

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

腎機能検査用薬

イヌリード[®]注

INULEAD Injection

イヌリン注射液

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 (注意一医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1バイアル(40mL)中イヌリン4g含有
一般名	和名:イヌリン(JAN) 洋名:Inulin(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日:2012年12月3日 (添付希釈液、溶解液注入針の削除による) 薬価基準収載年月日:2013年5月31日 (添付希釈液、溶解液注入針の削除による) 販売開始年月日:2006年8月22日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元:株式会社富士薬品
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社富士薬品 カスタマーサービスセンター 電話 048-644-3247 FAX 048-644-2241 受付時間 9:00~17:30(土・日・祝日及び当社休日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.fujiyakuhin.co.jp/medicine/

本IFは2021年8月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	2
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名(命名法)又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8

V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	11
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	17
2. 薬理作用	17
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移	18
2. 薬物速度論的パラメータ	19
3. 母集団(ポピュレーション)解析	19
4. 吸収	19
5. 分布	19
6. 代謝	20
7. 排泄	20
8. トランスポーターに関する情報	20
9. 透析等による除去率	20
10. 特定の背景を有する患者	20
11. その他	20
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	21
2. 禁忌内容とその理由	21
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	21
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	21
5. 重要な基本的注意とその理由	21
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	22
7. 相互作用	23
8. 副作用	24
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	25
10. 過量投与	25
11. 適用上の注意	26
12. その他の注意	27

IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	28
2. 毒性試験	28
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	30
2. 有効期間	30
3. 包装状態での貯法	30
4. 取扱い上の注意	30
5. 患者向け資材	30
6. 同一成分・同効薬	30
7. 国際誕生年月日	30
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	30
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	30
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	30
11. 再審査期間	31
12. 投薬期間制限に関する情報	31
13. 各種コード	31
14. 保険給付上の注意	31
XI. 文献	
1. 引用文献	32
2. その他の参考文献	32
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	33
2. 海外における臨床支援情報	33
XIII. 備考	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	34
2. その他の関連資料	34

略語表

略語	略語内容
ALP	Alkaline phosphatase: アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase: アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{0-∞}	Area under the serum concentration-time curve from time zero to infinity after dosing: 薬物投与開始時から無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積
Ccr	Creatinine clearance: クレアチニンクリアランス
Cin	Inulin clearance: イヌリンクリアランス
CKD	Chronic Kidney Disease: 慢性腎臓病
Cl _{tot}	Total body clearance: 全身クリアランス
C _{max}	Maximum serum concentration: 最高血清中濃度
CYP	Cytochrome P450: シトクローム P450
FAS	Full Analysis Set: 最大の解析対象集団
GFR	Glomerular Filtration Rate: 糸球体ろ過量
MRT	Mean Residence Time: 平均滞留時間
PPS	Per Protocol Set: 治験実施計画書に適合した対象集団
PT	Preferred Term: 基本語
QTc	QT interval corrected: 補正 QT 間隔
RH	Relative Humidity: 相対湿度
RMP	Risk Management Plan: 医薬品リスク管理計画
SD	Sprague-Dawley (ラット)
SOC	System Organ Class: 器官別大分類
t _{1/2}	Elimination half-life: 消失半減期

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イヌリド注は糸球体ろ過量(glomerular filtration rate ; GFR)を示すイヌリンクリアランスを測定する腎機能検査用薬である。

本邦では GFR の測定に、クレアチニンクリアランスが汎用されているが、クレアチニンは尿細管への分泌によっても排泄されるため、必ずしも正確な GFR を反映していない。特に糸球体機能が低下すると GFR を過大評価し、重篤な腎機能障害を見逃す危険性があることが指摘されている。

イヌリド注の成分であるイヌリンは、1930 年代半ばに Shannon らにより GFR 測定物質として提示されている。イヌリンは生体内に投与されると血液と細胞間隙に分布し、糸球体でろ過され、尿細管での分泌や再吸収を受けずに尿中に排泄される。また、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。日本腎臓学会編 腎機能(GFR)・尿蛋白測定ガイドライン¹⁾、*にもイヌリンが GFR 測定物質としての条件をすべて満たしており、理想的な物質であると述べられている。

イヌリド注は、より正確な腎機能評価の必要性から、1996 年に発足した社団法人日本腎臓学会腎機能・尿蛋白測定委員会の要望により、開発が進められ、2005 年 10 月に腎機能検査用薬として承認された。

なお、添付希釈液、溶解液注入針の削除により、製造販売一部変更承認を 2012 年 12 月 3 日に取得した。また、販売開始後、1,224 例を対象とした使用成績調査を実施し、安全性及び有効性の評価結果から、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 号のいずれにも該当しないと評価されたという再審査結果の通知を 2015 年 3 月 30 日に受けた。

イヌリド注は、全ての患者に対して同一の投与量が設定されていたため、体格の小さい小児では過量投与となる可能性が懸念されていた。そのため、既承認のイヌリン測定法は小児 CKD 患者に対して適した方法ではないと考えられ、一般社団法人日本小児腎臓病学会小児 CKD 対策委員会は小児におけるイヌリン測定法を考案、報告している²⁾。そのような背景から、同学会から厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長宛てに「イヌリン製剤の小児での測定法の早期承認の要望書」が提出され、小児 CKD 対策委員会が考案したイヌリン測定法²⁾に基づいて、18 歳以下の腎疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相試験を実施した。その結果、18 歳以下を想定した本剤の用法及び用量を確立し、2021 年 8 月に承認された。

※ 開発当時に参照した版

2. 製品の治療学的特性

- 1) イヌリンは理想的な GFR 測定物質である。(「VI. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- 2) 腎疾患患者の腎機能をより正確に評価できる。(「V. 5. (4)検証的試験」の項参照)
- 3) 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシーがあらわれることがある。

主な副作用として、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)、アミラーゼ増加が 2%未満にあらわれることがある。(「VIII. 8. (1)重大な副作用と初期症状、(2)その他の副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- 1) 日本で初めての GFR 測定用イヌリン製剤である。
- 2) 用時加熱溶解して用いる注射剤である。(「IV. 1. 剤形」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画(RMP)	無	—
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	—
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

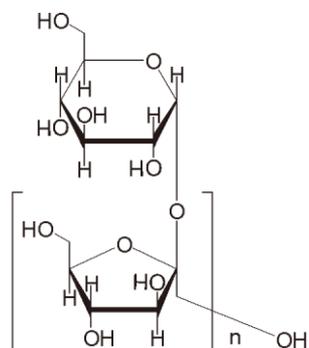
1. 販売名

- (1) 和名 イヌリード注
(2) 洋名 Inulead Injection
(3) 名称の由来 イヌリンで GFR 検査をリード(lead)することに由来

2. 一般名

- (1) 和名(命名法) イヌリン(JAN)
(2) 洋名(命名法) Inulin(JAN)
(3) ステム 不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_6H_{11}O_5(C_6H_{10}O_5)_nOH$

分子量: 3,000~8,000

5. 化学名(命名法)又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号: FFI-1010

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末で、においはない。

(2) 溶解性

水、エタノール(99.5)及びアセトンにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

相対湿度の上昇に伴う吸湿率の増加を示し、吸湿性が認められた。(25℃、7日間保存)

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

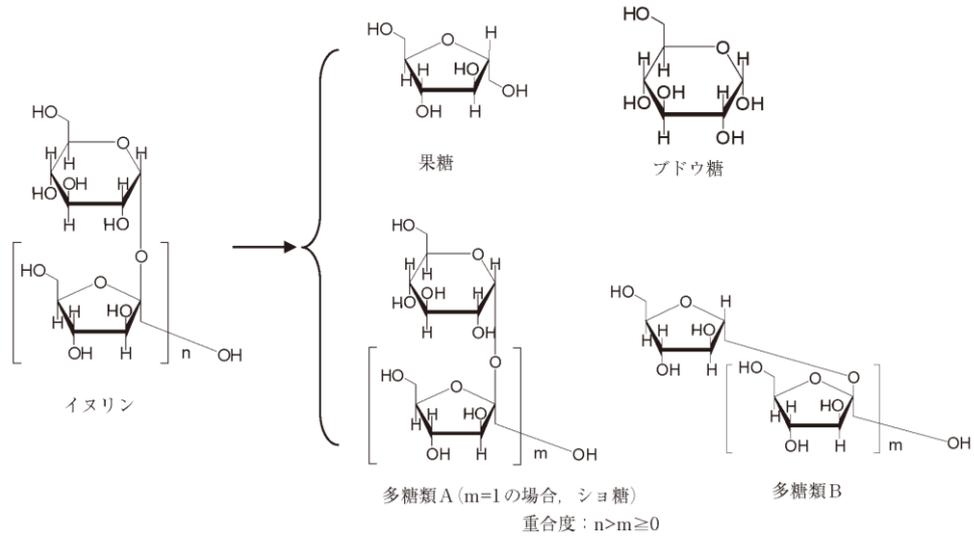
$[\alpha]_D^{20} = -35.0 \sim -38.0^\circ$

2. 有効成分の各種条件下における安定性

イヌリンを下表条件下に保存し、安定性試験を行った。

試験条件		保存条件			保存形態	保存期間	結果
		温度	湿度	光			
長期保存試験		25℃	60%RH	暗所	ポリエチレン・アルミ二重袋	36ヶ月	pHの低下傾向及び還元糖の増加
加速試験		40℃	75%RH	暗所	ポリエチレン・アルミ二重袋	6ヶ月	規格内
苛酷試験	温度	50℃	—	暗所	ポリエチレン・アルミ二重袋	3ヶ月	pHの低下及び還元糖の増加
		60℃					
	光	25℃	—	昼白色蛍光ランプ(D65 蛍光ランプ) 2500lx(ルクス)	ポリエチレン袋 ポリエチレン・アルミ二重袋	20日間	pHの低下

強制分解による生成物



加水分解により果糖、ブドウ糖及びショ糖のほか、末端の構成単糖が脱離した多糖類 A 及び B が推定された。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

1) 呈色反応

レゾルシノール溶液を加え、加温するとき、赤色を呈する。

2) 沈殿反応

フェーリング反応による沈殿反応。

定量法

紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

用時加熱溶解して用いる注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

放置するとき、白色の沈殿物と無色～微黄色の上澄液に分離する。加熱溶解した場合、溶解液は無色～微黄色澄明の液となる。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH : 6.5～7.0

浸透圧比 : 0.9～1.1 (生理食塩液に対する比)

注) 加熱溶解し、室温放冷したとき

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

含量

1 パイアル(40mL) 中イヌリン 4g 含有

添加剤

安定化剤	リン酸水素ナトリウム水和物	176mg
等張化剤	塩化ナトリウム	216mg
pH 調節剤	リン酸二水素カルシウム	適量
	水酸化ナトリウム	適量

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

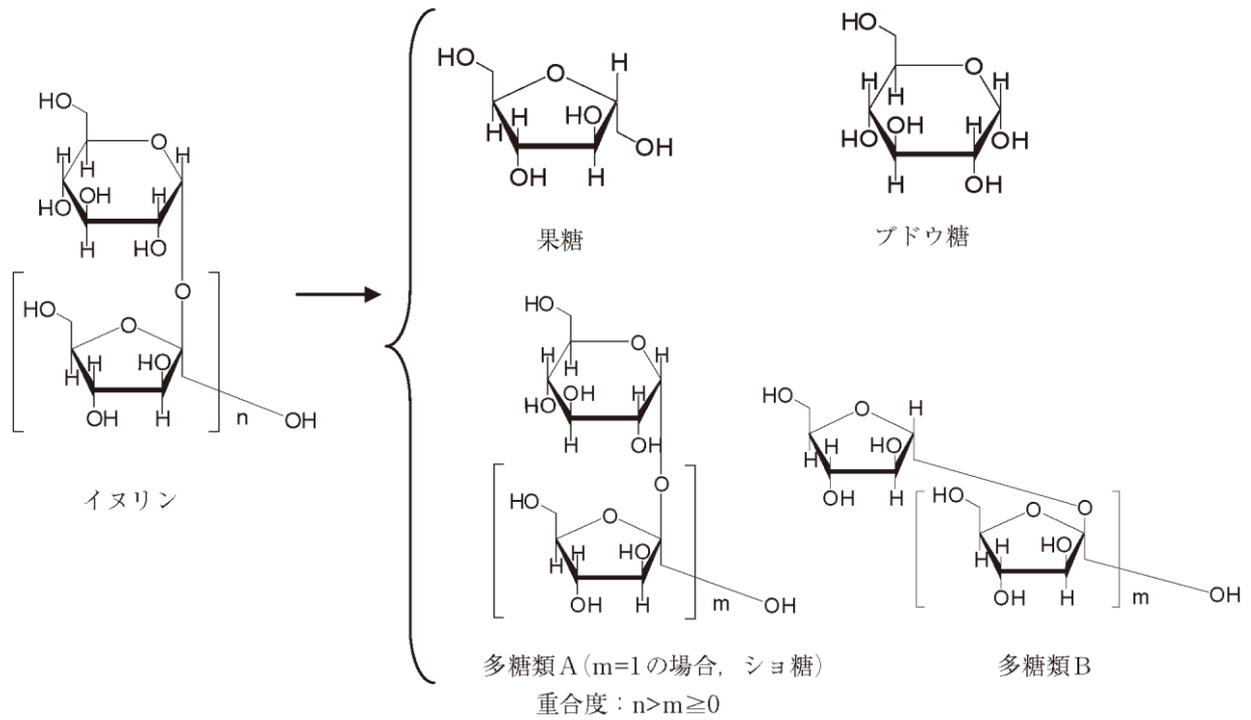
該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

加水分解により果糖、ブドウ糖及びシヨ糖のほか、末端の構成単糖が脱離した多糖類 A 及び B が推定される。



6. 製剤の各種条件下における安定性

イヌリン注を下表条件下に保存し安定性試験を行った。

試験条件	保存条件			保存形態	保存期間	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25°C	60%RH	暗所	無色バイアル (無包装)	36ヶ月	規格内	
加速試験	40°C	75%RH	暗所	無色バイアル (無包装)	6ヶ月	規格内	
苛酷試験	温度	50°C	—	暗所	無色バイアル (無包装)	3ヶ月	沈殿物、上澄液及び溶解後の着色、ならびに還元糖の増加
		60°C					
苛酷試験	光	25°C	—	昼光色蛍光ランプ (D65 蛍光ランプ) 2500lx(ルクス)	無色バイアル (無包装)	20日間	規格内
				無色バイアル (紙箱入)			

7. 調製法及び溶解後の安定性

1) 調製法

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

2) 加熱溶解後の安定性

本品を加熱溶解し、溶解時間の安定性に及ぼす影響について検討した。その結果、加熱時間 60 分まではすべての測定項目に変化は認められなかったが、加熱時間 90 分以上で還元糖のわずかな増加及び加熱溶解後の着色が認められた。また、加熱溶解後、室温放置した結果、4 時間後に析出物を認めた。（「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照）

3) 希釈後の安定性

生理食塩液 360mL に希釈後、室温で 24 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。（「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照）

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

40mL (イヌリン 4g 含有) 1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル: 無色透明のガラス

ゴム栓: ブチルゴム

キャップ: アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

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

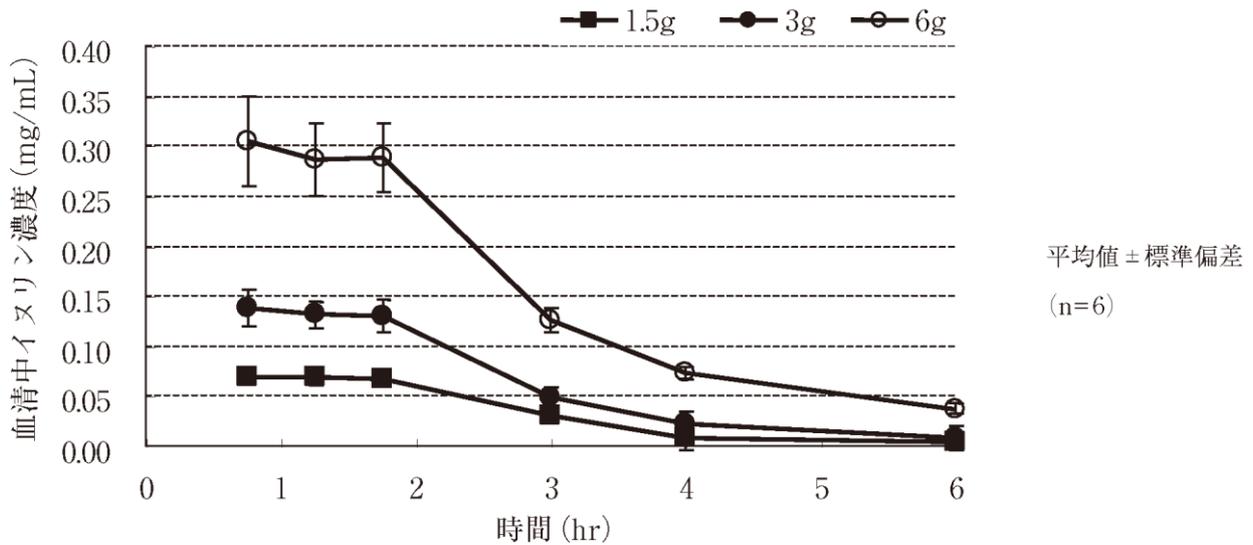
該当しない

(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

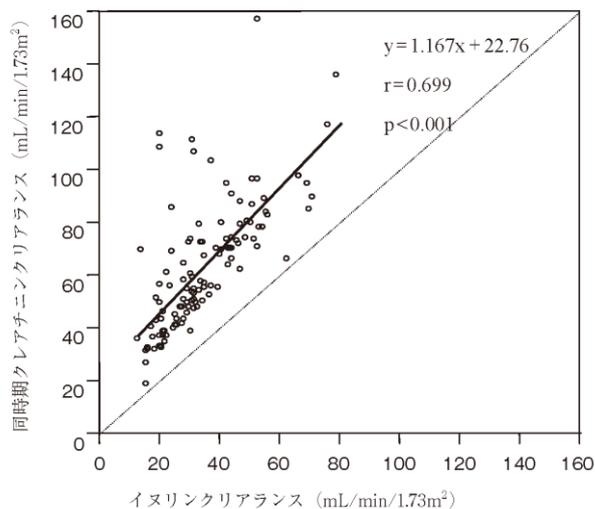
① 国内第Ⅲ相試験⁹⁾

■ 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。

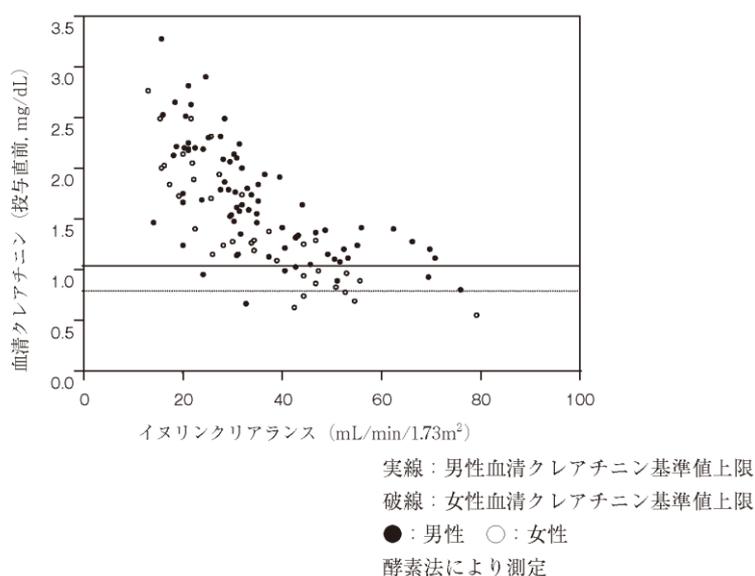


測定項目	クリアランス値 ($\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)	クリアランス比 (Ccr/Cin)
イヌリンクリアランス (Cin)	34.96 ± 14.41	1.93 ± 0.73
同時期クレアチニン クリアランス (Ccr)	63.58 ± 24.06	

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)。

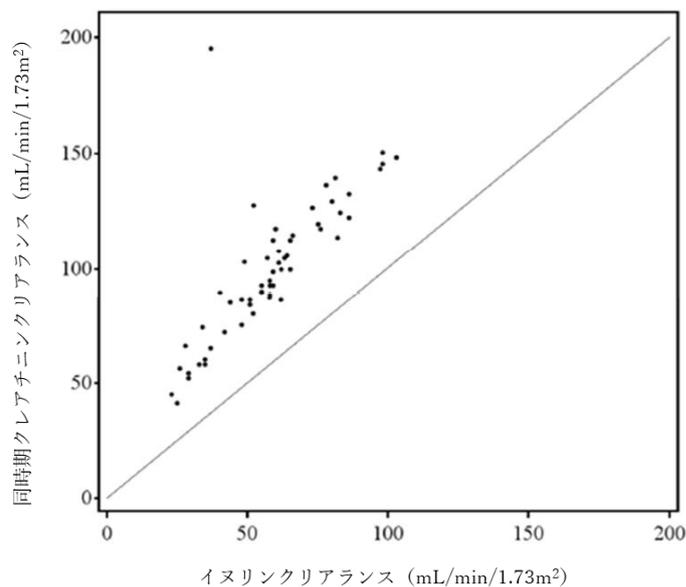
② 18 歳以下の腎疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相試験¹⁰⁾

■ 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

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

シニストリン (sinistrin)

注) 本邦未承認薬である。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

イヌリンは薬理活性を有しないことが報告されている^{11, 12)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

静脈内投与されたイヌリンは、糸球体毛細血管を自由に透過し(透過率 Kinulin=1.06)、尿細管では分泌も再吸収もされないことから糸球体ろ過量(GFR)測定のための標準物質として用いられており、真の GFR を示すとされている^{11~14)}。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当しない

VII. 薬物動態に関する項目

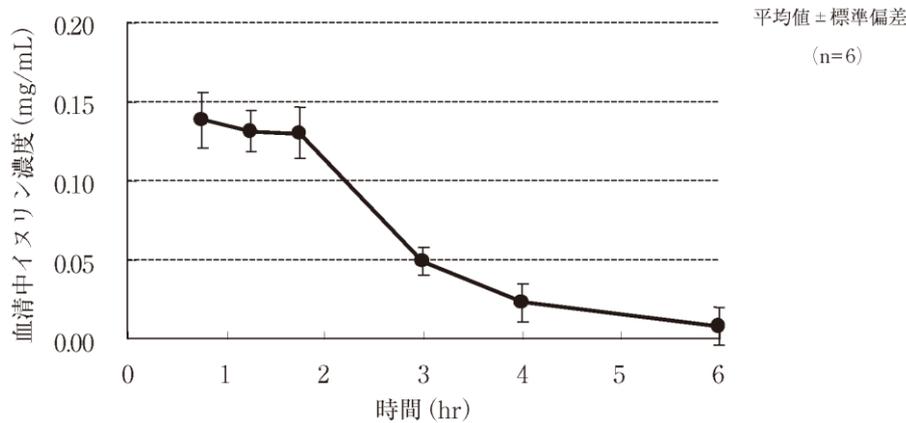
1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人男性 6 例に本剤(イヌリンとして 3g)を、最初の 30 分は 1 時間に 300mL の速度で、30～120 分までは 1 時間に 100mL の速度で維持量を持続静脈内投与したとき、血清中イヌリン濃度は維持量注入時の 45～105 分の間、ほぼ一定の濃度で推移し(下図)、投与終了後速やかに消失し、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。



投与量	C_{max} (mg/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (mg·hr/mL)	MRT (hr)	Cl _{tot} (L/hr)
3g	0.139 ± 0.017	1.57 ± 0.74	0.419 ± 0.089	2.53 ± 0.63	7.40 ± 1.41

平均値 ± 標準偏差 (n=5~6)
酵素法により測定

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

健康成人男性 6 例に本剤(イヌリンとして 5g)を、最初の 30 分は 1 時間に 300mL の速度で、30～240 分までは 1 時間に 100mL の速度で維持量を持続静脈内投与した。投与開始 1 時間後に動物性蛋白質食摂取群では牛肉 200g、植物性蛋白質食摂取群では大豆 118g を摂取、蛋白質食非摂取群では規定量の食塩と水を同時刻に摂取させた。その結果、イヌリンクリアランスは最大値の比較において、蛋白質食非摂取群と比して動物性蛋白質食摂取群で約 14～16%、植物性蛋白質食摂取群では 12～16% 高値を示した(有意差なし、蛋白質食非摂取群との比較、Tukey-Kramer 検定)。また、クレアチニンクリアランスでも同様な傾向を示した(有意差なし、蛋白質食非摂取群との比較、Tukey-Kramer 検定)。

	例数	イヌリンクリアランス (mL/min)	クレアチニンクリアランス (mL/min)
蛋白質食非摂取群	6	92.3 ± 7.6	104.6 ± 10.7
動物性蛋白質食摂取群	6	105.0 ± 17.9	117.7 ± 10.2
植物性蛋白質食摂取群	6	106.2 ± 12.5	115.3 ± 10.9

平均値 ± 標準偏差

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。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当しない

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

1.(2)参照

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当しない

3. 母集団(ポピュレーション)解析

該当しない

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

帝王切開前あるいは人工妊娠中絶前の被験者に、イヌリンを静脈内投与したときの臍帯血なら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実施例があり、イヌリンは妊娠初期及び後期の胎児へ移行することが報告されている^{15~17)}。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

静脈内投与時のイヌリンは、代謝されない^{11, 18)}。

<参考>

海外において健康成人4名及び腎機能が低下した患者6名にイヌリンを静脈投与したところ、投与したイヌリンと尿中に排泄されたイヌリンとの分子量分布に相違がないことが報告されている¹⁹⁾。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当しない

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当しない

7. 排泄

1) 排泄部位

腎

2) 排泄率

「1. (2)の試験」において投与終了後10時間までにほぼ完全に尿中に排泄されることが示された。

投与量	イヌリン排泄率 (投与量に対する%)				
	0-2時間	0-4時間	0-8時間	0-12時間	0-24時間
3g	73.6 ± 4.1	101.7 ± 3.6	115.1 ± 4.0	118.2 ± 4.3	119.4 ± 4.1

平均値±標準偏差(n=6)
酵素法により測定

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 無尿や乏尿のある患者 [8.1、8.2、9.2.1 参照]

(解説)

- 2.1 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。国内においても、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」が報告されており、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。
- 2.2 本検査は、水負荷が必要であり、さらに生理食塩液に希釈した本剤が投与される。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イヌリンクリアランスが得られないため、本検査を避ける必要があると考え設定した(「VIII. 11. 使用上の注意」の項参照)。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。[2.2、8.2、9.1.1、9.2.1、9.2.2 参照]
- 8.2 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。[2.2、8.1、9.1.1、9.2.1、9.2.2 参照]

(解説)

- 8.1 本検査は、水負荷しながら生理食塩液に希釈した本剤を投与し、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、注意が必要な合併症・既往歴を有する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(「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照)。
- 8.2 本検査は、水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することが重要と考え設定した(「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照)。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。[8.1、8.2 参照]

9.1.2 アレルギー素因のある患者

[11.1.1 参照]

(解説)

9.1.1 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、本検査は水負荷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、国内第Ⅲ相試験では、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。

9.1.2 海外の類薬 (sinistrin) で、ショック、アナフィラキシーが報告²⁰⁾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記載し、注意喚起を行った。国内においても、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」が報告されている。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 無尿や乏尿のある患者

投与しないこと。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。[2.2、8.1、8.2 参照]

9.2.2 腎不全あるいは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。[8.1、8.2 参照]

(解説)

9.2.1 「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」を参照すること。

9.2.2 本検査は、水負荷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) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、診断上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。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^{15~17)}。

(解説)

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女性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女性に使用する場合は、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なら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^{15~17)}。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

診断上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(解説)

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。

(7) 小児等

9.7 小児等

新生児及び低出生体重児として出生した乳児での本剤を用いた検査は、患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。一般に、新生児及び低出生体重児として出生した乳児の腎機能は特に未成熟である。

(解説)

新生児の腎機能は一般に未成熟であること、ならびに低出生体重児として出生した新生児や乳児は一般に同じ月齢の正常体重児より腎機能が低いことから、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、国内第Ⅲ相試験では、低出生体重児として出生した新生児や乳児での使用経験がない。また、B法と同じ方法で実施された臨床研究では2歳未満の児7例で本剤が使用され、年齢(月齢)はそれぞれ0歳1ヶ月、0歳2ヶ月、0歳3ヶ月、1歳0ヶ月、1歳6ヶ月、1歳6ヶ月、1歳9ヶ月であった。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

高齢者の場合は生理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あらわ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、国内第Ⅲ相試験では、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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

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。[9.1.2 参照]

(解説)

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ている。

なお、18歳以下の腎疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相試験では副作用、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	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、ALT、ALP 等の増加)
その他	アミラーゼ増加

■ 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。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

該当資料なし

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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。

(解説)

- 14.1.1 (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ので、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) 本剤を加熱溶解後、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 時間までの安定性が確認されているが、注入針等を用いて本剤溶解液を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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は静脈内投与のみに使用すること。

14.2.2 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。

14.2.3 本剤はイヌリンが析出する可能性があるため、本剤投与時には 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。

14.2.4 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。

14.2.5 使用後の残液は使用しないこと。

(解説)

14.2.1 本剤は静脈内投与以外に用いないことから設定した。

14.2.2 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。

14.2.3 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かったが、析出した場合の患者への安全性を配慮して設定した。

14.2.4 A 法では初回量として 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、B 法では初回量として 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 時間に推定糸球体ろ過量と体表面積から算出した投与量の速度で 120 分間点滴静注する。

上記のとおり、点滴速度を調整する必要があり設定した。

14.2.5 患者への感染に対する安全性を考慮し設定した。

14.3 診断上の注意

14.3.1 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。

14.3.2 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²¹⁾。

(解説)

14.3.1 (1) 「臨床検査法提要改訂第 32 版」第 16 章 腎機能検査の項¹³⁾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。

14.3.2 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。

14.4 測定時の注意

14.4.1 前処理

- (1) 検査当日は、検査結果に影響を与えないために、絶食すること。蛋白質食の摂取により、イヌリンクリアランスが上昇する可能性がある。
- (2) 患者の身長・体重を測定し、体表面積を求める。

(解説)

14.4.1 (1) 「VII. 1. (4)食事・併用薬の影響」の項参照

(2) イヌリンクリアランス算出、B 法を用いる際に維持量算出に必要であるため設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

該当資料なし

(2) 非臨床試験に基づく情報

該当資料なし

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響

対象：6週齢の雄性SD系ラット(各群8例)

方法：イヌリンの500、1,000、2,000mg/kg及び生理食塩液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いて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。

結果：いずれの用量においても中枢神経系への影響を及ぼさないものと考えられた。

2) 循環器系に及ぼす影響

対象：雄性カニクイザル(4例)

方法：3期のクロスオーバー法により実施した。イヌリン100、300mg/kg投与群及び対象群(生理食塩液)の計3群を設定し、30分間かけて持続静脈内投与した。

結果：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。

3) 補体系に及ぼす影響(抗補体性否定試験: *in vitro*)

方法：生物学的製剤基準に基づき、緬羊の保存血を用いて *in vitro* でイヌリンの抗補体価を測定し、補体系への影響を検討した。

結果：イヌリンの抗補体価は以下のものであった。イヌリンの血中濃度が2.0mg/mLまでは補体系に影響がないと考えられた。

イヌリン濃度 (mg/mL)	抗補体価
1.0	2.2 単位
2.0	4.6 単位

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

対象：SD系ラット(各群雄6例)、ビーグル犬(各群雌雄各1例)、カニクイザル(雄4例)。

方法：イヌリンを下記条件下で投与した。

動物種	投与経路	投与量	投与速度
SD系ラット	尾静脈	500, 1,000, 2,000mg/kg	約20mL/min
ビーグル犬	前腕橈側皮静脈	500, 1,000, 2,000mg/kg	100mL/hr
カニクイザル	頸静脈	100mg/kg	12mL/min
		300mg/kg	36mL/min

結果：SD系ラット、ビーグル犬及びカニクイザルの全ての群において死亡は認められなかった。

動物種	性別	致死量
SD系ラット	雄	>2,000mg/kg
ビーグル犬	雄	>2,000mg/kg
	雌	>2,000mg/kg
カニクイザル	雄	>300mg/kg

(2) 反復投与毒性試験

対象： 雄性ビーグル犬(各群 3 例)

方法： イヌリン 0(対照群)、250、500 及び 1,000mg/kg/日の投与量でインフュージョンポンプを用いて 1 日 1 回、4 週間持続静脈内投与した。対照群及び 1,000mg/kg/日群については別に設けた雄性ビーグル犬各群 2 例を投与終了後 2 週間休薬させ、回復性についても検討した。

結果： 投与及び休薬期間中、いずれの投与群においても死亡はみられなかった。一般状態、体重、摂餌量、尿検査、血液学的検査、血液科学的検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査において、イヌリン投与に起因する変化はみられなかった。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

10% (w/v) のイヌリン溶液 0.05mL を雄性ウサギの耳介後静脈に 1 日 1 回(3 分間貯留)、8 日間注入した結果、イヌリンは刺激性を示さないと判断された。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

処方箋医薬品

(注意—医師等の処方箋により使用すること)

2. 有効期間

有効期間:3年間

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド:なし

くすりのしおり:作成中

6. 同一成分・同効薬

同一成分:なし

同効薬:なし

7. 国際誕生年月日

2005年10月11日(日本)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧製品 (溶解液付き)	2005年10月11日	21700AMZ00748000	2006年6月1日	2006年8月22日
添付希釈液、溶解液 注入針の削除	2012年12月3日 (製造販売一部変更承認)	〃	2013年5月31日	

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

用法及び用量の追加:2021年8月25日

追加された用法及び用量(B法)

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)

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日:2015年3月30日

承認事項に変更なし

11. 再審査期間

8年:2005年10月11日～2013年10月10日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働省告示第107号(2006年3月6日)において、投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない

13. 各種コード

厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
7225403A2023	7225403A2023	1225686010101	622256801

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 日本腎臓学会 編, 腎機能(GFR)・尿蛋白測定ガイドライン, 東京医学社, 60-61, (2003)
- 2) Uemura, O. et al., Creatinine-based equation to estimate the glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents with chronic kidney disease, *Clin Exp Nephrol.*, 18(4), 626-633, (2014) (PMID:24013764)
- 3) 金井泉 ほか編, 臨床検査法提要, 改訂第 31 版, 金原出版, 1470-1480, (1998)
- 4) 日本小児腎臓病学会 編, 小児腎臓病学, 改訂第 2 版, 診断と治療社, 102-103, (2017)
- 5) 折田義正 ほか, 日本腎臓学会腎機能(GFR)・尿蛋白測定委員会報告書, *日本腎臓学会誌* 43(1), 1-19, (2001)
- 6) 日本腎臓学会 編, 腎機能(GFR)・尿蛋白測定の手引き, 東京医学社, 104-105, (2009)
- 7) 亀井宏一 ほか, 採尿を必要としない腎糸球体濾過量測定を試み, *日本小児科学会雑誌* 116(12), 1869-1874, (2012)
- 8) 折田義正 ほか, イヌリンクリアランスを用いた糸球体濾過量の評価ークリアチニンクリアランスとの比較ー, *日本腎臓学会誌* 47(7), 804-812, (2005)
- 9) Levey, A. S., Measurement of renal function in chronic renal disease, *Kidney Int.*, 38, 167-184, (1990) (PMID:2200925)
- 10) イヌリド承認時評価資料:小児腎疾患患者を対象とした第Ⅲ相試験(2021年8月25日承認、CTD 2.7.6.1)
- 11) Seldin, D. W. et al. eds., *THE KIDNEY* 3rd Edn, Lippincott Williams & Wilkins, 749-769, (2000)
- 12) Brenner, B. M. ed., *THE KIDNEY* 6th Edn, W. B. Saunders Company, 1129-1170, (2000)
- 13) 金井泉 ほか編, 臨床検査法提要, 改訂第 32 版, 金原出版, 1418-1427, (2005)
- 14) Koushanpour, E., *Renal Physiology*, W. B. Saunders Company, 90-120, (1976)
- 15) Bain, M. D. et al., In vivo permeability of the human placenta to inulin and mannitol, *J. Physiol.*, 399, 313-319, (1988) (PMID:3136246)
- 16) Thornburg, K. L. et al., Permeability of placenta to inulin, *Am J. Obstet. Gynecol.*, 158, 1165-1169, (1988) (PMID:3369499)
- 17) Jauniaux, E. et al., Transfer of inulin across the first - trimester human placenta, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 176, 33-36, (1997) (PMID:9024085)
- 18) 問田直幹, 第 1 編 体液のバランスとその調節, *新生理学(下巻)* 第 5 版, 医学書院, 3-12, (1982)
- 19) Mogensen, C. E., Chromatographic Evidence by Sephadex Gel Filtration of the Unrestricted Glomerular Filtration of Inulin, *Scand J Clin Lab Invest.*, 22, 203-207, (1968) (PMID:5710447)
- 20) Fux R. et al., Anaphylaxis to intravenous sinistrin, *Ann. Pharmacother.*, 38, 2175-2176, (2004) (PMID: 15536136)
- 21) 木全伸介 ほか, 新規イヌリン測定酵素法試薬の開発及び評価, *医療と検査機器・試薬* 28(2), 143-149, (2005)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、外国での承認申請、承認取得あるいは販売のいずれも行われていない。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし