

令和5年11月15日
医 薬 局
医療機器審査管理課

審議結果報告書

[類 別] 機械器具 07 内臓機能代用器
[一般的名称] エンドトキシン除去向け吸着型血液浄化用浄化器
[販 売 名] トレミキシン
[申 請 者] 東レ株式会社
[申 請 日] 令和5年3月31日

【審議結果】

令和5年11月15日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本承認事項一部変更承認申請については、使用成績評価の対象として指定し、承認することが適当である。

なお、使用成績評価の調査期間は6年とし、新しく次の下線部の条件を付すことが適当である。

承認条件

特発性肺線維症の急性増悪

1. 医療機器リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 特発性肺線維症の急性増悪に関連する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品を用いた治療に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう、関連学会との協力により作成された適正使用基準の周知、情報提供等必要な措置を講ずること。
3. 一定数の症例が集積されるまでの間は、本品を使用する症例全例を対象として使用成績調査を行い、その成績を定期的に医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ、関連学会と連携の上で適切な措置を速やかに講ずること。

審査報告書

令和5年10月26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療機器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

- [類 別]: 機械器具 07 内臓機能代用器
- [一 般 的 名 称]: エンドトキシン除去向け吸着型血液浄化用浄化器
- [販 売 名]: トレミキシン
- [申 請 者]: 東レ株式会社
- [申 請 年 月 日]: 令和5年3月31日
(医療機器製造販売承認事項一部変更承認申請)
- [特 記 事 項]: 優先審査
希少疾病用医療機器
医療機器等条件付き承認制度の対象
- [審 査 担 当 部]: 医療機器審査第二部

審査結果

令和5年10月26日

- [類 別]: 機械器具 07 内臓機能代用器
- [一 般 的 名 称]: エンドトキシン除去向け吸着型血液浄化用浄化器
- [販 売 名]: トレミキシン
- [申 請 者]: 東レ株式会社
- [申 請 年 月 日]: 令和5年3月31日

【審査結果】

「トレミキシン」(承認番号: 20500BZZ00926000、以下「本品」という。)は、体外循環により患者血液中のエンドトキシンを主とする病因物質を選択的に吸着除去することを目的とする血液浄化器である。

本申請は、医療機器等条件付き承認制度を利用し、特発性肺線維症(以下「IPF」という)のうち、急性増悪症例に対する病態の改善を使用目的に追加することを主な目的とした医療機器製造販売承認事項一部変更承認申請である。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、本申請で併せて変更となる使用時間の延長及び原材料を評価するための物理的・化学的特性及び生物学的安全性に関する資料が提出され、特段の問題が無いことが示された。

IPF 急性増悪患者における本品の有効性及び安全性に関する臨床評価資料として、先進医療 B 「特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法(PMX療法)の有効性及び安全性に関する探索的試験」(以下「先進医療 B 試験」という。)及び公表文献をまとめた臨床評価報告書が提出された。

有効性について、先進医療 B 試験の主要評価項目である4週生存率は65.0%(95%信頼区間40.3% - 81.5%)であり、文献から設定された既存治療の生存率の上限40%を上回ったほか、副次評価項目である酸素化能、胸部画像所見等についても改善することが示唆され、探索的な検討ではあるものの、本品の有効性が認められた。また、他の文献においても、先進医療 B 試験と同様の成績が得られており、本品の一定の有効性が認められた。安全性について、先進医療 B 試験では重篤な有害事象が60.0%(12/20例)に認められ、そのうち本品との因果関係を否定できなかったのは脳梗塞1例(5.0%)であった。試験期間中の死亡は50.0%(10/20例)で、そのうち1例は前述の脳梗塞の症例であったが、当該症例を含む全ての死因は原疾患の悪化と判定され、本品との因果関係は否定された。脳梗塞については、手技起因の空気塞栓である可能性が否定できないと判定されたが、発生した症例は高血圧等の合併症を有する脳梗塞ハイリスク患者であったことから、IPF 急性増悪による全身状態悪化に伴う血栓塞栓等の要因も想定されると判断した。手技起

因の可能性のある空気塞栓については、十分な注意喚起が必要と考えるが、対象疾患の重篤性を踏まえると、現時点で臨床上許容できない有害事象は、文献報告も含めて確認されなかった。

IPF 急性増悪には、薬物治療以外の治療法が無く、薬物治療が奏効しない場合は予後不良となることを踏まえると、新たな治療法の臨床上のニーズは高いと考える。また、現時点における臨床データは限られているが、本品の有効性及び安全性は一定程度期待できるものである。そのため、条件付き承認制度に基づき、関連学会との連携を含む医療機器リスク管理計画に基づく十分なリスク管理を行うことを前提とすれば、既存治療での効果が得られない患者に対する有用な治療法になり得ると判断した。

本品のリスク管理体制としては、IPF 急性増悪患者に対する診断及び治療の経験と実績のある医師が適切な患者を選択し、血液浄化療法の実績がありかつ IPF の診療体制が整った医療機関で本品を用いた治療が実施されることが必要と判断した。さらに、関連学会と連携の下、使用成績調査により、本品の有効性及び安全性に関するデータ分析及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）への分析結果の共有を迅速に行い、必要に応じて追加のリスク低減化措置等を速やかに講じていくことが、本品を用いた治療の有効性及び安全性の確保には不可欠と判断した。

以上、総合機構における審査の結果、次の承認条件を付した上で、以下の使用目的で本品を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。本申請にて追加となる使用目的を下線にて示す。

<使用目的>

本品は、以下の患者を対象として病態の改善を図るものである。

- (1) エンドトキシン血症に伴う重症病態あるいはグラム陰性菌感染症によると思われる重症病態の患者
重症病態とは、通例、次の条件の2つ以上を満たすものを指す。
 - 体温 > 38°C または < 36°C
 - 心拍数 > 90 回/分
 - 呼吸数 > 20 回/分 または $\text{PaCO}_2 < 4.3 \text{ kPa (32 torr)}$
 - 白血球数 $> 12000 /\text{mm}^3$ 、 $< 4000 /\text{mm}^3$ または 10%以上の桿状核好中球を含む場合
- (2) 既存治療が奏効しない特発性肺線維症の急性増悪の患者

<承認条件>

特発性肺線維症の急性増悪

1. 医療機器リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 特発性肺線維症の急性増悪に関連する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品を用いた治療に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう、関連学会との協力により作成された適正使用基準の周知、情報提供等必要な措置を講ずること。

3. 一定数の症例が集積されるまでの間は、本品を使用する症例全例を対象として使用成績調査を行い、その成績を定期的に医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ、関連学会と連携の上で適切な措置を速やかに講ずること。

審査報告

令和5年10月26日

審議品目

[類 別]: 機械器具 07 内臓機能代用器

[一般的名称]: エンドトキシン除去向け吸着型血液浄化用浄化器

[販売名]: トレミキシン

[申請者]: 東レ株式会社

[申請年月日]: 令和5年3月31日

[申請時の使用目的]: 1. 使用目的

(下線部追加) 本品は全血血液灌流法により血中エンドトキシンを 主とする病因物質を 選択的に吸着除去することを目的とした血液浄化器である。本品は、ポリミキシン B を固定化したポリスチレン誘導体 (クロルアセトアミドメチル化ポリスチレン) 繊維を充填しており、この繊維上の固定化ポリミキシン B により血中エンドトキシンを 選択的に吸着除去する。

2. 適応

本品は、エンドトキシン血症に伴う重症病態あるいはグラム陰性菌感染症によると思われる重症病態の患者に対して治療を行い、病態の改善を図るものである。

重症病態とは、通例、次の条件の2つ以上を満たすものを指す。

- 体温 > 38°C または < 36°C
- 心拍数 > 90 回/分
- 呼吸数 > 20 回/分 または PaCO₂ < 4.3 kPa (32 torr)
- 白血球数 > 12000 /mm³、< 4000 /mm³ または 10%以上の桿状核好中球を含む場合

また、本品は、特発性肺線維症の急性増悪の患者に対して治療を行い、病態の改善を図るものである。

[特記事項]: 優先審査

希少疾病用医療機器

医療機器等条件付き承認制度の対象

[目次]

1. 審議品目の概要	8
2. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要	8
イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	9

ロ.	設計及び開発に関する資料	12
ハ.	法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料	13
ニ.	リスクマネジメントに関する資料	14
ホ.	製造方法に関する資料	15
ヘ.	臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料	15
ト.	医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料	29
3.	総合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総合機構の判断	35
4.	総合評価	35

[略語等一覧表]

略語又は略称	英語	日本語
AaDO ₂	Alveolar-arterial Oxygen Difference	肺胞気動脈血酸素分圧較差
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome	急性呼吸促迫症候群
CRP	C-reactive Protein	C 反応性タンパク
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語
DAD	Diffuse Alveolar Damage	びまん性肺胞傷害
FiO ₂	Fraction of inspiratory Oxygen	吸入酸素分画
HRCT	High Resolution CT	高分解能 CT
IL	Interleukin	インターロイキン
IPF	Idiopathic Pulmonary Fibrosis	特発性肺線維症
KL-6	Sialylated Carbohydrate Antigen Krebs von den Lungen-6	シアル化糖鎖抗原 KL-6
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸デヒドロゲナーゼ
PaCO ₂	Arterial Partial Pressure of Carbon Dioxide	動脈血二酸化炭素分圧
PaO ₂	Arterial Partial Pressure of Oxygen	動脈血酸素分圧
P/F	PaO ₂ /FiO ₂	—
PMX	Polymyxin B-immobilized fiber column	ポリミキシン B 固定化カラム
SP-A, SP-D	Surfactant Protein-A, -D	サーファクタントタンパク質-A、-D

1. 審議品目の概要

「トレミキシン」(以下「本品」という。)は、体外循環により患者血液中のエンドトキシンを主とする病因物質を選択的に吸着除去することを目的とする血液浄化器である。抗生物質であるポリミキシンBを固定化したポリスチレン誘導体繊維をケースに充填しており、この繊維上の固定化ポリミキシンBにより血中エンドトキシンを選択的に吸着除去するように設計されている(図1、表1)。

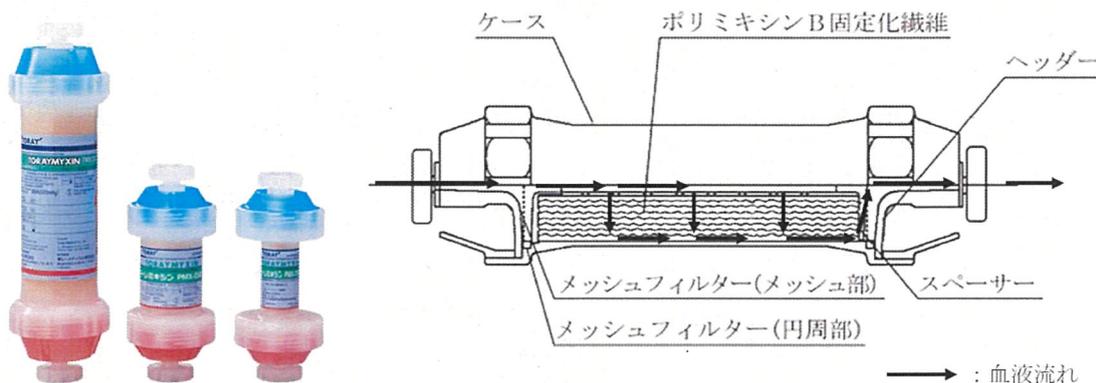


図1 本品の外観と構造

表1 本品のサイズラインナップ

	PMX-01R	PMX-05R	PMX-20R	
長さ (mm)	133	133	225	
最大直径 (mm)	55	55	63	
胴径 (mm)	25	40	49	
血液容量 (mL)	8.0±2.5	40±3	135±5	

本品は、エンドトキシン血症に伴う重症病態あるいはグラム陰性菌感染症によると思われる重症病態(敗血症)の患者に対する病態の改善(以下「既存適応」という。)を使用目的として、1993年10月27日に承認されている(承認番号20500BZZ00926000)。

本製造販売承認事項一部変更承認申請(以下「本一変申請」という。)は、特発性肺線維症(Idiopathic Pulmonary Fibrosis。以下「IPF」という。)のうち、急性増悪症例に対する病態の改善(以下「追加適応」という。)を使用目的に追加することを主な目的とした申請である。また、供給安定性向上を目的に、血液流路内の浮遊物や微細繊維を除去する構成部品であるメッシュフィルターの[]の原材料追加も本一変申請で併せて行われた。

2. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要

本一変申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下「総合機構」という。)からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付20達第8号)第3章第5節に該当しない旨

の申し出がなされている。

イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 開発の経緯

特発性間質性肺炎は、肺の間質で炎症や損傷が引き起こり線維化する間質性肺炎のうち、原因を特定できないものであり、厚生労働省の定める指定難病¹の1つとされている。最も予後不良な病型である IPF²は、下肺の胸膜直下から線維化が進行し、やがて不可逆的な蜂巣肺を形成するため、呼吸機能も進行性に悪化する慢性疾患で、診断確定後の平均生存期間は3～5年と報告されている。基本的に不可逆的に進行する IPF の治療には、その進行を抑制するため、抗線維化薬であるピルフェニドン（販売名：「ピレスパ錠[®]200 mg」等）及びニンテダニブエタンスルホン酸塩（販売名：「オフェブ[®]カプセル 100 mg、同カプセル 150 mg」）が、第一選択薬として用いられている³。

「IPF 急性増悪」とは、IPF の慢性経過中に両肺野に新たな浸潤影の出現を伴い、呼吸不全が急速に進行する病態で、その原因及び機序は明らかとなっていない³。病理学的には IPF の特徴である通常型間質性肺炎所見に加え、重度な呼吸不全を呈する急性呼吸促迫症候群（Acute Respiratory Distress Syndrome。以下「ARDS」という。）の特徴であるびまん性肺胞傷害（Diffuse Alveolar Damage。以下「DAD」という）所見が認められる。IPF が急性増悪に移行する割合は年間5～15%程度であるものの、IPF の死亡原因で最も多い40%を占めており³、その平均生存期間は2か月以内²と極めて不良である。「特発性肺線維症の治療ガイドライン 2017」⁴において、IPF 急性増悪に対する治療法として、薬物治療（ステロイド、免疫抑制剤、好中球エラスターゼ阻害薬、抗線維化薬等）又は本品を用いた直接血液灌流療法（以下「本治療」という）が提示されているが、いずれも「弱い推奨」とされている。

本品は、これまでグラム陰性菌による敗血症性ショックの患者に対して使用されてきたが、2002年頃より敗血症を基礎疾患の一つとする ARDS に対しても、酸素化能や循環動態の改善が示され、生存率の改善が期待できると報告されてきた^{5,6,7}。その後、ARDS の主たる肺病理組織像である DAD を呈する IPF 急性増悪における本品の効果が期待され、2004年頃から IPF 急性増悪に対して臨床現場で使用され、酸素化能の改善等の有効性に関する報告がなされた^{8,9,10}。2008年より、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」¹¹において、本品の IPF 急性増悪への臨床効果に関して、全国多施設共同による後ろ向きの網羅的な研究が実施された。IPF を含む進行性間質性肺炎の急性増悪を対象として、全国18施設、計160症例（うち IPF は73症例）が登録され、本治療による酸素化能の有意な改善や末梢血白血球の有意な低下が確認された。また、IPF 急性増悪症例の予後は、4週生存率は70.1%、12週生存率は34.5%であり、これまでの報告と比較して予後の改善を示唆する良好な治療成績であった。

この成績を踏まえ、本治療は先進医療 B「トレミキシンを用いた吸着式血液浄化療法 特発性肺線維症（急性増悪の場合に限る。）」として認められ、2014年から2018年まで医師主導臨床研究である「特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法（PMX 療法）の有効性及び安全性に関する探索的試験」（以下「先進医療 B 試験」という。）が実施された。

先進医療 B 試験の成績を踏まえ、2019年2月に一般社団法人日本呼吸器学会より追加適応に関

する早期の薬事承認を取得することの要望書が提出され、2021年8月には追加適応に関して希少疾病用医療機器の指定を受けている。

(2) 医療機器等条件付き承認制度への該当性

医療機器等条件付き承認制度とは、生命に重大な影響があり、かつ既存の治療法等に有効なものがない疾患を対象とする医療機器であって、患者数が少なく治験の実施に相当な時間を要する等の理由により承認申請に必要な臨床データの収集に著しい困難を伴うものを対象とした制度である。使用条件の設定、市販後のデータ収集等の市販後のリスク管理を開発段階から計画し、申請前に得られる限られた臨床データでは明らかにならないリスクへの対応を厳重に行うことを前提として、リスク・ベネフィットバランスを図りつつ、早期実用化の促進を意図して導入された。

希少疾病用医療機器の指定を受けたことを踏まえて、申請者は適応拡大が表2に示す理由により条件付き承認制度へ該当する旨の見解を厚生労働省医療機器審査管理課より得て、本一変申請を行った。

表2 条件付き承認制度への該当性に対する判断

要件*	各要件に該当性すると判断した理由
ア	IPFの死亡原因の40%は急性増悪によるものであり、死亡原因としては最も多い。予後については、急性増悪に移行した後の平均生存期間は2か月以内と報告されているほか、初回急性増悪での生存率は約20%であり、極めて不良である。
イ	IPF急性増悪を効能・効果とする医薬品・医療機器はなく、効果的な治療法は未だ確立していない。
ウ	先進医療B試験の成績から一定の有効性及び安全性が期待できる。
エ	本邦でのIPF急性増悪の患者は年間1,000人程度と推定される希少な疾病であり、本治療が実施可能な患者は最大で年間200～300人程度と想定される ¹² 。高齢者や肺癌を合併する患者が多いという背景があること、急性増悪であり治療実施のタイミングが限定され、同意を取得しにくい等の事情を踏まえると、その中から本品を用いた新たな臨床試験を行うことは困難である。なお、先進医療B試験では2施設で20例を登録するのに3.5年を要している。
オ	日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部に適正使用基準の策定協力の了承を得ている。使用成績調査を含む医療機器リスク管理計画の内容について総合機構と相談している。

※各要件は以下のとおり（類型1）。

- ア. 生命に重大な影響がある疾患又は病気の進行が不可逆的で日常生活に著しい影響を及ぼす疾患を対象とすること。
- イ. 既存の治療法、予防法若しくは診断法が無いこと、又は既存の治療法等と比較して著しく高い有効性又は安全性が期待されること。
- ウ. 一定の評価を行うための適切な臨床データを提示できること。
- エ. 新たな臨床試験又は臨床性能試験の実施に相当の困難があることを合理的に説明できること。
- オ. 関連学会と緊密な連携の下で、適正使用基準を作成することができ、また、市販後のデータ収集及びその評価の計画を具体的に提示できること。

(3) 外国における使用状況

本品は、外国でIPF急性増悪に対する承認を取得していない。2023年■月時点での外国における既存適応に対する承認取得状況は表3の通りであり、本品は米国において承認を取得していない。

1993年10月の販売開始から2023年■月まで、全世界での本品の販売数は■■■■本であった。

表3 欧米における既存適応の承認取得状況

国名／地域	承認を取得している使用目的	販売開始時期	販売数
欧州	全血血液灌流法により血中エンドトキシンを主とする病因物質を選択的に吸着除去することを目的としたカラムである。	2001年	■

(4) 国内外における不具合及び有害事象の発生状況

2023年8月時点で既存適応に使用した際の有害事象として、国内外で規制当局に報告された有害事象の発生状況をそれぞれ表4及び表5に示す。

表4 国内における既存適応の有害事象の発生状況

有害事象の種類	発生件数	発生率※
血圧低下	■	0.0025%
血小板減少	■	0.0012%
アレルギー、ショック、アナフィラキシー・ショック	■	0.0025%
心室頻脈	■	0.0009%
嘔気、嘔吐	■	0.0009%
心拍増加	■	0.0003%
動脈血酸素飽和度低下	■	0.0003%
呼吸停止	■	0.0003%
筋力低下	■	0.0003%
溶血性貧血	■	0.0003%
心房細動	■	0.0003%
喘鳴	■	0.0003%
白血球数低下	■	0.0003%
汎血球減少症	■	0.0003%
肝機能低下	■	0.0003%

※国内での販売数 ■ 本に対する発生率

表5 海外における既存適応の有害事象の発生状況

有害事象の種類	発生件数	発生率※
心室頻脈	■	0.0034%
急性腎不全	■	0.0034%
好中球減少症	■	0.0034%
二次感染	■	0.0034%

※海外での販売数 ■ 本に対する発生率

<総合機構における審査の概要>

提出された有害事象は、既存適応に使用した際の有害事象であり、いずれも既知事象であった。

国内外において、本品をIPF急性増悪に使用した際の臨床データは、へ項で後述する臨床試験成績が主であることから、その評価及び安全対策については、へ項及びト項で後述する。

ロ. 設計及び開発に関する資料

(1) 性能及び安全性に関する規格

<提出された資料の概略>

本品の性能に関する規格について、本一変申請で追加された項目は無かったが、最新の規制に合わせた記載の見直しが行われた。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、性能及び安全性に関する規格の変更内容を審査した結果、特段の問題は無いと判断した。

(2) 物理的・化学的特性

<提出された資料の概略>

本一変申請でメッシュフィルターの[]の原材料が追加されたことから、化学的特性に関する資料として抽出液試験が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、物理的・化学的特性に関する資料について審査した結果、特段の問題は無いと判断した。

(3) 生物学的安全性

<提出された資料の概略>

本一変申請で追加適応に対する使用時間「1本あたり6時間以上最大24時間まで」（既存適応に対する使用時間は2時間）が追加され、最大で3本使用することから循環血液に短・中期的（24時間を超え30日以内）に接触する体内と体外を連結する機器に分類されるようになったこと、及びメッシュフィルターの[]の原材料が追加されることを踏まえ、細胞毒性、皮膚感作性、刺激性／皮内反応、発熱性物質、急性全身毒性、亜急性全身毒性、遺伝毒性及び血液適合性の試験成績に関する資料が提出された。試験の結果、問題となる所見は認められなかった。

なお、埋植試験は、他の試験成績から短・中期的に及ぼす局所的な異常を発生させるリスクが想定されないこと、及び既存適応での臨床使用及び先進医療B試験において、血管の被膜形成、変性・壊死等の局所的な病理学的異常に関する有害事象は発生していないことから試験は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、生物学的安全性に関する資料について審査した結果、特段の問題は無いと判断した。

(4) 機械的安全性

<提出された資料の概略>

本一変申請で原材料が追加されたメッシュフィルターの[]は従前と同一形状[]

■のメッシュフィルターに加工されることから、機械的安全性（耐圧・漏洩試験）に影響を及ぼす変更が無いと判断して機械的安全性に関する資料は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の設計に変更が無いことから、当該資料を省略することに特段の問題は無いと判断した。

(5) 安定性及び耐久性

<提出された資料の概略>

本一変申請でメッシュフィルターの■の原材料が追加されたことから、安定性に関する資料が提出された。なお、本品は特定の貯蔵方法を要するものではなく、メッシュフィルター以外の原材料には変更が無く、メッシュフィルターの原材料については経時的に品質が低下するものではないことから、「医療機器製造販売承認（認証）申請に際しての有効期間の設定に係る安定性試験の取扱いについて」（平成 24 年 12 月 27 日付け薬食機発 1227 第 5 号）により、有効期間の設定に係る安定性試験成績に関する資料の提出は省略され、必要な安定性の評価を行った上で有効期間を設定した旨の自己宣言書が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、安定性及び耐久性に関する資料について審査した結果、特段の問題は無いと判断した。

(6) 性能、使用方法

<提出された資料の概略>

本一変申請に当たって、エンドトキシン等の吸着に用いるポリミキシン B 固定化繊維の変更は無く、使用方法にも変更は無いため、性能と使用方法に関する資料は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の設計及び使用方法に変更が無いことから、各資料を省略することに特段の問題は無いと判断した。

ハ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

<提出された資料の概略>

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第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（以下「基本要件」という。）（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号）への適合性を宣言する旨、説明された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品に関する基本要件の適合性について以下のように審査した。

- (1) 医療機器設計の際の前提条件等（特に、本品使用者の条件として、どの程度の技術知識及び経験を有していることを想定しているか、並びにどの程度の教育及び訓練の実施を想定しているか）を定めた第 1 条への適合性については、以下のとおり判断した。

へ項及びト項の〈総合機構における審査の概要〉で後述するように、本品のリスク・ベネフィットバランスを保つためには、適切な患者、使用者及び実施施設の選定、使用者への情報提供の実施、適正使用基準の遵守等が重要と判断した。このため、必要な措置を講ずるよう、承認条件を付すこととした。

- (2) 医療機器の製品ライフサイクルを通したリスクマネジメントについて定めた第 2 条への適合性については、以下のとおり判断した。

へ項及びト項の〈総合機構における審査の概要〉で後述するように、追加適応に対する有効性及び安全性に係る臨床データが限定されることから、本邦での臨床使用実態下における有効性及び安全性を評価する必要があると判断し、医療機器リスク管理計画に基づいたリスク管理体制の構築及び使用成績調査の実施を指示した。

- (3) 医療機器の性能及び機能について定めた第 3 条への適合性、並びに医療機器の有効性について定めた第 6 条への適合性については、以下のとおり判断した。

へ項及びト項の〈総合機構における審査の概要〉で後述するように、先進医療 B 試験で一定の有効性及び安全性を期待できることが確認できたことから、第 3 条及び第 6 条への適合性は問題ないと判断した。

- (4) 医療機器の有効期間又は耐用期間について定めた第 4 条への適合性については、上述のロ項 (5) で述べたように、「医療機器製造販売承認（認証）申請に際しての有効期間の設定に係る安定性試験の取扱いについて」（平成 24 年 12 月 27 日付薬食機発 1227 第 5 号通知）に基づき、本品の安定性について必要な安定性の評価を行った上で有効期間を設定した旨の自己宣言書が提出されたことから、第 4 条への適合性は問題ないと判断した。

- (5) 医療機器の化学的特性、生物学的安全性等について定めた第 7 条への適合性については、ロ項 (2) 及び (3) で上述したように、本品の生物学的安全性等に関する妥当性が示されたことから、第 7 条への適合性は問題ないと判断した。

- (6) 注意事項等情報の公表又は添付文書等への記載による使用者への情報提供（以下「注意事項等情報」という。）による使用者への情報提供について定めた第 17 条への適合性については、以下のとおり判断した。

へ項及びト項の〈総合機構における審査の概要〉で後述するように、本品のリスク・ベネフィットバランスを保つためには、使用者が本品のリスクを理解した上で、本品の対象患者の適切な選択及び適正使用を行うことが重要であるため、注意事項等情報、適正使用基準等で情報提供を行う必要があると判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に対する基本要件の適合性について総合的に判断した結果、特段の問題は無いと判断した。

ニ. リスクマネジメントに関する資料

〈提出された資料の概略〉

ISO 14971: 2019「医療機器－リスクマネジメントの医療機器への適用」に準じ、本品について

実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について、ハ項の<総合機構における審査の概要>で上述した事項も踏まえて審査した結果、特段の問題は無いと判断した。

ホ. 製造方法に関する資料

<提出された資料の概略>

本一変申請で製造方法に変更は無いため、製造方法に関する資料は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の製造方法に関する資料を省略することに特段の問題は無いと判断した。

へ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料

<提出された資料の概略>

本申請における臨床評価に関する資料として、先進医療 B 試験及び公表文献を基に作成された臨床評価報告書が提出された。

(1) 先進医療 B 試験（実施期間：2014 年～2018 年）

先進医療 B 試験は、表 6 に示すように、急性増悪時の IPF 患者を対象とし、従来の薬物治療（ステロイドパルス療法、好中球エラスターゼ阻害薬及び免疫抑制剤の併用療法）による治療に本治療を追加で実施した際の有効性及び安全性を評価することを目的に、国内 2 施設で行われた多施設共同前向き単群臨床試験である。

表 6 先進医療 B 試験の概略

項目	概略
試験目的	IPF 急性増悪患者を対象とし、従来の薬剤投与（ステロイドパルス療法、好中球エラスターゼ阻害薬及び免疫抑制剤の併用療法）による治療に本治療を追加で実施したときの有効性及び安全性を検討する。
試験の種類	非無作為化、非盲検、多施設共同探索的試験
対象	IPF 急性増悪患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> • 同意取得時の年齢が 20 歳以上、80 歳未満の患者 • IPF 経過中に 1 か月以内の経過で、以下の全てがみられる場合 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 呼吸困難の増強 ➢ 胸部画像（原則として高分解能 CT (HRCT) 所見）で蜂巢肺病変に加えて新たに生じたすりガラス陰影・浸潤影 ➢ 動脈血酸素分圧 (PaO₂) の低下（同一条件下で PaO₂ が 10 mmHg 以上） • 登録時に PaO₂/FiO₂ 比（以下「P/F 比」という。）が 300 未満の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> • 他の未承認医療機器又は未承認薬の臨床試験に参加している、若しくは臨床試験参加後で未承認薬服薬終了後から未承認薬の血中半減期の 5 倍以上の時間を経過していない患者 • 末期癌、慢性腎不全、7 日以内の死亡が予測される等、本臨床研究の評価が困難な患者 • エンドトキシン血症の患者 • 臨床的な判断で、明らかな肺感染症、気胸、肺塞栓や心不全が認められた患者

症例数	20 例
症例数の設定根拠	既存の報告 ¹³ から本品の 4 週生存率を 60%と設定した場合、20 例における 95%信頼区間の下限値は 39%となる一方で、既存治療の 4 週生存率は 10~40%と報告されており ^{11,14} 、その上限値が本品の 95%信頼区間の下限値とほぼ同等の値になる。 20 例で評価することで、本品の既存治療に対する優位性の傾向を評価可能。
使用方法	組み入れた全ての患者に対し、薬物治療（ステロイドパルス療法、好中球エラストラーゼ阻害薬及び免疫抑制剤の併用療法）に加えて、本治療を実施する。 本治療は、抗凝固薬（ナファモスタットメシル酸塩 30 mg/時）投与下で、流量 60~100 mL/分で実施する。 本品は最低 2 本使用（3 本目を使用するかは医師の判断）。
観察期間	本治療開始後 12 週間
主要評価項目	【有効性評価基準】 本治療開始後の 4 週生存率（Kaplan-Meier 法により推定） 【安全性評価基準】 本治療開始時点から観察期間（本治療開始後 12 週間）終了時まで発現した有害事象（バイタルサイン、臨床検査値等の異常変動を含む）について、その症状、発現日、程度、重篤度、予測可能性、本品との因果関係を調査する。
副次評価項目	【有効性評価基準】 1. 酸素化能の短期効果 • P/F 比 • 肺泡気動脈血酸素分圧較差（AaDO ₂ ） 2. 胸部画像の短期及び中期効果 • X 線画像又は HRCT 画像 3. 血中 CRP の短期効果 4. 酸素化能の中期効果 • P/F 比 • AaDO ₂ 5. 人工呼吸器の使用期間 6. 本治療開始後の 12 週生存率（Kaplan-Meier 法により推定）
探索的評価項目	本治療開始時と 2 本終了後のバイオマーカー及びサイトカインの変化 • バイオマーカー：KL-6、SP-D、SP-A • サイトカイン：IL-6、IL-8、IL-10、IL-1beta、IL-17

20 例の被験者から文書による同意を取得し、20 例全てが症例登録され、本治療が実施された（図 2）。本治療開始後に中止された 10 例は、全て重篤な有害事象の発現（転帰は死亡）により試験が継続困難となった症例であった。

症例登録された全 20 例で本品が 1 回以上使用されたことから、20 例が有効性解析対象例とされた。20 例のうち 5 例は除外基準に抵触していた（登録時のエンドトキシン値が未測定等の理由によりエンドトキシン血症を否定できない：4 例、肺塞栓症を認めた：1 例）が、前者はその他の指標及び IPF 急性増悪を示す臨床所見からエンドトキシン血症を否定できたこと、後者は塞栓が肺の末梢かつ微小であったことから、当該症例を有効性解析対象とすることは妥当と判断された。

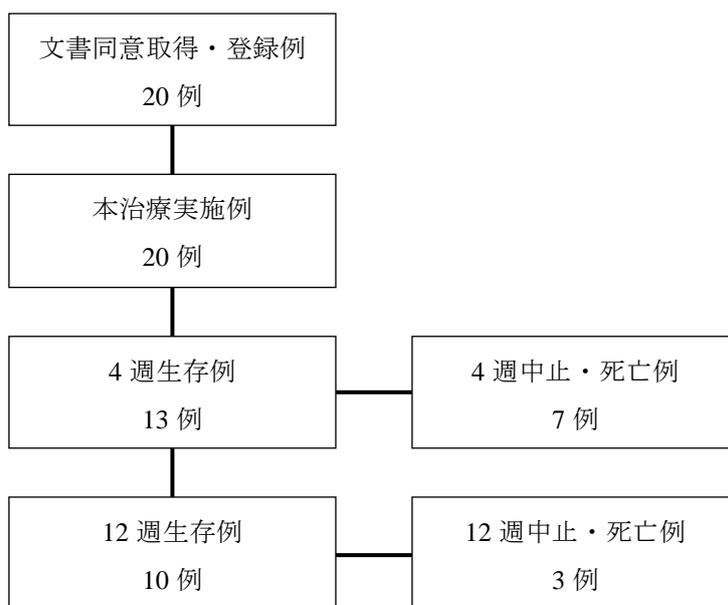


図2 被験者の内訳

被験者の患者背景及び臨床所見を表7に、本品の使用時間と流量を表8に示す。

表7 患者背景及び臨床所見

患者背景及び臨床所見		症例の割合、平均±標準偏差 又は最小値-最大値
性別	男	90.0% (18/20)
	女	10.0% (2/20)
年齢 (歳)	平均±標準偏差	66.5±7.09
	最小値 - 最大値	51.0 - 76.0
発病時の年齢 (歳) ※1	平均±標準偏差	62.5±6.5
	最小値 - 最大値	49.0 - 71.0
発病形式	慢性発症 (3か月以上)	100.0% (20/20)
	亜急性発症 (1~3か月)	0.0% (0/20)
	急性発症 (1か月以内)	0.0% (0/20)
既治療の有無	有	100.0% (20/20)
	無	0.0% (0/20)
合併症の有無	有	90.0% (18/20)
	無	10.0% (2/20)
喫煙歴の有無	有	90.0% (18/20)
	無	10.0% (2/20)
捻髪音	有	95.0% (19/20)
	無	0.0% (0/20)
	不明	5.0% (1/20)
乾性咳嗽	有	95.0% (19/20)
	無	5.0% (1/20)
労作性呼吸困難	有	100.0% (20/20)
	無	0.0% (0/20)
ばち指	有	65.0% (13/20)
	無	20.0% (4/20)
	不明	15.0% (3/20)
エンドトキシン定量 (免疫血清学的検査)		
定量測定値(pg/mL)※2	平均±標準偏差	1.0±0.2
	最小値 - 最大値	0.9 - 1.3

陽性/陰性※3	陽性 陰性	5.6% (1/18) 94.4% (17/18)
---------	----------	------------------------------

※1 データが得られた被験者（17例）のみを算出。

※2 データが得られた被験者（3例）のみを算出。

※3 データが得られた被験者（18例）のみを算出。

表 8 本品の使用時間及び流量

		1 本目	2 本目	3 本目
使用者数	症例の割合	100.0% (20/20)	100.0% (20/20)	45.0% (9/20)
	n	20	20	9
本品使用時間 (時間)	平均±標準偏差	14.3±10.0	15.1±13.4	16.1±8.6
	中央値	9.1	6.9	21.8
	n	20	19	9
流量 (mL/分)	平均±標準偏差	81.9±11.7	84.0±10.8	80.9±8.0
	中央値	80.0	80.0	80.0
	n	20	19	9

1) 有効性の評価について

① 主要評価項目：本治療開始後の4週生存率（Kaplan-Meier法により推定）

Kaplan-Meier法により推定した本治療開始後の4週生存率は65.0%（95%信頼区間 40.3% - 81.5%）であり、95%信頼区間の下限は外部参照値（文献^{11,14}から得た既存治療の4週生存率上限である40%）を上回った（図3、表9）。

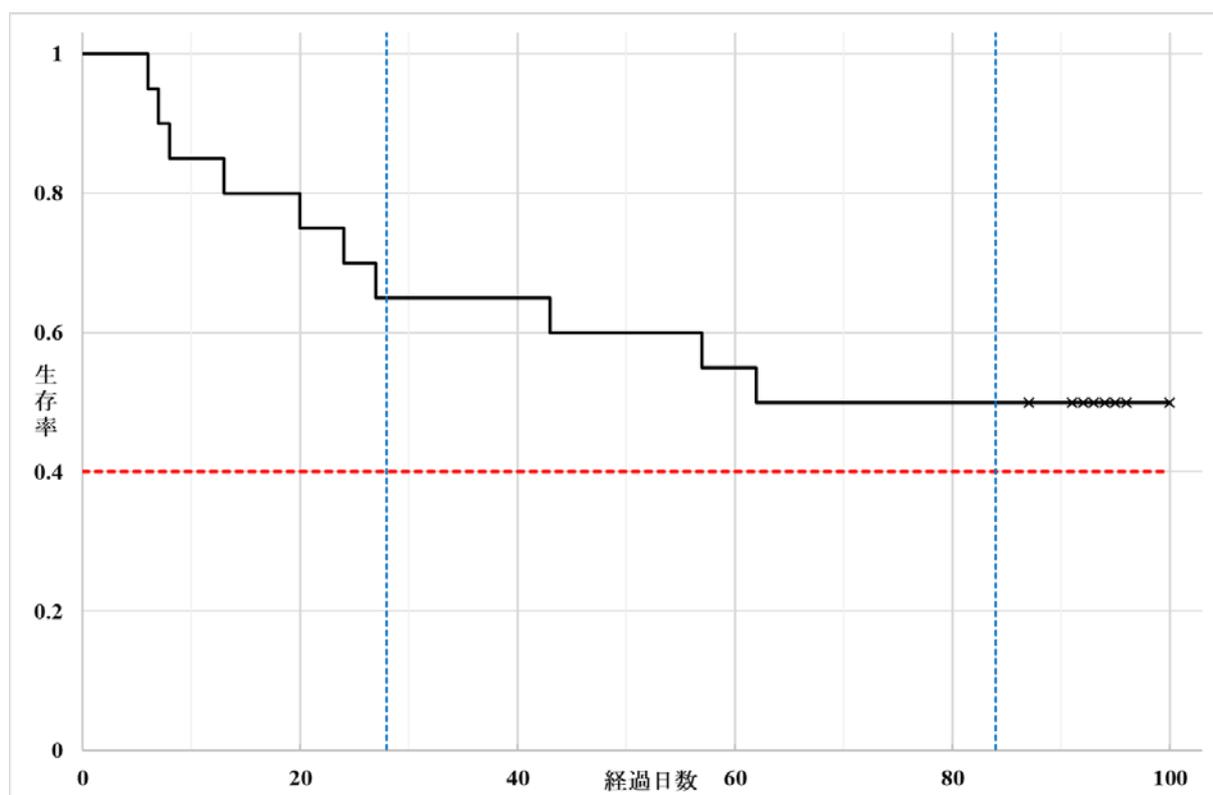


図 3 本治療開始後の生存率の Kaplan-Meier 曲線

※Kaplan-Meier 推定値は実線で表示

※打ち切りは×で表示

※4 週（28 日）、12 週（84 日）を青の垂直線で表示

※外部参照値（既存の治療法の生存率上限である 40%）を赤の水平線で表示

表 9 本治療開始後の生存率

死亡発生時点 (日)	6≦	7≦	8≦	14≦	20≦	24≦	27≦	43≦	57≦	62≦
生存人数	20	19	18	17	16	15	14	13	12	11
事象発生例数	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
生存率	95.0	90.0	85.0	80.0	75.0	70.0	65.0	60.0	55.0	50.0
信頼区間上限	99.3	97.4	94.9	92.0	88.7	85.3	81.5	77.6	73.5	69.2
信頼区間下限	69.5	65.6	60.4	55.1	50.0	45.1	40.3	35.7	31.3	27.1

② 副次評価項目：本治療開始後の 12 週生存率

Kaplan-Meier 法により推定した本治療開始後の 12 週生存率は 50.0% (95%信頼区間 27.1% - 69.2%) であり、平均生存率は外部参照値 (文献^{11, 14}から得た既存治療の 12 週生存率上限である 4%) を上回った。

③ 副次評価項目：酸素化能の短期及び中期効果

本治療開始後 4 週時点の死亡例における P/F 比を除き、本治療実施期間中の AaDO₂ 及び P/F 比は改善した。本治療開始後 4 週時点での生存例に関しては、12 週時点でも改善が維持された (表 10、表 11)。

表 10 本治療開始時点からの AaDO₂ の測定値の推移

	本治療開始時	1 本目本治療終了時	2 本目本治療終了時	3 本目本治療終了時	本治療開始後 4 週間	本治療開始後 12 週間
4 週時点の生存例						
n	13	9	10	3	13	6
平均±標準偏差	164.9 ±85.1	143.2 ±83.2	115.5 ±47.1	124.3 ±37.1	83.2 ±46.2	81.9 ±38.9
中央値	146.3	142.9	118.7	129.5	68.3	74.4
開始時からの変化量の平均	—	-13.9	-43.1	-87.1	-81.8	-112.5
4 週時点の死亡例						
n	7	5	6	4	1	0
平均±標準偏差	360.3 ±118.9	297.3 ±180.2	299.3 ±125.1	278.2 ±134.8	599.8	—
中央値	312.6	260.6	292.6	280.4	599.8	—
開始時からの変化量の平均	—	-67.4	-69.0	-80.2	+39.0	—

AaDO₂ の単位は mmHg

表 11 本治療開始時点からの P/F 比の測定値の推移

	本治療開始時	1 本目本治療終了時	2 本目本治療終了時	3 本目本治療終了時	本治療開始後 4 週間	本治療開始後 12 週間
4 週時点の生存例						
n	13	9	10	3	13	6
平均±標準偏差	198.1 ±66.5	245.6 ±64.9	261.5 ±59.6	325.0 ±15.0	267.9 ±69.6	256.3 ±33.6
中央値	184.0	253.0	257.0	333.3	262.8	254.2
開始時からの変化量の平均	—	51.1	60.4	160.0	69.8	72.9

4 週時点の死亡例						
n	7	5	6	4	1	0
平均±標準偏差	116.5 ±50.3	238.5 ±165.5	194.9 ±45.7	222.0 ±69.7	38.2	—
中央値	100.1	191.7	192.8	243.3	38.2	—
開始時からの 変化量の平均	—	128.1	74.8	116.9	-61.9	—

④ 副次評価項目：胸部画像の短期及び中期効果

本治療終了後 24 時間時点、72 時間時点、1 週間時点、本治療開始後 4 週時点及び 12 週時点の改善率は、胸部 X 線画像所見では 38.9% (7/18 例)、50.0% (8/16 例)、78.6% (11/14 例)、25.0% (1/4 例) 及び 60.0% (3/5 例)、胸部 HRCT 画像所見では 0.0% (0/0 例)、50.0% (1/2 例)、50.0% (1/2 例)、83.3% (10/12 例) 及び 100.0% (4/4 例) であった。

⑤ 副次評価項目：血中 CRP の短期及び中期効果

血中 CRP の変化量は、本品の使用本数が増えるほど大きくなり、2 本目終了時及び 3 本目終了時で改善が認められ、本治療開始後 12 週時点まで改善は維持された (表 12)。

表 12 本治療開始時点からの血中 CRP 値の推移

	本治療 開始時	1 本目 本治療 終了時	2 本目 本治療 終了時	3 本目 本治療 終了時	本治療 開始後 4 週間	本治療 開始後 12 週間
n	20	16	19	9	14	9
平均±標準偏差	7.0±6.8	6.9±6.8	2.8±3.0	3.4±3.2	3.1±5.1	1.2±1.5
中央値	4.7	3.5	1.4	2.0	0.4	0.8

CRP 値の単位は mg/dL

⑥ 人工呼吸器の使用期間

人工呼吸器を使用した被験者は 2 例のみであり、その平均使用期間は 14.0 日であった。

⑦ バイオマーカー、サイトカイン

バイオマーカーの変化量について、SP-A は本治療により減少する傾向を示し、本治療開始後 4 週時点まで、開始時に比べて減少した値を維持した。SP-D は本治療終了後 24 時間以降に減少する傾向を示し、本治療開始後 4 週時点で統計学的に有意な減少が認められたが、KL-6 は一貫した傾向は認められなかった。

サイトカインの変化量について、IL-6 及び IL-8 は本治療により減少する傾向を示した。IL-10、IL-1beta、IL-17 は、サンプル数が少なく評価できなかった。

2) 安全性の評価について

有害事象は全例に生じ、本品との因果関係を否定できない有害事象として、脳梗塞、血尿及び鼻出血が各 1 例 (5.0%、95%信頼区間 0.13% - 24.9%) 認められた。重篤な有害事象は 12 例 (60.0%) に生じ、因果関係を否定できない重篤な有害事象は、脳梗塞 1 例 (5.0%、95%信頼区間 0.13% - 24.9%) であった (表 13)。当該脳梗塞については、独立評価委員会により手技起因の空気塞栓が

要因と判断された。

表 13 重篤な有害事象の要約

	全体		中等度 ^{※1}		高度 ^{※2}	
	例数	%	例数	%	例数	%
合計	12	60.0	2	10.0	10	50.0
一般・全身障害及び投与部位の状態	1	5.0	1	5.0	—	—
多臓器機能不全症候群	1	5.0	1	5.0	—	—
感染症及び寄生虫症	3	15.0	3	15.0	—	—
肺炎	3	15.0	3	15.0	—	—
細菌感染	1	5.0	1	5.0	—	—
筋骨格系及び結合組織障害	1	5.0	1	5.0	—	—
腱炎	1	5.0	1	5.0	—	—
神経系障害	1	5.0	1	5.0	—	—
脳梗塞 ^{※3}	1	5.0	1	5.0	—	—
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	11	55.0	1	5.0	10	50.0
鼻出血	1	5.0	1	5.0	—	—
IPF ^{※4,5}	10	50.0	—	—	10	50.0
誤嚥性肺炎	1	5.0	1	5.0	—	—
気胸	1	5.0	1	5.0	—	—
呼吸不全 ^{※5}	1	5.0	—	—	1	5.0
血管障害	1	5.0	1	5.0	—	—
空気塞栓症	1	5.0	1	5.0	—	—

※1：有害事象に対する何らかの治療・処置を必要とした。

※2：有害事象発現のため、臨床研究を中止した。

※3：本品との因果関係を否定できない有害事象。

※4：全例で転帰は死亡。

※5：呼吸不全及び IPF の悪化により死亡。

本治療開始時点から観察期間終了時（本治療開始後 12 週時点）までの死亡は 10 例（50.0%、95%信頼区間 27.2% - 72.8%）であった。そのうち、1 例は前述の脳梗塞が生じた症例であったが、当該症例を含む全ての死亡と本品との因果関係は否定された（表 14）。

表 14 死亡症例の一覧

	本治療 開始からの日数	死因	死亡の概要
1	55	原疾患 の悪化	本治療を 2 回実施し急性増悪は改善するも、その後に肺炎を発症し、呼吸不全の進行により死亡した。
2	19	原疾患 の悪化	本治療を 2 回実施するも病態の改善が得られず、死亡。
3	12	原疾患 の悪化	本治療を 3 回実施し、一時は呼吸状態の改善が得られたが、その後徐々に悪化し、死亡
4	26	原疾患 の悪化	本治療を 3 回実施し、一時は呼吸状態の改善が得られたが、その後徐々に悪化し、死亡
5	4	原疾患 の悪化	本治療を 3 回実施し、一時は呼吸状態の改善が得られたが、その後徐々に悪化し、死亡
6	41	原疾患 の悪化	本治療を 2 回実施するも病態の改善が得られず、死亡。
7 [*]	6	原疾患 の悪化	本治療を 3 回実施するも病態の改善が得られず、死亡。

8	23	原疾患の悪化	本治療を3回実施し、一時は呼吸状態の改善が得られたが、その後徐々に悪化し、死亡
9	60	原疾患の悪化	本治療を3回実施し呼吸状態の改善するも、その後に再度急性増悪を発症し、死亡
10	7	原疾患の悪化	本治療を2回実施するも病態の改善が得られず、死亡。

※本治療開始から3日で脳梗塞が発現した症例

また不具合として、1例に入口圧上昇が認められたが、当該異常による有害事象は発生しなかった。

(2) 文献による有効性及び安全性の評価

申請者が行った文献検索方法の概要を以下に示す。データベースとしてPubMed及び医中誌Webを用い、治療法名である「PMX」、疾患名である「idiopathic pulmonary fibrosis」、「acute exacerbation」等をキーワードとして、出版期間を制限せず検索した（表15、図4）。

表15 文献検索の抽出方法

データベース	PubMed 及び医中誌 Web
検索キーワード	<p>PubMed (PMX OR TORAYMYXIN OR polymyxin B-immobilized OR polymyxin B-hemoperfusion OR endotoxin removal) AND (idiopathic pulmonary fibrosis OR interstitial pneumonia OR interstitial lung diseases) AND (acute exacerbation OR rapidly progressive OR acute hatred)</p> <p>医中誌 Web (PMX OR トレミキシム OR (ポリミキシム B AND (固定化 OR 血液灌流)) OR エンドトキシム吸着 OR エンドトキシム除去) AND (特発性肺線維症 OR 間質性肺炎 OR 間質性肺疾患) AND (急性増悪 OR 急速進行性)</p>
文献の絞り込み	<ul style="list-style-type: none"> • 文献内容を踏まえた絞り込み <ul style="list-style-type: none"> ➢ 臨床試験、臨床研究、症例報告、レジストリ、メタ解析又はシステマティックレビューの文献を対象とした。 ➢ 言語が英語又は日本語以外の文献は除外した。 ➢ 本治療に関連の無い文献、IPF 急性増悪に関連の無い文献、対象患者が重複している文献は除外した。 • 文献の出版期間 出版期間は絞らなかった。

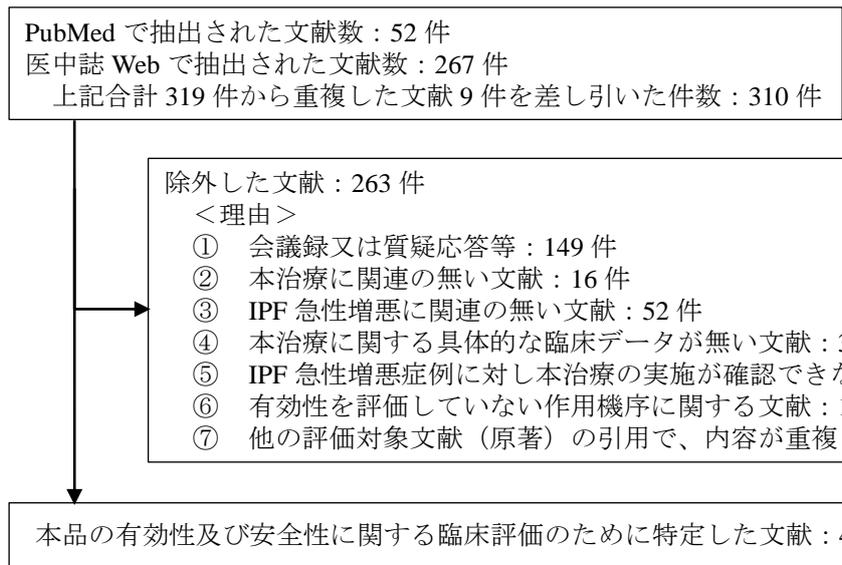


図 4 評価対象文献の抽出フロー

45 報全てが本品に関する報告であり、そのうち 28 報がエビデンスレベル II（コホート研究、レジストリ又は症例対照研究）、残り 17 報がレベル III（症例報告等の記述的研究及び専門家の意見、学会報告等）と評価された（出版期間：2005～2022 年）。文献数が限られていることも鑑み、特定された 45 報全てが評価対象とされた（表 16）。

表 16 抽出された評価対象の文献一覧

No.	著者名	症例数 ※1	4 週 生存率 (%) ※2, 3	12 週 生存率 (%) ※2, 4	酸素化能又は 人工呼吸の使用状況※2	有害事象※5
1	蔵原 美鈴ら	2	—	—	1 例で AaDO ₂ の改善及び人工呼吸器を離脱。	—
2	Seo Y <i>et al.</i>	6	66.7	—	6 例中 4 例で P/F 比、AaDO ₂ の改善及び人工呼吸器を離脱。	—
3	古屋 志野ら	1	0	0	P/F 比の改善。 人工呼吸器から離脱はできなかった。	—
4	瀬尾 宜嗣ら	6	66.7	—	P/F 比、AaDO ₂ の改善。	—
5	石本 裕士ら	2	100	50	AaDO ₂ の改善。	—
6	藤倉 知行ら	2	—	—	P/F 比の改善。	—
7	Noma S <i>et al.</i>	1	100	100	P/F 比の改善。	—
8	石本 裕士ら	5	60	20	P/F 比及び AaDO ₂ の改善。	—
9	吉田 健史ら	2	50	—	1 例では P/F 比の改善。 1 例では P/F 比が一度改善するも、その後悪化。	—
10	Enomoto N <i>et al.</i>	3	66.7	—	P/F 比の改善。	血小板数減少
11	橋本 成修ら	3	66.7	33.3	P/F 比の改善。	—
12	中山 莊平ら	1	—	—	P/F 比の改善。	—
13	宮本 京介ら	5	60	—	60 日生存患者と非生存患者で P/F 比の変化に有意差無し。	有害事象なし
14	Hara S <i>et al.</i>	9	55.6	33.3	P/F 比及び AaDO ₂ の改善。	血小板数減少

15	Kono M <i>et al.</i>	8	—	—	P/F 比の改善。 本治療の実施時間による改善の 程度に差は無かった。	赤血球数減少 血小板数減少
16	池田 慧ら	1	100	100	—	—
17	渡邊 龍秋ら	3	—	—	P/F 比の改善。	—
18	Abe S <i>et al.</i>	20	70	35	P/F 比及び AaDO ₂ の改善。	—
19	Tachibana K <i>et al.</i>	19	47.4	26.3	30 日生存者では P/F 比が改善 し、非生存者では P/F 比の改善 が認められなかった。 患者全体では P/F 比に改善が認 められなかった。	有害事象なし
20	Abe S <i>et al.</i>	73	70.1	34.5	P/F 比の改善。	血小板数減少
21	Oishi K <i>et al.</i>	9	—	66.7	P/F 比の改善。	—
22	橘 和延ら	1	100	100	必要酸素量の低減。	—
23	阪口 真之ら	9	44.4	44.4	P/F 比の改善。	—
24	今村 亮太ら	9	77.8	33.3	P/F 比及び AaDO ₂ の改善。	—
25	Takada T <i>et al.</i>	5	—	—	—	—
26	Itai J <i>et al.</i>	1	100	100	P/F 比の改善及び人工呼吸器を 離脱。	—
27	Enomoto N <i>et al.</i>	14	—	—	本治療実施群と非実施群とで P/F 比の改善程度に有意差。	肺血栓塞栓症
28	小牧 千人ら	5	—	—	本治療実施群と非実施群とで P/F 比の改善程度に有意差。	有害事象なし
29	古賀 美佳ら	1	—	—	1 例では P/F 比の改善及び人工 呼吸器を離脱。	—
30	Oishi K <i>et al.</i>	27	70.4	63	本治療実施群と非実施群とで P/F 比の改善程度に有意差。	肺血栓塞栓症 局所血腫
31	Ichiyasu H <i>et al.</i>	5	—	40	90 日生存患者と非生存患者で P/F 比の変化に有意差。	—
32	Komatsu M <i>et al.</i>	3	66.7	66.7	P/F 比、AaDO ₂ の改善及び人工呼 吸器を離脱。	—
33	馬場 智尚ら	1	—	—	—	—
34	Furusawa H <i>et al.</i>	10	—	—	P/F 比の改善。	咯血
35	生方 政光ら	2	—	—	P/F 比の改善。	—
36	四元 拓真ら	1	0	0	P/F 比の改善は認められなかつ たが、人工呼吸器を離脱。	血栓
37	Sakamoto S <i>et al.</i>	16	—	—	—	有害事象なし
38	Enomoto N <i>et al.</i>	20	—	—	—	—
39	Kim SY <i>et al.</i>	2	—	—	1 例では P/F 比の改善及び人工 呼吸器を離脱。	—
40	市川 裕久ら	5	—	—	—	—
41	Lee JH <i>et al.</i>	9	—	—	P/F 比の改善。	有害事象なし
42	Lee SI <i>et al.</i>	2	100	0	P/F 比の改善。	有害事象なし
43	Oishi K <i>et al.</i>	30	70	60	—	肺血栓塞栓症 局所血腫
44	Ohashi K <i>et al.</i>	6	66.7	66.7	P/F 比の改善。	—
45	Lee SI <i>et al.</i>	11	—	—	P/F 比の改善。	有害事象なし

※1：IPF 急性増悪を対象として本治療を実施した症例数を記載。

※2：関連する記載がなかった文献は「—」で表記。

※3：IPF 急性増悪症例に限定した 4 週生存率。なお、30 日、36 日、1 か月時点の評価も含む。

※4：IPF 急性増悪症例に限定した 12 週生存率。なお、90 日、3 か月時点の評価も含む。

※5：本文中に有害事象が無かった旨が記載されている文献は「有害事象なし」。有害事象に関する記載が無かった文献は「—」で表記。

1) 有効性の評価について

対象文献について、本治療を実施した IPF 急性増悪患者の 4 週生存率及び 12 週生存率の加重平

均値（症例数を加味した加重平均）は、それぞれ 66.6%及び 43.3%であり、先進医療 B 試験の本治療開始後 4 週生存率（65.0%）及び 12 週生存率（50.0%）と同様の結果であった。また、IPF 急性増悪患者のみを評価対象とし、本治療実施群と本治療非実施群を比較した文献は 2 報認められた（No.27 及び 30）。No.27 での 12 か月生存率は、本治療実施群（14 例）が本治療非実施群（17 例）より良好であった（48.2%対 5.9%）。No.30 では、30 日生存率、90 日生存率及び 12 か月生存率のいずれも本治療実施群（27 例）が本治療非実施群（23 例）より良好であった（それぞれ 70.4%対 47.9%、63.0%対 26.1%、41.7%対 9.8%）。いずれの文献においても、生存率は本治療非実施群に対して本治療実施群で良好な値を示した。

また、45 報のうち 37 報で本治療の実施前後や、本治療実施群と本治療非実施群との比較で、P/F 比、AaDO₂等の酸素化能の改善や、人工呼吸器からの離脱が報告されており、本治療が酸素化能の改善に寄与していることが示唆された。

2) 安全性の評価について

対象文献について、45 報のうち 9 報において有害事象の記載が確認された。その内訳は、血小板数減少 4 報（No.10、14、15 及び 20）、肺血栓塞栓症 3 報（No.27、30 及び 43）、局所血腫 2 報（No.30 及び 43）、赤血球数減少 1 報（No.15）、喀血 1 報（No.34）及び血栓 1 報（No.36）であった。

血小板数減少については、いずれも本治療後の血小板数が CTCAE のグレード 3 以上に該当しないことから、重大な事象ではないと判断された。肺血栓塞栓症についてはいずれも「軽度」との報告であり、抗凝固療法を行うことで回復していることから、重大な事象ではないと判断された。その他（局所血腫、赤血球数減少、喀血及び血栓）については、いずれも少数例であり、軽度であるか、重篤に該当する記載が無いことから、特に問題である事象ではないと判断された。

不具合についての記載はどの文献においても認められなかった。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下に述べる点を中心に審査を行った。

(1) 臨床評価報告書で評価可能と判断した根拠

追加適応に対する既存治療への本治療の上乗せ効果については、原則、先進医療 B 試験で得られた知見を基に設計された比較試験による検証が必要と考える。ただし、本一変申請では以下の理由から、条件付き承認制度を活用し、先進医療 B 試験の成績及び既存の文献を取りまとめた臨床評価報告書により、本品の有効性及び安全性を評価することは受け入れ可能と判断した。

- 1993 年の初回承認以降、本品の豊富な使用実績において、その安全性に大きな問題は認められておらず、本申請に当たって機器の設計にも変更が無いため、追加適応に使用する場合以外の、製品や手技上の安全性に大きな懸念は想定されないこと。
- 先進医療 B 試験は、あらかじめ被験者の選択基準及び除外基準並びに術前及び術後の検査、薬物治療の条件を含めた治療プロトコルが詳細に設定されており、有効性に関しては主要評価項目として生存率が評価され、安全性に関しては収集された個別症例のデータに基づき有害事象を評価可能である。探索的な結果であるものの、得られた成績に基づき市販後

の有効性及び安全性について一定の推定が可能なこと。

- 先進医療 B 試験はヘルシンキ宣言及び「臨床研究に関する倫理指針」に則って実施され、倫理的配慮がされている。また、データの信頼性確保のため、申請者主導で原資料の直接閲覧や監査を含むデータ信頼性確保のための対策が講じられたこと。
- 仮に先進医療 B 試験と同規模の新たな治験を実施する場合、完了までに 7~8 年を要すると想定される。日本呼吸器学会から要望書が提出されており、本品の臨床上のニーズは高い。これらを踏まえると、現時点で存在する先進医療 B 試験の成績等を基に、条件付き承認制度の下、十分な安全対策をした上で、本品を早期に導入することで、薬物治療以外に有効な治療法が無く、予後不良の IPF 急性増悪に対する新しい治療選択肢とすることの有効性はあると考えられること。

(2) 先進医療 B 試験について

1) 外部参照値の妥当性

先進医療 B 試験における外部参照値（既存の治療法の 4 週生存率上限である 40%）の妥当性について、申請者は、以下のとおり説明した。

先進医療 B 試験の計画段階では、文献^{11,14}に記載されている 4 週生存率を根拠に、外部参照値は 40%と設定された。また、本一変申請に当たって、外部参照値の妥当性の検討のため、既存文献を網羅的に検索を行った結果、最大で 42%であった。さらに、XXXXXXXXXXの診療データベースに登録されている患者情報を基に、近年（2014 年~2019 年）の IPF 急性増悪の 4 週生存率を確認した結果、平均で 33.9%であった。以上の通り、比較対象として適切な文献及び XXXXXXXXXX が保有するデータベースを基に算出した 4 週生存率はいずれも 40%より低値又はほぼ同等であったことから、先進医療 B 試験で設定した 4 週生存率の外部参照値 40%は妥当な設定と考えた。

総合機構は、IPF 急性増悪の 4 週生存率が、近年、向上しているとの薬物治療に関する報告¹⁵も確認できるものの、試験当時としては妥当な設定値であることから、先進医療 B 試験で設定した 4 週生存率の外部参照値 40%は受入れ可能と判断した。

2) 実施された既存治療の妥当性

先進医療 B 試験では、既存治療に関してステロイドパルス療法、好中球エラスターゼ阻害薬及び免疫抑制剤について使用薬剤及び用法用量をあらかじめ試験計画に規定しており、登録症例は試験計画に従った薬物治療を行った上で、本治療が開始された。総合機構は、先進医療 B 試験における薬物治療の内容の妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

先進医療 B 試験の臨床研究実施計画書に既定の薬物治療は、「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き（第 2 版）」¹⁶に記載されている薬物治療を踏まえ、当該試験に参加する医療機関の呼吸器専門医により検討された。当該手引きの薬物治療の項の冒頭には、「IPF 急性増悪に明らかに有効

といえる薬物治療は確立していない」とあり、また、ステロイドパルス療法の開始用量においても「1,000 mg/日で開始することが多い」と表現され、明確な投与規定量ではなく情報提供程度の記載に留まっている現状が示す通り、当該疾患に対する治療は各医療機関それぞれが試行錯誤を重ね、患者の病態等に併せて薬物治療はじめ各種の治療行為を行っているのが実態である。

その上で、先進医療 B 試験という臨床研究を進めるにあたり、治療背景を平準化するため治療内容には一定の統一性を持たせる必要が生じ、両施設における治療実態を加味し、薬物治療に対する規定を臨床研究実施計画書に設けた。その結果、参照した手引きに準じて当該試験における薬物治療が設定されたが、ステロイドパルス療法については当該手引きにも明確な投与量規定は無いことを受け、参加施設における治療実態を踏襲し、開始用量を 500 mg/日と設定した。

総合機構は、ガイドラインの内容を踏まえ、実施された既存治療の内容は適切であったと専門協議での議論を踏まえ判断した。また、既存治療に関してステロイドパルス療法、好中球エラスターゼ阻害薬及び免疫抑制剤の使用薬剤及び用法用量を規定したことは適切であり、ステロイドの開始用量については、500 mg/日で開始した報告¹⁷もあることから、申請者の説明は受入れ可能と判断した。

(3) 本品の有効性及び安全性について

1) 有効性

探索的な結果ではあるものの、先進医療 B 試験において、4 週生存率が既存治療の成績を上回り、酸素化能や胸部画像所見の改善が認められていた。加えて、他の文献においても、先進医療 B 試験と同様の成績が得られていることから、本品の有効性は一定程度認められると総合機構は判断した。

2) 安全性

先進医療 B 試験では、本品と因果関係が否定できない重篤な有害事象として脳梗塞が 1 例発生した。当該脳梗塞は、手技起因の空気塞栓である可能性は否定できないと判定されたが、発生した症例は高血圧等の合併症を有する脳梗塞ハイリスク患者であったことから、IPF 急性増悪による全身状態の悪化に伴う脳梗塞である可能性も想定されると考える。脳梗塞は現時点での発生件数が 1 例のみであることから、注意事項等情報で情報提供のうえ、ト項で後述する医療機器リスク管理計画により発生状況を確認すると共に、必要に応じて追加の対応を行うことが必要と考える。その他の重篤な有害事象については、本品との因果関係が否定されており、因果関係が否定できなかった有害事象の転帰も良好であった。本品の文献報告においても安全性に関する特段の懸念は認められないことから、追加適応における本品の安全性は臨床的に許容可能と総合機構は判断した。

以上の 1)、2) を踏まえ、総合機構は、探索的な評価であるものの、IPF 急性増悪患者における本品の有効性及び安全性は示唆されたと考える。本品の対象となる患者は、薬物治療以外の有効な治療法が無く、薬物治療で奏効しない場合は、比較的短期間で予後不良となる重症患者であることを踏まえると、新たな治療選択肢の臨床上のニーズは高いと考える。現時点において、本品

の当該疾患におけるエビデンスは限られているが、条件付き承認制度の下、ト項で後述する十分な市販後安全対策を施すことで、当該疾患における本品のリスク・ベネフィットバランスが確保可能であることを前提とすれば、本品の有用性はあると、専門協議での議論を踏まえ、総合機構は判断した。

(4) 対象患者と使用目的について

1) 対象患者について

申請者は、以下の理由で、先進医療 B 試験では除外されていた誘因のある IPF 急性増悪患者及び P/F 比 300 以上の患者を追加適応に含めることは妥当と説明した。

先進医療 B 試験が開始された後、2016 年の国際作業部会レポート¹⁸発行以降は誘因のある患者も IPF 急性増悪と診断されるようになっており、その後に誘因の有無に関わらず IPF 急性増悪発症後の病態に違いはなく、治療法及び予後に差が無いことが報告されている^{19,20}。また、Okuda らの報告²¹では、誘因あり (10 例) 及び誘因なし (29 例) の患者群に対して本治療を実施した結果、両群間では予後に有意な差は認めなかった。上述のレポート発行以前にも、感染を契機に急性増悪を起こした患者に対し、本品を使用し有効であった報告がされている^{22,23,24}。これは、以前より IPF 急性増悪の治療の一環として抗菌薬の投与が経験的に行われていることから、従前の診断基準によって原因不明の (誘因なしと推察される) IPF 急性増悪の場合であっても、感染等を契機とした患者が実際には一定数いたことが推察される。急性増悪に至る機序も特定されていないが、その原因物質としてエンドトキシンのほか、白血球やサイトカイン等が知られており、本品はエンドトキシンに加えて、これらの物質を除去することが示唆されている^{25,26,27}ことから、治療原理上、感染を含む誘因ありの患者に対しても誘因なしの患者と同様に本品は有効と考える。さらに、本品は 1993 年に既存適応に対する承認を受け、今日までに約 [] 例に使用された実績を有しているほか、実臨床においてはグラム陰性菌による感染症だけでなく、グラム陽性菌²⁸、インフルエンザウイルス^{29,30,31}、新型コロナウイルス^{32,33}等による重症感染症にも使用された報告がある。これらの感染症に使用された症例を含めた市販後安全性情報において、「感染症の悪化」や「白血球減少」に関する不具合・有害事象発生率は 0.0015% ([] 例) のみであり、限りなく低い。以上から、IPF 急性増悪の発症機序は未だ明確ではないが、本品の治療原理や知見を踏まえると、誘因なしの IPF 急性増悪に対する本品の治療効果は、感染を含む誘因ありの場合にも期待でき、誘因ありの患者を対象としても感染症の悪化につながるような有害事象は発生しにくいと考える。

P/F 比 300 以上の患者に対しては、本品を使用した報告^{11,34}があるものの、先進医療 B 試験では客観的な基準をもって呼吸不全患者を登録するため、P/F 比が 300 以上の患者を除外していた。また、先進医療 B 試験で登録された患者及び既存の報告で本治療を実施した IPF 急性増悪患者の P/F 比を考慮すると、本治療は比較的重症な患者に対して実施されており、P/F 比 300 未満であることを一つの目安とすることは適切と考える。しかし、P/F 比は治療状況により刻一刻と変動するものであり、また、P/F 比は PaCO₂ 値が反映されておらず、実際の P/F 比から想定される状態より呼吸困難が強く現れる状況も想定される。IPF 急性増悪が希少疾病であり薬物治療以外の治療法が無い現状を考慮すると、上述の患者に対しても、本品による治療を行いたいとする臨床現場の要望は非常に強い。したがって、先進医療 B 試験には含まれていなかった P/F 比 300 以上の患者も追加適応に含めて差支えないと考える。

総合機構は、専門協議での議論も踏まえ、以下のように判断した。

上述の患者に対する有効性及び安全性に大きな懸念が無いとの申請者の説明は受け入れ可能と考える。以下の点から、疾患の重篤性及び本品へのニーズを踏まえ、ト項で後述する医療機器リスク管理計画の設定を前提としてこれらの患者を追加適応に含めることは可能と判断した。

- 誘因のある IPF 急性増悪患者に関しては、現在は誘因の有無で治療方針が変わらず、本品使用例を含めて成績に差が無いことが報告されており、また、既存適応において、本品の使用による感染症悪化の発生率が低く、作用機序からも、誘因のある IPF 急性増悪患者に本品を使用しても感染症悪化のリスクは低いと考えられること。
- P/F 比については、先進医療 B 試験と比較し軽症例に使用される可能性はあるが、P/F 比が急変し得る IPF 急性増悪の病態を踏まえると、P/F 比 300 以上であっても既存治療が奏効しない患者であれば、本品を使用するベネフィットが期待できること。加えて、安全性に大きな懸念が無いとの少数例での報告もあり、先進医療 B 試験よりもリスクが上昇する懸念は無いと考えられること。

2) 使用目的又は効果について

先進医療 B 試験において、本品の有効性及び安全性が示唆された対象患者は、薬物治療の実施後も重症な酸素化障害 (P/F 値：平均 198.1) を呈する患者であった。IPF 急性増悪に対する標準治療は薬物治療であり、本品を用いた治療の侵襲及びエビデンスは限られていることを考慮すると、本品の臨床的位置づけは、薬物治療を実施しても奏効しない患者に対して、その予後や呼吸状態の改善の可能性がある新たな治療選択肢と考える。これらを踏まえ、本品の「使用目的または効果」は、下記の通りとすることが適切と総合機構は判断した。なお、IPF 急性増悪の定義は、今後のエビデンスの蓄積によりガイドライン等の改訂も想定され、本品を使用すべき具体的な患者条件についても、本品の使用成績調査の結果により修正が必要となる可能性があることから、使用目的には明記せず、関連学会が策定する適正使用基準に規定することが適切と判断した。

【使用目的又は効果】(下線部：本一変申請の対象)

本品は、以下の患者を対象として病態の改善を図るものである。

- (1) エンドトキシン血症に伴う重症病態あるいはグラム陰性菌感染症によると思われる重症病態の患者に対して治療を行い、病態の改善を図るものである。
重症病態とは、通例、次の条件の 2 つ以上を満たすものを指す。
 - 体温 $> 38^{\circ}\text{C}$ または $< 36^{\circ}\text{C}$
 - 心拍数 > 90 回/分
 - 呼吸数 > 20 回/分 または $\text{PaCO}_2 < 4.3 \text{ kPa (32 torr)}$
 - 白血球数 $> 12000/\text{mm}^3$ 、 $< 4000/\text{mm}^3$ または 10% 以上の桿状核好中球を含む場合
- (2) 既存治療が奏効しない特発性肺線維症の急性増悪の患者

ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製

造販売後調査等の計画に関する資料

<提出された資料の概略>

条件付き承認制度を利用した本一変申請に当たって医療機器リスク管理計画（案）が提出された（表 17）。また、医療機器リスク管理計画の一部として実施予定の本品に関する使用成績調査計画（案）は表 18 の通りである。

表 17 医療機器リスク管理計画（案）の概要

医療機器リスク管理計画の概要	
安全性検討事項	重要な特定されたリスク：血液浄化器入口での圧上昇
	重要な潜在的リスク： 1. 血小板減少 2. アレルギー、ショック、アナフィラキシー・ショック 3. 脳梗塞 4. 血栓症、塞栓症
	重要な不足情報*：IPF 誘因のある患者
有効性検討事項	<ul style="list-style-type: none"> • IPF 急性増悪後 4 週時点の生存率 • IPF 急性増悪後 12 週時点の生存率（本品非使用症例と比較） • 酸素化能（P/F 比、AaDO₂）の本治療の実施前後の変化量 • 胸部画像の改善効果（X 線画像又は HRCT 画像） • 血中 LDH の本治療の実施前後の変化量 • 血中 CRP の本治療の実施前後の変化量 • 人工呼吸器の使用期間 • KL-6、SP-D、フェリチン及び D-dimer の本治療の実施前後の変化量 • IPF の急性増悪の誘因のある患者とない患者における有効性の比較
医療機器安全性監視計画の概要	
通常の医療機器安全性監視活動	自発報告、文献・学会情報、外国措置報告等の安全管理情報の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び安全確保措置の実行
追加の医療機器安全性監視活動	使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要	
	使用成績調査
リスク最小化計画の概要	
通常のリスク最小化活動	注意事項等情報による情報提供、注意喚起
追加のリスク最小化活動	<p>適正使用管理活動 <適正使用基準の主な項目> <u>患者選択基準</u> IPF 急性増悪患者のうち、以下の条件を全て満たす患者のみを本治療の対象とし、使用成績調査にてデータ登録を行い、評価する。なお、急性増悪の判断基準は以下の通りとする。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本治療実施前の P/F 比が 300 未満の患者 2. 既存治療（ステロイドパルス療法とはじめとする薬物治療等）を開始した上で、本治療が必要と判断される患者 <p>【IPF 急性増悪の判断基準】 IPF の経過中に、1 か月以内の経過で、①呼吸困難の増強、②HRCT 所見で蜂巢肺所見+新たに生じたすりガラス影・浸潤影、③PaO₂ の低下（同一条件下で PaO₂ 10 mmHg 以上）の全てが見られる場合を急性増悪とする。</p> <p><u>実施体制</u> IPF 急性増悪症例に対する本治療の実施は、疾患の診断、治療法の選択、体外</p>

	<p>循環の実施など各領域における専門的な知識、経験を有する医療従事者による連携が必須である。したがって、使用成績調査の各実施施設において以下の条件を全て満たす体制が整っていることが必要である。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 対象患者を選択する医師は、日本呼吸器学会の専門医もしくはそれに準じる IPF 及び IPF 急性増悪に関する専門知識を十分に有し、かつ、血液浄化療法に関連する知識及び経験を有していること。 2. 本治療の実施に際しては、対象患者を選択する医師のみではなく、血液浄化療法に関する十分な知識・治療経験を有する医師、臨床工学技士らによる複数診療科の連携の下実施すること。 <p>実施施設</p> <p>条件付き承認制度の趣旨を理解し、使用成績調査に必要なデータ登録を遅滞なく実施することに同意する施設であり、かつ、以下の施設基準を全て満足する施設のうち、日本呼吸器学会の構成員からなる評価委員会が認定した施設。</p> <p><施設基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 呼吸器内科を標榜している保険医療機関であること 2. 日本呼吸器学会専門医である常勤の医師が1名以上配置されていること 3. IPF 患者を年間20例以上診療している施設であること 4. 血液浄化療法に精通した常勤の臨床工学技士が1名以上配置されていること 5. 血液浄化療法実施のための多用途血液処理用装置等を有しており、適切に保守管理がなされていること 6. 血液浄化療法に伴い一般的に生じ得る事象（血圧低下等）に対処可能な診療体制を有していること 7. 血液浄化療法を年間10例以上実施している施設であること
--	--

※医療機器リスク管理計画を策定した時点では十分な情報が得られておらず、製造販売後の当該医療機器等の安全性を予測する上で不足している情報。

表 18 使用成績調査計画（案）の概要

項目	内容
対象患者	<p>本品の使用目的又は効果である IPF 急性増悪に対して本品が使用された患者全例。</p> <p>比較対象として収集する本品非使用症例（本一変申請の承認前の IPF 急性増悪症例）が、IPF 急性増悪発症が本一変申請の承認日に近い順に本品使用症例1例につき3例を調査対象として収集する。</p> <p>但し、本品非使用症例については、ニンテダニブエタンスルホン酸塩国内販売開始日以降の IPF 急性増悪症例のみを調査対象とする。</p>
目標症例数	<p>第三段階までの目標登録症例数を190例とする。</p> <p>比較対象となる本品非使用症例については、調査対象施設における本一変申請承認前の IPF 急性増悪患者を収集対象とし、その目標登録症例数を570例とする。</p>
症例数の設定根拠	<p>本品使用症例の4週生存率を70%、本品非使用症例の4週生存率を55%と仮定した上で脱落等を考慮し、190例とした。</p>
調査予定施設数	日本呼吸器学会が設定する適正使用基準を満たす施設
観察時期	12週間
総調査期間	6年（症例登録期間：4.5年間、観察期間：12週間、調査票回収期間：6か月、調査データの固定・解析・申請準備期間：9か月）
重点調査事項	<p>安全性：血液浄化器入口での圧上昇、血小板減少、アレルギー、ショック、アナフィラキシー・ショック、脳梗塞、血栓症、塞栓症、誘因のある IPF 急性増悪患者、医療機器リスク管理計画の有効性に関する検討事項（本調査の主要有効性評価項目、副次有効性評価項目）、及び死亡</p>
主な解析項目	<p>(1) 安全性に関する項目</p> <p>機器異常の発生状況、有害事象の発現状況（全般、重点調査事項別）</p>

	<p>(2) 有効性に関する項目</p> <p>【主要評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> IPF 急性増悪後 4 週時点の生存率 <p>【副次有効性評価】</p> <ul style="list-style-type: none"> IPF 急性増悪後 12 週時点の生存率（本品非使用症例と比較） 酸素化能（P/F 比、AaDO₂）の本治療の実施前後の変化量 胸部画像の改善効果（X 線画像又は HRCT 画像） 血中 LDH の本治療の実施前後の変化量 血中 CRP の本治療の実施前後の変化量 人工呼吸器の使用期間 KL-6、SP-D、フェリチン及び D-dimer の本治療の実施前後の変化量 IPF 急性増悪の誘因のある患者とない患者における有効性の比較
<p>調査の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> 重要な未知の不具合の発生が示唆された場合、不具合発生頻度の大幅な増加が見られた場合、安全性及び有効性に何らかの問題点が見出された場合並びに異質な不具合の発生が示唆された場合には、注意事項等情報の改訂要否を検討する。 新たな安全性検討事項の有無を含めて、本調査の計画内容の変更要否を検討する。 新たな安全性検討事項を追加する場合、これに対するリスク最小化活動の策定要否を検討する。
<p>調査の実施状況及び得られた結果の評価、又は総合機構への報告を行う節目となる予定の時期及びその根拠</p>	<ul style="list-style-type: none"> 第二段階移行時。第一段階の最初の 20 例の本品使用症例での有効性、安全性の確認。 第三段階移行時。本品使用症例 110 例以上での有効性、安全性の確認。 1 年ごとの定期報告時。不具合等安全性情報について包括的な検討を行う。 使用成績評価時。
<p>その他</p>	<p>【実施計画書の改訂】</p> <p>実施期間中は進捗状況、脱落症例数、未知・重篤な不具合の発生、特定の不具合の発生率の大幅な増加、調査項目の妥当性等について常時把握し、必要が生じた場合には実施計画書を見直し、改訂を行う。</p> <p>また、調査期間中に、使用目的又は効果の一部変更承認等を受けた場合にも、実施計画書の改訂の要否を検討し、必要に応じ改訂を行う。</p> <p>【日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会と連携した安全性と有効性の確認】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本品の安全性を確保し、使用成績に応じたリスク対策を適切に実施するため、本品を使用する施設、適用患者を段階的に拡大する。 <ul style="list-style-type: none"> 第一段階として、P/F 比 300 未満の IPF 急性増悪患者を対象に 8 施設程度に限定して導入を行う。最初の 20 例の 4 週時点生存率が、40%を下回らなければ、有効性に問題が無いと判断し、安全性にも大きな懸念が無いことが評価委員会で判断されれば、第二段階へ移行する。 第二段階では 16 施設程度まで施設拡大する。本品使用例 110 例以上での 4 週生存率について、傾向スコアを用いた本品非使用例の 4 週生存率との比較を行い有効性を判断する。更に、安全性に大きな懸念が無いことが評価委員会で判断されれば、第三段階へ移行する。 第三段階では、P/F 比 300 以上の IPF 急性増悪患者を適用対象に追加する。傾向スコアを用いた本品非使用例の 4 週生存率との比較を行い有効性を判断する 次段階への移行条件を達成できなかった場合は、日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会及び総合機構と協議を行った上で、使用成績調査実施計画、医療機器リスク管理計画、及び適正使用基準について内容の見直しを行う。 製造販売業者は、半年に 1 回本品使用患者で発現した不具合及び有害事象の情報を集計し、評価委員会へ報告する。また、1 年ごとの定期報告時、使用

	<p>成績評価申請時の有効性及び安全性に関する情報を評価委員会へ報告する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 本品の使用継続の可否、対象患者、適正使用基準の見直し、実施施設の拡大の可否や追加の安全対策の必要性について日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会及び総合機構と協議し、最終判断を行う。
--	--

へ項の<総合機構における審査の概要>「(3) 本品の有効性及び安全性について」で上述のとおり、本一変申請で適応に追加される IPF 急性増悪に対する本品の有効性及び安全性に関する臨床データは限られている。また、本品の既存適応である敗血症と IPF 急性増悪では、その診察や治療を行う医師が異なる。したがって、IPF 急性増悪に対する本品を用いた治療を安全かつ有効に導入するために必要となる医療機器リスク管理計画の主な要点は(1)実施医及び実施施設基準の設定と医療従事者へのトレーニング、(2)市販後使用成績を活用したリスク管理、及び(3)対象患者と使用施設の段階的拡大と考える。各要点に関して、申請者は以下のとおり説明した。

(1) 実施医及び実施施設基準の設定と医療従事者へのトレーニング

追加適応に対する本治療は、疾患の診断、既存治療法の選択、体外循環の実施等各領域に関する専門的な知識及び経験を有する医療従事者による連携が必須である。したがって、使用成績調査の各実施施設では以下の条件を全て満たす体制が構築されていることが日本呼吸器学会の策定する適正使用基準で求められている。

- 対象患者を選択する医師は、日本呼吸器学会の専門医もしくはそれに準じる IPF 及び IPF 急性増悪に関する専門知識を十分に有し、かつ、血液浄化療法に関連する知識及び経験を有していること。
- 本治療に際しては、対象患者を選択する医師のみではなく、血液浄化療法に関する十分な知識・治療経験を有する医師・臨床工学技士らによる複数診療科の連携の下実施すること。

なお、追加適応に関する医療従事者へのトレーニングについて、追加適応に対して本治療を実施する場合、既存適応と比べて使用時間が長い等の相違点はあるものの、以下の点を踏まえると、注意事項等情報や適応患者の考え方、疾患特有の留意事項等をまとめた資料を配布・情報提供することで十分に周知可能な範囲であり、改めての座学及びハンズオンの実施は不要と考える。

- 本品は 1993 年の敗血症に対する承認取得以降、長年臨床現場で使用されてきており、既存適応における使用方法が既に周知されていること。
- 適正使用基準で対象患者を選択する医師のみではなく、血液浄化療法に関する十分な知識や IPF の診療経験を有する医師、臨床工学技士らによる複数診療科の連携の下、IPF 急性増悪に対して本治療を実施することを規定していること。

(2) 市販後使用成績を活用したリスク管理

表 18 の使用成績調査を実施した上で、得られた成績から適切にリスク分析を行う目的で、評価委員会によるデータモニタリングを行うこととしている。1 年に 1 回、追加適応に対して本品を使用した患者で発現した不具合及び有害事象の情報を集計し、評価委員会及び総合機構に報告する。また、本品使用継続の可否、適正使用基準の見直し、追加の安全対策の必要性について日本呼吸器学会及び総合機構と協議する。さらに、患者向け説明資料を改訂する場合も評価委員会に報告する。

(3) 対象患者と使用施設の段階的拡大

市販後は本品の有効性及び安全性を確保し、使用成績に応じたリスク対策を適切に実施するため、実施施設及び対象患者を段階的に拡大する。第一段階として、P/F 比 300 未満の IPF 急性増悪患者を対象に、少数施設に限定して初期導入を行う。初期導入施設で登録された 20 例での有効性及び安全性に大きな懸念が無く、施設拡大が可能と判断された場合は第二段階へ移行する。第二段階移行後の評価委員会において、第一段階及び第二段階での本品の有効性及び安全性に大きな懸念が無いことを確認できた場合、第三段階へ移行し P/F 比 300 以上の患者を対象に追加する。対象患者及び実施施設の拡大の可否については、「(2) 市販後使用成績を活用したリスク管理」と同様に日本呼吸器学会及び総合機構と協議する。

<総合機構における審査の概要>

本品は、条件付き承認制度を利用し、限られた臨床データによりその有効性及び安全性を評価した、IPF 急性増悪に対する直接血液灌流療法に使用する本邦初の医療機器である。したがって、追加適応の導入に当たっては、十分なリスク管理体制を構築した上で、追加適応の有効性及び安全性にかかるデータを適切に収集し、分析と日本呼吸器学会及び総合機構へ分析結果の共有を迅速に行い、必要な追加のリスク低減化措置を速やかに講じていくことが、本品を用いた治療の有効性及び安全性の確保に不可欠と考える。

総合機構は、以下の点を踏まえ、申請者が設定した医療機器リスク管理計画については、関連学会が策定する適正使用基準や使用成績調査を活用し、本品の有効性及び安全性を確保する計画となっていることから、妥当と判断した。

[実施医及び実施施設基準の設定と医療従事者へのトレーニングについて]

本品の対象となる IPF 急性増悪は、IPF の慢性経過中に急速な進行が認められる病態であり、感染による肺炎等の他疾患との鑑別を慎重に行う必要のある疾患であることから、IPF を含む呼吸器疾患に対する診断や診療の十分な実績を有する医師と、血液浄化療法に精通した医療従事者の関与が必要と考える。関連学会が策定した実施施設及び術者基準については、これらの要件を満たしていることから妥当と判断した。

使用時間が延長する以外に既存適応との手技上の差分が無く、実施施設は本品を含む血液浄化療法の経験がある施設に限定されることから、本品に関するハンズオンのトレーニングは不要とし、本品を用いた治療に関連する留意事項については、注意事項等情報や資材の配布等により周知徹底するとして申請者の方針は受入れ可能と判断した。

[市販後使用成績を活用したリスク管理]

IPF 急性増悪における本品の有効性及び安全性に関する臨床データは限られていることから、本品の使用成績調査で得られた成績を速やかに分析し、必要に応じて、追加対応を適宜講じる必要がある。提出された使用成績調査計画案は、先進医療 B 試験や IPF の予後予測因子³を踏まえた評価項目が設定されていること、IPF 急性増悪の一般的な生存期間（2 か月以内¹）を踏まえた観察期間が設定されていることから、妥当と考える。また、同一施設内における本品承認前後で

の治療成績を比較するとして解析方法及び症例数の設定についても、以下の点を踏まえ、受入れ可能と判断した。

- 本品の導入後は本品が優先して使用される見込みがあり、本品の導入前後で非使用症例の患者背景が異なることが想定されること。
- **IPF** 急性増悪に対して十分なエビデンスの蓄積された治療法が無いことから、施設間で実施する既存治療の違いによる患者背景の差分が発生することが想定されること。
- 最新の治療実態を反映できるよう、非使用症例の成績を収集する時期を **IPF** の治療薬である「オフエブカプセル 100mg/同カプセル 150mg」の承認後としていること。

[対象患者と使用施設の段階的拡大]

へ項の<総合機構における審査の概要>「(4)1 対象患者について」で上述したとおり、市販後における本品の対象患者には、先進医療 **B** 試験では除外された背景の患者も含まれる。先進医療 **B** 試験のデータが限定的であったことから、本品の市販後の有効性及び安全性を確保するためには、まずは先進医療 **B** 試験と同等の重症患者を対象として本品の有効性及び安全性を確認する必要があると考え、段階的に使用成績を確認し、日本呼吸器学会及び総合機構と協議の上で適用対象を拡大するよう申請者へ指示し、申請者はこれを了承した。

提出された使用成績調査計画案（表 18）では、使用成績調査の第一、二段階として、先進医療 **B** 試験と同じ P/F 比 300 未満の患者における本品の有効性及び安全性を統計学的に評価した後に、第三段階として、P/F 比 300 以上の患者も対象として評価を実施するとされていることから受入れ可能と判断した。

以上より、総合機構は、専門協議での議論も踏まえ、申請者が提示した医療機器リスク管理計画（案）については妥当と判断し、これを承認条件 1 として付すこととした。また、実施医及び実施施設に関する基準の設定と医療従事者への情報提供に関する要件を承認条件 2、使用成績調査の実施を承認条件 3 として付すことが妥当と判断した。なお、医療機器リスク管理計画については、本品の市販後の使用成績に応じて、見直しを適宜行うことも必要と考える。

3. 総合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総合機構の判断

<適合性書面調査結果に対する総合機構の判断>

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、総合機構は、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障のないものと判断した。

4. 総合評価

本一変申請は、条件付き承認制度を利用し、**IPF** 急性増悪患者に対する本品の適応を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請である。本品の審査における主な論点は、(1)本品の有効性及び安全性、(2)対象患者、(3)医療機器リスク管理計画であり、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

(1) 本品の有効性及び安全性

本品を用いた先進医療 B 試験において、4 週生存率が既存治療の成績を上回り、酸素化能や胸部画像所見の改善が認められ、安全性も大きな懸念は無かった。また、他の文献においても、先進医療 B 試験と同様の成績が得られたことから、探索的な結果であるものの、IPF 急性増悪患者における本品の有効性及び安全性は示唆されたと考える。本品が対象とする IPF 急性増悪患者には薬物治療以外の治療法が無く、薬物治療で奏効しない場合は予後不良となる重症患者であることを踏まえると、新たな治療法の臨床的ニーズは高いと考える。現時点における本品の臨床データは限られているが、条件付き承認制度に基づき十分な市販後安全対策を行うことで、本品のリスク・ベネフィットバランスは確保可能であり、既存治療での効果が得られない患者に対する有用な治療法になり得ると判断した。

(2) 対象患者

先進医療 B 試験には含まれていなかった誘因のある IPF 急性増悪及び P/F 比 300 以上の患者について、本品のリスク・ベネフィットバランスは先進医療 B 試験の対象患者と著しく異なることは想定されないと判断した。また、疾患の重篤性及び本品へのニーズ、並びに条件付き承認制度の趣旨に鑑みて、医療機器リスク管理計画のもとで市販後に本品の有効性・安全性（リスク・ベネフィットバランス）を十分評価する前提において、上述の患者を適応に含めることは可能と判断した。ただし、P/F 比 300 以上の患者については、製造販売直後から適応に含めて使用成績調査を行うと、試験成績に影響を及ぼすことが想定されるため、まずは先進医療 B 試験と同等の重症患者を対象とし、市販後の成績を確認後に段階的に対象患者として拡大する必要があると判断した。

(3) 医療機器リスク管理計画

本品は、条件付き承認制度を利用し、IPF 急性増悪に対する直接血液灌流療法に使用する本邦初の医療機器である。したがって、本品を導入するに当たっては、十分なリスク管理体制を構築した上で、本品の有効性及び安全性のデータの分析と日本呼吸器学会及び総合機構へ分析結果の共有を迅速に行い、必要に応じて、追加のリスク低減化措置等を速やかに講じていくことが、本品を用いた治療の有効性及び安全性の確保には不可欠と考えることから、これを承認条件 1 として付すこととした。

本品を有効かつ安全に導入するためには、IPF 急性増悪患者に対する診断及び治療の経験と実績のある医師が適切な患者を選択し、本品を含む血液浄化療法の実績がありかつ IPF の診療体制が整った医療機関で本品を用いた治療が行われることが重要と考える。関連学会が定める適正使用基準の遵守も重要となることから、これらを承認条件 2 として付すことが妥当と判断した。

IPF 急性増悪に対する本治療の臨床データは限定的であることから、本品の有効性及び安全性、使用状況等を使用成績調査により慎重に確認しながら、本品を使用する医師及び医療機関、連携する関連学会や総合機構に治療成績を定期的に情報提供した上で、さらなるリスク低減化と適正使用を推進することが必要と判断し、これを承認条件 3 として付すこととした。

本品に設定された医療機器リスク管理計画は、使用成績調査を活用し、日本呼吸器学会と連携して本品の有効性及び安全性を確保できる計画となっていることから、条件付き承認制度に基づ

く本品の医療機器リスク管理計画として妥当と判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下の使用目的で、承認して差し支えないと判断した。なお、本一変申請にて追加となる使用目的を下線にて示す。

<使用目的>

本品は、以下の患者を対象として病態の改善を図るものである。

- (1) エンドトキシン血症に伴う重症病態あるいはグラム陰性菌感染症によると思われる重症病態の患者

重症病態とは、通例、次の条件の2つ以上を満たすものを指す。

- 体温 > 38°C または < 36°C
- 心拍数 > 90 回/分
- 呼吸数 > 20 回/分 または PaCO₂ < 4.3 kPa (32 torr)
- 白血球数 > 12000 /mm³、< 4000 /mm³ または 10%以上の桿状核好中球を含む場合

- (2) 既存治療が奏効しない特発性肺線維症の急性増悪の患者

<承認条件>

特発性肺線維症の急性増悪

1. 医療機器リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 特発性肺線維症の急性増悪に関連する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品を用いた治療に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう、関連学会との協力により作成された適正使用基準の周知、情報提供等必要な措置を講ずること。
3. 一定数の症例が集積されるまでの間は、本品を使用する症例全例を対象として使用成績調査を行い、その成績を定期的に医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ、関連学会と連携の上で適切な措置を速やかに講ずること。

本品は、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。また、使用成績調査の対象と指定し、使用成績評価の調査期間は6年とすることが妥当と判断した。

本件は医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当であると判断する。

以上

引用文献

- 1 厚生労働省ウェブサイト 平成 27 年 1 月 1 日施行の指定難病（告示番号 1～110） 85 特発性間質性肺炎、<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000198066.docx>
- 2 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会、特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き（改訂第 4 版）、2022、第 I 章
- 3 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会、特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き（改訂第 4 版）、2022、第 III 章
- 4 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究班 特発性肺線維症の治療ガイドライン作成委員会」、特発性肺線維症の治療ガイドライン、2017
- 5 Tsushima K *et al.* Direct hemoperfusion using a polymyxin B immobilized column improves acute respiratory distress syndrome. *J Clin Apher.* 2002;17(2):97-102.
- 6 Nakamura T *et al.* Effect of polymyxin B-immobilized fiber on blood *metalloproteinase-9* and tissue inhibitor of *metalloproteinase-1* levels in acute respiratory distress syndrome patients. *Blood Purif.* 2004;22(3):256-60.
- 7 Tsushima K *et al.* Effects of PMX-DHP treatment for patients with directly induced acute respiratory distress syndrome. *Ther Apher Dial.* 2007 Apr;11(2):138-45.
- 8 Seo Y *et al.* Beneficial effect of polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) hemoperfusion treatment on acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med.* 2006;45(18):1033-8.
- 9 Hara S *et al.* Direct hemoperfusion using immobilized polymyxin B in patients with rapidly progressive interstitial pneumonias: a retrospective study. *Respiration.* 2011;81(2):107-17.
- 10 Kono M *et al.* Evaluation of different perfusion durations in direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber column therapy for acute exacerbation of interstitial pneumonias. *Blood Purif.* 2011;32(2):75-81.
- 11 杉山 幸比古 *et al.*、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究班研究報告書、2011
- 12 田口 善夫 *et al.*、IPF 急性増悪に関する一次アンケート調査 厚生科学特定疾患対策研究事業びまん性肺疾患研究班平成 23 年度報告書、2012
- 13 Abe S, *et al.* Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) treatment for idiopathic pulmonary fibrosis with acute exacerbation: a multicenter retrospective analysis. *Intern Med.* 2012;51(12):1487-91.
- 14 Saydain G *et al.* Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Sep 15;166(6):839-42.
- 15 Kondoh Y *et al.* Thrombomodulin Alfa for Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. A Randomized, Double-Blind Placebo-controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 May 1;201(9):1110-1119.
- 16 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会、特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き（改訂第 2 版）、2011
- 17 Kondoh Y *et al.* Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest.* 1993 Jun;103(6):1808-12.

- 18 Collard *et al.* Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Aug 1;194(3):265-75
- 19 Yamazoe M *et al.* Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a 10-year single-centre retrospective study. *BMJ Open Respir Res.* 2018 Oct 9;5(1):e000342.
- 20 Teramachi R *et al.* Outcomes with newly proposed classification of acute respiratory deterioration in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2018 Oct;143:147-152.
- 21 Okuda R *et al.* Newly defined acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with surgically-proven usual interstitial pneumonia: risk factors and outcome. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2019;36(1):39-46.
- 22 蔵原美鈴 *et al.* 間質性肺炎の急性増悪に対するエンドトキシン吸着療法の試み、エンドトキシン血症救命治療研究会誌、2005; 9 巻、224-228
- 23 石本裕士 *et al.* 【急性血液浄化法によるメディエーター制御の最近の動向】間質性肺炎の急性増悪に対する PMX を用いた血液浄化療法の有効性、ICU と CCU、2007;31 巻、79-81
- 24 Komatsu M *et al.* Direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber for the treatment of the acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in patients requiring invasive mechanical ventilation. *Respir Investig.* 2017 Sep;55(5):318-322.
- 25 Abe S *et al.* Neutrophil adsorption by polymyxin B-immobilized fiber column for acute exacerbation in patients with interstitial pneumonia: a pilot study. *Blood Purif.* 2010;29(4):321-6.
- 26 Abe S *et al.* Reduction in serum high mobility group box-1 level by polymyxin B-immobilized fiber column in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with acute exacerbation. *Blood Purif.* 2011;32(4):310-6.
- 27 Oishi K *et al.* Association between cytokine removal by polymyxin B hemoperfusion and improved pulmonary oxygenation in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Cytokine.* 2013 Jan;61(1):84-9.
- 28 Nakamura Y *et al.* Potential survival benefit of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock: a propensity-matched cohort study. *Crit Care.* 2017 Jun 7;21(1):134.
- 29 Yatera K *et al.* A case of successful treatment with polymyxin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion in acute respiratory distress syndrome after influenza A infection. *Intern Med.* 2011;50(6):601-5.
- 30 Araki T *et al.* Endotoxin adsorption therapy for a patient with severe pneumonia resulting from novel influenza A (H1N1) virus infection. *Ther Apher Dial.* 2011 Apr;15(2):207-8.
- 31 Kudo K *et al.* Clinical preparedness for severe pneumonia with highly pathogenic avian influenza A (H5N1): experiences with cases in Vietnam. *Respir Investig.* 2012 Dec;50(4):140-50.
- 32 Katagiri D *et al.* Direct hemoperfusion using a polymyxin B-immobilized polystyrene column for COVID-19. *J Clin Apher.* 2021 Jun;36(3):313-321.
- 33 Kuwana T *et al.* The Characteristics of Patients with Severe COVID-19 Pneumonia Treated with Direct Hemoperfusion Using Polymyxin B-Immobilized Fiber Column (PMX-DHP). *Infect Drug Resist.* 2022 Aug 24;15:4819-4828.
- 34 Enomoto N *et al.* Treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with direct hemoperfusion using a polymyxin B-immobilized fiber column improves survival. *BMC Pulm Med.* 2015 Feb 22;15:15.