サブパック血液ろ過用補充液-Bi

第 2 部（モジュール 2）: CTD の概要（サマリー）
2.5 臨床に関する概括評価

ニプロ株式会社

目次

2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価） 4
2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 薬理学的分類 4
2.5.1.2 目標適応症の臨床的背景 4
2.5.1.3 臨床試験実施を支持する科学的背景 4
2.5.1.4 臨床開発計画 4
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 5
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 5
2.5.4 有効性の概括評価 5
2.5.5 安全性の概括評価 7
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 8
2.5.6.1 治療の背景 8
2.5.6.2 ベネフィット 8
2.5.6.3 リスク 9
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 9
2.5.6.5 補遺 10
2.5.7 参考文献 10

略号及び用語の定義一覧

略号・用語	定義
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）
FAS	Full Analysis Set，最大の解析対象集団 治験薬を使用し、有効性のデータが存在するすべての症例
PT	Preferred Term，ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J ）における基本語
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
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

2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

サブパック血液ろ過用補充液-Bi（以下、本剤又は SPB-KT）は、ろ過型及びろ過透析型人工腎臓用補充液として既承認の医薬品（承認番号：22000AMX01559000）である。本剤は慢性腎不全患者を対象として間歇的に行う透析療法を前提に処方設計された医療用配合剤である。

2.5.1.2 目標適応症の臨床的背景

救急・集中治療領域においては、心臓・循環器系を主とした手術後、敗血症、多臓器不全といった重症患者に対し、腎機能の補助、血液中の病態原因物質除去を目的とした持続的血液浄化療法（CBP）が広く行われている。CBP は主に集中治療室（ICU）で 24 時間以上持続的に行われる血液浄化療法であり、持続的血液濾過（CHF）、持続的血液濾過透析（CHDF）、持続的血液透析（CHD）などがあげられる。

前述の通り、SPB-KT は慢性腎不全患者を対象とする間欠的な透析療法を前提に処方設計された補充液であるが、長年にわたって CBP 施行時にも使用されてきた。本邦では本剤の他にサブラッド血液ろ過用補充液 BSG（扶桑薬品工業株式会社、以下、サブラッド BSG）も CBP に使用されるが、これら 2 剤の組成は Cl 濃度のわずかな違いを除いて同一である。その組成は健常人の標準的な血漿濃度とは異なるため臨床現場では K 製剤や P 製剤などを追加補充するなどして患者の病態を管理する必要があり、そういった操作に伴う医療従事者の負担軽減や誤投与による患者リスクの軽減を目的として、ニプロ株式会社では CBP 用に処方した製剤の開発を行っている。しかしながら、例えば急速な血清 K 濃度の低減が必要とされる患者に対しては、K 濃度の低い SPB-KT が有用である可能性が考えられること、また、SPB-KT は本邦で既に CBP に使用されている製剤であり、臨床現場ではその使用に関する経験が集積していることから、今後も引き続き SPB-KT を CBP に使用可能な状況とすることも臨床現場から求められている。そのため、SPB-KT を CBP に使用した際のデータを前向きに収集し、その有効性及び安全性についての評価を行うこととした。

2.5.1.3 臨床試験実施を支持する科学的背景

SPB-KT の CBP での使用における効力を裏付けるための非臨床試験として、ミニブタ両腎臓摘出モデルを用いて、CHDF 施行時の SPB-KT の効果を評価した。その結果、SPB-KT は CHDF 施行時の補充液及び透析液として、尿毒症性物質除去作用及び血清電解質濃度維持効果を有することが示された。一方、毒性試験などの非臨床試験は実施していないが、SPB-KT は CBP においても長年にわたって使用されており、有効性及び安全性に対する基礎的な知見は十分に蓄積されていると考えられるため、SPB-KT の臨床試験実施は支持されるものと判断した。

2.5.1.4 臨床開発計画

SPB-KT は既に CBP に広く用いられており、その過程で適応患者や使用液量、安全性に関する知見が集積されていることから、第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験を実施せず、検証的試験

として計画した第Ⅲ相試験のみで製造販売承認申請のための臨床データパッケージを構築することとした。

SPB-KT は既に、現在の標準的な治療に使用されてる薬剤そのものであることから、検証的試験においては、医療環境に求められる水準を満たすことを以て有効性を評価することが適切と判断した。そこで、臨床試験に先立って、本試験と同様の患者集団を対象とした多施設共同の後ろ向き観察研究（CHANGE 研究）から得られた、現在本邦において既存の補充液（本剤及びサブラッド BSG）を用いて標準的に実施されている治療についてのデータを収集した。その結果を参照し、第Ⅲ相臨床試験として行う SPB-KT の単群試験から得られたデータに著しい違いが認められないことを以て、臨床的な有効性及び安全性を示す計画とした。

さらに、第Ⅲ相試験を行うにあたり、同時に開発する前述の CBP 用製剤（治験成分記号：WBCRRD）の評価を行う比較対照試験の対照薬として本剤を選択しており、評価に使用するデータの収集条件が同じであることから、当該対照群データを SPB-KT の評価に使用するデザインで計画した。

上記の計画については、令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに実施された[redacted]相談の助言を得て設定した。

製造販売承認申請における臨床データパッケージを表 2.5- 1 に示す。SPB-KT の一変承認申請に関わる国内臨床試験は GCP 省令及び関連通知を遵守して実施した。海外での臨床試験は実施していない。

表 2.5- 1　本剤の一変承認申請における臨床データパッケージ

相	地域	対象	試験名	試験番号
第Ⅲ相	国内	持続的血液浄化療法（CBP）を必要とする患者	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	P-P3-WBCRRD

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

SPB-KT の開発において、生物薬剤学に関する試験は実施していない。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

SPB-KT の開発において、臨床薬理に関する試験は実施していない。

2.5.4　有効性の概括評価

SPB-KT の有効性は、表 2.5- 1 に示した国内第Ⅲ相単群試験（P-P3-WBCRRD 試験）の成績に基づき評価した。

CBP を施行する患者を対象とし、170 例に SPB-KT が投与された。投与期間中に治験薬の取り違えのあった 1 例を除いた 169 例を有効性評価の対象とした。被験者の主な選択基準は 20 歳以上の「CBP の実施が必要と判断された患者」で、「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。有効性評価の解析対象となった集団の人口統計学的特性（2.7.3.3.1，表 2.7.3-3）に示すとおりであるが、年齢、CBP 導入に至った原因疾患、合併症等に関して、実臨床で実施された後ろ向きの観察研究 [1)]

と比較して、患者背景に大きな相違はみられず、本試験の被験者は市販後に使用が想定される患者集団をおおよそ反映していると考えられる。

治験薬の投与及び観察期間は最長で 168 時間（7 日間）とし、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、その時点で治験薬の投与及び観察も終了とした。

CBP 施行条件については、治療モード（CHF、CHDF 又は CHD）の割合をなりゆきとし、血液流量（QB）及び治験薬投与量＝補充液流量（QS）+透析液流量（QD）は規定範囲内で被験者ごとの状態に応じて医師の判断で決定された。

有効性についての主要評価項目は、CBP 開始後 48～72 時間時点において血清 K 及び血清 Na のいずれも是正又は維持されていることの評価であり、結果は表 2.5- 2 のとおりであった。SPB-KT を投与した症例における達成割合の 95%信頼区間の下限値は 61.7 %であり、あらかじめ設定した判定基準値である、62.2 %を下回る結果となった。

表 2.5- 2　血清 K 及び血清 Na の是正又は維持

	SPB-KT 投与群
評価対象症例数	143
達成割合 [95% CI]	69.9 % [61.7%～77.3 %]

血清 K 濃度及び血清 Na 濃度それぞれについて管理目標範囲を達成した症例の割合は 75.5 %及び 93.0 %であり、判定基準値の設定時に標準治療として参照した後ろ向き観察研究[1)] におけるそれぞれの達成割合 83.8 %及び 92.1 %と比較すると、血清 Na 濃度については同等の達成率が得られた一方で血清 K 濃度については 8 %程度下回っており、主要評価項目の結果が目標を下回った原因は血清 K 濃度の成績にあると考えられた。また、血清 K 濃度を是正・維持できなかった 35 症例のうち 31 例は管理目標の下限値を 0.1～0.5 mEq/L 下回っていた。SPB-KT の K 処方は健常な人の血清 K 濃度基準値よりも低い 2.0 mEq/L であることから、臨床現場で本剤を CBP に使用する際には血清 K 濃度が下がりすぎないよう、K 製剤の追加補充による管理が行われる。2.7.3.3.2.2，表 2.7.3-11 に示した通り、本試験における K 補充症例の割合は 66.9 %で、後ろ向き観察研究[1)]における 70.2 %よりも若干低い補充状況であった。さらに 2.7.3.3.3，表 2.7.3-13 に示した通り、48～72 時間時点の血清 K 濃度が基準値を下回った集団における評価時点までの K 補充の割合 54.8 %は、他の部分集団や全体の補充割合と比べても低く、本試験の血清 K 濃度の達成割合が低くなった原因が CBP 施行時の K 補充状況にあることが裏付けられる結果となった。

なお、血清 K 濃度が管理目標値を下回った集団の個別データ（2.7.3.3.2.1、表 2.7.3- 6）を見ると、評価時点及びそれ以降も含めて、血清 K 濃度は 3.1 mEq/L～4.5 mEq/L の範囲で推移しており、問題となる低値を示すことはなかった。また、低カリウム血症は報告されておらず、低 K 状態に関連する症状として軽度のしびれ（手のしびれ）が 1 件報告されたのみである。さらに、この集団の 9 割以上が中止ではなく通常の CBP 離脱、つまり患者状態の改善との判断で終了していたことからも、臨床上問題がないと判断できる電解質管理であったと考えられる。

投与開始前に血清 K 濃度が 6.5 mEq/L を超える高 K 状態であった 5 症例のうち主要評価項目の解析対象となった症例は 2 例であり、1 例は低 Na 傾向が改善されず主要評価項目は未達成であったものの、血清 K 濃度は 2 例とも経時的に低下し評価時点で管理目標範囲内に収まっていた。他は有害事象による中止など早期離脱症例であったが、いずれも SPB-KT の投与

により血清 K 濃度が経時的に低下しており、治療の意図から外れるものではなかったと推察される。

主要評価項目の評価時点前の早期離脱となった症例（投与開始前の血清 K 濃度に関わらず全症例）については、副次的に 24～48 時間時点のデータを評価した。その結果、血清 K 及び血清 Na のいずれも是正又は維持された割合は 78.6 %（11 例／14 例）となり、早期の時点で電解質の是正・維持効果が示された。

血清電解質、血中 HCO_3^-及び血糖の是正・維持は 2.7.3.3.2.2, 表 2.7.3-7 に、推移は表 2.7.3-8 及び図 2.7.3- 1～図 2.7.3- 8 に示すとおり、いずれの電解質等においても CBP の施行に伴い 48～72 時間時点付近までにそれぞれの管理目標範囲に向かってデータが収束する傾向が見られており、程度は異なるものの是正・維持の効果が見られた。ただし、血清 IP は開始前から経時的に血中濃度が低下し、48～72 時間時点には管理目標範囲を下回る症例が半数程度に達していた。SPB-KT はその組成に P を含んでいないため、血清 IP 濃度の低下を防ぐためには P 製剤の追加補充が必要であるが、P 製剤の補充（投与）が行われた症例は約 36 %にとどまっており、血清 IP 濃度の管理については積極的な管理が行われていないことが示された。

尿毒症性物質の除去に関して、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ていた症例を対象とした評価を行った。いずれの項目とも 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。過剰な除去についても確認した結果、血清 UN 及び血清 Cre については見られなかった一方、血清 UA については、約半数の症例で CBP 施行期間中の定期検査で 1 回以上、健常人の基準値下限（2.0 mg/dL が目安 [2]）を下回る値を示すことがあったが、一般的に低尿酸自体は無症状で人体に害はなく、CBP 施行時に尿酸の低下率が高いほど生存率が高いことも報告されている [3] ことから、血清 UA 濃度の低下が臨床的な問題を引き起こすものではないと考えられる。

SPB-KT を CBP 施行時の補充液及び透析液として使用する際の用法・用量は、CBP 治療の標準的な方法として確立されており、P-P3-WBCRRD 試験における用量（=血液浄化量）は国内の学会による臨床研究 [4][5][6] や海外のガイドライン [7]をもとに「10～25 mL/kg/hr」と設定していた。主要評価時点である 48～72 時間点までの投与量による部分集団（10～15 mL/kg/hr、15～20 mL/kg/hr、20～25 mL/kg/hr）に分けて評価を行った結果、2.7.3.4、表 2.7.3-14 のとおり、治験薬の投与量と達成割合に明らかな相関は見られないことから、患者の状態に応じ「10～25 mL/kg/hr」の範囲で適切に用量が設定されることで、同等の治療効果が得られると考えられる。

2.5.5 安全性の概括評価

SPB-KT の安全性は、表 2.5- 1 に示した国内第Ⅲ相臨床試験（P-P3-WBCRRD 試験）の成績に基づき評価した。

本試験で SPB-KT を投与された 170 例の投与量平均値±SD は 17.0±4.6 mL/kg/hr であり、前述した国内の大規模臨床研究における 18.7±12.5 mL/kg/hr [4]、及び 17.9±8.6 mL/kg/hr[5]、及び後ろ向き観察研究 [1] における 16.0±9.0 mL/kg/hr といった実臨床での暴露状況と概ね同様の傾向であった。

P-P3-WBCRRD 試験において認められた有害事象及び副作用は、2.7.4.2、表 2.7.4-3 に 示した。SPB-KT が投与された症例における有害事象の発現率は 33.5 %（57 例/170 例）、副作用の発現率は 1.8 %（3 例/170 例）であった。

発現率が比較的高かったのは、器官別大分類で「胃腸障害」「心臓障害」「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象であった。2.5.1.2 項で述べたとおり、本試験の対象は、ICU

で心臓・循環器系を主とした手術後、敗血症、多臓器不全に対する治療を受ける重症患者であり、上記器官別大分類に含まれる事象は本試験の対象患者の原疾患や合併症に由来するものが多くを占めた。個々の有害事象（PT）で比較的よく見られたものは、「低リン血症」2.9 %、「譫妄」2.9 %、「敗血症」1.8 %、「心房細動」1.8 %であり、これらも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、及び ICU 入室に伴う環境変化が原因と考えられる事象であった。よく見られる有害事象として 5 例（2.9 %）が報告された「低リン血症」のうち 3 例（1.8 %）は因果関係ありと判断され副作用として報告された。重症度はいずれも軽度もしくは中等度であり、転帰は回復もしくは軽快であった。他には副作用として報告された事象はなかった。

重篤な有害事象は 7.6 %（13 例/170 例）に発現し、死亡に至った有害事象は 6.5 %（11 例/170 例）の症例に認められたが、すべて治験薬との因果関係は否定された。本試験の対象は ICU で治療を受ける重症患者であることから、転帰としての死亡は一定の割合で発生する。後ろ向き観察研究[1)]においても、19.2 %の症例で転帰が死亡となっていた。本試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。

治験薬の投与中止に至った有害事象においても、すべての事象で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。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

現行の標準治療では CBP 施行時に使用する専用の補充液及び透析液は存在せず、慢性腎不全患者を対象に行う間歇的な透析療法を前提として処方された SPB-KT 及びほぼ同一処方の製剤が適応外で使用されている。これら既存の補充液は健常人の標準的な血漿濃度と比較して K 濃度が低いため、医療現場で別途 K 製剤を補充するなどして患者の血清電解質濃度の管理を行う必要があるものの、例えば急速な血清濃度の低減が必要とされる症例に対して有用である可能性が考えられる。また、SPB-KT は、既に長年 CBP に使用されていることから医療現場では多くの知見が集積しており、この組成の製剤が使用できなくなることは、臨床現場の混乱を引き起こすリスクとなることからも、引き続き CBP に使用可能な状況とすることが求められている。このような背景から、SPB-KT を CBP 用の製剤として効能追加するための開発を行った。

2.5.6.2 ベネフィット

P-P3WBCRRD 試験の主要評価項目である血清 K 濃度及び血清 Na 濃度の是正・維持について、SPB-KT 投与群の達成割合の 95 %信頼区間下限値は、あらかじめ設定した閾値をわずかに下回った。達成割合が目標を下回った原因は血清 K 濃度の達成割合にあり、血清 K 濃度を是正・維持できなかった 35 症例のうち 31 例は管理目標値下限である 3.6 mEq/L を下回る値であった。その原因として以下の 2 点が考えられた。

①本試験に登録された被験者の原疾患背景における敗血症及び急性腎障害患者の割合（37.3 %及び 71.0 %、FAS）が、閾値を設定する際に参照した後ろ向き観察研究[1)]における割合（24.9 %及び 61.0%）と比べて高い傾向であったこと。本試験で 48～72 時間時点の血清 K 濃度が基準値を下回った集団に占める敗血症患者の割合（61.3 %）が管理目標範囲内の集団に占める割合（25.9 %）と比べて大幅に高かったことを考慮すれば、特に敗血症患者の登録割合による影響が大きかったと考えられる。

②敗血症や急性腎障害といった全身状態の悪い患者に対しては、低 K 状態よりも緊急な生命予後に影響の大きい高 K 状態となることを避けるために保守的な K 補充となり、その影響を受けて、高 K 症状ではない症例の場合は基準値よりわずかに低い血清 K 濃度に推移したと考えられる。

すなわち、主要評価項目の達成割合が目標を下回った原因は CBP 施行中に併用する K 補充状況が原因であると推察された。K 補充の判断は臨床現場において患者状態を考慮して行うものであることから、SPB-KT の有効性とは別に検討する課題と考えられる。また、2.5.4 項に述べた通り、血清 K 濃度が管理目標値を下回った集団においても臨床上問題がないと判断できる電解質管理が行われていたと考えられる。

副次的に評価した K、Na 以外の電解質及び血糖についても、是正・維持の効果が示された。ただし、SPB-KT は P を含有していないことから、血清 IP は経時的に血中濃度が低下し、評価時点における管理目標の達成割合は 52.4 %となった。その原因として以下の 2 点が考えられる。

①血清 K 濃度のような血液ガス分析装置で測定可能な項目とは異なり、血清 IP 濃度は実臨床現場において測定頻度の低い項目であること。

②低 P 血症は長期に及ぶと細胞膜やエネルギーの作成という面で問題になることはあるが、短期的に重篤な症状を呈することがなく、CBP を施行する救急・集中治療の臨床現場では問題とされにくいこと。

ただし②については、近年、血清 IP 管理が臨床アウトカムに与える影響について報告[8)]されるなど、今後は患者の病態に応じたより適切な P 補充が求められる可能性も考えられる。

腎機能の低下により血清 UN 濃度、血清 Cre 濃度及び血清 UA 濃度が健常人の基準値を超えていた症例について、SPB-KT を用いた CBP 施行に伴うこれらの推移を評価した結果、経時的な低下が見られ、SPB-KT は尿毒症性物質の除去効果を有することが示された。

2.5.6.3 リスク

有害事象が発現した症例の割合は 33.5 %であり、本試験の対象患者の原疾患や合併症背景に由来するものが多くを占めていた。副作用が発現した症例の割合は 1.8 %であり、事象はいずれも低リン血症であった。SPB-KT はその組成に P を含んでいないため、患者状態と P 製剤の補充状況によっては血清 IP 濃度が過剰に低下する可能性があるために因果関係が否定されなかったと推察される。なお、これらの重症度は軽度あるいは中等度であり、治験薬の投与量に変更はなく、転帰は回復あるいは軽快と報告されており、本事象による安全性の懸念が大きく高まるものではないと考えられる。

重篤な有害事象は 7.6 %の症例に、死亡に至った有害事象は 6.5 %の症例に発現したが、全ての事象について治験薬との因果関係は否定され、重篤な副作用及び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、重篤な有害事象や転帰としての死亡は一定の割合で発生することが予測されたが、本試験で死亡に至った有害事象の割合は、後ろ向き観察研究における死亡転帰の割合[1)]よりも低い結果であった。

以上、SPB-KT の投与によって新たに留意すべき安全性上の事象はなく、忍容性はおおむね良好であることが確認された。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

P-P3-WBCRRD 試験により得られた結果から、CBP 施行時の K 製剤及び P 製剤の補充状況によっては、血清 K 濃度及び血清 IP 濃度が過剰に低下する可能性はあるものの、臨床的

に許容可能な範囲内で電解質管理が行われることが確認された。また、他の血清電解質濃度の是正・維持効果、及び尿毒症性物質の除去効果も確認された。

前述のように、K 製剤あるいは P 製剤の補充がない場合には、血清 K 濃度あるいは血清 IP 濃度が低下しやすいという本剤の特性は、高カリウム血症や高リン血症といった、患者の病態や治療目的によっては有用な選択肢になりうると考えられる。今般、ニプロ株式会社では、CBP 専用として健常人の血漿濃度範囲に近い処方の製剤（治験成分記号 : WBCRRD）を同時に開発し、P-P3-WBCRRD 試験で本剤を対照薬とした評価を行った結果、全体的な血清 K 濃度管理については WBCRRD の方が良好な成績を示していた。しかしながら、例えば高カリウム状態の患者に対して、施設の設備事情や患者状態などの理由で、より血液浄化効率の高い間欠的血液浄化療法などの治療を行うことができずに CBP が選択される場合には、本剤が使用されるものと予想しており、両剤とも臨床現場で使用可能な状態になることが望ましいと考えられる。

安全性について、SPB-KT はこれまでも標準治療として CBP に長年使用されており、今般 P-P3-WBCRRD 試験であらためて評価した結果においても新たに懸念すべきリスクは認められなかった。SPB-KT は人体に含まれる電解質及び糖が健常人の血漿濃度に近い濃度で処方された製剤であることからも、安全性についてのリスクは極めて低いと考えられる。

なお、P-P3-WBCRRD 試験の投与期間は最大で 7 日間であり、それ以上の投与期間における有効性及び安全性は確認されていないが、SPB-KT は既存の補充液として、2 週間を超える長期の CBP 治療にも使用されている [1)] ことから長期の使用に問題はないと考えられる。

P-P3-WBCRRD 試験における用量と有効性及び安全性の評価結果を踏まえて、申請する SPB-KT の CBP を適応とした用法用量案には、持続的血液浄化療法施行時の補充液及び透析液として、通常、成人 10～25 mL/kg/hr の投与速度で投与を行うこと、を設定する。部分集団による評価の結果、設定した用量内で治験薬の投与量と有効性の達成割合に明らかな相関は見られなかったこと、また、各症例への暴露量が用量範囲内で広範に分布していたうえで大きな懸念のある安全性上のリスクは見られなかったことから妥当であると判断した。

以上、P-P3-WBCRRD 試験の結果、SPB-KT は CBP 施行時に使用される補充液及び透析液としての有効性が確認され、臨床的に許容可能な安全性を示したことから、臨床使用におけるベネフィットはリスクを上回ることが確認できたと考えられる。

2.5.6.5 補遺

該当なし。

2.5.7 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) 金井 正光, 他．臨床検査法提要　第 35 版．金原出版．2020
3) Yutaro Inoue, et al. Reduction Rate of Uric Acid in Blood during Continuous Renal Replacement Therapy for Acute Kidney Injury: A Multicenter Retrospective Observational Study. Blood Purif. 2024, 54(2):83–92

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) Shigehiko Uchino, et al. Validity of Low-Intensity Continuous Renal Replacement Therapy. Critical Care Medicine 2013, 41(11): 2584-91
7) Arif Khwaja. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. Nephron Clin Pract 2012;120:c179–84
8) Thompson Bastin ML, et al. Association of Phosphate-Containing versus Phosphate-Free Solutions on Ventilator Days in Patients Requiring Continuous Kidney Replacement Therapy. Clin J Am Soc Nephrol. 2022, 17(5): 634-42.