目次

略号一覧表 2
2.5 臨床に関する概括評価 2.5.1-1
2.5.1 製品開発の根拠 2.5.1-1
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 2.5.2-1
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 2.5.3-1
2.5.4 有効性の概括評価 2.5.4-1
2.5.5 安全性の概括評価 2.5.5-1
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 2.5.6-1
2.5.7 参考文献 2.5.7-1

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
ACCP	American College of Chest Physicians〔米国胸部疾患学会〕
anti-HCV	anti- hepatitis C virus〔HCV 抗体〕
APC	activated protein C〔活性化プロテイン C〕
ASH	American Society of Hematology〔米国血液学会〕
AT III	antithrombin III〔アンチトロンビン III〕
AUC	area under the concentration-time curve〔血漿中濃度－時間曲線下面積〕
AUC_{inf} 又は $AUC_{0\text{-}inf}$	area under the concentration-time curve from time 0 to infinity〔投与後 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〕
CISN	coumarin-induced skin necrosis〔クマリン誘発性皮膚壊死〕
CL	clearance〔全身クリアランス〕
C_{max}	maximum concentration〔最高血漿中濃度〕
DIC	disseminated intravascular coagulation〔播種性血管内凝固〕
FFP	fresh frozen plasma〔新鮮凍結血漿〕
GCP	Good Clinical Practice〔医薬品の臨床試験の実施の基準〕
HBsAb	hepatitis B surface antibodies〔B 型肝炎ウイルス表面抗体〕
HBsAg	hepatitis B surface antigen〔B 型肝炎ウイルス表面抗原〕
HBV	hepatitis B virus〔B 型肝炎ウイルス〕
HCV	hepatitis C virus〔C 型肝炎ウイルス〕
IgG	immunoglobulin G〔免疫グロブリン G〕
IgM	immunoglobulin M〔免疫グロブリン M〕
IND	investigational new drug〔新薬臨床試験開始申請〕
IR	incremental recovery〔上昇回収率〕
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis〔国際血栓止血学会〕
IU	international units〔国際単位〕
IVR	in-vivo recovery〔in vivo 回収率〕
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities〔ICH 国際医薬用語集〕
MRT	mean residence time〔平均滞留時間〕
NOS	not otherwise specified〔細分類不能〕
PAI-1	plasminogen activator-inhibitor-1〔プラスミノーゲンアクチベーターインヒビター1〕
PC	protein C〔プロテイン C〕
PCC	prothrombin complex concentrate〔プロトロンビン複合体〕
PCR	polymerase chain reaction〔ポリメラーゼ連鎖反応〕
PF	purpura fulminans〔電撃性紫斑病〕
PK	pharmacokinetic〔薬物動態〕
PT	preferred term〔基本語〕
PVB19	human parvovirus B19〔パルボウイルス B19〕
SD	standard deviation〔標準偏差〕
SMQ	Standardised MedDRA Queries〔MedDRA 標準検索式〕
SOC	system organ class〔器官別大分類〕
$t_{1/2}$	half-life〔消失半減期〕
$t_{1/2\ comp}$	half-life by compartmental method〔コンパートメントモデル解析による消失半減期〕
$t_{1/2\ non\text{-}comp}$	half-life by non-compartmental method〔ノンコンパートメント解析による消失半減期〕
t_{max}	time to maximum concentration〔最高血漿中濃度到達時間〕
V_{ss}	volume of distribution at steady state〔定常状態における分布容積〕

略号	略していない表現又は説明
WISN	warfarin-induced skin necrosis〔ワルファリン誘発性皮膚壊死〕
WHO	World Health Organization〔世界保健機関〕

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

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 と同様に機能し、生体内で抗凝固作用等を発揮する。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。

2.5.1.2 目標適応症の臨床的／病理生理学的側面

2.5.1.2.1 プロテイン C の生理学的役割

PC はビタミン K 依存性血漿タンパク質であり、肝臓で合成され、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。

血漿中の PC 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って強力な抗凝固作用を有する活性化 PC（APC）に変換される。APC は、プロテイン S の存在下で凝固系コファクターである活性化第 V 因子及び活性化第 VIII 因子を選択的に分解・不活化し、凝固促進因子であるトロンビンの生成を抑制することで抗凝固作用を発揮する。また、APC は、トロンビンの生成を抑制することでトロンビン活性化線溶阻害因子の活性化を抑制する[1]ほか、プラスミノーゲンアクチベーターインヒビター1（PAI-1）を不活化することで組織プラスミノーゲンアクチベーターの活性を高めるため[2]、間接的に線溶促進作用を示す。

さらに PC は、抗炎症作用、抗アポトーシス作用及び細胞保護作用を有することも報告されている[3][4][5]。PC の抗炎症作用については、APC が NF-κB の活性化及び核内への移行を阻害することで、腫瘍壊死因子 α の産生を抑制することが報告されている[6]。

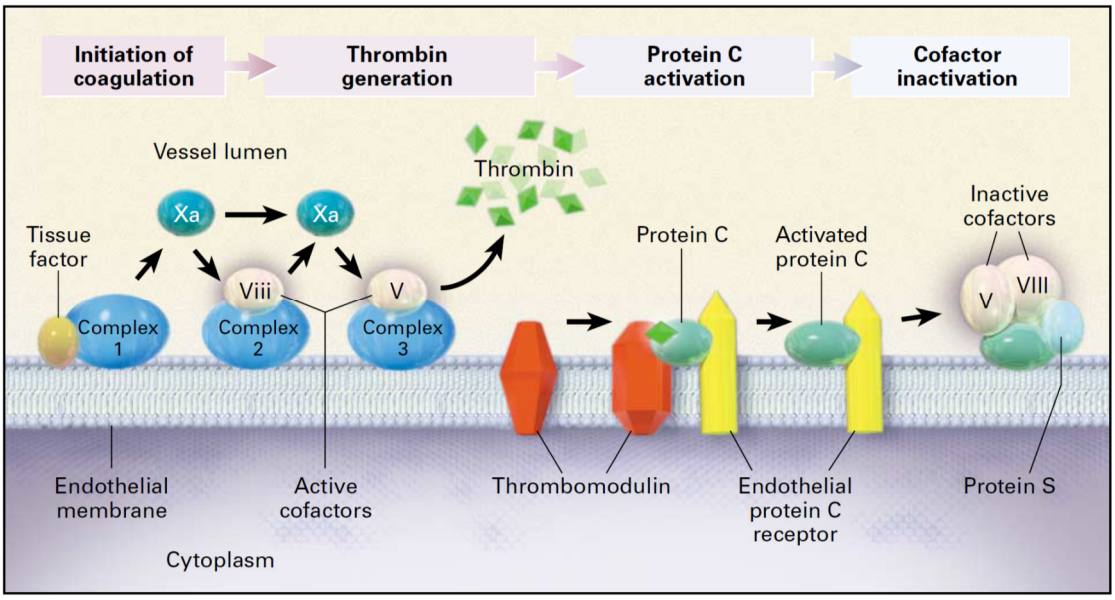


図 2.5.1.2-1　内皮細胞上皮における凝固系及び PC の活性化[7]

Complex 1：組織因子、第 VII、IX 及び X 因子の複合体、Complex 2：第 IX、X 及び VIII 因子の複合体、Complex 3：第 X 因子、プロトロンビン及び第 V 因子の複合体。
組織因子及びその他の凝固因子複合体が内皮細胞上皮及び単球に発現することで凝固系が活性化される。活性化第 X 因子は活性化第 V 及び VIII 因子の存在下でトロンビンを生成する。トロンビンはトロンボモジュリンと複合体を形成し、血管内皮 PC 受容体と相互作用することで、PC を活性化する。PC 及びその補因子プロテイン S は、活性化第 V 及び VIII 因子を不活化し、トロンビンの生成を制御する。

2.5.1.2.2 血漿中 PC 活性

健康成人における循環血漿中の PC 濃度は約 4～5 µg/mL、APC 濃度は約 1～3 ng/mL とされる[8][9][10]。PC 濃度が約 4 µg/mL のときの活性を 100%とすると、正常血漿中の PC 活性は 60%～130%の範囲とされる。出生前及び出生後期間の PC 活性の範囲の参考値を表 2.5.1.2-1 に示した。健康新生児では、成人に比べ PC 活性が顕著に低いが、十代の終わり頃に成人と同様の PC 活性に達する[11][12]。成人の PC 活性は年齢とともに徐々に増加し、その増加率は 10 年間で約 4%と報告されている[13]。

先天性 PC 欠乏症患者の PC 活性は、正常血漿 1 mL 中の PC 活性（合成基質法によって測定）を 1 国際単位（IU）とした場合、一般的に重度の患者で 0.01 IU/mL 未満、中重等度の患者で 0.01～0.2 IU/mL、軽度の患者で 0.2 IU/mL 超と報告されている[14][15]。

通常、敗血症や PF などの病的状態は、PC 活性が 0.05 IU/mL 未満に低下したときに発症しやすいが、健康な正期産児の生理的な PC 活性は小児や成人に比べて低いうえ、変動が非常に大きく、生後 6 ヵ月まで徐々に上昇する傾向があることに留意が必要である[16]。また、播種性血管内凝固症候群（DIC）を有する場合も抗凝固物質を消費するため、血漿中の PC 活性の顕著な低下が認められる[17]。

表 2.5.1.2-1　出生前及び出生後期間の PC 活性の参考値

年齢		定量法	PC活性	
			平均値	95%信頼区間
胎児[1)]	19～23週	合成基質法及び ELISA	9.6%	7%～13%
	24～29週		10.4%	8%～13%
	30～38週		14.1%	8%～18%
未熟児[2)]	1日目	抗原測定法	28%	12%～44%
	5日目		31%	11%～51%
正期産児[3)]	1日目	合成基質法	36%	24%～44%
		凝固時間法	32%	24%～40%
	3日目	合成基質法	44%	28%～54%
		凝固時間法	33%	24%～51%

ELISA：酵素結合免疫吸着測定法

1) C4B タンパク質と結合したプロテイン S（遊離プロテイン S）を沈殿させた後、PC 活性を合成基質法及び ELISA により測定した値[18]。

2) ELISA（PC）及び免疫電気泳動法（プロテイン S）により測定した値[12]。

3) Stachrom Protein C、Staclot Protein C 及び Staclot Protein S を用いて測定した値[19]。

ヒトにおける循環血中の PC の半減期は約 10 時間である[20]-[24]。ただし、凝固亢進状態（例：炎症に対する全身反応、DIC、消費性凝固障害）では、PC の半減期が大幅に短縮されるため、PC が欠乏し、血栓を形成しやすくなる[25]。一方、循環血中の APC 活性は、複数の血漿中セリンプロテアーゼインヒビター（PC インヒビター、α1-アンチトリプシン、α2-アンチプラスミン及び PAI-1 等）によって制御されるため半減期が短くなっており[26]-[29]、循環血中の APC の半減期は約 20 分である[30]。

2.5.1.2.3 先天性 PC 欠乏症の疫学・病態

（1）疫学

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。海外では、ホモ接合体（PC 遺伝子の 2 つの対立遺伝子に同一の変異が存在）又は複合ヘテロ接合体（PC 遺伝子の 2 つの対立遺伝子にそれぞれ異なる変異が存在）の先天性 PC 欠乏症患者は出生 50 万～75 万人に 1 人と報告されている[31]。また、ヘテロ接合体（PC 遺伝子の 1 つの対立遺伝子にのみ変異が存在）は 200～500 人に 1 人の割合で発生することが報告されているが[15]、ヘテロ接合体の場合は無症候性であることが多く、臨床症状を伴う先天性 PC 欠乏症は 2 万人に 1 人と推定されている[32]。

日本においても PC 遺伝子の変異の発生率は海外の報告とほぼ同様（500 人に 1 人）であることが報告されており[33][34]、日本全国の 1,194 施設（1,368 担当部所）における血液凝固異常症患者の全員を対象とした全国調査では、令和 3 年 5 月 31 日時点の先天性 PC 欠乏・低下／異常症の患者数は 83 例（男性 45 例、女性 38 例）と報告されている[35]。

（2）病態

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[15][36]、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[37][38][39]。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[22][25][39]-[48]。

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[49][50]。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[37]、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 DIC による多臓器不全を引き起こす[17]。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[17][51]-[56]。

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[57]-[60]。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[59]、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[48][57][61]。

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[62][63]。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。

2.5.1.2.4 先天性プロテイン C 欠乏症の治療

先天性 PC 欠乏症に対する主な治療法を表 2.5.1.2-2 に要約した。さらに、海外及び国内で推奨されている治療法について後述した。

表 2.5.1.2-2　先天性 PC 欠乏症に対する主な治療法

治療分類	薬剤	投与目的	症例
APC 治療	APC 製剤 1)	急性期治療	PF や皮膚壊死等の重症例[64]
PC 補充療法	FFP	急性期治療 短期補充 2) 長期補充 2)	PF や皮膚壊死等の重症例[38][65]
	PCC 製剤		
	PC 製剤 3)	急性期治療 短期補充 長期補充	PF や皮膚壊死等の重症例[38] 周術期管理 長期的管理[15][66][67]
抗凝固療法	ワルファリン	長期的管理	血栓症等の軽～中等度例[68] 長期的管理[68][69]
	低分子量ヘパリン	長期的管理	
	DOAC	長期的管理	血栓症等の軽～中等度例[70] 長期的管理[69]
外科的治療	肝移植	長期的管理	PF や皮膚壊死等の重症例[38] 長期的管理[69]

APC：活性化プロテイン C、DOAC：直接経口抗凝固薬、FFP：新鮮凍結血漿、PCC：血液凝固第IX因子複合体（プロトロンビン複合体）、PC：プロテイン C、PF：電撃性紫斑病
1)　日本でのみ承認されている
2)　短期補充及び長期補充の効能又は効果は承認されていない
3)　日本では承認されていない

（1）海外で推奨されている治療法

① 静脈血栓塞栓症、電撃性紫斑病の治療（急性期治療）

米国胸部疾患学会（ACCP）のガイドライン[71]では、PF などの重篤な症状を発現している PC 欠乏症患者には PC 製剤又は新鮮凍結血漿（FFP）による PC 補充療法が推奨されている。また、米国血液学会（ASH）のガイドライン[72]では、PC 補充療法単独若しくは抗凝固療法との併用、又は肝移植が推奨されており、国際血栓止血学会（ISTH）のガイドライン[69]では、PC 製剤又は FFP（PC 製剤が入手不可の場合）による PC 補充療法に加え、PF に対しては出血のリスクに注意しながら抗凝固療法（未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン、ビタミン K 拮抗剤）を行うことが推奨されている。なお、臨床現場においては一般的に PC 補充療法又は抗凝固療法が実施されている[15][38][58][66][73]。

② 血栓形成傾向の抑制（短期補充及び長期補充）

ACCP のガイドライン[71]では、ホモ接合体の先天性 PC 欠乏症の新生児に対して、長期的管理としてビタミン K 拮抗薬、低分子量ヘパリン、PC 補充療法又は肝移植が推奨されている。ASH のガイドライン[72]でも同様に、抗凝固療法及び PC 補充療法が推奨されている。また、ISTH のガイドライン[69]でも、PC 製剤、ビタミン K 拮抗薬、低分子量ヘパリン又は肝移植が長期補充として推奨されており、PC 製剤は周術期の短期補充にも推奨されている。PC 補充療法は周術期や長期的な血栓性事象の抑制に有用といった報告もあり[15]、実際に短期補充及び長期補充に使用されている[38][72]。

（2）本邦で推奨されている治療法

① 静脈血栓塞栓症、電撃性紫斑病の治療（急性期治療）

本邦において先天性 PC 欠乏症に適応のある薬剤は、APC を有効成分とする注射用アナクト C のみであり、非活性型 PC 製剤は承認されていない。

新生児・乳児の急性期治療では、APC 製剤の投与のほか、FFP や乾燥人血液凝固第 IX 因子複合体（プロトロンビン複合体：PCC）製剤による PC 補充療法が行われる。また、小児・成人の急性期治療では、重症度に応じて抗凝固療法、血栓溶解療法なども行われる[74]。

② 血栓形成傾向の抑制（短期補充及び長期補充）

周術期管理のための短期補充や長期補充の必要性が示唆されている一方[75]、本邦では PC の短期補充又は長期補充の適応を有する薬剤は承認されていない。

短期補充には PCC 製剤が用いられる。また、血栓形成傾向抑制のための長期的管理には経口抗凝固薬（ワルファリン）が用いられ[74]、血栓症の徴候が見られた場合は PCC 製剤又はヘパリンが用いられる[65]。ワルファリンは、小児の場合は年齢を考慮して慎重にレジメンを決定する必要がある[74]。また、妊婦の場合、ワルファリンは催奇形性があるため使用できず、妊娠期間にわたりヘパリンの自己注射を連日行う必要があり利便性が低い。その他の治療方法として、肝移植が根治療法として期待がかけられている[74]。

なお、先天性 PC 欠乏症などの特発性血栓症では、年齢により好発する症状に差がみられることが報告されているが、年齢により国内外で治療法に差異があることを示す公表されたガイドライン／症例報告はなく、各患者において最適な治療を決定する必要があると考えられる。

2.5.1.3 申請医薬品を開発する科学的背景・根拠

2.5.1.3.1 申請医薬品の概要

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 製剤であり、2023 年 3 月時点で世界 40 ヵ国以上で販売されている。

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。すべての原料血漿は、米国の認可された血漿成分献血センターからのみ入手している。

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 を 1,000 IU 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が含まれる。製剤中の PC 活性は、世界保健機関の国際規格に定められている合成基質法を用いて定量される。また、製剤の包装中には、10 mL の注射用水、フィルター針及びトランスファー針が同梱される。

本凍結乾燥製剤は、投与直前に注射用水で溶解する。本剤の組成を表 2.5.1.3-1 に示す。

表 2.5.1.3-1　本剤の組成

	規格
成分	1000 IU
人プロテイン C[1)]	1000 IU
ヒト血清アルブミン	80 mg
塩化ナトリウム	88 mg
クエン酸ナトリウム水和物	44 mg

1)　PC 活性は、WHO 国際標準品を基に検定した標準物質を用いて決定する。

2.5.1.3.2 先天性プロテイン C 欠乏症の治療における問題点

先天性 PC 欠乏症の治療において本邦で承認されている薬剤は、「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、FFP や PCC 製剤も急性期治療に用いられることがあるが〔2.5.1.2.4（2）〕、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[74]。

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[74]、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[74]。

先天性プロテイン C 欠乏症における各治療法の問題点を表 2.5.1.3-2 に示した。

表 2.5.1.3-2　国内で用いられている治療法の問題点

治療目的／治療法		概要・限界
急性期治療	FFP	血栓症治療を目的とした効能・効果は承認されておらず、凝固因子、抗凝固因子の同時補給を目的として投与されるが、製剤中の PC 含有量は標準化されておらず通常低いことから過剰輸液の可能性があり[15]、特に小児ではリスクが高くなると考えられる（FFP 1 mL/kg で血漿中 PC 抗原が 0.01 IU/mL 上昇[67]）。
	PCC 製剤	急性期治療を目的とした効能・効果は承認されておらず、凝固因子を含むため血栓症を誘発するリスクがある[65]。
	APC 製剤	本邦において先天性 PC 欠乏症における PF、深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症の適用があるが、日本でのみ承認されており、エビデンスが少ない。治療は入院加療が原則であり、持続点滴のために頻回な入院が必要になる[65]。さらに、製造販売後調査では出血傾向を示す副作用が PF 治療時に 24 例中 5 例（20.8%）に 6 件（出血、紫斑、血尿、腎出血、電撃性紫斑病、硬膜外血腫が各 1 件）[64]、深部静脈血栓症及び急性肺血栓塞栓症治療時に肺出血として 104 例中 2 例（1/9%）認められている[76]。
	ヘパリンナトリウム（未分画、低分子） ウロキナーゼ、遺伝子組換え PAI-1	低分子量ヘパリンは、単独で治療に用いられない。また、運動機能の低下した患者では、長期投与による骨粗鬆症のリスクがある[69]。 肺血栓塞栓症ではウロキナーゼ、PAI-1 等の血栓溶解療法が行われる[15][38]が、血栓溶解療法は出血リスクを助長する可能性があり、出血を伴う PF では適していない。
短期的な血栓形成傾向の抑制	FFP PCC 製剤	術前後に抗凝固療法を中断する場合に PC 補充を目的に投与されるが、これらを目的とした効能・効果は承認されておらず、凝固因子を含むため血栓症を誘発するリスクがある[65][77]。
長期的な血栓形成傾向の抑制	FFP PCC 製剤	PC の定期補充を目的として投与されることがあるが、これらを目的とした効能・効果は承認されておらず、凝固因子を含むため血栓症を誘発するリスクがある[65][77]。
	ワルファリン	血栓の再発予防を目的として使用され、ビタミン K 依存性凝固因子（第 II、VII、IX、X 因子）だけでなく、PC 自体の産生も低下させるため、過凝固状態により微小血栓が生じ皮膚壊死が起こることがある[77]。また、出血リスクがあるうえ、単独での病勢制御が難しいことや、新生児では経口投与自体が困難といった問題もある。
	DOAC	血栓の再発予防を目的に使用されることがあるが、使用経験が少ない[70][69]。また、出血リスクがあるうえ、単独での病勢制御について明らかになっていないことや、新生児では経口投与自体が困難といった問題もある。PC 欠乏症患者へのエビデンスが乏しいことから、ガイドラインで使用を推奨しないと記載されている[69]。
肝移植		根治療法であるが、実施例が少ない。

APC：活性化プロテイン C、DOAC：直接経口抗凝固薬、FFP：新鮮凍結血漿、PAI-1：プラスミノーゲンアクチベーターインヒビター1、PC：プロテイン C、PCC：血液凝固第IX因子複合体（プロトロンビン複合体）、PF：電撃性紫斑病

2.5.1.3.3 申請医薬品を開発する必要性

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、本邦で承認されている先天性 PC 欠乏症の治療薬は APC 製剤のみであり、2.5.1.3.2 項に示したとおり、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、本邦においても出生直後から長期的に使用でき、急性期治療及び長期的な病勢管理を可能にする治療が求められている。

本剤はヒト血漿から精製した非活性型 PC 製剤である。本剤は、欧州、米国をはじめとする世界 40 ヵ国以上で販売されており（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[58][69][78]。近年では、胎内で複合ヘテロ接合体と診断され、

出生時の PC 活性が 0.9%であった先天性 PC 欠乏症の男性患者に血栓性事象発現前の出生直後から PC 濃縮製剤を投与したところ、12.5 歳まで血栓性事象の発現がみられなかった事例が報告されており[79]、本剤は長期的な病勢管理という面でも有用と考えられる。

安全性の面では、本剤の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、本剤による急性期治療は既存の抗凝固薬（ワルファリン）や血栓溶解薬よりも出血のリスクが低いと考えられる。そのうえ FFP や PCC 製剤のように凝固因子を含まないため血栓症を引き起こすリスクも低い。加えて、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、過剰輸液の影響を受けやすい新生児において特にリスクが軽減すると考えられる。

本剤は在宅投与が可能であり、在宅環境下でも症状の発症後、速やかに急性期治療を実施できるため、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。また、APC 製剤と比べて $t_{1/2}$ が長いことから、急性期治療に加え、血栓形成傾向の抑制のための定期補充投与も可能である。本剤の在宅投与については海外で十分な実績が積まれており[14][25][40][68]、本邦でも本剤の在宅投与が可能となれば、病勢管理の改善に寄与すると考えられる。

2.5.1.4 臨床開発計画

2.5.1.4.1 開発の経緯

（1）先天性 PC 欠乏症の効能・効果取得のための海外臨床開発

当初、本剤は科学的研究目的で製造されており、製造販売承認を取得する予定はなかったが、本剤の存在を知った医師らから要請を受け、他に適切な治療法がなく、生命の危機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。1989 年から本剤の製造販売承認が得られるまでの間、欧州、米国及びカナダでは、先天性 PC 欠乏症患者に対し、コンパッショネートユース下及び非盲検臨床試験において、本剤が使用可能となっていた。本剤が最初に投与されたのは、2 例のホモ接合体の PC 欠乏症患者であり、1 例は PF を伴うフランスの新生児男児[22]、もう 1 例は DVT 及び WISN を伴うドイツの 18 歳の女性[80]であった。

その後、非盲検、多施設共同の臨床試験 5 試験（IMAG-039 試験、IMAG-041 試験、IMAG-098 試験、400101 試験、400501 試験）が実施され、コンパッショネートユース下の成績と合わせて、本剤の薬物動態、有効性及び安全性が評価された。さらにその後、非介入の市販後レジストリ観察研究（400701 試験）が実施された。本剤は 2023 年 3 月時点で、世界 40 ヵ国以上で製造販売承認を取得し、先天性 PC 欠乏症患者の急性期治療並びに短期及び長期補充に利用可能な薬剤として、重要な治療選択肢と位置付けられている。

なお、IMAG-098 試験、400101 試験及び 400501 試験は医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）及び参加国の国内要件を遵守して実施した。一方、IMAG-039 試験及び IMAG-041 試験はヘルシンキ宣言の要件及び参加国の各国の要件に従って実施したものの、救命を目的としていたため、GCP や治験実施計画書の遵守に対する優先度が低く、必ずしも GCP が遵守されていない場合がある。また、400701 試験は非介入観察試験であり、GCP の要件が適用されないため、疫学研究の実施基準及び登録研究の実施基準に従って実施された。

（2）先天性 PC 欠乏症の効能・効果取得のための国内臨床開発

本剤の国内開発について国内の医療現場に意見聴取したところ、本剤は、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）が可能な医薬品として開発が望まれていることが判明した。先天性 PC 欠乏症は重篤な疾患であることを考慮すると、本剤を開発する医療上の必要性は高く、可能な限り早期に医療現場に提供する社会的な必要性があると考え、本剤の国内開発を開始することとした。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に当社が開催した Advisory board meeting において、専門家から、国内のホモ接合体又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症患者は 7 名であり、これらの症例が PF 等の発作を発現する頻度は年 1、2 度程度であること、急性期における本剤の有効性を評価する国内臨床試験の候補患者は最大 2、3 例であること、急性期治療では個々の症状のばらつきや、医療現場の判断に基づく治療手順により、評価可能な質の高い有効性データを収集できない可能性があること等を聴取した。これらの聴取結果から、国内試験では十分な有効性評価を行うことが困難と考えられたため、本剤の有効性データは実施済みの海外試験（主に 400101 試験）成績を利用することを前提として、先天性 PC 欠乏症の日本人患者における本剤の薬物動態（PK）を評価する国内第 1/2 相試験（TAK-662-1501 試験）を実施し、海外第 2/3 相薬物動態試験（IMAG-098 試験）で得られた非日本人の PK データと比較することにより、日本人と非日本人での PK の類似性を確認することとした。

[redacted]、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）との治験相談（[redacted]相談：受付番号 [redacted]）において [redacted]、[redacted]について相談し、総合機構の助言を踏まえ、20[redacted] 年 [redacted] 月から本試験を開始した。また、本試験開始後に、治験実施医療機関からの要望を踏まえ治験実施計画書を改訂し、本試験の PK 試験パート（PK 評価）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の継続試験パートを新設して、本剤によるオンデマンド治療、短期補充又は長期補充を実施できることとした。

その後、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）までに先天性 PC 欠乏症の日本人患者 5 例の PK 評価結果が得られ、継続試験パートでも良好な治療成績が得られたことから、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に総合機構との治験相談（[redacted]相談：受付番号 [redacted]）を行い、[redacted]について相談した。[redacted]、[redacted]と[redacted]での [redacted]、当社が提示する[redacted]をもって本剤の[redacted]は受入れ可能との総合機構の助言を得たため、本申請を行うこととした。

本剤の国内臨床開発の経緯を表 2.5.1.4-1 に示した。なお、TAK-662-1501 試験は GCP 及び国内要件を遵守して実施した。

表 2.5.1.4-1　TAK-662 の国内臨床開発の経緯

治験相談又は主要試験（試験番号）	資料区分	実施時期	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]
[redacted]相談	－	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]			
国内第 1/2 相試験（TAK-662-1501）	評価	2021 年 9 月～20[redacted]年[redacted]月 1)				
[redacted]相談	－	20[redacted]年[redacted]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[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までのデータを含めた。

2.5.1.4.2 海外における製造販売承認状況

本剤は、欧州では 2001 年 7 月、米国では 2007 年 3 月に販売名「CEPROTIN®」として製造販売承認を取得しており、世界 40 ヵ国以上で販売されている。欧州及び米国において承認されている効能及び効果並びに用法又は用量は以下のとおりである。

表 2.5.1.4-2　欧州及び米国における効能及び効果並びに及び用法又は用量

	欧州	米国
効能又は効果	重度先天性 PC 欠乏症患者における PF、CISN 及び静脈血栓性事象の抑制及び治療	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
用法及び用量	急性期治療及び短期補充 ・初回投与：60～80 IU/kg（初回投与で PC 活性 100%を達成） ・次回以降：PC 活性が 25%超となるよう用量を決定する。患者の容態が安定するまでは 6 時間ごとに PC 活性値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これらを行う。 長期補充 ・12 時間ごとに 45～60 IU/kg を投与する（PC 活性のトラフ値が 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。	急性期治療及び短期補充 ・初回投与：100～120 IU/kg ・次回以降：60～80 IU/kg を 6 時間ごとに 3 回投与する（PC 活性を 100%に維持）。 ・維持投与:45～60 IU/kg を 6 又は 12 時間ごとに投与する（PC 活性を 25%以上に維持）。 長期補充 ・維持投与:45～60 IU/kg を 12 時間ごとに投与する（PC 活性を 25%以上に維持）。

2.5.1.5 臨床データパッケージ

2.5.1.5.1 臨床データパッケージ

本申請の臨床データパッケージの構成を表 2.5.1.5-1 に示した。

本申請では、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国内第 1/2 相試験（TAK-662-1501 試験）、並びに海外で実施した先天性 PC 欠乏症患者を対象とした第 2/3 相薬物動態試験（IMAG-098 試験）及び第 2/3 相試験（400101 試験）の計 3 試験を評価資料として用いた。また、本剤の有効性及び安全性等を補強する資料として、海外試験 3 試験（RDC-IMAG-039-041 試験、400501 試験及び 400701 試験）を参考資料として用いた。

本剤の臨床データパッケージについては、[redacted]相談（[redacted]）（受付番号[redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）及び[redacted]相談（[redacted]）（受付番号[redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）を行い、これらの相談時に総合機構から得られた助言を踏まえ決定した。

表 2.5.1.5-1 臨床データパッケージ

資料区分	実施地域	試験番号	対象患者	症例数	主な試験目的	試験デザイン
評価	日本	TAK-662-1501	ホモ又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症患者	5 例	PK、安全性、有効性	非盲検、単群
評価	海外	IMAG-098	ホモ又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症患者	13 例	PK、安全性	非盲検、単群
評価	海外	400101	重度先天性 PC 欠乏症患者	18 例	有効性、安全性	非盲検、単群
参考	海外	RDC-IMAG-039-041	重度先天性 PC 欠乏症患者、又はヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症患者若しくは後天性／その他の PC 欠乏症患者	79 例（重度先天性 PC 欠乏症患者 22 例を含む）	有効性、安全性	非盲検、後ろ向き
参考	海外	400501	重度先天性 PC 欠乏症患者	11 例	投与量、治療成績、有害事象	非盲検、後ろ向き
参考	海外	400701	重度の先天性及び後天性 PC 欠乏症患者	43 例（重度先天性 PC 欠乏症患者は 25 例）	診断情報、治療レジメン、安全性	観察研究

（1）臨床データパッケージに含めた各試験の位置づけ

1）国内第 1/2 相試験（TAK-662-1501 試験）［評価資料］

本試験は、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。本試験は少数例での検討であるものの、日本人患者を対象に PK、有効性及び安全性を評価した唯一の試験であることから、本申請における重要データと位置づけた。

2）海外第 2/3 相薬物動態試験（IMAG-098 試験）［評価資料］

本試験は、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。本試験では、非日本人患者における本剤の PK パラメータを評価しており、TAK-662-1501 試験の日本人患者の PK 成績との比較対照試験として用いた。また、安全性についても良好な結果が得られたことから、日本人患者における本剤の安全性を裏付けることが可能と考えた。

3）海外第 2/3 相試験（400101 試験）［評価資料］

本試験は、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本剤の有効性を評価した結果、PF/CISN エピソードに対する本剤の有効性が認められ、その効果は対照とした既存治療（ヒ

ストリカルコントロール群）よりも高いことが示された。さらに短期及び長期補充における本剤の有用性が示唆された。また、安全性についても良好な結果が得られたことから、TAK-662-1501 試験及び IMAG-098 試験の成績と合わせることで、日本人患者における本剤の有効性及び安全性を裏付けることが可能と考えた。

4）海外後ろ向き研究（400501 試験）［参考資料］

本試験は、緊急使用 IND 下で本剤による治療を受けた重度先天性 PC 欠乏症患者の投与及び治療転帰等のデータを収集する後ろ向き研究である。国内臨床データパッケージでは、本剤の有効性及び安全性を補強するため、本試験成績を利用した。

5）海外後ろ向きデータ収集試験（RDC-IMAG-039-041 試験）［参考資料］

本試験は、IMAG-039 試験、IMAG-041 試験及び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 欠乏症患者の有効性及び安全性データを収集する後ろ向き研究である。国内臨床データパッケージでは、本剤の有効性及び安全性を補強するため、本試験で得られたホモ接合体又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症患者の成績を利用した。

6）海外市販後レジストリ観察研究（400701 試験）［参考資料］

本試験は、本剤の市販後レジストリ観察研究である。国内臨床データパッケージでは、本剤の有効性及び安全性を補強するため、本試験で得られた重度先天性 PC 欠乏症患者の成績を利用した。

2.5.1.5.2 海外試験データを利用することの妥当性

本申請において海外試験データを利用することの妥当性を評価するため、先天性 PC 欠乏症における内因性及び外因性民族的要因の影響の受けやすさを検討し、さらにこれまでに得られている臨床試験成績に基づき、本剤の PK、有効性及び安全性についての国内外比較を行った。検討結果の概要を以下に示す。

結論として、先天性 PC 欠乏症は内因性及び外因性民族的要因の影響を受けにくいと考えられたこと、本剤の PK、有効性及び安全性についても明らかな民族差は認められていなかったことから、本申請において本剤の海外試験データを利用することに大きな問題はないと考えた。

2.5.1.5.2.1 内因性民族的要因

先天性 PC 欠乏症に関する内因性民族的要因の影響を検討するため、先天性 PC 欠乏症患者の性別、年齢、並びに遺伝学的（先天性 PC 欠乏症の I 型及び II 型を含む）及び疾患的側面について国内外の差異を調査した。その結果、これらの要因において明らかな民族差を示すエビデンスは認められなかった[15]ことから、海外試験データを利用する場合に内因性民族的要因の影響はほとんどないと考えられた。

2.5.1.5.2.2 外因性民族的要因

先天性 PC 欠乏症に関する外因性民族的要因の影響を検討するため、先天性 PC 欠乏症の診断基準、標準治療及び医療環境的側面について国内外の比較を行った。詳細を以下に示す。検討の結果、これらの要因は国内外で概ね類似しており、本剤の海外試験データ利用する際に外因性民族的要因の影響はほとんどないと考えられた。

（1）診断基準

先天性PC欠乏症の標準的な診断項目は主に以下の3点であり[74]、国内外で共通している。

· 検査所見：血漿中 PC 活性（及び血漿中 PC 抗原値）
· 遺伝学的検査：PC 遺伝子（PROC）
· その他の所見：家族歴

先天性 PC 欠乏症の診断では、血漿中 PC 活性が基準値の下限値未満であることの確認が行われ、国内では 18 歳未満の症例について年齢別の下限値が別途設定されている[74]。また、診断には PC 遺伝子の変異及び家族歴の検討が有用である[15][65]。

血漿中 PC 活性の基準範囲の国内外比較は表 2.5.1.5-2 のとおりであり、国内外で明らかな差異はないと考えられた。

表 2.5.1.5-2　日本及び米国の PC 基準範囲（抗原量・活性）

	日本	海外（又は米国）
PC 抗原量	株式会社エスアールエル 基準値（成人）：70%～150% http://test-guide.srl.info/hachioji/test/detail/00375 0709	メイヨーメディカル研究所 基準値（成人）：72%～160% https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/over view/9127#Clinical-and-Interpretive
	株式会社ビー・エム・エル 基準値：70%～150% http://uwb01.bml.co.jp/kensa/search/detail/38045 03	ARUP Laboratories 基準値（11 歳以上）：63%～153% http://ltd.aruplab.com/Tests/Pub/0030111
	株式会社 LSI メディエンス 基準値（成人）：62%～131% http://data.medience.co.jp/compendium/detail-10 040011.html	アメリカ内科試験委員会 基準値（成人）：70%～140% http://www.abim.org/~/media/ABIM%20Public/F iles/pdf/exam/laboratory-reference-ranges.pdf
PC 活性	株式会社エスアールエル 基準値（成人）：64%～146% http://test-guide.srl.info/hachioji/test/detail/00375 1709	メイヨーメディカル研究所 基準値（成人）：70%～150% https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/over view/9339#Clinical-and-Interpretive
	株式会社ビー・エム・エル 基準値：70%～140% http://uwb01.bml.co.jp/kensa/search/detail/38031 78	ARUP Laboratories 基準値（18 歳以上）：83%～168% http://ltd.aruplab.com/Tests/Pub/0030113
	株式会社 LSI メディエンス 基準値：64%～135% http://data.medience.co.jp/compendium/detail-10 040012.html	アメリカ内科試験委員会 基準値（成人）：65%～150% http://www.abim.org/~/media/ABIM%20Public/F iles/pdf/exam/laboratory-reference-ranges.pdf

（2）標準治療

先天性 PC 欠乏症に対する標準治療について国内外で比較した結果を表 2.5.1.5-3 に示した。本邦では短期補充又は長期補充に使用可能な PC 製剤が承認されていないため PCC 製剤が使用されている点を除き、国内外で大きな差異はないと考えられた。

表 2.5.1.5-3　先天性 PC 欠乏症に対する日本及び米国の標準治療の比較

	国内[65][74]	米国		
		ACCP[71]	ASH[72]	ISTH[69]
急性期治療	· APC 製剤 · PC 補充療法 （FFP 又は PCC 製剤） · 抗凝固療法 · 血栓溶解療法、等	PC 補充療法 （PC 製剤又は FFP）	· PC 補充療法 · 抗凝固療法	· PC 補充療法 （PC 製剤又は FFP） · 抗凝固療法
血栓形成傾向の抑制	短期補充： · PCC 製剤 長期補充： · PCC 製剤 · ビタミン K 拮抗薬 · ヘパリン	· PC 製剤 · ビタミン K 拮抗薬 · 低分子量ヘパリン	· PC 補充療法 · 抗凝固療法	· PC 製剤 · ビタミン K 拮抗薬 · 低分子量ヘパリン
外科治療	肝移植	-	肝移植	肝移植

ACCP：米国胸部疾患学会、APC：活性化プロテイン C、ASH：米国血液学会、FFP：新鮮凍結血漿、ISTH：国際血栓止血学会、PC：プロテイン C、PCC：血液凝固第IX因子複合体（プロトロンビン複合体）

（3）医療環境的側面

急性期及び短期補充時に患者が入院下で管理されることは国内外で共通している。

長期補充については、海外では在宅ケアにおいて本剤の静脈内注射を行った事例が報告されており[25][40]、米国の Patient Information には本剤の自己投与について説明されている。国内でも在宅ケアで PCC 製剤の長期補充（適応外使用）が行われることがあることを考慮すると[65]、先天性 PC 欠乏症の治療における医療環境的側面について、国内外で大きな差異はないと考えられた。

2.5.1.5.2.3 薬物動態

ホモ接合体又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症患者を対象とした臨床試験 2 試験（TAK-662-1501 試験及び IMAG-098 試験）から得られた日本人及び非日本人の PK データを比較したところ、本剤の PK は日本人及び非日本人のいずれにおいても個体間差が大きく、日本人及び非日本人患者における 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、これまでに得られた本剤の臨床試験成績に基づく検討から、本剤の PK は、人種／民族よりも、年齢及び血栓症の症状の有無の影響を受けることが示され、本剤の PK に明らかな民族差はないと考えられた（詳細は 2.7.2.3.1 参照）。

そのため、本申請において海外試験データを利用することは可能であるものの、用量を一律に定めることは適切ではなく、本邦においても欧州や米国の用法及び用量と同様に、個々の患者の血漿中 PC 活性に基づいて用量を調節することで、適切に使用できると考えられた（詳細は 2.7.3.5.2.2 参照）。

2.5.1.5.2.4 有効性

先天性 PC 欠乏症患者における PF､CISN 等の急性血栓症エピソードに対する急性期治療、経口抗凝固療法の開始時又は周術期の短期補充、及び長期補充における本剤の有効性は、海外で実施された臨床試験 5 試験の成績により示されている。また、先天性 PC 欠乏症の日本人患者においても、国内第 1/2 相試験（TAK-662-1501 試験）から急性期治療での良好な有効性成績が得られている。したがって、これまでに得られている本剤の有効性成績は国内外で一貫していると考えられた（詳細は 2.5.4.1.2 参照）。

2.5.1.5.2.5 安全性

先天性 PC 欠乏症患者を対象とした海外臨床試験 5 試験から、本剤の安全性及び忍容性が示されている。また、国内第 1/2 相試験（TAK-662-1501 試験）でみられた有害事象は、海外試験で多くみられた有害事象と比べ､明らかな違いはみられなかった(詳細は 2.5.5.2.3 参照)。

2.5.1.6 参考文献

[1] Bajzar L, Manuel R, Nesheim ME. Purification and characterization of TAFI, a thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. J Biol Chem. 1995;270(24):14477-84.

[2] Katsuura Y, Aoki K, Tanabe H, Kiyoki M, Funatsu A. Characteristic effects of activated human protein C on tissue thromboplastin-induced disseminated intravascular coagulation in rabbits. Thromb Res. 1994;76(4):353-62.

[3] Castellino FJ, Ploplis VA. The protein C pathway and pathologic processes. J Thromb Haemost. 2009;7(Suppl 1):140-5.

[4] Esmon CT. Inflammation and thrombosis. J Thromb Haemost. 2003;1(7):1343-8.

[5] Okajima K. Regulation of inflammatory responses by natural anticoagulants. Immunol Rev. 2001;184:258-74.

[6] White B, Schmidt M, Murphy C, Livingstone W, O'Toole D, Lawler M, et al. 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. Br J Haematol. 2000;110(1):130-4.

[7] Faust SN, Levin M, Harrison OB, Goldin RD, Lockhart MS, Kondaveeti S, et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. N Engl J Med. 2001;345(6):408-16.

[8] Gruber A, Griffin JH. Direct detection of activated protein C in blood from human subjects. Blood. 1992;79(9):2340-8.

[9] Yan SB, Dhainaut JF. Activated protein C versus protein C in severe sepsis. Crit Care Med. 2001;29(7 Suppl):S69-74.

[10] Espana F, Zuazu I, Vicente V, Estellés A, Marco P, Aznar J. Quantification of circulating activated protein C in human plasma by immunoassays--enzyme levels are proportional to total protein C levels. Thromb Haemost. 1996;75(1):56-61.

[11] Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. Blood. 1987;70(1):165-72.

[12] Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. Blood. 1988;72(5):1651-7.
[13] Nizzi FA Jr., Kaplan HS. Protein C and S deficiency. Semin Thromb Hemost. 1999;25(3):265-72.
[14] Minford A, Behnisch W, Brons P, David M, Gomez Gomez N, Hertfelder HJ, et al. Subcutaneous protein C concentrate in the management of severe protein C deficiency - experience from 12 centres. Br J Haematol. 2014;164(3):414-21.
[15] Goldenberg NA, Manco-Johnson MJ. Protein C deficiency. Haemophilia. 2008;14(6):1214-21.
[16] Williams MD, Chalmers EA, Gibson BE. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. Br J Haematol. 2002;119(2):295-309.
[17] 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.
[18] Reverdiau-Moalic P, Delahousse B, Body G, Bardos P, Leroy J, Gruel Y. Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus. Blood. 1996;88(3):900-6.
[19] Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, Furmedge J, Newall F, Chan A, et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. Thromb Haemost. 2006;95(2):362-72.
[20] Auberger K. Evaluation of a new protein-C concentrate and comparison of protein-C assays in a child with congenital protein-C deficiency. Ann Hematol.1992;64(3):146-51.
[21] Conard J, Bauer KA, Gruber A, Griffin JH, Schwarz HP, Horellou MH, et al. Normalization of markers of coagulation activation with a purified protein C concentrate in adults with homozygous protein C deficiency. Blood. 1993;82(4):1159-64.
[22] 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.
[23] Knoebl PN. Human protein C concentrates for replacement therapy in congenital and acquired protein C deficiency. Drugs Today (Barc). 2008;44(6):429-41.
[24] Okajima K, Koga S, Kaji M, Inoue M, Nakagaki T, Funatsu A, et al. Effect of Protein C and Activated Protein C on coagulation and Fibrinolysis in Normal Human Subjects. Thromb Haemost. 1990;63(1):48-53.
[25] 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.
[26] Heeb MJ, Espana F, Griffin JH. Inhibition and complexation of activated protein C by two major inhibitors in plasma. Blood. 1989;73(2):446-54.
[27] Scully MF, Toh CH, Hoogendoorn H, Manuel RP, Nesheim ME, Solymoss S, et al. 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. Thromb Haemost. 1993;69(5):448-53.

[28] Geiger M. Protein C inhibitor, a serpin with functions in- and outside vascular biology. Thromb Haemost. 2007;97(3):343-7.
[29] Marlar RA, Kressin DC, Madden RM. Contribution of plasma proteinase inhibitors to the regulation of activated protein C in plasma. Thromb Haemost. 1993;69(1):16-20.
[30] Miletich J, Sherman L, Broze G Jr. Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. N Engl J Med. 1987;317(16):991-6.
[31] Kottke-Marchant K, Comp P. Laboratory issues in diagnosing abnormalities of protein C, thrombomodulin, and endothelial cell protein C receptor. Arch Pathol Lab Med. 2002;126(11):1337-48.
[32] Dahlbäck B. The protein C anticoagulant system: inherited defects as basis for venous thrombosis. Thromb Res. 1995;77(1):1-43.
[33] Miyata T, Kimura R, Kokubo Y, Sakata T. Genetic risk factors for deep vein thrombosis among Japanese: importance of protein S K196E mutation. Int J Hematol. 2006;83(3):217-23.
[34] Sakata T, Katayama Y, Matsuyama T, Kato H, Miyata T. Prevalence of protein C deficiency in patients with cardiovascular problems in Japan. Thromb Haemost. 1999;81(3):466-7.
[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発行.
[36] 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.
[37] 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.
[38] 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.
[39] 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.
[40] 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.
[41] 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.
[42] 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.
[43] 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.
[44] Grundy CB, Melissari E, Lindo V, Scully MF, Kakkar VV, Cooper DN. Late-onset homozygous protein C deficiency. Lancet. 1991;338(8766):575-6.

[45] 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.

[46] 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.

[47] 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.

[48] 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.

[49] 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.

[50] 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.

[51] 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.

[52] 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.

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

[54] 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.

[55] 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.

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

[57] 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.

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

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

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

[61] 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.

[62] 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.

[63] 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.

[64] 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. 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. 診療と新薬. 2018;55:393-409.

[65] 吉田正司、康勝好、渡邉健太郎、川上領太、柳将人、板橋寿和、他. 重症先天性プロテイン C 欠損症患者への PPSB®-HT の有用性. 日本小児血液・がん学会誌. 2018;55(2):204-7.

[66] Pescatore SL. Clinical management of protein C deficiency. Expert Opin Pharmacother. 2001;2(3):431-9.

[67] Price V, Ledingham D, Krümpel A, Chan A. Diagnosis and management of neonatal purpura fulminans. Semin Fetal Neonatal Med. 2011;16(6):318-22.

[68] Mathias M, Khair K, Burgess C, Liesner R. Subcutaneous administration of protein C concentrate. Pediatr Hematol Oncol. 2004;21(6):549-56.

[69] 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.

[70] Watanabe K, Arakawa Y, Yanagi M, Isobe K, Mori M, Koh K. Management of severe congenital protein C deficiency with a direct oral anticoagulant, edoxaban: A case report. Pediatr Blood Cancer. 2019;66(6):e27686.

[71] Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Gottl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e737S-e801S.

[72] Monagle P, Cuello CA, Augustine C, Bonduel M, Brandao LR, Capman T, et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. Blood Adv. 2018;2(22):3292-316.

[73] Hermans C, Eeckhoudt S, Lambert C. Dabigatran etexilate (Pradaxa®) for preventing warfarin-induced skin necrosis in a patient with severe protein C deficiency. Thromb Haemost. 2012;107(6):1189-91.

[74] 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）

[75] 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究班. 327 特発性血栓症（遺伝性血栓性素因によるものに限る。）. 2023 年 2 月 24 日閲覧. https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000156608.docx（添付なし）

[76] 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. 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. 診療と新薬. 2018;55:369-92.

[77] 山本晃士. プロテイン C (PC) 欠乏症. 日本血栓止血学会誌. 2001;12(2):149-53.

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

[79] Pöschl J, Behnisch W, Beedgen B, Kuss N. 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. Front Pediatr. 2021;9:591052.

[80] Schramm W, Spannagl M, Schwarz HP. Neue Konzentrate zur Substitution von Gerinnungs- und Fibrinolysefaktoren. In: Landbeck G, Marx R, Scharrer I, Schramm W, eds. 20 Hämophilie-Symposion Hamburg 1989. Berlin: SpringerVerlag;1990:263-74.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤は、ヒト血漿を原料として、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し、さらにウイルスの除去及び不活化処理を行って製造される。本剤の現行の製造法は、本申請の評価資料に用いた臨床試験〔国内第 1/2 相試験（TAK-662-1501 試験）、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）〕を含む主要臨床試験の治験薬に用いた製造法と同等であり、海外市販製剤や国内市販予定製剤にも同等の製造法が用いられる。また、本剤は静脈内注射製剤であるため、バイオアベイラビリティに対する影響はない。したがって、本剤の生物薬剤学試験は実施していない。

2.5.2.1 参考文献

該当なし

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 プロテイン C の臨床薬理学的特性

プロテイン C（PC）は肝臓で合成される糖蛋白質であり、155 個のアミノ酸残基からなるペプチド（軽鎖）及び 262 個のアミノ酸残基からなるペプチド（重鎖）が 1 つのジスルフィド結合により連結されている。軽鎖の N 末端領域には細胞内プロセシング及び負電荷を帯びた膜へのカルシウム依存性結合に必要とされる γ-カルボキシグルタミン酸残基が含まれており、重鎖にはセリンプロテアーゼドメインが含まれる。PC は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（APC）に変換されることで強力な抗凝固作用を発揮する。しかしながら、APC はセリンプロテアーゼインヒビターファミリー（PC インヒビター及び α_1-アンチトリプシン）による制御を受けるため、不活性型酵素前駆体の消失半減期（$t_{1/2}$）が約 10 時間であるのに対し、APC の $t_{1/2}$ は約 20 分と比較的短い[1]。

健康成人における血漿中 PC 濃度は約 4～5 μg/mL であり、1 IU は健康成人の血漿 1 mL に含まれる APC のアミド分解活性に相当する[2]。

2.5.3.2 TAK-662 の薬物動態

TAK-662（以下、本剤）の臨床薬理評価に用いた臨床試験一覧を表 2.7.2.1-1 に示した。

先天性 PC 欠乏症患者における本剤の薬物動態（PK）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国内第 1/2 相試験（TAK-662-1501 試験）、並びに海外の先天性 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て評価し、その結果を以下に要約した。また、海外で実施した後ろ向きデータ収集試験（RDC-IMAG-039-041 試験）の成績を参考資料として評価し、その結果を 2.7.2.2.4 に要約した。

2.5.3.2.1 個々の試験結果の要約

2.5.3.2.1.1 国内第 1/2 相試験（TAK-662-1501 試験）

本試験に組み入れられた無症状のホモ接合体又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症患者 5 例全例を PK 解析対象集団とした。

本剤 80 IU/kg を約 15 分かけて単回投与したときの PK パラメータの要約統計量及び個別値を 2.7.2.2.1.2 に示した。

$t_{1/2,z}$ の中央値（最小値～最大値）は 11.6（7.68～13.0）時間、$t_{1/2,non\text{-}comp}$ の中央値（最小値～最大値）は 10.7（7.35～12.4）時間であり、被験者の年齢による一定の傾向は認められなかった。

その他の主な PK パラメータは、C_{max} の中央値（最小値～最大値）が 1.45（1.21～2.52）IU/mL、AUC_{inf} の中央値（最小値～最大値）が 21.9（11.7～34.2）IU·h/mL、IR の中央値（最小値～最大値）が 0.0171（0.0143～0.0298）IU/mL per dose-per-wt (IU/kg)であった。

20 歳以上の 2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）の C_{max}（それぞれ 2.14 及び 2.52 IU/mL）及び AUC_{inf}（それぞれ 34.2 及び 32.7 IU·h/mL）が他の 3 例（C_{max}：1.21～1.45 IU/mL、AUC_{inf}：11.7～21.9 IU·h/mL）に比べ高値であった。また、上記の 2 例では、IR（それぞれ 0.0253 及び 0.0298 IU/mL per dose-per-wt (IU/kg)）及び IVR（それぞれ 96.7%及び 147%）も他の 3 例

（IR：0.0143～0.0171 IU/mL per dose-per-wt (IU/kg)、IVR：62.2%～87.4%）に比べ高値であった。

2.5.3.2.1.2 海外第 2/3 相臨床薬理試験（IMAG-098 試験）

本試験に組み入れられた無症状のホモ接合体又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症患者 13 例全例を PK 解析対象集団とした。

本剤 80 IU/kg を約 15 分かけて単回投与したときのコンパートメントモデル及びノンコンパートメントモデルで解析した PK パラメータの要約統計量及び個別値を 2.7.2.2.2.2 に示した。

$t_{1/2\ comp}$ の中央値（95% CI）は 9.9（6.1～13.0）時間、$t_{1/2\ non\text{-}comp}$ の中央値（95% CI）は 10.0（6.5～12.8）時間であった。$t_{1/2\ comp}$ 及び $t_{1/2\ non\text{-}comp}$ は、12 歳以上（n=7、範囲：6.7～15.8 時間及び 6.8～14.7 時間）に比べ、1 歳以上 12 歳未満（n=6、範囲：4.4～11.3 時間及び 4.9～10.0 時間）で短かった。スピアマン検定を用いたときの年齢と $t_{1/2}$ の相関係数（95% CI）は、0.77（0.46～1.00）であった。この結果から、小児と成人で本剤の PK に差異がある可能性が示唆された。

その他の主な PK パラメータは、C_{max} の中央値（最小値～最大値）が 1.1（0.4～1.4）IU/mL、AUC の中央値（最小値～最大値）が 12.9（3.4～24.3）IU·h/mL、IR の中央値（最小値～最大値）が 0.0138（0.0050～0.0173）IU/mL per dose-per-wt (IU/kg)であった。

2.5.3.2.1.3 海外第 2/3 相試験（400101 試験）

本試験に組み入れられた被験者 18 例のうち、本剤投与前 72 時間以内に本剤又は FFP の投与を受けていない無症状の先天性 PC 欠乏症患者 6 例を PK 解析対象集団とした。6 例の内訳は、男性 2 例、女性 4 例であり、年齢は 3～16 歳であった。

本剤 80 IU/kg を約 15 分かけて単回投与したときの PK パラメータの要約統計量及び個別値を 2.7.2.2.3.2 に示した。

$t_{1/2}$ の中央値（最小値～最大値）は 12.1（7.8～15.1）時間であった。$t_{1/2}$ の個別値は、1[redacted] 歳及び 1[redacted] 歳の被験者で比較的長く（それぞれ 15.1 時間及び 14.1 時間）、その他の被験者は、[redacted] 歳の 1 例が 11.7 時間、[redacted] 歳の 2 例が 12.4 時間及び 8.7 時間、[redacted] 歳の 1 例が 7.8 時間であった。

その他の主な PK パラメータは、C_{max} の中央値（最小値～最大値）が 1.18（1.03～1.28）IU/mL、$AUC_{0\text{-}inf}$ の中央値（最小値～最大値）が 15.43（14.47～18.96）IU·h/mL、IR の中央値（最小値～最大値）が 0.015（0.013～0.016）IU/mL per dose-per-wt (IU/kg)であった。

2.5.3.2.2 全試験を通しての結果の比較と解析

TAK-662-1501 試験における日本人患者の PK パラメータと IMAG-098 試験及び 400101 試験における非日本人患者の PK パラメータについて、同一の計算方法に基づく比較を行った〔TAK-662 PK report（5.3.3.2-3）〕。主な所見は以下のとおりであった（詳細は 2.7.2.3.1 参照）。

- TAK-662-1501 試験で得られた $t_{1/2,z}$（7.68～13.0 時間）は、IMAG-098 試験（4.19～15.2 時間）及び 400101 試験（7.86～15.0 時間）の範囲と概ね重なっていた。これらは公表文献の無症状の先天性 PC 欠乏症患者における $t_{1/2}$（約 10 時間）と同程度であった[3]-[6]。

- TAK-662-1501 試験では $t_{1/2}$ について被験者の年齢による一定の傾向は認められなかったが、IMAG-098 試験及び 400101 試験では、年齢の低い患者は、年齢の高い患者に比べ、$t_{1/2}$ が短く、PC 消失が速やかとなる傾向があった。
- TAK-662-1501 試験の 2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）では、C_{max}（それぞれ 2.14 及び 2.52 IU/mL）及び AUC_{inf}（それぞれ 34.2 及び 32.7 IU·h/mL）が IMAG-098 試験（C_{max} の範囲：0.40～1.42 IU/mL 及び AUC_{inf} の範囲：3.55～24.4 IU·h/mL）及び 400101 試験（C_{max} の範囲：1.03～1.28 IU/mL 及び AUC_{inf} の範囲：14.5～19.1 IU·h/mL）に比べ、高値を示した。また、TAK-662-1501 試験の上記 2 例では、IR（それぞれ 0.0253 及び 0.0298 IU/mL per dose-per-wt (IU/kg)）及び IVR（それぞれ 96.7%及び 147%）も IMAG-098 試験（IR の範囲：0.00499～0.0173 IU/mL per dose-per-wt (IU/kg)及び IVR の範囲：25.9%～83.2%）及び 400101 試験（IR の範囲：0.0132～0.0160 IU/mL per dose-per-wt (IU/kg)及び IVR の範囲：63.6%～78.9%）に比べ、高値を示したほか、CL（それぞれ 2.47 及び 2.59 mL/kg/h）及び V_{ss}（それぞれ 42.4 及び 38.9 mL/kg）が IMAG-098 試験（CL の範囲：3.26～22.6 mL/kg/h 及び V_{ss} の範囲：62.5～162 mL/kg）及び 400101 試験（CL の範囲：4.18～5.37 mL/kg/h 及び V_{ss} の範囲：56.8～74.3 mL/kg）に比べ、低値傾向を示した。一方で、TAK-662-1501 試験における他の 3 例の上記 PK パラメータ（C_{max} の範囲：1.21～1.45 IU/mL、AUC_{inf} の範囲：11.7～21.9 IU·h/mL、IR の範囲：0.0143～0.0171 IU/mL per dose-per-wt (IU/kg)、IVR の範囲：62.2%～87.4%、CL の範囲：3.88～7.24 mL/kg/h、V_{ss} の範囲：69.2～76.8 mL/kg）は概ね IMAG-098 試験及び 400101 試験の分布の範囲と重なっていた。
- TAK-662-1501 試験で得られた MRT の範囲（10.6～17.8 時間）は、概ね IMAG-098 試験（7.18～21.3 時間）及び 400101 試験（11.0～17.4 時間）の範囲内であった。
- いずれの試験も PK パラメータに大きな個体差が認められた。

上記のとおり、TAK-662-1501 試験では成人 2 例の被験者で C_{max} 及び AUC_{inf} が高値を示した。また、いずれの試験も PK の個体間差が大きく、日本人患者と非日本人患者の PK の類似性について明確な結論は得られなかった。この原因について、TAK-662-1501 試験と同条件で PK 評価を行った IMAG-098 試験との比較に基づき考察し、以下に要約した。

2.5.3.2.2.1 日本人被験者 2 例において本剤投与後の PC 活性値が高値を呈したことの考察

TAK-662-1501 試験において C_{max} 及び AUC_{inf} の高値を示した被験者 2 例はいずれも 20 歳以上の被験者であり、TAK-662-1501 試験において海外試験と同程度の C_{max} 及び AUC_{inf} が得られた被験者 3 例はいずれも 20 歳未満の被験者であった。したがって、年齢が C_{max} 及び AUC_{inf} が高値となった要因の 1 つである可能性が考えられた。一方で、IMAG-098 試験に組み入れられた 20 歳以上の被験者が 3 例の C_{max} 及び AUC_{inf} は、IMAG-098 試験に組み入れられた 20 歳未満の被験者 10 例の C_{max} 及び AUC_{inf} と比較したとき、20 歳未満の被験者の分布の概ね上部の値又は範囲を超える値を示したものの、明らかな高値を示すことはなかった。以上を踏まえ、TAK-662-1501 試験の被験者 2 例で C_{max} 及び AUC_{inf} が高値となった要因について、TAK-662-1501 試験及び IMAG-098 試験における先天性 PC 欠乏症成人患者（日本人患者 2 例及び非日本人患者 3 例）の臨床像を踏まえて考察した。考察結果の要点を以下に示す。なお、詳細は 2.7.2.3.1.1 に示した。

・非日本人成人被験者と同様の臨床像を有する日本人患者の報告がなされており[7]、先天性 PC 欠乏症の遺伝子変異とそれに対応する臨床像に民族的な違いはないと考えられる。
・TAK-662-1501 試験の成人被験者 2 例で C_{max} 及び AUC_{inf} が高値を示した理由として、遺伝学的な民族差ではなく、比較対象とした成人被験者の臨床像が異なること、及び PC 活性に影響を与えると考えられる血栓性事象の発症状態、臨床像、過去の血栓性事象の発症部位、栄養状態等の違いによる個体間差の可能性が考えられる。

以上のとおり、本剤の PK は個人差が大きいことを踏まえると、本剤を投与する際は、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と考えられる。

2.5.3.3 免疫原性

2.5.5.4 参照

2.5.3.4 薬物相互作用及び臨床薬理学的特性に関するその他の情報

これまでに他の医薬品との相互作用について特段の問題は認められていない。ただし、本剤は配合変化試験を実施していないため、本剤と他の医薬品の混合は避けるべきである。

なお、ビタミン K 拮抗作用を機序とする経口抗凝固薬（例：ワルファリン）を開始する患者では、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る。この一過性の作用は、PC 自体がビタミン K 依存性タンパクで、他のビタミン K 依存性タンパク（第 II、IX 及び X 因子等）よりも $t_{1/2}$ が短いため、経口抗凝固薬の投与初期には PC 活性が凝固促進因子よりも速やかに低下することによって生じると考えられる。経口抗凝固薬の投与開始時はすべての患者で CISN が発現する可能性があるが、もともと PC 活性が著しく低い先天性 PC 欠乏症患者では特にそのリスクが高い[8]-[12]。そのため、PC 補充療法から経口抗凝固薬の投与に切り替える際は、安定した抗凝固作用が得られるまで PC 補充療法を継続するべきである。

2.5.3.5 文献で報告された臨床薬理データ

TAK-662 を静脈内及び皮下投与したときの PK データを含む文献を検索した。各文献の概要は 2.7.2.3.3 に示した。

2.5.3.6 参考文献

[1] Okajima K, Koga S, Kaji M, Inoue M, Nakagaki T, Funatsu A, et al. Effect of Protein C and Activated Protein C on Coagulation and Fibrinolysis in Normal Human Subjects. Thromb Haemost. 1990;63(1):48-53.
[2] Hubbard AR. Standardization of Protein C in Plasma: Establishment of an International Standard. Thromb Haemost. 1988;59(3):464-7.
[3] Auberger K. Evaluation of a new protein-C concentrate and comparison of protein-C assays in a child with congenital protein-C deficiency. Ann Hematol. 1992;64(3):146-51.

[4] 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.

[5] 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.

[6] Hertfelder HJ, Kornbrust AM, Effenberger W, Hanfland P, Lentze MJ. Pharmacokinetics of protein C concentrate Ceprotin in treatment of a child with severe homozygous protein C deficiency. Ann Hematol. 2002;81 Suppl 1:A30-1.

[7] Inoue H, Terachi SI, Uchiumi T, Sato T, Urata M, Ishimura M, et al. The clinical presentation and genotype of protein C deficiency with double mutations of the protein C gene. Pediatr Blood Cancer. 2017;64(7).

[8] 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.

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

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

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

[12] Vigano'D'Angelo S, Comp PC, Esmon CT, D'Angelo A. Relationship between protein C antigen and anticoagulant activity during oral anticoagulation and in selected disease states. J Clin Invest. 1986;77(2):416-25.

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 臨床試験における有効性成績

本剤の有効性評価に用いた臨床試験一覧を表 2.7.3.1-1 に示した。

本剤の有効性は、ホモ接合体及び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国内第 1/2 相試験（TAK-662-1501 試験）及び海外の重度先天性 PC 欠乏症患者を対象とした海外第 2/3 相試験（400101 試験）の成績を評価資料として評価した。また、海外で実施した後ろ向き研究（400501 試験）、海外後ろ向きデータ収集試験（RDC-IMAG-039-041 試験）及び海外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て評価した。

2.5.4.1.1 個々の試験結果の要約

2.5.4.1.1.1 国内第 1/2 相試験（TAK-662-1501 試験）

本試験では、PK 試験パート（本剤単回投与による PK 評価）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、本剤による血栓症エピソードに対する急性期治療、又は血栓形成傾向抑制のための短期補充若しくは長期補充を実施できることとした。

本試験の PK 試験パートを完了した 5 例全例が継続試験パートの参加に同意し、データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までに 5 例中 3 例（60.0%）が本剤のオンデマンド治療を受けた。有効性解析は本剤のオンデマンド治療を受けた 3 例を対象に実施した。

（1）急性期治療における有効性評価

本試験では、PF、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有効性を effective、effective with complications、not effective の 3 段階で評価した。

3 例に実施したオンデマンド治療 4 件（初回急性エピソード 3 件、2 回目以降の急性エピソード 1 件）の有効性はいずれも 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。

（2）短期補充における有効性

データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で短期補充は実施されていない。

（3）長期補充における有効性

データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で長期補充は実施されていない。

2.5.4.1.1.2 海外第 2/3 相試験（400101 試験）

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症エピソード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塞栓症の短期予防を行う Part 2、並びに急性血栓症の長期予防を行う Part 3 の 3 パートから構成された。

重度先天性 PC 欠乏症と診断された 18 例が組み入れられ、15 例に本剤が投与された。このうち 14 例が Part 1、2 及び 3 に、それぞれ 11 例、3 例及び 8 例組み入れられた（複数 Part に組み入れられた被験者を含む）。残り 1 例（被験者番号 [redacted]）は PK 評価のため本剤が投

与されたものの、試験期間中に血栓塞栓性事象が発現しなかったため、いずれの Part にも組み入れられなかった。有効性解析は 14 例を対象に実施した。

結果の概要は以下のとおりであった。

（1）急性期治療（Part 1）における有効性評価

11 例でみられた PF/CISN エピソード 19 件及び血栓塞栓性事象 5 件に対し、本剤が投与された。

主要評価項目では、PF、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有効性を effective、effective with complications 又は not effective の 3 段階で評価した。このうち PF/CISN 等の皮膚病変に対する有効性は、公表文献から抽出した PC 濃縮製剤以外の既存治療（FFP 等）のデータ（ヒストリカルコントロール群）と比較した。PF/CISN エピソード 19 件（重度が 7 件、中等度が 11 件、軽度が 1 件）に対する本剤の有効性評価結果は、effective が 94.7%（18/19 件）、effective with complications が 5.3%（1/19 件）であり、not effective と評価されたものはなかった。一方、ヒストリカルコントロール群の PF/CISN エピソード 23 件に対する既存治療の有効性評価結果は、effective が 52.2%（12/23 件）、effective with complications が 34.8%（8/23 件）、not effective が 13.0%（3/23 件）であり、本剤の有効性は、既存治療の有効性を上回っていることが示された（p=0.0032）。

副次有効性評価では、PF、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有効性を excellent、good、fair 又は not effective の 4 段階で評価した。PF/CISN エピソード 19 件に対する本剤の有効性評価は、excellent が 68.4%（13/19 件）、good が 21.1%（4/19 件）、fair が 10.5%（2/19 件）であり、not effective と評価されたものはなかった。血栓塞栓性事象 5 件（いずれも静脈血栓症エピソード）に対する有効性評価は、excellent が 80.0%（4/5 件）、good が 20.0%（1/5 件）であった。計 24 件の PF/CISN エピソード及び血栓塞栓性事象の評価を合計すると、excellent が 70.8%（17/24 件）、good が 20.8%（5/24 件）、fair が 8.3%（2/24 件）であった。これらの結果は、主要評価項目における本剤の有効性を支持する結果であった。

さらに、皮膚病変の数の減少及び大きさの縮小においても本剤による有効性が認められた。本剤投与後の壊死病変の数及び大きさの変化は非壊死病変に比べて遅く、非壊死病変が 12 日間で治癒したのに対し、壊死病変は 52 日間で治癒した。

独立した画像診断に基づく静脈血栓の評価（extended、retracted and/or canalized 又は remained the same の評価の割合）（Part 1）では、2 例で発現した静脈血栓症エピソード 5 件について評価した結果、本剤の投与によって静脈血栓症の悪化を抑制できる可能性が示唆された。

PF エピソード発現時の D-dimer 値正常化までの平均期間（Part 1）は、重度、中等度及び軽度のエピソードでそれぞれ 3.6 日、4.8 日及び 6.0 日であった。PF/CISN エピソード 19 件中 11 件で D-dimer 値の正常化が認められ、残り 8 件は正常化に至らなかった。

PF/CISN エピソードあたりの本剤の投与量は、重度、中等度及び軽度のエピソードにおける平均値がそれぞれ 125.0 IU/kg/day、132.6 IU/kg/day 及び 98.1 IU/kg/day であった。静脈血栓症エピソード 5 件に対する本剤の投与量の平均値は 132.4 IU/kg/day であった。

投与に対する反応として PC 活性のピーク値及びトラフ値を観察した。急性血栓症エピソードの発現時に本剤を投与した結果、PC 活性のピーク値は概ね 66%以上に上昇した。

（2）短期補充（Part 2）における有効性評価

3 例が抗凝固療法開始時の短期補充のため組み入れられ、このうち 2 例は周術期の短期補充も行った。計 7 件の短期補充期間中に PF/CISN エピソード及び血栓塞栓性事象の合併症はみられなかった。短期補充として実施した 36 回中 27 回（75%）の投与で PC 活性のピーク値が 66%以上に上昇した。

（3）長期補充（Part 3）における有効性評価

8 例が長期補充を受け、そのうち 4 例が長期補充及びオンデマンド治療の両方の治療を受けた。これら 4 例の長期補充の期間はそれぞれ 42、198、337 及び 338 日であり、長期補充の投与回数は、39～334 回（平均値 202.0 回、中央値 183.0 回）であった。延べ 915 日間の長期補充期間中に PF/CISN エピソードはみられなかったが、本剤を投与されていなかった延べ 660 日間のオンデマンド治療期間では PF/CISN エピソードが 13 件みられた。これらの結果は、本剤の長期補充における有効性を示唆するものであった。

（4）長期的障害の評価（Part 1～3）

長期的障害の評価を行った 18 例では、ベースライン時点で 13 例に両目の視覚異常が、11 例に神経学的異常が、2 例に体部位切断術の既往歴（片足切断の 1 例、右足のつま先を切断した 1 例）が認められた。本剤を投与された被験者では、投与期間中に長期的障害（視覚異常及び切断）の悪化はみられなかった。ベースライン時点で神経学的異常がみられた 1 例では、試験終了時に神経系学的異常の改善がみられた。

2.5.4.1.1.3 海外後ろ向きデータ収集試験（RDC-IMAG-039-041 試験）

本試験では重度先天性 PC 欠乏症を含む PC 欠乏症患者の治療における本剤の有効性及び安全性を評価した海外試験 2 試験（IMAG-039 試験及び IMAG-041 試験）、並びに米国、カナダ及び欧州でコンパッショネートユースとして使用された本剤のデータを後ろ向きに収集し、本剤の使用を包括的に評価した。

合計で 79 例（IMAG-039 試験の 34 例、IMAG-041 試験の 4 例、コンパッショネートユースの 41 例）からデータを収集した。このうち重度先天性 PC 欠乏症患者は 22 例であり、残り 57 例はヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症又は後天性若しくはその他／分類不明の PC 欠乏症であった。

以下に重度先天性 PC 欠乏症患者 22 例（データセット I）の結果を示した。

（1）急性期治療における有効性評価

22 例中 17 例に 37 件の急性血栓症エピソードが発現し、本剤が投与された。急性血栓症エピソードには、PF、CISN、脳血栓症、網膜／硝子体の出血／血栓症、血腫、深部静脈血栓症、カテーテル関連血栓症及び骨壊死が含まれた。治験担当医師により、治療の転帰は markedly improved or healed、moderately improved、slightly improved、not improved 又は not evaluated or unknown のいずれかで評価された。

PF は 10 例に 16 件、CISN は 4 例に 6 件みられ、それらの転帰はいずれも markedly improved or healed であった。深部静脈血栓症は 1 例に 1 件みられ、転帰は markedly improved or healed

であった。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 markedly improved or healed が 1 件、slightly improved が 1 件、not improved が 5 件、not evaluated が 1 件であった。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では、網膜疾患が PC 欠乏症の診断前に（おそらく子宮内で）発症していた可能性が考えられる。

（2）短期補充における有効性評価

周術期又は血栓症リスクが上昇する状況（例：肺感染）での短期補充は、6 例に対して 12 件実施された。治験担当医師が短期補充の転帰を excellent、good、fair、poor 又は unknown で評価した結果、短期補充の 12 件中 11 件（92%）が excellent と評価され、残りの 1 件（8%）（脳内出血に対する処置）は good と評価された。

（3）長期補充における有効性評価

長期補充は、9 例（ホモ接合体 8 例及び複合ヘテロ接合体 1 例）に対して最長 8 年間実施された。治験担当医師が長期補充の転帰を excellent、good、fair、poor 又は unknown で評価した結果、7 例が excellent と評価され、残り 2 例は未評価であった。

6 例は在宅投与を行っており、当初は全例が静脈内投与を受けていたが、このうち 3 例は各治験担当医師の判断により、皮下投与に変更された。

2.5.4.1.1.4 海外後ろ向き研究（400501 試験）

本試験は、Baxter Healthcare Corporation 社の緊急使用 IND 下で本剤による治療を受けた被験者の投与及び治療転帰のデータを収集するための後ろ向き試験である。

本試験では重度先天性 PC 欠乏症患者 11 例（男性 6 例、女性 5 例）からデータを収集した。なお、これらのデータを用いた有効性解析は実施せず、症例別のデータ一覧のみ作成した。

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。これらの治療の転帰〔有効（皮膚病変の安定／縮小、血栓症の安定）又は無効（その他）の 2 段階で判定〕は 1 件（PF/CISN 及び血管血栓）を除く 27 件が有効であった。PF/CISN は、被験者が本剤の投与を受けていないときに発現したが、本剤の投与によりすべての被験者の PF/CISN が消失した。また、一部の被験者では PF/CISN が抗凝固療法実施中に発現したが、それらも本剤の投与によって消失した。

2.5.4.1.1.5 海外市販後レジストリ観察研究（400701 試験）

本試験は、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された。

以下では、重度先天性 PC 欠乏症患者の結果のみ示した。

先天性 PC 欠乏症患者 25 例（男性 13 例、女性 12 例）がレジストリに登録された。試験参加時の年齢の中央値（範囲）は 11.1（1.3～43.7）歳であった。

ほとんどの被験者（88.0%）が本剤の前投与歴を有しており、その投与目的は、急性期治療が 41.7%、周術期の短期補充が 20.2%、長期補充が 29.8%、その他が 8.3%であった。産褥期の短期補充を目的とした前投与歴は認められなかった。前投与時の有効性は、88.1%で凝

固障害及び血栓症の抑制に有効と評価され、治療転帰の具体的内容（重複集計）は、血栓症の安定／回復が 67.9%、凝固障害の安定／回復が 42.9%、末端臓器障害の安定／回復が 13.1%、患肢温存が 9.5%であった。寛解は 21 例にみられ、寛解持続期間の中央値（範囲）は 3.0（0.3～19.9）年であった。再発は 3 例（12.0%）で報告された。抗凝固療法への移行は 8 例（32.0%）で成功した。

ほとんどの被験者（84.0%）が組入れ時に本剤の投与を受けており、投与目的は長期補充が 90.5%、周術期の短期補充が 9.5%であり、組入れ時の投与経路は、静脈内投与が 61.9%、皮下投与が 38.1%であった。

抗凝固療法は 22 例に 147 回記録されていた。使用された主な抗凝固薬は、エノキサパリンナトリウムが 51.7%、ワルファリンが 25.2%であり、大部分が 1 日 1～2 回投与であった。

（1）急性期治療における有効性評価

試験期間中に急性エピソードは 25 件みられ、その治療転帰は、回復が 22 件（88.0%）、改善が 2 件（8.0%）及び不変が 1 件（4.0%）であった。本剤を投与した際に、急性エピソードの悪化がみられた症例はいなかった。治療転帰の具体的内容は、凝固障害の安定／回復が 7 件（28.0%）、血栓症の安定／回復が 21 件（84.0%）であった。

（2）短期補充における有効性評価

試験期間中に、13 例で 28 件の手術／侵襲的処置が実施された。このうち 23 件（82.1%）の手術／侵襲的処置の際に、周術期の短期補充として本剤が投与され、いずれにおいても本剤の短期補充は凝固障害及び血栓症の抑制において有効であったと考えられた。

（3）長期補充における有効性評価

本試験では長期補充時の有効性評価は実施していない。

なお、本試験のほとんどの被験者（19/25 例）が長期補充を受け、被験者のレジストリ参加期間の中央値（平均値±標準偏差、範囲）は 40.2（40.2 ± 9.41、24.0-56.1）ヵ月、投与回数は延べ 195 回であった。投与量別の投与回数は、45 IU/kg が 37 回（19.0%）、60 IU/kg が 18 回（9.2%）、80 IU/kg が 17 回（8.7%）、100 IU/kg が 5 回（2.6%）、120 IU/kg が 2 回（1.0%）、その他が 116 回（59.5%）であった。投与頻度別の投与回数は、1 日 1 回が 36 回（18.5%）、12 時間ごとが 13 回（6.7%）、隔日及び週 3 回がいずれも 7 回（3.6%）、週 2 回が 5 回（2.6%）、6 時間ごとが 2 回（1.0%）、8 時間ごとが 2 回（1.0%）であり、その他は上記に含まれない投与頻度であった。

2.5.4.1.2 全試験を通しての結果の比較と解析

全有効性試験における結果の概要は以下のとおりであった。

- TAK-662-1501 試験では、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、ホモ接合隊又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症の日本人患者 3 例に対して行われた本剤によるオンデマンド治療 4 件でいずれも有効性が示された。
- 400101 試験では、本剤が重度先天性 PC 欠乏症患者における PF、CISN 及びその他の血栓塞栓性事象に対する治療として有効であることが示された。また、本剤が短期（周術

期及び経口又は非経口抗凝固療法の開始時）及び長期補充として有用であることが示唆された。

- RDC-IMAG-039-041 試験では、重度先天性 PC 欠乏症における急性血栓症エピソードの治療、短期及び長期補充療法において本剤が有効であることが示唆された。
- 400501 試験では本剤が重度先天性 PC 欠乏症患者における急性血栓症エピソードの治療に有効であることが示され、短期及び長期補充としての有効性を支持する結果が得られた。
- 400701 試験では、本剤が重度先天性 PC 欠乏症患者における急性血栓症エピソードの治療及び周術期の短期補充として有効であることを支持する結果が得られた。

症例数が少なく解釈に限界はあるものの、日本人及び非日本人ともに、本剤は急性血栓症エピソード（先天性 PC 欠乏症患者における PF 及び CISN/WISN などの血栓塞栓性疾患）の治療として、本剤が有効であることが示された。また、海外試験成績から、本剤は短期補充（周術期及び経口又は非経口抗凝固療法の開始時）及び長期補充としても有効であることが示された。

TAK-662-1501 試験の日本人患者集団では、データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で継続試験パートにおける短期補充及び長期補充の成績は得られていないものの、急性期治療で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を踏まえると、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において有効性が得られる可能性がある。

以上のことから、先天性 PC 欠乏症患者にとって、本剤は救命的な治療となるだけでなく、重大な血栓性合併症及び不可逆的な臓器障害に発展することを防ぐうえで重要な役割を担う薬剤であると考えられる。

2.5.4.2 文献で報告された有効性データ

成人及び小児の先天性 PC 欠乏症患者の PF（及び CISN）治療における本剤の有用性は、文献においても報告されている。また、本剤の有用性は、先天性 PC 欠乏症患者の長期補充でも報告されている。個別の文献の内容については 2.7.3.4 に示した。

2.5.4.3 用法及び用量の設定根拠

2.7.3.5.2 参照

2.5.4.4 参考文献

該当なし

2.5.5 安全性の概括評価

本剤の安全性評価では、国内第 1/2 相試験（TAK-662-1501 試験）、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）の安全性データを評価資料とした。また、海外後ろ向き研究（400501 試験）、海外後ろ向きデータ収集試験（RDC-IMAG-039-041 試験）及び海外市販後レジストリ観察研究（400701 試験）の安全性データを参考資料とした。さらに、先天性 PC 欠乏症患者の長期補充療法における安全性の補足情報として、公表文献の症例報告に基づく安全性データ及び市販後データも参照した（2.7.4 参照）。

本剤の安全性評価に用いた臨床試験では、以下の安全性評価項目について評価した（各項目の詳細は 2.7.4.1.1.2 参照）。

安全性評価項目	試験番号
有害事象	すべての試験
臨床検査値	TAK-662-1501 試験、IMAG-098 試験、400101 試験、400701 試験
バイタルサイン	TAK-662-1501 試験、IMAG-098 試験、400101 試験、RDC-IMAG-039-041 試験
ウイルスマーカー	IMAG-098 試験、400101 試験、RDC-IMAG-039-041 試験
抗 PC 抗体	IMAG-098 試験、400101 試験、RDC-IMAG-039-041 試験
抗マウス IgG 抗体	IMAG-098 試験、400101 試験、RDC-IMAG-039-041 試験

2.5.5.1 患者集団の特徴及び曝露状況

本剤の安全性評価に用いた各臨床試験に組み入れられた患者集団の主な特性（性別、年齢、診断情報）、及び本剤の曝露状況を表 2.5.5.1-1 に示した。

表 2.5.5.1-1　患者集団の主な特性及び本剤の曝露状況

試験番号	投与例数	性別（M／F）	年齢範囲（歳）	診断	総投与回数	総投与量（IU）
TAK-662-1501	5	／	～2	先天性 PC 欠乏症 5 例（ホモ接合体 1 例、複合ヘテロ接合体 4 例）	9 [1)]	ND
IMAG-098	13	6／7	～3	先天性 PC 欠乏症 13 例（ホモ接合体 9 例、複合ヘテロ接合体 4 例）	3,278	4,303,154
400101	15 [2)]	8／7	～2.7	先天性 PC 欠乏症 15 例（ホモ接合体 4 例、複合ヘテロ接合体 8 例、不明 3 例）	ND	ND
400501	11	6／5	.1～2.8	先天性 PC 欠乏症 11 例	ND	ND
RDC-IMAG-039-041	79	42／37	～7	先天性 PC 欠乏症 22 例（ホモ接合体 18 例、複合ヘテロ接合体 4 例） 他の PC 欠乏症等 57 例〔後天性 PC 欠乏症 12 例、ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症 15 例、その他の PC 欠乏症 16 例、分類不明の PC 欠乏症 14 例〕	>9,634	>8,835,307
400701 [3)]	25	13／12	.3～4.7	先天性 PC 欠乏症 25 例	ND	ND

M：男性、F：女性、IU：国際単位、ND：算出せず
1)　PK 試験パートでの 5 回及び継続試験パート（20 年 月 日時点）での 4 回の合計を示した。
2)　18 例を組み入れたが、試験期間中に血栓症が発現しなかった 3 例を除く 15 例に本剤を投与した。
3)　本剤の投与を受けた先天性 PC 欠乏症患者数を示した。

2.5.5.2 有害事象の評価

2.5.5.2.1 個々の試験結果の要約

本剤の安全性評価に用いた各臨床試験でみられた有害事象について以下に要約した。なお、公表文献で報告された本剤の安全性データについては、その概要を 2.7.4 に示した。

2.5.5.2.1.1 国内第 1/2 相試験（TAK-662-1501 試験）

（1）PK 試験パート

- 5 例中 2 例で計 2 件の有害事象がみられた。
- 報告された有害事象の PT は、発熱及び紫斑（各 1 例 1 件、20.0%）であり、このうち、発熱は本剤との因果関係が否定できないと判断された。
- 重篤な有害事象及び死亡例はみられなかった。

（2）継続試験パート

- 3 例中 2 例で計 2 件の有害事象がみられた。
- 報告された有害事象の PT は、口腔ヘルペス及び挫傷（各 1 例 1 件、33.3%）であり、いずれも本剤との因果関係は否定された。
- 重篤な有害事象及び死亡例はみられなかった。

2.5.5.2.1.2 海外第 2/3 相薬物動態試験（IMAG-098 試験）

- 13 例中 11 例で計 282 件の有害事象がみられた。このうち 154 件は同一の 1 例から報告されたものであった。当該被験者は[redacted]歳の男児であり、4 年以上にわたる投与期間中に 1,712 回本剤の投与を受けていた。
- 本剤との因果関係は、同一の 1 例でみられた 3 件（そう痒症、発疹 NOS 及び浮動性めまい、いずれも非重篤）が関連あるかもしれないと判断されたが、残り 279 件は関連なしと判断された。
- 多くみられた有害事象（SOC）は、感染症および寄生虫症（55 件）、胃腸障害（41 件）、皮膚および皮下組織障害（29 件）であった。
- 重篤な有害事象は 9 例に 52 件みられ、いずれも本剤との因果関係は否定された。
- 死亡例はみられなかった。

2.5.5.2.1.3 海外第 2/3 相試験（400101 試験）

- 15 例中 15 例で計 348 件の有害事象がみられた。
- いずれの有害事象も本剤との因果関係は否定された。
- 全 Part を通して多くみられた有害事象（20%以上の被験者でみられた PT）は、プロテイン C 欠乏（46.7%）、発熱（40.0%）、上気道感染（40.0%）、貧血（33.3%）、挫傷（33.3%）、四肢痛（pain in limb）（33.3%）、鼻閉（33.3%）、鼻漏（33.3%）、紅斑（33.3%）下痢（26.7%）、嘔吐（26.7%）、感染（26.7%）、咳嗽（26.7%）、リンパ節症（20.0%）、カテーテル留置部位関連反応（20.0%）、中耳炎（20.0%）、節足動物咬傷（20.0%）及び四肢痛（pain in extremity）（20.0%）であった。
- 重篤な有害事象は 9 例に 35 件みられ、いずれも本剤との因果関係は否定された。
- 死亡例は Part 3 で 1 例（呼吸窮迫による呼吸停止）報告されたが、本剤との因果関係は否定された。

2.5.5.2.1.4 海外後ろ向き研究（400501 試験）

- 本剤との因果関係が否定できない有害事象はみられなかった。

2.5.5.2.1.5 海外後ろ向きデータ収集試験（RDC-IMAG-039-041 試験）

- 約 10 年間分のデータを収集した結果、79 例中 34 例で計 84 件の有害事象がみられた。
- 本剤との因果関係が否定できない有害事象はみられなかった。
- 多くみられた有害事象は、中心静脈カテーテル留置に起因する敗血症（1 例 9 件）、様々な種類の疼痛（5 例 7 件）、発熱（5 例 5 件）、頭痛（4 例 5 件）、組織壊死（4 例 4 件）であり、その他は報告件数 3 件以下の有害事象であった。
- 死亡例は 8 例報告されたが、本剤との因果関係が否定できない事象はなかった。
- 本試験では非重篤／重篤の区別は行われなかったが、程度が高度の有害事象（死亡事象を除く）は 4 例に 4 件〔腹痛、片頭痛、頻脈（300 回／分超）、及び左右の足の第二指切断〕みられた。

2.5.5.2.1.6 海外市販後レジストリ観察研究（400701 試験）

- 重度先天性 PC 欠乏症患者 25 例中 22 例で計 111 件の有害事象がみられた。
- 本剤との因果関係が否定できない有害事象は、同一被験者 1 例でみられた 3 件〔腹痛（重篤）、四肢痛（重篤）及び電撃性紫斑病（非重篤）〕であった。
- 重篤な有害事象は 13 例に 39 件みられた。
- 死亡例は 1 例（うっ血性心不全）報告された。

2.5.5.2.2 全試験を通しての結果の比較と解析

安全性評価に用いた臨床試験は、被験者の疾患状態、試験期間、有害事象の記録方法等に違いがあるため、有害事象の発現頻度を試験間で比較するときには注意が必要である。例えば、RDC-IMAG-039-041 試験には、ホモ接合体又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症患者のみならず、それ以外の PC 欠乏症患者（ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症患者又は後天性若しくはその他／分類不明の PC 欠乏症患者）も含まれており、データ収集期間が他の試験に比べ長期（約 10 年間）であることに加え、重篤な有害事象と非重篤な有害事象が区別されなかった。また、400501 試験は、本剤との因果関係が否定できない有害事象のみが収集対象であった。

上記のような評価上の留意点はあるものの、安全性評価に用いた全試験を通して有害事象、死亡及びその他の重篤な有害事象を評価した結果を以下に要約した。

2.5.5.2.2.1 有害事象

国内試験である TAK-662-1501 試験の PK 試験パートでは、安全性解析対象の 5 例中 2 例に計 2 件の有害事象（発熱及び紫斑各 1 例 1 件）がみられ、発熱は本剤との因果関係が関連ありと判断された。また、継続試験パートでは、安全性解析対象の 3 例中 2 例に計 2 件の有害事象（口腔ヘルペス及び挫傷各 1 例 1 件）がみられ、いずれも本剤との因果関係は否定された。いずれのパートにおいても、重篤な有害事象はみられなかった。

TAK-662-1501 試験以外の海外試験 5 試験では、安全性解析対象とした 143 例（延べ例数）において、有害事象は計 825 件報告された。このうち、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 6 件（0.7%）であり、内訳は、IMAG-098 試験の 1 例で発現したそう痒症、発疹 NOS 及び浮動性めまい、並びに 400701 試験の 1 例で発現した腹痛、四肢痛及び電撃性紫斑病であった。400701 試験の 3 件中 2 件（腹痛及び四肢痛）は重篤であった。

2.5.5.2.2.2 死亡

安全性評価に用いた臨床試験では、本剤投与後の死亡例が計 10 例報告された。試験別の内訳は、RDC-IMAG-039-041 試験 8 例、400101 試験 1 例、400701 試験 1 例であった。本剤との因果関係が否定できない死亡事象はなかった。

なお、文献では、先天性 PC 欠乏症患者の長期補充療法における死亡例が 1 例報告されている[1]（2.7.4.2.3.2）。

2.5.5.2.2.3 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、TAK-662-1501 試験ではみられなかったものの、IMAG-098 試験では 9 例に 52 件、400101 試験では 9 例に 35 件、400701 試験の重度先天性 PC 欠乏症患者では 13 例に 39 件みられた。このうち、400701 試験の 1 例 2 件（腹痛及び四肢痛）は、本剤との因果関係が「関連あるかもしれない」と判断された。その他に本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象はみられなかった。

なお、RDC-IMAG-039-041 試験では、有害事象の重篤／非重篤が区別されなかったため、重篤な有害事象について評価していないが、当該試験では程度が高度の有害事象（死亡事象を除く）は 4 例に 4 件〔腹痛、片頭痛、頻脈（300 回／分超）、及び左右の足の第二指切断〕みられた。本剤との因果関係は、片頭痛 1 件が「不明」、その他 3 件は「関連なし」と判断されている。

2.5.5.2.3 日本人と外国人の結果の比較

2.5.5.2.2.1 のとおり、TAK-662-1501 試験でみられた有害事象は、発熱、紫斑、口腔ヘルペス及び挫傷各 1 例 1 件であり、発熱を除き、本剤との因果関係は否定された。全体的に日本人患者における本剤の忍容性は良好であった。

TAK-662-1501 試験は少数例かつ短期間での検討であったため、結果の解釈には限界があるものの、TAK-662-1501 試験の日本人患者で認められた有害事象プロファイルは、海外試験の外国人患者から得られた既知のプロファイルと比べて明らかな違いを示唆するものではないと考えられた。

2.5.5.3 バイタルサイン及び臨床検査値の評価

バイタルサイン及び臨床検査値について検討した各試験の結果の概要を以下に示した。

- TAK-662-1501 試験では、全体的に本剤の投与前後でみられたバイタルサイン及び臨床検査値の変化は軽微であり、臨床的に問題となる変化は認められなかった。
- IMAG-098 試験では、全体的に本剤の投与前後でみられたバイタルサインの変化は軽微であり、臨床的に問題となる変化は認められなかった。また、血液学的検査（ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、白血球数、白血球分画、血小板数）の結果は、ほとんどが正常範囲内であり、正常範囲外となった検査値のうち、治験責任医師が臨床的に問題ありと判断した検査値異常は、アトピー性皮膚炎に伴う好酸球数の異常 1 件のみであった。
- 400101 試験では、全体的に本剤の投与前後でみられたバイタルサインの変化は軽微であり、臨床的に問題となる変化は認められなかった。また、臨床検査値についても、本剤による臨床的に問題のある変化はみられず、個々の被験者でみられた検査値の変動は、概ねその時点でみられた有害事象の結果（例：気道感染に伴う白血球数増加）又は慢性疾患状態の結果（例：貧血）を反映していた。血栓症関連の検査項目（AT III、プロテイン S、ループス抗凝固因子等）では、1 例でみられたループス抗凝固因子の異常が臨床的に問題ありと判断されたが、この被験者でみられた 3 件の血栓症事象に本剤が有効であったことを踏まえると、当該被験者でみられた血栓症事象は、ループス抗凝固因子の異常に起因したものではなく、PC 欠乏に起因したものであると考えられた。その他、

AT III の異常及びプロテイン S の異常が各 2 例でみられ、そのうち各 1 例（同一被験者）は臨床的に問題ありと判断された。これらはオンデマンド療法中にみられた事象であったが、異常発現時は血栓症が発現していなかったため、本剤の投与は行っていなかった。また、他の AT III の異常及びプロテイン S の異常各 1 例はそれぞれ臨床的に問題なしと判断された。

・RDC-IMAG-039-041 試験では、バイタルサインデータはほとんど収集できなかったが、バイタルサインに関連した有害事象として、本剤投与中の 1 例で高度の頻脈（300 回／分超）がみられた。当該事象は、本剤との因果関係は関連なしと判断され、処置なしで回復し、本剤の投与中止には至らなかった。

2.5.5.4 免疫原性の評価

2.5.5.4.1 抗 PC 抗体の評価

本剤投与後に抗 PC 抗体産生はみられなかった。抗 PC 抗体について検討した各試験の結果の概要を以下に示した。

・IMAG-098 試験では、ベースライン（本剤の投与前）及び投与 3 ヵ月後に抗 PC 抗体を測定した結果、ベースラインは 13 例全例が抗 PC 抗体陰性であり、投与 3 ヵ月後では測定した 12 例全例が抗 PC 抗体陰性であった。投与 3 ヵ月後は、所定の血液量が採取できなかった 1 例が測定不可であったものの、当該被験者は本試験の組入れまでに緊急使用 IND 下で 1 年以上本剤を投与されており、当該被験者のベースラインの抗 PC 抗体の結果（抗 PC 抗体陰性）は、本剤反復投与後の状態を反映していた。

・400101 試験では、ベースライン（本剤の初回投与前）、初回投与 1 ヵ月後（組入れ前に本剤の投与を受けていない被験者のみ）及び 6 ヵ月後（以後 6 ヵ月間隔）に抗 PC 抗体を測定した結果、15 例はいずれも抗 PC 抗体陰性であった（ただし、15 例中 1 例はベースラインのみ測定）。

・RDC-IMAG-039-041 試験では、ホモ接合体又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症患者 5 例（各症例の検体採取時点での投与期間 2 ヵ月～4 年、累積投与量 21,800～1,111,600 IU）で抗 PC 抗体の測定結果が得られ、いずれも陰性であった。なお、本試験のホモ接合体又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症患者のうち 8 例は、その後 IMAG-098 試験に参加したが、IMAG-098 試験の投与前及び投与 3 ヵ月後に実施された抗 PC 抗体の測定結果はすべて陰性であった。

2.5.5.4.2 抗マウス IgG 抗体の評価

本剤の製造過程では、マウス抗ヒト PC モノクローナル抗体を用いたイムノアフィニティクロマトグラフィーによって PC の単離が行われるため、本剤にマウス由来蛋白質が混入する可能性が理論上否定できない。そのため、本剤投与後の抗マウス IgG 抗体産生について評価した。

抗マウス IgG 抗体について検討した各試験の結果の概要を以下に示した。

・IMAG-098 試験では、アレルギー反応がみられた場合のみ抗マウス IgG 抗体を測定することとしていたが、オンデマンド療法の本剤投与後にアレルギー様症状（そう痒症及び発疹 NOS）がみられた 1 例は所定の血液量が採取できなかったため、抗マウス IgG 抗体

の測定は行われなかった。なお、当該被験者ではその後も本剤の投与が継続されたが、アレルギー様症状はみられなかった。

- 400101 試験では、アレルギー反応がみられた場合に本剤の初回投与前に採取した検体を用いて抗マウス IgG 抗体を測定し、必要に応じて追加の検体を採取して測定することとしていたが、アレルギー反応がみられた被験者はいなかったため、抗マウス IgG 抗体の測定は行われなかった。
- RDC-IMAG-039-041 試験では、ホモ接合体又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症患者 7 例（各症例の検体採取時点での投与期間 17 日～4 年、累積投与量 6,678～1,111,600 IU）で抗マウス IgG 抗体の測定結果が得られ、そのうち 6 例は抗マウス IgG 抗体陰性であったが、投与期間 2 ヵ月の 1 例では 30 ng/mL の抗マウス IgG 抗体が認められた。ただし、これは抗マウス IgG 抗体の測定における一般的な閾値（200 ng/mL）未満であり、また、当該症例ではその後 15 ヵ月間にわたって本剤が計 51 回（総投与量 22,883 IU）投与されたが、有害事象はみられなかった。

2.5.5.5 ウイルス感染の評価

2.5.5.5.1 A 型肝炎ウイルス

本剤投与後に A 型肝炎ウイルス検査で陽性となった被験者はみられなかった。

2.5.5.5.2 B 型肝炎ウイルス

本剤投与後に B 型肝炎ウイルス（HBV）検査で陽性となった被験者が、IMAG-098 試験で 1 例、RDC-IMAG-039-041 試験で 1 例みられたが、以下に示したとおり、これらの結果は、本剤の投与によるものではないと考えられた。

- IMAG-098 試験では、HBV PCR 及び HBsAg は、13 例全例が投与前及び投与 3 ヵ月後の両時点で陰性であった。また、HBsAb は、7 例が過去のワクチン接種の影響のため投与前に陽性を示し、6 例が陰性を示した。投与前に HBsAb 陰性を示した 6 例中 5 例は投与 3 ヵ月後も陰性であったが、1 例は投与 3 ヵ月後に陽性を示し、これは組入れの 2 日前に受けた HBV ワクチン接種の影響と考えられた。
- RDC-IMAG-039-041 試験では、1995 年に初回投与として本剤を 5 回投与（総投与量 3,865 IU）し、1997 年に投与再開した 1 例で HBsAg 陽性がみられた。1995 年の本剤初回投与前のウイルスマーカー検査結果は得られていないが、本剤初回投与前に新鮮凍結血漿製剤の投与を受けていたこと、本剤（使用ロット及びそれ以外のロット）で HBV 感染伝播の疑い事例は報告されていないことから、本剤の投与と HBsAg 陽性の間に因果関係はないと考えられた。

2.5.5.5.3 C 型肝炎ウイルス

本剤投与後に C 型肝炎ウイルス（HCV）検査で陽性となった被験者はみられなかった。

なお、RDC-IMAG-039-041 試験の 1 例では、3 時点で anti-HCV 陽性がみられた。しかし、この 3 時点中 1 時点は本剤の初回投与前の結果であり、これらの陽性結果 3 件は、本剤の投与によるものではないと考えられた。なお、この症例は、本剤の初回投与前に FFP 製剤の投与を複数回受けていた症例であった。

2.5.5.5.4 パルボウイルス B19

本剤投与後にパルボウイルス B19（PVB19）検査で陽性となった被験者が、IMAG-098 試験及び 400101 試験でみられた。

- IMAG-098 試験では、13 例中 7 例が投与前に PVB19 IgG 抗体陽性を示し、過去の PVB19 感染歴が示唆された。また、投与前に PVB19 IgG 抗体陰性であった 6 例中 3 例は投与前に PVB19 IgM 抗体陽性であり、組入れ直前での PVB19 感染が示唆された。PVB19 PCR は、10 例が投与前に陰性であったが、このうち 2 例が本剤投与後の観察期間中に陽転した。ただし、この 2 例はいずれも本剤投与前の時点で PVB19 に対する免疫（1 例は PVB19 IgM 抗体陽性、他の 1 例は PVB19 IgG 抗体陽性）を有していた。
- 400101 試験では、ベースライン（本剤の初回投与前）で PVB19 IgG 抗体陰性であった 1 例が、その後のすべての評価時点で PVB19 IgG 抗体陽性を示した。当該被験者の PVB19 IgM 抗体はすべての評価時点で陰性であり、初回投与の 6 ヵ月後の PVB19 PCR 検査も陰性であった。PVB19 IgG 抗体陽性により PVB19 感染が確認されたものの、臨床症状はみられず、有害事象としては報告されなかった。

2.5.5.5.5 ヒト免疫不全ウイルス

本剤投与後にヒト免疫不全ウイルス検査で陽性となった被験者はみられなかった。

2.5.5.6 特別な患者集団及び状況下における安全性の評価

2.7.4.5 参照。

2.5.5.7 市販後データ

2023 年 3 月現在、本剤は海外の 40 ヵ国以上で認可・承認されているが、海外における本剤の市販後の使用経験は、本剤の国際誕生日（2001 年 7 月 16 日）から 2022 年 7 月 31 日までに集積されたデータに基づき評価されている。

2001 年 7 月 16 日から 2022 年 7 月 31 日までの期間の本剤の全世界での総累積販売量は [redacted] IU であり、これは患者への推定曝露量として [redacted] 回分相当（患者のほとんどを小児と仮定し、本剤の推奨用量を 60～80 IU/kg、患者の平均体重を 30～40 kg として、1 日平均投与量を [redacted] IU として算出した場合）であった。

最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（データカットオフ日：2022 年 7 月 31 日）には、本剤の初回認可（2001 年 7 月 16 日）以降に全世界の情報源から報告された本剤の使用（適応症は問わない）に関連する有害事象の情報が含まれており、本剤の市販後の使用経験から、以下の事象（SOC 及び PT）が副作用として特定されている。

- 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

2.5.5.8 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.

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

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 欠乏症患者で血漿中 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血漿中 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]。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。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、血栓はより大きな血管で生じることもあり、その場合、重度の DIC による多臓器不全を引き起こす[6]。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[6]-[12]（詳細は 2.5.1.2.3 参照）。

2.5.6.1.2 現行の治療

（1）急性期治療

本邦において先天性 PC 欠乏症の急性期治療に適応のある薬剤は APC 製剤のみであり、非活性型 PC 製剤は承認されていない。新生児・乳児の急性期治療では、APC 製剤のほか、FFP や PCC 製剤による治療が実施される。小児・成人における血栓性事象に対しては、重症度に応じて抗凝固療法、血栓溶解療法なども行われる[13]（詳細は 2.5.1.2.4 参照）。

（2）血栓形成傾向の抑制

本邦において先天性 PC 欠乏症の短期又は長期補充の適応を持つ薬剤は承認されていないが、血栓形成傾向抑制のための短期補充には PCC 製剤が使用されている。また、血栓形成傾向の抑制のための長期的管理には、経口抗凝固薬（ワルファリン）、ヘパリン、PCC 製剤が使用される。ただし、小児の場合は、抗凝固療法の使用及び治療レジメンについて年齢を考慮して慎重に決定する必要がある[13]。さらに、妊婦の場合は、ワルファリンは催奇形性があるため使用できず、妊娠期間中はヘパリンの自己注射を連日行う必要があり利便性が低い（詳細は 2.5.1.2.4 参照）。

2.5.6.2 ベネフィット

本剤はヒト血漿から高純度に精製した非活性型 PC 製剤であり、海外では先天性 PC 欠乏症において急性期治療だけではなく短期及び長期的な補充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[14][15][16]。

前述のとおり、本邦で承認されている先天性 PC 欠乏症の急性期治療薬は APC 製剤のみであり、また、FFP 及び PCC 製剤も急性期治療に用いられることがあるが、容量負荷や副作用の問題から、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ていないという重大な課題が残されている。

さらに本邦では、「先天性 PC 欠乏症に起因する血栓形成傾向の抑制」の適応を有する薬剤は存在せず、経口抗凝固薬（ワルファリン）、ヘパリン、PCC 製剤を長期的に投与して血栓症の再発予防を行うが、感染症などを契機に血栓症を再発するリスクがある[17][18]。

本剤は、以下に示すとおり、これまでに実施した臨床試験の結果から先天性 PC 欠乏症における急性期治療並びに短期及び長期補充において有効性及び安全性が示されていること（2.5.6.2.1 項）に加え、既存治療に勝る有用性がある（2.5.6.2.2 項）と考えられる。特に致死性の急性血栓性事象を急速に発症する新生児や小児に対して出生直後から長期的に使用できることから、血栓症の重症化によってもたらされる生涯にわたる後遺症を防ぐことができ、治療上のベネフィットは非常に大きいと考えられる。

2.5.6.2.1 先天性プロテイン C 欠乏症に対する有効性及び安全性

これまでに実施した臨床試験の結果及び公表文献の知見から、本剤は先天性 PC 欠乏症患者における PF、CISN 等の急性血栓性事象に対する治療、経口抗凝固療法の開始時又は周術期の短期補充、及び長期補充における本剤の有効性が示されている。

国内第 1/2 相試験（TAK-662-1501 試験）では、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、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 3 例に実施したオンデマンド治療 4 件はいずれも effective と評価された。

海外第 2/3 相試験（400101 試験）では、重度先天性 PC 欠乏症患者 15 例において本剤の有効性及び安全性が評価された。急性期治療として、19 件の PF/CISN（重度 7 件、中等度 11 件、軽度 1 件）に対して本剤を投与した結果、18 件（94.7%）が effective と評価され、残り 1 件（5.3%）は effective with complications と評価された。短期補充は 3 例で抗凝固療法開始時に実施され、このうち 2 例は周術期の短期補充も行った。計 7 件の短期補充期間中に PF/CISN エピソード及び血栓塞栓性事象の合併症はみられなかった。長期補充は 8 例に実施され、そのうち 4 例は長期補充及びオンデマンド治療の両治療を受けたが、この 4 例において、本剤を投与していた延べ 915 日間の長期補充期間中に PF/CISN エピソードはみられなかったが、本剤を投与していなかった延べ 660 日間のオンデマンド治療期間では PF/CISN エピソードが 13 件みられた。

海外後ろ向きデータ収集試験（RDC-IMAG-039-041 試験）では、重度先天性 PC 欠乏症患者 22 例において、本剤の急性期治療並びに短期及び長期補充における有効性を支持する結果が得られた。

海外後ろ向き研究（400501 試験）では、緊急使用 IND 下における本剤の投与及び治療転帰のデータを後ろ向きに収集した結果、重度先天性 PC 欠乏症患者 11 例において 28 件の急性エピソードが報告され、治療の転帰は 1 件（PF/CISN 及び血管血栓）を除く 27 件で有効と評価された。

海外市販後レジストリ観察研究（400701 試験）では、重度先天性 PC 欠乏症患者 25 例において実臨床での本剤の投与、安全性及び治療転帰に関する情報を収集し評価した。本試験期間中に実施された急性期治療 25 件の転帰は、回復が 22 件（88.0%）、改善が 2 件（8.0%）及び不変が 1 件（4.0%）であった。周術期の短期補充は 13 例で 23 件実施され、23 件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。

また、上記のいずれの試験においても本剤の安全性に大きな問題は認められず、忍容性は良好であることが示された。

2.5.6.2.2 現行の治療に対する本剤の利点

（1）凝固因子を含まないため血栓症の発症リスクが低い（対 FFP・PCC 製剤）

非活性型 PC 製剤である本剤は、体内で生理的な反応に基づき必要な場合のみ抗凝固作用を発揮する。さらに、FFP や PCC 製剤のように凝固因子を含んでいないため、血栓症のリスクを増長しない。

（2）過剰輸液のリスクが低い（対 FFP）

本剤は濃縮製剤であり、製剤中の PC 含有量は標準化されている。FFP に比べて輸注量が少なく過剰輸液となりにくいので、過剰輸液の問題が起こりやすい新生児や乳児でのリスクが軽減される。

（3）在宅での投与も可能である（対 APC 製剤）

重症化を抑制するためには、急性血栓性事象の徴候がみられた際、速やかに本剤を投与することが重要である。早期の治療により、病的状態や身体障害を軽減できると考えられる。本剤は静脈内投与製剤であるが、必ずしも医療機関に来院して投与を受ける必要がなく、在宅投与が可能である。実際、海外では家族が在宅で静脈内注射を行った事例が報告されている[19][20]。また、APC 製剤と比べて、本剤は半減期が比較的長いので、在宅で皮下注を行ったという使用経験も海外では報告されている[21][22]。

2.5.6.3 リスク

本剤の性質、非臨床及び臨床試験データ、公表文献の症例報告に基づくデータ並びに海外の市販後データを考慮し、以下の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクが考えられた。これらのリスクに関して、これまでに得られている情報及びリスクを管理するための方策を以下に要約した。

2.5.6.3.1 重要な特定されたリスク

2.5.6.3.1.1 重篤な過敏症

過敏症に関連する有害事象〔MedDRA 標準検索式（SMQ）「過敏症（狭域）」又は「アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態（狭域）」に含まれる有害事象〕は、TAK-662-1501 試験では認められていないものの（0/5 例）、IMAG-098 試験及び 400101 試験ではそれぞれ 38.5%（5/13 例）及び 33.3%（5/15 例）に認められている。

本剤は、製造工程においてマウスタンパク質及びヘパリンを使用しており、重篤な過敏症又はアレルギー反応を引き起こすおそれがある。また、海外臨床試験及び海外製造販売後の自発報告においても過敏症に関連する重篤な有害事象が報告されている。そのため、重篤な過敏症を重要な特定されたリスクとし、通常の医薬品安全性監視活動に加え、特定使用成績調査（全例調査）を実施することとした。さらに、通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書（以下、電子添文）の「9.1 合併症・既往歴等のある患者」及び「11.1 重大

な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起することとした。また、追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供を実施することとした。

2.5.6.3.2 重要な潜在的リスク

2.5.6.3.2.1 出血

出血に関連する有害事象〔MedDRA SMQ「出血関連用語（臨床検査用語を除く）（狭域）」に含まれる事象並びに MedDRA PT「活性化部分トロンボプラスチン時間異常」、「活性化部分トロンボプラスチン時間延長」、「活性化部分トロンボプラスチン時間比異常」、「活性化部分トロンボプラスチン時間比変動」、「活性化部分トロンボプラスチン時間比増加」、「出血時間異常」、「出血時間延長」、「ヘマトクリット異常」、「ヘマトクリット減少」、「ヘモグロビン異常」、「ヘモグロビン減少」、「国際標準比異常」、「国際標準比増加」、「プロトロンビン量異常」、「プロトロンビン量減少」、「プロトロンビン時間異常」、「プロトロンビン時間延長」、「プロトロンビン時間比異常」及び「プロトロンビン時間比増加」に該当する有害事象〕は、TAK-662-1501 試験では 40.0%（2/5 例）、IMAG-098 試験では 46.2%（6/13 例）、400101 試験では 46.7%（7/15 例）に認められている。

上記国内外臨床試験のほか、海外製造販売後の自発報告においても出血に関連する有害事象が報告されているが、それらの発現には併用する抗凝固薬の影響も考えられ、本剤との因果関係は不明である。そのため、出血を重要な潜在的リスクとし、通常の医薬品安全性監視活動に加え、特定使用成績調査（全例調査）を実施することとした。さらに、通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起することとした。また、追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供を実施することとした。

2.5.6.3.2.2 原材料に由来する感染症伝播

感染症伝播に関連する有害事象〔MedDRA 器官別大分類（SOC）「感染症および寄生虫症」に含まれる事象及び MedDRA SMQ「肝感染（広域）」に含まれる有害事象〕は、TAK-662-1501 試験では 20.0%（1/5 例）、IMAG-098 試験では 46.2%（6/13 例）、400101 試験では 80.0%（12/15 例）に認められている。なお、本剤の原材料に由来する感染症伝播の報告は確認されていない。

本剤は血漿分画製剤であり、製造に際しては感染症伝播を防止するための安全対策を実施しているものの、ヒト血液を原材料としていること、また、製造工程において生物由来原材料を用いていることに起因する感染症伝播のリスクを完全には排除することができない。そのため、原材料に由来する感染症伝播を重要な潜在的リスクとし、通常の医薬品安全性監視活動に加え、特定使用成績調査（全例調査）を実施することとした。さらに、通常のリスク最小化活動として、電子添文の本文冒頭、「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「9.5 妊婦」及び「20. 取扱い上の注意」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起することとした。また、追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供を実施することとした。

2.5.6.3.2.3 インヒビターの発生

インヒビター発生に関連する有害事象〔MedDRA SMQ「効能／効果の欠如（狭域）」に含まれる事象並びに MedDRA PT「凝固阻止因子測定」、「抑制的薬物相互作用」、「活性化プロテイン C 抵抗性」、「活性化プロテイン C 抵抗性検査陽性」、「抑制抗体」、「抗体検査陽性」及び「抑制抗体陽性」に該当する有害事象〕は、TAK-662-1501 試験、IMAG-098 試験及び 400101 試験では認められていない（それぞれ 0/5 例、0/13 例及び 0/15 例）。また、抗 PC 抗体の有無を評価した IMAG-098 試験及び 400101 試験では、本剤投与後に抗 PC 抗体産生は認められていない。

以上のとおり国内外臨床試験において報告はないものの、海外製造販売後の自発報告においてインヒビター発生に関連する有害事象（有効性欠如）が報告されている。また、先天性 PC 欠乏症患者に本剤を投与した場合、PC に対するインヒビターが発生するおそれがあり、それにより有効性の欠如に至る可能性がある。そのため、インヒビターの発生を重要な潜在的リスクとし、通常の医薬品安全性監視活動に加え、特定使用成績調査（全例調査）を実施することとした。また、追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供を実施することとした。

2.5.6.3.2.4 ヘパリン起因性血小板減少症

ヘパリン起因性血小板減少症に関連する有害事象〔MedDRA PT「ヘパリン起因性血小板減少症」、「ヘパリン起因性血小板減少試験陽性」及び「非免疫性ヘパリン起因性血小板減少症」に該当する有害事象〕は、TAK-662-1501 試験、IMAG-098 試験及び 400101 試験では認められていない（それぞれ 0/5 例、0/13 例及び 0/15 例）。

国内外臨床試験、海外製造販売後の自発報告において本剤との関連を強く示唆する明確な情報は報告されていないものの、本剤の製造工程において使用するヘパリンが微量に含まれる可能性があり、血小板数の急速な減少を伴う免疫反応を引き起こすおそれがある。そのため、ヘパリン起因性血小板減少症を重要な潜在的リスクとし、通常の医薬品安全性監視活動に加え、特定使用成績調査（全例調査）を実施することとした。さらに、通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.1 合併症・既往歴等のある患者」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起することとした。また、追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供を実施することとした。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

重度先天性 PC 欠乏症患者を対象とした海外臨床試験 5 試験の結果から、本剤は PF 及び CISN の治療、短期補充、並びに長期補充において有用であることが示されている。また、国内第 1/2 相試験（TAK-662-1501 試験）の結果、日本人と非日本人の間で本剤の薬物動態の類似性については結論づけることができなかったものの、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用性を支持する結果が得られている。

一方、重要な特定されたリスクとして重篤な過敏症が、重要な潜在的リスクとして出血、原材料に由来する感染症伝播、インヒビターの発生及びヘパリン起因性血小板減少症が考え

られるが、通常の安全性監視活動に加え、一般使用成績調査及び市販直後調査の実施を計画しており、これらのリスクは許容可能と考えられる。

以上から、日本人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、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。

2.5.6.5 補遺

該当なし

2.5.6.6 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] 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.

[7] 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.

[8] 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.

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

[10] 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.

[11] 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.

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

[13] 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）

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

[15] Bruley DF, Mears SC, Streiff MB. Safer surgery using zymogen protein C Concentrate. Adv Exp Med Biol. 2010;662:439-45.
[16] 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.
[17] 吉田正司、康勝好、渡邉健太郎、川上領太、柳将人、板橋寿和、他. 重症先天性プロテイン C 欠損症患者への PPSB®-HT の有用性. 日本小児血液・がん学会誌. 2018;55(2):204-7.
[18] 山本晃士. プロテイン C (PC) 欠乏症. 日本血栓止血学会誌. 2001;12(2):149-53.
[19] 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.
[20] 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.
[21] Minford A, Behnisch W, Brons P, David M, Gomez Gomez N, Hertfelder HJ, et al. Subcutaneous protein C concentrate in the management of severe protein C deficiency - experience from 12 centres. Br J Haematol. 2014;164(3):414-21.
[22] Mathias M, Khair K, Burgess C, Liesner R. Subcutaneous administration of protein C concentrate. Pediatr Hematol Oncol. 2004;21(6):549-56.

2.5.7 参考文献

2.5.7.1 「2.5.1 製品開発の根拠」で使用した参考文献

2.5.1.6 参考文献に記載

2.5.7.2 「2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価」で使用した参考文献

2.5.2.1 参考文献に記載

2.5.7.3 「2.5.3 臨床薬理に関する概括評価」で使用した参考文献

2.5.3.6 参考文献に記載

2.5.7.4 「2.5.4 有効性の概括評価」で使用した参考文献

2.5.4.4 参考文献に記載

2.5.7.5 「2.5.5 安全性の概括評価」で使用した参考文献

2.5.5.8 参考文献に記載

2.5.7.6 「2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論」で使用した参考文献

2.5.6.6 参考文献に記載