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）
2.4 非臨床試験の概括評価

ニプロ株式会社

目次

2.4 非臨床試験の概括評価 4
2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.2 薬理試験 4
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 4
2.4.2.2 副次的薬理試験 4
2.4.2.3 安全性薬理試験 5
2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験 5
2.4.3 薬物動態試験 5
2.4.3.1 分析法 5
2.4.3.2 吸収 5
2.4.3.3 分布 5
2.4.3.4 代謝 5
2.4.3.5 排泄 5
2.4.3.6 薬物動態学的薬物相互作用 5
2.4.4 毒性試験 5
2.4.4.1 単回投与毒性試験 5
2.4.4.2 反復投与毒性試験 6
2.4.4.3 遺伝毒性試験 6
2.4.4.4 がん原性試験 6
2.4.4.5 生殖発生毒性試験 6
2.4.4.6 局所刺激性試験 6
2.4.4.7 その他の毒性試験 6
2.4.5 総括及び結論 6

略号及び用語の定義一覧

略号・用語	定義
B.E.	Base Excess，ベースエクセス
CBP	Continuous Blood Purification，持続的血液浄化療法
CHDF	Continuous Hemodiafiltration，持続的血液濾過透析（療法）
CRE	Creatinine，クレアチニン
Glu	Glucose，ブドウ糖
IP	Inorganic Phosphorus，無機リン
pCO_2	Carbon Dioxide partial Pressure，二酸化炭素分圧
pO_2	Oxygen partial Pressure，酸素分圧
sO_2	Oxygen Saturation，酸素飽和度
SPB-KT	サブパック血液ろ過用補充液-Bi（サブパック-Bi）
UA	Uric Acid，尿酸
UN	Urea Nitrogen，尿素窒素
WBCRRD	シービーパック持続的血液浄化液

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

サブパック血液ろ過用補充液-Bi（以下，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．

SPB-KTの非臨床試験は，既承認医薬品であることから，CBPへの適応を目的とした効力を裏付ける試験のみ実施した．

効力を裏付ける試験は，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．本剤に比べてカリウムやリンをはじめとする成分の配合量を変更し開発した新規の人工透析液シービーパック持続的血液浄化液（以下，WBCRRD）を対照薬に使用した．

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

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．

ミニブタに両腎臓摘出手術を行い，手術 2 日後に尿毒症性物質であるUN，CRE及びUA量の上昇及びK値の上昇を確認し，CHDFを 72 時間施行した（血液流量 1.67 mL/kg/min，透析液流量及び補充液流量それぞれ 12.5 mL/kg/min）．Control群は透析液及び補充液は用いずに血液の体外循環と除水のみ行い，比較対照群にはK，IP及びCa含有量の異なる補充液開発品WBCRRDを用いた．例数は各群 3 例として，尿毒症性物質除去作用及び血中電解質濃度維持効果を確認した．以下に結果を示す．

WBCRRD及びSPB-KTはUN，CRE及びUA値を低下させ，尿毒症性物質の除去について有用であることが確認された．また，血中電解質の維持作用について，CHDF施行期間中Control群では，Na及びClは下降，Mgは上昇し続けたのに対し，両製剤とも正常に維持することが確認された．K及びIPについては，Control群で上昇し続けるのに対し，いずれも上昇を抑制し，さらに両製剤のK及びP含有量を反映した形で推移した．CaはCHDF施行開始後Control群よりも低下したが，低下し続けることはなく，正常域下限付近で推移した．しかし，SPB-KT及びWBCRRDのCa含有量の差は本検討では認められなかった．Gluについては，経腸栄養剤エンシュアリキッド投与のタイミングで一過性の上昇が見られるなど，外因的な変動の可能性が示唆されたため，本検討においてSPB-KT及びWBCRRDの差を確認することはできなかった．

CHDF施行中の血圧，心拍数，体温，HCO_3^-，pH，pO_2，pCO_2，B.E.及びsO_2については両製剤ともに異常は認められず，問題なくCHDFに使用できることが示唆された．

以上の結果より，SPB-KTはCHDF施行時の補充液として，尿毒症性物質除去作用及び血中電解質濃度維持効果を有することが示された．また，血清中K及びIP濃度については製剤中の含有量を反映した推移を示す傾向が確認された（CTD 4.2.1.1-1 参照）．

2.4.2.2 副次的薬理試験

該当資料なし．

2.4.2.3 安全性薬理試験

該当資料なし.

2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし.

2.4.3 薬物動態試験

SPB-KTは既承認医薬品であることから，薬物動態に関する試験は実施しなかった.

2.4.3.1 分析法

該当資料なし.

2.4.3.2 吸収

該当資料なし.

2.4.3.3 分布

該当資料なし.

2.4.3.4 代謝

該当資料なし.

2.4.3.5 排泄

該当資料なし.

2.4.3.6 薬物動態学的薬物相互作用

該当資料なし.

2.4.4 毒性試験

SPB-KTは既承認医薬品であることから，毒性試験は実施しなかった.

2.4.4.1 単回投与毒性試験

該当資料なし.

2.4.4.2　反復投与毒性試験

該当資料なし.

2.4.4.3　遺伝毒性試験

該当資料なし.

2.4.4.4　がん原性試験

該当資料なし.

2.4.4.5　生殖発生毒性試験

該当資料なし.

2.4.4.6　局所刺激性試験

該当資料なし.

2.4.4.7　その他の毒性試験

該当資料なし.

2.4.5 総括及び結論

効力を裏付ける試験として，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施行時の補充液として，尿毒症性物質除去作用及び血中電解質濃度維持効果を有することが示された．また，血清中K及びIP濃度については，WBCRRDと比較し，製剤中の含有量を反映した推移を示す傾向が確認された.