

「効能・効果」「用法・用量」「禁忌を含む使用上の注意」については4～7頁をご参照ください。

(承認時評価資料)

1. 第Ⅲ相臨床試験（オープン試験）⁵⁾

■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⁶⁾

- ①GFRの低下に伴いクリアランス比は大きくなること
- ②GFR>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。)

■対象

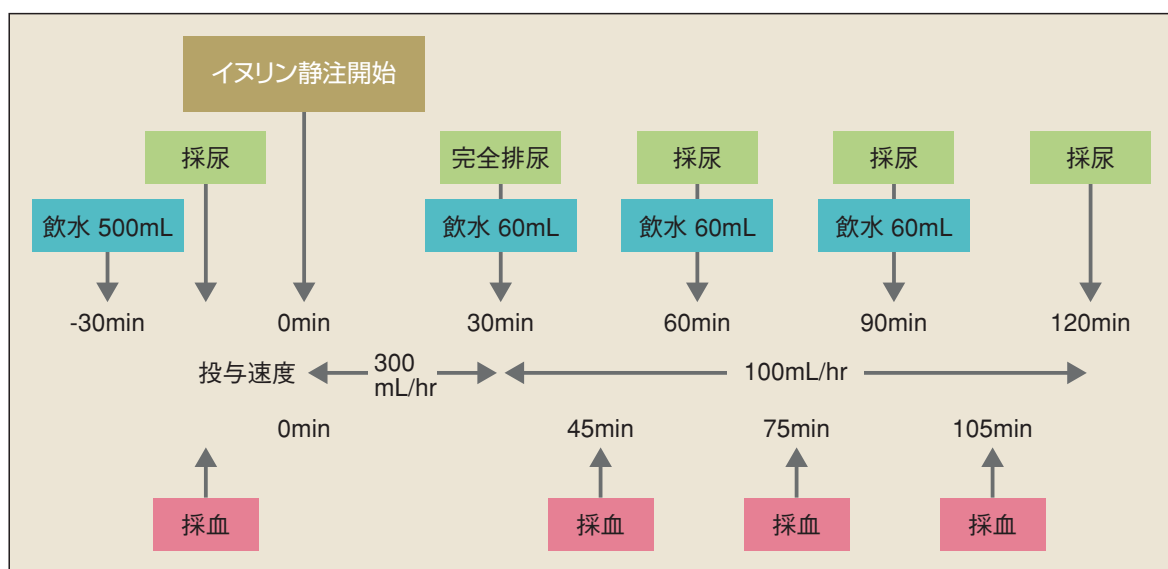
急性腎炎症候群、慢性腎炎症候群、ネフローゼ症候群及び糖尿病患者116例（投与開始前30日以内のクレアチニンクリアランスが30～80mL/min/1.73m²の範囲内）

【患者背景】

項目	分類	例数	%
合計		116	100
対象疾患	急性腎炎症候群	2	1.7
	慢性腎炎症候群	76	65.5
	ネフローゼ症候群	5	4.3
	糖尿病	33	28.4
年齢（歳）	～49	25	21.6
	50～64	45	38.8
	65～79	40	34.5
	80～	6	5.2
性別	男	76	65.5
	女	40	34.5
クレアチニンクリアランス (mL/min/1.73m ²)	30～39	26	22.4
	40～49	20	17.2
	50～59	32	27.6
	60～69	23	19.8
	70～80	15	12.9

■方法

輸液ポンプを用いて経静脈投与開始後0～30分は300mL/hr、30～120分は100mL/hr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。



■結果

【背景因子別クリアランス値及びクリアランス比】

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34.96mL/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1.93であった。

また、性別・年齢別・対象疾患別のクリアランス比も、検証すべき設定値1.16より大きかった。

		例数	イヌリンクリアランス* (mL/min/1.73m ²)	同時期クレアチニンクリアランス* (mL/min/1.73m ²)	クリアランス比
全例		116	34.96±14.41	63.58±24.06	1.930±0.728
性別	男	76	35.34±14.48	63.52±21.52	1.942±0.837
	女	40	34.23±14.44	63.69±28.58	1.907±0.462
年齢(歳)	～49	25	39.39±16.16	65.78±25.43	1.702±0.223
	50～64	45	35.26±14.33	65.01±24.81	1.950±0.692
	65～	46	32.26±13.12	60.98±22.84	2.034±0.905
対象疾患	糖尿病	33	34.42±14.23	69.00±28.97	2.165±1.050
	急性腎炎症候群	2	24.75±15.06	62.85± 9.83	3.265±2.383
	慢性腎炎症候群	76	35.29±14.74	60.69±21.79	1.790±0.410
	ネフローゼ症候群	5	37.52±12.43	72.00±22.76	1.974±0.350

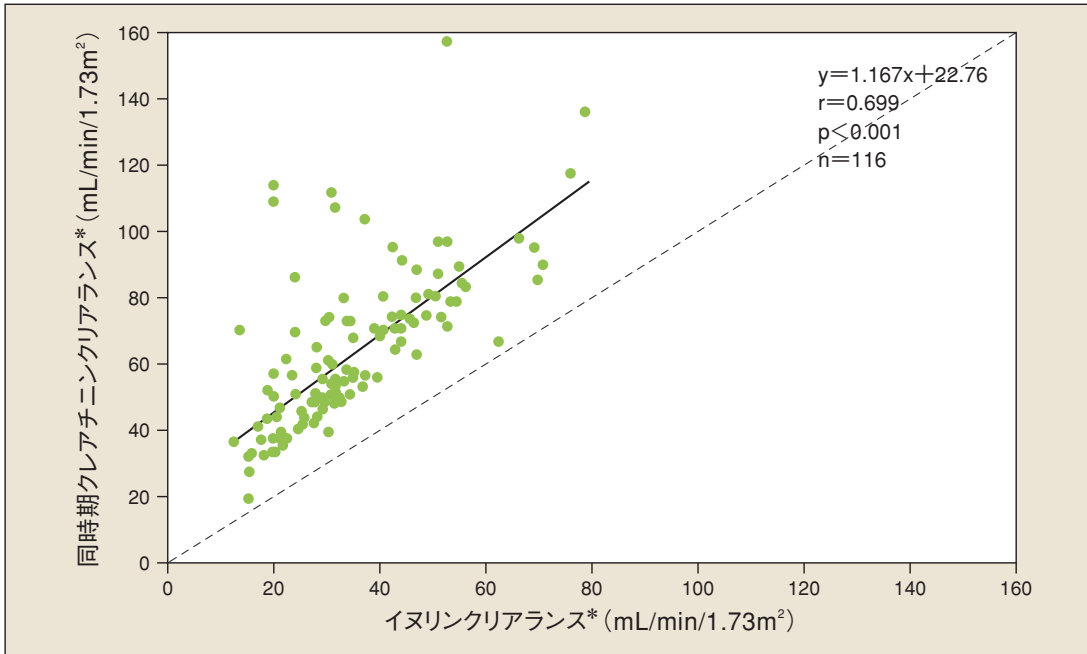
対象疾患を2つ以上有していた症例については、糖尿病>ネフローゼ症候群>慢性腎炎症候群の順に優先順位を付けて集計。

平均値±SD

*：酵素法により測定

【イヌリンクリアランスと同時期クレアチンクリアランス】

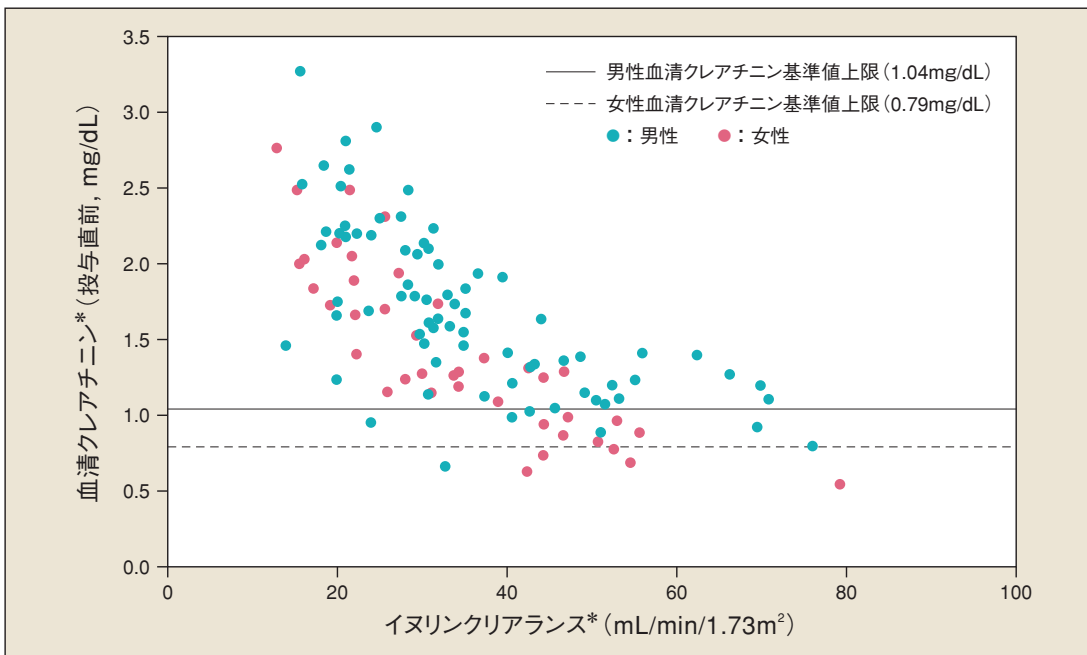
全ての症例で、同時期に測定したクレアチンクリアランスはイヌリンクリアランスより高値を示した。



*：酵素法により測定

【血清クレアチニンとイヌリンクリアランス】

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80mL/min/1.73m²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。



*：酵素法により測定

調査対象例125例中9例(7.2%)14件に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められました。副作用(いずれも発現率は2%未満)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、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、ALP増加でした。

2. 蛋白質食摂取による影響の検討試験⁷⁾

■目的

イヌリン5g (日局生理食塩液で500mLに調製) を単回静脈内投与したときの蛋白質食摂取による腎クリアランスに与える影響を検討する。(3期にわたるクロスオーバー試験)

■対象

健常成人男性6例

■方法

【投与方法】

輸液ポンプを用いて経静脈投与開始後0～30分は300mL/hr、30～240分は100mL/hrの注入速度で合計500mLを持続静注した。投与開始60分後及び以後60分毎(投与開始120、180、240分後)に採尿を行った。採血は投与開始45分後及び以後60分毎(投与開始105、165、225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及び投与30分後に水300mL、各採尿時点で水120mLを飲水させた。

【食事内容】

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(各食事群の蛋白質、食塩、水分は統一)させた。なお蛋白質食非摂取群においても規定量の食塩と水を同時刻に摂取させた。

【評価】

採血・採尿4ポイントにおけるイヌリンクリアランスとクレアチニンクリアランスを算出し、食後の最大値について比較検討した。

■結果

イヌリンクリアランスは最大値の比較において、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)。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)。

	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±SD

【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。

3. 副作用

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〕

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧		
時 期	承認時迄の状況	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」よりSOCにて記載し、副作用名はPTにて記載した。