目次

略号一覧表 2
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 分析法の概略 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.1.4 参考文献 5
2.7.1.5 付録 5

表

表 2.7.1.1-1 パーシャルバリデーション試験結果 （希釈再現性、凍結融解安定性、長期保存安定性） 5

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〕
[redacted]	[redacted]
PC	protein C〔プロテイン C〕
PK	pharmacokinetics〔薬物動態〕

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

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凍結乾燥濃縮人プロテインC製剤である。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国際単位含有し、投与直前に注射用水で溶解して使用する。本剤は、重度先天性プロテインC（PC）欠乏症の治療薬として、海外では欧米を含む世界40ヵ国以上（2023年3月時点）で販売されている。

2.7.1.1 背景及び概観

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。

以下では、本剤の臨床試験で用いた血漿中PC活性の分析法について概略を示す。

2.7.1.1.1 分析法の概略

血漿中PC活性の分析法には、合成基質法と凝固時間法の2種類が存在する。合成基質法は、特異性の高さからPC活性測定において推奨される分析法であるが、2b型PC欠乏症（PCタンパクの発現量は正常であるが、PCタンパクの構造・機能の異常により補因子であるプロテインSやリン脂質と結合できず複合体形成不全となり、機能異常を示す非常に稀なタイプのPC欠乏症で、PC欠乏症患者の約0.5%～1.0%にみられる）では診断を見逃すことがある。一方、凝固時間法は、2b型PC欠乏症の診断が可能であるが、特異性は低い[1][2]。

本申請の評価資料である3試験では、いずれも合成基質法を用いた。各試験で用いたPC活性の分析法の概略を以下に示した。なお、各試験の概要は2.7.6及び各試験の治験総括報告書（第5部）に示した。

2.7.1.1.1.1 IMAG-098試験（1999年から2003年に実施）

IMAG-098試験の血漿中PC活性測定には、ノンバリデートの合成基質法を用いた。測定キットは[redacted]（[redacted]）、測定機器は[redacted]（[redacted], Switzerland）を用いた。また、測定は[redacted]社の中央検査機関で実施し、測定検体に蛇毒由来のPC活性化剤（[redacted], Switzerland）を添加し、生成した活性化プロテインC（APC）が合成基質を切断することで生じるp-ニトロアニリンを波長405 nmで比色定量した。IMAG-098試験でのPK評価時のすべての被験者における血漿中PC活性の実測値の最小値は0.02 IU/mL（2%）であったことから、定量下限値は0.02 IU/mL（2%）以下と推測された。

2.7.1.1.1.2 400101 試験（2003 年から 2005 年に実施）

400101 試験の血漿中 PC 活性測定には、ノンバリデートの合成基質法を用いた。測定は本治験の治験責任医師が選定した臨床検査機関で実施し、治験開始前に先立ち、[redacted]（[redacted], Austria）から送付したコントロールサンプルを用いて各検査機関の測定の正確性を確認した。400101 試験での PK 評価時のすべての被験者における血漿中 PC 活性の実測値の最小値は 0.05 IU/mL（5%）であったことから、定量下限値は 0.05 IU/mL（5%）以下と推測された。

2.7.1.1.1.3 TAK-662-1501 試験（2021 年 9 月から実施中）

TAK-662-1501 試験の血漿中 PC 活性測定には、合成基質法を用いた。本治験では、IMAG-098 試験で用いた測定キット（[redacted]）が既に販売中止となり入手不可能であったため、体外診断用医薬品「[redacted]（[redacted]）」を用いて測定した。また、測定は本治験の中央検査機関（[redacted]）にて提供される臨床検査用測定法で実施し、血漿検体中の PC を蛇毒由来の PC 活性化剤（[redacted]）で活性化し、生成した APC が合成基質を切断することで生じる p-ニトロアニリンの波長 405 nm で比色定量した。本測定は血液凝固分析装置[redacted]（[redacted]）による自動測定で実施し、測定キットの添付文書における正確性は、既知活性の管理血漿を測定するときに既知活性の±15%以内、同時再現性は、同一検体を 3 回以上測定するときに測定値の CV 値は 10%以下、直線性は 10～150 活性（%）〔0.1～1.5（IU/mL）〕であった。

なお、[redacted]試薬は北米及び英国における主要な PC 活性の測定キットであり、本邦の他の臨床検査機関においても使用されている。また、IMAG-098 試験で用いた[redacted]と同じ合成基質法であり、かつ性能も類似していることから、本治験と IMAG-098 試験の薬物動態（PK）結果を比較するうえで、現時点で最も適切な測定キットと考えた。

また、本治験では PC 活性測定に関するパーシャルバリデーション試験を追加実施しており、その経緯を以下に示す。パーシャルバリデーション試験報告書については TAK-662-1501 試験総括報告書（5.3.3.2-1）Appendix 16.2.5.1 に添付した。

<u>パーシャルバリデーション試験について</u>

本治験の PK 試験パートでは、5 例中 3 例の計 9 検体で[redacted]が定める定量上限値（150%）を超える血漿中 PC 活性が検出された。そのため、[redacted]の測定標準作業書に含まれない操作であったものの、これら 9 検体については希釈倍率 2 倍で希釈再測定し、PC 活性のデータを取得した。また、このうち 2 例の計 5 検体は、希釈再測定するまでに-20°C で 28 又は 29 日間凍結保存され、凍結融解の操作が 2 回行われた検体であった。

上記の経緯から、PC 活性が[redacted]の測定標準作業書で定めた定量上限値（150%）を超える検体における、凍結保存／希釈測定後の測定値の妥当性を判断するため、ヒト血漿中 PC 活性測定法のパーシャルバリデーション試験を追加で実施し、希釈再現性、凍結融解安定性及び長期保存安定性を確認した。その結果、希釈再現性は希釈倍率 4 倍まで PC 活性を正確

に測定できることが示され、ヒト血漿中における PC は、凍結融解 3 回及び-20°C 保存で 6 週間（42 日間）まで安定であることが確認された（表 2.7.1.1-1）。

以上の結果、上述の再測定検体の測定データはすべて採用可能と判断できたことから、これらのデータを含む PK 解析結果を最終解析結果として採用することとした（PK 評価結果については 2.7.2 又は 2.7.6 参照）。

表 2.7.1.1-1　パーシャルバリデーション試験結果
（希釈再現性、凍結融解安定性、長期保存安定性）

試験項目	結果	
希釈再現性	希釈倍率 2 倍、4 倍 CV：0.8%、1.8% RE：6.5%、4.6%	
凍結融解安定性	凍結融解 1～3 回	
	QL 検体（理論活性値 160%）	CV：0.7%～1.5%
		RR：100.7%、102.4%
	QH 検体（理論活性値 260%）	CV：0.9%～1.4%
		RR：100.3%、101.2%
長期保存安定性	6 週間（42 日間）まで	
	QL 検体（理論活性値 160%）	CV：0.7%～2.9%
		RR：99.5%～102.6%
	QH 検体（理論活性値 260%）	CV：0.6%～2.0%
		RR：99.4%～101.0%

出典：TAK-662-1501 試験総括報告書（5.3.3.2-1）Appendix 16.2.5.1 Partial validation report
CV：変動係数、QH：理論活性値 260%の試料、QL：理論活性値 160%の試料、RE：相対誤差、RR：残存率
CV（%）＝標準偏差／平均値×100
RE（%）＝（換算値の平均値－理論活性値）／理論活性値×100
RR（%）＝保存後の換算値の平均値／基準値*×100　*凍結融解 1 回（n=5 の換算値の平均値）

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当なし

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.1.4 参考文献

[1] Cooper PC, Pavlova A, Moore GW, Hickey KP, Marlar RA. Recommendations for clinical laboratory testing for protein C deficiency, for the subcommittee on plasma coagulation inhibitors of the ISTH. J Thromb Haemost. 2020;18(2):271-7.

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

2.7.1.5 付録

該当なし

目次

略号一覧表 3
2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.2.2.1 国内第 1/2 相試験（TAK-662-1501 試験） 6
2.7.2.2.2 海外第 2/3 相薬物動態試験（IMAG-098 試験） 7
2.7.2.2.3 海外第 2/3 相試験（400101 試験） 10
2.7.2.2.4 海外後ろ向きデータ収集試験（RDC-IMAG-039-041 試験） 12
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.2.3.1 日本人と非日本人の薬物動態の比較 14
2.7.2.3.2 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 23
2.7.2.3.3 公表論文における症例報告 23
2.7.2.4 特別な試験 25
2.7.2.5 参考文献 25

表

表 2.7.2.1-1 本剤の PK 評価に用いた臨床試験一覧 5
表 2.7.2.2-1 PK パラメータの要約統計量（TAK-662-1501 試験）（PK 解析対象集団） 7
表 2.7.2.2-2 被験者背景及び PK パラメータの個別値（TAK-662-1501 試験）（PK 解析対象集団） 7
表 2.7.2.2-3 コンパートメントモデル解析による PK パラメータの要約統計量（IMAG-098 試験）（PK 解析対象集団） 9
表 2.7.2.2-4 ノンコンパートメント解析による PK パラメータの要約統計量（IMAG-098 試験）（PK 解析対象集団） 9
表 2.7.2.2-5 被験者背景及びコンパートメントモデル解析による PK パラメータの個別値 （IMAG-098 試験）（PK 解析対象集団） 9
表 2.7.2.2-6 コンパートメントモデル解析及びノンコンパートメント解析による $t_{1/2}$ 並びにノンコンパートメント解析による PK パラメータの個別値（IMAG-098 試験）（PK 解析対象集団） 10
表 2.7.2.2-7 PK パラメータの要約統計量（400101 試験）（PK 解析対象集団） 11
表 2.7.2.2-8 被験者背景及び PK パラメータの個別値（400101 試験）（PK 解析対象集団） 11
表 2.7.2.2-9 PK パラメータの要約統計量（RDC-IMAG-039-041 試験）（PK 解析対象集団） 13
表 2.7.2.2-10 被験者背景及び PK パラメータの個別値（RDC-IMAG-039-041 試験）（PK 解析対象集団） 13

表 2.7.2.3-1　PK 解析対象集団の被験者背景 14
表 2.7.2.3-2　日本人及び非日本人間の PK パラメータの比較（TAK-662-1501 試験、IMAG-098 試験及び 400101 試験） 18
表 2.7.2.3-3　日本人及び非日本人の成人被験者の被験者背景 21
表 2.7.2.3-4　国内外の先天性 PC 欠乏症患者における PC 活性値の個体間差に関する文献報告 22

図

図 2.7.2.3-1　本剤 80 IU/kg を 15 分かけて単回 IV 投与したときの血漿中濃度の推移（日本人患者、TAK-662-1501 試験） 15
図 2.7.2.3-2　本剤 80 IU/kg を 15 分かけて単回 IV 投与したときの血漿中濃度の推移（非日本人患者、IMAG-098 試験） 16
図 2.7.2.3-3　本剤 80 IU/kg を 15 分かけて単回 IV 投与したときの血漿中濃度の推移（非日本人患者、400101 試験） 17

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〕
AUC	area under the concentration-time curve〔血漿中濃度－時間曲線下面積〕
$AUC_{0\text{-}48}$	area under the concentration-time curve from time 0 to 48 hour〔投与後 0 時間から 48 時間までの血漿中濃度－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〕
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from time 0 to time of last quantifiable concentration〔投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線〕
AUCT	area under the curve, truncated
AUMC	area under the first moment concentration-time curve〔一次モーメント－時間曲線下面積〕
$AUMC_{inf}$	area under the first moment concentration-time curve from time 0 to infinity〔投与後 0 時間から無限大時間までの一次モーメント－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〕
CSR	clinical study report〔治験総括報告書〕
FFP	fresh frozen plasma〔新鮮凍結血漿〕
λ_z	terminal disposition phase rate constant〔終末相における消失速度定数〕
ICTH	intracranial thrombosis and hemorrhage〔頭蓋内塞栓症及び出血〕
IR	incremental recovery〔上昇回収率〕
IU	international units〔国際単位〕
IV	intravenous(ly)〔静脈内〕
IVR	in-vivo recovery〔in vivo 回収率〕
MRT	mean residence time〔平均滞留時間〕
PC	protein C〔プロテイン C〕
PF	purpura fulminans〔電撃性紫斑病〕
PK	pharmacokinetic〔薬物動態〕
PV	plasma volume（血漿量）
$t_{1/2}$	half-life〔消失半減期〕
SC	subcutaneous(ly)〔皮下〕
$t_{1/2,z}$	terminal disposition phase half-life〔終末相における消失半減期〕
$t_{1/2\ comp}$	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_d	volume of distribution〔分布容積〕
V_{dss} 又は V_{ss}	volume of distribution at steady state〔定常状態における分布容積〕

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

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。

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ことが知られており、セリンプロテアーゼインヒビターの特定のループが標的プロテアーゼによって切断されると、その高次構造が変化し、2つの分子が不可逆的な共有結合複合体を形成するため失活する。この制御機構のため、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]。

TAK-662（以下、本剤）は、ヒト血漿を分画して高純度に精製し、ウイルスの除去及び不活化処理を施した静脈内（IV）投与用の凍結乾燥濃縮人プロテインC製剤である。本剤に含まれるPCは不活性型酵素前駆体であり、内因性PCと同様に体内でAPCに変換されることで抗凝固作用を示す。

本モジュールでは、本剤の薬物動態（PK）について、国内第1/2相試験（TAK-662-1501試験）、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）の成績を評価資料として評価した。また、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た。なお、本剤の免疫原性の評価については2.7.4に示した。

本剤のPK評価に用いた臨床試験一覧を表2.7.2.1-1に示した。

表 2.7.2.1-1　本剤の PK 評価に用いた臨床試験一覧

国内／海外、 開発相、 試験番号（資料区分） 〔添付資料番号〕	PK 評価に用いた 治験デザイン、対象	主な PK 評価項目	PK 評価に用いた 用法・用量	PK 評価例数 年齢範囲	治験実施期間、 治験実施施設数
国内 第 1/2 相 TAK-662-1501 （評価） 〔5.3.3.2-1〕	前向き、多施設共同、非無作為化、非対照、非盲検 無症状のホモ又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症の日本人患者（体重 8 kg 以上）	PK パラメータ（$t_{1/2}$、IVR、IR、CL、V_{ss}、AUC、C_{max}、t_{max} 等）	80 IU/kg を 15 分かけて単回 IV 投与（投与速度は、体重 10 kg 未満の場合は最大 0.2 mL/kg/min、体重 10 kg 以上の場合は最大 2 mL/min とした）	5 例 [redacted]～2[redacted] 歳	2021 年 9 月～ 2022 年 3 月 (a) 日本国内の 4 施設
海外 第 2/3 相 IMAG-098 （評価） 〔5.3.3.2-2〕	前向き、多施設共同、非無作為化、非対照、非盲検 無症状のホモ又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症患者（体重 8 kg 以上）	PK パラメータ（$t_{1/2}$、IVR、IR、CL、V_{dss}、AUC、C_{max}、t_{max} 等）	80 IU/kg を 15 分かけて単回 IV 投与	13 例 [redacted]～3[redacted] 歳	1999 年 4 月～ 2003 年 10 月 ドイツ、英国、スペイン及び米国の計 12 施設
海外 第 2/3 相 400101 （評価） 〔5.3.5.2-1〕	前向き、多施設共同、非無作為化、非盲検 無症状の重度先天性 PC 欠乏症患者 (b)	PK パラメータ（AUC、C_{max}、IR、$t_{1/2}$、CL、V_{ss}、MRT 等）	80 IU/kg を 15 分かけて単回 IV 投与	6 例 [redacted]～1[redacted] 歳	2003 年 8 月～ 2005 年 3 月 米国の 13 施設
海外 NA RDC-IMAG-039-041 （参考） 〔5.3.5.3-1〕	多施設共同、後ろ向き研究 本剤を投与された、先天性及び後天性 PC 欠乏症患者	PK パラメータ（$t_{1/2}$、IVR、IR、T_{max}、CL、MRT、V_d）	40 IU/kg を 15～20 分かけて単回 IV 投与	7 例 [redacted]～3[redacted] 歳	1989 年 10 月～ 1999 年 7 月 フランス、カナダ、ドイツ、ハンガリー、イタリア、スペイン、スイス、トルコ、英国及び米国の 57 施設

(a)　PK 試験パートの実施期間

(b)　生後 6 ヵ月以下の場合は、PC 活性が 20%未満であることが文書で確認され、かつ治験薬初回投与前に遺伝子診断ができない場合は PC 欠乏症の家族歴がある者を組み入れることとした。また、生後 6 ヵ月超の場合は、遺伝子診断でホモ又は複合ヘテロ接合体であることが確認された者、又は PC 欠乏症の家族歴があり、無症状かつ経口抗凝固薬の投与を受けていない状態での PC 活性が 20%未満であることが確認された者を組み入れることとした。PK 評価は、組み入れた被験者のうち、無症状の被験者を対象に実施した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

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

：添付資料番号 5.3.3.2-1（評価）

2.7.2.2.1.1 試験デザイン

TAK-662-1501 試験は、ホモ接合体又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症の日本人患者を対象に本剤の PK、安全性及び忍容性を評価する国内第 1/2 相、多施設共同、非無作為化、非対照、非盲検試験である。

本治験は、単回投与の PK 試験パート及びそれに続く継続試験パートで構成され、被験者が PK 試験パートの組入れ前に PC 含有製品による補充療法を受けていた場合は、その最終投与を本剤投与の 36 時間前までに実施することとした。また、経口抗凝固薬の投与は試験期間中も実施可とした。本剤の PK 評価は主に PK 試験パートの成績に基づき行ったことから、PK 試験パートのデザインを以下に要約した。

PK 試験パートは、2 週間のスクリーニング期間（Day -14～Day -1）、3 日間の投与期間（Day 1～Day 3）、及び 4 日間の追跡調査期間（Day 4～Day 7）で構成され、適格性が確認された無症状の先天性 PC 欠乏症患者を Day -1 から Day 3 まで治験実施医療機関に入院させた。Day 1 に本剤 80 IU/kg を 15 分かけて単回 IV 投与し、PK 評価用血液検体を投与直前、並びに投与 0.5、1、2、4、8、12、24 及び 36 時間後に採取した。ただし、小児における実施可能性を考慮し、採取時点は年齢に応じて変更可とした。PK 及び安全性の解析は、すべての被験者が Day 7 の来院を完了した後に実施した。本治験の血漿中 PC 活性の測定法の概要は 2.7.1.1.1.3 に示した。

2.7.2.2.1.2 薬物動態成績

PK 解析では、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、最高血漿中濃度（C_{max}）、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（AUC_{inf}）、投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線（AUC_{last}）、終末相における消失速度定数（λ_z）に基づく消失半減期（$t_{1/2,z} = \ln 2/\lambda_z$）、平均滞留時間（MRT）に基づく消失半減期（$t_{1/2,non\text{-}comp} = \ln 2 \times MRT$）、投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－一次モーメント時間曲線下面積（$AUMC_{inf}$）、MRT、全身クリアランス（CL）、定常状態における分布容積（V_{ss}）、上昇回収率（IR）、in vivo 回収率（IVR）及び投与前における血漿量（PV）を評価した。その他、PK パラメータの算出方法の詳細は臨床薬理解析計画書〔TAK-662-1501 治験総括報告書（CSR）（5.3.3.2-1）Appendix 16.1.9.2〕に示した。

本治験に組み入れられた 5 例全例を PK 解析対象集団とした。内訳は、男性[redacted]例、女性[redacted]例、年齢[redacted]～2[redacted]歳、体重 2[redacted].2～6[redacted].4 kg、PC 遺伝子変異はホモ接合体 1 例、複合ヘテロ接合体 4 例であった。PK パラメータの要約統計量を表 2.7.2.2-1 に、被験者背景及び PK パラメータの個別値を表 2.7.2.2-2 に示した。なお、血漿中濃度の推移は 2.7.2.3.1 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）時間であった。

個別値では、2 例（被験者番号[redacted]及び[redacted]）の C_{max} 及び AUC が他の 3 例に比べ高かった。また、関連して IR 及び IVR も高かった。当該 2 例で C_{max} 及び AUC が高かった理由については 2.7.2.3.1.1 にて考察した。

表 2.7.2.2-1　PK パラメータの要約統計量（TAK-662-1501 試験）（PK 解析対象集団）

パラメータ	例数	平均値	幾何平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
t_{max} (h)	5	NA	NA	NA	0.53	0.43	0.60
C_{max} (IU/mL)	5	1.746	1.679	0.557	1.45	1.21	2.52
AUC_{inf} (IU·h/mL)	5	23.60	21.88	9.702	21.9	11.7	34.2
AUC_{last} (IU·h/mL)	5	20.75	19.24	8.582	18.7	10.4	29.7
$t_{1/2,z}$ (h)	5	11.20	11.02	2.083	11.6	7.68	13.0
$t_{1/2,non\text{-}comp}$ (h)	5	10.55	10.38	1.959	10.7	7.35	12.4
MRT (h)	5	15.21	14.98	2.826	15.5	10.6	17.8
CL (mL/kg/h)	5	4.199	3.868	1.955	3.88	2.47	7.24
V_{ss} (mL/kg)	5	60.35	57.93	18.24	69.2	38.9	76.8
IR (IU/mL per dose (IU/kg))	5	0.02063	NA	0.006588	0.0171	0.0143	0.0298
IVR (%)	5	95.71	NA	31.22	87.4	62.2	147
PV (mL)	5	1525	NA	741.2	1050	892	2460

出典：TAK-662-1501 CSR（5.3.3.2-1）Table 15.4.2.1
NA：算出せず

表 2.7.2.2-2　被験者背景及び PK パラメータの個別値（TAK-662-1501 試験）
（PK 解析対象集団）

被験者番号	被験者背景				PK パラメータ			
	年齢(a)（歳）	性別	体重（kg）	PC 遺伝子変異	t_{max} (h)	C_{max} (IU/mL)	AUC_{inf} (IU·h/mL)	AUC_{last} (IU·h/mL)
[redacted]	[redacted]	[redacted]性	2[redacted].2	複合ヘテロ	0.57	1.45	21.9	18.7
	2[redacted]	[redacted]性	6[redacted].4	複合ヘテロ	0.43	2.14	34.2	29.7
	1[redacted]	[redacted]性	2[redacted].4	複合ヘテロ	0.45	1.41	17.6	15.6
	1[redacted]	[redacted]性	2[redacted].5	複合ヘテロ	0.60	1.21	11.7	10.4
	2[redacted]	[redacted]性	4[redacted].5	ホモ	0.53	2.52	32.7	29.4

出典：TAK-662-1501 CSR（5.3.3.2-1）Listing 16.2.5.3.2.1、Listing 16.2.4.1 及び Listing 16.2.4.2
(a)　同意取得時の年齢

表 2.7.2.2-2　被験者背景及び PK パラメータの個別値（TAK-662-1501 試験）
（PK 解析対象集団）（続き）

被験者番号	PK パラメータ							
	$t_{1/2,z}$ (h)	$t_{1/2,nom\text{-}comp}$ (h)	MRT (h)	CL (mL/kg/h)	V_{ss} (mL/kg)	IR (IU/mL per dose(IU/kg))	IVR (%)	PV (mL)
[redacted]	13.0	12.4	17.8	3.88	69.2	0.0171	87.4	1030
	12.5	11.9	17.2	2.47	42.4	0.0253	96.7	2460
	11.6	10.7	15.5	4.82	74.5	0.0167	85.5	1050
	7.68	7.35	10.6	7.24	76.8	0.0143	62.2	892
	11.3	10.4	15.0	2.59	38.9	0.0298	147	2190

出典：TAK-662-1501 CSR（5.3.3.2-1）Listing 16.2.5.3.2.1、Listing 16.2.4.1 及び Listing 16.2.4.2

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

：添付資料番号 5.3.3.2-2（評価）

2.7.2.2.2.1 試験デザイン

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

本治験は、主に単回投与の PK 評価期間及びそれに続く 3 ヵ月間の追跡期間から構成され、被験者が組入れ前に PC 濃縮製剤による補充療法を受けていた場合は、その最終投与を本剤

投与の 30～36 時間前に実施した。また、経口抗凝固薬は組入れ前と同じ治療レジメンで継続可とした。本剤の PK 評価は PK 評価期間の成績に基づき行ったことから、PK 評価期間のデザインを以下に要約した。

PK 評価期間では、適格性が確認された無症状[1]の先天性 PC 欠乏症患者に対し、本剤 80 IU/kg を 15 分以上かけて単回 IV 投与し、PK 評価用血液検体を本剤の投与直前、並びに投与 0.5、1、2、4、8、12、24 及び 36 時間後に採取した。ただし、組入れ前に PC 濃縮製剤による補充療法を連日受けていた被験者では投与 36 時間後の検体採取は省略した。本治験の血漿中 PC 活性の測定法の概要は 2.7.1.1.1.1 に示した。

なお、2 コンパートメントモデルに基づくシミュレーションの結果、PC の消失速度定数の下限は 0.07～0.09/h、回収率は 60%と推定された。この結果を踏まえ、本剤の投与量として、ピーク値の PC 活性が約 100%となり、かつ投与 36 時間後にも測定可能な PC 活性（2.4%～5.0%）が得られると考えられた 80 IU/kg を選択した。

2.7.2.2.2.2 薬物動態成績

PK パラメータのうち主要な評価項目は $t_{1/2}$ 及び IVR であり、その他、MRT、CL、定常状態における分布容積（V_{dss}）、IR、AUC、C_{max} 及び t_{max} 等について評価した。主要な解析として、PK パラメータをノンコンパートメント解析により算出した。$t_{1/2}$ については、ノンコンパートメント解析による $t_{1/2}$（$t_{1/2\ non\text{-}comp} = \ln 2 \times MRT$）に加え、コンパートメントモデル解析による $t_{1/2}$〔$t_{1/2\ comp}$：最小二乗偏差ではなく対数スケールでの最小絶対偏差を使用し、[2] の終末相における回帰勾配から算出〕も算出した。なお、当初は経口抗凝固薬の併用有無によって PK データを層別する計画であったが、13 例中 11 例が経口抗凝固薬の投与を受けていたことから、経口抗凝固薬の併用有無による層別解析は実施しなかった。その他、PK パラメータの算出方法の詳細は IMAG-098 CSR（5.3.3.2-2）Section 9.7 又は Appendix 16.1.9 に示した。

本治験に組み入れられた 13 例全例を PK 解析対象集団とした。内訳は、男性 6 例、女性 7 例、年齢 [redacted]～3[redacted] 歳、体重 [redacted].8～9[redacted] kg、PC 遺伝子変異はホモ接合体 9 例、複合ヘテロ接合体 4 例であった。人種は 2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）がアジア人であり、他の 11 例は白人であった。本剤投与後の観察期間は、36 時間が 10 例、31 時間が 1 例（被験者番号 [redacted]）、24 時間が 2 例[2]（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）であった。コンパートメントモデル解析及びノンコンパートメント解析による PK パラメータの要約統計量をそれぞれ表 2.7.2.2-3 及び表 2.7.2.2-4 に、個別値（被験者背景含む）をそれぞれ表 2.7.2.2-5 及び表 2.7.2.2-6 に示した。なお、血漿中濃度の推移は 2.7.2.3.1 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）時間であり、$t_{1/2}$ はいずれの解析方法でも概ね一致していた。$t_{1/2}$ の中央値は、12 歳以上の被験者（7 例）に比べ、1 歳以上 12 歳未満の被験者（6 例）で短かった。年齢と $t_{1/2}$ のスピアマンの順位相関係数（95% CI）は 0.77（0.46～1.00）であったことから、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。

1 無症状は、治験への組入れ前 2 週以内に血栓性事象を発現しておらず、かつ PC 濃縮製剤による補充療法を受けていた被験者については組入れ前の最後の投与以降に血栓性事象を発現していないことと定義した。
2 いずれの被験者も治験組入れ時に PC 濃縮製剤の投与を受けており、治験の PK 評価のため PC 濃縮製剤の投与レジメンを一時的に変更していたため、治験実施計画書の規定に従い、本剤の投与 36 時間後の採血が行われなかった。

表 2.7.2.2-3　コンパートメントモデル解析による PK パラメータの要約統計量
（IMAG-098 試験）（PK 解析対象集団）

パラメータ	中央値	95% CI	最小値	最大値
C_{max} (IU/mL)	1.1	1.0 - 1.3	0.4	1.4
t_{max} (h)	0.5	0.5 -1.0	0.5	1.2
IR (IU/mL per dose (IU/kg))	0.0138	0.0125 - 0.0161	0.0050	0.0173
IVR (%) (a)	66.8	58.7 - 79.1	25.9	83.2
$t_{1/2\ comp}$ (h)	9.9	6.1 - 13.0	4.4	15.8

出典：IMAG-098 CSR（5.3.3.2-2）Table 11.4.1.2a

(a)　1 例（被験者番号 [redacted]）は投与 0.5 時間後のデータが欠測であったため、投与 1 時間後のデータに基づき算出した値（43.2%）を用いて解析した。

表 2.7.2.2-4　ノンコンパートメント解析による PK パラメータの要約統計量
（IMAG-098 試験）（PK 解析対象集団）

パラメータ	中央値	95% CI	最小値	最大値
MRT (h)	14.4	9.3 - 18.4	7.1	21.3
CL (mL/kg/h)	6.2	4.2 - 14.7	3.3	23.2
V_{dss} (mL/kg)	74	68 - 121	63	165
$t_{1/2\ non\text{-}comp}$ (h)	10.0	6.5 - 12.8	4.9	14.7
AUC (IU·h/mL)	12.9	9.9 - 22.1	3.4	24.3
AUCT (IU·h/mL)	11.8	9.2 - 18.9	3.4	19.7
AUMC (IU·h²/mL)	186	92 - 408	25	517

出典：IMAG-098 CSR（5.3.3.2-2）Table 11.4.1.2b

表 2.7.2.2-5　被験者背景及びコンパートメントモデル解析による PK パラメータの個別値
（IMAG-098 試験）（PK 解析対象集団）

被験者番号	被験者背景				コンパートメントモデル解析による PK パラメータ					
	年齢(a) 性別	体重 (kg)	PC 遺伝子 変異	投与量 (IU/kg)	C_{max} (IU/mL)	t_{max} (h)	IR (IU/mL per dose(IU/kg))	IVR (%)	PV (mL)	Hct (%)
[redacted]	1[redacted]/F	2[redacted].5	ホモ	65.0	0.88	0.5	0.0135	70.0	1480	35.1
	[redacted]/F	2[redacted].5	ホモ	80.0	1.10	0.6	0.0138	72.6	1082	34.0
	3[redacted]/M	9[redacted].0	ホモ	77.8	1.26	0.5	0.0156	75.6	4370	39.3
	2[redacted]/F	7[redacted].0	ホモ	79.7	1.27	1.0	0.0159	79.1	3478	37.9
	1[redacted]/M	5[redacted].0	ホモ	80.0	1.03	0.5	0.0129	58.7	2417	43.0
	1[redacted]/M	4[redacted].7	ホモ	79.6	0.95	0.5	0.0119	48.7	1865	49.0
	[redacted]/F	2[redacted].3	ホモ	76.2	1.18	0.7	0.0155	79.0	1393	36.2
	[redacted]/F	1[redacted].8	ホモ	80.0	1.00	0.5	0.0125	66.8	1002	33.2
	[redacted]/F	[redacted].6	ホモ	80.1	0.40	0.5	0.0050	25.9	497	35.3
	1[redacted]/M	6[redacted].9	複合ヘテロ	80.0	1.25	0.5	0.0156	64.2	2720	48.4
	[redacted]/M	[redacted].8	複合ヘテロ	80.0	0.66	1.2	0.0083	43.2 (b)	460	34.6
	1[redacted]/F	6[redacted].3	複合ヘテロ	81.8	1.42	0.5	0.0173	83.2	3140	39.9
	2[redacted]/M	6[redacted].5	複合ヘテロ	82.8	1.33	0.5	0.0161	60.1	2415	53.2

出典：IMAG-098 CSR（5.3.3.2-2）Table 11.4.1.2c、Table 16.2.4.1 及び Table 16.2.4.2

M：男性、F：女性、Hct：ヘマトクリット

(a)　治験薬初回投与時の年齢（生年月日及び治験薬初回投与日から算出）

(b)　投与 0.5 時間後のデータが欠測であったため、投与 1 時間後のデータに基づき算出した

表 2.7.2.2-6　コンパートメントモデル解析及びノンコンパートメント解析による $t_{1/2}$ 並びにノンコンパートメント解析による PK パラメータの個別値（IMAG-098 試験）
（PK 解析対象集団）

被験者番号	$t_{1/2\ comp}$ (h)	$t_{1/2\ non\text{-}comp}$ (h)	ノンコンパートメント解析による PK パラメータ					
			MRT (h)	CL (mL/kg/h)	V_{dss} (mL/kg)	AUC (IU·h/mL)	AUCT (IU·h/mL)	AUMC (IU·h²/mL)
[redacted]	5.4	6.5	9.3	7.9	74.0	8.2	8.2	73
	11.3	10.0	14.4	6.2	89.3	12.9	11.7	121
	13.0	12.8	18.4	3.7	67.4	22.1	18.9	230
	15.8	14.7	21.3	3.3	69.8	24.3	19.7	249
	11.2	10.9	15.7	5.0	79.2	15.9	14.2	165
	9.9	10.0	14.5	6.2	90.0	12.8	11.8	132
	8.7	8.4	12.1	5.2	62.9	14.7	13.9	141
	6.1	6.4	9.3	8.0	74.7	9.9	9.2	67
	4.4	4.9	7.1	23.2	165.5	3.4	3.4	23
	11.6	11.6	16.7	4.2	69.9	19.1	16.8	195
	5.0	5.7	8.3	14.7	121.4	5.4	5.3	41
	11.3	10.9	15.8	4.2	65.8	19.6	17.4	197
	6.7	6.8	9.7	7.0	68.3	11.8	10.8	81

出典：IMAG-098 CSR（5.3.3.2-2）Table 11.4.1.2d

2.7.2.2.3 海外第 2/3 相試験（400101 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

2.7.2.2.3.1 試験デザイン

400101 試験は、重度先天性 PC 欠乏症患者を対象に、急性血栓症エピソードに対する治療、並びに短期及び長期補充療法における本剤の有効性及び安全性を検討する、海外第 2/3 相、多施設共同、非無作為化、非盲検試験である。

本治験は主に Part 1（急性血栓症エピソードに対する治療）、Part 2（短期補充療法）及び Part 3（長期補充療法）から構成された。本治験では、全 Part 共通の適格性基準を満たした重度の先天性 PC 欠乏症患者のうち、更に各 Part の追加適格性基準を満たした者をその Part に組み入れた。各 Part では固有の手順に従って本剤の投与及び評価等を実施したが、加えて、本治験の参加期間中に無症状（2 週以内に血栓性エピソードを発現していない）かつ 72 時間以内に本剤又は新鮮凍結血漿（FFP）の投与を必要としない状態に至った被験者については、PK 評価も実施した。

PK 評価では、本剤 80 IU/kg を 15 分かけて単回 IV 投与し、PK 評価用血液検体の採取を、6 歳以上かつ体重 25 kg 以上の被験者では投与前、並びに投与 0.25、0.5、1、3、6、9、24、28、32 及び 48 時間後に、6 歳未満又は 25 kg 未満の被験者では投与前、並びに投与 1、9、24 及び 48 時間後に行った。なお、投与 48 時間後の検体採取までは本剤の追加投与を不可とし、被験者が急性エピソードを発現して本剤の追加投与を必要とした場合は、PK 評価を中止することとした。本治験の血漿中 PC 活性の測定法の概要は 2.7.1.1.1.2 に示した。

2.7.2.2.3.2 薬物動態成績

PK 解析では、$AUC_{0\text{-}48}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、C_{max}、IR、$t_{1/2}$、CL、MRT 及び V_{ss} を評価した。PK パラメータの算出方法の詳細は 400101 CSR（5.3.5.2-1）Section 9.7 又は Appendix 16.1.9 に示した。

本治験に組み入れられた被験者 18 例（治験薬投与例は 15 例）のうち、6 例を PK 解析対象集団とした。内訳は、男性 2 例、女性 4 例、年齢 [redacted]～1[redacted] 歳、体重 1[redacted]～4[redacted].9 kg、PC 遺伝子変異はホモ接合体 2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）、複合ヘテロ接合体 3 例（被験者番号 [redacted]、[redacted] 及び [redacted]）、不明 1 例（被験者番号 [redacted]）であった。また、人種は白人 3 例（被験者番号 [redacted]、[redacted] 及び [redacted]）及びアジア人 3 例（被験者番号 [redacted]、[redacted] 及び [redacted]）であった。PK パラメータの要約統計量を表 2.7.2.2-7 に、被験者背景及び PK パラメータの個別値を表 2.7.2.2-8 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。6 例の中でも年齢が高かった 1[redacted] 歳及び 1[redacted] 歳の被験者（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）ではそれぞれ 15.1 時間及び 14.1 時間と比較的 $t_{1/2}$ が長く、6 例の中で最も年齢が低かった [redacted] 歳の被験者では 7.8 時間と $t_{1/2}$ が最も短かった。この $t_{1/2}$ の傾向は、MRT の傾向とも一致していた。

表 2.7.2.2-7　PK パラメータの要約統計量（400101 試験）（PK 解析対象集団）

パラメータ	平均値	中央値	最小値	最大値
$AUC_{0\text{-}48}$ (IU·h/dL)	1544	1513	1363	1734
$AUC_{0\text{-}inf}$ (IU·h/dL)	1635	1543	1447	1896
C_{max} (IU/dL)	117	118	103	128
IR (IU/dL per dose (IU/kg))	1.5	1.5	1.3	1.6
$t_{1/2}$ (h)	11.6	12.1	7.8	15.1
CL (dL/kg/h)	0.049	0.052	0.042	0.054
MRT (h)	14.2	14.24	11	17.3
V_{ss} (dL/kg)	0.69	0.73	0.57	0.76

出典：400101 CSR（5.3.5.2-1）Table 14.2.4-2

表 2.7.2.2-8　被験者背景及び PK パラメータの個別値（400101 試験）（PK 解析対象集団）

被験者番号	被験者背景		PK パラメータ							
	年齢(a) 性別	体重 (kg)	$AUC_{0\text{-}48}$ (IU·h/dL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (IU·h/dL)	C_{max} (IU/dL)	IR (IU/dL per dose(IU/kg))	$t_{1/2}$ (h)	CL (dL/kg/h)	MRT (h)	V_{ss} (dL/kg)
[redacted]	1[redacted]/F	4[redacted].2	1726	1879	128	1.6	15.1	0.043	17.12	0.73
	1[redacted]/M	4[redacted].9	1734	1896	123	1.5	14.1	0.042	17.30	0.73
	[redacted]/F	1[redacted].6	1535	1572	120	1.5	8.7	0.051	11.27	0.57
	[redacted]/F	1[redacted]	1491	1514	113	1.4	7.8	0.053	11.00	0.58
	[redacted]/M	1[redacted].3	1363	1447	103	1.3	11.7	0.054	14.14	0.76
	[redacted]/F	1[redacted].7	1416	1505	116	1.4	12.4	0.053	14.34	0.76

出典：400101 CSR（5.3.5.2-1）Table 14.2.4-1 及び Table 16.2.4-1
M：男性、F：女性
(a)　治験薬初回投与時の年齢

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

：添付資料番号 5.3.5.3-1（参考）

2.7.2.2.4.1 試験デザイン

RDC-IMAG-039-041 試験は、IMAG-039 試験[3]、IMAG-041 試験[4]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 欠乏症患者を対象に有効性及び安全性データを収集する、多施設共同、後ろ向き研究である。

PK 評価では、IMAG-039 試験、IMAG-041 試験又はコンパッショネートユース下での初回臨床用量として本剤 40 IU/kg を 15～20 分かけて単回 IV 投与し、PK 評価用血液検体を本剤の投与前、並びに投与 0.25、0.5、1、4、8 及び 12 時間後に採取した。血漿中 PC 活性は、市販のキット（合成基質法又は凝固時間法）を用いて各治験実施医療機関で測定した。

PK 解析は、投与前及び投与後 4 時点以上で血液検体が採取された被験者を対象に実施した。

2.7.2.2.4.2 薬物動態成績

PK 解析では、コンパートメントモデル解析及びノンコンパートメント解析を併用し、$t_{1/2}$、IVR、IR、t_{max}、CL、MRT 及び分布容積（V_d）を評価した。$t_{1/2}$ はコンパートメントモデル解析及びノンコンパートメント解析（$t_{1/2} = \ln 2 \times MRT$ の計算式）により算出した。CL、MRT 及び V_d はノンコンパートメント解析で算出した AUC を用いて算出した。その他、PK パラメータの算出方法の詳細は RDC-IMAG-039-041 CSR（5.3.5.3-1）Section IV.9.5.4.2 に示した。

後ろ向きにデータ収集した 79 例（先天性 PC 欠乏症患者 22 例、後天性 PC 欠乏症患者 57 例）のうち、先天性 PC 欠乏症 7 例を PK 解析対象集団とした。内訳は、男性 4 例、女性 3 例、年齢範囲は [redacted]～3[redacted] 歳であり、7 例中 3 例（被験者番号 [redacted]、[redacted] 及び [redacted]）が 1 歳未満であった。体重は [redacted].5～7[redacted] kg であった。PC 遺伝子変異は 1 例（被験者番号 [redacted]）が複合ヘテロ接合体であり、他の 6 例はホモ接合体であった。PK 評価時で 7 例中 2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）は無症状であり、他の 5 例は急性エピソードを発症していた。IMAG-039 試験及びコンパッショネートユース下における被験者は、それぞれ 3 例（被験者番号 [redacted]、[redacted] 及び [redacted]）及び 4 例（被験者番号 [redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）であった。一方で、IMAG-041 試験における被験者は評価に含まれなかった。PK パラメータの要約統計量を表 2.7.2.2-9 に、被験者背景及び PK パラメータの個別値を表 2.7.2.2-10 に示した。なお、血漿中濃度の推移は RDC-IMAG-039-041 CSR（5.3.5.3-1）Appendix 16.2.5.2 に示した。

急性エピソード下であった 5 例のうち、生後数日で電撃性紫斑病（PF）及び播種性血管内凝固症候群（DIC）が発現した 2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）の $t_{1/2\ comp}$ はそれぞれ 1.5 及び 1.1 時間であった。急性エピソード下であった他の 3 例（被験者番号 [redacted]、[redacted] 及び [redacted]）の $t_{1/2\ comp}$ は 5.6[5]～8.6 時間であった。無症状であった 2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）の $t_{1/2\ comp}$ はそれぞれ 5.4[6]及び 9.7 時間であった。

---

3 先天性 PC 欠乏症（PF/CISN の有無を問わない）の治療における TAK-662 の有効性及び安全性を検討した非盲検単群試験
4 経口抗凝固療法の初期に CISN がみられた先天性又は後天性 PC 欠乏症の治療における TAK-662 の有効性及び安全性を検討した非盲検単群試験
5 被験者番号 [redacted] における 3 回の PK 評価の平均値
6 被験者番号 [redacted] における 6 回の PK 評価の平均値

表 2.7.2.2-9　PK パラメータの要約統計量（RDC-IMAG-039-041 試験）（PK 解析対象集団）

パラメータ	例数	中央値	最小値	最大値	中央値の 95% CI
$t_{1/2\ comp}$ (h)	7	5.6	1.1-	9.7	[1.1, 9.7]
$t_{1/2\ non\text{-}comp}$ (h)	7	6.0	1.4	10.5	[1.4, 10.5]
t_{max} (h)	7	0.3	0.2	2.0	[0.2, 2.0]
CL (mL/h/kg)	7	11.5	3.4	142.6	[3.4, 142.6]
MRT (h)	7	8.7	2.0	15.1	[2.0, 15.1]
V_d (mL/kg)	7	94	44	828	[44, 828]
IR ((IU/dL)/(IU/kg))	7	1.1	0.2	2.3	[0.2, 2.3]
IVR (%)	6 (a)	41.4	11.4	87.1	[11.4, 87.1]

出典：RDC-IMAG-039-041 CSR（5.3.5.3-1）Table 11.4.4b
(a)　ヘマトクリット値が得られなかった 1 例（被験者番号 [redacted]）は解析に含めなかった。

表 2.7.2.2-10　被験者背景及び PK パラメータの個別値（RDC-IMAG-039-041 試験）（PK 解析対象集団）

被験者番号	年齢(a) 性別 体重	測定法	t_{max} (h)	$t_{1/2\ comp}$ (h)	$t_{1/2\ non\text{-}comp}$ (h)	CL (mL/h/kg)	MRT (h)	V_d (mL/kg)	IR ((IU/dL)/(IU/kg))	IVR (%)
[redacted]	[redacted]/F/[redacted].5	凝固時間法	0.3	1.5	1.4	142.6	2.0	285.1	0.3	15.6
	[redacted]/M/[redacted].2	凝固時間法	0.3	1.1	1.5	64.5	2.1	135.4	0.6	24.3
	[redacted]/M/[redacted].5	凝固時間法	0.3	3.9	4.0	70.3	5.8	406.6	0.2	14.8
		凝固時間法	0.3	6.1	4.0	269.2	5.7	1543.5	0.1	6.4
		凝固時間法	0.3	6.8	4.3	85.9	6.2	533.7	0.2	12.9
	2[redacted]/M/7[redacted]	凝固時間法	0.5	8.6	9.0	3.4	13.1	44.0	2.3	ND
	1[redacted]/F/5[redacted].2	合成基質法	0.3	7.0	7.1	4.3	10.3	44.0	1.8	87.1
	3[redacted]/M/7[redacted]	合成基質法	0.3	6.3	6.6	7.2	9.5	68.5	1.5	ND
		凝固時間法	0.3	7.2	7.8	5.9	11.3	67.0	1.5	ND
		合成基質法	0.3	3.7	4.8	13.6	7.0	94.8	1.4	ND
		凝固時間法	0.3	4.9	4.9	16.5	7.1	116.9	1.5	ND
		合成基質法	0.0	5.9	5.5	14.2	7.9	112.3	1.4	67.5
		凝固時間法	0.0	4.4	6.3	11.7	9.1	106.5	1.7	78.5
	[redacted]/F/1[redacted].6	合成基質法	2.0	9.7	10.5	5.6	15.1	84.5	1.1	58.5

出典：RDC-IMAG-039-041 CSR（5.3.5.3-1）Table 11.4.4a、Appendix 16.2.4.4 及び Appendix 16.2.5.1
M：男性、F：女性、ND：未測定
(a)　治験薬初回投与時の年齢

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本剤の PK を評価した臨床試験のうち、本申請で評価資料とした 3 試験の PK 解析対象集団の被験者背景を表 2.7.2.3-1 に示した。これら 3 試験では、いずれも PK 評価時点で無症状の（血栓症の急性期症状が認められない）先天性 PC 欠乏症患者を対象に PK を評価した。

表 2.7.2.3-1　PK 解析対象集団の被験者背景

資料区分 試験番号		評価資料 TAK-662-1501 (N=5)	 IMAG-098 (N=13)	 400101 (N=6)
PK 評価時の投与量 (IU/kg)		80	80	80
年齢（歳）(a)	中央値	15	15	5
	範囲	[redacted]～2[redacted]	[redacted]～3[redacted]	[redacted]～1[redacted]
体重（kg）	中央値	2[redacted].5	4[redacted].7	1[redacted].5
	範囲	2[redacted].2～6[redacted].4	[redacted].8～9[redacted]	1[redacted]～4[redacted].9
性別	男性	[redacted]	6	2
（例数）	女性		7	4
人種	アジア人	5	2	3
（例数）	白人	0	11	3

出典：TAK-662 PK report（5.3.3.2-3）Table 1
(a)　TAK-662-1501 試験は同意取得時の年齢、他の試験はいずれも治験薬初回投与時の年齢。

以下の項では、TAK-662-1501 試験（日本人）と IMAG-098 試験及び 400101 試験（非日本人）の間で PK データの比較及び結果の考察を行った。なお、3 試験間で同一の計算方法によって得られた PK パラメータ値を比較するために別途 TAK-662 PK report（5.3.3.2-3）を作成した。

2.7.2.3.1 日本人と非日本人の薬物動態の比較

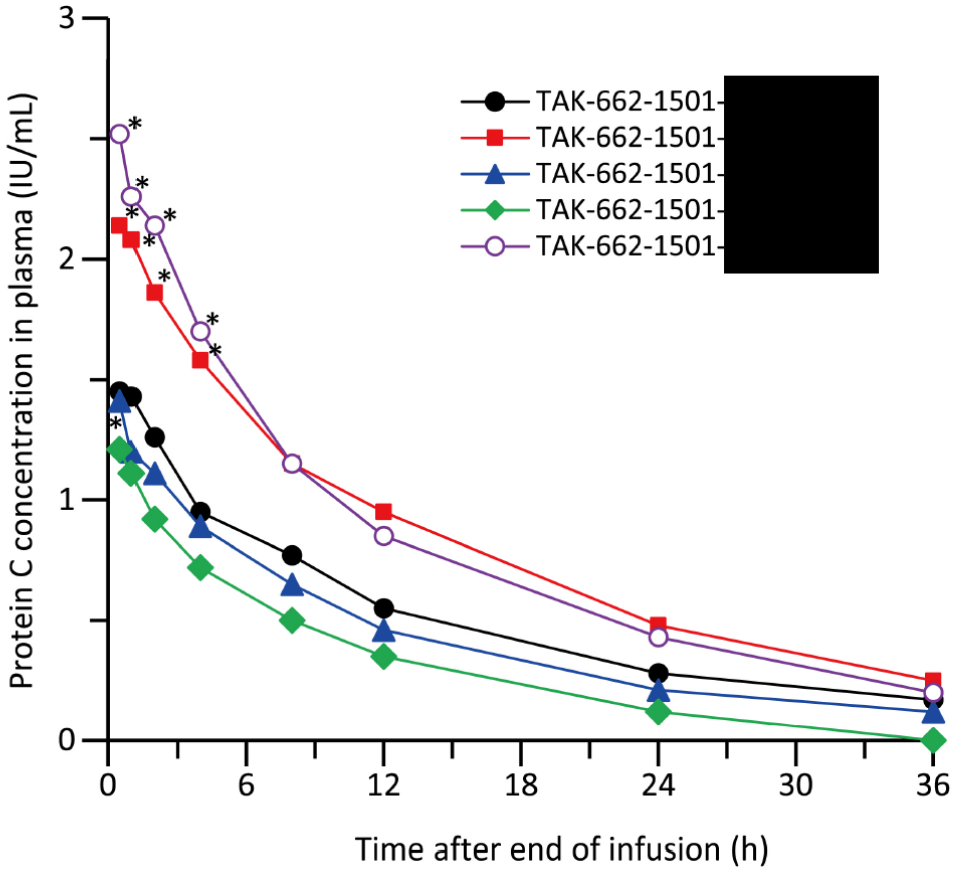
本剤 80 IU/kg を 15 分かけて単回 IV 投与したときの血漿中濃度の推移及び PK パラメータについて、TAK-662-1501 試験における日本人患者と、IMAG-098 試験及び 400101 試験における非日本人患者で比較を行った。

これらは無症状のホモ接合体又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症患者を対象とした試験であり、各試験の性別及び年齢は表 2.7.2.3-1 のとおりであった。

血漿中濃度の推移の比較

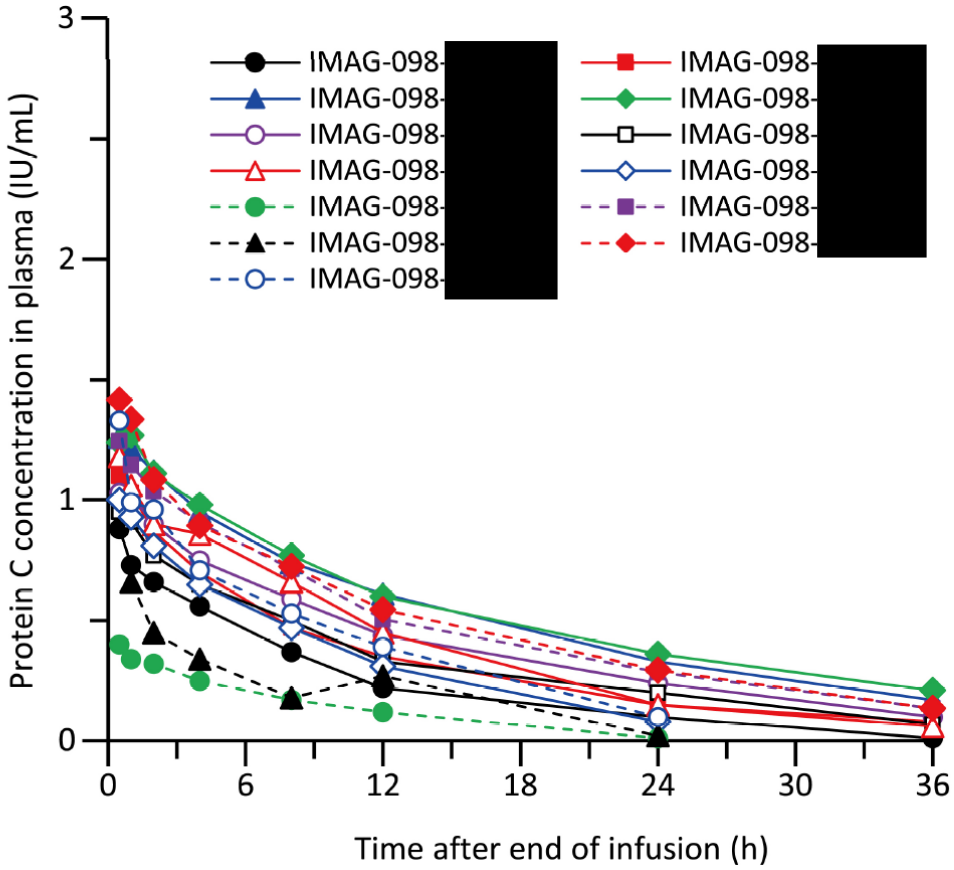
TAK-662-1501 試験における日本人患者の血漿中濃度の推移、並びに IMAG-098 試験及び 400101 試験における非日本人患者の血漿中濃度の推移をそれぞれ図 2.7.2.3-1、図 2.7.2.3-2 及び図 2.7.2.3-3 に示した。

いずれの試験においても、本剤の投与終了後、血漿中濃度は緩やかに低下した。また、特に TAK-662-1501 試験及び IMAG-098 試験では、血漿中濃度に大きな個体間差が認められた。



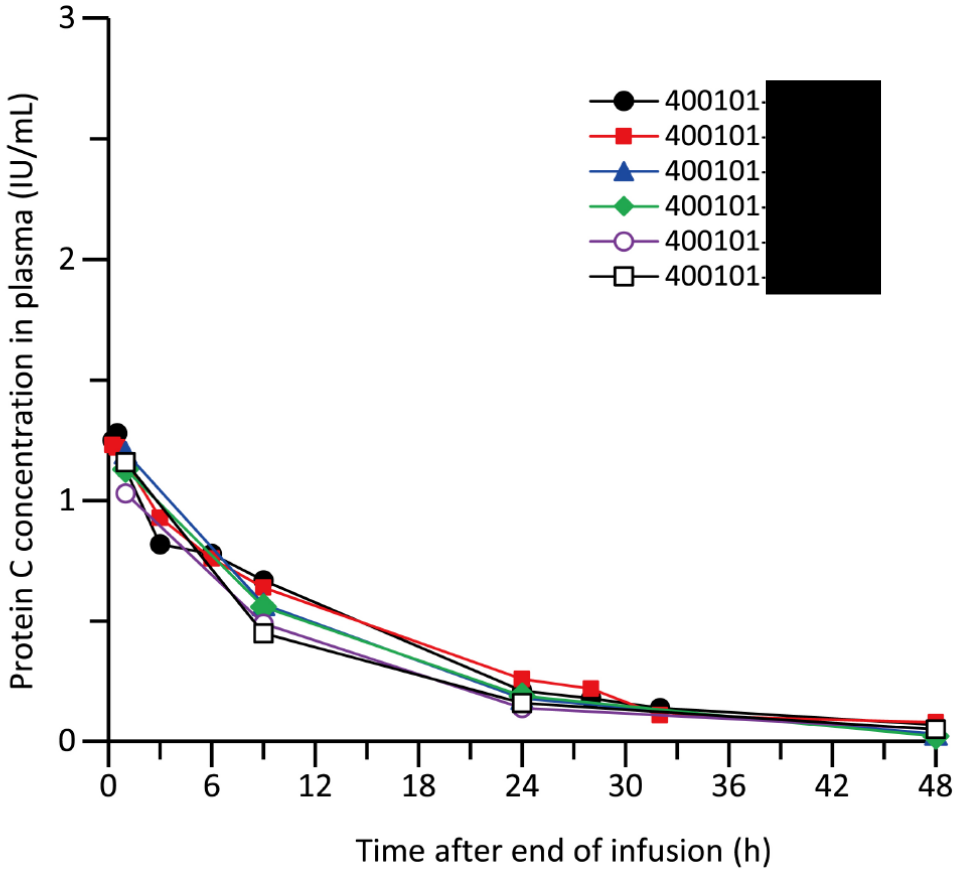
出典：TAK-662 PK report（5.3.3.2-3）Figure 1
N=5
縦軸：実測された PC 濃度から投与前の PC 濃度値（ベースライン）を差し引いた差分
横軸：点滴投与終了後からの経過時間（h）
アスタリスク：希釈再測定で得られた測定値

図 2.7.2.3-1　本剤 80 IU/kg を 15 分かけて単回 IV 投与したときの血漿中濃度の推移
（日本人患者、TAK-662-1501 試験）



出典：TAK-662 PK report（5.3.3.2-3）Figure 1
N=13
縦軸：実測された PC 濃度から投与前の PC 濃度値（ベースライン）を差し引いた差分
横軸：点滴投与終了後からの経過時間（h）

図 2.7.2.3-2　本剤 80 IU/kg を 15 分かけて単回 IV 投与したときの血漿中濃度の推移
（非日本人患者、IMAG-098 試験）



出典：TAK-662 PK report（5.3.3.2-3）Figure 1
N=6
縦軸：実測された PC 濃度から投与前の PC 濃度値（ベースライン）を差し引いた差分
横軸：点滴投与終了後からの経過時間（h）

図 2.7.2.3-3　本剤 80 IU/kg を 15 分かけて単回 IV 投与したときの血漿中濃度の推移（非日本人患者、400101 試験）

PK パラメータの比較

TAK-662-1501 試験（日本人患者）、IMAG-098 試験及び 400101 試験（いずれも非日本人患者）の PK パラメータの比較を表 2.7.2.3-2 に示した。試験間で比較したときの主な所見は以下のとおりであった。

- TAK-662-1501 試験で得られた $t_{1/2,z}$ 及び $t_{1/2,nom\text{-}comp}$ の範囲（それぞれ 7.68～13.0 時間及び 7.35～12.4 時間）は、IMAG-098 試験（それぞれ 4.19～15.2 時間及び 4.98～14.7 時間）及び 400101 試験（それぞれ 7.86～15.0 時間及び 7.66～12.1 時間）の範囲と概ね重なっていた。
- 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 (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 (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 (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 (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。
- AUC と C_{max} は成人に比べて小児で低くなる傾向が認められた。
- いずれの試験も PK パラメータに大きな個体間差が認められた。

表 2.7.2.3-2　日本人及び非日本人間の PK パラメータの比較（TAK-662-1501 試験、IMAG-098 試験及び 400101 試験）

パラメータ	TAK-662-1501 N=5	IMAG-098 N=13	400101 N=6
t_{max} (h)	0.53 (0.43, 0.60)	0.5 (0.47, 1.17)	0.97 (0.3, 1.17)
C_{max} (IU/mL)	1.45 (1.21, 2.52)	1.1 (0.4, 1.42)	1.18 (1.03, 1.28)
AUC_{inf} (IU·h/mL)	21.9 (11.7, 34.2)	13 (3.55, 24.4)	15.6 (14.5, 19.1)
AUC_{last} (IU·h/mL)	18.7 (10.4, 29.7)	11.9 (3.49, 19.8)	15.3 (13.8, 17.5)
λ_z (1/h)	0.0599 (0.0535, 0.0903)	0.0661 (0.0455, 0.166)	0.0641 (0.0461, 0.0882)
$t_{1/2,z}$ (h)	11.6 (7.68, 13.0)	10.5 (4.19, 15.2)	10.8 (7.86, 15)
$t_{1/2,non\text{-}comp}$ (h)	10.7 (7.35, 12.4)	9.98 (4.98, 14.7)	9.59 (7.66, 12.1)
$AUMC_{inf}$ ($IU·h^2/mL$)	394 (126, 597)	188 (26.4, 523)	207 (171, 336)
MRT (h)	15.5 (10.6, 17.8)	14.4 (7.18, 21.3)	13.8 (11.0, 17.4)
CL (mL/kg/h)	3.88 (2.47, 7.24)	6.13 (3.26, 22.6)	5.14 (4.18, 5.37)
V_{ss} (mL/kg)	69.2 (38.9, 76.8)	73.4 (62.5, 162)	72.6 (56.8, 74.3)
IR (IU/mL per dose (IU/kg))	0.0171 (0.0143, 0.0298)	0.0138 (0.00499, 0.0173)	0.0147 (0.0132, 0.016)
IVR (%)	87.4 (62.2, 147)	66.8 (25.9, 83.2)	71.4 (63.6, 78.9)
PV (mL)	1050 (892, 2460)	1860 (460, 4370)	785 (708, 2510)

出典：TAK-662 PK report（5.3.3.2-3）Table 2、Table 3 及び Table 4
中央値（最小値、最大値）。

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。

2.7.2.3.1.1 日本人被験者 2 例において本剤投与後の PC 活性値が高値を示したことに関する考察

TAK-662-1501 試験において C_{max} 及び AUC_{inf} で高値を示した被験者 2 例〔被験者番号 [redacted]（C_{max}：2.14 IU/mL 及び AUC_{inf}：34.2 IU·h/mL）及び [redacted]（C_{max}：2.52 IU/mL 及び AUC_{inf}：32.7 IU·h/mL）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（C_{max} の範囲：1.21～1.45 IU/mL 及び AUC_{inf} の範囲：11.7～21.9 IU·h/mL）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 3 例（被験者番号 [redacted]、[redacted] 及び [redacted]）の C_{max}（それぞれ 1.26、1.27 及び 1.33 IU/mL）及び AUC_{inf}（それぞれ 22.3、24.4 及び 12.0 IU·h/mL）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}（範囲：0.40～1.42 IU/mL）及び AUC_{inf}（範囲：3.55～19.8 IU·h/mL）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〔TAK-662 PK report（5.3.3.2-3）Listing 2〕。上記を踏まえ、以下では 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、各試験に組み入れられた日本人及び非日本人の成人被験者における先天性 PC 欠乏症の臨床像（表 2.7.2.3-3）を踏まえて考察した。

先天性 PC 欠乏症では、内因性 PC 活性の程度により、血栓性事象が発現したときの重症度が異なることが知られている。PC タンパクの発現が高度に低下している、いわゆる null 変異の患者は、新生児期に PF や頭蓋内塞栓症及び出血（ICTH）等を発症するため、機能的予後、生命予後が悪い。一方で、PC タンパクの発現が中等度又は低度に低下し、PC 活性がわずかに残る遺伝子変異の症例もあり、そういった患者では、新生児・乳児期には血栓性事象の発現はみられず、小児期以降に外的要因（感染、手術、経口避妊薬及び妊娠など）を契機に反復性の静脈血栓塞栓症が発現するという臨床像を呈する。

海外で実施した IMAG-098 試験は、国内で実施した TAK-662-1501 試験の約 20 年前に行った試験であり、当時の海外と現在の日本では医療環境が大きく異なっている。IMAG-098 試験が行われた 1999～2003 年頃は、新生児期に PF 及び ICTH 等を発症した患者が成人するまで生存することは非常に困難であったため、IMAG-098 試験の成人被験者 3 例はそのような重症度の高い血栓性事象を新生児・乳児期に発症した症例ではなく、小児期以降に静脈血栓塞栓症を繰り返すようになった症例であった。IMAG-098 試験の成人被験者 3 例中 2 例（被験者番号 [redacted][3]及び [redacted][4]）は詳細な臨床経過が報告されており、被験者番号 [redacted] はビタミン K 拮抗薬によりクマリン誘発性皮膚壊死（CISN）を発症していることから、薬剤によるビタミン K 依存性因子の抑制が PC 活性に影響を及ぼしたと思われる[3]。また、これら 3 例の PC 活性値は、被験者番号 [redacted]、[redacted] 及び [redacted] でそれぞれ 19%、4%及び 14%であり、いずれの被験者も PC 活性が中重度又は重度に低下していた。

一方、日本では本剤が承認されていなかったため、先天性 PC 欠乏症に対して、APC 製剤、第 IX 因子複合体製剤（プロトロンビン複合体製剤）及びビタミン K 拮抗薬による治療が行われてきた[5][6]。近年の新生児医療の進歩も加わって、出生時に PF 及び ICTH 等を発症し、先天性 PC 欠乏症と診断された患者の一部が、盲や麻痺などの後遺症を残しながらも辛うじて成人まで生存できるようになった。TAK-662-1501 試験の成人 2 例はそのような患者であり、合併症としてそれぞれ不全片麻痺及びてんかんが報告されているなど、先述した非日本人成人被験者とは臨床像が大きく異なっている。機序は不明であるが、本臨床像の違いにより、C_{max} 及び AUC_{inf} の個体間差が生じた可能性がある。

また、先天性 PC 欠乏症患者におけるベースラインの PC 活性値と血栓性事象の発現状況は多岐に渡り、PC 遺伝子の変異部位も多様である。さらに、同一家系などで同じ遺伝子変異を

持つ患者間では PC 活性値は概ね類似した傾向を示すものの、血栓性事象の発現には個体間差があることが報告されている[3]。また、先天性 PC 欠乏症における急性血栓性事象、PF、皮膚壊死などの急性期では本剤の消失半減期が短くなることがあり、消失半減期が 2 時間に短縮した報告もある[7]。このように、PC 活性は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、その他様々な患者個々の要因の影響を受ける可能性があると考えられる。

さらに、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[8]、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。

なお、米国で実施した本剤の母集団薬物動態解析（日本人データは含まれない）において、白人、アジア人及びヒスパニック間で PK パラメータ値を比較したところ、限られた症例数のため人種／民族間差に関する結論は得られなかった[9]。

したがって、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。

以上より、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、民族差はその要因ではなく、比較対象とすべき成人被験者での臨床像が大きく異なること、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等の違いによる個体間差の可能性が考えられる。

表 2.7.2.3-3　日本人及び非日本人の成人被験者の被験者背景

被験者番号	TAK-662-1501		IMAG-098		
	[redacted]				
性別	男性	男性	男性	女性	男性
年齢	2[redacted]歳	2[redacted]歳	3[redacted]歳	2[redacted]歳	2[redacted]歳
遺伝子変異	複合ヘテロ	ホモ	ホモ	ホモ	複合ヘテロ
診断時の年齢	出生前 5 日	生後 9 日	19 歳	18 歳	6 歳
診断時の PC 活性値	10%	1.7%	19%	4%	14%
PF 発症の有無	有	有	無	無（CISN 有）	無
治験参加前に発現した血栓性事象	治験参加前 5 年間に血栓性事象は生じていない。	治験参加前 5 年間に血栓性事象は生じていない。	最後の血栓性事象は治験参加 2 年以上前に発症し、右脚のふくらはぎの静脈血栓症であった。	治験参加前の 2 年間に、CISN が左下肢に 15 回発生した。	治験参加前の 2 年間に、血栓性事象が 3 回発現した（下肢の血栓症、肉眼的血尿及び胸痛）
ビタミン K 拮抗薬併用の有無	有	有	有	有	有
臨床経過	新生児期に重篤な PF 及び頭蓋内血栓性事象を発症し、先天性 PC 欠乏症と診断された。現在は第 IX 因子複合体製剤やビタミン K 拮抗薬による管理と、保護者と医師による繊細な全身管理により、良好な臨床状態が保たれている（被験者番号[redacted]の臨床経過は[6]参照）。		19 歳で右下肢静脈血栓症を発症して診断された。IMAG-098 試験での PK 評価後、約 2 年間継続試験に参加し、計 10 回のオンデマンド治療を実施した。	18 歳で左大腿静脈から下大静脈にかけての静脈血栓を発現し、手術により除去した。静脈血栓は 4 週間前に開始した経口避妊薬の服用がきっかけと考えられた。その後、ヘパリン及びクマリン誘導体による治療を開始したが、以降、下肢の急激な疼痛と局所の皮膚壊死（後に CISN と診断）が繰り返し発現した。PC 濃縮製剤による治療を開始してからは症状が安定した[3]。	出生後に肺炎、気胸、右腎静脈血栓症を発現したが、PF と ICTH はみられなかった。6 歳頃、呼吸器感染症を繰り返して扁桃摘出術を行ったのを機に、下肢静脈血栓症を繰り返し発現した。PC 活性値が低下していたため遺伝子検査が実施された。IMAG-098 試験での PK 評価後、約 4 年間継続試験に参加し、計 80 回のオンデマンド治療を実施した[4]。

出典：TAK-662-1501 CSR（5.3.3.2-1）Listing 16.2.4.1、16.2.4.2、16.2.4.4 及び 16.2.4.6、IMAG-098 CSR（5.3.3.2-2）Section 11.2、Table 11.2a、16.2.4.2、16.2.4.5 及び 16.2.9.8、並びに参考文献[3][4][6]

表 2.7.2.3-4　国内外の先天性 PC 欠乏症患者における PC 活性値の個体間差に関する文献報告

国内／海外	概要	文献番号
国内	PC 遺伝子にホモ接合性変異又は複合ヘテロ接合性変異を有する非血縁関係の患者 22 例を対象に、発症時期及び PC 活性値を調査した。新生児期に PF 及び／又は CISN 症状を示した症例は 16 例で、いずれも PC 活性値は検出限界以下であった。15 歳以上で初めて明らかな血栓性事象を発現した 6 例では、PC 活性値の中央値は 31%（範囲：19%～52%）であった。PC 遺伝子にホモ接合性変異又は複合ヘテロ接合性変異を有する場合には、多くが新生児期に発症する（72%）が、15 歳以上になって発症するタイプも存在し、血栓性事象は思春期以降に発現していた。	[8]
海外	同一の PC 遺伝子変異を有する家系で 5 世代の家族 14 例の PC 活性値と血栓性事象発症の有無を調査した。ホモ接合性変異を有する患者 1 例は PC 活性値が 10%以下に低下した先天性 PC 欠乏症であり、CISN を発症した。しかしながら、同一のヘテロ接合性変異を有する家族 9 例と PC 遺伝子に変異がない 4 例の PC 活性値を比較した結果、PC 遺伝子の変異部位が同一であった場合には、類似した PC 活性値の低下を示した。	[3]

2.7.2.3.1.2 PK の個体間差から想定される日本人患者における PC 活性値の上限について

TAK-662-1501 試験における日本人被験者の C_{max} の幾何平均値と幾何標準偏差（非日本人データと同程度であったため、母幾何標準偏差とみなした）から推定した片側 95%信頼区間の上限を日本人被験者における PC 活性値の上限とみなし、申請用量である 80 IU/kg 及び 120 IU/kg を単回 IV 投与したときの日本人患者の C_{max} の上限値を推算した。その結果、80 IU/kg 及び 120 IU/kg を単回 IV 投与したときの C_{max} の 95%上限値は、それぞれ 2.79 IU/mL 及び 4.19 IU/mL と推定された〔TAK-662 PK report（5.3.3.2-3）〕。

一方で、海外で実施された 400101 試験において、被験者番号 [redacted]（2[redacted] 歳男性、体重 7[redacted].5 kg）に本剤 3330 IU を、6 時間ごとに反復 IV 投与したときの PC 活性ピーク値の最高値は 4.85 IU/mL であったが、特段の安全性の懸念は生じなかった。よって、海外試験で安全性が確認できた最高 PC 活性値は 4.85 IU/mL であると考えられた。

以上のことから、本剤の申請用量を日本人患者に投与した場合、日本人被験者における PK の個体差に基づき推定した初回投与時での PC 活性値の上限は 4.19 IU/mL と考えられ、仮にこの濃度まで一時的に上昇しても海外で安全性が確認できた最高活性値 4.85 IU/mL を超えないと推察される。

また、TAK-662-1501 試験の PK 試験パートにおいて PC 活性の高値を示した被験者 2 例のうち 1 例（被験者番号 [redacted]、単回 IV 投与後の C_{max}：2.14 IU/mL）は、その後の継続試験パートにおいて短期補充として本剤を複数回投与された。本投与はデータカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）以降に実施されたものであり、初回は最大用量 120 IU/kg に近い 116 IU/kg が投与され、その後は 73 IU/kg が 6～8 時間ごとに 4 回投与された後、58 IU/kg が 8～12 時間ごとに 9 回投与された。その結果、ピーク時では 2.38～3.60 IU/mL、トラフ時では 0.56～3.04 IU/mL の PC 活性を示したが、有害事象は認められなかった。この結果から、PC 活性は個体間変動のみならず個体内変動も大きいことが示唆され、仮に一時的に高曝露となっても安全性に明らかな懸念はないと考えられた。

さらに、本剤の電子添文では、「6. 用法及び用量」において「患者の状態に応じて、投与量及び投与頻度を適宜増減する。」と記載していることに加え、「7. 用法及び用量に関連する使用上の注意」として、「7.1 本剤の投与量、投与頻度及び投与期間は、プロテイン C 活性を含む患者の状態に基づいて決定すること。」、「7.2 急性期治療又は短期補充を行う場

合、初回投与後のピーク値のプロテインC活性の目標を100%とし、実際に測定された初回投与後のピーク値のプロテインC活性に基づき、以降の投与量を調整すること。また、望ましい抗凝固効果が得られるまでは､症状が消失した場合も含め､本剤の投与を継続すること。」､「7.3 原則として、本剤投与中はトラフ値のプロテインC活性を25%超に維持すること。急性血栓症、電撃性紫斑病、皮膚壊死等の急性血栓性疾患を発症している場合、本剤の半減期が通常よりも短くなるおそれがあるため、患者の状態が安定するまでトラフ値のプロテインC活性をモニタリングすること。」及び「7.4 血栓症のリスクが増大する状況（感染症、外傷、外科的処置等）では、より高いプロテインC活性が必要となる可能性がある点に留意すること。」と注意喚起していることから、仮に高曝露になる可能性があっても投与初期の一時的なものであり、患者のPC活性モニタリング値に基づいて用量を個別最適化するため、高曝露状態が長期に継続することはないと考えられる。

2.7.2.3.2 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[10]-[14]。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。

2.7.2.3.3 公表論文における症例報告

本剤をIV又は皮下（SC）投与したときのPKデータを含む症例報告を調査した。各文献の概要を以下に示した。

（1）Dreyfus et al, 1995[7]

報告された症例は､近親の両親から妊娠38週で生まれた女児であり､本症例の兄弟は細菌性敗血症に起因する広範囲のPFにより新生児期に死亡していた。本症例は出生時の状態は良好であったが、生後2日目に両殿部、右脚及び左大腿のPF、並びに頭血腫がみられた。また、臨床検査でDICを示す所見がみられ、機能性及び抗原性PC濃度はいずれも0.01 IU/mL未満であった。本症例では、生後4日目まではFFPが投与されたが、その後本剤を投与したところ速やかに皮膚病変が回復した。さらに、PC活性のトラフ値を0.20 IU/mL以上に維持するため、補充療法として本剤500 IUを1日1回投与していたが、その後1000 IUの1日1回投与に変更した。

本症例における本剤投与後のPC活性の$t_{1/2}$は、凝固系が活性化している間は2～3時間と短かったものの、凝固系が安定化した後は約10時間まで延長した。

（2）Sanz-Rodriguez et al, 1999[15]

報告された症例は、ホモ接合体の先天性 PC 欠乏症の女児であり、本剤の長期投与が行われた。本症例では、生後 5 ヵ月時に静脈炎が再発したため、末梢静脈アクセスデバイスから皮下埋め込み型中心静脈リザーバーに切り替えられた。

本症例における本剤 IV 投与後の $t_{1/2}$ は約 6 時間であり、当時報告されていた情報と一致していた。また、本剤 SC 投与時の $t_{1/2}$ は最長約 16 時間であった。MRT は IV 投与で 7.5 時間、SC 投与で約 22 時間であり、$t_{1/2}$ と MRT の間に相関が認められた。また、IV 投与時の t_{max} は 0.5 時間であったが、SC 投与時は平均吸収時間が約 14 時間と長く、t_{max} は約 12 時間であった。

本剤の 350 IU/kg までの用量を同一部位に SC 投与したところ、バイオアベイラビリティは用量依存的に低下したものの、吸収速度の低下はみられなかった。しかし、同一部位に大量に SC 投与（475 IU/kg を 1 時間又は 700 IU/kg を 1.5 時間かけて SC 投与）した場合は複数回のピークが認められ、不規則に吸収されたことが示唆された。

（3）Minford et al, 2014[16]

報告された症例は、後ろ向き研究で得られた本剤の SC 投与例であった。

生後 21 ヵ月の症例では、初回用量として本剤 350 IU/kg を SC 投与したときの $t_{1/2}$ は 16 時間、t_{max} は 12 時間であった。通常、本剤の IV 投与では PC 活性のピークが投与 1 時間後にみられること、$t_{1/2}$ は約 10 時間であることを考慮すると、SC 投与では IV 投与よりも $t_{1/2}$ が長く、PC 活性のピークが遅いことが示唆された。また、本剤を SC 投与した他の 2 例でも、PC 活性のピークは投与 12 時間後にみられ、48 時間後においても正常な PC 活性を維持していた。ただし、このうちの 1 例は、5 歳時と 6.75 歳時に同様に体重換算した用量を SC 投与したところ、6 時間という早い時点で小さなピークがみられたことから、本剤の PK は年齢とともに変化する可能性が示唆された。しかしながら、本検討は少数の患者を対象とした後ろ向き研究であったことから、SC 投与後の PC 活性に影響を及ぼす因子に関して、著者らは明確に結論づけることができなかった。

（4）Kung et al. 2017[17]

報告された症例は、PF を有する、複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症の姉弟（年齢差の詳細は不明）であり、思春期に本剤を SC 投与したときの皮下吸収が不十分になったことが報告された。

これらの症例では、出生後 24 時間以内に、FFP 及び低分子量ヘパリンが投与され、その後間もなくコンパッショネートユース下又は臨床試験下で本剤の投与が行われた。なお、臨床試験終了後、姉に対しては本剤の市販製剤が利用可能になるまでワルファリンの投与が行われた。

これらの症例の PC 欠乏症の初期診断は、PC 活性が 0%であること及び PC 欠乏症の家族歴があることに基づき行われた。さらに遺伝子検査の結果、両症例ともに複合ヘテロ接合体の PC 欠乏症であることが確認された。姉弟の父親は深部静脈血栓症の既往があり、臨床検査により PC 欠乏症（ベースライン時の PC 活性は 36%）であることが確認された。また、母親は無症状であったが、ベースライン時の PC 活性は 68%であった。

これらの症例では、PC 活性のトラフ値が 20%超となるように本剤の用量を調節しながら、SC 投与による補充を継続することで、最小限の合併症の発現のみで症状を維持していた。

姉は 11 歳のときに血栓症の再発及び思春期の紫斑病がみられたため、本剤の用量を増量した。入院及び服薬コンプライアンスの判定後に SC 投与から IV 投与に変更したところ、同用量で PC 活性が 200%超へと顕著に改善した。一方、SC 投与では投与 1 時間前及び投与 4 時間後の PC 活性のトラフ値はそれぞれ 25%及び 18%と大きな変化がなく、SC 投与が失敗していたことが明らかとなった。SC 投与では吸収不良であることが判明したため、姉については IV 投与が継続された。なお、臨床的に問題となる所見は姉の思春期初期のみで認められ、弟については本剤の SC 投与が継続された。

2.7.2.4 特別な試験

本剤の免疫原性の評価として、IMAG-098 試験、400101 試験及び RDC-IMAG-039-041 試験では抗 PC 抗体及び抗マウス IgG 抗体の有無を評価した。結果の詳細は 2.7.4.4.3 及び 2.7.4.4.4 に示した。

2.7.2.5 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] Lee ML, Poon WY, Kingdon HS. A two-phase linear regression model for biologic half-life data. J Lab Clin Med. 1990;115(6):745-8.

[3] Long GL, Tomczak JA, Rainville IR, Dreyfus M, Schramm W, Schwarz HP. Homozygous type I protein C deficiency in two unrelated families exhibiting thrombophilia related to Ala136-->Pro or Arg286-->His mutations. Thromb Haemost. 1994;72(4):526-33.

[4] Gruppo RA, Leimer P, Francis RB, Marlar RA, Silberstein E. Protein C deficiency resulting from possible double heterozygosity and its response to danazol. Blood. 1988;71(2):370-4.

[5] 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.

[6] Ogiwara K, Nogami K, Mizumachi K, Nakagawa T, Noda N, Ohga S, et al. Hemostatic assessment of combined anticoagulant therapy using warfarin and prothrombin complex concentrates in a case of severe protein C deficiency. Int J Hematol. 2019;109(6):650-6.

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

[8] 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).

[9] Li Z, Schneider J. Effects of demographic and disease-related factors on the pharmacokinetics of protein C concentrate in patients with protein C deficiency. Poster presented at: the 16th Annual Congress of the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD); February 7-10, 2023; Manchester, UK.

[10] 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.
[11] Stewart A. Warfarin-induced skin necrosis treated with protein C concentrate (human). Am J Health Syst Pharm. 2010;67(11):901-4.
[12] Nazarian RM, Van Cott EM, Zembowicz A, Duncan LM. Warfarin-induced skin necrosis. J Am Acad Dermatol. 2009;61(2):325-32.
[13] Broekmans AW. Hereditary protein C deficiency. Haemostasis. 1985;15(4):233-40.
[14] 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.
[15] Sanz-Rodriguez C, Gil-Fernández JJ, Zapater P, Pinilla I, Granados E, Gómez-G de Soria V et al. Long-term management of homozygous protein C deficiency: replacement therapy with subcutaneous purified protein C concentrate. Thromb Haemost. 1999;81(6):887-90.
[16] 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.
[17] Kung A, Hibner S, Dole M, Sheikh AE, Wright J. Case report of poor subcutaneous absorption of protein C concentrate coinciding with puberty. Pediatric Blood & Cancer. 2017:S12.

目次

略号一覧表 3
2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験 5
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 19
2.7.3.2.1 国内第 1/2 相試験（TAK-662-1501 試験） 19
2.7.3.2.2 海外第 2/3 相試験（400101 試験） 20
2.7.3.2.3 海外後ろ向きデータ収集（RDC-IMAG-039-041 試験） 23
2.7.3.2.4 海外後ろ向き研究（400501 試験） 25
2.7.3.2.5 海外市販後レジストリ観察研究（400701 試験） 26
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 27
2.7.3.3.1 試験対象集団 28
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 31
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 32
2.7.3.4 公表文献及びリアルワールドデータに基づく有効性成績 32
2.7.3.4.1 公表文献で報告された本剤投与例の有効性成績 32
2.7.3.4.2 長期補充のリアルワールドデータ 45
2.7.3.5 推奨用法及び用量に関する臨床情報の解析 45
2.7.3.5.1 用法及び用量 45
2.7.3.5.2 用法及び用量の設定根拠 46
2.7.3.6 効果の持続、耐薬性 52
2.7.3.7 参考文献 52
2.7.3.8 付録 55

表

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験一覧 6
表 2.7.3.1-2　主要評価項目のスケールの定義 15
表 2.7.3.2-1　PF/CISN エピソードに対する主要有効性評価結果（400101 試験） 21
表 2.7.3.2-2　PF/CISN エピソード及びその他の血栓塞栓性事象に対する有効性評価結果（400101 試験） 21
表 2.7.3.2-3　急性血栓症エピソードの治療の転帰（エピソード別）（RDC-IMAG-039-041 試験） 24
表 2.7.3.2-4　重度先天性 PC 欠乏症患者における治療成績（400701 試験） 27
表 2.7.3.3-1　対象の選択・除外基準（TAK-662-1501、400101、RDC-IMAG-039-041、400501 及び 400701） 29

表 2.7.3.3-2　被験者背景の比較 （TAK-662-1501、400101、RDC-IMAG-039-041、
400501 及び 400701） 31
表 2.7.3.4-1　公表文献で報告された本剤投与例の有効性成績 33

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
CISN	Coumarin-induced skin necrosis〔クマリン誘発性皮膚壊死〕
CRF	Case Report Form〔症例報告書〕
CSR	clinical study report〔治験総括報告書〕
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation〔播種性血管内凝固〕
EMA	European Medicines Agency〔欧州医薬品庁〕
FDA	Food and Drug Administration〔米国食品医薬品局〕
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に関する省令〕
IND	investigational new drug〔新薬臨床試験開始申請〕
IU	international units〔国際単位〕
PC	protein C〔プロテイン C〕
PF	purpura fulminans〔電撃性紫斑病〕
PK	Pharmacokinetic〔薬物動態〕
RDC	Retrospective data collection〔後ろ向きデータ収集〕
WISN	Warfarin-induced skin necrosis〔ワルファリン誘発性皮膚壊死〕

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

先天性プロテイン C（PC）欠乏症は、PC の機能欠損を特徴とする遺伝性疾患である。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）の先天性 PC 欠乏症の有病率は、出生 400,000 人あたり 1～2 人と推定されている[1]。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）もホモ接合体と同様に重度の PC 欠乏症状を呈する[2]。また、近年ではヘテロ接合体（PC 遺伝子の 1 つの対立遺伝子のみに変異が存在）であっても重度の PC 欠乏症状を呈することがあることが報告されている[3]。

PC は活性化することで抗凝固作用及び線溶促進作用を示す。PC が欠乏すると凝固亢進状態となり、ときに致死的な血栓症を生じることがある。PC が完全に欠乏した場合は死に至る。

先天性 PC 欠乏症で PC 活性が非常に低いか検出不可能である場合、多くの患者が生後数時間～数日の間に臨床症状を発現する[4]。また、胎児の場合は、胎生致死又は子宮内血栓症を引き起こすこともある。一方、先天性 PC 欠乏症患者の中には、小児期から成人期早期まで症状が発現しない者もいる。これらの患者では PC 活性が正常値の 2%～23%に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り[2][5]-[14]、再発性の静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症や肺塞栓症など）を発症するが、急性肺塞栓症はときに致死的となる。

PC は主に微小循環でその機能を果たすことから、最初に皮膚の毛細血管に症状が現れ、その後、網膜血管（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、電撃性紫斑病（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[15][16]。

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。皮膚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、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、血栓症はより大きな血管で生じることもあり、重度の播種性血管内凝固による多臓器不全を引き起こす。

PF に類似した症状は、ワルファリン又はクマリン誘発皮膚壊死（WISN 又は CISN）でも観察される。WISN は、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%に生じる稀な合併症であり、抗凝固療法の開始から数日以内に発症することが多い[17][18]。ワルファリン等のビタミン K 拮抗薬に属する経口抗凝固薬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り、この現象は、ビタミン K 依存性血漿タンパクである PC の半減期が、ビタミン K 依存性の凝固因子（凝固第 II、IX 及び X 因子）の半減期よりも短く、経口抗凝固薬の投与開始時に PC の活性が凝固因子よりも速やかに低下することで起こると考えられる[19]。WISN の臨床症状は、毛細血管血栓症及び間質性出血に起因するものであり、PF を発症した先天性 PC 欠乏症の乳児でみられる症状（四肢、胸、体幹及び陰茎の皮膚病変等）と臨床的及び病理学的に類似している。

WISN は経口抗凝固療法の開始時にすべての患者で起こりうるが、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 WISN のリスクが高い[14][17][20]。

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先天性 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[21]。これは、PC の生合成を担う肝臓が未成熟であることに起因すると考えられるが、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[3][21][22][23]。

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 PC は内因性 PC と同様に、血管内皮細胞表面のトロンビン／トロンボモジュリン複合体によって活性化 PC（APC）に変換されることで強力な抗凝固作用を発揮する。本剤は、重度先天性 PC 欠乏症の治療薬として、2023 年 3 月時点で欧米を含む世界 40 ヵ国以上で販売されている。

本モジュールでは国内外で実施した臨床試験成績に基づいて本剤の有効性を評価した。

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験

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、国内第 1/2 相試験（TAK-662-1501 試験）及び海外第 2/3 相試験（400101 試験）を評価資料として評価した。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）を参考資料として評価した。

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験一覧

国内／海外、開発相 試験番号、 資料区分 〔添付資料番号〕	治験デザイン 対象	試験目的	主な有効性 評価項目	有効性評価に用いた用法・用量	有効性評価 例数	試験期間、 実施施設数
国内 第 1/2 相 TAK-662-1501 （評価） 〔5.3.3.2-1〕	前向き、多施設共同、非無作為化、非対照、非盲検 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	主目的 · 無症状のホモ接合体又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症の日本人患者における本剤の PK パラメータの測定 副目的 · 本剤の安全性プロファイルの評価 · 以下の治療法における本剤の有効性評価（継続試験パートのみ） - PF、CISN 及び／又はその他の血栓塞栓性事象に対するオンデマンド治療 - 周術期の血栓形成傾向抑制のための短期補充 - 血栓形成傾向抑制のための長期補充	副次評価項目：PF、CISN 及び／又はその他の血栓塞栓性事象に対する有効性評価（effective、effective with complications 又は not effective で評価する）	継続試験パート PK 試験パートを完了した被験者を対象に、治験担当医師の判断により、以下を参考にオンデマンド治療、短期補充又は長期補充を実施することとした。 · **オンデマンド治療**：初回投与として本剤 100～120 IU/kg を投与し、続く 3 回の投与は 6 時間ごとに 60～80 IU/kg を投与する。その後はすべての非壊死性病変が回復するまで、及び／又は血栓症の症状が安定するまで（血栓性事象の場合）、6 又は 12 時間ごとに 45～60 IU/kg を投与する。本剤の投与は、急性エピソードの回復又は改善傾向が認められた時点で終了する。 · **短期補充**：抗凝固療法中の被験者が予定手術を受ける場合は、手術前に抗凝固療法から本剤への切替えが完了するまで本剤 100～120 IU/kg を 1 日 1 回投与し、抗凝固療法中の被験者が緊急手術を受ける場合は、抗凝固作用の中和を目的としたビタミン K の投与後に 100～120 IU/kg を投与する。いずれの場合も手術の 15 分前に 60～80 IU/kg を投与し、手術開始後 24 時間は 6 時間ごとに同用量を投与する。さらに 24 時間後から 48 時間後は 45～60 IU/kg を 1 日 3 回、48 時間後以降は同用量を 1 日 2 回投与する。本剤の投与は、抗凝固療法が開始され、それが適切なレベルに達するまで継続する。 · **長期補充**：長期補充開始時は本剤 45～60 IU/kg を 1 日 2 回投与する。投与量は、直近の PC 活性を参考に治験担当医師の判断で調整する。	3 例	2021 年 9 月 ～2022 年 3 月 （PK 試験パートのデータカットオフ日） ～20[redacted] 年 [redacted] 月 （継続試験パートのデータカットオフ日） 日本国内の 4 施設

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

国内／海外、開発相 試験番号、 資料区分 〔添付資料番号〕	治験デザイン 対象	試験目的	主な有効性 評価項目	有効性評価に用いた用法・用量	有効性評価 例数	試験期間、 実施施設数
海外 第 2/3 相 400101（評価） 〔5.3.5.2-1〕	前向き、多施設共同、非無作為化、非盲検 重度先天性 PC 欠乏症患者	重度先天性 PC 欠乏症患者における以下の治療又は補充療法として本剤を投与したときの有効性及び安全性の評価 1. PF、CISN 及びその他の血栓塞栓性事象等の急性エピソードに対する治療 2. 周術期、産褥期及び抗凝固療法開始時における血栓形成傾向抑制のための短期補充 3. 血栓形成傾向抑制のための長期補充	主要評価項目：PF、CISN 及び／又はその他の血栓塞栓性事象に対する有効性評価（effective、effective with complications 又は not effective で評価する）	Part 1（急性血栓症エピソードに対する治療） 血栓症発現時に 1 回目投与として本剤 120 IU/kg を投与し、続く 2～4 回目の投与は、本剤 60 IU/kg を 6 時間ごとに投与した。5 回目以降の投与は、初回投与後の最高 PC 活性に基づき定められた用量で 6 時間ごとに投与した。非壊死性病変が回復し、血栓症の症状が安定した後は、同用量のまま、投与回数を 1 日 2 回に減らして、すべての皮膚病変が回復し、抗凝固療法への移行が完了するまで投与を継続した。抗凝固療法への移行完了後 48 時間は、同用量を 1 日 1 回投与した。 Part 2（短期補充） · **周術期**：抗凝固療法中の被験者において、緊急手術以外の場合は、手術前の抗凝固薬中止完了まで本剤 120 IU/kg を 1 日 1 回投与し、緊急手術の場合は、抗凝固作用の中和を目的としたビタミン K の投与後に本剤 100 IU/kg を 1 回投与した。いずれの場合も、手術 15 分前に本剤 60 IU/kg を投与し、同用量を手術開始後 24 時間は 6 時間ごとに、24 時間後から 48 時間後までは 1 日 3 回投与した。その後も適宜、同用量を抗凝固療法への移行が完了するまでは 1 日 2 回、その後 48 時間は 1 日 1 回投与した。 · **産褥期**：分娩後 1 時間以内に本剤 80 IU/kg を投与し、分娩後 24 時間は本剤 60 IU/kg を 6 時間ごと、24 時間後から 48 時間後までは同用量を 1 日 3 回投与することとした。その後は、同用量を抗凝固療法への移行が完了するまでは 1 日 2 回、その後 48 時間は 1 日 1 回投与することとした。 · **抗凝固療法開始時**：抗凝固療法開始後 24 時間は本剤 60 IU/kg を 6 時間ごとに、24 時間後から 48 時間後までは同用量を 1 日 3 回投与した。また、抗凝固療法が安定（血液凝固能が目標レベルに到達）した後の 48 時間は 1 日 2 回、さらにその次の 48 時間は 1 日 1 回、同用量を投与した。	14 例 （Part 間重複あり） 内訳 Part 1： 11 例 Part 2： 3 例 Part 3： 8 例	2003 年 8 月～2005 年 3 月 米国の 13 施設

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

国内／海外、開発相 試験番号、 資料区分 〔添付資料番号〕	治験デザイン 対象	試験目的	主な有効性 評価項目	有効性評価に用いた用法・用量	有効性評価 例数	試験期間、 実施施設数
				Part 3（長期補充） 個々の被験者の PK を含めた過去の臨床データに基づき、PC 活性が 25%（抗凝固療法中の場合は 10%）を下回ることがないよう治験担当医師が決めた投与レジメンで本剤を投与した。		
海外 NA RDC-IMAG-039-041（参考） 〔5.3.5.3-1〕	多施設共同、後ろ向き研究 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	PF/CISN を伴う又は伴わない PC 欠乏症患者における本剤の有効性及び安全性の評価	組入れ時に存在した皮膚病変の縮小及び閉塞性血栓の消失、短期及び長期補充中の血栓塞栓性事象及び皮膚病変の抑制	IMAG-039 試験／IMAG-041 試験 [1]に参加した被験者 初回用量として本剤 40 IU/kg を投与した。 その後は、被験者ごとに以下の用法・用量で投与が行われた。 · 血栓症の急性期治療では、各被験者の PK データに基づき、1 日 1～2 回の投与頻度で血漿中 PC 活性が 0.8 IU/mL 超（健康成人の PC 活性の 80%）となる用量を投与した。 · 周術期の短期補充では、手術 24 時間前に本剤 40 IU/kg を投与した。投与 6 時間後の PC 活性が 90%以下であった場合は、6 時間間隔での追加の投与を可とした（用量は段階的に 50%まで増量可）。手術後 3 日間又は抗凝固療法に移行するまでは、12 時間ごとに PC 活性を測定し、PC 活性が 90%超となるよう、適宜本剤 40 IU/kg（段階的に 50%まで増量可）を投与した。 · 長期補充では、治験責任医師が決めた投与レジメンで本剤を投与した。 コンパッショネートユース下で投与された被験者 用法・用量の設定なし（治験責任医師が決定）	79 例 内訳 IMAG-039 試験： 34 例 IMAG-041 試験： 4 例 コンパッショネートユース： 41 例 重度先天性 PC 欠乏症： 22 例 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： 57 例	1989 年 10 月～1999 年 7 月 フランス、カナダ、ドイツ、ハンガリー、イタリア、スペイン、スイス、トルコ、英国及び米国の 57 施設

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

国内／海外、開発相 試験番号、 資料区分 〔添付資料番号〕	治験デザイン 対象	試験目的	主な有効性 評価項目	有効性評価に用いた用法・用量	有効性評価 例数	試験期間、 実施施設数
海外 NA 400501（参考） 〔5.3.5.2-2〕	多施設共同、後ろ向き研究 Baxter Healthcare Corporation 社の緊急使用 IND 下で本剤を投与された、重度先天性 PC 欠乏症患者	緊急使用 IND 下で本剤を投与された重度先天性 PC 欠乏症患者における投与量、治療成績及び有害事象の後ろ向きデータの収集	· 投与量 · 投与目的（PF、CISN 若しくは血栓塞栓性事象等の急性エピソードに対する治療又は補充療法） · PC 活性のピーク値（投与 30 分後）、遅延ピーク値（投与 3.5 時間以内）及びトラフ値（投与直前） · 急性エピソード治療中の D-dimer 値 · 壊死及び非壊死皮膚病変の治癒までの期間 · 画像情報に基づく血栓消失までの期間 · 抗凝固薬の併用情報 · 緊急使用 IND 下での治療期間 · 治療の転帰	用法・用量の設定なし（試験担当医師が決定）	11 例	2005 年 6 月～2005 年 12 月 米国の 10 施設

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

国内／海外、開発相、試験番号、資料区分〔添付資料番号〕	治験デザイン対象	試験目的	主な有効性評価項目	有効性評価に用いた用法・用量	有効性評価例数	試験期間、実施施設数
海外 NA 400701（参考） 〔5.3.6-1〕	前向き、多施設、非盲検、非介入、市販後レジストリ観察研究 重度の先天性及び後天性 PC 欠乏症患者	主目的 1. 本剤を投与された被験者の医学的診断の特定 2. 医学的診断別の本剤の治療レジメンの記録 3. すべての重篤な有害事象、本剤と関連する重篤な有害事象、及び本剤と関連する非重篤な有害事象の発現割合に基づく本剤の安全性の評価 副目的 1. 本剤の使用と治療転帰の関係性の検討： ・ 凝固障害又は血栓症の安定又は回復、末端臓器の障害（脳、肺、肝、腎及びその他影響を受ける臓器）、患肢温存、入院期間、及び死亡率 2. 本剤の使用及び治療転帰に関する以下の情報の記録： ・ 妊娠、出産 ・ 手術及び侵襲的処置 ・ 年齢区分 ・ 腎及び／又は肝機能障害の既往歴	主要評価項目： · 本剤治療に関連する医学的診断 · 本剤の治療レジメン 副次評価項目： · 医学的診断別の治療転帰〔凝固障害又は血栓症の安定又は回復、末端器官障害（脳、肺、肝、腎及びその他影響を受ける臓器）、患肢温存、入院期間、及び死亡率〕 · 妊娠、出産、手術及び侵襲的処置、年齢区分、並びに腎及び／又は肝機能障害の既往歴に関する状況別の本剤の使用と治療転帰	以下の 3 つの治療を治験担当医師の判断及び各国の標準治療に基づき実施した。 - 急性血栓症エピソードに対する治療 - 短期補充（3 ヵ月以下） - 長期補充（3 ヵ月超）	43 例 内訳 重度先天性 PC 欠乏症： 25 例 後天性 PC 欠乏症： 18 例	2010 年 6 月～2015 年 6 月 オーストリア、ドイツ、イタリア、オランダ、英国及び米国の 26 施設

CISN：クマリン誘発性皮膚壊死、IND：新薬臨床試験開始申請、IU：国際単位、PC：プロテイン C、PF：電撃性紫斑病、PK：薬物動態

1)　IMAG-039 試験は、先天性 PC 欠乏症（PF/CISN の有無を問わない）の治療における本剤の有効性及び安全性を検討した非盲検単群試験であった。また、IMAG-041 試験は、経口抗凝固療法の初期に CISN がみられた先天性又は後天性 PC 欠乏症の治療における本剤の有効性及び安全性を検討した非盲検単群試験であった。

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

：**添付資料番号 5.3.3.2-1（評価）**

TAK-662-1501 試験は、ホモ接合体又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症の日本人患者を対象に本剤の薬物動態（PK）、安全性及び忍容性を検討する国内第 1/2 相、多施設共同、非無作為化、非対照、非盲検試験、及び継続試験である。

本試験は、単回投与の PK 試験パート及びそれに続く継続試験パートで構成された。継続試験パートは、PK 試験パートを完了した被験者に対し治療選択肢として本剤投与の機会を提供するために設定された。本剤の有効性評価は主に継続試験パートの成績に基づき行ったことから、継続試験パートのデザインを以下に要約した。

（1）治験デザイン（継続試験パート）

PK 試験パートを完了した被験者は、継続試験パートに参加し、病状に関する治験担当医師の慎重な判断に基づき、本剤によるオンデマンド治療、短期補充又は長期補充のいずれかを以下に示す用法・用量で実施できることとした。また、治験担当医師の判断に基づき、これら 3 つの治療選択肢の中で、ある治療から他の治療への移行もできることとした。これらの治療は、本剤が日本で薬事承認され、各実施医療機関で使用可能となるまで、又は治験終了となるまで継続可とした。

1）オンデマンド治療

PF、CISN 及びその他の血栓塞栓性事象等の急性エピソードと診断され、本剤によるオンデマンド治療が必要な被験者に対し、本剤 100～120 IU/kg を投与し、続く 3 回の投与は 6 時間ごとに 60～80 IU/kg を投与した。その後はすべての非壊死性病変が回復するまで、及び／又は血栓症の症状が安定するまで（血栓性事象の場合）、6 又は 12 時間ごとに 45～60 IU/kg を投与し、急性エピソードの回復又は改善傾向が認められたと治験担当医師が判断した時点で、本剤の投与を終了できることとした。

有効性評価は、本剤の投与継続が不要と判断された時点での PF、CISN 及び／又はその他の血栓塞栓性事象等の急性エピソードに対する効果を effective、effective with complications 又は not effective の評価スケール（400101 試験と同一の定義、詳細は表 2.7.3.1-2 参照）を用いて判定した。

2）短期補充

外科的手術のため本剤による短期補充が必要な被験者に対し、手術前に本剤の初回投与を行い、手術後に抗凝固療法が開始され（該当する場合）、それが適切なレベルに達するまで投与を継続することとした。

抗凝固療法中の被験者が予定手術を受ける場合は、手術前に抗凝固療法から本剤への切替えが完了するまで本剤 100～120 IU/kg を 1 日 1 回投与し、抗凝固療法中の被験者が緊急手術を受ける場合は、抗凝固作用の中和を目的としたビタミン K の投与後に 100～120 IU/kg を投与することとした。いずれの場合も手術の 15 分前に 60～80 IU/kg を投与し、手術開始後 24 時間は 6 時間ごとに同用量を投与することとした。さらに 24 時間後から 48 時間後は

45～60 IU/kg を 1 日 3 回、48 時間後以降は抗凝固療法の適切なレベルが達成されるまで同用量を 1 日 2 回継続投与することとした。

有効性評価として、短期補充中の PF 及び／又は血栓塞栓性事象等の合併症の発生を記録することとした。

3）長期補充

本剤による長期補充が必要な被験者に対し、長期補充開始時に本剤 45～60 IU/kg を 1 日 2 回投与し、投与量は、直近の PC 活性を参考に治験担当医師の判断で調整することとした。

有効性評価として、長期補充中の PF 及び／又は血栓塞栓性事象等の合併症の発生を記録することとした。

2.7.3.1.1.2 海外第 2/3 相試験（400101 試験）

：**添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）**

400101 試験は、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等の急性エピソードに対する治療（オンデマンド治療）、並びに短期又は長期の補充における有効性及び安全性を評価するために実施された、多施設共同、非盲検、非無作為化、第 2/3 相試験である。本試験は 3 パートから構成され、米国で実施された。

（1）治験デザイン

被験者は、年齢及び治療要件に応じ、以下の 3 つのパートのうち 1 つ以上に参加可能とした。計画被験者数は、計 15～20 例（Part 1：10～20 例、Part 2：5～10 例、Part 3：設定なし）であった。

1）Part 1：急性期治療

Part 1 では、PF、CISN 及びその他の血栓塞栓性事象等の急性エピソードの治療を行う患者を対象とした。初回投与量は本剤 120 IU/kg とし、その後 6 時間ごとに 60 IU/kg を 3 回投与した。以降は、初回投与後の最高 PC 活性（投与後 15 ± 5 分）に基づいて設定した投与量（2.7.6.3.1 参照）で 6 時間ごとに、全ての非壊死性皮膚病変が消失するまで、壊死性皮膚病変が治癒するまで及び／又は血栓症の症状が安定するまで投与した。その後、同用量のまま、全ての皮膚病変が治癒し、抗凝固療法への移行が完了するまでは 1 日 2 回、抗凝固療法への移行完了後 48 時間までは 1 日 1 回投与した。その後は被験者の症状に応じて投与を行った。

2）Part 2：短期補充

Part 2 では、周術期、産褥期及び経口又は非経口抗凝固療法開始時の急性血栓症エピソード抑制のための短期補充を行う患者を対象とした。さらに、被験者は非経口抗凝固療法から経口抗凝固療法への移行中又は経口抗凝固療法から非経口抗凝固療法への移行中にも、治験担当医師の判断で Part 2 に参加可能とした。短期補充の種類（周術期、抗凝固療法の開始時又は産褥期）に応じ、以下のとおり投与した。

・周術期

抗凝固療法中の被験者において、緊急手術以外の場合は、手術前の抗凝固薬中止完了ま

で本剤 120 IU/kg を 1 日 1 回投与し、緊急手術の場合は、抗凝固作用の中和を目的としたビタミン K の投与後に本剤 100 IU/kg を 1 回投与した。いずれの場合も、手術 15 分前に本剤 60 IU/kg を投与し、手術開始後 24 時間は同用量を 6 時間ごとに、24 時間後から 48 時間後までは同用量を 1 日 3 回投与した。その後は、必要に応じ、同用量を抗凝固療法への移行が完了するまでは 1 日 2 回、その後 48 時間は 1 日 1 回投与した。なお、大量の輸血を伴う手術では、より頻回の PC 活性評価及び本剤の投与が考慮され、可能な場合は、治療前に治験依頼者の医学専門家に相談することとした。ただし、投与量は、1 回あたり 150 IU/kg、1 日あたり 600 IU/kg を超えないこととした。

・抗凝固療法開始時

抗凝固療法開始後 24 時間は本剤 60 IU/kg を 6 時間ごとに、24 時間後から 48 時間後までは同用量を 1 日 3 回投与した。また、抗凝固療法が安定（血液凝固能が目標レベルに到達）した後の 48 時間は 1 日 2 回、さらにその次の 48 時間は 1 日 1 回、同用量を投与した。

・産褥期

分娩後 1 時間以内に本剤 80 IU/kg を投与し、分娩後 24 時間は本剤 60 IU/kg を 6 時間ごとに、24 時間後から 48 時間後までは同用量を 1 日 3 回投与することとした。その後は同用量を抗凝固療法への移行が完了するまでは 1 日 2 回、その後 48 時間は 1 日 1 回投与することとした。

3）Part 3：長期補充

Part 3 は当初、長期補充を目的としたあらゆる年齢の被験者を対象としていたが、FDA との合意の下で治験実施計画書の改訂を行い、生後 6 ヵ月未満の患者を対象に、急性血栓症の長期補充として本剤を 6 ヵ月間投与する計画に変更した（治験実施計画書改訂版 1、2004 年 6 月 21 日版）。投与レジメンは、患者の PK データを含む臨床データに基づき、本剤投与前の PC 活性のトラフ値が 25%（長期抗凝固療法を実施中の被験者では 10%）以上となるよう、治験担当医師が決定した。最初の 3 回の投与は病院で実施し、3 回の投与全てで投与 15 分前及び 15 分後の PC 活性を測定して投与頻度及び投与量を調整した。安定した投与レジメンの確立後は、在宅で最大 6 ヵ月間投与を継続した。なお、長期補充期間に血栓症が発生又は手術が必要となった場合、被験者は血栓症の症状及び DIC がすべて回復するまで入院し、Part 1 又は 2 の投与レジメンに従って治療を継続した。

（2）有効性評価項目

1）主要評価項目

主要評価項目は、PF、CISN 及び／又はその他の血栓塞栓性事象等の急性エピソードに対する有効性評価（effective、effective with complications 又は not effective の評価の割合）（Part 1）であった。有効性評価のスケールの定義は表 2.7.3.1-2 に示した。

なお、主要評価項目の結果については、公表文献から抽出した本剤以外の既存治療を受けた患者の臨床転帰（ヒストリカルデータ）との比較も行った〔ヒストリカルデータの詳細は 2.7.3.1.1.2（2）3）参照〕

2）副次有効性評価項目

副次有効性評価項目は以下のとおりであった。

1. PF、CISN 及びその他の血栓塞栓性事象等に対する有効性評価（excellent、good、fair 又は not effective の評価の割合）（Part 1）
2. Day 0-6、14、28 及び抗凝固療法への移行完了日における PF に伴う皮膚病変の数及び大きさのベースラインからの変化率の平均値及び中央値（Part 1）
3. ベースライン、Day 2-3、Day 4-5 及び抗凝固療法への移行完了日における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）
4. PF エピソード発現時の D-dimer 値（DIC の指標）正常化までの平均期間（Part 1）
5. D-dimer 値正常化までの投与回数の中央値、投与量の平均値及び中央値、抗凝固療法への移行完了までの投与量の平均値及び中央値、並びにエピソードあたりの投与量（Part 1）
6. 各被験者で PC 活性のピーク値が 65%～300%となった投与の割合（Part 1 及び 2）
7. 各被験者で PC 活性のトラフ値が 25%以上となった投与の割合（Part 1 及び 2）
8. 本剤の短期補充下で PF 又は血栓塞栓性事象等の発現を認めなかった手術及びその他の治療の割合（Part 2）
9. 本剤の長期補充時に発現した PF 及び／又は血栓症エピソードの件数（Part 3）
10. ベースライン、12 ヵ月後時点、24 ヵ月後時点及び試験終了時の診察所見において長期的障害がみられた被験者の割合、及び長期的障害がみられた部位数の平均値。四肢又は臓器の損失に関するデータは長期的障害に関する評価項目に含めた（Part 1～3）

3）対照群の設定及び有効性評価について

急性血栓症エピソードに対する既存治療は、世界保健機関（WHO）及び国際血栓止血学会（ISTH）により有効性に限界があると報告されており、本試験のコントロール群として既存治療群を設定するのは倫理上の問題があると考えられたため、本剤を投与した際の有効性評価は、公表文献から抽出した既存治療群（以下、ヒストリカルコントロール群）の有効性評価と比較した。文献検索には National Library of Medline database を利用し、2001 年 11 月までに本剤以外の治療を受けた PC 欠乏症患者の症例報告を 226 報特定した。このうち、以下の選択基準を満たす公表文献を最終データセットに含めることとした。

・患者は本試験の重度先天性 PC 欠乏症患者の定義に合致している（定義：関連する家族歴を有する又は PC 活性が基準範囲の 20%以下）
・患者は本剤以外の薬剤、血液製剤又は血漿分画製剤の投与を受けている
・個々の患者について 1 つ以上の臨床転帰を評価するための十分な情報が含まれている。

その結果、226 報中 29 報が選択基準を満たした（181 報はヘテロ接合性 PC 欠乏症若しくは後天性 PC 欠乏症、又は本剤のみで治療された患者であったため除外、8 報は総説であったため除外、8 報は臨床転帰が報告されていない又は十分な情報が含まれていない公表文献であったため除外）。さらなるレビューの結果、29 報中 1 報の情報は完全に重複していることが明らかになったため、実際には 28 報を利用した。なお、28 報の中には同一症例に対する複数の報告が含まれており、ある 1 例に関する公表文献が 3 報、別の 1 例に関する公表

文献が 2 報含まれていた。多くの公表文献では、複数の治療法が使用され、多数の患者で複数の血栓症エピソードが発現していた。最終データセットには、PF 又は CISN による皮膚病変が報告された 21 報 22 例及び PC 欠乏症のその他の一般的な臨床症状として深部静脈血栓症、DIC 又は出血等が報告された 26 報 27 例を含めた。

ヒストリカルコントロール群の急性血栓症エピソードに対する有効性は、本剤群同様、effective、effective with complications 又は not effective のいずれかで評価した。これらの各定義は、本剤群とヒストリカルコントロール群でほぼ同一であった（表 2.7.3.1-2）。

表 2.7.3.1-2　主要評価項目のスケールの定義

Primary Efficacy Rating	本剤群	ヒストリカルコントロール群
Effective	皮膚病変の安定化及び縮小、又は血栓の安定化	症状の頻度及び程度の改善、又は合併症を伴うことなく消失
Effective with complications	Effective であるが、以下のいずれかの事象を伴う · 本剤の投与量又は投与頻度の変更に至った副作用 · 本剤の投与中止に至った副作用 · 病原性ウイルス感染	Effective であるが、以下のいずれかの事象を伴う · 治療薬の投与量又は投与頻度の変更に至った副作用 [1)] · 治療薬の投与中止に至った副作用 [1)] · 病原性ウイルス感染
Not effective	その他全て	以下のいずれかの場合 · 症状の頻度及び程度が不変又は増悪 · なんらかの事象により治療効果が得られず短期間で治療中止

1)　副作用は、報告医の判断に基づき、治療薬との因果関係が「関連している可能性がある」又は「関連している可能性があるかもしれない」と判定された有害事象とした。

本剤群とヒストリカルコントロール群の有効性評価の比較は、皮膚病変とその他の血栓塞栓性事象で別々に行った。皮膚病変に対する有効性には Wilcoxon 順位和検定（両側）を実施し、統計学的有意に達しなかった場合は、その他の血栓塞栓性事象に対する有効性の順位和検定を実施した。いずれの検定も有意水準 5%とした。なお、本剤投与前に発現した急性エピソードに対して新鮮凍結血漿（FFP）を投与した患者もいたが、今回の比較解析には含めなかった。

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

：添付資料番号 5.3.5.3-1（参考）

本試験では、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 79 例（IMAG-039 試験 34 例、IMAG-041 試験 4 例及びコンパッショネートユース 41 例）を対象に、有効性及び安全性データを後ろ向きに収集した。

IMAG-039 試験、IMAG-041 試験及びコンパッショネートユースの概要、並びに後ろ向きデータ収集の手法について以下に示した。

（1）IMAG-039 試験

IMAG-039 試験は、重度先天性 PC 欠乏症（PF の有無は問わない）の治療における本剤の有効性及び安全性を評価した、最初の非盲検、単一群、多施設共同、国際共同試験である。本試験は米国及び欧州で 1991 年に開始された。

本試験では、PF/CISN の症状の有無にかかわらず、血栓性疾患を有するホモ接合体又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症を有する患者を対象とした。計画被験者数は設定しなかった。被験者は基本的に重症であり、症状発現時の治療選択肢が限られていた。

評価項目は、組入れ時に存在した皮膚病変の縮小、閉塞性血栓の消失、PC 活性の正常化、及び凝固活性関連の臨床検査値であった。目標は 1 日 2 回又は 1 回の治療で十分な PC の補充を達成することであった。

被験者には最初にテスト投与として本剤 10 IU/kg を投与した。その後、アレルギー反応を含む有害事象がみられなかった被験者には、初回治療として 40 IU/kg を投与した。本剤の血漿中半減期を測定するため、血液検体を特定の時点で採取した。その後の本剤の投与量は、PK データに基づき、PC 活性が 80%を超える量とした。本剤の投与は、皮膚病変が消失し、経口抗凝固療法が安全に開始されるまで継続した。疾患の急性期の間は、被験者のモニタリングに毎日の臨床検査と身体検査を必要とした。すべての被験者に本剤を静脈内投与した。

1996 年 1 月 22 日に治験実施計画書を改訂し、重度先天性 PC 欠乏症の被験者は、待機的手術を受ける前に本剤による補充を受けることが可能になった。その場合、目標 PC 活性を 90%超とし、手術 24 時間前に 40 IU/kg を投与した。投与 6 時間後までに PC 活性が 90%を超えなかった場合は、PC 活性が 90%を超えるまで、6 時間間隔で 50%ずつ投与量を漸増しながら本剤を投与した。手術後 3 日間又は抗凝固療法が開始されるまでは 12 時間ごとに PC 活性を測定し、PC 活性が 90%超となるよう適宜本剤 40 U/kg を 15～20 分かけて投与した。PC 活性が 90%を超えなかった場合は、PC 活性が 90%を超えるまで、投与量を 50%ずつ漸増した。

また、一部の被験者には本剤の長期補充を実施した。なお、そのほとんどが小児の被験者であったことから、比較的通常の生活ができるよう、在宅投与の手順を作成した。長期補充の投与経験が限られていたため、投与レジメンは治験担当医師の判断で決定した。

（2）IMAG-041 試験

IMAG-041 試験は、経口抗凝固療法の初期に CISN がみられた先天性又は後天性 PC 欠乏症の治療における本剤の有効性及び安全性を評価した、非盲検、単一群、多施設共同、国際共同試験である。本試験は 1991 年に開始された。

本試験では、経口抗凝固療法の初期段階に皮膚壊死を経験した先天性又は後天性 PC 欠乏症患者が組み入れられた。

評価項目は、全ての皮膚病変の縮小、凝固活性関連の臨床検査値の正常化、及び経口抗凝固療法の安全な再開であった。試験デザインは IMAG-039 試験と同様であった。

IMAG-039 試験及び IMAG-041 試験では、重度 PC 欠乏症が非常にまれな疾患であり、ほとんどの患者が診断時に重症で治療選択肢が限られることから、非盲検試験とされた。さらに、投与レジメンの決定のために PC 活性を測定する必要があるため、治験薬投与を盲検下

で実施できないといった理由もあった。以上から、PC 欠乏症患者を対象とする臨床試験では、大規模な比較試験の実施が困難であった。

本試験では、急性血栓症エピソードの治療又は短期及び長期補充に関する主要有効性評価項目は設定しなかった。急性血栓症エピソードに対する本剤の有効性は、試験組入れ時に認められた皮膚病変の縮小及び閉塞性血栓の消失に基づいて評価した。短期及び長期補充における本剤の有効性は、治療中に観察された血栓塞栓性事象及び皮膚病変に基づいて評価した。治験担当医師による評価は、本剤の各治療コース終了時に実施した。PC 活性の正常化及び／又は凝固活性関連の臨床検査値は、治療コース実施中に評価した。

IMAG-039 及び IMAG-041 試験における全ての治療は、ヘルシンキ宣言及び参加国の要件を遵守して行ったが、必ずしも GCP を遵守したわけではなく、本剤による治療が救命的と考えられた場合は、GCP 基準及び治験実施計画書の遵守よりも治療が優先されたことがあった。さらに、診断が確定する前に本剤が投与されたケースもあった。これは、特に小さな乳児の場合、急性症状下では診断の確定を待てないことが理由であった。PC 活性の低値は遺伝子欠損以外の機序によっても引き起こされることがあり、重度先天性 PC 欠乏症と後天性 PC 欠乏症の臨床症状は同様である。そのため、本剤による治療は、遺伝子欠損の確認ではなく、臨床所見及び臨床検査値に基づいて開始された。IMAG-039 試験及び IMAG-041 試験はホモ接合体又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症患者を対象としていたが、結果的にヘテロ接合体、後天性、その他又は未知の PC 欠乏症患者も治療された。

（3）コンパッショネートユース

IMAG-039 試験及び IMAG-041 試験における治療に加え、米国、カナダ及び欧州ではコンパッショネートユースとして本剤を使用した。コンパッショネートユース下での最初の治療は 1989 年 10 月に開始された。コンパッショネートユース下で患者を治療する治験担当医師には、投与及びデータ収集用として、IMAG-039 試験の治験実施計画書（写）及び症例報告書（CRF）が提供された。しかし、各症例が特有の状況にあったことから、治験担当医師による治験実施計画書の遵守及び CRF への記録状況は適切ではないことが多かった。また、先天性 PC 欠乏症が疑われること以外に明確な選択基準がなく、国によって規制が異なっていたため、オンサイトモニタリングが適切な期間内に一貫して実施されなかった。

IMAG-039 試験及び IMAG-041 試験、並びにコンパッショネートユースでは、必ずしも GCP が遵守されていなかったものの、被験者を治療した治験担当医師により良好な治療結果が報告された。また、EMA との議論から、重度先天性 PC 欠乏症及び／又は PF の治療における本剤の有効性及び安全性データを後ろ向きに収集することで、本剤の承認取得の可能性が示された。IMAG-039 試験及び IMAG-041 試験は体系的に実施されておらず、治験実施計画書の遵守よりも救命治療が優先されることが多かったため、治験総括報告書（CSR）が作成されていなかったが、上記のような背景から、後ろ向きデータ収集（RDC）では、IMAG-039 試験及び IMAG-041 試験に加え、コンパッショネートユース下のデータも収集対象にすることとした。

（4）RDC の方法

IMAG-039 試験、IMAG-041 試験及びコンパッショネートユースの RDC は、IMAG-039 試験の手順に基づいており、米国、カナダ及び欧州における 1989 年 10 月から 1999 年 7 月までの本剤の使用を包括的に評価するデザインとした。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使用した治験実施医療機関に連絡し、被験者からデータのモニタリングに対する同意を得た。その後、これらの治験実施医療機関で被験者の医療記録の原資料から情報を収集及び確認した。データ収集期間が約 10 年（1989 年～1999 年）であり、記録とモニタリングを厳密に規定していないコンパッショネートユース下のデータも含まれていたため、全被験者の完全なデータを収集することはできなかった。最終的に 79 例（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 22 例、及びヘテロ接合体、後天性、その他又は不明の PC 欠乏症患者 57 例）のデータを後ろ向きに収集し、分析した。急性期治療の有効性データとして、閉塞性血栓の消失及び皮膚病変の縮小、短期及び長期補充における有効性データとして、投与期間中の血栓塞栓性事象及び皮膚病変の発現について収集し、これらに基づき有効性評価を行った。

2.7.3.1.1.4 海外後ろ向き研究（400501 試験）

：**添付資料番号** 5.3.5.2-2（参考）

400501 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研究であり、米国での販売承認の審査のため、FDA からの要請により実施した。

本試験には、本剤による治療を必要とする重度先天性 PC 欠乏症患者約 25 例を組み入れる予定であった。入手可能な場合、以下のデータを後ろ向きに収集した。

- 投与量
- 投与目的（PF、CISN 若しくは血栓塞栓性事象等の急性エピソードに対する治療又は補充療法）
- PC 活性のピーク値（投与直後）及びトラフ値（投与直前）
- 急性エピソード治療中の D-dimer 値
- 壊死及び非壊死病変の治癒までの期間
- 利用可能な画像に基づく血管血栓の消失までの期間
- 抗凝固薬の併用（使用している場合）
- 緊急使用 IND 下での投与期間
- 治療の転帰
- 本剤と関連する有害事象
- 人口統計学的情報

2.7.3.1.1.5 海外市販後レジストリ観察研究（400701 試験）

：**添付資料番号** 5.3.6-1（参考）

400701 試験は、前向き、非介入、国際共同、多施設、市販後レジストリ観察研究である。本試験は、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、2010 年～2015 年に実施された。患者及び治療情報は処方情報に基づいた。

本試験の目的は、実臨床において本剤を投与された被験者の治療、安全性及び治療転帰に関するデータを収集し、評価することであった。これらの被験者の過去データも収集した。

本剤の治療区分は以下のいずれかに分類した。

・急性期治療
急性エピソード（例：PF）が発現した際の本剤の初回投与から投与終了（発作の消失、抗凝固療法及び／又は血栓塞栓性事象の安定、補充療法レジメンへの変更、本剤治療の中止）までの一連の治療

・短期補充
周術期又は経口抗凝固療法の開始時等、血栓症のリスクが高い状況下での血栓形成傾向抑制のための短期投与（投与期間 3 ヵ月以内）

・長期補充
血栓症等のリスクが高い患者における長期投与（投与期間 3 ヵ月超）

有効性の評価項目は以下であった。

主要評価項目

・本剤の治療に関連する医学的診断

・本剤の治療レジメン

副次評価項目

・医学的診断別の治療転帰〔凝固障害又は血栓症の安定又は回復、末端器官障害（脳、肺、肝、腎及びその他影響を受ける臓器）、患肢温存、入院期間、及び死亡率〕

・妊娠、出産、手術及び侵襲的処置、年齢区分、並びに腎及び／又は肝機能障害の既往歴に関する状況別の本剤の使用と治療転帰

なお、本試験は非介入のレジストリ観察研究のため、来院、医学的検査、臨床検査、処置、又はその他の介入は規定しなかった。

本試験への登録期間は 3 年間であり、試験実施期間は全体で約 5 年間であった。本剤を処方され、全ての適格性基準を満たした被験者は、最低 2 年間、最長 5 年間又は実施期間が終了するまで本試験に参加した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

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

：添付資料番号 5.3.3.2-1（評価）

2.7.3.2.1.1 被験者背景（継続試験パート）

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。有効性解析には本剤のオンデマンド治療を受けた 3 例が採用された

有効性解析対象集団 3 例の内訳は男性 [redacted] 例、女性 [redacted] 例であり、年齢は 1[redacted]～2[redacted] 歳（中央値 1[redacted].0 歳、平均値 15.0 歳）、スクリーニング時の体重は 2[redacted].4～4[redacted].5 kg（中央値 2[redacted].50 kg、平

均値 28.47 kg）であった〔TAK-662-1501 CSR（5.3.3.2-1）Table 10.3〕。被験者はいずれも先天性 PC 欠乏症の診断を受けており、その内訳は、ホモ接合体 1 例、複合ヘテロ接合体 2 例であった〔TAK-662-1501 CSR（5.3.3.2-1）Table 10.2〕。

2.7.3.2.1.2 有効性成績（継続試験パート）

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）の治療効果はいずれも 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の平均値は 2.0 日であった〔TAK-662-1501 CSR（5.3.3.2-1）Table 15.2.1.b 及び Table 15.2.3.b〕。

2.7.3.2.2 海外第 2/3 相試験（400101 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

本試験は、PF、CISN 及びその他の血栓塞栓性事象等の急性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形成傾向抑制のための短期補充を行う Part 2、及び血栓形成傾向抑制のための長期補充を行う Part 3 から構成された。

個々の被験者の組入れ後の経過については 400101 試験 CSR（5.3.5.2-1）Figure 14.2-1 に示した。

2.7.3.2.2.1 被験者背景

本試験には 18 例が組み入れられた。内訳は、男性 9 例、女性 9 例であり、年齢は [redacted]～2[redacted].7 歳（中央値 5.8 歳、平均 8.7 歳）であった。生後 6 ヵ月未満の被験者は 2 例であった。全例が重度先天性 PC 欠乏症と診断されており、その内訳はホモ接合体が 5 例、複合ヘテロ接合体が 9 例、不明が 4 例であった。18 例中 15 例に本剤が投与され、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 評価のために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。

2.7.3.2.2.2 有効性成績

（1）急性期治療（Part 1）における有効性評価

Part 1 では、PF、CISN 及びその他の血栓塞栓性事象等の急性エピソードがみられた 11 例の計 24 件に対して本剤による治療が行われた。

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本剤以外の既存治療（FFP 等）のデータ（ヒストリカルコントロール群、詳細は 2.7.3.1.1.2（2）3）参照）と比較が可能であったことから、その結果を表 2.7.3.2-1 に示した。

PF/CISN エピソードは 19 件（重度が 7 件、中等度が 11 件、軽度が 1 件）みられ、本剤による治療の結果、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。ヒストリカルコントロール群でみられた PF/CISN エピソード 23 件に対する既存治療に比べ、本剤では有効性が高いことが示された（p=0.0032）。

表 2.7.3.2-1　PF/CISN エピソードに対する主要有効性評価結果（400101 試験）

主要有効性評価	本剤 N=19	ヒストリカルコントロール [1,2] N=23	p 値 [3]
Effective	18 (94.7)	12 (52.2)	0.0032
Effective with complications	1 (5.3)	8 (34.8)	
Not Effective	0	3 (13.0)	

出典：400101 試験 CSR（5.3.5.2-1）Table 14.2.1-1
数字は件数、( ) 内は%
1) 皮膚病変のエピソードのうち、有効性評価が欠測していた 5 件は本解析から除外した。
2) ヒストリカルコントロール群のデータは治験実施計画書 Section 14 Table14.2.8 より抽出した。
3) p 値はウィルコクソン順位和検定を用いて算出した。

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（表 2.7.3.2-2）。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）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%、good が 20.8%、fair が 8.3%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ものであった。

表 2.7.3.2-2　PF/CISN エピソード及びその他の血栓塞栓性事象に対する有効性評価結果（400101 試験）

	PF/CISN エピソード				血栓塞栓性事象	
有効性評価	軽度 N=1	中等度 N=11	重度 N=7	合計 N=19	N=5	合計 N=24
Excellent	1 (5.3)	7 (36.8)	5 (26.3)	13 (68.4)	4 (80.0)	17 (70.8)
Good	0	4 (21.1)	0	4 (21.1)	1 (20.0)	5 (20.8)
Fair	0	0	2 (10.5)	2 (10.5)	0	2 (8.3)

出典：400101 試験 CSR（5.3.5.2-1）Table 14.2.1-4
数字は件数、( ) 内は%

その他の有効性評価の概要を以下にまとめた。

・PF に伴う皮膚病変の数及び大きさのベースラインからの変化率の評価（Part 1）では、9 例の PF/CISN エピソード 16 件で発現した 45 の非壊死病変、5 例の PF/CISN エピソード 7 件で発現した 15 の壊死病変について評価した結果、本剤投与による経時的な皮膚病変の数の減少及び大きさの縮小がみられた。皮膚病変の治癒までの期間は、非壊死病変は 12 日間、壊死病変は 52 日間であった〔結果の詳細は 2.7.6.3.2.3（2）2）又は 400101 試験 CSR（5.3.5.2-1）Section 11.4.1.2.2 参照〕。

・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 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〔結果の詳細は 2.7.6.3.2.3（2）3）又は 400101 試験 CSR（5.3.5.2-1）Section 11.4.1.2.3 参照〕。

- 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たが、残り 8 件は正常化に至らなかった〔結果の詳細は、2.7.6.3.2.3（2）4）又は 400101 試験 CSR（5.3.5.2-1）Table 14.2.1-25 参照〕。
- 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〔D-dimer 値正常化までの投与回数の中央値、投与量の平均値及び中央値、並びに抗凝固療法への移行完了までの投与量の平均値及び中央値（Part 1）の結果の詳細は 2.7.6.3.2.3（2）5)又は 400101 試験 CSR（5.3.5.2-1）Table 14.2.1-25 参照〕。
- 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。血栓症発現時に本剤を投与した結果、Part 1 での本剤投与 255 件中 195 件（77%）で PC 活性のピーク値は概ね基準値の 66%以上まで上昇した〔結果の詳細は、2.7.6.3.2.3（2）7)又は 400101 試験 CSR（5.3.5.2-1）Table 14.2.1-15 参照〕。

（2）短期補充（Part 2）における有効性評価

Part 2 では、抗凝固療法開始時の短期補充を行った 3 例が組み入れられ、このうち 2 例は周術期の短期補充も行った。短期補充は 3 例で合計 7 件実施され、短期補充期間中に PF/CISN 及び血栓塞栓性事象等の合併症はみられなかった〔結果の詳細は、2.7.6.3.2.3（2）6)又は 400101 試験 CSR（5.3.5.2-1）Table 14.2.2-5 及び Table 14.2.2-6 参照〕。

PC 活性のピーク値が基準値の 66%以上まで上昇した投与は、36 回中 27 回（75%）であった〔結果の詳細は、2.7.6.3.2.3（2）6)又は 400101 試験 CSR（5.3.5.2-1）Table 14.2.2-2 参照〕。

（3）長期補充（Part 3）における有効性評価

Part 3 には 8 例が組み入れられたが、そのうち 4 例は実際に長期補充を受け、さらに試験中の別のタイミングでオンデマンド治療も受けた。この 4 例の長期補充の投与日数はそれぞれ、42、198、337 及び 338 日であった。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〔400101 試験 CSR（5.3.5.2-1）Table 14.2.3-1 及び Table 14.3.3-1〕。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〔400101 試験 CSR（5.3.5.2-1）Section 11.4.1.4.1〕。

（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、右足全てのつま先を

切断した 1 例）が認められた。本剤の投与後、視覚異常と切断に関する長期的障害に顕著な変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が正常に転じた。これらの結果から、本剤による治療を受けている間、長期的障害の悪化が起こらないことが示された〔400101 試験 CSR（5.3.5.2-1）Section 11.4.1.5〕。

（5）結論

以上から、本剤は重度先天性 PC 欠乏症患者における PF、CISN 及び／又はその他の血栓塞栓性事象等の急性エピソードの治療として有効であることが示された。さらに、本試験のデータは、重度先天性 PC 欠乏症患者における短期（周術期及び経口抗凝固療法の開始時）及び長期補充においても本剤が有効であることを示唆するものであった。

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

：添付資料番号 5.3.5.3-1（参考）

2.7.3.2.3.1 被験者背景

本試験では合計 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下の 41 例）のデータを後ろ向きに収集して評価した。内訳は、男性が 42 例、女性が 37 例であり、年齢は 0～77 歳（ただし、7 例は年齢データ未入手）であった。重度先天性 PC 欠乏症が 22 例、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 欠乏症が 57 例であった。なお、重度先天性 PC 欠乏症の 22 例は、遺伝的プロファイル及び／又は PC 活性並びに家族歴に基づいて診断された。IMAG-039 試験及び IMAG-041 試験は、重度先天性 PC 欠乏症患者を対象とした試験であったが、本剤初回治療時は救命を優先することが多く、その場合は PC 欠乏症の遺伝子診断ができなかったため、結果的に重度先天性 PC 欠乏症以外の患者にも本剤が投与されることとなった。

投与量は各患者の PK に基づいて決定する計画としていたが、実際の急性血栓症エピソードの治療では、多くの患者（特に新生児及び乳児）で PK データを得るための頻回の採血が困難であったこと、又は本剤の投与が致命的な状況下で行われたことから、患者の臨床状態に基づき治験担当医師が投与量及び投与頻度を決定することが多かった。多くの場合、血栓症エピソードの急性期は本剤 100 IU/kg が 6 時間ごとに投与され、症状安定後は投与頻度が 1 日 1 回に変更された。

有効性評価のため、重度先天性 PC 欠乏症患者 22 例をデータセット I に、ヘテロ接合体、後天性、その他又は未知の PC 欠乏症患者 57 例をデータセット II に分類した。次項で有効性成績を示すデータセット I の 22 例の内訳は、男性 11 例、女性 11 例であり、診断時の年齢は生後 1 ヵ月未満が 14 例、1 歳超が 8 例、ホモ接合体及び複合ヘテロ接合体がそれぞれ 18 例及び 4 例であった。

2.7.3.2.3.2 有効性成績

データセット I の重度先天性 PC 欠乏症患者の結果を以下に示した。

（1）急性期治療における有効性評価

データセットIの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。このうち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ある〔RDC-IMAG-039-041試験CSR（5.3.5.3-1）Table 11.4.1.1.1a及びTable 14.2.1〕。

表2.7.3.2-3　急性血栓症エピソードの治療の転帰（エピソード別）（RDC-IMAG-039-041試験）

急性血栓症エピソード	治療の転帰（件）					
	Markedly Improved or Healed	Moderately Improved	Slightly Improved	Not Improved	Not evaluated or Unknown	合計
PF（N=10）	16	-	-	-	-	16
CISN（N=4）	6	-	-	-	-	6
脳血栓症（N=1）	-	-	-	1	-	1
網膜／硝子体の出血／血栓症（N=7）	1	-	1	5	1	8
血腫（N=2）	1	-	-	-	2	3
深部静脈血栓症（N=1）	1	-	-	-	-	1
カテーテル関連血栓症（N=1）	-	-	-	-	1	1
骨壊死（N=1）	-	1	-	-	-	1
合計	25	1	1	6	4	37

出典：RDC-IMAG-039-041試験CSR（5.3.5.3-1）Table 11.4.1.1.1a

（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%）はgoodと評価された〔RDC-IMAG-039-041試験CSR（5.3.5.3-1）Table 11.4.1.1.2〕。

（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〔RDC-IMAG-039-041試験CSR（5.3.5.3-1）Table 11.4.1.1.3〕。

（4）結論

本剤は重度先天性 PC 欠乏症の治療に有効であると考えられた。

2.7.3.2.4 海外後ろ向き研究（400501 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-2（参考）

2.7.3.2.4.1 被験者背景

本試験では、本剤を緊急使用 IND 下で投与した米国の 10 施設の計 11 例（男性 6 例、女性 5 例）についてデータを後ろ向きに収集して評価した。全例が重度先天性 PC 欠乏症と確定診断されており、年齢は [redacted].1～2[redacted].8 歳であった〔400501 試験 CSR（5.3.5.2-2）Table 16.2.4-1〕。

2.7.3.2.4.2 有効性成績

本試験では有効性解析は実施してない。収集した有効性パラメータは以下のとおりであった。

（1）急性期治療における有効性評価

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で 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〔400501 試験 CSR（5.3.5.2-2）Table 16.2.6-3 及び Table 16.2.6-5〕。

（2）投与量

本剤の 1 投与あたりの投与量は、急性エピソードに対する治療では 75～4040 IU（28.85～186.77 IU/kg）であり、補充では 112～4040 IU（19.46～291.67 IU/kg）であった〔400501 試験 CSR（5.3.5.2-2）Table 16.2.5〕。

（3）抗凝固薬の併用

11 例全例が本剤の投与中に抗凝固薬、抗血小板薬及び全身性の血栓溶解薬を併用していた〔400501 試験 CSR（5.3.5.2-2）Table 16.2.10-1 及び Table 16.2.10-2〕。一部の被験者は抗凝固療法に対する忍容性が不良であり、本剤による補充を継続していた〔400501 試験 CSR（5.3.5.2-2）Table 16.2.6-5 及び Table 16.2.6-6〕。

（4）結論

本剤は重度先天性 PC 欠乏症患者における急性血栓症エピソードの治療として有効であった。

2.7.3.2.5 海外市販後レジストリ観察研究（400701 試験）

：**添付資料番号 5.3.6-1（参考）**

本試験には 43 例（重度先天性 PC 欠乏症 25 例、重度後天性 PC 欠乏症 18 例）が登録された。本項では重度先天性 PC 欠乏症患者についての結果のみ記載した。

2.7.3.2.5.1 被験者背景

重度先天性 PC 欠乏症 25 例の内訳は、男性 13 例（52.0%）、女性 12 例（48.0%）であった。

重度先天性 PC 欠乏症と診断されたときの年齢の中央値（範囲）は 0.0（0.0～19.9）歳であった。試験参加時の年齢の中央値（範囲）は 11.1（[redacted].3～4[redacted].7）歳であり、約半数（48%）が [redacted]～1[redacted] 歳の小児であった。

重度先天性 PC 欠乏症の 25 例中 21 例（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 21 例中 19 例（90.5%）、周術期の短期補充が 2 例（9.5%）であり、組入れ時の投与経路は、静脈内投与が 13 例（61.9%）、皮下投与が 8 例（38.1%）であった。25 例中 3 例（12.0%）はレジストリ登録後に本剤の投与を開始した〔400701 試験 CSR（5.3.6-1）Table 5.2.1〕。

組入れ時の投与量（45 IU/kg が 1 例、80 IU/kg が 1 例、100 IU/kg が 2 例、120 IU/kg が 1 例、その他が 16 例）及び投与頻度（隔日が 5 例、週 3 回が 3 例、週 2 回が 2 例、12 時間ごとが 1 例、週 1 回が 1 例、その他が 8 例）は様々であった。〔400701 試験 CSR（5.3.6-1）Table 5.2.1〕。

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 147 回中 76 回（51.7%）、ワルファリンが 37 回（25.2%）であり、大部分が 1 日 1～2 回投与であった〔400701 試験 CSR（5.3.6-1）Table 14〕。

併用薬は 20 例で記録されており、主な併用薬はパラセタモール（被験者の 48.0%が併用、以下同様）、lovenox（32.0%）、モルヒネ及びワルファリン（各 24.0%）、イブプロフェン及び enoxaparin（各 20.0%）、アルテプラーゼ、levetiracetam、coumadin 及び amoxicillin（各 16%）であった〔400701 試験 CSR（5.3.6-1）Table 10.1〕。

試験期間中の PC 活性のデータは 18 例で利用可能だった。短期補充を受けた被験者では、2 例で実施された 6 回の測定結果が記録されており、PC 活性の中央値（範囲）は、172.5%（48.0%～198.0%）であった。6 回の測定は被験者 2 例の初回投与日以降に実施されていた。長期補充を受けた被験者では、14 例で実施された 201 回の測定結果が記録されており、PC 活性の中央値（範囲）は、41.0%（1.0%～191.0%）であった〔400701 試験 CSR（5.3.6-1）Table 15〕。

最終解析時の試験期間の中央値（範囲）は 39.7（0.9～59.9）ヵ月であり、観察人年は 80.9 人年であった。ほとんどの被験者（19/25 例）は長期補充を受け、試験期間の中央値は 40.2 ヵ月（平均値 ± 標準偏差は 40.2 ± 9.41 ヵ月、範囲は 24.0～56.1 ヵ月）であった〔400701 試験 CSR（5.3.6-1）Table 1.2〕。長期補充を受けた被験者（19/25 例）の投与回数は、計 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〔400701 試験 CSR（5.3.6-1）Table 5.3〕。

2.7.3.2.5.2 有効性成績

（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（重複集計）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（表 2.7.3.2-4）。

（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（表 2.7.3.2-4）。なお、本試験中に産褥期の短期補充は実施されなかった。

表 2.7.3.2-4　重度先天性 PC 欠乏症患者における治療成績（400701 試験）

	重度先天性 PC 欠乏症
急性期治療	（N=25）
急性エピソードの治療転帰［件（%）］	
回復	22 (88.0)
改善	2 (8.0)
不変	1 (4.0)
悪化	0
急性エピソードの治療転帰の具体的内容［件（%）］[1)]	
凝固障害の安定／回復	7 (28.0)
末端臓器の障害の安定／回復	0
血栓症の安定／回復	21 (84.0)
患肢温存	0
短期補充	（N=23）
周術期の短期補充（件）	23
妊娠／分娩前後の短期補充（件）	0
短期補充の評価［件（%）］	
有効	23 (100.0)
無効	0

出典：400701 試験 CSR（5.3.6-1）Table 6.2 及び Table 16
1)　重複集計あり

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本剤の有効性評価に用いた 5 試験（TAK-662-1501 試験、400101 試験、RDC-IMAG-039-041 試験、400501 試験及び 400701 試験）の結果を比較し、以下に要約した。なお、以下では、ホモ接合体若しくは複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症患者、又は各試験で定義した重度先天性 PC 欠乏症患者の結果のみ示し、RDC-IMAG-039-041 試験や 400701 試験で組み

入れられたヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症患者や後天性 PC 欠乏症患者等の結果は割愛した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

本剤の有効性評価に用いた 5 試験の対象の選択・除外基準及び被験者背景をそれぞれ表 2.7.3.3-1 及び表 2.7.3.3-2 に示した。

表 2.7.3.3-1　対象の選択・除外基準（TAK-662-1501、400101、RDC-IMAG-039-041、400501 及び 400701）

区分	評価資料		参考資料				
試験	TAK-662-1501 試験	400101 試験	RDC-IMAG-039-041 試験			400501 試験	400701 試験
			IMAG-039	IMAG-041	コンパッショネートユース		
選択基準	本試験に参加するため、自由意思により署名及び日付記入した同意書を（被験者本人から、又は被験者が 20 歳未満若しくは被験者本人から同意取得できない場合は保護者若しくは法定代理人を介して）提供できる者。さらに、該当する場合はアセントを提供できる者（被験者本人から同意取得できる場合のみ	組み入れ前に同意書に被験者本人又は法定代理人による署名及び日付記入を行った者。なお、遺伝子欠損が不明な場合は遺伝子解析実施の同意も含まれる	同意書を提供できる者	同意書を提供できる者	－	被験者本人又は法定代理人が署名した同意書を提供した者	署名し日付を記入した同意書を可能であれば組み入れ前に提供できる者（被験者又は法定代理人が同意書に署名及び日付を記入する）
	ホモ接合体又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症と診断された者	生後 6 ヵ月以下の場合、PC 活性が 20%未満であることが確認され、先天性 PC 欠乏症と診断された者。治験薬投与開始前に遺伝子診断が実施できない場合は、PC 欠乏症の家族歴があることが確認された者	ホモ接合体又は複合ヘテロ接合体の PC 欠乏症と診断された者	先天性又は後天性 PC 欠乏症である者	PC 欠乏症が疑われる者	重度先天性 PC 欠乏症と診断された者	本剤を処方され、投与された PC 欠乏症患者
		生後 6 ヵ月超の場合、以下のいずれかにより重度の PC 欠乏症と診断された者 a) 遺伝子解析でホモ接合体又は複合ヘテロ接合体であることが確認される、又は b) PC 欠乏症の家族歴があり、無症状かつ経口抗凝固療法を受けていない状態での PC 活性が 20%未満であることが確認される					
	以下のいずれかに該当する者 a) PF、CISN/WISN 及び／又はその他の血栓塞栓性事象等の急性エピソードと診断され、オンデマンド治療として本剤の投与が必要な者 b) 周術期における短期補充として本剤の投与が必要な者 c) 長期補充として本剤の投与が必要な者	以下の診断を受けた者 a) PF（紅斑、硬結及び疼痛を伴う特徴的な紫斑皮膚病変）又は CISN 及び／又は b) 血栓箇所が判明している急性血栓症	動脈及び／又は静脈血栓症を有する者	経口抗凝固療法の初期に皮膚壊死が認められた者	－	－	－
		周術期、産褥期、又は経口若しくは非経口抗凝固療法開始のため、本剤の短期補充が必要な者	PF を伴う又は伴わない者	－			

表 2.7.3.3-1　対象の選択・除外基準（TAK-662-1501、400101、RDC-IMAG-039-041、400501 及び 400701）（続き）

区分	評価資料		参考資料				
試験	TAK-662-1501 試験	400101 試験	RDC-IMAG-039-041 試験			400501 試験	400701 試験
			IMAG-039	IMAG-041	コンパッショネートユース		
選択基準（続き）	本試験（TAK-662-1501 試験）の PK 試験パートに参加した者	－	－	－	－	－	－
	日本人の男性及び女性	－	年齢及び性別は問わない	年齢及び性別は問わない	－	－	男性及び女性。年齢は問わず、新生児、小児、青年及び成人を含む
	－	－	－	－	－	緊急使用 IND 下で本剤の投与を受けた者	本剤の投与を受けた又は受けている者
除外基準	本試験（TAK-662-1501 試験）の PK 試験パート参加中に、被験者の安全性又は治療に影響を及ぼす可能性がある重篤な病状が新たにみられた者	－	－	－	－	－	－
	－	本剤に対するアレルギー反応の既往歴がある者。なお、治験薬注射部位にアレルギー反応が生じた場合の試験中止要否は治験担当医師の判断によるが、試験の継続／中止にかかわらず有害事象として報告すること	－	－	－	－	－
	他の治験薬又は医療機器の臨床試験に参加する予定がある者	試験参加前 30 日以内に本剤以外の治験薬の投与を受けた者、又は本試験参加期間中に本剤以外の治験薬を投与する予定がある者	－	－	－	－	－
	妊娠する可能性のある女性の場合、許容される避妊法の実施に同意しない者	－	同意書を提供できない者	同意書を提供できない者	－	－	－

－：特に規定せず。

表 2.7.3.3-2　被験者背景の比較
（TAK-662-1501、400101、RDC-IMAG-039-041、400501 及び 400701）

		評価資料		参考資料		
		TAK-662-1501 試験	400101 試験	RDC-IMAG-039-041 試験	400501 試験	400701 試験
項目	カテゴリ	N=3	N=18	N=22	N=11	N=25
性別［例数 (%)］	男性	[redacted]	9 (50.0)	11 (50)	6	13 (52.0)
	女性	[redacted]	9 (50.0)	11 (50)	5	12 (48.0)
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	15.0 (5.00)	8.7	-	-	13.0 (10.27)
	中央値	1[redacted].0	5.8	-	-	11.1
	最小値、最大値	1[redacted], 2[redacted]	[redacted].0, 2[redacted].7	-	[redacted].1, 2[redacted].8	[redacted].3, 4[redacted].7
遺伝子変異［例数 (%)］	ホモ接合体	1	5 (27.8)	18 (82)	-	12 (48.0)
	複合ヘテロ接合体	2	9 (50.0)	4 (18)	-	7 (28.0)
	不明	-	4 (22.2)	-	-	6 (24.0)

-:NA

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本剤の有効性は、TAK-662-1501 試験及び 400101 試験を評価資料、RDC-IMAG-039-041 試験、400501 試験及び 400701 試験を参考資料として評価した。これらの試験結果に基づき、本剤の急性期治療、短期補充及び長期補充における有効性について以下に要約した。

急性期治療：

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、日本人先天性 PC 欠乏症患者 3 例の PF、CISN 及びその他の血栓塞栓性事象 4 件に対するオンデマンド治療において、本剤の良好な治療成績が得られた。

400101 試験結果から、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〔2.7.3.2.2.2（1）〕。また、RDC-IMAG-039-041 試験〔2.7.3.2.3.2（1）〕及び 400501 試験〔2.7.3.2.4.2（1）〕においても、重度先天性 PC 欠乏症患者の急性血栓症エピソードの治療における本剤の有効性が認められ、400701 試験〔2.7.3.2.5.2（1）〕の結果も本剤の有効性を支持するものであった。

短期補充：

400101 試験結果から、本剤が重度先天性 PC 欠乏症患者における周術期及び経口又非経口抗凝固薬開始時の短期補充として有効であることが示された〔2.7.3.2.2.2（2）〕。また、RDC-IMAG-039-041 試験〔2.7.3.2.3.2（2）〕においても重度先天性 PC 欠乏症患者の短期補充における本剤の有効性が認められ、400701 試験〔2.7.3.2.5.2（2）〕の結果も周術期の短期補充における本剤の有効性を支持するものであった。

長期補充：

400101 試験結果から、本剤が重度先天性 PC 欠乏症患者における長期補充として有効であることが示された〔2.7.3.2.2.2（3）〕。また、RDC-IMAG-039-041 試験〔2.7.3.2.3.2（3）〕においても重度先天性 PC 欠乏症患者の長期補充における本剤の有効性が認められた。

以上から、先天性 PC 欠乏症患者における急性血栓症エピソード（PF、CISN 及び血栓塞栓性事象）の治療、並びに短期（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、本剤が有効であることが示された。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

本剤の有効性は、各試験の少数例のデータに基づき評価しているため、さらに特定の部分集団に絞って有効性を評価することは実質的に困難である。そのため、部分集団解析は実施していない。

2.7.3.4 公表文献及びリアルワールドデータに基づく有効性成績

2.7.3.4.1 公表文献で報告された本剤投与例の有効性成績

公表文献で報告された本剤の有効性成績を表 2.7.3.4-1 に要約した。

多くの文献で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が報告されている。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[24][25][26]。さらに、本剤による PC 補充療法は、FFP に比べ、通常のライフスタイルに近い在宅治療が可能であることが利点の一つに挙げられている[2]。一方、本剤の静脈内投与では、静脈内投与における典型的な問題（静脈へのアクセス困難、静脈カテーテル留置に起因する感染症等）がみられる。このような問題がみられた患者では、本剤の皮下投与が安全かつ有効な投与手段になる可能性がある[27]-[33]。

表 2.7.3.4-1　公表文献で報告された本剤投与例の有効性成績

国・地域	被験者数	投与レジメン 投与期間	結果	結論	参考文献
フランス	ホモ接合体の PC 欠乏症患者 1 例（男児・PF 発現）	生後 4 日目に本剤 20 IU/kg を 6 時間ごとに投与。生後 6 日目に 40 IU/kg を 6 時間ごとに投与へ増量。生後 14 日目以降は 30 IU/kg を 1 日 2 回投与へ減量。 生後 43 日目に開心術を実施。術前の負荷投与は 135 IU/kg。 術後は本剤 60 IU/kg を 6 時間ごとに投与（術後 1 週間は PC 活性を 0.6 IU/mL に維持）。術後 41 日目から本剤 100 IU/kg を 1 日 1 回投与まで漸減。2 ヵ月後にカテーテル関連感染症のため再入院。抗生物質及びヘパリンによる治療を実施。本剤は 1 日 240 IU/kg へ増量。3 週間後、経口抗凝固薬（ワルファリン）の投与（穿孔によるカテーテル抜去のため）及び本剤の末梢静脈内投与を開始。2 週間後に本剤の投与を中止。 本剤は 8 ヵ月にわたり連日投与され、総投与量は約 150,000 IU であった。 投与期間：8 ヵ月	本剤の投与開始から 4 日以内に分裂赤血球増加症が回復した。D-dimer 値及び血小板数は正常値の範囲内であった。同時に網膜出血の顕著な吸収がみられたが、本剤の投与開始から 6 日後に完全に消失した。脚の壊死病変は 3 週間後に完治した。本剤の長期投与による副作用はみられなかった。直近の追跡調査では、患者は生後 23 ヵ月超であり、経口抗凝固薬を服用し、神経障害、眼障害又は心臓障害の徴候はなく、正常に発達していた。	急性期では、D-dimer 値を 1 μg/mL 未満に維持するため、PC 活性を 0.25 IU/mL 超に保つ必要があった。そのため、本剤 40 IU/kg を 1 日 4 回投与し、その後 30 IU/kg を 1 日 2 回投与した。手術の 1 ヵ月後、D-dimer 値を 0.12～0.16 IU/mL に維持するために本剤 100 IU/kg が投与され、投与 24 時間後に適切な PC 活性が達成された。	Dreyfus et al., 1991[6]
フランス、ドイツ、英国、カナダ、米国	重度先天性 PC 欠乏症の新生児 9 例（男児 3 例、女児 6 例・生命を脅かす PF 及び／又は DIC に伴う血栓症を発現）	急性期： 投与レジメンは患者によって異なり、初期の回復具合によって調整が必要であった。 初回投与量の平均値は 46.7 ± 25 IU/kg、中央値は 40 IU/kg。 初期の治療コースの総投与量は 15,000～950,000 IU。平均値 ± 標準偏差は 259,000 ± 344,000 IU。 長期補充： 本剤単独又は経口抗凝固薬を併用（併用の場合、本剤投与は 2 週に 1 回投与で十分と考えられた）。 投与期間：22 日～3 年	本剤と関連する副作用はみられなかった。本剤の投与を中止し経口抗凝固療法を開始した主な理由はカテーテル関連血栓症であった。しかしながら経口抗凝固療法に移行したすべての患者で出血又は PF の再発がみられた。これらの患者のほとんどでは、症状を管理するため又は長期補充として本剤の単独投与又は経口抗凝固薬との併用投与が再開された。 補充として経口抗凝固薬と併用した場合には、2 週に 1 回投与で十分と考えらえた。	FFP と比較した際の本剤による補充療法の利点の一つは、在宅治療が可能なことであり、これにより患者は通常の生活様式に近い生活が可能となる。患者及びその両親は、都合に合わせて投与のタイミングを選ぶことができる。 様々なアクセスデバイスが利用可能になったことで、長期間の入院が必要であった患者が、在宅治療を実施可能となった。	Dreyfus et al., 1995[2]

表 2.7.3.4-1　公表文献で報告された本剤投与例の有効性成績（続き）

国・地域	被験者数	投与レジメン 投与期間	結果	結論	参考文献
英国	ホモ接合体の PC 欠乏症の新生児 1 例（女児・PF を発現）	患者が約 2 歳半になるまで、本剤が投与された。生後 2 年目の初めに患者は本剤からワルファリンの投与へ切り替えたが、血栓性皮膚病変が再発したため本剤の投与を再開した。2 歳半時点で長期にわたる投与により静脈へのアクセスが困難になり、シリンジポンプを用いた皮下投与へと切り替えた。報告時（3 歳時点）の投与レジメンは 3000 IU（250 IU/kg）を 3 日ごとに投与であった。 投与期間：3 年	報告時点で血栓症の再発はなく、失明しているものの神経、腎臓及び肝臓の機能は良好であり、成長及び発達は正常であった。	本剤の皮下投与は、ホモ接合体の PC 欠乏症の長期的な管理及び中心静脈カテーテル留置に起因するリスクを回避するうえで、有用な治療選択肢になると考えられた。	Minford et al., 1996[27]、Baliga et al., 1995 [5]、Dreyfus et al., 1995[2]
ドイツ	ホモ接合体の PC 欠乏症の新生児 1 例（女児・PF を発現）	生後 20 日目に本剤による治療が開始され、投与量は 130 IU を 1 日 3 回投与であった。その後、PC 活性を正常範囲内に到達させるために投与量の調整が数回行われ、安定後の維持用量は 500 IU を 1 日 1 回投与であった。維持投与はカテーテル留置のため一時的に 1 日 2 回投与に分けられた。本剤治療は外来ベースで継続され、小児科医院で 1 日 1 回投与を合計で 8 ヵ月間実施した。生後 8 ヵ月時点でカテーテル関連感染症を発現したため、カテーテルを除去した。その後、本剤の補充を実施しながら経口抗凝固療法が開始された。 投与期間：8 ヵ月	本剤の補充療法開始後、比較的短期間で皮膚病変が治癒した。8 ヵ月間の本剤治療の忍容性は良好であり、副作用はみられなかった。本剤による補充療法下で経口抗凝固療法が開始された。	著者らは、「本剤による長期補充は現時点で選択可能な治療選択肢だが、経口抗凝固療法と断続的な PC 補充療法の併用は、近い将来に最も現実的な治療選択肢になるだろう」と結論付けた。	Müller et al., 1996[24]

表 2.7.3.4-1　公表文献で報告された本剤投与例の有効性成績（続き）

国・地域	被験者数	投与レジメン 投与期間	結果	結論	参考文献
スペイン	ホモ接合体の PC 欠乏症の新生児 1 例（女児・PF 及び DIC を発現）	FFP による初期治療を実施。 生後 9 日目に FFP による治療から本剤 20 IU/kg を 6 時間ごとに静脈内投与へと変更された。合成基質法で測定した PC 活性を 0.80 IU/mL 超とするため、投与量はその後数日をかけて 80 IU/kg を 1 日 2 回投与へと漸増された。12 日後に定常状態に達した。生後 2 ヵ月半時点で経口抗凝固療法（アセノクマロール）が開始された。低 INR 値に起因する血栓性合併症の抑制のため、本剤の補充を開始した。初回投与は 80 IU/kg を 12 時間ごとに投与であり、その後 80 IU/kg を週 2 回投与に漸減された。生後 5 ヵ月時点で、再発性静脈炎のため、本剤投与を皮下注射に切り替えた。PK 試験に基づき、350 IU/kg を 48 時間ごとに投与が選択され、シリンジポンプを介して 2 時間かけて皮下投与された。 投与期間：12 ヵ月超	報告時点で、患者（約 3 歳）は本剤の皮下投与を 12 ヵ月以上受けており、皮下投与での長期補充を継続中であった。経口抗凝固薬は併用していなかった。血栓症エピソード並びに局所及び全身の合併症はみられなかった。	重度先天性 PC 欠乏症の長期管理に対する一般的な推奨治療は、抗凝固状態を適切な範囲に維持する経口クマリン誘導体の投与であるが、著者らは経口クマリン誘導体を使用した結果多くの困難にみまわれた。本剤の静脈内投与は、経口抗凝固薬の投与中に起こり得る血栓症の再発防止において非常に有効であることが判明した。ただし、長期的な静脈アクセスの維持により有害事象を発現するリスクがあるため、本剤の皮下投与が長期治療の現実的な選択肢と考えられた。しかしながら、皮下投与の有用性を評価するには、PK 試験の実施が必要である。	Sanz-Rodriguez et al., 1999[28]

表 2.7.3.4-1　公表文献で報告された本剤投与例の有効性成績（続き）

国・地域	被験者数	投与レジメン 投与期間	結果	結論	参考文献
英国	ホモ接合体の PC 欠乏症の新生児 2 例（いずれも女児・PF を発現）	症例 1： 初期治療は FFP 及び LMWH。生後 21 日目に本剤の静脈内投与を開始。投与レジメンは 50 IU/kg を 1 日 3 回投与とされ、その後 PC 活性のトラフ値を 25 IU/mL 超とするために 200 IU/kg を 1 日 2 回投与とされた。本剤の静脈内投与は在宅治療で 9 ヵ月継続された。しかしながらカテーテル留置に起因する敗血症のため入院が必要となり、皮下投与に変更された。皮下投与では最初に 500 IU（約 70 IU/kg）を投与し、追加で静脈内投与も実施された。11 日をかけて徐々に皮下投与のみに移行された。2000 IU（290 IU/kg）を 48 時間ごとに投与することで、PC 活性のトラフ値 25 IU/mL が達成された。 症例 2： 初期治療は FFP 生後 10 日目に本剤の静脈内投与を開始。50 IU/kg を 3 回投与し、その後 100 IU/kg が投与された（投与頻度は不明）。生後 11 か月時点でカテーテル留置に起因する感染症を発現したため、症例 1 と同様に、静脈内投与併用した皮下投与が開始された。2000 IU を 48 時間ごとに投与することで、PC 活性のトラフ値 25 IU/mL が達成された（生後 22 ヵ月時点で投与間隔を 72 時間に延長しようと試みられたが、投与量を増加したにもかかわらず PC 活性のトラフ値は 15 IU/mL であり、十分な PC 活性が得られなかったため、48 時間間隔での投与が再開された）。 投与期間：3 年（報告時点）	1～2 年の追跡期間において、血栓症エピソード及び PF はみられなかった。また、両親による在宅投与が実施されていた。	なし	Mathias et al., 2004[29]

表 2.7.3.4-1　公表文献で報告された本剤投与例の有効性成績（続き）

国・地域	被験者数	投与レジメン 投与期間	結果	結論	参考文献
スペイン	PC 欠乏症（タイプ I/II 複合[1)]）の早産の新生児 1 例（男児・新生児 PF 様症候群及び眼科合併症を発現）	FFP の初期補充療法後、生後 29 日目に本剤の投与が開始された。投与レジメンは 80 IU/kg を 12 時間ごとに投与であった。FFP の投与は中止された。生後 85 日目に患者は退院し、皮下注入ポンプを用いた本剤の投与が継続された（350 IU/kg を 48 時間ごとに投与）。3 歳時点で患者は本剤の投与を継続中であった（192 IU/kg を 48 時間ごとに投与） 投与期間：3 年（報告時点で投与継続中）	3 歳時点で患者は在宅投与を実施しており、QOL が非常に高かった。PC 活性は約 40%に維持され、血栓塞栓性事象はみられなかった。視覚障害は改善されており、成長曲線は極めて正常であった。	タイプ I/II 複合型のヘテロ接合性 PC 欠乏症患者における本剤の長期的な皮下投与の成功事例といえる。	Fernandez-Burriel, 2005[30]
米国	重度 PC 欠乏症（タイプ I）の新生児 2 例（姉妹・PF を発現）	症例 1： 本剤が使用可能になり、本剤 550 IU を 1 日 1 回投与された。LMWH も併用していた。本剤投与の効果がみられたため、85 IU を週 3 回投与に漸減された（在宅投与）。この投与レジメンを数年継続したあと、本剤の使用が不可となり、LMWH の補充に切り替えられたが、1 週間後に PF を発現した。その後、本剤の補充が再開された（週 3 回投与）。 症例 2： 患者（症例 1 の妹）は本剤 156 IU/kg を 12 時間ごとに投与された。中心静脈カテーテルが留置され、90 IU/kg を週 3 回投与とされた。患者は症例 1 同様、この投与レジメンを継続したが、本剤が使用不可となって LMWH の補充に切り替えられた。数日後、紫斑病変を伴う血栓塞栓性事象を発現した。本剤の補充（週 3 回投与）再開後は経過良好であった。 いずれの患者でもワルファリン単独での抗凝固療法が試みられたが、INR 値の変動が大きく、出血並びに皮膚壊死及び血栓症のリスクが増加したことから、効果は限定的であった。 投与期間：6 年超（報告時点で投与継続中）	両患者とも失明しており、姉は発達障害がみられるが、経過は良好であった。	重度 PC 欠乏症患者への本剤による急性期治療及び長期補充の安全性及び有効性を裏付ける報告であった。過去の報告より低い PC 活性のトラフ値でも臨床的な有効性が維持されることが判明した（症例 1 は 21%、症例 2 は 31%であった）。	Tcheng et al., 2008[25]

表 2.7.3.4-1　公表文献で報告された本剤投与例の有効性成績（続き）

国・地域	被験者数	投与レジメン 投与期間	結果	結論	参考文献
米国	重度 PC 欠乏症患者 1 例（20 歳女性・先天的な失明を有する）	2 年（報告時点で投与継続中） 週 3 回の PC 補充と低用量ワルファリンの併用（詳細不明）	PC 補充を開始してから 2 年の間、患者は入院していない。	著者らは、長期的な抗凝固療法の実施中に重度の出血性合併症の累積発生率が増加すると指摘している。抗凝固療法を長期的に継続している青年及び若年成人女性にとって、重大な骨盤内出血に繋がる卵巣嚢腫の破裂のリスクは大きな懸念である。このような患者にとって、本剤の使用は救命につながると判断された。	Goldenberg and Manco-Johnson, 2008[26]
米国	重度及び中等度の PC 欠乏症患者 3 例	新生児期から若年成人期までの長期投与（詳細不明） 集中的な抗凝固療法及び／又は PC 補充（詳細不明）	長期追跡評価では、身体及び認知機能の発達に関して、3 例とも正常な成長を示した。	重度 PC 欠乏症患者では明らかな発達障害及び／又は認知機能障害がみられたが、大学及び大学院のプログラムで平均以上の成績を残した。	Goldenberg and Manco-Johnson, 2008[26]
オランダ	重度先天性 PC 欠乏症の新生児 1 例（男児・失明しており、足及び頭皮に PF を発現）	生後 5 日目に初回投与として本剤 500 IU（180 IU/kg）を 1 日 3 回投与し、血漿中 PC 活性を考慮して 250 IU（90 IU/kg）を 1 日 4 回投与に変更された。6 週間後、静脈アクセスに問題が生じたため、750 IU（187.5 IU/kg）を 1 日 1 回皮下投与に変更された〔皮下カテーテルを用いて一晩（10 時間）かけて投与し、2～3 日ごとに投与部位を変更した〕。PC 活性のトラフ値はしばしば 0.25 IU/mL 未満となったが（範囲 0.14～0.31 IU/mL）、血栓症や PF の再発がなく D-dimer 値が正常（500 ng/mL 未満）であったため、750 IU（187.5 IU/kg）での投与が継続された。 投与期間：詳細不明。追跡は投与後 1 年間	足及び頭皮の皮膚病変は緩徐であったが完全に治癒した。臨床的には血栓症及び PF の再発はなく、D-dimer 値は正常であった。1 年後の追跡調査では、患者の神経は正常に発達していた（失明を除く）。	本剤の皮下投与は重度 PC 欠乏症患者の長期補充において有用な治療選択肢と考えられた。急性期のあとでは、PC 活性のトラフ値は 0.25 IU/mL 未満（0.12～0.16 IU/mL）であっても血栓症の再発抑制には十分であることが判明した。	De Kort et al., 2011[31]

表 2.7.3.4-1　公表文献で報告された本剤投与例の有効性成績（続き）

国・地域	被験者数	投与レジメン 投与期間	結果	結論	参考文献
オーストラリア、カナダ、ドイツ、オランダ、スペイン、英国	重度 PC 欠乏症の 14 例	本剤の長期補充（断続的な皮下投与を含む） 投与期間：16 日～17 年（14 例中 13 例）。1 例は不明。2 年以上が 10 例、5 年以上が 7 例、10 年以上が 3 例	PC 活性のトラフ値が 0.25 IU/mL を下回った患者もいたが、投与期間中に血栓塞栓性事象はみられなかった（投与間隔を誤って延長した 1 例を除く）。 低用量の本剤を週 2 回皮下投与し、経口抗凝固薬を併用していた 2 例では、それぞれ 13.5 年間及び 9.5 年間にわたり血栓塞栓性事象がみられなかったが、本剤の投与中止後にいずれの患者でも PF がみられた。本剤の投与再開後に血栓塞栓性事象はみられていない。 10 例の患者の家族が、皮下投与が好ましいと評価された。	本剤の皮下投与は、重度 PC 欠乏症患者の維持投与として有効な治療選択肢であることが判明し、患者及びその家族による忍容性が良好であった。 推奨投与量： 初回投与では、PC 活性のトラフ値として 0.25 IU/mL 超を目標とすべきである。その後は、特に経口抗凝固療法を併用する場合は、低用量での本剤の皮下投与が安全な維持療法になり得る。又は、長期的な維持投与の場合、急性期とは対照的に、PC 活性のトラフ値として 0.25 IU/mL 超は必ずしも必要ではない。	Minford et al., 2014[32]

表 2.7.3.4-1　公表文献で報告された本剤投与例の有効性成績（続き）

国・地域	被験者数	投与レジメン 投与期間	結果	結論	参考文献
イタリア	ホモ接合体の PC 欠乏症の新生児 1 例（女児・失明しており PF を発現）	生後 25 日目に紫斑性皮膚病変がみられ、本剤 100 IU/kg の 1 日 2 回投与が開始された。末梢静脈へのアクセスが難しく、一度アクセスできてもすぐに使用できなくなったことから、インスリンポンプを用いた皮下投与に切り替え、点滴速度を 6.6 IU/kg/h（0.2 mL/h）とし、本剤 100 IU/kg を 1 日 2 回投与した。本剤の継続投与開始後、PC 活性は正常範囲まで上昇し、紫斑性皮膚病変は消失した。その他の血栓塞栓性事象の徴候及び症状はみられなかった。本剤の投与量は漸減され、生後 60 日時点で投与を中止した。LMWH による補充を開始したが、5 日後に斑状出血病変が再発した。脳 MRI の結果、多発性血腫及び脳室系全体の損傷が確認された。血漿中 PC 活性は低下し、D-dimer 値は急速に上昇した。ポンプを用いた補充療法が再開され、皮膚病変は 12 日以内に治癒し、PC 活性は正常に戻った。本剤の投与量は漸減され、ワルファリンの投与に切り替えられた。 投与期間：約 50 日	本剤皮下投与中に副作用はみられなかった。報告時点では患者は 2 歳になっており、脳性麻痺による重度の神経障害が発現していた。ワルファリンによる補充は、両親によって在宅投与された。	継続的な本剤の皮下投与は、通常 I 型糖尿病患者に使用用されるインスリンポンプを用いて実施された。インスリンポンプは、1 日あたりの注射回数を減少し、困難な末梢静脈へのアクセスを解決することで治療管理を容易にした。インスリンポンプにより投与スケジュールがより簡単に調節でき、少量の本剤を継続的に投与することで 1 日複数回の投与に比べ、PC 活性のトラフ値の変動を抑えることを可能にした。さらに、ポンプは最初に PC 補充を停止した際に、広範な斑状出血により重度に障害された腹部以外の注射部位（臀部）への投与も可能にした。	Piccini et al., 2014[33]

表 2.7.3.4-1　公表文献で報告された本剤投与例の有効性成績（続き）

国・地域	被験者数	投与レジメン 投与期間	結果	結論	参考文献
オーストラリア	複合ヘテロ接合体の PC 欠乏症患者 1 例（18 歳女性）	18 歳時に非誘発性の左脚近位部 DVT を発症。エノキサパリンとワルファリンで治療したが、数日内に血栓症は進行してコンパートメント症候群となり、四肢虚血と膝下切断を行った。手術後、未分画ヘパリン投与中に切断部に新たな DVT、対側脚部 DVT、ライン関連腕部 DVT、両側肺塞栓などの血栓性合併症を発症し、本剤の投与を開始。PC 活性のトラフ値が 50%超となり凝固亢進状態が制御可能となった。 退院後は、ワルファリンを併用しながら毎週本剤の投与（100 units/kg/week, 6000 units）を行い PC 活性のトラフ値 2%～3%で 1 年超維持したが、本剤の投与停止後に脾臓閉塞を発症した。併用薬のワルファリンをリバーロキサバンに変更して本剤の投与を継続したところ PC 活性のトラフ値が 12%～18%に上昇したため、本剤の用量を 5000 units へ減量したが、更に 1 年後にリバーロキサバンの投与を 2 回失念したところ上肢 DVT を発症した。 その後、患者の利便性を高めるため、本剤の用量を変えずに週 2 回に分割して皮下投与することとし、12 ヵ月以上投与が継続された。	本剤の忍容性は良好で、皮膚の合併症等は発現しなかった。	先天性 PC 欠乏症の治療では、PC 活性のトラフ値を 25%以上に保つことを推奨されているが、長期管理での重度欠乏症患者へ必要なトラフ値は明らかになっておらず、25%よりも低値での管理が可能な可能性が示された。	Boey et al., 2016[34]

表 2.7.3.4-1　公表文献で報告された本剤投与例の有効性成績（続き）

国・地域	被験者数	投与レジメン 投与期間	結果	結論	参考文献
米国	複合ヘテロ接合体の PC 欠乏症患者 2 例（姉弟・PF を発現）	症例 1（姉）： 出生 24 時間以内に FFP 及び LMWH による治療を実施した。コンパッショネートユース下／臨床試験において本剤を投与した。臨床試験終了後、本剤が市販されるまでの間はワルファリンを投与した。本剤の市販後、PC 活性のトラフ値が 20%超となるように投与量を調整し、合併症を最小限に抑えながら、本剤の皮下投与を継続した。11 歳時点で血栓症及び PF が再発し、本剤の投与量増量が必要となった。集中静脈投与により、同じ投与量で PC 活性は 200%超となり、劇的に改善した。皮下投与も試みられたが、投与 4 時間後の PC 活性のトラフ値に大きな変化はみられず、採用されなかった。皮下吸収が不良であったため、静脈への常時アクセスが確立された。患者は報告時点でも本剤の静脈内投与を継続していた。 症例 2（弟）： 出生 24 時間以内に FFP 及び LMWH による治療を実施した。その後すぐにコンパッショネートユース下／臨床試験において本剤を投与した。PC 活性のトラフ値が 20%超となるように投与量を調整し、合併症を最小限に抑えながら、本剤の皮下投与を継続した。症例 1（姉）とは異なり、皮下投与に問題はみられず、その後も皮下投与が継続された。 投与期間：不明（女児は約 11 年）	報告時点で症例 2（弟）が皮下投与を問題なく継続したのに対し、思春期にあたる症例 1（姉）は皮下からの PC の吸収不良がみられ、静脈内投与に変更された。	思春期の患者に対する本剤の皮下投与についてはさらなる評価が必要である。	Kung et al., 2017[35]

表 2.7.3.4-1　公表文献で報告された本剤投与例の有効性成績（続き）

国・地域	被験者数	投与レジメン 投与期間	結果	結論	参考文献
ドイツ	複合ヘテロ接合体先天性 PC 欠乏症患者 1 例（男児）	母親が血栓症と肺塞栓症の既往歴があったため遺伝子診断を受け、胎内で複合ヘテロ接合体先天性 PC 欠乏症と診断された。診断後、妊娠中に母親は経口抗凝固薬であるフェンプロクモンを内服し、母子の管理を実施した。31 週 5 日目に帝王切開により出生し、出生時の PC 活性値測定後（出生時の PC 活性値 0.9%）、速やかに本剤の静脈内投与を開始した（初回 120 IU/kg、以後 6 時間毎に 60 IU/kg）。出生日より本剤を投与し、PC 活性のトラフ値を十分に保ちつつ体重 3 kg 超になるまで継続した。 体重 3 kg 超になった後は、12.5 歳まで皮下投与を 10～12 時間かけてオーバーナイトで行った。本剤の投与量は生後 2～9 ヵ月は 500 IU/day、生後 16 ヵ月までは 1000 IU/day、その後は 1500 IU/day を連日投与した。	12.5 歳時で本剤の投与をエドキサバンに変更するまで血栓性事象の発現は起きず、長期的障害も認められなかった。エドキサバンへの治療変更は、オーバーナイト投与に不快感を示した患者本人の希望によるものであった。	胎内で複合ヘテロ接合体と診断され治療を受けた初の症例報告であり、出生後も血栓性事象を発現することなく良好に長期管理できた成功例である。胎内では母親に胎盤通過可能な経口抗凝固療法を行い、出生後速やかに高用量（120 IU/kg）の本剤投与を開始し、その後トラフ値を十分に維持したことで治療に成功した。また、患者の利便性を高めるため、皮下投与に変更して長期管理しても血栓症を抑制することができた。	Pöschl et al., 2021[36]
韓国	ホモ接合体の先天性 PC 欠乏症患者 1 例（男児・新生児）	生後 4 日に PF を発症した状態で転院し、生後 6 日目に右眼を失明し、頭蓋内出血を発症した。同日先天性 PC 欠乏症と診断され、FFP による治療を開始した。生後 7 日目に更に皮膚病変が進行し、LMWH 治療を併用しながら生後 11 日目に本剤による治療を開始した。本剤の初回投与量は 100 IU/kg とし、その後は 8 時間毎に 50 IU/kg を投与して、PC 活性が 50%となるように用量を調整した結果、最終的に 8 時間毎に 80 IU/kg が投与された。生後 17 日目に併用薬を LMWH からワルファリンへ変更し、2 ヵ月後に皮膚病変は治癒した。	脳内出血に起因する発作は消失し、新たな出血性脳梗塞は認めなかったが、虚血組織の消失は進行した。また、眼科手術を行った。生後 87 日後にワルファリン治療を継続の元で退院した。	FFP による補充、LMWH、ワルファリン、そして特に PC 濃縮製剤が治療に有効である。LMWH やワルファリン等の長期管理を行う上での適切な治療ガイドラインが望まれる。	Song et al., 2021 [37]

表 2.7.3.4-1　公表文献で報告された本剤投与例の有効性成績（続き）

国・地域	被験者数	投与レジメン 投与期間	結果	結論	参考文献
米国	ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症の新生児 1 例	1 児目が先天性 PC 欠乏症と診断された母親が 2 児目を妊娠したため、遺伝子診断を行い 1 児目と同じヘテロ接合性変異の可能性があると診断された。出生直後の凝固因子測定により、極度に低い PC 活性と PC 抗原値により先天性 PC 欠乏症と診断されたため、速やかに本剤による補充療法を開始した。トラフ値の PC 活性を 25%以上に保持することを目標に 12 時間毎に 66 IU/kg の用量で治療した。生後 9 日目にエノキサパリンも併用した。十分な抗凝固治療効果が達成された生後 11 日目に本剤の投与を中止した。	エノキサパリン治療継続の元で退院した。退院後、生後 12 ヵ月まで血栓症の発現は無かった。	出生前に先天性 PC 欠乏症と診断された新生児に血栓性事象の発現前に本剤による補充療法を開始し、PC 活性値のトラフ値を 25%以上に保つよう投与を行うことで、兄弟が経験した血栓性事象の発現を抑えることができた。先天性 PC 欠乏症では、非常に深刻な後遺症が残るため、新生児期に早期の補充療法を開始することが有効であることが示された。より多くの治療経験を集積し、適切な血栓症の抑制と有効な用量を確立する必要がある。	Prosser et al., 2021[38]

DVT：深部静脈血栓症、FFP：新鮮凍結血漿、INR：国際標準化比、LWMH：低分子量ヘパリン、MRI：磁気共鳴画像法、PC：プロテイン C、PF：電撃性紫斑病、QOL：生活の質

1) タイプ I：PC 抗原量と PC 活性が合致する PC 低下症
タイプ II：PC 抗原量が正常であるが PC 活性が約 50%以下に低下する PC 分子異常症

2.7.3.4.2 長期補充のリアルワールドデータ

長期補充として本剤を先天性 PC 欠乏症患者に投与した際のリアルワールドデータを収集するため、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日に医師アンケートを実施した。なお、アンケートへの参加は任意かつ無報酬であり、また、回答は病歴要約ではなく医師の記憶に基づくものであった。最終解析には 19 名の医師の回答が含められ、このうち 7 名が米国、12 名が欧州（ドイツが 8 名、イタリアが 2 名、英国が 1 名、オーストリアが 1 名）の医師であった。19 名の医師から 32 例の先天性 PC 欠乏症患者の報告があり、このうち、米国の患者が 8 例、欧州の患者が 24 例であった。年齢は、全体の 75.0%の患者が 18 歳以下であったが、米国の患者は半数が 19 歳以上であった。本剤の投与目的は、長期補充が 23 例（71.9%）（米国の患者が 6 例、欧州の患者が 17 例）、オンデマンド治療が 10 例、短期補充が 5 例であった。

長期補充時の投与経路は、静脈内投与が 16 例であり、皮下投与が 12 例であった（いずれの経路でも投与された患者は 5 例であった）。皮下投与は欧州の患者でのみ実施されていた。静脈内投与を受けた 16 例のうち、過半数（56.3%）が 12 ヵ月以上投与を継続しており、多くの医師がこれらの患者が複数年にわたって治療を受けたと回答した。最も多く選択された投与量は、40～60 IU/kg（62.5%）であった。投与頻度は患者により異なっており、12 時間ごとが 4 例、24 時間ごとが 1 例、48 時間ごとが 4 例、週 2 回が 2 例、及びその他が 5 例であった。

2.7.3.5 推奨用法及び用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.5.1 用法及び用量

添付文書（案）の「用法及び用量（案）」は、以下のとおりとした。

用法及び用量（案）
本剤を添付の注射用水全量で溶解し、緩徐に静脈内に投与する。
＜急性期治療及び血栓形成傾向の抑制における短期補充（周術期、抗凝固療法開始時等）＞
通常、初回は 100～120 国際単位/kg を、次回以降 3 回は 60～80 国際単位/kg を 6 時間毎に投与し、その後は 45～60 国際単位/kg を 6 時間又は 12 時間毎に投与する。なお、患者の状態に応じて、投与量及び投与頻度を適宜増減する。
＜血栓形成傾向の抑制における長期補充＞
通常、45～60 国際単位/kg を 12 時間毎に投与するが、短期補充に用いる用法及び用量から開始することもできる。なお、患者の状態に応じて、投与量及び投与頻度を適宜増減する。

なお、申請時の用法及び用量（案）は以下のとおりであり、承認審査を経て上記のように変更した。

<u>申請時の用法及び用量（案）</u>

＜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。

2.7.3.5.2 用法及び用量の設定根拠

先天性 PC 欠乏症患者に本剤による補充療法を行う目的は、血漿中の PC 活性を上昇させ、血液凝固系を効果的に制御することで、血栓形成傾向を抑制し、静脈血栓塞栓症及び電撃性紫斑病の症状を改善させることにある。

本申請の用法及び用量（案）は、米国で承認されている用法及び用量と同様に設定していることから、米国で承認されている用法及び用量の設定根拠、及び本申請の用法及び用量（案）を米国で承認されている用法及び用量と同様に設定した根拠を以下に示す。

2.7.3.5.2.1 米国で承認されている用法及び用量の設定根拠

米国で承認されている用法及び用量は、有効性評価に用いた 4 試験（400101 試験、RDC-IMAG-039-041 試験、400501 試験及び 400701 試験）で設定された用法・用量及び投与実績（後述）、並びにこれまでに得られている以下の知見に基づき設定された。

- 本剤の投与量は各患者の PC 活性に基づき調整すべきである。PC 活性は合成基質法を用いて測定することが推奨される〔400101 試験 CSR（5.3.5.2-1）Section 9.4.4〕。
- PC 活性は、初回投与時に 100%を達成し、その後の治療中は 25%以上を維持すべきである。本剤の回収率及び半減期を求めるための初回投与量は 60～80 IU/kg が推奨される。
- 急性血栓症エピソードの治療の場合、初回投与後の PC 活性のピーク値は基準値上限の 100%～150%が望ましく、基準値上限の約 2 倍である 300%を超えないようにする。トラフ値は基準値下限である 65%が望ましく、25%を下回ってはならない〔400101 試験 CSR（5.3.5.2-1）Section 9.4.4〕。PC 活性は、患者の状態が安定するまで 6 時間間隔で測定し、その後は 1 日 2 回測定する。さらにその後は毎投与前に測定する。なお、血栓症発現時は、PC の消費が最大で 9 IU/kg/h 増加することが示唆されている〔400101 試験 CSR（5.3.5.2-1）Section 9.4.4 及び Figure 9.4-1〕。そのため、PF や皮膚壊死を伴う急性血栓症などの特定の臨床状態では、PC 活性の上昇が抑えられ、本剤の半減期が短くなる可能性があることに留意する。
- IMAG-098 試験の 12 歳未満の患者では、12 歳以上の患者に比べ、半減期の中央値が短かった（2.7.2.2.2.2）。反応に個人差があることから、本剤投与後は定期的に凝固パラメータを確認すべきである。
- 長期的な経口抗凝固療法に移行する場合、経口抗凝固療法開始時は一過性に PC 活性が低下することから、PC 補充療法は抗凝固療法の確立後に中止する。また、経口抗凝固療法の開始時は、最初から標準の負荷投与を使用するのではなく、低用量から開始して、徐々に調整することが望ましい。

・本剤による PC 補充療法を受けている患者において、血栓症リスクが増加した場合（感染症、外傷又は外科的処置等）は、PC 消費が亢進する可能性があるため、より高いトラフ値が必要となる可能性がある。

（1）400101 試験

1）治療

先行して実施した、先天性 PC 欠乏症患者を対象とした PK 試験（IMAG-039/041 試験、IMAG-098 試験及び IMAG-112 試験）において、本剤 120 IU/kg を 6 時間ごとに投与することで、PC 活性が正常範囲内（65%～130%）となることが示された。そのため、400101 試験の Part 1 では、急性血栓症エピソードを発現した先天性 PC 欠乏症患者を対象に、PC 活性を正常範囲内に維持することを目的として以下の投与レジメンで治療を行った。

初回投与量は本剤 120 IU/kg とし、その後 6 時間ごとに 60 IU/kg を 3 回投与した。以降は、初回投与後の最高 PC 活性（投与後 15 ± 5 分）に基づいて設定した投与量で 6 時間ごとに、全ての非壊死性皮膚病変が消失するまで、壊死性皮膚病変が治癒するまで及び／又は血栓症の症状が安定するまで投与した。その後、同用量のまま、全ての皮膚病変が治癒し、抗凝固療法への移行が完了するまでは 1 日 2 回、抗凝固療法への移行完了後 48 時間までは 1 日 1 回投与した。その後は被験者の症状に応じて投与を行った。

PF/CISN エピソードが消失するまでの 1 日あたりの投与量の平均値（最小値、最大値）は、195.8（85.9, 373.4）IU/kg/day であった〔400101 試験 CSR（5.3.5.2-1）Section 11.4.1.2.12〕。主要評価項目である PF、CISN 及び／又はその他の血栓塞栓性事象に対する有効性は、公表文献から抽出した既存治療（例：FFP）を受けた患者のデータ（ヒストリカルコントロール群）と比較し、effective が 94.7%（18/19 件）、effective with complications が 5.3%（1/19 件）であった（not effective と評価されたものはなかった）。ヒストリカルコントロール群でみられた PF/CISN エピソード 23 件に対する既存治療の有効性に比べ、本剤の有効性は高かった（p=0.0032）。

2）短期補充

短期補充の種類（周術期、抗凝固療法の開始時又は産褥期）に応じ、以下のとおり投与した〔400101 試験 CSR（5.3.5.2-1）Figure 9.4-2、Figure 9.4-3 及び Figure 9.4-4〕。

周術期：

抗凝固療法中の被験者において、緊急手術以外の場合は、手術前の抗凝固薬中止完了まで本剤 120 IU/kg を 1 日 1 回投与し、緊急手術の場合は、抗凝固作用の中和を目的としたビタミン K の投与後に本剤 100 IU/kg を 1 回投与した。いずれの場合も、手術 15 分前に本剤 60 IU/kg を投与し、手術開始後 24 時間は同用量を 6 時間ごとに、24 時間後から 48 時間後までは同用量を 1 日 3 回投与した。その後は、必要に応じ、同用量を抗凝固療法への移行が完了するまでは 1 日 2 回、その後 48 時間は 1 日 1 回投与した。なお、大量の輸血を伴う手術では、より頻回の PC 活性評価及び本剤の投与が考慮され、可能な場合は、治療前に治験依頼者の医学専門家に相談することとした。ただし、投与量は、1 回あたり 150 IU/kg、1 日あたり 600 IU/kg を超えないこととした。

抗凝固療法の開始時：

抗凝固療法開始後 24 時間は本剤 60 IU/kg を 6 時間ごとに、24 時間後から 48 時間後までは同用量を 1 日 3 回投与した。また、抗凝固療法が安定（血液凝固能が目標レベルに到達）した後の 48 時間は 1 日 2 回、さらにその次の 48 時間は 1 日 1 回、同用量を投与した。

産褥期：

分娩後 1 時間以内に本剤 80 IU/kg を投与し、分娩後 24 時間は本剤 60 IU/kg を 6 時間ごとに、24 時間後から 48 時間後までは同用量を 1 日 3 回投与することとした。その後は同用量を抗凝固療法への移行が完了するまでは 1 日 2 回、その後 48 時間は 1 日 1 回投与することとした。

3 例が計 7 件の短期補充（周術期又は抗凝固療法の開始時）を受け、短期補充中に PF/CISN 及び血栓塞栓性事象の合併症はみられなかった〔400101 試験 CSR（5.3.5.2-1）Table 14.2.2-6〕。総投与量の平均値（範囲）は 976.6（547.0～1901.0）IU/kg であった〔400101 試験 CSR（5.3.5.2-1）Section 12.1.2〕。なお、1 日あたりの平均投与量は解析しなかった。

3）長期補充

患者の PK データを含む臨床データに基づき、本剤投与前の PC 活性のトラフ値が 25%（長期抗凝固療法を実施中の被験者では 10%）以上となるよう、治験担当医師が投与レジメンを決定した。最初の 3 回の投与は病院で実施し、3 回の投与全てで投与 15 分前及び 15 分後の PC 活性を測定して投与頻度及び投与量を調整した。安定した投与レジメンの確立後は、在宅で最大 6 ヵ月間投与を継続した。長期補充中に血栓症エピソードが発現した又は手術が必要となった被験者は入院し、Part 1 又は 2 の投与レジメンに従い、全ての血栓性症状／非壊死性皮膚病変が完全に消失するまで、又は壊死性皮膚病変が治癒するまで治療を実施した。

Part 3 において長期補充を受けた 8 例の治験実施医療機関での総曝露量の平均値（範囲）は 17870.3（2242.0～55388.0）IU であった。4 例が長期補充及びオンデマンド治療の両治療を受けたが、延べ 915 日間の長期補充期間中に PF/CISN 等の急性血栓性事象はみられなかった。

（2）RDC-IMAG-039-041 試験

1）治療

急性期の血栓症の治療としては、多くの治験担当医師が、本剤 100 IU/kg を 6 時間ごとに投与しており、臨床症状の改善後、1 日 1 回投与に変更されることが多かった〔RDC-IMAG-039-041 試験 CSR（5.3.5.3-1）Section IV.10.2.2〕。

2）短期補充

当該試験では周術期の短期補充が実施された。

手術の 24 時間前に本剤 40 IU/kg を 15～20 分かけて投与した。投与 6 時間後の PC 活性が 90%以下であった場合は、6 時間間隔での追加の投与を可とした（用量は段階的に 50%まで増量可）。手術後は、3 日間又は抗凝固療法が開始されるまで 12 時間ごとに PC 活性を測定し、PC 活性が 90%超となるよう、適宜本剤 40 IU/kg（段階的に 50%まで増量可）を投与した。周術期の短期補充は 6 例に対して 12 件実施され、治験担当医師による転帰の評価は、11 件（92%）が excellent であり、残りの 1 件（8%）が good であった〔RDC-IMAG-039-041 試験 CSR（5.3.5.3-1）Table 11.4.1.1.2〕。

3）長期補充

長期補充としては、治験担当医師が決めた投与レジメンに基づき、9 例に対して最長 8 年間の長期補充が実施された。治験担当医師による転帰の評価は、7 例が excellent であり、残り 2 例は未評価であった〔RDC-IMAG-039-041 試験 CSR（5.3.5.3-1）Table 11.4.1.1.3〕。

（3）400501 試験

1）治療

急性エピソードに対する治療として本剤 28.85～186.77 IU/kg が投与された〔400501 試験 CSR（5.3.5.2-2）Section 11.4.4〕。

2）補充

補充として本剤 19.46～291.67 IU/kg が投与された〔400501 試験 CSR（5.3.5.2-2）Section 11.4.4〕。

（4）400701 試験

1）治療

治療として本剤 60 IU/kg が 14 例（30.4%）、80 IU/kg が 3 例（6.5%）、100 IU/kg が 1 例（2.2%）、120 IU/kg が 4 例（8.7%）、その他の投与量が 24 例（52.2%）に投与された〔400701 試験 CSR（5.3.6-1）Table 5.3〕。

2）短期補充

短期補充として本剤 60 IU/kg が 5 例（27.8%）、80 IU/kg が 1 例（5.6%）、100 IU/kg が 6 例（33.3%）、その他の投与量が 6 例（33.3%）に投与された〔400701 試験 CSR（5.3.6-1）Table 5.3〕。

3）長期補充

長期補充として、45 IU/kg が 37 例（19.0%）、60 IU/kg が 18 例（9.2%）、80 IU/kg が 17 例（8.7%）、100 IU/kg が 5 例（2.6%）、120 IU/kg が 2 例（1.0%）、その他の投与量が 116 例（59.5%）に投与された。計 195 回の投与の投与頻度の内訳は、1 日 1 回が 36 回（18.5%）、12 時間ごとに 1 回が 13 回（6.7%）、隔日及び週 3 回が各 7 回（3.6%）であった〔400701 試験 CSR（5.3.6-1）Table 5.3〕。

2.7.3.5.2.2 本申請の用法及び用量（案）を米国で承認されている用法及び用量と同様に設定した根拠

本邦では、ホモ接合体又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症の日本人患者を対象とした本剤の薬物動態（PK）、安全性及び忍容性を評価する第 1/2 相非盲検単回投与試験及び継続試験（TAK-662-1501 試験）を実施した。

TAK-662-1501 試験の PK 試験パートは、海外第 2/3 相薬物動態試験（IMAG-098 試験）の非日本人と本試験の日本人で PK（PC 活性）の類似性を示す目的で実施したものの、一部の被験者で PC 活性が高値を示すなど、PK の個人差が大きく、当初の目的であった PK の類似性について明確な結論は得られなかった。

しかしながら、TAK-662-1501 試験の継続試験パートで得られた本剤の有効性及び安全性データ、並びに以下の点を考慮し、本邦においても米国と同様に、用法及び用量（案）を設定し、患者個別に用法及び用量を調節することが適当と考えた。

(1) 本剤の用量は、患者個々の血漿中 PC 活性に基づいて最適化するため、PK の個人差は問題とならないと考えられる。

本剤の PK パラメータは患者の年齢、血栓性事象発現時の臨床像等、様々な要因の影響を受けると考えられ、実際、日本人及び非日本人のいずれにおいても個人差が大きく、本剤の作用に対する個々の反応にばらつきが認められた。この PK パラメータの個人差は、民族的な要因に基づく差ではないと考えられる。米国及び欧州の本剤の添付文書では、PC 活性と本剤投与量の目安表等の提示はしておらず、個々の患者の血漿中 PC 活性に基づいて、ピーク時の PC 活性として 100%、トラフ時は 25%を目標にして用法及び用量を調節するという注意喚起がなされている。そのため、本邦においても、目安表等の提示はせず、個々の患者の状態と血漿中 PC 活性に基づいて主治医が用法及び用量を個別に最適化することが望ましいと考える。

また、個別の患者調節に関しては、ピーク値の PC 活性を 100%に維持するための用量調整・測定タイミング、基準値上限を超えた場合の PC 活性測定・用量調整の方法、症状消失後の維持療法や短期補充・長期補充におけるトラフ値の PC 活性を 25%超になるための用量調整・測定タイミング等、医療現場への情報提供を適切に行う予定である。このような施策を講じることにより、本剤の適正使用を図ることは十分可能と考える。

(2) 本剤は投与後の血漿中 PC 活性が一定以上になれば有効性を発揮すると考えられ、PC 活性の一過性の高値は本剤の有効性に影響しないと考えられる。

本剤の有効性は血漿中 PC 活性に依存し、健康成人の標準的な PC 活性を 100%とした場合に、治療後のピーク値を 100%、トラフ値を 25%以上に PC 活性を維持することが望ましいとされる。国内外の薬物動態試験の結果、一部の日本人患者は非日本人患者に比べて PC 活性が高くなる可能性が示唆されたが、有効性の観点からは PC 活性が一定以上になれば海外で得られた有効性と同等の効果が得られると期待される。

また、PC 活性が 20%～25%未満になると患者の血栓症のリスクが増大するとの報告があることから、PC 活性を一定以上に維持する必要があると考えられる[2][6][39]。

(3) 本剤の有効成分である PC は内因性物質かつ APC の前駆体であり、血漿中 PC 活性が一過性に高値になっても安全性上の問題はないと考えられる。

上述のとおり、本剤の用法及び用量は患者の血漿中 PC 活性測定に基づいて個別に決定されるため、PK の個人差は克服できると考えるが、初回投与時は一部の患者で想定以上に血漿中 PC 活性が上昇する可能性が考えられる。ただし、本剤が抗凝固活性を発揮する際は、内皮細胞表面のトロンビン／トロンボモジュリン複合体による PC 活性化や、補酵素であるプロテイン S の存在など複数の要因の関与があるため、血漿中 PC 活性のみが一過性に高値になってもそれが直ちに安全性上の問題を引き起こすとは考えにくい。実際に本試験の PK 試験パートで 5 例に本剤 80 IU/kg を投与した結果、2 例で非日本人（IMAG-098 試験）より高値の PC 活性が確認されたが、安全性上の大きな問題はみられず、良好な忍容性が得られている。少数例での検討であるため結果の解釈には限界があるものの、PK 試験パートでみられた有害事象（紫斑及び発熱が各 1 例）は本剤の海外臨床試験でもみられている事象であり、日本人特有の安全性の問題は認められていない。また、本剤の過量投与による安全性上のリスクについては報告がなく、海外臨床試験及び海外での市販後経験においても血漿中 PC 活性が高値になったことによる安全性上の懸念はみられていない。

また、日本人の先天性 PC 欠乏症患者に対して米国と同様の用法及び用量で投与を行った場合に一時的に PC 活性が高値となる可能性は否定できないが、2.7.4.2.5.3 で示したとおり、海外臨床試験において最大 4.85 IU/mL まで PC 活性が上昇した症例が認められており、その症例を含め、3.0 IU/mL 超となった場合であっても特筆すべき副作用等は認められていない。加えて、2.7.2.3.1.2 に示すとおり、PK の個人差から想定される PC 活性の上限を考慮しても、これまで臨床試験で確認されている PC 活性の最大値を超える可能性は低いと考えられる。

(4) 米国の承認用量と同じ本剤 100～120 IU/kg の用量範囲でオンデマンド治療を行った日本人 3 例で本剤の有効性が確認されており、特記すべき有害事象は認められていない。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日現在、継続試験パートに移行した 5 例のうち 3 例に対して、米国の承認用量と同じ本剤 100～120 IU/kg の用量範囲で計 4 件のオンデマンド治療が実施され、いずれも治験責任医師によって effective と評価された。有害事象は 2 例に各 1 件（口腔ヘルペス及び挫傷、いずれも治験薬との関連なし、程度は軽度）報告されたが、安全性に大きな問題は認められていない。少数例での検討であるため結果の解釈には限界があるものの、安全性に大きな問題は認められず、有効性が示されているため、本剤は先天性 PC 欠乏症の日本人患者における急性血栓症エピソードの治療に有用と考えられる。

なお、TAK-662-1501 試験の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。しかしながら、上記のとおり、オンデマンド治療では、米国と同様の用法及び用量で投与したときに良好な成績が得られていることに加え、以下の点を勘案すると、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を設定し、患者個別に用法及び用量を調節することが適当と考えた。

・短期補充は、急性血栓性事象の発現リスクが高い状況にある先天性 PC 欠乏症患者の血栓形成傾向を抑制することを目的としており、具体的には、周術期、抗凝固療法開始時、

産褥期等の PC 活性が著しく低下する状況下での実施を想定している。TAK-662-1501 試験では試験開始後に継続試験パートを追加したが、既に全被験者が抗凝固療法を受けていたため、短期補充は周術期投与のみとした。前述のとおり、TAK-662-1501 試験ではデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに短期補充の成績は得られなかったものの、400101 試験では 3 例 7 件の短期補充（周術期：3 例 3 件、抗凝固療法開始時：2 例 4 件）の成績が得られ、短期補充の投与期間中に PF 及びその他の急性血栓性事象の発現は認められなかった。また、400101 試験では産褥期の短期補充を実施した被験者はいなかったものの、市販後では先天性 PC 欠乏症の女性患者で有効例が報告されており、胎児がホモ接合体の先天性 PC 欠乏症である可能性が高い妊婦では子宮内血栓症のリスクがあるため、本剤による補充を行うことが望ましい〔PBRBR（5.3.6-2）〕[40]。急性血栓性事象発現時には、PC 活性の著しい低下により過凝固状態となることが知られており、経口抗凝固薬開始時にも一過性の過凝固状態となり PC 活性が著しく低下する場合があることから[2][6]、短期補充時にもオンデマンド治療と同等の PC 活性値を保つように用量を設定し、その後もリスクがなくなるまで補充を続けることが必要と考える。

・長期補充は、経口抗凝固治療が不可能な新生児・乳児のほか、抗凝固療法を行っても血栓性事象を繰り返す小児・成人など、血栓性事象の管理が困難な先天性 PC 欠乏症患者に対して本剤を定期的に長期補充して血栓形成傾向を抑制することを目的としている。長期補充は、凝固亢進状態を制御し、安定した抗凝固状態が得られた後にその状態を長期的管理するための本剤から経口抗凝固療法への移行を含めた一連の補充投与を想定している。本剤の長期補充における有効性は、400101 試験の重度先天性 PC 欠乏症患者において示されており〔2.7.3.2.2.2（3）〕、RDC-IMAG-039-041 試験からも重度先天性 PC 欠乏症患者の長期補充における有効性が裏付けられている〔2.7.3.2.3.2（3）〕。長期補充の用法・用量は、米国においては 2007 年の製造販売承認取得時から、欧州においては 2022 年 12 月より設定されている。

2.7.3.6 効果の持続、耐薬性

効果の持続、耐薬性に関する評価は行っていない。

しかしながら、先天性 PC 欠乏症を有する新生児及び小児は、PF のリスクが持続するため、長期的な血栓症の治療として PC の補充又は PC 及びビタミン K 拮抗薬若しくは低分子量ヘパリンの併用投与による補充療法が実施される[29]。

2.7.3.7 参考文献

[1] Nizzi FA, Jr., Kaplan HS. Protein C and S deficiency. Semin Thromb Hemost. 1999;25(3):265-72.

[2] 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.

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

[4] 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.

[5] 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.

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

[7] 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.

[8] 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.

[9] 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.

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

[11] 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.

[12] 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.

[13] 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.

[14] 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.

[15] 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.

[16] 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.

[17] 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.

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

[19] 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.

[20] 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.

[21] 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.

[22] Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Jacobson LJ, Marlar RA. Severe neonatal protein C deficiency: prevalence and thrombotic risk. J Pediatr. 1991;119(5):793-8.

[23] 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).

[24] Muller FM, Ehrenthal W, Hafner G, Schranz D. Purpura fulminans in severe congenital protein C deficiency: monitoring of treatment with protein C concentrate. Eur J Pediatr. 1996;155(1):20-5.

[25] Tcheng WY, Dovat S, Gurel Z, Donkin J, Wong WY. Severe congenital protein C deficiency: Description of a new mutation and prophylactic protein C therapy and in vivo pharmacokinetics. J Pediatr Hematol Oncol. 2008;30(2):166-71.

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

[27] Minford AMB, Parapia LA, Stainforth C, Lee D. Treatment of homozygous protein C deficiency with subcutaneous protein C concentrate. Br J Haematol. 1996;93(1):215-6.

[28] Sanz-Rodriguez C, Gil-Fernandez JJ, Zapater P, Pinilla I, Granados E, Gómez-G de Soria V, et al. Long-term management of homozygous protein C deficiency: replacement therapy with subcutaneous purified protein C concentrate. Thromb Haemost. 1999;81(6):887-90.

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

[30] Fernández-Burriel Tercero M, Molinés Honrubia A, Sala Serra N, Negrín López M, Corral Seijas J, Gomez-Casares MT. Severe clinical presentation of protein C deficiency in a type I/II compound heterozygote newborn. Thromb Haemost. 2005;94(1):216-8.

[31] de Kort EH, Vrancken SL, van Heijst AF, Binkhorst M, Cuppen MP, Brons PP. Long-term subcutaneous protein C replacement in neonatal severe protein C deficiency. Pediatrics. 2011;127(5):E1338-42.

[32] Minford A, Behnisch W, Brons P, 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.
[33] Piccini B, Capirchio L, Lenzi L, Guasti M, Braccesi G, Bresci C, et al. Continuous subcutaneous infusion of protein C concentrate using an insulin pump in a newborn with congenital protein C deficiency. Blood Coagul Fibrinolysis. 2014;25(5):522-6.
[34] Boey JP, Jolley A, Nicholls C, Lerda N, Duncan E, Gallus A, et al. Novel protein C gene mutation in a compound heterozygote resulting in catastrophic thrombosis in early adulthood: diagnosis and long-term treatment with subcutaneous protein C concentrate. Br J Haematol. 2016;172(5):811-3.
[35] Kung A, Hibner S, Dole M, Sheikh AE, Wright J. Case report of poor subcutaneous absorption of protein C concentrate coinciding with puberty. Pediatric Blood & Cancer. 2017:S12.
[36] 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.
[37] Song U, Ryu YH, Hong K, Shim SY, Park S, Lee JS, et al. Severe protein C deficiency in a newborn caused by a homozygous pathogenic variant in the PROC gene: a case report. BMC Pediatr. 2021;21(1):453.
[38] Prosser A, Amos L, Sharma M. Novel prenatal diagnosis of protein C deficiency and primary prophylaxis with protein C concentrate. Thromb Res. 2021;208:145-7.
[39] Marlar RA, Montgomery RR, Broekmans AW. Diagnosis and treatment of homozygous protein C deficiency. Report of the Working Party on Homozygous Protein C Deficiency of the Subcommittee on Protein C and Protein S, International Committee on Thrombosis and Haemostasis. J Pediatr. 1989;114(4 Pt 1):528-34.
[40] 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.

2.7.3.8 付録

該当なし

目次

略号一覧表 3
2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 16
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 20
2.7.4.2 有害事象 23
2.7.4.2.1 有害事象の解析 23
2.7.4.2.2 比較的よくみられる有害事象 26
2.7.4.2.3 死亡 28
2.7.4.2.4 その他の重篤な有害事象 29
2.7.4.2.5 その他の重要な有害事象 37
2.7.4.2.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 39
2.7.4.2.7 国内外の有害事象の比較 39
2.7.4.2.8 個別有害事象の文章による説明 40
2.7.4.3 臨床検査値の評価 40
2.7.4.3.1 TAK-662-1501 試験 40
2.7.4.3.2 IMAG-098 試験 40
2.7.4.3.3 400101 試験 40
2.7.4.3.4 400701 試験 41
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 41
2.7.4.4.1 バイタルサイン 41
2.7.4.4.2 ウイルスマーカー 42
2.7.4.4.3 抗 PC 抗体 44
2.7.4.4.4 抗マウス IgG 抗体 45
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 46
2.7.4.5.1 内因性要因 46
2.7.4.5.2 外因性要因 46
2.7.4.5.3 薬物相互作用 46
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 46
2.7.4.5.5 過量投与 47
2.7.4.5.6 薬物乱用 47
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 47
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 47
2.7.4.6 市販後データ 47
2.7.4.6.1 市販後の曝露状況 47
2.7.4.6.2 市販後の使用経験に基づく副作用 47
2.7.4.6.3 安全性上の懸念事項 47

2.7.4.7 参考文献 48
2.7.4.8 付録 50

表

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験一覧 5
表 2.7.4.1-2 各試験で評価した主な安全性評価項目 13
表 2.7.4.1-3 各試験の MedDRA/J バージョン、有害事象の程度及び本剤との因果関係 14
表 2.7.4.1-4 本剤初回投与以降に測定した臨床検査項目及び評価時点 15
表 2.7.4.1-5 本剤の曝露状況 17
表 2.7.4.1-6 被験者の人口統計学的特性 20
表 2.7.4.2-1 死亡例一覧 28
表 2.7.4.2-2 重篤な有害事象の一覧（IMAG-098 試験） 30
表 2.7.4.2-3 重篤な有害事象の一覧（400101 試験） 32
表 2.7.4.2-4 重篤な有害事象の一覧（400701 試験） 35
表 2.7.4.2-5 本剤投与開始後の PC 活性のトラフ値又はピーク値が 3.0 IU/mL 超となったエピソード時に発現した有害事象 39
表 2.7.4.4-1 ウイルスマーカー検査結果（IMAG-098 試験） 43
表 2.7.4.6-1 安全性上の懸念事項 48

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
Ab	antibodies〔抗体〕
ALT	alanine aminotransferase〔アラニンアミノトランスフェラーゼ〕
Anti-HCV	anti- hepatitis C virus〔HCV 抗体〕
Anti-HIV	anti-human immunodeficiency virus〔HIV 抗体〕
APC	activated protein C〔活性化プロテイン C〕
AT III	antithrombin III〔アンチトロンビン III〕
CISN	Coumarin-induced skin necrosis〔クマリン誘発性皮膚壊死〕
CSR	clinical study report〔治験総括報告書〕
FFP	fresh frozen plasma〔新鮮凍結血漿〕
HAV	hepatitis A virus〔A 型肝炎ウイルス〕
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〕
HIV	human immunodeficiency virus〔ヒト免疫不全ウイルス〕
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〕
IU	international units〔国際単位〕
IV	intravenous(ly)〔静脈内〕
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities〔ICH 国際医薬用語集〕
NOS	not otherwise specified〔細分類不能〕
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report〔定期的ベネフィット・リスク評価報告〕
PC	protein C〔プロテイン C〕
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〕
SOC	system organ class〔器官別大分類〕

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

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（IV）投与用の凍結乾燥濃縮人プロテイン C 製剤である。本剤は、これまでに実施した臨床試験及び公表論文の成績から、先天性プロテイン C（PC）欠乏症患者における電撃性紫斑病（PF）やクマリン誘発性皮膚壊死（CISN）の治療薬（オンデマンド治療）として有効であり、さらに短期及び長期補充では、重大な血栓性合併症及び不可逆的な臓器損傷の予防に大きな役割を果たす可能性が示されている。2023 年 3 月現在、本剤は海外の 40 ヵ国以上で販売されている。

本剤の安全性評価に用いた臨床試験を表 2.7.4.1-1 に示した。本剤の安全性は、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）を評価資料として評価した。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）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（2.7.3.4 参照）に基づく安全性データも参考的に評価した。

上記の他、海外における市販後の使用経験について、最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER、データカットオフ日：2022 年 7 月 31 日）〔PBRER(（5.3.6-2）〕に基づき評価を行った。本剤の国際誕生日（2001 年 7 月 16 日）からデータカットオフ日までの本剤の全世界での総累積販売量は [redacted] 国際単位（IU）であり、これは患者への推定曝露量として [redacted] 回分[1]に相当する。2.7.4.6 では、海外の市販後データについても参考的に示した。

1 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 とした場合。

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧

国内／海外、開発相、試験番号、資料区分、添付資料番号	治験の主な目的	治験デザイン 対象	用法・用量	安全性評価例数	安全性評価項目	試験期間、実施施設数
国内 第 1/2 相 TAK-662-1501 評価資料 〔5.3.3.2-1〕	PK、 安全性、 有効性	前向き、多施設共同、非無作為化、非対照、非盲検 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	PK 試験パート 無症状のホモ接合体又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症患者に本剤 80 IU/kg を単回 IV 投与した。 継続試験パート PK 試験パートを完了した被験者を対象に、治験担当医師の判断により、以下を参考にオンデマンド治療、短期補充又は長期補充を実施することとした。 · **オンデマンド治療**：初回投与として本剤 100～120 IU/kg を投与し、続く 3 回の投与は 6 時間ごとに 60～80 IU/kg を投与する。その後はすべての非壊死性病変が回復するまで、及び／又は血栓症の症状が安定するまで（血栓性事象の場合）、6 又は 12 時間ごとに 45～60 IU/kg を投与する。本剤の投与は、急性エピソードの回復又は改善傾向が認められた時点で終了する。 · **短期補充**：抗凝固療法中の被験者が予定手術を受ける場合は、手術前に抗凝固療法から本剤への切替えが完了するまで本剤 100～120 IU/kg を 1 日 1 回投与し、抗凝固療法中の被験者が緊急手術を受ける場合は、抗凝固作用の中和を目的としたビタミン K の投与後に 100～120 IU/kg を 1 回投与する。いずれの場合も手術の 15 分前に 60～80 IU/kg を投与し、手術開始後 24 時間は 6 時間ごとに同用量を投与する。さらに 24 時間後から 48 時間後は 45～60 IU/kg を 1 日 3 回、48 時間後以降は同用量を 1 日 2 回投与する。本剤の投与は、抗凝固療法が開始され、それが適切なレベルに達するまで継続する。 · **長期補充**：長期補充開始時は本剤 45～60 IU/kg を 1 日 2 回投与する。投与量は、直近の PC 活性を参考に治験担当医師の判断で調整する。	5 例 3 例	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン	2021 年 9 月～2022 年 3 月（PK 試験パートのデータカットオフ日） ～20[redacted] 年 [redacted] 月（継続試験パートのデータカットオフ日） 日本国内の 4 施設
海外 第 2/3 相 IMAG-098 評価資料 〔5.3.3.2-2〕	PK、 安全性	前向き、多施設共同、非無作為化、非対照、非盲検 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	PK 評価期間 無症状のホモ接合体又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症患者に本剤 80 IU/kg を単回 IV 投与した。 3 ヵ月の追跡期間 PK 評価期間を完了した被験者を対象に、治験責任医師の判断で、被験者が以前受けていたオンデマンド治療又は補充療法のレジメンに従い、本剤を IV 投与した。なお、3 ヵ月間の追跡期間完了後も、新たな臨床試験に参加するまで又は本剤の製造販売承認が得られるまで本剤を投与可とした。	13 例	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、ウイルスマーカー（HIV-1/2、ALT、HAV、HBV、HCV、PVB19）、抗 PC 抗体、抗マウス IgG 抗体	1999 年 4 月～2003 年 10 月 ドイツ、英国、スペイン及び米国の計 12 施設

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

国内／海外、開発相、試験番号、資料区分、添付資料番号	治験の目的	治験デザイン 対象	用法・用量	安全性評価例数	主な安全性評価項目	試験期間、実施施設数
海外 第 2/3 相 400101 評価資料 〔5.3.5.2-1〕	有効性、安全性	前向き、多施設共同、非無作為化、非盲検 重度先天性 PC 欠乏症患者	Part 1（急性血栓症エピソードに対する治療） 血栓症発現時に 1 回目投与として本剤 120 IU/kg を投与し、続く 2～4 回目の投与は、本剤 60 IU/kg を 6 時間ごとに投与した。5 回目以降の投与は、初回投与後の最高 PC 活性に基づき定められた用量で 6 時間ごとに投与した。非壊死性病変が回復し、血栓症の症状が安定した後は、同用量のまま、投与回数を 1 日 2 回に減らして、すべての皮膚病変が回復し、抗凝固療法への移行が完了するまで投与を継続した。抗凝固療法への移行が完了した後の 48 時間は、同用量を 1 日 1 回投与した。 Part 2（短期補充） · **周術期**：抗凝固療法中の被験者において、緊急手術以外の場合は、手術前の抗凝固薬中止完了まで本剤 120 IU/kg を 1 日 1 回投与し、緊急手術の場合は、抗凝固作用の中和を目的としたビタミン K の投与後に本剤 100 IU/kg を 1 回投与した。いずれの場合も、手術 15 分前に本剤 60 IU/kg を投与し、同用量を手術開始後 24 時間は 6 時間ごとに、24 時間後から 48 時間後までは 1 日 3 回投与した。その後も適宜、同用量を抗凝固療法への移行が完了するまでは 1 日 2 回、その後 48 時間は 1 日 1 回投与した。 · **産褥期**：分娩後 1 時間以内に本剤 80 IU/kg を投与し、分娩後 24 時間は本剤 60 IU/kg を 6 時間ごとに、24 時間後から 48 時間後までは同用量を 1 日 3 回投与することとした。その後は、同用量を抗凝固療法への移行が完了するまでは 1 日 2 回、その後 48 時間は 1 日 1 回投与することとした。 · **抗凝固療法開始時**：抗凝固療法開始後 24 時間は本剤 60 IU/kg を 6 時間ごとに、24 時間後から 48 時間後までは同用量を 1 日 3 回投与した。また、抗凝固療法が安定（血液凝固能が目標レベルに到達）した後の 48 時間は 1 日 2 回、さらにその次の 48 時間は 1 日 1 回、同用量を投与した。 Part 3（長期補充） 個々の被験者の PK を含めた臨床データに基づき、PC 活性が 25%（抗凝固療法中の場合は 10%）を下回ることがないよう治験担当医師が決めた投与レジメンで本剤を投与した。	15 例 （Part 間重複あり） 内訳 Part 1：11 例 Part 2：3 例 Part 3：8 例	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、ウイルスマーカー（HIV-1/2、ALT、HAV、HBV、HCV、PVB19）、抗 PC 抗体、抗マウス IgG 抗体	2003 年 8 月～2005 年 3 月 米国の 13 施設

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

国内／海外、開発相、試験番号、資料区分、添付資料番号	治験の目的	治験デザイン 対象	用法・用量	安全性評価例数	安全性評価項目	試験期間、実施施設数
海外 NA 400501 参考資料 〔5.3.5.2-2〕	投与量、治療成績、有害事象	多施設共同、後ろ向き研究 Baxter Healthcare Corporation 社の緊急使用 IND 下で本剤を投与された、重度先天性 PC 欠乏症患者	用法・用量の設定なし（治験責任医師が決定）	11 例	本剤との因果関係が否定できない有害事象	2005 年 6 月～2005 年 12 月 米国の 10 施設
海外 NA RDC-IMAG-039-041 参考資料 〔5.3.5.3-1〕	有効性、安全性	多施設共同、後ろ向き研究 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	IMAG-039 試験／IMAG-041 試験 [1]に参加した被験者 初回用量として本剤 40 IU/kg を投与した。 その後は、被験者ごとに以下の用法・用量で投与が行われた。 · 血栓症の急性期治療では、各被験者の PK データに基づき、1 日 1～2 回の投与頻度で血漿中 PC 活性が 0.8 IU/mL 超（健康成人の PC 活性の 80%）となる用量を投与した。 · 周術期の短期補充では、手術 24 時間前に本剤 40 IU/kg を投与した。投与 6 時間後の PC 活性が 90%以下であった場合は、6 時間間隔での追加の投与を可とした（用量は段階的に 50%まで増量可）。手術後 3 日間又は抗凝固療法に移行するまでは、12 時間ごとに PC 活性を測定し、PC 活性が 90%超となるよう、適宜本剤 40 IU/kg（段階的に 50%まで増量可）を投与した。 · 長期補充では、治験責任医師が決めた投与レジメンで本剤を投与した。 コンパッショネートユース下で投与された被験者 用法・用量の設定なし（治験責任医師が決定）	計 79 例 内訳 IMAG-039 試験：34 例 IMAG-041 試験：4 例 コンパッショネートユース：41 例 重度先天性 PC 欠乏症：22 例 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：57 例	有害事象、バイタルサイン、ウイルスマーカー（HBsAg、anti-HCV 及び anti-HIV）、抗 PC 抗体、抗マウス IgG 抗体	1989 年 10 月～1999 年 7 月 フランス、カナダ、ドイツ、ハンガリー、イタリア、スペイン、スイス、トルコ、英国及び米国の 57 施設

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

国内／海外、開発相、試験番号、資料区分、添付資料番号	治験の目的	治験デザイン 対象	用法・用量	被験者数	安全性評価項目	試験期間、実施施設数
海外 NA 400701 参考資料 〔5.3.6-1〕	診断情報、治療レジメン、安全性	前向き、多施設共同、非盲検、非介入、市販後レジストリ観察研究 重度の先天性及び後天性 PC 欠乏症患者	以下の 3 つの治療を治験担当医師の判断及び各国の標準治療に基づき実施した。 －　急性血栓症エピソードに対する治療 －　短期補充（3 ヵ月以下） －　長期補充（3 ヵ月超）	43 例 内訳 重度先天性 PC 欠乏症： 25 例 重度後天性 PC 欠乏症： 18 例	有害事象（重篤な有害事象、本剤との因果関係が否定できない重篤／非重篤な有害事象）、臨床検査値	2010 年 6 月～2015 年 6 月 オーストリア、ドイツ、イタリア、オランダ、英国及び米国の 26 施設

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、Anti-HCV：HCV 抗体、anti-HIV：HIV 抗体、CISN：クマリン誘発性皮膚壊死、HAV：A 型肝炎ウイルス、HBsAg：B 型肝炎表面抗原、HBV：B 型肝炎ウイルス、HCV：C 型肝炎ウイルス、HIV：ヒト免疫不全ウイルス、IgG：免疫グロブリン G、IND：新薬臨床試験開始申請、IU：国際単位、IV：静脈内、NA：該当せず、PC：プロテイン C、PF：電撃性紫斑病、PK：薬物動態、PVB19：パルボウイルス B19

1)　IMAG-039 試験は、重度先天性 PC 欠乏症（PF/CISN の有無を問わない）の治療における本剤の有効性及び安全性を検討した非盲検単群試験であった。また、IMAG-041 試験は、経口抗凝固療法の初期に CISN がみられた先天性又は後天性 PC 欠乏症の治療における本剤の有効性及び安全性を検討した非盲検単群試験であった。

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

安全性評価に用いた臨床試験の試験デザインについて、概略を以下に示した。

（1）国内第 1/2 相試験（TAK-662-1501 試験：評価）

TAK-662-1501 試験は、ホモ接合体又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症の日本人患者を対象に本剤の薬物動態（PK）、安全性及び忍容性を検討する国内第 1/2 相、多施設共同、非無作為化、非対照、非盲検試験、及び継続試験である。

本治験は、単回投与の PK 試験パート及びそれに続く継続試験パートで構成された。

PK 試験パート：

PK 試験パートは、2 週間のスクリーニング期間（Day -14～Day -1）、3 日間の投与期間（Day 1～Day 3）、及び 4 日間の追跡調査期間（Day 4～Day 7）から構成され、適格性基準を満たした無症状の先天性 PC 欠乏症患者を PK 試験パートに組み入れた。なお、被験者が PK 試験パートの組入れ前に PC 含有製品による補充療法を受けていた場合は、その最終投与を本剤投与の 36 時間前までに行うこととし、経口抗凝固薬は試験期間中も投与可とした。被験者は Day -1 から Day 3 まで治験実施医療機関に入院することとし、Day 1 に本剤 80 IU/kg を単回 IV 投与した。

PK 試験パートにおける安全性は、原則として、PK 試験パートの追跡調査期間終了時（Day 7）までに得られた安全性評価項目（有害事象、臨床検査及びバイタルサイン）の結果に基づき評価した。

継続試験パート：

PK 試験パートを完了した被験者は、継続試験パートに参加し、病状に関する治験担当医師の慎重な判断に基づき、本剤によるオンデマンド治療、短期補充又は長期補充のいずれかを以下に示す用法・用量で実施できることとした。また、治験担当医師の判断に基づき、これら 3 つの治療選択肢の中で、ある治療から他の治療への移行もできることとした。これらの治療は、本剤が日本で薬事承認され、各実施医療機関で使用可能となるまで、又は治験終了となるまで継続可とした。

継続試験パートにおける安全性は、原則として、各治療（オンデマンド治療、短期補充又は長期補充）の追跡調査終了時（治験薬最終投与 7 日後）までに得られた安全性評価項目（有害事象、臨床検査及びバイタルサイン）の結果に基づき評価した。

- **オンデマンド治療**：PF、CISN 及びその他の血栓塞栓性事象等の急性エピソードと診断され、本剤によるオンデマンド治療が必要な被験者に対し、本剤 100～120 IU/kg を投与し、続く 3 回の投与は 6 時間ごとに 60～80 IU/kg を投与した。その後はすべての非壊死性病変が回復するまで、及び／又は血栓症の症状が安定するまで（血栓性事象の場合）、6 又は 12 時間ごとに 45～60 IU/kg を投与し、急性エピソードの回復又は改善傾向が認められたと治験担当医師が判断した時点で、本剤の投与を終了できることとした。
- **短期補充**：外科的手術のため本剤による短期補充が必要な被験者に対し、手術前に本剤の初回投与を行い、手術後に抗凝固療法が開始され（該当する場合）、それが適切なレベルに達するまで投与を継続することとした。

  抗凝固療法中の被験者が予定手術を受ける場合は、手術前に抗凝固療法から本剤へ

の切替えが完了するまで本剤 100～120 IU/kg を 1 日 1 回投与し、抗凝固療法中の被験者が緊急手術を受ける場合は、抗凝固作用の中和を目的としたビタミン K の投与後に 100～120 IU/kg を投与することとした。いずれの場合も手術の 15 分前に 60～80 IU/kg を投与し、手術開始後 24 時間は 6 時間ごとに同用量を投与することとした。さらに 24 時間後から 48 時間後は 45～60 IU/kg を 1 日 3 回、48 時間後以降は抗凝固療法の適切なレベルが達成されるまで同用量を 1 日 2 回継続投与することとした。

- **長期補充**：本剤による長期補充が必要な被験者に対し、長期補充開始時に本剤 45～60 IU/kg を 1 日 2 回投与し、投与量は、直近の PC 活性を参考に治験担当医師の判断で調整することとした。

（2）海外第 2/3 相薬物動態試験（IMAG-098 試験：評価）

IMAG-098 試験は、ホモ接合体又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症患者を対象に本剤の PK パラメータを検討する、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。

本治験は主に PK 評価期間及び 3 ヵ月間の追跡期間から構成され、被験者が組入れ前に本剤（当時未承認）による補充療法を受けていた場合は、その最終投与を本剤投与の 30～36 時間前に実施した。また、経口抗凝固薬は組入れ前と同じ治療レジメンで継続可とした。

PK 評価期間では、無症状の先天性 PC 欠乏症患者に対し、本剤 80 IU/kg を単回 IV 投与し、PK 評価用血液検体を最長で投与 36 時間後まで採取した。続く 3 ヵ月間の追跡期間では、被験者が組入れ前に受けていた本剤の治療レジメン（補充療法又はオンデマンド治療）で本剤の追加投与が行われた。また、3 ヵ月間の追跡期間完了後も、コンパッショネートユースとして、新たな臨床試験に参加するまで又は本剤の製造販売承認が得られるまで本剤の投与を受けられることとした。

本剤の安全性は、治験期間全体での有害事象、並びに PK 評価期間及び 3 ヵ月間の追跡期間で得られたその他の安全性評価項目（臨床検査値、バイタルサイン、ウイルスマーカー、抗 PC 抗体及び抗マウス IgG 抗体）の結果に基づき評価した。

（3）海外第 2/3 相試験（400101 試験：評価）

400101 試験は、重度先天性 PC 欠乏症患者を対象に、急性血栓症エピソードに対する治療、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検討する、海外第 2/3 相、多施設共同、非無作為化、非盲検試験である。

本治験は、主に Part 1（急性血栓症エピソードに対する治療）、Part 2（短期補充）及び Part 3（長期補充）から構成され、全 Part 共通の適格性基準を満たした重度先天性 PC 欠乏症患者のうち、更に各 Part の追加適格性基準を満たした者をその Part に組み入れた。各 Part では以下に示す用法・用量で本剤を投与した。なお、被験者が Part 2 又は 3 参加中に急性血栓症エピソードを発症した場合に Part 1 へ移行するなど、試験中の Part 変更を可とした。

本剤の安全性は、治験期間全体での有害事象、並びに各 Part で得られたその他の安全性評価項目（臨床検査値、バイタルサイン、ウイルスマーカー、抗 PC 抗体及び抗マウス IgG 抗体）の結果に基づき評価した。

・**Part 1**：

Part 1 では、PF、CISN 及びその他の血栓塞栓性事象等の急性エピソードに対する治療として本剤を投与したときの有効性及び安全性を評価した。

本 part では、血栓症発現時に本剤 120 IU/kg を投与し、続く 2～4 回目の投与は、本剤 60 IU/kg を 6 時間ごとに投与した。5 回目以降の投与は、初回投与後の最高 PC 活性に基づき定められた用量（2.7.6.3 参照）で 6 時間ごとに投与した。非壊死性病変が回復し、血栓症の症状が安定した後は、同用量のまま、投与回数を 1 日 2 回に減らして、すべての皮膚病変が回復し、抗凝固療法への移行が完了するまで投与を継続した。抗凝固療法への移行が完了した後の 48 時間は、同用量を 1 日 1 回投与した。

・**Part 2**：

Part 2 では、周術期、産褥期及び経口又は非経口抗凝固療法開始時（経口・非経口間の移行を含む）における急性血栓症抑制のための短期補充として本剤を投与したときの有効性及び安全性を評価した。

- **周術期**：抗凝固療法中の被験者において、緊急手術以外の場合は、手術前の抗凝固薬中止完了まで本剤 120 IU/kg を 1 日 1 回投与し、緊急手術の場合は、抗凝固作用の中和を目的としたビタミン K の投与後に本剤 100 IU/kg を 1 回投与した。いずれの場合も、手術 15 分前に本剤 60 IU/kg を投与し、同用量を手術開始後 24 時間は 6 時間ごとに、24 時間後から 48 時間後までは 1 日 3 回投与した。その後は、必要に応じ、同用量を抗凝固療法への移行が完了するまでは 1 日 2 回、その後 48 時間は 1 日 1 回投与した。
- **産褥期**：分娩後 1 時間以内に本剤 80 IU/kg を投与し、分娩後 24 時間は本剤 60 IU/kg を 6 時間ごとに、24 時間後から 48 時間後までは同用量を 1 日 3 回投与することとした。その後は、同用量を抗凝固療法への移行が完了するまでは 1 日 2 回、その後 48 時間は 1 日 1 回投与することとした。
- **抗凝固療法開始時**：抗凝固療法開始後 24 時間は本剤 60 IU/kg を 6 時間ごとに、24 時間後から 48 時間後までは同用量を 1 日 3 回投与した。また、抗凝固療法が安定（血液凝固能が目標レベルに到達）した後の 48 時間は 1 日 2 回、さらにその次の 48 時間は 1 日 1 回、同用量を投与した。

・**Part 3**：

Part 3 では、生後 6 ヵ月未満の患者[2]を対象に、急性血栓症の長期抑制を目的とした本剤の補充療法を最長 6 ヵ月間実施したときの有効性及び安全性を評価した。

本 part では、個々の被験者の PK を含めた臨床データに基づき、PC 活性が 25%（抗凝固療法中の場合は 10%）を下回ることがないよう治験担当医師が決めた投与レジメンで本剤を投与した。

2 当初、Part 3 の対象被験者は、Part 1 で経口又は非経口抗凝固薬による治療不成功を 3 回経験した者、抗凝固薬が禁忌である者（2 歳未満、又は抗凝固療法開始前の小児を含む）、及び本治験参加前から他治験又は緊急使用下で本剤による長期補充を受けていた者としており、年齢の基準は設けていなかったが、治験実施計画書改訂版 1（2004 年 6 月 21 日作成）で計画を変更した。なお、計画変更前に Part 3 に参加した被験者は、治験実施計画書改訂版 1 の IRB 承認後 1 ヵ月以内に Part 3 参加を中止し、Part 2 に移行することとした。

（4）海外後ろ向き研究（400501 試験：参考）

400501 試験は、Baxter Healthcare Corporation 社の緊急使用 IND 下で本剤（当時未承認）を投与された重度先天性 PC 欠乏症患者を対象に、診療記録に基づき、投与量、治療成績及び有害事象等のデータを収集する、多施設共同、後ろ向き研究である。

本治験の被験者には、治験責任医師が決定した用法・用量で本剤が投与された。

安全性は、本剤との因果関係が否定できない有害事象を評価した。

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

RDC-IMAG-039-041 試験は、IMAG-039 試験[3]、IMAG-041 試験[4]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 欠乏症患者を対象に有効性及び安全性データを収集する、多施設共同、後ろ向き研究である。

本治験の被験者には、以下に示す用法・用量で本剤が投与された。

安全性は、有害事象、バイタルサイン、ウイルスマーカー、抗 PC 抗体及び抗マウス IgG 抗体を評価した。

· **IMAG-039 試験／IMAG-041 試験に参加した被験者**：

初回用量として本剤 40 IU/kg が投与され、その後は被験者ごとに以下の用法・用量で投与が行われた。

- 血栓症の急性期治療では、各被験者の PK データに基づき、1 日 1～2 回の投与頻度で血漿中の PC 活性が 0.8 IU/mL 超（健康成人の PC 活性の 80%）となる用量が投与された。
- 周術期の短期補充では、手術 24 時間前に本剤 40 IU/kg が投与され、投与 6 時間後の PC 活性が 90%以下であった場合は、6 時間間隔で追加投与された（用量は段階的に 50%まで増量可）。手術後 3 日間又は抗凝固療法に移行するまでは、12 時間ごとに PC 活性を測定し、PC 活性が 90%超となるよう、適宜本剤 40 IU/kg（段階的に 50%まで増量可）が投与された。
- 長期補充では、治験責任医師が決定した用法・用量で本剤が投与された。

· コンパッショネートユース下で投与された被験者：

治験責任医師が決定した用法・用量で本剤が投与された。

（6）海外市販後レジストリ観察研究（400701 試験：参考）

400701 試験は、重度の先天性及び後天性 PC 欠乏症患者を対象とした、前向き、多施設共同、非盲検、非介入の市販後レジストリ観察研究である。

本治験は非介入のレジストリ観察研究のため、来院、医学的検査、臨床検査、処置、又はその他の介入は規定しなかった。被験者の来院や評価は、各医療機関の標準治療の中で医療上の必要性に応じて実施された。

3 重度先天性 PC 欠乏症（PF/CISN の有無を問わない）の治療における本剤の有効性及び安全性を検討した非盲検単群試験
4 経口抗凝固療法の初期に CISN がみられた先天性又は後天性 PC 欠乏症の治療における本剤の有効性及び安全性を検討した非盲検単群試験

安全性は、有害事象（重篤な有害事象、本剤との因果関係が否定できない重篤／非重篤な有害事象）を評価した。

2.7.4.1.1.2 臨床試験における安全性データの評価方法

各試験で評価した安全性評価項目を表 2.7.4.1-2 に示した。また、各安全性評価項目について内容の詳細を後述した。

表 2.7.4.1-2　各試験で評価した主な安全性評価項目

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

IgG：免疫グロブリン G、PC：プロテイン C

（1）有害事象

有害事象とは、薬物の使用と時間的に関連のある、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状、又は疾患のことであり、当該薬物との因果関係の有無は問わない。

また、本剤との因果関係が否定できない有害事象とは、本剤との因果関係が「関連あり」、又は「たぶん関連あり」若しくは「関連あるかもしれない」と判定された有害事象と定義した。

さらに、重篤な有害事象とは、有害事象のうち、死に至るもの、生命を脅かすもの、治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの、永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの、先天異常／先天欠損をきたすものと定義した。

安全性評価に用いた臨床試験のうち、前向き試験（TAK-662-1501 試験、IMAG-098 試験、400101 試験及び 400701 試験）では、本剤投与後にみられたすべての有害事象を収集した[5]。また、後ろ向き試験である 400501 試験では、緊急使用 IND 下で投与された本剤との因果関係が否定できない有害事象（関連あるかもしれない、又はたぶん関連ありと治験責任医師が判断した有害事象）のみを収集対象とした。RDC-IMAG-039-041 試験では、IMAG-039 試験、IMAG-041 試験又はコンパッショネートユース下で症例報告書に記録された有害事象を後ろ向きに収集した。

各試験で、有害事象名、発現日／消失日、程度、重篤性、本剤との因果関係、処置、転帰等の情報を含む一覧表を作成した。加えて、前向き試験では、有害事象等（本剤との因果関係が否定できない有害事象、重篤な有害事象等）を医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA/J）で読み替え、器官別大分類（SOC）及び／又は基本語（PT）別に発現例数及び割合を算出した。

5 例外として、TAK-662-1501 試験の継続試験パートでは、PC 欠乏症に付随する症状（例：紫斑、CISN／WISN 又は血栓性事象）による入院及び短期補充による入院は有害事象として取り扱わないこととした。

各試験で使用した MedDRA/J バージョン、有害事象の程度及び本剤との因果関係の分類を表 2.7.4.1-3 に示した。

表 2.7.4.1-3　各試験の MedDRA/J バージョン、有害事象の程度及び本剤との因果関係

試験番号	MedDRA	程度 [1)]	本剤との因果関係
TAK-662-1501	24.0/25.0 [2)]	軽度、中等度、高度	関連なし、関連あり
IMAG-098	6.0	軽度、中等度、高度	関連なし、関連あるかもしれない、たぶん関連あり
400101	8.0	軽度、中等度、高度	関連なし、関連あるかもしれない、たぶん関連あり
400501 [3)]	－	－	関連なし、関連あるかもしれない、たぶん関連あり
RDC-IMAG-039-041	－	軽度、中等度、高度	関連なし、関連あり、不明
400701	18.0	軽度、中等度、高度	関連なし、おそらく関連なし、関連あるかもしれない、たぶん関連あり

1)　一過性で被験者が容易に耐えられる程度を「軽度」、不快感を引き起こし、通常の日常生活動作を妨げる程度を「中等度」、通常の日常生活動作を大きく妨げる程度を「高度」とした。IMAG-098 試験では非重篤な有害事象のみ程度の判定を実施した。

2)　PK 試験パートでは MedDRA/J ver.24.0、継続試験パートでは MedDRA/J ver.25.0 を使用した。

3)　「関連あるかもしれない（Possibly Related）」又は「たぶん関連あり（Probably Related）」と判定された有害事象のみを収集対象とした。

（2）臨床検査

各試験の臨床検査項目及び評価時点を表 2.7.4.1-4 に示した（本剤初回投与以降に収集した項目のみ。適格性確認のためスクリーニング時のみ測定した項目は割愛した）。

臨床検査用検体の測定は、TAK-662-1501 試験では中央測定機関で実施し、それ以外の試験では各治験実施医療機関で実施した。TAK-662-1501 試験、IMAG-098 試験及び 400101 試験の臨床検査結果は、記述統計によって要約した。また、400701 試験については各被験者の臨床検査結果を一覧表で示した。

なお、治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に問題があると判断された臨床検査値異常については有害事象としても収集した。

表 2.7.4.1-4　本剤初回投与以降に測定した臨床検査項目及び評価時点

試験番号	臨床検査項目	評価時点
TAK-662-1501	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	PK 試験パート Day 1（投与前）、Day 2、Day 7 継続試験パート · オンデマンド治療： 投与前(a)、最終投与 7 日後 · 短期補充： 手術前、治療終了時 · 長期補充： 投与前、1 ヵ月ごとの評価日
IMAG-098	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	投与前、投与 0.5 時間後、投与 24 時間後
400101	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、ナトリウム、カリウム、クロール、CO_2、総タンパク、アルブミン、ALT、総ビリルビン、ALP、血中尿素窒素、クレアチニン、グルコース	· Part 1： 投与前、Day 3、Day 5、 抗凝固療法移行完了 2 日後 · Part 2： 投与前、投与終了日 · Part 3： 投与前、2 ヵ月ごとの評価日
	* 血液凝固系検査（D-dimer、PT、aPTT、INR、抗 Xa 因子、TAT 複合体等）	* Part 1～3： 投与前、投与後～投与終了日までの各規定日
	# 血栓症関連検査（AT III、プロテイン S、APC レジスタンス、ホモシステイン、プロトロンビン遺伝子変異、ループス抗凝固因子／抗カルジオリピン抗体等）	# 試験期間中の無症状時に 1 回測定
400701	血液凝固系検査（D-dimer、INR、aPTT、フィブリノーゲン、血小板数等）、及びその他の検査項目〔肝機能検査値（AST、ALT、ALP 等）及び腎機能検査値（血中尿素窒素、クレアチニン、尿酸等）〕等	組入れ後の来院時及び試験終了時

ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ、APC : 活性化プロテイン C、aPTT : 活性化部分トロンボプラスチン時間、ATIII : アンチトロンビン III、INR : 国際標準比、PC : プロテイン C、TAT : トロンビンーアンチトロンビン
(a) 2 回目以降の急性エピソードで、オンデマンド治療の初回投与を自宅で行った場合は、投与前の評価を実施しなかった。

（3）バイタルサイン

TAK-662-1501 試験及び IMAG-098 試験では、脈拍数、血圧、体温及び呼吸数を、組入れ前に本剤（TAK-662-1501 試験では PC 含有製品）による補充療法を受けていた場合は組入れ前の最終投与前及び投与 1 時間後に測定し、さらに PK 試験パートに組み入れられたすべての被験者で組入れ後の本剤の投与前、投与 0.5、2、4 及び 24 時間後に測定した。TAK-662-1501 試験の継続試験パートでオンデマンド治療を受ける被験者については、同項目を投与前（2 回目以降の急性エピソードで自宅投与を行う場合は省略）及び最終投与 7 日後に測定し、短期補充を受ける被験者については、同項目を手術前、手術 2 日後及び治療終了時に測定することとした。また、400101 試験では、同項目を本剤投与前及び投与 0.5 時間後に測定した。いずれの試験も、結果は記述統計によって要約した。

なお、RDC-IMAG-039-041 試験では、バイタルサインのデータは収集対象であったものの、IMAG-039 試験では本剤投与前後にバイタルサインの測定を規定していなかったため、収集できたデータのみを用いて評価した。

（4）ウイルスマーカー

IMAG-098 試験では、ヒト免疫不全ウイルス 1/2（HIV-1/2）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、A 型肝炎ウイルス（HAV）、B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）及びパルボウイルス B19（PVB19）のウイルスマーカー検査を本剤の投与前及び投与 3 ヵ月後に実施した。また、HIV-1/2、HBV、HCV 及び PVB19 のポリメラーゼ連鎖反応（PCR）検査を本剤の投与前及び投与 3 ヵ月後に実施し、HIV-1/2、HBV 及び PVB19 の PCR 検査は投与 1 週間後にも実施した。

400101 試験では、HIV-1/2、ALT、HAV、HBV、HCV 及び PVB19 のウイルスマーカー検査及び PCR 検査を本剤の初回投与前及びその後 6 ヵ月ごと、並びに治験終了／中止時に実施した。

RDC-IMAG-039-041 試験では、HBsAg、anti-HCV 及び anti-HIV のデータを可能な範囲で収集した。

（5）抗 PC 抗体

IMAG-098 試験では、抗 PC 抗体の測定を本剤の投与前及び投与 3 ヵ月後に実施した。

400101 試験では、抗 PC 抗体の測定を本剤の初回投与前、投与 1 ヵ月後及び 6 ヵ月後（以後 6 ヵ月間隔）、並びに治験終了／中止時に実施した。

RDC-IMAG-039-041 試験では、抗 PC 抗体のデータを可能な範囲で収集した。

（6）抗マウス IgG 抗体

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 抗体を測定した。

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した。

RDC-IMAG-039-041 試験では、抗マウス IgG 抗体のデータを可能な範囲で収集した。

2.7.4.1.1.3 公表文献の症例報告に基づく安全性評価方法

本剤の投与事例として参照した各文献を 2.7.3.4 に示した。

これらの文献に基づき、本剤による長期補充を受けた先天性 PC 欠乏症患者でみられた、本剤との因果関係が否定できない有害事象、局所性及び全身性の合併症、血栓性事象、PF の再発、並びにカテーテル留置に起因する血栓症及び感染症について評価した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 臨床試験における曝露状況

各臨床試験における本剤の曝露状況を表 2.7.4.1-5 に示した。また、各試験の曝露状況の詳細について後述した。

表 2.7.4.1-5　本剤の曝露状況

試験番号	投与例数	総投与回数	総投与量（IU）
TAK-662-1501			
PK 試験パート	5	5	ND
継続試験パート	3	4	ND
IMAG-098	13	3,278	4,303,154
400101	15 [1)]	ND	ND
400501	11	ND	ND
RDC-IMAG-039-041	79	>9,634	>8,835,307
400701 [2)]	25	ND	ND

IU：国際単位、ND：算出せず

1)　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。

2)　本剤の投与を受けた重度先天性 PC 欠乏症患者数を示した。

（1）TAK-662-1501 試験

1）PK 試験パート

PK 試験パートに組み入れた 5 例全例に本剤 80 IU/kg を単回静脈内投与した。過量投与及び投与不足は報告されなかった〔TAK-662-1501 CSR (5.3.3.2-1) Listing 16.2.5.1〕。

本剤を投与した 5 例全例を PK 試験パートの安全性解析対象集団とした。

2）継続試験パート

データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までに、継続試験パートに参加した 5 例中 3 例（血栓症の急性エピソード計 4 件）にオンデマンド治療として本剤を投与した。本剤の投与量は、1 例（スクリーニング時の体重 2[redacted].4 kg）の初回急性エピソードで 2000 IU、1 例（スクリーニング時の体重 2[redacted].5 kg）の初回急性エピソードで 2000 IU、1 例（スクリーニング時の体重 4[redacted].5 kg）の初回及び 2 回目急性エピソードで各 5000 IU であり、いずれも 1 回のみ静脈内投与を行った。過量投与は報告されなかった〔TAK-662-1501 CSR (5.3.3.2-1) Listing 16.2.5.1.b〕。

本剤を投与した 3 例全例を継続試験パートの安全性解析対象集団とした。

（2）IMAG-098 試験

組み入れた 13 例における、試験期間中の本剤の総投与回数は 3,278 回、総投与量は 4,303,154 IU であった〔IMAG-098 CSR (5.3.3.2-2) Table 12.1〕。

13 例中 6 例は組入れ前に本剤（当時未承認）による補充療法を受けていたため、その最終投与を試験期間中（PK 評価用の本剤投与前）に行った。13 例全例に PK 評価用の本剤単回投与を行い、更にそのうち 11 例に対しては、3 ヵ月間の追跡期間及びその後の期間にわたり本剤を追加投与した（投与レジメンは以前受けていた補充療法又はオンデマンド治療に従うこととした）。

13 例中 1 例（被験者番号 [redacted]）は、試験期間中、4 年 4 ヵ月にわたり連日（血栓症合併時は 1 日あたり複数回）本剤を投与されたため総投与回数が 1,712 回と他の被験者に比べ突出していたが、他の 12 例の総投与回数はそれぞれ 1～445 回の範囲であった。

13 例全例に対する PK 評価用の本剤単回投与は、静脈内投与で行った。また、3 ヵ月間の追跡期間及びその後の期間にわたり本剤を追加投与した 11 例に対しても静脈内投与を行っ

たが、そのうち 1 例（被験者番号 [redacted]）では皮下投与も行われた〔IMAG-098 CSR (5.3.3.2-2) Table 16.2.9.6〕。

本剤を投与した 13 例全例を安全性解析対象とした。

（3）400101 試験

組み入れた 18 例のうち、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。ただし、15 例中 1 例は PK 評価用に本剤投与を受けたものの、試験期間中に血栓症が発現せず、Part 1～3 のいずれにも参加しなかった。

Part 1、2 及び 3 で本剤の投与を受けた被験者数はそれぞれ 11 例（急性血栓症エピソードに対する治療件数は計 24 件）、3 例（短期補充の実施件数は計 7 件）及び 8 例であった。Part 別の曝露状況は以下のとおりであった。

- Part 1 では、急性血栓症エピソードに対する治療のため、11 例に対し、体重換算で平均 2054.93 IU/kg（範囲 330.00～9109.00 IU/kg）、総投与量で平均 67737.57 IU（範囲 10580.00～320790.00 IU）を投与した。総注入量は平均 670.85 mL（範囲 104.00～3189.00 mL）であった。平均投与回数は 38.65 回（範囲 5.00～126.00 回）、平均投与日数は 16.87 日間（範囲 2.00～59.00 日間）であった〔400101 CSR (5.3.5.2-1) Table 14.3.1-1〕。
- Part 2 では、外科的治療時又は抗凝固療法開始時の短期補充のため、3 例に対し、体重換算で平均 976.6 IU/kg（範囲 547.0～1901.0 IU/kg）、総投与量で平均 18771.6 IU（範囲 6328.0～41600.0 IU）を投与した。平均投与回数は 15.4 回（範囲 9.0～31.0 回）、平均投与日数は 7.6 日間（範囲 4.0～15.0 日間）であった〔400101 CSR (5.3.5.2-1) Table 14.3.2-1〕。
- Part 3 では、急性血栓症の長期抑制のため、8 例に本剤を医療機関又は在宅で投与した。総投与量は平均 17870.3 IU（範囲 2242.0～55388.0 IU）であった。医療機関及び在宅での総注入量の平均はそれぞれ 182.9 mL（範囲 22.0～583.0 mL）及び 2648.1 mL（範囲 903.0～4226.0 mL）、平均投与回数はそれぞれ 14 回（範囲 3～57 回）及び 202 回（範囲 39～334 回）、平均投与日数はそれぞれ 14.1 日間（範囲 3.0～57.0 日間）及び 192.6 日間（範囲 39.0～334.0 日間）であった〔400101 CSR (5.3.5.2-1) Table 14.3.3-1〕。

本剤を投与した 15 例を安全性解析対象とした。

（4）400501 試験

後ろ向きにデータ収集した 11 例において、緊急使用 IND 下での本剤の 1 回投与量の範囲は 75～4040 IU（19.5～291.7 IU/kg）であった。投与目的別では、急性血栓症エピソードに対する治療の場合は 75～4040 IU（28.85～186.77 IU/kg）、補充療法の場合は 112～4040 IU（19.46～291.67 IU/kg）であった〔400501 CSR (5.3.5.2-2) Table 16.2.5〕。

急性血栓症エピソードに対する治療時の投与期間の範囲は 0～46 日間であった。

データ収集した 11 例全例を安全性解析対象とした。

（5）RDC-IMAG-039-041 試験

後ろ向きにデータ収集した 79 例（重度先天性 PC 欠乏症患者 22 例、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 欠乏症患者 57 例）では、延べ約

10,955 日の投与期間中に 9,634 回以上の本剤投与が行われた。総投与量は 8,835,307 IU であった〔RDC-IMAG-039-041 CSR (5.3.5.3-1) Table 14.3.1〕。

個々の被験者の推定投与期間の範囲は 1～2,239 日間であり、重度先天性 PC 欠乏症患者 9 例が最大 8 年間にわたる長期投与を受けた。なお、一部の被験者はコンパッショネートユース下で投与を受けたため、投与期間のデータは完全には収集できなかった。

75 例の投与経路は静脈内投与であった。また、コンパッショネートユース下で長期補充を受けた 4 例（先天性 PC 欠乏症患者 3 例を含む）は、当初は静脈内投与を受けていたが、その後、治験責任医師の判断により皮下投与に変更した〔RDC-IMAG-039-041 CSR (5.3.5.3-1) Section IV.11.3〕。

本剤は医師の直接指導の下で投与することになっており、投与方法の指導を受けた先天性 PC 欠乏症患者 6 例で在宅投与が実施された〔RDC-IMAG-039-041 CSR (5.3.5.3-1) Section IV.11.4.1.1.3〕。

データ収集した 79 例（重度先天性 PC 欠乏症患者 22 例、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 欠乏症患者 57 例）を安全性解析対象とした。

（6）400701 試験

重度先天性 PC 欠乏症患者 25 例中 21 例は組入れ時点で本剤の投与を受けており、その投与目的は、周術期の短期補充 2 例、長期補充 19 例であった。投与経路は、静脈内投与 13 例、皮下投与 8 例であった。本剤の 1 回投与量は、45 IU/kg が 1 例、80 IU/kg が 1 例、100 IU/kg が 2 例、120 IU/kg が 1 例、その他が 16 例であった。重度先天性 PC 欠乏症患者 25 例中 3 例は、本試験で初めて本剤の投与を受ける被験者であった〔400701 CSR (5.3.6-1) Table 5.2.1〕。

重度先天性 PC 欠乏症患者 25 例の組入れ後の投与目的は、血栓症の急性期治療 4 例、周術期の短期補充 2 例、長期補充 19 例であった。組入れ後の目的別の曝露状況は以下のとおりであった〔400701 CSR (5.3.6-1) Table 1.2 及び Table 5.3〕。

- 血栓症の急性期治療のための投与は 4 例に対して計 46 回行われ、その 1 回投与量は、60 IU/kg が 14 回、80 IU/kg が 3 回、100 IU/kg が 1 回、120 IU/kg が 4 回、その他が 24 回であった。
- 周術期の短期補充のための投与は 2 例に対して計 18 回行われ、その 1 回投与量は、60 IU/kg が 5 回、80 IU/kg が 1 回、100 IU/kg が 6 回、その他が 6 回であった。
- 長期補充のための投与は 19 例に対して計 195 回行われ、その 1 回投与量は、45 IU/kg が 37 回、60 IU/kg が 18 回、80 IU/kg が 17 回、100 IU/kg が 5 回、120 IU/kg が 2 回、その他が 116 回であった。

本剤を投与した重度先天性 PC 欠乏症患者 25 例を安全性解析対象とした。

2.7.4.1.2.2 長期補充を受けた先天性 PC 欠乏症患者の曝露状況（文献報告）

本剤の投与事例として参照した各文献における、本剤の先天性 PC 欠乏症患者への曝露状況（投与対象及び投与レジメン）を 2.7.3.4 に示した。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 臨床試験に組み入れた被験者の人口統計学的特性及びその他の特性

安全性評価に用いた臨床試験に組み入れられた被験者の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-6 に示した。また、各試験の人口統計学的特性及びその他の特性の詳細について後述した。

表 2.7.4.1-6　被験者の人口統計学的特性

試験番号	被験者数	男性例数／女性例数	年齢（歳） 最小～最大
TAK-662-1501			
PK 試験パート	5	[redacted]	[redacted]
継続試験パート	3	[redacted]	[redacted]
IMAG-098	13	6／7	[redacted]
400101	18	9／9	[redacted]
400501	11	6／5	[redacted]
RDC-IMAG-039-041	79	42／37	[redacted]
400701 [1)]	25	13／12	[redacted]

1)　本剤の投与を受けた先天性 PC 欠乏症患者数を示した。

（1）TAK-662-1501 試験

1）PK 試験パート

PK 試験パートの安全性解析対象集団 5 例の内訳は男性[redacted]例、女性[redacted]例であり、年齢は[redacted]～2[redacted]歳（中央値 1[redacted].0 歳、平均値 15.2 歳）、スクリーニング時の体重 2[redacted].2～6[redacted].4 kg（中央値 2[redacted].50 kg、平均値 34.00 kg）であった〔TAK-662-1501 CSR (5.3.3.2-1) Table 10.1〕。

被験者はいずれも先天性 PC 欠乏症の診断を受けており、その内訳は、ホモ接合体 1 例、複合ヘテロ接合体 4 例であった〔TAK-662-1501 CSR (5.3.3.2-1) Table 10.2〕。

先天性 PC 欠乏症の診断を受けてからの経過年数は 3.3～27.4 年（中央値 15.5 年、平均値 15.39 年）、診断時の PC 活性値は 1.7%～11.0%（中央値 10.00%、平均値 8.54%）であった。5 例中 1 例（20%）が組入れ前に PC 含有製品による補充療法を受けていた。5 例全例が血栓症又は皮膚壊死を経験しており、最も多く見られるエピソードは電撃性紫斑病（5 例、100%）及び血栓症（2 例、40%）であった〔TAK-662-1501 CSR (5.3.3.2-1) Table 10.1〕。

PK 試験パートで多く用いられた併用薬は、ワルファリン（4 例、80%）、グリセロール及び白色ワセリン（各 3 例、60%）であった。また、PK 試験パートで併用された抗凝固薬は、ワルファリン（4 例、80%）及びエドキサバン（1 例、20%）であり、PK 試験パート（PK 評価用採血完了後）で併用された血液製剤は乾燥人血液凝固第 IX 因子複合体（1 例、20%）であった〔TAK-662-1501 CSR (5.3.3.2-1) 15.1.5.2〕。

2）継続試験パート

継続試験パートの安全性解析対象集団 3 例の内訳は男性[redacted]例、女性[redacted]例であり、年齢は 1[redacted]～2[redacted]歳（中央値 1[redacted].0 歳、平均値 15.0 歳）スクリーニング時の、体重 2[redacted].4～4[redacted].5 kg（中央値 2[redacted].50 kg、平均値 28.47 kg）であった〔TAK-662-1501 CSR (5.3.3.2-1) Table 10.3〕。

被験者はいずれも先天性 PC 欠乏症の診断を受けており、その内訳は、ホモ接合体 1 例、複合ヘテロ接合体 2 例であった〔TAK-662-1501 CSR (5.3.3.2-1) Table 10.2〕。

先天性 PC 欠乏症の診断を受けてからの経過年数は 10.0～20.7 年（中央値 15.5 年、平均値 15.39 年）、診断時の PC 活性値は 1.7%～10.0%（中央値 10.0%、平均値 7.23%）であった。組入れ前に PC 含有製品による補充療法を受けていた被験者はいなかった。3 例全例が血栓症又は皮膚壊死を経験しており、最も多く見られるエピソードは電撃性紫斑病（3 例、100%）及び血栓症（2 例、66.7%）であった。

継続試験パートで用いられた併用薬は、グリセロール、グアイアズレン、ペントバルビタール及びワルファリン（各 1 例、33.3%）であった〔TAK-662-1501 CSR (5.3.3.2-1) Table 15.1.5.2.b〕。

（2）IMAG-098 試験

安全性解析対象の 13 例の内訳は男性 6 例、女性 7 例であり、年齢は[redacted]～3[redacted] 歳であった〔IMAG-098 CSR (5.3.3.2-2) Table 14.1.1 及び Table 16.2.4.1〕。

被験者はいずれも先天性 PC 欠乏症の診断を受けており、その内訳は、ホモ接合体 9 例、複合ヘテロ接合体 4 例であった〔IMAG-098 CSR (5.3.3.2-2) Table 16.2.4.2〕。

（3）400101 試験

組み入れた 18 例の内訳は男性 9 例、女性 9 例であり、年齢は[redacted]～2[redacted].7 歳（中央値 5.8 歳、平均値 8.7 歳）であった。2 例は生後 6 ヵ月未満の乳児であった。人種は、白人 12 例（66.7%）、黒人 2 例（11.1%）及びアジア人 4 例（22.2%）であった。身長及び体重の平均値（範囲）はそれぞれ 112.9 cm（50～175.3 cm）及び 26.7 kg（2.9～74.4 kg）であった〔400101 CSR (5.3.5.2-1) Table 14.1.1-13 及び Table 14.1.1-14〕。

被験者はいずれも重度先天性 PC 欠乏症の診断を受けており、その内訳は、ホモ接合体 5 例、複合ヘテロ接合体 9 例、不明 4 例であった。父親又は母親が PC 欠乏症である被験者はそれぞれ 16 例及び 14 例であり、うち 3 例の父親は血栓症の既往歴があった。家族歴がない被験者は 2 例のみであった〔400101 CSR (5.3.5.2-1) Table 14.1.1-15、Table 14.1.1-16 及び Table 16.2.4-3〕。

18 例の組入れ時の PC 活性の平均値（範囲）は 7.26%（0.07%～18%）であった（正常値を 100%とする）〔400101 CSR (5.3.5.2-1) Table 14.1.1-17〕。

18 例中 14 例で組入れ前の 2 年間に計 46 件の血栓症が発現し、各被験者の発現件数は 1～7 件（中央値 3 件）であった〔400101 CSR (5.3.5.2-1) Table 16.2.4-5〕。

組入れ時に長期的な障害について評価した 17 例では、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、右足全てのつま先を切断した 1 例）が認められた〔400101 CSR (5.3.5.2-1) Table 14.1.1-18 及び Table 14.3.3-19〕。

本治験の初回投与 7 日前から試験期間中に多く使用された抗凝固薬（抗血小板薬又は血栓溶解薬）は、エノキサパリンナトリウム（55.56%）、ヘパリン（38.89%）、ワルファリン（33.33%）であった。また、本治験の初回投与 6 ヵ月前から試験期間中に使用された血液製剤は、アルブミン製剤、新鮮凍結血漿（FFP）製剤、PC 濃縮製剤、赤血球製剤、APC 製剤等であった〔400101 CSR (5.3.5.2-1) Table 14.3.5-14 及び Table 14.3.5-15〕。

なお、安全性解析対象は、組み入れた 18 例のうち本剤が投与された 15 例とされ、その内訳は、男性 8 例、女性 7 例、年齢 0～25.7 歳であった。先天性 PC 欠乏症の診断の内訳は、ホモ接合体 4 例、複合ヘテロ接合体 8 例、不明 3 例であった。

（4）400501 試験

安全性解析対象の 11 例の内訳は男性 6 例、女性 5 例であり、年齢は [redacted].1～2[redacted].8 歳であった。

被験者はいずれも重度先天性 PC 欠乏症の診断を受けていた〔400501 CSR (5.3.5.2-2) Table 16.2.4-1〕。

（5）RDC-IMAG-039-041 試験

安全性解析対象の 79 例の内訳は男性 42 例、女性 37 例であり、年齢は [redacted]～7[redacted] 歳（ただし、7 例は年齢データ未入手）であった。

79 例のうち、22 例は遺伝子プロファイル、PC 活性及び家族歴から重度先天性 PC 欠乏症（ホモ接合体又は複合ヘテロ接合体）と診断され、57 例は単純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 欠乏症と診断された。

重度先天性 PC 欠乏症患者 22 例の内訳は、ホモ接合体 18 例、複合ヘテロ接合体 4 例であった。これらの被験者の大半は家族歴がなく、生後 1 ヵ月以内（通常、生後 1～3 日以内）に PC 欠乏症の診断を受けており、他の被験者は 5～28 歳のときに PC 欠乏症の診断を受けていた。また、22 例中 13 例は遺伝子解析に基づきホモ接合体又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症と診断されたが、9 例は PC 活性及び家族歴に基づき診断されていた〔RDC-IMAG-039-041 CSR (5.3.5.3-1) Section IV.11.2〕。

（6）400701 試験

組み入れた重度先天性 PC 欠乏症患者 25 例の内訳は男性 13 例、女性 12 例であり、年齢は [redacted].3～4[redacted].7 歳（中央値 11.1 歳）であった。25 例中 12 例（48.0%）は小児（2～12 歳）であった。人種は、白人 21 例（84.0%）及びアジア人 4 例（16.0%）であった。民族は、ヒスパニック又はラテン系が 6 例（24.0%）、それ以外が 19 例（76.0%）であった〔400701 CSR (5.3.6-1) Table 2.2〕。

父親又は母親が PC 欠乏症である被験者はそれぞれ 25 例中 9 例（36.0%）であった。また、兄弟姉妹が PC 欠乏症である被験者は 18 例中 6 例（33.3%）であった〔400701 CSR (5.3.6-1) Table 9〕。

重度先天性 PC 欠乏症患者 25 例の診断の内訳は、ホモ接合体 12 例、複合ヘテロ接合体 7 例、不明 6 例であった。20 例は I 型（PC 活性と抗原量が同程度に低下）であり、2 例は II 型（PC 活性は低下するが抗原量は正常）であった〔400701 CSR (5.3.6-1) Table 8〕。

診断時にみられた臨床症状は、PF（16 例）又は血栓塞栓性事象（18 例）が多かった。血栓塞栓性事象で多くみられたのは、深部静脈血栓症、播種性血管内凝固症候群及び肺塞栓症であった〔400701 CSR (5.3.6-1) Table 8〕。

診断時の年齢は 0.0～19.9 歳（中央値 0.0 歳）であり、組入れ時の罹病期間は 0.1～27.0 年（中央値 14.0 年）であった〔400701 CSR (5.3.6-1) Table 12.1〕。

なお､組入れ時に本剤の長期補充を受けていた重度先天性 PC 欠乏症患者 19 例の年齢は 2.0～28.8 歳（中央値 11.3 歳）であり、2 歳未満 1 例、2 歳以上 12 歳未満 9 例、12 歳以上 18 歳未満 2 例、18 歳以上 7 例であった。人種は白人 15 例及びアジア人 4 例、民族はヒスパニック又はラテン系 3 例であった〔400701 CSR (5.3.6-1) Table 2.2〕。

2.7.4.1.3.2 長期補充を受けた先天性 PC 欠乏症患者の人口統計学的特性及びその他の特性（文献報告）

本剤の投与事例として参照した各文献における、長期補充を受けた先天性 PC 欠乏症患者の人口統計学的特性及びその他の特性については 2.7.3.4 に示した。

報告症例のほとんどは、新生児又は新生児期から経過観察した症例であった。Goldenberg 及び Manco-Johnson が 2008 年に報告した 1 例のみが、およそ 20 歳の女性症例であった[9]。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 臨床試験における有害事象

安全性評価に用いた試験のうち、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。そのうち、本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は 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。このうち腹痛及び四肢痛は重篤であった。死亡例は 10 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。

個々の試験における有害事象の発現状況について以下に要約した。

（1）TAK-662-1501 試験

1）PK 試験パート

PK 試験パートでは、Day 7 までに、安全性解析対象集団の 5 例中 2 例（40.0%）に計 2 件の有害事象がみられた。有害事象の程度はいずれも軽度であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 1 例（1 件）でみられた。

重篤な有害事象及び死亡例はみられず、投与中止又は治験中止に至った有害事象もみられなかった。

なお、PK 試験パートにおけるすべての有害事象の症例別一覧表は TAK-662-1501 CSR (5.3.3.2-1) Listing 16.2.7.1 に示した。

2）継続試験パート

継続試験パートでは、安全性解析対象集団の 3 例中 2 例（66.7%）に計 2 件の有害事象がみられた。いずれの有害事象も、程度は軽度であり、治験薬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ず、投与中止又は治験中止に至った有害事象もみられなかった。

なお、継続試験パートにおけるすべての有害事象の症例別一覧表は TAK-662-1501 CSR (5.3.3.2-1) Listing 16.2.7.1.b に示した。

（2）IMAG-098 試験

試験全体で、安全性解析対象の 13 例中 11 例に計 282 件の有害事象がみられた。

非重篤な有害事象は 10 例に 230 件みられ、その程度は、軽度が 9 例 140 件、中等度が 8 例 73 件、高度が 4 例 17 件であった。また、このうち本剤との因果関係が否定できない有害事象は 1 例に 3 件（そう痒症、発疹 NOS、浮動性めまい）みられ、これらの程度は軽度又は中等度であった。

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。

なお、有害事象の SOC ごとに、程度・重篤性及び本剤との因果関係の有無による層別頻度集計を行った結果を IMAG-098 CSR (5.3.3.2-2) Table 12.2.2a に示した。また、被験者ごとに同様の層別頻度集計を行った結果を IMAG-098 CSR (5.3.3.2-2) Table 12.2.2b に示した。すべての有害事象及び重篤な有害事象の症例別一覧表は IMAG-098 CSR (5.3.3.2-2) Appendix 16.2.7 に示した。

（3）400101 試験

試験全体で、安全性解析対象の 15 例中 15 例に計 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。

非重篤な有害事象は 15 例に 313 件みられ、その程度は、軽度が 15 例 226 件、中等度が 11 例 66 件、高度が 6 例 21 件であった。また、発現時期の内訳は、Part 1 が 72 件、Part 2 が 22 件、Part 3 が 116 件、オンデマンド治療中が 103 件であった。

重篤な有害事象は 9 例に 35 件みられ、その程度は、軽度が 3 例 6 件、中等度が 6 例 18 件、高度が 6 例 11 件であった。また、発現時期の内訳は、Part 1 が 7 件、Part 2 が 0 件、Part 3 が 17 件、オンデマンド治療中が 11 件であった。

死亡例は Part 3 で 1 例報告された。死因は呼吸窮迫による呼吸停止であり、本剤との因果関係は否定された。

その他、治験中止に至った有害事象、本剤による治療の中断又は中止に至った有害事象はみられなかった。また、本剤の投与量変更に至った有害事象は Part 1 又は Part 2 で 15 件みられ、本剤の投与中断に至った有害事象として非社会的行動 1 件がみられた。

なお、非重篤な有害事象及び重篤な有害事象のそれぞれで、SOC 及び PT 別に、程度及び本剤との因果関係の有無による層別頻度集計を行った結果を 400101 CSR (5.3.5.2-1) Table 14.3.5-3 及び Table 14.3.5-4 に示した。また、有害事象（重篤・非重篤）の症例別一覧表を 400101 CSR (5.3.5.2-1) Table 16.2.7-1 及び Table 16.2.7-2 に示した。

（4）400501 試験

本治験では、緊急使用 IND 下で投与された本剤との因果関係が否定できない有害事象のみを収集対象としたが、該当する有害事象及び死亡例はみられなかった。

一部の被験者は、数年間にわたって高用量の本剤の投与を受けたが、安全性に問題はみられなかった。

（5）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 例に計 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ず、84 件中 34 件は関連なしと判断され、50 件は本剤との因果関係は不明と判断された。

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。

なお、本治験では重篤な有害事象と非重篤な有害事象は区別されなかったが、死亡に至った有害事象以外で程度が高度と判断された有害事象は 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。

すべての有害事象の症例別一覧表は RDC-IMAG-039-041 CSR (5.3.5.3-1) Appendix 16.2.7.2 に示した。

（6）400701 試験

重度先天性 PC 欠乏症患者では、25 例中 22 例に計 111 件の有害事象がみられた。

そのうち、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 1 例に 3 件みられ、その内訳は、腹痛（重篤）、四肢痛（重篤）及び電撃性紫斑病（非重篤）であった。これらの有害事象は血栓塞栓性事象とみなされ、本剤の投与量が増量されたが、投与中止には至らなかった。長期補充の投与中には、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。

重篤な有害事象は 13 例に 39 件みられた。

死亡例は 1 例報告された。死因はうっ血性心不全であり、本剤との因果関係は否定された。

その他、試験中止に至った有害事象はみられなかった。

なお、有害事象の症例別一覧表は、400701 CSR (5.3.6-1) Listing 3.1 及び Listing 3.2（すべての有害事象）、並びに Listing 4.1 及び Listing 4.2（重篤な有害事象）に示した。

2.7.4.2.1.2 先天性 PC 欠乏症患者の長期補充における有害事象（文献報告）

本剤の投与事例として参照した各文献（2.7.3.4 参照）のうち、先天性 PC 欠乏症患者の長期補充における有害事象について、文献で報告されている内容を以下に要約した。

· Dreyfus ら[1]は、小児患者 9 例に血栓症の急性期治療及び長期補充として本剤を単独投与又は経口抗凝固薬と併用投与したときの安全性及び有効性を検討した。その結果、本剤の副作用は認められなかった。本剤の投与中止／経口抗凝固薬の投与開始に至った理由で最も多かったのは、カテーテル留置に起因する血栓症であった。しかしながら、経口抗凝固薬を使用したすべての患者で出血又は電撃性紫斑病の再発がみられた。これらの症状を抑制又は長期管理するため、ほとんどの患者は、本剤の単独投与又は経口抗凝固薬との併用投与を再開する必要があった。

  なお、本剤の長期補充では、静脈アクセスを長期間維持する難しさから、多くの場合で皮下投与が選択された。カテーテル留置に起因する敗血症・感染症、静脈炎の再発、又は患者自身による留置針の抜去は、皮膚状態の悪化や医療器具の不具合をもたらすことが複数の著者から報告されている[1]-[6]。

· Minford ら[7]は、12 の医療機関の患者 14 例から得られた本剤の皮下投与による維持療法の成績を 2013 年に報告している。本剤の皮下投与による維持療法は、ほとんど副作用もなく、忍容性は良好であった。患者 1 例で注射部位硬結がみられ、低分子量ヘパリンと併用した

他の 1 例では注射部位血種がみられた。さらに別の 1 例では注射部位感染がみられ、その後、注射部位蜂巣炎に遷移した。残りの 11 例に副作用はみられなかった。
なお、本剤の投与を中止した場合〔例：本剤の入手が困難な場合、経口抗凝固薬又は他の予防療法（低分子量ヘパリン等）に切り替える場合等〕は紫斑病変が発現し、この病変は、通常、本剤の投与を再開すると消失することが複数の著者から報告されている[1][4][8]-[11]。

2.7.4.2.2 比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.2.1 臨床試験において比較的よくみられる有害事象

各臨床試験で比較的多くみられた有害事象、及び本剤との因果関係が否定できない有害事象について以下に要約した。

（1）TAK-662-1501 試験

1）PK 試験パート

PK 試験パートにおけるすべての有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.6.1-2 に示した。

報告された有害事象の PT は、発熱及び紫斑（各 1 例、20.0%）であった。また、これらの有害事象の SOC は、それぞれ一般・全身障害および投与部位の状態及び皮膚および皮下組織障害（各 1 例、20.0%）であった。

本剤との因果関係が否定できない有害事象は、発熱（1 例、20.0%）のみであった。当該事象は Day 2 に発現し、その翌日に消失した。

2）継続試験パート

継続試験パートにおけるすべての有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.6.1-3 に示した。

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、33.3%）であった。また、これらの有害事象の SOC は、それぞれ感染症および寄生虫症、及び障害、中毒および処置合併症（各 1 例、33.3%）であった。

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。

（2）IMAG-098 試験

すべての有害事象を SOC 別に表 2.7.6.2-6 に示した（PT 別の解析は実施していない）。

多くみられた有害事象の 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。これら 3 つの SOC は有害事象報告件数全体の 44%（125/282 件）を占めていた。

本剤との因果関係が否定できない有害事象は 1 例に 3 件みられ、その内訳は、そう痒症、発疹 NOS、浮動性めまいであった。そう痒症及び発疹 NOS は本剤の投与日当日に発現したが、抗ヒスタミン薬投与により発現日のうちに消失し、その後 3 回の投与でアレルギー様症状はみられなかった。また、その後の投与で、本剤との因果関係が否定できない有害事象として浮動性めまいが発現したが、発現から 15 分後に無処置で消失した。

なお、本治験の有害事象 282 件中 154 件は同一の 1 例から報告されたものであった。当該被験者は組入れ時点で [redacted] 歳の男児で、失明、右前頭の孔脳症及び異形成、精神遅滞、水頭症、痙攣発作、左膝下切断といった血栓症の後遺症を多く有しており、組入れ後の 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た。当該被験者で多くみられた有害事象の SOC は、感染症および寄生虫症（42 件）、胃腸障害（31 件）、神経系障害（20 件）であった。また、当該被験者では中心静脈カテーテル留置に起因する感染症及びカテーテルの交換が 7 件発生した。当該被験者の有害事象はいずれも本剤との因果関係は否定された。

（3）400101 試験

20%以上の被験者でみられた有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.6.3-8 に示した。

全 Part を通して最も多くみられた有害事象はプロテイン C 欠乏（46.7%）であり、次いで多かったのは発熱及び上気道感染（各 40.0%）であった。その他の発現頻度 20%以上の有害事象は、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。

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。

（4）400501 試験

本治験では、緊急使用 IND 下で投与された本剤との因果関係が否定できない有害事象のみを収集対象としたが、該当する有害事象はみられなかった。

（5）RDC-IMAG-039-041 試験

安全性解析対象集団全体で最も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 9 件であった。これらはすべて重度先天性 PC 欠乏症患者 1 例でみられた事象であり、いずれも本剤との因果関係は否定され、投与経路を静脈内投与から皮下投与に変更したことにより回復した[10]。

次いで多くみられた有害事象は、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。なお、血栓症や出血の有害事象も報告されたが、これらは血栓塞栓症患者において予期されるものであり、リスク上昇を示唆するものではないと考えられた。

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。

（6）400701 試験

重度先天性 PC 欠乏症患者でみられたすべての有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.6.6-8 に示した。

多くみられた有害事象の PT は、電撃性紫斑病（5 例 21 件）、上気道感染（4 例 6 件）、発熱（4 例 5 件）であり、他はいずれも 3 例以下でみられた有害事象であった。また、多くみられた有害事象の SOC は、感染症および寄生虫症（14 例 28 件）、一般・全身障害および投与部位の状態（8 例 11 件）、皮膚および皮下組織障害（7 例 23 件）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（6 例 12 件）、胃腸障害（5 例 8 件）、血管障害（5 例 8 件）であった。

本剤との因果関係が否定できない有害事象は 1 例に 3 件みられ、その内訳は、腹痛、四肢痛及び電撃性紫斑病であった。このうち、腹痛及び四肢痛は重篤な有害事象であった。

2.7.4.2.2.2 先天性 PC 欠乏症患者の長期補充において比較的よくみられる有害事象（文献報告）

2.7.4.2.1.2 のとおり、カテーテル留置に起因する血栓症が、本剤の投与中止／経口抗凝固薬の投与開始に至った理由として最も多く報告されている。また、静脈アクセスを長期間維持する場合、カテーテル留置に起因する敗血症・感染症、静脈炎の再発、又は患者自身による留置針の抜去により、皮膚状態の悪化や医療器具の不具合が起こることが複数の著者から報告されている[1]-[6][12]。

2.7.4.2.3 死亡

2.7.4.2.3.1 臨床試験における死亡

安全性評価に用いた臨床試験でみられた死亡例の一覧表を表 2.7.4.2-1 に示した。

本剤投与後の死亡例は計 10 例みられた。本剤との因果関係が関連ありと判断された事象はなかった。各試験の死亡例の詳細については後述した。

表 2.7.4.2-1　死亡例一覧

被験者番号	性別／年齢 [1)]	PC 欠乏症の分類	死因	本剤との因果関係
400101 試験				
[redacted]	男性／[redacted]	先天性 PC 欠乏症（ホモ接合体）	呼吸窮迫による呼吸停止	関連なし
RDC-IMAG-039-041 試験				
[redacted]	女性／[redacted]	先天性 PC 欠乏症（ホモ接合体）	初期の脳出血	関連なし
[redacted]	女性／2[redacted]	その他の PC 欠乏症（重度先天性 PC 欠乏症）	循環虚脱	不明
[redacted]	男性／[redacted]	その他の PC 欠乏症（おそらくヘテロ接合体）	肺出血の悪化	関連なし
[redacted]	男性／[redacted]	後天性 PC 欠乏症	高度の急性肝不全及び多臓器不全	関連なし
	女性／[redacted]	後天性 PC 欠乏症	慢性肺疾患による急性呼吸窮迫症候群	—[2)]
	男性／3[redacted]	後天性 PC 欠乏症	高度の静脈閉塞性疾患の合併症	—[2)]
	男性／[redacted]	分類不明の PC 欠乏症	血栓症	—[2)]
	女性／[redacted]	分類不明の PC 欠乏症	循環虚脱	不明
400701 試験				
[redacted]	M／[redacted].26	先天性 PC 欠乏症	うっ血性心不全	関連なし

出典：400101 CSR (5.3.5.2-1) Table 14.3.3-12, Table 16.2.4-1, Table 16.2.4-4; RDC-IMAG-039-041 CSR (5.3.5.3-1) Table 11.1.1, Table 12.3.1.1; 400701 CSR (5.3.6-1) Listing 2, Listing 4.1, Listing 4.2

F：女性、M：男性、PC：プロテイン C

1)　400101 試験及び 400701 試験は組入れ時の年齢、RDC-IMAG-039-041 試験では初回投与時の年齢とした。

2)　本剤との因果関係は記録されなかった。

（1）TAK-662-1501 試験

PK 試験パート及び継続試験パートにおいて、死亡例はみられなかった。

（2）IMAG-098 試験

死亡例はみられなかった。

（3）400101 試験

安全性解析対象の 15 例のうち、男児 1 例が Part 3 実施中に死亡した。死因は呼吸窮迫による呼吸停止であり、治験責任医師により本剤との因果関係は関連なしと判断された（表 2.7.4.2-1）。

当該症例の経過については 2.7.6.3.2.5 (2) 4)に詳述した。

（4）400501 試験

死亡例はみられなかった。

（5）RDC-IMAG-039-041 試験

データ収集した 79 例中 8 例が死亡例であった。各症例の死因は表 2.7.4.2-1 のとおりであり、本剤との因果関係が関連ありと判断された事象はなかった。

死亡例 8 例のうち、重度先天性 PC 欠乏症と診断された症例は 1 例のみであった。また、残りの 7 例のうち 1 例は、重度先天性 PC 欠乏症が疑われる症例であった。

死亡例 8 例中 6 例は新生児又は小児であり、2 例は成人の患者であった。

各症例の経過については 2.7.6.5.2.4 (2) 4)に詳述した。

（6）400701 試験

安全性解析対象の重度先天性 PC 欠乏症患者 25 例のうち、男児 1 例が血栓症の急性期治療中に死亡した。死因はうっ血性心不全であり、治験責任医師により本剤との因果関係は否定された（表 2.7.4.2-1）。

2.7.4.2.3.2 先天性 PC 欠乏症患者の長期補充における死亡（文献報告）

本剤の投与事例として参照した各文献（2.7.3.4 参照）のうち、先天性 PC 欠乏症患者の長期補充における死亡は、1995 年に Dreyfus らから 1 例報告されている[1]。

当該症例は女児であり、出生時は正常であったが、生後 2 週目に重度の脳出血がみられた。また、眼科検査では、両目に血栓症に起因する網膜出血も認められた。さらに、生後 4 週目に静脈血栓症を発症し、PC 欠乏症と診断された。その 10 日後に本剤の投与が開始された。本剤 70 IU/kg を 6 時間間隔で投与し、PC 活性を 0.3～0.5 IU/mL で維持した。症状安定後も本剤 30 IU/kg を 1 日 1 回投与した。本剤の総投与量は約 75,000 IU であった。皮膚病変は軽度の瘢痕を残して治癒したものの、失明と重度の中枢神経系障害が認められた。患者は、初期に受けた脳のダメージが徐々に大きくなり、生後 10.5 ヵ月で死亡した。

2.7.4.2.4 その他の重篤な有害事象

安全性評価に用いた各臨床試験でみられた重篤な有害事象について以下に要約した。

（1）TAK-662-1501 試験

PK 試験パート及び継続試験パートにおいて、重篤な有害事象はみられなかった。

（2）IMAG-098 試験

重篤な有害事象の症例別の一覧表を表 2.7.4.2-2 に示した。

重篤な有害事象は 9 例に 52 件みられた。いずれも本剤との因果関係は関連なしと判断された。

表 2.7.4.2-2　重篤な有害事象の一覧（IMAG-098 試験）

被験者番号	年齢 1) 性別、人種	重篤な有害事象（PT）	発現直前の投与日	発現日	消失日	本剤との因果関係	転帰
[redacted]	1[redacted] 女性 白人	続発性緑内障	2000/12/04	2000/12/05	2001/07/23	関連なし	回復したが後遺症あり
		眼出血 NOS	2000/10/11	2000/10/13	不明	関連なし	回復したが後遺症あり
[redacted]	[redacted] 女性 白人	抗凝固薬濃度治療量以下	1999/11/02	1999/11/05	1999/11/08	関連なし	回復
		皮膚壊死	2000/09/19	2000/09/20	2000/09/22	関連なし	回復
		抗凝固薬濃度治療量以下	2000/11/08	2000/11/10	2000/11/14	関連なし	回復
		抗凝固薬濃度治療量以下	2001/11/23	2001/11/26	2001/12/07	関連なし	回復
[redacted]	3[redacted] 男性 白人	精索静脈瘤摘除	2001/03/29	2001/11/21	2001/11/26	関連なし	回復したが後遺症あり
[redacted]	1[redacted] 男性 白人	歯感染	2001/04/15	2001/07/26	2001/08/11	関連なし	回復
		抜歯 NOS	2001/08/02	2001/08/02	2001/08/02	関連なし	回復
		歯内療法	2001/08/02	2001/08/02	2001/08/02	関連なし	回復
[redacted]	[redacted] 女性 アジア人	足部手術 NOS	2001/07/16	2001/07/18	2001/07/24	関連なし	回復
[redacted]	1[redacted] 男性 白人	紫斑 NOS	1999/10/09	1999/10/09	1999/10/15	関連なし	回復
		出血 NOS	2003/01/08	2003/01/08	2003/01/11	関連なし	回復
		精巣上体炎 NOS	2003/01/18	2003/09/27	2003/09/29	関連なし	回復
		精巣上体炎 NOS	2003/10/06	2003/10/16	※2)	関連なし	未回復
[redacted]	[redacted] 男性 白人	発熱	1999/06/23	1999/06/23	1999/06/26	関連なし	回復
		水頭症	1999/10/28	1999/10/28	1999/10/31	関連なし	回復
		中心静脈カテーテル留置	2000/04/20	2000/04/20	2000/04/21	関連なし	回復
		糞腫	2000/08/02	2000/08/03	2000/08/07	関連なし	回復
		中心静脈カテーテル感染	2000/11/13	2000/11/13	2000/11/28	関連なし	回復
		中心静脈カテーテル感染	2001/02/23	2001/02/24	2001/03/16	関連なし	回復
		中心静脈カテーテル感染	2001/03/21	2001/03/22	2001/04/03	関連なし	回復
		ウイルス感染 NOS	2001/10/08	2001/10/09	2001/10/11	関連なし	回復
		ウイルス性上気道感染 NOS	2001/11/02	2001/11/03	2001/11/04	関連なし	回復
		ウイルス感染 NOS	2001/11/06	2001/11/07	2001/11/12	関連なし	回復
		上気道感染 NOS	2002/03/11	2002/03/12	2002/03/14	関連なし	回復
		検査 NOS	2002/02/03	2002/02/04	2002/02/08	関連なし	回復
		菌血症	2002/05/08	2002/05/09	2002/05/19	関連なし	回復
		中心静脈カテーテル感染	2002/06/18	2002/06/18	2002/07/05	関連なし	回復

表 2.7.4.2-2　重篤な有害事象の一覧（IMAG-098 試験）（続き）

被験者番号	生年月日（年齢 1)）性別、人種	重篤な有害事象（PT）	発現直前の投与日	発現日	消失日	本剤との因果関係	転帰
[redacted]	（続き）	易刺激性	2002/07/11	2002/07/12	2002/07/14	関連なし	回復
		入院	2002/06/09	2002/06/10	2002/06/14	関連なし	回復
		腹痛 NOS	2002/07/11	2002/07/12	2002/07/14	関連なし	回復
		中心静脈カテーテル感染	2002/09/25	2002/09/26	2002/10/--	関連なし	回復
		中心静脈カテーテル感染	2003/03/27	2003/03/27	2003/04/08	関連なし	回復
[redacted]	1[redacted]	正常分娩	2000/01/31	2000/10/23	2000/10/27	関連なし	回復
	女性	薬物療法変更	2000/10/26	2000/12/27	2001/01/03	関連なし	回復
	白人	関節痛	2001/01/03	2001/04/06	2001/04/10	関連なし	回復
		筋骨格系胸痛	2001/01/03	2001/04/06	2001/04/10	関連なし	回復
		正常分娩	2002/01/24	2002/10/29	2002/11/05	関連なし	回復
		薬物療法変更	2002/11/03	2003/02/27	2003/03/06	関連なし	回復
[redacted]	2[redacted]	筋骨格系胸痛	2000/01/05	2000/03/06	2000/03/07	関連なし	回復
	男性	筋骨格系胸痛	2000/03/07	2000/05/11	2000/05/16	関連なし	回復
	白人	挫傷	2000/03/07	2000/05/11	2000/05/16	関連なし	回復
		血腫 NOS	2000/07/25	2000/09/15	2000/09/16	関連なし	回復したが後遺症あり
		筋骨格系胸痛	2000/09/16	2000/10/25	2000/10/27	関連なし	回復
		頚部痛	2000/10/26	2001/01/03	2001/01/05	関連なし	回復
		羞明	2000/10/26	2001/01/03	2001/01/05	関連なし	回復
		頭痛	2000/10/26	2001/01/03	2001/01/05	関連なし	回復
		陰茎静脈血栓症	2001/01/07	2001/07/08	2001/07/12	関連なし	回復
		硬膜外血腫	2002/02/19	2002/02/26	2002/03/05	関連なし	回復
		皮膚潰瘍	2002/08/18	2003/01/24	※2)	関連なし	未回復
		薬物療法変更	2002/08/18	2003/03/04	2003/03/08	関連なし	回復

出典：IMAG-098 CSR (5.3.3.2-2) Section 11.2, Table 16.2.4.1, Table 16.2.7.3, Table 16.2.7.4
MedDRA/J ver.6.0
1)　組入れ時の年齢
2)　本治験終了時点（2003/10/[redacted]）で継続中

（3）400101 試験

重篤な有害事象（死亡含む）の症例別の一覧表を表 2.7.4.2-3 に示した。

重篤な有害事象（死亡含む）は 9 例に 35 件みられた。その程度は、軽度が 3 例 6 件、中等度が 6 例 18 件、高度が 6 例 11 件であった。いずれも本剤との因果関係は関連なしと判断された。

発現時期の内訳は以下のとおりであった。

- **Part 1**：7 件（プロテイン C 欠乏 5 件、発熱 1 件、出血 1 件）
- **Part 2**：0 件
- **Part 3**：17 件（脱水 3 件、感染 3 件、嘔吐 1 件、菌血症 1 件、ヘモフィルス感染 1 件、血液培養陽性 1 件、食欲不振 1 件、水分過負荷 1 件、痙攣 1 件、易刺激性 1 件、呼吸停止 1 件、呼吸窮迫 1 件、迷走神経刺激装置埋込み 1 件）
- **オンデマンド治療中**：
  11 件（プロテイン C 欠乏 4 件、発熱 3 件、硬膜下血腫 1 件、食欲不振 1 件、複雑部分発作 1 件、皮膚壊死 1 件）

表 2.7.4.2-3　重篤な有害事象の一覧（400101 試験）

被験者番号	年齢 [1] 性別 人種	重篤な有害事象（PT）	Part	程度	発現日	消失日	本剤との因果関係	処置	転帰
[redacted]	2[redacted] 男性 白人	出血	1	中等度	2003/10/08	2003/12/12	関連なし	新規併用薬追加、入院	回復
		プロテインＣ欠乏	1 [2]	高度	2004/01/17	2004/01/22	関連なし	投与量変更、新規併用薬追加、入院	回復したが後遺症あり
		プロテインＣ欠乏	OD	中等度	2004/07/15	2004/07/19	関連なし	投与量変更、入院	回復したが後遺症あり
		プロテインＣ欠乏	OD [3]	中等度	2004/08/09	2004/08/12	関連なし	投与量変更、入院	回復したが後遺症あり
		プロテインＣ欠乏	1	中等度	2004/09/13	2004/09/16	関連なし	併用薬変更／中止、新規併用薬追加、入院	回復したが後遺症あり
[redacted]	[redacted] 男性 白人	感染	3	中等度	2004/01/29	2004/01/31	関連なし	新規併用薬追加、入院	回復
		発熱	OD [4]	中等度	2004/04/28	2004/05/06	関連なし	新規併用薬追加	回復
		プロテインＣ欠乏	1 [2]	高度	2004/05/31	2004/06/04	関連なし	投与量変更、入院	回復
		発熱	OD [3]	軽度	2004/06/19	2004/06/23	関連なし	入院	回復
		発熱	OD [3]	中等度	2004/07/03	2004/07/06	関連なし	新規併用薬追加	回復
[redacted]	2[redacted] 男性 白人	皮膚壊死	OD	中等度	2004/02/29	2004/04/22	関連なし	投与量変更、新規併用薬追加、入院	回復
[redacted]	[redacted] 男性 白人	嘔吐	3	中等度	2003/11/19	2003/11/21	関連なし	入院	回復
		感染	3	軽度	2004/02/01	2004/02/04	関連なし	新規併用薬追加、入院	回復
		脱水	3	高度	2004/02/13	2004/02/17	関連なし	新規併用薬追加、入院	回復
		脱水	3	軽度	2004/03/02	2004/03/04	関連なし	新規併用薬追加、入院	回復
		迷走神経刺激装置埋込み	3	中等度	2004/03/10	2004/03/14	関連なし	投与量変更、新規併用薬追加、入院	回復
		食欲不振	3 [5]	中等度	2004/03/14	2004/04/04	関連なし	新規併用薬追加、入院	回復
		脱水	3	軽度	2004/04/25	2004/04/27	関連なし	新規併用薬追加、入院	回復
		血液培養陽性	3	中等度	2004/08/30	2004/09/10	関連なし	新規併用薬追加、入院	回復
		食欲不振	OD	高度	2004/09/23	2004/10/03	関連なし	入院	回復したが後遺症あり
		複雑部分発作	OD	中等度	2004/10/08	2004/10/08	関連なし	入院	回復
		硬膜下血腫	OD	中等度	2004/10/13	2004/11/08	関連なし	新規併用薬追加、入院	回復
		易刺激性	3	軽度	2004/12/15	2004/12/16	関連なし	入院	回復
		菌血症	3	中等度	2005/01/06	2005/01/11	関連なし	新規併用薬追加、入院	回復
[redacted]	1[redacted] 女性 白人	発熱	1	中等度	2004/01/16	2004/01/28	関連なし	新規併用薬追加、入院	回復

表 2.7.4.2-3　重篤な有害事象の一覧（400101 試験）（続き）

被験者番号	年齢 [1)] 性別 人種	重篤な有害事象（PT）	Part	程度	発現日	消失日	本剤との因果関係	処置	転帰
[redacted]	1[redacted] 男性 白人	プロテインＣ欠乏	OD [3)]	中等度	2004/01/13	2004/01/20	関連なし	投与量変更、入院	回復
		プロテインＣ欠乏	1	軽度	2004/03/20	2004/03/30	関連なし	投与量変更、入院	回復
		プロテインＣ欠乏	1	中等度	2004/07/11	2004/07/23	関連なし	投与量変更、入院	回復
[redacted]	[redacted] 男性 黒人	感染	3	高度	2004/01/30	2004/02/02	関連なし	新規併用薬追加、入院	回復
		呼吸停止	3	高度	2004/03/17	2004/03/29	関連なし	新規併用薬追加、入院	回復
		水分過負荷	3	高度	2004/06/16	2004/06/21	関連なし	入院	回復
		呼吸窮迫	3	高度	2004/06/24	2004/06/27	関連なし	新規併用薬追加、入院	死亡
[redacted]	[redacted] 女性 アジア人	痙攣	3	高度	2004/04/12	2004/04/13	関連なし	新規併用薬追加、入院	回復
		ヘモフィルス感染	3	高度	2004/10/18	2004/10/29	関連なし	新規併用薬追加、入院	回復
[redacted]	[redacted] 男性 白人	プロテインＣ欠乏	OD	高度	2004/07/14	2004/07/26	関連なし	投与量変更、併用薬変更／中止、新規併用薬追加、入院	回復

出典：400101 CSR (5.3.5.2-1) Table 16.2.4-1, Table 16.2.7-1

MedDRA/J ver.8.0

OD：オンデマンド治療

1)　組入れ時の年齢（小数点以下は四捨五入）。

2)　400101 CSR (5.3.5.2-1) Table 16.2.7-1 では「2」であるが、Table 14.3.1-7 及び Table 14.3.2-7 を踏まえ「1」とした。

3)　400101 CSR (5.3.5.2-1) Table 16.2.7-1 では「1」であるが、Table 14.3.1-7 及び Table 14.3.4-5 を踏まえ「OD」とした。

4)　400101 CSR (5.3.5.2-1) Table 16.2.7-1 では「2」であるが、Table 14.3.2-7 及び Table 14.3.4-5 を踏まえ「OD」とした。

5)　400101 CSR (5.3.5.2-1) Table 16.2.7-1 では「2」であるが、Table 14.3.2-7 及び Table 14.3.3-5 を踏まえ「3」とした。

（4）400501 試験

本治験では、緊急使用 IND 下で投与された本剤との因果関係が否定できない有害事象のみを収集対象としたが、収集した有害事象で重篤な有害事象はみられなかった。

（5）RDC-IMAG-039-041 試験

本治験では重篤な有害事象と非重篤な有害事象は区別されなかった。

（6）400701 試験

重篤な有害事象（死亡含む）を SOC 及び PT 別に表 2.7.6.6-11 に示した。また、症例別の一覧表を表 2.7.4.2-4 に示した。

安全性解析対象の重度先天性 PC 欠乏症患者 25 例のうち、重篤な有害事象は 13 例に 39 件みられた。そのうち 1 例は死亡例であった〔2.7.4.2.3.1（6）参照〕。

本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象は同一被験者 1 例に 2 件（腹痛及び四肢痛）みられた。いずれも程度は高度、本剤との因果関係は関連あるかもしれないと判断され、転帰は回復（発現日翌日に回復）であった。これらの有害事象は血栓塞栓性事象とみなされ、本剤の投与量増量が行われたが、投与中止には至らなかった。

表 2.7.4.2-4　重篤な有害事象の一覧（400701 試験）

被験者番号	年齢 [1)] 性別 人種	重篤な有害事象（PT）	本剤の用途	重篤理由	程度	発現日	消失日	本剤との因果関係	本剤投与に対する処置	転帰
[redacted]	1[redacted].52 女性 白人	血尿	短期補充	入院	中等度	2011/02/15	2011/02/22	関連なし	該当せず	回復
		播種性血管内凝固	短期補充	入院	中等度	2012/10/25	2012/10/30	関連なし	該当せず	回復
		ウイルス感染	短期補充	入院	中等度	2012/10/25	2012/10/30	関連なし	該当せず	回復
[redacted]	1[redacted].54 男性 白人	イレウス	長期補充	入院	高度	2011/04/21	2011/04/26	関連なし	投与量変更せず	回復
		ウイルス性上気道感染	長期補充	入院	高度	2011/04/21	2011/04/26	関連なし	投与量変更せず	回復
		麻痺性イレウス	長期補充	入院	高度	2011/06/27	2011/06/28	関連なし	投与量変更せず	回復したが後遺症あり
		医療機器位置異常	長期補充	入院	高度	2011/11/05	2011/11/06	関連なし	投与量変更せず	回復
		呼吸不全	長期補充	入院	高度	2012/07/01	2012/07/14	関連なし	投与量増量	回復
		呼吸窮迫	長期補充	入院	高度	2013/03/04	2013/03/18	おそらく関連なし	投与量増量	回復
		電撃性紫斑病	長期補充	治療／手術を要する医学的重要事象	高度	2013/03/13	2013/03/15	関連なし	投与量増量	回復
		レンサ球菌性咽頭炎	長期補充	入院	中等度	2013/11/17	2013/11/20	関連なし	投与量変更せず	回復
		肺炎	長期補充	入院	中等度	2013/11/26	2013/11/29	関連なし	投与量変更せず	回復
		膵炎	長期補充	入院	中等度	2013/12/09	2013/12/17	関連なし	投与量減量	回復
		ＲＳウイルス感染	長期補充	入院	中等度	2013/12/30	2014/01/13	関連なし	投与量変更せず	回復
[redacted]	[redacted].23 女性 白人	腹痛	急性期治療	入院	高度	2014/06/15	2014/06/16	関連あるかもしれない	投与量増量	回復
		四肢痛	急性期治療	入院の延長	高度	2014/06/15	2014/06/16	関連あるかもしれない	投与量増量	回復
[redacted]	[redacted].89 男性 白人	静脈血栓症	長期補充	入院	高度	2013/09/21	2013/09/23	関連なし	投与量増量	回復
[redacted]	1[redacted].12 女性 アジア人	皮膚障害	長期補充	入院、治療／手術を要する医学的重要事象	中等度	2011/12/03	2011/12/06	おそらく関連なし	投与量増量	回復
		医療機器関連感染	長期補充	治療／手術を要する医学的重要事象	中等度	2011/12/03	2011/12/08	おそらく関連なし	投与量増量	回復
[redacted]	[redacted].26 男性 白人	うっ血性心不全	急性期治療	死亡	高度	2011/12/29	-	関連なし	該当せず	死亡

表 2.7.4.2-4　重篤な有害事象の一覧（400701 試験）（続き）

被験者番号	年齢 1) 性別 人種	重篤な有害事象（PT）	本剤の用途	重篤理由	程度	発現日	消失日	本剤との因果関係	本剤投与に対する処置	転帰
[redacted]	[redacted].33 女性 白人	胃腸炎	長期補充	入院	中等度	2013/03/15	2013/03/20	おそらく関連なし	投与量変更せず	回復
		国際標準比増加	長期補充	入院	中等度	2013/03/18	2013/03/22	関連なし	投与量変更せず	回復
		クロストリジウム検査陽性	長期補充	入院	中等度	2013/03/18	2013/03/29	おそらく関連なし	投与量変更せず	回復
		大腸菌検査陽性	長期補充	入院	中等度	2013/03/21	2013/03/28	おそらく関連なし	投与量変更せず	回復
[redacted]	[redacted].98 男性 白人	ウイルス性上気道感染	長期補充	入院	軽度	2013/08/25	2013/08/30	関連なし	投与量変更せず	回復
[redacted]	[redacted].25 男性 白人	中耳障害	長期補充	入院	軽度	2012/09/04	2012/09/05	関連なし	投与量変更せず	回復
		腹部膿瘍	長期補充	入院	軽度	2012/11/06	2012/11/17	関連なし	投与量変更せず	回復
		副鼻腔炎	長期補充	入院	軽度	2014/01/21	2014/01/22	関連なし	投与量変更せず	回復
		丹毒	長期補充	入院	中等度	2015/03/13	2015/03/20	関連なし	投与量変更せず	回復
[redacted]	[redacted].80 女性 白人	発熱	長期補充	入院、治療／手術を要する医学的重要事象	中等度	2013/08/19	2013/09/06	関連なし	投与量増量	回復
[redacted]	2[redacted].12 女性 白人	血栓症	長期補充	治療／手術を要する医学的重要事象	中等度	2014/03/10	2014/03/10	関連なし	投与中断	回復
[redacted]	2[redacted].28 女性 白人	電撃性紫斑病	長期補充	入院	中等度	2012/05/15	2012/05/24	関連なし	投与量増量	回復
		電撃性紫斑病	長期補充	入院	高度	2012/05/31	2012/06/01	関連なし	投与量増量	回復
		電撃性紫斑病	長期補充	入院	高度	2012/09/26	2012/09/28	関連なし	投与量増量	回復
		肺塞栓症	長期補充	入院	高度	2012/11/09	2012/11/29	関連なし	投与量増量	回復
		電撃性紫斑病	長期補充	入院	中等度	2013/01/12	2013/01/21	関連なし	投与量増量	回復
		肺塞栓症	長期補充	入院、生命を脅かす事象	高度	2013/02/14	2013/03/15	関連なし	投与量増量	回復したが後遺症あり
		肺炎	長期補充	治療／手術を要する医学的重要事象	中等度	2013/02/26	2013/03/14	関連なし	投与量増量	回復したが後遺症あり
[redacted]	2[redacted].50 女性 アジア人	電撃性紫斑病	長期補充	入院	高度	2014/03/23	2014/03/30	関連なし	投与量増量	回復

出典：400701 CSR (5.3.6-1) Listing 2, Listing 3.1, Listing 4.1, Listing 4.2
MedDRA/J ver.18.0

2.7.4.2.5 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.5.1 臨床試験におけるその他の重要な有害事象

各臨床試験でみられたその他の重要な有害事象について以下に要約した。

（1）TAK-662-1501 試験

PK 試験パート及び継続試験パートにおいて、治験中止に至った有害事象、及びその他の重要な有害事象はみられなかった。

（2）IMAG-098 試験

2.7.4.2.2.1（2）のとおり、アレルギー様症状として、1 例にそう痒症及び発疹 NOS が、オンデマンド治療における本剤投与後に発現した。マウス IgG 抗体の測定は、所定の血液量が採取できなかったため実施しなかった。これらの事象は、抗ヒスタミン薬の投与により発現日のうちに消失し、その後 3 回の投与でアレルギー様症状はみられなかった。また、その後の投与では浮動性めまいが発現したが、発現から 15 分後に無処置で消失した。

また、中心静脈カテーテル留置に起因する感染症及びカテーテルの交換が別の 1 例で 7 件発生した。

（3）400101 試験

2.7.4.2.1.1（3）のとおり、治験中止に至った有害事象、本剤による治療の中断又は中止に至った有害事象はみられなかった。また、本剤の投与量変更に至った有害事象は Part 1 又は Part 2 で 15 件みられ、本剤の投与中断に至った有害事象として非社会的行動 1 件がみられた。

（4）400501 試験

本治験では、緊急使用 IND 下で投与された本剤との因果関係が否定できない有害事象のみを収集対象としたが、重要な有害事象はみられなかった。

（5）RDC-IMAG-039-041 試験

2.7.4.2.2.1（5）のとおり、中心静脈カテーテル留置に起因する敗血症が重度先天性 PC 欠乏症患者 1 例で 9 件みられた。これらの事象は投与経路を静脈内投与から皮下投与に変更したことにより回復した[10]。

また、肺感染症に伴い血栓症のリスクが高かった被験者 1 例に対し、本剤による補充療法を行った際、中心静脈カテーテルの感染に起因する血栓症（無症候性）がみられた。

なお、本治験では重篤な有害事象と非重篤な有害事象は区別されなかったが、死亡に至った有害事象以外で程度が高度と判断された有害事象は 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。

（6）400701 試験

重要な有害事象はみられなかった。

2.7.4.2.5.2 先天性 PC 欠乏症患者の長期補充におけるその他の重要な有害事象（文献報告）

2.7.4.2.2.2 のとおり、カテーテル留置に起因する血栓症が、本剤の投与中止／経口抗凝固薬の投与開始に至った理由として最も多く報告されている。また、静脈アクセスを長期間維持する場合、カテーテル留置に起因する敗血症・感染症、静脈炎の再発、又は患者自身による留置針の抜去により、皮膚状態の悪化や医療器具の不具合が起こることが複数の著者から報告されている[1]-[6][12]。

しかしながら、経口抗凝固薬を使用したすべての患者で出血又は電撃性紫斑病の再発がみられ、これらの症状の抑制又は長期管理のため、ほとんどの患者では、本剤の単独投与又は経口抗凝固薬との併用投与の再開が必要であった。

2.7.4.2.5.3 PC 活性が高値となった被験者でみられた有害事象

400101 試験では PC 活性が高値（3.0 IU/mL 超）となった被験者が認められたことから、これらの被験者における有害事象発現状況について、以下に要約した。

400101 試験の本剤投与期間中に PC 活性のトラフ値又はピーク値が 3.0 IU/mL 超となった事例は、Part 1（オンデマンド治療）において本剤の投与を受けた 11 例中 3 例で認められた（最大値は 4.85 IU/mL）。また、Part 2（短期補充）で本剤の投与を受けた 3 例はいずれも 3.0 IU/mL を超える PC 活性値はみられなかったものの、Part 3（長期補充）で本剤の投与を受けた 8 例中 1 例で 3.0 IU/mL を超えるトラフ値又はピーク値が認められた（最大値 3.06 IU/mL）。

400101 試験でトラフ値又はピーク値が 3.0 IU/mL 超となった被験者 4 例（Part 1 の 3 例及び Part 3 の 1 例）における本剤投与期間中にみられた有害事象を表 2.7.4.2-5 に示した。

400101 試験では、PC 活性のトラフ値又はピーク値が 3.0 IU/mL 超となった場合であっても特筆すべき副作用等は認められず、PC 活性が高値になった場合においても特段の安全性上の懸念はないと考えられる。

表 2.7.4.2-5　本剤投与開始後の PC 活性のトラフ値又はピーク値が 3.0 IU/mL 超となったエピソード時に発現した有害事象

被験者番号	Part	Episode	有害事象	持続期間（日間）	程度	本剤との因果関係	重篤性	転帰
[redacted]	1	3	プロテイン C 欠乏	3	中等度	関連なし	重篤	回復したが後遺症あり
	1	3	血栓症	-	中等度	関連なし	非重篤	未回復
	1	4	プロテイン C 欠乏	3	中等度	関連なし	重篤	回復したが後遺症あり
	1	4	四肢 X 線	-	中等度	関連なし	非重篤	未回復
[redacted]	1	1	血中ブドウ糖増加	3	軽度	関連なし	非重篤	回復
	1	1	ギャロップ・リズム陽性	0	軽度	関連なし	非重篤	回復
[redacted]	1	2	リンパ節症	0	軽度	関連なし	非重篤	回復
	1	2	リンパ節症	0	軽度	関連なし	非重篤	回復
	1	2	リンパ節症	0	軽度	関連なし	非重篤	回復
	1	2	リンパ節症	0	軽度	関連なし	非重篤	回復
	1	2	リンパ節症	0	軽度	関連なし	非重篤	回復
	1	2	関節痛	1	軽度	関連なし	非重篤	回復
	1	2	非社会的行動	1	中等度	関連なし	非重篤	回復
	1	2	カテーテル留置部位関連反応	4	軽度	関連なし	非重篤	回復
	1	2	斑状出血	79	軽度	関連なし	非重篤	回復
	1	3	プロテイン C 欠乏	12	中等度	関連なし	重篤	回復
	1	3	単純ヘルペス	19	軽度	関連なし	非重篤	回復
	1	3	鼻漏	0	軽度	関連なし	非重篤	回復
[redacted]	3	4	（有害事象発現なし）	-	-	-	-	-

2.7.4.2.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

TAK-662-1501 試験の PK 試験パート及び継続試験パート、IMAG-098 試験並びに 400701 試験における有害事象の SOC 別集計結果をそれぞれ表 2.7.6.1-2 及び表 2.7.6.1-3、表 2.7.6.2-6 並びに表 2.7.6.6-8 に示した。これらの試験で多くみられた SOC をそれぞれ 2.7.4.2.2.1（1）、（2）及び（6）で要約した。

また、400101 試験における非重篤及び重篤な有害事象（SOC 及び PT 別）について、程度及び本剤との因果関係の有無による層別頻度集計を行った結果を 400101 CSR (5.3.5.2-1) Table 14.3.5-3 及び Table 14.3.5-4 に示した。

なお、400501 試験では有害事象（本剤との因果関係が否定できない有害事象）はみられず、RDC-IMAG-039-041 試験では有害事象の SOC ごとの集計は実施しなかった。

2.7.4.2.7 国内外の有害事象の比較

日本人と外国人の有害事象プロファイルを比較するため、TAK-662-1501 試験と TAK-662-1501 試験以外の海外試験 5 試験の結果を比較した。

TAK-662-1501 試験でみられた有害事象は 2.7.4.2.2.1（1）のとおりであった。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 試験でみられた有害事象について、海外試験で多くみられた有害事象との明らかな傾向の違いは認められなかった。

2.7.4.2.8 個別有害事象の文章による説明

各試験の死亡例及びその他の重篤な有害事象の個別報告は第 5 部の個々の総括報告書に記載に示した。各試験の死亡例の個別報告については 2.7.6 にも示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

臨床検査値を評価した TAK-662-1501 試験、IMAG-098 試験、400101 試験及び 400701 試験の結果を以下に要約した（検査項目及び評価時点は表 2.7.4.1-4 参照）。

2.7.4.3.1 TAK-662-1501 試験

1）PK 試験パート

PK 試験パートにおける血液学的検査値及び生化学的検査値の評価時点別の要約統計量を TAK-662-1501 CSR (5.3.3.2-1) Table 15.3.4.1.1 及び Table 15.3.4.1.2 に示した。また、これら臨床検査値の症例別一覧表を TAK-662-1501 CSR (5.3.3.2-1) Listing 16.2.8.1 及び Listing 16.2.8.2 に示した。

安全性評価対象の 5 例を評価した結果、臨床的に問題となる検査値の異常又は変動はみられなかった。

2）継続試験パート

継続試験パートにおける血液学的検査値の評価時点別の要約統計量を TAK-662-1501 CSR (5.3.3.2-1) Table 15.3.4.1.1.1.b に示した。また、症例別一覧表を TAK-662-1501 CSR (5.3.3.2-1) Listing 16.2.8.1.b に示した。

安全性評価対象の 3 例を評価した結果、臨床的に問題となる検査値の異常又は変動はみられなかった。

2.7.4.3.2 IMAG-098 試験

各臨床検査値の評価時点別の要約統計量を IMAG-098 CSR (5.3.3.2-2) Table 14.3.1 に示した。また、臨床検査値の症例別一覧表を IMAG-098 CSR (5.3.3.2-2) Appendix 16.2.8 に示した。

安全性評価対象の 13 例を評価した結果、臨床検査値のほとんどは正常範囲内であった。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のは、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。また、試験期間を通して、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2.7.4.3.3 400101 試験

（1）血液学的検査及び血液生化学検査

Part 別の血液学的検査及び血液生化学検査の結果の要約を 400101 CSR (5.3.5.2-1) Section 12.4.2.1.1、Section 12.4.2.1.2 及び Section 12.4.2.1.3 に、要約統計量及びベースラインからのシフトテーブルを Table 14.3.1-14～Table 14.3.1-17、Table 14.3.2-14～Table 14.3.2-17、及び Table 14.3.3-13～Table 14.3.3-16 に示した。また、検査値の症例別一覧表を 400101 CSR (5.3.5.2-1) Table 16.2.8-1、Table 16.2.8-2、Table 16.2.8-5 及び Table 16.2.8-6 に示した。

安全性評価対象の 15 例を評価した結果、本剤投与後に臨床的に問題ありと判断された検査値異常はみられなかった。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。

（2）血栓症関連検査

血栓症関連の検査項目（表 2.7.4.1-4 参照）は、試験期間中の無症状時に 1 回のみ測定した。検査結果の要約を 400101 CSR (5.3.5.2-1) Table 14.3.5-13 に示した。また、検査値の症例別一覧表を 400101 CSR (5.3.5.2-1) Table 16.2.8-7 に示した。

安全性評価対象の 15 例を評価した結果、1 例で臨床的に問題ありと判断されたループス抗凝固因子の異常がみられた。しかし、この被験者における血栓性事象 3 件に対する本剤の有効性判定が「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性事象は、ループス抗凝固因子の異常によるものではなく、PC 欠乏に起因して発現した事象であったと考えられた。

その他、AT III の異常及びプロテイン S の異常が各 2 例でみられた。うち 1 例は同一被験者であり、当該被験者の AT III の異常及びプロテイン S の異常はともに臨床的に問題ありと判断された。

（3）血液凝固系検査

Part 別の血液凝固系検査結果（検査項目及び評価時点は表 2.7.4.1-4 参照）の要約統計量を 400101 CSR (5.3.5.2-1) Table 14.3.1-12、Table 14.3.1-13、Table 14.3.2-12 及び Table 14.3.2-13 に示した。また、検査値の症例別一覧表を 400101 CSR (5.3.5.2-1) Table 16.2.8-3 及び Table 16.2.8-4 に示した。

2.7.4.3.4 400701 試験

臨床検査値の症例別一覧表を 400701 CSR (5.3.6-1) Listing 10.1 及び Listing 10.2 に示した。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

バイタルサインを評価した TAK-662-1501 試験、IMAG-098 試験、400101 試験及び RDC-IMAG-039-041 試験の結果を以下に要約した（評価方法は 2.7.4.1.1.2（3）参照）。

2.7.4.4.1.1 TAK-662-1501 試験

1）PK 試験パート

PK 試験パートにおけるバイタルサインの評価時点別の要約統計量を TAK-662-1501 CSR (5.3.3.2-1) Table 15.3.5.1 に示した。また、バイタルサインの症例別一覧表を TAK-662-1501 CSR (5.3.3.2-1) Listing 16.2.8.3 に示した。

安全性評価対象の 5 例を評価した結果、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2）継続試験パート

継続試験パートにおけるバイタルサインの評価時点別の要約統計量を TAK-662-1501 CSR (5.3.3.2-1) Table 15.3.5.1.1.b に示した。また、バイタルサインの症例別一覧表を TAK-662-1501 CSR (5.3.3.2-1) Listing 16.2.8.3.b に示した。

安全性評価対象の 3 例を評価した結果、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2.7.4.4.1.2 IMAG-098 試験

バイタルサインの評価時点別の要約統計量を IMAG-098 CSR (5.3.3.2-2) Table 14.3.2 及び Table 14.3.3 に示した。また、バイタルサインの症例別一覧表を IMAG-098 CSR (5.3.3.2-2) Appendix 16.2.9 に示した。

安全性評価対象の 13 例を評価した結果、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。

2.7.4.4.1.3 400101 試験

各 Part のバイタルサインの投与前後の要約統計量を 400101 CSR (5.3.5.2-1) Table 14.3.1-19、Table 14.3.2-19 及び Table 14.3.3-18 に示した。また、バイタルサインの症例別一覧表を 400101 CSR (5.3.5.2-1) Table 14.3.1-18、Table 14.3.2-18 及び Table 14.3.3-17、並びに Table 16.2.9-1 及び Table 16.2.9-2 に示した。

安全性評価対象の 15 例を評価した結果、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。

2.7.4.4.1.4 RDC-IMAG-039-041 試験

本治験では、バイタルサインのデータは収集対象であったものの、IMAG-039 試験で本剤投与前後にバイタルサインの測定を規定していなかったため、バイタルサインデータはほとんど収集できなかった。

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 例で頻脈（300 回／分超）がみられた。有害事象の程度は高度、本剤との因果関係は関連なしと判断された。当該事象は処置なしで回復し、本剤の投与中止には至らなかった。

また、別の 1 例でも頻脈がみられた。当該被験者は、低血圧、肝機能障害、肺水腫、発熱、アシドーシス、指の乾燥壊疽など、多くの合併症を有しており、頻脈の発現が本剤投与中であったかどうかは報告されなかった。治験責任医師から当該事象の程度は報告されておらず、本剤との因果関係は関連なしと判断された。

2.7.4.4.2 ウイルスマーカー

ウイルスマーカーを評価した IMAG-098 試験、400101 試験及び RDC-IMAG-039-041 試験の結果を以下に要約した（評価方法は 2.7.4.1.1.2（4）参照）。

2.7.4.4.2.1 IMAG-098 試験

ウイルスマーカーの各検査項目において、本剤の投与前及び投与 3 ヵ月後の両時点で陰性であった被験者数、投与前は陰性であったが投与 3 ヵ月後に陽性に転じた被験者数、投与前

の時点で陽性であった被験者数を表 2.7.4.4-1 に示した。また、ウイルスマーカーの症例別一覧表を IMAG-098 CSR (5.3.3.2-2) Table 16.2.8.5 及び Table 16.2.8.6 に示した。

安全性評価対象の 13 例を評価した結果の概要を以下に示す。

- HAV Ab は、13 例中 11 例が投与前及び投与 3 ヵ月後の両時点で陰性であった。投与前に陽性を示した 2 例については、過去に受けたワクチン接種の影響と考えられた。
- HBV PCR 及び HBsAg は、13 例中 13 例が投与前及び投与 3 ヵ月後の両時点で陰性であった。
- HBsAb は、13 例中 7 例が、過去のワクチン接種の影響により、投与前に陽性を示した。また、他の 6 例は投与前に HBsAb 陰性であり、うち 1 例が投与後の観察期間中に陽転したが、これは組入れ 2 日前に受けた HBV ワクチン接種の影響と考えられた。
- HCV Ab は、13 例中 12 例が投与前及び投与 3 ヵ月後の両時点で陰性であった。投与前に陽性を示した 1 例は、投与 3 ヵ月後の時点でも陽性であった。
- HIV PCR 及び HIV Ab は、13 例中 13 例が投与前及び投与 3 ヵ月後の両時点で陰性であった。
- PVB19 は、13 例中 7 例が投与前に 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 例のうち 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。
- 本剤投与前に PVB19 PCR 陰性を示した 10 例中 2 例が本剤投与後の観察期間中に陽転したが、この 2 例はいずれも本剤投与前の時点で PVB19 に対する免疫を有していた（1 例は PVB19 IgM 抗体陽性、他の 1 例は PVB19 IgG 抗体陽性）。

結論として、本剤投与後 3 ヵ月間の追跡期間にウイルス感染伝播は認められなかった。

表 2.7.4.4-1　ウイルスマーカー検査結果（IMAG-098 試験）

検査項目	被験者数		
	本剤投与前に陰性かつ投与 3 ヵ月後に陰性	本剤投与前に陰性かつ投与 3 ヵ月後に陽性	本剤投与前に陽性
HAV Ab	11	0	2
HBV PCR	13	0	0
HBsAb	5	1 [1)]	7
HBsAg	13	0	0
HCV PCR	12	0	1
HCV Ab	12	0	1
HIV PCR	13	0	0
HIV Ab	13	0	0
PVB19 PCR	8	2 [2)]	3
PVB19 IgM	9	0	4
PVB19 IgG	6	0	7

出典：IMAG-098 CSR (5.3.3.2-2) Table 12.4.2

Ab：抗体、HAV：A 型肝炎ウイルス、HBsAb：B 型肝炎表面抗体、HBsAg：B 型肝炎表面抗原、HBV：B 型肝炎ウイルス、HCV：C 型肝炎ウイルス、HIV：ヒト免疫不全ウイルス、IgG：免疫グロブリン G、IgM：免疫グロブリン M、PCR：ポリメラーゼ連鎖反応、PVB：パルボウイルス B

1)　試験中に HBV に対するワクチンを接種した。

2)　2 例のうち 1 例は投与前の時点で PVB19 IgM 抗体陽性、他の 1 例は投与前の時点で PVB19 IgG 抗体陽性であった。

2.7.4.4.2.2 400101 試験

ウイルスマーカーの投与前後のシフトテーブルを 400101 CSR (5.3.5.2-1) Table 14.3.5-12 に示した。また、ウイルスマーカーの症例別一覧表を 400101 CSR (5.3.5.2-1) Table 16.2.8-8 に示した。

安全性評価対象の 15 例を評価した結果、HIV-1/2、ALT、HAV、HBV 及び HCV の各マーカーで本剤投与後の陽転は認められなかったが、PVB19 については PVB19 IgG 抗体の陽転が 1 例でみられた。

この被験者は、PVB19 IgG 抗体はベースライン（本剤の初回投与前）では陰性であったが、その後のすべての評価時点で陽性を示した。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。

2.7.4.4.2.3 RDC-IMAG-039-041 試験

安全性評価対象の 79 例中 53 例からウイルスマーカーとして HBsAg、anti-HCV 及び anti-HIV のデータが得られ、その症例別の一覧表を RDC-IMAG-039-041 CSR (5.3.5.3-1) Table 16.2.8.6 に示した。53 例中 25 例は 6 ヵ月～7 年の投与期間で得たデータであり、残りの 28 例は 6 ヵ月未満の投与期間で得たデータであった。

重度先天性 PC 欠乏症患者 2 例でウイルスマーカー陽性が認められた。

- 被験者番号 [redacted] 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、認められた陽性結果と本剤投与との間に因果関係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。
- 被験者番号 [redacted] では、1 時点で HBsAg 陽性がみられた。この症例は、本剤の初回投与として、1995 年 1 月 11～12 日に 5 回の本剤投与（総投与量 3,865 IU）を受け、その後 1997 年 6 月 30 日に本剤の投与を再開した際に HBsAg 陽性を認めた。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 FFP 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。

結論として、本剤の投与に起因したウイルス感染伝播又はウイルスマーカーの陽転はみられなかった。

2.7.4.4.3 抗 PC 抗体

抗 PC 抗体の有無を評価した IMAG-098 試験、400101 試験及び RDC-IMAG-039-041 試験の結果を以下に要約した（評価方法は 2.7.4.1.1.2（5）参照）。

2.7.4.4.3.1 IMAG-098 試験

抗 PC 抗体測定結果の症例別一覧表を IMAG-098 CSR (5.3.3.2-2) Table 16.2.8.7 に示した。

安全性解析対象の 13 例を評価した結果、ベースライン（本剤の投与前）では 13 例全例が抗 PC 抗体陰性であり、投与 3 ヵ月後では測定を行った 12 例全例が抗 PC 抗体陰性であった。投与 3 ヵ月後は、1 例が所定の血液量が採取できなかったため測定を行わなかったものの、当該被験者は本治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。

結論として、本剤投与後に抗 PC 抗体産生はみられなかった。

2.7.4.4.3.2 400101 試験

抗 PC 抗体測定結果の症例別一覧表を 400101 CSR (5.3.5.2-1) Table 16.2.8-9 に示した。

安全性解析対象の 15 例のうち 1 例はベースラインのみの測定であったが、いずれの被験者でも試験期間中の抗 PC 抗体産生はみられなかった。この結果から、本剤の長期補充においても、治療効果に影響し得る抗 PC 抗体は産生されないことが示唆された。

2.7.4.4.3.3 RDC-IMAG-039-041 試験

重度先天性 PC 欠乏症患者 5 例で抗 PC 抗体の測定結果が得られ、その症例別の一覧表を RDC-IMAG-039-041 CSR (5.3.5.3-1) Table 12.4.1.1 に示した。各症例の検体採取時点での投与期間は 2 ヵ月～4 年、累積投与量は 21,800～1,111,600 IU であった。抗 PC 抗体は、いずれの症例も陰性であった。

なお、本治験に参加した重度先天性 PC 欠乏症患者 8 例が、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 抗体測定結果はいずれも陰性であった。

2.7.4.4.4 抗マウス IgG 抗体

抗マウス IgG 抗体の有無を評価した IMAG-098 試験、400101 試験及び RDC-IMAG-039-041 試験の結果を以下に要約した（評価方法は 2.7.4.1.1.2（6）参照）。

2.7.4.4.4.1 IMAG-098 試験

2.7.4.2.5.1（2）のとおり、オンデマンド治療における本剤投与後に 1 例でアレルギー様症状（そう痒症及び発疹 NOS）がみられたが、抗マウス IgG 抗体は所定の血液量が採取できなかったため測定されなかった。

なお、当該被験者はその後も本剤の投与を継続したが、アレルギー様症状はみられなかった。

2.7.4.4.4.2 400101 試験

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 抗体は測定されなかった。

2.7.4.4.4.3 RDC-IMAG-039-041 試験

安全性評価対象 79 例中 7 例で抗マウス IgG 抗体の測定結果が得られ、その症例別の一覧表を RDC-IMAG-039-041 CSR (5.3.5.3-1) Table 12.4.1.2 に示した。いずれの症例もベースライン時の測定結果は未入手であり、各症例の検体採取時点での投与期間は 17 日～4 年、累積投与量は 6,678～1,111,600 IU であった。

測定結果が得られた 7 例中 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 30 ng/mL の抗マウス IgG 抗体が認められた。これは、抗マウス IgG 抗体価測定における一般的な閾値（200 ng/mL）未満であった。当該症例では、その後 15 ヵ月間にわたって計 51 回（総投与量 22,883 IU）投与が行われたが、有害事象はみられなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

本剤の安全性は少数例の限られたデータに基づき評価しており、その中で内因性要因が本剤の安全性に与える影響を検討することは困難である。そのため、日本人と外国人の有害事象プロファイルの比較（2.7.4.2.7）以外に、内因性要因の検討は実施していない。

2.7.4.5.2 外因性要因

本剤の安全性は少数例の限られたデータに基づいて評価しており、その中で外因性要因が本剤の安全性に与える影響を検討することは困難である。そのため、外因性要因の検討は実施していない。

なお、本剤の最大 1 日投与量に含まれるナトリウムは 200 mg を超える場合があるため、ナトリウム量の摂取制限がある患者では注意が必要である。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

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 依存性タンパクであり、他のビタミン K 依存性タンパク（第 II、IX 及び X 因子等）よりも半減期が短いため、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。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 補充療法を継続しなければならない。

その他の薬物相互作用に関する情報は得られていない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

本剤は PC 欠乏症の妊婦にも安全に投与されているが、妊婦における安全性は、比較対照試験で検証されていない。また、PC の乳汁排泄についての情報は得られていない。そのため、妊娠及び授乳時は、治療上の有益性が、母体及び乳児に対する危険性を上回ると判断される場合にのみ、本剤を投与すべきである。

なお、臨床試験では、妊婦に対する本剤の投与が 1 例で報告された。当該被験者は、RDC-IMAG-039-041 試験のデータセット II に組み入れられた、単純ヘテロ接合体の PC 欠乏症患者であった。3[redacted]歳の女性で、血栓症と妊娠 5～8 週目の再発性流産の既往歴を有していた。この被験者では、妊娠中に本剤による一連の治療が 2 度行われたが、血栓塞栓性事象の発症はなく、治験責任医師による 2 度の治療の総合評価は良好であった。妊娠第 1 三半期に行われた 1 度目の治療では有害事象はみられなかった。妊娠第 3 三半期に行われた 2 度目の治療では有害事象 1 件（両脚の痛み）がみられたが、程度は軽度、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。当該有害事象は治療を中止することなく回復し、妊娠 38 週目に帝王切開により健康な児を出産した〔RDC-IMAG-039-041 CSR (5.3.5.3-1) Section IV.11.4.1.3.2〕（公表文献[13]での症例報告あり）。

2.7.4.5.5 過量投与

本剤の過量投与による症状は報告されていない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

本剤の依存性についての検討は実施していない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状又は反跳現象についての検討は実施していない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関する情報は得られていない。

2.7.4.6 市販後データ

最新の PBRER（データカットオフ日：2022 年 7 月 31 日）〔PBRER（5.3.6-2）〕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、及び本品の臨床試験から集積された重篤な有害事象に関するデータが含まれている。

2023 年 3 月現在、本剤は海外の 40 ヵ国以上で販売されており、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。

2.7.4.6.1 市販後の曝露状況

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 であった。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 とした場合）であった。

2.7.4.6.2 市販後の使用経験に基づく副作用

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

2.7.4.6.3 安全性上の懸念事項

最新の PBRER（データカットオフ日：2022 年 7 月 31 日）で示されている安全性上の懸念事項を表 2.7.4.6-1 に示した。

表 2.7.4.6-1　安全性上の懸念事項

重要な特定されたリスク	原薬、添加剤、マウス蛋白質又はヘパリンに対する過敏症／アレルギー反応
重要な潜在的リスク	出血事象 感染病原体の伝播のリスク インヒビターの発現 ヘパリン起因性血小板減少症
不足情報	以下の安全性情報は得られていない： · 本剤の受胎能、妊娠及び授乳への影響の有無を示す臨床データ · 腎／肝機能障害を有する患者に本剤を投与したときの臨床データ · 65 歳以上の患者に本剤を投与したときの臨床データ

出典：PBRER (5.3.6-2) Table 16.a

2.7.4.7 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] de Kort EH, Vrancken SL, van Heijst AF, Binkhorst M, Cuppen MP, Brons PP. Long-term subcutaneous protein C replacement in neonatal severe protein C deficiency. Pediatrics. 2011;127(5):e1338-42.

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

[4] Sanz-Rodriguez C, Gil-Fernández JJ, Zapater P, Pinilla I, Granados E, Gómez-G de Soria V, et al. Long-term management of homozygous protein C deficiency: replacement therapy with subcutaneous purified protein C concentrate. Thromb Haemost. 1999;81(6):887-90.

[5] Muller FM, Ehrenthal W, Hafner G, Schranz D. Purpura fulminans in severe congenital protein C deficiency: monitoring of treatment with protein C concentrate. Eur J Pediatr. 1996;155(1):20-5.

[6] 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.

[7] 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.

[8] Tcheng WY, Dovat S, Gurel Z, Donkin J, Wong WY. Severe congenital protein C deficiency: Description of a new mutation and prophylactic protein C therapy and in vivo pharmacokinetics. J Pediatr Hematol Oncol. 2008;30(2):166-71.

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

[10] Minford AMB, Parapia LA, Stainforth C, Lee D. Treatment of homozygous protein C deficiency with subcutaneous protein C concentrate. Br J Haematol. 1996;93(1):215-6.

[11] 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.

[12] Piccini B, Capirchio L, Lenzi L, Guasti M, Braccesi G, Bresci C, et al. Continuous subcutaneous infusion of protein C concentrate using an insulin pump in a newborn with congenital protein C deficiency. Blood Coagul Fibrinolysis. 2014;25(5):522-6.

[13] Richards EM, Makris M, Preston FE. The successful use of protein C concentrate during pregnancy in a patient with type 1 protein C deficiency, previous thrombosis and recurrent fetal loss. Br J Haematol. 1997;98(3):660-1.

2.7.4.8 付録

該当なし

目次

2.7.5 参考文献 2
2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 2
2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献 2
2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献 2
2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献 2

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

2.7.1.4 参考文献に記載

2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献

2.7.2.5 参考文献に記載

2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献

2.7.3.7 参考文献に記載

2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献

2.7.4.7 参考文献に記載

目次

略号一覧表 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1 国内第 1/2 相試験（TAK-662-1501 試験）：（評価） 2.7.6.1-1
2.7.6.2 海外第 2/3 相薬物動態試験（IMAG-098 試験）：（評価） 2.7.6.2-1
2.7.6.3 海外第 2/3 相試験（400101 試験）：（評価） 2.7.6.3-1
2.7.6.4 海外後ろ向き研究（400501 試験）：（参考） 2.7.6.4-1
2.7.6.5 海外後ろ向きデータ収集試験（RDC-IMAG-039-041 試験）：（参考） 2.7.6.5-1
2.7.6.6 海外市販後レジストリ観察研究（400701 試験）：（参考） 2.7.6.6-1

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
ALT	alanine aminotransferase〔アラニンアミノトランスフェラーゼ〕
Anti-HCV	anti- hepatitis C virus〔HCV 抗体〕
Anti-HIV	anti-human immunodeficiency virus〔HCV 抗体〕
AUC	area under the concentration-time curve〔血漿中濃度－時間曲線下面積〕
AUC_{0-t}	area under the concentration-time curve from time 0 to t hour〔投与後 0 時間から t 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〕
CI	confidence interval〔信頼区間〕
CL	clearance〔全身クリアランス〕
C_{max}	maximum concentration〔最高血漿中濃度〕
CRF	case report form〔症例報告書〕
CT	computed tomography〔コンピュータ断層撮影〕
CV	coefficient of variation〔変動係数〕
DIC	disseminated intravascular coagulation〔播種性血管内凝固〕
DVT	deep venous thrombosis〔深部静脈血栓症〕
ER	emergency room〔救急外来〕
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〕
HAV	hepatitis A virus〔A 型肝炎ウイルス〕
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〕
HIV	human immunodeficiency virus〔ヒト免疫不全ウイルス〕
IgG	immunoglobulin G〔免疫グロブリン G〕
IND	investigational new drug〔新薬臨床試験開始申請〕
IR	incremental recovery〔上昇回収率〕
IRB	institutional review board〔治験審査委員会〕
IU	international units〔国際単位〕
IVR	in-vivo recovery〔in vivo 回収率〕
LMWH	low molecular weight heparin〔低分子量ヘパリン〕
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities〔ICH 国際医薬用語集〕
MRT	mean residence time〔平均滞留時間〕
NA	not applicable〔該当せず〕
NOS	not otherwise specified〔細分類不能〕
PC	protein C〔プロテイン C〕
PCR	polymerase chain reaction〔ポリメラーゼ連鎖反応〕
PF	purpura fulminans〔電撃性紫斑病〕
PICU	pediatric intensive care unit〔小児集中治療室〕
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〕
SOC	system organ class〔器官別大分類〕
$t_{1/2}$	half-life〔消失半減期〕

略号	略していない表現又は説明
TEAE	treatment-emergent adverse event〔治験薬投与後に発現した有害事象〕
t_{max} 又は T_{max}	time to maximum concentration〔最高血漿中濃度到達時間〕
V_{dss} 又は V_{ss}	volume of distribution at steady state〔定常状態における分布容積〕
VOD	veno-occlusive disease〔肝中心静脈閉塞症〕
WISN	warfarin-induced skin necrosis〔ワルファリン誘発性皮膚壊死〕

2.7.6 個々の試験のまとめ

国内／海外、開発相、試験番号、資料区分、添付資料番号	治験の目的	治験デザイン 対象	用法・用量	被験者数	試験期間、 実施施設数
国内 第 1/2 相 TAK-662-1501 評価資料 〔5.3.3.2-1〕	**主目的** · 無症状のホモ又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症の日本人患者における TAK-662 の PK パラメータの測定 **副目的** · TAK-662 の安全性プロファイルの評価 · 以下の治療法における TAK-662 の有効性評価（継続試験パートのみ） – PF、CISN/WISN 及び／又はその他の血栓塞栓症に対するオンデマンド治療 – 周術期の血栓形成傾向抑制のための短期補充 – 血栓形成傾向抑制のための長期補充	前向き、 多施設共同、 非無作為化、 非対照、 非盲検 先天性 PC 欠乏症の日本人患者 （体重≥8 kg）	**PK パート** 無症状の先天性 PC 欠乏症患者に TAK-662 80 IU/kg を単回静脈内投与した。 **継続試験パート** PK 試験パートを完了した被験者を対象に、治験担当医師の判断で、以下を参考にオンデマンド治療、短期補充又は長期補充を実施することとした。 · **オンデマンド治療**：初回投与として TAK-662 100～120 IU/kg を投与し、続く 3 回の投与は 6 時間ごとに 60～80 IU/kg を投与する。その後はすべての非壊死性病変が回復するまで、及び／又は血栓症が安定するまで（血栓性事象の場合）、6 又は 12 時間ごとに 45～60 IU/kg を投与する。TAK-662 の投与は、急性エピソードの回復又は改善傾向が認められた時点で終了する。 · **短期補充**：予定手術を行う抗凝固療法中の被験者に対しては、手術前に抗凝固療法から TAK-662 への切替えが完了するまで TAK-662 100～120 IU/kg を 1 日 1 回投与する。また、ワルファリン投与中の被験者が緊急手術を受ける場合は、抗凝固作用の中和を目的としたビタミン K の投与後に 100～120 IU/kg を投与する。いずれの場合も手術の 15 分前に 60～80 IU/kg を投与し、手術開始後 24 時間は 6 時間ごとに同用量を投与する。さらに 24 時間後から 48 時間後は 45～60 IU/kg を 1 日 3 回、48 時間後以降は同用量を 1 日 2 回投与する。TAK-662 の投与は、抗凝固療法が開始され、それが適切なレベルに達するまで継続する。 · **長期補充**：長期補充開始時は TAK-662 45～60 IU/kg を 1 日 2 回投与する。投与量は、直近の PC 活性を参考に治験担当医師の判断で調整する。	5 例 3 例	2021 年 9 月～2022 年 3 月（PK 試験パートのデータカットオフ日） ～20[redacted] 年 [redacted] 月（継続試験パートのデータカットオフ日） 日本国内の 4 施設

4

国内／海外、開発相、試験番号、資料区分、添付資料番号	治験の目的	治験デザイン 対象	用法・用量	被験者数	試験期間、 実施施設数
海外 第 2/3 相 IMAG-098 評価資料 〔5.3.3.2-2〕	無症状のホモ又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症患者における TAK-662 の PK パラメータの評価、急性期投与時の安全性評価、並びに追加の PK データ及び定常状態時データの収集	前向き、 多施設共同、 非無作為化、 非対照、 非盲検 先天性 PC 欠乏症患者 （体重≥8 kg）	**PK 評価期間** 無症状の先天性 PC 欠乏症患者に TAK-662 80 IU/kg を単回静脈内投与した。 **3 ヵ月の追跡期間** PK 評価期間を完了した被験者を対象に、治験責任医師の判断で、被験者が以前受けていたオンデマンド治療又は補充療法のレジメンに従い、TAK-662 を追加投与した。なお、3 ヵ月間の追跡期間完了後も、新たな臨床試験に参加するまで又は TAK-662 の製造販売承認が得られるまで TAK-662 を投与可とした。	13 例	1999 年 4 月～ 2003 年 10 月 ドイツ、英国、スペイン及び米国の計 12 施設
海外 第 2/3 相 400101 評価資料 〔5.3.5.2-1〕	先天性 PC 欠乏症患者における以下の治療又は予防として TAK-662 を投与したときの有効性及び安全性の評価 1. 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 2. 周術期、産褥期及び抗凝固療法開始時における血栓形成傾向抑制のための短期補充 3. 血栓形成傾向抑制のための長期補充	前向き、 多施設共同、 非無作為化、 非盲検 重度先天性 PC 欠乏症患者	**Part 1（急性血栓症エピソードに対する治療）** 血栓症発現時に 1 回目投与として TAK-662 120 IU/kg を投与し、続く 2～4 回目の投与は、60 IU/kg を 6 時間ごとに投与した。5 回目以降の投与は、初回投与後の最高血中 PC 濃度に基づき定められた用量で 6 時間ごとに投与した。非壊死性病変が回復し、血栓症の症状が安定した後は、同用量のまま、投与回数を 1 日 2 回に減らして、すべての皮膚病変が回復し、抗凝固療法への移行が完了するまで投与を継続した。抗凝固療法確立後 48 時間までは 1 日 1 回投与した。 **Part 2（短期補充療法）** · **周術期**：緊急手術以外の場合は、手術前の抗凝固薬中止完了まで TAK-662 120 IU/kg を 1 日 1 回投与し、緊急手術の場合は、手術前の抗凝固薬のリバース時に TAK-662 100 IU/kg を投与した。いずれの場合も、手術 15 分前に TAK-662 60 IU/kg を投与し、同用量を手術開始後 24 時間は 6 時間ごとに、24 時間後から 48 時間後までは 1 日 3 回投与し、48 時間以降は必要に応じて抗凝固療法開始し、血液凝固能が目標レベル*に到達するまで 1 日 2 回投与した。抗凝固薬療法確立後 48 時間までは 1 日 1 回投与した。	計 18 例 （投与例は 15 例。Part 間重複あり） 内訳 Part 1：11 例 Part 2：3 例 Part 3：8 例	2003 年 8 月～ 2005 年 3 月 米国の 13 施設

5

国内／海外、開発相、試験番号、資料区分、添付資料番号	治験の目的	治験デザイン 対象	用法・用量	被験者数	試験期間、実施施設数
海外 第 2/3 相 400101 評価資料 〔5.3.5.2-1〕			· **産褥期**：分娩後 1 時間以内に TAK-662 80 IU/kg を投与した。分娩後 24 時間は TAK-662 60 IU/kg を 6 時間ごと、24 時間後から 48 時間後までは同用量を 1 日 3 回投与し、48 時間以降は抗凝固療法開始により血液凝固能が目標レベル*に到達するまで 1 日 2 回投与した。抗凝固療法確立後 48 時間までは 1 日 1 回投与した。 · **抗凝固療法開始時**：抗凝固療法開始後 24 時間は TAK-662 60 IU/kg を 6 時間ごとに、24 時間後から 48 時間後までは同用量を 1 日 3 回投与した。適切な抗凝固療法*確立後 48 時間までは 1 日 2 回投与し、さらにその次の 48 時間は 1 日 1 回投与した。 *目標レベルは、未分画ヘパリンを使用する場合は活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）比が 3 以上、経口抗凝固薬を使用する場合は国際標準比（INR）が 3 以上、低分子量ヘパリン（LMWH）を使用する場合は抗第 Xa 因子活性が 0.75 U/mL 以上（第 Xa 因子活性は LMWH 投与の 3～4 時間後に測定する）と定義した。 **Part 3（長期補充療法）** 個々の被験者の PK を含めた過去の臨床データに基づき、PC 活性が 25%（抗凝固療法中の場合は 10%）を下回ることがないよう治験担当医師が決めた投与レジメンで TAK-662 を投与した。		
海外 NA 400501 参考資料 〔5.3.5.2-2〕	緊急使用 IND 下で PC 濃縮製剤を投与された先天性 PC 欠乏症患者における投与量、治療成績及び有害事象の後ろ向きデータの収集	多施設共同、後ろ向き研究 Baxter Healthcare Corporation 社の緊急使用 IND 下で PC 濃縮製剤を投与された、重度先天性 PC 欠乏症患者	以下の 3 つの治療を治験担当医師の判断及び各国の標準治療に基づき実施した。 - 急性血栓症エピソードに対する治療 - 短期補充（3 ヵ月以下） - 長期補充（3 ヵ月超）	11 例	2005 年 6 月～2005 年 12 月 米国の 10 施設

6

国内／海外、開発相、試験番号、資料区分、添付資料番号	治験の目的	治験デザイン 対象	用法・用量	被験者数	試験期間、 実施施設数
海外 NA RDC-IMAG-039-041 参考資料 〔5.3.5.3-1〕	PF/CISN を伴う又は伴わない PC 欠乏症患者における TAK-662 の有効性及び安全性の評価	多施設共同、後ろ向き研究 TAK-662 を投与された、先天性及び後天性 PC 欠乏症患者	**IMAG-039 試験／IMAG-041 試験 [1)]に参加した被験者** 初回用量として TAK-662 40 IU/kg を投与した。 その後は、被験者ごとに以下の投与レジメンで投与が行われた。 · **血栓症の急性期治療**：各被験者の PK データに基づき、血漿中 PC 濃度が 0.8 IU/mL 超（健康成人の PC 濃度の 80%）となる用量を 1 日 1～2 回の投与頻度で投与した。 · **周術期の短期補充療法**：手術 24 時間前に TAK-662 40 IU/kg を投与した。投与 6 時間後の PC 濃度が 90%以下であった場合は、6 時間間隔での追加の投与を可とした（用量は段階的に 50%まで増量可）。手術後 3 日間又は抗凝固療法に移行するまでは、12 時間ごとに PC 濃度を測定し、PC 濃度が 90%超となるよう、適宜 TAK-662 40 IU/kg（段階的に 50%まで増量可）を投与した。 · **長期補充療法**：治験責任医師が決めた投与レジメンで TAK-662 を投与した。 **コンパッショネートユース下で投与された被験者** 用法・用量の設定なし（治験責任医師が決定）	計 79 例 内訳 039 試験： 34 例 041 試験： 4 例 コンパッショネートユース： 41 例 先天性 PC 欠乏症： 22 例 単純ヘテロ接合体、後天性、その他又は不明の PC 欠乏症： 57 例	1989 年 10 月～ 1999 年 7 月 フランス、カナダ、ドイツ、ハンガリー、イタリア、スペイン、スイス、トルコ、英国及び米国の 57 施設

7

国内／海外、開発相、試験番号、資料区分、添付資料番号	治験の目的	治験デザイン 対象	用法・用量	被験者数	試験期間、 実施施設数
海外 NA 400701 参考資料 〔5.3.6-1〕	**主目的** 1. TAK-662 を投与された被験者の医学的診断の特定 2. 医学的診断別の TAK-662 の治療レジメンの記録 3. すべての重篤な有害事象、TAK-662 と関連する重篤な有害事象、及び TAK-662 と関連する非重篤な有害事象の発現割合に基づく TAK-662 の安全性の評価 **副目的** 1. TAK-662 の使用と治療転帰の関係性の検討： ・凝固障害又は血栓症の安定又は回復、末端臓器の障害（脳、肺、肝、腎及びその他影響を受ける臓器）、患肢温存、入院期間、及び死亡率 2. TAK-662 の使用及び治療転帰に関する以下の情報の記録： ・妊娠、出産 ・手術及び侵襲的処置 ・年齢区分 ・腎及び／又は肝機能障害の既往歴	前向き、 多施設共同、 非盲検、 非介入、 市販後レジストリ観察研究 先天性及び後天性 PC 欠乏症患者	用法・用量の設定なし（試験担当医師が決定）	43 例 内訳 先天性 PC 欠乏症： 25 例 後天性 PC 欠乏症： 18 例	2010 年 6 月～ 2015 年 6 月 オーストリア、ドイツ、イタリア、オランダ、英国及び米国の 26 施設

CISN：クマリン誘発性皮膚壊死、IND：新薬臨床試験開始申請、IU：国際単位、NA：該当せず、PC：プロテイン C、PF：電撃性紫斑病、PK：薬物動態、WISN：ワルファリン誘発性皮膚壊死

1) IMAG-039 試験は、先天性 PC 欠乏症（PF/CISN の有無を問わない）の治療における TAK-662 の有効性及び安全性を検討した非盲検単群試験であった。また、IMAG-041 試験は、経口抗凝固療法の初期に CISN がみられた先天性又は後天性 PC 欠乏症の治療における TAK-662 の有効性及び安全性を検討した非盲検単群試験であった。

8

2.7.6.1 国内第 1/2 相試験（TAK-662-1501 試験）

：添付資料番号 5.3.3.2-1（評価）

2.7.6.1.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の表題	An Open-Label, Single-Dose, Phase 1/2 Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Human Protein C (TAK-662) for the Treatment of Congenital Protein C Deficiency in Japanese Subjects Followed by an Extension Part
治験の目的	主目的 · 無症状のホモ又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症の日本人患者における TAK-662 の PK パラメータの測定 副目的 · TAK-662 の安全性プロファイルの評価 · 以下の治療法における TAK-662 の有効性評価（継続試験パート） －　PF、CISN/WISN 及び／又はその他の血栓塞栓症に対するオンデマンド治療 －　周術期の血栓形成傾向抑制のための短期補充 －　血栓形成傾向抑制のための長期補充
治験の種類	第 1/2 相
治験のデザイン	多施設共同、非無作為化、非対照、非盲検、単回投与試験。 無症状の先天性 PC 欠乏症の日本人患者を対象とした。PC 含有製品による補充を受けていた場合は、最後の補充を Day 1 の TAK-662 投与の 36 時間前までに実施することとした。その他の予防投与（経口抗凝固薬等）は、試験期間を問わず実施可とした。 TAK-662 の PK、安全性及び忍容性を評価する PK 試験パート、及びそれに続く継続試験パートで構成された。 PK 試験パート PK 試験パートは、2 週間のスクリーニング期間（Day -14～Day -1）、3 日間の投与期間（Day 1～Day 3）、及び 4 日間の追跡調査期間（Day 4～Day 7）で構成された。 適格性が確認された被験者は Day -1 から Day 3 まで治験実施医療機関に入院した。 Day 1 に TAK-662 80 IU/kg を単回静脈内点滴投与し、PK 評価用の血液検体を投与直前、並びに投与 0.5、1、2、4、8、12、24 及び 36 時間後に採取した〔投与 36 時間後までの採取は年齢（特に小児での実施可能性）を考慮して変更可とした〕。PK 及び安全性の解析は、すべての被験者が Day 7 の来院を完了した後に実施した。 継続試験パート PK 試験パートを完了した被験者は、治験責任医師の判断により、TAK-662 の国内製造販売承認が得られ、各実施医療機関で使用可能となるまで、又は治験終了となるまで、TAK-662 の投与を継続できることとした。継続試験パートでは、以下の 3 つの治療法が選択可能であり、治験責任医師の判断による変更も可とした。 · オンデマンド治療： PF、CISN/WISN 及び／又はその他の急性血栓塞栓症エピソードがみられた被験者を対象とした。投与前期間、投与期間及び追跡調査期間で構成された。 · 短期補充： 周術期に TAK-662 の短期補充が必要な被験者を対象とした。術前期間、投与期間及び追跡調査期間で構成された。 · 長期補充： TAK-662 の長期補充が必要な被験者を対象とした。投与前期間、投与期間及び追跡調査期間で構成された。

項　　目	内　　容
対象	1. 選択基準 PK 試験パート 以下の条件のすべてを満たす者を PK 試験パートの対象とした。 (1) 試験の手順及び要件を理解し、完全に遵守する能力と意思がある者。被験者が 20 歳未満又は被験者本人から同意取得できない場合は、保護者又は法定代理人がこの役割を果たすこととする (2) 本試験に参加するため、自由意思により署名及び日付記入した同意書を（被験者本人から、又は被験者が 20 歳未満若しくは被験者本人から同意取得できない場合は保護者若しくは法定代理人を介して）提供できる者。さらに、該当する場合はアセントを提供できる者（被験者本人から同意取得できる場合のみ） (3) 日本人の男性及び女性 (4) 先天性 PC 欠乏症（ホモ又は複合ヘテロ接合体）と診断された者 (5) 無症状である者 (6) 経口抗凝固薬の投与は許容される (7) 男性又は妊娠若しくは授乳していない女性で性的活動がある場合は、本治験実施計画書の該当する避妊法の要件を遵守することに同意する者。又は、女性で妊娠の可能性がない者。スクリーニング来院時の妊娠検査の結果が陰性であることが確認されていること 継続試験パート 以下の条件のすべてを満たす者を継続試験パートの対象とした。 (1) 本試験（TAK-662-1501 試験）の PK 試験パートに参加した者 (2) 試験の手順及び要件を理解し、完全に遵守する能力と意思がある者。被験者が 20 歳未満又は被験者本人から同意取得できない場合は、保護者又は法定代理人がこの役割を果たすこととする (3) 本試験に参加するため、自由意思により署名及び日付記入した同意書を（被験者本人から、又は被験者が 20 歳未満若しくは被験者本人から同意取得できない場合は保護者若しくは法定代理人を介して）提供できる者。さらに、該当する場合はアセントを提供できる者（被験者本人から同意取得できる場合のみ） (4) 以下のいずれかに該当する者 a) PF、CISN/WISN 及び／又はその他の急性血栓塞栓症エピソードと診断され、オンデマンド治療のみ行う者 b) 周術期における短期補充として TAK-662 の投与が必要な者 c) 長期補充として TAK-662 の投与が必要な者 2. 除外基準 PK 試験パート 以下の条件のいずれかに抵触する者は PK 試験パートの対象から除外した。 (1) 治験薬の作用若しくは体内動態、臨床評価、又は臨床検査値の評価に影響を及ぼす可能性のある、疾患又は再発性疾患を有する者 (2) 体重が 8 kg 未満の者 (3) 重篤な肝機能障害と治験責任医師により判断された者 (4) 治験薬投与前 2 週間以内に血栓症を発症した者 (5) 治験薬投与前 60 日以内に TAK-662 以外の他の治験薬の投与を受けた者 (6) 身体的、精神的疾患の現病歴若しくは関連する既往歴がある、又は何らかの内科的疾患があるために治療を必要とするか本試験を完全に完了する可能性が低いと考えられる者。又は、治験薬若しくは試験手順による過度のリスクを示す何らかの状態を有する者 (7) 対象疾患に影響（改善又は悪化）を及ぼす可能性、又は治験薬の作用若しくは体内動態、臨床評価、若しくは臨床検査値の評価に影響を及ぼす可能性のある薬剤（市販薬、漢方薬、ホメオパシー製剤を含む）を現在使用している者 (8) 治験薬、密接に関連する化合物又は記載されたいずれかの成分に対する忍容性不良又は過敏症が確認されている者。又は、それが疑われる者 (9) 過去 1 年以内にアルコール又はその他の物質乱用の既往がある者 (10) 治験薬の初回投与前 30 日以内に、本試験に影響を及ぼす可能性があると治験責任医師が判断する臨床試験（ワクチン試験を含む）に登録されていた者

項　　目	内　　容
対象（続き）	継続試験パート PK 試験パートの参加者で、以下の条件のいずれかに抵触する者は、継続試験パートの対象から除外した。 (1) 本試験（TAK-662-1501 試験）の PK 試験パート参加中に、被験者の安全性又は治療に影響を及ぼす可能性がある重篤な病状が新たにみられた者 (2) 他の治験薬又は医療機器の臨床試験に参加する予定がある者 (3) 妊娠する可能性のある女性の場合、許容される避妊法の実施に同意しない者。
計画被験者数	3 例以上
投与方法・ 投与量及び 投与期間	PK 試験パート Day 1 に TAK-662 80 IU/kg を 15 分かけて単回静脈内投与した。投与速度は、体重 10 kg 未満の場合は 0.2 mL/kg/min を超えない速度、体重 10 kg 以上の場合は最大 2 mL/min とした。 継続試験パート 治療法ごとに、以下を参考に、治験担当医師の判断で投与を実施した。投与速度は PK 試験パートと同様とした。 · オンデマンド治療： 急性エピソードが発生した場合、TAK-662 100～120 IU/kg を静脈内投与する。その後 6 時間ごとに TAK-662 60～80 IU/kg を 3 回投与し、さらにその後、非壊死性病変が消失するまで、及び／又は血栓症の症状が安定するまで（血栓性イベントの場合）、6 又は 12 時間ごとに TAK-662 45～60 IU/kg を投与する。TAK-662 の投与は、急性エピソードの症状改善後に中止する。 · 短期補充： 抗凝固療法を受けている被験者の予定手術の場合、抗凝固薬から TAK-662 への切替えが手術前に完了するまで、TAK-662 100～120 IU/kg を 1 日 1 回静脈内投与する。抗凝固療法を受けている被験者の緊急手術の場合、ワルファリンでは中和を目的としたビタミン K 投与を行った後、手術開始 15 分前に TAK-662 60～80 IU/kg を投与し、手術開始後 24 時間は同用量を 6 時間ごとに投与する。手術開始 24 時間後から 48 時間後は TAK-662 45～60 IU/kg を 1 日 3 回投与し、48 時間後以降は同用量を 1 日 2 回投与する。TAK-662 の 1 日 2 回投与は、抗凝固薬の投与を開始し、抗凝固療法の適切なレベルが達成されたと治験担当医師により判断されるまで継続する。 · 長期補充： TAK-662 45～60 IU/kg を 1 日 2 回投与する。
評価項目及び その評価基準	主要評価項目 ・薬物動態 － PC 活性 － PK パラメータ〔$t_{1/2}$、上昇回収率（IR）、in vivo 回収率（IVR）、AUC、C_{max}、t_{max} 等〕 副次評価項目 ・安全性 － 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度 － バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）、身体診察 ・有効性（継続試験パート） － PF、CISN/WISN 及び／又はその他の血栓塞栓性事象に対する治療の評価（effective、effective with complications 又は not effective） － TAK-662 の短期補充下で PF 又は血栓塞栓性事象の発現を認めなかった手術及びその他治療の割合 － TAK-662 の長期補充下で発現した PF 及び／又は血栓症エピソードの件数

項　　目	内　　容
解析方法	治験実施計画書に基づき、TAK-662 の国内製造販売承認申請用の中間解析を、すべての被験者が PK 試験パートの最終来院を達成し、継続試験パートに移行した被験者群で 3 件以上の治療（オンデマンド治療、短期補充及び長期補充のいずれか）が行われた後に実施した。中間解析のためのデータカットオフ日時点で得られているすべてのデータを用いて、日本人患者における PK、安全性及び有効性の解析を以下のとおり実施した。 薬物動態 TAK-662 を 1 回以上投与され、投与後に採取した TAK-662 の測定可能な血中濃度検体が十分な数あり、重大な治験実施計画書からの逸脱／治験実施計画書の違反又は PK に重大な影響を及ぼすと考えられる事象が認められなかったすべての被験者を PK 解析対象集団に含めた。 PK パラメータはノンコンパートメント法で算出し、記述統計量を用いて要約した。 有効性 継続試験パートで TAK-662 を 1 回以上投与されたすべての被験者を有効性解析対象集団に含めた。 1. オンデマンド治療 PF、CISN/WISN、及び／又はその他の血栓塞栓性事象の治療効果を、有効性の評価スケールを用いて、effective、effective with complications 又は not effective で評価した。治療効果の一覧を作成し、記述統計量を用いて要約した。 2. 短期補充 短期補充中の PF 及び／又は血栓症エピソードを伴わない外科的エピソードの割合を算出することとした。PF 又は血栓塞栓症の合併症の一覧を作成し、記述統計量を用いて要約することとした。 3. 長期補充 長期補充中の PF 及び／又は血栓症エピソードの発現数、並びに 1 カ月ごとの PF 及び／又は血栓性エピソードの発現割合を算出することとした。PF 及び／又は血栓症エピソードの一覧表を作成し、記述統計量を用いて要約することとした。 安全性 TAK-662 を 1 回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団に含めた。 有害事象は、発現件数、発現例数及び発現割合を、全体、SOC 別、PT 別に算出した。また、重症度及び治験薬との因果関係別にさらに要約した。治験薬と関連のある有害事象、中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡についても同様に要約し、一覧表を作成した。 臨床検査及びバイタルサインは、来院別に要約した。臨床的に重要と考えられる所見についても要約するか、一覧表を作成した。
施設数	日本国内の 4 施設
試験期間	PK 試験パート：2021 年 9 月～2022 年 3 月（PK 試験パートの最初の被験者の治験薬投与～PK 試験パートのデータカットオフ） 継続試験パート：20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月（継続試験パートの最初の被験者の同意取得～継続試験パートのデータカットオフ）

2.7.6.1.2 試験成績

中間解析のためのデータカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までに得られた PK 試験パート及び継続試験パートの試験成績を以下に要約した。

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳

（1）PK 試験パート

計 5 例の被験者を PK 試験パートに登録し、その全例（100%）が TAK-662 の投与を受けた。試験を早期に中止した被験者はいなかった。PK 解析及び安全性解析には 5 例全例が採用された〔総括報告書（5.3.3.2-1）Table 15.1.1.1 及び 15.1.2.2〕。

（2）継続試験パート

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、中間解析のための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 TAK-662 のオンデマンド治療を受けた。安全性解析及び有効性解析には TAK-662 のオンデマンド治療を受けた 3 例が採用された〔総括報告書（5.3.3.2-1）Table 15.1.1.1.b 及び 15.1.2.2.b〕。

2.7.6.1.2.2 被験者背景

（1）PK 試験パート

安全性解析対象集団における主な人口統計学的特性及びその他のベースライン特性を総括報告書（5.3.3.2-1）Table 10.1 及び 10.2 に示した。

組み入れられた 5 例全例が日本人であり、男性 [redacted] 例、女性 [redacted] 例であった。年齢の中央値（範囲）は 1[redacted].0（[redacted]～2[redacted]）歳、体重の中央値（範囲）は 2[redacted].50（2[redacted].2～6[redacted].4）kg であった。

また、全例が先天性 PC 欠乏症と診断されており、その内訳はホモ接合体が 1 例、複合ヘテロ接合体が 4 例であった。

PC 欠乏症診断からの期間の中央値（範囲）は 15.50（3.3～27.4）年であった。診断時の PC 活性の平均値（SD）は 8.54%（± 3.848%）であった。前治療薬として 1 例（20.0%）は治験参加前にエドキサバン、乾燥人血液凝固第 IX 因子複合体及びニトラゼパムの投与を受けており、2 例（40%）は過去に乾燥人血液凝固第 IX 因子複合体の投与を受けていた。PK 試験パートで多く用いられた併用薬は、ワルファリン（4 例、80%）、グリセロール及び白色ワセリン（各 3 例、60%）であった。また、PK 試験パートで併用された抗凝固薬は、ワルファリン（4 例、80%）及びエドキサバン（1 例、20%）であり、PK 試験パートで併用された血液製剤は乾燥人血液凝固第 IX 因子複合体（1 例、20%）であった〔総括報告書（5.3.3.2-1）Table 15.1.5.1、15.1.5.2 及び 15.1.5.3〕。

（2）継続試験パート

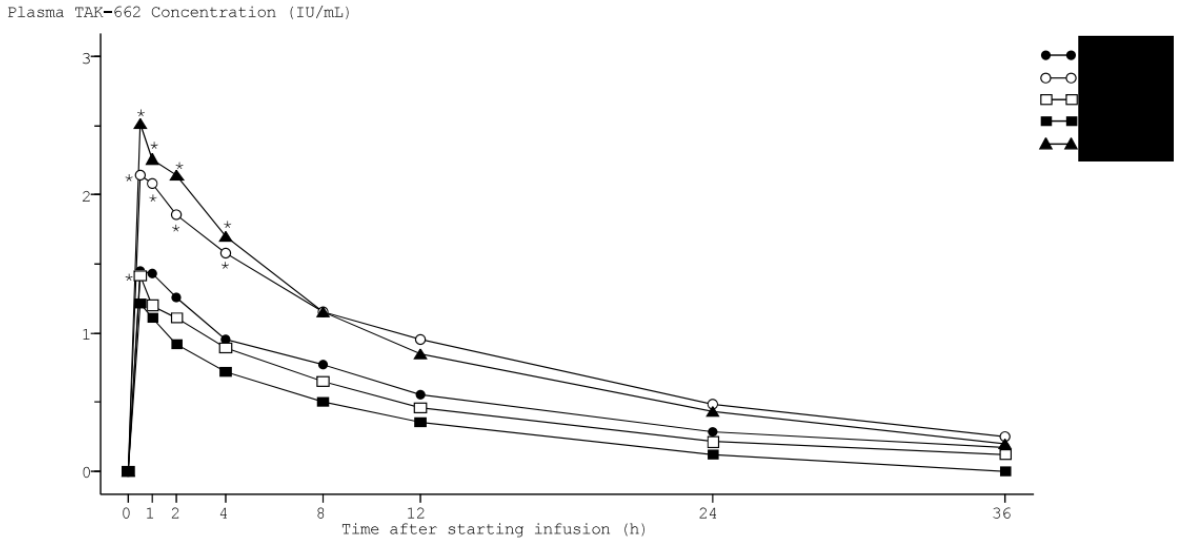
安全性解析対象集団における主な人口統計学的特性を総括報告書（5.3.3.2-1）Table 10.3 に示した。

オンデマンド治療を受けた 3 例全例が日本人であり、男性 [redacted] 例、女性 [redacted] 例であった。年齢の中央値（範囲）は 1[redacted].0（1[redacted]～2[redacted]）歳、体重の中央値（範囲）は 2[redacted].50（2[redacted].4～4[redacted].5）kg であった。

PC 欠乏症診断からの期間の中央値は 15.50（10.0～20.7）年であった。診断時の PC 活性の平均値（SD）は 7.23%（± 4.792%）であった。継続試験パートで 3 例に用いられた併用薬は、グリセロール、グアイアズレン、ペントバルビタール及びワルファリン（各 1 例、33.3%）であった〔総括報告書（5.3.3.2-1）Table 15.1.5.2.b〕。

2.7.6.1.2.3 薬物動態の評価

PK 解析対象集団 5 例全例を対象に PK 解析を行った。血漿中濃度の時間的推移を図 2.7.6.1-1 に示した。



出典：総括報告書（5.3.3.2-1）Figure 15.4.5.1
血漿中濃度はベースライン（投与前）値で補正した値を示す。
*本治験の中央検査機関が定める定量上限値を超えたため希釈再測定により得られたデータ。なお、希釈再測定の際、一部の検体は凍結保存検体が用いられた。詳細は総括報告書 9.5.2 項参照。

図 2.7.6.1-1　本剤 80 IU/kg を 15 分かけて単回静脈内投与したときの血漿中濃度の時間的推移（PK 試験パート）

また、主な PK パラメータの要約統計量を総括報告書（5.3.3.2-1）Table 15.4.2.1 に示した。

PK 解析対象集団（N=5）では、終末相半減期（$t_{1/2}$）の中央値（範囲）は 11.6（7.68～13.0）時間であった。最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値（範囲）は 0.53（0.43～0.60）時間であった。最高血漿中濃度（C_{max}）の幾何平均値〔幾何 CV%（変動係数）〕は 1.679 IU/mL（31.7%）であった。in vivo 回収率（IVR）及び上昇回収率（IR）の中央値（範囲）は、それぞれ 87.4%（62.2%～147%）及び 0.0171（0.0143～0.0298）(IU/mL)/(IU/kg)であった。全身クリアランス（CL）及び定常状態における分布容積（V_{ss}）の幾何平均値（幾何 CV%）は、それぞれ 3.868 mL/kg/h（47.1%）及び 57.93 mL/kg（33.7%）であった。平均滞留時間（MRT）及び AUC_{inf} の幾何平均値（幾何 CV%）は、それぞれ 14.98 時間（20.8%）及び 21.88 IU·h/mL（47.1%）であった。

C_{max} 及び AUC_{inf} は、比較的年齢が高かった 2 例（2[redacted] 歳及び 2[redacted] 歳の被験者）で高く、年齢が低かった 3 例（[redacted] 歳、1[redacted] 歳及び 1[redacted] 歳）で低い傾向がみられた。

2.7.6.1.2.4 安全性の評価

（1）治験薬の曝露状況

1）PK 試験パート

5 例全例が TAK-662 の予定用量の静脈内投与を受けた。過量投与及び投与不足は報告されなかった〔総括報告書（5.3.3.2-1）Listing 16.2.5.1〕。

2）継続試験パート

継続試験パートでは、3 例に対して計 4 件のオンデマンド治療が行われた。TAK-662 の投与量は、1 例（スクリーニング時の体重 2[redacted].4 kg）の初回急性エピソードで 2000 IU、1 例（スクリーニング時の体重 2[redacted].5 kg）の初回急性エピソードで 2000 IU、1 例（スクリーニング時の体重 4[redacted].5 kg）の初回及び 2 回目急性エピソードで各 5000 IU であり、いずれのエピソードも静脈内投与が 1 回行われた。過量投与は報告されなかった〔総括報告書（5.3.3.2-1）Listing 16.2.5.1.b〕。

（2）有害事象

1）有害事象の概要

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。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 1 例に 1 件みられた。

重篤な有害事象及び死亡例はみられず、投与中止又は治験中止に至った有害事象もみられなかった。

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。

治験薬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。

重篤な有害事象及び死亡例はみられず、投与中止又は治験中止に至った有害事象もみられなかった。

2）有害事象

① PK 試験パート

すべての有害事象を表 2.7.6.1-2 に示した。被験者 5 例中 2 例（40.0%）に有害事象がみられた。内訳は、発熱及び紫斑各 1 例であり、程度はいずれも軽度であった。発熱は、治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判断された〔総括報告書（5.3.3.2-1）Table 15.3.1.4 及び 15.3.1.5〕。

表 2.7.6.1-2　すべての有害事象（PK 試験パート）

SOC PT	TAK-662 (N=5) N（%）m
すべての有害事象	2 (40.0) 2
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (20.0) 1
発熱	1 (20.0) 1
皮膚および皮下組織障害	1 (20.0) 1
紫斑	1 (20.0) 1

出典：総括報告書（5.3.3.2-1）Table 15.3.1.2
N：例数、m：事象数
MedDRA/J ver.24.0

② 継続試験パート

すべての有害事象を表 2.7.6.1-3 に示した。オンデマンド治療を受けた被験者 3 例のうち、2 例（66.7%）に有害事象がみられた。内訳は、口腔ヘルペス及び挫傷各 1 例であり、程度はいずれも軽度であった。治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象はなかった〔総括報告書（5.3.3.2-1）Table 15.3.1.5.1.b 及び 15.3.1.1.2.b〕。

表 2.7.6.1-3　すべての有害事象（継続試験パート）

SOC PT	TAK-662 (N=3) N（%）m
すべての有害事象	2 (66.7) 2
感染症および寄生虫症	1 (33.3) 1
口腔ヘルペス	1 (33.3) 1
傷害、中毒および処置合併症	1 (33.3) 1
挫傷	1 (33.3) 1

出典：総括報告書（5.3.3.2-1）Table 15.3.1.2.1.b
N：例数、m：事象数
MedDRA/J ver.25.0

3）死亡

PK 試験パート及び継続試験パートにおいて、死亡例はみられなかった。

4）重篤な有害事象

PK 試験パート及び継続試験パートにおいて、重篤な有害事象はみられなかった。

5）その他の重要な有害事象

PK 試験パート及び継続試験パートにおいて、投与中止又は治験中止に至った有害事象はみられなかった。

（3）臨床検査

PK 試験パートにおいて、血液学的検査値に臨床的に問題となる異常及び変化は認められなかった。また、生化学的検査値にも臨床的に問題となる異常は認められなかった。

継続試験パートにおいて、血液学的検査値に臨床的に問題となる異常は認められなかった。

（4）バイタルサイン及びその他の観察項目

1）バイタルサイン

バイタルサイン（脈拍数、呼吸数、血圧及び体温）の測定を実施した結果、治験担当医師により臨床的に問題となる変化はないと判断された。

2）その他の観察項目

スクリーニング時の 12 誘導心電図、妊娠検査及び身体診察で臨床的に問題となる所見は認められなかった。

2.7.6.1.3 有効性の評価

有効性解析は、継続試験パートで TAK-662 を 1 回以上投与されたすべての被験者を有効性解析対象集団として、治療の種類（オンデマンド治療、短期補充及び長期補充）別に実施した。中間解析のためのデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに、継続試験パートの被験者 3 例が TAK-662 のオンデマンド治療を受けた〔総括報告書（5.3.3.2-1）Table 15.1.2.2.b〕。

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）の治療効果はいずれも 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の平均値は 2.0 日であった〔総括報告書（5.3.3.2-1）Table 15.2.1.b 及び 15.2.3.b〕。

2.7.6.1.4 結論

PK パラメータを評価した 5 例における PC の $t_{1/2}$ の中央値は 11.6 時間であった。AUC 及び C_{max} は低年齢の被験者で低い傾向があった。IVR の中央値は 87.4%であった。

PK 試験パートの安全性に関して、5 例中 2 例に有害事象（発熱及び紫斑）が報告されたが、程度はいずれも軽度であった。発熱は、治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判断された。重篤な有害事象及び死亡は報告されず、投与中止又は試験中止に至った有害事象も報告されなかった。また、継続試験パートの安全性については、オンデマンド治療を受けた 3 例中 2 例に有害事象（口腔ヘルペス及び挫傷）が報告されたが、程度はいずれも軽度であった。治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象はなかった。重篤な有害事象及び死亡は報告されず、投与中止又は試験中止に至った有害事象も報告されなかった。

継続試験パートにおける有効性については、3 例に対して実施されたオンデマンド治療 4 件すべてで effective と評価された。

IMAG-098 試験で観察された無症状の非日本人患者の PK パラメータと同様に、本試験における無症状の日本人患者の PK パラメータにも大きな個体間変動が認められた。このため、各患者の PC 活性をモニタリングし、投与レジメンを個別に調整する必要がある。先天性 PC 欠乏症の日本人被験者において TAK-662 の静脈内投与は忍容性が良好であり、安全性に大きな問題はみられなかった。また、良好な有効性を示した。

2.7.6.2 海外第 2/3 相薬物動態試験（IMAG-098 試験）

：添付資料番号 5.3.3.2-2（評価）

2.7.6.2.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の表題	A Clinical Study on the Pharmacokinetics of Protein C Concentrate (Human) Vapor Heated, Immuno, in Asymptomatic Subjects with Homozygous or Double Heterozygous Congenital Protein C Deficiency
治験の目的	無症状のホモ又は複合ヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症患者における TAK-662 の PK パラメータの評価、急性期投与時の安全性評価、並びに追加の PK データ及び定常状態時データの収集
治験の種類	第 2/3 相
治験のデザイン	前向き、多施設共同、非無作為化、非対照、非盲検、PK 試験。 無症状の先天性 PC 欠乏症患者（ホモ又は複合ヘテロ接合体）で、PC 補充療法及び／又は経口抗凝固薬の投与を受けていた者を適格とした。PC 濃縮製剤による補充療法を受けていた場合は、最後の補充を治験薬（TAK-662）投与の 30～36 時間前に行い、体重 15 kg 超の被験者については最後の補充の直前、並びに最後の補充の 1、17 及び 25 時間後に PC 濃度を測定した。30～36 時間の wash out 期間中に血栓症イベントが発生した被験者は本試験に組み入れないこととした。経口抗凝固薬は wash out 不要であり、組み入れ前と同じ治療レジメンで継続可能とした。 本試験は主に PK 評価期間及び 3 ヵ月間の追跡期間から構成された。 PK 評価期間 被験者に治験薬として TAK-662 80 IU/kg を 15 分かけて単回静脈内投与し、PK 評価用の血液検体を投与直前、並びに投与 0.5、1、2、4、8、12、24 及び 36 時間後に採取した。なお、PC 補充療法を毎日受けていた被験者では投与 36 時間後の検体は採取しなかった。 3 ヵ月間の追跡期間 PK 評価期間に続く 3 ヵ月間の追跡期間では、被験者が以前受けていた治療レジメン（補充療法又はオンデマンド治療）に従い、TAK-662 の追加投与を行った。 PC 濃縮製剤による補充療法を受けていた被験者では、TAK-662 による補充を開始する直前及び投与 1 時間後に PC 濃度を測定し、追跡期間 2 ヵ月目及び 3 ヵ月目も、月 1 回、補充の直前及び投与 1 時間後に PC 濃度を測定した。 追跡期間中に TAK-662 によるオンデマンド治療を受けた被験者では、最初の 3 回の投与の投与前及び投与 1 時間後に PC 濃度を測定した。 なお、被験者は、3 ヵ月間の追跡期間完了後も、新たな臨床試験に参加するまで又は TAK-662 の製造販売承認が得られるまで TAK-662 の投与を受けられることとした。

項　　目	内　　容
対象	1. 選択基準 以下の条件のすべてを満たす者を対象とした。 (1) 同意書を書面で提供できる者（被験者が 18 歳未満の場合は保護者又は法定代理人が同意書に署名及び日付を記入する） (2) 先天性プロテイン C 欠乏症（ホモ接合体又は複合ヘテロ接合体）と診断された者 (3) 無症状である者 (4) 経口抗凝固薬の投与が可能な者 (5) 妊娠する可能性のある女性の場合、治験薬投与前 1 週間以内に妊娠検査の結果が陰性であることが確認された者 2. 除外基準 以下の条件のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1) 体重が 8 kg 未満の者 (2) 活動性の肝疾患を有する者（ALT が基準値上限の 2.5 倍以上と定義） (3) 治験薬投与前 2 週以内に血栓性合併症を発症した者 (4) 治験薬投与前 60 日以内に TAK-662 以外の治験薬の投与を受けた者
計画被験者数	8～12 例
投与方法・ 投与量及び 投与期間	PK 評価期間では、TAK-662 80 IU/kg を 15 分かけて静脈内に単回投与した。 また、3 ヵ月間の追跡期間では、治験責任医師の判断で、被験者が以前受けていた補充療法又はオンデマンド治療のレジメンに従い、TAK-662 を追加投与した。 なお、3 ヵ月間の追跡期間完了後も、新たな臨床試験に参加するまで又は TAK-662 の製造販売承認が得られるまで TAK-662 を静脈内投与できることとした。
評価項目及び その評価基準	1. 薬物動態 ・PK パラメータ〔$t_{1/2}$、上昇回収率（IR）、*in vivo* 回収率（IVR）、V_{dss}、AUC、CL、MRT、C_{max}、t_{max}〕 2. 安全性 ・有害事象 ・臨床検査 ・バイタルサイン ・ウイルス感染の有無 （HIV-1/2 ウイルス、A/B/C 型肝炎ウイルス及びパルボウイルス B19） ・抗 PC 抗体産生の有無
解析方法	1. 薬物動態 コンパートメントモデル解析及びノンコンパートメントモデル解析を実施した。PK パラメータは記述統計によって要約した。 2. 安全性 有害事象は、事象名、持続期間、程度、重篤性、処置、転帰、治験薬との因果関係、発現日、治験薬最終投与から発現までの日数、発現時又は直近に実施していた治験治療、発現時の治験薬投与量、治験薬投与期間、及び試験期間中の併用薬について一覧表を作成した。治験薬との因果関係は、「関連なし」、「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連あり」のいずれかで評価した。 臨床検査及びバイタルサインは、記述統計によって要約した。全被験者における中央値及び範囲、並びに異常値を示した被験者数について一覧表を作成した。 免疫原性及びウイルス学的検査結果は、記述統計によって要約した。なお、ベースライン時の検査結果が陽性の被験者は解析から除外した。
施設数	ドイツ、英国、スペイン及び米国の計 12 施設
試験期間	1999 年 4 月～2003 年 10 月（最初の被験者の治験薬投与～最後の被験者の最終観察）

2.7.6.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2-2 に示した。

13 例が組み入れられ、全例が PK 評価期間及び 3 ヵ月間の追跡期間を完了した。さらに、11 例は 3 ヵ月間の追跡期間完了後も本試験を継続し、うち 1 例（被験者番号 [redacted]）は他国

への転居のため本試験を中止したものの、転居後にコンパッショネートユース下で PC 濃縮製剤の投与を継続した。

PK 解析及び安全性解析には 13 例全例が採用された。

表 2.7.6.2-2　被験者の内訳

	例数
本試験への組み入れ	13
PK 評価期間を完了	13
3 ヵ月間の追跡期間を完了	13
3 ヵ月間の追跡期間終了後も継続	11
早期中止	0
同意撤回	0
治験薬に関連しない理由により中止	1
治験実施計画書からの逸脱により中止	0
有害事象により中止	0
追跡不能	0
PK 解析対象	13
安全性解析対象	13

出典：総括報告書（5.3.3.2-2）Table 10.1

2.7.6.2.2.2 被験者背景

被験者の主な人口統計学的特性を表 2.7.6.2-3 に示した。

組み入れられた被験者は、男性 6 例、女性 7 例であり、年齢は [redacted]～3[redacted] 歳であった。

表 2.7.6.2-3　主な人口統計学的特性

項目	カテゴリ	例数（%）
性別	男性	6 (46)
	女性	7 (54)
年齢（歳）	1-2	1 (8)
	3-6	1 (8)
	7-12	4 (31)
	13-18	4 (31)
	>18	3 (23)

出典：総括報告書（5.3.3.2-2）Table 14.1.1

遺伝子変異は、ホモ接合体が 9 例、複合ヘテロ接合体が 4 例であった〔総括報告書（5.3.3.2-2）Section 11.2〕。

いずれの被験者も組入れ前に抗凝固薬による治療を受けており、組み入れられた 13 例のうち、6 例は PC 濃縮製剤による補充療法（2 例は PC 濃縮製剤のみ投与、3 例は PC 濃縮製剤と経口抗凝固薬の併用、1 例は PC 濃縮製剤と低分子量ヘパリンの併用）、7 例は経口抗凝固薬のみの投与を受けていた。また、PK 評価期間に参加するため、2 例が治療レジメンの変更（1 例は PC 濃縮製剤を皮下投与から静脈内投与に変更するとともに経口抗凝固薬の投与を開始、1 例は低分子量ヘパリンの投与を 2 日間中断）を行った。

2.7.6.2.2.3 薬物動態の評価

13 例全例を対象に PK 解析を行った。コンパートメントモデル解析及びノンコンパートメントモデル解析による PK パラメータの要約統計量をそれぞれ表 2.7.6.2-4 及び表 2.7.6.2-5 に示した。

$t_{1/2}$ の中央値（95% CI）は、コンパートメントモデル解析では 9.9（[6.1, 13.0]）時間、ノンコンパートメントモデル解析では 10.0（[6.5, 12.8]）時間であった。

IVR の中央値（95% CI）は 66.8%（[58.7, 79.1]%）であった。

CL の中央値（95% CI）は 6.2（[4.2, 14.7]）mL/kg/hr であり、V_{dss} の中央値（95% CI）は 74（[68, 121]）mL/kg であった。

IR の中央値（95% CI）は 0.0138（[0.0125, 0.0161]）IU/kg であった。

MRT の中央値（95% CI）は 14.4（[9.3, 18.4]）時間であり、AUC の中央値（95% CI）は 12.9（[9.9, 22.1]）IU·hr/mL であった。

表 2.7.6.2-4　コンパートメントモデル解析による PK パラメータの要約統計量

パラメータ	中央値	95% CI	最小値	最大値
C_{max} (IU/mL)	1.1	1.0 - 1.3	0.4	1.4
t_{max} (hr)	0.5	0.5 -1.0	0.5	1.2
IR (IU/mL per dose (IU/kg BW))	0.0138	0.0125 - 0.0161	0.0050	0.0173
IVR (%)	66.8	58.7 - 79.1	25.9	83.2
$t_{1/2}$ comp. (hr)	9.9	6.1 - 13.0	4.4	15.8

出典：総括報告書（5.3.3.2-2）Table 11.4.1.2a
BW：body weight、comp：compartment

表 2.7.6.2-5　ノンコンパートメントモデル解析による PK パラメータの要約統計量

パラメータ	中央値	95% CI	最小値	最大値
MRT (hr)	14.4	9.3 - 18.4	7.1	21.3
CL (mL/kg/hr)	6.2	4.2 - 14.7	3.3	23.2
V_{dss} (mL/kg)	74	68 - 121	63	165
$t_{1/2}$ non-comp. (hr)	10.0	6.5 - 12.8	4.9	14.7
AUC (IU·hr/mL)	12.9	9.9 - 22.1	3.4	24.3
AUCT (IU·hr/mL)	11.8	9.2 - 18.9	3.4	19.7
AUMC (IU·hr^2/mL)	186	92 - 408	25	517

出典：総括報告書（5.3.3.2-2）Table 11.4.1.2b
AUCT：area under the curve, truncated、AUMC：area under the first moment curve、non-comp：non-compartment

2.7.6.2.2.4 安全性の評価

（1）治験薬の曝露状況

13 例全例が PK パラメータ評価のための治験薬の単回静脈内点滴投与を受け、このうち 11 例は 3 ヵ月間の追跡期間において追加の治験薬投与を受けた。また、3 ヵ月間の追跡期間完了以降も参加継続した 11 例は、その後更に追加の治験薬投与を受けた。

本試験全体の治験薬投与回数は 3278 回であった。

（2）有害事象

1）有害事象の概要

安全性解析対象の 13 例中 11 例に 282 件の有害事象がみられた。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 1 例に 3 件みられた。

重篤な有害事象は 9 例に 52 件みられ、いずれも治験薬との因果関係は関連なしであった。

死亡例及び治験中止に至った有害事象はみられなかった。

なお、有害事象の半数以上（154 件）は 1 例（被験者番号 [redacted]）から報告されたものであり、そのいずれも治験薬との因果関係は関連なしであった。

2）有害事象

すべての有害事象を SOC 別に表 2.7.6.2-6 に示した。

SOC 別で最も多くみられた有害事象は、感染症および寄生虫症（55 件）、胃腸障害（41 件）及び皮膚および皮下組織障害（29 件）であった。

表 2.7.6.2-6　すべての有害事象

SOC	件数
すべての有害事象	282
血液およびリンパ系障害	1
心臓障害	1
耳および迷路障害	3
眼障害	5
胃腸障害	41
全身障害および投与局所様態	18
免疫系障害	1
感染症および寄生虫症	55
傷害、中毒および処置合併症	3
臨床検査	20
代謝および栄養障害	2
筋骨格系および結合組織障害	20
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1
神経系障害	26
妊娠、産褥および周産期の状態	4
精神障害	7
生殖系および乳房障害	5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11
皮膚および皮下組織障害	29
外科および内科処置	13
血管障害	16

出典：総括報告書（5.3.3.2-2）Table 12.2.2a
MedDRA/J ver. 6.0

3）治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、1 例（被験者番号 [redacted]）に 3 件（そう痒症、発疹 NOS、浮動性めまい）みられた。

そう痒症及び発疹 NOS は、追跡期間中に治験薬を投与した同日に発現し、いずれも程度は軽度で、抗ヒスタミン薬の処置によって発現日のうちに回復した。なお、以後 3 回の追加投与でアレルギー反応の徴候はみられなかった。また、浮動性めまいは、その後の治験薬投与後にみられた有害事象であり、程度は中等度で、処置なしで 15 分後に完全に消失した。

4）死亡

死亡例はみられなかった。

5）重篤な有害事象

重篤な有害事象を症例別に表 2.7.6.2-7 に示した。

重篤な有害事象は 9 例に 52 件みられ、いずれも治験薬との因果関係は関連なしであった。

なお、重篤な有害事象がみられた各被験者の経過については総括報告書（5.3.3.2-2）Section 12.3.1.2 に示した。

表 2.7.6.2-7　重篤な有害事象の一覧

被験者番号	有害事象（PT）	発現日	消失日	転帰	治験薬との因果関係
[redacted]	続発性緑内障	2000/12/05	2001/07/23	回復したが後遺症あり	関連なし
	眼出血 NOS	2000/10/13	不明	回復したが後遺症あり	関連なし
[redacted]	抗凝固薬濃度治療量以下	1999/11/05	1999/11/08	回復	関連なし
	皮膚壊死	2000/09/20	2000/09/22	回復	関連なし
	抗凝固薬濃度治療量以下	2000/11/10	2000/11/14	回復	関連なし
	抗凝固薬濃度治療量以下	2001/11/26	2001/12/07	回復	関連なし
[redacted]	精索静脈瘤摘除	2001/11/21	2001/11/26	回復したが後遺症あり	関連なし
[redacted]	歯感染	2001/07/26	2001/08/11	回復	関連なし
	抜歯 NOS	2001/08/02	2001/08/02	回復	関連なし
	歯内療法	2001/08/02	2001/08/02	回復	関連なし
[redacted]	足部手術 NOS	2001/07/18	2001/07/24	回復	関連なし
[redacted]	紫斑 NOS	1999/10/09	1999/10/15	回復	関連なし
	出血 NOS	2003/01/08	2003/01/11	回復	関連なし
	精巣上体炎 NOS	2003/09/27	2003/09/29	回復	関連なし
	精巣上体炎 NOS	2003/10/16	※	未回復	関連なし
[redacted]	発熱	1999/06/23	1999/06/26	回復	関連なし
	水頭症	1999/10/28	1999/10/31	回復	関連なし
	中心静脈カテーテル留置	2000/04/20	2000/04/21	回復	関連なし
	糞腫	2000/08/03	2000/08/07	回復	関連なし
	中心静脈カテーテル感染	2000/11/13	2000/11/28	回復	関連なし
	中心静脈カテーテル感染	2001/02/24	2001/03/16	回復	関連なし
	中心静脈カテーテル感染	2001/03/22	2001/04/03	回復	関連なし
	ウイルス感染 NOS	2001/10/09	2001/10/11	回復	関連なし
	ウイルス性上気道感染 NOS	2001/11/03	2001/11/04	回復	関連なし
	ウイルス感染 NOS	2001/11/07	2001/11/12	回復	関連なし
	上気道感染 NOS	2002/03/12	2002/03/14	回復	関連なし
	検査 NOS	2002/02/04	2002/02/08	回復	関連なし
	菌血症	2002/05/09	2002/05/19	回復	関連なし
	中心静脈カテーテル感染	2002/06/18	2002/07/05	回復	関連なし
	易刺激性	2002/07/12	2002/07/14	回復	関連なし
	入院	2002/06/10	2002/06/14	回復	関連なし
	腹痛 NOS	2002/07/12	2002/07/14	回復	関連なし
	中心静脈カテーテル感染	2002/09/26	2002/10/--	回復	関連なし
	中心静脈カテーテル感染	2003/03/27	2003/04/08	回復	関連なし

表 2.7.6.2-7　重篤な有害事象の一覧（続き）

被験者番号	有害事象（PT）	発現日	消失日	転帰	治験薬との因果関係
[redacted]	正常分娩	2000/10/23	2000/10/27	回復	関連なし
	薬物療法変更	2000/12/27	2001/01/03	回復	関連なし
	関節痛	2001/04/06	2001/04/10	回復	関連なし
	筋骨格系胸痛	2001/04/06	2001/04/10	回復	関連なし
	正常分娩	2002/10/29	2002/11/05	回復	関連なし
	薬物療法変更	2003/02/27	2003/03/06	回復	関連なし
[redacted]	筋骨格系胸痛	2000/03/06	2000/03/07	回復	関連なし
	筋骨格系胸痛	2000/05/11	2000/05/16	回復	関連なし
	挫傷	2000/05/11	2000/05/16	回復	関連なし
	血腫 NOS	2000/09/15	2000/09/16	回復したが後遺症あり	関連なし
	筋骨格系胸痛	2000/10/25	2000/10/27	回復	関連なし
	頚部痛	2001/01/03	2001/01/05	回復	関連なし
	羞明	2001/01/03	2001/01/05	回復	関連なし
	頭痛	2001/01/03	2001/01/05	回復	関連なし
	陰茎静脈血栓症	2001/07/08	2001/07/12	回復	関連なし
	硬膜外血腫	2002/02/26	2002/03/05	回復	関連なし
	皮膚潰瘍	2003/01/24	※	未回復	関連なし
	薬物療法変更	2003/03/04	2003/03/08	回復	関連なし

出典：総括報告書（5.3.3.2-2）Table 16.2.7.3 及び Table 16.2.7.4
MedDRA/J ver.6.0
※本試験終了時点（2003/10/[redacted]）で継続中

（3）臨床検査、バイタルサイン及びその他の観察項目

1）血球数

PK 評価期間における治験薬投与直前、並びに投与 30 分後及び 24 時間後の赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの大部分は正常範囲内であった。

被検者番号 [redacted] でアトピー性皮膚炎による好酸球数の異常が認められたが、各評価時点で顕著な変動はなく、その他、治験担当医師により臨床的に問題となる異常値はないと判断された。

2）ウイルス感染

ベースライン、並びに治験薬投与 1 週間後及び 3 ヵ月後にウイルス検査を実施した結果、3 ヵ月間の追跡期間中にウイルス（A/B/C 型肝炎ウイルス、HIV ウイルス及びパルボウイルス B19）の感染は認められなかった。

3）抗 PC 抗体の産生

ベースライン及び治験薬投与 3 ヵ月後に抗 PC 抗体を検査した結果、抗 PC 抗体の産生は認められなかった。

4）バイタルサイン

治験薬投与直前、並びに投与 30 分後、2 時間後、4 時間後及び 24 時間後にバイタルサイン（体温、脈拍及び血圧）を実施した結果、治験担当医師により臨床的に問題となる変化はないと判断された。

2.7.6.2.3 結論

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

本試験における有害事象件数の半数以上は 1 被験者（被験者番号 [redacted]：組入れ前から先天性 PC 欠乏症に伴う血栓症イベントの後遺症多数あり）から報告されたものであり、当該被験者でみられた 154 件の有害事象は、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。本試験では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 3 件報告され、いずれも発現日のうちに完全に消失した。したがって、本試験では、TAK-662 の良好な安全性の結果が得られた。

2.7.6.2.4 事後解析

2.7.6.2.4.1 事後解析結果

2.7.6.2.2.4（1）治験薬の曝露状況及び（2）有害事象のデータを補足するため、事後的な追加解析（以下、事後解析）を行った。結果の要約を以下に示した。

（1）治験薬の曝露状況

本試験の追跡期間（3 ヵ月完了後の期間も含む）における本剤の曝露状況について、投与期間、投与回数及び合計投与量の要約を表 2.7.6.2-8 に示した。なお、本解析では一部データを補完して再解析したため、以下の解析結果は、総括報告書（5.3.3.2-2）Table 12.1 に示した曝露状況の結果、及び 2.7.6.2.2.4（1）に示した本試験全体の治験薬投与回数（3278 回）の結果等とは必ずしも整合していない。

追跡期間における投与期間の平均値（標準偏差）は 874.0（474.05）日間、投与回数の平均値（標準偏差）は 298.8（537.81）回、合計投与量は 24984.3（57273.91）IU/kg であった。

表 2.7.6.2-8　追跡期間における本剤の曝露状況（事後解析）

	TAK-662 （N=12）
投与期間（day）(a)	
平均値（標準偏差）	874.0 (474.05)
中央値	973.0
最小値、最大値	89, 1579
投与回数（回）(b)	
平均値（標準偏差）	298.8 (537.81)
中央値	74.5
最小値、最大値	5, 1934
合計投与量（IU/kg）(c)	
平均値（標準偏差）	24984.3 (57273.91)
中央値	8031.1
最小値、最大値	63, 205185

Q8H：8 時間ごと、QD：1 日 1 回

(a)　各被験者の投与期間を算出する際、最終日が空欄で「Ongoing at End of Study」と記録されている場合は End of Study の日付で補完した。また日付データが「年月」のみである場合は、その月の末日の日付で補完した。

(b)　各被験者の投与回数は、Frequency 情報（QD/ THRICE Q8H 等）を数値化して算出した。

(c)　各被験者の合計投与量を算出する際、データ上で「~1500 IU」、「~2000 IU」と記録されている場合はそれぞれ 1500 IU、2000 IU とみなした。また、データ上で「Unknown（投与量不明）」と記録されている場合は 0 IU とみなした。合計投与量（IU/kg）は、各被験者の投与量の和を当該被験者の体重で除して算出した。

（2）有害事象

本試験の試験期間中に発現したすべての有害事象、因果関係の否定できない有害事象及び重篤な有害事象について、SOC 及び PT 別に要約した結果（発現頻度順）を以下に示した。なお、総括報告書（5.3.3.2-2）では有害事象名を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.6.0 を用いて読み替えており、2.7.6.2.2.4 においても MedDRA Ver.6.0 に基づく有害事象名を記載しているが、事後解析では有害事象名を MedDRA Ver.8.0 を用いて読み替えたことから、以下の解析結果は、総括報告書（5.3.3.2-2）及び 2.7.6.2.2.4 とは一部異なっている場合がある。

1）すべての有害事象

すべての有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.6.2-9 に示した。

PT 別で多くみられた有害事象は、上気道感染（18 件）、痙攣（16 件）、便秘及び中耳炎（各 10 件）であった。

4 例以上にみられた有害事象はなく、3 例（23.1%）でみられた有害事象は、悪心、上気道感染、挫傷、四肢痛及び抜歯であった。

表 2.7.6.2-9　すべての有害事象（事後解析）

SOC PT	TAK-662 (N=13) n（%）m
すべての有害事象	11 (84.6) 282
血液およびリンパ系障害	1 (7.7) 1
貧血	1 (7.7) 1
心臓障害	1 (7.7) 1
頻脈	1 (7.7) 1
耳および迷路障害	2 (15.4) 3
回転性眩暈	1 (7.7) 2
耳出血	1 (7.7) 1
眼障害	3 (23.1) 5
眼出血	1 (7.7) 2
眼瞼下垂	1 (7.7) 1
緑内障	1 (7.7) 1
羞明	1 (7.7) 1
胃腸障害	5 (38.5) 41
便秘	2 (15.4) 10
嘔吐	2 (15.4) 6
悪心	3 (23.1) 4
腹痛	2 (15.4) 4
下痢	1 (7.7) 4
レッチング	1 (7.7) 3
胃食道逆流性疾患	1 (7.7) 2
消化不良	1 (7.7) 1
嚥下障害	1 (7.7) 1
糞腫	1 (7.7) 1
鼓腸	1 (7.7) 1
歯肉出血	1 (7.7) 1
排便回数減少	1 (7.7) 1
口腔内軟組織障害	1 (7.7) 1
歯痛	1 (7.7) 1
全身障害および投与局所様態	4 (30.8) 19
発熱	2 (15.4) 6
腫脹	2 (15.4) 2
カテーテル合併症	1 (7.7) 2
悪寒	1 (7.7) 2
壊死	1 (7.7) 2
投与部位刺激感	1 (7.7) 1
注射部位血管外漏出	1 (7.7) 1
注射部位出血	1 (7.7) 1
注射部位刺激感	1 (7.7) 1
疼痛	1 (7.7) 1
免疫系障害	1 (7.7) 1
過敏症	1 (7.7) 1
感染症および寄生虫症	6 (46.2) 56
上気道感染	3 (23.1) 18
中耳炎	2 (15.4) 10
中心静脈カテーテル感染	1 (7.7) 8
蜂巣炎	2 (15.4) 2
感染性結膜炎	1 (7.7) 2
レンサ球菌性咽頭炎	1 (7.7) 2
ウイルス感染	1 (7.7) 2
菌血症	1 (7.7) 1
細菌感染	1 (7.7) 1

表 2.7.6.2-9 すべての有害事象（事後解析）（続き）

SOC PT	TAK-662 (N=13) n（%）m
気管支炎	1 (7.7) 1
急性気管支炎	1 (7.7) 1
乳腺炎	1 (7.7) 1
副鼻腔炎	1 (7.7) 1
皮膚カンジダ	1 (7.7) 1
歯膿瘍	1 (7.7) 1
歯感染	1 (7.7) 1
尿路感染	1 (7.7) 1
ウイルス性咽頭炎	1 (7.7) 1
ウイルス性上気道感染	1 (7.7) 1
傷害、中毒および処置合併症	3 (23.1) 8
挫傷	3 (23.1) 5
咬刺傷	1 (7.7) 1
硬膜外血腫	1 (7.7) 1
四肢損傷	1 (7.7) 1
臨床検査	5 (38.5) 19
酸素飽和度低下	1 (7.7) 6
体重減少	2 (15.4) 4
体温低下	2 (15.4) 3
抗凝固薬濃度治療量以下	1 (7.7) 3
心拍数増加	1 (7.7) 1
検査	1 (7.7) 1
血小板数減少	1 (7.7) 1
代謝および栄養障害	1 (7.7) 1
食欲減退	1 (7.7) 1
筋骨格系および結合組織障害	3 (23.1) 18
四肢痛	3 (23.1) 7
筋骨格系胸痛	2 (15.4) 4
関節痛	1 (7.7) 2
背部痛	1 (7.7) 2
肩部痛	1 (7.7) 2
頚部痛	1 (7.7) 1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (7.7) 1
皮膚乳頭腫	1 (7.7) 1
神経系障害	3 (23.1) 28
痙攣	1 (7.7) 16
頭痛	2 (15.4) 4
浮動性めまい	2 (15.4) 2
筋緊張亢進	1 (7.7) 2
嗜眠	1 (7.7) 2
水頭症	1 (7.7) 1
傾眠	1 (7.7) 1
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (7.7) 4
正常分娩	1 (7.7) 2
妊娠合併症	1 (7.7) 1
妊娠嘔吐	1 (7.7) 1
精神障害	3 (23.1) 8
易刺激性	1 (7.7) 3
うつ病	2 (15.4) 2
不眠症	2 (15.4) 2
摂食障害	1 (7.7) 1

表 2.7.6.2-9 すべての有害事象（事後解析）（続き）

SOC PT	TAK-662 (N=13) n（%）m
生殖系および乳房障害	3 (23.1) 5
精巣上体炎	1 (7.7) 3
卵巣嚢胞	1 (7.7) 1
陰茎静脈血栓症	1 (7.7) 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (23.1) 10
喘鳴音	2 (15.4) 3
咳嗽	2 (15.4) 2
鼻出血	1 (7.7) 2
鼻閉	1 (7.7) 1
咽喉頭疼痛	1 (7.7) 1
アレルギー性鼻炎	1 (7.7) 1
皮膚および皮下組織障害	6 (46.2) 24
発疹	2 (15.4) 4
紫斑	2 (15.4) 2
皮膚壊死	2 (15.4) 2
紅斑	1 (7.7) 2
結節性紅斑	1 (7.7) 2
嵌入爪	1 (7.7) 2
網状皮斑	1 (7.7) 2
脱毛症	1 (7.7) 1
アレルギー性皮膚炎	1 (7.7) 1
おむつ皮膚炎	1 (7.7) 1
多汗症	1 (7.7) 1
そう痒症	1 (7.7) 1
斑状皮疹	1 (7.7) 1
丘疹	1 (7.7) 1
皮膚潰瘍	1 (7.7) 1
外科および内科処置	6 (46.2) 13
抜歯	3 (23.1) 3
薬物療法変更	2 (15.4) 3
帝王切開	1 (7.7) 1
中心静脈カテーテル留置	1 (7.7) 1
歯内療法	1 (7.7) 1
足部手術	1 (7.7) 1
入院	1 (7.7) 1
脂肪腫切除	1 (7.7) 1
精索静脈瘤摘除	1 (7.7) 1
血管障害	6 (46.2) 16
出血	2 (15.4) 3
静脈炎	2 (15.4) 3
血栓性静脈炎	1 (7.7) 2
血栓症	1 (7.7) 2
塞栓症	1 (7.7) 1
血腫	1 (7.7) 1
高血圧	1 (7.7) 1
表在性静脈炎	1 (7.7) 1
表在性血栓性静脈炎	1 (7.7) 1
静脈障害	1 (7.7) 1

N：解析例数、n：発現例数、m：発現件数
MedDRA/J ver.8.0

2）治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.6.2-10 に示した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 1 例で 3 件認められ、内訳は、浮動性めまい、そう痒症及び発疹各 1 件であった。

表 2.7.6.2-10　因果関係が否定できない有害事象（事後解析）

SOC PT	TAK-662 (N=13) n（%）m
すべての因果関係が否定できない有害事象	1 (7.7) 3
神経系障害	1 (7.7) 1
浮動性めまい	1 (7.7) 1
皮膚および皮下組織障害	1 (7.7) 2
そう痒症	1 (7.7) 1
発疹	1 (7.7) 1

N：解析例数、n：発現例数、m：発現件数
MedDRA/J ver.8.0

3）重篤な有害事象

重篤な有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.6.2-11 に示した。

PT 別で多くみられた重篤な有害事象は、中心静脈カテーテル感染（6 件）、筋骨格系胸痛（4 件）、抗凝固薬濃度治療量以下及び薬物療法変更（各 3 件）、ウイルス感染、正常分娩及び精巣上体炎（各 2 件）であり、その他はいずれも 1 件のみ報告された事象であった。

2 例以上でみられた重篤な有害事象は、筋骨格系胸痛及び薬物療法変更（各 2 例）であった。

表 2.7.6.2-11 重篤な有害事象（事後解析）

SOC PT	TAK-662 (N=13) n（%）m
すべての重篤な有害事象	9 (69.2) 52
眼障害	2 (15.4) 3
眼出血	1 (7.7) 1
緑内障	1 (7.7) 1
羞明	1 (7.7) 1
胃腸障害	1 (7.7) 2
腹痛	1 (7.7) 1
糞腫	1 (7.7) 1
全身障害および投与局所様態	1 (7.7) 1
発熱	1 (7.7) 1
感染症および寄生虫症	2 (15.4) 12
中心静脈カテーテル感染	1 (7.7) 6
ウイルス感染	1 (7.7) 2
菌血症	1 (7.7) 1
歯感染	1 (7.7) 1
上気道感染	1 (7.7) 1
ウイルス性上気道感染	1 (7.7) 1
傷害、中毒および処置合併症	1 (7.7) 2
挫傷	1 (7.7) 1
硬膜外血腫	1 (7.7) 1
臨床検査	2 (15.4) 4
抗凝固薬濃度治療量以下	1 (7.7) 3
検査	1 (7.7) 1
筋骨格系および結合組織障害	2 (15.4) 6
筋骨格系胸痛	2 (15.4) 4
頚部痛	1 (7.7) 1
肩部痛	1 (7.7) 1
神経系障害	2 (15.4) 2
頭痛	1 (7.7) 1
水頭症	1 (7.7) 1
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (7.7) 2
正常分娩	1 (7.7) 2
精神障害	1 (7.7) 1
易刺激性	1 (7.7) 1
生殖系および乳房障害	2 (15.4) 3
精巣上体炎	1 (7.7) 2
陰茎静脈血栓症	1 (7.7) 1
皮膚および皮下組織障害	3 (23.1) 3
紫斑	1 (7.7) 1
皮膚壊死	1 (7.7) 1
皮膚潰瘍	1 (7.7) 1
外科および内科処置	6 (46.2) 9
薬物療法変更	2 (15.4) 3
中心静脈カテーテル留置	1 (7.7) 1
歯内療法	1 (7.7) 1
足部手術	1 (7.7) 1
入院	1 (7.7) 1
抜歯	1 (7.7) 1
精索静脈瘤摘除	1 (7.7) 1
血管障害	2 (15.4) 2
血腫	1 (7.7) 1
出血	1 (7.7) 1

N：解析例数、n：発現例数、m：発現件数
MedDRA/J ver.8.0

2.7.6.2.4.2 事後解析のまとめ

本事後解析は、既存のデータを用いて補足的に行ったものであり、新たな知見を得る目的で実施したものではない。そのため、事後解析による、本試験の結論（2.7.6.2.3）への影響はないと考えられる。

2.7.6.3 海外第 2/3 相試験（400101 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

2.7.6.3.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の表題	A Phase 2/3 Clinical Study for the Determination of the Efficacy and Safety of Protein C Concentrate in Subjects with Severe Congenital Protein C Deficiency
治験の目的	先天性 PC 欠乏症患者における以下の治療又は予防として TAK-662 を投与したときの有効性及び安全性の評価 1. 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 2. 周術期、産褥期及び抗凝固療法開始時における血栓形成傾向抑制のための短期補充 3. 血栓形成傾向抑制のための長期補充
治験の種類	第 2/3 相
治験のデザイン	多施設共同、非盲検、非無作為化試験。 本試験は、1）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、2）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、及び 3)急性血栓症の長期予防における TAK-662 の有効性及び安全性を評価する Part 1、2 及び 3 から構成された。 重度の先天性 PC 欠乏症患者のうち、全 Part 共通の適格性基準を満たした者を本試験に組み入れ、更に Part 別の追加適格性基準を満たした者をその Part に組み入れた。 なお、同一被験者が複数 Part の追加適格性基準を満たした場合は、該当 Part 間での移行を可とし Part 2 又は 3 の参加中に急性血栓症エピソードがみられた被験者は、Part 1 に移行することとした。 <u>Part 1</u> 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として TAK-662 を投与したときの有効性及び安全性を評価した。Part 1 で得られたデータは、公表文献に基づく既存治療のデータ（ヒストリカルコントロール群）と比較して評価した。 <u>Part 2</u> 周術期、産褥期及び経口又は非経口抗凝固療法開始時における急性血栓症の短期予防として TAK-662 を投与したときの有効性及び安全性を評価した。また、非経口抗凝固療法から経口抗凝固療法又は経口抗凝固療法から非経口抗凝固療法に移行中の被験者も、治験担当医師の判断で本 Part に参加できることとした。Part 2 では TAK-662 による血栓塞栓症の短期予防について記述的に評価した。 <u>Part 3</u> 当初、Part 3 の対象被験者は、Part 1 で経口又は非経口抗凝固薬による治療不成功を 3 回経験した者、抗凝固薬が禁忌である者（2 歳未満、又は抗凝固療法開始前の小児を含む）、及び本試験参加前から他治験又は緊急使用下で PC 濃縮製剤による長期補充を受けていた者としており、参加時期に関する制限はなかった。しかし、治験実施計画書改訂版 1（2004 年 6 月 21 日作成）において計画を変更し、生後 6 ヵ月未満の患者を対象に、急性血栓症の長期予防として TAK-662 を最長 6 ヵ月間投与したときの有効性及び安全性を評価することとした。なお、計画変更前に Part 3 に参加した被験者については、治験実施計画書改訂版 1 の IRB 承認後 1 ヵ月以内に Part 3 参加を中止し、Part 2 に移行することとした。 また、各 Part では、有効性及び安全性の評価に加え、PK パラメータの評価、試験期間を通じた安全性評価等を行った。

項　　目	内　　容
対象	1. 選択基準 全 Part 共通の選択基準を満たし、更に Part 別の追加選択基準を満たした者をその Part の対象とした。なお、同一被験者が複数 Part の追加選択基準を満たした場合は、該当 Part 間での移行を可とした。 全 Part 共通の選択基準 (1) 組入れ前に同意書に被験者本人又は法定代理人による署名及び日付記入を行った者。なお、遺伝子欠損が不明な場合は遺伝子解析実施の同意も含まれる (2) 生後 6 ヵ月以下の場合、PC 活性が 20%未満であることが確認され、先天性 PC 欠乏症と診断された者。治験薬投与開始前に遺伝子診断が実施できない場合は、PC 欠乏症の家族歴があることが確認された者 (3) 生後 6 ヵ月超の場合、以下のいずれかにより重度の PC 欠乏症と診断された者 a) 遺伝子解析でホモ接合体又は複合ヘテロ接合体であることが確認される 又は b) PC 欠乏症の家族歴があり、無症状かつ経口抗凝固療法を受けていない状態での PC 活性が 20%未満であることが確認される Part 1 の選択基準 (1) 以下の診断を受けた者 a) PF（紅斑、硬結及び疼痛を伴う特徴的な紫斑皮膚病変）又は CISN 及び／又は b) 血栓箇所が判明している急性血栓症 (2) 妊娠する可能性のある女性の場合、治験薬投与前 3 日以内に尿又は血液による妊娠検査の結果が陰性であることが確認された者 Part 2 の選択基準 (1) 周術期、産褥期、又は経口若しくは非経口抗凝固療法開始のため、PC 濃縮製剤の短期補充が必要な者 (2) 治験薬投与前に、無症状の状態〔血栓症の兆候／症状（PF、CISN 又は血栓塞栓性事象等）がない状態と定義〕である者 (3) 妊娠する可能性のある女性の場合、治験薬投与前 3 日以内に尿又は血液による妊娠検査の結果が陰性であることが確認された者。なお、出産直後の女性の場合、妊娠検査は免除とする。妊娠する可能性のある女性は、治験参加期間中の適切な避妊法の使用に同意しなければならない Part 3 の選択基準 (1) 生後 6 ヵ月未満の乳児 (2) Part 3 の治療開始前に、無症状の状態〔血栓症の兆候／症状（PF、CISN、血栓塞栓性疾患又は DIC の臨床的根拠）がない状態と定義〕である者 2. 除外基準 全 Part 共通の除外基準のいずれか抵触する者は対象から除外した。また、Part 別の追加除外基準のいずれかに抵触した者は該当 Part の対象から除外した。 全 Part 共通の除外基準 (1) PC 濃縮製剤に対するアレルギー反応の既往歴がある者。なお、治験薬注射部位にアレルギー反応が生じた場合の試験中止要否は治験責任医師の判断によるが、試験の継続／中止にかかわらず有害事象として報告すること (2) 試験参加前 30 日以内に TAK-662 以外の治験薬の投与を受けた者、又は本試験参加期間中に TAK-662 以外の治験薬を投与する予定がある者 Part 1 の除外基準 (1) 妊娠又は授乳中の女性 Part 2 の除外基準 (1) 試験参加期間中に妊娠中又は妊娠する意思がある女性。なお、出産直後の場合は、PC 製剤による治療のため本試験に参加することは許容した。 (2) 授乳中又は授乳する意思がある女性 (3) 短期補充前 72 時間以内に FFP を投与された者 Part 3 の除外基準 (1) 本 Part への組入れ前の時点で生後 6 ヵ月超の者
計画被験者数	Part 1：10～20 例 Part 2：5～10 例 Part 3：少数例

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>投与方法・
投与量及び
投与期間</td><td>
Part 1
急性血栓症が発現した際に TAK-662 120 IU/kg を投与し、その後 6 時間ごとに TAK-662 60 IU/kg を 3 回投与した。5 回目以降の投与は、初回投与後の最高 PC 濃度に基づく下表の用量で 6 時間ごとに、すべての壊死を伴わない病変が回復するまで、及び／又は血栓塞栓性事象の場合は血栓症の症状が安定するまで投与した。その後、同用量のまま投与回数を 1 日 2 回に減らして、すべての皮膚病変が回復し、抗凝固療法への移行が完了するまで投与を継続した。抗凝固療法確立後 48 時間までは 1 日 1 回投与した。
<table>
<tr><th>初回投与後の PC 濃度
（U/dL）</th><th>投与 5 回目の用量
（IU/kg）</th><th>投与 6 回目以降の用量
（IU/kg）</th></tr>
<tr><td>137 以上</td><td>30</td><td>45</td></tr>
<tr><td>119-136</td><td>40</td><td>50</td></tr>
<tr><td>100-118</td><td>60</td><td>60</td></tr>
<tr><td>87-99</td><td>80</td><td>70</td></tr>
<tr><td>77-86</td><td>100</td><td>80</td></tr>
<tr><td>69-76</td><td>120</td><td>90</td></tr>
<tr><td>63-68</td><td>140</td><td>100</td></tr>
<tr><td>62 以下</td><td>150</td><td>110</td></tr>
</table>
Part 2
· 周術期
緊急ではない手術の場合は、手術前の抗凝固薬が問題なく中止されるまで TAK-662 120 IU/kg を 1 日 1 回投与した。緊急手術の場合は、手術前の抗凝固薬のリバース時に TAK-662 100 IU/kg を 1 回投与した。
手術 15 分前に TAK-662 60 IU/kg を 1 回投与し、手術開始後 24 時間は同用量を 6 時間ごとに投与した。手術開始 24 時間後から 48 時間後までは同用量のまま 1 日 3 回投与し、48 時間以降は必要に応じて抗凝固療法開始し、血液凝固能が目標レベル*に到達するまで 1 日 2 回投与した。抗凝固薬療法確立後 48 時間までは 1 日 1 回投与した。
なお、大量の血液の入替えを伴う大手術の場合は、より頻回の PC 濃度測定及び TAK-662 投与実施を考慮することとしたが、用量は投与 1 回あたり 150 IU/kg、1 日あたり 600 IU/kg を上限とした。
· 抗凝固療法開始時
抗凝固療法開始後 24 時間は TAK-662 60 IU/kg を 6 時間ごとに投与した。抗凝固療法開始 24 時間後から 48 時間後までは同用量のまま 1 日 3 回投与した。適切な抗凝固療法*確立後 48 時間までは 1 日 2 回投与し、さらにその次の 48 時間は 1 日 1 回投与した。
· 産褥期
分娩後 1 時間以内に TAK-662 80 IU/kg を投与し、分娩後 24 時間は TAK-662 60 IU/kg を 6 時間ごとに 4 回投与した。分娩 24 時間後から 48 時間後までは同用量のまま 1 日 3 回投与し、48 時間以降は抗凝固療法開始により血液凝固能が目標レベル*に到達するまで 1 日 2 回投与した。抗凝固療法確立後 48 時間までは 1 日 1 回投与した。
*目標レベルは、未分画ヘパリンを使用する場合は活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）比が 3 以上、経口抗凝固薬を使用する場合は国際標準比（INR）が 3 以上、低分子量ヘパリン（LMWH）を使用する場合は抗第 Xa 因子活性が 0.75 U/mL 以上（第 Xa 因子活性は LMWH 投与の 3～4 時間後に測定する）と定義した。
</td></tr>
</table>

項　　目	内　　容
投与方法・ 投与量及び 投与期間（続き）	Part 3 投与レジメンは、治験担当医師が個々の被験者の PK を含めた臨床データに基づき、PC 活性が 25%（抗凝固療法中の場合は 10%）を下回ることがないよう設定した。投与頻度及び用量の決定後、最初の 3 回は医療機関で投与し、投与ごとに投与前及び投与 15 分後の PC 活性を測定した。直近 2 回の投与の投与前 PC 活性が 25%（抗凝固療法を実施中の場合は 10%）を下回った場合、投与量及び又は投与頻度を上げて、新たなレジメンで 3 回投与した。直近 2 回の投与の投与前 PC 活性が設定下限値を上回ることが確認できるまで、同様の手順を繰り返した。投与レジメンの確定後、自宅でも同様の投与頻度及び用量で治療を実施した。 その後、投与前及び投与後の PC 活性を少なくとも 2 ヵ月（±2 週間）ごとに測定し、投与量が適切かを確認した。もし投与前 PC 活性が 25%（抗凝固療法を実施中の場合は 10%）を下回った場合、投与頻度又は用量を増加し、次の 2 回の投与での投与前 PC 活性を測定した。PC 活性が適切な状態になるまでこの手順を繰り返した。 なお、長期補充期間に血栓症が発生又は手術が必要となった場合、被験者は血栓症の症状及び DIC がすべて回復するまで入院し、Part 1 又は 2 の投与レジメンに従って治療を継続した。
評価項目及び その評価基準	主要評価項目： · PF、CISN 及び／又はその他の血栓塞栓性事象に対する有効性評価（effective、effective with complications 又は not effective の評価の割合） 副次評価項目： · PF、CISN 及びその他の血栓塞栓性事象に対する有効性評価（excellent、good、fair 又は not effective の評価の割合）（Part 1） · Day 0-6、14、28 及び抗凝固療法確立日における PF に伴う皮膚病変の数及び大きさのベースラインからの変化率の平均値及び中央値（Part 1） · ベースライン、Day 2-3、Day 4-5 及び抗凝固療法確立日における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） · PF エピソード発現時の D-dimer 値（DIC の指標）正常化までの平均期間（Part 1） · D-dimer 値正常化までの投与回数の中央値、投与量の平均値及び中央値、抗凝固療法確立までの投与量の平均値及び中央値、並びにエピソードあたりの投与量（Part 1） · 各被験者で PC 活性のピーク値が 65%～300%となった投与の割合（Part 1 及び 2） · 各被験者で PC 活性のトラフ値が 25%以上となった投与の割合（Part 1 及び 2） · TAK-662 の短期補充下で PF 又は血栓塞栓性事象の発現を認めなかった手術及びその他の治療の割合（Part 2） · TAK-662 の長期補充時に発現した PF 及び／又は血栓症エピソードの件数（Part 3） · ベースライン、12 ヵ月後時点、24 ヵ月後時点、及び試験終了時の診察所見において長期的障害がみられた被験者の割合、及び長期的障害がみられた部位数の平均値。四肢又は臓器の損失に関するデータは長期的障害に関する評価項目に含めた（Part 1～3） · 抗 PC 抗体の産生がみられた被験者の割合 · 有害事象（重篤性、程度、因果関係及び転帰を含む。また、治験薬との因果関係がある有害事象、投与中止又は投与中断に至った有害事象がみられた被験者数も評価する） · 無症状の被験者における PC の PK パラメータ（AUC、$t_{1/2}$、Vss、MRT）

項　　目	内　　容
解析方法	1. 有効性 主要評価項目である PF、CISN 及び／又はその他の血栓塞栓性事象に対する有効性は、公表文献から抽出したデータ（ヒストリカルコントロール群）と比較し、「effective」、「effective with complications」、「not effective」の 3 段階で評価した。皮膚病変に対する有効性にはウィルコクソン順位和検定（両側）を実施し、統計学的有意に達しなかった場合は、その他の血栓塞栓性事象に対する有効性の順位和検定を実施した。いずれの検定も有意水準 5%とした。 副次評価項目については記述統計によって解析し、一覧表を作成した。 2. 薬物動態 各 PK パラメータを記述統計によって要約した。 3. 安全性 有害事象は、MedDRA を用いて SOC 及び PT で読み替えて Part ごとに集計した。有害事象の発現例数は、SOC 別、頻度別、程度別、治験薬との因果関係別及び転帰別に集計した。臨床検査値は投与前後に収集し、基準値に対する正異判定のシフトテーブルを作成した。また、臨床検査値及びバイタルサインは、投与前後の変化量の平均値及び中央値を算出し、対応のある t 検定又はウィルコクソンの符号順位検定用いて評価した。
施設数	米国の 13 施設
試験期間	2003 年 8 月～2005 年 3 月（最初の被験者の組入れ～最後の被験者の最終観察終了）

2.7.6.3.2 試験成績

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳

試験全体の被験者の内訳及び試験終了時の被験者の内訳をそれぞれ表 2.7.6.3-2 及び表 2.7.6.3-3 に示した。

本試験には 18 例が組み入れられ、そのうち 15 例に TAK-662 が投与された。残りの 3 例（被験者番号 [redacted]、[redacted] 及び [redacted]）は血栓塞栓性事象が発現しなかったため、TAK-662 の投与が行われなかった。また、15 例のうち 1 例（被験者番号 [redacted]）は PK 評価のため TAK-662 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。

Part 1、2 及び 3 には、それぞれ 11 例、3 例及び 8 例が組み入れられ（複数 Part に組み入れられた被験者を含む）、その全例に TAK-662 が投与された。各 Part の被験者の延べ試験日数は、それぞれ 1178 日、114 日及び 2138 日であった。

試験を完了した被験者（治験依頼者が本試験を終了するまで組み入れられていた被験者）は 14 例（77.8%）であった。そのうち 10 例は試験終了時点でオンデマンド療法中（Part 1 及び Part 2 を含め TAK-662 を投与していない期間で、かつ Part3 に組み入れられていない状態）であり、残り 4 例は Part 3 で TAK-662 による補充療法中であった。

治験を中止した被験者は 3 例であり、そのうち 1 例はオンデマンド療法中、2 例は Part 1 参加中に治験中止を申し出た。

また、1 例が Part 3 参加中に死亡した。

Part 別の有効性及び安全性解析は、各 Part に組み入れられた全例を対象とした。PK 解析は、PK データが収集された 6 例全例を対象とした。試験全体の安全性解析は、TAK-662 を投与された 15 例全例を対象とした。

表 2.7.6.3-2　試験全体の被験者の内訳

	Part 1	Part 2	Part 3	PK
組み入れられた被験者 [1)]	11	3	8	6
試験期間（日）	1178	114	2138	NA
TAK-662 を投与された被験者	11	3	8	6

出典：総括報告書（5.3.5.2-1）Table 14.1.1-2
NA：データなし
1)　複数 Part に組み入れられた被験者も含まれる。

表 2.7.6.3-3　試験終了時の被験者の内訳

試験終了の理由	試験終了時の Part	TAK-662 N=18
試験完了	オンデマンド [1)]	10 (55.6)
	Part 3	4 (22.2)
有害事象による中止		0
治験薬と関連のない理由による中止		0
被験者又は法的代理人による自発的な中止	オンデマンド	1 (5.6)
	Part 1	2 (11.1) [2)]
追跡不能		0
死亡	Part 3	1 (5.6)

出典：総括報告書（5.3.5.2-1）Table 14.1.1-3
数字は例数、( ) 内は%
1)　オンデマンドは、Part 1 及び Part 2 を含め TAK-662 を投与していない期間で、かつ Part3 に組み入れられていない状態を指す。
2)　被験者番号 [redacted] 及び [redacted] は試験終了時に Part 1 に組み入れられていたが、TAK-662 投与を受けていなかった。

2.7.6.3.2.2 被験者背景

被験者の主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3-4 に示した。

組み入れられた 18 例の内訳は、男性 9 例、女性 9 例であり、年齢は 0～25.7 歳で、中央値 5.8 歳、平均 8.7 歳であった。生後 6 ヵ月未満の被験者は 2 例であった。

全例が重度先天性 PC 欠乏症と診断されており、その内訳はホモ接合体が 5 例、複合ヘテロ接合体が 9 例、不明が 4 例であった。

表 2.7.6.3-4　主な人口統計学的及び他の基準値の特性

項目	カテゴリ	Part 1 N=11	Part 2 N=3	Part 3 N=8	PK N=6	未治療 N=3	合計 N=18
性別	男性	7 (63.6)	3 (100.0)	5 (62.5)	2 (33.3)	1 (33.3)	9 (50.0)
［例数 (%)］	女性	4 (36.4)	0	3 (37.5)	4 (66.7)	2 (66.7)	9 (50.0)
年齢（歳）	平均値	10.5	9.9	4.7	8.1	9.8	8.7
	中央値	10.7	5.6	2.8	5.2	7.0	5.8
	最小値、最大値	0.0, 25.7	2.5, 21.7	0.0, 21.7	3.1, 16.1	1.0, 21.3	0.0, 25.7
遺伝子変異	ホモ接合体	3 (27.3)	0	1 (12.5)	2 (33.3)	1 (33.3)	5 (27.8)
［例数 (%)］	複合ヘテロ接合体	6 (54.5)	2 (66.7)	5 (62.5)	3 (50.0)	1 (33.3)	9 (50.0)
	不明	2 (18.2)	1 (33.3)	2 (25.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	4 (22.2)

出典：総括報告書（5.3.5.2-1）Table 14.1.1-13、Table 14.1.1-14 及び Table 14.1.1-15

2.7.6.3.2.3 有効性の評価

（1）主要評価項目

1）PF、CISN 及び／又はその他の血栓塞栓性事象に対する有効性（effective、effective with complications 又は not effective の評価の割合）（Part 1）

PF/CISN エピソードに対する TAK-662 の有効性評価結果を、ヒストリカルコントロール群の結果と併せて表 2.7.6.3-5 に示した。

Part 1 では、PF、CISN 及び／又はその他の血栓塞栓性事象は計 24 件みられ、そのうち PF/CISN エピソードは 19 件であった。この 19 件に対する TAK-662 の有効性評価は、effective が 94.7%（18/19 件）、effective with complication 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では、PF/CISN エピソード 28 件のうち 23 件で既存治療による有効性が評価されており、effective が 52.2%（12/23 件）、effective with complication が 34.8%（8/23 件）、not effective が 13.0%（3/23 件）であった。

PF/CISN エピソードに対する TAK-662 の有効性は、ヒストリカルコントロール群と比べ、統計学的に有意であった（p=0.0032）。

なお、PF/CISN の初回エピソードに対する有効性においても、TAK-662 では、effective が 90.0%（9/10 件）、effective with complication が 10.0%（1/10 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では、effective が 47.1%（8/17 件）、effective with complication が 41.2%（7/17 件）、not effective が 11.8%（2/17 件）であり、すべての PF/CISN エピソードに対する有効性評価結果と同様の傾向が認められた（p=0.0358）〔総括報告書（5.3.5.2-1）Table 14.2.1-2〕。

表 2.7.6.3-5　PF/CISN エピソードに対する主要有効性評価結果

主要有効性評価	TAK-662 N=19	ヒストリカルコントロール [1,2)] N=23	p 値 [3)]
Effective	18 (94.7)	12 (52.2)	0.0032
Effective with Complication	1 (5.3)	8 (34.8)	
Not Effective	0	3 (13.0)	

出典：総括報告書（5.3.5.2-1）Table 14.2.1-1
数字は件数、( ) 内は%
1) 皮膚病変のエピソードのうち、有効性評価が欠測していた 5 件は本解析から除外した。
2) ヒストリカルコントロール群のデータは治験実施計画書 Section 14 Table14.2.8 より抽出した。
3) p 値はウィルコクソン順位和検定を用いて算出した。

（2）副次評価項目

1）PF、CISN 及びその他の血栓塞栓性事象に対する有効性（excellent、good、fair 又は not effective の評価の割合）（Part 1）

PF/CISN 及びその他の血栓塞栓性事象に対する TAK-662 の有効性評価の結果を表 2.7.6.3-6 に示した。

Part 1 における PF/CISN エピソード 19 件に対する TAK-662 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。評価が fair であった 2 件はいずれも重度の PF/CISN エピソードであった。

Part 1 における血栓塞栓性事象 5 件（いずれも静脈血栓症）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。

PF/CISN 及び血栓塞栓性事象を合わせた評価では、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。

表 2.7.6.3-6　PF/CISN エピソード及びその他の血栓塞栓性事象に対する有効性評価結果

	PF/CISN エピソード				血栓塞栓	
	軽度	中等度	重度	合計	性事象	合計
有効性評価	N=1	N=11	N=7	N=19	N=5	N=24
Excellent	1 (5.3)	7 (36.8)	5 (26.3)	13 (68.4)	4 (80.0)	17 (70.8)
Good	0	4 (21.1)	0	4 (21.1)	1 (20.0)	5 (20.8)
Fair	0	0	2 (10.5)	2 (10.5)	0	2 (8.3)

出典：総括報告書（5.3.5.2-1）Table 14.2.1-4
数字は件数、( ) 内は%

2）PF に伴う皮膚病変の数及び大きさのベースラインからの変化率（Part 1）

PF に伴う皮膚病変の数及び大きさのベースラインからの変化について、非壊死病変と壊死病変に分けて検討した。

Part 1 では、被験者 9 例の PF/CISN エピソード 16 件に付随して、非壊死病変が 45 件みられた。また、被験者 5 例の PF/CISN エピソード 7 件に付随して、壊死病変が 15 件みられた。なお、被験者 4 例では、非壊死病変及び壊死病変の両方がみられた。

TAK-662 投与後の非壊死病変の数のベースラインからの変化率（平均値）は、Day 1、Day 4 及び Day 12 でそれぞれ-21.6%、-57.8%及び-100.0%であった〔総括報告書（5.3.5.2-1）Table 14.2.1-7〕。また、非壊死病変の大きさの変化率（平均値）は、Day 1、Day 3 及び Day 12 でそれぞれ-41.4%、-72.7%、-100.0%であった〔総括報告書（5.3.5.2-1）Table 14.2.1-11〕。非壊死病変の数及び大きさのいずれにおいても Day 12 までに有効性が認められた。

TAK-662 投与後の壊死病変の数のベースラインからの変化率（平均値）は、Day 5、Day 9、Day 12 及び Day 52 でそれぞれ-21.4%、-53.6%、-71.4%及び-100.0%であった〔総括報告書（5.3.5.2-1）Table 14.2.1-8〕。また、壊死病変の大きさのベースラインからの変化率（平均値）は、Day 1、Day 3、Day 12 及び Day 52 でそれぞれ-21.3%、-50.2%、-87.8%及び-100.0%であった〔総括報告書（5.3.5.2-1）Table 14.2.1-12〕。壊死病変の数及び大きさのいずれにおいても Day 52 までに有効性が認められた。

3）画像診断に基づく静脈血栓の評価（Part 1）

Part 1 において、静脈血栓は 2 例に 5 件みられた。

治験責任医師による評価の結果、5 件中 4 件はベースラインから Day 3 にかけて血栓の範囲の広がりはみられず、そのうち Day 5 に評価を受けた 3 件は、Day 3 と比べて血栓の範囲が同等又はそれ以下であった。一方、5 件中 1 件は、ベースラインから Day 3 にかけて血栓の範囲の広がりがみられたが、Day 3 から Day 5 にかけてほとんど変化はみられなかった〔総括報告書（5.3.5.2-1）Table 14.2.1-13〕。

独立した第三者による画像評価結果も、治験責任医師による評価結果と概ね同様であったが、治験責任医師がベースラインに比べ Day 3 において血栓の範囲が広かったと評価した 1 件については、ベースラインからの変化なしと判断された〔総括報告書（5.3.5.2-1）Section 16.2.12〕。

4）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）

D-dimer 値正常化までの期間は、PF/CISN エピソードの診断日から最初に D-dimer の正常値が記録された日までの日数とした。

Part 1 において、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た。残り 8 件は正常化に至らず、このうち 6 件は治療期間を通じて異常値のままであり、1 件は治療開始時に異常値でその後は欠測、別の 1 件は D-dimer 値がすべて欠測であった。D-dimer 値正常化までの平均期間は、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〔総括報告書（5.3.5.2-1）Table 14.2.1-25〕。

なお、静脈血栓症エピソード発現時の D-dimer 値は 5 件中 4 件で治療期間を通じて異常値のままであり、D-dimer 値正常化までの期間が算出できなかった。正常化に至った 1 件では、エピソード発現時の D-dimer 値が正常、Day 3 が異常であり、Day 14 に正常化に至った〔総括報告書（5.3.5.2-1）Table 16.2.6-6〕。

5）D-dimer 値正常化までの投与回数の中央値、投与量の平均値及び中央値、抗凝固療法確立までの投与量の平均値及び中央値、並びにエピソードあたりの投与量（Part 1）

D-dimer 値正常化までの TAK-662 の投与回数の中央値は、重度、中等度及び軽度の PF/CISN エピソードでそれぞれ 7.0 回、25.0 回及び 12.0 回であった〔総括報告書（5.3.5.2-1）Table 14.2.1-25〕。

D-dimer 値正常化までの TAK-662 の投与量の平均値は、重度、中等度及び軽度の PF/CISN エピソードでそれぞれ 237.8 IU/kg/day、231.7 IU/kg/day 及び 107.0 IU/kg/day であった〔総括報告書（5.3.5.2-1）Table 14.2.1-25〕。

PF/CISN エピソード発現から抗凝固療法確立までの期間は 0～13 日間であり、その間の TAK-662 の投与回数は 2～27 回であった。抗凝固療法確立までの TAK-662 の投与量の平均値は、重度、中等度及び軽度の PF/CISN エピソードでそれぞれ 177.9 IU/kg/day、152.6 IU/kg/day 及び 89.6 IU/kg/day であった〔総括報告書（5.3.5.2-1）Table 14.2.1-25〕。

PF/CISN エピソードあたりの TAK-662 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、中央値がそれぞれ 117.9 IU/kg/day、126.1 IU/kg/day 及び 98.1 IU/kg/day であった〔総括報告書（5.3.5.2-1）Table 14.2.1-25〕。

静脈血栓症エピソード発現から抗凝固療法確立までの TAK-662 の投与量は、平均値が 132.4 IU/kg/day、中央値が 124.3 IU/kg/day であった〔総括報告書（5.3.5.2-1）Table 14.2.1-27〕。

6）各被験者で PC 活性のピーク値が 65%～300%となった投与の割合、及び PC 活性のトラフ値が 25%以上となった投与の割合（Part 1 及び 2）

Part 1 では、すべての被験者で TAK-662 投与開始前（ベースライン）の PC 活性が 25%未満であったが、TAK-662 投与開始後の PC 活性のトラフ値は、77%（195/255 件）の投与で 66%以上 300%以下となり、約 4%（10/255 件）の投与で 300%超となった。TAK-662 投与後の PC 活性のピーク値は、89%（244/273 件）の投与で 66%以上 300%以下となり、9%（24/273 件）の投与で 300%超となった〔総括報告書（5.3.5.2-1）Table 14.2.1-15〕。

Part 2 では、すべての被験者で TAK-662 投与開始前（ベースライン）の PC 活性が 25%未満であったが、TAK-662 投与開始後の PC 活性のトラフ値は、75%（27/36 件）の投与で 66%以上 300%以下となり、25%（9/36 件）の投与で 25%以上 65%以下となった。トラフ値が 300%超となった事例は認められなかった。TAK-662 投与後の PC 活性のピーク値は、41 件すべての投与で 66%以上 300%以下であった〔総括報告書（5.3.5.2-1）Table 14.2.2-2〕。

7）TAK-662 の短期補充下で PF 又は血栓塞栓性事象の発現を認めなかった手術及びその他治療の割合（Part 2）

Part 2 では、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た。このうち 2 例は周術期の短期補充も行った。計 7 回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はみられなかった〔総括報告書（5.3.5.2-1）Table 14.2.2-5〕。

8）TAK-662 の長期補充時に発現した PF 及び／又は血栓症エピソードの件数（Part 3）

Part 3 では、組み入れられた 8 例中 4 例が TAK-662 による長期補充及びオンデマンド投与を受けた。この 4 例の延べ 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、660 日間のオンデマンド療法中に PF/CISN エピソードが 13 件みられた。

9）長期的な障害がみられた被験者の割合（Part 1～3）

評価された 18 例のうち、13 例（72%）にベースライン及び試験終了時の両時点で視覚異常が認められた。また、11 例（61%）にベースラインで神経学的異常が認められ、このうち 10 例（56%）は試験終了時にも神経学的異常が認められた。2 例（11%）ではベースライン及び試験終了時に切断による体部位の欠失が認められた〔総括報告書（5.3.5.2-1）Table 14.2.5-1〕。

視覚異常と切断については、TAK-662 の投与前後で大きな変化はみられなかったが、神経学的異常については、1 例がベースラインから試験終了時にかけて異常から正常に転じた。

2.7.6.3.2.4 薬物動態の評価

1）無症状の被験者における PC の PK パラメータ

無症状の先天性 PC 欠乏症患者 6 例に TAK-662 80 IU/kg を約 15 分かけて単回静脈内点滴投与したときの PK パラメータの要約統計量を表 2.7.6.3-7 に示した。

全体では、$AUC_{0\text{-}48}$ の中央値は 1513 IU·h/dL、$AUC_{0\text{-}\infty}$ の中央値は 1543 IU·h/dL であった。C_{max} は 103～128 IU/dL であり、MRT の中央値は 14.20 時間であった。

1[redacted]歳及び1[redacted]歳の被験者2例の$t_{1/2}$はそれぞれ14.1時間及び15.1時間であった。3～6歳の被験者4例の$t_{1/2}$は7.8～12.4時間であった〔総括報告書（5.3.5.2-1）Table 14.2.4-1〕。

表 2.7.6.3-7　無症状の被験者におけるPKパラメータの要約統計量

	$AUC_{(0-48)}$ (IU*h/dL)	$AUC_{(0-\infty)}$ (IU*h/dL)	C_{max} (IU/dL)	IR (IU/dL:IU/kg)	$t_{1/2}$ (h)	CL (dL/kg/h)	MRT (h)	V_{ss} (dL/kg)
Mean	1544	1635	117	1.5	11.6	0.049	14.20	0.69
Q1	1416	1505	113	1.4	8.7	0.043	11.27	0.58
Median	1513	1543	118	1.5	12.1	0.052	14.24	0.73
Q3	1726	1879	123	1.5	14.1	0.053	17.12	0.76
Min	1363	1447	103	1.3	7.8	0.042	11.00	0.57
Max	1734	1896	128	1.6	15.1	0.054	17.30	0.76

出典：総括報告書（5.3.5.2-1）Table 14.2.4-2
Min：最小値、Max：最大値、Q1：1st quartile (or 25th centile)、Q3：3rd quartile (or 75th centile)

2.7.6.3.2.5 安全性の評価

（1）治験薬の曝露状況

Part 1では、11例24件のPF/CISN又は血栓塞栓性事象のエピソードに対してTAK-662が投与された。TAK-662の平均総曝露量（最小値、最大値）は67737.57（10580.00, 320790.00）IUであり、体重あたりでは2054.93（330.00, 9109.00）IU/kgであった。また、エピソード1件あたりの平均投与量（最小値、最大値）は670.85（104.00, 3189.00）mL、平均投与回数（最小値、最大値）は38.65（5.00, 126.00）回、平均曝露日数（最小値、最大値）は16.87（2.00, 59.00）日であった。

Part 2では、3例7件の周術期又は抗凝固療法開始時の短期予防としてTAK-662が投与された。TAK-662の平均総曝露量（最小値、最大値）は18771.6（6328.0, 41600.0）IUであり、体重あたりでは976.6（547.0, 1901.0）IU/kgであった。また、短期予防1件あたりの平均投与回数（最小値、最大値）は15.4（9.0, 31.0）回、平均曝露日数（最小値、最大値）は7.6（4.0, 15.0）日であった。

Part 3では、8例に長期補充としてTAK-662が投与された。投与は治験実施医療機関又は在宅で実施された。治験実施医療機関での平均総曝露量（最小値、最大値）は17870.3（2242.0, 55388.0）IUであった。また、治験実施医療機関及び在宅での投与でそれぞれ平均投与量（最小値、最大値）は182.9（22.0, 583.0）mL及び2648.1（903.0, 4226.0）mL、平均投与回数（最小値、最大値）は14（3, 57）回及び202（39, 334）回、平均曝露日数（最小値、最大値）は14.1（3.0, 57.0）日及び192.6（39.0, 334.0）日であった。

（2）有害事象

1）有害事象の概要

試験期間中に、15例に348件の有害事象がみられた。

非重篤な有害事象は15例（100%）に313件みられ、その程度は、軽度が15例226件、中等度が11例66件、高度が6例21件であった。

重篤な有害事象は9例（60.0%）に35件みられ、その程度は、軽度が3例6件、中等度が6例18件、高度が6例11件であった。

すべての有害事象で治験薬との因果関係が否定され、試験中止に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象はみられなかった。

死亡は Part 3 において 1 例みられた。死因は呼吸窮迫による呼吸停止であり、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

2）有害事象

試験期間中に 20%以上の被験者でみられた有害事象（PT）を表 2.7.6.3-8 に示した。

表 2.7.6.3-8　試験期間中に発現した有害事象（発現頻度 20%以上）

SOC PT	TAK-662 N=15
血液およびリンパ系障害	
貧血	5 (33.3)
リンパ節症	3 (20.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	
プロテイン C 欠乏	7 (46.7)
胃腸障害	
下痢	4 (26.7)
嘔吐	4 (26.7)
全身障害および投与局所様態	
カテーテル留置部位関連反応	3 (20.0)
発熱	6 (40.0)
感染症および寄生虫症	
感染	4 (26.7)
中耳炎	3 (20.0)
上気道感染	6 (40.0)
傷害、中毒および処置合併症	
節足動物咬傷	3 (20.0)
挫傷	5 (33.3)
筋骨格系および結合組織障害	
四肢痛	3 (20.0)
四肢痛	5 (33.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
咳嗽	4 (26.7)
鼻閉	5 (33.3)
鼻漏	5 (33.3)
皮膚および皮下組織障害	
紅斑	5 (33.3)

出典：総括報告書（5.3.5.2-1）Table 14.3.5-8
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA ver.8.0

3）治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験薬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。

4）死亡

Part 3 期間中に、被験者番号 [redacted] が呼吸窮迫による呼吸停止で死亡した。

当該被験者は、組入れ時の月齢が [redacted] ヵ月の男児であり、重度の先天性 PC 欠乏症の他、既往歴として出生時の網膜虚血、両側性の腎血栓症に続発する末期の腎疾患、後頭葉の血腫を有していた。被験者は 2003 年 9 月 10 日に本試験の Part 3 に登録された。

2004 年 6 月 24 日、被験者は呼吸困難と咳のため入院した。入院した日の午後、呼吸困難に対する処置としてラセミ体エピネフリンが投与されたが、呼吸状態はほとんど改善しなかった。その後、著しい呼吸困難に陥り、喘ぎ声を伴う呻き声を呈したため、ER で挿管され、PICU に移送された。また、ラニチジン、エノキサパリン、アミカシン、バンコマイシン及び PC 濃縮製剤が投与された。PICU 到着後、広範囲の複雑な徐脈が発生し、間もなく心停止に至った。心肺蘇生を行い、エピネフリン、カルシウム、炭酸水素ナトリウム、胸骨圧迫の処置を行ったところ、自然循環が回復した。心エコー図では、心機能が低下したびまん性拡張型心筋症が認められた。また、アシドーシスに加えて高カリウム血症も認められ、これが心停止の原因となった可能性が考えられた。2004 年 6 月 25 日午前 7 時 50 分までに被験者の呼吸器系は安定していた。血圧維持のためにドーパミンが投与され、末梢血流が改善されたため、ミルリノンが投与された。また、鎮静と鎮痛のため、フェンタニルとロラゼパムが投与された。2004 年 6 月 25 日の夜、高血圧になり、ニプリドが投与された。2004 年 6 月 26 日午後、エナラプリルの投与を開始したが、その約 30 分後に血圧が 60/30 まで低下し、その後、体温と血圧が不安定になって高血圧と低血圧を交互に繰り返すようになった。ドーパミン投与を再開すると血行動態は改善したが、鎮静・鎮痛薬を中止したにもかかわらず、自発運動がみられなかった。ヘモグロビンが低下したため、頭蓋内出血を評価するために頭部超音波検査が指示された。被験者の動きはなく、以前は活発に反応していた瞳孔は 4 mm で固定されていた。頭部 CT スキャンでは、脳浮腫が認められたが、出血はみられなかった。

2004 年 6 月 27 日午前 3 時、被験者が脳死状態にあるかどうかを確認するための神経学的評価が行われた。さらに、2004 年 6 月 27 日午後、脳流動検査が行われ、その結果は脳死と一致していた。被験者は同 13 時 20 分に死亡を宣告された。当該事象は、治験責任医師により治験薬と関連なしと判定された。

5）重篤な有害事象

重篤な有害事象を症例別に表 2.7.6.3-9 に示した。

試験期間中、重篤な有害事象は 9 例に 35 件みられ、その内訳は、Part 1 で 7 件、Part 2 で 0 件、Part 3 で 17 件、オンデマンド療法中が 11 件であった[1]。

治験薬と関連ありと判定された重篤な有害事象はなかった。

重篤な有害事象がみられた各被験者の経過については総括報告書（5.3.5.2-1）Section 12.3.2.1 及び 12.3.2.2 に示した。

[1] 400101試験の症例一覧表（Table 16.2.7-1）で[redacted]の発熱2件はPart 1の有害事象とされているが、解析（Table 14.3.4-4）上はオンデマンド期間（Part 1及びPart 2を含めTAK-662を投与していない期間で、かつPart3に組み入れられていない状態）の有害事象として集計されている。また、症例一覧表でPart 2の有害事象とされている[redacted]の食欲不振1件が解析（Table 14.3.3-4）上はPart 3の有害事象として集計されている他、[redacted]のプロテインC欠乏、[redacted]の発熱・プロテインC欠乏の計3件が解析（Table 14.3.4-4）上はオンデマンド期間の有害事象として集計されている。そのため、当該記述と表2.7.6.3-9は必ずしも整合していない。

表 2.7.6.3-9　重篤な有害事象の一覧

被験者番号	有害事象（PT）	試験 Part	発現日	消失日	持続期間（日）	程度	転帰	治験薬との因果関係
[redacted]	出血	1	2003/10/08	2003/12/12	55	中等度	回復	関連なし
	プロテイン C 欠乏	2	2004/01/17	2004/01/22	5	高度	回復したが後遺症あり	関連なし
	プロテイン C 欠乏	-	2004/07/15	2004/07/19	4	中等度	回復したが後遺症あり	関連なし
	プロテイン C 欠乏	1	2004/08/09	2004/08/12	3	中等度	回復したが後遺症あり	関連なし
	プロテイン C 欠乏	1	2004/09/13	2004/09/16	3	中等度	回復したが後遺症あり	関連なし
[redacted]	感染	3	2004/01/29	2004/01/31	2	中等度	回復	関連なし
	発熱	2	2004/04/28	2004/05/06	8	中等度	回復	関連なし
	プロテイン C 欠乏	2	2004/05/31	2004/06/04	4	高度	回復	関連なし
	発熱	1	2004/06/19	2004/06/23	4	軽度	回復	関連なし
	発熱	1	2004/07/03	2004/07/06	3	中等度	回復	関連なし
[redacted]	皮膚壊死	-	2004/02/29	2004/04/22	53	中等度	回復	関連なし
[redacted]	嘔吐	3	2003/11/19	2003/11/21	2	中等度	回復	関連なし
	感染	3	2004/02/01	2004/02/04	3	軽度	回復	関連なし
	脱水	3	2004/02/13	2004/02/17	4	高度	回復	関連なし
	脱水	3	2004/03/02	2004/03/04	2	軽度	回復	関連なし
	迷走神経刺激装置埋込み	3	2004/03/10	2004/03/14	4	中等度	回復	関連なし
	食欲不振	2	2004/03/14	2004/04/04	21	中等度	回復	関連なし
	脱水	3	2004/04/25	2004/04/27	2	軽度	回復	関連なし
	血液培養陽性	3	2004/08/30	2004/09/10	11	中等度	回復	関連なし
	食欲不振	-	2004/09/23	2004/10/03	10	高度	回復したが後遺症あり	関連なし
	複雑部分発作	-	2004/10/08	2004/10/08	0	中等度	回復	関連なし
	硬膜下血腫	-	2004/10/13	2004/11/08	26	中等度	回復	関連なし
	易刺激性	3	2004/12/15	2004/12/16	1	軽度	回復	関連なし
	菌血症	3	2005/01/06	2005/01/11	5	中等度	回復	関連なし
[redacted]	発熱	1	2004/01/16	2004/01/28	12	中等度	回復	関連なし
[redacted]	プロテイン C 欠乏	1	2004/01/13	2004/01/20	7	中等度	回復	関連なし
	プロテイン C 欠乏	1	2004/03/20	2004/03/30	10	軽度	回復	関連なし
	プロテイン C 欠乏	1	2004/07/11	2004/07/23	12	中等度	回復	関連なし
[redacted]	感染	3	2004/01/30	2004/02/02	3	高度	回復	関連なし
	呼吸停止	3	2004/03/17	2004/03/29	12	高度	回復	関連なし
	水分過負荷	3	2004/06/16	2004/06/21	5	高度	回復	関連なし
	呼吸窮迫	3	2004/06/24	2004/06/27	3	高度	死亡	関連なし
[redacted]	痙攣	3	2004/04/12	2004/04/13	1	高度	回復	関連なし
	ヘモフィルス感染	3	2004/10/18	2004/10/29	11	高度	回復	関連なし
[redacted]	プロテイン C 欠乏	-	2004/07/14	2004/07/26	12	高度	回復	関連なし

出典：総括報告書（5.3.5.2-1）Table 16.2.7-1
MedDRA/J ver.8.0

6）その他の重要な有害事象

試験期間中に、治験薬の投与中止又は中断に至った有害事象や、上記の重篤な有害事象以外に、重要な追加治療を要した有害事象はみられなかった。

（3）臨床検査値

治験薬投与に関連した臨床的に問題となる臨床検査値異常はみられなかった。また、異常変動の多くは同時期に発現した TEAE（上気道感染に伴う白血球数増加等）又は慢性疾患の合併症（貧血等）に伴う変動と考えられた。

（4）抗 PC 抗体の産生

抗 PC 抗体を発現した被験者はみられなかった。

（5）ウイルス感染

PVB19 について、ベースライン時に陰性であった被験者 1 例（被験者番号 [redacted]）がその後のすべての評価時点で陽性に転じた。ただし、治験薬投与開始 6 ヵ月後に実施した PVB19 の PCR 検査結果は陰性であり、当該被験者において活動性 PVB19 感染に伴う臨床症状はみられなかったことから、治験担当医師は当該事象を有害事象として報告しなかった。

他のウイルス（HIV-1/-2、HAV、HBV 及び HCV）については、陽性に転じた被験者はみられなかった。

（6）血栓症の指標

試験期間中、血栓傾向の様々な指標（アンチトロンビン III、プロテイン S、ループスアンチコアグラント等）を測定した。

アンチトロンビン III の異常は 2 例にみられ、うち 1 例（被験者番号 [redacted]）は臨床的に問題あり、他の 1 例（被験者番号 [redacted]）は異常だが臨床的に問題なしと判定された。プロテイン S の異常は 2 例にみられ、うち 1 例（被験者番号 [redacted]）は臨床的に問題あり、他の 1 例（被験者番号 [redacted]）は異常だが臨床的に問題なしと判定された。また、ループスアンチコアグラントについては臨床的に問題となる異常が 1 例(被験者番号 [redacted])でみられた。

なお、被験者番号 [redacted] は治験薬投与を受けていなかったため、治験薬投与を受けた被験者でみられた臨床的に問題となる異常は、ループスアンチコアグラントの異常のみであった。

（7）診察所見及びバイタルサイン

診察所見及びバイタルサインについて、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

2.7.6.3.3 結論

本試験結果により、重度の先天性 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よる急性血栓エピソードに対する TAK-662 の有効性及び安全性が示された。また、TAK-662 は短期及び長期補充として有用であることが示唆された。

2.7.6.4 海外後ろ向き研究（400501 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-2（参考）

2.7.6.4.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.4-1 に示した。なお、本試験は緊急使用 IND 下のデータを後ろ向きに収集したものであり、治験のために TAK-662 を提供したわけではないため、使用した製剤は「PC 濃縮製剤」と表記した。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の表題	A Retrospective Study To Capture Dosing And Treatment Outcome Data In Subjects With Severe Congenital Protein C Deficiency Who Were Treated With Protein C Concentrate Under An Emergency Use IND
治験の目的	緊急使用 IND 下で PC 濃縮製剤を投与された先天性 PC 欠乏症患者における投与量、治療成績及び有害事象の後ろ向きデータの収集
治験の種類	NA
治験のデザイン	後ろ向き研究。 緊急使用 IND 下で PC 濃縮製剤を投与された先天性 PC 欠乏症患者について、同意取得後、診療記録に基づき以下のデータを収集した。 1. 投与情報 2. 適応症（PF、CISN 又は血栓塞栓性事象の急性エピソードに対する治療又は予防投与） 3. PC 活性のピーク値（投与 30 分後）、遅延ピーク値（投与 3.5 時間以内）及びトラフ値（投与直前） 4. 急性エピソード治療中の D-dimer 値 5. 壊死及び非壊死皮膚病変の治癒までの期間 6. 画像情報に基づく血栓消失までの期間 7. 抗凝固薬の併用情報 8. 緊急使用 IND 下での治療期間 9. 治療の転帰 10. PC 濃縮製剤投与と関連があると考えられる有害事象 11. 人口統計学的特性
対象	1. 選択基準 以下の条件のすべてを満たす者を対象とした。 (1)　緊急使用 IND 下で PC 濃縮製剤の投与を受けた者 (2)　重度先天性 PC 欠乏症と診断された者 (3)　被験者本人又は法定代理人が署名した同意書を提供した者 2. 除外基準 NA
計画被験者数	約 25 例
投与方法・投与量及び投与期間	以下の 3 つの治療を治験担当医師の判断及び各国の標準治療に基づき実施した。 - 急性血栓症エピソードに対する治療 - 短期補充（3 ヵ月以下） - 長期補充（3 ヵ月超）

項　　目	内　　容
評価項目及びその評価基準	1. 投与情報： 緊急使用 IND 下での投与量・単位、投与頻度、投与開始日／終了日を収集した。診療記録から投与量変更日を特定できない場合は、その期間での投与量の範囲（最小値、最大値）を収集した。急性エピソードに対する投与の場合は、可能な限り、詳細情報を収集した。 2. 急性エピソードに対する投与期間、又は予防投与期間： 投与期間中に急性エピソードが発現した場合は、その発現日／消失日を収集した。投与期間のうち、急性エピソードを伴わない期間を予防投与期間とみなした。 3. PC 活性のピーク値及びトラフ値： 投与期間中及び投与開始直前の PC 活性データを収集した。可能な場合は、検体採取前の最終投与時の PC 活性値、時間、投与量、体重も収集した。治療コースの初回投与（又は最終投与 72 時間後以降）の PC 活性値が得られた場合、この値を示した。 4. 急性エピソード治療中の D-dimer 値： 急性エピソード治療期間（±2 日間）中に得られた D-dimer 値を全て収集した。 5. 壊死及び非壊死皮膚病変の治癒までの期間： 診療記録に詳細が記載されていた場合は、PF 又は CISN を含む急性エピソードごとに、治療開始時の皮膚病変の種類（壊死、非壊死又は両方）を収集した。治療開始から治癒までの期間を収集した。診療記録に治癒に関する情報が記載されていた場合は、以下の基準を用いた。 ・非壊死病変の治癒：皮膚病変が完全に消失している ・壊死病変の治癒：病変箇所が正常な肉芽組織に完全に覆われている、又は病変箇所への肉芽組織の移植が成功している なお、詳細が不明な場合は、主治医又は治験責任医師の説明に基づき治癒を判断した。 6. 血栓消失までの期間： 血栓を伴う急性エピソードの場合、治療開始から 7 日間以内の画像及び治療期間中のすべての報告を確認し、関連所見（放射線科医の印象を含む）を CRF に転記した。可能な場合は被験者番号のみが特定できる状態の画像の写しを収集し、血栓消失までの期間の特定に用いた。 7. 抗凝固薬の併用情報： 投与期間中に併用された抗凝固薬、抗血小板薬及び血栓溶解薬の薬剤名及び開始日／終了日を収集した（静脈内留置ルート維持のためのヘパリンの使用、血栓溶解薬の局所使用は除く）。 8. 緊急使用 IND 下での投与期間： 投与情報として収集した投与日及び治験実施者の規制記録に基づき、緊急使用 IND 下での投与期間を特定した。 9. 治療の転帰： 治験責任医師による緊急使用 IND 下での治療の転帰を以下のカテゴリーに従って収集した。 ・予防投与の転帰： 予防投与期間中、患者が PF、CISN 又は血栓塞栓性事象の急性エピソードを発現したか。その場合、急性エピソード発現前の治療内容（投与量、投与頻度及び PC 活性値）は適切であったか。 ・急性エピソード治療の転帰： 急性エピソードごとに以下のデータを収集した。 ・エピソードの種類（PF、CISN 又は血栓塞栓性事象） ・治療は有効であったか（皮膚病変が安定及び退縮／血栓の症状が安定している場合）、又は有効ではなかったか（その他すべての場合） ・エピソードの消失後、患者は抗凝固療法に問題なく移行できたか。そうでなかった場合はその詳細。 10. PC 濃縮製剤投与と関連する有害事象： 因果関係が、「関連あるかもしれない」及び「おそらく関連あり」の有害事象を収集した。
解析方法	設定なし
施設数	米国の 10 施設
試験期間	2005 年 6 月～2005 年 12 月（データ収集期間）

2.7.6.4.2 試験成績

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳

緊急使用 IND 下で投与を受けた患者は 14 例であり、このうち 11 例が本試験に参加した。本試験に参加しなかった 3 例の不参加の理由は、治験責任医師の死亡又は治験責任医師の本試験への参加拒否であった。

2.7.6.4.2.2 被験者背景

11 例の内訳は、男性 6 例、女性 5 例であり、年齢は 2.1～23.8 歳であった〔総括報告書（5.3.5.2-2）Table 16.2.4-1〕。

2.7.6.4.2.3 有効性の評価

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。

28 件中 1 件を除き、治療の転帰は有効と判断された。

2.7.6.4.2.4 安全性の評価

（1）PC 濃縮製剤の曝露状況

緊急使用 IND 下での PC 濃縮製剤の投与期間は 21～2134 日間であった〔総括報告書（5.3.5.2-2）Table 16.2.4-2〕。

PC 濃縮製剤の投与量は、1 投与あたり 75～4040 IU（19.5～291.7 IU/kg）であった。また、急性エピソードに対する治療では 1 投与あたり 75～4040 IU（28.85～186.77 IU/kg）、予防投与では 1 投与あたり 112～4040 IU（19.46～291.67 IU/kg）であった〔総括報告書（5.3.5.2-2）Table 16.2.5〕。

（2）有害事象

PC 濃縮製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。

一部の被験者は高用量の PC 濃縮製剤を投与されたが、安全性上の問題はなく、毒性もみられなかった。

2.7.6.4.3 結論

PF、CISN 又はその他の血栓塞栓性事象による急性エピソード発現時に PC 濃縮製剤を投与したときのデータを後ろ向きに収集した結果、PC 濃縮製剤は急性エピソードに対し有効であり、忍容性は良好であった。すべての有害事象は、PC 濃縮製剤との因果関係が否定され、新たな安全性上の懸念はみられなかった。また、本試験の結果は PC 濃縮製剤が短期及び長期のいずれにおいても予防投与として有用であることを支持するものであった。

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

：添付資料番号 5.3.5.3-1（参考）

2.7.6.5.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5-1 に示した。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の表題	Retrospective Data Collection on the Use of Protein C Concentrate for Treatment of Protein C Deficiency: Clinical Studies IMAG-039 and IMAG-041 and Compassionate Use
治験の目的	PF/CISN を伴う又は伴わない PC 欠乏症患者における TAK-662 の有効性及び安全性の評価
治験の種類	NA
治験のデザイン	多施設共同、後ろ向き研究。 本試験では、IMAG-039 試験、IMAG-041 試験及びコンパッショネートユース下で TAK-662 を投与された先天性及び後天性 PC 欠乏症患者 79 例（IMAG-039 試験 34 例、IMAG-041 試験 4 例及びコンパッショネートユース 41 例）を対象に、有効性及び安全性データを後ろ向きに収集した。 IMAG-039 試験及び IMAG-041 試験の試験デザインの概要を以下に示す。 · IMAG-039 試験 IMAG-039 試験は、PF/CISN を伴う又は伴わない重度先天性 PC 欠乏症の治療における TAK-662 の有効性及び安全性を検討した非盲検単群試験であった。当該試験では、まずテスト投与として TAK-662 10 IU/kg を投与し、アレルギー反応等の有害事象がみられなかった場合は、初回臨床用量として 40 IU/kg を投与した。初回臨床用量の投与前、並びに投与 0.25、0.5、1、4、8 及び 12 時間後に採血を行い、得られた PK データから血漿中 PC 濃度が 0.8 IU/mL 超（健康成人の PC 濃度の 80%）となる用量を決定して、その用量を、皮膚病変が消失し、抗凝固療法を安全に開始できるようになるまで投与した。 · IMAG-041 試験 IMAG-041 試験は、経口抗凝固療法の初期に CISN がみられた先天性又は後天性 PC 欠乏症の治療における TAK-662 の有効性及び安全性を検討した非盲検単群試験であった。当該試験は、IMAG-039 試験と同様の試験デザインで実施された。 本試験における後ろ向きのデータ収集は、IMAG-039 試験の試験デザインを基に実施した。血栓症の急性期治療、短期及び長期補充における転帰は、担当医により評価された。有効性は、PC 活性の正常化、閉塞性血栓の消失、及び皮膚病変の縮小に基づき評価した。安全性は、有害事象、ウイルスマーカー、抗 PC 抗体及び抗マウス IgG 抗体に基づき評価した。 なお、後ろ向きデータ収集に GCP は適用されない。IMAG-039 試験及び IMAG-041 試験では、可能な限り GCP が適用された。しかし、TAK-662 の投与は患者の救済目的とみなされたことから、適用される規制が各国で異なり、多くの場合コンパッショネートユース下で実施された。そのため、TAK-662 の投与は、必ずしも GCP に準拠して行われていない。

項　　目	内　　容
対象	1. 選択基準 1989 年 10 月 14 日から 1999 年 7 月 14 日までの期間に、IMAG-039 試験、IMAG-041 試験又はコンパッショネートユース下で TAK-662 の投与を受けた者を後ろ向きデータ収集の対象とした。 なお、IMAG-039 試験、IMAG-041 試験又はコンパッショネートユースにおける選択基準はそれぞれ以下のとおりであった。 IMAG-039 試験 以下の条件のすべてを満たす者を対象とした。 (1)　動脈及び／又は静脈血栓症を有する者 (2)　ホモ又は複合ヘテロ接合体の PC 欠乏症と診断された者 (3)　PF を伴う又は伴わない者 (4)　年齢及び性別は問わない (5)　同意書を提供できる者 IMAG-041 試験 以下の条件のすべてを満たす者を対象とした。 (1)　経口抗凝固療法の初期に皮膚壊死が認められた者 (2)　先天性又は後天性 PC 欠乏症である者 (3)　年齢及び性別は問わない (4)　同意書を提供できる者 コンパッショネートユース PC 欠乏症が疑われる者を対象とした。 2. 除外基準 後ろ向きデータ収集において、除外基準は規定しなかった。 なお、IMAG-039 試験、IMAG-041 試験又はコンパッショネートユースにおける除外基準はそれぞれ以下のとおりであった。 IMAG-039 試験／IMAG-041 試験 同意書を提供できない者は対象から除外した。 コンパッショネートユース NA
計画被験者数	後ろ向きデータを収集する被験者数として 79 例
投与方法・ 投与量及び 投与期間	被験者は、1989 年 10 月 14 日から 1999 年 7 月 14 日までの期間に、IMAG-039 試験、IMAG-041 試験又はコンパッショネートユース下で TAK-662 の投与を受けていた。 IMAG-039 試験及び IMAG-041 試験での用法・用量はそれぞれ以下のとおりであった。 IMAG-039 試験／IMAG-041 試験 すべての被験者に対し、テスト投与として TAK-662 10 IU/kg を 20 分かけて静脈内投与し、アレルギー反応等の有害事象がみられなかった場合は、初回臨床用量として 40 IU/kg を 15～20 分かけて静脈内投与した。 その後は、被験者ごとに以下の用法・用量で投与が行われた。 · 血栓症の急性期治療では、各被験者の PK データに基づき、1 日 1 又は 2 回の投与頻度で血漿中 PC 濃度が 0.8 IU/mL 超（健康成人の PC 濃度の 80%）となる用量を投与した。 · 周術期の短期補充では、手術の 24 時間前に TAK-662 40 IU/kg を 15～20 分かけて投与した。投与 6 時間後の PC 濃度が 90%以下であった場合は、6 時間間隔での追加の投与を可とした（用量は段階的に 50%まで増量可）。手術後は、3 日間又は抗凝固療法が開始されるまで 12 時間ごとに PC 濃度を測定し、PC 濃度が 90%超となるよう、適宜 TAK-662 40 IU/kg（段階的に 50%まで増量可）を投与した。 · 長期補充では、治験責任医師が決めた投与レジメンに基づき、TAK-662 を投与した。 なお、コンパッショネートユース下の 3 例では、初回投与は静脈内投与であったものの、その後は治験責任医師の判断で皮下投与に変更された。 また、TAK-662 は 1989 年からが製造され（製法 I 製剤）、1992 年に製造プロセスの変更（ウイルス不活化工程の追加、クロマトグラフィによる精製工程の変更）が行われた（製法 II 製剤）。製法 II 製剤の初回ロットは 1994 年から使用された。

項　　目	内　　容
評価項目及び その評価基準	後ろ向きデータ収集結果に基づき、以下を評価した。 · 有効性 急性期治療における有効性は、閉塞性血栓の消失、及び皮膚病変の縮小に基づき評価した。短期及び長期補充における有効性は、投与期間中の血栓塞栓性事象及び皮膚病変の予防に基づき評価した。 · PK コンパートメント解析における一相性又は二相性の回帰モデルあてはめには、臨床用量の初回投与後 4 時点以上の PK データが必要であったことから、4 時点以上の PK データが得られた 7 例において PK を評価した。 · 安全性 有害事象、ウイルスマーカー（HBsAg、anti-HCV 及び anti-HIV）、抗 PC 抗体及び抗マウス IgG 抗体の有無に基づき、安全性を評価した。
解析方法	· 有効性 比較統計解析を実施せず、全データを要約統計量で評価した。 · PK コンパートメント法とノンコンパートメント法の両方で評価した。コンパートメント法では、2 区間に分割したセグメント化回帰モデルを用い、血中からの減衰が二相性か一相性かを評価した。AUC 計算に用いたノンコンパートメント法によって CL、MRT、V_{SS} を算出した。ノンコンパートメント法における半減期の算出はモーメント法に基づいた。 · 安全性 比較統計解析を実施せず、全データを要約統計量で評価した。
施設数	フランス、カナダ、ドイツ、ハンガリー、イタリア、スペイン、スイス、トルコ、英国及び米国の 57 施設
試験期間	1989 年 10 月～1999 年 7 月（最初の被験者の初回投与～最後の被験者の最終投与）

2.7.6.5.2 試験成績

2.7.6.5.2.1 被験者の内訳

本試験では 79 例を後ろ向きに評価した。内訳は、41 例（52%）はコンパッショネートユース下で、34 例（43%）は IMAG-039 試験で、4 例（5%）は IMAG-041 試験で TAK-662 投与を受けた被験者であった。

データを収集した際、6 例（コンパッショネートユース下の 4 例及び IMAG-039 試験の 2 例）は長期にわたる治療及びデータモニタリングのため、TAK-662 投与前に取得した同意書が確認できなかった。また、コンパッショネートユース下の別の 2 例（英国及びカナダの各 1 例）は同意書が作成されていなかった（英国及びカナダのコンパッショネートユースは GCP 適用外であるが、通常、医師は同意書を要求する。この 2 例では投与前に同意書を取得していなかったものの、TAK-662 投与が患者にとって最善の選択であった）。

すべての被験者は、PC 欠乏症の診断結果に基づき、データセット I〔重度先天性 PC 欠乏症（ホモ又は複合ヘテロ接合体）〕及びデータセット II（後天性、ヘテロ接合体、又はその他／不明の PC 欠乏症）のいずれかに分類された。データセット I には 22 例、データセット II には 57 例が含まれた。

2.7.6.5.2.1 被験者背景

（1）データセット I

重度先天性 PC 欠乏症の被験者は、男性 11 例（50%）、女性 11 例（50%）、診断時の年齢は生後 1 ヵ月未満が 14 例（64%）、1 歳超が 8 例（36%）、PC 欠乏症の診断はホモ接合体が 18 例（82%）、複合ヘテロ接合体が 4 例（18%）であった。

（2）データセットII

後天性、単純ヘテロ接合体、又はその他／不明のPC欠乏症の被験者は、男性31例（54%）、女性26例（46%）、診断時の年齢は0～10歳が41例（72%）、11～20歳が5例（9%）、21歳以上が11例（19%）、PC欠乏症の診断はヘテロ接合体が15例（26%）、後天性が12例（21%）、その他が16例（28%）、不明が14例（25%）であった。

2.7.6.5.2.2 有効性の評価

（1）データセットI

重度先天性PC欠乏症の22例中17例が急性血栓症エピソードの治療のためにTAK-662を投与され、さらに6例が短期補充、9例が長期補充としてTAK-662を投与された。22例中5例は急性血栓症エピソードを発現せず、短期又は長期補充のみであった〔総括報告書（5.3.5.3-1）Table 14.2.1〕。これらの被験者の有効性成績を以下に要約した。

1）急性血栓症エピソードの治療の転帰

急性血栓症エピソードの治療の転帰を表2.7.6.5-2に示した。

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。脳血栓症は1件みられ、転帰はnot improved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。血腫は2例に3件みられ、それらの転帰は、markedly improved or healedが1件、not evaluatedが2件であった。深部静脈血栓症は1件みられ、転帰はmarkedly improved or healedであった。カテーテル関連血栓症は1件みられ、転帰はnot evaluatedであった。骨壊死は1件みられ、転帰はmoderately improvedであった。

表2.7.6.5-2　急性血栓症エピソードの治療の転帰（データセットI、エピソード別）

	治療の転帰（件）					
急性血栓症エピソード	Markedly Improved or Healed	Moderately Improved	Slightly Improved	Not Improved	Not evaluated or Unknown	合計
PF（N=10）	16					16
CISN（N=4）	6					6
脳血栓症（N=1）				1		1
網膜／硝子体の出血／血栓症（N=7）	1		1	5	1	8
血腫（N=2）	1				2	3
深部静脈血栓症（N=1）	1					1
カテーテル関連血栓症（N=1）					1	1
骨壊死（N=1）		1				1
合計（N=17）	25	1	1	6	4	37

出典：総括報告書（5.3.5.3-1）Table 11.4.1.1.1a

なお、急性血栓症エピソード22件に対して製法I製剤が、急性血栓症エピソード15件に対して製法II製剤が使用されたが、2製剤間で治療の転帰に実質的な違いは認められなかった〔総括報告書（5.3.5.3-1）Table 11.4.1.1.1b〕。

2）短期補充の転帰

周術期の短期補充は、6 例に対して 12 件実施された。

治験責任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 と評価された。残りの 1 件（8%）は脳内血腫除去術を実施した被験者であり、good と評価された〔総括報告書（5.3.5.3-1）Table 11.4.1.1.2〕。

3）長期補充の転帰

長期補充は、9 例に対して最長 8 年間実施された。

治験責任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 と評価された。残り 2 例は未評価であった〔総括報告書（5.3.5.3-1）Table 11.4.1.1.3〕。

（2）データセット II

後天性、単純ヘテロ接合体、又はその他／不明の PC 欠乏症の 57 例に TAK-662 が投与された。これらの被験者の有効性成績を以下に要約した。

1）急性血栓症エピソードの治療の転帰

急性血栓症エピソードの治療の転帰を表 2.7.6.5-3 に示した。

PF は 9 例に 9 件、CISN は 2 例に 3 件みられ、これら 11 例全例で有効性が認められた。転帰は、PF/CISN の 12 件中 9 件（75%：PF の 9 件中 7 件、CISN の 3 件中 2 件）が markedly improved or healed であり、残りの 3 件（PF 2 件、CISN 1 件）が moderately improved であった。

脳血栓症は 8 例に 8 件みられ、転帰は markedly improved or healed が 4 件、moderately improved が 1 件、slightly improved が 1 件、not improved が 2 件であった。

腎血栓症は 8 例に 8 件みられ、転帰は markedly improved or healed が 6 件、not improved が 2 件であった。

深部静脈血栓症は 9 例に 9 件みられ、転帰は moderately improved が 2 件、slightly improved が 2 件、not improved が 4 件、not evaluated が 1 件であった。

肺塞栓症は 3 例に 3 件みられ、転帰は markedly improved or healed が 1 件、not improved が 1 件、not evaluated が 1 件であった。

表 2.7.6.5-3　急性血栓症エピソードの治療の転帰（データセット II、エピソード別）

	治療の転帰（件）					
急性血栓症エピソード	Markedly Improved or Healed	Moderately Improved	Slightly Improved	Not Improved	Not evaluated or Unknown	合計
PF（N=9）	7	2				9
CISN（N=2）	2	1				3
脳血栓症（N=8）	4	1	1	2		8
腎血栓症（N=8）	6			2		8
深部静脈血栓症（N=9）		2	2	4	1	9
肺塞栓症（N=3）	1			1	1	3
その他（N=12）	8		1	3	1	13
合計	28	6	4	12	3	53

出典：総括報告書（5.3.5.3-1）Table 11.4.1.2.1a

なお、急性血栓症エピソード 12 件に対して製法 I 製剤が、急性血栓症エピソード 30 件に対して製法 II 製剤が使用された。急性血栓症エピソード 11 件は使用した製剤が特定できなかった。2 製剤間で治療の転帰に実質的な違いは認められなかった〔総括報告書（5.3.5.3-1）Table 11.4.1.2.2〕。

2）短期補充の転帰

周術期の短期補充は、25 例（後天性 6 例、単純ヘテロ接合体 8 例、又はその他 6 例、不明 5 例）に対して 27 件実施された。

治験責任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、27 件のうち、19 件が excellent、7 件が good と評価された。残り 1 件は unknown であった〔総括報告書（5.3.5.3-1）Table 11.4.1.2.2a〕。

（3）総合的な有効性評価（データセット I 及び II）

急性血栓症エピソードの治療について、TAK-662 は PF/CISN（34 件中 31 件で markedly improved or healed）及び腎血栓症（8 件中 6 件で markedly improved or healed）で有効性が認められた。また、脳血栓症（9 件中 4 件で markedly improved or healed）でも有効性が認められた。脳血栓症及び腎血栓症で not improved と評価されたものは、いずれも治療開始が遅かったか、又は血栓症が胎児期に発生した可能性が考えられた。一方、網膜／硝子体の出血／血栓における markedly improved or healed の評価は 8 件中 1 件、深部静脈血栓症における markedly improved or healed の評価は 10 件中 1 件であった。

なお、急性血栓症エピソード 34 件に対して製法 I 製剤が、急性血栓症エピソード 45 件に対して製法 II 製剤が使用された。急性血栓症エピソード 11 件は使用した製剤が特定できなかった。製法 I 製剤と製法 II 製剤の間で治療の転帰に実質的な違いは認められなかった

周術期の短期補充投与について、治験責任医師が転帰を excellent、good、fair、poor 又は unknown で評価した結果、39 件中 30 件（77%）が excellent と評価された。また、8 件が good と評価され、残り 1 件は unknown であった。Fair 又は poor の評価はみられなかった。

2.7.6.5.2.3 薬物動態の評価

薬物動態は、データセット I のうち、臨床用量の初回投与後 4 時点以上の PK データが得られた 7 例（ホモ接合体 6 例、複合ヘテロ接合体 1 例）について評価した。PK パラメータの要約統計量を表 2.7.6.5-4 に示した。

TAK-662 の $t_{1/2}$ の中央値（範囲）は、コンパートメントモデル解析では 5.6（1.1～9.7）時間であり、ノンコンパートメントモデル解析では 6.0（1.4～10.5）時間であった。

投与 0.1～2 時間後の IVR の中央値（範囲）は 41.4%（11.4%～87.1%）であった。

表 2.7.6.5-4　PK パラメータの要約統計量

パラメータ	N	中央値	最小値－最大値	中央値の 95% CI
$t_{1/2}$ compartmental (hr)	7	5.6	(1.1-9.7)	[1.1, 9.7]
$t_{1/2}$ non-compart. (hr)	7	6.0	(1.4-10.5)	[1.4, 10.5]
T_{max} (hr)	7	0.3	(0.2-2.0)	[0.2, 2.0]
CL (mL/hr/kg)	7	11.5	(3.4-142.6)	[3.4, 142.6]
MRT (hr)	7	8.7	(2.0-15.1)	[2.0, 15.1]
V_{SS} (mL/kg)	7	94	(44-828)	[44, 828]
IR ((IU/dL)/(IU/kg))	7	1.1	(0.2-2.3)	[0.2, 2.3]
IVR (%)	6 [1)]	41.4	(11.4-87.1)	[11.4, 87.1]

出典：総括報告書（5.3.5.3-1）Table 11.4.4b

1)　ヘマトクリット値が得られなかった 1 例は解析に含めなかった。

2.7.6.5.2.4 安全性の評価

（1）治験薬の曝露状況

全体として、TAK-662 は、79 例に対して 9,634 回投与された。総投与期間は 10,955 日間、総投与量は 8,835,307 IU であった。

（2）有害事象

1）有害事象の概要

有害事象は、34/79 例に 84 件みられた。

このうち、34 件（40%）は治験薬との因果関係が関連なしと判定され、残り 50 件（60%）は因果関係が不明と判定された。

死亡は 8 例みられたが、治験薬との因果関係が関連ありと判定された事象はなかった。

2）有害事象

最も多くみられた有害事象は、重度先天性 PC 欠乏症患者 1 例で 9 件報告された中心静脈カテーテルに起因する敗血症であった。また、様々なタイプの疼痛が 5 例で 7 件報告された。発熱は 5 例に 5 件、頭痛は 4 例に 5 件、組織壊死が 4 例に 4 件みられ、他の有害事象はいずれも 3 件以下であった。

なお、すべての有害事象の一覧は、総括報告書（5.3.5.3-1）Appendix 16.2.7.2 に示した。

3）治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験薬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。

4）死亡

死亡例一覧を表 2.7.6.5-5 に示した。

死亡は 8 例にみられた。このうち 3 例は治験薬との因果関係が否定され、2 例は不明であった。残り 3 例は有害事象報告フォームではなく一般コメントフォームで報告されたことから正式には因果関係の判定がされていなかったが、死因がそれぞれ下大静脈の高度の血栓症、慢性肺疾患を背景因子とする急性呼吸窮迫症候群及び高度の肝静脈閉塞性疾患であったため、治験薬との関連はないと考えられた。死亡した 8 例の臨床経過を以下に示した。

表 2.7.6.5-5　死亡例一覧

被験者番号	遺伝子型／PC 欠乏症の種類	死因	治験薬との関連
[redacted]	その他の欠損 重度先天性 PC 欠乏症	循環虚脱	不明
[redacted]	その他の欠損 ヘテロ接合体かもしれない	肺出血の悪化	関連なし
[redacted]	不明	血栓症	判定なし [1)]
[redacted]	ホモ接合体	初期の脳出血	関連なし
[redacted]	不明	循環虚脱	不明
[redacted]	後天性 PC 欠乏症	高度の急性肝不全及び多臓器不全	関連なし
[redacted]	後天性 PC 欠乏症	慢性肺疾患による急性呼吸窮迫症候群	判定なし [1)]
[redacted]	後天性 PC 欠乏症	高度の静脈閉塞性疾患の合併症	判定なし [1)]

出典：総括報告書（5.3.5.3-1）Table 12.3.1.1

1)　CRF の一般コメント欄に死亡が記載されていたため、治験薬との因果関係は判定されなかった。

被験者番号：[redacted]

年齢及び性別：2[redacted] 歳、女性

PC 欠乏症の種類：その他、重度先天性 PC 欠乏症

事象名：循環虚脱

治験薬との因果関係：不明

被験者は、進行性呼吸困難、発作性の胸痛及び喀血を訴えたため 1992 年 7 月 14 日に入院した。DVT、肺塞栓症、脳内出血、動脈血栓症及び CISN の既往歴があり、入院の 1 週間前から DVT、肺塞栓症及び肺高血圧症の症状があった。

入院日の身体検査では、収縮期性心雑音を伴う頻脈が示唆され、胸部検査の結果、左肺野からの呼吸音減弱が確認された。7 月 15 日時点での抗原性 PC 濃度は 14%であった。TAK-662 を 3 日間（7 月 17 日にテスト投与として 840 IU、7 月 17 日～19 日は 12 時間ごとに 3360 IU）投与したが、投与量は約 40 IU/kg と少なかった。肺の状態は悪化し続け、1992 年 7 月 20 日に被験者は死亡した。当該事象は治験薬との因果関係は不明と判定された。

被験者番号：[redacted]

年齢及び性別：[redacted] 歳、男性

PC 欠乏症の種類：その他、ヘテロ接合体かもしれない

事象名：肺出血の悪化

治験薬との因果関係：関連なし

被験者は、1993 年 10 月 17 日に妊娠 40 週時点で経過不良のため帝王切開で生まれた。10 月 26 日に測定された PC 活性は 1%未満であった。両親は PC 濃度が正常であり、血栓症及び PF の既往歴はなかった。被験者は生後 2 日に脳内出血及び脳梗塞を発現し、その後、腎血栓症、肺出血、尿路出血及び皮膚の点状出血を発現した。脳内出血から 9 日後の 10 月 28 日に TAK-662 約 10 IU/kg をテスト投与し、その後 10 月 31 日までに投与量を 136 IU、170 IU 及び 225 IU と増加した（6 時間あたり 170 IU に相当）が、10 月 31 日に肺出血の悪化により死亡した。6 月 17 日に行われた転帰の評価では、肺出血、胃腸及び尿路出血、並びに皮膚の点状出血は改善なしとされた。当該事象は治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

被験者番号：[redacted]
年齢及び性別：[redacted]歳、男性
PC 欠乏症の種類：不明
事象名：血栓症
治験薬との因果関係：判定なし（死亡は CRF の一般コメントに記載されていた）
被験者は、DVT 及び腎血栓症を有しており、ベースライン時点の PC 活性は 24%であった。TAK-662 110 IU/kg の初回投与 8 時間後に死亡した。被験者の容態は治療開始時点で非常に重度であり、死因は高度の血栓症によると考えられた。剖検の結果、下大静脈の血栓の範囲は両側の腸骨静脈から肝静脈の手前までであった。右腎静脈の血栓症により、右腎は出血性壊死を起こしていた。当該事象は治験薬との関連なしと判定された。

被験者番号：[redacted]
年齢及び性別：[redacted]歳、女性
PC 欠乏症の種類：ホモ接合体
事象名：初期の脳出血
治験薬との因果関係：関連なし
被験者は、先天性 PC 欠乏症（ホモ接合体）の早産児であり、生後約 1 ヵ月時点で TAK-662 を投与された。1994 年 4 月 11 日に PF を発現し、翌 4 月 12 日にホモ接合体の先天性 PC 欠乏症と診断された。頭部 CT スキャンの結果、血栓症及び脳内出血が疑われた。神経学的検査の結果、異常眼球運動が認められた。被験者は自発運動が少なく、筋緊張していた。1994 年 4 月 12 日の身体検査時には、左手、左足の指 3 本及び病変部が壊死していた。眼科検査の結果、両目の網膜出血及び網膜剥離が認められた。抗生物質及び赤血球輸血による治療がそれぞれ 3 月 29 日及び 3 月 30 日に開始されていた。
被験者は、PF の診断から 9 日後の 1994 年 4 月 20 日に TAK-662 の初回投与を受けた。投与前に測定された PC 濃度の最小値は 0%であった。テスト投与として 70 IU、初回投与として 180 IU が投与された。10 月 10 日まで、被験者は 250 IU を 1 日に 3、4 回投与された。10 月 11 日から 1995 年 1 月 17 日までは、1,000 IU を 1 日に 1、2 回投与された。1994 年 11 月 8 日から在宅投与が開始された。1994 年 5 月 5 日時点の転帰の評価では、PF の顕著な改善が記録されていたが、高度の脳内及び網膜血栓症のため、被験者は中枢神経に高度の障害を有しており、両目を失明していた。両親と担当医の相談の結果、TAK-662 の投与は中止された。初期の脳損傷による臨床的問題は悪化しており、1995 年 1 月 30 日に生後 10.5 ヵ月で被験者は死亡した。当該事象は治験薬との関連なしと判定された。

被験者番号：[redacted]
年齢及び性別：[redacted]歳、女性
PC 欠乏症の種類：不明
事象名：循環虚脱
治験薬との因果関係：不明
被験者は、1994 年 6 月 30 日に普通分娩で産まれた早産児であり、出生直後に頭蓋内出血及び脳室内出血並びに中大脳動脈梗塞を発現した。治験責任医師によると、これらは子宮内

で発現していたと考えられた。身体検査では痙攣が確認された。PC 欠乏症の種類は不明だが、6 月 30 日に TAK-662 150 IU（約 70 IU/kg）を単回投与する前の PC 活性は 6%であった。被験者にはヘパリン（6 月 30 日に 40 U を単回静脈内投与）及びアンチトロンビン III（6 月 30 日から 7 月 1 日まで 50 U を 1 日 4 回投与）も投与された。7 月 2 日の評価では脳梗塞の改善はみられなかった。広範囲に及ぶ脳室内出血により脳幹の絞扼が起こり、被験者は 1994 年 7 月 3 日に循環虚脱により死亡した。当該事象は治験薬との関連不明と判定された。

被験者番号：[redacted]
年齢及び性別：[redacted].5 歳、男性
PC 欠乏症の種類：後天性
事象名：高度の急性肝不全及び多臓器不全
治験薬との因果関係：関連なし

被験者は、1997 年 1 月 27 日に静脈閉塞性疾患により後天性 PC 欠乏症を発症した。1997 年 2 月 19 日の TAK-662 初回投与前の PC 活性は 13%であった。1997 年 2 月 20 日から 2 月 24 日まで、TAK-662 500 IU を 1 日 1 回投与した。被験者は神経芽腫と診断され、高度の急性肝不全及び多臓器不全により、1997 年 2 月 24 日に死亡した。治験責任医師の報告では、TAK-662 の投与前後に血栓症はみられなかった。当該事象は治験薬との関連なしと判定された。

被験者番号：[redacted]
年齢及び性別：[redacted]歳、女性
PC 欠乏症の種類：後天性
事象名：慢性肺疾患による急性呼吸窮迫症候群
治験薬との因果関係：判定なし（死亡は CRF の一般コメントに記載されていた）

被験者は、後天性 PC 欠乏症であり、1995 年 8 月 23 日の出生後 7 ヵ月にわたり TAK-662 投与を受けた。投与前に浮腫及び高血圧を発現しており、右腕、両手の指先に、壊死及び皮膚病変がみられた。神経学的に麻痺／鎮静であった。

1996 年 3 月 12 日から 14 日まで、被験者は PF 治療のため TAK-662 投与を受けた。治験責任医師による転帰の評価は excellent であった。治験薬と関連する有害事象はみられなかった。1997 年 6 月 4 日、被験者は慢性肺疾患を背景因子とする急性呼吸窮迫症候群のため死亡した。

被験者番号：[redacted]
年齢及び性別：3[redacted]歳、男性
PC 欠乏症の種類：後天性
事象名：高度の静脈閉塞性疾患の合併症
治験薬との因果関係：判定なし（死亡は CRF の一般コメントに記載されていた）

被験者は、1997 年 3 月 24 日に門脈血栓症を伴う高度の肝の VOD を発現した。被験者は後天性 PC 欠乏症と診断され、ベースラインの PC 活性は 31%であった。

1997 年 3 月 24 日から 27 日までに、9,659 IU の TAK-662 が持続点滴静注された。治験薬と関連する有害事象はみられなかった。治療による症状の改善はみられなかった。被験者は高度の静脈閉塞性疾患の合併症により、1997 年 4 月 23 日に死亡した。

5）重篤な有害事象

後ろ向きデータ収集のため、重篤／非重篤の区別はしていない。

（3）臨床検査値

1）ウイルスマーカー

79 例中 53 例から、HBsAg、anti-HCV 及び anti-HIV のデータを収集した。

25 例から TAK-662 の初回投与 6 ヵ月から 7 年後までのデータが得られ、残りの被験者からは初回投与後 6 ヵ月未満のデータが得られた。いずれの被験者においても、セロコンバージョン又はウイルス伝播に関連した事象はみられなかった。2 例でウイルスマーカー陽性が認められたが、このうち、3 時点で anti-HCV 陽性となった 1 例は、TAK-662 投与前も陽性が認められていた。また、HBsAg 陽性となった 1 例は、TAK-662 投与前の検査結果が得られなかった。いずれの被験者も TAK-662 投与前に FFP を投与しており、TAK-662 による HBV 伝播が疑われる症例はいなかった。

全体として、TAK-662 投与によるウイルス伝播はみられなかった。

2）抗 PC 抗体の産生

ホモ接合体 5 例から TAK-662 の初回投与 2 ヵ月～4 年後の抗 PC 抗体の検査結果が得られた。これら 5 例で抗 PC 抗体の発現はみられなかった。

3）抗マウス IgG 抗体の産生

7 例から TAK-662 の初回投与 17 日後～約 4 年後に実施された抗マウス IgG 抗体検査が得られた。ベースライン値は得られなかったものの、1 例を除き、TAK-662 投与後に抗マウス IgG 抗体の発現はみられなかった。抗マウス IgG 抗体陽性となった 1 例（データセット II）は、初回投与の約 2 ヵ月後の検査で 30 ng/mL の抗マウス IgG 抗体が検出されたが、これは健康成人におけるカットオフ値（200 ng/mL）未満であった。さらに、当該被験者では 1 年 3 ヵ月間で 51 回（22,883 IU）の TAK-662 が投与されたが、有害事象はみられなかった。

（4）バイタルサイン

IMAG-039 試験の治験実施計画書では投与前後のバイタルサインの測定を規定していなかったため、収集可能なデータは限られていた。

2.7.6.5.3 結論

本試験結果から、重度先天性 PC 欠乏症患者の急性症状に対する治療及び短期補充として、TAK-662 は有効であった。また、約 10 年にわたる試験期間中、ウイルス感染のエビデンス及び TAK-662 と関連のある有害事象はみられず、短期及び長期補充を受けた被験者において血栓塞栓性事象又は血栓性合併症がみられなかったことから、TAK-662 の安全性が示された。

2.7.6.6 海外市販後レジストリ観察研究（400701 試験）

：添付資料番号 5.3.6-1（参考）

2.7.6.6.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.6-1 に示した。なお、本試験では TAK-662 の海外商用製剤（商品名 CEPROTIN）について評価したが、本項ではすべて「TAK-662」と表記した。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の表題	CEPROTIN Treatment Registry
試験の目的	主目的 1. TAK-662 を投与された被験者の医学的診断の特定 2. 医学的診断別の TAK-662 の治療レジメンの記録 3. すべての重篤な有害事象、TAK-662 と関連する重篤な有害事象、及び TAK-662 と関連する非重篤な有害事象の発現割合に基づく TAK-662 の安全性の評価 副目的 1. TAK-662 の使用と治療転帰の関係性の検討： 凝固障害又は血栓症の安定又は回復、末端臓器の障害（脳、肺、肝、腎及びその他影響を受ける臓器）、患肢温存、入院期間、及び死亡率 2. TAK-662 の使用及び治療転帰に関する以下の情報の記録： ・妊娠、出産 ・手術及び侵襲的処置 ・年齢区分 ・腎及び／又は肝機能障害の既往歴
試験の種類	NA
試験のデザイン	前向き、国際共同、多施設、非盲検、非介入、市販後レジストリ観察研究。 本試験は非介入のレジストリ観察研究のため、来院、医学的検査、臨床検査、処置、又はその他の介入は規定しなかった。被験者の来院は医療上の必要性に応じ、各医療機関の標準治療の中で実施された。被験者の評価も各医療機関の標準治療の中で実施された。すべての試験責任医師が同じ検査を実施したわけではなく、レジストリのデータベースには地理的な差異及び各試験責任医師の標準治療の差異が反映されている。 選択基準を満たした被験者を、医学的診断に基づき、以下の 3 つの治療区分のいずれかに分類し、データを収集した。 1. 急性期治療 急性エピソードが発現した際の TAK-662 の初回投与から投与終了（発作の消失、抗凝固療法及び／又は血栓症の安定、補充療法レジメンへの変更、TAK-662 治療の中止）までの一連の治療 2. 短期補充 周術期又は経口抗凝固療法の開始時等、血栓症のリスクが高い状況下での血栓塞栓性事象の抑制（投与期間 3 ヵ月以内） 3. 長期補充 血栓塞栓性事象のリスクが高い患者における長期投与（投与期間 3 ヵ月超）
対象	1. 選択基準 TAK-662 を処方され、投与された PC 欠乏症患者のうち、以下の条件を満たした者を対象とした。 (1)　署名し日付を記入した同意書を可能であれば組み入れ前に提供できる者（被験者又は法定代理人が同意書に署名及び日付を記入する） (2)　男性及び女性。年齢は問わず、新生児、子供、青年及び成人を含む (3)　TAK-662 の投与を受けた又は受けている者 2. 除外基準 NA
計画被験者数	NA

項　　目	内　　容
投与方法・ 投与量及び 投与期間	NA
評価項目及び その評価基準	主要評価項目 ・TAK-662 治療に関連する医学的診断 ・TAK-662 の治療レジメン ・重篤な有害事象、TAK-662 と関連する重篤な有害事象及び TAK-662 と関連する非重篤な有害事象に基づく安全性情報 副次評価項目 ・医学的診断別の治療転帰〔凝固障害又は血栓症の安定又は回復、末端器官障害（脳、肺、肝、腎及びその他影響を受ける臓器）、患肢温存、入院期間、及び死亡率〕 ・妊娠、出産、手術及び侵襲的処置、年齢区分、並びに腎及び／又は肝機能障害の既往歴に関する状況別の TAK-662 の使用と治療転帰
解析方法	すべての統計解析は記述統計を用いた。ただし、十分なデータが得られた場合には群間比較を行った。 各データは 3 つの治療カテゴリ（急性期治療、短期補充、長期補充）別に示した。 重篤な有害事象、TAK-662 と関連する重篤な有害事象及び TAK-662 と関連する非重篤な有害事象に基づく安全性情報は、MedDRA の SOC 及び PT で読み替え、件数及び割合を一覧表に示した。
施設数	オーストリア、ドイツ、イタリア、オランダ、英国及び米国の 26 施設
試験期間	2010 年 6 月 23 日～2015 年 6 月 22 日（最初の被験者の組み入れ～データ収集の終了）

2.7.6.6.2 試験成績

2.7.6.6.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.6-2 に示した。

43 例がレジストリに登録され、全例が評価可能（同意書を取得し、TAK-662 の投与を受け、ベースライン来院を実施済み）であった。このうち 25 例が重度先天性 PC 欠乏症（以下、先天性 PC 欠乏症）であり、残り 18 例は重度後天性 PC 欠乏症（以下、後天性 PC 欠乏症）であった。

1 回以上の追跡来院を実施した被験者は、先天性 PC 欠乏症の 25 例中 24 例（96.0%）、及び後天性 PC 欠乏症の 18 例中 17 例（94.4%）であった（以下同順）。試験参加期間の中央値（範囲）は、それぞれ 39.7（0.9～59.9）ヵ月及び 17.8（0.4～39.6）ヵ月であった。観察人年は、それぞれ 80.91 人年及び 26.43 人年であり、全体では 107.34 人年であった。

試験を完了した被験者は、先天性 PC 欠乏症の 25 例中 24 例（96.0%）、及び後天性 PC 欠乏症の 18 例中 7 例（38.9%）であり、全体では 31 例（72.1%）であった。

試験を中止した被験者は 43 例中 12 例（27.9%）であり、その内訳は、先天性 PC 欠乏症の 1 例が死亡、後天性 PC 欠乏症の 11 例では、5 例が試験責任医師による中止、2 例が死亡、2 例がその他、1 例が被験者又は法的代理人による自発的な中止、1 例が追跡不能であった。

死亡の 3 例はいずれも TAK-662 との因果関係は関連なしと判定された。

表 2.7.6.6-2　被験者の内訳

	先天性 PC 欠乏症 N=25	後天性 PC 欠乏症 N=18	全体 N=43
評価可能例数 1)	25	18	43
レジストリ期間（月）			
平均値±標準偏差	38.8±12.95	17.6±10.94	30.0±16.02
中央値	39.7	17.8	28.3
最小値、最大値	0.9, 59.9	0.4, 39.6	0.4, 59.9
合計観察人年	80.91	26.43	107.34
ベースライン来院を実施	25 (100.0)	18 (100.0)	43 (100.0)
ベースライン来院及び 1 回以上の追跡来院	24 (96.0)	17 (94.4)	41 (95.3)
試験完了	24 (96.0)	7 (38.9)	31 (72.1)
試験中止	1 (4.0)	11 (61.1)	12 (27.9)
試験依頼者による中止	0	0	0
有害事象による中止	0	0	0
試験責任医師による中止	0	5 (27.8)	5 (11.6)
被験者又は法的代理人による自発的な中止	0	1 (5.6)	1 (2.3)
追跡不能	0	1 (5.6)	1 (2.3)
死亡	1 (4.0)	2 (11.1)	3 (7.0)
その他	0	2 (11.1)	2 (4.7)
米国で組み入れられた被験者	14 (56.0)	0	14 (32.6)
欧州で組み入れられた被験者	11 (44.0)	18 (100.0)	29 (67.4)

出典：総括報告書（5.3.6-1）Table 1.1
数字は例数、( ) 内は%
1)　評価可能な被験者は、同意書を取得し、TAK-662 投与を受け、ベースライン来院を実施済みの被験者と定義した。

2.7.6.6.2.2 被験者背景

被験者の主な人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.6.6-3 に示した。

先天性 PC 欠乏症の被験者は、男性 13 例、女性 12 例であり、年齢の中央値（範囲）は 11.1（1.3～43.7）歳であった。約半数が 2～12 歳の子供であった。遺伝子変異は、ホモ接合体が 12 例（48.0%）、複合ヘテロ接合体が 7 例（28.0%）、不明が 6 例（24.0%）であった。

後天性 PC 欠乏症の被験者は、男性 7 例、女性 11 例であり、年齢の中央値（範囲）は 1.9（0.0～73.1）歳であった。

表 2.7.6.6-3　主な人口統計学的及び他の基準値の特性

項目	カテゴリ	先天性 PC 欠乏症 N=25	後天性 PC 欠乏症 N=18	全体 N=43
性別	男性	13 (52.0)	7 (38.9)	20 (46.5)
［例数 (%)］	女性	12 (48.0)	11 (61.1)	23 (53.5)
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	13.0 (10.27)	15.5 (23.14)	14.1 (16.69)
	中央値	11.1	1.9	7.2
	最小値、最大値	1.3, 43.7	0.0, 73.1	0.0, 73.1
遺伝子変異	ホモ接合体	12 (48.0)	0	12 (27.9)
［例数 (%)］	複合ヘテロ接合体	7 (28.0)	0	7 (16.3)
	不明	6 (24.0)	14 (77.8)	20 (46.5)
	欠測	0	4 (22.2)	4 (9.3)

出典：総括報告書（5.3.6-1）Table 2.1 及び Table 8

2.7.6.6.2.3 有効性の評価

（1）主要評価項目

1）TAK-662 治療に関連する医学的診断

医学的診断時にみられた臨床症状を表 2.7.6.6-4 に示した。

先天性 PC 欠乏症の被験者 25 例では、診断時に合計 34 件の臨床症状が確認され、その内訳は血栓症が 18 件（52.9%）、PF が 16 件（47.1%）であった。血栓症 18 件の内訳は、DVT が 5 件（14.7%）、DIC が 3 件（8.8%）、大血管血栓症が 3 件（8.8%）、肺塞栓症が 2 件（5.9%）、動脈血栓症が 1 件（2.9%）、その他が 4 件（11.8%）であった。最初の臨床症状がみられた年齢の中央値（範囲）は、0.01（0.0～19.7）歳であった。

後天性 PC 欠乏症の被験者 18 例では、診断時に 31 件の臨床症状が確認され、その内訳は、敗血症が 15 件（48.4%）、PF が 8 件（25.8%）、血栓症が 5 件（16.1%）、及びその他が 3 件（3.9%）であった。血栓症 5 件の内訳は、DIC が 2 件（6.5%）、動脈血栓症,

大血管血栓症及びその他が各 1 件（3.2%）であった。最初の臨床症状がみられた年齢の中央値（範囲）は、1.88（0.0～73.1）歳であった。

先天性及び後天性 PC 欠乏症の被験者のいずれにおいても、髄膜炎及び CISN／WISN はみられなかった。

表 2.7.6.6-4　医学的診断時にみられた臨床症状

	先天性 PC 欠乏症 N=25	後天性 PC 欠乏症 N=18	全体 N=43
臨床症状の発現件数 [1)]	34	31	65
臨床症状発現時の年齢［歳］[2)]			
例数	23	18	41
平均値（標準偏差）	2.06 (5.25)	15.49 (23.15)	7.95 (16.98)
中央値	0.01	1.88	0.05
最小値、最大値	0.0, 19.7	0.0, 73.1	0.0, 73.1
臨床症状［件数（%）］			
後天性 PC 欠乏症-全体	0	18 (58.1)	18 (27.7)
軽度	0	2 (11.1)	2 (11.1)
中等度	0	4 (22.2)	4 (22.2)
高度	0	12 (66.7)	12 (66.7)
後天性 PC 欠乏症-敗血症	0	15 (48.4)	15 (23.1)
軽度	0	2 (13.3)	2 (13.3)
中等度	0	4 (26.7)	4 (26.7)
高度	0	9 (60.0)	9 (60.0)
後天性 PC 欠乏症-髄膜炎	0	0	0
軽度	0	0	0
中等度	0	0	0
高度	0	0	0
後天性 PC 欠乏症-その他	0	3 (9.7)	3 (4.6)
軽度	0	0	0
中等度	0	0	0
高度	0	3 (100.0)	3 (100.0)
PF	16 (47.1)	8 (25.8)	24 (36.9)
軽度	0	0	0
中等度	3 (18.8)	1 (12.5)	4 (16.7)
高度	13 (81.3)	7 (87.5)	20 (83.3)
血栓症-全体	18 (52.9)	5 (16.1)	23 (35.4)
軽度	0	0	0
中等度	2 (11.1)	0	2 (8.7)
高度	16 (88.9)	5 (100.0)	21 (91.3)

表 2.7.6.6-4　医学的診断時にみられた臨床症状（続き）

	先天性 PC 欠乏症 N=25	後天性 PC 欠乏症 N=18	全体 N=43
血栓症-DIC	3 (8.8)	2 (6.5)	5 (7.7)
軽度	0	0	0
中等度	0	0	0
高度	3 (100.0)	2 (100.0)	5 (100.0)
血栓症-肺塞栓症	2 (5.9)	0	2 (3.1)
軽度	0	0	0
中等度	0	0	0
高度	2 (100.0)	0	2 (100.0)
血栓症-DVT	5 (14.7)	0	5 (7.7)
軽度	0	0	0
中等度	2 (40.0)	0	2 (40.0)
高度	3 (60.0)	0	3 (60.0)
血栓症-動脈血栓症	1 (2.9)	1 (3.2)	2 (3.1)
軽度	0	0	0
中等度	0	0	0
高度	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
血栓症-CISN／WISN	0	0	0
軽度	0	0	0
中等度	0	0	0
高度	0	0	0
血栓症-大血管血栓症	3 (8.8)	1 (3.2)	4 (6.2)
軽度	0	0	0
中等度	0	0	0
高度	3 (100.0)	1 (100.0)	4 (100.0)
血栓症-その他	4 (11.8)	1 (3.2)	5 (7.7)
軽度	0	0	0
中等度	0	0	0
高度	4 (100.0)	1 (100.0)	5 (100.0)

出典：総括報告書（5.3.6-1）Table 12.2

数字は例数、( ) 内は%

1) 各臨床症状の先頭行の発現割合は、各列の発現件数全体を分母として算出した。各臨床症状の程度別の発現割合は、各臨床症状の発現件数を分母として算出した。

2) 臨床症状が 1 件以上認められた被験者では、最初の臨床症状が認められた時点の年齢とした。誕生日及び／又は診断日を代入したときに年齢の値がマイナスになった場合は、0 歳となるよう設定した。

2）TAK-662 の治療レジメン

先天性 PC 欠乏症患者における TAK-662 の治療レジメン

本試験の前に TAK-662 の投与が行われていたのは 25 例中 22 例（88.0%）であった。計 84 件の投与のうち、急性期治療は 35 件（41.7%）、周術期の短期補充は 17 件（20.2%）、長期補充は 25 件（29.8%）であった。妊娠／分娩前後の短期補充は行われなかった。

本試験の組入れ時に TAK-662 の投与が行われていたのは、25 例中 21 例（84.0%）であり、19 例（90.5%）は長期補充のため、2 例（9.5%）は周術期の短期補充のために投与されていた。TAK-662 の投与経路は、13 例（61.9%）が静脈内投与、8 例（38.1%）が皮下投与であった。TAK-662 の投与量は、45 IU/kg が 1 例、80 IU/kg が 1 例、100 IU/kg が 2 例、120 IU/kg が 1 例、その他が 16 例であった。TAK-662 の投与頻度は、隔日が 5 例、週 3 日が 3 例、週 2 日が 2 例、週 1 日が 1 例、12 時間間隔が 1 例、その他が 8 例であり、初回投与のみ実施が 1 例であった。

後天性 PC 欠乏症患者における TAK-662 の治療レジメン

本試験の組入れ時に TAK-662 の投与が行われていたのは 8 例（44.4%）、組入れ後に TAK-662 を新たに投与したのは 14 例（77.8%）であった。報告された TAK-662 の投与量は、60 IU/kg が 1 例、100 IU/kg が 6 例、その他が 1 例であった。

（2）副次評価項目

本試験の前に TAK-662 の投与を受けていた被験者における治療転帰を表 2.7.6.6-5 に示した。また、本試験期間中に TAK-662 を投与された被験者の転帰を表 2.7.6.6-6 に示した。

先天性 PC 欠乏症患者における治療転帰

本試験の前に、凝固障害及び血栓症の抑制を目的とした TAK-662 の投与は、先天性 PC 欠乏症患者 25 例中 22 例（88.0%）で行われ、計 84 件の投与のうち 74 件（88.1%）は有効と判断された。具体的な治療転帰は、血栓症の安定／回復が 57 件（67.9%）、凝固障害の安定／回復が 36 件（42.9%）、末端臓器の障害の安定／回復が 11 件（13.1%）、患肢温存が 8 件（9.5%）、欠測が 4 件であった。再発は 25 例中 3 例（12.0%）でみられた。データが収集可能であった 21 例における寛解期間の中央値（範囲）は 3.0（0.3～19.9）年であった。抗凝固療法への移行は、実施された 15 例中 8 例で成功したと考えられた。

本試験期間中に、周術期の短期補充としての TAK-662 の投与は、先天性 PC 欠乏症患者 13 例に計 23 回行われた。急性エピソードは 25 例にみられ、このうち 22 例（88.0%）は回復、2 例（8.0%）は改善、1 例（4.0%）は不変であり、悪化がみられた症例はいなかった。具体的な治療転帰は、血栓症の安定／回復が 21 例（84.0%）、凝固障害の安定／回復が 7 例（28.0%）であり、末端臓器の障害の安定／回復及び患肢温存はみられなかった。周術期の短期補充としての TAK-662 の投与は、凝固障害及び血栓症の抑制に有効と考えられた。

後天性 PC 欠乏症患者における治療転帰

本試験の前に、凝固障害及び血栓症の抑制を目的とした TAK-662 の投与は、後天性 PC 欠乏症患者 18 例中 3 例（16.7%）で行われ、3 回の投与すべて有効と判断された。具体的な治療転帰はいずれも凝固障害の安定／回復であった。

本試験期間中に、後天性 PC 欠乏症の被験者では、10 件の手術／侵襲的処置が実施されたが、周術期の短期補充としての TAK-662 の投与は行われなかった。

表 2.7.6.6-5　本試験開始前に TAK-662 を投与された被験者の転帰

	先天性 PC 欠乏症 N=25	後天性 PC 欠乏症 N=18	全体 N=43
本試験開始前に投与を受けた被験者	22 (88.0)	3 (16.7)	25 (58.1)
本試験開始前の投与回数	84	3	87
凝固障害及び血栓症の抑制に対する有効性			
有効	74 (88.1)	3 (100.0)	77 (88.5)
有効ではない	9 (10.7)	0	9 (10.3)
欠測	1	0	1
治療の転帰 [1)]			
凝固障害の安定／回復	36 (42.9)	3 (100.0)	39 (44.8)
末端臓器の障害の安定／回復	11 (13.1)	0	11 (12.6)
血栓症の安定／回復	57 (67.9)	0	57 (65.5)
患肢温存	8 (9.5)	0	8 (9.2)
欠測	4	0	4

出典：総括報告書（5.3.6-1）Table 6.1
数字は投与回数、( ) 内は%
1) 重複集計

表 2.7.6.6-6　本試験期間中に TAK-662 を投与された被験者の転帰

	先天性 PC 欠乏症 N=25	後天性 PC 欠乏症 N=18	全体 N=43
周術期の短期補充	23	0	23
妊娠／分娩前後の短期補充	0	0	0
急性エピソードの治療転帰			
回復	22 (88.0)	0	22 (88.0)
改善	2 (8.0)	0	2 (8.0)
不変	1 (4.0)	0	1 (4.0)
悪化	0	0	0
急性エピソードの治療転帰の具体的内容 [1)]			
凝固障害の安定／回復	7 (28.0)	0	7 (28.0)
末端臓器の障害の安定／回復	0	0	0
血栓症の安定／回復	21 (84.0)	0	21 (84.0)
患肢温存	0	0	0

出典：総括報告書（5.3.6-1）Table 6.2
数字は例数、( ) 内は%。%は本試験期間中に TAK-662 を投与された被験者数を分母として算出した。
1) 重複集計

2.7.6.6.2.4 安全性の評価

（1）TAK-662 の曝露状況

本試験組み入れ時点で、先天性 PC 欠乏症の 25 例中 21 例が TAK-662 投与を受けており、このうち 19 例（90.5%）は主に長期補充のため、残り 2 例は短期補充のためであった。

1 回あたりの投与量は 45～120 IU/kg であり、投与間隔は 12 時間ごとに 1 回、2 日ごとに 1 回、若しくは週 1～3 回であった。

（2）有害事象

1）有害事象の概要

27 例に 124 件の有害事象がみられ、その大部分（111 件）は先天性 PC 欠乏症の被験者でみられた有害事象であった。

重篤な有害事象は 43 件みられた。

試験期間中に 3 例（先天性 PC 欠乏症 1 例、後天性 PC 欠乏症 2 例）が死亡した。

試験期間中に、有害事象によりレジストリから除外された被験者はいなかった。

大部分の重篤な有害事象が TAK-662 と関連なしと判定された。TAK-662 と関連のある重篤な有害事象は 1 例に 2 件（腹痛及び四肢痛）みられた。なお、当該被験者では、TAK-662 の投与量が増量されておいた。

表 2.7.6.6-7　有害事象の概要

	先天性 PC 欠乏症 N=25	後天性 PC 欠乏症 N=18	全体 N=43
有害事象の発現件数（被験者数）[1)]	111 (22)	13 (5)	124 (27)
有害事象発現時の TAK-662 投与の有無[2)]			
あり	83 (17)	2 (1)	85 (18)
なし	28 (5)	11 (4)	39 (9)
TAK-662 との関連			
おそらく関連あり	0	0	0
関連あるかもしれない	3 (1)	0	3 (1)
おそらく関連なし	14 (6)	0	14 (6)
関連なし	66 (10)	2 (1)	68 (11)
重篤／非重篤			
重篤	39 (13)	4 (4)	43 (17)
非重篤	72 (9)	9 (1)	81 (10)
TAK-662 と関連のある重篤な有害事象[3)]	2 (1)	0	2 (1)
死亡	1 (1)	2 (2)	3 (3)

出典：総括報告書（5.3.6-1）Table 3.1.1、Table 3.1.2、Listing 3.1、及び Listing 3.2

数字は件数、( ) 内は例数

1) 重複集計。TAK-662 と関連のある有害事象には、関連あるかもしれない又はおそらく関連ありと判定された有害事象を含めた。

2) 有害事象の発現時の TAK-662 投与の有無は、試験責任医師の判断及び CRF の記録に基づいて記載した。

3) 先天性 PC 欠乏症の被験者（被験者番号 [redacted]）に 2 件の重篤な有害事象（腹痛及び四肢痛）及び 1 件の非重篤な有害事象（PF）が発現し、試験責任医師により TAK-662 投与と関連あるかもしれないと判定された。

2）有害事象

先天性 PC 欠乏症及び後天性 PC 欠乏症の被験者におけるすべての有害事象（PT）をそれぞれ表 2.7.6.6-8 及び表 2.7.6.6-9 に示した。

表 2.7.6.6-8　すべての有害事象（先天性 PC 欠乏症の被験者）

SOC PT	TAK-662 N=25
有害事象発現例数	22 (88.0)
血液およびリンパ系障害	3 (12.0)
播種性血管内凝固	1 (4.0)
鉄欠乏性貧血	1 (4.0)
血小板減少症	1 (4.0)
心臓障害	1 (4.0)
うっ血性心不全	1 (4.0)
耳および迷路障害	2 (8.0)
耳痛	1 (4.0)
中耳障害	1 (4.0)
胃腸障害	5 (20.0)
腹痛	1 (4.0)
便秘	2 (8.0)
齲歯	1 (4.0)
イレウス	1 (4.0)
麻痺性イレウス	1 (4.0)
膵炎	1 (4.0)
嘔吐	1 (4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (32.0)
医療機器位置異常	1 (4.0)
医療機器の問題	1 (4.0)
疲労	1 (4.0)
医療機器関連合併症	1 (4.0)
疼痛	2 (8.0)
発熱	4 (16.0)
感染症および寄生虫症	14 (56.0)
腹部膿瘍	1 (4.0)
急性扁桃炎	1 (4.0)
医療機器関連感染	1 (4.0)
丹毒	1 (4.0)
胃腸炎	1 (4.0)
爪囲炎	1 (4.0)
パルボウイルス B19 感染	1 (4.0)
レンサ球菌性咽頭炎	3 (12.0)
肺炎	2 (8.0)
RS ウイルス感染	1 (4.0)
副鼻腔炎	3 (12.0)
皮膚感染	3 (12.0)
上気道感染	4 (16.0)
ウイルス感染	1 (4.0)
ウイルス性上気道感染	2 (8.0)
傷害、中毒および処置合併症	4 (16.0)
節足動物咬傷	1 (4.0)
挫傷	2 (8.0)
裂傷	1 (4.0)
靭帯捻挫	1 (4.0)
肉離れ	1 (4.0)
臨床検査	2 (8.0)
クロストリジウム検査陽性	1 (4.0)
大腸菌検査陽性	1 (4.0)
国際標準比増加	1 (4.0)
血小板数減少	1 (4.0)

表 2.7.6.6-8　すべての有害事象（先天性 PC 欠乏症の被験者）（続き）

SOC PT	TAK-662 N=25
筋骨格系および結合組織障害	2 (8.0)
四肢痛	2 (8.0)
神経系障害	1 (4.0)
痙攣発作	1 (4.0)
腎および尿路障害	1 (4.0)
血尿	1 (4.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (24.0)
咳嗽	1 (4.0)
口腔咽頭痛	2 (8.0)
肺塞栓症	1 (4.0)
呼吸窮迫	1 (4.0)
呼吸不全	1 (4.0)
鼻漏	2 (8.0)
睡眠時無呼吸症候群	1 (4.0)
気管狭窄	1 (4.0)
皮膚および皮下組織障害	7 (28.0)
電撃性紫斑病	5 (20.0)
皮膚障害	1 (4.0)
皮膚潰瘍	1 (4.0)
外科および内科処置	1 (4.0)
瘢痕切除	1 (4.0)
血管障害	5 (20.0)
血腫	1 (4.0)
血栓後症候群	1 (4.0)
血栓症	1 (4.0)
静脈血栓症	2 (8.0)

出典：総括報告書（5.3.6-1）Table 3.4.1
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA ver.18.0

表 2.7.6.6-9　すべての有害事象（後天性 PC 欠乏症の被験者）

SOC PT	TAK-662 N=18
有害事象発現例数	5 (27.8)
血液およびリンパ系障害	2 (11.1)
貧血	1 (5.6)
新生児貧血	2 (11.1)
胃腸障害	1 (5.6)
腸の軸捻転	1 (5.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.6)
多臓器不全	1 (5.6)
肝胆道系障害	1 (5.6)
胆汁うっ滞	1 (5.6)
感染症および寄生虫症	4 (22.2)
カンジダ性敗血症	1 (5.6)
胃腸炎	1 (5.6)
腹膜炎	1 (5.6)
尿路感染	1 (5.6)
神経系障害	1 (5.6)
脳虚血	1 (5.6)
血管障害	1 (5.6)
低血圧	1 (5.6)

出典：総括報告書（5.3.6-1）Table 3.4.2
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA ver.18.0

3）TAK-662 との因果関係が否定できない有害事象

TAK-662 との因果関係が否定できない有害事象の一覧を表 2.7.6.6-10 に示した。

表 2.7.6.6-10　TAK-662 との因果関係が否定できない有害事象

	先天性 PC 欠乏症 N=25	後天性 PC 欠乏症 N=18	全体 N=43
有害事象発現例数	1 (4.0)	0	1 (2.3)
胃腸障害	1 (4.0)	0	1 (2.3)
腹痛	1 (4.0)	0	1 (2.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.0)	0	1 (2.3)
四肢痛	1 (4.0)	0	1 (2.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.0)	0	1 (2.3)
電撃性紫斑病	1 (4.0)	0	1 (2.3)

出典：総括報告書（5.3.6-1）Table 3.3.1 及び Table 3.3.2
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA ver.18.0

4）死亡

本試験期間中に、先天性 PC 欠乏症の 1 例がうっ血性心不全で死亡した。また、後天性 PC 欠乏症の 2 例がそれぞれ腹膜炎の再発及び多臓器不全で死亡した。

いずれも TAK-662 との関連は否定された。

5）重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.6-11 に示した。

17 例に 43 件の重篤な有害事象がみられた。このうち 13 例 39 件は先天性 PC 欠乏症の被験者、4 例 4 件は後天性 PC 欠乏症の被験者であった。ほとんどの重篤な有害事象が、入院又は入院の延長を理由に重篤と判定された。TAK-662 と関連のある重篤な有害事象は 1 例（被験者番号 [redacted]）に 2 件（腹痛及び四肢痛）みられたが、いずれも回復した。

個々の被験者における重篤な有害事象の経過については総括報告書（5.3.6-1）Narrative に示した。

表 2.7.6.6-11　重篤な有害事象の一覧

	先天性 PC 欠乏症 N=25	後天性 PC 欠乏症 N=18	全体 N=43
有害事象発現例数	13 (52.0)	4 (22.2)	17 (39.5)
血液およびリンパ系障害	1 (4.0)	0	1 (2.3)
播種性血管内凝固	1 (4.0)	0	1 (2.3)
心臓障害	1 (4.0)	0	1 (2.3)
うっ血性心不全	1 (4.0)	0	1 (2.3)
耳および迷路障害	1 (4.0)	0	1 (2.3)
中耳障害	1 (4.0)	0	1 (2.3)
胃腸障害	2 (8.0)	1 (5.6)	3 (7.0)
腹痛	1 (4.0)	0	1 (2.3)
イレウス	1 (4.0)	0	1 (2.3)
麻痺性イレウス	1 (4.0)	0	1 (2.3)
膵炎	1 (4.0)	0	1 (2.3)
腸の軸捻転	0	1 (5.6)	1 (2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (8.0)	1 (5.6)	3 (7.0)
医療機器位置異常	1 (4.0)	0	1 (2.3)
多臓器不全	0	1 (5.6)	1 (2.3)
発熱	1 (4.0)	0	1 (2.3)
感染症および寄生虫症	7 (28.0)	2 (11.1)	9 (20.9)
腹部膿瘍	1 (4.0)	0	1 (2.3)
医療機器関連感染	1 (4.0)	0	1 (2.3)
丹毒	1 (4.0)	0	1 (2.3)
胃腸炎	1 (4.0)	1 (5.6)	2 (4.7)
腹膜炎	0	1 (5.6)	1 (2.3)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (4.0)	0	1 (2.3)
肺炎	2 (8.0)	0	2 (4.7)
RS ウイルス感染	1 (4.0)	0	1 (2.3)
副鼻腔炎	1 (4.0)	0	1 (2.3)
ウイルス感染	1 (4.0)	0	1 (2.3)
ウイルス性上気道感染	2 (8.0)	0	2 (4.7)
臨床検査	1 (4.0)	0	1 (2.3)
クロストリジウム検査陽性	1 (4.0)	0	1 (2.3)
大腸菌検査陽性	1 (4.0)	0	1 (2.3)
国際標準比増加	1 (4.0)	0	1 (2.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.0)	0	1 (2.3)
四肢痛	1 (4.0)	0	1 (2.3)
腎および尿路障害	1 (4.0)	0	1 (2.3)
血尿	1 (4.0)	0	1 (2.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (8.0)	0	2 (4.7)
肺塞栓症	1 (4.0)	0	1 (2.3)
呼吸窮迫	1 (4.0)	0	1 (2.3)
呼吸不全	1 (4.0)	0	1 (2.3)
皮膚および皮下組織障害	4 (16.0)	0	4 (9.3)
電撃性紫斑病	3 (12.0)	0	3 (7.0)
皮膚障害	1 (4.0)	0	1 (2.3)
血管障害	2 (8.0)	0	2 (4.7)
血栓症	1 (4.0)	0	1 (2.3)
静脈血栓症	1 (4.0)	0	1 (2.3)

出典：総括報告書（5.3.6-1）Table 4.1
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA ver.18.0

（3）臨床検査値

TAK-662 投与に関連した臨床的に問題となる臨床検査値異常はみられなかった。

2.7.6.6.3 結論

前向きに収集したデータに基づくと、先天性及び後天性 PC 欠乏症の被験者における周術期の短期補充及び急性血栓エピソードの治療として、TAK-662 は有効かつ安全であり、本試験結果は TAK-662 の良好な有効性、安全性及び忍容性を支持するものであった。また、安全性上の新たな懸念はみられなかった。