

審議結果報告書

平成 19 年 12 月 4 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] リコモジュリン点滴静注用 12800
[一 般 名] トロンボモデュリン アルファ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 旭化成ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 8 月 29 日

[審 議 結 果]

平成 19 年 11 月 22 日に開催された医薬品第一部会において、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上程することとされた。

なお、本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

平成 19 年 11 月 14 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] リコモジュリン点滴静注用 12,800 (リコモジュリン点滴静注用 12800 に変更予定)
- [一 般 名] トロンボモデュリン アルファ (遺伝子組換え)
- [申 請 者] 旭化成ファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 18 年 8 月 29 日
- [剤型・含量] 注射剤：1 バイアル中、トロンボモデュリン アルファ (遺伝子組換え) として 12,800U 含有
- [申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [化学構造]
- 本 質 : (日本名) ヒトトロンボモデュリンの1-498番目のアミノ酸残基をコードするcDNAの発現により、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される498個のアミノ酸残基 (C₂₂₃₀H₃₃₅₇N₆₃₃O₇₁₈S₅₀; 分子量: 52,124.58) からなる糖タンパク質 (分子量: 約 64,000)
- (英 名) Glycoprotein (molecular weight : ca.64,000) consists of 498 amino acid residues (C₂₂₃₀H₃₃₅₇N₆₃₃O₇₁₈S₅₀; molecular weight : 52,124.58) produced in Chinese hamster ovary cells by expression of cDNA encoding amino acid residues at position 1-498 of human thrombomodulin
- 化学名 : (日本名) トロンボモデュリン アルファ (遺伝子組換え)
- (英 名) Thrombomodulin Alfa (Genetical Recombination)

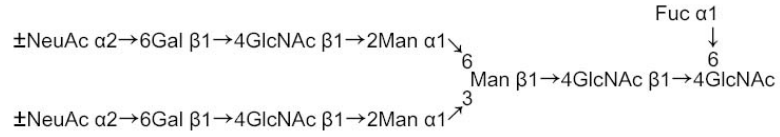
トロンボモデュリン アルファ (遺伝子組換え) の全アミノ酸配列

Ala-Pro-Ala-Glu-Pro-Gln-Pro-Gly-Gly-Ser-Gln-Cys-Val-Glu-His-Asp-Cys-Phe-Ala-Leu- 20
 Tyr-Pro-Gly-Pro-Ala-Thr-Phe-Leu-Asn-Ala-Ser-Gln-Ile-Cys-Asp-Gly-Leu-Arg-Gly-His- 40
 Leu-Met-Thr-Val-Arg-Ser-Ser-Val-Ala-Ala-Asp-Val-Ile-Ser-Leu-Leu-Leu-Asn-Gly-Asp- 60
 Gly-Gly-Val-Gly-Arg-Arg-Arg-Leu-Trp-Ile-Gly-Leu-Gln-Leu-Pro-Pro-Gly-Cys-Gly-Asp- 80
 Pro-Lys-Arg-Leu-Gly-Pro-Leu-Arg-Gly-Phe-Gln-Trp-Val-Thr-Gly-Asp-Asn-Asn-Thr-Ser- 100
 Tyr-Ser-Arg-Trp-Ala-Arg-Leu-Asp-Leu-Asn-Gly-Ala-Pro-Leu-Cys-Gly-Pro-Leu-Cys-Val- 120
 Ala-Val-Ser-Ala-Ala-Glu-Ala-Thr-Val-Pro-Ser-Glu-Pro-Ile-Trp-Glu-Glu-Gln-Gln-Cys- 140
 Glu-Val-Lys-Ala-Asp-Gly-Phe-Leu-Cys-Glu-Phe-His-Phe-Pro-Ala-Thr-Cys-Arg-Pro-Leu- 160
 Ala-Val-Glu-Pro-Gly-Ala-Ala-Ala-Ala-Ala-Val-Ser-Ile-Thr-Tyr-Gly-Thr-Pro-Phe-Ala- 180
 Ala-Arg-Gly-Ala-Asp-Phe-Gln-Ala-Leu-Pro-Val-Gly-Ser-Ser-Ala-Ala-Val-Ala-Pro-Leu- 200
 Gly-Leu-Gln-Leu-Met-Cys-Thr-Ala-Pro-Pro-Gly-Ala-Val-Gln-Gly-His-Trp-Ala-Arg-Glu- 220
 Ala-Pro-Gly-Ala-Trp-Asp-Cys-Ser-Val-Glu-Asn-Gly-Gly-Cys-Glu-His-Ala-Cys-Asn-Ala- 240
 Ile-Pro-Gly-Ala-Pro-Arg-Cys-Gln-Cys-Pro-Ala-Gly-Ala-Ala-Leu-Gln-Ala-Asp-Gly-Arg- 260
 Ser-Cys-Thr-Ala-Ser-Ala-Thr-Gln-Ser-Cys-Asn-Asp-Leu-Cys-Glu-His-Phe-Cys-Val-Pro- 280
 Asn-Pro-Asp-Gln-Pro-Gly-Ser-Tyr-Ser-Cys-Met-Cys-Glu-Thr-Gly-Tyr-Arg-Leu-Ala-Ala- 300
 Asp-Gln-His-Arg-Cys-Glu-Asp-Val-Asp-Asp-Cys-Ile-Leu-Glu-Pro-Ser-Pro-Cys-Pro-Gln- 320
 Arg-Cys-Val-Asn-Thr-Gln-Gly-Gly-Phe-Glu-Cys-His-Cys-Tyr-Pro-Asn-Tyr-Asp-Leu-Val- 340
 Asp-Gly-Glu-Cys-Val-Glu-Pro-Val-Asp-Pro-Cys-Phe-Arg-Ala-Asn-Cys-Glu-Tyr-Gln-Cys- 360
 Gln-Pro-Leu-Asn-Gln-Thr-Ser-Tyr-Leu-Cys-Val-Cys-Ala-Glu-Gly-Phe-Ala-Pro-Ile-Pro- 380
 His-Glu-Pro-His-Arg-Cys-Gln-Met-Phe-Cys-Asn-Gln-Thr-Ala-Cys-Pro-Ala-Asp-Cys-Asp- 400
 Pro-Asn-Thr-Gln-Ala-Ser-Cys-Glu-Cys-Pro-Glu-Gly-Tyr-Ile-Leu-Asp-Asp-Gly-Phe-Ile- 420
 Cys-Thr-Asp-Ile-Asp-Glu-Cys-Glu-Asn-Gly-Gly-Phe-Cys-Ser-Gly-Val-Cys-His-Asn-Leu- 440
 Pro-Gly-Thr-Phe-Glu-Cys-Ile-Cys-Gly-Pro-Asp-Ser-Ala-Leu-Val-Arg-His-Ile-Gly-Thr- 460
 Asp-Cys-Asp-Ser-Gly-Lys-Val-Asp-Gly-Gly-Asp-Ser-Gly-Ser-Gly-Glu-Pro-Pro-Pro-Ser- 480
 Pro-Thr-Pro-Gly-Ser-Thr-Leu-Thr-Pro-Pro-Ala-Val-Gly-Leu-Val-His-Ser-Gly 498

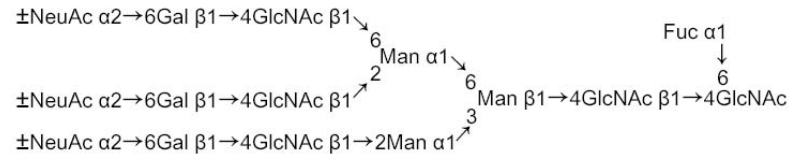
* : 糖鎖結合可能部位 + : β-Hydroxyl 化されている可能性のある Asn(Asn³²⁴)

トロンボモデュリン アルファ（遺伝子組換え）の糖鎖構造

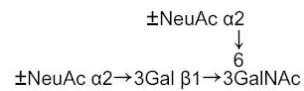
(a) N 結合型糖鎖：フコシルバイアンテナリー型



(b) N 結合型糖鎖：フコシルトリアンテナリー型



(c) O 結合型糖鎖



[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 19 年 11 月 14 日

- [販 売 名] リコモジュリン点滴静注用 12,800 (リコモジュリン点滴静注用 12800 に変更予定)
[一 般 名] トロンボモデュリン アルファ (遺伝子組換え)
[申 請 者] 旭化成ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 8 月 29 日

[審査結果]

本薬による汎発性血管内血液凝固症 (Disseminated Intravascular Coagulation : 以下、DIC) からの離脱に関し、造血器悪性腫瘍及び感染症を基礎疾患とする DIC 患者を対象とした国内 相試験において、未分画ヘパリンに対する非劣性は示されたと判断した。

DIC は重篤な疾患であり、現時点の国内では治療の選択肢が多くないこと、本薬が DIC の基礎疾患に対する治療を成功に導くために、DIC の症状等をコントロールするための薬剤であること、基礎疾患によらず DIC の本態が血液凝固系の異常亢進であること等から、本薬の作用機序も踏まえ、本薬の効能・効果を DIC とし、基礎疾患を限定しないことが適切と判断した。また、出血等の副作用が懸念されるが、投与中は出血等の臨床症状や血小板数及び各種凝固・線溶系マーカーを総合的に注意深く観察する必要があること等については、本薬の有効性及び安全性は、造血器悪性腫瘍及び感染症を基礎疾患とする DIC 患者を対象とした試験でしか確認されていない旨、及び本薬は 7 日間以上投与された経験がない旨とともに添付文書において注意喚起されており、対象患者の選択も含め、本薬が適正に使用された場合には、承認の可否に影響するような重大な懸念は認められないと判断した。

また、製造販売後に、腎機能を始めとする患者背景と本薬の有効性及び安全性の関係等に関する適切な情報収集が必要であると判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本申請品目は、下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 汎発性血管内血液凝固症 (DIC)

[用法・用量] 通常、成人には、トロンボモデュリン アルファとして 1 日 1 回 380U/kg を約 30 分かけて点滴静注する。なお、症状に応じ適宜減量する。

審査報告(1)

平成19年10月25日

・申請品目

- [販売名] リコモジュリン点滴静注用12,800(リコモジュリン点滴静注用12800に変更予定)
- [一般名] トロンボモデュリン アルファ(遺伝子組換え)
- [申請者名] 旭化成ファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成18年8月29日
- [剤型・含量] 注射剤:1バイアル中、トロンボモデュリン アルファ(遺伝子組換え)として12,800U含有
- [申請時効能・効果] 汎発性血管内血液凝固症(DIC)。ただし、DICの基礎疾患が造血器悪性腫瘍あるいは感染症の患者に限る。
- [申請時用法・用量] 通常、成人には、トロンボモデュリン アルファとして1日1回380U/kgを約30分かけて点滴静注する。なお、症状に応じ適宜減量する。

・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

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、機構)からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

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

トロンボモデュリン アルファ(遺伝子組換え)(以下、本薬)は、旭化成工業株式会社(現、旭化成ファーマ株式会社)により開発されたヒトトロンボモジュリンの活性部位を含む細胞外ドメインのみからなる可溶性分子であり、動物細胞を用いて遺伝子工学的に産生される。本薬は、トロンビン生成阻害作用及びトロンビン直接作用に基づく血液凝固調節作用を有するが、トロンビン生成阻害作用は、トロンビン直接作用発現に要する濃度より低濃度で発現する。

本邦において、本薬の有効性及び安全性を裏付けるための非臨床試験が実施されるとともに、健康成人又は汎発性血管内血液凝固症(Disseminated Intravascular Coagulation:以下、DIC)の患者を対象とした臨床試験が実施され、今般、これらの成績に基づき「汎発性血管内血液凝固症(DIC)。ただし、DICの基礎疾患が造血器悪性腫瘍あるいは感染症の患者に限る。」を予定効能・効果として承認申請された。

また、海外において、本薬は、2007年9月現在、承認申請又は販売のいずれもなされていないが、欧米諸国を含む複数の地域で[]について開発が行われている。

なお、本薬の開発当初においては、統一的なトロンボモジュリンの力価表示法がなかったため、各試験における本薬の含量は重量で表示されたが、2002年に力価測定法(Biologicals; 30, 69-76. 2002)が標準化されたため、リコモジュリン点滴静注用12,800(以下、本剤)の製造販売承認申請の含量表示にはこの力価が用いられた。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

<提出された資料の概略>

トロンボモデュリン アルファ(遺伝子組換え)(rhTMα)は、ヒトトロンボモジュリン(hTM)細胞外ドメインに相当する 1-498 番目のアミノ酸残基をコードする cDNA の発現により、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞 () 株) で産生される 498 個のアミノ酸 (C₂₂₃₀H₃₃₅₇N₆₃₃O₇₁₈S₅₀; 分子量: 52,124.58) からなる糖タンパク質 (分子量約 64,000) である。一本鎖ペプチドの 5 カ所 (Asn²⁹、Asn⁹⁷、Asn⁹⁸、Asn³⁶⁴、Asn³⁹¹) に N 結合型糖鎖、7 カ所 (Ser²⁸⁷、Ser⁴⁷⁴、Ser⁴⁸⁰、Ser⁴⁸²、Ser⁴⁸⁵、Thr⁴⁸⁶、Thr⁴⁸⁸) に O 結合型糖鎖を有している。また、46 個の Cys 残基全てがジスルフィド結合を形成している (23 組)。

(1) 原薬の製造方法

1) セルバンクシステムの構築

rhTMα cDNA は、ヒト臍帯内皮細胞由来及びヒト成人肺組織由来 cDNA ライブラリーからクローニングされた (TMJ2)。部位特異的欠失変異法により、膜貫通ドメイン及び細胞内ドメインの領域を欠失させたクローンが作成された (TMD123)。TMD123 cDNA を SV40 初期プロモータの下流に組み込んだ pSV2TMD123 が作成された。pSV2TMD123 と pSV2dhfr (ジヒドロ葉酸還元酵素 (DHFR) 発現ベクター) は、リン酸カルシウム法により DHFR 欠損 CHO 細胞 () 株) に導入され、メトトレキサート (MTX) を含む選択培地で培養された。その後、MTX 濃度を順次増加することで rhTMα の高生産性株を選択し、浮遊培養系への馴化を経て種細胞株 () が樹立された。 を 増殖培地で培養することによりマスターセルバンク (MCB) が調製され、MCB を増殖培地で培養することによりワーキングセルバンク (WCB) が調製された。

2) セルバンクの性質及び管理

MCB、WCB 及び医薬品製造のために *in vitro* 細胞齢の上限まで培養した細胞 (CAL; 培養期間 日 (生産培養条件の 倍)) について、特性解析試験 (表 2-1) 及び純度試験 (表 2-2) が実施された。

表 2-1 セルバンク等における特性解析試験一覧

試験項目	試験方法	結果		
		MCB	WCB	CAL
生存率	トリパンブルーを用いた色素排除法	%	%	%
形態学的特徴	光学顕微鏡観察	球形 (浮遊培養)	球形 (浮遊培養)	球形 (浮遊培養)
増殖特性	攪拌培養での倍加時間測定	時間	時間	時間
薬剤耐性	MTX 含有培地でのコロニー形成能評価	MTX 耐性有り	NT	MTX 耐性有り
プロリン要求性	プロリン含有培地でのコロニー形成能評価	プロリン要求性有り	NT	プロリン要求性有り
アイソザイム	アイソザイムパターンの比較	ハムスター由来	NT	ハムスター由来
細胞同一性	rhTMα 生産コロニー数の評価	コロニー全て産生能有り	NT	コロニー全て産生能有り
rhTMα 生産性	1 日当たり細胞当たりの rhTMα 生産性測定	µg/10 ⁶ cells/day	µg/10 ⁶ cells/day	µg/10 ⁶ cells/day
染色体 DNA	サザンプロット法による染色体 DNA コピー数測定	コピー	NT	コピー
	サザンプロット法による制限酵素消化パターン	約 kb にバンド検出	NT	約 kb にバンド検出

試験項目	試験方法	結果		
		MCB	WCB	CAL
mRNA	ノーザンブロット法による電気泳動パターン	約■kbにバンド検出	NT	約■kbにバンド検出
	RT-PCRにより得られたcDNA配列解析	設計配列と一致	NT	設計配列と一致

NT：試験せず

特性解析結果から、調製された細胞株はいずれも設計されたcDNA配列を有し、製造期間中安定してrhTM α を発現することが確認された。

表 2-2 セルバンク等における純度試験一覧

試験項目	結果			
	MCB	WCB	CAL	
細菌・真菌	陰性	陰性	陰性	
マイコプラズマ	陰性	陰性	陰性	
ウイルス試験	逆転写酵素活性	陰性	NT	陰性
	レトロウイルス感染性試験 (S ⁺ L ⁻ フォーカスアッセイ)	陰性	NT	陰性
	電子顕微鏡観察	レトロウイルス様粒子のみ検出	NT	レトロウイルス様粒子のみ検出
	<i>In vitro</i> 試験 (指示細胞：Vero、MRC-5、CHO-K1)	陰性	NT	陰性
	<i>In vivo</i> 試験 (マウス、モルモット、発育鶏卵に接種)	陰性	NT	陰性
	マウス抗体産生試験	陰性	NT	NT
	ハムスター抗体産生試験	陰性	NT	NT
	ウシウイルス試験 ¹	陰性	NT	NT
	ブタウイルス試験 ²	陰性	NT	NT

MCB及びCALにおいて、細胞内にレトロウイルス様粒子が認められたが、細菌、真菌、マイコプラズマ及び感染性のある有害なウイルスは、試験を行った範囲では認められなかった。

原薬製造などのためWCBを解凍するとき、及びWCB更新のためにMCBを解凍するとき細胞生存率を確認することとされているが、これら確認が長期間行われない場合には、少なくとも■年に1回の頻度で、細胞生存率を確認することとされた。

MCBは、その使用量から更新の必要性はないと考えられるが、不慮の事故等により更新する際には、種細胞株、MCB又はWCBから新たにMCBを作成し、MCBの特性解析試験(染色体コピー数を除く)及び純度試験の規格値に適合することを確認するとされた。また、WCBは平成■年■月に■バイアル調製され、現行WCBは■年間使用可能であると予測されており、更新の際には、特性解析試験及び純度試験に加えて、アイソザイム試験、*in vitro*試験及び*in vivo*試験の規格値に適合することを確認するとされた。

¹ 細胞変性(BT細胞)及びウシウイルス抗体染色(Bovine viral diarrhea virus、Bovine adenovirus type 3、Bovine parvovirus、Infectious bovine rhinotracheitis virus、Bovine parainfluenza virus type 3)

² 細胞変性(PT-1細胞)及び抗体染色(Porcine parvovirus)

3) 培養工程

WCB 〇 バイアルを融解後、増殖培地（表 2-3）で初期培養を開始し、細胞密度が 〇 cells/mL となった時点で継代を 〇 回行い、バイオリアクターを用いて、最終的に約 〇 L まで増殖培養を行う。その後、培地を生産培地（表 2-3）に変更して、灌流培養（培地交換速度：〇 L/日）を開始し、細胞密度が 〇 cells/mL となった時点又は灌流培養開始 〇 日目から生産培養を開始し、最大 〇 日間継続する。回収された培養液はフィルター（孔径 〇 µm）でろ過後、精製開始まで最大 〇 日間、〇 ~ 〇 で保存される。

生産培養工程が重要工程とされ、工程内管理試験として、無菌試験、マイコプラズマ否定試験及びウイルス試験（*in vitro* 試験、指示細胞：MRC5、Vero、CHO-K1）が設定され、いずれも陰性であることを確認することとされた。また、フィルターでろ過された培養液「ろ過後生産液」が重要中間体とされ、力価試験（〇 U/mL）及びエンドトキシン試験（〇 EU/mL）の規格にそれぞれ合致することを確認することとされた。

表 2-3 原薬製造に用いる培地組成

名称	添加成分
増殖培地	〇*)培地を改変した培地 1L にウシ血清を 〇 ~ 〇 mL 添加する。
生産培地	〇 培地を改変した培地 1L にウシ血清を 〇 ~ 〇 mL 添加する。

*) 〇 培地 (〇 Medium)

4) 精製工程

ろ過後生産液を陰イオン交換カラム（〇 陰イオン交換ゲル）により精製し、溶出液「粗精製液」を、抗 rhTMα マウスモノクローナル抗体を結合したアフィニティーカラムを用いて精製し、溶出液「精製液 1」を得る。精製液 1 の pH を 〇 ± 〇 に調整し、陽イオン交換カラム（〇 陽イオン交換ゲル）に通液し、〇 画分を回収し、中和して「精製液 2」を得る。本工程はウイルス不活化工程であり、低 pH の保持時間は 〇 ~ 〇 時間に管理する。精製液 2 を限外ろ過（分画分子量 〇）で濃縮し（タンパク質濃度：〇 ~ 〇 mg/mL）、「精製液 2 濃縮後」を得る。精製液 2 濃縮後をゲルろ過カラムにより精製し、rhTMα 含有画分を回収して、「精製液 3」を得る。精製液 3 を、再度限外ろ過により濃縮し（タンパク質濃度：〇 ~ 〇 mg/mL）、「精製液 3 濃縮後」を得る。その後、精製液 3 濃縮後を、ウイルス除去膜処理（孔径 〇 nm）を行い、処理液「ウイルス除去工程液」を 0.22µm フィルターにより除菌ろ過、樹脂容器に分注し、紙箱に入れた上で、原薬として -20±5 で保存する。

陰イオン交換カラムクロマトグラフィー（AEXC）、アフィニティーカラムクロマトグラフィー（AFC）、陽イオン交換カラムクロマトグラフィー（CEXC）、ゲルろ過カラムクロマトグラフィー（SEC）及びウイルス除去工程が重要工程とされた。工程内管理試験として、精製液 1 に対し 〇 及び等電点（〇 ~ 〇）が設定され、社内工程内管理試験は、表 2-4 のとおりとされた。精製液 1 が重要中間体とされ、残存活性、純度試験及び糖鎖構造解析等の結果から、〇 ~ 〇 で最大 〇 日間保存することとされた。

表 2-4 社内工程内管理試験一覧

管理項目	試験方法	試験試料
力価回収率	APC アッセイ法	██████████
タンパク質回収率	紫外吸光度測定法	██████████
マウス IgG	ELISA 法 (抗マウス IgG 抗体)	██████████
細胞由来成分	ELISA 法 (抗細胞由来成分抗体)	██████████
ウシ血清成分	ELISA 法 (抗ウシ血清成分抗体)	██████████

精製工程のプロセス評価として、各工程で設定された工程内管理試験、社内工程内管理試験に加え、比活性及び製造工程由来不純物(細胞由来成分、DNA、ウシ血清成分、██████████、マウス IgG、エンドトキシン)が測定され、各工程の収率及び不純物の除去に関して、頑健で再現性があることが確認された。また、原薬の規格試験に逸脱が見られた場合の再加工工程として、██████████又は██████████の規格値を逸脱した場合には、██████████工程以降、██████████、██████████、██████████の規格値を逸脱した場合には、██████████工程以降を再実施することとされた。再加工工程の影響について、原薬にそれぞれの逸脱対象物質を添加したところ、再加工工程を実施し、品質への影響がないことが確認された。さらに、各種クロマトグラフィーカラムの再利用回数について、少なくとも、AEXC は██████████回、AFC は██████████回、CEXC は██████████回、SEC は██████████回までの再使用が可能であることが確認された。今後、実生産における工程内管理試験、再バリデーション、定期照査等により、カラム再使用に対する評価を継続する予定とされた。

精製工程の AFC に用いるモノクローナル抗体の産生細胞は、マウスを rhTM α で免疫して作製され、凍結保存された。マウスモノクローナル抗体産生細胞の特性解析及び純度試験の結果は、以下のとおりである(表 2-5)。

表 2-5 マウスモノクローナル抗体産生細胞特性解析・純度試験結果

試験項目		結果	
特性解析	生細胞率	██████████%	
	抗体サブクラス	██████████	
	安定性(抗体産生率)	██████████%	
	アイソザイム	マウス由来	
純度試験	細菌・真菌	陰性	
	マイコプラズマ	陰性	
	逆転写酵素活性	陽性	
	レトロウイルス感染性試験	S ⁺ L ⁻ フォーカスアッセイ	陽性
		XC プラークアッセイ	陰性
	電子顕微鏡観察	レトロウイルス様粒子以外は検出されず	
	ウイルス試験	<i>In vitro</i> 試験 (指示細胞: MRC-5、Vero、NIH-3T3)	陰性
		<i>In vivo</i> 試験 (モルモット、マウス、発育鶏卵に接種)	陰性
		マウス抗体産生(MAP)試験 ³	陰性
		ウシウイルス試験 ⁴ (指示細胞: Bovine testicle、Bovine turbinate、Vero)	陰性

³ ウイルス種: 平成 12 年 2 月 22 日付医薬審第 329 号 表 3 の他、Rodent Parvovirus、Mouse parvovirus、Prospect Hill virus

⁴ Bovine respiratory syncytial virus (BRSV)、Bovine viral diarrhea virus (BVDV)、Rabies virus、Bluetongue virus type17、Reo 3、Bovine parvovirus (BPV)、Bovine adenovirus (BAV)

抗 rhTMα マウスモノクローナル抗体は、マウスモノクローナル抗体産生細胞を ■%ウシ胎児血清含有 ■■■■■ 培地で増殖させた後、マウス腹腔内で *in vivo* passage することにより取得した腹水を、フィルター処理、硫酸塩析、プロテイン A カラムクロマトグラフィーで精製し調製された。調製された抗 rhTMα マウスモノクローナル抗体の品質を分子量 (SDS-PAGE) 純度 (SDS-PAGE) タンパク質濃度 (紫外吸光度測定法) pH 及び ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ により確認した後、本抗体を ■■■■■ に結合させ、AFC が作製された。AFC は、物理的性質及び結合キャパシティを確認した後用いることとされた。

5) 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程の MCB、WCB 調製時及び増殖/生産培養工程で、生物由来原材料として、ウシ血清が使用されている。なお、MCB、WCB 更新時及び増殖/生産培養工程においては、生物由来原料基準に適合することが確認された血清 (原産国: ニュージーランド又はオーストラリア) のみを使用することとされた。

また、樹立した MCB、WCB 及び CAL において外来性及び内在性の感染性物質に対する純度試験が実施され、宿主となる CHO 細胞の内在性レトロウイルス様粒子以外に感染性物質による汚染がないことが確認された (「2. (1) <提出された資料の概略> 2) セルバンクの性質及び管理」参照)。さらに、生産培養終了時の培養液について、*in vitro* 試験 (指示細胞: MRC5、Vero、CHO-K1) 及びマイコプラズマ否定試験が実施され、試験を行った範囲ではウイルス及びマイコプラズマは認められなかった。工程内管理試験として無菌試験及びエンドトキシン試験が、原薬の規格試験として微生物限度試験及びエンドトキシン試験が、製剤の規格試験として無菌試験及びエンドトキシン試験が実施され、原薬の製造工程において非ウイルス性外来感染性物質について適切に管理されていることが確認された。

精製工程におけるウイルスクリアランス能は、ICH ガイドライン Q5A (平成 12 年 2 月 22 日付医薬審第 329 号「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について) を参考に評価された。CHO 細胞での存在の知られているレトロウイルス様粒子のみが認められたことから、特異的モデルウイルスとして異種指向性マウス白血病ウイルス (XMuLV: Xenotropic murine leukemia virus) また、非特異的モデルウイルスとして仮性狂犬病ウイルス (PRV: Pseudorabies virus) レオウイルス 3 型 (Reo 3) マウス微小ウイルス (MVM: Minute virus of mice) の 3 種が選択された。各工程のウイルスクリアランス値と合計値は以下のとおりである (表 2-6)。

表 2-6 精製工程におけるウイルスクリアランス指数一覧

ウイルス名	PRV	XMuLV	Reo 3	MVM
ゲノム/エンベロープの有無	DNA/ env +	RNA/ env +	RNA/ env -	DNA/ env -
AEXC	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
AFC	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
CEXC (低 pH 処理)	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
ウイルス除去 (■■■nm)	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
総ウイルスクリアランス指数	11.92	17.16	11.89	8.38

抗 rhTM α マウスモノクローナル抗体の調製には、ハイブリドーマ細胞が用いられているが、表 2-5 に記載の純度試験により安全性が確認されている。また、*in vivo* passage に用いるマウスはマイコプラズマやウイルスに感染していないことが確認され、適切な環境で飼育されている。さらに、抗 rhTM α マウスモノクローナル抗体を含む腹水については、マイコプラズマ否定試験及びウイルス否定試験 (*in vitro* 試験 (指示細胞：MRC-5、Vero、NIH-3T3)、電子顕微鏡観察、MAP 試験) により、外来性感染性因子に対する安全性が確認された。なお、モノクローナル抗体産生細胞の培養に用いられるウシ胎児血清についても、生物由来原料基準に適合することが確認されている。

6) 製造工程の開発の経緯 (同等性/同質性)

開発開始時 (平成■年■月) には、増殖培養に■%ウシ血清含有■が使用され、生産培養には■~■%ウシ血清含有■が使用され、また、生産培養は■L のバッチ培養法であった。精製工程においては、現行製法で行われている、CEXC 工程及びウイルス除去工程が行われていなかった (製法 A)。細胞株をより rhTM α 高産生株に変更する製造工程の変更が 2 回行われ (製法 B 及び C)。製法 A~C の原薬は、非臨床安全性試験に用いられた。以後の原薬製造においては、細胞株は全て製法 C と同一である。

次いで、■カラム保護のための■プレカラム処理が導入され、また、高濃度原薬が不必要となったことから、ゲルろ過カラムクロマトグラフィー後の濃縮工程が省かれ (製法 D)、製法 D 原薬を用いて第 相試験及び国内前期第 相試験が実施された。

平成■年■月以降、培地成分が、現行製法で使用されている■培地に変更され (増殖培養、生産培養ともに■~■%ウシ血清含有■培地を使用)、生産培養が灌流培養法 (培養液量：■L、灌流培養槽：■L) に変更された (製法 E)。■プレカラム処理に大きな効果が認められなかったため、工程が削除され、ウイルス安全性を考慮して、ゲルろ過カラムクロマトグラフィー直前に■nm フィルターによるウイルス除去工程が追加された。さらに、不純物 (■及び■) の低減及びウイルス安全性向上を目的として、酸性条件下の CEXC が追加され (製法 F)、製法 E 及び F による原薬を用いて、非臨床安全性試験が実施された。

平成■年■月からは、生物由来原料使用量を削減するために、生産培養におけるウシ血清濃度を■~■%から■~■%に下げ、また、製剤中への■持ち越し量を低減するために、■工程の展開液中の■濃度が■mmol/L から■mmol/L に下げ、さらに、高濃度原薬の必要性からゲルろ過カラムクロマトグラフィー後の濃縮工程を再度追加することとされた (製法 G)。さらに、製法 G では、ウイルス再混入の危険性低減のために、追加した濃縮工程の後にウイルス除去工程を加えることとされ、製法 G 原薬を用いて、国内後期第 相試験、国内第 相試験、非臨床安全性試験及び安定性試験が実施された。

平成■年■月からは、製造量の増加を目的として、培養液量が■L から■L (■L 灌流培養槽) へと変更され (製法 H)、製法 H 原薬を用いて、安定性試験が実施された。

原薬の特性解析は、製法 G を用いて実施されたが、製造販売予定製剤に用いる原薬は、製法 H で製造された。規格値並びに原薬及び製剤の有効期間は、製法 G 及び製法 H 原薬を用いて設定された。なお、製法 G と製法 H で製造された原薬の品質に差異は認められなかった。また、それぞれの製法変更の段階で、原薬について品質評価がなされ、非臨床及び臨床試験

結果も踏まえ、製造工程の変更による品質への影響は認められないものと判断された。

(2) 原薬

1) 構造・組成

特性解析として、アミノ酸組成、N末端アミノ酸配列、C末端アミノ酸配列、ジスルフィド結合、ペプチドマップ、アミノ酸配列分析(断片化ペプチドのアミノ酸配列分析及びMALDI-TOF/MS)、糖組成分析(中性糖:フェノール硫酸法、アミノ糖:エルソン-モルガン法、シアル酸:過ヨウ素酸レソルシノール法)、糖鎖結合位置解析、糖鎖構造解析(██████████による遊離糖鎖及びMALDI-TOF/MS)、紫外吸収スペクトル、等電点(キャピラリー等電点電気泳動)、分子量(SDS-PAGE(還元条件)、MALDI-TOF/MS)、電気泳動パターン(還元・非還元 SDS-PAGE)、液体クロマトグラフィーパターン(逆相クロマトグラフィー(RP-HPLC)、SEC、AEXC)、円偏光二色性スペクトル分析、免疫化学的性質(オクタロニー法)及び生物学的性質(力価:プロテインC活性化能)が検討された。

一次及び二次構造

本薬のアミノ酸組成は、cDNA配列から推定される理論値に一致し、ペプチドマップ及びアミノ酸配列の解析の結果から、予想アミノ酸配列との一致が確認された。また、還元・非還元 SDS-PAGE、より本薬は1本鎖であることが示された。還元 SDS-PAGEによる分子量は約██████████、MALDI-TOF/MSによる分子量は約64,000であった。N末端アミノ酸配列分析の結果、Alaより始まる主配列(Ala体)の他に、██████████された配列の存在が示唆された。LC/MSから推定されたAla体(主配列)の存在比率は██████████% (██████████ロットの平均値±標準偏差)であった。また、C末端アミノ酸配列も、2種類推定され、Gly⁴⁹⁸で終了するもの(Gly体)の他██████████(██████████体)の存在が示唆され、LC/MSから推定されたそれぞれの存在比は██████████及び██████████%であった。

ジスルフィド結合解析の結果、スルフヒドリル基は存在せず、46か所のCys残基で23組のジスルフィド結合を形成していることが確認された。なお、ジスルフィド結合の組み合わせは、Cys¹²-Cys¹⁷、Cys³⁴-Cys¹⁴⁹、Cys⁷⁸-Cys¹¹⁵、Cys¹¹⁹-Cys¹⁴⁰、Cys¹⁵⁷-Cys²⁰⁶、Cys²²⁷-Cys²³⁸、Cys²³⁴-Cys²⁴⁷、Cys²⁴⁹-Cys²⁶²、Cys²⁷⁰-Cys²⁷⁸、Cys²⁷⁴-Cys²⁹⁰、Cys²⁹²-Cys³⁰⁵、Cys³¹¹-Cys³²²、Cys³¹⁸-Cys³³¹、Cys³³³-Cys³⁴⁴、Cys³⁵¹-Cys³⁶⁰、Cys³⁵⁶-Cys³⁷⁰、Cys³⁷²-Cys³⁸⁶、Cys³⁹⁰-Cys³⁹⁵、Cys³⁹⁹-Cys⁴⁰⁷、Cys⁴⁰⁹-Cys⁴²¹、Cys⁴²⁷-Cys⁴³⁷、Cys⁴³³-Cys⁴⁴⁶、Cys⁴⁴⁸-Cys⁴⁶²であった。

分子構造

分光学的解析により、本薬は██████████構造を主とし、紫外領域の極大吸収波長は280nmであることが示唆された。また、還元・非還元 SDS-PAGE及び液体クロマトグラフィーでは、他にバンド又はピークは認められず、キャピラリー等電点電気泳動では、pI██████████~██████████の間に主ピークと██████████本の副ピークが認められた(主ピークのpIは約██████████)。その他、抗rhTMαウサギ抗血清を用いたオクタロニー法では、1本の沈降線が認められた。

生物学的性質

rhTMαの生物活性は、財団法人ヒューマンサイエンス振興財団官民共同研究「トロンボ

モジュリンの単位の標準化」により、rhTM α 1 単位 (U) は、トロンビン存在下、プロテイン C により合成基質 (S-2366 : L-Pyroglutamyl-L-prolyl-L-arginine-*p*-nitroaniline hydrochloride) を切断し、遊離する *p*-ニトロアニリンの吸光度から測定したとき、rhTM α 1 単位 (U) を 1 分間に 0.1 μ mol の *p*-ニトロアニリンを生じる量と定義されている (Biologicals 2002; 30, 69-76)。rhTM α 1mg あたりの生物活性は [] ~ [] U であった。

rhTM α の主たる生物活性は、トロンビンと結合してプロテイン C を活性化することであることから、プロテイン C の活性化を指標に酵素反応速度論的手法により検討した結果、rhTM α のトロンビンに対する解離定数 (K_d) は 4.0nmol/L、rhTM α ・トロンビン複合体によるプロテイン C に対するミカエリス定数 (K_m) は 5.1 μ mol/L、反応速度定数 (k_{cat}) は 48min⁻¹ と算出された。

糖鎖構造

糖組成分析から、中性糖、アミノ糖及びシアル酸の含量は []、[] 及び [] % とされ、糖鎖結合部位解析の結果、N 結合型糖鎖は 5 カ所、O 結合型糖鎖は 7 カ所と考えられた。また、糖鎖構造解析から、N 結合型糖鎖はフコシルバイアンテナリー型とフコシルトリアンテナリー型の 2 種で、O 結合型糖鎖は 1 種と決定された。

不純物

-1 目的物質関連物質

不純物A* は、規格試験の SEC において検出されないか、検出されたとしても [] % に達しなかったこと、さらに、AEXC において rhTM α の直前に溶出される不純物B* は以下に示した特性解析結果から、両者とも目的物質関連物質であるとした。不純物B* は、原薬を AEXC により分析した際に、rhTM α ピーク直前に溶出され、その特性解析を行った結果、[] の低下が認められ、特に [] が本薬の [] % から [] % に低下していた。また、ペプチドマップにおいて、[] 糖鎖結合ペプチドの [] つのピークに変化が認められ、SDS-PAGE において rhTM α より [] にバンドがシフトし、SEC では保持時間が長く、AEXC では保持時間が短かった。[]、[]、[] については、変化が認められなかったが、比活性が rhTM α に比べ、[] % 程度低下していた。

なお、不純物A* は SEC において rhTM α ピーク直前に検出され、また、[] が Native-PAGE においても検出された。不純物A* は [] では検出されなかったことから [] していると推定された。不純物A* の特性解析のため分取を行ったが、不純物A* が消失してしまうため、その性質を明らかにすることは出来なかった。

-2 目的物質由来不純物

不純物として目的物質由来不純物に該当するものはない。

なお、審査の過程において、当初目的物質関連物質とされた不純物A* 及び不純物B* は (「2. < 提出された資料の概略 > (2) 1) -1 目的物質関連物質」参照) 目的物質由来不純物として設定することとし、それぞれ SEC 又は AEXC (共に純度試験) により恒常的に除去されていることが確認できるとされた (「2. < 機構における審査の概略 > (3) 目的物質関連物

* ; 新薬承認情報提供時に置き換えた

質」参照)。

-3 製造工程由来不純物

原薬中に含まれる製造工程由来不純物として、細胞基材由来不純物(細胞由来タンパク質成分、DNA)、培養工程由来不純物(ウシ血清成分、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX)及び精製工程由来不純物(マウス IgG、エンドトキシン)が測定された。また、これらのプロセスバリデーションの結果、製造工程由来の不純物は恒常的に除去されていることが確認された。

2) 規格及び試験方法

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験(オクタロニー法、SDS-PAGE、キャピラリーIEF)、pH、ペプチドマップ、糖組成(中性糖、アミノ糖、シアル酸)、糖鎖構造、純度試験(SEC、AEXC、細胞由来成分、DNA、マウス IgG、ウシ血清成分)、エンドトキシン試験、微生物限度試験(生菌数試験、特定微生物試験)及び定量法(力価試験、タンパク質含量、比活性)が設定された。

3) 原薬の安定性

パイロットスケール(製法 G、XXXXL) 2 ロット(Lot No: XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX)と実生産スケール(製法 H、XXXXL) 1 ロット(Lot No: XXXXXXXXXX)をXXXXXXXXXX樹脂容器に充填し、さらに紙箱に包装した検体を用いて、長期保存試験(-20±5 で36ヵ月間)及び苛酷試験(温度に対して、5±3 で6ヵ月間又は25±2 で3ヵ月間。光に対して、20±2 で2,500lx(総照度120万lx・hr)が実施された。実生産ではXXXXmL容器にXXXXmL充填されるが、安定性試験の検体においては、XXXXmL容器にXXXXµLが充填された。安定性の評価として、原薬の規格及び試験方法の項目に加えて、XXXXXXXXXXが実施された。

長期保存試験(36ヵ月)の結果、いずれのロットも全ての試験項目について、経時的変化は認められなかった。

温度に対する苛酷試験の結果、5±3、6ヵ月では、全ての試験項目で経時的変化は認められなかったが、25±2、3ヵ月では、経時的な力価の低下(対開始時:XXXX%)とペプチドマップの変化が認められた。

光に対する苛酷試験の結果、曝光条件下では、曝光量増加に伴って力価の低下(対開始時:XXXX%)が認められ、ペプチドマップ、SEC、AEXC及びSDS-PAGEに変化が認められたが、紙箱で包装した遮光条件では、全ての測定項目で変化は認められなかった。

以上の結果から、原薬の有効期間は、樹脂製容器で-20±5で保存した場合、36ヵ月とされた。

(3) 製剤

1) 製剤設計

原薬は、XXXXmmol/L XXXXXXXXXXを含む pH XXXX の XXXXmmol/L XXXXXXXXXX に rhTMα を含有する液体である。製剤化にあたって、凍結乾燥工程時に rhTMα の XXXX 生成が認められたが、種々の検討が行なわれ、L-アルギニン塩酸塩を本薬 6,400U あたり XXXX~XXXXmg

添加することでその生成を抑制できることが判明した。本剤開発における製剤処方の変遷は、表 2-7 のとおりである。

なお、開発初期は、■■■■と■■■■を目的として、■■■■と■■■■が添加されていたが、■■■■による生体への安全性が懸念され、また、製法 G では、■■■■濃度を ■■mmol/L とすることで、■■■■を保つことが可能と判明したため、処方 C より■■■■を加えないこととした。なお、いずれの製剤処方においても、予備的な安定性試験により安定性に違いがないことが確認されている。

表 2-7 製剤処方の変遷

処方及び表示含量 成分名	処方 A	処方 B	処方 C	処方 D (市販予定処方)	
	0.1mg (640U)	1mg (6,400U)	1mg (6,400U)	2mg (12,800U)	12,800U
rhTMα	0.1 mg	1 mg	1 mg	2 mg	12,800 U
■■■■	■■ mg	■■ mg	—	—	—
L-アルギニン塩酸塩	—	20 mg	20 mg	40 mg	40 mg
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
用途	第 相試験	国内前期第相試験	国内後期第相試験	国内第 相試験	安定性試験
原薬製法	製法 D	製法 D	製法 G	製法 G	製法 G 及び H

2) 製剤化工程

L-アルギニン塩酸塩を注射用水に溶解後、水酸化ナトリウム溶液で(必要に応じて塩酸で) pH ■■ (範囲: ■■ ~ ■■) に調製し、これに予め融解した原薬を混合し、さらに注射用水で液量調整を行う。混合液を 0.22μm PVDF 製カートリッジフィルターで無菌ろ過し、洗浄・乾燥滅菌済み無色ガラスバイアルに充填する。薬液充填バイアルに洗浄・乾燥滅菌済みゴム栓を半打栓し、凍結乾燥(一次乾燥: ■■■■、■■ 時間、二次乾燥: ■■、■■ 時間)を行い、全打栓した後、アルミニウムキャップで巻き締めを行う。バイアルにラベルを貼付し、紙箱に装填する。

無菌ろ過工程、充填工程及び凍結乾燥工程が重要工程とされ、無菌ろ過工程ではフィルター完全性試験、充填工程では充填質量 (■■■■g±■■%)、凍結乾燥工程では凍結乾燥記録の確認並びに凍結乾燥粉末及びバイアルの外観検査及びリーク試験が工程管理試験として設定された。

なお、rhTMα は製造設備に吸着する性質を持つことから、実生産における吸着量補填のための過量仕込み検証を行い、含量が 100% となる原薬の過量仕込みを行うこととされた。

3) 規格及び試験方法

製剤の規格及び試験方法として、性状(外観、溶状)、確認試験(オクタロニー法)、pH、純度試験(SEC)、水分、製剤均一性試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、エンドトキシン試験、無菌試験及び含量(力価)が設定された。

4) 製剤の安定性

10 バイアル/箱の形態とした最終包装製剤 3 ロット (Lot No. ■■■■、■■■■、■■■■、パイロットスケール) を検体とし、長期保存試験 (25±2、60%RH±5%RH、36 カ月)、加速

試験 (40±2、75%RH±5%RH、6 ヶ月) 苛酷試験 (60±2、3 ヶ月又は 20±2、2,500lx (総照度 120 万 lx・hr)) が実施された。なお、光苛酷試験は、バイアルのままの状態でも実施された。安定性の評価として、製剤の規格及び試験方法に加えて、ペプチドマップ及び SDS-PAGE が実施された。

長期保存試験 (36 ヶ月) の結果、全ての測定項目について経時的な変化は認められなかった。また、加速試験、苛酷試験、光苛酷試験 (紙箱入り) においても、経時的な測定項目の変化は認められなかった。バイアルにおける光苛酷試験では、曝光量増加に伴って、含量 (力価) の低下、純度試験 (SEC) 及び SDS-PAGE の変化が認められた。

以上の結果から、最終包装形態における本剤の有効期間は、室温で 36 ヶ月と設定された。

本剤の溶解後の安定性については、長期保存試験 36 ヶ月時点のサンプルを規定の生理食塩液に溶解直後と室温、1,000lx で 24 時間保存後の外観観察と含量測定が実施された。その結果、外観は溶解直後から 24 時間後まで無色澄明であり、含量 (%) の変化も認められず安定であった。

(4) 標準物質

力価測定用標準物質とクロマトグラフィー用標準物質の 2 種が設定された。クロマトグラフィー用常用標準物質は、原薬の確認試験 (オクタロニー法、SDS-PAGE、キャピラリー IEF)、ペプチドマップ及び純度試験 (SEC、AEXC) 並びに製剤の確認試験及び純度試験で用いることとされた。力価測定用常用標準物質は、原薬の定量法 (力価試験)、製剤の含量試験で用いられる。

1) 力価測定用標準物質

一次標準物質は、約 [] U 原薬を、[] mg []、[] mg []、約 [] mL [] に調製した溶液を、ガラスアンブルに小分け充填し、凍結乾燥した後、[] 以下で保存する。また、常用標準物質は、一次標準物質と同様の調製方法で作製し、[] 以下で保存する。力価表示については、一次標準物質は、単位の定義、力価算出式に基づいて決定し、常用標準物質は、一次標準物質を用いて検量線を作成し、決定する。

更新時には、規格及び試験方法に適合した原薬を、それぞれの調製方法にしたがって調製し、力価表示決定法にしたがって力価を決定するものとされた。また、安定性については、力価測定用標準物質 (Lot No.: TS6) を 40、60、70 及び 80 で保存したときの力価推移から、-20 で力価が 97% まで低下する期間が、約 100 年と推定されたことから (Biologicals; 30:69-76, 2002)、一次標準物質 ([] 以下) 及び常用標準物質 ([] 以下) は極めて安定であると考えられる。

2) クロマトグラフィー用標準物質

一次標準物質は、原薬と同様の製法で生産し、[] で保存する。また、常用標準物質は、一次標準物質を約 [] mg/mL に希釈し、[] mL/バイアルで分注し、[] で保存する。一次標準物質の管理試験として、原薬の規格及び試験方法に加え、RP-HPLC、N 末端分析、分子量分析 (MALDI-TOF/MS) 及びアミノ酸組成が設定された。糖組成 (中性糖、アミノ糖、シアル

酸)は、原薬の規格値よりも含量幅を狭めた判定基準とされた。また、常用標準物質の管理試験として、ペプチドマップ、純度試験 (SEC、AEXC)、タンパク質含量が設定された。それぞれの更新時には、一次標準物質は更新前の一次標準物質を、常用標準物質は一次標準物質を標準溶液とし、それぞれの管理試験に適合することを確認することとされた。

なお、開発時には一次標準物質が設定されていなかったため、クロマトグラフィー用標準物質 (Lot No. : ■■■■■) を用いて、一次標準物質管理試験に適合することを確認したクロマトグラフィー用一次標準物質 (Lot No. : ■■■■■) を新たに設定した。

<機構における審査の概略>

(1) AFC に用いる抗 rhTMα モノクローナル抗体産生細胞について

機構は、抗 rhTMα モノクローナル抗体産生細胞において、レトロウイルス感染性試験 (異種向性ウイルス)の結果が陽性であったことを踏まえ、ウイルス安全性について説明を求めた。

申請者は以下の理由からウイルス安全性は担保できると説明した。

マウス腹水の電子顕微鏡観察の結果、腹水 1mL あたりレトロウイルス粒子が $4.1 \times 10^5 \sim 1.6 \times 10^6$ 個観察され、粒子の型が A 及び C 型であったことから、異種指向性マウス白血病ウイルス (XuMLV) を特異的モデルウイルスとし、抗 rhTMα モノクローナル抗体が使用される AFC 以降から評価工程を、選択して、ウイルスクリアランス試験を行った (表 2-8)。

表 2-8 抗 rhTMα モノクローナル抗体に関する
ウイルスクリアランス試験結果

ウイルス名	XMuLV
ゲノム/エンベロープの有無	RNA/ env +
硫安塩析	■■■■■
プロテイン A カラム	■■■■■
AFC	■■■■■
CEXC (低 pH 処理)	■■■■■
ウイルス除去 (■■ nm)	■■■■■
総ウイルスクリアランス指数	12.99

(2) カラムの再利用について

機構は、精製工程に用いる AEXC 及び AFC を再利用する際のウイルスクリアランス能について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。ウイルスクリアランス試験は、パイロットスケールで製造に使用していたカラム樹脂を用いて、実施した。AEXC の評価には PRV、Reo3、MVM、XMuLV (いずれも ■■■ 回使用) を用い、AFC では Reo3、MVM (いずれも ■■■ 回使用)、XMuLV (■■■ 回使用) を用いて評価した。一般的に、カラムが劣化すると、たん白質の吸着量や分離能が低下し、結果として目的物質の回収率低下、不純物含量の変化などが予想されるが、先述のとおり、バリデーション回数内において劣化の徴候はみられなかった。

ウイルスクリアランス試験は、いずれも使用回数 ■■■ 回以上のカラム基材を使用しており、上記の再使用バリデーション結果も考慮すると、カラム樹脂の再利用によりウイルスクリアランス能に変化は生じないものと考えられる。なお、実生産においては、カラム劣化の兆候を見

逃さないため、工程内管理試験、定期的な再バリデーション、工程管理の定期照査などを実施し、カラム再使用に関する評価を続ける予定である。

機構は、申請者の回答を了承した。

(3) 目的物質関連物質について

機構は、) 不純物B* について、rhTM α と [] 及び [] の [] が異なり、比活性が [] % 低いにもかかわらず、目的物質関連物質とした根拠について説明を求めた。) また、不純物A* に関しても、その性質が明らかでないにもかかわらず、目的物質関連物質とした根拠について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

) 本薬の申請時には、不純物B* の []、 [] 及び [] 等試験結果が、rhTM α と異なるものの、アミノ酸一次構造が同一であり、生物活性も rhTM α の約 [] % 有していたことから、製剤の有効性に悪影響を及ぼさないと考え、目的物質関連物質とした。しかし、不純物B* の糖鎖構造を詳細に解析した結果、rhTM α に [] は認められず、代わりに [] の存在が示され、不純物B* と rhTM α 原薬の糖鎖構造は明確に異なるものであった。さらに、不純物B* のみによる非臨床試験は実施しておらず、安全性及び有効性の観点で rhTM α に匹敵すると言えないことから、不純物B* を目的物質関連物質とすることは不適切であると考え、目的物質由来不純物とすることとする。

) また、不純物A* に関しても、その性質を明らかに出来なかったことから、目的物質由来不純物とし、恒常的に除去されていることを確認する必要があると考える (「2. < 提出された資料の概略 > (2) 1) 不純物」参照)。

なお、規格試験「純度試験 イオン交換液体クロマトグラフィー」により、不純物B* を含む不純物の総量を最大 [] %、「純度試験 ゲルろ過液体クロマトグラフィー」により不純物A* を含む不純物の総量を最大 [] % と規定できるものとする。

機構は、AEXC により不純物B* が、また、SEC により不純物A* が rhTM α と分離して検出することが可能であることを確認し、申請者の説明は了承出来るものと判断した。

(4) 規格及び試験方法について

機構は、本薬の糖組成が活性に影響し、N 結合型糖鎖構造に多様性が認められることから、糖鎖構造及び等電点電気泳動を原薬の規格に設定する必要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。本薬の申請時には、糖組成及びペプチドマップにより、糖鎖構造の管理が可能と考えていたが、N 結合型糖鎖のフコシルバイアンテナリー型糖鎖構造とフコシルトリアンテナリー型糖鎖構造に多様性が認められたことから、糖鎖構造を原薬の規格及び試験方法に設定する。規格値はフコシルバイアンテナリー型糖鎖構造及びフコシルトリアンテナリー型糖鎖構造の和に対するフコシルバイアンテナリー型糖鎖構造の面積百分率を [] ~ [] % とする。また、等電点電気泳動もあわせて設定し、規格値を主バンドの位置がクロマトグラフィー用標準物質と等しく、pI [] ~ [] の間に [] 本のバンドを認めるとする。加えて、約 [] ヶ月前に実施した同一ロット原薬の特性解析の結果、フコシルバイアンテナリー型糖鎖の比率は [] % であり、試験方法の詳細が異なるものの、今回の実測値 ([] %) と大き

* ; 新薬承認情報提供時に置き換えた

な差異は無く、原薬の有効期間内（36 ヶ月）に、糖鎖構造はほとんど変化しないことが示唆された。

機構は、新たにペプチドマップ、糖鎖構造及び等電点電気泳動を規格として設定することを了承した。

3. 非臨床に関する資料

() 薬理試験成績の概要

< 提出された資料の概要 >

(1) 効力を裏付ける試験

1) トロンビンのプロテインC活性化に対する促進作用

プロテイン C 活性化促進作用 (添付資料 4.2.1.1-10 (参考))

本薬 1 ~ 100nmol/L は、濃度依存的にトロンビン 2nmol/L によるプロテイン C 10 μ mol/L の活性化を促進し、本薬のトロンビンに対する K_d 値は、4.0nmol/L であった。また、本薬 0.5 μ mol/L は、プロテイン C 濃度に依存してトロンビンのプロテイン C 活性化を促進し、本薬の酵素反応速度論的パラメータは天然型ヒトトロンボモジュリンとほぼ同程度であった (n=3))。

プロテイン C 活性化促進作用 (種差) (添付資料 4.2.1.1-14 (参考))

本薬 310 μ g/mL は、ヒト及びサル血漿においてトロンビンのプロテイン C 活性化を促進したが、ラット及びウサギ血漿においてはトロンビンのプロテイン C 活性化をほとんど促進しなかった (n=2))。

2) トロンビン生成に対する阻害作用

活性化血液凝固第 因子 (FVa) 不活化作用 (添付資料 4.2.1.1-9 (参考))

本薬 0.01 ~ 0.3 μ g/mL は、ヒト血漿において、組織因子 (tissue factor : 以下、TF) (ウサギ由来組織トロンボプラスチン、以下同様) を加えて生成させた FVa を濃度依存的に不活化し、プロトロンビナーゼ複合体生成量を減らし、プロトロンビンからトロンビンへの変換を阻害した (50%阻害濃度 (IC₅₀ 値) : 0.052 μ g/mL))。

FVa不活化作用 (種差) (添付資料 4.2.1.1-14 (参考))

本薬は、ヒト及びサル血漿において濃度依存的に FVa を不活化し、0.1 μ g/mL 超で FVa 活性を 50%以下に低下させたが、ラット血漿では、本薬は 2.6 μ g/mL 以下で FVa 不活化作用を示さなかった。

プロトロンビナーゼ阻害作用 (資料 4.2.1.1-3、資料 4.2.1.1-9 及び 10 (参考))

フィブリノゲンを除去したヒト正常血漿に TF、リン脂質及び塩化カルシウム (以下、CaCl₂) の混和液を添加して生成させたプロトロンビナーゼ複合体は、プロトロンビンからトロンビンへの変換を促進したが、本薬 0.002 ~ 1 μ g/mL は、濃度依存的に、このプロトロンビナーゼ活性を阻害した (IC₅₀ 値 : 0.023 μ g/mL))。プロテイン C 活性値を 5.4、10 及び 27% (正常血漿に対する相対値、以下同様)、プロテイン S 濃度を 0、10、20 及び 100%、アンチトロンビン (以下、AT) 活性値を 8、61 及び 99% に調整したヒト血漿での検討より、本薬のプロトロンビナーゼ阻害作用は、血漿中のプロテイン C 活性値又はプロテイン S 濃度に依存することが示され、血漿中プロテイン C 活性値 27%以上、又はプロテイン

S 濃度が 20%以上では、正常血漿を用いた場合と同様の阻害曲線が示された。また、血漿中のプロテイン C 活性値又はプロテイン S 濃度が 10%以上であれば、本薬 1 μ g/mL が、正常血漿中と同程度の阻害作用を示すことが示唆された。一方、本薬のプロトロンビナーゼ阻害作用は、血漿中 AT 活性値に非依存的であった。

TF誘発トロンビン生成阻害作用（未分画ヘパリン（以下、ヘパリン）との比較）（添付資料4.2.1.1-1）

フィブリノゲンを除去したヒト、サル及びラットの血漿に本薬又はヘパリンを添加し、TF、リン脂質及び CaCl₂の混和液を添加後、血漿中に生成したトロンビン量を経時的に測定した。本薬は、ヒト（本薬濃度：0.005～3 μ g/mL、以下同様）、サル（0.01～10 μ g/mL）及びラット（0.1～60 μ g/mL）血漿中において濃度依存的にトロンビンの生成を抑制し、その IC₅₀ 値は、それぞれ 0.090、0.36 及び 8.0 μ g/mL、ヘパリンの IC₅₀ 値は、それぞれ 0.072、0.12 及び 0.14U/mL であった。本薬及びヘパリンのヒト血漿における 20%阻害濃度に対する 80%阻害濃度の比（IC₈₀/IC₂₀ 比）は、110 及び 7.0 で、本薬の濃度反応曲線の傾きは、ヘパリンに比べて緩やかであったことから、血漿中濃度の変動が抗凝固作用に及ぼす影響がヘパリンより小さい可能性が示唆された（n=3）。

TF誘発トロンビン生成阻害作用（作用機序）（添付資料4.2.1.1-9及び-15（参考））

フィブリノゲンを除去したヒト血漿中に TF、リン脂質及び CaCl₂の混和液を添加した 5 分後のトロンビン生成に対する本薬、活性化プロテイン C（以下、APC）、ヒルジン（AT 非依存的選択的トロンビン阻害薬）、アルガトロバン（AT 非依存的選択的トロンビン阻害薬）、ヘパリン（AT 依存的選択的トロンビン阻害薬）及びダルテパリン（AT 依存的選択的トロンビン阻害薬）の阻害作用を比較検討した。本薬（0.01～0.3 μ g/mL）、APC、ヒルジン、アルガトロバン、ヘパリン及びダルテパリンは、濃度依存的に TF 添加 5 分後のトロンビンの生成量を低下させ、その IC₅₀ 値は、0.034 μ g/mL、0.030 μ g/mL、0.15 μ g/mL、0.58 μ g/mL、0.037U/mL 及び 0.065IU/mL であった。本薬、APC、ヒルジン及びアルガトロバンの IC₈₀/IC₂₀ 比は、それぞれ 24、20、4.3 及び 2.6 であり、本薬におけるトロンビン生成阻害作用の濃度反応曲線の傾きはヘパリンより緩やかであった。なお、本薬及び APC がトロンビン生成量のピークを低下させたのに対し、トロンビンの凝固活性を特異的に阻害するヒルジン及びアルガトロバンは、トロンビン生成のピークを遅延させた。一方、ヒトプロテイン C 欠乏血漿を用いた同様の検討では、本薬のトロンビンの生成阻害作用は消失した。

3) トロンビンの凝固活性に対する阻害作用（トロンビン直接阻害作用）

トロンビン凝固時間（TCT）延長作用（ヘパリンとの比較）（添付資料4.2.1.1-2）

ヒト、サル及びラット血漿に本薬又はヘパリンを加えた後、トロンビンを添加して凝固するまでの時間の薬物濃度反応曲線から、凝固時間を 2 倍延長させるのに必要な被験薬濃度（2 倍延長濃度）を算出した。本薬及びヘパリンは、ヒト、サル及びラット血漿において、濃度依存的に TCT を延長し、本薬の 2 倍延長濃度は、それぞれ 9.8、12 及び 5.4 μ g/mL で、サル、ヒト、ラットの順に高かったが、ヘパリンではそれぞれ 0.17、0.15 及び 0.21U/mL と、動物種によらず同程度であった。

TCT延長作用（作用機序）（添付資料4.2.1.1-9（参考））

本薬、APC、ヒルジン、アルガトロバン、ヘパリン及びダルテパリンのヒト血漿における TCT の 2 倍延長濃度は 8.2 μ g/mL、6.7 μ g/mL 超、0.4 μ g/mL、0.15 μ g/mL、0.25U/mL 及び 0.74 IU/mL であった。

血小板凝集阻害作用 (添付資料4.2.1.1-10 (参考))

本薬は、健康成人より調製した多血小板血漿において、ヒトトロンビン惹起血小板凝集を濃度依存的に阻害し、その IC₅₀ 値 (平均値 \pm 標準誤差) は、24 \pm 4.5nmol/L (1.5 \pm 0.3 μ g/mL) であった。ヒルジン、アルガトロバン、ヘパリン及びダルテパリンの IC₅₀ 値は、4.0 \pm 0.7 nmol/L、97 \pm 20 nmol/L、0.08 \pm 0.02U/mL 及び 0.15 \pm 0.03IU/mL であった (n=3)。一方、アデノシン 5'-二リン酸及びコラーゲン惹起血小板凝集に対し、本薬は 500 μ g/mL で阻害作用を示さなかった。

以上より、本薬では、トロンビン生成阻害作用がトロンビン直接阻害作用より低濃度から発現するため、生体においても、トロンビン直接阻害作用がほとんど発現しない濃度域において、トロンビン生成及び直接阻害作用を示す濃度域が重なるヘパリンより抗凝固作用の濃度反応曲線の傾きが緩やかになるものと考えられた。

4) 実験的DICにおける凝血学的検査値に対する改善作用

TF誘発ラットDICモデル (1時間TF静脈内持続投与) (添付資料4.2.1.1-4)

ペントバルビタール麻酔下の雄性 Sprague-Dawley ラット (8~9 週齢) に TF150mg/kg を 1 時間かけて左大腿静脈内持続投与し、DIC モデル (DIC 様変化: フィブリノゲン及び血小板数の低下、トロンビン・アンチトロンビン 複合体 (TAT) の上昇、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 及びプロトロンビン時間 (PT) の延長、フィブリン・フィブリノゲン分解産物 (FDP) 及び D-ダイマーの上昇) を作製した。本薬 640~6,400U/kg (0.1~1mg/kg) は、TF 投与開始直前に右大腿静脈内に急速投与され、ダルテパリン 30~300IU/kg、メシル酸ガベキサート 3~30mg/kg 又はメシル酸ナファモスタット 0.3~3mg/kg は、TF 投与と同時に 1 時間かけて右大腿静脈内に持続投与された。また、被験薬投与の対照として、媒体を薬剤と同様の方法で投与し (Control 群)、TF の対照として媒体を右大腿静脈内に持続投与した (Normal 群)。本薬は、用量依存的に上記 DIC 様変化を改善し、1,900U/kg (0.3mg/kg) 以上でフィブリノゲン及び血小板数の低下並びに PT の延長を改善し、6,400U/kg (1mg/kg) で TAT、FDP 及び D-ダイマーの上昇並びに APTT の延長を改善した。ダルテパリンは、30IU/kg/hr 以上で血小板数の低下、100IU/kg/hr 以上でフィブリノゲンの低下、TAT の上昇及び PT の延長、100IU/kg/hr で D-ダイマーの上昇、300IU/kg/hr で APTT の延長をそれぞれ改善した。メシル酸ガベキサートの有効性は示されなかった。メシル酸ナファモスタットは、0.3mg/kg/hr 以上で FDP 及び D-ダイマーの上昇を改善した (n=5~6)。

TF誘発ラットDICモデル (4時間TF静脈内持続投与) (添付資料4.2.1.1-12 (参考))

ペントバルビタール麻酔下の雄性 Sprague-Dawley ラット (体重 180~270g) に、TF100mg/kg を 4 時間かけて尾静脈内持続投与し、DIC モデル (DIC 様変化: 血小板数及びフィブリノゲン値の低下) を作製した。本薬及びヘパリンは、用量依存的にこれらの変化を改善し、フィブリノゲンの低下に対する最小有効投与量は 1,900U/kg (0.3mg/kg) 以下及び 300U/kg であった (n=7~8)。また、別途検討した本薬 (1,900U/kg (0.3mg/kg)) 及び

ヘパリン (300U/kg) のにおける投与後 0.25 から 4 時間の平均血漿中濃度は、それぞれ 30 ~ 60 μ g/mL 及び 0.3 ~ 0.7U/mL であった。

TF誘発ラットDICモデル (1時間TF静脈内持続投与、抗AT 抗体投与) (添付資料 4.2.1.1-13 (参考))

ペントバルビタール麻酔下の雄性 Sprague-Dawley ラット (体重 180 ~ 240g) に、TF150mg/kg を 1 時間かけて尾静脈内持続投与し、DIC モデル (DIC 様変化: 血小板数、フィブリノゲン及び AT 活性値の低下) を作製した。本薬 640 ~ 6,400U/kg (0.1 ~ 1mg/kg) 及びヘパリン 30 ~ 100U/kg は、TF 投与直前に反対側の尾静脈内に急速投与された。本薬及びヘパリンは、それぞれ 6,400U/kg (1mg/kg) 及び 100U/kg で上記の DIC 様変化を同程度改善した (n=4 ~ 12)。

雄性 Sprague-Dawley ラット (体重 180 ~ 240g) に、ウサギ抗ラット AT 抗体 20mg/kg を尾静脈内に投与した 1 時間後、ペントバルビタール麻酔下、本薬 6,400U/kg (1mg/kg) 又はヘパリン 100U/kg を尾静脈内に急速投与し、その直後に TF 90mg/kg を 1 時間かけて反対側の尾静脈内に持続投与した。抗 AT 抗体投与後、血漿中 AT 活性値は、92% から 57% に低下した。本モデルにおいて、本薬 6,400U/kg (1mg/kg) は、TF による血小板数及びフィブリノゲンの低下を改善したが、ヘパリン 100U/kg は、これらの変化を改善しなかった (n=5 ~ 6)。

LPS誘発ラットDICモデル (4時間LPS静脈内持続投与) (添付資料4.2.1.1-11 (参考))

ペントバルビタール麻酔下の雌性 Wistar ラット (6 ~ 7 週齢) に、リポ多糖 (以下、LPS) (大腸菌 055:B5 株由来) 50mg/kg を 4 時間かけて尾静脈内に持続投与し、DIC モデル (DIC 様変化: 血小板数及びフィブリノゲン値の低下、APTT 及び PT の延長並びに FDP 及び腎系球体へのフィブリン沈着 (GFD) の上昇) を作製した。本薬 1,900 ~ 19,000U/kg (0.3 ~ 3.0mg/kg) 及び 100 ~ 400U/kg のヘパリンは、LPS 投与と同時に 4 時間かけて尾静脈内持続投与した。本薬及びヘパリンは、上記の DIC 様変化を改善し、血小板数低下、フィブリノゲン値低下及び FDP 上昇に対する最小有効投与量は、本薬では、それぞれ 6,400U/kg (1mg/kg)、1,900U/kg (0.3mg/kg) 以下及び 1,900U/kg (0.3mg/kg) 以下、ヘパリンでは、いずれも 200U/kg であった。GFD の上昇は、本薬 6,400U/kg 以上及びヘパリン 400U/kg により消失した (n=6 ~ 17)。

TF誘発サルDICモデル (0.5時間TF静脈内持続投与) (添付資料4.2.1.1-7及び-8)

ケタミン麻酔下の雄性カニクイザル (体重 3 ~ 6kg) に、TF50mg/kg を 0.5 時間かけて橈側皮静脈内に持続投与し、DIC モデル (DIC 様変化: フィブリノゲン及び血小板数の低下、TAT 及び FDP の上昇、プロテイン C 活性値の低下並びに APTT 及び PT の延長) を作製した。本薬 6.4 ~ 6,400U/kg (0.001 ~ 1.0mg/kg) 及びヘパリン 5 ~ 40U/kg を TF 投与開始直前に橈側皮静脈内急速投与し、被験薬投与前、投与後 0.25、0.5、0.75 及び 1 時間にフィブリノゲン、血小板数、TAT、FDP、プロテイン C 活性値、APTT、PT 及び血漿中本薬濃度を測定した。本薬は、血小板数及び APTT 以外を改善し、ヘパリンは血小板数、TAT 及び APTT 以外を改善した。本薬及びヘパリンのフィブリノゲンの低下に対する最小有効投与量は 640U/kg (0.1mg/kg) 及び 20U/kg、本薬の TAT 上昇に対する最小有効投与量は 64U/kg (0.01mg/kg) であった。本薬及びヘパリンのフィブリノゲン低下に対する改善作用において、20%作用用量に対する 70%作用用量の比 (ED₇₀/ED₂₀ 比) は、23 及び 3.5 と、本薬の用

量反応曲線の傾きは、ヘパリンより緩やかであった (n=3~7)。なお、本モデルにおける本薬の凝血的検査値に対する改善作用の最小有効血漿中濃度は、0.27 μ g/mL と考えられた。

5) 実験的DICにおける出血症状に対する改善作用

TF誘発ラットDICモデル (0.5時間TF静脈内持続投与) (添付資料4.2.1.1-5)

ペントバルビタール麻酔下の雄性 Sprague-Dawley ラット (8~9 週齢) に、TF50mg/kg を 0.5 時間かけて左大腿静脈内に持続投与し、DIC モデルを作製した。TF 持続投与終了後、本薬 190~1,900U/kg (0.03~0.3mg/kg) を右大腿静脈内急速投与、又はヘパリン 30~300U/kg/hr を 1.5 時間かけて右大腿静脈内持続投与した。本薬 640U/kg (0.1mg/kg) は、TF の持続投与終了 1 時間後の出血時間の延長を抑制した。一方、ヘパリン 30~300U/kg/hr は出血時間延長を抑制せず、300U/kg/hr では出血時間をさらに延長させた (n=10)。

6) 実験的DICにおける臓器症状及び生存率に対する改善作用

LPS誘発ラットDICモデル (24時間LPS静脈内持続投与) (添付資料4.2.1.1-6)

覚醒下の雄性 Sprague-Dawley ラット (7 週齢) に、LPS (大腸菌 055:B5 株由来) 30mg/kg を 24 時間かけて頸静脈内持続投与し、DIC モデルを作製した。本薬は、LPS 投与直前に 19,000U/kg (3mg/kg) を頸静脈内急速投与した後、LPS との混液として 1,900U/kg/hr (0.3mg/kg/hr) で頸静脈内持続投与した。本薬により、本モデルラットの生存率は改善され (媒体投与群: 56% (14/25)、本薬投与群: 92% (23/25))、生存例のグルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (以下、GPT) 及びグルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (以下、GOT) も、媒体投与群に比べて本薬投与群で低値を示した。

以上より、本薬は、高濃度では、トロンビンを直接阻害することによって血液凝固調節作用を示し、低濃度では、トロンビンのプロテイン C 活性化を促進し、生成した APC が FVa 及び活性化血液凝固第 因子 (F a) を不活化することにより、トロンビンの生成を阻害して効果を発揮するものと考えられた。

(2) 副次的薬理試験

1) トロンビンのトロンピン活性化線溶阻害因子 (TAFI) 活性化に対する作用

血漿におけるトロンビンのTAFI活性化に対する促進作用 (添付資料4.2.1.2-2 (参考))

ヒト (健康成人) 雌性 Sprague-Dawley ラット及び雌性日本白色ウサギから調製したいずれの血漿においても、本薬 56nmol/L (2.9 μ g/mL) を加えた後、ヒトトロンピン及びCaCl₂ を加えたところ、活性化TAFIの生成が認められた。

TF誘発ラットDICモデル (0.5時間TF静脈内持続投与) におけるTAFI低下に対する影響 (添付資料4.2.1.2-1)

ペントバルビタール麻酔下の雄性 Sprague-Dawley ラット (7 週齢) に、TF1.9U/kg を 0.5 時間かけて左大腿静脈内持続投与し、DIC モデルを作製した。本薬 6,400U/kg (1mg/kg) の右大腿静脈内急速投与 (TF 投与直前) は、本モデルにおける TAFI 低下に対して影響を及ぼさなかったが、本薬は TAT の上昇に対しては改善傾向を示した (n=6)。

2) 血栓成長に対する阻害作用

凝固時間延長作用 (添付資料4.2.1.1-9及び14 (参考))

ヒト正常血漿において、本薬は、濃度依存的にAPTT、PT及びXa凝固時間を延長し、2倍延長濃度は、それぞれ18、130及び16 μ g/mLであった。ヒトプロテインC欠乏血漿においては、本薬のAPTT延長作用は減弱した。

凝固時間延長作用 (種差) (添付資料4.2.1.1-14 (参考))

本薬は、ヒト、サル及びラット血漿のAPTTを濃度依存的に延長したが (2倍延長濃度: 100 μ g/mL以下) ウサギ血漿では、本薬1,000 μ g/mLにおいても2倍まで延長しなかった。

3) 出血に対する作用

出血時間延長作用 (ラット) (添付資料4.2.1.2-3 (参考))

ペントバルビタール麻酔下の雄性Sprague-Dawleyラット (体重320~420g) に、本薬13,000~51,000U/kg (2~8mg/kg) 又はヘパリン100~400U/kgを大腿静脈内急速投与した。本薬及びヘパリンは、投与15分後の出血時間をそれぞれ26,000U/kg (4mg/kg) 及び200U/kgから延長した (n=7~17)。

4) DICで発現する炎症に対する抑制作用

盲腸結紮穿孔 (CLP) 誘発マウス敗血症モデルにおける腫瘍壊死因子- α (TNF- α) 及びインターロイキン-6 (IL-6) 産生抑制作用 (添付資料4.2.1.2-4 (参考))

ペントバルビタール麻酔下の雌性C57BL/6マウス (8~10週齢) の体表面積の20%に全層火傷を負わせた後、CLPし、敗血症モデルを作製した。本薬19,000U/kg (3mg/kg) は、CLP処置の前日から1日1回7日間皮下投与した。本モデルでは、CLP処置後6及び12時間の血中TNF- α 及びIL-6濃度は上昇し、CLP処置7日後の生存率は44%であった。これに対し本薬は、TNF- α 及びIL-6の上昇を抑制し (n=4)、同生存率を83%に改善した (n=18)。

LPS誘発ラットDICモデル (3時間LPS静脈内持続投与) におけるインターロイキン-1 β (IL-1 β) 産生抑制作用 (添付資料4.2.1.2-5 (参考))

ペントバルビタール麻酔下の雄性Sprague-Dawleyラット (7週齢) に、LPS (大腸菌055:B5株由来) 3.75mg/kgを3時間かけて大腿静脈内持続投与し、DICモデルを作製した。本薬19,000U/kg (3mg/kg) をLPS投与直前に右大腿静脈内急速投与した後、LPSとの混液として本薬1,900U/kg/hr (0.3mg/kg/hr) を左大腿静脈内持続投与した。本モデルでは、LPS投与終了時のIL-1 β は770pg/mL (中央値) まで上昇したが、本薬は、その上昇を有意に抑制した (482pg/mL (中央値))。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系

マウス中枢神経系に対する作用 (添付資料4.2.1.3-4 (参考))

雄性ddYマウス (5~6週齢) において、本薬は、19,000U/kg (3mg/kg) までの用量で、静脈内急速投与後1時間までの一般症状及び行動 (Irwin変法)、静脈内急速投与後5、10、15、30及び60分における自発運動量 (open-field法)、静脈内急速投与後5分における

thiopental sodium 35mg/kg静脈内急速投与後の、正向反射消失から回復するまでの時間、静脈内急速投与した5分後に、pentetrazolを65又は125mg/kg皮下投与して誘発される間代性及び強直性痙攣並びに死亡、静脈内急速投与後5、10、15、30及び60分の痛覚（定圧刺激法）並びに静脈内急速投与後5、10、15、30及び60分の直腸体温に特記すべき影響を及ぼさなかった。

ラット一般症状及び行動に対する作用（添付資料4.2.1.3-4（参考）、添付資料4.2.1.3-2）

雄性Wistarラット（6～7週齢）において、本薬は、19,000U/kg（3mg/kg）までの用量で、静脈内急速投与後1時間までの一般症状及び行動（Irwin変法）に特記すべき影響を及ぼさなかった。また、雄性Sprague-Dawleyラット（8週齢）において、本薬1,900U/kg（0.3mg/kg）、19,000U/kg（3mg/kg）及び190,000U/kg（30mg/kg）のすべての用量の一部の例で、投与0.25時間後に、一過性で軽度の流涎が認められたが、その他、投与後0.25、1、2、4及び24時間の一般症状、行動、直腸体温、握力、糞数及び尿量等に影響はみられなかった。

2) 心血管系及び呼吸系

hERG試験（添付資料4.2.1.3-1）

hERGチャンネルを発現させたチャイニーズハムスター卵巣由来細胞において、本薬2、20及び200µg/mLは、遅延整流カリウムイオン電流に特記すべき影響を及ぼさなかった（パッチクランプ法）。

ウサギ及びサル血圧、心拍数、血流量、心電図及び呼吸数に対する作用（添付資料4.2.1.3-3、添付資料4.2.1.3-4（参考））

ウレタン麻酔下の雄性日本白色ウサギ（体重2～3kg）において、本薬は、19,000U/kg（3mg/kg）までの用量で、静脈内急速投与後5、10、15、30及び60分の血圧、心拍数、血流量、心電図及び呼吸数に特記すべき影響を及ぼさなかった。覚醒無拘束下の雄性カニクイザル（体重3.0～4.2kg）においては、本薬は、19,000U/kg（3mg/kg）までの用量で、静脈内急速投与後0.5、1、2、3、6及び24時間の血圧、心拍数、心電図及び呼吸数に特記すべき影響を及ぼさなかった。

サル血液ガスに対する作用（添付資料4.2.1.3-3）

覚醒下の雄性カニクイザル（体重3.0～4.2kg）において、本薬は、64,000U/kg（10mg/kg）までの用量で、静脈内急速投与後0.5及び3時間の動脈血のpH、酸素分圧、炭酸ガス分圧及びヘモグロビン酸素飽和度に特記すべき影響を及ぼさなかった。

3) 胃腸管系（添付資料4.2.1.3-4（参考））

雄性Hartleyモルモット（体重約250g）の摘出回腸において、本薬は、10又は100µg/mLの濃度において影響を及ぼさず、本薬適用5分後に添加したアセチルコリン（ 1.0×10^{-7} mol/L）、ヒスタミン（ 1.0×10^{-6} mol/L）、セロトニン（ 2.5×10^{-5} mol/L）又はバリウム（ 1.0×10^{-3} mol/L）による収縮にも特記すべき影響を及ぼさなかった。また、24時間絶食した雄性ddYマウス（5～6週齢）において、本薬は、19,000U/kg（3mg/kg）までの用量で、静脈内急速投与後5～20分の腸管炭末輸送能に特記すべき影響を及ぼさなかった。

4) 腎・泌尿器系（添付資料4.2.1.3-4（参考））

雄性Wistarラット（6～7週齢）において、本薬は、19,000U/kg（3mg/kg）までの用量で、静脈内急速投与後5時間の尿量及び電解質排泄能に特記すべき影響を及ぼさなかった。

（4）薬力学的薬物相互作用試験

1）本薬と他の抗凝固薬のAPTT延長における相互作用（添付資料4.2.1.4-1～-4）

健康成人の血漿におけるAPTTにおいて、本薬1及び3 μ g/mLとヘパリン0.168U/mL、ダルテパリン0.11IU/mL、メシル酸ガベキサート0.11及び22 μ g/mL又はメシル酸ナファモスタット0.13及び0.29 μ g/mLを同時に添加することにより、単剤添加時に比べて凝固時間の延長が認められたが、交互作用は検出されなかった。

< 審査の概要 >

機構は、本薬の作用時間を説明した上で、本薬の用法を30分持続投与とした根拠を示すよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬のトロンビン生成阻害作用は、トロンビンのプロテインC活性化に対する本薬の促進作用に基づいて速やかに発現すること（Thromb Haemost; 70: 418-22. 1993、J Biol Chem; 270: 4053-7. 1995）生体内に本薬の活性を阻害する分子が存在しないこと、本薬は生物活性を保持したまま長時間血漿中に存在すると考えられること、APCの血漿中の消失半減期は約15分（Chest; 124(3 Suppl): 26S-32S. 2003）と短いため、本薬の作用は、本薬の血漿中からの消失にともなって速やかに消失すると考えられること等から、本薬の薬理作用は、その血漿中濃度に応じて発現すると考えられた。したがって、本薬の臨床推奨用量380U/kg（0.06mg/kg）を1日1回6日間、30分間静脈内持続投与した際の本薬の作用時間は、ヒトにおける本薬のトロンビン生成阻害作用のIC₅₀値90ng/mLからは、初回投与開始後0.1時間から241時間、TF誘発サルDICモデルの最小有効血漿中濃度270ng/mLからは、初回投与開始後0.2時間から196.5時間と考えられた。

本薬の投与方法に関しては、本薬の血漿中における消失半減期は約20時間であり、本薬のトロンビン生成阻害作用における濃度反応曲線の傾きが緩やかであることから、投与直後（ピーク時）と翌日の投与直前（トラフ時）との間に薬効の大きな差は生じないため、薬理学的見地からは、緊急性を要するDICの治療法として、投与開始後、血漿中濃度が速やかに上昇する1日1回の静脈内急速投与が適していると考えられた。一方、臨床現場においては、万一投与中に不都合が生じた際、即座に投与を中止できることを考慮すると、安全性の面から30分程度の持続投与が好ましいと考えられ、30分の持続投与であれば、本薬の有効血漿中濃度（トロンビン生成阻害作用のIC₅₀値：90ng/mL）に達するまでの時間は約6分間（0.1時間）で、緊急性を要するDICの治療においても問題ないと考えられた。

機構は、以下のように判断した。用法を30分持続投与としたことが、薬理学的に、あるいは薬物動態的及び臨床的な観点から最適であるか否かは不明であるが、本薬のプロテインCの活性化を介したトロンビン生成量の低下作用に基づくと考えられるDIC抑制効果が各種DICモデル動物で認められていることから、薬理学的には、本薬により、基礎疾患が異なるDICそれぞれに期待できる改善の程度は不明であるものの、DICに対する治療効果を現す可能性が示されていると判断した。

() 薬物動態試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

血漿中及び尿中本薬濃度は、ELISA(enzyme-linked immunosorbent assay)法にて測定されたが、サル血漿試料の一部については、活性濃度測定法により定量された。また、本薬の ^{125}I -標識体(チロシン残基に標識)を用いた試験では、試料中の放射能が本薬濃度に換算された。

(1) 吸収(血漿中濃度)(添付資料 4.2.2.2-1 ~ 5、6(参考))

雄性ラットに本薬 320U/kg (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を静脈内急速投与した時、血漿中濃度は二相性の消失過程を示し、 α 相(初期相)及び β 相(終末相)の平均消失半減期 ($T_{1/2\alpha}$ 及び $T_{1/2\beta}$) は 0.35 及び 7.1hr であった。雄性ラットに本薬 64、320 及び 1,600U/kg (10、50 及び 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を静脈内急速投与した時、2 コンパートメントモデルにあてはめて解析した結果、分布容積は 31、38 及び 41mL/kg、全身クリアランス(以下、CL)は 5.0、4.8 及び 5.7mL/hr/kg と、投与量に依存せずほぼ一定であった。一方、血漿中濃度時間曲線下面積(以下、AUC)及び投与初期血漿中濃度(以下、 C_0)は用量にほぼ比例して増加した。サルに本薬 64、320 及び 1,600U/kg (10、50 及び 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を静脈内急速投与した時、分布容積は 31、36 及び 34mL/kg、CL は 6.3、5.2 及び 5.2mL/hr/kg と用量に依存せずほぼ一定であった。AUC 及び C_0 値は用量の増加に伴い増加した。

雄性サルに本薬 320U/kg (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を 2 時間かけて静脈内持続投与した時、投与開始直後より血漿中本薬濃度は上昇し、投与終了時に最高血漿中濃度(以下、 C_{max})に達した後、静脈内急速投与時と同様に二相性で消失した。AUC 及び C_{max} は、320U/kg (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 静脈内急速投与時の AUC 及び C_0 とほぼ同程度であり、 $T_{1/2\beta}$ 、分布容積及び CL についても、静脈内急速投与時と差異はなかった。

雄性ラットに本薬の ^{125}I -標識体 320U/kg (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を 1 日 1 回、7 日間反復投与した時、各回投与後 24 時間後の血漿中トリクロロ酢酸不溶性放射能濃度(トラフ値)は、3 回目投与以降定常状態(初回投与時の 1.4 倍)に達した。雄性サルに本薬 320 U/kg (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、を 1 日 1 回 7 日間反復投与した時、トラフ値は 4 回目以降定常に達した。7 回投与後の血漿中濃度推移は初回投与時と同様に二相性で消失した。

雄性及び雌性ラットに本薬 13,000、38,000、及び 120,000U/kg (2、6 及び 18mg/kg) を 1 日 1 回、28 日間反復静脈内急速投与した時、並びにサルに本薬 1,300、3,800 及び 13,000U/kg (0.2、0.6 及び 2mg/kg) を 1 日 1 回、6 ヶ月間反復静脈内急速投与した時、初回投与時の、 $C_{5\text{min}}$ 及び $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ は、投与量にほぼ比例して増加し、雌雄差は認められなかった。なお、サルでは、抗体価の上昇が原因と考えられる血漿中本薬濃度の低値例が認められた。

(2) 分布(添付資料 4.2.2.2-2)

ラットに本薬の ^{125}I -標識体 320U/kg (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を単回静脈内急速投与した時、投与 24 時間後の放射能濃度は血漿で最も高く、次いで甲状腺及び血液(それぞれ血漿の 94 及び 65%)であり、それ以外の各組織では、いずれも血漿中濃度の 21%以下であった。放射能濃度は、甲状腺を除いて、いずれの組織も投与後 8 時間までに最高濃度に達した後、血漿中濃度とほぼ同様に減衰し、投与後 72 時間では各組織の最高濃度の 6%以下もしくは検出限界以下となった。甲状腺では、投与 24 時間後まで放射能が増加し、72 時間後では血漿の 12 倍の放射能が維持

されていたが、これは、本薬の ^{125}I -標識体から脱離した ^{125}I が ^{125}I -チログロブリンとして集積しているためと推察された。ラットに本薬の ^{125}I -標識体 320U/kg (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を 1 日 1 回、7 日間反復静脈内急速投与した時、甲状腺を除く各組織における 7 回投与終了 24 時間後の組織内濃度は、単回投与 24 時間後における濃度の 1.3~3.3 倍であった。7 回投与終了 168 時間後の放射能は甲状腺では最高濃度の 16% に減少し、他の組織では最高濃度の 6% 以下もしくは検出限界以下となった。

本薬の血球移行率は単回投与時には 5.3% 以下、反復投与時には 15.5% 以下であった。また、本薬はラット血漿蛋白とほとんど結合しないことが示唆された。

妊娠 12 及び 18 日目のラットに本薬の ^{125}I -標識体 320U/kg (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を単回静脈内急速投与した時、胎児への放射能の移行はほとんど認められず、本薬の胎盤通過性は低いと考えられた。哺育中ラットに本薬の ^{125}I -標識体 320U/kg (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を静脈内急速投与した時、乳汁中放射能濃度は投与 8 時間後に最高濃度 (血漿中濃度の 13%) を示した後、血漿中濃度とほぼ同様に減衰した。投与 8 時間後の乳汁中放射能の約 70% が未変化体画分に認められたことから、本薬は乳汁中へ移行しているものと考えられた。

(3) 代謝 (添付資料 4.2.2.2-2)

ラットに本薬の ^{125}I -標識体 320U/kg (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を単回あるいは 1 日 1 回、計 7 回静脈内急速投与した時の血漿、肝臓、腎臓、肺、尿、胆汁中等の放射能が、高速液体クロマトグラフィーを用いた分子量分布分析により検討された。血漿では、単回投与 5 分後から 24 時間後まで、未変化体画分が 95% 以上であり、遊離の ^{125}I を含んだ低分子量代謝物画分はわずかに (5% 以下) 認められた。未変化体画分と低分子量代謝物画分の存在比率は、反復投与後でも同様であった。肝臓、腎臓及び肺では、単回投与 8 時間後まで未変化体画分が主で、低分子量代謝物画分は 20% 未満であった。反復投与でも同様の傾向を示した。尿中では、未変化体画分と低分子量代謝物画分がほぼ同比率で認められ、反復投与による比率の変動はみられなかった。胆汁中では、主に低分子量代謝物画分が認められた。

(4) 排泄 (添付資料 4.2.2.2-5)

ラットに本薬の ^{125}I -標識体 320U/kg (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を単回静脈内急速投与した時、投与 120 時間後までに投与放射能の約 93% が尿中に、約 2% が糞中に排泄された。尿中に排泄されたトリクロロ酢酸不溶性放射能の、投与放射能に対する割合は、投与 120 時間後で約 40% であり、尿中代謝物の検討結果と総合すると、尿中排泄放射能の約半量は未変化体として存在するものと考えられた。胆汁中には、投与 48 時間後までに、総投与放射能の 5.4% が排泄された。1 日 1 回計 7 回、反復静脈内急速投与した時の尿及び糞中排泄の傾向も単回投与時と同様であり、最終投与後 168 時間までに、約 95% が尿中に、約 3% が糞中に排泄された。

サルに本薬 64、320 及び 1,600U/kg (10、50 及び 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を静脈内急速投与した時、投与 120 時間後までに、投与量のそれぞれ 48.3、54.5 及び 43.1% が尿中に未変化体として排泄された。また、2 時間の静脈内持続投与においても尿中排泄率は同程度であった。1 日 1 回計 7 回、反復静脈内急速投与した時、7 回投与終了 120 時間後までの尿中排泄率は、総投与量の 58.8% であった。

以上の結果から、静脈内投与された本薬は、約半量が未変化体のまま尿中に排泄され、残り

は生体内で低分子量代謝物に分解された後、尿中に排泄されるものと考えられた。

(5) その他の薬物動態試験 (腎機能障害モデルラットでの血漿中濃度) (添付資料 4.2.2.7-1 (参考))

グリセロール投与及び 5/6 腎摘出により誘発した腎機能障害モデルラットに本薬 320U/kg (50µg/kg) を静脈内急速投与した時、 $T_{1/2\alpha}$ は 0.20 及び 0.18hr、 $T_{1/2\beta}$ は 7.4 及び 9.2hr であり、無処置ラットの $T_{1/2\alpha}$ 及び $T_{1/2\beta}$ (0.1 及び 5.0hr) と比較し、有意差は認められなかった。

< 審査の概要 >

機構は、ラット及びサルの静脈内投与後の血中濃度を 2-コンパートメントモデルにあてはめて解析したにもかかわらず、分布容積が 1 つの値しか提示されていなかったため、何の分布容積を示しているのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。当該成績における分布容積は、2-コンパートメントモデルで解析した中枢コンパートメントの分布容積 (V_{d1}) を示した。ラットにおける本薬の ^{125}I 標識体を用いた分布試験において、本薬の組織移行性が低いことが示されたことから、末梢コンパートメントの分布容積 (V_{d2}) の占める割合は小さく、 V_{d1} が組織分布も含む全体の分布容積として表現することに問題はないと考えられた。しかしながら、解析結果に基づき、本薬の分布容積は V_{d1} 及び V_{d2} を提示することが適切と判断し、資料概要の記載を修正することとした。

機構は、ラット及びサルの静脈内投与後の血中濃度推移について確認の上、申請者の回答を了承した。その他の提出された非臨床薬物動態試験成績については特段の問題はないと判断した。

() 毒性試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

(1) 単回投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.1-1、-2 及び 4.2.3.7.6-1)

本薬の単回投与毒性試験は、ラット及びサルを用いて静脈内投与により、本薬強制劣化品の単回投与毒性試験は、ラットを用いて静脈内投与により実施された。投与量は、いずれの試験においても 130,000、380,000 及び 1,200,000U/kg (20、60 及び 180mg/kg) とされた。

ラット単回経口投与試験 (雌雄各群 5 例) では、死亡例はみられなかったが、1,200,000U/kg (180mg/kg) 群の雌雄各 1 例に耳介の蒼白がみられ、剖検で雄 1 例の腎臓被膜下に出血が認められた。本薬強制劣化品のラット単回投与毒性試験 (雄各群 5 例) では、比較のために設置した本薬 (非劣化品) 1,200,000U/kg (180mg/kg) 群で雄 1 例が死亡し、剖検において胸腺の出血及び胸腔内出血による血液充満が認められたため、出血が死因と判断された。強制劣化品投与時には、非劣化品投与時と比べ、毒性の増強及び新たな毒性所見の発現はみられなかった。以上の 2 試験の結果から、ラットにおける概略の致死量は 1,200,000U/kg (180mg/kg) と判断された。

サル単回投与毒性試験 (雄各群 2 例) では、いずれの投与量でも本薬の影響はみられず、概略の致死量は 1,200,000U/kg (180mg/kg) 超と判断された。

(2) 反復投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-1 ~ -5)

反復投与毒性試験は、ラット及びサルを用いて静脈内投与により実施された。

ラット 1 ヶ月間反復投与毒性試験では、本薬 13,000、38,000 及び 120,000U/kg (2、6 及び 18mg/kg) が 1 日 1 回反復投与された (13,000U/kg 群：雌雄各 10 例、その他の群：雌雄各 15 例)。13,000U/kg 群以外については 1 ヶ月間の休薬による回復性も検討された。

120,000U/kg (18mg/kg) の雌雄各 2 例で出血が腎臓被膜下、胸腺又は卵巣にみられた。このうちの雌 1 例では、投与最終週に耳介及び皮膚の蒼白、自発運動低下並びに体重減少が認められた。血液学的検査では赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の低値並びに網状赤血球数の増加が認められ、血液生化学的検査では GOT、GPT、尿素窒素及びクレアチニンの高値がみられたが、本薬の薬理作用に起因する出血及びそれに関連した変化と判断された。これらの変化は 1 ヶ月間の休薬で回復した。無毒性量は雌雄とも 38,000U/kg/日 (6mg/kg/日) と判断された。

サル 2 週間反復投与毒性試験 (雌雄各群 3 例) では、本薬 380、1,300 及び 3,800U/kg (0.06、0.2 及び 0.6mg/kg) が 1 日 1 回反復投与された。血液学的検査では、3,800U/kg (0.6mg/kg) 群の雄 2 例でトロンボエラストグラムの凝固速度及び反応時間の延長並びに最大振幅及び最大弾性度の減少等の血液凝固障害作用がみられたが、これらの変化は本薬の薬理作用に基づく変化と考えられ、無毒性量は 3,800U/kg/日 (0.6mg/kg/日) と判断された。

サル 1 ヶ月間反復投与毒性試験では、本薬 1,300、3,800、13,000 及び 38,000U/kg (0.2、0.6、2 及び 6mg/kg) が 1 日 1 回反復投与された (1,300U/kg 群：雌雄各 3 例、その他の群：雌雄各 5 例)。1,300U/kg 群以外については 1 ヶ月間の休薬による回復性も検討された。

投与期間中に 13,000U/kg (2mg/kg) 群の雌雄各 1 例、38,000U/kg (6mg/kg) 群の雄 2 例の死亡又は切迫屠殺例が認められ、剖検では、全例に投与部位又は全身の皮膚及び皮下組織の出血がみられた。さらに、精巣の出血が 38,000U/kg (6mg/kg) 群の雄 2 例、膀胱の出血が 13,000U/kg (2mg/kg) 群の雄 1 例に認められた。その他、副腎の腫大が 13,000U/kg (2mg/kg) 群の雌雄各 1 例、38,000U/kg (6mg/kg) 群の雄 1 例に認められた。死因は主に投与部位及びその周辺からの出血と考えられた。

一般状態において、3,800U/kg (0.6mg/kg) 以上の群で投与部位の紫斑又は腫脹及び口腔粘膜の蒼白が認められた。13,000U/kg (2mg/kg) 以上の群で食欲低下、体温低下、血圧低下及び眼底の貧血性変化が数例に認められた。血液学的検査において、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の低値並びに網状赤血球数の増加が、3,800U/kg (0.6mg/kg) 群の雄 2 例、雌 1 例、13,000U/kg (2mg/kg) 群の雄 2 例、雌 3 例、38,000U/kg (6mg/kg) 群の雌雄各 3 例に認められた。骨髓検査において、3,800U/kg (0.6mg/kg) 以上の群で骨髓総顆粒球系細胞に対する総赤芽球系細胞の比の低値が認められた。血液生化学的検査において、GOT、GPT、総ビリルビン及び中性脂肪の高値が死亡又は切迫屠殺例と 38,000U/kg (6mg/kg) 群の生存例雄 2 例にみられた。生存例の剖検では、13,000U/kg (2mg/kg) 以上の群で投与部位又は全身の皮膚及び皮下組織の出血が認められた。病理組織学検査において、3,800U/kg (0.6 mg/kg) 以上の群で出血及び出血又は貧血に起因する所見が認められた。13,000U/kg (2mg/kg) 以上の群で脾臓における髓外造血の亢進が認められた。以上の変化は 1 ヶ月間の休薬により回復性が認められた。以上の結果より、本試験における無毒性量は薬理作用に起因する出血がみられない 1,300U/kg/日 (0.2mg/kg/日) と判断された。

サル 6 ヶ月間毒性試験 (雌雄各群 4 例) では、本薬 1,300、3,800 及び 13,000U/kg (0.2、0.6 及び 2mg/kg) が 1 日 1 回反復投与された。

投与期間の主として中期以降に、投与部位又は採血部位周辺の紫斑又は腫脹が 3,800U/kg (0.6mg/kg) 群の雌 1 例、13,000U/kg (2mg/kg) 群の雄 2 例、雌 3 例でみられた。13,000U/kg (2mg/kg) 群では、同時期に口腔粘膜の蒼白 (雄 1 例、雌 2 例) 及び自発運動減少 (雄 1 例、雌 1 例) がみられた。13,000U/kg (2mg/kg) 群の口腔粘膜蒼白を示した雄 1 例、雌 1 例では一過性の摂餌量減少もみられ、このうち雌 1 例は体重の軽度減少が投与終了時に認められた。

血液学的検査において、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の低値が 3,800U/kg (0.6mg/kg) 群の雌 1 例、13,000U/kg (2mg/kg) 群の雌雄各 2 例にみられ、同時に網状赤血球数が増加した例もみられた。血液生化学的検査において、Fe の低値が 3,800U/kg (0.6mg/kg) 群の雌 1 例、13,000U/kg (2mg/kg) 群の雌雄各 2 例でみられた。

剖検では 3,800U/kg (0.6mg/kg) 以上の群で投与部位又は採血部位周辺の腫脹、出血又は血腫がみられ、組織学的には一部炎症性細胞浸潤を伴う被嚢化血腫であった。その他、3,800U/kg (0.6mg/kg) 以上の群で卵巣の出血がみられ、13,000U/kg (2mg/kg) 群で骨盤腔内の血腫が雌 1 例でみられた。卵巣での出血は限局した黄体血腫であり、肉芽性炎症反応がみられないことから、本薬により直接的な細胞障害を受けたとは考えがたく、本薬の薬理作用と関連した変化と判断された。

本薬に対する抗体価は 13,000U/kg (2mg/kg) 群の雄 1 例で顕著に上昇したほか、1,300 (0.2) 及び 3,800U/kg (0.6mg/kg) 群でも軽度の上昇する例が散見された。抗体価の上昇を示した例では、投与 27 日以降の血漿中本薬濃度が低い傾向にあり、抗体価が顕著に上昇した 13,000U/kg (2mg/kg) 群の雄 1 例では検出限界以下であった。これらの例を除外すると、本薬の血漿中濃度は用量の増加に伴い C_{5min} 及び AUC_{0-24hr} とともに上昇を示した。以上の結果より、本試験における無毒性量は薬理作用に起因する出血がみられない 1,300U/kg/日 (0.2mg/kg/日) と判断された。

(3) 遺伝毒性試験 (添付資料 4.2.3.3.1-1)

チャイニーズハムスター由来培養細胞 Don D-6 を用いて *in vitro* 染色体異常試験を実施した結果、本薬は染色体の構造異常及び倍数体の出現頻度を増加させなかった。

(4) がん原性試験

本薬はヒト由来の糖蛋白質であり、反復投与毒性試験で前がん病変がみられず、臨床投与期間あるいはその生物学的活性から、がん原性の評価は必要ないと考えられたことから、当該試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験 (添付資料 4.2.3.5.1-1)

ラット 1 ヶ月間反復投与毒性試験の 120,000U/kg (18mg/kg) 群の雌雄で、ともに出血が認められた (「3. () <提出された資料の概略> (2) 反復投与毒性試験」参照) ことから、120,000U/kg (18mg/kg) を高用量群とされ、本薬 13,000、38,000 及び 120,000U/kg (2、6 及び 18mg/kg) が、雄では交配前 63 日間及び交配期間中、雌では交配前 14 日間、交配期間中及び交尾後 7 日間、1 日 1 回投与され (雌雄各群 25 例) 妊娠 20 日で帝王切開された。38,000U/kg (6mg/kg) 群の雌 1 例が投与終了後 1 日目に死亡し、皮下出血が認められた。120,000U/kg

(18mg/kg)の雄3例が、投与26日目以降死亡し、出血が腎臓被膜下あるいは前立腺に認められた。また、同群の生存例の1例では、出血に起因すると考えられる一過性の耳介、四肢及び眼球の蒼白、立毛及び自発運動の減少がみられ、交尾能力は認められず、剖検では精巢の萎縮、病理組織学的検査では精細管上皮細胞の壊死が認められた。38,000U/kg(6mg/kg)以上の群の雄少数例に腎臓被膜下あるいは腎臓周囲脂肪組織に出血が認められた。

38,000U/kg(6mg/kg)以上の群で、妊娠7日後の体重増加量の低値がみられ、着床数、着床率及び生存胎児数の低値又は低値傾向が認められた。120,000U/kg(18mg/kg)群で、軽微な黄体数の減少が認められた。

以上の結果から、雌雄親動物の一般毒性学的無毒性量は、一般症状、体重、摂餌量、及び剖検に影響がみられない13,000U/kg/日(2mg/kg/日)、生殖能力に対する無毒性量は、雄では交尾能力に影響がみられない38,000U/kg/日(6mg/kg/日)、雌では着床率に影響がみられない13,000U/kg/日(2mg/kg/日)、次世代の発生に対する無毒性量は、生存胎児数に影響がみられない13,000U/kg(2mg/kg)と判断された。

2) ラットにおける胎児の器官形成期投与試験(添付資料4.2.3.5.2-1~3)

ラット器官形成期投与試験は、妊娠末期観察試験、妊娠末期観察試験の投与量追加試験及び生後観察試験に分割して実施された。

妊娠末期観察試験では、妊娠母体及び妊娠末期胎児に及ぼす影響が検討された。

本薬13,000、38,000及び120,000U/kg(2、6及び18mg/kg)が妊娠7~17日の間1日1回静脈内投与され(雌各群23~25例)、妊娠20日で帝王切開された。母動物では、膣からの出血が、38,000U/kg(6mg/kg)群の2例、120,000U/kg(18mg/kg)群の22例に認められ、本薬の薬理作用に起因する変化と判断された。この症状を示した母動物のうち、38,000U/kg(6mg/kg)群の1例、120,000U/kg(18mg/kg)群の15例が妊娠15~17日に死亡した。さらに、この出血に起因する自発運動の抑制、耳介、四肢及び眼球の蒼白、及び体重増加抑制が120,000U/kg(18mg/kg)群で認められ、摂餌量の低値が38,000U/kg(6mg/kg)以上の群で認められた。妊娠末期の剖検では、胎盤重量の高値が、13,000及び38,000U/kg(2及び6mg/kg)群で、胎児体重の低値が120,000U/kg(18mg/kg)群で認められた。120,000U/kg(18mg/kg)でみられた胎児体重の低値は、母動物への毒性に起因する二次的な影響と考えられた。胎児の骨格検査において、120,000U/kg(18mg/kg)群で骨化遅延が認められ、波状肋骨、胸椎椎体分離並びに橈骨及び尺骨変形等の骨格異常出現率が高値となる傾向が認められた。これらの胎児の骨格異常は、母体の出血及びそれに伴う母動物の状態の悪化に起因する胎児発育遅延に伴う変化と考えられた。

妊娠末期観察試験の追加試験は、妊娠母体及び妊娠末期胎児に対する無毒性量を明らかにする目的で実施した。上述の妊娠末期観察試験の最低用量とされた13,000U/kg(2mg/kg)群で胎盤重量の高値がみられたことから、本薬3,800及び13,000U/kg(0.6及び2mg/kg)が、妊娠7~17日までの間1日1回静脈内投与され(雌各群25例)、妊娠20日で帝王切開された。母動物には毒性変化は認められなかったが、胎盤重量の高値が13,000U/kg(2mg/kg)群で認められ、同群の2例の母動物で、病理組織学的に胎盤迷路部からの出血が認められた。

生後観察試験では、母体及び出生児に及ぼす影響が検討された。母動物に毒性徴候がみられ、かつ妊娠維持可能な38,000U/kg(6mg/kg)が最高用量とされ、本薬3,800、13,000及び

38,000U/kg (0.6、2 及び 6mg/kg) が、妊娠 7～17 日までの間 1 日 1 回静脈内投与された (雌各群 15 例)。母動物の観察では、38,000U/kg (6mg/kg) 群の 1 例が妊娠 10 日目に死亡し、剖検で血様腹水及び皮下出血が認められた。38,000U/kg (6 mg/kg) 群の生存例では、4/例に膣からの出血が妊娠期間中に認められた。また、自発運動の抑制並びに耳介、四肢及び眼球の蒼白が各 1 例に認められた。38,000U/kg(6mg/kg)で妊娠期間中の摂餌量の低値が認められた。

以上の妊娠末期観察試験、妊娠末期観察試験の追加試験及び生後観察試験の結果より、母動物に及ぼす一般毒性学的影響に対する無毒性量は、一般症状、体重及び摂餌量に影響がみられない 13,000U/kg/日 (2mg/kg/日)、母動物の生殖に及ぼす影響に対する無毒性量は、胎盤に影響がみられない 3,800U/kg/日 (0.6mg/kg/日)、次世代の発生に対する無毒性量は、胚・胎児死亡、胎児の体重、外表、内臓及び骨格並びに出生児の成長、発達及び生殖能力に影響がみられない 38,000U/kg/日 (6mg/kg/日) と判断された。

3) サルにおける胎児の器官形成期投与試験 (添付資料 4.2.3.5.2-4)

投与量設定試験(添付資料 4.2.3.5.2-4 「4. 投与量の設定理由、投与方法および投与期間」参照)において、7,700 U/kg (1.2mg/kg) の 1/3 例で胎盤徴候 (膣からの出血) の出血量の増加及び胚死亡が認められたことから、7,700U/kg (1.2 mg/kg) が最高用量とされ、本薬 1,300、3,800 及び 7,700U/kg (0.2、0.6 及び 1.2mg/kg) が、カニクイザルに妊娠 20～50 日までの間、静脈内投与された (雌各群 5 例)。

妊娠カニクイザルで通常にみられる胎盤徴候(膣からの出血)の出血量の増加が 7,700 U/kg (1.2mg/kg) 群の 3 例で認められ、さらに、この内の 2 例では口腔粘膜の蒼白及び自発運動の低下がみられた。胎盤徴候の出血量の増加は、本薬の薬理作用に起因する変化と判断された。胚の死亡が、胎盤徴候の出血が増加した 7,700 U/kg (1.2mg/kg) 群の 3 例で妊娠 25～40 日の間にみられ、出血の増加に伴う母動物の状態の悪化に起因する影響と考えられた。

以上の結果から、母動物に及ぼす一般毒性学的影響、母動物の生殖に及ぼす影響及び次世代の発生に対する無毒性量は、いずれも 3,800U/kg/日 (0.6mg/kg/日) と判断された。

4) ラットにおける周産期及び授乳期投与試験 (添付資料 4.2.3.5.3-1)

予備試験 (添付資料 4.2.3.5.3-1「11. 3) 被験物質の投与量設定の理由」参照)の結果より 38,000U/kg (6mg/kg) が高用量群とされ、本薬 3,800、13,000U/kg 及び 38,000U/kg (0.6、2 及び 6mg/kg) が、ラットに妊娠 17 日～分娩後 21 日までの間、3.6 mL/kg の容量で 1 日 1 回尾静脈内投与された (雌各群 25 例)。

母動物では、38,000 U/kg (6mg/kg) 群で、妊娠 22 日目の分娩途中に 1 例が死亡し、剖検で子宮内の暗赤色物及び膣の赤色が認められた。一般症状において、13,000U/kg (2mg/kg) 群の 1 例で分娩後 2～4 日、38,000U/kg (6mg/kg) 群の 1 例で分娩後 1～2 日に、それぞれ耳介、四肢及び眼球の蒼白、膣からの出血及び泌尿生殖器周囲の汚れが認められたが、本薬の薬理作用に起因する出血及びそれと関連した変化と判断された。なお、上記 13,000U/kg (2mg/kg) 群の例では、分娩後 5 日で全ての出生児が死亡した。38,000 U/kg (6 mg/kg) の雄出生児の水迷路検査で一過性のエラー数増加、雌出生児のオープンフィールド検査で立ち上がり数の増加及び区画横切り数の増加傾向が認められた。

以上の結果から、無毒性量は、母動物に及ぼす一般毒性学的影響に対する無毒性量は、一般症状に影響がみられない 3,800U/kg/日 (0.6mg/kg/日)、母動物の生殖に及ぼす影響に対する無毒性量は、分娩及び哺育に影響がみられない 3,800U/kg/日 (0.6mg/kg/日)、次世代の発生に対する無毒性量は、オープンフィールド及び水迷路検査に影響がみられない 13,000U/kg/日 (2mg/kg/日) と判断された。

(6) 局所刺激性試験 (添付資料 4.2.3.6-1)

本薬による血管刺激性について、190、1,900 及び 19,000U/mL (0.03、0.3 及び 3mg/mL) を 0.05mL/匹の容量をウサギの後耳介静脈に貯留させる方法(クレンメを用いた約 3 分間の貯留)で、8 日間連日投与によって検討した結果(各群 6 例)、本薬投与部位の変化は、陰性対照(生理食塩水)及び溶媒対照(本薬希釈液)による変化と同質、同程度であったことから、3mg/mL までの濃度において、本薬に起因する血管刺激性はないと判断された。

(7) 抗原性試験 (添付資料 4.2.3.7.1-1)

モルモット(雄 6 例)を用いた全身性アナフィラキシー試験(ASA 反応)が実施された。本薬を皮下投与して感作したモルモットでは、本薬による惹起により、典型的なアナフィラキシー症状が全例に認められた

(8) 強制劣化品の抗原性試験 (添付資料 4.2.3.7.6-2 ~ -4)

本薬を 37 で 19 日間加熱処理した強制劣化品及び本薬(非劣化品)の抗原性を比較する目的で、モルモットを用いた全身性アナフィラキシー試験(ASA 反応)、モルモット又はマウス・ラットを用いた受動的皮膚アナフィラキシー試験(PCA 反応)が実施された。

モルモット ASA 反応では、各群 6 匹のモルモットに非劣化品又は強制劣化品(0.01 及び 0.1mg/匹)で感作後、14 日目に非劣化品又は強制劣化品(1mg/匹)を投与(誘発)した結果、いずれにおいてもアナフィラキシー症状が誘発された。モルモット PCA 反応では、各群 12 匹のモルモットに ASA 反応試験の最終感作後 11 日目に採取した血清を投与(感作)し、その 4 時間後に非劣化品又は強制劣化品(1mg/匹)を投与(誘発)した結果、非劣化品及び強制劣化品群のいずれにおいても陽性反応がみられた。ASA 反応及び PCA 反応ともに、強制劣化品の抗原性は非劣化品と同等であった。マウス・ラットの PCA 反応では、各群 3 匹のラットに劣化品又は強制劣化品(0.001 及び 0.01mg/匹)を投与されたマウス血清を投与(感作)し、その 24 時間後に非劣化品又は強制劣化品(1mg/匹)を投与(誘発)した結果、非劣化品及び強制劣化品群のいずれにも陽性反応がみられ、抗原性は同等であった。

以上のことから、本薬の劣化に伴って抗原性が増減することはないと判断された。

< 審査の概要 >

機構は、遺伝毒性試験として染色体異常試験以外実施しなかった理由を尋ねた。

申請者は以下のように回答した。本薬は分子量約 64,000 の、遺伝子工学的に動物細胞で生産されたヒト由来の糖蛋白質である。本薬は細胞膜を通過しないことから、DNA に直接作用して点突然変異を誘発する可能性はないため、細菌を用いる復帰突然変異試験は実施しなかった。同様に、本薬が染色体成分に直接作用する可能性は考えられなかったが、*in vitro* で本薬を高濃度

曝露した場合においても、染色体成分に対して非特異的な悪影響を及ぼさないことを確認するために、チャイニーズハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験を実施した。染色体異常試験において本薬の悪影響がみられなかったことから、げっ歯類を用いた小核試験は実施しなかった。

機構はこの回答を了承した。

以上の回答も踏まえ、機構は、以下のように考える。各毒性試験においてみられた主たる所見は、本薬の薬理作用に起因する出血及びそれと関連した変化と判断された。単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験において、明確な標的臓器は認められないが、本剤は蛋白製剤であるためアナフィラキシー症状の発現に注意を要する。

8日間連日ウサギ耳介静脈を用いた局所刺激性試験において、本薬に起因する血管刺激性はないと判断されたが、サル反復投与毒性試験で投与部位周辺に腫脹、出血又は血腫がみられていることから、投与局所の変化に注意が必要である。また、臨床試験成績も合わせて検討した上で、必要に応じ、同一箇所への繰り返し投与時のリスクに関する注意喚起の必要性を検討すべきである。

4. 臨床に関する資料

() 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要

< 提出された資料の概略 >

本薬の薬物動態の検討に関し、日本人健康成人男性を対象とした単回投与試験 2 試験、日本人健康成人男性を対象とした反復投与試験 1 試験及び日本人 DIC 患者を対象とした国内後期第相試験が評価資料として、また、海外健康成人男性及び女性を対象とした単回投与試験成績が参考資料として提出された。

ヒト血漿中及び尿中本薬濃度は、ELISA 法にて測定された。

(1) 健康成人における薬物動態

1) 単回静脈内投与

持続投与試験 (添付資料 5.3.3.1-1)

日本人健康成人男性 12 例に、本薬 190、640 及び 1,900U/人 (0.03、0.1 及び 0.3mg/人) を 2 時間かけて静脈内持続投与した時、血漿中本薬濃度は、投与終了後に C_{max} に達し、その後二相性に消失した。190U/人投与群では投与 24 時間後まで、640 及び 1,900U/人投与群では、投与 48 時間後まで血漿中本薬濃度が測定された。各群における C_{max} (平均値±標準偏差) は、それぞれ 10.15±2.67、39.70±6.84 及び 121.75±5.16ng/mL、無限大時間までの AUC (以下、 AUC_{inf}) (平均値±標準偏差) はそれぞれ 256.55±31.73、1,074.72±162.00 及び 3,030.89±291.62 ng·hr/mL であった。一方、 $T_{1/2\alpha}$ (2.80~3.97 hr)、 $T_{1/2\beta}$ (18.34~20.75 hr) 及び CL (1.47~1.91 mL/hr/kg) は、用量に依存せずほぼ一定であった。投与終了 24 及び 48 時間後までの尿中排泄率は、投与量の 33.3~44.9 及び 54.3~59.8% であった。

急速投与試験 (添付資料 5.3.3.1-2)

日本人健康成人男性 4 例に、本薬 1,900U/人 (0.3mg/人) を 1 分かけて静脈内急速投与した時、本薬 C_0 は 140.99±5.43 ng/mL (平均値±標準偏差、以下同様)、 AUC_{inf} は 3321.34±394.60

ng・hr/mL、 $T_{1/2\alpha}$ は 3.37 ± 2.27 hr、 $T_{1/2\beta}$ は 19.82 ± 2.10 hr、CLは 1.49 ± 0.24 mL/hr/kgであった。投与24及び48時間後までの尿中排泄率は、投与量の 43.7 ± 8.4 及び $60.3\pm 10.3\%$ であった。

本薬の主たる生物学的活性であるプロテインCの活性化を介したプロトロンビナーゼの阻害活性（以下、トロンボモジュリン活性）については、投与前のプロトロンビナーゼ活性値を100%とした時、投与直後45.3%、24時間後53.2%、48時間後62.0%であったことから、トロンボモジュリン活性は本薬投与直後から発現し、以後48時間後まで持続することが示唆された。

2) 反復投与試験

持続投与試験（添付資料5.3.3.1-1）

日本人健康成人男性4例に、本薬1,300U/人（0.2mg/人）を2時間かけて1日1回3日間反復静脈内持続投与した時、本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は 93.29 ± 4.62 ng/mL及び $2,143.09\pm 204.43$ ng・hr/mLであった。 $T_{1/2\alpha}$ は 3.94 ± 1.83 hr、 $T_{1/2\beta}$ は 18.73 ± 4.25 hr、CLは 1.40 ± 0.31 mL/hr/kgであった。また、尿中排泄率は、反復投与期間中経時的に上昇し、3日目投与終了後48時間までの尿中排泄率は総投与量の73.6%であった。

(2) 患者における薬物動態

1) 国内後期第 相試験（添付資料5.3.5.1-1）

日本人DIC患者に、本薬38、130及び380U/kg（0.006、0.02及び0.06mg/kg）を30分かけて1日1回、6日間反復静脈内投与した（各群の症例数は、それぞれ28～36例、27～40例及び34～39例）時、血漿中本薬濃度は、1日目投与終了時 97.8 ± 46.1 、 289.1 ± 97.5 及び 915.9 ± 237.9 ng/mL、6日目投与終了時 172.6 ± 69.3 、 627.0 ± 226.8 及び $1,730.7\pm 445.1$ ng/mL、6日目投与終了24時間後 100.8 ± 45.5 、 349.9 ± 143.5 及び 902.2 ± 313.7 ng/mLであり、いずれの測定時点においても用量にほぼ比例した。なお、投与前の血漿中トロンボモジュリン濃度は、それぞれ 10.6 ± 14.8 、 6.9 ± 4.6 及び 6.3 ± 6.8 ng/mLであった。

投与開始4及び7日後の、DIC患者の血漿のプロトロンビナーゼ活性は、投与前値と比較して低下しており、本薬は、DIC患者においてもトロンボモジュリン活性を発現することが確認された。

2) 薬物濃度と有効性及び安全性との関係

国内後期第 相試験の成績より、血漿中本薬濃度と有効性の関係が検討された。投与7日目の血漿中本薬濃度（トラフ濃度）40、48、以下1.2倍ごとに1533.5ng/mLまでの濃度を中心として、両側一定（範囲下限の3倍を範囲上限とする）幅内の各群の患者集団8～34例の改善率（全般改善度及び凝血学的検査改善度の「中等度改善」以上の割合）をそれぞれの中心血漿中濃度における改善率としてプロットした結果、低濃度の一部で濃度変化と改善率変化に逆転がみられたものの、両改善率は、100ng/mL以上では、ほぼ血漿中濃度に依存して上昇し、中心血漿中濃度500ng/mL（濃度幅300～900ng/mLの範囲）での改善率は70%を超えた。しかしながら、これを超える濃度域では改善率がさらに上昇する傾向はみられず、改善効果が飽和することが示唆された。臨床推奨用量である380U/kg（0.06mg/kg）6日間の反復投与時の血漿中本薬濃度は、有効性が期待される濃度に維持されていたと考えられた。

一方、国内後期第 相試験の成績より、血漿中本薬濃度と安全性の関係を検討したところ、出血に関連する随伴症状の発現及び死亡例と血漿中濃度との間に明確な関係は認められなかった。

(3) 本薬の薬物動態に影響を及ぼす要因の検討 (参考資料 5.3.3.5)

国内第 相試験及び国内後期第 相試験において得られた血漿中濃度測定値を用いて、母集団薬物動態 (以下、「PPK」) 解析が実施され、本薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性のある要因因子が検討された。解析対象症例数は国内第 相試験 20 例、国内後期第 相試験 116 例の計 136 例であり、採血ポイント数は 653 点であった。母集団解析の対象とされた患者の平均年齢は 58 歳 (65 歳未満 80 例、65 歳以上 75 歳未満 29 例、75 歳以上 80 歳未満 16 例、80 歳以上 11 例)、体重は 55kg (31~90kg) (平均値 (範囲) 以下同様)、血清クレアチニン値は 1.14 mg/dl (範囲: 0.3~11.5 mg/dl)、ヘマトクリット値は 29.2 (11.4~53.3) であった。

血漿中濃度は、1-コンパートメントモデルにあてはめて NONMEM プログラムを用いて解析された。薬物動態に影響を及ぼす背景別要因として、性別 (男性 79 例/女性 57 例)、体重、年齢 (高齢者 (65 歳以上) 56 例、非高齢者 80 例)、肝機能 (GOT: 正常値群 75 例、異常値 (高値) 群 59 例、GPT: 正常値群 77 例、異常値 (高値) 群 57 例)、腎機能 (血清クレアチニン値: 正常値群 98 例、異常値 (高値) 群 25 例)、ヘマトクリット値 (正常値群 31 例、異常値 (低値) 群 105 例) 及び併用薬 (ファモチジン: 併用あり 50 例、併用なし 86 例、フロセミド: 併用あり 49 例、併用なし 87 例、フルコナゾール: 併用あり 39 例、併用なし 97 例) が検討され、最終モデル式は以下の通りとされた。なお、母集団平均値からの変動 (CV 値) は、分布容積 (Vd) で 34.4%、CL で 31.3% であった。

$$Vd = 0.0508 \times WT \times 1.43^{HT}$$

$$CL = 0.00180 \times WT \times 0.839^{AGE}$$

HT = 1 (ヘマトクリット異常値) or 0 (ヘマトクリット正常値)

AGE = 1 (高齢者) or 0 (非高齢者)

WT: 体重 (kg)

PPK 解析の結果、高齢者と非高齢者間で CL に有意差が認められたが、高齢者での低下率は 16% 程度と大きなものではなかった。一方、分布容積には影響は認められなかった。ヘマトクリット値の低下により本薬の分布容積が有意に増大 (約 43% 増加) したが、クリアランスに対しては有意な影響を及ぼさなかった。体重に関しては、分布容積、クリアランスとも体重に比例して増大する傾向が認められたことから、体重当たりの投与量設定が必要であると考えられた。一方、肝機能、性別及び検討された併用薬については、本薬の薬物動態に影響を及ぼさないものと想定された。

< 審査の概要 >

(1) 投与時間について

申請者は、DIC 患者を対象とした第 相試験以降、投与時間を 30 分とした理由について、以下のように説明した。第 I 相試験の結果、本薬のヒトにおける生物学的半減期は約 20 時間と非常に長いことが明らかとなり、1 日 1 回の急速投与あるいは短時間の持続投与で DIC に対する有効な血中濃度を維持できると考えた。さらに、安全性を考慮して、被験者の状態を観察しながらの投与が可能で、万一投与中に不都合が生じた際、即座に投与を中止できる 30 分の

持続静脈内投与が急速投与より適当と判断した。また、第 I 相試験は 2 時間の持続静脈内投与で実施したが、2 時間の持続静脈内投与時の C_{max} と 30 分の持続静脈内投与の推定 C_{max} は同程度の値であり安全性にも問題ないと考えられたこと等から、第 相試験では 30 分の持続静脈内投与を用法として選択した。

機構は、以下のように考える。第 相試験では、投与時間が 2 時間と設定されており、第 相試験以降の臨床試験と投与時間が異なるものの、第 相試験で得られた薬物動態パラメータを用いて、持続投与時間 30 分と 2 時間の場合を比較すると、 C_{max} 及び投与終了から投与 24 時間後までの血中濃度推移は類似しており、申請者の説明は妥当と判断できる。第 相試験以降の臨床試験において、患者の血漿中本薬濃度は測定されており、薬物動態が詳細に検討された第 相試験において採用されていない投与時間が国内後期第 相試験及び国内第 相試験で採用されたことに特段の問題はないと判断した。なお、30 分の持続静脈内投与が本薬の臨床用法として最適か否かについては不明であるが、国内臨床試験成績全般から、対象疾患に対する本薬のリスク・ベネフィットのバランスを崩すような特段の問題が、当該投与法を用いたことにより起きているとも考えられないことから、現時点では、国内第 相試験で採用され、有効性及び安全性の情報が得られている用法を臨床用法とすることは妥当と考えられる。

(2) PPK 解析について

申請者は、高齢者、性別並びに肝機能及び腎機能低下者等、患者背景の違いによる薬物動態に及ぼす影響については、PPK 解析の結果をもって添付文書(案)で情報提供すると主張していたことから、機構は、PPK 解析の妥当性について、以下の点について検討を行った。

1) 基本とした薬物動態モデルについて

機構は、第 I 相試験において、本薬の血漿中濃度は 2 相性の消失を示したにもかかわらず、PPK 解析を 1-コンパートメントモデルにあてはめて実施した理由及びその妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。適切なモデルを選択するための予備的解析の結果、目的関数最小値の比較では 2-コンパートメントモデルが 1-コンパートメントモデルより良いフィッティングを示したものの、変動要因の検討過程において、2-コンパートメントモデルを用いると計算が収束せず、結果が得られなかった。その原因として、2-コンパートメントモデルでは、パラメータの変動要因を多数導入したため、結果的に複雑なモデルになったこと及び国内後期第 相試験での血漿中濃度測定ポイントが、初回投与直後、6 回目投与直後及び 6 回目投与後 24 時間と設定されていたため、血漿中本薬濃度が、ほぼピーク値とトラフ値のみのデータで構成されていたことが考えられる。そこで、1-コンパートメントモデルによる解析可能性を検討したところ、AUC 及び CL について、2-コンパートメントモデルと 1-コンパートメントモデルでの解析結果は大きく変わらなかった。また、国内第 相試験(静脈内急速投与試験)で測定された 4 名の血漿中濃度データの平均値を用いて 2-コンパートメントモデルで解析した時、全体の AUC が 3509 ng・hr/mL であったのに対し、 α 相の AUC は 436 ng・hr/mL と全体の 12% で、 β 相の AUC は 3,073 ng・hr/mL と全体の 88% を占め、さらに、1-コンパートメントモデルにおいても実測値と良く一致していた。したがって、本薬の PPK 解析を 1-コンパートメントモデルにあてはめて実施することは妥当と考えられた。

機構は、本薬の PPK 解析の対象には、国内第 相試験における頻回採血による血漿中濃度

データも含まれており、2-コンパートメントモデルによる解析が可能とも考える。しかしながら、本薬の薬物動態に影響を与える変動要因の検討も解析の目的であること、本薬は組織移行性が低く、本薬の消失に対する α 相の寄与も低いことが示唆されていることから、1-コンパートメントモデルにあてはめた解析による考察も可能と考えられ、申請者の回答を了承した。

2) 腎機能の影響について

機構は、本薬の主排泄経路が腎排泄であるにもかかわらず、PPK 解析結果においては、腎機能の指標として採用した血清クレアチニン値は、本薬の薬物動態に有意な影響を及ぼす変動要因にならなかったことから、腎機能が薬物動態に及ぼす影響に関する検討の過程を詳細に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。PPK 解析における要因探索では、背景因子が連続変数の場合は相関解析を行い、寄与率 0.25 以上を有意な要因とし、背景因子がカテゴリカル変数である場合はパラメトリック Tukey 多重比較を行い、P-value が 0.05 を下回った場合を有意な要因とし、それ以降の検討対象とした。腎機能の指標として用いた血清クレアチニン値については、連続変数としての相関解析では有意として検出されず、カテゴリカル変数としての多重比較において有意と判定されたことから、以後のモデル解析ではカテゴリカル変数としてのみ解析に組み込んだ。血清クレアチニン値正常/異常については、臨床試験に参加した施設の基準値の上限を上回った場合に「異常」と定義した結果、概ね 1.2 mg/dL 以上の場合、腎機能が異常と判断された。腎機能が異常と判断された患者 25 例のうち 21 例は、Cockcroft and Gault の式で換算したクレアチンクリアランス値 40mL/min 以下の中等度以上の腎機能障害に相当する患者層であった。本解析においては、クレアチンクリアランス値 20mL/min 以下の重度の腎機能障害患者（うち 1 例の血液透析患者を含む）が 11 例含まれており、本薬の薬物動態への腎機能障害による影響を検討するのに十分な患者背景を含有していると考えられた。モデル構築中の検討で、血清クレアチニン値「異常」による 15%程度の CL の低下が想定されたものの統計学的に有意な差ではなかったことから、最終的なモデル式には組み込まなかった。本 PPK 解析においては、最終的に腎機能の影響はモデル化されなかったものの、腎機能異常値（高値）の患者 25 例について血漿中本薬濃度の実測値と母集団モデルの予測値は概ね一致していたことから、解析モデルにおいて腎機能の影響を考慮する必要性は高くないと考えられた。また、国内後期第 相試験の症例に関して、用量を 380U/kg (0.06mg/kg)に換算した血漿中濃度について、血清クレアチニン値により層別集計した結果、血清クレアチニン値 4mg/dL 以上の患者集団における血漿中本薬濃度は、血清クレアチニン値 1mg/dL 以下の患者集団と比較して、 C_{max} の平均値で約 1.2 倍の増加であった。したがって、血清クレアチニン値が高値であることが本薬の薬物動態に及ぼす影響は小さく、腎機能のパラメータを含まないモデルによる予測値と実測値の一致性が高いことの妥当性が確認された。非臨床における腎障害動物モデルを用いた PK 試験の結果、血清クレアチニン値が正常の9倍を超える重度の腎障害時においても本薬の薬物動態が受ける影響は有意ではなかった。以上のことから、腎機能を本薬の薬物動態に影響を及ぼす要因としてモデル化する必要はないと考えられた。

機構は、腎機能異常（高値）群 25 例すべての患者における血漿中本薬濃度の実測値及び

母集団モデルの予測値の推移について、最終モデルにおいて有意な変動要因とされたヘマトクリット値（正常・異常の別）、年齢（高齢者・非高齢者の別）及び体重（kg）を明らかにした上で、患者毎に示すよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。腎機能異常（高値）25例の患者は、ヘマトクリット値が全例で異常（低値）となっていた。年齢は38歳～82歳で、65歳以上の高齢者が19例含まれていた。10例が男性で平均体重55kg、15例が女性で平均体重48kgと男女間で体重に大きな差はなかった。血清クレアチニン値4mg/dL以上の5例を含む腎機能異常（高値）患者において、血漿中濃度の母集団モデルの予測値と実測値は、1例を除いて概ね一致していた。なお、予測値から大きく外れた1例は、1日目投与で高い血漿中本薬濃度を示した投与前血清クレアチニン値は2.1mg/dLの症例であり、血漿中濃度がさらに増加する傾向は認められなかった。

機構は、本PPK解析結果も踏まえ、添付文書における腎機能障害患者に関する注意喚起の妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。PPK解析により本薬のCLは腎機能異常の患者において15%程度低下することが想定されたが統計学的に有意な差でなかったこと、腎機能異常（高値）の患者でモデル式からの血漿中本薬濃度の予測値と実測値が概ね一致していたこと、重度の腎障害患者を含む腎機能別の血漿中本薬濃度に大きな違いがなかったことから、腎機能障害により本薬の薬物動態は大きく変動する可能性は低いと考えられた。したがって、腎機能障害に関連する本剤の添付文書（案）の記載を変更する必要はないと考える。しかしながら、血液透析療法中の患者については1例の投与経験があるのみであるため、「重篤な腎機能障害のある患者」を慎重投与とし、「重篤な腎機能障害のある患者（患者の症状に応じ適宜130U/kgに減量して投与すること。なお、血液透析療法中の患者には130U/kgに減量して投与すること。）」を追記し注意喚起した。製造販売後には、血液透析療法中の患者を含め高度な腎機能障害を合併したDIC患者に対する調査を実施し、投与量補正が必要かどうかを再検討すると同時に、使用経験に関する情報を適切に添付文書に反映し情報提供することが妥当と考える。

機構は、以下のように考える。腎機能に関する指標（血清クレアチニン）が変動要因としてPPK解析の最終モデルに組み込まれなかったものの、解析対象患者に含まれていた腎機能低下患者の例数及び腎機能の程度から、本薬の薬物動態に対する腎機能の影響がある程度検討可能であったと考えられること、腎機能異常（高値）25例の患者における血漿中本薬濃度の推移より、非高齢者で血清クレアチニン値が4mg/dL以上と高値を示す患者では、予測値より実測値が高い症例も存在することから、本PPK解析結果も踏まえ、添付文書（案）において腎機能障害患者に関して情報提供を行うことは、現時点では妥当と考える。しかしながら、本PPK解析では、血清クレアチニン値が異常と判断された患者は全例でヘマトクリット値の異常がみられ、当該指標は最終モデルに組み込まれていること、腎機能に関する指標について連続変数又は他のカットオフ値で層別したカテゴリカル変数を変動要因とした検討はなされていないこと等から、腎機能に関する指標をモデル化できる可能性もあると考える。また、腎機能低下者を対象とした薬物動態試験は実施されておらず、腎機能低下患者における薬物動態が明らかにされたとは言い難いことから、腎機能低下患者における本薬の有効性及び安全性並びに投与量については製造販売後に情報を収集することが必要と考える。腎機

能低下患者に対する注意喚起及び製造販売後調査については、専門協議での議論を踏まえさらに検討したい。

(3) 血漿中濃度と有効性との関係について

機構は、凝血学的検査改善度の改善率は、投与7日目の血漿中本薬濃度の上昇に伴って概ね上昇していたのに対し、血漿中本薬濃度 100ng/mL 未満において改善率の上昇が、1,000ng/mL 以上において改善率の低下が認められた理由を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。100ng/mL 未満及び 1000ng/mL 以上では、各濃度域の症例数が少数であり、改善率に大きなばらつきが生じたことが原因の一つと考えられた。また、100ng/mL 未満でのばらつきの原因として、本剤の薬理作用である APC を介したヒト血漿中でのトロンビン生成阻害作用の IC₅₀ 値が 90ng/mL であり、IC₅₀ 近傍の濃度域では、濃度反応曲線の傾きに飽和が見られるような高濃度域に比べ急峻であり、効果にばらつきが生じやすいことも原因の一つと推察された。

機構は、申請者の回答を了承し、血漿中濃度に応じた一定の有効性はみられているものと判断した。

() 臨床的有效性及び安全性の概要

< 提出された資料の概略 >

第 相試験 2 試験、第 相試験 2 試験、第 相試験 1 試験の合計 5 試験の国内臨床試験成績が評価資料として提出された。

試験区分	対象 (DIC の基礎疾患)	治験薬投与例数	用法・用量*	主要評価項目	主な結果
国内第 I 相試験 (静脈内持続投与)	健康成人男性	16 例	本薬 0.03、0.1、0.3mg/人単回、0.2mg/人 1 日 1 回 3 日間反復 (ともに 2 時間静脈内持続投与)	安全性、薬物動態	-
国内第 I 相試験 (静脈内急速投与)	健康成人男性	4 例	0.3mg/人単回 (1 分間静脈内急速投与)	安全性、薬物動態	-
国内前期第 相試験	DIC 又は DIC の疑い (基礎疾患を限定せず)	45 例	0.3 ~ 0.6mg、0.6 ~ 1.2mg、1.2 ~ 2.0mg、2.0 ~ 3.0mg/人、1 日 1 回 6 日間 (30 分静脈内持続投与)	全般改善度	中等度改善以上率: ステップ 0; 75.0%、ステップ 1; 40.0%、ステップ 2; 55.6%、ステップ 3; 83.3%
国内後期第 相試験	DIC 又は DIC の疑い (基礎疾患を限定せず)	120 例	0.006mg、0.02mg、0.06mg/kg、1 日 1 回 6 日間 (30 分静脈内持続投与)	全般改善度	中等度改善以上率: 0.006mg/kg 群 39.3%、0.02mg/kg 群 60.7%、0.06mg/kg 群 67.6%
国内第 相試験	DIC (造血器悪性腫瘍あるいは感染症)	232 例	本薬: 0.06 mg/kg 1 日 1 回 6 日間 (30 分静脈内持続投与) ヘパリン: 8 U/kg/hr 6 日間 (24 時間静脈内持続投与)	DIC 離脱率	DIC 離脱率 (Woolson-Bean 法による層調整後) 本薬群 66.1% vs. ヘパリン群 49.9%

*体重 50kg として、1,900 ~ 19,000U/人 (0.3 ~ 3.0mg/人) は、38 ~ 380U/kg (0.006 ~ 0.06mg/kg) に相当する。

(1) 国内第 相試験 (静脈内持続投与) (添付資料 5.3.3.1-1、治験実施期間: 単回投与試験 19 年 月 ~ 19 年 月、反復投与試験 19 年 月)

健康成人男性を対象として、単回投与時 (190、640 及び 1,900U/人 (0.03、0.1 及び 0.3mg/人) 2 時間静脈内持続投与、各群 4 例) 及び 3 日間反復投与時 (1,300U/人 (0.2mg/人) 2 時間かけて静脈内持続投与、4 例) の安全性及び薬物動態を検討するための非盲検試験が国内 1 施設で実施

された。

自他覚症状として、単回投与群3例（0.1mg群1例、0.3mg群2例）、反復投与群2例に異常所見が認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。

理学的検査（血圧、脈拍、呼吸数、体温、心電図）では、心電図異常が3例（0.03mg単回投与群2例（洞性徐脈、四肢誘導の低電位）及び0.3mg単回投与群1例（洞性徐脈））、発熱が2例（0.2mg反復投与群）に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。

臨床検査（血液一般検査、血液生化学検査、尿検査）並びに凝血学的検査及び出血時間においては、本薬と因果関係が否定できない異常変動は認められなかった。

なお、トロンボエラストグラフは全投与群の全16例の測定値が投与前後を通じて異常値を示したが、測定機器の不備によるものと考えられた（薬物動態は「4.（ ）＜提出された資料の概略＞（1）1） 持続投与試験」及び「4.（ ）＜提出された資料の概略＞（1）2） 持続投与試験」参照）。

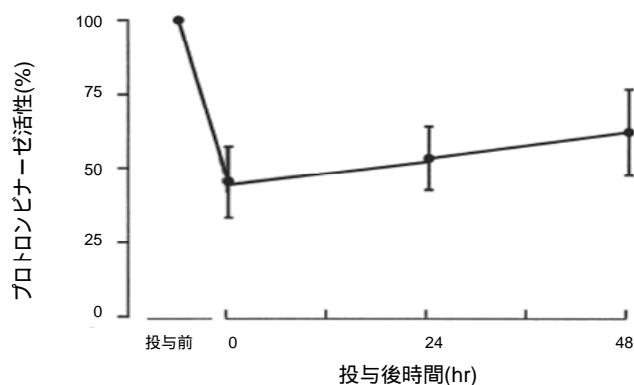
（2）国内第 相試験（静脈内急速投与）（添付資料 5.3.3.1-2、治験実施期間：19■■年■■月）

健康成人男性 4 例を対象として、単回投与時（1,900U/人（0.3mg/人） 静脈内急速投与）の安全性及び薬物動態を検討するための非盲検試験が国内 1 施設で実施された。

安全性について、自他覚症状及び理学的検査（血圧、脈拍、体温、心電図）では異常は認められなかった。臨床検査（血液一般検査、血液生化学検査、尿検査）では全例に異常変動が認められたが、本薬と因果関係が否定できない変動は認められなかった。

凝血学的検査では、4 例中 1 例で投与終了 40 分後に出血時間の軽度延長が認められたが、投与終了 24 時間後の再検査では正常に復していたこと、及び他の凝血学的パラメータは変動していなかったことから、臨床的には問題なしと判断された。また、その他本薬に起因する異常は認められなかった。

投与前のプロトロンビナーゼ活性を 100%としたとき、投与直後、24 時間後及び 48 時間後のプロトロンビナーゼ活性（平均値±標準偏差）はそれぞれ、45.3±11.9、53.2±10.7 及び 62.0±14.6%であり（下図参照）、本薬のトロンボモジュリン活性は投与直後から発現し、投与 48 時間後以降まで持続することすることが示された（薬物動態は「4.（ ）＜提出された資料の概略＞（1）1） 急速投与試験」参照）。



本薬投与前後におけるプロトロンビナーゼ活性の経時推移

(3) 国内前期第 相試験 (添付資料 5.3.5.2-1、治験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月)

厚生省特定疾患血液凝固異常症調査班の DIC 診断基準に基づき「DIC」又は「DIC の疑い」と診断された患者 (基礎疾患は限定せず) を対象に、本薬の有効性及び安全性を探索的に検討するための非盲検漸増試験が国内 32 施設で実施された。

当初、目標症例数はステップによらず全体で 50 例と規定されていたが、ステップ 0～2 における 11 例が集積された時点で試験実施中及び終了後の解析の段階における本試験の世話人会が開催され、ステップ 0 の用量とされていた 0.3mg/人/日のデータを蓄積するよりも 0.6mg/人/日以上に関するデータを蓄積するほうが意義が大きいと判断され、以後はステップ 1～3 において各ステップ 10～15 例のデータを集積するよう試験実施計画書の変更がなされた。さらに、試験実施中及び終了後の解析の段階における本試験の世話人会において、有効性の評価に「最終判定」を加えること、白血病群の症例では出血症状の判定を加味せず、臓器症状の判定をそのまま臨床症状改善度 (最終判定) として取り扱うこと等、データ及び症例の取扱いが決定された。また、安全性データの採用基準に関しても、治験実施計画書では厳密に規定されていなかったため、試験終了後の世話人会において、実施計画書に従った安全性に関する症例の取扱いが決定され、その後、治験総括医師により、その取扱いが一部変更された。

本薬の用法・用量に関しては、投与期間は 6 日間とされ、同一患者内においては、3 日間投与して効果が不十分な場合には残りの 3 日間の増量は可とされた。開始用量及び増量後の用量は、それぞれステップ 0 (1,900U/人 (0.3mg/人)→3,800U/人 (0.6mg/人))、ステップ 1 (3,800U/人 (0.6mg/人)→7,700U/人 (1.2mg/人))、ステップ 2 (7,700 U/人 (1.2 mg/人)→13,000U/人 (2.0mg/人))、ステップ 3 (13,000U/人 (2.0mg/人)→19,000U/人 (3.0mg/人)) の 4 ステップとされ、1 日 1 回、30 分かけて静脈内持続投与された。評価時期は投与終了日の翌日 (7 日目) とされた。投与量を上げる次のステップへの移行の可否に関しては、治験総括医師により判断された。

本試験には 46 例が登録され、皮膚テスト陽性の 1 例を除いた 45 例に本薬が投与され、完全除外例 (有効性及び安全性ともに不採用) 7 例を除いた 38 例 (ステップ 0、1、2 及び 3 でそれぞれ、4、13、9 及び 12 例、以下同順) が安全性解析対象とされ、さらに投与開始前 DIC スコア不足の 2 例を除いた 36 例 (4、11、9 及び 12 例) が有効性解析対象とされた。全般改善度等の各種改善度に関して、4 日目と 7 日目の 2 時点での判定が設定されていたが、試験実施中及び終了後の世話人会において定められた規定に従い、被験者死亡により 7 日目判定が欠測であった 2 例 (3 日間投与例及び 5 日間投与例) を除く 34 例 (4 例、10 例、8 例及び 12 例) が 7 日目評価対象症例とされ、7 日目評価対象の 34 例に、被験者死亡により 7 日目判定が欠測であった 1 例 (5 日間投与例) を加えた 35 例 (4、10、9 及び 12 例) が改善度最終評価対象とされた。なお、有効性解析対象症例 36 例における基礎疾患の内訳は、白血病群 21 例及び非白血病群 15 例であった。

有効性について、臨床症状 (出血症状、臓器症状) 改善度、凝血学的検査値改善度、DIC スコア改善度及びこれらを総合的に判断した全般改善度が評価された。各項目の中等度以上改善率は下表の通りであった。

中等度以上改善率 (最終判定)

	ステップ 0	ステップ 1	ステップ 2	ステップ 3
出血症状改善度	100% (1/1 例)	16.7% (1/6 例)	0% (0/2 例)	100% (5/5 例)

臓器症状改善度	100% (3/3 例)	16.7% (1/6 例)	60.0% (3/5 例)	66.7% (2/3 例)	
臨床症状改善度	100% (3/3 例)	11.1% (1/9 例)	42.9% (3/7 例)	66.7% (2/3 例)	
凝血学的検査値改善度	75.0% (3/4 例)	50.0% (5/10 例)	55.6% (5/9 例)	83.3% (10/12 例)	
DIC スコア改善度	50.0% (2/4 例)	30.0% (3/10 例)	33.3% (3/9 例)	75.0% (9/12 例)	
全般改善度	中等度以上改善率	75.0% (3/4 例)	40.0% (4/10 例)	55.6% (5/9 例)	83.3% (10/12 例)
	著明改善率	25.0% (1/4 例)	30.0% (3/10 例)	33.3% (3/9 例)	50.0% (6/12 例)

安全性について、本試験では、治験実施計画書に有害事象の収集方法が規定されておらず、治験実施計画書の変更以前においては、随伴症状に関しては副作用のみを収集する計画となっていた。安全性解析対象症例 38 例のうち、「随伴症状あり」と報告された症例数は、ステップ 0、1、2、3 でそれぞれ 1/4 例、0/13 例、1/9 例、1/12 例（それぞれ発熱、貧血の進行及び頭蓋内出血、多形滲出性紅斑様皮疹及び敗血症）であった。

死亡例の集計には、完全除外例も含められ、重複投与の 1 例（生存例）のみ除外された計 44 例中、治験薬投与終了翌日までに 6 例、治験薬投与終了翌々日から投与開始後 28 日目までに 11 例、合計 17 例の死亡が認められたが、全例で治験薬との因果関係は否定された。なお、治験薬投与終了翌日までの死亡例 6 例のうち、1 例は出血（脳出血）による死亡であった。

治験薬の投与が中止された症例は 5 例みられ、いずれも死亡が中止の原因とされたが、本薬との因果関係は否定された。

(4) 国内後期第 相試験（添付資料 5.3.5.1-1、治験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月）

厚生省特定疾患血液凝固異常症調査班の DIC 診断基準に基づき「DIC」又は「DIC の疑い」と診断された患者を対象に、本薬の用量反応関係を検証するための非盲検並行群間比較試験が国内 92 施設で実施された。

本試験では、有効性データの採用基準に関して、治験実施計画書では厳密な規定がなされておらず、試験の実施中及び終了後の症例評価委員会において、有効性及び安全性に関する症例の取り扱いが検討され、世話人会において採用基準及び個々の症例の取り扱いが固定された。

用法・用量は、38U/kg (0.006mg/kg) (1,900U/人 (0.3mg/人))、130U/kg (0.02mg/kg) (6,400U/人 (1.0mg/人))、380U/kg (0.06mg/kg) (19,000U/人 (3.0mg/人)) の 3 用量のいずれかを 1 日 1 回 6 日間、30 分かけて静脈内持続投与することとされた。

有効性として、投与開始 7 日目（又は中止時）における出血症状及び臓器症状改善度、凝血学的検査値改善度（非白血病群については、血清 FDP 値、血小板数、フィブリノゲン濃度、プロトロンビン時間比の 4 項目、白血病群については、血清 FDP 値、フィブリノゲン濃度、プロトロンビン時間比の 3 項目のスコアの合計点の変化量に基づく）及びそれらに基づく全般改善度が評価された。

本試験には 123 例の患者が登録され、各投与量群に割り付けられた。なお、本試験の各投与群への割付には、基礎疾患（白血病、悪性腫瘍（固形癌）、感染症、その他の疾患）、投与前 FDP 値、年齢を層化要因とした最小化法が用いられた。本薬が一度も投与されなかった 3 例（いずれも 0.02mg/kg 群）を除く 120 例の治験薬投与症例のうち、本薬が 6 日間投与され、治験を完了した症例は 0.006mg/kg 群 33/39 例（84.6%）、0.02mg/kg 群 31/40 例（77.5%）、0.06mg/kg 群 39/41 例（95.1%）で、未完了の理由は、症状悪化による投与中止が最も多く 0.006mg/kg 群 2 例、0.02mg/kg 群 5 例、0.06mg/kg 群 0 例であった。

本薬の皮内反応が実施された 125 例全例が皮内反応に関する検討の対象集団とされ、うち、症例登録が行われなかった 2 例及び症例登録後本薬が投与されなかった 3 例を除き、本薬が投与された全患者（以下、「対象」）120 例（0.006、0.02 及び 0.06mg/kg 群で、それぞれ 39、40 及び 41 例、以下同順）が随伴症状及び安全性の解析対象集団とされた。また、対象 から選択基準違反、中止・脱落（投与期間 3 日間未満）、併用禁止薬併用、用法・用量違反の 20 例を除き、治験実施計画書に準拠した治療観察がなされたデータのある患者（以下、「対象」）100 例（34、31 及び 35 例）が有効性に関する主要な解析対象集団とされた。

有効性について、対象 の中で主要評価項目である全般改善度が評価可能であった 90 例（28、28 及び 34 例）における全般改善度の「中等度改善」以上の割合（「中等度改善」以上率）は、0.006mg/kg 群 39.3%（11/28 例）、0.02mg/kg 群 60.7%（17/28 例）、0.06mg/kg 群 67.6%（23/34 例）であった（下表参照、Cochran-Armitage 検定による $p=0.0188$ ）。なお、これら 90 例における基礎疾患群の内訳は、白血病 48 例、固形癌 20 例、感染症 15 例、その他 7 例であった。

対象（全般改善度評価対象）における全般改善度

改善度 投与群	全般改善度		軽度改善	不変	悪化	合計
	著明改善	中等度改善				
0.006 mg/kg	7 25.00%	4 14.30%	8 28.60%	6 21.40%	3 10.70%	28
	39.30%					
0.02 mg/kg	12 42.90%	5 17.90%	6 21.40%	3 10.70%	2 7.10%	28
	60.70%					
0.06 mg/kg	16 47.10%	7 20.60%	3 8.80%	3 8.80%	5 14.70%	34
	67.60%					
合計	35 38.90%	16 17.80%	17 18.90%	12 13.30%	10 11.10%	90
56.70%						

また、副次評価項目の主な結果は下表の通りであった。

対象における各改善度の中等度改善以上率と DIC 離脱率

	0.006 mg/kg	0.02 mg/kg	0.06 mg/kg	合計
出血症状改善度	60.0%（15/25 例）	52.0%（13/25 例）	59.3%（16/27 例）	57.1%（44/77 例）
臓器症状改善度	25.0%（3/12 例）	54.5%（6/11 例）	62.5%（5/8 例）	45.2%（14/31 例）
凝血学的検査値改善度	35.7%（10/28 例）	60.7%（17/28 例）	67.6%（23/34 例）	55.6%（50/90 例）
DIC 離脱率	34.4%（11/32 例）	50.0%（14/28 例）	55.9%（19/34 例）	46.8%（44/94 例）

評価判定日の DIC スコアが、非白血病群では 5 点以下、白血病群では 2 点以下となった場合を「DIC 離脱」とした
 $\text{DIC 離脱率}(\%) = (\text{DIC 離脱症例数} / \text{対象における DIC 離脱率評価可能症例数}) \times 100$

安全性については、対象 が随伴症状及び安全性の解析対象集団とされたが、臨床検査値については、対象 のうち、治験薬投与後の臨床検査のデータが全くない 3 例が除外され、117 例（0.006、0.02 及び 0.06mg/kg 群で、それぞれ 37、39 及び 41 例）が解析対象集団とされ、この集団が安全度評価解析集団とされた。なお、除外された 3 例は、0.006mg/kg 群の 2 例及び 0.02 mg/kg 群の 1 例であり、いずれも 1 日目投与後当日あるいは翌日に死亡した症例であった。

安全度は、副作用の内容及びその程度並びに臨床検査値の異常変動を考慮し、1. 副作用が

なく安全、2. 安全性に大きな問題なし、3. 安全性にやや問題あり、4. 安全性に問題あり、5. 安全性に極めて問題ありの5段階で評価された。結果は下表の通りであった。

安全度（対象）

安全度 投与群	副作用がなく 安全	安全性に大きな 問題なし	安全性にやや問 題あり	安全性に問題あ り	安全性に極めて問 題あり	合計	判定不能
0.006 mg/kg	35 (97.2%)	1 (2.8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	36	1
0.02 mg/kg	36 (94.7%)	2 (5.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	38	1
0.06 mg/kg	38 (95.0%)	2 (5.0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	40	1
合計	109 (95.6%)	5 (4.4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	114	3

本試験の治験実施計画書では、安全性評価は安全度で評価されることとなっており、有害事象の収集方法が規定されておらず、有害事象の概念に相当するものとして、「随伴症状」「臨床検査値異常変動」「患者が死亡に至った経緯」を収集することが規定されていた。

本薬投与終了後8日目までの随伴症状発現例数は、0.006、0.02及び0.06mg/kg群で、それぞれ14/39例(35.9%)、20/40例(50.0%)及び18/41例(43.9%)であり、うち、本薬との因果関係が否定できないものは、4例5件(各群における発現例数：それぞれ1例1件(黄疸)、2例2件(発熱及びアレルギー性紫斑病)、1例2件(発熱及び丘疹))であった。

因果関係が否定できない臨床検査値異常は、3例5件(各群における発現例数：それぞれ1例2件(ALP上昇、総ビリルビン上昇)、1例1件(コリンエステラーゼ低下)、1例2件(GOT上昇及びGPT上昇))に発現した。

本薬投与の前後比較において異常方向への有意な変動が認められた臨床検査項目として、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数がみられた。

観察期間中(本薬投与開始後28日目まで)の死亡例は、0.006、0.02及び0.06mg/kg群でそれぞれ15/39例(38.5%)、13/40例(32.5%)、12/41例(29.3%)にみられた。

死亡以外の重篤な随伴症状は、0.006、0.02及び0.06 mg/kg群でそれぞれ1例(頭蓋内出血)、2例(脳出血、仮性動脈瘤破裂による出血性ショック)及び1例(腹腔内出血)でみられ、このうち、0.02mg/kg群の1例は観察期間中に死亡した。

死亡・重篤以外の重要な随伴症状は、0.006、0.02及び0.06mg/kg群でそれぞれ0例、1例(敗血症性ショック)及び0例でみられた。

申請者は、DICの治療は、救命的な効果を得ることを目的とすることを踏まえ、本試験成績より、安全性が確保されている用量範囲内で、できる限り高い効果が得られる用量と考えられた0.06mg/kg/日を国内第 相試験の用量とすることとした。

(5) 国内第 相試験(添付資料5.3.5.1-2、治験実施期間：20 年 月~20 年 月)

厚生省特定疾患血液凝固異常症調査班のDIC診断基準に基づき「DIC」と診断され、DICの直接誘因基礎疾患が造血器悪性腫瘍又は感染症の患者(以下、造血器悪性腫瘍 DIC 及び感染症 DIC)を対象に、ヘパリンナトリウムを対照として本薬の有効性(DIC 離脱率を主要評価項目とした非劣性)及び安全性を検討するための無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内101施設113診療科で実施された。

用法・用量は、本薬は0.06mg/kg/日を30分かけて点滴静注、ヘパリンナトリウムは1日量

8U/kg/hr を 24 時間かけて点滴静注することとされ、両剤ともに 6 日間投与することとされた。

同意取得患者 241 例中 234 例が各投与群に割り付けられた。なお、本試験の割付には、基礎疾患（造血器悪性腫瘍、感染症）毎に、開始時 DIC スコア、開始時出血症状の有無を層化要因とした最小化法が用いられた。投与開始までに中止した症例 2 例（本薬群 1 例、ヘパリン群 1 例）を除き、治験薬が投与された症例は 232 例（本薬群 116 例、ヘパリン群 116 例）であった。DIC の直接誘因基礎疾患別では、造血器悪性腫瘍が 126 例（本薬群 64 例、ヘパリン群 62 例）、感染症が 103 例（本薬群 50 例、ヘパリン群 53 例）、その他が 3 例（本薬群 2 例、ヘパリン群 1 例）であった。そのうち、選択基準違反・除外基準違反の 5 例を除いた 227 例（本薬群 114 例、ヘパリン群 113 例）が Full Analysis Set（FAS）採用症例とされ、有効性に関する主要な解析対象集団とされた。また、FAS 採用症例から選択・除外基準違反、用法用量違反及び併用薬違反等の 17 例を除いた 210 例（本薬群 104 例、ヘパリン群 106 例）が Per Protocol Set（PPS）採用症例とされた。治験薬が投与された 232 例のうち、同一患者で本治験に 2 回登録された症例の 2 回目に登録されたヘパリン群での 1 例を除く 231 例（本薬群 116 例、ヘパリン群 115 例）が安全性の評価に関する解析対象集団とされた。

同意取得患者 241 例中、重要な逸脱症例数は 48 例（19.9%）と、PPS 不採用例より多かった。その理由について、申請者は、併用禁止薬の含嗽での使用例、併用薬違反例で併用禁止薬開始前にデータのある症例、28 日目までに転院した症例（ただし、28 日目の転帰や有害事象は確認されている）等は、有効性及び安全性の評価が可能であり PPS 採用とされたが、逸脱としては重要な逸脱症例として集計したためと説明した。

両基礎疾患群の重要な逸脱症例数は、（造血器悪性腫瘍群 23 例（17.6%）、感染症群 22 例（20.6%））で、両群ともに「試験薬投与に関する逸脱」が多くみられ（造血器悪性腫瘍群 17 例、感染症群 10 例）、そのほとんどが併用薬違反であった。

有効性の主要評価項目である投与 7 日目評価日又は中止時における DIC 離脱率については、FAS のうち DIC 離脱・非離脱が評価可能であった 224 例を対象に評価された。基礎疾患別の DIC 離脱率は下表の通りであった。

基礎疾患別の DIC 離脱率（申請者資料より改変）

	症例数	DIC 離脱（FAS）				各群の DIC 離脱率の 95%信頼区間（正確）	DIC 離脱率の差の点推定値	DIC 離脱率の差の 95%信頼区間（漸近）（連続修正なし）	
		離脱		非離脱					
		例数	（%）	例数	（%）				
造血器悪性腫瘍	本薬群	64	42	65.6	22	34.4	52.7 ~ 77.1	19.7	2.6 ~ 36.8
	ヘパリン群	61	28	45.9	33	54.1	33.1 ~ 59.2		
感染症	本薬群	48	32	66.7	16	33.3	51.6 ~ 79.6	11.8	-7.3 ~ 30.9
	ヘパリン群	51	28	54.9	23	45.1	40.3 ~ 68.9		

評価判定日の DIC スコアが、非白血病群では 5 点以下、白血病群では 2 点以下となった場合を「DIC 離脱」とした

$$\text{DIC 離脱率（\%）} = (\text{DIC 離脱症例数} / \text{FAS における DIC 離脱率評価可能症例数}) \times 100$$

DIC 離脱率（Woolson-Bean 法による層調整後、申請者資料より改変）

	症例数	DIC 離脱の有無（FAS）-層調整後の離脱率（%）-			
		各群の離脱率	各群の 95%信頼区間	差の点推定値	差の 95%信頼区間
本薬群	112	66.1	57.0 ~ 75.2	16.2	3.3 ~ 29.1
ヘパリン群	112	49.9	40.7 ~ 59.0		

また、副次評価項目とされた転帰は以下の通りであった。

基礎疾患別の投与開始 7 日目生存率 (%) (申請者資料より改変)

	症例数	転帰 (7 日目, FAS)		各群の生存率の 95%信頼区間 (正確)	生存率の 差の点推 定値	生存率の差の 95%信頼区間 (漸近)	Mantel-Haenszel 検 定 (両側)
		生存 (%)	死亡 (%)				
造血器悪 性腫瘍	本薬群	64	62 (96.9%)	2 (3.1%)	89.2 ~ 99.6	0.2	-6.0 ~ 6.3
	ヘパリン群	61	59 (96.7%)	2 (3.3%)	88.7 ~ 99.6		
感染症	本薬群	50	45 (90.0%)	5 (10.0%)	78.2 ~ 96.7	3.5	-9.0 ~ 15.9
	ヘパリン群	52	45 (86.5%)	7 (13.5%)	74.2 ~ 94.4		

χ² 値 0.2373
自由度: 1
P 値: 0.6262

基礎疾患別の投与開始 28 日目生存率 (%) (申請者資料より改変)

	症例数	転帰 (28 日目, FAS)		各群の生存率の 95%信頼区間 (正確)	生存率の 差の点推 定値	生存率の差の 95%信頼区間 (漸近)	Mantel-Haenszel 検 定 (両側)
		生存 (%)	死亡 (%)				
造血器悪 性腫瘍	本薬群	64	53 (82.8%)	11 (17.2%)	71.3 ~ 91.1	0.8	-12.5 ~ 14.2
	ヘパリン群	61	50 (82.0%)	11 (18.0%)	70.0 ~ 90.6		
感染症	本薬群	50	36 (72.0%)	14 (28.0%)	57.5 ~ 83.8	6.6	-11.3 ~ 24.6
	ヘパリン群	52	34 (65.4%)	18 (34.6%)	50.9 ~ 78.0		

χ² 値: 0.3763
自由度: 1
P 値: 0.5396

また、凝血学的検査項目における投与 7 日目 (又は中止時) の投与前からの変化量 (又は変化率) の薬剤間差は以下の通りであった。

凝血学的検査項目における変化量 (又は変化率 (%)) の薬剤群間差 (FAS) (申請者資料より改変)

	投与群間差 (本薬群 - ヘパリン群)	差の 95%信頼区 間		投与群間差 (本薬群 - ヘパリン群)	差の 95%信頼区 間
FDP (μg/mL) 変化率	-8.5	-18.7 ~ 0.0	PIC (μg/mL) 変化率	-7.1	-19.0 ~ 4.8
血小板数 (×10 ⁴ /μL) 変化量 (白血病群)	-0.6	-1.7 ~ 0.4	D-ダイマー (μg/mL) 変化率	-14.6	-28.4 ~ -4.2
血小板数 (×10 ⁴ /μL) 変化量 (非白血病群)	2.5	-1.1 ~ 6.2	α2PI (%) 変化量	4.0	-1.0 ~ 9.0
フィブリノゲン (mg/dL) 変化量	-1.05	-37.0 ~ 35.0	プロテイン C (%) 変 化量	11.0	4.0 ~ 17.0
PT 比変化量	0.01	-0.04 ~ 0.05	PAI-1 (ng/mL) 変化率	-29.2	-47.9 ~ -11.3
APTT (秒) 変化量	-6.0	-8.8 ~ -3.4	フィブリンモノマー複 合体 (μg/mL) 変化率	-9.55	-27.8 ~ 0.0
TAT (ng/mL) 変化率	-15.9	-27.1 ~ -5.5	AT (集中測定) (%) 変化量	16.0	11.0 ~ 21.0

治験薬の投与が中止された症例は本薬群で 11 例、ヘパリン群で 21 例みられた。うち、本薬群及びヘパリン群において最も多かった中止理由は、「有害事象 (被験者死亡) のため」(いずれも 5 例) であった。これらの死亡と治験薬との因果関係は、1 例 (ヘパリン群) を除き全て否定された。

安全性に関する解析対象症例 231 例の全例 (本薬群 116 例、ヘパリン群 115 例) で有害事象 (治験薬投与開始日から投与開始後 14 日までに認められた事象) が認められた。患者の 50% 以上に発現した有害事象は、本薬群では貧血 (70.7%、82/116 例)、発熱 (57.8%、67/116 例)

白血球減少(症)(53.4%、62/116例)、ヘパリン群では貧血(72.2%、83/115例)、発熱(60.0%、69/115例)、高血糖(52.2%、60/115例)であった。

副作用(治験薬投与開始日から投与開始後14日までに認められた事象)は、本薬群の27/116例(23.3%)、ヘパリン群の29/115例(25.2%)に認められた。各群の3%以上に認められた主な副作用は、本薬群では血清GOT上昇(6.0%、7/116例)、カテーテル留置部位出血(6.0%、7/116例)、血清GPT上昇(5.2%、6/116例)、尿沈渣赤血球(4.3%、5/116例)、尿潜血陽性(3.4%、4/116例)、口内出血(3.4%、4/116例)、紫斑(病)(3.4%、4/116例)、ヘパリン群ではカテーテル留置部位出血(6.1%、7/116例)、貧血(5.2%、6/115例)、紫斑(病)(5.2%、6/115例)、アルカリフォスファターゼ上昇(4.3%、5/115例)、LDH上昇(3.5%、4/115例)、血清GOT上昇(3.5%、4/115例)、血清GPT上昇(3.5%、4/115例)、血管穿刺部位出血(3.5%、4/115例)、血尿(3.5%、4/115例)であった。

投与開始日から投与開始後28日目までに死亡した症例は、本薬群26/116例、ヘパリン群29/115例、投与開始後7日目までに死亡した症例は本薬群7/116例、ヘパリン群9/115例にみられた。

一般臨床検査において、検査項目別の因果関係が否定できない異常変動については、両群の発現例数に大きな差は認められなかったが、ヘパリン群でやや多く認められたものは、赤血球数減少(本薬群0.9%(1/112例)vs.ヘパリン群5.5%(6/110例)、以下同様)、ヘモグロビン量減少(0.9%(1/112例)vs.5.5%(6/110例))、ヘマトクリット値減少(0.9%(1/112例)vs.5.5%(6/110例))、AL-P増加(1.0%(1/103例)vs.4.9%(5/102例))及びLDH増加(0%(0/109例)vs.3.8%(4/106例))であった。本薬群でやや多く認められた事象は、GOT増加(6.5%(7/107例)vs.3.8%(4/106例))、尿沈渣赤血球増加(5.6%(5/89例)vs.1.2%(1/84例))、尿潜血増加(4.3%(4/92例)vs.1.1%(1/90例))及び尿蛋白増加(3.2%(3/93例)vs.0.0%(0/90例))であった。

重篤な有害事象は投与開始日から28日目までに、本薬群37/116例(31.9%)60件、ヘパリン群41/115例(35.7%)62件、投与開始日から14日目までに、本薬群28/116例(24.1%)45件、ヘパリン群33/115例(28.7%)51件に認められた。投与開始日から14日目までの出血症状に関連する重篤な有害事象の発現は、本薬群5.2%(6/116例)、ヘパリン群5.2%(6/115例)であり、両群間に差は認められなかった。投与開始日から投与開始後28日目までに重篤な有害事象として、本薬群で4件以上認められた事象は、敗血症(11件)、多臓器不全(7件)、肺炎(7件)であった。一方、ヘパリン群で4件以上認められた事象は、肺炎(15件)、多臓器不全(8件)、腎機能異常(6件)、呼吸不全(4件)、敗血症(4件)であり、ヘパリン群の腎機能異常の1件が副作用とされた。投与開始日から投与開始後28日目までに認められた出血症状に関連する重篤な有害事象は、本薬群7/116例(6.0%)8件、ヘパリン群8/115例(7.0%)9件であり、両群間に大きな差は認められなかった。しかしながら、これらの事象の中で、副作用は、本薬群では肺出血(1件)のみであったのに対し、ヘパリン群では脳出血、頭蓋内出血、カテーテル留置部位出血及び骨髄穿刺部位出血(いずれも1件)の3例4件が認められた。

他の重要な有害事象は本薬群3/116例(2.6%)5件、ヘパリン群6/115例(5.2%)12件に認められた。

治験薬投与中止に至った有害事象は、本薬群10/116例(8.6%)13件、ヘパリン群18/115例(15.7%)25件、治験薬投与中止に至った出血症状に関連する有害事象は、本薬群2/116例

(1.7%)4件、ヘパリン群 7/115例(6.1%)8件に認められ、いずれもヘパリン群が多かった。

< 審査の概要 >

(1) 主要な臨床試験の有効性の評価について

申請者は、DICは重症疾患であるため、選択基準に合致した上で臨床試験参加への同意を取得できる患者が少なく、一試験に多数の症例をエントリーすることが困難であること、

DICは単一な疾患でなく、様々な種類の基礎疾患に合併するため、多様性に富むこと、及び

DICは致死的な疾患であるため、プラセボ対照比較試験は倫理的理由により実施困難である

ことから、DICに対する治療効果を評価する臨床的研究の実施が容易ではない旨説明した。そ

の上で、本薬については、特に国内第 相試験において DIC 離脱率を主要評価項目として有効性の

検証がなされていること等を挙げ、DIC 治療薬としての一定の有効性及び安全性の情報が

得られていると考えていると説明した。なお、国内第 相試験における DIC 離脱率の非劣性

限界については、プロスペクティブな比較試験により DIC 離脱率に基づくヘパリンとプラ

セボの効力差を確認した報告がないことから、レトロスペクティブな使用成績調査等における

ヘパリンの臨床効果(回復率、DIC 改善率のヘパリン未使用例との差)の報告(最新医学

1983;38:1279-1283)を参考に、ヘパリンとプラセボの DIC 離脱率における効力差は 15~20%

程度存在すると推定した上で、推定の精度が十分でないことを加味しさらに保守的にすべきと

考え、「臨床的に許容できる差」として 5%と設定したと説明されている。

機構は、これらの申請者の説明も踏まえ、国内第 相試験において、非劣性限界の設定根拠

となる情報は十分ではなかったものの、許容可能と考えられる限界値を設定した上で、本薬の

ヘパリンに対する非劣性を検証した意義は大きいものとする。しかしながら、対照薬である

ヘパリンの用量の妥当性(「4.()< 審査の概要 > (1)1)比較対照の妥当性について」参照)等の

問題点もあり、本薬の有効性は、本試験の主要評価項目である DIC 離脱率のみをもって

十分に評価できるものではなく、凝血学的検査値の推移も含め、個々の症例について、詳

細に検討した上で評価すべきであると考えた(「4.()< 審査の概要 > (1)3)有効性の評

価項目の妥当性について」、「4.()< 審査の概要 > (1)4)有効性の評価結果について」等

参照)。

また、国内第 相試験における併用薬について、抗凝固薬(蛋白分解酵素阻害薬を含む)

抗血小板薬、線溶系薬剤等は、治験薬の薬効評価に影響を及ぼすと考えられることから、治験

薬投与開始時~投与終了時採血(投与中止の場合を含む)の期間は併用禁止とされていたが、

基礎疾患、合併症及び有害事象に対する治療薬は併用可能とされていた。DICは、基礎疾患に

伴うものであり、DICの治療の基本は、DICの基礎疾患を治療しDICの原因を除去すること

(Principles of Internal Medicine 16th ed., McGraw Hill)であることを踏まえれば、基礎疾患の改

善によりDICが改善することは自明であり、基礎疾患に対する治療を継続中に、DICに対す

る本薬単独の有効性及び安全性を評価することは極めて困難である。しかしながら、本薬を併

用することにより、基礎疾患治療が完遂できること、その結果としてDICがコントロールで

きることを示すことも重要である。したがって、本薬単独での効果に対する厳密な評価が不可

能であったとしても、基礎疾患治療を行ないながら、本薬を使用する実臨床と同様の状況にお

ける有効性及び安全性が評価できることは極めて重要と考える。

機構は、以下のような検討(「4.()< 審査の概要 > (1)1)比較対照の妥当性について」

「4.() <審査の概要> (1)2) DIC 診断基準と DIC 離脱率の評価について」、「4.() <審査の概要> (1)3) 有効性の評価項目の妥当性について」等参照)をした結果、主要な臨床試験である国内第 相試験において、本薬の DIC に対するヘパリンに劣らない有効性が示されたものと判断した。

1) 比較対照の妥当性について

機構は、以下のように考える。欧米、本邦ともに DIC 治療における標準的なヘパリンの用量は、300～500U/時 (Levi M, et al. N Engl J Med 1999; 341: 586-592) とされているものの、この用量は、一般の血栓症に対して使用されるヘパリンの用量よりも低く抑えられており、有効性の観点では、必ずしも十分な抗凝固作用を得られる治療法でない可能性がある。

DIC に対するヘパリンの投与量については、通常 200～300U/kg/日の持続点滴である (坂田洋一 別冊日本臨床領域別症候群 21 血液症候群 pp509-512) との記載や、敗血症に伴う DIC の治療法として 20 年以上にわたって 1 日量 10,000U 以上のヘパリンが使用されてきた (J.Pediatr; 91: 695-700. 1977, JAMA; 286: 1869-1879. 2001) との記載等、文献によっても様々である。また、敗血症を対象とした活性化プロテイン C のプラセボ対照試験 (PROWESS 試験) では、対照群のヘパリンの用量は 15,000U/日 (N. Engl. J. Med; 344: 699-709. 2001)、ダナパロイドナトリウムの DIC を対象とした第 相試験では、対照群のヘパリンの用量は 7～10U/kg/hr (薬理と治療; 23: 2815-2834. 1995)、活性化プロテイン C の DIC を対象とした第 相試験では、対照群のヘパリンの用量は 8U/kg/hr (Int. J. Hematol; 75: 540-547. 2002)、低分子ヘパリンの DIC を対象とした第 相試験では、対照群のヘパリンの用量は 10U/kg/hr (Thromb. Res; 72: 475-500. 1993) とされた。以上のように、これまでに実施された DIC を対象とした臨床試験においても、ヘパリンの投与量は一定ではなかったことから、国内第 相試験におけるヘパリンの用量の妥当性について説明が必要である。

申請者は、国内第 相試験におけるヘパリンの用量について、以下のように説明した。ヘパリン 8U/kg/hr は、8,640～12,480 U/人/日と換算でき (患者背景の体重分布の四分位値に基づき換算)、一般的に受け入れられている DIC の治療におけるヘパリンの用量 (10,000U/日程度; DIC の臨床. 第 1 版. 東京: 新興医学出版社; p. 91-107.1997) に相当することから、妥当であった。

機構は、以下のように判断した。DIC におけるヘパリン療法に関しては、これまでにプラセボを対照とする比較臨床試験により、最適な用法・用量が検証されていないため、その用量に関しては議論 (Blood; 75: 2112-2117. 1990) があると申請者が述べているように、また、前述のように、文献や臨床試験においても用量は一定していないことから、国内第 相試験でのヘパリン用量 (8U/kg/hr) が適切とは断言できないものの、それらの報告等にも鑑み、臨床上的 DIC 治療量として妥当な範囲内にはあるものと考えられる。

なお、ヘパリンの抗凝固能は、ヘパリン依存性の血液凝固阻止因子である AT の作用促進能であるため、AT 濃度に依存するが、機構は、開始時の AT が 50%未満であった症例の割合に、本薬群、ヘパリン群の間に偏りがなかったことを確認した。

2) DIC 診断基準と DIC 離脱率の評価について

本邦において、DIC 診断基準は、1980 年に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(前川正ほか厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班, 昭和54年度研究報告書: 5-12. 1980) 1988年に改訂された(青木延雄ほか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)。2004年には日本血栓止血学会・日本救急医学会により救急領域のDIC診断基準が作成され(Clin Appl Thromb Hemost; 11: 71-6. 2005)。2005年に改訂されたものが急性期DIC診断基準として公表された(Crit Care Med; 34: 625-31. 2006)。一方、国際的には2001年に国際血栓止血学会(以下、ISTH)により、厚生省DIC診断基準を踏襲、一部変更する形でovert-DIC(顕性化したDIC)の診断基準が作成された(Crit Care Med; 32: 2416-21. 2004)。なお、ISTHのovert-DIC診断基準には、医師の主観的判断による臨床症状は含まれない。

申請者は、厚生省DIC診断基準(厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班、1988年改訂)とovert-DIC診断基準及び急性期DIC診断基準の関係を以下のように説明した。ISTHのovert-DIC診断基準は、カットオフ値を高くして特異度を重視した診断基準であり、日本救急医学会・日本血栓止血学会による急性期DIC診断基準はカットオフ値を低くして感度を重視した診断基準であると考えられ、一方、厚生省DIC診断基準は特異度、感度ともに両診断基準の中間に位置するものであり、現時点では最もバランスがとれている診断基準と考えられる(臨床医; 31: 1659-1663. 2005)。

機構は、厚生省DIC診断基準の各項目のスコア1が占める意味の相違及びDIC離脱率の判定に与える影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。厚生省DIC診断基準では、臨床症状については、診断の客観性を高める観点から、その臨床的意義に対しスコアが低く抑えられていると考えられる。国内第 相試験において、白血病群では、臓器症状が「初めから症状なし」の症例が多く、DIC診断やDIC離脱のいずれにおいても寄与は小さいと考えられたこと、また、非白血病群では、臨床症状が消失している症例が、DIC非離脱例に比べ、DIC離脱例で明らかに多かったことから、DICスコアを用いたDIC離脱率に大きな影響はなかった。

機構は、以下のように考える。申請者のDIC離脱率に関する回答は、実施された試験の結果を説明しているに過ぎない。また、厚生省DIC診断基準で採用されている各検査値の配点は、FDP、血小板数(非白血病群のみ)が最高3点、PT比、フィブリノゲンが最高2点と、検査値項目間においても重みが異なっている点からも、申請者の説明は十分とは言えない。

機構は、DICスコアを構成する各項目間の関係について説明した上で、当該スコアを主要評価項目とすることの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。DICスコアを構成するいずれの項目間においても明らかな相関は認められなかった。凝固系と線溶系の活性化が同時に起こる等、複雑な病態を呈しているDICの診断や評価においては、単一の項目による評価ではDICの病勢の把握を誤る恐れがあり、DICの病態をより正しく捉えるためには、凝固線溶系の活性化を適切に反映する、複数の相関性が低い項目を複合した指標を用いることが適切であると考えられるが、本薬及びヘパリンの薬理作用から考えて、DICスコアを構成する検査項目に対し、本薬又はヘパリンが病態の変化とは関係なく特定の項目だけを特異的に変化させることはない。したがって、国内第 相試験で検証された本薬とヘパリンの効力差は、ある単一の項目に対する

効果の差ではなく、凝固系の過度な活性化状態に対する抑制の効力差を適切に反映したものと考えられた。

機構は、申請者の説明は概ね妥当と考えるが、国内第 相試験は、過凝固状態の改善について、薬理的に異なる凝固経路を抑制する二剤の比較を行っていることになり、凝固・線溶バランスが個々の症例で大きく異なる DIC に対する効果を一律に評価・比較することは困難であると考え。例えば、厚生省 DIC 診断基準では、FDP は最高 3 点までの高得点が与えられており、FDP が高値であるほど DIC スコアは高くなるが、線溶活性化が軽度の凝固優位型 DIC では FDP の上昇は軽度となる（日本血栓止血学会誌; 18: 127-139. 2007）、FDP は胸水等の存在により高値となる（三輪血液病学 第三版; pp1985-1994. 2006）等、スコアの大小と重症度との関連が認められない場合があることも踏まえ、申請者に、このような症例が存在することは、DIC スコアで DIC からの離脱を一律に評価することに影響を及ぼすのではないかと尋ねた。

申請者は、FDP が胸水や腹水等の体液貯留により高値となった可能性が否定できないと考えられる症例はあるものの、本試験における検証結果に大きな影響を及ぼすものではなかったと回答した。

機構は、以下のように判断した。国内第 相試験では、DIC スコアの構成要素である FDP に影響を及ぼす胸水や腹水の確認のためのレントゲンや CT 検査所見は、治験実施計画書で必須調査項目として規定されておらず、DIC スコアで DIC からの離脱を評価することの妥当性に関する申請者の説明は不十分である。さらに、厚生省 DIC 診断基準は、時間的経過を含めた DIC の改善（離脱）効果を評価するには、絶対的なものではないこと、基礎疾患の治療開始時期と本薬投与開始時期の関係についての規定がなされておらず、スコア判定の時期が基礎疾患あるいは DIC 発症から一定していないこと等、国内第 相試験には、本薬を評価する上でいくつかの不備が存在したものと考える。

機構は、DIC 診断基準について以下の通り考える。本臨床試験の評価にあたって、最適な診断基準を特定する事は困難である。急性期 DIC 診断基準及び ISTH の overt-DIC 診断基準は、特異性が高い診断基準であるが、感度が良いとは言えないとの報告もある（Am. J. Hematol; 4: 17-22. 2003）。厚生省 DIC 診断基準は、DIC の診断基準として、日本国内では認知されており、当該基準によって DIC と診断することに、上述の通りいくつかの論点はあるものの、受入れ可能と考える。以上を考慮すると、一定の時期（投与前及び投与 7 日目）において、DIC の状態にあるかどうかを判断する基準として、厚生省 DIC 診断基準を使用することは差し支えないものの、他の診断基準によっても評価は行うべきであると判断した。

また、申請者は、悪性リンパ腫及び多発性骨髄腫に関して、骨髄巨核球減少が顕著で、高度の血小板減少がみられる場合は「白血病群」に分類され、骨髄巨核球減少が顕著でなく、高度の血小板減少がみられない場合は「非白血病群」に分類されると説明しているにもかかわらず、これらを鑑別するための骨髄巨核球減少の基準を治験実施計画書に定めていなかった。これに関し、機構は、白血病群と非白血病群では厚生省 DIC 診断基準における判断基準が異なるため、悪性リンパ腫及び多発性骨髄腫例における DIC スコアは妥当であるとは判断できないため、これら 15 例（悪性リンパ腫 14 例、多発性骨髄腫 1 例）を除外して DIC 離脱率を評価すべきと考える。

以上の機構の判断に関しては、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

3) 有効性の評価項目の妥当性について

申請者は、DIC 治療における真の治療目標について、以下のように説明した。感染症 DIC については、海外で実施された重症敗血症対象の大規模臨床試験で、投与開始後 28 日目の死亡率が主要評価項目として設定されており、抗凝固薬投与開始後約 1 ヶ月の生命予後が抗凝固療法の最終的な治療目標として適切と考える。一方、造血器悪性腫瘍 DIC については、しばしば再発・寛解を繰り返すこともあり、基礎疾患の再発により DIC が再発することも少なくないため、これらの累積する死亡リスクを低下させることが臨床的に重要である。したがって、造血器悪性腫瘍 DIC の抗凝固薬による治療においては、長期間の治療経過における生命予後が真の治療目標として適切と考える。

機構は、国内第 Ⅲ 相試験における有効性の主要評価項目が DIC の治療目標の一つである DIC からの離脱とされたことを踏まえ、患者背景にかかわらず、同一の DIC 離脱率で評価することの妥当性について説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。血液凝固系の過度な活性化の結果、トロンビンが過剰生成することが DIC の本態であることは、患者背景に関わらず全ての DIC 患者で共通であるため、凝血学的検査値を主体とする DIC 離脱率は、患者背景の影響を受け難い適切な評価指標であると考えられる。

機構は、DIC 離脱率と転帰（生存率等）の関係について説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。国内第 Ⅲ 相試験の両薬剤群を合わせた全例における投与開始 7 日目（又は中止時）の DIC 離脱・非離脱と治験薬投与開始後 28 日目の転帰との関係について、感染症 DIC では、DIC 離脱例の死亡率は 10.0%（6/60 例）と、非離脱例の死亡率 59.0%（23/39 例）と比較して明らかに低かった。造血器悪性腫瘍 DIC でも、DIC 離脱例の死亡率は 8.6%（6/70 例）と、非離脱例の死亡率 29.1%（16/55 例）と比較して低かった。本薬投与群に限定した場合でも、投与開始 7 日目（又は中止時）の DIC 離脱・非離脱と投与開始後 28 日目の転帰との関係は、感染症 DIC では、離脱例の死亡率は 3.1%（1/32 例）と、非離脱例の死亡率 68.8%（11/16 例）と比較して明らかに低く、造血器悪性腫瘍 DIC でも、離脱例の死亡率は 7.1%（3/42 例）と、非離脱例の死亡率 36.4%（8/22 例）と比較して低かった。以上、いずれの基礎疾患においても、DIC 離脱率と転帰の相関性は高いと考えられた。

機構は、以下のように判断した。DIC の治療の基本が基礎疾患の治療である以上、基礎疾患の治癒率によってその予後が異なるため、基礎疾患の種類及び病勢にかかわらず一律に生存率を本薬の有効性の指標として評価することは適切ではない。したがって、ヘテロな疾患群である DIC において、投与開始前に DIC であった症例が投与 7 日目評価日又は中止時において DIC であるか否かから本薬の有効性を評価することは、特に基礎疾患治療との併用下である国内第 Ⅲ 相試験において重要な項目であることに議論の余地はない。ただし、以下の理由から本薬の評価に当たっては、個々の症例における DIC の改善を評価する必要があるものとする。DIC スコアは、評価時点での凝血学的な総合判断であって、推移を評価するものではないこと、国内第 Ⅲ 相試験では、厚生省 DIC 診断基準での DIC スコア上は、DIC から離脱（投与前 7、投与後 3、以下同順）したにもかかわらず、薬理的には、本来改善すべき凝血学的検査値が増悪していた（FDP（5、15.5 μ g/mL）、D-ダイマー（6.47、22.84 μ g/mL）、トロンビン・AT 複合体（TAT）（8.1、26.2ng/mL）、プラスミン・ α 2 プラスミンインヒビ

ター (PIC) (0.5、2.9 μ g/mL) 及びフィブリンモノマー複合体 (SFMC) (9.8、48.6 μ g/mL) の例もあったこと等から、必ずしも、DIC 離脱率が本薬の有効性の評価を反映できるものとは言い切れないと考えられる。

以上より、DIC から離脱しているか否かは、DIC スコアによる離脱率のみからではなく、個々の症例における凝血学的検査値の推移等からも詳細に評価する必要があると考える。また、その評価に当っては、TAT が DIC の状態を把握する上で最も直接的であり、DIC の病態を最もよく反映しているとした申請者の見解は妥当であると考えられ、TAT を中心に凝血学的検査値を評価することが重要であると考えられる。

4) 有効性の評価結果について

機構は、前項までの議論を踏まえ、厚生省 DIC 診断基準の DIC スコアに基づく評価に加えて、基礎疾患の経過と DIC 離脱率の関係、特定の背景を持つ症例が離脱率に与える影響、厚生省 DIC 診断基準以外の DIC 診断基準を用いた場合の離脱率、凝固関連検査値の推移等についても評価した結果、本剤のヘパリンに劣らない有効性が示されたものと判断した。検討された内容を以下に示す。

なお、感染症を直接誘因とする DIC 患者の中で、DIC スコアでは DIC から離脱したと判定されたものの、凝固系マーカーが増加し、薬理的に本来改善すべき凝血学的検査値が増悪していた症例が認められ、本症例は本薬の有効性の評価には適さないと判断した。本症例を有効性評価の解析対象から除外して解析された主要評価項目及び副次評価項目の結果も、本症例を除外する前の結果と大きな違いはなかったことを機構は確認している。

以上の機構の判断の妥当性については、専門協議において議論したい。

DIC 離脱率について

国内第 相試験では、造血器悪性腫瘍 DIC 及び感染症 DIC 患者を対象とし、本薬の有効性について、対照薬ヘパリンに対する非劣性を検証することが主な目的とされた。有効性の主要評価項目とされた、造血器悪性腫瘍 DIC 及び感染症 DIC を併合した DIC 離脱率 (Woolson-Bean 法による層調整後) は、本薬群 66.1%、ヘパリン群 49.9%、DIC 離脱率の群間差の点推定値 (95%信頼区間) は 16.2% (3.3~29.1%) であり、下側 95%信頼限界値が非劣性限界 - 5%を上回った。また、基礎疾患別では、造血器悪性腫瘍 DIC 患者における DIC 離脱率の群間差の点推定値 (95%信頼区間) は、19.7% (2.6%~36.8%)、感染症 DIC 患者におけるそれは 11.8% (-7.3%~30.9%) であった。

また、DIC 治療の成否は、基礎疾患の経過に影響を受けることが報告されている (N Engl J Med; 341: 586-592.1999) ことを踏まえ、国内第 相試験における基礎疾患の経過と DIC 離脱率との関係を検討したところ、基礎疾患「改善」の集団では、「悪化」の集団に比べ、両薬剤群ともに DIC 離脱率が高かった (下表参照) ことから、機構は、DIC の治療においては、その基礎疾患の治療が最優先とされており、基礎疾患の経過についての判断は、本薬の評価に大きく影響するものと考え、申請者に、基礎疾患経過判定の判断基準について説明するよう求めた。

基礎疾患の経過と DIC 離脱率 (国内第 相試験、FAS 集団)(申請者資料改変)

基礎疾患経過判定 (FAS)	造血器悪性腫瘍			感染症		
	DIC 離脱例数 (%)			DIC 離脱例数 (%)		
	全体	本薬群	ヘパリン群	全体	本薬群	ヘパリン群
改善	60/82 例 (73.2%)	37/46 例 (80.4%)	23/36 例 (63.9%)	38/46 例 (82.6%)	23/25 例 (92.0%)	15/21 例 (71.4%)
不変	9/35 例 (25.7%)	5/15 例 (33.3%)	4/20 例 (20.0%)	14/29 例 (48.3%)	6/13 例 (46.2%)	8/16 例 (50.0%)
悪化	1/7 例 (14.3%)	0/2 例 (0.0%)	1/5 例 (20.0%)	8/24 例 (33.3%)	3/10 例 (30.0%)	5/14 例 (35.7%)

申請者は、基礎疾患経過判定に関する客観的な基準は事前に設定していなかったが、医学専門家による検討により、判定の妥当性、治験全体としての判定の統一性は確認されていると回答した。

機構は以下のように考える。本薬投与開始前に基礎疾患の治療が開始されていた症例もあり、DIC の改善が本薬の薬理学的作用に伴うものか、基礎疾患の改善に伴うものか判断が困難であった。しかしながら、これらの症例における DIC からの離脱が、基礎疾患の治療が遂行された結果であっても、本薬により DIC をコントロールし、基礎疾患に対する治療を成功に導くという意味において、本薬の臨床的な存在意義を示すものである。

-1 悪性リンパ腫及び多発性骨髄腫の除外

国内第 相試験 FAS 採用例 227 例のうち、悪性リンパ腫を直接誘因基礎疾患とする症例(本薬群 8 例、ヘパリン群 6 例)及び多発性骨髄腫を直接誘因基礎疾患とする症例(本薬群 1 例、ヘパリン群 0 例)を除外した場合の DIC 離脱率は下表の通りであった。機構は、当該症例の除外前と同様の傾向であることを確認した。

悪性リンパ腫及び多発性骨髄腫を除外して算出した DIC 離脱率 (国内第 相試験、FAS)

		症例数	DIC 離脱例数 (%)	各群の 95% 信頼区間 (正確)	DIC 離脱率 (%) の差の点推定値 (95% 信頼区間 (漸近) (連続修正なし))
造血器悪性腫瘍	本薬群	55	38 (69.1)	55.2-80.9	21.8 (3.8 ~ 39.8)
	ヘパリン群	55	26 (47.3)	33.7-61.2	

-2 胸水や腹水等の体液貯留症例の除外

胸水や腹水等の体液貯留により FDP が高値となった可能性が否定できない症例(本薬群 7 例、ヘパリン群 7 例)を除外した場合の DIC 離脱率 (LOCF 法) は下表のとおりであった。機構は、造血器悪性腫瘍、感染症ともに当該症例の除外前と同様の傾向であることを確認した。

胸水・腹水により FDP が高値となった可能性が否定できない症例を除外して算出した DIC 離脱率 (国内第 相試験、FAS)(申請者回答機構改変)

		症例数	DIC 離脱例数 (%)	DIC 離脱率 (%) の差の点推定値 (95% 信頼区間 (漸近) (連続修正なし))
造血器悪性腫瘍	本薬群	64	42 (65.6)	18.2 (0.9 ~ 35.4)
	ヘパリン群	59	28 (47.5)	
感染症	本薬群	41	30 (73.2)	18.8 (-1.0 ~ 38.6)
	ヘパリン群	46	25 (54.3)	

-3 急性期 DIC 診断基準による解析

機構は、感染症と組織損傷に起因する DIC が大多数を占める（273 例中感染症 93 例、組織損傷 106 例）集団における前向き試験によって確立された日本救急医学会と日本血栓止血学会の合同委員会による急性期 DIC 診断基準（日本救急医学会雑誌; 16: 188-202. 2005）を用いて、国内第 相試験における感染症 DIC の症例の DIC 離脱率を再解析するよう申請者に求めた。

申請者は、感染症 DIC の FAS 採用症例 102 症例から白血病群 14 例を除いた 88 例について再解析を実施し、以下のように回答した。なお、D-ダイマーの閾値については、特定の FDP 値測定キットの D-ダイマー/FDP 換算表に基づき、換算した値が呈示されたが、当該換算表は測定キットのメーカー毎に異なるため、正確性に欠けると機構は判断し、本項では FDP に基づいた判定のみについて検討することとした。

急性期 DIC 診断基準による DIC 離脱率について、7 日目（又は中止時）に DIC スコアが 2 点以下の場合を離脱、3 点以上の場合を非離脱と定義して算出した。急性期 DIC 診断基準により DIC と判定された 87 症例から、7 日目（又は中止時）凝血学的検査の欠測症例を除いた 86 例（本薬群 43 例、ヘパリン群 43 例）を対象に解析した結果、急性期 DIC 診断基準による DIC 離脱率は、本薬群の方がヘパリン群よりも高く、厚生省 DIC 診断基準による DIC 離脱率と比較すると、急性期 DIC 診断基準における DIC 離脱率の方が全体的に低かったものの、薬剤群間差はやや増加する傾向がみられた。

急性期 DIC 診断基準による DIC 離脱率
(2 点以下を離脱と定義した場合、国内第 相試験)(申請者回答より抜粋)

	症例数	DIC 離脱例数 (%) (急性期 DIC 診断基準)	DIC 離脱率 (%) の差の点推定値 (95%信頼区間(漸近)(連続修正なし))
本薬群	43	25 (58.1)	9.3 (- 11.7 ~ 30.3)
ヘパリン群	43	21 (48.8)	

機構は、国内後期第 相試験の本薬 380U/kg (0.06mg/kg) 群においても、感染症症例 6 症例のうち白血病群 1 例を除いた 5 症例を対象とした解析において、急性期 DIC 診断基準による DIC 離脱率は 60% (3/5 例) と、国内第 相試験の結果と同程度であったことを確認した。

なお、申請者は、急性期 DIC 診断基準では、4 点以上が DIC と定義されているにもかかわらず、本追加解析において DIC 離脱を 2 点以下と規定したことに関し、以下のように説明した。SIRS 項目のうち心拍数及び呼吸数が国内第 相試験および国内後期第 相試験の検査項目に含まれていないこと、及び急性期 DIC 診断基準で DIC と診断された症例の約 85% で SIRS 項目 3 以上 (スコア 1 点) である (日救急医学会誌; 16: 188-202. 2005) ことから、SIRS 項目を除いて 3 点以上を DIC と診断した場合でも診断内容は大きく変わらないと考えられたため、2 点以下を DIC 離脱と規定した。

これに対し、機構は、急性期 DIC 診断基準どおりに、7 日目（又は中止時）に DIC スコアが 3 点以下の場合を離脱、4 点以上の場合を非離脱と定義し、DIC 離脱率を算出するよう求めたところ、DIC 離脱率の薬剤群間差については、2 点以下の場合を離脱、3 点以上の場合を非離脱と定義した時の結果とほぼ同様の傾向がみられた。

急性期 DIC 診断基準による DIC 離脱率
(3 点以下を離脱と定義した場合、国内第 相試験)(申請者回答より抜粋)

	症例数	DIC 離脱例数 (%)	DIC 離脱率 (%) の差の点推定値

			(95%信頼区間(漸近)(連続修正なし))
本薬群	42	27(64.3)	10.6
ヘパリン群	41	22(53.7)	(-10.4~31.7)

機構は、国内後期第 相試験の 380U/kg (0.06mg/kg) 群においても同様の解析を行なった場合にも、国内第 相試験の結果と大きく異なる(DIC 離脱率 60.0% (3/5 例)) ことを確認した。

以上より、機構は、急性期 DIC 診断基準を用いた場合にも、本薬はヘパリンと同程度の有効性を示すものと考えた。

-4 overt-DIC 診断基準による解析

機構は、ISTH の overt-DIC 診断基準 (Crit Care Med; 32: 2416-21. 2004)を用いて、DIC 離脱率を再解析するよう求めた。

申請者は、造血器悪性腫瘍を含めた FAS 採用症例全例 227 例を対象とした解析を実施し、以下のように回答した。overt-DIC 診断基準による DIC 離脱率について、7 日目(又は中止時)に DIC スコアが 4 点以下の場合を離脱、5 点以上の場合を非離脱と定義して算出した。overt-DIC 診断基準により「overt-DIC」と判定された 157 症例 [白血病群で 136 例中 96 例 (70.6%)、非白血病群で 91 例中 61 例 (67.0%)] から、7 日目(又は中止時)に凝血学的検査の欠測症例を除いた 147 例が DIC 離脱率の集計対象とされた。また、overt-DIC 診断基準においては、Fibrin-related marker とプロトロンビン時間(秒)が一律の値として決められていないため、overt-DIC 診断基準を本試験に適用するに当たり、各検査項目のスコアリングの閾値を設定した(機構注: Fibrin-related marker(D-ダイマー); 0 点 < 1µg/mL、1µg/mL 2 点 < 10µg/mL、10µg/mL 3 点、PT 比; 0 点 < 1.25、1.25 1 点 < 1.67、1.67 2 点)。その結果、overt-DIC 診断基準による DIC 離脱率は、造血器悪性腫瘍、感染症のいずれの基礎疾患においても本薬投与群の方がヘパリン投与群よりも高かった(下表)。

Overt-DIC 診断基準に基づいた判定結果(国内第 相試験)(申請者回答より)

		症例数	DIC 離脱例数(%) (Overt-DIC 診断基準)	DIC 離脱率(%)の差の点推定値 (95%信頼区間(漸近)(連続修正なし))
造血器 悪性腫瘍	本薬群	42	29(69.0)	42.9(23.6~62.2)
	ヘパリン群	42	11(26.2)	
感染症	本薬群	33	24(72.7)	9.4(-13.6~32.4)
	ヘパリン群	30	19(63.3)	

機構は、国内後期第 相試験の 380U/kg (0.06mg/kg) 群 35 例のうち「overt-DIC」と判定された 29 例(造血器悪性腫瘍 19 例中 16 例、感染症 6 例中 4 例、固形癌 7 例中 7 例、その他 3 例中 2 例)を対象とした解析において、DIC 離脱率は、造血器悪性腫瘍で 68.8% (11/16 例)、感染症で 100.0% (4/4 例)、固形癌で 42.9% (3/7 例)、その他で 50.0% (1/2 例)と、国内第 相試験の結果と同様であることを確認した。

-5 LOCF (last observation carried forward) 法を用いた解析

機構は、国内後期第 相試験の対象に、「DIC 診断基準適用違反(直接誘因となった基礎疾患が劇症肝炎)の 1 例」「投与期間が 3 日未満のため対象 で不採用とされた 7

例」の計 8 例を含めて LOCF 法で実施した解析結果によっても、DIC 離脱率は用量依存的に高くなる傾向があること（38U/kg（0.006mg/kg）群 35.3%（12/34 例）、130U/kg（0.02mg/kg）群 45.2%（14/31 例）、380U/kg（0.06mg/kg）群 54.3%（19/35 例））を確認した。

-6 新鮮凍結血漿（FFP）の使用と離脱率について

機構は以下のように考える。DIC に対する FFP の使用の目的は、凝固因子とともに不足した生理的凝固・線溶阻害因子（アンチトロンピン、プロテイン C、プロテイン S、プラスミンインヒビター）の同時補給であるとされており（輸血療法の実施に関する指針（改訂版）平成 17 年 9 月、厚生労働省医薬食品局血液対策課）病勢の強い症例や被験薬により DIC の改善が認められなかった症例において、FFP が多く使用されると予想されることから、本薬の有効性の評価に影響を及ぼした可能性は否定できない。しかしながら、下表のように FFP を使用した症例数が少ないため、厳密な評価は困難ではあるものの、国内第 相試験結果からは、FFP の使用を考慮しても本薬による DIC 離脱率がヘパリンと比較して大きく劣ることはないものと考ええる。

国内第 相試験における FFP 投与量と DIC 離脱率（FAS）（申請者資料機構改変）

治験薬投与期間中の FFP 総投与量	投与群	造血器悪性腫瘍		感染症	
		DIC 離脱例数（%）	群間差（95%信頼区間（漸近）（連続修正なし））	DIC 離脱例数（%）	群間差（95%信頼区間（漸近）（連続修正なし））
なし	本薬群	37/53 例（69.8%）	16.8% （-1.9 ~ 35.4%）	26/36 例（72.2%）	10.5% （-11.5 ~ 32.4%）
	ヘパリン群	26/49 例（53.1%）		21/34 例（61.8%）	
10U 未満	本薬群	1/2 例（50.0%）	50.0% （-19.3 ~ 100%）	4/5 例（80.0%）	42.5% （-6.0 ~ 91.0%）
	ヘパリン群	0/8 例（0%）		3/8 例（37.5%）	
10U 以上	本薬群	4/9 例（44.4%）	-5.6% （-64.3 ~ 53.2%）	2/7 例（28.6%）	-15.9% （-62.5 ~ 30.8%）
	ヘパリン群	2/4 例（50.0%）		4/9 例（44.4%）	

凝固関連検査値の推移について

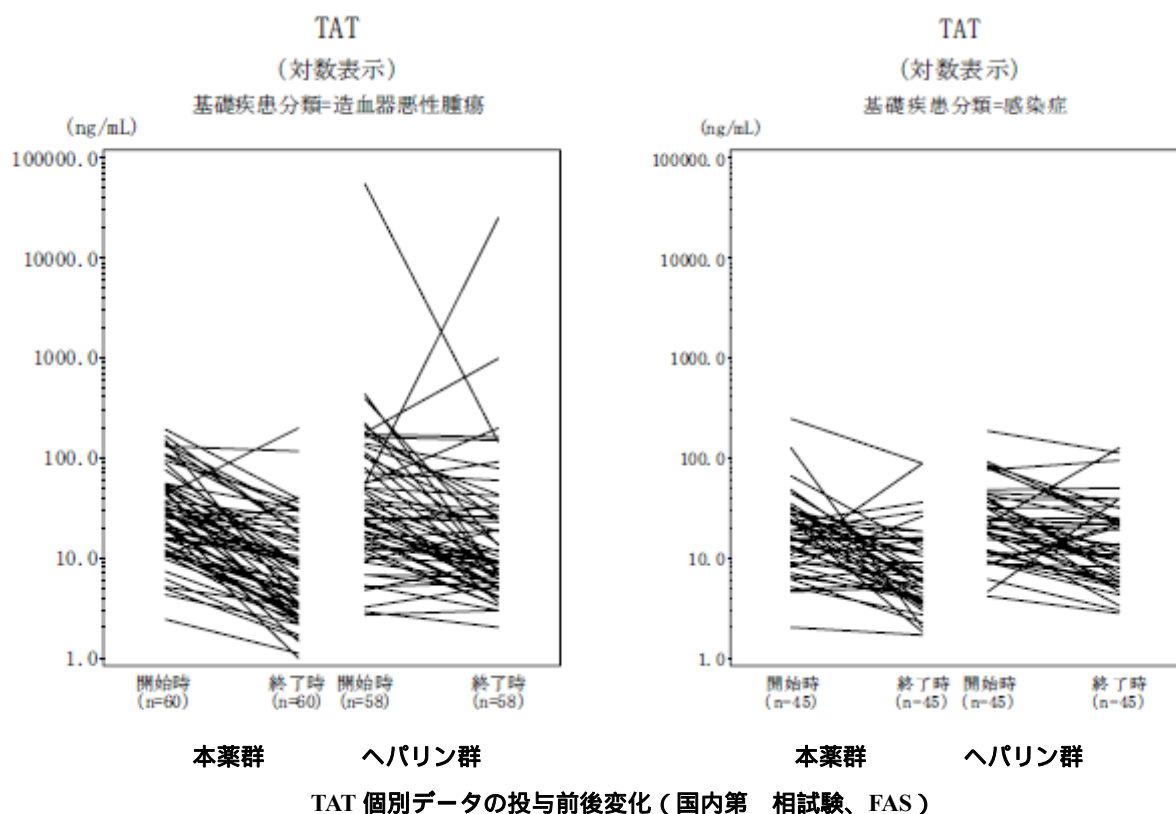
機構は、PPS 採用例から基礎疾患改善例及び胸水や腹水等の体液貯留により FDP が高値となった可能性が否定できない症例を除いた集団における、各凝固関連検査値の変化について、申請者に尋ね、本薬投与群では、ヘパリン群よりも、各種凝固関連検査値の異常が是正される傾向が強いことを確認した（下表）。

症例毎に算出した投与前後における測定値の変化量又は変化率の要約値（申請者回答機構改変）

測定値の変化量又は変化率	本薬群			ヘパリン群			
	例数	中央値	範囲	例数	中央値	範囲	
FDP（ $\mu\text{g/mL}$ ）	38	-48.15	-95.4 ~ 210	51	-46.2	-97.5 ~ 319.3	
血小板数（ $\times 10^4/\mu\text{L}$ ）	白血病房群	21	0.1	-25.5 ~ 6.0	26	-0.05	-6.5 ~ 17.2
	非白血病房群	19	10.3	-4.6 ~ 38.3	25	4.3	-5.7 ~ 24.7
フィブリノゲン（ mg/dL ）	39	24	-393 ~ 338	50	1.25	-436 ~ 475	
PT 比	39	0	-0.89 ~ 0.71	51	-0.04	-0.89 ~ 0.27	
TAT（ ng/mL ）	35	-58.8	-98.4 ~ 347.5	46	-29.9	-92.7 ~ 45983.8	

PIC (µg/mL)	35	- 39	- 89.6 ~ 480	46	- 24.8	- 90.6 ~ 310
D-ダイマ - (µg/mL)	35	- 60.3	- 97.3 ~ 253	46	- 46.65	- 99.5 ~ 722.5
α2PI (%)	35	5	- 26 ~ 36	46	1	- 38 ~ 67
プロテイン C (%)	35	8	- 11 ~ 74	46	2	- 22 ~ 36
PAI - 1 (ng/mL)	35	- 26.1	- 91 ~ 377.7	46	9.3	- 83.5 ~ 1477.8
SFMC (測定方法変更後)(µg/mL)	34	- 59.45	- 97.4 ~ 395.9	44	- 36.75	- 96.9 ~ 1520
AT (集中測定)(%)	35	- 6	- 34 ~ 34	46	- 9.5	- 87 ~ 25

また、これらの凝固関連検査値の内、最も重要と思われる TAT について(「4.() < 審査の概要 > (1)3) 有効性の評価項目の妥当性について」参照)、症例毎の推移は下図のとおりであることが示され、機構は、本薬投与により TAT が低下傾向を示すことを確認した。



5) 本薬に対する抗体 (抗 ART-123 抗体) 産生と有効性について

機構は、抗 ART-123 抗体産生と有効性の関係について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。DIC 患者を対象とした国内前期第 相試験から国内第 相試験において、計 186 例で抗 ART-123 抗体価の測定が行われ、うち 1 例に抗 ART-123 抗体価の上昇が認められたが、中和抗体は陰性であった。なお、本症例は、DIC から離脱しており、28 日目の転帰は生存であった。また、投与方法等は異なるが、海外でのデータも含めると 542 例中 4 例で抗 ART-123 抗体価の上昇が認められたが、中和抗体が認められた例はなかった。これまでの臨床試験において中和抗体が認められていないこと等から、本薬を 1 クール投与した場合の中和抗体産生の可能性は低いと考えるが、再投与された症例数は少ないため、再投与時の具体的な抗体産生頻度や産生された場合の産生量等については不明である。

機構は、提出された臨床試験成績からは、抗 ART-123 抗体産生例と本薬の有効性に関する関係は不明であるものの、申請者の回答にもあるように、中和抗体が産生された場合 1) 本薬に対する中和抗体が産生される場合と 2) 本薬及び患者の体内に発現している天然のトロンボモジュリン双方に対する中和抗体が産生される場合が考えられる。いずれの場合においても本薬の効果が減弱する方向に働き、出血症状・臓器症状の増悪等 DIC の進展が想定される懸念がある（「4. () < 審査の概要 > (5) 5) 再投与について」参照）。

6) 年齢による有効性の差異について

機構は、国内前期第 相試験において、全般改善度が中等度改善以上の症例の割合が若年者層で高かった（「60 歳以上」55.0% vs. 「60 歳未満」73.3%、「65 歳以上」43.8% vs. 「65 歳未満」78.9%）ことを踏まえ、年齢による有効性の差異の要因について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。国内前期第 相試験における全般改善度の層別解析の結果、基礎疾患が白血病の患者集団においては若年者で改善率が高い傾向が顕著であり、若年者層の方が高齢者層よりも明らかに「中等度改善」以上率が高かった（下表）。一方、国内前期第 相試験では、年齢によって全体の患者集団に対する白血病患者の占める割合に偏りがあり、若年者層でその割合が高かった（60 歳未満 73.3%vs. 60 歳以上 40.0%、65 歳未満 63.2%vs. 65 歳以上 43.8%）。

全般改善度（基礎疾患毎、年齢別集計）（国内前期第 相試験）（申請者回答より）

	白血病					固形癌					感染症					その他			合計
	中等度改善以上		軽度改善以下		合計	中等度改善以上		軽度改善以下		合計	中等度改善以上		軽度改善以下		合計	中等度改善以上		合計	
	例数	%	例数	%		例数	%	例数	%		例数	%	例数	%		例数	%		
60 歳未満	9	81.8	2	18.2	11	0	0	2	100	2	1	100	0	0	1	1	100	1	15
60 歳以上	4	50.0	4	50.0	8	4	50.0	4	50.0	8	2	66.7	1	33.3	3	1	100	1	20
65 歳未満	10	83.3	2	16.7	12	2	50.0	2	50.0	4	1	100	0	0	1	2	100	2	19
65 歳以上	3	42.9	4	57.1	7	2	33.3	4	66.7	6	2	66.7	1	33.3	3	0	0	0	16

また、国内第 相試験の DIC 離脱率においては、感染症 DIC の患者では一定の傾向はみられなかったのに対し、造血器悪性腫瘍（白血病）を基礎疾患とする患者では、若年者層の方が高齢者層に比べ有効性が高い傾向がみられた。

一般的に、白血病では、若年者で寛解率が高いことが知られており、国内前期第 相試験だけでなく、国内第 相試験でも白血病の若年者層で有効性が高かったこと、ヘパリン投与群においても同様の傾向が認められたことから、白血病の患者が若年者で寛解率が高いことが、DIC の改善にも関連していると考えられた。

機構は、本剤は DIC の基礎疾患治療と併行して使用されるものであることから、DIC に対する治療効果は、基礎疾患の治療効果も反映されることを踏まえると、申請者の回答は概ね了承できるものとする。しかしながら、本薬の有効性が、高齢者で若年者よりも劣ることを否定する情報はないため、注意喚起を行なうとともに、製造販売後には情報を収集する必要があるものとする。

(2) 臨床試験における安全性の評価結果について

1) 出血について

国内第 相試験における投与開始 7 日目までの出血症状に関連する有害事象の発現率は、本薬群 43.1%（50/116 例）、ヘパリン群 56.5%（65/115 例）と本薬群の方が有意に低く

($p=0.0487$; Fisher の直接確率計算法、以下同様) 投与開始 14 日目までにおいても、同様の傾向が認められた(本薬群 55.2%(64/116 例)、ヘパリン群 65.2%(75/115 例) $p=0.1397$)。治験薬投与中止に至った出血症状に関連する有害事象の発現率は、本薬群 1.7%(2/116 例)、ヘパリン群 6.1%(7/115 例)であった。出血症状に関連する有害事象での死亡は、本薬群に 1 例、ヘパリン群に 4 例認められた。

以上を踏まえ、申請者は、本薬による出血の有害事象に関するリスクはヘパリンと比較して小さいと説明した。

DIC を対象とした 3 臨床試験(国内前期第 相試験、国内後期第 相試験及び国内第 相試験)を通じて、本薬投与例において出血症状に関連する有害事象で死亡した症例は 3.6%(10/280 例; 脳出血 4 件、頭蓋内出血 1 件、肺出血 2 件、血胸 1 件、吐血 1 件、胃腸出血 1 件、メレナ 1 件)であったが、本薬は血漿中濃度半減期が約 20 時間と長いため、本薬の投与では、出血が一旦生じると重症化してしまう頻度が高くなる可能性が懸念されるため、機構は、出血の危険因子について、申請者の見解を求めた。

国内第 相試験においていずれかの群で複数以上出現した出血障害(機構作成)

出血障害	本薬群 (N=116)		ヘパリン群 (N=115)	
	例数	(%)	例数	(%)
胃腸出血	1	0.9	3	2.6
喀血	3	2.6	2	1.7
血尿	19	16.4	30	26.1
口内出血	10	8.6	7	6.1
気道出血	3	2.6	1	0.9
歯肉出血	5	4.3	7	6.1
紫斑(病)	19	16.4	22	19.1
吐血	1	0.9	3	2.6
脳出血	1	0.9	2	1.7
肺出血	2	1.7	3	2.6
鼻出血	17	14.7	7	6.1
メレナ	4	3.4	6	5.2
網膜出血	1	0.9	2	1.7
皮下出血	.	.	2	1.7
痔出血	2	1.7	4	3.5
性器出血	2	1.7	.	.
頭蓋内出血	1	0.9	2	1.7
血腫	5	4.3	7	6.1
肛門出血	2	1.7	1	0.9
カテーテル留置部位出血	15	12.9	21	18.3
血管穿刺部位出血	4	3.4	9	7.8
創傷出血	2	1.7	2	1.7

申請者は以下のように回答した。本薬群では、ヘパリン群に比べ明確な出血の危険因子を特定することは困難であったが、本薬による出血の危険因子として「高齢者」、「血小板数低値」、「線溶系が過度に活性化している状態」、「造血器悪性腫瘍に罹患している症例(特に AML (M3))」が考えられた。

機構は、これら出血の危険因子も踏まえ、本薬投与による出血傾向を予見するための最適なマーカー、及び本薬投与中に出血関連の有害事象が発現した場合の本薬投与中止に関する判断基準について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬投与時に、出血傾向を予見するためのマーカーの候

補としては、血小板数と α_2 PI 値等の線溶系マーカーが考えられる。また、本薬投与中に出血症状に関連する有害事象が発現した場合の投与中止に関する判断基準としては、本薬投与中に頭蓋内出血、肺出血、又は消化管出血（継続的な吐血・下血、消化管潰瘍による出血）が認められた場合、本薬によると考えられる出血が認められた場合、血液透析が必要となるほど腎機能が増悪し、出血症状の発現・増悪がみられた場合と考える。

機構は、本薬の薬理作用から、本薬のトロンピン生成阻害作用は低濃度で発現されると思われるが、トロンピン活性阻害作用はトロンピン生成阻害作用と同程度、もしくはそれ以上の濃度で発現すると考えられる。したがって、トロンピン生成阻害を目的とした投与量においては、比較的出血リスクは少ないと考えられるが、易出血性である線溶優位型の DIC の患者に本薬を投与することによる出血関連有害事象の懸念は払拭できないため、血小板数と α_2 PI 値等の凝固・線溶系マーカーを慎重にモニタリングしつつ、出血傾向に注意を払う必要があると考える。以上の機構の判断に関しては、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

2) 過敏症について

本剤による過敏症と考えられる副作用が国内前期第 相試験で 38 例中 1 例（多形滲出性紅斑様皮疹）、国内後期第 相試験で 120 例中 2 例（アレルギー性紫斑病、丘疹）、国内第 相試験の本薬投与群では、116 例中 1 例（発疹）に認められた。また、国内前期第 相試験では同意取得全例で皮膚テストを実施し、うち 1 例で陽性反応が認められ、この 1 例に治験薬投与は行われなかった。国内後期第 相試験においても、皮膚テストを実施した 125 例中 1 例に陽性反応が認められ、この 1 例に治験薬投与は行われなかった。以上を踏まえ、機構は、本薬使用前に皮膚テスト実施を義務付ける必要性について尋ねた。

申請者は以下のように回答した。本薬が蛋白製剤であることを考慮するとショックやアナフィラキシー様症状の副作用が発現する可能性を完全に否定することはできないため、製造販売後においても過敏症に対する注意喚起は必要ではあるものの、皮膚テスト陰性例のみに本薬を投与しているにもかかわらず、これら過敏症と考えられる副作用が認められていること及び皮膚テスト陽性例の発現頻度が非常に低い（皮膚テスト 436 例実施中 2 例が陽性）ことから、皮膚テスト実施の必要性は高くなく、本薬使用前に皮膚テスト実施を義務とする必要はない。

機構は、本薬投与開始初期には即時型薬物過敏症の発現に注意することで対処することが適当であり、本薬使用前に皮膚テスト実施を義務とする必要性はないとする申請者の回答は妥当と考える。以上、本薬投与時には観察を十分に行い、ショック、アナフィラキシー様症状等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行う旨注意喚起する必要があると考える。

3) 抗 ART-123 抗体及び抗不純物抗体と安全性の関係について

国内前期第 相試験において、治験薬投与前及び治験薬投与開始後 28 日目に抗 ART-123 抗体価測定用の血液が採取できた 19 症例では、全例が抗体価陰性であった。また、国内後期第 相試験において、治験薬投与前及び投与開始後 28 日目に抗 ART-123 抗体価測定用の血液が採取できた 79 例でも、抗体価の上昇が認められた患者はなかった。

国内第 相試験では、治験薬投与前及び治験薬投与開始後 21 日目以降に抗 ART-123 抗体

価が測定された症例 88 例中 1 例において抗体価の上昇が認められた。本症例では、非重篤な有害事象（静脈炎（左下肢末梢ルート静脈部の発赤と熱感））が認められたものの、全て治験薬との因果関係は否定された。なお、本症例において、本薬に対する中和抗体価は陰性であった。一方、本薬の製造工程中に想定し得る不純物（ウシ血清成分（以下、CBS）、マウス免疫グロブリン G（以下、mIgG）、宿主細胞由来タンパク（以下、HCP））に対する抗体は、国内後期第 Ⅲ 相試験 79 例中 CBS0 例、mIgG1 例、HCP1 例、国内第 Ⅰ 相試験 88 例中 CBS1 例、mIgG1 例、HCP2 例に認められた。なお、本薬投与例において抗体価の上昇が認められた症例で発現した有害事象と本薬との関連性は、いずれも否定された。

以上も踏まえ、機構は、抗体産生と本薬の安全性の関係について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第 Ⅰ 相試験の対照群であるヘパリン投与群 85 例中でも、CBS1 例、mIgG1 例、HCP0 例の抗体価上昇が認められており、HCP を除けば、本薬投与群での結果と同様であり、本薬投与時のこれら不純物に対する抗体価上昇は本薬に特異的なものではないとも考えられる。しかしながら、臨床での本薬再投与の経験は少なく、具体的な抗体産生頻度や産生された場合の抗体産生量、アレルギー様症状等の発現頻度については不明である。

機構は、提出された資料からは、抗体産生と安全性の関連は明らかでなく、本薬投与時には十分な観察とともにそれらの情報の収集が必要と考える（「4.（ ）＜審査の概要＞（5）5）再投与について」参照）。

4) 過量投与について

機構は、本薬の過量投与時の安全性及び過量投与の判断基準と対処法について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。本薬を過量投与した場合には、抗凝固作用が投与量に応じて増し、出血のリスクが増大すると考えられるが、出血症状の発現前に本薬特異的にリスクの程度を予想できる測定可能な検査項目は現時点ではない。そのため、出血関連の臨床症状を注意深く観察し、本薬投与前の臨床経過から判断して予想できない程度や部位からの出血が認められた場合には、本薬の過量投与の可能性を考慮し、本薬の投与を中止すべきである。また、出血傾向の増悪等を十分に観察し、凝血能の変動に注意し、必要に応じて濃厚赤血球、FFP、濃厚血小板を適宜輸血するとともに、状態に応じ止血剤の使用や出血部位に対し圧迫止血や塞栓療法を行い、出血症状の増悪・発現を防止する必要がある。

機構は申請者の回答を概ね了承したが、DIC そのものが易出血の状態であり、本薬過量投与後の出血症状と、DIC の増悪による出血傾向の区別がつかない可能性も高いことから、本薬の投与にあたっては、凝固・線溶系マーカーとともに、出血関連の臨床症状を注意深くモニタリングし、予期できない出血の早期発見とその適切な対応が必要であると考えた。

(3) 臨床的位置付けについて

機構は、DIC を対象とした類薬の公表文献における患者死亡率について、以下の通り確認した。

- ・ ダナパロイドの DIC を対象とした二重盲検比較試験（薬理と治療； 23: 2815-2834. 1995）では、6 日後の死亡率はダナパロイド 16.9% vs. ヘパリン 12.1%であった。
- ・ ダルテパリンの DIC を対象とした二重盲検比較試験（Thromb Res; 72: 475-500. 1993）

では、6日後の死亡率はダルテパリン 6.6% vs. ヘパリン 20.3%であった。

- ・ アンチトロンビン (AT) の重症敗血症を対象とした二重盲検比較試験 (JAMA; 286: 1869-1878. 2001) では、28日死亡率は AT 38.9% vs. プラセボ 38.7%であった。
- ・ 日本では効能を有していない活性化プロテイン C (APC) の DIC を対象とした二重盲検比較試験 (Int. J. Hematol; 75: 540-547. 2002) では、28日後の死亡率は APC 20.4% vs. ヘパリン 40.0%であった。
- ・ 日本では効能を有していない APC の重症敗血症を対象とした二重盲検比較試験 (N. Engl. J. Med; 344: 699-709. 2001) では、28日後の死亡率は APC 24.7% vs. プラセボ 30.8%であった。

以上の結果と比較すると、造血器悪性腫瘍 DIC 及び感染症 DIC を併合した本薬投与時の死亡率 (7日目で 6.2% (ヘパリン 7.9%)、28日目で 22.0% (ヘパリン 25.5%)) は、大きく劣るものではないと機構は判断した。

一方、AT 製剤の重症敗血症を対象とした二重盲検比較試験 (JAMA; 286: 1869-1878. 2001) では、28日後までの死亡率ではプラセボ群と有意差が認められなかったにもかかわらず、90日後までの死亡率では有意な改善 (AT 44.9% vs. プラセボ 52.5%) が示されており、28日後の生存率と長期の生存率には明確な相関はない。本薬長期投与時の有効性について、本薬投与後 28日後までの生存率 (死亡率) しか得られていないため、本薬が長期予後にどのような影響を及ぼすのかは判断できないものの、造血器悪性腫瘍 DIC や感染症 DIC そのものが重篤かつ致命的でもあることから、短期的であっても、DIC のコントロールができる薬剤は治療選択肢として臨床的には有用であると考えられる。

2001年の ISTH の科学的標準化委員会 (SSC) では、DIC の定義を「DIC は様々な原因によって引き起こされる広範な血管内の凝固活性化を特徴とする後天的な症候群であり、微小血栓は細小血管で生じるとともに、これに障害を与え、極めて重症になると機能障害を来すこともある」と提案されている (Thromb. Haemost; 86: 1327-1330. 2001)。また、DIC の治療においては、「DIC の基礎疾患を治療し DIC の原因を除去すること」及び「出血症状や臓器症状といった DIC の症状をコントロールすること」の 2 点が重要であると指摘されている (Harrison's Principles of Internal Medicine 16th ed., McGraw Hill)。

いずれの基礎疾患の DIC においても、基礎疾患に対する治療と DIC に対する治療が並行して適切に行われることが、患者の転帰を大きく好転させるため、DIC の治療においては、DIC の原因となっている基礎疾患を治療し取り除くことが最優先される。また、DIC の症状のコントロールは、基礎疾患に対する治療を補完する治療として位置付けられることから、本薬による DIC の治療は、基礎疾患に対する治療を成功に導く「ブリッジ」の意味で重要であるとした申請者の説明は妥当である。また、今回提出された臨床試験成績から、臨床での使用が想定される代表的な基礎疾患治療との併用下においても、本薬の忍容性に大きな問題はなく、DIC に対する有効性も示されており、本薬の臨床上的有用性は示唆されたものとする。2007年9月現在、本邦において、DIC を効能・効果に有する薬剤は複数存在し (メシル酸ナファモスタット、メシル酸ガベキサート、ダナパロイドナトリウム、ダルテパリンナトリウム、乾燥濃縮人 AT) いずれもヘパリンとの有効性比較で非劣性又は同程度の効果が示された薬剤であるが (Blood; 75: 2112-2117. 1990、臨床医薬; 8: 423-452. 1992、薬理と治療; 23: 2815-2834. 1995、医学のあゆみ; 124: 144-54. 1983、臨床と研究; 65: 229-248. 1988)、DIC の治療は依然として困

難とされている。複雑な凝固カスケードの阻害のために、複数の作用機序が異なる選択肢を有することは臨床的に有用であると考えられ、本薬は、低分子量ヘパリン、低分子ヘパリノイド、メシル酸ガベキサート、メシル酸ナファモスタット、及び乾燥濃縮人 AT のいずれとも作用メカニズムが異なっており、新たな治療の選択肢を提供するものとして、臨床的に大きな意味を有する。

(4) 効能・効果について

1) 効能・効果について

国内第 相試験では、対象が造血器悪性腫瘍 DIC 又は感染症 DIC 患者に限定されており、固形癌等、その他の基礎疾患を直接誘因とした DIC 患者においては、本薬の有効性は検証されていないため、申請効能・効果は、「汎発性血管内血液凝固症 (DIC)。ただし、DIC の基礎疾患が造血器悪性腫瘍あるいは感染症の患者に限る。」とされた。

国内後期第 相試験における全般改善度について、DIC の直接誘因となった基礎疾患 4 種類 (「白血病」、「固形癌」、「感染症」、「その他の疾患」) に層別して集計された結果、各投与量群を通じて、白血病を基礎疾患とする DIC (以下、白血病 DIC) の方が固形癌を基礎疾患とする DIC (以下、固形癌 DIC) よりも改善度及び DIC 離脱率が高かった。これを踏まえ、機構は、全般改善度が中等度以上改善した症例が、固形癌 DIC で低かった理由について説明するように求めた。

申請者は以下のように回答した。固形癌 DIC の発症機序は、癌細胞に発現した TF が凝固系を活性化させることとされ (Levi M, et al. N Engl J Med; 341: 586-592. 1999) 固形癌 DIC に対し、本薬の作用機序上の理由で有効性が低下する可能性は低いと考えられる。末期癌にしばしば DIC が合併するため、固形癌 DIC 患者においては、基礎疾患に対する治療が一般的に造血器悪性腫瘍や感染症より困難であり、DIC 治療の効果も低く、基礎疾患の経過が不良であったため、結果として、他の基礎疾患と比較して全般改善度の中等度改善以上率が低くなったものと考えられる。また、既存薬における臨床試験成績 (臨床医薬; 8: 423-452. 1992、臨床と研究; 65: 229-248. 1988) では、被験薬群、ヘパリン群ともに、造血器悪性腫瘍 DIC での改善率と比較して固形癌 DIC での改善率が一貫して低くなっており、固形癌 DIC での改善率が、造血器悪性腫瘍 DIC での改善率より低いのは本薬において特異的な結果ではなく、固形癌の疾患的特性によるものと考えられた。

機構はさらに、「造血器悪性腫瘍及び感染症」以外の DIC 患者に申請用法・用量の本薬を投与した時の有効性及び安全性について説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。固形癌 DIC においても、その発症機序が血液凝固系の過度な活性化であることは、他の基礎疾患に起因する DIC と同様であり、本薬は一定の効果を示すと考えられる。本薬の国内臨床試験においても、症例数が少なく確定的ではないが、造血器悪性腫瘍 DIC と同様に、固形癌 DIC においても、全般改善度の「中等度改善」以上率は、用量の増加とともに高まる傾向が認められた。また、TAT は本薬投与後減少する傾向がみられ、本薬がいずれの DIC にも改善効果を発揮することを示唆する結果と考えられた。国内後期第 相試験で、固形癌 DIC 患者において、DIC 離脱例における治験薬投与開始後 28 日目の死亡率が DIC 非離脱例での死亡率に比べ低かった (DIC 離脱例 25.0% (1/4 例) vs.

DIC 非離脱例 53.8% (7/13 例)) ことは、固形癌 DIC においても、造血器悪性腫瘍 DIC と同様に、DIC 離脱が投与開始後 28 日目の生命予後の改善に寄与していることを示唆するものとする。また、現時点で、基礎疾患特異的に安全性が特に問題となることは見出されていないと判断した。

機構は、以下のように考える。1997 年に実施された厚生省血液凝固異常症調査研究班の DIC の基礎疾患に関するアンケート調査の結果 (厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班平成 11 年度研究報告書, pp57-64. 1999) においては、造血器悪性腫瘍 (23.2%) と感染症 (31.1%) は DIC の基礎疾患の約 54% を占めており、国内第 Ⅲ 相試験の対象の基礎疾患として両疾患を選択したことは理解できる。DIC を対象とした国内第 Ⅲ 相試験を実施するにあたり、有効性及び安全性を精度高く評価するために、基礎疾患の治療方法が比較的確立しており、一定の治療効果が見られ、かつ DIC 治療が上乘せで期待できる領域として、両疾患を選択したことは妥当と考える。申請者の回答にもあるように、DIC そのものの症例数が少ない中で、「造血器悪性腫瘍及び感染症」以外を基礎疾患とする DIC においてはさらに症例数が少なく、当該患者集団における本薬の有効性及び安全性を検討することは困難であることも理解できる。さらに、国内第 Ⅲ 相臨床試験で、基礎疾患の改善が認められていないにもかかわらず、厚生省 DIC 診断基準の DIC スコアの改善が認められた症例が存在し、本薬の薬理学的な有効性を示しているものと思われること、国内第 Ⅲ 相試験で「造血器悪性腫瘍及び感染症」以外を基礎疾患とする DIC に対する投与経験もあり、安全性上の問題が特に認められていないこと、「造血器悪性腫瘍及び感染症」以外を基礎疾患とする DIC においても DIC 発症の機序が血液凝固系の活性化であることは同様であり、薬理学的にも本薬は効果を示すことが期待できること等から、効能・効果を「造血器悪性腫瘍及び感染症」を基礎疾患とする DIC に限定する必要はないものとする。

以上より、「造血器悪性腫瘍及び感染症」以外を基礎疾患とする DIC に対する本薬の有効性及び安全性は十分な検討がなされていないため、「造血器悪性腫瘍及び感染症」以外を基礎疾患とする DIC への投与を積極的に推奨はできないものの、固形癌 DIC に対しては一定の有効性及び安全性が認められていること、基礎疾患によらず DIC の病態は共通しており、本薬の薬理作用から、いずれの DIC にも効果が期待できること、DIC の重篤性及び確立した DIC 標準治療が存在しないことも考慮して、また、臨床上の混乱を防ぐ観点からも「造血器悪性腫瘍及び感染症」以外を基礎疾患とする DIC を本薬の適用対象から除外せず、効能・効果は「汎発性血管内血液凝固症 (DIC) 」とし、添付文書の「効能・効果に対する注意事項」等において、基礎疾患によっては、十分な情報がない旨を明確に示すことが妥当であると考えられる。なお、基礎疾患に対する積極的な治療が不可能で、DIC を回復させたとしても予後の改善が期待できない終末期の患者に対して本薬を投与することは基本的に推奨できないと考える。

以上の検討を踏まえ、申請効能・効果について、申請者は、以下のような見解を示した。

「造血器悪性腫瘍及び感染症」以外を基礎疾患とする DIC に対する本薬の有効性及び安全性は、国内後期第 Ⅲ 相及び国内第 Ⅲ 相試験の結果から、類推することが可能であると考えた。また、「基礎疾患治療さえも不可能となった終末期にある癌患者」に対しては、治療の主体は、抗癌化学療法や手術等の積極的治療から緩和医療に移行しているため、本薬も含め抗凝固薬を投与、DIC を改善させたとしても、基礎疾患に対する治療自体が不可能で予後の改善

が期待できないため、積極的に推奨されるべきではない。製造販売後の適正使用促進、使用成績調査の実施等を前提とし、 効能・効果に関連する使用上の注意 を付記した上で、申請効能・効果を以下のとおり変更したい。

効能・効果：

汎発性血管内血液凝固症（DIC）

効能・効果に関連する使用上の注意

基礎疾患に対する積極的治療が不可能で、DIC を回復させたとしても予後の改善が期待できない患者に対する本剤の投与は推奨されない。

「造血器悪性腫瘍あるいは感染症」以外を基礎疾患とする DIC 患者については、第 3 相臨床試験の対象に含まれておらず、本剤の投与経験は少ない。

機構は、申請者が提示した効能・効果は妥当と判断するが、それ以外については最終的に専門協議を踏まえて判断したい。

2) 開始時プロテイン C 値について

本薬の薬効発現には、血漿中のプロテイン C 活性化が必要とされることから、国内第 相試験においてプロテイン C 濃度による部分層別集計を実施したところ、プロテイン C 濃度が検出限界以下（10%以下）と高度に低下した患者では、本薬の効果が減じる可能性が示唆された（4 例、いずれも DIC 非離脱）。

In vitro の非臨床試験においては、血漿中のプロテイン C 値の低下に伴い本薬のプロトロンビナーゼ活性阻害効果が弱まるものの、プロテイン C 値が 30%程度に減少した状態ではほとんど影響を受けないこと、プロテイン C 値が 10%以下のレベルまで減少した場合に本薬の効果が減弱することが示されている（薬理と治療, 34(4): 347-53, 2006）。

機構は、以上も踏まえ、本薬投与前にプロテイン C 濃度を測定する必要性について見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。国内第 相試験における開始時プロテイン C 濃度別（10%刻み）に DIC 離脱率を確認したところ、開始時プロテイン C 値が 10%以下の層を除き、開始時プロテイン C 値に関わらず、本薬群ではほぼ一定の DIC 離脱率が示され、一部の症例数の少ない層を除き、本薬群の DIC 離脱率は、ほぼ一貫してヘパリン群より高かった。また、この傾向は、基礎疾患別の集計においても同様であった。*In vitro* における試験結果も含め、プロテイン C が 10%より高値であれば、本薬の薬効はほとんど低下しないものと考えられる。一方、開始時プロテイン C 濃度が 10%以下の場合、本薬群では 4 例と少数ではあったが全て非離脱であった。*In vitro* における試験結果と臨床試験の結果を考えあわせると、開始時プロテイン C 値が 10%以下の症例に対して本薬の効力が減弱する可能性は否定できない。したがって、プロテイン C 値が 10%以下と高度に低下する可能性の高い患者（肝臓における蛋白合成能が著しく低下している患者、及びプロトロンビン時間が高度に延長しており、ビタミン K 欠乏が疑われる患者）においては、可能な限り本薬投与前にプロテイン C 値を測定すべきであると考えられた。しかしながら、プロテイン C 値の測定に関して、院内で実施できない場合、採血から検査結果の確認まで 2~3 日を要する場合もあるため、緊急を要する DIC の治療において、本薬投与開始前にプロテイン C 値を予め確認することは困難な場合が

あると想定される。以上より、プロテイン C 値が高度に低下する可能性の高い患者に本薬を投与する場合は、可能な限り早期にプロテイン C 値を測定した上で、10%以下の低値であり、かつ DIC に改善が見られない場合は速やかに他の治療に切り替える必要があると考える。

機構は、回答を概ね妥当と考えるが、プロテイン C 値が高度に低下する可能性の高い患者の予測は困難であること、DIC によっても、消費亢進によりプロテイン C が減少することがある (Wintrobe's Clinical Hematology 11th ed., Lippincott Williams&Wilkins) ことから、本薬投与中においても、有効性に乏しい又は効果が減弱した場合には、プロテイン C 値の測定を行なうことを注意喚起すべきであると考ええる。

3) 「凝固優位型 DIC」と「線溶優位型 DIC」について

DIC は、線溶活性化の程度により、「凝固優位型 DIC」と「線溶優位型 DIC」に二分することが可能とされている (臨床血液; 47: 471-478. 2006) ことから、機構は、いずれのタイプに本薬が推奨されるのか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。「凝固優位型 DIC」と「線溶優位型 DIC」のいずれにおいても、最も本質的な病態は、著しい凝固活性化であることは共通している (臨床血液; 47: 471-478. 2006)。したがって、いずれの DIC に対しても血液凝固系の活性化を抑制することが、治療上必要かつ有用である。また、安全性の面からも、「線溶優位型 DIC」で本薬特異的に出血のリスクが増大する可能性は少ないと考えられ、一般的には、「凝固優位型 DIC」と「線溶優位型 DIC」の両方に対して本薬の投与は推奨されることが考えられる。ただし、「AML (M3) 患者」又は「線溶系マーカーの測定結果から、線溶系が過度に活性化していると考えられる患者」では、本薬投与に際し出血リスクの増大に関する注意が必要と考えられた。機構は了承した。

4) 新生児、産科領域、劇症肝炎における DIC について

機構は、厚生省 DIC 診断基準は、新生児、産科領域の DIC の診断や劇症肝炎の DIC の診断には適用しないことと規定されていることを踏まえ、新生児、産科領域、劇症肝炎における DIC に対する本薬使用の可否について見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。これらの DIC も、血液凝固系の過度な活性化が本態であることは「造血器悪性腫瘍及び感染症」を基礎疾患とする DIC と同様であること、血液凝固系の活性化を抑制する本薬は、これらの DIC にも有効性を示すと考えられること、本薬に起因する有害事象の発現率が増大する等の安全性上の問題は、本薬の作用機序からは考え難いこと、既存の抗凝固薬においても、大出血を伴う一部の産科領域の DIC 患者を除き、基礎疾患の種類に応じて薬剤選択を変える必要がある等の報告はないことから、これらの DIC にも本薬は使用可能と考える。

機構は、新生児、産科領域、劇症肝炎による DIC における投与開始基準について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。これらの患者への投与開始基準は、既存の抗凝固薬においても確立されたものがなく、各臨床医の判断に基づいて行われているのが現状である。したがって、本薬においてもこれらの患者に対する画一的な投与開始基準を提示することは困難である。

機構は、新生児、産科領域、劇症肝炎の DIC は症例数が極めて少なく、臨床試験を実施することは極めて困難であること、基礎疾患によらず DIC の病態は共通しており、本薬の薬理作用から、いずれの DIC にも効果が期待できること、DIC の重篤性及び確立した DIC 標準治療が存在しないことも考慮して、新生児、産科領域、劇症肝炎の DIC を本薬の適用対象から除外せず、これらの DIC に係る十分な情報がない旨を明確に示した上で、臨床現場に提供することが現実的であると判断した。また、申請者の回答のように、これらの DIC における画一的な投与開始基準を設けることは困難であり、専門医が症例毎に慎重に判断する必要があるものとする。さらに、新生児、産科領域、劇症肝炎の DIC に対しては、投与経験がないため、製造販売後には情報を収集することは必須であるとする。

以上の機構の判断に関しては、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

5) 小児について

機構は、小児への本薬の適応について見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。小児においても DIC は悪性腫瘍、感染症等に合併し、その病態は小児科領域と成人領域で本質的に差異はなく、成人と同様に小児における DIC (以下、小児 DIC) に対しても本薬は有効性を示すものと推察され、15 歳未満の小児も本薬の適応対象患者に含まれると考える。しかしながら、本薬の 15 歳未満の小児に対する投与経験はなく、小児における本薬の用法・用量に関する臨床データはない。加えて、幼若動物を用いた本薬の毒性試験が行われていないことから、添付文書には「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」(平成 9 年 4 月 25 日薬発第 607 号薬務局長通知)を参考に申請時の案のとおり [使用上の注意] として「小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)」と記載することが妥当と考えられた。15 歳未満の小児に対する本薬の適応に関しては、患者数が少なく単独の臨床試験実施は困難なことから、現時点で開発を行う予定はない。製造販売後は、小児への本薬の投与に関し注意喚起を行いながら、小児 DIC 患者に対する有効性及び安全性情報については、使用成績調査(全例調査方式)の中から抽出することにより取得し、そこで得られた情報を臨床現場へ適宜情報提供していくことが妥当と考える。

機構は了承した。

6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人について

本薬の妊婦への投与経験はなく、本薬を妊婦へ投与した際の安全性が確立されていないこと、非臨床試験において、本薬に起因する催奇形性は認められていないものの、母体の出血を原因とする胎児への悪影響が認められたことを踏まえ、機構は、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の投与について見解を求めた。

申請者は、妊娠を継続しながら DIC に対し本薬を投与する可能性はほとんどないと考えられるため、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」に対する本薬の投与は禁忌とするとして回答した。

機構は了承した。

(5) 用法・用量について

1) 用法・用量について

機構は、国内第 相試験の用量として 0.06mg/kg を選択した理由を詳細に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。有効性においては、国内後期第 相試験において、有効性について、 主要評価項目である全般改善度の「中等度改善」以上の割合で、380U/kg (0.06mg/kg)は 67.6%であり、既存薬の臨床試験成績と比較しても同程度以上であったこと、 38U/kg (0.006mg/kg)群、130U/kg (0.02mg/kg)群、380U/kg (0.06mg/kg)群の3群において本薬の全般改善度の「中等度改善」以上の割合に有意な用量相関性が認められたが、130U/kg (0.02mg/kg)群と380U/kg (0.06mg/kg)群の間で改善率に大きな差はなく、これ以上投与量を増やしても改善率が大きく上昇することはないと推察されたこと、 DIC 離脱率についても用量依存的に離脱率が高くなる傾向がみられたこと、 基礎疾患別では、造血器悪性腫瘍、感染症のいずれにおいても、用量の増加とともに DIC 離脱率が高くなる傾向がみられたこと、 本薬 380U/kg (0.06mg/kg)を投与したときの血漿中濃度は、非臨床試験における *in vitro* 及び *in vivo* での成績から求められた有効濃度を十分に上回っていたことから、また、安全性について、 治験薬との因果関係が否定できない随伴症状、治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動、及び出血症状に関連する随伴症状の発現頻度のいずれにも用量依存性は認められなかったこと、 出血症状や死亡と血漿中本薬濃度との間に相関が認められなかったこと等から、380U/kg (0.06g/kg)を国内第 相試験の用量として選択すべきと考えた。

機構はさらに、0.02 と 0.006mg/kg の間の用量、及び 0.02 と 0.06mg/kg の間の用量について検討しなかった理由を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。ヒト血漿を用いたトロンビン生成阻害作用、サル DIC モデルを用いた DIC 発症抑制作用並びに国内後期第 相試験の全般改善度の「中等度改善」以上率での用量反応曲線の傾きが緩やかであったこと、38～130U/kg (0.006 と 0.02mg/kg)の用量域での使用を想定していなかったこと、130 と 380U/kg (0.02 と 0.06mg/kg)との用量間で出血等の有害事象の発現に差がなく、安全性の観点から、これらの用量間で本薬の至適な用量を探索する必要はないと考えたことから、指摘された用量については検討しなかった。

機構は、以下のように考える。尿潜血の異常変動発現率について、国内前期第 相試験において、ステップ 0、1、2 及び 3 でそれぞれ、0% (0/4 例)、15.4% (2/13 例)、0% (0/8 例) 及び 20.0% (2/10 例)であったこと、国内後期第 相試験において、0.006、0.02 及び 0.06mg/kg 群でそれぞれ、15.4% (4/26 例)、13.6% (3/22 例) 及び 31.3% (10/32 例)であったことを踏まえると、0.06mg/kg 群で、他の群と比較して異常変動発現率が高い傾向が認められており、出血リスクの上昇を示唆している可能性がある。380U/kg (0.06mg/kg) 以外の用量での検証試験は実施されていないため、本用量を採用とすることはやむを得ないが、出血症状等には十分な注意を払い、必要に応じて、適切に減量・休薬を行なう必要がある。なお、本薬が腎排泄型薬剤であるため、「血液透析が必要な患者」又は本薬投与中、基礎疾患の増悪に伴い腎機能の悪化がみられた場合等には出血のリスクが増大する可能性について、注意喚起することが必要である。腎機能低下時の注意喚起の具体的な方法については、専門協議も踏まえて判断したい。

2) 投与開始時期について

本薬の投与開始時期に関して、申請者は、以下のように説明した。DIC はそれ自体の悪化によっても死亡をきたす重篤な疾患であり、早期より治療を開始することが患者の予後改善に重要である（Thromb Haemost; 74: 848-52. 1995 等）が、本薬の臨床試験（国内前期第 相試験、国内後期第 相試験及び国内第 相試験）の対象は、そのほとんど（329/352 例）が DIC と確定診断された症例であり、pre-DIC の患者における有効性及び安全性は検証されていない。したがって、DIC 患者の予後を改善するためには、DIC と診断された症例に対して、診断後できるだけ速やかに本薬の投与を開始すべきである。

機構は、以下のように考える。レトロスペクティブな検討において、DIC 発症後の治療では、DIC スコアの増加とともに改善率が低下し、悪化率が上昇する一方で、pre-DIC 期（non-overt-DIC 期）からの治療では、改善率約 80%、悪化率 8%と良好であったとの報告（Thromb. Haemost; 78: 1463-1467. 1997）はあるものの、現時点において、pre-DIC 期の診断基準は確立されていないことに鑑み、申請者の回答は概ね妥当である。なお、製造販売後においては、投与開始時期に関しても情報を収集することは重要である。

3) 投与期間について

機構は、国内第 相試験における本薬投与期間（6 日間）及び効果の評価日（投与開始 7 日目）の妥当性について説明するように求めた。

申請者は、DIC は致死性疾患であり、可能な限り早期に治療効果が発揮されることが求められることから、6 日間投与・7 日目の評価としたと回答した。

機構は、以下のように考える。国内前期第 相試験において、DIC スコアは投与期間の 6 日間を通じて経時的に低下していたことから、投与期間として 6 日間は必要と考えられたものの、国内第 相試験においては、本薬 6 日間投与時の全般改善度の「中等度改善」以上率は、造血器悪性腫瘍で 73.3%（44/60 例）、感染症で 71.1%（32/45 例）であったこと、及び本薬による DIC の治療は、基礎疾患に対する治療を成功に導くブリッジであるとの位置付けを考慮すれば、臨床現場では、本薬による改善効果が認められ、基礎疾患の治療が難渋している場合には、7 日間以上の投与が必要となる場合もある。

以上を踏まえ、機構は、投与期間（日数）に上限を設ける必要性について見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。臨床試験成績から、本薬の基本的な投与期間は 6 日間であると考えられるものの、本薬の 6 日間投与で DIC の明らかな改善が見られ、さらにその後数日の投与で DIC からの離脱が十分に期待されるような場合等では、7 日目以後の継続投与が妥当と判断される場合もある。7 日目以降本薬の投与を継続する場合の安全性については、本薬の血漿中濃度推移のシミュレーション結果（反復投与後ほぼ 4 日目以降で定常になると予測されたことから、7 日目以降投与を継続したとしても血漿中濃度が大きく上昇することはない）から問題ないと考えられたが、7 日目以降も投与を継続する場合には、本薬投与前後で出血症状の増悪がないことを確認することが必要である。

機構は、臨床現場においては、個々の患者の状況に合わせた治療が行なわれる可能性が高いものと考え、本薬の投与期間の決定に関わる目安（パラメーターを含む）について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第 相試験での投与中止例 32 例（本薬群 11 例、ヘパリン群 21 例）のうち、本薬投与群で投与が中止された症例は、投与中止の申し出のあ

った1例以外は有害事象の発現（DICの悪化を含む）による投与中止であり、本薬投与中にDICが改善して投与を中止した症例はなかった。有害事象により投与を中止する場合以外では、患者がDICから離脱し、かつDICの原因疾患が除去された場合には、本薬の投与を中止（終了）することは可能と考える。また、本薬の6日間投与でDICの改善が見られ、さらにその後の投与でDICからの離脱が十分に期待されるような場合には、7日間以上継続投与することは可能と考える。こうした継続または中止の指標としてはDICスコアやTATを判断の目安とすべきである。

機構は、申請者の回答は概ね妥当と判断したが、DICスコアに関しては、疾患別にも各種の基準が存在しており、それぞれに特色があることもあり（「4.（ ）＜審査の概要＞（1）1）2）診断基準について」参照）現時点で確立した基準はないものと考えられることから、TATを中心に、凝血学的検査値や臨床症状等総合的に判断した上で継続・中止の可否を判断し、投与期間は必要最小限とし、漫然と投与することは回避するべきと考える。また、国内臨床試験において、7日間を超えて継続投与された経験はなく、有効性及び安全性の情報はないことを注意喚起し、適正使用を推進する必要がある。

以上の機構の判断と情報提供の詳細については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

4) 本薬の減量について

機構は、本薬を減量して投与する場合の具体的な方法について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。血液透析が必要となるほど腎機能が低下しているものの、出血症状の発現・増悪がみられず、本薬の投与を継続する場合には、凝血学的検査、臨床検査や患者の状態を参考に減量を考慮すべきである。しかしながら、過剰な減量の結果、効力が不十分となることは、DICのような重篤疾患の場合、リスクの増大に繋がるため、国内後期第 相試験の成績から有効性が著しく減弱しないことが明らかとなっている 130U/kg（0.02mg/kg）、1日1回30分静脈内投与とすることが妥当と考える。

機構は了承した。

5) 再投与について

機構は、本薬の再投与の経験の有無を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の国内臨床試験において、再投与された症例は、国内前期第 相試験での1例のみであった。本症例は77歳前立腺癌の症例で、2回目の投与はステップ2（7,700 U/人（1.2 mg/人）→13,000U/人（2.0mg/人））の投与群であった。本症例の全般改善度は「中等度改善」、28日目転帰は「生存」であった。また、臨床検査値異常として赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の低下が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

機構は、DICは重篤疾患であり、基礎疾患の再発等によりDICが再燃した場合、特に、1回目の治療時において、本薬が有効であったと判断された場合には、DIC治療の選択肢の1つとして本薬の再投与が考慮されると考え、抗ART-123抗体の発現リスクも踏まえ、再投与の可否及びその判断基準について見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬を再投与する場合、ベネフィットが、想定されるリスクを上回ると判断する基準として、1回目の投与で有効性が認められていること、1回

目の投与で過敏症が認められていないこと、1回目の投与で出血傾向の増悪が認められていないこと、当該患者が本薬に対する過敏症の既往歴を有していないことを全て満たす場合とすべきである。これを踏まえ、添付文書の「重要な基本的注意」に「本薬の再投与については安全性が確立していないため、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本薬の再投与を行う。なお再投与に際しては、出血傾向の増悪、凝血能の変動、アレルギー症状等について注意深く観察すること。」と記載することが妥当である。

機構は、DICは、非常に重篤な疾患であり、また、既存の治療薬では十分な治療効果が期待できない場合もあることから、申請者が例示したような患者に対する本薬の再投与を禁忌とすることは妥当ではないが、現時点で再投与症例の有効性及び安全性の情報はないため、可能な限り他剤の使用を優先させることが適切と考える。また、前述のように、初回投与時に一定の頻度(DIC患者を対象とした国内前期第Ⅲ相、国内後期第Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相試験において抗ART-123抗体価の測定が行われた計186例中1例)で本薬に対する抗体(抗ART-123抗体)が発現するが、再投与に際しては、抗ART-123抗体の有効性及び安全性に与える影響は現時点で明らかではないため、再投与開始初期には、患者観察を実施する等の過敏症に対する方策を初回投与時以上に万全とする必要があり、製造販売後において、再投与に関する臨床実態及びその際の有効性及び安全性を調査する必要があると考える。

以上の本薬の再投与については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

6) 他の凝固薬と本薬との併用について

機構は、本薬と他の抗凝固薬との併用に関する情報について説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬の臨床試験において、本薬と他の抗凝固薬との併用は禁止とされたため、本薬と他の抗凝固薬が併用投与された症例は極めて少なく、国内後期第Ⅲ相試験における3例のみであった。これらの症例情報から、本薬と他の抗凝固薬の併用投与で安全性上問題となるようなことは示唆されなかった。

機構は、以下のように考える。現時点では他の抗凝固薬との併用を禁忌とするまでの臨床情報はない。製造販売後に臨床実態の詳細な情報収集を行い、迅速かつ適切に情報提供を行なうことを前提に、他の抗凝固薬との併用に関して、出血リスクに係る注意喚起を十分に行なうことが現実的である。

他の抗凝固薬との併用の必要性及び妥当性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(6) 製造販売後の調査、及び安全対策の計画について

1) 製造販売後の調査について

申請者は、3,000例を目標に、使用成績調査(全例調査方式)を実施し、以下の項目の情報を収集する予定である旨回答した。

「造血管悪性腫瘍及び感染症」以外の基礎疾患のDIC患者における本薬の使用実態と有効性及び安全性情報の蓄積

投与期間が6日間を超える投与経験の蓄積

本薬の慎重投与対象患者(重篤な腎機能障害のある患者、重篤な肝機能障害のある患者、1年以内に脳血管障害の既往のある患者、中枢神経の手術又は外傷後日の浅い患者等)

における有効性及び安全性情報の蓄積

重要な基本的注意の対象である、プロテイン C の濃度が検出限界以下（10%以下）に低下した患者での有効性に関する事項

再発 DIC への繰り返し使用時における有効性と安全性に関する事項（抗 ART-123 抗体価、陽性例の中和抗体測定も含む）

他の抗凝固薬と併用投与された患者における有効性と安全性に関する事項

機構は、以上の項目に加え、本剤の開始時期及び投与期間、DIC 離脱後の生存期間等の予後、小児及び高齢者での有効性及び安全性に関する情報の収集等も必要と考えるが、必要な調査項目に関しては、専門協議を踏まえて判断したい。

・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

後日報告

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告

・総合評価

機構は、以上のような審査を行った結果、提出された資料から、造血器悪性腫瘍又は感染症が直接誘因となり発症した DIC の治療に関する本薬の有効性及び安全性は示されていると判断する。また、本薬とヘパリンを比較した国内第 Ⅲ 相試験において検討された DIC の基礎疾患はこれらに限られるが、本薬の薬理作用及び DIC の病態に鑑み、造血器悪性腫瘍及び感染症以外を基礎疾患とする DIC においても本薬は効果を示すことが期待できるものと考えられること、少数ではあるが、臨床試験において造血器悪性腫瘍及び感染症以外を基礎疾患とする DIC に対する投与経験があり、一定の有効性が示唆され、安全性上の問題が特に認められていないこと、DIC が重篤な疾患であり、基礎疾患の治療に加えて実施すべき DIC 標準治療は確立していないこと等を踏まえると、DIC の基礎疾患によらず本薬が臨床的に有用であると考え。本薬の効能・効果、本薬を適正に使用するための情報提供及び適切な製造販売後の調査の内容等については、専門協議における議論を踏まえ、最終的に判断したい。

審査報告(2)

平成 19 年 11 月 14 日

・申請品目

- [販売名] リコモジュリン点滴静注用 12,800 (リコモジュリン点滴静注用 12800 に変更予定)
[一般名] トロンボモデュリン アルファ (遺伝子組換え)
[申請者] 旭化成ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 8 月 29 日

・審査内容

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。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1. 厚生省 DIC 診断基準のスコアを用いた薬効評価について

国内第 相試験の主要評価項目としたDIC離脱率を厚生省DIC診断基準のDICスコアから判定することについて、厚生省DIC診断基準は、本薬の臨床試験におけるDICの改善(離脱)効果を評価するには、絶対的なものとは言えないが、ある一定の時期において、患者がDICの状態にあるか否かを判断する基準として、当該基準を使用することは差し支えないとした機構の考えは(「審査報告(1) 4. () <審査の概要> (1) 2) DIC診断基準とDIC離脱率の評価について」参照) 専門協議で支持された。

また、厚生省DIC診断基準のDICスコア上、DICを離脱しているにもかかわらず、凝血学的マーカーが増悪している症例もあったため、厚生省DIC診断基準のDICスコアに基づく評価に加えて、個々の症例における基礎疾患の経過とDIC離脱率の関係、特定の背景を持つ症例が離脱率に及ぼした影響、厚生省DIC診断基準以外のDIC診断基準を用いた場合のDIC離脱率、凝固関連検査値の推移等も考慮した上で機構が本薬の薬効を評価した点についても、専門協議で支持された。

2. 本薬の有効性について

機構は、上記のような厚生省 DIC 診断基準の DIC スコアに基づく評価とそれを補足する評価に加えて、試験成績に影響を及ぼすと考えられる症例を除外した評価等の各種感度分析の結果も考慮し、国内第 相試験において、本剤のヘパリンに劣らない有効性が示されたものと判断した(「審査報告(1) 4. () <審査の概要> (1) 4) 有効性の評価結果について」参照)。

以上の機構の判断は、専門協議で支持された。

3. 出血に係る注意喚起について

本薬の薬理学的特徴から比較的出血リスクは少ないと考えられるが、患者背景や DIC の病態によっては、出血関連有害事象発現リスク上昇が懸念されるため、本薬投与中は血小板数及び凝固・線

溶系マーカーを慎重にモニタリングする必要があるとした機構の判断は専門協議で支持され、更に専門委員から、本薬による線溶亢進の可能性もあり、出血には注意が必要との意見、患者の易出血化にも備えるため、本薬投与中は血小板数及び各種凝固・線溶系マーカーを総合的にモニタリングすることに加え、肝臓・腎臓の機能低下及び障害並びに出血傾向に注意を払うべきとの意見等が出された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書の出血に関する注意喚起について、本薬投与中は血小板数、凝固・線溶系マーカー等を慎重にモニタリングしつつ、出血傾向に注意を払うこと等のより具体的な記載修正するよう申請者に求めた。

申請者は了承し、添付文書の重要な基本的注意の関連項目を適切に修正した。

4. 効能・効果について

DIC の治療の基本原則は基礎疾患の治療であることを踏まえ、本薬は、DIC の基礎疾患に対する治療を成功に導くために、DIC の症状等をコントロールするための薬剤として、治療の選択肢の 1 つに位置付けられるものとした機構の判断は、専門協議で支持された。さらに、本薬の投与対象は、申請効能・効果のように、国内第 Ⅲ 相試験で対象とされた造血器悪性腫瘍又は感染症が直接誘因となり発症した DIC 患者であることが基本であるが、本薬の位置付け及び薬理作用、DIC の本態が血液凝固系の異常亢進であること、国内第 Ⅲ 相試験成績等を踏まえ、効能・効果を造血器悪性腫瘍及び感染症を基礎疾患とする DIC に限定する必要はないと考えられ、効能・効果は「汎発性血管内血液凝固症 (DIC)」とすることが妥当とした機構の判断、及び基礎疾患に対する積極的な治療が不可能で、DIC を回復させたとしても予後の改善が期待できない患者に本薬を投与することは勧められないとした機構の判断は(「審査報告(1)4.() <審査の概要>(4)1)効能・効果について、4)新生児、産科領域、劇症肝炎における DIC について」参照)、専門協議で支持された。また、機構の、造血器悪性腫瘍又は感染症以外の基礎疾患による DIC 患者については、第 Ⅲ 相臨床試験の対象に含まれておらず、本薬の投与経験は少ない旨注意喚起することが望ましいとの意見、国内第 Ⅲ 相試験の対象とされなかった基礎疾患を直接誘因とする DIC 患者における本薬の有効性及び安全性は製造販売後に確認されるべきとの意見も専門協議で支持された(後述の「7. 製造販売後の情報収集及び安全対策の計画について」参照)。

5. 用法・用量について

() 腎機能低下時の投与法について

国内第 Ⅲ 相試験の成績より、当該試験で採用された本薬投与量を臨床推奨用量とすることは了承できるものと考えたが、本薬の主排泄経路が腎排泄であるため、本薬投与前又は投与中に腎機能の悪化がみられた患者等では、血漿中濃度が上昇する可能性があり、本薬による出血等のリスクが上昇するおそれがあることを適切に注意喚起する必要があるとした機構の判断は、専門協議で支持された。一方、重篤な腎機能低下患者では、国内第 Ⅲ 相試験で 380U/kg (0.06mg/kg) と有効性に大きな差が認められなかった 130U/kg (0.02mg/kg : 当該試験で有効性が確認された最小用量) とすることについては、専門委員から、腎機能低下患者では減量の必要となる可能性はあるものの、腎機能により一律に 130U/kg に減量することが妥当とは判断できないため、個々の症例の出血症状に注意しながら、130U/kg までの減量あるいは他の薬剤への変更を検討することが望ましいとの意見、腎機能低下時の減量投与は、有効性が見られた症例において、出血症状に注意

しながら検討すべきとの意見、腎機能低下患者では排泄が低下することを明記した上で、臨床症状と検査所見を特に慎重にモニタリングするよう注意喚起するのが妥当との意見、DIC患者では、尿量低下がみられることも多いため、尿量低下に伴い、本薬剤の血中濃度が上昇し出血等の危険が高くなる可能性があることにも留意が必要との意見等が出された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書の慎重投与及び重要な基本的注意における腎機能低下時の投与方法の関連項目等についての記載を修正するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。慎重投与の重篤な腎機能障害のある患者の項に、当該患者に対する投与量 130U/kg が DIC 患者を対象とした臨床試験（用量設定試験）において有効性が認められた用量である旨追記する。また、重要な基本的注意の項に、本剤投与により有効性が認められた場合には、血小板数、凝固・線溶系マーカー、出血症状に注意しながら、本剤を 130U/kg まで減量することを考慮すること、及び本剤投与による有効性が評価できていない場合には、他の薬剤に変更することも検討することを注意喚起する。

機構は、了承した。

（ ）投与期間について

本薬を7日間以上連続して投与した経験はないが、本薬の臨床的位置付けを踏まえると、本薬によるDICの改善効果が認められ、基礎疾患の治療も進展しているものの、DICの原因が除去されたとまでは言えない場合等では、7日間以上の本薬投与が必要となる場合も想定され、血漿中本薬濃度推移のシミュレーションの結果からも、投与期間を最長6日間と規定することは適当ではないとした機構の判断、及び7日間以上の投与が必要となった場合にも、投与期間を必要最小限に留めるため、DICスコア及び凝血学的検査値等も踏まえ、臨床症状等にも留意した上で継続・中止の可否を総合的に判断するよう注意喚起し、漫然と投与されることは回避すべきとした機構の判断は、専門協議で支持された。さらに、専門委員から、本剤の投与が適切と判断される場合を除き長期の投与継続を控えるべきである旨注意喚起した上で、原則として6日間までの投与とすることは妥当であり、製造販売後に投与期間に関する情報を収集することは必須であるとの意見等が出された。

以上も踏まえ、機構は、本薬は臨床試験において7日間以上の投与経験はなく、有効性及び安全性は明らかではない旨及び本薬の投与期間は、基礎疾患の病態、凝血学的検査値及び臨床症状等から血管内凝固亢進状態にあるか否かを総合的に判断した上で決定すべきであり、本剤の投与が適切と判断される場合を除き漫然と投与を継続すべきでない旨注意喚起するよう申請者に求めた。

申請者は了承し、添付文書の用法・用量に関連する注意喚起等を適切に修正した。

（ ）再投与について

基礎疾患の再発等によりDICが再燃した場合、特に、1回目の本薬による治療が有効であったと判断された場合には、本薬の再投与が考慮されることが想定されるが、本薬再投与時の有効性及び安全性は検討されておらず、1回目の治療時に本薬に対する抗体が産生される懸念もあり、その場合の本薬投与の有効性及び安全性に関する情報は十分ではないことから、機構は、本薬の投与経験がある患者では、DICが再燃した場合、可能な限り他剤の使用を優先させるべきと考えた。これに対し、専門委員から、本剤の投与によるDICからの再離脱とそのメリットのほうが抗体産生によるデメリットを遙かに上回ることが予想されるとの意見、前回有効であった薬剤の再投与

は、再発時の有力な選択肢となるのが一般的であるとの意見、再投与時にアレルギーや効果の減弱が起こる可能性は否定できない旨等注意喚起する必要はあるものの、DIC治療の選択肢の少なさも考慮すれば、「DICが再燃した場合、他剤の使用を考慮するなど適用を慎重に判断する」等とするのが妥当ではないかとの意見等がだされた。

以上を踏まえ、機構は、本薬再投与時の有効性及び安全性は確立されておらず、また、本薬に対する抗体が生成した例もあることから、DICの再発時には、他剤の使用なども考慮すべきである等、本薬の再投与を慎重に判断する必要がある旨注意喚起をするよう申請者に求めた。

申請者は了承し、添付文書の重要な基本的注意の関連項目を適切に修正した。

6. 他の抗凝固薬との併用について

本薬の臨床試験において、本薬と他の抗凝固薬が併用投与された症例で、本薬と他の抗凝固薬の併用投与で安全性上問題となるようなことは示唆されなかったが、当該症例は極めて少数（3例）であり、*in vitro*における薬力学的相互作用の検討から、本剤と他の抗凝固薬は、相加的に作用することが示唆されていることから、これらの薬剤との併用により出血のリスクが増大することが懸念される。一方、他の抗凝固薬との併用により、本薬の効果も含め、凝固カスケードを多方面から抑制するベネフィットがリスクを上回ると判断できるような場合もあると考えられることから、機構は、製造販売後の綿密な情報収集と迅速かつ適切な情報提供を前提として、他の抗凝固薬との併用は慎重に行うように注意喚起することが適切と考えた。この点について、専門委員から、現時点で得られている情報からは、原則として本薬単独使用が望ましいと考えられるものの、本薬の作用機序を踏まえると、DICの状況によっては、他の抗凝固薬との併用が望ましい場合も想定できることから、併用の可否は慎重に判断すべきである旨注意喚起は必要であるが、申請者の案のようにヘパリン類を併用禁忌とまではする必要はないとの意見が出された。

以上も踏まえ、機構は、他の凝固薬との併用について、ヘパリン類も含め、安全性は明らかになっておらず、慎重に投与の判断を行うべきである旨の注意喚起するよう申請者に求めた。

申請者は了承し、添付文書の相互作用に関する記載を適切に修正した。

7. 製造販売後の情報収集及び安全対策の計画について

（ ）固形癌 DIC を対象とする製造販売後臨床試験について

製造販売後に、基礎疾患によらず DIC に対する本薬の有効性及び安全性に大きな問題がないことを確認する必要があり、特に、国内第 Ⅲ 相試験の対象である造血器悪性腫瘍及び感染症による DIC を除いた場合、残りの DIC の多くを占めると考えられる固形癌 DIC における情報収集は重要とした機構の判断は、専門協議で支持された。申請者は、審査の過程で、効能・効果を基礎疾患を限定しない DIC とする前提の一つとして、固形癌を直接誘因とする DIC 患者を対象とした製造販売後臨床試験を実施する旨回答していたことから、その計画書の詳細な骨子（案）の提出を申請者に求めた。

申請者は、末期癌患者や頭蓋内出血、肺出血、継続的な消化管出血等のある患者等を除いた、固形癌を直接誘因基礎疾患とする DIC 患者に対する本剤の有効性・安全性を確認する、目標症例数 100 例の非盲検・非対照の製造販売後臨床試験計画書の骨子（案）を提出し、当該試験を製造販売後可能な限り早期に開始し、終了予定時期は製造販売開始後約 3 年半とする旨回答した。

機構は、申請者が提示した臨床試験計画書の骨子（案）について、対象患者については妥当な

ものと考え、本薬の有効性を一部の既存薬の臨床試験の層別解析結果と比較して確認すること等、計画内容の妥当性に関しては、さらに検討すべきと判断した。

() 使用成績調査について

申請者は、目標症例数として 3,000 例の全例調査方式による使用成績調査を実施する予定であり、患者背景、投与期間、本薬の投与に注意が必要な患者背景（重篤な腎及び肝障害の有無、1 年以内における脳血管障害の既往の有無、中枢神経の手術又は外傷後の経過日数、プロテイン C 濃度の 10%以下への低下の有無、高齢者・非高齢者等）が本薬の有効性及び安全性に与える影響、再投与時及び抗凝固薬併用時の有効性及び安全性についても情報を収集することが可能である旨回答している。機構は、これらに加え、本薬の開始時期、DIC 離脱後の生存期間等の予後、本薬に係る薬剤過敏症の発現状況、並びに小児における有効性及び安全性についての情報収集が必要と考えており、この点は、専門協議で支持された。

以上を踏まえ、機構は、製造販売後の使用成績調査計画書の骨子（案）の修正を申請者に求めた。

申請者は、調査項目を適切に整備した。

機構は、申請者が提示した使用成績調査計画書の骨子（案）について、細部に関する検討は今後必要であるが、基本的に妥当なものと判断した。

() 特定使用成績調査について

効能・効果を基礎疾患を限定しないDICとする前提として、造血器悪性腫瘍又は感染症以外の基礎疾患によるDIC患者における本薬の有効性及び安全性に関する情報を製造販売後に収集すべきとされたことに関し、本薬投与経験がまったくない、新生児を含む小児、産科領域、劇症肝炎のDICについては、有効性及び安全性だけでなく、適正用量に関しても、製造販売後の一定期間後に評価を行なうべきであり、したがって、一定例数以上の調査が必要であるとのことで専門委員の意見は一致し、これらを対象とした特定使用成績調査を実施する必要があると考えられた。

以上を踏まえ、機構は、新生児を含む小児、産科領域、劇症肝炎の DIC についての特定使用成績調査の実施について申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。新生児を含む小児、産科領域、劇症肝炎の DIC について、特定使用成績調査において評価可能な一定症例数以上の情報の収集を行うこととする。しかしながら、これらの DIC については発症実態が現時点で明確ではないことから、製造販売直後からこれらを対象とした特定使用成績調査を計画することは困難と考える。従って、製造販売後の使用成績調査において把握したこれらの DIC の発症実態を踏まえたうえで、特定使用成績調査計画を策定したい。

機構は、了承した。

() 製造販売後の安全対策について

専門委員から、本薬は、DICと診断され、本剤の投与が適切と判断された症例のみに投与されるよう、添付文書の警告欄に記載の上、慎重に使用されるべきであるとの意見、関連学会の協力を得るなどして、適正使用の徹底と副作用の報告を医療関係者側からも推進すべきであるとの意見、製造販売後の調査等で得られた情報は、可及的速やかに臨床現場に提供されるべきとの意見

等が出された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書の整備、製造販売後の具体的な適正使用推進と安全対策の具体案の提示を申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意に、本薬は、患者が DIC の状態にあることを確認した場合に限り用いるべきである旨追記する。また、製造販売後には、市販直後調査で収集された重篤な副作用の発現状況や特に注意を要する症例に関して、概ね 2 ヶ月に一度、情報をまとめて MR の訪問により医療関係者に情報提供する、連続登録方式の全例調査として実施する使用成績調査の症例数は、臨床試験と製造販売後の使用実態における出血を始めとする有害事象等の発現状況に関する精度の高い比較と、これまでに発現が認められなかった稀な副作用の検出が可能となるよう、感染症及び造血器悪性腫瘍に起因する DIC 患者それぞれ 1,000 以上、計 3,000 例（製造販売開始後 2 年以内を目標）とする、使用成績調査で 1,000 例（製造販売開始後 1 年目位） 2,000 例（製造販売開始後 1 年 6 ヶ月位）が収集された時期、又は 6 ヶ月毎の「安全性定期報告」の時期に、中間集計を実施し、その結果を規制当局に提出すると共に、適正使用情報として、MR による情報提供、インターネットでの即時的な公開等により迅速に医療関係者に提供する、臨床試験で対象としなかった基礎疾患による DIC 患者に関する情報は、で示した症例とは別に集計する、再審査期間中は、製造販売後早期で得られた情報、新たに開始する特定使用成績調査の情報、副作用自発報告の情報、使用上の注意改訂における情報をと同様に医療関係者に提供する、使用成績調査で有害事象等の発現率に、臨床試験実施時と明らかに異なる結果が得られた場合は、問題点を絞った適切な特定使用成績調査等を実施し、使用成績調査の目標症例数集積後も引き続き関連情報を収集する。さらに、国内において DIC の臨床的研究、治療法の啓発などにおいて、中心的に活動している学会、DIC 患者の治療を行う医師が所属する学会の協力を仰ぎ、本薬の適正使用に繋がる活動を要請・支援する。臨床現場への働きかけとしては、使用成績調査中は DIC 治療に習熟した医師が所属すると考えられる医療機関から順次、納入活動を実施するとともに、適正使用のための啓発資材等を継続的に提供すること、全国に本剤専任 MR を配置し、適正使用情報の浸透をはかること、本剤の適正使用のための情報分析、具体策設定及び啓蒙を目的として、DIC 治療を専門とするオピニオンリーダー医師数名からなるアドバイザリーボードを設置すること、DIC 治療を専門とする医師に社外医学専門家を委嘱し、本剤の安全情報の評価、安全確保措置に関して、随時対応が可能な体制とすること等を検討している。

機構は、申請者が提示した安全対策等について、基本的に妥当なものと判断した。

8. 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の変更は生じない(下線部は訂正箇所)。

6 頁 6 行目、Ser⁴⁸² → 、Thr⁴⁸²

8 頁 3、5 行目 cells/mL と → cells/mL 以上と

10 頁 38 行目 ■■■■■ ■■■■■

11 頁 11 行目 (平成 ■ 年 ■ 月) (平成 ■ 年 ■ 月)

16 頁 19 行目 ペプチドマップ及び → ペプチドマップ、糖鎖構造及び

17 頁 16 行目 (XuMLV) → (XMuLV)

- 17 頁 17 行目 (表 2-8) → (表 2-8) 機構は、申請者の回答を了承した。
- 18 頁 31 行目 糖鎖構造及び等電点電気泳動を原薬の規格に設定する必要性
→ 糖鎖構造を原薬の規格に設定する必要性及び等電点電気泳動の規格の妥当性
- 18 頁 37 行目 ■%とする。また、等電点電気泳動もあわせて設定し、規格値を主バンドの位置がクロマトグラフィー用標準物質と等しく、pI ■~■ の間に ■ 本のバンドを認めるとする。 ■%とする。
- 18 頁 40 行目 は ■%であり ■ は ■%であり、(■%) (■%)
- 19 頁 2 行目 された。 された。加えて、等電点電気泳動の規格を再設定し、規格値を主バンドの位置がクロマトグラフィー用標準物質と等しく、pI ■~■ の間に ■ 本のバンドを認めるとする。
- 19 頁 3 行目 新たにペプチドマップ、糖鎖構造及び等電点電気泳動を規格として設定することを
→ 新たに糖鎖構造を規格として設定すること、及び等電点電気泳動の規格を変更することを
- 20 頁 26 行目 傾きはヘパリンより → 傾きはヒルジン及びアルガトロバンより
- 21 頁 40 行目 (1,900U/kg (0.3mg/kg)) → (19,000U/kg (3mg/kg))
- 40 頁 21 行目 患者(患者の症状に応じ適宜 130U/kg に減量して投与すること。なお、血液患者・血液透析療法中の患者(血液
- 43 頁 6 行目 時点で試験実施中及び終了後の解析の段階における本試験の 時点で本試験の
- 51 頁 16 行目 、対照群のヘパリン 、基礎治療として許容されたヘパリン
15,000U/日(15,000U/日以下(
- 53 頁 25 行目 。急性期 DIC 診断基準及び ISTH 。ISTH
- 65 頁 1 行目 ダルテパリン 6.6% vs. ヘパリン 20.3% ダルテパリン 9.8% vs. ヘパリン 23.4%

・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が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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(5.3.3.1-1、5.3.3.1-2、5.3.5.2-1、5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2)に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、一部の治験実施医療機関において、原資料(治験期間中の診療録)が確認できない 1 症例を GCP 不適合とすることとした。

また、一部の治験実施医療機関において、治験期間中に治験依頼者より通知された重篤で予測出来ない副作用等の報告に係る継続の可否について治験審査委員会の意見を聴いていない等の治験審査委員会の運営に関する事例、原資料の一部が保存されていない事例、併用禁止薬の投与及び検査の未実施等の治験実施計画書からの逸脱、症例記録と原資料とに不整合が認められた事例等(以上、治験実施医療機関)、モニタリング手順書に従ったモニタリングが実施されていない事例(以上、治験依頼者)が認められた。以上の結果から GCP 不適合とした 1 症例について承認申請資料から削除

するなどした上で、審査を行うことについては支障ないものと機構は判断した。

以下に上記の GCP 不適合とされた 1 例を除いた国内前期第 相試験（審査報告（1）4.（ ）＜提出された資料の概略＞（3）、添付資料 5.3.5.2-1）の概略の変更箇所を記載する（下線部は訂正箇所）。

本試験には 46 例が登録され、皮膚テスト陽性の 1 例を除いた 44 例に本薬が投与され、完全除外例（有効性及び安全性ともに不採用）7 例を除いた 37 例（ステップ 0、1、2 及び 3 でそれぞれ、3、13、9 及び 12 例、以下同順）が安全性解析対象とされ、さらに投与開始前 DIC スコア不足の 2 例を除いた 35 例（3、11、9 及び 12 例）が有効性解析対象とされた。全般改善度等の各種改善度に関して、4 日目と 7 日目の 2 時点での判定が設定されていたが、試験実施中及び終了後の世話人において定められた規定に従い、被験者死亡により 7 日目判定が欠測であった 2 例（3 日間投与例及び 5 日間投与例）を除く 33 例（3 例、10 例、8 例及び 12 例）が 7 日目評価対象症例とされ、7 日目評価対象の 33 例に、被験者死亡により 7 日目判定が欠測であった 1 例（5 日間投与例）を加えた 34 例（3、10、9 及び 12 例）が改善度最終評価対象とされた。なお、有効性解析対象症例 35 例における基礎疾患の内訳は、白血病群 21 例及び非白血病群 14 例であった。

有効性について、臨床症状（出血症状、臓器症状）改善度、凝血学的検査値改善度、DIC スコア改善度及びこれらを総合的に判断した全般改善度が評価された。各項目の中等度以上改善率は下表の通りであった。

中等度以上改善率（最終判定）

		ステップ 0	ステップ 1	ステップ 2	ステップ 3
出血症状改善度		100%（1/1 例）	16.7%（1/6 例）	0%（0/2 例）	100%（5/5 例）
臓器症状改善度		100%（2/2 例）	16.7%（1/6 例）	60.0%（3/5 例）	66.7%（2/3 例）
臨床症状改善度		100%（2/2 例）	11.1%（1/9 例）	42.9%（3/7 例）	66.7%（2/3 例）
凝血学的検査値改善度		66.7%（2/3 例）	50.0%（5/10 例）	55.6%（5/9 例）	83.3%（10/12 例）
DIC スコア改善度		33.3%（1/3 例）	30.0%（3/10 例）	33.3%（3/9 例）	75.0%（9/12 例）
全般改善度	中等度以上改善率	66.7%（2/3 例）	40.0%（4/10 例）	55.6%（5/9 例）	83.3%（10/12 例）
	著明改善率	0%（0/3 例）	30.0%（3/10 例）	33.3%（3/9 例）	50.0%（6/12 例）

安全性について、本試験では、治験実施計画書に有害事象の収集方法が規定されておらず、治験実施計画書の変更以前においては、随伴症状に関しては副作用のみを収集する計画となっていた。安全性解析対象症例 37 例のうち、「随伴症状あり」と報告された症例数は、ステップ 0、1、2、3 でそれぞれ 0/3 例、0/13 例、1/9 例、1/12 例（それぞれ貧血の進行及び頭蓋内出血、多形滲出性紅斑様皮疹及び敗血症）であった。

死亡例の集計には、完全除外例も含められ、重複投与の 1 例（生存例）のみ除外された計 43 例中、治験薬投与終了翌日までに 6 例、治験薬投与終了翌々日から投与開始後 28 日目までに 11 例、合計 17 例の死亡が認められたが、全例で治験薬との因果関係は否定された。なお、治験薬投与終了翌日までの死亡例 6 例のうち、1 例は出血（脳出血）による死亡であった。

・総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで、本申請品目を承認して差し支えないと考え、医薬品第一部会で審議されることが妥当であると判断した。

なお、本申請品目は、新有効成分含有医薬品に該当することから、再審査期間は 8 年とすることが妥当であると判断する。

また、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品に該当すると判断する。

[効能・効果] 汎発性血管内血液凝固症 (DIC)

[用法・用量] 通常、成人には、トロンボモデュリン アルファとして 1 日 1 回 380U/kg を約 30 分かけて点滴静注する。なお、症状に応じ適宜減量する。