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）
2.6 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未承認であり，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既承認の補充液（サブパック血液ろ過用補充液-Bi 等）が適応外で使用されているのが現状である．

これらの既承認補充液は，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．これらの操作は，ICU 等の医療従事者にとって誤調製，誤投与を招くおそれがあり，患者に対して重大な健康被害をもたらす可能性がある．

このような課題の解決が医療現場から強く望まれていたことから，申請者は持続的血液浄化液として本剤の開発を進めてきた．本剤は医療現場からのニーズに基づき，CBP 用の補充液として組成を最適化しており，サブパック血液ろ過用補充液-Bi 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ている．治療開始時の血清カリウム濃度が極端に高値の患者に対して，カリウムの配合量が多い本剤を用いることは避けるべきと考えられるが，一般にこのような患者に対して緩徐かつ持続的な病態管理を目的とした CBP ではなく，より迅速な病態改善を目的とした間歇的血液透析等が選択されるものと考えられる．

以上のように，医療現場における血清カリウム濃度の管理負担を軽減し，CBP における患者の多様な病態へのより柔軟な対応に資する選択肢を提供する薬剤として，申請者は以下に示す販売名，効能又は効果，用法及び用量にて新医療用配合剤として本剤の製造販売承認申請を行うこととした．

本剤の製造販売承認申請の概要を表 2.6.1-1 に示す．

表 2.6.1-1　　本剤の製造販売承認申請の概要

<table>
<tr><td>申請区分</td><td colspan="5">医療用医薬品（2）新医療用配合剤</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td colspan="5">シービーパック持続的血液浄化液</td></tr>
<tr><td>成分・分量</td><td colspan="5">
<table>
<tr><th></th><th>配合目的</th><th>規格</th><th>成分</th><th>分量</th></tr>
<tr><td rowspan="6">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>5.09 g</td></tr>
<tr><td>有効成分</td><td>日局</td><td>塩化カリウム</td><td>0.2758 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>5.04 g</td></tr>
<tr><td>有効成分</td><td>別紙規格</td><td>リン酸二水素ナトリウム水和物</td><td>0.3727 g</td></tr>
<tr><td>溶剤</td><td>日局</td><td>注射用水</td><td>適量</td></tr>
<tr><td colspan="3">合計</td><td>1000 mL</td></tr>
<tr><td rowspan="8">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>7.63 g</td></tr>
<tr><td>有効成分</td><td>日局</td><td>塩化カリウム</td><td>0.2758 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>0.3822 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>0.2236 g</td></tr>
<tr><td>有効成分</td><td>日局</td><td>ブドウ糖</td><td>3.00 g</td></tr>
<tr><td>pH 調節剤</td><td>日局</td><td>塩酸</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></tr>
<tr><td colspan="3">合計</td><td>1000 mL</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>処方</td><td colspan="5">
<table>
<tr><td>Na^+（mEq/L）</td><td>140</td></tr>
<tr><td>K^+（mEq/L）</td><td>3.7</td></tr>
<tr><td>Ca^{2+}（mEq/L）</td><td>2.6</td></tr>
<tr><td>Mg^{2+}（mEq/L）</td><td>1.1</td></tr>
<tr><td>Cl^-（mEq/L）</td><td>117*1</td></tr>
<tr><td>P（mg/dL）</td><td>3.7</td></tr>
<tr><td>HCO_3^-（mEq/L）</td><td>30</td></tr>
<tr><td>ブドウ糖（mg/dL）</td><td>150</td></tr>
</table>
*1　pH 調節剤　塩酸の Cl^-を含む.
</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="5">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="5">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>

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）
2.6 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 5
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
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
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

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

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．

2.6.2.2 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 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）．

2.6.2.3 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．

2.6.2.4 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．WBCRRD の安全性薬理試験一覧を表 2.6.2.4-1 に示す．

表 2.6.2.4-1 WBCRRD の安全性薬理試験一覧

試験系	動物種／系統	投与経路	投与量	GLP	試験番号
中枢神経系	ラット／ Crl:CD (SD)	静脈内	100 mL/kg	適用※	[redacted]
心血管・ 呼吸器系	イヌ／ ビーグル	静脈内	100 mL/kg	適用※	[redacted]
試験実施施設：[redacted] 被験物質の特性試験実施施設：[redacted]					

※被験物質特性試験の一部は GLP 非適用

2.6.2.4.1 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．

2.6.2.4.2 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．

呼吸数の減少（$p<0.05$）が投与終了直後，投与終了 2 及び 4 時間後に認められたが，個体別値はいずれもビーグル犬の正常範囲内であり，また，動脈血酸素飽和度にも WBCRRD の投与による影響は認められていないことから，呼吸数の減少は WBCRRD 投与に関連しない変化と判断した．その他の検査においても 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．

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用

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．

2.6.2.6 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 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.

安全性薬理試験において, 中枢神経系及び心血管・呼吸器系への影響は認められなかった.

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）
2.6 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 4
2.6.3.4 安全性薬理試験 4
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：WBCRRD

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	WBCRRD SPB-KT	静脈内（CHDF）	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-1
安全性薬理試験						
ラット反復投与毒性試験	ラット	WBCRRD	静脈内	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-1
イヌ反復投与毒性試験	イヌ	WBCRRD	静脈内	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-2

*：GLP 適合試験の報告書

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

被験物質：WBCRRD

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）	WBCRRD SPB-KT	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

被験物質：WBCRRD

評価対象となる組織	動物種／系統	投与方法	投与量（mg/kg）	性別及び動物数／群	特記すべき所見	GLP適用	報告書番号
中枢神経系	ラット／Crl:CD (SD)	静脈内	100	雄性6例	投与後4時間：直腸温低値	適用※	[redacted]
心血管・呼吸器系	イヌ／ビーグル	静脈内	100	雄性5例	投与終了直前：QT間隔の短縮 投与終了4時間後：QTcの短縮 投与終了直後，投与終了2及び4時間後：呼吸数減少 （いずれも投与前値との比較）	適用※	[redacted]

※被験物質特性試験の一部はGLP非適用

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし.