

腹膜透析用剤 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

# レギュニール

Reguneal

レギュニール LCa 1.5腹膜透析液

レギュニール LCa 2.5腹膜透析液

レギュニール LCa 4.25腹膜透析液

## 製品情報概要

薬価基準収載

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

### **【禁忌】** (次の患者には投与しないこと)

1. 横隔膜欠損のある患者 [胸腔へ移行し、呼吸困難が誘発されるおそれがある]
2. 腹部に挫滅傷又は熱傷のある患者 [挫滅又は熱傷の治癒を妨げるおそれがある]
3. 高度の腹膜癒着のある患者 [腹膜の透過効率が低下しているため]
4. 尿毒症に起因する以外の出血性素因のある患者  
[出血により蛋白喪失が亢進し、全身状態が悪化するおそれがある]
5. 乳酸代謝障害の疑いのある患者 [乳酸アシドーシスが誘発されるおそれがある]



---

## C O N T E N T S

---

開発の経緯 .....	3
特徴(特性) .....	4
<b>製品情報(ドラッグインフォメーション)</b>	
● 禁忌 .....	5
● 組成・性状 .....	5
● 効能・効果 .....	6
● 用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意 .....	6
● 使用上の注意 .....	7
<b>臨床成績</b>	
● 有効性 .....	10
● 安全性 .....	14
● 副作用 .....	15
<b>薬効薬理</b>	
● 腹膜透析の機序 .....	16
● 非臨床試験 .....	16
<b>毒性試験</b>	
● 毒性 .....	17
製剤学的事項 .....	18
取扱い上の注意 .....	19
包装 .....	21
関連情報 .....	21
製品写真 .....	22
主要文献 .....	23

## 開発の経緯



従来のダイアニール及びダイアニール-Nには、緩衝剤（アルカリ化剤）として乳酸塩が配合されています。しかし、高濃度の乳酸塩は非生理的因子と考えられ、腹膜機能低下につながる可能性が示唆されてきました。このことから、高濃度の乳酸塩を極力低減した新規腹膜透析液の開発が求められました。そこで、血液透析療法において広く使用されている生体内の緩衝剤である重炭酸塩をベースとして、高濃度の乳酸塩単独から生理的なレベルの重炭酸塩及び低濃度の乳酸塩を含有する腹膜透析液の開発が意図されました。

一方、本邦の腹膜透析患者は、経年的に血漿中  $\text{HCO}_3^-$  濃度が上昇することが知られており、代謝性アシドーシスの過剰是正が懸念されています。さらに療法の長期化により血漿中  $\text{HCO}_3^-$  濃度の上昇が持続することが懸念されています。アルカローシスによる血管石灰化リスクの増加など患者の生命予後に影響するとの臨床知見も報告されていることから、本邦の腹膜透析医からも、アルカローシスの是正効果を有する新しい腹膜透析液の開発が求められてきました。

今回、腹膜透析液にアルカリ化剤として重炭酸塩を添加することにより乳酸塩の含量を減らすことを可能にするとともに、その総量を減少させることで代謝性アシドーシスの過剰是正を低減することを企図し、本剤を開発しました。

## 特徴（特性）



- (1) カルシウム濃度が 2.5mEq/L の製剤です。(P.5 参照)
- (2) 緩衝剤として生理的なレベルの重炭酸塩 (25mEq/L) 及び低濃度の乳酸塩 (10mEq/L) を含有し、代謝性アシドーシスの是正及びアルカローシスの是正効果を有します。(P.5 参照)
- (3) 二槽構造の容器を採用し、カルシウム及びマグネシウムを上室に、炭酸水素ナトリウムを下室に充てんし、炭酸塩の沈殿を防止しました。また、ブドウ糖を酸性の上室に、炭酸水素ナトリウムをアルカリ性の下室に充てんすることにより安定化を図りました。使用時に隔壁を開通し混合することにより pH は中性域 (pH6.8 ~ 7.8) となります。(P.5 ~ 6 参照)
- (4) 容器にガス不透過性素材を用いることにより、炭酸ガスの損失による pH の変動を防止しました。
- (5) 国内でダイアニール PD-4 を対照として実施された第Ⅲ相試験の結果、本剤は、体内老廃物の除去及び体液・電解質の平衡維持に関してダイアニール PD-4 と同程度であり、酸塩基平衡に関してはアシドーシス及びアルカローシスの是正効果を有することが示されました。(P.10 ~ 14 参照)
- (6) 国内で実施された臨床試験 (28 施設 50 症例) において、臨床検査値を含む副作用として報告された症例数は 13 例でした。主な副作用は、末梢性浮腫 (12.0%)、体重増加 (6.0%) 及び体液貯留 (6.0%) でした (承認時)。  
重大な副作用として、心・血管障害 (急激な脱水による循環血液量の減少、低血圧、ショック等) があらわれることがあります。(P.8、14 ~ 15 参照)

# 製品情報（ドラッグインフォメーション）



「禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分ご注意ください。

## 【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 横隔膜欠損のある患者 [胸腔へ移行し、呼吸困難が誘発されるおそれがある]
2. 腹部に挫滅傷又は熱傷のある患者 [挫滅又は熱傷の治癒を妨げるおそれがある]
3. 高度の腹膜癒着のある患者 [腹膜の透過効率が低下しているため]
4. 尿毒症に起因する以外の出血性素因のある患者  
[出血により蛋白喪失が亢進し、全身状態が悪化するおそれがある]
5. 乳酸代謝障害の疑いのある患者 [乳酸アシドーシスが誘発されるおそれがある]

## 組成・性状

本品は、ブドウ糖、乳酸ナトリウム液、塩化カルシウム水和物、塩化マグネシウム、塩化ナトリウム及び塩酸を有効成分とする上室液、炭酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム及び水酸化ナトリウムを有効成分とする下室液からなり、用時混合して使用する。

### 1. 組成

上 室 (mL)	レギュニール LCa 1.5 腹膜透析液					レギュニール LCa 2.5 腹膜透析液					レギュニール LCa 4.25 腹膜透析液	
	362	544	725	906	1,812	362	544	725	906	1,812	725	
<有効成分 (g)>												
ブドウ糖 (C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub> )	13.6	20.4	27.2	34.0	68.0	22.7	34.1	45.4	56.7	113.4	77.2	
乳酸ナトリウム液 (C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> NaO <sub>3</sub> )	1.12	1.68	2.24	2.80	5.60	1.12	1.68	2.24	2.80	5.60	2.24	
塩化カルシウム水和物 (CaCl <sub>2</sub> · 2H <sub>2</sub> O)	0.184	0.276	0.368	0.459	0.919	0.184	0.276	0.368	0.459	0.919	0.368	
塩化マグネシウム (MgCl <sub>2</sub> · 6H <sub>2</sub> O)	0.051	0.076	0.102	0.127	0.254	0.051	0.076	0.102	0.127	0.254	0.102	
塩化ナトリウム (NaCl)	2.21	3.32	4.42	5.53	11.05	2.21	3.32	4.42	5.53	11.05	4.42	
塩酸 (HCl)	0.190	0.286	0.381	0.476	0.953	0.190	0.286	0.381	0.476	0.953	0.381	
下 室 (mL)	638	956	1,275	1,594	3,188	638	956	1,275	1,594	3,188	1,275	
<有効成分 (g)>												
炭酸水素ナトリウム (NaHCO <sub>3</sub> )	2.31	3.46	4.62	5.77	11.54	2.31	3.46	4.62	5.77	11.54	4.62	
塩化ナトリウム (NaCl)	3.15	4.72	6.30	7.87	15.75	3.15	4.72	6.30	7.87	15.75	6.30	
水酸化ナトリウム (NaOH)	0.113	0.169	0.225	0.281	0.562	0.113	0.169	0.225	0.281	0.562	0.225	
混合後 (mL)	1,000	1,500	2,000	2,500	5,000	1,000	1,500	2,000	2,500	5,000	2,000	
<成分・分量 (w/v%)>												
ブドウ糖	1.36					2.27					3.86	
<電解質濃度 (mEq/L)>												
Na <sup>+</sup>	132					132					132	
Ca <sup>2+</sup>	2.5					2.5					2.5	
Mg <sup>2+</sup>	0.5					0.5					0.5	
Cl <sup>-</sup>	100					100					100	
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	25					25					25	
乳酸イオン	10					10					10	

## 2. 性状

### 混合前

	レギュニール LCa 1.5 腹膜透析液		レギュニール LCa 2.5 腹膜透析液		レギュニール LCa 4.25 腹膜透析液	
	上室	下室	上室	下室	上室	下室
性状	無色～微黄色澄 明の液である。	無色澄明の 液である。	無色～微黄色澄 明の液である。	無色澄明の 液である。	無色～微黄色澄 明の液である。	無色澄明の 液である。
pH	3.2～3.8	8.8～9.4	3.2～3.8	8.8～9.4	3.2～3.8	8.8～9.4

### 混合後

	レギュニール LCa 1.5 腹膜透析液	レギュニール LCa 2.5 腹膜透析液	レギュニール LCa 4.25 腹膜透析液
性状	無色～微黄色澄 明の液である。	無色～微黄色澄 明の液である。	無色～微黄色澄 明の液である。
pH	6.8～7.8	6.8～7.8	6.8～7.8
総浸透圧 (理論値)	344	395	483
浸透圧比	1.1～1.2	1.3～1.4	1.6～1.8

(浸透圧比:生理食塩液に対する比)

## 効能・効果

慢性腎不全患者における腹膜透析（高マグネシウム血症の改善が不十分な場合で、かつカルシウム製剤や活性型ビタミン D 製剤の投与により高カルシウム血症をきたすおそれのある場合に用いる）。

## 用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意

腹腔内に注入し、透析治療を目的とした液として使用する。通常、成人では1回1.5～2Lを腹腔内に注入し、4～8時間滞液し、効果期待後に排液除去する。以上の操作を1回とし、体液の過剰が1kg/日以下の場合、通常1日あたりレギュニール LCa 1.5 腹膜透析液のみ3～4回の連続操作を継続して行う。体液の過剰が1kg/日以上認められる場合、通常レギュニール LCa 2.5 腹膜透析液を1～4回、またはレギュニール LCa 4.25 腹膜透析液を1～2回処方し、レギュニール LCa 1.5 腹膜透析液と組み合わせて1日あたり3～5回の連続操作を継続して行う。なお、注入量、滞液時間、操作回数は症状、血液生化学値及び体液の平衡異常、年齢、体重などにより適宜増減する。注入及び排液速度は、通常300mL/分以下とする。

### <用法・用量に関連する使用上の注意>

- レギュニール LCa 1.5 腹膜透析液は患者の体液の過剰が1kg/日以下の場合、これのみを1日に3～4回交換使用すること。レギュニール LCa 2.5 腹膜透析液は患者の体液の過剰が1kg/日以上の場合に通常1日に1～4回処方し、レギュニール LCa 1.5 腹膜透析液と組み合わせて交換使用すること。レギュニール LCa 4.25 腹膜透析液は高浸透圧液であり、これのみを使用する場合には脱水を起こすことがあるので、急速な除水や多量の除水を必要とする時で、患者の体液の過剰が1kg/日以上の場合に、通常、1日に1～2回処方し、レギュニール LCa 1.5 腹膜透析液と組み合わせて交換使用すること。体液過剰の状況は、患者の体重と基準体重とを比較検討し決定する。基準体重は浮腫がなく、細胞外液の過剰に基づくと考えられる心不全等の症状がない状態で測定した体重値である<sup>1)</sup>。
- 本剤の2.5Lは2L貯留を施行しているCAPD患者で透析不足による全身倦怠感、食欲不振、不眠等の尿毒症症状が認められる場合、又は1日5回以上の透析液交換に不都合を感じている場合に、患者の腹腔内容積や肺活量に応じて（体重60kg以上を目安とする）2Lに代え適用する。
- なお、本剤は使用直前に上室液と下室液の2液をよく混合し、混合後は速やかに使用すること。万一誤って下室液のみを注入した場合（特に注入量が1,000mL未満の場合に気付かないおそれがある）には、腹痛又は代謝性アルカローシスの兆候を呈するおそれがある。

### <混合操作>

ツインバッグ、UV ツインバッグ：

- (1) バッグを外袋から取り出す。
- (2) 混合隔壁及び注液隔壁に開通がないことを確認する。
- (3) 本品のクランプを両方とも閉める。
- (4) 上室側を強くつかみ混合隔壁側へ押し出すように圧力をかけ、混合隔壁を開通する。
- (5) さらに圧力をかけ、注液隔壁を開通する。
- (6) 両手で交互に押し、十分混合する。

シングルバッグ・機器専用：

- (1) バッグを外袋から取り出す。
- (2) 混合隔壁及び注液隔壁に開通がないことを確認する。
- (3) 上室側を強くつかみ混合隔壁側へ押し出すように圧力をかけ、混合隔壁を開通する。
- (4) さらに圧力をかけ、注液隔壁を開通する。
- (5) 両手で交互に押し、十分混合する。

## 使用上の注意

### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 腹膜炎、腹膜損傷、腹膜癒着及び腹腔内臓器疾患の疑いのある患者  
[腹膜炎、腹膜損傷、腹膜癒着及び腹腔内臓器疾患が悪化又は誘発されるおそれがある]
- (2) 乳酸アシドーシスのリスクが高まると考えられる患者 [急性腎不全、先天性乳酸代謝障害及び核酸系逆転写酵素阻害剤を使用している患者は乳酸アシドーシスが誘発されるおそれがある]
- (3) 腹部手術直後の患者 [手術部位の治癒を妨げるおそれがある]
- (4) 大動脈部位における人工血管使用患者 [細菌感染を起こすおそれがある]
- (5) 重篤な肺疾患のある患者 [腹圧上昇により肺機能の低下が起こるおそれがある]
- (6) 糖代謝障害の疑いのある患者 [糖代謝異常が悪化又は誘発されるおそれがある]
- (7) ジギタリス治療中の患者 [ジギタリス中毒が誘発されるおそれがある]
- (8) 食事摂取が不良の患者 [栄養状態が悪化するおそれがある]
- (9) 腹部ヘルニアのある患者 [腹部ヘルニアが悪化するおそれがある]
- (10) 腰椎障害のある患者 [腰椎障害が悪化するおそれがある]
- (11) 憩室炎のある患者 [憩室炎が腹膜炎合併の原因となるおそれがある]
- (12) 人工肛門使用患者 [細菌感染を起こすおそれがある]
- (13) 利尿剤を投与している患者 [水及び電解質異常が誘発されるおそれがある]
- (14) 高度の換気障害のある患者 [胸腔圧迫により換気障害が悪化するおそれがある]
- (15) 高度の脂質代謝異常のある患者  
[高コレステロール血症、高トリグリセライド血症が悪化するおそれがある]
- (16) 高度の肥満がみられる患者 [肥満を増長させるおそれがある]
- (17) 高度の低蛋白血症のある患者 [低蛋白血症が悪化するおそれがある]
- (18) ステロイド服用患者及び免疫不全患者 [易感染性であるため]

### 2. 重要な基本的注意

- (1) 単回使用すること。バッグ内の残存液は廃棄すること。
- (2) 注入液、排液の出納に注意すること。
- (3) 本剤の投与開始は、医療機関において医師により、又は医師の直接の監督により実施すること。通院、自己投与は、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を施したのち、医師自らの管理指導の下に実施すること。
- (4) 腹膜炎を合併することがある<sup>2)</sup>ので、本剤の投与にあたっては特に清潔な環境下で無菌的操作により行うとともに次のことに注意すること。

- ①腹膜カテーテルの管理及び腹膜カテーテル出口部分の状態には十分注意すること。
- ②腹膜炎が発生すると排液が濁るので、その早期発見のために、毎排液後、液の混濁状態を確認すること（腹膜炎発生時の液の混濁状態は正常排液 2,000mL に対して牛乳 1mL を添加した液の混濁状態を参考とすることができる）。混濁が認められた場合は、直ちに医師又は医療従事者に連絡し指示を受けること。
- (5) 長期の腹膜透析実施において被嚢性腹膜硬化症（EPS）を合併することがある<sup>3)</sup>ので、発症が疑われたら直ちに CAPD を中止し、血液透析に変更すること。発症後は経静脈的高カロリー輸液を主体とした栄養補給を行い、腸管の安静を保つ。嘔吐がある場合は胃チューブにより胃液を持続吸引する。本症は必ずイレウス症状を伴うが、診断には次の臨床症状、血液検査所見及び画像診断が参考になる。  
臨床症状：低栄養・るいそう・下痢・便秘・微熱・血性排液・局所性もしくはびまん性の腹水貯留・腸管ぜん動音低下・腹部における塊状物触知・除水能の低下・腹膜透過性の亢進  
血液検査所見：末梢白血球数の増加・CRP 陽性・低アルブミン血症・エリスロポエチン抵抗性貧血・高エンドトキシン血症  
画像診断：X 線検査・超音波検査・CT 検査
- (6) 血漿中重炭酸濃度が 30mEq/L を超える場合は、代謝性アルカローシスの進展、増悪に十分注意すること。
- (7) 定期的に血液生化学検査及び血液学的検査等を実施すること。
- (8) 透析性のある薬剤を使用する場合は、血中濃度に十分注意すること。

### 3. 副作用

国内で実施された臨床試験（28 施設 50 症例）において、臨床検査値を含む副作用として報告された症例数は 13 例であった。主な副作用は、末梢性浮腫（12.0%）、体重増加（6.0%）及び体液貯留（6.0%）であった（承認時）。

#### (1) 重大な副作用

##### (心・血管障害)

急激な脱水による循環血液量の減少、低血圧、ショック等があらわれることがあるので、このような場合には本剤の投与を中止し、輸血、生理食塩液、昇圧剤の投与等適切な処置を行うこと。

#### (2) その他の副作用

副作用が認められた場合には、投与の中止等必要に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満
一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	顔面浮腫、倦怠感
傷害、中毒および処置合併症	-	処置合併症
臨床検査	体重増加	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ブドウ糖増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血圧上昇、血中トリグリセリド減少、血中トリグリセリド増加、血中尿酸増加、C-反応性蛋白増加、心胸郭比増加、線維素溶解減少、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血小板数減少
代謝および栄養障害	体液貯留	低血糖
皮膚および皮下組織障害	-	そう痒症
血管障害	-	高血圧

### 4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦・産婦・授乳婦に対する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、産婦あるいは授乳婦には、治療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。



## 製品情報（ドラッグインフォメーション）

### 5. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は小児に対する安全性は確立されていない。

### 6. 適用上の注意

- (1) 静脈内に投与しないこと。
- (2) 下痢、腹痛、悪寒等の予防のため、本剤をあらかじめ体温程度に温めてから注入すること。
- (3) 本剤はカリウムを含まないため、血清カリウム値が正常あるいは低値の場合、またジギタリス治療中の患者では症状に応じて本剤中のカリウム濃度が1～4mEq/Lになるよう補正して使用すること。

この製品情報（ドラッグインフォメーション）は、2014年12月改訂（第2版）の添付文書の記載に基づき作成したものです。

# 臨床成績



「禁忌を含む使用上の注意」等は、P.5～9をご参照ください。

## 有効性

### 国内第Ⅲ相試験<sup>4)</sup>

4) バクスター株式会社 社内資料：国内試験 BLR-250（承認時評価資料）

**試験デザイン：無作為化、実薬対照、二重盲検、多施設共同、並行群間比較試験**

**対象：CAPD療法を施行中の慢性腎不全患者**

[評価対象例数]

本試験に登録され各投与群に無作為に割り付けられた108例（本剤群50例、対照群58例）のうち、前観察期を終了した103例（本剤群48例、対照群55例）が投与期に移行した。

・有効性評価対象例数

各投与群に無作為割付された108例のうち、試験対象として不採用となった13例を除く95例（本剤群44例、対照群51例）をFAS（最大の解析対象集団）とした。このうち90例（本剤群43例、対照群47例）をPPS（治験実施計画書に適合した対象集団）とした。

・安全性評価対象例数

各投与群に無作為割付された108例のうち、1回以上治験薬が投与された患者を安全性解析対象集団とした。

投与期に移行した103例（本剤群48例、対照群55例）及び前観察期に本剤を投与され投与期に移行しなかった2例の計105例（本剤群50例、対照群55例）について安全性を評価した。

**試験方法：本剤あるいはダイアニール PD-4 を1日3～5回、1回の腹腔内注液量は2Lとして、（治験薬投与期） 8週間連続投与した。**

**試験期間：前観察期2週間、治験薬投与期8週間、後観察期4週間**

**主要評価項目：腹膜クレアチンクリアランス、除水量**

**副次評価項目：血漿中  $\text{HCO}_3^-$  濃度、腹膜尿素クリアランス、電解質濃度**

(1) 腹膜クレアチンクリアランス（主要評価項目）

腹膜クレアチンクリアランス（測定値）の推移は下表のとおりであり、両群で変動はみられなかった。

### 腹膜クレアチンクリアランス（測定値）の推移（FAS）

	前観察期（0週）	投与期		後観察期（12週目）
		（4週目）	（8週目）	
本剤群	53.29±8.48	53.24±8.81	53.28±8.17	53.42±9.85
ダイアニール PD-4 群	56.41±9.76	55.97±10.38	55.97±9.50	57.19±9.27

(L/週/1.73m<sup>2</sup>、平均値±標準偏差)

本剤とダイアニール PD-4 群間の調整済み平均値の差（推定値±標準誤差）は-0.39±0.99L/週/1.73m<sup>2</sup>、その95%信頼区間は-2.36～1.59L/週/1.73m<sup>2</sup>で、両群間で有意差がなく（共分散分析）、信頼区間の下限が非劣性の下限レベル（-3.2L/週/1.73m<sup>2</sup>）を下回らなかったことから、本剤は腹膜クレアチンクリアランスに関し、ダイアニール PD-4 と非劣性であることが検証された。

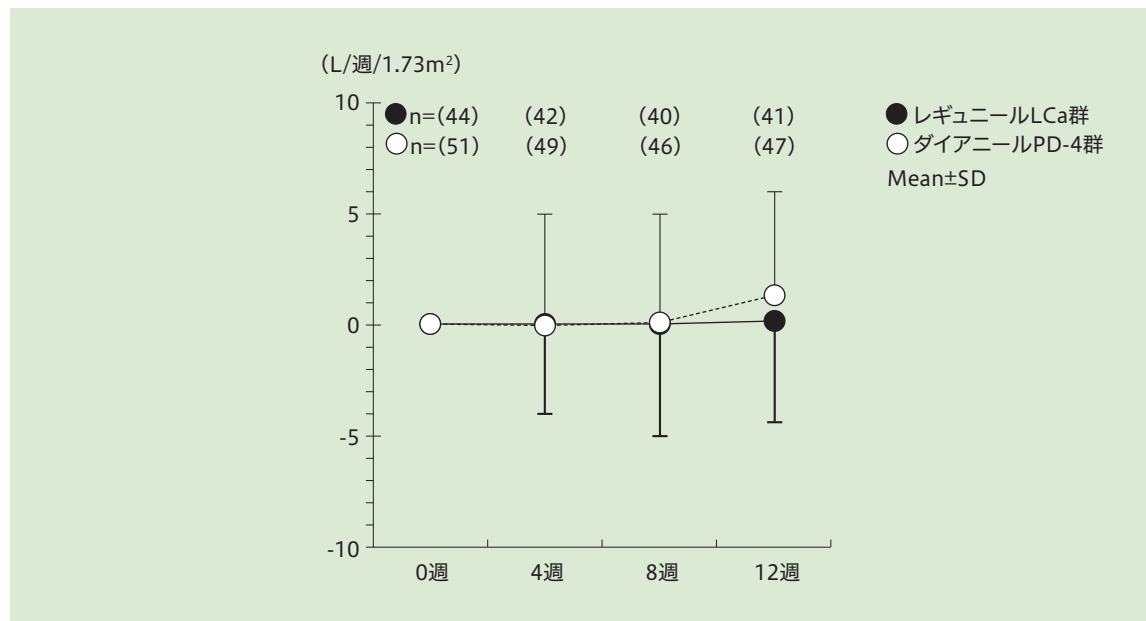
腹膜クリアチンクリアランスに関する共分散分析結果 (PPS)

検証項目	解析項目	推定値 <sup>*)</sup>	標準誤差 <sup>*)</sup>	p 値	95%信頼区間 <sup>*)</sup>	
					下限	上限
	調整済み平均値の差 (本剤群 - ダイアニール PD-4 群)	-0.39	0.99	p=0.699	-2.36	1.59

\*) 単位: L/週/1.73m<sup>2</sup>

また、両群の腹膜クリアチンクリアランス (前観察期からの変化量) の推移に変動はみられなかった。

腹膜クリアチンクリアランス (変化量) の推移 (FAS)



(2) 除水量 (主要評価項目)

除水量 (測定値) の推移は下表のとおりであった。

除水量 (測定値) の推移 (FAS)

	前観察期 (0 週)	投与期		後観察期 (12 週目)
		(4 週目)	(8 週目)	
本剤群	0.698±0.524	0.767±0.459	0.736±0.427	0.746±0.410
ダイアニール PD-4 群	0.692±0.548	0.677±0.569	0.739±0.475	0.766±0.535

(L/日、平均値 ± 標準偏差)

本剤とダイアニール PD-4 群間の調整済み平均値の差 (推定値 ± 標準誤差) は 0.075±0.047L/日、その 95%信頼区間は-0.019 ~ 0.168L/日、両群間で有意差がなく (共分散分析)、信頼区間の下限が非劣性の下限レベル (-0.12L/日) を下回らなかったことから、本剤は除水量に関し、ダイアニール PD-4 と非劣性であることが検証された。

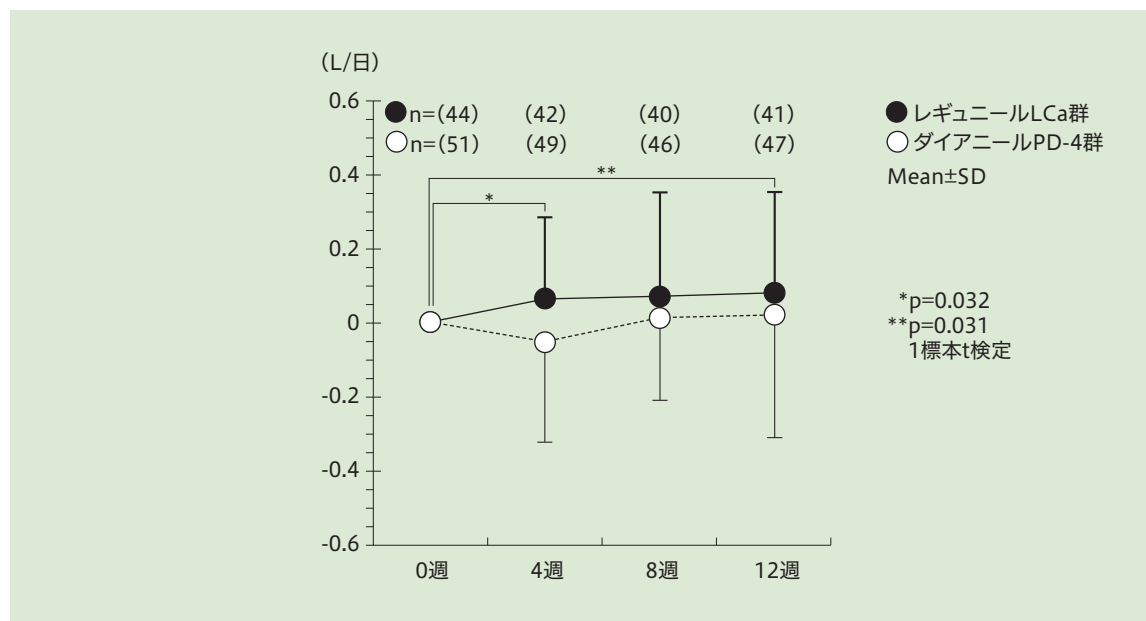
除水量に関する共分散分析結果 (PPS)

検証項目	解析項目	推定値 <sup>*)</sup>	標準誤差 <sup>*)</sup>	p 値	95%信頼区間 <sup>*)</sup>	
					下限	上限
	調整済み平均値の差 (本剤群 - ダイアニール PD-4 群)	0.075	0.047	p=0.115	-0.019	0.168

\*) 単位: L/日

また、本剤群の除水量 (前観察期からの変化量) の推移は、前観察期値に比べ投与期 (4 週) 及び後観察期 (12 週) で有意な増加がみられた (1 標本 t 検定、それぞれ p=0.032、p=0.031)。

### 除水量（変化量）の推移（FAS）



### (3) 血漿中 $\text{HCO}_3^-$ 濃度（副次評価項目）

血漿中  $\text{HCO}_3^-$  濃度（測定値）の推移は下表のとおりであり、本剤群では前観察期に比べ投与期中（2、4及び8週）で低下し、後観察期（12週）にはほぼ前観察期値に復した。

### 血漿中 $\text{HCO}_3^-$ 濃度（測定値）の推移（FAS）

	前観察期（0週）	投与期			後観察期（12週目）
		（2週目）	（4週目）	（8週目）	
本剤群	29.62±2.72	27.62±2.58	28.05±2.23	28.20±2.46	29.26±2.93
ダイアニール PD-4 群	29.28±2.69	29.48±2.52	29.82±2.75	29.57±2.66	29.15±2.62

(mEq/L、平均値±標準偏差)

本剤とダイアニール PD-4 群間の調整済み平均値の差（推定値±標準誤差）は-2.00±0.32mEq/L、その95%信頼区間は-2.64~-1.36mEq/Lであり、投与期中は血漿中  $\text{HCO}_3^-$  濃度に関して、本剤とダイアニール PD-4 に有意差が認められた（共分散分析、 $p < 0.001$ ）。

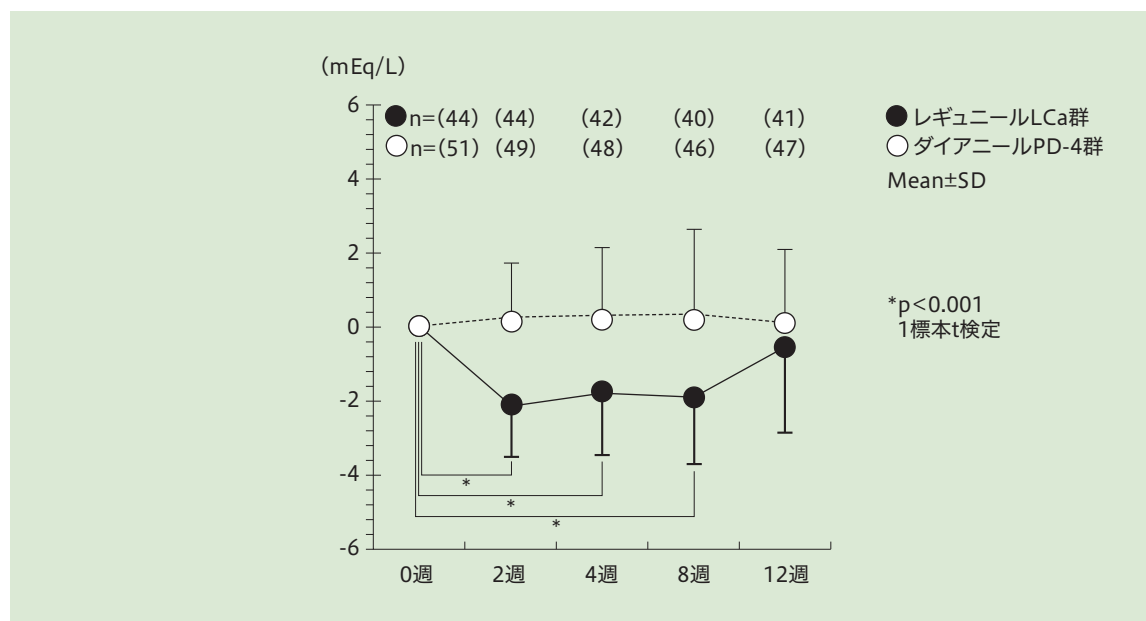
### 血漿中 $\text{HCO}_3^-$ 濃度に関する共分散分析結果（PPS）

検証項目	解析項目	推定値*)	標準誤差*)	p 値	95%信頼区間*)	
					下限	上限
調整済み平均値の差 (本剤群-ダイアニール PD-4 群)		-2.00	0.32	$p < 0.001$	-2.64	-1.36

\*) 単位：mEq/L

また、本剤群の血漿中  $\text{HCO}_3^-$  濃度（前観察期からの変化量）の推移は、前観察期値に比べ投与期中（2、4及び8週）で有意に低下した（1標本t検定、 $p < 0.001$ ）。

血漿中 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 濃度 (変化量) の推移 (FAS)



さらに、本剤群において、前観察期値がアルカローシス領域 (> 28mEq/L) であった層の血漿中 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 濃度の推移は、投与期中 (2, 4 及び 8 週)、正常域上限付近まで有意に低下した (1 標本 t 検定、p < 0.001)。一方、前観察期値が正常域 (23 ~ 28mEq/L) であった層では、2 週に有意な低下が認められたが (1 標本 t 検定、p < 0.001)、正常域内であり本剤の影響は小さかった。

(4) 腹膜尿素クリアランス (副次評価項目)

腹膜尿素クリアランス (測定値) の推移は下表のとおりであり、本剤群では変動はみられなかった。

腹膜尿素クリアランス (測定値) の推移 (FAS)

	前観察期 (0 週)	投与期		後観察期 (12 週目)
		(4 週目)	(8 週目)	
本剤群	1.79±0.29	1.81±0.34	1.82±0.33	1.82±0.38
ダイアニール PD-4 群	1.88±0.36	1.90±0.44	1.91±0.37	1.97±0.39

(週、平均値 ± 標準偏差)

本剤とダイアニール PD-4 群間の調整済み平均値の差 (推定値 ± 標準誤差) は 0.00±0.03 週、その 95% 信頼区間は -0.07 ~ 0.07 週であり、腹膜尿素クリアランスに関して、本剤とダイアニール PD-4 に有意差はなかった (共分散分析)。

腹膜尿素クリアランスに関する共分散分析結果 (PPS)

検証項目	解析項目	推定値*)	標準誤差*)	p 値	95% 信頼区間*)	
					下限	上限
	調整済み平均値の差 (本剤群 - ダイアニール PD-4 群)	0.00	0.03	p=0.988	-0.07	0.07

\*) 単位: 週

(5) 電解質濃度（副次評価項目）

電解質（Na、K、Cl、Ca、Mg、P）の測定値の推移は下表のとおりであった。

電解質（測定値）の推移（FAS）

項目	群	前観察期	投与期（2,4,8 週目）	後観察期（12 週目）
Na	本剤群	137.5±3.4	139.2±2.4 ~ 139.7±2.8	138.2±2.7
	ダイアニール PD-4 群	138.3±4.1	138.0±4.1 ~ 138.4±3.3	138.0±4.4
K	本剤群	4.08±0.72	4.01±0.56 ~ 4.13±0.65	3.96±0.57
	ダイアニール PD-4 群	3.83±0.66	3.82±0.68 ~ 3.86±0.63	3.84±0.52
Cl	本剤群	95.1±3.3	98.0±3.1 ~ 99.1±3.3	95.0±3.2
	ダイアニール PD-4 群	95.6±3.6	95.1±3.3 ~ 95.2±4.2	95.2±4.1
Ca	本剤群	4.66±0.46	4.56±0.42 ~ 4.62±0.49	4.68±0.43
	ダイアニール PD-4 群	4.76±0.54	4.63±0.46 ~ 4.66±0.46	4.62±0.44

(mEq/L、平均値±標準偏差)

Mg	本剤群	2.19±0.44	2.15±0.30 ~ 2.18±0.44	2.22±0.37
	ダイアニール PD-4 群	2.05±0.33	2.10±0.43 ~ 2.15±0.38	2.08±0.39
P	本剤群	5.11±1.23	5.01±1.21 ~ 5.11±1.20	5.22±1.27
	ダイアニール PD-4 群	5.07±1.23	5.03±1.19 ~ 5.32±1.16	5.08±0.97

(mg/dL、平均値±標準偏差)

## 安全性

### 国内第Ⅲ相試験における副作用発現頻度および主な副作用<sup>4)</sup>

4) バクスター株式会社 社内資料：国内試験 BLR-250（承認時評価資料）

本剤群では 50 例中 13 例（26.0%）35 件の副作用が発現し、ダイアニール PD-4 群（対照群）では 55 例中 16 例（29.1%）54 件の副作用が発現した。主な副作用（いずれかの群で発現頻度が 5%以上の副作用）を表に示す。

重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用は、本剤群で除水不足、高血圧増悪、体重増加及び胸部 X 線にて心胸比拡大が各 1 件、ダイアニール PD-4 群で除水不全が 1 件認められた。

副作用 (MedDRA Ver 14.1)	国内第Ⅲ相試験	
	本剤群 (50 例)	ダイアニール PD-4 群 (55 例)
	件, 例 (%)	件, 例 (%)
全副作用	35, 13 (26.0)	54, 16 (29.1)
末梢性浮腫	7, 6 (12.0)	5, 3 (5.5)
炭酸ガス分圧上昇	-	4, 3 (5.5)
体重増加	3, 3 (6.0)	2, 1 (1.8)
体液貯留	3, 3 (6.0)	5, 5 (9.1)

## 副作用

副作用発現状況<sup>4)</sup>

調査症例数	50 例
副作用発現症例数	13 例
副作用発現症例率	26.0%
副作用発現件数	35 件

4) バクスター株式会社 社内資料：国内試験 BLR-250（承認時評価資料）

種類別副作用発現頻度一覧<sup>4)</sup>

副作用 (MedDRA Ver 14.1)	国内試験
	BLR-250 (50 例)
	件, 例 (%)
全副作用	35, 13 (26.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	10, 6 (12.0)
顔面浮腫	2, 2 (4.0)
倦怠感	1, 1 (2.0)
末梢性浮腫	7, 6 (12.0)
傷害、中毒および処置合併症	1, 1 (2.0)
処置合併症	1, 1 (2.0)
臨床検査	17, 9 (18.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1, 1 (2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1, 1 (2.0)
血中ブドウ糖増加	1, 1 (2.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	2, 2 (4.0)
血圧上昇	1, 1 (2.0)
血中トリグリセリド減少	1, 1 (2.0)
血中トリグリセリド増加	1, 1 (2.0)
血中尿酸増加	1, 1 (2.0)
C- 反応性蛋白増加	1, 1 (2.0)
心胸郭比増加	1, 1 (2.0)
線維素溶解減少	1, 1 (2.0)
γ - グルタミルトランスフェラーゼ増加	1, 1 (2.0)
血小板数減少	1, 1 (2.0)
体重増加	3, 3 (6.0)
代謝および栄養障害	4, 4 (8.0)
体液貯留	3, 3 (6.0)
低血糖	1, 1 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	2, 2 (4.0)
そう痒症	2, 2 (4.0)
血管障害	1, 1 (2.0)
高血圧	1, 1 (2.0)

(承認時)



## 腹膜透析の機序<sup>5-9)</sup>

レギュニール LCa 1.5/2.5/4.25 腹膜透析液は、腎によって通常排泄される毒物や代謝物の除去、また、体液及び電解質液平衡の是正を目的として腹腔内へ腹膜カテーテルを通じて注入し、一定時間経過後排液するものである。浸透と拡散は透析液と患者の血漿間の腹膜を介して行われる。これにより、血漿電解質濃度は拡散により正常域に近づき、また高濃度で存在する毒物や代謝物は腹膜を介して透析液に移動する。乳酸及び重炭酸塩は血液の酸塩基平衡維持のために添加されている。重炭酸塩濃度は生理的濃度に近似することから、拡散作用に基づく移動はほとんど生じないと考えられる。透析液中のブドウ糖により血漿と比較して高浸透圧にすることで浸透圧勾配をつくり、患者から腹腔内に水を除去する。

## 非臨床試験

### 1. 薬効を裏付ける試験（ラット）<sup>10)</sup>

ラット 5/6 腎摘出腎不全モデルに本剤<sup>注)</sup> 又はダイアニール PD-4 を 5 日間腹膜透析した結果、限外ろ過能及び尿素窒素、クレアチニン等の透析効果は両剤とも同程度であった。また、両腹膜透析液の残腎機能に及ぼす影響も同程度であり、腹膜透析が糸球体障害の進行を抑制する可能性が示唆された。

注) ブドウ糖濃度 3.86w/v%

### 2. 副次的薬理試験<sup>11)</sup>

ラット腹膜中皮細胞に及ぼす影響 (*in vitro*)

雄ラット腹膜中皮細胞を本剤<sup>注1)</sup> 又はダイアニール PD-4 で処理し、MTT<sup>注2)</sup> 比活性及び IL-1  $\beta$ <sup>注3)</sup> 刺激による IL-6<sup>注4)</sup> 産生能を検討した。その結果、MTT 比活性及び IL-6 産生能を維持し、腹膜中皮細胞の viability 及び機能を保持することが示唆され、本剤による腹膜中皮細胞に対する障害は、ダイアニール PD-4 と比較して軽度である可能性が示唆された。

注 1) ブドウ糖濃度 3.86w/v%

注 2) 臭化 3-(4,5-ジメチル-2-チアゾリル)-2,5-ジフェニル-2H-テトラゾリウム

注 3) インターロイキン 1  $\beta$

注 4) インターロイキン 6



# 毒性試験



## 毒性

### 1. 単回投与毒性（ラット）<sup>12)</sup>

本剤<sup>注)</sup>をラット（雌雄各 5）に 200mL/kg の用量で単回腹腔内投与したところ、死亡例はみられず、一般状態では大量投与に起因すると考える腹部膨満が一時的に認められたが、剖検では本剤に起因する変化はなかった。以上のことから、ラットにおける単回投与による概略の致死量は雌雄共に 200mL/kg 以上と推定された。

注) ブドウ糖濃度 3.86w/v%

### 2. 反復投与毒性（ラット）<sup>13)</sup>

本剤<sup>注)</sup>をラット（雌雄各 10）に臨床投与量の 1.5 倍に相当する 50mL/kg/ 日の用量で 28 日間、連日腹腔内投与した。

その結果、死亡例はなく、一般状態では投与期間中に大量投与に起因すると考える腹部膨満が一時的に観察されたが、病理組織学的検査では本剤に起因する特異的な変化はなかった。以上のことから、ラットにおける 28 日間反復投与による無毒性量は雌雄共に 50mL/kg/ 日を超える量と推定された。

注) ブドウ糖濃度 3.86w/v%

### 3. 局所刺激性<sup>13)</sup>

本剤<sup>注)</sup>は腹腔内に注入されるため、投与局所に対する刺激性を、反復投与毒性試験における腹部諸器官の剖検及び病理学的検査所見に基づき評価した結果、本剤は局所刺激性を有しないと判断された。

注) ブドウ糖濃度 3.86w/v%

# 製剤学的事項



## 製剤の安定性

### 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果	
長期保存試験	25±2°C 40±5%RH	24 ヶ月	最終包装形態（薬液充てんバッグを外袋に入れ外箱に入れた形態）	5-HMF <sup>注</sup> が増加する傾向にあったが規格内であった。 その他の項目は、ほとんど変化はなく安定であった。	
加速試験	40±2°C 20±5%RH	6 ヶ月	最終包装形態（薬液充てんバッグを外袋に入れ外箱に入れた形態）		
苛酷試験	温度	60±2°C 40±5%RH	6 週間	薬液充てんバッグ（外袋付 / 外袋なし）	5-HMFが増加する傾向があったが、その他の項目はすべて規格に適合し安定であった。  遮光の有無で試験結果にほとんど差はなく安定であった。
	光	蛍光灯： 120 万 lux・hr 以上		薬液充てんバッグ（外袋付 / 外袋なし、遮光なし / あり）	

注) 5-ヒドロキシメチルフルフラール類 (5-HMF)：ブドウ糖の熱分解物

### 混合後の安定性

試験の種類	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
安定性試験 (混合液)	37±2°C 60±5%RH	24 時間	薬液充てんバッグ	混合後 24 時間まで安定であった。

本剤は混合後 24 時間まで安定であることを確認しているが、混合後は速やかに使用すること。

# 取扱い上の注意



## 取扱い上の注意

### 規制区分：処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

1. 誤用を避けるため、他の外箱カートンへ入れ替えないこと。
2. 幼児の手の届かないところへ保管すること。
3. 外袋は水蒸気の過度の透過を防ぐためのものであるため、万一破れている場合は使用しないこと。
4. バッグは軟らかいプラスチック製のため、液漏れの原因となることから鋭利なもの等で傷つけないように取扱いに注意すること。冬期等の低温下ではバッグが破損しやすくなるので注意すること。また、高所から落とすと破損する場合がありますので、取扱いに注意すること。
5. 外袋内に水滴が観察されるが、蒸気滅菌のためであり、液漏れによるものではない。
6. 混合隔壁及び注液隔壁が不慮に開通しないよう取扱いに注意すること。また、使用前に隔壁が開通している場合は使用しないこと。
7. ポートやチューブをバッグからはがす時に、バッグを破り、液漏れを起こすおそれがあるので丁寧に扱うこと。
8. 低温で注液をすると腹痛を起こすおそれがあるため、製品は専用の医療用加温器を用いて、体温程度に用時加温すること。
9. 本剤を過量投与した場合は、腹部不快感、腹痛及び息切れを起こすおそれがあるため、直ちに排液し、医師又は医療従事者に連絡すること。
10. 注液準備手順及びツインバッグ操作方法の概略（詳細については必ず対象医療機器の取扱説明書及び操作手順マニュアルを参照のこと）
  - (1) 交換準備がすべて整ってから、外袋を破って開封し、本剤を取り出す。
  - (2) 液が無色～微黄色の澄明で異常が認められないこと、及び各部の接合が完全であることを確認すること。そうでない場合は無菌性が損なわれているおそれがあるので使用しないこと。
  - (3) 使用前に注液隔壁及び混合隔壁が開通していないことを確認すること。開通が認められる場合は使用しないこと。
  - (4) 本品のクランプを2個共閉めること。
  - (5) 使用直前に上室側を強くつかみ、混合隔壁を開通させること。
  - (6) 再度上室側からバッグを強くつかみ、注液隔壁を開通すること。
  - (7) 上室液と下室液の2液をよく混合すること。
  - (8) その際、バッグを強く押して漏れの有無を調べること。万一漏れがみられる場合には無菌性が損なわれているおそれがあるので使用しないこと。
  - (9) 混合後は速やかに使用すること。
  - (10) 万一誤って下室液のみを注入した場合は、速やかに排液し、新しい透析液バッグに取り替え、上室液と下室液の2液をよく混合し再注入した後、病院に連絡すること。
  - (11) 容器下部の注入口から保護キャップを取り除き、患者側チューブ又は対象医療機器の注・排液セットと接続する。
  - (12) バッグ上部の穴を用いて、容器をつり下げ注液する。
  - (13) ツインバッグの注・排液方法は次のとおり行う。

患者側の接続チューブ先端のキャップを外す。本品の接続チューブコネクターを患者側の接続チューブ先端と接続する。本品の排液側チューブと接続チューブのクランプを開け、腹腔内貯留液を本品の排液側チューブ経由で排液バッグに排出する。排出後、患者側の接続チューブと本品

の排液側チューブをクランプし、本品の注液側チューブと排液側チューブのクランプを開け、新しい透析液で回路内を洗浄し、排液側チューブ経由で排液バッグに流す。その際、チューブの亀裂や漏れがみられる場合には、使用を中止し、医師又はその他医療従事者に連絡する。

次に、本品の排液側チューブと注液側チューブをクランプし、本品の注液側チューブのクランプと患者側の接続チューブのクランプを開け、新しい透析液を腹腔内に注入する。注入後患者側の接続チューブと本品の注液側チューブのクランプを閉めた上で、本品の接続チューブコネクターとの接続を外す。患者側の接続チューブ先端にキャップを取り付けて交換操作を完了する。

11. 在宅医療にて本品を使用する場合は以下の注意事項を参考にすること。

- (1) バッグの交換操作はマニュアルに従って行うこと。
- (2) トラブル発生時の対処法は、次の表を参考にすること。

トラブル	対処法
注液隔壁開通後の透析液バッグ及びチューブの亀裂又は液漏れ	直ちにクランプを閉め、新しいキャップをして、医師又はその他医療従事者に連絡し、指示を受けてください。
接続部及びチューブの亀裂又は液漏れ	直ちに亀裂又は液漏れの発生部分より、患者側に近い接続チューブを2又は3カ所しぼり、医師又はその他医療従事者に連絡し、指示を受けてください。

## 貯法

### 室温保存

(ただし、直射日光を避ける。また、バッグを破るおそれがあるので凍結を起こさない場所で保存する。)

### 使用期限

2年（最終使用年月をバッグ及び外箱に表示）

## 包装



品目	規格	容器	包装単位 (袋)
レギュニール LCa 1.5 腹膜透析液 シングルバッグ・機器専用	2,500mL	2.5L バッグ	4
	5,000mL	5.0L バッグ	2
レギュニール LCa 2.5 腹膜透析液 シングルバッグ・機器専用	2,500mL	2.5L バッグ	4
	5,000mL	5.0L バッグ	2
レギュニール LCa 4.25 腹膜透析液 シングルバッグ・機器専用	2,000mL	2.0L バッグ	4
レギュニール LCa 1.5 <sup>†</sup> 腹膜透析液 ツインバッグ	1,000mL	1.5L バッグ	6
	1,500mL	1.5L バッグ	5
	2,000mL	2.0L バッグ	4
レギュニール LCa 2.5 <sup>†</sup> 腹膜透析液 ツインバッグ	1,000mL	1.5L バッグ	6
	1,500mL	1.5L バッグ	5
	2,000mL	2.0L バッグ	4
レギュニール LCa 1.5 <sup>†</sup> 腹膜透析液 UV ツインバッグ	1,000mL	1.5L バッグ	6
	1,500mL	1.5L バッグ	5
	2,000mL	2.0L バッグ	4
レギュニール LCa 2.5 <sup>†</sup> 腹膜透析液 UV ツインバッグ	1,000mL	1.5L バッグ	6
	1,500mL	1.5L バッグ	5
	2,000mL	2.0L バッグ	4

†薬価基準収載名：(排液用バッグ付)

## 関連情報



承認番号、承認年月、薬価基準収載年月、販売開始年月

	レギュニール LCa 1.5 腹膜透析液	レギュニール LCa 2.5 腹膜透析液	レギュニール LCa 4.25 腹膜透析液
承認番号	22500AMX01818000	22500AMX01819000	22500AMX01820000
承認年月	2013 年 9 月		
薬価基準収載年月	2013 年 11 月		
販売開始年月	2014 年 2 月		

# 製品写真



シングルバッグ・機器専用



ツインバッグ



UVツインバッグ

# 主要文献



- 1) 太田和夫：人工腎臓の実際（改訂第3版），294～295，南江堂，1980.
- 2) 秋葉隆：腹膜炎の予防と治療，太田和夫・中川成之輔 編：CAPDの臨床，149～163，南江堂，1984.
- 3) 野本保夫，他：硬化性被嚢性腹膜炎（sclerosing encapsulating peritonitis, SEP）診断・治療指針（案）—1995年におけるコンセンサス—，透析会誌，29(2)：155～163，1996.
- 4) バクスター株式会社 社内資料：国内試験 BLR-250（承認時評価資料）
- 5) Pyle,W.K., et al. : Peritoneal transport evaluation in CAPD, In edited by Moncrief,J.W., et al. : CAPD Update, 35～52, Masson Publishing USA, 1981.
- 6) 中川成之輔：腹膜灌流とCAPDの原理，太田和夫・中川成之輔 編：CAPDの臨床，5～17，南江堂，1984.
- 7) Nolph,K.D., et al. : Multicenter evaluation of new peritoneal dialysis solution with a high lactate and a low magnesium concentration, Peritoneal Dialysis Bulletin, 3(2) : 63～65, 1983.
- 8) Mandelbaum,J.M., et al. : Six month's experience with PD-2 solution, Dialysis and Transplantation, 12(4) : 259～260, 1983.
- 9) Heimburger O., et al. : Buffer transport in peritoneal dialysis, Kidney International, 64(Suppl.88) : S37～42, 2003.
- 10) バクスター株式会社 社内資料：ラット 5/6 腎摘出不全モデルを用いた薬効薬理試験
- 11) バクスター株式会社 社内資料：ラット腹膜中皮細胞を用いた薬理試験
- 12) バクスター株式会社 社内資料：単回投与毒性試験
- 13) バクスター株式会社 社内資料：反復投与毒性試験

## 製造販売元（文献請求先）

バクスター株式会社 透析製品事業部  
〒104-6009 東京都中央区晴海一丁目8番10号  
TEL 03-6204-3700

本資料は「医療用医薬品製品情報概要等に関する作成要領」に則り作成しています。

# **Baxter**

バクスター株式会社  
東京都中央区晴海1丁目8番10号  
トリトンスクエア オフィスタワーX 9階

[www.baxter.co.jp](http://www.baxter.co.jp)

Baxter及びRegunealはバクスターインターナショナルインクの登録商標です

バクスター株式会社 透析製品事業部 電話番号：03-6204-3700

R1604159REGU010

1605