

## 審議結果報告書

令和6年2月29日  
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] セブーロチン静注用1000単位  
[一般名] 乾燥濃縮人プロテインC  
[申請者名] 武田薬品工業株式会社  
[申請年月日] 令和5年4月28日

### [審議結果]

令和6年2月22日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は特定生物由来製品に該当し、再審査期間は8年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

### [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。

## 審査報告書

令和 6 年 2 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販売名] セプローチン静注用 1000 単位  
[一般名] 乾燥濃縮人プロテイン C  
[申請者] 武田薬品工業株式会社  
[申請年月日] 令和 5 年 4 月 28 日  
[剤形・含量] 1 バイアル中に人プロテイン C 1000 国際単位を含有する用時溶解注射剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品  
[特記事項] なし  
[審査担当部] ワクチン等審査部  
[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の先天性プロテイン C 欠乏症に起因する静脈血栓塞栓症及び電撃性紫斑病の治療及び血栓形成傾向の抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

#### [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

#### [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。

[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。

別 紙  
審査報告 (1)

令和 6 年 1 月 4 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] セプローロチン静注用 1000 単位  
[一 般 名] 乾燥濃縮人プロテイン C  
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社  
[申請年月日] 令和 5 年 4 月 28 日  
[剤形・含量] 1 バイアル中に人プロテイン C 1000 国際単位を含有する用時溶解注射剤

[申請時の効能・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

[申請時の用法・用量]

〈治療〉

本剤を添付の注射用水で溶解し、通常初回投与として 100~120 単位/kg を静脈内に投与する。次回以降 3 回は通常 6 時間毎に 60~80 単位/kg を静脈内に投与する。その後の維持投与として通常 6 時間又は 12 時間毎に 45~60 単位/kg を静脈内に投与する。

〈血栓形成傾向の抑制〉

(1) 短期補充：本剤を添付の注射用水で溶解し、通常初回投与として 100~120 単位/kg を静脈内に投与する。次回以降 3 回は通常 6 時間毎に 60~80 単位/kg を静脈内に投与する。その後の維持投与として通常 6 時間又は 12 時間毎に 45~60 単位/kg を静脈内に投与する。

(2) 長期補充：本剤を添付の注射用水で溶解し、通常 12 時間毎に 45~60 単位/kg を静脈内に投与する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....8

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	11
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	16
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	34
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	34

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

プロテイン C (PC) は血液凝固制御因子で、不活性型酵素前駆体として血中を循環し、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り活性化プロテイン C (APC) に変換されるビタミン K 依存性の血漿タンパク質である。APC は補酵素であるプロテイン S 存在下で活性化第 V 因子及び活性化第 VIII 因子を選択的に分解・不活化することで抗凝固作用を発揮する。

先天性 PC 欠乏症は PC の產生異常や分子異常による機能欠損を特徴とする常染色体顕性の遺伝性疾病で、PC の欠乏により凝固亢進状態となることで脳出血・梗塞、静脈血栓塞栓症、電撃性紫斑病 (PF) 等を引き起こし、これらは致死的であることや重篤な後遺症を残すことも少なくない。PC をコードする *PROC* 遺伝子の変異は、ヘテロ接合体 (1 つの対立遺伝子にのみ変異が存在)、ホモ接合体 (2 つの対立遺伝子に同一の変異が存在)、複合ヘテロ接合体 (2 つの対立遺伝子にそれぞれ異なる変異が存在) の 3 タイプに分けられ、ヘテロ接合体の場合は無症候性であることが多いが、ホモ接合体又は複合ヘテロ接合体の患者で PC 活性が著減 (1% 未満) している場合は、生後数時間～数日の間に PF 等の重篤な臨床症状が発現することが知られている (Blood Coagul Fibrinolysis 2003; 14: 303-6、日本小児血液・がん学会雑誌 2018; 55: 371-5 等)。また、ヘテロ接合体の場合でも、妊娠・出産、感染症、脱水等の誘因を契機に、再発性の静脈血栓症を発症することが知られている (臨床に直結する血栓止血学 第 2 版 中外医学社; 2018, p424-431)。先天性 PC 欠乏症は「特発性血栓症 (遺伝性血栓性素因によるものに限る。)」(指定難病 327) の一部として難病に指定されており、本邦における患者数は 91 例と報告されている (令和 4 年度血液凝固異常症全国調査報告書)。

本邦では、先天性 PC 欠乏症に起因する静脈血栓塞栓症及び PF に対する急性期治療薬として血漿由來の APC 製剤が承認されているが、血栓形成傾向の抑制を目的に短期又は長期的に PC を補充する薬剤は承認されておらず、長期的な管理にはワルファリン等による抗凝固療法や根治療法としての肝移植が実施されている。

本剤 (乾燥濃縮人プロテイン C 製剤) は、ヒト血漿から精製された PC の凍結乾燥製剤であり、先天性 PC 欠乏症に起因する静脈血栓塞栓症及び PF に対する急性期治療並びに短期及び長期補充による血栓形成傾向の抑制を目的として開発され、今般、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)、海外第 II / III 相試験 (400101 試験) 等の成績に基づき、製造販売承認申請が行われた。なお、本剤は 2001 年に欧州で、2007 年に米国で承認され、現在 40 以上の国又は地域で承認されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 生物由来原料の管理

##### 2.1.1.1 ヒト血漿、アンチトロンビン III 及びヒトアルブミン

本剤の原料として使用されるヒト血漿、原薬の製造工程で使用されるアンチトロンビン III 及び原薬の製造工程で使用され、本剤の添加剤でもあるヒトアルブミンは、生物由来原料基準に適合する。本剤、アンチトロンビン III 及びヒトアルブミンの原料として使用されるヒト血漿は米国で採血され、「採血国の国名及び採血方法に係る表示等について」(平成 15 年 5 月 15 日付け医薬発第 0515020 号) に示す「非献血」に該当するものである。

### 2.1.1.2 ブタ由来ヘパリン及びマウス由来抗人プロテインC抗体

原薬の製造工程で使用されるブタ由来ヘパリンは、生物由来原料基準に適合する。また、原薬の製造工程で使用されるマウス由来抗人プロテインC抗体は、その製造工程において、一部ウイルスに関してICH-Q5Aを満たすウイルス不活化／除去工程のウイルスクリアランス評価が実施されていない点を除き、生物由来原料基準に適合する。

### 2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、クリオプレシピテートの分離、■■■の吸着、■■■の除去、■■■の溶出、限外ろ過／透析ろ過、ポリソルベート80処理、■■■クロマトグラフィー■、イムノアフィニティクロマトグラフィー、■■■クロマトグラフィー■、■■■濃度調整、■■■、蒸気加熱処理及び■■■クロマトグラフィー■工程からなる。

重要工程は、ポリソルベート80処理、■■■クロマトグラフィー■、イムノアフィニティクロマトグラフィー、■■■及び蒸気加熱処理とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

### 2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表1）。

表1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 ( $\log_{10}$ ) <sup>a)</sup>				
	HIV	HAV	BVDV	PRV	MMV
ポリソルベート80処理 <sup>b)</sup>	>5.1	>3.7	>4.5	1.9	1.3
イムノアフィニティクロマトグラフィー <sup>c)</sup>	3.8	0.8 <sup>d)</sup>	2.6	3.8	3.1
蒸気加熱処理	4.6	>3.8	>5.2	5.8	0.9 <sup>d)</sup>
総ウイルスクリアランス指数	>13.5	>7.5	>12.3	11.5	4.4

a) 各工程におけるウイルスクリアランス指数は、独立した複数回の試験結果のうち、最も低い値を採用した。

b) HIV及びBVDVを除き、■■■クロマトグラフィー■工程を含む。

c) 再使用樹脂を用いた試験を含む、独立した複数回の試験の結果のうち、最も低い値を採用した。

d) 試験対象の工程のウイルスクリアランス指数が1以下のため、総ウイルスクリアランス指数の算出には用いていない。

### 2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は以下のとおりである（それぞれの製法を、製法1～5及び申請製法とする）。

- ・ 製法1から製法2：■■■の変更
- ・ 製法2から製法3：クリオプレシピテートの分離～■■■の溶出を行う■■■の追加
- ・ 製法3から製法4：アンチトロンビンIIIの変更
- ・ 製法4から製法5：■■■クロマトグラフィー■■■の■■■方法の変更
- ・ 製法5から申請製法：■■■クロマトグラフィーで用いる■■■方法の変更

なお、国内臨床試験（7.1.1項）では製法5の原薬を用いて製造した製剤が使用された。これらの製法変更に伴い、製法変更前後の品質特性に関する同等性／同質性が確認されている。

## 2.1.5 特性

### 2.1.5.1 構造及び特性

構造に係る特性解析として、アミノ酸配列、軽鎖／重鎖構造、N結合糖鎖及び $\gamma$ カルボキシル化が実施された。

### 2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

APC、類縁物質A\*、類縁物質B\*、類縁物質C\*、類縁物質D\*、血液凝固第II因子、  
、類縁物質E\*及び類縁物質F\*が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物のうち、類縁物質A\*、類縁物質B\*、類縁物質C\*、類縁物質D\*、血液凝固第II因子、  
、類縁物質E\*及び類縁物質F\*は製造工程で十分に除去されることが確認されている。また、APCは原薬の規格及び試験方法により、血液凝固第II因子はトロンビン活性（IIa）として、製剤の規格及び試験方法により適切に管理される。

目的物質関連物質に該当する物質はない。

### 2.1.5.3 製造工程由来不純物

ポリソルベート80、マウスIgG、不純物A\*、不純物B\*、不純物C\*、不純物D\*、アンチトロンビンIII及びヘパリンが製造工程由来不純物とされた。不純物A\*、不純物B\*、不純物C\*、  
不純物D\*、アンチトロンビンIII及びヘパリンは製造工程で十分に除去されることが確認されている。不純物A\*及び不純物B\*は原薬の製造工程内で、またポリソルベート80及びマウスIgGは原薬の規格及び試験方法により、適切に管理される。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、確認試験（PC活性）、純度試験（APC、■、マウスIgG、ポリソルベート80）、生物活性（PC活性）及び定量法（タンパク質含量）が設定されている。

## 2.1.7 原薬の安定性

原薬は直ちに製剤化されるとして、安定性試験は実施されていないが、将来的な保存に向け安定性試験の実施が検討されている。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1バイアルあたり、有効成分である人プロテインCを1000IU含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、ヒトアルブミン、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム水和物、塩酸及び水酸化ナトリウムが含まれる。

添付溶解液として、ガラスバイアル（容量■mL）に充填された10mLの日局注射用水が添付される。また、薬液調整器具として、トランスファー針及びフィルター針が添付されており、コンビネーション製品（セット製品）に該当する。

## 2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、薬液調製、無菌ろ過、無菌充てん、凍結乾燥、外観検査、保管、試験、表示・包装及び保管工程からなる。

重要工程は、無菌ろ過、無菌充てん及び凍結乾燥工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

## 2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更点は、[REDACTED] 及び [REDACTED] である（変更前後の製法を、それぞれ申請前製法及び申請製法とする）。なお、国内臨床試験（7.1.1 項）には申請製法による製剤が使用された。これらの製法変更に伴い、製法変更前後の品質特性に関する同等性／同質性が確認されている。

## 2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状（凍結乾燥品）、性状（再溶解後）、溶解性、確認試験（PC 活性）、浸透圧、pH、純度試験（トロンビン活性（IIa））、水分、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性（PC 活性）及び定量法（たん白質含量）が設定されている。

## 2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 2 のとおりである。なお、密封容器内では浸透圧、エンドトキシン含量、重量及び窒素含有量は経時的に変化しないことから、浸透圧、エンドトキシン、製剤均一性及び定量法（たん白質含量）は長期保存試験の項目として設定されていない。

表 2 製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法 <sup>a)</sup>	3	5±3°C	18 カ月 <sup>b)</sup>	ブチルゴム栓及びガラスバイアル
加速試験	申請製法 <sup>a)</sup>	3	25°C/65%RH	6 カ月	ブチルゴム栓及びガラスバイアル

a) 製法 5 の原薬を使用して製造、b) 36 カ月まで安定性試験実施予定

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な品質の変化は認められず、規格に適合した。また、光に対する安定性は評価されていない。

以上より、製剤の有効期間は、ブチルゴム栓及びガラスバイアルを用いて、遮光下、凍結を避け、2~8°Cで保存するとき、18 カ月とされた。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

### 2.R.1 マウス由来抗人プロテイン C 抗体の外来性感染性物質に対する安全性

原薬の製造工程で使用されるマウス由来抗人プロテイン C 抗体の外来性感染性物質に対する安全性評価にあたり、MMV 以外のウイルスでは ICH-Q5A が求める複数のウイルス不活化／除去工程のウイルスクリアランス評価が実施されていないことについて、申請者は、当該抗体の製造工程に対するウイルス

クリアランス評価結果（表 3）を提示した上で、ナノフィルトレーション工程のウイルス除去の原理を踏まえると、MMV のウイルスクリアランス指数を他のウイルス種に外挿することで、ICH-Q5A が求めるウイルスクリアランス評価は充足すると考える旨を説明している。

表 3 マウス由来抗人プロテイン C 抗体の製造工程におけるウイルスクリアランス指数

製造工程	ウイルスクリアランス指数 ( $\log_{10}$ ) <sup>a)</sup>			
	HIV	BVDV	PRV	MMV
ナノフィルトレーション	実施せず	実施せず	実施せず	■
蒸気加熱処理（本剤の製造工程に添加した後の工程）	4.6 <sup>c)</sup>	>5.2 <sup>c)</sup>	5.8 <sup>c)</sup>	0.9 <sup>b,c)</sup>
総ウイルスクリアランス指数	—	—	—	3.7

a) 各工程におけるウイルスクリアランス指数は、独立した複数回の試験結果のうち、最も低い値を採用した。

b) 試験対象の工程のウイルスクリアランス指数が1以下そのため、総ウイルスクリアランス指数の算出には用いていない。

c) 原材料の製造工程におけるウイルス不活化／除去処理工程ではないため、総ウイルスクリアランス指数の算出には用いていない。

機構は、申請者の説明に加え、マウス由来抗人プロテイン C 抗体の製造においてセルバンク以外の生物由来原料の使用がないこと、セルバンクのウイルス混入は否定されていること、及び本剤の製造工程における蒸気加熱処理によるウイルスの不活化／除去（表 1）が期待されることも踏まえ、当該抗体を本剤の製造に使用することに特段の懸念はないものと判断した。

### 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の効力の裏付けに係る参考資料となる公表文献、及び安全性薬理試験の成績が提出された。

#### 3.1 効力を裏付ける試験

##### 3.1.1 PC の活性化及び抗凝固作用（参考資料）

PC について、APC に変換され、抗凝固作用を示すことが報告されている（Blood 1993; 82: 1159-64、Thromb Haemost 1990; 63: 48-53 等）。

#### 3.2 安全性薬理試験

本剤の中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響は表 4 のとおりである。なお、中枢神経系に対する影響は、単回投与毒性試験（5.1 項）において評価された。また、モルモットにおけるアナフィラキシー様反応誘発性（CTD 4.2.1.3-3）及びウサギにおける血栓形成能（CTD 4.2.1.3-5）が評価され、いずれも本剤投与のリスクは認められなかった旨が説明されている。

表 4 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	最大投与量	所見	CTD
中枢神経系	マウス（雌雄各 5 匹／群）	一般状態	6,000 IU/kg <sup>a)</sup>	本剤の投与に関連する中枢神経系への影響なし	4.2.3.1-1
	ラット（雌雄各 5 匹／群）	一般状態	2,000 IU/kg		4.2.3.1-3
心血管系	イヌ（雌雄各 2 匹／群）	動脈圧、肺動脈圧、心拍出量、全末梢血管抵抗、心拍数、一回拍出量、心電図	500 IU/kg	本剤の投与に関連する心血管系への影響なし	4.2.1.3-1
		呼吸数、分時換気量		本剤の投与に関連する呼吸系への影響なし	

a) 一般状態所見が認められなかった最大投与量は 1,500 IU/kg

#### 3.R 機構における審査の概略

機構は、提示された公表文献から、本剤の先天性 PC 欠乏症に起因する静脈血栓塞栓症及び PF に対す

る効果は期待でき、また、提示された安全性薬理試験の成績から、本剤の安全性に特段の懸念は認められないと考える。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の非臨床薬物動態試験は実施されていない。申請者は、以下の理由から非臨床薬物動態試験を実施する意義は低い旨を説明している。

- ・ 非臨床動物種でのヒトタンパク質の消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) は顕著に短いことが知られており、実際、モルモットにおけるヒト PC の  $t_{1/2}$  は約 2 時間とされ (Blood 1991; 77: 2174-84) 、本剤の臨床試験で算出された  $t_{1/2}$  の平均値 (9.21～10.55 時間、6.2.1 項) よりも顕著に短い。
- ・ ラットのプロテイン S はヒト APC の補酵素として機能できず (J Biochem 1995; 117: 374-83) 、ヒト血漿中と比較してラット血漿中ではヒト APC の活性が低い (Thromb Res 1996; 82: 147-57)。
- ・ ヒト APC は血漿中で PC インヒビター及び  $\alpha_1$ -アンチトリプシンによる代謝を受けて不活性化されるが、ヒト血漿中と比較してラット血漿中では不活性化速度が速い (ラット及びヒト血漿での  $t_{1/2}$  はそれぞれ 4.4 分及び 13.8 分) (Thromb Res 1996; 82: 147-57)。

##### 4.1 吸収・分布・代謝・排泄

本剤の有効成分である PC は内因性ヒトタンパク質であり、静脈内投与されたのち、主に血漿中に分布すると予想される。PC はトロンビン／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 (Trends Cardiovasc Med 1992; 2: 214-9、化学と生物 1990; 28: 707-13)。さらに、PC はペプチド及びアミノ酸に分解され、体内から消失すると予想される。

##### 4.R 機構における審査の概略

機構は、申請者の説明を了承するが、非臨床薬物動態試験は実施されていないことから、本剤の薬物動態特性については、臨床薬理試験の成績 (6 項) を踏まえて確認することとした。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の単回投与毒性試験、遺伝毒性試験及び局所刺激性試験の成績が提出された。なお、本項において、本剤は注射用水で 100 IU/mL の濃度に溶解した溶液が用いられた。

##### 5.1 単回投与毒性試験

本剤を用いて、マウス及びラットにおける単回投与毒性試験が実施された (表 5)。マウスでは本剤 3,000 IU/kg 以上で死亡及び急性毒性 (痙攣、呼吸困難等) が認められたが、申請者はクエン酸ナトリウムに起因する毒性<sup>1)</sup>である旨を説明している。ラットでは死亡及び一般状態の変化は認められなかった。本剤の静脈内投与時における概略の致死量は、マウスで 3,000 IU/kg、ラットで 2,000 IU/kg 超と判断された。

<sup>1)</sup> 本剤 6,000 IU/kg 又はアルブミン対照液 60 mL/kg 投与時のクエン酸ナトリウム水和物の投与量は 265 mg/kg に相当し、マウスにおける静脈内投与時の 50% 致死量 (194 mg/kg) (J Pharmacol Exp Ther 1948; 94: 65-7) を上回っていた。

表 5 単回投与毒性試験

試験系	投与 経路	用量 (IU/kg)	主な所見	概略の致死量 (IU/kg)	添付資料 CTD
雌雄 マウス (Naval Medical Research Institute)	静脈内	生理食塩液 <sup>a)</sup> 、 アルブミン対照液 <sup>b)c)</sup> 、 本剤 1,500、3,000 又は 6,000 <sup>b)</sup>	アルブミン対照液 死亡例 60 mL/kg : 雄 3/5 例、雌 4/5 例  ≥30 mL/kg : 痙攣、呼吸困難、活動低下 本剤 (ロット : [REDACTED]) 死亡例 3,000 IU/kg : 雌 1/5 例 6,000 IU/kg : 雄 5/5 例、雌 4/5 例  ≥3,000 IU/kg : 痙攣、呼吸困難、活動低下 本剤 (ロット : [REDACTED]) 死亡例 6,000 IU/kg : 雄 2/5 例、雌 2/5 例  ≥3,000 IU/kg : 痙攣、呼吸困難、活動低下	3,000	4.2.3.1-1
雌雄 ラット (Sprague Dawley)		生理食塩液、 アルブミン対照液 <sup>c)</sup> 又は本剤 2,000 <sup>d)</sup>	なし	>2,000	4.2.3.1-3

a) 60 mL/kg で投与、b) それぞれ 15、30 又は 60 mL/kg で投与

c) 本剤に含まれる PC と同量のヒト血清アルブミン並びに本剤と同量の塩化ナトリウム及びクエン酸ナトリウム水和物を含有する溶液

d) 生理食塩液、アルブミン対照液及び本剤はいずれも 20 mL/kg で投与

## 5.2 反復投与毒性試験

本剤は、先天性 PC 欠乏症患者に対して、内因性ヒトタンパク質を生理的レベルに到達させることを目的に反復投与されること、また、本剤の薬理作用（抗凝固作用）に必要な補酵素等には種特異性があり（Thromb Res 1996; 82: 147-57、J Biochem 1995; 117: 374-83）、本剤の薬理作用に伴う毒性を評価する上で適切な動物種を選択することが困難であることから、本剤を用いた反復投与毒性試験は実施されていない。

## 5.3 遺伝毒性試験

本剤を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）が実施され、陰性であった（表 6）。

表 6 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 ( $\mu$ L/plate)	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	Ames 試験	ネズミチフス菌 : TA97a、 TA98、TA100、TA102、TA1535	S9- S9+	0 <sup>a)</sup> 、1.2、3.7、11、33、100 0 <sup>a)</sup> 、1.2、3.7、11、33、100	陰性	4.2.3.3.1-1

a) 精製水

## 5.4 がん原性試験

本剤は内因性ヒトタンパク質を生理的レベルに到達させることを目的とした補充療法として使用され、PC の抗凝固作用に基づく薬理作用は十分に特徴付けられていることから、「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改正について」（令和 5 年 3 月 10 日付け、薬生薬審発 0310 第 1 号）に基づき、本剤を用いたがん原性試験は実施されていない。

## 5.5 生殖発生毒性試験

本剤の毒性を評価する上で適切な動物種がないことから、本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。

## 5.6 局所刺激性試験

本剤を用いて、ウサギの静脈内、動脈内及び静脈周囲組織投与における局所刺激性試験が実施された（表7）。投与部位に所見は認められなかった。本試験に用いられた製剤と申請製剤の、局所刺激性に関する品質特性（pH、NaCl含量等）は類似していることから、本剤の静脈内、動脈内及び静脈周囲組織投与時の局所刺激性に関する忍容性は良好であると判断された。

表7 局所刺激性試験

試験系	適用局所	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌雄 ウサギ (New Zealand White)	静脈内、動脈内及び 静脈周囲組織 <sup>a)</sup>	生理食塩液 <sup>b)</sup> 、アルブミン対照液 <sup>c)</sup> 又は本剤 <sup>d)</sup> をウサギの耳静脈内、動脈内又は静脈周囲組織に投与し、投与部位の肉眼的観察及び病理組織学的観察を実施	なし	4.2.3.6-1

a) 静脈内及び動脈内には5mL/匹（500IU/匹）、静脈周囲には1mL/匹（100IU/匹）で投与

b) アルブミン対照液又は本剤を投与した耳と反対の耳に同容量を投与

c) 本剤に含まれるPCと同量のヒト血清アルブミン並びに本剤と同量の塩化ナトリウム及びクエン酸ナトリウム水和物を含有する溶液

d) 2ロット（■■■及び■■■）が用いられた。

## 5.R. 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本剤の毒性に特段の問題はないと判断した。

### 5.R.1 妊婦等への投与について

機構は、本剤の生殖発生毒性試験が実施されていないことから、本剤を妊婦等に投与した場合の安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤は先天性PC欠乏症患者に対し、内因性ヒトタンパク質を生理的レベルに到達させることを意図した補充療法として使用されること、また、PCは種々の因子との相互作用を介して抗凝固作用を示すことから（Arch Pathol Lab Med 2019; 143: 1281-5）、過剰な薬理作用に起因する毒性が発現する可能性は低いと考える。さらに、PC及びAPCは、分子量が62kDa及び56kDaのタンパク質であるため胎盤通過性は低いと考えられることから（Crit Care Med 2002; 30: 1883-92、Clin Pharmacokinet 2004; 43: 487-514）、本剤の胚・胎児への移行は限定的と考えられる。なお、本剤の妊婦等に対する投与実績は限られるものの、国内外臨床試験及び海外市販後において、当該患者層に対する特段の安全性上の懸念は認められていない。

以上を踏まえると、本剤を妊婦等に投与した場合、生殖器、受胎能、胚・胎児発生、出生後の発達及び妊娠から離乳までの母体機能に悪影響を及ぼす可能性は低く、添付文書において、①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、及び②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を注意喚起した上で、本剤を妊婦等に投与することは可能と考える。また、生殖発生毒性試験が実施されていないことについても、添付文書において情報提供する予定である。

機構は、申請者の説明を受入れ可能と判断した。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

#### 6.1.1 分析法

血漿中 PC 活性は、合成基質法により測定された。

### 6.2 臨床薬理試験

臨床薬理に関する評価資料として、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、7.1.1 項）、海外第 II / III 相試験（IMAG-098 試験、7.2.1 項）及び海外第 II / III 相試験（400101 試験、7.2.2 項）の成績が提出された。

#### 6.2.1 単回投与

##### 6.2.1.1 国内第 I / II 相試験（CTD 5.3.3.2-1 : TAK-662-1501 試験、PK 試験パート : 2021 年 9 月～2022 年 3 月）

無症状のホモ又は複合ヘテロ接合体の遺伝子変異を有する日本人先天性 PC 欠乏症患者（5 例、■～21 歳）を対象に、PK 試験パートにおいて本剤の単回投与が実施された。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（Day 1～Day 3）及び 4 日間の追跡調査期間（Day 4～Day 7）から構成され、Day 1 に本剤 80 IU/kg を 15 分かけて単回静脈内投与し、投与直前から投与 36 時間後までの計 9 点<sup>2)</sup>で血液検体が採取された。血漿中 PC 濃度の推移は図 1、PK パラメータは表 8 のとおりであった。PK パラメータに大きな個体間差が認められ、個別値では 2 例（21 歳・■及び 21 歳・■）の  $C_{max}$  及び AUC が他の 3 例に比べ高く、それに関連して IR 及び IVR も高かった。

<sup>2)</sup> 投与直前並びに投与完了 0.5、1、2、4、8、12、24 及び 36 時間後の計 9 点。ただし、36 時間後の検体採取は、小児における実施可能性を考慮し、採取時点を年齢に応じて変更することは可能とされた。

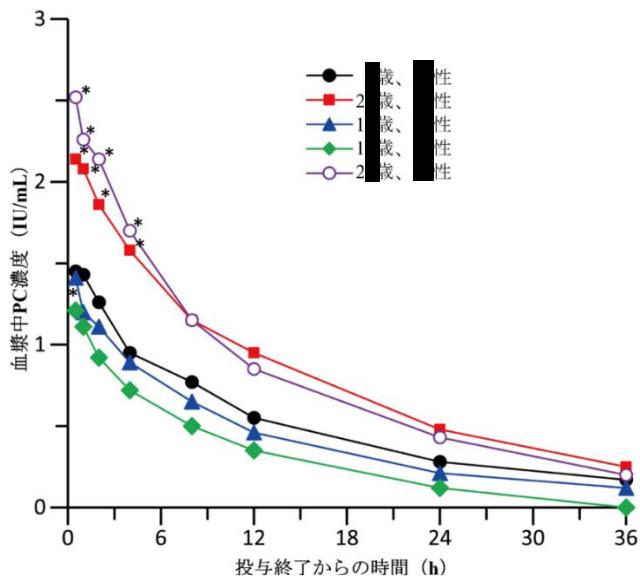


図 1 日本人先天性 PC 欠乏症患者に本剤を単回投与したときの血漿中 PC 濃度の推移 (TAK-662-1501 試験)  
血漿中 PC 濃度はベースライン (投与前) 値で補正した値を示す。

\* 本試験の中央検査機関が定める定量上限値を超えたため希釈再測定により得られたデータ。なお、希釈再測定の際、一部の検体は凍結保存検体が用いられた。

表 8 日本人先天性 PC 欠乏症患者における PK パラメータ (TAK-662-1501 試験)

$t_{max}$ (h)	0.53 (0.43, 0.60) <sup>a)</sup>	MRT (h)	$15.21 \pm 2.83$
$C_{max}$ (IU/mL)	$1.75 \pm 0.56$	CL (mL/kg/h)	$4.20 \pm 1.96$
$AUC_{inf}$ (IU · h/mL)	$23.60 \pm 9.70$	$V_{ss}$ (mL/kg)	$60.35 \pm 18.24$
$AUC_{last}$ (IU · h/mL)	$20.75 \pm 8.58$	IR (IU/mL per dose (IU/kg BW))	$0.0206 \pm 0.0066$
$t_{1/2}$ (h)	$10.55 \pm 1.96$	IVR (%)	$95.71 \pm 31.22$

平均値±標準偏差、a) 中央値 (最小値、最大値)

### 6.2.1.2 海外第 II/III 相試験 (CTD 5.3.3.2-2 : IMAG-098 試験、1999 年 4 月～2003 年 10 月)

無症状のホモ又は複合ヘテロ接合体の遺伝子変異を有する先天性 PC 欠乏症患者 (13 例、■～3■ 歳) を対象に、PK 評価期間において本剤の単回投与が実施された。PK 評価期間では、本剤 80 IU/kg を 15 分かけて単回静脈内投与し、投与直前から投与 36 時間後までの計 9 点<sup>3)</sup>で血液検体が採取された。血漿中 PC 濃度の推移は図 2、PK パラメータは表 9 のとおりであった。PK パラメータに大きな個体間差が認められた。また、 $t_{1/2}$  (平均値) は低年齢ほど短い傾向が認められ、12 歳以上 (7 例) で 11.1 時間、12 歳未満 (6 例) で 7.0 時間であった。

<sup>3)</sup> 投与直前並びに投与完了 0.5、1、2、4、8、12、24 及び 36 時間後の計 9 点。ただし、組入れ前に PC 濃縮製剤による補充療法を連日受けている被験者 (本剤投与 30～36 時間前に最後の補充を行うこととされた) では、投与 36 時間後の検体採取は省略された。

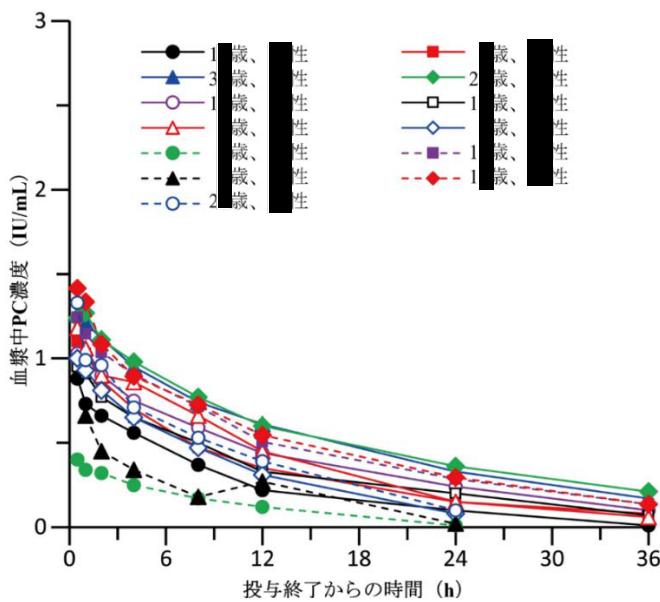


図2 非日本人先天性PC欠乏症患者に本剤を単回投与したときの血漿中PC濃度の推移（IMAG-098試験）  
血漿中PC濃度はベースライン（投与前）値で補正した値を示す。

表9 非日本人先天性PC欠乏症患者におけるPKパラメータ（IMAG-098試験）

$t_{max}$ (h)	0.50 (0.47, 1.17) <sup>a)</sup>	MRT (h)	$13.29 \pm 4.33$
$C_{max}$ (IU/mL)	$1.06 \pm 0.29$	CL (mL/kg/h)	$7.50 \pm 5.40$
$AUC_{inf}$ (IU · h/mL)	$14.00 \pm 6.33$	$V_{ss}$ (mL/kg)	$83.61 \pm 28.27$
$AUC_{last}$ (IU · h/mL)	$12.53 \pm 5.11$	IR (IU/mL per dose (IU/kg BW))	$0.0134 \pm 0.0035$
$t_{1/2}$ (h)	$9.21 \pm 3.00$	IVR (%)	$63.63 \pm 16.44$

平均値±標準偏差、a) 中央値（最小値、最大値）

#### 6.2.1.3 海外第II/III相試験（CTD 5.3.5.2-1 : 400101試験、2003年8月～2005年3月）

先天性PC欠乏症患者を対象に本剤の急性期、短期補充及び長期補充投与時の有効性及び安全性を検討した試験において、無症状（2週間以内に血栓性エピソードを発現していない）かつ72時間以上本剤又はFFPが投与されていない被験者（6例、■～1■歳）について、PK評価が実施された。PK評価では、本剤80IU/kgを15分かけて単回静脈内投与し、投与直前から投与48時間後までの計5又は11点<sup>4)</sup>で血液検体が採取された。血漿中PC濃度の推移は図3、PKパラメータは表10のとおりであった。

<sup>4)</sup> 投与直前並びに投与完了0.25、0.5、1、3、6、9、24、28、32及び48時間後の計11点。ただし、6歳未満又は25kg未満の被験者では投与直前並びに投与完了1、9、24及び48時間後の計5点。

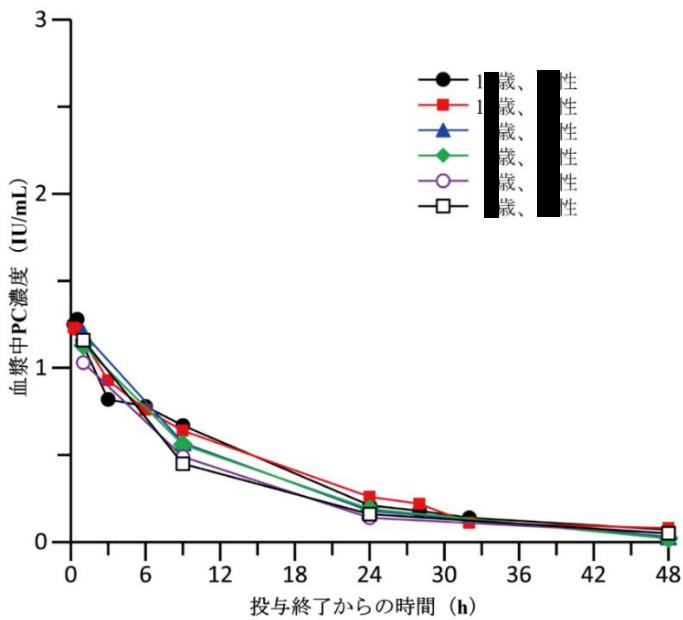


図3 非日本人先天性PC欠乏症患者に本剤を単回投与したときの血漿中PC濃度の推移（400101試験）  
血漿中PC濃度はベースライン（投与前）値で補正した値を示す。

表10 非日本人先天性PC欠乏症患者におけるPKパラメータ（400101試験）

$t_{max}$ (h)	0.97 (0.30, 1.17) <sup>a)</sup>	MRT (h)	$14.08 \pm 2.74$
$C_{max}$ (IU/mL)	$1.17 \pm 0.09$	CL (mL/kg/h)	$4.90 \pm 0.55$
$AUC_{inf}$ (IU · h/mL)	$16.46 \pm 2.02$	$V_{ss}$ (mL/kg)	$67.95 \pm 8.26$
$AUC_{last}$ (IU · h/mL)	$15.57 \pm 1.55$	IR (IU/mL per dose (IU/kg BW))	$0.0147 \pm 0.0010$
$t_{1/2}$ (h)	$9.76 \pm 1.90$	IVR (%)	$71.84 \pm 5.65$

平均値±標準偏差、a) 中央値（最小値、最大値）

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 日本人患者と非日本人患者におけるPKの比較

申請者は、本剤のPKについて以下のとおり説明している。

TAK-662-1501 試験における日本人患者のPKパラメータと、IMAG-098 試験及び 400101 試験における非日本人患者のPKパラメータを比較したところ、主な所見は以下のとおりであった。全体として、 $AUC$  と  $C_{max}$  は成人に比べて小児で低くなる傾向が認められるとともに、PKパラメータの大きな個体間差が認められた。

- $t_{1/2}$  の範囲は、日本人患者（7.35～12.4 時間）と非日本人患者（IMAG-098 試験：4.98～14.7 時間、400101 試験：7.66～12.1 時間）で概ね重なっていた。
- 日本人患者の2例では、 $C_{max}$ （2.14 及び 2.52 IU/mL）及び  $AUC_{inf}$ （34.2 及び 32.7 IU·h/mL）が非日本人患者の範囲（IMAG-098 試験 [ $C_{max}$ ：0.40～1.42 IU/mL、 $AUC_{inf}$ ：3.55～24.4 IU·h/mL]、400101 試験 [ $C_{max}$ ：1.03～1.28 IU/mL、 $AUC_{inf}$ ：14.5～19.1 IU·h/mL]）よりも高値を示した。当該2例では、IR（0.0253 及び 0.0298 IU/mL per dose (IU/kg)）及び IVR（96.7 及び 147%）も非日本人患者の範囲（IMAG-098 試験 [IR：0.00499～0.0173 IU/mL per dose (IU/kg)、IVR：25.9%～83.2%]、400101 試験 [IR：0.0132～0.0160 IU/mL per dose (IU/kg)、IVR：63.6%～78.9%]）よりも高く、CL（2.47 及び 2.59 mL/kg/h）及び  $V_{ss}$ （42.4 及び 38.9 mL/kg）は非日本人患者の範囲（IMAG-098 試験 [CL：3.26～22.6 mL/kg/h、 $V_{ss}$ ：62.5～162 mL/kg]、400101 試験 [CL：4.18～5.37 mL/kg/h、 $V_{ss}$ ：56.8～74.3 mL/kg]）

よりも低かった。一方、それ以外の3例の日本人患者におけるこれらのPKパラメータは概ね非日本人患者の範囲と重なっていた。

- MRTの範囲は、日本人患者（10.6～17.8時間）と非日本人患者（IMAG-098試験：7.18～21.3時間、400101試験：11.0～17.4時間）で概ね重なっていた。

日本人患者2例でC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>が高かった原因については、以下のように考える。

先天性PC欠乏症患者におけるPROC遺伝子変異部位、PC活性、血栓塞栓性事象の発現状況は多様で、同一家系等で同じ遺伝子変異を持つ患者間でもPC活性は概ね類似した傾向を示すが、血栓塞栓性事象の発現には個体間差があることが報告されている（Thromb Haemost 1994; 72: 526-33）。加えて、先天性PC欠乏症における急性血栓塞栓性事象、PF、皮膚壊死等の急性期では本剤の消失半減期が短くなることがあり、消失半減期が2時間に短縮したとの報告もある（Semin Thromb Hemost 1995; 21: 371-81）。これらを踏まえると、PC活性は血栓塞栓性事象の発症状態、臨床像、過去の血栓塞栓性事象の発症部位、その他様々な要因の影響を受ける可能性がある。

以上の点を考慮すると、日本人患者2例でC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>が高値を示した理由は、人種／民族差というよりも、臨床像や血栓塞栓性事象の発症状態等の違いによる個体間差の可能性がある。

さらに、安全性の観点から、申請用法・用量における日本人患者のPC活性の上限について検討した。TAK-662-1501試験における日本人患者のC<sub>max</sub>の幾何平均値及び幾何標準偏差（非日本人データと同程度であったため、母幾何標準偏差とみなした）から推定した片側95%CIの上限を日本人患者におけるPC活性の上限とした場合、申請用量のうち最も高用量の120IU/kgを単回静脈内投与したときの日本人患者におけるC<sub>max</sub>の上限は4.19IU/mLと推定され、これまでに実施した臨床試験で得られたPC活性のピーク値の最高値（4.85IU/mL<sup>5)</sup>）を下回った。なお、当該被験者において、特段の安全性上の懸念は認められておらず、TAK-662-1501試験の継続試験パートで4例8件に実施された本剤100～120IU/kgの範囲での急性期投与（表19）においても、特段の安全性上の懸念は認められていない（7.R.3.1項）。

また、急性期又は短期補充投与の用法・用量では、初回ではなく4回目投与後にPC活性が最高となると考えられる<sup>6)</sup>ことから、臨床試験では1例と極めて限られているものの、本剤が4回以上反復投与された日本人被験者の試験成績を確認した。TAK-662-1501試験ではPK試験パートでC<sub>max</sub>が高値であった被験者に対して継続試験パートにおいて短期補充投与が実施され（7.R.2.2項）、本剤4回目投与後ではないものの、本剤2回目及び14回目投与後に測定されたPC活性は2.38IU/mL及び3.60IU/mLであり、本剤の短期補充投与中に有害事象の発現は認められなかった。

以上の点を踏まえると、本剤の投与初期に一過的な高曝露状態となった場合でも安全性に明らかな懸念はなく、また、添付文書において本剤投与後のPC活性に基づき用量を調整する旨の注意喚起を行うことも考慮すると、高曝露状態が長期にわたり持続する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

<sup>5)</sup> 400101試験の被験者（21歳・■、体重71.5kg）に、本剤3,330IUを6時間ごとに反復静脈内投与したときのPC活性のピーク値

<sup>6)</sup> TAK-662-1501試験の日本人患者から得られたPKパラメータを用い、申請用法・用量で投与した場合のPKシミュレーション（1-コンパートメント線形モデル、Simulx（version2023R1, Lixoft））の結果に基づく。

国内試験である TAK-662-1501 試験の PK 評価例数は 5 例と限定向で、その解釈に限界はあるが、このうち 2 例では海外試験を含む他の被験者と比較して  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  が高く、また、その理由についても明確となっていないことから、本剤を投与した際に非日本人患者と比較して日本人患者で高曝露状態となる可能性は否定できない。したがって、本剤の用法・用量の検討にあたっては、前述の可能性を考慮する必要がある。ただし、本剤投与後の PC 活性に基づき用量を調整する旨が添付文書において注意喚起されると、高曝露状態が長期にわたり持続する可能性は低いとの申請者の説明は理解できる。なお、用法・用量の適切性については、臨床試験における有効性及び安全性の成績等も踏まえた議論が必要であるため、7.R.5 項において議論する。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 11 に示す 3 試験の成績が提出された。

表 11 主な臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	投与例数	本剤の用法・用量の概略 (すべて静脈内投与)	主な評価項目
評価	国内	TAK-662-1501	I/II	先天性 PC 欠乏症患者	5 例	【PK 試験パート】 80 IU/kg を単回投与	PK 安全性
	【継続試験パート】 次のいずれかの投与(急性期投与、短期補充投与、長期補充投与)を実施することとされた。 用法・用量の詳細は表 12 参照。	有効性 安全性					
	海外	IMAG-098	II/III	先天性 PC 欠乏症患者	13 例	【PK 評価期間】 80 IU/kg を単回投与 【追跡期間】 被験者に対して実施されたこれまでの治療を踏まえ、医師が判断した用法・用量	PK 安全性
	海外	400101	II/III	先天性 PC 欠乏症患者	15 例 Part 1 : 11 例 Part 2 : 3 例 Part 3 : 8 例	【Part 1 : 急性期投与パート】 【Part 2 : 短期補充投与パート】 【Part 3 : 長期補充投与パート】 各パートにおける用法・用量の詳細は表 14 参照。	有効性 安全性

これらの臨床試験の概略を以下に示す。なお、各試験における薬物動態の検討結果については、「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

### 7.1 第 I / II 相試験

#### 7.1.1 国内第 I / II 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : TAK-662-1501 試験、PK 試験パート : 2021 年 9 月～2022 年 3 月、継続試験パート : 20[ ] 年 [ ] 月～継続中 [データカットオフ日 : 20[ ] 年 [ ] 月 [ ] 日])

無症状のホモ又は複合ヘテロ接合体の遺伝子変異を有する先天性 PC 欠乏症患者(目標例数 3 例以上)を対象に、本剤を投与した際の薬物動態、安全性及び有効性を評価することを目的とした非盲検非対照試験が国内 4 施設で実施された。

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、PK 試験パートに参加した被験者のうち、①PF、CISN/WISN 又はその他の急性血栓症エピソードと診断され、本剤の投与が必要である、②外科的手術のため、短期補充として本剤の投与が必要である、③長期補充として本剤の投与が必要である、のいずれかを満たす場合に継続試験パートへ参加可能とされた。

各パートにおける本剤の用法・用量は表 12 のとおりとされた。

表 12 各パートにおける本剤の用法・用量（すべて静脈内投与）

PK 試験パート	80 IU/kg 単回投与	[短期補充投与（周術期） <sup>b)</sup> ↓ 60～80 IU/kg 投与（手術 15 分前） ↓ 60～80 IU/kg q6h（手術開始後 0～24h） ↓ 45～60 IU/kg q8h（手術開始後 24～48h） ↓ 45～60 IU/kg q12h（手術開始後 48h～ <sup>c)</sup> ※qxh は x 時間毎投与を示す。	[長期補充投与] 45～60 IU/kg を 1 日 2 回投与
継続試験パート	〔急性期投与〕 ↓ 初回投与 100～120 IU/kg ↓ 60～80 IU/kg を 6 時間毎に 3 回投与 ↓ 45～60 IU/kg を 6 又は 12 時間毎に投与 <sup>a)</sup>		

- a) 皮膚病変の非壊死部位の改善又は血栓症が安定するまで  
 b) 抗凝固療法中の被験者では、予定手術の場合、抗凝固療法が本剤に切り替えられるまで本剤 100～120 IU/kg を 1 日 1 回投与し、緊急手術の場合、抗凝固薬中和中に本剤 100～120 IU/kg を 1 回投与する。  
 c) 抗凝固療法を開始する被験者では、抗凝固療法が確立するまで

PK 試験パートに組み入れられた 5 例（ホモ接合体 1 例、複合ヘテロ接合体 4 例）全例に本剤が 1 回以上投与され、全例が PK 試験パートにおける安全性解析対象集団とされた。

PK 試験パートにおける安全性について、2/5 例（40.0%）に 2 件（紫斑及び発熱各 1 件）の有害事象<sup>7)</sup>が認められた。副作用は 1/5 例（20.0%）に 1 件（発熱）認められ、転帰は回復であった。重篤な有害事象、死亡及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

PK 試験パートを完了した 5 例全例が継続試験パートの参加に同意し、継続試験パートで本剤が 1 回以上投与された 3 例が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、データカットオフ日（20■ 年 ■ 月 ■ 日）までに、3 例に発現した 4 件の急性エピソード（いずれも PF）に対して本剤の急性期投与が実施され、表 13 の評価基準に基づく本剤の効果は、治験責任医師により、いずれも effective と評価された。各エピソード終了までの時間（中央値 [範囲]）は 2.0 [1,2] 日、エピソードあたりの本剤投与量（中央値 [範囲]）は 105.95 [100.0, 111.9] IU/kg、各エピソードにおける 1 日あたりの本剤投与量（中央値 [範囲]）は 105.95 [100.0, 111.9] IU/kg/day であった。

表 13 PF、CISN/WISN 及びその他の急性血栓症エピソードに対する効果の評価基準

評価区分	評価基準
effective	皮膚病変の安定化及び縮小、又は血栓の安定化
effective with complications	effective だが、以下の事象を伴うもの ・ 本剤の投与量又は投与頻度の変更に至った副作用 ・ 本剤の投与中止に至った副作用 ・ 病原性ウイルス感染
not effective	その他すべて

継続試験パートにおける安全性について、2/3 例（66.7%）に 2 件（口腔ヘルペス及び挫傷各 1 件）の有害事象が認められた。副作用、重篤な有害事象、死亡及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

## 7.2 第 II/III 相試験

### 7.2.1 海外第 II/III 相試験（CTD 5.3.3.2-2 : IMAG-098 試験、1999 年 4 月～2003 年 10 月）

無症状のホモ又は複合ヘテロ接合体の遺伝子変異を有する先天性 PC 欠乏症患者（目標例数 8～12 例）を対象に、本剤を投与した際の薬物動態及び安全性を評価することを目的とした非盲検非対照試験が、

<sup>7)</sup> MedDRA/J ver. 24.0

ドイツ、英国、スペイン及び米国の 12 施設で実施された。

本試験は PK 評価期間及び追跡期間（3 カ月<sup>8)</sup> から構成され、各期間における本剤の用法・用量（すべて静脈内投与）は以下のとおりとされた。

PK 評価期間：80 IU/kg を単回投与

追跡期間：被験者に対して実施されたこれまでの治療を踏まえ、医師が判断

本試験に組み入れられた 13 例（ホモ接合体 9 例、複合ヘテロ接合体 4 例）全例が、PK 評価期間及び 3 カ月の追跡期間を完了し<sup>9)</sup>、安全性解析対象集団とされた。追跡期間（3 カ月超の期間も含む）における投与期間（中央値〔範囲〕）は 973.0 [89, 1,579] 日、本剤投与回数（中央値〔範囲〕）は 74.5 [5, 1,934] 回、本剤投与合計量（中央値〔範囲〕）は 8,031.1 [63, 205,185] IU/kg であった<sup>10)</sup>。

安全性について、11/13 例（84.6%）に 282 件の有害事象<sup>11)</sup>が認められ、3 例以上認められた有害事象は上気道感染（18 件）、四肢痛（7 件）、挫傷（5 件）、恶心（4 件）及び抜歯（3 件）であった。副作用は 1/13 例（7.7%）に 3 件（そう痒症、発疹、浮動性めまい各 1 件）認められ、転帰はいずれも回復であった。重篤な有害事象は 9/13 例（69.2%）に 52 件認められたが、死亡は認められず、いずれも本剤との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象は認められなかった。

## 7.2.2 海外第 II/III 相試験（CTD 5.3.5.2-1 : 400101 試験、2003 年 8 月～2005 年 3 月）

先天性 PC 欠乏症患者（目標例数 15～20 例<sup>12)</sup>（Part 1 : 10～20 例 [15～30 エピソード]、Part 2 : 5～10 例、Part 3 : 少数例）を対象に、本剤を投与した際の有効性及び安全性を評価することを目的とした、非盲検非対照試験が米国の 13 施設で実施された。

本試験は 3 つの Part（Part 1 : 急性期投与パート、Part 2 : 短期補充投与パート、Part 3 : 長期補充投与パート）から構成され、試験全体の選択基準を満たし、除外基準に抵触せず試験に組み入れられた被験者について、各 Part の選択基準を満たし、除外基準に抵触しない場合に当該 Part に参加し、複数の Part の選択基準を満たし、除外基準に抵触しない場合は、当該 Part 間での移行が可能とされた（主な選択・除外基準は表 14 参照）。また、各 Part における用法・用量は表 14 のとおりとされた。

<sup>8)</sup> 被験者が新たな試験に参加する又は本剤が承認されるまで、3 カ月を超えて投与することも許容された。

<sup>9)</sup> このうち 11 例は 3 カ月の追跡期間完了後も本試験を継続した。

<sup>10)</sup> 本剤投与に関する 703 件の記録について、以下の取扱いが実施された。投与期間の算出にあたり、最終日が空欄で「Ongoing at End of Study」と記録された 3 件は End of Study の日付で補完、日付データが年月のみの 1 件はその月の末日で補完された。また、投与量の算出にあたり、「～1500 IU」は 1500 IU (65 件)、「～2000 IU」は 2000 IU (35 件)、「Unknown」は 0 IU (3 件) として算出された。

<sup>11)</sup> MedDRA/J ver. 8.0

<sup>12)</sup> 組入れ可能な被験者数は極めて限られていることから、仮説検定に基づく例数設計はなされていない。

表 14 主な選択・除外基準、各 Part における本剤の用法・用量 (すべて静脈内投与)

【試験全体】																													
主な選択基準	1. 生後 6 カ月以下の場合、PC 活性が 20%未満で先天性 PC 欠乏症と診断されている、又は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ている 2. 生後 6 カ月超の場合、以下の a 又は b により先天性 PC 欠乏症と診断されている a : 遺伝子解析により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ている b : PC 欠乏症の家族歴があり、無症状で経口抗凝固療法を実施していない状態での PC 活性が 20%未満である																												
主な除外基準	1. 試験参加前 30 日以内に本剤以外の治験薬を使用する臨床試験に参加した、又は試験期間中に本剤以外の治験薬を使用する予定がある																												
【Part 1：急性期投与パート】																													
主な選択基準	1. 以下の a 又は b と診断されている a : PF 又は CISN b : 血栓箇所が判明している急性血栓症																												
用法・用量	↓ 初回投与 120 IU/kg ↓ 60 IU/kg を 6 時間毎に 3 回投与 ↓ 初回投与後の PC 活性に基づき右表の用量を 6 時間毎に投与 <sup>a)</sup> ↓ 同用量で 1 日に 2 回投与 <sup>b)</sup> ↓ 同用量で 1 日に 1 回投与 <sup>c)</sup>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>初回投与後の PC 活性</th><th>5 回目</th><th>6 回目以降</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>137 IU/dL 以上</td><td>30 IU/kg</td><td>45 IU/kg</td></tr> <tr> <td>119~136 IU/dL</td><td>40 IU/kg</td><td>50 IU/kg</td></tr> <tr> <td>100~118 IU/dL</td><td>60 IU/kg</td><td>60 IU/kg</td></tr> <tr> <td>87~99 IU/dL</td><td>80 IU/kg</td><td>70 IU/kg</td></tr> <tr> <td>77~86 IU/dL</td><td>100 IU/kg</td><td>80 IU/kg</td></tr> <tr> <td>69~76 IU/dL</td><td>120 IU/kg</td><td>90 IU/kg</td></tr> <tr> <td>63~68 IU/dL</td><td>140 IU/kg</td><td>100 IU/kg</td></tr> <tr> <td>62 IU/dL 以下</td><td>150 IU/kg</td><td>110 IU/kg</td></tr> </tbody> </table>	初回投与後の PC 活性	5 回目	6 回目以降	137 IU/dL 以上	30 IU/kg	45 IU/kg	119~136 IU/dL	40 IU/kg	50 IU/kg	100~118 IU/dL	60 IU/kg	60 IU/kg	87~99 IU/dL	80 IU/kg	70 IU/kg	77~86 IU/dL	100 IU/kg	80 IU/kg	69~76 IU/dL	120 IU/kg	90 IU/kg	63~68 IU/dL	140 IU/kg	100 IU/kg	62 IU/dL 以下	150 IU/kg	110 IU/kg
初回投与後の PC 活性	5 回目	6 回目以降																											
137 IU/dL 以上	30 IU/kg	45 IU/kg																											
119~136 IU/dL	40 IU/kg	50 IU/kg																											
100~118 IU/dL	60 IU/kg	60 IU/kg																											
87~99 IU/dL	80 IU/kg	70 IU/kg																											
77~86 IU/dL	100 IU/kg	80 IU/kg																											
69~76 IU/dL	120 IU/kg	90 IU/kg																											
63~68 IU/dL	140 IU/kg	100 IU/kg																											
62 IU/dL 以下	150 IU/kg	110 IU/kg																											
【Part 2：短期補充投与パート】																													
主な選択基準	1. 周術期、産褥期又は抗凝固療法（投与経路を問わない）開始のため、PC 濃縮製剤の短期補充が必要である 2. 血栓症の徴候／症状（PF、CISN、血栓塞栓性事象等）が認められていない																												
主な除外基準	1. 短期補充前 72 時間以内に FFP を投与された																												
用法・用量	〔周術期 <sup>d,e)</sup> 〕 ↓ 60 IU/kg 投与（手術 15 分前） ↓ 60 IU/kg q6h（手術開始後 0~24h） ↓ 60 IU/kg q8h（手術開始後 24~48h） ↓ 60 IU/kg q12h（手術開始後 48h <sup>f)</sup> ↓ 60 IU/kg qd <sup>c)</sup>	〔抗凝固療法開始時〕 ↓ 60 IU/kg q6h（開始後 0~24h） ↓ 60 IU/kg q8h（開始後 24~48h） ↓ 60 IU/kg q12h（開始後 48h <sup>g)</sup> ↓ 60 IU/kg qd <sup>c)</sup>	〔産褥期〕 ↓ 80 IU/kg 投与（分娩後 1h 以内） ↓ 60 IU/kg q6h（分娩後 0~24h） ↓ 60 IU/kg q8h（分娩後 24~48h） ↓ 60 IU/kg q12h（分娩後 48h <sup>g)</sup> ↓ 60 IU/kg qd <sup>c)</sup>																										
【Part 3：長期補充投与パート】																													
主な選択基準	1. 生後 6 カ月未満 2. 血栓症の徴候／症状（PF、CISN、血栓塞栓性疾患、DIC の臨床的根拠等）が認められていない																												
用法・用量	PK を含め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 PC 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																												

a) すべての壞死を伴わない病変が回復するまで、又は血栓症の症状が安定するまで

b) すべての皮膚病変が回復し、抗凝固療法が確立するまで、c) 抗凝固療法確立後 48 時間まで

d) 抗凝固療法実施中の被験者では、予定手術の場合、抗凝固薬の中止まで本剤 120 IU/kg を 1 日 1 回投与し、緊急手術の場合、抗凝固薬中止中に本剤 100 IU/kg を 1 回投与する。

e) 大手術の場合は、より頻回の PC 活性測定と本剤の投与を考慮するが、最大投与量は 150 IU/kg/回及び 600 IU/kg/日とする。

f) 抗凝固療法を開始する被験者では、抗凝固療法が確立するまで、g) 抗凝固療法が確立するまで

本試験に組み入れられた 18 例のうち、本剤が 1 回以上投与された 15 例（ホモ接合体 4 例、複合ヘテロ接合体 8 例、不明 3 例）が安全性解析対象集団とされ、PK 評価を目的とした本剤の単回投与のみが実施された 1 例を除く 14 例がいずれかの Part に参加した。Part 1 には 11 例が参加し、PF 又はその他の血栓塞栓性事象に対して 1 回以上一連の本剤投与が実施された全例が有効性解析対象集団とされた。当該 11 例に認められたエピソードは、PF 18 件、CISN 1 件、その他の血栓塞栓性事象 5 件で、各エピソード終了／安定化までの時間（中央値 [範囲]）は PF/CISN : 7.0 [1.0, 52.0] 日、その他の血栓塞栓性事象 : 3.0 [2.0, 5.0] 日、エピソードあたりの本剤投与量（中央値 [範囲]）は PF/CISN : 1,275 [330, 9,108.9] IU/kg、その他の血栓塞栓性事象 : 870.4 [735.4, 9,108.9] IU/kg、各エピソードにおける 1 日あたりの本剤投与量（中央値 [範囲]）は PF/CISN : 125.4 [97.1, 186.1] IU/kg/day、その他の血栓塞栓性事象 : 124.3 [117.9, 171.9] IU/kg/day であった。Part 2 には 3 例（周術期 4 件、抗凝固療法開始時 3 件）が参加し、1 回以上本剤投与が実施された全例が有効性解析対象集団とされた。各投与期間（中央値 [範囲]）は 5.0 [4, 15] 日、各投与期間における本剤投与回数（中央値 [範囲]）は 11.0 [9, 31] 回、各投与期間における本剤投与合計量（中央値 [範囲]）は 659.3 [547, 1,901] IU/kg であった。Part 3 には 8 例が参加し、1 回以上本

剤投与が実施された全例が有効性解析対象集団とされた。投与期間（中央値〔範囲〕）は 314.0 [42, 438] 日、本剤投与回数（中央値〔範囲〕）は 183.0 [42, 342] 回、本剤投与合計量（中央値〔範囲〕）は 24,161.8 [2,426, 54,339] IU/kg であった。

主要評価項目は、Part 1 における PF、CISN 及びその他の血栓塞栓性事象に対する有効性とされ、表 15 に示す 3 段階の評価基準（effective、effective with complications 又は not effective）に基づき治験責任医師により評価され、結果は表 16 のとおりであった。また、本剤投与時の成績と本剤以外の治療成績を探索的に比較する目的で、公表文献からデータが収集された（評価基準は表 15、集計結果は表 16）。

表 15 主要評価における評価基準

評価区分	評価基準	
	本剤群	文献データ
effective	皮膚病変の安定化及び縮小、又は血栓の安定化	症状の頻度と程度の改善、又は合併症を伴うことなく消失
effective with complications	effective だが、以下の事象を伴うもの <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤の投与量又は投与頻度の変更に至った副作用</li> <li>本剤の投与中止に至った副作用</li> <li>病原性ウイルス感染</li> </ul>	effective だが、以下の事象を伴うもの <ul style="list-style-type: none"> <li>治療薬の投与量又は投与頻度の変更に至った副作用</li> <li>治療薬の投与中止に至った副作用</li> <li>病原性ウイルス感染</li> </ul>
not effective	その他すべて	以下のいずれかの場合 <ul style="list-style-type: none"> <li>症状の頻度及び程度が不变又は増悪</li> <li>何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</li> </ul>

表 16 PF、CISN 及びその他の血栓塞栓性事象に対する評価（Part 1、主要評価）

	本剤群 <sup>a)</sup>	文献データ <sup>b)</sup>	
		全体	うち深部静脈血栓症
PF/ CISN	effective	94.7 (18/19)	52.2 (12/23 <sup>c)</sup>
	effective with complications	5.3 (1/19)	34.8 (8/23 <sup>c)</sup>
	not effective	0	13.0 (3/23 <sup>c)</sup>
その他の血栓 塞栓性事象	effective	100 (5/5)	48.5 (16/33 <sup>d)</sup>
	effective with complications	0	18.2 (6/33 <sup>d)</sup>
	not effective	0	33.3 (11/33 <sup>d)</sup>

% (件数)

a) PF/CISN : 10 例 19 件、静脈血栓症 : 2 例 5 件

b) National Library of Medline データベースを用いて、2001 年 11 月までに急性血栓エピソードに対して本剤以外の治療が実施された PC 欠乏症患者の報告として 226 報が特定された。このうち、「家族歴を有する又は PC 活性が 20% 以下を満たす先天性 PC 欠乏症」、「本剤以外の薬剤、血液製剤又は血漿分画製剤が投与された」及び「少なくとも 1 つ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」を満たす 28 報が最終データセットとされた。

c) 最終データセットのうち、PF/CISN による皮膚病変は 22 例に 28 件認められ、有効性評価が報告されていない 5 例 5 件を除く 19 例における 23 件のエピソードが評価された。

d) 最終データセットのうち、血栓塞栓性事象は 23 例 38 件に認められ、有効性評価が報告されていない 4 例 5 件を除く 20 例における 33 件のエピソード（深部静脈血栓症 11 例 15 件、DIC 9 例 11 件、出血 4 例 4 件、血栓症及び出血 2 例 2 件、出血性梗塞 1 例 1 件）が評価された。

Part 1 における安全性について、10/11 例（90.9%）に 79 件の有害事象<sup>13)</sup>が認められ、2 例以上認められた有害事象は、プロテイン C 欠乏（7 件）、貧血（5 件）、易刺激性（4 件）、紅斑（2 件）であった。副作用は認められなかった。重篤な有害事象は 4/11 例（36.4%）に 7 件認められたが、死亡は認められず、いずれも本剤との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象は認められなかった。

Part 2 における安全性について、3/3 例（100%）に 22 件の有害事象が認められ、2 例以上認められた有害事象は、紅斑（3 件）であった。副作用、重篤な有害事象、死亡及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

Part 3 における安全性について、7/8 例（87.5%）に 133 件の有害事象が認められ、2 例以上認められた有害事象は、下痢（8 件）、嘔吐、鼻閉（各 7 件）、発熱、上気道感染、鼻漏（各 6 件）、咳嗽（5 件）、気

<sup>13)</sup> MedDRA/J ver. 8.0

道うつ血（4件）、中耳炎、発疹、感染（各3件）、リンパ節症、急性中耳炎（各2件）であった。副作用は認められなかった。重篤な有害事象は、死亡1例（呼吸窮迫）を含む4/8例（50.0%）に17件認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象は認められなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 臨床試験デザイン及び臨床データパッケージについて

申請者は、本申請に係る臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

海外の報告では、ホモ接合体又は複合ヘテロ接合体の遺伝子変異を有する先天性PC欠乏症患者の発現頻度は、50万～75万出生に1人とされ（Arch Pathol Lab Med 2002; 126: 1337-48）、ヘテロ接合体変異を有する無症候性PC欠乏症は200～500人に1人の割合で発生し、民族差又は人種差はないと報告されている（Haemophilia 2008; 14: 1214-21）。また、海外のPC欠乏症診療ガイドラインでは、PC欠乏症患者における静脈血栓塞栓症やPFに対してはPC製剤又はFFPによるPC補充療法が推奨されており、PFについては出血のリスクに注意しながら抗凝固療法を行うことも推奨されている（Blood Adv 2018; 2: 3292-316、J Thromb Haemost 2022; 20: 1735-43等）。

本邦における先天性PC欠乏症の有病率は海外と同程度と考えられ、国内の先天性PC欠乏症患者数は91例と報告されている（令和4年度血液凝固異常症全国調査報告書）。国内の先天性PC欠乏症患者数は非常に限られていること等から、当初、本剤の有効性は実施済みの海外第II/III相試験（400101試験）成績から説明することとし、日本人患者における本剤のPKを評価する国内第I/II相試験（TAK-662-1501試験）を実施して、海外第II/III相試験（IMAG-098試験）で得られている非日本人患者のPKとの類似性を確認する計画であった。しかし、6.R項に記載したとおり、日本人患者と非日本人患者のPKの類似性について明確な結論が得られなかったことから、TAK-662-1501試験について、PK試験パートを完了した被験者に対して本剤の投与機会を提供することを目的として設定した継続試験パート（急性期投与、短期補充投与又は長期補充投与が可能とされた、7.1.1項）の成績も提出することとした。400101試験では、PF、CISN及びその他の血栓塞栓性事象の急性エピソードに対する有効性評価を主要評価項目として設定し、短期補充投与及び長期補充投与の有効性についても検討した。安全性については、TAK-662-1501試験、IMAG-098試験及び400101試験を中心に検討を行った。

以上より、表11に示す3試験を評価資料として臨床データパッケージを構成した。

機構は、以下のように考える。

先天性PC欠乏症における疫学情報、診断基準、静脈血栓塞栓症及びPFの急性期治療並びに血栓形成傾向の抑制にPCを含む製剤を用いるという治療コンセプト等は国内外で同様であることから（日本小児血液・がん学会誌 2018; 55: 204-7）、内因性・外因性民族的要因による本剤の有効性及び安全性への大きな影響はない。また、先天性PC欠乏症患者数は非常に限られていることから、国内試験（TAK-662-1501試験）を非盲検非対照試験として実施し、同じく非盲検非対照試験として実施された海外試験（400101試験及びIMAG-098試験）の成績を利用して有効性及び安全性を評価する計画としたことはやむを得ない。

以上より、本剤の有効性については、主に400101試験におけるPF、CISN及びその他の血栓塞栓性事象の急性エピソードに対する有効性並びに短期補充及び長期補充投与での結果を確認した。また、安全

性については、評価資料として提出されたすべての臨床試験における有害事象の発現状況及び海外の製造販売後の安全性情報を評価した。

## 7.R.2 有効性について

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明している。

### 7.R.2.1 急性期投与の有効性について

400101 試験の Part 1 では、主要評価項目として、PF、CISN 及びその他の血栓塞栓性事象に対する急性期投与における有効性を、表 15 に記載した 3 段階の評価基準を用いて評価し、公表文献から抽出した既存治療（FFP 等）のデータと比較した。なお、皮膚病変（PF/CISN）とその他の血栓塞栓性事象に対する有効性は、以下の理由から別々に評価することとした。

- 公表文献のデータ（以下、文献データと記載）に基づくと、大部分のケースにおいて、皮膚病変は乳児に発現する一方、深部静脈血栓症のようなその他の血栓塞栓性事象は青年期以降に発現すること
- 400101 試験に組み入れられる被験者の年齢分布が文献データと同様となるか予見できず、皮膚病変とその他の血栓塞栓性事象を併合して解析した場合に、結果の解釈が困難となる可能性があること

PF/CISN エピソード（本剤群：19 件、文献データ：23 件）に対する有効性評価結果は表 16 のとおりであり、本剤群では not effective と評価されたエピソードではなく、1 件を除きすべて effective と評価された。また、その他の血栓塞栓性事象（本剤群：5 件、文献データ：33 件（うち深部静脈血栓症 15 件））でも同様の傾向が認められた。なお、いずれの事象についても、effective と評価されたエピソードの割合は文献データと比較して本剤群で高かった。

さらに、有効性の副次評価として、PF/CISN（重症度<sup>14)</sup>別）及びその他の血栓塞栓性事象に対する本剤群の有効性を表 17 に示す 4 段階の評価基準で治験責任医師が評価した。PF/CISN エピソードの重症度別の終了までの時間（中央値〔範囲〕）は軽度：1.0 [1.0, 1.0] 日、中等度：5.0 [2.0, 12.0] 日、重度：11.0 [5.0, 52.0] 日、エピソードあたりの本剤投与量（中央値〔範囲〕）は軽度：687 [687, 687] IU/kg、中等度：1262.1 [330, 3,486.9] IU/kg、重度：1,590 [825.2, 9,108.9] IU/kg、各エピソードにおける 1 日あたりの本剤投与量（中央値〔範囲〕）は軽度：98.1 [98.1, 98.1] IU/kg/day、中等度：126.1 [112.7, 186.1] IU/kg/day、重度：117.9 [97.1, 171.9] IU/kg/day であった（PF/CISN エピソード全体及びその他の血栓塞栓性事象については 7.2.2 項参照）。有効性評価の結果は表 18 のとおりであり、主要評価項目における本剤の有効性を支持するものであった。

<sup>14)</sup> 軽度：硬結を伴う皮膚病変のみ、中等度：非壊死性皮膚病変のみ、重度：非壊死性及び壊死性皮膚病変を有する

表 17 副次評価における評価基準

評価区分	評価基準	
	PF/CISN	その他の血栓塞栓性事象
Excellent	<ul style="list-style-type: none"> <li>投与 48 時間後に新たな皮膚病変が認められないかつ</li> <li>抗凝固薬療法が適切に確立されるまで本剤が投与され、Day 5 までに病変の進行がなく非壊死性皮膚病変が完全に消失かつ</li> <li>Day 14 (±2 日) までに壊死性皮膚病変が消失</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>抗凝固薬療法が適切に確立されるまで本剤が投与され、Day 2~3 の血栓の程度がベースライン以下で、Day 2~3 以降の血栓の伸長がない</li> </ul>
Good	<ul style="list-style-type: none"> <li>投与 48 時間後に新たな皮膚病変が認められないかつ</li> <li>抗凝固薬療法が適切に確立されるまで本剤が投与され、Day 6~Day 14 の間病変の進行がなく非壊死性皮膚病変が完全に消失かつ</li> <li>Day 14 (±2 日) ~Day 28 (±2 日) の間に壊死性皮膚病変が消失</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>抗凝固薬療法が適切に確立されるまで本剤が投与され、Day 4~5 の血栓の程度が Day 2~3 以下で、Day 4~5 以降の血栓の伸長がない</li> </ul>
Fair	<ul style="list-style-type: none"> <li>投与 48 時間後に新たな皮膚病変が認められないかつ</li> <li>抗凝固薬療法が適切に確立されるまで本剤が投与され、Day 14 (±2 日) 以降病変の進行がなく非壊死性皮膚病変が完全に消失かつ</li> <li>Day 28 (±2 日) 以降に壊死性皮膚病変が消失</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>抗凝固薬療法が適切に確立されるまで本剤が投与され、Day 4~5 以降に血栓の伸長がない</li> </ul>
Not effective	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤の投与に関連すると考えられる重篤な有害事象の発現による投与中止</li> <li>表在性皮膚病変の進行阻止効果（投与 48 時間後）又は組織病変の進行阻止効果（投与 24 時間後）が認められない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤の投与に関連すると考えられる重篤な有害事象の発現による投与中止</li> <li>投与 48 時間後における更なる血栓塞栓性合併症の発現</li> </ul>
Not rated	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤投与による病変の反応を評価する前に抗血栓療法を開始</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>投与開始 5 日以内における、抗血栓療法開始のための医師の判断による本剤の投与中止</li> </ul>

表 18 PF、CISN 及びその他の血栓塞栓性事象に対する評価 (400101 試験 Part 1、副次評価)

事象／重症度	PF/CISN				その他の血栓塞栓性事象	合計
	軽度	中等度	重度	合計		
件数	1	11	7	19	5	24
Excellent	1 (5.3)	7 (36.8)	5 (26.3)	13 (68.4)	4 (80.0)	17 (70.8)
Good	0	4 (21.1)	0	4 (21.1)	1 (20.0)	5 (20.8)
Fair	0	0	2 (10.5)	2 (10.5)	0	2 (8.3)
Not effective	0	0	0	0	0	0
Not rated	0	0	0	0	0	0

件数（%）、割合は各事象区分（PF/CISN、その他の血栓塞栓性事象又はすべての事象）に対するものを示す。

国内試験である TAK-662-1501 試験について 2 回目のデータカットオフ（データカットオフ日：20[■]年[■]月[■]日）を行った。継続試験パートにおいて、初回のデータカットオフ日以降、2 例に発現した 4 件の PF に対して本剤の急性期投与が実施された。当該 4 件を含め、継続試験パートにおいて実施された本剤の急性期投与の概要は表 19 のとおりであり、表 13 の評価基準に基づく本剤の有効性はすべてのエピソードで effective と評価された。

表 19 継続試験パートにおいて実施された本剤の急性期投与の概要 (TAK-662-1501 試験)

被験者	投与対象エピソードの詳細				本剤投与の概要			評価
	エピソード番号・種類	病変数	重症度	投与回	投与日 <sup>a)</sup>	投与量		
A (■歳・■)	#1 PF・非壊死性	1	軽度	1回目	Day 434	100 IU/kg	effective	
	#2 PF・壊死性	2	軽度	1回目	Day 511	120 IU/kg		
B (1■歳・■)	#1 PF・非壊死性	2	中等度	1回目	Day 7	100 IU/kg	effective	
C (1■歳・■)	#1 PF・非壊死性	1	軽度	1回目	Day 26	100 IU/kg	effective	
	#2 PF・非壊死性	1	軽度	1回目	Day 225	103 IU/kg	effective	
	#3 PF・非壊死性	1	中等度	1回目	Day 241	110 IU/kg	effective	
D (2■歳・■)	#1 PF・非壊死性	1	中等度	1回目	Day 94	111.9 IU/kg	effective	
	#2 PF・非壊死性	1	軽度	1回目	Day 113	111.9 IU/kg	effective	

a) 継続試験パートの同意取得日が Day 1 とされた。

### 7.R.2.2 短期補充投与の有効性について

400101 試験の Part 2 において、抗凝固療法開始時の短期補充投与を行う 3 例が組み入れられ、うち 2 例では周術期の短期補充投与も実施された。7 件の短期補充投与の概要は表 20 のとおりであり、副次評価項目である短期補充投与下で PF/CISN 又は血栓塞栓性事象の発現を認めなかった手術及び他の治療の割合は、100% であった。

表 20 本剤の短期補充投与の概要 (400101 試験)

被験者	番号・短期補充投与の目的	本剤投与の概要			PC 活性 (IU/dL)		投与期間中の合併症	
		投与日数	投与回数	初回投与量	初回投与		PF/CISN	血栓塞栓性事象
					前	後		
E (2■歳・■)	#1 抗凝固療法開始	5	10	61.2 IU/kg	41	130	なし	なし
F (1■歳・■)	#1 抗凝固療法開始	5	11	59.9 IU/kg	測定なし	135	なし	なし
	#2 周術期（中心静脈ライン交換術）	15	31	100.0 IU/kg	6	測定なし	なし	なし
G (1■歳・■)	#1 周術期（脳室一腹腔シャント交換術）	4	9	61.4 IU/kg	55	134	なし	なし
	#2 周術期（迷走神経刺激装置植込術）	4	10	59.4 IU/kg	37	107	なし	なし
	#3 抗凝固療法開始	9	18	60.0 IU/kg	39	130	なし	なし
	#4 周術期（胃瘻管造設術）	11	19	120.0 IU/kg	3	135	なし	なし

また、400101 試験の Part 2 に参加した被験者における PC 活性の概要は表 21 のとおりであり、副次評価項目とされた PC 活性のピーク値が 66~300% の範囲<sup>15)</sup>であった投与の割合及び初回投与を除く本剤投与前の PC 活性のトラフ値が 25% 以上となった投与の割合はいずれも 100% であった。

表 21 Part 2 に参加した被験者における PC 活性の概要 (400101 試験)

PC 活性値の区分	25%未満	25~65%	66~300%	300%超
試験登録時	3 (100)	0	0	0
被験者 E	1	0	0	0
被験者 F	1	0	0	0
被験者 G	1	0	0	0
投与後ピーク値	0	0	41 (100)	0
被験者 E	0	0	10	0
被験者 F	0	0	12	0
被験者 G	0	0	19	0
投与前トラフ値	0	9 (25.0)	27 (75.0)	0
被験者 E	0	0	9	0
被験者 F	0	4	6	0
被験者 G	0	5	12	0

検体数 (%)

<sup>15)</sup> PC の基準値の下限が 65%、上限 (150%) の 2 倍が 300% であることを踏まえ、66~300% となる投与について確認された。

国内試験である TAK-662-1501 試験の継続試験パートにおいて、初回のデータカットオフ日 (20[■] 年 [■] 月 [■] 日) 以降に周術期（抜歯）を目的とした短期補充投与が 1 例 (2[■] 歳・[■]、1 件) で実施された。本剤の投与量及び投与間隔は、初回が 116.3 IU/kg、28 時間後の 2 回目が 72.7 IU/kg、3~5 回目が 72.7 IU/kg を 6~7 時間間隔、6~8 回目が 58.1 IU/kg を 8 時間間隔、9~14 回目が 58.1 IU/kg を 12 時間間隔であった。当該短期補充投与中に、PF/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なかつた。

### 7.R.2.3 長期補充投与の有効性について

400101 試験の Part 3 では 8 例で本剤の長期補充投与が実施され、このうち 4 例ではオンデマンド期間（試験に組み入れられているが本剤の投与がなく、かつ Part 3 に参加していない期間）を有しており、当該期間に PF/CISN 又はその他の血栓塞栓性事象が認められた場合は本剤の急性期投与が実施された<sup>16)</sup>。Part 3 に参加した被験者における PF/CISN 及びその他の血栓塞栓性事象の発現状況の概要は表 22 のとおりであり、Part 3 の期間中に PF/CISN 又はその他の血栓塞栓性事象の発現は認められなかつた。被験者 E、F、G 及び H では、本剤の長期補充投与終了後に治療を要する PF/CISN 又はその他の血栓塞栓性事象の発現が認められ、その最初のエピソードまでの期間の中央値〔範囲〕は 24.5 [12, 32] 日であった。

表 22 Part 3 に参加した被験者における PF/CISN 及びその他の血栓塞栓性事象の発現状況の概要 (400101 試験)

被験者	Part 3 (本剤長期補充投与)			オンデマンド期間		
	エピソード数	本剤投与日数 <sup>a)</sup>	1 カ月あたりのエピソード数 <sup>b)</sup>	エピソード数	本剤が投与されていない日数 <sup>a)</sup>	1 カ月あたりのエピソード数 <sup>b)</sup>
E (2[■] 歳・[■])	0	42	0	6	323	0.565
F (2[■] 歳・[■])	0	198	0	2	246	0.247
G (2[■] 歳・[■])	0	337	0	4	19	6.404
H (2[■] カ月・[■])	0	338	0	1	72	0.422
被験者 E~H の合計	0	915	0	13	660	1.910
I (2[■] カ月・[■])	0	289	0			
J (2[■] 歳・[■])	0	178	0			
K (2[■] 歳・[■])	0	178	0			
L (2[■] 日・[■])	0	73	0			

a) 同一被験者で複数回の本剤投与／非投与期間があるときは、それらを合計した日数、b) 合計欄は平均値を示す。

機構は、以下のように考える。

先天性 PC 欠乏症患者数は非常に限られていることから、海外第 II/III 相試験である 400101 試験は非盲検非対照試験として実施されたが、以下の点を踏まえると、本剤の先天性 PC 欠乏症患者における PF/CISN 及びその他の血栓塞栓性事象の急性エピソードに対する有効性並びに当該患者における短期及び長期補充投与における有効性は示唆されている。

- PF/CISN 及びその他の血栓塞栓性事象に対する本剤の効果について、ほぼすべての事象で effective (主要評価項目) 又は Excellent/Good (副次評価項目) と評価された (7.R.2.1 項)。
- 本剤による 3 例 7 件の短期補充投与及び 8 例の長期補充投与中に、PF/CISN 及びその他の血栓塞栓性事象の発現は認められなかつた (7.R.2.2 及び 7.R.2.3 項)。

国内試験である TAK-662-1501 試験に組み入れられた日本人被験者は 5 例と極めて限られているため、400101 試験の成績と比較し有効性評価を行うことに限界はあるものの、4 例 8 件で実施された本剤の急

<sup>16)</sup> 表 22 の被験者 E に発現した PF/CISN 又はその他の血栓塞栓性事象のうち 2 エピソードでは本剤が投与されなかつた。

性期投与の効果はいずれも effective と評価され、1 例 1 件で実施された本剤の短期補充投与中に PF/CISN 及びその他の血栓塞栓性事象の発現は認められなかつたことから、本剤は、日本人先天性 PC 欠乏症患者においても一定程度の有効性が期待できると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

### 7.R.3 安全性について

#### 7.R.3.1 臨床試験・研究における安全性について

臨床試験・研究における本剤の安全性について、申請者は以下のように説明している。

TAK-662-1501 試験（2 回目のデータカットオフ日：20■ 年 ■ 月 ■ 日）、IMAG-098 試験、400101 試験、400501 試験<sup>17)</sup>、RDC-IMAG-039-041 試験<sup>18)</sup>、400701 試験<sup>19)</sup>の 6 試験では先天性 PC 欠乏症患者 91 例に本剤が投与され、その概要は表 23 のとおりであった。

表 23 本剤投与の概要

試験	投与例数	投与回数	総投与 (IU/kg)	総投与量 (IU)
TAK-662-1501 試験	5	28	2,307	103,940
IMAG-098 試験	13	3,278	276,355	4,303,154
400101 試験 <sup>b)</sup>	15	2,614	248,810	3,826,131
400501 試験 <sup>c)</sup>	11	5,563	529,617	4,505,613
RDC-IMAG-039-041 試験 <sup>d)</sup>	22 <sup>a)</sup>	算出なし	算出なし	算出なし
400701 試験 <sup>e)</sup>	25 <sup>a)</sup>	5,583	459,180	12,196,781

a) 先天性 PC 欠乏症患者数（試験には後天性 PC 欠乏症患者も参加可能とされた）

b) 投与量が mL の場合は 1 mL を 100 IU に換算して算出された。

c) 本剤投与に関する 279 件の記録について、投与開始又は終了日の記載がない 3 件は集計対象外とされたが、年月のみ情報がある 2 件については、その月の初日で補完された。また、投与回数が不明な 3 件も集計対象外とされたが、q8-12h と記録のある 1 件は q8h として算出された。

d) データ不足のため投与例数以外は算出されていない。

e) 本剤投与に関する 262 件の記録について、投与日又は投与量のない 4 件は集計対象外とされた。また、投与終了日の情報がない記録に関して、最終レコードが長期補充である 17 件は最終投与日で補完し、短期補充又は急性期治療の 142 件は投与期間を 1 日として算出された。

それぞれの臨床試験・研究において報告された重篤な有害事象<sup>20)</sup>は以下のとおりであった。

IMAG-098 試験<sup>21)</sup>では 9 例に 52 件（中心静脈カテーテル感染 1 例 6 件、筋骨格系胸痛 2 例 4 件、薬物療法変更 2 例 3 件、抗凝固薬濃度治療量以下 1 例 3 件、精巣上体炎 NOS、ウイルス感染 NOS、正常分娩各 1 例 2 件、続発性緑内障、眼出血 NOS、皮膚壊死、精索靜脈瘤摘除、歯感染、抜歯 NOS、歯内療法、足部手術 NOS、紫斑 NOS、出血 NOS、発熱、水頭症、中心静脈カテーテル留置、糞腫、ウイルス性上気道感染 NOS、上気道感染 NOS、検査 NOS、菌血症、易刺激性、入院、腹痛 NOS、関節痛、挫傷、血腫 NOS、頸部痛、羞明、頭痛、陰茎静脈血栓症、硬膜外血腫、皮膚潰瘍各 1 例 1 件）、400101 試験<sup>22)</sup>では 9 例に 35 件（プロテイン C 欠乏 4 例 9 件、発熱 2 例 4 件、感染 3 例 3 件、脱水 1 例 3 件、食欲不振 1 例 2 件、出血、皮膚壊死、嘔吐、迷走神経刺激装置埋込み、血液培養陽性、複雑部分発作、硬膜下血腫、易刺激性、菌血症、呼吸停止、水分過負荷、呼吸窮迫、痙攣、ヘモフィルス感染各 1 例 1 件）、400701 試

<sup>17)</sup> 本剤が投与された先天性 PC 欠乏症患者を対象とした後ろ向き研究（米国）

<sup>18)</sup> 本剤が投与された先天性又は後天性 PC 欠乏症患者を対象とした後ろ向き研究（ドイツ、米国、イタリア等の 10 の国又は地域）

<sup>19)</sup> 市販後レジストリ研究（オーストリア、ドイツ、イタリア、オランダ、英国及び米国）

<sup>20)</sup> 400501 試験では本剤と因果関係の否定できない有害事象のみが収集対象とされたが、当該事象で重篤なものは認められなかつた。

<sup>21)</sup> MedDRA/J ver. 6.0

<sup>22)</sup> MedDRA/J ver. 8.0

験<sup>23)</sup>では先天性 PC 欠乏症患者において 13 例に 39 件（電撃性紫斑病 3 例 6 件、肺炎、ウイルス性上気道感染各 2 例 2 件、肺塞栓症 1 例 2 件、播種性血管内凝固、うつ血性心不全、中耳障害、腹痛、イレウス、麻痺性イレウス、膀胱炎、医療機器位置異常、発熱、腹部膿瘍、医療機器関連感染、丹毒、胃腸炎、レンサ球菌性咽頭炎、RS ウィルス感染、副鼻腔炎、ウイルス感染、クロストリジウム検査陽性、大腸菌検査陽性、国際標準比増加、四肢痛、血尿、呼吸窮迫、呼吸不全、皮膚障害、血栓症、静脈血栓症各 1 例 1 件）認められた。このうち本剤との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、400701 試験の 1 例に発現した腹痛及び四肢痛のみで、転帰はいずれも回復とされた。その他の重篤な有害事象の転帰は、死亡（後述）及び治験終了時点未回復であった IMAG-098 試験の精巣上体炎 NOS 及び皮膚潰瘍各 1 例 1 件以外は、いずれも回復又は回復したが後遺症ありとされた。

RDC-IMAG-039-041 試験では有害事象の重篤／非重篤を区別して収集されなかつたため、重篤な有害事象について評価されていないが、当該試験に参加した先天性 PC 欠乏症（ホモ又は複合ヘテロ接合体）患者では重症度が高度の有害事象は 2 例に 2 件（死亡、片頭痛）認められ、片頭痛については本剤との因果関係は不明と判断されたが、転帰は回復であった（死亡については後述）。

表 23 に示す 6 試験における死亡例は計 3 例（400101 試験：1 例（呼吸窮迫）、RDC-IMAG-039-041 試験 1 例（初期の脳出血）、400701 試験 1 例（うつ血性心不全））報告されたが、いずれの事象も本剤との因果関係は否定された。

TAK-662-1501 試験では初回のデータカットオフ（20■ 年 ■ 月 ■ 日）までに重篤な有害事象は認められなかつたが、それ以降に 1 例（20.0%）で 1 件呼吸不全が報告された。当該事象は、治験薬との因果関係が否定され、転帰は回復であった。

有害事象、重篤な有害事象及び副作用の発現割合は試験間で異なつていたものの、TAK-662-1501 試験の日本人被験者における安全性プロファイルと海外臨床試験・研究の外国人被験者から得られた既知の安全性プロファイルと比較して、臨床的に問題となるような顕著な差は認められていない。

### 7.R.3.2 製造販売後の安全性情報について

製造販売後の安全性情報について、申請者は PBRER（調査対象期間：2021 年 8 月 1 日～2022 年 7 月 31 日）に基づき以下のように説明している。

国際誕生日（2001 年 7 月 16 日）以降 2022 年 7 月 31 日までの期間の販売量は ■ IU (■ 回投与相当 [患者のほとんどが小児で 1 日平均投与量を ■ IU と仮定した場合]) であり、185 件の副作用が自発的に報告され、そのうち 80 件は重篤な副作用であった。市販後の使用経験から、落ち着きのなさ、多汗症及び注射部位反応の 3 事象が副作用として特定されているが、本剤の安全性プロファイルに影響を及ぼす可能性のある新たな安全性関連情報は得られていない。

### 7.R.3.3 過敏症について

申請者は、過敏症について以下のように説明している。

評価資料として提出された国内外の臨床試験（TAK-662-1501 試験、IMAG-098 試験、400101 試験）において、過敏症に関する有害事象<sup>24)25)</sup>は、TAK-662-1501 試験では認められなかつたが、IMAG-098 試

<sup>23)</sup> MedDRA/J ver. 18.0

<sup>24)</sup> 各試験で認められた事象は MedDRA/J ver. 26.0 で読み替えられた。

<sup>25)</sup> 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

験では 38.5% (5/13 例、発疹及び皮膚壊死各 2 例、アレルギー性皮膚炎、結節性紅斑、過敏症、斑状皮疹及びアレルギー性鼻炎各 1 例)、400101 試験では 33.3% (5/15 例、発疹 3 例、じん麻疹 2 例、紅斑性皮疹及びアレルギー性鼻炎各 1 例) に認められた。このうち IMAG-098 試験の皮膚壊死 1 件は重篤な事象とされ、発疹 1 件は本剤との因果関係が否定されなかった。また、海外において製造販売後の副作用として、皮膚壊死、発疹各 2 例、顔面腫脹、注入に伴う反応、尋麻疹各 1 例が認められ、このうち皮膚壊死 2 例及び顔面腫脹 1 例は重篤な事象であった。

以上より、本剤投与による過敏症の発現リスクは否定できないため、重篤な過敏症を重要な特定されたリスクとして設定し、添付文書等において注意喚起を行う予定である。

#### 7.R.3.4 出血について

申請者は、出血について以下のように説明している。

評価資料として提出された国内外の臨床試験 (TAK-662-1501 試験、IMAG-098 試験、400101 試験)において、出血に関連する有害事象<sup>24)26)</sup>は、TAK-662-1501 試験では 40.0% (2/5 例：挫傷及び紫斑各 1 例)、IMAG-098 試験では 46.2% (6/13 例：挫傷 3 例、出血及び紫斑各 2 例、耳出血、鼻出血、硬膜外血腫、眼出血、歯肉出血、血腫及び注射部位内出血各 1 例)、400101 試験では 46.7% (7/15 例：挫傷 5 例、点状出血 2 例、耳出血、斑状出血、出血、注射部位内出血、プロトロンビン時間延長及び硬膜下出血各 1 例) に認められた。いずれの事象も本剤との因果関係は否定されたが、IMAG-098 試験の挫傷、出血、紫斑、硬膜外血腫、眼出血及び血腫各 1 件と 400101 試験の出血及び硬膜下出血各 1 件は重篤な事象であった。また、海外において製造販売後の副作用として、特定の事象としての集積はないものの、重篤な事象（播種性血管内凝固、鼻出血、電撃性紫斑病等）も報告されている。

以上より、本剤投与時に出血に関連する事象が発現する可能性はあるが、当該事象の発現には併用される抗凝固薬の影響も考えられることから、出血を重要な潜在的リスクとして設定し、添付文書等において注意喚起を行う予定である。

機構は、申請者の説明を踏まえると、本剤の安全性プロファイルは忍容可能であり、過敏症及び出血について、添付文書等において注意喚起する方針は適切と考える。なお、評価資料として提出された臨床試験において抗 PC 抗体産生<sup>27)</sup>及びインヒビター発生に関連する有害事象<sup>24)28)</sup>の発現は認められていないものの、海外において製造販売後の副作用として有効性欠如に係る事象が報告されていること、先天性 PC 欠乏症患者に本剤を投与した場合に PC に対するインヒビターが発生するおそれがあり、その場合、有効性の欠如に至る可能性もあることを踏まえると、インヒビターの発生を重要な潜在的リスクとして設定し、製造販売後もインヒビターの発現状況を注視し、適時適切な対応を行う必要があると考える。

<sup>26)</sup> 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以下の事象（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、プロトロンビン時間比増加

<sup>27)</sup> 抗 PC 抗体産生の評価は IMAG-098 試験及び 400101 試験で実施された。

<sup>28)</sup> SMQ「効能／効果の欠如（狭域）」に含まれる事象及び以下の事象（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、抑制抗体陽性

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

#### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について、機構は以下のように考える。

先天性 PC 欠乏症に対する治療として、海外の複数の PC 欠乏症診療ガイドラインでは、PC 欠乏症患者の静脈血栓塞栓症や PF に対して PC 製剤又は FFP による PC 補充療法が推奨されており、国内のガイドライン（遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A）では、重篤な血栓症に対し乾燥濃縮人活性化 PC 製剤の投与が推奨されている。本邦では、先天性 PC 欠乏症に起因する深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症及び PF に対する急性期治療薬として乾燥濃縮人活性化 PC 製剤が承認されているが、乾燥濃縮人活性化 PC 製剤は、血栓症を発症していない際の血栓症の発症抑制を目的とした短期補充投与（周術期、抗凝固療法開始時等）や長期補充投与の効能・効果及び用法・用量では承認されていない。短期補充投与及び長期補充投与の必要性は、個々の患者の状態を考慮して検討する必要があるものの、提出された臨床試験成績から先天性 PC 欠乏症患者における静脈血栓塞栓症及び PF に対する本剤の急性期投与、短期補充投与及び長期補充投与の有効性及び安全性が確認されたこと等から、本剤は先天性 PC 欠乏症における静脈血栓塞栓症及び PF に対する急性期治療の選択肢の一つとなるとともに、血栓形成傾向の抑制効果を期待できる新たな治療選択肢となるものと考える。

以上の臨床的位置付けを踏まえると、機構は、本剤の効能・効果を以下に示す申請された内容のとおり設定することは受け入れ可能と判断した。

##### 【効能・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

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

#### 7.R.5 用法・用量について

本剤の用法・用量の設定について、申請者は以下のように説明している。

国内試験である TAK-662-1501 試験の継続試験パートにおける用法・用量は、2007 年に承認された米国における本剤の用法・用量（本申請用法・用量と同様、後述）を参考に設定した。なお、米国における承認用法・用量は、400101 試験、400501 試験、RDC-IMAG-039-041 試験及び 400701 試験で設定された用法・用量及び投与実績、並びにその時点までに得られていた以下の知見に基づき設定された。

- PC 活性は初回投与時に 100% を達成し（急性期投与及び短期補充投与の場合）、その後の維持投与中は 25% 以上を維持すべきである。
- IMAG-098 試験では、12 歳以上と比較して 12 歳未満の被験者における本剤の半減期は短く（6.2.1.2 項）、本剤に対する反応は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の測定が必要である。

- ・ 血栓症のリスクが増加した状況（感染症、外傷、外科的処置等）では、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。

本申請における本剤の用法・用量は、臨床データパッケージにおける主要な試験である400101試験の設定とは異なり、また、日本人患者では非日本人患者と比較してPC活性が高くなる可能性はある（6.R項）ものの、以下の点を考慮すると米国における用法・用量及びTAK-662-1501試験の継続試験パートでの用法・用量と同様とすることは可能と考えた。

- ・ 本剤投与後の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こと。
- ・ 本剤の有効成分であるPCは内因性物質でAPCの前駆体であり、抗凝固活性を発揮する際にはトロンビン／トロンボモジュリン複合体による活性化や補酵素（プロテインS）等の関与が必要であり、PC活性のみが一過性に高値になっても安全性に問題はないと考えられること。
- ・ 本剤の投与を行う際には各患者のPC活性に基づき適時適切に本剤の用量を調整することを踏まえると、国内外の臨床試験で認められた先天性PC欠乏症患者における本剤のPKの個人差（6.R項）は、結果として大きな問題とはならないと考えられること。
- ・ TAK-662-1501試験の継続試験パートにおいて、本剤100～120 IU/kgの範囲で急性期投与が実施され、日本人被験者での有効性及び安全性が確認されていること（表19）。
- ・ TAK-662-1501試験の継続試験パートでは、日本人被験者1例において本申請用法・用量と概ね同様の用法・用量で短期補充投与が実施され、当該期間中にPF/CISNエピソード及び血栓塞栓性事象の合併症は認められず（7.R.2.2項）、また、特記すべき有害事象も認められていないこと。

#### 7.R.5.1 急性期投与の用法・用量について

PC製剤による急性血栓症事象に対する治療においてはPC活性の基準値を踏まえると、初回投与後のPC活性のピーク値は100%から150%（基準値上限）として300%（基準値上限の2倍）を超えないこと及びトラフ値は65%（基準値下限）を下回らないことが望ましく、文献でも25%を下回らない必要があるとされている（Semin Thromb Hemost 1995; 21: 371-81）。400101試験のPart1（急性期投与パート）の用法・用量は、先行して実施した臨床試験成績を踏まえ、PC活性を正常範囲内（65～130%）に維持することを目的として表14に示すとおり設定した。400101試験のPart1における本剤の急性期投与の概要は表24のとおりであり、ほとんどのエピソードにおいて本剤は規定された用法・用量どおり投与され、有効性の主要評価も1エピソードがeffective with complicationsとされた以外はいずれもeffectiveであった。

また、TAK-662-1501試験の継続試験パートでも4例8件の急性期投与が実施された（表19）。各エピソードにおいて、本剤100～120 IU/kgが1～2回投与され、いずれのエピソードでもeffectiveと評価された。

表 24 400101 試験における急性期投与の概要

被験者	エピソード	本剤投与の概要					本剤以外に使用された治療薬	回復／安定するまでの日数 [主要評価 <sup>b)</sup> ]		
		初回投与		5回目投与	維持投与	投与回数				
		番号	種類	投与量	PC 活性 <sup>a)</sup>					
E (2[■]歳・■)	#1	TE	120.0	110	29.6	57.6～62.4	32	enoxaparin		
	#2	TE	120.0	200.2	30.0	45.0	16	warfarin、enoxaparin		
	#3	TE	120.0	265	30.4	45.0	17	enoxaparin		
	#4	TE	120.0	268	30.0	45.0	14	enoxaparin		
F (1[■]歳・■)	#1	PF	120.0	155	30.0	45.0～45.3	20	enoxaparin		
	#2	PF	119.5	157	29.9	44.8	13	enoxaparin		
G (1[■]歳・■)	#1	PF	120.3	132	40.0	50.4～53.5	23	enoxaparin		
	#2	PF	120.0	不明	40.0	48.6～50.3	14	enoxaparin		
	#3	PF	119.9	134	38.9	47.1～49.7	24	enoxaparin		
	#4	PF	120.0	134	38.2	47.8～49.0	25	enoxaparin		
H (■カ月・■)	#1	PF	120.0	118	60.0	60.0～62.6	33	FFP、enoxaparin		
L (■■■日・■)	#1	PF	120.7	測定なし	60.3	60.3～64.8 <sup>c)</sup> 79.4～100.6 <sup>d)</sup>	126	FFP、enoxaparin		
		TE								
M (1[■]歳・■)	#1	PF	120.0	101	30.0	—	5	warfarin、enoxaparin		
N (1[■]歳・■)	#1	PF	120.0	222	30.0	45.0	19	FFP、enoxaparin		
O (2[■]歳・■)	#1	CISN	119.2	189	29.8	44.2～44.7	100	dalteparin、FFP、enoxaparin		
P (1[■]歳・■)	#1	PF	120.0	171	30.0	45.0	16	enoxaparin		
Q (1[■]歳・■)	#1	PF	120.0	183	30.0	45.0	51	warfarin		
	#2	PF	120.0	221	30.0	45.0～45.4	66	warfarin		
	#3	PF	120.0	226	30.0	45.1	75	warfarin		
	#4	PF	120.0	149	30.0	45.0	66	warfarin		
R (1[■]歳・■)	#1	PF	119.3	178	29.8	43.7～44.7	26	enoxaparin		
	#2	PF	120.0	165	30.0	45.0	33	enoxaparin		
	#3	PF	120.0	158	30.0	45.0	26	enoxaparin		

投与量 : IU/kg、PC 活性 : IU/dL、a) 初回投与後、b) effective、effective with complications 又は not effective の 3 段階 (表 15 参照)

c) 82 回目投与 (33 日目) まで、d) 83 回目投与 (33 日目) 以降

### 7.R.5.2 短期補充投与の用法・用量について

本剤の短期補充投与は、血栓塞栓性事象の徵候がない無症状の先天性PC欠乏症患者を対象に、急性血栓塞栓性事象発症の発現リスクが増加するビタミンK拮抗薬に属する経口抗凝固薬（ワルファリン）の投与開始時期、周術期（手術又は侵襲的処置実施時における抗凝固薬の投与中止期間）等に行われることが想定される。

400101 試験の Part 2 では、表 20 のとおり短期補充投与が実施され、PF/CISN 及び血栓塞栓性事象の発現は認められなかった。また、TAK-662-1501 試験の継続試験パートにおいて、周術期を目的とした短期補充投与が 1 例 1 件実施され、当該短期補充投与中に、PF/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なかった (7.R.2.2 項)。

なお、400101 試験では産褥期の患者への短期補充投与の用法・用量が設定されたものの、対象となる被験者が登録されなかったため、産褥期の短期補充投与に係る成績は得られていない。しかし、先天性 PC 欠乏症の妊婦 1 例に対して本剤投与が実施され特段の懸念はなかった旨が報告されている<sup>29)</sup>こと、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

<sup>29)</sup> RDC-IMAG-039-041 試験において、3[■]歳の女性被験者の妊娠中に血栓塞栓性事象の発症抑制を目的として本剤が投与された。本剤は妊娠 4～13 週及び妊娠 35 週～出産（妊娠 38 週）に投与され、その概要は以下のとおり [妊娠 4～13 週 : 3,710 IU (50 IU/kg) を週 3 回投与／初回投与前後の PC 活性は 67 及び 131%／有害事象なし／血栓塞栓性事象の発症抑制に対する評価は excellent、妊娠 35 週～出産 : 4,472～8,944 IU (体重あたりの投与量は不明) を週 3 回投与／初回投与前後の PC 活性は 30 及び 87%／有害事象 1 件 (両脚の痛み・軽度・本剤との因果関係なし・転帰は回復)／血栓塞栓性事象の発症抑制に対する評価は excellent]。当該被験者は、妊娠 38 週に帝王切開により健康児を出産した。

ことが知られており、産褥期に限らず、妊娠中から産褥期まで一貫して血栓形成傾向の抑制を行う必要があると考えられることを踏まえると、産褥期においても、他の期間と同様の考えに基づき本剤の投与量や投与頻度を調整することが適切と考える。

### 7.R.5.3 長期補充投与の用法・用量について

400101 試験の Part 3 では、長期補充期間中、最初の 3 回の投与時及びその後は少なくとも 2 カ月に 1 回の頻度で投与前と投与 15 分後の PC 活性を測定し、本剤投与前の PC 活性のトラフ値が 25% (抗凝固療法実施中の場合は 10%) 以上となるよう、医師が本剤の用法・用量を調整することとした。400101 試験における長期補充投与の概要は表 25 のとおりであり、長期補充投与期間中に PF/CISN 又はその他の血栓塞栓性事象の発現は認められなかった (表 22)。

表 25 400101 試験における長期補充投与の概要

被験者	本剤投与の概要			PC 活性のトラフ値	併用された抗凝固療法薬
	開始時投与量	以降の投与量	投与頻度		
E (■歳・■)	58	算出なし <sup>a)</sup>	1 日 1 回	67~140 超	なし
F (■歳・■)	100	85~100	1 日 1 回	29~43	enoxaparin
G (■歳・■)	100	93~100	1 日 1 回	33~112	heparin
	60	59~60		不明	
H (■カ月・■)	150	139~150	1 日 1 回	29~83	heparin、enoxaparin
I (■カ月・■)	55	50~60	1 日 1 回	12~20	heparin、enoxaparin
J (■歳・■)	127	118~144	週 3 回	10 未満~16	heparin、enoxaparin
K (■歳・■)	125	124~151	週 3 回	3~197	enoxaparin
L (■日・■)	150	135~150	1 日 1~2 回	8~81	なし

投与量 : IU/kg、PC 活性 : IU/dL

a) 体重のデータが不明なため算出されていないが、当該投与前後の体重を用いて推定した投与量は 58~64 IU/kg である。

以上を踏まえ、本申請の用法・用量は以下のとおりとした。

#### 〈治療〉

本剤を添付の注射用水で溶解し、通常初回投与として 100~120 単位/kg を静脈内に投与する。次回以降 3 回は通常 6 時間毎に 60~80 単位/kg を静脈内に投与する。その後の維持投与として通常 6 時間又は 12 時間毎に 45~60 単位/kg を静脈内に投与する。

#### 〈血栓形成傾向の抑制〉

(1) 短期補充：本剤を添付の注射用水で溶解し、通常初回投与として 100~120 単位/kg を静脈内に投与する。次回以降 3 回は通常 6 時間毎に 60~80 単位/kg を静脈内に投与する。その後の維持投与として通常 6 時間又は 12 時間毎に 45~60 単位/kg を静脈内に投与する。

(2) 長期補充：本剤を添付の注射用水で溶解し、通常 12 時間毎に 45~60 単位/kg を静脈内に投与する。

また、本剤の投与量、投与頻度及び投与期間は、患者の PC 活性及び臨床状態に基づいて決定すること、目標とする PC 活性について、治療に用いる場合、初回投与後のピーク値が 100% となるように用量を調整し、症状消失後もトラフ値が 25% 超となるように維持用量を継続し、望ましい抗凝固効果が得られるまで投与を継続すること、血栓形成傾向の抑制に用いる場合、PC 活性のトラフ値を 25% 超に維持することが望ましい旨、添付文書等で注意喚起する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した上で、次に挙げる点に対応した、以下に示す用法・用量とすることが適切と考える。また、投与速度については、TAK-662-1501 試験において規定されていた投与速度（最大 2 mL/分、ただし、体重 10 kg 未満の小児では 0.2 mL/kg/分を超えない速度）で投与され、安全性に特に懸念は認められなかったことから、当該投与速度で投与する旨の注意喚起を行うことが適切と考える。なお、400101 試験の Part 3 では 8 例全例で在宅自己投与が実施され<sup>30)</sup>、自己投与期間中に投与手技に関する有害事象や投与過誤に関する問題等は確認されず、有効性及び安全性に対する明らかな影響は認められなかったこと、製造販売後の安全性情報からも特段の懸念は示唆されていないこと、及び添付文書において注意喚起予定の投与速度は 400101 試験における投与速度を下回ることを踏まえると、日本人患者を対象とした TAK-662-1501 試験で在宅自己投与に係る成績は得られていないものの、日本人先天性 PC 欠乏症患者において本剤を自己投与することを否定する情報は得られていないと考える。

- 臨床試験での投与実績も考慮し、長期補充投与の実施にあたっては、短期補充に用いる用法・用量から開始することも可能とすること
- 血栓症リスクが増加した場合（感染症、外傷、外科的処置等）には PC 消費が亢進し、より高いトラフ値が必要となる可能性がある一方、日本人患者では非日本人患者と比較して PC 活性が高くなる可能性もあることから、急性期治療、短期補充及び長期補充のいずれの場合でも、患者の状態に応じて投与量及び投与頻度を適宜増減可能とすること
- 急性期治療及び短期補充の用法・用量は重複していること、投与方法はすべて静脈内投与であることを踏まえ、簡潔な記載とすること

#### 【用法・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。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

#### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査等について、以下のように説明している。

本剤の使用実態下における安全性及び有効性を検討することを目的として、本剤が投与された全例を対象とした特定使用成績調査（登録期間：4 年、観察期間：急性期治療及び短期補充療法は 12 カ月間又は長期補充療法に移行するまで、長期補充療法は 12 カ月間）の実施を計画している。本調査では、重篤

<sup>30)</sup> 投与速度は、体重 20 kg 超の被験者では  $5 \pm 0.5$  mL/分、体重 20 kg 以下の被験者では  $2 \pm 0.5$  mL/分とされた。

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を含む有害事象の発現状況等について情報収集する予定である。

機構は、以下のように考える。

本剤の臨床試験で検討された日本人被験者は少なく、本邦の医療環境における本剤の投与経験は極めて限られている。したがって、製造販売後に、本剤が投与された全例を対象とした特定使用成績調査を実施することは適切であり、使用実態下における患者の背景、安全性等に関する情報を可能な限り多く収集する必要がある。当該調査で得られた安全性情報については、臨床試験成績における安全性情報との比較も含めた評価を実施し、更なる情報収集の必要性について検討することが重要である。また、製造販売後に得られた安全性情報については、必要な情報を適切かつ速やかに臨床現場に提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.3.2-1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の先天性プロテイン C 欠乏症に起因する静脈血栓塞栓症及び電撃性紫斑病の治療及び血栓形成傾向の抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、本剤は先天性プロテイン C 欠乏症患者に新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和 6 年 2 月 7 日

### 申請品目

[販 売 名] セプローチン静注用 1000 単位  
[一 般 名] 乾燥濃縮人プロテイン C  
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社  
[申請年月日] 令和 5 年 4 月 28 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.2 有効性について」、「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」及び「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 既承認の乾燥濃縮人活性化 PC 製剤では先天性 PC 欠乏症に対して血栓症の発症抑制を目的とした投与はできず、また抗凝固療法のみで病勢を長期的にコントロールすることが難しい患者が存在する現状を踏まえると、本剤が当該目的で投与可能となる臨床的意義は大きい。
- 医師が患者の状態に応じた用法・用量を判断するために、PC 活性の測定時期及び本剤の曝露量が成人と比較して小児で低くなる傾向が認められていることについて詳細な情報を提供するとともに、必要に応じて D-ダイマー、トロンビン・アンチトロンビン複合体等の血液凝固系検査を行うよう注意喚起することが適切である。

機構は、専門委員から意見のあった用法・用量を判断するために重要とされた点について、医療従事者向け資材において情報提供・注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を説明した。

#### 1.2 安全性、製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.3 安全性について」及び「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 臨床試験では本剤に対するインヒビターの発生は認められていないが、インヒビター発生の可能性は重大な事項であり、注意喚起を適切に行った上で発生状況を注視する必要がある。

機構は、審査報告（1）の7.R.6項における検討及び専門協議の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表26に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表27及び表28に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表26 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項

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 ・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	・該当なし

表27 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査（全例調査）	・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

表28 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性の検討
調査方法	全例調査
対象患者	先天性PC欠乏症患者
観察期間	急性期治療・短期補充療法：12カ月間（ただし長期補充療法に移行した場合はその時点まで） 長期補充療法（急性期治療・短期補充療法から移行した場合も含む）：12カ月間
予定症例数	本剤が投与された全症例
主な調査項目	患者背景、前治療歴、本剤の投与状況、併用薬、PC活性、臨床検査、有害事象（重篤な過敏症、出血、インヒビターの発生を含む）、有効性評価

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、特定生物由来製品に該当し、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

### [効能・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

（申請時より取消線部削除、下線部追加）

### [用法・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。

本剤を添付の注射用水で溶解し、通常初回投与として100～120単位/kgを静脈内に投与する。次回以降3回は通常6時間毎に60～80単位/kgを静脈内に投与する。その後の維持投与として通常6時間又は12時間毎に45～60単位/kgを静脈内に投与する。

〈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。

(1) 短期補充：本剤を添付の注射用水で溶解し、通常初回投与として100～120単位/kgを静脈内に投与する。次回以降3回は通常6時間毎に60～80単位/kgを静脈内に投与する。その後の維持投与として通常6時間又は12時間毎に45～60単位/kgを静脈内に投与する。

(2) 長期補充：本剤を添付の注射用水で溶解し、通常12時間毎に45～60単位/kgを静脈内に投与する。

(申請時より取消線部削除、下線部追加)

[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。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
APC	Activated Protein C	活性化プロテインC
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度一時間曲線下面積
AUC <sub>inf</sub>	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity	時間0から無限大までの血漿中濃度一時間曲線下面積
AUC <sub>last</sub>	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of last quantifiable concentration	時間0から最終定量可能時点までの血漿中濃度一時間曲線下面積
BVDV	Bovine viral diarrhea virus	ウシ下痢症ウイルス
BW	Body weight	体重
CI	Confidence interval	信頼区間
CISN	Coumarin-induced skin necrosis	クマリン誘発性皮膚壊死
CL	Clearance	クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
DIC	Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸、エデト酸ナトリウム
FFP	Fresh frozen plasma	新鮮凍結血漿
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年厚生省令第28号）
HAV	Hepatitis A virus	A型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリンG
IR	Incremental recovery	上昇回収率
IU	International units	国際単位
IVR	<i>in vivo</i> recovery	生体内回収率
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH国際医薬用語集
MMV	Mouse minute virus	マウス微小ウイルス
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PC	Protein C	プロテインC
PF	Purpura fulminans	電撃性紫斑病
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PRV	Pseudorabies virus	仮性狂犬病ウイルス
PT	Preferred term	基本語
RH	Relative humidity	相対湿度
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA標準検索式
TE	Thrombotic episode	血栓症エピソード
TRIS	Tris-hydroxymethyl-aminomethane	トリスヒドロキシメチルアミノメタン
t <sub>max</sub>	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
t <sub>1/2</sub>	Half-life	消失半減期
V <sub>ss</sub>	Volume of distribution at steady state	定常状態での分布容積

WISN	Warfarin-induced skin necrosis	ワルファリン誘発性皮膚壊死
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	乾燥濃縮人プロテイン C 製剤 (セブーロチン静注用 1000 単位)