シービーパック持続的血液浄化液

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 5
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 6
2.4.3.3 分布 6
2.4.3.4 代謝 6
2.4.3.5 排泄 6
2.4.3.6 薬物動態学的薬物相互作用 6
2.4.4 毒性試験 6
2.4.4.1 単回投与毒性試験 6
2.4.4.2 反復投与毒性試験 6
2.4.4.3 遺伝毒性試験 7
2.4.4.4 がん原性試験 7
2.4.4.5 生殖発生毒性試験 7
2.4.4.6 局所刺激性試験 7
2.4.4.7 その他の毒性試験 7
2.4.5 総括及び結論 7

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
FOB	Functional Observational Battery，機能観察総合評価検査
Glu	Glucose，ブドウ糖
IP	Inorganic Phosphorus，無機リン
NOAEL	Non Observed Adverse Effect Level，無毒性量
pCO_2	Carbon Dioxide partial Pressure，二酸化炭素分圧
pO_2	Oxygen partial Pressure，酸素分圧
SD	Sprague Dawley，Sprague-Dawley 系ラット
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

シービーパック持続的血液浄化液（以下，WBCRRD）は持続的血液浄化療法（CBP）施行時の補充液及び透析液として開発された．

WBCRRDの非臨床試験として，効力を裏付ける試験，ラット反復投与毒性試験，イヌ反復投与毒性試験及び局所刺激性試験としてウサギ血液を用いた溶血性試験を実施した．

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WBCRRDの効果を評価した．CBPは長年実施されている治療法であり，慢性腎不全患者を対象とする間歇的な透析療法を適用として承認された既存の補充液に，追加で電解質を補正して使用することが標準的治療となっている．そのため，効力を裏付ける試験での対照薬には，既存の補充液であるサブパック血液ろ過用補充液-Bi（以下，SPB-KT）を用いた．

令和 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日実施 [redacted]相談での助言に基づき，安全性薬理試験（中枢神経系及び心血管・呼吸器系）は，ラット反復投与毒性試験，イヌ反復投与毒性試験に組み込み実施した．

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WBCRRD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SPB-KT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，WBCRRDはSPB-KTとともに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

WBCRRDはCBP施行時における血中の電解質・酸塩基平衡の是正，維持を目的としており，有効成分は電解質，ブドウ糖といった生体構成成分であり，一般薬理では本剤の治療目的以外のこれまでに明らかとされていない薬理作用は得られないものと推察されるため，副次的薬理に関する試験は実施しなかった．

2.4.2.3 安全性薬理試験

反復投与毒性試験内で中枢神経系及び心血管・呼吸器系への影響を評価した．なお，フォローアップ試験は実施しなかった．

2.4.2.3.1 中枢神経系への影響

ラット反復投与毒性試験内にてWBCRRDの中枢神経系への影響を検討した．1 群 6 匹の雄性ラットに 100 mL/kgのリンゲル液（陰性対照）又はWBCRRDを静脈内投与し，投与開始前日，投与終了後 1 及び 4 時間後に機能観察総合評価検査（FOB）を実施した．いずれの観察時点でも，WBCRRD投与による影響はみられなかった（CTD 4.2.3.2-1 参照）．

中枢神経系に及ぼす影響は認められなかった．

2.4.2.3.2 心血管・呼吸器系への影響

イヌ反復投与毒性試験内にてWBCRRDの心血管・呼吸器系への影響を検討した．1 群 5 匹の雄に 100 mL/kgのWBCRRDを静脈内投与し，投与開始日の投与前，投与終了直後，投与終了 2 及び 4 時間後に血圧及び呼吸数測定を，投与 2 日目の投与前，投与終了直前，投与終了 2 及び 4 時間後に心電図検査を，投与開始前及び投与 4 日目の投与終了直後に動脈血酸素飽和度測定を実施した．いずれも，WBCRRD投与による影響はみられなかった（CTD 4.2.3.2-2 参照）．

心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響は認められなかった．

2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験

有効成分が電解質及びブドウ糖といった生体構成成分であることから，薬理学的薬物相互作用試験は実施しなかった．

2.4.3 薬物動態試験

有効成分が電解質及びブドウ糖といった生体構成成分であることから，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

WBCRRDの毒性評価として，ラット反復投与毒性試験，イヌ反復投与毒性試験及び局所刺激性試験として溶血性試験を実施した.

2.4.4.1 単回投与毒性試験

反復投与毒性試験の最高用量として設定した 100 mL/kgの用量は，十分に単回投与毒性試験の最高用量に足りうることから，ラット及びイヌ反復投与毒性試験の高用量群（100 mL/kg）について，投与 1 日の一般状態観察に投与前，投与終了直後，投与終了から約 0.25，0.5，1，2，4 及び 6 時間後の時点を追加し実施した．いずれもWBCRRD投与による症状はみられなかった.

2.4.4.2 反復投与毒性試験

2.4.4.2.1 ラット反復投与毒性試験

6 週齢の雌雄SDラット（各群 10 匹）を用いた 4 週間反復投与毒性試験（被験物質：WBCRRD 25，50 及び 100 mL/kg，陰性対照：リンゲル液 100 mL/kg）では，WBCRRD投与によると考えられる死亡は認められず，一般状態，体重，摂餌量，眼科学検査，臨床検査及び病理学検査においてWBCRRD投与による毒性変化はみられなかった. WBCRRDの無毒性量（NOAEL）は，雌雄ともに 100 mL/kgと結論した（CTD 4.2.3.2-1 参照）.

2.4.4.2.2 イヌ反復投与毒性試験

7 箇月齢の雌雄のイヌ（各群 3 頭＋休薬群各 2 頭）を用いた 4 週間反復投与毒性＋4 週間

回復性試験（被験物質：WBCRRD 25，50 及び 100 mL/kg，陰性対照：リンゲル液 100 mL/kg，休薬は陰性対照群及び高用量群）では，投与期間及び休薬期間を通して，いずれの投与群においても死亡はみられず，一般状態，体重，摂餌量，摂水量，眼科学検査，心電図検査，臨床検査及び病理学検査において WBCRRD 投与による毒性変化はみられなかった．WBCRRD の NOAEL は，雌雄ともに 100 mL/kg と結論した（CTD 4.2.3.2-2 参照）．

2.4.4.3 遺伝毒性試験

有効成分が電解質及びブドウ糖といった生体構成成分であることから，遺伝毒性試験は実施しなかった．

2.4.4.4 がん原性試験

有効成分が電解質及びブドウ糖といった生体構成成分であることから，がん原性試験は実施しなかった．

2.4.4.5 生殖発生毒性試験

有効成分が電解質及びブドウ糖といった生体構成成分であることから，生殖発生毒性試験は実施しなかった．

2.4.4.6 局所刺激性試験

ウサギ血液を用いた溶血性試験（血液0.2 mLに対してリンゲル液又はWBCRRD 10 mL）にて，リンゲル液及びWBCRRDの溶血率（平均値）は，いずれも0%であり，非溶血であることが確認された（CTD 4.2.3.6-1参照）．

2.4.4.7 その他の毒性試験

その他の毒性試験は実施しなかった．

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WBCRRDの効果を評価した．その結果，WBCRRD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，SPB-KT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．

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において，WBCRRD投与により明らかな毒性兆候は認められず，WBCRRDのNOAELは，雌雄ともに100 mL/kgと結論した．中枢神経系及び心血管・呼吸器系への影響も認められなかった．また，ウサギ血液を用いた溶血性試験において，WBCRRDは溶血性を示さなかった．

以上の結果より，WBCRRDは安全性上の懸念が生じるリスクは低いと判断された．