

審議結果報告書

令和 8 年 8 月 27 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] サブパック血液ろ過用補充液-Bi
[一 般 名] 医療用配合剤のため該当しない
[申 請 者 名] ニプロ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年11月27日

[審 議 結 果]

令和 8 年 8 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。
本品目の再審査期間は 4 年とされた。

令和 8 年 8 月 18 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

審査報告書の修正表

[販 売 名] サブパック血液ろ過用補充液-Bi
[一 般 名] 医療用配合剤のため該当しない
[申 請 者] ニプロ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 11 月 27 日

令和 8 年 8 月 6 日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
5*	脚注 4	後向き観察研究（脚注 <u>9</u> 参照）	後向き観察研究（脚注 <u>10</u> 参照）
6*	脚注 6	後向き観察研究（脚注 <u>9</u> 参照）	後向き観察研究（脚注 <u>10</u> 参照）

*審査報告

以上

審査報告書

令和 8 年 8 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] サブパック血液ろ過用補充液-Bi
[一 般 名] 医療用配合剤のため該当しない
[申 請 者] ニプロ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 11 月 27 日
[剤形・含量] 1 容器中に下表に示す有効成分・分量を含む輸液剤／透析剤

	成分名	1010 mL 製剤 ^{a,b}	2020 mL 製剤 ^c
A 液	塩化ナトリウム	2.43 g	4.86 g
	塩化カリウム	74.5 mg	149.0 mg
	炭酸水素ナトリウム	2.97 g	5.94 g
B 液	塩化ナトリウム	3.74 g	7.48 g
	塩化カリウム	75.5 mg	151.0 mg
	塩化カルシウム水和物	259.9 mg	519.8 mg
	塩化マグネシウム	102.7 mg	205.4 mg
	無水酢酸ナトリウム	41.4 mg	82.8 mg
	ブドウ糖	1.01 g	2.02 g

a : A 液 500 mL 及び B 液 510 mL 中の分量

b : 販売終了し、令和 8 年 3 月 31 日に経過措置が満了

c : A 液 1000 mL 及び B 液 1020 mL 中の分量

[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(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、本品目の持続的血液浄化療法施行時の補充液及び透析液としての有効性は示され、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]

○透析型人工腎臓では治療の持続又は管理の困難な慢性腎不全例に対するろ過型又はろ過透析型人工腎臓使用時ならびに治療時間の短縮を目的とするろ過透析型人工腎臓使用時の補充液として用いる。

○持続的血液浄化療法施行時の補充液及び透析液として用いる。

(下線部追加)

[用法及び用量]

〈慢性腎不全例に対するろ過型又はろ過透析型人工腎臓使用時〉

用時、隔壁部を開通し、A 液及び B 液をよく混合し、ろ過型又はろ過透析型人工腎臓使用時の体液量を保持する目的で点滴注入する。投与はろ過液量と体液量とのバランスを保つように十分注意して行う。通常成人 1 分間あたり 30～80 mL の投与速度で症状、血液生化学異常、電解質・酸塩基平衡異常、体液バランス異常等が是正されるまで行う。通常 1 回のろ過型人工腎臓治療では 15～20 L を 4～7 時間で投与する。また、透析型人工腎臓と併用する場合には、5～10 L を 3～5 時間で投与する。なお、投与量は症状、血液生化学値、体液異常、年齢、体重などにより適宜増減する。

〈持続的血液浄化療法施行時〉

用時、隔壁部を開通し、A 液及び B 液をよく混合し、持続的血液浄化療法施行時の補充液及び透析液として用いる。通常、成人には補充液と透析液の総流量として 10～25 mL/kg/hr で症状、電解質・酸塩基平衡異常、血液生化学値異常、体液バランス異常等が是正されるまで持続的に使用する。なお、用量は症状、血液生化学値、体液バランス、年齢、体重などにより適宜増減する。

(下線部追加)

審査報告

令和 8 年 8 月 5 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] サブパック血液ろ過用補充液-Bi
[一 般 名] 医療用配合剤のため該当しない
[申 請 者] ニプロ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 11 月 27 日
[剤形・含量] 1 容器中に下表に示す有効成分・分量を含む輸液剤／透析剤

	成分名	1010 mL 製剤 ^{a,b}	2020 mL 製剤 ^c
A 液	塩化ナトリウム	2.43 g	4.86 g
	塩化カリウム	74.5 mg	149.0 mg
	炭酸水素ナトリウム	2.97 g	5.94 g
B 液	塩化ナトリウム	3.74 g	7.48 g
	塩化カリウム	75.5 mg	151.0 mg
	塩化カルシウム水和物	259.9 mg	519.8 mg
	塩化マグネシウム	102.7 mg	205.4 mg
	無水酢酸ナトリウム	41.4 mg	82.8 mg
	ブドウ糖	1.01 g	2.02 g

a : A 液 500 mL 及び B 液 510 mL 中の分量

b : 販売終了し、令和 8 年 3 月 31 日に経過措置が満了

c : A 液 1000 mL 及び B 液 1020 mL 中の分量

[申請時の効能・効果]

○透析型人工腎臓では治療の持続又は管理の困難な慢性腎不全例に対するろ過型又はろ過透析型人工腎臓使用時ならびに治療時間の短縮を目的とするろ過透析型人工腎臓使用時の補充液として用いる。

○持続的血液浄化療法施行時に以下の目的で用いる。

電解質・酸塩基平衡異常の是正

体液バランス異常の是正

血液生化学値異常の是正

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

〈慢性腎不全例に対するろ過型又はろ過透析型人工腎臓使用時〉

用時、隔壁部を開通し、A 液及び B 液をよく混合し、ろ過型又はろ過透析型人工腎臓使用時の体液量を保持する目的で点滴注入する。投与はろ過量と体液量とのバランスを保つように十分注意して行う。通常成人 1 分間あたり 30～80 mL の投与速度で症状、血液生化学異常、電解質・酸塩基平衡異常、体液バランス異常等が是正されるまで行う。通常 1 回のろ過型人工腎臓治療では 15～20 L を 4～7 時間で投

与する。また、透析型人工腎臓と併用する場合には、5～10 L を 3～5 時間で投与する。なお、投与量は症状、血液生化学値、体液異常、年齢、体重などにより適宜増減する。

〈持続的血液浄化療法施行時〉

用時、隔壁部を開通し、A 液及び B 液をよく混合し、持続的血液浄化療法施行時の補充液及び透析液として用いる。通常、成人 10～25 mL/kg/hr の投与速度で症状、電解質・酸塩基平衡異常、血液生化学値異常、体液バランス異常等が是正されるまで投与する。なお、投与速度、投与量は症状、血液生化学値、体液異常、年齢、体重などにより適宜増減する。

(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	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
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	5
7. 臨床の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. 総合評価	14

[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

CBP は、救急・集中治療領域において、急性腎障害、敗血症、多臓器不全等の重症患者に対し、血清電解質及び血液酸塩基平衡の是正・維持、高窒素血症物質の除去等を目的として、24 時間以上持続的に施行される治療法である。

本剤は、申請者により開発され、2005 年 3 月に承認された HF 又は HDF 用の補充液である¹⁾。現在、本邦では、CBP に係る適応を有する補充液／透析液²⁾がないため、CBP 施行時の補充液／透析液として本剤を含む既承認の HF 又は HDF 用の補充液が適応外使用されている。本剤の適応外使用の解消を図るため、CBP に係る臨床開発が 2024 年から申請者により開始され、今般、国内第Ⅲ相試験成績等に基づき、CBP に係る効能・効果及び用法・用量を追加するための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、2026 年 6 月現在、本剤は海外で開発又は承認されていない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び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

非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験の成績が提出された。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 急性腎不全モデルミニブタにおける血液浄化効果 (CTD 4.2.1.1-1)

両腎摘出により作製された急性腎不全モデルミニブタ (各群 3 例) に、本剤を用いて CHDF を施行 (72 時間) したときの血清電解質及び血液酸塩基平衡の是正効果並びに高窒素血症物質の除去効果が検討された。また、陰性対照群では、血液の体外循環と除水のみ実施された。その結果、CHDF 施行前後の電解質 (K^+ 、 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Cl^- 及び IP) の血清中濃度、血液ガス (血中 HCO_3^- 及び血液 pH) の測定値並びに高窒素血症物質 (UN、Cre 及び UA) の血清中濃度は表 1 のとおりであった。

¹⁾ 承認効能・効果は、「透析型人工腎臓では治療の持続又は管理の困難な慢性腎不全例に対するろ過型又はろ過透析型人工腎臓使用時ならびに治療時間の短縮を目的とするろ過透析型人工腎臓使用時の補充液として用いる。」である。

²⁾ CHF に用いる補充液、CHD に用いる透析液、並びに CHDF に用いる補充液及び透析液。

表 1 CHDF 施行前後の電解質の血清中濃度、血液ガスの測定値及び高窒素血症物質の血清中濃度

項目	群	施行前	施行 72 時間後
K ⁺ (mEq/L)	陰性対照	5.27±0.23	7.50±1.03
	本剤	5.42±0.08	4.82±0.23
Na ⁺ (mEq/L)	陰性対照	134.9±1.0	112.5±3.3
	本剤	133.6±0.6	131.7±0.9
Ca ²⁺ (mg/dL)	陰性対照	9.9±0.1	9.9±0.3
	本剤	10.4±0.1	9.0±0.2
Mg ²⁺ (mg/dL)	陰性対照	2.4±0.2	2.6±0.1
	本剤	2.5±0.0	2.3±0.2
Cl ⁻ (mEq/L)	陰性対照	94.7±0.9	76.2±0.8
	本剤	89.3±1.3	101.1±1.9
IP (mg/dL)	陰性対照	6.9±0.8	8.4±1.5
	本剤	7.8±0.8	5.1±1.0
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	陰性対照	25.4±1.4	18.9±1.9
	本剤	30.2±2.1	21.3±1.1
pH	陰性対照	7.46±0.04	7.32±0.07
	本剤	7.48±0.02	7.40±0.03
UN (mg/dL)	陰性対照	87.7±19.5	184.2±40.1
	本剤	85.1±8.4	84.8±18.3
Cre (mg/dL)	陰性対照	11.68±0.47	19.29±1.67
	本剤	12.05±0.26	5.66±0.38
UA (mg/dL)	陰性対照	0.74±0.08	0.77±0.14
	本剤	0.86±0.05	0.48±0.07

平均値±標準誤差

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 血液浄化効果について

申請者は、本剤の CBP に係る薬理作用について、以下のように説明した。急性腎不全モデルミニブタを用いた効力を裏付ける試験の結果及び以下の点を踏まえると、本剤を用いた CBP によって、血清電解質及び血液酸塩基平衡の是正並びに高窒素血症物質の除去が可能であると考ええる。

- ・ 本剤群では、陰性対照群で認められた Na⁺及び Cl⁻の血中濃度の低下並びに K⁺、Mg²⁺、IP の血中濃度の上昇が抑制されたこと。
- ・ 本剤群では、陰性対照群と比較して、血中 HCO₃⁻濃度の低下が抑制されたこと。
- ・ 本剤群では、陰性対照群と比較して、UN の血中濃度の上昇が抑制され、Cre 及び UA の血中濃度が低下したこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、有効成分である電解質及びブドウ糖はいずれも生体成分として存在するものであり、その体内動態は既知であることから、非臨床薬物動態試験は実施されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、有効成分である電解質及びブドウ糖はいずれも生体成分として存在するものであり、その体内動態は既知であることから、生物薬剤学に関連する試験及び臨床薬理試験は実施されていない。

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 (jRCT 番号)	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	P-P3-WBCRRD (jRCT2031230572)	Ⅲ	CBP の施行が必要と 判断された患者	171 例	本剤を補充液と透析液の総流量として 10～25 mL/kg/h で、持続的に使用する。	有効性 安全性

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 国内第Ⅲ相試験（P-P3-WBCRRD 試験、CTD 5.3.5.1、実施期間 2024 年 3 月～2025 年 5 月）

治験担当医師により 48 時間以上の CBP の施行が必要と判断された 20 歳以上の患者を対象に、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 35 施設で実施された³⁾（目標症例数 177 例⁴⁾）。

用法・用量は、補充液と透析液の総流量として 10～25 mL/kg/h を、患者状態の改善による CBP の施行終了（離脱）又は CBP 開始 7 日目（168 時間）のいずれか早い時点まで、持続的に使用することとされ

³⁾ 本試験は、シービーパックの有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化非盲検実薬対照並行群間比較試験と併せて 1 試験として実施された。登録前の血清 K⁺濃度が 6.5 mEq/L 以下の患者は、本剤群又はシービーパック群に 1 : 1 の比で無作為に割り付けられ、シービーパックの有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化非盲検実薬対照並行群間比較試験として取り扱われた。登録前の血清 K⁺濃度が 6.5 mEq/L 超の患者には、全例に本剤を使用した CBP を施行することとされ、登録前の血清 K⁺濃度が 6.5 mEq/L 以下で本剤群に割り付けられた患者と併せて、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として取り扱われた。

なお、本邦の医療現場では、急速な血清 K⁺濃度の低下を要する患者に対しても本剤を用いた CBP が施行されているが、当該患者に本剤より製剤中 K⁺濃度の高いシービーパックを用いた場合、血清 K⁺濃度の是正速度が遅くなる可能性があることを考慮し、本試験では登録前の血清 K⁺濃度が 6.5 mEq/L 超（後向き観察研究における登録時血清 K⁺濃度の 95%範囲を目安に閾値を設定）の患者は、シービーパックの投与対象とはせず、本剤の投与対象とすることとされた。

⁴⁾ 後向き観察研究（脚注 9 参照）の結果を参考に、主要評価項目である「CBP 開始 48～72 時間後における血清 K⁺濃度及び血清 Na⁺濃度の両方が基準範囲を達成した患者の割合」の結果について、本剤群で 77.0%と仮定し、その 95%CI の下限値が閾値とされた 62.2%を上回ることを示すにあたり検出力 90%を確保するために必要な被験者数は 104 例であった。別途実施するシービーパックの評価（脚注 3 参照）において、登録前の血清 K⁺濃度が 6.5 mEq/L 以下で本剤群に割り付けられる患者の目標症例数が 167 例と設定されたため、当該症例数で充足しているものとされた。加えて、本剤の投与対象となり得る登録前の血清 K⁺濃度 > 6.5 mEq/L の患者について、後向き観察研究における登録時血清 K⁺濃度が 6.5 mEq/L 超の患者の割合（2.4%）を参考に 10 例を目標に組み入れることとし、目標症例数は 177 例とした。

た⁵⁾。その他の CBP の施行条件として、治療モードは CHF、CHDF 又は CHD のいずれかを原則として変更せず行うこととされ、また、血液流量は 80～150 mL/min⁶⁾ とされた⁷⁾。

本剤使用例として計 171 例⁸⁾ が組み入れられ、治験薬が使用された 170 例が安全性解析対象集団とされた。このうち、プロトコル逸脱のあった 1 例を除いた 169 例が FAS とされ、FAS のうち CBP 開始 48～72 時間後の定期検査時点より前に離脱又は中止した 26 例を除いた 143 例が主要評価項目の解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされた CBP 開始 48～72 時間後における血清 K⁺濃度及び血清 Na⁺濃度の両方が基準範囲を達成した患者の割合は表 3 のとおりであった。達成割合の両側 95%CI の下限値 (61.7%) は、事前に設定された閾値 (62.2%) を下回った。

表 3 CBP 開始 48～72 時間後における血清 K⁺濃度及び血清 Na⁺濃度の両方が
基準範囲を達成した患者の割合 (主要評価項目の解析対象集団)

	本剤	基準範囲
患者の割合 (%) [両側 95%CI] (例数) ^a	69.9 [61.7, 77.3] (100/143)	血清 K ⁺ 濃度 : 3.6 mEq/L 以上 5.0 mEq/L 以下 ^b 血清 Na ⁺ 濃度 : 133 mEq/L 以上 145 mEq/L 以下 ^c

a : 48～72 時間点が欠測となった症例について、次の定期検査時点である 72～96 時間点のデータが得られた場合には、72～96 時間点のデータを採用した。また、48～72 時間点で治療を終了 (離脱) した症例において、48～72 時間点のデータが欠測の場合は、24～48 時間点のデータを採用した。

b : 腎機能正常者及び透析患者における血清 K⁺濃度の基準範囲が 3.6～5.0 mEq/L であること (透析患者の検査値の読み方 改訂第 3 版. 日本メディカルセンター. 2010; p101-4) に基づき設定された。

c : 健康成人における血清 Na⁺濃度の正常範囲が 135～145 mEq/L であること (腎と透析 ベッドサイド検査事典. 株式会社東京医学社. 2018; p20-2) 、及び CBP の対象となる ICU 患者では健康成人よりも低値側で管理されている臨床実態があることを踏まえて設定された。

副次評価項目である CBP 開始 48～72 時間後における血清電解質 (K⁺、Na⁺、補正 Ca、Mg、Cl⁻及び IP)、血液酸塩基平衡 (血中 HCO₃⁻) 及び血糖の是正効果、並びに高窒素血症物質 (UN、Cre 及び UA) の除去率は表 4 及び表 5 のとおりであった。

⁵⁾ 検査、処置、フィルタ交換等により一時的に治療を停止することは可能とされた。ただし、6 時間以上の停止は治験中止とすることとされた。

⁶⁾ 日本急性血液浄化学会標準マニュアル改訂第 2 版. (医学図書出版株式会社 2020. p167-72) を参考に設定した。後向き観察研究 (脚注 9 参照) においても、全体の約 95% の症例で血液流量が 80～150 mL/min (うち 80 mL/min 及び 150 mL/min がそれぞれ 26%及び 20%) であった。

⁷⁾ 本剤の用法・用量並びにその他の CBP の施行条件について、患者の状態により一時的に規定範囲外となった場合であっても、ただちに逸脱とはせず、内容に応じて個別に判断することとされた。

⁸⁾ 血清 K⁺濃度が 6.5 mEq/L 超の患者について、10 例を目標に組み入れる計画とされたが、高カリウム状態では迅速な治療介入が優先され、同意取得前に市販製剤による CBP の施行やグルコース・インスリン療法等のカリウム低下処置が実施されるため、組入れ時には血清 K⁺濃度が 6.5 mEq/L 以下に移行する症例が多く、症例登録が困難であった。このため、血清 K⁺濃度が 6.5 mEq/L 以下の患者が目標症例数を達成した時点で被験者の登録を終了し、血清 K⁺濃度が 6.5 mEq/L 超の患者については、それまでに登録されていた 4 例で評価することとされた。なお、治験薬が使用された 3 例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、そのうち CBP 開始 48～72 時間後の定期検査時点より前に離脱又は中止した 2 例を除く 1 例が主要評価項目の解析対象集団とされた。

表 4 CBP 開始 48～72 時間後における血清電解質、血液酸塩基平衡
及び血糖の是正効果（主要評価項目の解析対象集団）

項目	是正割合 ^{a,b}	基準範囲
血清 K ⁺ 濃度	75.5% (108/143)	3.6 mEq/L 以上 5.0 mEq/L 以下 ^d
血清 Na ⁺ 濃度	93.0% (133/143)	133 mEq/L 以上 145 mEq/L 以下 ^e
補正 Ca 濃度 ^c	79.0% (113/143)	8.5 mg/dL 以上 10.4 mg/dL 以下 ^f
血清 Mg 濃度	77.6% (111/143)	1.8 mg/dL 以上 2.4 mg/dL 以下 ^g
血清 Cl ⁻ 濃度	94.4% (135/143)	98 mEq/L 以上 109 mEq/L 以下 ^h
血清 IP 濃度	52.4% (75/143)	2.6 mg/dL 以上 5.0 mg/dL 以下 ⁱ
血中 HCO ₃ ⁻ 濃度	64.5% (91/141)	22 mEq/L 以上 26 mEq/L 以下 ^j
血糖	71.3% (102/143)	70 mg/dL 以上 180 mg/dL 以下 ^k

a : % (例数)

b : CBP 開始 48～72 時間後における値が基準範囲内に是正された症例の割合。48～72 時間点が欠測となった症例について、次の定期検査時点である 72～96 時間点のデータが得られた場合には、72～96 時間点のデータを採用した。また、48～72 時間点で治療を終了（離脱）した症例において、48～72 時間点のデータが欠測の場合は、24～48 時間点のデータを採用した。

c : 補正 Ca 濃度 (mg/dL) = 実測 Ca 濃度 (mg/dL) + (4 - アルブミン濃度 (g/dL)) [アルブミン濃度が 4 g/dL 未満の場合]

d : 腎機能正常者及び透析患者における血清 K⁺ 濃度の基準範囲が 3.6～5.0 mEq/L であること（透析患者の検査値の読み方 改訂第 3 版. 日本メディカルセンター. 2010; p101-2）に基づき設定された。

e : 健康成人における血清 Na⁺ 濃度の正常範囲が 135～145 mEq/L であること（腎と透析 ベッドサイド検査事典. 株式会社東京医学社. 2018; p20-2）、及び CBP の対象となる ICU 患者では健康成人よりも低値側で管理されている臨床実態があることを踏まえて設定された。

f : 健康成人における血清総 Ca 濃度の基準範囲が 8.8～10.1 mg/dL であり、0.3 mg/dL 以下の日内変動があること（臨床検査法提要 第 35 版. 金原出版. 2020）に基づき設定された。

g : 健康成人における血清 Mg 濃度の基準範囲が 1.8～2.4 mg/dL であること（臨床検査法提要 第 35 版. 金原出版. 2020）に基づき設定された。

h : 腎機能正常者及び透析患者における血清 Cl⁻ 濃度の基準範囲が 98～109 mEq/L であること（透析患者の検査値の読み方 改訂第 3 版. 日本メディカルセンター. 2010; p103-4）に基づき設定された。

i : 低リン血症（血清 IP 濃度が 2.5 mEq/L 以下）及び高リン血症（血清 IP 濃度が 5.0 mEq/L 超）の定義（臨床検査法提要 第 35 版. 金原出版. 2020）に基づき設定された。

j : 健康成人における血中 HCO₃⁻ 濃度の基準範囲が 22～26 mEq/L であること（臨床検査法提要 第 35 版. 金原出版. 2020）に基づき設定された。

k : 健康成人における血糖値の生理的変動範囲は 70～140 mg/dL とされていること（レジデント. 2016; 9: 62-3）、並びに AKI 患者及び重症患者における目標血糖値の上限は 180 mg/dL とされていること（日腎会誌. 2017; 59: 419-533、日集中医誌. 2016; 23: 185-281）に基づき設定された。

表 5 CBP 開始 48～72 時間後における高窒素血症物質（UN、Cre 及び UA）の除去率

項目	例数 ^a	除去率 ^{b,c}
UN	130	32.4±33.2
Cre	130	41.7±21.0
UA	36	67.6±15.6

a : 主要評価項目の解析対象集団のうち、各測定項目の CBP 開始前値が健康成人の基準値上限（UN : 20 mg/dL、Cre : 1.1 mg/dL、UA : 7.0 mg/dL）（臨床検査法提要 第 35 版. 金原出版. 2020）より高い患者が評価対象とされた。48～72 時間点が欠測となった症例について、次の定期検査時点である 72～96 時間点のデータが得られた場合には、72～96 時間点のデータを採用した。また、48～72 時間点で治療を終了（離脱）した症例において、48～72 時間点のデータが欠測の場合は、24～48 時間点のデータを採用した。

b : 平均値±標準偏差 (%)

c : [(開始前値 - 評価時点値) / 開始前値] × 100 の式により算出された。

安全性について、有害事象の発現状況は表 6 のとおりであった。

表 6 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

事象名	本剤 (170 例)
全ての有害事象	33.5 (57)
2%以上に発現した有害事象	
譫妄	2.9 (5)
低リン血症	2.9 (5)

% (例数)

死亡は 11 例（敗血症 3 例、多臓器機能不全症候群 2 例、腸管虚血、食道破裂、急性膵炎、心不全、高カリウム血症、大動脈閉塞各 1 例）、死亡以外の重篤な有害事象は 5 例（腹膜穿孔・腓胝性動脈瘤、敗血症性ショック、血小板減少症、脳梗塞、頭蓋内圧上昇各 1 例）、本剤の使用中止に至った有害事象は 12 例（敗血症、多臓器不全各 2 例、胃腸出血、十二指腸潰瘍、急性膵炎、腹膜穿孔・腓胝性動脈瘤、心不全、敗血症性ショック、高カリウム血症、頭蓋内圧上昇各 1 例）に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 国内第Ⅲ相試験のデザインについて

申請者は、国内第Ⅲ相試験のデザインについて、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験の主要評価項目は、以下の点を踏まえ、CBP 開始 48～72 時間後における血清 K^+ 濃度及び血清 Na^+ 濃度の両方が基準範囲を達成した患者の割合とした。

- CBP における本剤の主たる役割は、血清電解質濃度の是正及び維持であること。
- カリウムは心臓の収縮及び伝導系、神経・平滑筋等の働きに関与していること、ナトリウムは体液管理が重視される CBP において体液量と連動することから、カリウム及びナトリウムは CBP を施行する患者において特に注意すべき電解質であり（臨床検査法提要 第 35 版、金原出版、2020）、血清 K^+ 濃度及び血清 Na^+ 濃度の両方が基準範囲を満たすことを以て、本剤に求められる血清電解質の是正効果を評価可能と考えられること。
- 後向き観察研究⁹⁾において、既承認の HF 又は HDF 用の補充液を用いた CBP 開始 48～72 時間後までに各血清電解質濃度は是正され、それ以降は安定した推移を示したこと。

また、本剤は、本邦において、CBP 施行時の補充液／透析液として標準的に用いられている製剤の 1 つであり、後向き観察研究⁹⁾の結果が、CBP 施行時の補充液／透析液に対して期待される血清電解質の是正効果として医療現場で受け入れられている。後向き観察研究における、CBP 開始前及び CBP 開始 48～72 時間後の「血清 K^+ 濃度及び血清 Na^+ 濃度の両方が基準範囲を満たす患者の割合」はそれぞれ 47.5%及び 77.0%であり、その中間の 62.2%の患者で CBP 開始 48～72 時間後における血清 K^+ 濃度及び血清 Na^+ 濃度の両方が基準範囲を満たすことが確認された場合に、本剤について臨床的に意義がある血清電解質の是正効果が認められたと判断できると考えた。以上より、国内第Ⅲ相試験では、主要評価項目の両側 95%CI の下限値が 62.2%を上回ることを有効性の評価基準として設定した。

⁹⁾ 申請者からの委託研究として東京大学において実施された「持続的血液浄化療法に関する多機関共同の後向き観察研究」。国内 18 施設において 2021 年 4 月から 2022 年 3 月までに既承認の HF 又は HDF 用の補充液（本剤又はサブラッド）を補充液／透析液として用いた CBP を施行された患者（目標症例数：1000 例）を対象として、CBP 施行前後の血清電解質濃度の推移等が検討された。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2 有効性について

①国内第Ⅲ相試験の結果について

申請者は、国内第Ⅲ相試験における本剤の有効性について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験の主要評価項目である CBP 開始 48～72 時間後における血清 K^+ 濃度及び血清 Na^+ 濃度の両方が基準範囲を達成した患者の割合の結果は表 3 のとおりであり、本剤使用例の主要評価項目の達成割合の 95%CI の下限値 (61.7%) は、事前に設定された閾値 (62.2%) を下回った。血清 K^+ 濃度又は血清 Na^+ 濃度が基準範囲を達成した患者の割合はそれぞれ 75.5%又は 93.0%であり (表 4)、閾値の設定にあたり参照した後向き観察研究⁹⁾における達成割合がそれぞれ 83.8%又は 92.1%であったことを踏まえると、主要評価項目が未達となった原因は血清 K^+ 濃度の達成割合が低値であったためと考えられた。また、血清 K^+ 濃度が基準範囲 (3.6～5.0 mEq/L) を逸脱した患者 35 例のうち、31 例は下限を下回っており、当該 31 例では、評価時点までにカリウム製剤が補充された患者の割合 (54.8%) が全体集団における割合 (66.9%) と比較して低かったことから、血清 K^+ 濃度の達成割合が低くなった主な原因は、CBP 施行時のカリウム製剤の補充状況にあると考えられた。

しかしながら、以下の点を踏まえると、国内第Ⅲ相試験において、患者の状態に応じたカリウム製剤の補充により、血清 K^+ 濃度は臨床問題なく管理できていたと考える。

- ・ 当該 31 例のカリウム製剤の補充状況は、治験期間を通じて補充無しが 9 例、評価時点以降にのみ補充が 5 例、評価時点以前に補充が 17 例であり、いずれの患者集団においても、CBP 開始時に血清 K^+ 濃度が基準範囲外であった患者では概ね基準範囲内へ是正される傾向が、血清 K^+ 濃度が基準範囲内であった患者では概ね維持される傾向がそれぞれ認められたこと。
- ・ 当該 31 例において、評価時点及びそれ以降の個別の血清 K^+ 濃度は 3.1～4.5 mEq/L の範囲で推移しており、直ちに報告すべき異常値とされている 2.5 mEq/L 以下 (臨床検査法提要 第 35 版. 金原出版. 2020) ではなく、CTCAE における Grade 1 (治療を要さない) の低カリウム血症 (血清 K^+ 濃度が 3.0 mEq/L 未満かつ症状がない) にも該当していないこと等を踏まえると、臨床的に問題となる低値ではなかったこと。
- ・ 当該 31 例で認められた低カリウム血症関連の有害事象は、軽度の手のしびれが 1 例のみであったこと。
- ・ 当該 31 例のうち 28 例は、患者状態の改善により治験期間終了までに CBP を離脱していたこと。

加えて、副次評価項目に関する以下の検討内容も踏まえると、国内第Ⅲ相試験の結果から、本剤の CBP 施行時の補充液／透析液としての有効性は期待できると考える。

- ・ 血清電解質 (K^+ 、 Na^+ 、補正 Ca、Mg、 Cl^- 、IP) 及び血液酸塩基平衡 (血中 HCO_3^-) はいずれも一定の是正が認められたこと (表 4)。
- ・ CBP 開始前の高窒素血症物質 (UN、Cre 及び UA) が健康成人の基準値上限を超えていた患者において、いずれの項目についても CBP 開始 48～72 時間後まで経時的に低下し、以降その濃度で維持されたこと (表 5)。

なお、血液浄化量（補充液と透析液の総流量）別の主要評価項目の結果は表 7 のとおりであり、申請用法・用量である 10～25 mL/kg/h の範囲で血液浄化量によらず血清電解質の是正効果は同様であった。

表 7 血液浄化量別の CBP 開始 48～72 時間後の血清 K⁺濃度及び血清 Na⁺濃度の両方が
基準範囲を達成した患者の割合（主要評価項目の解析対象集団）

CBP 開始 48～72 時間後における血液浄化量	本剤
10 mL/kg/h 以上 15 mL/kg/h 以下	71.7 (38/53)
15 mL/kg/h 超 20 mL/kg/h 以下	65.5 (36/55)
20 mL/kg/h 超 25 mL/kg/h 以下	76.5 (26/34)
25 mL/kg/h 超	0 (0/1)

%（例数）

②本邦における現在の使用実態やガイドライン等の記載について

申請者は、国内第Ⅲ相試験の結果以外の知見も踏まえ、本剤の有効性について、以下のように説明した。国内外の診療ガイドライン、教科書等における本剤を用いた CBP の有用性及び用法・用量に関する記載は、表 8 のとおりであり、本剤を CBP 施行時の補充液／透析液として使用した公表文献も複数報告されている（日本急性血液浄化学会雑誌. 2023; 14: 106-11、J Infect Chemother. 2026; 32: 102883、Antibiotics 2024; 13: 755 等）。したがって、本剤を CBP 施行時の補充液／透析液として申請用法・用量（補充液と透析液の総流量として 10～25 mL/kg/h）で使用すること、並びに患者の状態に応じて電解質の補正を行うことについては、本邦の医療現場で十分な知見があり、国内第Ⅲ相試験の結果以外の知見からも、本剤の CBP 施行時の補充液／透析液としての有効性が示唆されていると考える。

表 8 診療ガイドライン、教科書等の記載

出典	本剤に関する記載	用法・用量に関する記載
日本急性血液浄化学会標準マニュアル 改訂第 2 版. 医学図書出版株式会社 2022.	- 重炭酸をアルカリ化剤とした補充液（本剤及びサブブラッド）が CHF、CHDF の補充液として、また、CHD、CHDF の透析液としても用いられている。 - 補充液（本剤及びサブブラッド）における K^+ 濃度は 2.0 mEq/L、Mg^{2+} 濃度は 1.0 mEq/L と少なく、リンは含まれておらず、補充液を CHDF などの透析液として持続的に用いる場合、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低リン血症を避けるために、それぞれの補正が必要になることが多い。	- CRRT（脚注 12 参照）では血液流量が 80～150 mL/min であるのに対し、血液浄化量（透析液流量＋濾過流量）が 10～35 mL/min*であるため、小分子量物質のクリアランスは血液浄化量に依存する。 *体重 60 kg 換算で 10～35 mL/kg/h - CRRT を対象とする症例の多くは敗血症等が併存し、複合的な病態を呈していること等から、保険診療請求内の血液浄化量 16～20L/日（600～800 mL/h）では不十分な場合がある。
AKI（急性腎障害）診療ガイドライン 2016（日腎会誌 2017; 59: 419-533.）	記載なし	- 急性腎障害に対する CBP において、至適な血液浄化量を推奨できる根拠となるエビデンスはなく、病態に応じた設定が必要である。 - 急性腎障害に対して海外の推奨量（20～25 mL/kg/h）以上に血液浄化量を増やすことで予後が改善できたとする報告はない。日本の保険診療で認められる血液浄化量（10～15 mL/kg/h）と海外の推奨量を比較した無作為化比較試験はなく、2 編の観察研究があるのみで、死亡率に有意差は認めなかった。したがって、日本の浄化量を海外の推奨量に変更する明確なエビデンスもない。
CRRT ポケットマニュアル第 2 版. 医歯薬出版株式会社 2015.	- 現在入手可能な CRRT の補充液／透析液のうち主要なものとして、本剤等が提示されている。 - 市販の補充液の K^+ 濃度は 2.0 mEq/L、Mg^{2+} 濃度は 1.0 mEq/L に設定されており、リンは含まれないため、CRRT の長期間の施行でカリウム、リン、マグネシウムが低下しやすい。補充液中にカリウム製剤を混注し、K^+ 濃度を 3.0～4.0 mEq/L に補正する、リン製剤を投与する等の対策を行う。	記載なし
KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. (Kidney International Supplements. 2012; 2: 1-138.)	記載なし	急性腎障害における CRRT では血液浄化量が 20～25 mL/kg/h を達成するように施行することを推奨する。
Adv Chronic Kidney Dis. 2016; 23: 203-10	記載なし	推奨される CRRT の投与量である 20～25 mL/kg/h を用いた場合、生命を脅かさない多くの高カリウム血症は、透析液／補充液の K^+ 濃度を 2 mEq/L に設定することで、良好に管理することが可能である。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験において、主要評価項目は未達であったものの、その原因に関する申請者の説明は理解可能である。また、評価時点での血清 K^+ 濃度が基準範囲の下限を逸脱（3.1～3.5 mEq/L）した患者についても、カリウム製剤の補充状況や低カリウム血症関連の有害事象の発現状況、個別の血清 K^+ 濃度の推移を踏まえると、臨床的に問題ない範囲で管理可能であったと判断でき、当該試験の結果から、本剤を用いた CBP について一定の有効性は示唆されていると考える。加えて、国内外の診療ガイドライン及び教科書等の記載、並びに国内公表文献を踏まえると、本剤を用いた

CBP は、既に本邦の医療現場において、標準的に使用され、一定の臨床的有用性が確立しているものと判断できる。

以上より、患者の状態に応じて適切に電解質の補充や製剤の切替えが行われることを前提とすれば、本剤の CBP 施行時の補充液／透析液としての有効性は認められると判断する。

7.R.3 安全性について

申請者は、本剤を CBP 施行時の補充液／透析液として使用した際の安全性について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験における本剤使用時の有害事象の発現割合は 33.5% (57 例/170 例) であった (表 6)。本剤との因果関係が否定されない事象は 3 例 (低リン血症 3 例) に認められたが、いずれも軽度又は中等度であり、転帰は回復又は軽快であった。

また、本剤は、販売開始 (2005 年 7 月) 以降¹⁰⁾、CBP 施行時の補充液／透析液に用いる場合も含めて年間約 150 万袋が出荷されているが、2026 年 6 月 30 日までに CBP 施行時の副作用として報告された事象は非重篤の高カルシウム血症 1 件¹¹⁾ のみであり、新たな安全性上の懸念は示唆されていない。

以上より、本剤を CBP 施行時の補充液／透析液として使用した際の安全性は許容可能と考える。

機構は、国内第Ⅲ相試験の結果等から、患者の状態に応じて適切に電解質の補充や製剤の切替えが行われることを前提とすれば、本剤を CBP 施行時の補充液／透析液として使用した際の安全性は臨床的に許容可能と判断する。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験において、本剤を用いた CBP について有効性が期待できる結果が得られており、安全性は許容可能であったこと等から、本剤の申請効能・効果を設定した。

本剤は CBP 施行時の補充液及び透析液として、他の補充液／透析液との製剤中の K⁺濃度及び P 濃度の違い等を踏まえ、患者の状態に応じて使用され则认为。

機構は、申請者の説明を了承し、本剤の効能・効果を以下のように整備して設定することが適切と判断した。

〔効能・効果〕 (下線部は申請時からの追記箇所、取消線は申請時からの削除箇所)
 持続的血液浄化療法施行時の補充液及び透析液としてに以下の目的で用いる。

~~電解質・酸塩基平衡異常の是正~~

~~体液バランス異常の是正~~

~~血液生化学値異常の是正~~

7.R.5 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。国内第Ⅲ相試験における本剤の血液浄化量 (補充液と透析液の総流量) は、以下の点を踏まえ、10～25 mL/kg/h と設定した。

¹⁰⁾ 旧販売名の製剤 (サブパック-Bi) の販売開始以降

¹¹⁾ 文献報告に基づき収集された副作用であり、本剤が使用されたかは不明。

- ・ 日本急性血液浄化学会が 2018 年に実施したレジストリデータを用いたコホート調査において、CRRT¹²⁾における血液浄化量は 17.9 ± 8.6 mL/kg/h であったこと (Renal Replacement Therapy 2022; 8: 58)。
- ・ 後向き観察研究⁹⁾における血液浄化量は 16.0 ± 9.0 mL/kg/h であったこと。
- ・ 重症急性腎障害患者を対象に CRRT の血液浄化量と予後との関連を検討した文献 (Critical Care Medicine 2013; 41: 2584-91) において、低血液浄化量の CRRT (平均 14.3 mL/kg/h) は、海外の診療ガイドライン (KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury) において推奨されている血液浄化量 (20~25 mL/kg/h) の CRRT と比較して死亡率に差がなかった旨が報告されていること。

また、国内第Ⅲ相試験において、本剤を用いた CBP について有効性が期待できる結果が得られており、安全性は許容可能であったこと等から、本剤の申請用法・用量を設定した。

機構は、申請者の説明を了承し、本剤の用法・用量を以下のように整備して設定することが適切と判断した。

〔用法・用量〕（下線部は申請時からの追記箇所、取消線は申請時からの削除箇所）

用時、隔壁部を開通し、A 液及び B 液をよく混合し、持続的血液浄化療法施行時の補充液及び透析液として用いる。通常、成人には補充液と透析液の総流量として 10~25 mL/kg/hr の投与速度で症状、電解質・酸塩基平衡異常、血液生化学値異常、体液バランス異常等が是正されるまで持続的に使用投与する。なお、用量投与速度、投与量は症状、血液生化学値、体液バランス異常、年齢、体重などにより適宜増減する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

機構は、7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討を踏まえると、本剤の RMP において設定すべき安全性検討事項及び有効性に関する検討事項は認められず、追加の医薬品安全性監視計画及び追加のリスク最小化計画は不要と判断する。

7.R.7 本剤の販売名について

現在の本剤の販売名は「サブパック血液ろ過用補充液-Bi」であるが、本申請において、CBP に係る効能・効果及び用法・用量として、補充液としての使用に加えて、透析液としての使用が追加されることとなるため、本申請が承認された後、販売名を「サブパック血液浄化液」とした製剤が速やかに供給されるよう、代替新規申請が行われる予定である。

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書面による調査を実施した。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。

¹²⁾ CBP のうち、主として腎機能の補助・代替を目的とする治療法を指す。

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）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. 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。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は4年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

○透析型人工腎臓では治療の持続又は管理の困難な慢性腎不全例に対するろ過型又はろ過透析型人工腎臓使用時ならびに治療時間の短縮を目的とするろ過透析型人工腎臓使用時の補充液として用いる。

○持続的血液浄化療法施行時の補充液及び透析液として用いる。

(下線部追加)

[用法・用量]

〈慢性腎不全例に対するろ過型又はろ過透析型人工腎臓使用時〉

用時、隔壁部を開通し、A液及びB液をよく混合し、ろ過型又はろ過透析型人工腎臓使用時の体液量を保持する目的で点滴注入する。投与はろ過液量と体液量とのバランスを保つように十分注意して行う。通常成人1分間あたり30～80 mLの投与速度で症状、血液生化学異常、電解質・酸塩基平衡異常、体液バランス異常等が是正されるまで行う。通常1回のろ過型人工腎臓治療では15～20 Lを4～7時間で投与する。また、透析型人工腎臓と併用する場合には、5～10 Lを3～5時間で投与する。なお、投与量は症状、血液生化学値、体液異常、年齢、体重などにより適宜増減する。

〈持続的血液浄化療法施行時〉

用時、隔壁部を開通し、A液及びB液をよく混合し、持続的血液浄化療法施行時の補充液及び透析液として用いる。通常、成人には補充液と透析液の総流量として10～25 mL/kg/hrで症状、電解質・酸塩基平衡異常、血液生化学値異常、体液バランス異常等が是正されるまで持続的に使用する。なお、用量は症状、血液生化学値、体液バランス、年齢、体重などにより適宜増減する。

(下線部追加)

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
CBP	Continuous blood purification	持続的血液浄化療法
CHD	Continuous hemodialysis	持続的血液透析
CHDF	Continuous hemodiafiltration	持続的血液濾過透析
CHF	Continuous hemofiltration	持続的血液濾過
CI	Confidence interval	信頼区間
Cre	Creatinine	クレアチニン
CRRT	Continuous renal replacement therapy	持続的腎代替療法
CTCAE	Common terminology criteria for adverse event	有害事象共通用語規準
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HDF	Hemodiafiltration	血液濾過透析
HF	Hemofiltration	血液濾過
IP	Inorganic phosphorus	無機リン
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
UA	Uric acid	尿酸
UN	Urea nitrogen	尿素窒素
サブラッド	—	サブラッド血液ろ過用補充液 BSG
シービーパック	—	シービーパック持続的血液浄化液
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	サブパック血液ろ過用補充液-Bi