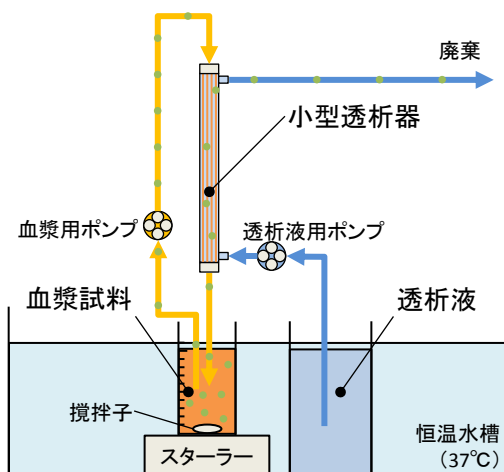


血液透析除去性評価 —小型化透析器を用いた*in vitro* 試験系—

医薬品の血液透析除去性を*in vitro*システムで簡便に評価する方法を開発した。本評価系の特徴は、臨床透析クリアランスの予測が可能であり、血液透析患者における血中濃度推移や過量投与時の血液透析処置の有効性などのシミュレーションに活用することができる。

小型透析器を用いた*in vitro*透析除去性評価システム

薬物を含むヒト血漿を小型透析器を用いて120分間透析し、経時的に血漿中薬物濃度を測定し、透析除去性を評価する。



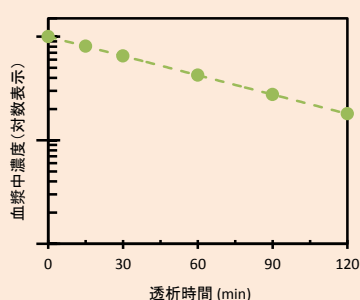
	<i>In vitro</i> 透析条件	(参考)臨床透析条件例
透析器の有効膜面積	26.4 cm ² (2.64 × 10 ⁻³ m ²)	1.5 m ²
血漿量	20 mL	3000 mL/70 kg
透析時間	120 min (2 h)	240 min (4 h)
血漿流量	2 mL/min	200 mL/min (血液流量)
透析液流量	5 mL/min	500 mL/min

透析器の小型化 (当社独自技術)

市販透析器



血漿中濃度推移



臨床透析クリアランスの予測法

*In vitro*透析除去性評価システムで透析条件に依存しない薬物固有の透析性パラメータ(総括物質移動係数)を求め、総括物質移動係数と臨床透析条件から臨床透析クリアランスを予測計算する。

血漿中濃度推移

↓ 1-コンパートメントモデル解析

*In vitro*透析クリアランス CL_{vitro}

↓ 物質移動論解析

総括物質移動係数 K

↓ 臨床透析条件

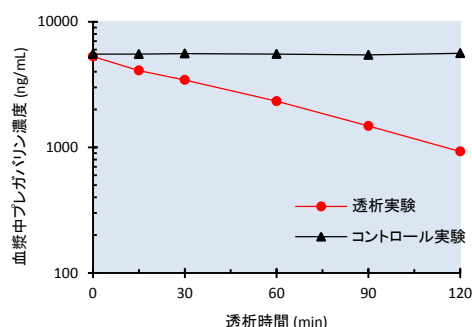
臨床透析クリアランス(血漿基準) CL_{pred}

計算式
$K = \frac{Q_P \cdot vitro}{A_{vitro} \times (1 - Z_{vitro})} \times \ln \frac{1 - E_{vitro} \times Z_{vitro}}{1 - E_{vitro}}$
$E_{vitro} = \frac{CL_{vitro}}{Q_P \cdot vitro}, \quad Z_{vitro} = \frac{Q_P \cdot vitro}{Q_D \cdot vitro}$
$CL_{pred} = Q_P \times \frac{1 - \exp[K \times A / Q_P \times (1 - Q_P / Q_D)]}{Q_P / Q_D - \exp[K \times A / Q_P \times (1 - Q_P / Q_D)]}$

A_{vitro}: 小型透析器の有効膜面積、Q_{P, vitro}: *in vitro*血漿流量、Q_{D, vitro}: *in vitro*透析液流量、
A: 市販透析器の有効膜面積、Q_P: 臨床血漿流量、Q_D: 臨床透析液流量

実施例: プレガバリンの透析除去性評価および臨床予測性の検証

プレガバリンの透析除去性評価



プレガバリンを含むヒト血漿を小型透析器を用いて透析し、経時的に血漿中プレガバリン濃度を測定した(透析実験)。また、コントロール実験として、小型透析器を取り付けないでプレガバリン含有ヒト血漿をインキュベートし、経時的に血漿中プレガバリン濃度を測定した。

臨床予測性の検証(プレガバリンでの実証例)

No.	被験者 ¹⁾ ヘマトクリット	臨床における血液透析条件 ¹⁾			臨床透析クリアランス(血漿基準)	
		膜面積	血液流量	透析液流量	実測値 ^{1, 2)}	予測値 ³⁾
1	38.1%	1.6 m ²	250 mL/min	500 mL/min	109 mL/min	103 mL/min
2	36.0%	1.6 m ²	180 mL/min	500 mL/min	74.6 mL/min	89.2 mL/min
3	34.5%	1.6 m ²	180 mL/min	500 mL/min	97.8 mL/min	90.4 mL/min
4	30.5%	1.6 m ²	200 mL/min	500 mL/min	114 mL/min	98.1 mL/min

- 1) プレガバリンを服用している血液透析患者の臨床試験結果。なお、本試験は「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、被験者から書面による同意を取得した後実施 (関東労災病院/東京薬科大学との共同研究)
- 2) 臨床試験で求めた値: 血漿流量 × (透析器入口側血漿中濃度 - 出口側濃度)
- 3) *In vitro*透析除去性評価システムで求めたプレガバリンの総括物質移動係数を用いて予測計算した値

本評価システムは、東レ株式会社での血液透析器の研究開発経験を元に開発した当社独自技術である。「医薬品医療機器等法施行規則第43条: 申請資料の信頼性の基準」に対応可能で、申請資料の根拠試験としての実施経験がある。