

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] シービーパック持続的血液浄化液
[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。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 6 年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

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] シービーパック持続的血液浄化液
[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 容器中に別紙表 1 に示す有効成分・分量を含む輸液剤／透析剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（2）新医療用配合剤
[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。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

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。

[用法及び用量]

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。

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] シービーパック持続的血液浄化液
[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 容器中に表 1 に示す有効成分・分量を含む輸液剤／透析剤

[申請時の効能・効果]

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

[申請時の用法・用量]

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。

[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	4
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	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
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	7
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	7
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	15
9. 総合評価	16

[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。

現在、本邦では、CBP に係る適応を有する補充液／透析液¹⁾ がないため、HF 又は HDF 用の補充液として承認された製剤が CBP 施行時の補充液／透析液として適応外使用されている。本剤は、申請者により開発された CBP 用の補充液／透析液であり、製剤中の各電解質濃度が健康成人における血清濃度の基準範囲又はその近傍となるよう処方設計されている（7.R.1 項参照）。本剤の臨床開発は、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、医薬品製造販売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

2.1 原薬

各原薬は、いずれも既承認医薬品に使用されている原薬と同一である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 容器中に表 1 に示された分量の各原薬を含有する輸液剤／透析剤であり、用時開通する 2 室からなる単回使用輸液容器に A 液（下室）及び B 液（上室）を充填したコンビネーション製品である。A 液には注射用水、B 液には塩酸及び注射用水が添加剤として含まれる。

表 1 製剤中に含まれる有効成分の成分名及び分量

A 液（1000 mL）		B 液（1000 mL）	
成分名	分量	成分名	分量
塩化ナトリウム	5.09 g	塩化ナトリウム	7.63 g
塩化カリウム	0.2758 g	塩化カリウム	0.2758 g
炭酸水素ナトリウム	5.04 g	塩化カルシウム水和物	0.3822 g
リン酸二水素ナトリウム水和物	0.3727 g	塩化マグネシウム	0.2236 g
		ブドウ糖	3.00 g

2.2.2 製造方法

製剤は、受入試験、■■■■、ろ過、■■■■、■■■■、包装・表示・保管及び試験工程により製造される。なお、■■■■、■■■■及び■■■■工程が重要工程とされ、当該工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法は、表2のとおり設定されている。

¹⁾ 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2 製剤の規格及び試験方法

規格及び試験方法	
A液	含量、性状（外観）、確認試験〔塩化物、炭酸水素塩、リン酸塩（以上、定性反応）、ナトリウム塩、カリウム塩（以上、ICP-OES）〕、浸透圧比、pH、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、定量法〔塩素（滴定終点検出法）、ナトリウム、カリウム（以上、ICP-OES）、炭酸水素ナトリウム（HPLC）、リン（UV/VIS）〕、混入試験〔ブドウ糖（定性反応）〕
B液	含量、性状（外観）、確認試験〔塩化物、ブドウ糖（以上、定性反応）、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩（以上、ICP-OES）〕、浸透圧比、pH、純度試験〔5-HMF類（UV/VIS）〕、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、定量法〔塩素（滴定終点検出法）、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム（以上、ICP-OES）、ブドウ糖（旋光度測定法）〕
混合液 ^a	エンドトキシン、無菌（メンブランフィルター法）

a：A液及びB液を混合した液

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表3のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、容器入りの製剤²⁾は光に安定であった。

表3 製剤の主な安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール	25℃	60%RH	単回使用輸液容器（PP製容器+PP製栓体 ^{a)} ）+脱酸素剤+外袋（ XXXXXXXXXX ラミネート袋） ^{b)} +紙箱	36カ月
加速試験	3ロット	40℃	75%RH	素剤+外袋（ XXXXXXXXXX ラミネート袋） ^{b)} +紙箱	6カ月

a：XXXXXXXXXX製栓付き

b：酸素バリア層を含む

以上より、製剤の有効期間は、PP製容器及びXXXXXXXXXX製栓付きPP製栓体から構成される単回使用輸液容器に充填し、脱酸素剤とともに酸素バリア層を含むXXXXXXXXXXラミネート袋で包装し、紙箱に入れて室温保存するとき、36カ月と設定された。

2.2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

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及び安全性薬理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⁺、Ca²⁺、Mg²⁺、Cl⁻及びIP）の血清中濃度、血液ガス（血中HCO₃⁻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4のとおりであった。

²⁾ 表3の保存形態から紙箱を除いたもの

表 4 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	5.43±0.13	5.62±0.35
Na ⁺ (mEq/L)	陰性対照	134.9±1.0	112.5±3.3
	本剤	131.0±2.1	129.8±1.3
Ca ²⁺ (mg/dL)	陰性対照	9.9±0.1	9.9±0.3
	本剤	10.4±0.2	9.0±0.2
Mg ²⁺ (mg/dL)	陰性対照	2.4±0.2	2.6±0.1
	本剤	2.3±0.1	2.0±0.1
Cl ⁻ (mEq/L)	陰性対照	94.7±0.9	76.2±0.8
	本剤	88.3±1.8	105.2±0.5
IP (mg/dL)	陰性対照	6.9±0.8	8.4±1.5
	本剤	6.6±0.1	6.0±0.3
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	陰性対照	25.4±1.4	18.9±1.9
	本剤	29.1±1.7	18.6±1.9
pH	陰性対照	7.46±0.04	7.32±0.07
	本剤	7.50±0.02	7.36±0.01
UN (mg/dL)	陰性対照	87.7±19.5	184.2±40.1
	本剤	80.4±10.8	79.6±20.0
Cre (mg/dL)	陰性対照	11.68±0.47	19.29±1.67
	本剤	12.17±0.71	5.56±0.37
UA (mg/dL)	陰性対照	0.74±0.08	0.77±0.14
	本剤	0.93±0.01	0.42±0.05

平均値±標準誤差

3.2 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表 5 のとおりであった。

表 5 安全性薬理試験の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量 (mL/kg)	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	ラット (SD) (雄 1 群 6 例)	FOB 法	0 ^a 、100	静脈内	影響なし	4.2.3.2-1
心血管系	イヌ (ビーグル) (雄 1 群 5 例)	血圧、心電図 (テレメトリー法)	100 ^b	静脈内	影響なし	4.2.3.2-2
呼吸系		呼吸数、ヘモグロビン酸素飽和度			呼吸数の減少 ^c	

a : リンゲル液 100 mL/kg

b : 対照群は投与前値を使用

c : 個別値はイヌの正常範囲内であり、ヘモグロビン酸素飽和度に影響は認められていないことから、本剤の投与とは関連しない変化であると申請者は説明している。

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、血中 HCO_3^- 濃度の推移は陰性対照群と同様であったものの、血液 pH の推移は適正な範囲に維持されていたこと。
- ・ 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

本申請は新医療用配合剤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

毒性試験として、反復投与毒性試験及びその他の毒性試験（溶血性試験）の成績が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

独立した単回投与毒性試験は実施されていないが、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験における初回投与後の結果から、急性毒性が評価された（表 6）。本剤投与による死亡は認められなかったことから、概略の致死量はラット及びイヌにおいて 100 mL/kg を超えると判断された。

表 6 反復投与毒性試験（初回投与時の所見）

試験系	投与経路	用量 (mL/kg)	主な所見	概略の致死量 (mL/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	静脈内	本剤：25、50、100 リンゲル液：100 (投与速度：300 mL/kg/h)	なし	>100	4.2.3.2-1
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	本剤：25、50、100 リンゲル液：100 (投与速度：50 mL/kg/h)	なし	>100	4.2.3.2-2

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた 4 週間の反復投与毒性試験が実施され（表 7）、本剤投与に伴う毒性所見は認められなかった。

表 7：反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mL/kg/day)	主な所見	無毒性量 (mL/kg/day)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	静脈内	4 週間 (1 日 1 回)	本剤： 25、50、100 リンゲル液：100 (投与速度： 300 mL/kg/h)	本剤： ≥25：尿量低値、尿中 Na・K・Cl 排泄量の低値、尿中タンパク質・ケトン体（雌） ≥50：尿中タンパク質・ケトン体・潜血（雄）、尿中赤血球出現頻度高値 100：投与部位における血栓・血管周囲の炎症細胞浸潤・線維化 リンゲル液：特記所見なし	100 ^a	4.2.3.2-1
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	4 週間 (1 日 1 回) ＋ 休薬 4 週	本剤： 25、50、100 リンゲル液：100 (投与速度： 50 mL/kg/h)	本剤： ≥25：尿中 Cl 排泄量の低値（雌） 100：尿中 Na 排泄量の低値（雌） リンゲル液：特記所見なし 回復性：あり	100 ^a	4.2.3.2-2

a：各試験で認められた所見は、電解質液投与又は投与操作に起因したと考えられたことから、毒性所見ではないと申請者は説明している。

5.2.3 ウサギ血液を用いた溶血性試験

ウサギ血液を用いた溶血性試験が実施され（表 8）、陰性結果が得られたことから、本剤が溶血性を示す可能性は低いと申請者は説明している。

表 8 溶血性試験

試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	ウサギ血液	ウサギ血液に本剤 10 mL を 4 時間曝露し、溶血性を評価	陰性	4.2.3.6-1

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された毒性試験の結果から、本剤の臨床使用にあたって特段の懸念は示唆されていないと判断する。

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

本申請は新医療用配合剤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 9 に示す 1 試験が提出された。

表 9 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	334 例	本剤又はサブパックを補充液と透析液 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血清 K^+ 濃度が 6.5 mEq/L 以下の 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無作為化非盲検実薬対照並行群間比較試験が国内 35 施設で実施された³⁾ [目標症例数 334 例（本剤群：167 例、サブパック群：167 例）⁴⁾]。

本剤及びサブパックの用法・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⁾。

無作為化された 334 例（本剤群：167 例、サブパック群：167 例、以下同様）全例に治験薬が使用され、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 333 例（167 例、166 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 47 例を除いた 286 例（144 例、142 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 10 のとおりであり、本剤群とサブパック群の差の両側 95%CI の下限値（4.4%）は事前に設定された非劣性限界値（－14.1%）を上回り、サブパックに対する本剤の非劣性が示された。

³⁾ 本試験は、サブ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非盲検非対照試験と併せて 1 試験として実施された（「サブパック血液ろ過用補充液-Bi」審査報告書（令和 8 年 8 月 6 日））。

⁴⁾ 後向き観察研究（脚注 8 参照）の結果を参考に、上記の主要評価項目の結果について、本剤群及びサブパック群のいずれも 76.8%と仮定した。非劣性マージン 14.1%、有意水準 0.05（両側）とした場合、サブパックに対する本剤の非劣性を検証するにあたり検出力 80%を確保するために必要な症例数は 284 例（各群 142 例）であった。脱落割合を 15%と仮定し、目標症例数は 334 例（各群 167 例）とした。

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 8 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⁾ 本剤及びサブパックの用法・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。

表 10 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）

	本剤群	サブパック群	基準範囲
患者の割合（%） 〔両側 95%CI〕（例数） ^a	84.7 [77.8, 90.2] (122/144)	70.4 [62.2, 77.8] (100/142)	血清 K^+ 濃度：3.6 mEq/L 以上 5.0 mEq/L 以下 ^b
サブパック群との差（%） 〔両側 95%CI〕	14.3 [4.4, 24.2]	—	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 HCO_3^- ）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 11 及び表 12 のとおりであった。

表 11 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	治療群	是正割合 ^{a,b}	基準範囲
血清 K ⁺ 濃度	本剤	90.3% (130/144)	3.6 mEq/L 以上 5.0 mEq/L 以下 ^d
	サブパック	75.4% (107/142)	
血清 Na ⁺ 濃度	本剤	94.4% (136/144)	133 mEq/L 以上 145 mEq/L 以下 ^e
	サブパック	93.7% (133/142)	
補正 Ca 濃度 ^c	本剤	81.3% (117/144)	8.5 mg/dL 以上 10.4 mg/dL 以下 ^f
	サブパック	79.6% (113/142)	
血清 Mg 濃度	本剤	78.5% (113/144)	1.8 mg/dL 以上 2.4 mg/dL 以下 ^g
	サブパック	77.5% (110/142)	
血清 Cl ⁻ 濃度	本剤	81.3% (117/144)	98 mEq/L 以上 109 mEq/L 以下 ^h
	サブパック	94.4% (134/142)	
血清 IP 濃度	本剤	76.4% (110/144)	2.6 mg/dL 以上 5.0 mg/dL 以下 ⁱ
	サブパック	52.8% (75/142)	
血中 HCO ₃ ⁻ 濃度	本剤	26.4% (38/144)	22 mEq/L 以上 26 mEq/L 以下 ^j
	サブパック	65.0% (91/140)	
血糖	本剤	71.5% (103/144)	70 mg/dL 以上 180 mg/dL 以下 ^k
	サブパック	71.8% (102/142)	

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 12 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	治療群	例数 ^a	除去率 ^{b,c}
UN	本剤	135	32.6±30.5
	サブパック	129	32.1±33.2
Cre	本剤	122	38.1±24.9
	サブパック	129	41.5±20.8
UA	本剤	35	68.4±11.8
	サブパック	35	67.0±15.5

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 13 のとおりであった。

表 13 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (167 例)	サブパック群 (167 例)
全ての有害事象	27.5 (46)	32.9 (55)
いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象		
腸管虚血	2.4 (4)	0.6 (1)
敗血症性ショック	2.4 (4)	0.6 (1)
高カリウム血症	2.4 (4)	0.6 (1)
譫妄	0.6 (1)	3.0 (5)
低リン血症	0 (0)	2.4 (4)

%（例数）

死亡は、本剤群で 11 例（敗血症性ショック 4 例、多臓器機能不全症候群 2 例、クレブシエラ性敗血症、腸管虚血、消化管穿孔、心停止、心室性頻脈各 1 例）、サブパック群で 10 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、高カリウム血症各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は、本剤群で 9 例（腸管虚血 3 例、胃腸出血 2 例、直腸潰瘍、心タンポナーデ、高カリウム血症、脳梗塞各 1 例）、サブパック群で 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）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の使用中止に至った有害事象は、本剤群で 14 例（敗血症性ショック、高カリウム血症各 3 例、多臓器機能不全症候群 2 例、腸管虚血、胃腸出血、消化管穿孔、直腸潰瘍、心停止、心タンポナーデ各 1 例）、サブパック群で 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、このうち本剤群の高カリウム血症 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の処方設計及び国内第Ⅲ相試験のデザインについて

申請者は、本剤の処方設計について、以下のように説明した。現在、本邦では、CBP に係る適応を有する補充液／透析液がないため、CBP 施行時の補充液／透析液としてサブパックを含む既承認の HF 又

は HDF 用の補充液が適応外使用されている（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、CRRT ポケットマニュアル第 2 版、医歯薬出版株式会社 2015 等）。しかしながら、サブパックは慢性腎不全患者に対して間歇的に施行する HF 又は HDF に適した補充液として開発されており、高カリウム血症及び高リン血症の回避又は是正のため、製剤中の K^+ 濃度は健康成人における血清 K^+ 濃度の基準範囲よりも低く、リンは配合されていない（表 14）。そのため、急性腎障害、敗血症、多臓器不全等の患者に対して持続的に施行する CBP に用いる場合、長期間の治療に伴って血清 K^+ 濃度及び血清 IP 濃度が過度に低下しないよう、カリウム製剤及びリン製剤を補充する等により患者の血清電解質濃度の管理を行う必要がある。本剤は、上記の状況も踏まえ、製剤中の K^+ 及び P 濃度に加え、 Na^+ 、 Ca^{2+} 及び Mg^{2+} 濃度が、健康成人における血清濃度の基準範囲又はその近傍となるよう処方設計された CBP 用の補充液／透析液である（表 14）。

表 14 本剤及びサブパックの調製後の組成

	電解質濃度								ブドウ糖濃度 (mg/dL)
	Na^+ (mEq/L)	K^+ (mEq/L)	Ca^{2+} (mEq/L)	Mg^{2+} (mEq/L)	Cl^- (mEq/L)	CH_3COO^- (mEq/L)	HCO_3^- (mEq/L)	P (mg/dL)	
本剤	140	3.7	2.6	1.1	117 ^a	—	30	3.7	150
サブパック	140	2.0	3.5	1.0	113 ^a	0.5	35	—	100

a：pH 調整剤 塩酸の Cl^- を含む。

—：配合していない。

また、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⁸⁾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。

上記のとおり、本邦では、サブパックが CBP 施行時の補充液／透析液として標準的に用いられる製剤の 1 つであることを踏まえ、国内第Ⅲ相試験は、サブパックに対する本剤の非劣性を検証する計画とした。非劣性マージンは、後向き観察研究⁸⁾における、登録時血清 K^+ 濃度が 6.5 mEq/L 以下の患者集団での CBP 開始前及び CBP 開始 48～72 時間後の「血清 K^+ 濃度と血清 Na^+ 濃度の両方が基準範囲を満たす患者の割合」（それぞれ 48.6% 及び 76.8%）の差を対照群であるサブパック群の効果の大きさとみなし、

⁸⁾ 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（本剤又はサブパック）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。

当該差の 1/2 であり、かつ臨床的に意味のある差ではないとみなすことのできる値として 14.1%と設定した。

なお、国内第Ⅲ相試験では、割り付けられた治験薬や患者の状態に応じて、個別にカリウム製剤及びリン製剤の補充等をする必要があること、盲検化によりこれら製剤の過剰投与等による患者への健康被害のリスクが懸念されること、主要評価項目である血清電解質濃度は客観的な評価指標であることを考慮し、非盲検試験として実施することとした。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2 有効性について

申請者は、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 10 のとおりであり、サブパックに対する本剤の非劣性が示された。また、以下の点を踏まえると、国内第Ⅲ相試験において、後向き観察研究の結果を参考に設定した非劣性マージンに基づき本剤の有効性を評価することは妥当と考える。

- 国内第Ⅲ相試験の本剤群及びサブパック群における CBP 開始前の「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 68.8%及び 58.5%であり、後向き観察研究における CBP 開始前の当該割合（48.6%）と比較して高かったが、国内第Ⅲ相試験では同意取得前に血清 K^+ 濃度の是正処置⁹⁾が行われた患者が含まれたこと等に起因するものと考えられたこと。なお、国内第Ⅲ相試験における CBP 開始前の当該割合の群間差は、同意取得前の介入に起因して偶発的に認められたものであり、CBP 開始後速やかに血清 K^+ 濃度及び血清 Na^+ 濃度が是正される傾向にあったことを踏まえると、群間比較結果に大きな影響を及ぼさないと考える。
- 国内第Ⅲ相試験のサブパック群の主要評価項目の達成割合（70.4%）は、後向き観察研究⁸⁾における達成割合（76.8%）と大きく異ならなかったこと。

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が示されたと考える。

- 本剤群の血清電解質（ K^+ 、 Na^+ 、補正 Ca 、 Mg 、 Cl^- 、 IP ）の是正割合は、サブパック群と概ね同程度又はそれ以上であり、特に血清 K^+ 濃度及び血清 IP 濃度では本剤群でより高い傾向が認められ、本剤の処方設計が反映された結果が得られたこと（表 11）。
- 本剤群の血液酸塩基平衡（血中 HCO_3^- 濃度）の是正割合は、処方の差異（表 14）¹⁰⁾ に起因して、サブパック群より低い傾向が認められたが（表 11）、下記の状況から、血液酸塩基平衡は適切に管理されていたと考えること。
 - 本剤群において、血液 pH 及び血中 HCO_3^- 濃度の平均値はそれぞれ 7.36～7.39 及び 19.6～20.9 mEq/L と治験期間を通して介入不要な状態で推移していたこと。

⁹⁾ 市販製剤による CBP、グルコース・インスリン療法等

¹⁰⁾ サブパックの総アルカリ化剤濃度（ HCO_3^- 及び CH_3COO^- を合わせた濃度）は 35.5 mEq/L であるのに対し、本剤では、高流量での CHDF に 35 mEq/L の製剤を使用するとアルカローシスに至る事例が報告されていること（透析療法ネクスト XVI. 医学図書出版. 2014; p83-91）を踏まえて 30.0 mEq/L に設定された。

- 血中 HCO_3^- 濃度の基準範囲を逸脱した 106 例の血液 pH 及び血中 HCO_3^- 濃度の個別の推移からも、原疾患（急性腎障害及び敗血症）の悪化によりアシデミアが認められ、敗血症性ショックにより死亡した 1 例を除き、臨床的に問題となる低値は示されなかったこと。
- ・ 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、本剤群はサブパック群と同程度の除去率を示したこと（表 12）。

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 15 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 15 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	本剤群	サブパック群
10 mL/kg/h 以上 15 mL/kg/h 以下	80.9 (55/68)	71.7 (38/53)
15 mL/kg/h 超 20 mL/kg/h 以下	90.0 (45/50)	66.7 (36/54)
20 mL/kg/h 超 25 mL/kg/h 以下	84.6 (22/26)	76.5 (26/34)
25 mL/kg/h 超	—	0 (0/1)

%（例数）

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、以下のように説明した。国内第Ⅲ試験における本剤群の有害事象の発現割合は 27.5%（46 例/167 例）であった（表 13）。本剤との因果関係が否定されない事象は 2 例（高カリウム血症、高リン血症・肺水腫、各 1 例）に認められた。高カリウム血症の 1 例は、重症度は重度であり、当該事象によりプロトコル規定を超える血液浄化量が必要と判断され治験が中止されたが、転帰は軽快であった。原疾患である敗血症及び腹膜炎のコントロール不良の影響も考えられたが、本剤との因果関係は不明と判断された。高リン血症及び肺水腫の 1 例は、重症度はそれぞれ軽度及び中等度であり、転帰はそれぞれ回復及び軽快であった。

以上より、本剤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を行うことを前提とすれば、本剤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 について有効性が示され、安全性は許容可能であったことから、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する。

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。

- ・ 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、CRRT¹¹⁾ 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⁸⁾ 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 について有効性が示され、安全性は許容可能であったことから、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。

¹¹⁾ 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. 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。

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。また、本品目は新医療用配合剤であることから、再審査期間は6年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

〔効能・効果〕

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。

〔用法・用量〕

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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
5-HMF	5-Hydroxymethylfurfural	5-ヒドロキシメチルフルフラール
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
FOB	Functional observational battery	機能観察総合評価
HDF	Hemodiafiltration	血液濾過透析
HF	Hemofiltration	血液濾過
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICP-OES	Inductively coupled plasma- optical emission spectrometry	誘導結合プラズマ発光分光分析法
IP	Inorganic phosphorus	無機リン
PP	Polypropylene	ポリプロピレン
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SD	Sprague-Dawley	—
UA	Uric acid	尿酸
UN	Urea nitrogen	尿素窒素
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrophotometry	紫外可視吸光度測定法
サブパック	—	サブパック血液ろ過用補充液-Bi
サブラッド	—	サブラッド血液ろ過用補充液 BSG
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	シービーパック持続的血液浄化液