

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

## 血漿分画製剤

生物学的製剤基準 乾燥濃縮人プロテイン C

## セプーロチン® 静注用1000単位

Ceprotin® for Intravenous Injection 1000IU

|                                 |                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 剤形                              | 凍結乾燥注射剤（溶解液付）                                                                                                                                                    |
| 製剤の規制区分                         | 規制区分：特定生物由来製品、処方箋医薬品 <sup>注</sup><br>注）注意－医師等の処方箋により使用すること                                                                                                       |
| 規格・含量                           | 1 バイアル中、人プロテイン C を 1000 国際単位含有                                                                                                                                   |
| 一般名                             | 和名：乾燥濃縮人プロテイン C<br>洋名：Freeze-dried human protein C concentrate                                                                                                   |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・<br>販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2024 年 3 月 26 日<br>薬価基準収載年月日：2024 年 8 月 15 日<br>販売開始年月日：2024 年 9 月 6 日                                                                                 |
| 製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名           | 製造販売元 武田薬品工業株式会社                                                                                                                                                 |
| 医薬情報担当者の連絡先                     |                                                                                                                                                                  |
| 問い合わせ窓口                         | 武田薬品工業株式会社 くすり相談室<br>フリーダイヤル 0120-566-587<br>受付時間 9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）<br>医療関係者向けホームページ <a href="https://www.takedamed.com/">https://www.takedamed.com/</a> |

本 IF は 2024 年 9 月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

本剤は一部、国内承認外の用法及び用量を含む臨床試験に基づいて評価され、承認されたため、一部、国内承認外の用法及び用量を含む試験成績を掲載している。しかし、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020 年 4 月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF 記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

---

## I. 概要に関する項目

|                           |   |
|---------------------------|---|
| 1. 開発の経緯.....             | 1 |
| 2. 製品の治療学的特性.....         | 1 |
| 3. 製品の製剤学的特性.....         | 2 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性.....   | 2 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項..... | 3 |
| (1) 承認条件.....             | 3 |
| (2) 流通・使用上の制限事項.....      | 3 |
| 6. RMP の概要.....           | 3 |

## II. 名称に関する項目

|                        |   |
|------------------------|---|
| 1. 販売名.....            | 4 |
| (1) 和名.....            | 4 |
| (2) 洋名.....            | 4 |
| (3) 名称の由来.....         | 4 |
| 2. 一般名.....            | 4 |
| (1) 和名（命名法）.....       | 4 |
| (2) 洋名（命名法）.....       | 4 |
| (3) ステム（stem）.....     | 4 |
| 3. 構造式又は示性式.....       | 4 |
| 4. 分子式及び分子量.....       | 5 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質.....   | 5 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号..... | 5 |

## III. 有効成分に関する項目

|                           |   |
|---------------------------|---|
| 1. 物理化学的性質.....           | 6 |
| (1) 外観・性状.....            | 6 |
| (2) 溶解性.....              | 6 |
| (3) 吸湿性.....              | 6 |
| (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点.....   | 6 |
| (5) 酸塩基解離定数.....          | 6 |
| (6) 分配係数.....             | 6 |
| (7) その他の主な示性値.....        | 6 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性..... | 6 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法.....    | 6 |

## IV. 製剤に関する項目

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| 1. 剤形.....                  | 7 |
| (1) 剤形の区別.....              | 7 |
| (2) 製剤の外観及び性状.....          | 7 |
| (3) 識別コード.....              | 7 |
| (4) 製剤の物性.....              | 7 |
| (5) その他.....                | 7 |
| 2. 製剤の組成.....               | 7 |
| (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤..... | 7 |
| (2) 電解質等の濃度.....            | 8 |
| (3) 熱量.....                 | 8 |

|                                         |    |
|-----------------------------------------|----|
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 .....                   | 8  |
| 4. 力価 .....                             | 8  |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 .....                  | 8  |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 .....                | 8  |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 .....                   | 8  |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化） .....              | 8  |
| 9. 溶出性 .....                            | 8  |
| 10. 容器・包装 .....                         | 8  |
| (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 ..... | 8  |
| (2) 包装 .....                            | 9  |
| (3) 予備容量 .....                          | 9  |
| (4) 容器の材質 .....                         | 9  |
| 11. 別途提供される資材類 .....                    | 9  |
| 12. その他 .....                           | 9  |
| <b>V. 治療に関する項目</b>                      |    |
| 1. 効能又は効果 .....                         | 10 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 .....                  | 10 |
| 3. 用法及び用量 .....                         | 10 |
| (1) 用法及び用量の解説 .....                     | 10 |
| (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 .....                | 13 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 .....                  | 16 |
| 5. 臨床成績 .....                           | 20 |
| (1) 臨床データパッケージ .....                    | 20 |
| (2) 臨床薬理試験 .....                        | 20 |
| (3) 用量反応探索試験 .....                      | 20 |
| (4) 検証的試験 .....                         | 21 |
| (5) 患者・病態別試験 .....                      | 47 |
| (6) 治療的使用 .....                         | 47 |
| (7) その他 .....                           | 47 |
| <b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>                   |    |
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....              | 48 |
| 2. 薬理作用 .....                           | 48 |
| (1) 作用部位・作用機序 .....                     | 48 |
| (2) 薬効を裏付ける試験成績 .....                   | 49 |
| (3) 作用発現時間・持続時間 .....                   | 49 |
| <b>VII. 薬物動態に関する項目</b>                  |    |
| 1. 血中濃度の推移 .....                        | 50 |
| (1) 治療上有効な血中濃度 .....                    | 50 |
| (2) 臨床試験で確認された血中濃度 .....                | 50 |
| (3) 中毒域 .....                           | 51 |
| (4) 食事・併用薬の影響 .....                     | 52 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ .....                    | 52 |
| (1) 解析方法 .....                          | 52 |
| (2) 吸収速度定数 .....                        | 52 |
| (3) 消失速度定数 .....                        | 52 |
| (4) クリアランス .....                        | 52 |

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| (5) 分布容積.....                     | 52 |
| (6) その他.....                      | 52 |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析.....           | 52 |
| (1) 解析方法.....                     | 52 |
| (2) パラメータ変動要因.....                | 52 |
| 4. 吸収.....                        | 52 |
| 5. 分布.....                        | 53 |
| (1) 血液－脳関門通過性.....                | 53 |
| (2) 血液－胎盤関門通過性.....               | 53 |
| (3) 乳汁への移行性.....                  | 53 |
| (4) 髄液への移行性.....                  | 53 |
| (5) その他の組織への移行性.....              | 53 |
| (6) 血漿蛋白結合率.....                  | 53 |
| 6. 代謝.....                        | 53 |
| (1) 代謝部位及び代謝経路.....               | 53 |
| (2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率..... | 53 |
| (3) 初回通過効果の有無及びその割合.....          | 53 |
| (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....      | 53 |
| 7. 排泄.....                        | 53 |
| 8. トランスポーターに関する情報.....            | 54 |
| 9. 透析等による除去率.....                 | 54 |
| 10. 特定の背景を有する患者.....              | 54 |
| 11. その他.....                      | 54 |

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

|                            |    |
|----------------------------|----|
| ◆冒頭部の注意事項.....             | 55 |
| 1. 警告内容とその理由.....          | 55 |
| 2. 禁忌内容とその理由.....          | 55 |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由..... | 55 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由..... | 55 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由.....      | 55 |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....  | 57 |
| (1) 合併症・既往歴等のある患者.....     | 57 |
| (2) 腎機能障害患者.....           | 58 |
| (3) 肝機能障害患者.....           | 58 |
| (4) 生殖能を有する者.....          | 58 |
| (5) 妊婦.....                | 58 |
| (6) 授乳婦.....               | 58 |
| (7) 小児等.....               | 59 |
| (8) 高齢者.....               | 60 |
| 7. 相互作用.....               | 60 |
| (1) 併用禁忌とその理由.....         | 60 |
| (2) 併用注意とその理由.....         | 61 |
| 8. 副作用.....                | 61 |
| (1) 重大な副作用と初期症状.....       | 62 |
| (2) その他の副作用.....           | 63 |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....       | 63 |
| 10. 過量投与.....              | 63 |
| 11. 適用上の注意.....            | 64 |

|                                            |    |
|--------------------------------------------|----|
| 12. その他の注意 .....                           | 64 |
| (1) 臨床使用に基づく情報 .....                       | 64 |
| (2) 非臨床試験に基づく情報 .....                      | 64 |
| <b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>                     |    |
| 1. 薬理試験 .....                              | 65 |
| (1) 薬効薬理試験 .....                           | 65 |
| (2) 安全性薬理試験 .....                          | 65 |
| (3) その他の薬理試験 .....                         | 65 |
| 2. 毒性試験 .....                              | 65 |
| (1) 単回投与毒性試験 .....                         | 65 |
| (2) 反復投与毒性試験 .....                         | 66 |
| (3) 遺伝毒性試験 .....                           | 66 |
| (4) がん原性試験 .....                           | 66 |
| (5) 生殖発生毒性試験 .....                         | 66 |
| (6) 局所刺激性試験 .....                          | 66 |
| (7) その他の特殊毒性 .....                         | 66 |
| <b>X. 管理的事項に関する項目</b>                      |    |
| 1. 規制区分 .....                              | 67 |
| 2. 有効期間 .....                              | 67 |
| 3. 包装状態での貯法 .....                          | 67 |
| 4. 取扱い上の注意 .....                           | 67 |
| 5. 患者向け資材 .....                            | 67 |
| 6. 同一成分・同効薬 .....                          | 67 |
| 7. 国際誕生年月日 .....                           | 67 |
| 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 ..... | 67 |
| 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 .....    | 68 |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....           | 68 |
| 11. 再審査期間 .....                            | 68 |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 .....                     | 68 |
| 13. 各種コード .....                            | 68 |
| 14. 保険給付上の注意 .....                         | 68 |
| <b>X I. 文献</b>                             |    |
| 1. 引用文献 .....                              | 69 |
| 2. その他の参考文献 .....                          | 69 |
| <b>X II. 参考資料</b>                          |    |
| 1. 主な外国での発売状況 .....                        | 70 |
| 2. 海外における臨床支援情報 .....                      | 73 |
| (1) 妊婦に関する海外情報 .....                       | 73 |
| (2) 小児等に関する記載 .....                        | 74 |
| <b>X III. 備考</b>                           |    |
| 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 .....      | 75 |
| (1) 粉碎 .....                               | 75 |
| (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 .....             | 75 |
| 2. その他の関連資料 .....                          | 75 |

## 略語集

| 略語                                            | 略語内容（英語）                                                                                       | 略語内容（日本語）                          |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| APC                                           | activated protein C                                                                            | 活性化プロテイン C                         |
| AUC                                           | area under the concentration-time curve                                                        | 血漿中濃度－時間曲線下面積                      |
| AUC <sub>inf</sub> 又は<br>AUC <sub>0-inf</sub> | area under the concentration-time curve from time 0 to infinity                                | 投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積    |
| AUC <sub>last</sub>                           | area under the concentration-time curve from time 0 to time of last quantifiable concentration | 投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| AUMC <sub>inf</sub>                           | area under the first moment concentration-time curve from time 0 to infinity                   | 投与後 0 時間から無限大時間までの一次モーメント－時間曲線下面積  |
| CISN                                          | coumarin-induced skin necrosis                                                                 | クマリン誘発性皮膚壊死                        |
| CL                                            | clearance                                                                                      | 全身クリアランス                           |
| C <sub>max</sub>                              | maximum concentration                                                                          | 最高血漿中濃度                            |
| DIC                                           | disseminated intravascular coagulation                                                         | 播種性血管内凝固                           |
| DOAC                                          | direct oral anticoagulant                                                                      | 直接経口抗凝固薬                           |
| FFP                                           | fresh frozen plasma                                                                            | 新鮮凍結血漿                             |
| $\lambda_z$                                   | terminal disposition phase rate constant                                                       | 終末相における消失速度定数                      |
| HBsAb                                         | hepatitis B surface antibodies                                                                 | B 型肝炎ウイルス表面抗体                      |
| HBsAg                                         | hepatitis B surface antigen                                                                    | B 型肝炎ウイルス表面抗原                      |
| HBV                                           | hepatitis B virus                                                                              | B 型肝炎ウイルス                          |
| HCV                                           | hepatitis C virus                                                                              | C 型肝炎ウイルス                          |
| IgG                                           | immunoglobulin G                                                                               | 免疫グロブリン G                          |
| IgM                                           | immunoglobulin M                                                                               | 免疫グロブリン M                          |
| IR                                            | incremental recovery                                                                           | 上昇回収率                              |
| IU                                            | international units                                                                            | 国際単位                               |
| IVR                                           | in-vivo recovery                                                                               | in vivo 回収率                        |
| MedDRA                                        | Medical Dictionary for Regulatory Activities                                                   | ICH 国際医薬用語集                        |
| MRT                                           | mean residence time                                                                            | 平均滞留時間                             |
| PAI-1                                         | plasminogen activator-inhibitor-1                                                              | プラスミノゲンアクチベーターインヒビター1              |
| PC                                            | protein C                                                                                      | プロテイン C                            |
| PCR                                           | polymerase chain reaction                                                                      | ポリメラーゼ連鎖反応                         |
| PF                                            | purpura fulminans                                                                              | 電撃性紫斑病                             |
| PK                                            | pharmacokinetic                                                                                | 薬物動態                               |
| PT-INR                                        | Prothrombin Time-International Normalization Ratio                                             | プロトロンビン時間 国際標準比                    |
| PVB19                                         | human parvovirus B19                                                                           | パルボウイルス B19                        |
| PV                                            | plasma volume                                                                                  | 血漿量                                |
| $t_{1/2,z}$                                   | terminal disposition phase half-life                                                           | 終末相における消失半減期                       |
| $t_{1/2}$                                     | half-life by non-compartmental method                                                          | ノンコンパートメント解析による消失半減期               |
| $t_{max}$                                     | time to maximum concentration                                                                  | 最高血漿中濃度到達時間                        |
| V <sub>ss</sub>                               | volume of distribution at steady state                                                         | 定常状態における分布容積                       |
| WISN                                          | warfarin-induced skin necrosis                                                                 | ワルファリン誘発性皮膚壊死                      |

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

本剤は、ヒト血漿を分画して精製した静脈内注射用の乾燥濃縮人プロテイン C 製剤である。本剤の有効成分であるプロテイン C (PC) は、内因性 PC と同様に、血管内皮細胞表面のトロンビン／トロンボモジュリン複合体によって活性化 PC (APC) に変換されることで抗凝固作用を発揮する。そのため、本剤は、先天性 PC 欠乏症患者の静脈血栓塞栓症及び電撃性紫斑病の治療、並びに血栓形成傾向の抑制に有用と考えられる。

先天性 PC 欠乏症は、PC の量的欠損又は機能欠損を特徴とする遺伝性疾患であり、PC の欠乏により凝固亢進状態となることで、ときに致死的な血栓症を生じる。特にホモ接合体又は複合ヘテロ接合体の患者で PC 活性が 1%未満に著減している場合は、多くの患者が生後数時間～数日の間に重篤な臨床症状を発現する。電撃性紫斑病は先天性 PC 欠乏症患者の急性血栓性事象で最もよくみられる症状の一つであり、治療しなければ急速に出血性水疱へと発展するほか、壊疽性壊死に至った場合は四肢の切断が必要になることもある。

その後、海外では、本剤の製造販売承認を取得するため、臨床試験及びコンパッションエッセイ下での成績に基づき、先天性 PC 欠乏症患者における本剤の有効性、安全性及び薬物動態 (PK) が評価された。その評価結果を踏まえ、本剤は、重度先天性 PC 欠乏症の治療薬として、欧州では 2001 年 7 月、米国では 2007 年 3 月に製造販売承認を取得しており、2023 年 3 月時点で、世界 40 カ国以上で販売されている。

本邦では、医療現場への意見聴取の結果、先天性 PC 欠乏症患者に対する急性期治療及び血栓形成傾向の抑制（短期補充及び長期補充）が可能な薬剤の開発が望まれていることが判明したことから、本剤の国内開発として国内第 I / II 相試験 (TAK-662-1501 試験) を 2021 年 9 月から開始した。なお、非日本人の先天性 PC 欠乏症患者における本剤の PK、有効性及び安全性については、先天性 PC 欠乏症患者を対象とした海外第 II / III 相試験 (IMAG-098 試験) 及び海外第 II / III 相試験 (400101 試験) において検討されている。TAK-662-1501 試験の PK 試験パートで日本人患者の PK を評価した結果、PK の個体間差が大きい結果となり、本剤を投与する際は、各患者の PC 活性をモニタリングし、投与レジメンを個別に調整する必要があることが示された。一方で、PK 試験パートを完了した被験者に対して治療選択肢として本剤の投与機会を提供するための継続試験パートでは、日本人患者における良好な治療成績が得られた。

以上の結果から、海外と同様に本邦においても、本剤は先天性 PC 欠乏症に対する治療選択肢になり得ると考えられ、2024 年 3 月に「先天性プロテイン C 欠乏症に起因する次の疾患の治療及び血栓形成傾向の抑制 ○静脈血栓塞栓症 ○電撃性紫斑病」の効能又は効果にて承認された。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) 日本人の先天性 PC 欠乏症患者を対象とした国内第 I / II 相試験 (TAK-662-1501 試験) において、4 例 8 件のオンデマンド治療が実施され、治療効果はいずれも effective と評価された。また、1 例 1 件の周術期の短期補充が実施され、短期補充期間 (7 日間) 中に電撃性紫斑病エピソード又は血栓塞栓性事象の発現はみられなかった。

注意：本剤の承認された用法及び用量については、「V. 3. 用法及び用量」の項参照

(「V. 5. 臨床成績」の項参照)

- (2) 先天性 PC 欠乏症患者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（400101 試験）において、
- Part 1 では、電撃性紫斑病、CISN エピソード及び／又はその他の血栓塞栓性事象は 11 例に 24 件認められ、そのうち電撃性紫斑病/CISN エピソードは 19 件であった。電撃性紫斑病/CISN エピソードに対する本剤の治療効果は、19 件中 18 件（94.7%）が effective と評価された。
  - Part 2 では、3 例が抗凝固療法開始時の短期補充を行い、このうち 2 例が周術期の短期補充も行った。計 7 件の短期補充期間（4～15 日間）中に電撃性紫斑病/CISN エピソード及び血栓塞栓性事象はみられなかった。
  - Part 3 では、8 例に対して本剤が投与され、長期補充期間（42～338 日間）中に電撃性紫斑病/CISN エピソード及び血栓塞栓性事象はみられなかったが、本剤を投与していなかった延べ 660 日間のオンデマンド治療期間に電撃性紫斑病/CISN エピソードが 13 件みられた。
- 注意：本剤の承認された用法及び用量については、「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照  
（「Ⅴ. 5. 臨床成績」の項参照）
- (3) 重大な副作用として、重篤な過敏症、ヘパリン起因性血小板減少症、出血が認められた。主な副作用は、そう痒、発疹、発熱、めまい（いずれも 5%未満）が認められた。  
（「Ⅴ. 5. 臨床成績」及び「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

- (1) 本剤はヒト血漿を分画・精製した乾燥濃縮人プロテイン C 製剤であり、内因性 PC と同様に APC に変換されることで抗凝固作用を発揮する。  
（「Ⅵ. 2. 薬理作用」の項参照）
- (2) 本剤は、ポリソルベート 80 処理及び蒸気熱処理することによりウイルスを不活化し、さらにイムノアフィニティクロマトグラフィーによりウイルスを排除する工程を施しているが、ウイルス等の感染性を完全には否定できないので、投与に際しては、電子添文の重要な基本的注意を参照のうえ、十分注意すること。  
（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）
- (3) 本剤の原材料となる血漿については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HBVDNA、HCV-RNA、HIV-1-RNA 及び HAV-RNA について核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。同様に、ヒトパルボウイルス B19-DNA についてはプールした試験血漿で NAT を実施し、10,000IU PVB19 DNA/mL 以下であることを確認した健康人血漿を用いている。  
（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

|                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等                                                                | 有無 |
| RMP（「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照）                                                                 | 有  |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資材<br>医療従事者向け資材：適正使用ガイド                                            | 有  |
| 最適使用推進ガイドライン                                                                            | 無  |
| 保険適用上の留意事項通知<br>使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和6年11月19日付、保医発1119第11号）（「Ⅹ. 14. 保険給付上の注意」の項参照） | 有  |

(2024年11月時点)

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I. 6. RMP の概要」の項参照）
2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMP の概要

### ■医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

| 安全性検討事項       |                                                       |           |
|---------------|-------------------------------------------------------|-----------|
| 【重要な特定されたリスク】 | 【重要な潜在的リスク】                                           | 【重要な不足情報】 |
| ・重篤な過敏症       | ・出血<br>・原材料に由来する感染症伝播<br>・インヒビターの発生<br>・ヘパリン起因性血小板減少症 | なし        |
| 有効性に関する検討事項   |                                                       |           |
| なし            |                                                       |           |

#### ↓上記に基づく安全性監視のための活動

| 医薬品安全性監視計画の概要              |
|----------------------------|
| 通常の医薬品安全性監視活動              |
| 追加の医薬品安全性監視活動              |
| ・市販直後調査<br>・特定使用成績調査（全例調査） |
| 有効性に関する調査・試験の計画の概要         |
| なし                         |

#### ↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| リスク最小化計画の概要                                  |
|----------------------------------------------|
| 通常のリスク最小化活動                                  |
| 追加のリスク最小化活動                                  |
| ・市販直後調査による情報提供<br>・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 |

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること。

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

セプーロチン静注用 1000 単位

#### (2) 洋名

Ceprotin for Intravenous Injection 1000IU

#### (3) 名称の由来

Protein C のアルファベットの並び替えによる

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

乾燥濃縮人プロテイン C

#### (2) 洋名（命名法）

Freeze-dried human protein C concentrate

#### (3) ステム（stem）

該当しない

### 3. 構造式又は示性式

人プロテイン C の一次構造と翻訳後修飾

|                                      |                                     |                        |                              |                              |     |
|--------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|------------------------------|------------------------------|-----|
| <b>MWQLTSLLLF</b>                    | <b>VATWGISGTP</b>                   | <b>APLDSVFSSS</b>      | <i>ERAHQVLRIR</i>            | <i>KRANSFL<del>EE</del>L</i> | 50  |
| RHSSL <del>E</del> R <del>E</del> CI | <del>EE</del> ICDF <del>EE</del> AK | <del>E</del> IFQNVDDTL | AFWSKHVDGD                   | QC <del>L</del> VLPLEHP      | 100 |
| <b>CASLCC</b> GHGT                   | <b>CIDGIGSFSC</b>                   | <b>DCRSGWEGRF</b>      | <b>CQREVSFL<del>NC</del></b> | SLDNGG <b>C</b> THY          | 150 |
| <b>C</b> LEEVGW <b>RRC</b>           | SCAPGYKLGD                          | DLLQ <b>C</b> HPAVK    | FP <b>C</b> GRPWKRM          | EKKRSHL <b>KRD</b>           | 200 |
| <i>TEDQEDQVDP</i>                    | RLIDGKMTRR                          | GDSPWQVVLL             | DSKKKL <b>C</b> GA           | VLIHPSWVTL                   | 250 |
| AAH <b>C</b> MDESKK                  | LLVRLGEYDL                          | RRWEKWELDL             | DIKEVFVHP <b>N</b>           | YSKSTTDNDI                   | 300 |
| ALLHLAQPAT                           | LSQTIV <b>PICL</b>                  | PDSGLAEREL             | NQAGQETLVT                   | GWGYHSS <b>S</b> REK         | 350 |
| EAKR <b>N</b> RTFVL                  | NFIKIPVVP <b>H</b>                  | <b>NEC</b> SEVMSNM     | VSENML <b>C</b> AGI          | LGDRQD <b>C</b> EG           | 400 |
| DSGGPMVASF                           | HGTWFLVGLV                          | SWGEG <b>C</b> GLLH    | NYGVYTKVSR                   | YLDWIHGHIR                   | 450 |
| DKEAPQKSWA                           | P                                   |                        |                              |                              | 461 |

イタリック体：人プロテイン C のシグナルペプチド（残基 1-18）、プロペプチド（残基 19-42）及び活性化ペプチド（Asp-200-Arg-211）

**N**：N 結合糖鎖が結合しているアスパラギン残基

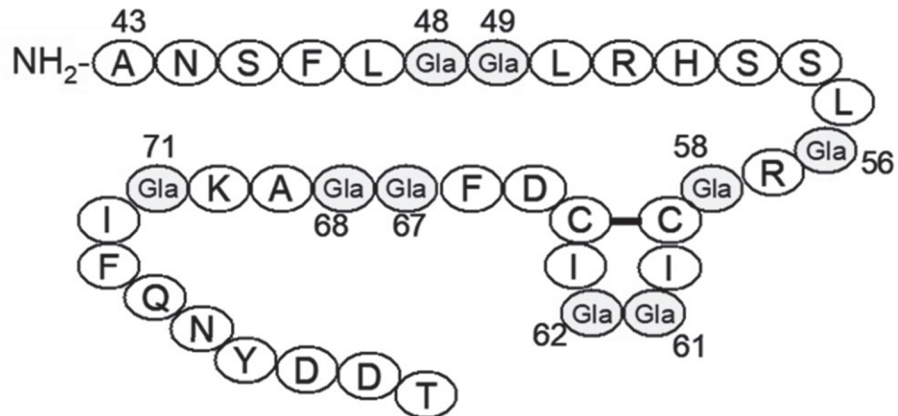
**E**：γ-カルボキシグルタミン酸（Gla）残基

**D**：ヒドロキシアスパラギン酸 D-113

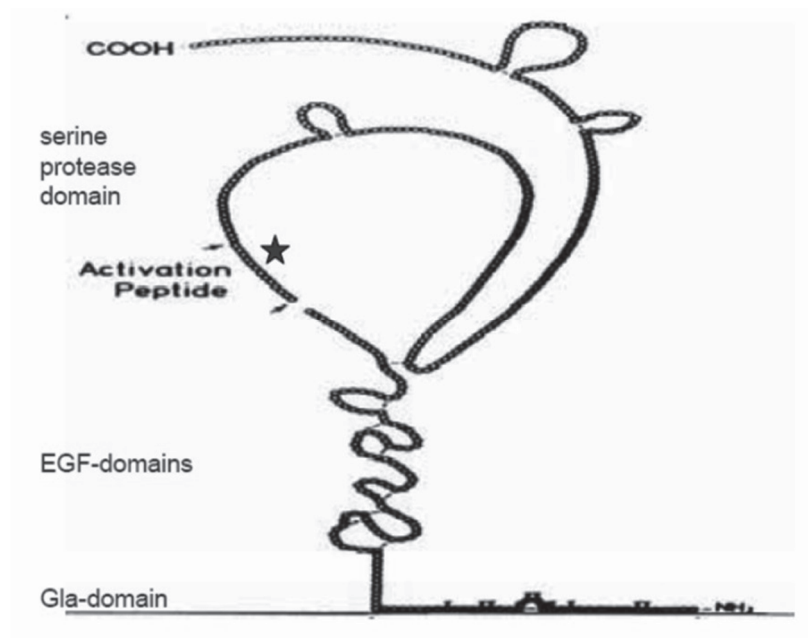
**KR**：重鎖と軽鎖を結合するジペプチド Lys-198 及び Arg-199。分泌時に切断されることが知られている  
太字：C-C ジスルフィド結合及び翻訳後修飾の部位

人プロテイン C の翻訳後修飾については、Uniprot:P04070 を参照

#### 人プロテインCのGlaドメイン



#### 人プロテインCのマルチドメイン構造



EGF : epidermal growth factor  
Gla :  $\gamma$ -carboxyglutamate

#### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{2074}H_{3213}N_{587}O_{623}S_{31}$

分子量 : 62kDa

#### 5. 化学名（命名法）又は本質

有効成分である人プロテインCは、461個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質(分子量約62kDa)である。

#### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

60202-16-6、TAK-662

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

該当資料なし

#### (2) 溶解性

該当資料なし

#### (3) 吸湿性

該当資料なし

#### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

#### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

#### (6) 分配係数

該当資料なし

#### (7) その他の主な示性値

280 nm における理論吸光係数又はモル吸光係数： $\epsilon_{280}$  (1%) = 14.5

等電点：4.4～4.8

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

|        | 保存条件   | 保存形態       | 保存期間 | 結果  |
|--------|--------|------------|------|-----|
| 長期保存試験 | -20℃以下 | ポリプロピレン製容器 | 3 箇月 | 規格内 |

試験項目：プロテイン C 活性、活性化プロテイン C 活性

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

比色分析法

定量法

ケルダール法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

凍結乾燥注射剤（溶解液付）

#### (2) 製剤の外観及び性状

|     |                                                                                    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|
| 販売名 | セブーロチン静注用 1000 単位                                                                  |
| 剤型  | 注射剤（バイアル）                                                                          |
| 性状  | 本剤は白色～黄白色の塊又は粉末の凍結乾燥製剤であり、添付の溶解液で溶解した場合、無色ないし微黄色の澄明又はわずかに混濁した液となる。                 |
| 外観  |  |

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH 6.7～7.3

浸透圧比 約 1（生理食塩液に対する比）

#### (5) その他

バイアル内：陰圧

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

本剤は、乾燥濃縮人プロテイン C を含む凍結乾燥製剤で、1 バイアル中に下記の成分を含有する。

|      |                                                                                                                                                                                                            |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 販売名  | セブーロチン静注用 1000 単位                                                                                                                                                                                          |
| 有効成分 | 1 バイアル中<br>人プロテイン C を 1000 国際単位含有                                                                                                                                                                          |
| 添加剤  | ヒトアルブミン 80mg、塩化ナトリウム 88mg、クエン酸ナトリウム水和物 44mg、<br>pH 調節剤 適量                                                                                                                                                  |
| 備考   | 人プロテイン C 及びヒトアルブミンは、ヒト血漿に由来する。（採血国：米国、採血の区別：非献血） <sup>注)</sup><br>本剤は製造工程において、ヒト血漿由来成分（ヒトアルブミン及びアンチトロンビン III NF、採血国：米国、採血の区別：非献血） <sup>注)</sup> 、ブタ腸粘膜由来成分（ヘパリンナトリウム）及びマウスハイブリドーマ細胞由来成分（モノクローナル抗体）を使用している。 |

注)「献血又は非献血の区別の考え方」（「IV. 12. その他」の項）参照

(2) 電解質等の濃度

| 成分           | 1mL 当たりの量 |
|--------------|-----------|
| 塩化ナトリウム      | 8.8 mg    |
| クエン酸ナトリウム水和物 | 4.4 mg    |

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

日局 注射用水 10mL

4. 力価

規格値：表示量に対し 80.0%～120.0%（800～1200 IU/バイアル）

5. 混入する可能性のある夾雑物

混入する可能性のある夾雑物は、すべて原薬由来の製造工程由来不純物及び目的物質由来不純物であり、製剤化に伴う工程由来不純物又は目的物質由来不純物は認められなかった。

6. 製剤の各種条件下における安定性

| 試験     | 保存条件      | 保存形態    | 保存期間  | 試験結果 |
|--------|-----------|---------|-------|------|
| 長期保存試験 | 2℃～8℃     | ガラスバイアル | 24 箇月 | 規格内  |
| 加速試験   | 25℃/65%RH | ガラスバイアル | 6 箇月  | 規格内  |

試験項目：性状（凍結乾燥品）、性状（再溶解後）、溶解性、pH、不溶性異物、不溶性微粒子、水分、生物活性、純度試験、無菌

7. 調製法及び溶解後の安定性

本剤の調製法については、「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

## (2) 包装

〈セプーロチン静注用 1000 単位〉

人プロテイン C 1000 国際単位 1 バイアル

溶解液（日本薬局方注射用水） 10mL 1 バイアル添付

トランスファー針 1 本添付

フィルター針 1 本添付

## (3) 予備容量

## (4) 容器の材質

バイアル：ガラスバイアル、ゴム栓、アルミニウムキャップ

添付溶解液：ガラスバイアル、ゴム栓、アルミニウムキャップ

外箱：紙

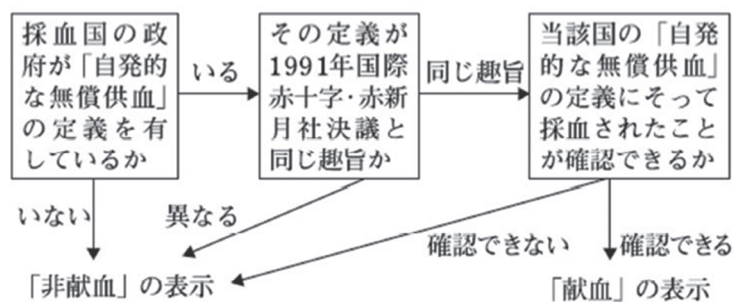
## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

献血又は非献血の区別の考え方

献血又は非献血の区別は製剤の安全性の優劣を示すものではありません。この表示区別は、下記の手順に従って決められています。



## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

先天性プロテイン C 欠乏症に起因する次の疾患の治療及び血栓形成傾向の抑制

○静脈血栓塞栓症

○電撃性紫斑病

＜解説＞

本剤の静脈血栓塞栓症及び電撃性紫斑病に対する治療効果並びに血栓形成傾向の抑制効果は、先天性 PC 欠乏症患者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（400101 試験）において確認されている。また、本邦においては、先天性 PC 欠乏症の日本人患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（TAK-662-1501 試験）で薬物動態、有効性及び安全性が検討されている。

本剤の安全性に関しては、上記臨床試験成績を踏まえて設定した本剤の用法及び用量（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）において安全性に大きな問題は認められず、忍容性は良好であった。

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

活性化プロテイン C 抵抗性の第 V 因子変異を有する患者に対する本剤の効果は期待できない。

＜解説＞

活性化 PC（APC）は、プロテイン S と結合して第 Va 因子及び第 VIIIa 因子を分解し、それにより凝固を抑制する。第 V 因子には APC による分解及び不活化に対する抵抗性を生じる複数の変異が知られており、本遺伝子変異を有する患者では本剤の効果が期待できないことから設定した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

#### 6. 用法及び用量

本剤を添付の注射用水全量で溶解し、緩徐に静脈内に投与する。

〈急性期治療及び血栓形成傾向の抑制における短期補充（周術期、抗凝固療法開始時等）〉

通常、初回は 100～120 国際単位/kg を、次回以降 3 回は 60～80 国際単位/kg を 6 時間毎に投与し、その後は 45～60 国際単位/kg を 6 時間又は 12 時間毎に投与する。なお、患者の状態に応じて、投与量及び投与頻度を適宜増減する。

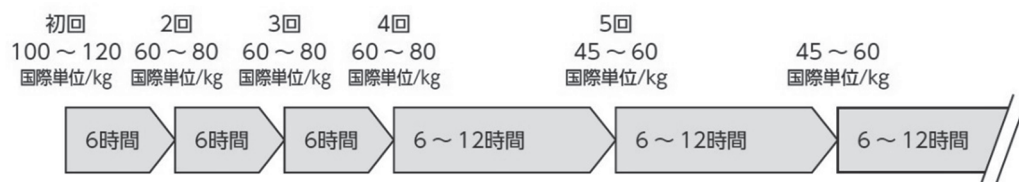
〈血栓形成傾向の抑制における長期補充〉

通常、45～60 国際単位/kg を 12 時間毎に投与するが、短期補充に用いる用法及び用量から開始することもできる。なお、患者の状態に応じて、投与量及び投与頻度を適宜増減する。

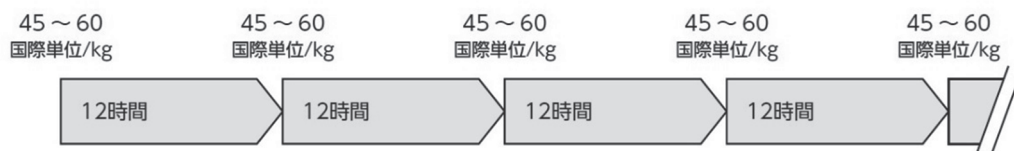
＜解説＞

本剤の用法及び用量は、先天性 PC 欠乏症患者を対象に海外（400101 試験）及び国内（TAK-662-1501 試験）で実施された臨床試験における有効性及び安全性の成績を踏まえて設定した。

### 【急性期治療、短期補充の場合】



### 【長期補充の場合】



## ①急性期治療

### 投与対象：

先天性 PC 欠乏症と診断された患者又は PC 活性が非常に低値である患者（先天性 PC 欠乏症の疑い）で、急性血栓性事象（静脈血栓塞栓症、電撃性紫斑病）を発症している場合

### 投与開始／投与終了の判断時期及び基準：

#### <投与開始時期>

- 先天性 PC 欠乏症患者（又はその疑い）で、皮膚の変色等の急性血栓性事象の徴候が認められた場合。

#### 投与開始時期に関する補足情報

- 先天性 PC 欠乏症の診断を受けていない新生児や乳児期の患者が初めて急性血栓性事象を発症した場合は、通常極めて重篤な症状が急速に進行することから、速やかに PC やプロテイン S 等の血液凝固制御因子活性を測定し、先天性 PC 欠乏症の可能性が疑われる場合には、本剤投与を含む治療を直ちに開始すること。
- 患者又はその家族が患者本人の急性血栓性事象発症初期の徴候を認めた場合には、電話等で主治医へ連絡したうえで、主治医の判断により、患者又はその家族による本剤投与による治療開始が行われる場合もある（自己投与の適用を医師の管理指導のもとで行う場合）。

#### <終了判断時期>

- 急性血栓性事象の症状が消失して状態が安定し、用法及び用量が固定された後は長期補充で本剤投与を継続すること。

## ②短期補充

### 投与対象：

血栓性事象の徴候がない無症状の先天性 PC 欠乏症患者で、急性血栓性事象を発症するリスクが一過性に増加する状況にある場合

具体的には、以下の時点が主な投与対象となる。

- 1) 経口抗凝固薬（ワルファリン）の投与開始時
- 2) 手術又は外科的処置の周術期

## 投与開始／投与終了の判断時期及び基準：

### ＜投与開始時期＞

- 1) ワルファリンの投与を開始する際は、ワルファリン投与前に本剤投与を開始すること。
- 2) 観血的手術を実施する周術期は、術中・術後の止血の適正化のために一般的に経口抗凝固薬の投与の中断が必要とされるため、経口抗凝固薬の中断期間中の血栓症の発症抑制には本剤投与が必要であると考え。経口抗凝固薬としてワルファリンを使用している場合は、ワルファリンの使用中断により凝固因子・凝固制御因子のバランスが崩れ血栓症の発症リスクがより増大すること、またワルファリンの拮抗薬としてビタミン K を使用する場合はさらに血栓症のリスクが高まること、加えて術後にワルファリン投与を再開する際にも血栓症リスクが高まることから知られているため、周術期全体を通して本剤の投与が必要となる。

### ＜終了判断時期＞

- 1) 先天性 PC 欠乏症は遺伝性疾患であり、継続的な PC 補充が必要である。ただし、ワルファリンにより代替する場合は、ワルファリンと本剤を併用し、PC 活性が定常状態に達した後（目安として用法及び用量の固定後 3～4 日目）、PT-INR 値を測定して十分な抗凝固作用が得られていることを確認したうえで本剤の投与終了を判断すること。
- 2) 周術期は、手術又は外科的処置の期間を通して本剤の投与を継続し、本剤の用法及び用量の固定後は長期補充に移行すること。術後にワルファリン投与を再開する際には、本剤の短期補充レジメンを適用すること。

#### ワルファリン投与開始時の一過性の過凝固リスク増加について

ワルファリンは、ビタミン K 依存性の凝固因子と凝固抑制因子の産生を阻害する作用がある。ビタミン K 依存性の凝固抑制因子である PC の半減期は、ビタミン K 依存性の凝固因子（第 II、IX、X 因子）の半減期よりも短いため、ワルファリンの投与開始時には PC 活性が凝固因子よりも速やかに低下する<sup>1)</sup>。その結果、ワルファリンによる抗凝固作用が現れる前に一過性の過凝固状態となると考えられている。そのため、静脈血栓症の治療では、ワルファリンの投与開始時にはヘパリン類を併用すること（ヘパリンブリッジ）が一般的に行われている。特に PC 活性値が非常に低下している先天性 PC 欠乏症患者では、ワルファリン投与開始時にクマリン誘発性皮膚壊死（CISN）の発症リスクが高まることから、PC 補充を行う必要がある。

#### 直接経口抗凝固薬（DOAC）と本剤の併用について

DOAC は、作用メカニズムからは過凝固の懸念はなく、投与開始時にヘパリンブリッジは必要ないとされている<sup>2)</sup>。そのため、DOAC 投与開始時に本剤併用の必要性は低いと推察されるが、現在までに先天性 PC 欠乏症患者への DOAC の使用報告は数例に限られていることから、本剤投与との併用に関するエビデンスは確立していない。

## ③長期補充

### 投与対象：

血栓性事象の徴候がない無症状の先天性 PC 欠乏症と診断された患者又は PC 活性が非常に低値で先天性 PC 欠乏症の疑いがある場合

投与開始／投与終了の判断時期及び基準：

＜投与開始時期＞

先天性 PC 欠乏症患者は PC 活性が非常に低値で凝固亢進状態にあることから、急性血栓性事象を発症する前にできるだけ速やかに本剤による PC 補充を開始すること。

＜終了判断時期＞

先天性 PC 欠乏症は遺伝性疾患であり、現在選択可能な根治治療は肝移植とされている。継続的な PC 補充が必要な場合、本剤の投与終了は想定していない。しかし、本剤の投与を終了する場合は、短期補充に記載した基準により投与を終了すること。

妊娠中から産褥期までの注意事項

一般的に妊娠から分娩、産褥期までの一連の期間において、母体の血栓塞栓性事象発現のリスクが高まることが知られている。期間中は一貫して血栓形成傾向の抑制のために PC 補充等を行う必要がある。

新生児期や乳幼児期の速やかな治療開始の重要性

先天性 PC 欠乏症は遺伝性疾患であり、現時点で利用可能な根治療法は肝移植のみとされている。したがって、新生児期や乳幼児期に先天性 PC 欠乏症と診断された場合、重篤な血栓性事象発症に至る前に、速やかに本剤の長期補充の投与を開始することが望ましいと考えられる。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、米国で承認されている用法及び用量と同様に設定していることから、米国で承認されている用法及び用量の設定根拠、及び本剤の用法及び用量を米国で承認されている用法及び用量と同様に設定した根拠を以下に示す。

(米国で承認されている用法及び用量は「X II. 1. 主な外国での発売状況」の項参照)

●米国で承認されている用法及び用量の設定根拠

米国で承認されている用法及び用量は、有効性評価に用いた 4 試験（400101 試験、RDC-IMAG-039-041 試験、400501 試験及び 400701 試験）で設定された用法・用量及び投与実績、並びにこれまでに得られている以下の知見に基づき設定された。

- ・本剤の投与量は各患者の PC 活性に基づき調整すべきである。PC 活性は合成基質法を用いて測定することが推奨される。
- ・PC 活性は、初回投与時に 100%を達成し、その後の治療中は 25%以上を維持すべきである。本剤の回収率及び半減期を求めるための初回投与量は 60～80 国際単位/kg が推奨される。
- ・急性血栓性事象の治療の場合、初回投与後の PC 活性のピーク値は基準値上限の 100%～150% が望ましく、基準値上限の約 2 倍である 300%を超えないようにする。トラフ値は基準値下限である 65%が望ましく、25%を下回ってはならない。PC 活性は、患者の状態が安定するまで 6 時間間隔で測定し、その後は 1 日 2 回測定する。さらにその後は毎投与前に測定する。なお、急性血栓性事象を発現した患者では、PC の消費が最大で 9 国際単位/kg/h 増加することが示唆されている。そのため、PF や皮膚壊死を伴う急性血栓症などの特定の臨床状態では、PC 活性の上昇が抑えられ、本剤の半減期が短くなる可能性があることに留意する。
- ・IMAG-098 試験の 12 歳未満の患者では、12 歳以上の患者に比べ、半減期の中央値が短かった。反応に個人差があることから、本剤投与後は定期的に凝固パラメータを確認すべきである。

- ・長期的な経口抗凝固療法に移行する場合、経口抗凝固療法開始時は一過性に PC 活性が低下することから、PC 補充療法は抗凝固療法の確立後に中止する。また、経口抗凝固療法の開始時は、最初から標準の負荷投与を使用するのではなく、低用量から開始して、徐々に調整することが望ましい。
- ・本剤による PC 補充療法を受けている患者において、血栓症リスクが増加した場合（感染症、外傷又は外科的処置等）は、PC 消費が亢進する可能性があるため、より高いトラフ値が必要となる可能性がある。

#### ●国内での用法及び用量を米国で承認されている用法及び用量と同様に設定した根拠

本邦では、ホモ接合体又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症の日本人患者を対象とした本剤の PK、安全性及び忍容性を評価する第 I/II 相非盲検単回投与試験及び継続試験（TAK-662-1501 試験）を実施した。

TAK-662-1501 試験の PK 試験パートは、海外第 II/III 相薬物動態試験（IMAG-098 試験）の非日本人と本試験の日本人で PK（PC 活性）の類似性を示す目的で実施したものの、一部の被験者で PC 活性が高値を示すなど、PK の個人差が大きく、当初の目的であった PK の類似性について明確な結論は得られなかった。

しかしながら、TAK-662-1501 試験の継続試験パートで得られた本剤の有効性及び安全性データ、並びに以下の点を考慮し、本邦においても米国と同様に、用法及び用量を設定し、患者個別に用法及び用量を調節することが適当と考えた。

#### (1) 本剤の用量は、患者個々の血漿中 PC 活性に基づいて最適化するため、PK の個人差は問題としないと考えられる。

本剤の PK パラメータは患者の年齢、血栓性事象発現時の臨床像等、様々な要因の影響を受けると考えられ、実際、日本人及び非日本人のいずれにおいても本剤投与後の PC 活性には大きなばらつきが認められた。この PK パラメータの個人差は民族的な要因に基づく差ではないと考えられる。米国及び欧州の添付文書では、PC 活性と本剤投与量の目安表等の提示はしておらず、個々の患者の血漿中 PC 活性に基づいて、ピーク時の PC 活性として 100%、トラフ時は 25%を目標にして用法及び用量を調節するという注意喚起がなされている。そのため、本邦においても、目安表等の提示はせずに個々の患者の状態と血漿中 PC 活性に基づいて主治医が用法及び用量を個別に最適化することが望ましいと考える。

#### (2) 本剤は投与後の血漿中 PC 活性が一定以上になれば有効性を発揮すると考えられ、PC 活性の一過性の高値は本剤の有効性に影響しないと考えられる。

本剤の有効性は血漿中 PC 活性に依存し、健康成人の標準的な PC 活性を 100%とした場合に、治療後のピーク値を 100%、トラフ値を 25%以上に PC 活性を維持することが望ましいとされる。国内外の薬物動態試験の結果、一部の日本人患者は非日本人患者に比べて PC 活性が高くなる可能性が示唆されたが、有効性の観点からは PC 活性が一定以上になれば海外で得られた有効性と同等の効果が得られると期待される。なお、PC 活性が 20%～25%未満になると患者の血栓症のリスクが増大するとの報告があることから、PC 活性を一定以上に維持する必要があると考えられる<sup>3,4,5)</sup>。

#### (3) 本剤の有効成分である PC は内因性物質かつ APC の前駆体であり、血漿中 PC 活性が一過性に高値になっても安全性上の問題はないと考えられる。

上述のとおり、本剤の用法及び用量は患者の血漿中 PC 活性測定に基づいて個別に決定されるため、PK の個人差は克服できると考えるが、初回投与時は一部の患者で想定以上に血漿

中 PC 活性が上昇する可能性が考えられる。ただし、本剤が抗凝固活性を発揮する際は、内皮細胞表面のトロンビン／トロンボモジュリン複合体による PC 活性化や、補酵素であるプロテイン S の存在など複数の要因の関与があるため、血漿中 PC 活性のみが一過性に高値になってもそれが直ちに安全性上の問題を引き起こすとは考えにくい。実際に本試験の PK 試験パートで 5 例に本剤 80 国際単位/kg を投与した結果、2 例で非日本人（IMAG-098 試験）より高値の PC 活性が確認されたが、安全性上の大きな問題はみられず、良好な忍容性が得られている。少数例での検討であるため結果の解釈には限界があるものの、PK 試験パートでみられた有害事象（紫斑及び発熱が各 1 例）は本剤の海外臨床試験でもみられている事象であり、日本人特有の安全性の問題は認められていない。

また、本剤の過量投与による安全性上のリスクについては報告がなく、海外臨床試験及び海外での市販後経験においても血漿中 PC 活性が高値になったことによる安全性上の懸念はみられていない。

また、日本人の先天性 PC 欠乏症患者に対して米国と同様の用法及び用量で投与を行った場合に一時的に PC 活性が高値となる可能性は否定できないが、海外臨床試験において最大 4.85IU/mL まで PC 活性が上昇した症例が認められており、その症例を含め、3.0IU/mL 超となった場合であっても特筆すべき副作用等は認められていない。加えて、PK の個人差から想定される PC 活性の上限を考慮しても、これまで臨床試験で確認されている PC 活性の最大値を超える可能性は低いと考えられる。

- (4) 米国の承認用量と同じ本剤 100～120IU/kg の用量範囲でオンデマンド治療を行った日本人 3 例で本剤の有効性が確認されており、特記すべき有害事象は認められていない。

投与方法・試験結果については、「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験①国内多施設共同第 I / II 相試験（TAK-662-1501 試験）」の項参照。

少数例での検討であるため結果の解釈には限界があるものの、安全性に大きな問題は認められず、有効性が示されているため、本剤は先天性 PC 欠乏症の日本人患者における急性血栓性事象の治療に有用と考えられる。

- (5) データカットオフ日※までに米国の承認用量と同じ本剤の用量範囲で日本人 1 例が短期補充を受け、短期補充中に PF/CISN エピソード及び血栓塞栓性事象の合併症は見られず、特記すべき有害事象は認められていない。

データカットオフ日※までに日本人 1 例が米国の承認用量と同じ本剤 45～120 国際単位/kg の用量範囲で短期補充を受けた。短期補充中に PF/CISN 及び血栓塞栓性事象の合併症はみられなかった。また、短期補充期間中に新たに発現した有害事象はみられなかった。

※2 回目の中間解析のためのデータカットオフ日

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤の投与量、投与頻度及び投与期間は、プロテイン C 活性を含む患者の状態に基づいて決定すること。
- 7.2 急性期治療又は短期補充を行う場合、初回投与後のピーク値のプロテイン C 活性の目標を 100% とし、実際に測定された初回投与後のピーク値のプロテイン C 活性に基づき、以降の投与量を調整すること。また、望ましい抗凝固効果が得られるまでは、症状が消失した場合も含め、本剤の投与を継続すること。
- 7.3 原則として、本剤投与中はトラフ値のプロテイン C 活性を 25% 超に維持すること。急性血栓症、電撃性紫斑病、皮膚壊死等の急性血栓性疾患を発症している場合、本剤の半減期が通常よりも短くなるおそれがあるため、患者の状態が安定するまでトラフ値のプロテイン C 活性をモニタリングすること。
- 7.4 血栓症のリスクが増大する状況（感染症、外傷、外科的処置等）では、より高いプロテイン C 活性が必要となる可能性がある点に留意すること。
- 7.5 本剤を投与する際は最大 2mL/分 の速度で緩徐に投与すること。ただし、体重 10kg 未満の小児には、0.2mL/kg/分 を超えない速度でより緩徐に投与すること。

##### <解説>

7.1 本剤の投与量、投与頻度及び投与期間は、PC 活性を含む患者の状態に基づいて決定する必要があることから設定した。

7.2、7.3

##### ①本剤投与後の PC 活性測定タイミング・用量調整

本剤の投与量、投与頻度及び投与期間は、PC 活性や経口抗凝固薬の併用の有無に基づき決定すること。PC 活性は PROC 遺伝子変異の種類により異なることにも留意すること。また、用量調整は、「V. 3. 用法及び用量」の項に記載されている用量の範囲で行うこと。なお、用量変更後は再度定常状態に達した後にトラフ値を確認し、用量設定が適切かを確認すること。

患者の状態は、血液凝固系検査（トロンビン-アンチトロンビン複合体、プロトロンビンフラグメント 1+2、D-dimer、可溶性フィブリン等）の測定を必要に応じて行い、正確に把握すること。

##### <初回投与時>

- 初回投与量は、「V. 3. 用法及び用量」の項に記載の投与量の範囲で患者の状態に応じて決定すること。
- 急性期治療又は短期補充を行う場合、初回投与後のピーク値の PC 活性の目標を 100% とすること。患者の年齢や臨床状態によって、PC 補充に対する反応性のばらつきが大きいことや、急性期においては血栓症の重症度により PC 消費が亢進することを考慮し、初回投与後の PC 活性のピーク値を本剤の投与終了直後から 30 分後までの間に測定すること。PC 活性を院外で測定する場合は、結果が得られるまでに通常数日間の時間を要するため、「V. 3. 用法及び用量」の項の記載に従い投与を行うこと。初回投与後のピーク値が得られ、PC 活性が 100% を下回っていた場合には、用量の増量を検討すること。（「急性期治療又は短期補充の場合の PC 活性測定タイミング」の図参照）
- 国内外臨床試験では認められていないものの、本剤の重要な潜在的リスクとしてインヒビターの発生がある。インヒビターの発生が疑われる場合（本剤投与中に効果の減弱や増分回収率の大幅な低下が認められた場合）の比較対照とするために、本剤投与開始前や初回投与直後の PC 活性と PC 抗原量の測定が推奨される。なお、新生児から乳幼児期の PC 抗原量と PC 活性は、ビタミン K 依存性凝固因子・凝固抑制因子の産生が未成熟であるために対照として適さないことがある。

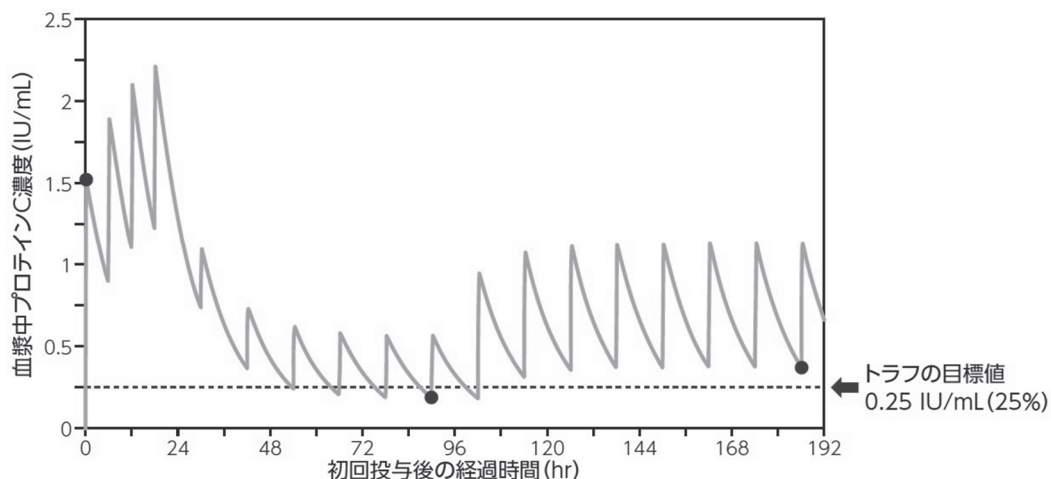
## ＜2回目以降の投与時＞

- 血栓症の発症抑制に有効な PC 活性値は 25%とされていることから、早期に本剤のトラフ値における PC 活性値 25%超を達成し、維持するように投与すること。
- 急性期治療、短期補充又は長期補充において、用法及び用量を固定してから 3～4 日目を目安に定常状態のトラフ値の PC 活性が 25%超であることを確認し、それ以降も必要に応じてトラフ値の PC 活性が 25%超であることをモニタリングすること。トラフ値は本剤の投与直前に測定し、測定結果に基づいて、適宜用法及び用量を調整すること。（「急性期治療又は短期補充の場合の PC 活性測定タイミング」「長期補充の場合の PC 活性測定タイミング」の図参照）
- 国際血栓止血学会（ISTH）のガイドライン<sup>6)</sup>では、急性期の症状改善後は投与量と投与頻度を漸減できる旨が記載されており、患者の臨床状態により用量調整が可能であると考えられる。また、同ガイドラインでは、本剤の長期補充かつビタミン K 拮抗薬との併用時には、患者の臨床状態が長期にわたって安定である場合に、PT-INR と D-dimer を注意深く確認しながら本剤の投与量と投与頻度を漸減していくことが妥当であること、急性血栓性事象の発症を抑制できる本剤の最低用量は不明で患者ごとに異なる可能性があることが記載されている。このことから、本剤の長期補充かつビタミン K 拮抗薬との併用時には、トラフ値の PC 活性を 25%より低い数値で維持して血栓形成傾向を抑制することも可能であると考えられる。
- インヒビターの発生が疑われる場合（本剤投与中に効果の減弱や増分回収率の大幅な低下が認められた場合）は、PC 活性と PC 抗原量を測定し、投与開始前や初回投与直後の値と比較するなどして、インヒビターの発生を検討すること。

### 本剤と抗凝固療法の併用時にトラフ値の PC 活性を 25%未満でコントロールした事例

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（400101 試験）では、長期補充を目的とした Part 3 で 8 例に対して本剤が投与された。8 例中 1 例（0 歳男性）は、289 日間の長期補充投与期間を通して、先天性 PC 欠乏症に対する治療目的で抗凝固薬（エノキサパリン及びヘパリン）が併用されていた。本症例は、長期補充レジメンとして、投与開始時の用量は 55 国際単位/kg、その後 50～60 国際単位/kg で適宜増減しながら 1 日 1 回投与を継続し、長期補充期間中のトラフ値の PC 活性値は一貫して 25%未満 [12～20 IU/dL (12～20%)] であった。長期補充期間中に電撃性紫斑病や CISN の発症はみられなかった。

## 急性期治療又は短期補充の場合の PC 活性測定タイミング



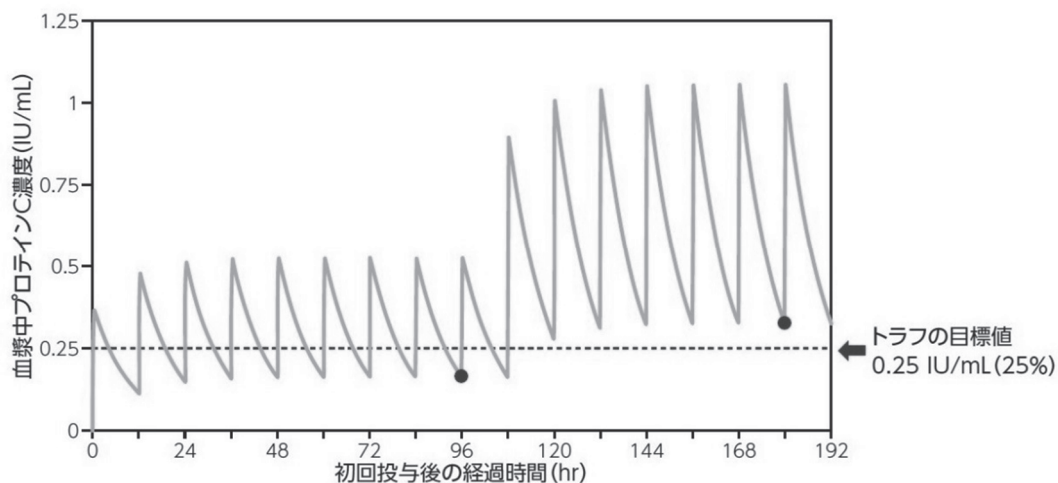
### ●PC 活性測定タイミング

初回投与後のピーク値：本剤の投与終了直後から 30 分経過後までの間に測定。

定常状態でのトラフ値：用法及び用量を固定後 3～4 日目を目安に、本剤の投与直前に測定。

図は、当初の用法及び用量を固定後 3 日目に測定したところ、トラフの目標値（0.25IU/mL）を下回ったため、次回投与から適切に増量し、用法及び用量変更後から 3～4 日目に再度トラフ値を測定し、有効濃度に維持されていることを確認したケースを例示している。

## 長期補充の場合の PC 活性測定タイミング



### ●PC 活性測定タイミング

定常状態でのトラフ値：投与開始後、あるいは用法及び用量変更後 3～4 日目を目安に、本剤の投与直前に測定。

図は、当初の用法及び用量で投与開始 4 日目に測定したところ、トラフの目標値（0.25IU/mL）を下回ったため、次回投与から適切に増量し、用法及び用量変更後からさらに 3 日目に再度トラフ値を測定し、有効濃度に維持されていることを確認したケースを例示している。

## ②基準値上限を超えた場合の PC 活性測定・用量調整

PC 活性の測定値が測定検査機関の定量上限値を超える可能性がある。本剤の用量調整には正確な PC 活性値が必要なため、検査機関に PC 活性の測定を依頼する際には、以下の点を伝えること。

- 検体の PC 活性値が定量上限値を超える可能性があること
- もし定量上限値を超えた場合は、「>150」等の記載による報告ではなく、希釈再測定を実施して PC 活性値を数値として報告してもらうこと

用量調整は、PC 活性値の測定結果に基づき、「**V. 3. 用法及び用量**」の項に記載されている用量を上回らない範囲で行うこと。

7.4 血栓症のリスクが増大する状況下では、無症状であるものの血液凝固バランスが一時的に過凝固に傾き、PC の欠乏状態が亢進するため、より高い PC 活性が必要となる可能性があることから、本剤の米国添付文書及び欧州添付文書の記載に基づき設定した。

7.5 本剤の投与速度は、最大で 2mL/分とすること。ただし、体重 10kg 未満の小児では、0.2mL/kg/分を超えないようにすること。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

| 資料区分 | 地域相            | 試験番号             | 対象患者・症例数                                                                                                                                                                                            | 主な試験目的                | 試験デザイン                                     |
|------|----------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------|
| 評価   | 国内<br>I / II   | TAK-662-1501     | ホモ又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症の日本人患者 5 例（体重 $\geq 8\text{kg}$ ）                                                                                                                                            | PK<br>安全性<br>有効性      | 前向き<br>多施設共同<br>非無作為化<br>非対照<br>非盲検        |
| 評価   | 海外<br>II / III | 400101           | 先天性 PC 欠乏症患者 18 例<br>（投与例は 15 例。Part 間重複あり）<br>内訳<br>Part 1（急性期投与パート）：11 例<br>Part 2（短期補充パート）：3 例<br>Part 3（長期補充パート）：8 例                                                                            | 有効性<br>安全性            | 前向き<br>多施設共同<br>非無作為化<br>非盲検               |
| 評価   | 海外<br>II / III | IMAG-098         | ホモ又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症患者 13 例（体重 $\geq 8\text{kg}$ ）                                                                                                                                               | PK<br>安全性             | 前向き<br>多施設共同<br>非無作為化<br>非対照<br>非盲検        |
| 参考   | 海外             | RDC-IMAG-039-041 | 重度先天性 PC 欠乏症患者、又はヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症患者若しくは後天性／その他の PC 欠乏症患者 79 例<br>内訳<br>039 試験：34 例<br>041 試験：4 例<br>コンパッションネートユース：41 例<br>内訳（PC 欠乏症の診断結果別）<br>先天性 PC 欠乏症：22 例<br>単純ヘテロ接合体、後天性、その他又は不明の PC 欠乏症：57 例 | 有効性<br>安全性            | 多施設共同<br>非盲検<br>後ろ向き研究                     |
| 参考   | 海外             | 400501           | 重度先天性 PC 欠乏症患者 11 例                                                                                                                                                                                 | 投与量<br>治療成績<br>有害事象   | 多施設共同<br>非盲検<br>後ろ向き研究                     |
| 参考   | 海外             | 400701           | 重度の先天性及び後天性 PC 欠乏症患者 43 例<br>内訳<br>先天性 PC 欠乏症：25 例<br>後天性 PC 欠乏症：18 例                                                                                                                               | 診断情報<br>治療レジメン<br>安全性 | 前向き<br>多施設共同<br>非盲検<br>非介入<br>市販後レジストリ観察研究 |

注意：本剤の承認された用法及び用量については、「V. 3. 用法及び用量」の項参照

### (2) 臨床薬理試験

国内多施設共同第 I / II 相試験（TAK-662-1501 試験）の PK パートにおいて本剤の静脈内投与は忍容性が良好であり、安全性に大きな問題はみられなかった。（「V. 5. (4) 1) ①国内多施設共同第 I / II 相試験（TAK-662-1501 試験）」の項参照）

### (3) 用量反応探索試験

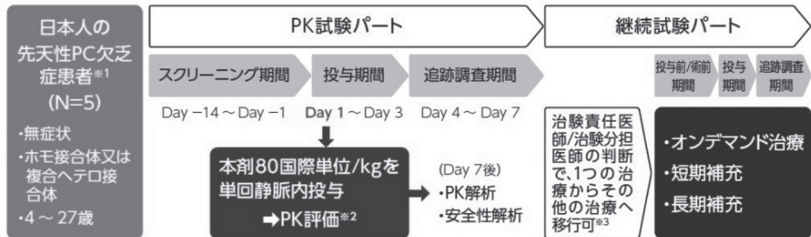
「V. 3. (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠」の項参照

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国内多施設共同第 I / II 相試験 (TAK-662-1501 試験)<sup>7)</sup>

■試験概要

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目的     | 先天性 PC 欠乏症の日本人患者における本剤の無症状患者での薬物動態 (PK)、及び安全性・忍容性、有効性を検討する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 試験デザイン | 多施設共同、非無作為化、非対照、非盲検、単回投与試験 (PK 試験パート)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 対象     | ホモ接合体又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症の日本人患者 5 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 方法     | <p>本剤の PK、安全性及び忍容性を評価する PK 試験パート、及びそれに続く継続試験パートで構成された。</p> <p><b>PK 試験パート</b></p> <p>PK 試験パートは、2 週間のスクリーニング期間 (Day-14~Day-1)、3 日間の投与期間 (Day1~Day3)、及び 4 日間の追跡調査期間 (Day4~Day7) で構成された。</p> <p>Day1 に人プロテイン C として 80 国際単位/kg を単回静脈内点滴投与し、PK 評価用の血液検体を投与直前、並びに投与 0.5、1、2、4、8、12、24 及び 36 時間後に採取した。PK 及び安全性の解析は、すべての被験者が Day7 の来院を完了した後に実施した。</p> <p><b>継続試験パート</b></p> <p>PK 試験パートを完了した被験者は、治験責任医師/治験分担医師の判断により、本剤の投与を継続できることとした。継続試験パートでは、以下の 3 つの治療法が選択可能であり、治験責任医師/治験分担医師の判断で、1 つの治療法からその他の治療へ移行することも可とした。</p> <p><b>オンデマンド治療</b></p> <p>電撃性紫斑病、クマリン誘発性皮膚壊死 (CISN) /ワルファリン誘発性皮膚壊死 (WISN) 及び／又はその他の急性血栓塞栓症エピソードがみられた被験者を対象とした。投与前期間、投与期間及び追跡調査期間で構成された。</p> <p><b>短期補充</b></p> <p>術前に本剤の短期補充が必要な被験者を対象とした。術前期間、投与期間及び追跡調査期間で構成された。</p> <p><b>長期補充</b></p> <p>本剤の長期補充が必要な被験者を対象とした。投与前期間、投与期間及び追跡調査期間で構成された。</p>  <p>※1 PC 含有製品による補充を受けていた場合は、最後の補充を Day 1 の本剤投与の 36 時間前までに実施することとした。その他の予防投与 (経口抗凝固薬等) は、試験期間を問わず実施可とした。</p> <p>※2 血液検体を投与直前、並びに投与 0.5、1、2、4、8、12、24 及び 36 時間後に採取した [投与 36 時間後までの採取は年齢 (特に小児での実施可能性) を考慮して変更可とした]。</p> <p>※3 国内承認外である低用量症例が含まれる。</p> |

注意：本剤の承認された用法及び用量については、「V. 3. 用法及び用量」の項参照

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主な選択基準 | <p><b><u>PK 試験パート</u></b><br/> 以下の条件のすべてを満たす者を PK 試験パートの対象とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・先天性 PC 欠乏症（ホモ又は複合ヘテロ接合体）と診断された者</li> <li>・無症状である者</li> <li>・経口抗凝固薬の投与は許容される</li> <li>・男性又は妊娠若しくは授乳していない女性で性的活動がある場合は、本試験実施計画書の該当する避妊法の要件を遵守することに同意する者。又は、女性で妊娠の可能性がない者。スクリーニング来院時の妊娠検査の結果が陰性であることが確認されていること</li> </ul> <p><b><u>継続試験パート</u></b><br/> 以下の条件のすべてを満たす者を継続試験パートの対象とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本試験（TAK-662-1501 試験）の PK 試験パートに参加した者</li> <li>・以下のいずれかに該当する者 <ul style="list-style-type: none"> <li>a) PF、CISN/WISN 及び／又はその他の急性血拴塞栓症エピソードと診断され、オンデマンド治療のみ行う者</li> <li>b) 周術期における短期補充として本剤の投与が必要な者</li> <li>c) 長期補充として本剤の投与が必要な者</li> </ul> </li> </ul>                                                                |
| 主な除外基準 | <p><b><u>PK 試験パート</u></b><br/> 以下の条件のいずれかに抵触する者は PK 試験パートの対象から除外した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・治験薬の作用若しくは体内動態、臨床評価、又は臨床検査値の評価に影響を及ぼす可能性のある、疾患又は再発性疾患を有する者</li> <li>・体重が 8kg 未満の者</li> <li>・重篤な肝機能障害と治験責任医師により判断された者</li> <li>・治験薬投与前 2 週間以内に血拴症を発症した者</li> <li>・治験薬投与前 60 日以内に本剤以外の他の治験薬の投与を受けた者</li> <li>・身体的、精神的疾患の現病歴若しくは関連する既往歴がある、又は何らかの内科的疾患があるために治療を必要とするか本試験を完全に完了する可能性が低いと考えられる者。又は、治験薬若しくは試験手順による過度のリスクを示す何らかの状態を有する者</li> </ul> <p><b><u>継続試験パート</u></b><br/> PK 試験パートの参加者で、以下の条件のいずれかに抵触する者は、継続試験パートの対象から除外した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本試験（TAK-662-1501 試験）の PK 試験パート参加中に、被験者の安全性又は治療に影響を及ぼす可能性がある重篤な病状が新たにみられた者</li> <li>・他の治験薬又は医療機器の臨床試験に参加する予定がある者</li> <li>・妊娠する可能性のある女性の場合、許容される避妊法の実施に同意しない者</li> </ul> |

注意：本剤の承認された用法及び用量については、「V. 3. 用法及び用量」の項参照

|                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>投与方法・<br/>投与量及び<br/>投与期間</p> | <p><b>PK 試験パート</b><br/>Day1 に本剤 80 国際単位/kg を 15 分かけて単回静脈内投与した。<br/>投与速度：<br/>・体重 10kg 未満の場合、0.2mL/kg/分を超えない速度<br/>・体重 10kg 以上の場合、最大 2mL/分</p> <p><b>継続試験パート</b><br/>治療法ごとに、以下を参考に、治験責任医師/治験分担医師の判断で投与を実施した。投与速度は PK 試験パートと同様とした。</p> <p><b>オンデマンド治療</b><br/>急性エピソードが発生した場合、本剤 100～120 国際単位/kg を静脈内投与する。その後 6 時間ごとに本剤 60～80 国際単位/kg を 3 回投与し、さらにその後、非壊死性病変が消失するまで、及び／又は血栓症の症状が安定するまで（血栓性イベントの場合）、6 又は 12 時間ごとに本剤 45～60 国際単位/kg を投与する。本剤の投与は、急性エピソードの症状改善後に中止する。</p> <p><b>短期補充</b><br/>・抗凝固療法中の被験者の予定手術の場合、手術前に抗凝固療法から本剤に切り替えられるまでに、本剤 100～120 国際単位/kg を 1 日 1 回静脈投与で開始する。<br/>・抗凝固療法（ワルファリン）投与中の被験者の緊急手術の場合、抗凝固作用の中和を目的としたビタミン K の投与後に本剤 100～120 国際単位/kg を投与する。</p> <p>いずれの場合も、手術開始 15 分前に本剤 60～80 国際単位/kg を投与し、手術開始後 24 時間は同用量を 6 時間ごとに投与する。手術開始 24 時間後から 48 時間後は本剤 45～60 国際単位/kg を 1 日 3 回、48 時間後以降は同用量を 1 日 2 回投与する。本剤の 1 日 2 回投与は、抗凝固薬の投与を開始し、抗凝固療法の適切なレベルが達成されたと治験責任医師/治験分担医師により判断されるまで継続する。</p> <p><b>長期補充</b><br/>本剤 45～60 国際単位/kg を 1 日 2 回投与する。<br/>なお、本試験では長期補充を実施した被験者はいなかった。</p> |
| <p>評価項目及び<br/>評価基準</p>          | <p><b>〔主要評価項目〕</b><br/><b>薬物動態</b><br/>・PC 活性<br/>・PK パラメータ [<math>t_{1/2}</math>、IR、IVR、AUC、<math>C_{max}</math>、<math>t_{max}</math> 等]<br/><b>〔副次評価項目〕</b><br/><b>安全性</b><br/>・治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度<br/>・バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）、身体診察<br/><b>有効性（継続試験パート）</b><br/>・オンデマンド治療：電撃性紫斑病、CISN/WISN エピソード及び／又はその他の血栓塞栓性事象に対する治療の評価（effective、effective with complication 又は not effective）（スケールの定義は後出の表参照）<br/>・短期補充：本剤の短期補充下で電撃性紫斑病エピソード又は血栓塞栓性事象の発現を認めなかった手術及びその他治療の割合<br/>・長期補充：本剤の長期補充下で発現した電撃性紫斑病及び／又は血栓症エピソードの件数</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

注意：本剤の承認された用法及び用量については、「V. 3. 用法及び用量」の項参照

|      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 解析計画 | <p><b>薬物動態：PK パラメータ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤を1回以上投与され、投与後に採取した本剤の測定可能な血中濃度検体が十分な数あり、重大な治験実施計画書からの逸脱／治験実施計画書の違反又はPKに重大な影響を及ぼすと考えられる事象が認められなかったすべての被験者をPK解析対象集団に含めた。</li> <li>・ノンコンパートメント法で算出し、記述統計量を用いて要約した。</li> </ul> <p><b>有効性</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・継続試験パートで本剤を1回以上投与されたすべての被験者を有効性解析対象集団に含めた。</li> <li>・オンデマンド治療：電撃性紫斑病、CISN/WISN エピソード及び／又はその他の血栓塞栓性事象の治療効果を、有効性の評価スケールを用いて、effective、effective with complication 又は not effective で評価した。治療効果の一覧を作成し、記述統計量を用いて要約した。</li> <li>・短期補充：短期補充中の電撃性紫斑病及び／又は血栓症エピソードを伴わない外科的エピソードの割合を算出することとした。電撃性紫斑病又は血栓塞栓症の合併症の一覧を作成し、記述統計量を用いて要約することとした。</li> <li>・長期補充：長期補充中の電撃性紫斑病及び／又は血栓症エピソードの発現数、並びに1ヵ月ごとの電撃性紫斑病及び／又は血栓症エピソードの発現割合を算出することとした。電撃性紫斑病及び／又は血栓症エピソードの一覧表を作成し、記述統計量を用いて要約することとした。</li> </ul> <p><b>安全性</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤を1回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団に含めた。</li> </ul> |
| 試験期間 | <p>PK 試験パート</p> <p>2021年9月～2022年3月（PK試験パートのデータカットオフ）</p> <p>継続試験パート</p> <p>本剤が薬事承認され、各実施医療機関で使用可能となるまで、又は継続試験パートで治験終了となるまで</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

※本試験は、PK試験パート及び継続試験パートから構成される試験である。継続試験パートは現在、実施中であり、2回目の中間解析のためのデータカットオフ日までの成績を記載した。

## ■被験者背景

### 患者背景

|                                 | PK 試験パート (N=5)     | 継続試験パート (N=5)      |
|---------------------------------|--------------------|--------------------|
| 年齢、歳<br>中央値（最小値、最大値）            | 15.0 (4, 27)       | 15.0 (4, 27)       |
| スクリーニング時の体重、kg<br>中央値（最小値、最大値）  | 20.50 (20.2, 64.4) | 20.50 (20.2, 64.4) |
| PC 欠乏症診断からの期間、年<br>中央値（最小値、最大値） | 15.50 (3.3, 27.4)  | 15.50 (3.3, 27.4)  |
| 診断時の PC 活性、%<br>平均値±標準偏差        | 8.54±3.848         | 8.54±3.848         |
| 遺伝子変異、n (%)                     |                    |                    |
| ホモ接合体                           | 1 (20.0)           | 1 (20.0)           |
| 複合ヘテロ接合体                        | 4 (80.0)           | 4 (80.0)           |

注意：本剤の承認された用法及び用量については、「V. 3. 用法及び用量」の項参照

## ■薬物動態 [主要評価項目]

### PK 試験パート

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」の項参照

## ■有効性

### 継続試験パート

(a) オンデマンド治療：電撃性紫斑病、CISN/WISN エピソード及び／又はその他の血栓塞栓性事象に対する治療の評価 [副次評価項目]

データカットオフ日までにオンデマンド治療を受けた 4 例で 8 件（初回急性エピソード 4 件、2 回目以降の急性エピソード 4 件）の治療が実施された。本剤 100～120 国際単位/kg が単回又は 2 回投与され、治験責任医師により治療効果はいずれも effective と評価された。初回急性エピソード 4 件の消失までの期間の平均値（標準偏差）は 2.00（±0.816）日、2 回目以降の急性エピソード 4 件の消失までの期間の平均値は 2.75（±2.217）日であった。

(b) 短期補充：本剤の短期補充下で電撃性紫斑病エピソード又は血栓塞栓性事象の発現を認めなかった手術及びその他治療の割合 [副次評価項目]

データカットオフ日までに 1 例 1 件で短期補充投与として、本剤 58～116 国際単位/kg が 6～28 時間毎に 14 回投与され、短期補充期間（7 日間）中に電撃性紫斑病/CISN エピソード及び血栓塞栓性事象はみられなかった。

(c) 長期補充：本剤の長期補充下で発現した電撃性紫斑病及び／又は血栓症エピソードの件数 [副次評価項目]

データカットオフ日までに長期補充を実施した被験者はいなかった。

### スケールの定義

|                             | 本剤群                                                                                         |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Effective                   | 皮膚病変の安定化及び縮小、又は血栓の安定化                                                                       |
| Effective with complication | Effective であるが、以下のいずれかの事象を伴う<br>・ 本剤の投与量又は投与頻度の変更に至った副作用<br>・ 本剤の投与中止に至った副作用<br>・ 病原性ウイルス感染 |
| Not effective               | その他すべて                                                                                      |

注意：本剤の承認された用法及び用量については、「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照

## ■安全性

### (a) 有害事象

#### ●治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度〔副次評価項目〕

##### PK 試験パート

被験者 5 例中 2 例（40.0％）に有害事象が認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 1 例（20.0％）に 1 件（発熱）であった。

##### 継続試験パート

オンデマンド治療及び短期補充を受けた被験者 5 例中 3 例（60.0％）に有害事象が認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった。

#### すべての有害事象

| 器官別大分類（SOC）<br>有害事象名（基本語：PT） | 例数（％）件数   |
|------------------------------|-----------|
| PK 試験パート（N＝5）                |           |
| すべての有害事象                     | 2（40.0） 2 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態            | 1（20.0） 1 |
| 発熱                           | 1（20.0） 1 |
| 皮膚および皮下組織障害                  | 1（20.0） 1 |
| 紫斑                           | 1（20.0） 1 |
| 継続試験パート（N＝5）                 |           |
| すべての有害事象                     | 3（60.0） 6 |
| 感染症および寄生虫症                   | 2（40.0） 3 |
| 上咽頭炎                         | 2（40.0） 2 |
| 口腔ヘルペス                       | 1（20.0） 1 |
| 傷害、中毒および処置合併症                | 1（20.0） 1 |
| 挫傷                           | 1（20.0） 1 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害                | 1（20.0） 1 |
| 呼吸不全                         | 1（20.0） 1 |
| 皮膚および皮下組織障害                  | 1（20.0） 1 |
| 褥瘡性潰瘍                        | 1（20.0） 1 |

PK 試験パート：MedDRA/J ver.24.0、継続試験パート：MedDRA/J ver.26.0

#### ●死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象

PK 試験パートでは重篤な有害事象は認められず、継続試験パートにおいて、オンデマンド治療を受けた 1 例（20.0％）で重篤な有害事象として呼吸不全が認められた。当該事象は、継続試験パートの初回投与後 196 日目に発現し、その 16 日後に消失した。程度は高度であったが、治験薬との因果関係は関連なしと判断され、転帰は回復であった。

PK 試験パート及び継続試験パートにおいて、死亡例は認められず、投与中止又は治験中止に至った有害事象も認められなかった。

### (b) バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）、身体診察〔副次評価項目〕

PK 試験パート及び継続試験パートにおいて、安全性評価対象の 5 例を評価した結果、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

注意：本剤の承認された用法及び用量については、「V.3. 用法及び用量」の項参照

②海外多施設共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（400101 試験、海外データ）<sup>8,9)</sup>

■試験概要

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目的     | 先天性 PC 欠乏症患者に治療又は予防として本剤を投与したときの有効性及び安全性を検討する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検、非無作為化試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 対象     | 先天性 PC 欠乏症患者 15 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 方法     | <p>本試験は、Part 1（急性期投与パート）、Part 2（短期補充投与パート）及び Part 3（長期補充投与パート）から構成された。</p> <p>先天性 PC 欠乏症患者のうち、全 Part 共通の適格性基準を満たした者を本試験に組み入れ、さらに Part 別の追加適格性基準を満たした者をその Part に組み入れた。</p> <p>なお、同一被験者が複数 Part の追加適格性基準を満たした場合は、該当 Part 間での移行を可とし Part 2 又は 3 の参加中に急性血栓症エピソードがみられた被験者は、Part 1 に移行することとした。</p> <p><b>Part 1</b></p> <p>電撃性紫斑病、クマリン誘発性皮膚壊死（CISN）及びその他の血栓塞栓性事象等の急性血栓症エピソードに対する治療として本剤を投与したときの有効性及び安全性を評価した。</p> <p><b>Part 2</b></p> <p>周術期、産褥期及び経口又は非経口抗凝固療法開始時における急性血栓症の短期補充<sup>※1</sup>として本剤を投与したときの有効性及び安全性を評価した。</p> <p>※1 非経口抗凝固療法から経口抗凝固療法又は経口抗凝固療法から非経口抗凝固療法に移行中の被験者も、治験責任医師/治験分担医師の判断で Part 2 に参加可能とした。</p> <p><b>Part 3</b></p> <p>急性血栓症の長期補充として本剤を投与したときの有効性及び安全性を評価した。</p> <p>当初、長期補充を目的としたあらゆる年齢の被験者を対象としていたが、治験実施計画書改訂版 1（2004 年 6 月 21 日作成）において計画を変更し<sup>※2</sup>、生後 6 ヶ月未満の患者を対象に、急性血栓症の長期補充として本剤を最長 6 ヶ月間投与することとした。</p> <p>※2 計画変更前に Part 3 に参加した被験者については、治験実施計画書改訂版 1 の治験審査委員会（IRB）承認後 1 ヶ月以内に Part 3 参加を中止し、Part 2 に移行することとした。</p> |

注意：本剤の承認された用法及び用量については、「V. 3. 用法及び用量」の項参照

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>方法<br/>(続き)</p> | <p>また、各 Part では、有効性及び安全性の評価に加え、薬物動態 (PK) パラメータの評価、試験期間を通じた安全性評価等を行った。</p> <div data-bbox="491 264 1305 488"> <pre> graph LR     A[先天性PC欠乏症患者<br/>(N=15)] --&gt; B[全Partの<br/>適格性<br/>基準]     B --&gt; C1[Part 1の追加<br/>適格性基準※3]     B --&gt; C2[Part 2の追加<br/>適格性基準※3]     B --&gt; C3[Part 3の追加<br/>適格性基準※3]     C1 --&gt; D1[急性血栓症エピソードに対する治療]     C2 --&gt; D2[短期補充療法]     C3 --&gt; D3[長期補充療法] </pre> <p>※3 同一被験者が複数 Part の追加適格性基準を満たした場合は、該当 Part 間での移行を可とし Part 2 又は 3 の参加中に急性血栓症エピソードがみられた被験者は、Part 1 に移行することとした。</p> </div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p>選択基準</p>        | <p><b>全 Part 共通</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 生後 6 ヶ月以下の場合、PC 活性が 20%未満であることが確認され、先天性 PC 欠乏症と診断された者。治験薬投与開始前に遺伝子診断が実施できない場合は、PC 欠乏症の家族歴があることが確認された者</li> <li>・ 生後 6 ヶ月超の場合、以下のいずれかにより重度の PC 欠乏症と診断された者             <ul style="list-style-type: none"> <li>a) 遺伝子解析でホモ接合体又は複合ヘテロ接合体であることが確認される又は</li> <li>b) PC 欠乏症の家族歴があり、無症状かつ経口抗凝固療法を受けていない状態での PC 活性が 20%未満であることが確認される</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Part 1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 以下の診断を受けた者             <ul style="list-style-type: none"> <li>a) 電撃性紫斑病（紅斑、硬結及び疼痛を伴う特徴的な紫斑皮膚病変）又は CISN 及び／又は</li> <li>b) 血栓箇所が判明している急性血栓症</li> </ul> </li> <li>・ 妊娠する可能性のある女性の場合、治験薬投与前 3 日以内に尿又は血液による妊娠検査の結果が陰性であることが確認された者</li> </ul> <p><b>Part 2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 周術期、産褥期、又は経口若しくは非経口抗凝固療法開始のため、PC 濃縮製剤の短期補充が必要な者</li> <li>・ 治験薬投与前に、無症状の状態<sup>※4</sup>である者</li> <li>・ 妊娠する可能性のある女性の場合、治験薬投与前 3 日以内に尿又は血液による妊娠検査の結果が陰性であることが確認された者</li> </ul> <p><b>Part 3</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 生後 6 ヶ月未満の乳児</li> <li>・ Part 3 の治療開始前に、無症状の状態<sup>※5</sup>である者</li> </ul> <p>※4 血栓症の兆候／症状（電撃性紫斑病、CISN エピソード又は血栓塞栓性事象等）がない状態と定義</p> <p>※5 血栓症の兆候／症状〔電撃性紫斑病、CISN エピソード、血栓塞栓性疾患又は播種性血管内凝固（DIC）の臨床的根拠〕がない状態と定義</p> |

注意：本剤の承認された用法及び用量については、「**V. 3. 用法及び用量**」の項参照

| 除外基準                   | <p>全 Part 共通の除外基準のいずれか抵触する者は対象から除外した。また、Part 別の追加除外基準のいずれかに抵触した者は該当 Part の対象から除外した。</p> <p><b>全 Part 共通の除外基準</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ PC 濃縮製剤に対するアレルギー反応の既往歴がある者。なお、治験薬注射部位にアレルギー反応が生じた場合の試験中止要否は治験責任医師の判断によるが、試験の継続／中止にかかわらず有害事象として報告すること</li><li>・ 試験参加前 30 日以内に本剤以外の治験薬の投与を受けた者、又は本試験参加期間中に本剤以外の治験薬を投与する予定がある者</li></ul> <p><b>Part 1 の除外基準</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 妊娠又は授乳中の女性</li></ul> <p><b>Part 2 の除外基準</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 試験参加期間中に妊娠中又は妊娠する意思がある女性。なお、出産直後の場合は、PC 製剤による治療のため本試験に参加することは許容した。</li><li>・ 授乳中又は授乳する意思がある女性</li><li>・ 短期補充前 72 時間以内に FFP を投与された者</li></ul> <p><b>Part 3 の除外基準</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 本 Part への組入れ前の時点で生後 6 ヶ月超の者</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                           |                         |                           |        |    |    |         |    |    |         |    |    |       |    |    |       |     |    |       |     |    |       |     |     |       |     |     |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------|---------------------------|--------|----|----|---------|----|----|---------|----|----|-------|----|----|-------|-----|----|-------|-----|----|-------|-----|-----|-------|-----|-----|
| 投与方法・<br>投与量及び<br>投与期間 | <p><b>Part 1</b></p> <p>急性血栓症エピソード発症時における 1 回目の投与は人プロテイン C として 120 国際単位/kg を投与し、続く 2～4 回目の投与は 6 時間ごとに 60 国際単位/kg を投与した。5 回目以降の投与は、初回投与後の最高 PC 濃度に基づく下表の用量で 6 時間ごとに、すべての非壊死性病変が回復するまで、及び／又は血栓塞栓性事象の場合は血栓症の症状が安定するまで投与した。その後、同用量のまま投与回数を 1 日 2 回に減らして、すべての皮膚病変が回復し、抗凝固療法への移行が完了するまで投与を継続した。抗凝固療法確立後 48 時間までは 1 日 1 回投与した。</p> <table><tr><th>初回投与後の PC 濃度<br/>(U/dL)</th><th>投与 5 回目の用量（国際<br/>単位/kg）</th><th>投与 6 回目以降の用量<br/>（国際単位/kg）</th></tr><tr><td>137 以上</td><td>30</td><td>45</td></tr><tr><td>119～136</td><td>40</td><td>50</td></tr><tr><td>100～118</td><td>60</td><td>60</td></tr><tr><td>87～99</td><td>80</td><td>70</td></tr><tr><td>77～86</td><td>100</td><td>80</td></tr><tr><td>69～76</td><td>120</td><td>90</td></tr><tr><td>63～68</td><td>140</td><td>100</td></tr><tr><td>62 以下</td><td>150</td><td>110</td></tr></table> <p><b>Part 2</b></p> <p><b>周術期</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 緊急手術以外の場合、手術前の抗凝固薬中止完了まで本剤 120 国際単位/kg を 1 日 1 回投与した。</li><li>・ 緊急手術の場合、手術前の抗凝固作用の中和を目的としたビタミン K の投与後に本剤 100 国際単位/kg を 1 回投与した。</li></ul> | 初回投与後の PC 濃度<br>(U/dL)    | 投与 5 回目の用量（国際<br>単位/kg） | 投与 6 回目以降の用量<br>（国際単位/kg） | 137 以上 | 30 | 45 | 119～136 | 40 | 50 | 100～118 | 60 | 60 | 87～99 | 80 | 70 | 77～86 | 100 | 80 | 69～76 | 120 | 90 | 63～68 | 140 | 100 | 62 以下 | 150 | 110 |
| 初回投与後の PC 濃度<br>(U/dL) | 投与 5 回目の用量（国際<br>単位/kg）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 投与 6 回目以降の用量<br>（国際単位/kg） |                         |                           |        |    |    |         |    |    |         |    |    |       |    |    |       |     |    |       |     |    |       |     |     |       |     |     |
| 137 以上                 | 30                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 45                        |                         |                           |        |    |    |         |    |    |         |    |    |       |    |    |       |     |    |       |     |    |       |     |     |       |     |     |
| 119～136                | 40                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 50                        |                         |                           |        |    |    |         |    |    |         |    |    |       |    |    |       |     |    |       |     |    |       |     |     |       |     |     |
| 100～118                | 60                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 60                        |                         |                           |        |    |    |         |    |    |         |    |    |       |    |    |       |     |    |       |     |    |       |     |     |       |     |     |
| 87～99                  | 80                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 70                        |                         |                           |        |    |    |         |    |    |         |    |    |       |    |    |       |     |    |       |     |    |       |     |     |       |     |     |
| 77～86                  | 100                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 80                        |                         |                           |        |    |    |         |    |    |         |    |    |       |    |    |       |     |    |       |     |    |       |     |     |       |     |     |
| 69～76                  | 120                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 90                        |                         |                           |        |    |    |         |    |    |         |    |    |       |    |    |       |     |    |       |     |    |       |     |     |       |     |     |
| 63～68                  | 140                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 100                       |                         |                           |        |    |    |         |    |    |         |    |    |       |    |    |       |     |    |       |     |    |       |     |     |       |     |     |
| 62 以下                  | 150                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 110                       |                         |                           |        |    |    |         |    |    |         |    |    |       |    |    |       |     |    |       |     |    |       |     |     |       |     |     |

注意：本剤の承認された用法及び用量については、「V. 3. 用法及び用量」の項参照

|                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>投与方法・<br/>投与量及び<br/>投与期間<br/>(つづき)</p> | <p>いずれの場合も、手術 15 分前に本剤 60 国際単位/kg を 1 回投与し、手術開始後 24 時間は同用量を 6 時間ごとに投与した。手術開始 24 時間後から 48 時間後までは同用量のまま 1 日 3 回投与し、48 時間以降は必要に応じて抗凝固療法を開始し、血液凝固能が目標レベル<sup>※6</sup>に到達するまで 1 日 2 回投与した。抗凝固療法確立後 48 時間までは 1 日 1 回投与した。</p> <p><b>抗凝固療法開始時</b><br/>抗凝固療法開始後 24 時間は本剤 60 国際単位/kg を 6 時間ごとに投与した。抗凝固療法開始 24 時間後から 48 時間後までは同用量のまま 1 日 3 回投与した。適切な抗凝固療法<sup>※6</sup>確立後 48 時間までは 1 日 2 回投与し、さらにその次の 48 時間は 1 日 1 回投与した。</p> <p><b>産褥期</b><br/>分娩後 1 時間以内に本剤 80 国際単位/kg を投与し、分娩後 24 時間は本剤 60 国際単位/kg を 6 時間ごとに 4 回投与することとした。分娩 24 時間後から 48 時間後までは同用量のまま 1 日 3 回投与し、48 時間以降は抗凝固療法開始により血液凝固能が目標レベル<sup>※6</sup>に到達するまで 1 日 2 回投与することとした。抗凝固療法確立後 48 時間までは 1 日 1 回投与することとした。<br/>なお、本試験では産褥期の短期補充を実施した被験者はいなかった。</p> <p>※6 目標レベルは、未分画ヘパリンを使用する場合は活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) 比が 3 以上、経口抗凝固薬を使用する場合は国際標準比 (PT-INR) が 3 以上、低分子量ヘパリン (LMWH) を使用する場合は抗第 Xa 因子活性が 0.75U/mL 以上 (第 Xa 因子活性は LMWH 投与の 3～4 時間後に測定する) と定義した。</p> <p><b>Part 3</b><br/>投与レジメンは、治験責任医師/治験分担医師が個々の被験者の PK を含めた臨床データに基づき、PC 活性が 25% (抗凝固療法中の場合は 10%) を下回ることがないように設定した<sup>※7</sup>。</p> <p>※7 長期補充期間に血栓症エピソードが発生又は手術が必要となった場合、被験者は血栓症エピソードの症状及び DIC がすべて回復するまで入院し、Part 1 又は 2 の投与レジメンに従って治療を継続した。</p> |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

注意：本剤の承認された用法及び用量については、「**V. 3. 用法及び用量**」の項参照

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                               |                                                                                          |                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 評価項目及び<br>評価基準                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>【主要評価項目】</b><br>・電撃性紫斑病、CISN エピソード及び／又はその他の血栓塞栓性事象に対する有効性評価（effective、effective with complication 又は not effective の評価の割合） |                                                                                          |                                                                                                                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>スケールの定義</b>                                                                                                                |                                                                                          |                                                                                                                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                               | 本剤群                                                                                      | ヒストリカルコントロール群 <sup>※8</sup>                                                                                            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Effective                                                                                                                     | 皮膚病変の安定化及び縮小、又は血栓の安定化                                                                    | 症状の頻度及び程度の改善、又は合併症を伴うことなく消失                                                                                            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Effective with complication                                                                                                   | Effective であるが、以下のいずれかの事象を伴う<br>・本剤の投与量又は投与頻度の変更に至った副作用<br>・本剤の投与中止に至った副作用<br>・病原性ウイルス感染 | Effective であるが、以下のいずれかの事象を伴う<br>・治療薬の投与量又は投与頻度の変更に至った副作用 <sup>※9</sup><br>・治療薬の投与中止に至った副作用 <sup>※9</sup><br>・病原性ウイルス感染 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Not effective                                                                                                                 | その他すべて                                                                                   | 以下のいずれかの場合<br>・症状の頻度及び程度が不変又は増悪<br>・なんらかの事象により治療効果が得られず短期間で治療中止                                                        |
| <sup>※8</sup> 2001 年 11 月までに本剤以外の治療を受けた PC 欠乏症患者の症例報告を 226 報特定し（文献検索には National Library of Medline database を利用）、以下の選択基準を満たす公表文献を最終データセットに含めることとした。<br>・患者は本試験の重度先天性 PC 欠乏症患者の定義に合致している（定義：関連する家族歴を有する又は PC 活性が基準範囲の 20% 以下）。<br>・患者は本剤以外の薬剤、血液製剤又は血漿分画製剤の投与を受けている。<br>・個々の患者について 1 つ以上の臨床転帰を評価するための十分な情報が含まれている。<br>最終データセットには、電撃性紫斑病又は CISN による皮膚病変が報告された 21 報 22 例及び PC 欠乏症のその他の一般的な臨床症状として深部静脈血栓症、DIC 又は出血等が報告された 26 報 27 例を含めた。 |                                                                                                                               |                                                                                          |                                                                                                                        |
| <sup>※9</sup> 副作用は、報告医の判断に基づき、治療薬との因果関係が「関連している可能性がある」又は「関連している可能性があるかもしれない」と判定された有害事象とした。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                               |                                                                                          |                                                                                                                        |

注意：本剤の承認された用法及び用量については、「V. 3. 用法及び用量」の項参照

|                         |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                        |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 評価項目及び<br>評価基準<br>(つづき) | <b>[副次評価項目]</b><br>・電撃性紫斑病、CISN エピソード及びその他の血栓塞栓性事象に対する有効性評価 (excellent、good、fair 又は not effective の評価の割合) (Part 1) |                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                        |
|                         |                                                                                                                    | 電撃性紫斑病又は<br>CISN エピソード                                                                                                                                                                                                                     | その他の血栓塞栓性事象<br>(血栓の程度)                                                                                                                                                 |
|                         | Excellent                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>・投与開始 48 時間後に新たな皮膚病変なし及び</li> <li>・抗凝固療法<sup>※10</sup> が適切なレベルに達するまでの PC 濃縮製剤の投与中は、Day 5 までに非壊死性病変が完全に消失<sup>※11</sup> し、それ以降の進行は認められない及び</li> <li>・Day 14 (±2) までに壊死病変が消失<sup>※12</sup></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・抗凝固療法が適切なレベルに達するまでの PC 濃縮製剤の投与中は、Day 2～Day 3 における血栓の範囲がベースライン以下であり、Day 2～Day 3 以降に血栓の広がりが無い</li> </ul>                         |
|                         | Good                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>・投与開始 48 時間後に新たな皮膚病変なし及び</li> <li>・抗凝固療法が適切なレベルに達するまでの PC 濃縮製剤の投与中は、Day 6 から Day 14 までに非壊死性病変が完全に消失し、それ以降の進行は認められない及び</li> <li>・Day 14 (±2) から Day 28 (±2) までに壊死病変が消失</li> </ul>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>・抗凝固療法が適切なレベルに達するまでの PC 濃縮製剤の投与中は、Day 4～Day 5 における血栓の範囲が Day 2～Day 3 以下であり、Day 4～Day 5 以降に血栓の広がりが無い</li> </ul>                  |
|                         | Fair                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>・投与開始 48 時間後に新たな皮膚病変なし及び</li> <li>・抗凝固療法が適切なレベルに達するまでの PC 濃縮製剤の投与中は、Day 14 (±2) より後に非壊死性病変が完全に消失し、それ以降の進行は認められない及び</li> <li>・Day 28 (±2) より後に壊死病変が消失</li> </ul>                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>・抗凝固療法が適切なレベルに達するまでの PC 濃縮製剤の投与中は、Day 4～Day 5 以降に血栓の広がりが無い<sup>※13</sup></li> </ul>                                             |
|                         | Not effective                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>・PC 濃縮製剤による治療と「関連している可能性がある」又は「関連している可能性があるかもしれない」重篤な有害事象により投与を中止した</li> <li>・投与開始 48 時間後に表在性皮膚病変の進行を阻止、又は投与開始 24 時間後に組織病変の進行を阻止する効果がない</li> </ul>                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・PC 濃縮製剤による治療と「関連している可能性がある」又は「関連している可能性があるかもしれない」重篤な有害事象により投与を中止した</li> <li>・PC 濃縮製剤による治療開始から 48 時間後に追加の血栓塞栓性合併症を発症</li> </ul> |
|                         | Not rated                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>・PC 濃縮製剤による治療に対する病変の反応を評価する前に血栓溶解治療を開始</li> </ul>                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・PC 濃縮製剤による血栓塞栓性事象に対する治療は、PC 濃縮製剤による治療開始から 5 日以内に血栓溶解治療が使用されたため、治験責任医師/治験分担医師の判断で中止</li> </ul>                                  |

注意：本剤の承認された用法及び用量については、「V. 3. 用法及び用量」の項参照

|                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>評価項目及び<br/>評価基準<br/>(つづき)</p> | <p>※10 被験者が Part 2 又は 3 に移行する場合は、経口抗凝固療法が適切なレベルに達する必要はない。</p> <p>※11 非壊死性病変の完全消失の定義：梗塞性皮膚、硬結及び疼痛がない。</p> <p>※12 壊死病変の消失の定義：病変箇所が正常な肉芽組織に完全に覆われている、又は病変箇所への肉芽組織の移植が成功している。</p> <p>※13 Day 4～Day 5 の画像診断で血栓の範囲が Day 2～Day 3 の血栓よりも大きい場合は、血栓の範囲を決めるため Day 10±2 まで繰り返し画像診断を行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・非壊死性病変では Day 1～Day 6、Day 12、壊死病変では Day 1～Day 6、Day 14、Day 28、Day 52 における電撃性紫斑病に伴う皮膚病変の数及び大きさのベースラインからの変化率の平均値及び中央値 (Part 1)</li> <li>・ベースライン、Day 2～Day 3、Day 4～Day 5 における画像診断に基づく静脈血栓の評価 (extended、retracted and/or canalized 又は remained the same の評価の割合) (Part 1)</li> <li>・電撃性紫斑病エピソード発現時の D-dimer 値 (DIC の指標) 正常化までの平均期間 (Part 1)</li> <li>・D-dimer 値正常化までの投与回数の中央値、投与量の平均値及び中央値、抗凝固療法確立までの投与量の平均値及び中央値、並びにエピソードあたりの投与量 (Part 1)</li> <li>・各被験者で PC 活性のピーク値が 65～300% となった投与の割合 (Part 1 及び 2)</li> <li>・各被験者で PC 活性のトラフ値が 25% 以上となった投与の割合 (Part 1 及び 2)</li> <li>・本剤の短期補充下で電撃性紫斑病エピソード又は血栓塞栓性事象の発現を認めなかった手術及びその他の治療の割合 (Part 2)</li> <li>・本剤の長期補充時に発現した電撃性紫斑病及び／又は血栓症エピソードの件数 (Part 3)</li> <li>・ベースライン、12 ヶ月後時点、24 ヶ月後時点、及び試験終了時の診察所見において長期的障害がみられた被験者の割合、及び長期的障害がみられた部位数の平均値。四肢又は臓器の損失に関するデータは長期的障害に関する評価項目に含めた (Part 1～3)</li> <li>・抗 PC 抗体の産生がみられた被験者の割合</li> <li>・有害事象 (重篤性、程度、因果関係及び転帰を含む。また、治験薬との因果関係がある有害事象、投与中止又は投与中断に至った有害事象がみられた被験者数も評価する)</li> <li>・無症状の被験者における PC の PK パラメータ (AUC、<math>t_{1/2}</math>、<math>V_{ss}</math>、MRT)</li> </ul> |
| <p>解析計画</p>                      | <p><b>有効性</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・主要評価項目である電撃性紫斑病、CISN エピソード及び／又はその他の血栓塞栓性事象に対する有効性は、ヒストリカルコントロール群と比較し、「effective」、「effective with complication」、「not effective」の 3 段階で評価した。</li> <li>・副次評価項目については記述統計によって解析し、一覧表を作成した。</li> <li>・副次評価項目である電撃性紫斑病、CISN エピソード及びその他の血栓塞栓性事象に対する有効性評価 (excellent、good、fair 又は not effective の評価の割合) について、事前規定した重症度別のサブグループ解析を実施した。</li> <li>・副次評価項目である D-dimer 値正常化までの平均期間、D-dimer 値正常化までの投与回数及び投与量、抗凝固療法確立までの投与量、並びにエピソードあたりの投与量について、事前規定した電撃性紫斑病/CISN エピソード発現時の重症度別にサブグループ解析を実施した。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

注意：本剤の承認された用法及び用量については、「V. 3. 用法及び用量」の項参照

|               |                                                 |
|---------------|-------------------------------------------------|
| 解析計画<br>(つづき) | 薬物動態<br>・各 PK パラメータを記述統計によって要約した。               |
| 試験期間          | 2003 年 8 月～2005 年 3 月（最初の被験者の組入れ～最後の被験者の最終観察終了） |

## ■被験者背景

本試験には 18 例が組み入れられ、15 例に本剤が投与された。このうち 14 例が Part 1、2 及び 3 に、それぞれ 11 例、3 例及び 8 例組み入れられた（複数 Part に組み入れられた被験者を含む）。残り 1 例は PK 評価のために本剤が投与されたものの、試験期間中に血栓塞栓性事象が発現しなかったため、いずれの Part にも組み入れられなかった。有効性解析は 14 例を対象に実施した。

## 患者背景

|             | Part 1<br>(N=11) | Part 2<br>(N=3) | Part 3<br>(N=8) | PK<br>(N=6) | 未治療<br>(N=3) | 合計<br>(N=18) |
|-------------|------------------|-----------------|-----------------|-------------|--------------|--------------|
| 性別、n (%)    |                  |                 |                 |             |              |              |
| 男性          | 7 (63.6)         | 3 (100.0)       | 5 (62.5)        | 2 (33.3)    | 1 (33.3)     | 9 (50.0)     |
| 女性          | 4 (36.4)         | 0               | 3 (37.5)        | 4 (66.7)    | 2 (66.7)     | 9 (50.0)     |
| 年齢、歳        |                  |                 |                 |             |              |              |
| 平均値         | 10.5             | 9.9             | 4.7             | 8.1         | 9.8          | 8.7          |
| 中央値         | 10.7             | 5.6             | 2.8             | 5.2         | 7.0          | 5.8          |
| (最小値、最大値)   | (0.0、25.7)       | (2.5、21.7)      | (0.0、21.7)      | (3.1、16.1)  | (1.0、21.3)   | (0.0、25.7)   |
| 遺伝子変異、n (%) |                  |                 |                 |             |              |              |
| ホモ接合体       | 3 (27.3)         | 0               | 1 (12.5)        | 2 (33.3)    | 1 (33.3)     | 5 (27.8)     |
| 複合ヘテロ接合体    | 6 (54.5)         | 2 (66.7)        | 5 (62.5)        | 3 (50.0)    | 1 (33.3)     | 9 (50.0)     |
| 不明          | 2 (18.2)         | 1 (33.3)        | 2 (25.0)        | 1 (16.7)    | 1 (33.3)     | 4 (22.2)     |

## ■有効性

(a) 電撃性紫斑病、CISN エピソード及び／又はその他の血栓塞栓性事象に対する有効性評価 (effective、effective with complication 又は not effective の評価の割合) (Part 1) [主要評価項目]

Part 1 において、本剤群では、電撃性紫斑病、CISN エピソード及び／又はその他の血栓塞栓性事象は 11 例に 24 件認められた。そのうち電撃性紫斑病/CISN エピソードは 19 件であり、有効性評価は effective が 94.7% (18/19 件)、effective with complication が 5.3% (1/19 件)、not effective が 0% であった。その他の血栓塞栓性事象は 5 件（いずれも静脈血栓症）であり、有効性評価は effective が 5 件であった。

ヒストリカルコントロール群では、電撃性紫斑病/CISN エピソードは 28 件認められた。

そのうち 23 件で既存治療による有効性が評価されており、effective が 52.2% (12/23 件)、effective with complication が 34.8% (8/23 件)、not effective が 13.0% (3/23 件) であった。

## 電撃性紫斑病/CISN エピソードに対する有効性

|                             | 本剤群<br>(N=19) | ヒストリカル<br>コントロール群※1,2<br>(N=23) |
|-----------------------------|---------------|---------------------------------|
| Effective                   | 18 (94.7)     | 12 (52.2)                       |
| Effective with complication | 1 (5.3)       | 8 (34.8)                        |
| Not effective               | 0             | 3 (13.0)                        |

※1 皮膚病変のエピソードのうち、有効性評価が欠測していた 5 件は本解析から除外した。 件数 (%)

※2 公表文献に基づく既存治療のデータ

注意：本剤の承認された用法及び用量については、「V. 3. 用法及び用量」の項参照

(b) 電撃性紫斑病、CISN エピソード及びその他の血栓塞栓性事象に対する有効性評価

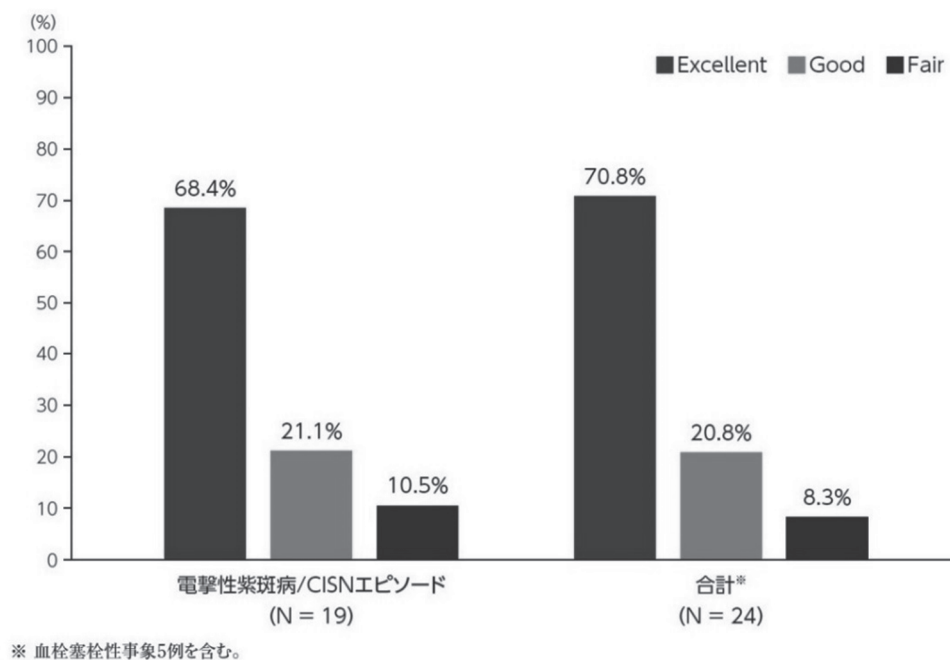
(excellent、good、fair 又は not effective の評価の割合) (Part 1) [副次評価項目]

Part 1 における電撃性紫斑病/CISN エピソード 19 件に対する本剤の有効性評価は、excellent が 68.4% (13/19 件)、good が 21.1% (4/19 件)、fair が 10.5% (2/19 件)、not effective が 0% であった。

その他の血栓塞栓性事象 5 件 (いずれも静脈血栓症) に対する有効性評価は、excellent が 4 件、good が 1 件、fair 及び not effective が 0 件であった。

電撃性紫斑病/CISN エピソード及びその他の血栓塞栓性事象を合わせた評価では、excellent が 70.8% (17/24 件)、good が 20.8% (5/24 件)、fair が 8.3% (2/24 件)、not effective が 0% であった。

電撃性紫斑病/CISN エピソード及びその他の血栓塞栓性事象に対する有効性



注意：本剤の承認された用法及び用量については、「V. 3. 用法及び用量」の項参照

電撃性紫斑病/CISN エピソード及びその他の血栓塞栓性事象に対する有効性

＜サブグループ解析：重症度別＞

|               | 電撃性紫斑病/CISN エピソード |               |             |              | 血栓塞栓性<br>事象<br>(N=5) | 合計<br>(N=24) |
|---------------|-------------------|---------------|-------------|--------------|----------------------|--------------|
|               | 軽度<br>(N=1)       | 中等度<br>(N=11) | 重度<br>(N=7) | 合計<br>(N=19) |                      |              |
| Excellent     | 1                 | 7             | 5           | 13 (68.4)    | 4                    | 17 (70.8)    |
| Good          | 0                 | 4             | 0           | 4 (21.1)     | 1                    | 5 (20.8)     |
| Fair          | 0                 | 0             | 2           | 2 (10.5)     | 0                    | 2 (8.3)      |
| Not effective | 0                 | 0             | 0           | 0            | 0                    | 0            |

件数 (%)

(c) 電撃性紫斑病に伴う皮膚病変の数及び大きさのベースラインからの変化率 (Part 1)

〔副次評価項目〕

Part 1 では、被験者 9 例の電撃性紫斑病/CISN エピソード 16 件に付随して、非壊死性病変が 45 件認められた。また、被験者 5 例の電撃性紫斑病/CISN エピソード 7 件に付随して、壊死性病変が 15 件認められた。なお、被験者 4 例では、非壊死性病変及び壊死性病変の両方が認められた。

本剤投与後の非壊死性病変の数及び大きさのベースラインからの平均変化率は、いずれも Day 12 で－100.0%であり、Day 12 までに有効性が認められた。

壊死性病変の数及び大きさのベースラインからの平均変化率は、いずれも Day 52 で－100.0%であり、Day 52 までに有効性が認められた。

非壊死性病変の数及び大きさのベースラインからの変化率

| エピソード数 | 病変数  | Day | 未治癒の<br>病変数 | 治癒した<br>病変数 | 数の<br>平均変化率 (%) | 大きさの<br>平均変化率 (%) |
|--------|------|-----|-------------|-------------|-----------------|-------------------|
| 16 件   | 45 件 | 1   | 31          | 14          | －21.6           | －41.4             |
|        |      | 2   | 27          | 18          | －37.2           | －65.0             |
|        |      | 3   | 24          | 21          | －45.7           | －72.7             |
|        |      | 4   | 18          | 27          | －57.8           | －78.1             |
|        |      | 5   | 10          | 35          | －75.0           | －91.3             |
|        |      | 6   | 3           | 42          | －85.9           | －96.1             |
|        |      | 12  | 0           | 45          | －100.0          | －100.0            |

壊死性病変の数及び大きさのベースラインからの変化率

| エピソード数 | 病変数  | Day | 未治癒の<br>病変数 | 治癒した<br>病変数 | 数の<br>平均変化率 (%) | 大きさの<br>平均変化率 (%) |
|--------|------|-----|-------------|-------------|-----------------|-------------------|
| 7 件    | 15 件 | 1   | 15          | 0           | 0.0             | －21.3             |
|        |      | 2   | 15          | 0           | 0.0             | －41.4             |
|        |      | 3   | 15          | 0           | 0.0             | －50.2             |
|        |      | 4   | 15          | 0           | 0.0             | －50.2             |
|        |      | 5   | 11          | 4           | －21.4           | －60.6             |
|        |      | 6   | 11          | 4           | －21.4           | －59.2             |
|        |      | 14  | 6           | 9           | －71.4           | －89.3             |
|        |      | 28  | 6           | 9           | －71.4           | －94.9             |
|        |      | 52  | 0           | 15          | －100.0          | －100.0            |

注意：本剤の承認された用法及び用量については、「V. 3. 用法及び用量」の項参照

(d) 画像診断に基づく静脈血栓の評価 (Part 1) [副次評価項目]

Part 1 において、静脈血栓は 2 例に 5 件認められた。

治験責任医師/治験分担医師による評価の結果、5 件中 4 件はベースラインから Day 3 にかけて血栓の範囲の広がりみられず、そのうち Day 5 に評価を受けた 3 件は、Day 3 と比べて血栓の範囲が同等又はそれ以下であった。一方、5 件中 1 件は、ベースラインから Day 3 にかけて血栓の範囲の広がりみられたが、Day 3 から Day 5 にかけてほとんど変化はみられなかった。

(e) 電撃性紫斑病エピソード発現時の D-dimer 値正常化までの平均期間※、D-dimer 値正常化までの投与回数の中央値、投与量の平均値及び中央値、抗凝固療法確立までの投与量の平均値及び中央値、並びにエピソードあたりの投与量 (Part 1) [副次評価項目] <サブグループ解析：重症度別>

Part 1 において、電撃性紫斑病/CISN エピソード 19 件中 11 件で D-dimer 値の正常化が認められた。残り 8 件は正常化に至らず、このうち 6 件は治療期間を通じて異常値のままであり、1 件は治療開始時に異常値でその後は欠測、1 件は D-dimer 値がすべて欠測であった。

D-dimer 値正常化までの期間、D-dimer 値正常化までの本剤の投与回数、D-dimer 値正常化までの本剤の投与量について、事前規定されたサブグループ解析（重症度別）の結果は下表参照。

電撃性紫斑病/CISN エピソード発現から抗凝固療法確立までの期間は 0～13 日間であり、その間の本剤の投与回数は 2～27 回であった。

抗凝固療法確立までの本剤の投与量、エピソードあたりの本剤の投与量について、事前規定されたサブグループ解析（重症度別）の結果は下表参照。

※D-dimer 値正常化までの期間は、電撃性紫斑病/CISN エピソードの診断日から最初に D-dimer の正常値が記録された日までの日数とした。

電撃性紫斑病/CISN エピソードでの D-dimer 値正常化の概要<サブグループ解析：重症度別>

|                                              | 重症度 | エピソード数 | 平均値   | 中央値   | 最小値   | 最大値   |
|----------------------------------------------|-----|--------|-------|-------|-------|-------|
| D-dimer 値正常化までの期間<br>(日)                     | 重度  | 5      | 3.6   | 2.0   | 1.0   | 10.0  |
|                                              | 中等度 | 5      | 4.8   | 6.0   | 1.0   | 7.0   |
|                                              | 軽度  | 1      | 6.0   | 6.0   | 6.0   | 6.0   |
| D-dimer 値正常化までの本剤<br>の投与回数 (回)               | 重度  | 5      | 13.8  | 7.0   | 4.0   | 39.0  |
|                                              | 中等度 | 5      | 19.0  | 25.0  | 4.0   | 27.0  |
|                                              | 軽度  | 1      | 12.0  | 12.0  | 12.0  | 12.0  |
| D-dimer 値正常化までの本剤<br>の投与量 (国際単位/kg/日)        | 重度  | 5      | 237.8 | 208.8 | 187.5 | 300.0 |
|                                              | 中等度 | 5      | 231.7 | 230.3 | 175.7 | 300.0 |
|                                              | 軽度  | 1      | 107.0 | 107.0 | 107.0 | 107.0 |
| エピソード発現から抗凝固療法<br>確立までの本剤の投与量<br>(国際単位/kg/日) | 重度  | 5      | 177.9 | 180.0 | 100.0 | 225.0 |
|                                              | 中等度 | 10     | 152.6 | 148.0 | 93.5  | 251.0 |
|                                              | 軽度  | 1      | 89.6  | 89.6  | 89.6  | 89.6  |
| エピソードあたりの本剤の投<br>与量 (国際単位/kg/日)              | 重度  | 7      | 125.0 | 117.9 | 97.1  | 171.9 |
|                                              | 中等度 | 11     | 132.6 | 126.1 | 112.7 | 186.1 |
|                                              | 軽度  | 1      | 98.1  | 98.1  | 98.1  | 98.1  |

注意：本剤の承認された用法及び用量については、「V. 3. 用法及び用量」の項参照

**(f) 各被験者で PC 活性のピーク値が 65～300%となった投与の割合、及び PC 活性のトラフ値が 25%以上となった投与の割合 (Part 1 及び 2) [副次評価項目]**

Part 1 では、すべての被験者で本剤投与開始前（ベースライン）の PC 活性が 25%未満であったが、本剤投与開始後の PC 活性のトラフ値は、77% (195/255 件) の投与で 66%以上 300%以下となり、約 4% (10/255 件) の投与で 300%超となった。本剤投与後の PC 活性のピーク値は、89% (244/273 件) の投与で 66%以上 300%以下となり、9% (24/273 件) の投与で 300%超となった。Part 2 では、すべての被験者で本剤投与開始前（ベースライン）の PC 活性が 25%未満であったが、本剤投与開始後の PC 活性のトラフ値は、75% (27/36 件) の投与で 66%以上 300%以下となり、25% (9/36 件) の投与で 25%以上 65%以下となった。トラフ値が 300%超となった事例は認められなかった。本剤投与後の PC 活性のピーク値は、41 件すべての投与で 66%以上 300%以下であった。

**(g) 本剤の短期補充下で電撃性紫斑病エピソード又は血栓塞栓性事象の発現を認めなかった手術及びその他の治療の割合 (Part 2) [副次評価項目]**

Part 2 では、抗凝固療法開始時の短期補充のため 3 例が組み入れられ、このうち 2 例は周術期の短期補充も行った。短期補充は 3 例で 7 件実施され、短期補充期間（4～15 日間）中に電撃性紫斑病/CISN エピソード及び血栓塞栓性事象は認められなかった。

**(h) 本剤の長期補充時に発現した電撃性紫斑病及び／又は血栓症エピソードの件数 (Part 3) [副次評価項目]**

Part 3 では、8 例に対して本剤が投与され<sup>※</sup>、長期補充期間（42～338 日間）中に電撃性紫斑病/CISN エピソード及び血栓塞栓性事象は認められなかったが、本剤を投与していなかった延べ 660 日間のオンデマンド治療期間（19～323 日間）中に電撃性紫斑病/CISN エピソード及び血栓塞栓性事象が 13 件認められた。

※被験者の臨床データに基づく医師の判断により、トラフ値のプロテイン C 活性が 25%（抗凝固療法実施中の場合は 10%）を下回らない用法・用量で投与された。1 回の投与量は 50～151 国際単位/kg であった。

**(i) 長期的障害がみられた被験者の割合 (Part 1～3) [副次評価項目]**

評価された 18 例のうち、13 例（72%）にベースライン及び試験終了時の両時点で視覚異常が認められた。また、11 例（61%）にベースラインで神経学的異常が認められ、このうち 10 例（56%）は試験終了時にも神経学的異常が認められた。2 例（11%）ではベースライン及び試験終了時に切断による体部位の欠失が認められた。

視覚異常と切断については、本剤の投与前後で大きな変化はみられなかったが、神経学的異常については、1 例（6%）がベースラインから試験終了時にかけて異常から正常に転じた。

**(j) 無症状の被験者における PC の PK パラメータ [副次評価項目]**

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」の項参照

注意：本剤の承認された用法及び用量については、「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照

## ■安全性

### (a) 有害事象

●有害事象（重篤性、程度、因果関係及び転帰を含む。また、治験薬との因果関係がある有害事象、投与中止又は投与中断に至った有害事象がみられた被験者数も評価する）[副次評価項目]  
試験期間中に 15 例（100.0%）に 348 件の有害事象が認められた。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された。

#### 試験期間中に発現した有害事象（発現頻度 20%以上）

| 器官別大分類（SOC）<br>有害事象名（基本語：PT） | 例数（%）<br>（N=15） |
|------------------------------|-----------------|
| 血液およびリンパ系障害                  |                 |
| 貧血                           | 5（33.3）         |
| リンパ節症                        | 3（20.0）         |
| 先天性、家族性および遺伝性障害              |                 |
| プロテイン C 欠乏                   | 7（46.7）         |
| 胃腸障害                         |                 |
| 下痢                           | 4（26.7）         |
| 嘔吐                           | 4（26.7）         |
| 全身障害および投与局所様態                |                 |
| カテーテル留置部位関連反応                | 3（20.0）         |
| 発熱                           | 6（40.0）         |
| 感染症および寄生虫症                   |                 |
| 感染                           | 4（26.7）         |
| 中耳炎                          | 3（20.0）         |
| 上気道感染                        | 6（40.0）         |
| 傷害、中毒および処置合併症                |                 |
| 節足動物咬傷                       | 3（20.0）         |
| 挫傷                           | 5（33.3）         |
| 筋骨格系および結合組織障害                |                 |
| 四肢痛                          | 6（40.0）         |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害                |                 |
| 咳嗽                           | 4（26.7）         |
| 鼻閉                           | 5（33.3）         |
| 鼻漏                           | 5（33.3）         |
| 皮膚および皮下組織障害                  |                 |
| 紅斑                           | 5（33.3）         |

MedDRA/J ver.8.0

重篤な有害事象は 9 例（60.0%）に 35 件認められ、その程度は、軽度が 3 例（20.0%）6 件、中等度が 6 例（40.0%）18 件、高度が 6 例（40.0%）11 件であった。また、発現時期の内訳は、Part 1 で 7 件、Part 2 で 0 件、Part 3 で 17 件、オンデマンド治療中が 11 件であった。

非重篤な有害事象は 15 例（100.0%）に 313 件みられ、その程度は、軽度が 15 例（100.0%）226 件、中等度が 11 例（73.3%）66 件、高度が 6 例（40.0%）21 件であった。また、発現時期の内訳は、Part 1 が 72 件、Part 2 が 22 件、Part 3 が 116 件、オンデマンド治療中が 103 件であった。治験中止に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

死亡は Part 3 で 1 例であった。死因は呼吸窮迫による呼吸停止であり、治験薬との因果関係はなしと判断された。

注意：本剤の承認された用法及び用量については、「V. 3. 用法及び用量」の項参照

# 重篤な有害事象

| 有害事象名 (PT)  | 件数 |
|-------------|----|
| プロテイン C 欠乏  | 9  |
| 発熱          | 4  |
| 感染          | 3  |
| 脱水          | 3  |
| 食欲不振        | 2  |
| 皮膚壊死        | 1  |
| 出血          | 1  |
| 嘔吐          | 1  |
| 迷走神経刺激装置埋込み | 1  |
| 血液培養陽性      | 1  |
| 複雑部分発作      | 1  |
| 硬膜下血腫       | 1  |
| 易刺激性        | 1  |
| 菌血症         | 1  |
| 呼吸停止        | 1  |
| 水分過負荷       | 1  |
| 呼吸窮迫        | 1  |
| 痙攣          | 1  |
| ヘモフィルス感染    | 1  |

MedDRA/J ver.8.0

## (b) 抗 PC 抗体の産生がみられた被験者の割合 [副次評価項目]

抗 PC 抗体を発現した被験者は認められなかった。

注意：本剤の承認された用法及び用量については、「**V. 3. 用法及び用量**」の項参照

③海外多施設共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（IMAG-098 試験、海外データ）

■試験概要

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目的     | 無症状の先天性 PC 欠乏症患者における本剤の薬物動態（PK）及び急性期投与時の安全性を検討する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 試験デザイン | 前向き、多施設共同、非無作為化、非対照、非盲検、PK 試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 対象     | 無症状のホモ接合体又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症患者で PC 補充療法及び／又は経口抗凝固薬の投与を受けていた者 13 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 方法     | <p>本試験は主に PK 評価期間及び 3 ヶ月間の追跡期間から構成された。</p> <p><b>PK 評価期間</b><br/>被験者に人プロテイン C として 80 国際単位/kg を 15 分かけて単回静脈内投与し、PK 評価用の血液検体を投与直前、並びに投与 0.5、1、2、4、8、12、24 及び 36 時間後に採取した。なお、PC 補充療法を毎日受けていた被験者では投与 36 時間後の検体は採取しなかった。</p> <p><b>3 ヶ月間の追跡期間</b><br/>PK 評価期間に続く 3 ヶ月間の追跡期間では、被験者が以前受けていた治療レジメン（補充療法又はオンデマンド治療）に従い、本剤の追加投与を行った。</p> <p>PC 濃縮製剤による補充療法を受けていた被験者では、本剤による補充を開始する直前及び投与 1 時間後に PC 濃度を測定し、追跡期間 2 ヶ月目及び 3 ヶ月目も、月 1 回、補充の直前及び投与 1 時間後に PC 濃度を測定した。</p> <p>追跡期間中に本剤によるオンデマンド治療を受けた被験者では、最初の 3 回の投与の投与前及び投与 1 時間後に PC 濃度を測定した。</p> <p>なお、被験者は、3 ヶ月間の追跡期間完了後も、本剤の投与を受けられることとした。</p> <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #f0f0f0;"> <p>先天性PC欠乏症患者※1<br/>(N=13)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・無症状</li> <li>・ホモ接合体又は複合ヘテロ接合体</li> <li>・PC補充療法及び／又は経口抗凝固薬の投与を受けていた者</li> <li>・1～30歳</li> </ul> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #e0e0e0;"> <p>PK評価期間</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #d0d0d0;"> <p>本剤80国際単位/kg<br/>を単回静脈内投与※2<br/>→PK評価</p> </div> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #e0e0e0;"> <p>追跡期間(3ヵ月)</p> <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #d0d0d0; margin-right: 5px;"> <p>被験者が以前受けていた治療レジメンに従い本剤の追加投与※3</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #c0c0c0;"> <p>・補充療法<br/>・オンデマンド治療</p> </div> </div> </div> </div> <p>※1 PC 濃縮製剤による補充療法を受けていた場合は、最後の補充を本剤投与の 30～36 時間前に行い、体重 15kg 超の被験者については最後の補充の直前、並びに最後の補充の 1、17 及び 25 時間後に PC 濃度を測定した。30～36 時間の wash out 期間中に血栓症イベントが発生した被験者は本試験に組み入れないこととした。経口抗凝固薬は wash out 不要であり、組入れ前と同じ治療レジメンで継続可能とした。</p> <p>※2 血液検体を投与直前、並びに投与 0.5、1、2、4、8、12、24 及び 36 時間後に採取した。</p> <p>※3 国内承認外である高用量症例が含まれる。</p> |
| 選択基準   | <p>以下の条件のすべてを満たす者を対象とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・同意書を書面で提供できる者（被験者が 18 歳未満の場合は保護者又は法定代理人が同意書に署名及び日付を記入する）</li> <li>・先天性プロテイン C 欠乏症（ホモ接合体又は複合ヘテロ接合体）と診断された者</li> <li>・無症状である者</li> <li>・経口抗凝固薬の投与が可能な者</li> <li>・妊娠する可能性のある女性の場合、治験薬投与前 1 週間以内に妊娠検査の結果が陰性であることが確認された者</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

注意：本剤の承認された用法及び用量については、「V. 3. 用法及び用量」の項参照

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 除外基準       | <p>以下の条件のいずれかに抵触する者は対象から除外した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重が 8kg 未満の者</li> <li>・ 活動性の肝疾患を有する者（ALT が基準値上限の 2.5 倍以上と定義）</li> <li>・ 治験薬投与前 2 週以内に血栓性合併症を発症した者</li> <li>・ 治験薬投与前 60 日以内に本剤以外の治験薬の投与を受けた者</li> </ul>                                                                                                                                            |
| 評価項目及び評価基準 | <p>薬物動態</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ PK パラメータ [<math>t_{1/2}</math>、IR、IVR、<math>V_{ss}</math>、AUC、CL、MRT、<math>C_{max}</math>、<math>t_{max}</math>]</li> </ul> <p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 有害事象</li> <li>・ 臨床検査</li> <li>・ バイタルサイン</li> <li>・ ウイルス感染の有無（HIV-1/2 ウイルス、A/B/C 型肝炎ウイルス及びパルボウイルス B19）</li> <li>・ 抗 PC 抗体産生の有無</li> </ul> |
| 解析計画       | <p>薬物動態</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ コンパートメントモデル解析及びノンコンパートメントモデル解析を実施した。PK パラメータは記述統計によって要約した。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 試験期間       | 1999 年 4 月～2003 年 10 月（最初の被験者の治験薬投与～最後の被験者の最終観察）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

## ■被験者背景

組み入れられた被験者は、男性 6 例、女性 7 例であり、年齢は 1～30 歳であった。

### 患者背景

|             | 本剤群 (N=13) |
|-------------|------------|
| 性別、n (%)    |            |
| 男性          | 6 (46)     |
| 女性          | 7 (54)     |
| 年齢、歳、n (%)  |            |
| 1～2         | 1 (8)      |
| 3～6         | 1 (8)      |
| 7～12        | 4 (31)     |
| 13～18       | 4 (31)     |
| >18         | 3 (23)     |
| 遺伝子変異、n (%) |            |
| ホモ接合体       | 9 (69)     |
| 複合ヘテロ接合体    | 4 (31)     |

## ■薬物動態

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」の項参照

注意：本剤の承認された用法及び用量については、「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照

## ■安全性

### (a) 有害事象

#### ●すべての有害事象

安全性解析対象の 13 例中 11 例（84.6%）に 282 件の有害事象が認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 1 例（7.7%）3 件（浮動性めまい、そう痒症、発疹）であった。

#### すべての有害事象

| 器官別大分類（SOC）<br>有害事象名（基本語：PT） | 例数（%）件数<br>（N=13） | SOC<br>有害事象名（PT） | 例数（%）件数<br>（N=13） |
|------------------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| すべての有害事象                     | 11（84.6）282       | 壊死               | 1（7.7）2           |
| 血液およびリンパ系障害                  | 1（7.7）1           | 投与部位刺激感          | 1（7.7）1           |
| 貧血                           | 1（7.7）1           | 注射部位血管外漏出        | 1（7.7）1           |
| 心臓障害                         | 1（7.7）1           | 注射部位出血           | 1（7.7）1           |
| 頻脈                           | 1（7.7）1           | 注射部位刺激感          | 1（7.7）1           |
| 耳および迷路障害                     | 2（15.4）3          | 疼痛               | 1（7.7）1           |
| 回転性眩暈                        | 1（7.7）2           | 免疫系障害            | 1（7.7）1           |
| 耳出血                          | 1（7.7）1           | 過敏症              | 1（7.7）1           |
| 眼障害                          | 3（23.1）5          | 感染症および寄生虫症       | 6（46.2）56         |
| 眼出血                          | 1（7.7）2           | 上気道感染            | 3（23.1）18         |
| 眼瞼下垂                         | 1（7.7）1           | 中耳炎              | 2（15.4）10         |
| 緑内障                          | 1（7.7）1           | 中心静脈カテーテル感染      | 1（7.7）8           |
| 羞明                           | 1（7.7）1           | 蜂巣炎              | 2（15.4）2          |
| 胃腸障害                         | 5（38.5）41         | 感染性結膜炎           | 1（7.7）2           |
| 便秘                           | 2（15.4）10         | レンサ球菌性咽頭炎        | 1（7.7）2           |
| 嘔吐                           | 2（15.4）6          | ウイルス感染           | 1（7.7）2           |
| 悪心                           | 3（23.1）4          | 菌血症              | 1（7.7）1           |
| 腹痛                           | 2（15.4）4          | 細菌感染             | 1（7.7）1           |
| 下痢                           | 1（7.7）4           | 気管支炎             | 1（7.7）1           |
| レッチング                        | 1（7.7）3           | 急性気管支炎           | 1（7.7）1           |
| 胃食道逆流性疾患                     | 1（7.7）2           | 乳腺炎              | 1（7.7）1           |
| 消化不良                         | 1（7.7）1           | 副鼻腔炎             | 1（7.7）1           |
| 嚥下障害                         | 1（7.7）1           | 皮膚カンジダ           | 1（7.7）1           |
| 糞腫                           | 1（7.7）1           | 歯膿瘍              | 1（7.7）1           |
| 鼓腸                           | 1（7.7）1           | 歯感染              | 1（7.7）1           |
| 歯肉出血                         | 1（7.7）1           | 尿路感染             | 1（7.7）1           |
| 排便回数減少                       | 1（7.7）1           | ウイルス性咽頭炎         | 1（7.7）1           |
| 口腔内軟組織障害                     | 1（7.7）1           | ウイルス性上気道感染       | 1（7.7）1           |
| 歯痛                           | 1（7.7）1           | 傷害、中毒および処置合併症    | 3（23.1）8          |
| 全身障害および投与局所様態                | 4（30.8）19         | 挫傷               | 3（23.1）5          |
| 発熱                           | 2（15.4）6          | 咬刺傷              | 1（7.7）1           |
| 腫脹                           | 2（15.4）2          | 硬膜外血腫            | 1（7.7）1           |
| カテーテル合併症                     | 1（7.7）2           | 四肢損傷             | 1（7.7）1           |
| 悪寒                           | 1（7.7）2           |                  |                   |

注意：本剤の承認された用法及び用量については、「V. 3. 用法及び用量」の項参照

| SOC<br>有害事象名 (PT)               | 例数 (%) 件数<br>(N=13) |
|---------------------------------|---------------------|
| 臨床検査                            | 5 (38.5) 19         |
| 酸素飽和度低下                         | 1 (7.7) 6           |
| 体重減少                            | 2 (15.4) 4          |
| 体温低下                            | 2 (15.4) 3          |
| 抗凝固薬濃度治療量以下                     | 1 (7.7) 3           |
| 心拍数増加                           | 1 (7.7) 1           |
| 検査                              | 1 (7.7) 1           |
| 血小板数減少                          | 1 (7.7) 1           |
| 代謝および栄養障害                       | 1 (7.7) 1           |
| 食欲減退                            | 1 (7.7) 1           |
| 筋骨格系および結合組織障害                   | 3 (23.1) 18         |
| 四肢痛                             | 3 (23.1) 7          |
| 筋骨格系胸痛                          | 2 (15.4) 4          |
| 関節痛                             | 1 (7.7) 2           |
| 背部痛                             | 1 (7.7) 2           |
| 肩部痛                             | 1 (7.7) 2           |
| 頸部痛                             | 1 (7.7) 1           |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) | 1 (7.7) 1           |
| 皮膚乳頭腫                           | 1 (7.7) 1           |
| 神経系障害                           | 3 (23.1) 28         |
| 痙攣                              | 1 (7.7) 16          |
| 頭痛                              | 2 (15.4) 4          |
| 浮動性めまい                          | 2 (15.4) 2          |
| 筋緊張亢進                           | 1 (7.7) 2           |
| 嗜眠                              | 1 (7.7) 2           |
| 水頭症                             | 1 (7.7) 1           |
| 傾眠                              | 1 (7.7) 1           |
| 妊娠、産褥および周産期の状態                  | 1 (7.7) 4           |
| 正常分娩                            | 1 (7.7) 2           |
| 妊娠合併症                           | 1 (7.7) 1           |
| 妊娠嘔吐                            | 1 (7.7) 1           |
| 精神障害                            | 3 (23.1) 8          |
| 易刺激性                            | 1 (7.7) 3           |
| うつ病                             | 2 (15.4) 2          |
| 不眠症                             | 2 (15.4) 2          |
| 摂食障害                            | 1 (7.7) 1           |
| 生殖系および乳房障害                      | 3 (23.1) 5          |
| 精巣上体炎                           | 1 (7.7) 3           |
| 卵巣嚢胞                            | 1 (7.7) 1           |
| 陰茎静脈血栓症                         | 1 (7.7) 1           |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害                   | 3 (23.1) 10         |
| 喘鳴音                             | 2 (15.4) 3          |

| SOC<br>有害事象名 (PT) | 例数 (%) 件数<br>(N=13) |
|-------------------|---------------------|
| 咳嗽                | 2 (15.4) 2          |
| 鼻出血               | 1 (7.7) 2           |
| 鼻閉                | 1 (7.7) 1           |
| 咽喉頭疼痛             | 1 (7.7) 1           |
| アレルギー性鼻炎          | 1 (7.7) 1           |
| 皮膚および皮下組織障害       | 6 (46.2) 24         |
| 発疹                | 2 (15.4) 4          |
| 紫斑                | 2 (15.4) 2          |
| 皮膚壊死              | 2 (15.4) 2          |
| 紅斑                | 1 (7.7) 2           |
| 結節性紅斑             | 1 (7.7) 2           |
| 嵌入爪               | 1 (7.7) 2           |
| 網状皮斑              | 1 (7.7) 2           |
| 脱毛症               | 1 (7.7) 1           |
| アレルギー性皮膚炎         | 1 (7.7) 1           |
| おむつ皮膚炎            | 1 (7.7) 1           |
| 多汗症               | 1 (7.7) 1           |
| そう痒症              | 1 (7.7) 1           |
| 斑状皮疹              | 1 (7.7) 1           |
| 丘疹                | 1 (7.7) 1           |
| 皮膚潰瘍              | 1 (7.7) 1           |
| 外科および内科処置         | 6 (46.2) 13         |
| 抜歯                | 3 (23.1) 3          |
| 薬物療法変更            | 2 (15.4) 3          |
| 帝王切開              | 1 (7.7) 1           |
| 中心静脈カテーテル留置       | 1 (7.7) 1           |
| 歯内療法              | 1 (7.7) 1           |
| 足部手術              | 1 (7.7) 1           |
| 入院                | 1 (7.7) 1           |
| 脂肪腫切除             | 1 (7.7) 1           |
| 精索静脈瘤摘除           | 1 (7.7) 1           |
| 血管障害              | 6 (46.2) 16         |
| 出血                | 2 (15.4) 3          |
| 静脈炎               | 2 (15.4) 3          |
| 血栓性静脈炎            | 1 (7.7) 2           |
| 血栓症               | 1 (7.7) 2           |
| 塞栓症               | 1 (7.7) 1           |
| 血腫                | 1 (7.7) 1           |
| 高血圧               | 1 (7.7) 1           |
| 表在性静脈炎            | 1 (7.7) 1           |
| 表在性血栓性静脈炎         | 1 (7.7) 1           |
| 静脈障害              | 1 (7.7) 1           |

MedDRA/J ver.8.0

注意：本剤の承認された用法及び用量については、「V. 3. 用法及び用量」の項参照

●死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象

重篤な有害事象は9例（69.2％）に52件認められ、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。死亡例及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象

| SOC<br>有害事象名（PT） | 例数（％）件数<br>（N＝13） |
|------------------|-------------------|
| すべての重篤な有害事象      | 9（69.2）52         |
| 眼障害              | 2（15.4）3          |
| 眼出血              | 1（7.7）1           |
| 緑内障              | 1（7.7）1           |
| 羞明               | 1（7.7）1           |
| 胃腸障害             | 1（7.7）2           |
| 腹痛               | 1（7.7）1           |
| 糞腫               | 1（7.7）1           |
| 全身障害および投与局所様態    | 1（7.7）1           |
| 発熱               | 1（7.7）1           |
| 感染症および寄生虫症       | 2（15.4）12         |
| 中心静脈カテーテル感染      | 1（7.7）6           |
| ウイルス感染           | 1（7.7）2           |
| 菌血症              | 1（7.7）1           |
| 歯感染              | 1（7.7）1           |
| 上気道感染            | 1（7.7）1           |
| ウイルス性上気道感染       | 1（7.7）1           |
| 傷害、中毒および処置合併症    | 1（7.7）2           |
| 挫傷               | 1（7.7）1           |
| 硬膜外血腫            | 1（7.7）1           |
| 臨床検査             | 2（15.4）4          |
| 抗凝固薬濃度治療量以下      | 1（7.7）3           |
| 検査               | 1（7.7）1           |
| 筋骨格系および結合組織障害    | 2（15.4）6          |
| 筋骨格系胸痛           | 2（15.4）4          |
| 頸部痛              | 1（7.7）1           |

| SOC<br>有害事象名（PT） | 例数（％）件数<br>（N＝13） |
|------------------|-------------------|
| 肩部痛              | 1（7.7）1           |
| 神経系障害            | 2（15.4）2          |
| 頭痛               | 1（7.7）1           |
| 水頭症              | 1（7.7）1           |
| 妊娠、産褥および周産期の状態   | 1（7.7）2           |
| 正常分娩             | 1（7.7）2           |
| 精神障害             | 1（7.7）1           |
| 易刺激性             | 1（7.7）1           |
| 生殖系および乳房障害       | 2（15.4）3          |
| 精巣上体炎            | 1（7.7）2           |
| 陰茎静脈血栓症          | 1（7.7）1           |
| 皮膚および皮下組織障害      | 3（23.1）3          |
| 紫斑               | 1（7.7）1           |
| 皮膚壊死             | 1（7.7）1           |
| 皮膚潰瘍             | 1（7.7）1           |
| 外科および内科処置        | 6（46.2）9          |
| 薬物療法変更           | 2（15.4）3          |
| 中心静脈カテーテル留置      | 1（7.7）1           |
| 歯内療法             | 1（7.7）1           |
| 足部手術             | 1（7.7）1           |
| 入院               | 1（7.7）1           |
| 抜歯               | 1（7.7）1           |
| 精索静脈瘤摘除          | 1（7.7）1           |
| 血管障害             | 2（15.4）2          |
| 血腫               | 1（7.7）1           |
| 出血               | 1（7.7）1           |

MedDRA/J ver.8.0

注意：本剤の承認された用法及び用量については、「V. 3. 用法及び用量」の項参照

## (b) 臨床検査、バイタルサイン及びその他の観察項目

### ●臨床検査

安全性解析対象の 13 例を評価した結果、PK 評価期間における臨床検査値の評価時点別（治験薬投与直前、並びに投与 30 分後及び 24 時間後）の要約統計量は、赤血球数  $3.85 \sim 6.34 \times 10^6/\text{mm}^3$ 、白血球数  $3.70 \sim 12.51 \times 10^6/\text{mm}^3$ 、血小板数  $148 \sim 397 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、ヘモグロビン  $9.3 \sim 17.7\text{g/dL}$  及びヘマトクリット  $30.7 \sim 56.8\%$  であった。

正常範囲外となった検査値のうち、治験責任医師/治験分担医師が臨床的に問題ありと判断したのは、アトピー性皮膚炎に伴う好酸球数の異常 1 件であった。

### ●バイタルサイン

安全性解析対象の 13 例を評価した結果、バイタルサインの評価時点別（治験薬投与直前、並びに投与 30 分後、2、4 及び 24 時間後）の要約統計量は、体温  $34.0 \sim 37.3^\circ\text{C}$ 、脈拍  $52 \sim 156$  回/分、拡張期血圧  $29 \sim 86\text{mmHg}$  及び収縮期血圧  $82 \sim 160\text{mmHg}$  であった。

治験責任医師/治験分担医師により臨床的に問題となる変化はないと判断された。

### ●ウイルス感染の有無（HIV-1/2 ウイルス、A/B/C 型肝炎ウイルス及びパルボウイルス B19）

安全性解析対象の 13 例について、ベースライン、並びに治験薬投与 1 週間後及び 3 ヶ月後にウイルス検査を実施した結果、本剤投与後 3 ヶ月間の追跡期間中にウイルスの感染は認められなかった。

- ・ A 型肝炎ウイルス（HAV）抗体は、13 例中 11 例が投与前及び投与 3 ヶ月後の両時点で陰性であった。投与前に陽性を示した 2 例については、過去に受けたワクチン接種の影響と考えられた。
- ・ B 型肝炎ウイルス（HBV）PCR 及び B 型肝炎表面抗原（HBsAg）は、13 例中 13 例が投与前及び投与 3 ヶ月後の両時点で陰性であった。
- ・ B 型肝炎表面抗体（HBsAb）は、13 例中 7 例が、過去のワクチン接種の影響により、投与前に陽性を示した。また、他の 6 例は投与前に HBsAb 陰性であり、うち 1 例が投与後の観察期間中に陽転したが、これは組入れ 2 日前に受けた HBV ワクチン接種の影響と考えられた。
- ・ C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体は、13 例中 12 例が投与前及び投与 3 ヶ月後の両時点で陰性であった。投与前に陽性を示した 1 例は、投与 3 ヶ月後の時点でも陽性であった。
- ・ ヒト免疫不全ウイルス（HIV）PCR 及び HIV 抗体は、13 例中 13 例が投与前及び投与 3 ヶ月後の両時点で陰性であった。
- ・ パルボウイルス B（PVB）19 は、13 例中 7 例が投与前に IgG 抗体陽性を示し、過去の PVB19 感染歴が示唆された。また、投与前に PVB19 IgG 抗体陰性であった 6 例のうち 3 例は投与前に PVB19 IgM 抗体陽性であり、組入れ直前での PVB19 感染が示唆された。
- ・ 本剤投与前に PVB19 PCR 陰性を示した 10 例中 2 例が本剤投与後の観察期間中に陽転したが、この 2 例はいずれも本剤投与前の時点で PVB19 に対する免疫を有していた（1 例は PVB19 IgM 抗体陽性、他の 1 例は PVB19 IgG 抗体陽性）。

### ●抗 PC 抗体産生の有無

安全性解析対象の 13 例を評価した結果、ベースライン（本剤の投与前）では 13 例全例が抗 PC 抗体陰性であり、投与 3 ヶ月後では測定を行った 12 例\*全例が抗 PC 抗体陰性であった。

※ 1 例は所定の血液量が採取できなかったため測定を行わなかった。

（承認時資料：2024 年 3 月）

注意：本剤の承認された用法及び用量については、「V. 3. 用法及び用量」の項参照

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

「V. 5. (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

特定使用成績調査（全例調査）（実施中）

日常診療の使用実態下での先天性 PC 欠乏症患者に対する本剤使用時の安全性及び有効性を検討する。

(7) その他

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

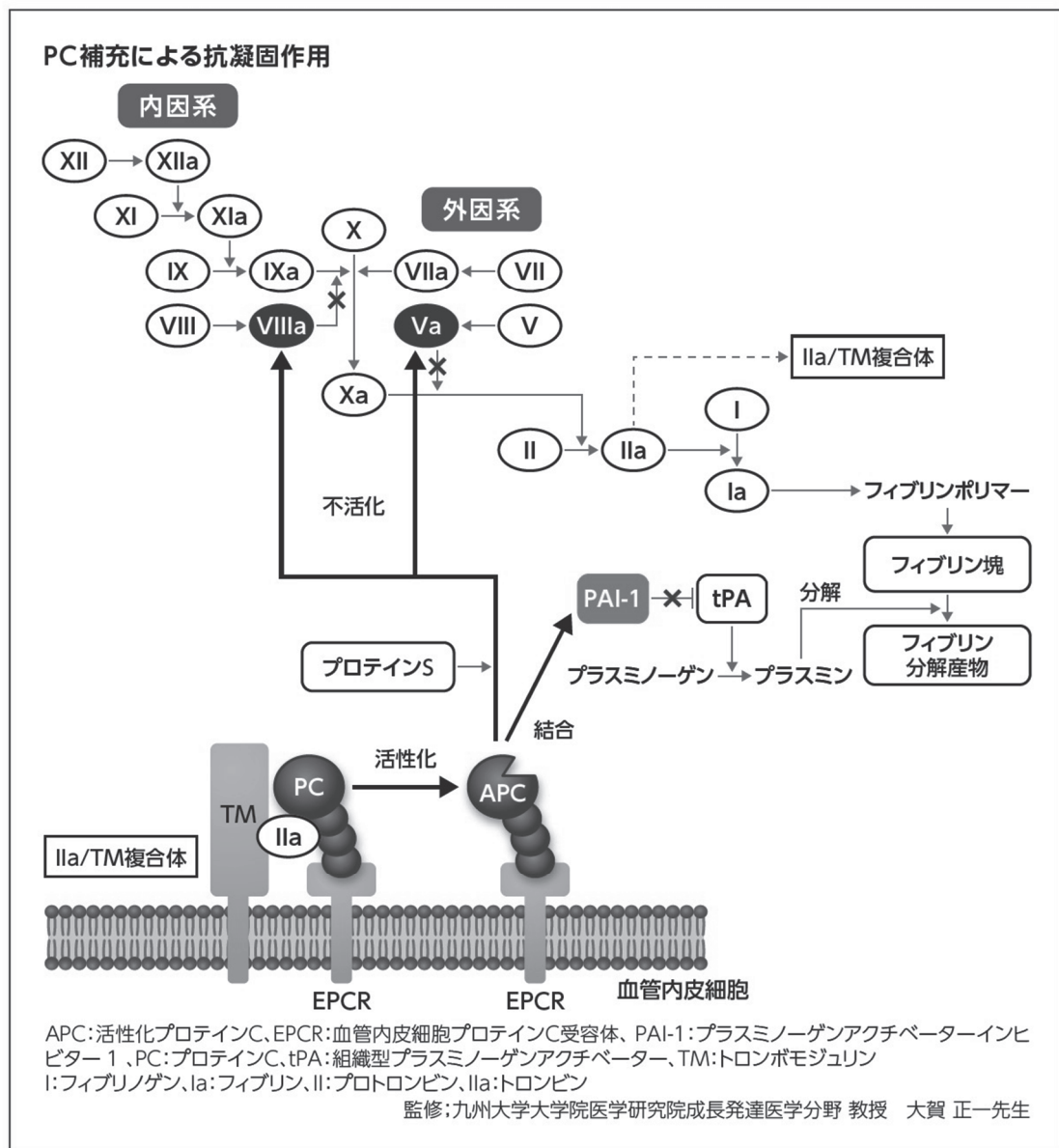
乾燥濃縮人活性化プロテイン C、新鮮凍結人血漿、乾燥人血液凝固第IX因子複合体、乾燥濃縮人プロトロンビン複合体等

注意：関連のある化合物の効能・効果等は最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

本剤の有効成分である PC はビタミン K 依存性の抗凝固因子であり、主に肝臓で合成され、血漿中では不活性なセリンプロテアーゼ前駆体として循環する。PC は血管内皮細胞膜上でトロンビン／トロンボモジュリン複合体により活性化され、抗凝固作用を有する APC に変換される。APC は補酵素であるプロテイン S の存在下で活性化第 V 因子 (Va) 及び活性化第 VIII 因子 (VIIIa) を選択的に不活化し、凝固促進因子であるトロンビンの生成を抑制することにより抗凝固作用を示す。また、APC はプラスミノゲンアクチベーターインヒビター1 に結合し、組織型プラスミノゲンアクチベーターの活性を促進することにより、間接的な線溶促進作用を示す。さらに、Va 及び VIIIa の不活化によるトロンビン生成抑制により、トロンビン活性化線溶阻害因子の活性が抑制され、線溶促進作用をもたらす<sup>10,11)</sup>。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

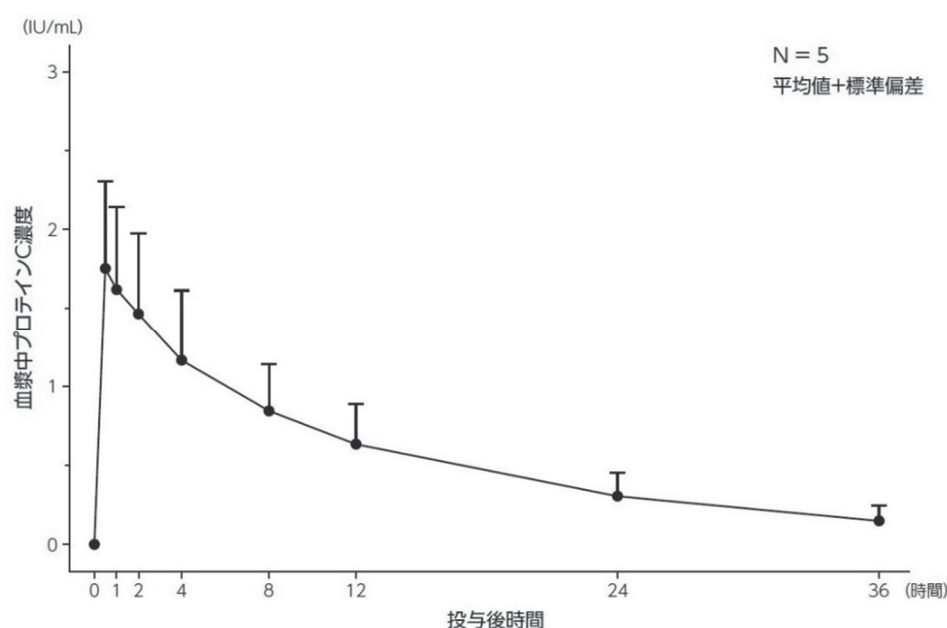
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 国内多施設共同第 I / II 相試験 (TAK-662-1501 試験、日本人データ) <sup>7,12)</sup>

日本人の無症状の先天性プロテイン C 欠乏症患者 5 例に人プロテイン C として 80 国際単位/kg を 15 分かけて単回静脈内投与したところ、 $C_{max}$  は  $1.75 \pm 0.56$  IU/mL、 $AUC_{last}$  は  $20.75 \pm 8.58$  IU·h/mL、 $t_{1/2}$  は  $10.55 \pm 1.96$  h、CL は  $4.20 \pm 1.96$  mL/kg/h、 $V_{ss}$  は  $60.35 \pm 18.24$  mL/kg であった (値はいずれも平均値±標準偏差)。

単回静脈内投与時における血漿中プロテイン C 濃度の推移



#### 単回静脈内投与時の薬物動態 (PK) パラメータ

| パラメータ、平均値±標準偏差              | N=5                    |
|-----------------------------|------------------------|
| $t_{max}$ (h)、中央値 (最小値、最大値) | 0.53 (0.43, 0.60)      |
| $C_{max}$ (IU/mL)           | $1.75 \pm 0.56$        |
| $AUC_{inf}$ (IU·h/mL)       | $23.60 \pm 9.70$       |
| $AUC_{last}$ (IU·h/mL)      | $20.75 \pm 8.58$       |
| $\lambda_z$ (1/h)           | $0.06411 \pm 0.01499$  |
| $t_{1/2, z}$ (h)            | $11.20 \pm 2.083$      |
| $t_{1/2}$ (h)               | $10.55 \pm 1.96$       |
| MRT (h)                     | $15.21 \pm 2.83$       |
| CL (mL/kg/h)                | $4.20 \pm 1.96$        |
| $V_{ss}$ (mL/kg)            | $60.35 \pm 18.24$      |
| IR [IU/mL per dose (IU/kg)] | $0.02063 \pm 0.006588$ |
| IVR (%)                     | $95.71 \pm 31.22$      |

注意：本剤の承認された用法及び用量については、「V. 3. 用法及び用量」の項参照

## 2) 海外多施設共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（IMAG-098 試験、外国人データ）<sup>12)</sup>

無症状の先天性プロテイン C 欠乏症患者 13 例（男性 6 例、女性 7 例、年齢 1～30 歳）に人プロテイン C として 80 国際単位/kg を 15 分かけて単回静脈内投与したときの PK パラメータは以下のとおりであった。

### 単回静脈内投与時の PK パラメータ

| パラメータ、平均値±標準偏差                    | N=13              |
|-----------------------------------|-------------------|
| t <sub>max</sub> (h)、中央値（最小値、最大値） | 0.50 (0.47, 1.17) |
| C <sub>max</sub> (IU/mL)          | 1.06±0.29         |
| AUC <sub>inf</sub> (IU·h/mL)      | 14.00±6.33        |
| AUC <sub>last</sub> (IU·h/mL)     | 12.53±5.11        |
| λ <sub>z</sub> (1/h)              | 0.08659±0.03760   |
| t <sub>1/2, z</sub> (h)           | 9.31±3.44         |
| t <sub>1/2</sub> (h)              | 9.21±3.00         |
| MRT (h)                           | 13.29±4.33        |
| CL (mL/kg/h)                      | 7.50±5.40         |
| V <sub>ss</sub> (mL/kg)           | 83.61±28.27       |
| IR [IU/mL per dose (IU/kg)]       | 0.01336±0.003453  |
| IVR (%)                           | 63.63±16.44       |

注意：本剤の承認された用法及び用量については、「V. 3. 用法及び用量」の項参照

## 3) 海外多施設共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（400101 試験、外国人データ）<sup>8, 12)</sup>

無症状の先天性プロテイン C 欠乏症患者 6 例（男性 2 例、女性 4 例、年齢 3～16 歳）に人プロテイン C として 80 国際単位/kg を 15 分かけて単回静脈内投与したときの PK パラメータは以下のとおりであった。

### 単回静脈内投与時の PK パラメータ

| パラメータ、平均値±標準偏差                    | N=6               |
|-----------------------------------|-------------------|
| t <sub>max</sub> (h)、中央値（最小値、最大値） | 0.97 (0.30, 1.17) |
| C <sub>max</sub> (IU/mL)          | 1.17±0.09         |
| AUC <sub>inf</sub> (IU·h/mL)      | 16.46±2.02        |
| AUC <sub>last</sub> (IU·h/mL)     | 15.57±1.55        |
| λ <sub>z</sub> (1/h)              | 0.06529±0.01696   |
| t <sub>1/2, z</sub> (h)           | 11.24±2.94        |
| t <sub>1/2</sub> (h)              | 9.76±1.90         |
| MRT (h)                           | 14.08±2.74        |
| CL (mL/kg/h)                      | 4.90±0.55         |
| V <sub>ss</sub> (mL/kg)           | 67.95±8.26        |
| IR [IU/mL per dose (IU/kg)]       | 0.01469±0.0009897 |
| IVR (%)                           | 71.84±5.65        |

注意：本剤の承認された用法及び用量については、「V. 3. 用法及び用量」の項参照

## (3) 中毒域

該当資料なし

- (4) 食事・併用薬の影響  
「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

PK パラメータのうち  $C_{\max}$  及び  $t_{\max}$  は実測値より求めた。他の PK パラメータ (AUC、MRT、 $t_{1/2}$ 、CL、 $V_{ss}$ 、IR、IVR) は WinNONLIN を用いるノンコンパートメント解析により算出した。 $t_{1/2}$  については、消失終末相の傾き ( $\lambda_z$ ) から求める方法 ( $t_{1/2,z}$ ) とノンコンパートメント法 ( $t_{1/2} = \log_e 2 \times \text{MRT}$ ) により算出した。

(承認時資料：2024 年 3 月)

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

日本人の無症状の先天性プロテイン C 欠乏症患者 5 例に人プロテイン C として 80 国際単位/kg を 15 分かけて単回静脈内投与したときの終末相の  $\lambda_z$  は  $0.06411 \pm 0.01499$  (1/h) であった<sup>7,12)</sup>。

### (4) クリアランス

日本人の無症状の先天性プロテイン C 欠乏症患者 5 例に人プロテイン C として 80 国際単位/kg を 15 分かけて単回静脈内投与したときの CL は  $4.20 \pm 1.96$  (mL/kg/h) であった<sup>7,12)</sup>。

### (5) 分布容積

日本人の無症状の先天性プロテイン C 欠乏症患者 5 例に人プロテイン C として 80 国際単位/kg を 15 分かけて単回静脈内投与したときの定常状態における  $V_{ss}$  は  $60.35 \pm 18.24$  (mL/kg) であった<sup>7,12)</sup>。

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

該当しない

## 5. 分布

該当資料なし

本剤に含まれる PC は内因性ヒトタンパク質であり、主に血漿中に分布すると予想される。

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

本剤に含まれる PC は内因性ヒトタンパク質であり、PC はトロンビンとトロンボモジュリンの複合体によって APC に変換された後、血漿中で PC インヒビター及び  $\alpha_1$ -アンチトリプシンによって代謝されて不活性化されることが知られている<sup>13,14)</sup>。

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

該当資料なし

本剤に含まれる PC は内因性ヒトタンパク質であり、ペプチド及びアミノ酸に分解されると予想される。

**8. トランスポーターに関する情報**

該当資料なし

本剤に含まれる PC は内因性ヒトタンパク質であり、トランスポーターの基質／阻害薬とはならないと予想される。

**9. 透析等による除去率**

該当資料なし

**10. 特定の背景を有する患者**

該当資料なし

**11. その他**

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### ◆冒頭部の注意事項

本剤は、ヒト血漿を原料として製剤化したものである。原料となった血漿を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理等を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血漿を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

#### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

#### 2. 禁忌内容とその理由

設定されていない

#### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

#### 5. 重要な基本的注意とその理由

##### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際しては感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているものの、ヒトの血液を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者又はその家族に対して説明し、その理解を得るよう努めること。
- 8.2 本剤の投与は、プロテイン C 活性のモニタリングが可能な施設において、先天性プロテイン C 欠乏症の治療経験をもつ医師との連携のもとで行うこと。
- 8.3 本剤の活性（力価）は合成基質法により決定されている。本剤投与中のプロテイン C 活性を凝固時間法で測定した場合、併用する抗凝固薬の影響等により測定結果が見かけ上高値又は低値を示す可能性がある。
- 8.4 急性期治療において、プロテイン C 活性の増加が顕著に小さくなるおそれがあるので、プロテイン C 活性測定に加えて、定期的に血液凝固系検査等を行うこと。
- 8.5 本剤の原材料となる血漿については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-1-RNA 及び HAV-RNA について核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。同様に、ヒトパルボウイルス B19-DNA についてはプールした試験血漿で NAT を実施し、10,000 IU PVB19 DNA/mL 以下であることを確認した健康人血漿を用いている。本剤は、ポリソルベート 80 処理及び蒸気熱処理することによりウイルスを不活化し、さらにイムノアフィニティクロマトグラフィーによりウイルスを

- 排除する工程を施しているが、ウイルス等の感染性を完全には否定できないので、投与に際しては、次の点に十分注意すること。
- 8.5.1 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。[9.1.2、9.1.3、9.5 参照]
  - 8.5.2 肝炎ウイルス等のウイルス感染の危険性を完全には否定できないので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
  - 8.5.3 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 等が伝播したとの報告はない。製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
  - 8.6 他剤による抗凝固療法施行中に本剤を使用する場合や、本剤の使用中に新たに他剤を併用したり、休業したりする場合には、凝固能の変動に注意すること。[10.2 参照]
  - 8.7 本剤投与中にビタミン K 拮抗薬を開始する場合は、当該ビタミン K 拮抗薬を低用量から開始し、段階的に用量を調整することが望ましい。また、安定した抗凝固効果が得られるまでは、本剤の投与を継続すること。なお、ビタミン K 拮抗薬投与開始時には、プロテイン C 活性の急速な低下により一過性の過凝固状態となるおそれがあることが知られている。
  - 8.8 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者又はその家族が理解し、患者又はその家族が確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。

#### <解説>

- 8.1 医薬品医療機器等法第 68 条の 21 において、特定生物由来製品を使用する際には、製品の有効性及び安全性その他特定生物由来製品の適正な使用のために必要な事項について、当該特定生物由来製品の使用の対象者に対し適切な説明を行い、その理解を得るよう努めることが求められていることから設定した。
- 8.2 本剤の使用に際しては、PC 活性のモニタリングが必要である。先天性プロテイン C 欠乏症の治療経験がある医師との連携のもと使用すること。
- 8.3 市販されている PC 活性測定法には、合成基質法と凝固時間法がある。両測定法の分析能に大きな違いはないが、特異性は凝固時間法 (93%) に比べて合成基質法 (97%) が高いことが報告されている<sup>15)</sup>。合成基質法は、再現性が高く干渉を受けにくい測定法として推奨されている<sup>16)</sup>。凝固時間法は、ヘパリン等の血液凝固阻止剤、DOAC、直接トロンビン阻害剤及びブルーパスアンチコアグラントに感受性があり PC 活性が偽高値となることや、急性血栓性事象発現時にみられる第Ⅷ因子の上昇や第Ⅴ因子 Leiden 変異により干渉を受けて PC 活性が偽低値になることがあるとの報告がある<sup>17)</sup>。ただし、重度の PC 欠乏症が疑われるものの合成基質法では診断が裏づけられない場合、又はタイプ 2b 型先天性 PC 欠乏症の検出を確実にする場合には、凝固時間法が推奨される<sup>16)</sup>。
- 8.4 急性血栓性疾患を発症している場合、本剤の半減期が通常よりも短くなり、PC 活性の増加が通常よりも小さくなるおそれがあるため、PC 活性のモニタリング及び血液凝固系因子検査を行うこと。

- 8.5 本剤は血漿分画製剤であり、製造に際しては感染因子伝播を防止するための安全対策を実施しているものの、ヒト血液を原材料としていること、また、製造工程において生物由来原材料を用いていることに起因する感染因子伝播のリスクを完全には排除することができないため、「生物由来製品の添付文書の記載要領について」(平成15年5月20日医薬安発第0520004号 厚生労働省医薬局安全対策課長通知) 及び「旧厚生省薬務局安全課事務連絡」(平成8年11月11日付)に基づき設定した。なお、承認時までの国内外臨床試験において、本剤の原材料に由来する感染症伝播の報告は確認されていない。
- 8.6 他剤を併用した際に患者の凝固能の変動に留意する必要があることから設定した。
- 8.7 PCはビタミンK依存性タンパクであり、ビタミンK拮抗薬(ワルファリン)開始時にはPCの活性が急速に低下し、一過性の過凝固が生じるおそれがあるため設定した。
- 8.8 本剤の在宅自己投与の適用にあたっては、患者又はその家族が本剤投与によるその危険性と対処法について事前に十分に理解しておく必要がある。医師は在宅自己投与の妥当性を慎重に検討したうえで、患者又はその家族に十分な教育訓練を実施し、適切な管理指導のもとで在宅自己投与を実施させること。また、在宅自己投与適用後、本剤による副作用が疑われる場合や在宅自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに在宅自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 マウスタンパク質又はヘパリンに対して過敏症又はアレルギー反応の既往歴のある患者

製造工程においてマウスタンパク質及びヘパリンを使用しており、アレルギー反応があらわれる可能性がある。[11.1.1、11.1.2 参照]

##### 9.1.2 溶血性・失血性貧血の患者

ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。[8.5.1 参照]

##### 9.1.3 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者

ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。[8.5.1 参照]

##### 9.1.4 ナトリウム摂取制限をしている患者

本剤は、1 バイアルあたり主要な添加剤に含まれる量として 44.9mg のナトリウムを含有するので、ナトリウム摂取制限の必要な患者に投与する場合は注意すること。

#### <解説>

9.1.1 製造工程においてマウスタンパク質及びヘパリンを使用していることから、これらに対して過敏症又はアレルギー反応の既往歴のある患者に対する投与は慎重に判断する必要があるため設定した。

9.1.2、9.1.3 「旧厚生省薬務局安全課事務連絡」(平成8年11月11日付)に基づき設定された他の血液製剤と共通の記載として設定した。

#### ●溶血性・失血性貧血の患者

ヒトパルボウイルス B19 に感染した場合、赤血球の形成が阻害されるが、通常健康人では顕著な貧血を呈することはない。しかし、溶血性・失血性貧血の患者では、赤血球寿命の短縮や赤血球の喪失を代償するために赤血球産生への需要が高い状態にあるため、急激な造血の停止による無形成発作が生じた場合、発熱や急激な貧血を伴う重篤な全身症状を呈することがある<sup>18-20)</sup>。

### ●免疫不全患者・免疫抑制状態の患者

ヒトパルボウイルス B19 に感染した場合、ウイルスによる赤血球 P 抗原を介した赤芽球系前駆細胞への直接障害により赤芽球癆が生じることがあるが、通常は急性発症であり時間の経過とともに自然治癒する。しかし、免疫不全患者・免疫抑制状態の患者では赤芽球癆が慢性化し、持続性の貧血を来すなど重篤な症状を呈することがある<sup>18,20,21)</sup>。

9.1.4 本剤は、1 バイアルあたり主要な添加剤（塩化ナトリウム及びクエン酸ナトリウム水和物）に含まれる量として 44.9mg のナトリウムを含有することから、ナトリウム摂取制限をしている患者において留意する必要があるため設定した。

## (2) 腎機能障害患者

### 9.2 腎機能障害患者

ナトリウム過負荷に注意すること。

#### <解説>

本剤は、1 バイアルあたり主要な添加剤（塩化ナトリウム及びクエン酸ナトリウム水和物）に含まれる量として 44.9mg のナトリウムを含有することから、腎機能障害患者において留意する必要があるため設定した。

## (3) 肝機能障害患者

設定されていない

## (4) 生殖能を有する者

設定されていない

## (5) 妊婦

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。

本剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。[8.5.1 参照]

#### <解説>

「旧厚生省薬務局安全課事務連絡」（平成 8 年 11 月 11 日付）及び妊婦における安全性は確立していないことから設定した。

ヒトパルボウイルス B19 が人に感染しても、感染は一過性であると一般には理解されているが、妊婦等に感染した場合には流産、胎児水腫、胎児死亡のような重篤な症状を招く可能性がある<sup>18)</sup>。

## (6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中への移行は不明である。

#### <解説>

授乳婦における安全性は確立していないことから設定した。

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

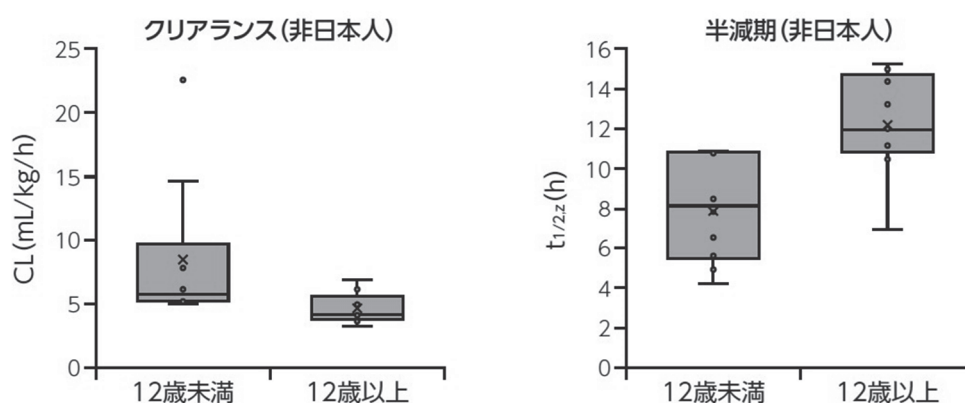
本剤投与後の血中プロテイン C 活性 ( $C_{\max}$  及び AUC) が低くなる可能性があることに留意すること。海外臨床試験において、成人に比べ幼児及び 12 歳未満の小児は、本剤の体重当たりのクリアランス値が高く、半減期が短くなる傾向が認められている。

#### <解説>

海外 2 試験 (IMAG-098 試験及び 400101 試験) を併合した 19 例の非日本人症例に関して、12 歳未満の小児 10 例と 12 歳以上の 9 例について本剤のクリアランスと半減期を比較した結果、12 歳以上の青年・成人の群に比べ、12 歳未満の小児ではクリアランス値が高く、半減期が短くなる傾向が認められた (「IMAG-098 試験及び 400101 試験における本剤のクリアランス及び半減期の 12 歳未満の小児と 12 歳以上の青年・成人の比較」の図参照)。

なお、国内試験 (TAK-662-1501 試験) では、12 歳未満の小児は 2 例、12 歳以上の青年・成人は 3 例であり、症例数が少ないため明確な違いは認められなかった (「TAK-662-1501 試験における本剤のクリアランス及び半減期の 12 歳未満の小児と 12 歳以上の青年・成人の比較」の図参照)。

IMAG-098 試験及び 400101 試験における本剤のクリアランス (左図) 及び半減期 (右図) の 12 歳未満の小児と 12 歳以上の青年・成人の比較

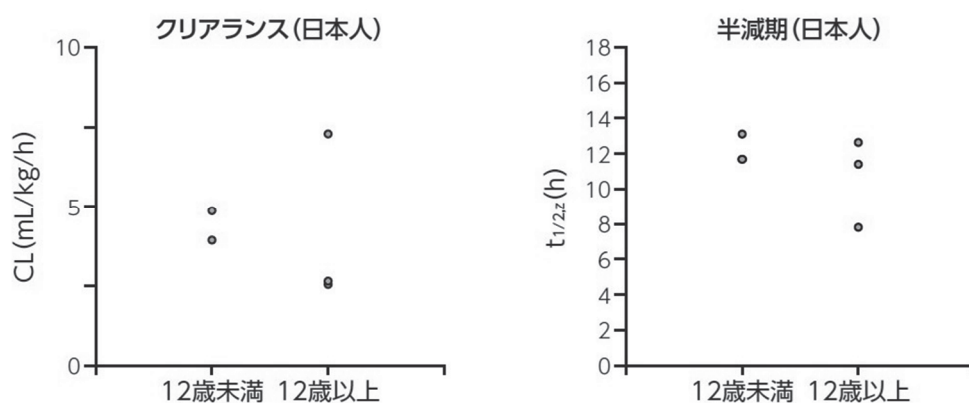


Tukey 法に基づく箱ひげ図。箱の中の横線は中央値を示し、×は平均値を示す。

12 歳未満の小児群のクリアランスは  $8.53 \pm 5.73$  mL/kg/h、12 歳以上の青年・成人群は  $4.63 \pm 1.19$  mL/kg/h (平均 ± 標準偏差)

12 歳未満の小児群の半減期は  $7.87 \pm 2.50$  h、12 歳以上の青年・成人群は  $12.2 \pm 2.62$  h (平均 ± 標準偏差)

TAK-662-1501 試験における本剤のクリアランス（左図）及び半減期（右図）の 12 歳未満の小児と 12 歳以上の青年・成人の比較



12 歳未満の小児群のクリアランス平均値は 4.35 mL/kg/h、12 歳以上の青年・成人群は  $4.10 \pm 2.72$  mL/kg/h（平均±標準偏差）

12 歳未満の小児群の半減期の平均値は 12.3 h、12 歳以上の青年・成人群は  $10.5 \pm 2.51$  h（平均±標準偏差）

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

<解説>

高齢者では一般に生理機能が低下していることから、一般的な注意事項として設定した。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

| 10.2 併用注意（併用に注意すること）                                               |                                                                   |                                                |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 薬剤名等                                                               | 臨床症状・措置方法                                                         | 機序・危険因子                                        |
| ビタミン K 拮抗薬<br>ワルファリンカリウム<br>[8.6 参照]                               | 本剤の作用を増強するおそれがある。<br>凝固能が変動した場合にはビタミン K 拮抗薬の投与量を調節するなど適切な処置を行うこと。 | ビタミン K 拮抗薬により凝固因子の産生が抑制される。                    |
| ヘパリン、低分子ヘパリン<br>ヘパリンナトリウム<br>ヘパリンカルシウム<br>ダルテパリンナトリウム等<br>[8.6 参照] | 本剤の作用を増強するおそれがある。                                                 | ヘパリンはアンチトロンビン等を介して凝固系プロテアーゼを阻害する。              |
| t-PA 製剤<br>アルテプラゼ（遺伝子組換え）<br>モンテプラゼ（遺伝子組換え）<br>[8.6 参照]            | 出血傾向が増強するおそれがある。                                                  | 活性化プロテイン C が有する PAI-1 活性阻害作用により t-PA 活性を増強させる。 |
| 蛋白分解酵素阻害剤<br>ナファモスタットメシル酸塩<br>ガベキサートメシル酸塩等<br>[8.6 参照]             | 本剤の作用を減弱するおそれがある。                                                 | 活性化プロテイン C は蛋白分解酵素であり、その阻害剤により活性が低下する。         |

<解説>

本剤について薬物相互作用に係る試験は実施していないが、本剤は非活性型 PC 製剤であり、体内で APC に変換されて効力を示すため、APC 製剤で知られている上記薬剤との併用時には注意が必要である。

8. 副作用

|                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>11. 副作用</p> <p>次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> |
|------------------------------------------------------------------------------------|

## (1) 重大な副作用と初期症状

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 重篤な過敏症（3.0%）

アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応があらわれることがある。[9.1.1 参照]

#### 11.1.2 ヘパリン起因性血小板減少症（頻度不明）

本剤に含まれる可能性のある微量のヘパリンに起因して生じるおそれがある。動脈又は静脈血栓塞栓症、播種性血管内凝固症候群、紫斑、点状出血、消化管出血等を認め、ヘパリン起因性血小板減少症が疑われる場合には、直ちに血小板数を測定し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[9.1.1 参照]

#### 11.1.3 出血（頻度不明）

腎出血、肝血腫等があらわれることがある。

### <解説>

11.1.1 国内外の臨床試験（TAK-662-1501、IMAG-098、400101）において、本剤を投与された 33 例に発現した過敏症に関連する副作用※は皮疹が 1 例（3.0%）であった。

本剤は、製造工程においてマウスタンパク質及びヘパリンを使用しており、重篤な過敏症又はアレルギー反応を引き起こすおそれがある。これらに対して過敏症又はアレルギー反応の既往歴のある患者に対しては、本剤の投与を慎重に判断するとともに、じん麻疹、胸部絞扼感、喘鳴、低血圧、アナフィラキシー等の過敏症反応の初期症状が認められた場合には、直ちに投与を中止すること。

※過敏症に関連する副作用：MedDRA 標準検索式「過敏症（狭域）」及び「アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態（狭域）」に含まれる事象

11.1.2 国内外の臨床試験（TAK-662-1501、IMAG-098、400101）において、ヘパリン起因性血小板減少症に関連する副作用※は認められていない。

本剤の製造工程において使用するヘパリンが微量に含まれる可能性があり、血小板数の急速な減少を伴う免疫反応を引き起こすおそれがある。動脈又は静脈血栓塞栓症、播種性血管内凝固症候群、紫斑、点状出血、消化管出血等を認め、ヘパリン起因性血小板減少症が疑われる場合には、直ちに血小板数を測定するとともに、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

※ヘパリン起因性血小板減少症に関連する副作用：MedDRA 基本語「ヘパリン起因性血小板減少症」、「ヘパリン起因性血小板減少試験陽性」及び「非免疫性ヘパリン起因性血小板減少症」

11.1.3 国内外の臨床試験（TAK-662-1501、IMAG-098、400101）において、出血に関連する副作用※は認められていない。

海外製造販売後において、腎出血、肝血腫等の出血に関連する副作用が報告されているが、これらの発現には併用する抗凝固薬の影響等も考えられる。

本剤はヒト PC を含む製剤であり、使用に際して抗凝固作用が過剰に発現し、出血傾向を来す可能性を否定できない。紫斑、点状出血斑、鼻出血、歯肉出血、創部や穿刺部の出血・止血困難、血腫、関節の腫れなどの症状や、出血が進行した場合又は大量の場合はショック、貧血（顔面蒼白）などの全身性の症状が出現するおそれがある。これらの症状を認めた場合は、血小板数、血小板機能、プロトロンビン時間（PT-INR）、フィブリノゲン値、フィブリン・フィブリノゲン分解産物（FDP）などを確認すること。また、意識障害、麻痺、呼吸困難、血圧低下などの症状を認め、出血が疑われる場合には、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うとともに、確定診断のため画像診断などの検査を行うこと<sup>22)</sup>。

※出血に関連する副作用：MedDRA 標準検索式「出血関連用語（臨床検査用語を除く）（狭域）」に含まれる事象及び MedDRA 基本語「活性化部分トロンボプラスチン時間異常」、「活性化部分トロンボプラスチン時間延長」、「活性化部分トロンボプラスチン時間比異常」、「活性化部分トロンボプラスチン時間比変動」、「活性化部分トロンボプラスチン時間比増加」、「出血時間異常」、「出血時間延長」、「ヘマトクリット異常」、「ヘマトクリット減少」、「ヘモグロビン異常」、「ヘモグロビン減少」、「国際標準比異常」、「国際標準比増加」、「プロトロンビン量異常」、「プロトロンビン量減少」、「プロトロンビン時間異常」、「プロトロンビン時間延長」、「プロトロンビン時間比異常」及び「プロトロンビン時間比増加」

## (2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 |        |         |
|--------------|--------|---------|
|              | 5%未満   | 頻度不明    |
| 皮膚           | そう痒、発疹 | 多汗症     |
| 投与部位         |        | 注射部位反応  |
| その他          | 発熱、めまい | 落ち着きのなさ |

<解説>

国内外の臨床試験（TAK-662-1501、IMAG-098、400101）において、本剤を投与された 33 例に発現した副作用の頻度を示した。臨床試験では報告がなかったものの、海外製造販売後の副作用報告等に基づき設定した事象については頻度不明とした。

### ◆副作用一覧（TAK-662-1501、IMAG-098、400101 試験併合）

| 器官別大分類（SOC）<br>基本語（PT） | 例数（%）<br>（N=33） |
|------------------------|-----------------|
| 副作用発現例数                | 2（6.1）          |
| 一般・全身障害および投与部位の状態      | 1（3.0）          |
| 発熱                     | 1（3.0）          |
| 神経系障害                  | 1（3.0）          |
| 浮動性めまい                 | 1（3.0）          |
| 皮膚および皮下組織障害            | 1（3.0）          |
| そう痒症                   | 1（3.0）          |
| 発疹                     | 1（3.0）          |

MedDRA/J ver.26.0

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

薬剤調製後は速やかに使用すること。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

溶解時に不溶物が認められるものは使用しないこと。

#### 14.3 薬剤交付時の注意

患者が家庭で保存する場合は、薬剤バイアルは外箱に入れた状態で、凍結を避け、冷蔵庫内（2～8℃）で保存すること。

#### <解説>

14.1 薬剤調製後は速やかに使用すること。

14.2 投与前に、本剤の不溶性粒子及び変色がないことを目視により確認すること。溶解後、溶解液は無色～微黄色で透明～微乳白光を呈し、目視可能な粒子は残らない。溶解時に不溶物が認められるものは使用しないこと。

14.3 患者が家庭で保存する場合は、薬剤バイアルは外箱に入れた状態で、凍結を避け、冷蔵庫内（2～8℃）で保存するよう指導すること。凍結させないのは溶解液バイアルの損傷を防ぐため、外箱に入れるのは遮光のためである。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

経口避妊薬服用者は活性化プロテイン C 抵抗性を生じやすいことが報告されており、経口避妊薬服用者への本剤の投与には注意を要する。

#### <解説>

経口避妊薬服用者において活性化 PC 抵抗性を生じやすいとの報告があることから設定した<sup>23)</sup>。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

| 試験項目                    | 動物種／系統               | 投与経路 | 投与量 (IU/kg) | 性別及び動物数/群 | 結果                                               |
|-------------------------|----------------------|------|-------------|-----------|--------------------------------------------------|
| 心血管系及び呼吸器系※             | イヌ／ビーグル              | 静脈内  | 500         | 雌雄各 2 匹   | 心血管系及び呼吸器系機能並びに血液凝固系パラメータに生物学的に意味のある変化は認められなかった。 |
| アナフィラキシー様反応誘発性（気管支攣縮作用） | モルモット／Dunkin Hartley | 動脈内  | 300         | 雄 6 匹     | 気管支攣縮作用は認められなかった。                                |
| 血栓形成能                   | ウサギ／NZW              | 静脈内  | 200         | 雌雄 6 匹    | 血栓形成は認められなかった。                                   |

NZW：ニュージーランド白色種

※心血管系及び呼吸器系機能に加えて、血液凝固系パラメータへの影響も評価した。

（承認時資料：2024 年 3 月）

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

| 動物種／系統             | 投与経路 | 投与量 (IU/kg) ※1 | 性別及び動物数/群 | 所見                             |
|--------------------|------|----------------|-----------|--------------------------------|
| マウス／NMRI           | 静脈内  | <u>1,500</u>   | 雌雄各 5 匹   | なし                             |
|                    |      | 3,000          | 雌雄各 5 匹   | 痙攣、呼吸困難、活動性低下及び／又は死亡※2 が認められた。 |
|                    |      | 6,000          | 雌雄各 5 匹   |                                |
| ラット／Sprague Dawley | 静脈内  | <u>2,000</u>   | 雌雄各 5 匹   | なし                             |

NMRI：Naval Medical Research Institute

※1 下線は無毒性量を示す。

※2 これらの所見はアルブミン対照群でも認められ、投与液に含まれる高濃度のクエン酸の毒性に関連していた。

（承認時資料：2024 年 3 月）

1) 本剤のマウス単回静脈内投与毒性試験

本剤 1500 IU/kg 又はアルブミン対照溶液 15mL/kg を投与した動物では、投与に関連した一般状態所見は認められず、死亡もみられなかった。

3000 IU/kg 以上の本剤又は 30mL/kg 以上のアルブミン対照溶液を投与した動物では、痙攣、呼吸困難、活動性低下及び／又は死亡が認められた。死亡はいずれも投与後 5 分以内に認められた。マウスにおける本剤の概略の致死量は 3000 IU/kg であり、無毒性量は 1500 IU/kg であった。無毒性量は臨床の予定最高投与量である 120 IU/kg の 12.5 倍である。

(承認時資料：2024 年 3 月)

2) 本剤のラット単回静脈内投与毒性試験

本試験において、本剤に関連した死亡、一般状態所見、体重変化及び肉眼的病理所見は認められなかった。したがって、ラットにおける本剤の概略の致死量は 2000 IU/kg 超であり、無毒性量は 2000 IU/kg であった。無毒性量は臨床の予定最高投与量である 120 IU/kg の約 16.7 倍である。

(承認時資料：2024 年 3 月)

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

復帰突然変異試験 (*in vitro*)

| 動物種／系統                                        | 投与方法            | 投与量                             | 所見                                         |
|-----------------------------------------------|-----------------|---------------------------------|--------------------------------------------|
| ネズミチフス菌／<br>TA97a、TA98、TA100、<br>TA102、TA1535 | <i>in vitro</i> | 1.2、3.7、11、33 又は<br>100µL/plate | 100µL/plate (10IU/plate) の用量まで変異原性を示さなかった。 |

(承認時資料：2024 年 3 月)

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

| 動物種／系統  | 投与経路 | 投与量      | 性別及び動物数/群 | 所見 |
|---------|------|----------|-----------|----|
| ウサギ／NZW | 静脈内  | 500 IU/匹 | 雌雄各 2 匹   | なし |
|         | 動脈内  | 500 IU/匹 | 雌雄各 2 匹   | なし |
|         | 静脈周囲 | 100 IU/匹 | 雌雄各 2 匹   | なし |

NZW：ニュージーランド白色種

(承認時資料：2024 年 3 月)

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：セプーロチン静注用 1000 単位

特定生物由来製品、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：人プロテイン C 生物由来成分

### 2. 有効期間

製造日から 24 ヶ月

### 3. 包装状態での貯法

凍結を避け 2℃から 8℃で保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与した場合は、医薬品名（販売名）、製造番号、投与した日、投与を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも 20 年間保存すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

- ・先天性プロテイン C 欠乏症のためにセプーロチン静注用をご使用になる患者さん及びご家族・介護の方へ
- ・セプーロチン静注用在宅投与マニュアル

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：注射用アナクト C 2,500 単位（KM バイオロジクス株式会社）

### 7. 国際誕生年月日

2001 年 7 月 16 日（欧州）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名                   | 製造販売<br>承認年月日   | 承認番号          | 薬価基準<br>収載年月日   | 販売開始<br>年月日    |
|-----------------------|-----------------|---------------|-----------------|----------------|
| セプーロチン<br>静注用 1000 単位 | 2024 年 3 月 26 日 | 30600AMX00118 | 2024 年 8 月 15 日 | 2024 年 9 月 6 日 |

**9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容**

該当しない

**10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

該当しない

**11. 再審査期間**

8年：2024年3月26日～2032年3月25日

**12. 投薬期間制限に関する情報**

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、2025年8月末日までは、1回14日分を限度とした投薬しか認められない。

**13. 各種コード**

| 販売名                   | 厚生労働省薬価基準<br>収載医薬品コード | 個別医薬品コード<br>(YJコード) | HOT（9桁）番号 | レセプト電算処理シ<br>ステム用コード |
|-----------------------|-----------------------|---------------------|-----------|----------------------|
| セプーロチン静<br>注用 1000 単位 | 6343461D1025          | 6343461D1025        | 129664801 | 622966401            |

**14. 保険給付上の注意**

本製剤は乾燥濃縮人プロテインC製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。

（令和6年11月19日付、保医発1119第11号）

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) Vigano D'Angelo S, et al. : J Clin Invest. 1986; 77(2): 416-425. (PMID : 3511097)
- 2) 山本剛ほか : 血栓止血誌. 2019; 30(1): 112-115.
- 3) Dreyfus M, et al. : Semin Thromb Hemost. 1995; 21(4): 371-381. (PMID : 8747700)
- 4) Marlar RA, et al. : J Pediatr. 1989; 114(4 Pt 1): 528-534. (PMID : 2647943)
- 5) Dreyfus M, et al. : N Engl J Med. 1991; 325(22): 1565-1568. (PMID : 1944440)
- 6) Minford A, et al. : J Thromb Haemost. 2022; 20(7): 1735-1743. (PMID : 35570324)
- 7) 社内資料 : 国内第 I / II 相試験 (2024 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.6.1 参照)
- 8) 社内資料 : 海外第 II / III 相試験 (2024 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.6.3 参照)
- 9) Manco-Johnson MJ, et al. : Thromb Haemost. 2016; 116(1): 58-68. (PMID : 27052576)
- 10) Mosnier LO, et al. : Blood. 2007; 109(8): 3161-3172. (PMID : 17110453)
- 11) Dinarvand P, et al. : Arch Pathol Lab Med. 2019; 143(10): 1281-1285. (PMID : 30702334)
- 12) 社内資料 : Pharmacokinetics of TAK-662 (Ceprotin) in Japanese Patients with Congenital Protein C Deficiency and Comparison with Non-Japanese Patients.
- 13) Esmon CT. : Trends Cardiovasc Med. 1992; 2: 214-219. (PMID : 21239244)
- 14) 出屋敷喜宏、鈴木宏治 : 化学と生物. 1990;28(11):707-13.
- 15) Roshan TM, et al. : Blood Coagul Fibrinolysis. 2019; 30(4): 156-160. (PMID : 31058653)
- 16) Cooper PC, et al. : J Thromb Haemost. 2020; 18(2): 271-277. (PMID : 31999059)
- 17) Kottke-Marchant K, et al. : Arch Pathol Lab Med. 2002; 126(11): 1337-1348. (PMID : 12421141)
- 18) 熊野浩太郎 : 日本臨床免疫学会会誌. 2008; 31(6): 448-453.
- 19) Young NS, et al. : N Engl J Med. 2004; 350(6): 586-597. (PMID : 14762186)
- 20) Brown KE, et al. : Science. 1993; 262(5130): 114-117. (PMID : 8211117)
- 21) 赤芽球癆診療の診断基準と診療の参照ガイド改訂版作成のためのワーキンググループ 赤芽球癆診療の参照ガイド 令和 1 年改訂版 (第 6 版)
- 22) 厚生労働省「重篤副作用疾患別対応マニュアル 出血傾向」(平成 19 年 6 月) .  
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f09.pdf> (Accessed Dec 04, 2023)
- 23) Rosing J, et al. Lancet. 1999; 354(9195): 2036-2040. (PMID : 10636369)

### 2. その他の参考文献

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は米国及び欧州を含む世界 40 カ国以上で承認され、既に販売されている（2023 年 10 月現在）。

#### 米国／欧州における本剤の承認取得状況

| 国名 | 販売名      | 承認<br>年月日          | 剤形<br>含量                           | 効能又は効果<br>用法及び用量                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----|----------|--------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 欧州 | CEPROTIN | 2001 年<br>7 月 16 日 | 注射剤<br>500<br>国際単位<br>1000<br>国際単位 | <p>【効能又は効果】</p> <p>CEPROTIN は、重度先天性プロテイン C 欠乏症患者における電撃性紫斑病、クマリン誘発性皮膚壊死及び静脈血栓性事象の抑制及び治療を適応とする。</p> <p>【用法及び用量】</p> <p>プロテイン C 活性のモニタリングが可能な医療機関で、凝固因子異常／インヒビター治療における補充療法に精通している医師の監督下で投与を開始する。</p> <p><u>用量</u></p> <p>用量は各症例の臨床検査値に基づいて調整する。</p> <p>急性エピソードの治療及び短期補充（侵襲的措置を含む）</p> <p>初回投与でプロテイン C 活性 100%（1IU/mL）を達成し、その後の治療期間中はプロテイン C 活性が 25%超となるよう維持する。</p> <p>初回用量として 60～80 国際単位/kg を投与し、回収率及び半減期を測定することが推奨される。</p> <p>CEPROTIN の投与前及び投与中の患者の血漿中プロテイン C 濃度の測定には、合成基質法を用いたプロテイン C 活性の測定が推奨される。</p> <p>プロテイン C 活性の臨床検査値に基づき、用量を決定する。急性血栓性事象が発現した場合、患者の容態が安定するまで 6 時間ごとにプロテイン C 活性の測定及び用量の決定を行い、安定した後は 1 日 2 回、次回投与の直前に必ずプロテイン C 活性の測定及び用量の決定を行う。特定の臨床状態（電撃性紫斑病及び皮膚壊死を伴う急性血栓症など）では、プロテイン C の半減期が著しく短縮する可能性があることに留意する。</p> <p>CEPROTIN 投与に対する反応（合成基質法により測定）が良好であれば、プロテイン C 活性のトラフ値が 25%超（&gt;0.25IU/mL）となるように維持しつつ、12 時間ごとの投与へと漸減させてもよい。</p> <p>急性期に治療を受けた患者では、プロテイン C 活性の上昇が顕著に低いことがある。患者によって反応のばらつきが大きいことから、凝固パラメータに対する CEPROTIN の影響を定期的に確認する。</p> |

| 国名 | 販売名      | 承認<br>年月日          | 剤形<br>含量                           | 効能又は効果<br>用法及び用量                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----|----------|--------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 欧州 | CEPROTIN | 2001 年<br>7 月 16 日 | 注射剤<br>500<br>国際単位<br>1000<br>国際単位 | <p>プロテイン C の補充を受けている患者では、血栓症のリスクが増大する状況（例：感染症、外傷又は外科的処置）下において、より高いトラフ値が必要となる場合がある。</p> <p><u>長期補充</u><br/>長期補充治療では、12 時間ごとに 45～60 国際単位/kg を投与することが推奨される。プロテイン C 活性の測定を行い、トラフ値が 25%以上となるようにする。投与量又は投与頻度は適宜調整する。<br/>まれではあるが例外的なケースとして、静脈へのアクセスができない患者に 250～350 国際単位/kg を皮下投与することにより、治療可能な血漿中プロテイン C 活性が得られている。</p> <p><u>併用療法</u><br/>経口抗凝固薬による永続的な予防的投与に切り替える際は、安定した抗凝固状態が得られた場合のみ、プロテイン C の補充を中止する。さらに、経口抗凝固薬の開始時には、標準的な負荷用量を使用するのではなく、低用量から開始して段階的に用量を調整することが望ましい。<br/>抗凝固薬（特にビタミン K 拮抗薬）とプロテイン C の併用療法の開始時には、抗凝固薬の投与を開始する前に、プロテイン C 活性を安定して 0.25IU/mL 超（合成基質法）に維持する必要がある。国際標準比の慎重なモニタリングが推奨される。プロテイン C 濃縮製剤と抗凝固薬の併用では、プロテイン C 活性のトラフ値を約 10%以上に維持することが推奨される。</p> <p><u>特別な集団</u><br/><u>小児集団</u><br/>文献報告及び臨床試験から得られた小児患者 83 例の限られた臨床経験に基づき、成人患者に対する投与ガイドラインは、新生児及び小児の患者に対しても妥当であると考えられる。</p> <p><u>活性化プロテイン C 抵抗性</u><br/>重度先天性プロテイン C 欠乏症かつ活性化プロテイン C（APC）への抵抗性を有する患者では、CEPROTIN の安全性及び有効性を裏付ける臨床データは限られている。</p> <p><u>腎機能障害及び／又は肝機能障害</u><br/>腎機能障害及び／又は肝機能障害を有する患者における CEPROTIN の安全性及び有効性は確立されていない。これらのいずれかを有する患者は、より注意深くモニタリングする。</p> <p><u>投与方法</u><br/>CEPROTIN は、注射液用粉末を注射用水で溶解した後、静脈内投与する。<br/>CEPROTIN の投与速度は、最大で 2mL/min とする。<br/>ただし、体重 10kg 未満の小児では、0.2mL/kg/min 分を超えないこととする。</p> |

| 米国              | CEPROTIN               | 2007 年<br>3 月 30 日          | 注射剤<br>500<br>国際単位<br>1000<br>国際単位 | <p>【効能又は効果】</p> <p>CEPROTIN〔プロテイン C 濃縮製剤（ヒト）〕は、新生児、小児及び成人の重度先天性プロテイン C 欠乏症患者における静脈血栓症及び電撃性紫斑病の抑制及び治療を適応とする抗凝固薬である。</p> <p>【用法及び用量】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・プロテイン C 活性のモニタリングが可能な医療機関で、凝固因子／阻害薬による補充療法に精通している医師の監督下で治療を開始する。</li><li>・CEPROTIN の用量、投与頻度及び治療期間は、プロテイン C 欠乏症の重症度、患者の年齢、患者の臨床状態、及び患者の血漿中プロテイン C 濃度に基づいて決定する。</li><li>・投与レジメンは各患者の薬物動態プロファイルに基づき調整する。</li></ul> <p>急性エピソード、短期補充及び長期補充の際の CEPROTIN の投与スケジュールを表 1 に示す。</p> <p>表 1 急性エピソード、短期補充及び長期補充の際の CEPROTIN の投与スケジュール*</p> <table><tr><th></th><th>初回<br/>用量**</th><th>2～4 回目<br/>の用量**</th><th>維持用量**</th></tr><tr><td>急性エピソード、短期補充***</td><td>100～120<br/>国際単位<br/>/kg</td><td>60～80 国<br/>際単位/kg<br/>6 時間ごと</td><td>45～60 国際単位<br/>/kg<br/>6 又は 12 時間ごと</td></tr><tr><td>長期補充</td><td>NA</td><td>NA</td><td>45～60 国際単位<br/>/kg<br/>12 時間ごと</td></tr></table> <p>*用量は 15 例の臨床試験結果に基づく。<br/>**各患者の薬物動態プロファイルに基づき、用量を適宜調整すること。<br/>***期待する抗凝固状態が達成されるまで、CEPROTIN の投与を継続すること。<br/>NA：該当なし</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・急性エピソードの治療及び短期補充を受けている患者では、初回用量として 100～120 国際単位/kg を投与し、プロテイン C の回収率及び半減期を測定する。</li><li>・プロテイン C 活性の目標ピーク値 100%を維持するように用量を調整する。</li><li>・急性エピソードの消失後も同用量の投与を継続し、治療期間中はプロテイン C 活性のトラフ値を 25%超に維持する。</li><li>・CEPROTIN による補充療法を受けている患者では、血栓症のリスクが増大する状況（例：感染症、外傷又は外科処置）下において、より高いプロテイン C 活性のピークが必要になることがある。そのため、プロテイン C 活性のトラフ値を 25%超に維持することが推奨される。</li><li>・これらの投与ガイドラインは新生児及び小児においても推奨される。</li><li>・CEPROTIN の投与速度は、最大で 2mL/min とする。ただし、体重 10kg 未満の小児では、0.2mL/kg/min を超えないこと。</li></ul> |  | 初回<br>用量** | 2～4 回目<br>の用量** | 維持用量** | 急性エピソード、短期補充*** | 100～120<br>国際単位<br>/kg | 60～80 国<br>際単位/kg<br>6 時間ごと | 45～60 国際単位<br>/kg<br>6 又は 12 時間ごと | 長期補充 | NA | NA | 45～60 国際単位<br>/kg<br>12 時間ごと |
|-----------------|------------------------|-----------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|------------|-----------------|--------|-----------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|------|----|----|------------------------------|
|                 | 初回<br>用量**             | 2～4 回目<br>の用量**             | 維持用量**                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |            |                 |        |                 |                        |                             |                                   |      |    |    |                              |
| 急性エピソード、短期補充*** | 100～120<br>国際単位<br>/kg | 60～80 国<br>際単位/kg<br>6 時間ごと | 45～60 国際単位<br>/kg<br>6 又は 12 時間ごと  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |            |                 |        |                 |                        |                             |                                   |      |    |    |                              |
| 長期補充            | NA                     | NA                          | 45～60 国際単位<br>/kg<br>12 時間ごと       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |            |                 |        |                 |                        |                             |                                   |      |    |    |                              |

なお、日本における承認事項は以下のとおりであり、外国とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

#### 4. 効能又は効果

先天性プロテインC 欠乏症に起因する次の疾患の治療及び血栓形成傾向の抑制

- 静脈血栓塞栓症
- 電撃性紫斑病

#### 6. 用法及び用量

本剤を添付の注射用水全量で溶解し、緩徐に静脈内に投与する。

〈急性期治療及び血栓形成傾向の抑制における短期補充（周術期、抗凝固療法開始時等）〉

通常、初回は 100～120 国際単位/kg を、次回以降 3 回は 60～80 国際単位/kg を 6 時間毎に投与し、その後は 45～60 国際単位/kg を 6 時間又は 12 時間毎に投与する。なお、患者の状態に応じて、投与量及び投与頻度を適宜増減する。

〈血栓形成傾向の抑制における長期補充〉

通常、45～60 国際単位/kg を 12 時間毎に投与するが、短期補充に用いる用法及び用量から開始することもできる。なお、患者の状態に応じて、投与量及び投与頻度を適宜増減する。

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報

本邦の電子添付「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びオーストラリア分類の記載内容とは異なる。

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。

本剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。[8.5.1 参照]

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中への移行は不明である。

米国の添付文書（2021 年 8 月改訂）

#### 8.1 Pregnancy

##### Risk Summary

There are no data with CEPROTIN use in pregnant women to inform a drug-associated risk. Animal reproduction studies have not been conducted with CEPROTIN. It is also not known whether CEPROTIN can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity.

CEPROTIN has not been studied for use during labor and delivery.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriages in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively, regardless of drug exposure.

## 8.2 Lactation

### Risk Summary

There is no information regarding the presence of CEPROTIN in human milk, the effect on the breastfed infant, or the effects on milk production. CEPROTIN has not been studied for use in nursing mothers. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for CEPROTIN and any potential adverse effects on the breastfed child from CEPROTIN or from the underlying maternal condition.

### オーストラリアの分類

|                                     | 分類              |
|-------------------------------------|-----------------|
| Australian Pregnancy Categorisation | B2 (2024 年 7 月) |

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：

Use in pregnancy (Category B2)

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

## (2) 小児等に関する記載

本邦の電子添文「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書記載内容とは異なる。

### 9.7 小児等

海外臨床試験において、成人に比べ幼児及び12歳未満の小児は、本剤のクリアランスが速く、半減期が短くなる傾向が認められた。そのため、本剤投与後の血中プロテイン C 濃度 ( $C_{max}$  及び AUC) が低くなる可能性があるので、用法及び用量を決定する際に考慮すること。

米国の添付文書 (2021 年 8 月改訂)

### 8.4 Pediatric Use

Neonatal and pediatric subjects were enrolled during the prospective and retrospective studies described in CLINICAL STUDIES (14). Of the 18 subjects enrolled during the prospective study, 1 was newborn, 3 were between 28 days and 23 months, 9 were between 2 and 11 years, 1 was between 12 and 16 years, and 4 were older than 16 years. Of the 11 subjects enrolled and treated during the retrospective study, 9 were between 2 and 11 years, and 2 were older than 16 years.

欧州の添付文書 (2023 年 2 月改訂)

### 4.2 Posology and method of administration

#### Special populations

#### *Paediatric population*

Based on the limited clinical experience in children from reports and studies covering 83 patients, dosing guidelines for adult subjects are considered valid for neonatal and paediatric patient population.

## XⅢ. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

医療従事者向け資料：

- ・適正使用ガイド（RMP のリスク最小化活動のために作成された資料）  
「Ⅰ. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照）
- ・医療従事者向け セプーロチン静注用在宅投与マニュアル

患者向け資料：

・「先天性プロテインC 欠乏症のためにセプーロチン静注用をご使用になる患者さん及びご家族・介護の方へ」

- ・セプーロチン静注用在宅投与マニュアル

（最新情報は医療関係者向けホームページ

[https://www.takedamed.com/medicine/detail?medicine\\_id=2913](https://www.takedamed.com/medicine/detail?medicine_id=2913) 参照）

