目次

2.2 緒言 2

2.2 緒言

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。

プロテインC（PC）は肝臓で合成されるビタミンK依存性血漿タンパク質であり、通常、不活性型酵素前駆体（セリンプロテアーゼの前駆体）として血中を循環するが、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に変換されると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。

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、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。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症状が進行する。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からの四肢切断といった生涯にわたる重篤な後遺症を残す。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。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により死亡に至る。

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）、有効性及び安全性を評価し、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た（販売名「CEPROTIN®」）。本剤は2023年3月までに世界40ヵ国以上で販売されている。

本邦では、医療現場への意見聴取の結果、先天性PC欠乏症患者に対する急性期治療及び血栓形成傾向の抑制（短期補充及び長期補充）が可能な薬剤の開発が望まれていることが判明したことから、本剤の国内開発として国内第1/2相試験（TAK-662-1501試験）を2021年9月から開始した。

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。本試験のPK試験パートで日本人患者のPKを評価した結果、当初の目的であった海外試験の非日本人患者のPKとの類似性について明確な結論を得ることができなかったものの、PK試験パートを完了した被験者に対して治療選択

肢として本剤の投与機会を提供するため継続試験パートでは、例数が限られているため結果の解釈には限界があるものの、データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに日本人患者における良好な治療成績が得られ、安全性に大きな問題は認められなかった。

以上の結果から、海外と同様に本邦においても、本剤は先天性 PC 欠乏症に対する安全かつ有効な治療選択肢になり得ると考えたことから、以下の内容で本剤の承認申請を行うこととした。

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
効能又は効果	先天性プロテイン C 欠乏症に起因する次の疾患の治療及び血栓形成傾向の抑制 ○静脈血栓塞栓症 ○電撃性紫斑病
用法及び用量	本剤を添付の注射用水全量で溶解し、緩徐に静脈内に投与する。 〈急性期治療及び血栓形成傾向の抑制における短期補充（周術期、抗凝固療法開始時等）〉 通常、初回は 100～120 国際単位/kg を、次回以降 3 回は 60～80 国際単位/kg を 6 時間毎に投与し、その後は 45～60 国際単位/kg を 6 時間又は 12 時間毎に投与する。なお、患者の状態に応じて、投与量及び投与頻度を適宜増減する。 〈血栓形成傾向の抑制における長期補充〉 通常、45～60 国際単位/kg を 12 時間毎に投与するが、短期補充に用いる用法及び用量から開始することもできる。なお、患者の状態に応じて、投与量及び投与頻度を適宜増減する。