目次

略号一覧表 2
2.6.4 薬物動態試験の概要文 3
2.6.4.1 まとめ 3
2.6.4.2 分析法 3
2.6.4.3 吸収 3
2.6.4.4 分布 3
2.6.4.5 代謝（動物間の比較） 3
2.6.4.6 排泄 3
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 4
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 4
2.6.4.9 考察及び結論 4
2.6.4.10 図表 4
2.6.4.11 参考文献一覧 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
PC	Protein C	プロテイン C
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
TAK-662	Protein C Concentrate (Human)	プロテイン C 濃縮製剤（ヒト）

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

TAK-662〔プロテインC（PC）濃縮製剤（ヒト）〕の非臨床薬物動態（PK）試験は実施していないが、ヒトPCのPKを非臨床試験で評価する意義はないことを示唆する結果が幾つか得られている。第一に、非臨床動物種でのヒトタンパク質の消失半減期（$t_{1/2}$）は顕著に短いことが知られている。実際、モルモットにおけるヒトPCの$t_{1/2}$は2時間であり[1]、TAK-662の臨床試験で算出された$t_{1/2}$の中央値（IMAG-098試験及び400101試験でそれぞれ10.0時間及び12.1時間）よりも顕著に短い（2.7.2.2.2及び2.7.2.2.3項）。また、ラットのプロテインSはヒト活性化プロテインC（APC）の補酵素として機能できず[2]、ヒト血漿中と比較してラット血漿中ではヒトAPCの活性が低い[3]。さらに、ヒトAPCは血漿中でPCインヒビター及びα_1-アンチトリプシンによる代謝を受けて不活性化されるが、ヒト血漿中と比較してラット血漿中では不活化速度が速い（ラット及びヒト血漿中での$t_{1/2}$はそれぞれ4.4分及び13.8分）[3]。これらの結果を踏まえ、TAK-662の非臨床PK試験を実施する意義はないと考えられた。ヒトでのPKデータの概括は2.5.3項に示す。

2.6.4.2 分析法

該当なし。

2.6.4.3 吸収

PCは内因性ヒトタンパク質であり、TAK-662は静脈内投与される。また、非臨床試験での濃度推移及びトキシコキネティクス試験結果は、臨床使用のための投与スケジュールの設定に際して意義があるとは考えられなかったため、吸収試験は実施しなかった。

2.6.4.4 分布

分布試験は実施しなかった。TAK-662に含まれるPCは内因性ヒトタンパク質であり、主に血漿中に分布すると予想される。

2.6.4.5 代謝（動物間の比較）

代謝試験は実施しなかった。TAK-662に含まれるPCは内因性ヒトタンパク質であり、PCはトロンビンとトロンボモジュリンの複合体によってAPCに変換された後、血漿中でPCインヒビター及びα_1-アンチトリプシンによって代謝されて不活性化されることが知られている[4][5]。

2.6.4.6 排泄

排泄試験は実施しなかった。TAK-662に含まれるPCは内因性ヒトタンパク質であり、ペプチド及びアミノ酸に分解され、体内から消失すると予想される。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

薬物動態学的薬物相互作用試験は実施しなかった。TAK-662 に含まれる PC は内因性ヒトタンパク質であり、シトクロム P450 の阻害薬／誘導薬及びトランスポーターの基質／阻害薬とはならないと予想される。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施しなかった。

2.6.4.9 考察及び結論

TAK-662 の非臨床 PK 試験は実施しなかった。モルモットにおけるヒト PC の $t_{1/2}$ は顕著に短いこと、ヒト血漿中と比較して、ラット血漿中ではヒト APC の活性が低く、ヒト APC 不活化速度が速いことを踏まえると、非臨床 PK 試験を実施する意義はないと考えられた。

2.6.4.10 図表

該当なし。

2.6.4.11 参考文献一覧

[1] Berger Jr. H, Kirstein CG, Orthner CL 1991. Pharmacokinetics of activated protein C in guinea pigs. Blood. 77(10):2174-84.

[2] Yasuda F, Hayashi T, Tanitame K, Nishioka J, Suzuki K. Molecular cloning and functional characterization of rat plasma protein S. J Biochem. 1995;117(2):374-83.

[3] Katsuura Y, Mochizuki T, Tamura M, Hoshide S, Kiyoki M, Nakagaki T, et al. Species specificity of anticoagulant activity of activated human protein C. Involvement of factor V as well as protein S. Thromb Res. 1996;82(2):147-57.

[4] Esmon CT. Protein S and Protein C. Biochemistry, Physiology, and Clinical Manifestation of Deficiencies. Trends Cardiovasc Med. 1992;2:214-9.

[5] 出屋敷喜宏、鈴木宏治. プロテイン C の構造と機能. 化学と生物. 1990;28(11):707-13.

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 2

2.6.5 薬物動態試験概要表

TAK-662 の非臨床薬物動態試験は実施しなかった。