヌリン濃度(mg/dL)

V_x: 単位時間あたりの尿量(mL/min)

A: 身長・体重から求めた体表面積(m²)

(解説)

〈A法〉

「臨床検査法提要改訂第 31 版」の検査方法の項³⁾を参考とし、国内第Ⅲ相試験を同測定法で実施したことから設定した。体表面積の補正値は「日本腎臓学会腎機能(GFR)・尿蛋白測定委員会報告書」⁵⁾に基づき 1.73 と設定した。

〈B法〉

日本小児腎臓病学会小児 CKD 対策委員会が考案した小児を想定した標準化法を参考に設定した⁴⁾。

- (1)、(2) 飲水による水負荷は 18 歳以下には負担が大きいと考えられるため、輸液(リンゲル液)を用いて検査に必要な尿量確保を行うこととし、18 歳以下の腎疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相試験を同投与方法で実施したことから設定した。
- (3) B 法では、リンゲル液の点滴静注による水負荷が行われるため設定した。
- (5)、(6) 18 歳以下では、尿量が少なく排尿が不安定で信頼性に欠けること及び採血量を考慮し、60 分間隔でそれぞれ 2 回の採血・採尿と設定した。また、正確な尿の採取が必要なため、必要に応じて導尿の実施を考慮するよう設定した⁶⁾。
- (7) 規定の時間内に十分な排尿ができずに尿量が少なくなった場合、イヌリンクリアランスは低値を示し正確な GFR を反映できない可能性がある⁷⁾ため、日本小児腎臓病学会小児 CKD 対策委員会が考案した小児を想定した標準化法に従い、算出した 2 ポイントのイヌリンクリアランスのうち、高値のデータを採用するよう設定した⁴⁾。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

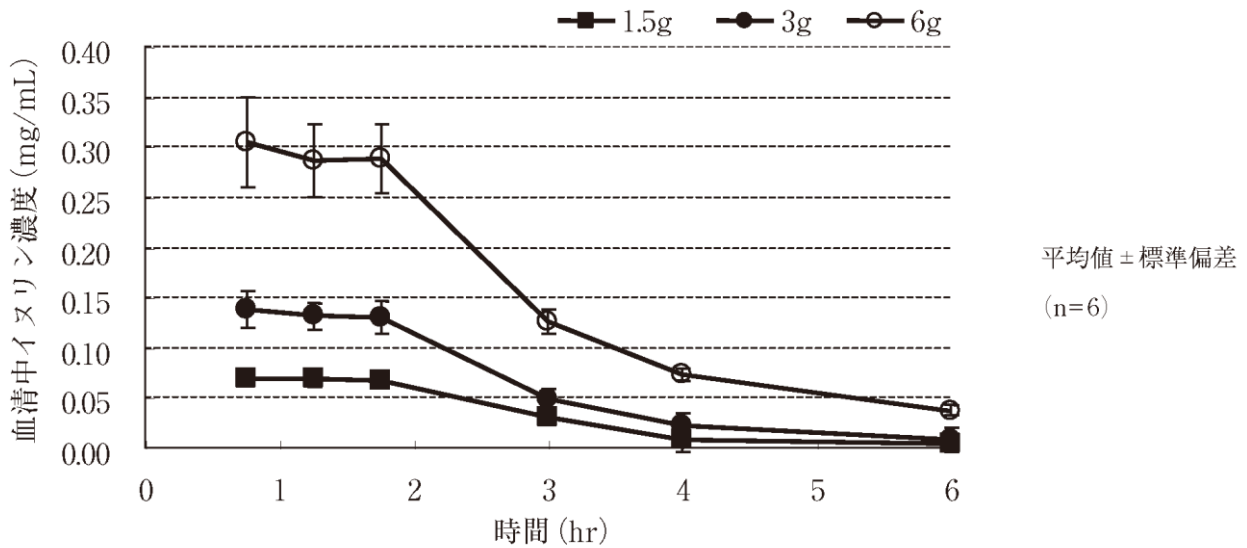
該当しない

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験

健康成人男性 27 例を対象に、単盲検にてイヌリン 1.5g (6 例)、3g (6 例)、6g (6 例)、プラセボ (日局生理食塩液: 9 例) を単回投与し、安全性と薬物動態を検討した。

臨床安全性に問題となる所見は認められず、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ 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。この時の各用量群におけるイヌリンは、投与終了後 10 時間でほぼ完全に尿中へ排泄された。



投与量	C_{max} (mg/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (mg·hr/mL)	MRT (hr)	Cl _{tot} (L/hr)
1.5g	0.072±0.008	4.29±2.18	0.328±0.044	5.97±2.84	4.62±0.60
3g	0.139±0.017	1.57±0.74	0.419±0.089	2.53±0.63	7.40±1.41
6g	0.305±0.045	1.73±0.09	0.966±0.103	2.73±0.14	6.27±0.67

平均値±標準偏差 (n=3~6)

酵素法により測定

注) A 法において本剤の承認された用法及び用量に基づくイヌリン投与量は 3g である。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

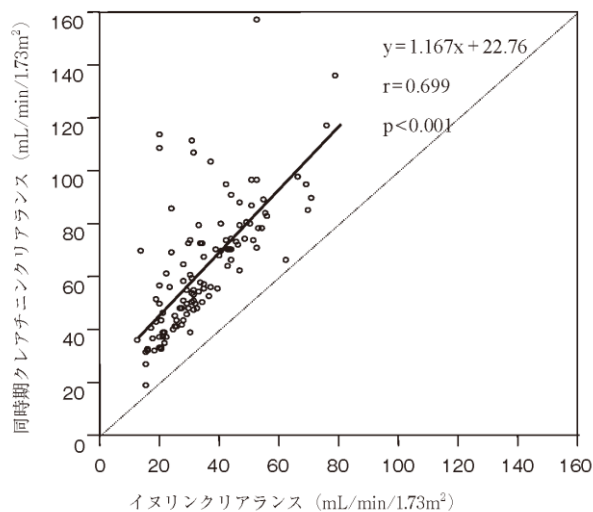
① 国内第Ⅲ相試験⁹⁾

■ 試験概要

項目	内容
目的	イヌリン 3g (日局生理食塩液で 300mL に調製) を用いたイヌリンクリアランスとクレアチニンクリアランスを比較し、クリアランス比が 1.16 [*] 以上の高値を示すことを検証する。 ※ クリアランス比を 1.16 以上に設定した理由 ⁹⁾ ① GFR の低下に伴いクリアランス比は大きくなること、② GFR > 80 に分類される症例のクリアランス比の平均値が 1.16 であること、③ 腎クリアランスのバラツキは 10%程度であること (クリアランス比で 1.1 以上は測定誤差を超えて検査法の違いと考えられる。)
試験デザイン	オープン試験
対象	急性腎炎症候群、慢性腎炎症候群、ネフローゼ症候群及び糖尿病患者 125 例 (投与開始前 30 日以内のクレアチニンクリアランスが 30~80mL/min/1.73m ² の範囲内)
試験方法	輸液ポンプを用いて経静脈投与開始後 0~30 分は 1 時間に 300mL、30~120 分は 1 時間に 100mL の注入速度で合計 300mL を持続静注した。投与開始 30 分後に完全排尿させ、その後 30 分毎 (投与開始 60、90、120 分後) に採尿を行った。採血は各採尿時点の中間 (投与開始 45、75、105 分後) に行った。クリアランス測定施行中の尿量を維持するために、被験者にはイヌリン投与開始 30 分前に水 500mL、各採尿時点で水 60mL を飲水させた。
主要評価項目	イヌリン 3g (日局生理食塩液で 300mL に調製) を用いたイヌリンクリアランス (酵素法による測定値) と同時期に測定したクレアチニンクリアランス (酵素法) のクリアランス比
副次評価項目	イヌリン 3g (日局生理食塩液で 300mL に調製) を用いたイヌリンクリアランス (アンスロン法及び酵素法による測定値) と同時期に測定したクレアチニンクリアランス (ヤッフエ法及び酵素法) のクリアランス比 など
解析計画	有効性及び安全性評価のためのデータは要約統計量を算出するとともに、適宜、散布図、要約表を作成し、比較が必要な場合には 1 標本 t 検定を用いて解析した。

■ 結果

急性腎炎症候群、慢性腎炎症候群、ネフローゼ症候群及び糖尿病患者（クレアチニンクリアランスが $30\sim 80\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ）を対象に実施した。有効性評価対象症例 116 例におけるイヌリンクリアランスは $34.96\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ であり、同時期に測定したクレアチニンクリアランスとの比は 1.93 であった。

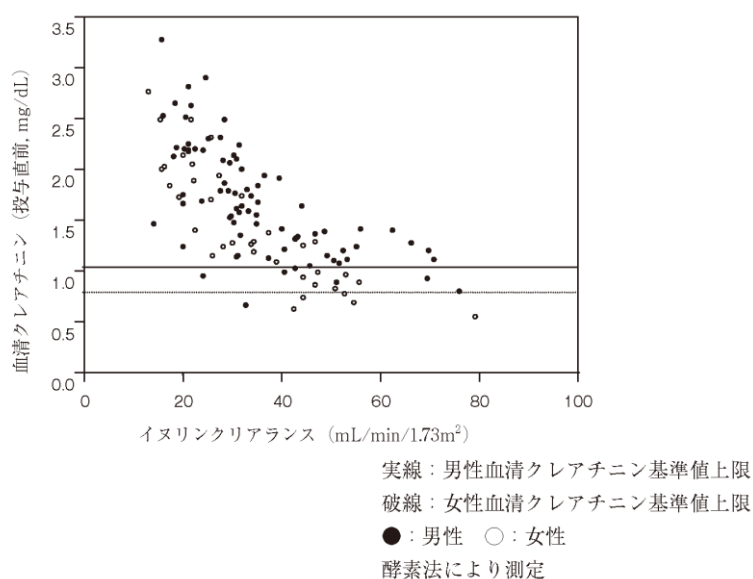


測定項目	クリアランス値 ($\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)	クリアランス比 (Ccr/Cin)
イヌリンクリアランス (Cin)	34.96 ± 14.41	1.93 ± 0.73
同時期クレアチニン クリアランス (Ccr)	63.58 ± 24.06	

平均値±標準偏差 (n=116)

酵素法により測定

また、血清クレアチニンとイヌリンクリアランスの関係では、イヌリンクリアランスが $80\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 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。



副作用発現頻度は 7.2% (9/125 例)、14 件に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、頭痛、頭部不快感、水様便、皮疹、白血球減少、好中球増加、リンパ球減少、肝機能検査値異常 (AST、ALT、ALP 等の増加)、アミラーゼ増加であった（いずれも発現率は 2% 未満）。

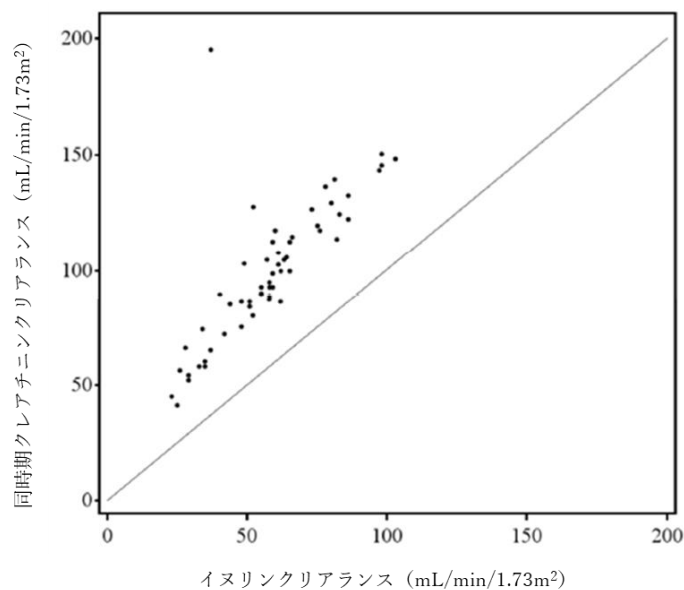
② 18 歳以下の腎疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相試験¹⁰⁾

■ 試験概要

項目	内容
目的	18 歳以下の腎疾患患者を対象に、イヌリンクリアランスと同時期に測定したクレアチニンクリアランスを比較し、クリアランス比が 1.2 以上の高値を示すことを検証する。また、安全性についても検討する。
試験デザイン	オープン試験
対象	正確な糸球体ろ過量の測定が必要な 18 歳以下の腎疾患(先天性腎尿路異常、逆流性腎症、ネフローゼ症候群、慢性糸球体腎炎、髄質性嚢胞腎、神経因性膀胱、多発性嚢胞腎、アルポート症候群等)患者 60 例〔投与開始前 56 日以内の血清クレアチニンを用いて算出した推定糸球体ろ過量が 30 ~89mL/min/1.73m ² の範囲内(ただし、2 歳未満の患者についてはシスタチン C から算出した)〕 投与日における患者の年齢の中央値(範囲):10.5(1, 18)歳
試験方法	1% (w/v)となるように調製したイヌリンを初回量として、1 時間に体重 1kg あたり 8mL(最大 1 時間に 300mL)の速度で 30 分間、次いで維持量として、1 時間に 0.7×推定糸球体ろ過量(mL/min/1.73m ²)×体表面積(m ²) (最大 1 時間に 100mL)の速度で 120 分間点滴静注した。なお、維持量については最長 150 分間(最大速度で投与した場合、最大容積は 250mL)まで投与可とした。また、推定糸球体ろ過量は、2 歳以上 18 歳以下では血清クレアチニン、2 歳未満では血清シスタチン C から算出した。
主要評価項目	イヌリンクリアランスと同時期に測定したクレアチニンクリアランスのクリアランス比
副次評価項目	イヌリンクリアランスと同時期に測定したクレアチニンクリアランス イヌリンクリアランスと同時期に測定した血清クレアチニンを用いて算出した推定糸球体ろ過量 など
解析計画	有効性に関しては、FAS (Full Analysis Set)を主たる解析対象集団として解析を行った。また、PPS (Per Protocol Set)を副次解析集団として解析を行った。安全性に関しては、安全性解析対象集団について解析を行った。 主要評価項目については、イヌリンクリアランスと同時期に測定したクレアチニンクリアランスのクリアランス比の要約統計量及び両側 95%信頼区間を算出し、1 標本 t 検定によりクリアランス比が 1.2 より大きいことを検証した。なお、2 ポイントのイヌリンクリアランスのうち高値を示したデータを採用した。

■ 結果

18歳以下の腎疾患患者(推定糸球体ろ過量が30~89 mL/min/1.73m²)を対象に実施した。有効性評価対象症例58例におけるイヌリンクリアランスは57.9mL/min/1.73m²であり、同時期に測定したクレアチニンクリアランスとの比は1.78であった。また、クリアランス比の両側95%信頼区間の下限が1.2を超えており、1標本t検定においてもクリアランス比が1.2より大きいことが検証された(p<0.001)。



測定項目	クリアランス値 (mL/min/1.73m ²)	クリアランス比 (Ccr/Cin)
イヌリンクリアランス(Cin)	57.9±19.8	1.78±0.52
同時期クレアチニン クリアランス(Ccr)	99.1±30.1	

平均値±標準偏差 (n=58)

本試験において、副作用及び死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査

①有効性

使用成績調査の有効性は、イヌリンクリアランス(Cin)と24時間クレアチニンクリアランス(Ccr)のクリアランス比(Ccr/Cin)により評価した。

有効性解析対象症例 1,172 例のうち 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±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 値は 1.463 ± 1.206 (95%信頼区間は 1.377~1.549)であった。使用成績調査の Ccr/Cin 値は、承認時までの臨床試験(第Ⅲ相試験)の Ccr/Cin 値 1.666 ± 0.524 (114 例)よりも低い値であった。これは使用成績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、使用成績調査の Ccr/Cin 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。

②安全性

安全性評価対象例 1,207 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。副作用の発現率は、承認時までの臨床試験(第Ⅲ相試験)の発現率(7.2%)より低く、また各 2 件以下の発現であり、副作用の種類、発現率に特徴的な傾向は認められなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない