

## 審査報告書

平成 18 年 7 月 4 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下の通りである。

### 記

- [ 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 者 ] 財団法人 化学及血清療法研究所
- [ 申 請 年 月 日 ] 平成 16 年 4 月 12 日
- [ 申 請 区 分 ] 1- (4) 新効能医薬品 及び 1- (6) 新用量医薬品
- [ 剤 形 ・ 含 量 ] 1 バイアル中、乾燥濃縮人活性化プロテイン C を 2500 単位含有し、添付溶解剤で溶解したときに 1mL あたり活性化プロテイン C を 500 単位含む用時溶解注射剤。(なお、活性化プロテイン C 1 単位は正常人血漿と活性化プロテイン C 試料溶液を等量混和したとき、活性化部分トロンボプラスチン時間を 2 倍に延長する試料溶液 1mL あたりの活性化プロテイン C 量をいう。)
- [ 特 記 事 項 ] 希少疾病用医薬品
- [ 審 査 担 当 部 ] 生物系審査部

## 審査結果

平成 18 年 7 月 4 日

[ 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 者 ] 財団法人 化学及血清療法研究所  
[申請年月日] 平成 16 年 4 月 12 日

[ 審 査 結 果 ] 先天性プロテイン C 欠乏症は極めて稀少な疾患であり、提出された臨床試験成績は少数であるため、本剤の有効性及び安全性について十分に確認されているとは言い難い。しかしながら、本疾患に起因する電撃性紫斑病に対し、本剤の一定の有効性は認められていること、また、重篤な副作用は見られていないことから、本疾患の重篤性及び治療の緊急性に鑑み、追加申請効能・効果及び用法・用量における本剤の使用は忍容可能と判断する。また、対象症例の発症数が極めて限られていることから、製造販売後において使用全例に対する調査を行い、適切な用法・用量、診断確定を待たずに投与することの妥当性等について検討する必要があると判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] (下線部は今回追加部分)

先天性プロテイン C 欠乏症に起因する次の疾患

- ① 深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症
- ② 電撃性紫斑病

[用法・用量] (下線部は今回追加部分)

- (1) 深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症：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、原則として 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。

(2) 電撃性紫斑病：本剤を添付の日局注射用水で溶解し、以下のとおり投与する。

<投与1日目>

活性化プロテイン C 100 単位/kg 体重を緩徐に静脈内投与する。その後、600～800 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。

<投与2日目以降>

1 日に活性化プロテイン C 600～900 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、原則として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。

#### [承認条件]

##### 電撃性紫斑病

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

#### [指導事項]

本剤の製造販売後調査に関しては、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。

審査報告 (1)

平成 18 年 5 月 18 日

I. 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 者 ] 財団法人 化学及血清療法研究所  
[申請年月日] 平成 16 年 4 月 12 日  
[剤型・含量] 1 バイアル中、乾燥濃縮人活性化プロテイン C を 2,500 単位含有し、添付溶解剤で溶解したときに 1mL あたり活性化プロテイン C を 500 単位含む用時溶解注射剤。(なお、活性化プロテイン C 1 単位は正常人血漿と活性化プロテイン C 試料溶液を等量混和したとき、活性化部分トロンボプラスチン時間を 2 倍に延長する試料溶液 1mL あたりの活性化プロテイン C 量をいう。)

[申請時効能・効果] 先天性プロテイン C 欠乏症に起因する次の疾患

- ① 深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症
- ② 電撃性紫斑病

[申請時用法・用量] (1) 深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症：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。

(2) 電撃性紫斑病：本剤を添付の日局注射用水で溶解し、以下のとおり投与する。

<投与 1 日目>

活性化プロテイン C 100 単位/kg 体重を緩徐に静脈内投与する。その後、1 日あたり 600~800 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。

<投与 2 日目以降>

1日あたり活性化プロテインC 600～900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。

[特記事項] 希少疾病用医薬品

(下線部今回申請時追加)

## II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

### 1. 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、ビタミンK依存性血漿セリンプロテアーゼの一つで、主に肝臓(他に内皮細胞、腎、精巣)で分子量62000の一本鎖糖タンパク質として合成された後、大部分が切断されて155アミノ酸残基からなるL鎖と262アミノ酸残基からなるH鎖がジスルフィド結合によって連結されたヘテロダイマー分子として、血漿中に存在する。PCとして、正常血漿中には約4 $\mu$ g/mLが循環しており、その半減期は6～8時間程度である。血漿中のPCは血管損傷部位の露出した内皮細胞表面で、内皮細胞プロテインC受容体(EPCR: Endothelial cell Protein C Receptor)に結合し、同じく内皮細胞表面に存在するトロンビン-トロンボモジュリン複合体によって活性化され、活性化プロテインC(APC)となる。APCはプロテインSをコファクターとし、活性化血小板や血管損傷部位の内皮細胞など陰性荷電をもつリン脂質膜上で、活性化凝固第V因子及び活性化凝固第VIII因子を選択的に分解することで、抗凝固作用を示す。また、APCは血小板や血管内皮細胞から分泌される線溶阻害因子の一つであるプラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1(PAI-1: Plasminogen Activator Inhibitor-1)を不活化することで、線溶系亢進作用を示す。

先天性PC欠乏症は常染色体性遺伝疾患で、PC遺伝子は第2番染色体長腕13-14(2q13-14)に存在し、血中PC活性がほとんど見られないホモ接合体と活性が正常の30～50%程度のヘテロ接合体が知られている。ホモ接合体はPCタンパク量と血中PC活性の両方が低下する純粋な欠乏症(Type I)と、抗原量は正常であるが血中PC活性のみが低下する分子異常症(Type II)とに分けることができ、いずれも出生直後から致死性の電撃性紫斑病(Purpura Fulminans)を発症しうることが知られている。また、各alleleで変異の位置が異なるダブルヘテロ接合体も存在し、血中PC活性がホモ接合体

同様に正常活性値の5%以下で電撃性紫斑病を発症する。血中PC活性が5%以下に低下しているホモ接合体は、極めて稀で、50~70万に1人とも16~36万出生あたり1人とも言われている (New Engl J Med, 317:991-996, 1987、血栓止血誌, 12:149-153, 2001)。ヘテロ接合体は、成人になってから血栓症を発症することが多いと言われており、欧米では、一般人口の0.2~0.3%が保因者とされている。本邦では1986年~1996年までの10年間に心血管障害で入院した26800人の患者のうち43人が欠乏症と診断され(500~600人に1人の頻度)、欧米での報告とほぼ一致している (New Engl J Med, 317:991-996, 1987、Thromb Haemost, 81:466-467, 1999)。なお、ヘテロ接合体では、健常人より約7倍も血栓症のリスクが高いとされているが、すべてが血栓症を発症するわけではないことから、他の危険因子(感染、外傷、手術、高脂血症、妊娠、ストレスなど)も関与していると推測されている。

先天性PC欠乏症に起因する電撃性紫斑病は、劇症の斑状出血皮膚病変を呈することが多く、四肢、臀部、腹部などの皮膚に病変が好発する。皮膚病変は、最初は赤く平坦であるが、適切な治療がなされないと急速に出血性の大水疱、硬結を形成し、壊死、壊疽を起こし、最終的には切断又は移植などを要し極めて予後が悪い。また、臨床症状及び凝血学的検査値も典型的な汎発性血管内凝固症候群(DIC)の所見を呈し、全身に多発性微小血栓による臓器不全を起こす結果、死に至ることが多く、極めて治療の困難な疾患である(臨床血栓止血学, 医歯薬出版, 170-176, 1994)。その他の合併症として、血栓とそれに続く硝子体出血や網膜出血による失明を含む眼合併症や、中枢神経系の血栓とそれに続く頭蓋内出血、水頭症などの中枢神経系合併症が知られている。これら眼合併症及び中枢神経系合併症が胎内ですでに発症していたと思われる例もあり、早期より十分な治療を行い、進行を防ぐ必要があるとされている(血栓止血誌, 12:154-160, 2001)。

先天性PC欠乏症による電撃性紫斑病に対する治療は、本邦では急性期は新鮮凍結血漿(Fresh Frozen Plasma: FFP)や乾燥人血液凝固第IX因子複合体製剤(Prothrombin Complex Concentrate: PCC)などPCを含む製剤を投与することとされているが、製剤中に含まれる他の凝固因子による凝固亢進や感染性因子伝播の危険性が否定できない(Exp Opin Pharmacother, 2:431-439, 2001)。また、急性期以後の長期的な治療においては、ワルファリンの経口投与が行われているものの、投与量のコントロールには細心の注意が必要であり、コントロール中に紫斑、DICが再燃し、PCの緊急補充などが必要になることもある。また、ワルファリンの増量は、出血時の凝固不全を招くおそれがあり注意が必要とされている(血栓止血誌, 12:154-160, 2001)。

申請者は、帝人ファーマ株式会社と共同で、APC の抗凝固作用に注目し、アナクト C (以下、本剤とする) の開発を行った。本剤は当初、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 1997 年 12 月になされたが、当時の医薬品医療機器審査センターより、提出された資料からは有用性が確認出来ないとの判断が示され、2003 年 11 月に申請を取り下げている)。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 (19 年 月～19 年 月、用法・用量は 100～300 単位/kg/日、3 又は 6 日間、24 時間点滴静脈内投与) 及び薬物動態試験 (19 年 月～19 年 月) が行われ、対象とされたエピソードのうち、先天性 PC 欠乏症に起因する深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症において有用性が認められたものの、電撃性紫斑病において中等度改善以上は 0%であった。以上より、1998 年 5 月に先天性プロテイン C 欠乏症に起因する深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症を適応症として申請がなされ、2000 年 9 月に承認されている。今回、申請者は帝人ファーマ株式会社と共同で、先の第 II 相臨床試験の用法・用量では、有効性が示されなかった電撃性紫斑病を対象疾患として、用法・用量を「1 日目は 100 単位/kg/日の静脈内投与後、600～800 単位/kg/日の 24 時間点滴静脈内投与、2～6 日目は 600～900 単位/kg/日の 24 時間点滴静脈内投与」へと変更し、19 年 月～20 年 月までに、臨床試験を行い、その結果をもって本申請がなされた。

なお、本剤は 1993 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)。

平成 16 年 4 月現在、本剤以外の血漿由来の APC 製剤は、海外及び本邦のいずれにおいても承認されていない。なお、米国において遺伝子組換え型ヒト活性化プロテイン C 製剤 (一般名：Drotrecogin alfa(activated)、商品名： ) が、米国イーライリリー社によって開発され、重症セプシス (Severe Sepsis：感染症の疑いのある SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome：全身性炎症反応症候群) でかつ臓器障害または循環不全を伴う) を適応症として、平成 13 年 11 月に承認され、平成 18 年 4 月時点で、世界 71 ヶ国にて承認を得ている。また、欧州では、オーストリアのバクスター社により、血漿由来プロテイン C 製剤 (一般名：Human Protein C、商品名： ) の開発が行われ、重度の先天性 PC 欠乏症患者で、1) 電撃性紫斑病、2) ワルファリン惹起性皮膚壊死、3) 短期間の予防投与 (緊急手術時やワルファリン単独での効果が期待できない場合などに限る) を適応症として、平成 13 年 7 月に承認されている。

## 2. 品質に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

## 3. 非臨床に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

## 4. 臨床試験に関する資料

今回の申請にあたり、国内第Ⅱ相試験（資料 5.3.5.2、試験番号 PC-8 試験）1 試験が評価資料として提出され、先天性 PC 欠乏に起因する血栓症に対する国内第Ⅱ相試験（資料 5.3.5.3、試験番号 PC-4-B 試験（参考資料））1 試験が参考資料として提出された。

### 1) 提出された臨床試験の概略

(1) 先天性 PC 欠乏症の電撃性紫斑病に対する国内第Ⅱ相試験（資料 5.3.5.2、試験番号 PC-8、〈19■■年■■月～20■■年■■月〉）

先天性 PC 欠乏症の電撃性紫斑病に対する本剤の有効性及び安全性の検討を目的とした多施設共同非盲検 1 用量非対照試験が、国内 21 施設で実施された。

対象は先天性 PC 欠乏症に起因する電撃性紫斑病の症例とされた。選択基準は、先天性 PC 欠乏症患者で、ワルファリン非服用時の PC 活性値が 50%未満、あるいは PC 抗原量が 50%未満で、臨床的に紫斑、皮膚壊死などの電撃性紫斑病の徴候を呈し、かつ、現症状が発現してから 2 週間以内の急性期の患者とされた。また、年齢不問とされた。

用法・用量は 1 日目は 100 単位/kg を静脈内投与後、600～800 単位/kg/日を 24 時間点滴静脈内投与、2～6 日目は 600～900 単位/kg/日を 24 時間点滴静脈内投与することとされた。

主要評価項目は全般改善度及び概括安全度とされた。全般改善度は総合臨床所見改善度及び凝血学的改善度に基づいて、5 段階（著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化）で評価された。総合臨床所見改善度及び凝血学的改善度はそれぞれ総合臨床所見及び凝血学的検査のスコア差を投与前後で比較し 5 段階で判定された。また、概括安全度は副作用から 5 段階で判定された。

本試験の対象患者は極めて稀であることから、目標症例数は 5 エピソード（2 症例以上）とされた。なお、本試験では同一患者において複数回発症した場合には、1 症例として取り扱うのではなく、複数の「エピソード」として評価された。

評価資料として治験内投与3エピソード（3症例）及び参考資料として治験外投与2エピソード（1症例）の計5エピソード（3症例）の成績が提出された。主な患者背景は、下表の通り。

表1 PC-8 試験における主な患者背景

被験者番号	治験内/治験外	症例番号	性別	月齢	診断時PC活性(%)	診断時PC抗原(%)	遺伝型	安全性解析対象	有効性解析対象
1	治験外 (参考資料)	1-1		0	3	5以下	ホモ	/	/
		1-2	■	1				/	/
	1-3		1	○				○	
2	治験内	2-1	■	3	10以下	24	ダブルヘテロ	○	○
3		3-1	■	3	38%*	51*	検査未施行	○	×

\*投与2か月前の結果

安全性解析対象は治験内投与の3エピソード（3症例）とされ、そのうち投与2日前の再測定の結果（PC活性74%、PC抗原66%）、症例検討会により先天性PC欠乏症の電撃性紫斑病との診断が不適当とされた1エピソード（1症例：被験者番号3）を除く2エピソード（2症例）が有効性解析対象とされた。治験外投与の2エピソード（1症例）は参考資料として扱うこととされた。

本試験における曝露状況は下表の通り。

表2 PC-8 試験における本剤の曝露状況

	症例番号	用法・用量		総合臨床所見改善度	凝血学的改善度	全般改善度
		1日目	2~6日目			
有効性・安全性解析対象	1-3	100（単位/kg） ポーラス投与後 800（単位/kg） 24時間連続投与	900（単位/kg） 24時間 連続投与×5日間	中等度改善	著明改善	著明改善
	2-1	100（単位/kg） ポーラス投与後 600（単位/kg） 24時間連続投与	600（単位/kg） 24時間 連続投与×5日間	中等度改善	著明改善	著明改善

安全性 解析対象	3-1	100 (単位/kg) ポーラス投与後 600 (単位/kg) 24時間連続投与	600 (単位/kg) 24時間 連続投与×5日間	中等度 改善	軽度改善	中等度 改善
治験外投与 (参考資料)	1-1	100 (単位/kg) ポーラス投与後 600 (単位/kg) 24時間連続投与	600 (単位/kg) 24時間 連続投与×5日間	中等度 改善	著明改善	著明改善
	1-2	100 (単位/kg) ポーラス投与後 600 (単位/kg) 24時間連続投与	600 (単位/kg) 24時間 連続投与×2日間 900 (単位/kg) 24時間 連続投与×3日間	悪化	悪化	悪化

有効性については、2エピソード(1-3、2-1)が解析対象とされ、総合臨床所見改善度は、症例番号1-3、2-1ともに中等度改善とされた。参考資料とされた3エピソードでは、症例番号1-1、3-1が中等度改善、1-2が悪化とされた。

凝血学的改善度は、症例番号1-3、2-1ともに著明改善とされた。参考資料とされた3エピソードでは、症例番号1-1が著明改善、1-2が悪化、3-1が軽度改善とされた。

全般改善度は、症例番号1-3、2-1ともに著明改善とされた。参考資料とされた3エピソードでは、症例番号1-1が著明改善、1-2が悪化、3-1が中等度改善とされた。

安全性については、3エピソード(症例番号1-3、2-1、3-1)が安全性解析対象とされたが、いずれも概括安全度は安全と評価された。参考資料とされた症例番号1-1、1-2についても概括安全度は安全と評価された。

安全性解析対象3エピソード及び参考資料2エピソード中、治験外投与1エピソード(症例番号1-2)に4件の有害事象(「感染増悪」、「白血球数増加」、「リンパ球数減少」、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ上昇」)が認められたが、合併症であった感染症の増悪であり、原疾患に伴って悪化したが、原疾患の軽快とともに回復し、血液検査にて消失を確認された、との治験担当医師コメントがあり、本剤との因果関係はない、とされている。本剤との因果関係が否定できない有害事象(以下、副作用)及び臨床検査値異常変動は認められなかった。

治験期間中の死亡、重篤な有害事象は認められなかった。

先天性PC欠乏症に起因する電撃性紫斑病は、その症状を繰り返し発症するため、再発時には再投与が想定されること、本剤は消失半減期が短く(PC欠乏症患者における

血漿中活性化 PC 濃度の半減期（平均値）は  $\alpha$  相で 8.6 分、 $\beta$  相で 53.7 分）、蓄積性の懸念がないと判断されたことから、被験者番号 1 で 29 日間と 10 日間の休薬期間を置いて 3 回反復投与されたが、安全性上問題となる事象は認められなかった。

(2) 先天性 PC 欠乏に起因する血栓症に対する国内第 II 相試験（資料 5.3.5.3、試験番号 PC-4-B、〈19■■年■■月～19■■年■■月〉、参考資料）

先天性 PC 欠乏に起因する血栓症などにおける本剤の有効性及び安全性の検討を目的とした多施設共同非盲検 1 用量非対照試験が、国内 28 施設で実施された。

対象は先天性 PC 欠乏に起因する下記疾患として、急性期の患者及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の急性症状とされた。用法・用量は 100～300 単位/kg/日を 3 又は 6 日間、24 時間点滴静脈内投与とされた。

本試験では先天性 PC 欠乏症総治療症例数 8 症例 14 エピソード中、電撃性紫斑病症例は 2 症例（被験者番号 7\*：7 か月、■■、被験者番号 8：12 か月、■■）5 エピソードに認められた。この 5 エピソードのうち、2 エピソード（いずれも被験者番号 7）は、500～900 単位/kg/日が投与され、「投与量が治験実施計画書の規定用量を超えている」ことから不採用となったため、有効性解析対象は 2 症例 3 エピソード（被験者番号 7：2 エピソード、被験者番号 8：1 エピソード）であった。

有効性については、3 エピソードが解析対象とされ、臨床症状改善度は 2 エピソードが軽度改善、1 エピソードが悪化であり、凝血学的改善度は 1 エピソードが軽度改善、1 エピソードが不変、1 エピソードが悪化であり、全般改善度は 1 エピソードが軽度改善、2 エピソードが不変とされた。この結果、明確な有効性を示すには至らなかったものの、全般改善度が「軽度改善」とされた 1 エピソードで投与開始後速やかに臨床症状の改善が認められたこと、また投与量が治験実施計画書の規定用量を超えて（600～900 単位/kg/日を 6 日間）投与された 1 エピソード（有効性解析対象外）における全般改善度が「中等度改善」であったことから、投与量を上げれば有効性が期待できると考えられた。

---

\* PC-4-B 試験においては、被験者を症例番号、エピソードを整理番号で表しているが、PC-8 試験にあわせ、それぞれ被験者番号、症例番号とする。