

審査報告書

令和3年7月6日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] イヌリード注
[一 般 名] イヌリン
[申 請 者] 株式会社富士薬品
[申請年月日] 令和2年10月19日
[剤形・含量] 1バイアル（40 mL）中、イヌリンとして4 gを含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の本申請で追加する用法及び用量でのイヌリンクリアランス測定に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

糸球体ろ過量の測定による腎機能検査

（変更なし）

[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360 mL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、150 mLを1時間に300 mLの速度で30分間、次いで維持量として150 mLを1時間に100 mL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1 kgあたり8 mL（最大1時間に300 mL）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100 mL）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 × 推定糸球体ろ過量 (mL/min/1.73 m²) × 体表面積 (m²)

(下線部今回追加)

審査報告 (1)

令和 3 年 5 月 18 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] イヌリード注
[一 般 名] イヌリン
[申 請 者] 株式会社富士薬品
[申請年月日] 令和 2 年 10 月 19 日
[剤形・含量] 1 バイアル (40 mL) 中、イヌリンとして 4 g を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

糸球体ろ過量の測定による腎機能検査

(変更なし)

[申請時の用法・用量]

本剤 1 バイアルを加熱溶解し、日局生理食塩液 360 mL に希釈する。

成人

初回量として、150 mL を 1 時間に 300 mL の速度で 30 分間、次いで維持量として 150 mL を 1 時間に 100 mL の速度で 90 分間点滴静注する。

小児初回量として、8 mL/kg/hr (最大 300 mL/hr) の速度で 30 分間、次いで維持量として、 $0.7 \times \text{eGFR mL/m}^2/\text{hr}$ (最大 100 mL/hr) の速度で 120 分間点滴静注する。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	13
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	13

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、イヌリンを有効成分とする注射剤であり、本邦において2005年10月に「糸球体ろ過量の測定による腎機能検査」の効能・効果で承認された。なお、外国では、イヌリンは承認されていないが、米国薬局方にはイヌリンが収載されており、CinはGFR測定法のゴールドスタンダードとされている(Kidney Int 2013; Suppl 3: 1-150)。

本邦の実臨床におけるCKDの腎機能評価では、sCrを基に算出したeGFRが汎用されているが、正確な腎機能評価が必要な場合にはゴールドスタンダードであるCinを測定することが推奨されている(エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018, 東京医学社; 2018, p2)。本邦における小児の腎機能評価においても、sCrに基づくeGFRが汎用されているが、重症心身障害児、神経筋疾患、低栄養等の体格に比して筋肉量が低下している場合等には正確なGFRを反映しない。そのため、そのような場合には、血清中Cys-C濃度及び血清中BMG濃度に基づくeGFRを用いた評価が行われる。また、患者の病態により、sCr、血清中Cys-C濃度及び血清中BMG濃度の測定値を基に算出したeGFRが大きく異なる場合等にはCcrを用いた評価が行われるが、その上でさらに正確な腎機能評価が必要な場合にはゴールドスタンダードであるCinの測定が推奨されている(手引き)。しかしながら、既承認の本剤を用いたCinの測定法には、年齢による使用制限はないが、採血による侵襲、及び飲水、採尿による負荷が小児にとっては大きく、また、小児では成長に伴い体格が大きく変動することを踏まえ、申請者は、Cin測定時のこれらの侵襲及び負荷を低減するとともに、体格等に合わせてCinの測定に適した本剤の投与量を算出する用法・用量の追加を目的とした開発を20■年■月より開始した。

今般、国内臨床試験の結果に基づき、用法・用量の追加に係る医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。なお、20■年■月に、一般社団法人日本小児腎臓病学会より厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長及び医政局経済課長宛てに「イヌリン製剤の小児での測定法の早期承認の要望書」が提出されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中イヌリン濃度は酵素法により測定された。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内第Ⅲ相試験（FFI-1010-004 試験、CTD 5.3.5.1.1、実施期間 2017 年 月～2019 年 11 月）

18 歳以下の腎疾患患者 60 例に、本剤を初回量として 1 時間に体重 1 kg あたり 8 mL を投与する速度（最大 1 時間に 300 mL）で 30 分間、次いで維持量として 1 時間に、sCr を基に算出した eGFR¹⁾（mL/min/1.73 m²）に体表面積（m²）及び係数 0.7 を乗じた量を投与する速度（最大 1 時間に 100 mL）で 120 分間点滴静注したとき、投与 30 及び 90 分後における血清中イヌリン濃度は、表 1 のとおりであった。

表 1 各測定時点における血清中イヌリン濃度（mg/dL）

測定時点	例数 ^a	平均値	標準偏差	最小値	25 パーセンタイル	中央値	75 パーセンタイル	最大値
投与 30 分後	59	18.67	2.27	15.1	17.1	18.3	19.8	26.3
投与 90 分後	59	17.87	1.88	13.7	16.5	18.1	19.1	23.6

a：維持量投与中の採血及び採尿が未実施であった 1 例を除く。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 国内第Ⅲ相試験における用法・用量について

申請者は、国内第Ⅲ相試験における用法・用量の妥当性について、以下のように説明した。1～17 歳の被験者 61 例を対象とした腎機能検査に関する検討（腎疾患の徴候のない患者 29 例及び腎疾患患者 32 例、eGFR²⁾ の範囲 1.6～133 mL/min）において、血清中イヌリン濃度が 20 mg/dL で一定となるようにイヌリンを持続投与することにより、全例で Cin を評価可能であったことが報告されていることから（N Engl J Med 1972; 287: 1109-14）、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、血清中イヌリン濃度を 20 mg/dL に維持することが可能な用法・用量を設定することが妥当と考えた。また、イヌリンは血漿タンパク質と結合せず、細胞外液にのみ分布し、代謝を受けずに糸球体濾過のみ排泄される PK 特性を有するため、血清中イヌリン濃度には体格及び腎機能が影響する。小児 CKD は罹病期間が長期で成長発達に影響することから、本剤の投与対象となる小児腎疾患患者は、平均的な体格や筋肉量でない患者が存在すること、及び GFR は、2 歳未満の小児で成人と比較して低く、出生時には成人のおおよそ 1/5 程度であり、発達とともに成人に近づき、2 歳前後で成人と同程度になること（手引き）を踏まえると、本剤を体格（体重又は体表面積）及び eGFR に基づき算出する投与量で投与することにより、18 歳以下の腎疾患患者において Cin の測定に適切な血清中イヌリン濃度を得ることが可能と考えた。

以上を踏まえ、国内第Ⅲ相試験における本剤の用法・用量を次のように設定した。細胞外液量は体重の約 20%であるとの知見（標準生理学 第 9 版、医学書院; 2019. p511）に基づき細胞外液量を 200 mL/kg と仮定すると、血清中イヌリン濃度が 20 mg/dL となるために必要なイヌリンの初回量は 40 mg/kg となり、本剤の初回量の投与時間を既承認の用法・用量と同じく 30 分間としたことから、本剤（イヌリン濃度は 10 mg/mL）の初回量の投与速度は 1 時間に体重 1 kg あたり 8 mL と設定した。維持量の投与速度は、血清中イヌリン濃度を維持するためにイヌリンの投与速度と腎臓からのイヌリンの排泄速度が同程度になるように設定した。血清中イヌリン濃度が 20 mg/dL に維持されているときの 1 時間あたりの腎臓からのイヌリンの排泄量（20 mg/dL×eGFR mL/min/1.73 m²×60 min）と本剤のイヌリン濃度（10 mg/mL）

1) 手引き（p9）に記載された 5 次式から算出した。また、2 歳未満の患者では血清中 Cys-C に基づく GFR 計算式で算出した。

2) 体表面積、並びに事前に測定した血中尿素窒素及び sCr に基づき推定した。

から算出したクリアランスを体表面積 1 m²あたりの値に換算すると 1.2/1.73×eGFR mL/min/1.73 m² となることから、本剤の維持量の投与速度は eGFR (mL/min/1.73 m²) に体表面積 (m²) 及び係数 0.7 を乗じた値と設定した。

上記の用法・用量を設定した国内第Ⅲ相試験において、本剤投与 30 及び 90 分後の血清中インスリン濃度が目標値である 20 mg/dL から大きく外れた症例は認められず (表 1)、国内第Ⅲ相試験で設定した用法・用量で投与することにより、血清中インスリン濃度を目標値である 20 mg/dL 付近の濃度に維持することが可能であることが確認できたことから、国内第Ⅲ相試験における用法・用量は妥当であると考えられる。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、国内第Ⅲ相試験における本剤の用法・用量を、Cin 測定時の血清中インスリン濃度が概ね 20 mg/dL となるよう設定したこと、並びに血清中インスリン濃度を目標値に維持するために体格 (体重又は体表面積) 及び eGFR に基づき算出する投与量としたことは妥当である。また、結果として、国内第Ⅲ相試験において血清中インスリン濃度を概ね目標値で維持できていたこと (6.2.1 参照) から、国内第Ⅲ相試験の検討用法・用量は、血清中インスリン濃度を目標値に維持することが可能な用法・用量と判断できる。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 2 に示す 1 試験が提出された。

表 2 臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	FFI-1010-004 試験	Ⅲ	18 歳以下の腎疾患患者	60 例	インスリン濃度 10 mg/mL に調製した液を、初回量として 1 時間に体重 1 kg あたり 8 mL (最大 1 時間に 300 mL) の速度で 30 分間、次いで維持量として 1 時間に、sCr を基に算出した eGFR ¹⁾ (mL/min/1.73 m ²) に体表面積 (m ²) 及び係数 0.7 を乗じた量を投与する速度 (最大 1 時間に 100 mL) で 120 分間点滴静注	有効性 安全性

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 国内第Ⅲ相試験 (FFI-1010-004 試験、CTD 5.3.5.1.1、実施期間 2017 年 ■ 月～2019 年 11 月)

18 歳以下の腎疾患患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 6 施設で実施された。目標症例数は、Ccr/Cin の平均値及び標準偏差をそれぞれ 1.6 及び 0.5 と仮定し、検出力を 90%、有意水準を両側 0.05 としたときに、Ccr/Cin が 1.2 を超えることを示すために必要な症例数は 19 例となり、安全性の検討等も考慮して 60 例とした。

主な選択基準は、腎疾患³⁾ を有しており正確な GFR の測定が必要と判断され、スクリーニング時に sCr を基に算出した eGFR¹⁾ が 30～89 mL/min/1.73 m² (CKD ステージ 2 及び 3 に相当) を満たす 18 歳以下の日本人患者とされた。

本剤は、初回量として 1 時間に体重 1 kg あたり 8 mL (最大 1 時間に 300 mL) の速度で 30 分間、次いで維持量として 1 時間に、sCr を基に算出した eGFR¹⁾ (mL/min/1.73 m²) に体表面積 (m²) 及び係数 0.7

3) CAKUT、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

を乗じた量を投与する速度（最大 1 時間に 100 mL）で 120 分間、点滴静注された。維持量投与開始後、最初に排尿した時点を 0 分として蓄尿を開始し、0～60 分（測定 1）及び 60～120 分（測定 2）における血清中濃度と尿中濃度を用いて Ccr 及び Cin をそれぞれ以下の式により算出した。

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

C_x : クリアランス (mL/min/1.73 m²)

U_x : 尿中濃度 (mg/dL)

P_x : 血清中濃度 (mg/dL)

V_x : 単位時間あたりの尿量 (mL/min)

A : 体表面積 (m²) = 体重 (kg)^{0.5378} × 身長 (cm)^{0.3964} × 0.024265

測定 1 には、30 分時点の血清中濃度及び 0～60 分の尿中濃度を、測定 2 には、90 分時点の血清中濃度及び 60～120 分の尿中濃度をそれぞれ用いた。なお、維持量投与開始から 120 分間で規定の時間に排尿が認められなかった場合、最長 150 分間（本剤の投与量は最大 250 mL）まで維持量の投与が可能とされた。また、水負荷として、本剤投与前はリンゲル液を 1 時間に体重 1 kg あたり 40 mL（最大 1 時間に 1000 mL）の速度で 30 分間、本剤の初回量投与開始後はリンゲル液を 1 時間に体重 1 kg あたり 5 mL（最大 1 時間に 120 mL）の速度で維持量投与終了後まで点滴静注した。

同意取得した 67 例のうち、本剤が投与された 60 例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、有効性に関する評価項目が 1 項目も測定されなかった 2 例（蓄尿の不遵守のために測定 1 が非測定とされた 1 例⁴⁾ 及び本剤の投与が中止され、測定 1 及び測定 2 いずれも測定されなかった 1 例）を除く 58 例が FAS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。本剤の投与が中止された 1 例の中止理由は、本剤の維持量投与開始 30 分を超えても完全排尿ができず、維持量投与時間が 150 分間を超えると予測されたためであった。

有効性について、主要評価項目である Ccr/Cin⁵⁾ の結果は、表 3 のとおりであり、Ccr/Cin の平均値の両側 95%CI の下限は、事前に設定された評価の基準値 (1.2) を上回った。

表 3 Ccr/Cin (FAS)

例数	平均値	標準偏差	両側 95%CI	最小値	中央値	最大値
58 例	1.7774	0.5203	[1.6406, 1.9142]	1.378	1.6666	5.270

安全性について、有害事象の発現割合は 6.7% (4/60 例) であり、結膜炎、嘔吐及び低血糖、失神寸前の状態並びに注射部位疼痛が各 1 例で認められ、いずれも本剤との因果関係は否定された。治験期間を通じて、死亡や重篤な有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 国内第Ⅲ相試験の試験デザインについて

申請者は、国内第Ⅲ相試験の対象患者について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験は、腎疾患を有しており、Cin を測定して正確な GFR を評価することが必要な患者を対象とする観点から、以下の

4) 測定 2 の Ccr/Cin の値は、1.710 であった。

5) Cin は測定 1 及び測定 2 のうち高値であった方を採用し、同時期に測定した Ccr との比を算出した。なお、2 回の測定のうち、1 回でも測定ができなかった場合は、評価から除かれた。

点を踏まえ、sCr を基に算出した $eGFR^{1)}$ が $30\sim 89\text{ mL/min/1.73 m}^2$ (CKD ステージ 2 及び 3 相当) の患者を対象とした。

- ・ 小児では、CKDの診断基準(①尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らか、特に 0.15 g/gCr 以上の蛋白尿(30 mg/gCr 以上のアルブミン尿)の存在が重要、②GFRが $60\text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満のいずれか又は両方が3カ月以上持続する)を満たすか否かによらず、GFRが $90\text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満からCKDに準じた管理が必要であること(手引き)。
- ・ $eGFR$ が $30\text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満(CKDステージ4及び5相当)に該当する患者は、早急に適切な治療を行うべきであり、国内第Ⅲ相試験における対象患者としては適さないと考えたこと。

また、小児 CKD は罹病期間が長期に亘り成長発達に影響すること、及び C_{in} 測定による正確な GFR の評価が推奨される小児腎疾患患者は、sCr、血清中 Cys-C 濃度、血清中 BMG 濃度を基に算出した $eGFR$ が正確な GFR を反映しない疾患や状態である可能性があること(手引き)を踏まえると、本剤の投与対象となる小児腎疾患患者は、平均的な体格や筋肉量でない患者が存在し、一般的には成人と同様の体格に成長する 15 歳から 18 歳であっても原疾患又は合併症の影響により成人と比較して体格が小さい患者が存在すると考えた。そのため、体格(体重又は体表面積)等に基づき算出する用法・用量の追加を目的とした国内第Ⅲ相試験の対象は 18 歳以下の腎疾患患者とした。

申請者は、国内第Ⅲ相試験の主要評価項目について、以下のように説明した。腎機能を評価する指標として臨床で汎用されている C_{cr} が C_{in} に比較して高値を示すことは既承認の用法・用量での開発時に実施された臨床試験において示されており、国内第Ⅲ相試験と同一の用法・用量で実施された臨床研究(Clin Exp Nephrol 2016; 20: 462-8)の報告から小児においても C_{cr} が C_{in} より高値を示すことが示唆されていることから、 C_{cr}/C_{in} を国内第Ⅲ相試験の主要評価項目として設定した。評価に用いる C_{cr}/C_{in} の値については、規定の時間内に十分な排尿ができずに尿量が少なかった場合、 C_{in} は低値を示し、正確な GFR を反映しない可能性があるため(日本小児科学会雑誌 2012; 116: 1869-74)、測定 1 及び測定 2 の C_{in} のうち、高値であった方を採用し、同時期に測定した C_{cr} との比を評価に用いることとした。また、小児において C_{cr} が C_{in} より高値を示すことを報告している臨床研究(Clin Exp Nephrol 2016; 20: 462-8)の患者のうち、GFR (C_{in}) が $30\sim 89\text{ mL/min/1.73 m}^2$ の腎機能障害患者 42 例中 41 例の C_{cr}/C_{in} が 1.2 を上回っていたことを踏まえ、国内第Ⅲ相試験の成功基準を主要評価項目とした C_{cr}/C_{in} の平均値の両側 95%CI の下限が 1.2 を上回ることにした。

機構は、sCr を基に算出した $eGFR^{1)}$ が $30\sim 89\text{ mL/min/1.73 m}^2$ となる被験者を組み入れた国内第Ⅲ相試験(7.1.1 参照)の主要評価項目の成功基準の値(1.2)を、GFR (C_{in}) が $30\sim 89\text{ mL/min/1.73 m}^2$ であった患者の C_{cr}/C_{in} の値に基づいて設定したことの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。sCr を基に算出した $eGFR^{1)}$ よりも GFR (C_{in}) の方が、より正確に腎機能を反映していると考え、主要評価項目の成功基準の値は、GFR (C_{in}) で抽出した患者の C_{cr}/C_{in} の値に基づき設定した。事後的な検討ではあるが、臨床研究(Clin Exp Nephrol 2016; 20: 462-8)の sCr を基に算出した $eGFR^{1)}$ が $30\sim 89\text{ mL/min/1.73 m}^2$ となる患者(54 例)における、GFR (C_{in}) が $30\sim 89\text{ mL/min/1.73 m}^2$ の患者 42 例中 41 例が上回る値に相当する値(2.5 パーセンタイル値)は、1.19 であり設定した成功基準の値と大きな違いはなかった。したがって、臨床研究(Clin Exp Nephrol 2016; 20: 462-8)の sCr を基に算出した $eGFR^{1)}$ が $30\sim 89\text{ mL/min/1.73 m}^2$ となる患者のデータを踏まえても、国内第Ⅲ相試験の主要評価項目の成功基準の値(1.2)による評価は妥当であったと考える。

機構は、以下のように考える。小児 CKD ステージ分類において、CKD ステージ 1 患者では腎障害は存在するものの GFR は正常又は亢進していること及び CKD ステージ 4 又は 5 の患者は重度の腎障害のため腎代替療法が考慮され、速やかな治療が必要とされていること（エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013. 東京医学社; 2013. p166-204）、並びに CKD ステージ 2 又は 3 の患者では CKD に準じた管理が必要とされており、Cin 測定による GFR の評価が必要とされることがある患者集団であることを踏まえると国内第Ⅲ相試験の対象患者を CKD ステージ 2 及び 3 に相当する eGFR が 30～89 mL/min/1.73 m² の患者としたことは妥当と判断する。また、Cin 測定による正確な GFR の評価が推奨される小児腎疾患患者は、奇形症候群や全身性の基礎疾患による成長障害を合併していることがあり、年齢相当の体格や筋肉量を有さない患者が存在するため、一般的には成人と同様の体格とみなされる 15 歳から 18 歳であっても年齢相当よりも小さい体格の患者に対しては今回設定した用法・用量が適することが想定されることから、国内第Ⅲ相試験の対象年齢を 18 歳以下としたことは妥当と判断する。

イヌリンの PK 特性（6.R.1 参照）から、Cin は GFR 測定法のゴールドスタンダードであること（1 参照）、常に Ccr が Cin よりも大きい値をとり、Ccr と Cin の関係から適切な Cin 測定が可能であることを評価できると考えられることから、国内第Ⅲ相試験の主要評価項目を Ccr/Cin としたことは妥当と判断する。また、国内第Ⅲ相試験の主要評価項目の成功基準の値（1.2）について、申請者は GFR（Cin）で抽出した患者集団の Ccr/Cin に基づき設定したが、国内第Ⅲ相試験と同じ sCr を基に算出した eGFR¹⁾ で抽出した患者集団の Ccr/Cin に基づき設定する方が適切であった。しかしながら、臨床研究（Clin Exp Nephrol 2016; 20: 462-8）では sCr を基に算出した eGFR¹⁾ で抽出した患者集団と GFR（Cin）で抽出した患者集団の Ccr/Cin には大きな差異はなかった旨の申請者の説明を踏まえると、当該値（1.2）は、本剤の有効性を評価可能な値であったと判断する。さらに、Cin は、規定の時間内に十分な排尿ができず尿量が少なかった場合には低値となり正確な GFR を反映しない可能性があること（日本小児科学会雑誌 2012; 116: 1869-74）を踏まえ、2 回測定したうちの高値を採用する規定としたことは妥当と判断する。

国内第Ⅲ相試験に基づく本剤の有効性の評価にあたって、Ccr/Cin は腎機能が低下するほど値が大きくなること（Kidney Int 1990; 38: 167-84）を考慮すると、主要評価項目の結果が事前に定めた成功基準の値を上回ることを確認した上で、Ccr/Cin が腎機能の程度に応じた分布であることも確認する必要があると判断する。

7.R.1.2 国内第Ⅲ相試験の結果について

申請者は、国内第Ⅲ相試験の結果について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験において、Ccr/Cin の平均値の両側 95%CI の下限は、事前に設定された評価の基準値（1.2）を上回った。また、国内第Ⅲ相試験における被験者の年齢（投与日）は 10.5（1, 18）歳（中央値（最小値, 最大値）、以下同様）、国内第Ⅲ相試験と同一の用法・用量で実施された臨床研究（Clin Exp Nephrol 2016; 20: 462-8）における GFR（Cin）が 30～89 mL/min/1.73 m² の患者の年齢（投与日）は 9.0（0, 18）、sCr を基に算出した eGFR¹⁾ が 30～89 mL/min/1.73 m² の患者の年齢（投与日）は 9.0（0, 18）であり、概ね同様であった。

機構は、国内第Ⅲ相試験の試験デザインに関する検討（7.R.1.1 参照）を踏まえ、国内第Ⅲ相試験における腎機能別の Ccr/Cin の分布も踏まえて、本申請で追加する用法・用量で Cin が適切に測定できるといえるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験における sCr を基に算出した eGFR¹⁾ 別（30～44、45～59、60～74、75～89 mL/min/1.73 m²）及び Cin 別（30～44、45～59、60～74、75～89 mL/min/1.73 m²）の Ccr、Cin 及び Ccr/Cin に基づき、腎機能別の Ccr/Cin の分布を確認した。その結果は、表 4 及び表 5

のとおりであり、国内第Ⅲ相試験の Ccr/Cin は、sCr を基に算出した eGFR¹⁾ 別の分布及び Cin 別の分布いずれも腎機能が低い集団ほど高値を示す傾向が認められた。なお、国内第Ⅲ相試験では、sCr を基に算出した eGFR¹⁾ 別の分布において、eGFR が 45～59 mL/min/1.73 m² の集団で、30～44 mL/min/1.73 m² の集団より Ccr/Cin が高値を示し（表 4）、Cin 別の分布において、Cin が 30～44 mL/min/1.73 m² の集団で、29 mL/min/1.73 m² 以下の集団より Ccr/Cin が高値を示した（表 5）が、これは、Ccr/Cin が国内第Ⅲ相試験の Ccr/Cin の平均値や中央値（表 3）を踏まえると著しく高い値（5.27）を示した 1 例の sCr を基に算出した eGFR¹⁾ が 59.0 mL/min/1.73 m²、Cin が 37 mL/min/1.73 m² であったことが影響したと考える。当該症例では、測定 1 の尿中 Cre 排泄率⁶⁾ のみが高値となっているため、維持量投与開始前に完全に排尿できていなかった可能性が考えられ、その結果として Ccr/Cin が高い値となった可能性が考えられた。当該症例を除いた場合の sCr を基に算出した eGFR¹⁾ が 45～59 mL/min/1.73 m² の集団の Ccr/Cin の値（平均値±標準偏差）は 1.71±0.26、また、当該症例を除いた場合の Cin が 30～44 mL/min/1.73 m² の集団の Ccr/Cin の値（平均値±標準偏差）は 1.87±0.22 であり、sCr を基に算出した eGFR¹⁾ 別及び Cin 別のいずれで区分した場合においても、腎機能が低い集団ほど Ccr/Cin が高値を示す傾向がより顕著であったと考える。以上より、主要評価項目について事前に設定された評価の基準値を上回ったことに加え、国内第Ⅲ相試験の腎機能ごとの Ccr/Cin の分布は、既存の情報と同様、腎機能が低下するほど値が大きくなること示されたことから、国内第Ⅲ相試験の結果より、本申請で追加する用法・用量でも Cin が適切に測定できることが示されたと考える。

表 4 sCr を基に算出した eGFR 別のクリアランス値及びクリアランス比

eGFR (mL/min/1.73 m ²)	例数	Ccr ^a (mL/min/1.73 m ²)	Cin ^a (mL/min/1.73 m ²)	Ccr/Cin ^a
国内第Ⅲ相試験と同一の用法・用量で実施された臨床研究 ^b				
30～44	6	54.8±9.0	32.2±3.8	1.70±0.16
45～59	13	82.5±36.6	48.5±13.0	1.68±0.36
60～74	18	107.7±22.4	71.2±16.1	1.54±0.28
75～89	17	140.6±32.1	88.9±21.4	1.64±0.41
国内第Ⅲ相試験（FAS）				
30～44	8	56.0±5.9	30.9±4.9	1.86±0.17
45～59	17	91.5±31.6	50.1±12.8	1.92±0.90
60～74	16	104.6±16.6	63.7±14.5	1.66±0.20
75～89	17	121.8±19.9	73.1±17.9	1.71±0.27

a：平均値±標準偏差

b：Clin Exp Nephrol 2016; 20: 462-8

6) 尿中 Cre 排泄率 (mg/min) は、尿中 Cre 濃度 (mg/dL) /100×蓄尿量 (mL) /蓄尿時間 (min) の式により算出

表 5 Cin 別のクリアランス値及びクリアランス比

Cin (mL/min/1.73 m ²)	例数	Ccr ^a (mL/min/1.73 m ²)	Cin ^a (mL/min/1.73 m ²)	Ccr/Cin ^a
国内第Ⅲ相試験と同一の用法・用量で実施された臨床研究 ^b				
～29	6	40.3±8.9	23.4±5.5	1.74±0.16
30～44	11	65.8±20.9	35.7±4.8	1.81±0.31
45～59	13	87.5±19.8	53.4±3.6	1.63±0.33
60～74	9	101.2±15.7	67.6±4.6	1.49±0.20
75～89	9	133.6±27.1	83.3±5.6	1.64±0.41
90～	28	168.9±33.5	111.5±15.1	1.53±0.32
国内第Ⅲ相試験 (FAS)				
～29	6	52.3±8.8	26.7±2.4	1.96±0.26
30～44	9	84.0±43.1	37.4±3.8	2.24±1.15
45～59	18	92.9±12.4	54.3±4.1	1.72±0.24
60～74	12	107.3±10.6	63.5±3.6	1.69±0.16
75～89	9	125.7±8.9	80.8±4.0	1.56±0.12
90～	4	146.5±3.1	99.0±2.7	1.48±0.04

a : 平均値±標準偏差

b : Clin Exp Nephrol 2016; 20: 462-8

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験において、Ccr/Cin の平均値の両側 95%CI の下限は、事前に設定された評価の基準値 (1.2) を上回った。また、Ccr/Cin の分布において、平均値や中央値から大きく外れた 1 例以外は、国内第Ⅲ相試験の sCr を基に算出した eGFR¹⁾ 別及び Cin 別の Ccr/Cin の値の分布は、いずれも腎機能が低下するほど値が大きくなるという既存の知見 (Kidney Int 1990; 38: 167-84) と同様の結果であり、腎機能の程度に応じた Ccr/Cin の値が得られたと判断できる。なお、Ccr/Cin が平均値や中央値から大きく外れた上記 1 例では、維持量投与開始前に完全に排尿できていなかったことが影響して Ccr/Cin が高値を示した可能性があるとする申請者の説明は理解できるものであり、国内第Ⅲ相試験で用いた本剤の用法・用量で Cin が適切に測定できないことを示すものではないと判断する。

以上のことから、国内第Ⅲ相試験の結果より、18 歳以下の腎疾患患者において本申請で追加する用法・用量で Cin が測定できるものと判断する。

7.R.2 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、以下のように説明した。国内第Ⅲ試験の安全性評価対象症例 (60 例) における有害事象は 4 例 (6.7%) であったが (7.1 参照)、いずれも本剤との因果関係は否定されている。国内第Ⅲ相試験と同一の用法・用量で実施された臨床研究 (Clin Exp Nephrol 2016; 20: 462-8) の患者においても有害事象が認められていない。以上より、本剤の本申請で追加する用法・用量での安全性について特段の問題はないと判断した。

機構は、国内第Ⅲ相試験で発現した有害事象の種類及び発現時期に特段の傾向がなく、因果関係も否定されていること、及び国内第Ⅲ相試験と同一の用法・用量で実施された臨床研究でも有害事象が認められていない旨の申請者の説明、並びに本剤の有効性 (7.R.1 参照) を踏まえると、18 歳以下の腎疾患患者に対する本剤の本申請で追加する用法・用量での安全性は、既承認用法・用量と同じく臨床的に許容可能と判断する。

7.R.3 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明した。本剤の既承認の用法・用量による Cin 測定法は、小児にとっては飲水、採尿及び採血による負荷が大きいことに加え、本剤の投与量は一律であるが血清中イヌリン濃度に影響する体格や腎機能は小児では成人と比べ変動が大きいことから、水分負荷方法を変更し、採尿及び採血回数を低減するとともに、体格や腎機能に基づき投与量を算出する用法・用量の開発が必要と考えた。既存の情報を踏まえると、Cin の測定においては血清中イヌリン濃度を 20 mg/dL に維持する必要があるため、それが達成可能となるよう、体格（体重又は体表面積）及び eGFR に基づき本剤の投与量を算出する用法・用量を設定し（6.R.1 参照）、国内第Ⅲ相試験を実施した。その結果、主要評価項目である Ccr/Cin の平均値の両側 95%CI の下限が事前に設定された評価の基準値である 1.2 を超え、国内第Ⅲ相試験で認められた有害事象の発現に特段の傾向はなく、いずれも因果関係が否定されている（7.1.1 参照）ことから、申請用法・用量は、国内第Ⅲ相試験と同一とすることが妥当と考えた。なお、小児の腎機能について、2 歳未満の GFR の正常値は成人と比べ小さいが、本申請で追加する用法・用量は、eGFR に基づき投与量を算出するものであることから、年齢の下限を設定していない。実際に、国内第Ⅲ相試験に組み入れられた被験者のうち、最も年齢が低い症例は 1 歳（1 例）であり、当該症例では、血清中イヌリン濃度は 2 回の測定ポイントで同様の値を示しており（16.5 及び 16.9 mg/dL）、有害事象は認められていない。また、国内第Ⅲ相試験と同一の用法・用量で実施された臨床研究（Clin Exp Nephrol 2016; 20: 462-8）では 2 歳未満の患者 7 例（1 カ月 1 例、2 カ月 1 例、3 カ月 1 例、1 歳 1 例、1 歳 6 カ月 2 例、1 歳 9 カ月 1 例）に本剤が投与され、これら 7 例において血清中イヌリン濃度の中央値は、1 回目 18.8 mg/dL、2 回目 19.2 mg/dL と概ね目標値付近の濃度で一定に保たれており、有害事象は認められていない。以上の知見からも、本申請で追加する用法・用量に年齢の下限を設けないことは妥当であると考える。

機構は、国内第Ⅲ相試験の対象年齢を踏まえ、本申請で追加する用法・用量はいずれの年齢の患者集団に対して提供されるものであるのかを説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験における対象患者の年齢設定の理由（7.R.1.1 参照）を踏まえると、本申請で追加する用法・用量は 18 歳以下の患者に対する用法・用量の選択肢として提供することが妥当であり、患者の体格、及び測定に必要な程度の飲水や排尿の可否等の患者の状態を考慮して、既承認の用法・用量といずれか適切な方法が選択できるものとするのが適切と考える。

機構は、国内第Ⅲ相試験では、維持量投与開始から 120 分間で規定の時間に排尿が認められなかった場合、最長 150 分間（本剤の投与量は最大 250 mL）まで維持量を投与可能な規定であったことを踏まえ、申請用法・用量の維持量投与時間の妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験では、維持量投与時間が 120 分超の症例は 58 例中 29 例で認められたが、これらの症例はいずれも 150 分までに排尿が認められた。また、sCr を基に算出した eGFR¹⁾ 別及び Cin 別の Ccr/Cin の分布は、維持量投与時間が 120 分以下の集団と 120 分超の集団で同様であり、維持量の投与時間が 120 分間を超えることによる有効性及び安全性への影響はないことが確認されたことから、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、維持量として最大 250 mL を最長 150 分間投与することを用法・用量に規定することが適切と考える。

以上を踏まえ、本剤の用法・用量は、申請用法・用量から以下のように変更する。

本剤 1 バイアルを加熱溶解し、日局生理食塩液 360 mL に希釈する。

初回量として、150 mL を 1 時間に 300 mL の速度で 30 分間、次いで維持量として 150 mL を 1 時間に 100 mL の速度で 90 分間点滴静注する。

なお、18 歳以下においては、患者の状態、体格を考慮し、以下の用法・用量を用いることができる。

初回量として、1 時間に体重 1 kg あたり 8 mL（最大 1 時間に 300 mL）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 100 mL）の速度で 120 分間点滴静注する（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、維持量を最長 150 分間投与する）。

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

（下線部は既承認用法・用量に対する追加）

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験の本剤の検討用法・用量を、小児でのCin測定に際して負担となる飲水、採血及び採尿の負荷を低減するとともに、小児のCin測定に関する報告（N Engl J Med 1972; 287: 1109-14）を踏まえ、血清中イヌリン濃度が20 mg/dLで一定となるように体格及び腎機能に基づき算出した投与量を持続投与する用法・用量としたことは妥当である（6.R.1参照）。国内第Ⅲ相試験の結果、血清中イヌリン濃度は概ね20 mg/dLを維持していたこと（6.R.1参照）、また、Ccr/Cinの平均値の両側95%CIの下限は評価の基準値である1.2を超えており、既存の知見と同様の腎機能の程度に応じたCcr/Cinの値の分布を示していたこと（7.R.1.2参照）、認められた有害事象に特段の傾向はなく、既承認用法・用量と同じく安全性は臨床的に許容可能と判断できること（7.R.2参照）から、本剤の用法・用量に、維持量投与開始から120分間で規定の時間に排尿が認められなかった場合に、最長150分間まで（本剤の投与量は最大250 mL）維持量を投与可能とする規定を設けることも含めて国内第Ⅲ相試験と同一の用法・用量を追加することは妥当と判断する。

また、本申請で追加する用法・用量が選択可能な患者層について、本剤を用いてCin測定が必要となる小児腎疾患患者は、奇形症候群や全身性の基礎疾患による成長障害を合併していることがあり、年齢相当体格や筋肉量を有さない患者が存在するため、一般的には成人と同様の体格とみなされる15歳から18歳であつても年齢相当よりも小さい体格の患者に対しては小児の用法・用量を適用することが想定されること、国内第Ⅲ相試験は、18歳以下の腎疾患患者を対象としたこと（7.R.1.1参照）を踏まえると、本申請で追加する用法・用量は、18歳以下を対象に、患者の体格、及び測定に必要な程度の飲水や排尿の可否等の患者の状態を考慮して、既承認の用法・用量といずれか適切な方法が選択できるものとし、それを用法・用量に明示することは妥当と判断する。また、2歳未満のGFRの正常値は成人と比べ小さいものの、本申請で追加する用法・用量は、eGFRに基づき投与量を算出すること、国内第Ⅲ相試験や臨床研究（Clin Exp Nephrol 2016; 20: 462-8）で本剤が投与された2歳未満の患者において血清中イヌリン濃度は概ね目標値付近の濃度で一定に保たれ、有害事象は認められなかった旨の申請者の説明を踏まえると、本申請で追加する用法・用量の対象年齢に下限を設定しないことは妥当と判断する。

以上より、本剤の用法・用量は、以下のようにすることが適切と判断する。また、水分負荷の方法、採尿及び採血時期、Cinの計算方法等の測定方法（7.1及び7.R.1.1参照）についても国内第Ⅲ相試験と同じ方法とすることは妥当であり、これらの内容を用法・用量に関連する注意に規定することが適切と判断する。

[用法・用量]

本剤 1 バイアルを加熱溶解後、日局生理食塩液 360 mL 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、150 mL を 1 時間に 300 mL の速度で 30 分間、次いで維持量として 150 mL を 1 時間に 100 mL 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 1 kg あたり 8 mL（最大 1 時間に 300 mL）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 100 mL）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。

$$\text{維持量 (mL)} = 0.7 \times \text{推定糸球体ろ過量 (mL/min/1.73 m}^2\text{)} \times \text{体表面積 (m}^2\text{)}$$

（下線部は既承認用法・用量に対する追加）

7.R.4 製造販売後の検討事項について

申請者は、国内第Ⅲ相試験において副作用は認められておらず、安全性に特段の懸念は認められなかったと説明し、本申請において製造販売後調査の実施を計画していない。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験の結果から、18 歳以下の腎疾患患者に本剤を申請用法・用量で投与したときの発現した有害事象の種類及び発現時期に特段の傾向がなく、因果関係も否定されている。既承認の用法・用量における安全性は明らかになっており、本申請で追加する用法・用量での新たな安全性の懸念はないことから、本申請に係る新たな製造販売後調査等の実施は不要であり、通常の医薬品安全性監視活動により本剤の安全性情報を収集することは妥当と判断する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から 18 歳以下の腎疾患患者における本剤の用法・用量で C_{in} が適切に測定可能であり、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本申請は、18 歳以下の腎疾患患者に対する本剤の用法・用量の選択肢を追加するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和3年7月5日

申請品目

[販 売 名] イヌリード注
[一 般 名] イヌリン
[申 請 者] 株式会社富士薬品
[申請年月日] 令和2年10月19日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告(1)に記載した製造販売後の検討事項に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 有効性、安全性及び用法・用量について

専門委員より、本剤の有効性、安全性及び用法・用量に関する機構の判断を妥当とする意見の他に、18歳以下の患者全てが同じ背景の患者集団ではないのであれば、国内第Ⅲ相試験は年齢区分に応じた評価が可能なデザインとし、年齢区分毎に結果を確認する必要があるのではないかとの意見が示された。

機構は、以下のように説明した。試験デザインを評価するにあたり、腎機能は2歳までに成人と同程度に成熟すること（手引き）と、イヌリンのPK特性（審査報告(1) 6.R.1 参照）を考慮すると、2歳以上18歳以下をまとめて評価することは妥当と判断した。また、腎機能が成人よりも未熟な2歳未満を2歳以上18歳以下と併せて評価することについては、腎機能（eGFR）に基づき投与量を算出する用法・用量であれば、有効性の観点からは2歳未満も併せて評価することは可能と考えられ、対象の年齢に下限を設けずに国内第Ⅲ相試験と同一の用法・用量で実施された臨床研究（Clin Exp Nephrol 2016; 20: 462-8）に組み入れられた2歳未満の症例において安全性に特段の懸念は示されていないことが（審査報告(1) 7.R.3 参照）から、安全性の観点からも併せて評価することは可能と考えた。したがって、申請用法・用量での有効性及び安全性の評価を目的とした国内第Ⅲ相試験を年齢の下限を設けず18歳以下をまとめて評価するデザインとすることは妥当であったと判断した。なお、国内第Ⅲ相試験に組み入れられた症例の年齢で区分したCcr/Cinは、2歳未満の症例（1歳、1例）で2.4423、2歳以上12歳未満の症例で1.7154 [1.6574, 1.7734]（平均値 [95%CI]、以下同様）、12歳以上18歳以下で1.8216 [1.5301, 2.1132]であり、Ccr/Cinは年齢区分によらずいずれの区分でも本剤の有効性が示唆されている。

また、専門委員より、対象年齢に下限を設定しないことは妥当であるが、低出生体重児として出生し

た新生児及び乳児では、同じ月齢の児に比して腎機能が未成熟であり、国内第Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相試験と同一の用法・用量で実施された臨床研究で組み入れられた症例の年齢を踏まえると、新生児、並びに低出生体重児として出生した新生児及び乳児については十分な知見が得られていないことに関する注意喚起の要否を検討すべきであるとの意見が示された。

機構は、以下のように説明した。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ことを踏まえ、これらの患者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よう注意喚起する。また、国内第Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相試験と同一の用法・用量で実施された臨床研究で組み入れられた2歳未満の児の年齢（月齢）、並びに国内第Ⅲ相試験及び当該臨床研究では低出生体重児であった新生児及び乳児での使用経験がないことについて、医療現場に適切に情報提供がなされるよう申請者に対応を求める。

以上の議論等を含め、本剤の有効性、安全性及び用法・用量に関する機構の判断は、最終的に全専門委員に支持された。

機構は、新生児及び低出生体重児として出生した乳児に関する注意喚起及び医療現場への情報提供を行うよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

糸球体ろ過量の測定による腎機能検査

(変更なし)

[用法・用量]

本剤 1 バイアルを加熱溶解後、日局生理食塩液 360 mL 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、150 mL を 1 時間に 300 mL の速度で 30 分間、次いで維持量として 150 mL を 1 時間に 100 mL 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 1 kg あたり 8 mL（最大 1 時間に 300 mL）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 100 mL）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 × 推定糸球体ろ過量 (mL/min/1.73 m²) × 体表面積 (m²)

(下線部追加)

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
BMG	Beta 2-microglobulin	β2-ミクログロブリン
CAKUT	Congenital anomalies of the kidney and urinary tract	先天性腎尿路異常
CI	Confidence interval	信頼区間
Cin	Inulin clearance	イヌリンクリアランス
Ccr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
Ccr/Cin	Creatinine clearance/Inulin clearance	Cin と Ccr との比
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
Cre	Creatinine	クレアチニン
Cys-C	Cystatin C	シスタチン C
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過値
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体濾過量
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
sCr	Serum concentration of creatinine	血清中クレアチニン濃度
手引き	—	「小児慢性腎臓病（小児 CKD）小児の「腎機能障害の診断」と「腎機能評価」の手引き」 （ http://www.jspn.jp/guideline/pdf/20191003_01.pdf （最終確認日：2021 年 5 月 18 日））
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	イヌリード注