審査報告書

平成13年8月13日

1．　審査品目

[　類　　別　]	器具器械56．採血又は輸血用器具
[一般的名称]	その他の採血・輸血用器具（カリウム吸着フィルター）
[販売名]	カワスミ　カリウム吸着フィルター
[申請者]	川澄化学工業株式会社
[申請年月日]	平成10年5月11日（製造承認申請）
[申請時の使用目的]	K^+濃度が上昇した赤血球製剤を輸血するときに使用するカリウム吸着フィルターである。
[特記事項]	なし

2．　審査品目の概要

本申請品は、輸血に供する人赤血球濃厚液中の過剰のカリウムイオン（K^+）を吸着・除去し、高カリウム血症の予防を目的として使用される陽イオン交換樹脂カラムであり、今般、川澄化学工業株式会社より製造承認申請されたものである。K^+の吸着剤として、日局収載の陽イオン交換樹脂である「ポリスチレンスルホン酸ナトリウム」をゲル化したものを用い、保存中に上昇した血液製剤中の K^+をナトリウムイオン（Na^+）と等量置換することで血液製剤中の K^+を吸着するものである。ポリカーボネート製カラムに日局「生理食塩液」と共に吸着剤を充填し、血液導入側及び排出側に既承認の「カワスミ輸血セット」（承認番号：16000BZZ01674000）の部品を組み合わせ、高圧蒸気滅菌されている。本申請には、充填樹脂量が　　の大容量用と　　の小容量用の2容量の製品が含まれる。

なお、日局「ポリスチレンスルホン酸ナトリウム」は、急性及び慢性腎不全による高カリウム血症を適応とする経口及び注腸の医薬品として承認されている。

3．　提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ．起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

赤血球を含む血液製剤では、保存中に赤血球内エネルギー産生が低下し、赤血球膜のNa-K ポンプ機構が障害されることから、細胞内 K^+の細胞外への流出が起き、血中の K^+濃度が上昇することが知られている。循環血液中のK^+濃度が上昇すると、心筋の伝導障害、心室性急拍症などを引き起こし、放置すれば、患者はショック、心不全、あるいは急性心停止などで短時間の内に死亡することがある。川澄化学工業（株）は、赤血球製剤中の K^+

濃度の上昇に伴う潜在的な危険性に着目し、そのリスクを軽減する方法として、輸血血液中のK^+をイオン交換樹脂を用いてNa^+に置換するカラムを開発し、製造承認申請に至った。

なお、本品は海外で承認申請されておらず海外での使用実績はない。

ロ．物理的化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

物理的化学的性質として、カリウム吸着剤については日局の「ポリスチレンスルホン酸ナトリウム」の試験項目に基づいて、確認試験として赤外吸収、ナトリウム塩の定性反応を、純度試験としてアンモニア、重金属、ヒ素、スチレン濃度を、定量法としてナトリウム量及びカリウム交換容量を測定しており、これらについて適合する結果を得ている。また、性状及び水分量については本品がゲル状であることから、局方規格を適用せず、個別の規格を設定し、適合する結果を得ている。

規格及び試験方法として、静脈針、ビン針、通気針、連結チューブ、ドリップチャンバー、混注ゴム等の部品について滅菌済み輸血セット基準（平成10年12月11日医薬発第1079号）、塩化ビニル樹脂製血液セット基準（平成11年3月30日医薬審第399号）及び透析型人工腎臓装置承認基準（昭和58年6月20日薬発第494号）を準用して規格を設定している。また、カリウム吸着剤であるイオン交換樹脂については、日局の「ポリスチレンスルホン酸ナトリウム」定量法に従って溶出物試験及びカリウム交換容量試験を設定している。セット全体については、旧ディスポーザブル輸血セット及び輸液セット基準（昭和45年厚生省告示第301号）を準用して、気密度、発熱性物質及び耐熱耐寒試験を設定し、また、流出異物数試験として

の規格を設定している。以上のすべての規格において適合することが確認されている。

審査センターは、以上の物理的化学的性質並びに規格及び試験方法に関して審査した結果、これを妥当なものとして了承した。

ハ．安定性に関する資料

安定性については、カリウム吸着剤の25℃での6ヶ月間の保存試験で、カリウム交換能の低下が認められず、無菌性も保持されていたことをもって、本品の滅菌後3年以上の安定性は確認されたとしていたが、審査センターは、安定性が試験により確認された期間をもって有効期間とするよう求めた。これに対し、申請者は、13ヶ月の安定性試験（カリウム吸着剤及びセット全体についての各規格試験及び無菌試験）の結果を提出し、有効期間を1年としたことから、審査センターはこれを了承した。

ニ．生物学的安全性に関する資料

生物学的安全性試験として、カリウム吸着剤について、皮内反応、溶血性、細胞毒性、

感作性、急性毒性試験を行っており、いずれの試験においても異常は認められていない。また、滅菌バリデーションにより 10^{-6} 以下の滅菌保証を行っており、審査センターはこれを了承した。

ホ．性能に関する資料

性能を評価するため、MAP（赤血球保存用添加液）加赤血球濃厚液を本品で処理し、処理前後の K^+ 濃度を測定して、K^+ 除去能を算出した結果、小容量用は 1 単位、大容量用は 4 単位の MAP 加赤血球濃厚液中の K^+ を 80％以上除去できることが確認され、審査センターはこれを了承した。

ヘ．臨床試験成績に関する資料

九州大学医学部附属病院及び福岡大学病院において、赤血球濃厚液の輸血が必要とされ、採血後 2 週間以上保存もしくは放射線照射後 3 日以上保存した人赤血球濃厚液を使用する患者 109 例（うち本品使用群 72 例、未使用群 37 例）を対象として、比較臨床試験を行った。（患者背景は別紙参照）

有効性評価は、本品の K^+ 除去能について、本品処理前後の輸血血液中の K^+ 濃度から、K^+ 除去率 80％以上を有効、60％以上 80％未満をやや有効、60％未満を無効として評価した結果、72 症例分（90 血液）中 71 症例分（89 血液）で「有効」、1 症例分（1 血液）で「やや有効」であり、本品による K^+ 除去率は 94.1±3.8％（処理後の輸血血液中 K^+ 濃度は 1.5±0.8mEq/L）で、高い除去能が認められた。これに対し、輸血血液中の Na^+ 濃度は、本品の使用により約 30％の上昇が見られたが、処理後においてもその濃度は 120.4±5.8mEq/L であり、生理的濃度(140mEq/L)に近似しており問題となる変化ではないとしている。また、本品処理後の赤血球回収率は平均 98％であった。

輸血前後の患者の血漿 K^+ 濃度については、本品処理により約 94％の K^+ を除去した血液を輸血した使用群も、未処理血液を輸血した未使用群も同様に、輸血前の値と輸血直後の値との間に有意差はなく、輸血直後の値に両群間での有意差は認められなかった。また、輸血前後の患者血漿の Na^+ 濃度については、いずれの群においても有意差は認められなかった。

安全性評価は、輸血後の臨床症状、検査値をもとに行った。使用群 1 例に輸血 1 日後皮疹が観察され、薬疹の可能性もあることから、本品との因果関係は不明であるとされ、この 1 例については「安全性にほぼ問題はない」とされたが、使用群の残り 71 例は「安全性に問題はない」と評価され、未使用群と比較して安全性上の問題は認められないとしている。なお、使用群において死亡例が 1 例認められているが、この症例は、急性 T 細胞性白血病の患者で、化学療法後の汎白血球減少症と肝障害によるビリルビン値上昇が輸血前に認められたものの、担当医の判断で積極的治療としての輸血を実施した症例で、輸血直後の状態に変化はなく、輸血 2 日後の死亡であり、本品使用との因果関係は

特にないと判断されている。

なお、本臨床試験で行われた通常の輸血の範囲においては、未使用群においても高カリウム血症は認められていない。

K^+除去能及び安全性を総合的に評価した有用性については、使用群72症例中除外対象となった3例（保存2週間以内の血液の輸血1例、CPD加人全血を含む輸血1例、規定処理量を超える輸血1例）を除いて全ての症例で確認できたとしている。

審査センターは、本品がK^+をNa^+に置換することから、大量輸血におけるNa^+輸注の安全性について回答するよう求めた。これに対し、本カラムを使用した際のNa^+放出は、吸着・除去したK^+とほぼ等量になると考えられ、一方、MAP加赤血球濃厚液は、経時的にK^+濃度が上昇し、Na^+濃度は減少することが知られており、本品処理後のNa^+濃度は、6週間保存のMAP加赤血球濃厚液の場合においても、生体血液中のNa^+濃度に近似していることから、大量輸血においてもNa^+濃度増大による健康被害は小さいとの回答を得、審査センターはこれを了承した。

審査センターは、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（ACEI）服用患者において陰性荷電した白血球除去フィルターを使用した例で血圧低下の報告があることを考慮し、本品が陰性荷電のイオン交換樹脂であることから、ACEIとの併用の安全性に対する申請者の見解を求めた。これに対し、本臨床試験においてACEIとの併用例が2例あり、いずれも軽度の血圧低下は認められるものの、ショック、意識喪失、呼吸困難等は観察されてはいないこと、陰性荷電の白血球除去フィルターとACEIとの併用による副作用発現の因果関係についても現時点では不明ではあることから、市販後調査において調査するとの回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

さらに、審査センターは、K^+吸着の作用原理及び本臨床試験におけるK^+除去成績から、本品のK^+除去能については有効性が認められると考えるが、

① 輸血における高カリウム血症による重篤な事故報告は少なく、輸血速度に対する注意や新鮮血あるいは洗浄赤血球を使用することにより、通常、安全性が確保できると考えられること

② 提出された臨床試験成績においては、本品使用群と未使用群の間に輸血直後の患者の血漿カリウム値に有意差は認められておらず、本品の臨床上の有用性は認められないこと

から、本品の臨床上の有用性について申請者の見解を求めた。

これに対し、申請者より、報告例は少ないものの輸血による高カリウム血症症例を詳細に解析した結果、カリウム値が上昇しているおそれのある赤血球製剤を急速大量輸血した患者等において心停止に至る重篤な高カリウム血症が発症しており[1, 2]、循環血液量に対

する輸血量が多くかつ急速輸血される場合や腎機能が未発達な場合の次のような患者においては、本品の臨床上の有用性が認められると考える旨回答された。

・胎児、未熟児、新生児及び交換輸血又は体外循環を受ける小児

・緊急的な急速かつ大量の輸血を受ける患者

審査センターは、本品処理後の輸血血液中 K^+濃度が 1.5±0.8mEq/L となることから、適用を上記のように限定した場合、逆に低カリウム血症のおそれがないか申請者の見解を求めた。これに対し、申請者は、本臨床試験における通常の輸血において低カリウム血症は認められてはいないが、急速大量輸血時等には低カリウム血症の可能性は否定できないことから、本品使用に際しては、患者血液中の電解質濃度を確認し、低カリウム血症の発現に注意する旨記載するとの回答を得、審査センターはこれを了承した。

審査センターは上記適用について専門協議における専門家の意見も踏まえて５．に述べるとおり慎重な検討を行った。

４．GCP に係る書面及び実地調査結果

審査センターは、GCP に係る書面調査の結果、一部の検査データの欠落など試験計画から逸脱している症例があったが GCP 不適合には該当せず、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

５．総合評価

審査センターは、提出された臨床試験にはハイリスク患者（胎児、未熟児、新生児、交換輸血又は体外循環を受ける小児及び緊急的な急速かつ大量の輸血を受ける患者）は含まれていないが、申請者から回答のあったハイリスク患者に対する輸血において有用性が認められるか慎重に検討を行った。その結果、

① 提出された性能試験及び臨床試験における K^+除去成績から本品の K^+除去能については有効性が認められること

② 症例数は少ないものの、これまでの臨床報告文献からみて、急速大量輸血患者等のハイリスク患者においては輸血による重篤な高カリウム血症が報告されており、これに対する有効な迅速対処法はないこと

③ 提出された通常の輸血を対象とした臨床試験では安全性上の問題は認められていないこと

④ ハイリスク患者を対象として、高カリウム血症の発症についての精度の高い比較臨床試験を行うことは困難であると考えられること

から、本品の使用をハイリスク患者に対する救命措置に限って認めることとし、使用目的を「胎児、未熟児、新生児、交換輸血又は体外循環を受ける小児及び救命上緊急な急

速大量輸血が必要な患者に対し、カリウム値が上昇しているおそれのある赤血球製剤（照射血、長期保存血）を輸血する場合の輸血血液中の過剰カリウムの吸着・除去」に変更し、使用上の注意に以下の通り適用対象を限定するよう注意を喚起し、市販後は使用例について全例調査報告を義務づけることで、本品を承認して差し支えないと考える。

「本品の使用は、胎児、未熟児、新生児、交換輸血又は体外循環を受ける小児患者及び救命上緊急な急速大量輸血が必要な患者に対し、カリウム値が上昇しているおそれのある赤血球製剤（照射血、長期保存血）を輸血する場合に限ること。

輸血に伴う高カリウム血症は、循環血液量に対する輸血量が多くかつ急速輸血される場合や腎機能が未発達の患者に輸血される場合に発現するおそれがあるが、通常の輸血においては、輸血量、輸血速度に十分注意して慎重に輸血することにより予防できる。通常の輸血において行われた臨床試験においては、本品使用群と未使用群との間で輸血直後の患者の血漿カリウム値に有意差は認められていないことから、通常の輸血における本品の有用性はないことが確認されている。ハイリスク患者に対する臨床試験は行われていないが、輸血血液中のカリウムを除去することはハイリスク患者での重篤な高カリウム血症のリスクを低減させると考えられる。

《参考》

急速大量輸血の目安はおおむね以下のとおりである。

- 急速輸血：成人では 50 mL/kg/hr 以上、小児では 15 mL/kg/hr 以上
- 大量輸血：循環血の 3/4 以上」

なお、本品は新効能医療用具であり、再審査期間は 3 年とし、使用例について全例調査を行うことが適当であると考える。

審査センターは以上の審査を踏まえ、本品目を医療材料部会に上程することとした。