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）
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.1 緒言

ニプロ株式会社

目次

2.6.1 緒言 3

2.6.1 緒言

現在，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て，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濾過（Continuous Hemofiltration; CHF），持続的血液濾過透析（Continuous Hemodiafiltration; CHDF）及び持続的血液透析（Continuous Hemodialysis; CHD）が広く行われている．CHF，CHDF 及び CHD は主に集中治療室（Intensive Care Unit; ICU）で 24 時間以上持続的に行われる血液浄化治療である．現在，これらの治療に用いる液剤型製剤は承認されておらず，慢性腎不全患者を対象に間歇的に行う透析療法を目的に処方設計された補充液（本剤等）が適応外で使用されているのが現状である．

本剤は，慢性腎不全患者の高カリウム血症を是正するためにカリウム配合濃度は健常人血漿濃度範囲より低く設定されており，また高リン血症を助長するおそれがあるためリンは配合されていない．そのため，慢性腎臓病患者に対する補充液を持続的血液浄化療法（Continuous Blood Purification; CBP）に使用した場合，長時間の治療に伴い血清カリウム及びリン濃度が徐々に低下してしまうといった問題点がある．そのため，医療現場では補充液バッグへの電解質成分の補充や別ルートによる輸液などによって追加補正する対応が求められている．しかしながら，例えば急速な血清カリウム濃度の低減が必要とされる患者に対しては、カリウム配合濃度が低い本剤が有用と考えられること，また本剤は既に CBP に使用されている薬剤であり，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 CBP に使用可能な状況とすることを臨床現場から求められている．

このような状況を鑑み，申請者は本剤の適応外使用を解消するため，CBP への適応を可能とすることを目的とした承認事項一部変更承認申請を行うこととした. ま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た新規の人工透析液シービーパック持続的血液浄化液を同時に承認申請することで，CBP における患者への幅広い選択肢を提供するものである．

本剤の承認事項一部変更承認申請の概要を表 2.6.1-1 に示す．

表 2.6.1-1　　本剤の承認事項一部変更承認申請の概要

<table>
<tr><td>申請区分</td><td colspan="6">医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（6）新用量医薬品</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td colspan="6">サブパック血液ろ過用補充液-Bi</td></tr>
<tr><td>成分・分量</td><td colspan="6">
<table>
<tr><th></th><th>配合目的</th><th>規格</th><th>成分</th><th>分量
（1010 mL）</th><th>分量
（2020 mL）</th></tr>
<tr><td rowspan="5">A 液
（下室）</td><td>有効成分</td><td>日局</td><td>塩化ナトリウム</td><td>2.43 g</td><td>4.86 g</td></tr>
<tr><td>有効成分</td><td>日局</td><td>塩化カリウム</td><td>0.0745 g</td><td>0.1490 g</td></tr>
<tr><td>有効成分</td><td>日局</td><td>炭酸水素ナトリウム</td><td>2.97 g</td><td>5.94 g</td></tr>
<tr><td>溶剤</td><td>日局</td><td>注射用水</td><td>適量</td><td>適量</td></tr>
<tr><td colspan="3">合計</td><td>500 mL</td><td>1000 mL</td></tr>
<tr><td rowspan="10">B 液
（上室）</td><td>有効成分</td><td>日局</td><td>塩化ナトリウム</td><td>3.74 g</td><td>7.48 g</td></tr>
<tr><td>有効成分</td><td>日局</td><td>塩化カリウム</td><td>0.0755 g</td><td>0.1510 g</td></tr>
<tr><td>有効成分</td><td>日局</td><td>塩化カルシウム水和物</td><td>0.2599 g</td><td>0.5198 g</td></tr>
<tr><td>有効成分</td><td>局外規</td><td>塩化マグネシウム</td><td>0.1027 g</td><td>0.2054 g</td></tr>
<tr><td>有効成分</td><td>局外規</td><td>無水酢酸ナトリウム</td><td>0.0414 g</td><td>0.0828 g</td></tr>
<tr><td>有効成分</td><td>日局</td><td>ブドウ糖</td><td>1.01 g</td><td>2.02 g</td></tr>
<tr><td>pH 調節剤</td><td>日局</td><td>塩酸</td><td>適量</td><td>適量</td></tr>
<tr><td>溶剤</td><td>日局</td><td>注射用水</td><td>適量</td><td>適量</td></tr>
<tr><td colspan="3">合計</td><td>510 mL</td><td>1020 mL</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>処方</td><td colspan="6">
<table>
<tr><td>Na^+（mEq/L）</td><td>140</td></tr>
<tr><td>K^+（mEq/L）</td><td>2.0</td></tr>
<tr><td>Ca^{2+}（mEq/L）</td><td>3.5</td></tr>
<tr><td>Mg^{2+}（mEq/L）</td><td>1.0</td></tr>
<tr><td>Cl^-（mEq/L）</td><td>113*1</td></tr>
<tr><td>CH_3COO^-（mEq/L）</td><td>0.5</td></tr>
<tr><td>HCO_3^-（mEq/L）</td><td>35</td></tr>
<tr><td>ブドウ糖（mg/dL）</td><td>100</td></tr>
</table>
*1　pH 調節剤　塩酸の Cl^-約 2 mEq/L を含む.
</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="6">持続的血液浄化療法施行時の補充液及び透析液として用いる。</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="6">〈持続的血液浄化療法施行時〉
用時、隔壁部を開通し、A 液及び B 液をよく混合し、持続的血液浄化療法施行時の補充液及び透析液として用いる。
通常、成人には補充液と透析液の総流量として 10～25 mL/kg/hr で症状、電解質・酸塩基平衡異常、血液生化学値異常、体液バランス異常等が是正されるまで持続的に使用する。
なお、用量は症状、血液生化学値、体液バランス、年齢、体重などにより適宜増減する。</td></tr>
</table>

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）
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.2 薬理試験の概要文

ニプロ株式会社

目次

2.6.2 薬理試験の概要文 4
2.6.2.1 まとめ 4
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 4
2.6.2.3 副次的薬理試験 4
2.6.2.4 安全性薬理試験 4
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用 5
2.6.2.6 考察及び結論 5

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

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

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 の薬理試験は，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．

2.6.2.2 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）．

2.6.2.3 副次的薬理試験

該当資料なし．

2.6.2.4 安全性薬理試験

該当資料なし．

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用

該当資料なし.

2.6.2.6 考察及び結論

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.

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）
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.3 薬理試験概要表

ニプロ株式会社

目次

2.6.3 薬理試験概要表 3
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 3
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 3
2.6.3.3 副次的薬理試験 3
2.6.3.4 安全性薬理試験 3
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 4

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

表 2.6.3.1-1 一覧表

被験物質：SPB-KT

試験の種類	試験系	投与物質	投与方法	実施施設	報告書番号	記載箇所
効力を裏付ける試験						
ブタ両腎臓摘出モデルにおける持続的血液濾過透析作用	ミニブタ	SPB-KT WBCRRD	静脈内 （CHDF）	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-1

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

被験物質：SPB-KT

試験の種類	試験系 （各群例数）	投与物質	投与方法 （投与期間）	用量	試験成績	報告書番号
ブタ両腎臓摘出モデルにおける持続的血液濾過透析作用	ミニブタ （各群 3 例）	SPB-KT WBCRRD	CHDF （72 時間）	透析液流量（Qd）： 0，12.5 mL/kg/hr 補充液流量（Qs）： 0，12.5 mL/kg/hr	尿毒症性物質除去作用及び血中電解質濃度維持効果が示された	[redacted]

2.6.3.3 副次的薬理試験

該当資料なし.

2.6.3.4 安全性薬理試験

該当資料なし.

2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし.