

**セプーロチン静注用 1000 単位  
に係る**

**医薬品リスク管理計画書**

**武田薬品工業株式会社**

## セプーロチン静注用 1000 単位に係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	セプーロチン静注用 1000 単位	有効成分	人プロテイン C
製造販売業者	武田薬品工業株式会社	薬効分類	87634
提出年月日		令和 6 年 9 月 6 日	

1.1 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	なし
	原材料に由来する感染症伝播	
	インヒビターの発生	
	ヘパリン起因性血小板減少症	

1.2 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

2. 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
特定使用成績調査 (全例調査)

3. 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

4. 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
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成及び提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

## 医薬品リスク管理計画書

会社名：武田薬品工業株式会社

品目の概要			
承認年月日	2024年3月26日	薬効分類	87634
再審査期間	8年	承認番号	30600AMX00118000
国際誕生日	2001年7月16日		
販売名	セプーロチン静注用 1000 単位		
有効成分	人プロテイン C		
含量及び剤形	1 バイアル中に人プロテイン C 1000 国際単位を含有する凍結乾燥製剤（注射剤）		
用法及び用量	<p>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）〉</p> <p>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。</p> <p>〈血栓形成傾向の抑制における長期補充〉</p> <p>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。</p>		
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 <input type="checkbox"/> 静脈血栓塞栓症 <input type="checkbox"/> 電撃性紫斑病		
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。 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。		
備考			

## 変更の履歴

### 前回提出日

令和6年8月6日

### 変更内容の概要：

1. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の「追加の医薬品安全性監視活動」の「市販直後調査」及び「特定使用成績調査（全例調査）」並びに「5.3 リスク最小化計画の一覧」の「追加のリスク最小化活動」の「市販直後調査による情報提供」の実施状況を更新（軽微変更）
2. 「1.1 安全性検討事項」の「重要な不足情報」、「1.2 有効性に関する検討事項」、「3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要」及び「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」の記載整備（軽微変更）
3. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の改訂（軽微変更）

### 変更理由：

1. 販売開始時より市販直後調査及び特定使用成績調査を開始したため。
2. 記載整備のため。
3. 販売開始に伴う記載整備等のため。

## 1. 医薬品リスク管理計画の概要

### 1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
<b>重篤な過敏症</b>	
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>先天性プロテインC欠乏症患者を対象とした国内第1/2相臨床試験（以下、TAK-662-1501試験）では、過敏症に関連する有害事象*は認められていないものの（0/5例）、重度先天性プロテインC欠乏症患者を対象とした海外第2/3相薬物動態試験（以下、IMAG-098試験）及び海外第2/3相臨床試験（以下、400101試験）ではそれぞれ38.5%（5/13例）、33.3%（5/15例）に過敏症に関連する有害事象が認められている。</p> <p>セプーロチン（以下、本剤）は、製造工程においてマウス蛋白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。また、海外臨床試験及び海外製造販売後の自発報告においても過敏症に関連する重篤な有害事象が報告されていることから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>*過敏症に関連する有害事象：MedDRA標準検索性（以下、SMQ）「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</p>	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査（全例調査）を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>特定使用成績調査（全例調査）において、非重篤な症例を含めた安全性プロファイル（発現頻度、重篤性、発現時期、転帰等）を確認するため。</p>	
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書（以下、電子添文）の「9.1 合併症・既往歴等のある患者」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>適切な治療のための情報及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に確実に提供し、適正使用に対する理解を促すため。</p>	

重要な潜在的リスク	
<b>出血</b>	
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>TAK-662-1501試験では40.0%（2/5例）、IMAG-098試験では46.2%（6/13例）、400101試験では46.7%（7/15例）に、出血に関連する有害事象*が認められている。</p> <p>国内外臨床試験及び海外製造販売後の自発報告において出血に関連する有害事象が報告されているものの、それらの発現には併用する抗凝固薬の影響も考えられ、本剤との因果関係は不明であることから、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>*出血に関連する有害事象：MedDRA SMQ「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（以下、PT）「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</p>	

<p>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」</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査（全例調査）を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>特定使用成績調査（全例調査）において、出血関連事象の安全性プロファイル（発現頻度、重篤性、発現時期、転帰等）を確認するため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>適切な治療のための情報及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に確実に提供し、適正使用に対する理解を促すため。</p>
<p><b>原材料に由来する感染症伝播</b></p>
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>TAK-662-1501 試験では 20.0%（1/5 例）、IMAG-098 試験では 46.2%（6/13 例）、400101 試験では 80.0%（12/15 例）に、感染症伝播に関連する有害事象*が認められている。なお、本剤の原材料に起因する感染症伝播の報告は確認されていない。</p> <p>本剤は血漿分画製剤であり、製造に際しては感染症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症伝播のリスクを完全には排除することができないことから、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>*感染症伝播に関連する有害事象：MedDRA 器官別大分類「感染症および寄生虫症」に含まれる事象及び MedDRA SMQ「肝感染（広域）」に含まれる事象</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査（全例調査）を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>特定使用成績調査（全例調査）において、感染症伝播に関する情報を収集し、評価するため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の本文冒頭、「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「9.5 妊婦」及び「20. 取扱い上の注意」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供を実施する。</li> </ul>

	<p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤はヒト血液を原材料としており、原材料に由来する感染症伝播のリスクを完全には排除することができないことを医療従事者及び患者に確実に情報提供し、適正使用に対する理解を促すため。</p>
<p><b>インヒビターの発生</b></p>	
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>抗プロテインC抗体の有無を評価したIMAG-098試験及び400101試験では、本剤投与後に抗プロテインC抗体産生は認められていない。</p> <p>TAK-662-1501試験、IMAG-098試験及び400101試験では、インヒビター発生に関連する有害事象*は認められていない（各試験でそれぞれ0/5例、0/13例、0/15例）。</p> <p>国内外臨床試験において報告はないものの、海外製造販売後の自発報告においてインヒビター発生に関連する有害事象（有効性欠如）が報告されていること、また、先天性プロテインC欠乏症患者に本剤を投与した場合、プロテインCに対するインヒビターが発生するおそれがあり、それにより有効性の欠如に至る可能性があることから、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>*インヒビター発生に関連する有害事象：MedDRA SMQ「効能／効果の欠如（狭域）」に含まれる事象及びMedDRA PT「凝固阻止因子測定」、「抑制的薬物相互作用」、「活性化プロテインC抵抗性」、「活性化プロテインC抵抗性検査陽性」、「抑制抗体」、「抗体検査陽性」及び「抑制抗体陽性」</p>	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査（全例調査）を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>特定使用成績調査（全例調査）において、プロテインCインヒビターの発生に関連する有害事象（有効性欠如）の情報を収集し、評価するため。</p>	
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供を実施する。</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>適切な治療のための情報及びインヒビターの発生に関する情報を医療従事者に確実に提供し、適正使用に対する理解を促すため。</p>	
<p><b>ヘパリン起因性血小板減少症</b></p>	
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>TAK-662-1501試験、IMAG-098試験及び400101試験では、ヘパリン起因性血小板減少症に関連する有害事象*は認められていない（各試験でそれぞれ0/5例、0/13例、0/15例）。</p> <p>国内外臨床試験、海外製造販売後の自発報告において本剤との関連を強く示唆する明確な情報は報告されていないものの、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ことから、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>*ヘパリン起因性血小板減少症に関連する有害事象：MedDRA PT「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」</p>	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査（全例調査）を実施する。</li> </ul>	

<p><b>【選択理由】</b>          特定使用成績調査（全例調査）において、ヘパリン起因性血小板減少症に関連する事象の情報を収集し、評価するため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.1 合併症・既往歴等のある患者」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b>          適切な治療のための情報及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に確実に提供し、適正使用に対する理解を促すため。</p>

<b>重要な不足情報</b>
なし

1.2 有効性に関する検討事項

なし
----

## 2. 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	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づき安全対策を検討し、実行する。	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
実施期間：販売開始後 6 ヶ月間	評価、報告の予定時期：調査終了後 2 ヶ月以内
特定使用成績調査（全例調査）	
<p><b>【安全性検討事項】</b> 重篤な過敏症、出血、原材料に由来する感染症伝播、インヒビターの発生、ヘパリン起因性血小板減少症</p> <p><b>【目的】</b> 日常診療における使用実態下での先天性プロテイン C 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。</p> <p><b>【実施計画】</b> 調査期間：本剤の販売開始日～2030 年 6 月 30 日 患者登録期間：本剤の販売開始日～2028 年 6 月 30 日 予定症例数：本剤を投与した先天性プロテイン C 欠乏症患者全例 実施方法：中央登録方式にて実施する。 観察期間は以下の通りとする。 ＜急性期治療及び短期補充＞ 本剤投与開始から 12 ヶ月間又は中止時（長期補充に移行する場合を含む）まで ＜長期補充＞ ①本剤投与開始時から長期補充を行った患者については 12 ヶ月間又は中止時まで ②急性期治療又は短期補充を実施した患者がその後に長期補充を行う場合は、長期補充の開始から 12 ヶ月後の時点、本調査の登録から 3 年後の時点又は中止時のうちいずれか最も早い時点まで</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b> 急性期治療、短期補充、長期補充における副作用発現状況を確認するため、本調査を計画した。過敏症関連事象、出血関連事象、原材料に由来する感染症伝播関連事象、インヒビター発生関連事象及びヘパリン起因性血小板減少症関連事象の発現時には、詳細情報を可能な限り収集する。 本剤の先天性プロテイン C 欠乏症患者を対象とした国内臨床試験では日本人の安全性情報は限られていることから、日常診療における使用実態下での本剤使用時の安全性及び有効性を検討するために本調査を計画した。 本邦における先天性プロテイン C 欠乏症患者は令和 3 年度の血液凝固異常症全国調査では 83 例と報告されている。国内 Key Opinion Leader からの意見聴取（2020 年 7 月までに実施）では、国内で把握できている重度先天性プロテイン C 欠乏症患者は 7 例程度であること、急性血栓症エピソードの発生頻度は患者あたり年間約 1～2 件であることを確認している。 調査期間は再審査期間満了後の定められた期間内に本調査成績を提出可能とすることを前提に設定した。</p>	

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。

調査終了3ヵ月後（報告書作成時）：登録症例全例のデータ固定後に集計を実施し、報告書を作成のうえ、提出する。

**【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】**

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- ・ 新たな安全性検討事項の有無も含め、本調査の計画内容の変更要否について検討する。
- ・ 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化計画の策定要否について検討する。

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

なし

#### 4. リスク最小化計画の概要

<b>通常のリスク最小化活動</b>	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。	
<b>追加のリスク最小化活動</b>	
<b>市販直後調査による情報提供</b>	
実施期間：販売開始後 6 ヶ月間	評価、報告の予定時期：調査終了後 2 ヶ月以内
<b>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供</b>	
<p><b>【安全性検討事項】</b> 重篤な過敏症、出血、原材料に由来する感染症伝播、インヒビターの発生、ヘパリン起因性血小板減少症</p> <p><b>【目的】</b> 本剤の安全性の包括的な情報、上記安全性検討事項の発現状況及び適正使用のための情報を提供する。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・納入時及び資材改訂時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。</li> <li>・企業ホームページに掲載する。</li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b> 安全性定期報告時に、上記安全性検討事項の発現状況を確認する。本結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項又は現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には、資材の改訂、実施方法の改訂及び追加の資材の作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時</p>	

## 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始6ヵ月後	実施中	調査終了後2ヵ月以内
特定使用成績調査 (全例調査)	該当せず／全例	安全性定期報告時	実施中	調査終了3ヵ月後 (報告書作成時)
		調査終了3ヵ月後 (報告書作成時)		

### 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
なし				

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始6ヵ月後	実施中
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供	安全性定期報告時	実施中