

Baxter
Extraneal
(ICODEXTRIN) PERITONEAL
DIALYSIS SOLUTION

腹膜透析用剤

処方箋医薬品^{注)}

薬価基準収載

エクストラニール腹膜透析液

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) トウモロコシデンブン由来物質に対し、過敏症の既往のある患者
[本剤に含まれるイコデキストリンは、トウモロコシデンブンから得られた物質であるため]
- 2) 糖原病の患者 [マルターゼ欠損のため]
- 3) 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]
- 4) 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]
- 5) 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]
- 6) 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]
- 7) 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]

開発の経緯	3
製品特性	4
Drug Information (禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご留意ください)	
禁忌	5
組成・性状	6
効能・効果	6
用法・用量	6
使用上の注意	7
臨床成績	
●有効性	10
ダイアニールを対照とした二重盲検並行2群間比較試験 (夜間8時間貯留における検討) (国内第Ⅱ相試験)	10
オープンラベル試験 (夜間12時間貯留における検討) (国内第Ⅱ相試験)	16
ブドウ糖含有腹膜透析液を対照としたオープンラベル・ 無作為化群間比較試験 (8及び12時間貯留、 長期投与試験等) (海外データ) (参考)	21
●副作用及び副作用としての臨床検査値異常	25
副作用の種類及び発現頻度	25
薬物動態	
●吸収	26
単回投与後の血漿中動態	26
反復投与後の血漿中動態	27
●代謝	27
単回投与後の代謝	27
●分布	28
●排泄	28
薬効薬理	
●非臨床試験	29
安全性薬理試験及び毒性試験	
●安全性薬理試験	30
●毒性試験	30
有効成分に関する理化学的知見	31
製剤学的事項	31
取扱い上の注意	32
包装	33
関連情報	34
主要文献	35

開発の経緯

現在、国内で市販されている多くの腹膜透析液は、浸透圧物質としてブドウ糖を使用していますが、低中濃度（1.36%及び2.27%）のブドウ糖含有腹膜透析液（ブドウ糖透析液）では連続携帯式腹膜透析（CAPD）療法患者における夜間の長時間貯留中に腹腔からブドウ糖が急速に血中に吸収され、長時間貯留時における限外濾過量（除水量）が不十分となる症例が確認されています。このような除水量不足に起因する慢性的体液過剰はCAPD療法患者における末梢性浮腫、肺うっ血、高血圧等の症状の主要な原因であり、循環器系の合併症発現、循環器疾患による死亡率の増大を招いたり、腹膜透析療法中止の主要な原因となっています。

そのため、慢性的体液過剰症例に対しては、高濃度・高張のブドウ糖透析液（3.86%）が処方されますが、長期的な使用により代謝への悪影響や腹膜組織への傷害の懸念から、国内では低中濃度ブドウ糖透析液により貯留時間を短縮し、バッグ交換回数を増やす処方が一般的です。ただし、この場合でも、透析に費やす労力の点で患者の負担を大きくし、QOLの低下を招くことがあります。

これらの医学的問題点を解決するためにバクスターはブドウ糖に代わりイコデキストリンを浸透圧物質とした腹膜透析液の開発を目的とした臨床試験を実施し、8～12時間の長時間貯留においてブドウ糖透析液よりも有意に高い除水量が得られたことを確認し、併せて臨床的有効性・安全性を検討しました。

これに基づき、バクスターは1997年に英国において本剤の承認を取得し、その後、欧州の主要国において市販を開始し、2002年12月に米国での承認取得に至りました。

本邦においては欧州で実施された臨床試験及び国内で実施した非臨床試験の結果を基に国内臨床試験（第Ⅱ相試験：夜間8時間及び12時間貯留における検討）を実施し、その結果、8～12時間の長時間貯留における臨床的有効性と安全性を確認し、2003年4月に承認を取得しました。

製品特性

1. 浸透圧物質としてブドウ糖にかわりイコデキストリンを用いた腹膜透析液 (P.6)

グルコースポリマーであるイコデキストリンを用いた腹膜透析液です。

2. 長時間貯留による高い除水効果 (P.11、12、17、22、23)

本剤8～12時間貯留時の限外濾過量は、1.36%及び2.27%ブドウ糖含有腹膜透析液と比べて有意に増加しました。

3. 尿素窒素及びクレアチニンの腹膜透析クリアランスの改善 (P.13、14、18、19)

本剤8～12時間貯留時の尿素窒素及びクレアチニンの腹膜透析クリアランスは1.36%及び2.27%ブドウ糖透析液投与期と比べて有意に増加しました。

4. 海外臨床試験を含む対象537例（国内44例、海外493例）中、135例（25.1%）に臨床検査値の変動を含む副作用が報告されました。その主なものは、発疹27例（5.0%）、低血圧17例（3.2%）、高血圧14例（2.6%）、血液浸透圧上昇13例（2.4%）、脱水10例（1.9%）、浮動性めまい9例（1.7%）、腹痛8例（1.5%）、剥脱性皮膚炎8例（1.5%）、そう痒症8例（1.5%）、低クロール血症4例（0.7%）等でした。（承認時）

使用成績調査対象377例中、72例（19.1%）に臨床検査値の変動を含む副作用が報告されました。その主なものは、AI-P上昇11例（2.9%）、低ナトリウム血症8例（2.1%）、低クロール血症6例（1.6%）、低カリウム血症5例（1.3%）、腹膜炎5例（1.3%）、そう痒症4例（1.1%）、LDH上昇4例（1.1%）等でした。（再審査終了時）(P.25)

重大な副作用として、心・血管障害、被嚢性腹膜硬化症（EPS）が報告されています。

禁忌

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 1) トウモロコシデンプン由来物質に対し、過敏症の既往のある患者
[本剤に含まれるイコデキストリンは、トウモロコシデンプンから得られた物質であるため]
- 2) 糖原病の患者 [マルターゼ欠損のため]
- 3) 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]
- 4) 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]
- 5) 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]
- 6) 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]
- 7) 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]

〈[禁忌] 1) に関する補足〉

トウモロコシデンプン由来物質にはトウモロコシ由来のデキストリン含有製剤等の医薬品やコーンスターチ、コーンスープ、ポップコーン等の食品がある。トウモロコシデンプン由来物質を使用した医薬品及び食品に対し、過敏症の既往のある患者は本剤の禁忌となる。なお、トウモロコシ由来のデキストリンを含有する医療用医薬品のいくつかを下表に記す。この他に賦形薬としてコーンスターチを用いている製剤等もあるので、過敏症の既往に関しては十分注意のこと。

トウモロコシ由来のデキストリン等含有製剤の一例

販売名	販売元	薬効分類
アミノレバニEN	大塚製薬(株)	栄養剤(肝不全用経口栄養剤)
エレンタール エレンタールP	味の素製薬(株)	栄養剤(経腸成分栄養剤)
エンシュア・H エンシュア・リキッド	(株)明治	栄養剤(経腸栄養剤)
ヘパンED	味の素製薬(株)	肝不全用成分栄養剤
ツインラインNF	イーエヌ大塚製薬(株)	栄養剤(経腸栄養剤)
ラコールNF	イーエヌ大塚製薬(株)	栄養剤(経腸栄養剤)

組成・性状

1. 組成

〈成分・分量〉

成分	化学式	分量 (g/L)	
イコデキストリン	$(C_6H_{10}O_5)_n \cdot xH_2O$	75	
塩化ナトリウム	NaCl	5.35	
乳酸ナトリウム	$C_3H_5NaO_3$	4.48	
塩化カルシウム	$CaCl_2 \cdot 2H_2O$	0.257	
塩化マグネシウム	$MgCl_2 \cdot 6H_2O$	0.051	
添加物	塩酸 (pH 調整剤)	HCl	適量
	水酸化ナトリウム (pH 調整剤)	NaOH	適量

〈電解質濃度〉

電解質	化学式	濃度 (mEq/L)
ナトリウムイオン	Na^+	132
カルシウムイオン	Ca^{2+}	3.5
マグネシウムイオン	Mg^{2+}	0.5
塩素イオン	Cl^-	96
乳酸イオン	$C_3H_5O_3^-$	40

2. 性状

無色～微黄色の澄明な液体で、無臭である。

総浸透圧 282mOsm/L (理論値)

pH 5.0～5.7

浸透圧比 (生理食塩液に対する比) 0.9～1.1

効能・効果

慢性腎不全患者における腹膜透析

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- 1) 本剤及びブドウ糖含有腹膜透析液それぞれの貯留時間と除水量の関係を十分理解し、透析液を選択及び処方すること。ただし、本剤の使用は1日1回のみである。〔薬効薬理〕の項参照
- 2) CAPD用腹膜透析液における用法・用量の範囲で適正に処方し、溢水と透析不足の原因となる食事内容やカテーテルトラブル等を排除したうえでこれらの症状が改善されない患者に本剤を適用するときは、必ず腹膜平衡試験 (PET) 等必要な検査を行いCAPD治療中止対象患者でないことを確認すること。また、本剤適用後も定期的に腹膜平衡試験 (PET) を実施し、必要に応じCAPDの一時中止等の処置をとること。この際、「硬化性被嚢性腹膜炎 (SEP) 予防のためのCAPD中止基準指針」¹⁾ が参考になる。

用法・用量

腹膜透析治療において1日1回のみ使用すること。通常、成人には1日3～5回交換のうち1回の交換において本剤1.5～2Lを腹腔内に注入し、8～12時間滯液し、効果期待後に排液除去すること。本剤以外の交換にはブドウ糖含有腹膜透析液を用いること。

なお、注入量及び滯液時間は、症状、血液生化学値、体液平衡、年齢、体重等を考慮し適宜増減する。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〉

- 1) 1日1回のみ使用とすること。
- 2) 本剤は1.36及び2.27%ブドウ糖含有腹膜透析液使用時に比べ、限外濾過量が増加するため、脱水症状を起こすことがないよう、本剤処方時は本剤と組み合わせて使用するブドウ糖含有腹膜透析液のブドウ糖濃度を併せて見直すこと。

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) 腹部手術後の患者〔手術部位の治癒を妨げるおそれがある〕
- 3) 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〕
- 4) 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〕
- 5) 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〕
- 6) 腰椎障害のある患者〔腰椎障害が悪化するおそれがある〕
- 7) 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〕
- 8) 人工肛門使用患者〔細菌感染を起こすおそれがある〕
- 9) 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〕
- 10) 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〕
- 11) 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〕
- 12) 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) 注入液、排液の出納に注意すること。
- 2) 本剤の投与初期は、水分摂取量及び透析液の組合せによる除水量の管理に十分注意すること。
- 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) 本剤使用時に発疹等の皮膚反応が生じ、症状が継続もしくは悪化する場合には、本剤の使用を中止し、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 5) 腹膜炎を合併することがある²⁾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共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）。排液の混濁が認められた場合、直ちに医師に報告すること。医師は抗菌薬投与の必要性を考慮すること。
 - ③本剤使用時に原因不明の排液混濁が認められた場合、直ちに本剤の使用を中止すること。使用中により排液混濁が消失した場合、注意深い観察下においてのみ使用を再開すること。再開後に、再び原因不明の排液混濁が認められる場合は、本剤の使用を中止し、再投与しないこと。
- 6) 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³⁾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、局所性又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

- 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。特に、本剤使用時には血清ナトリウム及びクロール値の低下並びにアルカリホスファターゼ値の上昇が認められるので注意すること。
- 8) 本剤を投与されている患者の血糖値の測定には、イコデキストリンやマルトースの影響を受ける旨添付文書に記載されている血糖測定用試薬及び測定器は使用しないこと。[偽高値を示すことがあり、インスリン投与が必要な患者においては、インスリンの過量投与につながり低血糖を来すおそれがある。[6. 臨床検査に及ぼす影響]の項参照]

3. 副作用

副作用等発現状況の概要

海外臨床試験を含む対象537例（国内44例、海外493例）中、135例（25.1%）に臨床検査値の変動を含む副作用が報告された。その主なものは、発疹27例（5.0%）、低血圧17例（3.2%）、高血圧14例（2.6%）、血液浸透圧上昇13例（2.4%）、脱水10例（1.9%）、浮動性めまい9例（1.7%）、腹痛8例（1.5%）、剥脱性皮膚炎8例（1.5%）、そう痒症8例（1.5%）、低クロール血症4例（0.7%）等であった。（承認時）

使用成績調査対象377例中、72例（19.1%）に臨床検査値の変動を含む副作用が報告された。その主なものは、AI-P上昇11例（2.9%）、低ナトリウム血症8例（2.1%）、低クロール血症6例（1.6%）、低カリウム血症5例（1.3%）、腹膜炎5例（1.3%）、そう痒症4例（1.1%）、LDH上昇4例（1.1%）等であった。（再審査終了時）

1) 重大な副作用

①心・血管障害

急激な脱水による循環血液量減少、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被嚢性腹膜硬化症（EPS）

被嚢性腹膜硬化症（EPS）があらわれるおそれがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[「2.重要な基本的注意 6）」の項参照]

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。

副作用	5%以上	5%未満	頻度不明
精神神経系	—	筋痙攣、浮動性めまい、錯感覚、味覚消失、頭痛、構語障害、運動過多、不安、神経過敏、思考異常	—
消化器	—	口内乾燥、腹痛、口渇、腹膜炎、血性排液、下痢、消化不良、悪心、嘔吐、便秘、胃腸障害、鼓腸、腹部膨満、胃炎、腸閉塞、胃潰瘍	—
循環器	—	頻脈、心臓血管疾患、低血圧、高血圧	—
呼吸器	—	肺水腫、呼吸困難、肺障害、咳嗽増悪、しゃっくり	—
血液	—	貧血、白血球増加症、好酸球増加症	—
内分泌系	—	副甲状腺障害	—
皮膚	発疹	皮膚障害、皮膚乾燥、皮膚潰瘍、湿疹、そう痒症、剥脱性皮膚炎、爪の障害、乾癬、水疱性皮膚炎、顔面浮腫	—
肝臓	—	AST 上昇、ALT 上昇、AI-P 上昇	—
腎臓	—	腎臓痛、尿量減少	—
代謝・栄養	—	低ナトリウム血症、低クロール血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低蛋白血症、高血糖、食欲不振、脱水、循環血液量減少、循環血液量増加、低血糖症	—
その他	—	筋痛、頸部痛、耳鳴、無力症、胸痛、疼痛、浮腫、末梢性浮腫、倦怠感、発熱、せつ、感染、損傷、カテーテル機能不全、 β_2 ミクログロブリン増加、血液浸透圧上昇、体重減少、体重増加	—

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は授乳婦に対する安全性は確立されていないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、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。

5. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立されていない。

6. 臨床検査に及ぼす影響

- (1) 本剤の代謝物が血清アミラーゼの測定を妨害し低値を示す⁴⁾ので、本剤を使用中又は使用中中止後2週間以内に膵機能検査を行う場合、血清アミラーゼ以外の血清リパーゼ等の検査を行うこと。
- (2) グルコース脱水素酵素 (GDH) 法を用いた血糖測定法ではマルトースや本剤に含まれるイコデキストリン代謝物が測定結果に影響を与え、実際の血糖値よりも高値を示す場合があることが報告されている⁵⁾ため、血糖測定用試薬及び測定器の血糖測定値に対する影響について、事前に血糖測定用試薬及び測定器の製造販売業者から情報を入手すること。なお、交差反応はグルコース脱水素酵素 (GDH) 法の中でもGDH-PQQ法 (補酵素としてピロロキノリンキノンを使用した方法) で報告されている。

7. 過量投与

24時間以内に2回以上投与した際に、血漿中総デキストリン及びイコデキストリン代謝物 (マルトース等) 濃度が増加すると考えられる。この場合には、イコデキストリンを含まない腹膜透析液又は血液透析等で対処すること。また、脱水症状が認められた場合には、水分の補給を行う等の適切な処置をすること。

8. 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になるように補正して使用すること。
- 4) インスリン依存性糖尿病の患者は本剤投与開始後、インスリンの用量の変更が必要となることがある。血糖値の定期的なモニターを行い、インスリンの用量を必要に応じて調整すること。
- 5) インスリンの投与経路として腹腔内投与は認められておらず、本剤との混合によりインスリンの力価が変動するため、インスリンを本剤と混合して投与しないこと。

9. その他の注意

- 1) 本剤の長時間貯留により、腹腔内圧が上昇し腰痛の増悪・腹膜壁ヘルニアの発症等の可能性があるため、限外濾過量の増加に注意を払うこと。([薬効薬理] の項参照)

このDrug Informationは、2014年12月改訂 (第3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。

本剤は第Ⅱ相までの臨床試験の結果より、海外での第Ⅲ相試験成績をもとに承認されたため、国内での第Ⅲ相試験は実施されておりません。

●有効性

1. ダイアニールを対照とした二重盲検並行2群間比較試験（夜間8時間貯留における検討）（国内第Ⅱ相試験）⁶⁾

6) バクスター株式会社 社内資料（承認時評価資料）

CAPD患者57例を対象に、全国18施設において、本剤の夜間8時間貯留による臨床的有效性・安全性を二重盲検並行2群間比較試験により検討した。

(1) 症例取扱

慢性腎不全によるCAPD療法を施行している患者57例を登録し、そのうち治験薬投与前に中止となった3例を除く54例をITT解析対象とした。

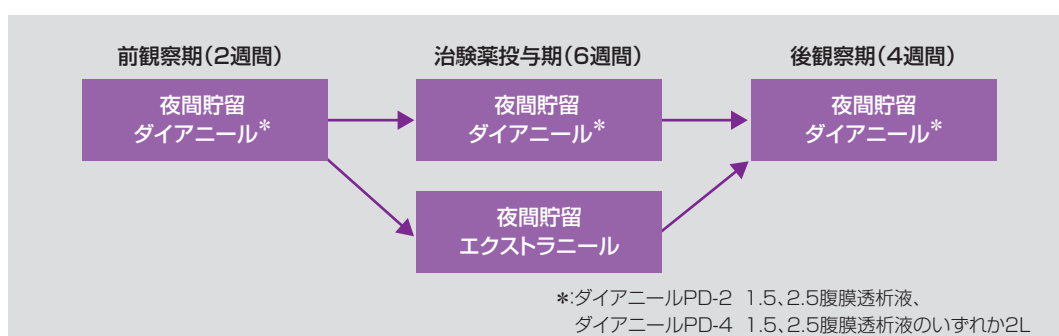
患者の選択にあたっては、年齢20歳以上、前観察期以前に12週間以上CAPD療法を継続施行していること、ダイアニールPD-2又はPD-4を用い標準的な透析処方として1日3～5回透析液交換を行っており、前観察期開始の4週間前から1回注液量を2Lで透析を行っていること、前観察期開始の4週間前から、1.36%又は2.27%ブドウ糖含有腹膜透析液（ブドウ糖透析液）を使用して1日1回8±2時間の夜間貯留を行っていた患者、の条件を満たすものとした。

薬剤群	エクストラニール群	ダイアニール群	合計
割付け症例数	28例	29例	57例
治験完了症例数	25例	25例	50例
治験離脱症例数	3例	4例	7例
治験薬投与前離脱	2例	1例	3例
投与4週未満の離脱	1例	1例	2例
投与4週以降の離脱	0例	2例	2例

(2) 投与法

治験期間を12週間とし、2週間の前観察期、6週間の治験薬投与期、4週間の後観察期を設定した。治験薬投与期に、エクストラニール群ではエクストラニール腹膜透析液2Lを夜間貯留に用い、貯留時間を8±2時間とした。ダイアニール群ではダイアニールPD-2 1.5、2.5、ダイアニールPD-4 1.5、2.5のいずれか2Lを夜間貯留に用い、貯留時間を8±2時間とした。

夜間貯留以外の透析、前観察期及び後観察期の透析にはダイアニールPD-2 1.5、2.5、4.25腹膜透析液、ダイアニールPD-4 1.5、2.5、4.25腹膜透析液のいずれかを用いた。



(3) 評価項目

主要評価項目：夜間8時間貯留の限外濾過量（投与2,4,6週）の治療群間の差、前観察期からの変動量

副次評価項目：夜間8時間貯留の腹膜透析クリアチンクリアランス（投与2,4,6週）および尿素窒素クリアランス（投与2,4,6週）の治療群間の差、前観察期からの変動量

(4) 解析計画：解析対象

- 有効性評価：ITT（少なくとも治験薬の投与を1回以上受けた症例）及び評価可能解析対象例について実施した。
- 安全性評価：ITT解析対象例について実施した。

統計学的手法

- 有効性評価：治療2群間の差の検定を反復測定共分散分析（共変量：前観察期値、95%信頼区間、 $P<0.05$ ）、前観察期からの変化量是对応のあるt検定を用いた。透析効果度は χ^2 検定又はFisherの直接確率を用いた。
- 安全性評価：安全性の評価項目のうち有害事象を除いた連続変数項目に関しては、各調査時期における実測値及び前観察期終了時の実測値からの変動量に関して1標本t検定により有意差を検定した。治療群間比較は前観察期終了時からの変動量について共分散分析法（共変量：前観察期値）を行った。有害事象は、発現率の群間差をFisherの直接確率で評価した。また個々の有害事象について記述による比較評価を行った。安全性評価は累積 χ^2 検定又はMann-WhitneyのU検定を用いた。

(5) 患者背景

ITT解析対象54例において、身長、体重に群間差を認めた。その他の項目において差はなかった。

背景因子	エクストラニール群 26例	ダイアニール群 28例	p値 (95%信頼区間、 $p<0.05$)
身長(cm)	162.4±6.4	166.9±5.7	0.008 ¹⁾
体重(kg)	58.0±6.8	64.2±8.4	0.004 ¹⁾

1)t検定

(Mean±SD)

(6) 有効性評価

1) 夜間8時間貯留時の限外濾過量：治療群間の差（反復測定解析）（主要評価項目）

ITT解析対象では、前観察期からの変動の調整平均はエクストラニール群201.3mL、ダイアニール群-39.0mL、また、前観察期からの治療群間の変動量の差は240.3mL、 $p<0.001$ であった。

評価可能解析対象では、前観察期からの変動の調整平均はエクストラニール群206.4mL、ダイアニール群-44.5mLで、前観察期からの治療群間の変動量の差は251.0mL、 $p<0.001$ であった。

本剤投与期におけるエクストラニール群とダイアニール群の夜間8時間貯留時の限外濾過量において有意な差があることが検証された。

夜間8時間貯留時の限外濾過量：治療群間の差

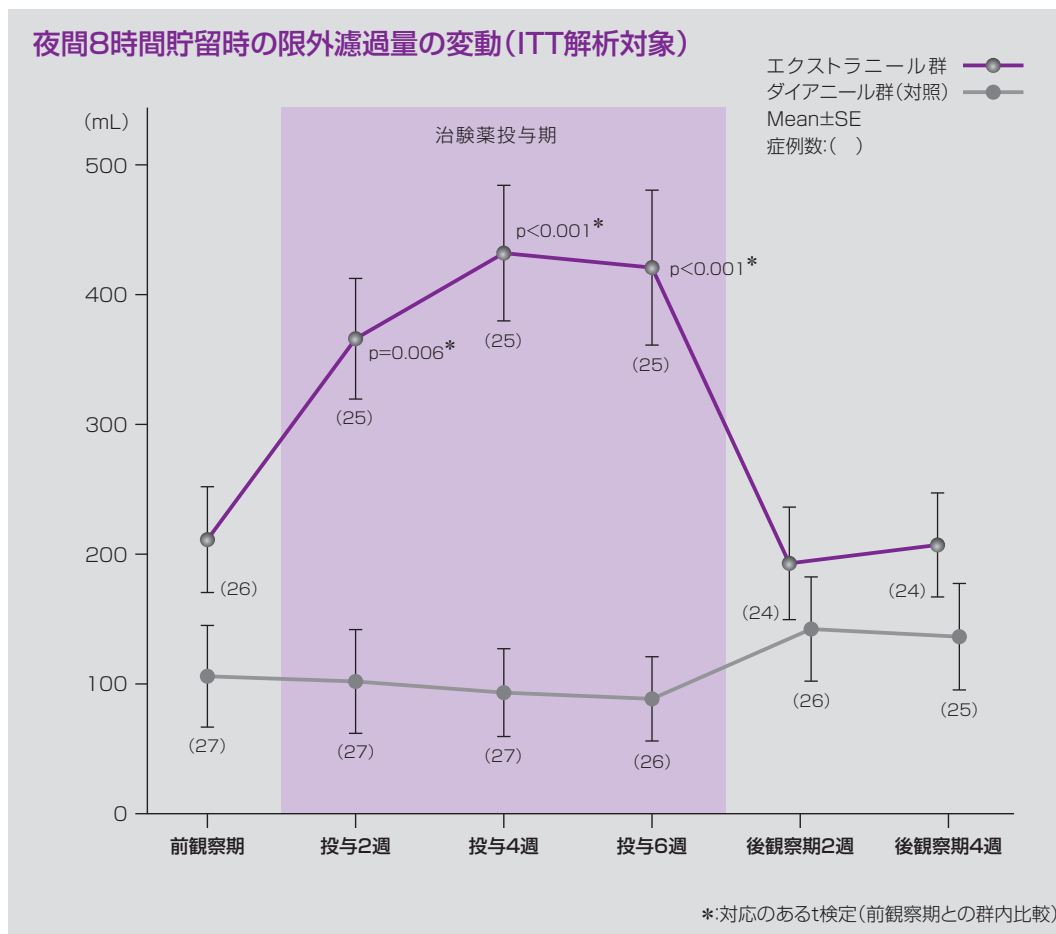
限外濾過量 (mL)	ITT解析対象		評価可能解析対象	
	エクストラニール群 26例	ダイアニール群 28例	エクストラニール群 23例	ダイアニール群 25例
前観察期からの変動量の調整平均	201.3	-39.0	206.4	-44.5
95%信頼区間	136.9 ~ 265.7	-102.9 ~ 25.0	137.6 ~ 275.2	-110.5 ~ 21.4
治療群間の差 エクストラニール群 vs ダイアニール群	240.3		251.0	
95%信頼区間	148.4 ~ 332.2		154.7 ~ 347.2	
p値 ¹⁾	<0.001		<0.001	

1) 反復測定共分散分析（共変量：前観察期値、95%信頼区間、 $P<0.05$ ）

2) 夜間8時間貯留時の限外濾過量の前観察期からの変化量（主要評価項目）

エクストラニール群では、ITT解析対象の限外濾過量は投与2週148.0mL、 $p=0.006$ ；4週230.0mL、 $p<0.001$ ；6週218.8mL、 $p<0.001$ と前観察期から有意に増加した。評価可能解析対象でもこの増加は有意であった（2週192.9mL、 $p<0.001$ ；4週219.5mL、 $p<0.001$ ；6週190.5mL、 $p=0.002$ ）。ITT及び評価可能解析対象共に後観察期における前観察期からの変動に差はなかった。

ダイアニール群では、ITT及び評価可能解析対象共に、投与2,4,6週の限外濾過量は前観察期と差はなかった。評価可能解析対象では、6週で前観察期から有意に減少した（-37.4mL、 $p=0.034$ ）。後観察期の限外濾過量は前観察期の値と差はなかった。



3) 腹膜透析クリアチンクリアランス：治療群間の差（反復測定解析）（副次評価項目）

ITT解析対象では、前観察期からの変動の調整平均はエクストラニール群0.425mL/分、ダイアニール群-0.038mL/分、また、前観察期からの治療群間の変動量の差は0.436 mL/分、 $p < 0.001$ であった。
 評価可能解析対象では、前観察期からの変動の調整平均はエクストラニール群0.601mL/分、ダイアニール群-0.077mL/分で、前観察期からの治療群間の変動量の差は0.678mL/分、 $p < 0.001$ であった。
 本剤投与期における夜間8時間貯留時の腹膜透析クリアチンクリアランスは、ダイアニール群に比しエクストラニール群が有意に高かった。

腹膜透析クリアチンクリアランス：治療群間の差

腹膜透析クリアチンクリアランス	ITT解析対象		評価可能解析対象	
	エクストラニール群 26例	ダイアニール群 28例	エクストラニール群 23例	ダイアニール群 25例
前観察期からの変動量の調整平均 (mL/分)	0.425	-0.038	0.601	-0.077
95%信頼区間 (mL/分)	0.260 ~ 0.590	-0.202 ~ 0.126	0.393 ~ 0.808	-0.271 ~ 0.116
治療群間の差 エクストラニール群 vs ダイアニール群 (mL/分)	0.463		0.678	
95%信頼区間 (mL/分)	0.228 ~ 0.698		0.391 ~ 0.965	
p値 ¹⁾	<0.001		<0.001	

1) 反復測定共分散分析（共変量：前観察期値、95%信頼区間、 $P < 0.05$ ）

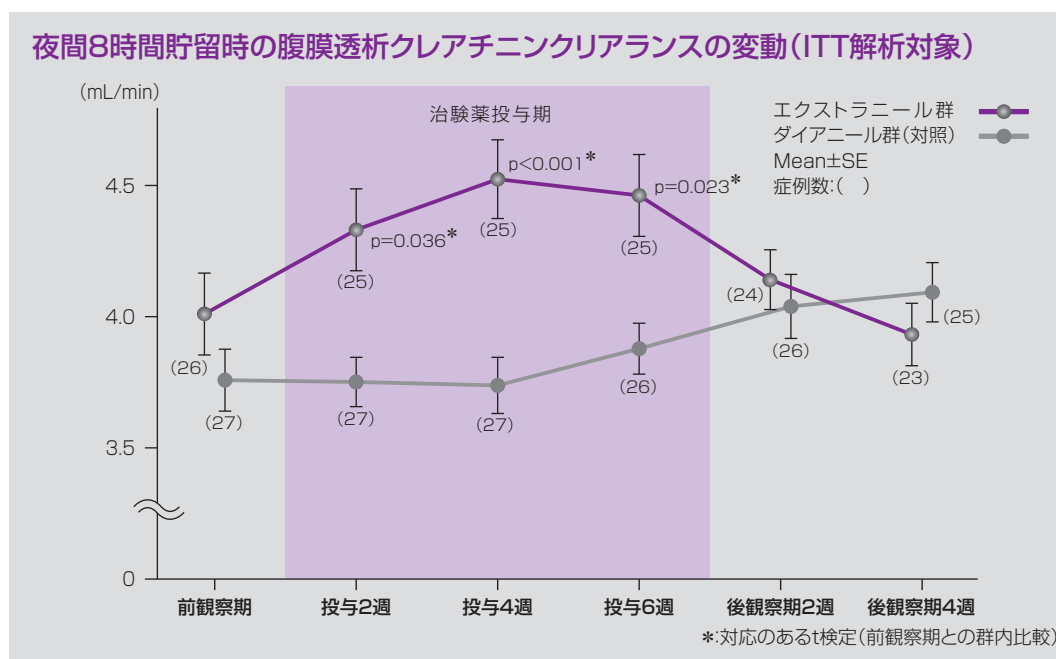
4) 夜間8時間貯留時の腹膜クリアチンクリアランスの前観察期からの変化量（副次評価項目）

エクストラニール群では、ITT解析対象の腹膜透析クリアチンクリアランスは投与2週0.290mL/分、 $p = 0.036$ ；4週0.428mL/分、 $p < 0.001$ ；6週0.366mL、 $p = 0.023$ と有意に増加した。評価可能解析対象でもこの増加は有意であった（2週0.452mL/分、 $p = 0.010$ ；4週0.570mL/分、 $p = 0.006$ ；6週0.533mL、 $p = 0.041$ ）。

ITT及び評価可能解析対象共に後観察期における前観察期からの変動に差はなかった。

ダイアニール群では、ITT及び評価可能解析対象共に、投与2,4,6週の腹膜透析クリアチンクリアランスは前観察期と差はなかった。後観察期における前観察期からの変動に差はなかった。

前観察期に比し本剤投与期における夜間8時間貯留時の腹膜透析クリアチンクリアランスにおいてエクストラニール群は有意に高く、ダイアニール群では有意な差がなかった。



5) 腹膜透析尿素窒素クリアランス：治療群間の差（反復測定解析）（副次評価項目）

ITT解析対象では、前観察期からの変動の調整平均はエクストラニール群0.190mL/分、ダイアニール群-0.115mL/分、また、前観察期からの治療群間の変動量の差は0.305mL/分、 $p=0.022$ であった。

評価可能解析対象では、前観察期からの変動の調整平均はエクストラニール群0.434mL/分、ダイアニール群-0.137mL/分で、前観察期からの変動量の差は0.571mL/分、 $p<0.001$ であった。

本剤投与期における夜間8時間貯留時の腹膜透析尿素窒素クリアランスは、ダイアニール群に比しエクストラニール群が有意に高かった。

腹膜透析尿素窒素クリアランス：治療群間の差

腹膜透析尿素窒素クリアランス	ITT解析対象		評価可能解析対象	
	エクストラニール群 26例	ダイアニール群 28例	エクストラニール群 23例	ダイアニール群 25例
前観察期からの変動量の調整平均 (mL/分)	0.190	-0.115	0.434	-0.137
95%信頼区間 (mL/分)	0.011 ~ 0.370	-0.294 ~ 0.064	0.225 ~ 0.644	-0.332 ~ 0.059
治療群間の差 エクストラニール群 vs ダイアニール群 (mL/分)	0.305		0.571	
95%信頼区間 (mL/分)	0.047 ~ 0.564		0.281 ~ 0.861	
p値 ¹⁾	0.022		<0.001	

1) 反復測定共分散分析（共変量：前観察期値、95%信頼区間、 $P<0.05$ ）

6) 夜間8時間貯留時の腹膜透析尿素窒素クリアランスの前観察期からの変化量（副次評価項目）

エクストラニール群では、ITT解析対象の腹膜透析尿素窒素クリアランスは前観察期と本剤投与期（投与2,4,6週）において差はなかった。評価可能解析対象において、本剤投与2週で有意な増加（0.347ml/分、 $p=0.037$ ）を認めたが、それ以外の投与期では差がなかった。

ITT及び評価可能解析対象共に後観察期における前観察期からの変動に差はなかった。

ダイアニール群では、ITT及び評価可能解析対象共に、投与2,4,6週の腹膜透析尿素窒素クリアランスは前観察期と差はなかった。後観察期における前観察期からの変動に差はなかった。

(7) 安全性評価

治験薬投与期及び後観察期に、エクストラニール群では23例（88.5%）67件、ダイアニール群では21例（75.0%）71件の有害事象が発現した。そのうち、治験薬と「関連性あり」と判定されたものは、エクストラニール群で15件、ダイアニール群で14件であった。

主な有害事象は消化器障害（9例34.6%）、抵抗機構障害（8例30.8%）、一般的全身障害（7例26.9%）であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象は認められなかった。治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象は、ダイアニール群で1例（限外濾過量減少）であった。

投与期及び後観察期に5%以上の患者で発現した有害事象

副作用分類	投与期		後観察期		合計	
	エクストラニール群 26例	ダイアニール群(対照) 28例	エクストラニール群 26例	ダイアニール群(対照) 28例	エクストラニール群 26例	ダイアニール群(対照) 28例
有害事象発現例数	19(73.1)	17(60.7)	9(34.6)	13(46.4)	23(88.5)	21(75.0)
皮膚・皮膚附属器障害	6(23.1)	1(3.6)	1(3.8)	0(0.0)	6(23.1)	1(3.6)
かゆみ	2(7.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(7.7)	0(0.0)
筋・骨格系障害	0(0.0)	3(10.7)	0(0.0)	2(7.1)	0(0.0)	5(17.9)
中枢・末梢神経系障害	1(3.8)	4(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.8)	4(14.3)
自律神経系障害	2(7.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(7.7)	0(0.0)
聴覚・前庭障害	0(0.0)	2(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(7.1)
耳鳴	0(0.0)	2(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(7.1)
消化器障害	9(34.6)	6(21.4)	1(3.8)	4(14.3)	10(38.5)	9(32.1)
嘔吐	3(11.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(11.5)	0(0.0)
下痢	4(15.4)	3(10.7)	0(0.0)	0(0.0)	4(15.4)	3(10.7)
食欲不振	1(3.8)	0(0.0)	1(3.8)	0(0.0)	2(7.7)	1(3.6)
腹痛	0(0.0)	2(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(7.1)
胃不快感	2(7.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(7.7)	0(0.0)
代謝・栄養障害	2(7.7)	2(7.1)	1(3.8)	0(0.0)	3(11.5)	2(7.1)
高カリウム血症	1(3.8)	1(3.6)	1(3.8)	0(0.0)	2(7.7)	1(3.6)
心・血管障害(一般)	3(11.5)	3(10.7)	1(3.8)	0(0.0)	4(15.4)	3(10.7)
血圧上昇	2(7.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(7.7)	0(0.0)
高血圧悪化	1(3.8)	2(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.8)	2(7.1)
呼吸器系障害	0(0.0)	3(10.7)	2(7.7)	2(7.1)	2(7.7)	4(14.3)
咳	0(0.0)	2(7.1)	1(3.8)	0(0.0)	1(3.8)	2(7.1)
泌尿器系障害	2(7.7)	1(3.6)	1(3.8)	1(3.6)	3(11.5)	2(7.1)
血清β ₂ -ミクログロブリン上昇	2(7.7)	1(3.6)	0(0.0)	1(3.6)	2(7.7)	2(7.1)
一般的全身障害	7(26.9)	8(28.6)	3(11.5)	5(17.9)	10(38.5)	9(32.1)
体重減少	1(3.8)	0(0.0)	1(3.8)	1(3.6)	2(7.7)	1(3.6)
体重増加	0(0.0)	2(7.1)	1(3.8)	0(0.0)	1(3.8)	2(7.1)
発熱	1(3.8)	2(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.8)	2(7.1)
倦怠感	2(7.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(7.7)	0(0.0)
浮腫	1(3.8)	0(0.0)	1(3.8)	0(0.0)	2(7.7)	0(0.0)
抵抗機構障害	8(30.8)	7(25.0)	4(15.4)	3(10.7)	11(42.3)	9(32.1)
上気道感染	2(7.7)	2(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(7.7)	2(7.1)
腹膜炎	2(7.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(7.7)	0(0.0)
かぜ症候群	4(15.4)	4(14.3)	4(15.4)	1(3.6)	7(26.9)	5(17.9)

例数(%)

注:いずれかの治療群で発現率が5%以上の有害事象を示したため、器官別に示した各有害事象の発現率の合計は当該器官全体の有害事象発現率より少ない場合もある。

2. オープンラベル試験（夜間12時間貯留における検討）（国内第Ⅱ相試験）⁷⁾

7) バクスター株式会社 社内資料（承認時評価資料）

CAPD患者18例を対象に、本剤の夜間12時間貯留による臨床的有効性・安全性をオープンラベル試験により検討した。

(1) 症例取扱

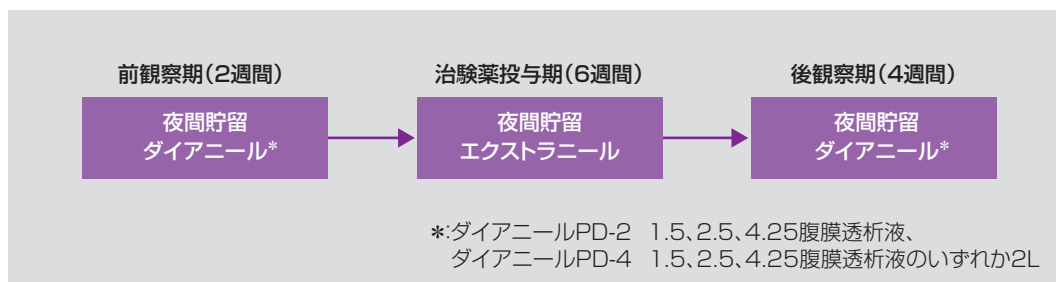
慢性腎不全により12週間以上継続してCAPD療法を施行している患者18例を登録し、全例をITT解析対象とし、治験実施計画から逸脱した4例を除く14例を評価可能解析対象とした。

患者の選択にあたっては、年齢20歳以上、前観察期以前に12週間以上CAPD療法を継続施行していること、前観察期開始4週間以前より透析液の全交換をダイアニールPD-2又はPD-4のいずれか2Lを用いて1日3～5回透析液交換を行っており、1.36%ブドウ糖含有腹膜透析液を使用して1日1回8±2時間の夜間貯留を標準的透析処方としていた患者、の条件を満たすものとした。

(2) 投与法

治験期間を12週間とし、2週間の前観察期、6週間の治験薬投与期、4週間の後観察期を設定した。治験薬投与期に、エクストラニール腹膜透析液2Lを夜間貯留に用い、貯留時間を12±2時間とした。

夜間貯留以外の透析、前観察期及び後観察期の透析にはダイアニールPD-2 1.5、2.5、4.25腹膜透析液、ダイアニールPD-4 1.5、2.5、4.25腹膜透析液のいずれかを用いた。



(3) 評価項目

主要評価項目：夜間12時間貯留時（投与3日、4週、6週）の限外濾過量

副次評価項目：夜間12時間貯留時(投与3日、4週、6週)の腹膜透析クレアチンクリアランス、腹膜透析尿素窒素クリアランス

(4) 解析計画：解析対象

- 有効性評価：ITT（少なくとも治験薬の投与を1回以上受けた症例）及び評価可能解析対象例について実施した。
- 安全性評価：ITT解析対象例について実施した。

統計学的手法

- 有効性評価：夜間貯留時の限外濾過量の前観察期からの変動が有意かどうかについての検討には対応のあるt検定及び反復測定共分散分析（共変量：前観察期値、95%信頼区間、 $P < 0.05$ ）を用いた。治験薬投与中の安定性も検討した。治験薬投与期中、線形又は二次式的変動傾向が認められないことを安定とすることとした。
- 安全性評価：連続変数の項目に関して、前観察期からの変動量を対応のあるt検定を用いて解析した。

(5) 患者背景

ITT解析対象18例の背景は以下のとおりであった。

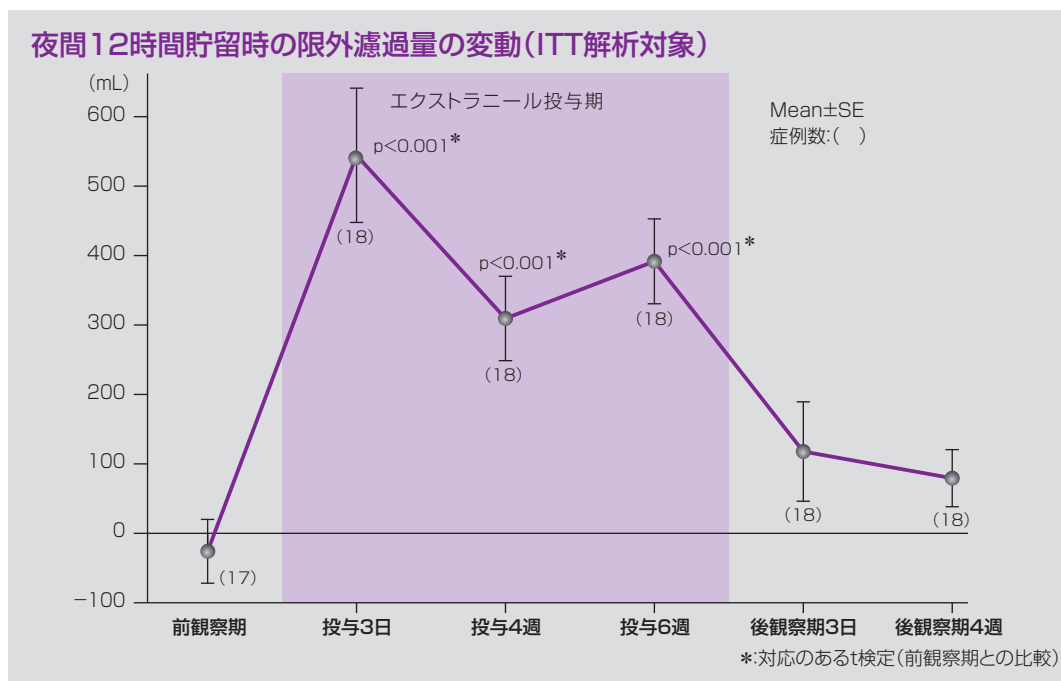
年齢(歳)	51.9±13.4
身長(cm)	161.4±7.37
体重(kg)	60.1±8.1
原疾患	慢性糸球体腎炎 12例 糖尿病性腎症(NIDDM) 2例 その他 1例 不明 3例
透析導入後の施行期間(月)	41.0±34.3
現在の透析療法施行期間(月)	39.3±34.6

(Mean±SD)

(6) 有効性評価

1) 夜間12時間貯留時の限外濾過量 (主要評価項目)

ITT解析対象において、前観察期(1.36%ブドウ糖含有腹膜透析液8±2時間貯留)と比し、エクストラニール投与期(エクストラニール12±2時間貯留)(投与3日、4週、6週)における限外濾過量の変動量の調整平均は3日目566.5mL, $p<0.001$; 4週目324.1mL, $p<0.001$; 6週目407.1mL, $p<0.001$ と有意に増加した。本剤投与期全体の限外濾過量の変動量の調整平均は432.5mL, $p<0.001$ と有意に増加した。評価可能解析対象においても、前観察期と比しエクストラニール投与期における限外濾過量の変動量の調整平均は3日目622.3mL, $p=0.005$; 4週目304.2mL, $p=0.005$; 6週目383.4mL, $p<0.001$ と有意に増加した。本剤投与期全体の限外濾過量の変動量の調整平均は440.5mL, $p=0.002$ と有意に増加した。

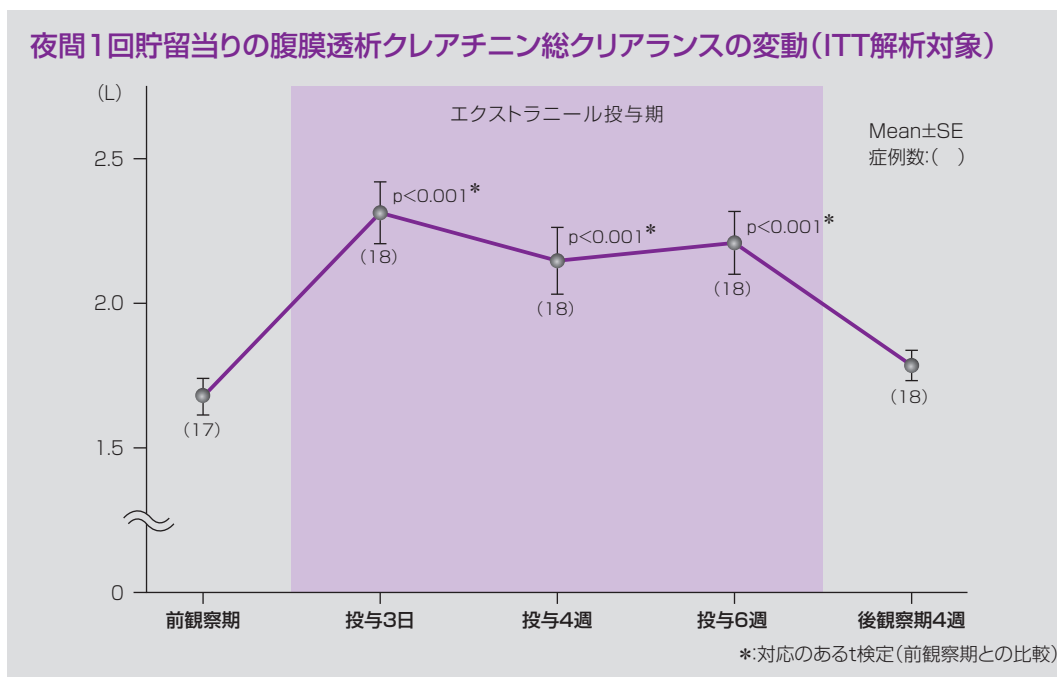


2) 腹膜透析クレアチンクリアランス (副次評価項目)

本試験の夜間貯留時間は前観察期8時間、本剤投与期12時間と異なるため、夜間1回貯留当りのクレアチン総クリアランス (L) を評価した。

ITT解析対象において、前観察期と比し、エクストラニール投与期 (投与3日、4週、6週) における夜間貯留時における腹膜透析クレアチン総クリアランスの変動量の調整平均は3日目0.621L, $p<0.001$; 4週目0.448L, $p<0.001$; 6週目0.512L, $p<0.001$ と有意に増加した。本剤投与期全体の限外濾過量の変動量の調整平均は0.527L, $p<0.001$ と有意に増加した。

評価可能解析対象においても、前観察期と比しエクストラニール投与期における夜間貯留時における腹膜透析クレアチン総クリアランスの変動量の調整平均は3日目0.614L, $p<0.001$; 4週目0.462L, $p<0.001$; 6週目0.483L, $p<0.001$ と有意に増加した。本剤投与期全体の限外濾過量の変動量の調整平均は0.520L, $p<0.001$ と有意に増加した。

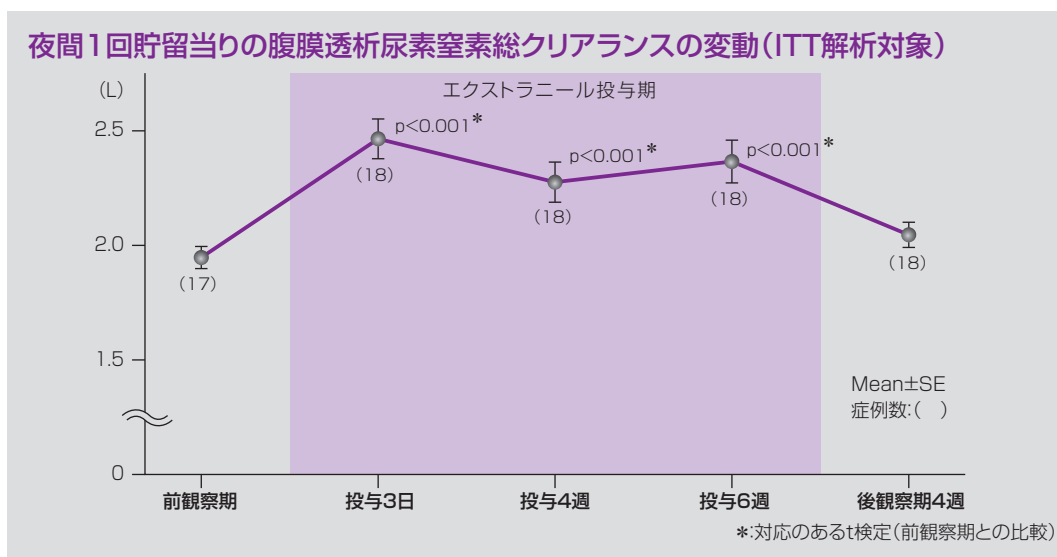


3) 腹膜透析尿素窒素クリアランス (副次評価項目)

本試験の夜間貯留時間は前観察期8時間、本剤投与期12時間と異なるため、夜間1回貯留当りの尿素窒素総クリアランス (L) を評価した。

ITT解析対象において、前観察期と比し、エクストラニール投与期 (投与3日、4週、6週) における夜間貯留時における腹膜透析尿素窒素総クリアランスの変動量の調整平均は3日目0.509L, $p<0.001$; 4週目0.307L, $p<0.001$; 6週目0.391L, $p<0.001$ と有意に増加した。本剤投与期全体の限外濾過量の変動量の調整平均は0.402L, $p<0.001$ と有意に増加した。

評価可能解析対象においても、前観察期と比しエクストラニール投与期における夜間貯留時における腹膜透析尿素窒素総クリアランスの変動量の調整平均は3日目0.494L, $p<0.001$; 4週目0.314L, $p=0.007$; 6週目0.326L, $p<0.001$ と有意に増加した。本剤投与期全体の限外濾過量の変動量の調整平均は0.378L, $p<0.001$ と有意に増加した。



(7) 安全性評価

治験薬投与期及び後観察期に15例（83.3%）に51件の有害事象が発現した。そのうち、治験薬と「関連性あり」と判定されたものは、15件であった。

主な有害事象は一般的全身障害（10例55.6%）で、消化管障害（7例38.9%）、皮膚・皮膚付属器障害（5例27.8%）であった。

治験薬と関連のある重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

投与期及び後観察期に発現した有害事象

副作用分類	例数(%)	副作用分類	例数(%)	副作用分類	例数(%)
有害事象あり	15(83.3)	中枢・末梢神経系障害	1 (5.6)	内分泌障害	1 (5.6)
一般的全身障害	10(55.6)	下肢痙直	1 (5.6)	副甲状腺機能障害	2 (5.6)
胸痛	2(11.1)	視覚障害	1 (5.6)	心・血管障害(一般)	2(11.1)
頭痛	1 (5.6)	結膜炎	1 (5.6)	高血圧	1 (5.6)
体重減少	2(11.1)	聴覚・前庭障害	1 (5.6)	低血圧	1 (5.6)
体重増加	1 (5.6)	耳鳴	1 (5.6)	心拍・律動障害	1 (5.6)
倦怠感	1 (5.6)	精神障害	1 (5.6)	頻脈	1 (5.6)
下肢部浮腫	1 (5.6)	不眠症	1 (5.6)	呼吸器系障害	4(22.2)
下腿浮腫	1 (5.6)	消化管障害	7(38.9)	喀痰増加	1 (5.6)
口臭	1 (5.6)	悪心	1 (5.6)	気管支炎	1 (5.6)
下肢痛	1 (5.6)	嘔吐	1 (5.6)	咳	3(16.7)
除水量低下	2(10.5)	食欲不振	3(16.7)	肺炎	1 (5.6)
抵抗機構障害	4(22.2)	腹部膨満感	2(11.1)	白血球・網内系障害	2(11.1)
かぜ症候群	4(22.2)	腸炎	1 (5.6)	白血球増多症	1 (5.6)
皮膚・皮膚付属器障害	5(27.8)	代謝・栄養障害	4(22.2)	好中球増多症	1 (5.6)
顔面湿疹	1 (5.6)	口渇	1 (5.6)	泌尿器系障害	1 (5.6)
皮膚乾燥	1 (5.6)	血清無機リン上昇	1 (5.6)	尿量減少	1 (5.6)
そう痒感	3(16.7)	高カルシウム血症	1 (5.6)		
		低ナトリウム血症	1 (5.6)		

3. ブドウ糖含有腹膜透析液を対照としたオープンラベル・無作為化群間比較試験(8及び12時間貯留、長期投与試験等)(海外データ)⁸⁾(参考)

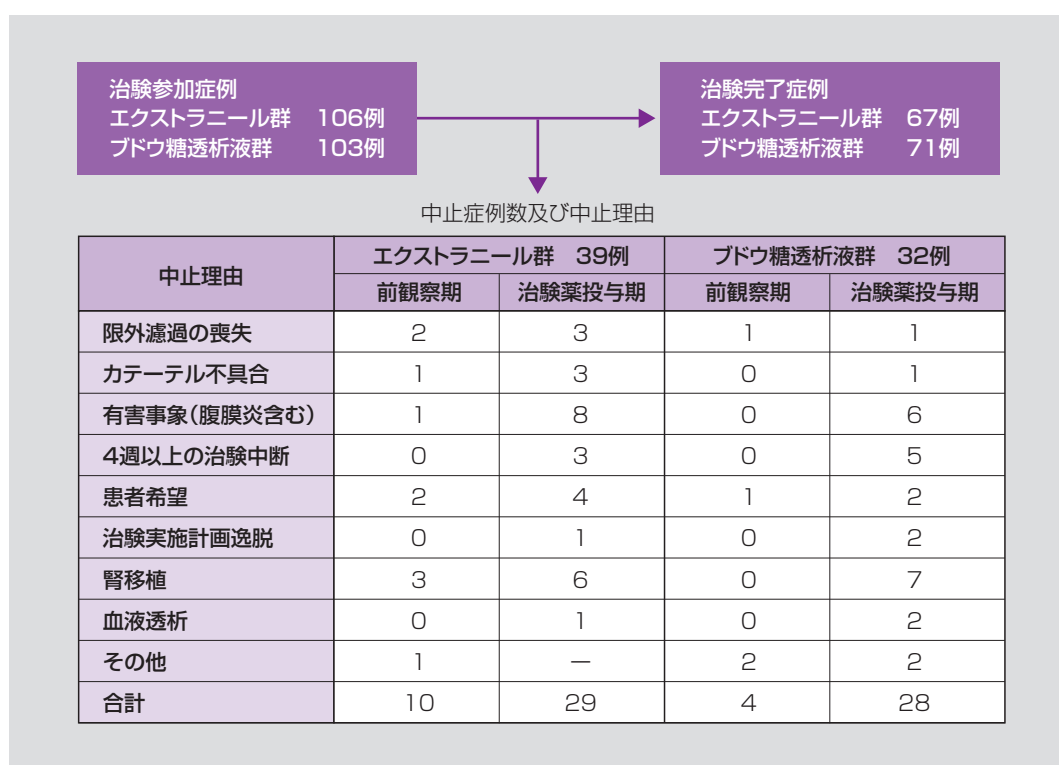
審査の過程で照会事項に対する回答として提出された承された資料

8) Mistry C, et al., A randomized multicenter clinical trial comparing isosmolar Icodextrin with hyperosmolar glucose solutions in CAPD. *Kidney Int* 1994; 46: 496-503.

CAPD患者を対象に、本剤を8時間及び12時間の貯留に使用し、その有効性及び安全性をブドウ糖含有腹膜透析液(ブドウ糖透析液)を対照薬とする無作為化2群間比較試験により検討した。

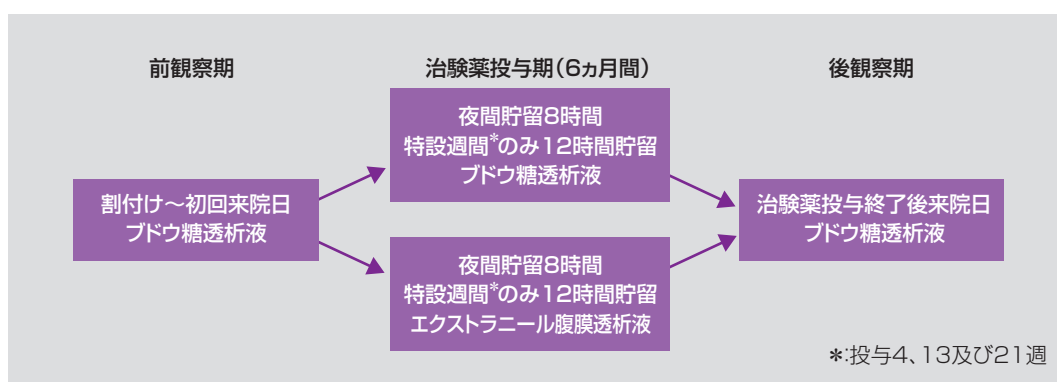
(1) 症例取扱

慢性腎不全により3ヵ月以上継続してCAPD療法を施行している患者209例を登録し、前観察期中に14例、治験薬投与期中に57例の計71例が治験を中止した。主な中止理由は有害事象及び腎移植であった。患者の選択にあたっては、年齢18歳以上、腹膜透析の日中処方として1.36%ブドウ糖透析液で2～3回と、2.27%又は3.86%で1回あるいは1.36%で3～4回交換を行っている患者、の条件を満たすものとした。



(2) 投与法

割付けから初回来院日までを前観察期とし、その後6ヵ月間を治験薬投与期とした。治験薬投与期に、エクストラニール群ではエクストラニール腹膜透析液1.5又は2Lを夜間貯留に用い、ブドウ糖透析液群では1.36%、2.27%及び3.86%ブドウ糖透析液1.5又は2Lを夜間貯留に用い、それぞれ貯留時間を8時間とした。さらに、投与4、13及び21週を貯留時間を12時間とした「特設週間」とした。



(3) 評価項目

主要評価項目：夜間12時間貯留時（投与4,13,21週）の限外濾過量

副次評価項目：夜間12時間貯留時（投与3,12,20週）の限外濾過量

(4) 解析計画：検定はすべて両側検定、信頼水準を5%とする。有効性の主要評価項目の解析は割付けられた全症例（ITT症例）及び有効性評価対象症例で行った。有効性の評価項目である限外濾過量は患者による日々の記録データを用い、各週の中央値をその症例のその週の値とした。治療群の比較は4、13及び21週目の特設週間における夜間12時間貯留の限外濾過量で行い、検定には2標本t検定を用いた。その他の有効性の評価項目は有効性評価対象症例で行った。安全性の解析はITT症例で行った。

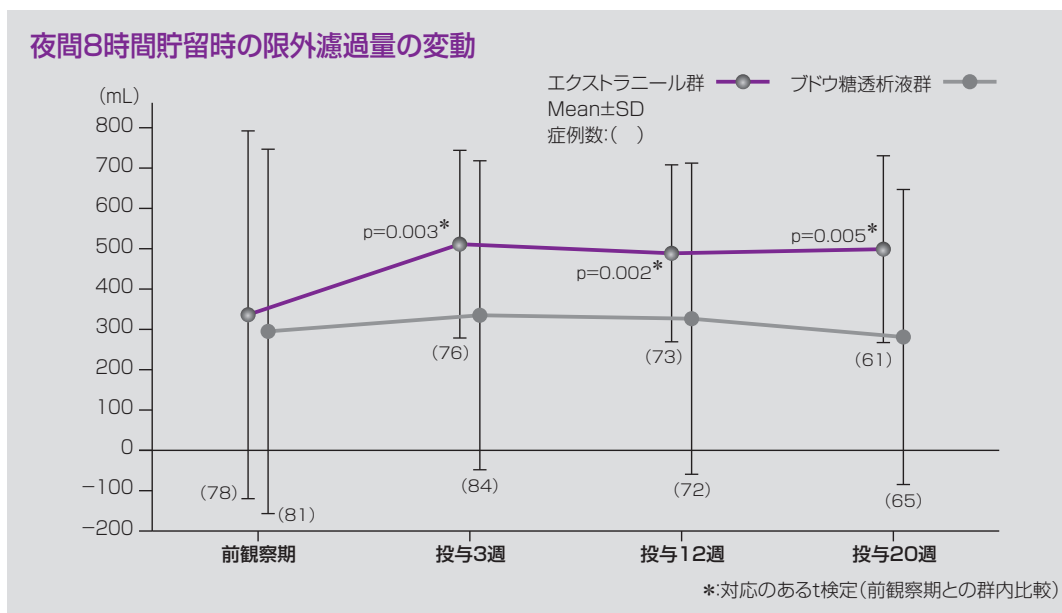
(5) 患者背景

エクストラニール群と対象薬のブドウ糖透析液群の各種背景因子に差はなかった（両側検定、信頼水準5%）。

(6) 有効性評価

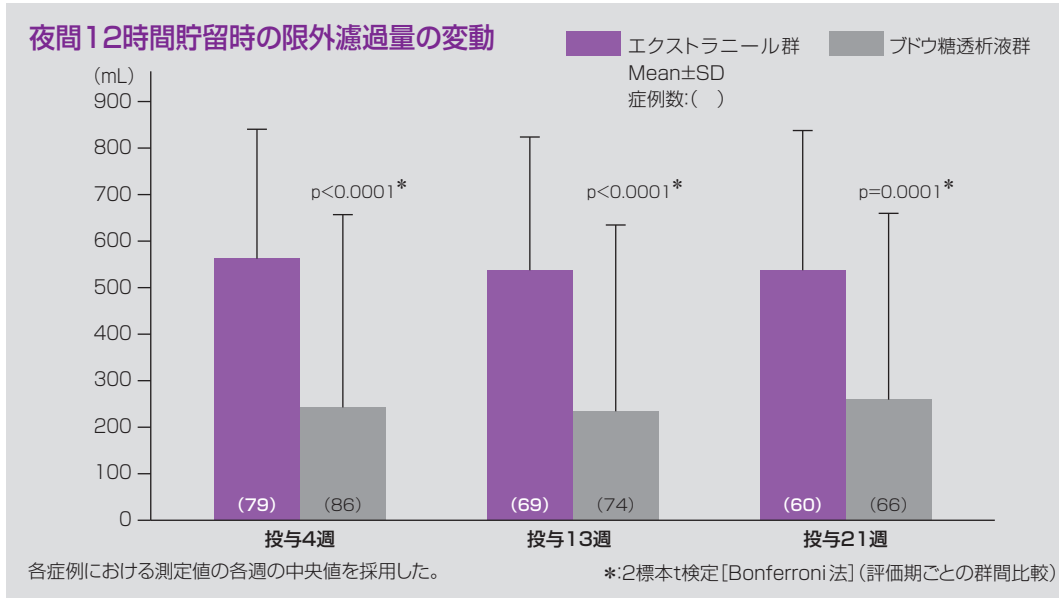
1) 夜間8時間貯留時の限外濾過量（副次評価項目）

前観察期における夜間8時間貯留時の限外濾過量は336.2mLに対し、本剤投与期におけるエクストラニール群の夜間8時間貯留時の限外濾過量は、投与3週目511.3mL, $p=0.003$; 12週目488.6mL, $p=0.002$; 20週498.9mL, $p=0.005$ であり有意に増加した。ブドウ糖透析液群においては前観察期と本剤投与期における限外濾過量に差はなかった。



2) 夜間12時間貯留時の限外濾過量（主要評価項目）

本剤投与期におけるエクストラニール群とブドウ糖透析液群の夜間12時間貯留時の限外濾過量は、投与4週目556.8mL vs.235.6mL, $p<0.001$; 13週目533.0mL vs. 225.8mL, $p<0.001$; 21週533.4mL vs. 253.2mL, $p=0.001$ であり、ブドウ糖透析液群に比しエクストラニール群が有意に多かった。ブドウ糖透析液群に比しエクストラニール群が夜間12時間貯留時の限外濾過量において有意な差があることが検証された。



(7) 安全性評価

前観察期及び治験薬投与期に、エクストラニール群では8例(7.5%)19件、ブドウ糖透析液群では6例(5.8%)14件の有害事象が発現した。

治験薬投与期のエクストラニール群の重篤な有害事象は7例(6.6%)15件で、主に循環器関連(脳血管障害2件、心筋梗塞2件、高血圧1件、肺塞栓症1件)であった。ブドウ糖透析液群の重篤な有害事象は6例(5.8%)14件で、主に循環器関連(心筋梗塞4件、心不全1件、動脈血栓症1件)であった。

エクストラニールと「関連性あり」と判定されたものは1件であった。その症例では前観察期からエクストラニール使用時にかけて限外濾過量が低下し体液過剰が生じ心不全を引き起こす原因となった。

死亡はブドウ糖透析液群で2例、エクストラニール群で1例であり、本症例は脳血管障害のため治験中止から1週間後に死亡した。

重篤な有害事象

重篤な有害事象		エクストラニール群(106例)		ブドウ糖透析液群(103例)	
		前観察期	治験薬投与期	前観察期	治験薬投与期
報告件数		4(3.8)	15(14.2)	0(0.0)	14(13.6)
症例数		1(0.9)	7(6.6)	0(0.0)	6(5.8)
循環器系	心不全	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.0)
	脳血管障害	0(0.0)	2(1.9)	0(0.0)	0(0.0)
	高血圧	0(0.0)	1(0.9)	0(0.0)	0(0.0)
	心筋梗塞	0(0.0)	2(1.9)	0(0.0)	4(3.9)
	肺塞栓症	0(0.0)	1(0.9)	0(0.0)	0(0.0)
	動脈血管床	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.0)
神経系/感覚器系	大発作痙攣	0(0.0)	1(0.9)	0(0.0)	0(0.0)
呼吸器系	胸部感染症	1(0.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	肺炎	1(0.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.0)
外科処置	腎摘出術	0(0.0)	1(0.9)	0(0.0)	0(0.0)
症状/症候群	失語症	0(0.0)	1(0.9)	0(0.0)	0(0.0)
	失神	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.0)
	徐脈	0(0.0)	1(0.9)	0(0.0)	0(0.0)
	息切れ	1(0.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	心停止/洞停止	0(0.0)	1(0.9)	0(0.0)	0(0.0)
	チアノーゼ	1(0.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	死亡	0(0.0)	1(0.9)	0(0.0)	2(1.9)
	頭痛	0(0.0)	1(0.9)	0(0.0)	0(0.0)
	片麻痺	0(0.0)	1(0.9)	0(0.0)	0(0.0)
	傾眠症	0(0.0)	1(0.9)	0(0.0)	0(0.0)
	浮腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.0)
	腹痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.0)
	胸痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.9)

例数(%)

● 副作用及び副作用としての臨床検査値異常

副作用の種類及び発現頻度⁹⁾

使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表（最終集計）

時 期	承認時迄の状況	使用成績調査 の累計	合 計	時 期	承認時迄の状況	使用成績調査 の累計	合 計
調査施設数	17	149	160	副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)		
調査症例数	44	377	421	皮膚および皮下組織障害	3 (6.82)	7 (1.86)	10 (2.38)
副作用等の発現症例数	14	72	86	剥脱性皮膚炎	-	1 (0.27)	1 (0.24)
副作用等の発現件数	30	129	159	皮膚乾燥	1 (2.27)	-	1 (0.24)
副作用等の発現症例率	31.82%	19.10%	20.43%	湿疹	1 (2.27)	-	1 (0.24)
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)			ヘノッホ・シェンライン紫斑病	-	1 (0.27)	1 (0.24)
感染症および寄生虫症	-	4 (1.06)	4 (0.95)	そう痒症	1 (2.27)	4 (1.06)	5 (1.19)
肝膿瘍	-	1 (0.27)	1 (0.24)	中毒性皮膚疹	-	1 (0.27)	1 (0.24)
敗血症	-	1 (0.27)	1 (0.24)	筋骨格系および結合組織障害	1 (2.27)	-	1 (0.24)
細菌性腹膜炎	-	3 (0.80)	3 (0.71)	筋痙縮	1 (2.27)	-	1 (0.24)
血液およびリンパ系障害	1 (2.27)	1 (0.27)	2 (0.48)	先天性、家族性および遺伝性障害	-	1 (0.27)	1 (0.24)
白血球増加症	1 (2.27)	-	1 (0.24)	陰嚢水腫	-	1 (0.27)	1 (0.24)
腎性貧血	-	1 (0.27)	1 (0.24)	全身障害および投与局所様態	6 (13.64)	5 (1.33)	11 (2.61)
内分泌障害	1 (2.27)	-	1 (0.24)	無力症	1 (2.27)	-	1 (0.24)
副甲状腺障害	1 (2.27)	-	1 (0.24)	胸痛	1 (2.27)	-	1 (0.24)
代謝および栄養障害	3 (6.82)	24 (6.37)	27 (6.41)	倦怠感	1 (2.27)	1 (0.27)	2 (0.48)
食欲不振	3 (6.82)	1 (0.27)	4 (0.95)	浮腫	-	1 (0.27)	1 (0.24)
脱水	-	3 (0.80)	3 (0.71)	末梢性浮腫	1 (2.27)	-	1 (0.24)
糖尿病	-	1 (0.27)	1 (0.24)	発熱	-	1 (0.27)	1 (0.24)
高カルシウム血症	-	1 (0.27)	1 (0.24)	口渴	2 (4.55)	1 (0.27)	3 (0.71)
低アルブミン血症	-	2 (0.53)	2 (0.48)	カテーテル合併症	-	1 (0.27)	1 (0.24)
低カルシウム血症	-	1 (0.27)	1 (0.24)	臨床検査	6 (13.64)	29 (7.69)	35 (8.31)
低クロール血症	-	6 (1.59)	6 (1.43)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.27)	3 (0.80)	4 (0.95)
低カリウム血症	-	5 (1.33)	5 (1.19)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	2 (0.53)	2 (0.48)
低ナトリウム血症	1 (2.27)	8 (2.12)	9 (2.14)	β ₂ ミクログロブリン増加	1 (2.27)	2 (0.53)	3 (0.71)
低蛋白血症	-	3 (0.80)	3 (0.71)	血中アルブミン減少	-	1 (0.27)	1 (0.24)
栄養障害	-	1 (0.27)	1 (0.24)	血中クロール減少	-	3 (0.80)	3 (0.71)
神経系障害	1 (2.27)	7 (1.86)	8 (1.90)	血中コレステロール減少	-	1 (0.27)	1 (0.24)
意識変容状態	-	1 (0.27)	1 (0.24)	血中クレアチニン増加	-	1 (0.27)	1 (0.24)
脳出血	-	1 (0.27)	1 (0.24)	血中乳酸脱水素酵素増加	-	4 (1.06)	4 (0.95)
構語障害	1 (2.27)	-	1 (0.24)	血液浸透圧上昇	-	1 (0.27)	1 (0.24)
味覚異常	-	1 (0.27)	1 (0.24)	血中カリウム減少	-	2 (0.53)	2 (0.48)
頭痛	-	2 (0.53)	2 (0.48)	血圧上昇	-	1 (0.27)	1 (0.24)
傾眠	-	2 (0.53)	2 (0.48)	血中ナトリウム減少	-	2 (0.53)	2 (0.48)
耳および迷路障害	1 (2.27)	-	1 (0.24)	血中甲状腺刺激ホルモン増加	-	1 (0.27)	1 (0.24)
耳鳴	1 (2.27)	-	1 (0.24)	血中尿酸増加	-	1 (0.27)	1 (0.24)
血管障害	2 (4.55)	4 (1.06)	6 (1.43)	C-反応性蛋白増加	-	1 (0.27)	1 (0.24)
高血圧	1 (2.27)	2 (0.53)	3 (0.71)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	1 (0.27)	1 (0.24)
低血圧	1 (2.27)	2 (0.53)	3 (0.71)	ロイシンアミノペプチダーゼ上昇	-	1 (0.27)	1 (0.24)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	3 (0.80)	3 (0.71)	総蛋白減少	-	2 (0.53)	2 (0.48)
チェーン・ストークス呼吸	-	1 (0.27)	1 (0.24)	体重減少	3 (6.82)	1 (0.27)	4 (0.95)
呼吸困難	-	1 (0.27)	1 (0.24)	体重増加	-	2 (0.53)	2 (0.48)
間質性肺疾患	-	1 (0.27)	1 (0.24)	白血球数減少	-	1 (0.27)	1 (0.24)
頻呼吸	-	1 (0.27)	1 (0.24)	白血球数増加	-	2 (0.53)	2 (0.48)
横隔膜破裂	-	1 (0.27)	1 (0.24)	血中アルカリホスファターゼ増加	-	11 (2.92)	11 (2.61)
胃腸障害	4 (9.09)	9 (2.39)	13 (3.09)	尿量減少	1 (2.27)	2 (0.53)	3 (0.71)
腹部膨満	2 (4.55)	1 (0.27)	3 (0.71)				
腹痛	-	1 (0.27)	1 (0.24)				
下痢	-	1 (0.27)	1 (0.24)				
口内乾燥	1 (2.27)	-	1 (0.24)				
麻痺性イレウス	-	1 (0.27)	1 (0.24)				
悪心	-	2 (0.53)	2 (0.48)				
腹膜炎	-	5 (1.33)	5 (1.19)				
嘔吐	1 (2.27)	1 (0.27)	2 (0.48)				
腸管機能障害	-	1 (0.27)	1 (0.24)				

MedDRA/J (ver10.0)

薬物動態

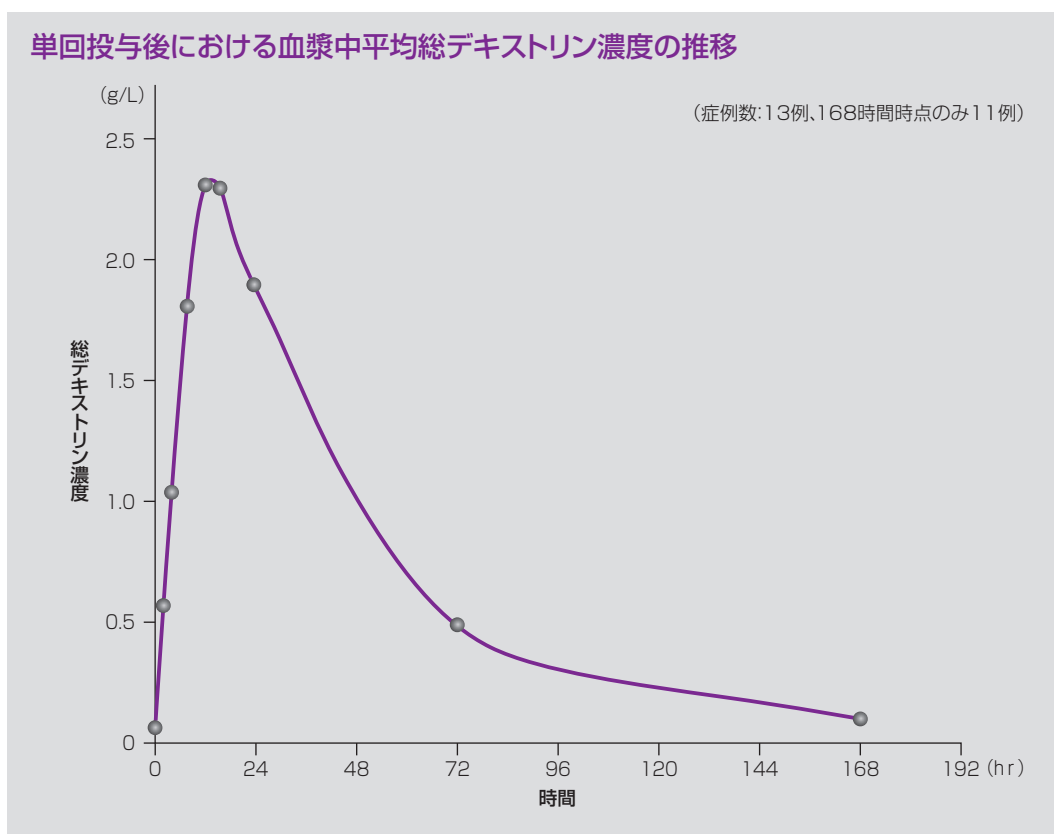
● 吸収¹⁰⁾

イコデキストリンは分子が大きいため腹腔内から全身循環への吸収は、腹膜毛細血管を介して主に吸収されるブドウ糖とは異なり、主としてリンパ管を経由すると考えられている。

腹膜透析療法施行中のESRD患者において、エクストラニール腹膜透析液2L（イコデキストリンとして150g）を12時間、単回腹腔内貯留した時、腹腔内液からのイコデキストリンの吸収率（吸収量）は41.42%（62.13g）であった。イコデキストリンの吸収量と貯留時間との間には直線的関係が成立し、12時間貯留中の吸収速度は5.1776g/hrであり、腹膜リンパ管吸収に基づく0次吸収動態モデルによく近似した。

単回投与後の血漿中動態（ESRD患者、外国人データ）¹¹⁾

本剤2Lを腹膜透析療法施行中の慢性腎不全患者13例に12時間、単回腹腔内貯留した時、血漿中総デキストリン濃度は速やかに上昇し12時間貯留終了時に最高値（ $T_{max}=12.77hr$ 、 $C_{max}=2.295g/L$ ）に到達した。血漿中半減期 $T_{1/2}$ は貯留終了後15.20hrであり、投与後7日（168時間）で投与前値に復した。総デキストリン濃度は、ブドウ糖を除く、全てのブドウ糖ポリマー量を示す。



単回腹腔内貯留時の血漿中総デキストリン濃度パラメータ(平均値±標準誤差、n=13)

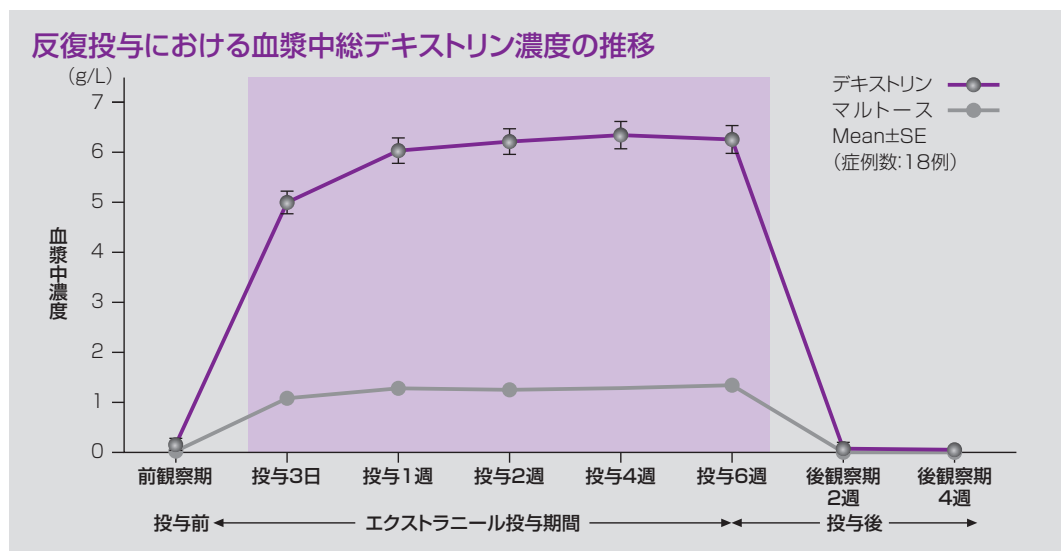
クリアランス (L/hr)	T_{max}^a (hr)	C_{max}^b (g/L)	AUC ^{c)} (g·hr/L)	$T_{1/2}^d$ (hr)
1.0946±0.1413	12.77±0.15	2.2949±0.1647	125.28±13.43	15.20±0.89

a) 12時間の貯留開始後 C_{max} 時間 b) 血漿中最高濃度 c) 血漿中濃度曲線下面積

d) 12時間の貯留終了後血漿中濃度半減期到達時間

反復投与後の血漿中動態（ESRD患者）⁷⁾

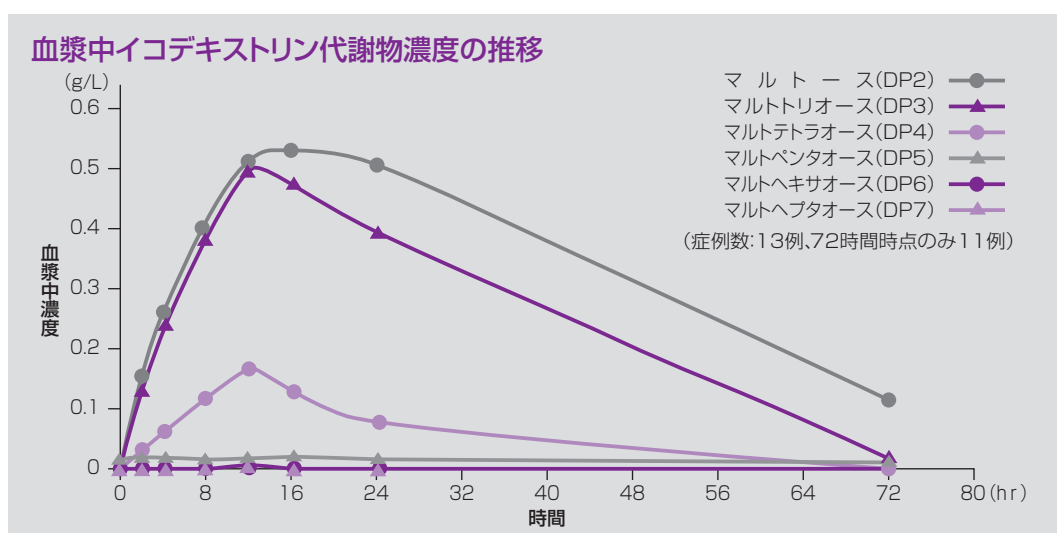
ESRD患者を対象に本剤夜間12時間貯留による6週間反復投与を行った時の血漿中総デキストリン濃度は、腹腔内からのイコデキストリンの吸収速度と、その代謝及び全身循環からの除去のバランスにより投与開始後1～2週間で定常状態に到達した。この定常状態での値は、単回投与試験で得られた、血漿中動態モデルにより算出した予測値とよく近似した。また、定常状態での血漿中総デキストリン濃度は、投与中止により2週間で本剤投与前値に復帰した。



●代謝

単回投与後の代謝（ESRD患者、外国人データ）¹¹⁾

本剤2Lを腹膜透析療法施行中の慢性腎不全患者13例に12時間、単回腹腔内貯留した時の総デキストリン及びイコデキストリン代謝物の血漿中濃度を検討した。イコデキストリンは血漿中 α -アミラーゼにより、マルトース (DP2)、マルトトリオース (DP3)、マルトテトラオース (DP4) 等に代謝され、DP2、DP3、DP4の血漿中濃度は総デキストリンと同様、いずれも12時間の貯留終了後短時間で最高値に到達し、投与後3日 (72時間) で投与前値に近づいた。マルトペンタオース (DP5)、マルトヘキサオース (DP6) 及びマルトヘプタオース (DP7) の血漿中濃度は、下図の通りであった。



●分布（ラット）¹²⁾

両側腎切除ラットにイコデキストリン含有電解質液を腹腔内投与し、PAS染色を施した組織標本の検査により生体内分布を調べた結果、肝臓、脾臓、脾臓及び腸間膜リンパ節へのPAS陽性物質の沈着は認められなかった。また、ラット反復腹腔内投与毒性試験のイコデキストリン群において、PAS染色あるいはジアスターゼ+PAS染色を施した組織標本を検査した結果、肝臓、脾臓及び腸間膜リンパ節へのPAS陽性物質の沈着はみられなかった。

●排泄（ESRD患者、外国人データ）

腹膜透析療法施行中のESRD患者において、エクストラニール腹膜透析液2Lを12時間、単回腹腔内貯留した時、全身循環中総デキストリン及びイコデキストリン代謝物は、残腎機能を有する患者では尿中に排泄され、その排泄量はクレアチンクリアランスと比例し直線的に増加した。総デキストリンの24時間排泄量（平均値±標準誤差）は、クレアチンクリアランス1mL当たり 0.473 ± 0.077 gであった。また、イコデキストリン代謝物のうちDP2及びDP3のオリゴ糖が、本剤の腹腔内貯留終了に続くブドウ糖透析液による3～4回の透析時に血漿中から除去された¹¹⁾。

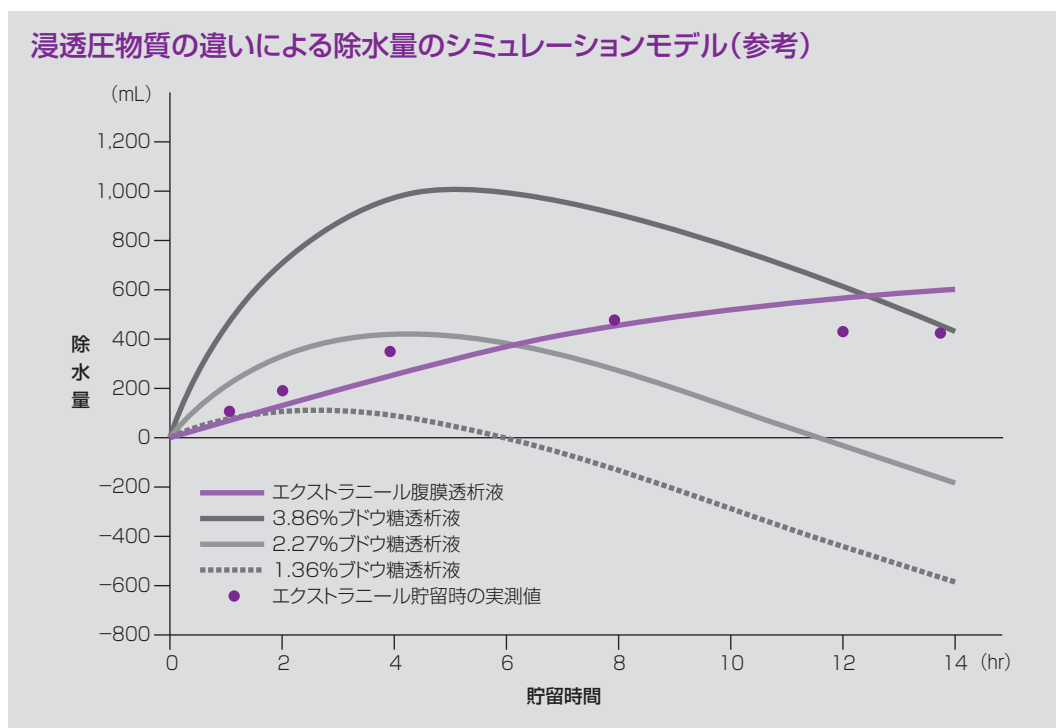
反復投与中止後の血漿中総デキストリン濃度は、本剤投与期間の長短にかかわらず時間の経過と共に低下し、投与中止後2週間で前観察期の値に近づいた^{13, 14)}。本剤を最長2年間投与した試験でも、総デキストリンとDP2の血漿中濃度は投与中止後2週間で前観察期の値に復帰した¹⁵⁾。

薬効薬理

● 非臨床試験

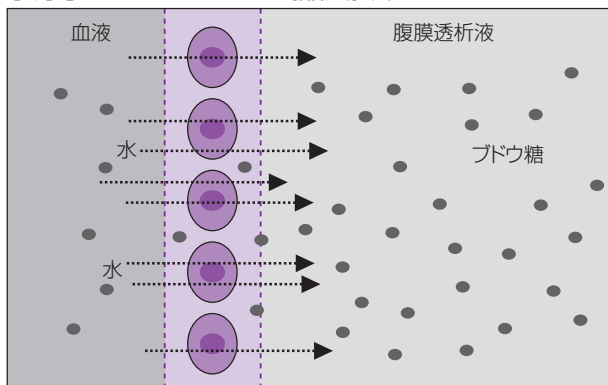
除水作用の機序^{18, 19, 20)}

エクストラニール腹膜透析液の特長として、腹膜透析において8～12時間の長時間にわたって過剰な体内水分を持続的に除去（除水）することがあげられる。除水における浸透圧物質の効力は透析液中浸透圧物質の濃度、分子量及び貯留時間に依存している。ブドウ糖のような小分子浸透圧物質はクリスタル（晶質）浸透圧による高い浸透圧較差により限外濾過を行うが、腹膜からの吸収が比較的速やかなためにその持続時間は短い。一方、イコデキストリンのような大分子浸透圧物質ではコロイド（膠質）浸透圧により浸透圧較差自体は小さいが、体内への吸収が遅いため貯留時間を延長することにより累積除水量を増大することが可能となる。



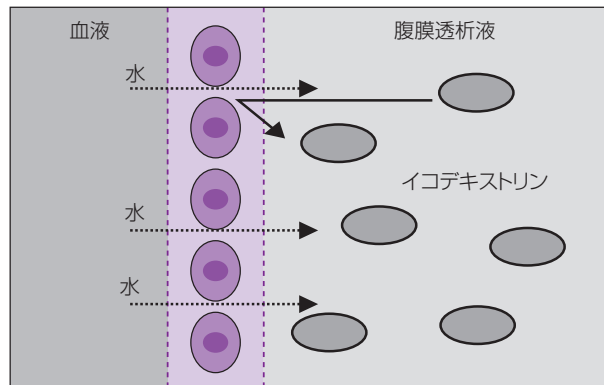
本シミュレーションモデルは、PETデータと14時間以上の長時間貯留データが完全にそろっている396人のPD患者の溶質クリアランスと限外濾過の腹膜カインेटィクスパラメーターを使ってPD ADEQUEST 2.0で各透析液の14時間の限外濾過プロファイルをシミュレーションしたものです。

小分子によるクリスタル(晶質)浸透圧



ブドウ糖含有透析液は、高濃度のブドウ糖によるクリスタル（晶質）浸透圧較差により短時間で血漿からの水分移行が起こる。しかしブドウ糖自体が腹膜透過性物質であるため、ブドウ糖が血漿中に移行するに伴い浸透圧較差が減少し、水分移行が減少する。

大分子によるコロイド(膠質)浸透圧



エクストラニール腹膜透析液に含有されるイコデキストリンは重量平均分子量が13,000～19,000ダルトンと大分子であるため腹膜非透過性である。そのため水分移行は難透過性大分子の相対濃度が高いほうに水分が移動するコロイド（膠質）浸透圧によって起こる。この水分移行はイコデキストリンが腹膜非透過性であることから長時間維持される。

安全性薬理試験及び毒性試験

● 安全性薬理試験¹⁹⁾

安全性薬理試験（ラット、マウス、イヌ、モルモット）

ラットにおいて、イコデキストリン含有電解質液はイコデキストリンとして3及び10g/kg（それぞれ7.5%及び25%イコデキストリン含有電解質液を40mL/kg腹腔内投与）の用量で尿量の減少を、また10g/kgの用量で尿中カリウム及び塩素排泄量の減少を引き起こしたが、これは本剤の腹膜透析液としての薬理作用と関連したものと思われた。一方本剤は、マウスにおいて消化器系、マウス及びラットにおいて中枢神経系、イヌにおいて呼吸・循環器系、並びにラット及びモルモットにおいて摘出平滑筋に対し影響を及ぼさなかった。

● 毒性試験²⁰⁾

本剤は浸透圧物質として7.5%イコデキストリンを含有する医療用配合剤であり、その他の配合成分はそれぞれ日本薬局方又は日本薬局方外医薬品規格に記載されており、その安全性については周知のものである。すなわち、イコデキストリンについては、分子量分布を限定しているものの、日局デキストリンに包括されるものと考えられ、イコデキストリン以外の各成分は、市販の腹膜透析液（ダイアニールPD-2）に配合されている成分と同一であり、配合量もほぼ同じである。このことから、各成分の腹膜透析液として使用された際の安全性については既に確立していると判断される。したがって、各配合成分の安全性評価は実施せず、本剤の安全性評価のため、イコデキストリン含有電解質液の単回投与毒性、反復投与毒性、遺伝毒性、局所刺激性及び抗原性について検討した。

1. 単回投与毒性（ラット、イヌ）

単回腹腔内投与による毒性をラット及びイヌを用いて検討した結果、本剤の雌雄ラットに対する概略の致死量はイコデキストリンとして50g/kg以上、雌雄イヌに対するそれは25g/kg以上と推定された。またマウス及びラットにおける単回静脈内投与毒性試験成績では、本剤の雌雄両動物に対する概略の致死量はイコデキストリンとして1g/kg以上と推定された。

2. 反復投与毒性（ラット、イヌ）

28日間腹腔内反復投与による毒性をラット及びイヌを用いて検討した結果、ラットでは良好な忍容性が示され、雄で体重増加量及び摂餌量の軽微な抑制傾向、並びに尿量及び尿組成の変化がみられたが、これらの所見は毒性的意義に乏しかったことから、本剤の雌雄ラットに対する無毒性量は、イコデキストリンとして12g/kg/日以上と推定された。また、イヌでも忍容性が示され、本剤と関連した所見は副腎重量の増加及び副腎の組織学的変化を主とするものであり、これらの所見はナトリウム保持のため生理的反応によるものと考えられたことから、本剤の雌雄イヌに対する無毒性量は、イコデキストリンとして12g/kg/日以上と推定された。7日間反復静脈内投与による忍容性を雌雄イヌを用いて検討したところ、イコデキストリンとして8g/kg/日の投与では毒性徴候は発現しなかった。

3. 遺伝毒性（*in vitro*、ハムスター、マウス）

復帰突然変異試験、染色体異常試験及び小核試験の結果から判断し、本剤は遺伝毒性を有さなかった。

4. 局所刺激性（ラット、イヌ）

前述のラット及びイヌを用いた反復腹腔内投与毒性試験における病理所見に基づき評価した結果、本剤は腹部器官・組織に対する刺激性がなかった。また、ヒト多形核白血球のケモタキシスに対し影響を及ぼさなかった。

5. 抗原性（モルモット）

本剤はモルモットにおいて全身アナフィラキシー反応を惹起しなかった。

有効成分に関する理化学的知見

本剤は、浸透圧物質としてイコデキストリンを含有する腹膜透析液である。イコデキストリンは、トウモロコシデンプンを加水分解して製造及び精製されたもので、 α (1-4) グリコシド結合からなる主鎖に α (1-6) グリコシド結合による分岐を有するグルコースポリマーである。重量平均分子量は13,000～19,000、数平均分子量は5,000～6,500である。

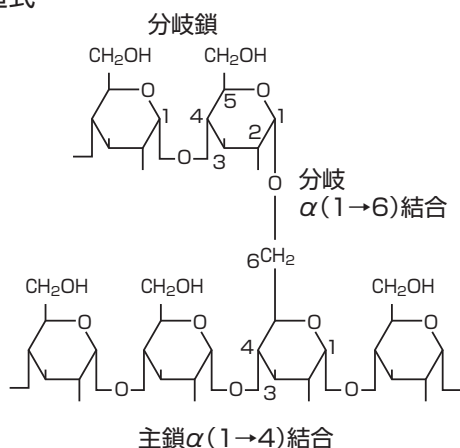
一般名称：該当しない

化学名：該当しない

分子式および分子量：

イコデキストリン	$(C_6H_{10}O_5)_n \cdot xH_2O$	平均分子量 13,000～19,000
塩化ナトリウム	NaCl	58.44
乳酸ナトリウム	$C_3H_5NaO_3$	112.06
塩化カルシウム	$CaCl_2 \cdot 2H_2O$	147.01
塩化マグネシウム	$MgCl_2 \cdot 6H_2O$	203.30

化学構造式



製剤学的事項

製剤の安定性²¹⁾

保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
25℃—35%RH	18ヵ月	PVC製容器(外袋付)	純度試験として設定した5-ヒドロキシメチルフルフラール類 ^{注)} 、重量損失試験において若干の経時変化を認めたが、その変動はわずかであった。その他の項目は、保存期間を通じて安定であった。
40℃—15%RH	6ヵ月	PVC製容器(外袋付)	
60℃—50%RH	6週間	PVC製容器(外袋なし)	
光照射	1,200,000 Lux·hr	PVC製容器(外袋なし)	

注)5-ヒドロキシメチルフルフラール類:ブドウ糖の加熱分解物

取扱い上の注意

取扱い上の注意

規制区分：処方箋医薬品^{注)}

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) 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。
- 5) フランジブルシールは折れやすいので取扱いに注意すること。また、使用前に折れている場合は使用しないこと。
- 6) 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はがすこと。
- 7) バッグにスパイクを挿入する際には、ポートを突き破ることがないように注意して行うこと。
- 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) 注液準備手順及びツインバッグ操作方法の概略（操作手順については必ず対象医療機器の取扱い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. バッグを強く押して漏れの有無を調べる。また、同時にチューブに亀裂がないか確認すること。万一漏れやチューブの亀裂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。
 4. 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。
 5. バッグ上部の穴を用いて、容器をつり下げ注液する。
 6. 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を患者側の接続チューブ先端と接続する。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をクランプし、本品の薬液充填バッグの液流出口のフランジブルシールを開放し、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こと。

次に、本品の排液側チューブをクランプし、患者側の接続チューブのクランプを外して、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接続チューブコネクタとの接続を外す。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。
- 10) 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わせること。
 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
フランジブルシール開放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ヵ所しばり、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

18ヵ月（最終使用年月をバッグ及び外箱に表示。）

包 装

販売名	規格	容器	包装単位(袋)	
エクストラニール腹膜透析液	シングルバッグ	1,500mL	2Lバッグ	6
		2,000mL	2Lバッグ	4
	シングルバッグ・ 機器専用	1,500mL	2Lバッグ	6
		2,000mL	2Lバッグ	4
	システムⅡ シングルバッグ	2,000mL	2Lバッグ	4
エクストラニール腹膜透析液†	ツインバッグ	1,500mL	2Lバッグ	4
		2,000mL	2Lバッグ	4
	UVツインバッグ	1,500mL	2Lバッグ	4
		2,000mL	2Lバッグ	4

†薬価基準取載名：（排液用バッグ付）

関連情報

1. 承認番号、承認年月、薬価基準収載年月、販売開始年月

エクストラニール腹膜透析液	
承認番号	22000AMX02453000
承認年月	2008年12月(販売名変更による)
薬価基準収載年月	排液用バッグなし 2009年3月 排液用バッグ付 2009年3月
販売開始年月	排液用バッグなし 2003年6月 排液用バッグ付 2003年6月

2. 再審査結果公表年月 2010年10月

製品写真



シングルバッグ



システムⅡ シングルバッグ



ツインバッグ



UV ツインバッグ

主要文献

- 1) 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) - 1996年における改訂-. 透析会誌 1997; 30:1013-1022.
- 2) 秋葉隆. 腹膜炎の予防と治療. CAPDの臨床 (太田和夫、中川成之輔編)、南江堂、1984:149-163.
- 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 1996; 29:155-163.
- 4) Schoenicke G, et al., Dialysis with icodextrin interferes with measurement of serum α -amylase activity. Nephrol Dial Transplant 2002; 17:1988-1992.
- 5) Oyibo SO, et al., Blood glucose overestimation in diabetic patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis for end-stage renal disease. Diabet Med 2002; 19: 693-696.
- 6) バクスター株式会社 社内資料 (承認時評価資料: 8時間貯留)
- 7) バクスター株式会社 社内資料 (承認時評価資料: 12時間貯留、反復投与)
- 8) Mistry C, et al., A randomized multicenter clinical trial comparing isosmolar Icodextrin with hyperosmolar glucose solutions in CAPD. Kidney Int 1994; 46: 496-503.
- 9) バクスター株式会社 社内資料 (審査報告書及び使用成績調査: 安全性)
- 10) バクスター株式会社 社内資料 (審査報告書参考資料: 薬物動態)
- 11) バクスター株式会社 社内資料 (審査報告書参考資料: 単回投与、代謝、排泄)
- 12) バクスター株式会社 社内資料 (動物実験: ラットPSA染色)
- 13) バクスター株式会社 社内資料 (審査報告書参考資料: 長期投与における排泄)
- 14) Wanieski J, et al., Diffusive and convective solution transport in peritoneal dialysis with glucose as an osmotic agent. Artificial Organs 1995; 19: 295-306.
- 15) バクスター株式会社 社内資料 (審査報告書参考資料: 長期投与における排泄)
- 16) Krediet RT, et al., Icodextrin's effects on peritoneal transport. Perit Dial Int 1997; 17: 35-41.
- 17) Heimbürger O, et al., A quantitative description of solute and fluid transport during peritoneal dialysis. Kidney Int 1992; 41: 1320-1332.
- 18) Ho-Dac-Pannekeet MM, et al., Peritoneal transport characteristics with glucose polymer based dialysate. Kidney Int 1996; 50: 979-986.
- 19) バクスター株式会社 社内資料 (審査報告書参考資料: 動物実験薬理試験)
- 20) バクスター株式会社 社内資料 (審査報告書参考資料: 毒性試験)
- 21) バクスター株式会社 社内資料 (審査報告書参考資料: 安定性試験)

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
電話番号: 03-6204-3700

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

Baxter及びExtraneal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

JP/81/19-0005
2008