セプーロチン静注用 1000 単位
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、武田薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

武田薬品工業株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2
1.5.1 起原又は発見の経緯 2
1.5.2 疾患の病態及び治療 2
1.5.2.1 先天性 PC 欠乏症の病態 2
1.5.2.2 先天性 PC 欠乏症の治療及びその問題点 3
1.5.3 開発の経緯 3
1.5.3.1 品質 4
1.5.3.2 非臨床試験 4
1.5.3.2.1 薬理試験 4
1.5.3.2.2 薬物動態試験 4
1.5.3.2.3 毒性試験 4
1.5.3.3 臨床試験 5
1.5.3.3.1 海外試験 5
1.5.4 予定する効能又は効果、用法及び用量 10
1.5.5 治験相談等の経緯 10
1.5.6 本剤の特徴及び有用性 10
1.5.7 参考文献 11

表

表 1.5.3-1 開発の経緯 8
表 1.5.4-1 効能又は効果、用法及び用量 10

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

TAK-662（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 製剤である。本剤の有効成分であるプロテイン C（PC）は、内因性 PC と同様に、血管内皮細胞表面のトロンビン／トロンボモジュリン複合体によって活性化 PC（APC）に変換されることで強力な抗凝固作用を発揮する。そのため、本剤は、先天性 PC 欠乏症患者の静脈血栓塞栓症及び電撃性紫斑病（PF）の治療、並びに血栓形成傾向の抑制に有用と考えられる。

本剤は、[redacted]において[redacted]され、[redacted]、[redacted]から[redacted]、[redacted]、[redacted]にある患者に対してコンパッショネートユース下で使用されることとなった。そのため、欧州、米国及びカナダでは、1989 年から本剤の製造販売承認が得られるまでの間、コンパッショネートユース下及び非盲検の臨床試験において先天性及び後天性 PC 欠乏症患者に本剤が投与された。

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

1.5.2 疾患の病態及び治療

1.5.2.1 先天性 PC 欠乏症の病態

先天性 PC 欠乏症は PC の機能欠損を特徴とする遺伝性疾患であり、PC の欠乏により凝固亢進状態となることで、ときに致死的な血栓症を生じる。先天性 PC 欠乏症患者で PC 活性が 20%未満など極めて低い場合[1][2]、特にホモ接合体又は複合ヘテロ接合体の患者で PC 活性が 1%未満に著減している場合は、多くの患者が生後数時間～数日の間に重篤な臨床症状を発現する[3][4][5]。一方で小児期から成人期早期まで症状が発現しない患者もおり、PC 活性が基準値の 2%～23%まで低下したときや感染症や脱水等を契機に臨床症状が現れる傾向がある[5]-[16]。

PC は主に微小循環でその機能を果たすことから、先天性 PC 欠乏症の新生児及び乳児では最初に皮膚の毛細血管に症状が現れ、その後、眼血管（硝子体出血及び網膜剥離から失明に至る）、脳静脈及び腎臓静脈へと急速に血栓症状が進行する。急性期の治療が遅延すると、失明、脳内出血からの水頭症や脳梗塞による麻痺等の神経症状、PF からの四肢切断など、生涯にわたる重篤な後遺症を残す。失明は妊娠 28 週以降の子宮内又は出生直後に起こると考えられており、その障害は永続的である[17][18]。胎児がホモ接合体又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症である場合は、胎生致死又は子宮内血栓症を引き起こすことがある。

PF は、先天性 PC 欠乏症患者の急性血栓事象で最もよくみられる症状の一つである。毛細血管の血栓症及びそれに伴う出血によって生じる斑状出血性皮膚病変が特徴であり、治療しなければ急速に出血性水疱へと発展するほか[3]、壊疽性壊死に至った場合は四肢の切断が必要になることもある。PF の病変は主に四肢に現れるが、臀部、腹部、陰嚢及び頭皮にも現れ

る。また、小児及び成人では、血栓症はより大きな血管で生じることもあり、重度の播種性血管内凝固症候群による多臓器不全を引き起こす[19]。治療を行わなければ血栓症の病変が進行し、重度の脳損傷及び多臓器不全で死亡に至る[19]-[25]。

ビタミン K 拮抗薬による抗凝固療法を開始する患者では、ワルファリン又はクマリン誘発皮膚壊死（WISN 又は CISN）を発現することがある。WISN の臨床症状は、先天性 PC 欠乏症患者における PF と同様、四肢、胸、体幹及び陰茎の皮膚病変等であり、ワルファリン誘導体を投与されている患者の推定 0.01%～0.1%に生じる[26]-[29]。ビタミン K 拮抗薬の開始時には望ましい抗凝固作用が得られる前に一過性の過凝固状態となる場合があり[28]、ビタミン K 拮抗薬を開始するすべての患者で WISN が起こりうるが、特に凝固因子の均衡が崩れている先天性 PC 欠乏症患者ではそのリスクが高い[16][26][30]。

なお、ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症患者や PC 遺伝子の異常がない場合でも、特に未熟児では出生時にホモ接合体や複合ヘテロ接合体の PC 欠乏症と同じ臨床症状が一過性にみられることがある[31][32]。これは、PC の生合成を担う肝臓の未成熟に起因すると考えられ、出生時にみられるという点で先天的であるが、有病率又は発生率に関する信頼性の高いデータはなく、公表文献で少数の症例報告があるのみである。

1.5.2.2 先天性 PC 欠乏症の治療及びその問題点

本邦で承認されている先天性 PC 欠乏症の治療薬は、「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」の効能又は効果を有する APC 製剤のみである。しかしながら、APC 製剤は急性期の治療に用いられるが、抗凝固強度を上げると出血リスクが増大するうえ、短期及び長期の PC 補充の効能又は効果は認められていない。また、新鮮凍結血漿（FFP）やプロトロンビン複合体（PCC）製剤等も急性期治療に用いられることがあるが、これらの製剤における PC 含有量は標準化されておらず通常低いこと、製剤中の他の血漿由来成分による副作用の問題があることから、特に新生児や乳児、小児において急性期に十分な PC 補充ができず、四肢切断、脳梗塞及び失明等の重大な後遺症を防ぎきれない場合がある[33]。

また、急性期の症状が緩和した後は、血栓性事象の抑制を目的とした治療へ移行するが、先天性 PC 欠乏症に起因する血栓形成傾向抑制の効能又は効果を有する薬剤は本邦で承認されていない。新生児や乳児は凝固因子のバランスが不安定であることから、血栓症の再発を繰り返す恐れがあり、長期に PC 補充を行う場合があるが[33]、前述のとおり、FFP 及び PCC 製剤で血栓性事象の発現を完全にコントロールすることは難しく、経口抗凝固薬の投与も困難である。小児期や成人における血栓形成傾向の長期的管理には、ビタミン K 拮抗薬や低分子量ヘパリンが用いられるが、感染や脱水、妊娠・出産や女性ホルモン剤服用などを契機に再発性の静脈血栓塞栓症を発症し、PC 補充の上乗せが必要となる場合がある。また、急性肺塞栓症はときに致死的となる[33]。

1.5.3 開発の経緯

本剤の開発の経緯を表 1.5.3-1 に示す。

1.5.3.1 品質

本剤の規格及び試験方法は、物理化学的性質、安定性試験の成績及びロット分析結果並びに「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来製品）の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日付医薬審発第 571 号）に基づき設定した。なお、設定した試験方法については、「分析法バリデーションに関するテキスト（実施方法）について」（平成 9 年 10 月 28 日付医薬審発第 338 号）を参考に分析バリデーションを実施し、採用した規格及び試験方法が妥当であることを確認した。また、試験方法は特に規定しない場合は日本薬局方の通則、製剤総則及び一般試験法、並びに生物学的製剤基準の通則及び一般試験法を準用した。

本剤の安定性試験は、ICH ガイドライン Q1A（R2）「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603001 号）及び ICH ガイドライン Q5C「生物薬品（バイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品）の安定性試験について」（平成 10 年 1 月 6 日付医薬審第 6 号）に基づき実施した。不溶性異物及び不溶性微粒子を追加した 3 ロットの長期保存試験の結果に基づき、2～8°C で保存した本剤の有効期間を 18 箇月とする。本長期保存試験は継続中であり、[redacted]にて、有効期間を [redacted] 箇月又は 36 箇月に[redacted]である。

1.5.3.2 非臨床試験

1.5.3.2.1 薬理試験

PC の薬力学は公表論文及び臨床経験により十分に特徴付けられているため、本剤を用いた効力を裏付ける試験は実施しなかった。安全性薬理試験において、本剤を 200～500 IU/kg の用量範囲で単回投与した。イヌに本剤 500 IU/kg を静脈内投与後、心血管系及び呼吸器系機能並びに血液凝固系パラメータに生物学的に意味のある変化は認められなかった。モルモットに本剤 300 IU/kg を動脈内投与後、アナフィラキシー様反応は認められなかった。ウサギに本剤 200 IU/kg を静脈内投与後、血栓形成は認められなかった。以上より、安全性薬理試験において本剤投与に関連する有害な影響は認められず、これらの試験における無影響量は、臨床の予定最高投与量である 120 IU/kg を上回っていた。

1.5.3.2.2 薬物動態試験

本剤の非臨床 PK 試験は実施しなかった。モルモットにおけるヒト PC の消失半減期（$t_{1/2}$）は顕著に短いこと、ヒト血漿中と比較して、ラット血漿中ではヒト APC の活性が低く、ヒト APC 不活化速度が速いことを踏まえると、非臨床 PK 試験を実施する意義はないと考えられた。

1.5.3.2.3 毒性試験

本剤の単回投与毒性試験における概略の致死量及び無毒性量は、マウスではそれぞれ 3000 IU/kg 及び 1500 IU/kg、ラットではそれぞれ 2000 IU/kg 超及び 2000 IU/kg であった。マウスで認められた毒性所見は投与液に含まれるクエン酸の毒性に関連していた。両動物種共に臨床の予定最高投与量（120 IU/kg）と無毒性量との間に十分に大きな安全域が示されている。本剤の反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験は実施していないが、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意図した補充療法として使用されることから、推奨用法・用量での臨床使用において反復投与による安全性の懸念はないと考えられ、過剰な薬理作用が発現することによる生殖発生への影響も予測されない。In vitro 復帰突然変異試験において、本剤の変異原性は示されなかった。本剤に含まれる PC は内因性ヒトタンパク質であり、抗凝固／抗血栓作用に基づく薬理作用が十分に特徴付けられていることから、遺伝毒性及びがん原性は予測されない。ウサギを用いた局所刺激性試験において、予定臨床使用濃度である 100 IU/mL の静脈内、動脈内又は静脈周囲投与の忍容性は良好であることが示された。さらに、ウサギを用いた抗原性に関する探索的試験において、精製 PC の蒸気加熱処理により新規抗原の生成又は蒸気加熱処理前の精製 PC 中に存在する抗原の減少のいずれの変化も認められなかった。

1.5.3.3 臨床試験

1.5.3.3.1 海外試験

非日本人の先天性 PC 欠乏症患者における本剤の PK、有効性及び安全性については、海外で実施した非盲検試験 5 試験（IMAG-039 試験、IMAG-041 試験、IMAG-098 試験、400101 試験、400501 試験）及び市販後レジストリ観察研究（400701 試験）から得られた試験成績、並びにコンパッショネートユース下で得られた成績を用いて評価した。

なお、本申請では、先天性 PC 欠乏症患者を対象とした海外第 2/3 相薬物動態試験（IMAG-098 試験）及び海外第 2/3 相試験（400101 試験）の成績を評価資料とした。また、IMAG-039 試験、IMAG-041 試験又はコンパッショネートユース下で本剤を投与された先天性及び後天性 PC 欠乏症患者を対象とした後ろ向きデータ収集試験（RDC-IMAG-039-041 試験）、緊急使用 IND 下で本剤による治療を受けた重度先天性 PC 欠乏症患者を対象とした後ろ向き研究（400501 試験）、並びに重度の先天性及び後天性 PC 欠乏症患者を対象とした市販後レジストリ観察研究（400701 試験）の成績を参考資料とした。

評価資料とした海外 2 試験の概要を以下に示した。

（1）海外第 2/3 相薬物動態試験（IMAG-098 試験）

IMAG-098 試験は、ホモ接合体又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症患者を対象に本剤の PK、安全性及び忍容性を評価する、海外第 2/3 相、多施設共同、非無作為化、非対照、非盲検試験である。

本試験において無症状の非日本人先天性 PC 欠乏症患者 13 例から得られた PK データは、これまでの臨床試験で得られたデータとの一貫性が認められた。本試験で得られた $t_{1/2}$（9.9 時間）は文献報告の値（7.8～11 時間）と一致しており、この結果は、急性期症状を示す患者に比べ、無症状の患者では $t_{1/2}$ が長いというこれまでの臨床試験の結論を支持するものであった。また、これまでの臨床試験と同様、PK パラメータには大きな個体間変動が認められた。本試験で得られた $t_{1/2}$ は、年齢が高い被験者より年齢が低い被験者で短い傾向がみられた。

安全性評価では、本剤が投与された 13 例中 11 例に計 282 件の有害事象がみられた。そのうち半数以上（154 件）は 1 例の被験者から報告されたものであり、当該被験者で報告された有害事象は、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。本試験全体

では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 3 件報告され、いずれも発現日のうちに完全に消失した。全体的に本剤の安全性は良好と考えられた。

（2）海外第 2/3 相試験（400101 試験）

400101 試験は、重度先天性 PC 欠乏症患者を対象に、急性血栓症エピソードの治療（オンデマンド治療）、並びに短期及び長期補充における本剤の有効性及び安全性を評価する、海外第 2/3 相、多施設共同、非盲検、非無作為化試験である。本試験は、PF、CISN 及びその他の血栓塞栓性事象等の急性血栓性事象に対する治療を行う Part 1、周術期、産褥期及び抗凝固療法開始時における血栓形成傾向抑制のための短期補充を行う Part 2、及び血栓形成傾向抑制のための長期補充を行う Part 3 から構成された。

Part 1 では、11 例に対してオンデマンド治療 24 件〔PF 9 例 18 件、CISN 1 例 1 件、血栓塞栓性事象（静脈血栓症）2 例 5 件〕が行われ、その有効性を effective、effective with complications 又は not effective で評価した。PF/CISN 計 19 件に対する有効性判定は、effective が 18 件（94.7%）、effective with complications が 1 件（5.3%）であり、not effective と評価されたものはなかった。一方、公表文献から得られた FFP や抗凝固薬等の既存治療薬（ヒストリカルコントロール群）での PF/CISN 計 23 件に対する有効性判定は、effective が 12 件（52.2%）、effective with complications が 8 件（34.8%）、not effective が 3 件（13.0%）であり、本剤の有効性は、既存治療薬よりも有意に高かった（p=0.0032）。また、PF/CISN 以外の血栓塞栓性事象（静脈血栓症）5 件に対する有効性判定は、いずれも effective であった。

Part 2 では、3 例に対して外科的治療時又は抗凝固療法開始時の短期補充が計 7 件行われた。内訳は、抗凝固療法開始時の短期補充が 3 例 3 件、外科的処置に伴う短期補充が 2 例 4 件であった。短期補充として本剤が投与されている期間中に PF、CISN 又は血栓塞栓性事象の発現は認められなかった。

Part 3 では、8 例に対して長期補充が行われ、そのうち 4 例は長期補充とオンデマンド治療両方の治療を受けた。この 4 例において、長期補充として本剤が投与されていた期間中に急性血栓性事象の発現は認められなかったが、本剤が投与されていなかったオンデマンド治療期間では急性血栓性事象が計 13 件発現した。

安全性については、本剤が投与された 15 例全例で計 348 件の有害事象がみられたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。また、重篤な有害事象（9 例 35 件）及び死亡〔Part 3 で 1 例（呼吸窮迫による呼吸停止）〕も報告されたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。本剤の安全性に大きな問題は認められず、忍容性は良好であった。

1.5.3.3.1.2 国内試験

本邦においても、医療現場から、先天性 PC 欠乏症患者に対する急性期治療薬としてのみならず、既存薬では十分にコントロールできない血栓形成傾向の抑制（短期補充及び長期補充）が可能な薬剤として本剤の開発が望まれていることを踏まえ、先天性 PC 欠乏症患者を対象とした国内第 1/2 相試験（TAK-662-1501 試験）を 2021 年 9 月から開始した。

本申請の評価資料である TAK-662-1501 試験の概要を以下に示した。

（1）国内第 1/2 相試験（TAK-662-1501 試験）

TAK-662-1501 試験は、ホモ接合体又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症の日本人患者を対象に本剤の PK、安全性及び忍容性を検討する国内第 1/2 相、多施設共同、非無作為化、非対照、非盲検試験、及び継続試験である。本試験は、PK 試験パート及び継続試験パートで構成され、PK 試験パートを完了した被験者は、継続試験パートに参加し、病状に関する治験担当医師の慎重な判断に基づき、本剤によるオンデマンド治療、短期補充又は長期補充のいずれかを実施できることとした。

PK 試験パートでは、無症状の日本人先天性 PC 欠乏症患者 5 例を対象に PK を評価した。その結果、PC の $t_{1/2}$ の中央値は 11.6 時間であり、血漿中濃度－時間曲線下面積及び最高血漿中濃度は低年齢の被験者で低い傾向が認められた。in vivo 回収率の中央値は 87.4%であった。また、PK 試験パートの安全性評価では、5 例中 2 例に有害事象（発熱及び紫斑）が報告されたが、程度はいずれも軽度であった。発熱は治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判断された。重篤な有害事象及び死亡は報告されず、投与中止又は試験中止に至った有害事象も報告されなかった。

継続試験パートでは、PK 試験パートを完了した 5 例が組み入れられ、データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに 3 例に対してオンデマンド治療 4 件が行われた。その結果、有効性判定はいずれも effective と評価された。また、継続試験パートの安全性評価では、オンデマンド治療を受けた 3 例中 2 例に有害事象（口腔ヘルペス及び挫傷）が報告されたが、程度はいずれも軽度であった。治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象はなかった。重篤な有害事象及び死亡は報告されず、投与中止又は試験中止に至った有害事象も報告されなかった。

IMAG-098 試験で観察された無症状の非日本人患者の PK パラメータと同様に、本試験における無症状の日本人患者の PK パラメータにも大きな個体間変動が認められた。このため、各患者の PC 活性をモニタリングし、投与レジメンを個別に調整する必要がある。先天性 PC 欠乏症の日本人被験者において、本剤の静脈内投与の忍容性は良好であり、安全性に大きな問題はみられなかった。また、有効性についても良好な結果が認められた。

表 1.5.3-1　開発の経緯

試験項目			実施時期
品質	製造	原薬	[redacted]
		製剤	
	管理(又は規格及び試験方法)	原薬	
		製剤	
	安定性試験（現在実施中）	原薬	
		製剤	
薬理	安全性薬理試験		19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月
毒性	単回投与毒性試験		19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月
	遺伝毒性試験		19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月
	局所刺激性試験		19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月
	その他の毒性試験		19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

表 1.5.3-1　開発の経緯（続き）

	実施地域	試験項目（試験番号）	実施時期	1989	－	1999	－	2003	2004	2005	－	2010	－	2015	－	2021	2022	2023	2024
				H1		H11		H15	H16	H17		H22		H27		R3	R4	R5	R6
臨床	国内	第 1/2 相試験（TAK-662-1501 試験）	2021 年 9 月～[1)]（2023 年 3 月時点で継続中）														━	┅	┅
	海外	第 2/3 相薬物動態試験（IMAG-098）	1999 年 4 月～2003 年 10 月			━	━	━											
		第 2/3 相試験（400101 試験）	2003 年 8 月～2005 年 3 月					━	━	━									
		後ろ向きデータ収集試験（RDC-IMAG-039-041）	1989 年 10 月～1999 年 7 月		━	━													
		後ろ向き研究（400501 試験）	2005 年 6 月～2005 年 12 月							━									
		市販後レジストリ観察研究（400701 試験）	2010 年 6 月～2015 年 6 月									━	━	━					

1)　当該試験は 2023 年 3 月時点で継続中であり、本申請資料には製造販売承認申請のためのデータカットオフ日（20■年 ▌月 ■日）までのデータを含めた。

1.5.4 予定する効能又は効果、用法及び用量

品質、非臨床試験、臨床試験及び海外での使用実績を踏まえ、表 1.5.4-1 に示す効能又は効果、用法及び用量を設定した。

表 1.5.4-1　効能又は効果、用法及び用量

販売名	セプーロチン静注用 1000 単位
申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
適応症（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 [1)]	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。

1)　申請時の用法及び用量は以下のとおりであり、承認審査を経て変更した。
［申請時の用法及び用量］
〈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。

1.5.5 治験相談等の経緯

本剤の開発に際し、以下の対面助言を行った。

（1）[redacted]相談（[redacted]）（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日：受付番号 [redacted]）[redacted]、[redacted]及び[redacted]を含む[redacted]について相談し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）から助言を得た。

（2）[redacted]相談（[redacted]）（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日：受付番号 [redacted]）[redacted]、本剤の[redacted]について相談し、総合機構から、当社が提示する[redacted]をもって本剤の[redacted]は受入れ可能との助言を得た。

1.5.6 本剤の特徴及び有用性

先天性 PC 欠乏症は、後遺症が必発なうえ生命予後が悪く、早期治療が欠かせない重篤な疾患である。しかしながら、1.5.2.2 に示したとおり、本邦における既存治療では特に新生児

や小児における重大な後遺症を防ぎきれていないため、出生直後から長期的に使用でき、かつ急性期治療及び長期的な病勢管理を可能にする治療薬が求められている。

本剤はヒト血漿から精製した非活性型 PC 製剤であり、これまでに得られている臨床試験成績及び公表文献の知見等から、先天性 PC 欠乏症の急性期治療、並びに短期及び長期補充において良好な有効性及び安全性が示されている。また、有効成分である非活性型 PC は生体内物質であり、凝固亢進に即して活性化されるため、既存の抗凝固薬（ワルファリン）や血栓溶解薬よりも出血のリスクが低く、FFP や PCC 製剤のように凝固因子を含まないことから血栓症を引き起こすリスクも低いと考えられる。さらに、本剤は PC の濃縮製剤であることから FFP のような過剰輸液の問題が起こりにくく、過剰輸液になりやすい新生児で特に有用と考えられる。加えて、本剤は在宅投与が可能であり、在宅環境下でも急性期治療を速やかに実施できるため、症状進行の速い PF の重症化の防止につながると考えられる。

上記の点から、海外において本剤は先天性 PC 欠乏症における急性期治療のみならず、短期及び長期的な血栓形成傾向の抑制が可能な薬剤として位置付けられており[27][34][35]、2023 年 3 月現在、世界 40 ヵ国以上で販売されているなど使用実績も豊富である。

国内第 1/2 相試験（TAK-662-1501 試験）では、日本人と非日本人の間で PK の類似性について明確な結論は得られなかったものの、現在実施中の継続試験パートの結果から、日本人患者における本剤の有効性及び安全性を支持する成績が得られていることを勘案すると、日本人の先天性 PC 欠乏症患者においても本剤のベネフィット・リスクバランスは良好と考えられる。したがって、本剤は先天性 PC 欠乏症に対する安全かつ有効な治療選択肢になり得ると考えられる。

なお、本剤の市販予定製剤は、1 バイアル中に有効成分として人プロテイン C 1,000 IU を含有し、添加剤としてヒト血清アルブミン、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。また、本剤の市販予定製剤は、添付溶解液（10 mL の注射用水）及び専用の溶解器（フィルター針とトランスファー針）を同梱したコンビネーション製品（セット製品）として提供予定であり、本剤の投与を行う際は、投与直前にバイアル中の凍結乾燥製剤を添付溶解液で溶解して使用する。本剤は添付溶解液セット製品とすることで以下の有用性が期待される。

- セット製品として提供することで、医療従事者又は患者が簡便に使用することができ、先天性 PC 欠乏症の急性期のように迅速な治療開始が求められる場面でも、短時間で調製することが可能となる。
- トランスファー針を提供することで、注射針の付替えに慣れない患者でも誤操作やそれに伴う感染リスクを軽減し、針刺し事故の防止につながると期待される。
- フィルター針を用いることで、本剤の溶解操作時における異物等の混入リスク低減が期待される。

1.5.7 参考文献

[1] Goldenberg NA, Manco-Johnson MJ. Protein C deficiency. Haemophilia. 2008;14(6):1214-21.

[2] Knoebl PN. Severe congenital protein C deficiency: the use of protein C concentrates (human) as replacement therapy for life-threatening blood-clotting complications. Biologics. 2008;2(2):285-96.

[3] Abu-Amero KK, Al Hamed MH, Al Batniji FS. Homozygous protein C deficiency with purpura fulminans: report of a new case and a description of a novel mutation. Blood Coagul Fibrinolysis. 2003;14(3):303-6.

[4] Kroiss S, Albisetti M. Use of human protein C concentrates in the treatment of patients with severe congenital protein C deficiency. Biologics. 2010;4:51-60.

[5] 石村匡崇、市山正子、落合正行、堀田多恵子、康東天、大賀正一. わが国における小児遺伝性血栓症の診断と治療. 日本小児血液・がん学会雑誌. 2018;55(5):371-5.

[6] Dreyfus M, Magny JF, Bridey F, Schwarz HP, Planché C, Dehan M, et al. Treatment of homozygous protein C deficiency and neonatal purpura fulminans with a purified protein C concentrate. N Engl J Med. 1991;325(22):1565-8.

[7] Dreyfus M, Masterson M, David M, Rivard GE, Müller FM, Kreuz W, et al. Replacement therapy with a monoclonal antibody purified protein C concentrate in newborns with severe congenital protein C deficiency. Semin Thromb Hemost. 1995;21(4):371-81.

[8] Baliga V, Thwaites R, Tillyer ML, Minford A, Parapia L, Allgrove J. Homozygous protein C deficiency - management with protein C concentrate. Eur J Pediatr. 1995;154(7):534-8.

[9] Monagle P, Andrew M, Halton J, Marlar R, Jardine L, Vegh P, et al. Homozygous protein C deficiency: description of a new mutation and successful treatment with low molecular weight heparin. Thromb Haemost. 1998;79(4):756-61.

[10] Yamamoto K, Tanimoto M, Emi N, Matsushita T, Takamatsu J, Saito H. Impaired secretion of the elongated mutant of protein C (protein C-Nagoya). Molecular and cellular basis for hereditary protein C deficiency. J Clin Invest. 1992;90(6):2439-46.

[11] Conard J, Horellou MH, van Dreden P, amama M, Reitsma PH, Poort S, et al. Homozygous protein C deficiency with late onset and recurrent coumarin-induced skin necrosis. Lancet. 1992;339(8795):743-4.

[12] Grundy CB, Melissari E, Lindo V, Scully MF, Kakkar VV, Cooper DN. Late-onset homozygous protein C deficiency. Lancet. 1991;338(8766):575-6.

[13] De Stefano V, Mastrangelo S, Schwarz HP, Pola P, Flore R, Bizzi B, et al. Replacement therapy with a purified protein C concentrate during initiation of oral anticoagulation in severe protein C congenital deficiency. Thromb Haemost. 1993;70(2):247-9.

[14] Fields PA, Al Jaffer H, Owens D, Lee CA, Pasi KI, Hoffbrand AV. Use of protein C concentrate to treat severe homozygous protein C deficiency. Br J Haematol. 1994;87 (Suppl 1):180.

[15] Steinkamp M, Geva A, Joffe S, Lapp CN, Neufeld EJ. Chronic disseminated intravascular coagulation and childhood-onset skin necrosis resulting from homozygosity for a protein C Gla domain mutation, Arg15Trp. J Pediatr Hematol Oncol. 2002;24(8):685-8.

[16] Loop M, Ferster A, Corazza F, Alhenc-Gelas M, Demulder A. Late onset of clinical symptoms and recurrent ecchymotic skin lesions in a 12-year-old girl with a severe double heterozygous protein C deficiency. J Pediatr Hematol Oncol. 2004;26(1):2-4.

[17] Barnes C, Newall F, Higgins S, Carden S, Monagle P. Perinatal management of patients at high risk of homozygous protein C deficiency. Thromb Haemost. 2002;88(2):370-1.

[18] Sirachainan N, Chuansumrit A, Hanutsaha P, Pakakasama S, Hongeng S. Preserving eye function in prematurely born children with severe protein C deficiency. J Thromb Haemost. 2003;1(8):1858-9.

[19] Chalmers E, Cooper P, Forman K, Grimley C, Khair K, Minford A, et al. Purpura fulminans: recognition, diagnosis and management. Arch Dis Child. 2011;96(11):1066-71.

[20] Marciniak E, Wilson HD, Marlar RA. Neonatal purpura fulminans: a genetic disorder related to the absence of protein C in blood. Blood. 1985;65(1):15-20.

[21] Seligsohn U, Berger A, Abend M, Rubin L, Attias D, Zivelin A, et al. Homozygous protein C deficiency manifested by massive venous thrombosis in the newborn. N Engl J Med. 1984;310(9):559-62.

[22] Pegelow CH, Curless R, Bradford B. Severe protein C deficiency in a newborn. Am J Pediatr Hematol Oncol. 1988;10(4):326-9.

[23] Pulido JS, Lingua RW, Cristol S, Byrne SF. Protein C deficiency associated with vitreous hemorrhage in a neonate. Am J Ophthalmol. 1987;104(5):546-7.

[24] Tarras S, Gadia C, Meister L, Roldan E, Gregorios JB. Homozygous protein C deficiency in a newborn. Clinicopathologic correlation. Arch Neurol. 1988;45(2):214-6.

[25] Civantos F, Kent J, Pegelow CH. Neonatal homozygous protein C deficiency. Problems in diagnois and management. Thromb Haemost. 1987;58(1):411.

[26] Broekmans AW, Bertina RM, Loeliger EA, Hofmann V, Klingemann HG. Protein C and the development of skin necrosis during anticoagulant therapy. Thromb Haemost. 1983;49(3):251.

[27] Stewart A. Warfarin-induced skin necrosis treated with protein C concentrate (human). Am J Health Syst Pharm. 2010;67(11):901-4.

[28] Nazarian RM, Van Cott EM, Zembowicz A, Duncan LM. Warfarin-induced skin necrosis. J Am Acad Dermatol. 2009;61(2):325-32.

[29] Broekmans AW. Hereditary protein C deficiency. Haemostasis. 1985;15(4):233-40.

[30] Gatti L, Carnelli V, Rusconi R, Moia M. Heparin-induced thrombocytopenia and warfarin-induced skin necrosis in a child with severe protein C deficiency: successful treatment with dermatan sulfate and protein C concentrate. J Thromb Haemost. 2003;1(2):387-8.

[31] Karpatkin M, Mannucci P, Bhogal M, Vigano S, Nardi M. Low protein C in the neonatal period. Br J Haematol. 1986;62(1):137-42.

[32] Ichiyama M, Ohga S, Ochiai M, Tanaka K, Matsunaga Y, Kusuda T, et al. Age-specific onset and distribution of the natural anticoagulant deficiency in pediatric thromboembolism. Pediatr Res. 2016;79(1-1):81-6.

[33] 難病情報センター. 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）. 2023 年 2 月 24 日閲覧. http://www.nanbyou.or.jp/entry/5420（添付なし）

[34] Bruley DF, Mears SC, Streiff MB. Safer surgery using zymogen protein C Concentrate. Adv Exp Med Biol. 2010;662:439-45.

[35] Minford, A, Brandão LR, Othman M, Male C, Abdul-Kadir R, Monagle P, et al. Diagnosis and management of severe congenital protein C deficiency (SCPCD): Communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2022;20(7):1735-43.

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 2

表

表 1.6-1 米国／欧州における TAK-662 の承認取得状況 2

1.6 外国における使用状況等に関する資料

（1）外国での許可及び使用状況

TAK-662 は米国及び欧州を含む世界 40 ヵ国以上で承認され、既に販売されている（2023 年 3 月現在）。

米国及び欧州における TAK-662 の承認取得状況を表 1.6-1 に示す。

また、米国及び欧州の labeling、並びに企業中核データシートを次頁以降に添付した。

表 1.6-1　米国／欧州における TAK-662 の承認取得状況

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

表 1.6-1　米国／欧州における TAK-662 の承認取得状況（続き）

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

表 1.6-1　米国／欧州における TAK-662 の承認取得状況（続き）

<table>
<tr><th>国名</th><th>販売名</th><th>承認
年月日</th><th>剤形</th><th>含量</th><th>効能・効果
用法・用量</th></tr>
<tr><td>米国</td><td>CEPROTIN</td><td>2007 年
3 月 30 日</td><td>注射剤</td><td>500 IU
1000 IU</td><td>【効能・効果】
CEPROTIN〔プロテイン C 濃縮製剤（ヒト）〕は、新生児、小児及び成人の重度先天性プロテイン C 欠乏症患者における静脈血栓症及び電撃性紫斑病の抑制及び治療を適応とする抗凝固薬である。

【用法・用量】
· プロテイン C 活性のモニタリングが可能な医療機関で、凝固因子／阻害薬による補充療法に精通している医師の監督下で治療を開始する。
· CEPROTIN の用量、投与頻度及び治療期間は、プロテイン C 欠乏症の重症度、患者の年齢、患者の臨床状態、及び患者の血漿中プロテイン C 濃度に基づいて決定する。
· 投与レジメンは各患者の薬物動態プロファイルに基づき調整する。

急性エピソード、短期補充及び長期補充の際の CEPROTIN の投与スケジュールを表 1 に示す。

表 1　急性エピソード、短期補充及び長期補充の際の CEPROTIN の投与スケジュール*
<table>
<tr><th></th><th>初回
用量**</th><th>2～4 回目の
用量**</th><th>維持用
量**</th></tr>
<tr><td>急性エピソード、短期補充***</td><td>100～
120 IU/kg</td><td>60～
80 IU/kg
6 時間ごと</td><td>45～
60 IU/kg
6 又は 12 時間ごと</td></tr>
<tr><td>長期補充</td><td>NA</td><td>NA</td><td>45～
60 IU/kg
12 時間ごと</td></tr>
</table>
*用量は 15 例の臨床試験結果に基づく。
**各患者の薬物動態プロファイルに基づき、用量を適宜調整すること。
***期待する抗凝固状態が達成されるまで、CEPROTIN の投与を継続すること。
NA：該当なし

· 急性エピソードの治療及び短期補充を受けている患者では、初回用量として 100～120 IU/kg を投与し、プロテイン C の回収率及び半減期を測定する。
· プロテイン C 活性の目標ピーク値 100%を維持するように用量を調整する。
· 急性エピソードの消失後も同用量の投与を継続し、治療期間中はプロテイン C 活性のトラフ値を 25%超に維持する。</td></tr>
</table>

表 1.6-1　米国／欧州における TAK-662 の承認取得状況（続き）

国名	販売名	承認 年月日	剤形	含量	効能・効果 用法・用量
米国	CEPROTIN	2007 年 3 月 30 日	注射剤	500 IU 1000 IU	· CEPROTIN による補充療法を受けている患者では、血栓症のリスクが増大する状況（例：感染症、外傷又は外科処置）下において、より高いプロテイン C 活性のピークが必要になることがある。そのため、プロテイン C 活性のトラフ値を 25%超に維持することが推奨される。 · これらの投与ガイドラインは新生児及び小児においても推奨される。 · CEPROTIN の投与速度は、最大で 2 mL/min とする。ただし、体重 10 kg 未満の小児では、0.2 mL/kg/min を超えないこと。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use CEPROTIN safely and effectively. See full prescribing information for CEPROTIN.

CEPROTIN [Protein C Concentrate (Human)] Lyophilized Powder for Solution for Injection
Initial U.S. Approval: 2007

----------INDICATIONS AND USAGE----------
CEPROTIN, Protein C Concentrate (Human), is an anticoagulant indicated for neonates, pediatric and adult patients with severe congenital Protein C deficiency for the prevention and treatment of venous thrombosis and purpura fulminans. (1)

---------- DOSAGE AND ADMINISTRATION ----------
For intravenous administration only.

- Initiate treatment under the supervision of a physician experienced in using coagulation factors/inhibitors where monitoring of Protein C activity is feasible. (2.1)
- Table provides the CEPROTIN dosing schedule for acute episodes, short-term prophylaxis, and long-term prophylaxis*

	Initial Dose**	Subsequent 3 Doses**	Maintenance Dose**
Acute Episodes, Short-term Prophylaxis***	100-120 IU/kg	60-80 IU/kg Q 6 hours	45-60 IU/kg Q 6 or Q 12 hours
Long-term Prophylaxis	NA	NA	45-60 IU/kg Q 12 hours

*Dosing is based upon a clinical trial of 15 patients. **Adjust the dose according to the pharmacokinetic profile for each individual patient(2.1). ***Continue CEPROTIN until desired anticoagulation is achieved., NA = Not applicable; Q = every.

- Administer CEPROTIN at a maximum injection rate of 2 mL per minute except for children with a bodyweight of < 10 kg, where the injection rate should not exceed a rate of 0.2 mL/kg/minute.

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS ----------
BLUE BAR: Approximately 500 IU/vial (3)
GREEN BAR: Approximately 1000 IU/vial (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
None. (4)

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------

- Discontinue administration of CEPROTIN if symptoms of hypersensitivity/allergic reactions occur. (2.1, 5.1, 6)
- Because CEPROTIN is made from human plasma, it may carry a risk of transmitting infectious agents, e.g., viruses, the variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) agent, and theoretically, the Creutzfeldt-Jakob disease agent. (5.2, 11)
- Simultaneous administration of CEPROTIN with tPA and/or anticoagulants may increase the risk of bleeding. (5.3)
- CEPROTIN contains heparin. If heparin-induced thrombocytopenia is suspected, check platelet counts immediately and discontinue administration. (5.4)
- CEPROTIN contains sodium >200 mg. Inform patients on a low sodium diet and/or patients with renal impairment. (5.5)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------
Common adverse reactions observed in clinical trials were rash, itching, and lightheadedness. (5.1, 6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Baxalta US Inc. at 1-800-999-1785 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 8/2021

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Dose
2.2 Preparation
2.3 Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Hypersensitivity
5.2 Transmissible Infectious Agents
5.3 Bleeding Episodes
5.4 Heparin-induced Thrombocytopenia (HIT)
5.5 Low Sodium Diet/Renal Impairment
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

CEPROTIN, Protein C Concentrate (Human), is an anticoagulant indicated for neonates, pediatric and adult patients with severe congenital Protein C deficiency for the prevention and treatment of venous thrombosis and purpura fulminans.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

For intravenous administration only.

2.1 Dose

- Initiate treatment with CEPROTIN under the supervision of a physician experienced in replacement therapy with coagulation factors/inhibitors where monitoring of protein C activity is feasible.
- The dose, administration frequency, and duration of treatment with CEPROTIN depends on the severity of the protein C deficiency, the patient's age, the clinical condition of the patient, and the patient's plasma level of protein C.
- Adjust the dose regimen according to the pharmacokinetic profile for each individual patient. *[See DOSAGE AND ADMINISTRATION: Protein C Activity Monitoring]*.

Table 1 provides the CEPROTIN dosing schedule for acute episodes, short-term prophylaxis and long-term prophylaxis.

Table 1: CEPROTIN Dosing Schedule for Acute Episodes, Short-term Prophylaxis and Long-term Prophylaxis**

	Initial Dose**	**Subsequent 3 Doses****	**Maintenance Dose****
Acute Episode / Short-term Prophylaxis*****	100-120 IU/kg	60 - 80 IU/kg Q 6 hours	45 - 60 IU/kg Q 6 or 12 hours
Long-term Prophylaxis	NA	NA	45 - 60 IU/kg Q 12 hours

***Dosing is based upon a clinical trial of 15 patients.
****Adjust the dose according to the pharmacokinetic profile for each individual patient.
*****Continue CEPROTIN until desired anticoagulation is achieved.
NA = Not applicable; Q = every.

- Determine protein C recovery and half-life with an initial dose of 100-120 IU/kg in patients receiving treatment for acute episodes and short-term prophylaxis.
- Adjust the dose to maintain a target peak protein C activity of 100 %.
- Continue the patient on the same dose after resolution of the acute episode to maintain trough protein C activity level above 25% for the duration of treatment.
- Patients receiving prophylactic administration of CEPROTIN may warrant higher peak protein C activity levels in situations of an increased risk of thrombosis (such as infection, trauma, or surgical intervention). Therefore it is recommended to maintain trough protein C activity levels above 25%.
- These dosing guidelines are also recommended for neonatal and pediatric patients [*See USE IN SPECIFIC POPULATIONS: Pediatric Use (8.4) and CLINICAL PHARMACOLOGY: Pharmacokinetics (12.3)].*

Protein C Activity Monitoring

- Determine the patient's protein C plasma level before and during treatment with CEPROTIN by measuring protein C activity using a chromogenic assay.Certain clinical conditions, such as acute thrombosis, purpura fulminans, and skin necrosis, may shorten the half-life of CEPROTIN. See *CLINICAL PHARMACOLOGY: Pharmacokinetics (12.3).* In case of an acute thrombotic event, immediately measure protein C activity before the next injection until the patient is stable and monitor the protein C levels to maintain the trough protein C level above 25%.
- Patients treated during the acute phase of their disease may display much lower increases in protein C activity. In addition to protein C activity measurement, check the coagulation parameters also;however, data were insufficient to establish correlation between protein C activity levels and coagulation parameters in clinical trials.

Initiation of Vitamin K Antagonists

- In patients starting treatment with oral anticoagulants belonging to the class of vitamin K antagonists, a transient hypercoagulable state may arise before the desired anticoagulant effect becomes apparent. This transient effect may be because protein C, a vitamin K-dependent plasma protein, has a shorter half-life than most of the vitamin K-dependent proteins (i.e., Factor II, IX, and X).
- In the initial phase of treatment, the protein C activity is more rapidly suppressed than that of the procoagulant factors. For this reason, if the patient switched to oral anticoagulants, they must continue protein C replacement until stable anticoagulation is obtained. Although warfarin-induced skin necrosis can occur in any patient during the initiation of treatment with oral anticoagulant therapy, individuals with severe congenital protein C deficiency are particularly at risk.
- During the initiation of oral anticoagulant therapy, it is advisable to start with a low dose of the anticoagulant and adjust this incrementally, rather than use a standard loading dose of the anticoagulant.

2.2 Preparation

Reconstitution: Use Aseptic Technique

1. Bring the CEPROTIN (powder) and Sterile Water for Injection, USP (diluent) to room temperature.
2. Remove caps from the CEPROTIN and diluent vials.
3. Cleanse stoppers with germicidal solution, and allow them to dry before use.
4. Remove protective covering from one end of the double-ended transfer needle and insert the exposed needle through the center of the diluent vial stopper.
5. Remove protective covering from the other end of the double-ended transfer needle. Invert diluent vial over the upright CEPROTIN vial; then rapidly insert the free end of the needle through the CEPROTIN vial stopper at its center. The vacuum in the vial will draw in the diluent. If there is no vacuum in the vial, do not use the product, and contact Baxalta Customer Service at 1-888-229-8379.
6. Disconnect the two vials by removing the needle from the diluent vial stopper. Then, remove the transfer needle from the CEPROTIN vial. Gently swirl the vial until all powder is dissolved. Be sure that CEPROTIN is completely dissolved; otherwise, active materials will be removed by the filter needle.

2.3 Administration

Administration: Use Aseptic Technique

Visually inspect CEPROTIN for particulate matter and discoloration before administration.

After reconstitution, the solution should be colorless to slightly yellowish and clear to slightly opalescent, and free of visible particles. Do not use the solution if it does not meet these criteria. Administer CEPROTIN at room temperature not more than 3 hours after reconstitution.

1. Attach the filter needle to a sterile, disposable syringe and draw back the plunger to admit air into the syringe.
2. Insert the filter needle into the vial of reconstituted CEPROTIN.
3. Inject air into the vial and then withdraw the reconstituted CEPROTIN into the syringe.
4. Remove and discard the filter needle in a hard-walled Sharps container for proper disposal. Use filter needles to filter the contents of a single vial of CEPROTIN only.
5. Attach a suitable needle or infusion set with winged adapter, and inject intravenously as instructed below under Administration by infusion.

Record the name and batch number of the product every time CEPROTIN is administered to a patient.

Administration by Infusion

Administer CEPROTIN at a maximum injection rate of 2 mL per minute except for children with a bodyweight of < 10 kg, where the injection rate should not exceed a rate of 0.2 mL/kg/minute.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

CEPROTIN is available in single-dose vials that contain nominally 500 (blue color bar) or 1000 (green color bar) International Units (IU) human protein C and is reconstituted with 5 mL and 10 mL of Sterile Water for Injection respectively, to provide a single dose of human Protein C at a concentration of 100 IU/mL.

CEPROTIN, when reconstituted with the appropriate volume of diluent, contains the following excipients: 8 mg/mL human albumin, 4.4 mg/mL trisodium citrate dihydrate, and 8.8 mg/mL sodium chloride.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity

CEPROTIN may contain traces of mouse protein and/or heparin as a result of the manufacturing process. Allergic reactions to mouse protein and/or heparin cannot be ruled out. If symptoms of hypersensitivity/allergic reaction occur, discontinue the injection/infusion. In case of anaphylactic shock, the current medical standards for treatment are to be observed.

5.2 Transmissible Infectious Agents

Because CEPROTIN is made from human plasma, it may carry a risk of transmitting infectious agents, e.g., viruses, the variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) agent, and theoretically, the Creutzfeldt-Jakob disease agent.

All infections suspected by a physician to have been possibly transmitted by this product should be reported by the physician or other healthcare provider to Baxalta US Inc., at 1-888-229-8379. Discuss the risks and benefits of this product with your patient.

5.3 Bleeding Episodes

Several bleeding episodes have been observed in clinical studies. Concurrent anticoagulant medication may have been responsible for these bleeding episodes. However, it cannot be

completely ruled out that the administration of CEPROTIN further contributed to these bleeding events.

Simultaneous administration of CEPROTIN and tissue plasminogen activator (tPA) may further increase the risk of bleeding from tPA.

5.4 Heparin-induced Thrombocytopenia (HIT)

CEPROTIN contains trace amounts of heparin which may lead to Heparin-induced Thrombocytopenia, which can be associated with a rapid decrease of the number of thrombocytes. Identifying HIT is complicated because these symptoms may already be present in acute phase patients with severe congenital protein C deficiency. Determine the platelet count immediately and consider discontinuation of CEPROTIN.

5.5 Low Sodium Diet/Renal Impairment

Inform patients on a low sodium diet that the quantity of sodium in the maximum daily dose of CEPROTIN exceeds 200 mg. Monitor patients with renal impairment closely for sodium overload.

6 ADVERSE REACTIONS

The common adverse reactions related to CEPROTIN treatment observed were the following hypersensitivity or allergic reactions: lightheadedness and itching and rash.

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in one clinical trial of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety profile of CEPROTIN was based on 121 patients from clinical studies and compassionate use in severe congenital Protein C deficiency. Duration of exposure ranged from 1 day to 8 years. One patient experienced hypersensitivity/allergic reactions (itching and rash) and lightheadedness which were determined by the investigator to be related to CEPROTIN.

No inhibiting antibodies to CEPROTIN have been observed in clinical studies. However, the potential for developing antibodies cannot be ruled out.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of CEPROTIN. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Psychiatric Disorders: Restlessness
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: Hyperhydrosis
General Disorders and Administration Site Conditions: Injection Site Reaction

7 DRUG INTERACTIONS

No formal drug interaction studies have been conducted.

[See WARNINGS AND PRECAUTIONS: Bleeding Episodes (5.3)] for information regarding simultaneous administration of CEPROTIN and tissue plasminogen activator (tPA).

[See DOSAGE AND ADMINISTRATION: Dose (2.1) Initiation of Vitamin K Antagonists].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

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

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

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

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of CEPROTIN in human milk, the effect on the breastfed infant, or the effects on milk production. CEPROTIN has not been studied for use in nursing mothers.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for CEPROTIN and any potential adverse effects on the breastfed child from CEPROTIN or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

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

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of CEPROTIN did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects.

11 DESCRIPTION

CEPROTIN [Protein C Concentrate (Human)] is manufactured from human plasma purified by a combination of filtration and chromatographic procedures, including a column of immobilized mouse monoclonal antibodies on gel beads *[See WARNINGS AND PRECAUTIONS: Transmissible Infectious Agents (5.2)].*

The manufacturing process for CEPROTIN includes processing steps designed to reduce the risk of viral transmission. The capacity of the manufacturing process to remove and/or inactivate enveloped and non-enveloped viruses has been validated by laboratory spiking studies on a scaled down process model, using the following enveloped and non-enveloped viruses: Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1), Bovine Viral Diarrhea Virus (BVDV), Tick-Borne Encephalitis Virus (TBEV), Pseudorabies Virus (PRV), Hepatitis A Virus (HAV) and Mice Minute Virus (MMV). Virus reduction steps consist of detergent treatment (Polysorbate 80, P80), heat inactivation (Vapor Heating) and immunoaffinity chromatography (IAX).

Virus clearance studies for CEPROTIN have demonstrated that the process provides for a robust overall virus clearance capacity. A summary of log_{10} virus reduction factors per virus and manufacturing step is presented in Table 2.

Table 2: Summary of Mean Log10 Virus Reduction Factors for the CEPROTIN Manufacturing Process

Manufacturing Step	HIV-1	HCV Model Viruses		PRV	HAV	MMV
		BVDV	TBEV			
P80 Treatment	>5.1	>4.7	n.d.	2.5*	>3.8*	1.4*
IAX	3.9	2.9	3.8	4.0	0.9	3.5
Vapor Heating	4.6	>5.9	n.d.	5.9	>4.2	1.2

*Coupled with IEX. I

Abbreviations: IEX, Ion Exchange Chromatography; IAX, Immunoaffinity Chromatography; HIV-1, Human Immunodeficiency Virus Type I; TBEV, Tick-Borne Encephalitis Virus (model for hepatitis C virus [HCV]); BVDV, Bovine Viral Diarrhea Virus (model virus for HCV and other small, enveloped RNA viruses); PRV, Pseudorabies Virus (model virus for enveloped DNA viruses, e.g. HBV, Hepatitis B Virus); HAV, Hepatitis A Virus; MMV, Mice Minute Virus (model for Human Parvovirus B19 and for non enveloped viruses); n.d., not done.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Protein C is the precursor of a vitamin K-dependent anticoagulant glycoprotein (serine protease) that is synthesized in the liver *[See DOSAGE AND ADMINISTRATION: Dose (2.1) Initiation of Vitamin K Antagonists]*. It is converted by the thrombin/thrombomodulin-complex on the endothelial cell surface to activated Protein C (APC). APC is a serine protease with potent anticoagulant effects, especially in the presence of its cofactor protein S. APC exerts its effect by the inactivation of the activated forms of factors V and VIII, which leads to a decrease in thrombin formation. APC has also been shown to have profibrinolytic effects.

The Protein C pathway provides a natural mechanism for control of the coagulation system and prevention of excessive procoagulant responses to activating stimuli. A complete absence of protein C is not compatible with life. A severe deficiency of this anticoagulant protein causes a defect in the control mechanism and leads to unchecked coagulation activation, resulting in thrombin generation and intravascular clot formation with thrombosis.

12.2 Pharmacodynamics

In clinical studies, the intravenous administration of CEPROTIN demonstrated a temporary increase, within approximately half an hour of administration, in plasma levels of APC. Replacement of protein C in protein C-deficient patients is expected to control or, if given prophylactically, to prevent thrombotic complications.

12.3 Pharmacokinetics

Table 3 provides pharmacokinetic results for asymptomatic and symptomatic subjects with protein C deficiency.

Table 3: Pharmacokinetics of CEPROTIN in Subjects with Severe Congenital Protein C Deficiency

PK parameter	N	Median	95% CI for median	Min	Max
C_{max} [IU/dL]	21	110	106 to 127	40	141
T_{max} [h]	21	0.50	0.50 to 1.05	0.17	1.33
Incremental recovery [(IU/dL)/(IU/kg)]	21	1.42	1.32 to 1.59	0.50	1.76
Initial half-life [h]	21	7.8	5.4 to 9.3	3.0	36.1
Terminal half-life [h]	21	9.9	7.0 to 12.4	4.4	15.8
Half-life by the non-compartmental approach [h]	21	9.8	7.1 to 11.6	4.9	14.7
$AUC_{0\text{-Infinity}}$ [IU*h/dL]	21	1500	1289 to 1897	344	2437
MRT [h]	21	14.1	10.3 to 16.7	7.1	21.3
Clearance [dL/kg/h]	21	0.0533	0.0428 to 0.0792	0.0328	0.2324
Volume of distribution at steady state [dL/kg]	21	0.74	0.70 to 0.89	0.44	1.65

C_{max} = Maximum concentration after infusion; T_{max} = Time at maximum concentration; $AUC_{0\text{-Infinity}}$ = Area under the curve from 0 to infinity; MRT = Mean residence time; and Incremental recovery = Maximum increase in Protein C concentration following infusion divided by dose

The protein C plasma activity was measured by chromogenic and/or clotting assay. The maximum plasma concentrations (C_{max}) and area under the plasma concentration-time curve (AUC) appeared to increase dose-linearly between 40 and 80 IU/kg. The median incremental recovery was 1.42 [(IU/dL)/(IU/kg)] after intravenous administration of CEPROTIN. The median half-lives, based on non-compartmental method, ranged from 4.9 to 14.7 hours, with a median of 9.8 hours. In patients with acute thrombosis, both the increase in protein C plasma levels as well as half-life may be considerably reduced. No formal study or analysis has been performed to evaluate the effect of covariates such as race and gender on the pharmacokinetics of CEPROTIN.

The pharmacokinetic profile in pediatric patients has not been formally assessed. Limited data suggest that the pharmacokinetics of CEPROTIN may be different between very young children and adults. The systemic exposure (C_{max} and AUC) may be considerably reduced due to a faster clearance, a larger volume of distribution, and/or a shorter half-life of protein C in very young children than in older subjects. Consider this fact when a dosing regimen for children is determined. Doses should be individualized based upon protein C activity levels *[See DOSAGE AND ADMINISTRATION: Dose (2.1) Protein C Activity Monitoring]*.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Protein C contained in CEPROTIN is a normal constituent of human plasma and acts like endogenous protein C. Studies in heterologous species to evaluate carcinogenicity, reproductive toxicology and developmental toxicology have not been performed.

CEPROTIN has not demonstrated mutagenic potential in the *Salmonella Thyphimurium* reverse mutation assay (Ames test).

13.2 Animal toxicology and/or Pharmacology

Safety Pharmacology:
Cardio-respiratory studies performed in dogs evaluating mean arterial pressure, cardiac output, systemic vascular resistance, heart rate, QT interval changes, pulmonary artery pressure, respiratory rate and respiratory minute volume demonstrated no adverse effects at a maximum dose of 500 IU/kg. Anaphylactoid reactions as determined by measurement of bronchospastic activity in guinea pigs demonstrated no adverse effects at the maximum dose of 300 IU/kg. Thrombogenic potential was evaluated in rabbits using the Wessler stasis model and demonstrated no adverse effects at 200 IU/kg. Overall, safety pharmacology studies evaluating cardio-respiratory function, acute dose anaphylactoid potential and thrombogenicity demonstrated no adverse effects in a range of doses from 1.6 to 4.2 times the maximum single human dosage per kilogram body weight.

Acute Dose Toxicity:
Toxicity testing in rats and mice following single dosing of 2000 IU/kg or 1500 IU/kg, respectively, demonstrated no adverse clinical effects or gross pathology at 14 days post dosing.

Repeated Dose Toxicity:
Studies were not conducted to evaluate repeated-dose toxicity in animals. Prior experience with CEPROTIN has suggested immunogenic response in heterologous species following repeated dosing of this human derived protein. Thus, the long-term toxicity potential of CEPROTIN following repeated dosing in animals is unknown.

Local Tolerance Testing:
Investigation of route of injection tolerance demonstrated that CEPROTIN did not result in any local reactions after intravenous, intra-arterial injections of 500 IU/kg (5 mL) and paravenous injections of 100 IU/kg (1 mL) in rabbits.

Citrate Toxicity:
CEPROTIN contains 4.4 mg of Trisodium Citrate Dihydrate (TCD) per mL of reconstituted product. Studies in mice evaluating 1000 IU vials reconstituted with 10 mL vehicle followed by dosing at 30 mL/kg (132 mg/kg TCD) and 60 mL/kg (264 mg/kg TCD) resulted in signs of citrate toxicity (dyspnea, slowed movement, hemoperitoneum, lung and thymus hemorrhage and renal pelvis dilation).

14 CLINICAL STUDIES

In a multi-center, open-label, non-randomized study in 3 parts, the safety and efficacy of CEPROTIN was evaluated in subjects with severe congenital protein C deficiency for the (on-demand) treatment of acute thrombotic episodes, such as purpura fulminans (PF), warfarin-induced skin necrosis (WISN) and other thromboembolic events, and for short-term or long-term prophylaxis. Eighteen subjects (9 male and 9 female), ages ranging from 0 (newborn) to 25.7 years participated in this study.

The clinical endpoint of the study was to assess whether episodes of PF and/or other thromboembolic events were treated effectively, effectively with complications, or not treated effectively. Table 4 provides a comparison of the primary efficacy ratings of PF from the study to the historical controls. Inadequate data is available for treatment of WISN.

Table 4: Comparison of Primary Efficacy Ratings of Episodes of Purpura Fulminans in the Protein C Concentrate (Human) Study of Historical Controls

		Protein C Concentrate (Human)		Historical Controls	
Episode Type	Primary Efficacy Rating	N	%	N	%
Purpura Fulminans	Effective	17	94.4	11	52.4
	Effective with Complication	1	5.6	7	33.3
	Not Effective	0	0.0	3	14.3
	Total	18	100	21	100

Of 18 episodes of PF (6 severe, 11 moderate, 1 mild) treated with CEPROTIN for the primary efficacy rating, 17 (94.4%) were rated as effective, and 1 (5.6%) was rated as effective with complications; none (0%) were rated not effective. When compared with the efficacy ratings for 21 episodes of PF (historical control group), subjects with severe congenital protein C deficiency were more effectively treated with CEPROTIN than those treated with modalities such as fresh frozen plasma or conventional anticoagulants.

Table 5 provides a summary of the secondary treatment ratings for treatment of skin lesions and other thrombotic episodes from part one of the study.

Table 5: Summary of Secondary Treatment Ratings for Treatment of Skin Lesions and Other Thrombotic Episodes - Protein C Concentrate (Human) Study Part 1

	Purpura Fulminans Skin Necrosis								Other Thrombotic Events		Total	
	Mild		Moderate		Severe		Total		Total			
Rating Category	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Excellent	1	5.6	7	38.9	5	27.8	13	72.2	4	80.0	17	73.9
Good	0	0.0	4	22.2	0	0.0	4	22.2	1	20.0	5	21.7
Fair	0	0.0	0	0.0	1	5.6	1	5.6	0	0	1	4.3
Total	1	5.6	11	61.1	6	33.3	18	100.0	5	100.0	23	100.0

N = Number of episodes

In a secondary efficacy rating, 13 (72.2%) of the 18 episodes of PF treated with CEPROTIN were rated as excellent, 4 (22.2%) were rated as good, and 1 (5.6%) episode of severe PF was rated as fair; all were rated as effective. Four (80%) of the 5 episodes of venous thrombosis had treatment ratings of excellent, while 1 (20%) was rated as good.

CEPROTIN was also demonstrated to be effective in reducing the size and number of skin lesions. Non-necrotic skin lesions healed over a maximum 12-day (median 4-day) period and necrotic skin lesions healed over a maximum 52-day (median 11-day) period of CEPROTIN treatment, as shown in Table 6.

Table 6: Number of Days to Complete Healing of Skin Lesions in the Protein C Concentrate (Human) Study

Lesion Type	Number of Episodes (Number of Subjects)	Mean	Median	Minimum	Maximum
Non-necrotic	16 (9 subjects)	4.6	4.0	1	12
Necrotic	7 (5 subjects)	21.1	11.0	5	52

Changes in the extent of venous thrombus were also measured for the 5 thromboembolic episodes. CEPROTIN prevented an increase in the extent of thrombus during 4 (80%) of the thromboembolic episodes by Day 3 of treatment, and 1 (20%) episode by Day 5 of treatment.

All seven of the short-term prophylaxis treatments with CEPROTIN were free of complications of PF or thromboembolic events, as shown in Table 7.

Table 7: Summary of Complications During Short Term Prophylaxis in the Protein C Concentrate (Human) Study

Reason for Treatment	Number of Treatments	Presentation of Purpura Fulminans During Treatment Episodes		Thromboembolic Complications During Treatment Episode		Number of Treatments Free of Complications	
		N	%	N	%	N	%
Anticoagulation Therapy	3	0	0.0	0	0.0	3	100.0
Surgical Procedure	4	0	0.0	0	0.0	4	100.0
Total	7	0	0.0	0	0.0	7	100.0

No episodes of PF occurred in four subjects ranging from 42 to 338 days of long-term prophylactic treatment with CEPROTIN, as shown in Table 8. When not on prophylactic treatment and receiving CEPROTIN on-demand, the same four subjects experienced a total of 13 (median of 3) episodes of PF over a range of 19 to 323 days. The time to first episode of PF after exiting from long-term prophylaxis treatment ranged from 12 to 32 days for these four subjects.

Table 8: Number and Rate of Episodes of Skin Lesions or Thrombosis for Four Subjects Who Received Long-Term Prophylactic Treatment and Were Treated On-Demand in the Protein C Concentrate (Human) Study

Summary Statistic	Long-Term Prophylactic Treatment			While On-Demand[a]			Time to First Episode After Existing Long Term Prophylaxis
	Number of Episodes per Subject	Number of Days Receiving Prophylactic Treatment	Monthly Rate of Episodes	Number of Episodes per Subject	Number of Days Not Receiving Study Drug	Monthly Rate of Episodes	
Mean	0	229	0.0	3.3	165	1.91	23.3
Median	0	268	0.0	3.0	159	0.49	24.5
Minimum	0	42	0.0	1.0	19	0.25	12.0
Maximum	0	338	0.0	6.0	323	6.40	32.0

[a] Total number of episodes while subjects were On-Demand was 13

Retrospective Analysis

A retrospective study to capture dosing information and treatment outcome data in subjects with severe congenital protein C deficiency who were treated with CEPROTIN under an emergency use IND was also conducted. Eleven subjects (6 male and 5 female), ages ranging from 2.1 to 23.8 years participated in this study.

There were 28 acute episodes of PF/WISN and vascular thrombus reported in which time to resolution ranged from 0 to 46 days. The treatment outcome for these episodes was rated effective in all cases except one.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

CEPROTIN, Protein C Concentrate (Human), is supplied as a sterile, white or cream colored, lyophilized powder for IV injection. It has a pH between 6.7 and 7.3 and an osmolality not lower than 240 mosmol/kg. One International Unit (IU) of protein C corresponds to the amidolytically measured activity of protein C in 1 mL of normal plasma. The potency (IU) is determined using a chromogenic substrate method referenced against the World Health Organization (WHO) International Standard (86/622).

CEPROTIN is available in single-dose vials that contain the following nominal product strengths:

BLUE BAR: 500 IU per vial: (NDC: 0944-4177-05)
GREEN BAR: 1000 IU per vial: (NDC: 0944-4179-10)

Actual potency is printed on the vial label.

One package of CEPROTIN contains one glass vial of CEPROTIN powder, one glass vial of Sterile Water for Injection, USP, one transfer needle, one filter needle, one full prescribing physician insert and one patient package insert.

CEPROTIN, packaged for sale, is stable for 3-years when stored refrigerated at 2°C–8°C (36°F-46°F). Do not freeze in order to prevent damage to the diluent vial. Store the vial in the original carton to protect it from light. The reconstituted solution should be used within 3 hours of reconstitution. Do not use beyond the expiration date on the CEPROTIN vial.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use).

Inform patients of the following:

- Early signs of hypersensitivity reactions include hives, generalized urticaria, tightness of the chest, wheezing, hypotension and anaphylaxis. The risk of an allergic type hypersensitivity reaction cannot be excluded *[See WARNING AND PRECAUTIONS: Hypersensitivity (5.1)].* CEPROTIN may contain traces of mouse protein or heparin as a result of the manufacturing process. Allergic reactions to mouse protein or heparin cannot be ruled out. Immediately discontinue the injection/infusion and inform their physician as soon as possible if symptoms of hypersensitivity/allergic reaction occur.

Baxalta US Inc.
Lexington, MA 02421 USA
US License No. 2020

CEP367

BAXALTA® and CEPROTIN® are trademarks of Baxalta Incorporated, a wholly-owned, indirect subsidiary of Shire plc.
SHIRE and the Shire Logo are trademarks or registered trademarks of Shire Pharmaceutical Holdings Ireland Limited or its affiliates.

PATIENT INFORMATION

CEPROTIN [Protein C Concentrate (Human)]
Pronounced: see PRO ten

Please read this leaflet carefully before using CEPROTIN [Protein C Concentrate (Human)]. This leaflet is based on the information provided to your doctor and is a summary of the important information you need to know about your medicine for your severe congenital Protein C deficiency. This leaflet does not take the place of talking with your doctor and does not contain all of the information available about CEPROTIN.

Use this leaflet only after you have received instructions from your doctor. If you have any questions after reading this leaflet, ask your doctor or pharmacist.

1. What is CEPROTIN and what is it used for?

The name of your medicine is CEPROTIN, pronounced “see PRO ten”.

CEPROTIN contains Protein C, a natural protein that is made in the liver and is present in your blood. Protein C is a part of human plasma that regulates the blood clotting (coagulation) system and prevents abnormal clot formation (thrombosis). Plasma is the liquid part of human blood.

CEPROTIN is used to treat patients with Severe Congenital Protein C Deficiency for the prevention and treatment of:

- venous thrombosis (blood clot in the vein), and
- purpura fulminans (blood spots, bruising, and discoloring to skin as a result of clotting of small blood vessels in the skin).

2. How does CEPROTIN work?

CEPROTIN temporarily raises the levels of Protein C in the body. Protein C plays a major role in preventing your body from forming too many blood clots. CEPROTIN is for those patients who either don’t produce enough Protein C or whose Protein C doesn’t work correctly. CEPROTIN allows your body’s blood clotting process to function properly.

3. Who should not use CEPROTIN?

Do not use CEPROTIN unless your doctor confirms that you have severe congenital Protein C deficiency.

Tell your doctor about all your medical conditions.

Allergic to Mouse Protein or Heparin:

If you are known to have allergic-type reactions (rash, hives, itching, tightness of the chest, difficulty breathing, throat tightness, and low blood pressure) to mouse protein or heparin, talk to your doctor before using this product. CEPROTIN contains small amounts of heparin and/or mouse protein as a result of the manufacturing process.

Low Sodium Diet/Kidney Impairment:

Talk with your doctor before using CEPROTIN if you are on a low sodium diet or have problems with your kidney, as the amount of sodium in the maximum daily dose of CEPROTIN exceeds 200 mg.

Pregnancy or Breastfeeding:

Inform your doctor if you are pregnant or breastfeeding. Your doctor will decide if CEPROTIN may be used during pregnancy and/or breastfeeding.

Tell your doctor about all the medicines you are taking, including prescription and nonprescription medicines, vitamins, and herbal supplements. Tell your doctor if you are on a special diet.

4. What is the most important information I need to know about CEPROTIN?

You could have an allergic reaction to CEPROTIN. You should be aware of the early signs of allergic reactions. These include rash, hives, itching, tightness of the chest, difficulty breathing, throat tightness, and low blood pressure. The signs and symptoms of low blood pressure can include a weak pulse, feeling lightheaded or dizzy when you stand, and possibly shortness of breath. If you experience any of these symptoms while being treated with CEPROTIN, stop the treatment and contact your doctor. If you experience a severe allergic reaction, including difficulty breathing and (near) fainting, seek emergency treatment.

You could get an infectious disease since this drug product is made from human plasma. However, there are steps in collecting the plasma and in the making of CEPROTIN to lessen this possibility. For example, blood and plasma donors are screened for certain viral infections. There are also steps in the processing of the plasma that can inactivate or remove viruses.

5. What are the possible side effects of CEPROTIN?

Like all medicines, CEPROTIN can cause side effects, although not everyone gets them.
The common side effects to CEPROTIN observed in clinical trials were hypersensitivity or allergic reactions: lightheadedness itching, and rash.

There have also been individual reports, after the drug was marketed, of restlessness, increased sweating, and injection site reaction.

If you develop any side effects, including any not listed in this leaflet, please contact your doctor.

6. How do I use CEPROTIN?

CEPROTIN is given by intravenous administration (infusion into a vein). It is given to you under the close supervision of your doctor who is experienced in replacement therapy of coagulation factors/inhibitors and where monitoring of protein C activity is possible. Your dosage will vary depending upon your condition, your age, and your body weight. Your doctor may require that you have blood taken to help determine the dose of CEPROTIN that you should get. See the following **Instructions for Use**.

7. How do I store CEPROTIN?

Store CEPROTIN in powder form, without the diluent (Sterile Water for Injection) added. Store CEPROTIN in the refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Store the vial in the original carton to protect it from light. Do not freeze to prevent damage to the diluent vial.

Do not use CEPROTIN beyond the expiration date printed on the CEPROTIN vial.

8. What are the ingredients in CEPROTIN?

Active ingredient: human Protein C

Other ingredients: human albumin, sodium chloride and trisodium citrate dihydrate

9. What does CEPROTIN look like?

CEPROTIN is a white or cream colored powder that is mixed with the water provided in the package (Sterile Water for Injection) before injection. After mixing with the Sterile Water for Injection, the solution is colorless to slightly yellowish and clear to slightly opalescent and free from visible particles.

10. What are the contents of the CEPROTIN package?

CEPROTIN comes in the following strengths:

BLUE BAR: Approximate dosage strength of 500 IU per vial.
GREEN BAR: Approximate dosage strength of 1000 IU per vial.

One package of CEPROTIN contains one vial of CEPROTIN powder, one vial of Sterile Water for Injection (diluent), one double-ended transfer needle, one filter needle, one full prescribing physician insert, and one patient package insert.

11. How can I contact Baxalta for more product information?

Baxalta Customer Service: 1-888-237-7684
Product website: www.ceprotin.com

CEP367

Revised: 8/2021

INSTRUCTIONS FOR USE

CEPROTIN [see-PRO-ten]
Protein C Concentrate (Human)
for intravenous use

This “Instructions for Use” contains information on how to inject CEPROTIN.

IMPORTANT: Contact your doctor if you experience any problems with this procedure. These instructions are intended only as an aid for those patients who have been instructed by their doctor on the proper way to self-infuse the product. **Do not attempt to self-infuse unless you have been taught how by your doctor.**

1. Prepare a clean surface and gather all the materials you will need for the infusion. You will need to gather exam gloves (optional), alcohol swabs (or other suitable solution suggested by your doctor), a winged infusion set, and a tourniquet, as these are not provided with your package of CEPROTIN.
2. Check the expiration date on the CEPROTIN vial. Do not use CEPROTIN after the expiration date.
3. Let the vial of CEPROTIN and the vial of Sterile Water for Injection, USP (diluent) warm up to room temperature.
4. Wash your hands and put on clean exam gloves (optional).
5. Remove caps from the CEPROTIN and diluent vial to expose the centers of the rubber stoppers.
6. Cleanse the stoppers with an alcohol swab (or other suitable solution suggested by your doctor) by rubbing the stoppers firmly for several seconds and allow them to dry.
7. Remove the protective covering from one end of the double-ended transfer needle and insert the exposed needle through the center of the diluent vial stopper.
8. While keeping the needle in the diluent vial, remove the protective covering from the other end of the double-ended transfer needle.
9. Invert the diluent vial over the upright CEPROTIN vial. Then, insert the free end of the needle through the CEPROTIN vial stopper at its center. The vacuum in the vial will draw in the diluent. If there is no vacuum in the CEPROTIN vial, do not use the product. Contact Baxalta Customer Service.
10. Separate the two vials by removing the needle from the diluent vial stopper. Then, remove the transfer needle from the CEPROTIN vial. **Do not attempt to recap the needle and do not dispose it in ordinary household trash.** Place the needle in a hard-walled Sharps container for proper disposal.
11. Gently swirl the CEPROTIN vial until all the powder is completely dissolved. The solution should be colorless to slightly yellowish and free of visible particles. Do not use the solution if you see particles in it. Administer CEPROTIN at room temperature within 3 hours of mixing.
12. Attach the filter needle to a disposable syringe and draw back the plunger to allow air into the syringe. Insert the filter needle into the reconstituted CEPROTIN.
13. Inject air into the vial, and then withdraw the solution into the syringe.
14. Remove and discard the filter needle from the syringe. **Do not attempt to recap the needle and do not dispose it in ordinary household trash.** Place the needle in a hard-walled Sharps container for proper disposal.
15. Attach a winged infusion set, if available, or a suitable needle (not supplied) for the injection.

16. Point the needle up and remove any air bubbles by gently tapping the syringe with your finger and slowly and carefully pushing air out of the syringe.
17. Apply a tourniquet, and prepare the injection site by wiping the skin well with an alcohol swab (or other suitable solution suggested by your doctor).
18. Insert the needle into the vein, and remove the tourniquet. Infuse CEPROTIN. CEPROTIN should be administered at a maximum injection rate of 2 milliliters (mL) per minute except for children with a bodyweight of < 10 kg (22 pounds), where the injection rate should not exceed a rate of 0.2 mL per kilogram per minute.
19. Remove the needle from the vein and apply pressure with sterile gauze to the infusion site for several minutes. **Do not attempt to recap the needle after the infusion, and do not dispose it in ordinary household trash.** Place the needle with the used syringe in a hard-walled Sharps container for proper disposal.
20. Clean up any blood with a freshly prepared mixture of 1 part bleach and 9 parts water, soap, and water, or any household disinfecting solution.

BAXALTA® and CEPROTIN® are trademarks of Baxalta Incorporated, a wholly-owned, indirect subsidiary of Shire plc.
SHIRE and the Shire Logo are trademarks or registered trademarks of Shire Pharmaceutical Holdings Ireland Limited or its affiliates.

Baxalta US Inc.
Lexington, MA 02421 USA
U.S. License No. 2020

CEP367

Revised: 8/2021

Important: Contact your doctor if you have any questions or experience any adverse effects. These instructions are intended as an additional aid only for those patients who have been instructed by their doctor on the proper way to self-infuse CEPROTIN. If you have not been instructed to self-infuse by your doctor, do not attempt to self-infuse.

添付文書における重要項目
本重要項目には、CEPROTIN を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報が含まれているわけではない。CEPROTIN 添付文書完全版を参照すること。

CEPROTIN〔プロテイン C 濃縮製剤（ヒト）〕注射液用凍結乾燥粉末
米国での初回承認：2007 年

－効能・効果－
CEPROTIN〔プロテイン C 濃縮製剤（ヒト）〕は、新生児、小児及び成人の重度先天性プロテイン C 欠乏症患者における静脈血栓症及び電撃性紫斑病の抑制及び治療を適応とする抗凝固薬である。（1 項）

－用法・用量－
投与経路は静脈内投与のみとする。
· プロテイン C 活性のモニタリングが可能な医療機関で、凝固因子／凝固阻害薬の使用に精通している医師の監督下で投与を開始すること。（2.1 項）
· 急性エピソード、短期補充及び長期補充の際の CEPROTIN の投与スケジュールを以下に示す*。

	初回用量**	2～4 回目の用量**	維持用量**
急性エピソード、短期補充***	100～120 IU/kg	60～80 IU/kg 6 時間ごと	45～60 IU/kg 6 又は 12 時間ごと
長期補充	NA	NA	45～60 IU/kg 12 時間ごと

*用量は 15 例の臨床試験成績に基づく。**各患者の薬物動態プロファイルに基づき、用量を適宜調整すること（2.1 項）。***期待する抗凝固状態が達成されるまで、CEPROTIN の投与を継続すること。NA：該当なし

· CEPROTIN の投与速度は、最大で 2 mL/min とする。ただし、体重 10 kg 未満の小児では、0.2 mL/kg/min を超えないこととする。

－剤形及び含量－
青線：約 500 IU／バイアル（3 項）
緑線：約 1000 IU／バイアル（3 項）

－禁忌－
該当なし。（4 項）

－警告及び使用上の注意－
· 過敏症／アレルギー反応があらわれた場合は、CEPROTIN の投与を中止すること。（2.1、5.1、6 項）
· CEPROTIN はヒト血漿を原料としているため、ウイルス、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）及び理論的にはクロイツフェルト・ヤコブ病等の感染因子伝播のリスクがある。（5.2、11 項）
· CEPROTIN と tPA 及び／又は抗凝固薬を同時に投与することで、出血リスクが増大する可能性がある。（5.3 項）
· CEPROTIN はヘパリンを含有する。ヘパリン起因性血小板減少症が疑われた場合は、直ちに血小板数を確認し、投与を中止すること。（5.4 項）
· CEPROTIN は 200 mg 超のナトリウムを含有する。低ナトリウム食を摂取している患者及び／又は腎機能障害を有する患者に説明すること。（5.5 項）

－副作用－
臨床試験で認められた主な副作用は、発疹、そう痒症及び頭部ふらふら感であった。（5.1、6 項）

副作用が疑われる事象は、Baxalta US Inc.（1-800-999-1785）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に報告すること。

患者カウンセリング情報及び FDA 承認済み患者ラベルについては 17 項を参照すること。

2021 年 8 月改訂

添付文書完全版：目次*
1 効能・効果
2 用法・用量
2.1 用量
2.2 調製
2.3 投与
3 剤形及び含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 過敏症
5.2 感染因子伝播
5.3 出血エピソード
5.4 ヘパリン起因性血小板減少症
5.5 低ナトリウム食／腎機能障害
6 副作用
6.1 臨床試験結果
6.2 市販後の使用経験
7 薬物相互作用
8 特定の患者への投与
8.1 妊娠
8.2 授乳婦
8.4 小児
8.5 高齢者
11 組成・性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性
13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害
13.2 非臨床毒性及び／又は非臨床薬理
14 臨床成績
16 包装／保存、及び取り扱い方法
17 患者カウンセリング情報

*添付文書完全版から省略されたセクション及びサブセクションについては記載していない。

添付文書完全版

1 効能・効果

CEPROTIN〔プロテイン C 濃縮製剤（ヒト）〕は、新生児、小児及び成人の重度先天性プロテイン C 欠乏症患者における静脈血栓症及び電撃性紫斑病の抑制及び治療を適応とする抗凝固薬である。

2 用法・用量

投与経路は静脈内投与のみとする。

2.1 用量

- プロテイン C 活性のモニタリングが可能な医療機関で、凝固因子／阻害薬による補充療法に精通している医師の監督下で投与を開始する。
- CEPROTIN の用量、投与頻度及び治療期間は、プロテイン C 欠乏症の重症度、患者の年齢、患者の臨床状態、及び患者の血漿中プロテイン C 濃度に基づいて決定する。
- 投与レジメンは各患者の薬物動態プロファイルに基づき調整する*［「用法・用量：プロテイン C 活性モニタリング」を参照すること］*。

急性エピソード、短期補充及び長期補充の際の CEPROTIN の投与スケジュールを表 1 に示す。

表 1　急性エピソード、短期補充及び長期補充の際の CEPROTIN の投与スケジュール*

	初回用量**	2～4 回目の用量**	維持用量**
急性エピソード、短期補充***	100～120 IU/kg	60～80 IU/kg 6 時間ごと	45～60 IU/kg 6 又は 12 時間ごと
長期補充	NA	NA	45～60 IU/kg 12 時間ごと

*用量は 15 例の臨床試験結果に基づく。
**各患者の薬物動態プロファイルに基づき、用量を適宜調整すること。
***期待する抗凝固状態が達成されるまで、CEPROTIN の投与を継続すること。
NA：該当なし

- 急性エピソードの治療及び短期補充を受けている患者では、初回用量として 100～120 IU/kg を投与し、プロテイン C の回収率及び半減期を測定する。
- プロテイン C 活性の目標ピーク値 100%を維持するように用量を調整する。
- 急性エピソードの消失後も同用量の投与を継続し、治療期間中はプロテイン C 活性のトラフ値を 25%超に維持する。
- CEPROTIN による補充療法を受けている患者では、血栓症のリスクが増大する状況（例：感染症、外傷又は外科処置）下において、より高いプロテイン C 活性のピークが必要になることがある。そのため、プロテイン C 活性のトラフ値を 25%超に維持することが推奨される。
- これらの投与ガイドラインは新生児及び小児においても推奨される*［特定の患者への投与：小児（8.4 項）及び臨床薬理：薬物動態（12.3 項）を参照すること］*。

プロテインC活性モニタリング

- CEPROTINによる治療前及び治療期間中に、合成基質法により患者の血漿中プロテインC濃度を測定すること。急性血栓症、電撃性紫斑病及び皮膚壊死等の特定の臨床状態では、CEPROTINの半減期が短縮する可能性がある。*臨床薬理：薬物動態（12.3項）*を参照すること。急性血栓症がみられた場合は、患者の容態が安定するまで、次回投与の前に速やかにプロテインC活性を測定すること。また、プロテインC活性をモニタリングし、プロテインC活性のトラフ値を25%超に維持すること。
- 急性期治療を受けている患者では、プロテインC活性の上昇が顕著に低い場合がある。プロテインC活性の測定に加え、抗凝固パラメータも確認すること。ただし、臨床試験ではプロテインC活性値と抗凝固パラメータの相関を検証する十分なデータは得られていない。

ビタミンK拮抗薬の開始時

- ビタミンK拮抗薬に属する経口抗凝固薬の投与を開始する患者では、望ましい抗凝固作用があらわれる前に、一過性の過凝固状態となる場合がある。この一時的な作用は、ビタミンK依存性の血漿タンパク質であるプロテインCが、ほとんどのビタミンK依存性のタンパク質（すなわち第II、IX及びX因子）よりも半減期が短いことによる。
- 治療の初期段階では､プロテインC活性が凝固因子よりも速やかに抑制される｡そのため、経口抗凝固薬に切り替える場合は、抗凝固状態が安定するまでプロテインCの補充を継続すること。経口抗凝固薬の開始時にはすべての患者でワルファリン誘発性皮膚壊死が発現する可能性があるが、重度先天性プロテインC欠乏症患者では特にそのリスクが高い。
- 経口抗凝固薬の開始時には、抗凝固薬の標準的な負荷用量で投与するのではなく、低用量から投与を開始し、段階的に調整することが推奨される。

2.2 調製

溶解：無菌操作で行う

1. CEPROTIN（粉末）及び米国薬局方注射用水（溶解液）を室温に戻す。
2. CEPROTIN及び溶解液のバイアルのキャップを外す。
3. ゴム栓を消毒液で消毒し、使用前に乾かしておく。
4. トランスファーニードルの片側の保護キャップを外し、露出した針を溶解液バイアルのゴム栓の中央に挿入する。
5. トランスファーニードルの反対側の保護キャップを外す。CEPROTINバイアルの上で溶解液バイアルを逆さまにし､露出した針を素早くCEPROTINバイアルのゴム栓の中央に挿入する。溶解液は、真空状態のCEPROTINバイアルに注入される。もし注入されなかった場合は製品の使用を中止し､Baxaltaカスタマーサービス（1-888-229-8379）に連絡すること。
6. 溶解液のゴム栓に挿入した針を外し、2本のバイアルを分離する。その後、トランスファーニードルをCEPROTINバイアルから外す。バイアルを優しく回転し、すべての粉末を溶解させる。CEPROTINがすべて溶解したことを確認すること。溶解していない有効成分はフィルターニードルにより除去される。

2.3 投与

投与：無菌操作で行う

投与前に、CEPROTIN の不溶性粒子及び変色がないことを目視により確認すること。

溶解後、溶解液は無色～微黄色で澄明～微乳白光を呈し、目視可能な粒子が残らない。以下の条件に適合しない場合は使用しないこと。溶解後 3 時間以内に室温で CEPROTIN を投与すること。

1. 滅菌済みの使い捨てシリンジにフィルターニードルを取り付け、プランジャーを引き戻してシリンジ内に空気を入れる。
2. CEPROTIN を溶解したバイアルにフィルターニードルを挿入する。
3. バイアルに空気を注入した後、溶解した CEPROTIN をシリンジに吸引する。
4. フィルターニードルを取り外し、注射針廃棄容器に適切に廃棄する。フィルターニードルは、CEPROTIN バイアル 1 バイアルのみのろ過に使用すること。
5. 適切な針又は翼状アダプター付き輸液セットを装着し、下記の投与方法の指示に従って静脈内に注射する。

CEPROTIN を患者に投与するたびに、製品名及びロット番号を記録すること。

投与方法

CEPROTIN の投与速度は、最大で 2 mL/min とすること。ただし、体重 10 kg 未満の小児では、0.2 mL/kg/min を超えないこと。

3 剤形及び含量

CEPROTIN は、1 バイアル中にヒトプロテイン C を 500（青線）又は 1000（緑線）国際単位（IU）を含有し、それぞれ 5 mL 及び 10 mL の注射用水で溶解することで 100 IU/mL となる単回投与用バイアルとして供給される。

適切に溶解した CEPROTIN 溶液には、以下の添加剤が含まれる：ヒト血清アルブミン 8 mg/mL、クエン酸三ナトリウム二水和物 4.4 mg/mL 及び塩化ナトリウム 8.8 mg/mL

4 禁忌

該当なし。

5 警告及び使用上の注意

5.1 過敏症

CEPROTIN は製造の過程でマウスタンパク質及び／又はヘパリンが含まれる可能性がある。マウスタンパク質及び／又はヘパリンに対するアレルギー反応があらわれる可能性を完全には排除できない。もし過敏症／アレルギー反応があらわれた場合は、CEPROTIN の投与を中止すること。アナフィラキシーショックがあらわれた場合は、標準治療を行うこと。

5.2 感染因子伝播

CEPROTIN はヒト血漿を原料としているため、ウイルス、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病

（vCJD）及び理論的にはクロイツフェルト・ヤコブ病等の感染因子伝播のリスクがある。
医師により本剤を介した感染の可能性が疑われるすべての感染は、医師又はその他の医療従事者が Baxalta US Inc.（1-888-229-8379）に報告すること。本剤のリスク及びベネフィットについて患者と話し合うこと。

5.3 出血エピソード

臨床試験では複数の出血エピソードがみられている。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。しかしながら、CEPROTIN の投与が出血事象に更に寄与した可能性を完全には排除できない。
CEPROTIN と組織プラスミノーゲン活性化因子（tPA）を同時に投与することで、出血リスクが増大する可能性がある。

5.4 ヘパリン起因性血小板減少症

CEPROTIN は微量のヘパリンを含有しており、血小板数の急激な減少を伴うヘパリン起因性血小板減少症（HIT）を誘発する可能性がある。これらの症状は急性期の重度先天性プロテイン C 欠乏症患者で既に発現している可能性があり、HIT の診断は困難である。直ちに血小板数を確認し、CEPROTIN の投与中止を検討すること。

5.5 低ナトリウム食／腎機能障害

低ナトリウム食を摂取している患者には、CEPROTIN の 1 日あたりの最大投与量中のナトリウム量が 200 mg を超えることを説明すること。腎機能障害患者では、ナトリウム過負荷について慎重にモニタリングすること。

6 副作用

CEPROTIN 投与と関連する主な副作用は、以下の過敏症又はアレルギー反応であった：頭部ふらふら感、そう痒症及び発疹。

6.1 臨床試験結果

臨床試験は多様な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を、別の薬剤の臨床試験で認められた発現率と直接比較することはできず、臨床現場で認められる発現率を反映していない可能性がある。
CEPROTIN の安全性プロファイルは臨床試験及びコンパッショネートユースに組み入れられた 121 例の重度先天性プロテイン C 欠乏症患者に基づいている。曝露期間は 1 日から 8 年であった。
1 例で過敏症／アレルギー反応（そう痒症及び発疹）並びに頭部ふらふら感がみられ、治験責任医師により CEPROTIN と関連ありと判断された。
臨床試験では CEPROTIN の阻害抗体はみられなかった。しかしながら抗体を発現する可能性は完全には否定できない。

6.2 市販後の使用経験

承認後の CEPROTIN 使用例において以下の副作用が確認されている。これらの副作用は規模不明

の集団から自発的に報告されたものであるため、発現頻度の正確な推定や薬剤曝露との因果関係の確立は必ずしも可能ではない。

精神障害：落ち着きのなさ
皮膚および皮下組織障害：多汗症
一般・全身障害および投与部位の状態：注射部位反応

7 薬物相互作用

正式な薬物相互作用試験は実施していない。
CEPROTIN と組織プラスミノーゲン活性化因子（tPA）の同時投与に関する情報については、*［警告及び使用上の注意：出血エピソード（5.3 項）を参照すること］*。
［用法・用量：用量（2.1 項）ビタミン K 拮抗薬の開始時を参照すること］。

8 特定の患者への投与

8.1 妊娠

リスクの要約

CEPROTIN を妊婦に使用したデータはなく、薬剤に関連するリスクについての情報は得られていない。CEPROTIN の生殖発生毒性試験は実施していない。CEPROTIN を妊婦に投与した場合の胎児への悪影響又は生殖能力に対する影響は不明である。
CEPROTIN の分娩中の使用に関する試験は実施されていない。
米国の一般集団において、臨床的に認められた妊娠における主要な先天性異常、及び流産の推定背景リスクは、薬物曝露に関係なく、それぞれ 2%～4%、及び 15%～20%である。

8.2 授乳婦

リスクの要約

CEPROTIN の乳汁中への移行、哺乳児への影響又は母乳産生への影響に関する情報は得られていない。CEPROTIN の授乳婦における使用に関する試験は実施されていない。
授乳による発達及び健康上のベネフィットに加え、母親の CEPROTIN の臨床的必要性及び哺乳児に対する CEPROTIN 又は母親の基礎疾患による潜在的な有害作用を考慮すること。

8.4 小児

*臨床成績(14 項)*に記載した前向き試験及び後ろ向き試験に新生児及び小児被験者を組み入れた。前向き試験に組み入れられた 18 例のうち、新生児が 1 例、生後 28 日～23 ヵ月が 3 例、2～11 歳が 9 例、12～16 歳が 1 例、16 歳超が 4 例であった。後ろ向き試験に組み入れられた 11 例のうち、2～11 歳が 9 例、16 歳超が 2 例であった*［臨床試験（14 項）を参照すること］*。

8.5 高齢者

CEPROTIN の臨床試験では、高齢者がより若い患者と異なる反応を示すかを結論づけられるほど、十分な人数の 65 歳以上の被験者を組み入れていない。

11 組成・性状

CEPROTIN〔プロテインC濃縮製剤（ヒト）〕は、ゲルビーズ上に固定化したマウスモノクローナル抗体のカラムを含めたろ過とクロマトグラフィーにより精製したヒト血漿から製造される*［警告及び使用上の注意：感染因子伝播（5.2項）を参照すること］*。

CEPROTINの製造工程には、ウイルス伝播のリスクを低減する工程が含まれる。製造工程のエンベロープウイルス及びノンエンベロープウイルスの除去及び／又は不活化能力は、実験施設でスケールダウンした製造工程を用いてバリデートした。実験に用いたエンベロープウイルス及びノンエンベロープウイルスは以下のとおり：ヒト免疫不全ウイルス1型（HIV-1）、ウシウイルス性下痢ウイルス（BVDV）、ダニ媒介性脳炎ウイルス（TBEV）、仮性狂犬病ウイルス（PRV）、A型肝炎ウイルス（HAV）及びマウス微小ウイルス（MMV）。ウイルス不活化工程は、界面活性剤処理（ポリソルベート80、P80）、熱不活化（蒸気加熱）及びイムノアフィニティークロマトグラフィー（IAX）から構成される。

CEPROTINのウイルス除去試験では、これらの工程により全体的なウイルス除去能が頑健であることが示されている。ウイルス及び製造工程あたりの$\log_{10}$ウイルスクリアランス指数の要約を表2に示す。

表2　CEPROTINの製造工程におけるLog_{10}ウイルスクリアランス指数の平均値の要約

製造工程	HIV-1	HCVモデルウイルス		PRV	HAV	MMV
		BVDV	TBEV			
P80投与	>5.1	>4.7	n.d.	2.5*	>3.8*	1.4*
IAX	3.9	2.9	3.8	4.0	0.9	3.5
蒸気加熱	4.6	>5.9	n.d.	5.9	>4.2	1.2

*IEXと併用する。

略語：IEX：イオン交換クロマトグラフィー、IAX：イムノアフィニティークロマトグラフィー、HIV-1：ヒト免疫不全ウイルス1型、TBEV：ダニ媒介性脳炎ウイルス〔C型肝炎ウイルス（HCV）モデル〕、BVDV：ウシウイルス性下痢ウイルス（HCV及びエンベロープを持つ他の小型RNAウイルスのモデルウイルス）、PRV：仮性狂犬病ウイルス〔エンベロープを持つDNAウイルス（例：HBV、B型肝炎ウイルス）のモデルウイルス〕、HAV：A型肝炎ウイルス、MMV：マウス微小ウイルス（ヒトパルボウイルスB19及びエンベロープを持たないウイルスのモデルウイルス）、n.d.：実施せず。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

プロテインCは、肝臓で合成されるビタミンK依存性の抗凝固糖タンパク質（セリンプロテアーゼ）の前駆体である*［用法・用量:ビタミンK拮抗薬の開始時（2.1項）を参照すること］*。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プロテインC（APC）に変換される。APCは、特にその補因子であるプロテインSの存在下で、強力な抗凝固作用を有するセリンプロテアーゼである。APCは活性型第V因子及び第VIII因子を不活性化することにより効果を発揮し、トロンビン生成を低下させる。APCには線維素溶解促進作用もあることが示されている。プロテインC経路は、凝固系を制御し活性化刺激に対する過剰な凝固促進反応を抑制するための自然なメカニズムを提供する。プロテインCが完全に欠如していると、生命を維持できない。この抗凝固タンパク質を重度に欠乏すると、制御機構に欠陥が生じ、凝固活性化を認識できなくなり、トロンビン生成及び血栓を伴う血管内凝固の形成を引き起こす。

12.2 薬力学

臨床試験では、CEPROTIN の静脈内投与により、投与後約 30 分以内に APC の血漿中濃度が一時的に上昇することが示された。プロテイン C 欠乏症患者にプロテイン C を補充することで、血栓性合併症の制御が期待され、また、予防的に投与することで血栓性合併症を抑制すると期待される。

12.3 薬物動態

無症候性及び症候性のプロテイン C 欠乏症患者における薬物動態の結果を表 3 に示す。

表 3　重度先天性プロテイン C 欠乏症患者における CEPROTIN の薬物動態

PK パラメータ	N	中央値	中央値の 95% CI	最小値	最大値
C_{max}［IU/dL］	21	110	106, 127	40	141
T_{max}［h］	21	0.50	0.50, 1.05	0.17	1.33
増分回収率［(IU/dL)/(IU/kg)］	21	1.42	1.32, 1.59	0.50	1.76
初期半減期［h］	21	7.8	5.4, 9.3	3.0	36.1
消失半減期［h］	21	9.9	7.0, 12.4	4.4	15.8
ノンコンパートメント法による半減期［h］	21	9.8	7.1, 11.6	4.9	14.7
$AUC_{0-\infty}$［IU*h/dL］	21	1500	1289, 1897	344	2437
MRT［h］	21	14.1	10.3, 16.7	7.1	21.3
クリアランス［dL/kg/h］	21	0.0533	0.0428, 0.0792	0.0328	0.2324
定常状態における分布容積［dL/kg］	21	0.74	0.70, 0.89	0.44	1.65

C_{max}：投与後の最高血漿中濃度、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、$AUC_{0-\infty}$：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、MRT：平均滞留時間、増分回収率：投与後のプロテイン C 濃度の最大増加量を用量で割った値

血漿中プロテイン C 活性は、合成基質法及び／又は凝固時間法により測定した。最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）は、40 IU/kg から 80 IU/kg の間で用量に比例して増加すると考えられた。CEPROTIN 静脈内投与後の増分回収率の中央値は 1.42［(IU/dL)/(IU/kg)］であった。ノンコンパートメント法に基づく半減期の中央値は 4.9～14.7 時間であり、中央値は 9.8 時間であった。急性血栓症を発現した患者では、プロテイン C の血漿中濃度の上昇量が顕著に減少するとともに、半減期が顕著に短縮する可能性がある。人種や性別などの共変量が CEPROTIN の薬物動態に及ぼす影響を評価する正式な試験又は解析は実施していない。小児患者における薬物動態プロファイルは正式に評価していない。データは限られているが、CEPROTIN の薬物動態は、低年齢の小児と成人で異なる可能性があることが示唆されている。低年齢の小児では、年長者と比べて、プロテイン C のクリアランスがより速やかで、分布容積がより大きく、及び／又は半減期がより短いため、全身曝露量（C_{max} 及び AUC）が顕著に減少する可能性がある。小児の用法・用量を決定する際には、この事実を考慮すること。用量はプロテイン C 活性に基づいて個別に調整すること*［用法・用量：用量（2.1 項）プロテイン C 活性モニタリングを参照すること］*。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

CEPROTIN に含まれるプロテイン C はヒト血漿の正常成分であり、内因性プロテイン C と同様に作用する。異種動物種を用いたがん原性試験、生殖発生毒性試験は実施していない。
CEPROTIN は、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）において変異原性を示さなかった。

13.2 非臨床毒性及び／又は非臨床薬理

安全性薬理：
イヌで平均動脈圧、心拍出量、全身血管抵抗、心拍数、QT 間隔の変化、肺動脈圧、呼吸数及び分時換気量を評価した心肺機能試験において、最高用量の 500 IU/kg で有害作用は認められなかった。モルモットで気管支痙攣を指標としたアナフィラキシー様反応の可能性を評価した結果、最高用量の 300 IU/kg で有害作用は認められなかった。ウサギで Wessler うっ血性血栓症モデルを用いて血栓形成の可能性を評価した結果、200 IU/kg の用量で有害作用は認められなかった。全体として、心肺機能、急性投与時のアナフィラキシー様反応及び血栓形成性を評価した安全性薬理試験において、単回投与時の最高臨床用量の 1.6～4.2 倍の用量範囲で有害作用は認められなかった。

急性投与毒性：
ラット及びマウスにそれぞれ 2000 IU/kg 又は 1500 IU/kg の用量を単回投与して毒性を評価した結果、投与後 14 日目に有害作用及び肉眼的病理検査上の異常は認められなかった。

反復投与毒性：
動物を用いた反復投与毒性試験は実施していない。CEPROTIN の過去の使用経験から、異種動物種においてヒト由来タンパク質の反復投与により免疫原性反応が生じることが示唆されている。したがって、動物に CEPROTIN を反復投与したときの長期毒性の可能性は不明である。

局所刺激性：
投与経路忍容性を検討するため、ウサギに CEPROTIN 500 IU/kg（5 mL）を静脈内及び動脈内投与、並びに 100 IU/kg（1 mL）を静脈周囲投与した結果、いずれの投与方法でも局所組織反応は認められなかった。

クエン酸毒性：
CEPROTIN は、溶解後の製剤 1 mL 中にクエン酸三ナトリウム二水和物（TCD）を 4.4 mg 含む。1000 IU を含有するバイアルに 10 mL の溶媒を加えて再溶解後、30 mL/kg（132 mg/kg TCD）及び 60 mL/kg（264 mg/kg TCD）の用量をマウスに投与した試験において、クエン酸毒性の徴候（呼吸困難、動作緩慢、腹腔内出血、肺及び胸腺出血、腎盂拡張）が認められた。

14 臨床成績

3 パートからなる多施設共同、非盲検、非無作為化試験において、重度先天性プロテイン C 欠乏症患者を対象として、電撃性紫斑病（PF）、ワルファリン誘発性皮膚壊死（WISN）及びその

他の血栓塞栓性事象などの急性血栓性エピソードに対する（オンデマンド）治療、並びに短期又は長期補充の際の CEPROTIN の安全性及び有効性を評価した。18 名の被験者（男性 9 名、女性 9 名）が組み入れられ、年齢の範囲は 0 歳（新生児）～25.7 歳であった。
本試験の臨床評価項目は、PF 及び／又はその他の血栓塞栓性事象のエピソードに対する治療の効果を effective、effective with complication 又は not effective の 3 段階で評価することであった。表 4 に、PF に対する主要有効性評価の本試験とヒストリカルコントロールの比較結果を示した。WISN の治療については十分なデータが得られなかった。

表 4　プロテイン C 濃縮製剤（ヒト）試験における電撃性紫斑病エピソードに対する主要有効性評価のヒストリカルコントロールとの比較

		プロテイン C 濃縮製剤（ヒト）		ヒストリカルコントロール	
エピソードの種類	主要有効性評価	N	%	N	%
電撃性紫斑病	Effective	17	94.4	11	52.4
	Effective with Complication	1	5.6	7	33.3
	Not Effective	0	0.0	3	14.3
	合計	18	100	21	100

CEPROTIN の投与を受けた 18 件の PF（重度 6 件、中等度 11 件、軽度 1 件）が主要有効性評価に含められ、このうち 17 件（94.4%）が effective、1 件（5.6%）が effective with complication と評価され、not effective と評価されたものはなかった（0%）。21 件の PF に対する有効性評価（ヒストリカルコントロール群）と比較すると、重度先天性プロテイン C 欠乏症患者に対する治療効果は、新鮮凍結血漿又は従来の抗凝固薬などの治療法に比べ、CEPROTIN の方がより効果が高かった。
本試験のパート 1 における皮膚病変及びその他の血栓性エピソードに対する副次有効性評価の要約を表 5 に示す。

表 5　皮膚病変及びその他の血栓症エピソードの治療における副次有効性評価の要約－プロテイン C 濃縮製剤（ヒト）試験 Part 1

	電撃性紫斑病皮膚壊死								その他の血栓塞栓性事象		合計	
	軽度		中等度		重度		合計		合計			
評価カテゴリ	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Excellent	1	5.6	7	38.9	5	27.8	13	72.2	4	80.0	17	73.9
Good	0	0.0	4	22.2	0	0.0	4	22.2	1	20.0	5	21.7
Fair	0	0.0	0	0.0	1	5.6	1	5.6	0	0	1	4.3
合計	1	5.6	11	61.1	6	33.3	18	100.0	5	100.0	23	100.0

N=発現件数

副次有効性評価では、CEPROTIN の投与を受けた PF エピソード 18 件のうち、13 件（72.2%）が excellent、4 件（22.2%）が good、重度の PF であった 1 件（5.6%）が fair と評価され、すべ

てのエピソードで有効と判定された。5 件の静脈血栓症のうち、4 件（80%）が excellent、1 件（20%）が good と評価された。

CEPROTIN は、皮膚病変の大きさ及び数の減少にも有効であることが示された。CEPROTIN の投与期間中、非壊死性皮膚病変は最長 12 日間（中央値 4 日間）、壊死性皮膚病変は最長 52 日間（中央値 11 日間）で治癒した（表 6）。

表 6　プロテイン C 濃縮製剤（ヒト）試験にける皮膚病変の完治までの日数

病変の種類	発現件数（発現例数）	平均値	中央値	最小	最大
非壊死性	16（9 例）	4.6	4.0	1	12
壊死性	7（5 例）	21.1	11.0	5	52

5 件の血栓塞栓性エピソードでは、静脈血栓症の範囲の変化も測定した。CEPROTIN の投与により、投与 3 日目までに 4 件（80%）、投与 5 日後までに 1 件（20%）の血栓の範囲の広がりが抑制された。

表 7 に示すように、CEPROTIN による 7 回の短期補充のすべてで PF 又は血栓塞栓性事象はみられなかった。

表 7　プロテイン C 濃縮製剤（ヒト）試験における短期補充中の合併症の要約

治療理由	投与回数	補充中の電撃性紫斑病の発現件数		補充中の血栓塞栓性合併症の発現件数		合併症がみられなかった治療の回数	
		N	%	N	%	N	%
抗凝固療法	3	0	0.0	0	0.0	3	100.0
外科的処置	4	0	0.0	0	0.0	4	100.0
合計	7	0	0.0	0	0.0	7	100.0

表 8 に示すように、42～338 日間にわたり CEPROTIN の長期補充を受けた被験者 4 例では、PF エピソードはみられなかった。補充及びオンデマンド治療を受けていなかった 19～323 日間には、同じ 4 例に合計で 13 件（中央値 3 件）の PF エピソードが発現した。これら 4 例における長期補充の終了から最初の PF エピソード発現までの期間は 12～32 日間であった。

表 8　プロテイン C 濃縮製剤（ヒト）試験において、長期補充及びオンデマンド治療を受けた被験者 4 例での皮膚病変又は血栓症エピソードの発現数及び発現率

要約統計量	長期補充			オンデマンド治療中 [a]			既存の長期補充への切り替えから最初のエピソード発現までの期間
	被験者あたりのエピソード数	補充を受けた日数	1 ヵ月あたりのエピソード発現率	被験者あたりのエピソード数	治験薬が投与されなかった日数	1 ヵ月あたりのエピソード発現率	
平均値	0	229	0.0	3.3	165	1.91	23.3
中央値	0	268	0.0	3.0	159	0.49	24.5
最小値	0	42	0.0	1.0	19	0.25	12.0
最大値	0	338	0.0	6.0	323	6.40	32.0

a. オンデマンド治療中にみられたエピソードは、合計で 13 件であった。

レトロスペクティブ解析

緊急使用下 IND で CEPROTIN による治療を受けた重度先天性プロテイン C 欠乏症患者における投与情報及び治療転帰データを収集するための後ろ向き試験を実施した。組み入れられた被験者は 11 例（男性 6 例、女性 5 例）であり、年齢は 2.1～23.8 歳であった。

PF/WISN 及び血管血栓性の急性エピソードは 28 件報告され、消失までの期間は 0～46 日間であった。これらのエピソードの治療転帰は、1 件を除き有効と評価された。

16 包装／保存、及び取り扱い方法

CEPROTIN、プロテイン C 濃縮製剤（ヒト）は、静脈内注射用に滅菌された白色又は淡黄色の凍結乾燥粉末として供給される。pH は 6.7～7.3 であり、浸透圧は 240 mosmol/kg 以上である。プロテイン C の 1 国際単位（IU）は、正常血漿 1 mL 中のプロテイン C のアミド分解活性として測定される。力価（IU）は、世界保健機関（WHO）国際標準（86/622）に準拠した合成基質法を用いて測定される。

CEPROTIN は以下の表示含量を含有する単回投与用バイアルとして供給される。

青線：500 IU／バイアル：（NDC: 0944-4177-05）

緑線：1000 IU／バイアル：（NDC: 0944-4179-10）

バイアルラベルには実際の力価が印刷されている。

1 つの包装には、CEPROTIN 粉末を含むガラス製バイアル 1 本、米国薬局方注射用水を含むガラス製バイアル 1 本、トランスファーニードル 1 本、フィルターニードル 1 本、処方医師用添付文書完全版 1 枚、患者用添付文書 1 枚が同封される。

販売用に包装された CEPROTIN は、2°C～8°C（36°F～46°F）で冷蔵保存する場合、3 年間安定である。溶解液バイアルの損傷を防ぐため、凍結させないこと。遮光のため、バイアルは外箱に入れて保管すること。溶解後の溶液は、溶解後 3 時間以内に使用すること。CEPROTIN バイアルに記載された使用期限を超えて使用しないこと。

17 患者カウンセリング情報

FDA 承認済みの患者用添付文書（患者向け情報及び使用説明書）を読むよう患者に指導すること。

以下について患者に説明すること:

- 過敏症反応の初期徴候には、蕁麻疹、全身性蕁麻疹、胸部絞扼感、喘鳴、低血圧、アナフィラキシーなどがある。アレルギー型過敏症反応のリスクを除外することはできない*［警告及び使用上の注意：過敏症（5.1 項）を参照すること］*。CEPROTIN には、製造工程において微量のマウスタンパク質又はヘパリンが含まれる可能性がある。マウスタンパク質又はヘパリンに対するアレルギー反応は除外できない。過敏症／アレルギー反応の症状が発現した場合には、直ちに注射／注入を中止し、可能な限り速やかに担当医師に連絡すること。

Baxalta US Inc.

米国マサチューセッツ州レキシントン 02421

米国許可番号 2020

CEP367

BAXALTA®及び CEPROTIN®は、Shire plc 社の間接的な完全子会社である Baxalta Incorporated 社の商標である。
SHIRE 及び Shire ロゴは、Shire Pharmaceutical Holdings Ireland Limited 又はその関連会社の商標又は登録商標である。

患者向け情報

CEPROTIN〔プロテイン C 濃縮製剤（ヒト）〕

発音：see PRO ten

CEPROTIN〔プロテイン C 濃縮製剤（ヒト）〕を使用する前に、このリーフレットをよくお読みください。このリーフレットはあなたの担当医師に提供した情報に基づいており、重度先天性プロテイン C 欠乏症の治療薬について、あなたが知っておくべき重要な情報を要約したものです。このリーフレットは、担当医師との相談に取って代わるものではなく、CEPROTIN について入手可能なすべての情報が記載されているわけでもありません。

このリーフレットは、担当医師から指示を受けた後に使用してください。このリーフレットを読んだ後にわからないことがあれば、担当の医師又は薬剤師にお尋ねください。

1.　CEPROTIN とは何で、何のために使用されますか？

あなたのお薬は CEPROTIN といい、「see PRO ten」と読みます。

CEPROTIN には、肝臓で作られ、血液中に存在する天然のタンパク質であるプロテイン C が含まれています。プロテイン C は、血液凝固（凝固）系を調節し、異常な血栓形成（血栓症）を抑制するヒト血漿の一部です。血漿はヒトの血液の液体部分のことです。

CEPROTIN は、重度先天性プロテイン C 欠乏症患者の以下の抑制及び治療に使用されます。

- 静脈血栓症（静脈内の血栓）、及び
- 電撃性紫斑病（皮膚の小血管に血栓が詰まることで起こる血斑、あざ、皮膚の変色）。

2.　CEPROTIN はどのような働きをしますか？

CEPROTIN は、体内のプロテイン C 濃度を一時的に上昇させます。プロテイン C は、体が過剰な血栓を形成しすぎないようにする重要な役割を果たしています。CEPROTIN は、十分な量のプロテイン C を産生できない又はプロテイン C が正しく機能しない患者のための薬です。

CEPROTIN は、あなたの体の血液凝固プロセスを適切に機能させます。

3.　CEPROTIN を使用するべきでない人は誰ですか？

担当医師が重度先天性プロテイン C 欠乏症であることを確認しない限り、CEPROTIN を使用しないでください。

あなたの病状はすべて医師にお知らせください。

マウスタンパク質又はヘパリンに対するアレルギー：

もし、あなたがマウスタンパク質又はヘパリンに対するアレルギー様反応（発疹、蕁麻疹、かゆみ、胸の圧迫感、呼吸困難、喉の圧迫感、低血圧）を起こすことがわかっている場合には、本剤を使用する前に担当医師に相談してください。CEPROTIN には、製造の過程で少量のヘパリン及び／又はマウスタンパク質が含まれます。

低ナトリウム食／腎機能障害：

低ナトリウム食を摂取している場合又は腎臓に問題がある場合は、CEPROTIN を使用する前に医師に相談してください。CEPROTIN の最大 1 日投与量中には、200 mg 超のナトリウムが含まれます。

妊娠又は授乳：
妊娠中又は授乳中の場合は担当医師にお知らせください。CEPROTIN を妊娠中や授乳中に使用するかどうかは治験担当医師が判断します。
処方薬、市販薬、ビタミン剤、ハーブ系サプリメントを含め、服用しているすべての薬について医師に伝えてください。特別な食事をしている場合は医師に伝えてください。

4. CEPROTIN について知っておくべき最も重要な情報は何ですか？

CEPROTIN に対するアレルギー反応が起こる可能性があります。アレルギー反応の初期徴候に注意してください。症状には、発疹、蕁麻疹、かゆみ、胸の圧迫感、呼吸困難、喉の圧迫感、低血圧などがあります。低血圧の徴候と症状には、脈拍の低下、立ちくらみ、めまい、息切れなどがあります。CEPROTIN の投与中にこれらの症状が現れた場合は、投与を中止して担当医師に連絡してください。呼吸困難や失神寸前の状態になるなど、重度のアレルギー反応が起こった場合は、救急治療を受けてください。
この薬はヒト血漿から作られているため、感染症にかかる可能性があります。しかし、血漿を採取し、CEPROTIN を製造する際に、この可能性を低減するための段階があります。例えば、血液と血漿のドナーは特定のウイルス感染についてスクリーニングを受けます。血漿の処理には、ウイルスを不活化又は除去する工程もあります。

5. CEPROTIN で予想される副作用は何ですか？

すべての薬と同様に、CEPROTIN によって副作用が起こる可能性がありますが、すべての人に起こるわけではありません。
臨床試験で認められた CEPROTIN の主な副作用は、過敏症又はアレルギー反応（頭部ふらふら感、そう痒及び発疹）でした。
市販後においても、落ち着きのなさ、発汗増加、注射部位反応が個別に報告されています。
このリーフレットに記載されていないものを含め、何らかの副作用が現れた場合は、医師に連絡してください。

6. CEPROTIN はどうやって使用すればいいですか？

CEPROTIN は静脈内投与（静脈内注入）します。これは、凝固因子／阻害薬の補充療法の経験のある医師の監督下で、プロテイン C 活性のモニタリングが可能な医療機関において投与されます。投与量はあなたの病状、年齢及び体重によって異なります。CEPROTIN の投与量を決定するために、医師が採血をお願いすることがあります。以下の**使用説明書**を参照してください。

7. CEPROTIN はどうやって保管すればいいですか？

CEPROTIN は溶解液（注射用水）を加えずに粉末のまま保管してください。CEPROTIN は 2°C~8°C（36°F~46°F）の冷蔵庫内で保管してください。遮光のため、バイアルは外箱に入れて保管してください。溶解液バイアルの損傷を防ぐため、凍結してはいけません。
CEPROTIN のバイアルに印刷された使用期限を過ぎた場合は使用しないでください。

8. CEPROTIN の成分は何ですか？

有効成分：ヒトプロテイン C

その他の成分：ヒト血清アルブミン、塩化ナトリウム及びクエン酸三ナトリウム二水和物

9. CEPROTIN はどのようなものですか？

CEPROTIN は白色又は淡黄色の粉末であり、注射前に包装に含まれる水（注射用水）と混合して使用します。注射用水と混合した溶液は、無色～微黄色で、澄明～わずかに微乳白色を呈し、肉眼で確認できる粒子がありません。

10. CEPROTIN の包装に含まれるものは何がありますか？

CEPROTIN には以下の含量があります。

青線：約 500 IU／バイアル

緑線：約 1000 IU／バイアル

1 つの包装には、CEPROTIN 粉末 1 バイアル、注射用水（溶解液）1 バイアル、トランスファーニードル 1 本、フィルターニードル 1 本、処方医師用添付文書完全版 1 部、及び患者用添付文書 1 部が含まれます。

11. その他の製品情報について Baxalta と連絡を取るにはどうすればよいですか？

Baxalta カスタマーサービス：1-888-237-7684

製品情報サイト www.ceprotin.com

CEP367

2021 年 8 月改訂

使用説明書

CEPROTIN［see-PRO-ten］

プロテイン C 濃縮製剤（ヒト）静注用

この「使用説明書」には、CEPROTIN の注射方法に関する情報が記載されています。

重要：注射方法について問題が発生した場合は、医師に連絡してください。以下の説明は、本剤の自己投与の適切な方法を医師から指導された患者様への補助的な情報です。**医師から投与方法を指導されない限り、自己投与しないでください。**

1. 清潔な台を用意し、点滴に必要な資材をすべて用意します。検査用手袋（任意）、アルコール綿（又は医師が指示する他の適切な溶液）、翼付輸液セット、止血帯を用意します。これらは、CEPROTIN のパッケージに含まれていません。
2. CEPROTIN バイアルに記載された使用期限を確認します。使用期限を過ぎた CEPROTIN は使用しないでください。
3. CEPROTIN バイアル及び米国薬局方注射用水（溶解液）のバイアルを室温に戻します。
4. 手を洗い、清潔な検査用手袋（任意）を着用します。
5. CEPROTIN バイアル及び溶解液バイアルからキャップを外し、ゴム栓の中心を露出させます。
6. ゴム栓をアルコール綿（又は医師が指示する他の適切な溶液）で数秒間しっかりと拭いて清潔にし、乾燥させます。
7. トランスファーニードルの一端から保護カバーを取り外し、露出した針を溶解液バイアルのゴム栓の中心に挿入します。
8. トランスファーニードルを溶解液バイアルに挿入した状態で、トランスファーニードルのもう一端の保護カバーを外します。
9. 溶解液バイアルを逆さまにし、CEPROTIN バイアルの上に持ってきます。次に、露出したトランスファーニードルの先端を CEPROTIN バイアルのゴム栓の中心に挿入します。真空の CEPROTIN バイアル内に溶解液が吸引されます。CEPROTIN バイアルが真空状態になっていない場合は、本剤を使用しないでください。Baxalta カスタマーサービスに連絡してください。
10. 溶解液バイアル側のトランスファーニードルを抜き取り、2 本のバイアルを分離します。その後、CEPROTIN バイアルからトランスファーニードルを抜き取ります。**トランスファーニードルを再利用したり、家庭ごみとして捨てたりしないでください。**トランスファーニードルは硬い鋭利物容器に入れ、適切に廃棄します。
11. CEPROTIN バイアルを穏やかに回転させ、粉末を完全に溶解します。溶液は無色～微黄色で目に見える粒子はありません。粒子が認められた溶液は使用しないでください。CEPROTIN は、混和後 3 時間以内に室温で投与します。
12. 使い捨てシリンジにフィルターニードルを取り付け、プランジャーを引き戻してシリンジ内に空気を入れます。溶解した CEPROTIN にフィルターニードルを挿入します。
13. CEPROTIN バイアルに空気を注入した後、溶液をシリンジに吸引します。

14. シリンジからフィルターニードルを取り外し、廃棄します。**フィルターニードルを再利用したり、家庭ごみとして捨てたりしないでください。**フィルターニードルは硬い鋭利物容器に入れ、適切に廃棄します。
15. 可能であれば、翼付輸液セット、又は適切な注射針（同梱されていません）を取り付けます。
16. 注射針を上に向け、指でシリンジを軽くたたき、シリンジから空気をゆっくりと慎重に押し出して、気泡を取り除きます。
17. 止血帯を巻き、注射部位をアルコール綿（又は医師が推奨する他の適切な溶液）でしっかりと拭きます。
18. 針を静脈に刺入し、止血帯を外してから CEPROTIN を投与します。CEPROTIN の投与速度は最大 2 mL/min としてください。ただし、体重 10 kg（22 ポンド）未満の小児では 0.2 mL/kg/min を超えないようにしてください。
19. 静脈から針を抜き、滅菌ガーゼで注入部位を数分間圧迫します。**注射後は注射針を再利用したり、家庭ごみとして捨てたりしないでください。**注射針は硬い鋭利物容器に入れ、適切に廃棄します。
20. 血が付いた場合は、漂白剤と水を 1 対 9 で混ぜた溶液、石鹸、水、又は家庭用消毒液で拭き取ります。

BAXALTA®及び CEPROTIN®は、Shire plc 社の間接的な完全子会社である Baxalta Incorporated 社の商標です。
SHIRE 及び Shire ロゴは、Shire Pharmaceutical Holdings Ireland Limited 又はその関連会社の商標又は登録商標です。

Baxalta US Inc.
米国マサチューセッツ州レキシントン 02421
米国許可番号 2020
CEP367
2021 年 8 月改訂

重要：ご不明な点や副作用がみられた場合は、担当医師にご連絡ください。これらの指示は、CEPROTIN の適切な自己投与方法について医師から指示を受けた患者のみを対象とした補助的な追加資料です。医師から自己投与について指示を受けていない場合は、自己投与を試みないでください。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

CEPROTIN 500 IU powder and solvent for solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Protein C from human plasma purified by mouse monoclonal antibodies. CEPROTIN 500 IU* is prepared as a powder containing nominally 500 IU human protein C per container. The product reconstituted with 5 ml of Sterilised Water for Injections contains approximately 100 IU/ml human protein C.

The potency (IU) is determined using a chromogenic substrate method against the World Health Organisation (WHO) International standard.

*One International Unit (IU) of protein C corresponds to the amidolytically measured activity of protein C in 1 ml of normal plasma.

Excipients with known effect:

This medicinal product contains 22.5 mg sodium per vial.
For the full list of excipients see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Human protein C, powder and solvent for solution for injection.

Lyophilised white or cream coloured powder or friable solid. After reconstitution the solution has a pH of between 6.7 and 7.3 and an osmolality of not lower than 240 mosmol/kg.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

CEPROTIN is indicated for prophylaxis and treatment of purpura fulminans, coumarin-induced skin necrosis and venous thrombotic events in patients with severe congenital protein C deficiency.

4.2 Posology and method of administration

Treatment with CEPROTIN should be initiated under the supervision of a physician experienced in substitution therapy with coagulation factors/inhibitors where monitoring of protein C activity is feasible.

Posology

The dose should be adjusted on the basis of laboratory assessment for each individual case.

Treatment of acute episodes and short-term prophylaxis (including invasive procedures)

A protein C activity of 100 % (1 IU/ml) should be achieved initially and the activity should be maintained above 25 % for the duration of the treatment.

An initial dose of 60 to 80 IU/kg for determination of recovery and half-life is advised.
The measurement of protein C activity using chromogenic substrates is recommended for the determination of the patient's plasma level for protein C before and during treatment with

CEPROTIN.

The dosage should be determined on the basis of laboratory measurements of the protein C activity. In the case of an acute thrombotic event these should be performed every 6 hours until the patient is stabilised, thereafter twice a day and always immediately before the next injection. It should be kept in mind that the half-life of protein C may be severely shortened in certain clinical conditions such as acute thrombosis with purpura fulminans and skin necrosis.

If the response to CEPROTIN injection is satisfactory (measured by chromogenic assays), dosing may be gradually reduced to 12 hourly dosing ensuring trough protein C activity >25% (>0.25 IU/ml).

Patients treated during the acute phase of their disease may display much lower increases in protein C activity. The wide variation in individual responses implies that the effects of CEPROTIN on coagulation parameters should be checked regularly.

In patients receiving prophylactic administration of protein C, higher trough levels may be warranted in situations of an increased risk of thrombosis (such as infection, trauma, or surgical intervention).

Long-term prophylaxis

For the long-term prophylactic treatment, a dose of 45 to 60 IU/kg every 12 hours is recommended. Measurement of the protein C activity should be performed to ensure trough levels of 25% or more. Dose or frequency of infusions should be adjusted accordingly.

In rare and exceptional cases, subcutaneous infusion of 250 - 350 IU/kg was able to produce therapeutic protein C plasma levels in patients with no intravenous access.

Combination treatment

If the patient is switched to permanent prophylaxis with oral anticoagulants, protein C replacement is to be discontinued only when stable anticoagulation is obtained (see section 4.5). Furthermore, during the initiation of oral anticoagulant therapy it is advisable to start with a low dose and adjust this incrementally, rather than use a standard loading dose.

At start of a combination treatment of anticoagulants (especially Vitamin K antagonists) with Protein C, stable activity levels of Protein C above 0.25 IU/ml (chromogenic) should be maintained before starting the anticoagulation. Careful monitoring of the international normalized ratio (INR) is recommended. In the combination of Protein C Concentrate and -anticoagulants, a protein C trough level of about 10% or more is recommended to be maintained.

<u>Special populations</u>

Paediatric population
Based on the limited clinical experience in children from reports and studies covering 83 patients, dosing guidelines for adult subjects are considered valid for neonatal and paediatric patient population (see section 5.1).

Activated Protein C (APC) resistance
In patients with **combined** severe congenital protein C deficiency **and** with APC resistance, there are limited clinical data to support the safety and efficacy of CEPROTIN.

Renal and/or hepatic impairment
Safety and efficacy of CEPROTIN in patients with renal and/or hepatic impairment have not been established. Patients with any of these conditions should be monitored more closely.

<u>Method of administration</u>

CEPROTIN is administered by intravenous injection after reconstitution of the powder for solution for injection with Sterilised Water for Injections.

CEPROTIN should be administered at a maximum injection rate of 2 ml per minute except for children with a body weight of < 10 kg, where the injection rate should not exceed a rate of 0.2 ml/kg/min.

As with any intravenous protein product, allergic type hypersensitivity reactions are possible. For the events that allergic symptoms arise which are of an acute and life-threatening nature, administration should be made within reach of life-supporting facilities.

For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section.6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 or to mouse protein or heparin, except for control of life-threatening thrombotic complications.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Hypersensitivity

As the risk of an allergic type hypersensitivity reaction cannot be excluded, patients should be informed of the early signs of hypersensitivity reactions including hives, generalized urticaria, tightness of the chest, wheezing, hypotension, and anaphylaxis. If these symptoms occur, they should inform the physician. Immediate discontinuation of product use is advised.

In case of shock, the current medical standards for shock treatment are to be observed.

Inhibitors

If the preparation is used in patients with severe congenital protein C deficiency, antibodies inhibiting protein C may develop.

Transmissible agents

Standard measures to prevent infections resulting from the use of medicinal products prepared from human blood or plasma include selection of donors, screening of individual donations and plasma pools for specific markers of infection, and the inclusion of effective manufacturing steps for the inactivation/removal of viruses. Despite this, when medicinal products prepared from human blood or plasma are administered, the possibility of transmitting infective agents cannot be totally excluded. This also applies to unknown or emerging viruses and other pathogens.

The measures taken are considered effective for enveloped viruses such as HIV, HBV and HCV and for the non-enveloped virus HAV.

The measures taken may be of limited value against non-enveloped viruses such as parvovirus B19. Parvovirus B19 infection may be serious for pregnant women (foetal infection) and for individuals with immunodeficiency or increased erythropoiesis (e.g. haemolytic anaemia).

Appropriate vaccination (hepatitis A and B) should be considered for patients in regular / repeated receipt of human plasma-derived Protein C products.

Heparin induced thrombocytopenia (HIT)

CEPROTIN may contain trace amounts of heparin. Heparin induced allergic reactions, which can be associated with a rapid decrease of the number of thrombocytes, may be observed (HIT). In patients with HIT, symptoms such as arterial and venous thrombosis, disseminated intravascular coagulation (DIC), purpura, petechiae and gastrointestinal bleeding (melena), may occur. If HIT is suspected, the number of thrombocytes should be determined immediately and if necessary, therapy with CEPROTIN should be stopped. Identifying HIT is complicated by the fact that these symptoms may already be present in acute phase patients with severe congenital protein C deficiency. Patients with HIT should avoid the use of heparin containing drugs in the future.

Concurrent anticoagulant medication

In the context of clinical experience several bleeding episodes have been observed. Concurrent anticoagulant medication (such as heparin) may have been responsible for these bleeding episodes. However, it cannot be completely ruled out that the administration of CEPROTIN further contributed to these bleeding events.

Sodium

This medicinal product contains 22.5 mg sodium per vial, equivalent to 1.1% of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interactions with other medicinal products are currently known.

Interaction with Vitamin K antagonists

In patients starting treatment with oral anticoagulants belonging to the class of vitamin K antagonists (e.g. warfarin), a transient hypercoagulable state may arise before the desired anticoagulant effect becomes apparent. This transient effect may be explained by the fact that protein C, itself a vitamin K dependent plasma protein, has a shorter half-life than most of the vitamin K dependent proteins (i.e. II, IX and X). Subsequently, in the initial phase of treatment, the activity of protein C is more rapidly suppressed than that of the procoagulant factors. For this reason, if the patient is switched to oral anticoagulants, protein C replacement must be continued until stable anticoagulation is obtained. Although Warfarin-induced skin necrosis can occur in any patient during the initiation of oral anticoagulant therapy, individuals with congenital protein C deficiency are particularly at risk. (See section 4.2).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Although CEPROTIN has been used safely in the treatment of pregnant protein C-deficient women, its safety for use in human pregnancy has not been established in controlled clinical trials. Furthermore, no information on excretion of protein C in the milk is available. Therefore, the benefit of using CEPROTIN during pregnancy or lactation must be judged against the risk for the mother and baby and should be used only if clearly needed.

For information on parvovirus B19 infection, see section 4.4.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

CEPROTIN has no influence or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

As with any intravenous product allergic type hypersensitivity reactions are possible. Patients should be informed of the early signs of hypersensitivity reactions, which may include angioedema, burning and stinging at the injection site, chills, flushing, rash, pruritus, generalised urticaria, headache, hives, hypotension, lethargy, nausea, restlessness, tachycardia, tightness of the chest, tingling, vomiting, and wheezing. Patients should be advised to immediately contact their physician if these symptoms occur (see section 4.4).

Tabulated list of adverse reactions

During clinical studies with CEPROTIN, a total of 3 non-serious adverse drug reactions (ADRs) were reported in 1 of 67 patients enrolled (rash and pruritus (grouped as hypersensitivity), and dizziness). In total 6375 administrations of CEPROTIN have been given.

Frequencies have been evaluated according to the following convention: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (< 1/10,000); not known (cannot be estimated from the available data).

The distribution of the related ADRs is as follows:

System Organ Class	**Adverse Reaction**	**Preferred Term**	**Frequency Category by infusions**
Immune System Disorders	Hypersensitivity	Rash	Rare
		Pruritus	Rare
Nervous System Disorders	Dizziness	Dizziness	Rare

Post-marketing experience

The following ADRs have been reported in the post-marketing experience and the frequency of these ADRs is not known:

Psychiatric disorders: restlessness
Skin and subcutaneous tissue disorders: hyperhidrosis
General disorders and administration site conditions: injection site reaction

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

No symptoms of overdose with CEPROTIN have been reported.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: group antithrombotic; ATC Code: B01AD12

Mechanism of action

Protein C is a vitamin K-dependent anticoagulant glycoprotein which is synthesised in the liver. It is converted by thrombin/thrombomodulin-complex on the endothelial surface to APC. APC is a serine protease with potent anticoagulant effects, especially in the presence of its cofactor protein S. APC exerts its effect by the inactivation of the activated forms of factors V and VIII which leads to a decrease in thrombin formation. APC has also been shown to have profibrinolytic effects.

The intravenous administration of CEPROTIN provides for an immediate but temporary increase in plasma levels of protein C. Replacement of protein C in protein C deficient patients is expected to control or - if given prophylactically - prevent thrombotic complications.

Clinical efficacy

One prospective, multicenter, open-label, non-randomized, 3-part, phase 2/3 clinical study in subjects with severe congenital Protein C deficiency to evaluate the efficacy and safety of Protein C Concentrate was completed (pivotal study 400101). This study enrolled 18 subjects with severe congenital Protein C deficiency defined as protein C activity level <20% and with median age 5.8 years (range 0 to 26 years). In the long-term prophylaxis group the median age was 2.8 years (range 0 to 22 years). A total of 24 episodes of purpura fulminans (PF), coumarin-induced skin necrosis (CISN) and other vascular thromboembolic events were treated with CEPROTIN in 11 subjects. Seven courses of short-term prophylaxis prior to surgery or initiation of anticoagulation therapy and 8 courses of long-term prophylaxis were analysed The results of this study demonstrate that CEPROTIN is efficacious for the treatment of acute thrombotic episodes and support the use of CEPROTIN for both short-term and long-term thrombotic prophylactic treatment.

Other experience with CEPROTIN covers case reports and a clinical study in overall 69 paediatric patients with acquired protein C deficiency. The study is a randomized, double-blind, placebo-controlled dose-finding study, in the indication of acquired protein C deficiency due to meningococcal sepsis (IMAG 112). The reports suggest that CEPROTIN is well tolerated in children and small infants.

Dosages of the above studies, covering 87 patients, indicate that dosing guidelines for adult subjects are also valid for neonatal and paediatric patient population.

5.2 Pharmacokinetic properties

21 asymptomatic subjects with homozygous or double heterozygous protein C deficiency were evaluated for pharmacokinetic data. The protein C plasma activity was measured by chromogenic assay. The individual half-lives varied from 4.4 to 15.8 hours using a compartmental model and from 4.9 to 14.7 using the non-compartmental method. The individual incremental recovery ranged from 0.50 to 1.76 [(IU/dL)/(IU/kg)]. The patients differed significantly in age, body weight and plasma volume.

In patients with acute thrombotic disease, both the incremental increase in protein C plasma levels as well as half-life may be considerably reduced.

5.3 Preclinical safety data

Protein C contained in CEPROTIN is a normal constituent of human plasma and acts like endogenous protein C. Therefore, experimental studies on tumorigenic or mutagenic effects - particularly in heterologous species - are not considered necessary.

Single dose toxicity testing showed that even doses of several times the recommended human dosage per kilogram body weight (10-fold) did not result in toxic effects on rodents.

CEPROTIN proved to have no mutagenic potential in the Ames test performed.

Repeated toxicity studies were not conducted because prior experience with coagulation preparations had shown them to be of limited value. Difference between the recipient species and human protein C will inevitably result in an immune response with antibody formation.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Powder

Human albumin
Trisodium citrate dihydrate
Sodium chloride

Solvent

Sterilised Water for Injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

3 years
The reconstituted solution should be used immediately.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).
Do not freeze. Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.
For storage conditions after reconstitution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

500 IU and 1,000 IU: CEPROTIN powder comes in vials of neutral glass of either hydrolytic type I (500 IU) or hydrolytic type II (1,000 IU).
The solvent comes in vials of neutral glass of hydrolytic type I. The product and the solvent vials are closed with butyl rubber stoppers.

Each pack also contains:

- one transfer needle
- one filter needle

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Reconstitute lyophilised CEPROTIN powder for solution for injection, with the supplied solvent (Sterilised Water for Injections) using the sterile transfer needle. Gently rotate the vial until all powder is dissolved. After reconstitution the solution is colourless to slightly yellowish and clear to slightly opalescent and essentially free from visible particles.

The solution is drawn through the sterile filter needle into a sterile disposable syringe. A separate unused filter needle must be used to withdraw each vial of reconstituted CEPROTIN. The solution should be discarded if particulate matter is visible.

The reconstituted solution should be administered immediately by intravenous injection.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austria

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/01/190/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 16 July 2001
Date of last renewal: 16 July 2006

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

12/2022

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

CEPROTIN 1,000 IU powder and solvent for solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Protein C from human plasma purified by mouse monoclonal antibodies. CEPROTIN 1,000 IU* is prepared as a powder containing nominally 1,000 IU human protein C per container. The product reconstituted with 10 ml of Sterilised Water for Injections contains approximately 100 IU/ml human protein C.

The potency (IU) is determined using a chromogenic substrate method against the World Health Organisation (WHO) International standard.

*One International Unit (IU) of protein C corresponds to the amidolytically measured activity of protein C in 1 ml of normal plasma.

Excipients with known effect:

This medicinal product contains 44.9 mg sodium per vial.
For the full list of excipients see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Human protein C, powder and solvent for solution for injection.

Lyophilised white or cream coloured powder or friable solid. After reconstitution the solution has a pH of between 6.7 and 7.3 and an osmolality of not lower than 240 mosmol/kg.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

CEPROTIN is indicated for prophylaxis and treatment of purpura fulminans, coumarin induced skin necrosis and venous thrombotic events in patients with severe congenital protein C deficiency.

4.2 Posology and method of administration

Treatment with CEPROTIN should be initiated under the supervision of a physician experienced in substitution therapy with coagulation factors/inhibitors where monitoring of protein C activity is feasible.

Posology

The dose should be adjusted on the basis of laboratory assessment for each individual case.

Treatment of acute episodes and short-term prophylaxis (including invasive procedures)

A protein C activity of 100 % (1 IU/ml) should be achieved initially and the activity should be maintained above 25 % for the duration of the treatment.

An initial dose of 60 to 80 IU/kg for determination of recovery and half-life is advised.
The measurement of protein C activity using chromogenic substrates is recommended for the determination of the patient's plasma level for protein C before and during treatment with

CEPROTIN.

The dosage should be determined on the basis of laboratory measurements of the protein C activity. In the case of an acute thrombotic event these should be performed every 6 hours until the patient is stabilised, thereafter twice a day and always immediately before the next injection. It should be kept in mind that the half-life of protein C may be severely shortened in certain clinical conditions such as acute thrombosis with purpura fulminans and skin necrosis.

If the response to CEPROTIN injection is satisfactory (measured by chromogenic assays), dosing may be gradually reduced to 12 hourly dosing ensuring trough protein C activity >25% (>0.25 IU/ml).

Patients treated during the acute phase of their disease may display much lower increases in protein C activity. The wide variation in individual responses implies that the effects of CEPROTIN on coagulation parameters should be checked regularly.
In patients receiving prophylactic administration of protein C, higher trough levels may be warranted in situations of an increased risk of thrombosis (such as infection, trauma, or surgical intervention).

Long-term prophylaxis

For the long-term prophylactic treatment, a dose of 45 to 60 IU/kg every 12 ours is recommended. Measurement of the protein C activity should be performed to ensure trough levels of 25% or more. Dose or frequency of infusions should be adjusted accordingly.

In rare and exceptional cases, subcutaneous infusion of 250 - 350 IU/kg was able to produce therapeutic protein C plasma levels in patients with no intravenous access.

Combination treatment

If the patient is switched to permanent prophylaxis with oral anticoagulants, protein C replacement is to be discontinued only when stable anticoagulation is obtained (see section 4.5). Furthermore, during the initiation of oral anticoagulant therapy it is advisable to start with a low dose and adjust this incrementally, rather than use a standard loading dose.

At start of a combination treatment of anticoagulants (especially Vitamin K antagonists) with Protein C, stable activity levels of Protein C above 0.25 IU/ml (chromogenic) should be maintained before starting the anticoagulation. Careful monitoring of the international normalized ratio (INR) is recommended. In the combination of Protein C Concentrate and anticoagulants, a Protein C trough level of about 10% or more is recommended to be maintained.

<u>Special populations</u>

Paediatric population
Based on the limited clinical experience in children from reports and studies covering 83 patients, dosing guidelines for adult subjects are considered valid for neonatal and paediatric patient population (see section 5.1).

Activated Protein C (APC) resistance
In patients with **combined** severe congenital protein C deficiency **and** with APC resistance, there are limited clinical data to support the safety and efficacy of CEPROTIN.

Renal and/or hepatic impairment
Safety and efficacy of CEPROTIN in patients with renal and/or hepatic impairment have not been established. Patients with any of these conditions should be monitored more closely.

Method of administration

CEPROTIN is administered by intravenous injection after reconstitution of the powder for solution for injection with Sterilised Water for Injections.

CEPROTIN should be administered at a maximum injection rate of 2 ml per minute except for children with a body weight of < 10 kg, where the injection rate should not exceed a rate of 0.2 ml/kg/min.

As with any intravenous protein product, allergic type hypersensitivity reactions are possible. For the events that allergic symptoms arise which are of an acute and life-threatening nature, administration should be made within reach of life-supporting facilities.

For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 or to mouse protein or heparin, except for control of life-threatening thrombotic complications.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Hypersensitivity

As the risk of an allergic type hypersensitivity reaction cannot be excluded, patients should be informed of the early signs of hypersensitivity reactions including hives, generalized urticaria, tightness of the chest, wheezing, hypotension, and anaphylaxis. If these symptoms occur, they should inform the physician. Immediate discontinuation of product use is advised.

In case of shock, the current medical standards for shock treatment are to be observed.

Inhibitors

If the preparation is used in patients with severe congenital protein C deficiency, antibodies inhibiting protein C may develop.

Transmissible agents

Standard measures to prevent infections resulting from the use of medicinal products prepared from human blood or plasma include selection of donors, screening of individual donations and plasma pools for specific markers of infection, and the inclusion of effective manufacturing steps for the inactivation/removal of viruses. Despite this, when medicinal products prepared from human blood or plasma are administered, the possibility of transmitting infective agents cannot be totally excluded. This also applies to unknown or emerging viruses and other pathogens.

The measures taken are considered effective for enveloped viruses such as HIV, HBV and HCV and for the non-enveloped virus HAV. The measures taken may be of limited value against non-enveloped viruses such as parvovirus B19. Parvovirus B19 infection may be serious for pregnant women (foetal infection) and for individuals with immunodeficiency or increased erythropoiesis (e.g. haemolytic anaemia).

Appropriate vaccination (hepatitis A and B) should be considered for patients in regular / repeated receipt of human plasma-derived Protein C products.

Heparin induced thrombocytopenia (HIT)

CEPROTIN may contain trace amounts of heparin. Heparin induced allergic reactions, which can be associated with a rapid decrease of the number of thrombocytes, may be observed (HIT). In patients with HIT, symptoms such as arterial and venous thrombosis, disseminated intravascular coagulation (DIC), purpura, petechiae and gastrointestinal bleeding (melena), may occur. If HIT is suspected, the number of thrombocytes should be determined immediately and if necessary, therapy with CEPROTIN should be stopped. Identifying HIT is complicated by the fact that these symptoms may already be present in acute phase patients with severe congenital protein C deficiency. Patients with HIT should avoid the use of heparin containing drugs in the future.

Concurrent anticoagulant medication

In the context of clinical experience several bleeding episodes have been observed. Concurrent anticoagulant medication (such as heparin) may have been responsible for these bleeding episodes. However, it cannot be completely ruled out that the administration of CEPROTIN further contributed to these bleeding events.

Sodium

This medicinal product contains 44.9 mg sodium per vial, equivalent to 2.2% of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interactions with other medicinal products are currently known.

Interaction with Vitamin K antagonists

In patients starting treatment with oral anticoagulants belonging to the class of vitamin K antagonists (e.g. warfarin), a transient hypercoagulable state may arise before the desired anticoagulant effect becomes apparent. This transient effect may be explained by the fact that protein C, itself a vitamin K dependent plasma protein, has a shorter half-life than most of the vitamin K dependent proteins (i.e. II, IX and X). Subsequently, in the initial phase of treatment, the activity of protein C is more rapidly suppressed than that of the procoagulant factors. For this reason, if the patient is switched to oral anticoagulants, protein C replacement must be continued until stable anticoagulation is obtained. Although Warfarin-induced skin necrosis can occur in any patient during the initiation of oral anticoagulant therapy, individuals with congenital protein C deficiency are particularly at risk. (See section 4.2).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Although CEPROTIN has been used safely in the treatment of pregnant protein C-deficient women, its safety for use in human pregnancy has not been established in controlled clinical trials. Furthermore, no information on excretion of protein C in the milk is available. Therefore, the benefit of using CEPROTIN during pregnancy or lactation must be judged against the risk for the mother and baby and should be used only if clearly needed.

For information on parvovirus B19 infection, see section 4.4.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

CEPROTIN has no influence or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

As with any intravenous product allergic type hypersensitivity reactions are possible. Patients should be informed of the early signs of hypersensitivity reactions, which may include angioedema, burning and stinging at the injection site, chills, flushing, rash, pruritus, generalised urticaria, headache, hives, hypotension, lethargy, nausea, restlessness, tachycardia, tightness of the chest, tingling, vomiting and wheezing. Patients should be advised to immediately contact their physician if these symptoms occur (see section 4.4).

Tabulated list of adverse reactions

During clinical studies with CEPROTIN, a total of 3 non-serious adverse drug reactions (ADRs) were reported in 1 of 67 patients enrolled (rash and pruritus (grouped as hypersensitivity), and dizziness). In total 6375 administrations of CEPROTIN have been given. The distribution of the related ADRs is as follows:

Frequencies have been evaluated according to the following convention: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (< 1/10,000); not known (cannot be estimated from the available data).

System Organ Class	Adverse Reaction	Preferred Term	Frequency Category by infusions
Immune System Disorders	Hypersensitivity	Rash	Rare
		Pruritus	Rare
Nervous System Disorders	Dizziness	Dizziness	Rare

Post-marketing experience

The following ADRs have been reported in the post-marketing experience and the frequency of these ADRs is not known:

Psychiatric disorders: restlessness
Skin and subcutaneous tissue disorders: hyperhidrosis
General disorders and administration site conditions: injection site reaction

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

No symptoms of overdose with CEPROTIN have been reported.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: group antithrombotic; ATC Code: B01AD12

Mechanism of action

Protein C is a vitamin K-dependent anticoagulant glycoprotein which is synthesised in the liver. It is converted by thrombin/thrombomodulin-complex on the endothelial surface to APC. APC is a serine protease with potent anticoagulant effects, especially in the presence of its cofactor protein S. APC exerts its effect by the inactivation of the activated forms of factors V and VIII which leads to a decrease in thrombin formation. APC has also been shown to have profibrinolytic effects.

The intravenous administration of CEPROTIN provides for an immediate but temporary increase in plasma levels of protein C. Replacement of protein C in protein C deficient patients is expected to control or - if given prophylactically - prevent thrombotic complications.

Clinical efficacy

One prospective, multicenter, open-label, non-randomized, 3-part, phase 2/3 clinical study in subjects with severe congenital Protein C deficiency to evaluate the efficacy and safety of Protein C Concentrate was completed (pivotal study 400101). This study enrolled 18 subjects with severe congenital Protein C deficiency defined as protein C activity level <20% and with median age 5.8 years (range 0 to 26 years). In the long-term prophylaxis group the median age was 2.8 years (range 0 to 22 years). A total of 24 episodes of purpura fulminans (PF), coumarin-induced skin necrosis (CISN) and other vascular thromboembolic events were treated with CEPROTIN in 11 subjects. Seven courses of short-term prophylaxis prior to surgery or initiation of anticoagulation therapy and 8 courses of long-term prophylaxis were analysed The results of this study demonstrate that CEPROTIN is efficacious for the treatment of acute thrombotic episodes and support the use of CEPROTIN for both short-term and long-term thrombotic prophylactic treatment.

Other experience with CEPROTIN covers case reports and a clinical study in overall 69 paediatric patients with acquired protein C deficiency. The study is a randomized, double-blind, placebo-controlled dose-finding study, in the indication of acquired protein C deficiency due to meningococcal sepsis (IMAG 112). The reports suggest that CEPROTIN is well tolerated in children and small infants.

Dosages of the above studies, covering 87 patients, indicate that dosing guidelines for adult subjects are also valid for neonatal and paediatric patient population.

5.2 Pharmacokinetic properties

21asymptomatic subjects with homozygous or double heterozygous protein C deficiency were evaluated for pharmacokinetic data. The protein C plasma activity was measured by chromogenic assay. The individual half-lives varied from 4.4 to 15.8 hours using a compartmental model and from 4.9 to 14.7 using the non-compartmental method. The individual incremental recovery ranged from 0.50 to 1.76 [(IU/dL)/(IU/kg)]. The patients differed significantly in age, body weight and plasma volume.

In patients with acute thrombotic disease, both the incremental increase in protein C plasma levels as well as half-life may be considerably reduced.

5.3 Preclinical safety data

Protein C contained in CEPROTIN is a normal constituent of human plasma and acts like endogenous protein C. Therefore, experimental studies on tumorigenic or mutagenic effects - particularly in heterologous species - are not considered necessary.

Single dose toxicity testing showed that even doses of several times the recommended human dosage per kilogram body weight (10-fold) did not result in toxic effects on rodents.

CEPROTIN proved to have no mutagenic potential in the Ames test performed.

Repeated toxicity studies were not conducted because prior experience with coagulation preparations had shown them to be of limited value. Difference between the recipient species and human protein C will inevitably result in an immune response with antibody formation.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Powder

Human albumin
Trisodium citrate dihydrate
Sodium chloride

Solvent

Sterilised Water for Injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

3 years
The reconstituted solution should be used immediately.

6.4. Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).
Do not freeze. Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

For storage conditions after reconstitution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

500 IU and 1,000 IU: CEPROTIN powder comes in vials of neutral glass of either hydrolytic type I (500 IU) or hydrolytic type II (1,000 IU). The solvent comes in vials of neutral glass of hydrolytic type I. The product and the solvent vials are closed with butyl rubber stoppers.

Each pack also contains:

- one transfer needle
- one filter needle

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Reconstitute lyophilised CEPROTIN powder for solution for injection, with the supplied solvent (Sterilised Water for Injections) using the sterile transfer needle. Gently rotate the vial until all powder is dissolved. After reconstitution the solution is colourless to slightly yellowish and clear to slightly opalescent and essentially free from visible particles.

The solution is drawn through the sterile filter needle into a sterile disposable syringe. A separate unused filter needle must be used to withdraw each vial of reconstituted CEPROTIN. The solution should be discarded if particulate matter is visible.

The reconstituted solution should be administered immediately by intravenous injection.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austria

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/01/190/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 16 July 2001
Date of last renewal: 16 July 2006

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

12/2022

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER(S) OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER(S) OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) of the biological active substance(s)

Takeda Manufacturing Austria AG
Benatzkygasse 2-6
1221 Vienna
Austria

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austria

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (See Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

- **Official batch release**

In accordance with Article 114 of Directive 2001/83/EC, the official batch release will be undertaken by a state laboratory or a laboratory designated for that purpose.

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit PSURs for this product in accordance with the requirements set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

If the dates for submission of a PSUR and the update of an RMP coincide, they can be submitted at the same time.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

CEPROTIN 500 IU
Powder and solvent for solution for injection
human protein C

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One vial provides 100 IU per ml of human protein C when reconstituted as recommended.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Human albumin, trisodium citrate dihydrate and sodium chloride

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Contents:
Powder and solvent for solution for injection
One transfer needle and one filter needle

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Intravenous use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNINGS, IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Takeda Manufacturing Austria AG
1221 Vienna
Austria

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/01/190/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Ceprotin 500

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

CEPROTIN 500 IU
Powder for solution for injection
human protein C
IV

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

One vial provides 100 IU per ml of human protein C when reconstituted as recommended.

6. OTHER

WATER FOR INJECTIONS

5 ml Sterilised Water for Injections

EXPIRY DATE

EXP

BATCH NUMBER

Lot

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

CEPROTIN 1,000 IU
Powder and solvent for solution for injection
human protein C

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One vial provides 100 IU per ml of human protein C when reconstituted as recommended.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Human albumin, trisodium citrate dihydrate and sodium chloride

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Contents:
Powder and solvent for solution for injection
One transfer needle and one filter needle

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Intravenous use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNINGS, IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Takeda Manufacturing Austria AG
1221 Vienna,
Austria

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/01/190/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Ceprotin 1,000

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

CEPROTIN 1,000 IU
Powder for solution for injection
human protein C
IV

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

One vial provides 100 IU per ml of human protein C when reconstituted as recommended.

6. OTHER

WATER FOR INJECTIONS

10 ml Sterilised Water for Injections

EXPIRY DATE

EXP

BATCH NUMBER

Lot

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

CEPROTIN 500 IU powder and solvent for solution for injection
human protein C

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet:

1. What CEPROTIN is and what it is used for
2. What you need to know before you use CEPROTIN
3. How to use CEPROTIN
4. Possible side effects
5. How to store CEPROTIN
6. Contents of the pack and other information

1. What CEPROTIN is and what it is used for

CEPROTIN belongs to a class of medicines called antithrombotics. This medicine contains Protein C, a natural protein that is made in the liver and is present in your blood. Protein C plays a major role in prevention of excessive clot formation thus, prevent and/or treat intravascular thrombosis.

CEPROTIN is used in the treatment and prevention of thrombotic and haemorrhagic skin lesions (named purpura fulminans) in patients with severe congenital protein C deficiency. CEPROTIN may also be used in the treatment and prevention of a rare complication of a blood thinner medicine (anticoagulant medicine named coumarin) which may result in severe skin lesion (necrosis). Additionally, CEPROTIN may be used in the treatment of blood clot (venous thrombotic) events.

2. What you need to know before you use CEPROTIN

Do not use CEPROTIN

- if you are allergic to human protein C or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6) including mouse protein or heparin.

However, in the case of life-threatening thrombotic complications your doctor may still decide to continue treatment with CEPROTIN.

Warnings and precautions

Talk to your doctor or pharmacist before using CEPROTIN. Take special care with CEPROTIN if symptoms of allergy occur. Symptoms of allergy include rash, hives, breathing difficulties, low blood pressure, tightness of chest, and shock. If such symptoms occur during the administration of CEPROTIN, injection should be stopped. Such symptoms may constitute an allergic reaction to any of the components, to mouse protein or heparin. The preparation may contain traces of heparin and/or mouse protein as a result of the manufacturing process. If such a reaction occurs, your doctor will decide on the most appropriate treatment.

If the preparation is used in patients with severe congenital protein C deficiency, antibodies inhibiting protein C may develop that can inhibit protein C and therefore diminish the effect of the preparation. However, this has not been observed in the clinical studies to date.

When medicines are made from human blood or plasma, certain measures are put in place to prevent infections being passed on to patients. These include careful selection of blood and plasma donors to make sure those at risk of carrying infections are excluded, and the testing of each donation and pools of plasma for signs of virus/infections. Manufacturers of these products also include steps in the processing of the blood or plasma that can inactivate or remove viruses. Despite these measures, when medicines prepared from human blood or plasma are administered, the possibility of passing on infection cannot be totally excluded. This also applies to any unknown or emerging viruses or other types of infections.

The measures taken are considered effective for enveloped viruses such as human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B virus and hepatitis C virus, and for the non-enveloped hepatitis A virus. The measures taken may be of limited value against non-enveloped viruses such as parvovirus B19. Parvovirus B 19 infection may be serious for pregnant women (foetal infection) and for individuals whose immune system is depressed or who have some types of anaemia (e.g. sickle cell disease or haemolytic anaemia).

Your doctor may recommend that you consider vaccination against hepatitis A and B if you regularly/repeatedly receive human plasma-derived Protein C products.

Other medicines and CEPROTIN

No interactions with other medicinal products are currently known.
Nevertheless, please tell your doctor or pharmacist if you are taking or have recently taken any other medicines, including medicines obtained without a prescription.

If you change to treatment with oral anticoagulants, treatment with CEPROTIN must continue until the blood level of the oral anticoagulation is adequate and stable.

CEPROTIN with food and drink

Not applicable.

Pregnancy and breast-feeding

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.
Your doctor will decide if CEPROTIN may be used during pregnancy and lactation.

Driving and using machines

CEPROTIN has no influence on your ability to drive or to operate machines.

CEPROTIN contains Sodium

This medicine contains 22.5 mg sodium (main component of cooking/table salt) in each vial. This is equivalent to 1.1% of the recommended maximum daily dietary intake of sodium for an adult.

3. How to use CEPROTIN

CEPROTIN is intended for intravenous administration (infusion into a vein). It is given to you under close supervision of your doctor who is experienced in substitution therapy of coagulation

factors/inhibitors and where monitoring of protein C activity is possible. Dosage will vary depending on your condition and your body weight.

Dosage

The dose, administration frequency and duration of treatment depend on the severity of the protein C deficiency as well as on your clinical condition and on your plasma level of protein C. They should be adjusted accordingly on the basis of clinical effectiveness and laboratory assessment.

Treatment of acute episodes and short-term prophylaxis
A protein C activity of 100 % (1 IU/ml) should be achieved initially and the activity should be maintained above 25 % for the duration of the treatment.

An initial dose of 60 to 80 IU/kg should be administered. Your physician will take several blood drawings over time to determine how long protein C is remaining in your body.

The measurement of protein C activity using chromogenic substrates is recommended for the determination of your plasma level for protein C before and during treatment with CEPROTIN.

The dosage should be determined on the basis of laboratory measurements of the protein C activity. In the case of an acute thrombotic event these should be performed every 6 hours until your condition is stabilised, thereafter twice a day and always immediately before the next injection. It should be kept in mind that the half-life of protein C may be severely shortened in certain clinical conditions such as acute thrombosis with purpura fulminans and skin necrosis.

If the response to CEPROTIN injection is satisfactory, dosing may be gradually reduced to 12 hourly dosing ensuring trough protein C activity >25%.

If you receive prophylactic administration of protein C, higher trough levels may be warranted in situations of an increased risk of thrombosis (such as infection, trauma, or surgical intervention).

Long-term prophylaxis
For the long-term prophylactic treatment, a dose of 45 to 60 IU/kg every 12 hours is recommended. Measurement of the protein C activity should be performed to ensure trough levels of 25% or more.

In rare cases, subcutaneous infusion of 250 - 350 IU/kg has produced therapeutic plasma protein C levels in patients with no intravenous access.

If you have kidney and/or liver disease, please inform your doctor, because he may have to adjust your treatment accordingly.

Combination treatment
If you are switched to permanent prophylaxis with oral anticoagulants, protein C replacement is to be discontinued only when stable anticoagulation is obtained (see “Important information about some of the ingredients of CEPROTIN”).

At start of a combination treatment of anticoagulants (especially Vitamin K antagonists) with Protein C, stable activity levels of Protein C above 0.25 IU/ml should be maintained before starting the anticoagulation. Careful monitoring of the international normalized ratio (INR) is recommended. In the combination of Protein C Concentrate and anticoagulants, a Protein C trough level of about 10% or more is recommended to be maintained.

If you have APC resistance which is a thromboembolic risk factor present in up to 5 % of the population in Europe your doctor may need to adjust your treatment accordingly.

Administration

CEPROTIN will be administered to you by intravenous injection after reconstitution of the powder for solution for injection with Sterilised Water for Injections. It is strongly recommended that every time you receive a dose of CEPROTIN the name and batch number of the product are recorded in order to maintain a record of the batches used.

Reconstitute lyophilised CEPROTIN powder for solution for injection, with the supplied solvent (Sterilised Water for Injections) using the sterile transfer needle. Gently rotate the vial until all powder is dissolved.

After reconstitution, the solution is drawn through the sterile filter needle into a sterile disposable syringe. A separate unused filter needle must be used to withdraw each vial of reconstituted CEPROTIN. The solution should be discarded if particulate matter is visible.

The reconstituted solution should be administered immediately by intravenous injection.

CEPROTIN should be administered at a maximum injection rate of 2 ml per minute. In children with a body weight of less than 10 kg, the injection rate should not exceed a rate of 0.2 ml/kg/min.

All unused solution, empty vials and used needles and syringes must be discarded appropriately.

Frequency and duration of treatment depend on the severity of your protein C deficiency, on the results of determination of protein C levels in your plasma as well as on the location and extent of thrombosis.

In case of acute thrombosis CEPROTIN may be administered to you every 6 hours. As the tendency for thrombus formation decreases, the frequency may be reduced.

If you use more CEPROTIN than you should

It is recommended that you adhere to the dose level and frequency of administration as recommended by your doctor. In case you administered more CEPROTIN than recommended, please inform your doctor as soon as possible.

If you forget to use CEPROTIN

Not applicable.

If you stop using CEPROTIN

Do not stop using CEPROTIN without consulting your doctor.
If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

You may notice any of the following side effects after administration of CEPROTIN:

- As with any product administered by infusion into a vein allergic reactions including severe and potentially life-threatening reactions (anaphylaxis) are possible.
  You should be aware of the early signs of allergic reactions such as burning and stinging at the injection site, chills, flushing, rash, hives, breathing difficulty, nausea, headache, lethargy, low blood pressure, and tightness of the chest.
- The following side effects were rarely observed during clinical studies (less than 1 case in 1,000 administrations given to patients): itching (pruritus), rash and dizziness.
- In the postmarketing experience there have been reports of restlessness, excessive sweating, and pain and redness at the injection site.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store CEPROTIN

Keep this medicine out of the sight and reach of children.
Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.
Store in a refrigerator (2°C – 8°C). Do not freeze.
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

The reconstituted solution should be used immediately.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What CEPROTIN contains

Powder:
- The active substance is human protein C
- The other ingredients are human albumin, trisodium citrate dihydrate and sodium chloride. As solvent Sterilised Water for Injections is used.

What CEPROTIN looks like and contents of the pack

CEPROTIN is presented as powder and solvent for solution for injection and is a white or cream coloured powder or friable solid. After reconstitution the solution is colourless to slightly yellowish and clear to slightly opalescent and essentially free from visible particles.

Each pack also contains one transfer needle and one filter needle.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austria

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

България
Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika
Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark
Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland
Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti
Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα
Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España
Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France
Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska
Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland
Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva
Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg
Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország
Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta
Takeda HELLAS SA
Tel: +30 2106387800
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland
Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge
Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich
Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska
Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal
Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România
Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija
Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia
Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος
Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ
Τηλ.: +30 2106387800
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika
Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland
Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige
Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

This leaflet was last approved in 12/2022.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

This leaflet is available in all EU/EEA languages on the European Medicines Agency website.

Package leaflet: Information for the user

CEPROTIN 1,000 IU powder and solvent for solution for injection
human protein C

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any the side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet:

1. What CEPROTIN is and what it is used for
2. What you need to know before you use CEPROTIN
3. How to use CEPROTIN
4. Possible side effects
5. How to store CEPROTIN
6. Contents of the pack and other information

1. What CEPROTIN is and what it is used for

CEPROTIN belongs to a class of medicines called antithrombotics. This medicine contains Protein C, a natural protein that is made in the liver and is present in your blood. Protein C plays a major role in prevention of excessive clot formation thus, prevent and/or treat intravascular thrombosis.

CEPROTIN is used in the treatment and prevention of thrombotic and haemorrhagic skin lesions (named purpura fulminans) in patients with severe congenital protein C deficiency. CEPROTIN may also be used in the treatment and prevention of a rare complication of a blood thinner medicine (anticoagulant medicine named coumarin) which may result in severe skin lesion (necrosis). Additionally, CEPROTIN may be used in the treatment of blood clot (venous thrombotic) events.

2. What you need to know before you use CEPROTIN

Do not use CEPROTIN

- if you are allergic to human protein C or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6) including mouse protein or heparin.

However, in the case of life-threatening thrombotic complications your doctor may still decide to continue treatment with CEPROTIN.

Warnings and precautions

Talk to your doctor or pharmacist before using CEPROTIN. Take special care with CEPROTIN if symptoms of allergy occur. Symptoms of allergy include rash, hives, breathing difficulties, low blood pressure, tightness of chest, and shock. If such symptoms occur during the administration of CEPROTIN, injection should be stopped. Such symptoms may constitute an allergic reaction to any of the components, to mouse protein or heparin. The preparation may contain traces of heparin and/or mouse protein as a result of the manufacturing process. If such a reaction occurs, your doctor will decide on the most appropriate treatment.

If the preparation is used in patients with severe congenital protein C deficiency, antibodies inhibiting protein C may develop that can inhibit protein C and therefore diminish the effect of the preparation. However, this has not been observed in the clinical studies to date.

When medicines are made from human blood or plasma, certain measures are put in place to prevent infections being passed on to patients. These include careful selection of blood and plasma donors to make sure those at risk of carrying infections are excluded, and the testing of each donation and pools of plasma for signs of virus/infections. Manufacturers of these products also include steps in the processing of the blood or plasma that can inactivate or remove viruses. Despite these measures, when medicines prepared from human blood or plasma are administered, the possibility of passing on infection cannot be totally excluded. This also applies to any unknown or emerging viruses or other types of infections.

The measures taken are considered effective for enveloped viruses such as human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B virus and hepatitis C virus, and for the non-enveloped hepatitis A virus. The measures taken may be of limited value against non-enveloped viruses such as parvovirus B19. Parvovirus B 19 infection may be serious for pregnant women (foetal infection) and for individuals whose immune system is depressed or who have some types of anaemia (e.g. sickle cell disease or haemolytic anaemia).

Your doctor may recommend that you consider vaccination against hepatitis A and B if you regularly/repeatedly receive human plasma-derived Protein C products.

Other medicines and CEPROTIN

No interactions with other medicinal products are currently known.
Nevertheless, please tell your doctor or pharmacist if you are taking or have recently taken any other medicines, including medicines obtained without a prescription.

If you change to treatment with oral anticoagulants, treatment with CEPROTIN must continue until the blood level of the oral anticoagulation is adequate and stable.

CEPROTIN with food and drink

Not applicable.

Pregnancy and breast-feeding

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.
Your doctor will decide if CEPROTIN may be used during pregnancy and lactation.

Driving and using machines

CEPROTIN has no influence on your ability to drive or to operate machines.

CEPROTIN contains Sodium

This medicine contains 44.9 mg sodium (main component of cooking/table salt) in each vial. This is equivalent to 2.2% of the recommended maximum daily dietary intake of sodium for an adult.

3. How to use CEPROTIN

CEPROTIN is intended for intravenous administration (infusion into a vein). It is given to you under close supervision of your doctor who is experienced in substitution therapy of coagulation

factors/inhibitors and where monitoring of protein C activity is possible. Dosage will vary depending on your condition and your body weight.

Dosage

The dose, administration frequency and duration of treatment depend on the severity of the protein C deficiency as well as on your clinical condition and on your plasma level of protein C. They should be adjusted accordingly on the basis of clinical effectiveness and laboratory assessment.

Treatment of acute episodes and short-term prophylaxis
A protein C activity of 100 % (1 IU/ml) should be achieved initially and the activity should be maintained above 25 % for the duration of the treatment.

An initial dose of 60 to 80 IU/kg should be administered. Your physician will take several blood drawings over time to determine how long protein C is remaining in your body.

The measurement of protein C activity using chromogenic substrates is recommended for the determination of your plasma level for protein C before and during treatment with CEPROTIN.

The dosage should be determined on the basis of laboratory measurements of the protein C activity. In the case of an acute thrombotic event these should be performed every 6 hours until your condition is stabilised, thereafter twice a day and always immediately before the next injection. It should be kept in mind that the half-life of protein C may be severely shortened in certain clinical conditions such as acute thrombosis with purpura fulminans and skin necrosis.

If the response to CEPROTIN injection is satisfactory, dosing may be gradually reduced to 12 hourly dosing ensuring trough protein C activity >25%.

If you receive prophylactic administration of protein C, higher trough levels may be warranted in situations of an increased risk of thrombosis (such as infection, trauma, or surgical intervention).

Long-term prophylaxis
For the long-term prophylactic treatment, a dose of 45 to 60 IU/kg every 12 hours is recommended. The measurement of the protein C activity should be performed to ensure trough levels of 25% or more.

In rare cases, subcutaneous infusion of 250 - 350 IU/kg has produced therapeutic plasma protein C levels in patients with no intravenous access.

If you have kidney and/or liver disease, please inform your doctor, because he may have to adjust your treatment accordingly.

Combination treatment
If you are switched to permanent prophylaxis with oral anticoagulants, protein C replacement is to be discontinued only when stable anticoagulation is obtained (see “Important information about some of the ingredients of CEPROTIN”).

At start of a combination treatment of anticoagulants (especially Vitamin K antagonists) with Protein C, stable activity levels of Protein C above 0.25 IU/ml should be maintained before starting the anticoagulation. Careful monitoring of the international normalized ratio (INR) is recommended. In the combination of Protein C Concentrate and anticoagulants, the Protein C trough level of about 10% or more is recommended to be maintained.

If you have APC resistance which is a thromboembolic risk factor present in up to 5 % of the population in Europe your doctor may need to adjust your treatment accordingly.

Administration

CEPROTIN will be administered to you by intravenous injection after reconstitution of the powder for solution for injection with Sterilised Water for Injections. It is strongly recommended that every time you receive a dose of CEPROTIN the name and batch number of the product are recorded in order to maintain a record of the batches used.

Reconstitute lyophilised CEPROTIN powder for solution for injection, with the supplied solvent (Sterilised Water for Injections) using the sterile transfer needle. Gently rotate the vial until all powder is dissolved.
After reconstitution, the solution is drawn through the sterile filter needle into a sterile disposable syringe. A separate unused filter needle must be used to withdraw each vial of reconstituted CEPROTIN. The solution should be discarded if particulate matter is visible.

The reconstituted solution should be administered immediately by intravenous injection.

CEPROTIN should be administered at a maximum injection rate of 2 ml per minute. In children with a body weight of less than 10 kg, the injection rate should not exceed a rate of 0.2 ml/kg/min.

All unused solution, empty vials and used needles and syringes must be discarded appropriately.

Frequency and duration of treatment depend on the severity of your protein C deficiency, on the results of determination of protein C levels in your plasma as well as on the location and extent of thrombosis.

In case of acute thrombosis CEPROTIN may be administered to you every 6 hours. As the tendency for thrombus formation decreases, the frequency may be reduced.

If you use more CEPROTIN than you should

It is recommended that you adhere to the dose level and frequency of administration as recommended by your doctor. In case you administered more CEPROTIN than recommended, please inform your doctor as soon as possible.

If you forget to use CEPROTIN

Not applicable.

If you stop using CEPROTIN

Do not stop using CEPROTIN without consulting your doctor.
If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

You may notice any of the following side effects after administration of CEPROTIN:

- As with any product administered by infusion into a vein allergic reactions including severe and potentially life-threatening reactions (anaphylaxis) are possible.
  You should be aware of the early signs of allergic reactions such as burning and stinging at the injection site, chills, flushing, rash, hives, breathing difficulty, nausea, headache, lethargy, low blood pressure, and tightness of the chest.
- The following side effects were rarely observed during clinical studies (less than 1 case in 1,000 administrations given to patients): itching (pruritus), rash and dizziness.
- In the postmarketing experience there have been reports of restlessness, excessive sweating, and pain and redness at the injection site.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store CEPROTIN

Keep this medicine out of the sight and reach of children.
Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.
Store in a refrigerator (2°C – 8°C). Do not freeze.
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

The reconstituted solution should be used immediately.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What CEPROTIN contains

Powder:
- The active substance is human protein C
- The other ingredients are human albumin, trisodium citrate dihydrate and sodium chloride. As solvent Sterilised Water for Injections is used.

What CEPROTIN looks like and contents of the pack

CEPROTIN is presented as powder and solvent for solution for injection and is a white or cream coloured powder or friable solid. After reconstitution the solution is colourless to slightly yellowish and clear to slightly opalescent and essentially free from visible particles.

Each pack also contains one transfer needle and one filter needle.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austria

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

България
Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika
Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark
Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland
Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti
Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα
Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España
Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France
Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska
Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland
Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva
Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg
Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország
Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta
Takeda HELLAS SA
Tel: +30 2106387800
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland
Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge
Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich
Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska
Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal
Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România
Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija
Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia
Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος
Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ
Τηλ.: +30 2106387800
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika
Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland
Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige
Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

This leaflet was last approved in 12/2022.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

This leaflet is available in all EU/EEA languages on the European Medicines Agency website.

別添 Ⅰ

製品概要

1.医薬品名

CEPROTIN　500 IU 粉末及び注射液用溶解液

2. 組成・性状

マウスモノクローナル抗体により精製したヒト血漿由来プロテイン C。CEPROTIN 500 IU*は、1 容器あたり 500 IU のヒトプロテイン C を含む粉末として調製される。注射用水 5 mL で溶解した本剤の溶液は、ヒトプロテイン C 約 100 IU/mL を含有する。
力価（IU）は、世界保健機関（WHO）国際標準に準拠した合成基質法を用いて測定される。
*プロテイン C の 1 国際単位（IU）は、正常血漿 1 mL 中のプロテイン C のアミド分解活性の測定値に相当する。
既知の作用を有する添加剤：
本剤は 1 バイアルあたりナトリウム 22.5 mg を含有する。
添加剤の一覧は 6.1 項を参照すること。

3. 剤形

ヒトプロテイン C の粉末及び注射液用溶解液。
凍結乾燥した白色又は淡黄色の粉末又はもろい固体である。溶解後の pH は 6.7～7.3 であり、浸透圧は 240 mosmol/kg 以上である。

4. 臨床的特性

4.1　　効能・効果

CEPROTIN は、重度先天性プロテイン C 欠乏症患者における電撃性紫斑病、クマリン誘発性皮膚壊死及び静脈血栓性事象の抑制及び治療を適応とする。

4.2　　用法・用量

プロテイン C 活性のモニタリングが可能な医療機関で、凝固因子異常／インヒビター治療における補充療法に精通している医師の監督下で投与を開始する。

用量
用量は各症例の臨床検査値に基づいて調整する。

急性エピソードの治療及び短期補充（侵襲的措置を含む）
初回投与でプロテイン C 活性 100%（1 IU/mL）を達成し、その後の治療期間中はプロテイン C 活性が 25%超となるよう維持する。
初回用量として 60～80 IU/kg を投与し、回収率及び半減期を測定することが推奨される。
CEPROTIN の投与前及び投与中の患者の血漿中プロテイン C 濃度の測定には、合成基質法を用いたプロテイン C 活性の測定が推奨される。
プロテイン C 活性の臨床検査値に基づき、用量を決定する。急性血栓性事象が発現した場合、患者の容態が安定するまで 6 時間ごとにプロテイン C 活性の測定及び用量の決定を行い、安定した後は 1 日 2 回、次回投与の直前に必ずプロテイン C 活性の測定及び用量の決定を行う。

特定の臨床状態（電撃性紫斑病及び皮膚壊死を伴う急性血栓症など）では、プロテインCの半減期が著しく短縮する可能性があることに留意する。
CEPROTIN投与に対する反応（合成基質法により測定）が良好であれば、プロテインC活性のトラフ値が25%超（>0.25 IU/mL）となるように維持しつつ、12時間ごとの投与へと漸減させてもよい。
急性期に治療を受けた患者では、プロテインC活性の上昇が顕著に低いことがある。患者によって反応のばらつきが大きいことから、凝固パラメータに対するCEPROTINの影響を定期的に確認する。
プロテインCの補充を受けている患者では、血栓症のリスクが増大する状況（例：感染症、外傷又は外科的処置）下において、より高いトラフ値が必要となる場合がある。

長期補充
長期補充治療では、12時間ごとに45～60 IU/kgを投与することが推奨される。プロテインC活性の測定を行い、トラフ値が25%以上となるようにする。投与量又は投与頻度は適宜調整する。
まれではあるが例外的なケースとして、静脈へのアクセスができない患者に250～350 IU/kgを皮下投与することにより、治療可能な血漿中プロテインC活性が得られている。

併用療法
経口抗凝固薬による永続的な予防的投与に切り替える際は、安定した抗凝固状態が得られた場合のみ、プロテイン C の補充を中止する（4.5 項参照）。さらに、経口抗凝固薬の開始時には、標準的な負荷用量を使用するのではなく、低用量から開始して段階的に用量を調整することが望ましい。
抗凝固薬（特にビタミンK拮抗薬）とプロテインCの併用療法の開始時には、抗凝固薬の投与を開始する前に、プロテインC活性を安定して0.25 IU/mL超（合成基質法）に維持する必要がある。国際標準比の慎重なモニタリングが推奨される。プロテインC濃縮製剤と抗凝固薬の併用では、プロテインC活性のトラフ値を約10%以上に維持することが推奨される。

<u>特別な集団</u>
小児集団
文献報告及び臨床試験から得られた小児患者83例の限られた臨床経験に基づき、成人患者に対する投与ガイドラインは、新生児及び小児の患者に対しても妥当であると考えられる（5.1項参照）。

活性化プロテインC抵抗性
重度先天性プロテインC欠乏症**かつ**活性化プロテインC（APC）への抵抗性を有する患者では、CEPROTINの安全性及び有効性を裏付ける臨床データは限られている。

腎機能障害及び／又は肝機能障害
腎機能障害及び／又は肝機能障害を有する患者におけるCEPROTINの安全性及び有効性は確

立されていない。これらのいずれかを有する患者は、より注意深くモニタリングする。

投与方法
CEPROTIN は、注射液用粉末を注射用水で溶解した後、静脈内投与する。
CEPROTIN の投与速度は最大で 2 mL/min とする。ただし、体重 10 kg 未満の小児では、0.2 mL/kg/min を超えないこととする。
他の静脈内投与用タンパク製剤と同様に、アレルギー性の過敏症反応が起こる可能性がある。急性かつ生命を脅かす性質のアレルギー症状が発現した場合は、生命維持管理装置の使用が可能な場所で投与する。
投与前の本剤の溶解に関する指示については、6.6 項を参照すること。

4.3　禁忌
本剤の有効成分若しくは 6.1 項に記載した添加剤のいずれか、又はマウスタンパク質若しくはヘパリンに対する過敏症。ただし、生命を脅かす血栓性合併症の管理を除く。

4.4　警告及び使用上の注意
トレーサビリティ
生物学的製剤のトレーサビリティを改善するため、投与した製品の名称及びロット番号を明確に記録する。

過敏症
アレルギー性過敏症反応のリスクは除外できないため、蕁麻疹、全身性蕁麻疹、胸部絞扼感、喘鳴、低血圧、アナフィラキシーなどの過敏症反応の初期徴候について患者に説明すること。これらの症状が発現した場合は、医師に知らせること。製品の使用を直ちに中止することが推奨される。
ショックの場合には、ショックに対する現行の標準治療に従うこと。

インヒビター
本剤を重度先天性プロテイン C 欠乏症患者に使用した場合に、プロテイン C を阻害する抗体が生成する可能性がある。

感染病原体の伝播
ヒトの血液又は血漿を原料とする医薬品の使用に起因する感染を予防する標準的な措置として、ドナーの選定、個々の血漿及び血漿プールに対する特異的感染マーカーのスクリーニング、並びにウイルス不活化／除去に有効な製造工程の導入を行っている。このような措置を講じても、ヒトの血液又は血漿を原料とする医薬品を投与したときに感染病原体が伝播する可能性を完全に除外することはできない。このことは、未知の、又は新たなウイルス及びその他の病原体にもあてはまる。
講じている措置は、HIV、HBV 及び HCV などのエンベロープウイルス、並びにノンエンベロープウイルスである HAV に対して効果的であると考えられる。

講じている措置は、パルボウイルス B19 などのノンエンベロープウイルスに対しては効果が限定的である可能性がある。パルボウイルス B19 への感染は、妊婦（胎児感染）及び、免疫不全又は赤血球産生の増大がみられる者（溶血性貧血など）にとっては重篤となる場合がある。ヒト血漿由来プロテイン C 製剤の定期的／反復投与を受けている患者には、適切なワクチン接種（A 型及び B 型肝炎）を考慮すること。

ヘパリン起因性血小板減少症

CEPROTIN には微量のヘパリンが含まれる可能性がある。血小板数の急速な減少と関連し得るヘパリン起因性血小板減少症（HIT）が発現する可能性がある。HIT を発現した患者では、動脈及び静脈血栓症、播種性血管内凝固症候群（DIC）、紫斑、点状出血、並びに消化管出血（メレナ）等の症状があらわれることがある。HIT が疑われる場合、速やかに血小板数を測定し、必要に応じて CEPROTIN の投与を中止すること。重度先天性プロテイン C 欠乏症患者の急性期はこれらの症状が既に発現している可能性があり、HIT の特定は困難である。HIT を発現した患者は、今後ヘパリンを含有する医薬品の使用を避けるべきである。

抗凝固薬の併用

臨床経験において、出血エピソードが数件認められている。抗凝固薬（ヘパリンなど）の併用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。しかし、CEPROTIN の投与がこれらの出血事象の一因となったことを完全に否定することはできない。

ナトリウム

本剤は 1 バイアルあたりナトリウム 22.5 mg を含有しており、これは WHO が推奨する成人の最大 1 日摂取量（2 g）の 1.1%に相当する。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

これまでに他の医薬品との相互作用は知られていない。

ビタミン K 拮抗薬との相互作用

ビタミン K 拮抗薬に属する経口抗凝固薬（例：ワルファリン）の投与を開始する患者では、望ましい抗凝固作用があらわれる前に、一過性の過凝固状態となる場合がある。この一時的な作用は、ビタミン K 依存性の血漿タンパク質であるプロテイン C が、ほとんどのビタミン K 依存性のタンパク質（すなわち第 II、IX 及び X 因子）よりも半減期が短いことによる。治療の初期段階では、プロテイン C 活性が凝固因子よりも速やかに抑制される。そのため、経口抗凝固薬に切り替える場合は、抗凝固状態が安定するまでプロテイン C の補充を継続すること。経口抗凝固薬の開始時にはすべての患者でワルファリン誘発性皮膚壊死が発現する可能性があるが、先天性プロテイン C 欠乏症患者では特にそのリスクが高い（4.2 項参照）。

4.6　受胎能、妊娠及び授乳

CEPROTIN は妊娠中の女性におけるプロテイン C 欠乏症の治療に安全に使用されているが、妊娠中の使用に関する安全性は、比較臨床試験において確立されていない。さらに、プロテイ

ン C の乳汁中への排泄に関する情報は得られていない。したがって、妊娠中又は授乳中における CEPROTIN 使用のベネフィットは、母親及び乳児に対するリスクと比較して判断しなければならず、明らかに必要な場合にのみ使用すべきである。
パルボウイルス B19 感染に関する情報については、4.4 項を参照すること。

4.7　　自動車運転及び機械操作に対する影響

CEPROTIN は自動車の運転及び機械の操作能力に対して全く又はほとんど影響を及ぼさない。

4.8　　副作用

安全性プロファイルの要約

他の静注用製剤と同様に、アレルギー性過敏症反応が起こる可能性がある。血管浮腫、注射部位の灼熱感及び刺痛感、悪寒、潮紅、発疹、そう痒症、全身性蕁麻疹、頭痛、蕁麻疹、低血圧、嗜眠、悪心、落ち着きのなさ、頻脈、胸部絞扼感、ピリピリ感、嘔吐及び喘鳴を含む過敏症反応の早期徴候について患者に説明すること。これらの症状が発現した場合には、直ちに医師に連絡するよう患者を指導すること（4.4 項参照）。

副作用一覧表

CEPROTIN の臨床試験において、組み入れられた 67 例中 1 例に合計 3 件の非重篤な副作用〔発疹及びそう痒症（過敏症として分類）、並びに浮動性めまい〕が報告された。CEPROTIN は合計 6375 回投与された。
発現頻度は、以下の基準に従って評価した。
極めて高頻度（≥1/10 超）、高頻度（≥1/100～<1/10）、低頻度（≥1/1,000～<1/100）、まれ（≥1/10,000～<1/1,000）、極めてまれ（<1/10,000）、不明（入手可能なデータから推定不能）
副作用の頻度分布は以下のとおりである。

器官別大分類	副作用	基本語	投与ごとの頻度分類
免疫系障害	過敏症	発疹	まれ
		そう痒症	まれ
神経系障害	浮動性めまい	浮動性めまい	まれ

市販後の使用経験

市販後の使用経験において以下の副作用が報告されているが、これらの発現頻度は不明である。
精神障害：落ち着きのなさ
皮膚および皮下組織障害：多汗症
一般・全身障害および投与部位の状態：注射部位反応

副作用の疑いの報告

医薬品承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。これにより、医薬品のベネフィット・リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者は、付録 V に示した国内報告システムを介して、あらゆる副作用の疑いを報告することが求められている。

4.9　過量投与

CEPROTIN の過量投与による症状は報告されていない。

5. 薬理学的特性

5.1　薬力学的特性

薬効分類：抗凝固剤；ATC コード：B01AD12

作用機序

プロテイン C は肝臓で合成されるビタミン K 依存性の抗凝固糖タンパク質である。プロテイン C は内皮表面のトロンビン／トロンボモジュリン複合体によって APC に変換される。APC は、特にその補因子であるプロテイン S の存在下で、強力な抗凝固作用を有するセリンプロテアーゼである。APC は活性型第 V 因子及び第 VIII 因子を不活性化することにより効果を発揮し、トロンビン生成を低下させる。APC には線維素溶解促進作用もあることが示されている。

CEPROTIN の静脈内投与後、プロテイン C の血漿中濃度は速やかに一過性の上昇を示す。プロテイン C 欠乏症患者にプロテイン C を補充することにより、血栓性合併症の制御が期待される。また、予防的に投与することで血栓性合併症を抑制することが期待される。

臨床的有効性

重度先天性プロテイン C 欠乏症の被験者を対象に、プロテイン C 濃縮製剤の有効性及び安全性を評価する、前向き、多施設共同、非盲検、非無作為化、3 パート、第 II/III 相臨床試験 1 試験が完了した（ピボタル 400101 試験）。本試験には、プロテイン C 活性が 20%未満である重度先天性プロテイン C 欠乏症の被験者 18 例〔年齢の中央値 5.8 歳（範囲：0～26 歳）〕を登録した。長期補充群の年齢の中央値は 2.8 歳（範囲：0～22 歳）であった。被験者 11 例における電撃性紫斑病、クマリン誘発性皮膚壊死及びその他の血栓塞栓症エピソード計 24 件に対して CEPROTIN を投与した。また、手術前又は抗凝固療法開始前の短期補充 7 コース、及び長期補充 8 コースについて解析を行った。本試験の結果から、急性血栓性エピソードの治療に CEPROTIN が有効であることが示され、さらに血栓予防のための短期及び長期補充の両方で CEPROTIN の使用が支持されている。

その他の CEPROTIN の使用経験には、症例報告及び臨床試験から得られた後天性プロテイン C 欠乏症の小児患者 69 例が含まれる。臨床試験は、髄膜炎菌性敗血症による後天性プロテイン C 欠乏症を適応症とした、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定試験である（IMAG-112 試験）。これらの報告から、CEPROTIN は小児及び低年齢の乳幼児において忍容性が良好であることが示唆されている。

87 例（小児患者を含む）の上記試験の用法・用量から、成人患者に対する投与ガイドラインは、新生児及び小児患者集団に対しても妥当であることが示されている。

5.2　薬物動態学的特性

無症状のホモ又は複合ヘテロ接合体プロテイン C 欠乏症患者 21 例の薬物動態データを評価した。血漿中プロテイン C 活性は合成基質法により測定した。各被験者の半減期は、コンパー

トメントモデルを用いた場合は 4.4～15.8 時間、ノンコンパートメントモデルを用いた場合は 4.9～14.7 時間であった。増分回収率は 0.50～1.76 [(IU/dL)/(IU/kg)]の範囲であった。患者の年齢、体重及び血漿量は有意に異なっていた。
急性血栓症を発現した患者では、血漿中プロテイン C 活性の上昇が顕著に低くなり、半減期が顕著に短縮する可能性がある。

5.3　非臨床安全性データ

CEPROTIN に含まれるプロテイン C はヒト血漿に含まれる正常な成分であり、内因性プロテイン C と同様に作用する。そのため、特に異種動物種を用いた実験的な造腫瘍性又は変異原性試験は必要ないと考えられる。
単回投与毒性試験では、体重あたりの投与量がヒト推奨用量の数倍（10 倍）となっても、げっ歯類において毒性は認められなかった。
実施した Ames 試験において、CEPROTIN は変異原性を示さないことが明らかとなっている。
反復投与毒性試験については、血液凝固製剤の使用経験からその有用性が限られることが知られているため、実施していない。実験動物種のプロテイン C とヒトプロテイン C との違いにより、抗体産生を伴う免疫応答が避けられない。

6. 製剤学的特性

6.1　添加剤一覧

粉末
ヒト血清アルブミン
クエン酸三ナトリウム二水和物
塩化ナトリウム

溶解液
注射用水

6.2　配合禁忌

配合試験は実施していないため、本剤を他の医薬品と混合してはならない。

6.3　有効期間

3 年
溶解液は直ちに使用すること。

6.4　保存に関する特別な注意

冷蔵庫（2°C～8°C）で保存すること。
凍結させないこと。遮光のためバイアルは外箱に入れて保管すること。
溶解後の保存条件については、6.3 項を参照すること。

6.5　容器の性質及び内容物

500 IU 及び 1,000 IU：CEPROTIN 粉末は、タイプ I（500 IU）又はタイプ II（1,000 IU）の無色のガラス製バイアルで提供される。
溶解液はタイプ I の無色のガラス製バイアルで提供される。製品及び溶解液のバイアルはブチルゴム栓で密封されている。
各包装には以下も含まれる。

- トランスファーニードル 1 本
- フィルターニードル 1 本

必ずしもすべての包装サイズが市販されているわけではない。

6.6 廃棄及びその他の取扱いに関する特別な注意

注射液溶解用の CEPROTIN 凍結乾燥粉末を、滅菌済みのトランスファーニードルを用いて、同封された溶解液（滅菌注射用水）で溶解する。バイアルをゆっくりと回転させ、すべての粉末を溶解させる。溶解後の溶液は無色～微黄色で、澄明～微乳白光を呈し、目視可能な粒子は基本的に残らない。
滅菌済みのフィルターニードルを使用し、溶液を滅菌済みの使い捨てシリンジに吸引する。溶解した CEPROTIN バイアルを吸引する際は、バイアルごとに未使用のフィルターニードルを使用すること。微粒子が認められた場合は廃棄すること。
溶解後は速やかに静脈内注射すること。
未使用の医薬品又は廃棄物は各国の要件に従って廃棄すること。

7. 医薬品販売承認取得者

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austria

8. 販売承認番号

EU/1/01/190/001

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2001 年 7 月 16 日
最終更新日：2006 年 7 月 16 日

10. 本文書の改訂日

2022 年 12 月
本剤に関する詳細情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト（http://www.ema.europa.eu）に掲載されています。

1. 医薬品名

CEPROTIN　1,000 IU 粉末及び注射液用溶解液

2. 組成・性状

マウスモノクローナル抗体により精製したヒト血漿由来プロテイン C。CEPROTIN 1,000 IU* は、1 容器あたり 1,000 IU のヒトプロテイン C を含む粉末として調製される。注射用水 10 mL で溶解した本剤の溶液は、ヒトプロテイン C 約 100 IU/mL を含有する。
力価（IU）は、世界保健機関（WHO）国際標準に準拠した合成基質法を用いて測定される。
*プロテイン C の 1 国際単位（IU）は、正常血漿 1 mL 中のプロテイン C のアミド分解活性の測定値に相当する。
既知の作用を有する添加剤：
本剤は 1 バイアルあたりナトリウム 44.9 mg を含有する。
添加剤の一覧は 6.1 項を参照すること。

3. 剤形

ヒトプロテイン C の粉末及び注射液用溶解液。
凍結乾燥した白色又は淡黄色の粉末又はもろい固体である。溶解後の pH は 6.7～7.3 であり、浸透圧は 240 mosmol/kg 以上である。

4. 臨床的特性

4.1　効能・効果

CEPROTIN は、重度先天性プロテイン C 欠乏症患者における電撃性紫斑病、クマリン誘発性皮膚壊死及び静脈血栓性事象の抑制及び治療を適応とする。

4.2　用法・用量

プロテイン C 活性のモニタリングが可能な医療機関で、凝固因子異常／インヒビター治療における補充療法に精通している医師の監督下で投与を開始する。

用量
用量は各症例の臨床検査値に基づいて調整する。

急性エピソードの治療及び短期補充（侵襲的措置を含む）
初回投与でプロテイン C 活性 100%（1 IU/mL）を達成し、その後の治療期間中はプロテイン C 活性が 25%超となるよう維持する。
初回用量として 60～80 IU/kg を投与し、回収率及び半減期を測定することが推奨される。
CEPROTIN の投与前及び投与中の患者の血漿中プロテイン C 濃度の測定には、合成基質法を用いたプロテイン C 活性の測定が推奨される。
プロテイン C 活性の臨床検査値に基づき、用量を決定する。急性血栓性事象が発現した場合、患者の容態が安定するまで 6 時間ごとにプロテイン C 活性の測定及び用量の決定を行い、安定した後は 1 日 2 回、次回投与の直前に必ずプロテイン C 活性の測定及び用量の決定を行う。

特定の臨床状態（電撃性紫斑病及び皮膚壊死を伴う急性血栓症など）では、プロテインCの半減期が著しく短縮する可能性があることに留意する。
CEPROTIN投与に対する反応（合成基質法により測定）が良好であれば、プロテインC活性のトラフ値が25%超（>0.25 IU/mL）となるように維持しつつ、12時間ごとの投与へと漸減させてもよい。
急性期に治療を受けた患者では、プロテインC活性の上昇が顕著に低いことがある。患者によって反応のばらつきが大きいことから、凝固パラメータに対するCEPROTINの影響を定期的に確認する。
プロテインCの補充を受けている患者では、血栓症のリスクが増大する状況（例：感染症、外傷又は外科的処置）下において、より高いトラフ値が必要となる場合がある。

長期補充
長期補充治療では、12時間ごとに45～60 IU/kgを投与することが推奨される。プロテインC活性の測定を行い、トラフ値が25%以上となるようにする。投与量又は投与頻度は適宜調整する。
まれではあるが例外的なケースとして、静脈へのアクセスができない患者に250～350 IU/kgを皮下投与することにより、治療可能な血漿中プロテインC活性が得られている。

併用療法
経口抗凝固薬による永続的な予防的投与に切り替える際は、安定した抗凝固状態が得られた場合のみ、プロテイン C の補充を中止する（4.5 項参照）。さらに、経口抗凝固薬の開始時には、標準的な負荷用量を使用するのではなく、低用量から開始して段階的に用量を調整することが望ましい。
抗凝固薬（特にビタミンK拮抗薬）とプロテインCの併用療法の開始時には、抗凝固薬の投与を開始する前に、プロテインC活性を安定して0.25 IU/mL超（合成基質法）に維持する必要がある。国際標準比の慎重なモニタリングが推奨される。プロテインC濃縮製剤と抗凝固薬の併用では、プロテインC活性のトラフ値を約10%以上に維持することが推奨される。

特別な集団
小児集団
文献報告及び臨床試験から得られた小児患者83例の限られた臨床経験に基づき、成人患者に対する投与ガイドラインは、新生児及び小児の患者に対しても妥当であると考えられる（5.1項参照）。

活性化プロテインC抵抗性
重度先天性プロテインC欠乏症**かつ**活性化プロテインC（APC）への抵抗性を有する患者では、CEPROTINの安全性及び有効性を裏付ける臨床データは限られている。

腎機能障害及び／又は肝機能障害
腎機能障害及び／又は肝機能障害を有する患者におけるCEPROTINの安全性及び有効性は確

立されていない。これらのいずれかを有する患者は、より注意深くモニタリングする。

投与方法
CEPROTIN は、注射液用粉末を注射用水で溶解した後、静脈内投与する。
CEPROTIN の投与速度は最大で 2 mL/min とする。ただし、体重 10 kg 未満の小児では、0.2 mL/kg/min を超えないこととする。
他の静脈内投与用タンパク製剤と同様に、アレルギー性の過敏症反応が起こる可能性がある。急性かつ生命を脅かす性質のアレルギー症状が発現した場合は、生命維持管理装置の使用が可能な場所で投与する。
投与前の本剤の溶解に関する指示については、6.6 項を参照すること。

4.3　禁忌
本剤の有効成分若しくは 6.1 項に記載した添加剤のいずれか、又はマウスタンパク質若しくはヘパリンに対する過敏症。ただし、生命を脅かす血栓性合併症の管理を除く。

4.4　警告及び使用上の注意
トレーサビリティ
生物学的製剤のトレーサビリティを改善するため、投与した製品の名称及びロット番号を明確に記録する。

過敏症
アレルギー性過敏症反応のリスクは除外できないため、蕁麻疹、全身性蕁麻疹、胸部絞扼感、喘鳴、低血圧、アナフィラキシーなどの過敏症反応の初期徴候について患者に説明すること。これらの症状が発現した場合は、医師に知らせること。製品の使用を直ちに中止することが推奨される。
ショックの場合には、ショックに対する現行の標準治療に従うこと。

インヒビター
本剤を重度先天性プロテイン C 欠乏症患者に使用した場合に、プロテイン C を阻害する抗体が生成する可能性がある。

感染病原体の伝播
ヒトの血液又は血漿を原料とする医薬品の使用に起因する感染を予防する標準的な措置として、ドナーの選定、個々の血漿及び血漿プールに対する特異的感染マーカーのスクリーニング、並びにウイルス不活化／除去に有効な製造工程の導入を行っている。このような措置を講じても、ヒトの血液又は血漿を原料とする医薬品を投与したときに感染病原体が伝播する可能性を完全に除外することはできない。このことは、未知の、又は新たなウイルス及びその他の病原体にもあてはまる。
講じている措置は、HIV、HBV 及び HCV などのエンベロープウイルス、並びにノンエンベロープウイルスである HAV に対して効果的であると考えられる。

講じている措置は、パルボウイルス B19 などのノンエンベロープウイルスに対しては効果が限定的である可能性がある。パルボウイルス B19 への感染は、妊婦（胎児感染）及び、免疫不全又は赤血球産生の増大がみられる者（溶血性貧血など）にとっては重篤となる場合がある。ヒト血漿由来プロテイン C 製剤の定期的／反復投与を受けている患者には、適切なワクチン接種（A 型及び B 型肝炎）を考慮すること。

ヘパリン起因性血小板減少症

CEPROTIN には微量のヘパリンが含まれる可能性がある。血小板数の急速な減少と関連し得るヘパリン起因性血小板減少症（HIT）が発現する可能性がある。HIT を発現した患者では、動脈及び静脈血栓症、播種性血管内凝固症候群（DIC）、紫斑、点状出血、並びに消化管出血（メレナ）等の症状があらわれることがある。HIT が疑われる場合、速やかに血小板数を測定し、必要に応じて CEPROTIN の投与を中止すること。重度先天性プロテイン C 欠乏症患者の急性期はこれらの症状が既に発現している可能性があり、HIT の特定は困難である。HIT を発現した患者は、今後ヘパリンを含有する医薬品の使用を避けるべきである。

抗凝固薬の併用

臨床経験において、出血エピソードが数件認められている。抗凝固薬（ヘパリンなど）の併用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。しかし、CEPROTIN の投与がこれらの出血事象の一因となったことを完全に否定することはできない。

ナトリウム

本剤は 1 バイアルあたりナトリウム 44.9 mg を含有しており、これは WHO が推奨する成人の最大 1 日摂取量（2 g）の 2.2%に相当する。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

これまでに他の医薬品との相互作用は知られていない。

ビタミン K 拮抗薬との相互作用

ビタミン K 拮抗薬に属する経口抗凝固薬（例：ワルファリン）の投与を開始する患者では、望ましい抗凝固作用があらわれる前に、一過性の過凝固状態となる場合がある。この一時的な作用は、ビタミン K 依存性の血漿タンパク質であるプロテイン C が、ほとんどのビタミン K 依存性のタンパク質（すなわち第 II、IX 及び X 因子）よりも半減期が短いことによる。治療の初期段階では、プロテイン C 活性が凝固因子よりも速やかに抑制される。そのため、経口抗凝固薬に切り替える場合は、抗凝固状態が安定するまでプロテイン C の補充を継続すること。経口抗凝固薬の開始時にはすべての患者でワルファリン誘発性皮膚壊死が発現する可能性があるが、先天性プロテイン C 欠乏症患者では特にそのリスクが高い（4.2 項参照）。

4.6　受胎能、妊娠及び授乳

CEPROTIN は妊娠中の女性におけるプロテイン C 欠乏症の治療に安全に使用されているが、妊娠中の使用に関する安全性は、比較臨床試験において確立されていない。さらに、プロテイ

ン C の乳汁中への排泄に関する情報は得られていない。したがって、妊娠中又は授乳中における CEPROTIN 使用のベネフィットは、母親及び乳児に対するリスクと比較して判断しなければならず、明らかに必要な場合にのみ使用すべきである。
パルボウイルス B19 感染に関する情報については、4.4 項を参照すること。

4.7　　自動車運転及び機械操作に対する影響

CEPROTIN は自動車の運転及び機械の操作能力に対して全く又はほとんど影響を及ぼさない。

4.8　　副作用

安全性プロファイルの要約

他の静注用製剤と同様に、アレルギー性過敏症反応が起こる可能性がある。血管浮腫、注射部位の灼熱感及び刺痛感、悪寒、潮紅、発疹、そう痒症、全身性蕁麻疹、頭痛、蕁麻疹、低血圧、嗜眠、悪心、落ち着きのなさ、頻脈、胸部絞扼感、ピリピリ感、嘔吐及び喘鳴を含む過敏症反応の早期徴候について患者に説明すること。これらの症状が発現した場合には、直ちに医師に連絡するよう患者を指導すること（4.4 項参照）。

副作用一覧表

CEPROTIN の臨床試験において、組み入れられた 67 例中 1 例に合計 3 件の非重篤な副作用〔発疹及びそう痒症（過敏症として分類）、並びに浮動性めまい〕が報告された。CEPROTIN は合計 6375 回投与された。副作用の頻度分布は以下のとおりである。
発現頻度は、以下の基準に従って評価した。
極めて高頻度（≥1/10 超）、高頻度（≥1/100～<1/10）、低頻度（≥1/1,000～<1/100）、まれ（≥1/10,000～<1/1,000）、極めてまれ（<1/10,000）、不明（入手可能なデータから推定不能）

器官別大分類	副作用	基本語	投与ごとの頻度分類
免疫系障害	過敏症	発疹	まれ
		そう痒症	まれ
神経系障害	浮動性めまい	浮動性めまい	まれ

市販後の使用経験

市販後の使用経験において以下の副作用が報告されているが、これらの発現頻度は不明である。
精神障害：落ち着きのなさ
皮膚および皮下組織障害：多汗症
一般・全身障害および投与部位の状態：注射部位反応

副作用の疑いの報告

医薬品承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。これにより、医薬品のベネフィット・リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者は、付録 V に示した国内報告システムを介して、あらゆる副作用の疑いを報告することが求められている。

4.9　　過量投与

CEPROTIN の過量投与による症状は報告されていない。

5. 薬理学的特性

5.1　薬力学的特性

薬効分類：抗凝固剤；ATC コード：B01AD12

作用機序

プロテイン C は肝臓で合成されるビタミン K 依存性の抗凝固糖タンパク質である。プロテイン C は内皮表面のトロンビン／トロンボモジュリン複合体によって APC に変換される。APC は、特にその補因子であるプロテイン S の存在下で、強力な抗凝固作用を有するセリンプロテアーゼである。APC は活性型第 V 因子及び第 VIII 因子を不活性化することにより効果を発揮し、トロンビン生成を低下させる。APC には線維素溶解促進作用もあることが示されている。

CEPROTIN の静脈内投与後、プロテイン C の血漿中濃度は速やかに一過性の上昇を示す。プロテイン C 欠乏症患者にプロテイン C を補充することにより、血栓性合併症の制御が期待される。また、予防的に投与することで血栓性合併症を抑制することが期待される。

臨床的有効性

重度先天性プロテイン C 欠乏症の被験者を対象に、プロテイン C 濃縮製剤の有効性及び安全性を評価する、前向き、多施設共同、非盲検、非無作為化、3 パート、第 II/III 相臨床試験 1 試験が完了した（ピボタル 400101 試験）。本試験には、プロテイン C 活性が 20%未満である重度先天性プロテイン C 欠乏症の被験者 18 例〔年齢の中央値 5.8 歳（範囲：0～26 歳）〕を登録した。長期補充群の年齢の中央値は 2.8 歳（範囲：0～22 歳）であった。被験者 11 例における電撃性紫斑病、クマリン誘発性皮膚壊死及びその他の血栓塞栓症エピソード計 24 件に対して CEPROTIN を投与した。また、手術前又は抗凝固療法開始前の短期補充 7 コース、及び長期補充 8 コースについて解析を行った。本試験の結果から、急性血栓性エピソードの治療に CEPROTIN が有効であることが示され、さらに血栓予防のための短期及び長期補充の両方で CEPROTIN の使用が支持されている。

その他の CEPROTIN の使用経験には、症例報告及び臨床試験から得られた後天性プロテイン C 欠乏症の小児患者 69 例が含まれる。臨床試験は、髄膜炎菌性敗血症による後天性プロテイン C 欠乏症を適応症とした、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定試験である（IMAG-112 試験）。これらの報告から、CEPROTIN は小児及び低年齢の乳幼児において忍容性が良好であることが示唆されている。

87 例（小児患者を含む）の上記試験の用法・用量から、成人患者に対する投与ガイドラインは、新生児及び小児患者集団に対しても妥当であることが示されている。

5.2　薬物動態学的特性

無症状のホモ又は複合ヘテロ接合体プロテイン C 欠乏症患者 21 例の薬物動態データを評価した。血漿中プロテイン C 活性は合成基質法により測定した。各被験者の半減期は、コンパートメントモデルを用いた場合は 4.4～15.8 時間、ノンコンパートメントモデルを用いた場合は

4.9～14.7 時間であった。増分回収率は 0.50～1.76 [(IU/dL)/(IU/kg)]の範囲であった。患者の年齢、体重及び血漿量は有意に異なっていた。
急性血栓症を発現した患者では、血漿中プロテイン C 活性の上昇が顕著に低くなり、半減期が顕著に短縮する可能性がある。

5.3　非臨床安全性データ

CEPROTIN に含まれるプロテイン C はヒト血漿に含まれる正常な成分であり、内因性プロテイン C と同様に作用する。そのため、特に異種動物種を用いた実験的な造腫瘍性又は変異原性試験は必要ないと考えられる。
単回投与毒性試験では、体重あたりの投与量がヒト推奨用量の数倍（10 倍）となっても、げっ歯類において毒性は認められなかった。
実施した Ames 試験において、CEPROTIN は変異原性を示さないことが明らかとなっている。
反復投与毒性試験については、血液凝固製剤の使用経験からその有用性が限られることが知られているため、実施していない。実験動物種のプロテイン C とヒトプロテイン C との違いにより、抗体産生を伴う免疫応答が避けられない。

6. 製剤学的特性

6.1　添加剤一覧

粉末
ヒト血清アルブミン
クエン酸三ナトリウム二水和物
塩化ナトリウム

溶解液
注射用水

6.2　配合禁忌

配合試験は実施していないため、本剤を他の医薬品と混合してはならない。

6.3　有効期間

3 年
溶解液は直ちに使用すること。

6.4　保存に関する特別な注意

冷蔵庫（2°C～8°C）で保存すること。
凍結させないこと。遮光のためバイアルは外箱に入れて保管すること。
溶解後の保存条件については、6.3 項を参照すること。

6.5　容器の性質及び内容物

500 IU 及び 1,000 IU：CEPROTIN 粉末は、タイプ I（500 IU）又はタイプ II（1,000 IU）の無

色のガラス製バイアルで提供される。
溶解液はタイプ I の無色のガラス製バイアルで提供される。製品及び溶解液のバイアルはブチルゴム栓で密封されている。
各包装には以下も含まれる。

- トランスファーニードル 1 本
- フィルターニードル 1 本

必ずしもすべての包装サイズが市販されているわけではない。

6.6 廃棄及びその他の取扱いに関する特別な注意

注射液溶解用の CEPROTIN 凍結乾燥粉末を、滅菌済みのトランスファーニードルを用いて、同封された溶解液（滅菌注射用水）で溶解する。バイアルをゆっくりと回転させ、すべての粉末を溶解させる。溶解後の溶液は無色～微黄色で、澄明～微乳白光を呈し、目視可能な粒子は基本的に残らない。
滅菌済みのフィルターニードルを使用し、溶液を滅菌済みの使い捨てシリンジに吸引する。溶解した CEPROTIN バイアルを吸引する際は、バイアルごとに未使用のフィルターニードルを使用すること。微粒子が認められた場合は廃棄すること。
溶解後は速やかに静脈内注射すること。
未使用の医薬品又は廃棄物は各国の要件に従って廃棄すること。

7. 医薬品販売承認取得者

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austria

8. 販売承認番号

EU/1/01/190/002

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2001 年 7 月 16 日
最終更新日：2006 年 7 月 16 日

10. 本文書の改訂日

2022 年 12 月
本剤に関する詳細情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト（http://www.ema.europa.eu）に掲載されています。

Company Core Data Sheet (CCDS)	
CCDS Version Number:	**Version** [redacted]
Supersedes CCDS:	**Version** [redacted], [redacted] [redacted] **20**[redacted]
Approval Date:	[redacted] [redacted] **20**[redacted]
Tracking Number:	[redacted]

[redacted]

Human Protein C

COMPANY CORE DATA SHEET

[redacted]

[redacted]

CONFIDENTIAL

2ページ～14ページ目は新薬承認情報提供時に削除した

目次

1.7 同種同効品一覧表 2

表

表 1.7-1　同種同効品一覧表（セプーロチン静注用、注射用アナクト C） 2

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1　同種同効品一覧表（セプーロチン静注用、注射用アナクト C）

販売名	セプーロチン静注用 1000 単位	注射用アナクト C 2,500 単位
一般名	乾燥濃縮人プロテイン C	乾燥濃縮人活性化プロテイン C
会社名	武田薬品工業株式会社	KM バイオロジクス株式会社
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	先天性プロテイン C 欠乏症に起因する次の疾患 (1)　深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症 (2)　電撃性紫斑病
添付文書改訂日	－	2023 年 3 月

最新の添付文書を参照すること

2023年3月改訂（第1版）

血漿分画製剤

生物学的製剤基準

乾燥濃縮人活性化プロテインC

日本標準商品分類番号
876343

貯　　法：10℃以下に凍結を避けて保存
有効期間：3年

特定生物由来製品
処方箋医薬品注)

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

注射用アナクトC 2,500単位 献血

Anact C Injection 2500 units

承認番号	21200AMZ00565
販売開始	2001年1月

本剤は、貴重なヒト血液を原材料として製剤化したものである。有効成分及び添加剤としてヒト血液由来成分を含有しており、原材料となったヒト血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原材料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

3. 組成・性状

3.1 組成

本剤を添付の溶剤で溶解したとき、1mL中の組成は下記のとおりである。

有効成分	活性化プロテインC	500単位
添加剤	人血清アルブミン	25mg
	クエン酸ナトリウム水和物	5.9mg
	グリシン	5mg
	塩化ナトリウム	7mg

添付溶剤	日本薬局方注射用水　5mL

本剤の有効成分である活性化プロテインC及び添加剤の人血清アルブミンは、ヒトの血液(採血国：日本、採血方法：献血)を原材料としている。

本剤は製造工程において、ヒトの血液由来成分(トロンビン、採血国：日本、採血方法：献血)、マウスハイブリドーマ細胞株由来成分(抗プロテインCモノクローナル抗体)及びブタの腸粘膜由来成分(ヘパリンナトリウム)を使用している。

3.2 製剤の性状

性状	白色から淡黄色の凍結乾燥製剤であり、添付の溶剤で溶解したとき無色ないし淡黄色の澄明な液剤となる。
pH	6.7～7.3
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

4. 効能・効果

先天性プロテインC欠乏症に起因する次の疾患

○ 深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症

○ 電撃性紫斑病

5. 効能・効果に関連する注意

5.1 本剤は先天性プロテインC(PC)欠乏症の患者に使用すること。

先天性PC欠乏症とは以下の項目のいずれかに該当するものである。

なお、健康な低出生体重児、新生児、乳児でもPC活性および血液凝固第Ⅶ因子活性が低いことが知られているので、先天性PC欠乏症の診断には留意すること。

- PC活性が60%以下であり、かつ、血液凝固第Ⅶ因子との活性比又は抗原比が0.7未満である場合。
- PC活性が60%以下であり、かつ、血栓症の既往歴がある場合。
- PC活性が60%以下であり、かつ、同一家系内に先天性PC欠乏症患者がいる場合。
- PC活性が60%を超え80%以下の場合は、血液凝固第Ⅶ因子との活性比又は抗原比が0.7未満で、かつ、血栓症の既往歴があるか、同一家系内に先天性PC欠乏症患者がいる場合。
- 遺伝子解析により、PC欠乏症の診断がなされている場合。

5.2 先天性PC欠乏症に起因する電撃性紫斑病の患者とは5.1に示す先天性PC欠乏症に該当し、かつ皮膚壊死を伴う紫斑等の皮膚所見を呈している患者である。

なお、電撃性紫斑病の徴候を呈している患者で、明らかな基礎疾患がないにもかかわらず汎発性血管内血液凝固症候群(DIC)様の臨床検査異常が認められ、先天性PC欠乏症が起因すると疑われる場合には、原則として初回発症時においては、5.1に示す先天性PC欠乏症の診断結果を待たずに本剤の投与を開始することを考慮する。この場合においても可能な限り、本剤投与前にPC活性を測定すること。

5.3 先天性活性化プロテインC不応症であるホモ接合体factor V Leiden mutationの患者に対する本剤の効果は期待できない。

6. 用法・用量

〈深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症〉

本剤を添付の日局注射用水で溶解し、通常1日に活性化プロテインC 200～300単位/kg体重を輸液(5%ブドウ糖液、生理食塩液、電解質液等)に加え、24時間かけて点滴静脈内投与する。

なお、原則として6日間投与しても症状の改善が認められない場合は投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜減量する。

〈電撃性紫斑病〉

本剤を添付の日局注射用水で溶解し、以下のとおり投与する。

なお、原則として6日間投与しても症状の改善が認められない場合は投与を中止すること。

投与1日目	活性化プロテインC 100単位/kg体重を緩徐に静脈内投与し、その後、600～800単位/kg体重を輸液(5%ブドウ糖液、生理食塩液、電解質液等)に加え、24時間かけて点滴静脈内投与する。
投与2日目以降	1日に活性化プロテインC 600～900単位/kg体重を輸液(5%ブドウ糖液、生理食塩液、電解質液等)に加え、24時間かけて点滴静脈内投与する。

7. 用法・用量に関連する注意

7.1 症状の改善が認められた後、再発・再燃することがあるので、その場合には本剤の再投与を考慮すること。

7.2 本剤の臨床試験において、6日間を超えた投与経験はない。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際しては感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているものの、ヒトの血液を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者又はその家族に対して説明し、その理解を得るよう努めること。

8.2 他剤による抗凝固療法施行中に本剤を使用する場合や、本剤の使用中に新たに他剤を併用したり、休薬したりする場合には、凝固能の変動に注意すること。[10.2参照]

8.3 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及び抗HTLV-1抗体陰性で、かつALT値でスクリーニングを実施している。さらに、HBV、HCV及びHIVについては個別の試験血漿で、HAV及びヒトパルボウイルスB19についてはプールした試験血漿で核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。本剤はイムノアフィニティークロマトグラフィー処理、ウイルス除去膜処理によって原材料由来のウイルスを除去し、さらに65℃96時間の乾燥加熱処理を施した製剤であるが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

8.3.1 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。[9.1.1、9.1.2、9.5参照]

8.3.2 肝炎ウイルス等のウイルス感染の危険性を完全には否定できないので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

8.3.3 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

8.4 アナフィラキシーを起こす可能性があるので、観察を十分に行うこと。

8.5 マウスたん白質に対して過敏症の患者に投与する場合は観察を十分に行うこと。また、同たん白質に対する抗体を産生する可能性を完全には否定できないので、観察を十分に行うこと。本剤は、抗プロテインCマウスモノクローナル抗体をリガンドとしたイムノアフィニティークロマトグラフィーにより精製されており、マウス抗体が残存する可能性を完全には否定できない。

8.6 DICに対する第Ⅲ相臨床試験において電解質(ナトリウム、カリウム、クロル)の低下傾向が認められたので、観察を十分に行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 溶血性・失血性貧血の患者

ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。[8.3.1参照]

9.1.2 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者

ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。[8.3.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害(流産、胎児水腫、胎児死亡)が起こる可能性がある。[8.3.1参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリンカリウム [8.2 参照]	本剤の作用を増強することがある。 ワルファリンカリウムとの併用時に、凝固能が変動した場合にはワルファリンカリウムの投与量を調節するなど適切な処置を行うこと。	ワルファリンカリウム服用中の患者においては、凝固因子の産生が抑制されている。
ヘパリン、低分子ヘパリン ヘパリンナトリウム ヘパリンカルシウム ダルテパリンナトリウム 等 [8.2 参照]	本剤の作用を増強することがある。	ヘパリンはアンチトロンビン等を介して凝固系プロテアーゼを阻害する。
血栓溶解剤 モンテプラーゼ(遺伝子組換え)製剤 [8.2 参照]	出血傾向が増強することがある	活性化プロテインCが有するPAI-1活性阻害作用によりt-PA活性を増強させる。
たん白分解酵素阻害剤 メシル酸ナファモスタット メシル酸ガベキサート アプロチニン [8.2 参照]	本剤の作用を減弱するおそれがある。	活性化プロテインCはたん白分解酵素であり、その阻害剤により活性を低下させる。

11. 副作用

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

11.2 その他の副作用

	1～5%未満注)	1%未満注)
肝臓	AST上昇、ALT上昇、総ビリルビン上昇	LAP上昇、AI-P上昇
血液		好酸球増多、白血球減少、ヘモグロビン量低下、ヘマトクリット値減少、出血、赤血球減少
腎臓	BUN上昇	腎機能障害、尿酸低下、クレアチニン上昇
泌尿器		血尿・尿潜血
消化器		嘔気・嘔吐
心臓		動悸、心室性期外収縮
体液 電解質		カリウム上昇、クロル上昇
脂質 たん白質 代謝		総コレステロール低下、総たん白質減少、トリグリセライド上昇
その他	頭痛	倦怠感、熱感、注射部違和感、胸内苦悶

注)発現頻度は未承認の治験成績、使用成績調査の成績を含む。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解時に不溶物の認められるものは使用しないこと。

14.1.2 5%ブドウ糖液、生理食塩液、電解質液等の輸液以外の、他の製剤と混注しないこと。

14.1.3 本剤は、アミノ酸類の輸液と混合すると、添加されている抗酸化剤により活性化プロテインC活性の顕著な低下が認められるので、抗酸化剤(亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム等)が添加されている製剤と混合しないこと。

14.1.4 本剤を溶解後、輸液に加える際、汚染に注意すること。

14.1.5 一度溶解したものは速やかに使用すること。

14.1.6 使用後の残液は再使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 通常5%ブドウ糖液、生理食塩液、電解質液等と混合して点滴静脈内投与する。

14.2.2 本剤を静脈内投与する場合には2～3mL/分の速度で緩徐に投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

経口避妊薬服用者は活性化プロテインC不応症になり易いことが報告されており、経口避妊薬服用者への本剤の投与には注意を要する。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人男子6例を対象に薬物動態試験を実施した結果、静脈内投与(60単位/kg体重)の3例では、血漿中活性化プロテインC濃度の半減期は平均でα相：8.8分、β相：71.5分であった。また、点滴静脈内投与(37.5単位/kg体重/3時間)の3例では、投与開始後1時間でほぼ定常状態に達し、定常状態濃度は投与前に対して平均で14.0ng/mL上昇した[1]。

16.1.2 先天性プロテインC欠乏症患者の病態時における薬物動態を検討する目的で、深部静脈血栓症4例及び急性肺血栓塞栓症1例を対象に非盲検非対照の市販後臨床試験を実施した。先天性プロテインC欠乏症患者に本剤300単位/kg体重/24時間を6日間点滴静注した時、血漿中総クリアランスは5.2±1.5mL/min/kg(平均値±標準偏差)であり、健康成人の血漿中総クリアランス 4.3±0.3mL/min/kg(平均値±標準偏差)との間に大きな差は認められなかった。定常状態の血漿中活性化プロテインC濃度の平均値は10.9ng/mLであった[2]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症〉

17.1.1 国内第II相臨床試験(PC-4-B)

先天性プロテインC欠乏症に起因する深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症患者5例に本剤200～300単位/kg体重を24時間点滴静脈内投与(3～6日)する非盲検非対照試験を実施した。

本剤の有効率は次のとおりであった。

1日投与量 (単位/kg)	深部静脈血栓症	肺血栓塞栓症[注)]
200	著明改善2例 (計2例)	−
300	著明改善1例 中等度改善1例 軽度改善1例 (計3例)	中等度改善1例 軽度改善1例 (計2例)
計	中等度改善以上 4/5例(80%)	中等度改善以上 1/2例(50%)

注)全て深部静脈血栓症との合併症例である。

副作用は、安全性解析対象(電撃性紫斑病症例を含む)20例中2例(10%)に好酸球増多がみられた[3),4)]。

〈電撃性紫斑病〉

17.1.2 国内第II相臨床試験(PC-8)

先天性プロテインC欠乏症の電撃性紫斑病患者3例に1日目は100単位/kg体重を静脈内投与した後に600～800単位/kg体重/日を点滴静脈内投与、2～6日目は600～900単位/kg体重/日を24時間点滴静脈内投与する非盲検非対照試験を実施した。有効性解析対象2エピソードともに著明改善で有効率は2/2エピソード(100%)であった。

安全性解析対象3エピソードに副作用はみられなかった[5)]。

17.2 製造販売後調査等

〈深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症〉

17.2.1 国内使用成績調査

判定不能を除く有効性解析対象のうち、深部静脈血栓症患者38エピソード及び急性肺血栓塞栓症患者11エピソードでの有効率はそれぞれ26/38エピソード(68.4%)及び5/11エピソード(45.5%)であった。

安全性解析対象104例中15例(14.4%)に副作用45件が発現した。主な副作用は、AST上昇4件(3.8%)、ALT上昇4件(3.8%)であった[6)]。

〈電撃性紫斑病〉

17.2.2 国内使用成績調査

先天性プロテインC欠乏症に起因する電撃性紫斑病患者での有効率(改善率)は41/49エピソード(83.7%)であった。

安全性解析対象24例中6例(25.0%)に副作用13件が発現した。発現した副作用は、貧血、低ナトリウム血症、出血、紫斑、電撃性紫斑病、血尿、腎出血、発熱、血中クロル増加、血中ナトリウム増加、血中尿素増加、C-反応性蛋白増加、硬膜外血腫各1件(4.2%)であった[7)]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 抗凝固作用

本剤は、トロンビンにより活性化されたヒト血液凝固第Ⅴ因子(FⅤa)及び第Ⅷ因子(FⅧa)を選択的に不活化することにより、抗凝固作用を示した。両因子の不活化はリン脂質の存在下でのみ認められ、コファクターであるプロテインSで促進された(*in vitro*)[8)]。

18.1.2 血小板凝集抑制作用

本剤は、血小板におけるトロンビン生成を抑制することにより、ヒト血小板凝集抑制作用を示した(*in vitro*)[9)]。

18.1.3 PAI-1活性の阻害作用

本剤は、線溶系の生理的阻害因子であるPAI-1の活性を阻害した(*in vitro*)[8)]。

18.1.4 深部静脈血栓症に対する作用

本剤は、マウスの下大静脈結紮による深部静脈血栓モデルにおいて、血栓形成を抑制した(*in vivo*)[10)]。

20. 取扱い上の注意

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を使用した場合は、医薬品名(販売名)、その製造番号又は製造記号(ロット番号)、使用年月日、使用した患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

22. 包装

1バイアル　溶剤(日本薬局方注射用水)5mL、溶解移注針添付

23. 主要文献

1) 天本敏昭 ほか：新薬と臨牀, 1998; 47(4):391-406
2) 社内資料：薬物動態試験(深部静脈血栓症・急性肺血栓塞栓症), 2015
3) 齋藤英彦 ほか：新薬と臨牀, 1998; 47(5):718-732
4) 社内資料：国内第Ⅱ相試験(2000年9月22日承認、申請資料概要 ト項4)
5) 社内資料：国内第Ⅱ相試験(2006年10月20日承認、申請資料概要2.7.6.1、2.7.4.2)
6) 化学及血清療法研究所 ほか：診療と新薬, 2018; 55:369-392
7) 化学及血清療法研究所 ほか：診療と新薬, 2018; 55:393-409
8) 小林英哲 ほか：医薬品研究, 1994; 25(12):1081-1086
9) Komoriya, K. et al.： Thromb. Res., 1992; 67(6):705-710
10) 社内資料：薬効薬理試験(2000年9月22日承認、申請資料概要 ホ項1.2))

24. 文献請求先及び問い合わせ先

KMバイオロジクス株式会社　くすり相談窓口
〒860-8568　熊本市北区大窪一丁目6番1号
フリーダイヤル　0120-345-724

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

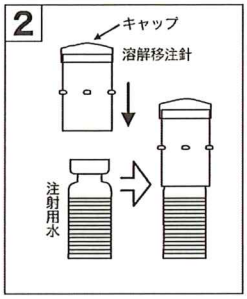
KMバイオロジクス株式会社
熊本市北区大窪一丁目6番1号

【溶解方法】

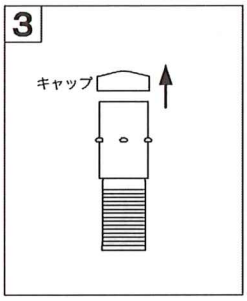
製剤バイアルは陰圧となっているため、必ず下記の順序に従って溶解すること。

注射用アナクトC2,500単位および注射用水のキャップをはずし、ゴム栓の表面をアルコール綿で消毒します。

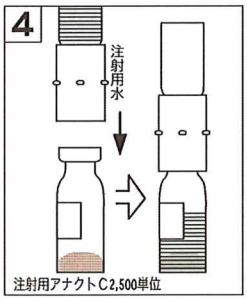
溶解移注針（プラスチック製、水色）のキャップのついている側を上にし、注射用水のゴム栓にまっすぐにさし込みます。



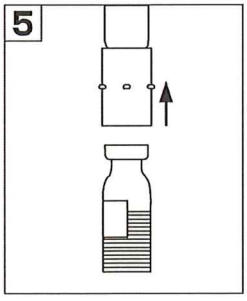
溶解移注針のキャップをはずします。



注射用水を逆さまにし、注射用アナクトC2,500単位のゴム栓にさし込みます。



溶解後、溶解移注針を注射用水の空瓶と一緒に抜き去ります。



この製品は献血血液から製造されています。

目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 添付文書（案） 2
1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠 9
1.8.2.1 効能又は効果（案） 9
1.8.2.2 効能又は効果の設定根拠 9
1.8.2.3 参考文献 13
1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠 14
1.8.3.1 用法及び用量（案） 14
1.8.3.2 用法及び用量の設定根拠 14
1.8.3.3 参考文献 20
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠 21
1.8.4.1 効能又は効果に関連する注意 21
1.8.4.2 用法及び用量に関連する注意 21
1.8.4.3 重要な基本的注意 22
1.8.4.4 特定の背景を有する患者に関する注意 23
1.8.4.5 相互作用 25
1.8.4.6 副作用 26
1.8.4.7 適用上の注意 27
1.8.4.8 その他の注意 27

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に添付した。

20XX 年 X 月作成（第 1 版）

貯法：凍結を避け 2～8℃で保存

有効期間：製造日から 18 ヵ月

日本標準商品分類番号
876343

血漿分画製剤

生物学的製剤基準　乾燥濃縮人プロテイン C

セプーロチン静注用 1000 単位

Ceprotin for Intravenous Injection 1000IU

規制区分：特定生物由来製品、処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	
販売開始	

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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

有効成分	1 バイアル中 人プロテイン C を 1000 国際単位含有
添加剤	ヒトアルブミン 80mg、塩化ナトリウム 88mg、クエン酸ナトリム水和物 44mg、pH 調節剤 適量
備考	ヒト血漿由来成分 採血国：米国 採血の区分[注)] ：非献血

添付溶解液	注射用水 10mL

注）「献血又は非献血の区別の考え方」参照

製造工程において、ヒトアルブミン（ヒト血漿由来）、アンチトロンビン III NF（ヒト血漿由来）、ヘパリンナトリウム（ブタ腸粘膜由来）及びモノクローナル抗体（マウスハイブリドーマ細胞由来）を使用。

3.2 製剤の性状

剤形	注射剤（バイアル）
性状	本剤は白色～黄白色の塊又は粉末の凍結乾燥製剤であり、添付の溶解液で溶解した場合、無色ないし微黄色の澄明又はわずかに混濁した液となる。
pH	6.7～7.3
浸透圧比	約 1（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

先天性プロテイン C 欠乏症に起因する次の疾患の治療及び血栓形成傾向の抑制

○静脈血栓塞栓症

○電撃性紫斑病

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

本剤を添付の注射用水全量で溶解し、緩徐に静脈内に投与する。

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

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

〈血栓形成傾向の抑制における長期補充〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与量、投与頻度及び投与期間は、プロテインC活性を含む患者の状態に基づいて決定すること。

7.2 急性期治療又は短期補充を行う場合、初回投与後のピーク値のプロテインC活性の目標を100%とし、実際に測定された初回投与後のピーク値のプロテインC活性に基づき、以降の投与量を調整すること。また、望ましい抗凝固効果が得られるまでは、症状が消失した場合も含め、本剤の投与を継続すること。

7.3 原則として、本剤投与中はトラフ値のプロテインC活性を25%超に維持すること。急性血栓症、電撃性紫斑病、皮膚壊死等の急性血栓性疾患を発症している場合、本剤の半減期が通常よりも短くなるおそれがあるため、患者の状態が安定するまでトラフ値のプロテインC活性をモニタリングすること。

7.4 血栓症のリスクが増大する状況（感染症、外傷、外科的処置等）では、より高いプロテインC活性が必要となる可能性がある点に留意すること。

7.5 本剤を投与する際は最大2mL/分の速度で緩徐に投与すること。ただし、体重10kg未満の小児には、0.2mL/kg/分を超えない速度でより緩徐に投与すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際しては感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているものの、ヒトの血液を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者又はその家族に対して説明し、その理解を得るよう努めること。

8.2 本剤の投与は、プロテインC活性のモニタリングが可能な施設において、先天性プロテインC欠乏症の治療経験をもつ医師との連携のもとで行うこと。

8.3 本剤の活性（力価）は合成基質法により決定されている。本剤投与中のプロテインC活性を凝固時間法で測定した場合、併用する抗凝固薬の影響等により測定結果が見かけ上高値又は低値を示す可能性がある。

8.4 急性期治療において、プロテインC活性の増加が顕著に小さくなるおそれがあるので、プロテインC活性測定に加えて、定期的に血液凝固系検査等を行うこと。

8.5 本剤の原材料となる血漿については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体及び抗HIV-2抗体陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-1-RNA及びHAV-RNAについて核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。同様に、ヒトパルボウイルスB19-DNAについてはプールした試験血漿でNATを実施し、10,000 IU PVB19 DNA/mL以下であることを確認した健康人血漿を用いている。本剤は、ポリソルベート80処理及び蒸気熱処理することによりウイルスを不活化し、さらにイオン交換クロマトグラフィー及びイムノアフィニティクロマトグラフィーによりウイルスを排除する工程を施しているが、ウイルス等の感染性を完全には否定できないので、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

8.5.1 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。［9.1.2、9.1.3、9.5参照］

8.5.2 肝炎ウイルス等のウイルス感染の危険性を完全には否定できないので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

8.5.3 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

8.6 他剤による抗凝固療法施行中に本剤を使用する場合や、本剤の使用中に新たに他剤を併用したり、休薬したりする場合には、凝固能の変動に注意すること。［10.2参照］

8.7 本剤投与中にビタミンK拮抗薬を開始する場合は、当該ビタミンK拮抗薬を低用量から開始し、段階的に用量を調整することが望ましい。また、安定した抗凝固効果が得られるまでは、本剤の投与を継続すること。なお、ビタミンK拮抗薬投与開始時には、プロテインC活性の急速な低下により一過性の過凝固状態となるおそれがあることが知られている。

8.8 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者又はその家族が理解し、患者又はその家族が確実に

投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1. 合併症・既往歴等のある患者

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

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

9.1.2 溶血性・失血性貧血の患者

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

9.1.3 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者

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

9.1.4 ナトリウム摂取制限をしている患者

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

9.2 腎機能障害患者

ナトリウム過負荷に注意すること。

9.5 妊婦

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

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

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

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症（3.0%）

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

11.1.2 ヘパリン起因性血小板減少症（頻度不明）

本剤に含まれる可能性のある微量のヘパリンに起因して生じるおそれがある。動脈又は静脈血栓塞栓症、播種性血管内凝固症候

群、紫斑、点状出血、消化管出血等を認め、ヘパリン起因性血小板減少症が疑われる場合には、直ちに血小板数を測定し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［9.1.1参照］

11.1.3 出血（頻度不明）

腎出血、肝血腫等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

薬剤調製後は速やかに使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

溶解時に不溶物が認められるものは使用しないこと。

14.3 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 日本人患者データ

日本人の先天性プロテインC欠乏症患者5例に人プロテインCとして80 国際単位/kgを15分以上かけて単回静脈内投与し、本剤の薬物動態を検討した。その結果、C_{max}は1.75 ± 0.56 IU/mL、AUC_{last}は20.75 ± 8.58 IU･h/mL、$t_{1/2}$は10.55 ± 1.96 h、CLは4.20 ± 1.96 mL/kg/h、V_{ss}は60.35 ± 18.24 mL/kgであった（値はいずれも平均値±標準偏差）[1)]。

16.1.2 外国人患者データ

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験

本試験は3パート（急性期投与パート、短期補充投与パート、長期補充投与パート）から構成され、電撃性紫斑病、クマリン誘発性皮膚壊死（CISN）及びその他の血栓塞栓性事象等の急性血栓症エピソードに対する治療、並びに血栓形成傾向抑制における短期及び長期補充の評価のため、0～25歳の先天性プロテインC欠乏症患者が組み入れられた。

（急性期投与パート）

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

（短期補充投与パート）

本剤の初回投与量として60 IU/kg投与後、24時間は60 IU/kgを6時間毎、その後は60 IU/kgを8～24時間毎に投与することとした。3例に対して7件の短期補充が実施され、短期補充期間（4～15日間）中に電撃性紫斑病/CISNエピソード及び血栓塞栓性事象はみられなかった。

（長期補充投与パート）

8例に対して本剤が投与され[注)]、長期補充期間（42～338日間）中に電撃性紫斑病/CISNエピソード及び血栓塞栓性事象はみられなかった。

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

いずれの投与パートでも副作用は認められなかった[2)]。

17.1.2 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験

本試験は、薬物動態試験パート及び継続試験パートから構成され、継続試験パートにおいて本剤の有効性が評価された。4～27歳の先天性プロテインC欠乏症患者5例が組み入れられ、全例が継続試験パートに移行した。

継続試験パートでは、4例に発現した8件の電撃性紫斑病エピソードに対して急性期投与として本剤100～120 IU/kgが単回又は2回投与され、治験責任医師による3段階評価（effective、effective with complications、not effective）により、いずれもeffectiveと評価された。また、1例1件で短期補充投与として本剤58～116 IU/kgが6～28時間毎に14回投与され、短期補充期間（7日間）中に電撃性紫斑病/CISNエピソード及び血栓塞栓性事象はみられなかった。

副作用は、薬物動態試験パートで5例中1例（20.0%）に発熱が認められ、継続試験パートでは認められなかった[3)]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤の有効成分であるプロテインCはビタミンK依存性の抗凝固因子であり、主に肝臓で合成され、血漿中では不活性なセリンプロテアーゼ前駆体として循環する。プロテインCは血管内皮細胞膜上でトロンビン／トロンボモジュリン複合体により活性化され、抗凝固作用を有する活性化プロテインC（APC）に変換される。APCは補酵素であるプロテインSの存在下で活性化第Ⅴ因子（Va）及び活性化第Ⅷ因子（Ⅷa）を選択的に不活化し、凝固促進因子であるトロンビンの生成を抑制することにより抗凝固作用を示す。また、APCはプラスミノーゲンアクチベーターインヒビター1に結合し、組織型プラスミノーゲンアクチベーターの活性を促進することにより、間接的な線溶促進作用を示す。さらに、Va及びⅧaの不活化によるトロンビン生成抑制により、トロンビン活性化線溶阻害因子の活性が抑制され、線溶促進作用をもたらす[4,5)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

成分名：人プロテインC

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

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

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

22. 包装

〈セプーロチン静注用1000単位〉

人プロテインC　1000国際単位　1バイアル

溶解液（日本薬局方注射用水）　10mL　1バイアル添付

トランスファー針　1本添付

フィルター針　1本添付

23. 主要文献

1)社内資料：Pharmacokinetics of TAK-662 (Ceprotin) in Japanese Patients with Congenital Protein C Deficiency and Comparison with Non-Japanese Patients.

2)社内資料：海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（20XX年X月X日承認、CTD2.7.6.3参照）

3)社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（20XX年X月X日承認、CTD2.7.6.1参照）

4)Mosnier LO, et al.:Blood.2007;109(8):3161-3172.

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

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社　くすり相談室

〒103-8668　東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号

フリーダイヤル　0120-566-587

受付時間　9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

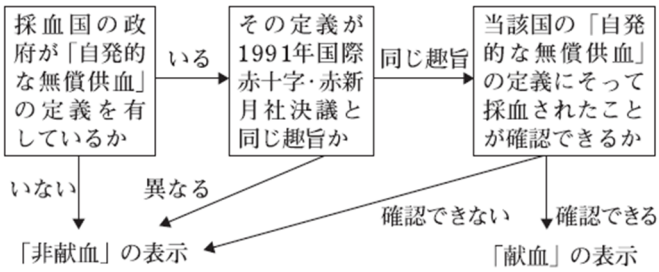
武田薬品工業株式会社

〒540-8645　大阪市中央区道修町四丁目1番1号

【献血又は非献血の区別の考え方】

献血又は非献血の区別は製剤の安全性の優劣を示す

ものではありません。この表示区別は、下記の手順に従って決められています。



1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

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

1.8.2.2 効能又は効果の設定根拠

セプーロチン静注用1000単位（TAK-662、以下「本剤」）は、1バイアル中に有効成分として人プロテインCを1,000国際単位含有する乾燥濃縮人プロテインC製剤である。本剤はプラズマアフェレーシスにより得られたヒト分画用血漿を原料とし、マウスモノクローナル抗体を用いたイムノアフィニティークロマトグラフィーの工程で精製される。

本剤は、欧州、米国を始めとする世界40ヵ国以上で発売されており（2023年3月現在）、海外では先天性PC欠乏症における急性期治療のみならず、短期及び長期的な補充療法も可能な薬剤として、重要な治療オプションと位置付けられている。本剤は、欧州及び米国において以下の効能又は効果にて承認されている。

・効能又は効果（欧州）：
重度先天性PC欠乏症患者における電撃性紫斑病(PF)、クマリン誘発性皮膚壊死(CISN)及び静脈血栓性事象の抑制及び治療
・効能又は効果（米国）：
新生児、小児及び成人の重度先天性PC欠乏症患者における静脈血栓症及びPFの抑制及び治療

本剤の静脈血栓塞栓症及びPFに対する治療効果並びに血栓形成傾向の抑制効果は、先天性PC欠乏症患者を対象とした海外第2/3相試験（400101試験）において確認されている。400101試験における有効性成績を以下に要約した。

（1）400101試験

400101試験は、重度先天性PC欠乏症患者を対象とした多施設共同、非盲検、非無作為化試験であり、PF、CISN及びその他の血栓塞栓性事象等の急性血栓性事象に対する治療を行うPart 1、周術期、産褥期及び抗凝固療法開始時における血栓形成傾向抑制のための短期補充を行うPart 2、及び血栓形成傾向抑制のための長期補充を行うPart 3から構成された。

Part 1では、主要評価項目としてPF、CISN及び／又はその他の血栓塞栓性事象に対する有効性をeffective、effective with complications又はnot effectiveの3段階で評価した。Part 1では11例に対してオンデマンド治療24件〔PF 9例18件、CISN 1例1件、血栓塞栓性事象（静脈血栓症）2例5件〕が行われた。PF/CISN計19件に対する有効性判定は、effectiveが18件（94.7%）、effective with complicationsが1件（5.3%）であり、not effectiveと評価されたものはなかった。一方、新鮮凍結血漿（FFP）や抗凝固薬を含む従来の治療法（ヒストリカルコントロール群）で治療されたPF/CISN計23件の有効性判定は、effectiveが12件(52.2%)、effective with complicationsが8件（34.8%）、not effectiveが3件（13.0%）であり、本剤の有

効性は、従来の治療法よりも有意に高かった（p=0.0032）。なお、Part 1 でみられた静脈血栓症 2 例 5 件に対する有効性判定はいずれも effective であった。

Part 2 では、3 例に対して外科的治療時又は抗凝固療法開始時の短期補充が計 7 件行われた。内訳は、抗凝固療法開始時の短期補充が 3 例 3 件、外科的処置に伴う短期補充が 2 例 4 件であった。短期補充として本剤が投与されている期間中に PF、CISN 又は血栓塞栓性事象の発現は認められなかった。

Part 3 では、8 例に長期補充が行われ、そのうち 4 例は長期補充及びオンデマンド治療の両方の治療を受けた。この 4 例において、長期補充として本剤が投与されていた期間中に急性血栓性事象の発現は認められなかったが、本剤が投与されていなかったオンデマンド治療期間には急性血栓性事象が計 13 件発現した。

また、本申請において参考資料と位置づけた、海外後ろ向きデータ収集試験（RDC-IMAG-039-041 試験）、海外後ろ向き研究（400501 試験）及び海外市販後レジストリ観察研究（400701 試験）においても本剤の静脈血栓塞栓症及び PF に対する治療効果並びに血栓形成傾向の抑制効果が検討され、これらの結果から 400101 試験で得られた有効性成績が裏付けられている。各試験における有効性成績を以下に要約した。

（2）RDC-IMAG-039-041 試験

RDC-IMAG-039-041 試験では、1989～1999 年の間に実施された IMAG-039 試験（PF/CISN を伴う又は伴わない重度先天性 PC 欠乏症患者を対象に本剤の有効性及び安全性を検討した非盲検試験）、IMAG-041 試験（CISN を伴う先天性又は後天性 PC 欠乏症患者を対象に本剤の有効性及び安全性を検討した非盲検試験）、又はコンパッショネートユース下で本剤を投与された先天性及び後天性 PC 欠乏症患者 79 例を対象に後ろ向きデータ収集を実施した。

本試験には重度先天性 PC 欠乏症患者 22 例が含まれ、PF は 10 例に 16 件、CISN は 4 例に 6 件発現したが、本剤による治療の転帰はいずれも markedly improved or healed と評価された。また、深部静脈血栓症は 1 例に 1 件みられ、転帰は markedly improved or healed と評価された。網膜／硝子体の出血／血栓症は 7 例に 8 件みられ、それらの転帰は 1 件が markedly improved or healed、1 件が slightly improved、5 件が not improved と評価され、1 件は評価が行われなかった。本剤を投与したにもかかわらず網膜の出血／血栓症により失明に至った一部の被験者は、血栓性事象が PC 欠乏症の診断前に（おそらく子宮内で）発現していた可能性が考えられる。脳血栓症は 1 例に 1 件みられ、転帰は not improved と評価された。

また、手術／侵襲的処置、又は血栓症のリスクが高い状況下（肺感染等）での短期補充が 6 例に対して計 12 件実施された。短期補充の転帰は、12 件中 11 件が excellent、1 件（脳内出血に対する処置）が good と評価された。

長期補充は 9 例で実施され、最長 8 年間の投与が行われた。長期補充の転帰は 7 例が excellent と評価され、2 例は評価が行われなかった。

（3）400501 試験

400501 試験は、米国での本剤の製造販売承認を検討するために米国食品医薬品局（FDA）から依頼を受けて実施した試験であり、緊急使用 IND 下で本剤による治療を受けた重度先天性 PC 欠乏症患者 11 例の有効性データを後ろ向きに収集した。

11 例中 10 例で急性血栓性事象に対する治療が 28 件（PF/CISN 24 件、静脈血栓症 1 件、肺血栓症 1 件、PF/CISN と静脈血栓症が 1 件、動脈血栓症 1 件）行われ、本剤による治療の転帰は、27 件が effective、1 件（PF/CISN と静脈血栓症）が not effective と評価された。

（4）400701 試験

400701 試験は、重度の先天性及び後天性 PC 欠乏症患者の治療を含む、実臨床での本剤の長期的な使用及び安全性への理解を深めるために実施した、前向き、非介入、国際共同、多施設、市販後レジストリ観察研究である。

本試験には、重度先天性 PC 欠乏症患者 25 例が登録され、うち 21 例は試験登録前から本剤の投与を受けていた。試験期間中に計 25 件の急性血栓性事象（PF 20 件、静脈血栓症 3 件、肺塞栓症 2 件）が発現し、本剤による治療の転帰は、22 件が回復、2 件が改善、1 件が変化なしと評価された。

また、手術／侵襲的処置に伴う短期補充が 13 例に対して計 23 件実施され、その全件で本剤は凝固障害及び血栓症の抑制に有効と評価された。

長期補充は 19 例で実施され、計 195 回の投与が行われた。長期補充期間の中央値は 40.2 ヵ月であった。

さらに、先天性 PC 欠乏症の日本人患者を対象とした国内第 1/2 相試験（TAK-662-1501 試験）から、日本人における本剤の有効性も示されている。TAK-662-1501 試験における有効性成績を以下に要約した。

（5）TAK-662-1501 試験

TAK-662-1501 試験は、ホモ接合体又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症の日本人患者を対象に本剤の薬物動態（PK）、安全性及び忍容性を検討する国内第 1/2 相、多施設共同、非無作為化、非対照、非盲検試験、及び継続試験である。本試験の PK 試験パートを完了した被験者は、継続試験パートに参加し、病状に関する治験担当医師の慎重な判断に基づき、本剤によるオンデマンド治療、短期補充又は長期補充のいずれかを実施できることとした。

TAK-662-1501 試験の継続試験パートでは、データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに 3 例に対してオンデマンド治療 4 件（初回急性エピソードに対する治療 3 件、2 回目以降の急性エピソードに対する治療 1 件）が行われ、有効性判定はいずれも effective と評価された。初回急性エピソード 3 件の消失までの期間の平均値（SD）は 1.7（± 0.58）日、2 回目以降の急性エピソード 1 件の消失までの期間は 2.0 日であった。

本剤の安全性に関して、先天性 PC 欠乏症に伴う静脈血栓塞栓症及び PF の治療並びに血栓形成傾向の抑制を目的として用いた本剤の用法・用量は、いずれの臨床試験においても安全性に大きな問題は認められず、忍容性は良好であった

以上、国内外の臨床試験における有効性成績から、本剤が静脈血栓塞栓症及び PF の治療に有効であること、本剤の短期補充や長期補充により血栓形成傾向が抑制されることが示された。先天性 PC 欠乏症患者は、全身のあらゆる静脈において血栓形成のリスクを有しているため、深部静脈血栓症、表在性静脈血栓症、肺血栓塞栓症、CISN、ワルファリン誘発性皮膚壊死（WISN）等の静脈血栓塞栓症が惹起される。また、静脈で形成された血栓は肺や脳などの動脈での塞栓源となり得るため、静脈血栓症のみならず、血栓塞栓症を含む総称として静脈血栓塞栓症を本剤の効能又は効果とすることが妥当であると考えた。

本邦では、先天性 PC 欠乏症に起因する急性期の静脈血栓塞栓症及び PF の治療として、新生児・乳児には PC 欠乏症の治療薬として日本で唯一承認されている活性化 PC（APC）製剤のほか、FFP やプロトロンビン複合体（PCC）製剤が用いられ、小児・成人には重症度に応じて抗凝固療法、血栓融解療法も行われている。また、血栓形成傾向の抑制としては、ビタミン K 拮抗薬や低分子量ヘパリンによる抗凝固療法が行われている[1]。なお、現時点で可能な根治療法は肝移植のみである。また、海外の最新のガイドラインにおいては、上記治療に加えて PC 製剤の使用が急性期治療及び長期的管理に推奨されている[2]。

本邦における先天性 PC 欠乏症の通常診療における重症度判定の流れと APC 製剤の使用状況について、本剤の医学専門家に意見聴取し、以下の見解を得た。

先天性 PC 欠乏症については、ガイドラインや臨床学会により明確に定義された重症度分類は存在しない。臨床現場においては、血栓症として発症した症状に応じて治療を行う。遺伝性血栓性素因が不明な患者が初めて重度の血栓症状を発症した場合、速やかに PC 活性やプロテイン S 等の血液凝固制御因子を測定し、治療を開始する。初回発症時は通常極めて重度の症状がみられることから、PC 活性が低下している場合には APC 製剤を投与する。治療と平行して特発性血栓症診断の確定、二次的発症例の除外、急性期以降の長期的血栓形成傾向抑制の治療方針を決定するために遺伝子解析を行う。遺伝子解析の診断結果が判明するには時間を要するため、確定診断よりも治療が先行する。

遺伝子診断により確定した先天性 PC 欠乏症患者が再発した際は、徴候が確認された時点で先制的に PCC 製剤等により PC を補充して血栓傾向を抑制する。ただし、静脈血栓塞栓症及び PF 等の重度の血栓症を発症した場合は、APC 製剤や、症状緩和に伴い PCC 製剤による PC 補充又は抗凝固療法を行う。通常、先天性 PC 欠乏症患者は、外的要因（感染、手術、経口避妊薬及び妊娠など）を契機に血栓症を発症するが、ホモ接合体又は複合ヘテロ接合体患者は、外的要因がなくとも血栓症を発現する[1]。

以上の臨床現場からの見解を踏まえると、本剤の対象患者像は、APC 製剤が投与される患者の重症度・臨床状態と概ね一致しているが、本剤は APC 製剤と異なり、自己投与が可能であることから、APC 製剤が投与される前、つまり重度の血栓症に至る前に先制的に投与される薬剤と位置付けられる。以上のことから、申請予定の効能又は効果（案）を重度に限定せず、APC 製剤と同様に「先天性 PC 欠乏症」とすることが妥当と考えた。

なお、海外のガイドライン[2]では重度の定義をホモ接合体又は複合ヘテロ接合体とする一方で、実際の医師の間では PC 活性値 20%未満を重度と定義する意見もある[3]。欧州及び米

国の効能又は効果は「重度先天性 PC 欠乏症患者」と重度に限定しているものの、実臨床の間では重度の定義については一律な解釈は存在していない。

1.8.2.3 参考文献

[1] 難病情報センター. 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）. 2023 年 2 月 24 日閲覧. http://www.nanbyou.or.jp/entry/5420（添付なし）

[2] Minford A, Brandão LR, Othman M, Male C, Abdul-Kadir R, Monagle P, et al. Diagnosis and management of severe congenital protein C deficiency (SCPCD): Communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2022;20(7):1735-43.

[3] Goldenberg NA, Manco-Johnson MJ. Protein C deficiency. Haemophilia. 2008;14(6):1214-21.

1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

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。

用法及び用量（案）は、申請時は以下のとおりであったが、承認審査を経て上記のように変更した。

申請時の用法及び用量（案）

＜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。

1.8.3.2 用法及び用量の設定根拠

先天性 PC 欠乏症患者に本剤による補充療法を行う目的は、血漿中の PC 活性を上昇させ、血液凝固系を効果的に制御することで、血栓形成傾向を抑制し、静脈血栓塞栓症及び PF の症状を改善させることにある。

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

1.8.3.2.1 米国で承認されている用法及び用量の設定根拠

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

・本剤の投与量は各患者の PC 活性に基づき調整すべきである。PC 活性は合成基質法を用いて測定することが推奨される。

・PC 活性は、初回投与時に 100%を達成し、その後の治療中は 25%以上を維持すべきである。本剤の回収率及び半減期を求めるための初回投与量は 60～80 IU/kg が推奨される。
・急性血栓性事象の治療の場合、初回投与後の PC 活性のピーク値は基準値上限の 100%～150%が望ましく、基準値上限の約 2 倍である 300%を超えないようにする。トラフ値は基準値下限である 65%が望ましく、25%を下回ってはならない。PC 活性は、患者の状態が安定するまで 6 時間間隔で測定し、その後は 1 日 2 回測定する。さらにその後は毎投与前に測定する。なお、急性血栓性事象を発現した患者では、PC の消費が最大で 9 IU/kg/h 増加することが示唆されている。そのため、PF や皮膚壊死を伴う急性血栓症などの特定の臨床状態では、PC 活性の上昇が抑えられ、本剤の半減期が短くなる可能性があることに留意する。
・IMAG-098 試験の 12 歳未満の患者では、12 歳以上の患者に比べ、半減期の中央値が短かった。反応に個人差があることから、本剤投与後は定期的に凝固パラメータを確認すべきである。
・長期的な経口抗凝固療法に移行する場合、経口抗凝固療法開始時は一過性に PC 活性が低下することから、PC 補充療法は抗凝固療法の確立後に中止する。また、経口抗凝固療法の開始時は、最初から標準の負荷投与を使用するのではなく、低用量から開始して、徐々に調整することが望ましい。
・本剤による PC 補充療法を受けている患者において、血栓症リスクが増加した場合（感染症、外傷又は外科的処置等）は、PC 消費が亢進する可能性があるため、より高いトラフ値が必要となる可能性がある。

（1）400101 試験

1）治療

先行して実施した、PC 欠乏症患者を対象とした PK 試験（IMAG-039 試験、IMAG-041 試験、IMAG-098 試験及び IMAG-112 試験）において、本剤 120 IU/kg を 6 時間ごとに投与することで、PC 活性が正常範囲内（65%～130%）となることが示された。そのため、400101 試験の Part 1 では、急性血栓性事象を発現した重度先天性 PC 欠乏症患者を対象に、PC 活性を正常範囲内に維持することを目的として以下の投与レジメンで治療を行った。

初回投与量は本剤 120 IU/kg とし、その後 6 時間ごとに 60 IU/kg を 3 回投与した。以降は、初回投与後の最高 PC 活性（投与後 15 ± 5 分）に基づいて設定した投与量で 6 時間ごとに、全ての非壊死性皮膚病変が消失するまで、壊死性皮膚病変が治癒するまで及び／又は血栓症の症状が安定するまで投与した。その後、同用量のまま、全ての皮膚病変が治癒し、抗凝固療法への移行が完了するまでは 1 日 2 回、抗凝固療法への移行完了後 48 時間までは 1 日 1 回投与した。その後は被験者の症状に応じて投与を行った。

PF/CISN エピソードが消失するまでの 1 日あたりの投与量の平均値（最小値、最大値）は、195.8（85.9, 373.4）IU/kg/day であった。主要評価項目である PF、CISN 及び／又はその他の血栓塞栓性事象に対する有効性は、effective が 94.7%（18/19 件）、effective with complications が 5.3%（1/19 件）であった（not effective と評価されたものはなかった）。本剤の有効性は、公表文献から抽出した既存治療〔FFP 単独、PCC 製剤、クリオプレシピテート製剤、経口抗凝固薬、ヘパリンと経口抗凝固薬併用、FFP とヘパリン併用、FFP と経口抗凝固薬併用、ヘ

パリン単独、多剤治療（ヘパリン高分子量デキストラン、輸血）、血液成分又は抽出物（濃縮赤血球、クリオプレシピテート、血小板、FFP）〕の治療成績（PF/CISN 23 件における有効性評価結果）に比べ、有意に高かった（p=0.0032）。

2）短期補充

短期補充の種類（周術期、抗凝固療法の開始時又は産褥期）に応じ、以下のとおり投与した。

抗凝固療法中の被験者において、緊急手術以外の場合は、手術前の抗凝固薬中止完了まで本剤 120 IU/kg を 1 日 1 回投与し、緊急手術の場合は、抗凝固作用の中和を目的としたビタミン K の投与後に本剤 100 IU/kg を 1 回投与した。いずれの場合も、手術 15 分前に本剤 60 IU/kg を投与し、手術開始後 24 時間は同用量を 6 時間ごとに、24 時間後から 48 時間後までは同用量を 1 日 3 回投与した。その後は、必要に応じ、同用量を抗凝固療法への移行が完了するまでは 1 日 2 回、その後 48 時間は 1 日 1 回投与した。なお、大量の輸血を伴う手術では、より頻回の PC 活性評価及び本剤の投与が考慮され、可能な場合は、治療前に治験依頼者の医学専門家に相談することとした。ただし、投与量は、1 回あたり 150 IU/kg、1 日あたり 600 IU/kg を超えないこととした。

抗凝固療法の開始時：

抗凝固療法開始後 24 時間は本剤 60 IU/kg を 6 時間ごとに、24 時間後から 48 時間後までは同用量を 1 日 3 回投与した。また、抗凝固療法が安定（血液凝固能が目標レベルに到達）した後の 48 時間は 1 日 2 回、さらにその次の 48 時間は 1 日 1 回、同用量を投与した。

産褥期：

分娩後 1 時間以内に本剤 80 IU/kg を投与し、分娩後 24 時間は本剤 60 IU/kg を 6 時間ごとに、24 時間後から 48 時間後までは同用量を 1 日 3 回投与することとした。その後は同用量を抗凝固療法への移行が完了するまでは 1 日 2 回、その後 48 時間は 1 日 1 回投与することとした。

3 例が計 7 件の短期補充（周術期又は抗凝固療法の開始時）を受け、総投与量の平均値（範囲）は 976.6（547.0～1901.0）IU/kg であった。短期補充中に PF/CISN 及び血栓塞栓性事象の合併症はみられなかった。

3）長期補充

患者の PK データを含む臨床データに基づき、本剤投与前の PC 活性のトラフ値が 25%（長期抗凝固療法を実施中の被験者では 10%）以上となるよう、治験担当医師が投与レジメンを決定した。最初の 3 回の投与は病院で実施し、3 回の投与全てで投与 15 分前及び 15 分後の PC 活性を測定して投与頻度及び投与量を調整した。安定した投与レジメンの確立後は、在宅で最大 6 ヵ月間投与を継続した。投与前後の PC 活性は、2 ヵ月（± 2 週間）に 2 回以上測定され、投与レジメンの適切性が判定された。抗凝固療法の投与レジメンは、主治医が判断した。長期補充中に急性血栓性事象が発現した又は手術が必要となった被験者は入院し、Part 1

又は 2 の投与レジメンに従い、全ての血栓性症状／非壊死性皮膚病変が完全に消失するまで、又は壊死性皮膚病変が治癒するまで治療を実施した。

長期補充を受けた 8 例における治験実施医療機関での総曝露量の平均値（範囲）は 17870.3（2242.0～55388.0）IU であった。うち 4 例が長期補充とオンデマンド治療両方の投与を受けたが、長期補充期間中に PF/CISN 等の急性血栓性事象はみられなかった。

（2）RDC-IMAG-039-041 試験

1）治療

急性期の血栓症の治療としては、多くの治験担当医師が、本剤 100 IU/kg を 6 時間ごとに投与しており、臨床症状の改善後、1 日 1 回投与に変更されることが多かった。

2）短期補充

当該試験では周術期の短期補充が実施された。

手術の 24 時間前に本剤 40 IU/kg を 15～20 分かけて投与した。投与 6 時間後の PC 活性が 90%以下であった場合は、6 時間間隔での追加の投与を可とした（用量は段階的に 50%まで増量可）。手術後は、3 日間又は抗凝固療法が開始されるまで 12 時間ごとに PC 活性を測定し、PC 活性が 90%超となるよう、適宜本剤 40 IU/kg（段階的に 50%まで増量可）を投与した。周術期の短期補充は 6 例に対して 12 件実施され、治験担当医師による転帰の評価は、11 件（92%）が excellent であり、残りの 1 件（8%）が good であった。

3）長期補充

長期補充としては、治験担当医師が決めた投与レジメンに基づき、9 例に対して最長 8 年間の長期補充が実施された。治験担当医師による転帰の評価は、7 例が excellent であり、残り 2 例は未評価であった。

（3）400501 試験

1）治療

急性血栓性事象に対する治療として本剤 28.85～186.77 IU/kg が投与された。

2）補充

補充として本剤 19.46～291.67 IU/kg が投与された。

（4）400701 試験

1）治療

治療として本剤 60 IU/kg が 14 例（30.4%）、80 IU/kg が 3 例（6.5%）、100 IU/kg が 1 例（2.2%）、120 IU/kg が 4 例（8.7%）、その他の投与量が 24 例（52.2%）に投与された。

2）短期補充

短期補充として本剤 60 IU/kg が 5 例（27.8%）、80 IU/kg が 1 例（5.6%）、100 IU/kg が 6 例（33.3%）、その他の投与量が 6 例（33.3%）に投与された。

3）長期補充

長期補充として、45 IU/kg が 37 例（19.0%）、60 IU/kg が 18 例（9.2%）、80 IU/kg が 17 例（8.7%）、100 IU/kg が 5 例（2.6%）、120 IU/kg が 2 例（1.0%）、その他の投与量が 116 例（59.5%）に投与された。計 195 回の投与の投与頻度の内訳は、1 日 1 回が 36 回（18.5%）、12 時間ごとに 1 回が 13 回（6.7%）、隔日及び週 3 回が各 7 回（3.6%）であった。

1.8.3.2.2 本申請の用法及び用量（案）を米国で承認されている用法及び用量と同様に設定した根拠

本邦では、ホモ接合体又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症の日本人患者を対象とした本剤の PK、安全性及び忍容性を評価する第 1/2 相非盲検単回投与試験及び継続試験（TAK-662-1501 試験）を実施した。

TAK-662-1501 試験の PK 試験パートは、海外第 2/3 相薬物動態試験（IMAG-098 試験）の非日本人と本試験の日本人で PK（PC 活性）の類似性を示す目的で実施したものの、一部の被験者で PC 活性が高値を示すなど、PK の個人差が大きく、当初の目的であった PK の類似性について明確な結論は得られなかった。

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

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

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

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

本剤の有効性は血漿中 PC 活性に依存し、健康成人の標準的な PC 活性を 100%とした場合に、治療後のピーク値を 100%、トラフ値を 25%以上に PC 活性を維持することが望ましいとされる。国内外の薬物動態試験の結果、一部の日本人患者は非日本人患者に比べて PC 活性が高くなる可能性が示唆されたが、有効性の観点からは PC 活性が一定以上になれば海外で得られた有効性と同等の効果が得られると期待される。なお、PC 活性が 20%～25%未満になると患者の血栓症のリスクが増大するとの報告があることから、PC 活性を一定以上に維持する必要があると考えられる[1][2][3]。

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

上述のとおり、本剤の用法及び用量は患者の血漿中 PC 活性測定に基づいて個別に決定されるため、PK の個人差は克服できると考えるが、初回投与時は一部の患者で想定以上に血漿中 PC 活性が上昇する可能性が考えられる。ただし、本剤が抗凝固活性を発揮する際は、内皮細胞表面のトロンビン／トロンボモジュリン複合体による PC 活性化や、補酵素であるプロテイン S の存在など複数の要因の関与があるため、血漿中 PC 活性のみが一過性に高値になってもそれが直ちに安全性上の問題を引き起こすとは考えにくい。実際に本試験の PK 試験パートで 5 例に本剤 80 IU/kg を投与した結果、2 例で非日本人（IMAG-098 試験）より高値の PC 活性が確認されたが、安全性上の大きな問題はみられず、良好な忍容性が得られている。少数例での検討であるため結果の解釈には限界があるものの、PK 試験パートでみられた有害事象（紫斑及び発熱が各 1 例）は本剤の海外臨床試験でもみられている事象であり、日本人特有の安全性の問題は認められていない。また、本剤の過量投与による安全性上のリスクについては報告がなく、海外臨床試験及び海外での市販後経験においても血漿中 PC 活性が高値になったことによる安全性上の懸念はみられていない。

また、日本人の先天性 PC 欠乏症患者に対して米国と同様の用法及び用量で投与を行った場合に一時的に PC 活性が高値となる可能性は否定できないが、海外臨床試験において最大 4.85 IU/mL まで PC 活性が上昇した症例が認められており、その症例を含め、3.0 IU/mL 超となった場合であっても特筆すべき副作用等は認められていない（2.7.4.2.5.3）。加えて、PK の個人差から想定される PC 活性の上限を考慮しても、これまで臨床試験で確認されている PC 活性の最大値を超える可能性は低いと考えられる（2.7.2.3）。

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

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日現在、継続試験パートに移行した 5 例のうち 3 例に対して、米国の承認用量と同じ本剤 100～120 IU/kg の用量範囲で計 4 件のオンデマンド治療が実施され、いずれも治験責任医師によって effective と評価された。有害事象は 2 例に各 1 件（口腔ヘルペス及び挫傷、いずれも治験薬との関連なし、程度は軽度）報告されたが、安全性に大きな問題は認められていない。少数例での検討であるため結果の解釈には限界があるものの、安全性に大きな問題は認められず、有効性が示されているため、本剤は先天性 PC 欠乏症の日本人患者における急性血栓性事象の治療に有用と考えられる。

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

データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）以降に日本人 1 例が米国の承認用量と同じ本剤 45～120 IU/kg の用量範囲で短期補充を受けた。短期補充中に PF/CISN 及び血栓塞

栓性事象の合併症はみられなかった。また、短期補充期間中に新たに発現した有害事象はみられなかった。

TAK-662-1501 試験では、データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに継続試験パートにおける短期補充及び長期補充の正式な成績は得られていないものの、上記のとおり、オンデマンド治療では米国と同様の用法及び用量で投与したときに良好な成績が得られていることに加え、データカットオフ日以降に入力されたデータから、米国と同様の用法及び用量で短期補充を行った 1 例で良好な成績が得られている。従って、短期補充及び長期補充においても、米国と同様の用法及び用量を設定し、患者個別に用法及び用量を調節することが適当と考えた。

1.8.3.3 参考文献

[1] Dreyfus M, Masterson M, David M, Rivard GE, Müller FM, Kreuz W, et al. Replacement therapy with a monoclonal antibody purified protein C concentrate in newborns with severe congenital protein C deficiency. Semin Thromb Hemost. 1995;21(4):371-81.

[2] Marlar RA, Montgomery RR, Broekmans AW. Diagnosis and treatment of homozygous protein C deficiency. Report of the Working Party on Homozygous Protein C Deficiency of the Subcommittee on Protein C and Protein S, International Committee on Thrombosis and Haemostasis. J Pediatr. 1989;114(4 Pt 1):528-34.

[3] Dreyfus M, Magny JF, Bridey F, Schwarz HP, Planché C, Dehan M, et al. Treatment of homozygous protein C deficiency and neonatal purpura fulminans with a purified protein C concentrate. N Engl J Med. 1991;325(22):1565-8.

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.4.1 効能又は効果に関連する注意

1.8.4.1.1 効能又は効果に関連する注意（案）

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。

1.8.4.1.2 効能又は効果に関連する注意の設定根拠

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

1.8.4.2 用法及び用量に関連する注意

1.8.4.2.1 用法及び用量に関連する注意（案）

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。

1.8.4.2.2 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

7.1～7.3 本剤の投与量、投与頻度及び投与期間は、患者のプロテインC活性を含む臨床状態に基づいて決定する必要があり、プロテインC活性（ピーク値及びトラフ値）をモニタリングする際に重要な事項を企業中核データシート、米国添付文書及び欧州添付文書に準じて設定した。

7.4 血栓症のリスクが増大する状況下では、無症状であるものの血液凝固バランスが一時的に過凝固に傾き、プロテインCの欠乏状態が亢進するため、より高いプロテインC活性が必要となる可能性があることから、米国添付文書及び欧州添付文書に準じて設定した。

7.5 本剤の投与速度について、企業中核データシートに準じて設定した。

1.8.4.3 重要な基本的注意

1.8.4.3.1 重要な基本的注意（案）

8. **重要な基本的注意**

8.1 本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際しては感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているものの、ヒトの血液を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者又はその家族に対して説明し、その理解を得るよう努めること。

8.2 本剤の投与は、プロテインC活性のモニタリングが可能な施設において、先天性プロテインC欠乏症の治療経験をもつ医師との連携のもとで行うこと。

8.3 本剤の活性（力価）は合成基質法により決定されている。本剤投与中のプロテインC活性を凝固時間法で測定した場合、併用する抗凝固薬の影響等により測定結果が見かけ上高値又は低値を示す可能性がある。

8.4 急性期治療において、プロテインC活性の増加が顕著に小さくなるおそれがあるので、プロテインC活性測定に加えて、定期的に血液凝固系検査等を行うこと。

8.5 本剤の原材料となる血漿については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体及び抗HIV-2抗体陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-1-RNA及びHAV-RNAについて核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。同様に、ヒトパルボウイルスB19-DNAについてはプールした試験血漿でNATを実施し、10,000 IU PVB19 DNA/mL以下であることを確認した健康人血漿を用いている。本剤は、ポリソルベート80処理及び蒸気熱処理することによりウイルスを不活化し、さらにイオン交換クロマトグラフィー及びイムノアフィニティクロマトグラフィーによりウイルスを排除する工程を施しているが、ウイルス等の感染性を完全には否定できないので、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

8.5.1 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。［9.1.2、9.1.3、9.5参照］

8.5.2 肝炎ウイルス等のウイルス感染の危険性を完全には否定できないので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

8.5.3 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

8.6 他剤による抗凝固療法施行中に本剤を使用する場合や、本剤の使用中に新たに他剤を併用したり、休薬したりする場合には、凝固能の変動に注意すること。［10.2参照］

8.7 本剤投与中にビタミンK拮抗薬を開始する場合は、当該ビタミンK拮抗薬を低用量から開始し、段階的に用量を調整することが望ましい。また、安定した抗凝固効果が得られるまでは、本剤の投与を継続すること。なお、ビタミンK拮抗薬投与開始時には、プロテインC活性の急速な低下により一過性の過凝固状態となるおそれがあることが知られている。

8.8 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者又はその家族が理解し、患者又はその家族が確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。

1.8.4.3.2 重要な基本的注意の設定根拠

8.1 医薬品医療機器等法第 68 条の 21 において、特定生物由来製品を使用する際には、製品の有効性及び安全性その他特定生物由来製品の適正な使用のために必要な事項について、当該特定生物由来製品の使用の対象者に対し適切な説明を行い、その理解を得るよう努めることが求められていることから設定した。

8.2 企業中核データシートに準じて設定した。

8.3 プロテイン C 活性の測定法として合成基質法と凝固時間法があるが、本剤の活性（力価）は合成基質法により決定されていること、また、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の留意点を示すために設定した。

8.4 急性期治療の場合、本剤の半減期が通常よりも短くなり、プロテイン C 活性の増加が通常よりも顕著に小さくなるおそれがあるため、プロテイン C 活性のモニタリング及び血液凝固系因子検査等を行うことを米国添付文書を参考に設定した。

8.5、8.5.1～8.5.3 「生物由来製品の添付文書の記載要領について」（平成 15 年 5 月 20 日医薬安発第 0520004 号 厚生労働省医薬局安全対策課長通知）、「旧厚生省薬務局安全課事務連絡」（平成 8 年 11 月 11 日付）、企業中核データシート及び類薬の電子化された添付文書（以下、電子添文）を参考に設定した。

8.6 他剤を併用した際に患者の凝固能の変動に留意する必要があることから設定した。

8.7 プロテイン C はビタミン K 依存性タンパクであり、ビタミン K 拮抗薬開始時にはプロテイン C の活性が急速に低下し、一過性の過凝固が生じるおそれがあるため、企業中核データシート、米国添付文書及び欧州添付文書に準じて設定した。

8.8 本剤は在宅自己投与により使用される可能性があることから、患者やその家族に対する在宅自己投与時の注意喚起を設定した。

1.8.4.4 特定の背景を有する患者に関する注意

1.8.4.4.1 特定の背景を有する患者に関する注意（案）

9. **特定の背景を有する患者に関する注意**

9.1 **合併症・既往歴等のある患者**

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

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

9.1.2 **溶血性・失血性貧血の患者**

ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発

熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。[8.5.1 参照]

9.1.3 **免疫不全患者・免疫抑制状態の患者**

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

9.1.4 **ナトリウム摂取制限をしている患者**

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

9.2 **腎機能障害患者**

ナトリウム過負荷に注意すること。

9.5 **妊婦**

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

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

9.6 **授乳婦**

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

9.7 **小児等**

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

9.8 **高齢者**

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

1.8.4.4.2 特定の背景を有する患者に関する注意の設定根拠

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

製造工程においてマウスタンパク質及びヘパリンを使用していることから、これらに対して過敏症又はアレルギー反応の既往歴のある患者に対する投与は慎重に判断する必要があると考え、企業中核データシートに準じて設定した。

9.1.2～9.1.3 「旧厚生省薬務局安全課事務連絡」（平成 8 年 11 月 11 日付）に基づき設定した。

9.1.4 ナトリウム摂取制限をしている患者、9.2 腎機能障害患者

本剤は、1 バイアルあたり主要な添加剤（塩化ナトリウム及びクエン酸ナトリウム水和物）に含まれる量として 44.9mg のナトリウムを含有することから、ナトリウム摂取制限をしている患者及び腎機能障害患者において留意する必要があると考え、企業中核データシート及び欧州添付文書に準じて設定した。

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

授乳婦における安全性は確立していないことから設定した。

9.7 小児等

海外臨床試験（IMAG-098 及び 400101）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たことから、米国添付文書に準じて設定した。なお、国内臨床試験（TAK-662-1501）では本傾向は認められていない。

9.8 高齢者

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

1.8.4.5 相互作用

1.8.4.5.1 相互作用（案）

10. **相互作用**

10.2 **併用注意（併用に注意すること）**

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

1.8.4.5.2 相互作用の設定根拠

10.2 併用注意

ビタミン K 拮抗薬：

ビタミン K 拮抗薬により凝固因子の産生が抑制されるため、併用によって本剤の抗凝固作用が増強するおそれがあることから、企業中核データシートに準じて設定した。

ヘパリン、低分子ヘパリン：

ヘパリンはアンチトロンビン等を介して凝固系プロテアーゼを阻害するため、活性化プロテインCの作用を増強するおそれがあることから、類薬の電子添文を参考に設定した。

t-PA製剤：

活性化プロテインCが有するPAI-1活性阻害作用によりt-PA活性を増強させるおそれがあることから、企業中核データシート及び類薬の電子添文を参考に設定した。

蛋白分解酵素阻害剤：

活性化プロテインCは蛋白分解酵素であり、その阻害剤により活性が低下することから、類薬の電子添文を参考に設定した。

1.8.4.6 副作用

1.8.4.6.1 副作用

11. **副作用**

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

11.1 **重大な副作用**

11.1.1 **重篤な過敏症**（3.0%）

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

11.1.2 **ヘパリン起因性血小板減少症（頻度不明）**

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

11.1.3 **出血（頻度不明）**

腎出血、肝血腫等があらわれることがある。

11.2 **その他の副作用**

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

1.8.4.6.2 副作用の設定根拠

国内外の臨床試験成績及び企業中核データシートに基づき設定した。実施した臨床試験（TAK-662-1501、IMAG-098、400101）において、本剤を投与された33例に発現した副作用の頻度を示した。企業中核データシートに記載があるものの臨床試験での報告がなかった事象（海外製造販売後の副作用報告に基づき設定した事象等）については頻度不明とした。

11.1 重大な副作用

上記のとおり、臨床試験成績及び企業中核データシートに基づき設定した。

なお、11.1.3項の具体的な事象名は、海外製造販売後に報告されている事象のうち、早期発見が困難又は重篤化しやすいと考えられる事象を記載した。

11.2 その他の副作用

上記のとおり、臨床試験成績及び企業中核データシートに基づき設定した。

1.8.4.7 適用上の注意

1.8.4.7.1 適用上の注意（案）

14. **適用上の注意**

14.1 **薬剤調製時の注意**

薬剤調製後は速やかに使用すること。

14.2 **薬剤投与時の注意**

溶解時に不溶物が認められるものは使用しないこと。

14.3 **薬剤交付時の注意**

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

1.8.4.7.2 適用上の注意の設定根拠

本剤の適用に際して必要な注意事項について、企業中核データシート及び米国添付文書に基づき設定した。

1.8.4.8 その他の注意

1.8.4.8.1 その他の注意（案）

15. **その他の注意**

15.1 **臨床使用に基づく情報**

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

1.8.4.8.2 その他の注意の設定根拠

15.1 臨床使用に基づく情報

経口避妊薬服用者において活性化プロテインC抵抗性を生じやすいとの報告があることから、類薬の電子添文を参考に設定した。

目次

1.9 一般的名称に係る文書 2

1.9 一般的名称に係る文書

本剤は、生物学的製剤基準収載予定品目であり、一般的名称及び国際一般名に係る文書はない。なお、生物学的製剤基準名（案）は、「乾燥濃縮人プロテイン C」である。

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

表

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

平成 10 年 3 月 18 日医薬審第 268 号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い、作成した。

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>乾燥濃縮人プロテイン C</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>人プロテイン C</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>セプーロチン静注用 1000 単位（添付の注射用滅菌水で溶解後、1 mL 中に人プロテイン C を 100 国際単位含有）
※プロテイン C の 1 単位は、正常血漿 1 mL 中におけるプロテイン C のアミド分解活性に相当する。</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性毒性（単回投与毒性）
<table>
<tr><th>動物種</th><th>性別</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量</th></tr>
<tr><td rowspan="2">マウス</td><td>雄</td><td>静脈内</td><td>6000 IU/kg[a]</td></tr>
<tr><td>雌</td><td>静脈内</td><td>3000 IU/kg[a]</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ラット</td><td>雄</td><td>静脈内</td><td>2000 IU/kg 超</td></tr>
<tr><td>雌</td><td>静脈内</td><td>2000 IU/kg 超</td></tr>
</table>
a：死因は投与液に含まれる高濃度のクエン酸の毒性に関連していた。

亜急性／慢性毒性（反復投与毒性）
TAK-662 の反復投与毒性試験は実施しなかった。</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>国内試験（PK 試験パート）
副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　1/5=20.0%
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>発熱</td><td>1</td></tr>
</table>
臨床検査値異常は報告されていない。</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>武田薬品工業株式会社　原体：輸入、　製剤：輸入</td></tr>
</table>

1.10.2 生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	人プロテイン C
販売名：	セプーロチン静注用 1000 単位
申請者：	武田薬品工業株式会社
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
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。
生物由来原料等の使用の有無	■使用→使用している場合は以下の欄を記入 □不使用
使用した生物由来原料等	□ヒト由来細胞・組織、■ヒト由来成分（血液、尿、その他）、 □動物由来細胞・組織、■動物由来成分（血液、その他） 原材料名 （1）ヒトの血液（血漿） （2）ヘパリンナトリウム （3）アンチトロンビン III NF （4）20%ヒトアルブミン （5）イムノアフィニティーゲル（マウスモノクローナル抗体）
生物由来原料等の使用目的	□宿主細胞、□培地添加物、■その他の製造原材料、■製剤添加物、 ■その他（精製工程）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	（1）人プロテイン C は、ヒトの血液（血漿）に由来する。原料等であるヒト血漿は、健康なヒトに由来し、生物由来原料基準（第 2「血液製剤総則」の 2 血漿分画製剤総則）に従って適格性が確認されている。製造プール血漿は、血清学的検査で HBs 抗原、抗 HIV-1／HIV-2 抗体が陰性で、核酸増幅試験で HAV RNA、HBV DNA、HCV RNA、HIV-1 RNA が陰性、及びヒトパルボウイルス B19 DNA が 10^4 IU/mL 以下であることが確認されている。 （2）ヘパリンナトリウムは健康なブタの腸に由来し、生物由来原料基準（第 4「動物由来原料総則」の 3 動物由来原料基準）に従って適格性が確認されている。 （3）アンチトロンビン III NF は、ヒトの血液（血漿）に由来する。原料等であるヒト血漿は、生物由来原料基準（第 2「血液製剤総則」の 2 血漿分画製剤総則）に従って適格性が確認されている。 （4）20%ヒトアルブミンは、ヒトの血液（血漿）に由来する。原料等であるヒト血漿は、生物由来原料基準（第 2「血液製剤総則」の 2 血漿分画製剤総則）に従って適格性が確認されている。 （5）マウスモノクローナル抗体はマウス細胞に由来し、生物由来原料基準（第 4「動物由来原料総則」の 3 動物由来原料基準）に従って適格性が確認されている。
生物由来原料に対する不活化処理等の内容：	ヒト血漿：別紙様式 2（ヒト血漿）のとおり ヘパリンナトリウム：別紙様式 2（ヘパリンナトリウム）のとおり アンチトロンビン III NF：別紙様式 2（アンチトロンビン III NF）のとおり 20%ヒトアルブミン：別紙様式 2（20%ヒトアルブミン）のとおり イムノアフィニティーゲル：別紙様式 2（イムノアフィニティーゲル）のとおり

ウイルスクリアランス試験結果の概要：	ヒト血漿：別紙 1-1 のとおり ヘパリンナトリウム：別紙 1-2 のとおり アンチトロンビン III NF：別紙 1-3 のとおり 20%ヒトアルブミン：別紙 1-4 のとおり イムノアフィニティーゲル：別紙 1-5 のとおり
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙 2 のとおり

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称[注 1)，注 2)]	ヒト血漿
使用した生物由来原料等の分類	■ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	■有効成分、□宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、 □その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容[注 3)]	人プロテイン C は、ヒト血漿に由来する。原料等であるヒト血漿は、健康な人に由来し生物由来原料基準（第 2「血液製剤総則」の 2 血漿分画製剤総則）に従って適格性が確認されている。製造工程のプール血漿は、血清学的検査で HBs 抗原、抗 HIV-1／HIV-2 抗体が陰性で、核酸増幅検査で HAV RNA、HBV DNA、HCV RNA、HIV-1 RNA が陰性、及びヒトパルボウイルス B19 DNA が 10^4 IU/mL 以下であることが確認されている。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注 4)]	生物由来原料の製造工程における不活化処理等は実施していない。
製造工程の概要（フローチャート）[注 5)，注 6)] （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 2 のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注 7)]	別紙 1-1 のとおり

注 1）複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式 2 は当該原料等ごとに作成する。
注 2）動物種及び使用部位も記載する。
注 3）合致する告示・通知等がある場合は引用する。
注 4）生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。
注 5）滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。
注 6）生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。
注 7）ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称[注 1)，注 2)]	ヘパリンナトリウム
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、■動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、□培地添加物、 ■その他の製造原料等（原料製造工程材料）、□製剤添加物、 □その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容[注 3)]	ヘパリンは健康なブタの腸に由来し、生物由来原料基準（第 4「動物由来原料総則」の 3 動物由来原料基準）に従って適格性が確認されている。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注 4)]	ヘパリン製造工程において、[redacted]によってウイルス不活化及び除去処理が行われる。
製造工程の概要（フローチャート）[注 5)，注 6)] （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	生物由来原材料のため、記載しない。
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注 7)]	別紙 1-2 のとおり

注 1）複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式 2 は当該原料等ごとに作成する。
注 2）動物種及び使用部位も記載する。
注 3）合致する告示・通知等がある場合は引用する。
注 4）生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。
注 5）滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。
注 6）生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。
注 7）ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称[注 1)，注 2)]	アンチトロンビン III NF
使用した生物由来原料等の分類	■ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、□培地添加物、 ■その他の製造原料等（原料製造工程材料）、□製剤添加物、 □その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容[注 3)]	アンチトロンビン III NF は、ヒトの血液（血漿）に由来する。原料等であるヒト血漿は、生物由来原料基準（第 2「血液製剤総則」の 2 血漿分画製剤総則）に従って適格性が確認されている。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注 4)]	アンチトロンビン III NF 製造工程において、[redacted]によってウイルス不活化及び除去処理が行われる。
製造工程の概要（フローチャート）[注 5)，注 6)]（不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	生物由来原材料のため、記載しない。
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注 7)]	別紙 1-3 のとおり

注 1）複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式 2 は当該原料等ごとに作成する。
注 2）動物種及び使用部位も記載する。
注 3）合致する告示・通知等がある場合は引用する。
注 4）生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。
注 5）滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。
注 6）生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。
注 7）ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称[注 1)，注 2)]	20%ヒトアルブミン
使用した生物由来原料等の分類	■ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、□培地添加物、 ■その他の製造原料等（原料製造工程材料）、■製剤添加物、 □その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容[注 3)]	20%ヒトアルブミンは、ヒトの血液（血漿）に由来する。原料等であるヒト血漿は、別紙様式 2（ヒト血漿）に記載したとおり、生物由来原料基準（第 2「血液製剤総則」の 2 血漿分画製剤総則）に従って適格性が確認されている。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注 4)]	20%ヒトアルブミン製造工程において、[redacted]によってウイルス不活化及び除去処理が行われる。
製造工程の概要（フローチャート）[注 5)，注 6)]（不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	生物由来原材料のため、記載しない。
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注 7)]	別紙 1-4 のとおり

注 1）複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式 2 は当該原料等ごとに作成する。
注 2）動物種及び使用部位も記載する。
注 3）合致する告示・通知等がある場合は引用する。
注 4）生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。
注 5）滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。
注 6）生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。
注 7）ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称[注 1)，注 2)]	イムノアフィニティーゲル（マウスモノクローナル抗体）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、■動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料等（原料製造工程材料）、□製剤添加物、 ■その他（精製工程）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容[注 3)]	マウスモノクローナル抗体はマウス細胞に由来し、生物由来原料基準（第 4「動物由来原料総則」の 3 動物由来原料基準）に従って適格性が確認されている。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注 4)]	[redacted] 調製のイムノアフィニティーゲル：モノクローナル抗体精製時のナノろ過によってウイルス不活化が行われる。
製造工程の概要（フローチャート）[注 5)，注 6)] （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	生物由来原材料のため、記載しない。
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注 7)]	別紙 1-5 のとおり

注 1）複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式 2 は当該原料等ごとに作成する。
注 2）動物種及び使用部位も記載する。
注 3）合致する告示・通知等がある場合は引用する。
注 4）生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。
注 5）滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。
注 6）生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。
注 7）ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙 1-1：人プロテイン C 原薬製造工程におけるウイルスクリアランス試験結果の概要

[redacted]社調製イムノアフィニティーゲルを使用した人プロテイン C 原薬製造工程におけるウイルスクリアランス試験結果を表 1-1 に示す。

表 1-1　ウイルスクリアランス試験結果（[redacted]社調製イムノアフィニティーゲル）

製造工程	ウイルスクリアランス係数(log 10)					
	HIV	HAV	TBEV	BVDV	PRV	MMV
ポリソルベート 80 処理（[redacted]クロマトグラフィー[redacted]を含む）	>5.1 / >5.1 (a)	>3.7 / >3.9	実施せず	>4.5 / >4.9 (a)	2.9 / 2.8 / 1.9	1.5 / 1.3
[redacted]クロマトグラフィー[redacted] (b)	[redacted]					
イムノアフィニティークロマトグラフィー	3.9 / 3.8	0.8 / 0.9 (c)	3.5 / 4.0	2.8 / 2.6 / 3.2	3.8 / 4.1	4.1 / 3.1 / 3.3
蒸気加熱処理	4.6 / 4.6	> 4.5 / >3.8	実施せず	>5.2 / >5.3 / >5.9	6.0 / 5.8	1.5 / 0.9 (c)
総ウイルスクリアランス係数 (log 10)（最小値を用いて計算）	>13.5	>7.5	3.5	>12.3	11.5	4.4

HIV=ヒト免疫不全ウイルス、HAV=A 型肝炎ウイルス、TBEV=ダニ媒介脳炎ウイルス、BVDV=牛ウイルス性下痢ウイルス、PRV=仮性狂犬病ウイルス、MMV=マウス微小ウイルス

(a) HIV 及び BVDV は、ポリソルベート 80 処理のみの結果を示す。

(b) [redacted]クロマトグラフィー[redacted]は、1 回の試験のみなので、総クリアランスの計算には使用しなかった。

(c) ウイルスクリアランス係数(log 10)は 1 以下であり、総クリアランスの計算には含めなかった。

別紙 1-2：ヘパリンナトリウムのウイルスクリアランス試験結果の概要

ヘパリンナトリウム製造工程におけるウイルスクリアランス試験結果を表 1-2 に示す。

表 1-2　ウイルスクリアランス試験結果（ヘパリンナトリウム）

製造工程	ウイルスクリアランス係数 (log 10) 試験 1 / 試験 2			
	PRV	PIV-3	Reo-3	PPV
[redacted]				
総ウイルスクリアランス係数 (log 10) （最小値を用いて計算）	>9.17	>9.70	>5.68	>4.81 (b)

PRV＝ 仮性狂犬病ウイルス、PIV-3＝ パラインフルエンザウイルス 3 型、Reo-3＝ レオウイルス 3 型、PPV＝ ブタパルボウイルス

[redacted]

別紙 1-3：アンチトロンビン III NF のウイルスクリアランス試験結果の概要

アンチトロンビン III NF のウイルスクリアランス試験結果を表 1-3 に示す。

表 1-3　ウイルスクリアランス試験結果（アンチトロンビン III NF）

製造工程	ウイルスクリアランス係数 (log 10)					
	HIV	HAV	BVDV	PRV	MMV	B19V
[redacted]						
総ウイルスクリアランス係数 (log 10)（最小値を用いて計算）	≥14.4	≥15.7	≥13.4	≥13.4	>13.4	6.7

HIV=ヒト免疫不全ウイルス、HAV=A 型肝炎ウイルス、BVDV=牛ウイルス性下痢ウイルス、PRV=仮性狂犬病ウイルス、MMV=マウス微小ウイルス、B19V=ヒトパルボウイルス B19

別紙 1-4：20%ヒトアルブミンのウイルスクリアランス試験結果の概要

20%ヒトアルブミンのウイルスクリアランス試験結果を表 1-4 に示す。

表 1-4　ウイルスクリアランス試験結果（20%ヒトアルブミン）

ウイルス	工程別ウイルスクリアランス係数（log 10）	総ウイルスクリアランス係数(log10)（最小値を用いて計算）
HIV	[redacted]	>11.3
HAV		>6.5
BVDV		>10.5
WNV		>5.5
PRV		>12.5
MMV		3.7
B19V		≥ 4

HIV=ヒト免疫不全ウイルス、HAV=A 型肝炎ウイルス、BVDV=牛ウイルス性下痢ウイルス、WNV=ウエストナイルウイルス、PRV=仮性狂犬病ウイルス、MMV=マウス微小ウイルス、B19V=ヒトパルボウイルス B19

[redacted]

別紙 1-5：イムノアフィニティーゲルのウイルスクリアランス試験結果の概要

イムノアフィニティーゲル（[redacted]社調製）のウイルスクリアランス試験結果を表 1-5 に示す。

表 1-5　ウイルスクリアランス試験結果（[redacted]社調製イムノアフィニティーゲル）

製造工程	ウイルスクリアランス係数 (log 10)			
	レトロウイルス HIV	BVDV	PRV	MMV
モノクローナル抗体精製時のナノろ過	実施せず	実施せず	実施せず	3.7 / >4.0 / 4.9
プロテイン C 製造工程における蒸気加熱処理 (a)	(4.6 / 4.6)	(>5.2 / >5.3 / >5.9)	(6.0 / 5.8)	(1.5 / 0.9 (b))
総ウイルスクリアランス係数 (log 10)（最小値を用いて計算）	(4.6)	(>5.2)	(5.8)	3.7

X-MuLV=マウス白血病ウイルス、HIV=ヒト免疫不全ウイルス、BVDV=牛ウイルス性下痢ウイルス、PRV=仮性狂犬病ウイルス、MMV=マウス微小ウイルス

[redacted]

別紙 2：製造工程の概要（フローチャート）

人プロテイン C 原薬製造工程のフローチャートを表 2-1 に示す。ウイルス不活化／除去工程を下線で示す。

表 2-1　人プロテイン C 原薬製造工程のフローチャート

工程番号	製造工程	ウイルス不活化／除去の処理条件
Step 1	クリオプレシピテートの分離	[redacted]
Step 2	[redacted]の吸着分離	
Step 3	[redacted]の除去	
Step 4	溶出	
Step 5	限外ろ過／透析ろ過（UF/DF）	
Step 6	ポリソルベート 80 処理	
Step 7	[redacted]クロマトグラフィー	
Step 8	[redacted]クロマトグラフィー	
Step 9	イムノアフィニティークロマトグラフィー	
Step 10	[redacted]クロマトグラフィー	
Step 11	[redacted]クロマトグラフィー	
Step 12	[redacted]クロマトグラフィー	
Step 13	[redacted]濃度及び[redacted]濃度の調整	
Step 14	[redacted]	

表 2-1　人プロテイン C 原薬製造工程のフローチャート（続き）

工程番号	製造工程	ウイルス不活化／除去の処理条件
Step 15	蒸気加熱処理	[redacted]
	↓	
Step 16	[redacted]クロマトグラフィー[redacted]	

武田薬品工業株式会社

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2　データ又は報告書							
3.2.S　原薬							
3.2.S.1　一般情報							
3.2.S.1.1　名称							
3.2.S.1.1-1	Nomenclature	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2　構造							
3.2.S.1.2-1	Structure	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3　一般特性							
3.2.S.1.3-1	General Properties	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2　製造							
3.2.S.2.1　製造業者							
3.2.S.2.1-1	Manufacturer(s)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2　製造方法及びプロセス・コントロール							
3.2.S.2.2-1	Description of Manufacturing Process and Process Controls	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3　原材料の管理							
3.2.S.2.3-1	Control of Materials (Antithrombin III NF)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-2	Stability Data B6 13 Final B6EP0110 ATIII NF FDP	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-3	Control of Materials (Plasma)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-4	Control of Materials - gPR	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-5	Control of Materials (Cleaning and Storage of Chromatography columns)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.2.3-6	Control of Materials (Monoclonal Antibody HPC-4 and Immunoaffinity Gel Overview)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-7	Control of Materials (Raw Materials)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-8	GV6315021SA_Signed_Ceprotin	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-9	GV6315046SA.1_signed_A6093	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-10	VAL-222174_HDE Report for Factor IX eluate manufacturing process	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-11	Memorandum Toxicological Evaluation of Extractables and Leachables for Factor IX Eluate	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4　重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.S.2.4-1	Controls of Critical Steps and Intermediates	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5　プロセス・バリデーション／プロセス評価							
3.2.S.2.5-1	Process Validation and/or Evaluation [Vienna]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-2	Process Validation andor Evaluation [Rieti]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-3	Process Validation andor Evaluation [HPC-4 Cleaning and Lifetime Validation]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-4	Process Validation andor Evaluation [[redacted] HPC-4 Immunoaffinity Gel - Transfer and Lifetime Validation]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-5	Process Validation andor Evaluation [Shipping Validation]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.2.6　製造工程の開発の経緯							
3.2.S.2.6-1	Manufacturing Process Development	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-2	Manufacturing Process Development [[redacted] Immunoaffinity Gel]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-3	Manufacturing Process Development [Protein C Intermediates - Stability Data]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-4	Manufacturing Process Development [Protein C Intermediates- Stability Summary and Conclusion]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.3　特性							
3.2.S.3.1　構造その他の特性の解明							
3.2.S.3.1-1	Elucidation of Structure and other Characteristics	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2　不純物							
3.2.S.3.2-1	Impurities	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4　原薬の管理							
3.2.S.4.1　規格及び試験方法							
3.2.S.4.1-1	Specification	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2　試験方法（分析方法）							
3.2.S.4.2-1	Analytical Procedures	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.S.4.3-1	Validation of Analytical Procedures	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4　ロット分析							
3.2.S.4.4-1	Batch Analyses	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.4.5　規格及び試験方法の妥当性							
3.2.S.4.5-1	Justification of Specification	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.5　標準品又は標準物質							
3.2.S.5-1	Reference Standards or Materials	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.6　容器及び施栓系							
3.2.S.6-1	Container Closure System - Bulk	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.6-2	Container Closure System - Intermediates	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.6-3	Container Closure System - Factor IX Eluate	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.7　安定性							
3.2.S.7.1　安定性のまとめ及び結論							
3.2.S.7.1-1	Stability Summary and Conclusions	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.2　承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
3.2.S.7.2-1	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3　安定性データ							
3.2.S.7.3-1	Stability Data	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P　製剤（3.2.P for injection）							
3.2.P.1　製剤及び処方							
3.2.P.1-1	Description and Composition of the Drug Product	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2　製剤開発の経緯							
3.2.P.2.1　製剤成分							
3.2.P.2.1-1	Components of the Drug Product	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.2.2　製剤							
3.2.P.2.2-1	Drug Product	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3　製造工程の開発の経緯							
3.2.P.2.3-1	Manufacturing Process Development	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.4　容器及び施栓系							
3.2.P.2.4-1	Container Closure System	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5　微生物学的観点からみた特徴							
3.2.P.2.5-1	Microbiological Attributes	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.6　溶解液や使用時の容器／用具との適合性							
3.2.P.2.6-1	Compatibility	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3　製造							
3.2.P.3.1　製造者							
3.2.P.3.1-1	Manufacturer(s)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外/国内	社内資料	評価
3.2.P.3.2　製造処方							
3.2.P.3.2-1	Batch Formula	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3　製造工程及びプロセス・コントロール							
3.2.P.3.3-1	Description of Manufacturing Process and Process Controls	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外/国内	社内資料	評価
3.2.P.3.4　重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.P.3.4-1	Controls of Critical Steps and Intermediates	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5　プロセス・バリデーション／プロセス評価							
3.2.P.3.5-1	Process Validation andor Evaluation	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.3.5-2	Process Validation andor Evaluation - Media Fills	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-3	Process Validation andor Evaluation - Sterilizing Filter Membrane Validation	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-4	Process Validation andor Evaluation - Shipping Validation	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4　添加剤の管理							
3.2.P.4.1　規格及び試験方法							
3.2.P.4.1-1	Specifications	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.1-2	Specifications_Human Albumin	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2　試験方法（分析方法）							
3.2.P.4.2-1	Analytical Procedures	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2-2	Analytical Procedures_Human Albumin	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.P.4.3-1	Validation of Analytical Procedures	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3-2	Validation of Analytical Procedures_Human Albumin	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4　規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.4.4-1	Justification of Specifications	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4-2	Justification of Specifications_Human Albumin	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5　ヒト又は動物起源の添加剤							
3.2.P.4.5-1	Excipients of Human or Animal Origin	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.4.6　新規添加剤							
3.2.P.4.6-1	Novel Excipients	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5　製剤の管理							
3.2.P.5.1　規格及び試験方法							
3.2.P.5.1-1	Specification(s)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外/国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2　試験方法（分析方法）							
3.2.P.5.2-1	Analytical Procedures [Narita Methods]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外/国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3　試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.P.5.3-1	Validation of Analytical Procedures [Narita Methods]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外/国内	社内資料	評価
3.2.P.5.4　ロット分析							
3.2.P.5.4-1	Batch Analyses	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外/国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5　不純物の特性							
3.2.P.5.5-1	Characterization of Impurities	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6　規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.5.6-1	Justification of Specification	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.6　標準品又は標準物質							
3.2.P.6-1	Reference Standards or Materials [Preparation and Characterization of Reference Standards]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.6-2	Reference Standards or Materials [Qualification of Future Reference Standards]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.7　容器及び施栓系							
3.2.P.7-1	Container Closure System	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.7-2	Medical Devices	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-3	Administration System Requirements, CEPROTIN	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-4	Covidien EC Cert	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-5	Filter Needle-16 G-SPEC-001376	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-6	Monoject Declaration of Conformity_Rev 31	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-7	Monoject Filter Needle Sterilization and BET of 8881200003	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-8	Monoject Transfer Needle Sterilization and BET of 320872	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-9	Sterile Transfer Needle-20 G-SPEC-001097	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8　安定性							
3.2.P.8.1　安定性のまとめ及び結論							
3.2.P.8.1-1	Stability Summary and Conclusions	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2　承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
3.2.P.8.2-1	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3　安定性データ							
3.2.P.8.3-1	Stability Data [Accelerated]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.8.3-2	Stability Data [Long-Term]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外/国内	社内資料	評価
3.2.P　製剤（3.2.P for attached solvent）							
3.2.P.1　製剤及び処方							
3.2.P.1-1	Description and Composition of the Drug Product [STERILE WATER FOR INJECTION, 10 mL]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2　製剤開発の経緯							
3.2.P.2.1　製剤成分							
3.2.P.2.1-1	Components of the Drug Product (STERILE WATER FOR INJECTION, all sizes)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2　製剤							
3.2.P.2.2-1	Drug Product [STERILE WATER FOR INJECTION, 10 mL]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3　製造工程の開発の経緯							
3.2.P.2.3-1	Manufacturing Process Development [STERILE WATER FOR INJECTION, all sizes]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.4　容器及び施栓系							
3.2.P.2.4-1	Container Closure System (STERILE WATER FOR INJECTION, 10 mL)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5　微生物学的観点からみた特徴							
3.2.P.2.5-1	Microbiological Attributes [STERILE WATER FOR INJECTION, 10 mL]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.6　溶解液や使用時の容器／用具との適合性							
3.2.P.2.6-1	Compatibility (STERILE WATER FOR INJECTION, 10 mL)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3　製造							
3.2.P.3.1　製造者							
3.2.P.3.1-1	Manufacturer(s) (STERILE WATER FOR INJECTION, All Sizes)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外/国内	社内資料	評価
3.2.P.3.2　製造処方							
3.2.P.3.2-1	Batch Formula [sWFI, Vial, 10mL]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.3.3　製造工程及びプロセス・コントロール							
3.2.P.3.3-1	Description of Manufacturing Process and Process Controls [STERILE WATER FOR INJECTION, 10 mL]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外/国内	社内資料	評価
3.2.P.3.4　重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.P.3.4-1	Control of Critical Steps and Intermediates [STERILE WATER FOR INJECTION, 10 mL]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5　プロセス・バリデーション／プロセス評価							
3.2.P.3.5-1	Process Validation and/or Evaluation [sWFI, Vial, 10 mL]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4　添加剤の管理							
3.2.P.4.1　規格及び試験方法							
3.2.P.4.1-1	Specifications (STERILE WATER FOR INJECTION, all sizes)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2　試験方法（分析方法）							
3.2.P.4.2-1	Analytical Procedures (STERILE WATER FOR INJECTION, all sizes)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.P.4.3-1	Validation of Analytical Procedures (STERILE WATER FOR INJECTION, all sizes)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4　規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.4.4-1	Justification of Specifications (STERILE WATER FOR INJECTION, all sizes)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5　ヒト又は動物起源の添加剤							
3.2.P.4.5-1	Excipients of Human or Animal Origin (STERILE WATER FOR INJECTION, all sizes)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6　新規添加剤							
3.2.P.4.6-1	Novel Excipients (STERILE WATER FOR INJECTION, all sizes)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5　製剤の管理							
3.2.P.5.1　規格及び試験方法							
3.2.P.5.1-1	Specification(s) [STERILE WATER FOR INJECTION]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2　試験方法（分析方法）							
3.2.P.5.2-1	Analytical Procedures (STERILE WATER FOR INJECTION, all sizes)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3　試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.P.5.3-1	Validation of Analytical Procedures (STERILE WATER FOR INJECTION, all sizes)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4　ロット分析							
3.2.P.5.4-1	Batch Analyses [STERILE WATER FOR INJECTION, 10 mL]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5　不純物の特性							
3.2.P.5.5-1	Characterization of Impurities (STERILE WATER FOR INJECTION, all sizes)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6　規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.5.6-1	Justification of Specifications (STERILE WATER FOR INJECTION, all sizes)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.6　標準品又は標準物質							
3.2.P.6-1	Reference Standards or Materials (STERILE WATER FOR INJECTION, all sizes)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.7　容器及び施栓系							
3.2.P.7-1	Container Closure System (STERILE WATER FOR INJECTION, 10 mL)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8　安定性							
3.2.P.8.1　安定性のまとめ及び結論							
3.2.P.8.1-1	Stability Summary and Conclusion (Sterile Water for Injection, 10 mL)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2　承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
3.2.P.8.2-1	Post-Approval Stability Protocols and Stability Commitment (STERILE WATER FOR INJECTION, 10 mL)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.8.3　安定性データ							
3.2.P.8.3-1	Stability Data - 25 deg C (STERILE WATER FOR INJECTION, 10 mL)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2	Stability Data - 30 deg C (STERILE WATER FOR INJECTION, 10 mL)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-3	Stability Data - 40 deg C (STERILE WATER FOR INJECTION, 10 mL)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A　その他							
3.2.A.1　製造施設及び設備							
3.2.A.1-1	Facilities and Equipment [Vienna Site Overview]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-2	Facilities and Equipment [Vienna I131, Building ABC, 1st Floor, Raw Material Flow Crude Fractionation Diagram]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-3	Facilities and Equipment [Vienna I131, Building ABC, 1st Floor, Waste Flow Crude Fractionation Diagram]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-4	Facilities and Equipment [Vienna LA24, Building B, F, 1st Floor, Material and Waste Flow General Diagram]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-5	Facilities and Equipment [Vienna LA24, Building B, F, 1st Floor, Personnel Flow General Diagram]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-6	Facilities and Equipment [Vienna LA24, Building B, F, 3rd Floor, API and Waste Flow General Diagram]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-7	Facilities and Equipment [Vienna BG, Building A, 1st Floor, Material Flow General Diagram]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-8	Facilities and Equipment [Vienna BG, Building A, 1st Floor, Personnel Flow General Diagram]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-9	Facilities and Equipment [Vienna BG, Building A, 1st Floor, Waste Flow General Diagram]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-10	Facilities and Equipment [Vienna BG, Building A, 1st Floor, Product Flow Protein C Diagram]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.A.1-11	Facilities and Equipment [Vienna I131, Building ABC, 1st Floor, Personnel Flow Crude Fractionation Diagram]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-12	Facilities and Equipment [Vienna I131, Building ABC, 1st Floor, Product Flow Teardown Diagram]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-13	Facilities and Equipment [Vienna LA24, Building B, F, 1st Floor, Product Flow General Diagram]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-14	Facilities and Equipment [Vienna LA24, Building B, F, 3rd Floor, Material Flow Excipients, General Diagram]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-15	Facilities and Equipment [Vienna LA24, Building B, F, 3rd Floor, Personnel Flow General Diagram]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-16	Facilities and Equipment [Rieti Site Overview]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-17	Facilities and Equipment [Rieti Equipment Flow Diagram]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-18	Facilities and Equipment [Rieti Personnel Flow Diagram]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-19	Facilities and Equipment [Rieti Room Classification Diagram]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-20	Facilities and Equipment [Rieti Waste and Raw Material Flow Diagram]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-21	Facilities and Equipment	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.2　外来性感染性物質の安全性評価							
3.2.A.2-1	Adventitious Agents Safety Evaluation	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.2-2	Adventitious Agents Safety Evaluation [Antithrombin III Nanofiltered]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.A.2-3	Adventitious Agents Safety Evaluation [Human Albumin]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.3　添加剤							
3.2.A.3-1	Novel Excipients	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.R　各極の要求資料							
該当なし							
3.3　参考文献							
3.3-1	Note for guidance on minimizing the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products.	EUROPEAN UNION INSTITUTIONS, BODIES, OFFICES AND AGENCIES	-	-	海外	EMEA/410/01	参考
3.3-2	Guideline on plasma-derived medicinal products	European Medicines Agency	-	-	海外	EMA/CHMP/BWP/706271/2010	参考
3.3-3	Note for guidance on virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses.	COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS	-	-	海外	CPMP/BWP/268/95	参考
3.3-4	Neutralization of human parvovirus B19 by plasma and intravenous immunoglobulins, TRANSFUSION 2008; 48:178-186	Jens Modrof, Andreas Berting, Björn Tille, Andreas Klotz, Christina Forstner, Sandra Rieger, Claudia Aberham, Matthias Gessner, and Thomas R. Kreil	-	-	海外	TRANSFUSION	参考
3.3-5	Inactivation of parvovirus B19 during STIM-4 vapor heat treatment of three coagulation factor concentrates, TRANSFUSION 2008;48:1220-1226	Andreas Berting, Jens Modrof, Ulrike Unger, Matthias Gessner, Andreas Klotz, Gerhard Poelsler, and Thomas R. Kreil	-	-	海外	TRANSFUSION	参考
3.3-6	Meeting Report: Joint BWP/QWP workshop with stakeholders in relation to prior knowledge and its use in regulatory applications	European Medicines Agency	-	-	海外	EMA/CHMP/BWP/187162/2018	参考

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2　試験報告書							
4.2.1　薬理試験							
4.2.1.1　効力を裏付ける試験							
該当なし							
4.2.1.2　副次的薬理試験							
該当なし							
4.2.1.3　安全性薬理試験							
4.2.1.3-1	General Pharmacodynamics of Protein C Human after Intravenous Administration in Anesthetized Dogs (PR299906)	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.1.3-2	General Pharmacodynamics of Protein C (Human; Monoclonal Antibody Purified) Vapor Heated, after Intravenous Administration in Anesthetized Dogs (PR309405)	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.1.3-3	Studies on the Anaphylactoid Potential of Protein C Human: Bronchospastic Activity in Guinea Pigs (PR149905)	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.1.3-4	Protein C (Human; Monoclonal Antibody Purified) Vapor Heated in Guinea Pigs: General Pharmacodynamics after Intra-Arterial Administration (PR199404)	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.1.3-5	Investigation on the Thrombogenic Potential of Protein C Human in a Rabbit Stasis Model (PR289906)	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.1.3-6	Investigations on the Potential Thrombogenicity of Protein C (Human; Monoclonal Antibody Purified) Vapor Heated (PR209404)	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験							
該当なし							
4.2.2　薬物動態試験							
該当なし							
4.2.3　毒性試験							
4.2.3.1　単回投与毒性試験							
4.2.3.1-1	Determination of Acute Toxicity in Mice after Intravenous Administration of Protein C Human (PR129905)	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.1-2	Determination of Acute Toxicity in Mice after Intravenous Administration of Protein C (Human; Monoclonal Antibody Purified) Vapor Heated (PR229405)	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.3.1-3	Determination of Acute Toxicity in Rats after Intravenous Administration of Protein C Human (PR139905)	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.3.1-4	Determination of Acute Toxicity in Rats after Intravenous Administration of Protein C (Human; Monoclonal Antibody Purified) Vapor Heated (PR259404)	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.3.2　反復投与毒性試験							
該当なし							
4.2.3.3　遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1　In vitro試験							
4.2.3.3.1-1	Salmonella Thyphimurium Reverse Mutation Assay with "CEPROTIN (PROTEIN C Human)" (IM17)	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.3.3.2　In vivo試験							
該当なし							
4.2.3.4　がん原性試験							
該当なし							
4.2.3.5　生殖発生毒性試験							
該当なし							
4.2.3.6　局所刺激性試験							
4.2.3.6-1	Investigations on Local Tolerance of Protein C Human in Rabbits (PR279906)	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.3.6-2	Investigations on Local Tolerance after Intra-arterial, Intravenous, and Paravenous Administration of Protein C (Human; Monoclonal Antibody Purified) Vapor Heated in Rabbits (PR359405)	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.3.7　その他の毒性試験							
4.2.3.7.1　抗原性試験							
4.2.3.7.1-1	Immunological Evaluation of Protein C (Human; Monoclonal Antibody Purified) Before and After Vapor Heating (PR419405)	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.7.2　免疫毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験							
該当なし							
4.2.3.7.4　依存性試験							
該当なし							
4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.6　不純物の毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.7　その他の試験							
該当なし							
4.3　参考文献							
4.3-1	Pharmacokinetics of activated protein C in guinea pigs.	Berger Jr. H, Kirstein CG, Orthner CL	-	-	-	Blood. 1991;77(10):2174-84	参考
4.3-2	Activated protein C inhibits platelet prothrombin-converting activity.	Comp PC, Esmon CT	-	-	-	Blood. 1979;54(6):1272-81	参考
4.3-3	Activation of protein C in vivo.	Comp PC, Jacocks RM, Ferrell GL, Esmon CT	-	-	-	J Clin Invest. 1982;70(1):127-34	参考
4.3-4	Normalization of markers of coagulation activation with a purified protein C concentrate in adults with homozygous protein C deficiency.	Conard J, Bauer KA, Gruber A, Griffin JH, Schwarz HP, Horellou MH, et al.	-	-	-	Blood. 1993;82(4):1159-64	参考
4.3-5	Protein C Deficiency.	Dinarvand P, Moser KA	-	-	-	Arch Pathol Lab Med. 2019;143(10):1281-5	参考
4.3-6	A study on the comparative toxic effects of citric acid and its sodium salts.	Gruber CM, Jr., Halbeisen WA	-	-	-	J Pharmacol Exp Ther. 1948;94(1):65-7	参考

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.3-7	Species specificity of anticoagulant activity of activated human protein C. Involvement of factor V as well as protein S.	Katsuura Y, Mochizuki T, Tamura M, Hoshide S, Kiyoki M, Nakagaki T, et al.	-	-	-	Thromb Res. 1996;82(2):147-57	参考
4.3-8	New insights into the protein C pathway: potential implications for the biological activities of drotrecogin alfa (activated).	Macias WL, Yan SB, Williams MD, Um SL, Sandusky GE, Ballard DW, et al.	-	-	-	Crit Care. 2005;9 Suppl 4:S38-45	参考
4.3-9	Mechanism of action of human activated protein C, a thrombin-dependent anticoagulant enzyme.	Marlar RA, Kleiss AJ, Griffin JH	-	-	-	Blood. 1982;59(5):1067-72	参考
4.3-10	The cytoprotective protein C pathway.	Mosnier LO, Zlokovic BV, Griffin JH	-	-	-	Blood. 2007;109(8):3161-72	参考
4.3-11	Effect of protein C and activated protein C on coagulation and fibrinolysis in normal human subjects.	Okajima K, Koga S, Kaji M, Inoue M, Nakagaki T, Funatsu A, et al.	-	-	-	Thromb Haemost. 1990;63(1):48-53	参考
4.3-12	Antinociceptive properties of protein C in a model of inflammatory hyperalgesia in rats.	Pichler L, Schramm W, Ulrich W, Varadi K, Schwarz HP	-	-	-	Thromb Haemost. 1995;73(2):252-5	参考
4.3-13	Protein C activation following coronary artery occlusion in the in situ porcine heart.	Snow TR, Deal MT, Dickey DT, Esmon CT	-	-	-	Circulation. 1991;84(1):293-9	参考
4.3-14	Biologic assay of a thrombosis-inducing activity in human serum.	Wessler S, Reimer SM, Sheps MC	-	-	-	J Appl Physiol. 1959;14:943-6	参考
4.3-15	Molecular cloning and functional characterization of rat plasma protein S.	Yasuda F, Hayashi T, Tanitame K, Nishioka J, Suzuki K	-	-	-	J Biochem. 1995;117(2):374-83	参考

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.3-16	Protein S and Protein C. Biochemistry, Physiology, and Clinical Manifestation of Deficiencies.	Esmon CT	-	-	-	Trends Cardiovasc Med. 1992;2:214-9.	参考
4.3-17	プロテインCの構造と機能.	出屋敷喜宏、鈴木宏治	-	-	-	化学と生物. 1990;28(11):707-13.	参考

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.2　全臨床試験一覧表									
5.2	-	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-	-
5.3　臨床試験報告書									
5.3.1　生物薬剤学試験報告書									
該当なし									
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
該当なし									
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書									
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
該当なし									
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
5.3.3.2-1	TAK-662-1501	An Open-Label, Single-Dose, Phase 1/2 Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Human Protein C (TAK-662) for the Treatment of Congenital Protein C Deficiency in Japanese Subjects Followed by an Extension Part	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	2021年9月～20[redacted]年[redacted]月	日本	国内	社内資料	評価	提出
5.3.3.2-2	IMAG-098	A Clinical Study on the Pharmacokinetics of Protein C Concentrate (Human) Vapor Heated, Immuno, in Asymptomatic Subjects with Homozygous or Double Heterozygous Congenital Protein C Deficiency	[redacted]	1999年4月～2003年10月	ドイツ、英国、スペイン及び米国	海外	社内資料	評価	提出
5.3.3.2-3	-	Pharmacokinetics of TAK-662 (Ceprotin) in Japanese Patients with Congenital Protein C Deficiency and Comparison with Non-Japanese Patients.	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	-	-	-	社内資料	参考	-
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書									
該当なし									
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書									
該当なし									
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書									
5.3.3.5-1	-	Population Pharmacokinetics Modeling and Simulations of Ceprotin in Patients With Protein C Deficiency	[redacted]	-	-	-	社内資料	参考	-
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書									
該当なし									
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
該当なし									
5.3.5.2　非対照試験報告書									
5.3.5.2-1	400101	A Phase 2/3 Clinical Study for the Determination of the Efficacy and Safety of Protein C Concentrate in Subjects with Severe Congenital Protein C Deficiency	Baxter Healthcare Corporation	2003年8月～2005年3月	米国	海外	社内資料	評価	提出

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.5.2-2	400501	A Retrospective Study To Capture Dosing And Treatment Outcome Data In Subjects With Severe Congenital Protein C Deficiency Who Were Treated With Protein C Concentrate Under An Emergency Use IND	Baxter Healthcare Corporation	2005年6月～2005年12月	米国	海外	社内資料	参考	-
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書									
5.3.5.3-1	RDC-IMAG-039-041	Retrospective Data Collection on the Use of Protein C Concentrate for Treatment of Protein C Deficiency: Clinical Studies IMAG-039 and IMAG-041 and Compassionate Use	[redacted]	1989年10月～1999年7月	フランス、カナダ、ドイツ、ハンガリー、イタリア、スペイン、スイス、トルコ、英国及び米国	海外	社内資料	参考	-
5.3.5.4　その他の試験報告書									
該当なし									
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書									
5.3.6-1	400701	CEPROTIN Treatment Registry	Baxalta US Inc.	2010年6月～2015年6月	オーストリア、ドイツ、イタリア、オランダ、英国及び米国	海外	社内資料	参考	-
5.3.6-2	-	PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT For HUMAN PROTEIN C/Ceprotin (Human protein C–12M– [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted])	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	-	-	-	社内資料	参考	-
5.3.7　患者データー覧表及び症例記録									
5.3.7.1　症例一覧表									
5.3.7.1-1	TAK-662-1501	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	2021年9月～20[redacted]年[redacted]月	日本	国内	社内資料	評価	-
5.3.7.1-2	IMAG-098	症例一覧表	[redacted]	1999年4月～2003年10月	ドイツ、英国、スペイン及び米国	海外	社内資料	評価	-
5.3.7.1-3	400101	症例一覧表	Baxter Healthcare Corporation	2003年8月～2005年3月	米国	海外	社内資料	評価	-
5.3.7.1-4	400501	症例一覧表	Baxter Healthcare Corporation	2005年6月～2005年12月	米国	海外	社内資料	参考	-
5.3.7.1-5	RDC-IMAG-039-041	症例一覧表	[redacted]	1989年10月～1999年7月	フランス、カナダ、ドイツ、ハンガリー、イタリア、スペイン、スイス、トルコ、英国及び米国	海外	社内資料	参考	-
5.3.7.1-6	400701	症例一覧表	Baxalta US Inc.	2010年6月～2015年6月	オーストリア、ドイツ、イタリア、オランダ、英国及び米国	海外	社内資料	参考	-

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.7.2　臨床検査値変動図									
該当なし									
5.4　参考文献									
5.4-1	-	Purification and characterization of TAFI, a thrombin-activable fibrinolysis inhibitor.	Bajzar L, Manuel R, Nesheim ME.	-	-	-	J Biol Chem. 1995;270(24):14477-84.	参考	-
5.4-2	-	Characteristic effects of activated human protein C on tissue thromboplastin-induced disseminated intravascular coagulation in rabbits.	Katsuura Y, Aoki K, Tanabe H, Kiyoki M, Funatsu A.	-	-	-	Thromb Res. 1994;76(4):353-62.	参考	-
5.4-3	-	The protein C pathway and pathologic processes.	Castellino FJ, Ploplis VA.	-	-	-	J Thromb Haemost. 2009;7(Suppl 1):140-5.	参考	-
5.4-4	-	Inflammation and thrombosis.	Esmon CT.	-	-	-	J Thromb Haemost. 2003;1(7):1343-8.	参考	-
5.4-5	-	Regulation of inflammatory responses by natural anticoagulants.	Okajima K.	-	-	-	Immunol Rev. 2001;184:258-74.	参考	-
5.4-6	-	Activated protein C inhibits lipopolysaccharide-induced nuclear translocation of nuclear factor kappaB (NFkappaB) and tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha) production in the THP-1 monocytic cell line.	White B, Schmidt M, Murphy C, Livingstone W, O'Toole D, Lawler M, et al.	-	-	-	Br J Haematol. 2000;110(1):130-4.	参考	-
5.4-7	-	Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis.	Faust SN, Levin M, Harrison OB, Goldin RD, Lockhart MS, Kondaveeti S, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2001;345(6):408-16.	参考	-
5.4-8	-	Direct detection of activated protein C in blood from human subjects.	Gruber A, Griffin JH.	-	-	-	Blood. 1992;79(9):2340-8.	参考	-
5.4-9	-	Activated protein C versus protein C in severe sepsis.	Yan SB, Dhainaut JF.	-	-	-	Crit Care Med. 2001;29(7 Suppl):S69-74.	参考	-
5.4-10	-	Quantification of circulating activated protein C in human plasma by immunoassays--enzyme levels are proportional to total protein C levels.	Espana F, Zuazu I, Vicente V, Estellés A, Marco P, Aznar J.	-	-	-	Thromb Haemost. 1996;75(1):56-61.	参考	-

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-11	-	Development of the human coagulation system in the full-term infant.	Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, et al.	-	-	-	Blood. 1987;70(1):165-72.	参考	-
5.4-12	-	Development of the human coagulation system in the healthy premature infant.	Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, et al.	-	-	-	Blood. 1988;72(5):1651-7.	参考	-
5.4-13	-	Protein C and S deficiency.	Nizzi FA Jr., Kaplan HS	-	-	-	Semin Thromb Hemost. 1999;25(3):265-72.	参考	-
5.4-14	-	Subcutaneous protein C concentrate in the management of severe protein C deficiency - experience from 12 centres.	Minford A, Behnisch W, Brons P, David M, Gomez Gomez N, Hertfelder HJ, et al.	-	-	-	Br J Haematol. 2014;164(3):414-21.	参考	-
5.4-15	-	Protein C deficiency.	Goldenberg NA, Manco-Johnson MJ.	-	-	-	Haemophilia. 2008;14(6):1214-21.	参考	-
5.4-16	-	The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis.	Williams MD, Chalmers EA, Gibson BE.	-	-	-	Br J Haematol. 2002;119(2):295-309.	参考	-
5.4-17	-	Purpura fulminans: recognition, diagnosis and management.	Chalmers E, Cooper P, Forman K, Grimley C, Khair K, Minford A, et al.	-	-	-	Arch Dis Child. 2011;96(11):1066-71.	参考	-
5.4-18	-	Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus.	Reverdiau-Moalic P, Delahousse B, Body G, Bardos P, Leroy J, Gruel Y.	-	-	-	Blood. 1996;88(3):900-6.	参考	-
5.4-19	-	Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories.	Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, Furmedge J, Newall F, Chan A, et al.	-	-	-	Thromb Haemost. 2006;95(2):362-72.	参考	-
5.4-20	-	Evaluation of a new protein-C concentrate and comparison of protein-C assays in a child with congenital protein-C deficiency.	Auberger K.	-	-	-	Ann Hematol.1992;64(3):146-51.	参考	-
5.4-21	-	Normalization of markers of coagulation activation with a purified protein C concentrate in adults with homozygous protein C deficiency.	Conard J, Bauer KA, Gruber A, Griffin JH, Schwarz HP, Horellou MH, et al.	-	-	-	Blood. 1993;82(4):1159-64.	参考	-

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-22	-	Treatment of homozygous protein C deficiency and neonatal purpura fulminans with a purified protein C concentrate.	Dreyfus M, Magny JF, Bridey F, Schwarz HP, Planché C, Dehan M, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 1991;325(22):1565-8.	参考	-
5.4-23	-	Human protein C concentrates for replacement therapy in congenital and acquired protein C deficiency.	Knoebl PN.	-	-	-	Drugs Today (Barc). 2008;44(6):429-41.	参考	-
5.4-24	-	Effect of protein C and activated protein C on coagulation and fibrinolysis in normal human subjects.	Okajima K, Koga S, Kaji M, Inoue M, Nakagaki T, Funatsu A, et al.	-	-	-	Thromb Haemost. 1990;63(1):48-53.	参考	-
5.4-25	-	Replacement therapy with a monoclonal antibody purified protein C concentrate in newborns with severe congenital protein C deficiency.	Dreyfus M, Masterson M, David M, Rivard GE, Müller FM, Kreuz W, et al.	-	-	-	Semin Thromb Hemost. 1995;21(4):371-81.	参考	-
5.4-26	-	Inhibition and complexation of activated protein C by two major inhibitors in plasma.	Heeb MJ, Espana F, Griffin JH.	-	-	-	Blood. 1989;73(2):446-54.	参考	-
5.4-27	-	Activation of protein C and its distribution between its inhibitors, protein C inhibitor, alpha 1-antitrypsin and alpha 2-macroglobulin, in patients with disseminated intravascular coagulation.	Scully MF, Toh CH, Hoogendoorn H, Manuel RP, Nesheim ME, Solymoss S, et al.	-	-	-	Thromb Haemost. 1993;69(5):448-53.	参考	-
5.4-28	-	Protein C inhibitor, a serpin with functions in- and outside vascular biology.	Geiger M.	-	-	-	Thromb Haemost. 2007;97(3):343-7.	参考	-
5.4-29	-	Laboratory issues in diagnosing abnormalities of protein C, thrombomodulin, and endothelial cell protein C receptor.	Kottke-Marchant K, Comp P.	-	-	-	Arch Pathol Lab Med. 2002;126(11):1337-48.	参考	-
5.4-30	-	The protein C anticoagulant system: inherited defects as basis for venous thrombosis.	Dahlbäck B.	-	-	-	Thromb Res. 1995;77(1):1-43.	参考	-
5.4-31	-	Genetic risk factors for deep vein thrombosis among Japanese: importance of protein S K196E mutation.	Miyata T, Kimura R, Kokubo Y, Sakata T.	-	-	-	Int J Hematol. 2006;83(3):217-23.	参考	-

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-32	-	Prevalence of protein C deficiency in patients with cardiovascular problems in Japan.	Sakata T, Katayama Y, Matsuyama T, Kato H, Miyata T.	-	-	-	Thromb Haemost. 1999;81(3):466-7.	参考	-
5.4-33	-	Contribution of plasma proteinase inhibitors to the regulation of activated protein C in plasma.	Marlar RA, Kressin DC, Madden RM.	-	-	-	Thromb Haemost. 1993;69(1):16-20.	参考	-
5.4-34	-	Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency.	Miletich J, Sherman L, Broze G Jr.	-	-	-	N Engl J Med. 1987;317(16):991-6.	参考	-
5.4-35	-	厚生労働省委託事業　令和3年度（2021年度）血液凝固異常症全国調査報告書	公益財団法人エイズ予防財団	-	-	-	厚生労働省委託事業　令和3年度（2021年度）血液凝固異常症全国調査報告書	参考	-
5.4-36	-	Severe congenital protein C deficiency: the use of protein C concentrates (human) as replacement therapy for life-threatening blood-clotting complications.	Knoebl PN.	-	-	-	Biologics. 2008;2(2):285-96.	参考	-
5.4-37	-	Homozygous protein C deficiency with purpura fulminans: report of a new case and a description of a novel mutation.	Abu-Amero KK, Al Hamed MH, Al Batniji FS.	-	-	-	Blood Coagul Fibrinolysis. 2003;14(3):303-6.	参考	-
5.4-38	-	Use of human protein C concentrates in the treatment of patients with severe congenital protein C deficiency.	Kroiss S, Albisetti M.	-	-	-	Biologics. 2010;4:51-60.	参考	-
5.4-39	-	わが国における小児遺伝性血栓症の診断と治療.	石村匡崇、市山正子、落合正行、堀田多恵子、康東天、大賀正一.	-	-	-	日本小児血液・がん学会雑誌. 2018;55(5):371-5.	参考	-
5.4-40	-	Homozygous protein C deficiency - management with protein C concentrate.	Baliga V, Thwaites R, Tillyer ML, Minford A, Parapia L, Allgrove J.	-	-	-	Eur J Pediatr. 1995;154(7):534-8.	参考	-
5.4-41	-	Homozygous protein C deficiency: description of a new mutation and successful treatment with low molecular weight heparin.	Monagle P, Andrew M, Halton J, Marlar R, Jardine L, Vegh P, et al.	-	-	-	Thromb Haemost. 1998;79(4):756-61.	参考	-

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-42	-	Impaired secretion of the elongated mutant of protein C (protein C-Nagoya). Molecular and cellular basis for hereditary protein C deficiency.	Yamamoto K, Tanimoto M, Emi N, Matsushita T, Takamatsu J, Saito H.	-	-	-	J Clin Invest. 1992;90(6):2439-46.	参考	-
5.4-43	-	Homozygous protein C deficiency with late onset and recurrent coumarin-induced skin necrosis.	Conard J, Horellou MH, van Dreden P, amama M, Reitsma PH, Poort S, et al.	-	-	-	Lancet. 1992;339(8795):743-4.	参考	-
5.4-44	-	Late-onset homozygous protein C deficiency.	Grundy CB, Melissari E, Lindo V, Scully MF, Kakkar VV, Cooper DN.	-	-	-	Lancet. 1991;338(8766):575-6.	参考	-
5.4-45	-	Replacement therapy with a purified protein C concentrate during initiation of oral anticoagulation in severe protein C congenital deficiency.	De Stefano V, Mastrangelo S, Schwarz HP, Pola P, Flore R, Bizzi B, et al.	-	-	-	Thromb Haemost. 1993;70(2):247-9.	参考	-
5.4-46	-	Use of protein C concentrate to treat severe homozygous protein C deficiency.	Fields PA, Al Jaffer H, Owens D, Lee CA, Pasi KI, Hoffbrand AV.	-	-	-	Br J Haematol. 1994;87 (Suppl 1):180.	参考	-
5.4-47	-	Chronic disseminated intravascular coagulation and childhood-onset skin necrosis resulting from homozygosity for a protein C Gla domain mutation, Arg15Trp.	Steinkamp M, Geva A, Joffe S, Lapp CN, Neufeld EJ.	-	-	-	J Pediatr Hematol Oncol. 2002;24(8):685-8	参考	-
5.4-48	-	Late onset of clinical symptoms and recurrent ecchymotic skin lesions in a 12-year-old girl with a severe double heterozygous protein C deficiency.	Loop M, Ferster A, Corazza F, Alhenc-Gelas M, Demulder A.	-	-	-	J Pediatr Hematol Oncol. 2004;26(1):2-4.	参考	-
5.4-49	-	Perinatal management of patients at high risk of homozygous protein C deficiency.	Barnes C, Newall F, Higgins S, Carden S, Monagle P.	-	-	-	Thromb Haemost. 2002;88(2):370-1.	参考	-
5.4-50	-	Preserving eye function in prematurely born children with severe protein C deficiency.	Sirachainan N, Chuansumrit A, Hanutsaha P, Pakakasama S, Hongeng S.	-	-	-	J Thromb Haemost. 2003;1(8):1858-9.	参考	-
5.4-51	-	Neonatal purpura fulminans: a genetic disorder related to the absence of protein C in blood.	Marciniak E, Wilson HD, Marlar RA.	-	-	-	Blood. 1985;65(1):15-20.	参考	-
5.4-52	-	Neonatal homozygous protein C deficiency. Problems in diagnois and management.	Civantos F, Kent J, Pegelow CH.	-	-	-	Thromb Haemost. 1987;58(1):411.	参考	-

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-53	-	Protein C and the development of skin necrosis during anticoagulant therapy.	Broekmans AW, Bertina RM, Loeliger EA, Hofmann V, Klingemann HG.	-	-	-	Thromb Haemost. 1983;49(3):251.	参考	-
5.4-54	-	Warfarin-induced skin necrosis treated with protein C concentrate (human).	Stewart A.	-	-	-	Am J Health Syst Pharm. 2010;67(11):901-4.	参考	-
5.4-55	-	Warfarin-induced skin necrosis.	Nazarian RM, Van Cott EM, Zembowicz A, Duncan LM.	-	-	-	J Am Acad Dermatol. 2009;61(2):325-32.	参考	-
5.4-56	-	Hereditary protein C deficiency.	Broekmans AW.	-	-	-	Haemostasis. 1985;15(4):233-40.	参考	-
5.4-57	-	Heparin-induced thrombocytopenia and warfarin-induced skin necrosis in a child with severe protein C deficiency: successful treatment with dermatan sulfate and protein C concentrate.	Gatti L, Carnelli V, Rusconi R, Moia M.	-	-	-	J Thromb Haemost. 2003;1(2):387-8.	参考	-
5.4-58	-	Low protein C in the neonatal period.	Karpatkin M, Mannucci P, Bhogal M, Vigano S, Nardi M.	-	-	-	Br J Haematol. 1986;62(1):137-42.	参考	-
5.4-59	-	Age-specific onset and distribution of the natural anticoagulant deficiency in pediatric thromboembolism.	Ichiyama M, Ohga S, Ochiai M, Tanaka K, Matsunaga Y, Kusuda T, et al.	-	-	-	Pediatr Res. 2016;79(1-1):81-6.	参考	-
5.4-60	-	電撃性紫斑病に対する注射用アナクト®C（乾燥濃縮人活性化プロテインC）の製造販売後調査結果.	一般財団法人化学及血清療法研究所 医薬安全管理部、帝人ファーマ株式会社 医薬医療情報部.	-	-	-	診療と新薬. 2018;55:393-409.	参考	-
5.4-61	-	Subcutaneous administration of protein C concentrate.	Mathias M, Khair K, Burgess C, Liesner R.	-	-	-	Pediatr Hematol Oncol. 2004;21(6):549-56.	参考	-
5.4-62	-	Management of severe congenital protein C deficiency with a direct oral anticoagulant, edoxaban: A case report.	Watanabe K, Arakawa Y, Yanagi M, Isobe K, Mori M, Koh K.	-	-	-	Pediatr Blood Cancer. 2019;66(6):e27686.	参考	-

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-63	-	Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.	Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Gottl U, et al.	-	-	-	Chest. 2012;141(2 Suppl):e737S-e801S.	参考	-
5.4-64	-	American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism.	Monagle P, Cuello CA, Augustine C, Bonduel M, Brandao LR, Capman T, et al.	-	-	-	Blood Adv. 2018;2(22):3292-316.	参考	-
5.4-65	-	Diagnosis and management of severe congenital protein C deficiency (SCPCD): Communication from the SSC of the ISTH.	Minford A, Brandão LR, Othman M, Male C, Abdul-Kadir R, Monagle P, et al.	-	-	-	J Thromb Haemost. 2022;20(7):1735-43.	参考	-
5.4-66	-	Clinical management of protein C deficiency.	Pescatore SL.	-	-	-	Expert Opin Pharmacother. 2001;2(3):431-9.	参考	-
5.4-67	-	Diagnosis and management of neonatal purpura fulminans.	Price V, Ledingham D, Krümpel A, Chan A.	-	-	-	Semin Fetal Neonatal Med. 2011;16(6):318-22.	参考	-
5.4-68	-	Dabigatran etexilate (Pradaxa®) for preventing warfarin-induced skin necrosis in a patient with severe protein C deficiency.	Hermans C, Eeckhoudt S, Lambert C.	-	-	-	Thromb Haemost. 2012;107(6):1189-91.	参考	-
5.4-69	-	重症先天性プロテインC欠損症患者へのPPSB®-HTの有用性.	吉田正司、康勝好、渡邉健太郎、川上領太、柳将人、板橋寿和、他.	-	-	-	日本小児血液・がん学会誌. 2018;55(2):204-7.	参考	-
5.4-70	-	深部静脈血栓症・急性肺血栓塞栓症に対する注射用アナクト®C（乾燥濃縮人活性化プロテインC）の市販後調査結果.	一般財団法人化学及血清療法研究所 医薬安全管理部、帝人ファーマ株式会社 医薬医療情報部.	-	-	-	診療と新薬. 2018;55:369-92.	参考	-
5.4-71	-	Case report: successful long-term management of a low-birth weight preterm infant with compound heterozygous protein C deficiency with subcutaneous protein C concentrate up to adolescence.	Pöschl J, Behnisch W, Beedgen B, Kuss N.	-	-	-	Front Pediatr. 2021;9:591052.	参考	-
5.4-72	-	プロテインC (PC) 欠乏症.	山本晃士.	-	-	-	日本血栓止血学会誌. 2001;12(2):149-53.	参考	-

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-73	-	Neue Konzentrate zur Substitution von Gerinnungs- und Fibrinolysefaktoren.	Schramm W, Spannagl M, Schwarz HP.	-	-	-	In: Landbeck G, Marx R, Scharrer I, Schramm W, eds. 20 Hämophilie-Symposion Hamburg 1989. Berlin: SpringerVerlag; 1990:263-74	参考	-
5.4-74	-	Standardization of protein C in plasma: establishment of an international standard.	Hubbard AR.	-	-	-	Thromb Haemost. 1988;59(3):464-7.	参考	-
5.4-75	-	Pharmacokinetics of protein C concentrate Ceprotin in treatment of a child with severe homozygous protein C deficiency.	Hertfelder HJ, Kornbrust AM, Effenberger W, Hanfland P, Lentze MJ.	-	-	-	Ann Hematol. 2002;81 Suppl 1:A30-1.	参考	-
5.4-76	-	The clinical presentation and genotype of protein C deficiency with double mutations of the protein C gene.	Inoue H, Terachi SI, Uchiumi T, Sato T, Urata M, Ishimura M, et al.	-	-	-	Pediatr Blood Cancer. 2017;64(7).	参考	-
5.4-77	-	Relationship between protein C antigen and anticoagulant activity during oral anticoagulation and in selected disease states.	Vigano'D'Angelo S, Comp PC, Esmon CT, D'Angelo A.	-	-	-	J Clin Invest. 1986;77(2):416-25.	参考	-
5.4-78	-	Safer surgery using zymogen protein C Concentrate.	Bruley DF, Mears SC, Streiff MB.	-	-	-	Adv Exp Med Biol. 2010;662:439-45.	参考	-
5.4-79	-	Long-term management of homozygous protein C deficiency: replacement therapy with subcutaneous purified protein C concentrate.	Sanz-Rodriguez C, Gil-Fernandez JJ, Zapater P, Pinilla I, Granados E et al.	-	-	-	Thromb Haemost. 1999;81(6):887-90.	参考	-
5.4-80	-	A two-phase linear regression model for biologic half-life data.	Lee ML, Poon WY, Kingdon HS.	-	-	-	J Lab Clin Med. 1990;115(6):745-8.	参考	-

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-81	-	Homozygous type I protein C deficiency in two unrelated families exhibiting thrombophilia related to Ala136-->Pro or Arg286-->His mutations.	Long GL, Tomczak JA, Rainville IR, Dreyfus M, Schramm W, Schwarz HP.	-	-	-	Thromb Haemost. 1994;72(4):526-33.	参考	-
5.4-82	-	Protein C deficiency resulting from possible double heterozygosity and its response to danazol.	Gruppo RA, Leimer P, Francis RB, Marlar RA, Silberstein E.	-	-	-	Blood. 1988;71(2):370-4.	参考	-
5.4-83	-	Hemostatic assessment of combined anticoagulant therapy using warfarin and prothrombin complex concentrates in a case of severe protein C deficiency.	Ogiwara K, Nogami K, Mizumachi K, Nakagawa T, Noda N, Ohga S, et al.	-	-	-	Int J Hematol. 2019;109(6):650-6.	参考	-
5.4-84	-	Case report of poor subcutaneous absorption of protein C concentrate coinciding with puberty.	Kung A, Hibner S, Dole M, Sheikh AE, Wright J.	-	-	-	Pediatric Blood & Cancer. 2017:S12.	参考	-
5.4-85	-	Effects of demographic and disease-related factors on the pharmacokinetics of protein C concentrate in patients with protein C deficiency.	Li Z, Schneider J.	-	-	-	Poster presented at: the 16th Annual Congress of the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD); February 7-10, 2023; Manchester, UK	参考	-
5.4-86	-	Severe neonatal protein C deficiency: prevalence and thrombotic risk.	Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Jacobson LJ, Marlar RA.	-	-	-	J Pediatr. 1991;119(5):793-8.	参考	-
5.4-87	-	Treatment of homozygous protein C deficiency with subcutaneous protein C concentrate.	Minford AMB, Parapia LA, Stainforth C, Lee D.	-	-	-	Br J Haematol. 1996;93(1):215-6.	参考	-
5.4-88	-	Purpura fulminans in severe congenital protein C deficiency: monitoring of treatment with protein C concentrate.	Muller FM, Ehrenthal W, Hafner G, Schranz D.	-	-	-	Eur J Pediatr. 1996;155(1):20-5.	参考	-

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-89	-	Severe clinical presentation of protein C deficiency in a type I/II compound heterozygote newborn.	Fernandez-Burriel M.	-	-	-	Thromb Haemost. 2005;94(1):216-8.	参考	-
5.4-90	-	Severe congenital protein C deficiency: Description of a new mutation and prophylactic protein C therapy and in vivo pharmacokinetics.	Tcheng WY, Dovat S, Gurel Z, Donkin J, Wong WY.	-	-	-	J Pediatr Hematol Oncol. 2008;30(2):166-71.	参考	-
5.4-91	-	Long-term subcutaneous protein C replacement in neonatal severe protein C deficiency.	de Kort EH, Vrancken SL, van Heijst AF, Binkhorst M, Cuppen MP, Brons PP.	-	-	-	Pediatrics. 2011;127(5):E1338-42.	参考	-
5.4-92	-	Continuous subcutaneous infusion of protein C concentrate using an insulin pump in a newborn with congenital protein C deficiency.	Piccini B, Capirchio L, Lenzi L, Guasti M, Braccesi G, Bresci C, et al.	-	-	-	Blood Coagul Fibrinolysis. 2014;25(5):522-6.	参考	-
5.4-93	-	Diagnosis and treatment of homozygous protein C deficiency. Report of the Working Party on Homozygous Protein C Deficiency of the Subcommittee on Protein C and Protein S, International Committee on Thrombosis and Haemostasis.	Marlar RA, Montgomery RR, Broekmans AW.	-	-	-	J Pediatr. 1989;114(4 Pt 1):528-34.	参考	-
5.4-94	-	Novel protein C gene mutation in a compound heterozygote resulting in catastrophic thrombosis in early adulthood: diagnosis and long-term treatment with subcutaneous protein C concentrate.	Boey JP, Jolley A, Nicholls C, Lerda N, Duncan E, Gallus A, et al.	-	-	-	Br J Haematol. 2016;172(5):811-3.	参考	-
5.4-95	-	Severe protein C deficiency in a newborn caused by a homozygous pathogenic variant in the PROC gene: a case report.	Song U, Ryu YH, Hong K, Shim SY, Park S, Lee JS, et al.	-	-	-	BMC Pediatr. 2021;21(1):453.	参考	-
5.4-96	-	Novel prenatal diagnosis of protein C deficiency and primary prophylaxis with protein C concentrate.	Prosser A, Amos L, Sharma M.	-	-	-	Thromb Res. 2021;208:145-7.	参考	-
5.4-97	-	The successful use of protein C concentrate during pregnancy in a patient with type 1 protein C deficiency, previous thrombosis and recurrent fetal loss.	Richards EM, Makris M, Preston FE.	-	-	-	Br J Haematol. 1997;98(3):660-1.	参考	-
5.4-98	-	Recommendations for clinical laboratory testing for protein C deficiency, for the subcommittee on plasma coagulation inhibitors of the ISTH.	Cooper PC, Pavlova A, Moore GW, Hickey KP, Marlar RA.	-	-	-	J Thromb Haemost. 2020;18(2):271-7	参考	-

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-99	-	Homozygous protein C deficiency manifested by massive venous thrombosis in the newborn.	Seligsohn U, Berger A, Abend M, Rubin L, Attias D, Zivelin A, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 1984;310(9):559-62.	参考	-
5.4-100	-	Severe protein C deficiency in a newborn.	Pegelow CH, Curless R, Bradford B.	-	-	-	Am J Pediatr Hematol Oncol. 1988;10(4):326-9.	参考	-
5.4-101	-	Protein C deficiency associated with vitreous hemorrhage in a neonate.	Pulido JS, Lingua RW, Cristol S, Byrne SF.	-	-	-	Am J Ophthalmol. 1987;104(5):546-7.	参考	-
5.4-102	-	Homozygous protein C deficiency in a newborn. Clinicopathologic correlation.	Tarras S, Gadia C, Meister L, Roldan E, Gregorios JB.	-	-	-	Arch Neurol. 1988;45(2):214-6.	参考	-