

# アコアラン静注用600に係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は協和発酵キリン株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

協和発酵キリン株式会社

アコアラン静注用 600 に係る  
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	アコアラン静注用600	有効成分	アンチトロンビン ガンマ (遺伝子組換え)
製造販売業者	協和発酵キリン株式会社	薬効分類	876349
提出年月		平成28年4月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
なし	3	<a href="#">ショック、アナフィラキシー</a>	4	なし	7
		<a href="#">抗凝固剤との併用による出血</a>	5		
		<a href="#">出血</a>	6		
1.2. 有効性に関する検討事項					
<a href="#">使用実態下における有効性</a>		8			

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>		9
追加の医薬品安全性監視活動		
<a href="#">使用成績調査</a>		9
<a href="#">特定使用成績調査</a>		10
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
<a href="#">使用成績調査</a>		11
<a href="#">特定使用成績調査</a>		11

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要		頁
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>		12
追加のリスク最小化活動		
なし		

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 28 年 4 月 27 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 東京都千代田区大手町 1-6-1

氏 名 : 協和発酵キリン株式会社

代表取締役社長 花井 陳雄

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2015年7月3日	薬効分類	876349
再審査期間	8年	承認番号	22700AMX00695000
国際誕生日	2015年7月3日		
販売名	アコアラン静注用 600		
有効成分	アンチトロンビン ガンマ (遺伝子組換え)		
含量及び剤型	1 バイアル中にアンチトロンビン ガンマ (遺伝子組換え) 600 国際単位を含有する用時溶解して用いる注射剤		
用法及び用量	本剤を添付の注射用水で溶解し、緩徐に静注もしくは点滴静注する。 1. 先天性アンチトロンビン欠乏に基づく血栓形成傾向 1日1回 24~72 国際単位/kg を投与する。 2. アンチトロンビン低下を伴う播種性血管内凝固症候群 (DIC) 通常、成人には、1日1回 36 国際単位/kg を投与する。 なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日量として 72 国際単位/kg を超えないこと。		
効能又は効果	先天性アンチトロンビン欠乏に基づく血栓形成傾向 アンチトロンビン低下を伴う播種性血管内凝固症候群 (DIC)		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考			

## 変更の履歴

### 前回提出日：

平成 28 年 2 月 26 日

### 変更内容の概要：

- ① 「1.1 安全性検討事項」の項、「2 医薬品安全性監視計画の概要」の項、「4 リスク最小化計画の概要」の項の市販直後調査による情報提供に関する記載を削除
- ② 「2 医薬品安全性監視計画の概要」の項の使用成績調査及び特定使用成績調査の【実施計画案】を【実施計画】に変更
- ③ 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の項及び「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」の項の使用成績調査及び特定使用成績調査の実施状況を「実施中」へ変更
- ④ 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の項及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」の項の市販直後調査の実施状況を「終了」へ変更

### 変更理由：

- ① 市販直後調査終了のため。
- ② 市販直後調査終了のため。
- ③ 使用成績調査開始のため。
- ④ 記載整備のため。

## 1 医薬品リスク管理計画の概要

### 1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク
該当なし

## 重要な潜在的リスク

### ショック、アナフィラキシー

#### 重要な潜在的リスクとした理由：

本剤の臨床試験においてショック、アナフィラキシーの発現は認められていないが、本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を宿主細胞として産生したタンパク製剤であり、一般的にショック、アナフィラキシーが発現する可能性が考えられることから、重要な潜在的リスクとして設定した。

#### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

##### 【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - 1.使用成績調査
  - 2.特定使用成績調査

##### 【選択理由】

製造販売後のショック、アナフィラキシーの発現状況をより詳細に把握するため。

#### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

##### 【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載して注意喚起する。また、添付文書の「禁忌」の項に「本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者」、「慎重投与」の項に「本剤の成分又はハムスター細胞由来の生物学的製剤に対し過敏症の既往歴のある患者」及び「他のアンチトロンビン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者」、「重大な副作用（類薬）」の項に類薬でショック、アナフィラキシーがあらわれることが報告されている旨を記載して注意喚起する。

##### 【選択理由】

添付文書の記載内容について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

## 抗凝固剤との併用による出血

### 重要な潜在的リスクとした理由：

国内で DIC 患者を対象として実施した臨床試験において、ヘパリン併用による出血関連事象の副作用発現割合の上昇は認められなかったが（ヘパリン併用群：13.5%（7/52 例）、非併用群：22.4%（17/76 例））、DIC モデルラット（リポポリサッカライド誘発凝固亢進モデル）において、ヘパリンとの併用により活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の延長傾向が認められた。抗凝固薬との併用により抗凝固作用が増強するおそれがあることから、重要な潜在的リスクとして設定した。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  1. 使用成績調査
  2. 特定使用成績調査

#### 【選択理由】

製造販売後の抗凝固剤との併用による出血の発現状況をより詳細に把握するため。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、抗凝固剤について添付文書の「相互作用（併用注意）」の項に「抗凝固剤 トロンボモデュリン アルファ（遺伝子組換え）製剤等」を記載して注意喚起する。

#### 【選択理由】

添付文書の記載内容について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

## 出血

### 重要な潜在的リスクとした理由：

国内で DIC 患者を対象として実施した臨床試験において、出血症状に関連する重篤な副作用が 2 例発現している。なお、対照群である pAT 製剤群と比較して、出血症状に関連する有害事象及び副作用の発現割合、並びに発現した出血事象の種類に大きな違いは認められていない。

本剤は抗凝固作用を有し、非臨床試験及び臨床試験において出血関連事象が認められたことから、重要な潜在的リスクとして設定した。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  1. 使用成績調査
  2. 特定使用成績調査

#### 【選択理由】

製造販売後の出血症状の発現状況をより詳細に把握するため。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に出血管理について記載して注意喚起する。また、「その他の副作用」の項の一覧表に出血について記載して、注意喚起する。

#### 【選択理由】

添付文書の記載内容について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。



重要な不足情報

該当なし

## 1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性	
	<b>有効性に関する検討事項とした理由：</b> 使用実態下における有効性を検討するため。
	<b>有効性に関する調査・試験の名称：</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 使用成績調査</li><li>• 特定使用成績調査</li></ul>
	<b>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</b> 本剤のベネフィット・リスクをより明確にするため、使用成績調査及び特定使用成績調査にて、本剤の使用実態下での有効性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因を検討する。

## 2 医薬品安全性監視計画の概要

<b>通常の医薬品安全性監視活動</b>	
<b>通常の医薬品安全性監視活動の概要：</b> 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行。	
<b>追加の医薬品安全性監視活動</b>	
<b>使用成績調査</b>	
	<p>播種性血管内凝固症候群（DIC）を対象とした調査</p> <p><b>【安全性検討事項】</b>          ショック、アナフィラキシー、抗凝固剤との併用による出血、出血</p> <p><b>【目的】</b>          アンチトロンビン低下を伴う DIC に対して本剤を投与された患者、又は産科・外科領域等の DIC で緊急処置的に本剤を投与された患者における使用実態下での（1）未知の副作用の検出（2）副作用発生状況の把握（3）安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因の把握等を検討し、安全性及び有効性について確認する。</p> <p><b>【実施計画】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 実施期間：調査期間は 2016 年 4 月～2022 年 3 月（登録期間は 2016 年 4 月～2020 年 3 月）</li> <li>・ 目標症例数：          DIC に対する調査：1500 例とする。なお、1500 例には産科・外科領域等の DIC での緊急処置的使用で収集される症例を含めない。          産科・外科領域等の DIC での緊急処置的使用：設定しない（本剤の販売開始から登録期間終了までに投与された症例を可能な限りすべて収集）。</li> <li>・ 実施方法：中央登録方式にて実施する。調査担当医師は、本剤の投与を予定した時点から投与開始後 5 日目までに症例を登録する。なお、産科・外科領域等の DIC での緊急処置的使用については、投与開始後 5 日以降も登録を可能とする。更に、医薬情報担当者は、本剤が納入された施設での産科・外科領域等の DIC での緊急処置的使用の患者の有無及び登録状況を確認し、未登録の症例を把握した場合には速やかに当該症例の登録を依頼する。          1 症例当たりの観察期間：本剤の投与開始から 28 日間とする。</li> </ul> <p><b>【実施計画の根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 1 症例当たりの観察期間は、治験時に本剤投与開始から 28 日目の転帰を調査項目として設定したため、同様に 28 日間とした。</li> <li>・ DIC の目標症例数は、発現頻度 0.2%の副作用が 95%以上の確率で 1 例以上観測可能となること（副作用発現例数は二項分布に従うと仮定）、及び安全性検討事項の一つとして設定した「出血」についても観測可能と考えることから、1500 例に設定した。</li> <li>・ 産科・外科領域等の DIC での緊急処置的使用の目標症例数は、産科領域 DIC において緊急処置的に本剤を投与される年間推定最大患者数が少ないこと、外科領域 DIC においては緊急処置的使用の対象となる患者数が予測不能であることから、目標症例数は設定しないこととした。</li> </ul>

## 使用成績調査

### 【節目となる予定の時期及びその根拠】

- 安全性定期報告時及び再審査申請時。安全性について包括的な検討を行うため。

### 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- 安全性検討事項に設定したリスクについて、その発生時期やリスク要因等が明らかになった場合には、添付文書等の改訂の可否を検討する。
- 新たな安全性検討事項の設定の可否、設定に伴う本調査計画・リスク最小化策の見直し・追加を検討する。

## 特定使用成績調査

先天性アンチトロンビン欠乏症（CAD）を対象とした調査

### 【安全性検討事項】

ショック、アナフィラキシー、抗凝固剤との併用による出血、出血

### 【目的】

CAD に基づく血栓形成傾向に対して本剤を投与された患者における使用実態下での（1）未知の副作用の検出（2）副作用発生状況の把握（3）安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因の把握 等を検討し、安全性及び有効性について確認する。

### 【実施計画】

- 実施期間：調査期間は 2016 年 4 月～2022 年 3 月（登録期間は 2016 年 4 月～2020 年 3 月）
- 目標症例数：設定しない（本剤の販売開始から登録期間終了までに投与された症例を可能な限りすべて収集）。
- 実施方法：中央登録方式にて実施する。調査担当医師は、原則、本剤の投与を予定した時点から投与開始後 5 日目までに症例を登録する（投与開始後 5 日以降も登録は可能とする）。更に、医薬情報担当者は、本剤が納入された施設での CAD 患者の有無及び登録状況を確認し、未登録の症例を把握した場合には速やかに当該症例の登録を依頼する。
- 1 症例当たりの観察期間：本剤投与開始から投与終了 28 日後、または本剤投与開始後 12 ヶ月のいずれか早い時点まで

### 【実施計画の根拠】

- 1 症例当たりの観察期間：症例ごとに投与期間が異なるため、本剤投与終了後 28 日までとした。なお、産科では長期投与が予想されるため、観察期間の上限を 12 ヶ月間に設定した。
- 目標症例数：国内の CAD 患者における本剤の年間推定最大患者数が極めて少ないことから、目標症例数は設定しないこととした。

### 【節目となる予定の時期及びその根拠】

- 安全性定期報告時及び再審査申請時。安全性について包括的な検討を行うため。

### 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- 安全性検討事項に設定したリスクについて、その発生時期やリスク要因等が明らかになった場合には、添付文書等の改訂の可否を検討する。
- 新たな安全性検討事項の設定の可否、設定に伴う本調査計画・リスク最小化策の見直し・追加を検討する。

### 3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の使用成績調査を参照。
特定使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の特定使用成績調査を参照。

#### 4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書による情報提供。

## 5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定 日
市販直後調査	該当せず	販売開始から 6ヵ月後	終了	作成済み (2016年4 月提出)
使用成績調査（DICを 対象とした調査）	DIC：1500例/1500例 産科・外科領域等の DICでの緊急処置使 用：設定しない	・安全性定期 報告時 ・再審査申請 時	実施中	・安全性定 期報告時 ・再審査申 請時
特定使用成績調査 （CADを対象とした調 査）	設定しない	・安全性定期 報告時 ・再審査申請 時	実施中	・安全性定 期報告時 ・再審査申 請時

### 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調 査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
使用成績調査（DICを 対象とした調査）	DIC：1500例/1500例 産科・外科領域等の DICでの緊急処置使 用：設定しない	・安全性定期 報告時 ・再審査申請 時	実施中	・安全性定 期報告時 ・再審査申 請時
特定使用成績調査 （CADを対象とした調 査）	設定しない	・安全性定期 報告時 ・再審査申請 時	実施中	・安全性定 期報告時 ・再審査申 請時

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査	販売開始から6ヵ月後	<u>終了</u>