目次

略語・略号一覧 2
2.6.4 薬物動態試験の概要文 3
2.6.4.1 まとめ 3
2.6.4.2 分析法 3
2.6.4.3 吸収 4
2.6.4.4 分布 5
2.6.4.5 代謝 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 7

表 目次

表 2.6.4-1：薬物動態試験一覧 3

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
AUC	Area under the curve	曲線下面積
C1-INH	C1 esterase inhibitor	C1-インアクチベーター
d	Day	日
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
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
IU	International Unit	国際単位
kg	Kilogram	キログラム
mL	Milliliter	ミリリットル
$t_{1/2}\alpha$	Initial half-life	初期相半減期
$t_{1/2}\beta$	Terminal half-life	最終相半減期
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 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 CSL Behring 社に導入された。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

CE1145 の薬物動態を評価するために、ラットにおける単回静脈内投与試験を実施した。また、ウサギにおける CE1145 の静脈内投与及び皮下投与薬物動態試験を実施した。さらに、ウサギにおいて CE1145 及び 10 倍濃度の CE1145 を単回皮下投与したときのバイオアベイラビリティ試験を実施した。ラットにおいて追加試験を実施し、ラットに静脈内投与したときの CE1145 及びナノ濾過処理した CE1145 製剤の薬物動態学的生物学的同等性を確認した。最後に、ウサギに単回ボーラス静脈内投与したときの CE1145 及び CSL830 を比較する薬物動態／生物学的同等性試験を実施した。

表 2.6.4-1 に、実施した薬物動態試験の概要を示す。

表 2.6.4-1：薬物動態試験一覧

種類	試験番号	バッチ番号	使用製剤	GLP 適用
ラット薬物動態試験	V-626 (1-3)	[redacted]	C1-Inaktator Behring	不適
ウサギ薬物動態試験	PSK 02/05	[redacted]	Berinert® P	不適
ウサギ薬物動態試験	PSK 12/05	[redacted]	Berinert® P 10×Berinert P	不適
ラット薬物動態試験	PSR 08/10	[redacted]	Berinert® P Berinert® （ナノ濾過）	不適
ウサギ薬物動態試験	PSK 09/11	[redacted]	Berinert® P CSL830	不適

注：初期製剤を含め、非臨床試験で使用された製剤の概要をモジュール 2.6.1 の表「非臨床試験で使用された製品リスト」に示す。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 倍濃度表示（製剤）は CSL830 と称する。

2.6.4.2 分析法

分析法評価には、動物血漿中 C1-INH 抗原又は活性濃度の経時的測定を含む。

- バリデートした発色法（活性試験）を使用して、ラットの C1-INH 血漿中濃度を測定した。
  報告書番号 MEV-25r：[redacted]
- バリデートした発色法（活性試験）を使用して、ウサギの C1-INH 血漿中濃度を測定した。
  報告書番号 MEV-29r：[redacted]。
- バリデートした ELISA 法を使用して、ラット血漿中 C1-INH 抗原濃度を測定した。
  報告書番号 040200014r：[redacted]。

2.6.4.3 吸収

試験番号 V-626（1-3）：ラットに静脈内投与したときの C1-INH の濃度推移

Wistar 系ラット 2 群（n＝2/群、雄性 1 匹及び雌性 1 匹）での試験 3 セットで、CE1145 を 61.5 IU/kg 又は 123 IU/kg で単回静脈内投与した。血漿中 C1-INH 濃度は、CE1145 の静脈内投与後 96 時間まで測定可能であった。血漿中 C1-INH 濃度は、[redacted]C1-INH 試験キット（活性試験）を使用して、ベースライン及び投与後の設定時点で測定した。

C1-INH の初期血漿中濃度ベースライン平均値は、濃度測定に使用したヒト標準血漿に対して 15～29%であった。投与量依存的な血漿中 C1-INH 濃度の上昇が投与後に観察されたが、C1-INH 濃度には多少の変動が見られた。約 72 時間後の血漿中濃度はベースライン値に戻った（モジュール 4.2.2.2.1）。

試験番号 PSK 02/05: ウサギに Berinert® P を皮下投与したときのバイオアベイラビリティ及び薬物動態試験

本試験の目的は、ウサギ（n＝10/群、雄性 5 匹及び雌性 5 匹）に CE1145（200 IU/kg）を静脈内又は皮下投与したときの薬物動態を評価することである。血漿中 C1-INH 濃度（活性）は、投与後 21 日まで観察した。ウサギ血漿中 C1-INH 濃度は、[redacted]C1-INH 試験キット（活性試験）を使用して測定した。

静脈内投与後、CE1145 は $t_{1/2}\alpha$ が 0.16 ± 0.03 日及び $t_{1/2}\beta$ が 1.41 ± 0.22 日で消失した。両投与経路で算出したベースライン補正 AUC は、それぞれ静脈内投与が 6.18 ± 0.79 d•IU/mL 及び皮下投与が 4.68 ± 0.51 d•IU/mL であった。CE1145 の静脈内投与と比較した皮下投与のバイオアベイラビリティは 76%と算出された（モジュール 4.2.2.2.2）。

試験番号 PSK 12/05: ウサギに Berinert® P 及び 10 倍濃度 C1-インアクチベーターを皮下投与したときの薬物動態

本試験の目的は、ウサギ（n=6/群、雄性 3 匹及び雌性 3 匹）に CE1145 及び CE1145 の 10 倍濃度製剤（Berinert® P より作製）を各々200 IU/kg 皮下投与したときの薬物動態を明らかにすることである。血漿試料は投与後 7 日まで採取した。ウサギ血漿中 C1-INH 濃度は、[redacted]C1-INH 試験キット（活性試験）を使用して測定した。

10 倍濃度 CE1145 製剤の投与量補正 AUC の平均値は、CE1145 の AUC より 13%低値であった。この差に統計学的有意差は無かった（両側 p 値=0.33）。幾何平均 AUC 比の 90%信頼区間は、67%から 112%と広範囲であった。各製剤のバイオアベイラビリティの比において、CE1145 及び CE1145 の 10 倍濃度製剤には統計的有意差がないと考えられた（モジュール 4.2.2.2.3）。

試験番号 PSR 08/10: Berinert® P 及び Berinert®P/N：ラットにおける単回静脈内投与したときの生物学的同等性試験

この薬物動態試験は、ラット（n=20/群、雄性 10 匹及び雌性 10 匹）に CE1145（Berinert® P）

及び CE1145（Berinert® P/N, ナノ濾過）を単回静脈内投与したときの生物学的同等性を評価するために計画した。ヒト C1-INH 抗原の血漿中濃度の最終測定値（AUC_{0-24}）まで線形台形法を使用した曲線下面積を生物学的同等性パラメータとして使用した。さらに、ヒト C1-INH の生物活性の測定をこの生物学的同等性試験の生理学的関連性を証明するために使用した。1 群あたり雄性 10 匹及び雌性 10 匹のラットに CE1145 又は CE1145（ナノ濾過）の 150 IU/kg を尾静脈に単回静脈内投与した。血漿中濃度は投与後 24 時間まで測定した。ラット血漿中 C1-INH 濃度は、[redacted] C1-INH 試験キット（活性試験）及びヒト C1-INH ELISA 試験キットを使用して測定した。

測定した血漿中濃度は、雌雄ラットで同等であった。CE1145（ナノ濾過）の幾何平均 AUC_{0-24} は、CE1145 の幾何平均 AUC_{0-24} の 113%と推算され、95%信頼限界の上限は 123%であった。CE1145（ナノ濾過）の幾何平均 AUC_{0-24} が CE1145 の幾何平均 AUC_{0-24} の 80%から 125%以内にないという帰無仮説は、有意水準 5%で名目上の p 値が 0.017 となり棄却された。この p 値は、生物学的同等性を結論付けるための基準である p=0.03 よりも小さかった。

C1-INH 活性濃度の CE1145 の値に対する CE1145（ナノ濾過）の値の比率は 100%に近かった。幾何平均 AUC_{0-24} 値の比は 88%であった。

要約すると、ヒト C1-INH 抗原の血漿中濃度測定によって得られた結果は、CE1145 及び CE1145（ナノ濾過）が同等の薬物動態特性を有し、ラットに単回静脈内投与したとき生物学的に同等であると考えられることが示された（モジュール 4.2.2.2.4）。

<u>試験番号 PSK 09/11: Berinert® P 及び CSL830 を静脈内投与したときの生物学的同等性を評価する薬物動態試験</u>

CSL830 及び CE1145 の薬物動態学的生物学的同等性は、ウサギ（n=10 雌/群）に 200 IU/kg を静脈内投与して比較した。血漿中 C1-INH 濃度測定用の血漿試料は、投与後 5 及び 30 分、1、4、8、24、48、72 及び 96 時間に採取した。ウサギ血漿中 C1-INH 濃度は、ヒト C1-INH 試験キットを使用して測定した。

2 製剤の生物学的同等性を評価するため、投与後 96 時間までの血漿中 C1-INH 濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-96}）を用いた。AUC_{0-96} の幾何平均値は、CSL830 群が 81.7 IU•h/mL 及び CE1145 群が 75.1 IU•h/mL であった。推定された幾何平均比は 109%であり両側 90%信頼区間は 100%から 118%であった。これは 2 製剤が 80%から 125%の範囲内にあることを示しており、有意水準 5%で 2 製剤の生物学的同等性が証明された。

結論として、本試験はウサギにおける単回静脈内投与したときの CSL830 及び CE1145 の生物学的同等性が示された（モジュール 4.2.2.2.5）。

2.6.4.4 分布

ヒトにおける血漿中 C1-INH の薬物動態学的な組織分布特性は既知であり、CSL830 を使用した非臨床組織分布を評価する動物試験は実施しなかった。

2.6.4.5 代謝

C1-INH のような内因性ヒト血漿タンパク質は、多くの低分子量化合物のような Cytochrome P450 酵素による代謝を受けない。

したがって、糖タンパク質の予想代謝経路は短鎖ペプチドやアミノ酸への分解であるので、CSL830 の *in vitro* 又は *in vivo* の代謝試験は実施しなかった。

2.6.4.6 排泄

C1-INH の分子量は約 105 kDa である。

一般にこのサイズのタンパク質では、腎排泄は無いか低い。

糞中排泄は、血漿タンパク質では考えられない。

したがって、CSL830 の排泄を特徴付ける非臨床試験は実施しなかった。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

C1-INH に関する既有知識及び C1-INH がヒト血漿由来タンパク質製剤であるという事実を考慮し、CSL830 の薬物動態学的薬物相互作用又はタンパク結合に関する特定の試験は実施していない。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施しなかった。

2.6.4.9 考察及び結論

初期薬物動態試験において、ラットに CE1145 の 61.5 IU/kg 又は 123 IU/kg を単回静脈内投与した。血漿中 CE1145 濃度は投与量依存的に増加し、72 時間以内にベースライン値に戻った。

ウサギの薬物動態試験において、静脈内投与したときの初期相消失半減期（$t_{1/2}\alpha$）は 0.16 + 0.03 日及び最終相半減期（$t_{1/2}\beta$）は 1.41 + 0.22 日であった。静脈内投与と比較した皮下投与したときのバイオアベイラビリティは 76%であった。

ウサギに CE1145 と CE1145 の 10 倍濃度製剤を皮下投与した比較試験では、両製剤で同等のバイオアベイラビリティが確認された。

ラットにおける薬物動態学的生物学的同等性試験においては、CE1145 及び CE1145（ナノ濾過）が同等の薬物動態学的特性が示され、ラットに単回静脈内投与としたときに生物学的同等性があると考えられた。

ウサギの CE1145 及び CSL830 を比較した薬物動態学的生物学的同等性試験で、単回静脈内投与したときの CSL830 及び CE1145 の生物学的同等性が確認された。

総合すると、非臨床試験動物種におけるヒト血漿由来 CSL830 及び CE1145 の薬物動態解析において十分な薬物動態プロファイルが示された。

2.6.4.10 図表

本文中に示した。

目次

略語・略号一覧 2
2.6.5 薬物動態試験概要表 3
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 3
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 4
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 (1/5) 4
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：タンパク結合 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 8
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 8
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：in vivo 8
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 8

表　目次

表 2.6.5-1：試験概要 3
表 2.6.5-2：バリデーション試験概要 4

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
AUC	Area under the curve	曲線下面積
b.w.	Body weight	体重
C1-INH	C1 esterase inhibitor	C1-インアクチベーター
Cmax	Maximal concentration	最高（血漿中）濃度
d	Day	日
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
F	Female	雌性
h	Hour	時間
IU	International Unit	国際単位
i.v.	Intravenous	静脈内
kg	Kilogram	キログラム
M	Male	雄性
mL	Milliliter	ミリリットル
s.c.	Subcutaneous	皮下
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 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 CSL Behring 社に導入された。

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：試験概要

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location
					Section
Absorption	Rat	Intravenous	Behringwerke AG	V-626 (1-3)	4.2.2.2.1
Absorption	Rabbit	Intravenous, Subcutaneous	ZLB Behring, Marburg	PSK 02/05	4.2.2.2.2
Absorption	Rabbit	Subcutaneous	ZLB Behring, Marburg	PSK 12/05	4.2.2.2.3
Absorption	Rat	Intravenous	CSL Behring GmbH	PSR 08/10	4.2.2.2.4
Absorption	Rabbit	Intravenous	CSL Behring GmbH	PSK 09/11	4.2.2.2.5
Distribution	-	-	-	-	-
Metabolism	-	-	-	-	-
Excretion	-	-	-	-	-
Pharmacokinetic drug interaction	-	-	-	-	-
Other	-	-	-	-	-

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

分析評価には血漿中 C1-INH 抗原又は活性の測定が含まれる。

表 2.6.5-2：バリデーション試験概要

Method	Matrix	Species	Document no	Location
				Section
Chromogenic activity test	Plasma	Rat	MEV-25r	4.2.2.1.1
Chromogenic activity test	Plasma	Rabbit	MEV-29r	4.2.2.1.2
ELISA	Plasma	Rat	040200014r	4.2.2.1.3

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 (1/5)

Study	V-626 (1-3)	
Species	Rat	
Gender (M/F)/Number of animals	1 M + 1 F	
Feeding condition	Rat chow and tap water, *ad libitum*	
Vehicle/Formulation	Solution	
Method of Administration	Intravenous	
Dose (IU/kg b.w.)	61.5 / 123 IU/kg	
Sample (e.g., whole blood, plasma, serum)	Plasma	
Analyte	C1-INH	
Assay	Chromogenic assay (activity)	
PK parameters (mean):	CE1145 61.5 IU/kg	CE1145 123 IU/kg
C_{max} (%) V-626-1	89	188
C_{max} (%) V-626-2	216.5	216
C_{max} (%) V-626-3	202.5	208

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 (2/5)

Study	PSK 02/05	
Species	Rabbit	
Gender (M/F)/Number of animals	5 M + 5 F	
Feeding condition	Rabbit chow and tap water, *ad libitum*	
Vehicle/Formulation	Solution	
Method of Administration	Intravenous/subcutaneous	
Dose (IU/kg b.w.)	200	
Sample (e.g., whole blood, plasma, serum)	Plasma	
Analyte	C1-INH	
Assay	Chromogenic assay (activity)	
PK parameters (mean ± SD):	CE1145 i.v.	CE1145 s.c.
$AUC_{(0\text{-}21d)}$ (d·IU/mL)	6.18 ± 0.79	4.68 ± 0.51
C_{max} (IU/mL)	7.53 ± 0.87	1.70 ± 0.15
Initial elimination half life (d)	0.16 ± 0.03	-
Terminal elimination half life (d)	1.41 ± 0.22	0.90 ± 0.15
Volume of distribution (mL/kg)	61.0 ± 10.3	69.8 ± 12.7
Clearance (mL/kg·d)	38.9 ± 4.3	54.1 ± 5.6

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 (3/5)

Study	PSK 12/05	
Species	Rabbit	
Gender (M/F)/Number of animals	3 M + 3 F	
Feeding condition	Rabbit chow and tap water, *ad libitum*	
Vehicle/Formulation	Solution	
Method of Administration	Subcutaneous	
Dose (IU/kg b.w.)	200	
Sample (e.g., whole blood, plasma, serum)	Plasma	
Analyte	C1-INH Ten-fold concentrated C1-INH	
Assay	Chromogenic assay (activity)	
PK parameters (mean + SD):	CE1145 s.c.	10x CE1145 s.c.
$AUC_{(0\text{-}7d)}$ (d·IU/mL)	4.45 + 0.50	3.98 + 1.10
t_{max} (days) C_{max} (IU/mL)	0.89 + 0.14 2.27 + 0.23	0.92 + 0.09 1.90 + 0.37
Elimination half life (d)	0.86 + 0.18	0.82 + 0.23
Clearance (mL/kg·d)	44.9 + 5.8	52.8 + 16.3
Volume of distribution (mL/kg)	54.8 + 8.9	60.5 + 15.9

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 (4/5)

Study	PSR 08/10	
Species	Rat	
Gender (M/F)/Number of animals	10 M + 10 F	
Feeding condition	Rat chow and tap water, *ad libitum*	
Vehicle/Formulation	Solution	
Method of Administration	Intravenous	
Dose (IU/kg b.w.)	150	
Sample (e.g., whole blood, plasma, serum)	Plasma	
Analyte	C1-INH	
Assay	ELISA (antigen) Chromogenic assay (activity)	
PK parameters (mean ± SD):	CE1145	CE1145 (nanofiltered)
AUC_{0-24} (IU•h/L), ELISA, antigen	24624 ± 3233	27855 ± 3997
AUC_{0-24} (IU•h/L), chromogenic assay, activity	31148 ± 8925	27216 ± 7347

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 (5/5)

Study	PSK 09/11		
Species	Rabbit		
Gender (M/F)/Number of animals	10 F		
Feeding condition	Rabbit chow and tap water, *ad libitum*		
Vehicle/Formulation	Solution		
Method of Administration	Intravenous		
Dose (IU/kg b.w.)	200		
Sample (e.g., whole blood, plasma, serum)	Plasma		
Analyte	C1-INH		
Assay	ELISA (antigen)		
PK parameters (mean):	CE1145	CSL830	
			Two-sided *p*-value testing GMR = 100%
$AUC_{0\text{-}96}$ (IU•h/L), ELISA, antigen	75.1	81.7	0.0887
$C_{max,obs}$ (IU/mL)	4.07	4.55	0.0268
In vivo recovery (%)	81	91	0.0268
Terminal half life (h)	17.6	17.8	0.84
Clearance (mL/kg·h)	2.6	2.39	0.0974
Initial volume of distribution (mL/kg)	52	44	0.0120
Volume of distribution at steady state (mL/kg)	64	57	0.0059
Terminal volume of distribution (mL/kg)	66	61	0.2

GMR = Geometric mean ration (CSL830 over CE1145)

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

該当する試験は実施しなかった。

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

該当する試験は実施しなかった。

2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合

該当する試験は実施しなかった。

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

該当する試験は実施しなかった。

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

該当する試験は実施しなかった。

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*in vivo*

該当する試験は実施しなかった。

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*in vitro*

該当する試験は実施しなかった。

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

該当する試験は実施しなかった。

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当する試験は実施しなかった。

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

該当する試験は実施しなかった。

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

該当する試験は実施しなかった。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

該当する試験は実施しなかった。

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

該当する試験は実施しなかった。