

平成 12 年 7 月 21 日

審査報告書

- [審査品目]: 販売名 注射用アナクト C 2,500 単位
一般名 乾燥濃縮人活性化プロテイン C
- [申請年月日]: 平成 10 年 5 月 15 日 (製造承認申請)
- [申請者]: 財団法人 化学及血清療法研究所
- [審査担当部]: 国立医薬品食品衛生研究所 医薬品医療機器審査センター 審査第三部
- [担当調査会]: 血液製剤調査会
- [特記事項]: 希少疾病用医薬品

[審査結果]

医薬品医療機器審査センターの審査及び血液製剤調査会における審議の結果、以下の条件を付した上で、承認して差し支えないと判断する。なお、指導事項については、以下の通り。

[効能・効果]: 先天性プロテイン C 欠乏症に起因する深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症

[用法・用量]: 本剤を添付の日局注射用水で溶解し、通常 1 日に活性化プロテイン C 200~300 単位/kg 体重を輸液 (5%ブドウ糖液、生理食塩液、電解質液等) に加え、24 時間かけて点滴静脈内投与する。
なお、6 日間投与しても症状の改善が認められない場合は投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜減量する。

[承認条件]

今回提出された臨床試験成績は、収集された症例数、評価に用いられた判定基準等の点から、必ずしも十分なものとはいえない。今後、本剤の有効性及び安全性について、提出された市販後調査計画の概要を踏まえて、十分な市販後調査を実施し、その結果を再審査の申請資料として提出すること。

[指導事項]

本剤の市販後調査に関しては、有効性及び安全性に関する症例報告を 1 年ごとに当局に行った上、5 年以内に中間解析を行い、承認事項の見直し等のための評価資料として当該解析結果を当局に提出すること。

平成 11 年 6 月 18 日

審査概要書 (その 1)

医薬品医療機器審査センター

1. 品目の概要

- [販売名]: 注射用アナクト C 2,500 単位
[一般名]: 乾燥濃縮人活性化プロテイン C
[申請年月日]: 平成 10 年 5 月 15 日 (製造承認申請)
[申請者]: 財団法人化学及血清療法研究所
[剤型・含量]: 1 バイアル中、活性化プロテイン C 2,500 単位を含有する用時溶解して用いる注射剤
[効能・効果]: 先天性プロテイン C 欠乏症に起因する次の疾患の改善
深部静脈血栓症、急性期肺血栓塞栓症
[用法・用量]: 本剤を添付の日局注射用水で溶解し、通常 1 日に活性化プロテイン C 200~300 単位/kg 体重を輸液 (5%ブドウ糖液、生理食塩液、電解質液等) に加え、24 時間かけて点滴静脈内投与する。
なお、6 日間投与しても症状の改善が認められない場合は投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜減量する。
[特記事項]: 希少疾病用医薬品

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

プロテイン C (PC) は、血漿中に存在するビタミン K 依存性の 2 本鎖糖たん白質であり、コファクターであるトロンボモジュリン存在下、トロンビンにより限定分解を受け、セリンプロテアーゼ活性を有する活性化 PC (APC) に変換される。この APC は、プロテイン S をコファクターとして、活性化血小板や傷害を受けた内皮細胞上の酸性リン脂質が存在する血栓形成局所において、活性化血液凝固第 V 因子や活性化第 VIII 因子を選択的に分解することによって、抗血液凝固作用を示す。なお、本申請において、APC 活性 1 単位は、正常人血漿と APC を含む測定試料とを同量混和した時、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) を 2 倍に延長する、測定試料 1mL に含まれる活性量と定義されている。

申請者は、帝人株式会社と共同で、APC の血液抗凝固作用に注目し、APC 製剤 (アナクト C) の開発を行った。本剤は、ヒト血漿から PC を精製し、ヒトトロンビンで活性化して APC を得た後、ウイルス除去膜濾過及び加熱処理等を行って製剤化される。本剤は当初、汎発性血管内血液凝固症候群 (DIC) を対象として臨床試験が行われた (DIC を予定効能とした申請は平成 9 年 12 月になされている)。その後、PC 欠乏症 (先天性及び後

天性)に起因する血栓症の改善を対象とした第Ⅱ相臨床試験が平成5年4月から、及び当該患者を対象とした薬物動態試験が平成5年8月から実施され、それらの成績をもって、今回申請がなされたものである。また、本剤は平成5年11月に「先天性プロテインC欠乏に起因する次の疾患の改善：表在性静脈血栓症、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症及び電撃性紫斑病」を「予定される効能・効果」として、希少疾病用医薬品としての指定を受けている(指定番号：(5薬A)第16号)。

先天性PC欠乏症は、PCが先天的に欠乏している常染色体性遺伝疾患であり、ヨーロッパにおける調査では、ヘテロ接合体PC欠乏症患者の発生頻度は16,000～36,000人に1人であると報告されている。本欠乏症には、血漿中のPC活性及び抗原量を基に2病系が存在し、両者が共に低下している症例であるタイプ1と、抗原量は正常であるが活性値が低下している分子異常症例であるタイプ2に分類されている。また、海外における本疾患患者の家系調査から、先天性PC欠乏症患者の発症する血栓症の頻度及び種類が調べられており、17家系85症例において59症例が血栓症を有し、このうち39症例では血栓症を反復している。血栓の症状は、75%以上が深部静脈血栓症と肺血栓塞栓症である。なお、本邦での先天性PC欠乏症患者数は不明であるが、平成4年に申請者により実施された国内28大学の血液内科施設に対するアンケート調査の結果、20人の患者が存在することが確認されている。

本剤は平成11年2月現在、外国では発売されていない。また、海外において血漿由来APC製剤の開発は行われていないが、米国において、イーライリリー社が遺伝子組換え体由来APC製剤の第Ⅰ相試験及び敗血症を対象疾患とした第Ⅲ相試験を実施している。

審査センターでは、原料ヒト血漿の由来及び核酸増幅検査の実施状況を尋ねた。これに対し、本剤はALT(GPT)値でスクリーニングされた国内の健康な献血者由来の血漿のうち、少なくともHBs抗原、抗HBc抗体、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及び抗HTLV-1抗体陰性のものを原料に用いており、さらに、原血漿におけるこれら検査に加えて、ミニプール血漿において核酸増幅検査を実施し、HCV-RNA、HBV-DNA及びHIV-RNAが検出されないものを使用しているとの回答を得た。さらに、transfusion-transmitted virus(TTV)及びクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)感染の危険性への対応を尋ねた。これに対しては、TTVについては、平成9年にそのウイルス遺伝子断片がクローニングされたばかりで、ウイルス自体の分離は未だなされておらず、病原性についても明らかではないことから、本剤の原血漿や製造段階においてTTVに特異的な検査は実施していないが、製造工程に15nmのウイルス除去膜(パルボウイルスの平均粒子径18～26nmより小さいポアサイズであると申請者は主張)を導入していること、及び最近の文献(Simmonds P, *et al.*, *Lancet*, 352: 191-195, 1998)によれば、TTVは加熱による不活化処理によって感染性が低減するとの報告もあることから、本剤の製造工程におけるウイルス低減処理は、TTVに対しても効果が期待できるとの回答を得た。また、CJDについては、平成11年2月19日付医薬安第16号医薬監第22号医薬血第13号通知「血液製剤関係の伝達性海綿状脳症対策について」に基づき、供血者がCJDを発症したことが供血後に判明した場合、それが明らかに古典的CJDである場合を除き、関連する血液製剤を回収する等の対応をしているとの回答を得て、これらの回答を了承した。さらに、ウイルス

等の感染性因子に対する安全性確保については、今後も新たに設定されるガイドラインや科学技術の進歩に適切に対応して、製剤の安全性向上を図っていくとの回答を得ている。

PC 凝固系が関与する先天性血栓性素因患者には、PC 欠乏症とは異なり、APC を添加しても凝固時間の延長が殆どみられないグループが存在しており、APC 不応症と呼ばれている。その主な病因は、血液凝固第 V 因子の異常（APC によって切断される部位のアミノ酸変異、factor V Leiden mutation）であることが明らかになっており、オランダでの調査によると、静脈血栓症の既往歴のある患者 301 症例のうち 21%が、この異常によるものであることが示されている。これを踏まえて、審査センターでは、本邦における factor V Leiden mutation 等の APC 不応症の発生頻度を尋ね、本剤が無効である患者集団の存在に注意する必要はないか尋ねたところ、これまで本邦における APC 不応症の報告はないとの回答を得た。調査会において、APC 不応症患者についての情報提供を添付文書において行う必要性の検討が必要と考える。

仮に、本剤が承認された場合、臨床現場においていかなる使用方法が予測されるか、頻度の多いと考えられるモデルケース（例えば、先天的 PC 欠乏症と既に診断されている患者が、受診数時間前に肺血栓塞栓を発症した場合、あるいは同様の PC 欠乏症既診断例で、受診 2 日前発症の下肢深部静脈血栓症等）における本剤の使用方法を説明するよう求めた上で、現行治療（ヘパリン、ワルファリン、ウロキナーゼ、新鮮凍結血漿等）と比較して本剤に期待される特徴及び有用性を尋ねたところ、申請者は下記①～⑤の特徴及び有用性を主張した。審査センターでは、これらの内容を資料 に記載することは了承したが、これら申請者の主張の妥当性については、調査会において検討が必要と考える（「4. 審査センターとしての総合評価」参照）。

- ① ワルファリン服用開始早期に、PC 活性が他の凝固因子に比べて相対的に早く低下することによって warfarin induced skin necrosis が起きることが知られているが、APC 投与により PC 活性を高めることによって、warfarin induced skin necrosis の発症リスクの軽減が期待できる。なお、先天性 PC 欠乏症患者においては、通常に比べて warfarin induced skin necrosis 発症のリスクが高く、患者の 3%で発症するとの報告がある（Broekmans AW, Conard J, "Hereditary protein C deficiency". In: Bertina PM ed., *Protein C and related proteins*, pp. 161-181, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1988）。また、実際に PC 欠乏症患者における第 II 相臨床試験の患者番号 3/整理番号 7 において warfarin induced skin necrosis が発生し、本剤投与により血栓症状がコントロールされている。
- ② 出血のリスクがあるヘパリンと異なり、本剤は出血を助長することなく、抗凝固作用を発揮することが期待できる。参考症例ではあるが、大動脈瘤や便潜血持続陽性のためにヘパリンや低分子ヘパリンによる抗凝固療法では出血のリスクが高いと考えられた PC 欠乏症患者に、術後血栓防止の目的で本剤が投与され、有効かつ安全であったことを経験している（PC 欠乏症患者における第 II 相試験中、参考症例 1 例（患者番号 4/整理番号 32）及び治験外提供例 1 例）。また、ワルファリンを既に服用している先天性 PC 欠乏症患者が血栓症を再発した場合についても同様に、ヘパリンや低分子ヘパリンに比べて出血傾向の発現がより少ないと考えられる本剤による抗凝固療法が、安全性や有効性の面から高い効果を示すと期待される。さらに、ヘパリン投

与の際には、APTT による厳密なモニタリングを必要とするが、本剤の場合では、初回投与後の観察の結果に問題がなければ、厳密なモニタリングを必要としない。

- ③ 既に上市されているアンチトロンビン III (AT III) 濃縮製剤に関して、AT III 欠乏症患者に AT III 製剤が臨床投与された成績が報告されており、ヘパリンやワルファリン投与では効果が十分でなかった AT III ヘテロ接合体欠乏患者においても、AT III 製剤が有効性を示したとの臨床報告がなされている。これと同様に、先天性 PC 欠乏症に対して、欠損因子の補充療法である本剤による治療は、最も合理的な治療法と考えられる。
- ④ ヘパリン及び低分子ヘパリンには、繰返し投与によるヘパリン惹起性血小板減少症、長期投与による骨粗鬆症といった重篤な副作用があるが、本剤にはそのような重篤な副作用はない。
- ⑤ 本剤はプラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1 (PAI-1) 阻害作用を有することから、内因性の組織型プラスミノゲンアクチベーター (tPA) による深部静脈血栓の溶解に対して促進的に作用することが期待される。また、血栓溶解剤併用の際、本剤は生体のフィードバック反応として上昇する内因性 PAI-1 を阻害して、tPA の作用減弱化を緩和することが期待される。

一方、本剤のデメリットを尋ねたところ、稀ではあるが、血液製剤に特徴的なアレルギー反応がみられる (DIC における早期第 II 相試験中の 1 例 (症例番号 11) で軽度の嘔気、嘔吐、頭痛及び動悸、並びに第 III 相試験中の 1 例 (症例番号 69-1) で中等度の胸内苦悶がみられ、また、PC 欠乏症患者における第 II 相試験中の電撃性紫斑病 2 エピソード (患者番号 7/整理番号 22 及び患者番号 7/整理番号 25) で好酸球増多がみられている) こと、及び本剤が注射用製剤であり、しかも、その血中消失半減期が短いため (α 相 8.8 分、 β 相 71.5 分)、長期間にわたる慢性症状の治療には不適であることがデメリットであるとの回答を得た。

なお、遺伝子組換え体由来 APC 製剤の開発及び血液製剤からの切替えの必要性に関する申請者の見解を、DIC に対する本剤の承認申請審査において、審査センターは尋ねた。それに対する回答によると、

ロ. 物理化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本剤は、国内献血由来の原血漿を原料とする APC 製剤で、原薬である APC は、155 アミノ酸残基からなる軽鎖 (25kDa) と 250 アミノ酸残基からなる重鎖 (結合した糖鎖の違いによって、以下の 3 種類に分類される。 α 鎖、42kDa ; β 鎖、37kDa ; γ 鎖、34kDa) がジスルフィド結合で連結した、2 本鎖分子の糖たん白質である。

製造工程の概略は、以下の通りである。まず、原血漿から陰イオンカラムクロマトグラ

フィー及びイムノアフィニティークロマトグラフィーを組み合わせることで PC が精製され、それを日局トロンビン（ヒト由来）で分解することにより APC が得られる。その後、

ウイルス除去膜で濾過し、再度、ウイルス除去膜で精製したものが APC 原画分とされる。さらに、APC 原画分は、安定剤である人血清アルブミンの添加及び APC 濃度調整の後、小分けされて、それを凍結乾燥及び加熱処理したものが製剤となる。

規格及び試験方法は、生物学的製剤基準(案)「乾燥濃縮人活性化プロテイン C」として、小分け製剤に対して、外観・性状、含湿度試験、pH 試験、同定試験、活性化凝固因子否定試験、無菌試験、異常毒性否定試験、発熱試験及び力価試験が設定された。なお、たん白質含量試験については、本剤中のたん白質の 99%以上が添加物としての人血清アルブミンであることから、また、異種たん白否定試験については、マウス IgG 混入否定試験を小分け製剤で設定していることから、及び浸透圧試験については、原液濃度調整時に使用する緩衝液の浸透圧によってほぼ決定されると考えられることから、これら試験は規格試験方法として設定されなかった。また、基準外規格として、原画分における及び、並びに小分け製剤における及びが設定された。標準品としては、APC 力価測定用標準品（生物学的製剤基準標準品）及び抗ヒト PC マウスモノクローナル抗体（HPC-1）標準品（基準外規格標準品）が設定された。

審査センターでは、最終製品の品質に影響を与えられとされる製造工程並びに規格及び試験方法について、より具体的に資料及び申請書中に記載させた。原画分は、安定化剤として人血清アルブミンが添加された後、小分けされるため、APC の品質を確保するために、原画分での及びを規格に設定させ、また、物理的・化学的性質の検討に用いたロットの中から、規格及び試験方法の設定にも用いられたものを初回標準品として確立するよう求める等、標準品を適切に規定させた。さらに、各試験においては、標準品を対照とするか、毎回ブランクを測定することとさせた。

精製工程で他の夾雑たん白が混入する可能性について回答を求め、トロンビン及びイムノアフィニティークラムの担体に結合させたマウスモノクローナル IgG に対して、原画分においてを、並びに小分け製品において及びを設定したとの回答を了承した。

また、ウイルス除去及び不活化について回答を求め、製造工程におけるウイルス除去及び不活化は、方法の異なる各種カラムクロマトグラフィーの組み合わせ、ウイルス除去膜及び 65°C、96 時間の加熱処理によってなされており、さらに、製造工程のウイルスクリアランス能は、モデルウイルスによるスパイク試験によって確認しており、実際、小分け製品 5 ロットにおいて、HBs 抗原否定試験及び HCV-RNA 否定試験を実施したところ、いずれの試験でも検出限界以下であり、問題はないと考えられるとの回答が提出された。本剤はウイルス混入等のヒト血液由来のリスクの存在を否定しきることはできない製剤であるものの、現在の科学的レベルからみて必要な安全性に関する方策が取られていると判断したことから、審査センターはこれらの回答を了承した。

小分け製品の重量偏差試験が、日局 13 局の一般試験法に従って設定されず、日局 12 局

の一般試験法に従っている理由を尋ねたところ、本剤の含量規格は80~140%であるため、13局の一般試験法は適用できなかったとの回答を了承した。

以上の点を含め、原画分及び製剤の規格及び試験方法は、品質の恒常性を図る上で適切に設定されたものと審査センターは判断した。

ハ. 安定性に関する資料

本剤の安定性に関して、長期保存試験の結果、10℃で少なくとも3年間は安定であることが示されたことから、本剤の有効期間・貯法は10℃以下、3年間とされた。また、「用法・用量に関連する使用上の注意(案)」に、力価の顕著な低下が認められるので、本剤はアミノ酸類の輸液に混合しない旨が記載された。

審査センターでは、本剤が24時間持続点滴静注により投与されることから、アミノ酸輸液以外の各種輸注液との混和後の配合変化及び輸注液容器への吸着に関する試験を求め、アミノ酸輸液との混和以外に問題となる点を見出せなかったとする試験結果が提出され、それを了承した。

ニ. 毒性に関する資料

急性毒性試験は静脈内投与によりマウス及びイヌを用いて実施されており、本剤の概略の致死量はマウスで雄雌共に30,000単位/kg以上、イヌでは雄で7,500単位/kg以上であると判断されている。

亜急性毒性試験は静脈内投与によりマウスを用いて1ヵ月間、及びイヌ(成犬及び幼若犬)を用いて1週間で実施されており、最高用量を投与しても明らかな毒性徴候は認められず、無毒性量はマウス及びイヌ(成犬)で3,000単位/kg/日、イヌ(幼若犬)で4,800単位/kg/日と判断されている。

生殖・発生毒性試験は静脈内投与によりマウスを用いて実施されている。その結果、Seg. II(胎児の器官形成期投与試験)では、最高用量投与群である3,000単位/kg/日投与群で母動物の摂餌量の減少及び体重増加の抑制が、また、胚・胎児死亡率の増加及び出産生児数の減少がみられたが、催奇形性は認められなかった。Seg. I(妊娠前及び妊娠初期投与試験)及びSeg. III(周産期及び授乳期投与試験)では、3,000単位/kg/日の投与まで、親動物の生殖機能、母動物の妊娠の維持、並びに分娩及び哺育に対する影響は認められなかった。また、胎児及び出生児の発育にも異常はみられなかった。

局所刺激性試験はウサギを用いて検討されており、その結果、血管刺激性及び筋肉刺激性は認められなかった。

依存性試験、抗原性試験、変異原性試験及びがん原性試験は実施されていない。

審査センターでは、生殖・発生毒性試験のSeg. I及びSeg. IIにおいて髄外造血亢進が認められていることについて説明を求めた。これに対し、マウスの1ヵ月間静脈内投与試験では、投与期間終了時において、対照群を含む各試験群の雌雄全例で髄外造血亢進がみられているようにマウスではよくみられる変化であること、並びにSeg. I試験及びSeg. II試験での発現頻度が自然発生頻度の範囲内であることから、Seg. I試験及びSeg. II試験に

おいてみられた髄外造血亢進は自然発生性のものと考えられるとの回答が得られた。これを妥当と判断して了承すると共に、その旨を資料中に反映させた。さらに、抗原性試験を実施しなくてもよいとした理由について説明を求めた。これに対しては、本剤は血漿分画製剤であり、ヒトの血液由来であることから抗原性の発現は考えにくいこと、しかしながら、精製工程で用いられるマウス IgG の製剤への混入及び製造過程における免疫学的性質の変化によっては、本剤投与によるヒトでの抗原性発現の可能性を否定できないが、その場合でもマウス IgG の混入は極めて微量であること、並びにウイルス不活化を目的とした 65°C、96 時間の加熱処理によっても、抗体との反応性等、APC の免疫学的性質に変化は認められなかったことから、新規抗原性の発現はないと考え、抗原性試験を実施する必要はないと判断したとの回答が得られた。審査センターは、マウス IgG 混入否定試験が規格として設定されていることも踏まえて、これを妥当と判断して了承した。また、統計処理方法、単位の記載不備についても検討するよう指示し、資料概要の整備を行った。

以上、審査センターでは、本剤は各種の無毒性量が 990 単位/kg/日～4,800 単位/kg/日と低毒性であり、マウスの生殖・発生毒性試験でみられた髄外造血亢進も自然発生の範囲内であることから、毒性に関して、今回の申請資料に特段の問題はないものと判断した。

ホ. 薬理作用に関する資料

本剤の血液凝固因子に対する作用は *in vitro* 薬理試験で検討され、本剤は活性化血液凝固第 V 因子を不活化し、また、リン脂質（ウサギ脳セファリン）の存在に依存して活性化血液凝固第 VIII 因子を不活化することが確認された。本剤のこれらの作用は共にプロテイン S で促進された。本剤の有効成分である APC のトロンビン生成及び血小板凝集に対する影響は、本剤からクエン酸ナトリウムを除去した製剤を用いて検討され、本製剤が両者を抑制することが *in vitro* 試験で示された。また、ヒト血清アルブミンを除去した本剤を、ヒト及び各種動物血漿に添加した場合、APTT は濃度依存的に延長した。本剤の APTT 延長作用は、ワルファリン服用者より得られた血漿及びヘパリンを添加した凝固時間測定用ヒト標準血漿において増大し、ワルファリンの併用またはヘパリン存在下で本剤の APTT 延長作用が増強されることが確認された。

本剤の抗血栓作用はマウスを用いて検討され、本剤 7,000 及び 12,000 単位/kg の静脈内投与によって、下大静脈結紮により形成される血栓湿重量は低下し、かつ APTT は延長した。ウサギ DIC モデルに本剤を静脈内に持続投与したところ、本剤は 1,000 単位/kg 以上でフィブリノゲン量の低下、出血時間の延長、フィブリン沈着がみられた腎糸球体数の割合の増加、及び亢進した PAI-1 活性をそれぞれ抑制し、3,000 単位/kg で血小板数の減少を抑制した。また、3,000 単位/kg までの投与において、有意差は認められなかったものの、APTT 延長の抑制傾向及びフィブリン分解産物の減少傾向がみられた。

本剤は、ラット、モルモット及びイヌを用いた一般薬理試験において、一般症状、中枢神経系、呼吸・循環器系、消化器系、生殖器系並びに水及び電解質代謝に及ぼす影響はみられず、また、本剤 400 単位/mL において、ヒト赤血球に対する溶血作用も認められなかった。

審査センターでは、本剤の PAI-1 活性阻害作用に関する *in vitro* 薬理試験における濃度

設定の妥当性について回答を求めた。その結果、本実験系では線溶活性を検出する目的で血漿中に線溶系因子を多量に添加しているため、阻害作用が認められるには高濃度が必要であったとの回答が示され、これを了承した。また、本剤がヒトに対する臨床用量においても PAI-1 活性を阻害し得るかについて説明を求めたところ、健康成人男子に本剤 37.5 単位/kg を 3 時間持続投与した薬物動態試験において、本剤投与開始後に PAI-1 抗原量の変動が少ない被験者においても活性の低下が認められ、臨床用量においても本剤が PAI-1 活性阻害作用を示すと考えられるとの回答が示されたので、これを了承した。また、本剤の抗血栓作用発現における抗凝固作用と PAI-1 活性阻害作用の関与について、資料中に記載させた。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本剤の吸収に関して、本剤の有効成分である APC の ^{125}I 標識体を含んだ本剤 300~2,700 単位/kg を、雄性マウス静脈内に単回投与して検討した結果、血漿中放射能は 3 相性で消失した。この時の血漿中 APC 濃度の α 相及び β 相の消失半減期はそれぞれ 2.0~4.1 分及び 0.1~5.5 時間、総クリアランスは 714.2~1,094.6mL/時間/kg であった。また、雌性マウスにおいても、 ^{125}I 標識体 300 単位/kg 投与後の血漿中放射能濃度及び APC 濃度は、同用量の ^{125}I 標識体を雄性マウスに投与した場合とほぼ同様の推移を示し、性差は認められなかった。 ^{125}I 標識体 300 単位/kg を雄性ウサギに静脈内投与した場合、血漿中放射能は 3 相性で消失し、血漿中 APC 濃度の α 相及び β 相の消失半減期はそれぞれ 5.4 ± 2.4 分及び 0.8 ± 0.4 時間、総クリアランスは $1,108.6 \pm 913.0\text{mL/時間/kg}$ であることが確認された。

雄性マウスを用いて ^{125}I 標識体の反復静脈内投与試験 (300 単位/kg を 1 日 1 回 4~14 日間投与) を実施したところ、反復投与による血漿中放射能の増加は認められなかった。また、雄性ウサギに ^{125}I 標識体 300 単位/kg を 4 時間かけて静脈内持続投与した場合、血漿中放射能は投与中増加し、血漿中 APC 濃度は投与開始 30 分以後、定常状態に達することが確認された。

本剤の分布に関して、 ^{125}I 標識体 300 単位/kg を雄性マウスに単回静脈内投与したところ、投与後 15 分では、放射能は血液・血漿及び副腎に高濃度に分布し、肝臓、腎臓、脾臓及び甲状腺にも比較的高濃度の放射能分布が認められ、投与 168 時間後では、甲状腺以外の組織では放射能は殆ど消失した。なお、この甲状腺への放射能の分布は、代謝によって生成する遊離の ^{125}I 及び低分子の ^{125}I 標識ペプチドが、甲状腺の構成たん白であるチログロブリンに特異的に取り込まれたためと考えられる。妊娠マウスに ^{125}I 標識体 300 単位/kg を単回静脈内投与したところ、母動物に投与した放射能の 3%が、投与後 24 時間に全胎児に移行することが確認された。

^{125}I 標識体 300 単位/kg を雄性マウス及び雄性ウサギに単回静脈内投与したところ、投与 168 時間後までの尿中及び糞中への累積放射能総排泄率は、マウスではそれぞれ $68.4 \pm 2.3\%$ 、 $25.5 \pm 2.0\%$ 、ウサギではそれぞれ $65.9 \pm 2.6\%$ 、 $14.9 \pm 1.4\%$ であった。また、哺乳中マウスに ^{125}I 標識体 300kg/単位を単回静脈内投与した場合、投与後 2 時間以後、乳汁中の放射能濃度は血漿中濃度を上回るが、乳汁中に分泌される放射能をゲル濾過液体クロマトグラフィーを用いて分析したところ、投与後 1 時間では放射能の殆どは遊離の ^{125}I と考えられた。さらに、投与後 4 時間及び 24 時間でみられる高分子量の放射能については、そ

の溶出位置が、乳汁中に分泌されるヨウ素を含むたん白として知られるチロアルブミン及びチログロブリンの溶出位置にほぼ一致したことから、遊離の ^{125}I または ^{125}I 標識ペプチドが、これらのたん白に同化され、乳汁中に分泌されたものと考えられた。

ヒトに対しては、第 I 相薬物動態試験として、健康成人男子各 3 名を対象に、本剤 60 単位/kg の単回静注投与（投与速度 2~3mL/min）、または本剤 37.5 単位/kg の 3 時間持続点滴静注投与が実施された。単回静脈内投与の場合、投与 2 分後に血漿中 APC 濃度が投与前値より 0.716 ± 0.081 単位/mL ($206.4 \pm 23.3\text{ng/mL}$) 増加することが確認された。血漿中 APC 消失半減期は、 α 相 8.8 ± 0.6 分、 β 相 71.5 ± 5.7 分であり、総クリアランスは $4.3 \pm 0.1\text{mL/分/kg}$ と算出された。また、本剤 37.5 単位/kg の 3 時間持続点滴では、血漿中 APC 濃度は投与後 1 時間でほぼ定常状態に達し、投与前値 ($<0.5 \sim 1.3\text{ng/mL}$) に対して 0.049 ± 0.004 単位/mL ($14.0 \pm 1.1\text{ng/mL}$) 上昇することが確認された。この時の APC 値は、本剤が *in vitro* 試験において活性化第 V 因子及び活性化第 VIII 因子を不活化する濃度とほぼ一致する値と判断された。

先天性 PC 欠乏症患者 3 名における本剤 84.2~100 単位/kg 単回静脈内投与の薬物動態試験が実施され、APC の血漿中からの消失半減期は、 α 相 8.6 ± 5.5 分、 β 相 53.7 ± 14.5 分であり、総クリアランスは $4.2 \pm 1.0\text{mL/分/kg}$ であった。但し、このうち 1 例は GCP 違反症例であるが、上に示したデータには、当該症例のデータも含まれている。

なお、本項全体を通じて、ここに示された血漿中 APC 濃度は、 Ca^{2+} 非依存的に PC の高次構造を認識するマウス抗ヒト PC モノクローナル抗体 JTC-4 をコーティングしたポリスチレンビーズに血漿中 APC を固定化させた後、APC に特異的な蛍光合成基質の加水分解活性を測定することによって、算出されたものである (Enzyme Capture Assay)。

審査センターでは、健康成人男子と先天性 PC 欠乏症患者における血漿中 APC の生体内回収率の相違（健康成人男子 $51.9 \pm 3.4\%$ ($n=3$)、先天性 PC 欠乏症患者 $36.0 \pm 13.8\%$ ($n=3$)) について回答を求め、この回収率の相違は本剤投与後からの採血時間の違いに由来するとの回答が示され、これを了承した。また、本剤投与後初期の血漿中 APC 濃度が健康成人男子と先天性 PC 欠乏症患者で相違していることについて回答を求めた。その結果、投与量や採血時間の違いの影響を受けない総クリアランスを指標とした場合、健康成人男子と各先天性 PC 欠乏症患者との差は最大約 30%であり、平均値の差も統計上有意でなかったことから、本剤の薬物動態に大きな差があるとは考えられないとの回答が示された。また、先天性 PC 欠乏症患者では投与後初期の血漿中 APC 濃度の個体差が大きかったが、血漿中 APC 濃度に影響を与える患者の背景因子については症例数が少なく解析できなかったとの回答が得られたので、了承すると共に、これら回答を資料中に追記させた。さらに、先天性 PC 欠乏症患者の薬物動態に関する個体差が本剤の安全性及び有効性に及ぼす影響について回答を求め、本剤の作用は血栓形成局所に限定されると推察され、出血等を呈する可能性は低いと考えられるとの回答が得られ、これを了承した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

[前期第 I 相試験及び後期第 I 相試験]

前項（へ項）に記載した第 I 相薬物動態試験より 5 年前に、健康成人男子 19 名（うち

プラセボ投与群 6 名) を対象に前期第 I 相試験 (静脈内単回/静脈内反復投与) が、また、健康成人男子 6 名を対象に後期第 I 相試験がそれぞれ実施されたが、その当時は血漿中の APC 濃度を特異的に測定する方法が開発されていなかった。その後、Enzyme Capture Assay が開発されて、血漿中 APC 濃度の特異的な測定が可能となったため、後述するように、平成 5 年 8 月から先天性 PC 欠乏症患者 3 名を対象に薬物動態試験、及び平成 5 年 11 月から健康成人男子 6 名を対象に、改めて第 I 相薬物動態試験が実施された。

前期第 I 相試験は、健康成人男子 19 名を対象に昭和 63 年 2 月から実施された。単回投与時の投与量は、非臨床試験から本剤を静脈内投与した際に血漿中の APTT を殆ど変動させないと推測された 250 単位 (2 名)、500 単位 (2 名)、1,000 単位 (3 名)、血漿中の APTT を 2 倍までは延長しないと推測された 2,000 単位 (3 名)、及びプラセボ (3 名×2 群) と設定され、実施された。また、投与方法は緩徐静注とされた。この単回投与試験においては、副作用は認められなかった。引続き 2,000 単位/日での 1 日 1 回 3 日間反復投与試験 (3 名) を実施したが、初日の投与において、プロトコールに規定された投与速度 (2~3mL/分) の 10 倍以上の速度で投与され、投与後に全例で一過性の軽度の頭痛がみられた (うち 1 名は、1 日目投与後に風邪と診断され、第 2 日以後は投与が中止された)。2 日目以後は規定通りの投与速度で実施されたが、1 名は投与ごとに軽度の頭痛を訴え、もう 1 名には副作用はみられなかった。本剤 250~2,000 単位の単回または反復投与後の APTT は、投与量に依存して延長し、2,000 単位投与で 1.5 倍の延長が認められた。

前期第 I 相試験の成績を踏まえて、後期第 I 相試験として、健康成人男子 6 名を対象に 2,000 単位/日及び 4,000 単位/日の 3 日間反復投与試験 (各群 3 例、緩徐静注) が昭和 63 年 10 月から実施され、いずれの被験者においても副作用はみられず、4,000 単位の投与で約 2 倍の APTT の延長がみられた。この APTT の延長より求めた血中活性半減期は 28.9 ± 13.9 分 (n=17) であった。

[DIC 内科領域における早期第 II 相試験]

本剤は当初、DIC を対象に臨床開発されていたが、DIC を対象とした臨床試験実施中に、本剤を先天性 PC 欠乏症患者の血栓症治療に使用したいとの要望が複数の医療機関からあり、申請者は本剤の PC 欠乏症に起因する血栓症の適応取得に向けての開発を行うことを決定した。

しかしながら、PC 欠乏症に起因する血栓症患者は極めて少ないことから、これら対象患者での用法・用量設定のための試験は特に実施しないこととした。代わりに、DIC 患者においても PC 欠乏症患者においても、血栓の成因が過凝固状態による点は共通しており、この状態を正常に復すことが、病態の進展抑制及び治療に最も重要であると考えられることから、既に終了していた DIC 内科領域における早期第 II 相試験の結果を、用法・用量の設定根拠として用いている。

本試験は、悪性腫瘍、白血病、感染症等を基礎疾患とする DIC 患者 49 例を対象に、平成元年 6 月から平成 3 年 3 月にかけて実施された。非臨床試験の結果、並びに前期及び後期第 I 相試験の結果を踏まえて、投与量及び期間は、原則として、①5,000 単位/日を 3 日間投与し、効果が不十分な場合には 10,000 単位/日でさらに 3 日間投与、及び②10,000 単位/日を 3 日間投与し、効果が不十分な場合には 15,000 単位/日でさらに 3 日間投与することとされ (①での安全性が確認された後に②が追加された)、また、投与方法は、血中活

性半減期が 30 分以内と短かったこと及び持続性の過凝固状態を呈する DIC の病態を考慮して、24 時間の点滴静注法が採用された。この結果、本剤は 5,000～15,000 単位/日（体重を 50kg と想定すると、100～300 単位/kg/日）、6 日間（改善がみられた場合は 3 日間でも可）の投与で、DIC 患者の過凝固状態を改善させ、DIC の治療において有効であることが示唆された。

この成績から、PC 欠乏症患者においても、至適用法・用量は、100～300 単位/kg/日、6 日間（改善がみられた場合は 3 日間でも可）と予想された。

[PC 欠乏症患者における第 II 相試験]

上の DIC 内科領域における早期第 II 相試験の成績を用法・用量の設定根拠として、平成 5 年 4 月から「PC 欠乏症に起因する下記疾患で、急性期の患者および予防を必要とする患者：表在性静脈血栓症、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症、新生児電撃性紫斑病等の急性症状」及び「手術、周産期等における PC 欠乏症に起因する臨床症状（予防的投与）」を対象に第 II 相試験が実施された（但し、PC 欠乏症には、先天性及び後天性のいずれも含む）。本試験での用法・用量及び投与期間は、原則として

投与方法 I：100～300 単位/kg の投与量で 24 時間の点滴静注を 3 日間行う。さらに投与を継続する必要がある場合は、もう 3 日間同様の投与をする。

投与方法 II：臨床症状を呈した PC 欠乏症患者に、1 日目は 100 単位/kg を患者の症状をみながら、2～3mL/分で静脈内投与し、1 日最大 3 回まで投与するが、1 回の静脈内投与の間隔は 2 時間以上あけるものとする。引続き、100～300 単位/kg を 24 時間の持続点滴静注を 2 日間行う。さらに投与を継続する必要がある場合は、1 日 100～300 単位/kg を 24 時間で点滴静注投与をさらに 3 日間行う。

との 2 種類が、主治医が選択できるよう設定された。

本試験においては同一患者において複数回投与が行われた場合には、1 症例として取り扱うのではなく、複数の「ケース」として取り扱われ、評価された（従って、これら「ケース」を「症例」と呼ばずに、以下「エピソード」と表現する）。

試験実施 3 年間で、登録された全エピソード数は 22 エピソード（15 症例）であり、この他に緊急避難投与の対象となった 9 エピソードがあるが、これらは申請に用いる症例からは外され、参考エピソードとして扱われている。登録された全 22 エピソードの内訳は、先天性 PC 欠乏症患者 12 症例 19 エピソード（治療症例 8 症例 14 エピソード及び予防的投与症例 5 症例 5 エピソード（予防的投与症例のうち、1 例は治療症例としての投与あり））及び後天性 PC 欠乏症 3 症例 3 エピソード（いずれも肝中心静脈閉塞症（VOD））であり、さらに、先天性 PC 欠乏症患者治療症例 14 エピソードの内訳は、深部静脈血栓症 3 エピソード、深部静脈血栓・肺血栓塞栓合併症 3 エピソード、新生児電撃性紫斑病 5 エピソード、表在性静脈血栓症、先天性 PC 欠乏症に起因する腎梗塞及び先天性 PC 欠乏症に起因する DIC 各 1 エピソードであった。

本試験開始後の平成 5 年 11 月に本剤が希少疾病用医薬品に指定され、その際の適応対象が先天性 PC 欠乏に起因する血栓症の改善とされたことから、この希少疾病用医薬品の指定に該当する先天性 PC 欠乏症患者治療症例 14 エピソードについて、有効性解析対象としての採否が検討され、規定の用量を逸脱して投与が行われたエピソード等を除いて、最終的に 8 エピソード（深部静脈血栓症 3 エピソード、深部静脈血栓・肺血栓塞栓合併症

2 エピソード及び新生児電撃性紫斑病 3 エピソード) が有効性解析対象とされた。有効性採用症例 8 エピソード中、深部静脈血栓症 5 エピソード (肺血栓塞栓合併症例 2 エピソードを含む) での臨床症状の中等度以上の改善は 4/5 エピソード (肺血栓塞栓症例では 1/2 エピソード) であった。また、凝血学的改善度の中等度以上の改善は 1/5 エピソードであった。一方、電撃性紫斑病では、臨床症状改善度と凝血学的改善度共、軽度改善はみられたものの、中等度以上の改善は 0/3 エピソードであったことから、申請者は、本試験での投与量の範囲内では本剤の新生児電撃性紫斑病に対する有効性は証明されなかったと考え、現在、投与量を上げて再度臨床試験を実施中である。

本剤の安全性に関して、先天性 PC 欠乏症患者治療症例 14 エピソード中、13 エピソードが安全性解析対象とされ、このうち 2 エピソード (15.4%) で好酸球の異常変動 2 件 (本剤との因果関係が疑わしい 1 件、因果関係あり 1 件) がみられたが、いずれも軽度で特に処置を必要としないものであった。また、PC 欠乏症患者における第 II 相試験全体 (22 エピソード、15 症例) でみた場合、試験中 (投与終了後 3 ヶ月までを含む) の死亡例は 3 例 (患者番号 3/整理番号 7、患者番号 10/整理番号 35 及び患者番号 13/整理番号 52) であった。整理番号 7 は先天性 PC 欠乏症 (ホモ) で、腎梗塞後の慢性腎不全のため、血液透析を定期的に受けていた慢性 DIC 状態の患者であり、外シャントの血栓形成のため、ワルファリン投与を開始したところ、warfarin induced skin necrosis を発症、本剤投与にて skin necrosis は消退したが、本剤投与開始 16 日目にイレウス及び気胸発症、その後、DIC 悪化と多臓器不全を来たして、本剤投与開始 19 日目に肝被膜下出血にて死亡した。整理番号 35 は先天性 PC 欠乏症 (ヘテロ) で、本剤投与終了後 42 日目に乳癌で死亡、また、整理番号 52 は後天性 PC 欠乏症で、骨髄移植後の VOD により本剤投与終了後 12 日目に死亡している。いずれも、本剤投与との因果関係はないとされている。

[薬物動態試験]

血漿中 APC 濃度を特異的に測定できる Enzyme Capture Assay が開発され、PC 欠乏症患者を対象にした第 II 相臨床試験が開始された後、平成 5 年 8 月から先天性 PC 欠乏症患者 3 例を対象に本剤の薬物動態試験が実施された。このうち 1 例は、施設との治験契約期間終了後実施された症例であり、除外症例とされている (但し、へ項には、この症例の成績も含んだデータを記載した)。本剤の薬物動態パラメータに関しては、へ項に記載した通りであるが、解析対象 2 例のうち、臨床症状がみられなかった 1 例では、凝血学的検査値に特に変化はみられず、慢性 DIC 状態であった他の 1 例では、フィブリノゲンの増加、並びにトロンビン・アンチトロンビン III 複合体、PAI-1 及び D-ダイマーの減少がみられ、DIC 状態が改善方向に変動したことが推察されている。また、副作用及び本薬剤との因果関係が疑われた臨床検査値の異常変動はみられなかった。

[第 I 相薬物動態試験]

血漿中 APC 濃度を特異的に測定できる Enzyme Capture Assay が開発されたことから、既に PC 欠乏症患者に対する第 II 相試験及び薬物動態試験が開始された後ではあったが、平成 5 年 11 月より健康成人男子 6 名を対象にした第 I 相薬物動態試験が実施された。本剤の薬物動態パラメータに関しては、へ項に記載した通りであるが、安全性に関しては、37.5 単位/kg/3 時間、単回点滴投与群 3 例においては、異常は認められなかったものの、60 単位/kg 単回緩徐静脈内投与群 3 例においては、1 例で投与開始直後から右側上腕 (投

与側)に重い違和感が生じ、他の1例では投与後、軽度の頭痛、熱感及び倦怠感が認められた。これらの症状は、本剤に起因するものか不明とされたが、本剤を静脈内投与する場合には、十分な観察が必要であると判断された。

以下に審査センターでの審査の概略を記載する。

[第I相薬物動態試験及び薬物動態試験]

審査センターでは、薬物動態試験の進行順序に関して、健常者より早く患者での薬物動態試験を始めた妥当性を申請者に尋ねた。申請者から、当時、Enzyme Capture Assayが確立したことに伴い、「PC欠乏症患者での薬物動態試験」が必要と判断し、本患者の第II相試験と並行して実施することとしたこと、健常者に対する安全性に関しては、昭和63年に実施した第I相試験で確認されており、健常者での薬物動態試験は本第I相試験を新たな試験系でやり直すという考えに基づいたものであったが、結果としてPC欠乏症患者と健常者との薬物動態試験の進行順序については配慮が不足していたとの回答を得た。審査センターは、このような進行順序の臨床試験は一般的には安全性の点で問題があり、好ましくないと考えている。しかし、本両薬物動態試験に関しては、実質的に安全性は確保されており、試験結果は評価可能と判断した。

患者における薬物動態試験において、予定する用法であり、かつ第I相薬物動態試験と同時期に進行していた第II相試験で採用されていた24時間持続点滴静注法、及び健常者における薬物動態試験で実施した3時間点滴静注を採用しなかった理由を尋ねた。これに対し、当時、患者を対象とした薬物動態試験は、健康成人男子とPC欠乏症患者における薬物動態の比較を主目的としていたため、①比較すべき健康成人男子での第I相試験成績は、緩徐静注法で実施された前期及び後期第I相試験成績しかなかったこと、②対象となり得る患者は極めて限定されていること、及び③対象患者に対する負荷は最少限に抑えられるべきであることの3つの理由により、患者における点滴静注下での薬物動態試験を見送ったとの回答を得た。審査センターでは、この回答は予定用法下において患者の薬物動態試験を実施しなかった理由としては不十分であるが、対象患者が極めて限られ、薬物動態試験の実施には困難が伴うことから、再試験を求めるには及ばないと判断した。この判断について調査会において検討が必要と考える。

[PC欠乏症患者における第II相試験]

審査センターにおいて、本試験が先天性PC欠乏症における血栓症の急性期症状のみを対象として計画されたものではなかったことが明確にわかるよう資料の記載を改めさせると共に、目標症例数の設定が、平成4年に申請者が実施した国内28大学血液内科へのアンケート調査において先天性PC欠乏症患者が20名存在するとの結果を参考に行っていることがわかる記載に改めさせた。

本試験の主要評価項目は全般改善度、概括安全度及び有用度であり、全般改善度は臨床症状改善度及び凝血学的改善度に基づいて判定された。その際、臨床症状改善度と凝血学的改善度をどのように結び付けて全般改善度を判定するのかについて一定の評価基準(評価マトリックス等)が設けられておらず、治験担当医の主観的判断により全般改善度が判定されていたこと、また、臨床症状改善度及び凝血学的改善度各々についても、臨床症状、理学的所見、臨床検査所見等の各スコアをどのように結び付けて判定するか不明であった

ことから、担当医間あるいは施設間で評価の不整合が生じた可能性はなかったか尋ねた。これに対し、不整合が生じる可能性をなくす目的で、中央委員による症例検討会において主治医判定の再検討を行い、症例検討会での判定と主治医判定に差異が認められた場合には、主治医に再考を依頼し、再考の結果を最終的な判定結果としているとの回答を得たことから、主治医判定、症例検討会判定及び最終主治医判定の結果比較表を資料 1 に記載させた。なお、当初の主治医判定が、最終判定時において、申請者に結果的に好都合な判定（有効性あるいは安全性の判定が良い方向へシフト）に変更された症例／エピソードは存在していない。

凝血学的改善度では悪化と判定されているにもかかわらず、全般改善度では中等度改善（患者番号 3／整理番号 4）あるいは不変（患者番号 7／整理番号 22）と判定されている症例が存在する等、凝血学的改善度と臨床効果判定の間に乖離が認められたため（本試験では有効性解析対象 8 エピソードのうち、凝血学的改善度で中等度改善以上は 1 エピソードのみであるのに対して、全般改善度及び有用度に関して、中等度以上改善は 4 エピソードでみられている）、その理由を尋ねた。これに対し、今回の申請対象である深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症は局所の血栓症であるため、投与前の凝血学的検査値が殆ど正常に近いものが多く、しかも対象症例も少ないことから、本剤の抗凝固作用を明確に示すことは困難である等の回答がなされ、資料 2 にも理由の詳細が追記された。審査センターはこの回答を了承したが、このセンターの判断が妥当であったか調査会において検討が必要と考える。

表在性及び深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症、並びに電撃性紫斑病各々について、臨床症状改善度判定の元になる臨床症状、理学的所見、臨床検査所見等のスコアの内容が、資料 3 では不明であったため、これらの詳しい説明を記載させた。

プロトコールにおいては、投与方法 I（3 日間持続点滴静注）以外に、投与方法 II（第 1 日目：緩徐静注、第 2～3 日目：24 時間持続点滴静注）が設定してあったにもかかわらず、症例全てに対して投与方法 I が実施された理由を尋ねたところ、以下のような回答を得た。①PC 欠乏症を対象とした臨床試験に先立って、DIC を対象とした臨床試験において、PC 欠乏症患者 3 症例がエントリーされ（いずれも除外症例とされた）、投与方法 I で本剤が投与された結果、PC 欠乏症に有効性が示唆されていたが、そのことが各治験担当医に情報提供されていたこと、及び②PC 欠乏症に対する臨床試験の最初の症例が投与方法 I で行われていたが、本疾患が希少疾病であることから、殆どの治験担当医から、投与前に用法・用量に関する投与実績の説明を求められ、実績のある投与方法 I の結果のみが治験依頼者から担当医に説明され、その結果、順次、投与方法 I が各治験担当医に選択されることとなり、また、治験依頼者も投与方法 I での症例が蓄積された実績を踏まえ、投与方法 II の実施を積極的には依頼しなかったことが、最終的に全症例で投与方法 I のみが選択された理由であると考えられるとのことであった。このような状況下では、投与方法 I のみが選択されたことは理解できるが、投与方法に関するプロトコールの設定が不十分であったと審査センターは判断している。

本剤投与期にワルファリン投与が併用されていた場合、ワルファリンの投与理由、並びに投与量及び投与期間を併記させ、本剤の有効性評価の解釈に際して、併用の影響を考慮できる記載とさせた。審査センターは、ワルファリンの併用により本剤の有効性及び安全

性の評価が影響を受けている事例はなかったと判断している。

本剤投与中（投与開始 19 日目）に死亡した患者番号 3/整理番号 7 について、申請者は、当該症例で発現した有害事象は本剤投与と因果関係なしと判断しているが、審査センターは、本剤投与との因果関係は不明と考える。この判断について、調査会において検討が必要と考える。

本剤投与中の死亡により投与後検査が不可能であった上記 1 例を除く 7 例の先天性 PC 欠乏症患者について、抗ウイルス抗体及びウイルス抗原検査（HBs 抗原、抗 HBe 抗体、抗 HBc 抗体及び抗 HCV 抗体）を実施した結果、1 例（口才男児、患者番号 8/整理番号 23）で本剤投与後における抗 HCV 抗体の陽転化が観察されている。本症例は、電撃性紫斑病に対して治験契約外施設において緊急避難投与に関する所定の手続きを経て本剤を投与された後、別の病院（治験契約済み施設）で電撃性紫斑病を再発し、本臨床試験に登録されて本剤再投与を受けた症例である。本剤再投与前検査で抗 HCV 抗体陽性が判明したが、初回電撃性紫斑病時の投与前検査では抗 HCV 抗体陰性であったことから、治験外提供による投与後、2 回目の電撃性紫斑病発症までの 1 年間に陽転した可能性が高いと考えられるが、当該患者に使用された製剤のロットは、初回投与時及び 2 回目投与時のいずれの製剤についても、核酸増幅検査によって HCV-RNA は検出されておらず、申請者は当該症例の抗 HCV 抗体陽転は治験薬によるものではないと判断しており、審査センターも了承した。この判断の妥当性について調査会において検討が必要と考える。

なお、希少疾病用医薬品指定の対象とならなかった先天性 PC 欠乏症における予防的投与及び後天性 PC 欠乏症については、投与後検査が、患者死亡（1 例は本剤投与終了後 42 日目に乳癌で死亡；もう 1 例は、骨髄移植後に発症した VOD で本剤投与終了後 12 日目に死亡）により実施できなかった 2 例を除き、5 例全てにおいて抗ウイルス抗体またはウイルス抗原検査（HBs 抗原、抗 HBe 抗体、抗 HBc 抗体または抗 HCV 抗体）の陽転化を来した症例はなかった。

さらに、本剤製造工程において、抗ヒト PC マウスモノクローナル抗体が使用されていることから、抗マウス IgG 抗体の本剤投与患者血中での存在が検索された。本剤投与を受けた PC 欠乏症患者（先天性、後天性いずれも含む）15 例のうち、5 症例において投与終了後に抗マウス抗体の検索が ELISA 法でなされたが、いずれの症例においても抗体は検出されていない（なお、DIC を対象とする臨床試験においては、投与終了後に抗マウス抗体の検索が ELISA 法によってなされた症例はない）。この結果をもって、抗マウス抗体に関する本剤の安全性確認が十分になされたといえるか、マウス IgG に対して設定された規格の妥当性も含めて、調査会において検討が必要と考える。

〔効能・効果、用法・用量、使用上の注意(案)及びその設定根拠〕

本剤の予定される効能・効果は「先天性プロテイン C 欠乏症に起因する次の疾患の改善：深部静脈血栓症、急性期肺血栓塞栓症」であり、予定の用法・用量は「本剤を添付の日局注射用水で溶解し、通常 1 日に活性化プロテイン C 200～300 単位/kg 体重を輸液（5%ブドウ糖、生理食塩水、電解質液等）に加え、24 時間かけて点滴静脈内投与する。なお、6 日間投与しても症状の改善が認められない場合は投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜減量する」である。審査センターとしての総合評価に後述するように、本効能・効果及び本用法・用量の記載は臨床試験成績によって適切に担保されているか、

調査会において検討が必要と考える。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（一部試験成績での試験計画書からの逸脱、承認申請資料中の表現が根拠資料を正確に反映していない等）があったが、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 評価会議の結果適合とされ、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

4. 審査センターとしての総合評価

審査センターでは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、本剤の有効性及び安全性は、少数症例の第II相試験結果からは、十分に確認されているとは言い難いと判断した。しかしながら、対象患者が極めて限られていることを考慮して、調査会において特に下記①～⑤の点について議論した上で、本剤の承認の可否について判断する必要があると考えた。

- ① 先天性PC欠乏症患者における血栓症の急性期治療において、ヘパリン、ウロキナーゼ、ワルファリン、新鮮凍結血漿等を用いる現行治療と比較して考えた場合、申請者の主張する有用性（ベネフィット）は、本剤が持つヒト血漿由来製剤であること等のリスクを上回り、なおかつ先天性PC欠乏症患者における血栓症の急性期治療では、本剤による欠損因子補充療法が有用であると判断できるか。
- ② 本臨床試験の対象疾患は極めて稀で、比較試験も行われておらず、評価方法にも主観的要素があることから、本剤の有効性・安全性の評価が適切に行われており臨床的有用性が認められる結果を示しているといえるかについては、事後的な統計解析を行ってもその結果のみから判断することは困難と審査センターは考えた。従って、個々の症例の状況について再度検討し、本剤の有効性・安全性・有用性について見直す必要があると考えられるが、提出された「エピソードごとの詳細」から臨床的有用性が認められる結果が示されていると評価してよいか。
- ③ 仮に本剤を承認するとすれば、予定される効能・効果、特に肺血栓塞栓症は、本申請資料に含まれる臨床試験成績で十分確認されたものであるといえるか。
- ④ 仮に本剤を承認するとすれば、予定される用法・用量は本申請資料に含まれる臨床試験成績で十分確認されたものであるといえるか。
- ⑤ 仮に本剤が承認可能であるとした場合、本剤の予定効能・効果は、先天性プロテインC欠乏症に起因する深部静脈血栓症及び急性期肺血栓塞栓症であるが、市販後において、先天性以外のPC欠乏症に対して本剤が安易に使用される危険性の回避策

は、添付文書(案)の記載によって十分達成されているか。また、その他にこれを防ぐ手段を講ずる必要があるか。

調査会における審議概要

血液製剤調査会

1. 審議経過

[調査会開催日]: 平成 11 年 6 月 29 日 (1 回目)

平成 11 年 10 月 26 日 (2 回目)

[調査会の結論]: 提出された資料よりみて、効能・効果、用法・用量、使用上の注意を整備した上で承認して差し支えない。特別部会に上程する。
製剤は毒薬及び劇薬に該当しない。

2. 調査会報告書

本薬 APC の構造・組成に関して、還元条件下での SDS-PAGE について、文献 (Kisiel W, *J. Clin. Invest.* 64: 761-769, 1979) では、APC は重鎖が糖鎖構造を反映して 3 本のバンドに分離するため、軽鎖と併せて計 4 本に分離したバンドを与えると報告されているが、申請者が提出した SDS-PAGE の結果では重鎖として 2 本のバンドしか認められず、また、軽鎖の分子量も文献値をかなり上回っていた。このため、調査会ではこの理由を尋ねたところ、前者の指摘については、第 3 のバンドは極めて含量が少ないため薄いバンドしか与えなかったためであり、3 本のバンドとして重鎖が認められる鮮明な図に改めること、また、後者の指摘については、文献の方法とはゲル作製法やポリアクリルアミド濃度が違うことによると推定されると回答した。調査会は、分子量の違いが生じた理由については必ずしも明確ではないものの、SDS-PAGE でみられたバンドの帰属に関しては、併せて提出されているウェスタンブロットの結果などから正しいと推定されることから、この回答を了承した。

また、調査会は、本薬の による分析結果が示されていないので、これらのデータを提出するよう指摘した。これに対して、申請者は 4 ロットの APC を用いて分析した

及び のデータを提出した。 に関しては、各ピークの帰属はなされていないものの、4 ロットとも同一のパターンを示していた。

では、微量な構造不明のピークの存在が確認されたが、 には活性化ペプチドに相当する位置に、特にピークは認められなかった。本指摘に関連して、さらに調査会は、本薬の規格試験法に

を用いた試験法を設定していない理由及びその妥当性について尋ねた。これに対して、申請者は、本薬は糖鎖を有することから本質的に構造に関する不均一性が存在し得るが、不均一性に関しては、各ロット間のばらつきが小さいことがデータから推定されることから、 及び を規格に設定しなかったと回答した。しかしながら、調査会からの指摘を受けて、新たに提出され

た 及び の試験結果において、
で APC 由来のピーク以外に、微量ではあるものの、重合体の可能性のあるピークが検出されたことから、 を純度試験として規格に採用すること、及び活性化工程で生じる活性化ペプチドの存在を否定するために、 を純度試験として規格設定することを回答した。但し、
の規格設定に関しては、バリデーションデータを新たに取得する必要があることから、時間を要すると述べた。調査会は、本剤は血漿由来製剤であり、厳密に均一性を制御することは困難であると考え、申請者の見解を基本的に了承した。
では殆ど不純物が認められていなかったことから、承認までに本試験法が設定されなくても品質の恒常性は基本的には確保できるものと判断し、
については、設定でき次第速やかに一部変更申請することで差し支えないと判断した。
調査会は、 において認められた複数のバンドが、全て糖鎖付加数や糖鎖構造の異なる APC であると申請者は判断していたが、その根拠が十分に説明されていなかったため、申請者に説明を求めた。これに対して、 後、抗 APC 抗体を用いたウェスタンブロットで分析することにより、複数バンドの同定を試みたが、同定に至っておらず、試験法をさらに改良し再試験する予定であるとの回答を申請者から得た。調査会は、 の解析は十分ではないものとするが、 等のデータから、APC のバンドが複数に分離する原因は、APC の糖鎖構造の違いであるとの申請者の主張は概ね正しいものと判断し、再試験結果が得られた後、速やかに結果を当局に報告することで差し支えないと判断した。
その他、APC の糖鎖構造解析結果、糖鎖及びカルシウムイオンまたはリン脂質が活性に及ぼす影響に関する考察、原画分の比活性試験における規格値設定根拠、並びに精製工程における不純物の除去状況に関する説明などに関してデータの提出または説明を求め、それらの回答を了承するとともに、糖鎖構造については、物理的・化学的性質として 中に記載させた。また、標準品に関する記載整備と必要な規格の設定及び申請書規格試験法に関する記載整備を指示し、適切な回答が得られたので了承した。

本剤の臨床試験成績に関して、先天性 PC 欠乏症は非常に特殊な疾患であることから、血液内科の専門家を参考委員として招き、本剤の臨床試験について審議した結果、調査会は、欠損因子補充療法としての本剤の理論的有用性を考慮しても、以下①～⑤の問題点より、提出された資料から本剤の有用性が科学的に示されたとは認め難いと判断し、本剤の有用性を明確に示す客観的な個別の臨床データの提出を求めた。問題点とは、すなわち①客観的指標である凝血学的検査項目において本剤投与前後に意味のある改善が認められておらず、その理由の考察内容も科学的な妥当性が不明であること、②本剤の有効性評価に用いられた臨床症状改善度及び全般改善度の評価方法が治験担当医の主観的判断によるところが大きく、これら評価の基盤を構成する自覚症状改善度、検査所見改善度及び凝血学的改善度も主観的なものであるなど、評価方法全体として問題があること、③用法・用量の設定に際しては、DIC の臨床症状を指標とするのではなく、凝血学的な指標に基づいて判断すべきであること、④ワルファリン等と比較した際の本剤の有用性が明確に示されておらず、有効性採用の全エピソードでワルファリン等に上乗せする形で本剤の投与が開

始され、本剤投与期間中もワルファリン等が併用されたエピソードがみられることから、本剤がこれらと併用で用いられるべきであるとしても検証試験は実施されていないこと、及び⑤急性肺血栓塞栓症に関しては、中等度改善以上と判定されたものが2エピソード中1エピソードのみであり、本エピソードについては動脈血ガスの測定も行われておらず、急性肺血栓塞栓症との診断の妥当性が明らかでないこと、の5点であった。申請者より、以下の回答が得られた。①については、治験実施計画書を起案する時点では、深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の凝血学的異常の特質について体系的に解析された報告が少なかつたために、凝血学的検査項目のうち、DIC 診断基準等から血栓症の場合変動することを期待して設定した血小板数、フィブリノゲン、PT、APTT、TAT、PIC、D-ダイマー、FDPの8項目を検査項目として採用し、これらの検査項目の変動で凝血学的改善度を判定することが中央委員会で決定された。その後、局所の血栓症である深部静脈血栓症で意味のある変動を示す凝血学的検査項目は、止血の活性化を鋭敏に反映するマーカーであるD-ダイマーとTATであり、特にD-ダイマーが有用であるとする報告が蓄積されてきた。また、深部静脈血栓症においては、その凝血学的異常のレベルに個体差が大きく、また、病態別にも差異が大きいかも明らかになってきた。従って、少ない症例数にもかかわらず、全ての凝血学的検査項目について、本剤投与前後の凝血学的検査値の平均値を比較することで効果を検討したことは、現在の科学的水準から改めて考察すれば、妥当性がなく、無理があったものと考えられるとの回答を得た。②については、以下の回答が提出された。PC 欠乏症による血栓症で出現する症状は多岐にわたり、評価において重視される症状もエピソードごとで異なる。さらに、各々の症状の変化と改善度評価の間に知見の蓄積が少ないことも加わって、評価は担当医の主観によらざるを得なかった。この点を事前に考慮した上で、可能な限り評価に客観性を持たすべく、自覚症状の具体的な提示及びスコア化、または症例検討会で1エピソードごとに評価の妥当性と整合性を検討した。従って、本成績の評価は、十分な客観性を備えているとはいえないものの、各々の評価の信頼性は高いものとする。③については、調査会の指示通り、PC 欠乏症患者における用法・用量の設定根拠は、DIC 患者を対象とした早期第Ⅱ相試験における凝血学的な指標に基づいて判断すべきであるとするとの回答とともに、適切な の修正が行われた。④については、申請者は、本剤の対象の患者が基本的にはワルファリン常用下で発症した血栓症の治療となることを踏まえた上で、ヘパリン等による現行治療法の問題点を明らかにし、本剤の先天性 PC 欠乏症による血栓症の治療に対する有用性を回答した。すなわち、i) ワルファリン常用者は低凝固状態にあるため出血しやすくなっており、出血のリスクを高めるヘパリンの投与は慎重にならざるを得ないが、本剤投与を行えば十分な抗凝固療法が施行でき、ワルファリン併用下で行われることが多い急性期血栓の治療に本剤が有用なことは明らかであり、事実、本臨床試験においても虚血性大腸炎を発症した症例で、出血のリスクが高く、ヘパリンによる治療ができないと判断され、そこで本剤を投与し、出血を起こすことなく血栓症を治療し得た例を経験していること、ii) ヘパリン投与下でワルファリンを投与した場合に skin necrosis を3度繰り返したとの文献報告 (Samama M, et al., *Thromb. Haemostas.*, 51: 132-133, 1984) もあり、これに対して、本剤を投与して十分なPC 活性を保持したままワルファリンを導入すれば、skin necrosis の危険性を軽減できると期待され、事実、本臨床試験においても、ヘパリンとワルファリンで慎重に血栓のコントロ

ールを試みたが、warfarin induced skin necrosisを発症したため、ワルファリン投与を中止し、本剤投与により著明改善（壊死部の色調改善）した例を経験していること等の回答が提出された。また、本臨床試験において、腎梗塞を発症し低分子ヘパリンで治療されたが、腎不全状態が悪化するため本剤が投与され、臨床症状の改善に成功した症例、並びに下肢の深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症を発症した症例で、t-PA やヘパリンでは症状の増悪をみたが、本剤投与により臨床症状の改善がみられた症例、治験外の症例（予防投与）ではあるが、本剤（3日間）とヘパリン（6日間）を併用した症例で、本剤投与中は凝血学的パラメータの改善を認めたが、ヘパリンのみの投与ではパラメータの悪化をみた症例を経験しているとの回答を得た。さらに、単独投与下での本剤の有効性に関して、有効性評価対象5エピソードにおける併用薬の使用状況及び有効性について回答した。具体的には、非併用例3エピソードのうち全般改善度で中等度以上の改善が、以下 i)及び ii)の2エピソードでみられた。すなわち、本臨床試験において、i) ワルファリンの常用を中止していた症例（本剤投与約半月前または数カ月前から怠薬）の2エピソードのうちの1エピソード、及び ii) ワルファリンが投与直前まで継続投与されており、ワルファリン投与中止の時期からはワルファリンの上乗せ効果を完全には否定できないが、本剤投与直前のPTは約14.1秒と軽度延長に留まっており（治験終了時のPTは11.2秒）、ワルファリンの治療域（PT比1.5~2倍）に達していないためワルファリンの上乗せ効果はなかったものと考えられる1エピソードで、本剤投与により中等度の改善が認められた。また、ワルファリン併用の2エピソードでは、ワルファリンの継続投与にもかかわらず、血栓症が発症し、本剤投与後もワルファリンの継続投与が行われており、本剤投与後もその用量は変更されておらず、本剤投与前後でPTの変化もないことから、これらの症例では、その間のワルファリンの作用は増強されていないと考えられ、両エピソードとも全般改善度で中等度以上の改善が認められており、本剤の有効性が示されていると考えるとの回答を得た。⑤については、急性肺血栓塞栓症の診断の妥当性にかかわる症例の再調査が行われ、動脈血ガスの測定結果が行われていたので、そのデータを追加するとともに、胸部X線、胸部CT、肺血流シンチグラムの画像検査結果を添えた詳細な臨床経過が提出され、当該症例は急性期の肺血栓塞栓症であると考えられるとの回答を得た。また、本治験終了後、（治験外）緊急避難的に肺血栓塞栓症の患者に本剤が投与され、有効であったエピソードについての詳細結果も、併せて提出された。このように、上記①~⑤に対する回答が提出され、さらに、指示事項に従って、再度施設を訪問し、画像データ等の提出を受け、データをまとめ直した結果が提出された。すなわち、本臨床試験の評価採用5エピソードの詳細な個別臨床経過、正式の治験契約は締結していないものの病院長の了解（施設IRBの審査を含む）を得た投与で、患者の同意を含むその他手続き上の問題はなく、本治験のプロトコルに従って実施され、同じ基準で評価検討された緊急避難投与の2参考エピソード（腹部静脈血栓症症例及び深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症合併症例）の詳細な臨床経過、及び本剤が先天性PC欠乏症の患者の血栓症に有効であることを支持するエピソードとして、i) 肺血栓塞栓症に対して本剤が使用された治験終了後の緊急避難投与エピソード、及び ii) 電撃性紫斑病に対して本剤が使われた緊急避難投与エピソードの詳細な結果が提出された。

調査会は、上記回答及びこれらの個別症例ごとの詳細データについて審議し、ヘパリン、ワルファリン等の他の薬剤を使用していない症例においても、また、これらの薬剤を併用

している症例においても、本剤の有効性は概ね確認できたと判断した。

また、審査概要書（その 1）「4. 審査センターとしての総合評価」⑤に記載されている「仮に本剤が承認可能であるとした場合、本剤の予定効能・効果は、先天性プロテイン C 欠乏症に起因する深部静脈血栓症及び急性肺血栓塞栓症であるが、市販後において、先天性以外の PC 欠乏症に対して本剤が安易に使用される危険性の回避策は、添付文書(案)の記載によって十分達成されているか。また、その他にこれを防ぐ手段を講ずるか」の点に関して、調査会は、本剤の適用は先天性 PC 欠乏症の患者で、なおかつ深部静脈血栓症及び急性肺血栓塞栓症の患者に厳密に限る必要があると判断し、先天性 PC 欠乏症の診断基準を使用上の注意に明記することを指摘した。この診断基準に関しては、調査会は PC 活性値の上限は健康人の 50%が適当であると考えるが、申請者に対して見解を求めた。申請者より、健常人における PC 活性値及び PC 欠乏症患者における PC 活性値のそれぞれのヒストグラムを基に、i) 先天性と後天性の PC 欠乏症患者を識別できること、ii) 本剤は血漿分画製剤であり、ウイルス感染の危険性を完全には否定できないことから、健常人はできるだけ排除できる基準であること、及び iii) PC 欠乏症患者をもれなく診断できる基準であること、との 3 点を考慮し、作成した診断基準が提出された。i)については、後天的に PC が低下していても、PC とプロトロンビンまたはプロトロンビン・ファミリーたん白との抗原比を測定することによって先天性 PC 欠乏症の診断が可能であるとの文献報告 (Griffin J, *et al.*, *J. Clin. Invest.*, **68**: 1370-1373, 1981)、さらに、測定系の煩雑さを考慮し、活性と抗原は平行であると考えられることから、先天性と後天性の識別について、PC と血液凝固第 VII 因子（第 VII 因子）との活性比または抗原比が 0.7 未満の規定を採用した。ii) については、健常人における PC 活性値及び PC 欠乏症患者における PC 活性値のヒストグラムを基に、健常人は殆ど PC 欠乏症患者と診断されない PC 活性値が 60%以下を採用した。iii) については、ヒストグラムの結果からは、PC 活性が 60~80%であっても PC 欠乏症患者である場合があることから、これらについては、第 VII 因子との活性比または抗原比が 0.7 未満で、かつ家族歴または血栓症の既往歴がある時には先天性 PC 欠乏症患者と診断可能であるとした。また、遺伝子解析で既に先天性 PC 欠乏症と診断されている患者については、PC 活性値は問わないこととした。これらの検討の結果、先天性 PC 欠乏症の診断基準は以下の 5 点のいずれかに該当することとした。すなわち、①PC 活性が 60%以下であり、かつ血液凝固第 VII 因子との活性比または抗原比が 0.7 未満である場合、②PC 活性が 60%以下であり、かつ血栓症の既往歴がある場合、③PC 活性が 60%以下であり、かつ同一家系内に先天性 PC 欠乏症患者がいる場合、④PC 活性が 60%を超え 80%以下の場合は、血液凝固第 VII 因子との活性比または抗原比が 0.7 未満で、かつ血栓症の既往歴があるか、同一家系内に先天性 PC 欠乏症患者がいる場合、及び⑤遺伝子解析により、PC 欠乏症の診断がなされている場合。本回答について、PC 活性値のみで患者と健康人を排他的に分離することは困難であり、PC 活性の閾値を 60%としても健康人が含まれる可能性は完全には否定できない。しかしながら、臨床現場においては健康人の割合は患者に比して少ないと考えられ、この場合、陽性反応的中割合は非常に高くなる、つまり健康人を誤って対象者としてしまう可能性は非常に小さくなること、また、診断基準は PC 活性値のみでなく他に臨床的な条件が付与されていることから、調査会は PC 活性の閾値の設定及び上記①~⑤の基準について申請者の回答を了承した。さらに、

調査会は、血液凝固第 V 因子の異常 (factor V Leiden mutation) による APC 不応例に対して、本剤が無効であることを使用上の注意に明記するよう申請者に指摘した。申請者からは、factor V Leiden mutation 患者に対して APC の抗凝固作用が全く期待できない訳ではないが、APC 不応症患者に対して APC 製剤を投与し、その臨床効果を評価した例はないため、本剤がこれらの患者で無効であるかどうかを評価することはできないものの、少なくとも APC 不応症の程度が著しいホモ接合体の factor V Leiden mutation 患者には、本剤の効果はあまり期待できないものと考えられるため、使用上の注意には「先天性 APC 不応症であるホモ接合体 factor V Leiden mutation の患者に対する本剤の効果は期待できない。」との記載をすとの回答を得た。併せて、審査センターの提示した経口避妊薬の服用により、後天性の APC 不応症が惹起されるかも知れないとの文献報告 (Rosing J, *et al.*, *Lancet*, **354**: 2036-2040, 1999) をもとに、その他の注意として、「経口避妊薬服用者は APC 不応症になり易いことが報告されており、経口避妊薬服用者への本剤の投与には注意を要する。」との記載を追加すとの回答も得た。調査会はこれらの回答を了承した。

調査会は、本剤の第 II 相臨床試験に関して、コントロール群を置かず、かつ二重盲験化もされていない試験における有用性の評価は科学的に意味がないものと考えられることにつき、申請者に見解を求めた。申請者は、本治験の計画の段階から、10 症例未満の症例を対象とした試験を計画せざるを得ず、コントロール群の設置及び二重盲験化は不可能であったことを回答した。さらに、このような場合、できる限り信頼性を持たす方策は、①治験参加医師を専門医に限り、その評価をもとに 1 症例ごとに詳細に検討する、②客観性の高い検査所見データの充実を図り、可能ならばその推移を基にした基準表で評価すべきであり、本治験においては、①については、担当医の専門性に問題はなく、これまでの既存の治療薬での症状の推移と比較できる状況を備えており、評価自体は信頼に足るものと考えられ、また、1 エピソードごとの詳細検討は前述の通り、2 回の予備症例検討会、中間検討会及び 2 回の症例検討会で各担当医の評価の妥当性を検討しており、本治験の評価は信頼性が高いものと考えられる。しかしながら、②については、検査所見のデータ充実がやや不十分であり、調査会での指示により、X 線フィルム等の生データの提出を求め、これらを整理し直すことにより、わかりやすい症例詳細になったが、本来はこのような生データの収集に努めるべきであったとの回答を得た。以上の回答を得、調査会はこれらを了承した。

その他、資料 について、X 線や CT 検査所見を「理化学的所見」と表現する等、医学用語に関して不適切な表現が散見されたため、適切な改訂及び修正を指導した。

調査会は、本剤に関して、国内臨床試験での症例数が少ないこと及び担当医の主観的評価が中心で曖昧な判定基準が用いられていることなどから、本剤の有効性及び安全性を綿密に検討するための市販後調査に関する計画(案)を作成するよう指摘した。具体的には、①本申請時の国内臨床試験と比較して、同等以上の情報を収集できるような計画(案)とすること、また、診断及び有効性評価に際しては、客観的指標である D-ダイマー及び TAT を指標として用いること、②使用成績調査は全例調査とし、その調査期間は再審査期間の終了時までとすること、③投与後の APC の血漿中濃度の推移等、患者における本剤の薬物動態に関する知見を得ることのできる計画(案)とすること、④本剤に対する抗体の産生状況、並びに抗体が産生した場合における本剤の有効性及び安全性について十分に検討す

ること、⑤万一、後天性 PC 欠乏症患者に本剤が投与されたケースが発生してしまった場合には、先天性 PC 欠乏症患者の成績と完全に区別して取り扱うこと、⑥臨床の場における本剤の位置付け（単独使用であるのか、ヘパリンやワルファリン等に上乗せして使用するものなのか等）が明らかできるような計画(案)とすること等を、申請者に指摘した。さらに、調査会は、有効性及び安全性に関する症例報告を1年ごとに当局に行った上、5年以内に中間解析を行い、承認事項の見直し等のための評価資料として当該解析結果を当局に提出するよう指導した。これらを受けて、申請者から、再審査期間終了時までを調査期間とし、D-ダイマー及びTATの測定並びに血栓、塞栓の病態把握及びそれに基づく治療方針の決定に有用であると考えられるドップラー血流計や肺血流シンチグラム等の実施を促す啓蒙用のリーフレットを配布した上で実施する使用成績調査実施計画（案）、さらに、①健常人との比較を目的としたPC欠乏症患者における薬物動態試験に関する市販後臨床試験計画(案)、②本薬に対する抗体価を測定した全症例を対象とした特別調査計画(案)が提出された。再審査期間中は、1年ごとに当該期間中に収集した全症例について、有効性及び安全性に関する症例報告を行い、承認後5年以内に中間解析を実施し、当該解析結果を報告するとされたことから、調査会はこれらを了承した。

以上のような審議の結果、以下の承認条件を付した上で、本剤を承認して差し支えないとの結論に達した。なお、指導事項については、以下の通り。

本申請は新有効成分含有医薬品としての申請であることから、特別部会に上程することとした。また、本剤は毒薬及び劇薬に該当しないと判断した。

[承認条件]

今回提出された臨床試験成績は、症例数が少なく、担当医の主観的評価が中心で曖昧な判定基準が用いられているなど、必ずしも十分なものとはいえない。今後、再審査期間の終了までは、全投与症例を対象とし、本剤の効果、用法・用量、副作用等に関して十分な市販後調査を実施すること。

[指導事項]

本剤の市販後調査に関しては、有効性及び安全性に関する症例報告を1年ごとに当局に行った上、5年以内に中間解析を行い、承認事項の見直し等のための評価資料として当該解析結果を当局に提出すること。

平成 12 年 7 月 21 日

審査概要書（その 2）

医薬品医療機器審査センター

医薬品医療機器審査センターは、平成 11 年 10 月 26 日の血液製剤調査会での審議以降、申請者に対して調査会から指摘のあった規格等の整備を行わせた。本剤に係る最終的な医薬品医療機器審査センターの判断は以下の通りである。

〔審査結果〕

医薬品医療機器審査センターは、当センターにおける審査及び血液製剤調査会における審議の結果、以下の条件を付した上で、承認して差し支えないと判断する。なお、指導事項については、以下の通り。

〔承認条件〕

今回提出された臨床試験成績は、収集された症例数、評価に用いられた判定基準等の点から、必ずしも十分なものとはいえない。今後、本剤の有効性及び安全性について、提出された市販後調査計画の概要を踏まえて、十分な市販後調査を実施し、その結果を再審査の申請資料として提出すること。

〔指導事項〕

本剤の市販後調査に関しては、有効性及び安全性に関する症例報告を 1 年ごとに当局に行った上、5 年以内に中間解析を行い、承認事項の見直し等のための評価資料として当該解析結果を当局に提出すること。

なお、本剤は希少疾病用医薬品であることから、再審査期間は 10 年とする。

平成 12 年 8 月 4 日

審査報告書 (その 2)

- [審査品目]: 販売名 注射用アナクト C 2,500 単位
一般名 乾燥濃縮人活性化プロテイン C
- [申請年月日]: 平成 10 年 5 月 15 日 (製造承認申請)
- [申請者]: 財団法人 化学及血清療法研究所
- [審査担当部]: 国立医薬品食品衛生研究所 医薬品医療機器審査センター 審査第三部
- [担当調査会]: 血液製剤調査会
- [特記事項]: 希少疾病用医薬品

[審査結果]

医薬品医療機器審査センターは、審査報告書の作成以降、本剤の効能・効果について、以下のように改めることが適当と判断した。

[効能・効果]

先天性プロテイン C 欠乏症に起因する次の疾患
深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症

なお、本剤の用法・用量、承認条件及び指導事項の変更はない。また、審査概要書 (その 1) 中の 9 ページ、7 行目の「0.716」は「0.720」に改めるが、本剤の審査に影響を与えるものではない。調査会における審議概要中、1 ページ、下から 9 行目の「
では、微量な構造不明のピークの存在が確認された」との記載に関連して、原画分の において、主ピーク以外に、主要な 3 つの不純物のピーク (総量 1%程度) が認められ、このうち、2 つは、N 末端アミノ酸配列分析の結果から、活性化プロテイン C の関連物質であり、また、0.1~0.2%認められる不純物は、抗体を用いた検討の結果、原料に由来するヒト IgM であることが、審査報告書の作成後に判明した。しかしながら、原画分の の規格において、主要な 3 つの不純物について、既に規格上限値が設定されていることから、当該結果は、本薬の品質確保に対して影響を与えるものではないと、審査センターは判断した。

1. 薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について[通知(平成5年8月25日薬発第725号)]の第1の2(1)ア(ア)に該当する医薬品(平成12年9月22日承認)

販売名	申請会社	有効成分又は本質、薬効分類名等(注3)	再審査期間(注1)	備考
注射用アナクトC2, 500単位	(財)化学及血清療法研究所	<p>一般的名称: 濃縮人活性化プロテインC (生物学的製剤基準: 乾燥濃縮人活性化プロテインC)</p> <p>1バイアル中、活性化プロテインCを2500単位含有する注射剤</p> <p>効能・効果は 「先天性プロテインC欠乏症に起因する次の疾患 深部静脈血栓症、急性肺血栓症」 (血液製剤類: 634)</p>	<p>10年</p> <p>規制区分 指定医薬品 要指示医薬品</p>	<p>(注2) 承認条件は 「今回提出された臨床試験成績は、収集された症例数、評価に用いられた判定基準等の点から、必ずしも十分なものとはいえない。今後、本剤の有効性及び安全性について、提出された市販後調査計画の概要を踏まえて、十分な市販後調査を実施し、その結果を再審査の申請資料として提出すること。」</p>

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。

(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の1第1号の()内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。