目次

2.6.1 緒言 2
2.6.1.1 医薬品の構造及び薬理学的特性に関する簡潔な情報 2
2.6.1.2 申請する効能又は効果 2
2.6.1.3 申請する用法及び用量 2

表

表 2.6.1.1-1　PC（ヒト）の一次構造 2

2.6.1 緒言

2.6.1.1 医薬品の構造及び薬理学的特性に関する簡潔な情報

TAK-662 は血漿から分画したプロテイン C（PC）濃縮製剤（ヒト）であり、静脈内投与用の凍結乾燥、高純度 PC 製剤である。TAK-662 は、先天性 PC 欠乏症患者（小児・成人）の静脈血栓、電撃性紫斑病の治療及び血栓傾向の抑制を目的として開発された。TAK-662 は PC の補充療法として用いられ、臨床での予定最高投与量は 120 単位/kg である。

PC 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る。PC 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プロテイン C（APC）に変換される。APC は、補酵素プロテイン S の存在下で強力な抗凝固活性を示すセリンプロテアーゼである。APC は活性化第 V 因子及び活性化第 VIII 因子を不活化し、トロンビン生成を阻害することにより抗凝固作用を示す。また、APC は線溶促進作用も有する。このように PC は生体内の凝固反応を調節し、活性化刺激による過剰な凝固反応を抑制する。PC が著しく欠乏すると凝固反応が抑制不能となり、トロンビン生成及び血管内血栓形成がもたらされる。

PC（ヒト）の一次構造を表 2.6.1.1-1 に示す。

表 2.6.1.1-1　PC（ヒト）の一次構造

MWQLTSLLLF	**VATWGISGTP**	**APLDSVFSSS**	*ERAHQVLRIR*	*KR*ANSFL**Ê**Ê**L**	50
RHSSLÊ**R**Ê**CI**	**ÊÊ**ICDF**ÊÊ**AK	**Ê**IFQNVDDTL	AFWSKHVDGD	QCLVLPLEHP	100
CASLCCGHGT	CI**D**GIGSFSC	DCRSGWEGRF	CQREVSFL**N**C	SLDNGGCTHY	150
CLEEVGWRRC	SCAPGYKLGD	DLLQCHPAVK	FPCGRPWKRM	EKKRSHL**KR**D	200
TEDQEDQVDP	RLIDGKMTRR	GDSPWQVVLL	DSKKKLACGA	VLIHPSWVTL	250
AAHCMDESKK	LLVRLGEYDL	RRWEKWELDL	DIKEVFVHP**N**	YSKSTTDNDI	300
ALLHLAQPAT	LSQTIVPICL	PDSGLAEREL	NQAGQETLVT	GWGYHSSREK	350
EAKRN**RTFVL**	NFIKIPVVPH	**N**ECSEVMSNM	VSENMLCAGI	LGDRQDACEG	400
DSGGPMVASF	HGTWFLVGLV	SWGEGCGLLH	NYGVYTKVSR	YLDWIHGHIR	450
DKEAPQKSWA	P				461

PC（ヒト）のシグナルペプチド及びプロペプチドをイタリック体で示す。**N**は、N-グリコシド結合に関与するアスパラギン残基を示す。γ-カルボキシグルタミン酸（Gla）残基は **Ê** で示し、D113 のヒドロキシアスパラギン酸は **D** で示す。重鎖と軽鎖を結合する Lys198 と Arg199（**KR**）は、分泌の際に切断されることが明らかとなっている。活性化ペプチド（Asp200 から Arg211）は網掛けで示す。翻訳後修飾の箇所は太字で示す。
PC：プロテイン C

2.6.1.2 申請する効能又は効果

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

2.6.1.3 申請する用法及び用量

〈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。

目次

略号一覧表 2
2.6.2 薬理試験の概要文 3
2.6.2.1 まとめ 3
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 3
2.6.2.3 副次的薬理試験 4
2.6.2.4 安全性薬理試験 5
2.6.2.4.1 中枢神経系への影響 5
2.6.2.4.2 イヌの心血管系及び呼吸器系への影響 5
2.6.2.4.3 モルモットにおけるアナフィラキシー様反応誘発性（気管支攣縮作用）の評価 6
2.6.2.4.4 ウサギうっ血性血栓症モデルを用いた血栓形成能の評価 7
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 8
2.6.2.6 考察及び結論 8
2.6.2.7 図表 8
2.6.2.8 参考文献一覧 8

表

表 2.6.2.1-1 安全性薬理試験一覧 3
表 2.6.2.4-1 TAK-662 及び免疫グロブリン動脈内投与後の肺膨張圧の変化 7

図

図 2.6.2.2-1 PC の生理学的役割 4

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明	
APC	Activated protein C	活性化プロテイン C
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
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
TAK-662	Protein C Concentrate (Human)	プロテイン C 濃縮製剤（ヒト）
tPA	Tissue-type plasminogen activator	組織型プラスミノーゲンアクチベーター
Va	Activated form of factor V	活性化第 V 因子
VIIIa	Activated form of factor VIII	活性化第 VIII 因子

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

TAK-662 はプロテイン C（PC）濃縮製剤（ヒト）であり、PC は体内で活性化プロテイン C（APC）に変換されることにより効力を示す。PC の薬力学は公表文献及び臨床経験により十分に特徴付けられているため、TAK-662 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、TAK-662 の心血管系、呼吸器系及び血液凝固系パラメータへの影響、アナフィラキシー様反応誘発性並びに血栓形成能をそれぞれ異なる動物モデルを用いて検討した。TAK-662 を用いて実施した安全性薬理試験の一覧を表 2.6.2.1-1 に示す。重要な安全性薬理試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠して実施した。また、本概要では対応する GLP 試験と同様の試験デザインで開発初期に実施した一連の探索的試験結果も要約する。

表 2.6.2.1-1　安全性薬理試験一覧

動物種／系統	投与方法	投与量（IU/kg）	試験番号	GLP
心血管系及び呼吸器系(a)				
イヌ／ビーグル	静脈内	500	PR299906	適用
イヌ／雑種	静脈内	500	PR309405	非適用
アナフィラキシー様反応誘発性（気管支攣縮作用）				
モルモット／Dunkin Hartley	動脈内	300	PR149905	適用
モルモット／Dunkin Hartley	動脈内	300	PR199404	非適用
血栓形成能				
ウサギ／NZW	静脈内	200	PR289906	適用
ウサギ／系統不明	静脈内	200	PR209404	非適用

GLP：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、NZW：ニュージーランド白色種
(a) 心血管系及び呼吸器系機能に加えて、血液凝固系パラメータも評価した。

各試験結果を以下に要約する。

- イヌに TAK-662（500 IU/kg）を投与した結果、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 TAK-662（300 IU/kg）を投与した結果、気管支攣縮作用は認められなかった。
- ウサギうっ血性血栓症モデルに TAK-662（200 IU/kg）を投与した結果、血栓形成は認められなかった。

以上より、TAK-662 の安全性薬理試験において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。

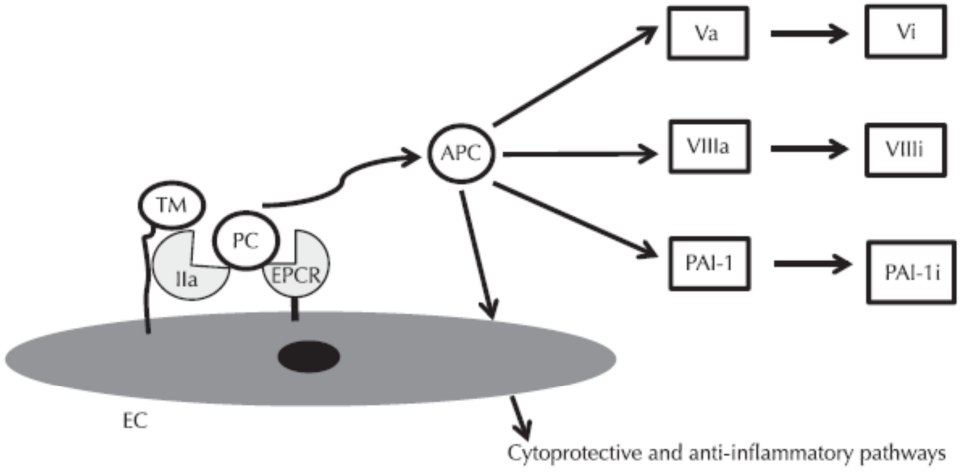
TAK-662 を用いた副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施しなかった。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

PC 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。PC 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 APC に変換される（図 2.6.2.2-1）。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（PAI-1）に結合し、組織型プラスミノーゲンアクチベーター（tPA）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。その他、APC は細胞保護作用及び抗炎症作用も有することが明らかとなっている[1][2]。

図 2.6.2.2-1　PC の生理学的役割



出典：Dinarvand 2019 [2]
APC：活性化プロテイン C、EC：血管内皮細胞、EPCR：血管内皮細胞プロテイン C 受容体、IIa：トロンビン、PAI-1：プラスミノーゲンアクチベーターインヒビター1、PAI-1i：不活性型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、TM：トロンボモジュリン、Va：活性化第 V 因子、VIIIa：活性化第 VIII 因子、Vi：不活性化第 V 因子、VIIIi：不活性化第 VIII 因子

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、TAK-662 を用いた効力を裏付ける試験は実施しなかった。

TAK-662 は非活性型 PC 濃縮製剤である。一方、本邦で市販されているアナクト®C は APC である。ヒト及び動物ともに公表論文で報告されているように[3][4]、TAK-662 は体内で PC が APC に変換されることにより効力を示す。

ヒト血漿を用いた in vitro 凝固試験において、ヘビ毒で活性化した PC 濃縮製剤は、PC をトロンビンで活性化し精製した APC 製剤と同様に、活性化部分トロンボプラスチン時間を濃度依存的に延長したことから、APC の抗凝固活性が示された[5]。その他の各種 in vitro 試験結果からも予想されるように[6][7][8]、in vivo 試験でも種特異的 APC をブタに投与すると凝固時間が延長することが報告されている[9]。

2.6.2.3 副次的薬理試験

副次的薬理試験は実施しなかった。副次的薬理作用は、安全性薬理試験及び毒性試験において評価した。

2.6.2.4 安全性薬理試験

全ての GLP 試験において、TAK-662 に含まれる PC に代えて PC と同量の人血清アルブミン並びに TAK-662 と同量の塩化ナトリウム及びクエン酸ナトリウム水和物を含有する溶液をアルブミン対照として用いた。

2.6.2.4.1 中枢神経系への影響

中枢神経系への影響を評価する試験は実施しなかった。PC は非常に特異的な作用機序を有する内因性ヒトタンパク質であり、中枢神経系に影響を及ぼす可能性のある望ましくない薬力学的特性を有するとは考えられない。また、マウス及びラットを用いた GLP 適用単回投与毒性試験において、それぞれ 1500 及び 2000 IU/kg までの用量で TAK-662 に関連した中枢神経系の一般状態所見は認められなかった（2.6.6.2 項）。長期の臨床使用経験からも、中枢神経系への有害作用に関する特定の懸念は示されていない。以上の通り、TAK-662 は作用機序が十分に解明されていること、内因性ヒトタンパク質であること並びに非臨床試験及び臨床使用経験において中枢神経系に対する毒性を示す所見が認められていないことを踏まえると、中枢神経系への影響を評価するための独立した安全性薬理試験は必要ないと考えられる。

2.6.2.4.2 イヌの心血管系及び呼吸器系への影響

（試験番号 PR299906、添付資料番号 4.2.1.3-1、評価資料）
（試験番号 PR309405、添付資料番号 4.2.1.3-2、参考資料）

TAK-662 の静脈内投与による生命維持機能への影響をイヌにおいて評価した。麻酔イヌは、被験物質の静脈内投与による血圧低下を指標としたアナフィラキシー様反応を評価するために適したモデルである。本試験では、心血管系及び呼吸器系機能に加えて、血液凝固系パラメータに対する影響も評価した。

GLP 適用の PR299906 試験において、麻酔下で自発呼吸する雌雄ビーグル犬に、TAK-662 500 IU/kg（2 ロット）、アルブミン対照又は陰性対照（生理食塩液）を 5 mL/kg の液量で静脈内投与した。各群 4 匹（雌雄各 2 匹）から成る 4 群を設定した。被験物質又は対照投与 180 分後、アナフィラキシー様反応の発現を確認するため、全例に陽性対照として筋注用免疫グロブリン 50 mg/kg を静脈内投与した。

投与前並びに投与 5、15、30、60、120 及び 180 分後に、平均動脈圧、平均肺動脈圧、心拍出量、1 回拍出量、全末梢血管抵抗、心拍数、呼吸数、分時換気量、心電図、血小板数及び血漿フィブリノーゲン濃度を記録した（投与 180 分後の値を陽性対照投与によるアナフィラキシー様反応評価の初期値とした）。

TAK-662 投与後、心電図以外の心血管系パラメータに変化は認められなかった。心電図については、TAK-662（ロット番号 [redacted]）群の雄 2 匹及びアルブミン対照群の雌 1 匹で洞性不整脈が観察された。TAK-662（ロット番号 [redacted]）群の 2 匹では、完全な 1 拍脱落（第二度洞房ブロック）が、それぞれ投与 15 及び 30 分後又は投与 15、30、60 及び 120 分後に認められた。アルブミン対照群の 1 匹では、散発的な PP 間隔の著しい延長が投与 5、15、30 及び 60 分後に認められた。これらの 3 匹について QT 間隔を定量的に評価した結果、TAK-662（ロット番号 [redacted]）群の 1 匹（投与前値と比較して 15 分後に+7.1%）及びアルブミン対照群の 1 匹（投与前値と比較して 5 及び 60 分後に+7.8%）でわずかな延長が認められた。こ

れらの心電図変化の原因の一つとして考えられることとしては、投与液に含まれるクエン酸ナトリウム（静脈内投与量として 22 mg/kg）は電解質異常を生じ、特に敏感な動物では観察されたような洞性不整脈を惹起することが知られていることである。発現が速く回復性を示す本試験での心電図変化は、この仮説を支持している。しかし、電解質異常はより長い QT 間隔の延長を引き起こす可能性が予想されるのに対し、QT 間隔の延長はわずかであったことは留意すべきである。このような変化は本試験で用いた別ロットの TAK-662（ロット番号[redacted]）群並びに PR309405 試験で TAK-662（PR299906 試験で使用したロットとは異なる 2 ロット）及び溶媒対照を投与した 10 匹では認められなかったことから、3 匹で観察された心電図変化が投与に関連するかについて明確な説明はできなかった。

TAK-662 投与後、いずれのロットでも呼吸数及び分時換気量はわずかに増加し、血小板数及び血漿フィブリノーゲン濃度はわずかに減少したが、これらの変化はアルブミン対照及び／又は陰性対照群でも観察されたことから、生物学的に意味のある変化ではないと考えられた。

陽性対照投与により、心拍数を除く全てのパラメータで有意な変化が認められたことから、試験系の妥当性が確認された。TAK-662、アルブミン対照又は陰性対照投与により、生物学的に意味のある変化は認められなかった。

GLP 非適用の PR309405 試験において、上記の GLP 適用試験と同様の試験デザインで、2 ロットの TAK-662 を評価した。本試験において、検討したいずれのパラメータにも投薬による有害作用は認められなかった。

以上の結果から、TAK-662 投与により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ず、アナフィラキシー様反応及び播種性血管内凝固の発現リスクは生じ難いと考えられる。

2.6.2.4.3 モルモットにおけるアナフィラキシー様反応誘発性（気管支攣縮作用）の評価
（試験番号 PR149905、添付資料番号 4.2.1.3-3、評価資料）
（試験番号 PR199404、添付資料番号 4.2.1.3-4、参考資料）

TAK-662 によるアナフィラキシー様反応の発現リスクを検討するため、モルモットにおける気管支攣縮作用を評価した。アナフィラキシー様反応は、血漿分画製剤で起こり得る重篤な副作用であり、血圧の顕著な低下及び／又は気管支攣縮を特徴とする。麻酔下のモルモットはこれらの反応に対する感受性が高く、TAK-662 によるアナフィラキシー様反応誘発性を評価するモデルとして適している。

GLP 適用の PR149905 試験において、麻酔下の雄 Dunkin Hartley モルモットに TAK-662 300 IU/kg（2 ロット）、アルブミン対照又は陰性対照（生理食塩液）を 3 mL/kg の液量で動脈内投与した。各群 6 匹から成る 4 群を設定した。被験物質又は対照投与 20 分後に、アナフィラキシー様反応の発現を確認するため、全例に陽性対照として筋注用免疫グロブリン 50 mg/kg を動脈内投与した。気管支攣縮作用は、投与後における肺膨張圧の増加の程度を測定することにより評価した。

肺膨張圧はポリグラフ上で連続的に記録し、被験物質又は対照の投与前並びに投与 1、3、5 及び 10 分後に評価した。肺膨張圧の変化を初期値に対する変化率で示し、アナフィラキシー様反応陽性（投与後最初の 10 分以内に 1 分以上持続する 30%以上の肺膨張圧の増加と定

義）を示した動物数を評価した。陽性反応が確認された動物（被験物質又は陽性対照のいずれかに対して陽性反応を示した動物）のデータのみを解析に含めた。

TAK-662、アルブミン対照及び陰性対照を投与した動物にいずれも陽性反応は認められなかったが、その後の陽性対照投与により全例で陽性反応が認められたことから、試験系の妥当性が確認された。TAK-662、アルブミン対照及び陰性対照投与 1 分後の平均肺膨張圧は概して変化しなかったが、陽性対照投与後、急激に増加した（表 2.6.2.4-1）。

表 2.6.2.4-1　TAK-662 及び免疫グロブリン動脈内投与後の肺膨張圧の変化

被験物質又は対照	被験物質又は対照投与 1 分後		免疫グロブリン投与 1 分後	
	変化率（Δ%）	±標準誤差	変化率（Δ%）	±標準誤差
TAK-662（ロット番号 [redacted]）	-4.4	1.7	+225.7	48.1
TAK-662（ロット番号 [redacted]）	-3.9	1.4	+166.8	44.0
アルブミン対照	-4.3	1.6	+192.2	33.6
陰性対照（生理食塩液）	-2.9	1.7	+86.5	16.0

出典：PR149905 試験報告書　Table 1

GLP 非適用の PR199404 試験において、上記の GLP 適用試験と同様の試験デザインで、3 ロットの TAK-662 を評価した。本試験でも、TAK-662 300 IU/kg を動脈内投与したいずれの動物にも有意な変化は認められなかったが、陽性対照投与後に肺膨張圧は有意に増加した。

以上の結果から、TAK-662 投与後のアナフィラキシー様反応の発現リスクは生じ難いと考えられる。

2.6.2.4.4 ウサギうっ血性血栓症モデルを用いた血栓形成能の評価

（試験番号 PR289906、添付資料番号 4.2.1.3-5、評価資料）

（試験番号 PR209404、添付資料番号 4.2.1.3-6、参考資料）

イオン交換体への吸着／溶出などの工程により製造されたヒト血漿分画製剤は活性化凝固因子を潜在的に含み、血栓塞栓症の発症リスクをもたらす可能性があることから、ウサギうっ血性血栓症モデルを用いて TAK-662 の潜在的な血栓形成能を評価した。

GLP 適用の PR289906 試験において、雌雄ニュージーランド白色種ウサギを 1 群 8 匹から成る 3 群に割付け、各群 6 匹に TAK-662 200 IU/kg（2 ロット）又はアルブミン対照を 2 mL/kg の液量で静脈内投与した。各群 2 匹には、陽性対照として同液量の活性化プロトロンビン複合体製剤（20 U/kg）を静脈内投与した。

血栓形成能は、Wessler らが報告した半定量法[10]を用いて評価した。麻酔下のウサギの頸静脈に 1～1.5 cm の間隔をあけて結紮糸をゆるくかけ、被験物質又はアルブミン対照を一方の耳静脈から 15 秒以内に投与した。投与 25 秒後に結紮糸を結び、頸静脈を循環血流から分離した。10 分後に結紮部分の頸静脈切片を摘出し、クエン酸ナトリウム溶液を満たしたペトリ皿に移して切開した。試験終了後、動物を安楽死させた。血栓形成能は、血栓の形成に比例するスコアリングシステム（0=血栓のない血液、0.5～1=少数の小血栓、2=数個の中型血栓又は多数の小血栓、3=より多くの中型血栓、3.5=少数のより大きな血栓、4=大血栓）を用いて評価した。本試験系では、血栓形成能のない陰性物質はスコア 1 を超えない。

両ロットの TAK-662（200 IU/kg）投与動物（計 12 匹）では、スコアが 0.5 であった 1 匹を除き、いずれもスコア 0 であり、アルブミン対照投与動物でも血栓形成は認められなかった。陽性対照投与動物でのスコアは 3～4 の範囲であり、試験系の妥当性が確認された。

GLP 非適用の PR209404 試験において、上記の GLP 適用試験と同様の試験デザインで、3 ロットの TAK-662 を評価した。TAK-662 を投与したいずれの動物でもスコアは 0 であった。

以上の結果から、TAK-662 投与後の血栓形成リスクは生じ難いと考えられる。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用試験は実施しなかった。

2.6.2.6 考察及び結論

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、TAK-662 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、TAK-662 を 200～500 IU/kg の用量範囲で単回投与した。イヌに TAK-662 500 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 TAK-662 300 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 TAK-662 200 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 TAK-662 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。

2.6.2.7 図表

本文中に記載した。

2.6.2.8 参考文献一覧

[1] Mosnier LO, Zlokovic BV, Griffin JH. The cytoprotective protein C pathway. Blood. 2007;109(8):3161-72.

[2] Dinarvand P, Moser KA. Protein C Deficiency. Arch Pathol Lab Med. 2019;143(10):1281-5.

[3] 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.

[4] Pichler L, Schramm W, Ulrich W, Varadi K, Schwarz HP. Antinociceptive properties of protein C in a model of inflammatory hyperalgesia in rats. Thromb Haemost. 1995;73(2):252-5.

[5] 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.

[6] Comp PC, Esmon CT. Activated protein C inhibits platelet prothrombin-converting activity. Blood. 1979;54(6):1272-81.

[7] Comp PC, Jacocks RM, Ferrell GL, Esmon CT. Activation of protein C in vivo. J Clin Invest. 1982;70(1):127-34.

[8] Marlar RA, Kleiss AJ, Griffin JH. Mechanism of action of human activated protein C, a thrombin-dependent anticoagulant enzyme. Blood. 1982;59(5):1067-72.

[9] Snow TR, Deal MT, Dickey DT, Esmon CT. Protein C activation following coronary artery occlusion in the in situ porcine heart. Circulation. 1991;84(1):293-9.

[10] Wessler S, Reimer SM, Sheps MC. Biologic assay of a thrombosis-inducing activity in human serum. J Appl Physiol. 1959;14:943-6.

目次

2.6.3 薬理試験概要表 2
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 2
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 3
2.6.3.3 副次的薬理試験 4
2.6.3.4 安全性薬理試験 5
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 6

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

Test Article: TAK-662						
Type of Study	Test System	Method of Administration	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Safety Pharmacology						
Cardiovascular, Respiratory, Coagulation	Dog	Intravenous	Yes	[redacted][a]	PR299906	4.2.1.3-1
			No	[redacted][b]	PR309405	4.2.1.3-2
Anaphylactoid potential	Guinea pig	Intra-arterial	Yes	[redacted][a]	PR149905	4.2.1.3-3
			No	[redacted][b]	PR199404	4.2.1.3-4
Thrombogenicity	Rabbit stasis model	Intravenous	Yes	[redacted][a]	PR289906	4.2.1.3-5
			No	[redacted][b]	PR209404	4.2.1.3-6

GLP=Good Laboratory Practice

a [redacted], Austria

b [redacted], Austria. [redacted] was acquired by [redacted] in 19[redacted].

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

試験は実施しなかった。

2.6.3.3 副次的薬理試験

試験は実施しなかった。

2.6.3.4 安全性薬理試験

Test Article: TAK-662								
Organ System(s) Evaluated	Species / Strain	Method of Administration	Dose (IU/kg)	Number and Gender Per Group	Noteworthy Findings	GLP Compliance	Study Number	Location in CTD
Cardiovascular, Respiratory, Coagulation	Dog/Beagle	Intravenous	0[a], 500	2M+2F	No biologically relevant changes of the investigated parameters.	Yes	PR299906	4.2.1.3-1
	Dog/Mongrel	Intravenous	0[b], 500	4 (either sex) for test article, 2 (either sex) for buffer control or saline control	No biologically relevant changes of the investigated parameters.	No	PR309405	4.2.1.3-2
Anaphylactoid potential (bronchospastic activity)	Guinea pig/ Dunkin Hartley	Intra-arterial	0[a], 300	6M	No positive reactions were seen after administration of TAK-662.	Yes	PR149905	4.2.1.3-3
	Guinea pig/ Dunkin Hartley	Intra-arterial	0[c], 300	6 (either sex)	No positive reactions were seen after administration of TAK-662.	No	PR199404	4.2.1.3-4
Thrombogenicity	Rabbit/NZW	Intravenous	0[d], 200	6 (either sex)	No thrombogenicity.	Yes	PR289906	4.2.1.3-5
	Rabbit/strain not documented	Intravenous	200	6 (either sex)	No thrombogenicity.	No	PR209404	4.2.1.3-6

F=female; GLP=Good Laboratory Practices; M=male; NZW=New Zealand White; PC=protein C

a Saline or albumin placebo formulation equivalent to TAK-662 in amounts of human albumin instead of PC in TAK-662, sodium chloride and trisodium citrate dihydrate

b Saline or formulation buffer equivalent to TAK-662 in amounts of sodium chloride and trisodium citrate dihydrate

c Saline

d Albumin placebo formulation equivalent to TAK-662 in amounts of human albumin instead of PC in TAK-662, sodium chloride and trisodium citrate dihydrate

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

試験は実施しなかった。