

表 3 PC-4-B 試験における電撃性紫斑病の有効性解析結果

被験者番号	症例番号	用法・用量（単位/kg/day）	臨床症状改善度	凝血学的改善度	全般改善度
7	21	300×6 日間	軽度改善	不変	軽度改善
	22	400×6 日間	軽度改善	悪化	不変
8	23	252×6 日間	悪化	軽度改善	不変

安全性については、本試験の先天性 PC 欠乏症総治療症例中の安全性解析対象 5 エピソード中 2 エピソード（いずれも被験者番号 7）に因果関係の否定できない軽度の好酸球増加（2%→7%、3%→12%）が認められたが、無処置で経過観察され、临床上は問題ないと判断された。また、1 例（被験者番号 8）に治験外で本剤の投与経験があり、本試験において本剤投与前に抗 HCV 抗体の陽転が観察されたが（症例番号 23）、当該患者に使用されたいずれのロットにおいても核酸増幅検査によって HCV-RNA は検出されなかったため、本剤によるものではないと判断された（本剤既承認審査報告書参照）。

2) 医薬品医療機器総合機構における審査の概略

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は主に以下の点について検討した。

- (1) 先天性 PC 欠乏症に起因する電撃性紫斑病における本剤の臨床的位置付けについて
機構は、先天性 PC 欠乏症に起因する電撃性紫斑病の予後につき、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

先天性 PC 欠乏症に起因する電撃性紫斑病は、劇症型 DIC 様の所見を呈し、全身に多発性微小血栓による臓器不全を起こし、死に至る可能性が高い予後不良の疾患である。したがって、速やかな PC 補充等の適切な治療がなされなければ、予後の改善は期待できない。また、急性期の症状が改善した後の長期経過においては、先天性の疾患であるため、根本治療はなく、一般的には著しい過凝固状態を惹起しないようにワルファリン等の経口抗凝固薬服用によるコントロールが基本となるが、コントロールが十分になされず新たな紫斑や DIC などの症状が再燃する 경우가少なからずある。このように、健康成人に比較して常に血栓症発症のリスクを抱えている状態であり、その長期的な予後もあまり良好ではないようである。

なお、今回の治験（PC-8 試験及び PC-4-B 試験）における被験者及び既承認効能の市販後調査時に収集した先天性 PC 欠乏症に起因する電撃性紫斑病の予後については可能な範囲で調査した結果、以下の通りである。

先天性 PC 欠乏症に起因する電撃性紫斑病の予後は、全 6 例中、死亡 2 例、生存 4 例であった。死亡原因は、1 例は自宅で転倒し [REDACTED] [REDACTED] であり、もう 1 例は事故による [REDACTED] であった。本剤投与後全例が安定期にワルファリンを服用していたが、ワルファリンのみではコントロールできず、再発を繰り返しており、急性期の治療としては PCC や FFP などが使用されていた。

生存例は、全例が、失明等の視力障害、脳性麻痺、知的発達障害、指等の脱落など何らかの障害を有し、障害の程度は極めて重篤である。

また、再発回数については、電撃性紫斑病の再発の他、その他の血栓症状等も含め、平均 7.2 回/年程度 (1~36 回/年) 何らかの再発を起こしていた。重度の先天性 PC 欠乏症患者は、新生児期の劇症の状態からの回復後も、入退院を繰り返し、年に数回は PC 欠乏に起因する何らかの血栓症状を繰り返している。

以上より、死亡例はいずれも電撃性紫斑病の悪化が要因ではないものの、急性期の適切な早期治療が長期予後に大きく影響すると考えられる、と回答した。

機構は、申請者の回答からは、本剤の予後への影響は被験者が少数であるため推論の域を出ないものの、現時点において妥当であると判断し、先天性 PC 欠乏症に起因する電撃性紫斑病における急性期の適切な早期治療の必要性を了承したが、本剤の審査にあたっては、先天性 PC 欠乏症に起因する電撃性紫斑病の治療体系における本剤の臨床的位置付けを明確にする必要があると考え、申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように説明した。

本剤は静脈内投与により抗凝固作用を速やかに発揮し、特に急性期の斑状出血症状を改善することを目的とした薬剤である。現在、電撃性紫斑病に実施可能な治療法として、急性期には PC 補充目的で FFP や PCC が投与されているが、FFP 中の PC 含量は低く、大量に投与することによりショックや高タンパク血漿等を引き起こす危険性があり、PCC 製剤による治療は、PC に加え他の凝固因子も大量に投与されることにより、過凝固状態を増悪する危険性を有している。本剤は、精製された高濃度の APC 製剤であり、既存療法の問題点を回避し、出血を助長することなく、迅速に抗凝固作用を発揮することが期待できる。また、電撃性紫斑病においては、血栓形成や炎症反応により血管内皮が障害をうけ、内皮細胞表面のトロンボモジュリンや EPCR が down-regulate され、PC から APC への活性化能が低下している可能性が考えられることから、即応性が要求される急性期治療においては、活性体である本剤投与のメリットが期待できる。

機構は、先天性の PC 欠乏症に起因する電撃性紫斑病は、PC 補充以外に治療法がないため、現行の治療である FFP や PCC 製剤と比較して、PC 含有量が多く、かつ、他の凝固因子を含めた外来タンパクの輸注による凝固亢進等の薬理的観点から懸念が少な

い本剤は、他製剤に先んじて使用される薬剤として有用であり、即応性が要求される急性期治療においては活性体である本剤投与のメリットが期待できる、とする申請者の回答について、少数の被験者の成績である現状においては妥当と判断した。

(2) 有効性について

① 有効性評価項目の妥当性について

機構は、PC-8 試験では総合臨床所見改善度が中等度改善、凝血学的改善度が著明改善の症例の全般改善度が著明改善となっていることから、既承認効能である先天性 PC 欠乏症患者に対する国内第Ⅱ相臨床試験（PC-4-B 試験）及び PC-8 試験、それぞれにおける全般改善度の定義の妥当性について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

本疾患に対する本剤の有効性を評価する上で、臨床所見の改善とともに、客観的な指標である凝血学的検査結果の改善も重要であると考え、PC-8 試験及び PC-4-B 試験ともに、全般改善度を臨床所見と凝血学的検査結果を総合的に評価した指標として設定した。

PC-4-B 試験においては、臨床症状の改善と凝血学的検査結果から全般改善度を評価判定するとの考え方は PC-8 試験と同様であるが、あらかじめ判定基準を明示しておらず、評価判定は各治験担当医師に委ねられていた。しかし、治験総括医師及び中央委員により、各エピソードの評価の妥当性及び治験全体の評価の統一性は確認されている。

PC-8 試験では、全般改善度及びそれを構成する総合臨床所見改善度と凝血学的改善度の評価基準を予め定義し、また、本疾患は凝固・線溶系調節機能の破綻による疾患であるため、臨床症状と凝血学的検査結果は関連しているとの考えに基づき、全般改善度の評価に際しては、総合臨床所見改善度と凝血学的改善度の評価基準を同等に扱うこととした。ただし、それらの評価指標の性質上、改善に時間的なズレが生じる可能性が考えられたが、薬効の判定としては妥当であるとの専門医師の意見に基づき設定したもので、実際に改善度が2段階以上乖離したエピソードはなかった。

なお、使用成績調査における電撃性紫斑病症例では、有効性の評価方法が PC-8 試験と異なっていたため、PC-8 試験の評価にあてはめて厳密な再評価をすることは困難であるが、それを準用して再評価した結果、用法・用量にはばらつきがみられるものの、いずれのエピソードにおいても有効性を示唆する結果であったと考えている。

機構は、本疾患患者が極めて稀であることから、得られた成績を十分に活用して評価せざるを得ないと判断し、申請者の回答を了承した。

② 有効性について

評価資料である PC-8 試験と PC-4-B 試験の有効性の結果は下表の通りである。

表 4 PC-8 試験及び PC-4-B 試験における有効性評価

	被験者 番号	症例 番号	資料 区分	性別	月齢	総投与量 (単位/kg)	全般改善度	総合臨床所見改善度 臨床症状改善度	凝血学的改善度
PC-8 試験	1	1-1	参考		0	3700	著明改善	中等度改善	著明改善
		1-2	参考	■	1	4600	悪化	悪化	悪化
		1-3	評価		1	5400	著明改善	中等度改善	著明改善
	2	2-1	評価	■	3	3700	著明改善	中等度改善	著明改善
	3	3-1	参考	■	3	3700	中等度改善	中等度改善	軽度改善
PC-4-B 試験	7	21	参考		7	1800	軽度	軽度	不変
		22	参考	■	7	2400	不変	軽度	悪化
		25	参考		8	4500	中等度改善	中等度改善	軽度改善
		26	参考		8	5000	悪化	悪化	悪化
	8	23	参考	■	12	1512	不変	悪化	軽度改善

PC-4-B 試験において、前回申請時当時、2 エピソード（症例番号 25、26）に、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が、1 日目のポーラス投与を除けば、今回申請の用法・用量（「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」）の範囲内であった。なお、申請者は、電撃性紫斑病の急性期は症状進行が速いことから、投与初期に血中 APC 濃度を急速に上昇させ、強力な抗凝固作用を発揮させることにより、過凝固状態を脱することがより有効であるとの考え方にに基づき 1 日目の 100 単位のポーラス投与を設定した、と説明している。

また、PC-4-B 試験における主要評価項目は、全般改善度、概括安全度及び有用度であり、全般改善度は臨床所見改善度及び凝血学的改善度に基づいて評価された。しかし、前述のように、臨床所見改善度及び凝血学的改善度をどのように結びつけて全般改善度を判定するかについての一定の評価基準が設けられていなかったこと、また、全般改善度、臨床所見改善度及び凝血学的改善度のいずれにおいても判定基準表は作成されておらず、治験担当医の総合的判断に拠るなど、当初の実施計画書に不備があった。以上から、PC-4-B 試験に関しては、臨床検査値変動をもって評価することとし、PC-8 試験の評価基準で再度検討するよう、申請者に求めたところ、以下のように回答された。

表 5 PC-4-B 試験における有効性評価

被験者 番号	症例 番号	性 別	月 齢	総投与量 (単位/kg)	PC-4-B 試験評価基準			PC-8 試験評価基準		
					全般 改善度	臨床症状 改善度	凝血学的 改善度	全般 改善度	推定総合臨床 所見改善度	凝血学的 改善度
7	21		7	1800	軽度	軽度	不変	中等度～軽度	軽度改善以上	不変
	22	■	7	2400	不変	軽度	悪化	中等度	中等度改善以上	軽度改善
	25	■	8	4500	中等度	中等度	軽度	中等度	中等度改善以上	軽度改善
	26		8	5000	悪化	悪化	悪化	悪化	悪化	不変
8	23	■	12	1512	不変	悪化	軽度改善	著明～改善	中等度改善以上	中等度改善

機構は、本剤の治療効果判定は、斑状の血栓性皮膚病変の拡大停止や色調の改善と、凝血学的検査値（血小板数、フィブリノゲン、D-ダイマー）の改善であるが、申請者の説明する総合臨床所見改善度は、CRF に記載された医師コメントをもとに推定して再評価されたものであり、総合臨床所見改善度及び全般改善度は評価に値しないものとする。ただし、検査所見に基づく凝血学的改善度は評価可能であり、症例番号 22、23、25 は凝血学的に改善を認めているものと考えた。

また、総投与量が 3700 単位/kg で全般改善度が「著明改善」であるエピソード（症例番号 2-1）がある一方で、治験期間外投与とはいえ、4600 単位/kg でも「悪化」しているエピソード（症例番号 1-2）があることは、電撃性紫斑病の重症度あるいは個人差に依存するところが大きいことを示唆しているものとする。ただし、「4-2）-(1) 臨床的位置づけ」の項でも触れたように、本剤の先天性 PC 欠乏症の電撃性紫斑病は極めて稀な疾患であり、本疾患の治療の遅延は致命的であること、有効であったエピソードが存在すること、理論上有用であることが予測できることから、安全性が担保できる条件の下では、確たる治療法が存在しない以上、一部の症例には本剤は有効であると判断し得るものと考えた。以上の機構の判断の妥当性については、専門協議にて議論したい。

(3) 安全性について

① 本疾患における安全性について

本申請にて提出された評価資料は、PC-8 試験の 1 試験（3 例 5 エピソード）のみであり、安全性を評価するには症例数が少ないため、既承認申請資料における PC-4-B 試験のうち、電撃性紫斑病の症例を参考資料として、安全性を評価することとした。

PC-8 試験では、安全性解析対象 3 エピソード及び参考資料 2 エピソードにおいて、1 エピソード（症例番号 1-2）に 4 件の有害事象が認められたが、本剤との因果関係はないとされた。副作用及び臨床検査値異常変動は認められなかった。

一方、PC-4-B 試験では、5 エピソード中 2 エピソードに副作用（軽度の好酸球増加：症例番号 22 で 2%→7%、症例番号 25 で 3%→12%）が認められたが、無処置で経過観察され、臨床上是問題ないと判断された。

また、市販後使用成績調査によれば、本剤承認日（2000 年 9 月 22 日）から 20■■年■■月■■日までに 34 例 43 エピソードに本剤が投与され、そのうち 6 例 6 エピソードに 19 件の副作用が認められた。内訳は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が各 3 件、血中ビリルビン増加、血中乳酸脱水素酵素増加が各 2 件、高尿酸血症、血中アルカリホスファターゼ増加、血中カリウム減少、血中塩化物増加、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、白血球数増加、左下肢痛悪化が各 1 件であった。重篤な有害事象は 13 エピソードに 25 件、重篤な副作用は 1 エピソード（急性肺血栓塞栓症患者）に 2 件（血中カリウム減少、血中ビリルビン増加）認められたが、いずれも本剤との因果関係は不明とされた。死亡例 8 例も、因果関係は否定された。また、このうち、電撃性紫斑病は 2 例 8 エピソードで、曝露状況は以下の表の通り。

表 6 市販後使用成績調査における電撃性紫斑病症例の用法・用量

症例	月齢	診断時 PC 活性 (%)	診断時 PC 抗原 (%)	用法・用量 (単位/kg/day)
■	2	10 以下	5 以下	ボーラス 160、645×1 日間、805×5 日間
	4			ボーラス 95、380×1 日間、480×5 日間
	9			ボーラス 120、465×1 日間、580×5 日間
■	0	1.5	0.5 未満	800×1 日間、600×6 日間
	2			1000×1 日間、600×5 日間
	3			1100×1 日間、600×5 日間
	7			300×4 日間、500×1 日間、770×5 日間、417×1 日間
	15			149×1 日間、255×2 日間、149×1 日間

(ボーラス投与以外は持続投与)

このうち、■■■■において、月齢 4 か月時に投与された際に「電撃性紫斑及び左第 4 指静脈血栓」の有害事象が報告されたが、本剤との因果関係はなしとされた。今回の申請用量以上に投与された 2 エピソードに対しても、副作用は報告されなかった。

以上、申請資料も含め、7 例 18 エピソードの電撃性紫斑病患者において、重篤な副作用は認められず、本疾患の緊急性・重篤性を勘案すれば、市販後使用成績調査の情報精度が落ちることを差し引いても、忍容可能であると、機構は判断した。

② 抗 APC 抗体の産生について

機構は、本剤の治験および市販後使用成績調査を通じて、抗 APC 抗体の産生を疑わせる症例はないとされているが、実際に抗 APC 抗体の測定が行われた症例があるか説明するとともに、特に再投与時の免疫応答の点から安全性に問題はないか申請者に見解を求めた。

申請者は以下のように説明した。

PC-8 試験の電撃性紫斑病 2 症例 4 エピソード及び PC-4-B 試験の先天性 PC 欠乏患者 8 例 14 エピソードでは抗 APC 抗体産生が疑われる臨床効果の減弱やアナフィラキシー様の過敏反応は観察されなかった。臨床試験では、抗 APC 抗体の測定は検査項目として設定していなかったため実施されていない。

また、ヒト血漿由来プロテイン C 濃縮製剤（一般名：Human Protein C）が投与された報告も含め、先天性プロテイン C 欠乏症患者で抗 PC 抗体が発生したとの報告はない（Semin Thromb Hemost, 21:371-381, 1995）が、可能性としては否定できないことから、添付文書の重要な基本的注意に記載されているとおり、「アナフィラキシー様症状を起こす可能性があるので、観察を十分に行う」必要があるとともに、製造販売後に抗 APC 抗体の発生が疑われる症例が認められた場合には、特別調査を実施する予定である。

機構はこれを了承した。

(4) 効能・効果について

① ヘテロ接合体について

機構は、本剤の投与対象である電撃性紫斑病の発症頻度及び遺伝的背景並びに本剤適応の先天性 PC 欠乏症の診断基準にヘテロ接合体も含むことの妥当性について尋ねた。

これに対し、申請者は以下のように説明した。

新生児期に発症する電撃性紫斑病のほとんどが先天性 PC 欠乏症であり、ホモ接合体やダブルヘテロ接合体の先天性 PC 欠乏症患者は、血中 PC 活性が非常に低いことから、些細な血栓傾向にも対応できず電撃性紫斑病を発症すると考えられている。また、ヘテロ接合体においても、血中 PC 活性が低い場合には、新生児における血中 PC 活性の正常値が成人に比べ約 50%程度であることと相まって、電撃性紫斑病を発症することがあるので、本申請における先天性 PC 欠乏症診断基準は妥当である。なお、本邦において 1986 年～2006 年までの 20 年間において、先天性 PC 欠乏症に起因する電撃性紫斑病は 10 症例（ホモ接合体 4 症例、ダブルヘテロ接合体 2 症例、ヘテロ接合体 4

症例) の報告があるにとどまっております、本邦における本剤投与対象症例は 1 例/1~2 年と考えられる。

機構は、今回の申請効能が非常に稀であること、ヘテロ接合体 4 症例における PC 活性値、PC 抗原量はともに最大でも 20%程度と報告されていること、添付文書に記載されている診断基準では PC 活性の基準値は 60%以下と記載されていること、特に初回発症での急性期には遺伝子型の判断が不可能であることから、本剤の投与対象としてヘテロ接合体が含まれることに特段の問題はないと判断した。

② 本剤投与前の確定診断の必要性について

機構は、先天性 PC 欠乏症に起因する電撃性紫斑病の診断方法について、診断時期並びに PC 活性値及び PC 抗原量の年齢別正常値も含め、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本症の初期の臨床症状は皮膚の紫斑の出現と急速な拡大であり、臨床症状（紫斑）は生後数時間より生後 5 日までに、大部分の症例では生後 2 時間から 12 時間の間に発症する。新生児期に広範な出血斑を来す鑑別疾患には PC 欠乏症、プロテイン S (PS) 欠乏症、アンチトロンビン (AT) 欠乏症、プラスミノゲン (Plg) 異常症、factor V Leiden mutation、プロトロンビン産生亢進変異（プロトロンビン G20210A）、ホモシスチン尿症など (Nelson Textbook of Pediatrics 17th Ed, W.B. Saunders, 2003) や、重症感染症、脱水、カテーテル留置、仮死などの後天性の危険因子などがある（血栓止血誌, 15:349-354, 2004) が、電撃性紫斑病では出血斑を来した部位で皮膚壊死が見られることという特徴を有することから、経験のある医師ならばおおよその診断は可能である。ただし、本疾患は極めて稀であり、治療経験のない医師が大多数であることから、臨床診断に際しては、広範な出血斑があり、血小板数減少、フィブリノゲン減少、FDP（又は D-ダイマー）増加が認められる場合で、DIC を来す基礎疾患がなければ先天性 PC 欠乏症の可能性が高いと考え、治療を開始する。患者本人の PC 活性値を測定し著明な低下が認められれば、先天性 PC 欠乏症と診断するが、更に可能な限り両親等の PC 活性値の検査を進める。なお、先天性 PC 欠乏症の診断が確認できた場合には、急性期治療として本剤の投与を開始することを想定しているが、治療の遅れは重篤な後遺症を残す可能性があるため、PC 活性値の検査結果を待たずに他の対症療法を開始すべきである。

また、正常健康成人の PC 活性値及び PC 抗原量の平均値を 100%とした場合、正常値の範囲は、成人で PC 活性値が $99 \pm 16\%$ 、PC 抗原量が $3.2 \pm 0.4 \mu\text{g}$ であり、新生児で PC 活性値が $42 \pm 11\%$ 、PC 抗原量が $2.4 \pm 0.42 \mu\text{g}$ であるとの報告等があり（小児

内科, 30:108-111, 1998、Blood, 72:1651-1657, 1988、Blood, 80:1998-2005, 1992)、急性期で DIC が存在している状況では更に低下することから、新生児本人のみの検査で先天性 PC 欠乏症かどうかを確定診断することは困難であり、両親の検査も必要になるとの報告もある (Thromb Haemost, 61:529-531, 1989)。

機構は、本剤の既承認効能である「深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症」との、病因、病態等にどのような違いがあるか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

既承認効能である「深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症」はヘテロ接合体に発症する 경우가ほとんどであり、PC 活性値の低下のみならず、手術侵襲等の外的ストレス、動脈硬化による血管の抗血栓性の低下、加齢など他の要因の関与が考えられ、主に成人期に発症する。臨床的特徴としては、深部静脈血栓症は深部静脈血栓に起因し、腫脹（浮腫）、疼痛、患肢の変色（チアノーゼ）などの症状を呈する。また、肺血栓塞栓症では、肺動脈が血栓性塞栓子により閉塞する疾患であり、呼吸困難、血痰、胸痛などの症状を呈し、胸部 X 線・肺血流シンチグラム・胸部 CT にて異常所見が認められる。一方、先天性 PC 欠乏症に起因する電撃性紫斑病は、ホモ接合体やダブルヘテロ接合体患者に発症し、出生直後の新生児期～小児期にかけて発症する。臨床的特徴としては、真皮血管の血栓症で広範な斑状出血皮膚病変が出現し、皮膚の出血性壊死が急激にかつ全身性に進行する極めて重篤かつ致死的な疾患である。以上のように、双方とも先天性 PC 欠乏症に起因する凝固異常であるが、発症時期及び臨床的特徴により鑑別が可能である。

機構は、先天性 PC 欠乏症に起因する電撃性紫斑病における急性期の適切な早期治療の必要性及び既承認効能である「深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症」を含めた他病態との鑑別がおおよそ可能であるとの回答を概ね妥当であると判断した。しかしながら、その確定診断には患者本人の治療前 PC 活性値、遺伝子検査、両親の PC 活性値が重要と考えられることから、初回発症時に、他の対症療法に加えて、臨床所見のみならず PC 活性値を含めた血液検査の結果をもって本剤の投与を開始すべきか、あるいは検査の結果が出る前に投与を開始すべきと考えるのか、申請者の見解を尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。

初回発症時においては、①PC 活性値の測定結果を入手するには数日が必要であり、結果がでるのを待っている間は治療の時期を逸し、致命的な状態になること、②先に述べたように類似疾患との鑑別診断は可能と考えられることから、PC 活性の測定結果が出る前であっても臨床所見及び PC 活性値以外の血液検査の結果から、先天性 PC 欠乏症に起因する電撃性紫斑病と疑われる場合には、本剤の投与を開始すべきと考えてい