

審査報告 (2)

平成 18 年 7 月 4 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 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。)

II. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は審査報告（1）をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

1. 本疾患に対する本剤の臨床的位置づけについて

先天性プロテイン C (PC) 欠乏症に起因する電撃性紫斑病に対し、現時点では、PC を含む新鮮凍結血漿 (FFP) 及び乾燥人血液凝固第IX因子複合体製剤 (PCC) のみ使用可能であるが、本疾患は先天的な PC 欠乏が原因であり、急性期には PC 活性化に必要なトロンビン等凝固因子の消費も考えられることから、活性化 PC を補充することは妥当であること、また、FFP や PCC では、他の凝固因子も補充され、過凝固状態を惹起する懸念があることから、本剤の臨床的有用性は認められるとの機構の判断は、専門委員に支持された。

2. 有効性・安全性について

本疾患が極めて稀であることから、症例数及びエピソード数が非常に少なく、有効性・安全性について十分な検討を行うことは困難であるものの、有効性解析対象の 2 エピソード（症例番号 1-3、症例番号 2-1）は、ともに総合臨床所見改善度が中等度改善、凝血学的改善度及び全般改善度が著明改善とされていること、解析対象外ではあるものの同用法・用量を使用した 2 エピソード（症例番号 1-1、症例番号 3-1）においても、ある程

度の有効性は認められていたこと等から、一定の有効性は示されているとの機構の判断は、専門委員に支持された。

さらに、本申請用量は、既承認用量より高用量に設定されているが、市販後調査も含めた7例18エピソードの電撃性紫斑病患者の情報のみならず、先天性PC欠乏症・予防的投与、後天性PC欠乏症を対象としたPC-4-B試験（CTD 5.3.5.3）における安全性解析対象、全28症例中2例（ともに同一被験者、電撃性紫斑病症例）に軽度の好酸球増加の副作用がみられたものの、他に重篤な副作用はみられなかったことから、本疾患の重篤性及び治療の緊急性に鑑み、本剤の本申請用量による使用は忍容可能との機構の判断についても、専門委員に支持された。

一方、専門委員より、電撃性紫斑病の初回発症時は疑い症例にも本剤の投与が許容されることから、敗血症の症例に本剤が使用された場合、相対的に凝固因子不足となり、活性化PCの抗凝固効果が臨床的にさらに増強される懸念があるとの意見が出された。それに対し、生後数時間での敗血症は稀であること、本剤での汎発性血管内凝固症候群（DIC）に対する臨床試験（新薬と臨床、47:448-482, 1998：なお、本効能については、提出された資料からは有用性が確認出来ないとの判断により、申請を取り下げている）において、重篤な副作用は認められなかったことなどから、臨床上特段の問題が生じる可能性は低いとの意見も出された。以上を踏まえ、機構は後述の「3. 投与対象と投与タイミングについて」に記載のとおり、本疾患の診断が適切に行われるよう、本疾患に関する情報の提供を適切に行うよう申請者に指示した。

3. 投与対象と投与タイミングについて

大部分の電撃性紫斑病の初回発症時期は、生後24時間以内であり、急速に症状が悪化することから、初回発症時においては、PC活性値の測定結果等の確定診断を待たずに投与せざるを得ない場合があり、これまでに得られた安全性情報も念頭に、初回発症時には疑い症例でも本剤の投与は許容できるとした機構の判断は、専門委員より支持された。また、再発・再燃に備え、原則として急性期の電撃性紫斑病症状が改善した時点の本人のPC活性値測定等により、診断を確定しておく必要があるとの機構の判断についても、支持された。

さらに、専門委員より、初回発症時疑い症例に投与可能とする以上、医療従事者等へ本疾患に関する周知を適切に行い、極力、電撃性紫斑病以外への投与を回避する必要があること、また、DIC様症状発症時に消費された凝固因子量が回復する数か月経過後、PC活性を測定して欠損の診断を確定する必要があること、併せて回復には長時間が必要とされることから、本人のみならず両親、家族のPC活性測定や遺伝子診断を施行することが確

定診断に有用であるとの意見が出された。機構は、添付文書の重要な基本的注意の先天性 PC 欠乏症に起因する電撃性紫斑病の診断及び投与基準に関する記載をより適切に改めるとともに、製造販売後に、初回発症時に疑い症例に投与された場合の確定診断結果を収集し、その妥当性を確認するよう指導した。

なお、PC 活性値の診断基準に関して、PC-8 試験の診断基準（50%未満）と、添付文書記載の基準（60%以下）が異なることについて、専門委員より、新生児では健常児でも PC 活性値が成人に比して低値であるものの、ヘテロタイプの PC 欠乏症の PC 測定値のばらつきを考慮すると、添付文書の記述を特段変更する必要はない、との意見が出された。

4. 用法・用量、投与期間について

本申請における用法・用量は、過去の臨床試験（PC-4-B 試験）の電撃性紫斑病症例に対して、治験での投与量（200～300 単位/kg/日）では効果不十分であり、プロトコール違反ではあるが増量例（600～900 単位/kg/日）において有効性がみられたことに基づいており、用量設定試験は未実施であるものの、本疾患の稀少性・重篤性から、現時点でより適切な用法・用量の探索的試験を実施することは困難であるとの機構の判断は、専門委員に支持された。また、製造販売後調査において、適切な用法・用量について情報収集を行う必要があるとの機構の判断も、専門委員に支持された。

また、本剤の臨床試験において 6 日間以外の投与経験が無いことから、用法・用量に「原則として投与期間は 6 日まで」と追記した点について、専門委員より、現時点において、実際の投与経験がない以上やむを得ないものの、臨床判断として 6 日間以上投与する必要がある場合を考え、6 日間を超えた投与経験はない旨、添付文書で情報提供するよう検討する必要があるとの意見が出された。

機構は、これらを踏まえ、申請者に用法・用量及び関連する使用上の注意について、より適切な表現に改めるよう指示し、申請者は以下のように改訂すると回答した。

【用法・用量】

(1) 深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症：

略

なお、原則として投与期間は 6 日までとし、~~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。（下線部追加、取消線部削除）

(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し、~~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 日に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、原則として投与期間は6日までとし、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。（下線部追加、取消線部削除）

[用法・用量に関連する使用上の注意]

(4) 本剤の臨床試験において、6日間を超えた投与経験はない。（下線部追加）

機構はこれを了承した。

なお、投与期間については、製造販売後調査において、6日間以外の投与に対して、その理由や投与状況も調査することとされている。

5. 製造販売後調査について

本剤の臨床試験は、極めて少数例での検討結果であり、必ずしも十分な有効性・安全性情報が得られているとは言えないため、全例を対象とした製造販売後調査を実施するとの機構の判断は、専門委員に支持された。

また、現時点の調査項目（投与量、有効性、安全性、確定診断結果、6日間以外の投与期間の理由、ワルファリン併用時のプロトロンビン時間国際標準化比（PT-INR）目標値など）に加えて、より適切な用法・用量についての情報収集のために、ワルファリン併用時も含め、本剤投与中の部分活性化トロンボプラスチン時間（APTT）、血液凝固第Ⅷ因子（FⅧ）（或いは血液凝固第Ⅴ因子）を繰り返し測定する必要があるのではないかと意見が出されたが、APTTについては、PC-4-B 試験において、必ずしも臨床症状の改善指標と相関が認められないことから、投与中の頻回の測定は必ずしも必要ではないのではないかと意見も出された。さらに、先天性 PC 欠乏症の確定診断の検査項目に加えて、ワルファリン投与によって活性値及び抗原量に変動を受けにくい FⅧを、PC と同時に検査し PC 欠乏の程度と比較すれば、有用ではないかと意見が出された。

なお、抗 APC 抗体産生に関しては、これまでの使用成績調査において、抗体発現の報

告はなく、本剤の半減期もごく短いことから、抗体産生は非常に稀であると考えられ、製造販売後調査項目に入れるまでの必要性はなく、その発現が疑われた場合には、特定使用成績調査において調査する、との機構の判断も、専門委員に支持された。

機構は、これらの指摘を踏まえ、調査項目を再度検討するよう指示した。

申請者は、製造販売後調査において、発症時のみならず安定時の PC 活性値の測定を行うとともに、PC 活性測定に併せて、可能な限り FVIII 活性などの測定を行うよう実施計画書及び使用成績調査票を変更すると回答した。

機構は、以上の回答を了承した。

なお、専門委員より、製造販売後調査においては、生存例のみでなく、死亡例に関してもその原因も含め、積極的に調査できるようにすべきとの指摘がなされたことから、その旨申請者に指導した。

6. 審査報告 (1) の訂正

審査報告 (1) を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果に変更は生じない (下線部訂正箇所)。

- | | |
|------------|--|
| 13 頁 23 行目 | 高タンパク血漿→高タンパク <u>血症</u> |
| 17 頁 9 行目 | 血中塩化物増加→血中 <u>クロール</u> 増加 |
| 17 頁 10 行目 | 左下肢痛悪化→ <u>四肢痛</u> 悪化 |
| 19 頁 31 行目 | PC 活性値及び PC 抗原量の平均値を 100%とした場合
→PC 活性値の平均値を 100%とした場合 |
| 22 頁 5 行目 | 107 例→ <u>52</u> 例 |
| 23 頁 14 行目 | 118ng/kg/hr→118ng/ <u>mL</u> |
| 27 頁 1 行目 | 調査体制→ <u>供給体制</u> (申請者より回答が不正確のため訂正依頼) |
| 27 頁 4 行目 | 医薬品卸から→ <u>調査体制については医薬品卸から</u> (申請者より回答が不正確のため訂正依頼) |

III. 総合評価

機構は、提出された資料について以上のような審査を行った結果、少数症例の臨床試験成績からは、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ものの、一定の有効性は示されており、現時点では重篤な副作用は見当たらないことから、本疾患の稀少性・重篤性及び治療の緊急性に鑑み忍容可能と判断した。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全例調査を行い、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した。

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、下記の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

【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

(下線部今回追加)

【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、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し、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。

(下線部今回追加)

[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。