

## 審議結果報告書

平成 27 年 6 月 3 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アコアラン静注用600  
[一 般 名] アンチトロンビン ガンマ (遺伝子組換え)  
[申 請 者 名] 協和発酵キリン株式会社  
[申請年月日] 平成 26 年 7 月 31 日

### [審 議 結 果]

平成 27 年 5 月 28 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも毒薬又は劇薬に該当せず、生物由来製品に該当するとされた。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。  
この訂正による審査結果の変更はない。

### 記

頁	行	訂正後	訂正前																						
10	表 2-3	<b>表 2-3：原薬の安定性試験成績</b> <table border="1"><thead><tr><th></th><th>ロット数</th></tr></thead><tbody><tr><td>長期保存試験</td><td>3</td></tr><tr><td rowspan="2">保存安定性試験</td><td>3</td></tr><tr><td>3</td></tr><tr><td>苛酷試験</td><td>1</td></tr><tr><td>光安定性試験</td><td>1</td></tr></tbody></table>		ロット数	長期保存試験	3	保存安定性試験	3	3	苛酷試験	1	光安定性試験	1	<b>表 2-3：原薬の安定性試験成績</b> <table border="1"><thead><tr><th></th><th>ロット数</th></tr></thead><tbody><tr><td>長期保存試験</td><td>3</td></tr><tr><td rowspan="2">保存安定性試験</td><td>3</td></tr><tr><td>3</td></tr><tr><td>苛酷試験</td><td>3</td></tr><tr><td>光安定性試験</td><td>3</td></tr></tbody></table>		ロット数	長期保存試験	3	保存安定性試験	3	3	苛酷試験	3	光安定性試験	3
	ロット数																								
長期保存試験	3																								
保存安定性試験	3																								
	3																								
苛酷試験	1																								
光安定性試験	1																								
	ロット数																								
長期保存試験	3																								
保存安定性試験	3																								
	3																								
苛酷試験	3																								
光安定性試験	3																								

以上

## 審査報告書

平成 27 年 5 月 11 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、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名]	アコアラン静注用 600
[一 般 名]	アンチトロンビン ガンマ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	協和発酵キリン株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 7 月 31 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にアンチトロンビン ガンマ (遺伝子組換え) 600 国際単位を含有する用時溶解して用いる注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[本 質]	アンチトロンビン ガンマは、遺伝子組換えヒトアンチトロンビンであり、糖タンパク質 6- $\alpha$ -L-フコース転移酵素が欠損したチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アンチトロンビン ガンマは、432 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質 (分子量: 約 57,000) である。 Antithrombin Gamma is a recombinant human antithrombin, which is produced in glycoprotein 6- $\alpha$ -L-fucosyltransferase-deficient Chinese hamster ovary cells. Antithrombin Gamma is a glycoprotein (molecular weight: ca.57,000) consisting of 432 amino acid residues.
[構 造]	別紙のとおり
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	ワクチン等審査部

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

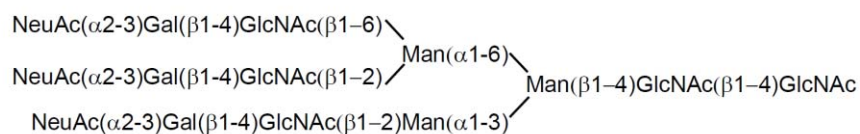
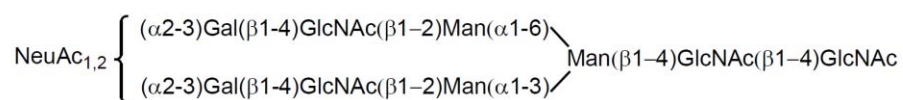
```

HGSPVDICTA KPRDIPMNP  CIYRSPEKKA  TEDEGSEQKI  PEATNRRVWE
┌──────────┴──────────┬──────────┬──────────┬──────────┐
LSKANSRFAT  TFYQHLADSK  NDNDNIFLSP  LSISTAFAMT  KLGACNDTLQ
└──────────┬──────────┬──────────┬──────────┬──────────┘
QLMEVFKFDT  ISEKTSQIHI  FFFAKLNCRL  YRKANKSSKL  VSANRLFQDK
SLTFNETYQD  ISELVYGAKL  QPLDFKENAE  QSRAAINKWV  SNKTEGRITD
VIPSEAINEL  TVLVLVNTIY  FKGLWKSFS  PENTRKELFY  KADGESCSAS
MMYQEGKFRY  RRVAEGTQVL  ELPFKGDDIT  MVLILPKPEK  SLAKVEKELT
┌──────────┴──────────┬──────────┬──────────┬──────────┐
PEVLQEWLDE  LEEMMLVVHM  PRFRIEDGFS  LKEQLQDMGL  VDLFSPEKSK
└──────────┬──────────┬──────────┬──────────┬──────────┘
LPGIVAEGRD  DLYVSDAFHK  AFLEVNEEGS  EAAASTAVVI  AGRSLNPNRV
TFKANRPFLV  FIREVPLNTI  IFMGRVANPC  VK

```

N96, N135, N155, N192：糖鎖結合

主な糖鎖の推定構造：



分子式：

$\text{C}_{2191}\text{H}_{3451}\text{N}_{583}\text{O}_{656}\text{S}_{18}$  (タンパク質部分)

## 審査結果

平成 27 年 5 月 11 日

[販 売 名]                    アコアラン静注用 600  
[一 般 名]                    アンチトロンビン ガンマ (遺伝子組換え)  
[申 請 者 名]                協和発酵キリン株式会社  
[申請年月日]                平成 26 年 7 月 31 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の先天性アンチトロンビン欠乏に基づく血栓形成傾向及びアンチトロンビン低下を伴う播種性血管内凝固症候群 (DIC) に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、使用実態下における安全性については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]                先天性アンチトロンビン欠乏に基づく血栓形成傾向  
                                  アンチトロンビン低下を伴う播種性血管内凝固症候群 (DIC)  
[用法・用量]                本剤を添付の注射用水で溶解し、緩徐に静注もしくは点滴静注する。  
                                  1. 先天性アンチトロンビン欠乏に基づく血栓形成傾向  
                                  1 日 1 回 24~72 国際単位/kg を投与する。  
                                  2. アンチトロンビン低下を伴う播種性血管内凝固症候群 (DIC)  
                                  通常、成人には、1 日 1 回 36 国際単位/kg を投与する。なお、患者の状態  
                                  に応じて適宜増減するが、1 日量として 72 国際単位/kg を超えないこと。  
[承認条件]                    医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

平成 27 年 3 月 19 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	アコアラン静注用 600
[一 般 名]	アンチトロンビン ガンマ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	協和発酵キリン株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 7 月 31 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にアンチトロンビン ガンマ (遺伝子組換え) 600 国際単位を含有する用時溶解して用いる注射剤
[申請時効能・効果]	先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向 アンチトロンビンⅢ低下を伴う汎発性血管内凝固症候群 (DIC)
[申請時用法・用量]	本剤を添付の注射用水で溶解し、緩徐に静注もしくは点滴静注する。

#### 1. 先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向

本剤 1 日 1,200~3,600 国際単位 (又は 24~72 国際単位/kg) を投与する。  
なお、年齢、症状により適宜減量する。

#### 2. アンチトロンビンⅢ低下を伴う汎発性血管内凝固症候群 (DIC)

アンチトロンビンⅢが正常の 70%以下に低下した場合は、通常成人に対し、ヘパリンの持続点滴静注のもとに本剤 1 日 1,800 国際単位 (又は 36 国際単位/kg) を投与する。

ただし、産科的、外科的 DIC など緊急処置として本剤を投与する場合は、1 日 1 回 48~72 国際単位/kg を投与する。

なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

#### 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

アンチトロンビン (以下、「AT」) は血液中の主要な凝固阻害因子のひとつであり、トロンビンのほか、血液凝固第 X 因子、第 XII 因子、第 IX 因子と複合体を形成することで、これら凝固因子群を不活性化する。

AT の欠乏や活性低下が認められる疾患又は症候群として、先天性 AT 欠乏症 (以下、「CAD」) 又は汎発性血管内凝固症候群 (以下、「DIC」) がある。CAD は、遺伝的に AT が欠乏する常染色体優性の遺伝性疾患であり、CAD 患者では血栓塞栓症の発症リスクが高い。血栓塞栓症急性期の治療に用いられるヘパリンの抗凝固作用は血中の AT 活性レベルに依存するため、CAD 患者では AT を補充する必要がある。また、外傷、手術、妊娠・分娩等の血栓塞栓症発症の誘因が存在するハイリスク期にも補充が行われる (*血栓止血誌*, 12: 74-7, 2001)。一方、DIC は、感染症、造血器悪性腫瘍、固形癌等を基礎疾患とし、広範な血管内の凝固亢進を特徴とする後天的な症候群であ

る。凝固亢進状態である DIC では、血漿中の AT 活性が低下するため、AT の補充が行われる。日本血栓止血学会から公表された「科学的根拠に基づいた感染症に伴う DIC 治療のエキスパートコンセンサス」（*血栓止血誌* 20: 77-113, 2009）及びその追補（*血栓止血誌* 25: 123-5, 2014）では、AT は総合的な推奨度が最も高い薬剤のひとつとして挙げられている。

国内では、AT 製剤として、人血漿由来 AT 製剤（ノイアート®静注用（一般社団法人日本血液製剤機構）、アンスロビン®P 注射用（一般財団法人化学及血清療法研究所）及び献血ノンスロン®注射用（日本製薬株式会社））が承認されている。

アンチトロンビン ガンマ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、協和発酵キリン株式会社が開発した、遺伝子組換えヒト AT である。本薬は、CAD 及び DIC の治療において人血漿由来 AT 製剤の代替となる製剤とすることを目的として開発が行われた。

本薬の開発は、████年██月から健康成人を対象とした第 I 相単回投与試験（3357-████01 試験）が開始され、今般、████年██月から実施された、健康成人を対象とした生物学的同等性試験（3357-003 試験）、2011 年 6 月から実施された、DIC 患者を対象とした第 III 相試験（3357-004 試験）等の成績に基づき製造販売承認申請が行われた。なお、2015 年 3 月時点で、本薬が承認されている国及び地域はない。

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

#### (1) 原薬

原薬は、有効成分であるアンチトロンビン ガンマ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）に、グリシン・クエン酸ナトリウム緩衝液を添加し調製される。

### 1) 細胞基材の調製及び管理

#### ①セルバンクの調製

宿主細胞 █████株は、チャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO DG44 株に由来し、糖タンパク質 6- $\alpha$ -L-フコース転移酵素遺伝子を欠失させ、██████培地にて馴化し調製された。本薬の構造遺伝子は、ヒト由来アンチトロンビン（以下、「AT」）遺伝子に基づき、アミノ酸配列の改変を伴わないよう、塩基配列が置換され、全合成された。この構造遺伝子を遺伝子組換え技術により発現ベクターに挿入し、遺伝子発現構成体が構築された。得られた遺伝子発現構成体を宿主細胞 █████株に形質導入し、本薬を高発現する細胞株が単離された。

この細胞株を起源として、マスターセルバンク（以下、「MCB」）及びワーキングセルバンク（以下、「WCB」）が順次、調製された。

#### ②MCB 及び WCB 等の管理

MCB 及び *in vitro* 細胞齢の上限まで培養した細胞（以下、「CAL」）について、特性解析としてアイソエンザイムパターン解析、サザンブロット解析、ノザンブロット解析、DNA コピー数解析及び DNA 塩基配列解析が、WCB については、アイソエンザイムパターン解析、DNA 塩基配列解析及び再配列の評価が実施され、セルバンクシステムとして遺伝的安定性が確認されている。非ウイルス性感染物質の試験として、無菌試験及びマイコプラズマ否定試験が検討された。また、ウイルス性感染物質の試験として、レトロウイルス試験、内在性ウイルス試験（感染性試

験（S+Lフォーカス形成試験）、電子顕微鏡観察、逆転写酵素活性試験）、外来性ウイルス試験（*in vitro* 試験、*in vivo* 試験（乳飲みマウス、成熟マウス及び発育鶏卵）、ハムスター抗体産生試験、マウス抗体産生試験、ブタ外来性ウイルス否定試験及びウシ外来性ウイルス否定試験）が検討され、げっ歯類に存在することが知られているレトロウイルス様粒子以外に、非ウイルス性感染物質及びウイルス性感染物質はいずれも検出されなかった。

MCB 及び WCB について安定性試験が実施され、適切な保存条件が定められている。また、WCB は必要に応じて更新されるが、MCB の更新予定はない。

## 2) 製造方法

原薬の製造工程は、表 2-1 のとおりである。原薬はポリカーボネート製容器に分注される。

原薬の製造工程は、実生産スケールにおける製造に基づいて、プロセスバリデーションが実施され、適切に管理されていることが示されている。

表 2-1：原薬の製造工程

工程		工程における管理項目
培養		
前培養	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ WCB の接種</li> <li>・ 培養</li> <li>・ 培養 ( L、 L)</li> </ul>	、
本培養	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 培養 ( L)</li> <li>・ 細胞分離</li> </ul>	、マイコプラズマ否定試験、外来性ウイルス否定試験、生菌数、エンドトキシン
精製		
濃縮 1	ろ過 (分画分子量 kDa)	
ウイルス不活化	、 処理	エンドトキシン、生菌数
精製 1	クロマトグラフィー ( )	、エンドトキシン、生菌数
精製 2	クロマトグラフィー ( )	、
濃縮 2	ろ過 (分画分子量 kDa)	エンドトキシン、生菌数
精製 3	ろ過 ( )	エンドトキシン、生菌数
精製 4	クロマトグラフィー ( )	、 、エンドトキシン、生菌数
濃縮・緩衝液置換	ろ過膜 (分画分子量 kDa)	、エンドトキシン、生菌数
ウイルス除去	ウイルス除去膜 ( )	フィルター完全性試験、
充填	ろ過	、エンドトキシン、生菌数

重要工程は網かけで示す。

## 3) 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程で使用されているヒト又は動物由来原材料は、宿主細胞である 細胞のみである。

細胞は、生物由来原料基準に適合し、MCB、WCB 及び CAL について純度試験が検討されている（「(1) 原薬 1) 細胞基材の調製及び管理」の項参照）。また、細胞培養液（未加工／未精製バルク）について、マイコプラズマ否定試験、レトロウイルス及び外来性ウイルス否定

試験 (*in vitro* 試験) が実施され、非ウイルス性感染物質及びウイルス性感染物質は検出されなかった。レトロウイルス様粒子は、不活化、精製工程及び除去工程により、効果的に不活化及び除去されることが示された。

製造工程におけるウイルスクリアランス能を評価するため、表 2-2 のとおり、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、製造工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された。

表 2-2：ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log <sub>10</sub> )			
	MuLV	PRV	Reo-3	MVM
ウイルス不活化処理 <sup>1)</sup> 、 ( 処理)			NT	NT
クロマトグラフィー <sup>2)</sup> ( )				
クロマトグラフィー <sup>2)</sup> 、 ( )				
ウイルス除去膜処理 ( ) <sup>1)</sup> 、 ( )				
総ウイルスクリアランス指数	≥18.30	≥18.16	≥12.21	≥13.13

MuLV：異種指向性マウス白血病ウイルス、PRV：仮性狂犬病ウイルス、Reo-3：レオウイルス 3 型、MVM：マウスマイニユートウイルス

NT：未実施

1) 独立した 2 回の試験結果のうち、低い値を採用した。

2) 未使用樹脂による 回の試験結果及び再使用樹脂を用いた試験結果のうち、低い値を採用した。

3) TCID50 法による。

4) PCR 法による。

#### 4) 製造工程の開発の経緯 (同等性/同質性)

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである。なお、製法 A から製法 B への変更時及び製法 B から製法 C への変更時に製造所の変更が行われた。

- ・ 製法 A から製法 B：本培養工程のスケールの変更 (L→L)、前培養工程における  
変更、精製工程の  
の変更及び  
変更
- ・ 製法 B から製法 C：本培養工程のスケールの変更 (L→L)、培養工程における  
の変更、  
クロマトグラフィーにおける  
及び  
の変更、  
クロマトグラフィーの  
及び  
の変更、並びに  
変更

以上の製法変更に伴い、各製法変更前後の原薬の品質特性が同等/同質であることが確認されている。

#### 5) 特性

##### ① 構造・組成

##### i) 一次構造

- ・ リシルエンドペプチダーゼ (以下、「Lys-C」)、ペプチジル-Asp メタロエンドペプチダーゼ (以下、「Asp-N」) 及びトリプシンによるペプチドマップの結果、本薬の全アミノ酸配列が DNA 塩基配列より推定される理論アミノ酸と一致していることが確認された。



- Asp-N ペプチドマップの結果、N 末端アミノ酸は His-Gly-Ser-Pro-Val であることが確認された。また、His が修飾を受けた ██████-Gly-Ser-Pro-Val 及び His と Gly が欠損した Ser-Pro-Val がわずかに存在することが示された。

## ii) 二次構造

- Lys-C ペプチドマップにより、8 残基目と 128 残基目、21 残基目と 95 残基目及び 247 残基目と 430 残基目の 3 か所でジスルフィド結合を形成していることが示唆された。
- SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動の結果、非還元条件及び還元条件のいずれの条件においてもブロードなシングルバンドが確認されたことから、糖鎖の存在及び 1 本鎖の糖タンパク質であることが示唆された。

## iii) 三次構造（高次構造）

- 円偏光二色性スペクトル分析の結果、 $\alpha$ -ヘリックス構造を有することが示された。
- サイズ排除クロマトグラフィーの結果、単量体であることが確認された。また、わずかに重合体が存在することが確認された。

## iv) 翻訳後修飾

### a) N-結合型糖鎖付加

- Asp-N ペプチドマップにより、96、135、155 及び 192 残基目のアスパラギンに N-結合型糖鎖が結合していることが確認された。
- 中性糖鎖プロファイル分析の結果、主に 2~4 分岐型糖鎖であることが確認された。また、マンノースが複数付加したハイブリット型の糖鎖が検出された。

### b) シアル酸

- N-結合型糖鎖におけるシアル酸付加糖鎖分析の結果、シアル酸が 1~2 つ付加した糖鎖が確認され、糖鎖 1 本当りのシアル酸付加数 (SA/N) は 1~2 であった。

### c) O-結合型糖鎖付加

Lys-C ペプチドマップの結果、O-結合型糖鎖は認められなかった。

### d) その他

ペプチドマップ/質量分析の結果、アセチル化 (N 末端、Lys 及び Arg)、リン酸化 (Ser、Thr 及び Tyr)、カルボキシル化 (Glu) 及びアミド化 (C 末端) は認められなかった。

## ② 物理的・化学的性質

### i) 分子量

- MALDI-TOF MS の結果、分子量 56.8kDa であることが確認された。

### ii) アイソフォーム

- 等電点電気泳動の結果、pI 4.5 から 5.5 に 2 つのアイソフォームが確認された。

### iii) 分光学的性質

- ・ 紫外吸収スペクトル分析の結果、タンパク質に典型的な芳香族アミノ酸残基に由来する波長 280nm 付近に極大波長、250nm 付近に極小波長を示すことが確認された。
- ・ 蛍光スペクトル分析の結果、XXXXXXXXXX nm 付近に極大波長を示すことが確認された。

### ③ 生物学的性質

合成基質法による抗トロンビン活性測定の結果、本薬の濃度に依存して抗トロンビン活性が増加することが確認された。

### ④ 血漿由来 AT 製剤との比較

血漿由来 AT 製剤（ノイアート®静注用（一般社団法人日本血液製剤機構）（以下、「ノイアート」）について、特性解析を行い、本薬と比較した。その結果、一次構造、二次構造、高次構造、翻訳後修飾（糖鎖構造）及び物理的性質において、本薬はノイアートと類似していることが示された。

### ⑤ 目的物質関連物質

本薬の目的物質関連物質に該当するとされた分子種は挙げられていない。

### ⑥ 不純物

#### i) 製造工程由来不純物

宿主細胞由来不純物（異種タンパク質）、宿主細胞由来 DNA、細胞培養工程由来不純物（XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXX、XXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX）、ウイルス不活性化工程由来不純物（XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX）及び精製工程由来不純物（XXXXXXXXXX）が製造工程由来不純物とされた。

製造工程由来不純物は、いずれも製造工程で恒常的に除去されることが確認されている。異種タンパク質については、原薬で設定されている規格及び試験方法によって管理されている。

#### ii) 目的物質由来不純物

XXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX）、XXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX（XXXX XXXX XXXXXXXXXX）が目的物質由来不純物とされた。

目的物質由来不純物は、いずれも製造工程で恒常的に除去されることが確認されている。

XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXは、原薬及び製剤で設定されている規格及び試験方法によって管理されている。XXXX及びXXXXXXXXXXは、原薬で設定されている規格及び試験方法によって管理されている。

### 6) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験（ELISA 及びペプチドマップ）、pH、純度試験（サイズ排除クロマトグラフィー、疎水性クロマトグラフィー、キャピラリーSDS ゲル電気泳

動及び異種タンパク質)、糖鎖プロファイル及び定量法(タンパク質含量及び比活性)が設定されている。

## 7) 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 2-3 のとおりである。

表 2-3 : 原薬の安定性試験成績

	保存条件	ロット数	保存形態	実施期間
長期保存試験	-70±10℃	3	ポリカーボネート製容器/ ポリエチレン袋	21 か月
保存安定性試験	5±3℃	3	ポリカーボネート製容器/ ポリエチレン袋	6 か月
	25±2℃	3	ポリカーボネート製容器/ ポリエチレン袋	6 か月
苛酷試験	40±2℃	3	ポリカーボネート製容器/ ポリエチレン袋	3 か月
光安定性試験	総照度として 120 万 lx・hr 及び総近 紫外放射エネルギーとして 200W・ hr/m <sup>2</sup> 、5±3℃	3	ポリカーボネート製容器 (アルミ遮光有・無)	—

長期保存試験では、試験期間を通じて、全ての試験項目が規格に適合した。

保存安定性試験(5℃)では、■■■■及び■■■■■■■■■■の増加が認められた。

保存安定性試験(25℃)では、■■■■、■■■■及び■■■■■■■■■■の増加、並びに pH 及び比活性の低下が認められた。

苛酷試験では、■■■■、■■■■及び■■■■■■■■■■の増加、並びに pH 及び比活性の低下が認められた。

光安定性試験では、遮光無し原薬で、■■■■及び■■■■■■■■■■の増加並びに比活性の低下が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、ポリカーボネート製密閉容器を用いて-70±10℃で保存するとき、21 か月と設定された。

### (2) 製剤

#### 1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル(20mL、無色ガラス製バイアル)当たり、有効成分を 600 国際単位(以下、「IU」)含有する凍結乾燥製剤である。製剤には、グリシン及びクエン酸ナトリウム水和物が添加剤として含まれる。なお、製造工程において、凍結乾燥前の薬液量として、1 バイアルあたり ■■■ mL が充てんされた後、凍結乾燥されている。

また、添付溶解液として、ガラス製バイアル(20mL)に充てんされた注射用水(日局)が添付される。溶解液量は 12■■ mL 充てんされている。

#### 2) 製造方法

製剤の製造工程は、薬液調製、無菌ろ過、充てん、凍結乾燥及び巻締工程からなる。重要工程は、■■■■、■■■■、■■■■、■■■■とされている。製剤の製造工程は、実生産スケールで

の製造に基づいて、プロセスバリデーションが実施され、適切に管理されていることが示されている。

### 3) 製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

製剤の開発過程において、処方の変更（1バイアル当たりの有効成分量を 500 IU から 600 IU に変更）がなされた。変更後の製剤は有効成分の分量が異なるのみで溶解後の組成は同一であり、品質特性が同等／同質であることが確認されている。

### 4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状（溶状及び再調製時間を含む）、確認試験（ELISA）、pH、浸透圧比、純度試験（サイズ排除クロマトグラフィー及び疎水性クロマトグラフィー）、水分、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（力価）が設定されている。審査の過程で再調製時間及び浸透圧比が設定された。

### 5) 製剤の安定性

本申請では、パイロットスケールで製造された 3 ロットを用いて、安定性試験が実施された。製剤の安定性試験は、表 2-4 のとおりである。

表 2-4：製剤の安定性試験成績

	保存条件	保存形態	ロット数	実施期間
長期保存試験	5±3℃、暗所	ガラスバイアル／二次包装	3	18 か月
加速試験	25±2℃、60±5%RH、暗所	ガラスバイアル／二次包装	3	6 か月
苛酷試験	40±2℃、75±5%RH、暗所	ガラスバイアル／二次包装	1	3 か月
光安定性試験	総照度として 120 万 lx・hr 及び総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m <sup>2</sup> 、5±3℃	ガラスバイアル及びガラスバイアル／二次包装	各 1	—
溶解後安定性試験	5℃	ガラスバイアル	1	1 週間
	25℃	ガラスバイアル	1	1 日

長期保存試験では、試験期間を通じて、全ての試験項目が規格に適合した。

加速試験では、          及び          の増加が認められた。

苛酷試験では、          、          及び水分の増加が認められた。

光安定性試験では、ガラスバイアル及び二次包装品にて試験が実施された。二次包装無しの製剤では、          及び          の増加が認められたが、二次包装された製剤では変化は認められなかった。

溶解後の安定性試験は、添付溶解液で再溶解後に実施され、5℃で保存した場合には 1 週間、25℃では 1 日安定であることが確認されている。

以上より、製剤の有効期間は、二次包装で遮光し、2～8℃で保存するとき、18 か月と設定された。

### (3) 標準物質

自家一次標準物質は、原薬から調製され、-70℃以下で凍結保存される。標準物質には規格及び試験方法が設定され、定期的に標準物質としての適格性が確認されている。

#### < 審査の概略 >

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

### 3. 非臨床に関する資料

#### (i) 薬理試験成績の概要

##### < 提出された資料の概略 >

アンチトロンビン ガンマ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) について、効力を裏付ける試験 (ヒト血漿凝固時間への影響を評価した *in vitro* 試験及びラットを用いた汎発性血管内凝固症候群 (以下、「DIC」) モデルによる *in vivo* 試験)、ラット及びカニクイザルを用いた安全性薬理試験、並びにラットを用いた未分画ヘパリン (以下、「UFH」) との併用作用を検討した薬力学的相互作用に関する試験の成績が提出された。効力を裏付ける試験及び薬力学的相互作用に関する試験において、本薬の比較対象とされた類薬は、人血漿由来アンチトロンビン (以下、「pAT」) 製剤であるノイアート®静注用 ( ) (以下、「ノイアート」) であった (製造販売元名は、 ) のもの)。なお、*in vivo* 試験において、薬剤の投与は全て静脈内投与で行われた。以下、特に記載がない場合、数値は平均値±標準誤差で示す。

#### (1) 効力を裏付ける試験

本薬の効力を裏付ける試験として、以下の試験成績が提出された。

#### 1) *in vitro* 試験 (ヒト血漿凝固時間への影響) (4.2.1.1-1 : d-261 試験)

ヘパリンを添加したヒト血漿に対し、本薬又はノイアートを 0~3 国際単位 (以下、「IU」) /mL となるように添加し、プロトロンビン時間 (以下、「PT」) 及び活性化部分トロンボプラスチン時間 (以下、「APTT」) を測定した。その結果、PT 及び APTT は、本薬又はノイアートの添加量が多いほど延長する傾向を示した (表 3-1)。申請者は以上の結果から、本薬はノイアートと同程度に血漿の凝固時間を延長させると説明している。

表 3-1 : ヒト血漿における PT 及び APTT

	添加量 (IU/mL)	PT (秒)	APTT (秒)
本薬	0	47.90±6.79	69.68±6.21
	1	55.44±7.81	73.94±5.40
	2	61.04±7.18	81.84±6.41
	3	66.16±9.57	86.94±7.19
ノイアート	0	45.68±6.56	68.38±4.67
	1	51.74±7.04	78.58±5.72
	2	58.60±8.88	82.78±6.78
	3	64.76±8.10	87.58±4.53

試験回数 : 各 5 回

#### 2) *in vivo* 試験 (DIC モデルラットにおける検討)

ラットにリポ多糖（以下、「LPS」）又はトロンボプラスチン（以下、「Tp」）を持続投与することにより、凝固系が亢進し、DICに類似する病態を呈することが報告されている（*Sysmex J*, 35: Suppl.1 10-20, 2012）ことから、DICモデルとして、LPS誘発凝固亢進モデルラット及びTp誘発凝固亢進モデルラットを用いた以下の2試験が実施された。申請者はこれらの試験の結果から、本薬は抗凝固作用を有し、その作用はノイアートと同程度であると説明している。

#### ① LPS誘発凝固亢進モデル（4.2.1.1-2：d-260試験）

ラット（雄10匹/群）に対し、本薬又はノイアート250 IU/kgの投与後、LPSを持続投与する群（本薬群及びノイアート群）、本薬の溶媒（以下、「溶媒1」）又はノイアートの溶媒（以下、「溶媒2」）の投与後、LPSを持続投与する群（対照群1及び2）及び、溶媒1又は2の投与後、LPSの溶媒（生理食塩液。以下、「生食」）を持続投与する群（正常群1及び2）の6群を設定した。各群について、LPS又は生食投与終了から3時間後に血液学的検査等を行った結果、対照群1及び2では、正常群1及び2と比較して、血小板、フィブリノーゲン及びアンチトロンビン（以下、「AT」）活性の減少、PT及びAPTTの延長、並びに乳酸脱水素酵素（以下、「LD」）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）及び腎糸球体フィブリン沈着率（腎切片より観察した糸球体100個のうち、フィブリン血栓が認められた糸球体の個数の割合。以下、「GFD」）の上昇が認められた。これらの検査値等の変化は、本薬群及びノイアート群において抑制された（表3-2）。

表3-2：ラットにおける血液学的検査等の測定結果（LPS誘発凝固亢進モデル）

	血小板数 (10 <sup>4</sup> cell/ $\mu$ L)	PT (秒)	APTT (秒)	フィブリ ノーゲン (mg/dL)	AT活性 (%)	LD (IU/L)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	GFD (%)
正常群1 (N=10)	137.42 ±5.42*	15.64 ±0.30*	19.03 ±0.21*	238.6 ±4.8*	100.6 ±2.2*	176.3 ±10.1*	109.8 ±4.3*	38.1 ±1.7*	0.0 ±0.0*
対照群1 (N=10)	32.90 ±3.51	23.30 ±1.29	32.82 ±1.56	64.2 ±4.6	57.0 ±3.4	11684.0 ±2199.0	964.3 ±198.3	317.4 ±83.8	10.7 ±3.6
本薬群 (N=10)	60.63 ±3.32*	17.07 ±0.30*	24.90 ±0.42*	136.5 ±8.8*	192.4 ±4.4*	2368.5 ±469.2*	338.7 ±31.9*	69.2 ±6.0*	0.3 ±0.3*
正常群2 (N=10)	130.06 ±5.87*	15.40 ±0.16*	18.88 ±0.21*	232.1 ±6.8*	101.9 ±2.1*	187.5 ±13.2*	112.5 ±3.7*	38.3 ±2.0*	0.0 ±0.0*
対照群2 (N=10)	31.50 ±4.48	23.31 ±0.85	32.36 ±1.32	62.4 ±5.4	59.5 ±3.5	11908.7 ±3317.6	894.2 ±192.5	376.3 ±101.5	13.4 ±7.2
ノイアート群 (N=10)	62.73 ±3.74*	17.01 ±0.23*	25.21 ±0.62*	142.5 ±8.4*	190.1 ±2.7*	2354.5 ±269.3*	341.4 ±22.8*	61.2 ±5.4*	0.1 ±0.1*

N：動物数

\*：p<0.05（Student's t-test, Aspin-Welch test 又は Wilcoxon rank sum test のいずれかで検定）、正常群1及び本薬群は対照群1との比較、正常群2及びノイアート群は対照群2との比較。

#### ② Tp誘発凝固亢進モデル（4.2.1.1-3：d-299試験）

ラット（雄8匹/群）に対し、本薬又はノイアート250 IU/kgを投与後、Tpを持続投与する群（本薬群及びノイアート群）、溶媒1又は2の投与後、Tpを持続投与する群（対照群1及び2）及び、溶媒1又は2の投与後、Tpの溶媒（生食）を持続投与する群（正常群1及び2）の6群を設定した。各群について、Tp又は生食投与終了から1時間後に血液学的検査を行った結果、対照群1及び2では、正常群1及び2と比較して、血小板、フィブリノーゲン及びAT活性の減少、並びにPT及びAPTTの延長が認められた。これらの検査値の変化は、本薬群及びノイアート群において抑制された（表3-3）。

表 3-3：ラットにおける血液学的検査の測定結果（Tp 誘発凝固亢進モデル）

	血小板数 ( $10^4$ cell/ $\mu$ L)	PT (秒)	APTT (秒)	フィブリノーゲン (mg/dL)	AT 活性 (%)
正常群 1 (N=8)	127.2 $\pm$ 5.1*	15.7 $\pm$ 0.2*	20.8 $\pm$ 0.5*	222.3 $\pm$ 5.5*	98.0 $\pm$ 2.9*
対照群 1 (N=8)	44.9 $\pm$ 2.5	24.0 $\pm$ 1.2	42.8 $\pm$ 2.9	39.6 $\pm$ 3.8	81.8 $\pm$ 3.1
本薬群 (N=8)	73.1 $\pm$ 3.0*	17.0 $\pm$ 0.5*	30.3 $\pm$ 1.5*	76.1 $\pm$ 8.4*	220.1 $\pm$ 8.4*
正常群 2 (N=8)	120.8 $\pm$ 5.6*	15.5 $\pm$ 0.2*	20.7 $\pm$ 0.2*	220.2 $\pm$ 3.7*	101.3 $\pm$ 2.0*
対照群 2 (N=8)	44.3 $\pm$ 4.1	22.5 $\pm$ 1.0	41.2 $\pm$ 2.6	42.3 $\pm$ 3.3	80.0 $\pm$ 2.0
ノイアート群 (N=8)	74.6 $\pm$ 6.0*	16.8 $\pm$ 0.5*	28.4 $\pm$ 1.4*	86.8 $\pm$ 13.3*	213.0 $\pm$ 7.9*

N：動物数

\*：p<0.05（Student's t-test 又は Aspin-Welch test のいずれかで検定）、正常群 1 及び本薬群は対照群 1 との比較、正常群 2 及びノイアート群は対照群 2 との比較。

## (2) 副次的薬理試験

副次的薬理試験は、実施されていない。

## (3) 安全性薬理試験

本薬の中樞神経系、心血管系及び呼吸系に対する安全性薬理は、ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験（          08 試験及び           07 試験）において評価された（「(iii) 毒性試験成績の概要＜提出された資料の概略＞(2) 反復投与毒性試験」の項参照）。申請者は、以下の結果から、本薬は、中樞神経系、心血管系及び呼吸系の機能に対し影響を及ぼさないと説明している。

### 1) 中樞神経系及び心血管系

          08 試験においてはラットの一般状態観察を、また、          07 試験においては、カニクイザルの一般状態観察、体温、血圧、心拍数及び心電図の測定を行った。その結果、          07 試験における最高用量群である 1000 IU/kg 投与群（10 匹）のうち、投与終了時に剖検を行った 6 匹すべてに出血が認められ、そのうち重篤な貧血が認められた 1 匹では、投与 12 日目に血圧及び体温の低下、投与 13 日以降に自発運動の低下が認められた。

申請者は、当該動物で認められた所見について以下のように説明している。

重篤な貧血が認められた当該動物は、1000 IU/kg 投与群の中で出血箇所が最も多く（左右の大腿部より各 2 箇所及び陰囊 1 箇所の計 5 箇所）、赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低下が最も大きかったが、脳、脊髄及び心臓での出血は認められておらず、また、病理組織学的所見、心拍数及び心電図の測定においても、中樞神経系及び心血管系への影響は認められていない。以上より、当該動物において認められた変化は、本薬の薬理作用の過剰発現に伴う重度の出血に起因するものであると考え、本薬は中樞神経系及び心血管系に対し影響を及ぼさないと考える。

### 2) 呼吸器系

          08 試験及び           07 試験における一般状態観察結果から、最高用量群（カニクイザル：1000 IU/kg、ラット：2000 IU/kg）も含めて、呼吸系への影響は認められなかった。

#### (4) 薬力学的相互作用

本薬の薬力学的相互作用試験として、以下の1試験が提出された。

##### 1) LPS 誘発凝固亢進モデルにおける未分画ヘパリンとの併用作用 (4.2.1.4-1 : d-671 試験)

DIC モデルである LPS 誘発凝固亢進モデルラットにおける、本薬又はノイアートと UFH との併用作用を比較することを目的として、ラット (雄 12 匹/群) に対し、UFH の持続投与下で、本薬又はノイアート 250 IU/kg、及び LPS を順に投与する群 (本薬+UFH 併用群及びノイアート+UFH 併用群)、UFH の持続投与下で本薬又はノイアートの溶媒、及び LPS を順に投与する群 (UFH 単独群 1 及び 2)、UFH の溶媒 (生食) の持続投与下で本薬又はノイアート、及び LPS を順に投与する群 (本薬単独群及びノイアート単独群)、生食の持続投与下で、溶媒 1 又は 2、及び LPS を順に投与する群 (対照群 1 及び 2)、生食の持続投与下で、溶媒 1 又は 2、及び LPS の溶媒 (生食) を順に投与する群 (正常群 1 及び 2) の 10 群を設定した。各群について、LPS 又はその溶媒 (生食) の持続投与終了から 3 時間後に、血液学的検査等を行った。その結果 (表 3-4)、本薬+UFH 併用群及びノイアート+UFH 併用群では、血小板数減少及びフィブリノーゲン減少が本薬単独群及びノイアート単独群よりも抑制される傾向を示し、また、UFH 単独群よりも更に APTT が延長した。また、AST 上昇及び AT 活性減少については、本薬+UFH 併用群及びノイアート+UFH 併用群とも、本薬単独群及びノイアート単独群と同程度の抑制が認められ、UFH 併用の影響を受けなかった。

申請者は以上の結果から、本薬の抗凝固作用は、ヘパリン併用時においてもノイアートと同程度であると説明している。

表 3-4 : ラットにおける血液学的検査等の測定結果 (LPS 誘発凝固亢進モデル、UFH 併用)

	血小板数 (10 <sup>4</sup> cell/ $\mu$ L)	APTT (秒)	フィブリノーゲン (mg/dL)	AT 活性 (%)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)
正常群 1 (N=12)	114.9 $\pm$ 4.5 <sup>*</sup>	16.4 $\pm$ 0.3 <sup>*</sup>	213.1 $\pm$ 4.5 <sup>*</sup>	97.7 $\pm$ 3.9 <sup>*</sup>	101.0 $\pm$ 4.7 <sup>*</sup>	30.5 $\pm$ 1.8 <sup>*</sup>
対照群 1 (N=12)	47.3 $\pm$ 3.6	30.0 $\pm$ 2.1	81.7 $\pm$ 7.7	63.3 $\pm$ 2.7	287.4 $\pm$ 18.3	53.0 $\pm$ 2.3
UFH 単独群 1 (N=12)	63.5 $\pm$ 4.5	53.3 $\pm$ 2.8 <sup>**</sup>	114.6 $\pm$ 10.6 <sup>†</sup>	60.3 $\pm$ 3.5 <sup>†</sup>	275.3 $\pm$ 19.6	56.5 $\pm$ 4.1 <sup>†</sup>
本薬単独群 (N=12)	61.7 $\pm$ 4.7	24.6 $\pm$ 1.4 <sup>†</sup>	139.5 $\pm$ 8.1 <sup>**</sup>	188.3 $\pm$ 5.2 <sup>*</sup>	205.6 $\pm$ 5.0 <sup>*</sup>	41.9 $\pm$ 1.9 <sup>*</sup>
本薬+UFH 併用群 (N=12)	75.3 $\pm$ 4.4 <sup>*</sup>	82.2 $\pm$ 6.8 <sup>*</sup>	184.1 $\pm$ 8.4 <sup>*</sup>	178.8 $\pm$ 6.5 <sup>*</sup>	202.1 $\pm$ 14.0 <sup>*</sup>	41.5 $\pm$ 1.9 <sup>*</sup>
正常群 2 (N=12)	111.2 $\pm$ 2.7 <sup>*</sup>	17.2 $\pm$ 0.3 <sup>*</sup>	206.2 $\pm$ 6.4 <sup>*</sup>	96.4 $\pm$ 3.5 <sup>*</sup>	98.9 $\pm$ 5.5 <sup>*</sup>	33.8 $\pm$ 2.7 <sup>*</sup>
対照群 2 (N=12)	48.4 $\pm$ 5.7	28.4 $\pm$ 1.9	82.1 $\pm$ 14.3	65.0 $\pm$ 3.9	299.0 $\pm$ 31.7	51.4 $\pm$ 4.6
UFH 単独群 2 (N=12)	57.5 $\pm$ 5.6	48.7 $\pm$ 2.7 <sup>**</sup>	133.2 $\pm$ 13.6	62.0 $\pm$ 3.3 <sup>†</sup>	277.7 $\pm$ 19.6 <sup>†</sup>	53.5 $\pm$ 3.5 <sup>†</sup>
ノイアート単独群 (N=12)	67.7 $\pm$ 5.0 <sup>*</sup>	24.4 $\pm$ 1.4 <sup>†</sup>	142.4 $\pm$ 12.2 <sup>*</sup>	182.8 $\pm$ 5.1 <sup>*</sup>	207.5 $\pm$ 11.1	40.9 $\pm$ 1.2
ノイアート+UFH 併用群 (N=12)	75.1 $\pm$ 3.2 <sup>*</sup>	75.2 $\pm$ 4.5 <sup>*</sup>	182.9 $\pm$ 7.1 <sup>*</sup>	176.3 $\pm$ 5.2 <sup>*</sup>	200.3 $\pm$ 13.1 <sup>*</sup>	41.7 $\pm$ 2.5

N : 動物数 (対照群 1 及び対照群 2 の APTT 及びフィブリノーゲンは 2 匹で欠測のため、10 匹のデータ)

\* : p<0.05 (Student's t-test、Aspin-Welch test、Wilcoxon rank sum test、Tukey test 又は Steel-Dwass test のいずれかで検定)、正常群 1、UFH 単独群 1、本薬単独群及び本薬+UFH 併用群は対照群 1 との比較、正常群 2、UFH 単独群 2、ノイアート単独群及びノイアート+UFH 併用群は対照群 2 との比較。

† : p<0.05 (Tukey test 又は Steel-Dwass test のいずれかで検定)、UFH 単独群 1 及び本薬単独群は本薬+UFH 併用群との比較、UFH 単独群 2 及びノイアート単独群はノイアート+UFH 併用群との比較。

#### <審査の概略>

機構は、提示された効力を裏付ける試験の結果から、本薬はアンチトロンビンとしての活性を有し、生体における抗凝固作用が期待できるものと考えます。また、提示された安全性薬理試験及び毒性試験の結果から、本薬の安全性について特に懸念事項はないものと判断しました。

#### (ii) 薬物動態試験成績の概要



## <提出された資料の概略>

薬物動態に関する資料として、ラット、ウサギ及びカニクイザルを用いた試験成績が提出された。血漿中の本薬及び pAT 製剤（ノイアート、アンスロビン<sup>®</sup>P 注射用（XXXXXXXXXX）（以下、「アンスロビン」）及び献血ノンスロン<sup>®</sup>注射用（日本製薬株式会社）（以下、「ノンスロン」）の濃度が ELISA 法により測定された（製造販売元名は XXXXXXXXXX のもの）。血漿中の AT 活性は合成基質法により測定された。分布及び乳汁中排泄を検討した試験では、ラットに <sup>125</sup>I 標識した本薬を投与したときの血漿中及び組織中の放射能が測定された。以下、特に記載がない場合、数値は平均値±標準偏差で示す。

### (1) 吸収

#### 1) 単回投与試験（4.2.2.2-2：d-XXXX-262 試験、4.2.2.2-4：d-XXXX-264 試験、4.2.2.7-1：d-XXXX-081 試験、4.2.2.7-3：d-XXXX-263 試験）

カニクイザル（雄 5 匹/群）に本薬が 200 IU/kg の用量で単回静脈内投与され、投与前と投与後 5 分から 72 時間の間の 9 測定時点における血漿中本薬濃度及び血漿中 AT 活性が測定された（d-XXXX-262 試験）。血漿中本薬濃度及び血漿中 AT 活性に基づき、薬物動態パラメータが算出された（表 3-5）。また、カニクイザル（雄 5 匹/群）に pAT 製剤（ノイアート、アンスロビン及びノンスロン）が 200 IU/kg の用量で単回静脈内投与され、投与前と投与後 5 分から 72 時間の間の 9 測定時点における血漿中各薬物濃度及び血漿中 AT 活性が測定された（d-XXXX-264 試験）。血漿中薬物濃度及び血漿中 AT 活性に基づき、薬物動態パラメータが算出された（表 3-6）。以上の 2 つの試験の結果から、本薬と pAT 製剤の薬物動態が比較検討された。その結果、本薬と pAT 製剤の血漿中濃度及び血漿中 AT 活性は、いずれも投与後 2 相性に消失し、本薬は pAT 製剤と比べて、β 相における半減期（以下、「 $t_{1/2\beta}$ 」）に明確な違いは認められなかったものの、クリアランス（以下、「CL」）が約 1.2～1.4 倍高かった。

当該結果について申請者は以下のように説明している。

一部のタンパク質では、N-結合型糖鎖末端に付加されているシアル酸含量の低下に伴って血漿中における滞留時間が短縮することが報告されており（*J Biol Chem.*, **243**: 155-9, 1968）、本薬においても、シアル酸含量が異なる本薬を用いたカニクイザル単回投与試験において、シアル酸含量が小さいほど CL が大きくなることが示唆されている（d-XXXX-263 試験）。単回投与試験（d-XXXX-262 試験及び d-XXXX-264 試験）に用いた本薬及び pAT 製剤のシアル酸含量はそれぞれ XXXX 及び XXXX～XXXX mol/mol protein であり、シアル酸含量の違いが CL に影響を及ぼしたものと考えられる。

表 3-5：本薬\*の薬物動態パラメータ

血漿中本薬濃度					
	$t_{1/2\alpha}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)	AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ )	CL (mL/h/kg)	V <sub>1</sub> (mL/kg)
本薬 (N=5)	2.43±0.82	31.0±4.2	15000±1500	1.92±0.19	37.6±4.5
血漿中 AT 活性					
	$t_{1/2\alpha}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (IU · h/mL)	CL (mL/h/kg)	V <sub>1</sub> (mL/kg)
本薬 (N=5)	3.27±0.54	38.9±2.7	107±7	1.87±0.12	41.2±4.8

N：動物数、 $t_{1/2\alpha}$ ：α相の半減期、 $t_{1/2\beta}$ ：β相の半減期、AUC<sub>0-∞</sub>：0 時間から無限大時間の AUC、CL：クリアランス、V<sub>1</sub>：中央コンパートメントの分布容積

\*：本薬の投与量（200 IU/kg）は、XXXX mg/kg に相当。

表 3-6 : pAT 製剤\*の薬物動態パラメータ

血漿中薬物濃度					
	$t_{1/2\alpha}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)	AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ )	CL (mL/h/kg)	V <sub>1</sub> (mL/kg)
ノイアート (N=5)	2.24±1.07	30.2±5.2	18000±2500	1.54±0.21	34.4±2.6
アンスロピン (N=5)	3.16±0.99	29.9±4.3	21000±3400	1.62±0.28	36.4±4.8
ノンスロン (N=5)	2.91±0.84	32.6±3.5	18900±1500	1.40±0.11	35.6±2.5
血漿中 AT 活性					
	$t_{1/2\alpha}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (IU · h/mL)	CL (mL/h/kg)	V <sub>1</sub> (mL/kg)
ノイアート (N=5)	2.02±0.32	31.0±3.9	140±19	1.45±0.22	35.9±4.1
アンスロピン (N=5)	3.90±1.59	42.9±13.2	153±21	1.33±0.17	39.0±4.4
ノンスロン (N=5)	2.88±1.09	37.3±4.9	144±13	1.40±0.12	40.3±3.5

N : 動物数、 $t_{1/2\alpha}$  :  $\alpha$  相の半減期、 $t_{1/2\beta}$  :  $\beta$  相の半減期、AUC<sub>0-∞</sub> : 0 時間から無限大時間の AUC、CL : クリアランス、V<sub>1</sub> : 中央コンパートメントの分布容積

\* : 各薬剤の投与量 (200 IU/kg) は、ノイアート : ■ mg/kg、アンスロピン : ■ mg/kg、ノンスロン : ■ mg/kg に相当。

ラットを用いた生殖発生毒性試験 (■27 試験) において、妊娠 17 日の投与後 24 時間の血漿中本薬濃度が妊娠 7 日と比較し低かったことから、妊娠による本薬の薬物動態の変化を検討するため、非妊娠、妊娠 7 日及び妊娠 17 日のラット (4 匹/群) に本薬が 2000 IU/kg の用量で単回静脈内投与され、投与前と投与後 0.5 から 48 時間の間の 5 測定時点における血漿中本薬濃度が測定された (d■-081 試験)。血漿中本薬濃度から薬物動態パラメータが算出され、非妊娠、妊娠 7 日及び妊娠 17 日における本薬の薬物動態が比較検討された (表 3-7)。その結果、妊娠 17 日群の投与後 24 及び 48 時間の血漿中本薬濃度 (C<sub>24h</sub> 及び C<sub>48h</sub>) は、非妊娠群及び妊娠 7 日群と比較して低かった。また、血漿中本薬濃度から算出した CL は妊娠 17 日群で非妊娠群及び妊娠 7 日群の約 1.2 倍であった。申請者は、妊娠後期においては一般に血液凝固系が亢進していることから (JAm Assoc Lab Anim Sci., 48: 272-8, 2009)、血液凝固系の亢進に伴い抗凝固因子である AT の消費も増加し、本薬の消失が速くなったものと考察している。

表 3-7 : 血漿中本薬濃度に基づく薬物動態パラメータ

	C <sub>24h</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	C <sub>48h</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	$t_{1/2\alpha}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)	AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ )	CL (mL/h/kg)	V <sub>1</sub> (mL/kg)
非妊娠 (N=4)	350±85	58.9±18.1	3.15±0.76	10.0±0.9	46400±8200	6.43±1.30	45.9±8.3
妊娠 7 日 (N=4)	348±106	58.6±14.6	2.52±0.23	9.5±0.3	43600±4700	6.72±0.71	44.8±2.6
妊娠 17 日 (N=4)	199±18	20.9±4.7	3.39±0.97	9.2±2.4	37100±1500	7.82±0.30	50.4±5.6

N : 動物数、C<sub>24h</sub> : 投与後 24 時間の血漿中本薬濃度、C<sub>48h</sub> : 投与後 48 時間の血漿中本薬濃度、 $t_{1/2\alpha}$  :  $\alpha$  相の半減期、 $t_{1/2\beta}$  :  $\beta$  相の半減期、AUC<sub>0-∞</sub> : 0 時間から無限大時間の AUC、CL : クリアランス、V<sub>1</sub> : 中央コンパートメントの分布容積

## 2) 反復投与試験

### ①ラット反復投与試験 (4.2.3.2-2 : ■08 試験)

ラット (雌雄各 4 匹/群) に本薬が 500 又は 2000 IU/kg/日の用量で、1 日 1 回 2 週間反復静脈内投与された。初回及び最終投与日 (Day1 及び Day14) に、投与前と投与後 10 分から 24 時間の間の 3 測定時点における血漿中の本薬濃度が測定された。血漿中 AT 活性は、血漿中本薬濃度に比活性を掛けて算出された (表 3-8)。その結果、初回及び最終投与日の 0 時間から 24 時間の AUC (以下、「AUC<sub>0-24</sub>」) は、用量比に応じて増加し、最終投与日の AUC<sub>0-24</sub> は初回投与日と比較して約 1.3~1.7 倍に増加した。申請者は、最終投与日の AUC<sub>0-24</sub> の増加について、ラット単回投与試

験 (d-081 試験) における血漿中本薬濃度から算出した  $t_{1/2\beta}$  を用いて算出した蓄積率 (1.23) と同様であったと考察している。また、雌雄で  $AUC_{0-24}$  に明確な差は認められなかった。

表 3-8 : 血漿中本薬濃度から算出した血漿中 AT 活性に基づく  $AUC_{0-24}$  (IU・h/mL)

投与量 (IU/kg)	初回投与日		最終投与日	
	雄 (N=4)	雌 (N=4)	雄 (N=4)	雌 (N=4)
500	50±5	49±7	83±8	64±3
2000	227±10	202±11	329±32	274±19

N : 動物数

### ②カニクイザル反復投与試験 (4.2.3.2-6 : 07 試験)

カニクイザル (雌雄各 5 匹/群) に本薬が 100、300 又は 1000 IU/kg/日の用量で 1 日 1 回 2 週間反復静脈内投与された。投与前と投与後 30 分から 24 時間の間の 3 測定時点における血漿中の本薬濃度が測定された。血漿中 AT 活性は、血漿中本薬濃度に比活性を掛けて算出された (表 3-9)。その結果、初回及び最終投与日 (Day1 及び Day14) の  $AUC_{0-24}$  は、用量比に応じて増加し、最終投与日の  $AUC_{0-24}$  は、初回投与日と比較して約 2.2~2.6 倍に増加した。申請者は、最終投与日の  $AUC_{0-24}$  の増加について、カニクイザル単回投与試験 (d-262 試験) における血漿中本薬濃度から算出した  $t_{1/2\beta}$  を用いて算出した蓄積率 (2.41) と同様であったと考察している。また、雌雄で  $AUC_{0-24}$  に明確な差は認められなかった。

表 3-9 : 血漿中本薬濃度から算出した血漿中 AT 活性に基づく  $AUC_{0-24}$  (IU・h/mL)

投与量 (IU/kg)	初回投与日		最終投与日	
	雄 (N=5)	雌 (N=5)	雄 (N=5)	雌 (N=5)
100	25±2	25±1	61±3	58±9
300	81±18	74±18	189±14	152±8
1000	233±29	226±17	611±113	550±75

N : 動物数

### (2) 分布 (4.2.2.3-1 : 94 試験)

ラット (雌雄各 3 匹/測定時点) に  $^{125}\text{I}$  標識した本薬が 100 IU/kg の用量で単回静脈内投与され、投与後 0.5、8、24 及び 48 時間の血漿中及び組織中の放射能が測定された。いずれの時点においても、放射能は血漿で最も高く、血液、血漿を除く組織では、脾臓、骨髄、腎臓、副腎、肝臓、肺、胃、卵巣で比較的高い放射能が観察された。また、投与後 8 時間以降、全身の放射能は経時的に減少した。以上の結果より申請者は、本薬は特定の組織に蓄積しないと考察している。

妊娠 7 日及び妊娠 17 日のラット (各 3 匹/測定時点) に  $^{125}\text{I}$  標識した本薬が 100 IU/kg の用量で単回静脈内投与され、0.5、8、24 及び 48 時間後の血漿中及び組織中の放射能が測定された。妊娠 7 日群の胚は投与後 0.5 時間で、また妊娠 17 日群の胎児は投与後 8 時間で放射能が最も高く、それぞれ  $25\pm 11$  及び  $4\pm 1\mu\text{g eq./g}$  であった。これらの値は、同じ時点での母動物の血漿中放射能 ( $292\pm 5$  及び  $70\pm 2\mu\text{g eq./mL}$ ) と比べて低かった。以上の結果より申請者は、本薬の胎児移行性は低いと考察している。

### (3) 代謝

代謝に関する試験は実施されていない。

#### (4) 排泄 (4.2.2.3-1 : ████████94 試験)

排泄に関しては、乳汁中排泄のみが検討された。

分娩後 11 日のラット (3 匹) に  $^{125}\text{I}$  標識した本薬が 100 IU/kg の用量で単回静脈内投与され、0.5、8、24 及び 48 時間後の血漿中及び乳汁中の放射能が測定された。その結果、いずれの時点においても乳汁中に放射能が検出された。以上の結果より申請者は、本薬は乳汁中に移行する可能性があると考えしている。

#### <審査の概略>

機構は、乳汁中への排泄を検討した試験成績より、本薬が乳汁中に移行する可能性が示唆されたことから、当該情報について添付文書等により適切に情報提供することが適切と考える。また、本薬はタンパク質製剤であることから、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価について」(平成 24 年 3 月 23 日付薬食審査発 0323 第 1 号) (以下、「ICH-S6 (R1)」) を踏まえ、動物を用いた本薬の代謝及び乳汁中排泄以外の排泄に関する試験を実施しなかったことは受入れ可能と考える。

#### (iii) 毒性試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

本薬の毒性に関する評価資料として、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及び局所刺激性試験成績が提出された。また、参考資料として、カニクイザル反復投与毒性試験の予備試験等の試験成績が提出された。

#### (1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.2-2 : ████████08 試験、4.2.3.2-4 : d-████-224 試験 (参考資料))

単回投与毒性については、ラット 2 週間反復投与毒性試験 (██████08 試験) 及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験の予備試験 (d-████-224 試験) において評価された。

ラット (雌雄各 10 又は 15 匹/群) に、本薬 500 又は 2000 IU/kg (臨床用量の 28 倍) を 1 日 1 回、2 週間反復静脈内投与した結果、いずれの群にも、本薬投与による死亡及び一般状態の悪化は認められなかった。また、カニクイザル (雄 2 匹/群) に本薬 180 IU/kg を 1 日 1 回、2 週間反復投与、又は本薬 1800 IU/kg (臨床用量の 25 倍) を 1 日 1 回、1 週間反復投与した結果、1800 IU/kg 群の 2/2 例が 7 回目投与翌日に一般状態の悪化により切迫屠殺された。当該動物では、いずれも全身性の出血及び血液学的検査値の変動が認められたことから、申請者は薬理作用の過剰発現による出血に起因した一般状態の悪化であると考察している。180 IU/kg 群では、本薬投与による死亡及び一般状態の悪化は認められなかった。

#### (2) 反復投与毒性試験

##### 1) ラット 2 週間静脈内投与試験 (4.2.3.2-2 : ████████08 試験、4.2.3.2-3 : ████████32 試験)

ラット (0 及び 2000 IU/kg 群 : 雌雄各 15 匹/群、500 IU/kg 群 : 雌雄各 10 匹/群) に、本薬 0 (溶媒)、500 又は 2000 IU/kg が、1 日 1 回、2 週間静脈内投与された (██████08 試験)。また、ラット (雌雄各 15 匹/群) に、本薬 0 (溶媒) 又は 2000 IU/kg が、1 日 1 回、2 週間静脈内投与され

た(██████32試験)。いずれの試験においても死亡及び本薬投与に起因した影響は認められず、各試験における無毒性量はいずれも2000 IU/kgと考えられた。

## 2) カニクイザル2週間静脈内投与試験(4.2.3.2-6: ████████07試験)

カニクイザル(雌雄各5匹/群)に、本薬0(溶媒)、100、300又は1000 IU/kg(臨床用量の14倍)が、1日1回、2週間静脈内投与された。いずれの群にも死亡は認められなかった。本薬を投与した全群で貧血又は出血が認められた。300 IU/kg以上の群では、赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低下、網状赤血球率の増加、並びにPTの延長が、更に1000 IU/kg群では口腔粘膜の蒼白化、体重及び摂餌量の減少、全身性の出血、並びにAPTTの延長が認められた。本薬群に認められた所見は、いずれも本薬の抗凝固作用による出血又は出血に伴う重度の貧血に起因したものと考えられた。300 IU/kg以下の投与群に認められた所見は、いずれも軽微な変化であり、一般状態及び摂餌量への影響が認められなかったことから、申請者は毒性学的意義の低い所見と判断し、本薬の無毒性量は300 IU/kgと考えられた。

### (3) 遺伝毒性試験

本薬は、遺伝子組換えATを有効成分とするタンパク質製剤であり、ICH-S6(R1)を踏まえ、遺伝毒性試験は実施されていない。

### (4) がん原性試験

本薬は、予定臨床投与期間が5日間程度の短期間であること、及び内因性のアンチトロンビンと同様の構造を有していること(2.品質に関する資料<提出された資料の概略>(1)原薬5)特性の項参照)から、本薬投与によるがん原性の懸念は低いとして、「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改正について」(平成20年11月27日付薬食審査発1127001号)(以下、「ICH-S1C(R2)」)を踏まえ、本薬のがん原性試験は実施されていない。

### (5) 生殖発生毒性試験

#### 1) 雌性ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(4.2.3.5.1-1: ████████29試験)

ラット(雌20匹/群)に、本薬0(溶媒)、200、600又は2000 IU/kgが、交配2週間前から妊娠7日まで、1日1回静脈内投与された。本薬投与に起因した親動物(雌性)の一般毒性、雌性生殖能及び初期胚発生への影響は認められなかった。

#### 2) 雄性ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(4.2.3.5.1-2: ████████02試験)

ラット(雄20匹/群)に、本薬0(溶媒)、500又は2000 IU/kgが、交配15日前から交配期間中(最長13日間)、1日1回静脈内投与された。本薬投与に起因した親動物(雄性)の一般毒性、雄性生殖能及び初期胚発生への影響は認められなかった。

#### 3) ラット胚・胎児発生に関する試験(4.2.3.5.2-1: ████████27試験)

ラット(雌20匹/群)に、本薬0(溶媒)、200、600又は2000 IU/kgが、妊娠7日目から妊娠17日目まで、1日1回静脈内投与された。本薬投与に起因した母動物及び胚・胎児発生への影響は認められなかった。

#### 4) ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-4 : ■■■■ 28 試験)

ウサギ (雌 18 匹～20 匹/群) に、本薬 0 (溶媒) 、50、150 又は 500 IU/kg (臨床用量の 6.9 倍) が、妊娠 6 日目から妊娠 18 日目まで、1 日 1 回静脈内投与された。いずれの群でも、本薬投与に起因した母動物の死亡は認められなかった。全群において、溶媒群の 6/140 例、50 IU/kg 群の 3/110 例、150 IU/kg 群の 5/130 例及び 500 IU/kg 群の 18/119 例の生存胎児で、絨毛膜側の胎盤の一部に灰白色化 (胎盤葉の壊死) が認められた。当該所見は溶媒群でも認められたことから、自然発生で起こりうる変化と考えられたが、500 IU/kg 群では発生頻度が他の群と比べて高かった。当該所見について申請者は、灰白色化の有無による胎児発育への影響は認められなかったことから、胎児の発育には影響しない変化と考察している。500 IU/kg 群では、母動物において 1/19 例に膈からの出血及び 8/19 例に子宮内の血液貯留が認められ、胎児において胎児体重の低値及び手指骨の骨化遅延が認められた。また、500 IU/kg 群の 1/119 例で髄膜瘤、眼瞼開裂及び臍帯ヘルニアを有する胎児が認められたが、申請者はこれらの所見が 1 胎児のみの変化であること及びいずれの所見の発生頻度も施設背景値又は文献情報の範囲内であったことから偶発的な所見と判断している。以上より、本薬の無毒性量は、母動物の一般毒性に対しては 500 IU/kg、母動物の生殖能及び胚・胎児の発生に対しては 500 IU/kg 群で認められた母動物及び胎児への影響を踏まえ 150 IU/kg と考えられた。

#### 5) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5.3-3 : ■■■■ 24 試験)

ラット (雌 20 匹/群) に、本薬 0 (溶媒) 、200、600 又は 2000 IU/kg が、妊娠 7 日目から分娩後 21 日目まで、1 日 1 回静脈内投与された。本薬投与に起因した母動物の一般毒性及び生殖能に影響は認められず、また次世代の発生への影響も認められなかった。

#### (6) 局所刺激性試験 (4.2.3.6-1 : ■■■■ 32 試験)

ウサギ (雄 6 匹/群) に、静脈内投与においては生理食塩液又は本薬 3mL (57 IU/kg : 臨床用量の約 0.8 倍) が、静脈周囲投与においては生理食塩液又は本薬 0.3mL がそれぞれ単回投与された。静脈内投与群の投与部位には、本薬投与の影響は認められなかった。静脈周囲投与群の投与部位には、出血及び炎症性細胞浸潤が認められたが、いずれも投与手技に伴う変化と考えられた。以上より、本薬の臨床使用時の局所刺激性に特段の懸念はないと判断された。

#### <審査の概略>

機構は、単回投与毒性を評価した d-■■■-224 試験において切迫屠殺された 2 例に認められた一般状態の悪化は、薬理作用の過剰発現によるものとする申請者の説明は理解できると考える。その他に認められた、全身毒性及び局所刺激性について、毒性学的観点からは特段の懸念はないと判断した。遺伝毒性及びがん原性試験が実施されていないことについては、ICH-S6 (R1) 及び ICH-S1C (R2) を踏まえた申請者の説明は受入れ可能と判断し、生殖発生毒性試験については以下の検討を行った。

#### 1) ウサギ胚・胎児発生に関する試験で認められた所見について

ウサギ胚・胎児発生に関する試験（**3357-001**試験）で認められた、母動物の膣からの出血及び子宮内血液貯留、並びに胎児の発育遅延について、申請者は以下のように説明した。

本薬の薬理作用は抗凝固作用であることから、当該所見は、正常な血液凝固活性を有するウサギに本薬を投与したことによる抗凝固作用の過剰発現に起因するものとする。また、既承認の pAT 製剤であるノイアートでも同様の所見が認められていることから（*基礎と臨床*, 20: 757-64, 1986）、当該所見は AT 製剤の過剰投与による共通の変化であるとする。また、本薬の妊婦に対する投与実績はないが、既存の pAT 製剤及び遺伝子組換え AT 製剤では、妊婦への使用における安全性上の問題は報告されていない。以上より、本薬を妊婦に投与した場合の安全性上のリスクは pAT 製剤と同様であり、大きな懸念はないとする。ただし、本薬のウサギで認められた変化は用量の増加に伴って発現頻度及び重篤度が増すこと、並びに、本薬を予定臨床量投与した際、ヒトにおける推定曝露量（ $AUC_{0-24} : 42.8 \text{ IU} \cdot \text{h/mL}$ ）が **3357-001**試験で得られたウサギの無毒性量での曝露量（ $AUC_{0-24} : 30.9 \text{ IU} \cdot \text{h/mL}$ ）を上回る可能性があることから、ヒトにおいても胚・胎児発生に対するリスクは否定できないとする。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への使用については、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すべきである旨を添付文書で注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 4. 臨床に関する資料

##### (i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

###### <提出された資料の概略>

血漿中のアンチトロンビン（以下、「AT」）活性が合成基質法により測定された。

##### (ii) 臨床薬理試験成績の概要

###### <提出された資料の概略>

アンチトロンビン ガンマ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の臨床薬理試験に関する評価資料として、健康成人を対象とした国内第 I 相単回投与試験（5.3.3.1-1 : 3357-**001**試験）、国内薬物動態比較試験（5.3.1.2-1 : 3357-002 試験）及び国内生物学的同等性試験（5.3.1.2-2 : 3357-003 試験）、汎発性血管内凝固症候群（以下、「DIC」）患者を対象とした国内第 III 相試験 3 試験（5.3.5.1-1 : 3357-004 試験、5.3.5.2-1 : 3357-005 試験及び 5.3.5.2-2 : 3357-006 試験）並びに先天性 AT 欠乏症（以下、「CAD」）患者を対象とした海外第 I 相試験（5.3.3.2-1 : 3357-EU-001 試験）の成績が提出された。以下、特に記載がない場合、数値は平均値±標準偏差で示す。なお、個々の臨床試験（3357-xxxx 試験）を「xxxx 試験」と表記する

##### (1) ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた検討は実施されていない。

##### (2) 健康成人における検討

###### 1) 国内第 I 相単回投与試験（5.3.3.1-1 : 3357-**001**試験< **2017**年**01**月～**2017**年**03**月>）

20 歳以上 45 歳未満の健康成人男性 24 例を対象に本薬 5、20、60 又は 120 IU/kg（各群 6 例）が単回静脈内投与された。投与前と投与後 0 から 168 時間の間の 16 測定時点の血漿中 AT 活性が測

定された。被験者のベースラインの血漿中 AT 活性の影響を除くため、すべての投与後血漿中 AT 活性値から各被験者の投与前血漿中 AT 活性値 ( $0.904 \pm 0.147$  IU/mL) を差し引き、薬物動態パラメータが算出された。なお、投与後と投与前の血漿中 AT 活性値の差が  $0.300$  IU/mL 未満の場合には、定量下限未満のデータとして取り扱うこととされた。5 IU/kg 群では、各測定時点における平均血漿中 AT 活性は投与後すべての時点で定量下限未満であった。

申請者は、血漿中 AT 活性に基づき算出された最高血漿中 AT 活性 (以下、「 $C_{max}$ 」) 及び 0 時間から最終検出時点までの AUC (以下、「 $AUC_{0-t}$ 」) (表 4-1) について、以下のように考察している。

$C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  の線形性を検討した結果、 $C_{max}$  は 20~120 IU/kg、 $AUC_{0-t}$  は 60~120 IU/kg の範囲で用量に比例して増加していた。なお、 $AUC_{0-t}$  で 20~120 IU/kg の範囲で線形性が確認されなかった原因として、20 IU/kg 群の平均血漿中 AT 活性が投与後 3 時間以降のすべての測定時点で定量下限未満であったことにより、算出された 20 IU/kg 群の  $AUC_{0-t}$  の値が過小評価された可能性が考えられる。

表 4-1：血漿中 AT 活性に基づく薬物動態パラメータ

投与量 (IU/kg)	$C_{max}$ (IU/mL)	$AUC_{0-t}$ (IU · h/mL)
20 (N=6)	$0.36 \pm 0.06$	$1.17 \pm 1.56$
60 (N=6)	$1.08 \pm 0.06$	$25.86 \pm 11.26$
120 (N=6)	$2.07 \pm 0.22$	$77.58 \pm 21.27$

N：被験者数、 $C_{max}$ ：最高血漿中 AT 活性、 $AUC_{0-t}$ ：0 時間から最終検出時点までの AUC

## 2) 国内薬物動態比較試験 (5.3.1.2-1：3357-002 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

20 歳以上 45 歳未満の健康成人男性 20 例を対象に、本薬又は血漿由来 AT (以下、「pAT」) 製剤 (ノイアート® 静注用 (以下、「ノイアート」)) (各群 10 例) が 60 IU/kg の用量で 1 日 1 回 3 日間反復静脈内投与された。投与 1 及び 2 日目には、投与前と投与後 1 から 10 時間の間の 3 測定時点で、投与 3 日目には、投与前と投与後 1 から 169 時間の間の 10 測定時点で、血漿中 AT 活性が測定された。被験者のベースラインの血漿中 AT 活性の影響を除くため、すべての投与後血漿中 AT 活性値から各被験者の投与前血漿中 AT 活性値 ( $1.08 \pm 0.10$  IU/mL) を差し引き、薬物動態パラメータが算出された。主要評価項目である 3 回目投与後の  $C_{max}$  (以下、「 $C_{max,3rd}$ 」) 及び 3 回目投与開始 (初回投与開始後 48 時間) から、血漿中 AT 活性が定量下限未満となる被験者が認められた最も早い時点までの AUC (以下、「 $AUC_{48-t}$ 」) は表 4-2 のとおりであり、pAT 製剤群と比較し本薬群で  $AUC_{48-t}$  が小さいことが示された。



表 4-2 : 血漿中 AT 活性に基づく C<sub>max,3rd</sub> 及び AUC<sub>48-t</sub>

パラメータ	本薬 (N=10)	pAT 製剤 (N=10)	比 (%) * [90%信頼区間]
C <sub>max,3rd</sub> (IU/mL)	1.67±0.31	1.77±0.16	92.6 [82.5~104.0]
AUC <sub>48-t</sub> (IU・h/mL)	58.44±11.72	91.44±9.58	63.2 [56.0~71.3]

N : 被験者数、C<sub>max,3rd</sub> : 3 回目投与後の最高血漿中 AT 活性、AUC<sub>48-t</sub> : 3 回目投与開始 (初回投与開始後 48 時間) から、血漿中 AT 活性が定量下限未満となる被験者が認められた最も早い時点までの AUC

\* : C<sub>max,3rd</sub> 及び AUC<sub>48-t</sub> の対数変換値の平均値の差から算出した本薬の pAT 製剤に対する比

また、申請者は、002 試験から得られた薬物動態データを用いた検討の結果、本薬 72 IU/kg を 1 日 1 回 3 日間反復投与すると、pAT 製剤 60 IU/kg を 1 日 1 回 3 日間反復投与したときの血漿中 AT 活性の実測値と同様の推移を示すことが予測されたことから、国内生物学的同等性試験 (003 試験) における投与量を本薬 72 IU/kg 及び pAT 製剤 60 IU/kg と設定したと説明している。

### 3) 国内生物学的同等性試験 (5.3.1.2-2 : 3357-003 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

20 歳以上 45 歳未満の健康成人男性 42 例を対象に、本薬 72 IU/kg 又は pAT 製剤 (ノイアート) 60 IU/kg (各群 21 例) が 1 日 1 回 3 日間反復静脈内投与された。投与 1 及び 2 日目には、投与前と投与後 1 から 10 時間の間の 3 測定時点で、投与 3 日目には、投与前と投与後 1 から 169 時間の間の 10 測定時点で、血漿中 AT 活性が測定された。被験者のベースラインの血漿中 AT 活性の影響を除くため、すべての投与後血漿中 AT 活性値から各被験者の投与前血漿中 AT 活性値 (1.01±0.09 IU/mL) を差し引き、薬物動態パラメータが算出された。主要評価項目である C<sub>max,3rd</sub> 及び AUC<sub>48-t</sub> は表 4-3 のとおりであった。C<sub>max,3rd</sub> 及び AUC<sub>48-t</sub> の対数値の平均値の差から算出した本薬と pAT 製剤の比 (本薬/pAT 製剤) の 90%信頼区間は、事前に規定した製剤間の生物学的同等性の許容域 (80~125%) の範囲内に含まれていた。申請者は、この結果から本薬 72 IU/kg と pAT 製剤 60 IU/kg の生物学的同等性が示され、本薬を体重あたりの国際単位として pAT 製剤の 1.2 倍量投与することで pAT 製剤と同程度の薬効の発現及び持続が期待できると考察している。

表 4-3 : 血漿中 AT 活性に基づく C<sub>max,3rd</sub> 及び AUC<sub>48-t</sub>

パラメータ	本薬 72 IU/kg (N=21)	pAT 製剤 60 IU/kg (N=20)	比 (%) * [90%信頼区間]
C <sub>max,3rd</sub> (IU/mL)	2.08±0.17	1.98±0.23	105.7 [100.3~111.3]
AUC <sub>48-t</sub> (IU・h/mL)	98.71±13.94	98.99±19.82	100.5 [91.5~110.4]

N : 被験者数、C<sub>max,3rd</sub> : 3 回目投与後の最高血漿中 AT 活性、AUC<sub>48-t</sub> : 3 回目投与開始 (初回投与開始後 48 時間) から、血漿中 AT 活性の最終検出時点までの AUC

\* : C<sub>max,3rd</sub> 及び AUC<sub>48-t</sub> の対数変換値の平均値の差から算出した本薬の pAT 製剤に対する比

### (3) 患者における検討

#### 1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2-1 : 3357-EU-001 試験<2009 年 7 月~2010 年 12 月>)

18 歳以上の CAD 患者 16 例を対象に、本薬が 50 IU/kg の用量で単回静脈内投与され、投与前、投与後 15 分から 168 時間の間の 13 測定時点における血漿中 AT 活性が測定された。血漿中 AT 活

性の  $C_{max}$  は  $1.074 \pm 0.148$  IU/mL、 $AUC_{0-t}$  は  $18.282 \pm 10.187$  IU・h/mL であった。また、AT 活性増加率 ( $(C_{max}/投与量) \times 100$ ) (以下、「incremental recovery」) は  $2.14 \pm 0.29\%/IU/kg$  であった。

申請者は、以下のように考察している。

EU-001 試験における CAD 患者の incremental recovery は  $2.14 \pm 0.29\%/IU/kg$  であり、001 試験で得られた健康成人の値 (20 IU/kg 群： $1.82 \pm 0.28\%/IU/kg$ 、60 IU/kg 群： $1.80 \pm 0.10\%/IU/kg$ 、120 IU/kg 群： $1.72 \pm 0.18\%/IU/kg$ ) と大きな違いはなかった。したがって、CAD 患者においても健康成人と同様に、本薬の投与により血漿中 AT 活性の補充が可能と考える。

## 2) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1 : 3357-004 試験<2011年6月~2013年5月>)

20 歳以上、血漿中 AT 活性が 70%以下で、感染症が DIC の直接誘因であり、日本救急医学会 DIC 特別委員会により作成された急性期 DIC 診断基準 (以下、「急性期 DIC 診断基準」) (*日救急医学会誌*, 16:188-202, 2005) により DIC と診断された患者 222 例を対象に、本薬 36 IU/kg (110 例) 又は pAT 製剤 (ノイアート) 30 IU/kg (112 例) が 1 日 1 回 5 日間反復静脈内投与され、投与 1 から 5 日目の治験薬投与前及び投与開始後 6 日目の血漿中 AT 活性が測定された (表 4-4)。

## 3) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1 : 3357-005 試験<2011年12月~2013年4月>)

20 歳以上、血漿中 AT 活性が 70%以下で、旧厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班により作成された DIC 診断基準 (以下、「厚生労働省 DIC 診断基準」) (*厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班 昭和 62 年度研究報告書*, 37-41, 1988) により DIC 又は DIC の疑いと診断された患者 15 例を対象に、本薬が 36 IU/kg の用量で 1 日 1 回 5 日間反復静脈内投与され、投与 1 から 5 日目の治験薬投与前及び投与開始後 6 日目の血漿中 AT 活性が測定された (表 4-4)。

## 4) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-2 : 3357-006 試験<2012年2月~2012年10月>)

20 歳以上、血漿中 AT 活性が 70%以下で、急性期 DIC 診断基準により DIC と診断された患者 5 例を対象に、本薬が 36 IU/kg の用量で 1 日 1 回 5 日間反復静脈内投与され、投与 1 から 5 日目の治験薬投与前及び投与開始後 6 日目の血漿中 AT 活性が測定された (表 4-4)。

申請者は、004 試験、005 試験及び 006 試験の結果より、DIC 患者において、本薬の 5 日間の反復投与により血漿中 AT 活性が上昇することが確認され、その上昇の程度は pAT 製剤と同程度であったと説明している。

表 4-4 : DIC 患者における血漿中 AT 活性

試験名	投与前		6 日目		
	N	血漿中 AT 活性 (%)	N	血漿中 AT 活性 (%)	
004 試験	本薬群	107	54.2±11.5	96	107.3±26.1
	pAT 製剤群	111	53.2±14.1	101	115.0±25.3
005 試験 (本薬群)	15	54.2±14.1	13	97.5±19.6	
006 試験 (本薬群)	5	53.4±11.1	5	96.8±27.0	

N : 各測定時点での使用可能な血漿中 AT 活性データがなかった症例を除いた被験者数

## (4) 薬物相互作用の検討

薬物相互作用の検討は実施されていない。

### <審査の概略>

機構は、提出された資料から、本薬を pAT 製剤の 1.2 倍量投与することにより、pAT 製剤と同程度の血漿中 AT 活性の維持が可能であることが示されていると判断した。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、健康成人を対象とした国内第 I 相試験 3 試験、CAD 患者を対象とした海外第 I 相試験 1 試験、DIC 患者を対象とした国内第 III 相試験 3 試験の成績が提出された。臨床試験の一覧を表 4-5 に示す。

表 4-5：有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

地域	試験名	相	対象	投与被験者数	用法・用量の概略
評価資料					
国内	3357-001	I	健康成人男性 (20 歳以上 45 歳未満)	24 例 5、20、60、120 IU/kg 群 各 6 例	本薬 5、20、60 又は 120 IU/kg を単回投与。
国内	3357-002	I	健康成人男性 (20 歳以上 45 歳未満)	20 例 本薬群 10 例 pAT 製剤群 10 例	本薬 60 IU/kg 又は pAT 製剤 60 IU/kg を 1 日 1 回、3 日間投与。
国内	3357-003	I	健康成人男性 (20 歳以上 45 歳未満)	42 例 本薬群 21 例 pAT 製剤群 21 例	本薬 72 IU/kg 又は pAT 製剤 60 IU/kg を 1 日 1 回、3 日間投与。
海外	3357-EU-001	I	CAD 患者 (18 歳以上)	16 例	本薬 50 IU/kg を単回投与。
国内	3357-004	III	感染症が直接誘因となり発症した DIC 患者 (急性期 DIC 診断基準) (20 歳以上)	221 例 本薬 109 例 pAT 製剤群 112 例	本薬 36 IU/kg 又は pAT 製剤 30 IU/kg を 1 日 1 回、5 日間投与。
国内	3357-005	III	DIC 患者 (厚生労働省 DIC 診断基準) (20 歳以上)	15 例	本薬 36 IU/kg を 1 日 1 回、5 日間投与。
国内	3357-006	III	DIC 患者 (急性期 DIC 診断基準) (20 歳以上)	5 例	本薬 36 IU/kg を 1 日 1 回、5 日間投与。

各臨床試験の概略を以下に示す。なお、個々の臨床試験 (3357-xxxx) を「xxxx 試験」と表記する。

#### (1) 国内第 I 相単回投与試験 (5.3.3.1-1 : 3357-001 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

20 歳以上 45 歳未満の健康成人男性 (目標例数 : 24 例 (各群 6 例)) を対象に、本薬単回投与時の安全性及び薬物動態を検討することを目的とした非盲検用量漸増試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 5、20、60 又は 120 IU/kg を 1 時間かけて点滴静注にて単回投与することとされた。

本試験では、24 例に本薬が投与され、全例が安全性及び薬物動態の解析対象とされた。なお、本試験における薬物動態の検討結果については、「(ii) 臨床薬理試験の概要」の項に記載した。

安全性について、試験期間中、45.8% (11/24 例) に 15 件の有害事象が認められた。その内訳は、5 IU/kg 群で 100% (6/6 例) に 8 件 (トロンビン・アンチトロンビン複合体増加 6 件、網膜出血、下痢各 1 件)、20 IU/kg 群で 67% (4/6 例) に 5 件 (トロンビン・アンチトロンビン複合体増加 3 件、下痢、熱感各 1 件)、120 IU/kg 群で 16.7% (1/6 例) に 2 件 (下痢、トロンビン・アンチトロンビン複合体増加各 1 件) であった。

有害事象のうち、治験薬との因果関係が「関連なし」以外とされた事象（以下、「副作用」）は、3例に4件認められた。その内訳は、5 IU/kg 群で1例1件（下痢）、20 IU/kg 群で1例2件（下痢、熱感各1件）、120 IU/kg 群で1例1件（下痢）であった。いずれの副作用も転帰は回復とされた。なお、5 IU/kg 群の6/6例、20 IU/kg 群の3/6例及び120 IU/kg 群の1/6例で認められたトロンビン・アンチトロンビン複合体増加については採血手技によるものとされ、治験薬との因果関係は否定された。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

### (2) 国内薬物動態比較試験 (5.3.1.2-1 : 3357-002 試験<■■■年■月～■■■年■月>)

20歳以上45歳未満の健康成人男性（目標例数：20例（各群10例））を対象に、本薬の反復投与時の薬物動態及び安全性を検討することを目的とした無作為化非盲検並行群間比較試験が国内1施設で実施された。

用法・用量は、本薬 60 IU/kg 又は pAT 製剤（ノイアート）60 IU/kg を1時間かけて点滴静注にて1日1回、3日間投与することとされた。

本試験では、20例に治験薬が投与され、全例が安全性及び薬物動態の解析対象とされた。なお、本試験における薬物動態の検討結果については、「(ii) 臨床薬理試験の概要」の項に記載した。

安全性について、試験期間中、本薬群において20%（2/10例）に4件（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、好酸球百分率増加、紅斑各1件）の有害事象が認められた。pAT 製剤群においては20%（2/10例）に2件（下痢、鼻咽頭炎各1件）の有害事象が認められた。

副作用は、本薬群の1例に2件（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各1件）認められた。いずれの副作用も転帰は消失・回復とされた。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

### (3) 国内生物学的同等性試験 (5.3.1.2-2 : 3357-003 試験<■■■年■月～■■■年■月>)

20歳以上45歳未満の健康成人男性（目標例数：42例（各群21例））を対象に、本薬と pAT 製剤を反復投与した際の生物学的同等性及び安全性を検討することを目的とした無作為化非盲検並行群間比較試験が国内1施設で実施された。

用法・用量は、本薬 72 IU/kg 又は pAT 製剤（ノイアート）60 IU/kg を1時間かけて点滴静注にて1日1回、3日間投与することとされた。

本試験では、42例に治験薬が投与され、全例が安全性及び薬物動態の解析対象とされた。なお、本試験における薬物動態の検討結果については、「(ii) 臨床薬理試験の概要」の項に記載した。

安全性について、試験期間中、本薬群において61.9%（13/21例）に20件の有害事象が認められた。pAT 製剤群においては19.0%（4/21例）に6件の有害事象が認められた。本薬群で2例以上に発現が認められた有害事象は、C-反応性蛋白増加3例3件、活性化部分トロンボプラスチン時間延長2例3件、歯冠周囲炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、頭痛各2例2件であり、pAT 製剤群では2例以上に発現が認められた有害事象はなかった。

副作用は、本薬群の 5 例に 6 件（活性化部分トロンボプラスチン時間延長 2 例 3 件、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、C-反応性蛋白増加、発疹各 1 例 1 件）認められた。いずれの副作用も転帰は消失・回復とされた。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

#### **(4) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2-1 : 3357-EU-001 試験<2009 年 7 月～2010 年 12 月>)**

18 歳以上の CAD 患者（目標症例数：16 例）を対象に、本薬単回投与時の薬物動態、安全性、及び忍容性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 5 か国（ドイツ、スウェーデン、英国、フランス及びイタリア）16 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 50 IU/kg を 15 分かけて単回静脈内投与することとされた。

本試験では、16 例に治験薬が投与され、全例が安全性及び薬物動態の解析対象とされた。なお、本試験における薬物動態の検討結果については、「(ii) 臨床薬理試験の概要」の項に記載した。

安全性について、試験期間中、68.8% (11/16 例) に 21 件の有害事象が認められた。2 例以上に発現が認められた有害事象は、鼻咽頭炎 2 例 3 件、頭痛、そう痒症、発疹各 2 例 2 件であった。

副作用は、5 例に 11 件（そう痒症、発疹各 2 例 2 件、瞼裂斑、腹痛、下痢、悪心、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、そう痒性皮膚疹、ほてり各 1 例 1 件）認められた。いずれの副作用も転帰は回復とされた。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

#### **(5) 国内第 III 相試験 (5.3.5.1-1 : 3357-004 試験<2011 年 6 月～2013 年 5 月>)**

20 歳以上、血漿中 AT 活性が 50%以上 70%以下（血漿中 AT 活性が 50%未満の患者における本薬の有効性及び安全性についても検討するため、試験開始後に「70%以下」に変更された）で、米国胸部専門医学会及び米国集中治療医学会（ACCP/SCCM）sepsis 基準を満たし、感染症が DIC の直接誘因であり、急性期 DIC 診断基準により DIC と診断（DIC スコア 4 以上）された患者（目標症例数：200 例（各群 100 例））を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化非盲検並行群間比較試験が、国内 30 施設で実施された。

用法・用量は、ヘパリン類の併用のもと、本薬 36 IU/kg 又は pAT 製剤（ノイアート）30 IU/kg を点滴静注にて 1 日 1 回 5 日間投与することとされた。ただし、ヘパリン類の併用により出血を助長する危険性のある場合は、本薬又は pAT 製剤の単独投与を行うこととされた。

本試験には 222 例（本薬群：110 例、pAT 製剤群：112 例）が組み入れられ、治験薬を割り付けられた全例が ITT (Intent-to-treat) 集団とされ、有効性の主たる解析対象とされた。また、治験薬の投与前に治験を中止した本薬群の 1 例を除く、221 例（本薬群：108 例、pAT 製剤群：113 例）が安全性の解析対象とされた。なお、本薬群に割り付けられたものの、誤って pAT 製剤が投与された 1 例については、ITT 集団では本薬群、安全性解析対象集団では pAT 製剤群として扱われた。

有効性の主要評価項目である、投与開始後 6 日目（6 日目までに治験を中止した場合は中止時）の DIC 離脱（急性期 DIC 診断基準から算定した DIC スコアが 4 未満と定義）が認められた被験者の割合 [95%信頼区間] は、本薬群では 56.4% [46.6～65.8%]（62/110 例）、pAT 製剤群では 52.7% [43.0～62.2%]（59/112 例）であった。

安全性について、試験期間中、本薬群では 82.4% (89/108 例) に 410 件、pAT 製剤群では 87.6% (99/113 例) に 494 件の有害事象が認められた。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象表 4-6 のとおりであった。

表 4-6：いずれかの群で 5%を超えて発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

	本薬 (N=108)		pAT 製剤 (N=113)	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
紅斑	18 (16.7)	19	12 (10.6)	14
下痢	17 (15.7)	18	6 (5.3)	6
褥瘡性潰瘍	12 (11.1)	13	10 (8.8)	12
肺炎	10 (9.3)	10	6 (5.3)	6
嘔吐	9 (8.3)	11	7 (6.2)	8
便秘	9 (8.3)	9	4 (3.5)	5
不眠症	9 (8.3)	9	10 (8.8)	10
貧血	7 (6.5)	7	8 (7.1)	9
敗血症	6 (5.6)	6	8 (7.1)	8
低カリウム血症	5 (4.6)	7	9 (8.0)	9
高ナトリウム血症	4 (3.7)	4	6 (5.3)	6
胸水	4 (3.7)	4	8 (7.1)	8
悪心	3 (2.8)	4	7 (6.2)	7
肝機能異常	3 (2.8)	3	6 (5.3)	6
血中ビリルビン増加	3 (2.8)	3	6 (5.3)	6
譫妄	3 (2.8)	3	6 (5.3)	6
皮膚剥脱	3 (2.8)	3	11 (9.7)	17

N：被験者数

副作用は、本薬群では 24 例に 44 件、pAT 製剤群では 16 例に 19 件認められた。

死亡に至った有害事象は、本薬群では 10 例に 11 件（敗血症 4 件、心停止、甲状腺中毒クリーゼ、大腸穿孔、敗血症性ショック、成人発症スチル病、肺の悪性新生物、誤嚥性肺炎各 1 件）、pAT 製剤群では 22 例に 23 件（敗血症 7 件、状態悪化、多臓器不全、敗血症性ショック、心内膜炎、肺炎、呼吸不全各 2 件、疾患進行、肝機能異常、誤嚥性肺炎、窒息各 1 件）認められた。死亡に至った有害事象のうち、本薬群の 2 例（敗血症性ショック 1 件が認められた 1 例、同一の症例で敗血症及び成人発症スチル病各 1 件が認められた 1 例）については、治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも基礎疾患又は合併症の増悪であった。死亡には至らなかった重篤な有害事象は、本薬群で 14 例に 16 件（胃腸出血、敗血症、卒中の出血性変化各 2 件、心停止、蜂巣炎、心内膜炎、肺炎、細菌性関節炎、感染性胆嚢炎、創離開、小腸癌、脳梗塞、血胸各 1 件）、pAT 製剤群では 7 例に 7 件（大腸穿孔、急性胆嚢炎、腹膜炎、脳梗塞、脳出血、出血性脳梗塞、血胸各 1 件）認められた。これらの死亡には至らなかった重篤な有害事象のうち、治験中止に至った事象は本薬群の卒中の出血性変化 1 件、pAT 製剤群の腹膜炎 1 件であった。また、本薬群の 3 例 3 件（胃腸出血、脳梗塞、卒中の出血性変化（治験中止に至った事象とは別の事象）各 1 件）、pAT 製剤群の 1 例 1 件（血胸）では治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡には至らなかった重篤な有害事象の転帰は、本薬群の副作用とされた卒中の出血性変化 1 件が後遺症あり、小腸癌が未回復、pAT 製剤群の出血性脳梗塞が後遺症あり、脳梗塞が未回復とされた以外は、いずれも消失・回復又は軽快とされた。

(6) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1：3357-005 試験<2011 年 12 月～2013 年 4 月>)

20歳以上、血漿中 AT 活性が 50%以上 70%以下（血漿中 AT 活性が 50%未満の患者における本薬の有効性及び安全性についても検討するため、試験開始後に「70%以下」に変更された）で、厚生労働省 DIC 診断基準により DIC 又は DIC の疑いと診断（DIC スコアが、白血病及び類縁疾患、再生不良性貧血、抗腫瘍剤投与後等骨髄巨核球減少が顕著で、高度の血小板減少をみる場合（白血病群）は 3 以上、白血病群に分類されない場合（非白血病群）は 6 以上）された患者（目標症例数：10 例以上）を対象に、ヘパリン類併用下での本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 8 施設で実施された。

用法・用量は、ヘパリン類の併用のもと、本薬 36 IU/kg を点滴静注にて 1 日 1 回 5 日間投与することとされた。

本試験では、15 例（白血病群：9 例、非白血病群：6 例）に治験薬が投与され、全例が安全性及び有効性の解析対象とされた。基礎疾患の内訳は、白血病群では、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫各 2 例、多発性骨髄腫、再生不良性貧血、骨髄増殖性疾患（真性多血症）の白血化各 1 例であり、非白血病群では非ホジキンリンパ腫 2 例、血友病 B、非小細胞肺癌、自己免疫性溶血性貧血、HIV 感染症各 1 例であった。

有効性の主要評価項目である、投与開始後 6 日目（6 日目までに治験を中止した場合は中止時）の DIC からの離脱（厚生労働省 DIC 診断基準による DIC スコアが、基礎疾患が白血病の場合は 3 未満、非白血病の場合は 6 未満と定義）が認められた被験者の割合〔95%信頼区間〕は、40.0%〔16.3～67.7%〕（6/15 例）であった。

安全性について、試験期間中、80.0%（12/15 例）に 63 件の有害事象が認められた。2 例以上で発現が認められた有害事象は、発熱性好中球減少症 4 例 4 件、全身性浮腫 3 例 3 件、下痢 2 例 3 件、血小板減少症、便秘、嘔吐、敗血症、譫妄、そう痒症、皮膚潰瘍各 2 例 2 件であった。副作用は認められなかった。

死亡に至った有害事象は、4 例に 4 件（多臓器不全、敗血症、非小細胞肺癌、急性呼吸不全各 1 件）認められた。死亡には至らなかった重篤な有害事象は、2 例に 2 件（敗血症、肺浸潤各 1 件）認められ、敗血症の転帰は消失・回復、肺浸潤の転帰は軽快とされた。

#### **(7) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-2 : 3357-006 試験<2012年2月～2012年10月>)**

20歳以上、血漿中 AT 活性が 50%以上 70%以下（血漿中 AT 活性が 50%未満の患者における本薬の有効性及び安全性についても検討するため、試験開始後に「70%以下」に変更された）で、急性期 DIC 診断基準により DIC と診断（DIC スコア 4 以上）された患者（目標症例数：10 例以上）を対象に、ヘパリン類併用下での本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 6 施設で実施された。

用法・用量は、ヘパリン類の併用のもと、本薬 36 IU/kg を点滴静注にて 1 日 1 回 5 日間投与することとされた。

本試験では、5 例に治験薬が投与され、全例が安全性及び有効性の解析対象とされた。基礎疾患の内訳は、感染症、熱中症各 2 例、急性膵炎 1 例であった。

有効性の主要評価項目である、投与開始後 6 日目（6 日目までに治験を中止した場合は中止時）の DIC からの離脱（急性期 DIC 診断基準から算定した DIC スコアが 4 未満と定義）が認められた被験者の割合〔95%信頼区間〕は、60.0%〔14.7～94.7%〕（3/5 例）であった。

安全性について、試験期間中、60.0% (3/5 例) に 25 件の有害事象が認められた。2 例以上で発現が認められた有害事象は、心房細動 2 例 4 件であった。副作用は認められなかった。

死亡に至った有害事象は 2 例に 2 件 (多臓器不全、急性呼吸不全各 1 件) 認められた。死亡には至らなかった重篤な有害事象は、1 例に 1 件 (心停止) 認められたが、転帰は消失・回復とされた。

## <審査の概略>

### (1) 審査方針について

本薬は、CAD 及び DIC の治療において、pAT 製剤を代替する遺伝子組換え AT 製剤を目指して開発が行われた。pAT 製剤と同様の薬効の発現及び持続が得られることを確認するため、血漿中 AT 活性を指標とした生物学的同等性を検討する試験 (003 試験) が実施された。003 試験の結果から、pAT 製剤と同程度の血漿中 AT 活性の維持が可能と考えられる用量 (pAT 製剤の 1.2 倍量) の本薬を用いて、主な適応症となる DIC 患者を対象として有効性を検討する試験 (004 試験、005 試験及び 006 試験) が実施された。

機構は、以下のように考える。

本薬は、内因性 AT と同様に、トロンビンや活性化血液凝固第 X 因子等のセリンプロテアーゼと結合し、血液凝固系を阻害して、血栓形成を抑制する。したがって、既に有効性が確立されている既承認の pAT 製剤と本薬との間で血漿中 AT 活性を指標とした薬物動態を比較することにより、有効性評価を行うことは可能と考えた。また、本薬の有効性については、血漿中 AT 活性低下を伴う DIC 患者に投与した際の DIC からの離脱、及び患者の転帰について評価を行い、安全性については、有害事象の発現状況を中心に評価を行うこととした。

### (2) 有効性について

#### 1) 既存の AT 製剤との比較について

003 試験では、血漿中 AT 活性に基づく薬物動態パラメータについて、本薬 72 IU/kg と pAT 製剤 60 IU/kg との比較が行われた (「(ii) 臨床薬理試験の概要」の項参照)。機構は、当該結果から、本薬を pAT 製剤の 1.2 倍量投与することにより、pAT 製剤と同程度の血漿中 AT 活性の維持が認められ、抗凝固効果が期待できるものとする。

#### 2) DIC 患者における有効性について

申請者は、DIC 患者における本薬の有効性について、以下のように説明している。

本薬と pAT 製剤を比較する上で、基礎疾患を限定した方がより適切な薬効評価が可能であると考え、004 試験では感染症を基礎疾患とし、感染症を直接誘因として発症した DIC 患者 (急性期 DIC 診断基準により診断) を対象とした。004 試験を非盲検試験とした理由については、本薬及び pAT 製剤は凍結乾燥製剤であることから、治験薬をカバー等で被覆すると薬剤調製に支障を来すこと、ケーキの形状等から治験薬の判別が出来る可能性があること、薬剤調製者と薬剤投与者を別にして盲検化するには時間及び人員の確保が必要であること、感染症 DIC が適切なタイミングで治療を施さなければならない重症で緊急度が高い疾患であること、及び本邦での救急・集中治療体制の現状を鑑みると、004 試験を盲検下で実施することは困難と考えたことから、非盲検試験



として実施した。しかし、DIC スコアの算出に用いた急性期 DIC 診断基準は客観的な指標のみで構成されていることから、非盲検下であっても DIC 離脱に関する評価は可能と考えた。004 試験の結果、投与開始後 6 日目に DIC から離脱した被験者の割合、及び投与開始後 28 日目に生存していた被験者の割合は、いずれも本薬群と pAT 群で同程度であった。また、004 試験では、ヘパリン類の併用により出血を助長する危険性のある場合、本薬又は pAT 製剤の単独投与を行うことと規定したため、ヘパリン類併用の有無別で 004 試験の部分集団解析を行ったところ、併用の有無によらず、本薬群と pAT 群で同程度の結果が得られた (表 4-7)。005 試験では、厚生労働省 DIC 診断基準により診断した DIC 患者を対象とし、006 試験では、基礎疾患を感染症に限定せず、急性期 DIC 診断基準により診断した DIC 患者を対象とした。005 試験では、DIC から離脱した被験者の割合が他の試験に比べ低かった (表 4-7) が、他の試験と DIC スコアの算定方法が異なることに加え、005 試験では造血器悪性腫瘍の DIC 患者が多く、基礎疾患の重症度の違いが影響した可能性が考えられた。以上の試験結果から、本薬の血漿中 AT 活性低下を伴う DIC に対する有効性は期待できるものとする。

表 4-7 : DIC を対象とした臨床試験の結果

		本薬群		pAT 製剤群	
		DIC 離脱割合 <sup>1</sup>	生存割合 <sup>2</sup>	DIC 離脱割合 <sup>1</sup>	生存割合 <sup>2</sup>
004 試験	全体	56.4% (62/110 例)	87.3% (96/110 例)	52.7% (59/112 例)	77.7% (87/112 例)
	ヘパリン類併用	56.3% (18/32 例)	81.3% (26/32 例)	64.5% (20/31 例)	80.6% (25/31 例)
	ヘパリン類非併用	57.1% (44/77 例)	90.9% (70/77 例)	48.1% (39/81 例)	76.5% (62/81 例)
005 試験 (全例でヘパリン類併用)		40.0% (6/15 例)	73.3% (11/15 例)		
006 試験 (全例でヘパリン類併用)		60.0% (3/5 例)	60.0% (3/5 例)		

1 : 投与開始後 6 日目 (6 日目までに治験を中止した場合は中止時) に DIC から離脱した被験者の割合。004 試験及び 006 試験では、急性期 DIC 診断基準から算定した DIC スコアが 4 未満と定義。005 試験では、厚生労働省 DIC 診断基準による DIC スコアが、白血病患者は 3 未満、非白血病患者は 6 未満と定義。

2 : 投与開始後 28 日目に生存していた被験者の割合。

また、産科的、外科的 DIC 等で緊急処置として使用した場合の本薬の有効性については、臨床試験では検討していない。本邦において、DIC のうち産科的 DIC の割合は 1.3~4.0%、外科的 DIC の割合は 2~4.6%であったと報告されている (臨床病理レビュー, 147: 123-9, 2011、DIC 治療の新たなストラテジー, 103-8, 2004)。本邦での 1 年間の DIC 発症患者数は約 73000 人と推計されていること (厚生省特定疾患 血液系疾患調査研究班 血液凝固異常症分科会 平成 10 年度研究業績報告書, 57-64, 1999) から、1 年当たりの患者数は産科的 DIC では約 900~3000 例、外科的 DIC では約 1500~3400 例と算出できる。また、産科的 DIC では母体・胎児の状況により積極的経膈分娩、帝王切開又は輸血が選択され、AT 製剤が投与されないこともある (DIC のすべて—基礎と診断の最前線—, 1580-3, 2010)。外傷や熱傷を基礎疾患とする外科的 DIC では、急性期には線溶系が亢進しているため、新鮮凍結血漿や血小板輸血が選択され、その後に凝固系の亢進に伴う臓器障害を発症した場合に AT 製剤が投与されると考える (医学のあゆみ, 238: 46-55, 2011、臨床に直結する血栓止血学, 196-9, 2013、治療学, 41: 33-6, 2007)。

以上より、産科的 DIC 及び外科的 DIC では、患者の状態により、AT 製剤の投与時期や用法・用量が異なると考えられること、また、臨床試験の対象となり得る患者数が極めて少数であるこ

とから、本薬の有効性を検討する臨床試験を実施することは困難と判断した。しかし、DICの本態である全身性持続性の過度な凝固活性化状態は、基礎疾患によらずすべてのDICに共通していることから、本薬の投与経験がない基礎疾患によるDICに対しても、既存のpAT製剤と同様の有効性を示すと考える。

機構は、以下のように考える。

感染症はDICの基礎疾患として一般的であり、敗血症に伴うDICは線溶抑制型（凝固優位型）DICの典型例として知られていること（*血栓止血誌*, 20: 77-113, 2009）から、004試験の対象を、感染症を直接誘因として発症したDIC患者としたことは受入れ可能と考える。しかし、004試験において本薬とpAT製剤を比較する上で、バイアスが生じる可能性を出来る限り低減するために、臨床試験の実施体制を含め004試験を盲検下で実施することの可能性について、より詳細な検討・工夫を行うべきであったと考える。一方で、004試験の有効性の主要評価項目であるDICからの離脱については、客観的な指標のみで構成された急性期DIC診断基準により算出されたDICスコアに基づいていることから、非盲検無作為化比較試験である004試験の結果から本薬の有効性を評価することは可能と判断した。また、副次評価項目とされた患者の転帰（生存・死亡）についても客観的な評価項目と考えられること、及びDICは生命予後が悪く、急性期DIC診断基準では35.6%の死亡率が報告されており（*Clin Appl Thromb Hemost.*, 11: 71-6, 2005）、患者の転帰に関する情報は重要と考えることから、併せて評価を行うこととした。

「科学的根拠に基づいた感染症に伴うDIC治療のエキスパートコンセンサス」（*血栓止血誌*, 20: 77-113, 2009）では、AT製剤の総合的な推奨度はB<sub>1</sub>（その推奨の効果に関する根拠が中等度である、または、その効果に関して強い根拠があるが臨床上の有用性がわずかである。）とされており、個別の薬剤としては最も高い推奨度となっている。また、用法・用量は本薬の臨床試験とは異なるが、プラセボを対照とした無作為化比較試験において、プラセボに対するAT製剤の有効性を支持する結果が複数報告されている（*Chest*, 103: 882-8, 1993, *J Thromb Haemost.*, 4: 90-7, 2006, *Crit Care*, 17: R297, 2013）。したがって、本薬は、003試験において、pAT製剤と同程度の血漿中AT活性の維持が可能であることが示され、また004試験において、投与開始後6日目にDICから離脱した被験者の割合及び投与開始後28日目に生存していた被験者の割合がpAT製剤と同程度であったことから、血漿中AT活性低下を伴うDICに対する有効性が期待できるものと考えられる。

DICの基礎疾患として、敗血症及び各種重症感染症の他に、急性白血病、固形癌、外傷、熱傷、熱中症、手術、腹部大動脈瘤、巨大血管腫、膠原病（特に血管炎合併例）、産科合併症（常位胎盤早期剥離、羊水塞栓）、劇症肝炎、急性膵炎、横紋筋融解等、多くの疾患が知られており（*血栓止血誌*, 19: 344-7, 2008）、臨床試験においてすべての基礎疾患を網羅して検討することは困難と考えられる。産科的、外科的DIC患者を対象とした臨床試験は実施されていないが、症例数が限られており、臨床試験実施の困難性は理解できる。DICにおける過度な凝固活性化状態は、基礎疾患によらず共通していることを踏まえると、本薬の薬理作用機序から、本薬は基礎疾患によらずDICに対して有効性を示すことが期待できると考える。したがって、pAT製剤と同様に、DICの基礎疾患により本薬の投与対象を限定する必要はないと判断した。なお、本薬をDIC患者に投与した経験は限られていることから、製造販売後には、基礎疾患に関する情報も含めて収集することが適切と考える。

### 3) CAD 患者における有効性について

申請者は、CAD 患者における本薬の有効性について、以下のように説明している。

本邦における CAD 患者数は 119 名であり、そのうち、AT 製剤が使用されていた患者の割合は 39%であったと報告されている（平成 25 年度血液凝固因子製剤必要量調査の結果報告 血液製剤調査機構だより, 138: 9-16, 2013）。CAD 患者では日常的に AT 製剤を補充する必要はなく、血栓塞栓症発症の急性期、及び外傷、手術、妊娠・分娩等の血栓症発症の誘因が存在する時期のみ AT 製剤による補充が必要とされる（血栓止血誌 12: 74-7, 2001）。したがって、本邦において AT 製剤の投与対象となる CAD 患者は極めて少数であると考ええる。また、欧米においても本邦と同様に、CAD 患者に対する日常的な AT の補充は行われないため、本邦と同様に AT 製剤の投与対象となる患者数は極めて限られていると考ええる。以上より、本薬の有効性を検討する臨床試験の実施は困難と判断した。CAD は、常に AT が欠乏している病態であり、AT の不足という病態は DIC と同様と考える。したがって、DIC 患者を対象とした 004 試験において、本薬の有効性が pAT 製剤と同様であることが確認されたことから、本薬は pAT 製剤と同様に、CAD に対しても有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

CAD 患者数は限られていることに加え、AT 製剤の投与が必要となる、血栓塞栓症の症状を呈する重篤な状態の患者を対象とした有効性を検討するための臨床試験の実施は、困難性があることは理解できる。健康成人を対象とした 003 試験において、本薬により pAT 製剤と同程度の血漿中 AT 活性の維持が可能であることが示され、また CAD 患者を対象とした EU-001 試験において、CAD 患者においても健康成人と同様に本薬による AT の補充が可能であることが示された。一方、文献情報では、国内外において、pAT 製剤又は遺伝子組換え AT 製剤を CAD 患者に対して投与し、有効であったとの報告（診療と新薬, 22: 2139-45, 1985、Blood, 75: 33-9, 1990、Thromb Haemost., 99: 616-22, 2008）がある。以上に加え、本薬の薬理作用機序を踏まえると、本薬の CAD の血栓形成傾向に対する有効性は、pAT 製剤と同様に期待できると判断した。なお、本薬を CAD 患者の血栓形成傾向の治療を目的として投与した臨床試験はないことから、製造販売後には、CAD 患者に本薬を投与した際の情報を、可能な限り収集することが適切と考える。

### (3) 安全性について

申請者は、本薬の安全性について、以下のように説明している。

DIC 患者を対象とした臨床試験において、死亡に至った有害事象は、004 試験の本薬群及び pAT 製剤群では 10 例 11 件及び 22 例 23 件が、005 試験では 4 例 4 件が、006 試験では 2 例 2 件がそれぞれ認められた。これらのうち、004 試験の本薬群での 2 例 3 件（敗血症性ショック 1 件が認められた 1 例、同一の症例で敗血症及び成人発症スチル病各 1 件が認められた 1 例）については、治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも基礎疾患又は合併症の増悪であった。死亡には至らなかった重篤な有害事象は、004 試験の本薬群及び pAT 製剤群では 14 例 16 件及び 7 例 7 件が、005 試験では 2 例 2 件が、006 試験では 1 例 1 件がそれぞれ認められた。これらのうち、004 試験の本薬群の 3 例 3 件（胃腸出血、脳梗塞、卒中の出血性変化各 1 件）及び 004 試験の pAT 製剤群の 1 例 1 件（血胸）では治験薬との因果関係が否定されなかった。なお、CAD 患者を対象とした EU-001 試験では、重篤な有害事象は認められていない。

また、ATは抗凝固作用を有することから、出血症状に関連する有害事象の発現状況を検討した。DIC患者を対象とした004試験、005試験及び006試験で認められた出血症状に関連する有害事象及び副作用の発現割合及びプロファイルは、本薬群とpAT製剤群の間で大きな違いは認められなかった(表4-8)。CAD患者を対象としたEU-001試験では、出血症状に関連する有害事象は6.3%(1/16例)に1件(血管穿刺部位血腫)認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

pAT製剤において、ショック・アナフィラキシーが報告されていることから、過敏症に関連する有害事象の発現状況を検討した。DIC患者を対象とした004試験、005試験及び006試験で認められた過敏症に関連する有害事象及び副作用の発現割合は、本薬群でpAT製剤群よりも高かった(表4-9)。しかし、ショック・アナフィラキシーを示唆するような事象は認められず、本薬群で副作用とされた4件(薬疹2件、紅斑、中毒性皮疹各1件)はいずれも軽度又は中等度であり、転帰は消失・回復であった。CAD患者を対象としたEU-001試験では、過敏症に関連する有害事象は18.8%(3/16例)に4件(そう痒症、発疹各2件)が認められた。4件とも因果関係は否定されなかったが、いずれも軽度であり、転帰は回復であった。

表4-8：004試験、005試験及び006試験において、いずれかの群で2例以上に認められた出血症状に関連する有害事象及び副作用(安全性解析対象集団)

	有害事象				副作用			
	本薬群 (N=128)		pAT製剤群 (N=113)		本薬群 (N=128)		pAT製剤群 (N=113)	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
全体	31 (24.2)	46	32 (28.3)	47	10 (7.8)	11	9 (8.0)	11
胃腸出血	4 (3.1)	4	2 (1.8)	2	2 (1.6)	2	0 (0.0)	0
皮下出血	3 (2.3)	5	4 (3.5)	4	2 (1.6)	3	2 (1.8)	2
処置後出血	3 (2.3)	3	2 (1.8)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
血管穿刺部位出血	3 (2.3)	3	2 (1.8)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
血尿	2 (1.6)	2	3 (2.7)	3	1 (0.8)	1	2 (1.8)	2
口腔内出血	2 (1.6)	2	3 (2.7)	3	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
創傷出血	2 (1.6)	2	1 (0.9)	1	0 (0.0)	0	1 (0.9)	1
卒中の出血性変化	2 (1.6)	2	1 (0.9)	1	1 (0.8)	1	1 (0.9)	1
変色便	2 (1.6)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
創部分泌	2 (1.6)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
喀血	1 (0.8)	1	2 (1.8)	2	0 (0.0)	0	1 (0.9)	1
血胸	1 (0.8)	1	2 (1.8)	2	0 (0.0)	0	1 (0.9)	1
出血	1 (0.8)	1	2 (1.8)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
鼻出血	0 (0.0)	0	4 (3.5)	5	0 (0.0)	0	1 (0.9)	1
穿刺部位出血	0 (0.0)	0	2 (1.8)	2	0 (0.0)	0	1 (0.9)	1

N：被験者数

表4-9：004試験、005試験及び006試験において、いずれかの群で2例以上に認められた過敏症に関連する有害事象及び副作用(安全性解析対象集団)

	有害事象				副作用			
	本薬群 (N=128)		pAT製剤群 (N=113)		本薬群 (N=128)		pAT製剤群 (N=113)	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
全体	32 (25.0)	39	16 (14.2)	20	4 (3.1)	4	0 (0.0)	0
紅斑	19 (14.8)	20	12 (10.6)	14	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
薬疹	5 (3.9)	5	3 (2.7)	3	2 (1.6)	2	0 (0.0)	0
そう痒症	4 (3.1)	5	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
蕁麻疹	2 (1.6)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
全身紅斑	1 (0.8)	1	2 (1.8)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0

N：被験者数

機構は、以下のように考える。

DIC は致死的な転帰を辿ることもある重篤な疾患であり、DIC 患者を対象とした本薬の臨床試験において、死亡を含む重篤な有害事象が認められている。当該事象について、因果関係が否定されなかった 2 例ではいずれも基礎疾患又は合併症の増悪が影響していると考えられる。加えて、過敏症に関連する副作用は重篤なものではなく転帰は回復であったこと、及び他の事象で臨床問題となる有害事象は認められていないことから、本薬は忍容可能と考える。また、既存の pAT 製剤と比較して、本薬特有の安全性の懸念は認められていないと考える。

#### (4) 臨床的位置づけ及び効能・効果について

本薬の臨床的位置づけ及び効能・効果について、機構は、以下のように考える。

003 試験の結果、pAT 製剤と同程度の血漿中 AT 活性の維持が認められたこと、DIC 患者を対象とした 004 試験の結果、pAT 製剤と同程度の DIC からの離脱が認められたことから、本薬は pAT 製剤と同様の位置づけの薬剤であると考え。したがって、本薬の効能・効果を、既存の pAT 製剤と同様に、「先天性アンチトロンビン欠乏に基づく血栓形成傾向」及び「アンチトロンビン低下を伴う汎発性血管内凝固症候群 (DIC)」とすることは可能と判断した。なお、既存の pAT 製剤の効能・効果で用いられている「アンチトロンビンⅢ」は、現在は「アンチトロンビン」とされていることから、記載を整備する必要があると考える。

また、血漿由来の製剤は、原料血漿及び製造工程において原料血漿に由来する感染症リスクの低減化対策が講じられているものの、感染症伝播のリスクを完全に排除することはできない。一方、本薬は、製造工程において CHO 細胞以外のヒト又は動物由来の原材料が使用されていないことから、感染症リスクがより低減された薬剤であると考え。

#### (5) 用法・用量について

本薬の申請時用法・用量は、003 試験の結果、本薬を pAT 製剤の 1.2 倍量投与することにより、pAT 製剤と同程度の血漿中 AT 活性が維持されることが示されたことから、以下のように設定されている (表 4-10)。

表 4-10 : 本薬の申請時用法・用量及び pAT 製剤の承認用法・用量

本薬	pAT 製剤
<p>本剤を添付の注射用水で溶解し、緩徐に静注もしくは点滴静注する。</p> <p>1. 先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向 本剤 1 日 <u>1,200~3,600 国際単位</u> (又は <u>24~72 国際単位/kg</u>) を投与する。 なお、年齢、症状により適宜減量する。</p> <p>2. アンチトロンビンⅢ低下を伴う汎発性血管内凝固症候群 (DIC) アンチトロンビンⅢが正常の 70%以下に低下した場合は、通常成人に対し、ヘパリンの持続点滴静注のもとに本剤 1 日 <u>1,800 国際単位</u> (又は <u>36 国際単位/kg</u>) を投与する。 ただし、産科的、外科的 DIC など緊急処置として本剤を投与する場合は、1 日 1 回 <u>48~72 国際単位/kg</u> を投与する。 なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。</p>	<p>本剤を添付の注射用水で溶解し、緩徐に静注もしくは点滴静注する。</p> <p>1. 先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向 本剤 1 日 <u>1,000~3,000 国際単位</u> (又は <u>20~60 国際単位/kg</u>) を投与する。 なお、年齢、症状により適宜減量する。</p> <p>2. アンチトロンビンⅢ低下を伴う汎発性血管内凝固症候群 (DIC) アンチトロンビンⅢが正常の 70%以下に低下した場合は、通常成人に対し、ヘパリンの持続点滴静注のもとに本剤 1 日 <u>1,500 国際単位</u> (又は <u>30 国際単位/kg</u>) を投与する。 ただし、産科的、外科的 DIC など緊急処置として本剤を使用する場合は、1 日 1 回 <u>40~60 国際単位/kg</u> を投与する。 なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。</p>

機構は、用法・用量の記載については本薬の臨床試験での用法・用量の設定等に基づき整備する必要があると考え、用法・用量の記載を再検討するよう申請者に求めた。

## 1) CAD に関する用法・用量の設定について

CAD に関する用法・用量の設定について、申請者は以下のように説明している。

既承認の pAT 製剤では、CAD に対する用法・用量として「1 日 1,000～3,000 国際単位（又は 20～60 国際単位/kg）」と体重によらない固定用量と体重当たりの投与量が併記されていることから、本薬についても「1 日 1,200～3,600 国際単位（又は 24～72 国際単位/kg）」と記載した。一方、CAD 患者を対象とした EU-001 試験では、体重当たりの投与量（50 IU/kg）を設定しており、AT 製剤を固定用量で投与することを推奨する明確なエビデンスはない。また、pAT 製剤では 1 日当たりの投与回数は規定されていないが、CAD 患者の血漿中 AT 活性を正常域に維持するには、AT 活性が 100～120%となるように初回投与量を決定し、以降は 24 時間毎に投与する旨の報告があり（*診療と新薬*, 22: 2139-46, 1985）、1 日複数回の投与を推奨するエビデンスはないことから、「1 日 1 回 24～72 国際単位/kg」と変更する。

年齢、症状により適宜減量する旨の記載については、24～72 IU/kg の範囲を超えた減量は意図していないため、削除する。ただし、個々の患者や妊娠週数により血漿中 AT 活性の上昇の程度は異なるとの報告（*Jpn J Obstet Gynecol Neonatal Hematol.*, 5: 74-81, 1995）があるため、本薬の投与量は血漿中 AT 活性をモニタリングしながら、適宜増減することが望ましいと考え、「AT 活性値をモニタリングしながら 24～72 国際単位/kg の範囲で適宜増減する」と記載する。

機構は、CAD に関する用法・用量として、1 日 1 回 24～72 IU/kg を投与する旨を設定することは受入れ可能と考える。また、血漿中 AT 活性のモニタリングに関しては、添付文書等により情報提供を行うことが適切と考える。

## 2) DIC に関する用法・用量の設定について

DIC に対する用法・用量の設定について、申請者は以下のように説明している。

既承認の pAT 製剤では、DIC に対する用法・用量として「1 日 1,500 国際単位（又は 30 国際単位/kg）」と体重によらない固定用量と体重当たりの投与量が併記されていることから、本薬についても「1 日 1,800 国際単位（又は 36 国際単位/kg）」と記載した。しかし、DIC 患者を対象とした 004 試験、005 試験及び 006 試験では、体重当たりの投与量（36 IU/kg）を設定していたこと、DIC 患者に対して AT 製剤を固定用量で投与することを推奨する明確なエビデンスはないことから、「36 国際単位/kg」と変更する。また、pAT 製剤の用法・用量では 1 日当たりの投与回数は規定されていないが、本薬の臨床試験では 1 日 1 回投与することと規定していた。一方、1 日当たりの投与量を数回に分割して投与する方法が血漿中 AT 活性の維持に有用であったとの報告（*Shock*, 28: 141-7, 2007）もあることから、本薬の用法・用量では 1 日当たりの投与回数を規定しないこととする。

既承認の pAT 製剤では、産科的、外科的 DIC など緊急処置として使用する場合について「1 日 1 回 40～60 国際単位/kg」を投与する旨が規定されている。産婦人科診療ガイドラインでは、常位胎盤早期剥離に伴う産科的 DIC に対する pAT 製剤の投与量は 3000 単位（60 IU/kg）、産科危機的出血に対する pAT 製剤の投与量は 1500～3000 単位（30～60 IU/kg）とされている（*日本産婦人科医会 産婦人科診療ガイドライン—産科編*, 2011、*日本妊娠高血圧学会 妊娠高血圧症候群 (PIH) 管理ガイドライン*, 2009）。外科的 DIC に対するガイドラインはないが、組織損傷を伴う

外科的 DIC では、凝固因子の消費に伴う凝固系の亢進に対し、多くの AT 製剤の補充が必要になると考える。以上のことから、産科的、外科的 DIC など緊急処置として本薬を使用する場合に、pAT 製剤の 1.2 倍である 48~72 IU/kg と設定することは適切と考える。また、本薬の臨床試験 (004 試験、005 試験及び 006 試験) では適宜増減に関する規定を設けていなかったが、CAD 患者において、個々の患者や妊娠週数により血漿中 AT 活性の上昇の程度は異なるとの報告 (*Jpn J Obstet Gynecol Neonatal Hematol.*, 5: 74-81, 1995) があり、DIC 患者においても CAD 患者と同様に個々の患者によって必要な投与量は異なると考えられることから、適宜増減に係る規定を設定することが必要と考える。ガイドラインに記載されている pAT 製剤の最高用量は 3000 単位 (60 IU/kg) であり、それ以上の用量を推奨するエビデンスの高い報告はないことから、安全性の観点から、本薬を適宜増減する際の投与量の上限を、72 IU/kg と設定する。

機構は、以下のように考える。

血漿中 AT 活性が 70%以下の DIC 患者を対象とした本薬の臨床試験 (004 試験、005 試験及び 006 試験) において、pAT 製剤と同程度の有効性が期待でき、安全性についても pAT 製剤と比べ懸念はないとの成績が得られていることから、DIC 患者を対象とした本薬の臨床試験における設定に基づき、通常、1 日 1 回 36 IU/kg を投与する旨を設定することが適切と判断した。なお、血漿中 AT 活性が正常の 70%以下に低下した場合に投与する旨は、投与対象を明確化するものであることから、効能・効果に関する使用上の注意の項等に記載することがより適切と考える。また、ヘパリンとの併用については、004 試験において必須とはされず、pAT 製剤でも出血を助長する危険性のある場合には単独投与が許容されている。004 試験の結果、ヘパリン併用の有無によらず、有効性は同程度であり (表 4-7)、安全性は忍容可能であった。以上のことから、用法・用量としてヘパリンの併用に関する規定を設定する必要はないと考える。

pAT 製剤の用法・用量では、緊急処置の場合には通常用量 (30 IU/kg) の 1.3~2 倍量 (40~60 IU/kg) を投与する旨が設定されており、産科的 DIC では、ガイドラインにおいて高用量の pAT 製剤の投与を行う旨の記載があることから、本薬についても通常用量 (36 IU/kg) の 2 倍量である 72 IU/kg を上限として適宜増減を行う旨を規定することは受入れ可能と考える。なお、pAT 製剤では用法・用量として記載されている「産科的、外科的 DIC など緊急処置として本剤を使用する場合」については、状況の例示であることから、用法・用量に記載せず、資材等で情報提供することが適切と考える。

### 3) 注射速度について

注射速度に関する用法・用量の設定について、申請者は、以下のように説明した。

注射速度については、臨床試験で規定していなかった。投与時間については、健康成人を対象とした臨床試験 (001 試験、002 試験及び 003 試験) では 1 時間、CAD 患者を対象とした臨床試験 (EU-001 試験) では 15 分と規定していた。DIC を対象とした臨床試験 (004 試験、005 試験及び 006 試験) では、治験実施計画書では規定はしていなかったが、1 時間を目安に投与を行った。また、AT 製剤について、具体的な投与時間及び投与速度を規定したガイドラインはないことから、本薬の用法・用量では具体的な投与時間及び投与速度を規定せず、「緩徐に」と記載することとした。また、EU-001 試験ではインフュージョンポンプを用いて静脈内投与する旨を規定し、国内臨床試験では、いずれも点滴静注により投与する旨を規定していた。通常の医療現場においては、

ほとんどの場合、AT 製剤は点滴静注にて投与されると考えるが、小児等では、薬剤を少量で正確に投与することができるシリンジポンプを使用した静注が選択される場合も想定される。したがって、本薬の投与方法として静注を含める必要性はあると考え、pAT 製剤と同様に「緩徐に静注もしくは点滴静注する」と設定した。

機構は、用法・用量として、緩徐に静注もしくは点滴静注する旨を設定することは受入れ可能と考える。また、本薬の臨床試験での投与時間については、資材等で適切に情報提供する必要があると考える。

以上の、1)～3)の検討の結果、機構は、本薬の用法・用量を以下のように設定することが適切と考える。

#### 【用法・用量】

本剤を添付の注射用水で溶解し、緩徐に静注もしくは点滴静注する。

1. 先天性アンチトロンビン欠乏に基づく血栓形成傾向  
1日1回24～72国際単位/kgを投与する。
2. アンチトロンビン低下を伴う汎発性血管内凝固症候群（DIC）  
通常、成人には、1日1回36国際単位/kgを投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1日量として72国際単位/kgを超えないこと。

#### (6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後調査について、以下のように説明している。

本薬の使用実態下における安全性及び有効性を把握することを目的として、産科・外科領域（緊急処置的使用）以外のDIC患者を対象とする使用成績調査の実施を計画している。目標症例数は1500例と設定する。当該目標症例数では、発現頻度0.2%の副作用が95%以上の確率で1例以上観測可能となるため、使用成績調査の安全性検討事項の1つとして設定予定の「出血」についても観測できると考えている。なお、1500例について、登録期間は4年間、調査期間は6年間とする予定である。

また、CAD及び産科・外科的DIC（緊急処置的使用）については、CAD及び産科的DICの症例数はいずれも非常に限られていること、外科的DICでは緊急処置的使用の対象となる患者数が予測不能であることから、登録数の推定が困難であるため、目標症例数は設定せず、可能な限り収集する使用成績調査の実施を別途計画している。予定している登録期間は4年間、調査期間は6年間であり、登録見込み例数は、CAD患者は■～■例、産科的DIC患者は■～■例程度と予測している。

機構は、以下のように考える。

本薬の臨床試験で検討されたDIC患者の症例数は限られており、また、日本人CAD患者に対する投与経験、及び産科的・外科的DIC患者に対する緊急処置としての投与経験はない。したがって、製造販売後調査において、使用実態下における安全性情報を可能な限り多く収集し、得られた情報については臨床現場に速やかに情報提供することが適切と考える。また、CAD及び産科・



外科的 DIC（緊急処置的使用）については、一定の期間、可能な限り全例を対象とした製造販売後調査の実施を検討することが適切と考える。

### Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(5.3.1.2-2、5.3.5.1-1、5.3.5.2-1)に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

#### 実施医療機関

- ・ 治験薬の管理にかかる不備（一部の被験者に対する割付け群以外の治験薬の払い出し）

### Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本薬の先天性アンチトロンビン欠乏に基づく血栓形成傾向及びアンチトロンビン低下を伴う汎発性血管内凝固症候群（DIC）に対する有効性は期待され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、先天性アンチトロンビン欠乏に基づく血栓形成傾向及びアンチトロンビン低下を伴う汎発性血管内凝固症候群（DIC）に対する治療選択肢の1つとして、臨床的意義があると考えられる。

機構は、有効性、安全性、製造販売後調査等について、専門協議でさらに検討を行った上で、特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 27 年 5 月 11 日

### I. 申請品目

[販 売 名] アコアラン静注用 600  
[一 般 名] アンチトロンビン ガンマ (遺伝子組換え)  
[申 請 者 名] 協和発酵キリン株式会社  
[申請年月日] 平成 26 年 7 月 31 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

#### (1) 有効性の評価方針について

本薬は内因性のアンチトロンビン (以下、AT) と同様に、トロンビンや活性化血液凝固第 X 因子等のセリンプロテアーゼと結合し、血液凝固系を阻害して、血栓形成を抑制する。機構は、本薬の有効性評価について、既に有効性が確立されている既承認の血漿由来 AT (以下、pAT) 製剤と本薬との間で血漿中 AT 活性を指標とした薬物動態を比較することにより、有効性評価を行うことは可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

#### (2) 有効性について

##### 1) 既存のアンチトロンビン製剤との比較について

003 試験における血漿中 AT 活性に基づく薬物動態パラメータについて、本薬 72 IU/kg と pAT 製剤 60 IU/kg との比較が行われた結果から、本薬を pAT 製剤の 1.2 倍量投与することにより、pAT 製剤と同程度の血漿中 AT 活性の維持が認められ、抗凝固効果が期待できるものと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

##### 2) DIC 患者における有効性について

本薬は、003 試験において、pAT 製剤と同程度の血漿中 AT 活性の維持が可能であることが示され、また 004 試験において、投与開始後 6 日目に DIC から離脱した被験者の割合、及び投与開始後 28 日目に生存していた被験者の割合は、本薬群と pAT 群で同程度であった。以上の結果から、機構は、血漿中 AT 活性低下を伴う DIC に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

また、産科的、外科的 DIC 患者を対象とした臨床試験は実施されていないが、症例数が限られており、臨床試験実施の困難性は理解できること、及び DIC における過度な凝固活性化状態は、基礎疾患によらず共通していることを踏まえると、本薬の薬理作用機序から、本薬は基礎疾患に

よらず DIC に対して有効性を示すことが期待できると考えた。したがって、pAT 製剤と同様に、DIC の基礎疾患により本薬の投与対象を限定する必要はないと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

### 3) 先天性アンチトロンビン欠乏症患者における有効性について

機構は、先天性アンチトロンビン欠乏症（以下、CAD）患者における有効性については、健康成人を対象とした 003 試験において、本薬により pAT 製剤と同程度の血漿中 AT 活性の維持が可能であることが示されたこと、CAD 患者を対象とした EU-001 試験において、CAD 患者においても健康成人と同様に本薬による AT の補充が可能であることが示されたこと、文献情報では、国内外において、pAT 製剤又は遺伝子組換え AT 製剤を CAD 患者に対して投与し、有効であったとの報告があること、及び本薬の薬理作用機序を踏まえると、本薬の CAD の血栓形成傾向に対する有効性は、pAT 製剤と同様に期待できると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

### (3) 安全性について

DIC は致死的な転帰を辿ることもある重篤な疾患であり、DIC 患者を対象とした本薬の臨床試験において、死亡を含む重篤な有害事象が認められている。死亡に至った重篤な有害事象について、因果関係が否定されなかった 2 例ではいずれも基礎疾患又は合併症の増悪が影響していると考えられる。加えて、過敏症に関連する副作用はいずれも軽度又は中等度であり、転帰は回復であったこと、及びそれ以外の有害事象でも臨床上前問題となる有害事象は認められていないことから、本薬は忍容可能と判断した。また、既存の pAT 製剤と比較して、本薬特有の安全性の懸念は認められていないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

### (4) 効能・効果について

機構は、本薬の有効性は pAT 製剤と同様に期待でき、忍容可能であることから、本薬は pAT 製剤と同様の位置づけの薬剤であると判断した。したがって、本薬の効能・効果を、既存の pAT 製剤と同様に、「先天性アンチトロンビン欠乏に基づく血栓形成傾向」及び「アンチトロンビン低下を伴う汎発性血管内凝固症候群（DIC）」とすることは可能と判断した。なお、既存の pAT 製剤の効能・効果で用いられている「アンチトロンビンⅢ」は、現在は「アンチトロンビン」とされていることから、記載を整備する必要があると考えた。

また、本薬は遺伝子組換えの AT 製剤としては初の製剤であり、pAT 製剤と比較して感染症リスクがより低減された薬剤であると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

専門委員より、DIC は、現在は「播種性血管内凝固症候群」と呼称することが一般的であるとの意見が出された。機構は、効能・効果を記載整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

### (5) 用法・用量について

#### 1) CAD に関する用法・用量の設定について

CAD 患者を対象とした EU-001 試験では、体重当たりの投与量 (50 IU/kg) が設定されており、1 日複数回の投与を推奨するエビデンスはない。機構は、CAD に関する用法・用量として、1 日 1 回 24~72 IU/kg を投与する旨を設定することが適切と判断した。また、血漿中 AT 活性のモニタリングに関しては、添付文書により情報提供を行うことが適切と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

## 2) DIC に関する用法・用量の設定について

機構は、血漿中 AT 活性が 70% 以下の DIC 患者を対象とした本薬の臨床試験 (004 試験、005 試験及び 006 試験) における設定に基づき、用法・用量として、「通常、1 日 1 回 36 IU/kg を投与する」旨を設定することが適切と判断した。また、既承認の pAT 製剤の用法・用量では、緊急処置の場合には通常用量 (30 IU/kg) の 1.3~2 倍量 (40~60 IU/kg) を投与する旨が設定されており、産科的及び外科的 DIC では、高用量の pAT 製剤の投与が想定される。したがって、本薬についても pAT 製剤と同様に、本薬の通常用量 (36 IU/kg) の 2 倍量である 72 IU/kg を上限として適宜増減を行う旨を規定することが適切と判断した。また、以下の 3 点について、用法・用量の記載を整備することが適切と考えた。

- ・ 血漿中 AT 活性が正常の 70% 以下に低下した場合に投与する旨は、投与対象を明確化するものであることから、効能・効果に関する使用上の注意の項に記載することがより適切と考えたこと。
- ・ ヘパリンとの併用については、004 試験において必須とはされず、pAT 製剤でも出血を助長する危険性のある場合には単独投与が許容されていたこと、及び 004 試験の結果、ヘパリン併用の有無によらず、有効性は同程度であり、安全性は忍容可能であったことから、用法・用量としてヘパリンの併用に関する規定を設定する必要はないと考えたこと。
- ・ pAT 製剤では用法・用量として記載されている「産科的、外科的 DIC など緊急処置として本剤を使用する場合」については、状況の例示であることから、用法・用量に記載せず、資料等で情報提供することが適切と考えたこと。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

## 3) 注射速度について

本薬の臨床試験では、注射速度に関する規定はなく、投与時間については、健康成人を対象とした臨床試験 (001 試験、002 試験及び 003 試験) では 1 時間が、CAD 患者を対象とした臨床試験 (EU-001 試験) では 15 分がそれぞれ規定されていた。DIC を対象とした臨床試験 (004 試験、005 試験及び 006 試験) では、治験実施計画書では規定されていなかったが、投与時間の目安は 1 時間とされていた。

既承認の pAT 製剤の用法・用量では、具体的な投与時間及び投与速度の規定はなく、「緩徐に」投与する旨が記載されている。機構は、本薬の臨床試験における投与時間の情報を提供した上で、本薬の用法・用量でも具体的な投与時間及び投与速度を規定せず、「緩徐に」と記載すること、及び投与方法については、pAT 製剤と同様に「静注もしくは点滴静注する」と設定することは受け入れ可能と判断した。

以上の用法・用量の設定に関する機構の判断は、専門委員より支持された。

専門委員より、本薬の臨床試験における投与時間を情報提供せずとも、pAT 製剤と同様の「緩徐に静注もしくは点滴静注する」との記載で、実臨床での混乱を招く等の問題はないとの意見が出された。

以上 1) ～3) の専門協議における議論を踏まえ、機構は、用法・用量の記載を以下のように変更することが適切と判断した。機構は、用法・用量の変更を申請者に求め、申請者は適切に対応した。

#### 【用法・用量】

本剤を添付の注射用水で溶解し、緩徐に静注もしくは点滴静注する。

##### 1. 先天性アンチトロンビン欠乏に基づく血栓形成傾向

1 日 1 回 24～72 国際単位/kg を投与する。

##### 2. アンチトロンビン低下を伴う播種性血管内凝固症候群 (DIC)

通常、成人には、1 日 1 回 36 国際単位/kg を投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日量として 72 国際単位/kg を超えないこと。

#### (6) 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、審査報告 (1) の「II.4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (6) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本薬の臨床試験で検討された DIC 患者の症例数は限られていることから、製造販売後調査において、使用実態下における安全性情報を可能な限り多く収集し、得られた情報については臨床現場に速やかに情報提供することが適切と考えた。また、日本人 CAD 患者に対する投与経験、及び産科的・外科的 DIC 患者に対する緊急処置としての投与経験はないことから、当該患者については、一定の期間、可能な限り全例を対象とした製造販売後調査の実施を検討することが適切と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

また、専門委員より、以下のような意見が出された。

- DIC の基礎疾患により本薬の投与対象を限定する必要はないと考えるが、臨床試験で検討された DIC の基礎疾患は感染症が主であったため、製造販売後調査においては産科、外科、造血管器疾患等、基礎疾患に関する情報を含めて収集することが重要と考える。
- CAD 患者については、アンケート調査の結果、119 例であったとの報告 (平成 25 年度血液凝固因子製剤必要量調査の結果報告 血液製剤調査機構だより, 138: 9-16, 2013) があるが、当該アンケート調査は、CAD 患者数の調査を主目的としたものではないことから、実態を反映していない可能性がある。また、本邦における CAD の頻度は約 0.2%とされており (血栓止血誌 11:510, 2000)、理論上、CAD と診断されていない患者を含めた潜在的な CAD 患者数は 20 万人程度と推定され、実際には当該アンケート調査結果よりも患者数が多い可能性がある。CAD 患者については、可能な限り多くの情報を収集することが重要と考える。
- 産科、外科的 DIC について、製造販売の開始直後を含め、可能な限り調査漏れがないように調査方法を工夫することが望ましいと考える。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、製造販売後調査において、DIC の基礎疾患、合併症、血漿中 AT 活性、本薬の投与量、併用薬、転帰等の情報も含め可能な限り多くの情報を収集するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

機構は、現時点における本薬のリスク管理計画（案）については、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 2 及び表 3 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。ただし、申請者は CAD 患者の調査登録例数を 100～200 例と見込んでいるが、潜在的な CAD 患者数を考慮すれば、より多くの症例が組み入れられる可能性があることから、製造販売後調査実施の一定期間後に、症例の組入れ状況等を考慮し、目標症例数を含めて製造販売後調査の計画を再検討することが適切と考える。機構は、当該内容について申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

表 1：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
該当なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ショック・アナフィラキシー</li> <li>・抗凝固剤との併用による出血</li> <li>・出血</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

表 2：医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> </ul>

表 3：使用成績調査計画（案）の骨子

	DIC を対象とした調査	CAD を対象とした調査
目的	AT 低下を伴う DIC に対して本剤を投与された患者における使用実態下での安全性及び有効性の検討	CAD に基づく血栓形成傾向に対して本剤を投与された患者における使用実態下での安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式	中央登録方式
対象患者	AT 低下を伴う DIC 患者	CAD 患者
観察期間	本剤投与開始から 28 日間	本剤投与開始から投与終了後 28 日まで（最大 12 か月間）
目標症例数	産科的・外科的 DIC 等での緊急処置の使用：可能な限り全例 その他：1500 例	可能な限り全例
主な調査項目	患者背景、DIC の基礎疾患、合併症・既往歴、DIC に対する前治療、本剤の投与状況、併用薬、併用療法、臨床検査、DIC 診断基準、スコア (DIC スコア及び SOFA スコア)、有効性に関連する情報、有害事象	患者背景、妊娠・授乳 (女性のみ)、合併症・既往歴、血栓形成傾向・血栓塞栓症に対する前治療、本剤の投与状況、併用薬、併用療法、臨床検査、有効性に関連する情報、本剤の投与終了理由、有害事象

### Ⅲ. 総合評価

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、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも毒薬又は劇薬に該当せず、生物由来製品に該当すると判断する。

[効能・効果]	先天性アンチトロンビン欠乏に基づく血栓形成傾向 アンチトロンビン低下を伴う播種性血管内凝固症候群（DIC）
[用法・用量]	本剤を添付の注射用水で溶解し、緩徐に静注もしくは点滴静注する。 1. 先天性アンチトロンビン欠乏に基づく血栓形成傾向 1日1回24～72国際単位/kgを投与する。 2. アンチトロンビン低下を伴う播種性血管内凝固症候群（DIC） 通常、成人には、1日1回36国際単位/kgを投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1日量として72国際単位/kgを超えないこと。
[承認条件]	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。