シービーパック持続的血液浄化液

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

シービーパック持続的血液浄化液

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

シービーパック持続的血液浄化液

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 17
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 18
2.7.3.6 付録 18

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
SPB-KT	サブパック血液ろ過用補充液-Bi（サブパック-Bi）の治験成分記号
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

WBCRRD は持続的血液浄化療法（CBP）施行時の補充液及び透析液として使用するための製剤として開発された。CBP はすでに長年実施されている治療法であり、慢性腎不全患者を対象とする間歇的な透析療法を適用として承認された既存の補充液に、追加で電解質を補正して使用することが標準的治療となっている。そのため、CBP 専用として新たに製剤設計された WBCRRD の評価は、既存の補充液であるサブパック血液ろ過用補充液-Bi（以下、SPB-KT とする）を電解質補正しながら使用する標準的治療を対照とし、WBCRRD が同様に使用できることを確認するための無作為化比較試験により行うこととした。

WBCRRD 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、対照薬 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 （WBCRRD の比較対照試験として 334 例/334 例）	多施設共同 非盲検 実薬対照 無作為化比較試験	被験薬 WBCRRD 対照薬：SPB-KT 投与量（Qs＋Qd）： 10～25 mL/kg/hr 投与方法：血液透析	WBCRRD 投与群： 167 例 SPB-KT 投与群： 167 例（対照群として）	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。

CBP 導入時点で極端な高 K の患者は、迅速な是正が必要なため CBP 以外の血液浄化療法が選択されるべきと考えられることから、登録前の血清 K 濃度が 6.5mEq/L を超える患者は WBCRRD 投与群に組入れないデザインとした。CBP に適さない極端な高 K 濃度についての明確な医学的検討はなされておらず、上記基準とした 6.5mEq/L は、本試験と同様の患者集団を対象とした後ろ向き観察研究 [1] における治療開始時 95%範囲を目安に設定した。

なお、P-P3-WBCRRD 試験は、本資料で述べる 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と、既承認の補充液である SPB-KT の効能追加を目的とした臨床評価を同時に行う試験デザインとしている。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。

前述のとおり 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ため、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 以下の患者について、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。

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入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 いずれも同等とされていること [2]、本試験の事前に実施された後ろ向きの観察研究 [1] 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 [1] 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[1]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

WBCRRD は CBP 施行時に用いることにより、血液中の電解質バランスを補正することを目的として開発された製剤である。P-P3-WBCRRD 試験における有効性の評価の対象は、主に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。

WBCRRD は、K 製剤の補充をしながら使用されている SPB-KT 等と比べて K 濃度が高く設定されており、この処方設計の妥当性を評価することが本試験の最大の目的となること、さらに 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

WBCRRD 及び 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
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）[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、期間について集計し、WBCRRD 群と SPB-KT 群における添加及び補充の状況について評価した。

(6) WBCRRD 投与群及び SPB-KT 投与群のそれぞれについて、血清 K 及び血清 Na のいずれも是正又は維持された割合（48～72 時間時点）
WBCRRD 投与群及び SPB-KT 投与群それぞれについて、主要評価項目において参照した後ろ向き観察研究によるヒストリカルデータとの乖離がないか、評価を行った。

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。WBCRRD 投与群及び SPB-KT 投与群それぞれの、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 濃度の両方の値が管理目標（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。WBCRRD 投与群における達成割合と、SPB-KT 投与群における達成割合との差の 95%信頼区間の下限値が、設定した非劣性限界値である -14.1%を上回ることを以て WBCRRD 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おり、登録時の血清 K 濃度が 6.5mEq/L を超える症例は SPB-KT の評価のみに使用された。そのため、以降の WBCRRD の評価については本試験に登録された被験者 338 症例のうち、登録時の血清 K 濃度が 6.5mEq/L を超える 4 例を除いた 334 症例（WBCRRD 投与群 167 例及び SPB-KT 投与群 167 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 試験の有効性評価のための解析対象集団（FAS）は、WBCRRD 投与群 167 例、SPB-KT 投与群 166 例を採用した。FAS のうち主要評価項目の対象となる被験者は WBCRRD 投与群 144 例、SPB-KT 投与群 142 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。

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。FAS 及び主要評価の対象となる集団のいずれにおいても、WBCRRD 投与群と SPB-KT 投与群の間に患者背景、CBP 導入に至った原因疾患、合併症、治験開始前の血清 K 濃度の明らかな差異は認められなかった。また、実臨床で実施された後ろ向きの観察研究 [1)] と比較しても、患者背景に大きな相違は見られなかったことから、P-P3-WBCRRD 試験の被験者は市販後に使用が想定される患者集団が反映されていたと考えられる。

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。WBCRRD 投与群と SPB-KT 投与群の間で CBP 条件に明らかな差異は認められなかった。ただし、P 製剤の投与の有無については異なる傾向が見られており、これについては血清 IP の是正・維持評価における考察にて述べる。

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		主要評価の対象となる集団	
投与群	WBCRRD 投与群 (N=167)	SPB-KT 投与群 (N=166)	WBCRRD 投与群 (N=144)	SPB-KT 投与群 (N=142)
性別				
男性	68.9 %	63.9 %	67.4 %	60.6 %
女性	31.1 %	36.1 %	32.6 %	39.4 %
年齢				
平均値±SD	71±12	68±14	70±13	68±14
20 歳以上 65 歳未満	22.2 %	36.1 %	23.6 %	35.9 %
65 歳以上 75 歳未満	29.9 %	24.7 %	28.5 %	25.4 %
75 歳以上 85 歳未満	41.3 %	30.7 %	41.7 %	30.3 %
85 歳以上	6.6 %	8.4 %	6.3 %	8.5 %
身長（cm）				
平均値±SD	163±10	162±10	162±10	161±10
体重（kg）				
平均値±SD	65.0±18.4	63.2±16.5	64.7±17.4	63.3±16.8
CBP 導入に至った原因疾患（複数選択）				
慢性腎不全	21.0 %	19.9 %	22.2 %	21.1 %
急性腎障害	59.3 %	70.5 %	59.0 %	69.0 %
敗血症	39.5 %	38.0 %	40.3 %	33.1 %
重症急性膵炎	3.0 %	3.6 %	3.5 %	2.1 %
劇症肝炎・術後肝不全	1.8 %	0 %	2.1 %	0 %
薬物中毒	0 %	0 %	0 %	0 %
その他	40.1 %	36.7 %	38.9 %	39.4 %

合併症（複数選択）				
なし	2.4 %	2.4 %	2.8 %	2.8 %
あり	97.6 %	97.6 %	97.2 %	97.2 %
糖尿病	32.9 %	38.0 %	31.9 %	37.3 %
心不全	12.0 %	9.6 %	12.5 %	8.5 %
その他心疾患	34.7 %	30.1 %	34.0 %	31.0 %
肝障害	15.6 %	14.5 %	14.6 %	14.1 %
高血圧症	35.3 %	39.8 %	36.1 %	38.0 %
脂質異常症・高脂血症	16.2 %	16.9 %	16.0 %	16.2 %
肺炎	12.0 %	15.1 %	12.5 %	14.1 %
その他	89.8 %	91.0 %	89.6 %	89.4 %
治験開始前の血清 K 濃度（mEq/L）				
平均値±SD	4.4±0.7	4.4±0.7	4.4±0.7	4.3±0.7
治験開始前の血清 K 濃度（mEq/L）の分布				
3.5 以下	8.4 %	13.3 %	9.0 %	15.5 %
3.6 以上 5.0 以下	73.7 %	68.7 %	77.8 %	68.3 %
5.1 以上 6.5 以下	17.4 %	17.5 %	12.5 %	15.5 %
6.6 以上	0.6 %	0.6 %	0.7 %	0.7 %

表 2.7.3- 4　治験薬の投与状況及び CBP 条件

投与群	FAS		主要評価の対象となる集団	
	WBCRRD 投与群（N=167）	SPB-KT 投与群（N=166）	WBCRRD 投与群（N=144）	SPB-KT 投与群（N=142）
治験薬投与量 (mL/kg/hr)				
平均値±SD	16.6±4.2	17.0±4.6	16.2±3.7	16.6±4.1
最大値	37.0	41.2	24.6	33.5
最小値	10.0	10.3	10.0	10.3
治験薬投与量 (L/day)				
平均値±SD	25.0±6.6	24.9±6.9	24.4±6.1	24.4±6.2
最大値	53.7	66.4	48.0	48.1
最小値	12.0	12.0	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	－	－	16.2±3.9	16.8±4.4
最大値	－	－	24.6	40.2
最小値	－	－	10.0	10.3
血液流量（mL/min）				
平均値±SD	110±21	107±20	109±21	106±20
最大値	150	150	150	150
最小値	80	60	80	60
治療モード				
CHF	11.4 %	9.0 %	11.1 %	9.9 %
CHDF	62.9 %	62.7 %	62.5 %	60.6 %
CHD	22.2 %	25.3 %	22.2 %	26.1 %
CHF 及び CHDF	0 %	0 %	0 %	0 %
CHF 及び CHD	1.2 %	0 %	1.4 %	0 %
CHDF 及び CHD	2.4 %	3.0 %	2.8 %	3.5 %
CHF、CHDF 及び CHD	0 %	0 %	0 %	0 %

フィルタ（膜）				
ATA	21.0 %	19.3 %	21.5 %	22.5 %
CTA	22.2 %	21.7 %	22.9 %	22.5 %
PAN	29.9 %	27.1 %	30.6 %	26.1 %
PMMA	22.2 %	22.9 %	22.2 %	23.2 %
PS	22.8 %	30.1 %	22.2 %	30.3 %
PES	0 %	1.8 %	0 %	1.4 %
抗凝固剤の使用				
ナファモスタットメシル酸塩	79.6 %	84.3 %	77.8 %	83.8 %
ヘパリンナトリウム	21.6 %	23.5 %	22.9 %	25.4 %
低分子ヘパリン	1.8 %	2.4 %	2.1 %	2.8 %
アルガトロバン水和物	0 %	0.6 %	0 %	0.7 %
その他	0 %	0.6 %	0 %	0.7 %
使用なし	5.4 %	1.2 %	5.6 %	0.7 %
P 製剤の投与				
CBP 施行中常に投与	1.2 %	1.8 %	1.4 %	1.4 %
間欠的に投与	12.6 %	33.1 %	13.9 %	35.2 %
投与なし	86.2 %	65.1 %	84.7 %	63.4 %

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 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と、WBCRRD 投与群と SPB-KT 投与群の割合の差について、表 2.7.3- 5 に示す。

WBCRRD 投与群の達成割合は 84.7 %、SPB-KT 投与群の達成割合は 70.4 %であった。WBCRRD 投与群と SPB-KT 投与群との達成割合の差の 95%信頼区間下限値は 4.4 %で、あらかじめ設定した非劣性限界値である、-14.1%を上回った。

表 2.7.3- 5 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と群間の割合の差

	WBCRRD 投与群	SPB-KT 投与群
評価対象症例数	144	142
達成割合 [95% CI]	84.7 % [77.8 %～90.2 %]	70.4 % [62.2 %～77.8 %]
達成割合の差 [95% CI]	14.3 % [4.4 %～24.2 %]	

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- 6 に示す。血清 K 及び血清 IP は WBCRRD 投与群の達成割合が SPB-KT 投与群の達成割合よりも高い結果となった。血清 Cl 及び血中 HCO_3^-は WBCRRD 投与群の達成割合が SPB-KT 投与群の達成割合よりも低い結果となった。血清 Na、血清 Ca（補正 Ca）、

血清 Mg 及び血糖については WBCRRD 投与群と SPB-KT 投与群の達成割合に明らかな差は見られなかった。

表 2.7.3- 6　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	投与群 （評価対象症例数）	達成割合［95%CI］
血清 K （K^+）	3.6 mEq/L 以上 5.0 mEq/L 以下	WBCRRD 投与群（n=144）	90.3%　[84.2 %～94.6 %]
		SPB-KT 投与群（n=142）	75.4 %　[67.4 %～82.2 %]
血清 Na （Na^+）	133 mEq/L 以上 145 mEq/L 以下	WBCRRD 投与群（n=144）	94.4 %　[89.3 %～97.6 %]
		SPB-KT 投与群（n=142）	93.7 %　[88.3 %～97.1 %]
血清 Ca （補正 Ca）	8.5 mg/dL 以上 10.4 mg/dL 以下	WBCRRD 投与群（n=144）	81.3 %　[73.9 %～87.3 %]
		SPB-KT 投与群（n=142）	79.6 %　[72.0 %～85.9 %]
血清 Mg	1.8 mg/dL 以上 2.4 mg/dL 以下	WBCRRD 投与群（n=144）	78.5 %　[70.9 %～84.9 %]
		SPB-KT 投与群（n=142）	77.5 %　[69.7 %～84.0 %]
血清 Cl （Cl^-）	98 mEq/L 以上 109 mEq/L 以下	WBCRRD 投与群（n=144）	81.3 %　[73.9 %～87.3 %]
		SPB-KT 投与群（n=142）	94.4 %　[89.2 %～97.5 %]
血清 IP	2.6 mg/dL 以上 5.0 mg/dL 以下	WBCRRD 投与群（n=144）	76.4 %　[68.6 %～83.1 %]
		SPB-KT 投与群（n=142）	52.8 %　[44.3 %～61.2 %]
血中 HCO_3^-	22 mEq/L 以上 26 mEq/L 以下	WBCRRD 投与群（n=144）	26.4 %　[19.4 %～34.4 %]
		SPB-KT 投与群（n=140）	65.0 %　[56.5 %～72.9 %]
血糖 （GLU）	70 mg/dL 以上 180 mg/dL 以下	WBCRRD 投与群（n=144）	71.5 %　[63.4 %～78.7 %]
		SPB-KT 投与群（n=142）	71.8 %　[63.7 %～79.1 %]

(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- 7 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、WBCRRD 及び SPB-KT を用いた CBP の施行に伴い、データのばらつきが収束する傾向にあったが、投与された治験薬による群間差は、評価対象となる電解質によって異なる傾向が見られた。

血清 K は、両群とも管理目標範囲内で推移していたが、SPB-KT 投与群は目標範囲の下限付近で推移した。

血清 Na は、両群とも管理目標範囲に収まる形で推移した。

血清 Ca（補正 Ca）は 2 群が異なる推移を示した。WBCRRD 投与群は平均値が 9 mg/dL 付近、SPB-KT 投与群は 10 mg/dL 付近で推移した。いずれも管理目標範囲内に推移していたが、処方の違いを反映した結果となった。

血清 Mg は両群とも管理目標範囲に収まる形でほぼ同じ推移を示した。

血清 Cl は、両群とも管理目標範囲内で推移していたが、WBCRRD 投与群は目標範囲の上限付近で推移していた。

血清 IP は、WBCRRD 投与群は目標範囲の上限付近、SPB-KT 投与群は目標範囲の下限付近で推移した。

血中 HCO_3^-については、WBCRRD 投与群は管理目標範囲下限である 22mEq/L を下回る 20mEq/L 付近で推移していた。

血糖については、2 剤の処方の違いに関わらず両群とも重症患者の目標血糖値とされる 144～180 mg/dL の範囲で同様に推移した。

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

項目	投与群		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）	WBC RRD	平均値	4.4	4.4	4.4	4.3	4.4	4.4	4.5	4.6
		SD	0.7	0.6	0.5	0.4	0.4	0.4	0.5	0.7
		症例数	167	157	152	140	88	62	44	39
	SPB -KT	平均値	4.3	4.2	4.1	4.0	4.0	4.1	4.0	4.0
		SD	0.7	0.6	0.6	0.5	0.5	0.6	0.5	0.5
		症例数	165	161	153	136	78	55	38	26
血清Na（mEq/L）	WBC RRD	平均値	138	139	138	138	138	137	137	137
		SD	5	4	3	3	3	3	3	2
		症例数	167	159	152	141	88	64	44	39
	SPB -KT	平均値	139	138	138	137	137	137	137	138
		SD	6	4	3	3	3	3	3	2
		症例数	166	162	155	136	78	55	38	27
血清Ca（補正Ca）（mg/dL）	WBC RRD	平均値	9.3	9.1	9.0	8.9	8.9	9.0	9.0	9.1
		SD	0.9	0.6	0.6	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
		症例数	167	159	152	141	88	64	44	39
	SPB -KT	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
		症例数	166	162	155	136	78	55	38	27
血清Mg（mg/dL）	WBC RRD	平均値	2.4	2.2	2.2	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1
		SD	0.6	0.4	0.4	0.4	0.3	0.4	0.3	0.3
		症例数	167	159	152	141	88	64	44	39
	SPB -KT	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
		症例数	166	162	155	136	78	55	38	27
血清Cl（mEq/L）	WBC RRD	平均値	105	106	107	107	108	107	107	107
		SD	5	3	3	3	3	3	3	3
		症例数	167	159	152	141	88	64	44	39
	SPB -KT	平均値	105	105	105	105	105	105	105	105
		SD	6	4	3	3	3	3	3	3
		症例数	166	162	155	136	78	55	38	27
血清IP（mg/dL）	WBC RRD	平均値	4.6	4.6	4.3	4.2	4.2	4.4	4.6	4.7
		SD	1.9	1.5	1.3	0.9	0.9	1.0	1.0	1.3
		症例数	167	159	152	141	88	64	44	39
	SPB -KT	平均値	4.6	3.9	3.2	2.9	2.9	3.0	2.9	3.0
		SD	1.9	1.4	1.2	1.0	0.9	1.0	0.9	0.9
		症例数	166	162	155	136	78	55	38	27
血中HCO_3^-（mEq/L）	WBC RRD	平均値	20.9	20.7	20.7	20.5	20.3	20.1	19.9	19.6
		SD	4.2	3.2	2.9	2.5	2.2	2.0	1.8	2.1
		症例数	167	161	152	141	88	63	44	39
	SPB -KT	平均値	20.7	21.8	23.0	23.4	23.1	23.3	23.5	23.7
		SD	4.0	3.5	2.6	2.2	2.4	2.4	2.4	3.7
		症例数	166	163	154	136	78	55	38	27
血糖（mg/dL）	WBC RRD	平均値	154	156	159	162	154	159	167	168
		SD	55	47	46	48	42	41	42	40
		症例数	167	159	152	141	88	64	44	39
	SPB -KT	平均値	143	142	154	158	153	159	159	172
		SD	55	46	50	50	46	57	54	60
		症例数	166	162	154	136	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開始時から終了時までの、血糖の推移を表 2.7.3- 8 及び図 2.7.3- 9 に示す。全症例の血糖推移と比べ、投与開始前から 20mg/dL 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。また、WBCRRD 投与群及び SPB-KT 投与群の推移に大きな差は見られなかった。

表 2.7.3- 8　糖尿病を合併した症例における血糖の推移

投与群		開始前	0-24 hr	24-48 hr	48-72 hr	72-96 hr	96-120 hr	120-144 hr	144-168 hr
WBCRRD 群	平均値	172	170	174	190	160	178	180	167
	SD	64	52	53	60	41	48	60	52
	例数	55	52	50	46	26	17	14	12
SPB-KT 群	平均値	168	163	179	184	173	182	179	190
	SD	64	54	59	60	48	68	59	33
	例数	63	61	58	53	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 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算出した。WBCRRD 投与群は対象となる症例の 62.5 %（5 例／8 例）、SPB-KT 投与群は対象となる症例の 84.6 %（11 例／13 例）が 24～48 時間時点に達成であった。95%信頼区間は、WBCRRD 投与群が 24.5 %～91.5 %、SPB-KT 群が 54.6 %～98.1 %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 濃度、血清 Cre 濃度及び血清 UA 濃度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- 9 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。

いずれの項目においても、WBCRRD 投与群及び SPB-KT 投与群は 48～72 時間時点で同様な低下率を示した。推移グラフから、いずれの尿毒症性物質とも 48～72 時間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- 9　血清 UN、血清 Cre 及び血清 UA の低下率

項目	投与群（評価対象症例数）	低下率（%）	
		平均値±SD	中央値
血清 UN	WBCRRD 群（n=135）	32.6±30.5	38.6
	SPB-KT 群（n=129）	32.1±33.2	41.0
血清 Cre	WBCRRD 群（n=122）	38.1±24.9	41.5
	SPB-KT 群（n=129）	41.5±20.8	41.4
血清 UA	WBCRRD 群（n=35）	68.4±11.8	67.5
	SPB-KT 群（n=35）	67.0±15.5	70.8

(5) K 製剤の添加及び補充

各投与群における、CBP 施行中の K 製剤の添加及び補充の状況を表 2.7.3- 10 に示す。

K 製剤を補充した症例の割合は、WBCRRD 投与群で 34.1 %、SPB-KT 投与群で 68.1 %であった。該当する症例を抽出し、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、WBCRRD 投与群は平均値 35.9 %（中央値 25.8 %）、SPB-KT 投与群は平均値 51.3 %（中央値 48.1 %）と、添加・補充があった症例だけを比較するとさらに、添加・補充を必要とされた期間に差が見られた。

添加・補充の実施は主に静脈投与によって行われた。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、WBCRRD 投与群と SPB-KT 投与群に差は見られず、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- 10　CBP 施行中の K 製剤の添加及び補充の状況

	WBCRRD 投与群 （N=167）	SPB-KT 投与群 （N=166）
K 製剤を添加・補充した 症例の割合	34.1 % （57 例／167 例）	68.1 % （113 例／166 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	57	113
平均値±SD	35.9±32.8 %	51.3±37.0 %
中央値	25.8 %	48.1 %
K 添加・補充量（静脈投与）		
対象症例数	55	96
平均値±SD	7.1±5.5 mEq/h	8.5±6.6 mEq/h
中央値	5.0 mEq/h	6.0 mEq/h
K 添加・補充量（バッグ添加）		
対象症例数	2	17
平均値±SD	2.0±0.0 mEq/L	1.9±0.4 mEq/L
中央値	2.0 mEq/L	2.0 mEq/L

(6) WBCRRD 投与群及び SPB-KT 投与群のそれぞれについて、血清 K 及び血清 Na のいずれも是正又は維持された割合（48～72 時間時点）

WBCRRD 投与群の達成割合及び 95%信頼区間は 84.7 %［77.8 %～90.2 %］、SPB-KT 投与群の達成割合及び 95%信頼区間は 70.4 %［62.2 %～77.8 %］であった。標準治療として参照する後ろ向き観察研究 [1)]の達成割合 76.8%（561 例／730 例、95%信頼区間［73.6 %～79.9 %］）と比較して、WBCRRD 投与群は同等以上の結果であり、対照群の SPB-KT 投与群は観察研究よりも低い達成割合であった。

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

被験者の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 の両方の値がそれぞれ管理目標を達成した被験者の割合を評価した。体重が中央値未満の集団の達成割合［95%信頼区間］は WBCRRD 投与群が 87.1 %［77.0 %～93.9 %］、SPB-KT 群が 64.4 %［52.3 %～75.3 %］、体重が中央値以上の集団の達成割合は WBCRRD 投与群が 82.4 %［71.8 %～90.3 %］、SPB-KT 群が 76.8 %［65.1 %～86.1 %］であった。

いずれの体重区分においても、WBCRRD 投与群の達成割合が SPB-KT 群の達成割合よりも高い結果であった。

(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を評価した。WBCRRD 投与群で急性腎障害及び敗血症の部分集団において、他の原因疾患と比較すると達成割合が低かったものの、それぞれ 82.4 %及び 82.8 %と、投与群全体の 84.7 %と同様の良好な達成割合を示していた。SPB-KT 投与群との比較においては、いずれの原因疾患においても WBCRRD 群の達成割合が SPB-KT 投与群の達成割合を上回る結果であった。なお、重症急性膵炎症例は WBCRRD 投与群 5 例、SPB-KT 投与群 3 例のすべてが達成であった。

(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。WBCRRD 投与群、SPB-KT 投与群ともに開始前の血清 K 濃度が低い部分集団ほど 48～72 時間時点における達成割合が低くなる傾向が見られたが、WBCRRD 投与群では部分集団間の差はそれほど大きくなかった。一方、SPB-KT 投与群では開始前血清 K 濃度 3.6 mEq/L 未満の部分集団の達成割合は 36.4 %であり、同じ部分集団における WBCRRD 投与群の達成割合 76.9 %はこれを大きく上回っていた。

(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 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。次の 2.7.3.4 項に詳細を述べるとおり、両群とも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、投与群間の割合を評価した。WBCRRD 投与群において K 製剤補充あり集団の達成割合及び 95%信頼区間は、81.8 %［69.1 %～90.9 %］、補充なし集団は 86.5 %［77.6 %～92.8 %］であった。SPB-KT 投与群では K 製剤補充あり集団の達成割合及び 95%信頼区間は、72.1 %［62.5 %～80.5 %］、補充なし集団は 65.8 %［48.6 %～80.4 %］であった。WBCRRD 投与群では K 製剤補充なし、SPB-KT 投与群では補充ありの部分集団における達成割合が高い傾向が見られたものの、それぞれの投与群内で K 製剤の補充有無による明らかな差は見られなかった。その一方で、K 製剤補充あり集団の WBCRRD 投与群と SPB-KT 投与群の群間差は 9.7 %［-4.4 %～23.8 %］であったが、K 製剤補充なし集団の WBCRRD 投与群と SPB-KT 投与群の群間差は 20.7 %［5.6 %～35.8 %］であり、K 製剤を補充せずに CBP が施行された集団においては、WBCRRD 投与群の達成率が SPB-KT 投与群よりも高いことが示された。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

WBCRRD 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。

WBCRRD は CBP に使用されるが、その用法は個々の製剤に依存せず、CBP 治療における標準的な方法として確立されている。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[1)]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- 11 に示すとおり、WBCRRD 投与群は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 68 例中の 80.9 %、15 mL/kg/hr 超 20 mL/kg/hr 以下で投与された 50 例中の 90.0 %、20 mL/kg/hr 超 25 mL/kg/hr 以下で投与された 26 例中の 84.6 %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ず、いずれの部分集団も 80 %以上の達成割合を示していたことから、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、同等な治療効果が得られると考えられる。

表 2.7.3- 11　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	WBCRRD 投与群	サブパック-Bi 投与群
＜10 mL/kg/hr	－	－
≧10 mL/kg/hr, ≦15 mL/kg/hr	80.9 %（55 例/68 例） [69.5 %～89.4 %]	71.7 %（38 例/53 例） [57.7 %～83.2 %]
＞15 mL/kg/hr, ≦20 mL/kg/hr	90.0 %（45 例/50 例） [78.2 %～96.7 %]	66.7 %（36 例/54 例） [52.5 %～78.9 %]
＞20 mL/kg/hr ≦25 mL/kg/hr	84.6 %（22 例/26 例） [65.1 %～95.6 %]	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

WBCRRD 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。

WBCRRD 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、患者の血中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、WBCRRD を用いて行う CBP は患者の基礎疾患そのものを根治させる治療法ではなく、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

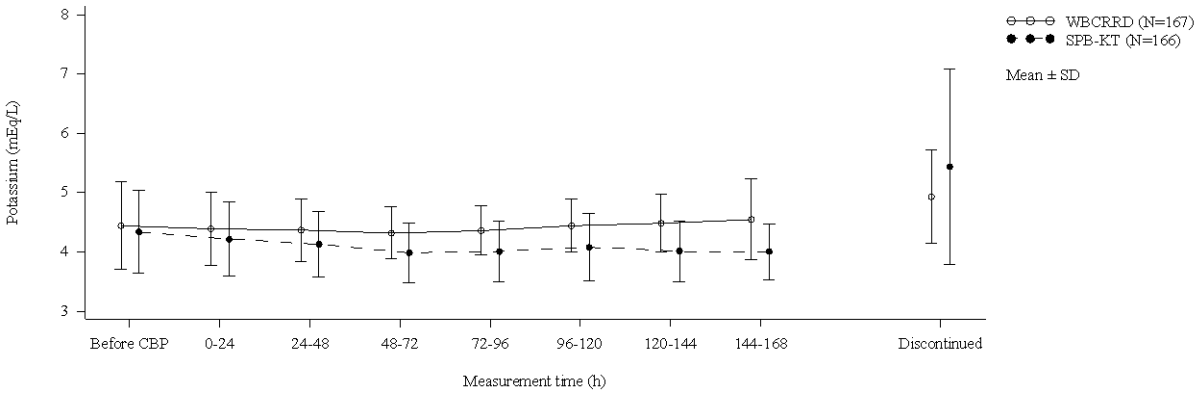


図 2.7.3- 1　血清 K 濃度の推移

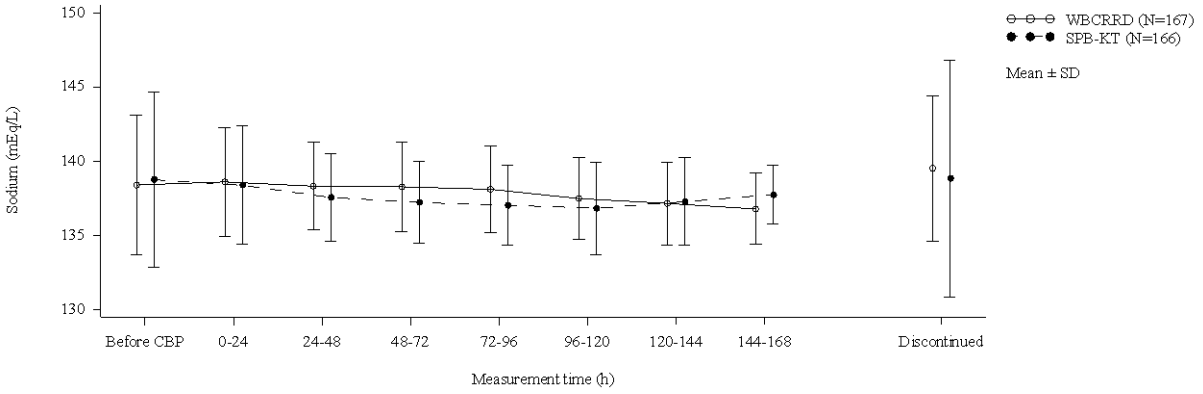


図 2.7.3- 2　血清 Na 濃度の推移

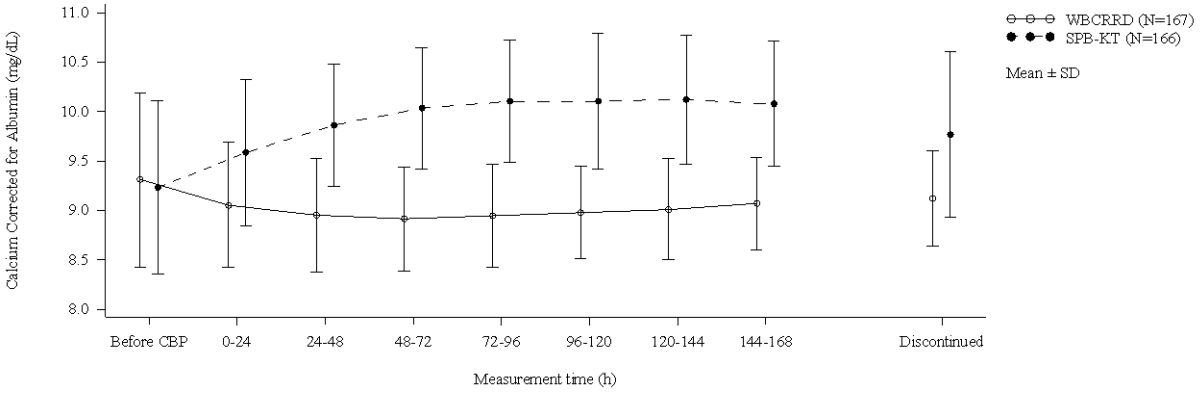


図 2.7.3- 3　血清 Ca 濃度の推移

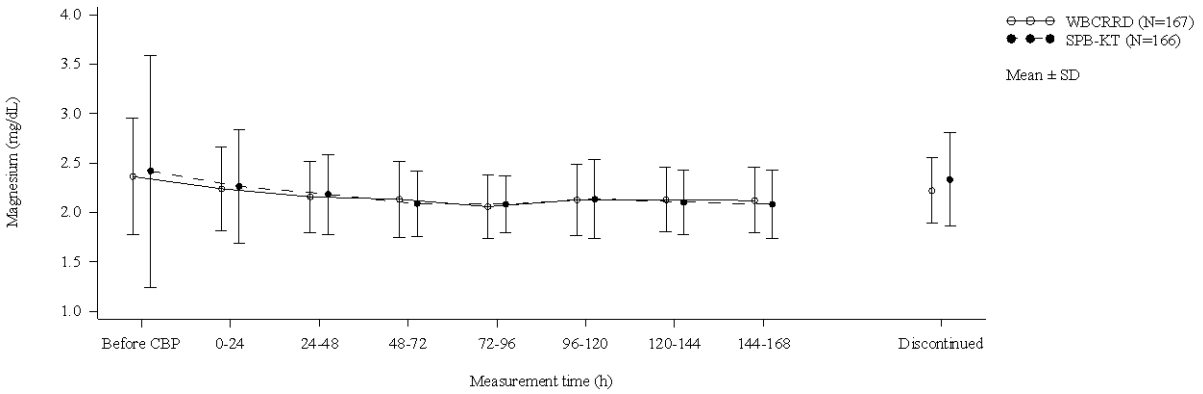


図 2.7.3- 4　血清 Mg 濃度の推移

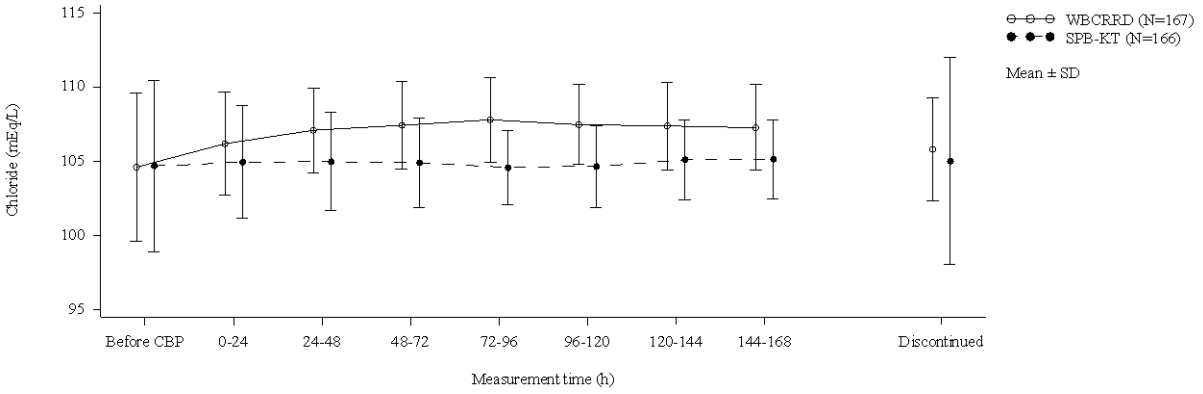


図 2.7.3- 5　血清 Cl 濃度の推移

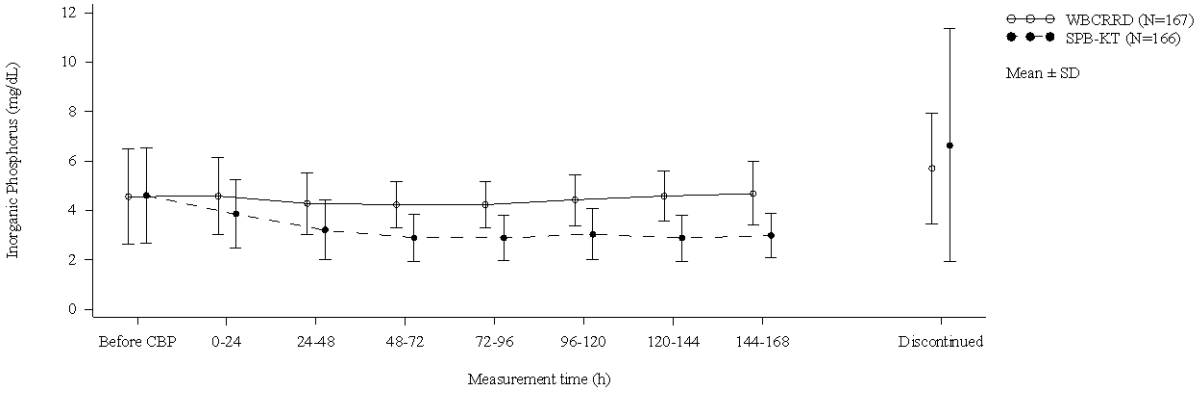


図 2.7.3- 6　血清 IP 濃度の推移

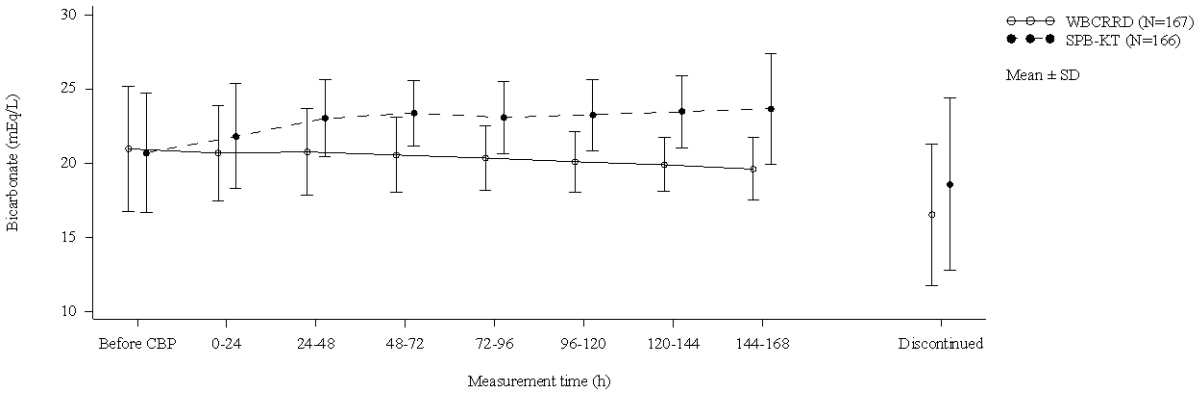


図 2.7.3- 7　血中 HCO_3^-濃度の推移

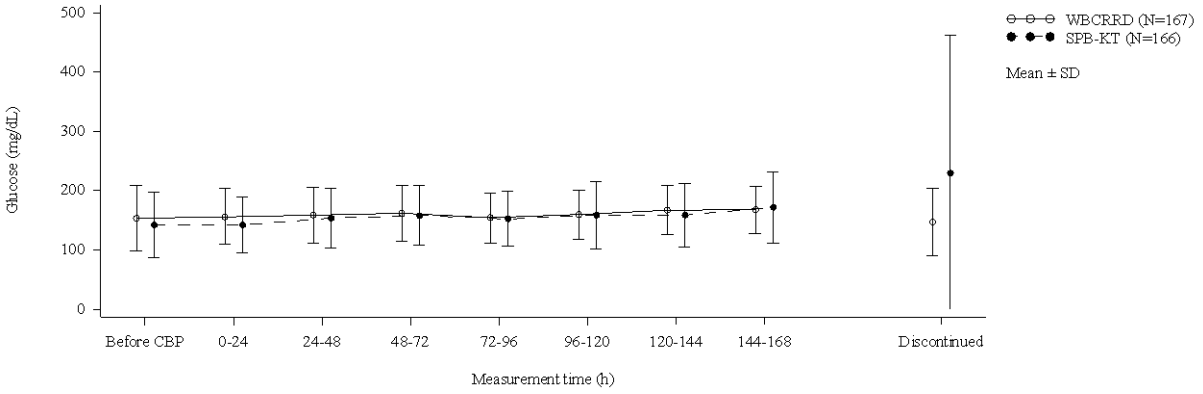


図 2.7.3- 8　血糖の推移

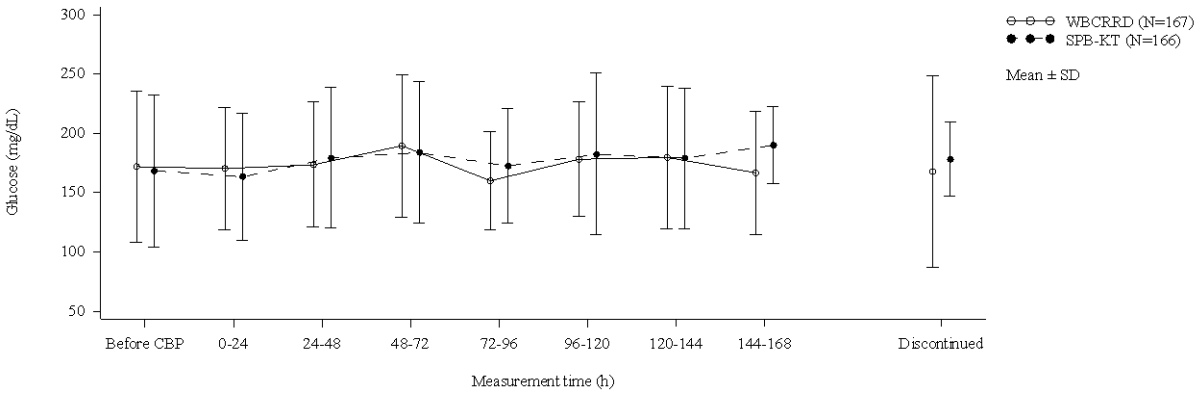


図 2.7.3- 9　糖尿病を合併した症例における血糖の推移

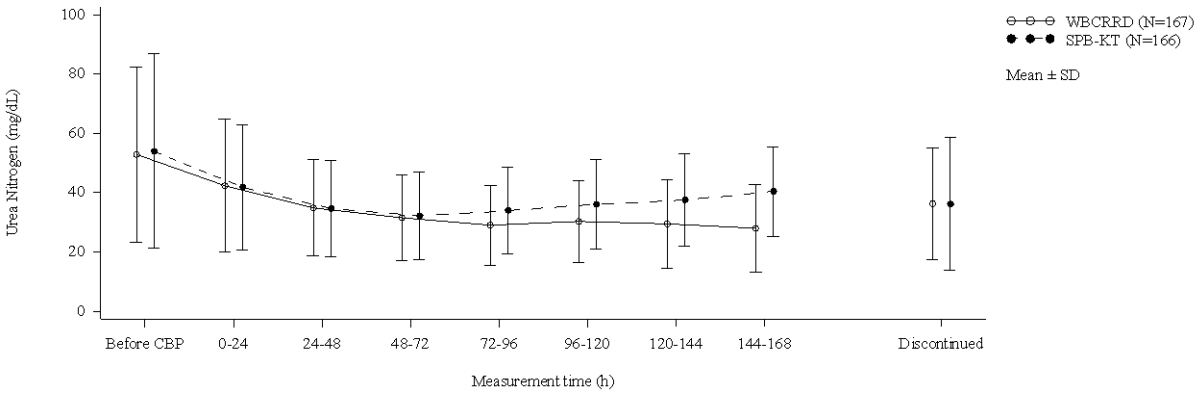


図 2.7.3- 10　血清 UN 濃度の推移

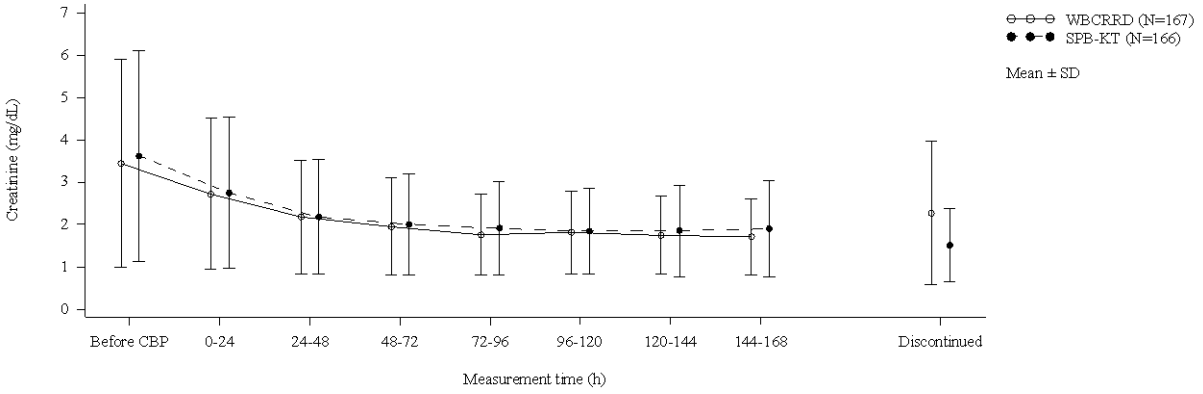


図 2.7.3- 11　血清 Cre 濃度の推移

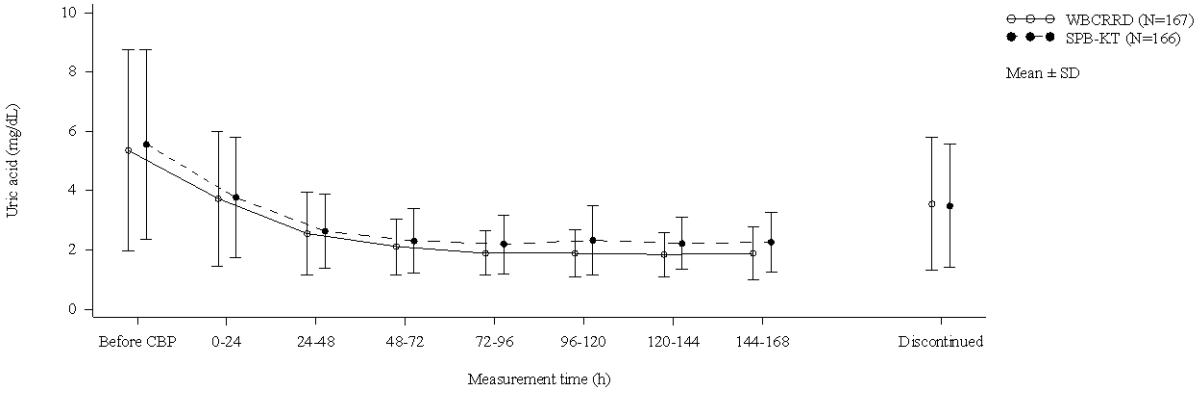


図 2.7.3- 12　血清 UA 濃度の推移

シービーパック持続的血液浄化液

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 7
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 8
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
SPB-KT	サブパック血液ろ過用補充液-Bi（サブパック-Bi）の治験成分記号

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

WBCRRD の非臨床安全性試験は、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験が実施され、いずれも毒性変化は認められず、中枢神経系及び心血管・呼吸器系への影響も認められなかった。また溶血性試験が実施され、WBCRRD は非溶血性と評価された。

WBCRRD の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 に示すとおり、第Ⅲ相試験（P-P3-WBCRRD）のみである。P-P3-WBCRRD 試験は WBCRRD の新医療用配合剤としての評価と既承認のろ過型人工腎臓用補液であるサブパック血液ろ過用補充液-Bi（治験成分記号：SPB-KT）の効能追加を目的とした評価を同時に行うものであった。当該試験の結果に基づき WBCRRD と SPB-KT の安全性プロファイルの比較を行い、また、WBCRRD に特有の安全性リスクについて評価した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

P-P3-WBCRRD 試験において、WBCRRD 及び対照薬のサブパック-Bi（以下、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 WBCRRD を投与された 167 例の投与量平均値±SD は 16.6±4.2 mL/kg/hr、一日用量で算出した投与量平均値±SD は 25.0±6.6 L/day であり、対照薬 SPB-KT における、17.0±4.6 mL/kg/hr 及び 25.0±6.9 L/day と同等の投与量であった。WBCRRD 投与群で被験者状態の対応のために平均投与量が規定を超える 37.0 mL/kg/hr となった 1 例は 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 WBCRRD 及び 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。本試験における WBCRRD と SPB-KT 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	WBCRRD 投与群（N=167）		SPB-KT 投与群（N=167）	
	症例数	割合	症例数	割合
24 時間未満	11	6.6 %	7	4.2 %
24 時間以上 48 時間未満	12	7.2 %	18	10.8 %
48 時間以上 72 時間未満	50	29.9 %	62	37.1 %
72 時間以上 96 時間未満	25	15.0 %	19	11.4 %
96 時間以上 120 時間未満	23	13.8 %	22	13.2 %
120 時間以上 144 時間未満	6	3.6 %	10	6.0 %
144 時間以上 168 時間未満	40	24.0 %	28	16.8 %
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 WBCRRD 投与群 167 例及び SPB-KT 投与群 167 例の人口統計学的特性を表 2.7.4- 2 に示す。WBCRRD 投与群は SPB-KT 投与群と比較して 65 歳未満患者の割合が低く高齢の患者の登録割合が高い傾向はあったものの、その他の被験者背景、CBP 導入に至った原因疾患、合併症等に関して WBCRRD 投与群と SPB-KT 投与群の間に大きな違いはなかった。

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かったため、WBCRRD 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

WBCRRD を投与した症例における有害事象の発現率は 27.5％（46 例/167 例）であり、対照薬 SPB-KT の 32.9％（55 例/167 例）と同様な発現率であった。

WBCRRD 投与群で比較的よく見られた有害事象は、「腸管虚血」2.4 %、「敗血症性ショック」2.4％、「高カリウム血症」2.4％、であった。「腸管虚血」及び「敗血症性ショック」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。「高カリウム血症」についても、本試験に多く登録された腎障害を有する患者の随伴症状としてよく見られる事象であるが、WBCRRD が電解質の配合剤であることから、上記 4 件中の 1 件は因果関係が否定されなかった。

WBCRRD 投与により副作用が発現した症例の割合は 1.2％（2 例/167 例）であり、その内容は上記の「高カリウム血症」1 件のほか、「高リン血症」1 件、「肺水腫」1 件であった。「高カリウム血症」及び「高リン血症」について、WBCRRD の K 及び P 組成が健常人の標準的な血漿濃度範囲に設定されていることや対象患者の状態を考慮すれば、治験薬を使用することで異常が発生するものではないが、患者の電解質異常を十分に改善できなかったために、因果関係が否定されなかったものと推察される。「肺水腫」は「高リン血症」と同一の症例で報告されたが、「治験薬の成分が原因で肺水腫をきたしうるか不明」との判断であった。

重症度別の有害事象の発現率は、WBCRRD 投与群は軽度 6.6 %（11 例/167 例）、中等度 7.8％（13 例/167 例）、高度 13.2％（22 例/167 例）であり、SPB-KT 投与群は軽度 9.6％（16 例/167 例）、中等度 10.2％（17 例/167 例）、高度 13.2％（22 例/167 例）であった。本試験の対象が ICU 患者であることから軽度や中度よりも高度の有害事象の発現率が高かったが、WBCRRD 投与群と SPB-KT 投与群に特筆すべき相違は見られなかった。

2.7.4.2.1.2　死亡

P-P3-WBCRRD 試験における、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。WBCRRD を投与した群で被験者の死亡に至った有害事象は 6.6 %（11 例/167 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 WBCRRD 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 12.0 %（20 例/167 例）に認められた。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 WBCRRD を投与した症例における、治験薬の投与中止に至った有害事象は、重篤な有害事象として報告されているものを含めて 14 例（14 件）認められた。治験薬の投与中止に至った副作用は「高カリウム血症」の 1 件であり、当該事象によりプロトコル規定を超える血液浄化量（投与量）が必要との医師判断により治験を中止して別治療に移行され、転帰は回復であった。

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

P-P3-WBCRRD 試験で WBCRRD を投与した症例の器官別の集計において、多く見られたものは「胃腸障害」7.8 %、「心臓障害」5.4 %、「代謝および栄養障害」5.4 %、「感染症および寄生虫症」4.8 %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見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については、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、「高カリウム血症」1 件及び「高リン血症」1 件であった。これらについての考察は 2.7.4.2.1.1 項に述べた通りである。

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 項に述べたとおり、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。WBCRRD 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」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

WBCRRD は市販されていない。

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）

投与群	WBCRRD 投与群 （N=167）	SPB-KT 投与群 （N=167）
性別		
男性	68.9 %	64.1 %
女性	31.1 %	35.9 %
年齢		
平均値±SD	71±12	68±14
範囲（Min-Max）	26 - 91	22 - 94
年齢の分布		
20 歳以上 65 歳未満	22.2 %	36.5 %
65 歳以上 75 歳未満	29.9 %	24.6 %
75 歳以上 85 歳未満	41.3 %	30.5 %
85 歳以上	6.6 %	8.4 %
身長（cm）		
平均値±SD	163±10	162±10
範囲（Min-Max）	135 - 191	140 - 183
体重（kg）		
平均値±SD	65.0±18.4	63.4±16.6
範囲（Min-Max）	38.4 - 162.2	33.4 - 119.0
CBP 導入に至った原因疾患（複数選択）		
慢性腎不全	21.0 %	19.8 %
急性腎障害	59.3 %	70.7 %
敗血症	39.5 %	37.7 %
重症急性膵炎	3.0 %	3.6 %
劇症肝炎・術後肝不全	1.8 %	0 %
薬物中毒	0 %	0 %
その他	40.1 %	36.5 %
合併症（複数選択）		
なし	2.4 %	2.4 %
あり	97.6 %	97.6 %
糖尿病	32.9 %	37.7 %
心不全	12.0 %	9.6 %
その他心疾患	34.7 %	29.9 %
肝障害	15.6 %	14.4 %
高血圧症	35.3 %	39.5 %
脂質異常症・高脂血症	16.2 %	16.8 %
肺炎	12.0 %	15.0 %
その他	89.8 %	91.0 %
治験開始前の血清 K 濃度（mEq/L）		
平均値±SD	4.4±0.7	4.4±0.7
治験開始前の血清 K 濃度（mEq/L）の分布		
3.5 以下	8.4 %	13.2 %
3.6 以上 5.0 以下	73.7 %	68.9 %
5.1 以上 6.5 以下	17.4 %	17.4 %
6.6 以上	0.6 %	0.6 %

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

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	有害事象（AE）		副作用（ADR）	
	WBCRRD (N=167) n (%)	SPB-KT (N=167) n (%)	WBCRRD (N=167) n (%)	SPB-KT (N=167) n (%)
1 件以上の有害事象が発現した症例	46 (27.5 %)	55 (32.9 %)	2 (1.2 %)	3 (1.8 %)
胃腸障害	**13 (7.8)**	**14 (8.4)**	**0**	**0**
腸管虚血	4 (2.4)	1 (0.6)	0	0
胃腸出血	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0
血便排泄	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0
腹水	0	1 (0.6)	0	0
便秘	0	1 (0.6)	0	0
下痢	0	1 (0.6)	0	0
十二指腸潰瘍	0	1 (0.6)	0	0
消化管穿孔	1 (0.6)	0	0	0
特発性膵炎	1 (0.6)	0	0	0
麻痺性イレウス	0	1 (0.6)	0	0
腹腔内血腫	0	1 (0.6)	0	0
虚血性胃炎	0	1 (0.6)	0	0
下部消化管出血	0	1 (0.6)	0	0
口腔内潰瘍形成	0	1 (0.6)	0	0
食道破裂	0	1 (0.6)	0	0
膵仮性動脈瘤	0	1 (0.6)	0	0
急性膵炎	0	1 (0.6)	0	0
腹膜穿孔	0	1 (0.6)	0	0
直腸潰瘍	1 (0.6)	0	0	0
上部消化管出血	1 (0.6)	0	0	0
心臓障害	**9 (5.4)**	**11 (6.6)**	**0**	**0**
心房細動	2 (1.2)	3 (1.8)	0	0
心房粗動	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
心停止	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
心室性頻脈	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
急性心筋梗塞	0	1 (0.6)	0	0
心不全	0	1 (0.6)	0	0
慢性心不全	0	1 (0.6)	0	0
心タンポナーデ	1 (0.6)	0	0	0
心嚢液貯留	1 (0.6)	0	0	0
洞停止	1 (0.6)	0	0	0
上室性期外収縮	1 (0.6)	0	0	0
上室性頻脈	0	1 (0.6)	0	0
頻脈	0	1 (0.6)	0	0
感染症および寄生虫症	**8 (4.8)**	**10 (6.0)**	**0**	**0**
敗血症性ショック	4 (2.4)	1 (0.6)	0	0
敗血症	0	3 (1.8)	0	0
肺炎	0	2 (1.2)	0	0
腹部膿瘍	0	1 (0.6)	0	0
アスペルギルス感染	1 (0.6)	0	0	0
菌血症	1 (0.6)	0	0	0
真菌血症	0	1 (0.6)	0	0
ヒトヘルペスウイルス６脳炎	1 (0.6)	0	0	0
クレブシエラ性敗血症	1 (0.6)	0	0	0
誤嚥性肺炎	0	1 (0.6)	0	0

全身性カンジダ	0	1 (0.6)	0	0
代謝および栄養障害	**9 (5.4)**	**5 (3.0)**	**2 (1.2)**	**3 (1.8)**
高カリウム血症	4 (2.4)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
低リン血症	0	4 (2.4)	0	3 (1.8)
低血糖	2 (1.2)	0	0	0
低カリウム血症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
高リン血症	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
代謝性アシドーシス	1 (0.6)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	**6 (3.6)**	**6 (3.6)**	**0**	**0**
発疹	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0
皮膚障害	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0
皮膚剥脱	3 (1.8)	0	0	0
水疱	0	1 (0.6)	0	0
そう痒症	0	1 (0.6)	0	0
紫斑	0	1 (0.6)	0	0
精神障害	**3 (1.8)**	**8 (4.8)**	**0**	**0**
譫妄	1 (0.6)	5 (3.0)	0	0
不眠症	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0
落ち着きのなさ	0	2 (1.2)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**4 (2.4)**	**6 (3.6)**	**1 (0.6)**	**0**
肺水腫	2 (1.2)	0	1 (0.6)	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.6)	0	0	0
無気肺	0	1 (0.6)	0	0
咳嗽	0	1 (0.6)	0	0
低酸素症	0	1 (0.6)	0	0
喉頭痛	0	1 (0.6)	0	0
鼻中隔潰瘍	1 (0.6)	0	0	0
口腔咽頭痛	0	1 (0.6)	0	0
胸水	0	1 (0.6)	0	0
気胸	0	1 (0.6)	0	0
肺塞栓症	0	1 (0.6)	0	0
血液およびリンパ系障害	**0**	**5 (3.0)**	**0**	**0**
播種性血管内凝固	0	2 (1.2)	0	0
貧血	0	1 (0.6)	0	0
ヘパリン起因性血小板減少症	0	1 (0.6)	0	0
血小板減少症	0	1 (0.6)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**3 (1.8)**	**2 (1.2)**	**0**	**0**
多臓器機能不全症候群	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0
カテーテル留置部位分泌	1 (0.6)	0	0	0
血管障害	**3 (1.8)**	**2 (1.2)**	**0**	**0**
循環虚脱	0	1 (0.6)	0	0
四肢壊死	1 (0.6)	0	0	0
末梢循環不全	1 (0.6)	0	0	0
血栓症	0	1 (0.6)	0	0
四肢静脈血栓症	1 (0.6)	0	0	0
臨床検査	**2 (1.2)**	**2 (1.2)**	**0**	**0**
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	2 (1.2)	0	0
アミラーゼ増加	1 (0.6)	0	0	0

血小板数減少	1 (0.6)	0	0	0
神経系障害	**1 (0.6)**	**3 (1.8)**	**0**	**0**
脳梗塞	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
感覚鈍麻	0	1 (0.6)	0	0
頭蓋内圧上昇	0	1 (0.6)	0	0
内分泌障害	**1 (0.6)**	**0**	**0**	**0**
副腎機能不全	1 (0.6)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**1 (0.6)**	**0**	**0**
歯の脱臼	0	1 (0.6)	0	0
生殖系および乳房障害	**0**	**1 (0.6)**	**0**	**0**
生殖器痛	0	1 (0.6)	0	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）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	有害事象（AE） WBCRRD (N=167) n (%)	 SPB-KT (N=167) n (%)	副作用（ADR） WBCRRD (N=167) n (%)	 SPB-KT (N=167) n (%)
1 件以上死亡に至った有害事象が発現した症例	11 (6.6 %)	10 (6.0 %)	0	0
感染症および寄生虫症	**5 (3.0)**	**3 (1.8)**	**0**	**0**
敗血症性ショック	4 (2.4)	0	0	0
敗血症	0	3 (1.8)	0	0
クレブシエラ性敗血症	1 (0.6)	0	0	0
胃腸障害	**2 (1.2)**	**3 (1.8)**	**0**	**0**
腸管虚血	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
消化管穿孔	1 (0.6)	0	0	0
食道破裂	0	1 (0.6)	0	0
急性膵炎	0	1 (0.6)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (1.2)**	**2 (1.2)**	**0**	**0**
多臓器機能不全症候群	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0
心臓障害	**2 (1.2)**	**1 (0.6)**	**0**	**0**
心停止	1 (0.6)	0	0	0
心不全	0	1 (0.6)	0	0
心室性頻脈	1 (0.6)	0	0	0
代謝および栄養障害	**0**	**1 (0.6)**	**0**	**0**
高カリウム血症	0	1 (0.6)	0	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）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	有害事象（AE）		副作用（ADR）	
	WBCRRD (N=167) n (%)	SPB-KT (N=167) n (%)	WBCRRD (N=167) n (%)	SPB-KT (N=167) n (%)
1 件以上の重篤な有害事象が発現した症例	20 (12.0 %)	12 (7.2 %)	0	0
胃腸障害	**8 (4.8)**	**3 (1.8)**	**0**	**0**
腸管虚血	4 (2.4)	1 (0.6)	0	0
胃腸出血	2 (1.2)	0	0	0
消化管穿孔	1 (0.6)	0	0	0
膵仮性動脈瘤	0	1 (0.6)	0	0
急性膵炎	0	1 (0.6)	0	0
腹膜穿孔	0	1 (0.6)	0	0
直腸潰瘍	1 (0.6)	0	0	0
感染症および寄生虫症	**5 (3.0)**	**4 (2.4)**	**0**	**0**
敗血症性ショック	4 (2.4)	1 (0.6)	0	0
敗血症	0	3 (1.8)	0	0
クレブシエラ性敗血症	1 (0.6)	0	0	0
心臓障害	**3 (1.8)**	**1 (0.6)**	**0**	**0**
心停止	1 (0.6)	0	0	0
心不全	0	1 (0.6)	0	0
心タンポナーデ	1 (0.6)	0	0	0
心室性頻脈	1 (0.6)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (1.2)**	**1 (0.6)**	**0**	**0**
多臓器機能不全症候群	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0
神経系障害	**1 (0.6)**	**2 (1.2)**	**0**	**0**
脳梗塞	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
頭蓋内圧上昇	0	1 (0.6)	0	0
血液およびリンパ系障害	**0**	**1 (0.6)**	**0**	**0**
血小板減少症	0	1 (0.6)	0	0
代謝および栄養障害	**1 (0.6)**	**0**	**0**	**0**
高カリウム血症	1 (0.6)	0	0	0

シービーパック持続的血液浄化液

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) 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) 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
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

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

シービーパック持続的血液浄化液

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-WBCRRD 試験 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、対照薬 投与量、投与方法	例数	添付資料
P-P3-WBCRRD	多施設共同 非盲検 実薬対照 無作為化比較 試験	持続的血液浄化療法（CBP）を必要とする患者	被験薬 WBCRRD 対照薬：SPB-KT 投与量:10 ～25 mL/kg/hr 投与方法：血液透析	WBCRRD 投与群：167 例 SPB-KT 投与群：167 例（対照群として）	5.3.5.1

2.7.6.1 P-P3-WBCRRD 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 WBCRRD の有効性及び安全性の評価と同じ試験内でサブパック血液ろ過用補充液-Bi（治験成分記号：SPB-KT）の評価も行ったが、以下には WBCRRD 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（WBCRRD）及び対照薬（SPB-KT）を用いた CBP を施行し、WBCRRD 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、実薬対照、無作為化比較試験
患者数	計画された被験者数： WBCRRD 投与群　：167 例 SPB-KT 投与群（登録時血清 K≦6.5 mEq/L）　：167 例 登録された被験者数： WBCRRD 投与群　：167 例 SPB-KT 投与群（登録時血清 K≦6.5 mEq/L）　：167 例 安全性解析対象集団 WBCRRD 投与群　：167 例 SPB-KT 投与群（登録時血清 K≦6.5 mEq/L）　：167 例 最大の解析対象集団（FAS） WBCRRD 投与群　：167 例 SPB-KT 投与群（登録時血清 K≦6.5 mEq/L）　：166 例

	主要評価項目解析対象 WBCRRD 投与群　：144 例 SPB-KT 投与群（登録時血清 K≦6.5 mEq/L）　：142 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
治験薬, 用量及び投与方法, ロット番号	1. 被験薬：WBCRRD 治験成分記号：WBCRRD 一般名：配合剤のため該当しない 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：2000mL）。 2. 対照薬：SPB-KT 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： 1. WBCRRD：CRRD1、CRRD2

	2. 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 ⑥WBCRRD 投与群及び SPB-KT 投与群のそれぞれについて、血清 K 及び血清 Na のいずれも是正又は維持された割合（48～72 時間時点） (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 WBCRRD 群及び対照群としての SPB-KT 群それぞれに対し、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：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。 WBCRRD 群における上記管理目標を達成した被験者の割合と、SPB-KT 群における達成割合との差の 95%信頼区間の下限値が、非劣性限界値 -14.1%を上回ることを以て、WBCRRD の電解質維持・是正効果を評価する。 (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 WBCRRD 及び 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、期間について集計し、WBCRRD 群と SPB-KT 群における添加及び補充の状況について考察を行う。 ⑥WBCRRD 投与群及び SPB-KT 投与群（登録時血清 K≦6.5 群）のそれぞれについて、血清 K 及び血清 Na のいずれも是正又は維持された割合（48～72 時間時点） WBCRRD 投与群及び SPB-KT 投与群（登録時血清 K≦6.5 群）それぞれについて、治験薬を使用した CBP 開始後 48～72 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を達成した被験者の割合を算出し、主要評価項目において参照した後ろ向き観察研究によるヒストリカルデータとの乖離がないか、評価を行う。 (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

WBCRRD 投与群として 167 例、対照薬 SPB-KT 投与群として 167 例が組み入れられ、治験薬が投与された。有効性の解析対象（FAS）は WBCRRD 投与群 167 例、SPB-KT 投与群 166 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、WBCRRD 投与群 144 例、SPB-KT 投与群 142 例を対象に主要評価項目の解析を行った。

人口統計学的特性、治験薬の投与状況及び CBP 条件について、WBCRRD 投与群と SPB-KT 投与群の間に明らかな差異は認められなかった。また、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

WBCRRD 投与群における血清 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と、SPB-KT 投与群における達成割合との差の 95%信頼区間の下限値は 4.4 %で、あらかじめ設定した非劣性限界値である -14.1%を上回った。

(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

血清 K 及び血清 IP では WBCRRD 投与群の管理目標達成割合が SPB-KT 投与群の達成割合よりも高い結果となった。血清 Cl 及び血中 HCO_3^-では WBCRRD 投与群の達成割合が SPB-KT 投与群の達成割合よりも低い結果となり WBCRRD はアシドーシスの改善傾向が低い傾向であった。血清 Na、血清 Ca（補正 Ca）、血清 Mg 及び血糖については WBCRRD 投与群と SPB-KT 投与群の達成割合に明らかな差は見られず、WBCRRD は既存の標準的治療と同様な管理が可能であることが示された。

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

いずれの電解質等においても、WBCRRD 及び SPB-KT を用いた CBP の施行に伴い、データのばらつきが収束する傾向にあったが、その推移は処方の違いによってそれぞれ異なる傾向が見られた。

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

早期離脱となった症例について 24～48 時間時点のデータを主要評価項目と同様に評価した結果、2 群間に明らかな達成割合の差は見られず、いずれの投与群についても明らかに低い達成割合ではないことから、主要評価時点までの是正が見込めない症例を意図的に早期離脱させたものではないことが示された。

④血清 UN、血清 Cre 及び血清 UA の低下率及び推移

いずれの尿毒症性物質も 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ており、WBCRRD は SPB-KT と同様に尿毒症性物質の除去効果を有することが示された。

⑤K 製剤の添加及び補充

SPB-KT 投与群と比較して WBCRRD 投与群は明らかに K 補充の頻度が減少していた。WBCRRD は K 濃度を 3.7 mEq/L とすることにより、K 補充の手間を低減させることを目指しており、その意図が反映された結果が示された。

⑥WBCRRD 投与群及び SPB-KT 投与群（登録時血清 K≦6.5 群）のそれぞれについて、血清 K 及び血清 Na のいずれも是正又は維持された割合（48～72 時間時点）

対照群である SPB-KT 投与群の達成割合は 70.4 %で後ろ向き観察研究の達成割合 76.8%よりも低かったが、WBCRRD 投与群の達成割合は 84.7 %と、後ろ向き観察研究の結果と比較しても高い点推定値を示し、WBCRRD による血清 K 及び血清 Na の是正又は維持の効果が示された。

(3)安全性の評価

WBCRRD 投与群と SPB-KT 投与群の間で有害事象が発現した症例の割合に明らかな差異は見られず、また、副作用が発現した症例は WBCRRD 投与群で 1.2 %、SPB-KT 投与群で 1.8 %であり、いずれの投与群においても発現頻度の高い副作用は見られなかった。重篤な有害事象の発生率は、WBCRRD 投与群で 12.0 %、SPB-KT 投与群で 7.2 %であり、WBCRRD で若干高い割合となったが、その多くは原疾患や合併症に由来するものであり、WBCRRD 投与群、SPB-KT 投与群ともに治験薬との因果関係が否定できない重篤な副作用はなかった。死亡に至った有害事象は WBCRRD 投与群で 6.6 %、SPB-KT 投与群で 6.0 %が報告されたが、いずれもそれら原疾患や合併症による転帰としての死亡であり、WBCRRD の使用による新たなリスクではないと考えられる。WBCRRD と SPB-KT の間で安全性プロファイルに大きな相違はなく、WBCRRD の忍容性はおおむね良好であると考えられた。

結論

これまでの既存の標準治療として、K 製剤や P 製剤等不足する電解質成分を補充しながら使用されてきた SPB-KT と比較して、WBCRRD はそのような煩雑な業務を軽減したうえで、同等の有効性、すなわち血液中の電解質濃度の是正・維持効果、及び尿毒症性物質の除去効果を示すことが確認された。安全性においても、WBCRRD は SPB-KT と同等の安全性プロファイルを示し、発現した有害事象や副作用の検討の結果、新たに懸念すべきリスクは認められなかった。

以上、本試験により得られた結果から、WBCRRD は CBP 施行時に使用され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。