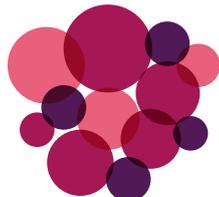


適正使用ガイド

血漿分画製剤

薬価基準収載



セプーロチン[®] 静注用
1000単位

新発売

生物学的製剤基準 乾燥濃縮人プロテインC
Ceprotin[®] for Intravenous Injection 1000IU

特定生物由来製品 処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること)



武田薬品工業株式会社

適正使用に関するお願い

セプーロチン(以下、本剤)は、ヒト血漿を分画して精製し、ウイルスの除去及び不活化処理を施した静脈内注射用の乾燥濃縮人プロテインC製剤です。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します。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ます。

本剤は、非日本人の先天性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、薬物動態(PK)、有効性及び安全性が示されました。また、国内第I/II相試験(TAK-662-1501試験)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製造販売承認を取得しました。

本剤の注意すべき副作用等には、重篤な過敏症、ヘパリン起因性血小板減少症、出血、原材料に由来する感染症伝播、インヒビターの発生があります。

本「適正使用ガイド」では、本剤の適正使用の推進と投与患者における安全性確保のために、対象患者の選択、適正使用基準、治療期間中の注意事項、発現する可能性のある有害事象について解説しています。

本剤の使用に際しましては、最新の電子化された添付文書(以下、電子添文)及び本「適正使用ガイド」を熟読のうえ、適正使用をお願いいたします。

電子添文の掲載場所

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構のホームページ：
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch>

目次

1. 投与に際して	4
(1) 効能又は効果	4
(2) 用法及び用量	4
(3) 投与に関する注意	5
1) 投与対象及び投与判断基準	5
2) PC活性測定法について	8
3) PC活性測定・用量調整	9
4) 小児等への投与について	13
2. 注意を要する副作用等及びその対策	14
(1) 重篤な過敏症	14
(2) ヘパリン起因性血小板減少症	16
(3) 出血	17
(4) 原材料に由来する感染症伝播	20
(5) インヒビターの発生	24
参考文献	25
別添1. 国内多施設共同第I/II相試験(TAK-662-1501試験)の概要	26
別添2. 海外多施設共同第II/III相試験(400101試験)の概要	28
別添3. 海外多施設共同第II/III相試験(IMAG-098試験)の概要	31
別添4. 薬物動態(PK)シミュレーション	35

1. 投与に際して

(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

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。

(2) 用法及び用量

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。

(3) 投与に関する注意

1) 投与対象及び投与判断基準

①急性期治療

投与対象:

先天性プロテインC(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してください。
- 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ります(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してください。

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ります。

- 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してください。
- 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ます。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が知られているため、周術期全体を通して本剤の投与が必要になります。

<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補充が必要です。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)、プロトロンビン時間-国際標準比(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してください。
- 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してください。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してください。

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ります。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します¹⁾。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ます。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ます。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ります。

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ます²⁾。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ますが、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ません。

③長期補充

投与対象:

血栓性事象の兆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補充を開始してください。

<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ます。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ません。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してください。

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事が知られています。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ります。

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ます。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ます。実際に、海外において、胎児期に先天性PC欠乏症と診断され、出生直後にPC活性の低下が認められた症例に対して速やかに長期補充を開始したところ、急性血栓性事象の発症の抑制効果が得られ、健常児と同様に正常な発達が認められ、12.5年にわたり通常の日常生活を送ることが可能であった症例報告がなされています³⁾。

2) PC活性測定法について

8. 重要な基本的注意

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。

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ります。両測定法の分析能に大きな違いはありませんが、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ます⁴⁾。

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ます⁵⁾。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ループ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ります⁶⁾。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ます⁵⁾。

3) PC活性測定・用量調整

①本剤投与後のPC活性測定タイミング・用量調整

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。

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してください。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してください。また、用量調整は、電子添文の「6. 用法及び用量」の項(4頁参照)に記載されている用量の範囲で行ってください。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してください。

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-ダイマー、可溶性フィブリン等)の測定を必要に応じて行い、正確に把握してください。

<初回投与時>

- 初回投与量は、電子添文の「6. 用法及び用量」に記載の投与量の範囲で患者の状態に応じて決定してください。
- 急性期治療又は短期補充を行う場合(図1)、初回投与後のピーク値のPC活性の目標を100%としてください。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してください。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、電子添文の「6. 用法及び用量」の項(4頁参照)の記載に従い投与を行ってください。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、用量の増量を検討してください。
- 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ります。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抗原量の測定を推奨します(24頁参照)。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ります。

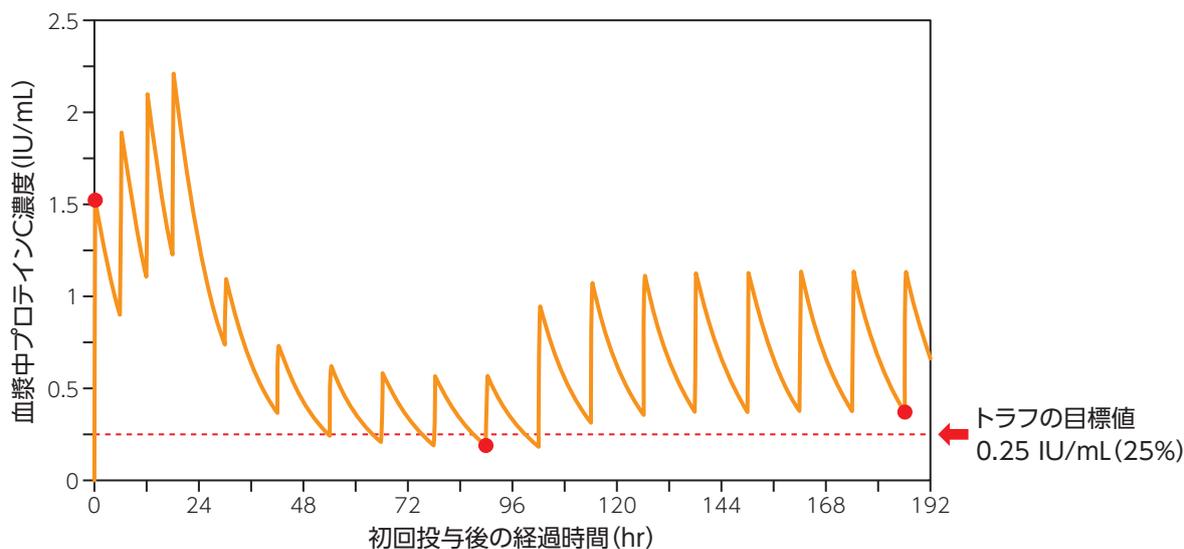
<2回目以降の投与時>

- 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してください。
- 急性期治療、短期補充又は長期補充において(図1及び図2)、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してください。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してください。
- 国際血栓止血学会(ISTH)のガイドライン⁷⁾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ます。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、INRとD-ダイマー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ます。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おいては、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と考えられます。
- 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してください(24頁参照)。

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ました。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)が併用されていました。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 IU/kg、その後50～60 IU/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%)]でした。長期補充期間中に電撃性紫斑病やCISNの発症はみられませんでした。

図1 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



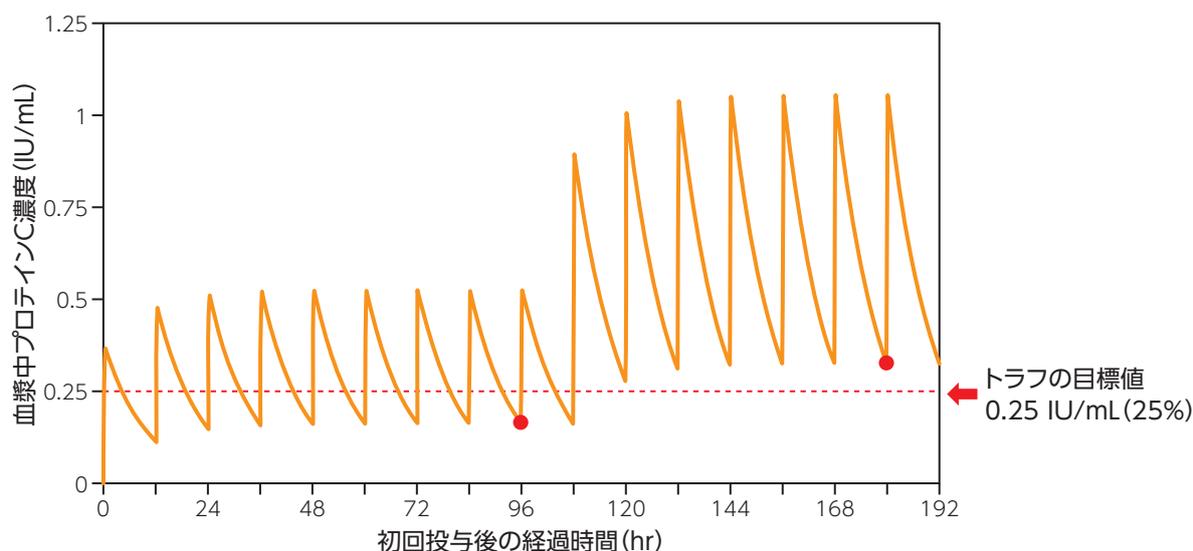
●PC活性測定タイミング

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1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(0.25 IU/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。

図2 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2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(0.25 IU/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ります。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、以下の点を伝えてください。

- 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、電子添文の「6. 用法及び用量」の項(4頁参照)に記載されている用量を上回らない範囲で行ってください。

③日本人先天性PC欠乏症患者に本剤を投与した場合の薬物動態シミュレーション

国内臨床第I/II相試験において、血栓性事象の徴候のない無症状の日本人先天性PC欠乏症患者5例から得られた薬物動態(PK)パラメータを用い、PKシミュレーションを実施しました。

臨床試験の結果から、患者のPKパラメータに大きな個体差が認められ、かつ低年齢の小児と成人では本剤の薬物動態が異なる可能性が示唆されたことから(13頁参照)、PKシミュレーションは個別のPKパラメータ値を用いたケースに加えて、5例のPKパラメータ平均値を用いたケースについて実施しました。別添4(35～39頁参照)に、急性期治療及び短期補充の用法及び用量における血漿中PC濃度推移、長期補充の用法及び用量における血漿中PC濃度推移のPKシミュレーション結果を示します。また、長期補充の高用量投与においては12時間ごと投与と24時間ごと投与の血漿中PC濃度推移を比較して示します。

4) 小児等への投与について

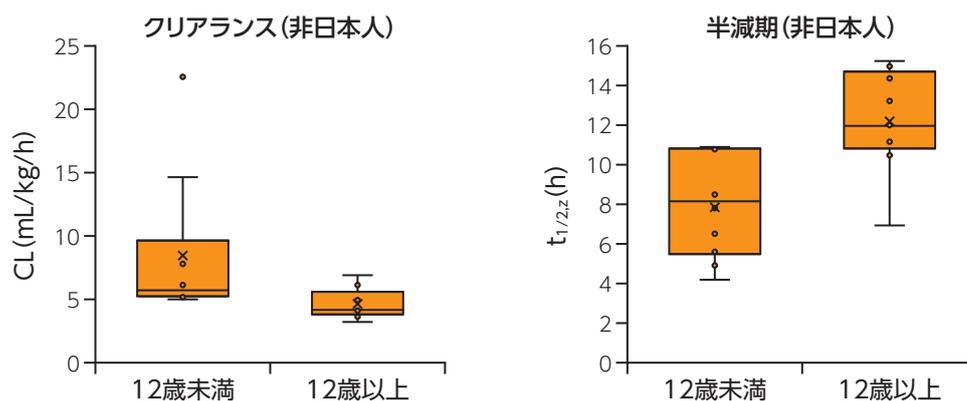
9.7 小児等

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。

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ました(図3)。

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ませんでした(図4)。

図3 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

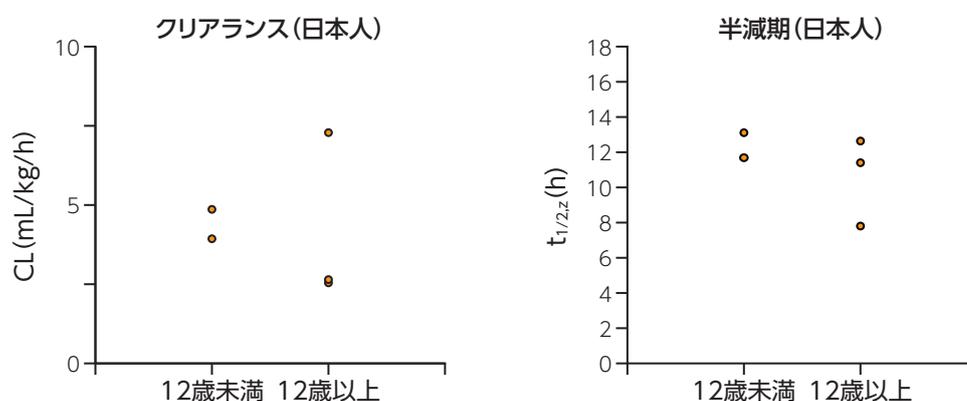


Tukey法に基づく箱ひげ図。箱の中の横線は中央値を示し、×は平均値を示す。

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

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

図4 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 ± 2.72 mL/kg/h (平均 \pm 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 ± 2.51 h (平均 \pm 標準偏差)

2. 注意を要する副作用等及びその対策

(1) 重篤な過敏症

1) 発現状況

国内第I/II相試験(TAK-662-1501試験)では、過敏症に関連する有害事象^{*}は認められていません。一方、海外第II/III相試験(400101試験)では5例(33.3%)に、海外第II/III相試験(IMAG-098試験)では5例(38.5%)に認められています。そのうち、重篤例は、IMAG-098試験の1例(皮膚壊死)でした。

^{*}過敏症に関連する有害事象: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

①国内外臨床試験での過敏症に関連する有害事象の発現状況

表1 各試験における発現状況

	国内第I/II相試験 (TAK-662-1501試験) (N=5)		海外第II/III相試験 (400101試験) (N=15)		海外第II/III相試験 (IMAG-098試験) (N=13)	
	全体	重篤	全体	重篤	全体	重篤
過敏症に関連する有害事象	0例 (0%)	0例 (0%)	5例 (33.3%)	0例 (0%)	5例 (38.5%)	1例 (7.7%)

②試験別有害事象の内訳

表2 海外第II/III相試験(400101試験)(N=15)

	全体		重篤		非重篤	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
過敏症に関連する有害事象	5	(33.3)	0	(0)	5	(33.3)
発疹	3	(20.0)	0	(0)	3	(20.0)
じん麻疹	2	(13.3)	0	(0)	2	(13.3)
紅斑性皮疹	1	(6.7)	0	(0)	1	(6.7)
アレルギー性鼻炎	1	(6.7)	0	(0)	1	(6.7)

MedDRA/J ver.26.0

表3 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (IMAG-098試験) (N=13)

	全体		重篤		非重篤	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
過敏症に関連する有害事象	5	(38.5)	1	(7.7)	4	(30.8)
発疹	2	(15.4)	0	(0)	2	(15.4)
皮膚壊死	2	(15.4)	1	(7.7)	1	(7.7)
アレルギー性皮膚炎	1	(7.7)	0	(0)	1	(7.7)
結節性紅斑	1	(7.7)	0	(0)	1	(7.7)
過敏症	1	(7.7)	0	(0)	1	(7.7)
斑状皮疹	1	(7.7)	0	(0)	1	(7.7)
アレルギー性鼻炎	1	(7.7)	0	(0)	1	(7.7)

MedDRA/J ver.26.0

2) 投与中の注意及び対処法

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ります。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、直ちに投与を中止してください。

特にアナフィラキシーが疑われる場合は迅速に対応してください。小児の場合、大人のような明らかな症状がなく、不機嫌、元気がない、寝てしまうなどといった初期症状があらわれることもあります⁸⁾。また、小児は症状を正確に訴えることができないこともありますので、特に注意深く観察してください⁸⁾。

(2) ヘパリン起因性血小板減少症

1) 発現状況

ヘパリン起因性血小板減少症^{*}に関連する有害事象は、TAK-662-1501試験、400101試験及びIMAG-098試験のいずれにおいても認められていません。

^{*}ヘパリン起因性血小板減少症に関連する有害事象: 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」

① 国内外臨床試験でのヘパリン起因性血小板減少症に関連する有害事象の発現状況

表4 各試験における発現状況

	国内第I/II相試験 (TAK-662-1501試験) (N=5)		海外第II/III相試験 (400101試験) (N=15)		海外第II/III相試験 (IMAG-098試験) (N=13)	
	全体	重篤	全体	重篤	全体	重篤
ヘパリン起因性 血小板減少症に 関連する有害事象	0例 (0%)	0例 (0%)	0例 (0%)	0例 (0%)	0例 (0%)	0例 (0%)

2) 投与中の注意及び対処法

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ります。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ってください。

(3) 出血

1) 発現状況

出血に関連する有害事象^{*}は、TAK-662-1501試験では2例(40.0%)、400101試験では7例(46.7%)、IMAG-098試験では6例(46.2%)に認められています。そのうち、重篤例は、400101試験の2例(出血及び硬膜下出血各1例)及びIMAG-098試験の3例(挫傷、出血、紫斑、硬膜外血腫、眼出血及び血腫各1例)でした。

なお、併用していた抗凝固療法がこれらの出血エピソードの原因となった可能性があるものの、本剤の投与が出血事象に寄与した可能性を完全には排除できません。

^{*}出血に関連する有害事象: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」

①国内外臨床試験での出血に関連する有害事象の発現状況

表5 各試験における発現状況

	国内第I/II相試験 (TAK-662-1501試験) (N=5)		海外第II/III相試験 (400101試験) (N=15)		海外第II/III相試験 (IMAG-098試験) (N=13)	
	全体	重篤	全体	重篤	全体	重篤
出血に関連する有害事象	2例 (40.0%)	0例 (0%)	7例 (46.7%)	2例 (13.3%)	6例 (46.2%)	3例 (23.1%)

②試験別有害事象の内訳

表6 国内第I/II相試験(TAK-662-1501試験) (N=5)

	全体		重篤		非重篤	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
出血に関連する有害事象	2	(40.0)	0	(0)	2	(40.0)
挫傷	1	(20.0)	0	(0)	1	(20.0)
紫斑	1	(20.0)	0	(0)	1	(20.0)

MedDRA/J ver.26.0

表7 海外第II/III相試験(400101試験) (N=15)

	全体		重篤		非重篤	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
出血に関連する有害事象	7	(46.7)	2	(13.3)	6	(40.0)
挫傷	5	(33.3)	0	(0)	5	(33.3)
点状出血	2	(13.3)	0	(0)	2	(13.3)
耳出血	1	(6.7)	0	(0)	1	(6.7)
斑状出血	1	(6.7)	0	(0)	1	(6.7)
出血	1	(6.7)	1	(6.7)	0	(0)
注射部位内出血	1	(6.7)	0	(0)	1	(6.7)
プロトロンビン時間延長	1	(6.7)	0	(0)	1	(6.7)
硬膜下出血	1	(6.7)	1	(6.7)	0	(0)

MedDRA/J ver.26.0

表8 海外第II/III相試験(IMAG-098試験) (N=13)

	全体		重篤		非重篤	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
出血に関連する有害事象	6	(46.2)	3	(23.1)	5	(38.5)
挫傷	3	(23.1)	1	(7.7)	2	(15.4)
出血	2	(15.4)	1	(7.7)	1	(7.7)
紫斑	2	(15.4)	1	(7.7)	1	(7.7)
耳出血	1	(7.7)	0	(0)	1	(7.7)
鼻出血	1	(7.7)	0	(0)	1	(7.7)
硬膜外血腫	1	(7.7)	1	(7.7)	0	(0)
眼出血	1	(7.7)	1	(7.7)	1	(7.7)
歯肉出血	1	(7.7)	0	(0)	1	(7.7)
血腫	1	(7.7)	1	(7.7)	0	(0)
注射部位内出血	1	(7.7)	0	(0)	1	(7.7)

MedDRA/J ver.26.0

2) 投与中の注意及び対処法

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ません。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ります。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(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)などを確認してください。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、確定診断のため画像診断などの検査を行ってください⁹⁾。

なお、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確定していません。出血が認められた場合には、投与中止を検討するなど適切な処置を行ってください。

(4) 原材料に由来する感染症伝播

1) 発現状況

広く感染症関連の事象を含む感染症伝播に関連する有害事象^{*}は、TAK-662-1501試験では1例(20%)、400101試験では12例(80.0%)、IMAG-098試験では6例(46.2%)に認められています。そのうち、重篤例は、400101試験4例(感染3例及び菌血症、ヘモフィルス感染各1例)及びIMAG-098試験3例(上気道感染、菌血症、精巣上体炎、歯感染、血管デバイス感染、ウイルス感染及びウイルス性上気道感染各1例)でした。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ません。

^{*}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標準検索式「肝感染(広域)」に含まれる事象

① 国内外臨床試験での感染症伝播に関連する有害事象の発現状況

表9 各試験における発現状況

	国内第I/II相試験 (TAK-662-1501試験) (N=5)		海外第II/III相試験 (400101試験) (N=15)		海外第II/III相試験 (IMAG-098試験) (N=13)	
	全体	重篤	全体	重篤	全体	重篤
感染症伝播に関連する有害事象	1例 (20.0%)	0例 (0%)	12例 (80.0%)	4例 (26.7%)	6例 (46.2%)	3例 (23.1%)

② 試験別有害事象の内訳

表10 国内第I/II相試験(TAK-662-1501試験)(N=5)

	全体		重篤		非重篤	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
感染症伝播に関連する有害事象	1	(20.0)	0	(0)	1	(20.0)
口腔ヘルペス	1	(20.0)	0	(0)	1	(20.0)

MedDRA/J ver.26.0

表11 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(400101試験)(N=15)

	全体		重篤		非重篤	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
感染症伝播に関連する有害事象	12	(80.0)	4	(26.7)	12	(80.0)
上気道感染	6	(40.0)	0	(0)	6	(40.0)
感染	5	(33.3)	3	(20.0)	2	(13.3)
中耳炎	3	(20.0)	0	(0)	3	(20.0)
結膜炎	2	(13.3)	0	(0)	2	(13.3)
耳感染	2	(13.3)	0	(0)	2	(13.3)
真菌感染	2	(13.3)	0	(0)	2	(13.3)
急性中耳炎	2	(13.3)	0	(0)	2	(13.3)
副鼻腔炎	2	(13.3)	0	(0)	2	(13.3)
ウイルス性発疹	2	(13.3)	0	(0)	2	(13.3)
菌血症	1	(6.7)	1	(6.7)	0	(0)
医療機器関連感染	1	(6.7)	0	(0)	1	(6.7)
耳垂感染	1	(6.7)	0	(0)	1	(6.7)
ヘモフィルス感染	1	(6.7)	1	(6.7)	0	(0)
単純ヘルペス	1	(6.7)	0	(0)	1	(6.7)
インフルエンザ	1	(6.7)	0	(0)	1	(6.7)
伝染性軟属腫	1	(6.7)	0	(0)	1	(6.7)
口腔カンジダ症	1	(6.7)	0	(0)	1	(6.7)
口腔ヘルペス	1	(6.7)	0	(0)	1	(6.7)
慢性中耳炎	1	(6.7)	0	(0)	1	(6.7)
ウイルス性気道感染	1	(6.7)	0	(0)	1	(6.7)
敗血症性ショック	1	(6.7)	0	(0)	1	(6.7)
ブドウ球菌感染	1	(6.7)	0	(0)	1	(6.7)
頭部白癬	1	(6.7)	0	(0)	1	(6.7)
白癬感染	1	(6.7)	0	(0)	1	(6.7)
気管炎	1	(6.7)	0	(0)	1	(6.7)
気管気管支炎	1	(6.7)	0	(0)	1	(6.7)
ウイルス感染	1	(6.7)	0	(0)	1	(6.7)
創傷感染	1	(6.7)	0	(0)	1	(6.7)

MedDRA/J ver.26.0

表12 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (IMAG-098試験) (N=13)

	全体		重篤		非重篤	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
感染症伝播に関連する有害事象	6	(46.2)	3	(23.1)	5	(38.5)
上気道感染	3	(23.1)	1	(7.7)	3	(23.1)
気管支炎	2	(15.4)	0	(0)	2	(15.4)
蜂巣炎	2	(15.4)	0	(0)	2	(15.4)
中耳炎	2	(15.4)	0	(0)	2	(15.4)
菌血症	1	(7.7)	1	(7.7)	0	(0)
細菌感染	1	(7.7)	0	(0)	1	(7.7)
結膜炎	1	(7.7)	0	(0)	1	(7.7)
精巣上体炎	1	(7.7)	1	(7.7)	1	(7.7)
乳腺炎	1	(7.7)	0	(0)	1	(7.7)
レンサ球菌性咽頭炎	1	(7.7)	0	(0)	1	(7.7)
副鼻腔炎	1	(7.7)	0	(0)	1	(7.7)
皮膚カンジダ	1	(7.7)	0	(0)	1	(7.7)
皮膚乳頭腫	1	(7.7)	0	(0)	1	(7.7)
歯膿瘍	1	(7.7)	0	(0)	1	(7.7)
歯感染	1	(7.7)	1	(7.7)	0	(0)
尿路感染	1	(7.7)	0	(0)	1	(7.7)
血管デバイス感染	1	(7.7)	1	(7.7)	1	(7.7)
ウイルス感染	1	(7.7)	1	(7.7)	0	(0)
ウイルス性咽頭炎	1	(7.7)	0	(0)	1	(7.7)
ウイルス性上気道感染	1	(7.7)	1	(7.7)	0	(0)

MedDRA/J ver.26.0

2) 投与中の注意及び対処法

本剤は、ヒト血漿を原料として製剤化したものであり、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ます。しかしながら、ヒト血漿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ません。本剤の投与に際しては、治療上の必要性を十分に検討のうえ、投与する場合は、次の点に十分注意してください。また、感染症伝播のリスクについて、患者又はその家族・介護者に説明し、理解を得るようにしてください。

①ヒトパルボウイルスB19等のウイルス感染

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り、当該ウイルス感染の可能性を否定できません。本剤投与後は、経過を十分に観察してください。以下に挙げる患者に感染した場合は重大な転帰に至るおそれがあるため、特に注意してください。

溶血性・失血性貧血の患者	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ります。
免疫不全患者・ 免疫抑制状態の患者	持続性の貧血を起こすことがあります。
妊婦	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ります。

②肝炎ウイルス等のウイルス感染

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ため、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ってください。

③変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)等の伝播

現在までに本剤の投与によりvCJD等が伝播したとの報告はありません。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ため、投与に当たっては、治療上の必要性を十分検討してください。また、投与の際には、患者又はその家族・介護者への説明を十分行ってください。

(5) インヒビターの発生

1) 発現状況

抗PC抗体(インヒビター)の有無を評価したIMAG-098試験では、本剤投与後に抗PC抗体産生は認められませんでした。さらに、400101試験でも抗PC抗体の有無を評価していますが、試験期間中に抗PC抗体産生はみられておらず、本剤の長期補充においても、治療効果に影響し得る抗PC抗体は産生されないことが示唆されました。また、TAK-662-1501試験、400101試験及びIMAG-098試験のいずれにおいても、インヒビターの発生に関連する有害事象^{*}は認められていません。

^{*}インヒビター発生に関連する有害事象:MedDRA標準検索式「効能/効果の欠如(狭域)」に含まれる事象及びMedDRA基本語「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」

①国内外臨床試験でのインヒビターの発生に関連する有害事象の発現状況

表13 各試験における発現状況

	国内第I/II相試験 (TAK-662-1501試験) (N=5)		海外第II/III相試験 (400101試験) (N=15)		海外第II/III相試験 (IMAG-098試験) (N=13)	
	全体	重篤	全体	重篤	全体	重篤
インヒビター発生に関連する有害事象	0例 (0%)	0例 (0%)	0例 (0%)	0例 (0%)	0例 (0%)	0例 (0%)

2) 投与中の注意及び対処法

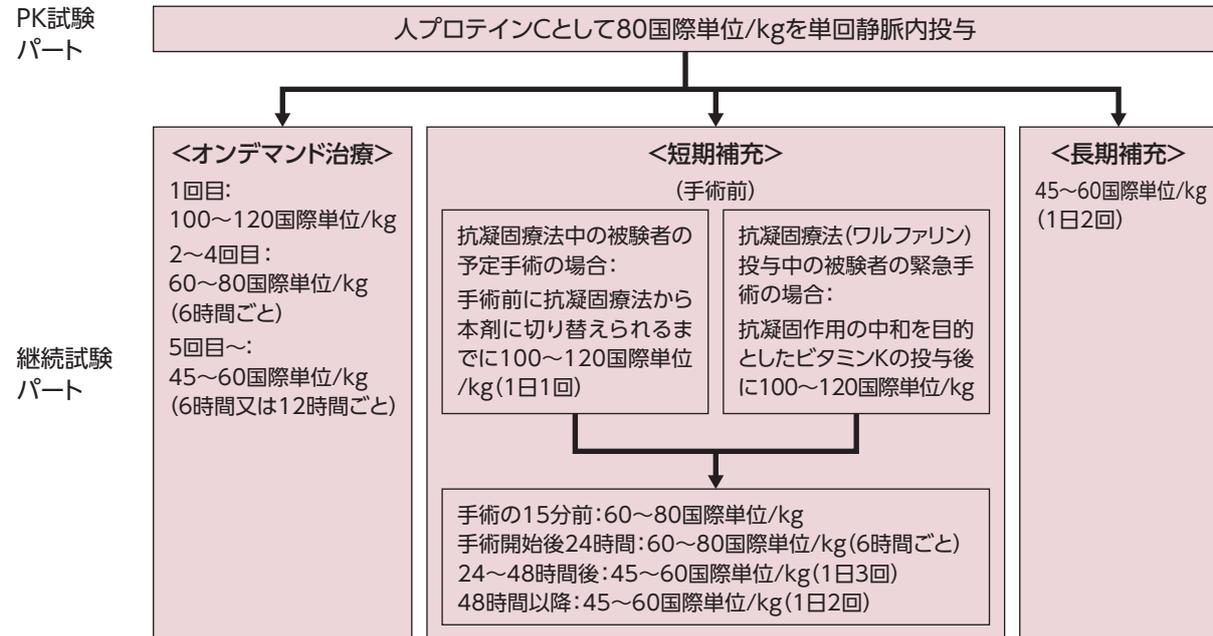
国内外臨床試験では認められていないものの、本剤の重要な潜在的リスクとしてインヒビターの発生があります。本剤投与中に効果の減弱が疑われた場合や、増分回収率の大幅な低下が認められた場合には、本剤に対するインヒビターの発生を検討(PC活性とPC抗原量の初回投与後の値との比較等)してください。

参考文献

- 1) Vigano D'Angelo S, et al. J Clin Invest. 1986; 77(2): 416-425.
- 2) 山本剛ほか. 血栓止血誌. 2019; 30(1): 112-115.
- 3) Pöschl J, et al. Front Pediatr. 2021; 9: 591052.
- 4) Roshan TM, et al. Blood Coagul Fibrinolysis. 2019; 30(4): 156-160.
- 5) Cooper PC, et al. J Thromb Haemost. 2020; 18(2): 271-277.
- 6) Kottke-Marchant K, et al. Arch Pathol Lab Med. 2002; 126(11): 1337-1348.
- 7) Minford A, et al. J Thromb Haemost. 2022; 20(7): 1735-1743.
- 8) 厚生労働省「重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー」[平成20年3月(令和元年9月改定)].
<https://www.pmda.go.jp/files/000231682.pdf> (Accessed Dec 04, 2023)
- 9) 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)

社内資料(承認時評価資料):国内第I/II相試験(TAK-662-1501試験)

■試験デザイン



■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欠乏症の日本人患者5例

■主要評価項目

薬物動態:PC活性、PKパラメータ[$t_{1/2}$ 、上昇回収率(IR)、*in vivo*回収率(IVR)、AUC、 C_{max} 、 t_{max} 、全身クリアランス(CL)、分布容積(V_{ss})等]

■結果

- [主要評価項目]日本人の先天性プロテインC欠乏症患者における薬物動態は、 $t_{1/2}$ は 10.55 ± 1.96 h、IRは 0.02063 ± 0.006588 IU/mL per dose (IU/kg)、IVRは $95.71 \pm 31.22\%$ 、 AUC_{last} は 20.75 ± 8.58 IU·h/mL、 C_{max} は 1.75 ± 0.56 IU/mL、CLは 4.20 ± 1.96 mL/kg/h、 V_{ss} は 60.35 ± 18.24 mL/kgでした(値はいずれも平均値±標準偏差)。 t_{max} は算出ませんでした。
- [副次評価項目]初回のデータカットオフ日までにオンデマンド治療を受けた3例で4件(初回急性エピソード3件、2回目以降の急性エピソード1件)の治療が実施され、治療効果はいずれもeffectiveと評価されました。データカットオフ日以降に周術期(抜歯)を目的とした短期補充が1例で実施され、当該短期補充中に、電撃性紫斑病、CISNエピソード及び血栓塞栓性事象の合併症の発現は認められませんでした。
- PK試験パートでは、被験者5例中2例(40.0%)に有害事象が認められました。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は1例に1件(20.0%、発熱)でした。継続試験パートでは、オンデマンド治療を受けた被験者3例中2例(66.7%)に有害事象が認められました。治験薬との因果関係が否定できない有害事象はありませんでした。いずれのパートでも、重篤な有害事象及び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ませんでした。

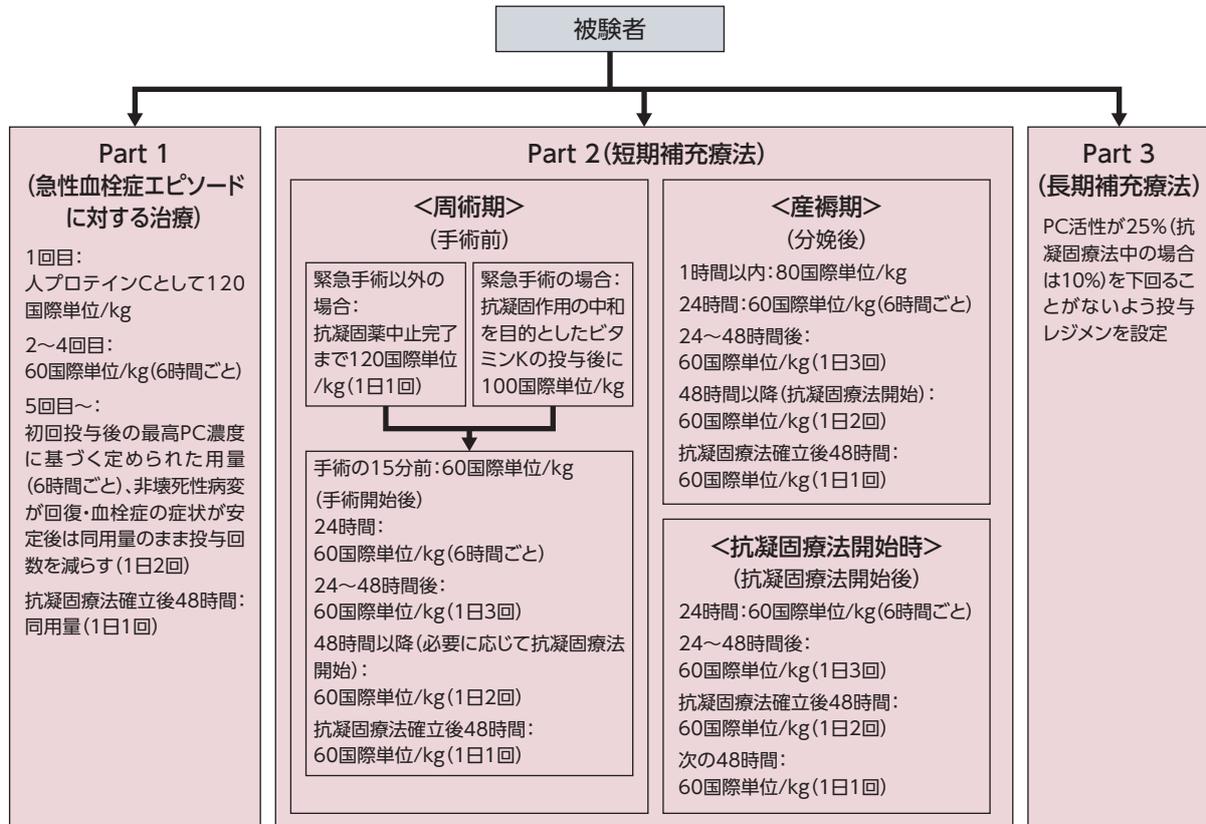
表14 国内第I/II相試験(TAK-662-1501試験)で認められたすべての有害事象

器官別大分類 (SOC) 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=3)	
すべての有害事象	2 (66.7) 2
感染症および寄生虫症	1 (33.3) 1
口腔ヘルペス	1 (33.3) 1
傷害、中毒および処置合併症	1 (33.3) 1
挫傷	1 (33.3) 1

PK試験パート: MedDRA/J ver.24.0, 継続試験パート: MedDRA/J ver.25.0

社内資料(承認時評価資料):海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(400101試験)

■試験デザイン



■対象

先天性PC欠乏症患者15例

■主要評価項目

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)

■結果

- 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件認められました。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%でした。その他の血栓塞栓性事象は5件であり、有効性評価はeffectiveが100%(5/5件)でした。
- 試験期間中に15例(100%)に348件の有害事象が認められました。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定されました。重篤な有害事象は9例(60.0%)に35件認められました。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ませんでした。死亡はPart 3で1例(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ました。

表15 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(400101試験)で認められた有害事象(発現頻度20%以上)

器官別大分類(SOC) 有害事象名(基本語:PT)	例数(%) (N=15)
血液およびリンパ系障害 貧血 リンパ節症	5(33.3) 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 嘔吐	4(26.7) 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 発熱	3(20.0) 6(40.0)
感染症および寄生虫症 感染 中耳炎 上気道感染	4(26.7) 3(20.0) 6(40.0)
傷害、中毒および処置合併症 節足動物咬傷 挫傷	3(20.0) 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 鼻閉 鼻漏	4(26.7) 5(33.3) 5(33.3)
皮膚および皮下組織障害 紅斑	5(33.3)

MedDRA/J ver.8.0

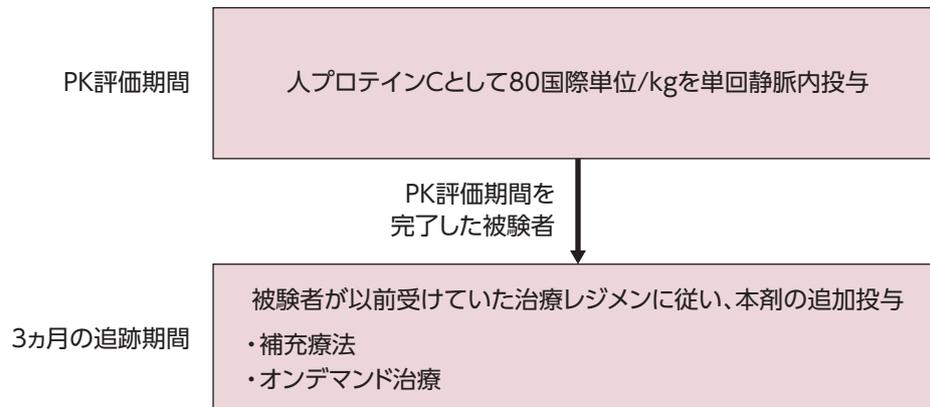
表16 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(400101試験)で認められた重篤な有害事象

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

社内資料(承認時評価資料):海外第II/III相試験(IMAG-098試験)

■ 試験デザイン



■ 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

■ 評価項目

薬物動態:PKパラメータ[$t_{1/2}$ 、上昇回収率(IR)、*in vivo*回収率(IVR)、 V_{ss} 、AUC、全身クリアランス(CL)、平均滞留時間(MRT)、 C_{max} 、 t_{max}]、安全性

■ 結果

- 外国人の先天性プロテインC欠乏症患者における薬物動態は、 $t_{1/2}$ は 9.21 ± 3.00 h、IRは 0.01336 ± 0.003453 IU/mL per dose (IU/kg)、IVRは $63.63 \pm 16.44\%$ 、 V_{ss} は 83.61 ± 28.27 mL/kg、 AUC_{last} は 12.53 ± 5.11 IU·h/mL、CLは 7.50 ± 5.40 mL/kg/h、MRTは 13.29 ± 4.33 h、 C_{max} は 1.06 ± 0.29 IU/mLでした(値はいずれも平均値±標準偏差)。 t_{max} は算出しませんでした。
- 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ました。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)でした。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ました。死亡例及び治験中止に至った有害事象は認められませんでした。

表17 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (IMAG-098試験) で認められたすべての有害事象

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

SOC 有害事象名(PT)	例数(%)件数 (N=13)	SOC 有害事象名(PT)	例数(%)件数 (N=13)
臨床検査	5(38.5)19	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3(23.1)10
酸素飽和度低下	1(7.7)6	喘鳴音	2(15.4)3
体重減少	2(15.4)4	咳嗽	2(15.4)2
体温低下	2(15.4)3	鼻出血	1(7.7)2
抗凝固薬濃度治療量以下	1(7.7)3	鼻閉	1(7.7)1
心拍数増加	1(7.7)1	咽喉頭疼痛	1(7.7)1
検査	1(7.7)1	アレルギー性鼻炎	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	皮膚および皮下組織障害	6(46.2)24
食欲減退	1(7.7)1	発疹	2(15.4)4
筋骨格系および結合組織障害	3(23.1)18	紫斑	2(15.4)2
四肢痛	3(23.1)7	皮膚壊死	2(15.4)2
筋骨格系胸痛	2(15.4)4	紅斑	1(7.7)2
関節痛	1(7.7)2	結節性紅斑	1(7.7)2
背部痛	1(7.7)2	嵌入爪	1(7.7)2
肩部痛	1(7.7)2	網状皮斑	1(7.7)2
頸部痛	1(7.7)1	脱毛症	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	アレルギー性皮膚炎	1(7.7)1
皮膚乳頭腫	1(7.7)1	おむつ皮膚炎	1(7.7)1
神経系障害	3(23.1)28	多汗症	1(7.7)1
痙攣	1(7.7)16	そう痒症	1(7.7)1
頭痛	2(15.4)4	斑状皮疹	1(7.7)1
浮動性めまい	2(15.4)2	丘疹	1(7.7)1
筋緊張亢進	1(7.7)2	皮膚潰瘍	1(7.7)1
嗜眠	1(7.7)2		
水頭症	1(7.7)1	外科および内科処置	6(46.2)13
傾眠	1(7.7)1	抜歯	3(23.1)3
妊娠、産褥および周産期の状態	1(7.7)4	薬物療法変更	2(15.4)3
正常分娩	1(7.7)2	帝王切開	1(7.7)1
妊娠合併症	1(7.7)1	中心静脈カテーテル留置	1(7.7)1
妊娠嘔吐	1(7.7)1	歯内療法	1(7.7)1
精神障害	3(23.1)8	足部手術	1(7.7)1
易刺激性	1(7.7)3	入院	1(7.7)1
うつ病	2(15.4)2	脂肪腫切除	1(7.7)1
不眠症	2(15.4)2	精索静脈瘤摘除	1(7.7)1
摂食障害	1(7.7)1	血管障害	6(46.2)16
生殖系および乳房障害	3(23.1)5	出血	2(15.4)3
精巣上体炎	1(7.7)3	静脈炎	2(15.4)3
卵巣嚢胞	1(7.7)1	血栓性静脈炎	1(7.7)2
陰茎静脈血栓症	1(7.7)1	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

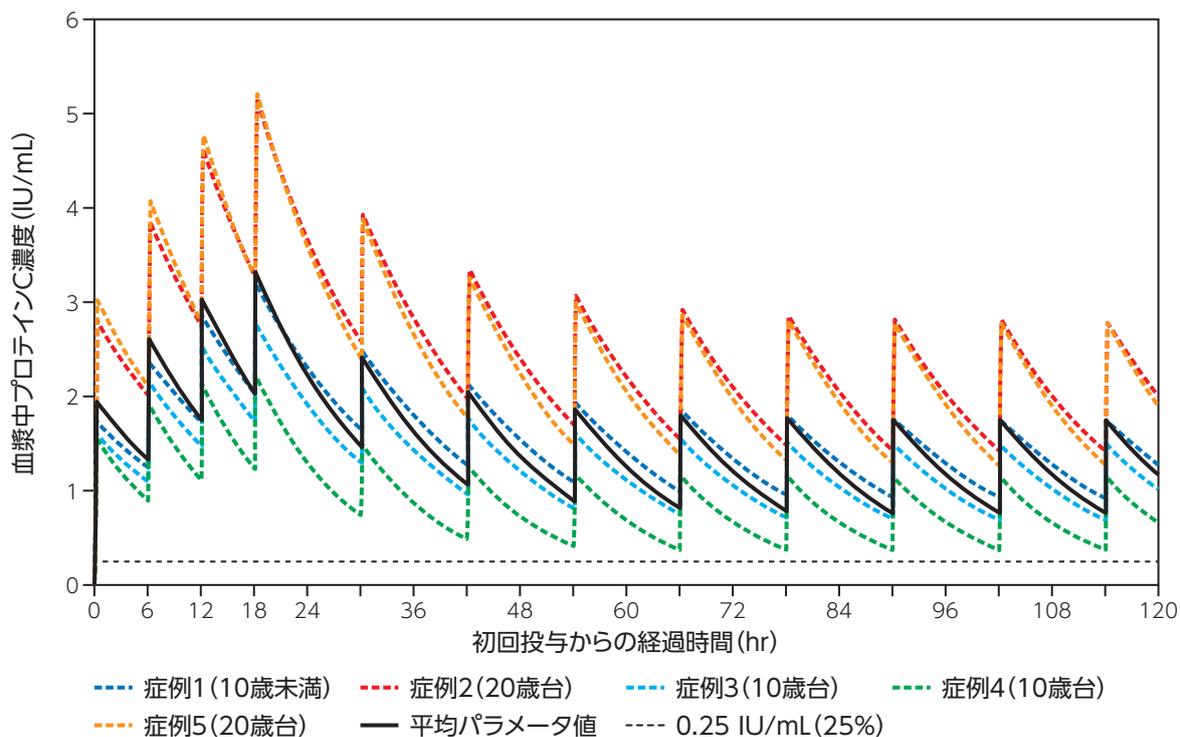
表18 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (IMAG-098試験) で認められた重篤な有害事象

SOC 有害事象名 (PT)	例数 (%) 件数 (N=13)	SOC 有害事象名 (PT)	例数 (%) 件数 (N=13)
すべての重篤な有害事象	9 (69.2) 52	神経系障害	2 (15.4) 2
眼障害	2 (15.4) 3	頭痛	1 (7.7) 1
眼出血	1 (7.7) 1	水頭症	1 (7.7) 1
緑内障	1 (7.7) 1	妊娠、産褥および周産期の状態	1 (7.7) 2
羞明	1 (7.7) 1	正常分娩	1 (7.7) 2
胃腸障害	1 (7.7) 2	精神障害	1 (7.7) 1
腹痛	1 (7.7) 1	易刺激性	1 (7.7) 1
糞腫	1 (7.7) 1	生殖系および乳房障害	2 (15.4) 3
全身障害および投与局所様態	1 (7.7) 1	精巣上体炎	1 (7.7) 2
発熱	1 (7.7) 1	陰茎静脈血栓症	1 (7.7) 1
感染症および寄生虫症	2 (15.4) 12	皮膚および皮下組織障害	3 (23.1) 3
中心静脈カテーテル感染	1 (7.7) 6	紫斑	1 (7.7) 1
ウイルス感染	1 (7.7) 2	皮膚壊死	1 (7.7) 1
菌血症	1 (7.7) 1	皮膚潰瘍	1 (7.7) 1
菌感染	1 (7.7) 1	外科および内科処置	6 (46.2) 9
上気道感染	1 (7.7) 1	薬物療法変更	2 (15.4) 3
ウイルス性上気道感染	1 (7.7) 1	中心静脈カテーテル留置	1 (7.7) 1
傷害、中毒および処置合併症	1 (7.7) 2	歯内療法	1 (7.7) 1
挫傷	1 (7.7) 1	足部手術	1 (7.7) 1
硬膜外血腫	1 (7.7) 1	入院	1 (7.7) 1
臨床検査	2 (15.4) 4	抜歯	1 (7.7) 1
抗凝固薬濃度治療量以下	1 (7.7) 3	精索静脈瘤摘除	1 (7.7) 1
検査	1 (7.7) 1	血管障害	2 (15.4) 2
筋骨格系および結合組織障害	2 (15.4) 6	血腫	1 (7.7) 1
筋骨格系胸痛	2 (15.4) 4	出血	1 (7.7) 1
頸部痛	1 (7.7) 1		
肩部痛	1 (7.7) 1		

MedDRA/J ver.8.0

(1) 急性期治療及び短期補充の用法及び用量における
血漿中プロテインC濃度推移

①高用量投与(120-80-60 IU/kg)の場合

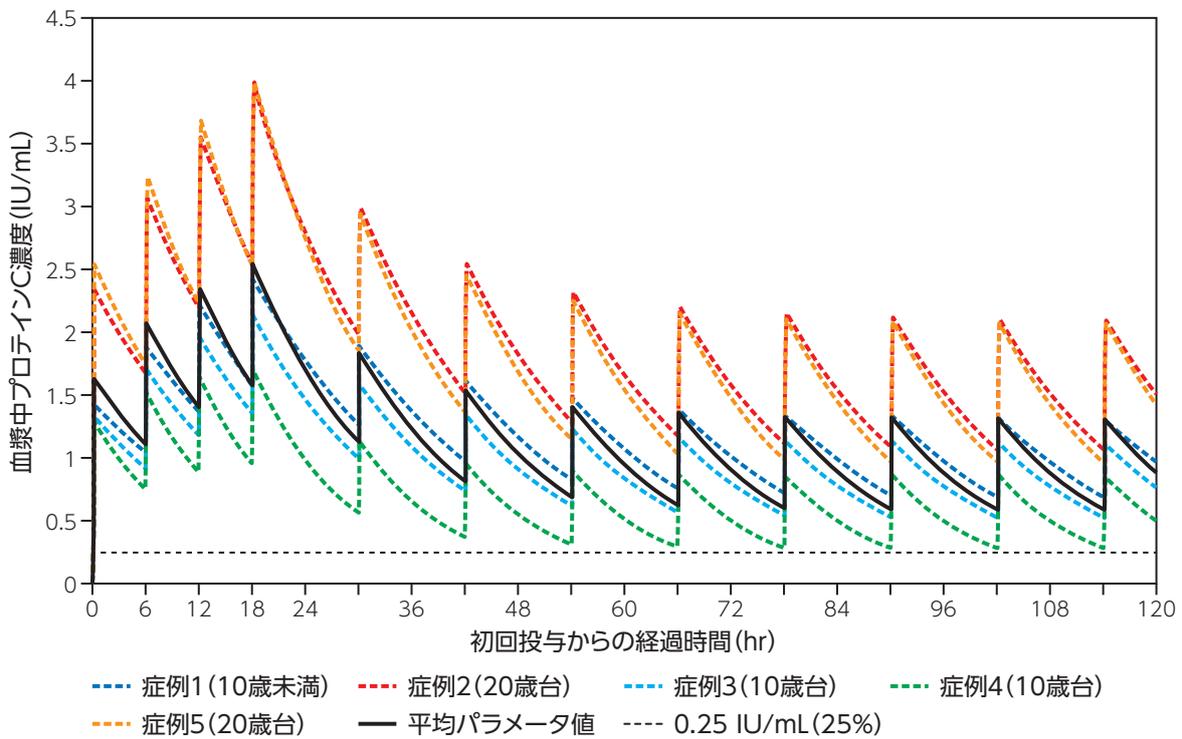


国内第I/II相試験(TAK-662-1501試験)に参加した日本人先天性PC欠乏症患者5例のPKパラメータ値とその平均パラメータ値を用いて、血漿中PC濃度推移をシミュレーションした図です。

急性期治療及び短期補充のための用法及び用量を適用し、高用量投与(初回120 IU/kg、以降3回は6時間ごとに80 IU/kg、その後は12時間ごとに60 IU/kg)の場合をシミュレーションしました。各投与は15分かけた静脈内点滴投与とし、1-コンパートメント線形モデルを用いました。

破線は個別症例の推移、黒い実線は平均パラメータ値での推移、点線は0.25 IU/mL (25%)レベルを示します。114時間後の定常状態トラフ濃度は、症例1 (10歳未満、---)が0.92 IU/mL、症例2 (20歳台、---)が1.42 IU/mL、症例3 (10歳台、---)が0.69 IU/mL、症例4 (10歳台、---)が0.38 IU/mL、症例5 (20歳台、---)が1.28 IU/mL、平均パラメータ値を用いた場合は0.77 IU/mLと推定されました。

②低用量投与(100-60-45 IU/kg)の場合



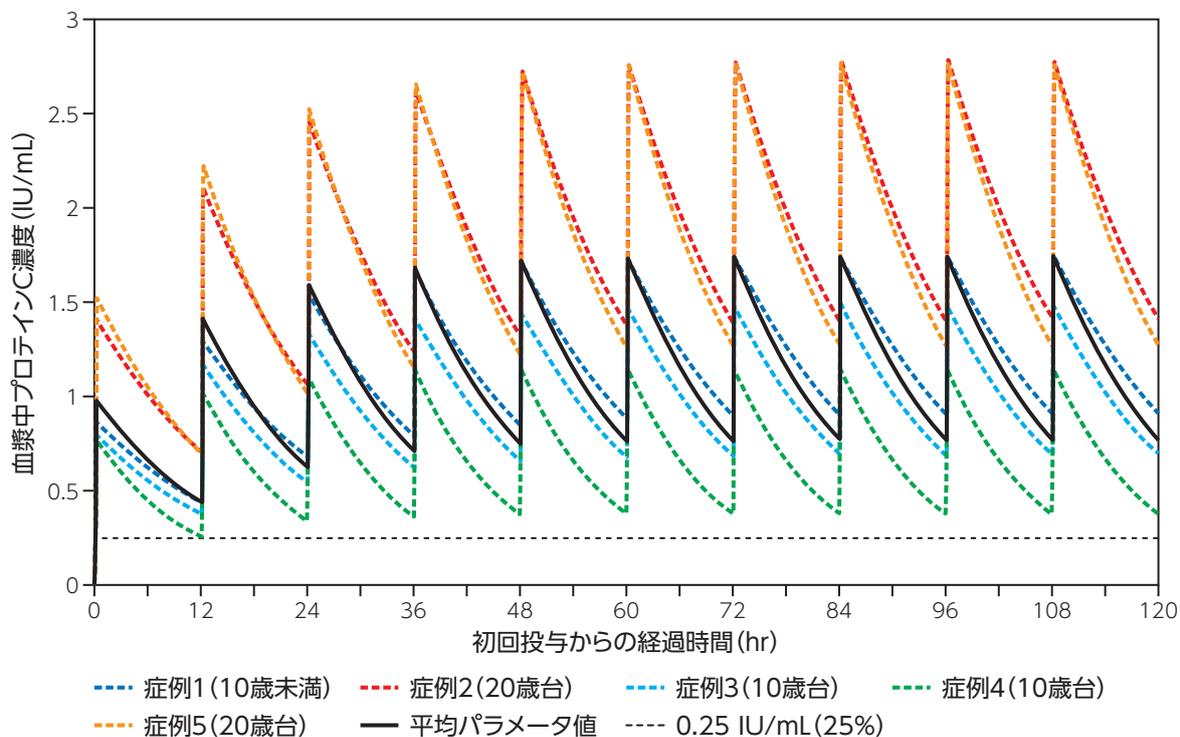
TAK-662-1501試験に参加した日本人先天性PC欠乏症患者5例のPKパラメータ値とその平均パラメータ値を用いて、血漿中PC濃度推移をシミュレーションした図です。

急性期治療及び短期補充のための用法及び用量を適用し、低用量投与(初回100 IU/kg、以降3回は6時間ごとに60 IU/kg、その後は12時間ごとに45 IU/kg)の場合をシミュレーションしました。各投与は15分かけた静脈内点滴投与とし、1-コンパートメント線形モデルを用いました。

破線は個別症例の推移、黒い実線は平均パラメータ値での推移、点線は0.25 IU/mL (25%)レベルを示します。114時間後の定常状態トラフ濃度は、症例1 (10歳未満、- - -)が0.69 IU/mL、症例2 (20歳台、- - -)が1.06 IU/mL、症例3 (10歳台、- - -)が0.52 IU/mL、症例4 (10歳台、- - -)が0.28 IU/mL、症例5 (20歳台、- - -)が0.96 IU/mL、平均パラメータ値を用いた場合は0.58 IU/mLと推定されました。

(2) 長期補充の用法及び用量における 血漿中プロテインC濃度推移

①高用量投与(12時間ごとに60 IU/kg)の場合

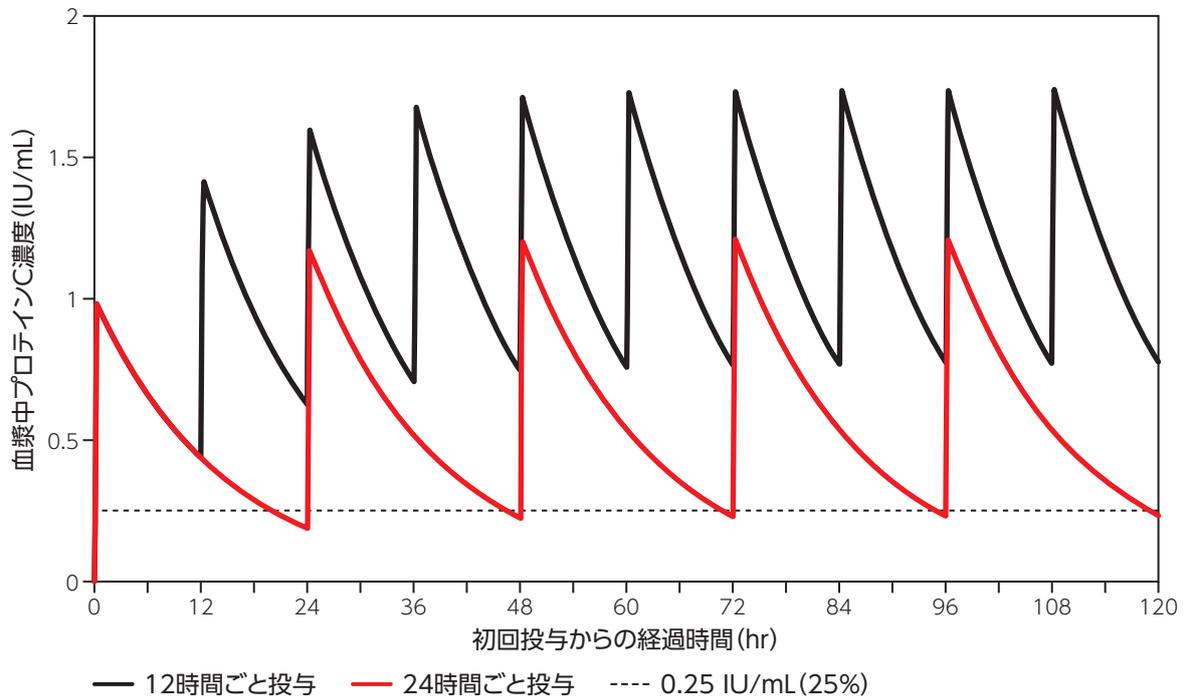


TAK-662-1501試験に参加した日本人先天性PC欠乏症患者5例のPKパラメータ値とその平均パラメータ値を用いて、血漿中PC濃度推移をシミュレーションした図です。

長期補充のための用法及び用量を適用し、高用量投与(12時間ごとに60 IU/kg)の場合をシミュレーションしました。各投与は15分かけた静脈内点滴投与とし、1-コンパートメント線形モデルを用いました。

破線は個別症例の推移、黒い実線は平均パラメータ値での推移、点線は0.25 IU/mL (25%)レベルを示します。120時間後の定常状態トラフ濃度は、症例1 (10歳未満、- · - · -)が0.91 IU/mL、症例2 (20歳台、- - -)が1.41 IU/mL、症例3 (10歳台、- · - · -)が0.69 IU/mL、症例4 (10歳台、- · - · -)が0.38 IU/mL、症例5 (20歳台、- · - · -)が1.27 IU/mL、平均パラメータ値を用いた場合は0.77 IU/mLと推定されました。

②高用量 60 IU/kg 投与の場合 (12時間ごと投与と24時間ごと投与の比較)



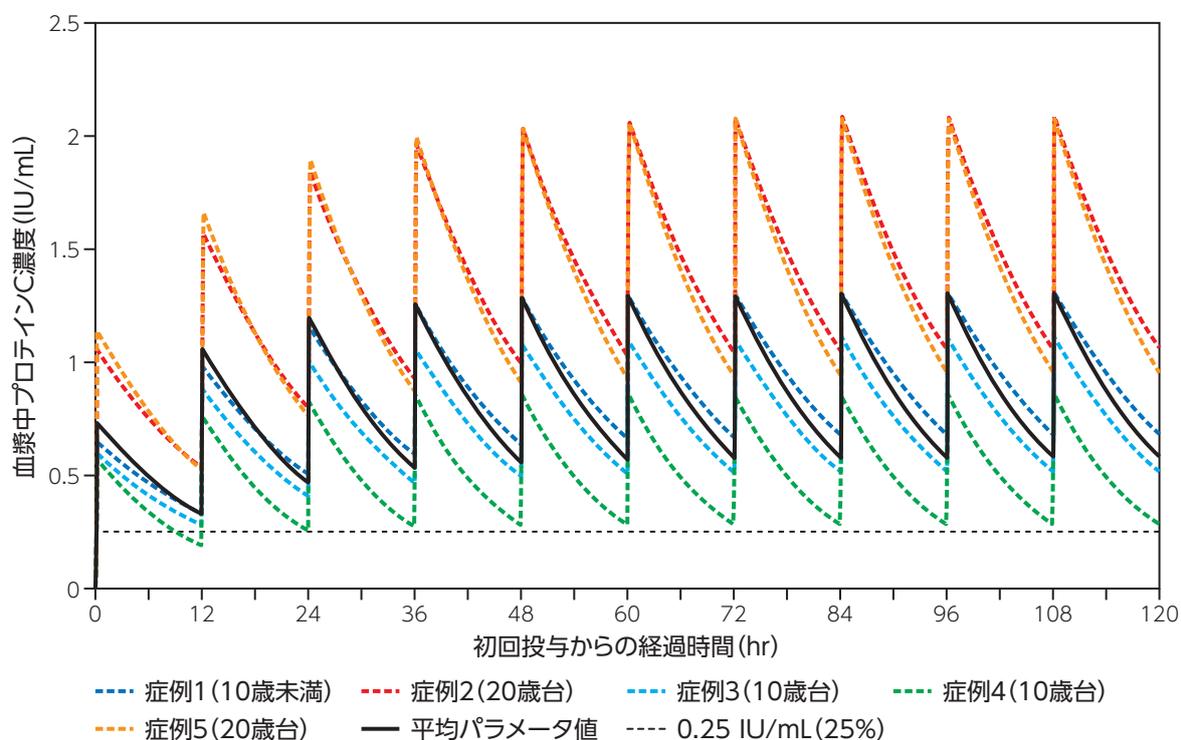
TAK-662-1501試験に参加した日本人先天性PC欠乏症患者5例のPKパラメータ値の平均値を用いて、12時間ごと投与と24時間ごと投与の血漿中PC濃度推移をシミュレーションした図です。

長期補充のための用法及び用量を適用し、高用量投与 (60 IU/kg) の場合をシミュレーションしました。各投与は15分かけた静脈内点滴投与とし、1-コンパートメント線形モデルを用いました。

黒い実線は12時間ごと投与時の推移、赤い実線は24時間ごと投与時の推移、点線は0.25 IU/mL (25%) レベルを示します。

120時間後の定常状態トラフ濃度は、12時間ごと投与では0.77 IU/mL、24時間ごと投与では0.23 IU/mLと推定されました。

③低用量投与(12時間ごとに45 IU/kg)の場合



TAK-662-1501試験に参加した日本人先天性PC欠乏症患者5例のPKパラメータ値とその平均パラメータ値を用いて、血漿中PC濃度推移をシミュレーションした図です。

長期補充のための用法及び用量を適用し、低用量投与(12時間ごとに45 IU/kg)の場合をシミュレーションしました。各投与は15分かけた静脈内点滴投与とし、1-コンパートメント線形モデルを用いました。

破線は個別症例の推移、黒い実線は平均パラメータ値での推移、点線は0.25 IU/mL (25%)レベルを示します。120時間後の定常状態トラフ濃度は、症例1 (10歳未満、---)が0.68 IU/mL、症例2 (20歳台、- - -)が1.06 IU/mL、症例3 (10歳台、- - -)が0.52 IU/mL、症例4 (10歳台、- - -)が0.28 IU/mL、症例5 (20歳台、- - -)が0.95 IU/mL、平均パラメータ値を用いた場合は0.58 IU/mLと推定されました。



製造販売元



武田薬品工業株式会社