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

2.6.4　薬物動態試験の概要文

CSL ベーリング株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.6.4　薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1　まとめ 4
2.6.4.2　分析法 4
2.6.4.3　吸収 5
2.6.4.3.1　試験番号 PSR 13-13：Beriplex® P/N（フィルター[redacted]：[redacted]）及び Beriplex® P/N（フィルター[redacted]：[redacted]）：ラットにおける静脈内単回投与後の生物学的同等性試験［M4.2.2.2］ 5
2.6.4.4　分布 6
2.6.4.5　代謝（動物間の比較） 6
2.6.4.6　排泄 6
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用 6
2.6.4.8　その他の薬物動態試験 6
2.6.4.9　考察及び結論 6
2.6.4.10　図表 6

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）
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
ADME	Absorption, distribution, metabolism, excretion	吸収、分布、代謝、排泄
ELISA	Enzyme-linked immnosorbent assay	酵素免疫測定法
[redacted]	[redacted]	[redacted]

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

ヒト血液製剤の薬物動態を動物で適切に再現できるようなモデルは存在しない。また、同種及び異種タンパク質の代謝は必ずしも類似するとは限らない。したがって、動物試験を実施しても意味のある追加情報は得られないと考えられることから、通常の ADME（吸収、分布、代謝、排泄）試験は実施しなかった。そのうえ、ヒトにおけるプロトロンビン複合体製剤の薬物動態はよく知られている。プロトロンビン複合体の濃度は、それぞれのタンパクの合成、分布及び代謝を反映したものである。

プロトロンビン複合体をヒトに静脈内投与した場合の半減期又はビタミンK投与後の血漿中濃度減少から推定された半減期に関する文献情報（Fickenscher 1998；Weiss ら 1987；Bertina 1985）、並びに CSL ベーリング社で実施した最近の薬物動態試験（M5.3.3.1.1-1　健康被験者の PK 試験及び最初の忍容性試験　治験総括報告書 BE1116_1001）のデータに基づく各血液凝固因子の半減期を表 2.6.4-1 に示した。

表 2.6.4-1：プロトロンビン複合体に含有される血液凝固因子の半減期

血液凝固因子	文献値	試験番号 BE1116_1001・中央値（範囲）
血液凝固第Ⅱ因子	2 日 [a]	59.7（25.0～135.3）時間
血液凝固第Ⅶ因子	2～5 時間 [a]	4.2（2.1～9.2）時間
血液凝固第Ⅸ因子	12～30 時間 [a]	16.7（9.5～127.1）時間
血液凝固第Ⅹ因子	32 時間 [a]	30.7（16.9～43.8）時間
プロテイン C	15 時間 [b]	47.2（9.3～121.7）時間
プロテイン S	60 時間 [c]	該当なし

a）Fickenscher 1998
b）Weiss ら 1987
c）Bertina 1985

本剤でウイルス除去膜処理工程を変更した場合の影響を担保する目的で、フィルター[redacted]と[redacted]を使用した Beriplex® P/N の 2 製剤の薬物動態学的同等性を証明するために非臨床薬物動態試験を実施した（2.6.4.3.1　試験番号 PSR 13-13）。

2.6.4.2　分析法

市販の ELISA キット（[redacted]）を用いてバリデーションされた方法によりヒト血液凝固第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ及びⅩ因子の血漿中抗原濃度を分析した。

2.6.4.3　吸収

2.6.4.3.1　試験番号 PSR 13-13：Beriplex® P/N（フィルター[redacted]：[redacted]）及び Beriplex® P/N（フィルター[redacted]：[redacted]）：ラットにおける静脈内単回投与後の生物学的同等性試験［M4.2.2.2］

本剤は、ヒト血漿より精製した 4 つのビタミン K 依存性凝固第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ及びⅩ因子を含む乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤である。2 種類の製剤の薬物動態学的同等性を確認するため、Beriplex® P/N を投与量 50 IU/kg（血液凝固第Ⅸ因子の投与量）でラットに静脈内投与し、第Ⅸ因子の血漿中濃度をプライマリーエンドポイントとして測定した。さらに、血液凝固第Ⅱ、Ⅶ及びⅩ因子の血漿中動態についても各抗原濃度に基づき評価した。

本試験は、合計 24 例の雌ラットを用いた 2 群非盲検試験として実施した（各投与群当たりの動物数：12 例）。Beriplex® P/N（ウイルス除去膜フィルター[redacted]：[redacted]）又は Beriplex® P/N（フィルター[redacted]：[redacted]）のいずれかを投与量 50 IU/kg で外側尾静脈内に投与した（t=0）。投与後 5、60、240 及び 480 分に採血し、ヒト血液凝固第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ及びⅩ因子の抗原（Ag）の血漿中濃度をバリデーションされた ELISA 法で測定した。

2 種類の製剤に関して 5 分から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）を比較した。対数変換した AUC 値を独立変数とし、不等分散の場合の 5%有意水準で 2 つの片側 t 検定（Welch 検定）により、Beriplex® P/N（フィルター[redacted]：[redacted]）の AUC 幾何平均が、Beriplex® P/N（フィルター[redacted]：[redacted]）の AUC 幾何平均の 80～125%以内であれば生物学的同等性は得られると判断した。

その結果、ウイルス除去膜フィルター[redacted]が異なっても、これらの製剤の血漿中濃度は同等であったことが確認された。ヒト血液凝固第Ⅸ因子の血漿中濃度に基づいて判断すると、Beriplex® P/N（フィルター[redacted]：[redacted]）の AUC 幾何平均の 90%信頼区間は、91%から 110%まであり（p=0.0004）、Beriplex® P/N（フィルター[redacted]：[redacted]）の AUC 幾何平均の 100%であると推定された。さらに、ヒト血液凝固第Ⅱ、Ⅶ及びⅩ因子の血漿中濃度の評価より、Beriplex® P/N（フィルター[redacted]：[redacted]）と Beriplex® P/N（フィルター[redacted]：[redacted]）は同等の薬物動態学的挙動を示すことが確認された。各血液凝固因子の AUC 幾何平均比及び 90%信頼区間（CI）は、ヒト血液凝固第Ⅱ因子では 113%（CI: 104～122%）、ヒト血液凝固第Ⅶ因子では 107%（CI: 98～116%）、及びヒト血液凝固第Ⅹ因子では 100%（CI: 94～107%）であった。

結論として、ラット血漿中におけるヒト血液凝固第Ⅸ因子の薬物動態学的評価より、Beriplex® P/N（フィルター[redacted]：[redacted]）と Beriplex® P/N（フィルター[redacted]：[redacted]）は同等の薬物動態学的特性を示し、本試験条件下では生物学的に同等であると考えられる。また、これらの試験成績は、ウイルス除去膜フィルター[redacted]が異なった Beriplex® P/N を静脈内投与した際のヒト血液凝固第Ⅱ、Ⅶ及びⅩ因子についても両製剤で同等の薬物動態を示したことにより裏付けられた。

2.6.4.4　分布

該当なし

2.6.4.5　代謝（動物間の比較）

該当なし

2.6.4.6　排泄

該当なし

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

該当なし

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

該当なし

2.6.4.9　考察及び結論

製剤に使用するウイルス除去膜処理工程の変更による影響を薬物動態学的に担保するため、ラットにおける生物学的同等性試験を 1 試験実施した。Beriplex® P/N に使用されるウイルス除去膜フィルター[redacted]（[redacted]又は[redacted]）に違いがあっても、同等の薬物動態学的特性を示すことが確認された。

プロトロンビン複合体製剤のヒトにおける薬物動態は既によく知られているため、本剤の更なる非臨床 ADME 試験は実施しなかった。

2.6.4.10　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

2.6.5　薬物動態試験概要表

CSL ベーリング株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.6.5　薬物動態試験概要表 4
2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表 4
2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験 5
2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与 6
2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与 7
2.6.5.5　薬物動態試験：分布 7
2.6.5.6　薬物動態試験：たん白結合 7
2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 7
2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験 7
2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：In Vivo 7
2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：In Vitro 8
2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路 8
2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 8
2.6.5.13　薬物動態試験：排泄 8
2.6.5.14　薬物動態試験：排泄：胆汁中 8
2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用 8
2.6.5.16　薬物動態試験：その他 9

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）
Ag	Antigen	抗原
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
b.w.	Body weight	体重
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
F	Female	雌
F II	Coagulation factor II	血液凝固第Ⅱ因子
F VII	Coagulation factor VII	血液凝固第Ⅶ因子
F IX	Coagulation factor IX	血液凝固第Ⅸ因子
F X	Coagulation factor X	血液凝固第Ⅹ因子
h	Hour	時間
IU	International unit	国際単位
kg	Kilogram	キログラム
M	Male	雄
mL	Milliliter	ミリリッター
[redacted]	[redacted]	[redacted]

2.6.5　薬物動態試験概要表

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表

表 2.6.5-1：　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**
Absorption	Rat	Intravenous	CSL Behring GmbH	PSR 13-13	4.2.2.2
Distribution	-	-	-	-	-
Metabolism	-	-	-	-	-
Excretion	-	-	-	-	-
Pharmacokinetic drug interaction	-	-	-	-	-
Other	-	-	-	-	-

-, No studies were performed.

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

市販の ELISA キット（[redacted]）を用いて、バリデートされた方法によりヒト血液凝固第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ及びⅩ因子の血漿中抗原濃度を測定した。

2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与

表 2.6.5-2：　Beriplex® P/N（フィルター[redacted]：[redacted]）及び Beriplex® P/N（フィルター[redacted]：[redacted]）：ラットにおける静脈内単回投与後の生物学的同等性試験

被験物質:乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤

Study	PSR 13-13		**CTD section:** 4.2.2.2	
Species	Rat			
Gender (M/F)/Number of animals per group	12 F			
Feeding condition	Standard diet and tap water, *ad libitum*			
Vehicle/Formulation	Water for Injection			
Method of Administration	Intravenous			
Dose (IU/kg b.w.)	50 (based on F IX concentration)			
Sample (e.g., whole blood, plasma, serum)	Citrate-Plasma			
Analyte	F II:Ag, F VII:Ag, F IX:Ag, F X:Ag			
Assay	ELISA			
Bioequivalence comparator	$AUC_{0\text{-}8\,h}$			
Geometric mean $AUC_{0\text{-}8\,h}$ (mIU•h/mL)	**Beriplex® P/N ([redacted])**	**Beriplex® P/N ([redacted])**	**Comparison***	**Significance level****
F II	2855	3222	112.8%	0.0171
F VII	335	357	106.8%	0.0021
F IX	1440	1436	99.7%	0.0004
F X	3133	3131	99.9%	0.0001

* Comparison of the geometric mean AUC of Beriplex® P/N ([redacted]) to Beriplex® P/N ([redacted])

** Null hypothesis: the geometric mean AUC of Beriplex® P/N ([redacted]) was outside 80% to 125% of the geometric mean AUC of Beriplex® P/N ([redacted]); tested at a significance level of 5% by two one-sided t-tests for unequal variances (Welch's t test) using the log-transformed AUC value as independent variable.

2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与

試験は実施していない。

2.6.5.5　薬物動態試験：分布

試験は実施していない。

2.6.5.6　薬物動態試験：たん白結合

試験は実施していない。

2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

試験は実施していない。

2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験

試験は実施していない。

2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：In Vivo

試験は実施していない。

2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：In Vitro

試験は実施していない。

2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路

試験は実施していない。

2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

試験は実施していない。

2.6.5.13　薬物動態試験：排泄

試験は実施していない。

2.6.5.14　薬物動態試験：排泄：胆汁中

試験は実施していない。

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用

試験は実施していない。

2.6.5.16　薬物動態試験：その他

試験は実施していない。