サブパック血液ろ過用補充液-Bi

第 2 部（モジュール 2）: CTD の概要（サマリー）
2.7 臨床概要
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

ニプロ株式会社

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 3
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 3
2.7.1.4 付録 3

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

生物薬剤学試験は実施していない。

2.7.1.1 背景及び概観

該当なし

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当なし

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.1.4 付録

該当なし

サブパック血液ろ過用補充液-Bi

第 2 部（モジュール 2）: CTD の概要（サマリー）
2.7 臨床概要
2.7.2 臨床薬理試験の概要

ニプロ株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理試験の概要 3
2.7.2.1 背景及び概観 3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 3
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 3
2.7.2.4 特別な試験 3
2.7.2.5 付録 3

2.7.2 臨床薬理試験の概要

臨床薬理試験は実施していない。

2.7.2.1 背景及び概観

該当なし

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

該当なし

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.2.4 特別な試験

該当なし

2.7.2.5 付録

該当なし

サブパック血液ろ過用補充液-Bi

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）
2.7 臨床概要
2.7.3 臨床的有効性の概要

ニプロ株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性の概要 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 9
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 19
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 19
2.7.3.6 付録 20

略号及び用語の定義一覧

略号・用語	略号及び用語の定義
ATA	Asymmetric triacetate、アシンメトリックトリアセテート
CBP	Continuous Blood Purification Therapy、持続的血液浄化療法
CHD	Continuous Hemodialysis、持続的血液透析（療法）
CHDF	Continuous Hemodiafiltration、持続的血液濾過透析（療法）
CHF	Continuous Hemofiltration、持続的血液濾過（療法）
Cre	Creatinine、クレアチニン
CTA	Cellulose triacetate、セルローストリアセテート
EDC	Electronic Data Capture、電子的症例データ収集システム
FAS	Full Analysis Set、最大の解析対象集団
IP	Inorganic Phosphorus、無機リン
PAN	Polyacrylonitrile、ポリアクリロニトル共重合体
PES	Polyethersulfone、ポリエーテルスルホン
PMMA	Polymethylmethacrylate、ポリメチルメタクリレート
PS	Polysulfone、ポリスルホン
QB	Quantity of Blood flow、血液流量
QD	Quantity of Dialysate flow、透析液流量
QS	Quantity of Substitution flow、補充液流量
UA	Uric Acid、尿酸
UN	Urea Nitrogen、尿素窒素、BUN

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 背景及び概観

サブパック血液ろ過用補充液-Bi（治験薬識別記号 SPB-KT）は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の補充液として既承認の製剤であり、持続的血液浄化療法（CBP）を適応とした承認はされていないが、当該治療に広く使用されている。SPB-KT の電解質組成は健常人の標準的な血漿濃度とは異なるため、CBP に使用される際には医療現場で電解質成分の補充を行い管理することが標準的治療となっている。今般、ニプロ株式会社では CBP 施行時の補充液及び透析液として使用するための専用の製剤（治験成分記号 WBCRRD）を開発したが、その一方で SPB-KT は CBP に対する長年の使用実績があり多くの知見が集積していることから、引き続き CBP に使用可能な状況にすることが医療現場から求められている。そこで WBCRRD の開発と並行して、SPB-KT の効能追加を目的とした評価を行うこととした。

SPB-KT の有効性及び安全性を検討した臨床試験は表 2.7.3- 1 のとおり、第Ⅲ相試験（P-P3-WBCRRD 試験）のみであり、当該試験の結果に基づき臨床的有効性の評価を行った。

表 2.7.3- 1　臨床的有効性及び安全性試験の要約

試験番号 実施国 試験施設数	実施時期 登録状況 総登録数 ／目標登録数	試験デザイン	被験薬 投与量 投与方法	群別被験者数	試験期間	対象とした適応	試験の目的	主たるエンドポイント
P-P3-WBCRRD 日本 35 施設	2024 年 3 月 5 日～ 2025 年 5 月 20 日 完了 338 例/344 例 （SPB-KT の単群試験として 171 例/177 例）	多施設共同 非盲検 単群試験	被験薬：SPB-KT 投与量（Qs＋Qd）：10 ～25 mL/kg/hr 投与方法：血液透析	SPB-KT 投与群 （登録時血清 K≦6.5 mEq/L）：167 例 （登録時血清 K＞6.5 mEq/L）：4 例	最長で 168 時間（7 日間）	持続的血液浄化療法（CBP）を必要とする患者	有効性及び安全性	血清 K 及び血清 Na のいずれも是正又は維持されていること（48～72 時間時点）

2.7.3.1.1　対象患者の選択

P-P3-WBCRRD 試験は同意取得時の年齢が 20 歳以上で CBP（CHF、CHDF 又は CHD）の実施が必要と判断された患者が組入れ対象となった。対象となる症状・疾患は、①体液過剰、②代謝性アシドーシス、③尿量異常、④尿毒症、⑤電解質異常、⑥薬物中毒、⑦サイトカイン異常、⑧重症急性膵炎、⑨劇症肝炎又は術後肝不全のいずれかに該当する患者とした。

P-P3-WBCRRD 試験は、SPB-KT の効能追加を目的とした臨床評価と WBCRRD の新医療用配合剤としての承認申請を目的とした臨床評価を同時に行う試験デザインとした。すなわち、登録前の血清 K 濃度が 6.5mEq/L 以下の患者を WBCRRD 投与群及び SPB-KT 投与群に割付けて WBCRRD の評価のための比較試験を実施し、その SPB-KT 投与群データに加えて、登録前の血清 K 濃度が 6.5mEq/L を超える患者に SPB-KT を投与したデータを収集し、SPB-KT の評価のための単群試験を実施したものである。

2.7.3.1.2　無作為化手順と盲検化

同意取得後、適格性が確認された患者について、EDC 上で治験薬の割付が実施された。

P-P3-WBCRRD 試験は 1 つの試験の中で、SPB-KT の評価と WBCRRD の評価をそれぞれ行うデザインとなっている。登録時には血清 K 濃度による除外を行わず、登録前血清 K 濃度が 6.5 mEq/L を超える患者は全例 SPB-KT を投与する群へ割付けされた。血清 K 濃度が 6.5 mEq/L 以下の場合、4 症例単位のブロック割付（静的割付）により、WBCRRD 投与群又は SPB-KT 投与群に 1：1 の割合で割付られた。なお、割付因子は設定しなかった。

また、本治療では割付群によって K 製剤等の併用処方を個別に調整する必要があり、盲検化によって K 製剤の過剰投与などによる患者への健康被害等のリスクが懸念されたことや、本治験の主要評価項目である血清電解質濃度に関し、本治療はろ過や拡散といった物理的な作用により血液中の電解質濃度が調整されるため、割付群を知ることで結果に影響を与えるようなバイアスが生じる余地はないと考え非盲検試験として実施した。

2.7.3.1.3　用法用量及び治療法

P-P3-WBCRRD 試験では CHF、CHDF、CHD のいずれも選択可能とし、その組入れ割合についても規定せずなりゆきとした。小分子量物質の除去性能は CHF、CHDF 及び CHD のいずれも同等とされていること [1]、本試験の事前に実施された後ろ向きの観察研究 [2] においても電解質の是正・維持効果に差がなかったことから上記のとおりとした。

血液流量（QB）の設定値については、日本急性血液浄化学会標準マニュアル（2022）[3] を参考に 80～150 mL/min とした。前述の後ろ向きの観察研究 [2] においても 26 %が 80 mL/min、20 %が 150 mL/min で設定され、それらを含め全体の約 95%の症例が 80～150 mL/min の範囲内という実態が得られていた。

治験薬投与量、すなわち血液浄化量=補充液流量（QS）+透析液流量（QD）は、10～25 mL/kg/hr と規定した。本邦の血液浄化量に関しては、日本急性血液浄化学会より 2013 年、及び 2018 年の大規模コホート研究においてそれぞれ 18.7±12.5 mL/kg/hr [4]、及び 17.9±8.6 mL/kg/hr [5] と報告されており、後ろ向きの観察研究 [2] における血液浄化量 16.0±9.0 mL/kg/hr も概ね同様の傾向であった（いずれも平均値±SD）。これらの値は本邦の持続的血液浄化療法における標準的な血液浄化量を示した値と考えられることから、これらの血液浄化量の範囲に共通して含まれる「10～25 mL/kg/hr」を規定した。

なお、血液浄化療法の世界的潮流である KDIGO ガイドライン [6] では 20～25 mL/kg/hr が推奨されている一方、本邦の臨床研究 [7] において血液浄化量 14.3 mL/kg/hr（11.1‐17.8

mL/kg/hr）と、KDIGO ガイドラインが推奨する血液浄化量との比較で治療成績に差がなかったとの報告がされている。このことからも、本治験の製剤使用量：10～25 mL/kg/hr の範囲で治療効果に差はなく医学的にも妥当であると考えた。

また、実臨床において標準的に実施されている治療と同様に、被験者の症状や臨床検査値に応じ、医師の判断により、K 製剤、P 製剤、重炭酸製剤などの電解質製剤、ブドウ糖製剤等の投与を可能とした。

2.7.3.1.4　試験期間

治験薬を用いた治療期間は、最長で 168 時間とした。開始後 144～168 時間（7 日目）の定期検査以降も CBP 施行が必要な場合は、治験薬から市販の製剤に切り替え、治験は終了して通常治療が継続された。一方、7 日目までに被験者の状態が改善するなど、CBP 治療が不要となった場合は、その時点で治験も終了し、以降の観察は不要とした。

2.7.3.1.5　有効性評価項目

SPB-KT を CBP 施行時に用いる際に期待される主な効果は、血液中の電解質バランスを補正することである。P-P3-WBCRRD 試験における有効性評価の対象となる項目は、治験薬に含まれる電解質等であり、臨床上のベネフィットの直接の指標になりうると考えた。また、腎機能が低下した患者の尿毒症性物質除去も CBP 施行の目的であることから、その指標として血液中の UN、Cre、UA を評価した。そのほか、治療中に併用される K 製剤の補充状況についても評価を行った。

有効性の主要評価項目は「血清 K 及び血清 Na のいずれも是正又は維持されていること（48～72 時間時点）」を設定した。CBP における本剤の主たる役割は血清電解質濃度の是正・維持であると考えられる。以下の理由により、本剤に含まれる成分の中で、血清 K 及び血清 Na を主要評価項目の対象とし、是正又は維持を評価することとした。

K は心臓の収縮や伝導系、神経・平滑筋などの働きに関与しており、その恒常性はほとんど腎での K 代謝に依存すること [8] から、本治療を対象とする患者において注意すべき電解質であるため血清 K を主要評価項目に設定した。また、本治療では体液管理が重視されており、血清 Na は体液量と連動する電解質であることから主要評価項目に設定した。これらを評価するうえで、いずれか一方が管理範囲内であっても、もう一方が異常値を示す症例において治療が達成されているとは言えず、血清 K 濃度及び血清 Na 濃度の両方が管理範囲内に入った症例を評価することにより、治療の効果が充分に発揮されていることの確証を得られると考え、いずれも是正又は維持される症例割合により評価することとした。

副次的な有効性の評価項目は以下のとおりとした。

(1) 血清電解質（K、Na、Ca、Mg、Cl、IP）、血中 HCO_3^-及び血糖（GLU）の是正・維持

SPB-KT を使用した CBP 開始後 48～72 時間時点における各項目の血中濃度について、表 2.7.3- 2 の管理目標範囲を達成した症例の割合を算出し、評価を行った。

表 2.7.3- 2　血清電解質、血中 HCO_3^-及び血糖の管理目標範囲

項目	管理目標範囲	設定の根拠
血清 K（K^+）	3.6 mEq/L 以上 5.0 mEq/L 以下	生理的な変動範囲として、健常人の基準範囲 [9) 10) 11)] により設定した。
血清 Na（Na^+）	133 mEq/L 以上 145 mEq/L 以下	一般的な血清 Na 濃度の基準値は 135～145 mEq/L とされている [12)]。しかしながら、肝硬変、心不全、膵炎、敗血

		症などの疾患を持つ ICU の患者においては、有効循環血漿量の減少のためバソプレシン（水吸収ホルモン）の影響を受け低 Na 血症となる傾向があること、また、低 Na から正常 Na への急激な補正は浸透圧バランスが適応しきれず急な高 Na と同じような病態を引き起こす恐れもあるとされており[13]、血清 Na 濃度が若干低い分布を示すことが臨床的な実態となっていることから、本治験における管理目標範囲の下限値 133 mEq/L とした。
血清 Ca（補正 Ca）	8.5 mg/dL 以上 10.4 mg/dL 以下	臨床検法提要第 35 版（2020 年）における健常人の総 Ca 基準範囲は、8.8～10.1 mg/dL、Ca の生理的変動要因としてアルブミン変動に並行して 0.4 mg/dL 未満の日内変動があるとされている[14]。他に、8.5～10.5 mg/dL[10] を基準範囲とする文献もあることから、生理的な変動範囲として 8.5 mg/dL 以上、10.4 mg/dL 以下と設定した。
血清 Mg	1.8 mg/dL 以上 2.4 mg/dL 以下	生理的な変動範囲として、健常人の基準範囲[14]より設定した。
血清 Cl（Cl^-）	98 mEq/L 以上 109 mEq/L 以下	Cl の基準値は腎機能正常者・透析患者ともに 98～109 mEq/L とされること[11]、低 Cl 血症は＜98 mEq/L、高 Cl 血症は＞109 mEq/L と定義されていること[14]から生理的な変動範囲として設定した。
血清 IP	2.6 mg/dL 以上 5.0 mg/dL 以下	低 P 血症は 2.5 mEq/L 以下、5.0 mg/dL を超えると高 P 血症とされている[14]ことから、2.6 mg/dL 以上 5.0 mg/dL 以下を生理的な変動範囲として設定した。
血中 HCO_3^-	22 mEq/L 以上 26 mEq/L 以下	生理的な変動範囲として、健常人の基準範囲[14]より設定した。
血糖（GLU）	70 mg/dL 以上 180 mg/dL 以下	健常人では血糖値は食前と食後を含め 70～140 mg/dL の範囲に維持される[15]。しかし、ICU 患者において健常人範囲への厳密な血糖コントロールは死亡率や低血糖発生頻度が高くなり[16]、重症 AKI 患者では 144～180 mg/dL を目標血糖値とすることが妥当とされ[17]、重症患者の栄養療法ガイドラインでは目標血糖値の上限を 180 mg/dL 以下とするべきであると推奨されている[18]。以上より、本治験における管理範囲を 70 mg/dL 以上、180 mg/dL 以下とした。

(2) 血清電解質（K、Na、Ca、Mg、Cl、IP）、血中 HCO_3^-及び血糖（GLU）の推移

治療の開始時から治験薬を使用した治療の終了時までの、各項目の血中濃度の推移について評価を行った。また、糖尿病を合併する症例を対象に、血糖（GLU）の推移について評価を行った。

(3) 早期離脱症例における、血清 K 及び血清 Na の是正又は維持

主要評価項目の評価時点よりも前の早期離脱となった症例を対象とし、離脱前の定期検査（24～48 時間時点）における血清 K 及び血清 Na の両方が管理目標を達成した被験者の割合を算出し、評価を行った。

(4) 血清 UN、血清 Cre 及び血清 UA の低下率及び推移

SPB-KT を使用した CBP の開始前の血清 UN 濃度、血清 Cre 濃度及び血清 UA 濃度が健常人の基準値上限（UN：20 mg/dL、Cre：1.1 mg/dL、UA：7.0 mg/dL）[14]より高い症例を対象に、開始後 48～72 時間時点までの低下率を評価した。

(5) K 製剤の添加及び補充

治療中の K 製剤の添加及び補充の有無、及び補充量、期間について、開始時血清 K 濃度の層別に集計した。

2.7.3.1.6 解析方法

P-P3-WBCRRD 試験の主要評価項目の解析方法は以下のとおりとした。治験薬を使用した CBP 開始後 48～72 時間時点における血清 K 濃度及び血清 Na 濃度の両方について、管理目標（血清 K 濃度：3.6 mEq/L 以上 5.0 mEq/L 以下、かつ、血清 Na 濃度：133 mEq/L 以上 145 mEq/L 以下）を達成した被験者の割合を算出した。管理目標を達成した被験者の割合の 95%信頼区間の下限値が、判定の基準値である 62.2%を上回ることを以て、被験薬の有効性を評価した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.1.2 項に述べたとおり P-P3-WBCRRD 試験は 1 つの試験の中で、WBCRRD の評価と SPB-KT の評価をそれぞれ行うデザインとなっている。そのため、以降に述べる SPB-KT の評価については本試験に登録された被験者 338 例のうち、登録時の血清 K 濃度が 6.5mEq/L 以下で SPB-KT 投与群に割り付けられた 167 例、及び登録時の血清 K 濃度が 6.5mEq/L を超える 4 例を合わせた SPB-KT 投与群 171 例の結果を提示する。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

P-P3-WBCRRD 試験において SPB-KT 投与群に登録された 171 例のうち、SPB-KT の投与開始前に死亡となった、登録時血清 K＞6.5mEq/L の症例 1 例及び治験薬取り違えのあった登録時血清 K≦6.5mEq/L の症例 1 例を除く 169 例を有効性評価の解析対象集団（FAS）に採用した。FAS のうち主要評価項目の対象となる被験者は登録時血清 K≦6.5mEq/L の 142 例及び登録時血清 K＞6.5mEq/L の 1 例の合計 143 例であった。FAS のうち主要評価項目除外となった症例はいずれも、評価時点である 48～72 時間時点までの CBP 終了又は中止による早期離脱であった。

なお P-P3-WBCRRD 試験の実施計画書では、SPB-KT 評価対象集団として登録時血清 K＞6.5 mEq/L の被験者を 10 例組み入れるとしていたが、結果としては血清 K≦6.5 mEq/L の目標症例を達成した時点までに登録された 4 症例を以て血清 K＞6.5mEq/L 群の登録を終了した。その理由を以下に述べる。

高 K 状態の患者は本人の同意が難しい状態である場合が多く、代諾者の来院による同意取得までに時間を要する一方で、迅速に血中 K 濃度を低下させる必要があるため、ICU に搬送された後、同意取得が行われる前に治験 CBP 以外の K 低下処置が行われることが判明した。代表的なものは、グルコース・インスリン（GI）療法、グルコン酸カルシウム製剤投与、炭酸水素ナトリウム製剤投与、フロセミド投与、イオン交換剤（K 吸着薬）投与であり、それらの中でもよく実施される GI 療法は、投与後 15～30 分で効果が現れるとされて

いる[19) 20)]。P-P3-WBCRRD 試験の症例数設定時に参照した後ろ向き観察研究[2)]では、同意のための時間を要さないため、これらの処置の影響を受ける前の血清 K 値にて登録が行われ、その後これらの処置が併用された症例が含まれていた可能性が考えられる。以上のことから、本試験において登録時血清 K＞6.5mEq/L 群については計画された症例を収集することは困難と判断し、本試験の登録時血清 K≦6.5 mEq/L 群の目標症例を達成した時点のなりゆき症例数である 4 症例を以て登録を終了した。

本試験の FAS 及び主要評価の対象となる集団についての人口統計学的特性を表 2.7.3- 3 に示す。実臨床で実施された後ろ向きの観察研究[2)]と比較して、患者背景に大きな相違はみられなかったことから、P-P3-WBCRRD 試験の被験者と市販後に使用が想定される患者集団との差は小さいと考えられる。

本試験において、被験者ごとに設定される CBP 施行条件は治験薬の用量に密接に関係し、有効性のアウトカムに大きく影響を及ぼすものである。FAS 及び主要評価の対象となる集団についての治験薬の投与状況及び CBP 条件を表 2.7.3- 4 に示す。

表 2.7.3- 3　人口統計学的特性（P-P3-WBCRRD 試験）

解析対象集団	FAS （N=169）	主要評価の対象となる集団 （N=143）
性別		
男性	63.9 %	60.8 %
女性	36.1 %	39.2 %
年齢		
平均値±SD	68±14	68±14
20 歳以上 65 歳未満	36.1 %	35.7 %
65 歳以上 75 歳未満	24.9 %	25.9 %
75 歳以上 85 歳未満	30.8 %	30.1 %
85 歳以上	8.3 %	8.4 %
身長		
平均値±SD	162±10	161±10
体重		
平均値±SD	63.4±16.7	63.2±16.7
CBP 導入に至った原因疾患（複数選択）		
慢性腎不全	19.5 %	21.0 %
急性腎障害	71.0 %	69.2 %
敗血症	37.3 %	32.9 %
重症急性膵炎	3.6 %	2.1 %
劇症肝炎・術後肝不全	0 %	0 %
薬物中毒	0 %	0 %
その他	36.7 %	39.9 %
合併症（複数選択）		
なし	2.4 %	2.8 %
あり	97.6 %	97.2 %

糖尿病	37.9 %	37.8 %
心不全	9.5 %	8.4 %
その他心疾患	29.6 %	30.8 %
肝障害	14.8 %	14.7 %
高血圧症	40.2 %	38.5 %
脂質異常症・高脂血症	17.2 %	16.8 %
肺炎	14.8 %	14.0 %
その他	91.1 %	89.5 %
治験開始前の血清 K 濃度（mEq/L）		
平均値±SD	4.4±0.8	4.3±0.7
治験開始前の血清 K 濃度（mEq/L）の分布		
3.5 以下	13.0 %	15.4 %
3.6 以上 5.0 以下	67.5 %	67.8 %
5.1 以上 6.5 以下	17.2 %	15.4 %
6.6 以上	2.4 %	1.4 %

表 2.7.3- 4　治験薬の投与状況及び CBP 条件

投与群	FAS （N=169）	主要評価の対象集団 （N=143）
治験薬投与量 (mL/kg/hr)		
平均値±SD	17.0±4.6	16.7±4.1
最大値	41.2	33.5
最小値	10.3	10.3
治験薬投与量 (L/day)		
平均値±SD	25.1±7.4	24.5±6.2
最大値	66.4	48.1
最小値	12.0	12.0
主要評価時点（48～72 時間点）までの治験薬投与量 (mL/kg/hr)		
平均値±SD	－	16.9±4.4
最大値	－	40.2
最小値	－	10.3
血液流量（mL/min）		
平均値±SD	108±20	107±20
最大値	150	150
最小値	60	60
治療モード		
CHF	8.9 %	9.8 %
CHDF	62.7 %	60.1 %
CHD	25.4 %	26.6 %
CHF 及び CHDF	0 %	0 %
CHF 及び CHD	0 %	0 %
CHDF 及び CHD	3.0 %	3.5 %
CHF、CHDF 及び CHD	0 %	0 %
フィルタ（膜）		
ATA	18.9 %	22.4 %

CTA	22.5 %	23.1 %
PAN	26.6 %	25.9 %
PMMA	22.5 %	23.1 %
PS	30.2 %	30.1 %
PES	1.8 %	1.4 %
抗凝固剤の使用		
ナファモスタットメシル酸塩	84.6 %	83.9 %
ヘパリンナトリウム	23.1 %	25.2 %
低分子ヘパリン	2.4 %	2.8 %
アルガトロバン水和物	0.6 %	0.7 %
その他	0.6 %	0.7 %
使用なし	1.2 %	0.7 %
P 製剤の投与		
CBP 施行中常に投与	1.8 %	1.4 %
間欠的に投与	33.1 %	35.0 %
投与なし	65.1 %	63.6 %

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 主要評価項目

主要評価の対象となる集団について、治験薬を使用した CBP 開始後 48～72 時間時点における血清 K 濃度及び血清 Na 濃度のいずれも管理目標を達成した被験者の割合を表 2.7.3- 5 に示す。

SPB-KT を投与した症例における達成割合は 69.9 %、その 95%信頼区間の下限値は 61.7 %であり、あらかじめ設定した判定基準値である、62.2 %を下回る結果となった。

表 2.7.3- 5 血清 K 及び血清 Na の是正又は維持

	SPB-KT 投与群 （登録時血清 K≦6.5mEq/L 及び K＞6.5mEq/L）
評価対象症例数	143
達成割合 [95% CI]	69.9 % [61.7%～77.3 %]

血清 K 濃度及び血清 Na 濃度それぞれの達成割合は、後述する副次的評価項目に示すとおり、血清 K 濃度が 75.5 %、血清 Na 濃度が 93.0 %であり、主要評価の判定基準値を設定する際に参照した後ろ向きの観察研究[2)] の 83.8 %（血清 K 濃度）、92.1 %（血清 Na 濃度）と比較して、本試験結果は血清 K 濃度の達成割合が下回っており、主要評価項目の結果が判定基準値を下回った原因は血清 K 濃度の成績にあったと考えられる。血清 K 濃度を是正・維持できなかった 35 症例のうち 31 例は管理目標値下限である 3.6 mEq/L を下回る値であった。当該 31 例の個別データを表 2.7.3- 6 に示す。評価時点である 48～72 時間時点（2 例は 24～48 時間時点）及びそれ以降の時点も含めて、血清 K 濃度の最も低い値は 3.1mEq/L であった。表 2.7.3- 6 には各症例で報告されたすべての有害事象を記載した。31 例中 7 例で有害事象が報告されたが、低カリウム血症の報告はなかった。関連する症状として、[redacted] で手のしびれ（軽度、非重篤、投与量変更なし）が報告されており、開始前（3.2mEq/L）からの低 K 状態が十分に改善できなかった影響の可能性が考えられる。その他の低 K 血症に関連す

ると思われる有害事象の報告はなかった。また、当該 31 例のうち、CBP の中止により治験が終了した症例は [redacted]（間歇的な透析療法へ移行のため）及び [redacted]（週末を控えて治験薬の在庫不足を考慮した中止判断）の 2 例のみで、他の 29 例は治験期間終了（1 例）もしくは CBP 治療からの離脱（28 例）であった。

表 2.7.3- 6　評価時点の血清 K 濃度が 3.6 mEq/L を下回った 31 症例の個別データ

症例番号	血清 K 濃度推移								有害事象
	開始前	0-24 hr	24-48 hr	48-72 hr	72-96 hr	96-12 hr	120-144 hr	144-168 hr	
全期間 K 製剤の添加なし									
[redacted]	4.3	3.8	**3.4**	3.5	－	－	－	－	なし
[redacted]	3.4	3.4	3.5	**3.2**	－	－	－	－	なし
[redacted]	4.2	3.9	3.7	**3.5**	－	－	－	－	なし
[redacted]	3.5	3.7	3.6	**3.4**	－	－	－	－	なし
[redacted]	4.0	3.5	3.4	**3.3**	3.6	3.6	－	－	水疱形成
[redacted]	4.3	3.9	3.4	**3.5**	－	－	－	－	なし
[redacted]	4.0	3.8	3.9	**3.5**	－	－	－	－	なし
[redacted]	5.4	4.7	4.2	**3.4**	－	－	－	－	なし
[redacted]	3.8	3.8	4.0	**3.5**	3.3	－	－	－	なし
K 製剤の添加あり（評価時点前含めて、治験期間中の間欠的投与あり）									
[redacted]	4.4	3.9	**3.4**	－	－	－	－	－	なし
[redacted]	4.3	3.2	3.1	**3.5**	3.7	－	－	－	なし
[redacted]	3.5	3.4	3.3	**3.4**	3.3	－	－	－	なし
[redacted]	3.1	3.4	3.3	**3.3**	－	－	－	－	なし
[redacted]	3.3	3.9	3.7	**3.5**	－	－	－	－	なし
[redacted]	2.8	3.2	3.9	**3.5**	3.3	3.2	－	－	下痢、下血
[redacted]	4.0	3.3	3.6	**3.4**	3.5	－	－	－	なし
[redacted]	3.1	3.2	3.4	**3.3**	－	－	－	－	なし
[redacted]	3.2	3.4	3.6	**3.4**	－	－	－	－	しびれ、不眠、膣痛、そう痒症、口腔内潰瘍
[redacted]	3.5	3.3	3.0	**3.1**	－	－	－	－	なし
[redacted]	3.8	3.3	3.4	**3.3**	3.2	3.8	4.0	3.8	なし
[redacted]	3.3	3.7	3.2	**3.3**	－	－	－	－	なし
[redacted]	4.1	4.1	3.6	**3.4**	－	－	－	－	APTT 過延長
[redacted]	2.8	3.4	3.9	**3.5**	3.6	－	－	－	なし
[redacted]	3.8	3.6	3.8	**3.4**	－	－	－	－	なし
[redacted]	4.3	4.5	3.6	**3.5**	－	－	－	－	低 P 血症
[redacted]	4.1	4.9	4.0	**3.2**	3.8	4.3	4.5	4.1	低 P 血症
48 時間時点まで K 製剤添加なし→評価時点以降に添加あり									
[redacted]	4.4	4.3	4.0	**3.4**	3.6	－	－	－	なし
[redacted]	4.8	4.8	3.6	**3.4**	3.4	3.5	3.9	3.4	なし
[redacted]	5.1	4.6	4.2	**3.5**	4.4	－	－	－	なし
[redacted]	4.9	4.4	3.7	**3.1**	3.8	3.8	3.8	－	なし
[redacted]	4.4	4.1	3.8	**3.5**	3.7	－	－	－	心房細動

2.7.3.3.2.2　副次的評価項目

(1) 血清電解質（K、Na、Ca、Mg、Cl、IP）、血中 HCO_3^-及び血糖（GLU）の是正・維持

治験薬を使用した CBP 開始後 48～72 時間時点に、管理目標範囲を達成した症例の割合（%）を表 2.7.3- 7 に示す。

血清 Na 及び血清 Cl についてはいずれも 90%以上の高い達成割合を示した。血清 K、血清 Ca（補正 Ca）、血清 Mg 及び血糖は、70%～80%程度の達成割合であった。血中 HCO_3^-は 64.5 %、血清 IP は 52.4 %の達成割合であった。

表 2.7.3- 7　血清電解質（K、Na、Ca、Mg、Cl、IP）、血中 HCO_3^-及び血糖の是正・維持

項目	管理目標範囲	是正された症例の割合［95%CI］ （評価対象症例数：n=143*）
血清 K（K^+）	3.6 mEq/L 以上 5.0 mEq/L 以下	75.5 %　[67.6 %～82.3 %]
血清 Na（Na^+）	133 mEq/L 以上 145 mEq/L 以下	93.0 %　[87.5 %～96.6 %]
血清 Ca （補正 Ca）	8.5 mg/dL 以上 10.4 mg/dL 以下	79.0 %　[71.4 %～85.4 %]
血清 Mg	1.8 mg/dL 以上 2.4 mg/dL 以下	77.6 %　[69.9 %～84.2 %]
血清 Cl（Cl^-）	98 mEq/L 以上 109 mEq/L 以下	94.4 %　[89.3 %～97.6 %]
血清 IP	2.6 mg/dL 以上 5.0 mg/dL 以下	52.4 %　[43.9 %～60.9 %]
血中 HCO_3^-	22 mEq/L 以上 26 mEq/L 以下	64.5 %　[56.0 %～72.4 %]
血糖 （血中 GLU）	70 mg/dL 以上 180 mg/dL 以下	71.3 %　[63.2 %～78.6 %]

*：血中 HCO_3^-については評価対象症例数が 141 例。

(2) 血清電解質（K、Na、Ca、Mg、Cl、IP）、血中 HCO_3^-及び血糖（GLU）の推移

各項目の血中濃度の推移を表 2.7.3- 8 及び図 2.7.3- 1～図 2.7.3- 8 に示す。

いずれの電解質においても CBP の施行に伴いデータのばらつきが収束し、また平均値の推移は 48～72 時間時点付近でプラトーな状態となる傾向が見られたが、評価対象となる電解質によって異なる推移が見られた。血清 K、血清 Mg 及び血清 IP は開始前と比べて値が下降し、血清 Ca（補正 Ca）及び血中 HCO_3^-については上昇する傾向が見られた。血清 Na、血清 Cl 及び血糖については治験薬を使用した CBP による明確な値の変化は見られなかった。

表 2.7.3- 8　血清電解質（K、Na、Ca、Mg、Cl、IP）、血中 HCO_3^-及び血糖の推移

項目		開始前	0-24 hr	24-48 hr	48-72 hr	72-96 hr	96-120 hr	120-144 hr	144-168 hr
血清K（mEq/L）	平均値	4.4	4.2	4.1	4.0	4.0	4.1	4.0	4.0
	SD	0.8	0.6	0.6	0.5	0.5	0.6	0.5	0.5
	例数	168	164	155	137	78	55	38	26
血清Na（mEq/L）	平均値	139	138	138	137	137	137	137	138
	SD	6	4	3	3	3	3	3	2

	例数	169	165	157	137	78	55	38	27
血清 Ca（補正 Ca）（mg/dL）	平均値	9.2	9.6	9.9	10.0	10.1	10.1	10.1	10.1
	SD	0.9	0.7	0.6	0.6	0.6	0.7	0.6	0.6
	例数	169	165	157	137	78	55	38	27
血清 Mg（mg/dL）	平均値	2.4	2.3	2.2	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1
	SD	1.2	0.6	0.4	0.3	0.3	0.4	0.3	0.3
	例数	169	165	157	137	78	55	38	27
血清 Cl（mEq/L）	平均値	105	105	105	105	105	105	105	105
	SD	6	4	3	3	3	3	3	3
	例数	169	165	157	137	78	55	38	27
血清 IP（mg/dL）	平均値	4.6	3.9	3.2	2.9	2.9	3.0	2.9	3.0
	SD	2.0	1.4	1.2	1.0	0.9	1.0	0.9	0.9
	例数	169	165	157	137	78	55	38	27
血中 HCO_3^-（mEq/L）	平均値	20.6	21.7	23.0	23.3	23.1	23.3	23.5	23.7
	SD	4.1	3.6	2.6	2.2	2.4	2.4	2.4	3.7
	例数	168	166	156	137	78	55	38	27
血糖（mg/dL）	平均値	145	142	154	160	153	159	159	172
	SD	58	46	51	54	46	57	54	60
	例数	169	165	156	137	78	55	38	27

糖尿病を合併する患者においては、CBP 治療以外の要因で血糖値が大きく影響を受ける可能性がある。そのため、本治験の登録時に糖尿病を合併していた症例を対象に、治験薬を使用した治療の開始時から終了時までの、血糖の推移を表 2.7.3- 9 及び図 2.7.3- 9 に示す。投与期間を通して、全症例の推移と比べて 10～20%程度高い血糖値を示しており、投与開始後も重症患者の目標血糖値範囲の上限である 180 mg/dL 付近で高めに推移はしたものの、平均値が上限を大きく外れることはなかった。

表 2.7.3- 9　糖尿病を合併した症例における血糖の推移

	開始前	0-24 hr	24-48 hr	48-72 hr	72-96 hr	96-120 hr	120-144 hr	144-168 hr
平均値	171	164	181	188	173	182	179	190
SD	66	53	60	66	48	68	59	33
例数	64	62	59	54	26	19	11	9

(3) 早期離脱症例における、血清 K 及び血清 Na の是正又は維持

主要評価項目の評価時点である 48～72 時間時点よりも前に離脱し、24～48 時間時点の検査データを有する症例を対象に、血清 K 濃度及び血清 Na 濃度のいずれも管理目標を達成した被験者の割合を算出した。評価対象となるデータを有する症例の 78.6 %（11 例／14 例）が 24～48 時間時点に達成であった。95%信頼区間は 49.2 %～95.3 %であった。

(4) 血清 UN、血清 Cre 及び血清 UA の低下率及び推移

治験薬を使用した CBP の開始前の血清 UN、血清 Cre 及び血清 UA が健常人の基準値上限を超える症例を対象に、開始前から 48～72 時間時点までの各項目の低下率を表 2.7.3- 10 に、各物質の血清濃度の推移を図 2.7.3- 10～図 2.7.3- 12 に示す。

いずれの尿毒症性物質とも 48～72 時間時点まで経時的に低下し、以降その濃度で維持されることが示された。

表 2.7.3- 10　血清 UN、血清 Cre 及び血清 UA の低下率

項目	評価対象症例数	低下率（%）の 平均値±SD
血清 UN	130	32.4±33.2 %
血清 Cre	130	41.7±21.0 %
血清 UA	36	67.6±15.6 %

(5) K 製剤の添加及び補充

CBP 施行中の K 製剤の添加及び補充の状況を表 2.7.3- 11 に示す。

K 製剤を補充した症例の割合は全体の 66.9 %であり、開始前の血清 K 濃度が低いほど K 製剤の補充割合が高かった。6.5 mEq/L を超える高 K 症例への K 製剤補充は 0 %であった。補充のあった症例のみ抽出し、それぞれの CBP 施行時間に対する K 製剤添加・補充を行った時間の割合を算出したところ、さらに開始前血清 K 濃度が低い群ほど K 製剤を補充していた時間の割合が高い結果であった。K 補充症例 113 例中の 96 例で、K 製剤の静脈投与による管理が行われていた。時間当たり、あるいはバッグ当たりの添加・補充量については、開始前の血清 K 濃度の違いによる差は見られず、K 補充は主に投与期間で調整・管理が行われていることが示された。

表 2.7.3- 11　CBP 施行中の K 製剤の添加及び補充の状況

	開始前の血清 K 濃度			
	<3.6 mEq/L	≧3.6 mEq/L ≦5.0 mEq/L	>5.0 mEq/L ≦6.5 mEq/L	>6.5 mEq/L
K 製剤を添加・補充した症例の割合				
添加・補充のあった 症例の割合	90.9 % (20 例／22 例)	73.7 % (84 例／114 例)	31.0 % (9 例／29 例)	0 % (0 例／4 例)
全症例	66.9 % （113 例／169 例）			
K 添加症例における、K 添加・補充した時間／CBP 施行期間				
対象症例数	20	84	9	0
平均値±SD	60.4±41.9 %	51.5±36.6 %	29.4±18.7 %	－
中央値	78.8 %	51.6 %	26.8 %	－
K 添加・補充量（静脈投与）				
対象症例数	19	68	9	0
平均値±SD	9.6±7.1 mEq/h	8.2±6.5 mEq/h	8.8±6.9 mEq/h	－
中央値	10.0 mEq/h	5.5 mEq/h	6.0 mEq/h	－
K 添加・補充量（バッグ添加）				
対象症例数	1	16	0	0
平均値±SD	2.0 mEq/L (－)	1.9±0.5 mEq/L	－	－
中央値	2.0 mEq/L	2.0 mEq/L	－	－

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

(1) 体重による部分集団を用いた解析

体重カテゴリー別に、治験薬を使用した CBP 開始後 48～72 時間時点における血清 K 及び血清 Na のいずれも管理目標を達成した被験者の割合及び 95%信頼区間を算出した。体重が中央値未満の集団の達成割合及び 95%信頼区間は 63.4 % [51.1 %～74.5 %]、体重が中央値以上の集団の達成割合は 76.4 % [64.9 %～85.6 %] であり、体重の低い患者は達成割合が低い傾向が見られた。

(2) CBP の導入に至った原因疾患による部分集団を用いた解析

CBP の導入に至った原因疾患カテゴリー別に、治験薬を使用した CBP 開始後 48～72 時間時点における血清 K 及び血清 Na のいずれも管理目標を達成した被験者の割合及び 95%信頼区間を算出した。敗血症の部分集団における達成割合は 57.4 %であり、SPB-KT 投与群全体の 69.9 %や他の原因疾患の部分集団よりも低い達成割合であった。

(3) 治験薬投与開始前の血清 K 濃度による部分集団を用いた解析

治験薬投与開始前の血清 K 濃度カテゴリー別に、治験薬を使用した CBP 開始後 48～72 時間時点における血清 K 及び血清 Na のいずれも管理目標を達成した被験者の割合を評価した。投与開始前の血清 K 濃度が低い集団ほど 48～72 時間時点における達成割合が低い傾向が見られ、開始前血清 K 濃度が最も低い 3.6 mEq/L 未満の部分集団の達成割合は 36.4 %で、全体の達成割合（69.9 %）の半分程度であった。

登録時血清 K 値が 6.5 mEq/L を超える高 K 群として登録された 4 症例及び同意取得時は血清 K≦6.5 mEq/L であったが投与開始前血清 K 濃度が 6.5 mEq/L を超えた 1 症例について、個別データをもとに評価を行った。登録時血清 K＞6.5mEq/L 群として登録され、主要評価項目の対象となったのは 1 例（[redacted]）のみで、血清 K 濃度は管理目標範囲内に是正されたが、血清 Na 濃度が管理目標範囲を下回ったため、結果は未達成であった。一方、K≦6.5 mEq/L として登録されたが投与開始前血清 K＞6.5 mEq/L の症例（[redacted]）は評価時点までに血清 K、血清 Na とも是正・維持された。

表 2.7.3- 12　登録時血清 K＞6.5mEq/L の集団の個別データ

症例番号	血清 K・血清 Na 濃度（mEq/L）						有害事象等
	項目	登録時	開始前	0-24hr	24-48hr	48-72hr	
[redacted]	血清 K	6.8	6.8	5.2	4.7	4.6	有害事象報告なし
	血清 Na	－	124	132	131	128	
[redacted]	血清 K	7.7	6.6	5.4	2.8	－	低 P 血症、低 Mg 血症、尿路感染症
	血清 Na	－	135	138	145	－	
[redacted]	血清 K	7.4	6.8	5.8	－	－	腹部大動脈閉塞のため 24～48hr 死亡
	血清 Na	－	139	137	－	－	
[redacted]	投与前死亡（解析対象外）						－
[redacted]	血清 K	6.0	6.6	5.3	4.8	4.4	有害事象報告なし
	血清 Na	－	142	140	135	134	

(4) 主要評価時点までの治験薬投与量による部分集団を用いた解析

主要評価時点までの治験薬投与量カテゴリー別に、治験薬を使用した CBP 開始後 48～72 時間時点における血清 K 濃度及び血清 Na 濃度のいずれも管理目標を達成した被験者の割合を評価した。次の 2.7.3.4 項に詳細を述べるとおり、治験薬投与量と達成割合に明らかな相関は見られなかった。

(5) K 製剤の添加及び補充の有無による部分集団を用いた解析

K 製剤の添加及び補充の有無別に、治験薬を使用した CBP 開始後 48～72 時間時点における血清 K 及び血清 Na のいずれも管理目標を達成した被験者の割合を評価した。K 製剤が添加・補充された部分集団の達成割合及び 95%信頼区間は 72.1 % [62.5 %～80.5 %] で、補充されなかった集団の 64.1 % [47.2 %～78.8 %] と比べ高い結果であった。

(6) 48～72 時間時点の血清 K 濃度による部分集団を用いた解析

治験薬を使用した CBP 開始後 48～72 時間時点（主要評価時点）の血清 K 濃度カテゴリー別部分集団内における、投与開始から 48 時間時点までの K 製剤の添加及び補充の有無、CBP の導入に至った原因疾患、及び投与開始前の血清 K 濃度についての層別分布を表 2.7.3-13 に示す。

原因疾患別の集計において、48～72 時間時点の血清 K 濃度が管理目標下限の 3.6 mEq/L 未満となった集団に占める敗血症の割合（61.3 %）が、管理目標範囲内の集団に占める割合（25.9 %）と比べて大幅に高い値であった。また、48～72 時間時点の血清 K 濃度が管理目標下限を下回る集団は K 製剤の添加割合が低い傾向が見られた。

表 2.7.3- 13　48～72 時間の血清 K 濃度別部分集団における患者背景

	48-72hr における血清 K 濃度		
	K<3.6 mEq/L (n=31)	3.6≦K≦5.0 mEq/L (n=108)	K>5.0 mEq/L (n=4)
K 製剤の添加（48 時間までの添加状況）			
あり	54.8 %（17/31）	62.0 %（67 /108）	75.0 %（3/4）
なし	45.2 %（14/31）	38.0 %（41/108）	25.0 %（1/4）
CBP 導入に至った原疾患			
末期腎不全	22.6 %　（7/31）	19.4 %（21/108）	50.0 %（2/4）
急性腎障害	67.7 %（21/31）	70.4 %（76/108）	50.0 %（2/4）
敗血症	61.3 %（19/31）	25.9 %（28/108）	0 %（0）
重症急性膵炎	0 %（0）	2.8 %（3/108）	0 %（0）
劇症肝炎又は術後肝不全	0 %（0）	0 %（0）	0 %（0）
薬物中毒	0 %（0）	0 %（0）	0 %（0）
その他	48.4 %（15/31）	38.0 %（41/108）	25.0 %（1/4）
開始前の血清 K 濃度			
K<3.6 mEq/L	35.5 %（11/31）	9.3 %（10/108）	25.0 %（1/4）
3.6 mEq/L≦K≦5.0 mEq/L	58.1 %（18/31）	71.3 %（77/108）	50.0 %（2/4）
K>5.0 mEq/L	6.5 %（2/31）	19.4 %（21/108）	25.0 %（1/4）

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

SPB-KT の有効性評価において、用量－反応又は血中濃度－反応関係を評価する試験は実施していない。

SPB-KT は既に長年 CBP に使用されており、CBP 治療としての用法は標準的な方法が確立されている。用量、すなわち血液浄化量についても、国内の学会による臨床研究や海外のガイドラインによる推奨があり、その内容については 2.7.3.1.3 項で述べた。P-P3-WBCRRD 試験においては、これらの文献や後ろ向き観察研究 [2] のデータを基に「10～25 mL/kg/hr」を設定した。

P-P3-WBCRRD 試験において、主要評価時点である 48～72 時間点までの治験薬投与量により部分集団に分け、各集団の主要評価項目の達成割合を評価した。表 2.7.3- 14 に示すとおり、1 例を除いてプロトコルで設定された「10～25 mL/kg/hr」で投与が行われ、10 mL/kg/hr 以上 15 mL/kg/hr 以下で投与された 53 例中の 71.7 %、15 mL/kg/hr 超 20 mL/kg/hr 以下で投与された 55 例中の 65.5 %、20 mL/kg/hr 超 25 mL/kg/hr 以下で投与された 34 例中の 76.5 %の症例が管理目標を達成した。治験薬の投与量と達成割合に明らかな相関は見られないことから、患者の状態に応じ「10～25 mL/kg/hr」の範囲で適切に用量が設定されることで、同等の治療効果が得られると考えられる。

表 2.7.3- 14　治験薬投与量別の部分集団における、血清 K 及び血清 Na の管理目標を達成した被験者の割合

主要評価時点までの 治験薬投与量	SPB-KT 投与群
＜10 mL/kg/hr	－
≧10 mL/kg/hr, ≦15 mL/kg/hr	71.7 %（38 例/53 例） [57.7 %～83.2 %]
＞15 mL/kg/hr, ≦20 mL/kg/hr	65.5 %（36 例/55 例） [51.4 %～77.8 %]
＞20 mL/kg/hr ≦25 mL/kg/hr	76.5 %（26 例/34 例） [58.8 %～89.3 %]
＞25 mL/kg/hr	0 %（0 例/1 例） [0.0 %～97.5 %]

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

SPB-KT の有効性評価において、効果の持続に関する評価、長期投与時の評価は実施していない。

SPB-KT は CBP 施行中にフィルタを介した限外濾過により除去された電解質を補充したり、フィルタ内外の濃度差から生じる患者血液と製剤との間で電解質を移動させることにより、患者の血漿電解質濃度を調整する。この効果は CBP から離脱した時点で終了し、患者の体内に持続的な作用を及ぼすものではない。また、SPB-KT を用いて行う CBP は患者の原因疾患そのものに作用する治療法ではなく、疾患に伴う電解質異常などを物理的な作用機序で是正する支持療法であり、経時的な耐性が生じる可能性は低いと考えられる。

2.7.3.6 付録

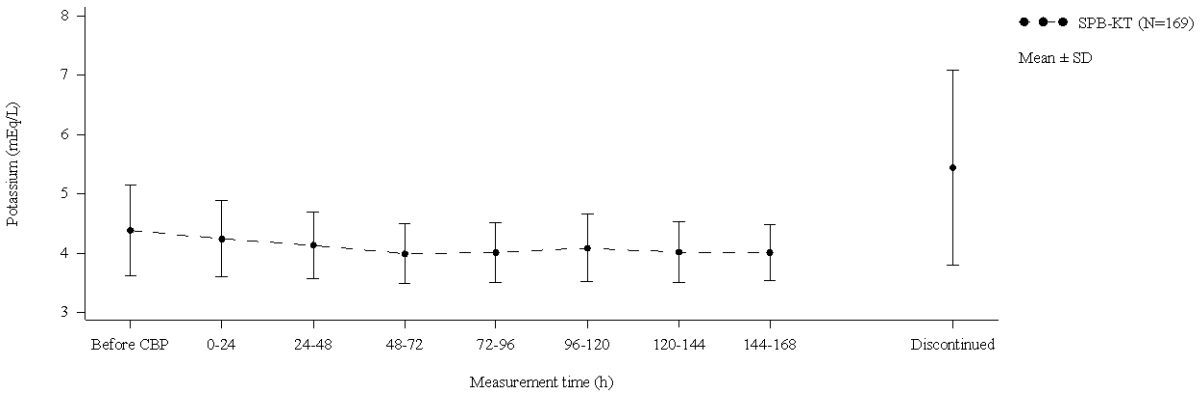


図 2.7.3- 1　血清 K 濃度の推移

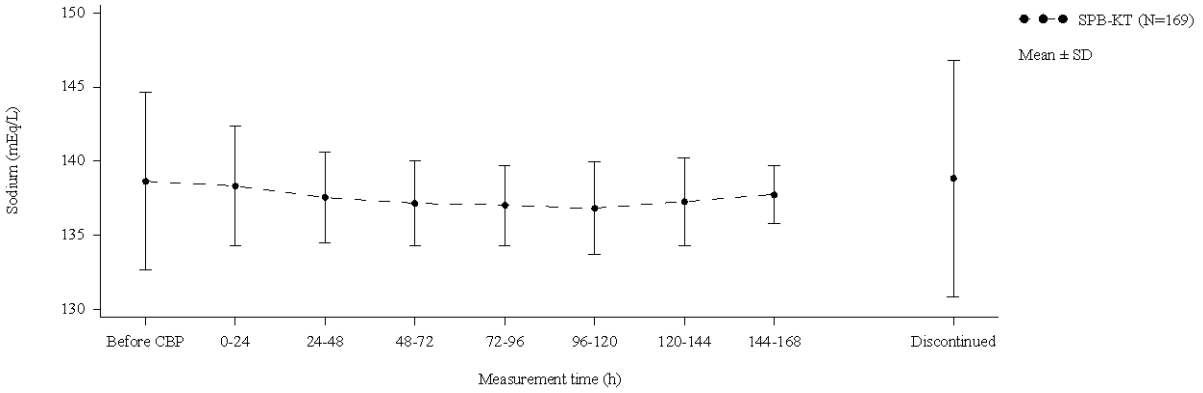


図 2.7.3- 2　血清 Na 濃度の推移

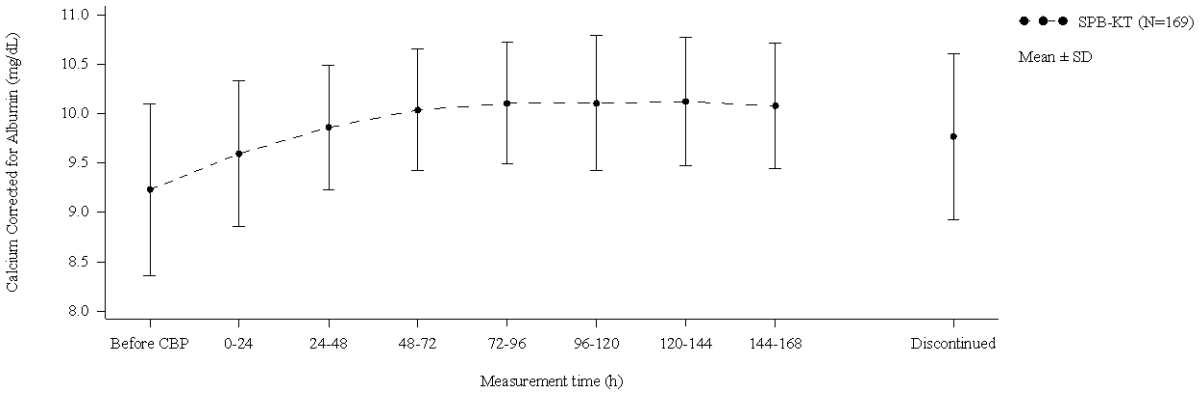


図 2.7.3- 3　血清 Ca 濃度の推移

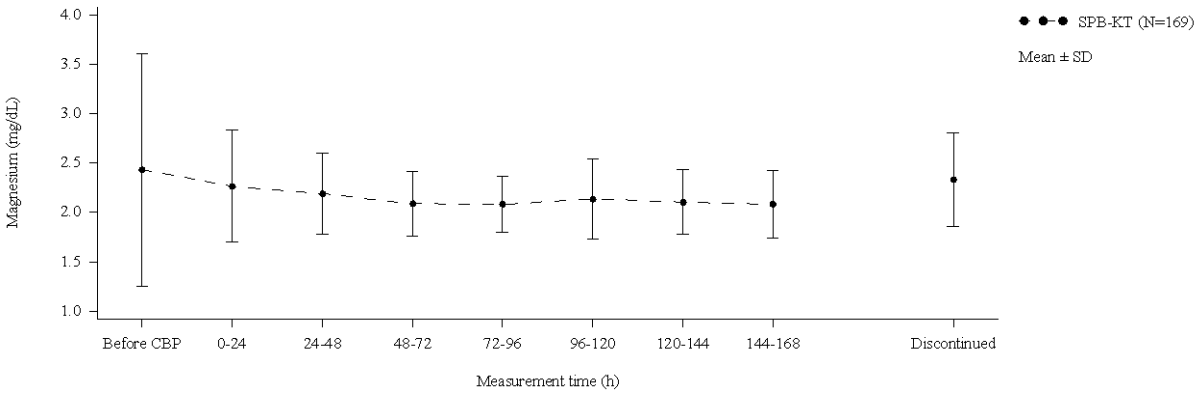


図 2.7.3- 4　血清 Mg 濃度の推移

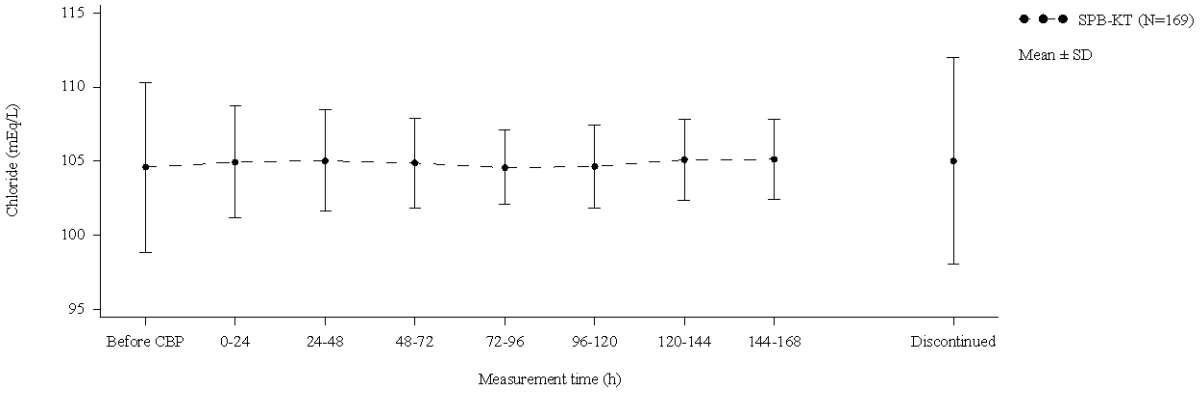


図 2.7.3- 5　血清 Cl 濃度の推移

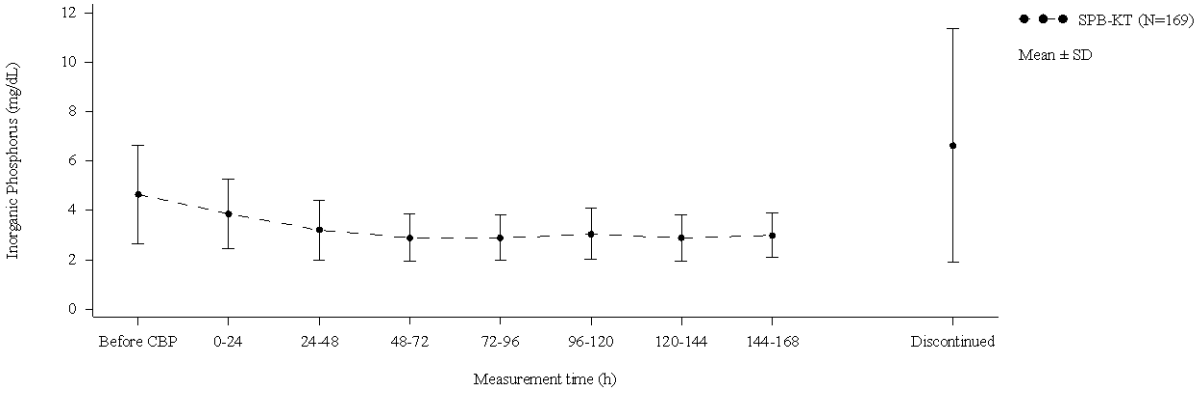


図 2.7.3- 6　血清 IP 濃度の推移

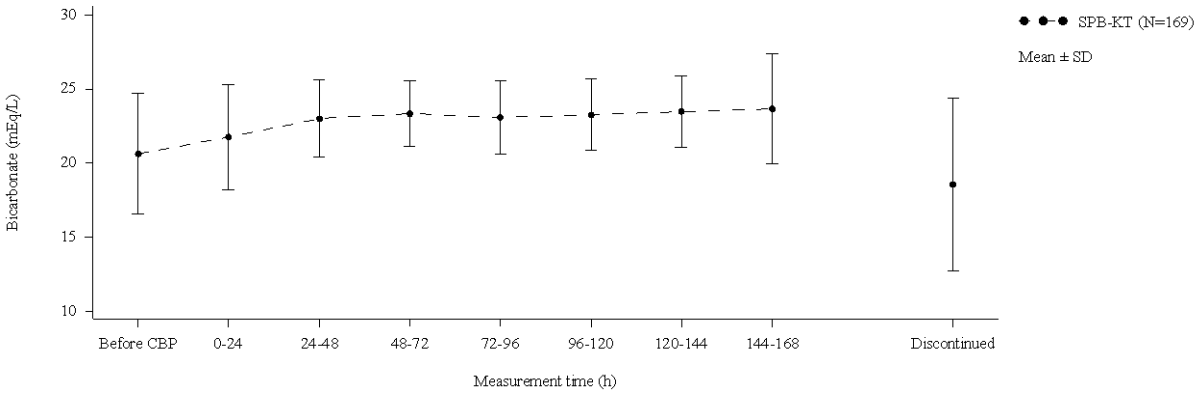


図 2.7.3- 7　血中 HCO_3^-濃度の推移

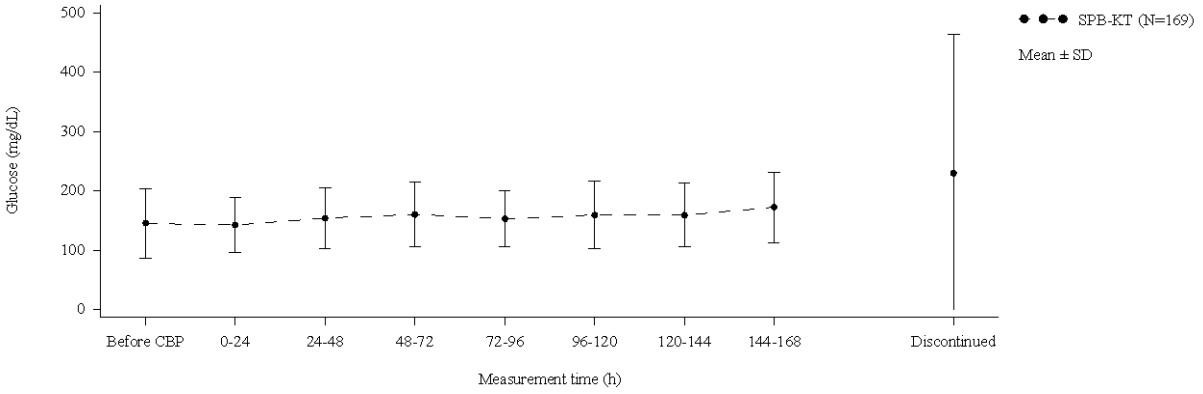


図 2.7.3- 8　血糖の推移

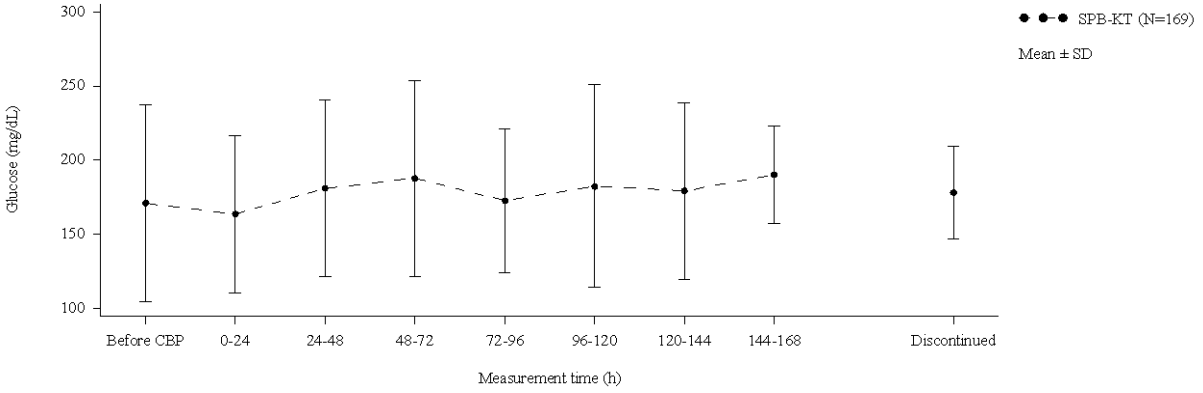


図 2.7.3- 9　糖尿病を合併した症例における血糖の推移

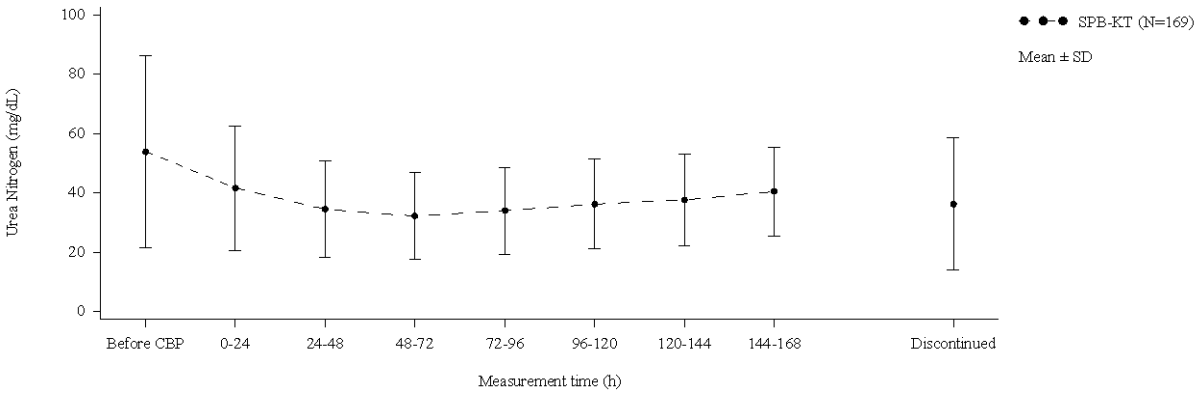


図 2.7.3- 10　血清 UN 濃度の推移

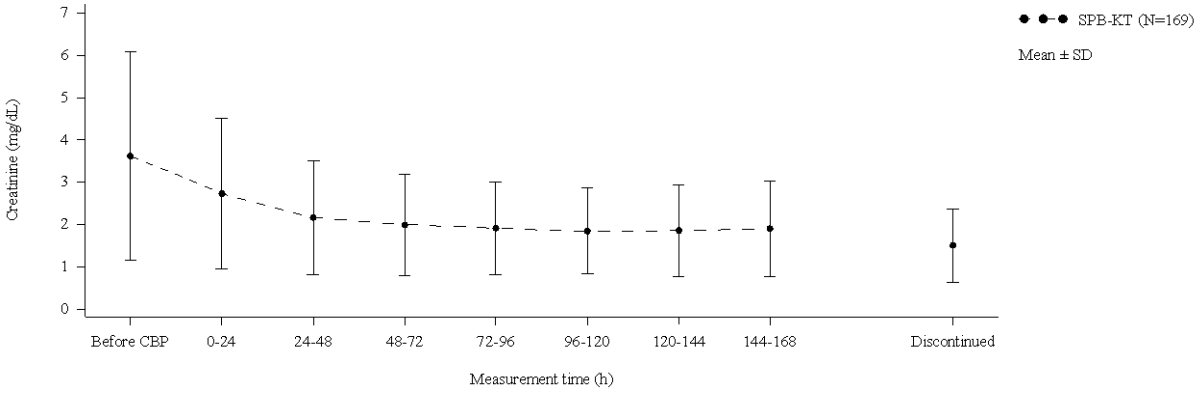


図 2.7.3- 11　血清 Cre 濃度の推移

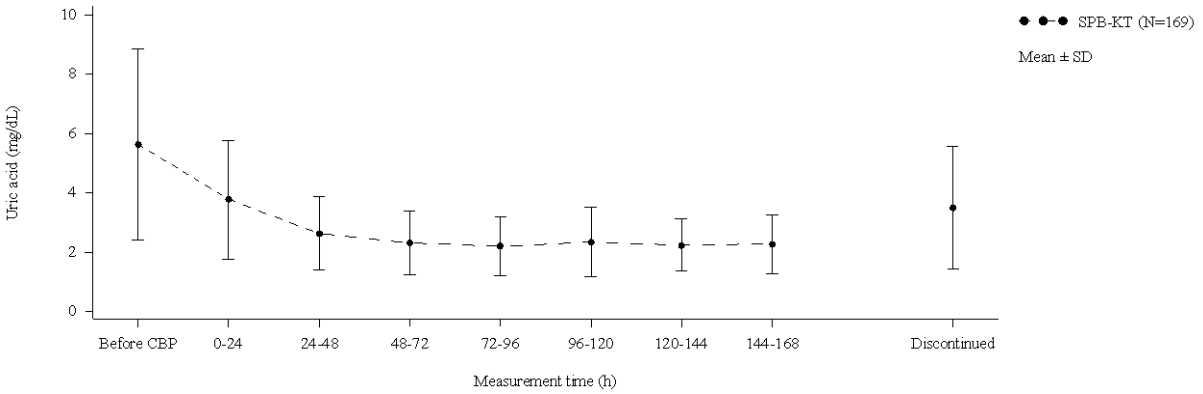


図 2.7.3- 12　血清 UA 濃度の推移

サブパック血液ろ過用補充液-Bi

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性の概要

ニプロ株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性の概要 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.2 有害事象 5
2.7.4.3 臨床検査値の評価 6
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 6
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 7
2.7.4.6 市販後データ 7
2.7.4.7 付録 8

略号及び用語の定義一覧

略号・用語	略号及び用語の定義
CBP	Continuous Blood Purification Therapy、持続的血液浄化療法
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version、ICH 国際医薬用語集日本語版
PT	Preferred Term、基本語
SOC	System Organ Term、器官別大分類

2.7.4 臨床的安全性の概要

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

SPB-KT は慢性腎不全患者を対象に間歇的に行う透析療法を前提に処方設計された補充液製剤であるが、CBP においても長年にわたって使用されており、有効性及び安全性に対する基礎的な知見は十分に蓄積されていると考えられる。そのため、毒性試験など安全性に関する非臨床試験は実施していない。

SPB-KT 有効性及び安全性を検討した臨床試験は 2.7.3、表 2.7.3-1 に示したとおり、第Ⅲ相試験（P-P3-WBCRRD）のみであり、当該試験の結果に基づき臨床的安全性の評価を行った。P-P3-WBCRRD 試験は開発中の新医療用配合剤（治験成分記号：WBCRRD）の評価と SPB-KT の評価を同時に行うものであったが、SPB-KT の安全性については有効性と同じく単群で評価した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

P-P3-WBCRRD 試験において、SPB-KT は CBP 施行時の補充液及び透析液として投与が行われた。投与量（補充液量＋透析液量）は、実施計画書で 10～25 mL/kg/hr と規定したが、被験者の状態による必要性が生じたときには、一時的に範囲を超過した投与量も許容とした。本試験で SPB-KT を投与された 170 例の投与量平均値±SD は 17.0±4.6 mL/kg/hr、一日用量で算出した投与量平均値±SD は 25.1±7.5 L/day であった。被験者状態の対応のために平均投与量が規定を超える 41.2 mL/kg/hr となった 1 例は開始後 24 時間以内に投与が中止された。

投与期間については、最長で 168 時間（7 日間）と規定していた。上述のとおり SPB-KT は CBP 治療時の補充液及び透析液として投与されるため、CBP 治療が不要になり離脱する場合には 7 日間に達していなくても投与が終了となった。本試験で SPB-KT を投与された 170 例の投与期間の分布を表 2.7.4- 1 に示した。

表 2.7.4- 1　投与期間の分布（P-P3-WBCRRD 試験）

投与期間	症例数 （N=170）	割合
24 時間未満	7	4.1 %
24 時間以上 48 時間未満	20	11.8 %
48 時間以上 72 時間未満	63	37.1 %
72 時間以上 96 時間未満	19	11.2 %
96 時間以上 120 時間未満	22	12.9 %
120 時間以上 144 時間未満	10	5.9 %
144 時間以上 168 時間未満	28	16.5 %
168 時間以上（逸脱）	1	0.6 %

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性事象

P-P3-WBCRRD 試験で安全性解析対象集団（SAF）とした、SPB-KT 投与群（登録時血清 K≦6.5mEq/L）167 例及び SPB-KT 投与群（登録時血清 K＞6.5mEq/L）3 例を合わせた 170

例の人口統計学的特性を表 2.7.4- 2 に示す。本試験の対象は「CBP を必要とする患者」であり、特定の原疾患や合併症を有する患者を選択もしくは除外するプロトコルではなかったため、SPB-KT の適応として想定する患者集団と大きな違いはないと考えられた。また、本試験において小児への SPB-KT の投与は行われず、妊娠中の患者も除外された。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

P-P3-WBCRRD 試験で認められた有害事象及び副作用の一覧を表 2.7.4- 3 に示す。有害事象の集計には ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Version 27.1 の基本語（PT）を使用し、器官別大分類（SOC）を用いて器官分類を行った。

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

SPB-KT を投与した症例における有害事象の発現率は 33.5 %（57 例/170 例）であった。

比較的よく見られた有害事象は、「低リン血症」2.9 %、「譫妄」2.9 %、「敗血症」1.8 %、「心房細動」1.8 %であり、これらを含め報告された有害事象の多くは本試験の対象患者の原疾患に由来する事象もしくは合併症によく見られる事象であった。

副作用が発現した症例の割合は 1.8 %（3 例/170 例）であり、事象名はすべて低リン血症であった。これら 3 例の重症度はいずれも軽度もしくは中等度であり、転帰は回復もしくは軽快であった。SPB-KT は P を組成に含んでいないため、治療中に P 製剤の補充を併用して管理が行われるが、補充が十分でなかったなどの理由で低 P 状態を改善できず、因果関係が否定されなかった可能性が考えられる。

重症度別の有害事象の発現率は、軽度 9.4 %（16 例/170 例）、中等度 10.6 %（18 例/170 例）、高度 13.5 %（23 例/170 例）であり、重症度が高度であった事象は敗血症など原疾患や合併症背景に由来するものが多く見られた。高度の副作用と判定された事象はなかった。

2.7.4.2.1.2 死亡

P-P3-WBCRRD 試験で SPB-KT を投与した症例における、死亡に至った有害事象及び副作用の一覧を表 2.7.4- 4 に示す。被験者の死亡に至った有害事象は 6.5 %（11 例/170 例）認められた。すべての事象について治験薬との因果関係は否定され、死亡に至った副作用は 0%であった。本試験の対象は、ICU で治療を受ける重症患者であり、入院時から有する敗血症、多臓器不全や心疾患による転帰としての死亡は一定の割合で発生する。本試験に先立って実施された後ろ向きの観察研究 [1)] においても、19.2 %の症例で転帰が死亡となっており、本治験で転帰が死亡となる割合が比較的低かった理由は、登録におけるスクリーニングでリスクの高い患者が除外された可能性が考えられた。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

P-P3-WBCRRD 試験で SPB-KT を投与した症例における、重篤な有害事象及び副作用の一覧を表 2.7.4- 5 に示す。重篤な有害事象は 7.6 %（13 例/170 例）に認められた。このうち、登録時に高 K 群（血清 K＞6.5 mEq/L）の症例は 1 例であった。前項で述べた死亡に至った有害事象のうち 3 件は重篤な有害事象に含まれていない。いずれも、原疾患及び合併症やその治療に伴う非重篤の有害事象として報告され、その後の転帰で死亡が認められた。重篤な

有害事象はすべて治験薬との因果関係は否定されており、副作用として報告されたものはなかった。

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

P-P3-WBCRRD 試験で SPB-KT を投与した症例において、重篤な有害事象として報告されているものを含めて治験薬の投与中止に至った有害事象は 12 例（13 件）認められた。これらのうち、死亡、その他の重篤な有害事象として報告されていないものは、「十二指腸潰瘍」と「胃腸出血」の 2 例（2 件）であり、これらを含めたすべての中止に至った有害事象について治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

器官別の集計において、多く見られたものは「胃腸障害」8.2 %、「心臓障害」6.5 %、「感染症および寄生虫症」6.5 %であった。2.7.4.2.1.2 項で述べたとおり、本試験の対象となる患者は入院時から敗血症、多臓器不全や心疾患を有する場合が多く、その症状として上記の器官における有害事象の発現が多くみられたと考えられる。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

P-P3-WBCRRD 試験において発現した、死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象に関する個々の症例についての説明は、「5.3.5.1　治験総括報告書」に記載した。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

P-P3-WBCRRD 試験は腎機能が低下した重症患者が多く組み入れられており、臨床検査値異常の是正や維持については有効性評価として考察するため、治験責任医師等が有害事象と判定した臨床検査の異常値以外は、原疾患や合併症の変動範囲内として扱った。器官別大分類が「臨床検査」もしくは「代謝および栄養障害」に分類されるような、臨床検査に関係する有害事象は表 2.7.4- 3 に示したとおりである。その中で、副作用として収集されたものは、「低リン血症」3 例（3 件）であった。これらについての考察は 2.7.4.2.1.1 に述べたとおりである。

2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

P-P3-WBCRRD 試験の対象が ICU で治療を受ける重症患者であることから、バイタルサインや身体的所見の変動は頻繁に観察されるものであり、これらの変動を含めて有害事象の判断がなされた。バイタルサインのベースライン（治験薬投与開始前の値）からの変化量の一覧は「5.3.5.1　治験総括報告書」に添付した。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

P-P3-WBCRRD 試験において、内因性要因に関する評価は行っていない。

2.7.4.5.2 外因性要因

P-P3-WBCRRD 試験において、外因性要因に関する評価は行っていない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

P-P3-WBCRRD 試験において、薬物相互作用に関する評価は行っていない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

P-P3-WBCRRD 試験において、妊娠及び授乳時の使用に関する評価は行っていない。

2.7.4.5.5 過量投与

2.7.4.1.2 に述べたとおり、被験者状態の対応のために規定を超える投与量で CBP 施行した症例があったが、本治療では患者の状態に応じて高流量条件の投与量で施行されることは一般的な処置であり、該当症例において有害事象も報告されなかった。

2.7.4.5.6 薬物乱用

P-P3-WBCRRD 試験において、治験薬の依存性に関する評価は行っていない。SPB-KT に含まれる成分はすべて生体内に存在するものであり、依存を引き起こす可能性のある物質は含まれない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

P-P3-WBCRRD 試験において、離脱症状及び反跳現象に関する評価は行っていない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

P-P3-WBCRRD 試験において、自動車運転及び機械操作に対する影響についての評価は行っていない。精神障害に関する有害事象として、「譫妄」、「不眠症」、「落ち着きのなさ」が発現したが、治験薬との因果関係はすべて否定されている。

2.7.4.6 市販後データ

SPB-KT と同一の製剤であるサブパック血液ろ過用補充液-Bi は慢性腎不全患者に対するろ過型人工腎臓用補液として 2005 年に発売されてから、CBP 用の製剤としての使用も含めて年間約 150 万袋が出荷されているが、本剤に起因する重篤な有害事象は報告されていない。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4- 2 被験者の人口統計学的特性（P-P3-WBCRRD 試験、SAF）

	SPB-KT 投与群 （登録時血清 K≦6.5 mEq/L 及び＞6.5mEq/L） N=170
性別	
男性	64.1 %
女性	35.9 %
年齢	
平均値±SD	68±14
範囲（Min-Max）	22 - 94
年齢の分布	
20 歳以上 65 歳未満	36.5 %
65 歳以上 75 歳未満	24.7 %
75 歳以上 85 歳未満	30.6 %
85 歳以上	8.2 %
身長	
平均値±SD	162±10
範囲（Min-Max）	140 - 183
体重	
平均値±SD	63.5±16.8
範囲（Min-Max）	33.4 - 119.0
CBP 導入に至った原因疾患（複数選択）	
慢性腎不全	19.4 %
急性腎障害	71.2 %
敗血症	37.1 %
重症急性膵炎	3.5 %
劇症肝炎・術後肝不全	0 %
薬物中毒	0 %
その他	36.5 %
合併症（複数選択）	
なし	2.4 %
あり	97.6 %
糖尿病	37.6 %
心不全	9.4 %
その他心疾患	29.4 %
肝障害	14.7 %
高血圧症	40.0 %
脂質異常症・高脂血症	17.1 %
肺炎	14.7 %
その他	91.2 %
治験開始前の血清 K 濃度（mEq/L）	
平均値±SD	4.4±0.8
治験開始前の血清 K 濃度（mEq/L）の分布	
3.5 以下	12.9 %
3.6 以上 5.0 以下	67.6 %
5.1 以上 6.5 以下	17.1 %
6.6 以上	2.4 %

表 2.7.4- 3　有害事象及び副作用の発現率（P-P3-WBCRRD 試験、SAF）

	有害事象（AE）	副作用（ADR）
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	(N=170) n (%)	(N=170) n (%)
1 件以上の有害事象が発現した症例	57 (33.5 %)	3 (1.8 %)
胃腸障害	**14 (8.2)**	**0**
腹水	1 (0.6)	0
便秘	1 (0.6)	0
下痢	1 (0.6)	0
十二指腸潰瘍	1 (0.6)	0
胃腸出血	1 (0.6)	0
血便排泄	1 (0.6)	0
麻痺性イレウス	1 (0.6)	0
腸管虚血	1 (0.6)	0
腹腔内血腫	1 (0.6)	0
虚血性胃炎	1 (0.6)	0
下部消化管出血	1 (0.6)	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.6)	0
食道破裂	1 (0.6)	0
膵仮性動脈瘤	1 (0.6)	0
急性膵炎	1 (0.6)	0
腹膜穿孔	1 (0.6)	0
心臓障害	**11 (6.5)**	**0**
心房細動	3 (1.8)	0
急性心筋梗塞	1 (0.6)	0
心房粗動	1 (0.6)	0
心停止	1 (0.6)	0
心不全	1 (0.6)	0
慢性心不全	1 (0.6)	0
上室性頻脈	1 (0.6)	0
頻脈	1 (0.6)	0
心室性頻脈	1 (0.6)	0
感染症および寄生虫症	**11 (6.5)**	**0**
敗血症	3 (1.8)	0
肺炎	2 (1.2)	0
腹部膿瘍	1 (0.6)	0
真菌血症	1 (0.6)	0
誤嚥性肺炎	1 (0.6)	0
敗血症性ショック	1 (0.6)	0
全身性カンジダ	1 (0.6)	0
尿路感染	1 (0.6)	0
精神障害	**8 (4.7)**	**0**
譫妄	5 (2.9)	0
不眠症	2 (1.2)	0
落ち着きのなさ	2 (1.2)	0
代謝および栄養障害	**6 (3.5)**	**3 (1.8)**
低リン血症	5 (2.9)	3 (1.8)
高カリウム血症	1 (0.6)	0
低カリウム血症	1 (0.6)	0
低マグネシウム血症	1 (0.6)	0

呼吸器、胸郭および縦隔障害	**6 (3.5)**	**0**
無気肺	1 (0.6)	0
咳嗽	1 (0.6)	0
低酸素症	1 (0.6)	0
喉頭痛	1 (0.6)	0
口腔咽頭痛	1 (0.6)	0
胸水	1 (0.6)	0
気胸	1 (0.6)	0
肺塞栓症	1 (0.6)	0
皮膚および皮下組織障害	**6 (3.5)**	**0**
発疹	2 (1.2)	0
水疱	1 (0.6)	0
そう痒症	1 (0.6)	0
紫斑	1 (0.6)	0
皮膚障害	1 (0.6)	0
血液およびリンパ系障害	**5 (2.9)**	**0**
播種性血管内凝固	2 (1.2)	0
貧血	1 (0.6)	0
ヘパリン起因性血小板減少症	1 (0.6)	0
血小板減少症	1 (0.6)	0
神経系障害	**3 (1.8)**	**0**
脳梗塞	1 (0.6)	0
感覚鈍麻	1 (0.6)	0
頭蓋内圧上昇	1 (0.6)	0
血管障害	**3 (1.8)**	**0**
大動脈閉塞	1 (0.6)	0
循環虚脱	1 (0.6)	0
血栓症	1 (0.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (1.2)**	**0**
多臓器機能不全症候群	2 (1.2)	0
傷害、中毒および処置合併症	**2 (1.2)**	**0**
術後イレウス	1 (0.6)	0
歯の脱臼	1 (0.6)	0
臨床検査	**2 (1.2)**	**0**
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2 (1.2)	0
骨格系および結合組織障害	**1 (0.6)**	**0**
コンパートメント症候群	1 (0.6)	0
生殖系および乳房障害	**1 (0.6)**	**0**
生殖器痛	1 (0.6)	0

表 2.7.4-4　死亡に至った有害事象及び副作用の発現率（P-P3-WBCRRD 試験、SAF）

	有害事象（AE）	副作用（ADR）
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	(N=170) n (%)	(N=170) n (%)
1 件以上死亡に至った有害事象が発現した症例	11 (6.5 %)	0
胃腸障害	**3 (1.8)**	**0**
腸管虚血	1 (0.6)	0
食道破裂	1 (0.6)	0
急性膵炎	1 (0.6)	0
感染症および寄生虫症	**3 (1.8)**	**0**
敗血症	3 (1.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (1.2)**	**0**
多臓器機能不全症候群	2 (1.2)	0
心臓障害	**1 (0.6)**	**0**
心不全	1 (0.6)	0
代謝および栄養障害	**1 (0.6)**	**0**
高カリウム血症	1 (0.6)	0
血管障害	**1 (0.6)**	**0**
大動脈閉塞	1 (0.6)	0

表 2.7.4- 5　重篤な有害事象及び副作用の発現率（P-P3-WBCRRD 試験、SAF）

	有害事象（AE）	副作用（ADR）
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	(N=170) n (%)	(N=170) n (%)
1 件以上の重篤な有害事象が発現した症例	13 (7.6 %)	0
感染症および寄生虫症	**4 (2.4)**	**0**
敗血症	3 (1.8)	0
敗血症性ショック	1 (0.6)	0
胃腸障害	**3 (1.8)**	**0**
腸管虚血	1 (0.6)	0
膵仮性動脈瘤	1 (0.6)	0
急性膵炎	1 (0.6)	0
腹膜穿孔	1 (0.6)	0
神経系障害	**2 (1.2)**	**0**
脳梗塞	1 (0.6)	0
頭蓋内圧上昇	1 (0.6)	0
血液およびリンパ系障害	**1 (0.6)**	**0**
血小板減少症	1 (0.6)	0
心臓障害	**1 (0.6)**	**0**
心不全	1 (0.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (0.6)**	**0**
多臓器機能不全症候群	1 (0.6)	0
血管障害	**1 (0.6)**	**0**
大動脈閉塞	1 (0.6)	0

サブパック血液ろ過用補充液-Bi

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7 臨床概要

2.7.5 参考文献

ニプロ株式会社

目次

2.7.5 参考文献 3
2.7.5.1 2.7.1 の参考文献 3
2.7.5.2 2.7.2 の参考文献 3
2.7.5.3 2.7.3 の参考文献 3
2.7.5.4 2.7.4 の参考文献 4
2.7.5.5 2.7.6 の参考文献 4

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 2.7.1 の参考文献

該当なし

2.7.5.2 2.7.2 の参考文献

該当なし

2.7.5.3 2.7.3 の参考文献

1) 日本急性血液浄化学会編．日本急性血液浄化学会標準マニュアル．医学図書出版株式会社 2013, p51-9
2) 社内資料「持続的血液浄化療法に関する多機関共同の後ろ向き観察研究　研究報告書　第 1 版」
3) 日本急性血液浄化学会編．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, p167-72
4) Toshiaki Arimura, et al. Clinical study of blood purification therapy in critical care in Japan: results from the survey research of the Japan Society for Blood Purification in Critical Care in 2013. J Artif Organs. 2017, 20: 244–51
5) Masanori Abe, et al. Results of the 2018 Japan Society for Blood Purification in Critical Care survey: current status and outcomes. Renal Replacement Therapy 2022, 8(1), [58]
6) Arif Khwaja. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. Nephron Clin Pract 2012;120:c179–84
7) Shigehiko Uchino, et al. Validity of Low-Intensity Continuous Renal Replacement Therapy. Critical Care Medicine 2013, 41(11): 2584-91
8) 金井 正光, 他．臨床検査法提要　第 32 版．金原出版．2005, p665
9) 伊藤 機一，他．最新臨床検査項目辞典．医歯薬出版．2008，p266
10) 黒川 清，他．臨床検査データブック 2015-2016　医学書院．2015，p191-93
11) 深川雅史　編．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
12) 腎と透析編集委員会編．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
13) 藤田 芳郎　編．研修医のための輸液・水電解質・酸塩基平衡．中外医学社．2015, p283-93
14) 金井 正光, 他．臨床検査法提要　第 35 版．金原出版．2020
15) 五十嵐雅彦、他. 糖代謝検査．日常診療に欠かせない 検体検査のポイントとコツ．レジデント, 2016/4 Vol.9 No.4, P62-3
16) Finfer S, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med. 2009; 360: 1283-97
17) AKI（急性腎障害）診療ガイドライン作成委員会　編：AKI（急性腎障害）診療ガイドライン 2016．日腎会誌 2017；59（4）：419–533
18) 日本集中治療医学会重症患者の栄養管理ガイドライン作成委員会. 日本版重症患者の栄養療法ガイドライン．日集中医誌 2016; 23: 185-281
19) 遠藤 慶太、他．高カリウム血症．日本内科学会雑誌 2022, 111(5): 926-33
20) Kayvan Moussavi, et al. Management of Hyperkalemia With Insulin and Glucose: Pearls for the Emergency Clinician. J Emerg Med 2019, 57(1): 36-42

2.7.5.4　2.7.4 の参考文献

1) 社内資料「持続的血液浄化療法に関する多機関共同の後ろ向き観察研究　研究報告書　第1版」

2.7.5.5　2.7.6 の参考文献

該当なし

サブパック血液ろ過用補充液-Bi

第 2 部（モジュール 2）: CTD の概要（サマリー）
2.7 臨床概要
2.7.6 個々の試験のまとめ

ニプロ株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 3
2.7.6.1 P-P3-WBBCRRD 試験（評価資料、添付資料番号 5.3.5.1） 3

2.7.6 個々の試験のまとめ

本申請のために実施した臨床試験を表 2.7.6- 1 に示す。

表 2.7.6- 1　臨床試験一覧

試験番号	試験デザイン	対象	被験薬、投与量、投与方法	例数	添付資料
P-P3-WBCRRD	多施設共同 非盲検 単群試験	持続的血液浄化療法（CBP）を必要とする患者	被験薬：SPB-KT 投与量:10 ～25 mL/kg/hr 投与方法：血液透析	171 例	5.3.5.1

2.7.6.1　P-P3-WBBCRRD 試験（評価資料、添付資料番号 5.3.5.1）

試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6- 2 に示す。なお、本試験は SPB-KT の有効性及び安全性の評価と同じ試験内で WBCRRD の評価も行ったが、以下には SPB-KT の評価に関する内容のみ記載する。

表 2.7.6- 2 試験方法の概略

項目	内容
治験の標題	持続的血液浄化療法（CBP）を施行する患者を対象とした WBCRRD 及び SPB-KT の第Ⅲ相臨床評価
実施医療施設及び地域	日本の 35 施設
治験期間	最初の被験者の同意取得日：2024 年 3 月 5 日 最後の被験者の完了日　　：2025 年 5 月 20 日
治験の相	第Ⅲ相
目的	CBP を必要とする患者に、被験薬（SPB-KT）を用いた CBP を施行し、SPB-KT の有効性及び安全性を評価する。
治験デザイン	多施設共同、非盲検、単群試験
患者数	計画された被験者数： SPB-KT 投与群（登録時血清 K≦6.5 mEq/L）　：167 例 SPB-KT 投与群（登録時血清 K＞6.5 mEq/L）　：　10 例 登録された被験者数： SPB-KT 投与群（登録時血清 K≦6.5 mEq/L）　：167 例 SPB-KT 投与群（登録時血清 K＞6.5 mEq/L）　：　4 例 安全性解析対象集団 SPB-KT 投与群（登録時血清 K≦6.5 mEq/L）　：167 例 SPB-KT 投与群（登録時血清 K＞6.5 mEq/L）　：　3 例 最大の解析対象集団（FAS） SPB-KT 投与群（登録時血清 K≦6.5 mEq/L）　：166 例 SPB-KT 投与群（登録時血清 K＞6.5 mEq/L）　：　3 例 主要評価項目解析対象 SPB-KT 投与群（登録時血清 K≦6.5 mEq/L）　：142 例 SPB-KT 投与群（登録時血清 K＞6.5 mEq/L）　：　1 例

診断及び主要な組入れ基準	選択基準： 1. 自由意思による治験参加の同意を、本人又は本人が同意の能力を欠く場合には代諾者から文書で取得した患者 2. 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者 3. 治験責任医師等により CBP（CHF、CHDF 又は CHD）の実施が必要と判断された患者 4. 次のいずれかに該当する患者 ①体液過剰 ②代謝性アシドーシス ③尿量異常 ④尿毒症 ⑤電解質異常 ⑥薬物中毒 ⑦サイトカイン異常 ⑧重症急性膵炎 ⑨劇症肝炎又は術後肝不全 5. 治療の開始時において、48 時間以上の CBP の施行が見込まれる患者 除外基準： 1. 本治験実施計画書で規定する治療条件での実施ができない患者 2. 高度の出血性合併症により CBP の施行が不適切と考えられる患者 3. 本治験の同意取得時に妊娠中の患者 4. 本治験の同意取得時において、他の治験に参加中もしくは参加しているか確認できない患者 5. その他、治験責任医師等により本治験への参加が不適当と判断された患者
被験薬, 用量及び投与方法, ロット番号	被験薬 治験成分記号：SPB-KT 一般名：配合剤のため該当しない 販売名：サブパック血液ろ過用補充液-Bi 剤形：水性注射剤 下室に A 液、上室に B 液を充填したキット（ダブルバッグ）製品である（容量：2020 mL）。 用量及び投与方法： 治験薬は、用時、隔壁部を開通し、A 液及び B 液をよく混合し、CBP 施行時の補充液及び透析液として使用する。 投与量（補充液量＋透析液量）は、10 mL/kg/hr～25 mL/kg/hr とし、流量の換算には治験治療開始前（登録時）の体重を用いる。 ロット番号： SPB-KT　：SPB1、SPB2
治療期間	最長で 168 時間（7 日間） 治験薬を用いた治療（治験薬の投与）は、最長で開始後 144～168 時間（7 日目）の定期検査を経過するまで、もしくは CBP の終了（離脱）までとする。
評価基準	(1)主要評価項目 血清 K 及び血清 Na のいずれも是正又は維持されていること（48～72 時間時点） (2)有効性の副次的評価項目 ①血清電解質（K、Na、Ca、Mg、Cl、IP）、血中 HCO_3^- 及び血糖（GLU）の是正又は維持

	②血清電解質（K、Na、Ca、Mg、Cl、IP）、血中 HCO_3^-及び血糖（GLU）の推移 ③早期離脱症例における、血清 K 及び血清 Na の是正又は維持 ④血清 UN、血清 Cre 及び血清 UA の低下率及び推移 ⑤K 製剤の添加及び補充 (3)安全性評価項目 有害事象の発生率
統計手法	主な解析項目と方法は下記のとおりとした。 (1)主要評価項目 SPB-KT を使用した CBP 開始後 48～72 時間時点における血清 K 濃度及び血清 Na 濃度の両方について、管理目標（血清 K：3.6 mEq/L 以上 5.0 mEq/L 以下、かつ、血清 Na：133 mEq/L 以上 145 mEq/L 以下）を達成した被験者の割合を算出する。管理目標を達成した被験者の割合の 95%信頼区間の下限値が、判定の基準値である 62.2 %を上回ることを以て、SPB-KT の有効性を評価する。 (2)有効性の副次的評価項目 ①血清電解質（K、Na、Ca、Mg、Cl、IP）、血中 HCO_3^-及び血糖（GLU）の是正・維持 SPB-KT を使用した CBP 開始後 48～72 時間時点における各項目の血中濃度について、あらかじめ規定した管理範囲を達成した症例の割合を算出し、評価を行う。 ②血清電解質（K、Na、Ca、Mg、Cl、IP）、血中 HCO_3^-及び血糖（GLU）の推移 治療の開始時から SPB-KT を使用した治療の終了時までの、各項目の血中濃度の推移について評価を行う。また、糖尿病を合併する症例を対象に、血糖（GLU）の推移について評価を行う。 ③早期離脱症例における、血清 K 及び血清 Na の是正又は維持 主要評価項目の評価時点よりも前の早期離脱となった症例を対象とし、離脱前の定期検査（24～48 時間時点）において、血清 K 濃度及び血清 Na 濃度の両方が管理目標（血清 K：3.6 mEq/L 以上 5.0 mEq/L 以下、かつ、血清 Na：133 mEq/L 以上 145 mEq/L 以下）を達成した被験者の割合を算出する。 ④血清 UN、血清 Cre 及び血清 UA の低下率及び推移 WBCRRD を使用した CBP の開始前の血清 UN 濃度、血清 Cre 濃度及び血清 UA 濃度が健常人の基準値上限（UN：20 mg/dL、Cre：1.1 mg/dL、UA：7.0 mg/dL）より高い症例を対象に、開始後 48～72 時間時点までの低下率を求める。 ⑤K 製剤の添加及び補充 治療中の K 製剤の添加及び補充の有無、及び補充量、期間について、開始時血清 K 濃度の層別に集計し、考察を行う。 (3)安全性の評価 SAF を対象に有害事象について解析を行い、発現例数、発現率を示す。

試験結果の要約

登録時血清 K≦6.5 mEq/L の被験者 167 例及び登録時血清 K＞6.5 mEq/L の被験者 4 例を合わせた 171 例が組み入れられ、投与開始前に死亡した登録時血清 K＞6.5 mEq/L の 1 例を除く 170 例に治験薬が投与された。有効性の解析対象（FAS）は治験薬投与時に取り違えによ

る逸脱のあった 1 例を除いた 169 例であり、48～72 時間時点までに早期離脱した症例を除いた 143 例を対象に主要評価項目の解析を行った。

本試験の対象は「CBP を必要とする患者」であり、特定の原疾患や合併症を有する患者を選択もしくは除外するプロトコルではなく、人口統計学的特性、CBP 条件及び治験薬の投与状況からも、実臨床で想定される患者集団との差は小さいと考えられた。

(1)主要評価項目

管理目標を達成した被験者の割合の 95%信頼区間下限値は 61.7 %であり、あらかじめ設定した判定基準値である、62.2 %を下回る結果であった。本結果となった原因は血清 K 濃度の達成割合にあり、血清 K 濃度を是正・維持できなかった 35 症例のうち 31 例は管理目標値下限である 3.6 mEq/L を下回る値であった。本試験で敗血症や急性腎障害症例が多く登録され、K 補充が保守的になった影響を受けて主要評価項目の達成割合が低くなったと推察される。なお、血清 K 濃度が管理目標値を下回った集団の評価時点及びそれ以降の血清 K 濃度は 3.1 mEq/L～4.5 mEq/L の範囲で推移しており、臨床上問題のない管理が行われていたと考えられる。

(2)有効性の副次的評価項目

①血清電解質（K、Na、Ca、Mg、Cl、IP）、血中 HCO_3^-及び血糖（GLU）の是正・維持、及び②血清電解質（K、Na、Ca、Mg、Cl、IP）、血中 HCO_3^-及び血糖（GLU）の推移

いずれの電解質等においても CBP の施行に伴い 48～72 時間時点付近までにそれぞれの管理目標範囲に向かってデータが収束する傾向が見られており、程度は異なるものの是正・維持の効果が見られた。血清 IP は開始前から経時的に低下し、48～72 時間時点には管理目標範囲を下回る症例が半数程度に達していた。

③早期離脱症例における、血清 K 及び血清 Na の是正又は維持

対象となる 14 症例中 11 例（78.6%）が達成であった。早期に血清 K 濃度の是正・維持の効果が示され CBP 離脱が可能と判断されたと考えられる。

④血清 UN、血清 Cre 及び血清 UA の低下率及び推移

48～72 時間時点まで経時的な低下が見られ、本剤を用いた CBP による尿毒症性物質の除去効果が示された。

⑤K 製剤の添加及び補充

開始前の血清 K 濃度が低いほど K 製剤が補充された症例の割合が高く、さらに CBP 期間中に K 補充を行っていた時間の割合が高い結果となった。高カリウム血症ではない患者に使用する場合は適切な K 補充による管理が必要である一方、高 K 状態の患者に対しては追加の K 補充を要さず血清 K 濃度を是正することが可能であった。

(3)安全性の評価

副作用の発生は低リン血症の 3 例（1.8 %）のみであり、これは SPB-KT の組成に P が含まれていないことによると推察されるが、高度なものではなかった。重篤な有害事象や被験者の死亡に至った有害事象の発現は、標準治療として参照した後ろ向き観察研究よりも低く、重篤な副作用も報告されていないことから、安全性に関する新たなリスクは発生しなかった。

結論

本試験により得られた結果から、CBP 施行時の K 及び P の補充状況によっては、血清 K 濃度及び血清 IP 濃度が過剰に低下する可能性はあるものの、高カリウム血症や高リン血症といった、患者の病態や治療目的によっては有用な選択肢になりうることが示された。他の血清電解質濃度の是正・維持効果、及び尿毒症性物質の除去効果も確認され、安全性プロファイルについて新たに懸念すべきリスクは認められなかったことから、SPB-KT は CBP 施行時に使用する薬剤として期待される有効性及び安全性を有していると考えられる。