

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

貯法：凍結を避け

2～8℃で保存

*有効期間：製造日から24ヵ月

規制区分：特定生物由来製品、処方箋医薬品^(注)

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	30600AMX00118
販売開始	2024年9月

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。

3. 組成・性状

3.1 組成

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	セプーロチン静注用1000単位
有効成分	1バイアル中 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、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） ^(注) 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） ^(注) 、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。

添付溶解液 注射用水 10mL

注)「献血又は非献血の区別の考え方」参照

3.2 製剤の性状

販売名	セプーロチン静注用1000単位
剤形	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。
pH	6.7～7.3
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

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

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。

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。

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。

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に不活化・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。**

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

9.2 腎機能障害患者

ナトリウム過負荷に注意すること。

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。

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。

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。

10. 相互作用

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 ワルファリンカリウム [8.6参照]	本剤の作用を増強するおそれがある。 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 ヘパリンナトリウム ヘパリンカルシウム ダルテパリンナトリウム等 [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 アルテプラゼ（遺伝子組換え） モンテプラゼ（遺伝子組換え） [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 ナファモスタット メシル酸塩 ガベキサートメシル酸塩等 [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。

11. 副作用

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。

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。

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

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。

15. その他の注意

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 日本人患者データ

日本人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分以上かけて単回静脈内投与し、本剤の薬物動態を検討した。その結果、 C_{max} は 1.75 ± 0.56 IU/mL、 AUC_{last} は 20.75 ± 8.58 IU·h/mL、 $t_{1/2}$ は 10.55 ± 1.96 h、 CL は 4.20 ± 1.96 mL/kg/h、 V_{ss} は 60.35 ± 18.24 mL/kgであった（値はいずれも平均値±標準偏差）¹⁾。

16.1.2 外国人患者データ

外国人の先天性プロテインC欠乏症患者13例に人プロテインCとして80国際単位/kgを15分以上かけて単回静脈内投与し、本剤の薬物動態を検討した。その結果、 C_{max} は 1.06 ± 0.29 IU/mL、 AUC_{last} は 12.53 ± 5.11 IU·h/mL、 $t_{1/2}$ は 9.21 ± 3.00 h、 CL は 7.50 ± 5.40 mL/kg/h、 V_{ss} は 83.61 ± 28.27 mL/kgであった（値はいずれも平均値±標準偏差）¹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験

本試験は3パート（急性期投与パート、短期補充投与パート、長期補充投与パート）から構成され、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、並びに血栓形成傾向抑制における短期及び長期補充の評価のため、0～25歳の先天性プロテインC欠乏症患者が組み入れられた。（急性期投与パート）

本剤の初回投与量として120IU/kg投与後、60IU/kgを6時間毎に3回、その後は初回投与後のプロテインC活性に基づき30～150IU/kgを6～24時間毎に投与することとした。11例に対して本剤が投与され、主要評価項目である急性血栓症エピソードに対する有効性は、治験責任医師によりeffective、effective with complications又はnot effectiveの3段階で評価された。電撃性紫斑病/CISNエピソード19件における有効率（「effective」と評価された割合）は94.7%（18/19件）、その他の血栓塞栓性事象5件（すべて静脈血栓症）における有効率は100%（5/5件）であった。

（短期補充投与パート）

本剤の初回投与量として60IU/kg投与後、24時間は60IU/kgを6時間毎、その後は60IU/kgを8～24時間毎に投与することとした。3例に対して7件の短期補充が実施され、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みられなかった。

（長期補充投与パート）

8例に対して本剤が投与され^{注)}、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。

注) 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50～151IU/kgであった。

いずれの投与パートでも副作用は認められなかった²⁾。

17.1.2 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験

本試験は、薬物動態試験パート及び継続試験パートから構成され、継続試験パートにおいて本剤の有効性が評価された。4～27

歳の先天性プロテインC欠乏症患者5例が組み入れられ、全例が継続試験パートに移行した。

継続試験パートでは、4例に発現した8件の電撃性紫斑病エピソードに対して急性期投与として本剤100～120IU/kgが単回又は2回投与され、治験責任医師による3段階評価（effective、effective with complications、not effective）により、いずれもeffectiveと評価された。また、1例1件で短期補充投与として本剤58～116IU/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。副作用は、薬物動態試験パートで5例中1例（20.0%）に発熱が認められ、継続試験パートでは認められなかった³⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤の有効成分であるプロテインC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。プロテインC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活性化プロテインC（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^{4,5)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

成分名：人プロテインC

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。

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。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

22. 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

23. 主要文献

- 社内資料：Pharmacokinetics of TAK-662 (Ceprotin) in Japanese Patients with Congenital Protein C Deficiency and Comparison with Non-Japanese Patients.
- 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）
- 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）
- Mosnier LO, et al. : Blood.2007 ; 109 (8) : 3161-3172.

5) Dinarvand P, et al. : Arch Pathol Lab Med.2019 ; 143
(10) : 1281-1285.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号
フリーダイヤル 0120-566-587
受付時間 9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社
〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

