

「効能又は効果」「用法及び用量」「禁忌を含む使用上の注意」については4～9頁をご参照ください。

折田 義正 他, イヌリンクリアランスを用いた糸球体濾過量の評価—クレアチニンクリアランスとの比較—,  
日本腎臓学会誌 47 (7), 804-812, (2005)  
(承認時評価資料)

## 1. 国内第Ⅲ相試験（オープン試験）<sup>6)</sup>

### ■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<sup>7)</sup>

- 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

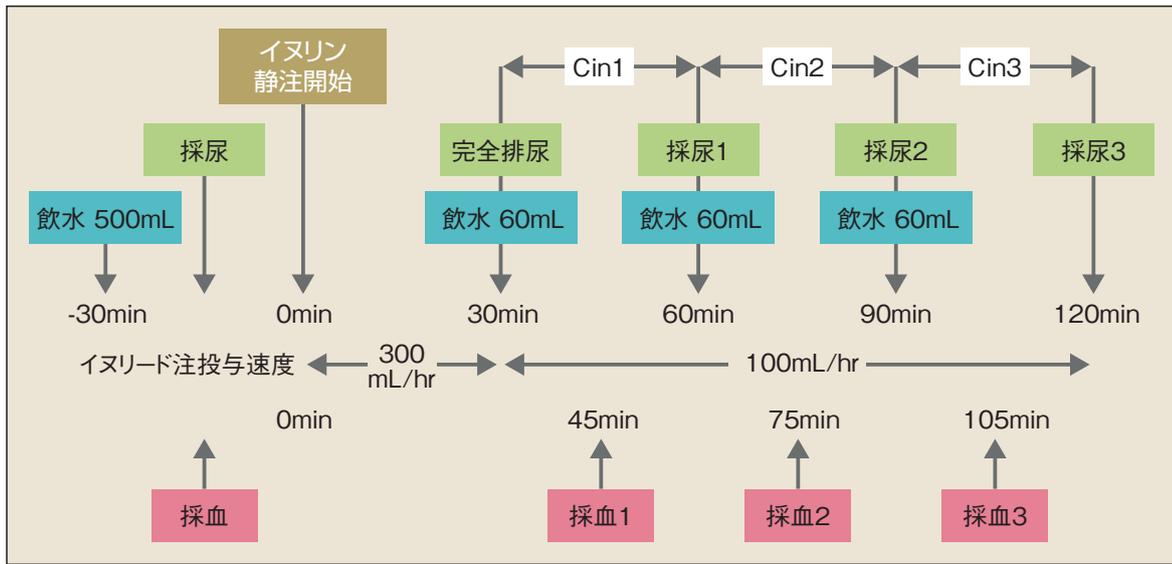
急性腎炎症候群、慢性腎炎症候群、ネフローゼ症候群及び糖尿病患者125例（投与開始前30日以内のクレアチニンクリアランスが30～80mL/min/1.73m<sup>2</sup>の範囲内）

#### 【患者背景（有効性評価対象）】

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 <sup>2</sup> )	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。



Cin : イヌリンクリアランス

## ■評価項目

### 【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

## ■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（平均値）は34.96mL/min/1.73m<sup>2</sup>であり、同時期に測定したクレアチ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。

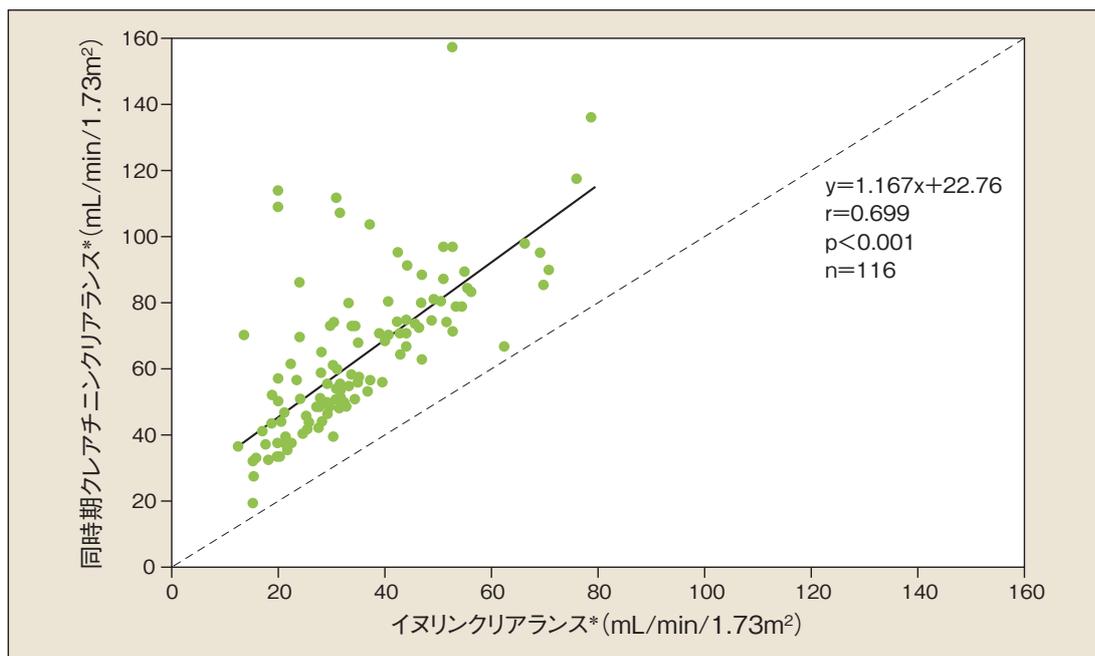
		例数	イヌリンクリアランス* (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	同時期クレアチンクリアランス* (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	クリアランス比
全例		116	34.96±14.41	63.58±24.06	1.930±0.728
性別	男	76	35.34±14.48	63.52±21.52	1.942±0.837
	女	40	34.23±14.44	63.69±28.58	1.907±0.462
年齢(歳)	～49	25	39.39±16.16	65.78±25.43	1.702±0.223
	50～64	45	35.26±14.33	65.01±24.81	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】

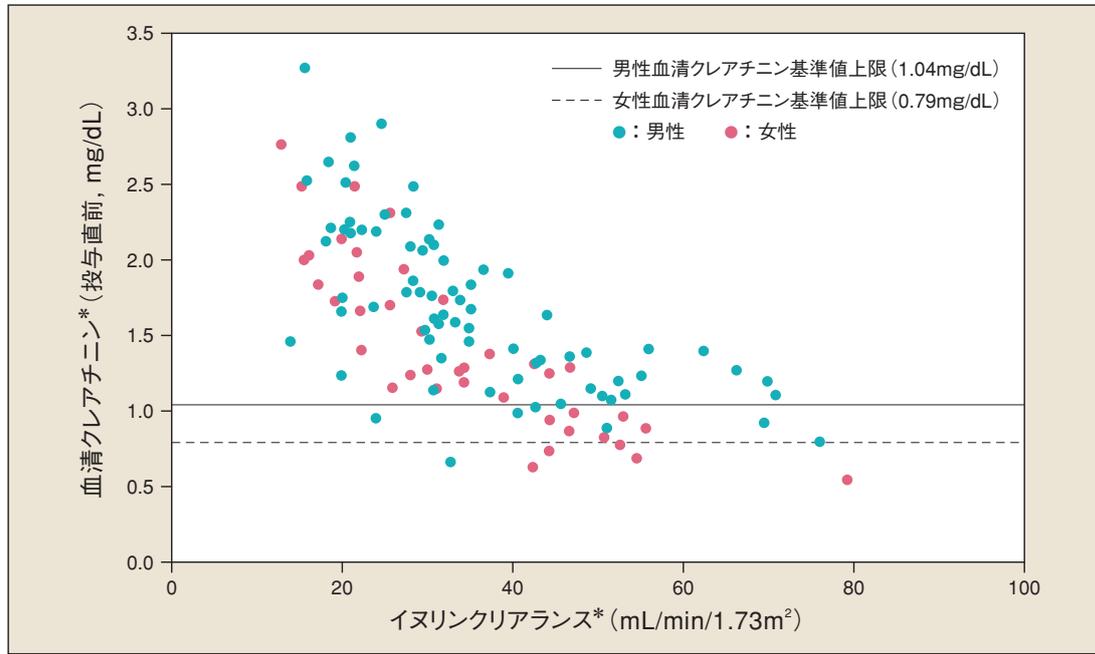
全ての症例で、同時期に測定したクレアチンクリアランスはイヌリンクリアランスより高値を示した。



\*：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/1.73m<sup>2</sup>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

## 【安全性】

安全性解析対象症例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。主な副作用(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、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。

## 2. 18歳以下の腎疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（オープン試験）<sup>8)</sup>

### ■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。

### ■対象

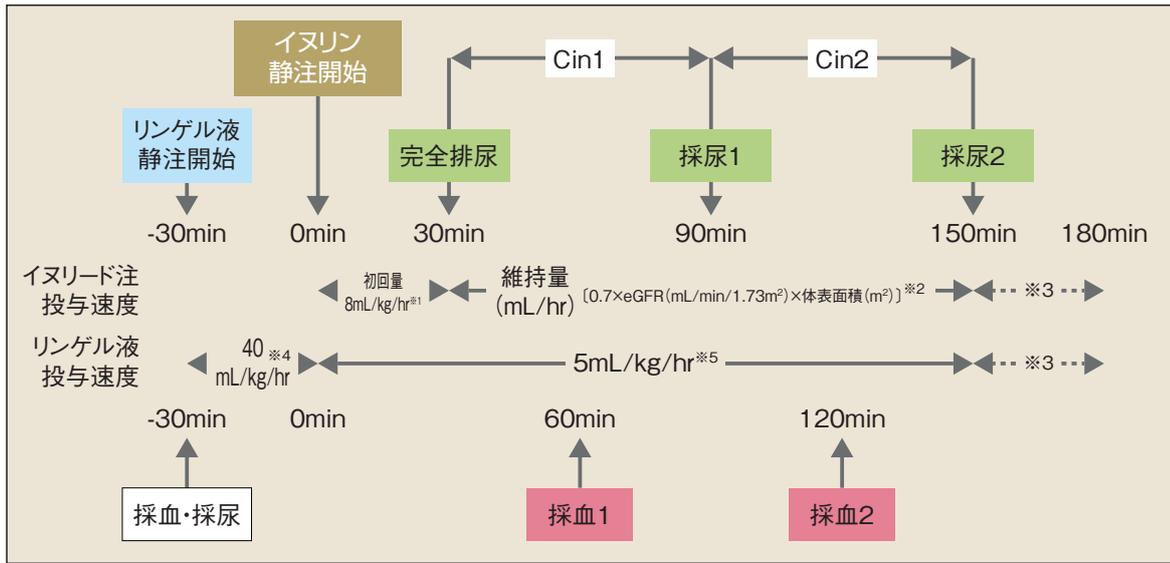
正確な糸球体ろ過量の測定が必要な18歳以下の腎疾患（先天性腎尿路異常、逆流性腎症、ネフローゼ症候群、慢性糸球体腎炎、髄質性嚢胞腎、神経因性膀胱、多発性嚢胞腎、アルポート症候群等）患者60例〔投与開始前56日以内の血清クレアチンを用いて算出した推定糸球体ろ過量が30～89mL/min/1.73m<sup>2</sup>の範囲内（ただし、2歳未満の患者についてはシスタチンCから算出した）〕  
投与日における患者の年齢の中央値（範囲）：10.5（1, 18歳）

### 【患者背景】

項目	分類	FAS		安全性解析対象集団	
		例数	%	例数	%
	合計	58	100	60	100
対象疾患	先天性腎尿路異常	45	77.6	47	78.3
	逆流性腎症	4	6.9	4	6.7
	ネフローゼ症候群	1	1.7	1	1.7
	慢性糸球体腎炎	2	3.4	2	3.3
	髄質性嚢胞腎	0	0	0	0
	神経因性膀胱	4	6.9	4	6.7
	多発性嚢胞腎	0	0	0	0
	アルポート症候群	2	3.4	2	3.3
	溶血性尿毒症症候群（HUS）	1	1.7	1	1.7
	外傷性腎損傷	1	1.7	1	1.7
	巣状分節性糸球体硬化症	2	3.4	2	3.3
	慢性尿細管間質性腎炎	0	0	0	0
	重症新生児仮死に伴うショック腎	1	1.7	1	1.7
	年齢	2歳未満	1	1.7	1
2歳以上12歳未満		30	51.7	30	50.0
12歳以上18歳以下		27	46.6	29	48.3
性別	男	36	62.1	38	63.3
	女	22	37.9	22	36.7
CKD区分	G2	33	56.9	34	56.7
	G3a	17	29.3	17	28.3
	G3b	8	13.8	9	15.0

## ■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 $0.7 \times$  推定糸球体ろ過量 (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)  $\times$  体表面積 (m<sup>2</sup>) (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。



※1 最大1時間に300mL ※2 最大1時間に100mL ※3 120分間の維持量投与中に排尿が認められなかった場合に継続投与 ※4 最大1時間に1L  
 ※5 最大1時間に120mL  
 Cin: イヌリンクリアランス eGFR: 推定糸球体ろ過量

## ■評価項目

### 【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

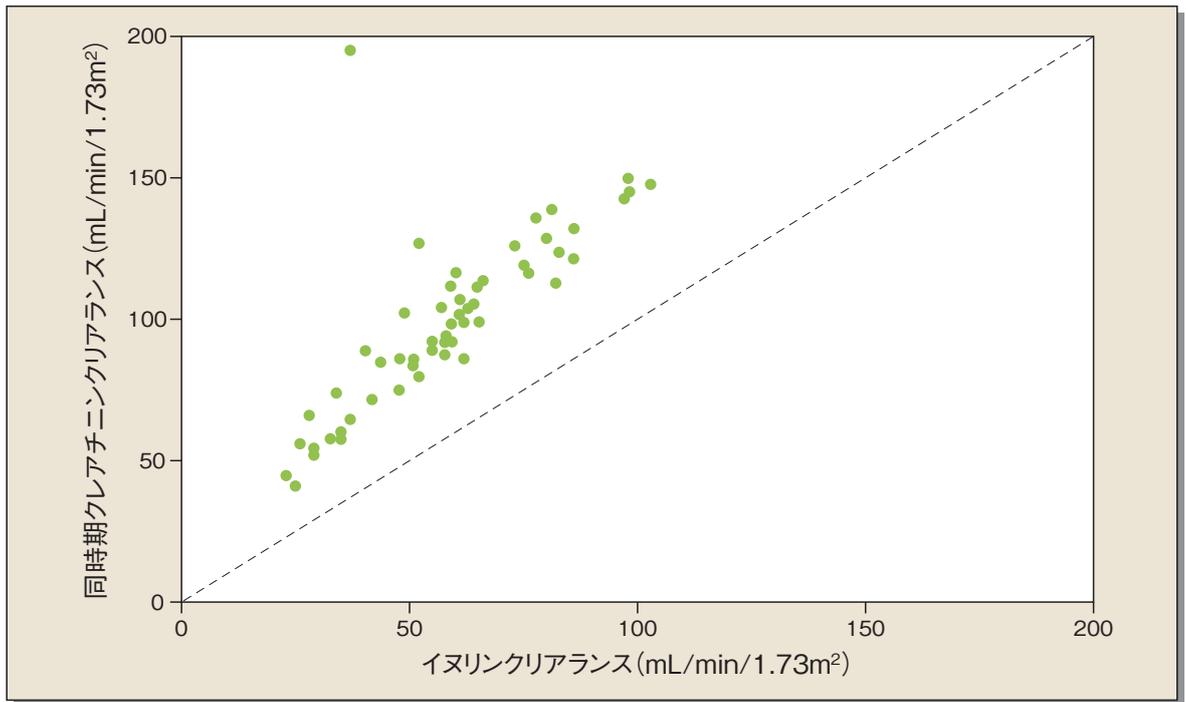
有効性に関しては、FAS (Full Analysis Set) を主たる解析対象集団として解析を行った。また、PPS (Per Protocol Set) を副次解析集団として解析を行った。安全性に関しては、安全性解析対象集団について解析を行った。

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

【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】

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（平均値）は57.9mL/min/1.73m<sup>2</sup>であり、同時期に測定したクレアチ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）。



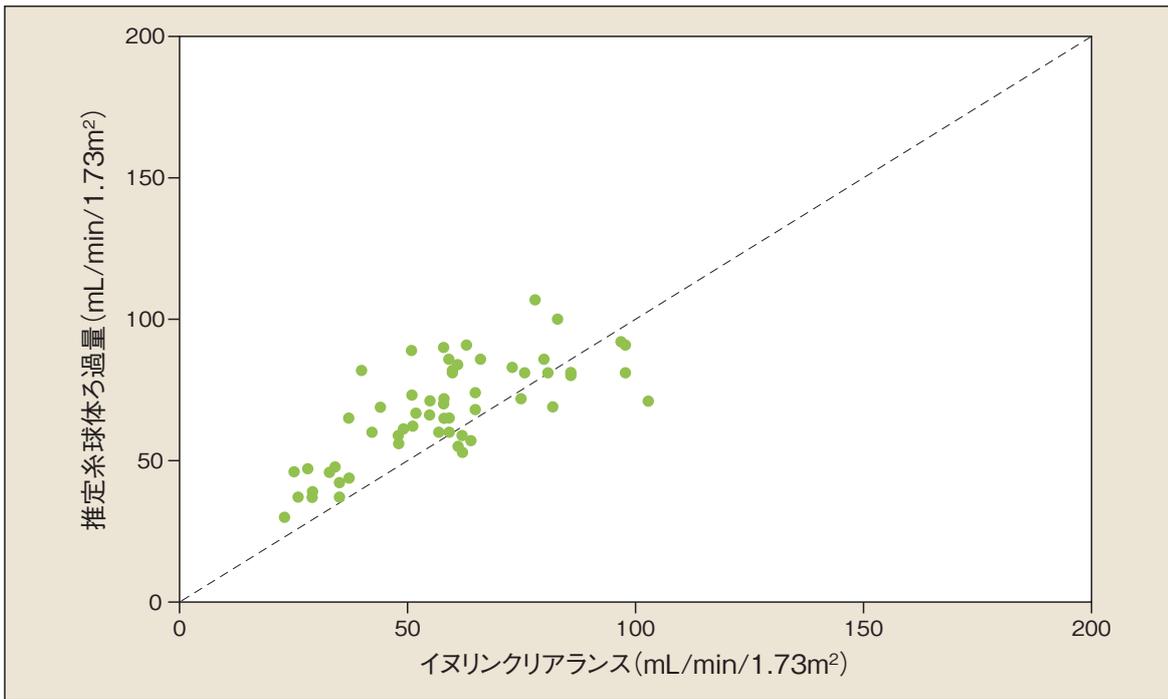
測定項目	クリアランス値 (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	クリアランス比 (Ccr/Cin) [95%信頼区間] p値*
イヌリンクリアランス (Cin)	57.9±19.8	1.7774±0.5203 [1.6406, 1.9142] p<0.001
同時期クレアチンクリアランス (Ccr)	99.1±30.1	

※ 帰無仮説を「クリアランス比=1.2」とした場合

平均値±SD  
1標本t検定  
n=58

## 【血清クレアチニンから算出された推定糸球体ろ過量とイヌリンクリアランス】

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（平均値）はそれぞれ57.9、67.8mL/min/1.73m<sup>2</sup>であり、推定糸球体ろ過量とイヌリンクリアランスの比は1.23であった。また、推定糸球体ろ過量とイヌリンクリアランスの比の両側95%信頼区間の下限が1を超えていた。



測定項目	測定・算出値 (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	eGFR/Cin比 [95%信頼区間]
イヌリンクリアランス (Cin)	57.9±19.8	1.2286±0.2723 [1.1563, 1.3008]
血清クレアチニンを用いて算出した 推定糸球体ろ過量 (eGFR)	67.8±17.6	

平均値±SD  
n=57

## 【安全性】

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。

### 3. 蛋白質食摂取による影響の検討試験<sup>9)</sup>

#### ■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

健康成人男性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1時間に300mL、30～240分は1時間に100mLの速度で合計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、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±SD

##### 【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 × 推定糸球体ろ過量(mL/min/1.73m<sup>2</sup>) × 体表面積(m<sup>2</sup>)

## 4. 副作用（使用成績調査結果併記）

承認時までの臨床試験における評価対象例1,255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。〔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	1,207
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）	—
血中アマラーゼ増加	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。