目次

略語・略号一覧 2
2.6.6 毒性試験の概要文 3
2.6.6.1 まとめ 3
2.6.6.2 単回投与毒性試験 3
2.6.6.3 反復投与毒性試験 3
2.6.6.4 遺伝毒性試験 4
2.6.6.5 がん原性試験 5
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 5
2.6.6.7 局所刺激性試験 5
2.6.6.8 その他の毒性試験 7
2.6.6.9 考察及び結論 10
2.6.6.10 図表 10

表 目次

表 2.6.6-1：反復投与毒性試験 3
表 2.6.6-2：局所刺激性試験 5
表 2.6.6-3：その他の毒性試験 8

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
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
i.a	Intra-arterial	動脈内
i.m.	Intramuscular	筋肉内
IU	International Unit	国際単位
i.v.	Intravenous	静脈内
kg	Kilogram	キログラム
mL	Milliliter	ミリリットル
NOAEL	No-Observed-Adverse-Effect Level	無毒性量
NZW	New Zealand White	ニュージーランド白色種
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。

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

CE1145 をラットに 14 日間まで静脈内反復投与したときの毒性を検討した結果、6、10 及び 14 日間連日投与後の無毒性量（NOAEL）は 200 IU/kg であった。

CE1145 の局所刺激性試験（皮下投与）及び CSL830 の局所刺激性試験（皮下、静脈内、動脈内及び筋肉内投与）2 試験は、ウサギを用いて実施した。

CE1145 の新生抗原性試験は、ウサギを用いて実施した。CE1145 及び CSL830 の血栓形成のリスクについて、ウサギを用いた独立した血栓形成試験 2 試験で検討した。

CE1145 の静脈内投与による急性毒性試験をマウス及びラットで実施した結果、単回静脈内投与したときのマウス及びラットにおける NOAEL は、それぞれ 6000 及び 3000 IU/kg であった。また、CE1145 の局所刺激性試験（静脈内投与）及び新生抗原性試験をウサギで実施した。これらの試験は、1988 年にベリナート®P の承認申請時に提出したため、本承認申請資料には含めない。

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 の表「非臨床試験に使用された製剤一覧」に示す。CE1145 はほとんどの非臨床試験で使用されている初期製剤である。本文書に記載されている CE1145 の新規 10 倍濃度の本剤は、CSL830 と称する。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

CE1145 をマウスに 1500、3000 及び 6000 IU/kg の投与量、ラットに 1000、2000 及び 3000 IU/kg の投与量で静脈内投与した単回投与毒性試験を、1988 年にベリナート®P の承認申請時に提出した。当該試験では 14 日間の観察期間中に途中死亡例はなく、全動物が正常な体重増加を示し、一般状態観察では毒性徴候は認められなかった。単回投与後 14 日の剖検では、異常所見は観察されなかった。結果として、本試験条件下における NOAEL は、マウスへの単回静脈内投与では 6000 IU/kg、ラットへの単回静脈内投与では 3000 IU/kg であった。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

ラットを用いた CE1145 の反復投与毒性試験では、20、60 及び 200 IU/kg の投与量を 14 日間連日で静脈内投与した（表 2.6.6-1）。

表 2.6.6-1：反復投与毒性試験

試験の種類	試験番号	バッチ番号	使用製剤	GLP 適用
ラット反復投与毒性試験（i.v）	856351	[redacted]	Berinert® P	適

試験番号 856351：Wistar ラットにおける C1-インアクチベーター（Berinert® P）の 14 日間静脈内投与（ボーラス）毒性試験

1 群当たり 30 匹の Wistar ラット（雌雄各 15 匹）を 4 群に分け、生理食塩液（陰性対照群）又は CE1145 を 20、60 及び 200 IU/kg の投与量で 1 日 1 回、静脈内投与した。投与量は、臨床用量（静脈内投与 20 IU/kg 及び皮下投与 60 IU/kg）の整数倍を考慮して設定し、最高用量は、静脈内投与の臨床用量の 10 倍とした。動物は投与 7 日、11 日又は 15 日に剖検した（1 群当たり 10 匹、各剖検時に雌雄各 5 匹）。

馴化期間中及び投与期間中、一般状態観察、摂餌量及び体重測定、並びに眼科学的検査を定期的に行い記録した。投与終了時に血液学的検査、血液化学的検査及び尿検査を実施した。剖検後、対照群及び CE1145 最高用量群（200 IU/kg）の動物の器官及び組織について組織学的検査を実施し、また、肉眼的に病変がみられた全ての組織について組織学的検査を行った。

トキシコキネティクス評価については、投与 6 日、10 日及び 14 日の 24 時間に採取した血漿中の C1-インアクチベーター（C1-INH）濃度を測定した。さらに、CE1145 に対する抗体産生及び C1-INH 活性の経時的変化について検討した。

CE1145 を静脈内投与した結果、全試験期間中に死亡はなく、毒性徴候も観察されなかった。体重、摂餌量及び眼科学的検査に毒性に関連のある変化はみられず、血液学的検査、血液化学的検査及び尿検査パラメータに変化はなく、器官重量、剖検所見及び組織学的検査に毒性に関連のある変化は認められなかった。

大部分のラットの投与部位に静脈炎、静脈周囲炎、静脈血栓症あるいは血管周囲出血が観察された。これらの変化は対照群の動物にもみられ、被験物質の直接的な毒性変化というよりも、連日の静脈内投与の機械的刺激によると考えられた。

CE1145 の血漿中濃度に明確な用量依存性が認められた。陰性対照群には C1-INH の一定のベースライン値が検出された。このことは、測定法が活性測定、すなわち補体 C1-インアクチベーター活性の測定であるため、ラットの C1-INH の内因性レベルに起因すると考えられた。CE1145 の 20 IU/kg/day では、ベースラインを上回る軽度な血漿中 C1-INH 濃度の上昇がみられ、60 及び 120 IU/kg/day では、明らかに用量依存的な上昇が認められた。

CE1145 に対する抗体の測定では、明らかな抗体産生は認められなかった。

したがって、CE1145 をラットに静脈内投与した結果、最高用量 200 IU/kg/day まで忍容性が良好であり、この試験条件下における NOAEL は 200 IU/kg/day との結論に至った（モジュール 4.2.3.2.1）。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

CE1145 又は CSL830 の原薬、すなわち C1-INH はヒト血漿タンパク質そのものであり、変異原性を有するエビデンスがないため、遺伝毒性試験は実施しなかった。

2.6.6.5 がん原性試験

CE1145 又は CSL830 の原薬である C1-INH はヒト血漿タンパク質由来であることから、腫瘍発生及び発がん性は予想されない。したがって、がん原性試験は実施しなかった。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

CE1145 及び CSL830 はヒト血漿より製造されるので、それぞれの原薬 C1-INH が受胎能、出生後の発生、生殖能及び催奇形性に対する影響はヒトでは予想されない。

さらに、CE1145 を投与した妊婦の追加データで、胚毒性のリスクは認められなかった。詳細は、モジュール 5.3.6 を参照のこと。

したがって、生殖発生毒性試験に関する追加の非臨床試験は実施しなかった。

2.6.6.7 局所刺激性試験

ウサギにおける局所刺激性試験は、皮下投与、静脈内投与、動脈内投与及び筋肉内投与で実施した。

実施した局所刺激性試験の概要を表 2.6.6-2 に示す。

表 2.6.6-2：局所刺激性試験

試験の種類	試験番号	バッチ番号	使用製剤	GLP 適用
ウサギ局所刺激性試験（s.c）	265.143.905	[redacted]	Berinert® P	適
ウサギ局所刺激性試験（s.c., i.v., i.a., i.m.）	37872 TAL	[redacted]	CSL830	適
ウサギ局所刺激性試験（s.c.）	38060 TAL	[redacted]	CSL830	適

試験番号：265.143.905：ウサギにおける Berinert® P と生理食塩液を比較した局所刺激性試験

CE1145 を 25 及び 75 IU/kg の投与量（投与液量：0.44 及び 1.32 mL/kg）でニュージーランド白色（NZW）ウサギ（1 群当たり 6 匹、雌雄各 3 匹）に単回皮下投与したときの局所刺激性を生理食塩液（0.9% NaCl）と比較し検討した。

CE1145 の 25 IU/kg 投与群の 1 例に 72 時間以内の短期間の軽度な刺激性（紅斑）が認められた。75 IU/kg 投与群では薬物に関連する臨床徴候は観察されなかった。両投与群とも薬物に関連する肉眼的及び病理組織学的所見はみられなかった。

これらの結果より、CE1145 を 25 及び 75 IU/kg の投与量で雌雄 NZW ウサギに皮下投与した際の忍容性が認められた。1 例に認められた軽度かつ短期間の刺激性は、高用量群及び雌動物にも変化はみられず、低用量群の 1 例にのみ観察されたことから、この動物に限定した単独所見とみなされた（モジュール 4.2.3.6.1）。

試験番号：37872 TAL：ウサギにおける静脈内、動脈内、皮下及び筋肉内投与による局所刺激性試験

CSL830 の局所忍容性を検討し、ウサギに皮下、静脈内、動脈内及び筋肉内で単回投与したときの刺激性を評価した。生理食塩液を陰性対照として使用した。投与経路当たり 3 匹のウサギ（雄 2 匹、雌 1 匹）を使用し、CSL830 を投与 1 回当たり 3 mL（1617 IU/動物、約 670 IU/kg）の液量で動物の腹部側面に皮下投与し、あるいはウサギの片側の耳介に静脈内投与又は動脈内投与した。さらに、動物 3 匹（雄 2 匹、雌 1 匹）を用いて、背部筋肉内に 1 回当たり 0.5 mL の液量で投与した（269.5 IU/動物、約 112 IU/kg）。対照物質（生理食塩液、0.9% NaCl）は、各動物の反対側に投与した。投与後 4 日間、動物を観察した。

途中死亡はみられず、一般状態の変化も観察されなかった。投与経路に関わらず、体重は被験物質投与による影響を受けなかった。

被験物質を皮下投与した部位に紅斑及び浮腫が観察され、これらの発現率及び重症度は対照部位を僅かに上回っていた。皮下投与後 1 時間に 3 例中 2 例で観察された重度の浮腫は、投与手技に関連したと考えられた。同一動物の被験物質投与部位には血腫も認められた。

被験物質の静脈内、動脈内及び筋肉内投与部位には紅斑及び浮腫は観察されなかった。被験物質及び対照物質の投与部位に血腫及び硬結が観察され、紅斑及び浮腫そのものの評価が不可であることがあった。

投与部位に観察された血腫及び硬結は、投与手技に関連したと考えられた。

剖検時には、投与経路によらず肉眼的病変は認められなかった。

病理組織学的検査では、皮下投与（雌）、静脈内投与（雄）及び筋肉内投与（雌雄）の投与部位に軽微ないし軽度の被験物質投与に関連する所見が時折観察されたが、動脈内投与での所見との違いは認められなかった。

皮下投与：雌 1 例において、被験物質投与部位に軽度なコラーゲン分解が認められた。本所見はおそらく被験物質投与に関連した所見と考えられたが、所見の重症度は低いと考えられ、対照群及び被験物質投与の雄性群における皮下投与部位との間で差異はみられなかった。

静脈内投与：雄 1 例において、被験物質の投与部位周辺で静脈周囲に軽微なコラーゲン分解及び単細胞浸潤が観察された。他の雄 1 例において、被験物質投与部位に軽度な異好性浸潤も認められた。これらの所見はおそらく被験物質投与に関連した所見と考えられたが、発現率及び重症度は低く、対照群と被験物質投与の雌性群における投与部位との間で差異はみられなかった。

筋肉内投与：雌雄 1 例の被験物質投与部位に軽微から軽度な単細胞壊死が観察された。この所見はそれぞれの対照部位に認められなかったため、被験物質投与に関連する所見から除外できなかった。

以上より、CSL830 をウサギに皮下、静脈内、動脈内及び筋肉内投与したとき、一般状態及び局所の観察、組織学的検査の評価に基づき、局所忍容性は良好と考えられた（モジュール 4.2.3.6.2）。

試験番号：38060 TAL：ウサギにおける単回皮下投与による局所刺激性試験

CSL830 の局所忍容性を追加検討するため、ウサギ（1 群当たり 3 匹、雄 2 匹、雌 1 匹）の腹部側面に投与 1 回当たり 3 mL の液量で皮下投与し、CE1145 及びその製剤調製液と直接比較し、CSL830（1617 IU/動物、650 IU/kg）の刺激性を評価した。対照群には生理食塩液（0.9% NaCl）を使用し、各動物の反対側に投与した。投与後 4 日間動物を観察した。

途中死亡はみられず、一般状態の変化も観察されなかった。体重は被験物質投与による影響を受けなかった。

生理食塩液の投与部位に変化がみられなかった。CSL830、CE1145 及び製剤調製液の投与部位に有意な差は観察されなかった。紅斑は投与後に時折観察され、3 日目まで持続した。この変化の重症度は概して軽度と考えられた。4 日目に CSL830 及び CE1145 投与群の各 1 例で投与部位の乾燥が観察された。CSL830 及び製剤緩衝液の投与群では血腫も認められ、それぞれの投与群の各 1 例で 4 日目まで持続した。

剖検では、被験物質に関連する肉眼的所見はいずれの投与部位でも認められなかった。

病理組織学的検査では、過角化又は軽微な細胞性クラストを伴う軽微な表皮肥厚、真皮上部の多少な異好性を伴う炎症性単核細胞の軽微又は軽度な浸潤が観察された。投与された試験物質（生理食塩液、CE1145 製剤緩衝液、又は CSL830）に関わらず、これらの変化の発現率及び重篤度は同程度であったことから、ほとんどの動物に観察されたマイナーな変化は投与手技に関連する所見と考えられた。

以上より、CSL830、CE1145 及び CE1145 製剤調製液を皮下投与した結果、忍容性は良好であった（モジュール 4.2.3.6.3）。

CE1145 をウサギに 1500 IU の用量（投与量：600 IU/kg、投与液量：5 mL、投与時間：1 分）で静脈内投与したときの局所刺激性試験は、1988 年にベリナート®P の承認申請の際に提出した。この試験では、投与時から 24 時間後まで刺激性変化は観察されなかった。したがって、CE1145 のウサギにおける局所忍容性は良好と考えられた。

2.6.6.8 その他の毒性試験

ヒト血漿由来製剤の投与でのウイルス伝播を避けるため、パスツリゼーション及びナノ濾過を用いる追加のウイルス除去工程を CE1145 の製造工程に導入し、CSL830 の製造にも設定した。これらの工程は、理論的には C1-INH 分子により提示される新生エピトープの形成になりえるため、新生抗原性試験を実施し検討した。

C1-INH の投与に伴う血栓形成のリスクは、Glies et al.（1980）の方法に従い、血栓形成性試験で評価した。

その他の毒性試験の概要を表 2.6.6-3 に示した。

表 2.6.6-3：その他の毒性試験

試験の種類	試験番号	バッチ番号	使用製剤	GLP 適用
ウサギ新生抗原性試験（s.c.）	ZNA35361.001	[redacted]	Berinert® P Berinert®（ナノ濾過）	適
ウサギ血栓形成性試験（i.v.）	VTK 03/09	[redacted]	Berinert® P	不適
	VTK 12/11*	[redacted]	CSL830	

*注：直接比較のために VTK 03/09 試験データを載せている VTK 12/11 試験報告書を参照のこと

試験番号 ZNA35361.001：Berinert® P 及び Berinert® P/N のウサギにおける新生抗原性試験

当該試験では、CE1145（Berinert® P）及びナノ濾過 CE1145（Berinert® P/N、ナノ濾過）を抗原として免疫したウサギの抗体産生について検討し評価した。

1 群当たり 3 匹のウサギを 2 群設け、CE1145 又は CE1145（ナノ濾過）を免疫した。両製剤をホモジナイザーでフロインド完全アジュバントと乳化（1:1 v/v）し、最終濃度 0.5 mg/mL のエマルジョンを作製した（Day 0）。両製剤をフロインド不完全アジュバントと乳化（1:1 v/v）し、追加免疫のために最終濃度 0.5 mg/mL のエマルジョンを作製した（Day 14、Day 28）。これらのエマルジョンをウサギ背部に皮下投与した（Day 0、Day 14 及び Day 28）。投与液量は、すべて 1 mL とした（各投与日に 1 回投与）。

CE1145 又は CE1145（ナノ濾過）の皮下投与により、数例の投与部位周辺に小さな紅斑が認められたが、次回の感作までに回復した。これらの動物にその他の変化はみられず、体重にも影響は認められなかった。

ウサギの血液は、カニューレイションした静脈あるいは心臓穿刺により Day 56 に採取し、各感作群の血清をプールした。両感作群［CE1145 グループ 1：対照抗原、CE1145（ナノ濾過）グループ 2：感作抗原］の血清サンプルを Protein A カラムを用いて最初に精製した。グループ 1 のプール血清を-80℃で保管した。最初の吸着ステップでは、グループ 2 から得たプール IgG 分画は、対照抗原（CE1145 グループ 1）又は臭化シアンで活性化したセファロース 4 高速フローにカップリングした感作抗原［CE1145（ナノ濾過）グループ 2］でアフィニティ精製した。反応溶出液及び流入サンプルは必要に応じて濃縮し、CE1145 及び CE1145（ナノ濾過）をウエスタンブロットで適切な陽性及び陰性対照を用いて解析するために使用され、適切な酵素標識抗体及び基質を用いて検出した。ウエスタンブロット法の最初の結果は、フロースルー分画が対照抗原に特異的な抗 CE1145 抗体を未だ含むため、臭化シアンで活性化したセファロース 4 高速フローカラムに結合した対照抗原を用いた吸着ステップはほとんど不完全であることを示した

（CE1145 グループ 1）。したがって、吸着血清は、過剰な対照抗原の存在下で溶液中の第 2 のブロッキングステップを採用した（CE1145 グループ 1）。得られた吸着血清は、適切な酵素標識抗体及び基質を用いて、適切な陽性及び陰性対照と共に CE1145 及び CE1145（ナノ濾過）を使用する最終的なウエスタンブロット解析に供した。

要約すると、CE1145（ナノ濾過）は CE1145 をブロックした抗 CE1145（ナノ濾過）抗体により検出されなかった。この結果より、CE1145 の製造工程に組み込まれたナノ濾過ステップは、3 次元タンパク構造の変化による新生抗原部位の形成に繋がる立体配座の変化をもたらさなかった（モジュール 4.2.3.7.7.1）。

パスツリゼーション前後の CE1145 を比較した新生抗原性試験は、1988 年にベリナート®P の承認申請の際に提出した。*In vitro* オクタロニー試験及びモルモットを用いる *in vivo* 受動的皮膚アナフィラキシー反応の結果、パスツリゼーション後の CE1145 に新たな抗原決定基を引き起こすエビデンスは認められなかった。

試験番号 VTK 03/09：Berinert® P の血栓形成作用の評価

本試験では、CE1145 のウサギにおける *in vivo* での血栓形成性を検討した。Wessler（1955）の最初の研究に基づいた Giles et al.（1980）の方法に従い、ウサギの適切な静脈を結紮して一過性に静脈うっ滞を引き起こし、評価及び比較パラメータとして血栓発現率及び血栓湿重量を検討した。CE1145 を 200、400 及び 800 IU/kg の投与量（臨床推奨用量の 10～40 倍に相当）で NZW ウサギ（各投与群当たり雌 4 例）に静脈内投与した。投与後 10 分から静脈うっ滞の 30 分後まで血栓形成を評価した。

試験期間中、CE1145 による血栓形成は観察されなかった。

したがって、CE1145 は本試験条件下で投与量 800 IU/kg まで静脈内投与しても血栓形成作用を示さないと結論できる（モジュール 4.2.3.7.7.2）。

試験番号 VTK 12/11：CSL830（ヒト C1-インアクチベーター）の静脈内投与による血栓形成作用の評価

本試験は、前述のとおり、ウサギにおける *in vivo* 血栓形成性試験で CSL830 の血栓形成を評価した（Giles et al. 1980；Wessler et al. 1955）。CSL830 を 200 及び 800 IU/kg の投与量で NZW ウサギ（1 群当たり雌 4 匹）に静脈内投与した。

試験期間中、CSL830 による血栓形成は観察されなかった（血栓スコア 0）。本試験において、FEIBA を 50 IU/kg の用量で静脈内投与した結果、血栓スコア 2 の血栓が認められた。

比較のため、陽性対照として使用された活性型プロトロンビン複合体濃縮製剤 FEIBA を 25～250 IU/kg の用量で静脈内投与した結果、最高用量で認められた完全閉塞性血栓（スコア 3、この動物モデルの最大反応）が用量依存的に増加した。

結論として、CSL830 は投与量 800 IU/kg まで静脈内投与しても血栓形成性を示さなかった（モジュール 4.2.3.7.7.3）。

2.6.6.9 考察及び結論

CE1145 は 1979 年以降にヨーロッパで市販されており、広範囲な臨床使用経験を有し、2014 年以降には CSL830 と同様の高濃度製剤が静脈内投与用製剤としてカナダ及び EU で認可されている。

CE1145 の実施済の非臨床毒性試験より、この製剤はマウス、ラット及びウサギにおいて忍容性が良好であることが示された。

CE1145 の単回静脈内投与による急性毒性試験を実施した結果、マウス及びラットにおける NOAEL はそれぞれ 6000 IU/kg 及び 3000 IU/kg であり、推定臨床用量の数十倍に相当する試験の最高用量である。

同様に、CE1145 をラットに 14 日まで静脈内投与した反復投与毒性試験では、用量依存的な曝露がみられ、抗薬物抗体の産生は認められず、NOAEL は最高用量の 200 IU/kg に相当する。

パスツリゼーション及びナノ濾過処理を行った C1-INH タンパク質でのネオエピトープ誘導の可能性に関わる 2 試験では、新生抗原性は何ら示されなかった。

静脈うっ滞による血栓形成のウサギモデルに基づき、CE1145 の 800 IU/kg までの用量で血栓形成は認められなかった。

CSL830 は CE1145 と同一の活性物質を含み、活性物質の C1-インアクチベーターがより高濃度であること以外は CE1145 とほぼ同じ工程を用いて製造される。結果として、CE1145 で評価したとおり、全身毒性は CSL830 でも適用できると考えられる。静脈内投与後に得られる最高血漿中濃度は、皮下投与後のものを上回るため、CE1145 の毒性検討の一部として評価された曝露条件はより厳しいと考えられ、最も厳しい状況を示している。

CE1145 と異なり、CSL830 は皮下投与による適用を意図する新規製剤であり、投与液量を削減し、10 倍高い濃度で使用する。そのため、比較的高濃度の製剤の安全性をサポートするため、2 つの特別なウサギ局所刺激性試験を CSL830 で実施し、皮下投与と投与ミスを想定し検討した。その結果、これらの試験の動物実験フェーズでは悪影響は認められず、剖検後の病理組織学的所見に毒性とみなされるものはなく、CSL830 は皮下投与、並びに静脈内投与、動脈内投与及び筋肉内投与での忍容性は良好であることが示唆された。加えて、血栓形成性の評価は CSL830 でも繰り返され、静脈内投与で投与量 800 IU/kg まで血栓形成促進のリスクがないことが確認された。薬物のピーク濃度は血栓形成性と最も関連があると考えられるので、CSL830 に対しては静脈内投与のみが血栓形成の検討項目として評価された。

結論として、CE1145 で得られた非臨床安全性データ及び CSL830 で実施した追加の非臨床安全性試験により、CSL830 の良好な安全性プロファイルが示された。

2.6.6.10 図表

表は本文中に挿入した。

目次

略語・略号一覧 2
2.6.7 毒性試験概要表 3
2.6.7.1 毒性試験一覧 3
2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験一覧 5
2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績 5
2.6.7.4 被験物質（バッチ毎）一覧 5
2.6.7.5 単回投与毒性試験 6
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 6
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 7
2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験 8
2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験 8
2.6.7.10 がん原性試験 8
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 8
2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 8
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 8
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 8
2.6.7.15 新生児を用いた試験 8
2.6.7.16 局所刺激性試験 9
2.6.7.17 その他の毒性試験 10

表　目次

表 2.6.7-1：試験一覧表 3
表 2.6.7-2：毒性試験に使用した製剤リスト 5
表 2.6.7-3：反復投与毒性試験：重要な試験 7
表 2.6.7-4：局所刺激性試験 9
表 2.6.7-5：その他の毒性：新生抗原性及び血栓形成性 10

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
F	Female	雌性
i.a.	Intra-arterial	動脈内
i.m.	Intramuscular	筋肉内
IU	International Unit	国際単位
i.v.	Intravenous	静脈内
kg	Kilogram	キログラム
M	Male	雄性
mg	Milligram	ミリグラム
mL	Milliliter	ミリリットル
NZW	New Zealand White	ニュージーランド白色種
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。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験一覧

被験物質：CE1145、CSL830

表 2.6.7-1：試験一覧表

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location Section
Single-dose toxicity	-	-	-	-	-	-	-	-
Repeat-dose toxicity	Rat /Wistar	i.v. bolus	Daily up to 14 days	0, 20, 60 and 200 IU/kg/day	Yes	[redacted]	[redacted] Study Number 856351	4.2.3.2.1
Genotoxicity	-	-	-	-	-	-	-	-
Carcinogenicity	-	-	-	-	-	-	-	-
Reproductive and developmental toxicity	-	-	-	-	-	-	-	-
Local Tolerance	Rabbit/ NZW	s.c. bolus	Single	25, 75 IU/kg	Yes	[redacted]	265.143.905	4.2.3.6.1
Local Tolerance	Rabbit/ NZW	i.v. and i.a. infusion of 0.2 mL/min; s.c. and i.m. bolus	Single	s.c., i.v. and i.a.: 3 mL/injection, i.m.: 0.5 mL/ injection	Yes	[redacted] France	37872 TAL	4.2.3.6.2
Local Tolerance	Rabbit/ NZW	s.c. bolus	Single	1617 IU/animal, 3 mL/injection	Yes	[redacted] France	38060 TAL	4.2.3.6.3

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location Section
Other: Neoantigenicity	Rabbit / NZW	s.c. bolus	Days 0, 14 and 28	500 µg/animal	Yes	[redacted]	ZNA 35361. 001	4.2.3.7.7.1
Other: Thrombogenicity, rabbit	Rabbit / NZW	i.v. infusion of 3.76 – 15.47 mL/kg	Single	200, 400 and 800 IU/kg	No	CSL Behring GmbH	VTK 03/09	4.2.3.7.7.2
Other: Thrombogenicity, rabbit	Rabbit / NZW	i.v. infusion of 0.371 – 1.581 mL/ kg	Single	200 and 800 IU/kg	No	CSL Behring GmbH	VTK 12/11*	4.2.3.7.7.3

* Reviewer's note: Please see that VTK 12/11 includes data from study VTK 03/09 to enable a direct comparison

2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験一覧

単独のトキシコキネティクス試験は実施しなかった。トキシコキネティクス評価はラットの反復投与毒性試験（試験番号：856351）に記載した（2.6.6.3 項）。

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績

単独のトキシコキネティクス試験は実施しなかった。トキシコキネティクス評価はラットの反復投与毒性試験（試験番号：856351）に記載した（2.6.6.3 項）。

2.6.7.4 被験物質（バッチ毎）一覧

表 2.6.7-2：毒性試験に使用した製剤リスト

Test Article	Batch No.	Purity (%)	Study No.	Type of Study
C1 Esterase Inhibitor (Berinert® P)	[redacted]	approx. 95 %	856351	Repeat-dose Toxicity
Berinert® P	[redacted]	—	265.143.905	Local Tolerance
CSL830	[redacted]	94%	37872 TAL	Local Tolerance
CSL830	[redacted]	94%	38060 TAL	Local Tolerance
Berinert® P	[redacted]	≥ 89%	ZNA35361.001	Neoantigenicity
Berinert® P/N	[redacted]	≥ 89%		
Berinert® P	[redacted]	—	VTK 03/09	Thrombogenicity (Non-GLP)
Berinert® P	[redacted]	—		
CSL830	[redacted]	—	VTK 12/11	Thrombogenicity (Non-GLP)
CSL830	[redacted]	—		

2.6.7.5 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験の報告書は 1988 年にベリナート®P の承認申請時に提出したため、本承認申請資料には含めていない。

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

該当する試験は実施しなかった。

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

被験物質：CE1145

表 2.6.7-3：反復投与毒性試験：重要な試験

Species/ Strain	Method of Administration	Doses	Duration of Dosing	Gender and No. per Group	Observed Maximum Non-lethal Dose	Noteworthy Findings	Study Number
Rat/ Wistar	i.v. bolus	0, 20, 60 and 200 IU/kg/day	14 days	15 M + 15 F	>200 IU/kg/day	Intravenous administration of CE1145 in Wistar rats at doses of 20, 60 and 200 IU/kg/day for a period of up to 14 days resulted in no mortality, no clinical signs of toxicological relevance during the entire study period, no relevance on food consumption or body weights, no changes of toxicological relevance during the ophthalmoscopical examinations, no effects on hematology, clinical biochemistry or urinalysis parameters, no effects of toxicological relevance in the organ weights and no macroscopic and histological findings of toxicological relevance. Repeat dose i.v. NOAEL (rat) = 200 IU/kg	[redacted] study number 856351

2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験

該当する試験は実施しなかった。

2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験

該当する試験は実施しなかった。

2.6.7.10 がん原性試験

該当する試験は実施しなかった。

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

該当する試験は実施しなかった。

2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当する試験は実施しなかった。

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

該当する試験は実施しなかった。

2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

該当する試験は実施しなかった。

2.6.7.15 新生児を用いた試験

該当する試験は実施しなかった。

2.6.7.16 局所刺激性試験

被験物質：CE1145、CSL830

表 2.6.7-4：局所刺激性試験

Species/ Strain	Method of Administration	Doses	No. and Gender per Group	Noteworthy Findings	Study Number
Rabbit / NZW	s.c. bolus	25 or 75 IU/kg	6 M + 6 F	CE1145 in a dose of 25 and 75 IU/ kg b.w. was tolerated in male and female rabbits after subcutaneous injection. Slight short-term irritations in a single case were considered as isolated findings.	265.143.905
Rabbit / NZW	i.v. and i.a.: infusion of 0.2 mL/min; s.c. and i.m.: bolus	s.c., i.v. and i.a.: 1617 IU/animal; 3 mL/injection, i.m.: 269.5 IU/animal, 0.5 mL/injection	2 M + 1 F	Injection of CSL830 was well tolerated in all administration routes (i.v., s.c., i.a. and i.m.) compared to the control item. CSL830 was clinically, locally and histologically well-tolerated in rabbits.	37872 TAL
Rabbit / NZW	s.c. bolus	1617 IU/animal, 3 mL/injection	2 M + 1 F	CSL830, CE1145 and the CE1145 formulation buffer were locally well tolerated after a single s.c. injection in rabbits.	38060 TAL

2.6.7.17 その他の毒性試験

被験物質：CE1145、CSL830

表 2.6.7-5：その他の毒性：新生抗原性及び血栓形成性

Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number
Rabbits / NZW	s.c.	Days 0, 14 and 28	0.5 mg/ animal [1]	3 F	No indication of neo-eptiope formation following nanofiltration of CE1145 was seen in the Western blot analysis.	ZNA 35361.001
Rabbits / NZW	i.v. infusion of 3.76 – 15.47 mL/kg	Single	200, 400 and 800 IU/kg	4 F	No thrombus formation was observed at any time during the course of this study. There was no pro-thrombotic risk associated with the i.v. administration of CE1145 up to 800 IU/kg.	VTK 03/09
Rabbits / NZW	i.v. infusion of 0.371 – 1.581 mL/kg	Single	200 and 800 IU/kg	4 F	No thrombus formation was observed at any time during the course of this study. There was no pro-thrombotic risk associated with the i.v. administration of CSL830 up to 800 IU/kg	VTK 12/11 [2]

[1] For immunization rabbits received three injections of 0.5 mg CE1145 or CE1145 (nanofiltered) per animal independent of bodyweight. On Day 0 CE1145 and CE1145 (nanofiltered) were emulsified with complete Freunds adjuvant. For subsequent boosting on Days 14 and 28 CE1145 was emulsified with incomplete Freunds adjuvant.

[2] Study report includes a direct comparison with CE1145 data obtained in study VTK 03/09.