乾燥濃縮人プロトロンビン複合体

ケイセントラ静注用 500

ケイセントラ静注用 1000

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1　緒言

CSL ベーリング株式会社

目次

略語・略号一覧 3
非臨床試験で使用した製剤一覧 3
2.6.　非臨床試験の概要文及び概要表 4
2.6.1.　緒言 4

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AT III	Antithrombin III	アンチトロンビンⅢ
INR	International Normalized Ratio	国際標準比
IU	International unit	国際単位
kD	Kilodalton	キロダルトン
kg	Kilogram	キログラム
[redacted]	[redacted]	[redacted]
mL	Milliliter	ミリリッター
PPSB	Prothrombin complex concentrate (prothrombin, proconvertin, Stuart-Prower Factor, antihemophilic globulin B)	プロトロンビン複合体製剤（プロトロンビン、プロコンバーチン、スチュアート・プロワー因子、抗血友病Bグロブリン）[redacted]で製造された本申請製剤の過去製剤、#旧製剤Aの略号
PT-INR	Prothrombin time-international normalized ratio	プロトロンビン時間-国際標準比

非臨床試験で使用した製剤一覧

使用製剤	製剤説明
# 旧製剤 B	[redacted]
# 旧製剤 A	[redacted]
Beriplex® HS/F Beriplex® P/F Beriplex® P/N 250 Beriplex® P/N	パスツリゼーション処理及びウイルス除去膜処理製剤

＃新薬承認情報提供時に置き換え

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1　緒言

乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤（以下、本剤とする）は、血液凝固第Ⅱ因子（プロトロンビン）、第Ⅶ因子（プロコンバーチン）、第Ⅸ因子（抗血友病Ｂグロブリン）及び第Ｘ因子（スチュアート・プロワー因子）、並びにプロテインＣ及びプロテインＳの含有量バランスのよくとれた高度に精製されたヒト血漿凍結乾燥製剤である。本剤は、添加物としてヒトのアンチトロンビンⅢ（AT Ⅲ）、アルブミン及びヘパリンを含有する。本剤の製造工程には、ウイルス除去及びウイルス不活化のために様々な工程が含まれており、水溶液製剤に 60°C で 10 時間加熱処理（パスツリゼーション処理）及び特定のウイルス除去膜処理工程を導入した。

本剤の各血液凝固因子はプロテインＣ及びプロテインＳと共にビタミンＫ依存性タンパク質であり、いずれも肝臓で生成される（Roberts ら 1981）。これらの因子は 8.2～17%の炭水化物を含む糖タンパク（分子量 50～72 kD）である。これらは、血液凝固因子の生理作用を示すために必要なカルシウムイオン（Ca^{2+}）依存性のリン脂質結合のために、分子のアミノ基端末にγ-カルボキシグルタミン酸（Gla）残基を含有している。ビタミンＫはグルタミン酸残基のカルボキシル化に必要である（Roberts ら 1981；Davie 1987；Jackson & Brenckle 1981）。第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ及びⅩ因子はヒト血漿中に不活性体（チモーゲン）として循環しており、チモーゲンは限定的なタンパク質分解により活性化セリンプロテアーゼに変換される（Davie 1987；Furie & Furie 1992）。

本剤の本邦において予定される効能又は効果は、「ビタミンＫ拮抗薬投与中の患者における、急性重篤出血時、又は重大な出血が予想される緊急を要する手術・処置の施行時の出血傾向の抑制」である。その用法及び用量は、患者の国際標準比（INR）及び体重に基づき個別に行われ、投与前の INR が 2～4 未満、4～6 及び 6 を超える場合の本剤の推奨用量は、それぞれ 25、35 及び 50 IU/kg である。本剤は、注入速度 0.12 mL/kg/min（又は 3 IU/kg/min）以下で投与すべきである。

本剤の非臨床プロファイルは動物を用いた薬理及び毒性試験で評価した。これらの試験における使用製剤は、パスツリゼーション処理及びウイルス除去膜処理した Beriplex® P/N 及び[redacted]を行った先行製剤の #旧製剤A であった。さらに、ウイルス除去膜処理におけるフィルター[redacted]を[redacted]から[redacted]へ最適化した。

本邦における申請製剤である「乾燥濃縮人プロトロンビン複合体」製剤は、Beriplex® P/N（ウイルス除去膜フィルター[redacted]：[redacted]）に該当する。

＃新薬承認情報提供時に置き換え

非臨床試験の概要を表 2.6.1-1 に示す。

表 2.6.1-1：非臨床試験プログラム

試験の種類	投与経路	動物種	使用製剤
効力を裏付ける試験	静脈内投与	ウサギ、ブタ、ラット	＃ 旧製剤 A、Beriplex® P/N
安全性薬理試験	静脈内投与	マウス、ラット、イヌ	＃ 旧製剤 A、Beriplex® P/N
薬物動態による生物学的同等性試験	静脈内投与	ラット	Beriplex® P/N
単回投与毒性試験	静脈内投与	マウス、ラット	＃ 旧製剤 A、Beriplex® P/N
局所刺激性試験	静脈内投与 動脈内投与 静脈周囲投与	ウサギ	＃ 旧製剤 A、Beriplex® P/N
ネオ抗原性試験	静脈内投与	ウサギ、モルモット	＃ 旧製剤 A

血液凝固第IX因子は、添付文書（案）のとおり本剤の製剤力価を代表して示す因子であるため、非臨床試験における投与量は血液凝固第IX因子の数値単位で表示する。

＃新薬承認情報提供時に置き換え

乾燥濃縮人プロトロンビン複合体

ケイセントラ静注用 500

ケイセントラ静注用 1000

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

CSL ベーリング株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.6.2.　薬理試験の概要文 5
2.6.2.1.　まとめ 5
2.6.2.2.　効力を裏付ける試験 5
2.6.2.2.1.　試験番号 139-04：ウサギにおける ＃ 旧製剤 A の血栓形成性試験［M4.2.1.1］ 5
2.6.2.2.2.　試験番号 P-207：ウサギ *in vivo* うっ滞モデルにおける Beriplex® P/F［25 IU(F IX)/mL］の血栓形成性試験［M4.2.1.1］ 6
2.6.2.2.3.　試験番号 SBR 04/05：ラットにおけるクマリン経口投与後の凝固及び出血への NovoSeven®及び Beriplex® P/N の影響［M4.2.1.1］ 6
2.6.2.2.4.　試験番号 PSS 01/06：ブタの血液凝固に対する Beriplex® P/N の影響［M4.2.1.1］ 6
2.6.2.2.5.　ウサギの希釈性凝固障害における腎臓損傷後出血の Beriplex® P/N による制御［Pragst ら 2010］ 7
2.6.2.3.　副次的薬理試験 7
2.6.2.4.　安全性薬理試験 7
2.6.2.4.1.　試験番号 139-35：＃ 旧製剤 A を静脈内投与したビーグル犬における安全性薬理試験［M4.2.1.3］ 8
2.6.2.4.2.　試験番号 P-201：Beriplex® P/F を静脈内投与したビーグル犬の生命維持機能への影響［M 4.2.1.3］ 8
2.6.2.4.3.　試験番号 174.1-35：Beriplex® P/F を静脈内投与したビーグル犬における安全性薬理試験［M4.2.1.3］ 9
2.6.2.4.4.　試験番号 P-274：Beriplex® P/N（血液凝固第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ及びⅩ因子の濃縮製剤）の麻酔下ビーグル犬における安全性薬理試験［M4.2.1.3］ 9
2.6.2.4.5.　試験番号 P-297：Beriplex® P/N（血液凝固第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ及びⅩ因子の濃縮製剤）の覚醒下ビーグル犬における安全性薬理試験［M4.2.1.3］ 10
2.6.2.4.6.　試験番号 139-11：＃ 旧製剤 A のマウスにおける静脈内投与急性毒性試験［M4.2.3.1］ 11
2.6.2.4.7.　試験番号 139-12：＃ 旧製剤 A のラットにおける急性毒性試験［M4.2.3.1］ 11
2.6.2.4.8.　試験番号 B23692：Beriplex® P/N の Wistar 系ラットにおける静脈内単回投与毒性試験［M4.2.3.1］ 12
2.6.2.5.　薬力学的薬物相互作用 12
2.6.2.6.　考察及び結論 12
2.6.2.7.　図表 13

＃新薬承認情報提供時に置き換え

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ALAT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aPTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ASAT	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AT III	Antithrombin III	アンチトロンビンⅢ
CFT	Clot formation time	血餅形成時間
CT	Coagulation time	凝固時間
dp/dt	Rate of ventricular pressure change	左心室圧上昇速度
F IX	Coagulation factor IX	血液凝固第IX因子
IU	International unit	国際単位
kg	Kilogram	キログラム
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
mL	Milliliter	ミリリッター
MCF	Maximal clot firmness	最大血餅硬度
MCH	Mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
mm	Millimeter	ミリメーター
pCO_2	Partial CO_2 pressure	炭酸ガス分圧
pO_2	Partial O_2 pressure	酸素分圧
PPSB	Prothrombin complex concentrate (prothrombin, proconvertin, Stuart-Prower Factor, antihemophilic globulin B)	プロトロンビン複合体製剤（プロトロンビン、プロコンバーチン、スチュアート・プロワー因子、抗血友病 B グロブリン）[redacted]で製造された本申請製剤の過去製剤 # 旧製剤 A の略号
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
PT-INR	Prothrombin time-international normalized ratio	プロトロンビン時間-国際標準比
PTT	Partial thromboplastin time (is used synonymously to aPTT in this report)	部分トロンボプラスチン時間（該当試験報告書では aPTT と同義使用）
r+k 時間	r time: time until start of clot formation (2 mm TEG), k time: time until TEG reaches 20 mm	r 時間: 血餅形成開始までの時間（2 mm TEG）、k 時間: TEG が 20 mm に到達する時間、本文中では「r+k 時間」と表記
r 時間	Reaction time	反応時間
rF VIIa	Recombinant human coagulation factor VIIa	遺伝子組換え活性化第Ⅶ因子
ROTEM	Rotational thromboelastometry	ローテーション・トロンボエラストメ

新薬承認情報提供時に置き換え

		トリー
TAT	Thrombin-antithrombin	トロンビン-アンチトロンビン
TEG	Thromboelastography	トロンボエラストグラフィー
TEM	Thromboelastometry	トロンボエラストメトリー
TT	Thrombin time	トロンビン時間

2.6.2　薬理試験の概要文

2.6.2.1　まとめ

本剤の効力を裏付ける薬理作用は、ラットのクマリン抗凝固リバーサルモデル及びウサギの血栓形成性 *in vivo* うっ滞モデルで評価した。さらに、ブタにおける薬力学的作用試験を実施した。ウサギの希釈性凝固障害及び腎臓損傷モデルにおいて、本剤の止血効果を評価した。イヌに 350 IU/kg まで静脈内投与した場合の安全性薬理試験を実施した。中枢神経系への影響は単回投与毒性試験における一般状態観察に基づき評価した。

薬理試験の概要を表 2.6.2-1 に示す。

表 2.6.2-1：薬理試験一覧

試験の種類	試験番号	バッチ番号	使用製剤	GLP 適合
血栓形成性、ウサギ	139-04	[redacted]	# 旧製剤 A	適
血栓形成性、ウサギ	P-207	[redacted]	Beriplex® P/N	不適
クマリン抗凝固リバーサル、ラット	SBR 04/05	[redacted]	Beriplex® P/N	不適
薬力学的作用、ブタ	PSS 01/06	[redacted]	Beriplex® P/N	不適
安全性薬理、イヌ	139-35	[redacted]	# 旧製剤 A	適
安全性薬理、イヌ	P-201	[redacted]	Beriplex® P/N	不適
安全性薬理、イヌ	174.1-35	[redacted]	Beriplex® P/N	適
安全性薬理、イヌ	P-274	[redacted]	Beriplex® P/N	適
安全性薬理、イヌ	P-297	[redacted]	Beriplex® P/N	適
単回投与毒性、マウス	139-11	[redacted]	# 旧製剤 A	適
単回投与毒性、ラット	139-12	[redacted]	# 旧製剤 A	適
単回投与毒性、ラット	B23692	[redacted]	Beriplex® P/N	適

2.6.2.2　効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1　試験番号 139-04：ウサギにおける # 旧製剤 A の血栓形成性試験［M4.2.1.1］

旧製剤 A　の投与量 20 IU/kg における血栓形成性を雄性ウサギ 5匹で検討した。
対照群として雄性ウサギ 5 例に生理食塩液を投与した。 # 旧製剤 Aは、被験物質の流出を遅らせるために投与直前にクリップで血流を止めた耳介静脈に投与し、投与終了後にクリップを解放した。耳介静脈への投与後 1 日間（投与直後及び 24 時間後）、静脈及びその周辺に血栓の徴候が観察されれば記録することとした。その結果、血栓形成性及び一般状態のいずれの変化も観察されなかった。したがって、投与量 20 IU/kg で静脈内投与した # 旧製剤 A はウサギに局所血栓形成性を示さないと結論できる。

2.6.2.2.2　試験番号 P-207：ウサギ *in vivo* うっ滞モデルにおける Beriplex® P/F［25 IU(F IX)/mL］の血栓形成性試験［M4.2.1.1］

本試験は、パスツリゼーション処理に加えウイルス除去膜処理を行った Beriplex® P/N（Beriplex® P/F）の血栓形成性を＃ 旧製剤 A と比較するために実施した。5 ロットの Beriplex® P/N を投与量 200 IU/kg で雄性ウサギ 25 例（5 例/ロット）に投与し、血栓形成性を Wessler test により検討した。第 2 群として、異なる 5 ロットの＃ 旧製剤 A を投与量 200 IU/kgで雄性ウサギ 25 例（5 例/ロット）に投与した。第 3 群の陰性対照群として、等張生理食塩液を雄性ウサギ 5 例に投与した。全身麻酔下で右頸静脈の 15～20 mm の部位を露出させて、それぞれの被験物質を耳介静脈から投与した。血栓形成性を定量評価するために、15 分後に形成された血栓を肉眼的にスコア化した（0：血栓なし、1：1 個から数個の小さな血餅、2：完全閉塞でない血栓形成、3：閉塞性血栓）。

平均スコアが 0.2 の陰性対照群（生理食塩液）と比較して、Beriplex® P/N 及び＃ 旧製剤 A ではそれぞれ血栓スコア0～1.4 及び1.0～1.6の軽度かつ同程度な血栓形成の増加が認められた。

本試験結果より、Beriplex® P/N の製造工程に含まれるウイルス除去膜処理は、被験物質の血栓形成性に影響しないと結論できる。

2.6.2.2.3　試験番号 SBR 04/05：ラットにおけるクマリン経口投与後の凝固及び出血への NovoSeven®及び Beriplex® P/N の影響［M4.2.1.1］

クマリン抗凝固リバーサルに対する Beriplex® P/N の効果を評価するために、高投与量のフェンプロクモン（Marcumar®）を投与した雌性ラットに、Beriplex® P/N を投与することにより、障害された凝固能が正常化されるか否かを検討した。

Marcumar®を投与量 2.5 mg/kg で 1 群当たり 5 例のラットに 0 時間及び 24 時間後に経口投与した。Marcumar®初回投与後 47.75 時間に Beriplex® P/N の 50 IU/kg を静脈内投与した。陰性対照群には、Beriplex® P/N の代わりに等張生理食塩液を投与した。比較対照として遺伝子組換え活性化第Ⅶ因子 NovoSeven®（100 µg/kg）を使用した。被験物質投与後 15 分（Marcumar®投与後 48 時間）に採血し、血漿中の活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）及びプロトロンビン時間（PT）を測定した。尾の先端を切開（3～4 mm）後、尾を生理食塩液に浸し、出血停止までの時間を測定した。血液損失量は Sysmex 血液分析装置で血色素量を測定した。

Marcumar®の初回投与後 48 時間に、PT 及び aPTT の両方ともに著明に延長したことにより、すべてのビタミン K 依存性凝固因子の低下が認められた。プロトロンビン複合体の 4 血液凝固因子のすべてを含有する Beriplex® P/N 投与により PT 及び aPTT は正常化され、クマリン過量投与による出血を効果的に防ぐことができた。

2.6.2.2.4　試験番号 PSS 01/06：ブタの血液凝固に対する Beriplex® P/N の影響［M4.2.1.1］

別の効力を裏付ける試験では、去勢した正常な雄性ブタ 6 例を用いて Beriplex® P/N の凝固系への影響を検討した。Beriplex® P/N を投与量 36.8 IU/kg でブタ 3 例に静脈内投与した。陰性対

照群には適切な量の生理食塩液を投与した。投与前及び Beriplex® P/N 又は生理食塩液投与後 15、30、60、120 及び 240 分の血液サンプルを検査した。

試験の主目的は Beriplex® P/N のトロンボエラストグラフィー（TEG）への影響をローテーション・トロンボエラストメトリー（ROTEM）システムで評価することであり、さらに PT、血小板数及びプロトロンビン複合体の血漿中活性を測定することであった。

Beriplex® P/N は凝固時間（CT）及び血餅形成時間（CFT）を減少させた。最大血餅硬度（MCF）は Beriplex® P/N に影響を受けなかった。対照群では TEG パラメータの変化は認められなかった。Beriplex® P/N 投与により PT は短縮したが、血小板数への影響はみられなかった。血液凝固第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ及びⅩ因子の血漿中活性は Beriplex® P/N 投与後に上昇し、観察期間中に再び僅かに低下した。対照群の PT、血小板数及びプロトロンビン因子の血漿中活性に変化はみられなかった。

2.6.2.2.5　ウサギの希釈性凝固障害における腎臓損傷後出血の Beriplex® P/N による制御［Pragst ら 2010］

Pragst ら（2010）により公表された試験において、正常体温の麻酔下ウサギは段階的な血液採取と、ヒドロキシエチルでんぷん及び赤血球の注入により、50～60%血液希釈の処置を施された。処置動物を、生理食塩液投与群、Beriplex® P/N の 25 IU/kg 投与群又は遺伝子組換え活性化第Ⅶ因子（rF VIIa、NovoSeven®）の 180 µg/kg 投与群に無作為に割り付けた。これらの投与（点滴静注）直後、標準化された腎臓の切開により出血を誘発した。Beriplex® P/N は止血時間及び血液損失量ともに有意に減少させた。Beriplex® P/N、生理食塩液及び rF VIIa の止血時間の中央値は、それぞれ 12、19 及び 28 分であった（両比較とも p = 0.002）。Beriplex® P/N は血液損失量を生理食塩液に対して中央値 43 mL［95%信頼区間（CI）8.0～67.5 mL］、rF VIIa に対して 82 mL（CI 35.0～110.0 mL）減少させた。Beriplex® P/N は最大トロンビン生成を増大させ、生理食塩液との比較で中央値 104.1 nmol/L（CI 78.3～142.3 nmol/L）、rF VIIa との比較で 105.8 nmol/L（CI 70.7～139.5 nmol/L）増大させた。

他の凝固促進剤と同様に、Beriplex® P/N は血栓形成性を有している。Wessler うっ滞モデルにおいて、rF VIIa の 180 µg/kg は血栓形成性を示したのに対して、Beriplex® P/N の 25 IU/kg は示さなかった。ウサギにおける血栓形成は、Beriplex® P/N の 100 IU/kg 以上の投与量で観察された。Beriplex® P/N の血栓形成性には用量反応関係が認められており、Beriplex® P/N には十分な治療域があることが示唆されている。

2.6.2.3　副次的薬理試験

他の薬力学的作用は予期されないため、副次的薬理試験は実施していない。

2.6.2.4　安全性薬理試験

心血管系、呼吸器系、凝固系パラメータへの影響

2.6.2.4.1　試験番号 139-35：# 旧製剤 A　を　静　脈　内　投　与　したビーグル犬における安全性薬理試験［M4.2.1.3］

ネンブタールで麻酔した雌雄各 1 例（計 2 例）のビーグル犬を用いて最初の安全性薬理試験を実施した。高濃度の第Ⅶ因子を含む # 旧製剤 A　の影響を　累積投与量　90 IU/kg（投与量 10、20 及び 60 IU/kg を 5 分間隔で連続静脈内投与）で評価した。循環器パラメータ［動脈圧、心拍数、心拍出量、1 回拍出量、末梢抵抗、心臓効率、酸素分圧（pO_2）、炭酸ガス分圧（pCO_2）、心電図、左心室圧上昇速度（dp/dt）、深部体温］、呼吸器パラメータ（呼吸気量、呼吸数）、血液学的パラメータ［赤血球数、ヘマトクリット、血色素量、白血球数、血小板数、平均赤血球容積（MCV）］、凝固系パラメータ［TEG 時間、クィック値（正常血漿の PT に対する被験検体の PT のパーセント ）、部分トロンボプラスチン時間（PTT）、トロンビン時間（TT）、アンチトロンビンⅢ（AT Ⅲ）］及び血液生化学的パラメータ［グルコース、尿素窒素、クレアチニン、ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ASAT）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALAT）、乳酸、総タンパク、電解質］について 1 時間の観察期間中に測定した。

その結果、循環器、呼吸器、血液学的（白血球数及び血小板数の軽度かつ可逆的な減少を除く）及び血液生化学的パラメータは投与の影響を受けなかった。TEG パラメータはイヌ 1 例で評価し、反応時間（r 時間）及び最大振幅は 2 回目投与以降、中程度に減少した。クィック値の上昇により、薬理学的標的への作用が示唆された。TT 及び PTT の延長は、本剤に含まれるヘパリンにより引き起こされた可能性がある。

以上より、# 旧製剤 A　を累積投与量 90 IU/kg まで投与したビーグル犬 2 例における忍容性は良好であった。

2.6.2.4.2　試験番号 P-201：Beriplex® P/F を静脈内投与したビーグル犬の生命維持機能への影響［M 4.2.1.3］

ネンブタールで麻酔した雌雄各 10 例（計 20 例）のビーグル犬を用いて 2 回目の安全性薬試驗を実施した。Beriplex® P/N（Beriplex® P/F）を累積投与量 350 IU/kg（投与量 25、75 及び 250 IU/kg を 5 分間隔で連続投与）でビーグル犬に静脈内投与した場合の影響を、#旧製剤 A（製造工程中の[redacted]）と比較し検討した。循環器パラメータ（動脈圧、心拍数、pO_2、pCO_2、心電図、dp/dt、深部体温、トノグラム）、呼吸器パラメータ（呼吸数、呼吸気量、ニューモグラム）を 1 時間の観察期間中に測定した。

循環器パラメータについては、収縮期圧及び拡張期圧の上昇以外に投与による影響は認められなかった。この血圧への影響は用量依存性がないと考えられ、このタイプの試験において大容量投与によりある程度の頻度で観察される現象と考えられた。pO_2の上昇及び　pCO_2の低下は麻酔に関連した影響の可能性があった。したがって、Beriplex® P/N と# 旧製剤 Aの影響に相違は認められず、観察された影響は被験物質に関連しないと考えられた。

本試験成績より、製造工程中に追加された[redacted]は、検討した生命維持機能に悪影響を及ぼすものではなく、Beriplex® P/N は累積投与量 350 IU/kg まで良好な忍容性を示すとみなされた。

2.6.2.4.3　試験番号 174.1-35：Beriplex® P/F を静脈内投与したビーグル犬における安全性薬理試験［M4.2.1.3］

ネンブタールで麻酔した雌雄各 2 例（計 4 例）のビーグル犬を用いて 3 回目の安全性薬理試験を実施した。Beriplex® P/N（Beriplex® P/F）の影響を累積投与量 350 IU/kg（投与量 25、75 及び 250 IU/kg を 5 分間隔で連続静脈内投与）で評価した。循環器パラメータ（動脈圧、心拍数、心拍出量、1 回拍出量、心抵抗性、心臓効率、pO_2、pCO_2、心電図、dp/dt、トノグラム、深部体温）、呼吸器パラメータ（呼吸数、ニューモグラム）、血液学的パラメータ［赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、白血球数、血小板数、血液沈降速度、血小板凝集、平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）、平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）］、凝固系パラメータ（TEG、クィック値、PTT、TT、血液凝固第Ⅸ因子）及び血液生化学的パラメータ（グルコース、アルカリフォスファターゼ、クレアチニン、尿素窒素、乳酸、ASAT、ALAT、総タンパク、ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素、トリグリセリド、コレステロール、ビリルビン）を 1 時間の観察期間中に測定した。

循環器、呼吸器、血液生化学的及び血液学的パラメータに、Beriplex® P/N による影響は認められなかった。3 回目投与後に認められた収縮期圧及び拡張期圧の上昇、並びに心拍数減少及び心拍出量上昇は、大容量投与により内因性の心血管系反射が誘発された可能性が考えられた。2 回目投与後にみられた血小板数の中等度な減少は、異種動物の血漿成分投与によりよく認められる所見である。凝固系又は線溶系パラメータのほとんどは、少なくとも 3 回目投与後に変化した。最高投与量での r 時間の延長及び最大振幅の減少、並びにクィック値、PTT 及び TT の変化は、製剤中に添加されているヘパリン及び AT Ⅲ、アッセイの複雑な要因又は不均衡な血液凝固により誘発された可能性が考えられた。血漿中の凝固第Ⅸ因子の用量依存的な増加が示された。

以上より、Beriplex® P/N を累積投与量 350 IU/kg まで静脈内投与したビーグル犬における忍容性は良好であった。

2.6.2.4.4　試験番号 P-274：Beriplex® P/N（血液凝固第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ及びⅩ因子の濃縮製剤）の麻酔下ビーグル犬における安全性薬理試験［M4.2.1.3］

ネンブタール麻酔下のビーグル犬における血液生化学的及び血液学的パラメータの変化に加えて呼吸器及び循環器への影響を評価するため、安全性薬理試験を実施した。4 ロットの Beriplex® P/N を投与量 25、75 及び 250 IU/kg でそれぞれのロット当たり雌雄各 1 例のビーグル犬に 3 回連続投与した（合計 8 例のイヌ）。これらの投与量を 5 分間隔で連続静脈内投与し、累

積投与量として 350 IU/kg に至った投与方法は、急速投与を分割した場合と類似していた。動物は最終投与後 60 分まで観察した。

循環器パラメータ（動脈圧、心拍数、1 回拍出量、pO_2、pCO_2、心電図、トノグラム、深部体温）、呼吸器パラメータ（呼吸数、呼吸気量、ニューモグラフ）、血液学的パラメータ（赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、白血球数、血小板数、MCV、MCH、MCHC、血液沈降速度）、凝固系パラメータ（TEG、クィック値、PTT、TT、血液凝固第Ⅸ因子、血漿中フィブリノゲン、フィブリン単量体、AT III、血小板凝集能）及び血液生化学的パラメータ［ASAT、ALAT、アルカリフォスファターゼ、乳酸脱水素酵素（LDH）、グルコース、乳酸、尿素窒素、クレアチニン、総タンパク、ビリルビン、トリグリセリド、コレステロール、ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素、無機リン、アルブミン、グロブリン］を 1 時間の観察期間中に測定した。

循環器、呼吸器及び血液生化学的パラメータへの影響は観察されなかった。Beriplex® P/N の 3 回目投与後にクィック値の減少、PTT（内因性凝固経路の評価）及び TT（共通の凝固経路の評価）の延長が認められ、凝固系の不適切な分析又は凝固系の活性化が示唆された。クィック値は 3 回目投与後 30 分及び 60 分でもなお低下していた。PTT でモニターされた内因性凝固経路は TT と同様に延長した。フィブリノゲンの減少及びフィブリン単量体の存在が解析結果に影響を及ぼした可能性がある。TEG により、2 及び 3 回目投与後には 8 例中 4 例の動物で r 時間（血液凝固因子の利用率に依存）が延長し、試験終了時には 8 例中 5 例の動物で r 時間が短縮した。

r+k 時間は r 時間と同様な変化を示し、一方、最大振幅（血小板の量及び機能に依存）は 2 又は 3 回目投与後、試験終了後では中等度に減少した。動物の凝固系でのこれらの変化は、ヒト血漿凝固因子の大量投与、あるいは Beriplex® P/N に添加されているヘパリン及び AT III の累積投与のいずれかにより説明された。血液学的パラメータでは、血小板数が初回投与直後に明らかに減少したが、その他の血液学的パラメータは影響を受けなかった。

凝固系を活性化する Beriplex® P/N の用量を明確にするため、安全性薬理フォローアップ試験のデザインを変更し、用量相関性を確認する目的で、同一の覚醒下動物には 1 用量しか投与しない試験を実施した（M 4.2.1.3　試験番号 P-297）。

2.6.2.4.5　試験番号 P-297：Beriplex® P/N（血液凝固第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ及びⅩ因子の濃縮製剤）の覚醒下ビーグル犬における安全性薬理試験［M4.2.1.3］

フォローアップ試験は覚醒下動物を用いて、主に凝固系への影響に絞り実施した。試験には、1 群当たり 3 例（雄 1 例及び雌 2 例、又は雄 2 例及び雌 1 例）のビーグル犬を用い、雌雄合計 9 例に Beriplex® P/N を投与した。Beriplex® P/N を投与量 25 IU/kg（第 2 群）、75 IU/kg（第 3 群）又は 250 IU/kg（第 4 群）で静脈内投与した。陰性対照群には同一条件下で Beriplex® P/N の溶媒を投与した。投与後 7 日間、全動物を観察した。

血液学的パラメータ（白血球数、赤血球数、血小板数、血色素量、ヘマトクリット、MCV、MCH、MCHC、血液沈降速度）、凝固系及び線溶系パラメータ［クィック値、PTT、TT、バト

ロキソビン時間、血漿中フィブリノゲン、第IX因子、フィブリン単量体、トロンビン-アンチトロンビン（TAT）、AT III、プラスミノゲン、血小板凝集能、TEG（r 時間、最大振幅、r+k 時間）］、並びに血液生化学的検査（ASAT、ALAT、アルカリフォスファターゼ、LDH、グルコース、乳酸、尿素窒素、クレアチニン、総タンパク、ビリルビン、トリグリセリド、コレステロール、ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素、無機リン）を実施した。

血液学的パラメータは試験期間中に変動しなかった。Beriplex® P/N の最高用量（250 IU/kg）投与後 1 及び 2 時間でビリルビンの中程度の上昇が認められた。

血液生化学的検査では、観察期間中に Beriplex® P/N 投与に関連した変化はみられなかった。

血液凝固第IX因子の濃度については用量依存的な上昇が観察された。クィック値、TT、バトロキソビン時間、フィブリノゲン、AT III、プラスミノゲン及び血小板凝集能に有意な変化はみられなかった。TEG については、Beriplex® P/N の 25 及び 75 IU/kg 投与群のそれぞれ 1 例で r 時間及び r+k 時間、並びに凝固時間が時間依存的に増加した。TAT 値は用量依存的に増加した。さらに、Beriplex® P/N の 250 IU/kg 投与群では中等度の PTT 延長が認められた。250 IU/kg 投与群の 1 例でフィブリン単量体の増加が投与後 48 時間まで観察された。

したがって、Beriplex® P/N を 25 IU/kg で投与した結果、凝固系活性化の徴候はみられなかったが、75 IU/kg の投与により凝固系活性化を示す最初の徴候は認められた。

以上の試験成績をまとめると、麻酔下イヌでは Beriplex® P/N の累積投与量 350 IU/kg まで、覚醒下イヌでは 1 回投与量 250 IU/kg まで静脈内投与した安全性薬理試験において忍容性は良好であった。それにも関わらず、投与量 75 IU/kg 以上で凝固系の活性化が観察された。総投与量 350 IU/kg を静脈内投与したイヌでは、凝固系活性化はフィブリノゲンの減少を伴っていた。安全性薬理試験に用いた動物は凝固系が正常であったが、一方、臨床においては薬理作用が過度に発現する場合もありうることを考慮すべきである。

中枢神経系への影響

2.6.2.4.6　試験番号 139-11：# 旧製剤 A の マ ウ ス に おける静脈内投与急性毒性試験［M4.2.3.1］

旧製剤 A　を投与量 20、60 及び 200 IU/kg で 1 群当たり　10 例　（雌雄各 5 例）のマウスに静脈内単回投与した。その結果、中枢神経系への影響を示唆する臨床徴候は、投与後 14 日間の観察期間中に認められなかった。

2.6.2.4.7　試験番号 139-12：　# 旧製剤 A の ラ ッ ト に おける急性毒性試験［M4.2.3.1］

旧製剤 A　を投与量 20、50 及び 100 IU/kg で 1 群当たり 10 例　（雌雄各 5 例）のラットに静脈内単回投与した。その結果、中枢神経系への影響を示唆する臨床徴候は、投与後 14 日間の観察期間中にみられなかった。

2.6.2.4.8　試験番号 B23692：Beriplex® P/N の Wistar 系ラットにおける静脈内単回投与毒性試験［M4.2.3.1］

当該毒性試験では、Beriplex® P/N を投与量 50、100 及び 500 IU/kg でラットに静脈内単回投与した。対照群には生理食塩液（溶媒）を同様に投与した。群構成は、主試験群として 1 群当たり雌雄各 5 例の動物を 6 日目に剖検し、サテライト群として 1 群当たり雌雄各 8 例（対照群は雌雄各 3 例）の動物を追加し、トキシコキネティクス測定のために使用した。

その結果、中枢神経系への影響を示唆する臨床徴候は、投与後 5 日目まで認められなかった。なお、500 IU/kg 投与群の雌 4 例及び雄 2 例に観察された鎮静、並びに同群の雌 1 例に観察された横臥／腹臥は、死亡例が認められた高投与量群での重篤な毒性の結果と考えられた。

なお、本剤は作用機序の知られているヒトの内因性タンパク質であり、補足的な *in vitro* 試験が要求される、あるいは心室再分極への影響に関する懸念の原因となるような副作用又は作用機序を示さないことから、*in vitro* 安全性薬理試験は実施しなかった。

2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用

血液凝固系に影響を及ぼす薬剤を除き、その他の薬剤との相互作用は予測されないため、薬力学的薬物相互作用に関する試験は実施しなかった。

2.6.2.6　考察及び結論

本剤の予定される効能又は効果は、「ビタミン K 拮抗薬投与中の患者における、急性重篤出血時、又は重大な出血が予想される緊急を要する手術・処置の施行時の出血傾向の抑制」である。抗凝固状態の亢進は患者の出血増大のリスクを伴うが、本剤に含まれるプロトロンビン複合体凝固因子は、このような患者で欠乏している血液凝固因子を速やかに補うことができる。

そこで効力を裏付ける試験では、ビタミン K 拮抗薬の経口投与により実験的に凝固因子欠乏状態が誘発されるような薬力学的モデルで Beriplex® P/N の効力を検討した。フェンプロクモン（Marcumar®）は、広範囲な凝固系検査での変化（PT 及び aPTT の上昇）に関連してビタミン K 依存性凝固第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ及びⅩ因子の減少、並びに負傷後の過剰出血を誘発した。クマリンの過量投与は出血を引き起こすが、このような出血は投薬により防ぐことができた。このように Beriplex® P/N は凝固因子欠乏状態の動物で正常な止血機能を回復させることができた。

ウサギの希釈性凝固障害及び腎臓損傷モデルにおいて、Beriplex® P/N は投与量 25 IU/kg で止血時間及び血液損失量ともに有意に減少させた（Pragst ら 2010）。

＃ 旧製剤Ａ　又は Beriplex® P/N の安全性薬理試験は、麻酔下及び覚醒下イヌを用いて実施した。Beriplex® P/N の累積最高投与量 350 IU/kg で呼吸器及び血液生化学的パラメータへの影響はみられなかった。時折、大容量投与による収縮期圧及び拡張期圧の上昇が最高投与量で認められたが、その他の循環器系への影響はみられず、死亡及び重篤な臨床徴候も観察されなかった。時折、白血球数又は血小板数の可逆的な減少が認められた。Beriplex® P/N の 75 IU/kg 以上でみられた凝固系の活性化は期待される効力と関連していた（M4.2.1.3　試験番号 139-35、P-201、

174.1-35、P-274 及び P-297）。マウス及びラットにおける単回投与毒性試験では、中枢神経系への影響を示唆する臨床徴候は観察されなかった（M4.2.3.1　試験番号 139-11、139-12 及び B23692）。

本剤の凝固系への影響を詳細に検討するため、TEM（ROTEM）試験をブタで実施した。Beriplex® P/N を投与量 36.8 IU/kg で静脈内投与した結果、CT 及び CFT のような TEG パラメータは短縮したが、MCF への影響は認められなかった。したがって、PT は短縮したが、血小板数への影響はみられなかった。第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ及びⅩ因子の血漿中活性は上昇した。これらの結果は、プロトロンビン複合体の凝固系への予想される影響と一致していた（M4.2.1.1　試験番号 PSS 01/06）。

凝固系パラメータの解析から、プロトロンビン複合体各因子の薬力学的作用による凝固因子過剰状態が示された。さらに、本剤の効力も、他の凝血促進剤と同様に、血栓形成促進作用に基づき測定することができる。イヌ及びブタの凝固系パラメータの変化と一致して、ウサギにおける静脈うっ滞の Wessler モデルでは、投与量 100 IU/kg から血栓形成能があることが示された（Pragst ら 2010）。

以上、効力を裏付ける試験より、本剤は凝固因子欠乏状態において正常な止血機能を回復させることが証明された。安全性薬理試験より、Beriplex® P/N は累積投与量 350 IU/kg まで忍容性を示すことが示唆された（M4.2.1.3　試験番号 P-201）。本剤は強力な凝血促進剤であるため、過剰な薬力学的作用により血栓形成作用が発現する可能性のあることについて考慮する必要がある。

2.6.2.7　図表

該当なし

乾燥濃縮人プロトロンビン複合体

ケイセントラ静注用 500

ケイセントラ静注用 1000

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

CSL ベーリング株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.6.3　薬理試験概要表 4
2.6.3.1　薬理試験：一覧表 4
2.6.3.2　効力を裏付ける試験 5
2.6.3.3　副次的薬理試験 7
2.6.3.4　安全性薬理試験 8
2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験 11

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
aPTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AT III	Antithrombin III	アンチトロンビンⅢ
CFT	Clot formation time	血餅形成時間
CT	Coagulation time	凝固時間
F	Female	雌
IU	International unit	国際単位
kg	Kilogram	キログラム
M	Male	雄
MCF	Maximal clot firmness	最大血餅硬度
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
PTT	Partial thromboplastin time (is used synonymously to aPTT in this report)	部分トロンボプラスチン時間（該当試験報告書では aPTT と同義使用）
r-time	Reaction time	反応時間
TEG	Thromboelastography	トロンボエラストグラフィー
TT	Thrombin time	トロンビン時間

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：　薬理試験一覧表

被験物質:乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location / Section
Primary pharmacodynamics	Rabbit	Intravenous	Behringwerke AG	139-04	4.2.1.1.1
Primary pharmacodynamics	Rabbit	Intravenous	Behringwerke AG	P-207	4.2.1.1.2
Primary pharmacodynamics	Rat	Intravenous	ZLB Behring GmbH	SBR 04/05	4.2.1.1.3
Primary pharmacodynamics	Pig	Intravenous	ZLB Behring GmbH	PSS 01/06	4.2.1.1.4
Secondary pharmacodynamics	-	-	-	-	-
Safety pharmacology	Dog	Intravenous	Behringwerke AG	139-35	4.2.1.3.1
Safety pharmacology	Dog	Intravenous	Behringwerke AG	P-201	4.2.1.3.2
Safety pharmacology	Dog	Intravenous	Behringwerke AG	174.1-35	4.2.1.3.3
Safety pharmacology	Dog	Intravenous	Behringwerke AG	P-274	4.2.1.3.4
Safety pharmacology	Dog	Intravenous	Behringwerke AG	P-297	4.2.1.3.5
Single-dose toxicity	Mouse	Intravenous	Behringwerke AG	139-11	4.2.3.1.1
Single-dose toxicity	Rat	Intravenous	Behringwerke AG	139-12	4.2.3.1.2
Single-dose toxicity	Rat	Intravenous	[redacted]	B23692	4.2.3.1.3
Pharmacodynamic drug interactions	-	-	-	-	-

-, No studies were performed.

2.6.3.2　効力を裏付ける試験

表 2.6.3-2：　効力を裏付ける試験

被験物質:乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤

Type of Study	**Species/ Strain**	**Method of Administration**	**Doses**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**GLP Compliance**	**Study Number CTD Section**
Thrombogenicity	Rabbit / House-strain	Intravenous	20 IU/kg	5 M	It could be concluded that 20 IU/kg # 旧製剤A was tolerated without any signs of thrombogenicity in the injected vein.	Yes	139-04 4.2.1.1.1
Thrombogenicity	Rabbit / NZW	Intravenous	200 IU/kg	5 M	In comparison to the control rabbits, thrombogenicity was slightly increased with both Beriplex® P/N and # 旧製剤A. No difference between Beriplex® P/N and # 旧製剤A was observed. The filtration step thus did not change the thrombogenicity of Beriplex® P/N.	No	P-207 4.2.1.1.2
Coumarin reversal	Rat / CD	Intravenous	50 IU/kg	5 F	48 hours after two oral doses of Marcumar® all vitamin K-dependent coagulation factors were decreased as indicated by increased PT and aPTT. Beriplex® P/N, which contains all four coagulation factors of the prothrombin complex could normalize PT, aPTT and prevent excessive bleeding.	No	SBR 04/05 4.2.1.1.3

表 2.6.3-2：　効力を裏付ける試験（続き）

被験物質:乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤

Type of Study	**Species/ Strain**	**Method of Administration**	**Doses**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**GLP Compliance**	**Study Number CTD Section**
Pharmacodynamics	Pig / large white/ German / noble- pig	Intravenous	36.8 IU/kg	3 M	Treatment with 36.8 IU/kg Beriplex® P/N shortened the TEG parameters CT, CFT. The MCF was not changed. Accordingly the PT was decreased. All four coagulation factors (factors II, VII, IX and X) were elevated. These results demonstrated a pro-coagulant effect of Beriplex® P/N related to its pharmacodynamics properties.	No	PSS 01/06 4.2.1.1.4

2.6.3.3　副次的薬理試験

試験は実施していない。

2.6.3.4　安全性薬理試験

表 2.6.3-3：　安全性薬理試験

被験物質:乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤

Organ Systems Evaluated	**Species/ Strain**	**Method of Administration**	**Doses**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**GLP Compliance**	**Study Number CTD Section**
Cardiovascular Respiratory Hematology Clinical chemistry Coagulation	Dog / beagle	Intravenous	10, 20 and 60 IU/kg subsequent i.v. injections (total cumulative dose: 90 IU/kg)	1 M + 1 F	＃旧製剤 A up to a cumulative dose of 90 IU/kg had no effect on the cardiovascular and respiratory systems or on clinical chemistry. A mild reversible decrease in leukocytes and platelets was observed. An increased Quick value and a shortened r-time in the TEG were attributed to the pharmacodynamic effect of the drug. Prolongation of TT and PTT was explained by the presence of heparin in the product.	Yes	139-35 4.2.1.3.1
Cardiovascular Respiratory	Dog / beagle	Intravenous	25, 75 and 250 IU/kg subsequent i.v. injections (total cumulative dose: 350 IU/kg)	1 M + 1 F/ group. 20 dogs in total (5 lots each ＃旧製剤 A and Beriplex® P/N tested)	No major effects on cardiovascular and respiratory parameters were observed with Beriplex® P/N and ＃旧製剤 A. An increase in blood pressure was transient and normalized after the end of treatment. Both products were well tolerated in the dogs at a cumulative i.v. dose of 350 IU/kg.	No	P-201 4.2.1.3.2

表 2.6.3-3：　安全性薬理試験（続き）

被験物質:乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤

Organ Systems Evaluated	**Species/ Strain**	**Method of Administration**	**Doses**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**GLP Compliance**	**Study Number CTD Section**
Cardiovascular Respiratory Hematology Clinical chemistry Coagulation	Dog / beagle	Intravenous	25, 75 and 250 IU/kg subsequent i.v. injections (total cumulative dose: 350 IU/kg)	2 M + 2 F	No dramatic Beriplex® P/N related adverse changes were seen in respiratory, clinical chemistry and hematology parameters. Changes in cardiovascular parameters (increased blood pressure and decreased heart rate but increased cardiac output) were seen after the third dose and were attributed to the high volume administered. The influence of Beriplex® P/N on coagulation parameters (Quick value, PTT, TT and factor IX concentration) was attributed to its pharmacodynamic efficacy.	Yes	174.1-35 4.2.1.3.3
Cardiovascular Respiratory Hematology Clinical chemistry Coagulation	Dog / beagle	Intravenous	25, 75 and 250 IU/kg subsequent i.v. injections (total cumulative dose: 350 IU/kg)	1 M + 1 F/ group. 8 dogs in total (4 lots tested)	No adverse findings on the cardiovascular and respiratory systems and clinical chemistry were observed in the Beriplex® P/N treated dogs. Changes in the coagulation parameters Quick value, PTT and TEG can be explained either by the administration of large amounts of coagulation factors or by the cumulative dosage of heparin and AT III. A decrease in platelet counts was observed with all doses tested. A decrease in fibrinogen in the high dose treatment (cumulative dose of 350 IU/kg) indicated hypercoagulability.	Yes	P-274 4.2.1.3.4

表 2.6.3-3：　安全性薬理試験（続き）

被験物質:乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤

Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Administration	Doses	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	GLP Compliance	Study Number CTD Section
Coagulation Hematology Clinical chemistry	Dog / beagle	Intravenous	25, 75, 250 IU/kg	Either 1 M + 2 F or 2 M + 1 F/ group. 12 dogs in total	25 IU/kg Beriplex® P/N had no effect on the coagulation. With 75 IU/kg a moderate and with 250 IU/kg a distinct activation of the coagulation was observed with changes seen for aPTT and TEG. No relevant changes were observed in the Quick value, platelet count and fibrinogen. A moderate transient increase of the bilirubin values was noticed at 250 IU/kg.	Yes	P-297 4.2.1.3.5
Central nervous system (clinical observations)	Mouse / NMRI	Intravenous	20, 60, 200 IU/kg	5 M + 5 F	No clinical signs suggesting effects on the central nervous system were seen in mice treated with # 旧製剤A.	Yes	139-11 4.2.3.1.1
Central nervous system (clinical observations)	Rat / Wistar	Intravenous	20, 50, 100 IU/kg	5 M + 5 F	No clinical signs suggesting effects on the central nervous system were seen in rats treated with # 旧製剤A.	Yes	139-12 4.2.3.1.2
Central nervous system (clinical observations)	Rat / Wistar	Intravenous	50, 100, 500 IU/kg	5 M + 5 F	No clinical signs suggesting effects on the central nervous system were seen in rats treated with Beriplex® P/N. Sedation as seen in four females and two males and the ventrolateral recumbency observed in one female after treatment with 500 IU/kg are considered to be the consequence of the severe effects observed in this high dose treatment group.	Yes	B23692 4.2.3.1.3

2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験

試験は実施していない。