目次

略語・略号一覧 2
非臨床試験に使用した製剤一覧 3
2.6.1 緒言 4

表 目次

表 2.6.1-1：非臨床試験一覧 5

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
C1-INH	C1 esterase inhibitor	C1-インアクチベーター
dL	Deciliter	デシリットル
HAE	Hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
IU	International Unit	国際単位
kDa	Kilo Dalton	キロダルトン
mg	Milligram	ミリグラム
P	Pasteurized	パスツリゼーション
U *	Unit	単位

* 一貫性を維持するために、本モジュールに記載している非臨床及び臨床試験で使用している CSL830 及び CE1145（企業コード、非臨床試験に使用した製剤一覧参照）のすべての投与量は国際単位（IU）で示しているが、一部のデータは原本の単位（U）を使用した。C1-インアクチベーター（C1-INH）の活性は IU で表示し、これは C1-INH 製品の現在の世界保健機関（WHO）標準である。U と IU は同等である。WHO 標準は、2012 年に CSLBehring 社に導入された。

非臨床試験に使用した製剤一覧

製剤名	特性	企業コード
C1-Inaktivator Behring (1985)	C1-インアクチベーター濃縮物、パスツリゼーション（ヒト）	CE1145 (CSL C1-INH, 50 IU/mL)
C1-Inaktivator HS Behring (1988)		
Berinert® HS (1990)		
Berinert® P (2001)		
Berinert® (2011)	C1-インアクチベーター濃縮物、パスツリゼーション及びナノ濾過（ヒト）	
Berinert® 1500 (2014)	C1-インアクチベーター濃縮物、パスツリゼーション及びナノ濾過（ヒト）、静脈内投与用10 倍濃度製剤	CSL830 (CSL C1-INH, 500 IU/mL)
CSL830 (2000 IU, 3000 IU)	C1-インアクチベーターヒト（皮下）、パスツリゼーション及びナノ濾過、10 倍濃度製剤、Berinert®1500 と同一	

注：初期製剤を含め、非臨床試験で使用された製品の概要を示す。CE1145 は、ほとんどの非臨床試験で使用されている初期製剤である。本文書に記載の CE1145 の新規 10 倍濃度の本剤は、CSL830 と称する。

2.6.1 緒言

C1-インアクチベーター（C1-INH）は、105 kDa の一本鎖ポリペプチド糖タンパク質で血漿中に 25 mg/dL の濃度（1 IU/mL と定義される）で存在する。これは、補体エステラーゼ C1s 及び C1r、凝固第 XIIa 因子、並びに血漿カリクレインの主要な阻害剤として機能する。遺伝性 C1-INH 欠損症患者は、遺伝性血管性浮腫（HAE）を頻繁に発症する。これらの患者は、皮下組織、腹部臓器及び上気道に局所的腫脹を定期的に発症する。後者の喉頭浮腫は生命を脅かす発作を引き起こす可能性がある。

CSL Behring が製造する Berinert®（CSL C1-INH、企業コード「CE1145」、非臨床試験で使用した製剤一覧を参照）は、ヒト血漿由来の高度に精製、パスツリゼーション、ナノ濾過、凍結乾燥された静脈内投与の補充療法製剤であり、現在では米国や EU を含む多くの国で遺伝性血管性浮腫発作治療用として静脈内投与されている。CSL830［ヒト C1-インアクチベーター（皮下投与）］は、溶解時濃度が CE1145 の 10 倍濃度となる血漿由来 C1-INH 濃縮製剤であり、CE1145 とほぼ同一の工程で製造されている。この新規に申請する CSL830 は、遺伝性血管性浮腫発作の予防を目的として皮下投与用に開発された。しかしながら、C1-INH の濃縮製剤は、遺伝性血管性浮腫の静脈内投与にも有用であるため、カナダ（2014）及びいくつかのヨーロッパ諸国（2015）では、遺伝性血管性浮腫発作の急性静脈内投与用の Berinert® 1500 が承認されている。

非臨床薬理及び毒性試験は、主に市販の Berinert ®（CE1145）を使用して実施した。さらに、CSL830 を適用したときの副作用の可能性及び薬物動態特性を評価するために、詳細な薬物動態、局所刺激性及び血栓形成性試験を実施した。表 2.6.1-1 に非臨床試験の概要を示す。

一部では、CE1145 の初期製剤が使用され、その試験成績がこの非臨床試験の要約に含まれている。したがって、本申請文書で引用されている一部の試験表題では、同一製剤の（旧）商品名である「Berinert®」、「Berinert® P」、「Berinert® HS」、又は「C1- Inactivator」という用語が使用されている。製品履歴の包括的概要は、非臨床試験に使用した製剤一覧に記載されている。

表 2.6.1-1：非臨床試験一覧

試験の種類	投与経路	動物種	使用製剤
薬理試験	*in vitro*	-	Berinert® P Berinert®（ナノ濾過）
薬物動態試験	静脈内、皮下	ラット、ウサギ	C1-Inaktivator Behring Berinert® P Berinert®（ナノ濾過） CSL830
反復投与毒性試験	静脈内	ラット	Berinert® P
局所刺激性試験	皮下、静脈内、動脈内、筋肉内	ウサギ	Berinert® P CSL830
新生抗原性試験	静脈内、皮下	ウサギ、ハムスター	Berinert® P Berinert®（ナノ濾過）
血栓形成性試験	静脈内	ウサギ	Berinert®（ナノ濾過） CSL830

目次

略語・略号一覧 2
2.6.2 薬理試験の概要文 3
2.6.2.1 まとめ 3
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 3
2.6.2.3 副次的薬理試験 7
2.6.2.4 安全性薬理試験 7
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 7
2.6.2.6 考察及び結論 8
2.6.2.7 図表 8

表 目次

表 2.6.2-1：薬理試験一覧 3

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
AT III	Antithrombin III	アンチトロンビン III
C1-INH	C1 esterase inhibitor	C1-インアクチベーター
CNS	Central nervous system	中枢神経系
g	Gram	グラム
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
h	Hours	時間
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IU	International Unit	国際単位
kg	Kilogram	キログラム
LPS	Lipopolysaccharide	リポ多糖
mg	Milligram	ミリグラム
mL	Milliliter	ミリリットル
P	Pasteurized	パスツリゼーション
U *	Unit	単位

* 一貫性を維持するために、本モジュールに記載している非臨床及び臨床試験で使用している CE1145 のすべての投与量は国際単位（IU）で示しているが、一部のデータは原本の単位（U）を使用した。C1-インアクチベーター（C1-INH）の活性は IU で表示し、これは C1-INH 製品の現在の世界保健機関（WHO）標準である。U と IU は同等である。WHO 標準は、2012 年に CSLBehring 社に導入された。

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

CE1145 の主要な薬理学的効果は、その標的酵素である古典的補体活性化経路の第一成分、C1 エステラーゼの阻害によって *in vitro* で評価した。ヒト又はラット血漿中補体活性への CE1145 の影響が示された。この *in vitro* アッセイは、製造工程の一部として導入されたナノ濾過による追加のウイルス除去ステップが CE1145 の薬力学的特性に影響を与えないことを確認するためにも使用された。

追加の *in vivo* 薬力学試験は種々の動物モデルにおいて CE1145 を使用して実施され、査読付きジャーナルに掲載されている。CE1145 は、2 つのラット浮腫形成モデル及び毛細血管漏出症候群モデルで評価された。また、ラット及びウサギにおいてリポ多糖誘発敗血症モデルの試験を実施した。脳卒中モデルとして、ラットにおける光化学的皮質静脈閉塞モデル並びにマウス及びラットにおける一過性中大脳動脈閉塞症モデルを使用した。CE1145 の心筋梗塞後の再灌流傷害を予防する効果はネコで示されている。CE1145 のそれぞれの動物試験の引用文献はモジュール 2.4.6 に記載されており、モジュール 4.3 に添付されている。

イヌに CE1145 を 3500 IU/kg まで静脈内投与した安全性薬理試験では、心血管系及び呼吸系に影響はなかった。本試験は 1988 年にベリナート®P の承認申請資料で提出しており本承認申請資料には含まれない。また、中枢神経系（CNS）への影響はラットの反復投与毒性試験で評価し、CNS への悪影響を示す臨床徴候及び組織病理学的所見は報告されなかった。

表 2.6.2-1 に実施された薬理試験の概要を示す（査読付きジャーナルに発表された *in vivo* 試験は含まない）。

表 2.6.2-1：薬理試験一覧

種類	試験番号	バッチ番号	使用製剤	GLP 適用
In vitro 補体活性	COM 01/04	[redacted]	Berinert® P	不適
In vitro 補体活性	COM 02/10	[redacted]	Berinert® P Berinert® （ナノ濾過）	不適

注：初期製剤を含め非臨床試験で使用された製品の概要をモジュール 2.6.1 の「非臨床研究に使用した製剤一覧」に示す。CE1145 は、ほとんどの非臨床試験で使用された初期製剤である。CE1145 の新規 10 倍濃度製剤は、CSL830 と称する。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

<u>試験番号 COM 01/04：Berinert® P のヒト又はラット血漿中補体活性への影響</u>

プロテアーゼ阻害効果を *in vitro* で検討するため、CE1145 によるヒト及びラットの補体活性阻害を評価した。補体活性は、両受容体で被覆したヒツジ赤血球の溶解によって測定した。CE1145 の希釈系列（0.0095～1.9 IU/mL）の補体阻害活性について二重測定した。

線形回帰曲線から IC_{50} 値（最大阻害濃度の 50%）を算出した。CE1145 のヒト補体活性に対する IC_{50} 値は 1.053 IU/mL であり、ラット補体活性に対する IC_{50} 値は 1.011 IU/mL であった。したがって、ヒト C1-INH（CE1145）はラット補体活性をヒト補体活性と同等に阻害することが示された（モジュール 4.2.1.1.1）。

試験番号 COM 02/10：Berinert® P 又は Berinert® P（ナノ濾過）のヒト又はラット血漿中補体活性への影響

パスツリゼーションした CE1145（Berinert® P）とパスツリゼーション及びナノ濾過した CE1145［Berinert® P（ナノ濾過）］を比較するために、補体活性試験を実施した。ヒト又はラット血漿を補体の供給源として使用して C1-INH による阻害を評価した。対応する補体活性は、両受容体（溶血抗体）で被覆したヒツジ赤血球の溶解で測定した。両製剤の希釈系列（0.074～1.9 IU/mL）で補体活性に対する阻害効果を検討した。線形回帰曲線から IC_{50} 値を算出した。
CE1145 のヒト補体活性に対する IC_{50} 値は 0.98 IU/mL であり、ラット補体活性に対する IC_{50} 値は 1.12 IU/mL であった。CE1145（ナノ濾過）は、ヒト補体活性に対する IC_{50} 値は 0.93 IU/mL であり、ラット補体活性に対する IC_{50} 値は 1.14 IU/mL であった。

ヒト血漿において、CE1145 と比較した CE1145（ナノ濾過）の推定相対効力は 1.057 であった。したがって、CE1145（ナノ濾過）の推定 IC_{50} 値は、CE1145 の推定 IC_{50} 値より約 6%低かった。この観察された差は統計学的に有意ではなかった（$p = 0.067$）。95%信頼区間内でのヒト血漿中の CE1145（ナノ濾過）の効力は、CE1145 と比較して 11%程度高かった。

ラット血漿において、CE1145 と比較した CE1145（ナノ濾過）の推定相対効力は 0.981 であった。したがって、CE1145（ナノ濾過）の推定 IC_{50} 値は、CE1145 の推定 IC_{50} 値より約 2%高かった。また、この観察された差は統計学的に有意ではなかった（$p = 0.075$）。95%信頼区間内でのヒト血漿中の CE1145（ナノ濾過）の効力は、CE1145 と比較して 4%程度低かった（モジュール 4.2.1.1.2）。

したがって、CE1145 及び CE1145（ナノ濾過）は、ヒト又はラットの補体活性阻害において同等の効果を有することが示された。

浮腫形成及び毛細血管漏出の動物モデルにおける CE1145 の効果

a) ヒト CE1145 によるカラギーナン誘発足浮腫の阻害、及びアンギオテンシン変換酵素阻害剤ラミプリルによるその増強（Caspritz、1986）

本試験の主要目的は、カラギーナン誘発及び活性化第 XII 因子を介した浮腫への CE1145 の効果を調べることである。

浮腫は、1%カラギーナン溶液（第 XII 因子活性化因子）0.1 mL を Sprague-Dawley ラット後肢足底下（n=4/群、雄）に投与して誘発した。

対照群の動物にはカラギーナンのみを投与した（グループ 1）。実薬群の動物には、カラギーナン投与 30 分前に、CE1145 の 160 IU/動物を静脈内投与（グループ 2）、ラミプリルの 3 mg/kg

を経口投与（グループ 3）、又は両方の組み合わせ（グループ 4）のいずれかを投与した。グループ 5 は、カラギーナン投与 30 分前にラミプリルの 3 mg/kg を経口投与、及びカラギーナン投与と同時に CE1145 の 160 IU/動物を投与した。浮腫誘発前及びカラギーナン適用後 0.5、1、3 及び 6 時間後に足底下体積を測定した。

浮腫誘発の 30 分前に CE1145 の 160 IU/動物で前処理すると、カラギーナン対照群と比較してラットの足底下体積の増加が大幅に抑制された。ラミプリルによるラットの前処理は、浮腫及び足底下体積の強力な増強をもたらした（グループ 3）。ラミプリルの組み合わせ併用（グループ 4）又はその後の CE1145 静脈内投与（ラミプリル投与後 30 分、グループ 5）は、対照群の動物と比較して明らかに足底下体積が減少した。

結論として、カラギーナンによって誘発されたラット足底下浮腫の形成、及びアンギオテンシン変換酵素阻害剤による増強は、CE1145 によってほぼ完全に遮断された。

b)　ラットにおける毛細血管漏出に対する CE1145 の効果（Dickneite、1996）

ラットの毛細血管漏出症候群の非臨床モデルにおける CE1145 の効果を検討した。雌性ラット（n=6/群）にはウレタン麻酔（1.15g/kg）を腹腔内投与した。気管切開後、大腿静脈を露出させてカニューレを挿入した。開腹し腸間膜を注意深く露出したのち、腸間膜の無脂肪回盲部で試験を実施した。フルオレセインイソチオシアネート標識ラット血清アルブミンの 1.5 mL/kg を静脈内投与したのち、インターロイキン 2（2 又は 5×106 IU/kg）を局所投与又は静脈内投与した。微小循環における高分子の血管外漏出は、ビデオレコーダー上のシリコンインテンシファイアターゲットカメラチューブを用い記録して、アナログビデオ画像処理システムで定量化した。高分子の誘導血管透過性に対する CE1145 の効果を未処置対照動物と比較した。CE1145 は、フルオレセインイソチオシアネート標識ラット血清アルブミン投与の 30 分前に、100、250 又は 500 IU/kg を単回静脈内投与した。CE1145 投与は、インターロイキン 2 の全身及び局所投与後の血管漏出を投与量依存的で有意に減少させた。

ラット足蹠へのカラギーナン投与は、炎症性浸潤及び足底下体積の浮腫性増加を誘発した（n=6/群）。足蹠体積は、刺激剤投与 5 時間後に測定し、ベースライン体積の増加率（%）で表示した。CE1145（2.5、10、25、100 IU/kg、静脈内）投与は、カラギーナンで誘発されたラット足底下浮腫形成を抑制した。効果は投与量依存的であり有意であった（$p<0.05$）。

<u>敗血症動物モデルにおける CE1145</u>

a)　敗血症性ショックに対する CE1145 の影響（Dickneite、1993）

雌性ラット（n=10/群）に 50 mg/kg のリポ多糖（LPS）を静脈内投与し、遺伝子組換えヒルジン（0.17 mg/kg•h）、CE1145（100 IU/kg•h）及びプラセボを 4 時間かけて投与した。LPS 負荷の 15 分前に投与を開始した。プラセボ群では、12%の動物の生存が観察された。生存率は、遺伝子組換えヒルジン及びプラセボ併用群ラットでは 22%、遺伝子組換えヒルジン及び CE1145 併用群では 42%にそれぞれ増加した。

b) ラットにおける敗血症性ショックに対する CE1145 の効果（Dickneite、1996）

LPS 誘発敗血症におけるアンチトロンビン III（37.5 IU/kg•h）又はヒルンジン（0.17 mg/kg•h）投与と組み合わせた CE1145（125 IU/kg•h）の効果を雌性ラット（n=30/群）で検討した。LPS（60 mg/kg、静脈内）投与は、ラットの播種性血管内凝固症候群、多臓器不全及び死亡を誘発した。ラットに薬剤を 6 時間かけて投与し、LPS の 15 分前に投与を開始した。死亡率は LPS 投与後 8 時間に測定し、LPS 対照群の死亡動物数に対する%で表した。プラセボ単独では 8 時間の死亡率が 90%であるが、CE1145 とアンチトロンビン III 又はヒルンジンの併用では、この LPS 誘発敗血症モデルラットの死亡率はそれぞれ 36%及び 20%に減少した。

c) 大腸菌エンドトキシン曝露ウサギにおけるアンチトロンビン III 及び CE1145 の併用投与による血管内フィブリン沈着の減少及び心肺機能障害の軽減（Giebler et al、1999）

CE1145 の効果は、ウサギ（n=10/群）の LPS 誘発敗血症（80 µg/kg、静脈内）モデルでも検討した。Kybernin® P（AT III、100 IU/kg、静脈内）及び CE1145（300 IU/kg、静脈内）の組み合わせは、初期エンドトキシンショック中に投与した。CE1145 及び ATIII の組み合わせにより臓器へのフィブリン沈着が大幅に減少し、心血管系の安定性が向上した。

d) 壊死性腸炎モデルラットにおける CE1145 の効果（Sonntag et al、1999）

CE1145 の効果は、ラット（n=12/群）の LPS 誘発壊死性腸炎モデルで検討した。CE1145（200 IU/kg、静脈内）投与は、肉眼で確認できる腸病変の程度に影響を与えなかったが、生存率は増加した。CE1145 はショック症状を予防しなかったが、その経過を緩和及び遅延させた。

<u>脳卒中及び心筋虚血/再灌流障害動物モデルにおける CE1145 の効果</u>

a) CE1145 による皮質静脈閉塞後の梗塞体積の減少（Heimann et al、1999）

CE1145 の潜在的効果をラットの光化学的皮質静脈閉塞モデルで検討した（n=8/群）。CE1145（20 IU/kg、動脈内）投与は、梗塞誘発 5 日後に評価した場合に梗塞体積を 72%減少させた。脳血流量、動脈圧及び血液ガスは治療の影響を受けなかった。したがって、神経保護効果は、脳灌流の改善では説明することができず、むしろ外縁部の脳実質保護によるものと考えられる。

b) CE1145 の抗炎症メカニズム及び抗血栓メカニズムのコンビネーションによる脳虚血再灌流障害保護効果（Heydenreich et al、2012）

CE1145 の効果は、脳卒中モデルマウスで検討した（n=8/群）。局所性脳虚血は、一過性の中大脳動脈閉塞によって 1 時間かけて誘発された。脳卒中誘発 1 時間後の CE1145（15.0 IU/動物）投与は、梗塞体積を約 60%減少させ、1 日目のマウスの臨床スコアを改善した。この保護効果は、梗塞後期、並びに高齢マウス及びラットにおいても維持された。閉塞後 6 時間に CE1145 投与を

行った場合にも臨床転帰の改善がみられた。血液脳関門の損傷、浮腫形成及び炎症は、対照群と比較して有意に低かった。さらに、CE1145 は強力な抗血栓効果を示した。

c) 心筋虚血及び再灌流における CE1145 の心臓保護効果（Buerke、1995）

CE1145（15 mg/kg、静脈内、再灌流 10 分前）の心臓保護効果を心筋虚血及び再灌流ネコモデルで検討した。CE1145 は、溶媒を投与した動物と比較して心筋壊死を有意に減少させ（10%対 29%）、クレアチンキナーゼ活性の血漿中蓄積を減少させた。また、CE1145 投与により心臓収縮性の回復が改善され、心臓内皮機能が維持された。虚血領域における心臓ミエロペルオキシダーゼ活性（好中球蓄積指標）も有意に低下した。

2.6.2.3 副次的薬理試験

CE1145 又は CSL830 による治療では、他の薬力学的効果が期待できないため副次的薬理試験は実施しなかった。

2.6.2.4 安全性薬理試験

イヌにおける安全性薬理試験は 1988 年にベリナート®P の承認申請資料で提出しており本承認申請資料には含まれない。

CE1145 の累積静脈内投与量が 3500 IU/kg となるように 500、1000 及び 2000 IU/kg を静脈内投与したイヌ 3 匹で安全性薬理を検討した。動脈血流、心拍数、脈拍数、呼吸数、皮膚血管内酸素分圧、心拍出量、末梢血管抵抗、一回拍出量、呼気流量、中心体温、血圧、ニューマトグラム、dp/dt（左室収縮拡張能）、ECG（心電図）、血液検査などのパラメータは各投与後に評価した。脈拍数、血液循環及び呼吸数値は、生理学的変動を超えるような明確な反応を示さなかった。麻酔からの部分的回復により、イヌ 2 匹は試験終了時に過呼吸を呈した。心血管系及び呼吸器系に関連する重篤な懸念はなかった。血液学的検査では、トロンボエラストグラム（血栓弾性描写図）で凝固時間がわずかに短縮していることが示された。

CNS への潜在的影響は、ラットにおける反復投与毒性試験で評価した。CNS 関連の臨床所見は報告されず、脳脊髄の（組織）病理学的検査では CNS への悪影響を示す病理学的所見はみられなかった。また、マウス及びラットに高用量を単回静脈内投与（それぞれ最大 6000 IU/kg 及び 3000 IU/kg）したとき、神経学的臨床所見は観察されなかった。総合的に、マウス及びラットの毒性試験では神経毒性を示す結果は得られなかった。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

CE1145 又は CSL830 と他の薬剤との相互作用は考えられないため、試験は実施しなかった。

2.6.2.6 考察及び結論

CE1145 の薬力学効果は、*in vitro* 試験におけるヒト及びラットの補体の阻害によって証明され、ラットが薬理学的に適切な動物種であることが確認された。C1-INH は、補体第一成分である C1 エステラーゼの主要な阻害剤であり、2 つの酵素 C1s 及び C1r の活性をブロックして古典的補体経路の活性化を阻害する。補体活性は、両受容体でコーティングされたヒツジ赤血球の溶解によって測定した。初期試験において、CE1145 のヒト補体活性に対する IC_{50} 値は 1.053 IU/mL であり、ラット補体活性に対する IC_{50} 値は 1.011 IU/mL であった。したがって、CE1145 はヒト及びラットの補体活性を同等に阻害したと結論付けることができた。2 番目の試験では、CE1145 をナノ濾過製剤と比較した。前の試験と同様に、CE1145 のヒト補体活性に対する IC_{50} 値は 0.98 IU/mL であり、ラット補体活性に対する IC_{50} 値は 1.12 IU/mL であった。ナノ濾過した CE1145 のヒト補体活性に対する IC_{50} 値は 0.93 IU/mL であり、ラット補体活性に対する IC_{50} 値は 1.14 IU/mL と同様の値を示した。したがって、CE1145 及び CE1145（ナノ濾過）の阻害効果に有意差は観察されなかった。

種々の疾患動物モデルにおける一連の非臨床試験により、CE1145 の効果が示された。CE1145 は、ラットにおいてカラゲーニン誘発浮腫形成をほぼ完全に阻害し、毛細血管漏出の転帰を改善し、ネコにおいて心筋再灌流障害からの回復を改善した。また、CE1145 はラット及びウサギの敗血症モデルにおけるショック症状の発生を軽減し、死亡率を低下させた。げっ歯類の脳卒中モデルにおいては、CE1145 は組織損傷を軽減した。CE1145 が関連する異なる生物学的活性プロテアーゼ阻害は、浮腫形成を減少させる可能性があり、検討した疾患モデルにおいて、悪化した炎症反応を減少させて回復又は生存を改善させる可能性があると結論づけた。

累積投与量が 3500 IU/kg のイヌで評価した安全性薬理試験では、CE1145 が心血管系及び呼吸器系について十分な忍容性が示された。14 日間の反復投与毒性試験では、臨床所見及び組織病理学に CNS 関連の徴候は見られなかった。凝固に関するいくつかのマイナーな所見は、本質的に軽度であった。

総合的に考えると、ラット、ウサギ又はネコのモデルにおいて CE1145 は、浮腫形成、毛細血管漏出、敗血症及び再灌流障害に対して薬理学的効果を有しており、良好な薬理学的安全性プロファイルを有すると結論づけられた。ナノ濾過は薬力学的特性に影響を与えなかった。

CE1145 の薬理学的特性は、CSL830 への薬剤組成の変更による影響を受けないため、CE1145 で得られた非臨床薬力学データは、CSL830 に対して全面的に適用できると考えられた。

2.6.2.7 図表

本文中に示した。

目次

略語・略号一覧 2
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 4
2.6.3.3 副次的薬理試験 5
2.6.3.4 安全性薬理試験 5
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 5

表 目次

表 2.6.3-1：試験概要 3
表 2.6.3-2：効力を裏付ける試験 4

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IU	International Unit	国際単位
mL	Milliliter	ミリリットル
U *	Unit	単位

* 一貫性を維持するために、本モジュールに記載している非臨床及び臨床試験で使用している CE1145 のすべての投与量は国際単位（IU）で示しているが、一部のデータは原本の単位（U）を使用した。C1-インアクチベーター（C1-INH）の活性は IU で表示し、これは C1-INH 製品の現在の世界保健機関（WHO）標準である。U と IU は同等である。WHO 標準は、2012 年に CSLBehring 社に導入された。

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：試験概要

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location
					Section
Primary pharmacodynamics	*In vitro*	-	CSL Behring GmbH	COM 01/04 COM 02/10	4.2.1.1.1 4.2.1.1.2
Secondary pharmacodynamics	-	-	-	-	-
Safety pharmacology	-	-	-	-	-
Pharmacodynamic drug interactions	-	-	-	-	-

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

Type of Study	Test System	Noteworthy Findings	GLP Compliance	Study Number
In vitro	Complement activity	CE1145 inhibited human and rat complement activity equally well (IC_{50} values: 1.053 and 1.011 IU/mL, respectively).	No	COM 01/04
In vitro	Complement activity	CE1145 inhibited human complement activity with an IC_{50} of 0.98 IU/mL and rat complement activity with an IC_{50} of 1.12 IU/mL. CE1145 (nanofiltered) inhibited human complement activity with an IC_{50} of 0.93 IU/mL and rat complement with an IC_{50} of 1.14 IU/mL. CE1145 inhibits human or rat complement activity equally well before and after nanofiltration.	No	COM 02/10

2.6.3.3 副次的薬理試験

CE1145 又は CSL830 による副次的薬理効果は期待されないため、該当する試験は実施しなかった。

2.6.3.4 安全性薬理試験

安全性薬理試験は 1988 年に Berinert®P の承認申請資料で提出しており、本承認申請資料には含まない。

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

CE1145 又は CSL830 と他の薬剤との相互作用は考えられないため、該当する試験は実施しなかった。